



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0129911
(43) 공개일자 2018년12월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/519 (2006.01) A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/12 (2006.01) A61K 47/26 (2017.01)
A61K 47/40 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7032062
(22) 출원일자(국제) 2017년04월04일
심사청구일자 2018년11월05일
(85) 번역문제출일자 2018년11월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/025932
(87) 국제공개번호 WO 2017/176744
국제공개일자 2017년10월12일
(30) 우선권주장
62/318,041 2016년04월04일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
록쏘 온콜로지, 인코포레이티드
미국, 코네티컷 06901, 스탬포드, 9 플로어, 281
트레서 블러바드
(72) 발명자
콕스 마이클
미국, 코네티컷 06901, 스탬포드, 9 플로어, 281
트레서 블러바드
난다 니샤
미국, 코네티컷 06901, 스탬포드, 9 플로어, 281
트레서 블러바드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
강명구

전체 청구항 수 : 총 94 항

(54) 발명의 명칭 소아암을 치료하는 방법

(57) 요약

치료를 필요로 하는 대상체에서 소아암을 치료하는 방법. 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물을 투여하는 것을 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/12 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 47/40 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)
A61K 9/08 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

레이놀즈 마크

미국, 코네티컷 06901, 스탬포드, 9 플로어, 281
 트레서 블러바드

스미쓰 스티븐 에이.

미국, 코네티컷 06901, 스탬포드, 9 플로어, 281
 트레서 블러바드

(30) 우선권주장

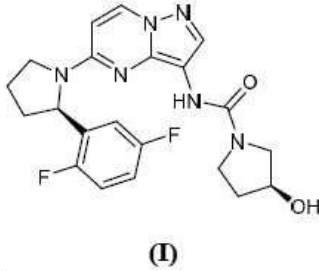
62/323,437	2016년04월15일	미국(US)
62/329,653	2016년04월29일	미국(US)
62/380,773	2016년08월29일	미국(US)
62/449,366	2017년01월23일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

치료를 필요로 하는 대상체에서 소아암을 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 식 (I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 방법:



청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 대상체는 영아, 아동, 또는 청소년인, 방법.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 대상체는 영아인, 방법.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 소아암은 간엽암인, 방법.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 간엽암은 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법: 소아 신장종, 선천성 섬유육종 (CFS), 소아 고-등급 신경아교종 (HGG), 간엽암 (영아 섬유육종 (IF), 선천성 중간막성 신장종, 선천성 유아의 섬유육종 (CIFS); 모양세포성 별아교세포종, 뇌종양, 소아 급성 백혈병, Ph-유사 급성 림프아구성 백혈병, 세포 선천성 중간막성 신장종 (CMN); 유아의 섬유육종, 소아 고-등급 신경아교종 (HGG), 확산 고유 뇌교 신경아교종 (DIPG), 비-뇌간 HGG (NBS-HGG), 역형성 대세포 림프종 (ALCL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 소아 유두상 갑상선 암종, 연조직 육종, 스피즈형 흑색종, 소아 혈관주위세포종-유사 육종, 방추 세포 육종, 근육/혈관주위세포 성장 패턴을 갖는 NOS, 폐암, 진전된 소아 고형 종양, 신경외배엽-유래된 종양, 소아 결장직장암, 부신 신경교세포종, 및 중추신경계 종양.

청구항 6

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 소아암은 섬유육종인, 방법.

청구항 7

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 소아암은 유아의 섬유육종인, 방법.

청구항 8

청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 TrkA에 의해 매개되는, 방법.

청구항 9

청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 TrkB에 의해 매개되는, 방법.

청구항 10

청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 TrkC에 의해 매개되는, 방법.

청구항 11

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 TrkA, TrkB, TrkC, 또는 이들의 조합에 의해 매개되는, 방법.

청구항 12

청구항 6 내지 11 중 어느 한 항에 있어서, 외과적 절제는 대상체에서 섬유육종의 진행을 억제하는데 실패했던, 방법.

청구항 13

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, 화학요법은 이전에 대상체에서 종양 진행을 억제하는데 실패했던, 방법.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 화학요법은 빈크리스틴, 악티노마이신-D, 사이클로포스파마이드, 이포스파마이드, 에토포시드, 또는 독소루비신 중 적어도 하나의 투여를 포함하는, 방법.

청구항 15

청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 상기 빈크리스틴, 악티노마이신-D, 및 사이클로포스파마이드 중 적어도 하나의 투여를 포함하는 화학요법은 대상체에서 종양 진행을 억제하는데 실패했던, 방법.

청구항 16

청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 이포스파마이드 및 독소루비신 중 적어도 하나의 투여를 포함하는 화학요법은 대상체에서 종양 진행을 억제하는데 실패했던, 방법.

청구항 17

청구항 1 내지 16 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 ETV6-NTRK3 융합 양성인, 방법.

청구항 18

청구항 1 내지 17 중 어느 한 항에 있어서, 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물의 투여 전에 형태적 진단을 수행하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 19

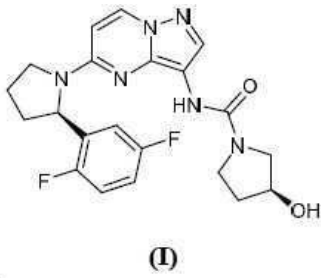
청구항 1 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물의 투여 전에 분자적 시험을 수행하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 20

청구항 1 내지 19 중 어느 한 항에 있어서, 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물의 투여 전에 형태적 진단 및 분자적 시험을 수행하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

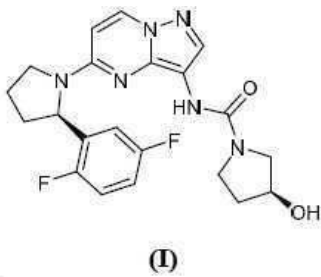
청구항 21

유아의 섬유육종을 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 식 (I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 단계:



청구항 22

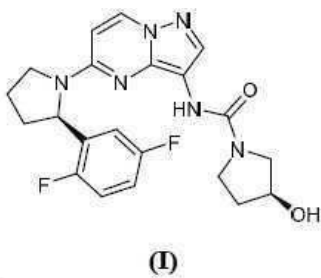
Trk-관련된 소아암을 갖는 것으로 진단 또는 확인된 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 식 (I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 방법:



청구항 23

치료를 필요로 하는 대상체에서 소아암을 치료하는 방법으로서 하기의 단계들을 포함하는, 방법:

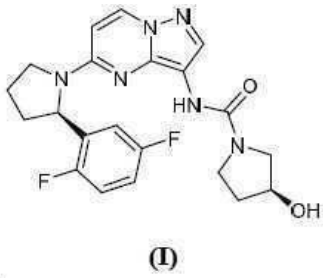
- (a) 상기 암이 Trk 키나제의 과발현, 활성화, 증폭, 및 돌연변이 중 하나 이상과 관련되는 지를 결정하는 단계; 및
- (b) 상기 암이 Trk 키나제의 과발현, 활성화, 증폭, 및 돌연변이 중 하나 이상과 관련되는 것으로 결정되면, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 식 (I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물을 투여하는 단계:



청구항 24

치료를 필요로 하는 대상체에서 소아암을 치료하는 방법으로서, 하기의 단계들을 포함하는, 방법:

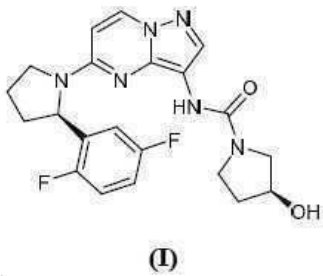
- (a) 상기 암이 Trk 키나제에 의해 매개되는 지를 결정하는 단계; 및
- (b) 상기 암이 Trk 키나제에 의해 매개되는 것으로 결정되면, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 식 (I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물을 투여하는 단계:



청구항 25

하기의 단계들을 포함하는, 소아 대상체를 치료하는 방법:

- (a) 상기 대상체로부터 수득된 샘플에 대해 검정을 수행하여 상기 대상체가 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 수준의 조절장애를 갖는 지를 결정하는 단계; 및
- (b) NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정된 대상체에게 치료적 유효량의 식 (I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물을 투여하는 단계:



청구항 26

청구항 25에 있어서, 상기 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 수준의 조절장애는 Trk 융합 단백질의 번역을 초래하는 염색체 변이인, 방법.

청구항 27

청구항 25에 있어서, 상기 Trk 융합 단백질은 NTRK3-ETV6인, 방법.

청구항 28

청구항 25에 있어서, 상기 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성의 조절장애는 상기 유전자 중 하나 이상의 점 돌연변이인, 방법.

청구항 29

청구항 1 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (I)의 화합물은 약제학적으로 허용가능한 염인, 방법.

청구항 30

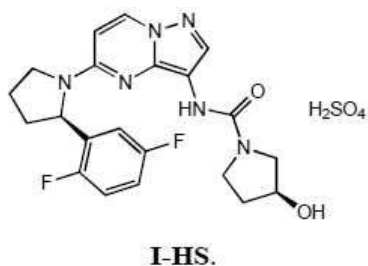
청구항 1 내지 29 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (I)의 화합물은 황산수소 염인, 방법.

청구항 31

청구항 1 내지 30 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (I)의 화합물은 결정형으로서 제공되는, 방법.

청구항 32

청구항 31에 있어서, 상기 결정형은 하기 식 (I-HS)을 갖는, 방법:



청구항 33

청구항 1 내지 32 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물은, 액체 제형으로서 제공되는, 방법.

청구항 34

청구항 33에 있어서, 상기 액체는 가용화제를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 35

청구항 33 또는 34에 있어서, 상기 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물은, 약 0.5 wt.% 내지 약 7 wt.% 범위의 양으로 존재하는, 방법.

청구항 36

청구항 33 내지 35 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물은 약 1.5 wt.% 내지 약 2.5 wt.%의 양으로 존재하는, 방법.

청구항 37

청구항 33 내지 36 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (I)의 화합물은 상기 액체 제형에서 약 5 mg/mL 내지 약 50 mg/mL의 농도를 갖는, 방법.

청구항 38

청구항 33 내지 37 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (I)의 화합물은 상기 액체 제형에서 약 15 mg/mL 내지 약 35 mg/mL의 농도를 갖는, 방법.

청구항 39

청구항 33 내지 38 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (I)의 화합물은 상기 액체 제형에서 약 20 mg/mL의 농도를 갖는, 방법.

청구항 40

청구항 33 내지 39 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가용화제는 사이클로텍스트린, 글리콜, 글리세롤, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 41

청구항 33 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가용화제는 사이클로텍스트린을 포함하는, 방법.

청구항 42

청구항 33 내지 41 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가용화제는 β -사이클로텍스트린 유도체, γ -사이클로텍스트린, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 43

청구항 33 내지 42 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가용화제는 하이드록시 알킬- γ -사이클로텍스트린을 포함하는, 방법.

청구항 44

청구항 33 내지 41 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가용화제는 하이드록시 알킬- β -사이클로텍스트린, 설포알킬 에테르- β -사이클로텍스트린, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 β -사이클로텍스트린을 포함하는, 방법.

청구항 45

청구항 33 내지 41 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가용화제는 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린을 포함하는, 방법.

청구항 46

청구항 33 내지 42 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가용화제는 약 5 wt.% 내지 약 35 wt.%의 양으로 존재하는, 방법.

청구항 47

청구항 33 내지 46 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가용화제는 약 13 wt.% 내지 약 17 wt.%의 양으로 존재하는, 방법.

청구항 48

청구항 33 내지 47 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 추가로 기재를 포함하는, 방법.

청구항 49

청구항 48에 있어서, 상기 기재는 시트레이트, 락테이트, 포스페이트, 말레에이트, 타르트레이트, 석시네이트, 아세테이트, 카보네이트, 또는 수산화물 중 적어도 하나를 포함하는, 방법.

청구항 50

청구항 48에 있어서, 상기 기재는 리튬 락테이트, 나트륨 락테이트, 칼륨 락테이트, 칼슘 락테이트, 리튬 포스페이트, 인산나트륨, 인산칼륨, 인산칼슘, 리튬 말레에이트, 나트륨 말레에이트, 칼륨 말레에이트, 칼슘 말레에이트, 리튬 타르트레이트, 나트륨 타르트레이트, 칼륨 타르트레이트, 칼슘 타르트레이트, 리튬 석시네이트, 나트륨 석시네이트, 칼륨 석시네이트, 칼슘 석시네이트, 리튬 아세테이트, 아세트산나트륨, 아세트산칼륨, 칼슘 아세테이트, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탈산칼슘, 중탄산나트륨, 칼륨 바이카보네이트, 중탄산칼슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 또는 수산화칼슘 중 적어도 하나를 포함하는, 방법.

청구항 51

청구항 48에 있어서, 상기 기재는 시트레이트인, 방법.

청구항 52

청구항 51에 있어서, 상기 시트레이트 리튬 시트레이트 일수화물, 시트르산나트륨 일수화물, 칼륨 시트레이트 일수화물, 칼슘 시트레이트 일수화물, 리튬 시트레이트 이수화물, 시트르산나트륨 이수화물, 칼륨 시트레이트 이수화물, 칼슘 시트레이트 이수화물, 리튬 시트레이트 3수화물, 시트르산나트륨 3수화물, 칼륨 시트레이트 3수화물, 칼슘 시트레이트 3수화물, 리튬 시트레이트 4수화물, 시트르산나트륨 4수화물, 칼륨 시트레이트 4수화물, 칼슘 시트레이트 4수화물, 리튬 시트레이트 5수화물, 시트르산나트륨 5수화물, 칼륨 시트레이트 5수화물, 칼슘 시트레이트 5수화물, 리튬 시트레이트 헥사히드레이트, 시트르산나트륨 헥사히드레이트, 칼륨 시트레이트 헥사히드레이트, 칼슘 시트레이트 헥사히드레이트, 리튬 시트레이트 헵타히드레이트, 시트르산나트륨 헵타히드레이트, 칼륨 시트레이트 헵타히드레이트, 또는 칼슘 시트레이트 헵타히드레이트 중 적어도 하나를 포함하는, 방법.

청구항 53

청구항 51에 있어서, 상기 기재는 시트르산나트륨 일수화물, 칼륨 시트레이트 일수화물, 칼슘 시트레이트 일수화물, 시트르산나트륨 이수화물, 칼륨 시트레이트 이수화물, 칼슘 시트레이트 이수화물, 시트르산나트륨 3수화물, 칼륨 시트레이트 3수화물, 칼슘 시트레이트 3수화물, 시트르산나트륨 4수화물, 칼륨 시트레이트 4수화물, 칼슘 시트레이트 4수화물, 시트르산나트륨 5수화물, 칼륨 시트레이트 5수화물, 칼슘 시트레이트 5수화물, 시트르산나트륨 헥사하이드레이트, 칼륨 시트레이트 헥사하이드레이트, 칼슘 시트레이트 헥사하이드레이트, 시트르산나트륨 헵타하이드레이트, 칼륨 시트레이트 헵타하이드레이트, 또는 칼슘 시트레이트 헵타하이드레이트 중 적어도 하나를 포함하는, 방법.

청구항 54

청구항 51에 있어서, 상기 기재는 시트르산나트륨 이수화물을 포함하는, 방법.

청구항 55

청구항 48 내지 54 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기재는 약 0.1 wt.% 내지 약 5 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재하는, 방법.

청구항 56

청구항 33 내지 55 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 약 2 내지 약 7의 pH를 갖는, 방법.

청구항 57

청구항 33 내지 56 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 약 3 내지 약 4의 pH를 갖는, 방법.

청구항 58

청구항 33 내지 57 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 약 3.5의 pH를 갖는, 방법.

청구항 59

청구항 33 내지 58 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 제형은 감미제를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 60

청구항 59에 있어서, 상기 감미제는 당을 포함하는, 방법.

청구항 61

청구항 60에 있어서, 상기 당은 수크로스를 포함하는, 방법.

청구항 62

청구항 59에 있어서, 상기 감미제는 강렬한 감미제를 포함하는, 방법.

청구항 63

청구항 62에 있어서, 상기 강렬한 감미제는 수크랄로스를 포함하는, 방법.

청구항 64

청구항 59 내지 63 중 어느 한 항에 있어서, 상기 감미제는 약 30 wt.% 내지 약 70 wt.%의 양으로 존재하는, 방법.

청구항 65

청구항 59 내지 64 중 어느 한 항에 있어서, 상기 감미제는 약 45 wt.% 내지 약 55 wt.%의 양으로 존재하는, 방법.

청구항 66

청구항 33 내지 65 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 제형은 쓴맛 봉쇄제를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 67

청구항 66에 있어서, 상기 쓴맛 봉쇄제는 약 0.01 wt.% 내지 약 2 wt.%의 양으로 존재하는, 방법.

청구항 68

청구항 66 또는 67에 있어서, 상기 쓴맛 봉쇄제는 약 0.2 wt.% 내지 약 0.5 wt.%의 양으로 존재하는, 방법.

청구항 69

청구항 33 내지 68 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 풍미제를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 70

청구항 69에 있어서, 상기 풍미제는 천연 풍미제, 천연 과일 풍미제, 인공 풍미제, 인공 과일 풍미제, 또는 풍미 증강제 중 적어도 하나를 포함하는, 방법.

청구항 71

청구항 69 또는 70에 있어서, 상기 풍미제는 약 0.01 wt.% 내지 약 2 wt.%의 양으로 존재하는, 방법.

청구항 72

청구항 69 내지 71 중 어느 한 항에 있어서, 상기 풍미제는 약 0.01 wt.% 내지 약 0.1 wt.%의 양으로 존재하는, 방법.

청구항 73

청구항 33 내지 72 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 착색제를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 74

청구항 33 내지 73 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 제형은 식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 제조되는, 방법.

청구항 75

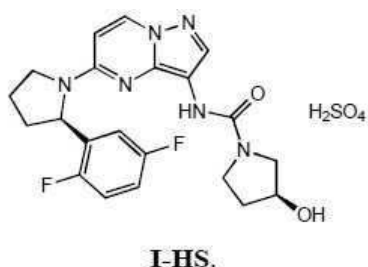
청구항 33 내지 74 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 제형은 식 (I)의 화합물의 황산수소 염으로부터 제조되는, 방법.

청구항 76

청구항 33 내지 75 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 제형은 식 (I)의 화합물의 결정형으로부터 제조되는, 방법.

청구항 77

청구항 76에 있어서, 상기 결정형은 하기 식 (I-HS)을 갖는, 방법:



청구항 78

청구항 33에 있어서, 상기 액체 제형은,
가용화제; 및
기재를 추가로 포함하되;
상기 제형은 약 2.5 내지 약 5.5의 pH를 가지고; 그리고
상기 식 (I)의 화합물은 상기 액체 제형에서 약 15 mg/mL 내지 약 35 mg/mL의 농도를 갖는, 방법.

청구항 79

청구항 78에 있어서, 상기 제형은 약 3 내지 약 4의 pH를 갖는, 방법.

청구항 80

청구항 78 또는 79에 있어서, 상기 기재는 시트르산나트륨 이수화물을 포함하는, 방법.

청구항 81

청구항 33에 있어서, 상기 액체 제형은,
가용화제;
기재;
감미제;
쓴맛 봉쇄제; 및
풍미제를 추가로 포함하되,
상기 제형은 약 3 내지 약 4의 pH를 가지고; 그리고
상기 식 (I)의 화합물은 상기 액체 제형에서 약 15 mg/mL 내지 약 35 mg/mL의 농도를 갖는, 방법.

청구항 82

청구항 48에 있어서, 상기 기재는 시트르산나트륨 이수화물을 포함하는, 방법.

청구항 83

청구항 81 내지 82 중 어느 한 항에 있어서, 상기 감미제는 수크로스를 포함하는, 방법.

청구항 84

청구항 33에 있어서, 상기 액체 제형은,
약 5 wt.% 내지 약 35 wt.%의 양으로 존재하는 가용화제; 및
약 0.1 wt.% 내지 약 5 wt.%의 양으로 존재하는 기재를 추가로 포함하되;
상기 제형은 약 2.5 내지 약 5.5의 pH를 가지고; 그리고
상기 식 (I)의 화합물은 상기 액체 제형에서 약 20 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 농도를 갖는, 방법.

청구항 85

청구항 33에 있어서, 상기 액체 제형은,
약 5 wt.% 내지 약 35 wt.%의 양으로 존재하는 가용화제;
약 0.1 wt.% 내지 약 5 wt.%의 양으로 존재하는 기재;
약 30 wt.% 내지 약 70 wt.%의 양으로 존재하는 감미제;

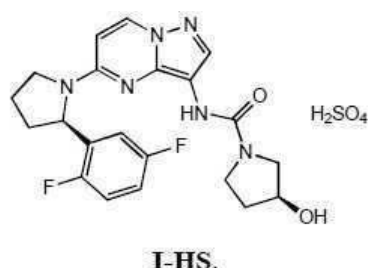
약 0.2 wt.% 내지 약 0.5 wt.%의 양으로 존재하는 쓴맛 봉쇄제; 및
 약 0.01 wt.% 내지 약 2 wt.%의 양으로 존재하는 풍미제를 추가로 포함하되,
 상기 제형은 약 2.5 내지 약 5.5의 pH를 가지고; 그리고
 상기 식 (I)의 화합물은 상기 액체 제형에서 약 20 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 농도를 갖는, 방법.

청구항 86

청구항 33에 있어서, 상기 액체 제형은,
 약 5 wt.% 내지 약 35 wt.%의 양으로 존재하는 가용화제;
 약 0.1 wt.% 내지 약 5 wt.%의 양으로 존재하는 시트르산나트륨 이수화물을 포함하는 기재;
 약 30 wt.% 내지 약 70 wt.%의 양으로 존재하는 수크로스를 포함하는 감미제;
 약 0.2 wt.% 내지 약 0.5 wt.%의 양으로 존재하는 쓴맛 봉쇄제; 및
 약 0.01 wt.% 내지 약 2 wt.%의 양으로 존재하는 풍미제를 추가로 포함하되,
 여기서,
 상기 제형은 약 3 내지 약 4의 pH를 가지고; 그리고
 상기 식 (I)의 화합물은 상기 액체 제형에서 약 20 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 농도를 갖는, 방법.

청구항 87

청구항 33 내지 86 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 제형은 하기 식 (I-HS)을 갖는 식 (I)의 화합물의 결정형으로부터 제조되는, 방법:.



청구항 88

청구항 87에 있어서, 상기 결정형은 18.4 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 23.1 ± 0.2 , 및 24.0 ± 0.2 에서 XRPD 회절 피크 (2θ 도)를 갖는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 89

청구항 87에 있어서, 상기 결정형은 10.7 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 23.1 ± 0.2 , 및 24.0 ± 0.2 에서 XRPD 회절 피크 (2θ 도)를 갖는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 90

청구항 87에 있어서, 상기 결정형은 10.7 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 20.2 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 21.5 ± 0.2 , 23.1 ± 0.2 , 및 24.0 ± 0.2 에서 XRPD 회절 피크 (2θ 도)를 갖는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 91

청구항 87에 있어서, 상기 결정형은 10.7 ± 0.2 , 15.3 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.9 ± 0.2 , 20.2 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 21.5 ± 0.2 , 22.1 ± 0.2 , 23.1 ± 0.2 , 24.0 ± 0.2 , 24.4 ± 0.2 , 25.6 ± 0.2 , 26.5 ± 0.2 , 27.6 ± 0.2 , 28.2 ± 0.2 , 28.7 ± 0.2 , 30.8 ± 0.2 , 및 38.5 ± 0.2 에서 XRPD 회절 피크 (2θ 도)를 갖는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 92

청구항 33 내지 91 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 제형은 경구 액체 제형인, 방법.

청구항 93

청구항 1 내지 92 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물은, 28-일 주기로 투여되는, 방법.

청구항 94

청구항 1 내지 93 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 1일 2회 100 mg의 용량으로, 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물을 복용하는 성인의 노출과 동일한 것으로 계산된 투약량으로 투여되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본원은 미국 가출원 연속 번호 62/318,041(2016년 4월 4일 출원); 62/323,437(2016년 4월 15일 출원); 62/329,653(2016년 4월 29일 출원); 62/380,773(2016년 8월 29일 출원); 및 62/449,366(2017년 1월 23일 출원)을 우선권으로 주장하고(이들 각각은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

[0003] 1. 발명의 분야

[0004] 본 개시내용은 Trk 계열 단백질 티로신 키나제 억제제를 나타내는, (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 (식 (I)) 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 예를 들어 황산수소 염, 황산수소 염의 결정형, 및 추가로 그의 액체 제형, 및 소아암의 치료에서의 상기 화합물, 염, 결정형, 및 액체 제형의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 2. 관련 기술의 설명

[0006] 유아의 섬유육종 (IFS)는 생애 첫 2년에서 전형적으로 나타나는 희귀 소아암이다. 외과적 절제는 치료적일 수 있고 화학요법은 총 잔존 질환에 대해 활성이다. 그러나, 재발이 발생하는 경우, 치료 선택권은 종종 제한된다.

[0007] Trk는 뉴로트로핀 (NT)로 불리는 가용성 성장 인자의 그룹에 의해 활성화된 고친화도 수용체 티로신 키나제이다. Trk 수용체 계열은 3 구성원 - TrkA, TrkB 및 TrkC를 갖는다. 뉴로트로핀 중에는 (i) TrkA를 활성화시키는 신경 성장 인자 (NGF), (ii) TrkB를 활성화시키는 뇌-유래된 신경친화성 인자 (BDNF) 및 NT-4/5 및 (iii) TrkC를 활성화시키는 NT3이 있다. Trk는 뉴런의 조직에서 널리 발현되고 신경 세포의 유지, 신호전달 및 생존에서 연루된다 (Patapoutian, A. 등, Current Opinion in Neurobiology, 2001, 11, 272-280).

[0008] 최근 문헌은 Trk's의 과발현, 활성화, 증폭 및/또는 돌연변이가 하기를 포함하는 많은 암과 관련된다는 것을 나타내었다: 신경교세포종 (Brodeur, G. M., Nat. Rev. Cancer 2003, 3, 203-216), 난소암 (Davidson., B. 등, Clin. Cancer Res. 2003, 9, 2248-2259), 유방암 (Kruettgen 등, Brain Pathology 2006, 16: 304-310), 전립선암 (Dionne 등, Clin. Cancer Res. 1998, 4(8): 1887-1898), 췌장암 (Dang 등, Journal of Gastroenterology and Hepatology 2006, 21(5): 850-858), 다발성 골수종 (Hu 등, Cancer Genetics and Cytogenetics 2007, 178: 1-10), 별아교세포종 및 수모세포종 (Kruettgen 등, Brain Pathology 2006, 16: 304-310), 신경아교종 ((Hansen 등, Journal of Neurochemistry 2007, 103: 259-275), (Nakagawara, A. (2001) Cancer Letters 169:107-114; Meyer, J. 등 (2007) Leukemia, 1-10; Pierottia, M.A. and Greco A., (2006) Cancer Letters 232:90-98; Eric Adriaenssens, E. 등 Cancer Res (2008) 68:(2) 346-351), 갑상선 암종 (Brzezianska 등, Neuroendocrinology Letters 2007, 28(3), 221-229), 폐 선암종 (Perez-Pinera 등, Molecular and Cellular Biochemistry 2007, 295(1&2), 19-26), 대세포 신경내분비 종양 ((Marchetti 등, Human Mutation 2008, 29(5), 609-616), 및 결장직장암 (Bardelli, A., Science 2003, 300, 949). 암의 전임상

모델에서, Trk 억제제는 양쪽 종양 성장 억제 및 종양 전이 증지에서 유효하다. 특히, TrkA, TrkB, TrkC 및 Trk/Fc 키메라의 비-선택적 소분자 억제제는 양쪽 종양 성장 억제 및 종양 전이 증지에서 유효하였다 (Nakagawara, A. (2001) *Cancer Letters* 169:107-114; Meyer, J. 등 (2007) *Leukemia*, 1-10; Pierottia, M.A. and Greco A., (2006) *Cancer Letters* 232:90-98; Eric Adriaenssens, E. 등 *Cancer Res* (2008) 68:(2) 346-351). 따라서, 키나제의 Trk 계열의 억제제는 암의 치료에서 유용성을 갖는 것으로 기대된다.

[0009] 또한, Trk/뉴로트로핀 경로의 억제제는 통증의 수많은 전-임상 동물 모델에서 효과적인 것으로 실증되어 왔다. 예를 들어, 길항적 NGF 및 TrkA 항체 (예를 들어, RN-624)는 염증성 및 신경병성 통증 동물 모델에서 그리고 인간 임상시험에서 유효한 것으로 나타났다 (Woolf, C.J. 등 (1994) *Neuroscience* 62,327-331; Zahn, P.K. 등 (2004) *J. Pain* 5, 157-163; McMahon, S. B. 등, (1995) *Nat. Med.* 1, 774-780; Ma, Q. P. and Woolf, C. J. (1997) *Neuroreport* 8, 807-810; Shelton, D. L. 등 (2005) *Pain* 116, 8-16; Delafoy, L. 등 (2003) *Pain* 105, 489-497; Lamb, K. 등 (2003) *Neurogastroenterol. Motil.* 15, 355-361; Jaggar, S. I. 등 (1999) *Br. J. Anaesth.* 83, 442-448). 추가로, 최근 문헌은 염증후, BDNF 수준을 나타내고 TrkB 신호전달은 배근 신경절에서 증가되고 (Cho, L. 등 *Brain Research* 1997, 749, 358) 그리고 몇 개의 연구는 BDNF/TrkB 경로를 통해 신호전달을 감소시키는 항체가 뉴런의 과민화 및 관련된 통증을 억제시킨다는 것을 나타냈다 (Chang-Qi, L 등 *Molecular Pain* 2008, 4:27).

[0010] 종양 세포 및 종양 침윤 대식세포에 의해 분비된 NGF가 직접적으로 말초 통증 섬유에서 위치한 TrkA를 자극시키는 것이 나타났다. 양쪽 마우스 및 랫드에서 다양한 종양 모델을 사용하여 이것은 단클론성 항체로 NGF 중화가 모르핀의 최고 내성 용량에 유사한 또는 우월한 정도로 암 관련된 통증을 억제시킨다는 것이 실증되었다. 또한, BDNF/TrkB 경로의 활성화는 염증성 통증 (Matayoshi, S., J. *Physiol.* 2005, 569:685-95), 신경병성 통증 (Thompson, S.W., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96:7714-18) 및 외과적 통증 (Li, C.-Q. 등, *Molecular Pain*, 2008, 4(28), 1-11)을 포함하는 통증의 다양한 유형의 모듈레이터로서 수많은 연구에서 연루되어 왔다. TrkA 및 TrkB 키나제가 NGF 유도된 생물학적 반응의 매개체로서 작용할 수 있기 때문에, TrkA 및/또는 다른 Trk 키나제의 억제제는 만성 통증 상태에 효과적인 치료를 제공할 수 있다.

[0011] 통증 병태에 대하여 현행 치료 레지멘은 화합물의 몇 개의 부류를 사용한다. 오피오이드 (예컨대 모르핀)은 구토, 변비 및 음성 호흡 효과, 뿐만 아니라 중독에 대한 잠재력을 포함하는 몇 개의 단점을 갖는다. 비-스테로이드 항-염증성 진통제 (NSAIDs, 예컨대 COX-1 또는 COX-2 유형)은 또한 중증 통증 치료에서 불충분한 효능을 포함하는 단점을 갖는다. 또한, COX-1 억제제는 점막의 궤양을 야기시킬 수 있다. 따라서, 통증, 특히 만성 통증의 완화를 위하여 신규한 및 더욱 효과적인 치료에 대한 필요성이 계속되고 있다.

[0012] 또한, 뉴로트로핀/Trk 경로의 억제는 염증성 질환의 전-임상 모델의 치료에서 효과적인 것으로 나타났다. 예를 들어, 뉴로트로핀/Trk 경로의 억제는 천식 (Freund-Michel, V; Frossard, N.; *Pharmacology & Therapeutics* (2008), 117(1), 52-76), 사이질 방광염 (Hu Vivian Y; 등 *Journal of Urology* (2005), 173(3), 1016-21), 궤양성 대장염 및 크론병을 포함하는 염증성 장 질환 (Di Mola, F. F, 등, *Gut* (2000), 46(5), 670-678) 및 염증성 피부 질환 예컨대 아토피 피부염 ((Dou, Y.-C.; 등 *Archives of Dermatological Research* (2006), 298(1), 31-37), 습진 및 건선 (Raychaudhuri, S. P.; 등 *Journal of Investigative Dermatology* (2004), 122(3), 812-819)를 포함하는 염증성 폐 질환의 전임상 모델에서 연루되어 왔다.

[0013] 뉴로트로핀/Trk 경로, 특히 BDNF/TrkB는 또한 다발성 경화증, 파킨슨병 및 알츠하이머병을 포함하는 신경퇴행성 질환의 병인에서 연루되어 왔다 (Sohrabji, Farida; Lewis, Danielle K. *Frontiers in Neuroendocrinology* (2006), 27(4), 404-414). 뉴트로핀/Trk 경로의 조절은 이들 및 관련된 질환의 치료에서 유용성을 가질 수 있다.

[0014] TrkA 수용체는 또한 인간 호스트에서 트라이파노소마 크루지의 기생충 감염 (샤가스 질환)의 감염에서 질환 과정에 중요한 것으로 고려된다 (de Melo-Jorge, M. 등 *Cell Host & Microbe* (2007), 1(4), 251-261). 따라서, TrkA 억제는 샤가스 질환 및 관련된 원생동물 감염 치료에서 유용성을 가질 수 있다.

[0015] Trk 억제제는 또한 골 개형의 조절의 불균형에 관련된 질환, 예컨대 골다공증, 류마티스성 관절염, 및 뼈 전이 치료에서 사용될 수 있다. 뼈 전이는 진전된 유방 또는 전립선암을 가진 환자의 최대 70 퍼센트에서 그리고 폐, 결장, 위, 방광, 자궁, 직장, 갑상선, 또는 신장의 암종을 가진 환자의 대략 15 내지 30 퍼센트에서 발생하는, 암의 빈번한 합병증이다. 골용해 전이는 중증 통증, 병리적 골절, 생명 위협 고칼슘혈증, 척수 압축, 및 다른 신경-압축 증후군을 야기시킬 수 있다. 이런 이유들 때문에, 뼈 전이는 암의 심각한 및 고비용의 합병증이다. 따라서, 골아세포 증식의 세포자멸사를 유도할 수 있는 제제는 매우 유리할 것이다. TrkA 및 TrkC 수용체의 발

현은 골절의 마우스 모델에서 뼈 형성 영역내 관측되어 왔다 (K. Asaumi, 등, Bone (2000) 26(6) 625-633). 또한, NGF의 국제화는 거의 모든 뼈 형성 세포에서 관측되었다 (K. Asaumi, 등). 최근에, 판-Trk 억제제가 인간 hFOB 골아세포내 Trk 수용체의 모든 3개에 뉴로트로핀 결합에 의해 활성화된 티로신 신호전달을 억제시킨다는 것이 실증되었다 (J. Pinski, 등, (2002) 62, 986-989). 이들 데이터는 암 환자에 있어서 골 개형 질환, 예컨대 뼈 전이의 치료를 위하여 Trk 억제제의 사용을 위한 근거를 뒷받침한다.

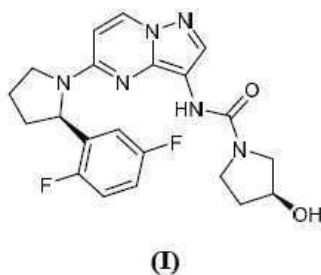
- [0016] 통증 또는 암 치료에 유용하다고 언급된 Trk 키나제의 소분자 억제제의 몇 개의 부류는 공지된다 (*Expert Opin. Ther. Patents* (2009) 19(3)).
- [0017] 국제 특허 출원 공개 WO 2006/115452 및 WO 2006/087538은 통증 또는 암 치료에 유용할 수 있는 Trk 키나제의 억제제인 것으로 언급된 소분자의 몇 개의 부류를 기재한다.
- [0018] 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물은 공지되어 있다. 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 WO 2008/037477은 3-위치에서 알킬, 아릴 또는 복소환형 기를 보유하는 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물을 개시한다. 이들 화합물은 PI3K 및/또는 mTOR 지질 키나제 억제제인 것으로 주장하였다.
- [0019] PCT 특허 공보 번호 WO 2008/058126은 3-위치에서 페닐 기를 보유하는 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물을 개시한다. 이들 화합물은 Pim-키나제 억제제인 것으로 주장하였다.
- [0020] 미국 특허 공보 번호 2006/0094699는 글루코코르티코이드 수용체 효능제와 병용 요법에서 사용을 위하여 3-위치에서 -C(=O)NH-페닐, -C(=O)(4-메틸피페리디닐) 또는 -C(=O)NMe(CH₂-트리메틸피라졸릴) 기를 보유하는 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물을 개시한다.
- [0021] PCT 특허 공보 번호 WO 2010/033941, WO 2010/048314, WO 2011/006074, 및 WO 2011/146336은 Trk 계열 단백질 티로신 키나제 억제를 나타내는, 그리고 통증, 암, 염증, 신경퇴행성 질환 및 특정 감염성 질환의 치료에서 유용한 화합물을 개시한다.
- [0022] WO 2010/048314는 실시예 14A에서 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드의 황산수소 염을 개시한다. WO 2010/048314는 그 문서내 실시예 14A의 방법에 따라 제조된 경우 본 명세서에 기재된 황산수소 염의 특정한 형태를 개시하지 않는다. 특히, WO 2010/048314는 아래에 기재된 바와 같이 결정형 (I-HS)를 개시하지 않는다.
- [0023] 본 개시내용에서 언급된 과학 기사, 특허 공보 및 출원, 및 기타 동종의 것을 포함하는 모든 문서는 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

- [0024] 치료가 필요한 대상체에서 소아암을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 하기 식 (I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합을 투여하는 것을 포함한다:



- [0025]
- [0026] 일부 구현예에서, 상기 대상체는 영아, 아동, 또는 청소년이다. 예를 들어, 대상체는 영아이다.

- [0027] 일부 구현예에서, 소아암은 간엽암이다. 예를 들어, 간엽암은 하기로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다: 소아 신장종, 선천성 섬유육종 (CFS), 소아 고-등급 신경아교종 (HGG), 간엽암 (영아 섬유육종 (IF), 선천성 중간막성 신장종, 선천성 유아의 섬유육종 (CIFS); 모양세포성 별아교세포종, 뇌종양, 소아 급성 백혈병, Ph-유사 급성 림프아구성 백혈병, 세포 선천성 중간막성 신장종 (CMN); 유아의 섬유육종, 소아 고-등급 신경아교종 (HGG), 확산 고유 뇌교 신경아교종 (DIPG), 비-뇌간 HGG (NBS-HGG), 역형성 대세포 림프종 (ALCL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 소아 유두상 갑상선 암종, 연조직 육종, 스피츠형 흑색종, 소아 혈관주위세포종-유사 육종, 방추 세포 육종, 근육/혈관주위세포 성장 패턴을 갖는 NOS, 폐암, 진전된 소아 고형 종양, 신경외배엽-유래된 종양, 소아 결장직장암, 부신 신경교세포종, 및 중추신경계 종양.
- [0028] 일부 구현예에서, 소아암은 섬유육종 예컨대 유아의 섬유육종이다.
- [0029] 일부 구현예에서, 소아암은 신경아교종이다. 예를 들어, 소아암은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 소아 고-등급 신경아교종 (HGG), 확산 고유 뇌교 신경아교종 (DIPG), 및 뇌간상 HGG (NBS-HGG).
- [0030] 일부 구현예에서, 소아암은 두개의 고형 종양이다. 예를 들어, 소아암은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 신경교세포종, 신아세포종 (예를 들어, 윌름스 종양), 횡문근육종 및 간모세포종.
- [0031] 일부 구현예에서, 상기 암은 TrkA에 의해 매개된다. 일부 구현예에서, 상기 암은 TrkB에 의해 매개된다. 일부 구현예에서, 상기 암은 TrkC에 의해 매개된다. 일부 구현예에서, 상기 암은 TrkA, TrkB, TrkC, 또는 이들의 조합에 의해 매개된다.
- [0032] 일부 구현예에서, 외과적 절제는 대상체에서 섬유육종의 진행을 억제하는데 실패했다. 일부 구현예에서, 화학요법은 대상체에서 종양 진행을 억제하는데 실패했다. 일부 그와 같은 구현예에서, 화학요법은 빈크리스틴, 악티노마이신-D, 사이클로포스파마이드, 이포스파마이드, 에토포시드, 또는 독소루비신 중 적어도 하나를 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 빈크리스틴, 악티노마이신-D, 및 사이클로포스파마이드를 투여하는 것을 포함하는 화학요법은 대상체에서 종양 진행을 억제하는데 실패했다. 일부 구현예에서, 이포스파마이드 및 독소루비신을 투여하는 것을 포함하는 화학요법은 대상체에서 종양 진행을 억제하는데 실패했다.
- [0033] 일부 구현예에서, 상기 대상체는 ETV6-NTRK3 융합 양성인 암을 갖는다.
- [0034] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 방법은 추가로, 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물의 투여 전에 형태적 진단, 분자적 시험, 또는 둘 모두를 수행하는 것을 포함한다.
- [0035] 유아의 섬유육종을 치료하는 방법이 본 명세서에 또한 제공되고, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 식(I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물을 투여하는 것을 포함한다:



- [0036]
- [0037] Trk-관련된 소아암을 갖는 것으로 진단 또는 확인된 대상체를 치료하는 방법이 본 명세서에 또한 제공되고, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 식(I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물을 투여하는 것을 포함한다:



(I)

[0038]

[0039]

본 개시내용은 또한, 치료를 필요로 하는 대상체에서 소아암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 하기의 단계들을 포함한다:

[0040]

(a) 상기 암이 Trk 키나제의 과발현, 활성화, 증폭, 및 돌연변이 중 하나 이상과 관련되는 지를 결정하는 단계; 및

[0041]

(b) 상기 암이 Trk 키나제의 과발현, 활성화, 증폭, 및 돌연변이 중 하나 이상과 관련되는 것으로 결정되면, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 식(I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물을 투여하는 단계:



(I)

[0042]

[0043]

본 개시내용은 또한, 치료를 필요로 하는 대상체에서 소아암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 하기의 단계들을 포함한다:

[0044]

(a) Trk 키나제의 과발현, 활성화, 증폭, 및 돌연변이 중 하나 이상과 관련된 것으로서 암을 확인하는 단계; 및

[0045]

(b) 상기 대상체에게 치료적 유효량의 식(I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물을 투여하는 단계:



(I)

[0046]

[0047]

치료를 필요로 하는 대상체에서 소아암을 치료하는 방법이 또한 제공되고, 상기 방법은 하기의 단계들을 포함한다:

[0048]

(a) 상기 암이 Trk 키나제에 의해 매개되는 지를 결정하는 단계; 및

[0049]

(b) 상기 암이 Trk 키나제에 의해 매개되는 것으로 결정되면, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 식(I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물을 투여하는 단계:



(I)

[0050]

[0051]

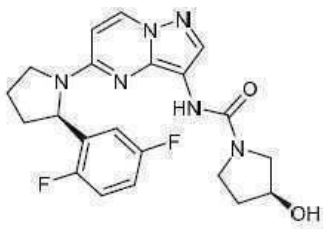
치료를 필요로 하는 대상체에서 소아암을 치료하는 방법이 본 명세서에 또한 제공되고, 상기 방법은 하기의 단계들을 포함한다:

[0052]

(a) Trk 키나제에 의해 매개된 암을 확인하는 단계; 및

[0053]

(b) 상기 대상체에게 치료적 유효량의 식(I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합을 투여하는 단계:



(I)

[0054]

[0055]

하기의 단계들을 포함하는, 소아 대상체를 치료하는 방법이 본 명세서에 또한 제공된다:

[0056]

(a) 상기 대상체로부터 수득된 샘플에 대해 검정을 수행하여 상기 대상체가 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 수준의 조절장애를 갖는 지를 결정하는 단계; 및

[0057]

(b) NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정된 대상체에게 치료적 유효량의 식 (I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물을 투여하는 단계:



(I)

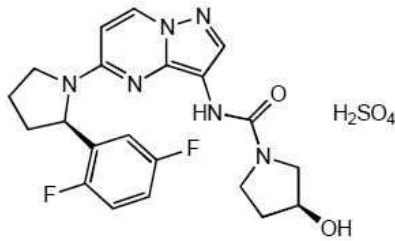
[0058]

[0059]

일부 구현예에서, NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 수준의 조절장애는 Trk 융합 단백질의 번역을 초래하는 염색체 변역이다. 예를 들어, Trk 융합 단백질은 NTRK3-ETV6일 수 있다. 일부 구현예에서, NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성의 조절장애는 상기 유전자 중 하나 이상의 점 돌연변이이다.

[0060]

본 명세서에서 제공된 일부 구현예, 식 (I)의 화합물은 약제학적으로 허용가능한 염이다. 예를 들어, 식 (I)의 화합물은 황산수소 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 결정형으로서 제공된다. 예를 들어, 결정형은 식 (I-HS)를 가질 수 있다:



I-HS

[0061]

[0062]

일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물은, 액체 제형으로서 제공된다.

[0063]

일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물은, 0.5 wt.% 내지 약 7 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재한다. 예를 들어, 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합은 약 1.5 wt.% 내지 약 2.5 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재할 수 있다.

[0064]

일부 구현예에서, 상기 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물은, 상기 액체 제형에서 약 5 mg/mL 내지 약 50 mg/mL의 농도를 갖는다. 예를 들어, 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물은, 약제 제형 중 15 mg/mL 내지 약 35 mg/mL의 농도를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물은, 상기 액체 제형에서 약 20 mg/mL의 농도를 갖는다.

[0065]

가용화제는 사이클로덱스트린, 글리콜, 글리세롤, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 가용화제는 사이클로덱스트린을 포함한다. 예를 들어, 가용화제는 β -사이클로덱스트린 유도체, γ -사이클로덱스트린, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 가용화제는 하이드록시 알킬- γ -사이클로덱스트린을 포함한다. 가용화제는 하이드록시 알킬- β -사이클로덱스트린, 설포알킬 에테르- β -사이클로덱스트린, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 β -사이클로덱스트린을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 가용화제는 하이드록시프로필- β -사이클로덱스트린을 포함한다.

[0066]

일부 구현예에서, 가용화제는 약 5 wt.% 내지 약 35 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재한다. 예를 들어, 가용화제는 약 13 wt.% 내지 약 17 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재할 수 있다.

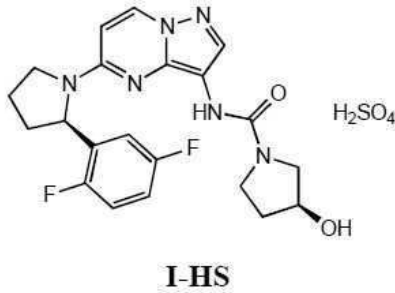
[0067]

액체 제형은 추가로, 완충액을 포함한다. 일부 구현예에서, 완충액은 하기 중 적어도 하나를 포함한다: 시트레이트 완충액, 락테이트 완충액, 인산염 버퍼, 말레에이트 완충액, 타르타레이트 완충액, 석시네이트 완충액, 또는 아세테이트 완충액. 일부 구현예에서, 완충액은 하기 중 적어도 하나를 포함한다: 리튬 락테이트, 나트륨 락테이트, 칼륨 락테이트, 칼슘 락테이트, 리튬 포스페이트, 인산나트륨, 인산칼륨, 인산칼슘, 리튬 말레에이트, 나트륨 말레에이트, 칼륨 말레에이트, 칼슘 말레에이트, 리튬 타르타레이트, 나트륨 타르타레이트, 칼륨 타르타레이트, 칼슘 타르타레이트, 리튬 석시네이트, 나트륨 석시네이트, 칼륨 석시네이트, 칼슘 석시네이트, 리튬 아세테이트, 아세트산나트륨, 아세트산칼륨, 또는 칼슘 아세테이트 완충액은 시트레이트 완충액일 수 있다. 시트레이트 완충액은 리튬 시트레이트 일수화물, 시트르산나트륨 일수화물, 칼륨 시트레이트 일수화물, 칼슘 시트레이트 일수화물, 리튬 시트레이트 이수화물, 시트르산나트륨 이수화물, 칼륨 시트레이트 이수화물, 칼슘 시트레이트 이수화물, 리튬 시트레이트 3수화물, 시트르산나트륨 3수화물, 칼륨 시트레이트 3수화물, 칼슘 시트레이트 3수화물, 리튬 시트레이트 4수화물, 시트르산나트륨 4수화물, 칼륨 시트레이트 4수화물, 칼슘 시트레이트 4수화물, 리튬 시트레이트 5수화물, 시트르산나트륨 5수화물, 칼륨 시트레이트 5수화물, 칼슘 시트레이트 5수화물, 리튬 시트레이트 헥사히드레이트, 시트르산나트륨 헥사히드레이트, 칼륨 시트레이트 헥사히드레이트, 칼슘 시트레이트 헥사히드레이트, 리튬 시트레이트 헵타히드레이트, 시트르산나트륨 헵타히드레이트, 칼륨 시트레이트 헵타히드레이트, 또는 칼슘 시트레이트 헵타히드레이트 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 구현예에서, 완충액은 하기 중 적어도 하나를 포함한다: 시트르산나트륨 일수화물, 칼륨 시트레이트 일수화물, 칼슘 시트레이트 일수화물, 시트르산나트륨 이수화물, 칼륨 시트레이트 이수화물, 칼슘 시트레이트 이수화물, 시트르산나트륨 3수화물, 칼륨 시트레이트 3수화물, 칼슘 시트레이트 3수화물, 시트르산나트륨 4수화물, 칼륨 시트레이트 4수화물, 칼슘 시트레이트 4수화물, 시트르산나트륨 5수화물, 칼륨 시트레이트 5수화물, 칼슘 시트레이트 5수화물, 시트르산나트륨 헥사히드레이트, 칼륨 시트레이트 헥사히드레이트, 칼슘 시트레이트 헥사히드레이트, 시트르산나트륨 헵타히드레이트, 칼륨 시트레이트 헵타히드레이트, 또는 칼슘 시트레이트 헵타히드레이트 중 적어도 하나를

포함할 수 있다.

- [0068] 일부 구현예에서, 완충액은 시트르산나트륨 이수화물을 포함한다.
- [0069] 완충액은 약 0.1 wt.% 내지 약 5 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재할 수 있다.
- [0070] 일부 구현예에서, 상기 제형은 약 2 내지 약 7의 pH를 갖는다. 예를 들어, 제형은 약 3 내지 약 4의 pH를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 약 3.5의 pH를 갖는다.
- [0071] 일부 구현예에서, 액체 제형의 pH는 조정된다. 일부 그와 같은 구현예에서, 제형은 기재를 포함한다. 예를 들어, 기제는 시트레이트, 락테이트, 포스페이트, 말레에이트, 타르타레이트, 석시네이트, 아세테이트, 카보네이트, 및 수산화물. 일부 구현예에서, 제형은 하기 중 적어도 하나를 포함한다: 리튬 락테이트, 나트륨 락테이트, 칼륨 락테이트, 칼슘 락테이트, 리튬 포스페이트, 인산나트륨, 인산칼륨, 인산칼슘, 리튬 말레에이트, 나트륨 말레에이트, 칼륨 말레에이트, 칼슘 말레에이트, 리튬 타르타레이트, 나트륨 타르타레이트, 칼륨 타르타레이트, 칼슘 타르타레이트, 리튬 석시네이트, 나트륨 석시네이트, 칼륨 석시네이트, 칼슘 석시네이트, 리튬 아세테이트, 아세트산나트륨, 아세트산칼륨, 칼슘 아세테이트, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탈산칼슘, 중탄산나트륨, 칼륨 바이카보네이트, 중탄산칼슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 또는 이들의 조합 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 기제는 시트레이트를 포함한다. 시트레이트는 리튬 시트레이트 이수화물, 시트르산나트륨 이수화물, 칼륨 시트레이트 이수화물, 칼슘 시트레이트 이수화물, 리튬 시트레이트 이수화물, 시트르산나트륨 이수화물, 칼륨 시트레이트 이수화물, 칼슘 시트레이트 이수화물, 리튬 시트레이트 3수화물, 시트르산나트륨 3수화물, 칼륨 시트레이트 3수화물, 칼슘 시트레이트 3수화물, 리튬 시트레이트 4수화물, 시트르산나트륨 4수화물, 칼륨 시트레이트 4수화물, 칼슘 시트레이트 4수화물, 리튬 시트레이트 5수화물, 시트르산나트륨 5수화물, 칼륨 시트레이트 5수화물, 칼슘 시트레이트 5수화물, 리튬 시트레이트 헥사히드레이트, 시트르산나트륨 헥사히드레이트, 칼륨 시트레이트 헥사히드레이트, 칼슘 시트레이트 헥사히드레이트, 리튬 시트레이트 헵타히드레이트, 시트르산나트륨 헵타히드레이트, 칼륨 시트레이트 헵타히드레이트, 또는 칼슘 시트레이트 헵타히드레이트 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 액체 제형은 시트르산나트륨 이수화물, 칼륨 시트레이트 이수화물, 칼슘 시트레이트 이수화물, 시트르산나트륨 이수화물, 칼륨 시트레이트 이수화물, 칼슘 시트레이트 이수화물, 시트르산나트륨 3수화물, 칼륨 시트레이트 3수화물, 칼슘 시트레이트 3수화물, 시트르산나트륨 4수화물, 칼륨 시트레이트 4수화물, 칼슘 시트레이트 4수화물, 시트르산나트륨 5수화물, 칼륨 시트레이트 5수화물, 칼슘 시트레이트 5수화물, 시트르산나트륨 헥사히드레이트, 칼륨 시트레이트 헥사히드레이트, 칼슘 시트레이트 헥사히드레이트, 시트르산나트륨 헵타히드레이트, 칼륨 시트레이트 헵타히드레이트, 또는 칼슘 시트레이트 헵타히드레이트 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0072] 일부 구현예에서, 기제는 시트르산나트륨 이수화물을 포함한다.
- [0073] 일부 구현예에서, 제형은 약 0.1 wt.% 내지 약 5 wt.%의 기재 예컨대 시트레이트 (예를 들어, 시트르산나트륨 이수화물)을 포함한다.
- [0074] 액체 제형은 추가로, 감미제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 감미제는 당을 포함한다. 당은 수크로스. 일부 구현예에서, 감미제는 강렬한 감미제를 포함한다. 강렬한 감미제는 수크랄로스를 포함할 수 있다.
- [0075] 일부 구현예에서, 감미제는 약 30 wt.% 내지 약 70 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재한다. 예를 들어, 감미제는 약 45 wt.% 내지 약 55 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재할 수 있다.
- [0076] 액체 제형은 추가로, 쓴맛 봉쇄제를 포함한다. 일부 구현예에서, 쓴맛 봉쇄제는 약 0.01 wt.% 내지 약 2 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재한다. 예를 들어, 쓴맛 봉쇄제는 약 0.2 wt.% 내지 약 0.5 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재할 수 있다.
- [0077] 액체 제형은 추가로, 풍미제를 포함할 수 있다. 풍미제는 천연 풍미제, 천연 과일 풍미제, 인공 풍미제, 인공 과일 풍미제, 또는 풍미 증강제 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 풍미제는 약 0.01 wt.% 내지 약 2 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재한다. 예를 들어, 풍미제는 약 0.01 wt.% 내지 약 0.1 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재할 수 있다.
- [0078] 일부 구현예에서, 액체 제형은 추가로, 착색제를 포함한다.
- [0079] 일부 구현예에서, 액체 제형은 식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 제조된다. 예를 들어, 액체 제형은 식 (I)의 화합물의 황산수소 염으로부터 제조된다.

[0080] 본 명세서에서 제공된 바와 같은 액체 제형은 식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염 예컨대 황산수소 염으로부터 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 액체 제형은 식 (I)의 화합물의 결정형으로부터 제조된다. 예를 들어, 결정형은 식 (I-HS)를 가질 수 있다:



[0081]

[0082] 일부 구현예에서, 결정형은 18.4 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 23.1 ± 0.2 , 및 24.0 ± 0.2 에서 XRPD 회절 피크 (2θ 도)를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정형은 10.7 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 23.1 ± 0.2 , 및 24.0 ± 0.2 에서 XRPD 회절 피크 (2θ 도)를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정형은 10.7 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 20.2 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 21.5 ± 0.2 , 23.1 ± 0.2 , 및 24.0 ± 0.2 에서 XRPD 회절 피크 (2θ 도)를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정형은 10.7 ± 0.2 , 15.3 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.9 ± 0.2 , 20.2 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 21.5 ± 0.2 , 22.1 ± 0.2 , 23.1 ± 0.2 , 24.0 ± 0.2 , 24.4 ± 0.2 , 25.6 ± 0.2 , 26.5 ± 0.2 , 27.6 ± 0.2 , 28.2 ± 0.2 , 28.7 ± 0.2 , 30.8 ± 0.2 , 및 38.5 ± 0.2 에서 XRPD 회절 피크 (2θ 도)를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0083] 일부 구현예에서, 액체 제형은 하기를 포함한다: 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물;

[0084] 가용화제; 및

[0085] 완충액;

[0086] 여기서,

[0087] 상기 제형은 약 2.5 내지 약 5.5의 pH를 가지고; 그리고

[0088] 상기 식 (I)의 화합물은 상기 액체 제형에서 약 15 mg/mL 내지 약 35 mg/mL의 농도를 갖는다.

[0089] 일부 구현예에서, 상기 제형은 약 3 내지 약 4의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 완충액은 시트르산나트륨 이수화물을 포함한다.

[0090] 일부 구현예에서, 액체 제형은 하기를 포함한다: 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물;

[0091] 가용화제; 및

[0092] 기재;

[0093] 여기서,

[0094] 상기 제형은 약 2.5 내지 약 5.5의 pH를 가지고; 그리고

[0095] 상기 식 (I)의 화합물은 상기 액체 제형에서 약 15 mg/mL 내지 약 35 mg/mL의 농도를 갖는다.

[0096] 일부 구현예에서, 상기 제형은 약 3 내지 약 4의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 기재는 시트르산나트륨 이수화물을 포함한다.

[0097] 일부 구현예에서, 액체 제형은 하기를 포함한다: 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물;

[0098] 가용화제;

[0099] 완충액;

- [0100] 감미제;
- [0101] 쓴맛 봉쇄제; 및
- [0102] 풍미제,
- [0103] 여기서,
- [0104] 상기 제형은 약 3 내지 약 4의 pH를 가지고; 그리고
- [0105] 상기 식 (I)의 화합물은 상기 액체 제형에서 약 15 mg/mL 내지 약 35 mg/mL의 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 완충액은 시트르산나트륨 이수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 감미제는 수크로스를 포함한다.
- [0106] 일부 구현예에서, 액체 제형은 하기를 포함한다: 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물;
- [0107] 가용화제;
- [0108] 기재;
- [0109] 감미제;
- [0110] 쓴맛 봉쇄제; 및
- [0111] 풍미제,
- [0112] 여기서,
- [0113] 상기 제형은 약 3 내지 약 4의 pH를 가지고; 그리고
- [0114] 상기 식 (I)의 화합물은 상기 액체 제형에서 약 15 mg/mL 내지 약 35 mg/mL의 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 기재는 시트르산나트륨 이수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 감미제는 수크로스를 포함한다.
- [0115] 일부 구현예에서, 액체 제형은 하기를 포함한다: 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물;
- [0116] 약 5 wt.% 내지 약 35 wt.%의 양으로 존재하는 가용화제;
- [0117] 약 0.1 wt.% 내지 약 5 wt.%의 양으로 존재하는 완충액;
- [0118] 여기서,
- [0119] 상기 제형은 약 2.5 내지 약 5.5의 pH를 가지고; 그리고
- [0120] 상기 식 (I)의 화합물은 상기 액체 제형에서 약 20 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 농도를 갖는다.
- [0121] 일부 구현예에서, 액체 제형은 하기를 포함한다: 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물;
- [0122] 약 5 wt.% 내지 약 35 wt.%의 양으로 존재하는 가용화제;
- [0123] 약 0.1 wt.% 내지 약 5 wt.%의 양으로 존재하는 기재;
- [0124] 여기서,
- [0125] 상기 제형은 약 2.5 내지 약 5.5의 pH를 가지고; 그리고
- [0126] 상기 식 (I)의 화합물은 상기 액체 제형에서 약 20 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 농도를 갖는다.
- [0127] 일부 구현예에서, 액체 제형은 하기를 포함한다: 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물;
- [0128] 약 5 wt.% 내지 약 35 wt.%의 양으로 존재하는 가용화제;
- [0129] 약 0.1 wt.% 내지 약 5 wt.%의 양으로 존재하는 완충액;
- [0130] 약 30 wt.% 내지 약 70 wt.%의 양으로 존재하는 감미제;

- [0131] 약 0.2 wt.% 내지 약 0.5 wt.%의 양으로 존재하는 쓴맛 봉쇄제; 및
- [0132] 약 0.01 wt.% 내지 약 2 wt.%의 양으로 존재하는 풍미제,
- [0133] 여기서,
- [0134] 상기 제형은 약 2.5 내지 약 5.5의 pH를 가지고; 그리고
- [0135] 상기 식 (I)의 화합물은 상기 액체 제형에서 약 20 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 농도를 갖는다.
- [0136] 일부 구현예에서, 액체 제형은 하기를 포함한다: 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물;
- [0137] 약 5 wt.% 내지 약 35 wt.%의 양으로 존재하는 가용화제;
- [0138] 약 0.1 wt.% 내지 약 5 wt.%의 양으로 존재하는 기재;
- [0139] 약 30 wt.% 내지 약 70 wt.%의 양으로 존재하는 감미제;
- [0140] 약 0.2 wt.% 내지 약 0.5 wt.%의 양으로 존재하는 쓴맛 봉쇄제; 및
- [0141] 약 0.01 wt.% 내지 약 2 wt.%의 양으로 존재하는 풍미제,
- [0142] 여기서,
- [0143] 상기 제형은 약 2.5 내지 약 5.5의 pH를 가지고; 그리고
- [0144] 상기 식 (I)의 화합물은 상기 액체 제형에서 약 20 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 농도를 갖는다.
- [0145] 일부 구현예에서, 액체 제형은 하기를 포함한다: 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물;
- [0146] 약 5 wt.% 내지 약 35 wt.%의 양으로 존재하는 가용화제;
- [0147] 약 0.1 wt.% 내지 약 5 wt.%의 양으로 존재하는 시트르산나트륨 이수화물을 포함하는 완충액;
- [0148] 약 30 wt.% 내지 약 70 wt.%의 양으로 존재하는 수크로스를 포함하는 감미제;
- [0149] 약 0.2 wt.% 내지 약 0.5 wt.%의 양으로 존재하는 쓴맛 봉쇄제; 및
- [0150] 약 0.01 wt.% 내지 약 2 wt.%의 양으로 존재하는 풍미제,
- [0151] 여기서,
- [0152] 상기 제형은 약 3 내지 약 4의 pH를 가지고; 그리고
- [0153] 상기 식 (I)의 화합물은 상기 액체 제형에서 약 20 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 농도를 갖는다.
- [0154] 일부 구현예에서, 액체 제형은 하기를 포함한다: 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물;
- [0155] 약 5 wt.% 내지 약 35 wt.%의 양으로 존재하는 가용화제;
- [0156] 약 0.1 wt.% 내지 약 5 wt.%의 양으로 존재하는 시트르산나트륨 이수화물을 포함하는 기재;
- [0157] 약 30 wt.% 내지 약 70 wt.%의 양으로 존재하는 수크로스를 포함하는 감미제;
- [0158] 약 0.2 wt.% 내지 약 0.5 wt.%의 양으로 존재하는 쓴맛 봉쇄제; 및
- [0159] 약 0.01 wt.% 내지 약 2 wt.%의 양으로 존재하는 풍미제,
- [0160] 여기서,
- [0161] 상기 제형은 약 3 내지 약 4의 pH를 가지고; 그리고
- [0162] 상기 식 (I)의 화합물은 상기 액체 제형에서 약 20 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 농도를 갖는다.
- [0163] 일부 구현예에서, 액체 제형은 하기를 포함한다: 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물;

- [0164] 약 5 wt.% 내지 약 35 wt.%의 양으로 존재하는 사이클로덱스트린;
- [0165] 약 0.1 wt.% 내지 약 5 wt.%의 양으로 존재하는 시트르산나트륨 이수화물;
- [0166] 약 30 wt.% 내지 약 70 wt.%의 양으로 존재하는, 수크로스 포함 감미제 또는 고강도 감미제;
- [0167] 약 0.2 wt.% 내지 약 0.5 wt.%의 양으로 존재하는 쓴맛 봉쇄제; 및
- [0168] 약 0.01 wt.% 내지 약 2 wt.%의 양으로 존재하는 풍미제,
- [0169] 여기서,
- [0170] 상기 제형은 약 3 내지 약 4의 pH를 가지고; 그리고
- [0171] 상기 식 (I)의 화합물은 상기 액체 제형에서 약 20 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 농도를 갖는다.
- [0172] 일부 구현예에서, 액체 제형은 경구 액체 제형이다.
- [0173] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물은, 28-일 주기로 투여된다. 일부 구현예에서, 본 화합물은, 1일 2회 100 mg의 용량으로, 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물을 복용하는 성인의 노출과 같도록 계산된 투약량으로 투여된다.
- [0174] 본 요약 및 하기 상세한 설명 모두에서 기재된 특징 및 이점은 포괄적이지 않다. 많은 추가의 피쳐 및 이점은 이의 도면, 명세서, 및 청구범위의 면에서 당해 분야의 숙련가에 분명해질 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0175] 도 1은 실시예 2에 따라 제조된 결정형 (I-HS)의 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 설명한다.
- 도 2는 실시예 2에 따라 제조된 결정형 (I-HS)의 동시 열중량측정/차별적인 열적 분석기 (TG/DTA) 프로파일을 설명한다.
- 도 3은 실시예 2에 따라 제조된 결정형 (I-HS)의 시차 주사 열량측정 (DSC) 프로파일을 설명한다.
- 도 4A 및 4B는 (A) 비편광 및 (B) 편광 하에 실시예 2에 따라 제조된 결정형 (I-HS)의 편광 현미경검사 (PLM) 이미지를 설명한다.
- 도 5는 실시예 2에 따라 제조된 결정형 (I-HS)의 동적 증기 수착 (DVS) 등온 프로파일을 설명한다.
- 도 6은 실시예 2에 따라 제조된 결정형 (I-HS)의 적외선 (IR) 분광법 프로파일을 설명한다.
- 도 7은 식 (I)의 화합물의 비정질 유리 염기 형태의 XRPD 패턴을 설명한다.
- 도 8은 결정형 (I-HS)의 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 설명한다.
- 도 9는 결정형 (I-HS)를 위한 소아 용액 제형 배합 지침의 픽토그램이다.
- 도 10은 유아의 섬유육종으로 진단된 환자의 목에서 뇌를 보여주는 6 MR 이미지의 세트이다. (A) 및 (B)는 외과적 절제 5 주후 내이 구조의 직전 및 밑에서, 중두개와의 두개저를 연루시키는 20 mm x 19 mm x 18 mm 초향상 종괴를 보여주는 두경부의 MR 이미지이다. (C) 및 (D)는 환자가 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드의 황화수소 염을 BID로 투여된 경우 사이클 1의 마지막(일 28)에 기준선으로부터 90% 초과만큼 질량의 향상 및 크기에서 상당한 간격 감소를 보여주는 두경부의 MR 이미지이다. (E) 및 (F)는, 부분적인 반응을 확인하는, 크기 감소를 확인하였던 그리고 향상에 서 계속된 감소를 보여주었던, 사이클 2의 마지막에 취득된 두경부의 MR 이미지이다.
- 도 11은 예시적인 야생형 TrkA 폴리펩타이드 (서열식별번호: 1)용 서열목록이다.
- 도 12는 예시적인 야생형 TrkA 폴리펩타이드 (서열식별번호: 2)용 서열목록이다.
- 도 13은 예시적인 야생형 TrkA 폴리펩타이드 (서열식별번호: 3)용 서열목록이다.

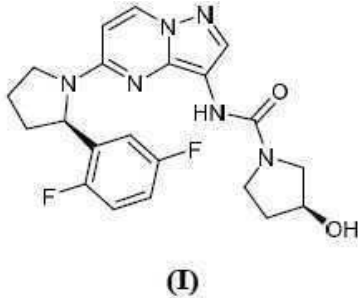
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0176] 본 개시내용은 소아암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 방법은 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 (식 (I)), 이의 약제학적으로 허

용가능한 염, 예를 들어 황산수소 염, 황산수소 염의 결정형, 또는 식 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 예를 들어 식 (I)의 화합물을 포함하는 액체 제형을 투여하는 것을 포함한다.

[0177] 소아암을 치료하는 방법

[0178] 본 개시내용은 치료가 필요한 대상체에서 소아암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 식 (I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물을 투여하는 것을 포함한다:



[0179]

[0180] 일부 구현예에서, 환자는 소아 환자 (즉, 진단 또는 치료 시의 21세 미만의 환자) 용어 "소아"은 하기를 포함하는 다양한 하위모집단으로 추가로 분할될 수 있다: 신생아 (출생에서 생후 28일); 영아 (29일령부터 2세 미만); 소아 (2세 내지 12 세 미만); 및 청소년 (12세부터 21 세 (22세까지의 생일 포함)). 참고, 예를 들어, Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, 등 *Rudolph's Pediatrics*, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; 및 Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.

[0181] 일부 구현예에서, 환자는 출생에서 생후 28일, 29일령부터 2세 미만, 2세 내지 12 세 미만, 또는 12세부터 21 세 (22세까지의 생일 포함). 일부 구현예에서, 환자는 출생부터 생후 28일, 29일령부터 1세, 1 개월령부터 4월령 미만, 3 월령부터 7 월령 미만, 6월령부터 1세, 1세부터 2세 미만, 2세부터 3세 미만, 2세부터 7세 미만, 3 세부터 5세 미만, 5세부터 10세 미만, 6세부터 13세 미만, 10세부터 15세 미만, 또는 15세부터 22 세 미만이다.

[0182] 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합을 투여하기 전에 형태적 진단을 수행하는 것을 포함한다. 본 방법은 추가로, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합을 투여하기 전에 분자적 시험을 수행하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합을 투여하기 전에 형태적 진단 및 분자적 시험을 수행하는 것을 포함할 수 있다.

[0183] 일부 구현예는 예를 들어, 영아, 아동, 또는 청소년에서 TrkA, TrkB 및/또는 TrkC 키나제, 예컨대 TrkA, TrkB 및/또는 TrkC 매개된 병태, 예컨대 Trk-관련된 암을 포함하는, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 병태를 억제하여 치료될 수 있는, 소아 대상체의 장애 및 질환의 치료를 위한, (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물의 용도를 포함한다. 본 개시내용은 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물 포함하는 약제학적 조성물에 추가로 지향된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물 및 약제학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 포함한다.

[0184] 일부 구현예에서, TRK-관련된 암이 있는 것으로 진단된 소아 환자를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 소아 환자에게 치료적 유효량의 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0185] 뉴로트로핀 수용체의 Trk 계열, TrkA, TrkB, 및 TrkC (NTRK1, NTRK2, 및 NTRK3 유전자 각각에 의해 인코딩됨) 및 그것의 뉴로트로핀 리간드는 뉴런의 성장, 분화 및 생존을 조절한다. NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애, 예컨대 NTRK 키나제 도메인을 수반하는 전좌, Trk 리간드-결합 부위를 수반하는 돌연변이, NTRK 유전자의 증폭, Trk mRNA 스플라이스 변이체, 및 (예를 들어, Trk 자가분비/주변분비 신호전달에 의해 야기된) NTRK 유전자의 과발현은 다양한 수의 종양 유형으로 기재되어 있고 종양형성에 기여할 수 있다. 구성적-활성 TrkA, TrkB, 및 TrkC 융합 단백질의 생산으로 이어지는 NTRK1, NTRK2, 및 NTRK3에서의

전좌는 종양 유형의 다양한 어레이에서 종양발생적이고 만연해 있다.

[0186]

일부 구현예에서, NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애는, (예를 들어, 자가분비 활성화를 유도하는) 야생형 NTRK1, NTRK2, 또는 NTRK3 유전자의 과발현을 포함한다. 일부 구현예에서, NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애는, NTRK1, NTRK2, 또는 NTRK3 유전자 또는 이의 부분을 포함하는 염색체 분절에서의 과발현, 활성화, 증폭, 또는 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애는, NTRK1, NTRK2, 또는 NTRK3 유전자 융합, 각각을 초래하는 하나 이상의 염색체 전좌 또는 역전을 포함한다. 일부 구현예에서, NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애는, 유전적 전좌의 결과이고, 상기 발현된 단백질은 비-TrkA 파트너 단백질 및 TrkA, 비-TrkB 파트너 단백질 및 TrkB, 또는 비-TrkC 파트너 단백질 및 TrkC 단백질로부터의 잔기를 함유하는 융합 단백질이며, 최소의 기능성 TrkA, TrkB, 또는 TrkC 키나제 도메인, 각각을 포함한다.

[0187]

일부 구현예에서, TrkA 융합 단백질은 표 10에서 나타난 TrkA 융합 단백질 중 하나이다. NTRK의 추가의 재배열은 유두상 갑상선 암종을 가지고 있는 소아 환자에서 검출되었다 (Sassolas 등, *Thyroid* 22:17-26, 2012).

표 10. 소아 대상체에서의 예시적인 Trk 융합 단백질 및 암

융합 단백질	비-Trk 융합 파트너	소아암	참조문헌
ETV6-NTRK3	ETS 변이체 유전자 6, aka TEL	소아 신장종; 선천성 섬유육종 (CFS); 소아 고-등급 신경아교종 (HGG); 간엽암 (영아 섬유육종 (IF)); 선천성 중간막성 신장종; 선천성 유아의 섬유육종 (CIFS); 모양세포성 별아교세포종; 뇌종양 (교모세포종); 소아 급성 백혈병; Ph-유사 급성 림프아구성 백혈병; 세포 선천성 중간막성 신장종 (CMN); 유아의 섬유육종; ALK-음성 염증성 근섬유아세포 종양 (IMT); 유선 암종 (예를 들어, 유선 유사체 분비성 암종, 분비성 유방 암종)	Bouhana 등, AACR 103 rd Annual Meeting, 2012, Abstract No. 1798; Bourgeois 등, <i>Am. J. Surg. Pathol.</i> 24:937-946, 2000; Wu 등, <i>Nat. Genet.</i> 46:444-450, 2014; Tognon 등, <i>Cancer Cell</i> 2:367-376, 2002; Euhus 등, <i>Cancer Cell</i> 2:347-348, 2002; Sheng 등, <i>Am. J. Clin. Pathol.</i> 115:348-355, 2001; Jones 등, <i>Nat. Genet.</i> 45:927-932, 2013; Carvalho 등, <i>Neuro-Oncology</i> 17:iii1-iii40, 2015, Abstract No. HG-09. Shah 등, <i>Pediatr. Blood Cancer</i> 59:179-181, 2012; Eguchi 등, <i>Med. Pediatr. Oncol.</i> 37:417, 2001; Prasad 등, <i>Cancer</i> 122:1097-1017, 2016. Roberts 등, <i>N. Engl. J. Med.</i> 371:1005-1015, 2014. Alassiri 등, <i>Am J Surg Pathol.</i> , 2016 Aug;40(8):1051-61, 2016. Nagasubramanian 등, <i>Pediatr Blood Cancer.</i> , Aug;63(8):1468-70, 2016. Hyrcza 등, Vol. 469, Supp. Supplement 1, pp. S17. Abstract Number: OFP-1997-7; 31st International Congress of the International Academy of Pathology and the 28th Congress of the European Society of Pathology, Cologne, Germany. 25-29 September 2016.
RET/NTRK1	RET	유두상 갑상선 암종	Bongarzone 등, <i>J. Clin. Endocrinol. Metab.</i> 81:2006-2009, 1996.
TPM3-NTRK1	TPM3- 액틴 결합 단백질	소아 고-등급 신경아교종 (HGG), 확산 고유 뇌교 신경아교종 (DIPG) 및 비-뇌간 HGG (NBS-HGG); 역형성 대세포 림프종 (ALCL) 및 비-호지킨 림프종 (NHL); 모양세포성 별아교세포종; 소아 유두상 갑상선 암종, 연조직 육종; 스피츠형 흑색종	Wu 등, <i>Nat. Genet.</i> 46:444-450, 2014; Drexler 등, <i>Leukemia</i> 14:1533-1559, 2000; Jones 등, <i>Nat. Genet.</i> 45:927-932, 2013; Beimfohr 등, <i>Int. J. Cancer</i> 80:842-847, 1999; US 2016/0009785; Doebele 등, <i>Cancer Discov.</i> 5:1049-1057, 2015; Wu 등, <i>Modern Pathol.</i> 29:359-369, 2016.
BTBD1-NTRK3	토포이소머라제 I- 상호작용 단백질	소아 고-등급 신경아교종 (HGG), 확산 고유 뇌교 신경아교종 (DIPG) 및 비-뇌간 HGG (NBS-HGG)	Wu 등, <i>Nat. Genet.</i> 46:444-450, 2014.
VCL-NTRK2	액틴-결합 단백질 빈클린	소아 고-등급 신경아교종 (HGG), 확산 고유 뇌교 신경아교종 (DIPG) 및 비-뇌간 HGG (NBS-HGG)	Wu 등, <i>Nat. Genet.</i> 46:444-450, 2014.
AGBL4-NTRK2	ATP/GTP 결합 단백질	소아 고-등급 신경아교종 (HGG), 확산 고유 뇌교	Wu 등, <i>Nat. Genet.</i> 46:444-450, 2014.

[0188]

		신경아교종 (DIPG) 및 비-뇌간 HGG (NBS-HGG)	
LMNA-NTRK1	라민 A/C	선천성 유아의 섬유육종 (CIFS); 연조직 육종; 소아 혈관주위세포종-유사육종; 방추 세포 육종, 근육/혈관주위세포 성장 패턴을 갖는 NOS	Wong 등, <i>J. Nat. Cancer Inst.</i> 108(1), 2016; Doebele 등, <i>Cancer Discov.</i> 5:1049-1057, 2015; US 2016/0009785; Haller 등, <i>J. Pathol.</i> 238:700-710, 2016.
TFG-NTRK1	"Trk-융합된 유전자"	역형성 대세포 림프종 (ALCL) 및 비-호지킨 림프종 (NHL)	Drexler 등, <i>Leukemia</i> 14:1533-1559, 2000
QKI-NTRK2	RNA 결합을 함유하는 KH 도메인	모양세포성 별아교세포종	Jones 등, <i>Nat. Genet.</i> 45:927-932, 2013.
NACC2-NTRK2	NACC 패밀리 일원 2	모양세포성 별아교세포종	Jones 등, <i>Nat. Genet.</i> 45:927-932, 2013.
TPR-NTRK1	TPR	소아 유두상 갑상선 암종	Beimfohr 등, <i>Int. J. Cancer</i> 80:842-847, 1999; Prasad 등, <i>Cancer</i> 122:1097-1017, 2016.
RABGAP1L-NTRK1	RABGAP1L		US 2016/0009785
MPRIIP-NTRK1	MPRIIP	예를 들어, 폐암	US 2016/0009785; US 2015/0073036
SQSTM1-NTRK1	SQSTM1	연조직 육종	Doebele 등, <i>Cancer Discov.</i> 5:1049-1057, 2015
EML4-NTRK3	EML4	진전된 소아 고형 종양; 소아 섬유육종	Harris 등, <i>JAMA Oncol.</i> Epub. Jan. 28, 2016. Sims 등, <i>Journal of Immunotherapy of Cancer</i> , Vol. 4, Supp. Supplement 1; Abstract Number: P280; 31st Annual Meeting and Associated Programs of the Society for Immunotherapy of Cancer, SITC 2016. National Harbor, MD; 9-13 November 2016.
AFAP1-NTRK2	액틴 필라멘트 관련된 단백질 1	역형성을 갖는 모양세포성 별아교세포종	Lin 등, <i>Neuro-Oncol.</i> Vol. 18, Supp. Supplement 3, pp. iii58, Abstract Number: HG-48; 17 th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology, ISPNO 2016. Liverpool, UK, 12 Jun 2016- 15 Jun 2016.

[0189]

[0190]

일부 구현예에서, NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애는, Trk 단백질에서의 하나 이상의 결실, 삽입, 또는 점 돌연변이(들)을 포함한다. 일부 구현예에서, NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애는, TrkA 단백질로부터의 하나 이상의 잔기의 결실을 포함하여, Trk 키나제 도메인의 구성적 활성을 초래한다. 일부 구현예에서, NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애는, NTRK1 유전자에서 적어도 하나의 점 돌연변이를 포함하여, 야생형 TrkA 단백질 (참조, 예를 들어, 표 11 및 12에서 열거된 점 돌연변이)와 비교하여 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 TrkA 단백질의 생성을 초래한다. 예시적인 야생형 TrkA 폴리펩타이드는 서열식별번호: 1이고, 예시적인 야생형 TrkB 폴리펩타이드는 서열식별번호: 2이며, 그리고 예시적인 TrkC 폴리펩타이드는 서열식별번호: 3이다.

표 11. TrkA 점 돌연변이의 활성화

돌연변이	TrkA	소아암	참조문헌
C6773T, C7232T, C7301T		신경교세포종	Scaruffi 등, <i>Int. J. Oncol.</i> 14:935-938, 1999

표 12. TrkA 점 돌연변이^A의 활성화

점 돌연변이	근거	(공지되어 있다면) 돌연변이가 존재하는 예시적인 동형체
R33W ^B		NP_001007793.1 ^F
A336E	근처의 NGF 결합 부위	참조 TrkA 서열
A337T	근처의 NGF 결합 부위	참조 TrkA 서열
R324Q 또는 R324W	근처의 NGF 결합 부위	미공지된
V420M	막에 가까움	참조 TrkA 서열
R444Q 또는 R444W	막에 가까움	참조 TrkA 서열
G517R 또는 G517V	P-루프	참조 TrkA 서열
K538A	활성화	참조 TrkA 서열
V573M ^E		참조 TrkA 서열
F589L ^E		참조 TrkA 서열
G595R 또는 G667C ^D	촉매 도메인	참조 TrkA 서열
F598L ^E		미공지된
R649W 또는 R649L	아르기닌은 오토-억제된 형태를 안정화시킬 수 있다.	참조 TrkA 서열
R682S	활성화 루프	참조 TrkA 서열
V683G	활성화 루프	참조 TrkA 서열
R702C	노출되면, 대면하는 디설파이드 연결된 이량체를 형성할 수 있다	참조 TrkA 서열
Q627X ^C , Q597X ^C , Q633X ^C		NP_001012331.1 ^G , NP_001007793.1 ^F , 및 참조 TrkA 서열, 각각

^A 참조 TrkA 서열은 UniProtKB/Swiss-Prot: P04629.4이고 하기 URL에서 발견될 수 있다: [www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/94730402?report=genbank&log\\$=protalign&blast_rank=0&RID=0](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/94730402?report=genbank&log$=protalign&blast_rank=0&RID=0) (서열식별번호 1)

^B Zhang 등, *Blood* 124(21):1682, 2014. Mutation found in T-cell prolymphocytic leukemia.

^C Park 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 112(40):12492-12497, 2015. Mutation found in colorectal cancer.

^D Russo 등, *Cancer Discov.* Jan;6(1):36-44, 2016.

^E PCT 출원 번호 WO2016196141A1.

^F [www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/56118210?report=genbank&log\\$=protalign&blast_rank=3&RID=0](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/56118210?report=genbank&log$=protalign&blast_rank=3&RID=0)

^G www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/59889558

[0191]

[0192]

일부 구현예에서, NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애는, TrkA mRNA에서 스플라이스 변화를 포함하여, (야생형 TrkA 단백질)와 비교하여 TrkA 키나제 도메인의 구성적 활성을 초래하는 결실된 적어도 하나의 잔기를 갖는 TrkA의 대안적으로 스플라이싱된 변이체인 발현된 단백질을 초래한다. 일부 구현예에서, 구성적 활성을 갖는 대안적으로 스플라이싱된 형태의 TrkA는 TrkA 동형체 2에 대한 발현된 단백질 누락 잔기 192-284 및 393-398을 초래하는 엑손 8, 9, 및 11의 결실을 가지며, TrkA에서 엑손 10의 결실을 갖거나, 또는 막관통 도메인에서 75개의 아미노산 결실을 갖는 TrkA 단백질을 인코딩하는 NTRK1 유전자에서의 결실을 갖는다 (Reuther 등, *Mol. Cell Biol.* 20:8655-8666, 2000).

[0193]

NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 확인된 암 (참조본 명세서에서 인용된 참조문헌 및 또한 www.nccn.org 및 www.nccn.org 웹사이트)은 하기를 포함한다:

[0194]

(A) 상기 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애가, 예를 들어 하기를 포함하는 TrkA 융합 단백질을 초래하는 하나 이상의 염색체 전좌 또는 역전을 포함하는 암:

암	관리 기준
비-소세포 폐암 ²	방사선요법 (예를 들어, 방사선요오드 요법, 외부-빔 방사선, 또는 라듐 223 요법), 단일 제제로서 화학치료제 (예를 들어, 아파티닙 디말레에이트, 베바시주맙, 카보플라틴, 세톡시맙, 시스플라틴, 크리조티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 젠시타빈, 메토틱세이트, 파클리탁셀, 또는 페메트렉세드) 또는 조합 (예를 들어, 카보플라틴-파클리탁셀, 젠시타빈-파클리탁셀, 또는 화학방사선)
유두상 갑상선 암종 ¹⁴	방사선요법 (예를 들어, 방사선요오드 요법 또는 외부-빔 방사선) 및 화학치료제 (예를 들어, 소라페닙, 수니티닙, 또는 파조파닙)
다형성 교모세포종 ¹⁵	화학치료제 (예를 들어, 베바시주맙, 에버롤리무스, 토무스틴, 또는 테모졸로마이드)
결장직장 암종 ¹⁶	단일 제제로서 화학치료제 (예를 들어, 아플리베르셉트, 베바시주맙, 카페시타빈, 세톡시맙, 플루오로우라실, 이리노테칸, 류코보린, 옥살리플라틴, 파니투무맙, 또는 레고라페닙) 또는 조합 (예를 들어, 폴록스, 폴피리, 카폭스, 폴피리-베바시주맙, 폴피리-세톡시맙, 또는 크셀록스)
흑색종 ¹²	화학치료제 (예를 들어, 알데스류킨, 다브라페닙, 다카바진, 인터페론 알파-2b, 이필리무맙, 페그인터페론알파-2b, 트라메티닙, 또는 베무라페닙)

[0195]

[0196]

(B) 상기 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애가 예를 들어 하기를 포함하는 TrkA 단백질에서의 하나 이상의 결실, 삽입, 또는 돌연변이를 포함하는 암:

암	관리 기준
급성 골수 백혈병 ^{17, 18}	단일 제제로서 화학치료제 (예를 들어, 삼산화 비소, 사이클로포스파마이드, 사이타라빈, 다우노루비신, 독소루비신, 또는 빈크리스틴) 또는 조합 (예를 들어, ADE)
대세포 신경내분비 암종 ¹⁹	방사선요법 (예를 들어, 방사선요오드 요법, 외부-빔 방사선, 또는 라듐 223 요법) 및/또는 화학치료제 (예를 들어, 시스플라틴, 카보플라틴, 또는 에토포시드)
신경교세포종 ²⁰	화학치료제 (예를 들어, 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 또는 빈크리스틴)

[0197]

[0198]

(C) 상기 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애가, 예를 들어, 하기를 포함하는 야생형 TrkA의 과발현 (자가분비 활성화)를 포함하는 암:

암	관리 기준
전립선 암종 ^{21,22}	방사선요법 (예를 들어, 라듐 223 요법) 또는 화학치료제 (예를 들어 아비라테론, 카바지탁셀, 데가렐릭스, 데노수맙, 도세탁셀, 엔잘루타마이드, 류프롤라이드, 프레드니손, 또는 시푸루셀-T)
신경교세포종 ²³	화학치료제 (예를 들어, 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 또는 빈크리스틴)
췌장 암종 ²⁴	단일 제제로서 화학치료제 (예를 들어, 에를로티닙, 플루오로우라실, 젬시타빈, 또는 미토마이신 C) 또는 조합 (예를 들어, 젬시타빈-옥살리플라틴)
흑색종 ²⁵	화학치료제 (예를 들어, 알데스류킨, 다브라페닙, 다카바진, 인터페론 알파-2b, 이필리무맙, 페그인터페론알파-2b, 트라메티닙, 또는 베무라페닙)
두경부 편평상피 세포 암종 ²⁶	방사선요법 및/또는 화학치료제 (예를 들어, 블레오마이신, 세록시맙, 시스플라틴, 도세탁셀, 플루오로우라실, 또는 메토티렉세이트)
위 암종 ²⁷	화학치료제 (예를 들어, 도세탁셀, 독소루비신, 플루오로우라실, 미토마이신 C, 또는 트라스투주맙)

[0199]

[0200]

일부 구현예에서, NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애는, NTRK1 유전자에서 적어도 하나의 점 돌연변이를 포함하여, 야생형 TrkB 단백질 (참조, 예를 들어, 표 13에서 열거된 점 돌연변이)와 비교하여 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 TrkB 단백질의 생성을 초래한다.

표 13. TrkB 점 돌연변이^A의 활성화

점 돌연변이	근거	(공지되어 있다면) 돌연변이가 존재하는 예시적인 동형체
A13T ^C		참조 TrkB 서열
E142K ^C		참조 TrkB 서열
R136H ^C		참조 TrkB 서열
V619M ^B		미공지된
F633L ^B		NP_006171.2 ^D (참조 TrkB 서열의 617번 위치에 상응함)
G639R ^B		NP_006171.2 ^D (참조 TrkB 서열의 623번 위치에 상응함)
G709C 또는 G709A 또는 G709S ^B		NP_006171.2 ^D (참조 TrkB 서열의 693번 위치에 상응함)

^A 참조 TrkB 서열은 UniProtKB/Swiss-Prot: Q16620.1 이고, 그리고 URL 에서 발견될 수 있다: [www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/2497560?report=genbank&log\\$=protalign&blast_rank=0&RID=0](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/2497560?report=genbank&log$=protalign&blast_rank=0&RID=0) (서열식별번호 2)

^B PCT 출원 번호 WO2016196141A1.

^C Bonanno 등, *Journal of Thoracic Oncology*, Vol. 11, No. 4, Suppl. Suppl. 1, pp S67. Abstract Number: 28P; 6th European Lung Cancer Conference, ELCC 2016, Geneva, Switzerland.

^D www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_006171.2

[0201]

[0202]

일부 구현예에서, NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애는, NTRK1 유전자에서 적어도 하나의 점 돌연변이를 포함하여, 야생형 TrkC 단백질 (참조, 예를 들어, 표 14에서 열거된 점 돌연변이)와 비교하여 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 TrkC 단백질의 생성을 초래한다.

표 14. TrkC 점 돌연변이^A의 활성화

점 돌연변이	근거	(공지되어 있다면) 돌연변이가 존재하는 예시적인 동형체
V603M ^C		NP_001007157.1 ^D
F617L ^C		참조 TrkC 서열
G623R ^{B,C}	입체 장애	참조 TrkC 서열
G696C 또는 G696A 또는 G696S ^C		참조 TrkC 서열

^A 참조 TrkC 서열은 UniProtKB/Swiss-Prot: Q16288.2이고, 그리고 URL에서 발견될 수 있다: [www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/134035335?report=genbank&log\\$=protalign&blast_rank=0&RID=0](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/134035335?report=genbank&log$=protalign&blast_rank=0&RID=0) (서열식별번호 3)

^B Drilon 등, Ann Oncol. 2016 May;27(5):920-6. doi: 10.1093/annonc/mdw042. Epub 2016 Feb 15.

^C PCT 출원 번호 WO2016196141A1.

^D www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_001007157

일부 구현예에서, TRK-관련된 암은 (TRK 억제제에 대한 증가된 내성을 초래하는) 하나 이상의 TRK 억제제 내성 돌연변이를 갖는 것으로 확인되었다. TRK 억제제 내성 돌연변이의 비-제한적인 예는 표 15-17에서 열거된다.

표 15. 예시적인 TrkA 내성 돌연변이

아미노산 위치 517 (예를 들어, G517R)
아미노산 위치 542 (예를 들어, A542V)
아미노산 위치 568 (예를 들어, Q568x)
아미노산 위치 573 (예를 들어, V573M)
아미노산 위치 589 (예를 들어, F589L, F589C)
아미노산 위치 595 (예를 들어, G595S, G595R ¹)
아미노산 위치 599 (예를 들어, D596V)
아미노산 위치 600 (예를 들어, F600L)
아미노산 위치 602 (예를 들어, R602x)
아미노산 위치 646 (예를 들어, F646V)
아미노산 위치 656 (예를 들어, C656Y, C656F)
아미노산 위치 657 (예를 들어, L657V)
아미노산 위치 667 (예를 들어, G667C ¹ , G667S)
아미노산 위치 676 (예를 들어, Y676S)

¹ Russo 등, Acquired Resistance to the TRK Inhibitor Entrectinib in Colorectal Cancer, Cancer Discov. Jan;6(1):36-44, 2016.

표 16. 예시적인 TrkB 내성 돌연변이

아미노산 위치 545 (예를 들어, G545R)
아미노산 위치 570 (예를 들어, A570V)
아미노산 위치 596 (예를 들어, Q596E, Q596P)
아미노산 위치 601 (예를 들어, V601G)
아미노산 위치 617 (예를 들어, F617L, F617C, F617I)
아미노산 위치 623 (예를 들어, G623S, G623R)
아미노산 위치 624 (예를 들어, D624V)
아미노산 위치 628 (예를 들어, F628x)
아미노산 위치 630 (예를 들어, R630K)
아미노산 위치 672 (예를 들어, F672x)
아미노산 위치 682 (예를 들어, C682Y, C682F)
아미노산 위치 683 (예를 들어, L683V)
아미노산 위치 693 (예를 들어, G693S)
아미노산 위치 702 (예를 들어, Y702x)

표 17. 예시적인 TrkC 내성 돌연변이

아미노산 위치 545 (예를 들어, G545R)
아미노산 위치 570 (예를 들어, A570V)
아미노산 위치 596 (예를 들어, Q596x)
아미노산 위치 601 (예를 들어, V601)
아미노산 위치 617 (예를 들어, F617x, F617L)
아미노산 위치 623 (예를 들어, G623R ¹)
아미노산 위치 624 (예를 들어, D624V)
아미노산 위치 628 (예를 들어, F628x)
아미노산 위치 630 (예를 들어, R630x)
아미노산 위치 675 (예를 들어, F675x)
아미노산 위치 685 (예를 들어, C685Y, C684F)
아미노산 위치 686 (예를 들어, L686V)
아미노산 위치 696 (예를 들어, G696x, G696A)
아미노산 위치 705 (예를 들어, Y705x)

¹ Drilon 등., What hides behind the MASC: clinical response and acquired resistance to entrectinib after ETV6-NTRK3 identification in a mammary analogue secretory carcinoma (MASC), *Ann Oncol.* 2016 May;27(5):920-6. doi: 10.1093/annonc/mdw042. Epub 2016 Feb 15.

일부 구현예에서, NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애는, TrkA mRNA에서 스플라이스 변화를 포함하여, (야생형 TrkA 단백질)와 비교하여 TrkA 키나제 도메인의 구성적 활성을 초래하는 결실된 적어도 하나의 잔기를 갖는 TrkA의 대안적으로 스플라이싱된 변이체인 발현된 단백질을 초래한다. 일부 구현예에서, 구성적 활성을 갖는 대안적으로 스플라이싱된 형태의 TrkA는 TrkAIII 스플라이스 변이체이고, 예를 들어, 윌름스 종양, 신경교세포종, 및 수모세포종을 포함하는 신경외배엽-유래된 종양과 관련된다 (참조, 예를 들어, 미국 특허 공보 번호 2015/0218132).

(예를 들어, 동일한 세포 유형의 대조군 비-암성 세포와 비교하여) Trk 유전자의 과발현 또는 증가된 발현은 다양한 상이한 소아암과 관련된 NTRK 유전자의 조절장애의 또 다른 유형이다. 예를 들어, Trk 수용체의 과발현은 윌름스 종양, 신경교세포종, 및 수모세포종을 포함하는 신경외배엽-유래된 종양에서 관측되었고 (참조, 예를 들어, U.S. 특허 출원 공개 No. 2015/0218132), 소아 결장직장암 대상체에서의 NTRK2의 과발현은 대상체에서 좋지 못한 예후를 나타내고 (참조, 예를 들어, Tanaka 등, *PLoS One* 9:E96410, 2014), NTRK2의 과발현은 소아 대상체에서 수모세포종 및 신경교세포종에서 관측되었다 (참조, 예를 들어, Evans 등, *Clin. Cancer Res.* 5:3592-3602, 1999; Geiger 등, *J. Cancer Res.* 65:7033, 2005). 감소된 NTRK1 발현은 신생아에서 다중 피부 전이를 갖는 양측 IV기 부신 신경교세포종에서 검출되었다 (참조, 예를 들어, Yanai 등, *J. Pediatr. Surg.* 39:1782-1783, 2004).

- [0209] 일부 구현예에서, Trk-관련된 암은 진전된 고형 및 1차 중추신경계 종양 (예를 들어, 표준 요법에 대해 난치인 진전된 고형 및 1차 중추신경계 종양)이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 표준 요법에 대해 난치인 고형 또는 중추신경계 종양 (예를 들어, 진전된 고형 또는 1차 중추신경계 종양)이다.
- [0210] NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 확인된 암 (참조본 명세서에서 인용된 참조문헌 및 또한 www.cancer.gov 및 www.nccn.org 웹사이트)은 하기를 포함한다:
- [0211] (A) 상기 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애가 Trk 융합 단백질을 초래하는 하나 이상의 염색체 전좌 또는 역전을 포함하는 암;
- [0212] (B) 상기 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애가 Trk 단백질에서의 하나 이상의 결실, 삽입, 또는 돌연변이를 포함하는 암;
- [0213] (C) 상기 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애가 (예를 들어, Trk의 자가분비 활성화로 유도되는) 야생형 Trk의 과발현을 포함하는 암;
- [0214] 일부 구현예에서, NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애는, TrkA, TrkB, 또는 TrkC 융합 단백질, 예를 들어, 표 10에 나타낸 TrkA, TrkB, 또는 TrkC 융합 단백질 중 하나의 발현을 초래하는 전좌를 포함한다.
- [0215] 일부 구현예에서, TRK-관련된 암이 있는 것으로 진단된 소아 환자를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 환자에게 치료적 유효량의 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물을 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, Trk-관련된 암은 하기로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다: 소아 신장종, 선천성 섬유육종 (CFS), 소아 고-등급 신경아교종 (HGG), 간엽암 (영아 섬유육종 (IF), 선천성 중간막성 신장종, 선천성 유아의 섬유육종 (CIFS); 모양세포성 별아교세포종, 뇌종양 (예를 들어, 교모세포종), 소아 급성 백혈병, Ph-유사 급성 림프아구성 백혈병, 세포 선천성 중간막성 신장종 (CMN); 유아의 섬유육종, 소아 고-등급 신경아교종 (HGG), 확산 고유 뇌교 신경아교종 (DIPG), 비-뇌간 HGG (NBS-HGG), 역형성 대세포 림프종 (ALCL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 소아 유두상 갑상선 암종, 분비성 유방암, 연조직 육종, 스피츠형 흑색종, 소아 혈관주위세포종-유사 육종, 방추 세포 육종, 근육/혈관주위세포 성장 패턴을 갖는 NOS, 진전된 소아 고형 종양, 신경외배엽-유래된 종양 (예를 들어, 윌름스 종양, 신경교세포종, 및 수모세포종), 소아 결장직장암, 부신 신경교세포종, 및 중추신경계 종양 (예를 들어, 표준 요법에 대해 난치인 진전된 고형 및 1차 중추신경계 종양).
- [0216] 소아암은 섬유육종일 수 있다. 예를 들어, 소아암은 유아의 섬유육종일 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 영아 및 섬유육종은 유아의 섬유육종이다.
- [0217] 일부 구현예에서, 소아암은 근섬유아세포/섬유아세포 종양 소아암은 고형 종양일 수 있거나 또는 원발성 CNS 종양 소아암은 또한 선천성 중간막성 신장종일 수 있다.
- [0218] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합은 소아 환자에서 Trk-관련된 암을 치료하는데 유용하다. 예를 들어, 본 명세서에서 제공된 화합물은 유아의 육종, 소아 신경아교종, 신경교세포종, 선천성 중간막성 신장종, 뇌 저-등급 신경아교종, 및 뇌교 신경아교종을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0219] 일부 구현예에서, Trk-관련된 암은 신경아교종이다. 예를 들어, Trk-관련된 암은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 소아 고-등급 신경아교종 (HGG), 확산 고유 뇌교 신경아교종 (DIPG), 및 뇌간상 HGG (NBS-HGG).
- [0220] 일부 구현예에서, 소아암은 두개의 고형 종양이다. 예를 들어, 소아암은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 신경교세포종, 신아세포종 (예를 들어, 윌름스 종양), 횡문근육종 및 간모세포종
- [0221] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합은 동일 또는 상이한 작용 기전으로 작용하는 하나 이상의 추가의 치료제 또는 요법과 함께 Trk-관련된 암을 치료하는데 유용하다.
- [0222] 일부 구현예에서, 추가의 치료제(들)는 하기의 그룹으로부터 선택된다: 카보잔티닙, 크리조티닙, 예를로티닙, 게피티닙, 이마티닙, 라파티닙, 닐로티닙, 파조파닙, 페르투주맙, 레고라페닙, 수니티닙, 및 트라스투주맙을 포함하는 수용체 티로신 키나제-표적화된 치료제.
- [0223] 일부 구현예에서, 추가의 치료제(들)는 신호 전달도입 경로 억제제로부터 선택되되, 그 예는 Ras-Raf-MEK-ERK 경로 억제제 (예를 들어, 소라페닙, 트라메티닙, 또는 베루라페닙), PI3K-Akt-mTOR-S6K 경로 억제제 (예를

들어, 에버롤리무스, 라파마이신, 페리포신, 또는 템시롤리무스) 및 세포자멸사 경로의 조절제 (예를 들어, 오바타클락스)을 포함한다.

- [0224] 일부 구현예에서, 추가의 치료제(들)는 하기의 그룹으로부터 선택된다: 세포독성 화학치료제의 그룹으로부터 선택되되, 그 예는 삼산화 비소, 블레오마이신, 카바지탁셀, 카페시타빈, 카보플라틴, 시스플라틴, 사이클로포스파마이드, 사이타라빈, 다카바진, 다우노루비신, 도세탁셀, 독소루비신, 에토포시드, 플루오로우라실, 젬시타빈, 이리노테칸, 로무스틴, 메토티렉세이트, 미토마이신 C, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페메트렉세드, 테모졸로마이드, 및 빈크리스틴을 포함한다.
- [0225] 일부 구현예에서, 추가의 치료제(들)는 혈관신생-표적화된 요법의 그룹으로부터 선택되되, 그 예는 아플리베르셉트 및 베바시주맵을 포함한다.
- [0226] 일부 구현예에서, 추가의 치료제(들)는 면역-표적화된 제제의 그룹으로부터 선택되되, 그 예는 알테스류킨, 이필리무맵, 람브롤리주맵, 니볼루맵, 및 시푸류셀-T를 포함한다.
- [0227] 일부 구현예에서, 추가의 치료제(들)는 다운스트림 Trk 경로에 대항하는 제제 활성으로부터 선택되고, 그 예는, NGF-표적화된 생물약제, 예컨대 NGF 항체 및 panTrk 억제제를 포함한다.
- [0228] 일부 구현예에서, 추가의 치료제 또는 요법은 예를 들어, 방사선요오드 요법, 외부-빔 방사선, 및 라듐 223 요법을 포함하는 방사선요법이다.
- [0229] 일부 구현예에서, 추가의 치료제(들)는 암에서 케어의 표준인 상기 열거된 요법 또는 치료제 중 임의의 하나를 포함하되, 상기 암은 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 가지고 있다.
- [0230] NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 검출하는 방법은, 예를 들어, 형광 원 위치에서 하이브리드화 (FISH)을 사용하여 NTRK 유전자 전위의 검출을 포함한다 (예를 들어, 국제 출원 번호 PCT/US2013/061211 및 PCT/US2013/057495에 기재되고 이는 본 명세서에 참고로 편입됨).
- [0231] 일부 구현예에서, 소아 환자에서 암 (예를 들어, Trk-관련된 암)을 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 상기 환자에게 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물을 적어도 하나의 추가의 요법 또는 치료제와 함께 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 요법 또는 치료제는 방사선요법 (예를 들어, 방사선요오드 요법, 외부-빔 방사선, 또는 라듐 223 요법), 세포독성 화학치료제 (예를 들어, 삼산화 비소, 블레오마이신, 카바지탁셀, 카페시타빈, 카보플라틴, 시스플라틴, 사이클로포스파마이드, 사이타라빈, 다카바진, 다우노루비신, 도세탁셀, 독소루비신, 에토포시드, 플루오로우라실, 젬시타빈, 이리노테칸, 로무스틴, 메토티렉세이트, 미토마이신 C, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페메트렉세드, 테모졸로마이드, 또는 빈크리스틴), 티로신 키나제 표적화된-치료제 (예를 들어, 아파티닙, 카보잔티닙, 세톡시맵, 크리조티닙, 다브라페닙, 에를로티닙, 게피티닙, 이마티닙, 라파티닙, 닐로티닙, 파조파닙, 파니투무맵, 페르투주맵, 레고라페닙, 수니티닙, 또는 트라스투주맵), 세포자멸사 모듈레이터 및 신호 형질도입 억제제 (예를 들어 에버롤리무스, 페리포신, 라파마이신, 소라페닙, 템시롤리무스, 트라메티닙, 또는 베무라페닙), 면역-표적화된 요법 (예를 들어, 알테스류킨, 인터페론 알파-2b, 이필리무맵, 람브롤리주맵, 니볼루맵, 프레드니손, 또는 시푸류셀-T) 및 혈관신생-표적화된 요법 (예를 들어, 아플리베르셉트 또는 베바시주맵)으로부터 선택되고, 상기 본 명세서에서 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 양은, 암을 치료하는 효과적인 추가의 요법 또는 치료제와 병용 양이다.
- [0232] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 상이한 Trk 억제제이다. 일부 구현예에서, 수용체 티로신 키나제 표적화된 치료제는 TRK 억제 활성을 나타내는 멀티키나제 억제제 (예를 들어, TRK-표적화된 치료 억제제)이다. 일부 구현예에서, TRK-표적화된 치료 억제제는 TRK 키나제에 대해 선택적으로, 예시적인 TRK 키나제 억제제는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 검정으로 측정시 약 1000 nM 미만, 약 500 nM 미만, 약 200 nM 미만, 약 100 nM 미만, 약 50 nM 미만, 약 25 nM 미만, 약 10 nM 미만, 또는 약 1 nM 미만의 TRK 키나제에 대한 억제 활성 (IC_{50})을 나타낼 수 있다. 일부 구현예에서, TRK 키나제 억제제는 검정으로 측정시, 약 25 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 5 nM 미만, 또는 약 1 nM 미만의 TRK 키나제에 대한 억제 활성 (IC_{50})을 나타낼 수 있다. 예를 들어, TRK 억제제 검정은 US 특허 번호 8,933,084 (예를 들어, 실시예 A 또는 B)에서 제공된 것들 중 임의의 것일 수 있다.
- [0233] 수용체 티로신 키나제 (예를 들어, Trk) 표적화된 치료제의 비-제한적인 예는, 하기를 포함한다: 아파티닙, 카보잔티닙, 세톡시맵, 크리조티닙, 다브라페닙, 엔트렉티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 이마티닙, 라파티닙, 레스타

우르티닙, 닐로티닙, 파조파닙, 파니투무맙, 페르투주맙, 수니티닙, 트라스투주맙, 1-((3S,4R)-4-(3-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-3-(2-메틸피리미딘-5-일)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아, AG 879, AR-772, AR-786, AR-256, AR-618, AZ-23, AZ623, DS-6051, G ϕ 6976, GNF-5837, GTx-186, GW 441756, L옥소-101, MGCD516, PLX7486, RXDX101, TPX-0005, 및 TSR-011. 추가의 Trk 표적화된 치료제는 하기에 기재된 것들을 포함한다: 미국 특허 번호 8,450,322; 8,513,263; 8,933,084; 8,791,123; 8,946,226; 8,450,322; 8,299,057; 및 8,912,194; U.S. 공개 번호 2016/0137654; 2015/0166564; 2015/0051222; 2015/0283132; 및 2015/0306086; 국제공개 No. WO 2010/033941; WO 2010/048314; WO 2016/077841; WO 2011/146336; WO 2011/006074; WO 2010/033941; WO 2012/158413; WO 2014078454; WO 2014078417; WO 2014078408; WO 2014078378; WO 2014078372; WO 2014078331; WO 2014078328; WO 2014078325; WO 2014078323; WO 2014078322; WO 2015175788; WO 2009/013126; WO 2013/174876; WO 2015/124697; WO 2010/058006; WO 2015/017533; WO 2015/112806; WO 2013/183578; 및 WO 2013/074518(이들 모두는 그것의 전체가 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

[0234] Trk 억제제의 추가 예는 아래에 발견될 수 있다: 미국 특허 번호 8,637,516, 국제공개 No. WO 2012/034091, 미국 특허 번호 9,102,671, 국제공개 No. WO 2012/116217, U.S. 공개 번호 2010/0297115, 국제공개 No. WO 2009/053442, 미국 특허 번호 8,642,035, 국제공개 No. WO 2009092049, 미국 특허 번호 8,691,221, 국제공개 No. WO2006131952(이들 모두는 그 전체가 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 예시적인 Trk 억제제는 하기를 포함한다: *Cancer Chemother. Pharmacol.* 75(1):131-141, 2015에 기재된 GNF-4256; 및 *ACS Med. Chem. Lett.* 3(2):140-145, 2012 에 기재된 GNF-5837 (N-[3-[[2,3-디하이드로-2-옥소-3-(1H-파이롤-2-일메틸렌)-1H-인돌-6-일]아미노]-4-메틸페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-우레아) (이들 각각은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

[0235] Trk 억제제의 추가 예는 하기에서 개시된 것들을 포함한다: U.S. 공개 번호 2010/0152219, 미국 특허 번호 8,114,989, 및 국제공개 No. WO 2006/123113(이들 모두는 그 전체가 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). 예시적인 Trk 억제제는 하기를 포함한다: *Cancer* 117(6):1321-1391, 2011에 기재된 AZ623; *Cancer Biol. Ther.* 16(3):477-483, 2015에 기재된 AZD6918; *Cancer Chemother. Pharmacol.* 70:477-486, 2012에 기재된 AZ64; *Mol. Cancer Ther.* 8:1818-1827, 2009에 기재된 AZ-23 ((S)-5-클로로-N2-(1-(5-플루오로피리딘-2-일)에틸)-N4-(5-이소프로폭시-1H-피라졸-3-일)피리미딘-2,4-디아민); 및 AZD7451; 이들 각각은 그 전문이 참고로 편입되어 있음.

[0236] Trk 억제제는 하기에서 기재될 것들을 포함할 수 있다: U.S. 특허 번호 7,615,383; 7,384,632; 6,153,189; 6,027,927; 6,025,166; 5,910,574; 5,877,016; 및 5,844,092(이들 각각은 그 전문이 참고로 편입되어 있음).

[0237] Trk 억제제의 추가 예는 하기를 포함한다: *Int. J. Cancer* 72:672-679, 1997; CT327, *Acta Derm. Venereol.* 95:542-548, 2015에 기재된 CEP-751; 국제공개 No. WO 2012/034095에 기재된 화합물; 미국 특허 번호 8,673,347 및 국제공개 No. WO 2007/022999에 기재된 화합물; 미국 특허 번호 8,338,417에 기재된 화합물; 국제공개 No. WO 2016/027754에 기재된 화합물; 미국 특허 번호 9,242,977에 기재된 화합물; U.S. 공개 번호 2016/0000783; *PLoS One* 9:e95628, 2014에 기재된 수니티닙 (N-(2-디에틸아미노에틸)-5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1H-인돌-3-일리덴)메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카복사미드); 국제공개 No. WO 2011/133637에 기재된 화합물; 미국 특허 번호 8,637,256에 기재된 화합물; *Expert. Opin. Ther. 특허* 24(7):731-744, 2014에 기재된 화합물; *Expert Opin. Ther. 특허* 19(3):305-319, 2009에 기재된 화합물; *ACS Med. Chem. Lett.* 6(5):562-567, 2015에서 기재된 (R)-2-페닐피롤리딘 치환된 이미다조피리다진, 예를 들어, GNF-8625, (R)-1-(6-(6-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)피페리딘-4-올; *PLoS One* 8(12):e83380, 2013에 기재된 GTx-186 및 기타; *Mol. Cell Biochem.* 339(1-2):201-213, 2010에 기재된 K252a ((9S-(9 α ,10 β ,12 α))-2,3,9,10,11,12-헥사하이드로-10-하이드록시-10-(메톡시카보닐)-9-메틸-9,12-에폭시-1H-디인돌로[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]피롤로[3,4-i][1,6]벤조디아조진-1-온); *J. Med. Chem.* 51(15):4672-4684, 2008에 기재된 4-아미노피라졸릴피리미딘, 예를 들어, AZ-23 (((S)-5-클로로-N2-(1-(5-플루오로피리딘-2-일)에틸)-N4-(5-이소프로폭시-1H-피라졸-3-일)피리미딘-2,4-디아민)); *Mol. Cancer Ther.* 6:3158, 2007에 기재된 PHA-739358 (다누세르티브); *J. Neurochem.* 72:919-924, 1999에 기재된 G ϕ 6976 (5,6,7,13-테트라하이드로-13-메틸-5-옥소-12H-인돌로[2,3-a]피롤로[3,4-c]카바졸-12-프로판트릴); *IJAE* 115:117, 2010에 기재된 GW441756 ((3Z)-3-[(1-메틸인돌-3-일)메틸리덴]-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-온); *J. Carcinog.* 12:22, 2013에 기재된 밀시클립 (PHA-848125AC); AG-879 ((2E)-3-[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-하이드록시페닐]-2-시아노-2-프로펜티오아미드);

알티라티닙

(N-(4-((2-(사이클로프로판카복사미드)피리딘-4-일)옥시)-2,5-디플루오로페닐)-N-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카복사미드); 카보잔티닙 (N-(4-((6,7-디메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카복사미드); 레스타우르티닙 ((5S,6S,8R)-6-하이드록시-6-(하이드록시메틸)-5-메틸-7,8,14,15-테트라하이드로-5H-16-옥사-4b,8a,14-트리아자-5,8-메타노디벤조[b,h]사이클로옥타[jkl]사이클로펜타[e]-as-인 다센-13(6H)-온); 도바티닙 (4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 모노 2-하이드록시프로파노에이트 수화물); 시트라바티닙 (N-(3-플루오로-4-((2-(5-((2-메톡시에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-N-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카복사미드); ONO-5390556; 레고라페닙 (4-[4-({[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]카바모일}아미노)-3-플루오로페녹시]-N-메틸피리딘-2-카복사미드 수화물); 및 VSR-902A (상기의 모든 참조문헌은 그 전체가 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

- [0238] TrkA, TrkB, 및/또는 Trk C 억제제로서 작용하는 Trk 억제제의 능력은 미국 특허 번호 8,513,263(이는 본 명세서에 참고로 편입됨)의 실시예 A 및 B에서 기재된 검정을 사용하여 시험될 수 있다.
- [0239] 일부 구현예에서, 신호 전달도입 경로 억제제는 하기를 포함한다 Ras-Raf-MEK-ERK 경로 억제제 (예를 들어, 비니메티닙, 셀루메티닙, 엔코라피닙, 소라페닙, 트라메티닙, 및 베무라페닙), PI3K-Akt-mTOR-S6K 경로 억제제 (예를 들어 에버롤리무스, 라파마이신, 페리포신, 템시롤리무스), 및 다른 키나제 억제제, 예컨대 바리시티닙, 브리가티닙, 카프마티닙, 다누세르티, 이브루티닙, 밀시클립, 쿠에르세틴, 레고라페닙, 록솔리티닙, 세막사닙, AP32788, BLU285, BLU554, INCB39110, INCB40093, INCB50465, INCB52793, INCB54828, MGCD265, NMS-088, NMS-1286937, PF 477736 ((R)-아미노-N-[5,6-디하이드로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-1H-피롤로[4,3,2-ef][2,3]벤조디아제핀-8-일]-사이클로헥산아세트아미드), PLX3397, PLX7486, PLX8394, PLX9486, PRN1008, PRN1371, RXDX103, RXDX106, RXDX108, 및 TG101209 (N-tert-부틸-3-(5-메틸-2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤젠설포나미드).
- [0240] 관문 억제제의 비-제한적인 예는 이필리무맙, 트레멜리무맙, 니볼루맙, 피딜리주맙, MPDL3208A, MEDI4736, MSB0010718C, BMS-936559, BMS-956559, BMS-935559 (MDX-1105), AMP-224, 및 켈브롤리주맙을 포함한다.
- [0241] 일부 구현예에서, 세포독성 화학치료제는 삼산화 비소, 블레오마이신, 카바지탁셀, 카페시타빈, 카보플라틴, 시스플라틴, 사이클로포스파마이드, 사이타라빈, 다카바진, 다우노루비신, 도세탁셀, 독소루비신, 에토포시드, 플루오로우라실, 젬시타빈, 이리노테칸, 로무스틴, 메토티렉세이트, 미토마이신 C, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페메트렉세드, 테모졸로마이드, 및 빈크리스틴으로부터 선택된다.
- [0242] 혈관신생-표적화된 요법의 비-제한적인 예는 아플리베르셉트 및 베바시주맙을 포함한다.
- [0243] 일부 구현예에서, 면역-표적화된 제제는 알테스류킨, 인터페론 알파-2b, 이필리무맙, 람브롤리주맙, 니볼루맙, 프레드니손, 및 시푸류셀-T로부터 선택된다.
- [0244] 방사선요법의 비-제한적인 예는 방사선요오드 요법, 외부-빔 방사선, 및 라듐 223 요법을 포함한다.
- [0245] 추가의 키나제 억제제는, 예를 들어, 하기에 기재된 것들을 포함한다: 미국 특허 번호 7,514,446; 7,863,289; 8,026,247; 8,501,756; 8,552,002; 8,815,901; 8,912,204; 9,260,437; 9,273,051; U.S. 공개 번호 US 2015/0018336; 국제공개 No. WO 2007/002325; WO 2007/002433; WO 2008/080001; WO 2008/079906; WO 2008/079903; WO 2008/079909; WO 2008/080015; WO 2009/007748; WO 2009/012283; WO 2009/143018; WO 2009/143024; WO 2009/014637; 2009/152083; WO 2010/111527; WO 2012/109075; WO 2014/194127; WO 2015/112806; WO 2007/110344; WO 2009/071480; WO 2009/118411; WO 2010/031816; WO 2010/145998; WO 2011/092120; WO 2012/101032; WO 2012/139930; WO 2012/143248; WO 2012/152763; WO 2013/014039; WO 2013/102059; WO 2013/050448; WO 2013/050446; WO 2014/019908; WO 2014/072220; WO 2014/184069; 및 WO 2016/075224(이들 모두는 그것의 전체가 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).
- [0246] 키나제 억제제의 추가 예는, 예를 들어, 하기에 기재된 것들을 포함한다: WO 2016/081450; WO 2016/022569; WO 2016/011141; WO 2016/011144; WO 2016/011147; WO 2015/191667; WO 2012/101029; WO 2012/113774; WO 2015/191666; WO 2015/161277; WO 2015/161274; WO 2015/108992; WO 2015/061572; WO 2015/058129; WO 2015/057873; WO 2015/017528; WO/2015/017533; WO 2014/160521; 및 WO 2014/011900(이들 각각은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).
- [0247] 또 다른 추가의 치료제는 RET 억제제 하기 예에서 기재된 것들을 포함한다: U.S. 특허 번호 8,299,057; 8,399,442; 8,937,071; 9,006,256; 및 9,035,063; U.S. 공보 번호 2014/0121239; 2011/0053934;

2011/0301157; 2010/0324065; 2009/0227556; 2009/0130229; 2009/0099167; 2005/0209195; 국제공개 번호 WO 2014/184069; WO 2014/072220; WO 2012/053606; WO 2009/017838; WO 2008/031551; WO 2007/136103; WO 2007/087245; WO 2007/057399; WO 2005/051366; 및 WO 2005/044835; 및 *J. Med.Chem.* 2012, 55 (10), 4872-4876.

[0248] 이들 추가의 치료제는 동일 또는 별개 투약 형태의 일부로서, 동일 또는 상이한 투여 경로를 통해, 및 당해 분야의 숙련자에게 공지된 표준 약제학적 실시예에 따른 동일 또는 상이한 투여 계획으로 명세서에 제공된 하나 이상의 화합물과 함께 투여될 수 있다.

[0249] 하기가 본 명세서에 제공된다: (i) 치료가 필요한 소아 환자에서 암 (예를 들어, Trk-관련된 암)을 치료하기 위한 약제학적 조성물로서, (a) 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물, (b) 추가의 치료제 및 (c) 선택적으로 종양 질환을 위한 동시, 별개의 또는 순차적인 사용을 위한 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하되, 상기 화합물 또는 이의 염 및 추가의 치료제의 양은 상기 암을 치료하는데 함께 효과적인 약제학적 조성물; (ii) 그와 같은 조합물을 포함하는 약제학적 조성물; (iii) 암 (예를 들어, Trk-관련된 암)의 치료용 약제의 제조를 위한 그와 같은 조합물의 용도; 및 (iv) 동시, 별개 또는 순차적인 사용을 위한 조합 제제와 같은 조합물을 포함하는 상업적 패키지 또는 제품; 치료가 필요한 소아 환자에서의 암 (예를 들어, Trk-관련된 암)의 치료 방법.

[0250] Trk-관련된 암(예를 들어, 본 명세서에 기재되어 당해 분야에서 공지된 Trk-관련된 암 중 임의의 것)을 갖는 것으로 확인되거나 진단되었던 소아 대상체 (예를 들어, 소아 대상체 또는 소아 대상체로부터의 생검 샘플에서 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 확인하기 위한, 관리 기관-승인된, 예를 들어, FDA-승인된, 키트의 사용을 통해 Trk-관련된 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단되었던 대상체)를 치료하는 방법이 또한 제공되고, 상기 방법은 소아 대상체에게 치료적 유효량의 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물을 투여하는 것을 포함한다.을 치료하는데 사용되는, Trk-관련된 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 소아 대상체 (예를 들어, 소아 소아 대상체 또는 소아 대상체로부터의 생검 샘플에서 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 확인하기 위한, 관리 기관-승인된, 예를 들어, FDA-승인된, 키트의 사용을 통해 Trk-관련된 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단되었던 대상체)에서 Trk-관련된 암 (예를 들어, 본 명세서에 기재되어 당해 분야에서 공지된 Trk-관련된 암 중 임의의 것)을 치료하는데 사용되는, (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물의 용도가 또한 제공된다. Trk-관련된 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단되었던 소아 대상체 (예를 들어, 소아 소아 대상체 또는 소아 대상체로부터의 생검 샘플에서 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 확인하기 위한, 관리 기관-승인된, 예를 들어, FDA-승인된, 키트의 사용을 통해 Trk-관련된 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단되었던 대상체)에서 Trk-관련된 암 (예를 들어, 본 명세서에 기재되어 당해 분야에서 공지된 Trk-관련된 암 중 임의의 것)을 치료하기 위한 약제의 제조에서의, (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물의 용도가 또한 제공된다.

[0251] 소아 대상체 (예를 들어, Trk-관련된 암을 가지고 있는 것으로 의심되는 소아 대상체, Trk-관련된 암의 하나 이상의 증상을 나타내는 소아 대상체, 또는 Trk-관련된 암을 발달시키는 상승된 위험을 가지고 있는 소아 대상체)를 치료하는 방법이 또한 제공되고, 상기 방법은 소아 대상체로부터 수득된 샘플에 대해 (예를 들어, 관리 기관-승인된, 예를 들어, FDA-승인된, 키트를 사용하는) 검정 (예를 들어, 차세대 서열분석, 면역조직화학, 브레이크 어파트(break apart) FISH, 또는 이중-융합 FISH 분석을 이용하는 검정)을 수행하여 상기 소아 대상체가 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 지를 결정하는 단계, 및 치료적 유효량의 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물을 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정된 소아 대상체에게 투여하는 (예를 들어, 구체적으로 또는 선택적으로 투여하는) 단계를 포함한다. 추가의 검정, 이들 방법에서 사용될 수 있는 비제한적인 검정은 본 명세서에 기재되어 있다. 추가의 검정은 또한 당해 분야에서 공지되어 있다.

[0252] 본 명세서에서 제공된 일부 구현예, 샘플은 조직 샘플 예컨대 암 조직 샘플, 생검 샘플, 혈청 샘플, 척수액 샘플, 또는 소변 샘플일 수 있다.

[0253] 소아 대상체로부터 수득된 샘플에 대해 (예를 들어, 관리 기관-승인된, 예를 들어, FDA-승인된, 키트를 사용하는) 검정 (예를 들어, 시험관내 검정) (예를 들어, 차세대 서열분석, 면역조직화학, 브레이크 어파트(break apart) FISH, 또는 이중-융합 FISH 분석을 이용하는 검정)을 수행하여 상기 소아 대상체가 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 지를 결정하는 단계를 통해 Trk-관련된 암을

갖는 것으로 확인되거나 진단된 소아 대상체에서 Trk-관련된 암을 치료하는데 사용되는, (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물의 용도가 또한 제공되고, where 상기 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애의 존재는, 상기 소아 대상체가 Trk-관련된 암을 갖는 지를 확인한다. 소아 대상체로부터 수득된 샘플에 대해 (예를 들어, 관리 기관-승인된, 예를 들어, FDA-승인된, 키트를 사용하는) 검정 (예를 들어, 시험관내 검정) (예를 들어, 차세대 서열분석, 면역조직화학, 브레이크 어파트 (break apart) FISH, 또는 이중-융합 FISH 분석을 이용하는 검정)을 수행하여 상기 소아 대상체가 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 지를 결정하는 단계를 통해 Trk-관련된 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 소아 대상체에서 Trk-관련된 암을 치료하는 약제의 제조를 위한, 결정형 (I-HS) 또는 식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 예컨대 황산수소 염 (예를 들어, 참고, 미국 특허 번호 8,513,263의 실시예 14A)가 본 명세서에 제공되고, 상기 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애의 존재는, 상기 소아 대상체가 Trk-관련된 암을 갖는 지를 확인한다. 본 명세서에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현에는 추가로, 검정의 성능을 통해 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정된 소아 대상체에게, 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물이 투여되어야 한다는, 소아 대상체의 임상 기록 (예를 들어, 컴퓨터 판독가능 매체)을 기록하는 것을 포함한다.

[0254] 본 명세서에 기재된 방법 및 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 소아 대상체는 (예를 들어, 관리 기관-승인된, 예를 들어, FDA-승인된, 검정 또는 키트를 사용하여 결정시) NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애와 함께 암을 가지고 있는 것으로 확인 또는 진단되었다. 본 명세서에 기재된 방법 및 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 소아 대상체는 (예를 들어, 관리 기관-승인된, 예를 들어, FDA-승인된, 검정 또는 키트를 사용하여 확인시) NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양을 가지고 있다. 본 명세서에 기재된 방법 및 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 소아 대상체는 (예를 들어, 관리 기관-승인된, 예를 들어, FDA-승인된, 검정 또는 키트를 사용하여 양성인 것으로 확인시) NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양(들)을 가지고 있는 대상체일 수 있다. 본 명세서에 기재된 방법 및 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 소아 대상체는, 그의 종양이 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 가지고 있는 대상체일 수 있다 (예를 들어, 상기 종양은 관리 기관-승인된, 예를 들어, FDA-승인된, 키트 또는 검정과 같은 것으로 확인된다). 본 명세서에 기재된 방법 및 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 소아 대상체는 Trk-관련된 암을 가지고 있는 것으로 의심된다. 본 명세서에 기재된 방법 및 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 소아 대상체는 소아 대상체가 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양을 가지고 있음을 나타내는 임상 기록 (및 선택적으로 상기 소아 대상체가 본 명세서에서 제공된 조성물 중 임의의 것으로 치료되어야 한다는 임상 기록)을 갖는다.

[0255] 소아 대상체를 치료하는 방법에 또한 제공되고, 상기 방법은 치료적 유효량의 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물을, 소아 대상체가 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 가짐을 나타내는 임상 기록을 가지고 있는 소아 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 소아 대상체가 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 가짐을 나타내는 임상 기록을 가지고 있는 소아 대상체에서 Trk-관련된 암을 치료하는 약제의 제조를 위한 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물의 용도가 또한 제공된다. 소아 대상체가 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 가짐을 나타내는 임상 기록을 가지고 있는 소아 대상체에서 Trk-관련된 암을 치료하는 약제의 제조를 위한 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물의 용도가 또한 제공된다. 이들 방법 및 용도의 일부 구현에는 추가로, 소아 대상체로부터 수득된 샘플에 대해 (예를 들어, 관리 기관-승인된, 예를 들어, FDA-승인된, 키트를 사용하는) 검정 (예를 들어, 시험관내 검정) (예를 들어, 차세대 서열분석, 면역조직화학, 브레이크 어파트(break apart) FISH, 또는 이중-융합 FISH 분석을 이용하는 검정)을 수행하여 상기 대상체가 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 지를 결정하는 단계, 및 상기 소아 대상체가 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 확인된 소아 대상체의 임상 파일 (예를 들어, 컴퓨터-판독가능 매체)에서의 정보를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0256] 소아 대상체의 치료를 선택하는 방법 (예를 들어, 시험관내 방법)이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 Trk-관련된 암(예를 들어, 본 명세서에 기재되어 당해 분야에서 공지된 Trk-관련된 암 중 임의의 것)을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 소아 대상체 (예를 들어, 소아 소아 대상체 또는 소아 대상체로부터의 생검 샘플에서 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 확인하기 위한, 관리 기관-승인된,

예를 들어, FDA-승인된, 키트의 사용을 통해 Trk-관련된 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단되었던 대상체)를 위해 치료적 유효량의 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물의 투여를 포함하는 치료를 선택하는 단계를 포함한다. 일부 구현에는 추가로, 선택된 치료를 Trk-관련된 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 소아 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현에는 추가로, 소아 대상체로부터 수득된 샘플에 대해 (예를 들어, 관리 기관-승인된, 예를 들어, FDA-승인된, 키트를 사용하는) 검정 (예를 들어, 시험관내 검정) (예를 들어, 차세대 서열분석, 면역조직화학, 브레이크 어파트(break apart) FISH, 또는 이중-융합 FISH 분석을 이용하는 검정)을 수행하여 상기 소아 대상체가 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 갖는 지를 결정하는 단계, 및 Trk-관련된 암을 갖는 것으로서, NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정된 소아 대상체를 확인 또는 진단하는 단계를 포함할 수 있다.

[0257] 소아 대상체에 대한 치료를 선택하는 방법이 또한 제공되고, 상기 방법은 치료적 유효량의 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물의 투여를 포함하되, 본 방법은 소아 대상체로부터 수득된 샘플에 대해 (예를 들어, 관리 기관-승인된, 예를 들어, FDA-승인된, 키트를 사용하는) 검정 (예를 들어, 시험관내 검정) (예를 들어, 차세대 서열분석, 면역조직화학, 브레이크 어파트(break apart) FISH, 또는 이중-융합 FISH 분석을 이용하는 검정)을 수행하여 상기 대상체가 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 갖는 지를 결정하고, Trk-관련된 암을 갖는 것으로서, NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정된 소아 대상체를 확인 또는 진단하는 단계, 및 Trk-관련된 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 소아 대상체를 위해 치료적 유효량의 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물의 투여를 포함하는 치료적 처치를 선택하는 단계를 포함한다. 일부 구현에는 추가로, 선택된 치료를 Trk-관련된 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단된 소아 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0258] 치료적 유효량의 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물의 투여를 포함하는 치료를 위해 소아 대상체를 선택하는 방법이 또한 제공되고, 상기 방법은 Trk-관련된 암을 가지고 있는 소아 대상체를 선택, 확인, 또는 진단하는 단계, 및 치료적 유효량의 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물의 투여를 포함하는 치료를 위해 소아 대상체를 선택하는 단계를 포함한다. 일부 구현에서, Trk-관련된 암을 갖는 것으로 소아 대상체를 확인 또는 진단하는 단계는 소아 대상체로부터 수득된 샘플에 대해 (예를 들어, 관리 기관-승인된, 예를 들어, FDA-승인된, 키트를 사용하는) 검정 (예를 들어, 시험관내 검정) (예를 들어, 차세대 서열분석, 면역조직화학, 브레이크 어파트(break apart) FISH, 또는 이중-융합 FISH 분석을 이용하는 검정)을 수행하여 상기 대상체가 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 갖는 지를 결정하는 단계, 및 Trk-관련된 암을 갖는 것으로서, NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정된 소아 대상체를 확인 또는 진단하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구현에서, 치료의 선택은 Trk-관련된 암의 다양한 치료의 투여를 포함하는 임상 연구 중 일부로서 사용될 수 있다.

[0259] 본 명세서에 기재된 방법 및 용도 중 임의의 것의 일부 구현에서, 대상체 (예를 들어, Trk-관련된 암을 가지고 있는 것으로 의심되는 소아 대상체 (예를 들어, 영아, 아동, 또는 청소년), Trk-관련된 암의 하나 이상의 증상을 가지고 있는 소아 대상체 (예를 들어, 영아, 아동, 또는 청소년), 및/또는 Trk-관련된 암을 발달시키는 증가된 위험을 가지고 있는 소아 대상체 (예를 들어, 영아, 아동, 또는 청소년))로부터 샘플 (예를 들어, 생물학적 샘플 또는 생검 샘플 (예를 들어, 파라핀-포매된 생검 샘플)을 사용하여 소아 대상체 (예를 들어, 영아, 아동, 또는 청소년)가 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 갖는 지를 결정하기 위해 사용된 검정은, 예를 들어, 차세대 서열분석, 면역조직화학, 형광 현미경검사, 브레이크 어파트(break apart) FISH 분석, 서던 블랏팅, 웨스턴 블랏팅, FACS 분석, 노던 블랏팅, 및 PCR-기반 증폭 (예를 들어, RT-PCR)을 포함할 수 있다. 당해 분야에서 공지된 바와 같이, 검정은 예를 들어, 적어도 하나의 표지된 핵산 탐침 또는 적어도 하나의 표지된 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 전형적으로 수행된다. 검정은 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 검출하기 위해 당해 분야에서 공지된 다른 검출 방법을 이용할 수 있다 (참조, 예를 들어, 본 명세서에서 인용된 참조문헌).

[0260] 일부 구현에서, 상기 대상체 (예를 들어, 소아 대상체, 예를 들어, 영아, 아동, 또는 청소년)는 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애 (예를 들어, 관리 기관-승인된, 예를 들어, FDA-승인된, 검정 또는 키트를 사용하여 결정시)와 함께 암을 갖는 것으로 확인 또는 진단되었다. 일부 구현에서, 상기 대상체 (예를 들어, 소아 대상체, 예를 들어, 영아, 아동, 또는 청소년)는 (예를 들어, 관리 기관-

승인된 검정 또는 키트를 사용하여 확인시) NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양을 가지고 있다. 상기 대상체 (예를 들어, 소아 대상체, 예를 들어, 영아, 아동, 또는 청소년)은 (예를 들어, 관리 기관-승인된, 예를 들어, FDA-승인된, 검정 또는 키트를 사용하여 양성인 것으로 확인시) NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양(들)을 가지고 있는 대상체일 수 있다. 상기 대상체 (예를 들어, 소아 대상체, 예를 들어, 영아, 아동, 또는 청소년)은, 그의 종양이 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 가지고 있는 대상체일 수 있다 (예를 들어, 상기 종양은 관리 기관-승인된, 예를 들어, FDA-승인된, 키트 또는 검정과 같은 것으로 확인된다). 일부 구현예에서, 상기 대상체 (예를 들어, 소아 대상체, 예를 들어, 영아, 아동, 또는 청소년)는 Trk-관련된 암을 가지고 있는 것으로 의심된다. 일부 구현예에서, 상기 대상체 (예를 들어, 소아 대상체, 예를 들어, 영아, 아동, 또는 청소년)는 상기 대상체가 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 가지고 있는 종양을 가짐을 나타내는 임상 기록 (예를 들어, 컴퓨터-판독가능 매체)을 갖는다 (그리고 선택적으로 상기 임상 기록은, 상기 대상체가 본 명세서에서 제공된 조성물 중 임의의 것으로 치료되어야 함을 추가로 나타낸다).

[0261] 일부 구현예에서, 용량은 단위 투약량 단위 당, 약 2 mg, 약 4 mg, 약 6 mg, 약 8 mg, 약 10 mg, 약 12 mg, 약 14 mg, 약 16 mg, 약 18 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 또는 약 500 mg의 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물을 함유한다. 일부 구현예에서, 약 2 mg 내지 약 4 mg의 단위 투약량 단위는 1-월령 환자를 위해 제형화된다. 일부 구현예에서 약 6 내지 약 18 mg (예를 들어, 약 6 mg, 약 8 mg, 약 10 mg, 약 12 mg, 약 14 mg, 약 16 mg, 또는 약 18 mg)의 단위 투약량 단위는 2-개월 또는 그 초과인 영아 투약량을 위해 제형화되지만, 환자의 요건, 치료되는 병태의 중증도 및 이용되는 화합물에 따라 변할 수 있다. 일부 구현예에서, 투약량은 1일 1회 (QD) 또는 매일 2회 (BID) 투여된다.

[0262] 본 명세서에서 기재된 바와 같은 액체 제형 중 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물의 1일 투약량은 1.0 내지 10,000 mg/1일, 또는 그 초과, 또는 본 명세서의 임의의 범위의 넓은 범위로 변할 수 있다. 경구 투여에 대해, 조성물은 치료될 환자에 대한 투약량의 증상 조절을 위해 바람직하게는 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250 및 500 밀리그램의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공된다. 약물의 유효량은 약 0.1 mg/kg 내지 약 1000 mg/체중 kg/일, 또는 본 명세서의 임의의 범위의 투약량 수준으로 통상적으로 공급된다. 이 범위는 약 0.5 내지 약 500 mg/체중 kg/일, 또는 본 명세서의 임의의 범위의 범위일 수 있다. 이 범위는 약 1.0 내지 약 250 mg/체중 kg/일, 또는 본 명세서의 임의의 범위일 수 있다. 이 범위는 약 0.1 내지 약 100 mg/체중 kg/일, 또는 본 명세서의 임의의 범위일 수 있다. 예에서, 범위는 약 0.1 내지 약 50.0 mg/체중 kg/일, 또는 본 명세서의 임의의 양 또는 범위일 수 있다. 또 다른 예에서, 범위는 약 0.1 내지 약 15.0 mg/체중 kg/일, 또는 본 명세서의 임의의 범위일 수 있다. 또 다른 예에서, 범위는 약 0.5 내지 약 7.5 mg/체중 kg/일, 또는 임의의 양 내지 범위일 수 있다. 본 명세서에서 제공된 바와 같은 액체 제형은 1 내지 4회/일의 레지멘 또는 1일 단일 용량으로 투여될 수 있다.

[0263] 투여될 최적의 투약량은 당해 분야의 숙련가에 의해 쉽게 결정될 수 있고, 투여 방식, 제제의 강도, 투여 방식, 및 질환 상태의 진전과 함께 변할 것이다. 또한, 환자 연령, 체중, 다이어트 및 투여 시간을 포함하는 치료되는 특정 환자와 관련된 인자는, 투약량의 조정이 필요할 것이다.

[0264] 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물 및 제형은 연속 28-일 스케줄로 투여된다. 예를 들어, 투여의 단일 주기는 연속 투약의 28일 포함한다. 그와 같은 투약은, 예를 들어, 매일 1회 또는 매일 2회일 수 있다.

[0265] 당해 분야의 숙련가는, 적합한, 공지된 그리고 일반적으로 허용된 세포 및/또는 동물 모델을 사용하는 생체내 및 시험관내 시험 둘 모두가 주어진 장애를 치료 또는 예방하기 위해 시험 화합물의 능력을 예측함을 인식할 것이다.

[0266] 당해 분야의 숙련가는, 건강한 환자 및/또는 주어진 장애를 앓고 있는 사람에서 최초의 인간, 용량 범위 및 효능 시험을 포함하는 인간 임상시험이 임상 및 의술에서 잘 알려진 방법에 따라 완료될 수 있음을 추가로 인식할 것이다.

[0267] 일부 구현예에서, 제공된 방법은, 외과적 절제 대상체에서 섬유육종의 진행을 억제하는데 실패한 후에 뒤따를 수 있다 본 명세서에서 제공된 방법은 또한, 빈크리스틴, 악티노마이신-D, 사이클로포스파마이드, 이포스파마이드, 에토포시드, 독소루비신 중 적어도 하나의 투여를 포함하는 화학요법이 대상체에서 종양 진행을 억제하는데 실패한 후에 뒤따를 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에서 제공된 방법은, 빈크리스틴, 악티노마이신-D, 및 사이

클로포스파마이드 중 적어도 하나의 투여는 대상체에서 종양 진행을 억제하는데 실패한 후에 뒤따를 수 있다. 본 명세서에서 제공된 방법은 또한, 이포스파마이드 및 독소루비신 중 적어도 하나의 투여가 대상체에서 종양 진행을 억제하는데 실패한 후에 뒤따를 수 있다.

[0268] 식 (I)의 화합물의 결정형으로 소아암을 치료하는 방법

[0269] 본 명세서에서 제공된 치료 방법에 대해, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은, 결정형으로 제공될 수 있다.

[0270] 예를 들어, 식 (I)의 화합물의 결정형은 식 (I)의 화합물의 황산수소 염을, 예를 들어, 그것의 X-선 회절 패턴에 의해 특성규명될 수 있는 안정적인 다형체 형태 (이하에서 결정형 (I-HS)로 칭함)로 포함할 수 있다.



I-HS

[0271]

[0272] 도 1에서 설명된 바와 같이, 일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)은 그것의 X-선 분말 회절 패턴 (XRPD)을 특징으로 할 수 있다. XRPD는 CuK α 1, 3 내지 40 ° 2-세타의 샘플을 0.0200 ° 2-세타의 단계 크기 및 1 초의 단계에 대한 시간에서 스캐닝하여 0.1540562 nm 길이의 정밀 초점 밀봉 튜브 공급원(Siemens)이 구비된 D5000 X-선 회절분석기상에서 수행되었다. 효과적인 스캔 속도는 기기 전압 40 kV 및 40 Ma의 전류 설정으로 0.0200 ° /s였다. 샘플은 하기 실험 조건 하에서 반사 방식으로 2 mm의 크기를 갖는 발산을 사용하여 분석되었다.

[0273] 일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)은 표 1에서 열거된 바와 같이, 적어도 20개의 특징적인 피크 (2 θ 도 $\pm$ 0.3)를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.

표 1. 결정형 (I-HS)의 XRPD 피크

위치 [°2- θ]	FWHM [°2- θ]	d-간격 [Å]	상대 강도 [%]
10.63	0.12	8.32	27.44
15.25	0.14	5.81	12.24
16.39	0.13	5.40	13.92
18.37	0.13	4.82	43.65
19.08	0.14	4.65	19.60
19.79	0.11	4.48	9.83
20.15	0.25	4.40	25.09
20.61	0.13	4.31	100.00
21.47	0.21	4.14	24.71
22.01	0.12	4.03	14.45
23.04	0.15	3.86	33.01
23.97	0.12	3.71	38.52
24.35	0.21	3.65	10.05
25.58	0.13	3.48	8.11
26.48	0.17	3.36	9.76
27.50	0.14	3.24	7.70
28.17	0.17	3.16	11.60
28.58	0.19	3.12	10.85
30.77	0.29	2.90	8.48
38.47	0.21	2.34	10.97

[0274]

[0275] 일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)은 표 2에서 열거된 바와 같이, 약 15% 이상의 상대 강도를 갖는 피크를 포함하

는 적어도 8개의 특징적인 피크 (2θ 도 ± 0.3)를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.

표 2. 결정형 (I-HS)의 XRPD 피크

위치 [2θ]	FWHM [2θ]	d-간격 [Å]	상대 강도 [%]
10.63	0.12	8.32	27.44
18.37	0.13	4.82	43.65
19.08	0.14	4.65	19.60
20.15	0.25	4.40	25.09
20.61	0.13	4.31	100.00
21.47	0.21	4.14	24.71
23.04	0.15	3.86	33.01
23.97	0.12	3.71	38.52

일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)은 표 3에서 열거된 바와 같이 약 25% 이상의 상대 강도를 갖는 피크를 포함하는 적어도 5개의 특징적인 피크 (2θ 도 ± 0.3)를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.

표 3. 결정형 (I-HS)의 XRPD 피크

위치 [2θ]	FWHM [2θ]	d-간격 [Å]	상대 강도 [%]
10.63	0.12	8.32	27.44
18.37	0.13	4.82	43.65
20.61	0.13	4.31	100.00
23.04	0.15	3.86	33.01
23.97	0.12	3.71	38.52

일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)은 표 4에서 열거된 바와 같이, 약 30% 이상의 상대 강도를 갖는 피크를 포함하는 적어도 4 특징적인 피크 (2θ 도 ± 0.3)를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.

표 4. 결정형 (I-HS)의 XRPD 피크

위치 [2θ]	FWHM [2θ]	d-간격 [Å]	상대 강도 [%]
18.37	0.13	4.82	43.65
20.61	0.13	4.31	100.00
23.04	0.15	3.86	33.01
23.97	0.12	3.71	38.52

특정 구현예에서, 결정형 (I-HS)는 도 1에서 나타난 것과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴인 XRPD 패턴을 갖는다.

일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)은 약 18.4, 20.6, 23.0, 및 24.0에서 XRPD 회절 피크 (2θ 도)를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)은 약 10.6, 18.4, 20.6, 23.0, 및 24.0에서 XRPD 회절 피크 (2θ 도)를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)은 약 10.6, 18.4, 19.1, 20.2, 20.6, 21.5, 23.0, 및 24.0 에서 XRPD 회절 피크 (2θ 도)를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)은 약 10.6, 15.3, 16.4, 18.4, 19.1, 19.8, 20.2, 20.6, 21.5, 22.0, 23.0, 24.0, 24.4, 25.6, 26.5, 27.5, 28.2, 28.6, 30.8, 및 38.5 에서 XRPD 회절 피크 (2θ 도)를 갖는 것을 특징으로 한다.

특정 구현예에서, 결정형 (I-HS)는 도 8에서 나타난 것과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴인 XRPD 패턴을 갖는다.

일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)은 표 1에서 열거된 바와 같이, 적어도 20개의 특징적인 피크 (2θ 도 ± 0.3)를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.

표 5. 결정형 (I-HS)의 XRPD 피크

위치 ($^{\circ}2\theta$)	상대 강도 (%)
10.76	29.85
15.38	13.22
16.52	16.46
18.50	48.07
19.22	22.92
19.92	16.05
20.26	30.80
20.74	100.00
21.56	23.78
22.16	15.51
23.16	32.52
24.10	33.89
24.50	12.14
25.72	8.89
26.50	10.88
27.62	8.61
28.32	11.44
28.74	10.73
30.92	8.23
38.60	8.88

[0285]

[0286]

일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)은 표 6에서 열거된 바와 같이, 약 15% 이상의 상대 강도를 갖는 피크를 포함하는 적어도 8개의 특징적인 피크 (2θ 도 ± 0.3)를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.

표 6. 결정형 (I-HS)의 XRPD 피크

위치 ($^{\circ}2\theta$)	상대 강도 (%)
10.76	29.85
18.50	48.07
19.22	22.92
20.26	30.80
20.74	100.00
21.56	23.78
23.16	32.52
24.10	33.89

[0287]

[0288]

일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)은 표 7에서 열거된 바와 같이, 약 25% 이상의 상대 강도를 갖는 피크를 포함하는 적어도 5개의 특징적인 피크 (2θ 도 ± 0.3)를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.

표 7. 결정형 (I-HS)의 XRPD 피크

위치 ($^{\circ}2\theta$)	상대 강도 (%)
10.76	29.85
18.50	48.07
20.74	100.00
23.16	32.52
24.10	33.89

[0289]

[0290]

일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)은 표 8에서 열거된 바와 같이, 약 30% 이상의 상대 강도를 갖는 피크를 포함하는 적어도 4개의 특징적인 피크 (2θ 도 ± 0.3)를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.

표 8. 결정형 (I-HS)의 XRPD 피크

위치 (2θ)	상대 강도 (%)
18.50	48.07
20.74	100.00
23.16	32.52
24.10	33.89

[0291]

[0292]

일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)은 약 18.5, 20.7, 23.2, 및 24.1 에서 XRPD 회절 피크 (2θ 도)를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)은 약 10.8, 18.5, 20.7, 23.2, 및 24.1 에서 XRPD 회절 피크 (2θ 도)를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)은 약 10.8, 18.5, 19.2, 20.3, 20.7, 21.6, 23.2, 및 24.1 에서 XRPD 회절 피크 (2θ 도)를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)은 약 10.8, 15.4, 16.5, 18.5, 19.2, 19.9, 20.3, 20.7, 21.6, 22.2, 23.2, 24.1, 24.5, 25.7, 26.5, 27.6, 28.3, 28.7, 30.9, 및 38.6 에서 XRPD 회절 피크 (2θ 도)를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0293]

일부 구현예에서, 도 1 및 29에서 제공된 XRPD 패턴이 주어지면, 결정 형태 (I-HS)는 표 9에서 나타난 바와 같이 XRPD 피크 (2θ 도)를 갖는 것을 특징으로 한다.

표 9. 결정형 (I-HS)의 XRPD 피크

도 1	도 29	차이	평균
10.76	10.63	0.13	10.70
15.38	15.25	0.13	15.32
16.52	16.39	0.13	16.46
18.50	18.37	0.13	18.44
19.22	19.08	0.14	19.15
19.92	19.79	0.13	19.86
20.26	20.15	0.11	20.21
20.74	20.61	0.13	20.68
21.56	21.47	0.09	21.52
22.16	22.01	0.15	22.09
23.16	23.04	0.12	23.10
24.10	23.97	0.13	24.04
24.50	24.35	0.15	24.43
25.72	25.58	0.14	25.65
26.50	26.48	0.02	26.49
27.62	27.50	0.12	27.56
28.32	28.17	0.15	28.25
28.74	28.58	0.16	28.66
30.92	30.77	0.15	30.85
38.60	38.47	0.13	38.54

[0294]

[0295]

일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)은 18.4 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 23.1 ± 0.2 , 및 24.0 ± 0.2 에서 XRPD 회절 피크 (2θ 도)를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)은 10.7 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 23.1 ± 0.2 , 및 24.0 ± 0.2 에서 XRPD 회절 피크 (2θ 도)를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)은 10.7 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 20.2 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 21.5 ± 0.2 , 23.1 ± 0.2 , 및 24.0 ± 0.2 에서 XRPD 회절 피크 (2θ 도)를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)은 10.7 ± 0.2 , 15.3 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.9 ± 0.2 , 20.2 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 21.5 ± 0.2 , 22.1 ± 0.2 , 23.1 ± 0.2 , 24.0 ± 0.2 , 24.4 ± 0.2 , 25.6 ± 0.2 , 26.5 ± 0.2 , 27.6 ± 0.2 , 28.2 ± 0.2 , 28.7 ± 0.2 , 30.8 ± 0.2 , 및 38.5 ± 0.2 에서 XRPD 회절 피크 (2θ 도)를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0296]

결정형 (I-HS)용 X-선 분말 회절 패턴의 2-세타 값이 하나의 기기부터 또 다른 것까지 그리고 또한 샘플 제조에서 변화 및 배치 대 배치 변화에 의존하여 약간 다양할 수 있다는 것이 이해될 것이고, 그래서 인용된 값은 절대적으로서 해석되지 않아야 한다. 본 명세서에 포함된 XRPD 자취에서 나타난 강도가 설명적이고 절대적인 비교에 사용되는 의도가 아니도록 피크의 상대 강도가 배향 효과에 의존하여 다양할 수 있다는 것이 또한 이해될 것

이다. 따라서, 어구 "도 1 또는 도 8에서 나타난 바와 같이 실질적으로 동일한 XRPD 패턴"이 비교하기 위해, 도 1 또는 도 8에서 도시된 피크의 적어도 90%가 존재하는 것을 의미한다는 것이 이해되어야 한다. 상대 피크 위치가 도 1 또는 도 8에서 도시된 피크 위치로부터 ± 0.3 도로 다양할 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 비교하기 위해 도 1 및 도 8에서 도시된 것으로부터 피크 강도에서 일부 가변성이 허용되는 것이 추가로 이해되어야 한다.

[0297] 도 2는, 일 구현예에 따르면, 결정형 (I-HS)의 동시 열중량측정/차별적인 열적 분석기 (TG/DTA) 프로파일을 설명한다. 분석을 위해 약 5 mg의 결정형 (I-HS)는 개방 알루미늄 팬에 칭량되었고 동시 열중량측정/차별적인 열적 분석기 (TG/DTA) 속에 장입되었고 실온에서 유지되었다. 샘플은 그 다음 10 °C/min의 속도로 25 °C 내지 300 °C 가열되었고 그 시간 동안 샘플 중량에서 변화는 임의의 차별적인 열적 사건을 따라 기록되었다. 질소는 100 cm³/min의 유량으로 퍼지 가스로서 사용되었다. 결정형 (I-HS)의 TG/DAT 프로파일은 27.4 °C와 182.4 °C 사이 0.8%의 초기 체중 감소를 보여주고, 182.4 °C와 225.0 °C 사이 TG 곡선에서 4.9% 체중 감소가 이어지고, 또한 DTA 곡선에서 흡열로서 보여진다. 이들 체중 감소는 물질의 분해일 수 있다.

[0298] 도 3은, 일 구현예에 따르면, 결정형 (I-HS)의 시차 주사 열량측정 (DSC) 프로파일을 설명한다. 샘플의 DSC 분석은 (냉각기가 구비된) Seiko DSC6200 시차 주사 열량계를 이용하여 수행되었다. 약 5 mg의 결정형 (I-HS)는 알루미늄 DSC 팬에 칭량되었고 구멍난 알루미늄 뚜껑으로 비-밀폐적으로 밀봉되었다. 샘플 팬은 그 다음 (냉각기가 구비된) Seiko DSC6200에 장입되었고, 냉각되었고, 25 °C에서 유지되었다. 일단 안정적인 열-유동 반응이 수득되었다면, 샘플 및 참조는 수득한 열 흐름 반응을 모니터링하면서 10 °C/min의 스캔 속도로 270 °C로 가열되었다. 일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)는 실질적으로 도 3에서 나타난 바와 같이 DSC 온도기록도를 갖는다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "실질적으로 도 3에서 나타난 바와 같이"는 도 3에서 나타난 흡열 사건의 온도가 약 ± 5 °C에 따라 다양할 수 있다는 것을 의미한다.

[0299] 도 3에서 나타난 바와 같이, 결정형 (I-HS)의 DSC 온도기록도는 122.9 °C와 152.8 °C 사이 기준선에서 작은 흡열 변화, 이어져서 190.8 °C의 용융의 온도, 197.9 °C의 용융의 피크 온도 및 2.415 mW의 용융의 열의 개시에서 결정형 (I-HS)의 용융에 상응하는 뚜렷한 흡열을 나타낸다. 용융 흡열 이후 전이는 용융된 결정형 (I-HS)의 분해에 의해 야기될 수 있다.

[0300] 도 4A 및 4B는, 일부 구현예에 따르면, (A) 비편광 및 (B) 비편광 하에 결정형 (I-HS)의 편광 현미경검사 (PLM) 이미지를 설명한다. 결정도 (복굴절)의 존재는, Motic 카메라 및 이미지 캡처 소프트웨어 (Motic Images Plus 2.0)이 구비된, Olympus BX50 편광 현미경을 사용하여 결정되었다. 모든 이미지는 20x 대물렌즈를 사용하여 기록되었다. 결정형 (I-HS)는 확실한 형태 또는 응집물의 나타냄 없이 편광 하에 검사된 경우 복굴절을 나타낸다.

[0301] 도 5는, 일 구현예에 따르면, 결정형 (I-HS)의 동적 증기 수착 (DVS) 등은 프로파일을 설명한다. DVS 측정을 위하여 결정형 (I-HS)의 샘플은 그것의 흡습성을 결정하기 위해 습도 조건 변화를 통해 순환되었다. 샘플은 표면 측정 시스템 DVS-1 동적 증기 수착 시스템을 사용하여 분석되었다. 약 10 mg의 결정형 (I-HS)는 메쉬 증기 수착 밸런스 팬에 배치되었고 표면 측정 시스템의 일부로서 동적 증기 수착 밸런스에 장입되었다. 데이터는 1 분 간격에서 수집되었다. 질소는 운반 가스로서 사용되었다. 샘플링된 결정형 (I-HS)는 안정적인 중량이 달성된 때까지 (99.5% 단계 완료) 각각의 단계에서 샘플을 유지하는, 10% 증분에서 20-90% 상대 습도 (RH)로부터 급등 프로파일을 거치게 되었다. 수착 사이클의 완료 후, 샘플은 동일한 절차를 사용하여 건조되었지만, 전체적으로 0% RH로 하향되었고 마지막으로 20% RH의 개시점으로 되돌아왔다. 수착/탈착 사이클 동안 중량 변화는 플롯팅되었고, 샘플의 흡습성 성질이 결정되도록 하였다.

[0302] 도 5에서 나타난 바와 같이, 결정형 (I-HS)는 비-흡습성인 것처럼 보인다. 약 1.7%의 질량에서 작은 증가는 수착 사이클 동안 0%와 90% RH 사이 관측되었다. 또한, 매우 작은 이력현상은 수착과 탈착 사이클 사이 관측되었다. 도 1 또는 도 29에서 도시된 그것의 사전-DVS XRPD 패턴과 유사한 DVS 분석후 결정형 (I-HS)의 XRPD 패턴 (도시되지 않음)은 결정형 (I-HS)에서 변화가 DVS 동안 발생하지 않았다는 것을 나타낸다.

[0303] 도 6은, 일 구현예에 따르면, 식 (I)의 화합물에 대하여 결정형 (I-HS)의 적외선 (IR) 분광법 프로파일을 설명한다. IR 분광법은 Bruker ALPHA P 분광기에서 수행되었다. 결정형 (I-HS)의 충분한 물질은 4 cm⁻¹의 해상도, 16 스캔의 배경 스캔 시간, 16 스캔의 샘플 스캔 시간, 및 4000 cm⁻¹ 내지 400 cm⁻¹의 수집 데이터를 사용하여 수득되는 투과율 스펙트럼을 가진 분광기의 플레이트의 중심에 배치되었다. 결정형 (I-HS)의 관측된 IR 스펙트럼은 도 6에서 도시된다.

- [0304] 결정형 (I-HS)는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 황산수소 (AM(HS))의 비정질 형태보다 놀랍게도 우월하게 만드는 수많은 특성을 갖는다. 예를 들어, 결정형 (I-HS)는 상품의 생산 및 그것의 제조성에 기여하는 특성을 갖는다. 실시예 8에서 나타낸 바와 같이, 결정형 (I-HS)는 Carr's 및 Hausner 지수에 의해 입증된 바와 같이 비정질 API (AM(HS))에 비교된 경우 더 나은 유동 특성을 갖는다. 예를 들어, 결정형 (I-HS)는 20% 초과와 Carr 지수 값을 나타낸다. 일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)는 1.35 미만의 Hausner 비 (예를 들어, 약 1.26 내지 약 1.34의 값)을 나타낸다. 유동 특성에서 차이는 비정질 API 대 결정성 API에 대하여 고체 경구 투약 형태의 개발을 더욱 어렵게 할 수 있다.
- [0305] 결정형 (I-HS)는 또한 5 주 동안 40 °C/75% RH에서 LDPE 백에서 수행된 가속화된 안정성 연구에서 더 나은 안정성을 입증하였다. AM(HS)도 결정형 (I-HS)도 연구의 과정 내내 화학 불순물 수준에서 유의미한 변화를 나타내지 못했던 반면, 연구는 결정형 (I-HS)가 안정적인 물리화학 특성을 갖는다는 것을 드러냈다. 비정질 API는, 다른 한편으로, XRPD, DSC, TGA, KF 및 편광 현미경검사에 의해 결정형 (I-HS)와 실질적으로 유사한 결정형으로 전환하였다. 추가로, 비정질 API는 안정성 시험의 과정 내내 감소된 유동 특성을 가진 덩어리화된 분말로 변화하였다. 저장시, 비정질 분말부터 감소된 유동을 가진 결정성 물질 및/또는 덩어리화된 분말까지 변화를 포함하는, 화합물의 물리적 특성에서 그와 같은 변화는 비정질 화합물에 기반된 환자 용도를 위하여 고체 경구 투약 형태를 제조하는 것을 거의 불가능하게 할 것이다. 결정형 (I-HS)에 대하여 관측된 특성은, 그러나, 양쪽 안정한 물리 및 화학 구조를 갖는 것을 포함하는, 상품에 요구하였던 것과 일치한다.
- [0306] 결정형 (I-HS)는, 이전에 언급된 바와 같이, 비-흡습성이다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "비-흡습성"은 24 내지 48 시간 후 25 °C 및 80% RH에서 2% 미만 체중 증가를 나타내는 화합물을 지칭한다 (참조, 예를 들어, 실시예 10). AM(HS) 화합물은, 그러나, 습도에 노출시 조해하는 것으로 밝혀졌다. 이러한 경향을 감안하면, AM(HS) 화합물의 사용은 이러한 형태내 변화가 발생하는 것을 예방하기 위해 저장 및 제조 동안 상당한 취급 예방조치를 요구할 것이고 반면에 결정형 (I-HS)는 API의 제조 동안 그와 같은 예방조치를 요구하지 않는다. 습도에 대한 이러한 안정성은 또한 결정형 (I-HS)를 사용하여 제조된 임의의 고체 경구 투약량 생성물에 이월하는 것으로 기대될 것이다.
- [0307] 마지막으로, 결정형 (I-HS)는 상당히 개선된 불순물 프로파일 대 비정질 API를 제공한다. 불순물 프로파일을 제어하는 능력은 환자 안전성, 반복적 제조 공정 개발, 및 인간에서 사용에 앞서 관리 기관에 의한 요건 충족에 중요하다.
- [0308] (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 (식 (I)) 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 예를 들어 황산수소 염, 및 추가로 신규한 황산수소 염의 결정형 (결정형 (I-HS))를 포함하는, 본 명세서에 제공된 화합물은 Trk 계열 단백질 티로신 키나제 억제제를 나타내고, 화합물, 황산수소 염, 및 이의 결정형은 통증, 염증, 암, 및 특정 감염성 질환의 치료에서 사용될 수 있다.
- [0309] (본 명세서에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것에서) 소아 대상체에 투여될 수 있는 결정형 (I-HS) 또는 식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 예컨대 황산수소 염의 용량의 비-제한적인 예 (예를 들어, 참고, 미국 특허 번호 8,513,263의 실시예 14A)는 본 명세서에 기재되어 있다. (본 명세서에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것에서 사용될 수 있는) 소아 대상체에 결정형 (I-HS) 또는 식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 예컨대 황산수소 염의 투여 빈도의 비-제한적인 예 (예를 들어, 참고, 미국 특허 번호 8,513,263의 실시예 14A)는 본 명세서에 기재되어 있다.
- [0310] 그것을 필요로 하는 소아 대상체에서 질환 또는 의료 병태를 치료하는 방법이 본 명세서에 또한 제공되고, 여기서 상기 질환 또는 병태는 TrkA의 억제제 및/또는 TrkB (예를 들어, Trk-관련된 암)으로 치료가능하고, 상기 방법은 상기 장애를 치료 또는 예방하기에 효과적인 양으로 결정형 (I-HS) 또는 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 예컨대 황산수소 염 (예를 들어, 참고, 미국 특허 번호 8,513,263의 실시예 14A를 상기 대상체에 투여하는 것을 포함한다.
- [0311] 결정형 (I-HS) 또는 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 예컨대 황산수소 염 (예를 들어, 참고, 미국 특허 번호 8,513,263의 실시예 14A)는 동일 또는 상이한 작용 기전에 의해 작동하는 하나 이상의 추가의 약물과 함께 사용될 수 있다. 그와 같은 합동 치료는 치료의 개별 구성요소의 동시, 순차적인 또는 별개의 투여의 방식으로 달성될 수 있다. 그 예는 항-염증성 화합물, 스테로이드 (예를 들어, 텍사메타손, 코르티손 및 플루티카손), 진통제 예컨대 NSAIDs (예를 들어, 아스피린, 이부프로펜, 인도메타신, 및 케토프로펜), 및 오피

오이드 (예컨대 모르핀), 및 화학치료제를 포함한다.

- [0312] 의료 종양학의 분야에서, 각각의 소아 암 환자를 치료하기 위해 상이한 치료 형태의 조합을 사용하는 것이 정상 실시이다. 의료 종양학에서 본 명세서에 제공된 조성물에 더하여 그와 같은 합동 치료의 다른 성분(들)은, 예를 들어, 수술, 방사선요법, 화학요법, 신호 형질도입 억제제 및/또는 단클론성 항체일 수 있다.
- [0313] 따라서, 결정형 (I-HS)는 유사분열 억제제, 알킬화제, 항-대사물, 안티센스 DNA 또는 RNA, 삼입작용 항생제, 성장 인자 억제제, 신호 형질도입 억제제, 세포 주기 억제제, 효소 억제제, 레티노이드 수용체 조절물질, 프로테아솜 억제제, 토포이소머라제 억제제, 생물학적 반응 조절제, 항-호르몬, 혈관신생 억제제, 세포증식억제제 항-안드로젠, 표적 항체, HMG-CoA 환원효소 억제제, 및 프레닐-단백질 전달효소 억제제로부터 선택된 하나 이상의 제제와 조합으로 투여될 수 있다.
- [0314] 결정형 (I-HS)가 비대칭의 2 중심을 함유하고 따라서 이성질체의 혼합물 예컨대 라세미 또는 부분입체이성질체 혼합물로, 또는 거울상이성질체으로 순수한 형태로 제조 및 단리될 수 있다는 것이 인정될 것이다. 입체화학이 특정 배치형태를 나타내는 연속 켜기 또는 점선으로 지정되는 경우, 그 입체이성질체는 그렇게 지정 및 정의된다.
- [0315] 결정형 (I-HS)는 임의의 편리한 경로로, 예를 들어 위장관에 (예를 들어, 직장으로 또는 경구로), 코, 폐, 근육 조직 또는 맥관구조, 또는 경피로 또는 진피로 투여될 수 있다. 결정형 (I-HS)는 임의의 편리한 투여 형태, 예를 들어, 정제, 분말, 캡슐, 용액, 분산물, 현탁액, 시럽, 스프레이, 좌약, 젤, 에멀전, 패치 등으로 투여될 수 있다. 그와 같은 조성물은 약제학적 제제, 예를 들어 희석제, 담체, pH 조절제, 감미제, 증량제, 및 추가로 활성제에서 종래의 성분을 함유할 수 있다. 비경구 투여가 원해지면, 조성물은 멸균될 것이고 주사 또는 주입에 적합한 용액 또는 현탁액 형태일 것이다.
- [0316] 식 (I)의 화합물의 조성물로 소아암을 치료하는 방법
- [0317] 본 명세서에서 제공된 치료 방법에 대해, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은, 약제학적 조성물로서 제공될 수 있다.
- [0318] 약제학적 조성물은 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있다. 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물을, 활성 성분으로서 함유하는 약제학적 조성물은 종래의 약제학적 배합 기술에 따라 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물을, 약제학적 담체를 친민하게 혼합함으로써 제조될 수 있다. 담체는 원하는 투여 경로 (예를 들어, 경구, 비경구)에 따라 다양한 형태를 만들 수 있다. 고체 경구 제제는 서브스틴스 예컨대 당류로 코팅될 수 있거나 주요 흡수 부위를 조절하기 위해 장용 코팅될 수 있다. 비경구 투여에 대해, 담체는 일반적으로 멸균수로 구성될 것이고 다른 성분은 화합물의 용해도를 증가시키거나 용액의 안전성을 보존 및 증가시키기 위해 첨가될 수 있다. 주사가능 현탁액 또는 용액은 또한, 적절한 첨가제와 함께 수성 담체를 이용하여 제조될 수 있다. 본 명세서에 제공된 액체 제형은 경구 투여, 비강내 투여, 및 장관 영양 또는 위루술 튜브 (예를 들어, 공장내 튜브)를 통한 투여를 포함하는 수많은 상이한 경로를 통해 투여될 수 있다.
- [0319] 결정형 (I-HS)를 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 또한 제공된다. 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 활성 성분으로서 결정형 (I-HS)는 종래의 약제학적 배합 기술에 따라 약제학적 담체와 친민하게 혼합도괴, 상기 담체는 투여의 원하는 제제 형태, 예를 들어, 경구 또는 비경구 예컨대 근육내에 따라 다양한 형태를 위할 수 있다. 경구 투약 형태의 조성물의 제조시, 통상적인 약제학적 매질 중 임의의 것이 이용될 수 있다. 고체 경구 제제 예컨대, 예를 들어, 분말, 캡슐, 타원형 당의정, 젤라틴캡슐 및 정제에 대해, 적합한 담체 및 첨가제는 전분, 당, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 붕해제 및 기타 동종의 것을 포함한다. 적합한 결합제는, 비제한적으로, 전분, 젤라틴, 천연 당류 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검 예컨대 아카시아, 트라가칸쓰 또는 나트륨 올레이트, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 나트륨 벤조에이트, 아세트산나트륨, 염화나트륨 및 기타 동종의 것을 포함한다. 붕해제는, 비제한적으로, 전분, 메틸 셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 크산탄 검 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0320] 일부 구현예에서, 정제 및 캡슐은 표준 기술에 의해 당 코팅 또는 장용 코팅될 수 있다. 비경구에 대해, 담체는 다른 성분을 통해 멸균수를 포함할 수 있고, 예를 들어, 용해성을 돕거나 보존을 위해 포함될 수 있다. 주사가능 현탁액이 또한, 제조될 수 있고, 이 경우에 적절한 액체 담체, 현탁화제 및 기타 동종의 것이 이용될 수 있다. 본 명세서의 약제학적 조성물은 투약량 단위에 대해, 예를 들어, 정제, 캡슐, 분말, 주사, 찻숟가락 하나의

양 및 기타 동종의 것, 상기에 기재된 바와 같은 효과적인 용량을 전달하는데 필요한 활성 성분의 양을 함유할 수 있다.

[0321] 본 명세서의 약제학적 조성물은 단위 투약량 단위에 대해, 예를 들어, 정제, 캡슐, 현탁액, 용액, 제구성용 사 세트, 분말, 주사, I.V., 좌약, 설하/볼 필름, 찻숟가락 하나의 양 및 기타 동종의 것을 약 0.1-1000 mg 또는 본 명세서의 임의의 범위로 함유할 수 있고, 그리고, 약 0.01-300 mg/kg/1일, 또는 본 명세서의 임의의 범위, 바람직하게는 약 0.5-50 mg/kg/1일, 또는 본 명세서의 임의의 범위의 투약량으로 주어질 수 있다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 단위 투약량 단위 당, 약 25 mg 내지 약 500 mg의 본 명세서에서 제공된 화합물 (예를 들어, 약 25 mg 내지 약 400 mg, 약 25 mg 내지 약 300 mg, 약 25 mg 내지 약 250 mg, 약 25 mg 내지 약 200 mg, 약 25 mg 내지 약 150 mg, 약 25 mg 내지 약 100 mg, 약 25 mg 내지 약 75 mg, 약 50 mg 내지 약 500 mg, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 약 150 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 500 mg, 약 250 mg 내지 약 500 mg, 약 300 mg 내지 약 500 mg, 약 400 mg 내지 약 500 mg, 약 50 내지 약 200 mg, 약 100 내지 약 250 mg, 약 50 내지 약 150 mg)을 함유한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은, 단위 투약량 단위 당, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 또는 약 500 mg의 본 명세서에서 제공된 화합물 투약량을 함유하지만, 환자의 요건, 치료되는 병태의 중증도 및 이용되는 화합물에 따라 변할 수 있다. 일부 구현예에서, 투약량은 1일 1회 (QD) 또는 매일 2회 (BID) 투여된다.

[0322] 일부 구현예에서, 이들 조성물은 단위 투약 형태 예컨대 정제, 알약, 캡슐, 분말, 과립, 멸균된 비경구 용액 또는 현탁액, 계량된 에어로졸 또는 액체 스프레이, 드롭스, 앰플, 자동주사기 디바이스 또는 좌약으로; 구강 비경구, 비강내, 설하 또는 직장 투여를 위해, 또는 흡입 또는 취입에 의한 투여를 위해서이다. 대안적으로, 본 조성물은 매주 1회 또는 매월 1회 투여에 적합한 형태로 제공될 수 있고; 예를 들어, 활성 화합물의 불용성 염, 예컨대 테카노에이트 염은, 근육내 주사용 데포 제제를 제공하기 위해 적응될 수 있다. 고체 조성물 예컨대 정제를 제조하기 위해, 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 결정형 (I-HS), 또는 이들의 조합물은, 약제학적 담체, 예를 들어 종래의 정제화 성분 예컨대 옥수수 전분, 락토스, 수크로스, 소르비톨, 탈크, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 인산제2칼슘 또는 겔, 및 다른 약제학적 희석제, 예를 들어 물과 혼합되어, 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 결정형 (I-HS), 또는 이들의 조합의 균질한 혼합물을 함유하는 고체 사전제형 조성물을 형성한다. 이들 사전제형 조성물을 균질한 것으로 언급할 때, 활성 성분이 조성물 전체에 고르게 분산되어 상기 조성물이 동등하게 효과적인 투약 형태 예컨대 정제, 알약 및 캡슐로 쉽게 세분될 수 있음을 의미한다. 이러한 고체 사전제형 조성물은 그 다음 0.1 내지 약 1000 mg, 또는 그의 임의의 양 또는 범위의 본 명세서의 활성 성분을 함유하는 상기에 기재된 유형의 단위 투약 형태로 세분될 수 있다. 신규한 조성물의 정제 또는 알약은 지속 작용의 장점을 부여하는 투약 형태를 제공하기 위해 코팅 또는 또는 배합될 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 알약은 내부 투약량 및 외부 투약량 성분을 포함할 수 있고, 후자는 전자 상의 외피 형태이다. 2종의 성분은 위에서의 붕해를 방해하는데 쓰이고 내부 성분이 십이지장으로 온전하게 통과하거나 또는 방출을 지연시키는 장용층에 의해 분리될 수 있다. 다양한 물질은 그와 같은 장용층 또는 코팅물에 사용될 수 있고, 그와 같은 물질은 셀락, 세틸 알코올 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 물질을 갖는 수많은 중합체산을 포함한다.

[0323] 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 결정형 (I-HS), 또는 이들의 조합물은, 적합한 비강내 비히클의 국소 사요을 통해, 또는 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려진 경피 피부 패치를 통해 비강내 형태로 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여되기 위해, 투약은, 물론, 투약 요법 전체에 걸쳐 간헐적보다는 연속적일 수 있다.

[0324] 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 활성 성분으로서 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 결정형 (I-HS), 또는 이들의 조합물은, 담체가 투여의 원하는 제제 형태 (예를 들어 경구 또는 비경구)에 따라 다양한 형태를 만들 수 있는 종래의 약제학적 배합 기술에 따라 약제학적 담체와 친밀하게 혼합된다. 적합한 약제학적으로 허용가능한 담체는 당해 기술에 공지되어 있다. 이들 약제학적으로 허용가능한 담체의 일부의 설명은 아래에 발견될 수 있다: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, published by American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Society of Great Britain.

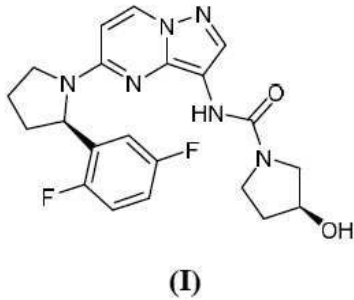
[0325] 약제학적 조성물을 제형하는 방법은 하기 예의 수많은 공보에서 기재되었다. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded*, Volumes 1-3, edited by Lieberman 등; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, Volumes 1-2, edited by Avis 등; 및 *Pharmaceutical Dosage Forms:*

Disperse Systems, Volumes 1-2, edited by Lieberman 등; published by Marcel Dekker, Inc.

[0326] 식 (I)의 화합물의 액체 제형으로 소아암을 치료하는 방법

[0327] 본 명세서에서 제공된 치료 방법에 대해, 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합은 액체 제형으로서 제공될 수 있다.

[0328] 가용화제 및 식 (I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물을 포함하는 액체 제형이 본 명세서에 제공된다:



[0329] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물은, 약 0.5 wt.% 내지 약 7 wt.%, 약 1 wt.% 내지 약 3 wt.%, 또는 약 1.5 wt.% 내지 약 2.5 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재할 수 있다. 예를 들어, 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합은 약 0.5 wt.%, 1 wt.%, 2 wt.%, 3 wt.%, 4 wt.%, 5 wt.%, 6 wt.%, 또는 약 7 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합은 약 2 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재할 수 있다.

[0331] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물은, 액체 제형에서 약 5 mg/mL 내지 약 50 mg/mL, 약 15 mg/mL 내지 약 35 mg/mL, 또는 약 20 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 농도를 갖는다. 예를 들어, 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합은 약제 제형 중 5 mg/mL, 10 mg/mL, 15 mg/mL, 20 mg/mL, 25 mg/mL, 30 mg/mL, 35 mg/mL, 40 mg/mL, 45 mg/mL, 또는 약 50 mg/mL의 농도를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합은 액체 제형에서 약 20 mg/mL의 농도로 존재할 수 있다.

[0332] 본 명세서에서 제공된 제형은 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물의 용해도를 증기시키는 기능을 하는 가용화제를 포함할 수 있다. 본 명세서에서 제공된 바와 같은 가용화제는 하나 이상의 하이드록실기를 갖는 극성 유기 화합물 이다. 가용화제는 또한 가용화제 없이 유사한 pH 범위로 식 (I)의 화합물의 수성상 용해와 비교하여 수용액 중 식 (I)의 화합물 (예를 들어, 유리 염기)의 더 높은 농도를 달성할 수 있다. 가용화제는, 예를 들어, 사이클로덱스트린, 글리콜, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 자가에멀전화 약물 전달 시스템 (SEDDS), 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0333] 일부 구현예에서, 사이클로덱스트린은 α -사이클로덱스트린, β -사이클로덱스트린 유도체, δ -사이클로덱스트린 유도체, γ -사이클로덱스트린, 또는 그것의 조합 유도체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 가용화제는 사이클로덱스트린을 포함할 수 있다. 가용화제는 β -사이클로덱스트린 유도체, γ -사이클로덱스트린, 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 가용화제는 하이드록시 알킬- γ -사이클로덱스트린을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 가용화제는 하이드록시 알킬- β -사이클로덱스트린 (예를 들어, 하이드록시프로필- β -사이클로덱스트린) 또는 설포알킬 에테르- β -사이클로덱스트린 (예를 들어, 설포부틸 에테르- β -사이클로덱스트린) 중 적어도 하나를 포함하는 β -사이클로덱스트린을 포함한다. 예를 들어, 액체 가용화제는 하이드록시프로필- β -사이클로덱스트린을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 사이클로덱스트린은 CAVASOL® W7 HP (하이드록시프로필- β -사이클로덱스트린)이다. 일부 구현예에서, 사이클로덱스트린은 KLEPTOSE® HP (하이드록시프로필- β -사이클로덱스트린)이다. 일부 구현예에서, 사이클로덱스트린은 CAVAMAX® W7 (β -사이클로덱스트린)이다. 일부 구현예에서, 사이클로덱스트린은 CAPTISOL® (설포알킬 에테르- β -사이클로덱스트린)이다. 일부 구현예에서, 사이클로덱스트린은 CAVASOL® W7 M (메틸- β -사이클로덱스트린)이다. 일부 구현예에서, 사이클로덱스트린은 CAVASOL® W8 HP (하이드록시프로필- γ -사이클로덱스트린)이다. 일부 구현예에서, 사이클로덱스트린은 CAVAMAX® W8 (γ -사이클로덱

스트린)이다. 일부 구현예에서, 사이클로텍스트린은 CAVAMAX® W6 (α -사이클로텍스트린)이다.

- [0334] SEDDS는 고도 친유성 약물 화합물의 경구 흡수를 개선하기 위해 사용될 수 있는 오일, 계면활성제, 용매 및 보조-용매/계면활성제의 등방성 혼합물이다. 참고, 예를 들어, Tarate, B. 등, *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* (2014) Vol. 8.
- [0335] 일부 구현예에서, 폴리(에틸렌 글리콜) 분자는 선형 폴리머이다. 선형 사슬 PEG의 분자량 약 1,000 Da 내지 약 100,000 Da일 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 사용된 선형 사슬 PEG는 약 100,000 Da, 95,000 Da, 90,000 Da, 85,000 Da, 80,000 Da, 75,000 Da, 70,000 Da, 65,000 Da, 60,000 Da, 55,000 Da, 50,000 Da, 45,000 Da, 40,000 Da, 35,000 Da, 30,000 Da, 25,000 Da, 20,000 Da, 15,000 Da, 10,000 Da, 9,000 Da, 8,000 Da, 7,000 Da, 6,000 Da, 5,000 Da, 4,000 Da, 3,000 Da, 2,000 Da, 또는 1,000 Da의 분자량을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 선형 사슬 PEG의 분자량은 약 1,000 Da 내지 약 50,000 Da이다. 일부 구현예에서, 선형 사슬 PEG의 분자량은 약 1,000 Da 내지 약 40,000 Da이다. 일부 구현예에서, 선형 사슬 PEG의 분자량은 약 5,000 Da 내지 약 40,000 Da이다. 일부 구현예에서, 선형 사슬 PEG의 분자량은 약 5,000 Da 내지 약 20,000 Da이다.
- [0336] 일부 구현예에서, 폴리(에틸렌 글리콜) 분자는 분지형 폴리머이다. 분지쇄 PEG의 분자량 약 1,000 Da 내지 약 100,000 Da일 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 사용된 분지쇄 PEG는 약 100,000 Da, 95,000 Da, 90,000 Da, 85,000 Da, 80,000 Da, 75,000 Da, 70,000 Da, 65,000 Da, 60,000 Da, 55,000 Da, 50,000 Da, 45,000 Da, 40,000 Da, 35,000 Da, 30,000 Da, 25,000 Da, 20,000 Da, 15,000 Da, 10,000 Da, 9,000 Da, 8,000 Da, 7,000 Da, 6,000 Da, 5,000 Da, 4,000 Da, 3,000 Da, 2,000 Da, 및 1,000 Da의 분자량을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 분지쇄 PEG의 분자량은 약 1,000 Da 내지 약 50,000 Da이다. 일부 구현예에서, 분지쇄 PEG의 분자량은 약 1,000 Da 내지 약 40,000 Da이다. 일부 구현예에서, 분지쇄 PEG의 분자량은 약 5,000 Da 내지 약 40,000 Da이다. 일부 구현예에서, 분지쇄 PEG의 분자량은 약 5,000 Da 내지 약 20,000 Da이다.
- [0337] 일부 구현예에서, 가용화제는 약 5 wt.% 내지 약 35 wt.%, 약 10 wt.% 내지 약 25 wt.%, 약 10 wt.% 내지 약 20 wt.%, 또는 약 13 wt.% 내지 약 17 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재할 수 있다. 예를 들어, 가용화제는 약 5 wt.%, 7 wt.%, 10 wt.%, 13 wt.%, 15 wt.%, 17 wt.%, 20 wt.%, 23 wt.%, 26 wt.%, 30 wt.% 또는 약 35 wt.%로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 가용화제는 15 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재한다.
- [0338] 완충액은 제형의 pH를 원하는 pH로 조정하기 위해 액체 제형에 첨가될 수 있다. 일부 구현예에서, 완충액은 제형의 pH를 약 2 내지 약 7, 약 2.5 내지 약 5.5, 또는 약 3 내지 약 4의 pH로 조정하는 양으로 첨가될 수 있다. 예를 들어, 완충액은 제형의 pH를 약 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 6.0, 또는 약 7.0의 pH로 조정하는 양으로 첨가될 수 있다. 일부 구현예에서, 완충액은 제형의 pH를 약 3.5의 pH로 조정하는 양으로 첨가될 수 있다. 일부 구현예에서, 완충액은 시트레이트 완충액, 락테이트 완충액, 인산염 버퍼, 말레이이트 완충액, 타르트레이트 완충액, 석시네이트 완충액, 아세테이트 완충액, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 완충액은 리튬 락테이트, 나트륨 락테이트, 칼륨 락테이트, 칼슘 락테이트, 리튬 포스페이트, 인산나트륨, 인산칼륨, 인산칼슘, 리튬 말레이이트, 나트륨 말레이이트, 칼륨 말레이이트, 칼슘 말레이이트, 리튬 타르트레이트, 나트륨 타르트레이트, 칼륨 타르트레이트, 칼슘 타르트레이트, 리튬 석시네이트, 나트륨 석시네이트, 칼륨 석시네이트, 칼슘 석시네이트, 리튬 아세테이트, 아세트산나트륨, 아세트산칼륨, 칼슘 아세테이트, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 완충액은 시트레이트 완충액이다. 예를 들어, 시트레이트 완충액은 리튬 시트레이트 이수화물, 시트르산나트륨 이수화물, 칼륨 시트레이트 이수화물, 칼슘 시트레이트 이수화물, 리튬 시트레이트 이수화물, 시트르산나트륨 이수화물, 칼륨 시트레이트 이수화물, 칼슘 시트레이트 이수화물, 리튬 시트레이트 3수화물, 시트르산나트륨 3수화물, 칼륨 시트레이트 3수화물, 칼슘 시트레이트 3수화물, 리튬 시트레이트 4수화물, 시트르산나트륨 4수화물, 칼륨 시트레이트 4수화물, 칼슘 시트레이트 4수화물, 리튬 시트레이트 5수화물, 시트르산나트륨 5수화물, 칼륨 시트레이트 5수화물, 칼슘 시트레이트 5수화물, 리튬 시트레이트 헥사히드레이트, 시트르산나트륨 헥사히드레이트, 칼륨 시트레이트 헥사히드레이트, 칼슘 시트레이트 헥사히드레이트, 리튬 시트레이트 헵타히드레이트, 시트르산나트륨 헵타히드레이트, 칼륨 시트레이트 헵타히드레이트, 칼슘 시트레이트 헵타히드레이트, 또는 이들의 혼합물 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 완충액은 시트르산나트륨 이수화물, 칼륨 시트레이트 이수화물, 칼슘 시트레이트 이수화물, 시트르산나트륨 이수화물, 칼륨 시트레이트 이수화물, 칼슘 시트레이트 이수화물, 시트르산나트륨 3수화물, 칼륨 시트레이트 3수화물, 칼슘 시트레이트 3수화물, 시트르산나트륨 4수화물, 칼륨 시트레이트 4수화물, 칼슘 시트레이트 4수화물, 시트르산나트륨 5수화물, 칼륨 시트레이트 5수화물, 칼슘 시트레이트 5수화물, 시트르산나트륨 헥사히드레이트, 칼륨 시트레이트 헥사히드레이트, 칼슘 시트레이트 헵타히드레이트, 또는 칼슘 시트레이트 헵타히드레이트를 포함한다. 일부 구현예에서, 완충액은 시트르산나트륨 이수화물을 포함

한다.

- [0339] 일부 구현예에서, 완충액은 약 0.1 wt.% 내지 약 5 wt.%, 약 0.3 wt.% 내지 약 4 wt.%, 약 0.5 wt.% 내지 약 3.5 wt.%, 약 0.6 wt.% 내지 약 3 wt.%, 0.7 wt.% 내지 약 2.5 wt.%, 약 0.7 wt.% 내지 약 2.0 wt.%, 또는 약 0.7 wt.% 내지 약 1.5 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재한다. 예를 들어, 완충액은 약 0.1 wt.%, 0.3 wt.%, 0.5 wt.%, 0.7 wt.%, 0.9 wt.%, 1.1 wt.%, 1.5 wt.%, 2.0 wt.%, 2.5 wt.%, 3.0 wt.%, 3.5 wt.%, 4.0 wt.%, 또는 약 5 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 완충액은 약 0.9 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재한다.
- [0340] 액체 제형의 pH는 원하는 pH로 조정될 수 있다. 일부 구현예에서, 제형의 pH는 약 2 내지 약 7, 약 2.5 내지 약 5.5, 또는 약 3 내지 약 4의 pH로 조정될 수 있다. 예를 들어, 제형의 pH는 약 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 6.0, 또는 약 7.0의 pH로 조정될 수 있다. 일부 구현예에서, 제형의 pH는 약 3.5의 pH로 조정된다. 일부 그와 같은 구현예에서, 액체 제형의 pH가 원하는 pH로 조정되는 경우, 액체 제형은 기재를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 기제는 시트레이트, 락테이트, 포스페이트, 말레에이트, 타르트레이트, 석시네이트, 아세테이트, 카보네이트, 수산화물, 또는 이들의 조합물로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 기제는 리튬 락테이트, 나트륨 락테이트, 칼륨 락테이트, 칼슘 락테이트, 리튬 포스페이트, 인산나트륨, 인산칼륨, 인산칼슘, 리튬 말레에이트, 나트륨 말레에이트, 칼륨 말레에이트, 칼슘 말레에이트, 리튬 타르트레이트, 나트륨 타르트레이트, 칼륨 타르트레이트, 칼슘 타르트레이트, 리튬 석시네이트, 나트륨 석시네이트, 칼륨 석시네이트, 칼슘 석시네이트, 리튬 아세테이트, 아세트산나트륨, 아세트산칼륨, 칼슘 아세테이트, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탈산칼슘, 중탄산나트륨, 칼륨 바이카보네이트, 중탄산칼슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 기제는 시트레이트를 포함한다. 예를 들어, 시트레이트는 리튬 시트레이트 일수화물, 시트르산나트륨 일수화물, 칼륨 시트레이트 일수화물, 칼슘 시트레이트 일수화물, 리튬 시트레이트 이수화물, 시트르산나트륨 이수화물, 칼륨 시트레이트 이수화물, 칼슘 시트레이트 이수화물, 리튬 시트레이트 3수화물, 시트르산나트륨 3수화물, 칼륨 시트레이트 3수화물, 칼슘 시트레이트 3수화물, 리튬 시트레이트 4수화물, 시트르산나트륨 4수화물, 칼륨 시트레이트 4수화물, 칼슘 시트레이트 4수화물, 리튬 시트레이트 5수화물, 시트르산나트륨 5수화물, 칼륨 시트레이트 5수화물, 칼슘 시트레이트 5수화물, 리튬 시트레이트 헥사히드레이트, 시트르산나트륨 헥사히드레이트, 칼륨 시트레이트 헥사히드레이트, 칼슘 시트레이트 헥사히드레이트, 리튬 시트레이트 헵타히드레이트, 시트르산나트륨 헵타히드레이트, 칼륨 시트레이트 헵타히드레이트, 칼슘 시트레이트 헵타히드레이트, 또는 이들의 혼합물 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 기제는 시트르산나트륨 일수화물, 칼륨 시트레이트 일수화물, 칼슘 시트레이트 일수화물, 시트르산나트륨 이수화물, 칼륨 시트레이트 이수화물, 칼슘 시트레이트 이수화물, 시트르산나트륨 3수화물, 칼륨 시트레이트 3수화물, 칼슘 시트레이트 3수화물, 시트르산나트륨 4수화물, 칼륨 시트레이트 4수화물, 칼슘 시트레이트 4수화물, 시트르산나트륨 5수화물, 칼륨 시트레이트 5수화물, 칼슘 시트레이트 5수화물, 시트르산나트륨 헥사히드레이트, 칼륨 시트레이트 헥사히드레이트, 칼슘 시트레이트 헥사히드레이트, 리튬 시트레이트 헵타히드레이트, 시트르산나트륨 헵타히드레이트, 칼륨 시트레이트 헵타히드레이트, 또는 칼슘 시트레이트 헵타히드레이트를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 기제는 시트르산나트륨 이수화물을 포함한다.
- [0341] 일부 구현예에서, 상기 기제는 약 0.1 wt.% 내지 약 5 wt.%, 약 0.3 wt.% 내지 약 4 wt.%, 약 0.5 wt.% 내지 약 3.5 wt.%, 약 0.6 wt.% 내지 약 3 wt.%, 0.7 wt.% 내지 약 2.5 wt.%, 약 0.7 wt.% 내지 약 2.0 wt.%, 또는 약 0.7 wt.% 내지 약 1.5 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재한다. 예를 들어, 기제는 약 0.1 wt.%, 0.3 wt.%, 0.5 wt.%, 0.7 wt.%, 0.9 wt.%, 1.1 wt.%, 1.5 wt.%, 2.0 wt.%, 2.5 wt.%, 3.0 wt.%, 3.5 wt.%, 4.0 wt.%, 또는 약 5 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 기제는 약 0.9 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재한다. 예를 들어, 시트레이트는 약 0.1 wt.% 내지 약 5 wt.%, 약 0.3 wt.% 내지 약 4 wt.%, 약 0.5 wt.% 내지 약 3.5 wt.%, 약 0.6 wt.% 내지 약 3 wt.%, 0.7 wt.% 내지 약 2.5 wt.%, 약 0.7 wt.% 내지 약 2.0 wt.%, 또는 약 0.7 wt.% 내지 약 1.5 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재한다. 일부 구현예에서, 시트레이트는 약 0.1 wt.%, 0.3 wt.%, 0.5 wt.%, 0.7 wt.%, 0.9 wt.%, 1.1 wt.%, 1.5 wt.%, 2.0 wt.%, 2.5 wt.%, 3.0 wt.%, 3.5 wt.%, 4.0 wt.%, 또는 약 5 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재할 수 있다. 예를 들어, 시트레이트는 약 0.9 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재한다.
- [0342] 액체 제형은 약 2 내지 약 8, 약 2.5 내지 약 6, 약 3 내지 약 4, 또는 약 3 내지 약 4의 pH를 가질 수 있다. 예를 들어, 액체 제형은 약 2, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 또는 약 5의 pH를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 제형은 약 3.5의 pH를 가질 수 있다.
- [0343] 감미제는 액체 제형이 덜 쓴맛 또는 맛있는, 또는 둘 모두이도록 첨가될 수 있다. 제형 중 봉입에 적합한 감미제는 천연 및 인공 감미제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 감미제는 인공 감미제이고 강렬한 또는 고-강도

감미제를 포함할 수 있다. 강렬한 감미제는 음식에 첨가될 때 칼로리가 적은 바와 같이, 당 대체물 또는 당 대안물로서 통상적으로 사용된다. 예시적인 강렬한 감미제는 소르비톨, 수크로스, 사카린 예컨대 나트륨 사카린, 사이클라메이트 예컨대 나트륨 사이클라메이트, 아스파르탐, 수크랄로스, 타우마틴, 및 아세설팜 K를 포함한다. 일부 구현예에서, 감미제는 천연 당. 예를 들어, 당류 예컨대 단당류, 이당류 및 다당류는 본 명세서에 제공된 액체 제형에서 사용될 수 있다. 당류는 자일로스, 리보오스, 글루코스, 만노스, 갈락토스, 푸룩토스, 텍스트로스, 수크로스, 말토스, 부분적으로 가수분해된 전분 또는 옥수수 시럽, 및 당 알코올 예컨대 소르비톨, 자일리톨, 만니톨, 글리세린, 및 이들의 조합물을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 액체 제형은 감미제를 추가로 포함한다. 감미제는 당을 포함할 수 있다. 예를 들어, 감미제는 수크로스를 포함할 수 있다. 예를 들어, 감미제는 ORA-SWEET®, 정제수를 포함하는 감미제, 수크로스, 글리세린, 소르비톨, 및 풍미제를 포함하는 감미제일 수 있고; 시트르산 및 인산나트륨으로 완충되고; 그리고 메틸파라벤 및 칼륨 소르베이트로 보존된다. 감미제는 또한 강렬한 감미제를 포함할 수 있다. 강렬한 감미제는 수크랄로스를 포함할 수 있다. 예를 들어, 감미제는 ORA-SWEET SF®, 정제수를 포함하는 무당 감미제, 글리세린, 소르비톨, 나트륨 사카린, 크산탄 검, 및 풍미제일 수 있고; 시트르산 및 시트르산나트륨으로 완충되고; 그리고 메틸파라벤 (0.03%), 칼륨 소르베이트 (0.1%), 및 프로필파라벤 (0.008%)로 보존된다.

[0344] 일부 구현예에서, 감미제는 수크로스, 글리세린, 소르비톨, 및 풍미제 중 하나 이상을 포함한다. 일부 그와 같은 구현예에서, 감미제는 추가로, 시트르산 및 인산나트륨을 포함한다. 일부 그와 같은 구현예에서, 감미제는 보존제, 예컨대 메틸파라벤 및 칼륨 소르베이트를 포함할 수 있다. 예를 들어, 감미제는 수크로스, 글리세린, 소르비톨, 풍미제, 시트르산, 인산나트륨, 메틸파라벤, 및 칼륨 소르베이트를 포함한다. 일부 구현예에서, 감미제는 글리세린, 소르비톨, 나트륨 사카린, 크산탄 검, 및 풍미제 중 하나 이상을 포함한다. 일부 그와 같은 구현예에서, 감미제는 추가로, 시트르산 및 시트르산나트륨을 포함한다. 일부 그와 같은 구현예에서, 감미제는 보존제, 예컨대 메틸파라벤, 칼륨 소르베이트, 및 프로필파라벤을 포함한다. 예를 들어, 감미제는 글리세린, 소르비톨, 나트륨 사카린, 크산탄 검, 풍미제, 시트르산 및 시트르산나트륨, 메틸파라벤 (0.03%), 칼륨 소르베이트 (0.1%), 및 프로필파라벤 (0.008%)를 포함할 수 있다.

[0345] 일부 구현예에서, 감미제는 약 30 wt.% 내지 약 70 wt.%, 약 35 wt.% 내지 약 65 wt.%, 약 40 wt.% 내지 약 60 wt.%, 또는 약 45 wt.% 내지 약 55 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재한다. 예를 들어, 감미제는 약 30 wt.%, 35 wt.%, 40 wt.%, 45 wt.%, 50 wt.%, 55 wt.%, 60 wt.%, 65 wt.%, 또는 약 70 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 감미제는 약 50 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재한다.

[0346] 일부 구현예에서, 액체 제형은 쓴맛 봉쇄제를 추가로 포함한다. 쓴맛 봉쇄제는 231a12 천연 마스킹 유형 풍미제 (Abelei®), 231a39 천연 쓴맛 마스킹 유형 풍미제 (Abelei®), 쓴맛 마스킹 풍미제, nat (FONA®), 및 FINATECH 맛 개질제 풍미제, Nat를 포함할 수 있다.

[0347] 쓴맛 봉쇄제는 약 0.01 wt.% 내지 약 2 wt.%, 약 0.1 wt.% 내지 약 1.0 wt.%, 또는 약 0.2 wt.% 내지 약 0.5 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재할 수 있다. 예를 들어, 쓴맛 봉쇄제는 약 0.01 wt.%, 0.1 wt.%, 0.2 wt.%, 0.3 wt.%, 0.4 wt.%, 0.5 wt.%, 0.7 wt.%, 1.0 wt.%, 1.5 wt.%, 또는 2.0 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 쓴맛 봉쇄제는 약 0.4 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재한다.

[0348] 풍미제는, 최종 제형이 실질적으로 비-쓴맛 및 맛있는 맛을 갖도록 액체 제형 내에 포함될 수 있다. 풍미제는 천연 풍미제, 천연 과일 풍미제, 인공 풍미제, 인공 과일 풍미제, 풍미 증강제, 또는 이들의 혼합물 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 예시적인 풍미제는 예를 들어 US CFR 21 § 172.515 (April 1, 2015)(이는 그 전문이 편입된 참고로 편입되어 있음)에서 발견될 수 있다. 예를 들어, 신나몬, 램스베리, 오렌지, 단풍나무, 버터스카치, 글리시르히자 (라이코라이스) 시럽, 과일, 베리, 바닐라, 아카시아 시럽, 코코아, 초콜릿-박하, 야생 체리, 호두, 에리오디티온, 풍선껌, 자몽, 라임, 마쉬멜로우, 구라나, 커피, 복숭아, 레몬, 회향, 살구, 꿀, 박하, 윈터그린, 및 체리. 일부 구현예에서, 풍미제는 FONATECH® 천연 맛 개질제 풍미제를 포함할 수 있다. 풍미제는 약 0.01 wt.% 내지 약 2 wt.%, 약 0.01 wt.% 내지 약 0.1 wt.%, 또는 약 0.2 wt.% 내지 약 0.5 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재할 수 있다. 예를 들어, 풍미제는 약 0.01 wt.%, 0.1 wt.%, 0.2 wt.%, 0.3 wt.%, 0.4 wt.%, 0.5 wt.%, 0.7 wt.%, 1.0 wt.%, 1.5 wt.%, 또는 2.0 wt.%의 양으로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 풍미제는 약 0.5 wt.%의 양으로 액체 제형 내에 존재할 수 있다.

[0349] 액체 제형은 또한 착색제를 포함할 수 있다.

[0350] 본 명세서에 제공된 액체 제형은 식 (I)의 화합물의 결정형으로부터 제조된다. 결정형은 식 (I-HS)일 수 있다:



I-HS

[0351]

[0352] 식 (I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시 피롤리딘-1-카복사미드:



(I)

[0353]

[0354] 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합, 가용화제 및 완충액을 포함하는 액체 제형이 본 명세서에 또한 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 약 2.5 내지 약 5.5의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 약 15 mg/mL 내지 약 35 mg/mL의 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 약 3 내지 약 4의 pH를 가지며, 그리고 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물은, 액체 제형에서 약 15 mg/mL 내지 약 35 mg/mL의 농도로 존재한다. 액체 제형 완충액은 시트르산나트륨 이수화물을 포함할 수 있다.

[0355] 식 (I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시 피롤리딘-1-카복사미드:

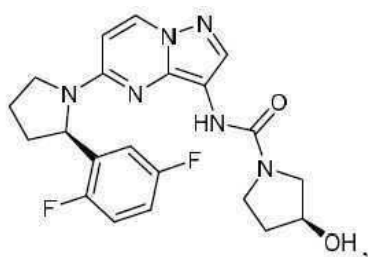


(I)

[0356]

[0357] 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합, 가용화제 및 기제를 포함하는 액체 제형이 본 명세서에 또한 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 약 2.5 내지 약 5.5의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 약 15 mg/mL 내지 약 35 mg/mL의 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 약 3 내지 약 4의 pH를 가지며, 그리고 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물은, 액체 제형에서 약 15 mg/mL 내지 약 35 mg/mL의 농도로 존재한다. 기제는 시트르산나트륨 이수화물을 포함할 수 있다.

[0358] 식 (I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시 피롤리딘-1-카복사미드:



(I)

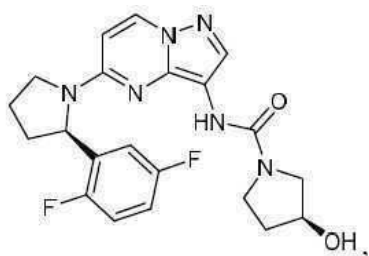
[0359]

[0360]

이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합, 가용화제, 완충액, 감미제, 쓴맛 봉쇄제, 및 풍미제를 포함하는 액체 제형이 본 명세서에 또한 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 약 3 내지 약 4의 pH를 가지며, 그리고 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물은, 액체 제형에서 약 15 mg/mL 내지 약 35 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 완충액은 시트르산나트륨 이수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 감미제는 수크로스를 포함한다.

[0361]

식 (I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시 피롤리딘-1-카복사미드:



(I)

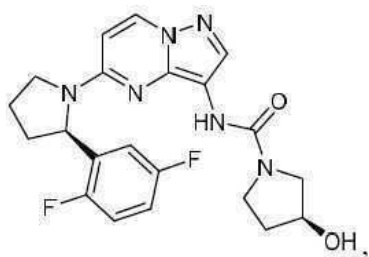
[0362]

[0363]

이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합, 가용화제, 기재, 감미제, 쓴맛 봉쇄제, 및 풍미제를 포함하는 액체 제형이 본 명세서에 또한 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 약 3 내지 약 4의 pH를 가지며, 그리고 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물은, 액체 제형에서 약 15 mg/mL 내지 약 35 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 기재는 시트르산나트륨 이수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 감미제는 수크로스를 포함한다.

[0364]

식 (I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시 피롤리딘-1-카복사미드:



(I)

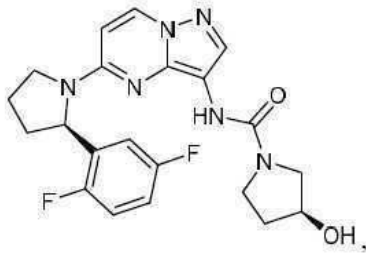
[0365]

[0366]

이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합, 가용화제, 완충액, 감미제, 쓴맛 봉쇄제, 및 풍미제를 포함하는 액체 제형이 본 명세서에 또한 제공되고, 상기 제형은 약 3 내지 약 4의 pH를 갖는다.

[0367]

식 (I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시 피롤리딘-1-카복사미드:



(I)

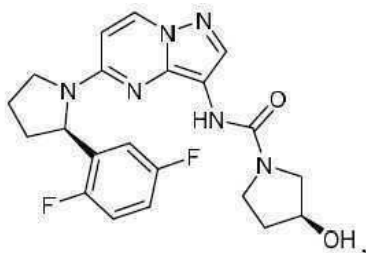
[0368]

[0369]

이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합, 가용화제, 기재, 감미제, 쓴맛 봉쇄제, 및 풍미제를 포함하는 액체 제형이 본 명세서에 또한, 제공되고, 상기 제형은 약 3 내지 약 4의 pH를 갖는다.

[0370]

식 (I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드:



(I)

[0371]

[0372]

이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합, 가용화제, 완충액, 감미제, 쓴맛 봉쇄제, 및 풍미제를 포함하는 액체 제형이 또한 제공되고, 상기 식 (I)의 화합물은 상기 액체 제형에서 약 15 mg/mL 내지 약 35 mg/mL의 농도를 갖는다.

[0373]

식 (I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드:



(I)

[0374]

[0375]

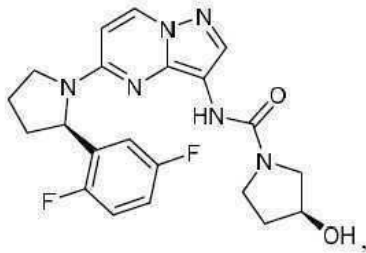
이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합, 가용화제, 기재, 감미제, 쓴맛 봉쇄제, 및 풍미제를 포함하는 액체 제형이 본 명세서에 또한 제공되고, 상기 식 (I)의 화합물은 상기 액체 제형에서 약 15 mg/mL 내지 약 35 mg/mL의 농도를 갖는다.

[0376]

하기를 포함하는 액체 제형이 또한 제공된다:

[0377]

(a) 식 (I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물:



(I)

[0378]

[0379]

[0380]

(b) 약 5 wt.% 내지 약 35 wt.%의 양으로 존재하는 가용화제; 및

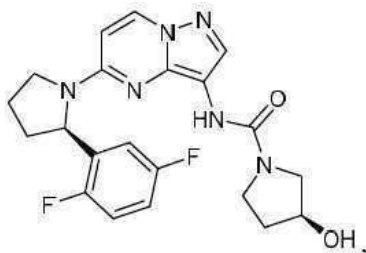
(c) 약 0.1 wt.% 내지 약 5 wt.%의 양으로 존재하는 완충액을 포함한다. 일부 구현예에서, 완충액 시트레이트 탈수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 또한, 약 30 wt.% 내지 약 70 wt.%의 양으로 존재하는 감미제를 포함한다. 일부 구현예에서, 감미제는 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 또한, 약 0.2 wt.% 내지 약 0.5 wt.%의 양으로 존재하는 쓴맛 봉쇄제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 또한, 약 0.01 wt.% 내지 약 2 wt.%의 양으로 존재하는 풍미제를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 약 3 내지 약 4의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 상기 액체 제형에서 약 20 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 농도를 갖는다.

[0381]

하기를 포함하는 액체 제형이 또한 제공된다:

[0382]

(a) 식 (I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물:



(I)

[0383]

[0384]

[0385]

(b) 약 5 wt.% 내지 약 35 wt.%의 양으로 존재하는 가용화제; 및

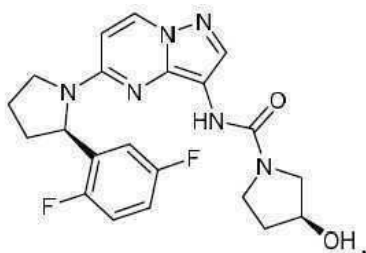
(c) 약 0.1 wt.% 내지 약 5 wt.%의 양으로 존재하는 기재. 일부 구현예에서, 기재는 시트레이트 탈수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 또한, 약 30 wt.% 내지 약 70 wt.%의 양으로 존재하는 감미제를 포함한다. 일부 구현예에서, 감미제는 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 또한, 약 0.2 wt.% 내지 약 0.5 wt.%의 양으로 존재하는 쓴맛 봉쇄제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 또한, 약 0.01 wt.% 내지 약 2 wt.%의 양으로 존재하는 풍미제를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 약 3 내지 약 4의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 상기 액체 제형에서 약 20 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 농도를 갖는다.

[0386]

하기를 포함하는 액체 제형이 또한 제공된다:

[0387]

(a) 식 (I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물:



(I)

[0388]

[0389] (b) 약 5 wt.% 내지 약 35 wt.%의 양으로 존재하는 가용화제 (예를 들어, 사이클로텍스트린 예컨대 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린); 및

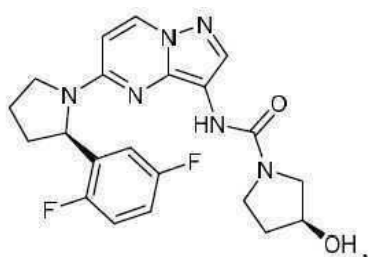
[0390] (c) 약 0.1 wt.% 내지 약 5 wt.%의 양으로 존재하는 완충액 (예를 들어, 시트레이트 완충액 예컨대 시트르산나트륨);

[0391] (d) 약 30 wt.% 내지 약 70 wt.%의 양으로 존재하는 감미제 (예를 들어, 수크로스를 포함하는 감미제 또는 강렬한 감미제);

[0392] (e) 약 0.2 wt.% 내지 약 0.5 wt.%의 양으로 존재하는 쓴맛 봉쇄제; 및 (f) 약 0.01 wt.% 내지 약 2 wt.%의 양으로 존재하는 풍미제를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 약 3 내지 약 4의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 상기 액체 제형에서 약 20 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 농도를 갖는다.

[0393] 하기를 포함하는 액체 제형이 또한 제공된다:

[0394] (a) 식 (I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물:



(I)

[0395]

[0396] (b) 약 5 wt.% 내지 약 35 wt.%의 양으로 존재하는 가용화제 (예를 들어, 사이클로텍스트린 예컨대 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린); 및

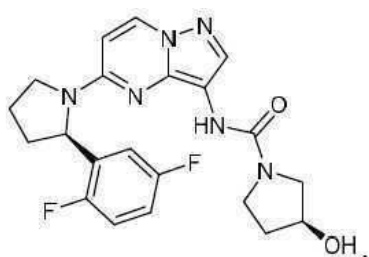
[0397] (c) 약 0.1 wt.% 내지 약 5 wt.%의 양으로 존재하는 기재 (예를 들어, 시트레이트 예컨대 시트르산나트륨);

[0398] (d) 약 30 wt.% 내지 약 70 wt.%의 양으로 존재하는 감미제 (예를 들어, 수크로스를 포함하는 감미제 또는 강렬한 감미제);

[0399] (e) 약 0.2 wt.% 내지 약 0.5 wt.%의 양으로 존재하는 쓴맛 봉쇄제; 및 (f) 약 0.01 wt.% 내지 약 2 wt.%의 양으로 존재하는 풍미제를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 약 3 내지 약 4의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 상기 액체 제형에서 약 20 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 농도를 갖는다.

[0400] 하기를 포함하는 액체 제형이 또한 제공된다:

[0401] (a) 식 (I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물:



(I)

[0402]

[0403] (b) 약 5 wt.% 내지 약 35 wt.%의 양으로 존재하는 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린; 및

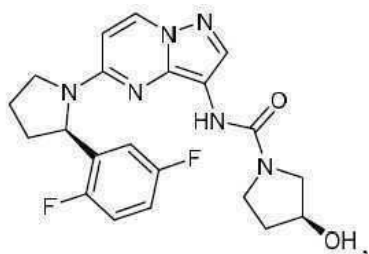
[0404] (c) 약 0.1 wt.% 내지 약 5 wt.%의 양으로 존재하는 시트르산나트륨;

[0405] (d) 수크로스 또는 강렬한 약 30 wt.% 내지 약 70 wt.%의 양으로 존재하는 감미제;

[0406] (e) 약 0.2 wt.% 내지 약 0.5 wt.%의 양으로 존재하는 쓴맛 봉쇄제; 및 (f) 약 0.01 wt.% 내지 약 2 wt.%의 양으로 존재하는 풍미제를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 약 3 내지 약 4의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 상기 액체 제형에서 약 20 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 농도를 갖는다.

[0407] 하기를 포함하는 액체 제형이 또한 제공된다:

[0408] (a) 식 (I)의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합물:



(I)

[0409]

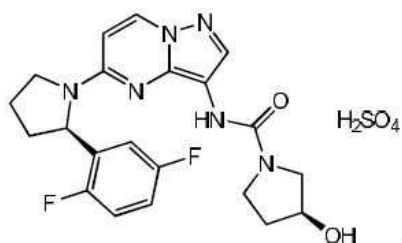
[0410] (b) 약 5 wt.% 내지 약 35 wt.%의 양으로 존재하는 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린; 및

[0411] (c) 약 0.1 wt.% 내지 약 5 wt.%의 양으로 존재하는 시트르산나트륨 이수화물;

[0412] (d) 수크로스 또는 강렬한 약 30 wt.% 내지 약 70 wt.%의 양으로 존재하는 감미제;

[0413] (e) 약 0.2 wt.% 내지 약 0.5 wt.%의 양으로 존재하는 쓴맛 봉쇄제; 및 (f) 약 0.01 wt.% 내지 약 2 wt.%의 양으로 존재하는 풍미제를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 약 3 내지 약 4의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 상기 액체 제형에서 약 20 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 농도를 갖는다.

[0414] 일부 구현예에서, 액체 제형은 식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 제조된다. 예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 염은 황산수소 염이다. 일부 구현예에서, 액체 제형은 식 (I)의 화합물의 결정형으로부터 제조된다. 예를 들어, 식 (I)의 화합물의 결정형은 식 (I-HS):를 갖는다:



I-HS

[0415]

[0416] 일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)은 18.4±0.2, 20.7±0.2, 23.1±0.2, 및 24.0±0.2에서 XRPD 회절 피크 (2θ 도)를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)은 10.7±0.2, 18.4±0.2, 20.7±0.2, 23.1±0.2, 및 24.0±0.2에서 XRPD 회절 피크 (2θ 도)를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)은 10.7±0.2, 18.4±0.2, 19.2±0.2, 20.2±0.2, 20.7±0.2, 21.5±0.2, 23.1±0.2, 및 24.0±0.2에서 XRPD 회절 피크 (2θ 도)를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)은 10.7±0.2, 15.3±0.2, 16.5±0.2, 18.4±0.2, 19.2±0.2, 19.9±0.2, 20.2±0.2, 20.7±0.2, 21.5±0.2, 22.1±0.2, 23.1±0.2, 24.0±0.2, 24.4±0.2, 25.6±0.2, 26.5±0.2, 27.6±0.2, 28.2±0.2, 28.7±0.2, 30.8±0.2, 및 38.5±0.2에서 XRPD 회절 피크 (2θ 도)를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0417] 일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)는 도 1 또는 도 8에서 실질적으로 나타낸 바와 같이 XRPD 패턴을 갖는다.

[0418] 일부 구현예에서, 결정형은 as 시차 주사 열량측정으로 측정시 약 193 내지 약 205 °C의 최대에 대한 개시를 나타낸다. 일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)은, 시차 주사 열량측정으로 측정시 약 2.415 mW의 용융열을 나타낸다.

[0419] 치료가 필요한 환자에서 암을 치료하는 방법이 본 명세서에 또한 제공된다. 상기 방법은 상기 환자에게 치료적 유효량의 본 명세서에 제공된 액체 제형을 투여하는 것을 포함한다.

- [0420] 일부 구현예에서, 압은 연하곤란 또는 어려움 삼키기 어려움을 초래한다. 예를 들어, 압은 두경부 압, 입 압, 인후두압, 또는 식도압일 수 있다. 일부 구현예에서, 압을 가지고 있는 환자는 하기를 발달시킨다: 목, 식도, 또는 입에서의 섬유증 중 하나 이상으로 인한 삼키기 어려움; 입 또는 식도의 감염 (예를 들어, 방사선 요법 또는 화학요법으로부터), 목 또는 식도의 팽윤 또는 좁아짐 (예를 들어, 방사선 요법 또는 수술로부터); 수술로부터의 입, 턱, 목, 또는 식도에 대한 물리적 변화; 목, 식도, 또는 입에서 쓰라림, 통증 또는 염증인 점막염; 구강 건조증으로 통상적으로 칭하는 구강건조증 (예를 들어, 방사선 요법 또는 화학요법으로부터).
- [0421] 일부 구현예에서, 환자는 영아, 아동, 청소년, 또는 나이든 환자이다.
- [0422] 일부 구현예에서, 환자는 has 연하곤란을 갖는다. 연하곤란은 구강인두 연하곤란일 수 있다. 구강인두 연하곤란은 압 (예를 들어, 특정 압 및 일부 압 치료, 예컨대 방사선은, 삼키기 어려움을 야기할 수 있음), 신경적 장애 (예를 들어, 특정 장애, 예컨대 다발성 경화증, 근육 이상증 및 파킨슨병은, 연하곤란을 야기할 수 있음), 신경적 손상 (예를 들어, 삼키는 능력에 영향을 주는 예컨대 뇌졸중 또는 뇌 또는 척수 손상으로부터의 갑작스러운 신경적 손상), 및 인두 계실로 인해 생길 수 있다.
- [0423] 일부 구현예에서, 환자는 has 신경적 장애 (예를 들어, 특정 장애, 예컨대 다발성 경화증, 근육 이상증 및 파킨슨병은, 연하곤란을 야기할 수 있음), 신경적 손상 (예를 들어, 삼키는 능력에 영향을 주는 예컨대 뇌졸중 또는 뇌 또는 척수 손상으로부터의 갑작스러운 신경적 손상), 및 인두 계실을 갖는다.
- [0424] 연하곤란 (예를 들어, 삼키기 어려움)을 가지고 있는 치료가 필요한 환자에서 압을 치료하는 방법이 본 명세서에서 또한 제공된다. 상기 방법은 연하곤란을 가지고 있는 환자를 확인하는 것을 포함한다. 상기 방법은 추가로, 상기 환자에게 치료적 유효량의 본 명세서 기재된 액체 제형을 투여하는 것을 포함한다.
- [0425] 일부 구현예에서, 연하곤란은 구강인두 연하곤란이다.
- [0426] 연하곤란을 가지고 있는 치료가 필요한 환자에서 압을 치료하는 방법이 본 명세서에서 또한 제공된다. 상기 방법은 연하곤란을 가지고 있는 환자를 확인하는 것을 포함한다. 상기 방법은 추가로, 상기 압이 Trk 키나제에 의해 매개되는 지를 결정하는 단계를 포함한다. 상기 압이 Trk 키나제에 의해 매개되는 지가 결정되면, 상기 환자에게 치료적 유효량의 본 명세서 기재된 액체 제형을 투여한다.
- [0427] 일부 구현예에서, 연하곤란은 구강인두 연하곤란. 구강인두 연하곤란은 압 (예를 들어, 특정 압 및 일부 압 치료, 예컨대 방사선은, 삼키기 어려움을 야기할 수 있음), 신경적 장애 (예를 들어, 특정 장애, 예컨대 다발성 경화증, 근육 이상증 및 파킨슨병은, 연하곤란을 야기할 수 있음), 신경적 손상 (예를 들어, 삼키는 능력에 영향을 주는 예컨대 뇌졸중 또는 뇌 또는 척수 손상으로부터의 갑작스러운 신경적 손상), 및 인두 계실로 인해 생길 수 있다.
- [0428] 정의
- [0429] 본 명세서에 개시된 화합물이 적어도 하나의 키랄 중심을 갖는 경우, 화합물은 따라서 거울상이성질체로서 존재할 수 있다. 화합물이 2개의 키랄 중심을 보여주는 경우, 화합물은 추가로 부분입체이성질체로서 추가로 존재할 수 있다. 즉, 식 (I)의 화합물은, 명명법 "(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 황산수소" (이하에서 로 칭함 (S,R) 이성질체)으로 지정된 원하는 배치형태를 갖는 것 외에, 또한, 소량 as 이성질체 (R)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 황산수소 (이하에서 (R,R) 이성질체로 칭함)로서 소량으로 존재할 수 있고/거나 또한, (S)-N-(5-((S)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 황산수소 (이하에서 (S,S) 이성질체로 칭함)으로 소량으로 존재할 수 있고/거나, 이성질체 (R)-N-(5-((S)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 황산수소" (이하에서 로 칭함 (R,S) 이성질체)로서 소량을 존재할 수 있다. 모든 그와 같은 이성질체 및 이들의 혼합물이 본 발명의 범위 내에 포괄됨을 이해해야 한다. 바람직하게는, 본 화합물이 (S,R) 이성질체로서 존재하는 경우, (S,R) 이성질체는 과잉의 약 80% 이상, 더 바람직하게는 과잉의 약 90% 이상, 더 바람직하게는 과잉의 약 95% 이상, 더 바람직하게는 과잉의 약 98% 이상, 더 바람직하게는 과잉의 약 99% 이상으로 존재한다.
- [0430] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 달리 지적되지 않는 한, 용어 "단리된 형태"는, 본 화합물이 또 다른 화합물(들), 용매계 또는 생물학적 환경과의 임의의 고체 혼합물로부터 별개인 형태로 존재함을 의미할 것이다. 일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)는 단리된 형태로서 존재한다.

- [0431] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 달리 지적되지 않는 한, 용어 "실질적으로 순수한 형태"는, 단리된 화합물 또는 결정형 중 불순물의 몰 퍼센트가 약 5 몰 퍼센트 미만, 바람직하게는 약 2 몰 퍼센트 미만, 더 바람직하게는, 약 0.5 몰 퍼센트 미만, 가장 바람직하게는, 약 0.1 몰 퍼센트 미만임을 의미할 것이다. 일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)는 실질적으로 순수한 형태로서 존재한다.
- [0432] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 달리 지적되지 않는 한, 용어 "다른 비정질, 다형체 또는 결정형(들)이 실질적으로 없는"은, 기재된 결정형 (I-HS)에 대해 사용될 때, 결정형 (I-HS)의 단리된 기재의 다른 비정질, 다형체 또는 결정형(들)의 몰 퍼센트가 약 5 몰 퍼센트 미만, 바람직하게는 약 2 몰 퍼센트 미만, 더 바람직하게는, 약 0.5 몰 퍼센트 미만, 가장 바람직하게는 약 0.1 몰 퍼센트 미만임을 의미한다. 일부 구현예에서, 결정형 (I-HS)는 다른 비정질, 다형체 또는 결정형(들)이 실질적으로 없는 형태로서 존재한다.
- [0433] 용어들 "다형체" 및 "다형 형태"는 단일 화합물의 상이한 결정형을 지칭한다. 즉, 다형체는 동일한 분자식을 공유하는 구별되는 고체이지만, 각각의 다형체는 구별되는 고체 상태 물리적 특성을 가질 수 있다. 따라서, 단일 화합물은 각각의 형태가 상이한 및 구별되는 고체 상태 물리적 특성, 예컨대 상이한 용해도 프로파일, 용해 속도, 용융점 온도, 유동능, 및/또는 상이한 X-선 회절 피크를 갖는 다양한 다형 형태를 생기게 할 수 있다. 물리적 특성에서 차이는 약제학적 파라미터 예컨대 (제형 및 생성물 제조에서 중요할 수 있는) 저장 안정성, 압축성 및 밀도, 그리고 (생체이용률에서 중요한 인자일 수 있는) 용해 속도에 영향을 줄 수 있다. 다형 형태의 특성 규명용 기술은, 비제한적으로, X-선 분말 회절분석 (XRPD), 시차 주사 열량측정 (DSC), 열적 중량측정 분석 (TGA), 단일 결정 X-선 회절분석 (XRD), 진동 분광법, 예를 들어, 적외선 (IR) 및 라만 분광법, 고체상 및 용액 핵자기 공명 (NMR) 분광법, 광학 현미경검사, 고온 광학 현미경검사, 주사 전자 현미경검사 (SEM), 전자 결정학 및 정량 분석, 입자 크기 분석 (PSA), 표면적 분석, 용해도 측정, 용해 측정, 원소 분석 및 칼 피셔 분석을 포함한다.
- [0434] 용어 "비정질"은 비-결정성 상태인 고체 상태에서 고체를 의미한다. 비정질 고체는 분자의 무질서한 배열이고 따라서 구별불가능한 결정 격자 또는 단위 격자를 소유하고 결과적으로 정의가능한 긴 범위 배치를 가질 수 없다. 고체의 고체 상태 형태는 편광 현미경검사, X-선 분말 회절 ("XRPD"), 시차 주사 열량측정 ("DSC"), 또는 당해 분야의 숙련자에 공지된 다른 표준 기술에 의해 결정될 수 있다.
- [0435] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 대상 화합물의 원하는 생물학적 활성을 유지하고 최소 원하지 않는 독물학적 효과를 나타내는 염을 지칭한다. 이들 약제학적으로 허용가능한 염은 화합물의 최종 단위 및 정제 동안 원 위치에서, 또는 적합한 염기 또는 산, 각각과 그것의 유리 산 또는 유리 염기 형태로 정제된 화합물을 별도로 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 염이 각각의 유리 염기 또는 유리 산에 비해 바람직할 수 있는 것은 그와 같은 염이 분자에 더 큰 안정성 또는 용해도를 부여하여 그렇게 함으로써 제형을 투약 형태로 용이하게 하기 때문이다. 염기성 화합물은 일반적으로 적합한 산에 의한 처리로 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염을 형성할 수 있다. 적합한 산은 약제학적으로 허용가능한 무기 산 및 약제학적으로 허용가능한 유기 산을 포함한다. 대표적인 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염은 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 니트레이트, 메틸니트레이트, 설페이트, 바이설페이트, 설파메이트, 포스페이트, 아세테이트, 하이드록시아세테이트, 페닐아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 이소부티레이트, 발레레이트, 말레에이트, 하이드록시말레에이트, 아크릴레이트, 푸마레이트, 말레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 살리실레이트, p-아미노살리실레이트, 글라이콜레이트, 락테이트, 헵타노에이트, 프탈레이트, 옥살레이트, 석시네이트, 벤조에이트, o-아세톡시벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 만델레이트, 탄네이트, 포르메이트, 스테아레이트, 아스코르베이트, 팔미테이트, 올레이트, 피루베이트, 포도에이트, 말로네이트, 라우레이트, 글루타레이트, 글루타메이트, 에스톨레이트, 메탄설폰에이트 (메실레이트), 에탄설폰에이트 (에실레이트), 2-하이드록시에탄설폰에이트, 벤젠설폰에이트 (베실레이트), p-아미노벤젠설폰에이트, p-톨루엔설폰에이트 (토실레이트), 나프탈렌-2-설폰에이트, 에탄디설폰에이트, 및 2,5-디하이드록시벤조에이트를 포함한다.
- [0436] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 달리 지적되지 않는 한, 용어들 "치료하는", "치료", 및 기타 동종의 것은 질환, 병태, 또는 장애와 싸우기 위하여 대상체 또는 환자 (바람직하게는 포유동물, 더 바람직하게는 인간)의 관리 및 돌봄을 포함할 수 있고 증상 또는 합병증을 경감시키기 위해, 또는 질환, 병태, 또는 장애의 진행 속도를 감소시키기 위해 개시된 화합물의 투여를 포함할 수 있다.
- [0437] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 달리 지적되지 않는 한, 용어 "예방"은 (a) 하나 이상의 증상의 빈도에서 감소; (b) 하나 이상의 증상의 중증도에서 감소; (c) 추가의 증상의 발생의 지연 또는 회피; 및/또는 (d) 장애 또

는 병태의 발생의 지연 또는 회피를 포함할 수 있다.

- [0438] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "Trk-관련된 암"은 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애 (예를 들어, 본 명세서에 기재된, 임의의 유형의 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애)와 관련된 또는 상기를 갖는 암을 포함하는 것으로 정의될 수 있다. Trk-관련된 암의 비-제한적인 예는 본 명세서에 기재되어 있다.
- [0439] 용어 "대상체"는 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 치료, 관찰 또는 실험의 객체이었던 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간을 지칭한다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 치료되는 및/또는 예방되는 질환 또는 장애의 적어도 하나의 증상을 경험하였고/하였거나 나타냈다. 일부 구현예에서, 환자는 소아 환자 (즉 진단 또는 치료의 시간에 21세 미만의 환자)이다. 용어 "소아"는 하기를 포함하는 다양한 하위모집단으로 추가로 분할될 수 있다: 신생아 (출생에서 생후 28일); 영아 (29일령부터 2세 미만); 소아 (2세 내지 12 세 미만); 및 청소년 (12세부터 21 세 (22세까지의 생일 포함)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, 등 *Rudolph's Pediatrics*, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; 및 Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.
- [0440] 용어 "Trk" 또는 "Trk 단백질"은 본 명세서에 기재된 임의의 Trk 단백질 (예를 들어, TrkA, TrkB, 또는 TrkC 단백질)을 포함한다.
- [0441] 용어 "NTRK 유전자"는 본 명세서에 기재된 NTRK 유전자 중 임의의 것 (예를 들어, NTRK1, NTRK2, 또는 NTRK3 유전자)를 포함한다.
- [0442] 용어 "야생형" 또는 "야생형"은 Trk-관련된 암을 갖지 않는 (그리고 선택적으로 또한 Trk-관련된 암을 발달시키는 증가된 위험 또는 병태를 갖지 않고/않거나 Trk-관련된 암 또는 병태를 갖는 것으로 의심되지 않는) 대상체 (예를 들어, 소아 대상체, 예를 들어, 영아, 아동, 또는 청소년)에서 발견되는 또는 Trk-관련된 암 또는 병태를 갖지 않는 (그리고 선택적으로 또한 Trk-관련된 암을 발달시키는 증가된 위험 또는 병태를 갖지 않고/않거나 Trk-관련된 암 또는 병태를 갖는 것으로 의심되지 않는) 대상체 (예를 들어, 소아 대상체, 예를 들어, 영아, 아동, 또는 청소년)으로부터 세포 또는 조직에서 발견되는 핵산 (예를 들어, NTRK 유전자 또는 Trk mRNA) 또는 단백질 (예를 들어, Trk 단백질)을 기재한다.
- [0443] 용어 "관리 기관"은 국가가 약제의 의료 용도를 승인하는 자기 나라의 기관이다. 예를 들어, 관리 기관의 비-제한적인 예는 미국 식품의약국 (FDA)이다.
- [0444] 어구 "NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애"는 유전적 돌연변이 (예를 들어, 융합 단백질의 발현을 초래하는 NTRK 유전자 전위, 야생형 Trk 단백질에 비교된 경우 적어도 하나의 아미노산의 결실을 포함하는 Trk 단백질의 발현을 초래하는 NTRK 유전자에서 결실, 또는 야생형 Trk 단백질에 비교된 경우 Trk 단백질에서 적어도 하나의 아미노산의 결실을 초래하는 Trk mRNA의 대안적인 스플라이싱된 버전인, 하나 이상의 점 돌연변이로 Trk 단백질의 발현을 초래하는 NTRK 유전자에서 돌연변이), 또는 세포에서 Trk 단백질의 키나제 도메인 (예를 들어, Trk 단백질의 구성적 활성 키나제 도메인)의 활성에서 병원성 증가를 초래하는, 세포에서 Trk 단백질의 과발현을 초래하는 NTRK 유전자 중복) 또는 NTRK 유전자의 과발현이다. 예를 들어, NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애는 돌연변이를 포함하지 않는 NTRK1, NTRK2, 또는 NTRK3 유전자에 의해 인코딩된 단백질에 비교된 경우 증가된 활성을 갖거나 구성적 활성인 Trk 단백질을 인코딩하는 NTRK1, NTRK2, 또는 NTRK3 유전자에서 돌연변이일 수 있다. 예를 들어, NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애는 기능성 키나제 도메인을 포함하는 TrkA, TrkB, 또는 TrkC의 제1 부분, 및 파트너 단백질의 제2 부분을 함유하는 (즉, TrkA, TrkB, 또는 TrkC가 아닌) 융합 단백질의 발현을 초래하는 유전자 전위의 결과일 수 있다. 융합 단백질을 인코딩하는 유전자는, 예를 들어, 야생형 NTRK1 유전자의 하기 엑손을 포함할 수 있다: 엑손 10-19, 엑손 12-19, 엑손 12-19, 엑손 13-19, 엑손 14-19, 또는 엑손 15-19. 융합 단백질을 인코딩하는 유전자는, 예를 들어, 야생형 NTRK2 유전자의 하기 엑손을 포함할 수 있다: 엑손 12-21, 엑손 13-21, 엑손 15-21, 엑손 16-21, 또는 엑손 17-21. 융합 단백질을 인코딩하는 유전자는, 예를 들어, 야생형 NTRK3 유전자의 하기 엑손을 포함할 수 있다: 엑손 17-22 또는 엑손 16-22. NTRK 유전자 전위의 결과인 융합 단백질의 비-제한적인 예는 표 10에 기재된다.
- [0445] NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애는 예를 들어 적어도 하나 (예를 들어, 2, 3, 4 또는 5개)의 점 돌연변이 (예를 들어, 표 XX에서 열거된 하나 이상의 점 돌연변이)를 함유하는

TrkA, TrkB, 또는 TrkC를 초래하는 NTRK1, NTRK2, 또는 NTRK3 유전자에서의 돌연변이(들)을 포함할 수 있다. NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애는 TrkA, TrkB, 또는 TrkC 단백질에서 (키나제 도메인의 불활성화를 초래할 TrkA, TrkB, 또는 TrkC의 키나제 도메인에서 아미노산의 결실 제외) 하나 이상의 인접 아미노산 (예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 15, 적어도 20, 적어도 30, 적어도 40, 적어도 50, 적어도 60, 적어도 70, 적어도 80, 적어도 90, 적어도 100, 적어도 110, 적어도 120, 적어도 130, 적어도 140, 적어도 150, 적어도 160, 적어도 170, 적어도 180, 적어도 190, 적어도 200, 적어도 210, 적어도 220, 적어도 230, 적어도 240, 적어도 250, 적어도 260, 적어도 270, 적어도 280, 적어도 290, 적어도 300, 적어도 310, 적어도 320, 적어도 330, 적어도 340, 적어도 350, 적어도 360, 적어도 370, 적어도 380, 적어도 390, 또는 적어도 400 아미노산)의 결실을 초래하는 NTRK1, NTRK2, 또는 NTRK3 유전자에서 돌연변이일 수 있다. 일부 예에서, NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애는 엑손 10에 의해 인코딩된 아미노산이 부족한 TrkA 단백질의 생산을 초래하는 대안적 스플라이싱된 형태의 Trk mRNA, 예를 들어, TrkAIII 스플라이싱된 변이체 또는 대안적인 스플라이싱된 형태의 TrkA mRNA를 포함할 수 있다. 일부 예에서, NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애는, 예를 들어, 세포에서 NTRK 유전자의 과발현 또는 자가분비를 초래할 수 있는 NTRK 유전자의 증폭 (예를 들어, NTRK 유전자의 1, 2, 3, 또는 4추가의 카피)를 포함한다. 용어 "과발현"은 종래 기술의 용어이고 대조군 세포 (예를 들어, 동일한 세포 유형의 비-암성 세포)에서 유전자의 전사의 수준에 비교된 경우 세포에서 유전자의 전사의 증가된 수준에 사용된다.

[0446] 용어 "Trk-관련된 암 또는 종양"은 NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애와 관련되는 암 (예를 들어, 본 명세서에 기재된, NTRK 유전자, Trk 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애의 적어도 하나의 예 (예를 들어, 2, 3, 4, 또는 5 예)와 관련되는 암)이다.

[0447] 용어 "포유동물"은 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 본 명세서에 기재된 질환을 갖거나 질환 발생의 위험에 처한 온혈 동물을 지칭하고, 비제한적으로, 기니아 피그, 개, 고양이, 랫트, 마우스, 햄스터, 및 인간을 포함하는, 영장류를 포함한다.

[0448] 용어 "치료적 유효량"은 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 치료될 질환 또는 장애의 증상의 경감을 포함하는, 연구자, 의사, 또는 다른 임상외에 의해 구해지는 조직계, 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 약효적 반응을 끌어내는 활성 화합물 또는 약제의 그 양을 의미한다. 특히, 그와 같은 치료가 필요한 대상체에 투여된 경우, 치료적 유효량은 (i) TrkA 및/또는 TrkB의 억제제로 치료될 수 있는 특정 질환, 병태, 또는 장애를 치료 또는 예방하는데, (ii) 특정한 질환, 병태, 또는 장애의 하나 이상의 증상을 악화, 완화, 또는 제거하는데, 또는 (iii) 본 명세서에 기재된 특정한 질환, 병태, 또는 장애의 하나 이상의 증상의 개시를 예방 또는 지연하는데 충분하다. 그와 같은 치료적 유효량에 상응하는 결정형 (I-HS)의 양은 인자 그와 같은 질환 상태 및 그것의 중증도에 의존하여 다양할 것이지만, 치료를 필요로 하는 포유동물의 동일성 (예를 들어, 중량)은 그럼에도 불구하고 당해 분야의 숙련가에 의해 일상적으로 결정될 수 있다.

[0449] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "조성물"은 지정된 양으로 지정된 성분을 포함하는 생성물, 뿐만 아니라, 직접적으로 또는 간접적으로, 지정된 양으로 지정된 성분의 조합에서 비롯하는 임의의 생성물을 포함하는 의도이다.

[0450] 더욱 간결한 설명을 제공하기 위해, 본 명세서에 주어진 정량적 표현의 일부는 용어 "약"으로 적격화되지 않는다. 용어 "약"이 명백하게 사용되든 아니든, 본 명세서에 주어진 모든 양이 실제 주어진 값을 지칭하는 의미인 것이 이해되고, 그와 같은 주어진 값에 대하여 실험적 및/또는 측정 조건 때문에 근사치를 포함하여, 당해 분야에서 통상적인 기술에 기반하여 적당히 추론될 그와 같은 주어진 값에 근사치를 지칭하는 것이 또한 의미된다.

[0451] 일부 구현예에서, 용어 "약"은 본 명세서에 대략, 의 영역에서, 거의, 또는 주위를 의미하는데 사용된다. 용어 "약"이 수치 범위와 함께 사용되는 경우, 제시된 수치위 위 및 아래 경계를 확장함으로써 그 범위를 변경시킨다. 일반적으로, 용어 "약"은 본 명세서에 10%의 변동에 의해 언급된 값의 위 및 아래 수치를 변경시키는데 사용된다.

[0452] X-선 분말 회절 패턴에서 하나 이상의 피크 위치를 선행하는 용어 "약"은 선행하는 그룹의 모든 피크가 $\pm 0.3^\circ$ 의 허용가능한 가변성을 가진 각 위치 (2 세타)에 관하여 보고되는 것을 의미한다. $\pm 0.3^\circ$ 의 가변성은 2 분말 X-선 회절 패턴을 비교하는 경우 사용되도록 의도된다. 실제로, 하나의 패턴으로부터 회절 패턴 피크가 측정된 피크 위치 $\pm 0.3^\circ$ 인 각 위치 (2 세타)의 범위로 배치되면 그리고 피크 위치의 그들 범위가 중첩하면, 2 피크는 동일한 각 위치를 갖는 것으로 간주된다. 예를 들어, 하나의 패턴으로부터 피크가 11.0° 의 위치를 갖는

것으로 결정되면, 비교하기 위해 허용가능한 가변성은 10.7 ° -11.3 ° 의 범위에서 피크가 배정된 위치에 있도록 한다.

[0453] 섭씨 온도로서 보고되는, DSC, TGA, TG, 또는 DTA에 대하여 값을 선행하는 용어 "약"은 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 의 허용가능한 가변성을 갖는다.

[0454] 더욱 간결한 설명을 제공하기 위해, 본 명세서에 정량적 표현의 일부는 약 양 X 내지 약 양 Y의 범위로서 인용된다. 범위가 인용되는 경우, 그 범위가 인용된 상부 및 하부 한계에 제한되지 않고, 오히려 약 양 X 내지 약 양 Y의 전체 범위, 또는 본 명세서의 임의의 범위를 포함하는 것이 이해된다.

[0455] 당해 분야의 숙련가는, 건강한 환자 및/또는 주어진 장애를 앓고 있는 사람에서, 최초의 인간, 용량 범위 및 효능 시험을 포함하는 인간 임상시험이 임상 및 의술에서 잘 알려진 방법에 따라 완료될 수 있다는 것을 추가로 인식할 것이다. 예를 들어, 소아 환자용 적절한 투약량 결정은 환자 연령, 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합인 청소능 경로의 개체 발생, 및 체표면적 (BSA)를 고려하는 투약용 약동학적 접근법을 확립시키는데 사용될 수 있는 중량, 연령, 및 모델 예컨대 Simcyp® 소아 모의실험 모델링 (CERTARA, Princeton, New Jersey)를 포함하는, 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0456] 명세서에서 발견된 머리글자는 하기 의미를 갖는다:

ATP	아데노신 삼인산
DI	탈이온화
EtOH	에탄올
GC	기체 크로마토그래피
MOPS	3-(N-모폴리노)-프로판설폰산
MTBE	메틸 <i>tert</i> -부틸 에테르
PDA	광다이오드 배열
RRT	상대 체류 시간
RT	실온
THF	테트라하이드로푸란
TMB	3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘

[0457]

[0458] 실시예

[0459] 하기 실시예는 본 발명을 설명하고 본 발명의 이해를 돕기 위해 제시되고, 그 후에 이어지는 청구범위에서 제시된 본 발명을 어떤 식으로든 제한하는 의도가 아니고 제한하도록 해석되지 않아야 한다.

[0460] 아래에 기재된 실시예에서, 달리 나타내지 않는 한 모든 온도는 섭씨 온도로 제시된다. 시약은 상업적 공급자 예컨대 Sigma-Aldrich Chemical Company, EMD, JT Baker, 또는 Pharco-Aaper로부터 구매되었고, 달리 나타내지 않는 한 추가 정제없이 사용되었다. 테트라하이드로푸란 (THF), 헵탄 및 다른 유기 용매는 상업적 공급자, 예컨대 Sigma-Aldrich Chemical Company, ACROS, Alfa-Aesar, Lancaster, TCI, 또는 Maybridge로부터 구매되었고, 받은 대로 사용되었다.

[0461] 당해 분야의 숙련가는, 달리 특정되지 않는 경우, 반응 단계(들)이 원하는 생성물을 제공하기 위해, 공지된 방법에 따라, 적당한 조건 하에 수행되는 것을 인식할 것이다. 당해 분야의 숙련가는 또한 본 명세서에서 개시된 바와 같이 반응 단계가 다양한 용매 또는 용매계에서 수행될 수 있는 경우, 상기 반응 단계가 또한 적합한 용매 또는 용매계의 혼합물에서 수행될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 당해 분야의 숙련가는, 본 명세서에 나타난 바와 같이 명세서 및 청구범위에서, 시약 또는 시약 부류/유형 (예를 들어 기재, 용매, 등)이 공정의 1 초과 단계에서 인용되는 경우, 개별 시약이 각각의 반응 단계에 대하여 독립적으로 선택되고 서로 동일 또는 상이할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 예를 들어 공정의 2 단계가 유기 또는 무기 염기를 시약으로서 인용하는 경우, 제1 단계에 대하여 선택된 유기 또는 무기 염기는 제2 단계의 유기 또는 무기 염기와 동일 또는 상이할 수 있다.

- [0462] 아래에 제시된 반응은 "ACS 등급" 용매에서 (달리 언급되지 않는 한) 질소의 양압 하에 일반적으로 실시되었고 반응 플라스크는 주사기 또는 투입 깔때기로 기질 및 시약의 도입용 고무 격막이 전형적으로 구비되었다.
- [0463] 2 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 시스템은, 이동상으로서 아세토니트릴 및 물/트리플루오로아세트산을 사용하여, 공정중 모니터링 및 분석에 사용되었다. 하나의 시스템은 264 nm에서 Agilent Zorbax ExtendC18 칼럼을 사용하였고, 반면 다른 시스템 (이하에서, "TRK1PM1 HPLC")는 268 nm에서 Waters Xbridge 페닐 칼럼을 포함하였다. 달리 구체화되지 않는 한, 전자 시스템은 사용되었다. 양쪽 시스템용 실리카는 플라스크에서 화합물과 교반되었고, 그 다음 폴리프로필렌 천을 통해 여과된 후 분석되었다.
- [0464] 식 (I)의 화합물의 비정질 유리 염기 형태: 약 1 그램의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드는 최소량의 물에 용해되었고 약 -26 °C의 온도로 냉각되었고 이어서 동결 건조기에서 24시간 동안 건조되었다. 동결 건조기로부터 수득된 약 20 mg의 비정질 물질은 바이알에 칭량되었고, 여기에 적절한 용매계의 5 용적 분취액은 첨가되었다. 혼합물은 용해에 대하여 체크되었고 용해가 분명하지 않았다면, 혼합물은 약 40 °C로 가열되었고 재차 체크되었다. 이러한 절차는 용해가 관측된 때까지 또는 100 용적의 용매가 첨가된 때까지 계속되었다. 동결 건조 실험으로부터 수득된 비정질 물질의 XRPD 패턴은 도 7에서 도시된다.
- [0465] 식 (I)의 화합물의 비정질 황산수소 염은 WO 2010/048314내 실시예 14A에서 기재된 바와 같이 제조되었다 (참조 실시예 3). 이러한 방법에 의해 제조된 비정질 물질의 2개의 상이한 양의 XRPD 패턴은 도 7에서 도시된다.
- [0466] 결정형 (I-HS)의 제조 방법이 본 명세서에서 또한 제공된다. 일부 구현예에서, 본 방법은 반응식 1에서 나타난 바와 같은 단계를 포함한다.
- [0467] 일부 구현예에서, 하기의 단계를 포함하는 결정형 (I-HS)의 제조 방법이 본 명세서에 제공된다:
- [0468] (a) 농축된 황산을 EtOH 중 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드의 용액에 첨가하여 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드의 황산수소 염을 형성하는 단계;
- [0469] (b) 헵탄을 단계 (a)의 용액에 첨가하여 슬러리를 형성하는 단계;
- [0470] (c) 상기 슬러리를 여과하여 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 황산수소를 단리하는 단계;
- [0471] (d) 상기 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 황산수소를 물/2-부탄올의 5:95 w/w 용액과 혼합하는 단계;
- [0472] (e) 에탄올의 중량 퍼센트가 약 0.5%인 때까지 교반하면서 단계 (d)로부터의 혼합물을 약 65-70 °C에서 가열하여, (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 황산수소의 결정형의 슬러리를 형성하는 단계; 및
- [0473] (f) 상기 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 황산수소의 결정형을 여과로 단리하는 단계.
- [0474] 일부 구현예에서, 상기 방법은 하기의 단계들을 추가로 포함한다: (b1) 실온에서 단계 (a)의 용액을 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 황산수소로 씨딩하고 실온에서 및 슬러리가 형성될 때까지 상기 용액을 교반하는 단계.
- [0475] 일부 구현예에서, 하기의 단계를 포함하는 결정형 (I-HS)의 제조 방법이 본 명세서에 제공된다:
- [0476] (a) 염기의 존재에서 5-클로로-3-니트로피라졸로[1,5-a]피리미딘을 (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘 (R)-2-하이드록시석시네이트와 반응시켜 (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-니트로피라졸로[1,5-a]피리미딘을 형성하는 단계;
- [0477] (b) 상기 (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-니트로피라졸로[1,5-a]피리미딘을 Zn 및 염산로 처리하여 (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민을 형성하는 단계;
- [0478] (c) 상기 (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민을 기재 및 페닐 클로로포르메이트로 처리하여 페닐 (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)카바메이트를 형성하는 단계;

[0479] (d) 상기 페닐 (*R*)-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-3-일)카바메이트를 (S)-피롤리딘-3-올과 반응시켜 (S)-N-(5-((*R*)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드를 형성하는 단계;

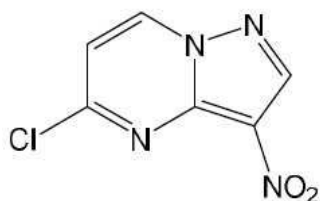
[0480] (e) 황산을 상기 (S)-N-(5-((*R*)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드에 첨가하여 (S)-N-(5-((*R*)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 황산수소를 형성하는 단계; 및

[0481] (f) 상기 (S)-N-(5-((*R*)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 황산수소의 결정형을 단리하는 단계.

[0482] 상기 단계 (a)의 일부 구현예에서, 상기 기재는 아민 염기, 예컨대 트리에틸아민이다.

[0483] 상기 단계 (c)의 일부 구현예에서, 상기 기재는 알칼리 금속 기재, 예컨대 알칼리 금속 카보네이트, 예컨대 탄산칼륨이다.

[0484] **제조 A**



[0485]

[0486] 5-클로로-3-니트로피라졸로[1,5-*a*]피리미딘의 제조

[0487] 단계 A -나트륨 피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-올레이트의 제조: 1H-피라졸-5-아민 및 1,3-디메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (1.05 equiv.)의 용액을, 양성 N₂ 압력 제어를 위해 기계적 교반기, 증기 포트, 환류 콘덴서, J-Kem 온도 탐침 및 N₂ 어댑터가 구비된 둥근바닥 플라스크에 충전했다. 기계적 교반 하, 고체를 질소 분위기 하에서 4 vol. (4 mL/g)의 무수 EtOH와 함께 현탁시키고, 그 다음 2.1 당량의 NaOEt (EtOH 중 21 wt% 용액)을 충전하고, 이어서 1 vol. (1 mL/g)의 무수 EtOH로 라인-린스했다. 슬러리를 약 75 °C로 가온시키고 1H-피라졸-5-아민의 1.5 면적 % 미만이 TRK1PM1 HPLC로 관측될 때까지 온화한 환류에서 교반한 후, 4 mL 탈이온수에서 희석된 20 μL의 슬러리 및 220 nm에서 5 L 주입을 사용하여 반응의 진행을 관찰했다.

[0488] 추가 1시간 후, 혼합물에 2.5 vol. (2.5 mL/g)의 헵탄을 충전하고, 그 다음 환류된 70 °C에서 1시간 동안 환류시켰다. 슬러리를 그 다음 밤새 실온으로 냉각시켰다. 고체를 탁상용 깔때기 및 폴리프로필렌 거름천 상에서 여과로 수집했다. 반응기를 린스하고 필터 케이크의 위에 4 vol. (4 mL/g)의 헵탄을 충전하고, 케이크를 뽑았고, 고체를 계량된 건조 트레이로 전달하고 중량이 일정할 때까지 45 °C에서 고진공 하에서 오븐-건조시켰다. 얻은 황색 고체 나트륨 피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-올레이트를 93-96% 수율 (정정됨)로 얻었고 99.5 면적% 초과를 HPLC로 관측되었다 (탈이온수 중 1 mg/mL 희석, 220 nm에서 TRK1PM1).

[0489] 단계 B -3-니트로피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5(4H)-온의 제조: 계량된 둥근바닥 플라스크에 40-45 °C에서 3.0 vol. (3.0 mL/g)의 탈이온수에서 용해된 나트륨 피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-올레이트를 충전하고, 그 다음 2.4 x 중량의 개시 물질이 관측(1.4 vol/1.4 mL/g 탈이온수 함량)될 때까지 65 °C에서 수-배쓰에서 회전식 증발기 상에서 고진공 하에서 농축했다. 잔류 EtOH (~ 1 mL MeOH에 용해된 30 μL의 용액)에 대한 기체 크로마토그래피 (GC)를 수행하여, 100 ppm 미만의 미량의 에틸 니트레이트 폼(fume)은 HNO₃의 추후 첨가시에 아래에서 관측됨을 나타내었다. 일부 경우에, 최초 용액에 추가의 1.5 vol. (1.5 mL/g)의 DI 수를 충전하고, 그 다음, 2.4 x 중량의 개시 물질이 관측(1.4 vol/1.4 mL/g DI 수 함량)될 때까지 65 °C에서 수-배쓰에서 회전식 증발기 상에서 고진공 하에서 농축했다. 잔류 EtOH (약 1 mL MeOH에 용해된 30 μL의 용액)에 대한 기체 크로마토그래프를 수행하여, HNO₃의 추후 첨가시에 아래의 임의의 에틸 니트레이트 폼(fume)을 관찰하지 않으면서 <<100 ppm의 잔류 EtOH를 나타내었다.

[0490] 양성 N₂ 압력 제어를 위해 기계적 교반기, 증기 포트, 환류 콘덴서, J-Kem 온도 탐침 및 N₂ 어댑터가 장착된 둥근바닥 용기에 3 vol. (3 mL/g, 10 equiv)의 >90 wt% HNO₃를 충전하고, 질소 분위기 하에서 외부 빙수 냉각속

사용하여 질소 분위기 하에서 약 10 °C로 냉각시켰다. 균압 투입 깔때기를 사용하여, HNO₃ 용액에, 냉각 하 내부 온도를 35-40 °C로 유지하는 속도로 나트륨 피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-올레이트 (1.16-1.4 mL DI 수/g의 나트륨 피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-올레이트)의 1.75-1.95 용적의 탈이온수 용액을 충전했다. 2종의 공비혼합물은 임의의 에틸 니트레이트 폼(fume)없이 관측되었다. 공비혼합물 플라스크, 이송 라인 (적용가능하면) 및 투입 깔때기를 2 x 0.1 vol. (2 x 0.1 mL/g) 탈이온수로 린스하고, 반응 혼합물에 첨가했다. 첨가가 완료되면, 온도는 약 3 시간 동안 약 45-50 °C로 서서히 증가되었고, HPLC는 나트륨 피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-올레이트 내지 3-니트로피라졸로[1,5-a]피리미딘-5(4H)-온의 > 99.5 면적% 전환율을 나타내었다.

[0491]

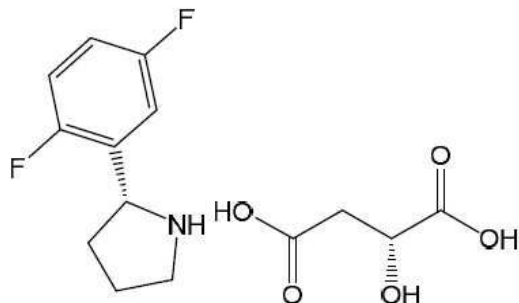
단계 C -5-클로로-3-니트로피라졸로[1,5-a]피리미딘의 제조: 3-니트로피라졸로[1,5-a]피리미딘-5(4H)-온을, 양성 N₂ 압력 제어를 위해 기계적 교반기, 가열 맨틀, 환류 콘덴서, J-Kem 온도 탐침 및 N₂ 어댑터가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 충전했다. 기계적 교반 하, 고체를 8 용적 (8 mL/g)의 CH₃CN으로 현탁시키고, 그 다음 2,6-루티딘 (1.05 equiv)를 충전하고, 이어서 슬러리를 약 50 °C로 가온시켰다. 균압 투입 깔때기를 사용하여, 혼합물에 0.33 당량의 POCl₃를 적가 충전했다. 이러한 충전으로 세미-모바일 질량이 관측될 때까지 교반하면서 균질화된 삼량체의 짙은 베이지색 슬러리를 얻었다. 추가의 1.67 당량의 POCl₃를, 온도를 안정화시키면서 혼합물에 충전하고, 이어서 반응 혼합물을 온화한 환류 (78 °C)로 가온시켰다. 일부 피핑은, 두꺼운 슬러리가 얇아짐에 따라 나중에 가라앉은 혼합물을 가온시 관측되었다.

[0492]

반응 혼합물을 어두운 용액에 완전히 용해되고 환류되도록 하고, HPLC (5 mL의 CH₃CN 에서 회석된 20 L, TRK1PM1 HPLC, 5 L 주입, 268 nm)가 더 많은 삼량체 (RRT 0.92)가 존재하지 않음을 확인할 때까지, 3-니트로피라졸로[1,5-a]피리미딘-5(4H)-온 (RRT 0.79)의 0.5 면적% 미만은 면적 통합으로부터의 루티딘과 관련된 임의의 간섭 초기 용출 피크를 수작업으로 제거함으로써 관측되었다. 1.9 kg 규모에서, 0 면적%의 삼량체, 0.25 면적%의 3-니트로피라졸로[1,5-a]피리미딘-5(4H)-온, 및 99.5 면적%의 5-클로로-3-니트로피라졸로[1,5-a]피리미딘은, 268 nm에서 TRK1PM1 HPLC를 사용하여 온화한 환류 19시간 후에 관측되었다.

[0493]

제조 B



[0494]

[0495]

(R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘 (R)-2-하이드록시석시네이트의 제조

[0496]

단계 A -tert-부틸 (4-(2,5-디플루오로페닐)-4-옥소부틸)-카바메이트의 제조: 2-브로모-1,4-디플루오로벤젠 (1.5 eq.)을 4 용적의 THF (tert-부틸 2-옥소피롤리딘-1-카복실레이트의 중량을 기준)에 용해시키고 약 5 °C로 냉각시켰다. THF (1.4 eq.) 중 2.0 M iPrMgCl의 용액을, 반응 온도를 25 °C 미만으로 유지하면서 2 시간에 걸쳐 혼합물에 첨가했다. 용액을 약 5 °C로 냉각되도록 하고 1시간 동안 교반했다 (GC 분석은 그리냐드 형성을 확인했다). 1 용적의 THF 중 tert-부틸 2-옥소피롤리딘-1-카복실레이트 (1.0 eq.)의 용액을, 반응 온도를 25 °C 미만으로 유지하면서 약 30분에 걸쳐 첨가했다. 반응을 약 5 °C에서 90분 동안 교반했다 (tert-부틸 2-옥소피롤리딘-1-카복실레이트를 HPLC로 0.5 면적% 미만인 것으로 확인했다). 반응을, 반응 온도를 45 °C 미만으로 유지하면서 5 용적의 2 M 수성 HCl 으로 켄칭했다. 반응을 그 다음 10 용적의 헵탄을 첨가한 분별 깔때기로 전달하고 수성층을 제거했다. 유기층을 4 용적의 포화된 수성 NaCl 로 세정하고, 이어서 2 x 1 용적의 포화된 수성 NaCl를 첨가했다. 유기층을 2 x 4 용적의 헵탄에 대해 35-55 °C의 증류 온도 및 100-200 mm Hg의 증류 압력에서 헵탄 (<1%wt THF는 GC으로 확인됨)으로 용매-스위칭하고 약 7 용적의 최소 증류 용적으로 첨가했다. 혼합물을 그 다음 약 55 °C로 가열하면서 헵탄으로 10 용적으로 회석시켜서 밀도 높은 고체를 얻었고, 혼합물을 밤새 실온으로 냉각되도록 했다. 슬러리를 5 °C 미만으로 냉각시키고 폴리프로필렌 거름천을 통해 여과하고 습성 케이크를 2 x 2 용적의 헵탄으로 세정했다. 고체를 중량이 일정할 때까지 55 °C에서 진공 하에서 건조시켜, tert-부

틸 (4-(2,5-디플루오로페닐)-4-옥소부틸)-카바메이트를 백색 고체로서 약 75% 내지 85% 이론 수율로 얻었다.

[0497]

단계 B -5-(2,5-디플루오로페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤의 제조: *tert*-부틸 (4-(2,5-디플루오로페닐)-4-옥소부틸)-카바메이트를 5 vol.의 톨루엔에 용해시키고 2.2 eq.의 12M HCl을, 온화한 발열 및 가스 방출을 관찰하면서 첨가했다. 반응을 12-24 시간 동안 65 °C로 가열하고 HPLC로 모니터링했다. 완료시 반응을 얼음/수조로 15 °C 미만으로 냉각시켰다. pH를, 3 당량의 2M 수성 NaOH (4.7 vol.)로 약 14로 조정했다. 반응을 실온에서 1-2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 톨루엔을 가지고 있는 분별 깔때기로 전달했다. 수성층을 제거하고 유기층을 3 용적의 포화된 수성 NaCl 로 세정했다. 유기층을 오일로 농축시키고 1.5 용적의 헵탄 에 재용해시켰다. 수득한 현탁액을 GF/F 여과지를 통해 여과하고 농축시켜 밝은 황색 오일의 5-(2,5-디플루오로페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤을 90% 내지 100% 이론 수율로 얻었다.

[0498]

단계 C -(R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘의 제조: 클로로-1,5-사이클로옥타디엔 이리듐 이량체 (0.2 mol%) 및 (R)-2-(2-(디페닐포스포노)페닐)-4-이소프로필-4,5-디하이드로옥사졸 (0.4 mol%)을 5 용적의 MTBE (5-(2,5-디플루오로페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤 기준)에 실온에서 현탁시켰다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고 대부분의 고체를 암적색으로 변한 용액으로 용해시켰다. 촉매 형성을 HPLC/PDA 검출기를 사용하여 모니터링했다. 반응을 5 °C 미만으로 냉각시키고 5-(2,5-디플루오로페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤 (1.0 eq.)을 0.5 용적의 MTBE 린스를 사용하여 첨가했다. 디페닐실란 (1.5 eq.)을, 반응 온도를 10 °C 미만으로 유지하면서 약 20분에 걸쳐 첨가했다. 반응을 30분 동안 10 °C 미만에서 교반하고 그 다음 실온으로 가온되도록 했다. 반응을 밤새 실온에서 교반했다. 반응의 완료를 HPLC으로 확인하고 그 다음 5 °C 미만으로 냉각시켰다. 반응을, 온도를 20 °C 미만으로 유지하면서 5 용적의 2M 수성 HCl 으로 켄칭했다. 10분 후 얼음/수조를 제거하고 반응 온도를 2시간 동안 교반하면서 실온으로 증가되도록 했다. 혼합물을 3 용적의 MTBE를 갖는 분별 깔때기로 전달했다. 수성층을 3.5 용적의 MTBE 로 세정하고 이어서 0.75 용적의 수성 50% NaOH을 첨가하여 pH를 약 14로 조정하면서 5 용적의 MTBE 를 수성층에 첨가했다. 유기층을 5 용적의 수성 포화된 NaCl 로 세정하고, 그 다음 오일로 농축시키고, 3 용적의 MTBE로 희석했다. 용액을 폴리프로필렌 거름천을 통해 여과하고 1 용적의 MTBE로 린스했다. 여과물을 농축시켜 (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘의 오일을 95% 내지 100% 이론 수율 및 75-85%ee로 얻었다.

[0499]

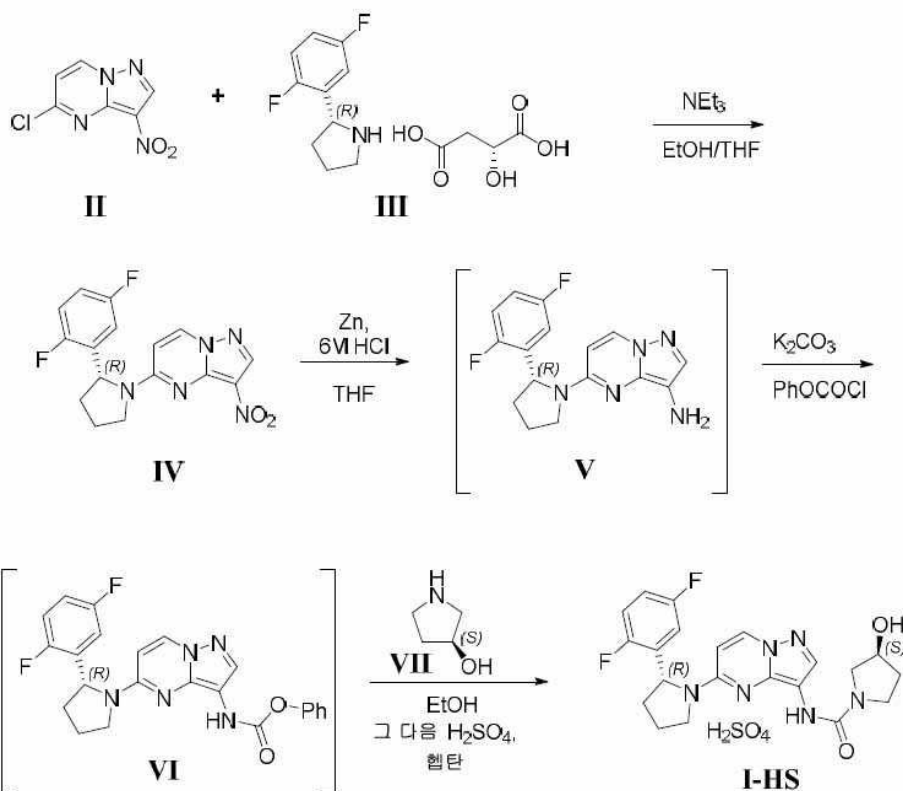
단계 D -(R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘 (R)-2-하이드록시-석시네이트의 제조: (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘 (1.0 eq.)을 15 용적 (역가 보정)의 EtOH (200 prf) 가 채워진 둥근바닥 플라스크로 전달했다. D-말산 (1.05 eq.)을 첨가하고 혼합물을 65 °C로 가열시켰다. 고체 모두를 약 64 °C에서 용해시켰다. 용액을 RT로 냉각되도록 했다. 약 55 °C에서 용액을 (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘 (R)-2-하이드록시-석시네이트 (약 50 mg, >97%ee)으로 씨딩하고 실온에서 밤새 교반했다. 현탁액을 그 다음 폴리프로필렌 거름천을 통해 여과하고 2 x 1 용적의 EtOH (200 prf) 로 세정했다. 고체를 55 °C에서 진공 하에서 건조시켜서, (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘 (R)-2-하이드록시-석시네이트를 75% 내지 90%의 이론 수율 및 >96%ee로 얻었다.

[0500]

반응식 1을 참조하면, 적합한 염기는 3차 아민 염기, 예컨대 트리에틸아민, 및 K₂CO₃을 포함한다. 적합한 용매는 에탄올, 헵탄 및 테트라하이드로푸란 (THF)을 포함한다. 상기 반응을 편리하게 5 °C 내지 50 °C의 온도에서 수행한다. 반응 진행을 일반적으로 HPLC TRK1PM1으로 모니터링했다.

[0501]

반응식 1



[0502]

[0503]

화합물 II (5-클로로-3-니트로피라졸로[1,5-a]피리미딘) 및 III ((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-카복시산)을 양성 N_2 압력 제어를 위해 기계적 교반기, J-Kem 온도 탐침 및 N_2 어댑터가 장착된 둥근바닥 플라스크에 충전했다. 4:1 EtOH:THF (10 mL/g의 화합물 II)의 용액을 첨가하고 이어서 투입 깔때기를 통해 트리에틸아민 (NEt_3 , 3.50 eq.)을 첨가했고, 온도는 첨가 동안에 약 40 °C에 도달했다. 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 50 °C로 가열시키고 0.5-3 시간 동안 교반하여 화합물 IV를 얻었다.

[0504]

기계적 교반기, J-Kem 온도 탐침, 및 N_2 유입구가 구비된 둥근바닥 플라스크에 화합물 IV를 첨가하고 이어서 테트라하이드로푸란 (10 mL/g의 화합물 IV)을 첨가했다. 용액을 빙욕에서 5 °C 미만으로 냉각시키고, Zn (9-10 eq.)을 첨가했다. 그 다음, 6M HCl (9-10 eq.)을, 온도를 30 °C 미만으로 유지하는 속도로 적가했다 (1 kg 규모에 대해 첨가는 약 1.5 시간이 걸렸다). 발열이 가라앉으면, 반응을 실온으로 가온되도록 하고 화합물 IV가 HPLC로 미검출될 때까지 30-60분 동안 교반했다. 그 다음, 물 (5 mL/g의 화합물 IV) 중 탄산칼륨 (K_2CO_3 , 2.0 eq.)의 용액을 한번에 첨가하고, 이어서 페닐 클로로포르메이트 (PhOCOC1, 1.2 eq.)을 급속히 첨가했다. 가스 방출 (CO_2)은 상기 첨가 둘 모두 동안 관측되었고, 온도는 페닐 클로로포르메이트를 첨가한 후 약 30 °C로 증가되었다. 카바메이트 형성을 실온에서 30-90분 동안 교반했다. HPLC 분석은, 아민의 존재에 대해 1 면적% 및 용액 중 화합물 VI의 고수율을 보장하기 위해 즉시 실행되었다.

[0505]

상기 용액에 아민 VII ((S)-피롤리딘-3-올, 1.1 eq. 화합물 VI에 대한 이론 수율 기준) 및 EtOH (10mL/g의 화합물 VI)을 첨가했다. 화합물 VII를, 에틸 카바메이트 불순물이 형성되지 않도록 EtOH 전에 또는 동시에 첨가했다. 상기 EtOH 용액을, 배치 농축기 감압 하에서 배치 농축기를 사용하여 최소 용적 (4-5mL/g)로 농축시키고 (THF 수준은 GC에 의해 <5%이어야 한다), 그리고 EtOH (10mL/g의 화합물 VI)을 다시 첨가하여 총 10mL/g을 얻었다. 그 다음 반응을, 50 °C에서 9-19 시간 동안 가열하거나 또는 화합물 VI가 0.5 면적% 미만임을 HPLC가 보여줄 때까지 가열했다. 반응을 그 다음 실온으로 냉각시키고, 황산 (화합물 VI에 대한 H_2SO_4 , 1.0 eq.)을 투입 깔때기로 첨가하여 화합물 I-HS를 얻었고, 온도는 일반적으로 약 30 °C에서 발열했다.

[0506]

실시예 1

[0507]

결정형 (I-HS)의 제조 (방법 1)

[0508]

(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 (0.500 g, 1.17 mmol)을 EtOH (2.5 mL)에 용해시키고 약 5 °C로 냉각시켰다. 농축된 황산

(0.0636 mL, 1.17 mmol)을 냉각된 용액에 첨가하고 실온으로 가온하면서 약 10분 동안 교반했다. 메틸 *tert*-부틸 에테르 (MTBE) (2 mL)을 느리게 혼합물에 첨가하여, 생성물을 고무질로 얻었다. EtOH (2.5 mL)을 그 다음 혼합물에 첨가하고 모든 고체가 용해될 때까지 약 환류로 가열했다. 실온으로 냉각하고 약 1 시간 동안 교반시, 일부 고체가 형성되었다. 약 5 °C로 냉각시킨 후, 고체를 여과하고 MTBE로 세정했다. 여과 및 약 15분 동안 공기 중에서 건조한 후, (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 황산수소를 고체로서 단리했다.

[0509] 실시예 2

[0510] 결정형 (I-HS)의 제조 (방법 2)

[0511] 농축된 황산 (392 mL)을 18322 mL의 EtOH 중 3031 g의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드의 용액에 첨가하여 황산수소 염을 형성했다. 용액을 2 g의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 황산수소로 씨딩하고 용액을 실온에서 적어도 2시간 동안 교반하여 황산수소 염의 슬러리를 형성했다. 헵탄 (20888 g)을 첨가하고 슬러리를 실온에서 적어도 60분 동안 교반했다. 슬러리를 여과하고 필터 케이크를 1:1 헵탄/EtOH 로 세정했다. 고체를 그 다음 주위 온도(15 °C로 설정된 오븐 온도)에서 진공 하에서 건조시켰다.

[0512] 건조된 황산수소 염 (4개의 조합된 로트로부터의 6389 g)을 물/2-부탄온의 5:95 w/w 용액 (총 중량 41652 g)에 첨가했다. 혼합물을, 에탄올의 중량 퍼센트가 약 0.5%일 때까지 교반하면서 약 68 °C에서 가열하고, 그 시간 동안 슬러리 형성된 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 물/2-부탄온의 5:95 w/w 용액으로 세정했다. 고체를 그 다음 주위 온도(15 °C로 설정된 오븐 온도)에서 진공 하에서 건조시켜서 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 황산수소의 결정형을 제공했다.

[0513] 실시예 3

[0514] 비정질 형태 AM(HS)의 제조

[0515] MeOH (220 mL) 중 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 (9.40 g, 21.94 mmol)의 용액에 주위 온도에서 급속 교반 하 황산 (MeOH 중 0.1 M, 219.4 mL, 21.94 mmol)을 느리게 첨가했다. 30분 후, 반응을 회전식 증발기로 먼저, 그 다음 48시간 동안 고진공 하에서 거의 건조시켜서 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 설페이트의 비정질 형태 (11.37 g, 21.59 mmol, 98.43 % 수율)을 제공했다. LCMS (apci m/z 429.1, M+H).

[0516] 실시예 4

[0517] 식 (I)의 결정성 HCl 염의 제조

[0518] EtOH (6 mL, 200 프루프) 및 MTBE (10 mL) 중 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 (0.554 g, 1.29 mmol)의 혼합물을 교반하면서 50 °C로 가열하여 용액을 얻었고, 이어서 염화수소 (농축) (0.108 mL, 1.29 mmol)을 한번에 첨가했다. 반응 혼합물을 그 다음 먼저 주위 온도로 냉각되도록 하고, 그 다음 교반하면서 빙수욕에서 약 5 °C로 냉각시키고 결정화를 유도했다. 현탁액을 4시간 동안 빙수욕에서 교반한 후, 이것을 진공-여과하고, 필터 케이크를 MTBE로 린스하고 55 °C에서 진공 하에서 일정한 중량으로 건조시켜서, 결정성 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 하이드로클로라이드 (0.534 g, 89% 수율)을 얻었다. LCMS (apci m/z 429.2, M+H).

[0519] 식 (I)의 결정성 HBr 염의 제조

[0520] EtOH (6 mL, 200 프루프) 및 MTBE (10 mL) 중 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 (0.505 g, 1.18 mmol)의 혼합물을 교반하면서 50 °C로 가열하여 용액을 얻었고, 이어서 브롬화수소 (33% aq.) (0.213 mL, 1.18 mmol)을 한번에 첨가했다. 반응 혼합물을 가열 환류하여 반응 용기의 유리벽 상에 소량의 오일성 잔류물을 갖는 대부분 맑은 용액을 얻었다. 주위 온도로 냉각시, 침전이 나타났고 오일성 잔류물 고형화된 혼합물을 50 °C로 다시 가열하고, 그 다음 실온으로 냉각되도록 하고 밤새 교반했다 현탁액을 진공-여과하고, 필터 케이크를 MTBE로 린스하고 55 °C에서 진공 하에

서 일정한 중량으로 건조시켜서, 결정성 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 하이드로브로마이드 (0.51 g, 85% 수율)을 얻었다. LCMS (apci m/z 429.3, M+H).

[0521] 식 (I)의 결정성 메실레이트 염의 제조

[0522] EtOH (2.7 mL, 200 프루프) 및 MTBE (5.3 mL) 중 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 (0.532 g, 1.24 mmol)의 혼합물을 교반하면서 50 °C로 가열하여 용액을 얻었고, 이어서 메탄설폰산 (0.076 mL, 1.24 mmol)을 한번에 첨가했다. 반응 혼합물을 가열 환류하여 소량의 미립자를 갖는 대부분 맑은 용액을 얻었다. 주위 온도로 냉각시, 침전이 일부 오일성 잔류물과 함께 나타났다. 추가의 EtOH (0.5 mL, 200-프루프) 및 메탄설폰산 (0.010 mL)을 첨가시켜 용액을 얻었다. 반응 혼합물을 50 °C로 다시 가열하고, 그 다음 실온으로 냉각되도록 하고 1시간 동안 교반했다. 현탁액을 진공-여과하고, 필터 케이크를 MTBE로 린스하고 55 °C에서 진공 하에서 일정한 중량으로 건조시켜서, 결정성 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 메탄설포네이트 (0.51 g, 78% 수율)을 얻었다. LCMS (apci m/z 429.4, M+H).

[0523] 식 (I)의 결정성 캅실레이트 염의 제조

[0524] EtOH (3 mL, 200 프루프) 및 MTBE (5 mL) 중 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 (0.500 g, 1.17 mmol) 및 S-(+)-캅포르설폰산 (0.271 g, 1.17 mmol)의 혼합물을 교반하면서 가열 환류하여 용액을 얻었다. 주위 온도로 냉각시, 침전이 나타났다. 현탁액을 실온에서 밤새 교반하고, 그 다음 진공-여과하고, 필터 케이크를 MTBE로 린스하고 55 °C에서 진공 하에서 일정한 중량으로 건조시켜서, 결정성 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드 ((1S,4R)-7,7-디메틸-2-옥소바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)메탄설포네이트를 얻었다.

[0525] 실시예 5

[0526] (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드의 액체 제형으로 성공적으로 치료된 NTRK3-ETV6을 갖는 유아의 섬유육종

[0527] 물질 및 방법

[0528] 진단된 고형 또는 원발성 CNS 종양을 가진 환자에서 다중중심 소아 1 기 용량-단계적 확대 연구는 화합물 I-HS (즉, (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드의 황화수소 염)의 안전성 및 내성을 평가하기 위해 2015년 12월 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02637687) 개시되었다. 적격성 기준은 공지된 TRK 변경의 존재, 뿐만 아니라 유아의 섬유육종 또는 선천성 중간막성 신장종의 공지된 NTRK 융합 진단 및을 가진 1 개월령 이상 에이징된 환자와 무관하게 1-21 세를 포함하였다. 화합물 I-HS의 경구 액체 제형은 캡슐을 삼킬 수 없는 환자를 위하여 개발되었다. SIMCYP® 소아 모의실험 모델링 (CERTARA, Princeton, New Jersey)는 환자 연령, 화합물 I-HS를 제거하는 청소능 경로의 개체 발생, 및 체표면적 (BSA)를 고려하는 투약을 위하여 약동학적 접근법을 확립하는데 이용되었다. 초기 집단을 위하여 선택된 소아 용량은, 권고된 2 기 성인 용량인, 100 mg BID의 용량을 섭취하는 성인 환자에서 달성된 노출에 맞도록 예상되었다. 사이클은 연속 투약으로 28-일 증분에서 측정된다. 적절한 이미지형성 양식에 의한 반응 평가는 매 8 주 계획된다. 환자는 질환 진행 또는 불내성 독성의 입증까지 요법에서 계속한다.

[0529] 7.6 g의 화합물 I-HS를 함유하는 밀봉된 눈금을 매긴 호박색 병; 51 g CAVASOL® W7 HP Pharma를 함유하는 밀봉된 병; 500 g 트리시트르산나트륨 이수화물을 함유하는 밀봉된 병; 100 mL 멸균수를 함유하는 밀봉된 병; ORA-SWEET® SF의 밀봉된 파인트 (~473 mL) 병; 깔때기; 28-mm 압입 병 어댑터; 1-mL 1회용 투약 주사기의 56 유닛을 함유하는 박스; 5-mL 1회용 투약 주사기의 56 유닛을 함유하는 박스; 화합물 I-HS (20 mg/mL)의 농도를 지시하는 의약품 표지; 및 배합 지침을 포함하였던 키트는 제공되었다.

[0530] 액체 용액은 도 9에서 나타난 바와 같이 제조되었다. 먼저, 시일 (캡)은 CAVASOL® W7 HP Pharma를 함유하는 병에서 제거되었다. 다음으로, 깔때기를 사용하여, 멸균수의 100 mL 병의 함량은 CAVASOL® W7 HP Pharma를 함유하는 병에 첨가되었다. 그것의 캡을 가진 병은 그 다음 밀폐되었고 CAVASOL® W7 HP Pharma 및 멸균수를 함유하는 병은 모든 CAVASOL® W7 HP가 용해된 때까지 진탕되었다. CAVASOL® W7 HP Pharma의 전체 용해를 통과하도록 10분이 허용되었다. 병의 바닥 및 측면은 모든 CAVASOL® W7 HP Pharma를 용해시키기 위해 점검되었고 바닥에서 또는 측면에 고수해서 클럼핑되지 않았다. 다음으로, 병은 용해된 CAVASOL® W7 HP Pharma로부터 창출된 거품을

소산시키게 하기 위해 대략 5 분 동안 진탕 없이 방치하게 되었다. 화합물 I-HS를 함유하는 눈금을 매긴 병으로부터 시일 (캡)은 그 다음 제거되었다. 상기로부터 동일한 깔때기를 사용하여, CAVASOL® W7 HP Pharma 용액은 화합물 I-HS를 함유하는 눈금을 매긴 병에 첨가되었다. 병은 캡핑되었고 용해된 때까지 손으로 진탕되었다. 거품은 표면에 오도록 허용되었고 맑은 적색 용액이 수득되었다. 초기로부터 동일한 깔때기를 사용하여, 공급된 ORA-SWEET® SF를 가진 적당량 내지 300 mL. 눈금을 매긴 병은 캡핑되었고 부드럽게 10회 역전되어 ORA-SWEET® SF를 화합물 I-HS /CAVASOL® W7 HP 용액과 혼합시키면서 제형에 너무 많은 거품을 도입하지 않도록 주의하였다. 다음으로, 트리스이트르산나트륨 이수화물의 제공된 컨테이너로부터 3.5 g 트리스이트르산나트륨 이수화물은 액체 제형에, 키트에서 제2 깔때기를 사용하여, 칭량 및 첨가되었고, 후속적으로, 병은 캡핑되었고 병은 10회 역전되었다. 거품은 상부에 일어나게 되었고 병의 함량은 모든 트리스이트르산나트륨 이수화물을 완전하게 용해된 것을 확인하기 위해 점검되었고; 그렇지 않았다면, 병은 추가의 10회 역전되었다. 후속적으로, 눈금을 매긴 병에서 캡은 제거되었고 제공된 28-mm 압입 병 어댑터 (주사기 어댑터)는 병에서 삽입되었다. 병은 그 다음 병에 캡을 단단히 배치시킴으로써 밀폐되었다. 액체 제형은 그 다음, 환자 투약 레지멘에 따라, 1mL 또는 5mL 주사기를 사용하여 화합물 I-HS의 원하는 양이 투여되었다.

[0531] **결과**

[0532] 달리 건강한 암컷은 급성 퇴축성 선천성 혈관종으로서 초기에 진단 및 치료된 얼굴까지 확장하는 큰, 혈관성, 우측 경부 종괴를 가진채 태어났다. 6 월령에, 종괴는 빠르게 성장하였고 외과적 절개/감량은 형광 동소 하이브리드화 (FISH)에 의해 ETV6 전좌로 확인된 IFS의 진단을 드러냈다. 수술 후 제1 7 일 안에, 종양은 빠르게 진행하였고, 구강을 침범하였다. 빈크리스틴, 악티노마이신-D 및 사이클로포스파마이드로 화학요법은 개시되었지만 환자는 사이클 1 동안 질환 진행을 경험하였다. 이포스파마이드 및 독소루비신 (ID)로 구성된 신규한 화학요법 레지멘은 감량 수술과 동시에 개시되었고 기관절개술은 구강인두 폐색을 위하여 배치되었다. ID의 2 추가의 과정 및 이포스파마이드 및 에토포시드의 4 과정은 종양에 최소 영향을 가졌다. 종양은 두개저, 유양 및 자궁경부 맥관구조를 연루시키기 위해 진행하였다. 전체 외과적 절제는 여러 전문분야 외과의사의 팀에 의해 2015년 10월에 수행되었지만 뚜렷한 수술 이익은 달성될 수 없었다.

[0533] 외과적 절제 이후 5 주, 두경부의 MR은 내이 구조의 직전 및 밑에서, 중두개와의 두개저를 연루시키는 20 mm x 19 mm x 18 mm 초향상 종괴를 보여주었다 (참조 도 10A 및 도 10B). 추가 화학요법은 모든 표준 레지멘에 반응의 부족 때문에 소용없는 것으로 결정되었다. 반복 외과적 절제는 가능하지 않은 것으로 간주되었다. 치료 방사선요법은 가능하였지만, 환자의 연령 및 질환의 위치에 기반하여, 충격적인 장기간 후유증을 생산하는 것이 기대되었다.

[0534] 2015년 12월에, 16 개월에서, 환자는 경구, 선택적 TRK 억제제 화합물 I-HS의 1 기 소아 연구에 등록하였다. 부모는 사이클 1 내내 개선된 참여 및 재미를 언급하였다. 사이클 1 (일 28)의 마지막에, 두경부의 MR은 크기에서 상당한 간격 감소 및 기준선부터 90% 초과만큼 종괴의 향상을 보여주었다 (참조 도 10C 및 도 10D). 사이클 2의 마지막에 반복 스캔은 크기 감소를 확인하였고 향상에서 계속된 감소를 보여주어, 부분적인 반응을 확인하였다 (참조 도 10E 및 도 10F). 제1 2 사이클 동안, 환자는 (관련되지 않은 것으로 간주된) PCR-확인된 인플루엔자 A 및 발열을 경험하였지만 화합물 I-HS에 관련된 유해 사례는 없었다.

[0535] **실시예 6**

[0536] (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-A]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드의 액체 제형

[0537] (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-A]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드의 액체 제형은 표 16에서 열거된 성분으로 제조되었다.

표 16. (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-A]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복사미드의 액체 제형.

물질 명칭	% 중량 (a)	총 제형 그램 중량 (b)	이론적 양 요구된 (a x b) / 100	양 per 병 ⁽¹⁾
화합물 I-HS API	2.05%	171,648	3,518.8 그램 ⁽¹⁾⁽²⁾	1.47 g
정제수, USP	33.55%		57,587.9 그램	24.01 g
KLEPTOSE® HPB 비경구 등급 EP, USP	14.55%		24,974.8 그램	10.48 g
ORA-SWEET®	48.51%		83,266.4 그램	34.93 g
나트륨 시트레이트, 이수화물, 과립, USP (스펙트럼)	0.94%		1,613.5 그램 (1,694.2 그램) ⁽³⁾	0.68 g
231a12 천연 마스킹 유형 풍미제 (Abelel)	0.10%		171.6 그램	0.07 g
231a39 천연 쓴맛 마스킹 유형 풍미제 (Abelel)	0.20%		343.3 그램	0.14 g
쓴맛 마스킹 풍미제, Nat (FONA - 액체)	0.05%		85.8 그램	0.04 g
FONATECH® 맛 개질제 풍미제, Nat	0.05%		85.8 그램	0.04 g

(1) 0.8137 의 API 정정 인자를 포함한다. 계산: 유리 염기 분자량/염 제형 중량 = 428.44/526.51. 액체 제형의 밀도는 1.2 mg/mL 이다.

(2) 표지 표시 = 3,518.8 그램 염 형태 API x 0.8137 / 171,648 그램 총 제형 * 1.2 g/mL 밀도 * 1,000 mg/g.

(3) 필요에 따라, pH 조절을 위하여 제형에 첨가된 시트르산나트륨의 총량의 추가의 5%를 포함한다.

[0538]

참조문헌:

[0539]

1. Wiesner 등, *Nature Comm.* 5:3116, 2014.

[0540]

2. Vaishnavi 등, *Nature Med.* 19:1469-1472, 2013.

[0541]

3. Greco 등, *Mol. Cell. Endocrinol.* 28:321, 2010.

[0542]

4. Kim 등, *PLoS ONE* 9(3):e91940, 2014.

[0543]

5. Vaishnavi 등, *Nature Med.* 19:1469-1472, 2013.

[0544]

6. Fernandez-Cuesta 등, "Cross-entity mutation analysis of lung neuroendocrine tumors sheds light into their molecular origin and identifies new therapeutic targets," AACR Annual Meeting 2014, Abstract, April 2014.

[0545]

7. Stransky 등, *Nature Comm.* 5:4846, 2014.

[0546]

8. Ross 등, *Oncologist* 19:235-242, 2014.

[0547]

9. Doebele 등, *J. Clin. Oncol.* 32:5s, 2014.

[0548]

10. Jones 등, *Nature Genetics* 45:927-932, 2013.

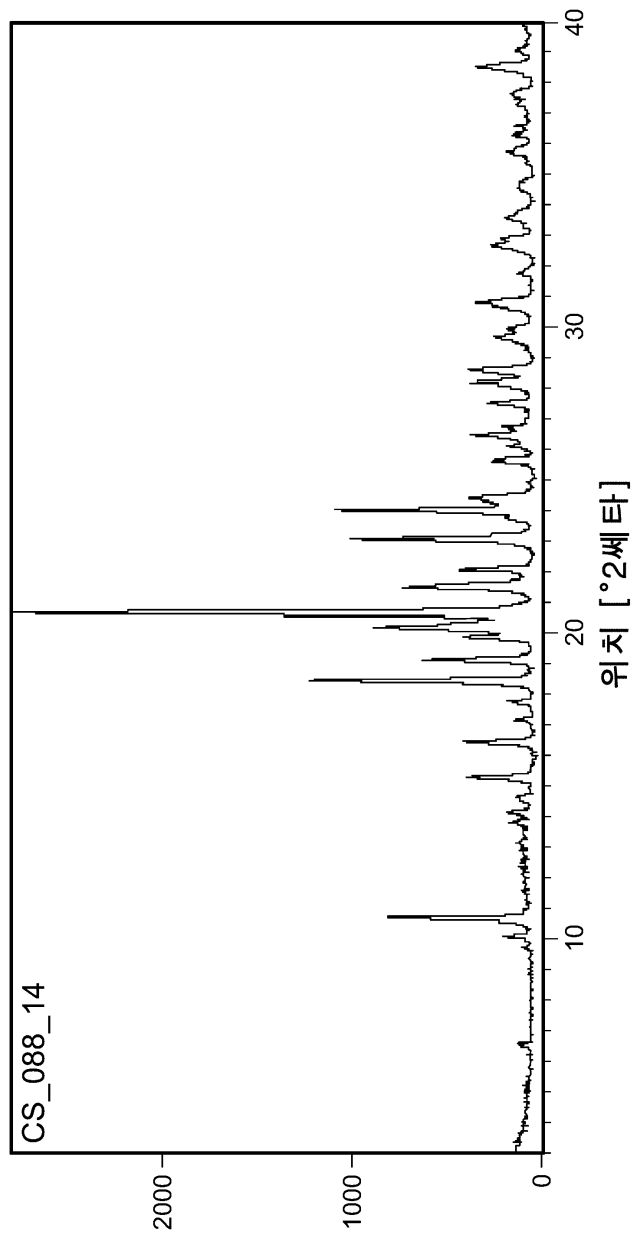
[0549]

11. Wu 등, *Nature Genetics* 46:444-450, 2014.

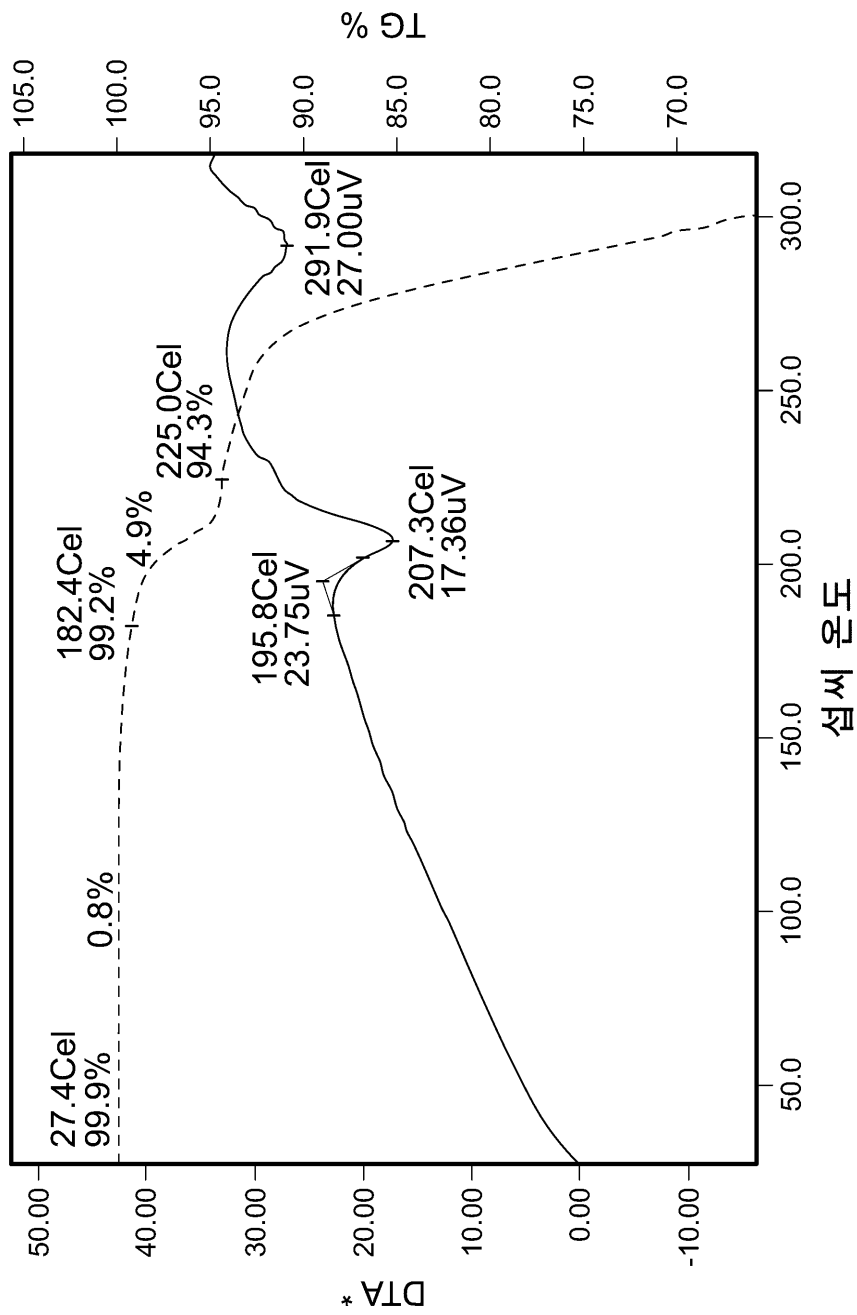
[0550]

- [0551] 12. WO 2013/059740
- [0552] 13. Zheng 등, "Anchored multiplex PCR for targeted next-generation sequencing," *Nature Med.*, published online on November 10, 2014.
- [0553] 14. Caria 등, *Cancer Genet. Cytogenet.* 203:21-29, 2010.
- [0554] 15. Frattini 등, *Nature Genet.* 45:1141-1149, 2013.
- [0555] 16. Martin-Zanca 등, *Nature* 319:743, 1986.
- [0556] 17. Meyer 등, *Leukemia* 21: 2171-2180, 2007.
- [0557] 18. Reuther 등, *Mol. Cell. Biol.* 20:8655-8666, 2000.
- [0558] 19. Marchetti 등, *Human Mutation* 29(5):609-616, 2008.
- [0559] 20. Tacconelli 등, *Cancer Cell* 6:347, 2004.
- [0560] 21. Walch 등, *Clin. Exp. Metastasis* 17: 307-314, 1999.
- [0561] 22. Papatsoris 등, *Expert Opin. Invest. Drugs* 16(3):303-309, 2007.
- [0562] 23. Van Noesel 등, *Gene* 325: 1-15, 2004.
- [0563] 24. Zhang 등, *Oncology Reports* 14: 161-171, 2005.
- [0564] 25. Truzzi 등, *J. Invest. Dermatol.* 128(8):2031, 2008.
- [0565] 26. Kolokythas 등, *J. Oral Maxillofacial Surgery* 68(6):1290-1295, 2010.
- [0566] 27. Ni 등, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 13:1511, 2012.

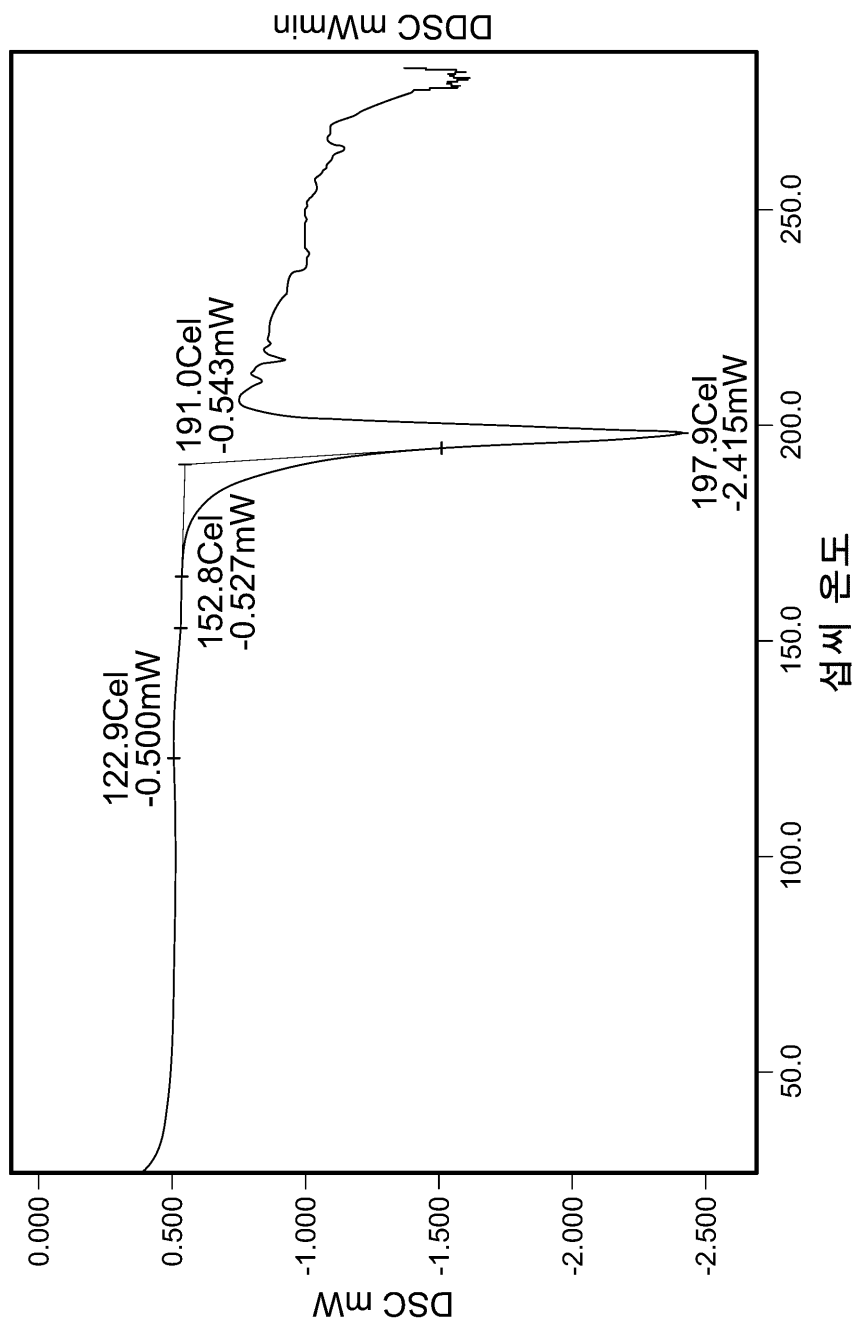
도면
도면1



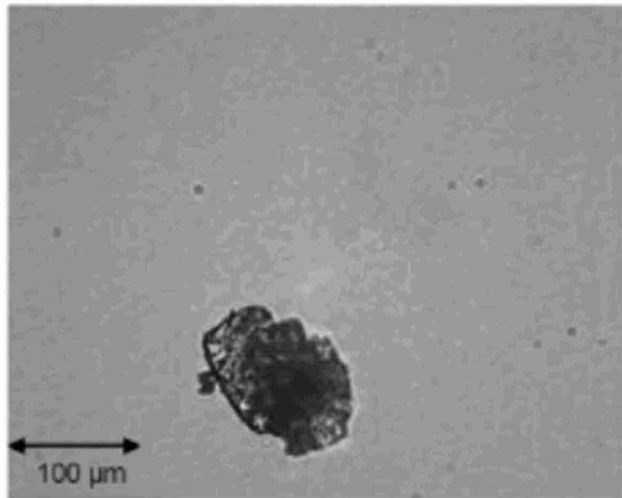
도면2



도면3

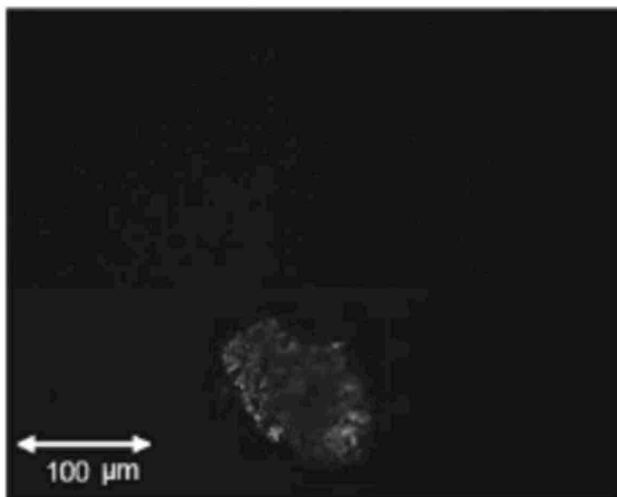


도면4a



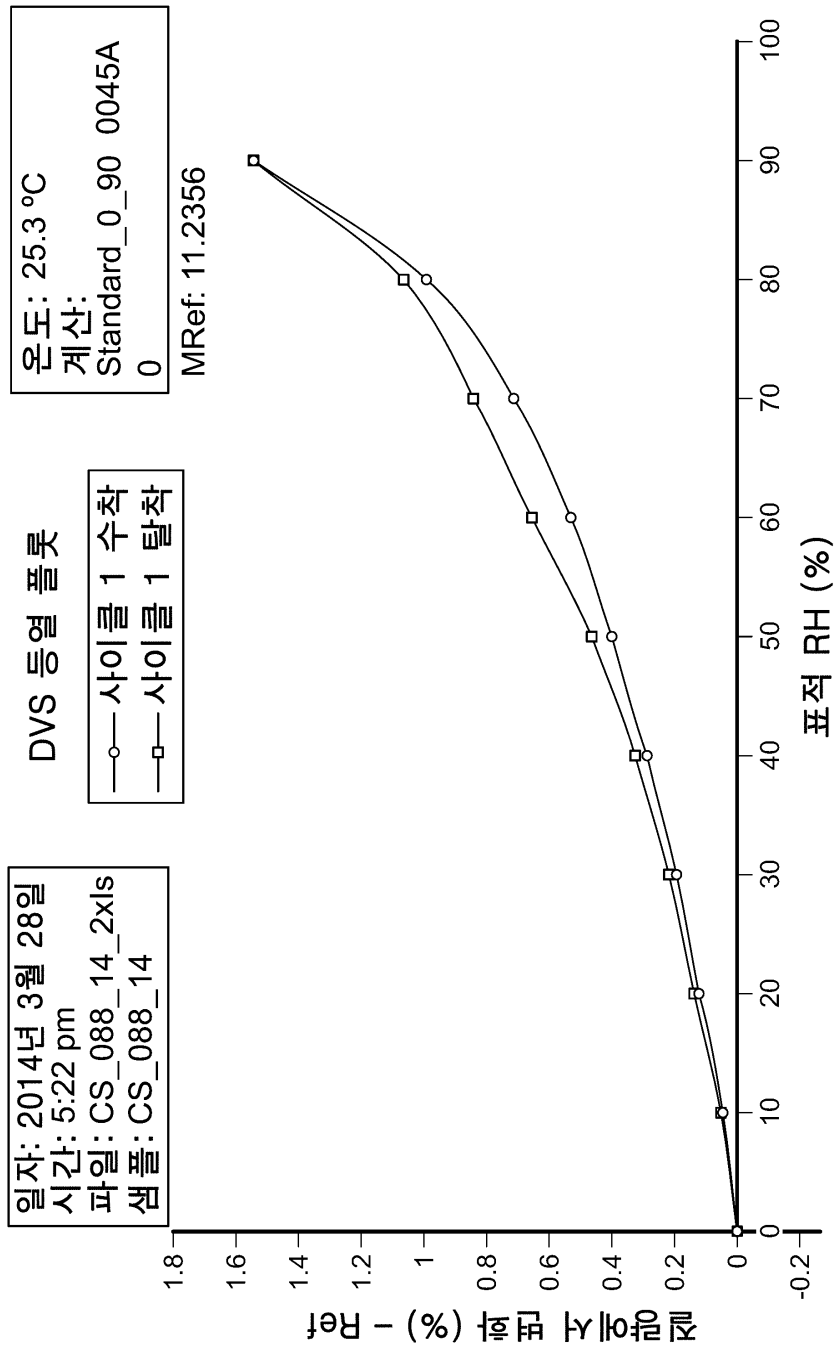
비편광

도면4b

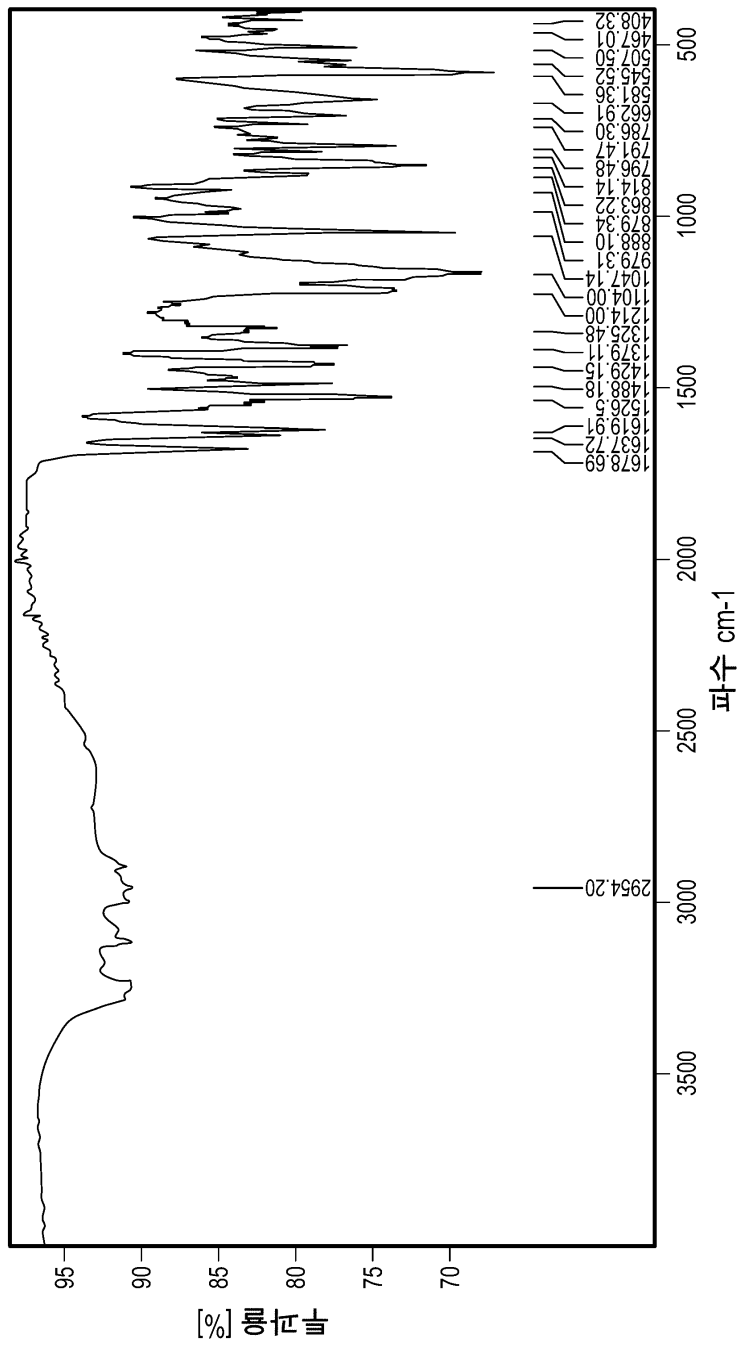


편광

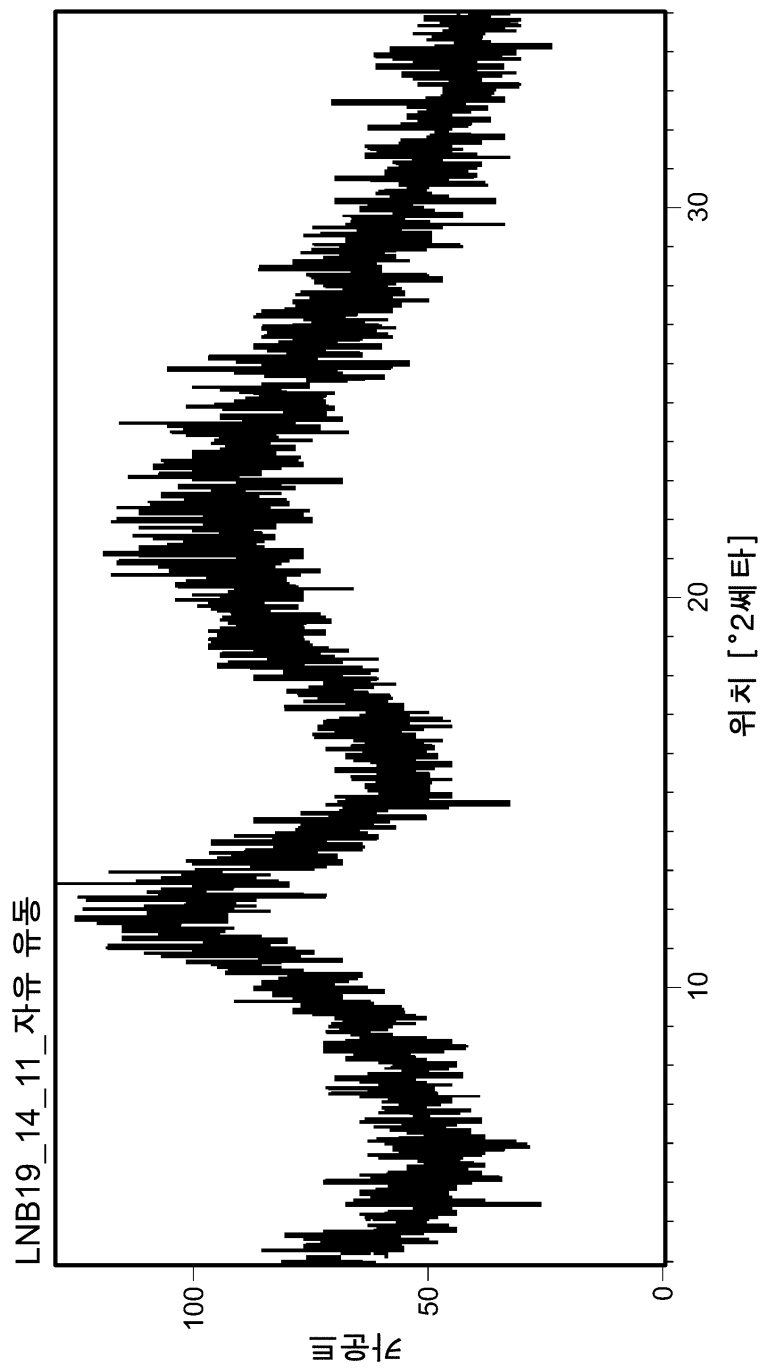
도면5



도면6

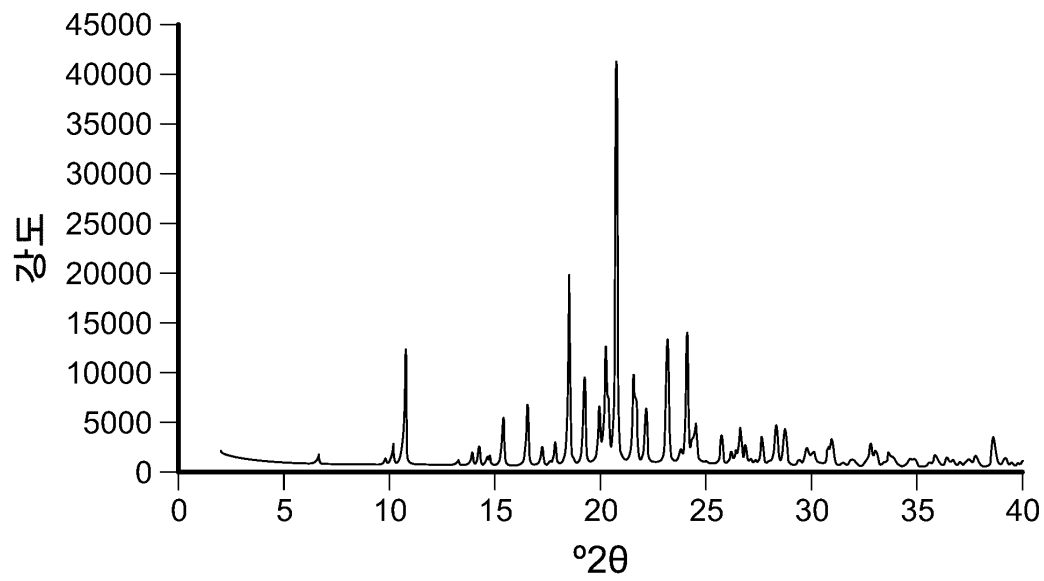


도면7

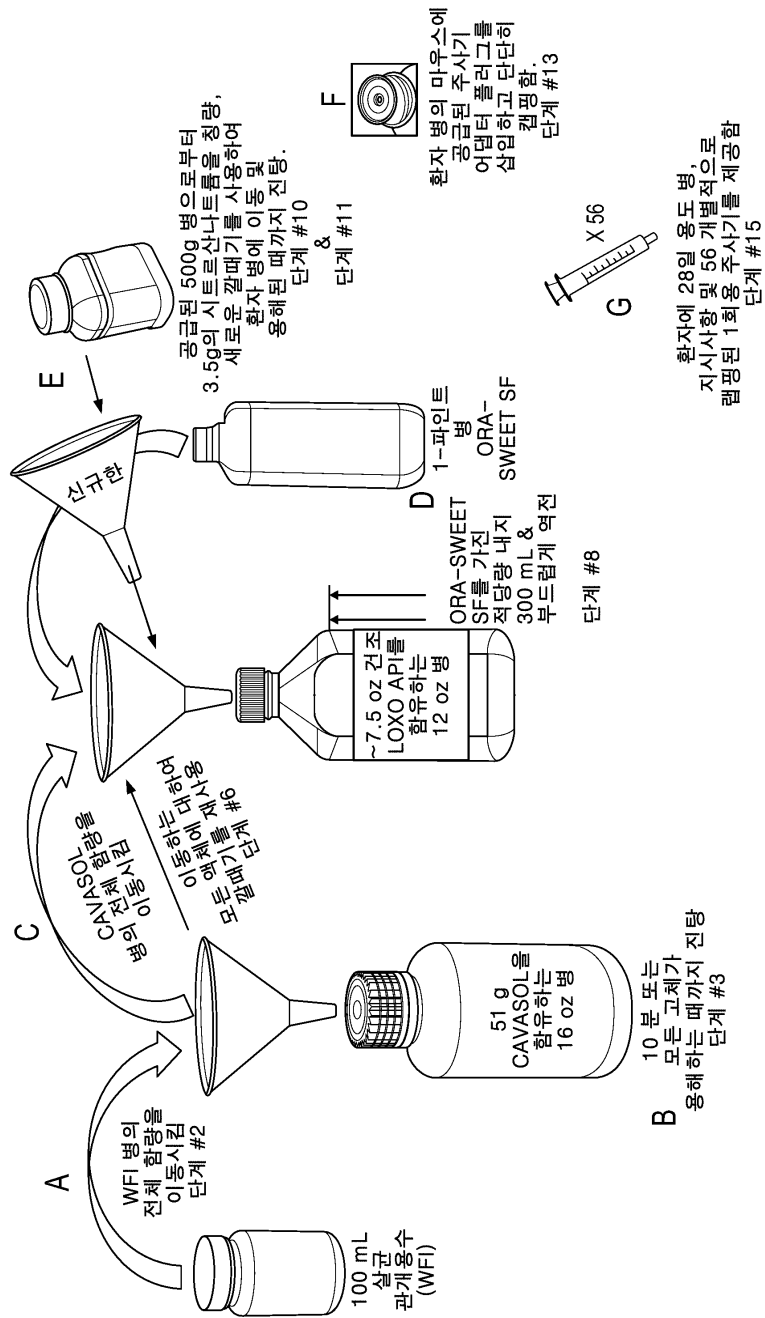


도면8

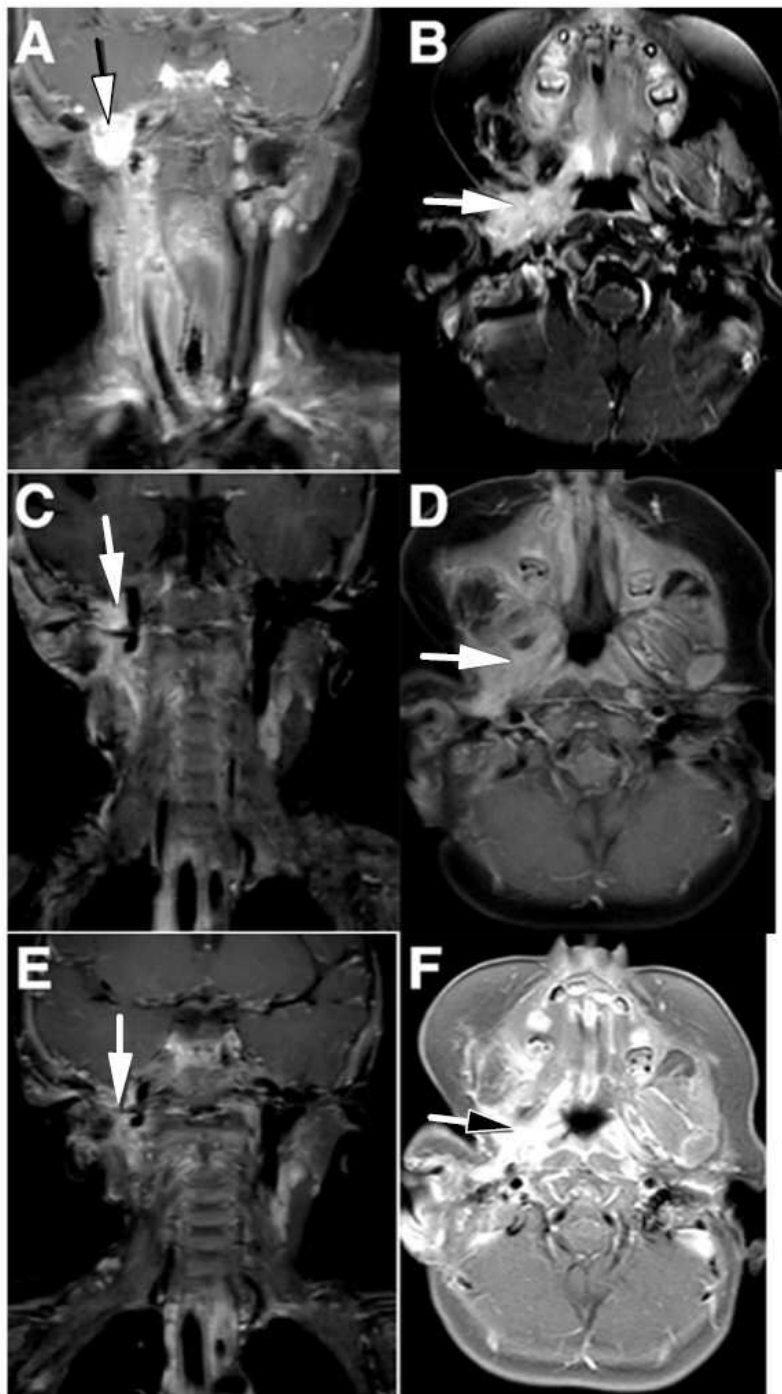
결정성 I-HS



도면9



도면10



도면11

서열 식별 번호: 1

PRT

호모 사피엔스

야생형 TrkA 단백질 전구체

아미노산 1-32는 신호 서열을 인코딩한다

```

1 mlrgrgrrgql gwhswaagpg sllawlilas agaapcpdac cphgssglrc trdgaldslh
61 hlpgaenlte lyienqqhlq hlelrdlrgl gelrnlktivk sglrfvapda fhftprlsrl
121 nlsfnalesl swktvqgls l qelvlsgnpl hcscalrlwq rweeeglggv peqklqchgg
181 gplahmpnas cgvptlkqv pnasvdvgdd vllrcqvegr gleqagwilt eleqsatvmk
241 sggplslglt lanvtsdlr knvtcwaend vgraevsqv nvsfpasvql htavemhhwc
301 ipfsvdgqpa psrlwlfngs vlnetsfift eflepaanet vrhgclrlng pthvnnngny
361 llaanpfgga sasimaafmd npfefnpdep ipvsfspvdt nstsgdpvek kdetpfgvsv
421 avglavfac l flstlllvln kcgrrnkfgi nrvavlaped glamslhfmt lggsslspte
481 kkgsglqghi ienpqyfsda cvhhikrrdi vlkwelgega fgkvflaech nllpeqdkml
541 vavkalkeas esarqdfqre aelltmlqh q hivrrffgvct egrpllmvfe ymrhgdlnrf
601 lrshgpdakl laggedvapg plglgqllav asqvaagmvy laglhfvhrd latrnclvgg
661 glvvkigdfg msrdiystdy yrvvggrtmlp irwmpesil yrkfttesdv wsfgvvwei
721 ftygkqpwyq lsnteaidci tqgrelerpr acppevyaim rgcwqrepqq rhsikdvhar
781 lqalaqappv yldvlg

```

[www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/94730402?report=genbank&log\\$=proalign&blast_rank=0&RID=0](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/94730402?report=genbank&log$=proalign&blast_rank=0&RID=0)

도면12

서열 식별 번호: 2

PRT

호모 사피엔스

야생형 TrkB 단백질 전구체

아미노산 1-31은 신호 서열을 인코딩한다

```

1 msswirwhgp amarlwgcw lvvgfwraaf acptsckcsa sriwcdpsp givafrlep
61 nsvdpenite ifianqrle iineddveay vglrnlktivd sglkfahka flknsnlqhi
121 nfttrnkltsl srkhfrhld selilvgnpf tcsdimwik tlqeaksspd tqdlyclnes
181 skniplanlq ipncglpsan laapnltee gksitlscsv agdpvpnmw dvgnlvskhm
241 netshtqgsl ritnissdds gkqiscvaen lvgedqdsn ltvhfaptit flesptsdhh
301 wcipftvkgn pkpalqwfyn gailneskyi ctkihvtnht eyhgclqln pthmngdyt
361 liakneygkd ekqisahfmg wpgiddganp nypdviyedy gtaandigdt tnrsneipst
421 dvtdktgreh lsvyavvvia svvgfcllv lflklarhs kfgmkgpasv isnddsasp
481 lhhisngsnt pssseggpda viigmtkip ienpqyfgit nsqkpdtdfv qhikrhnlv
541 krelgegafg kvflaacyln cpeqdkilva vktlkdasn arkdfhreae lltnlqhehi
601 vkfygvcveg dplimvfeym khgdlnkflr ahgpdavlma egnpdteltq sqmlhiaqqi
661 aagmvyilas hfvrhldatr nclvgenllv kigdfgmsrd vystdyrvvg ghtmlpirwm
721 ppesimyrkf ttesdvwslg vvlweiftyg kqpwyqlsnn eviecitqgr vlqrprtcpq
781 evyelmlgcw qrephmrkni kgihtllqnl akaspyvldi lg

```

[www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/2497560?report=genbank&log\\$=proalign&blast_rank=0&RID=0](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/2497560?report=genbank&log$=proalign&blast_rank=0&RID=0)

도면13

서열 식별 번호: 3

PRT

호모 사피엔스

야생형 TrkC 단백질 전구체

아미노산 1-31은 신호 서열을 인코딩한다

```

1 mdvslcpakc sfwrifllgs vwldyvgsvl acpancvcsk teincrrpdd gnlfppllegq
61 dsgnsngnas initdisrni tsihienwrs lhtlnavdme lytqlqklti knsglrsiqp
121 rafaknpplr yinlssnrlt tllswqlfqt1 slrelqleqn ffncscdirw mqlwqeqgea
181 klnsqnlcyi nadgsqplpf rmnisqcdlp eismvshvnlv vregdnait cngsgsplpd
241 vdwiwtglqs inthqtnlnw tnvhainltl vnvtsedngf tltciaenvv gmsnasvalt
301 vyypprvvsl eepelrlehc iefvvrgnpp ptlhwlnhgq plreskiihv eyyqgegeise
361 gcllfnkpth ynnngnytlia knplgtanqt inghflkepf pestdnfilf devspptppit
421 vthkpeedtf gvsiavglaa facvllvvlv vminkygrs kfgmkgpvav isgeedsasp
481 lhhinhgitt pssldagpdt vvigmtripv ienpqyfrqg hnchkpdyv qhikrrdivl
541 krelgegafg kvflaecynl sptkdkmlva vkalkdptla arkdfgreae lltnlqhehi
601 vkfygvcgdg dplimvfeym khgdlnkflr ahgpdamilv dgqprqakge lglsqmlhia
661 sqiasgmvy1 asqhfvrhrl atrnclvgan llvkigdfgm srdvystdy rlfnpsgndf
721 ciwcevght mlpirwmppe simyrkftte sdvwsfgvil weiftygkqp wfqlsntevi
781 ecitqgrvle rprvcpkvly dvmlgcwqre pqqrlnikei ykilhalgka tpiyldilg

```

[www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/134035335?report=genbank&log\\$=proalign&last_rank=0&RID=0](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/134035335?report=genbank&log$=proalign&last_rank=0&RID=0)

서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Loxo Oncology, Inc.

<120> METHODS OF TREATING PEDIATRIC CANCERS

<130> 42001-0004W01

<150> 62/449,366

<151> 2017-01-23

<150> 62/380,773

<151> 2016-08-29

<150> 62/329,653

<151> 2016-04-29

<150> 62/323,437

<151> 2016-04-15

<150> 62/318,041

<151> 2016-04-04

<160> 3

<170> KoPatent In 3.0

<210> 1

<211> 796

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Leu Arg Gly Gly Arg Arg Gly Gln Leu Gly Trp His Ser Trp Ala

1 5 10 15
Ala Gly Pro Gly Ser Leu Leu Ala Trp Leu Ile Leu Ala Ser Ala Gly

20 25 30
Ala Ala Pro Cys Pro Asp Ala Cys Cys Pro His Gly Ser Ser Gly Leu

35 40 45
Arg Cys Thr Arg Asp Gly Ala Leu Asp Ser Leu His His Leu Pro Gly

50 55 60
Ala Glu Asn Leu Thr Glu Leu Tyr Ile Glu Asn Gln Gln His Leu Gln

65 70 75 80

His Leu Glu Leu Arg Asp Leu Arg Gly Leu Gly Glu Leu Arg Asn Leu
85 90 95

Thr Ile Val Lys Ser Gly Leu Arg Phe Val Ala Pro Asp Ala Phe His
100 105 110

Phe Thr Pro Arg Leu Ser Arg Leu Asn Leu Ser Phe Asn Ala Leu Glu
115 120 125

Ser Leu Ser Trp Lys Thr Val Gln Gly Leu Ser Leu Gln Glu Leu Val
130 135 140

Leu Ser Gly Asn Pro Leu His Cys Ser Cys Ala Leu Arg Trp Leu Gln

145 150 155 160
Arg Trp Glu Glu Glu Gly Leu Gly Gly Val Pro Glu Gln Lys Leu Gln

165 170 175
Cys His Gly Gln Gly Pro Leu Ala His Met Pro Asn Ala Ser Cys Gly

180 185 190
Val Pro Thr Leu Lys Val Gln Val Pro Asn Ala Ser Val Asp Val Gly

195 200 205
Asp Asp Val Leu Leu Arg Cys Gln Val Glu Gly Arg Gly Leu Glu Gln

210 215 220

Ala Gly Trp Ile Leu Thr Glu Leu Glu Gln Ser Ala Thr Val Met Lys
225 230 235 240

Ser Gly Gly Leu Pro Ser Leu Gly Leu Thr Leu Ala Asn Val Thr Ser
 245 250 255
 Asp Leu Asn Arg Lys Asn Val Thr Cys Trp Ala Glu Asn Asp Val Gly
 260 265 270
 Arg Ala Glu Val Ser Val Gln Val Asn Val Ser Phe Pro Ala Ser Val
 275 280 285
 Gln Leu His Thr Ala Val Glu Met His His Trp Cys Ile Pro Phe Ser
 290 295 300
 Val Asp Gly Gln Pro Ala Pro Ser Leu Arg Trp Leu Phe Asn Gly Ser
 305 310 315 320
 Val Leu Asn Glu Thr Ser Phe Ile Phe Thr Glu Phe Leu Glu Pro Ala
 325 330 335
 Ala Asn Glu Thr Val Arg His Gly Cys Leu Arg Leu Asn Gln Pro Thr
 340 345 350
 His Val Asn Asn Gly Asn Tyr Thr Leu Leu Ala Ala Asn Pro Phe Gly
 355 360 365
 Gln Ala Ser Ala Ser Ile Met Ala Ala Phe Met Asp Asn Pro Phe Glu
 370 375 380
 Phe Asn Pro Glu Asp Pro Ile Pro Val Ser Phe Ser Pro Val Asp Thr
 385 390 395 400
 Asn Ser Thr Ser Gly Asp Pro Val Glu Lys Lys Asp Glu Thr Pro Phe
 405 410 415
 Gly Val Ser Val Ala Val Gly Leu Ala Val Phe Ala Cys Leu Phe Leu
 420 425 430
 Ser Thr Leu Leu Leu Val Leu Asn Lys Cys Gly Arg Arg Asn Lys Phe
 435 440 445
 Gly Ile Asn Arg Pro Ala Val Leu Ala Pro Glu Asp Gly Leu Ala Met
 450 455 460
 Ser Leu His Phe Met Thr Leu Gly Gly Ser Ser Leu Ser Pro Thr Glu
 465 470 475 480
 Gly Lys Gly Ser Gly Leu Gln Gly His Ile Ile Glu Asn Pro Gln Tyr
 485 490 495

Phe Ser Asp Ala Cys Val His His Ile Lys Arg Arg Asp Ile Val Leu
500 505 510

Lys Trp Glu Leu Gly Glu Gly Ala Phe Gly Lys Val Phe Leu Ala Glu
515 520 525

Cys His Asn Leu Leu Pro Glu Gln Asp Lys Met Leu Val Ala Val Lys
530 535 540

Ala Leu Lys Glu Ala Ser Glu Ser Ala Arg Gln Asp Phe Gln Arg Glu
545 550 555 560

Ala Glu Leu Leu Thr Met Leu Gln His Gln His Ile Val Arg Phe Phe
565 570 575

Gly Val Cys Thr Glu Gly Arg Pro Leu Leu Met Val Phe Glu Tyr Met
580 585 590

Arg His Gly Asp Leu Asn Arg Phe Leu Arg Ser His Gly Pro Asp Ala
595 600 605

Lys Leu Leu Ala Gly Gly Glu Asp Val Ala Pro Gly Pro Leu Gly Leu
610 615 620

Gly Gln Leu Leu Ala Val Ala Ser Gln Val Ala Ala Gly Met Val Tyr
625 630 635 640

Leu Ala Gly Leu His Phe Val His Arg Asp Leu Ala Thr Arg Asn Cys
645 650 655

Leu Val Gly Gln Gly Leu Val Val Lys Ile Gly Asp Phe Gly Met Ser
660 665 670

Arg Asp Ile Tyr Ser Thr Asp Tyr Tyr Arg Val Gly Gly Arg Thr Met
675 680 685

Leu Pro Ile Arg Trp Met Pro Pro Glu Ser Ile Leu Tyr Arg Lys Phe
690 695 700

Thr Thr Glu Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Val Leu Trp Glu Ile
705 710 715 720

Phe Thr Tyr Gly Lys Gln Pro Trp Tyr Gln Leu Ser Asn Thr Glu Ala
725 730 735

Ile Asp Cys Ile Thr Gln Gly Arg Glu Leu Glu Arg Pro Arg Ala Cys

740 745 750
 Pro Pro Glu Val Tyr Ala Ile Met Arg Gly Cys Trp Gln Arg Glu Pro
 755 760 765
 Gln Gln Arg His Ser Ile Lys Asp Val His Ala Arg Leu Gln Ala Leu
 770 775 780
 Ala Gln Ala Pro Pro Val Tyr Leu Asp Val Leu Gly
 785 790 795

<210> 2
 <211> 822
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 2

Met Ser Ser Trp Ile Arg Trp His Gly Pro Ala Met Ala Arg Leu Trp
 1 5 10 15
 Gly Phe Cys Trp Leu Val Val Gly Phe Trp Arg Ala Ala Phe Ala Cys
 20 25 30
 Pro Thr Ser Cys Lys Cys Ser Ala Ser Arg Ile Trp Cys Ser Asp Pro
 35 40 45
 Ser Pro Gly Ile Val Ala Phe Pro Arg Leu Glu Pro Asn Ser Val Asp

50 55 60
 Pro Glu Asn Ile Thr Glu Ile Phe Ile Ala Asn Gln Lys Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Ile Ile Asn Glu Asp Asp Val Glu Ala Tyr Val Gly Leu Arg Asn Leu
 85 90 95
 Thr Ile Val Asp Ser Gly Leu Lys Phe Val Ala His Lys Ala Phe Leu
 100 105 110
 Lys Asn Ser Asn Leu Gln His Ile Asn Phe Thr Arg Asn Lys Leu Thr
 115 120 125

Ser Leu Ser Arg Lys His Phe Arg His Leu Asp Leu Ser Glu Leu Ile
 130 135 140
 Leu Val Gly Asn Pro Phe Thr Cys Ser Cys Asp Ile Met Trp Ile Lys
 145 150 155 160

Thr Leu Gln Glu Ala Lys Ser Ser Pro Asp Thr Gln Asp Leu Tyr Cys
 165 170 175
 Leu Asn Glu Ser Ser Lys Asn Ile Pro Leu Ala Asn Leu Gln Ile Pro
 180 185 190
 Asn Cys Gly Leu Pro Ser Ala Asn Leu Ala Ala Pro Asn Leu Thr Val
 195 200 205
 Glu Glu Gly Lys Ser Ile Thr Leu Ser Cys Ser Val Ala Gly Asp Pro
 210 215 220
 Val Pro Asn Met Tyr Trp Asp Val Gly Asn Leu Val Ser Lys His Met
 225 230 235 240
 Asn Glu Thr Ser His Thr Gln Gly Ser Leu Arg Ile Thr Asn Ile Ser
 245 250 255
 Ser Asp Asp Ser Gly Lys Gln Ile Ser Cys Val Ala Glu Asn Leu Val
 260 265 270
 Gly Glu Asp Gln Asp Ser Val Asn Leu Thr Val His Phe Ala Pro Thr
 275 280 285
 Ile Thr Phe Leu Glu Ser Pro Thr Ser Asp His His Trp Cys Ile Pro
 290 295 300
 Phe Thr Val Lys Gly Asn Pro Lys Pro Ala Leu Gln Trp Phe Tyr Asn
 305 310 315 320
 Gly Ala Ile Leu Asn Glu Ser Lys Tyr Ile Cys Thr Lys Ile His Val
 325 330 335
 Thr Asn His Thr Glu Tyr His Gly Cys Leu Gln Leu Asp Asn Pro Thr
 340 345 350
 His Met Asn Asn Gly Asp Tyr Thr Leu Ile Ala Lys Asn Glu Tyr Gly
 355 360 365
 Lys Asp Glu Lys Gln Ile Ser Ala His Phe Met Gly Trp Pro Gly Ile
 370 375 380
 Asp Asp Gly Ala Asn Pro Asn Tyr Pro Asp Val Ile Tyr Glu Asp Tyr
 385 390 395 400
 Gly Thr Ala Ala Asn Asp Ile Gly Asp Thr Thr Asn Arg Ser Asn Glu

405					410					415									
Ile	Pro	Ser	Thr	Asp	Val	Thr	Asp	Lys	Thr	Gly	Arg	Glu	His	Leu	Ser				
420					425					430									
Val	Tyr	Ala	Val	Val	Val	Ile	Ala	Ser	Val	Val	Gly	Phe	Cys	Leu	Leu				
435					440					445									
Val	Met	Leu	Phe	Leu	Leu	Lys	Leu	Ala	Arg	His	Ser	Lys	Phe	Gly	Met				
450					455					460									
Lys	Gly	Pro	Ala	Ser	Val	Ile	Ser	Asn	Asp	Asp	Asp	Ser	Ala	Ser	Pro				
465					470					475					480				
Leu	His	His	Ile	Ser	Asn	Gly	Ser	Asn	Thr	Pro	Ser	Ser	Ser	Glu	Gly				
485					490					495									
Gly	Pro	Asp	Ala	Val	Ile	Ile	Gly	Met	Thr	Lys	Ile	Pro	Val	Ile	Glu				
500					505					510									
Asn	Pro	Gln	Tyr	Phe	Gly	Ile	Thr	Asn	Ser	Gln	Leu	Lys	Pro	Asp	Thr				
515					520					525									
Phe	Val	Gln	His	Ile	Lys	Arg	His	Asn	Ile	Val	Leu	Lys	Arg	Glu	Leu				
530					535					540									
Gly	Glu	Gly	Ala	Phe	Gly	Lys	Val	Phe	Leu	Ala	Glu	Cys	Tyr	Asn	Leu				
545					550					555					560				
Cys	Pro	Glu	Gln	Asp	Lys	Ile	Leu	Val	Ala	Val	Lys	Thr	Leu	Lys	Asp				
565					570					575									
Ala	Ser	Asp	Asn	Ala	Arg	Lys	Asp	Phe	His	Arg	Glu	Ala	Glu	Leu	Leu				
580					585					590									
Thr	Asn	Leu	Gln	His	Glu	His	Ile	Val	Lys	Phe	Tyr	Gly	Val	Cys	Val				
595					600					605									
Glu	Gly	Asp	Pro	Leu	Ile	Met	Val	Phe	Glu	Tyr	Met	Lys	His	Gly	Asp				
610					615					620									
Leu	Asn	Lys	Phe	Leu	Arg	Ala	His	Gly	Pro	Asp	Ala	Val	Leu	Met	Ala				
625					630					635					640				
Glu	Gly	Asn	Pro	Pro	Thr	Glu	Leu	Thr	Gln	Ser	Gln	Met	Leu	His	Ile				
645					650					655									

Ala Gln Gln Ile Ala Ala Gly Met Val Tyr Leu Ala Ser Gln His Phe
660 665 670

Val His Arg Asp Leu Ala Thr Arg Asn Cys Leu Val Gly Glu Asn Leu
675 680 685

Leu Val Lys Ile Gly Asp Phe Gly Met Ser Arg Asp Val Tyr Ser Thr
690 695 700

Asp Tyr Tyr Arg Val Gly Gly His Thr Met Leu Pro Ile Arg Trp Met
705 710 715 720

Pro Pro Glu Ser Ile Met Tyr Arg Lys Phe Thr Thr Glu Ser Asp Val
725 730 735

Trp Ser Leu Gly Val Val Leu Trp Glu Ile Phe Thr Tyr Gly Lys Gln
740 745 750

Pro Trp Tyr Gln Leu Ser Asn Asn Glu Val Ile Glu Cys Ile Thr Gln
755 760 765

Gly Arg Val Leu Gln Arg Pro Arg Thr Cys Pro Gln Glu Val Tyr Glu
770 775 780

Leu Met Leu Gly Cys Trp Gln Arg Glu Pro His Met Arg Lys Asn Ile
785 790 795 800

Lys Gly Ile His Thr Leu Leu Gln Asn Leu Ala Lys Ala Ser Pro Val
805 810 815

Tyr Leu Asp Ile Leu Gly
820

<210> 3

<211> 839

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Asp Val Ser Leu Cys Pro Ala Lys Cys Ser Phe Trp Arg Ile Phe
1 5 10 15

Leu Leu Gly Ser Val Trp Leu Asp Tyr Val Gly Ser Val Leu Ala Cys
20 25 30

Pro Ala Asn Cys Val Cys Ser Lys Thr Glu Ile Asn Cys Arg Arg Pro

35 40 45
 Asp Asp Gly Asn Leu Phe Pro Leu Leu Glu Gly Gln Asp Ser Gly Asn
 50 55 60
 Ser Asn Gly Asn Ala Ser Ile Asn Ile Thr Asp Ile Ser Arg Asn Ile
 65 70 75 80
 Thr Ser Ile His Ile Glu Asn Trp Arg Ser Leu His Thr Leu Asn Ala

 85 90 95
 Val Asp Met Glu Leu Tyr Thr Gly Leu Gln Lys Leu Thr Ile Lys Asn
 100 105 110
 Ser Gly Leu Arg Ser Ile Gln Pro Arg Ala Phe Ala Lys Asn Pro His
 115 120 125
 Leu Arg Tyr Ile Asn Leu Ser Ser Asn Arg Leu Thr Thr Leu Ser Trp
 130 135 140
 Gln Leu Phe Gln Thr Leu Ser Leu Arg Glu Leu Gln Leu Glu Gln Asn
 145 150 155 160

 Phe Phe Asn Cys Ser Cys Asp Ile Arg Trp Met Gln Leu Trp Gln Glu
 165 170 175
 Gln Gly Glu Ala Lys Leu Asn Ser Gln Asn Leu Tyr Cys Ile Asn Ala
 180 185 190
 Asp Gly Ser Gln Leu Pro Leu Phe Arg Met Asn Ile Ser Gln Cys Asp
 195 200 205
 Leu Pro Glu Ile Ser Val Ser His Val Asn Leu Thr Val Arg Glu Gly
 210 215 220
 Asp Asn Ala Val Ile Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Pro Leu Pro Asp

 225 230 235 240
 Val Asp Trp Ile Val Thr Gly Leu Gln Ser Ile Asn Thr His Gln Thr
 245 250 255
 Asn Leu Asn Trp Thr Asn Val His Ala Ile Asn Leu Thr Leu Val Asn
 260 265 270
 Val Thr Ser Glu Asp Asn Gly Phe Thr Leu Thr Cys Ile Ala Glu Asn
 275 280 285
 Val Val Gly Met Ser Asn Ala Ser Val Ala Leu Thr Val Tyr Tyr Pro

290				295				300							
Pro	Arg	Val	Val	Ser	Leu	Glu	Glu	Pro	Glu	Leu	Arg	Leu	Glu	His	Cys
305				310				315				320			
Ile	Glu	Phe	Val	Val	Arg	Gly	Asn	Pro	Pro	Pro	Thr	Leu	His	Trp	Leu
325				330				335							
His	Asn	Gly	Gln	Pro	Leu	Arg	Glu	Ser	Lys	Ile	Ile	His	Val	Glu	Tyr
340				345				350							
Tyr	Gln	Glu	Gly	Glu	Ile	Ser	Glu	Gly	Cys	Leu	Leu	Phe	Asn	Lys	Pro
355				360				365							
Thr	His	Tyr	Asn	Asn	Gly	Asn	Tyr	Thr	Leu	Ile	Ala	Lys	Asn	Pro	Leu
370				375				380							
Gly	Thr	Ala	Asn	Gln	Thr	Ile	Asn	Gly	His	Phe	Leu	Lys	Glu	Pro	Phe
385				390				395				400			
Pro	Glu	Ser	Thr	Asp	Asn	Phe	Ile	Leu	Phe	Asp	Glu	Val	Ser	Pro	Thr
405				410				415							
Pro	Pro	Ile	Thr	Val	Thr	His	Lys	Pro	Glu	Glu	Asp	Thr	Phe	Gly	Val
420				425				430							
Ser	Ile	Ala	Val	Gly	Leu	Ala	Ala	Phe	Ala	Cys	Val	Leu	Leu	Val	Val
435				440				445							
Leu	Phe	Val	Met	Ile	Asn	Lys	Tyr	Gly	Arg	Arg	Ser	Lys	Phe	Gly	Met
450				455				460							
Lys	Gly	Pro	Val	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Glu	Glu	Asp	Ser	Ala	Ser	Pro
465				470				475				480			
Leu	His	His	Ile	Asn	His	Gly	Ile	Thr	Thr	Pro	Ser	Ser	Leu	Asp	Ala
485				490				495							
Gly	Pro	Asp	Thr	Val	Val	Ile	Gly	Met	Thr	Arg	Ile	Pro	Val	Ile	Glu
500				505				510							
Asn	Pro	Gln	Tyr	Phe	Arg	Gln	Gly	His	Asn	Cys	His	Lys	Pro	Asp	Thr
515				520				525							
Tyr	Val	Gln	His	Ile	Lys	Arg	Arg	Asp	Ile	Val	Leu	Lys	Arg	Glu	Leu
530				535				540							

Gly Glu Gly Ala Phe Gly Lys Val Phe Leu Ala Glu Cys Tyr Asn Leu
545 550 555 560

Ser Pro Thr Lys Asp Lys Met Leu Val Ala Val Lys Ala Leu Lys Asp
565 570 575

Pro Thr Leu Ala Ala Arg Lys Asp Phe Gln Arg Glu Ala Glu Leu Leu
580 585 590

Thr Asn Leu Gln His Glu His Ile Val Lys Phe Tyr Gly Val Cys Gly
595 600 605

Asp Gly Asp Pro Leu Ile Met Val Phe Glu Tyr Met Lys His Gly Asp
610 615 620

Leu Asn Lys Phe Leu Arg Ala His Gly Pro Asp Ala Met Ile Leu Val
625 630 635 640

Asp Gly Gln Pro Arg Gln Ala Lys Gly Glu Leu Gly Leu Ser Gln Met
645 650 655

Leu His Ile Ala Ser Gln Ile Ala Ser Gly Met Val Tyr Leu Ala Ser
660 665 670

Gln His Phe Val His Arg Asp Leu Ala Thr Arg Asn Cys Leu Val Gly
675 680 685

Ala Asn Leu Leu Val Lys Ile Gly Asp Phe Gly Met Ser Arg Asp Val
690 695 700

Tyr Ser Thr Asp Tyr Tyr Arg Leu Phe Asn Pro Ser Gly Asn Asp Phe
705 710 715 720

Cys Ile Trp Cys Glu Val Gly Gly His Thr Met Leu Pro Ile Arg Trp
725 730 735

Met Pro Pro Glu Ser Ile Met Tyr Arg Lys Phe Thr Thr Glu Ser Asp
740 745 750

Val Trp Ser Phe Gly Val Ile Leu Trp Glu Ile Phe Thr Tyr Gly Lys
755 760 765

Gln Pro Trp Phe Gln Leu Ser Asn Thr Glu Val Ile Glu Cys Ile Thr
770 775 780

Gln Gly Arg Val Leu Glu Arg Pro Arg Val Cys Pro Lys Glu Val Tyr
785 790 795 800

Asp Val Met Leu Gly Cys Trp Gln Arg Glu Pro Gln Gln Arg Leu Asn

805

810

815

Ile Lys Glu Ile Tyr Lys Ile Leu His Ala Leu Gly Lys Ala Thr Pro

820

825

830

Ile Tyr Leu Asp Ile Leu Gly

835