



공개특허 10-2020-0079351



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0079351  
(43) 공개일자 2020년07월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/4725* (2006.01) *A61K 31/4184*  
(2006.01)  
*A61K 31/4709* (2006.01)

(52) CPC특허분류  
*A61K 31/4725* (2013.01)  
*A61K 31/4184* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7018302(분할)

(22) 출원일자(국제) 2017년10월31일  
심사청구일자 2020년06월24일

(62) 원출원 특허 10-2018-7016693  
원출원일자(국제) 2017년10월31일  
심사청구일자 2018년06월12일

(85) 번역문제출일자 2020년06월24일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/059377

(87) 국제공개번호 WO 2018/085292  
국제공개일자 2018년05월11일

(30) 우선권주장  
62/416,475 2016년11월02일 미국(US)  
15/799,684 2017년10월31일 미국(US)

(71) 출원인  
아로그 파마슈티칼스, 인코퍼레이티드  
미국, 75240 텍사스주, 달라스 스위트 410, 엘비  
제이 프리웨이 5420

(72) 발명자  
자인, 비나이, 케이.  
미국 75229 텍사스주 댸러스 인우드 로드 10710

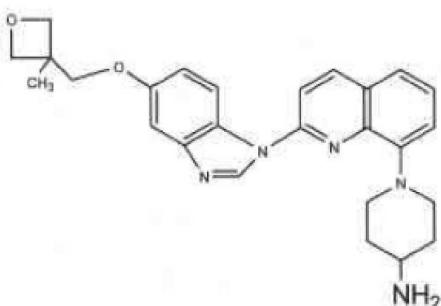
(74) 대리인  
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 돌연변이 연관된 FLT3 돌연변이된 증식성 장애를 치료하기 위한 크레노라닙

### (57) 요약

본 발명은 하기를 포함하는, FLT3 돌연변이된 증식성 장애를 치료하는 방법을 포함한다: 환자로부터 수득된 종양 샘플로부터 수득된 샘플에서 돌연변이된 FLT3 및 하나 이상의 유전적 이상의 발현을 측정하는 단계이며, 여기서 하나 이상의 유전적 이상의 존재는 환자가 불량한 예후를 갖는다는 것을 나타내는 것인 단계; 및 환자에게 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 단계이며, 여기서 크레노라닙은 돌연변이된 FLT3 및 하나 이상의 유전적 이상 둘 다를 갖는 환자의 생존의 기회를 증가시키며, 여기서 하기 제시된 바와 같은 크레노라닙은 상기 장애를 앓고 있는 대상체에게 투여되는 것인 단계.



(52) CPC특허분류  
**A61K 31/4709** (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 하나 이상의 추가적인 유전적 이상을 또한 특징으로 하는 FLT3 돌연변이된 혈액 악성종양(hematologic malignancy)을 치료하기 위한 제약 조성물로서, 여기서 치료는 하기 단계를 포함하는 것인 제약 조성물:

혈액 악성종양을 가진 환자로부터 종양 샘플을 수득하는 단계이며, 여기서 샘플은 골수 물질 또는 말초 혈액을 포함하는 것인 단계;

상기 종양 샘플에서 돌연변이된 FLT3 또는 구성적으로 활성인 FLT3, 및 하나 이상의 유전적 이상의 발현을 핵산 증폭 방법, 고치리량 서열분석, 핵형 분석, 또는 계내 혼성화를 사용하여 측정하는 단계이며, 여기서 하나 이상의 유전적 이상의 존재는 환자가 불량한 예후를 갖는다는 것을 나타내는 것인 단계; 및

FLT3 돌연변이체 및 추가적인 유전적 이상 둘 다를 갖는 것으로 확인된 환자에게 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 단계이며, 여기서 크레노라닙은 돌연변이된 FLT3 또는 구성적으로 활성인 FLT3 돌연변이체 및 하나 이상의 유전적 이상 둘 다를 갖는 환자의 생존의 기회를 증가시키는 것인 단계.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 하나 이상의 유전적 이상이 RUNX1 또는 WT1 유전자에서의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 하나 이상의 유전적 이상이 FLT3-ITD 유전자에서의 활성화 돌연변이, DNMT3A 유전자에서의 기능 상실 돌연변이, 및 NPM1 유전자에서의 프레임이동(frameshift) 또는 삽입 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 하나 이상의 유전적 이상이 삼염색체성 8 또는 삼염색체성 13 중 적어도 하나인 조성물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 혈액 악성종양이 백혈병, 골수종, 골수증식성 질환, 또는 골수이형성 증후군 중 적어도 하나로부터 선택되는 것인 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 추가적인 유전적 이상이 이수성, 일염색체성, 삼염색체성, 또는 다염색체성인 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 하나 이상의 유전적 이상이 염색체 이상, 염색체 결실, 염색체 중복, 염색체 전위, 염색체 역위, 염색체 삽입, 염색체 고리, 또는 동위염색체인 조성물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 하나 이상의 유전적 이상이 돌연변이된 FLT3 이외에도 드라이버 돌연변이인 조성물.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 드라이버 돌연변이가 NPM1 유전자에서의 프레임이동 또는 삽입 돌연변이, 아미노산 잔기 R885에서의 또는 그 전에서의 하나 이상의 넌센스 돌연변이 또는 프레임이동 돌연변이, 또는 M666과 R885 사이를 포함한 아미노산 잔기에서의 미스센스 돌연변이를 포함하는 DNMT3A 유전자에서의 기능 상실 돌연변이, 또는 NRAS, KRAS, JAK2, PTPN11, TET2, IDH1, IDH2, WT1, RUNX1, CEBPA, ASXL1, BCOR, SF3B1, U2AF1, STAG2, SETBP1, ZRSR2, GRB7, SRSF2, MLL, NUP98, ETV6, TCL1A, TUSC3, BRP1, CD36, TYK2, 또는 MUTHY에서의 돌연변이 중 적어도 하나로부터 선택되는 것인 조성물.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일에 50 내지 500 mg, 1일에 100 내지 450 mg, 1일에 200 내지 400 mg, 1일에 300 내지 500 mg, 1일에 350 내지 500 mg, 또는 1일에 400 내지 500 mg이거나; 또는

치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 제약상 허용되는 염이 연속적으로, 간헐적으로, 전신으로, 또는 국부로 중 적어도 하나로 투여되거나; 또는

치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 제약상 허용되는 염이 경구로, 정맥내로, 또는 복강내로 투여되는 것인 조성물.

**청구항 11**

제1항에 있어서, 크레노라닙 또는 그의 제약상 허용되는 염이 크레노라닙 베실레이트, 크레노라닙 포스페이트, 크레노라닙 락테이트, 크레노라닙 히드로클로라이드, 크레노라닙 시트레이트, 크레노라닙 아세테이트, 크레노라닙 톨루엔솔포네이트, 및 크레노라닙 숙시네이트 중 적어도 하나인 조성물.

**청구항 12**

제1항에 있어서, 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 제약상 허용되는 염이

대상체가 혈액 악성종양에 대한 치료를 필요로 하는 한, 1일에 3회 이상 투여되거나; 또는

또 다른 제약 작용제와 순차적으로 또는 그와 동시에 중 적어도 하나로, 새로 진단된 혈액 악성종양 환자에서, 기존 환자의 완화를 유지하기 위해, 또는 재발성 또는 불응성 혈액 악성종양 환자에서 제공되거나; 또는

단일 작용제로서 또는 또 다른 제약 작용제와 조합하여, 새로 진단된 혈액 악성종양을 갖는 환자에서, 완화를 유지하기 위해, 또는 재발성 또는 불응성 혈액 악성종양 환자에서 제공되거나; 또는

단일 작용제로서 또는 또 다른 제약 작용제와 조합하여, 새로 진단된 혈액 악성종양 소아 환자에서, 완화를 유지하기 위해, 또는 재발성 또는 불응성 혈액 악성종양 소아 환자에서 제공되는 것인

조성물.

**청구항 13**

제1항에 있어서, 환자가 또 다른 티로신 키나제 억제제 또는 화학요법에 대해 재발성 또는 불응성인 조성물.

**청구항 14**

치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 염을 포함하는 혈액 악성종양을 앓고 있는 환자를 치료하기 위한 제약 조성물로서, 여기서 치료는:

먼저, 혈액 악성종양에 대한 요법을 필요로 하는 환자를 확인하는 단계,

그런 다음, 상기 환자에게 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 염을 투여하는 단계를 포함하며,

여기서 혈액 악성종양은 탈조절된 FLT3 수용체 티로신 키나제 활성을 특징으로 하고; 여기서 혈액 악성종양은 백혈병, 골수종, 골수증식성 질환, 또는 골수이형성 증후군 중 적어도 하나로부터 선택되고;

여기서 환자는 탈조절된 FLT3 수용체 티로신 키나제 및 하나 이상의 유전적 이상 둘 다를 포함하며, 여기서 하나 이상의 유전적 이상의 존재는 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 혼산 증폭 방법, 고처리량 서열분석, 핵형분석, 또는 계내 혼성화를 사용하여 확인되고, 여기서 탈조절된 FLT3 수용체 티로신 키나제 및 하나 이상의 유전적 이상의 존재는 환자가 불량한 예후를 갖는다는 것을 나타내고, 크레노라닙 또는 그의 염은 돌연변이된 FLT3 및 하나 이상의 유전적 이상 둘 다를 갖는 환자의 생존의 기회를 증가시키는 것인, 제약 조성물.

**청구항 15**

제14항에 있어서, FLT3 돌연변이가 FLT3-ITD 또는 FLT3-TKD에서의 돌연변이를 포함하거나; 또는

하나 이상의 유전적 이상이 이수성, 일염색체성, 삼염색체성, 다염색체성, 염색체 이상, 염색체 결실, 염색체

중복, 염색체 전위, 염색체 역위, 염색체 삽입, 염색체 고리, 또는 동위염색체이거나; 또는 하나 이상의 유전적 이상이 NPM1 유전자에서의 프레임이동 또는 삽입 돌연변이, DNMT3A 유전자에서의 기능 상실 돌연변이, 또는 NRAS, KRAS, JAK2, PTPN11, TET2, IDH1, IDH2, WT1, RUNX1, CEBPA, ASXL1, BCOR, SF3B1, U2AF1, STAG2, SETBP1, ZRSR2, GRB7, SRSF2, MLL, NUP98, ETV6, TCL1A, TUSC3, BRP1, CD36, TYK2, 또는 MUTYH에서의 돌연변이 중 적어도 하나로부터 선택된 드라이버 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.

#### 청구항 16

제14항에 있어서, 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 제약상 허용되는 염이 경구로, 정맥내로, 또는 복강내로 투여되는 것인 조성물.

#### 청구항 17

제14항에 있어서, 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 제약상 허용되는 염이  
크레노라닙 베실레이트, 크레노라닙 포스페이트, 크레노라닙 락테이트, 크레노라닙 히드로클로라이드, 크레노라  
닙 시트레이트, 크레노라닙 아세테이트, 크레노라닙 톨루엔솔포네이트 및 크레노라닙 숙시네이트 중 적어도 하  
나이거나; 또는

화학요법제와 순차적으로 또는 그와 동시에 중 적어도 하나로, 새로 진단된 혈액 악성종양에, 완화를 유지하기  
위해, 또는 재발성 또는 불응성 혈액 악성종양에 제공되거나; 또는

단일 작용제로서 또는 화학요법제와 조합하여, 혈액 악성종양을 갖는 소아 환자의 치료를 위해 제공되거나; 또  
는

표준 유도 요법 후(post standard induction therapy) 또는 고용량 유도 요법 후 중 적어도 하나에 대해 순차  
적으로 또는 그와 동시에 중 적어도 하나로, 새로 진단된 혈액 악성종양에 제공되거나; 또는

화학요법제로의 선행 치료에 대해 불응성이거나 또는 그 후에 재발된 혈액 악성종양을 갖는 환자의 치료에 단일  
작용제로서 제공되는 것인

조성물.

#### 청구항 18

제14항에 있어서, 환자가 적어도 하나의 다른 티로신 키나제 억제제 또는 화학요법에 대해 불응성인 조성물.

#### 청구항 19

치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 염을 포함하는, 백혈병을 앓고 있는 환자를 치료하기 위한 제약 조성물로  
서, 여기서 치료는:

먼저, 백혈병을 갖는 것으로 의심되는 환자로부터 샘플을 수득하는 단계이며, 여기서 샘플은 골수 물질 또는 말  
초 혈액을 포함하는 것인 단계;

그런 다음, 환자가 탈조절된 FLT3 수용체 또는 구성적으로 활성인 FLT3 수용체를 갖는지를 환자 샘플로부터 결  
정하는 단계;

환자의 백혈병이 또한 추가적인 유전적 이상을 특징으로 하는지 여부를 핵산 증폭 방법, 고처리량 서열분석, 핵  
형 분석, 또는 계내 혼성화를 사용하여 추가로 결정하는 단계; 및

그런 다음, 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 염을 투여하는 단계이며,  
여기서 백혈병은 불량한 예후를 유발하는 탈조절된 FLT3 수용체 또는 구성적으로 활성인 FLT3 수용체 및 하나  
이상의 유전적 이상을 특징으로 하며, 여기서 크레노라닙은 탈조절된 FLT3 수용체 또는 구성적으로 활성인 FLT3  
수용체 및 하나 이상의 유전적 이상 둘 다를 갖는지 치료 투여 시점에서 확인된 환자의 생존의 기회를 증가시키  
는 것인 단계를 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 20

제19항에 있어서, 백혈병이 호지킨병; 골수종; 급성 전골수구성 백혈병 (APL); 만성 림프구성 백혈병 (CLL); 만  
성 골수성 백혈병 (CML); 만성 호중구성 백혈병 (CNL); 급성 미분화 백혈병 (AUL); 역형성 대세포 림프종

(ALCL); 전립프구성 백혈병 (PML); 소아 골수단핵구성 백혈병 (JMML); 성인 T-세포 ALL; 급성 골수 백혈병 (AML), 3계열 골수이형성증 동반 (AMLITMDS); 혼합 계열 백혈병 (MLL); 골수이형성 증후군 (MDSs); 골수증식성 장애 (MPD); 및 다발성 골수종 (MM)으로부터 선택되는 것인 조성물.

### 청구항 21

제19항에 있어서, FLT3 돌연변이가 FLT3-ITD 또는 FLT3-TKD에서의 돌연변이를 포함하거나; 또는 하나 이상의 유전적 이상이 이수성, 일염색체성, 삼염색체성, 다염색체성, 염색체 이상, 염색체 결실, 염색체 중복, 염색체 전위, 염색체 역위, 염색체 삽입, 염색체 고리, 또는 동위염색체이거나; 또는 하나 이상의 유전적 이상이 NPM1 유전자에서의 프레임이동 또는 삽입 돌연변이, DNMT3A 유전자에서의 기능 상실 돌연변이, 또는 NRAS, KRAS, JAK2, PTPN11, TET2, IDH1, IDH2, WT1, RUNX1, CEBPA, ASXL1, BCOR, SF3B1, U2AF1, STAG2, SETBP1, ZRSR2, GRB7, SRSF2, MLL, NUP98, ETV6, TCL1A, TUSC3, BRP1, CD36, TYK2, 또는 MUTYH에서의 돌연변이 중 적어도 하나로부터 선택된 드라이버 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.

### 청구항 22

치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 염을 포함하는, 혈액 악성종양을 앓는 환자의 치료를 위한 제약 조성물로서, 여기서 치료는:

먼저, 샘플을 수득하는 단계이며, 여기서 샘플은 골수 물질 또는 말초 혈액을 포함하는 것인 단계;  
그런 다음, 수용체 티로신 키나제가 탈조절되어 있는지 또는 구성적으로 활성인지를 결정하는 단계;  
그런 다음, 핵산 증폭 방법, 고처리량 서열분석, 핵형 분석, 또는 계내 혼성화를 사용하여 하나 이상의 유전적 이상이 존재하는지를 결정하는 단계;  
그런 다음, 탈조절된 또는 구성적으로 활성인 수용체 티로신 키나제 및 하나 이상의 유전적 이상이 불량한 예후를 유발하는지를 결정하는 단계; 및  
그런 다음, 이러한 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 염을 투여하는 단계이며, 여기서 크레노라닙은 탈조절된 FLT3 수용체 또는 구성적으로 활성인 FLT3 수용체 및 하나 이상의 유전적 이상 둘 다를 갖는 포유동물의 생존의 기회를 증가시키는 것인 단계를 포함하는 것인 제약 조성물.

### 청구항 23

제22항에 있어서, 탈조절된 FLT3 수용체가 FLT3-ITD 또는 FLT3-TKD에서의 돌연변이를 포함하거나; 또는 하나 이상의 유전적 이상이 이수성, 일염색체성, 삼염색체성, 다염색체성, 염색체 이상, 염색체 결실, 염색체 중복, 염색체 전위, 염색체 역위, 염색체 삽입, 염색체 고리, 또는 동위염색체이거나; 또는 하나 이상의 유전적 이상이 NPM1 유전자에서의 프레임이동 또는 삽입 돌연변이, DNMT3A 유전자에서의 기능 상실 돌연변이, 또는 NRAS, KRAS, JAK2, PTPN11, TET2, IDH1, IDH2, WT1, RUNX1, CEBPA, ASXL1, BCOR, SF3B1, U2AF1, STAG2, SETBP1, ZRSR2, GRB7, SRSF2, MLL, NUP98, ETV6, TCL1A, TUSC3, BRP1, CD36, TYK2, 또는 MUTYH에서의 돌연변이 중 적어도 하나로부터 선택된 드라이버 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.

### 청구항 24

제22항에 있어서, 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 염이 환자의 순환 말초 혈액 모세포 계수를 감소시키는 양으로; 또는 환자의 골수 모세포 계수를 감소시키는 양으로; 또는 1일에 50 내지 500 mg, 1일에 100 내지 450 mg, 1일에 200 내지 400 mg, 1일에 300 내지 500 mg, 1일에 350 내지 500 mg, 또는 1일에 400 내지 500 mg의 양으로; 또는 연속적으로, 간헐적으로, 전신으로, 또는 국부로 중 적어도 하나로 전달되는 양으로 제공되는 것인 조성물.

**청구항 25**

제22항에 있어서, 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 염이 경구로, 정맥내로, 또는 복강내로 투여되는 것인 조성물.

**청구항 26**

제22항에 있어서, 크레노라닙 또는 그의 염이 크레노라닙 베실레이트, 크레노라닙 포스페이트, 크레노라닙 락테이트, 크레노라닙 히드로클로라이드, 크레노라닙 시트레이트, 크레노라닙 아세테이트, 크레노라닙 틀루엔술포네이트 및 크레노라닙 숙시네이트 중 적어도 하나인 조성물.

**청구항 27**

제22항에 있어서, 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 염이

대상체가 치료를 필요로 하는 한, 1일에 3회 이상 투여되거나; 또는

또 다른 제약 작용제와 순차적으로 또는 그와 동시에 중 적어도 하나로, 새로 진단된 혈액 악성종양 환자에서, 완화를 유지하기 위해, 또는 재발성 또는 불응성 혈액 악성종양 환자에서 제공되거나; 또는

크레노라닙 또는 그의 염이 단일 작용제로서 또는 또 다른 제약 작용제와 조합하여, 새로 진단된 혈액 악성종양 환자에서, 완화를 유지하기 위해, 또는 재발성 또는 불응성 혈액 악성종양 환자에서 제공되거나; 또는

치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 염이 단일 작용제로서 또는 또 다른 제약 작용제와 조합하여, 새로 진단된 혈액 악성종양 소아 환자에서, 완화를 유지하기 위해, 또는 재발성 또는 불응성 혈액 악성종양 소아 환자에서 제공되는 것

중 적어도 하나인 조성물.

**청구항 28**

제22항에 있어서, 환자가 선행 티로신 키나제 억제제에 대해 재발성 또는 불응성인 조성물.

**발명의 설명****기술 분야**

[0001] 본 발명은 일반적으로 특정한 티로신 키나제 경로에 대한 돌연변이를 특징으로 하는, 증식성 장애(들)의 치료를 위한 제약상 허용되는 염 형태의 크레노라닙의 용도, 및 치료 유효 용량의 크레노라닙을 상기 증식성 장애를 앓고 있는 대상체에게 투여하는, 온혈 동물, 바람직하게는 인간의 치료 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 본 발명의 범주의 제한 없이, 그의 배경기술은 단백질 키나제와 관련하여 기재된다.

[0003] 단백질 키나제는 뉴클레오티드 트리포스페이트, 종종 아데노신 트리포스페이트 (ATP)로부터의 감마 포스페이트의 전달을 촉매하고, 이들을 아미노산 잔기 세린, 트레오닌 및 티로신의 유리 히드록실 기에 공유 부착시킴으로써 다른 단백질을 화학적으로 변형시키는 효소이다.

[0004] 모든 인간 단백질의 대략 30%가 키나제 활성에 의해 변형될 수 있다. 단백질 키나제는 효소 활성, 세포 위치선정 및 기질 단백질의 주요 기능/회합을 지시하고 세포 신호 전달 및 세포 기능 조정을 조절한다.

[0005] 조사 연구는 정상 또는 돌연변이된 단백질 키나제의 이상 발현이 다수의 질환의 형성 및 진행과 종종 연관되어 있다는 것을 제시한 바 있다. 연구는 과다발현 또는 부적절한 단백질 키나제 발현이 암, 심혈관 질환, 류마티스 관절염, 당뇨병, 암구 질환, 신경계 장애 및 자가면역 질환과 연관되어 있다는 것을 제시한 바 있다. 따라서, 단백질 키나제의 활성 및 기능을 강력하게 억제하는 화합물을 조사하는 것은 단백질 키나제의 생리학적 역할의 더 큰 이해를 가능하게 할 것이다.

[0006] FMS-유사 티로신 키나제 3 (FLT3) 유전자는 혈액 장애 및 악성종양으로 이어지는 조혈에 영향을 미치는 막 결합 수용체 티로신 키나제를 코딩한다. 문헌 [Drexler, HG et al. Expression of FLT3 receptor and response to FLT3 ligand by leukemic cells. Leukemia. 1996; 10:588-599; Gilliland, DG and JD Griffin. The roles of

FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 2002;100:1532-1542; Stirewalt, DL and JP Radich. The role of FLT3 in hematopoietic malignancies. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:650-665] 참조. FLT3 수용체 티로신 키나제의 활성화는, 조혈 전구 및 줄기 세포 상에서 발현되는, 줄기 세포 티로신 키나제-1 (STK-1) 및 태아 간 키나제-2 (flk-2)로도 알려진, FLT3 수용체에 대한 FLT3 리간드 (FLT3L)의 결합을 통해 개시된다.

[0007]

FLT3은 성인 급성 골수성 백혈병 (AML)의 대략 30%에서 나타나는, 혈액 악성종양에서 가장 빈번하게 돌연변이된 유전자 중 하나이다. 문헌 [Nakao M, S Yokota and T Iwai. Internal tandem duplication of the FLT3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1996;10:1911-1918; H Kiyo, M Towatari and S Yokota. Internal Tandem duplication of the FLT3 gene is a novel modality of elongation mutation, which causes constitutive activation of the product. *Leukemia*. 1998;12:1333-1337; PD Kottaridis, RE Gale, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood*. 2001;98:1742-1759; Yamamoto Y, Kiyo H, Nakano Y. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood*. 2001;97:2434-2439; Thiede C, C Steudel, Mohr B. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002;99:4326-4335] 참조. FLT3 돌연변이는 중간 및 고 위험 골수이형성 증후군 (MDS)으로 진단된 환자의 대략 2%에서 검출된 바 있다. 문헌 [S Bains, Luthra R, Medeiros LJ and Zuo Z. FLT3 and NPM1 mutations in myelodysplastic syndromes: Frequency and potential value for predicting progression to acute myeloid leukemia. *American Journal of Clinical Pathology*. January 2011;135:62-69; PK Bhamidipati, Daver NG, Kantarjian H, et al. FLT3 mutations in myelodysplastic syndromes(MDS) and chronic myelomonocytic leukemia (CMML). 2012. *Journal of Clinical Oncology*. Suppl; abstract 6597] 참조. MDS와 유사하게, 급성 전골수구성 백혈병 (APL)을 갖는 환자에서의 FLT3 돌연변이의 수는 적다. 가장 흔한 FLT3 돌연변이는 FLT3 수용체의 막근접 도메인 내에의 인-프레임 삽입으로 이어지는 내부 텐덤 중복 (ITD)이다. FLT3-ITD 돌연변이는 성인 AML 환자의 15-35%에서 보고된 바 있다. 문헌 [Nakao M, S Yokota and T Iwai. Internal tandem duplication of the FLT3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1996;10:1911-1918; H Kiyo, M Towatari and S Yokota. Internal Tandem duplication of the FLT3 gene is a novel modality of elongation mutation, which causes constitutive activation of the product. *Leukemia*. 1998;12:1333-1337; H Kiyo, T Naoe and S Yokota. Internal tandem duplication of FLT3 associated with leukocytosis in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare (Kohseisho)*. *Leukemia*. 1997;11:1447-1452; S Schnittger, C Schoch and M Duga. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood*. 2002;100:59-66] 참조. FLT3-ITD 돌연변이는 불량한 환자 예후의 독립적인 예측 인자이며 표준 화학요법 후 증가된 재발 위험, 및 감소된 무질환 및 전체 생존과 연관된다. 문헌 [FM Abu-Duhier, Goodeve AC, Wilson GA, et al. FLT3 internal tandem duplication mutations in adult acute myeloid leukemia define a high risk group. *British Journal of Haematology*. 2000;111:190-195; H Kiyo, T Naoe, Y Nakano, et al. Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood*. 1999;93:3074-3080] 참조. FLT3 수용체의 활성화 루프에서 일어나는 FLT3 점 돌연변이는 덜 빈번하다. 가장 흔하게 영향을 받는 코돈은 아스파르테이트 835 (D835)이다. D835 잔기의 뉴클레오티드 치환은 성인 급성 골수성 백혈병 환자의 대략 5-10%에서 발생한다. 문헌 [DL Stirewalt and JP Radich. The role of FLT3 in hematopoietic malignancies. *Nature Reviews Cancer*. 2003;3:650-665; Y Yamamoto, H Kiyo and Y Nakano, et al. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood*. 2001;97:2434-2439; C Thiede, Steudel C, Mohr B, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002;99:4326-4335; U Bacher, Haferlach C, W Kern, et al. Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters-an analysis of 3082 patients. *Blood*. 2008;111:2527-2537] 참조.

[0008]

성인 AML에서의 구성적으로 활성화된 돌연변이체 FLT3의 상승된 빈도는 FLT3 유전자를 이러한 종양 유형에서의 매우 매력적인 약물 표적으로 만든 바 있다. 표적에 대한 다양한 정도의 효력 및 선택성을 갖는 여러 FLT3 억

제제는 AML 환자에서 연구 및 조사된 바 있거나 현재 연구 및 조사되고 있다. 문헌 [T Kindler, Lipka DB, and Fischer T. FLT3 as a therapeutic target in AML: still challenging after all these years. Blood. 2010;116:5089-102] 참조.

[0009] 관련 기술분야에 알려진 FLT3 키나제 억제제는 레스타우르티닙(Lestaurtinib) (CEP 701로도 알려짐, 이전에는 KT-555, 교와 하코(Kyowa Hakko), 세팔론(Cephalon)에 허가됨); CHIR-258 (치론 코포레이션(Chiron Corp.)); EB10 및 IMC-EB10 (임클론 시스템스 인크.(ImClone Systems Inc.)); 미도스타우린(Midostaurin) (PKC412로도 알려짐, 노바티스 아게(Novartis AG)); 탄두티닙(Tandutinib) (MLN-518로도 알려짐, 이전에는 CT53518, 씨오알 테라퓨틱스 인크.(COR Therapeutics Inc.), 밀레니엄 파마슈티칼스 인크.(Millennium Pharmaceuticals Inc.)에 허가됨); 수니티닙(Sunitinib) (SU11248로도 알려짐, 화이자 유에스에이(Pfizer USA)); 퀴자르티닙(Quizartinib) (AC220으로도 알려짐, 암비트 바이오사이언시스(Ambit Biosciences)); XL 999 (엑셀릭시스 유에스에이(Exelixis USA), 심포니 에볼루션 인크.(Symphony Evolution, Inc.)에 허가됨); GTP 14564 (머크 바이오사이언시스 유케이(Merck Biosciences UK)); AG1295 및 AG1296; CEP-5214 및 CEP-7055 (세팔론)를 포함한다. 하기 PCT 국제 출원 및 미국 특허 출원은 FLT3의 조정제를 포함한 추가적인 키나제 조정제를 개시한다: WO 2002032861, WO 2002092599, WO 2003035009, WO 2003024931, WO 2003037347, WO 2003057690, WO 2003099771, WO 2004005281, WO 2004016597, WO 2004018419, WO 2004039782, WO 2004043389, WO 2004046120, WO 2004058749, WO 2004058749, WO 2003024969 및 미국 특허 출원 번호 2004/0049032. 또한 문헌 [Levis M, KF Tse, et al. 2001 "A FLT3 tyrosine kinase inhibitor is selectively cytotoxic to acute myeloid leukemia blasts harboring FLT3 internal tandem duplication mutations." Blood 98(3): 885-887; Tse K F, et al., Inhibition of FLT3-mediated transformation by use of a tyrosine kinase inhibitor. Leukemia. July 2001; 15 (7): 1001-1010; Smith, B. Douglas et al., Single agent CEP-701, a novel FLT3 inhibitor, shows biologic and clinical activity in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia Blood, May 2004; 103: 3669-3676; Griswold, Ian J. et al., Effects of MLN518, A Dual FLT3 and KIT Inhibitor, on Normal and Malignant Hematopoiesis. Blood, Nov 2004; 104 (9): 2912-2918 [Epub ahead of print Jul 8]; Yee, Kevin W.H. et al., SU5416 and SU5614 inhibit kinase activity of wild-type and mutant FLT3 receptor tyrosine kinase. Blood, Oct 2002; 100(8): 2941-2949; O'Farrell, Anne-Marie et al., SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. Blood, May 2003; 101(9): 3597-3605; Stone, R. M et al., PKC-412 FLT3 inhibitor therapy in AML: results of a phase II trials. Ann. Hematol. 2004; 83 Suppl 1:S89-90; and Murata, K. et al., Selective cytotoxic mechanism of GTP-14564, a novel tyrosine kinase inhibitor in leukemia cells expressing a constitutively active Fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3). J Biol Chem. Aug. 29, 2003; 278 (35): 32892-32898 [Epub 2003 Jun 18]; Levis, Mark et al., Small Molecule FLT3 Tyrosine Kinase Inhibitors. Current Pharmaceutical Design, 2004, 10, 1183-1193] 참조.

[0010] 상기 언급된 억제제는 재발성 AML에서의 단독요법으로서 전임상 세팅 또는 I 및 II 상 시험에서, 또는 재발성 AML에서의 III 상 조합 연구에서 조사된 바 있거나 또는 현재 조사되고 있다. 전임상 연구에서의 이들 화합물로의 FLT3의 성공적인 억제의 보고에도 불구하고, 완전 완화는 임상 세팅에서의 FLT3 돌연변이체 AML 환자에서 거의 달성된 바 없었다. 대부분의 환자의 경우에, 임상 반응은 단기적이다. AML 임상 시험에 대한 반응 기준은 AML에 대한 국제 위킹 그룹으로부터 적합화된다. 문헌 [Cheson et al. Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. 2003; 21: 4642-4649] 참조. 반응자는 완전 완화 (CR), 불완전한 혈구 계수 회복을 동반한 완전 반응 (CRI), 또는 부분 완화 (PR)를 수득한 환자이다. 간략하게, 기준은 하기와 같다:

[0011] 1. 완전 완화 (CR):

[0012] a. 말초 혈구 계수:

[0013] i. 순환 모세포 없음

[0014] ii. 호중구 계수  $\geq 1.0 \times 10^9/L$

[0015] iii. 혈소판 계수  $\geq 100 \times 10^9/L$

- [0016] b. 골수 흡인물 및 생검:
- [0017] i.  $\leq 5\%$  모세포
- [0018] ii. 아우어 로드 없음
- [0019] iii. 골수외 백혈병 없음
- [0020] 2. 불완전한 혈구 계수 회복을 동반한 완전 완화 (CRi):
- [0021] a. 말초 혈구 계수:
- [0022] i. 순환 모세포 없음
- [0023] ii. 호중구 계수  $<1.0 \times 10^9/L$ , 또는
- [0024] iii. 혈소판 계수  $<100 \times 10^9/L$
- [0025] b. 골수 흡인물 및 생검
- [0026] i.  $\leq 5\%$  모세포
- [0027] ii. 아우어 로드 없음
- [0028] iii. 골수외 백혈병 없음
- [0029] 3. 부분 완화:
- [0030] a. 하기를 제외한 모든 CR 기준 (치료 전 비정상인 경우):
- [0031] b. 골수 모세포에서의  $\geq 50\%$  감소 그러나 여전히  $>5\%$
- [0032] 지금까지, FLT3 억제제에 대한 임상 반응은 겨우 수주 이내에 빈번하게 돌아오는, 말초 혈액 (PB) 모세포의 제거에 대해 주로 제한된 바 있으면서, 골수 (BM) 모세포는 대체로 영향을 받지 않은 채 남아있다. 예를 들어, 돌연변이체 FLT3에 대하여 활성을 갖는 한편 PB 모세포를 제거하는데 효과적인 이전에 언급된 다중-키나제인 소라페닙으로의 치료는 단지 약간의 BM 모세포 감소를 유발한 바 있다. 문헌 [G Borthakur et al. Phase I study of sorafenib in patients with refractory or relapsed acute leukemias. Haematologica. Jan 2011; 96: 62-8. Epub 2010 Oct 15] 참조. BM 모세포 백분율은 AML의 진단 및 분류에서 중추적인 역할을 한다. BM에서의 상승된 백분율의 모세포의 존재는 유의하게 더 짧은 전체 생존과 연관된다. 문헌 [Small D. FLT3 mutations: biology and treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006: 178-84; HM Amin et al. Having a higher blast percentage in circulation than bone marrow: clinical implications in myelodysplastic syndrome and acute lymphoid and myeloid leukemias. Leukemia. 2005; 19: 1567-72] 참조. FLT3 돌연변이된 AML 환자를 효과적으로 치료하고 이러한 환자 집단에서의 유의한 미충족 필요를 극복하기 위해, PB 및 BM 모세포 둘 다를 유의하게 고갈시키고, 고 위험 및 과도하게 사전치료된 환자를 줄기 세포 이식에 가교하고, 초기 단계 질환 환자에서 재발률을 감소시키고 전체 생존을 증가시키는 것을 도울 수 있는 억제제가 요구된다.
- [0033] 환자의 FLT3 상태와 무관하게, 유전적 이상 - 재발성 돌연변이, 염색체 이수성 및 구조적 이상을 포함 -은 역사적으로 질환 공격성, 치료에 대한 반응, 및 예후를 결정하는 것을 도우면서 백혈병을 특징화하는데 중대한 역할을 한 바 있다. 하기 표에서, "유리한 위험" 질환은 최대 65%의 장기 생존과 연관되고, "중간 위험" 질환은 약 25%의 장기 생존과 연관되고, "유해한 위험" 질환은 10% 미만의 장기 생존과 연관된다. 문헌 [VanderWalde, A., "Genetics of Acute Myeloid Leukemia," available at <http://emedicine.medscape.com/article/1936033-overview> (last updated 1 Apr. 2016)] 참조.

위험 그룹	유전적 이상
유리한 위험	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) 또는 t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 FLT3-ITD 부재 또는 FLT3-ITD <sup>†</sup> 존재 하의 돌연변이된 NPM1 이중대립유전자 돌연변이된 CEBPA
중간 위험	돌연변이된 NPM1 및 FLT3-ITD <sup>‡</sup> FLT3-ITD 부재 또는 FLT3-ITD <sup>†</sup> 존재 (유리한-위험 유전적 병변 부재) 하의 야생형 NPM1 t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A 세포유전 이상은 유리한 또는 유해한 것으로서 분류되지 않음
유해한 위험	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); KMT2A 재배열됨 t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3q26.2) 또는 t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EVII) -5 또는 del(5q); -7; -17/abn(17p) 복합 핵형, 일염색체성 핵형 야생형 NPM1 및 FLT3-ITD <sup>‡</sup> 돌연변이된 RUNX1 돌연변이된 ASXL1 돌연변이된 TP53

[0034]

[0035] 문헌 [Doehner, H., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2016;129:424-447] 참조.

[0036]

추가적으로, AML의 맥락에서, 임상의 및 연구원은 최근에 형태학 분류 스크립으로부터 원인이 되는 계놈 변화에 의해 알려진 것으로의 점진적인 이동을 시작한 바 있다. 문헌 [Papaemmanuil, E., et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2016;374:2209-2221] 참조. 명백하게, 1540명의 AML 환자의 최근 분석은 그러한 환자 내에서 76개의 유전자 또는 영역을 수반하는 5234개의 "드라이버 돌연변이"를 밝혀내었으며 (암-연관 유전자에 대해 광범위하게 허용된 유전적 기준을 사용함), 돌연변이 빈도는 이전 연구에서 발견된 것과 일치한다. 이를 드라이버 돌연변이는 재발성 융합 유전자, 이수성, 및 백혈병 유전자 돌연변이 (예컨대 염기 치환 및 작은 (200-bp) 삽입 또는 결실)가 포함되며, 모두 개별 환자 예후에 대한 효과를 나타내는 것을 발견하였다. 적어도 1개의 드라이버 돌연변이는 환자 샘플의 96%에서 확인되었으며, 2개 이상의 드라이버 유전자는 환자 샘플의 86%에서 발견되었다. 이러한 포괄적인 분석은 이전에 미확인된 백혈병-연관 유전자, 뿐만 아니라 이를 환자 샘플 내에서의 복합 공동-돌연변이 패턴의 확인으로 이어졌으며, 이는 새로워진 계놈 분류 스크립에 비추어 예상된 AML 환자의 예후를 평가하기 위한 새로워진 필요를 나타낸다. 따라서 11개의 계놈 하위그룹이 이러한 포괄적인 연구에 비추어 제안되었다.

[0037]

이들 환자 샘플에서의 전체 생존은 연령 및 세포 계수와 무관하게, 드라이버 돌연변이의 수와 상관관계가 있었다. 전체 생존에 대한 유전적, 임상적, 및 진단적 변수의 상대적인 기여를 탐구하기 위해 디자인된 다변량 모델을 통해, 유전적 특색은 전체 환자 생존의 가장 강력한 예측인자인 것으로 결정되었다.

[0038]

따라서 이러한 연구는 확인된 계놈 하위그룹 중에서 임상 제시 및 전체 생존에서의 상당한 차이를 입증하였다. 이러한 발견은, 개별 돌연변이의 예후 효과가 다른 드라이빙 돌연변이의 존재 또는 부재에 의해 유의하게 변경되었다는 발견과 함께, 보다 포괄적인 개별 환자 예후를 제공하기 위해 AML 환자에 존재하는 드라이빙 돌연변이의 수를 평가하는 것의 필요성을 시사한다.

[0039]

1540명의 환자 분석에서 확인된 제안된 계놈 하위그룹 중 하나는 TP53, 복합 핵형 변경, 이수성, 또는 그의 조합의 존재에 의존한다. 이러한 TP53/이수성 하위그룹에서의 환자는 더 적은 모세포를 가지며 유도 요법에 대한

좋지 않은 반응을 나타내는 고령으로서 특징화되었다. 하나의 이러한 이수성, 삼염색체성 8 (AML 환자의 10-15%에서 발생함)은 "임상적 불균질성에 기여하고 예후를 변형시키는 알려진 이상 이외에도 빈번하게 보고된 바 있기 때문에 기저 잠재 이상을 갖는 질환-조정 속발성 사건"으로서 특징화된 바 있고, 한편으로 AML 환자에서 불량한 또는 중간 예후 인자로서 연관된 바 있다. 문헌 [Bakshi, S., et al. Trisomy 8 in leukemia: A GCRI experience. Indian J Hum Genet. 2012;18:106-108] 참조.

[0040] 추가로, 특정 복합 유전자 상호작용, 예를 들어, NPM1, DNMT3A, 및 FLT3-ITD 사이의 삼원 상호작용은 단리 시 존재하는 유전자 돌연변이의 유해한 효과를 증폭시키는 것으로 발견되었다. 즉, FLT3-ITD의 가장 유해한 효과는 수반되는 NPM1 및 DNMT3A 돌연변이를 갖는 환자에서 가장 임상적으로 관련되었고; 이들 돌연변이 중 어느 하나의 부재 하에, 환자 예후에 대한 FLT3-ITD의 유해한 효과는 유의하게 덜 현저하였다. 이러한 관찰은, FLT3과 같은, 돌연변이 핫스팟/클러스터와의 임상적 연관성이 공동-돌연변이된 유전자에서의 차이에 의해 조정될 수 있다는 것을 시사한다.

[0041] 결과적으로, 유전자 돌연변이, 염색체 이수성, 융합 유전자, 및 복합 핵형을 포함한, 다른 드라이버 병변의 존재 또는 부재는 1개 드라이버 돌연변이 단독에서의 환자의 상태보다 환자 예후의 보다 포괄적인 분석을 제공하는 것으로 입증된 바 있다. 이러한 배경에 비추어, 이들 특히 암울한 환자 예후를 극복할 수 있는 요법의 개발에 대한 필요는 새로워진 중요성을 띤다.

[0042] 본 발명은 선행 기술의 단점을 극복하고자 하는 것이다.

### 발명의 내용

[0043] 한 실시양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는, FLT3 돌연변이된 증식성 장애를 치료하는 방법을 포함한다: 환자로부터 수득된 종양 샘플로부터 수득된 샘플에서 돌연변이된 FLT3 또는 구성적으로 활성인 FLT3 돌연변이체 및 하나 이상의 유전적 이상의 발현을 측정하는 단계이며, 여기서 하나 이상의 유전적 이상의 존재는 환자가 불량한 예후를 갖는다는 것을 나타내는 것인 단계; 및 환자에게 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 단계이며, 여기서 크레노라닙은 돌연변이된 FLT3 또는 구성적으로 활성인 FLT3 돌연변이체 및 하나 이상의 유전적 이상 둘 다를 갖는 환자의 생존의 기회를 증가시키는 것인 단계. 한 측면에서, 하나 이상의 유전적 이상은 RUNX1 또는 WT1 유전자에서의 돌연변이 중 적어도 하나로부터 선택된다. 또 다른 측면에서, 하나 이상의 유전적 이상은 FLT3-ITD, DNMT3A, 및 NPM1 유전자에서의 돌연변이로 구성된다. 또 다른 측면에서, 하나 이상의 유전적 이상은 삼염색체성 8 또는 삼염색체성 13 중 적어도 하나이다. 또 다른 측면에서, 증식성 장애는 백혈병, 골수종, 골수증식성 질환, 골수이형성 증후군, 특발성 과다호산구 증후군 (HES), 방광암, 유방암, 자궁경부암, CNS 암, 결장암, 식도암, 두경부암, 간암, 폐암, 비인두암, 신경내분비암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 타액선암, 소세포 폐암, 피부암, 위암, 고환암, 갑상선암, 자궁암, 및 혈액 악성종양 중 적어도 하나로부터 선택된다. 또 다른 측면에서, 추가적인 유전적 이상은 이수성, 일염색체성, 삼염색체성, 또는 다염색체성이다. 또 다른 측면에서, 하나 이상의 유전적 이상은 염색체 이상, 염색체 결실, 염색체 중복, 염색체 전위, 염색체 역위, 염색체 삽입, 염색체 고리, 또는 동위염색체이다. 또 다른 측면에서, 하나 이상의 유전적 이상은 돌연변이된 FLT3 이외에도 드라이버 돌연변이이다. 또 다른 측면에서, 드라이버 돌연변이는 NPM1, DNMT3A, NRAS, KRAS, JAK2, PTPN11, TET2, IDH1, IDH2, WT1, RUNX1, CEBPA, ASXL1, BCOR, SF3B1, U2AF1, STAG2, SETBP1, ZRSR2, GRB7, SRSF2, MLL, NUP98, ETV6, TCL1A, TUSC3, BRP1, CD36, TYK2, 또는 MUTHY 중 적어도 하나로부터 선택된다. 또 다른 측면에서, 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일에 약 50 내지 500 mg, 1일에 100 내지 450 mg, 1일에 200 내지 400 mg, 1일에 300 내지 500 mg, 1일에 350 내지 500 mg, 또는 1일에 400 내지 500 mg이거나; 또는 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 제약상 허용되는 염은 연속적으로, 간헐적으로, 전신으로, 또는 국부로 중 적어도 하나로 투여되거나; 또는 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 제약상 허용되는 염은 경구로, 정맥내로, 또는 복강내로 투여된다. 또 다른 측면에서, 크레노라닙 또는 그의 제약상 허용되는 염은 크레노라닙 베실레이트, 크레노라닙 포스페이트, 크레노라닙 락테이트, 크레노라닙 히드로클로라이드, 크레노라닙 시트레이트, 크레노라닙 아세테이트, 크레노라닙 툴루엔술포네이트, 및 크레노라닙 숙시네이트이다. 또 다른 측면에서, 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 대상체가 증식성 장애에 대한 치료를 필요로 하는 한, 1일에 최대 3회 또는 그 초과 투여되거나; 또는 또 다른 제약 작용제와 순차적으로 또는 그와 동시에 중 적어도 하나로, 새로 진단된 증식성 장애 환자에서, 기존 환자의 완화를 유지하기 위해, 또는 재발성/불응성 증식성 장애 환자에서 제공되거나; 또는 단일 작용제로서 또는 또 다른 제약 작용제와 조합하여, 새로 진단된 증식성 장애를 갖는 환자에서, 완화를 유지하기 위해, 또는 재발성/불응성 증식성 장애 환자에서 제공되거나; 또는 단일 작용제로서 또는 또 다른 제약 작용제와 조합하여,

새로 진단된 증식성 장애 소아 환자에서, 완화를 유지하기 위해, 또는 재발성/불응성 증식성 장애 소아 환자에서 제공된다. 또 다른 측면에서, 환자는 또 다른 티로신 키나제 억제제 또는 화학요법에 대해 재발성/불응성이 있다.

[0044]

한 실시양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는, 증식성 질환을 앓고 있는 환자를 치료하는 방법을 포함한다: 증식성 질환에 대한 요법을 필요로 하는 환자를 확인하고 상기 환자에게 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 염을 투여하는 단계이며, 여기서 증식성 질환은 탈조절된 FLT3 수용체 티로신 키나제 활성을 특징으로 하고; 여기서 증식성 질환은 백혈병, 골수종, 골수증식성 질환, 골수이형성 증후군, 특발성 과다호산구 증후군 (HES), 방광암, 유방암, 자궁경부암, CNS 암, 결장암, 식도암, 두경부암, 간암, 폐암, 비인두암, 신경내분비암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 타액선암, 소세포 폐암, 피부암, 위암, 고환암, 갑상선암, 자궁암, 및 혈액 악성종양 중 적어도 하나로부터 선택되고; 여기서 환자는 탈조절된 FLT3 수용체 티로신 키나제 및 하나 이상의 유전적 이상 둘 다를 포함하며, 여기서 하나 이상의 유전적 이상의 존재는 환자가 불량한 예후를 갖다는 것을 나타내고, 크레노라닙 또는 그의 염은 돌연변이된 FLT3 및 하나 이상의 유전적 이상 둘 다를 갖는 환자의 생존의 기회를 증가시키는 것인 단계. 한 측면에서, FLT3 돌연변이는 FLT3-ITD 또는 FLT3-TKD 중 적어도 하나로부터 선택된다. 또 다른 측면에서, 하나 이상의 유전적 이상은 이수성, 일염색체성, 삼염색체성, 또는 다염색체성이다. 또 다른 측면에서, 하나 이상의 유전적 이상은 염색체 이상, 염색체 결실, 염색체 중복, 염색체 전위, 염색체 역위, 염색체 삽입, 염색체 고리, 또는 동위염색체이다. 또 다른 측면에서, 하나 이상의 유전적 이상은 NPM1, DNMT3A, NRAS, KRAS, JAK2, PTPN11, TET2, IDH1, IDH2, WT1, RUNX1, CEBPA, ASXL1, BCOR, SF3B1, U2AF1, STAG2, SETBP1, ZRSR2, GRB7, SRSF2, MLL, NUP98, ETV6, TCL1A, TUSC3, BRP1, CD36, TYK2, 또는 MUTYH 중 적어도 하나로부터 선택된 드라이버 돌연변이를 포함한다. 또 다른 측면에서, 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 제약상 허용되는 염은 경구로, 정맥내로, 또는 복강내로 투여된다. 또 다른 측면에서, 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 제약상 허용되는 염은 크레노라닙 베실레이트, 크레노라닙 포스페이트, 크레노라닙 락테이트, 크레노라닙 히드로클로라이드, 크레노라닙 시트레이트, 크레노라닙 아세테이트, 크레노라닙 틀루엔술포네이트 및 크레노라닙 숙시네이트 중 적어도 하나이거나; 또는 화학요법제와 순차적으로 또는 그와 동시에, 새로 진단된 증식성 질환에서, 완화를 유지하기 위해, 또는 재발성/불응성 증식성 질환에서 제공되거나; 또는 단일 작용제로서 또는 화학요법제와 조합하여, 증식성 질환을 갖는 소아 환자의 치료를 위해 제공되거나; 또는 표준 유도 요법 후(post standard induction therapy) 또는 고용량 유도 요법 후 중 적어도 하나에 대해 순차적으로 또는 그와 동시에 중 적어도 하나로, 새로 진단된 증식성 질환에서 제공되거나; 또는 단일 작용제로서 화학요법제로의 선행 치료에 대해 불응성이거나 또는 그 후에 재발된 증식성 질환을 갖는 환자의 치료에서 제공된다. 또 다른 측면에서, 환자는 적어도 하나의 다른 티로신 키나제 억제제 또는 화학요법에 대해 불응성이다.

[0045]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는, 백혈병을 앓고 있는 환자를 치료하는 방법을 포함한다: 백혈병을 갖는 것으로 의심되는 환자로부터 샘플을 수득하는 단계; 환자가 탈조절된 FLT3 수용체 또는 구성적으로 활성인 FLT3 수용체를 갖는지를 환자 샘플로부터 결정하는 단계; 환자의 백혈병이 또한 추가적인 유전적 이상을 특징으로 하는지 여부를 추가로 결정하는 단계; 및 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 염을 투여하는 단계이며, 여기서 백혈병은 불량한 예후를 유발하는 탈조절된 FLT3 수용체 또는 구성적으로 활성인 FLT3 수용체 및 하나 이상의 유전적 이상을 특징으로 하며, 여기서 크레노라닙은 탈조절된 FLT3 수용체 또는 구성적으로 활성인 FLT3 수용체 및 하나 이상의 유전적 이상 둘 다를 갖는 환자의 생존의 기회를 증가시키는 것인 단계. 한 측면에서, 백혈병은 호지킨병; 골수종; 급성 전골수구성 백혈병 (APL); 만성 림프구성 백혈병 (CLL); 만성 골수성 백혈병 (CML); 만성 호중구성 백혈병 (CNL); 급성 미분화 백혈병 (AUL); 역형성 대세포 림프종 (ALCL); 전립프구성 백혈병 (PML); 소아 골수단핵구성 백혈병 (JMML); 성인 T-세포 ALL; 급성 골수 백혈병 (AML), 3계열 골수이형성증 동반 (AMLITMDS); 혼합 계열 백혈병 (MLL); 골수이형성 증후군 (MDSs); 골수증식성 장애 (MPD); 및 다발성 골수종 (MM)으로부터 선택된다. 또 다른 측면에서, FLT3 돌연변이는 FLT3-ITD 또는 FLT3-TKD 중 적어도 하나로부터 선택된다. 또 다른 측면에서, 하나 이상의 유전적 이상은 이수성, 일염색체성, 삼염색체성, 또는 다염색체성이다. 또 다른 측면에서, 하나 이상의 유전적 이상은 염색체 이상, 염색체 결실, 염색체 중복, 염색체 전위, 염색체 역위, 염색체 삽입, 염색체 고리, 또는 동위염색체이다. 또 다른 측면에서, 하나 이상의 유전적 이상은 NPM1, DNMT3A, NRAS, KRAS, JAK2, PTPN11, TET2, IDH1, IDH2, WT1, RUNX1, CEBPA, ASXL1, BCOR, SF3B1, U2AF1, STAG2, SETBP1, ZRSR2, GRB7, SRSF2, MLL, NUP98, ETV6, TCL1A, TUSC3, BRP1, CD36, TYK2, 또는 MUTYH 중 적어도 하나로부터 선택된 드라이버 돌연변이를 포함한다.

[0046]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는, 탈조절된 또는 구성적으로 활성인 수용체 티로신 키나제를 특이적으로 억제하는 방법을 포함한다: 샘플을 수득하는 단계; 수용체 티로신 키나제가 탈조절되어 있는지 또는 구성적으로 활성인지를 결정하는 단계; 하나 이상의 유전적 이상이 존재하는지를 결정하는 단계; 탈조절된 또는

구성적으로 활성인 수용체 티로신 키나제 및 하나 이상의 유전적 이상이 불량한 예후를 유발하는지를 결정하는 단계; 및 이러한 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 염을 투여하는 단계이며, 여기서 크레노라닙은 탈조절된 FLT3 수용체 또는 구성적으로 활성인 FLT3 수용체 및 하나 이상의 유전적 이상 둘 다를 갖는 포유동물의 생존의 기회를 증가시키는 것인 단계. 한 측면에서, 탈조절된 FLT3 수용체는 FLT3-ITD 또는 FLT3-TKD 중 적어도 하나로부터 선택된다. 또 다른 측면에서, 하나 이상의 유전적 이상은 이수성, 일염색체성, 삼염색체성, 또는 다염색체성이다. 또 다른 측면에서, 하나 이상의 유전적 이상은 염색체 이상, 염색체 결실, 염색체 중복, 염색체 전위, 염색체 역위, 염색체 삽입, 염색체 고리, 또는 동위염색체이다. 또 다른 측면에서, 하나 이상의 유전적 이상은 NPM1, DNMT3A, NRAS, KRAS, JAK2, PTPN11, TET2, IDH1, IDH2, WT1, RUNX1, CEBPA, ASXL1, BCOR, SF3B1, U2AF1, STAG2, SETBP1, ZRSR2, GRB7, SRSF2, MLL, NUP98, ETV6, TCL1A, TUSC3, BRP1, CD36, TYK2, 또는 MUTHYH 중 적어도 하나로부터 선택된 드라이버 돌연변이를 포함한다. 또 다른 측면에서, 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 염은 환자의 순환 말초 혈액 모세포 계수를 감소시키는 양으로; 또는 환자의 골수 모세포 계수를 감소시키는 양으로; 또는 1일에 약 50 내지 500 mg, 1일에 100 내지 450 mg, 1일에 200 내지 400 mg, 1일에 300 내지 500 mg, 1일에 350 내지 500 mg, 또는 1일에 400 내지 500 mg의 양으로; 또는 연속적으로, 간헐적으로, 전신으로, 또는 국부로 중 적어도 하나로 전달되는 양으로 제공된다. 또 다른 측면에서, 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 염은 경구로, 정맥내로, 또는 복강내로 투여된다. 또 다른 측면에서, 크레노라닙 또는 그의 염은 크레노라닙 베실레이트, 크레노라닙 포스페이트, 크레노라닙 락테이트, 크레노라닙 히드로클로라이드, 크레노라닙 시트레이트, 크레노라닙 아세테이트, 크레노라닙 톨루엔솔포네이트 및 크레노라닙 숙시네이트 중 적어도 하나이다. 또 다른 측면에서, 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 염은, 대상체가 치료를 필요로 하는 한, 1일에 최대 3회 또는 그 초과 투여되거나; 또는 또 다른 제약 작용제와 순차적으로 또는 그와 동시에 중 어느 하나로, 새로 진단된 증식성 질환 환자에서, 완화를 유지하기 위해, 또는 재발성/불응성 증식성 질환 환자에서 제공되거나; 또는 크레노라닙 또는 그의 염은 단일 작용제로서 또는 또 다른 제약 작용제와 조합하여, 새로 진단된 증식성 질환 환자에서, 완화를 유지하기 위해, 또는 재발성/불응성 증식성 질환 환자에서 제공되고/거나; 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 염은 단일 작용제로서 또는 또 다른 제약 작용제와 조합하여, 새로 진단된 증식성 질환 소아 환자에서, 완화를 유지하기 위해, 또는 재발성/불응성 증식성 질환 소아 환자에서 제공되는 것 중 적어도 하나이다. 또 다른 측면에서, 환자는 선행 티로신 키나제 억제제에 대해 재발성/불응성이다.

[0047] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 환자에게 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 환자는 QT 간격 (QTcF)  $> 450 \text{ msec}$ 를 갖는 것인, 환자에서 FLT3 돌연변이된 증식성 장애를 치료하는 방법을 포함한다. 한 측면에서, 크레노라닙은 환자의 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 또 다른 작용제와 순차적으로 또는 그와 동시에 투여된다. 또 다른 측면에서, 작용제는 5-HT3 길항제이다. 또 다른 측면에서, 5-HT3 길항제는 그라니세트론, 오단세트론, 또는 돌라세트론이다. 또 다른 측면에서, 작용제는 이트라코나졸, 케토코나졸, 플루코나졸, 미코나졸, 포사코나졸, 오메프라졸, 에소메프라졸, 판토프라졸, 보리코나프라졸, 메트로니다졸, 할로페리돌, 펜타미딘, 아미오다론, 시프로플록사신, 레보플록사신, 목시플록사신, 아지트로마이신, 및 타크롤리무스 중 하나이다.

[0048] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 환자에게 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 환자는 또한 심장 병태를 갖고 크레노라닙은 심장 병태에 부정적으로 영향을 미치지 않는 것인, 환자에서 FLT3 돌연변이된 증식성 장애를 치료하는 방법을 포함한다. 한 측면에서, 심장 병태는 고혈압, 협심증, 급성 심근경색, 아급성 심근경색, 또는 부정맥 중 하나이다.

[0049] 한 실시양태에서, 본 발명은 환자에게 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서의 추가적인 유전적 이상을 추가로 특징으로 하는 FLT3 돌연변이된 증식성 장애를 치료하는 방법을 포함한다.

[0050] 본 발명의 또 다른 실시양태는 하기를 포함하는, 증식성 질환을 앓고 있는 환자를 치료하는 방법을 포함한다: 증식성 질환에 대한 요법을 필요로 하는 환자를 확인하고 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 염을 투여하는 단계이며, 여기서 증식성 질환은 탈조절된 FLT3 수용체 티로신 키나제 활성을 특징으로 하고, 백혈병, 골수종, 골수증식성 질환, 골수이형성 증후군, 특발성 과다호산구성 증후군 (HES), 방광암, 유방암, 자궁경부암, CNS 암, 결장암, 식도암, 두경부암, 간암, 폐암, 비인두암, 신경내분비암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신암, 타액선암, 소세포 폐암, 피부암, 위암, 고환암, 갑상선암, 자궁암, 및 혈액 악성종양 중 적어도 하나로부터 선택되고; 환자에서의 추가적인 유전적 이상을 추가로 특징으로 하는 것인 단계.

[0051] 본 발명의 또 다른 실시양태는 하기를 포함하는, 백혈병을 앓고 있는 환자를 치료하는 방법을 포함한다: 백혈병을 갖는 것으로 의심되는 환자로부터 샘플을 수득하는 단계; 환자가 탈조절된 FLT3 수용체 티로신 키나제를 갖는지를 환자 샘플로부터 결정하는 단계; 환자의 백혈병이 또한 추가적인 유전적 이상을 특징으로 하는지 여부를 추가로 결정하는 단계; 및 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 염을 투여하는 단계이며, 여기서 백혈병은 탈조절된 FLT3 수용체 티로신 키나제 활성 및 추가적인 유전적 이상을 특징으로 하는 것인 단계.

[0052] 본 발명의 또 다른 실시양태는 하기를 포함하는, 추가적인 유전적 이상을 추가로 특징으로 하는 탈조절된 수용체 티로신 키나제를 특이적으로 억제하는 방법을 포함한다: 환자 샘플을 수득하는 단계; 수용체 티로신 키나제가 탈조절되어 있는지를 결정하는 단계; 어떠한 추가의 유전적 이상이 존재하는지를 결정하는 단계; 및 이러한 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 크레노라닙 또는 그의 염을 투여하는 단계이며, 여기서 탈조절된 수용체 티로신 키나제는 FLT3 수용체 티로신 키나제인 단계. 한 측면에서, FLT3 수용체 티로신 키나제는 구성적으로 활성인 돌연변이된 FLT3으로서 추가로 정의된다. 이러한 발명의 내용은 반드시 본 발명의 모든 필요한 특색을 기재하지는 않는다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0053] 본 발명의 다양한 실시양태를 이루고 사용하는 것이 하기에 상세히 논의되지만, 본 발명은 매우 다양한 특정한 맥락에서 구현될 수 있는 많은 적용가능한 발명적 개념을 제공한다는 것이 이해되어야 한다. 본원에 논의된 특정한 실시양태는 단지 본 발명을 이루고 사용하는 특정한 방식을 예시하는 것이며 본 발명의 범주를 제한하지는 않는다.

[0054] 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해, 다수의 용어가 하기 정의된다. 본원에 정의된 용어는 본 발명과 관련된 분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는다. 단수형의 용어는 단지 단일 개체를 지칭하는 것으로 의도되는 것이 아니라, 특정한 예가 예시를 위해 사용될 수 있는 일반적인 부류를 포함한다. 본원의 용어는 본 발명의 특정한 실시양태를 기재하기 위해 사용되지만, 이들의 사용은 청구범위에 개략된 것을 제외하고는 본 발명을 제한하지 않는다.

[0055] 본 발명은 대상체에서 FLT3 키나제 활성 또는 발현과 관련된 장애를 치료하기 위한 본 발명의 화합물의 용도를 포함한다.

[0056] 크레노라닙 (4-페페리딘아민, 1-[2-[5-[(3-메틸-3-옥세타닐) 메톡시]-1H-벤즈이미다졸-1-일]-8-퀴놀리닐] 및 그의 제약상 허용되는 염은, FLT3 ITD 및 FLT3 TKD 돌연변이를 포함한, 구성적으로 활성인 FLT3 돌연변이에 대한 선택적인 단백질 티로신 키나제 억제제이다. 관련 기술분야의 선행 FLT3 억제제와는 달리, 크레노라닙의 베실레이트 염 형태는 유의하게 증가하는 환자 QT 연장 없이 과도하게 사전치료된 FLT3 돌연변이체 AML 환자에서 순환 말초 혈액 모세포 백분율 및 골수 모세포 백분율을 고갈시키는데 현저하게 효과적인 것으로 제시된 바 있다. 크레노라닙은 현재 재발성 또는 불응성 구성적으로 활성화된 FLT3 돌연변이된 원발성 AML 또는 골수이형성 증후군에 대해 속발성인 AML을 갖는 환자의 치료에 사용하기 위해 조사되고 있다.

[0057] 수반되는 FLT3 돌연변이, 뿐만 아니라 다른 세포유전 또는 문자 이상을 보이는 환자에서의 크레노라닙의 효능의 분석이, 또한 현재 진행중인 임상 시험을 통해 개발되고 있다.

[0058] 크레노라닙 안전성 및 내약성은 진행성 고형 종양을 갖는 과도하게 사전치료된 환자에서의 I 상 최초 인간 용량-증량 단일 작용제 연구에서 2003년 11월과 2006년 9월 사이에 평가되었다 (프로토콜 A5301001; 문헌 [N Lewis et al., J Clin Oncol. 2009; 27: p5262-5269] 참조). 59명의 환자가 등록되었고 연구를 완료하였다. 대부분의 치료 관련된 유해 사건은 등급 1 또는 2 중증도의 것이었다. 누적 독성에 대한 증거는 전혀 없었다. 1일 1회 60-200 mg 범위의 더 낮은 약물 투여량으로 치료된 환자에서, 관찰된 가장 흔한 유해 사건은 등급 1 오심 및 구토였으며, 이는 통상적으로 투여로부터 대략 45분 후에 발생하였다. 이를 환자에서 등급 3 또는 4 독성은 전혀 없었다. 1일 1회 더 높은 용량 280 mg 및 340 mg에서, 간 효소 상승은 가장 심한 부작용이었다. 간 효소 수준은 크레노라닙의 중단 후에 정상으로 돌아왔다. 본 발명은 구성적으로 활성화된 FLT3 돌연변이체 재발성 또는 불응성 AML로 진단된 인간 환자에게의 1일 3회 100 mg의 크레노라닙 베실레이트의 투여가 항상 간 효소의 상승을 유발하지는 않는다는 것을 입증하였다. 이러한 환자 적용의 실시예 섹션에서의 실시예 2 참조. 이는 또한 간 효소가 상승될 때 간 효소 수준은 대략 1주 동안 약물의 중단 및 1일 3회 80 mg의 감소하는 투여량으로 크레노라닙 재출발에 의해 감소될 수 있다는 것을 입증한다.

[0059] 등급 2/3/4 QT 연장은, 제공된 크레노라닙 용량에도 불구하고, I 상 용량 증량 안전성 연구에서 치료된 59명의

환자 중 누구에서도 관찰되지 않았다. 유사하게, 크레노라닙의 베실레이트 형태로 치료되고 있는 24명의 어린 이에 대해 현재 진행중인 소아 신경교종 시험에서 기준선 QT 연장 및 치료중 QT 연장 사이에서 유의한 차이는 전혀 없었다. 마찬가지로, 본 발명은 구성적으로 활성화된 FLT3 돌연변이체 재발성 또는 불응성 AML로 진단된 인간 환자에게의 1일 3회 100 mg의 크레노라닙 베실레이트의 투여 후에 QT 연장의 경우를 전혀 제시한 바 없다. 관련 기술분야에 알려진 다른 FLT3 억제제는 심한 유해 사건을 방지하기 위한 엄격한 임상 연구 포함 및 배제 기준으로 이어지는 유의한 QTc 연장을 유발한 바 있다. 예를 들어, 2개의 별개의 퀴자르티닙 AML 연구는 화합물이 유의한 Q 연장을 유발한다는 것을 밝혀낸 바 있다. 76명의 환자에서 FLT3 야생형 및 FLT ITD 돌연변이된 재발성 및 불응성 AML 둘 다에서의 화합물을 평가하는 I 상 단일 작용제 연구는 용량 제한 독성으로서 QT 연장을 확인하였다. 문헌 [J Cortes et al. AC220, a potent, selective, second generation FLT3 receptor tyrosine kinase (RTK) inhibitor, in a first-in-human (FIH) phase I AML study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009 Nov] 참조. 추가적으로, FLT3 ITD 활성화 돌연변이 무증상 QT 연장을 갖는 재발성 또는 불응성 AML을 갖는 62명의 환자에서의 퀴자르티닙 단독요법의 II 상 시험으로부터의 중간 데이터는 가장 흔한 (>19%) 약물 관련된 유해 사건 중 하나였다. 모든 등급의 QT 연장은 21명 (34%)의 환자에서 발생하였다. 기록된 QT 연장 사건의 절반 초과는 등급 3 (18%)이었다. 30% 초과까지 퀴자르티닙의 출발 용량을 감소시키는 것은 QT 연장의 모든 경우를 경감시키지는 않았다. 문헌 [J Cortes et al. A phase II open-label, AC220 monotherapy efficacy study in patients with refractory/relapsed FLT3-ITD positive acute myeloid leukemia: updated interim results. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2011 Dec] 참조.

[0060]

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "불량한 예후"는 생존의 감소된 기회 (예를 들어, 감소된 전체 생존, 무재발 생존 또는 무전이 생존)를 지칭한다. 예를 들어, 불량한 예후는 진단 또는 제1 치료 또는 완화의 시점으로부터 60개월 이하, 예컨대 50개월, 40개월, 30개월, 20개월, 12개월, 6개월, 또는 3개월의 생존 시간을 포함하는 생존의 감소된 기회를 갖는다.

[0061]

대조적으로, "우수한 예후"는 생존의 증가된 기회, 예를 들어 증가된 전체 생존, 무재발 생존, 또는 무전이 생존을 지칭한다. 예를 들어, 우수한 예후는 진단의 시점으로부터 적어도 60개월, 예컨대 진단 또는 제1 치료의 시점으로부터 60개월, 80개월, 100개월, 120개월, 150개월, 또는 그 초과의 생존 시간을 포함하는 생존의 증가된 기회를 갖는다.

[0062]

돌연변이된 FLT3 및/또는 하나 이상의 유전적 이상의 검출은 관련 기술분야에 알려진 임의의 적합한 수단을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 유전자 돌연변이의 검출은 핵산 증폭 방법 (예컨대 RT-PCR) 또는 고처리량 서열분석 (즉, "차세대 서열분석")을 사용하여 핵산 분자 (예컨대 DNA)를 검출함으로써 달성될 수 있다. 염색체 이상의 검출은 또한 구조적 및 수치적 변경을 검출하는 핵형분석 또는 계내 혼성화를 사용하여 달성될 수 있다.

[0063]

돌연변이된 FLT3 종양에서, 하나 이상의 유전적 이상, 예컨대, 예를 들어, 염색체 전위, 결실, 대체 유전자 스플라이싱, 돌연변이 또는 코딩 또는 인트론-엑손 경계 영역 내에서의 결실의 발현 또는 존재에서의 변경은 예후에서의 측정가능한 감소로 이어질 수 있다. 기준 FLT3 돌연변이 이외에도, 본원에 개시된 추가적인 유전적 이상은 환자의 예후를 유의하게 감소시킨다. 불량한 예후는 임의의 부정적인 임상 결과, 예컨대, 비제한적으로, 생존 가능성의 감소 (예컨대 전체 생존, 무재발 생존, 또는 무전이 생존), 생존 시간의 감소 (예를 들어, 5년 미만, 또는 1년 미만), 악성 종양의 존재, 질환 중증도의 증가, 요법에 대한 반응의 감소, 종양 재발의 증가, 전이의 증가 등을 지칭할 수 있다. 특정한 예에서, 불량한 예후는 생존의 감소된 기회 (예를 들어, 진단 또는 제1 치료의 시점으로부터 60개월 이하, 예컨대 50개월, 40개월, 30개월, 20개월, 12개월, 6개월 또는 3개월의 생존 시간)이다.

[0064]

방법의 다른 실시양태에서, 대조군 대비 종양 샘플에서의 (FLT3 돌연변이 이외에도) 하나 이상의 유전적 이상의 존재는 종양을 갖는 환자에 대한 불량한 예후를 나타낸다. 방법은 예를 들어 이수성 (예를 들어, 일염색체성, 삼염색체성, 또는 다염색체성), 염색체 이상 (예를 들어, 결실, 중복, 전위, 역위, 삽입, 고리, 또는 동위염색체), 또는 드라이버 돌연변이, 예를 들어, NPM1, DNMT3A, NRAS, KRAS, JAK2, PTPN11, TET2, IDH1, IDH2, WT1, RUNX1, CEBPA, ASXL1, BCOR, SF3B1, U2AF1, STAG2, SETBP1, ZRSR2, GRB7, SRSF2, MLL, NUP98, ETV6, TCL1A, TUSC3, BRP1, CD36, TYK2, 또는 MUTHYH의 존재를 포함하는 불량한 예후로 이어지는 하나 이상의 유전적 이상의 존재를 검출하는 것을 포함한다.

[0065]

본원에 사용된 바와 같이, 어구 "암의 원인이 되는 돌연변이" 및 "드라이버 돌연변이"는 암 조직에 존재하고 세포의 발암을 유도할 수 있는 돌연변이를 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 일반적으로, 돌연변이가, 다

른 알려진 종양 유전자 돌연변이가 전혀 존재하지 않는 암 조직에서 발견된 경우에 (다시 말해서, 돌연변이가 알려진 종양유전자 돌연변이와 상호 배타적인 방식으로 존재하는 경우에), 돌연변이는 암의 원인이 될 수 있는 돌연변이, 및 따라서, "드라이버 돌연변이"인 것으로 결정될 수 있다.

- [0066] 이러한 측면에 대한 한 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 FLT3의 키나제 활성을 감소 또는 억제하는 방법을 제공한다.
- [0067] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "대상체" 또는 "환자"는 의학적 치료, 관찰 또는 실험의 대상이 되어 왔던, 동물, 예컨대 포유동물 또는 인간을 지칭하기 위해 상호교환가능하게 사용된다.
- [0068] 이러한 측면에 대한 한 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 FLT3의 키나제 활성을 감소 또는 억제하는 방법을 제공한다.
- [0069] 용어 "대상체"는 치료, 관찰 또는 실험의 대상이 되어 왔던, 동물, 예컨대 포유동물 또는 인간을 지칭한다.
- [0070] 이러한 측면에 대한 다른 실시양태에서, 본 발명은 돌연변이체 FLT3의 이상 키나제 활성에 의해 구동된 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하는 치유적 방법을 제공한다. 한 예에서, 본 발명은 대상체에게 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물의 치료 유효량의 투여를 포함하는, 돌연변이체 FLT3과 관련된 세포 증식성 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 치료제의 투여는 FLT3 구동된 세포 증식성 장애의 증상 특징의 징후 시 발생하여, 질환 또는 장애가 치료되도록 할 수 있다.
- [0071] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료 유효량"은, 치료할 질환 또는 장애의 증상의 경감을 포함하는, 연구원, 수의사, 의사 또는 다른 임상의에 의해 구해지고 있는 대상체에서 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 활성 화합물 또는 제약상 염의 양을 지칭한다.
- [0072] 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물에 대한 치료 유효 용량을 결정하는 방법은 관련 기술분야에 알려져 있다.
- [0073] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "조성물"은 명시된 양의 명시된 성분을 포함하는 생성물, 뿐만 아니라 명시된 양의 명시된 성분의 조합으로부터, 직접적으로 또는 간접적으로, 생성되는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0074] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "FLT3 관련 장애" 또는 "FLT3 수용체 관련 장애," 또는 "FLT3 수용체 티로신 키나제 관련 장애," 또는 "FLT3 구동된 세포 증식성 장애"는 FLT3 활성화와 연관된 또는 그에 연루된 질환, 예를 들어, FLT3의 구성적 활성화로 이어지는 돌연변이를 포함한다. "FLT3 관련 장애"의 예는 FLT3에서의 돌연변이로 인한 FLT3의 과다 자극으로부터 초래된 장애, 또는 FLT3에서의 비정상적으로 높은 양의 돌연변이로 인한 비정상적으로 높은 양의 FLT3 활성화로부터 초래된 장애를 포함한다. FLT3의 과다-활성은 하기 열거된 세포 증식성 장애, 신생물성 장애 및 암을 포함한, 많은 질환의 병인에 연루된 바 있는 것으로 알려져 있다.
- [0075] 용어 "세포 증식성 장애"는 다세포 유기체에게 해 (즉, 불편감 또는 감소된 예상 수명)를 유발하는 다세포 유기체에서의 1종 이상의 하위 세포의 과도한 세포 증식을 지칭한다. 세포 증식성 장애는 상이한 유형의 동물 및 인간에서 발생할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "세포 증식성 장애"는 신생물성 장애를 포함한다.
- [0076] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "신생물성 장애"는, 비정상적 또는 비제어된 세포 성장으로부터 초래하는 종양을 지칭한다. 신생물성 장애의 예는 예를 들어 하기 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 골수증식성 장애, 예컨대 혈소판감소증, 본태성 혈소판증가증 (ET), 원인불명 골수 화생, 골수섬유증 (MF), 골수 화생을 동반한 골수섬유증 (MMM), 만성 특발성 골수섬유증 (UIMF), 및 진성 다혈구혈증 (PV), 혈구감소증, 및 전악성 골수이형성 증후군; 암 예컨대 신경교종암, 폐암, 유방암, 결장직장암, 전립선암, 위암, 식도암, 결장암, 췌장암, 난소암, 및 골수이형성증, 다발성 골수종, 백혈병, 및 림프종을 포함한 혈액 악성 종양. 혈액 악성종양의 예는, 예를 들어, 백혈병, 림프종, 호지킨병, 및 골수종을 포함한다. 또한, 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 전골수구성 백혈병 (APL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 호중구성 백혈병 (CNL), 급성 미분화 백혈병 (AUL), 역형성 대세포 림프종 (ALCL), 전림프구성 백혈병 (PML), 소아 골수단핵구성 백혈병 (JMML), 성인 T-세포 ALL, AML, 3계열 골수이형성증 동반 (AMLITMDS), 혼합 계열 백혈병 (MLL), 골수이형성 증후군 (MDS), 골수증식성 장애 (MPD), 및 다발성 골수종 (MM).
- [0077] 돌연변이된 FLT3, 구성적으로 활성인 FLT3 돌연변이체 및 하나 이상의 유전적 이상의 발현은, 예를 들어, 서열 분석 (차세대 서열분석 (NGS) 포함), 클로닝, RNA 및 DNA 단리, 증폭 및 정제, 검출 및 염색체 이상의 확인을 위한 표준 기술의 교시에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려져 있는 바와 같이, RNA 또는 DNA 수준,

단백질 발현, 단백질 기능, RNA, DNA, 및/또는 단백질의 존재 또는 부재에서의 서열분석을 포함한, 표준 분자 생물학 기술을 사용하여 결정될 수 있고, 다양한 분리 기술은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려지고 통상적으로 이용된 것들이다. 다수의 표준 기술은 하기 문헌에 기재되어 있다: 문헌 [Sambrook et al. (1989) Molecular Cloning, Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory, Plainview, N.Y.; Maniatis et al. (1982) Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory, Plainview, N.Y.; Wu (ed.) (1993) Meth. Enzymol. 218, Part I; Wu (ed.) (1979) Meth. Enzymol. 68; Wu et al. (eds.) (1983) Meth. Enzymol. 100 and 101; Grossman and Moldave (eds.) Meth. Enzymol. 65; Miller (ed.) (1972) Experiments in Molecular Genetics, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.; Old and Primrose (1981) Principles of Gene Manipulation, University of California Press, Berkeley; Schleif and Wensink (1982) Practical Methods in Molecular Biology; Glover (ed.) (1985) DNA Cloning Vol. I and II, IRL Press, Oxford, UK; Hames and Higgins (eds.) (1985) Nucleic Acid Hybridization, IRL Press, Oxford, UK; Setlow and Hollaender (1979) Genetic Engineering: Principles and Methods, Vols. 1-4, Plenum Press, New York; Fitchen, et al. (1993) Annu Rev. Microbiol. 47:739-764; Tolstoshev, et al. (1993) in Genomic Research in Molecular Medicine and Virology, Academic Press; 및 Ausubel et al. (1992) Current Protocols in Molecular Biology, Greene/Wiley, New York, N.Y.]. 약어 및 명명법은, 이용되는 경우, 분야에서 표준으로 간주되어 있고 본원에 인용된 것들과 같은 전문가 저널에서 통상적으로 사용된다. 상기 기술은 유전적 이상, 예컨대 이수성, 일염색체성, 삼염색체성 또는 다염색체성; 염색체 이상 예컨대 하나 이상의 결절, 중복, 전위, 역위, 삽입, 고리, 또는 동위염색체를 검출하는데 사용될 수 있다. 추가적인 유전적 이상은 드라이버 돌연변이 예컨대 NPM1, DNMT3A, NRAS, KRAS, JAK2, PTPN11, TET2, IDH1, IDH2, WT1, RUNX1, CEBPA, ASXL1, BCOR, SF3B1, U2AF1, STAG2, SETBP1, ZRSR2, GRB7, SRSF2, MLL, NUP98, ETV6, TCL1A, TUSC3, BRP1, CD36, TYK2, 또는 MUTYH 중 적어도 하나로부터 선택된 것들을 포함하며, 그들 모두는 Genecards.com에서 입수할 수 있는 명칭을 가진 인간 또는 동물 모두를 의미하며, 현재 이들에 대한 수탁 번호, 서열, 및 프로브는 본원에 참조로 포함된다.

[0078] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 FLT3 관련 세포 증식성 장애의 발병을 치료 또는 억제하기 위한 조합 요법으로서 또 다른 요법과 조합될 수 있다. 상기 조합 요법은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 및 화학요법 및 방사선 요법을 포함하나 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 다른 항-세포 증식성 요법의 투여를 포함한다.

[0079] 본 발명의 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학요법과 조합하여 투여될 수 있다. 본원에 사용된, 화학요법은 화학요법제를 수반하는 요법을 지칭한다. 다양한 화학요법제가 본 발명과 조합하여 사용될 수 있다. 단지 예로서, 턱산 화합물, 특히 도세탁셀은 체표면적 평방 미터당 75 mg ( $mg/m^2$ )의 투여량으로 본 발명의 화합물과 조합하여 안전하게 투여된다.

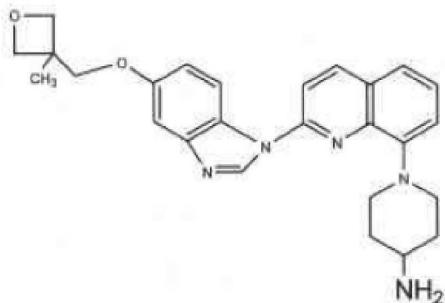
[0080] 화학요법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려져 있다. 화학요법에 대한 적절한 투여량 및 투여계획은, 화학요법이 다른 요법과 조합하여 전달되거나 또는 단독으로 사용되는 임상 요법에서 이미 이용된 것들과 유사할 것이다.

[0081] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 방사선 요법과 조합하여 투여될 수 있다. 본원에 사용된, "방사선 요법"은 방사선에의 필요로 하는 대상체의 노출을 포함하는 요법을 지칭한다. 방사선 요법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려져 있다. 방사선 요법에 대한 적절한 투여량 및 투여계획은, 방사선 요법이 다른 요법과 조합하여 전달되거나 또는 단독으로 사용되는 임상 요법에서 이미 이용된 것들과 유사할 것이다.

[0082] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 표적화된 요법과 조합하여 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "표적화된 요법"은 종양 발생 또는 종양원성 신호전달에 수반된 단백질의 특정한 부류를 표적화하는 요법을 지칭한다. 예를 들어, 혈관 내피 성장 인자에 대한 티로신 키나제 억제제는 암을 치료하는데 사용된 바 있다.

[0083] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 이외에도 제2 제약 작용제의 사용을 포함하는 방법을 포함하며, 이 둘은 동시에 또는 순차적으로 (어느 순서로든) 투여될 수 있다.

[0084] 한 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 하기 화학식 I을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 증식성 질환에 대하여 치료 또는 예방 유효량으로 제공하며:



[0085]

증식성 질환은 백혈병, 골수종, 골수증식성 질환, 골수이형성 증후군, 특발성 과다호산구성 증후군 (HES), 방광암, 유방암, 자궁경부암, CNS 암, 결장암, 식도암, 두경부암, 간암, 폐암, 비인두암, 신경내분비암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신암, 타액선암, 소세포 폐암, 피부암, 위암, 고환암, 갑상선암, 자궁암, 및 혈액 악성종양 중 적어도 하나로부터 선택된다. 히드로클로라이드, 포스페이트 및 락테이트를 포함한 제약상 허용되는 염은 벤젠술포네이트 염과 유사한 방식으로 제조되고 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 알려져 있다.

[0087]

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

[0088]

본 발명의 화합물은, 본 발명의 화합물의 표적화된 조직과의 접촉을 목적하는 기간 동안 유지시키기 위해 서방형 또는 속방형으로 제형화될 수 있다.

[0089]

경구 투여에 적합한 조성물은 고체 형태, 예컨대 환제, 정제, 당의정, 캡슐, 과립, 및 분말, 액체 형태, 예컨대 용액, 에멀젼, 및 혼탁액을 포함한다. 비경구 투여에 유용한 형태는 멸균 용액, 에멀젼 및 혼탁액을 포함한다.

[0090]

본 발명의 화합물의 1일 투여량은 1일에 성인에 대해 50 내지 500 mg의 광범위한 범위에 걸쳐 달라질 수 있다. 경구 투여의 경우에, 조성물은 바람직하게는 20 및 100 밀리그램을 함유하는 정제의 형태로 제공된다. 본 발명의 화합물은 투여계획에 따라 1일에 최대 3회 또는 그 초과 투여될 수 있다. 1일에 3회가 바람직하다. 투여하고자 하는 최적의 용량은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있고, 사용되는 본 발명의 화합물, 투여 방식, 투여 시간, 제제의 농도, 질환 병태의 상세한 사항에 따라 달라질 것이다. 환자 특징과 연관된 인자, 예컨대 연령, 체중, 및 식이는 투여량 조정을 위해 고려될 것이다.

[0091]

본 발명의 화합물의 제조. 화학식 I의 화합물을 제조하는데 참조될 수 있는 일반적인 합성 방법은, 관련 부분이 본원에 참조로 포함된, 미국 특허 번호 5,990,146 (1999년 11월 23일자로 허여됨) (워너-램버트 캄파니 (Warner-Lambert Co.)) 및 PCT 공개 출원 번호 WO 99/16755 (1999년 4월 8일자로 공개됨) (머크 앤 캄파니 (Merck & Co.)), WO 01/40217 (2001년 7월 7일자로 공개됨) (화이자, 인크.(Pfizer, Inc.)), 미국 특허 출원 번호 US 2005/0124599 (화이자, 인크.) 및 미국 특허 번호 7,183,414 (화이자, 인크.)에 제공되어 있다.

[0092]

제약상 허용되는 염 예컨대 히드로클로라이드, 포스페이트 및 락테이트는 벤젠술포네이트 염과 유사한 방식으로 제조되고 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 알려져 있다. 크레노라닙 베실레이트, 크레노라닙 포스페이트, 크레노라닙 락테이트, 크레노라닙 히드로클로라이드, 크레노라닙 시트레이트, 크레노라닙 아세테이트, 크레노라닙 톨루엔술포네이트 및 크레노라닙 숙시네이트로서의 크레노라닙을 포함한, 본 발명의 대표적인 화합물은 단지 예시 목적을 위한 것이지 본 발명을 어떠한 방식으로든 제한하지는 않는다.

[0093]

실시예의 개요

[0094]

실시예 A: 새로 진단된 환자로부터의 백혈병 모세포는 FLT3-ITD 돌연변이 이외에도, NPM1 및 DNMT3A 유전자에서의 돌연변이를 보유하였다. 환자는 유도 조합 화학요법에 이어서 크레노라닙 베실레이트의 순차적 투여 후에 5% 미만으로의 골수 모세포에서의 감소를 달성하였다.

[0095]

실시예 B: 새로 진단된 환자로부터의 백혈병 모세포는 FLT3-ITD 돌연변이 이외에도, RUNX1 유전자에서의 돌연변이를 보유하였다. 환자는 유도 조합 화학요법에 이어서 크레노라닙 베실레이트의 순차적 투여 후에 5% 미만으로의 골수 모세포에서의 감소를 달성하였고 동종 조혈 줄기 세포 이식 (HSCT)에 가교되었다.

[0096]

실시예 C: 새로 진단된 환자로부터의 백혈병 모세포는 FLT3-ITD 돌연변이 이외에도, RUNX1 유전자에서의 돌연변이 및 삼염색체성 8 및 삼염색체성 13을 함유하는 비정상 핵형을 보유하였다. 환자는 유도 조합 화학요법에 이어서 크레노라닙 베실레이트의 순차적 투여 후에 5% 미만으로의 골수 모세포에서의 감소를 달성하였고 동종 조

혈 줄기 세포 이식 (HSCT)에 가교되었다.

- [0097] 실시예 D: 재발성/불응성 환자로부터의 백혈병 모세포는 FLT3-ITD 돌연변이 이외에도, 삼염색체성 8 및 (6;9) 전위를 함유하는 비정상 핵형을 보유하였다. 환자는 샐비지 조합 화학요법에 이어서 크레노라닙 베실레이트의 순차적 투여 후에 5% 미만으로의 골수 모세포에서의 감소를 달성하였다.
- [0098] 실시예 E: 새로 진단된 환자로부터의 백혈병 모세포는 FLT3-ITD 돌연변이 이외에도, WT1 유전자에서의 돌연변이를 보유하였다. 환자는 유도 조합 화학요법에 이어서 크레노라닙 베실레이트의 순차적 투여 후에 5% 미만으로의 골수 모세포에서의 감소를 달성하였고 동종 조혈 줄기 세포 이식 (HSCT)에 가교되었다.
- [0099] 실시예 F: 선행 TKI 부전을 갖는 재발성/불응성 환자로부터의 백혈병 모세포는 FLT3-ITD 돌연변이 이외에도, WT1 유전자에서의 돌연변이를 보유하였다. 환자는 크레노라닙 베실레이트 단독요법 후에 5% 미만으로의 골수 모세포에서의 감소를 달성하였다.
- [0100] 실시예 G: 선행 TKI 부전을 갖는 재발성/불응성 환자로부터의 백혈병 모세포는 FLT3-ITD 돌연변이 이외에도, 비정상 복합 핵형을 보유하였다. 환자는 유도 조합 화학요법에 이어서 크레노라닙 베실레이트의 순차적 투여 후에 5% 미만으로의 골수 모세포에서의 감소를 달성하였고 동종 조혈 줄기 세포 이식 (HSCT)에 가교되었다.
- [0101] 실시예 H: 선행 TKI 부전을 갖는 재발성/불응성 환자로부터의 백혈병 모세포는 FLT3-ITD 돌연변이 이외에도, NPM1, DNMT3A, 및 WT1 유전자에서의 돌연변이 및 비정상 복합 핵형을 보유하였다. 환자는 크레노라닙 베실레이트 단독요법 후에 10% 미만으로의 골수 모세포에서의 감소를 달성하였다.
- [0102] 실시예 A: 정상 핵형을 갖는 FLT3-ITD, NPM1, 및 DNMT3A 돌연변이를 갖는 새로 진단된 AML 환자에서의 크레노라닙 베실레이트 요법의 효과: 혈액학적 회복으로 5% 미만으로의 골수 모세포에서의 감소의 달성
- [0103] 54세 여성은 FLT3-ITD 및 FLT3-TKD 돌연변이 둘 다에 대해 AML 양성으로 진단되었다. 환자의 백혈병 모세포는 또한 NPM1 및 DNMT3A 유전자에서의 돌연변이를 가졌다. FLT3-ITD, NPM1, 및 DNMT3A 돌연변이는 독립적인 드라이버 돌연변이로서 특징화되고, 함께 특히 불량한 예후와 연관되므로, 이들 3종 돌연변이의 환자의 제시는 불량한 반응률, 재발의 증가된 누적 발생률, 및 단축된 생존과 연관된, AML 환자에 대하여 그녀를 유의하게 고-위험 그룹에 두었다. 이들 돌연변이를 갖는 환자 중 절반은 진단 후 1년 이내 사망할 것으로 예측된다. 문헌 [Papaemmanuil, E., "Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia," New England J. Med. Vol. 374, No. 23, pp. 2209-2221 (9 June 2016)] 참조.
- [0104] 진단 시에, 환자는 63% 골수 모세포를 갖는 것으로 발견되었다. 진단 후에, 환자는 새로 진단된 AML 환자에 대한 임상 시험 (NCT02283177)에서 경구 크레노라닙 베실레이트를 제공받았다. 환자는 초기에 시타라빈 7일 및 다우노루비신 3일로 구성된, 유도 화학요법으로 치료되었고; 환자는 제10일에 1일 3회 100 mg의 크레노라닙 베실레이트로 요법을 시작하였다.
- [0105] 임상 시험의 제35일에 취한 골수 생검은 환자의 골수 모세포가, 완전 완화로서 분류된, 5% 미만으로 감소되었다는 것을 밝혀내었다. 환자는 요법의 시작 후 1년 초과 생존하며 무질환 상태로 유지된다.
- [0106] 하기 표 A는 실시예 A, 화학요법 및 크레노라닙 베실레이트로의 치료 후에 정상 핵형을 갖는 FLT3-ITD, NPM1, 및 DNMT3A 돌연변이를 갖는 새로 진단된 AML 환자의 골수에서 악성 백혈병을 제거하고 제거를 유지하는 크레노라닙의 능력을 예시한다.

임상 시험에 대한 일수	골수 모세포 (%)
0	63%
35	< 5%
238	< 5%
294	< 5%
406	< 5%

- [0107]
- [0108] 실시예 B: 정상 핵형을 갖는 FLT3-ITD 및 RUNX1 돌연변이를 갖는 새로 진단된 AML 환자에서의 크레노라닙 베실레이트 요법의 효과: 혈액학적 회복으로 5% 미만으로의 골수 모세포에서의 감소의 달성
- [0109] 23세 여성은 FLT3-ITD, RUNX1, 및 DNMT3A 돌연변이에 대해 AML 양성으로 진단되었다. FLT3-ITD 및 RUNX1 돌연변이 둘 다는 독립적으로 불량한 반응률, 재발의 증가된 누적 발생률, 및 단축된 생존과 연관된, 고-위험 AML

환자로서 그녀를 카테고리화한다.

[0110] 진단 시에, 환자는 70% 골수 모세포를 갖는 것으로 발견되었다. 진단 후에, 환자는 새로 진단된 AML 환자에 대한 임상 시험 (NCT02283177)에서 경구 크레노라닙 베실레이트를 제공받았다. 환자는 초기에 시타라빈 7일 및 다우노루비신 3일로 구성된, 유도 화학요법으로 치료되었고; 환자는 제9일에 1일 3회 100 mg의 크레노라닙 베실레이트로 요법을 시작하였다.

[0111] 임상 시험의 제36일에 취한 골수 생검은 환자의 골수 모세포가, 완전 완화로서 분류된, 5% 미만으로 감소되었다는 것을 밝혀내었다. 환자는 요법의 시작 후에 600일 초과 생존하며 무질환 상태로 유지된다. 표준 요법으로 치료된 RUNX1 돌연변이를 갖는 환자의 15% 미만이 600일 초과 동안 질환 없이 생존하는 것으로 예상될 것이다. 문헌 [Mendler, J., *RUNX1 Mutations Are Associated With Poor Outcome in Younger and Older Patients With Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia and With Distinct Gene and MicroRNA Expression Signatures*. J Clin. Oncol. 2012;30:3109-3118] 참조.

[0112] 하기 표 B는 실시예 B, 화학요법 및 크레노라닙 베실레이트로의 치료 후에 정상 핵형을 갖는 FLT3-ITD 및 RUNX1 돌연변이를 갖는 새로 진단된 AML 환자의 골수에서 악성 백혈병을 제거하고 제거를 유지하는 크레노라닙의 능력을 예시한다.

임상 시험에 대한 일수	골수 모세포 (%)
0	70%
36	< 5%
96	< 5%
120	< 5%

[0113]

[0114] \* 환자는 완화로 유지되었으므로, 추가적인 골수 생검은 제120일 후에 연구에서 전혀 수행되지 않았음.

[0115] 실시예 C: FLT3-ITD 및 RUNX1 돌연변이, 삼염색체성 8, 및 삼염색체성 13을 갖는 새로 진단된 AML 환자에서의 크레노라닙 베실레이트 요법의 효과: 혈액학적 회복으로 5% 미만으로의 골수 모세포에서의 감소의 달성.

[0116] 34세 여성은 FLT3-ITD 및 RUNX1 돌연변이에 대해 AML 양성으로 진단되었다. 이를 돌연변이는 독립적으로 불량한 반응률, 재발의 증가된 누적 발생률, 및 단축된 생존과 연관된 고-위험 AML 환자로서 그녀를 카테고리화한다.

[0117] 환자는 삼염색체성 8 및 삼염색체성 13의 외양을 특징으로 하는, 비정상 핵형을 나타내는 것으로 추가로 제시되었다. 삼염색체성 8은 AML의 다른 드라이버 돌연변이 특징과 별개의 및 별도의 독립적인 드라이버 돌연변이 (예컨대 환자의 FLT3 돌연변이 상태)로서 특징화된 바 있고 그 자체는 독립적으로 불량한 예후와 연관된 바 있다. 삼염색체성 13은 또한 독립적인, 불량한 예후 인자이고 RUNX1 돌연변이와 강하게 연관된 바 있다. 문헌 [Dicker, F., et al. Trisomy 13 is strongly associated with AML1/RUNX1 mutations and increased FLT3 expression in acute myeloid leukemia. Blood. 2007;110:1308-1316] 참조. 이를 조합된 돌연변이 및 세포유전 특징의 환자의 제시는 FLT3-ITD 돌연변이 단독보다 더 높은 위험 그룹에 그녀를 두었다.

[0118] 진단 시에, 환자는 81% 골수 모세포를 갖는 것으로 발견되었다. 진단 후에, 환자는 새로 진단된 AML 환자에 대한 임상 시험 (NCT02283177)에서 경구 크레노라닙 베실레이트를 제공받았다. 환자는 초기에 시타라빈 7일 및 다우노루비신 3일로 구성된, 유도 화학요법으로 치료되었고; 환자는 제9일에 1일 3회 100 mg의 크레노라닙 베실레이트로 요법을 시작하였다.

[0119] 임상 시험의 제36일에 취한 골수 생검은 환자의 골수 모세포가, 완전 완화로서 분류된 5% 미만으로 감소되었고, FLT3-ITD 및 RUNX1 돌연변이의 존재는 더 이상 검출가능하지 않았다는 것을 밝혀내었다. 핵형 분석은 환자가 이제, 기준선에서 검출된 바와 같이, 삼염색체성 8도 삼염색체성 13도 포함하지 않는, 물론 이상이 전혀 검출되지 않는, 정상 핵형을 나타낸다는 것을 추가로 밝혀내었다. 환자는 요법의 시작 후에 500일 초과 동안 생존하며 무질환 상태로 유지된다. 표준 요법으로 치료된 이를 돌연변이를 갖는 환자의 10% 미만이 500일 초과 동안 질환 없이 생존하는 것으로 예상될 것이다. 문헌 [Herold, T., Isolated trisomy 13 defines a homogeneous AML subgroup with high frequency of mutations in spliceosome genes and poor prognosis. Blood. 2014;124:1304-1311] 참조.

[0120] 하기 표 C는 실시예 C, 화학요법 및 크레노라닙 베실레이트로의 치료 후에 FLT3-ITD 및 RUNX1 돌연변이 및 삼염

색체성 8 및 삼염색체성 13을 갖는 새로 진단된 AML 환자의 골수에서 악성 백혈병을 제거하고 제거를 유지하는 크레노라닙의 능력을 예시한다.

임상 시험에 대한 일수	골수 모세포 (%)
0	81%
36	< 5%
74	< 5%
144	< 5%

[0121]

\* 환자는 완화로 유지되었으므로, 추가적인 골수 생검은 제144일 후에 연구에서 전혀 수행되지 않았음.

[0123] 실시예 D: FLT3-ITD 돌연변이, 삼염색체성 8, 및 (6;9) 전위를 갖는 재발성/불응성 AML 환자에서의 크레노라닙 베실레이트 요법의 효과: 혈액학적 회복으로 5% 미만으로의 골수 모세포에서의 감소의 달성

[0124] 75세 남성은 FLT3-ITD 돌연변이에 대해 AML 양성으로 진단되고 (6;9) 전위를 보유하였으며, 이를 둘 다는 독립적으로 불량한 반응률, 재발의 증가된 누적 발생률, 및 단축된 생존과 연관된, 고-위험 AML 환자로서 그를 카테고리화한다. 문헌 [Papaemmanuil, E., et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2016;374:2209-2221] 참조.

[0125] 그의 진단 후에, 환자는 초기에 유도 화학요법으로 치료되었다. 대략 7개월 후에 환자는 39%의 골수 모세포 백분율로 재발하였다.

[0126] 추가의 유전적 분석은 환자가 초기 진단 시 존재했던 FLT3-ITD 및 (6;9) 전위 이외에도 삼염색체성 8 염색체 이상을 획득하였다는 것을 제시하였다. 삼염색체성 8은 또한 AML의 다른 드라이버 돌연변이 특징 (예컨대 환자의 FLT3 돌연변이 상태 및 (6;9) 전위)과 별개의 및 별도의 독립적인 드라이버 돌연변이로서 특징화된 바 있고 그 자체는 불량한 예후와 연관되므로, 이를 3개의 특징의 환자의 제시는 유의하게 더 높은 위험 그룹에 그를 두었다.

[0127] 재발의 시점에서, 환자는 재발성 또는 불응성 AML 환자에 대한 임상 시험 (NCT02626338)에서 경구 크레노라닙 베실레이트를 제공받았다. 환자는 초기에 시타라빈 6일 및 미톡산트론 3일로 구성된, 샐비지 화학요법으로 치료되었고; 환자는 제8일에 1일 3회 100 mg의 크레노라닙 베실레이트로 요법을 시작하였다.

[0128] 임상 시험의 제34일에 취한 골수 생검은 환자의 골수 모세포가, 완전 완화로서 분류된, 5% 미만으로 감소되었다는 것을 밝혀내었다. 추가의 분석은 환자가 이제 정상 남성 핵형을 나타낸다는 것을 밝혀내었다. 환자는 400 일 초과 동안 완화로 유지되었다. 표준 요법으로 치료된 이를 돌연변이를 갖는 재발성 환자의 10% 미만이 400 일 초과 동안 생존하는 것으로 예상될 것이다. 문헌 [Levis, M., et al. Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse. Blood. 2011;117:3294-3301] 참조.

[0129] 하기 표 D는 실시예 D, 샐비지 화학요법 및 크레노라닙 베실레이트로의 치료 후에 FLT3-ITD 돌연변이, 삼염색체성 8, 및 (6;9) 전위를 갖는 재발성/불응성 AML 환자의 골수에서 악성 백혈병을 제거하고 제거를 유지하는 크레노라닙의 능력을 예시한다.

임상 시험에 대한 일수	골수 모세포 (%)
0	39%
34	< 5%
115	< 5%

[0130]

\* 환자는 완화로 유지되었으므로, 추가적인 골수 생검은 제115일 후에 연구에서 전혀 수행되지 않았음.

[0132] 실시예 E: 정상 핵형을 갖는 FLT3-ITD 및 WT1 돌연변이를 갖는 새로 진단된 AML 환자에서의 크레노라닙 베실레이트 요법의 효과: 혈액학적 회복으로 5% 미만으로의 골수 모세포에서의 감소의 달성.

[0133] 22세 여성은 FLT3-ITD, WT1 및 NPM1 돌연변이에 대해 AML 양성으로 진단되었다. FLT3-ITD 및 WT1 돌연변이 둘 다는 독립적으로 불량한 반응률, 재발의 증가된 누적 발생률, 및 단축된 생존과 연관된, 고-위험 AML 환자로서

그녀를 카테고리화한다.

[0134] 진단 시에, 환자는 65% 골수 모세포를 갖는 것으로 발견되었다. 진단 후에, 환자는 새로 진단된 AML 환자에 대한 임상 시험 (NCT02283177)에서 경구 크레노라닙 베실레이트를 제공받았다. 환자는 초기에 시타라빈 7일 및 이다루비신 3일로 구성된, 유도 화학요법으로 치료되었고; 환자는 제12일에 1일 3회 100 mg의 크레노라닙 베실레이트로 요법을 시작하였다.

[0135] 임상 시험의 제34일에 취한 골수 생검은 환자의 골수 모세포가, 완전 완화로서 분류된, 5% 미만으로 감소되었다는 것을 밝혀내었다. 환자는 요법의 시작 후에 700일 초과 생존하며 무질환 상태로 유지된다. 표준 요법으로 치료된 WT1 돌연변이를 갖는 환자의 15% 미만이 700일 초과 동안 질환 없이 생존하는 것으로 예상될 것이다. 문헌 [Paschka, P., et al. Wilms' Tumor 1 Gene Mutations Independently Predict Poor Outcome in Adults With Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia: A Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol. 2008;26:4595-4602] 참조.

[0136] 하기 표 E는 실시예 E, 화학요법 및 크레노라닙 베실레이트로의 치료 후에 정상 핵형을 갖는 FLT3-ITD 및 WT1 돌연변이를 갖는 새로 진단된 AML 환자의 골수에서 악성 백혈병을 제거하고 제거를 유지하는 크레노라닙의 능력을 예시한다.

임상 시험에 대한 일수	골수 모세포 (%)
0	65%
34	< 5%
82	< 5%
196	< 5%

[0137]

[0138] 실시예 F: 정상 핵형을 갖는 FLT3-ITD 및 WT1 돌연변이를 갖는 재발성/불응성 AML 환자에서의 크레노라닙 베실레이트 요법의 효과: 혈액학적 회복으로 5% 미만으로의 골수 모세포에서의 감소의 달성.

[0139]

72세 여성은 AML로 진단되었고 초기에 유도 화학요법으로 치료되었다. 대략 4개월 후에, 환자는 재발되었고 FLT3-ITD 돌연변이의 존재로 인해 멀티키나제 억제제 미도스타우린을 포함한, 다중 샐비지 요법으로 치료되었다. 동종 줄기 세포 이식으로부터 6개월 후에, 환자는 다시 재발되었다. 다중 재발 및 선행 키나제 억제제 치료의 환자의 병력은 이 환자를 고-위험 그룹에 두었다.

[0140]

추가의 분석은 환자가 FLT3-ITD 유전자 뿐만 아니라 WT1 유전자에서의 돌연변이를 갖는다는 것을 제시하였다. WT1 돌연변이는 불량한 예후 및 치료 실패와 연관된 바 있으므로, FLT3-ITD 및 WT1 돌연변이의 공동-발생은 환자를 보다 더 높은 위험 그룹에 두었다. 문헌 [Paschka, P., et al. Wilms' Tumor 1 Gene Mutations Independently Predict Poor Outcome in Adults With Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia: A Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol. 2008;26:4595-4602] 참조.

[0141]

동종 줄기 세포 이식 후에 재발의 시점에서, 환자는 재발성 또는 불응성 AML 환자에 대한 임상 시험 (NCT01657682)에서 경구 크레노라닙 베실레이트를 제공받았다. 환자는 크레노라닙 베실레이트의 1일에 200 mg/m<sup>2</sup>로 요법을 시작하였다.

[0142]

임상 시험의 제54일에 취한 골수 생검은 환자의 골수 모세포가, 완전 완화로서 분류된, 5% 미만으로 감소되었다는 것을 밝혀내었다.

[0143]

하기 표 F는 실시예 F, 선행 TKI 부전을 갖는 FLT3-ITD 및 WT1 돌연변이를 갖는 재발성/불응성 AML 환자의 골수에서 악성 백혈병을 제거하는 크레노라닙의 능력을 예시한다.

임상 시험에 대한 일수	골수 모세포 (%)
0	15%
29	12%
54	< 5%

[0144]

[0145] 실시예 G: FLT3-ITD 돌연변이 및 복합 핵형을 갖는 재발성/불응성 AML 환자에서의 크레노라닙 베실레이트 요법

의 효과: 혈액학적 회복으로 5% 미만으로의 골수 모세포에서의 감소의 달성.

[0146] 43세 여성은 FLT3-ITD 돌연변이에 대해 AML 양성으로 진단되었다. 환자는 유도 화학요법 및 소라페닙 (티로신 키나제 억제제)을 포함한 초기 요법에 대해 반응하지 않았다. 환자는 초기 요법의 종료 시에 19% 골수 모세포를 가졌고, 이는 그녀가 여전히 FLT3-ITD 돌연변이에 대해 양성이고 또한 일염색체성 15, 삼염색체성 21, 삼염색체성 11, 이중심 동원체 및 유도체 염색체로 이루어진 비정상 핵형을 나타내었다는 것을 제시하였다. FLT3-ITD 돌연변이 및 복합 핵형 둘 다는 독립적으로 불량한 반응률, 재발의 증가된 누적 발생률, 및 단축된 생존과 연관된, 고-위험 AML 환자로서 그녀를 카테고리화한다. 문헌 [Papaemmanuil, E., "Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia," New England J. Med. Vol. 374, No. 23, pp. 2209-2221 (9 June 2016)] 참조.

[0147] 이어서 환자는 재발성 또는 불응성 AML 환자에 대한 임상 시험 (NCT02400281)에서 경구 크레노라닙 베실레이트를 제공받았다. 환자는 초기에 시타라빈 4일 및 이다루비신 3일로 구성된, 샐비지 화학요법으로 치료되었고; 환자는 제5일에 1일 3회 100 mg의 크레노라닙 베실레이트로 요법을 시작하였다.

[0148] 임상 시험의 제20일에 취한 골수 생검은 환자의 골수 모세포가, 완전 완화로서 분류된, 5% 미만으로 감소되었다는 것을 밝혀내었다. 환자는 200일 초과 동안 완화로 유지되었다. 표준 요법으로 치료된 이를 돌연변이를 갖는 재발성/불응성 환자의 20% 미만이 완전 완화를 달성하는 것으로 예상될 것이다. 문헌 [Levis, M., et al. Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse. Blood. 2011;117:3294-3301] 참조.

[0149] 하기 표 G는 실시예 G, 샐비지 화학요법 및 크레노라닙 베실레이트로의 치료 후에 선행 TKI 부전을 갖는 FLT3-ITD 돌연변이 및 복합 핵형을 갖는 재발성/불응성 AML 환자의 골수에서 악성 백혈병을 제거하는 크레노라닙의 능력을 예시한다.

임상 시험에 대한 일수	골수 모세포 (%)
0	19%
20	< 5%

[0150]

[0151] 실시예 H: FLT3-ITD 돌연변이 및 복합 핵형을 갖는 재발성/불응성 AML 환자에서의 크레노라닙 베실레이트 요법의 효과: 혈액학적 회복으로 10% 미만으로의 골수 모세포에서의 감소의 달성.

[0152] 48세 여성은 FLT3-ITD 돌연변이 및 정상 여성 핵형에 대해 AML 양성으로 진단되었고 초기에 유도 화학요법으로 치료되었다. 대략 7개월 후에, 환자는 재발되었고 화학요법 및 티로신 키나제 억제제, 소라파닙을 포함한 다중 샐비지 요법을 제공받았다. 환자는 이를 요법에 대해 반응하지 않았고 치료 후에 46% 골수 모세포를 가졌으며, 상기 모세포는 FLT3-ITD, FLT3-TKD, NPM1, DNMT3A, 및 WT1 돌연변이에 대해 양성이었다. 동시에 FLT3-ITD, NPM1, 및 DNMT3A 돌연변이 및 WT1 돌연변이 둘 다의 존재는 환자를 고-위험 그룹에 두었다. 환자는 전위 (1;6), (4;19), 및 (10;15)에 의해 특징화되는 비정상 복합 핵형을 나타내는 것으로 추가로 제시되었다. 복합 핵형은 AML의 다른 드라이버 돌연변이 특징 (예컨대 환자의 FLT3 돌연변이 상태)과 별개의 및 별도의 독립적인 드라이버 돌연변이로서 특징화된 바 있고 그 자체가 불량한 예후와 연관된 바 있으므로, 이를 3개 특징의 세트의 환자의 제시는 그녀를 유의하게 더 높은 위험 그룹에 두었다.

[0153] 이어서 환자는 재발성 또는 불응성 AML 환자 (NCT01657682)에서의 단일-작용제 크레노라닙의 경구 크레노라닙 베실레이트를 제공받았다. 환자는 크레노라닙 베실레이트의 1일에  $200 \text{ mg/m}^2$ 로 요법을 시작하였다.

[0154] 임상 시험의 제29일에 취한 골수 생검은 환자의 골수 모세포가, 부분 완화로서 분류된, 7%로 감소되었다는 것을 밝혀내었다.

[0155] 하기 표 H는 실시예 H, FLT3-ITD 및 WT1 돌연변이 및 선행 TKI 부전을 갖는 복합 핵형을 갖는 재발성/불응성 AML 환자의 골수에서 악성 백혈병을 유의하게 감소시키는 크레노라닙의 능력을 예시한다.

임상 시험에 대한 일수	골수 모세포 (%)
0	46%
29	7%

[0156]

- [0157] 본 명세서에서 논의된 임의의 실시양태는 본 발명의 임의의 방법, 키트, 시약, 또는 조성물에 대하여 구현될 수 있으며, 그 반대도 그러하다는 것이 고려된다. 또한, 본 발명의 조성물은 본 발명의 방법을 달성하기 위해 사용될 수 있다.
- [0158] 본 명세서에 기재된 특정한 실시양태는 본 발명의 제한으로서가 아니라 예시로서 제시되는 것으로 이해될 것이다. 본 발명의 주요 특색은 본 발명의 범주를 벗어나지 않으면서 다양한 실시양태에서 이용될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 통상적인 실험만으로도 본원에 기재된 특정 절차에 대한 수많은 등가물을 인식하거나 또는 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 여겨지며 청구범위에 의해 포괄된다.
- [0159] 본 명세서에 언급된 모든 공개물 및 특허 출원은 본 발명이 관련되는 관련 기술분야의 통상의 기술 수준을 나타내는 것이다. 모든 공개물 및 특허 출원은 각각의 개별 공개물 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참조로 포함되는 것으로 나타내어진 것과 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다.
- [0160] 단수 용어의 사용은 청구범위 및/또는 명세서에서 용어 "포함하는"과 함께 사용되는 경우에 "하나"를 의미할 수 있지만, 그것은 또한 "하나 이상", "적어도 하나", 및 "하나 또는 하나 초과"의 의미와 일치한다. 청구범위에서 용어 "또는"의 사용은 단지 대안을 지칭하는 것을 명백하게 나타내거나 또는 대안이 상호 배타적이지 않는 한, "및/또는"을 의미하는데 사용되지만, 개시내용은 단지 대안 및 "및/또는"을 지칭하는 정의를 지지한다. 본 명세서 전반에 걸쳐, 용어 "약"은 값이 장치, 값을 결정하는데 이용되는 방법, 또는 연구 대상 중에 존재하는 변이에 관한 오차의 고유한 변이를 포함한다는 것을 나타내기 위해 사용된다.
- [0161] 본 명세서 및 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단어 "포함하는" (및 포함하는의 임의의 형태, 예컨대 "포함하다" 및 "포함한다"), "갖는" (및 갖는의 임의의 형태, 예컨대 "갖다" 및 "갖는다"), "포함한" (및 포함한의 임의의 형태, 예컨대 "포함한다" 및 "포함하다") 또는 "함유하는" (및 함유하는의 임의의 형태, 예컨대 "함유한다" 및 "함유하다")는 포괄적 또는 개방형이며 추가적인 비인용된 요소 또는 방법 단계를 배제하지는 않는다. 본원에 제공된 임의의 조성물 및 방법의 실시양태에서, "포함하는"은 "로 본질적으로 이루어지는" 또는 "로 이루어지는"으로 대체될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 어구 "로 본질적으로 이루어지는"은 명시된 정수(들) 또는 단계 뿐만 아니라 청구된 본 발명의 특징 또는 기능에 실질적으로 영향을 미치지 않는 것들을 요구한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "로 이루어지는"은 인용된 정수 (예를 들어, 특색, 요소, 특징, 특성, 방법/공정 단계 또는 한계) 또는 단지 정수의 그룹 (특색(들), 요소(들), 특징(들), 특성(들), 방법/공정 단계 또는 한계(들))의 존재를 나타내는데 사용된다.
- [0162] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "또는 그의 조합"은 그 용어에 앞서 열거된 항목의 모든 순열 및 조합을 지칭한다. 예를 들어, "A, B, C 또는 그의 조합"은 하기 중 적어도 하나를 포함하는 것으로 의도된다: A, B, C, AB, AC, BC, 또는 ABC, 및 순서가 특정한 맥락에서 중요한 경우에, 또한 BA, CA, CB, CBA, BCA, ACB, BAC, 또는 CAB. 이 예시를 계속하면, 하나 이상의 항목 또는 용어의 반복을 함유하는 조합, 예컨대 BB, AAA, AB, BBC, AAABCCCC, CBBAAA, CABABB 등이 명백하게 포함된다. 통상의 기술자는 맥락상 달리 명백하지 않는 한, 전형적으로 임의의 조합에서 항목 또는 용어의 수에 대해 제한이 없음이 이해될 것이다.
- [0163] 본원에 사용된 바와 같이, 근사치의 용어, 예컨대, 비제한적으로, "약", "실질적인" 또는 "실질적으로"는 이와 같이 수식될 경우에 반드시 절대적이거나 또는 완벽하지 않은 것으로 이해되지만 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 존재하는 조건을 지정하는 것을 인가하기에 충분히 가까운 것으로 고려되는 것인 조건을 나타낸다. 기재내용이 달라질 수 있는 정도는 얼마나 큰 변화가 도입될 수 있는지 및 여전히 관련 기술분야의 통상의 기술자가 변형된 특색이 비변형된 특색의 요구되는 특징 및 능력을 여전히 갖는 것으로 여전히 인지하는지에 의존할 것이다. 일반적으로, 그러나 앞선 논의에 따라, 근사치의 용어, 예컨대 "약"에 의해 수식되는 본원의 수치는 명시된 값으로부터 적어도  $\pm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12$  또는 15%만큼 달라질 수 있다.
- [0164] 본원에 개시되고 청구된 모든 조성물 및/또는 방법은 본 개시내용에 비추어 과도한 실험 없이 이루어지고 실시될 수 있다. 본 발명의 조성물 및 방법은 바람직한 실시양태에 관하여 기재된 바 있지만, 본 발명의 개념, 취지 및 범주를 벗어나지 않으면서 본원에 기재된 조성물 및/또는 방법에 및 방법의 단계에서 또는 단계의 순서에서 변이가 적용될 수 있음이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 모든 이러한 유사한 치환 및 변형은 첨부되는 청구범위에 의해 정의되는 본 발명의 취지, 범주 및 개념 내에 있는 것으로 간주된다.
- [0165] 청구항 각각에 대해, 각각의 종속항은 독립항을 인용할 뿐만 아니라 각각의 및 모든 청구항에 대한 선행 종속항

각각을 선행 항이 청구항 용어 또는 요소에 대하여 적절한 선행 기반을 제공하는 한 인용할 수 있다.

[0166] 참고문헌

DREXLER, et al. "Expression of FLT3 receptor and response to FLT3 ligand by leukemic cells"  
Leukemia. April 10, 1996; 10:588-599 (ABSTRACT ONLY)

GILLILAND, et al. "The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia." Blood. Sept. 1, 2002;  
100: 1532-1542

STIREWALT, et al. "The role of FLT3 in haematopoietic malignancies" Nature Reviews Cancer.  
2003; 3:650-665

NAKAO, et al. ABSTRACT ONLY: "Internal tandem duplication of the FLT3 gene found in acute  
myeloid leukemia." Leukemia. 1996; 10:1911-1918

KIYOI, et al. "Internal tandem duplication of the FLT3 gene is a novel modality of elongation  
mutation which causes constitutive activation of the product" Leukemia. 1998; 12:1333-1337

KOTTARIDIS, et al. "The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute  
myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response  
to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research  
Council AML 10 and 12 trials" Blood. Sept. 15, 2001; 98: 1742-1759

[0167]

YAMAMOTO, et al. "Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies" *Blood*. 2001; 97:2434-2439

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

BAINS, et al. "FLT3 and NPM1 mutations in myelodysplastic syndromes: Frequency and potential value for predicting progression to acute myeloid leukemia" *American Journal of Clinical Pathology*. January 2011; 135: 62-69

BHAMIDPATI, et al. "FLT3 mutations in myelodysplastic syndromes (MDS) and chronic myelomonocytic leukemia (CMML)." 2012. *Journal of Clinical Oncology*. Suppl; abstract 6597

KIYOI, et al. "Internal tandem duplication of FLT3 associated with leukocytosis in acute promyelocytic leukemia" *Leukemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare (Kohseisho). Leukemia*. 1997; 11: 1447-1452

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

ABU-DUHIER, et al. "FLT3 internal tandem duplication mutations in adult acute myeloid leukemia define a high-risk group" *British Journal of Hematology*. June 7, 2000; 111: 190-195

KIYOI et al. "Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia" *Blood*. May 1, 1999; 93:3074-3080

BACHER, et al. "Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters - an analysis of 3082 patients" *Blood*. March 1, 2008; 111:2527-2537

KINDLER, et al. "FLT3 as a therapeutic target in AML: still challenging after all these years" *Blood*. Dec. 9, 2010; 116:5089-102

LEVIS, et al. "A FLT3 tyrosine kinase inhibitor is selectively cytotoxic to acute myeloid leukemia blasts harboring FLT3 internal tandem duplication mutations" *Blood*. August 1, 2001; 98(3): 885-887

SMITH, et al. Single agent CEP-701, a novel FLT3 inhibitor, shows biologic and clinical activity in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia *Blood*, May 2004; 103: 3669-3676

GRISWOLD, et al. "Effects of MLN518, a dual FLT3 and KIT inhibitor, on normal and malignant hematopoiesis" *Blood*. Nov. 2004; 104 (9): 2912-2918

YEE, et al., SU5416 and SU5614 inhibit kinase activity of wild-type and mutant FLT3 receptor tyrosine kinase. *Blood*, Oct 2002; 100(8): 2941-2949

O'Farrell et al., SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood*, May 2003; 101(9): 3597-3605

Murata, K. et al., Selective cytotoxic mechanism of GTP-14564, a novel tyrosine kinase inhibitor in leukemia cells expressing a constitutively active Fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3). *J Biol Chem.* Aug. 29, 2003; 278 (35): 32892-32898 [Epub 2003 Jun 18]

Stone, R. M et al., PKC-412 FLT3 inhibitor therapy in AML: results of a phase II trials. *Ann. Hematol.* 2004; 83 Suppl 1:S89-90

CHESON, et al. "Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia" *J Clin Oncol.* Dec. 15, 2003; 21: 4642-4649

LEVIS, et al. "Small Molecule FLT3 Tyrosine Kinase Inhibitors" *Current Pharmaceutical Design.* 2004, 10, 1183-1193

BORTHAKUR, et al. "Phase I study of sorafenib in patients with refractory or relapsed acute leukemias." *Haematologica.* Jan. 2011; 96: 62-8. Epub Oct. 15, 2010

Small D. FLT3 mutations: biology and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006: 178-84

AMIN, et al. "Having a higher blast percentage in circulation than bone marrow; clinical implications in myelodysplastic syndrome and acute lymphoid and myeloid leukemias" *Leukemia.* July 28, 2005; 19: 1567-72

VANDERWALDE, A., "Genetics of Acute Myeloid Leukemia," available at <http://emedicine.medscape.com/article/1936033-overview> (last updated 1 Apr. 2016)

PAPAEMMANUIL, E., "Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia," *New England J. Med.* Vol. 374, No. 23, pp. 2209-2221 (9 June 2016)

DÖHNER, H., et al. "Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel," *Blood.* Vol. 129, No. 3, pp. 424-447 (28 Nov. 2016).

BAKSHI, S., et al. "Trisomy 8 in leukemia: A GCRI experience," *Indian J Hum Genet.* 2012;18:106-108.

LEWIS, et al. "Phase I study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of oral CP-868-596, a highly specific platelet-derived growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced cancers" *J Clin Oncol.* Nov. 1, 2009; 27(31), 5262-5269

CORTES, et al. "AC220, a potent, selective, second generation FLT3 receptor tyrosine kinase (RTK) inhibitor, in a first-in-human (FIH) phase I AML study" *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009 Nov.

CORTES, et al. "A phase II open-label, AC220 monotherapy efficacy study in patients with refractory/relapsed FLT3-ITD positive acute myeloid leukemia: updated interim results" *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011 Dec

[0169]  
MENDLER, J., "RUNX1 Mutations Are Associated With Poor Outcome in Younger and Older Patients With Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia and With Distinct Gene and MicroRNA Expression Signatures," *J. Clin. Oncol.* Vol. 30, No. 25, pp. 3109-3118 (2 July 2012)

DICKER, F., et al. "Trisomy 13 is strongly associated with AML1/RUNX1 mutations and increased FLT3 expression in acute myeloid leukemia," *Blood.* 2007;110:1308-1316.

HEROLD, T., et al. "Isolated trisomy 13 defines a homogeneous AML subgroup with high frequency of mutations in spliceosome genes and poor prognosis," *Blood.* 2014;124:1304-1311.

LEVIS, M., et al. "Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse," *Blood.* 2011;117:3294-3301.

[0170]  
PASCHKA, P., et al. "Wilms' Tumor 1 Gene Mutations Independently Predict Poor Outcome in Adults With Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia: A Cancer and Leukemia Group B Study," *J Clin Oncol.* 2008;26:4595-4602.