



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0022151
(43) 공개일자 2023년02월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/18 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 498/18 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7034099
(22) 출원일자(국제) 2021년03월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년09월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/020255
(87) 국제공개번호 WO 2021/178296
국제공개일자 2021년09월10일
(30) 우선권주장
62/984,159 2020년03월02일 미국(US)

(71) 출원인
터닝 포인트 테라퓨틱스, 인크.
미국, 캘리포니아 92121, 샌 디애고, 10628 사이언스 센터 드라이브, 스위트 200
(72) 발명자
머레이 브리온 윌리엄
미국, 캘리포니아 92121, 샌 디애고, 10628 사이언스 센터 드라이브, 스위트 200
자이 데이용
미국, 캘리포니아 92121, 샌 디애고, 10628 사이언스 센터 드라이브, 스위트 200
쿠이 정룡 제이.
미국, 캘리포니아 92121, 샌 디애고, 10628 사이언스 센터 드라이브, 스위트 200
(74) 대리인
강명구

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 거대고리 화합물의 치료 용도

(57) 요약

본 발명은 포유동물의 질환 치료에서 특정 디아릴 거대고리 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 포유동물, 특히 인간의 질환 치료에 이러한 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

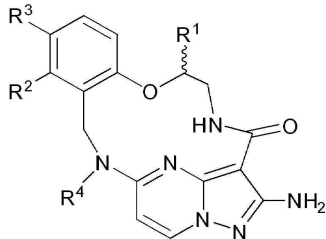
A61P 35/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자의 암을 치료하는 방법으로서, 이때 암은 유전적으로 변경된 MET에 의해 매개되고, 상기 화합물은 다음 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 방법:



이때

R¹은 H, 중수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

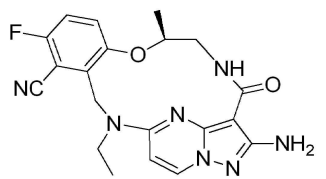
R²는 클로로 또는 -CN이고;

R³는 H, 중수소 또는 플루오로이고;

R⁴는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고, 이때 C₁-C₆ 알킬의 각 수소 원자는 독립적으로 중수소, 플루오로, 클로로, 브로모, -OH, CN, -OC₁-C₆ 알킬, -NH₂, NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, 또는 C₃-C₇ 사이클로알킬로 선택적으로 치환됨.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 화합물은 다음 화학식의 화합물:



또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 방법.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, 암은 암종, 육종, 림프종, 호지킨병, 흑색종, 중피종, 버킷 림프종, 비인두 암종, 백혈병, 폐암, 유방암, 유전성 인간 유두 신장 암종, 산발성 인간 유두 신장 암종, 소아 간세포 암종, 또는 골수종인, 방법.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 암은 ALCL, NSCLC, 신경모세포종, 염증성 근섬유아세포 종양, 신장암, 성인 신장 세포 암종, 소아 신장 세포 암종, 유방암, 삼중 음성 유방암, 삼중 양성 유방암, HER⁺ 유방암, 구강암, 식도암, 후두암, 췌장암, 방광암, 결장암, 결장 선암종, 교모세포종, 다형성 교모세포종, 갑상선암, 갑상선 역형성암, 내분비암, 골암, 담관암, 난소암, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 위암, 위선암종, 결장직장암, 직장암, 간암, 신장암, 혈관육종, 상피모양 혈관내피종, 간내담관암, 갑상선 유두암, 스피트조이드 신생물(spitzoid neoplasms), 육종, 성상세포종, 뇌 저등급신경교종, 분비성 유방 암종, 유선 유사 암종, 급성

골수성 백혈병, 선천성 중배엽성 신종, 선천성 섬유육종, Ph-유사 급성 림프모구 백혈병, 갑상선 암종, 피부암, 두정부 편평 세포 암종, 소아 신경교종 CML, 전립선암, 폐 편평상피 암종, 난소 장액 낭선암종, 피부 흑색종 (skin cutaneous melanoma), 전이성 거세 저항성 전립선암, 호지킨 림프종, 신경내분비 종양, 및 장액 및 투명 세포 자궁내막암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 5

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 이전에 하나 이상의 치료제로 치료를 받은, 방법.

청구항 6

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 유전적으로 변경된 MET에 의해 매개되는, 방법.

청구항 7

청구항 5에 있어서, 유전적으로 변경된 MET는 c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는, 방법.

청구항 8

청구항 6 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, 유전적으로 변경된 MET는 위치 P991, T992, V1092, H1094, G1163, T1173, L1195, F1200, D1228, Y1230, Y1235, D1246, Y1248, M1250 및 M1268 중 하나 이상의 c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는, 방법.

청구항 9

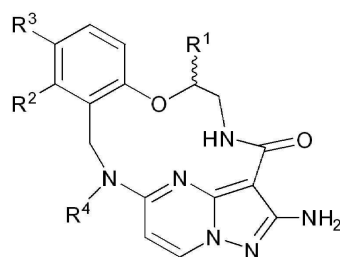
청구항 6 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 유전적으로 변경된 MET는 T1173I, P991S, M1250T, T992I, V1092I, F1200I, Y1235D, Y1230H, D1246N, D1246H, Y1248D, Y1248H, Y1248C 및 M1268T로 이루어진 군으로부터 선택된, c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는, 방법.

청구항 10

청구항 6 내지 9 중 어느 한 항에 있어서, 암은 SRC/CSF1R에 의해 매개되는 우회 내성을 나타내는, 방법.

청구항 11

환자의 암을 치료함에 사용하기 위한, MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물로서, 이때 암은 유전적으로 변경된 MET에 의해 매개되고, 상기 화합물은 다음 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 화합물:



이때

R^1 은 H, 중수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

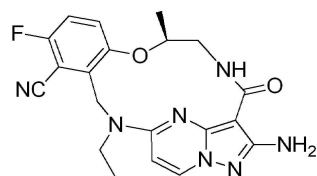
R^2 는 클로로 또는 -CN이고;

R^3 는 H, 중수소 또는 플루오로이고;

R^4 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고, 이때 C_1-C_6 알킬의 각 수소 원자는 독립적으로 중수소, 플루오로, 클로로, 브로모, -OH, CN, $-OC_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, $NH(C_1-C_6$ 알킬), $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, 또는 C_3-C_7 사이클로알킬로 선택적으로 치환됨.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 화합물은 다음 화학식의 화합물:



또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 화합물.

청구항 13

청구항 11 또는 12에 있어서, 암은 암종, 육종, 림프종, 호지킨병, 흑색종, 중피종, 버킷 림프종, 비인두 암종, 백혈병, 폐암, 유방암, 유전성 인간 유두 신장 암종, 산발성 인간 유두 신장 암종, 소아 간세포 암종, 또는 골수종인, 화합물.

청구항 14

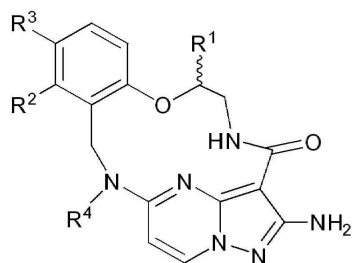
청구항 11 또는 12에 있어서, 암은 ALCL, NSCLC, 신경모세포종, 염증성 근섬유아세포 종양, 신장암, 성인 신장 세포 암종, 소아 신장 세포 암종, 유방암, 삼중 음성 유방암, 삼중 양성 유방암, HER⁺ 유방암, 구강암, 식도암, 후두암, 췌장암, 방광암, 결장암, 결장 선암종, 교모세포종, 다형성 교모세포종, 갑상선암, 갑상선 역형성암, 내분비암, 골암, 담관암, 난소암, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 위암, 위선암종, 결장직장암, 직장암, 간암, 신장암, 혈관육종, 상피모양 혈관내피종, 간내담관암, 갑상선 유두암, 스피트조이드 신생물(spitzoid neoplasms), 육종, 성상세포종, 뇌 저등급신경교종, 분비성 유방 암종, 유선 유사 암종, 급성 골수성 백혈병, 선천성 중배엽성 신종, 선천성 섬유육종, Ph-유사 급성 림프모구 백혈병, 갑상선 암종, 피부암, 두경부 편평 세포 암종, 소아 신경교종 CML, 전립선암, 폐 편평상피 암종, 난소 장액 낭선암종, 피부 흑색종(skin cutaneous melanoma), 전이성 거세 저항성 전립선암, 호지킨 림프종, 신경내분비 종양, 및 장액 및 투명 세포 자궁내막암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 15

청구항 11 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 이전에 하나 이상의 치료제로 치료를 받은, 화합물.

청구항 16

환자의 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서 MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물의 용도로서, 이때 암은 유전적으로 변경된 MET에 의해 매개되고, 화합물은 다음 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 용도:



이때

R¹은 H, 중수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

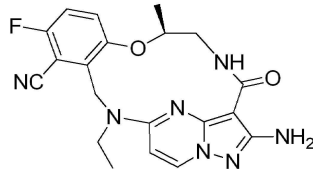
R²는 클로로 또는 -CN이고;

R³는 H, 중수소 또는 플루오로이고;

R^4 는 H 또는 $C_1 - C_6$ 알킬이고, 이때 $C_1 - C_6$ 알킬의 각 수소 원자는 독립적으로 중수소, 플루오로, 클로로, 브로모, -OH, CN, $-OC_1 - C_6$ 알킬, $-NH_2$, $NH(C_1 - C_6$ 알킬), $-N(C_1 - C_6$ 알킬) $_2$, 또는 $C_3 - C_7$ 사이클로알킬로 선택적으로 치환됨.

청구항 17

청구항 16에 있어서, 화합물은 다음 화학식의 화합물:



또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 용도.

청구항 18

청구항 16 또는 17에 있어서, 암은 암종, 육종, 림프종, 호지킨병, 흑색종, 중피종, 버킷 림프종, 비인두 암종, 백혈병, 폐암, 유방암, 유전성 인간 유두 신장 암종, 산발성 인간 유두 신장 암종, 소아 간세포 암종, 또는 골수종인, 용도.

청구항 19

청구항 16 또는 17에 있어서, 암은 ALCL, NSCLC, 신경모세포종, 염증성 근섬유아세포 종양, 신장암, 성인 신장 세포 암종, 소아 신장 세포 암종, 유방암, 삼중 음성 유방암, 삼중 양성 유방암, HER⁺ 유방암, 구강암, 식도암, 후두암, 췌장암, 방광암, 결장암, 결장 선암종, 교모세포종, 다형성 교모세포종, 갑상선암, 갑상선 역형성암, 내분비암, 골암, 담관암, 난소암, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 위암, 위선암종, 결장직장암, 직장암, 간암, 신장암, 혈관육종, 상피모양 혈관내피종, 간내담관암, 갑상선 유두암, 스피트조이드 신생물(spitzoid neoplasms), 육종, 성상세포종, 뇌 저등급신경교종, 분비성 유방 암종, 유선 유사 암종, 급성 골수성 백혈병, 선천성 중배엽성 신종, 선천성 섬유육종, Ph-유사 급성 림프모구 백혈병, 갑상선 암종, 피부암, 두경부 편평 세포 암종, 소아 신경교종 CML, 전립선암, 폐 편평상피 암종, 난소 장액 낭선암종, 피부 흑색종(skin cutaneous melanoma), 전이성 거세 저항성 전립선암, 호지킨 림프종, 신경내분비 종양, 및 장액 및 투명 세포 자궁내막암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 20

청구항 16 내지 19 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 이전에 하나 이상의 치료제로 치료를 받은, 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

기술 분야

[0002]

본 발명은 포유동물의 질환 치료에서 특정 디아릴 거대고리 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 포유동물, 특히 인간의 질환 치료에 이러한 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003]

배경

[0004]

단백질 키나제는 세포 성장, 증식 및 생존에 대한 핵심 조절자이다. 유전적 및 후성적 변화가 암세포에 축적되어 신호 전달 경로의 비정상적 활성화를 초래하고 이는 악성종양 과정을 유도한다. (Manning, G. et al, The protein kinase complement of the human genome. *Science* **2002**, *298*, 1912-1934). 이러한 신호 전달 경로의

약리학적 억제제는 표적화된 암 치료법에 대한 유망한 개입 기회를 제공한다. (Sawyers, C. Targeted cancer therapy. *Nature* **2004**, *432*, 294297).

[0005]

간세포 성장 인자 수용체(HGFR)라고도 하는 MET는 1984년에 발견되었다(Cooper, C. S., et al Molecular cloning of a new transforming gene from a chemically transformed human cell line. *Nature* **1984**, *311*, 2933). 산란 인자(SF)라고도 하는 간세포 성장 인자(HGF)는 MET의 고친화도 천연 리간드이다 (Bottaro DP 외, Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product. *Science*. **1991**, *251* (4995), 802-804). HGF/MET 신호전달 경로는 배아 발달, 출생 후 장기 재생, 상처 치유 및 조직 재생 과정 동안의 침습적 성장과 관련이 있다. 그러나 HGF/MET 축은 종양 형성, 침습적 성장 및 전이를 위해 암 세포에 의해 자주 하이재킹된다(Boccaccio, C.; Comoglio, PM Invasive growth: a MET-driven generic program for cancer and stem cells. *Nat. Rev. Cancer* 2006, *6*, 637-645). 돌연변이 활성화, 유전자 증폭, 과발현 및 자가분비 또는 측분비 루프 조절을 통한 MET 및/또는 HGF의 탈조절은 세포 성장, 증식, 혈관신생, 침습, 생존 및 전이에 영향을 주어 종양 형성 및 종양 진행을 유도한다(Ma, PC 외, Expression and mutational analysis of *MET* in human solid cancers. *Genes Chromosomes Cancer* **2008**, *47*, 1025-1037). MET 및/또는 HGF의 과발현은 간, 유방, 췌장, 폐, 신장, 방광, 난소, 뇌, 전립선 및 기타 여러 고형 종양과 같은 다양한 고형 종양에서 검출되었으며 종종 전이성 표현형 및 불량한 예후와 관련이 있다(Maulik, G., 외, Role of the hepatocyte growth factor receptor, MET, in oncogenesis and potential for therapeutic inhibition. *Cytokine Growth Factor Rev.* **2002**, *13*, 4159). *MET* 증폭은 위식도 암종, 결장직장암, NSCLC, 수모세포종 및 교모세포종을 비롯한 다양한 인간 암에서 보고되었다(Smolens, G. A., 외, Amplification of MET may identify a subset of cancers with extreme sensitivity to the selective tyrosine kinase inhibitor PHA-665752. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2006**, *103*, 2316-2321). 유전성 및 산발성 인간 유두 신장 암종, 폐암, 난소암, 소아 간 세포 암종, 두경부 편평 세포 암종 및 위암을 비롯한 많은 고형 종양들에서 생식계열 돌연변이와 체세포 돌연변이 이 둘 모두의 티로신 키나제 도메인, 막근접 및 세포의 도메인의 다양한 MET 돌연변이 세트가 설명되었다(Ghisso, E.; Giordano, S. Targeting MET: why, where and how? *Curr. Opin. Pharmacol.* **2013**, *13*, 511518). MET 엑손 14 결실은 다양한 암 유형에 의해 영향을 받는 환자에서 잠재적인 임상적 영향 및 치료 적용을 갖는 새로운 종류의 실행 가능한 발암성 사건을 나타낸다 (Pilotto S, MET exon 14 juxtamembrane splicing mutations: clinical and therapeutical perspectives for cancer therapy. *Ann Transl Med.* **2017** *5*(1):2). 자가분비 또는 측분비 자극은 비정상적인 MET 활성화 메커니즘 중 하나이다. MET 자가분비 활성화는 악성 흑색 종의 발병 및 전이성 표현형의 획득에 인과적 역할을 한다(Otsuka, T., 외, MET autocrine activation induces development of malignant melanoma and acquisition of the metastatic phenotype. *Cancer Res.* **1998**, *58*, 51575167). 교모세포종(GBM)의 경우, HGF 자가분비 발현은 HGF 자가분비 세포주의 MET 인산화 수준과 상관관계가 있으며 생체 내 MET 억제에 높은 민감도를 보인 반면, HGF 측분비 환경은 생체 내 교모세포종 성장을 향상시킬 수 있지만 MET 억제에 대한 민감도를 나타내지 않았다(Xie, Q., 외, Hepatocyte growth factor (HGF) autocrine activation predicts sensitivity to MET inhibition in glioblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2012**, *109*, 570575). HGF의 비정상적인 발현은 AML 세포주 및 임상 샘플의 거의 절반에서 MET의 자가분비 활성화를 유도하는 AML 발병기전의 중요한 요소이다(Kentsis, A., 외, Autocrine activation of the MET receptor tyrosine kinase in acute myeloid leukemia. *Nat. Med.* **2012**, *18*, 11181122).

[0006]

HGF/MET 신호전달의 상향조절은 키나제 표적 요법에 대한 내성을 부여하기 위한 보상 신호로서 자주 보고되었다. MET 증폭은 게피티닙 또는 에를로티닙 치료에 내성을 획득한 EGFR 돌연변이가 있는 NSCLC 환자의 4%-20%에서 검출되었다(Sequist, L. V., 외, Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin. Cancer Res.* 2013, *19*, 22402247). 리간드 HGF의 상향 조절은 EGFR-TKI 내성의 또 다른 메커니즘을 나타낸다. T790M 돌연변이나 MET 증폭이 없는 획득 내성을 가진 임상표본들 및 EGFR-TKI에 민감한 활성화 EGFR 유전자 돌연변이에도 불구하고 1차 내성을 보인 사례들에서 높은 HGF 발현이 발견되었다(Yano, S., 외, Hepatocyte growth factor induces gefitinib resistance of lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor-activating mutations. *Cancer Res.* **2008**, *68*, 94799487). *MET*의 증폭은 항-EGFR 요법 동안 KRAS 돌연변이가 발생하지 않는 전이성 결장직장암 환자에서 세특시맵 또는 파니투무맵에 대한 획득 내성과 관련이 있다 (Bardelli, A., 외, Amplification of the MET Receptor Drives Resistance to Anti-EGFR Therapies in Colorectal Cancer. *Cancer Discov.* **2013**, *3*, 658673). 종양 미세환경으로부터의 성장 인자에서 유도된 내성은 항암 키나제 억제제에 대한 잠재적인 공통 메커니즘을 나타낸다. 기질 HGF의 상향 조절은 BRAF 돌연변이 흑색종 세포에서 BRAF 억제제 라무라페닙에 대한 내성을 부여한다 (Straussman, R., 외, Tumour micro-environment elicits innate resistance to RAF

inhibitors through HGF secretion. *Nature* **2012**, 487, 500-504). 대체 수용체 티로신 키나제의 리간드 매개 활성화는 본래 MET, FGFR2, 또는 FGFR3에 의존적인 암 세포들에서 관찰되었으며, MET 뿐만 아니라 HER 및 EGFR 패밀리의 RTK가 서로의 손실을 보상하는 것으로 보고되었다 (Harbinski, F., 외, Rescue screens with secreted proteins reveal compensatory potential of receptor tyrosine kinases in driving cancer growth. *Cancer Discov.* **2012**, 2, 948959). 따라서 최적의 지속적인 항종양 효과를 달성하기 위해 보상적인 리간드 발현을 유도하는 적응 세포 반응을 차단하는 것이 필요하다.

[0007] 수용체 티로신 키나제에 대한 게놈 변형은 다양한 암에 대한 발암성 동인이며(Campbell et al 2016 *Nat Genet* 48, 607-16; Sadiq 외, 2013 *J Clin Oncol* 31, 1089-96) 뿐만 아니라 폐암 환자의 치료를 위한 오시머티닙과 같은 다른 분자 약제에 대한 내성 기전이다 (Ko 외, 2017 *Ann Transl Med* 5(1), 4; Liu 외, 2018 *Molecular Cancer* 17, article 53). MET 표적 요법으로 치료받은 환자는 종종 우회 신호전달, MET로의 돌연변이 또는 최근 간행물(Recondo et al, 2020 *Clin Cancer Res*, doi 10.1158/1078-0432.CCR-19-3608)에 설명된 바와 같이 알려지지 않은 기전에 의해 약물 내성이 발생한다. Recondo 연구에서 MET 표적화 요법으로 치료받은 20명의 환자 중 35%가 질환 진행 시 MET 돌연변이를 가졌다(예를 들어, MET 잔기 H1094, G1163, L1195, D1228, Y1230 및 높은 수준의 MET 증폭). 이와 같이, MET를 강력하게 억제하거나 MET의 돌연변이된 형태를 강력하게 억제하는 억제제는 MET가 증폭되어 있거나 돌연변이된 형태의 MET가 있는 환자에 대해 향상된 임상 이점을 가질 것으로 예상된다.

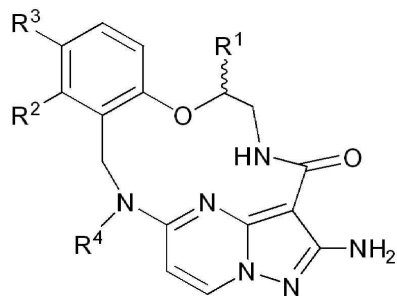
[0008] Src는 많은 유형의 암에서 탈조절되는 비수용체 티로신 키나제이며 EGFR, HER2 및 c-Met를 포함한 많은 RTK의 핵심 하류 변환인자이다. Src 신호전달의 활성화는 표적화된 항내분비 요법, 수용체 티로신 키나제 요법, 전통적인 화학요법 및 방사선 요법에 치료 내성을 부여하는 것과 연관되어왔다. (Zhang S, et al *Trends Pharmacol Sci.* **2012**, 33, 122). Src 억제제는 현재 항암 요법에 대한 내성을 극복하고 전이성 재발을 예방하는 병용 요법에서 중요한 역할을 할 수 있다. Src 계열(SFK)의 세포질 티로신 키나제(비수용체 티로신 키나제라고도 함)는 성장 인자 및 인테그린을 포함한 많은 수의 세포외 자극에 의해 유도되는 신호 전달에서 중요한 역할을 한다. 상승된 SFK 활성화는 인간 결장직장암(CRC)의 80% 이상에서 발견되며 이는 불량한 임상 결과와 관련이 있어 왔다 (Summy JM, 외, *Cancer Metastasis Rev.* **2003**, 22, 337-358). SFK 회원 구성원 Yes는 c-Src와 공유되지 않는 결장암 진행에 중요한 특정 발암성 신호 전달 경로를 조절한다. (Scancier F. 외, *PLoS One.* **2011**, 6(2): e17237) WASF2-FGR 융합 유전자는 폐 편평 상피암, 난소 장액 낭선암종 및 피부 흑색종에서 발견되었다 (Stransky N, 외, *Nature Communications* 2014, 5, 4846). 에스트로겐 수용체 양성(ER^+) 유방암은 호르몬 결핍에 적응하고 항에스트로겐 요법에 내성을 갖게 된다. SRC 계열 키나제(SFK) LYN의 억제성 SH2 도메인에서의 돌연변이는 아로마타제 억제제 레트로졸로 치료한 후 높은 증식성을 유지한 ER^+ 종양과 관련이 있다. LYN은 장기 간 에스트로겐 결핍에 내성인 여러 ER^+ 유방암 계통들에서 상향조절되었다. (Schwarz LJ, 외, *J Clin Invest.* **2014**, 124, 5490-5502) 따라서 LYN을 표적으로 하는 것은 ER^+ 유방암의 하위집합에서 항에스트로겐으로부터의 탈출을 극복하는 합리적인 전략이 될 것이다. LYN은 거세 저항성 전립선암(CRPC)에서 과발현되었고, AR 전사 활성을 향상시켰고, CRPC 진행을 가속화시켰으며, Lyn 키나제를 표적으로 하면 분자 샤페론 Hsp90으로부터 AR 해리를 유도하여 유비퀴틴화 및 프로테아좀 분해를 초래하는 것으로 보고되었다. (Zardan A., 외, *Oncogenesis* **2014**, 3, e115) Lyn 티로신 키나제는 CRPC 치료를 위한 잠재적인 치료 표적이다. Src 계열 키나제 FYN은 신경계의 신호 전달 경로에 그리고 정상적인 생리학적 조건하에서 T 림프구의 발달 및 활성화에 관여한다. Fyn의 활성화는 흑색종, 교모세포종, 편평 세포 암종, 전립선 및 유방암을 비롯한 다양한 암에서 관찰된다. (Elias D., 외, *Pharmacological Research* **2015**, 100, 250-254) Fyn은 타목시펜 내성 유방암 세포주에서 상향 조절되었으며 내성 기전에서 중요한 역할을 한다. 말초 T 세포 림프종(PTCL)은 공격적인 비호지킨 림프종의 이종 그룹으로서 예후가 좋지 않다. FYN 활성화 돌연변이는 PTCL에서 발견되었으며, 활성화된 FYN 돌연변이 대립유전자의 발현을 통해 형질전환된 세포들의 성장을 촉진했다. SRC 키나제 억제제는 PTCL 치료에 중요한 역할을 할 수 있다. (Couronne L, 외, *Blood* 2013, 122, 811).

[0009] 질환 유발 키나제 억제제에 대해 활성을 갖는 화합물, 특히 유전적으로 변경된 MET, SCR 및 CSF1R에 대해 활성을 갖는 화합물을 제조하는 것이 바람직하다. 또한 1차 종양유전자 동인들 및 2차 돌연변이, 우회 신호전달, EMT, 암 줄기세포성 및 전이를 비롯한 이들의 획득 내성 기전을 표적화하기 위해 다약리학 프로파일을 갖는 새로운 화합물 또한 필요하다.

발명의 내용

요약

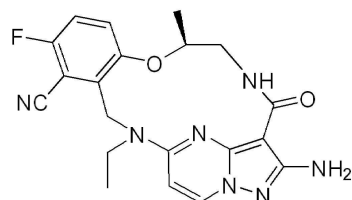
MET, SRC 및 CSF1R 유전자 생성물을 억제하는 화합물들이 발견되었다. 다음과 같은 화학식 I의 화합물



I

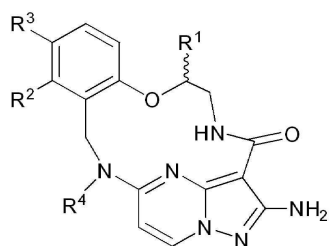
(여기서 R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 본원에 기재된 바와 같이 정의됨)은 야생형 및 돌연변이 MET, SRC, 및 CSF1R에 대해 활성을 갖는 것으로 나타났다.

이러한 화합물 중 하나는 (7S)-3-아미노-14-에틸-11-플루오로-7-메틸-4-옥소-4,5,6,7,13,14-헥사하이드로-1,15-에테노피라졸로[4,3-f][1,4,8,10]벤즈옥사트리아자사이클로트리데신-12-카르보니트릴(본원에서 “화합물 1”이라고도 함)로서, 다음 화학식으로 나타내어지며,



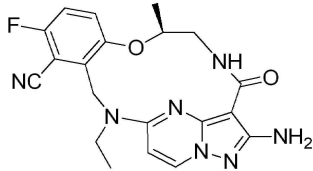
이는 야생형 및 돌연변이 야생형 및 돌연변이 MET, SRC 및 CSF1R에 대해 활성을 나타내는 강력한 소분자 키나제 억제제인 것으로 나타났다. 화합물 1은 수용체 및 비수용체 티로신 키나제들의 억제를 통해 약리학적으로 매개되는 항종양 특성을 비롯한 특성들을 갖는다. 화학식 I의 화합물, 특히 화합물 1은 국제 특허출원 공개공보 제 W02019/023417에 개시되어 있으며, 이 문헌은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

한 양상에서, 본 발명은 MET, SRC 및 CSF1R를 억제하는 화합물의 치료적 유효량을 포유동물, 특히 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물, 특히, 인간 환자에서 질환, 예를 들어, 암을 치료하는 방법을 제공하며, 이때 상기 질환은 유전적으로 변경된 MET에 의해 매개된다. 일부 실시형태에서, MET, SRC 및 CSF1R를 억제하는 화합물은 다음 화학식 I의 화합물:



I

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이며, 이때 R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 본원에 기재된 바와 같이 정의된다. 일부 실시형태에서, MET, SRC 및 CSF1R를 억제하는 화합물은 다음 화학식의 화합물:



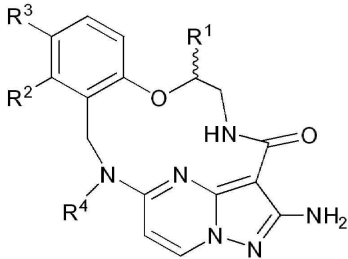
[0022]

[0023]

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시형태에서, 포유동물, 특히 인간 환자는 이전에 하나 이상의 치료제로 치료를 받았다.

[0024]

또 다른 양상에서, 본 발명은 MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 유전적으로 변경된 MET를 발현하는 것으로 이전에 나타난 환자의 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물은 다음 화학식 I의 화합물:



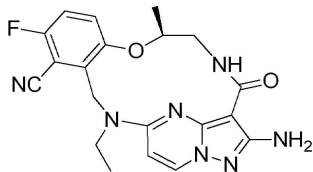
[0025]

[0026]

I

[0027]

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이며, 이때 R¹, R², R³, 및 R⁴는 본원에 기재된 바와 같이 정의된다. 일부 실시형태에서, MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물은 다음 화학식의 화합물:



[0028]

[0029]

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 하나 이상의 치료제로 치료를 받았다.

[0030]

또 다른 양상에서, 본 발명은 환자의 암을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 다음 단계를 포함한다;

[0031]

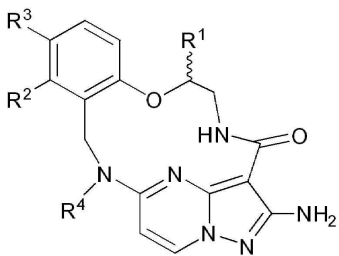
i. 환자 내 유전적으로 변경된 MET를 식별하는 단계,

[0032]

ii. MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계.

[0033]

일부 실시형태에서, MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물은 다음 화학식 I의 화합물:



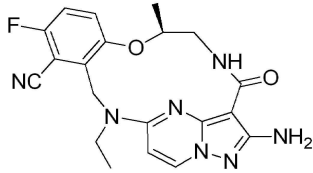
[0034]

[0035]

I

[0036]

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이며, 이때 R¹, R², R³, 및 R⁴는 본원에 기재된 바와 같이 정의된다. 일부 실시형태에서, MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물은 다음 화학식의 화합물:



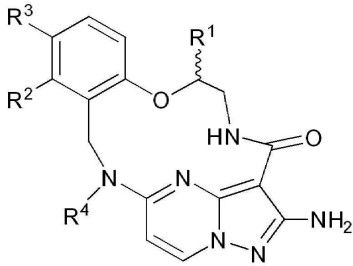
[0037]

[0038]

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 하나 이상의 치료제로 치료를 받았다.

[0039]

또 다른 양상에서, 본 발명은 MET, SRC, 및 CSF1R을 억제하는 화합물로 치료하기 위한 환자를 식별하는 방법을 제공하며, 이 방법은 환자를 유전적으로 변경된 MET에 의해 매개되는 암으로 진단하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물은 다음 화학식 I의 화합물:



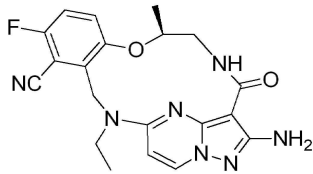
[0040]

[0041]

I

[0042]

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이며, 이때 R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 본원에 기재된 바와 같이 정의된다. 일부 실시형태에서, MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물은 다음 화학식의 화합물:



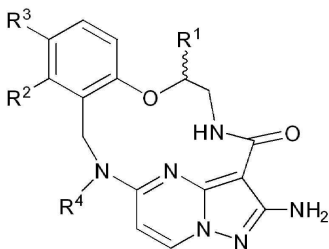
[0043]

[0044]

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 하나 이상의 치료제로 치료를 받았다.

[0045]

또 다른 양상에서, 본 발명은 환자의 질환 치료를 위한 약제의 제조에서 MET, SRC, 및 CSF1R을 억제하는 화합물의 용도를 제공한다. 일부 실시형태에서, MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물은 다음 화학식 I의 화합물:



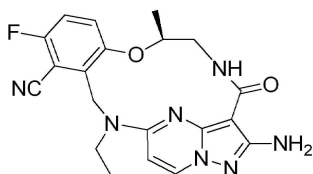
[0046]

[0047]

I

[0048]

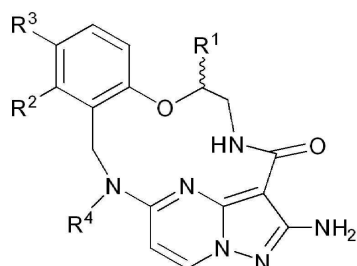
또는 이의 약학적으로 허용되는 염이며, 이때 R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 본원에 기재된 바와 같이 정의된다. 일부 실시형태에서, MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물은 다음 화학식의 화합물:



[0049]

[0050] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 하나 이상의 치료제로 치료를 받았다.

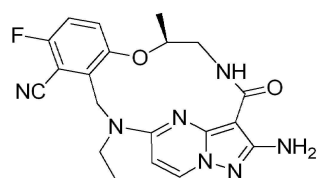
[0051] 또 다른 양상에서, 본 발명은 환자의 암을 치료하기 위한 MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물을 제공한다. 일부 실시형태에서, MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물은 다음 화학식 I의 화합물:



[0052]

[0053] I

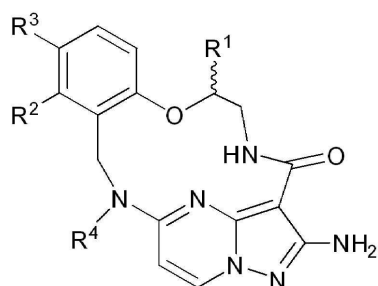
[0054] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이며, 이때 R¹, R², R³, 및 R⁴는 본원에 기재된 바와 같이 정의된다. 일부 실시형태에서, MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물은 다음 화학식의 화합물:



[0055]

[0056] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 하나 이상의 치료제로 치료를 받았다.

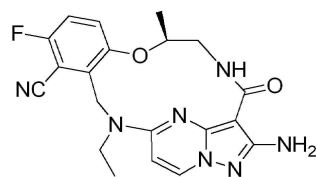
[0057] 또 다른 양상에서, 본 발명은 이전에 유전적으로 변경된 티로신 또는 세린/트레오닌 키나제를 발현하는 것으로 나타난 환자의 암을 치료하기 위한 MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물의 용도를 제공한다. 일부 실시형태에서, MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물은 다음 화학식 I의 화합물:



[0058]

[0059] I

[0060] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이며, 이때 R¹, R², R³, 및 R⁴는 본원에 기재된 바와 같이 정의된다. 일부 실시형태에서, MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물은 다음 화학식의 화합물:

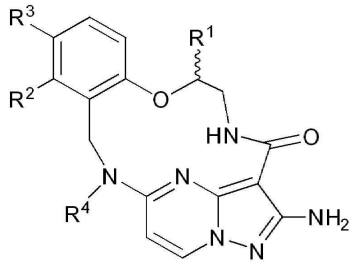


[0061]

[0062] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 하나 이상의 치료제로 치료를 받았다.

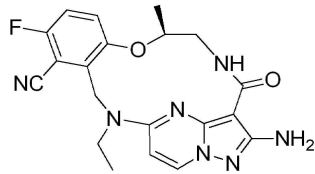
[0063] 또 다른 양상에서, 본 발명은 환자의 암을 치료하기 위한 MET, SRC, 및 CSF1R을 억제하는 화합물의 용도를 제공하며, 이때 환자는 이전에 암 치료제로 치료를 받았으며 암은 암 치료제에 대한 내성을 발달시켰다. 일부 실

시형태에서, MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물은 다음 화학식 I의 화합물:



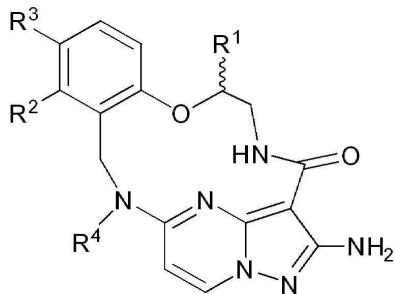
I

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이며, 이때 R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 본원에 기재된 바와 같이 정의된다. 일부 실시형태에서, MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물은 다음 화학식의 화합물:



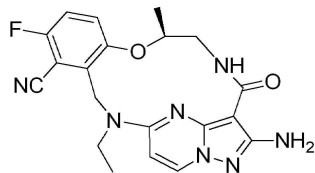
또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 하나 이상의 치료제로 치료를 받았다.

또 다른 양상에서, 본 발명은 이전에 유전적으로 변경된 티로신 또는 세린/트레오닌 키나제를 발현하는 것으로 나타난 환자의 암을 치료하기 위한 MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물의 용도를 제공하며, 이때 환자는 이전에 암 치료제로 치료를 받았으며, 암은 암 치료제에 대한 내성을 발달시켰다. 일부 실시형태에서, MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물은 다음 화학식 I의 화합물:



I

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이며, 이때 R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 본원에 기재된 바와 같이 정의된다. 일부 실시형태에서, MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물은 다음 화학식의 화합물:



또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 하나 이상의 치료제로 치료를 받았다.

일부 실시형태에서, 유전적으로 변경된 MET 유전자는 c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 유전적으로 변경된 MET는 위치 P991, T992, D1010, V1092, H1094, G1163, T1173, H1094, N1100, Y1003, H1106, V1070, V1188, V1092, H1094, G1162, L1195, F1200, V1220, D1228, Y1230, D1231, Y1235, D1246, Y1248, M1250, 및 M1268 중 하나 이상에서, c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 포함한다. 일부 실

시형태에서, 유전적으로 변경된 MET는 P991S, T992I, D1010H, D1010Y, V1092I, H1094N, H1094R, H1094Y, N1100K, N1100S, Y1003C, Y1003F, Y1003H, H1106D, V1070A, V1092I, V1188I, T1173I, H1094Y, G1163R, L1195F, F1195I, L1195V, F1200I, V1220I, D1228N, D1228H, D1228V, Y1230A, Y1230C, Y1230D, Y1230H, Y1230S, D1231Y, Y1235D, D1246N, D1246H, Y1248D, Y1248H, Y1248C, M1250T, 및 M1268T로 이루어진 군으로부터 선택된, c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 유전적으로 변경된 MET는 T1173I, P991S, M1250T, T992I, V1092I, F1200I, Y1235D, Y1230H, D1246N, D1246H, Y1248D, Y1248H, Y1248C, 및 M1268T로 이루어진 군으로부터 선택된, c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 암은 우회 내성을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 우회 내성은 SRC/CSF1R에 의해 매개된다.

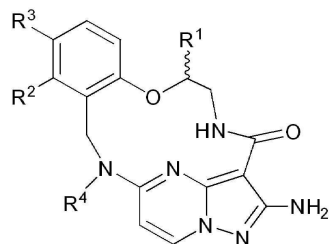
[0076] 일부 실시형태에서, 암은 암종, 육종, 림프종, 호지킨병, 흑색종, 증피종, 버킷 림프종, 비인두 암종, 백혈병, 폐암, 유방암, 유전성 인간 유두 신장 암종, 산발성 인간 유두 신장 암종, 소아 간세포 암종, 또는 골수종이다. 일부 실시형태에서, 암은 ALCL, NSCLC, 신경모세포종, 염증성 근섬유아세포 종양, 신장암, 성인 신장 세포 암종, 소아 신장 세포 암종, 유방암, 삼중 음성 유방암, 삼중 양성 유방암, HER⁺ 유방암, 구강암, 식도암, 후두암, 췌장암, 방광암, 결장암, 결장 선암종, 교모세포종, 다형성 교모세포종, 갑상선암, 갑상선 역형성암, 내분비암, 골암, 담관암, 난소암, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 위암, 위선암종, 결장직장암, 직장암, 간암, 신장암, 혈관육종, 상피모양 혈관내피종, 간내담관암, 갑상선 유두암, 스피트조이드 신생물(spitzoid neoplasms), 육종, 성상세포종, 뇌 저등급신경교종, 분비성 유방 암종, 유선 유사 암종, 급성 골수성 백혈병, 선천성 중배엽성 신종, 선천성 섬유육종, Ph-유사 급성 림프모구 백혈병, 갑상선 암종, 피부암, 두경부 편평 세포 암종, 소아 신경교종 CML, 전립선암, 폐 편평상피 암종, 난소 장액 낭선암종, 피부 흑색종(skin cutaneous melanoma), 전이성 거세 저항성 전립선암, 호지킨 림프종, 신경내분비 종양, 장액 및 투명 세포 자궁내막암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0077] 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 암 치료제로 치료받았다. 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 암 치료제로 치료를 받았으며, 암은 암 치료제에 대한 내성을 발달시켰다. 일부 실시형태에서, 내성은 1차 자연 내성이다. 일부 실시형태에서, 내성은 돌연변이(들)로부터 획득된 내성이다. 일부 실시형태에서, 내성은 우회 내성이다. 일부 실시형태에서, 내성은 EMT 기반 내성이다.

[0078] 본 발명의 추가적인 실시형태, 특징 및 이점들은 다음의 상세한 설명 및 본 발명의 실시를 통해 명백해질 것이다. 본 발명의 화합물들은 다음에 열거된 임의의 항목들에 실시형태로서 기재될 수 있다. 본원에 설명된 임의의 실시형태들은 실시형태들이 서로 상충되지 않는 한 본원에 설명된 임의의 다른 실시형태들과 관련하여 사용될 수 있음이 이해될 것이다.

[0079] 1. MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자의 암을 치료하는 방법으로서, 이때 암은 유전적으로 변경된 MET에 의해 매개되는 것인, 방법.

[0080] 2. 항목 1에 있어서, 화합물은 다음 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이며:



[0081]

[0082] 이때

[0083] R¹은 H, 중수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0084] R²는 클로로 또는 -CN이고;

[0085] R³는 H, 중수소 또는 플루오로이고;

[0086] R⁴는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고, 이때 C₁-C₆ 알킬의 각 수소 원자는 독립적으로 중수소, 플루오로, 클로로, 브로모, -OH, CN, -OC₁-C₆ 알킬, -NH₂, NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, 또는 C₃-C₇ 사이클로알킬로 선택적

으로 치환되고, 이때 암은 유전적으로 변경된 MET에 의해 매개되는 것인, 방법.

[0087] 3. 항목 1 또는 2에 있어서, 유전적으로 변경된 MET는 c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는, 방법.

[0088] 4. 항목 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 유전적으로 변경된 MET는 위치 P991, T992, V1092, H1094, G1163, T1173, L1195, F1200, D1228, Y1230, Y1235, D1246, Y1248, M1250 및 M1268 중 하나 이상의 c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는, 방법.

[0089] 5. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 유전적으로 변경된 MET는 T1173I, P991S, M1250T, T992I, V1092I, F1200I, Y1235D, Y1230H, D1246N, D1246H, Y1248D, Y1248H, Y1248C 및 M1268T로 이루어진 군으로부터 선택된, c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는, 방법.

[0090] 6. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 암은 SRC/CSF1R에 의해 매개되는 우회 내성을 나타내는 것인, 방법.

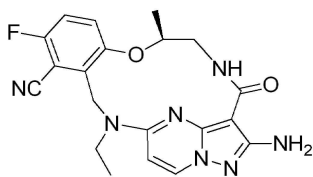
[0091] 7. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, R¹은 메틸인, 방법.

[0092] 8. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, R²는 -CN인, 방법.

[0093] 9. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, R³은 플루오로인, 방법.

[0094] 10. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, R⁴는 C₁-C₆ 알킬인, 방법.

[0095] 11. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 다음 화학식의 화합물



[0096]

[0097] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 방법.

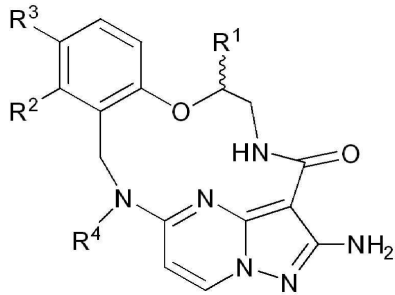
[0098] 12. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 암은 암종, 육종, 림프종, 호지킨병, 흑색종, 중피종, 버킷 림프종, 비인두 암종, 백혈병, 폐암, 유방암, 유전성 인간 유두 신장 암종, 산발성 인간 유두 신장 암종, 소아 간세포 암종, 또는 골수종인, 방법.

[0099] 13. 항목 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 암은 ALCL, NSCLC, 신경모세포종, 염증성 근섬유아세포 종양, 신장암, 성인 신장 세포 암종, 소아 신장 세포 암종, 유방암, 삼중 음성 유방암, 삼중 양성 유방암, HER⁺ 유방암, 구강암, 식도암, 후두암, 췌장암, 방광암, 결장암, 결장 선암종, 교모세포종, 다형성 교모세포종, 갑상선암, 갑상선 역형성암, 내분비암, 골암, 담관암, 난소암, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 위암, 위선암종, 결장직장암, 직장암, 간암, 신장암, 혈관육종, 상피모양 혈관내피종, 간내담관암, 갑상선 유두암, 스피트조이드 신생물 (spitzoid neoplasms), 육종, 성상세포종, 뇌 저등급신경교종, 분비성 유방 암종, 유선 유사 암종, 급성 골수성 백혈병, 선천성 중배엽성 신종, 선천성 섬유육종, Ph-유사 급성 림프모구 백혈병, 갑상선 암종, 피부암, 두경부 편평 세포 암종, 소아 신경교종 CML, 전립선암, 폐 편평상피 암종, 난소 장액 낭선암종, 피부 흑색종 (skin cutaneous melanoma), 전이성 거세 저항성 전립선암, 호지킨 림프종, 신경내분비 종양, 및 장액 및 투명 세포 자궁내막암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[0100] 14. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 환자는 이전에 하나 이상의 치료제로 치료를 받은, 방법.

[0101] 15. 유전적으로 변경된 MET에 의해 매개된 암을 가진 것으로 이전에 나타난 환자의 암을 치료하는 방법으로서, MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[0102] 16. 항목 15에 있어서, 화합물은 다음 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이며:



[0103]

[0104] 이때

[0105] R^1 은 H, 중수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0106] R^2 는 클로로 또는 -CN이고;

[0107] R^3 는 H, 중수소 또는 플루오로이고;

[0108] R^4 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고, 이때 C_1-C_6 알킬의 각 수소 원자는 독립적으로 중수소, 플루오로, 클로로, 브로모, -OH, CN, $-OC_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, $NH(C_1-C_6$ 알킬), $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, 또는 C_3-C_7 사이클로알킬로 선택적으로 치환되는 것인, 방법.

[0109] 17. 항목 15 또는 16에 있어서, 유전적으로 변경된 MET는 c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는, 방법.

[0110] 18. 항목 15 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 유전적으로 변경된 MET는 위치 P991, T992, V1092, H1094, G1163, T1173, L1195, F1200, D1228, Y1230, Y1235, D1246, Y1248, M1250 및 M1268 중 하나 이상의 c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는, 방법.

[0111] 19. 항목 15 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 유전적으로 변경된 MET는 T1173I, P991S, M1250T, T992I, V1092I, F1200I, Y1235D, Y1230H, D1246N, D1246H, Y1248D, Y1248H, Y1248C 및 M1268T로 이루어진 군으로부터 선택된, c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는, 방법.

[0112] 20. 항목 15 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 암은 SRC/CSF1R에 의해 매개되는 우회 내성을 나타내는 것인, 방법.

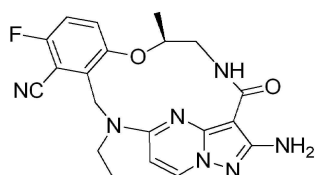
[0113] 21. 항목 15 내지 20 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 메틸인, 방법.

[0114] 22. 항목 15 내지 21 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 -CN인, 방법.

[0115] 23. 항목 15 내지 22 중 어느 하나에 있어서, R^3 은 플루오로인, 방법.

[0116] 24. 항목 15 내지 23 중 어느 하나에 있어서, R^4 는 C_1-C_6 알킬인, 방법.

[0117] 25. 항목 15 내지 24 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 다음 화학식의 화합물



[0118]

[0119] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 방법.

[0120] 26. 항목 15 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 암은 암종, 육종, 림프종, 호지킨병, 흑색종, 중피종, 버킷 림프종, 비인두 암종, 백혈병, 폐암, 유방암, 유전성 인간 유두 신장 암종, 산발성 인간 유두 신장 암종, 소아 간

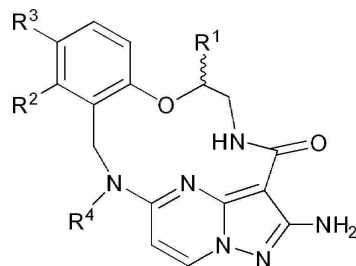
세포 암종, 또는 골수종인, 방법.

[0121] 27. 항목 15 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 암은 ALCL, NSCLC, 신경모세포종, 염증성 근섬유아세포 종양, 신장암, 성인 신장 세포 암종, 소아 신장 세포 암종, 유방암, 삼중 음성 유방암, 삼중 양성 유방암, HER⁺ 유방암, 구강암, 식도암, 후두암, 췌장암, 방광암, 결장암, 결장 선암종, 교모세포종, 다형성 교모세포종, 갑상선암, 갑상선 역형성암, 내분비암, 골암, 담관암, 난소암, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 위암, 위선암종, 결장직장암, 직장암, 간암, 신장암, 혈관육종, 상피모양 혈관내피종, 간내담관암, 갑상선 유두암, 스피트조이드 신생물(spitzoid neoplasms), 육종, 성상세포종, 뇌 저등급신경교종, 분비성 유방 암종, 유선 유사 암종, 급성 골수성 백혈병, 선천성 중배엽성 신종, 선천성 섬유육종, Ph-유사 급성 림프모구 백혈병, 갑상선 암종, 피부암, 두경부 편평 세포 암종, 소아 신경교종 CML, 전립선암, 폐 편평상피 암종, 난소 장액 낭선암종, 피부 흑색종 (skin cutaneous melanoma), 전이성 거세 저항성 전립선암, 호지킨 림프종, 신경내분비 종양, 및 장액 및 투명 세포 자궁내막암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[0122] 28. 항목 15 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 환자는 이전에 하나 이상의 치료제로 치료를 받은, 방법.

[0123] 29. 환자의 암을 치료하기 위한 MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물로서, 이때 암은 유전적으로 변경된 MET에 의해 매개되는, 화합물.

[0124] 30. 항목 29에 있어서, 다음 화학식을 가지는, 환자의 암을 치료하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로서:



[0125]

이때

[0126]

[0127] R¹은 H, 중수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0127]

[0128] R²는 클로로 또는 -CN이고;

[0128]

[0129] R³는 H, 중수소 또는 플루오로이고;

[0129]

[0130] R⁴는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고, 이때 C₁-C₆ 알킬의 각 수소 원자는 독립적으로 중수소, 플루오로, 클로로, 브로모, -OH, CN, -OC₁-C₆ 알킬, -NH₂, NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, 또는 C₃-C₇ 사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, 이때 암은 유전적으로 변경된 MET에 의해 매개되는 것인, 화합물.

[0130]

[0131] 31. 항목 29 또는 30에 있어서, 유전적으로 변경된 MET는 c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는, 화합물.

[0131]

[0132] 32. 항목 29 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 유전적으로 변경된 MET는 위치 P991, T992, V1092, H1094, G1163, T1173, L1195, F1200, D1228, Y1230, Y1235, D1246, Y1248, M1250 및 M1268 중 하나 이상의 c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는, 화합물.

[0132]

[0133] 33. 항목 29 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 유전적으로 변경된 MET는 T1173I, P991S, M1250T, T992I, V1092I, F1200I, Y1235D, Y1230H, D1246N, D1246H, Y1248D, Y1248H, Y1248C 및 M1268T로 이루어진 군으로부터 선택된, c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는, 화합물.

[0133]

[0134] 34. 항목 29 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 암은 SRC/CSF1R에 의해 매개되는 우회 내성을 나타내는 것인, 화합물.

[0134]

[0135] 35. 항목 29 내지 34 중 어느 하나에 있어서, R¹은 메틸인, 화합물.

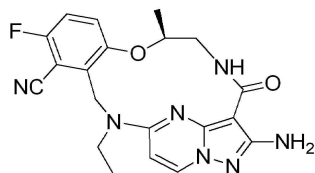
[0135]

[0136] 36. 항목 29 내지 35 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 -CN인, 화합물.

[0137] 37. 항목 29 내지 36 중 어느 하나에 있어서, R^3 는 플루오로인, 화합물.

[0138] 38. 항목 29 내지 37 중 어느 하나에 있어서, R^4 는 C_1 - C_6 알킬인, 화합물.

[0139] 39. 항목 29 내지 38 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 다음 화학식의 화합물



[0140]

[0141] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 화합물.

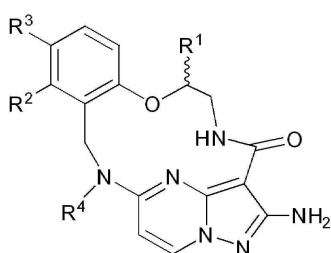
[0142] 40. 항목 29 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 암은 암종, 육종, 림프종, 호지킨병, 흑색종, 중피종, 버킷 림프종, 비인두 암종, 백혈병, 폐암, 유방암, 유전성 인간 유두 신장 암종, 산발성 인간 유두 신장 암종, 소아 간 세포 암종, 또는 골수종인, 화합물.

[0143] 41. 항목 29 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 암은 ALCL, NSCLC, 신경모세포종, 염증성 근섬유아세포 종양, 신장암, 성인 신장 세포 암종, 소아 신장 세포 암종, 유방암, 삼중 음성 유방암, 삼중 양성 유방암, HER⁺ 유방암, 구강암, 식도암, 후두암, 췌장암, 방광암, 결장암, 결장 선암종, 교모세포종, 다형성 교모세포종, 갑상선암, 갑상선 역형성암, 내분비암, 골암, 담관암, 난소암, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 위암, 위선암종, 결장직장암, 직장암, 간암, 신장암, 혈관육종, 상피모양 혈관내피종, 간내담관암, 갑상선 유두암, 스피트조이드 신생물(spitzoid neoplasms), 육종, 성상세포종, 뇌 저등급신경교종, 분비성 유방 암종, 유선 유사 암종, 급성 골수성 백혈병, 선천성 중배엽성 신종, 선천성 섬유육종, Ph-유사 급성 림프모구 백혈병, 갑상선 암종, 피부암, 두경부 편평 세포 암종, 소아 신경교종 CML, 전립선암, 폐 편평상피 암종, 난소 장액 낭선암종, 피부 흑색종 (skin cutaneous melanoma), 전이성 거세 저항성 전립선암, 호지킨 림프종, 신경내분비 종양, 및 장액 및 투명 세포 자궁내막암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

[0144] 42. 항목 29 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 환자는 이전에 하나 이상의 치료제로 치료를 받은, 화합물.

[0145] 43. 환자의 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서 MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물의 용도로서, 이때 암은 유전적으로 변경된 MET에 의해 매개되는, 용도.

[0146] 44. 항목 43에 있어서, 화합물은 환자의 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서 사용하기 위한, 다음 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고:



[0147]

[0148] 이때

[0149] R^1 은 H, 중수소 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0150] R^2 는 클로로 또는 -CN이고;

[0151] R^3 는 H, 중수소 또는 플루오로이고;

[0152] R^4 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고, 이때 C_1 - C_6 알킬의 각 수소 원자는 독립적으로 중수소, 플루오로, 클로로,

브로모, -OH, CN, -OC₁-C₆ 알킬, -NH₂, NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, 또는 C₃-C₇ 사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, 이때 암은 유전적으로 변경된 MET에 의해 매개되는, 용도.

[0153] 45. 항목 43 또는 44에 있어서, 유전적으로 변경된 MET는 c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는, 용도.

[0154] 46. 항목 43 내지 45 중 어느 하나에 있어서, 유전적으로 변경된 MET는 위치 P991, T992, V1092, H1094, G1163, T1173, L1195, F1200, D1228, Y1230, Y1235, D1246, Y1248, M1250 및 M1268 중 하나 이상의 c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는, 용도.

[0155] 47. 항목 43 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 유전적으로 변경된 MET는 T1173I, P991S, M1250T, T992I, V1092I, F1200I, Y1235D, Y1230H, D1246N, D1246H, Y1248D, Y1248H, Y1248C 및 M1268T로 이루어진 군으로부터 선택된, c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는, 용도.

[0156] 48. 항목 43 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 암은 SRC/CSF1R에 의해 매개되는 우회 내성을 나타내는, 용도.

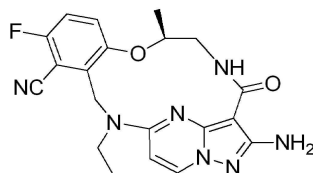
[0157] 49. 항목 43 내지 48 중 어느 하나에 있어서, R¹은 메틸인, 용도.

[0158] 50. 항목 43 내지 49 중 어느 하나에 있어서, R²는 -CN인, 용도.

[0159] 51. 항목 43 내지 50 중 어느 하나에 있어서, R³은 플루오로인, 용도.

[0160] 52. 항목 43 내지 51 중 어느 하나에 있어서, R⁴는 C₁-C₆ 알킬인, 용도.

[0161] 53. 항목 43 내지 52 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 다음 화학식의 화합물



[0162]

[0163] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 용도.

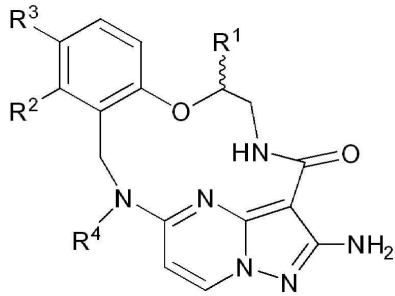
[0164] 54. 항목 43 내지 53 중 어느 하나에 있어서, 암은 암종, 육종, 림프종, 호지킨병, 흑색종, 중피종, 버킷 림프종, 비인두 암종, 백혈병, 폐암, 유방암, 유전성 인간 유두 신장 암종, 산발성 인간 유두 신장 암종, 소아 간 세포 암종, 또는 골수종인, 용도.

[0165] 55. 항목 43 내지 53 중 어느 하나에 있어서, 암은 ALCL, NSCLC, 신경모세포종, 염증성 근섬유아세포 종양, 신장암, 성인 신장 세포 암종, 소아 신장 세포 암종, 유방암, 삼중 음성 유방암, 삼중 양성 유방암, HER⁺ 유방암, 구강암, 식도암, 후두암, 췌장암, 방광암, 결장암, 결장 선암종, 교모세포종, 다형성 교모세포종, 갑상선암, 갑상선 역형성암, 내분비암, 골암, 담관암, 난소암, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 위암, 위선암종, 결장직장암, 직장암, 간암, 신장암, 혈관육종, 상피모양 혈관내피종, 간내담관암, 갑상선 유두암, 스피트조이드 신생물(spitzoid neoplasms), 육종, 성상세포종, 뇌 저등급신경교종, 분비성 유방 암종, 유선 유사 암종, 급성 골수성 백혈병, 선천성 중배엽성 신종, 선천성 섬유육종, Ph-유사 급성 림프모구 백혈병, 갑상선 암종, 피부암, 두경부 편평 세포 암종, 소아 신경교종 CML, 전립선암, 폐 편평상피 암종, 난소 장액 낭선암종, 피부 흑색종 (skin cutaneous melanoma), 전이성 거세 저항성 전립선암, 호지킨 림프종, 신경내분비 종양, 및 장액 및 투명 세포 자궁내막암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

[0166] 56. 항목 43 내지 55 중 어느 하나에 있어서, 환자는 이전에 하나 이상의 치료제로 치료를 받은, 용도.

[0167] 57. 환자의 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물을 포함하는 약제로서, 이때 암은 유전적으로 변경된 MET에 의해 매개되는, 약제.

[0168] 58. 항목 57에 있어서, 화합물은 환자의 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 다음 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고:



[0169]

[0170]

이때

[0171]

R^1 은 H, 중수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0172]

R^2 는 클로로 또는 $-CN$ 이고;

[0173]

R^3 는 H, 중수소 또는 플루오로이고;

[0174]

R^4 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고, 이때 C_1-C_6 알킬의 각 수소 원자는 독립적으로 중수소, 플루오로, 클로로, 브로모, $-OH$, CN , $-OC_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, $NH(C_1-C_6$ 알킬), $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, 또는 C_3-C_7 사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, 이때 암은 유전적으로 변경된 MET에 의해 매개되는, 약제.

[0175]

59. 항목 57 또는 58에 있어서, 유전적으로 변경된 MET는 c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는, 약제.

[0176]

60. 항목 57 내지 59 중 어느 하나에 있어서, 유전적으로 변경된 MET는 위치 P991, T992, V1092, H1094, G1163, T1173, L1195, F1200, D1228, Y1230, Y1235, D1246, Y1248, M1250 및 M1268 중 하나 이상의 c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는, 약제.

[0177]

61. 항목 57 내지 60 중 어느 하나에 있어서, 유전적으로 변경된 MET는 T1173I, P991S, M1250T, T992I, V1092I, F1200I, Y1235D, Y1230H, D1246N, D1246H, Y1248D, Y1248H, Y1248C 및 M1268T로 이루어진 군으로부터 선택된, c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는, 약제.

[0178]

62. 항목 57 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 암은 SRC/CSF1R에 의해 매개되는 우회 내성을 나타내는, 약제.

[0179]

63. 항목 57 내지 62 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 메틸인, 약제.

[0180]

64. 항목 57 내지 63 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 $-CN$ 인, 약제.

[0181]

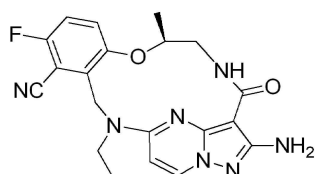
65. 항목 57 내지 64 중 어느 하나에 있어서, R^3 은 플루오로인, 약제.

[0182]

66. 항목 57 내지 65 중 어느 하나에 있어서, R^4 는 C_1-C_6 알킬인, 약제.

[0183]

67. 항목 57 내지 66 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 다음 화학식의 화합물



[0184]

[0185]

또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 약제.

[0186]

68. 항목 57 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 암은 암종, 육종, 림프종, 호지킨병, 흑색종, 중피종, 버킷 림프종, 비인두 암종, 백혈병, 폐암, 유방암, 유전성 인간 유두 신장 암종, 산발성 인간 유두 신장 암종, 소아 간세포 암종, 또는 골수종인, 약제.

[0187]

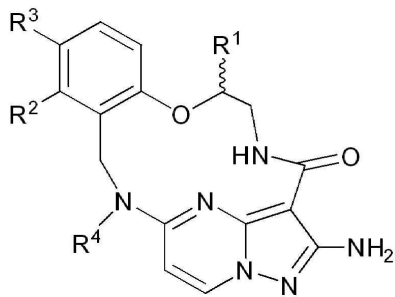
69. 항목 57 내지 68 중 어느 하나에 있어서, 암은 ALCL, NSCLC, 신경모세포종, 염증성 근섬유아세포 종양,

신장암, 성인 신장 세포 암종, 소아 신장 세포 암종, 유방암, 삼중 음성 유방암, 삼중 양성 유방암, HER⁺ 유방암, 구강암, 식도암, 후두암, 췌장암, 방광암, 결장암, 결장 선암종, 교모세포종, 다형성 교모세포종, 갑상선암, 갑상선 역형성암, 내분비암, 골암, 담관암, 난소암, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 위암, 위선암종, 결장직장암, 직장암, 간암, 신장암, 혈관육종, 상피모양 혈관내피종, 간내담관암, 갑상선 유두암, 스피트조이드 신생물(spitzoid neoplasms), 육종, 성상세포종, 뇌 저등급신경교종, 분비성 유방 암종, 유선 유사 암종, 급성 골수성 백혈병, 선천성 중배엽성 신종, 선천성 섬유육종, Ph-유사 급성 림프모구 백혈병, 갑상선 암종, 피부암, 두경부 편평 세포 암종, 소아 신경교종 CML, 전립선암, 폐 편평상피 암종, 난소 장액 낭선암종, 피부 흑색종 (skin cutaneous melanoma), 전이성 거세 저항성 전립선암, 호지킨 림프종, 신경내분비 종양, 및 장액 및 투명 세포 자궁내막암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제.

[0188] 70. 항목 57 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 환자는 이전에 하나 이상의 치료제로 치료를 받은, 약제.

[0189] 71. 환자의 암을 치료하는 방법에서, MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물의 용도로서, 이때 암은 유전적으로 변경된 MET에 의해 매개되는, 용도.

[0190] 72. 항목 71에 있어서, 화합물은 환자의 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 다음 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고:



[0191]

[0192] 이때

[0193] R¹은 H, 중수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0194] R²는 클로로 또는 -CN이고;

[0195] R³는 H, 중수소 또는 플루오로이고;

[0196] R⁴는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고, 이때 C₁-C₆ 알킬의 각 수소 원자는 독립적으로 중수소, 플루오로, 클로로, 브로모, -OH, CN, -OC₁-C₆ 알킬, -NH₂, NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, 또는 C₃-C₇ 사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, 이때 암은 유전적으로 변경된 MET에 의해 매개되는, 용도.

[0197] 73. 항목 71 또는 72에 있어서, 유전적으로 변경된 MET는 c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는, 용도.

[0198] 74. 항목 71 내지 73 중 어느 하나에 있어서, 유전적으로 변경된 MET는 위치 P991, T992, V1092, H1094, G1163, T1173, L1195, F1200, D1228, Y1230, Y1235, D1246, Y1248, M1250 및 M1268 중 하나 이상의 c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는, 용도.

[0199] 75. 항목 71 내지 74 중 어느 하나에 있어서, 유전적으로 변경된 MET는 T1173I, P991S, M1250T, T992I, V1092I, F1200I, Y1235D, Y1230H, D1246N, D1246H, Y1248D, Y1248H, Y1248C 및 M1268T로 이루어진 군으로부터 선택된, c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는, 용도.

[0200] 76. 항목 71 내지 75 중 어느 하나에 있어서, 암은 SRC/CSF1R에 의해 매개되는 우회 내성을 나타내는, 용도.

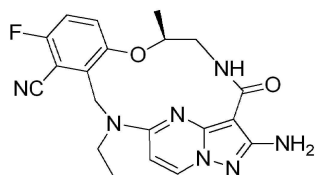
[0201] 77. 항목 71 내지 76 중 어느 하나에 있어서, R¹은 메틸인, 용도.

[0202] 78. 항목 71 내지 77 중 어느 하나에 있어서, R²는 -CN인, 용도.

[0203] 79. 항목 71 내지 78 중 어느 하나에 있어서, R^3 은 플루오로인, 용도.

[0204] 80. 항목 71 내지 79 중 어느 하나에 있어서, R^4 는 C_1 - C_6 알킬인, 용도.

[0205] 81. 항목 71 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 다음 화학식의 화합물



[0206] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 용도.

[0208] 82. 항목 71 내지 81 중 어느 하나에 있어서, 암은 암종, 육종, 림프종, 호지킨병, 흑색종, 중피종, 버킷 림프종, 비인두 암종, 백혈병, 폐암, 유방암, 유전성 인간 유두 신장 암종, 산발성 인간 유두 신장 암종, 소아 간세포 암종, 또는 골수종인, 용도.

[0209] 83. 항목 71 내지 81 중 어느 하나에 있어서, 암은 ALCL, NSCLC, 신경모세포종, 염증성 근섬유아세포 종양, 신장암, 성인 신장 세포 암종, 소아 신장 세포 암종, 유방암, 삼중 음성 유방암, 삼중 양성 유방암, HER⁺ 유방암, 구강암, 식도암, 후두암, 췌장암, 방광암, 결장암, 결장 선암종, 교모세포종, 다형성 교모세포종, 갑상선암, 갑상선 역형성암, 내분비암, 골암, 담관암, 난소암, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 위암, 위선암종, 결장직장암, 직장암, 간암, 신장암, 혈관육종, 상피모양 혈관내피종, 간내담관암, 갑상선 유두암, 스피트조이드 신생물(spitzoid neoplasms), 육종, 성상세포종, 뇌 저등급신경교종, 분비성 유방 암종, 유선 유사 암종, 급성 골수성 백혈병, 선천성 중배엽성 신종, 선천성 섬유육종, Ph-유사 급성 림프모구 백혈병, 갑상선 암종, 피부암, 두경부 편평 세포 암종, 소아 신경교종 CML, 전립선암, 폐 편평상피 암종, 난소 장액 낭선암종, 피부 흑색종 (skin cutaneous melanoma), 전이성 거세 저항성 전립선암, 호지킨 림프종, 신경내분비 종양, 및 장액 및 투명 세포 자궁내막암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

[0210] 84. 항목 71 내지 83 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 이전에 유전적으로 변경된 MET에 의해 인코딩된 돌연변이를 포함하는 c-Met을 발현하는 것으로 나타났던, 용도.

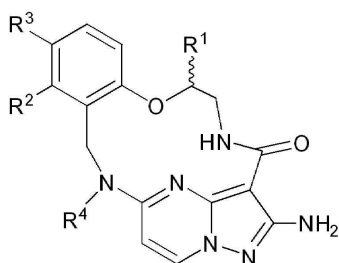
[0211] 85. 항목 71 내지 84 중 어느 하나에 있어서, 환자는 이전에 하나 이상의 치료제로 치료를 받은, 용도.

[0212] 86. 다음 단계를 포함하는, 환자의 암을 치료하는 방법;

[0213] i. 환자 내 유전적으로 변경된 MET를 식별하는 단계,

[0214] ii. MET, SRC 및 CSF1R을 억제하는 화합물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계.

[0215] 87. 항목 86에 있어서, 화합물은 다음 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이며:



[0216] 이때

[0218] R^1 은 H, 중수소 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0219] R^2 는 클로로 또는 -CN이고;

[0220] R^3 는 H, 중수소 또는 플루오로이고;

[0221] R^4 는 H 또는 $C_1 - C_6$ 알킬이고, 이때 $C_1 - C_6$ 알킬의 각 수소 원자는 독립적으로 중수소, 플루오로, 클로로, 브로모, -OH, CN, $-OC_1 - C_6$ 알킬, $-NH_2$, $NH(C_1 - C_6$ 알킬), $-N(C_1 - C_6$ 알킬) $_2$, 또는 $C_3 - C_7$ 사이클로알킬로 선택적으로 치환되는 것인, 방법.

[0222] 88. 항목 86 또는 87에 있어서, 유전적으로 변경된 MET는 c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는, 방법.

[0223] 89. 항목 86 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 유전적으로 변경된 MET는 위치 P991, T992, V1092, H1094, G1163, T1173, L1195, F1200, D1228, Y1230, Y1235, D1246, Y1248, M1250 및 M1268 중 하나 이상의 c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는, 방법.

[0224] 90. 항목 86 내지 89 중 어느 하나에 있어서, 유전적으로 변경된 MET는 T1173I, P991S, M1250T, T992I, V1092I, F1200I, Y1235D, Y1230H, D1246N, D1246H, Y1248D, Y1248H, Y1248C 및 M1268T로 이루어진 군으로부터 선택된, c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는, 방법.

[0225] 91. 항목 86 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 암은 SRC/CSF1R에 의해 매개되는 우회 내성을 나타내는 것인, 방법.

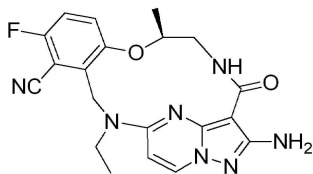
[0226] 92. 항목 86 내지 91 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 메틸인, 방법.

[0227] 93. 항목 86 내지 92 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 -CN인, 방법.

[0228] 94. 항목 86 내지 93 중 어느 하나에 있어서, R^3 은 플루오로인, 방법.

[0229] 95. 항목 86 내지 94 중 어느 하나에 있어서, R^4 는 $C_1 - C_6$ 알킬인, 방법.

[0230] 96. 항목 86 내지 95 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 다음 화학식의 화합물



[0231]

[0232] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 방법.

[0233] 97. 항목 86 내지 96 중 어느 하나에 있어서, 암은 암종, 육종, 림프종, 호지킨병, 흑색종, 중피종, 버킷 림프종, 비인두 암종, 백혈병, 폐암, 유방암, 유전성 인간 유두 신장 암종, 산발성 인간 유두 신장 암종, 소아 간 세포 암종, 또는 골수종인, 방법.

[0234] 98. 항목 86 내지 96 중 어느 하나에 있어서, 암은 ALCL, NSCLC, 신경모세포종, 염증성 근섬유아세포 종양, 신장암, 성인 신장 세포 암종, 소아 신장 세포 암종, 유방암, 삼중 음성 유방암, 삼중 양성 유방암, HER⁺ 유방암, 구강암, 식도암, 후두암, 췌장암, 방광암, 결장암, 결장 선암종, 교모세포종, 다형성 교모세포종, 갑상선암, 갑상선 역형성암, 내분비암, 골암, 담관암, 난소암, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 위암, 위선암종, 결장직장암, 직장암, 간암, 신장암, 혈관육종, 상피모양 혈관내피종, 간내담관암, 갑상선 유두암, 스피트조이드 신생물(spitzoid neoplasms), 육종, 성상세포종, 뇌 저등급신경교종, 분비성 유방 암종, 유선 유사 암종, 급성 골수성 백혈병, 선천성 중배엽성 신종, 선천성 섬유육종, Ph-유사 급성 림프모구 백혈병, 갑상선 암종, 피부암, 두경부 편평 세포 암종, 소아 신경교종 CML, 전립선암, 폐 편평상피 암종, 난소 장액 낭선암종, 피부 흑색종 (skin cutaneous melanoma), 전이성 거세 저항성 전립선암, 호지킨 림프종, 신경내분비 종양, 및 장액 및 투명 세포 자궁내막암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

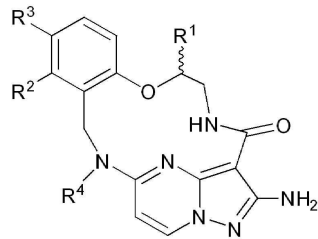
[0235] 99. 항목 86 내지 98 중 어느 하나에 있어서, 환자는 이전에 하나 이상의 치료제로 치료를 받은, 방법.

[0236] 100. 항목 86 내지 99 중 어느 하나에 있어서, 식별 단계는 환자 샘플을 FISH, IHC, PCR 및 유전자 시퀀싱으로 이루어진 군으로부터 선택된 테스트로 처리하는 것을 포함하는, 방법.

[0237] 101. MET, SRC, 및 CSF1R을 억제하는 화합물로 치료하기 위한 환자를 식별하는 방법으로서, 이 방법은 환자를

유전적으로 변경된 MET에 의해 매개되는 암으로 진단하는 것을 포함하는, 방법.

[0238] 102. 항목 101에 있어서, 화합물은 다음 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이며:



[0239]

[0240] 이때

[0241] R^1 은 H, 중수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0242] R^2 는 클로로 또는 $-CN$ 이고;

[0243] R^3 는 H, 중수소 또는 플루오로이고;

[0244] R^4 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고, 이때 C_1-C_6 알킬의 각 수소 원자는 독립적으로 중수소, 플루오로, 클로로, 브로모, $-OH$, CN , $-OC_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, $NH(C_1-C_6$ 알킬), $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, 또는 C_3-C_7 사이클로알킬로 선택적으로 치환되는 것인, 방법.

[0245] 103. 항목 101 또는 102에 있어서, 유전적으로 변경된 MET는 c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는, 방법.

[0246] 104. 항목 101 내지 103 중 어느 하나에 있어서, 유전적으로 변경된 MET는 위치 P991, T992, V1092, H1094, G1163, T1173, L1195, F1200, D1228, Y1230, Y1235, D1246, Y1248, M1250 및 M1268 중 하나 이상의 c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는, 방법.

[0247] 105. 항목 101 내지 104 중 어느 하나에 있어서, 유전적으로 변경된 MET는 T1173I, P991S, M1250T, T992I, V1092I, F1200I, Y1235D, Y1230H, D1246N, D1246H, Y1248D, Y1248H, Y1248C 및 M1268T로 이루어진 군으로부터 선택된, c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는, 방법.

[0248] 106. 항목 101 내지 105 중 어느 하나에 있어서, 암은 SRC/CSF1R에 의해 매개되는 우회 내성을 나타내는 것인, 방법.

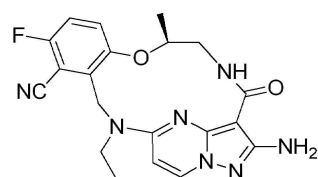
[0249] 107. 항목 101 내지 106 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 메틸인, 방법.

[0250] 108. 항목 101 내지 107 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 $-CN$ 인, 방법.

[0251] 109. 항목 101 내지 108 중 어느 하나에 있어서, R^3 은 플루오로인, 방법.

[0252] 110. 항목 101 내지 109 중 어느 하나에 있어서, R^4 는 C_1-C_6 알킬인, 방법.

[0253] 111. 항목 101 내지 110 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 다음 화학식의 화합물



[0254]

[0255] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 방법.

[0256] 112. 항목 101 내지 111 중 어느 하나에 있어서, 암은 암종, 육종, 림프종, 호지킨병, 흑색종, 중피종, 버킷 림프종, 비인두 암종, 백혈병, 폐암, 유방암, 유전성 인간 유두 신장 암종, 산발성 인간 유두 신장 암종, 소아

간세포 암종, 또는 골수종인, 방법.

[0257] 113. 항목 101 내지 111 중 어느 하나에 있어서, 암은 ALCL, NSCLC, 신경모세포종, 염증성 근섬유아세포 종양, 신장암, 성인 신장 세포 암종, 소아 신장 세포 암종, 유방암, 삼중 음성 유방암, 삼중 양성 유방암, HER⁺ 유방암, 구강암, 식도암, 후두암, 췌장암, 방광암, 결장암, 결장 선암종, 교모세포종, 다형성 교모세포종, 갑상선암, 갑상선 역형성암, 내분비암, 골암, 담관암, 난소암, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 위암, 위선암종, 결장 직장암, 직장암, 간암, 신장암, 혈관육종, 상피모양 혈관내피종, 간내담관암, 갑상선 유두암, 스피트조이드 신 생물(spitzoid neoplasms), 육종, 성상세포종, 뇌 저등급신경교종, 분비성 유방 암종, 유선 유사 암종, 급성 골 수성 백혈병, 선천성 중배엽성 신종, 선천성 섬유육종, Ph-유사 급성 림프모구 백혈병, 갑상선 암종, 피부암, 두경부 편평 세포 암종, 소아 신경교종 CML, 전립선암, 폐 편평상피 암종, 난소 장액 낭선암종, 피부 흑색종 (skin cutaneous melanoma), 전이성 거세 저항성 전립선암, 호지킨 림프종, 신경내분비 종양, 및 장액 및 투명 세포 자궁내막암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[0258] 114. 항목 101 내지 113 중 어느 하나에 있어서, 환자는 이전에 하나 이상의 치료제로 치료를 받은, 방법.

[0259] 115. 항목 101 내지 114 중 어느 하나에 있어서, 환자는 환자 샘플을 FISH, IHC, PCR 및 유전자 시퀀싱으로 이루어진 군으로부터 선택된 테스트로 처리함으로써 식별되는, 방법.

[0260] 116. 항목 101 내지 114 중 어느 하나에 있어서, 진단 단계는 환자로부터 샘플을 수득하고, FISH, IHC, PCR 및 유전자 시퀀싱으로 이루어진 군으로부터 선택된 생물학적 테스트 또는 생물학적 분석을 사용하여 샘플을 변형시켜, 샘플 내 유전적으로 변경된 MET를 보여주는 측정 결과를 제공하는 것을 포함하는, 방법.

[0261] 상세한 설명

[0262] 본 발명을 추가로 설명하기에 앞서, 본 발명은 설명된 특정 실시예들에 제한되지 않으며, 당연히 달라질 수 있음을 이해해야 한다. 본원에서 사용된 용어는 단지 특정한 실시예를 설명하기 위한 것이며, 본 발명의 범위는 첨부된 청구범위에 의해서만 제한될 것이기 때문에, 제한하려는 의도가 아님을 이해해야 한다.

[0263] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 해당 분야의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 같은 동일한 의미를 가진다. 여기에 언급된 모든 특허, 출원, 공개된 출원 및 기타 간행물은 그 전체가 참고로 포함된다. 이 섹션에 설명된 정의가 본원에 참조로 포함된 특허, 응용 프로그램 또는 기타 간행물에 설명된 정의와 상반되거나 일치하지 않는 경우 본 섹션에 설명된 정의는 참조문헌으로 포함된 정의보다 우선한다.

[0264] 본원 및 첨부된 청구범위에서 사용되는, 단수형 “하나” 및 “그것”은 문맥에서 달리 명확히 언급이 없는 한 복수형을 포함한다. 청구 범위는 임의의 선택적 요소를 제외하도록 작성될 수 있음을 추가로 유념한다. 따라서, 이러한 진술은 청구 요소들의 인용 또는 “부정적” 한정어 사용과 관련하여 “단독”, “오직” 등과 같은 배타적 용어를 사용하기 위한 전제부로 기능하는 것이다.

[0265] 본원에서 사용되는 “포함하는”, “함유하는” 및 “포함하는”이라는 용어는 개방적이고 비제한적인 의미로 사용된다.

[0266] 보다 간결한 기재를 제공하기 위해 본원에 제공된 일부 정량적 표현은 “약”이라는 용어로 한정되지 않는다. “약”이라는 용어가 명시적으로 사용되든 아니든, 본원에 주어진 모든 양은 실제 주어진 값을 의미하고 해당 기술 분야의 통상의 기술에 기초하여 합리적으로 추론될 수 있는 주어진 값에 대한 근사값을 의미하는 것으로 이해되며, 이러한 주어진 값에 대한 실험 및/또는 측정 조건으로 인한 균등값 및 근사치를 포함한다. 백분율로 표시된 농도는 달리 표시되지 않는 한 질량비를 나타낸다.

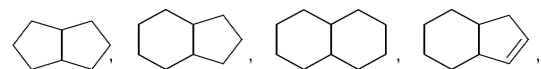
[0267] 달리 언급되지 않는 한, 본원 실시형태들의 방법 및 기술은 일반적으로 당업계에 널리 공지된 그리고 본 발명 전체에 걸쳐 인용되고 논의되는 다양한 일반적인 그리고 보다 구체적인 참고문헌에 기재된 바와 같은 통상적인 방법에 따라 수행된다.

[0268] 정의

[0269] 본원에 사용된 용어 “알킬”은 선택적으로 분지화되고 1 내지 20개 탄소 원자들을 함유하는 탄소 원자 사슬을 포함한다. 특정 실시형태에서, 알킬은 유리하게는 C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₉, C₁-C₈, C₁-C₇, C₁-C₆, 및 C₁-C₄를 포함하는 제한된 길이일 수 있음이 추가로 이해되어야 한다. C₁-C₈, C₁-C₇, C₁-C₆, 및 C₁-C₄를 포함하는 이러한 특히

제한된 길이의 알킬 기 등은 “저급 알킬”로 지칭될 수 있다. 예시적인 알킬 기는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 네오펀틸, 헥실, 헵틸, 옥틸 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 알킬은 치환 또는 비치환될 수 있다. 전형적인 치환기는 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로지환족, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 머캅토, 알킬티오, 아릴티오, 시아노, 할로, 카르보닐, 옥소, (=O), 티오카르보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, N-아미도, C-카르복시, O-카르복시, 니트로 및 아미노를 포함하거나, 또는 본원에 제공된 다양한 실시형태에 기재된 바와 같다. “알킬”은 상기 제공된 것과 같은 다른 기와 조합되어 작용기화된 알킬을 형성할 수 있음이 이해될 것이다. 예를 들어, “카르복시” 기와 본원에 기재된 “알킬” 기의 조합은 “카르복시알킬” 기로 지칭될 수 있다. 다른 비제한적인 예는 하이드록시알킬, 아미노알킬 등을 포함한다.

[0270] 본원에서 사용되는 용어 “사이클로알킬”은 3내지 15원의 모든 탄소 단환식 고리를 지칭하며, 모든-탄소 5원/6원 또는 6원/6원 융합 이환식 고리, 또는 다환식 융합 고리(“융합” 고리 시스템은 해당 시스템의 각 고리가 해당 시스템의 각각의 다른 고리와 인접한 탄소 원자쌍을 공유함을 의미함) 기를 포함하고, 여기서 고리 중 하나 이상은 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있지만 사이클로알킬은 완전히 접합된 파이 전자 시스템을 포함하지 않는다. 특정 실시형태에서, 사이클로알킬은 유리하게는 C_3-C_{13} , C_3-C_9 , C_3-C_6 및 C_4-C_6 과 같은 제한된 크기일 수 있음이 이해될 것이다. 사이클로알킬은 치환되지 않거나, 알킬에 대해 기재된 바와 같이 또는 본원에 제공된 다양한 실시형태에서 기재된 바와 같이 치환될 수 있다. 예시적인 사이클로알킬 기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥센틸, 사이클로헥센타디엔틸, 사이클로헥센, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 아다만틸, 노르보르닐, 노르보르네닐, 9H-플루오렌-9-일 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 그래프에 나타난 사이클로알킬 기의 예시적인 예는 적절하게 결합된 모이어티들의 형태로 다음과 같은 엔티티를 포함한다:



[0274] 본원에 사용된 “하이드록시” 또는 “하이드록실”은 -OH 기를 지칭한다.

[0275] 본원에 사용된 “할로” 또는 “할로젠”은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 지칭한다.

[0276] 본원에 사용된 “시아노”는 -CN 기를 지칭한다.

[0277] 용어 “치환된”은 명시된 기 또는 모이어티가 하나 이상의 치환기를 보유함을 의미한다. 용어 “치환되지 않은”은 명시된 기가 치환기를 보유하지 않는다는 것을 의미한다. “치환된”이라는 용어가 구조 시스템을 설명하는 데 사용되는 경우, 치환은 해당 시스템의 원자가-허용 위치에서 발생하는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, “치환된”은 명시된 기 또는 모이어티가 1, 2 또는 3개의 치환기를 보유함을 의미한다. 다른 실시형태에서, “치환된”은 명시된 기 또는 모이어티가 1개 또는 2개의 치환기를 보유함을 의미한다. 또 다른 실시형태에서, “치환된”은 명시된 기 또는 모이어티가 하나의 치환기를 보유함을 의미한다.

[0278] 본원에서 사용된 바와 같이, “선택적” 또는 “선택적으로”는 이후에 기술된 사건 또는 상황이 발생할 수 있지만 반드시 일어날 필요는 없음을 의미하고, 이러한 기제는 사건 또는 상황이 발생하는 경우와 발생하지 않는 경우를 포함한다. 예를 들어, “여기서 C_1-C_6 알킬의 각 수소 원자”는 치환기가 각 치환기에 대한 수소 원자의 대체에 의해 C_1-C_6 알킬 상에 존재할 수 있지만 존재할 필요는 없음을 의미하고, 이러한 기제는 C_1-C_6 알킬이 치환되는 상황 및 C_1-C_6 알킬이 치환되지 않은 상황을 포함한다.

[0279] 본원에 사용된 용어 “약학적으로 허용되는 염”은 약학에서 사용될 수 있는 이온에 대항하는 염을 지칭한다. 일반적으로, SM Berge, 외의 문헌[“Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19]를 참조하라. 바람직한 약학적으로 허용가능한 염은 약리학적으로 효과적이고 과도한 독성, 자극 또는 알레르기 반응 없이 대

상체의 조직들과 접촉하기에 적합한 염이다. 본원에 기재된 화합물은 충분히 산성인 기, 충분히 염기성인 기, 두 가지 유형의 작용기 또는 각 유형 중 하나 이상을 가질 수 있으므로, 다수의 무기 또는 유기 염기, 및 무기 및 유기 산과 반응하여 약학적으로 허용되는 염을 형성한다. 이러한 염에는 다음이 포함된다:

- [0280] (1) 염산, 브롬화수소산, 질산, 인산, 황산 및 과염소산 등과 같은 무기산 또는 아세트산, 옥살산, (D) 또는 (L) 말산, 말레산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산 등과 같은 유기산과 모 화합물의 유리 염기의 반응에 의해 수득될 수 있는 산 부가염; 또는
- [0281] (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어, 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온 또는 알루미늄 이온으로 대체되거나; 또는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트리메타민, N-메틸글루카민 등과 같은 유기 염기와 배위될 때 형성된 염.
- [0282] 약학적으로 허용되는 염은 당업자에게 잘 알려져 있고, 임의의 이러한 약학적으로 허용되는 염은 본원에 기재된 실시형태와 관련하여 고려될 수 있다. 약학적으로 허용되는 염의 예는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 포스페이트, 모노하이드로젠-포스페이트, 디하이드로젠포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 부틴-1,4-다이오에이트, 헥신-1,6-다이오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 설포네이트, 메틸설포네이트, 프로필설포네이트, 베실레이트, 자일렌설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, γ 하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 테르트레이트, 및 만델레이트가 포함된다. 다른 적합한 약학적으로 허용되는 염의 목록은 1985년 펜실베이니아주 이스턴에 있는 Mack Publishing Company의 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition]에서 찾을 수 있다.
- [0283] 염기성 질소를 함유하는 화학식 I의 화합물의 경우, 약학적으로 허용되는 염은 당업계에서 이용가능한 임의의 적합한 방법, 예를 들어, 무기산, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 설파산, 질산, 붕산, 인산 등으로, 또는 유기산, 예를 들어, 아세트산, 페닐아세트산, 프로피온산, 스테아르산, 젖산, 아스코르브산, 말레산, 하이드록시말레산, 이세티온산, 숙신산, 발레르산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 올레산, 팔미트산, 라우르산, 글루쿠론산 또는 갈락투론산과 같은 피라노시딜산, 만델산, 시트르산 또는 타르타르산과 같은 알파-하이드록시산, 아스파르트산 또는 글루탐산과 같은 아미노산, 벤조산, 2-아세톡시벤조산, 나프토산 또는 신남산과 같은 방향족산, 라우릴설포산, p-톨루엔설포산, 메탄설포산, 또는 에탄설포산과 같은 설포산, 또는 본원에 예시로 제공된 바와 같은 임의의 상용성 산 혼합물, 및 본 발명의 기술 분야의 통상의 지식 수준에 비추어 등가물 또는 허용가능한 대체물로 간주되는 임의의 기타 산 및 이들의 혼합물로 유리 염기를 처리함에 의해 제조될 수 있다.
- [0284] 본 발명은 또한 약학적으로 허용되는, 화학식 I의 화합물의 전구약물, 및 이러한 약학적으로 허용되는 전구약물을 사용하는 치료 방법에 관한 것이다. 용어 “전구약물”은 대상체에 투여한 후, 가용매분해 또는 효소적 절단과 같은 화학적 또는 생리학적 과정을 통해 또는 생리학적 조건 하에서 생체내에서 화합물을 생성하는 (예를 들어, 전구약물을 생리학적 pH에 두면 화학식 I의 화합물로 전환된다), 명시된 화합물의 전구체를 의미한다. “약학적으로 허용되는 전구약물”은 무독성이고, 생물학적으로 허용되며, 그렇지 않은 경우 생물학적으로 대상체에 투여하기에 적합한 전구약물이다. 적합한 전구약물 유도체의 선택 및 제조를 위한 예시적인 절차는 예를 들어, 문헌[“Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985]에 기재되어 있다.
- [0285] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 약학적 활성 대사산물, 및 본 발명의 방법에서 이러한 대사산물의 용도에 관한 것이다. “약학적 활성 대사산물”은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염의 체내 대사의 약리학적 활성 생성물을 의미한다. 화합물의 전구약물 및 활성 대사산물은 당업계에 공지되거나 이용가능한 통상적인 기술을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Bertolini 외, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan 외, *J. Pharm. Sci.* 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 220-230; Bodor, *Adv. Drug Res.* 1984, 13, 255-331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985); 및 Larsen, *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen 외, eds., Harwood Academic Publishers, 1991)]을 참고하라.
- [0286] 본원에 도시된 임의의 화학식은 그 구조식의 화합물 뿐만 아니라 특정 변형 또는 형태를 나타내고자 한다.

예를 들어, 본원에 제공된 화학식은 라세미 형태, 또는 하나 이상의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 기하 이성질체, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 한다. 추가로, 본원에 제공된 임의의 화학식은 또한 이러한 화합물의 수화물, 용매화물 또는 다형체, 또는 이들의 혼합물을 지칭하는 것으로 한다. 추가로, 본원에 제공된 임의의 화학식은 또한 이러한 화합물의 수화물, 용매화물 또는 다형체, 또는 이들의 혼합물을 지칭하는 것으로 한다. 예를 들어, 기호 “”를 포함하는 구조식에 의해 도시된 화합물은 기호 “”가 부착된 탄소 원자에 대한 두 입체 이성질체 모두를 포함하며, 구체적으로 결합 “” 및 “” 둘 모두는 “”의 의미에 포함된다.

[0287] 본원에 사용된 용어 “유전적으로 변경된”은 유전자에 의해 인코딩되는 단백질 서열의 변화를 초래할 수 있는 유전자를 구성하는 DNA 서열의 영구적인 변경을 지칭한다. 본원에 기재된 “유전적으로 변경된” 유전자는 크기 별로, 예를 들어, 단일 뉴클레오타이드(일명 단일 뉴클레오타이드 다형성, SNP 또는 점 돌연변이), 다중 뉴클레오타이드 다형성(MNP), 유전자 융합과 같은 다중 유전자를 포함하는 염색체의 대형 세그먼트 등과 같은 범위의, DNA 서열 및/또는 이러한 DNA 서열에 의해 인코딩된 단백질 서열의 변화를 가질 수 있다. 유전자 융합의 예는 하나 이상의 유전자를 인코딩하는 염색체 DNA의 일부가 재배열되어 DNA 서열에서 일반적으로 소통하지 않는 두 유전자의 융합을 제공하는 염색체 역전, 염색체의 DNA 서열의 일부가 결실되어 DNA 서열에서 일반적으로 소통하지 않는 두 유전자들의 융합을 제공하는 염색체 결실의 결과인 예들 또는 염색체 DNA의 일부가 스플라이싱되고 동일하거나 다른 염색체에 삽입되어 NA 염기서열에서 일반적으로 소통하지 않는 두 유전자의 융합을 제공하는 전위의 결과인 예들을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다. 당업자는 이러한 유전자 융합이, 유전자 융합이 발생한 개체에 따라 다중 변이체에서 발견될 수 있고 이러한 변이체 각각이 본원에 기재된 방법에 의해 고려된다는 것을 쉽게 이해할 것이다.

[0288] “유전적으로 변경된” 유전자 또는 이러한 유전자에 의해 인코딩된 단백질은 모체로부터 유전될 수 있는 유전적 돌연변이로 발생할 수 있으며 때때로 생식계열 돌연변이, 또는 “유전적으로 변경된” 유전자 또는 이러한 유전자에 의해 인코딩된 단백질이라고도 지칭되며, 이는 사람의 일생 중 어느 시점에서 발생하는 후천적(또는 체세포) 돌연변이로 발생할 수 있다. 어떤 경우에는 “유전적으로 변경된” 유전자는 신생 경로의 (새로운) 돌연변이로 설명될 수 있으며 유전적이거나 체세포성일 수 있다. “유전적으로 변경된”은 SNP(또는 점 돌연변이) 및 전위와 같이, 본원에 기재된 DNA 서열의 변화 중 하나 이상이 환자에서 동시에 발생할 수 있는 상황을 지칭할 수 있음이 추가로 이해될 것이다. 이러한 상황은 키나제 억제제로 치료받은 환자가 치료의 효과를 감소시키는 DNA 서열의 돌연변이를 일으킬 수 있는 소위 “획득 내성”으로 인해 발생할 수 있지만 이로 인한 결과인 것만은 아니다. 이러한 획득 내성 돌연변이의 비제한적인 예는 유전적으로 변경된 MET에 의해 인코딩되는 c-Met 단백질에서 점 돌연변이 P991S, T992I, V1092I, T1173I, F1200I, D1228N, D1228H, Y1230A, Y1230C, Y1230D, Y1230H, Y1235D, D1246N, D1246H, Y1248D, Y1248H, Y1248C, M1250T, 및 M1268T를 포함한다.

[0289] 본원에 사용된 용어 “자연 내성”은 약물 치료, 특히 화학요법 치료에 대한 질환 세포, 특히 암 세포의 기존 내성을 지칭한다. 자연 내성은 단일 약물, 구조적으로 관련된 약물들의 소그룹, 또는 화학 구조가 상이한 여러 약물(소위 “다제 내성” 또는 “MDR”)에 대한 세포의 내성을 가져올 수 있음이 이해될 것이다. (Monti, E. 2007. Molecular Determinants of Intrinsic Multidrug Resistance in Cancer Cells and Tumors In B. Teicher (Ed.), *Cancer Drug Resistance* (pp. 241-260). Totowa, New Jersey: Humana Press Inc.). 자연 내성은 하나 이상의 숙주 관련 인자 및/또는 세포의 유전적 구성의 결과일 수 있음이 이해될 것이다. 이러한 인자에는 면역조절; 약리학적 인자, 예를 들어, 변경된 ADME로 인한 최적의 혈청 약물 수준 달성 실패 또는 약물 유발 부작용에 대한 낮은 내성; 종양 부위에 대한 제한된 약물 접근; 및 미세환경 신호가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 이러한 유전적 구성 인자에는 약물 수송체의 변경된 발현; 약물 표적(들)의 질적 변경; 약물 표적(들)의 양적 변경; 세포내 약물 취급/대사의 변화; DNA 복구 활동의 변화, 세포자멸사 경로의 변화가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. (Gottesman, M.M., *Annu. Rev. Med.*, 2002, 53, 516-527).

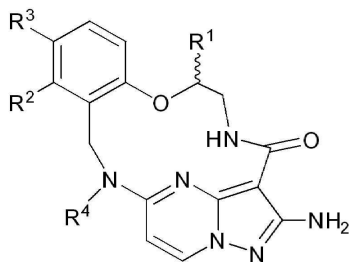
[0290] 본원에 사용된 용어 “질환”은 암, 통증, 염증성 질환, 예컨대 알레르기, 천식, 자가면역 질환, 체강 질환, 사구체신염, 간염, 염증성 장 질환(예: 궤양성 대장염), 전-관류 손상, 이식 거부, 건선 및 류마티스 관절염; 진성적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 및 골수섬유화증을 동반한 골수화생이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0291] 본원에 사용된 용어 “암”은 암, 예를 들어 암종, 육종, 림프종, 호지킨병, 흑색종, 중피종, 버킷 림프종, 비인두 암종, 백혈병, 폐암, 유방암, 유전성 인간 유두 신장 암종, 산발성 인간 유두 신장 암종, 소아 간세포 암종, 골수종 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명과 관련된 “암”의 예에는 ALCL, 폐암, 예를 들

어, 비소세포 폐암(NSCLC) (선암종, 폐 편평 세포 암종, 대세포 암종 및 대세포 신경내분비 종양 포함), 소세포 폐암(SCLC), 신경모세포종, 염증성 근섬유아세포 종양, 신장암, 성인 신장 세포 암종, 소아 신장 세포 암종, 유방암, 예를 들어 관장 A, 관장 B, 삼중 음성 유방암, 삼중 양성 유방 암, HER2+ 등, 구강암, 결장 선암종, 교모 세포종, 다형성 교모세포종, 갑상선암, 예를 들어 역형성 갑상선암, 담관암종, 난소암, 위암, 예를 들어, 위 선암종, 결장직장암(CRC), 혈관육종, 상피모양 혈관내피종, 간내 담관암종, 갑상선 유두암, 스피츠양 종양, 육종, 성상세포종, 뇌 저등급 신경교종, 분비성 유방 암종, 유방 유사체 암종, 급성 골수성 백혈병, 선천성 중간모세포성 신종, 선천성 섬유육종, Ph-유사 급성 림프모구 백혈병, 갑상선 암종, 피부 암, 예를 들어, 피부 흑색종, 두경부 편평 세포 암종(HNSCC), 소아 신경아교종 CML, 전립선암, 난소 장액성 낭선암종, 피부 흑색종, 거세 저항성 전립선암, 호지킨 림프종, 자궁암, 예를 들어, 장액성 및 투명 세포 자궁내막암, 자궁내막암 등, 구강암, 내분비암, 식도암, 후두암, 췌장암, 결장암, 방광암, 골암, 자궁경부암, 고환암, 직장암, 신장암, 간암, 신경내분비종양 및 위암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 용어 “암”은 원발성 암 또는 원발성 종양 및 전이성 암 또는 전이성 종양 둘 다를 포함하고, 당업계에서 공지된 바와 같은 암의 모든 단계를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 전이성 NSCLC, 전이성 CRC, 전이성 췌장암, 전이성 결장직장암, 전이성 HNSCC, 전이성 자궁암 등이 그 예이다. 용어 “암”은 소형 GTPase(예: KRAS 등) 및 수용체 티로신 키나제, 예를 들어 MET 등과 같이 질환 진행을 유발할 수 있는 특정 유전자들의 상향조절 또는 특정 유전자들의 유전적 돌연변이를 포함하는 암을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0292] 대표적인 실시형태

[0293] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 방법은 치료를 필요로 하는 환자에게 MET, SRC 및 CSF1R에 대해 활성을 갖는 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 질환의 치료에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 유전적으로 변경된 MET, SRC, 및 SCF1R에 대해 활성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고



[0294]

[0295] I

[0296] 이때

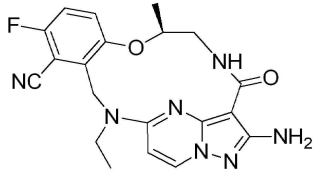
[0297] R^1 은 H, 중수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0298] R^2 는 클로로 또는 $-CN$ 이고;

[0299] R^3 는 H, 중수소 또는 플루오로이고;

[0300] R^4 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고, 이때 C_1-C_6 알킬의 각 수소 원자는 독립적으로 중수소, 플루오로, 클로로, 브로모, $-OH$, CN , $-OC_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, $NH(C_1-C_6$ 알킬), $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, 또는 C_3-C_7 사이클로알킬로 선택적으로 치환된다.

[0301] 일부 실시형태에서, R^1 은 메틸이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 $-CN$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 플루오로이다. 일부 실시형태에서, R^4 는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^4 는 에틸이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 다음 화학식의 화합물



[0302]

[0303]

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0304]

질환은 화학식 I의 화합물이 활성을 갖는, 본원에 기재된 티로신 키나제와 관련된 다수의 질환 중 어느 하나 일 수 있음이 이해될 것이다. 예를 들어, 본원에 기술된 방법은 암, 통증, 건선, 류마티스 관절염, 진성 적혈구 증가증, 본태성 혈소판증가증, 궤양성 대장염, 골수 섬유증을 동반한 골수 화생 등과 같은 질환의 치료에 사용될 수 있다. 질환은 유전적으로 변경된 MET, SRC, 또는 CSF1R의 활성과 관련된 임의의 질환일 수 있음이 이해될 것이다. 일부 실시형태에서, 질환은 유전적으로 변경된 MET에 의해 매개되거나 이와 관련된 암이다. 일부 실시형태에서, 질환은 c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는 유전적으로 변경된 MET에 의해 매개되거나 이와 관련된 암이다. 일부 실시형태에서, 질환은 위치 P991, T992, V1092, H1094, G1163, T1173, L1195, F1200, D1228, Y1230, Y1235, D1246, Y1248, M1250, 및 M1268 중 하나 이상에서 c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는 유전적으로 변경된 MET에 의해 매개되거나 이와 관련된 암이다. 일부 실시형태에서, 질환은 T1173I, P991S, M1250T, T992I, V1092I, F1200I, Y1235D, Y1230H, D1246N, D1246H, Y1248D, Y1248H, Y1248C, 및 M1268T로 이루어진 군으로부터 선택된, c-Met 단백질 내 발현된 점 돌연변이를 인코딩하는 유전적으로 변경된 MET에 의해 매개되거나 이와 관련된 암이다.

[0305]

암은 암종, 육종, 림프종, 호지킨병, 흑색종, 중피종, 버킷 림프종, 비인두 암종, 백혈병, 폐암, 유방암, 유전성 인간 유두 신장 암종, 산발성 인간 유두 신장 암종, 소아 간세포 암종, 또는 골수종을 비롯한 (그러나 이에 제한되는 것은 아님) 유전적으로 변경된 MET, SRC, 또는 SCF1R에 의해 매개되거나 이와 관련된 임의의 암 일 수 있음이 이해될 것이다. 일부 실시형태에서, 암은 ALCL, NSCLC, 신경모세포종, 염증성 근섬유아세포 종양, 신장암, 성인 신장 세포 암종, 소아 신장 세포 암종, 유방암, 삼중 음성 유방암, 삼중 양성 유방암, HER⁺ 유방암, 구강암, 식도암, 후두암, 췌장암, 방광암, 결장암, 결장 선암종, 교모세포종, 다형성 교모세포종, 갑상선암, 갑상선 역형성암, 내분비암, 골암, 담관암, 난소암, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 위암, 위선암종, 결장직장암, 직장암, 간암, 신장암, 혈관육종, 상피모양 혈관내피종, 간내담관암, 갑상선 유두암, 스피트조이드 신생물(spitzoid neoplasms), 육종, 성상세포종, 뇌 저등급신경교종, 분비성 유방 암종, 유선 유사 암종, 급성 골수성 백혈병, 선천성 중배엽성 신종, 선천성 섬유육종, Ph-유사 급성 림프모구 백혈병, 갑상선 암종, 피부암, 두경부 편평 세포 암종, 소아 신경교종 CML, 전립선암, 폐 편평상피 암종, 난소 장액 낭선암종, 피부 흑색종 (skin cutaneous melanoma), 전이성 거세 저항성 전립선암, 호지킨 림프종, 신경내분비 종양, 장액 및 투명 세포 자궁내막암을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0306]

일부 실시형태에서, 본 발명은 하나 이상의 치료제로 사전 치료를 받은 환자에서 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 하나 이상의 치료제로 치료받았다. 일부 실시형태에서, 환자는 하나 이상의 치료제로 이전에 치료받았고 치료에 대한 획득 내성을 발달시켰다. 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 하나 이상의 치료제로 치료받았고 유전적으로 변경된 MET 형태의 치료에 대해 획득 내성을 발달시켰다. 일부 실시형태에서, 환자는 하나 이상의 치료제로 이전에 치료받았고 유전적으로 변경된 MET에 의해 인코딩되는 c-Met 단백질의 돌연변이로서 발현되는, 치료에 대한 획득 내성을 발달시켰다. 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 하나 이상의 치료제로 치료받았고 c-Met 단백질에서 위치P991, T992, V1092, H1094, G1163, T1173, L1195, F1200, D1228, Y1230, Y1235, D1246, Y1248, M1250, 및 M1268 중 하나 이상에서의 점 돌연변이로서 발현되는, 치료에 대한 획득 내성을 발달시켰다. 일부 실시형태에서, 환자는 하나 이상의 치료제로 이전에 치료받았고 유전적으로 변경된 MET에 의해 인코딩되는 c-Met 단백질에서 T1173I, P991S, M1250T, T992I, V1092I, F1200I, Y1235D, Y1230H, D1246N, D1246H, Y1248D, Y1248H, Y1248C, 및 M1268T로 이루어진 군으로부터 선택된 점 돌연변이로서 발현되는, 치료에 대한 획득 내성을 발달시켰다. 일부 실시형태에서, 환자는 하나 이상의 화학요법제로 이전에 치료받았고 치료에 대한 우회 내성이 발달되었다. 또 다른 실시형태에서, 환자는 이전에 하나 이상의 치료제로 치료받았고 SRC 또는 SCF1R에 의해 조절되는 치료에 대한 우회 내성이 발달되었다.

[0307]

본원에 기재된 화합물 중 하나 이상으로 치료하기 전에 환자가 치료받았을 수 있는 다른 화학요법제는 키나제 억제제, 아드레노코르티코이드 및 코르티코스테로이드, 알킬화제, 펩티드 및 펩티드모방 신호 전달 억제제, 항안드로겐, 항에스트로겐, 안드로겐, 아클라마이신 및 아클라마이신 유도체, 에스트로겐, 항대사물질, 백금 화합

물, 아마니틴, 식물 알칼로이드, 미토마이신, 디스코터몰리드, 미세소관 억제제, 에포틸론, 염증성 및 전염증제, 퓨린 유사체, 피리미딘 유사체, 캄프토테신 및 돌라스타틴을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 실시형태에서, 환자가 본원에 기재된 하나 이상의 화합물로 치료하기 전에 받은 화학요법제는 아파티닙, 악시티닙, 알렉티닙, 보스티닙, 브리가티닙, 카보잔티닙, 세리티닙, 크리조티닙, 다브레페닙, 다사티닙, 에를로티닙, 에베롤리무스, 게피티닙, 이브루티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 닐로티닙, 닌테다닙, 팔보시클립, 파조파닙, 포나티닙, 레고라페닙, 룩솔리티닙, 시롤리무스, 소라페닙, 수니티닙, 토파시티닙, 템시롤리무스, 트라메티닙, 반데타닙, 베무라페닙, 메토티렉세이트, 부설판, 카르보플라틴, 클로람부실, 시스플라신, 타목시펜, 탁솔, 파클리탁셀, 도세탁셀, 시토신 아라비노사이드, 사이클로포스파미드, 다우노마이신, 리족신, 프레드니손, 하이드록시우레아, 테니포시드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 에리블린, 캄프토테신, 이리노테칸, 젤다나마이신, 에스트라무스틴 및 노코다마졸 중 하나 이상일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 방법은 아파티닙, 알렉티닙, 악시티닙, 보스티닙, 브리가티니, 카보잔티닙, 세리티닙, 크리조티닙, 다브레페닙, 다사티닙, 에를로티닙, 에베롤리무스, 게피티닙, 이브루티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 닐로티닙, 닌테다닙, 팔보시클립, 파조파닙, 포나티닙, 레고라페닙, 룩솔리티닙, 시롤리무스, 소라페닙, 수니티닙, 토파시티닙, 템시롤리무스, 트라메티닙, 반데타닙 및 베무라페닙으로 이루어진 군으로부터 선택된 키나제 억제제로 이전에 치료받은 환자의 치료를 제공한다. 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 크리조티닙으로 치료받았다.

[0308] 약학 조성물

[0309] 치료 목적을 위해, 본원에 기재된 화합물을 포함하는 약학 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 약학적으로 허용되는 부형제는 무독성이며 대상체에게 투여하기에 생물학적으로 적합한 물질이다. 이러한 부형제는 본원에 기재된 화합물의 투여를 용이하게 하고 활성 성분과 상용성이다. 약학적으로 허용되는 부형제의 예에는 안정제, 유허제, 계면활성제, 희석제, 항산화제, 결합제, 착색제, 증량제, 유화제 또는 풍미 변형제가 포함된다. 바람직한 실시형태에서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 멸균 조성물이다. 약학 조성물은 공지되어 있거나 당업자들이 이용할 수 있게 되는 조제 기술을 사용하여 제조될 수 있다.

[0310] 이러한 조성물을 규제하는 국가 및 지역 규정에 따른 조성물을 포함하는 멸균 조성물도 본 발명에 의해 고려된다.

[0311] 본원에 기재된 약학 조성물 및 화합물은, 다양한 투여 형태의 제조를 위해 당업계에 공지된 통상적인 방법에 따른 고체 담체와 함께, 적합한 약학적 용매 또는 담체 중의 용액, 에멀전, 현탁액 또는 분산액으로서, 또는 환제, 정제, 로젠지, 좌제, 향낭, 당의정, 과립, 분말, 재구성용 분말, 또는 캡슐로서 제제화될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 경구, 비경구, 직장, 비강, 국소 또는 안구 경로와 같은 적절한 전달 경로에 의해, 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 정맥내 또는 경구 투여용으로 제형화된다.

[0312] 경구 투여를 위해, 본 발명의 화합물은 정제 또는 캡슐과 같은 고체 형태로, 또는 용액, 에멀전 또는 현탁액으로서 제공될 수 있다. 경구 조성물을 제조하기 위해, 본 발명의 화합물은, 예를 들어, 매일 약 0.1 mg 내지 1 g, 또는 매일 약 1 mg 내지 50 mg, 또는 매일 약 50 내지 250 mg, 또는 매일 약 250mg 내지 1g의 투여량을 산출하도록 제형화될 수 있다. 경구 정제는 희석제, 붕해제, 결합제, 유허제, 감미제, 향미제, 착색제 및 방부제와 같은 상용가능한 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합된 활성 성분(들)을 포함할 수 있다. 적합한 비활성 충전제는 소듐 및 칼슘 카보네이트, 소듐 및 칼슘 포스페이트, 락토스, 전분, 설탕, 글루코스, 메틸 셀룰로스, 마그네슘 스테아레이트, 만니톨, 소르비톨 등을 포함한다. 예시적인 액체 경구 부형제는 에탄올, 글리세롤, 물 등을 포함한다. 전분, 폴리비닐-피롤리돈(PVP), 전분 글리콜산 나트륨, 미세결정질 셀룰로오스 및 알긴산이 예시적인 붕해제이다. 결합제는 전분 및 젤라틴을 포함할 수 있다. 유허제는 존재하는 경우 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석일 수 있다. 원하는 경우, 정제는 위장관에서의 흡수를 지연시키기 위해 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 물질로 코팅되거나, 장용성 코팅으로 코팅될 수 있다.

[0313] 경구 투여용 캡슐에는 경질 및 연질 젤라틴 캡슐이 포함된다. 경질 젤라틴 캡슐을 제조하기 위해, 활성 성분(들)을 고체, 반고체 또는 액체 희석제와 혼합할 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐은 활성 성분을 물, 오일, 예를 들어, 땅콩유 또는 올리브유, 유동 파라핀, 단쇄 지방산의 모노 및 디-글리세리드의 혼합물, 폴리에틸렌 글리콜 400 또는 프로필렌 글리콜과 혼합하여 제조될 수 있다.

[0314] 경구 투여용 액체는 현탁액, 용액, 에멀전 또는 시럽의 형태일 수 있거나 동결건조되거나 또는 사용 전 물 또는 기타 적합한 비히클과 함께 재구성하기 위한 건조 제품으로 제공될 수 있다. 이러한 액체 조성물은 선택적

으로 다음을 포함할 수 있다: 약학적으로 허용되는 부형제, 예를 들어 현탁화제(예를 들어, 소르비톨, 메틸 셀룰로스, 알긴산나트륨, 젤라틴, 하이드록시에틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 알루미늄 스테아레이트 겔 등); 비수성 비히클, 예를 들어, 오일(예를 들어, 아몬드 오일 또는 정제 코코넛 오일), 프로필렌 글리콜, 에틸 알코올 또는 물; 방부제(예를 들어, 메틸 또는 프로필 p-하이드록시벤조에이트 또는 소르브산); 레시틴과 같은 습윤제; 및 원하는 경우, 향미제 또는 착색제.

[0315] 정맥내, 근육내, 복강내, 비강내 또는 피하 경로를 포함하는 비경구 사용을 위해, 본 발명의 제제는 적절한 pH 및 등장성으로 완충된 멸균 수용액 또는 현탁액 또는 비경구적으로 허용되는 오일로 제공될 수 있다. 적합한 수성 비히클에는 링거 용액 및 등장성 염화나트륨이 포함된다. 이러한 형태는 애플 또는 일회용 주사 장치와 같은 단위 용량 형태, 적절한 용량을 회수할 수 있는 바이알과 같은 다회 용량 형태, 또는 주사가 가능한 제형을 제조하는 데 사용될 수 있는 고체 형태 또는 전-농축액(pre-concentrate)으로 제공될 수 있다. 예시적인 주입 용량은 수 분 내지 수 일 범위의 기간에 걸쳐 약학적 담체와 혼합된 약제의 약 1 내지 1000 µg/kg/분의 범위이다.

[0316] 비강, 흡입 또는 경구 투여의 경우, 본 발명의 약학 조성물은 예를 들어 적합한 담체를 또한 함유하는 스프레이 제형을 사용하여 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물은 좌제로서 직장 투여용으로 제형화될 수 있다.

[0317] 국소 적용을 위해, 본 발명의 화합물은 바람직하게는 국소 투여에 적합한 크림 또는 연고 또는 유사한 비히클로서 제형화된다. 국소 투여를 위해, 본 발명의 화합물은 비히클에 대해 약 0.1% 내지 약 10% 농도의 약물로 약학적 담체와 혼합될 수 있다. 본 발명의 제제를 투여하는 또 다른 방식은 패치 제형을 이용하여 경피 전달을 수행하는 것일 수 있다.

[0318] 본원에 제공된 임의의 화학식은 또한 화합물들의 동위원소 표지된 형태뿐만 아니라 표지되지 않은 형태를 나타내는 것으로 한다. 동위원소 표지된 화합물은 하나 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자로 대체된 것을 제외하고는 본원에 제공된 화학식에 의해 도시된 구조를 갖는다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소, 예를 들어, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , 및 ^{125}I 이다. 이러한 동위원소 표지된 화합물은 대사 연구(바람직하게는 ^{14}C 사용), 반응 역학 연구(예: ^2H 또는 ^3H 사용), 약물 또는 기질 조직 분포 분석을 포함한 검출 또는 영상 기술[예를 들어, 양전자 방출 단층촬영(PET) 또는 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT)]에서 또는 환자의 방사성 치료에서 사용된다. 또한, 중수소(즉, ^2H)와 같은 더 무거운 동위원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 투여량 요건 감소로 인한 특정 치료 이점을 제공할 수 있다. 본 발명의 동위원소 표지된 화합물 및 이의 전구약물은 일반적으로 동위원소 표지되지 않은 시약을 쉽게 이용가능한 동위원소 표지된 시약으로 대체함으로써 하기 기재된 반응식 또는 실시예 및 제조에 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다.

[0319] 약물 복합물

[0320] 본원에 기재된 화합물은 본원에 기재된 질환 및 장애의 치료에서 하나 이상의 추가 활성 성분들과 복합하여 약학 조성물 또는 방법에 사용될 수 있다. 또 다른 추가 활성 성분들에는 의도한 질환 표적에 대한 요법들의 역효과를 완화하는 다른 치료제 또는 제제가 포함된다. 이러한 복합물은 본 발명의 화합물의 효능을 증가시키거나, 다른 질환 증상을 개선하거나, 하나 이상의 부작용을 감소시키거나, 또는 요구되는 용량을 감소시키는 역할을 할 수 있다. 추가 활성 성분들은 본 발명의 화합물과 별개의 약학 조성물로 투여될 수 있거나 단일 약학 조성물에서 본 발명의 화합물과 함께 포함될 수 있다. 추가 활성 성분들은 본 발명의 화합물의 투여와 동시에, 투여 전 또는 후에 투여될 수 있다.

[0321] 복합 제제는 질환과 관련된 또 다른 표적에 대해 활성인 것들을 포함하여, 본원에 기술된 질환 및 장애를 치료하는 데 효과적인 것으로 알려져 있거나 발견된 추가 활성 성분을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 조성물 및 제형, 뿐만 아니라, 치료 방법은 다른 약물 또는 약제, 예를 들어, 표적 질환 또는 관련 증상 또는 상태를 치료하거나 완화하는데 유용한 기타 활성제를 추가로 포함할 수 있다.

[0322] 본원에 기재된 방법에서 복합하여 사용하기에 적합한 다른 화학요법제는 키나제 억제제, 아드레노코르티코이드 및 코르티코스테로이드, 알킬화제, 펩티드 및 펩티드모방 신호 전달 억제제, 항안드로겐, 항에스트로겐, 안드로겐, 아클라마이신 및 아클라마이신 유도체, 에스트로겐, 항대사물질, 백금 화합물, 아마니틴, 식물 알칼로이드, 미토마이신, 디스코데몰리드, 미세소관 억제제, 에토폴론, 염증성 및 전염증제, 퓨린 유사체, 퍼리미딘

유사체, 캄프토테신 및 돌라스타틴을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 방법들에서 복합 치료제로 적합한 화학요법제에는, 아파티닙, 악시티닙, 알렉티닙, 보수티닙, 브리가티닙, 카보잔티닙, 세리티닙, 크리조티닙, 다브레페닙, 다사티닙, 에를로티닙, 에베롤리무스, 게피티닙, 이브루티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 닐로티닙, 닐테다닙, 팔보시클립, 파조파닙, 포나티닙, 레고라페닙, 록솔리티닙, 시롤리무스, 소라페닙, 수니티닙, 토파시티닙, 템시롤리무스, 트라메티닙, 반데타닙, 베무라페닙, 메토티렉세이트, 부셀판, 카르보플라틴, 클로람부실, 시스플라틴, 타목시펜, 탁솔, 파클리탁셀, 도세탁셀, 시토신 아라비노사이드, 사이클로포스파미드, 다우노마이신, 리족신, 프레드니손, 하이드록시우레아, 테니포시드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 에리블린, 캄프토테신, 이리노테칸, 젤다나마이신, 에스트라무스틴 및 노코다마줄 중 하나 이상이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 본원에 기재된 방법의 복합 치료에 적합한 화학요법제에는 아파티닙, 알렉티닙, 악시티닙, 보수티닙, 브리가티닙, 카보잔티닙, 세리티닙, 크리조티닙, 다브레페닙, 다사티닙, 에를로티닙, 에베롤리무스, 게피티닙, 이브루티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 닐로티닙, 닐테다닙, 팔보시클립, 파조파닙, 포나티닙, 레고라페닙, 록솔리티닙, 시롤리무스, 소라페닙, 수니티닙, 토파시티닙, 템시롤리무스, 트라메티닙, 반데타닙 및 베무라페닙으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 키나제 억제제가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 크리조티닙으로 치료받았다. 통증 적응증의 경우 적절한 복합 제제는 NSAID와 같은 항염증제를 포함한다. 본 발명의 약학 조성물은 이러한 활성제 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있고, 치료 방법은 이러한 활성제 중 하나 이상의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0323] 투여량 및 투여

[0324] 본원에 기재된 방법 및 조성물의 일부 실시형태에서, 유전적으로 변경된 MET, SRC, 및 SCF1R을 억제하는 하나 이상의 화합물, 특히 화학식 I의 화합물의 치료적 유효량을 숙주 동물, 예를 들어, 암 치료가 필요한 인간 환자에게 투여한다. 본원에 기재된 방법 및 조성물의 일부 실시형태에서, 유전적으로 변경된 MET, SRC, 및 SCF1R을 억제하는 화합물, 특히, 화학식 I의 화합물의 치료적 유효량을 숙주 동물, 예를 들어, 암 치료가 필요한 인간 환자에게 투여한다.

[0325] 본원에 사용된 용어 “치료적 유효량”은 치료되는 질환 또는 장애의 증상의 완화를 비롯하여, 환자에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유발하는 활성 화합물 또는 약제의 양을 지칭한다. 한 양상에서, 치료적 유효량은 질환 또는 증상을 치료하거나 완화할 수 있는 양이다. 임의의 특정 환자에 대한 구체적인 치료적 유효량 수준은 치료되는 장애 및 이러한 장애의 중증도; 사용된 구체적인 화합물의 활성; 사용된 구체적인 조성; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식단; 투여 시간, 투여 경로 및 사용된 구체적인 화합물의 배출 속도; 치료 기간; 사용된 구체적인 화합물과 복합하여 또는 동시에 사용되는 약물; 등과 같은 인자들을 포함하는 다양한 인자들에 따라 달라질 것이다.

[0326] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 다양한 방법 및 조성물에서 유전적으로 변경된 MET, SRC, 및 SCF1R을 억제하는 화합물, 특히 화학식 I의 화합물, 더욱 특히 화합물 1에 대한 예시적인 용량은 대략 약 1 mg 내지 약 3 g, 또는 약 1 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 50 내지 약 250 mg, 또는 약 150 내지 약 500 mg, 또는 약 150 내지 약 250 mg, 또는 약 250 mg 내지 약 1 g 또는 약 100 mg 내지 약 2 g, 또는 약 500 mg 내지 약 2 g, 또는 약 500 mg 내지 약 1 g일 수 있다. 상기 기재한 용량 범위 내의 모든 가능한 하위 범위가 본원에서 고려되고 기재됨이 이해될 것이다. 예를 들어, 유전적으로 변경된 MET, SRC, 및 SCF1R을 억제하는 화합물, 특히 화학식 I의 화합물, 보다 특히 화합물 1에 대해 본원에 기재된 방법 및 조성물에서 제공되는 약 40 내지 약 500 mg의 용량 범위는, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 약 400 mg, 약 410 mg, 약 420 mg, 약 430 mg, 약 440 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg, 약 500 mg의 용량(본원에 기재된 바와 같은 치료적 유효량을 결정하기 위한 인자들을 기준으로 필요할 수 있는 가능한 모든 용량 및 범위 포함)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에 제공된 유전적으로 변경된 MET, SRC, 및 SCF1R을 억제하는 화합물, 특히 화학식 I의 화합물, 보다 특히 화합물 1은 약 40 mg, 약 80 mg, 약 120 mg, 약 160 mg, 약 200 mg, 약 240 mg, 또는 약 280 mg으로 투여될 수 있다.

[0327] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 다양한 방법 및 조성물에서 유전적으로 변경된 MET, SRC, 및 SCF1R을 억제하는 화합물, 특히 화학식 I의 화합물, 더욱 특히 화합물 1에 대한 예시적인 용량은 대략 일일 1 mg 내지 약 3 g, 또는 일일 1 mg 내지 약 500 mg, 또는 일일 약 50 내지 약 250 mg, 또는 일일 약 150 내지 약 500 mg, 또는

일일 약 150 내지 약 250 mg, 또는 일일 약 250 mg 내지 약 1 g 또는 일일 약 100 mg 내지 약 2 g, 또는 일일 약 500 mg 내지 약 2 g, 또는 일일 약 500 mg 내지 약 1 g일 수 있다. 상기 기재한 일일 용량 범위 내의 모든 가능한 하위 범위가 본원에서 고려되고 기재됨이 이해될 것이다. 예를 들어, 유전적으로 변경된 MET, SRC, 및 SCF1R을 억제하는 화합물, 특히 화학식 I의 화합물, 보다 특히 화합물 1에 대해 본원에 기재된 방법 및 조성물에서 제공되는 약 40 내지 약 500 mg의 일일 용량 범위는, 일일 약 40 mg, 일일 약 50 mg, 일일 약 60, mg, 일일 약 70 mg, 일일 약 80 mg, 일일 약 90 mg, 일일 약 100 mg, 일일 약 110 mg, 일일 약 120 mg, 일일 약 130 mg, 일일 약 140 mg, 일일 약 150 mg, 일일 약 160 mg, 일일 약 170 mg, 일일 약 180 mg, 일일 약 190 mg, 일일 약 200 mg, 일일 약 210 mg, 일일 약 220 mg, 일일 약 230 mg, 일일 약 240 mg, 일일 약 250 mg, 일일 약 260 mg, 일일 약 270 mg, 일일 약 280 mg, 일일 약 290 mg, 일일 약 300 mg, 일일 약 310 mg, 일일 약 320 mg, 일일 약 330 mg, 일일 약 340 mg, 일일 약 350 mg, 일일 약 360 mg, 일일 약 370 mg, 일일 약 380 mg, 일일 약 390 mg, 일일 약 400 mg, 일일 약 410 mg, 일일 약 420 mg, 일일 약 430 mg, 일일 약 440 mg, 일일 약 450 mg, 일일 약 460 mg, 일일 약 470 mg, 일일 약 480 mg, 일일 약 490 mg, 일일 약 500 mg의 용량(본원에 기재된 바와 같은 치료적 유효량을 결정하기 위한 인자들을 기준으로 필요할 수 있는 가능한 모든 용량 및 범위 포함)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에 제공된 유전적으로 변경된 MET, SRC, 및 SCF1R을 억제하는 화합물, 특히 화학식 I의 화합물, 보다 특히 화합물 1은 일일 약 40 mg, 일일 약 80 mg, 일일 약 120 mg, 일일 약 160 mg, 약 200 mg, 약 240 mg, 또는 약 280 mg으로 투여될 수 있다.

[0328]

일부 실시형태에서, 본원에 기재된 다양한 방법 및 조성물에서 제공되는, 유전적으로 변경된 MET, SRC, 및 SCF1R을 억제하는 화합물, 특히 화학식 I의 화합물, 더욱 특히 화합물 1에 대한 대안적인 예시적 용량은 대략 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 g/kg, 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 또는 약 1.0 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 약 1.0 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 0.6 mg/kg 범위이다. 상기 기재한 용량 범위 내의 모든 가능한 하위 범위가 본원에서 고려되고 기재됨이 이해될 것이다. 예를 들어, 본원에 기재된 방법 및 조성물에서 제공되는, 유전적으로 변경된 MET, SRC, 및 SCF1R을 억제하는 화합물, 특히 화학식 I의 화합물, 보다 특히 화합물 1에 대한, 약 1.0 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 용량 범위는, 약 1.0 mg/kg, 약 2.0 mg/kg, 약 3.0 mg/kg, 약 4.0 mg/kg, 약 5.0 mg/kg, 약 6.0 mg/kg, 약 7.0 mg/kg, 약 8.0 mg/kg, 약 9.0 mg/kg, 및 약 10.0 mg/kg(본원에 기재된 치료적 유효량을 결정하기 위한 인자들을 기준으로 필요할 수 있는 모든 가능한 용량 및 범위 포함)을 포함한다.

[0329]

일부 실시형태에서, 본원에 기재된 다양한 방법 및 조성물에서 제공되는, 유전적으로 변경된 MET, SRC, 및 SCF1R을 억제하는 화합물, 특히 화학식 I의 화합물, 더욱 특히 화합물 1에 대한 대안적인 예시적 용량은 대략 일일 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 g/kg, 또는 일일 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 또는 일일 약 0.5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 또는 일일 약 1.0 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 일일 약 1.0 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 또는 일일 약 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 또는 일일 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 또는 일일 약 0.1 mg/kg 내지 약 0.6 mg/kg 범위이다. 상기 기재한 용량 범위 내의 모든 가능한 하위 범위가 본원에서 고려되고 기재됨이 이해될 것이다. 예를 들어, 본원에 기재된 방법 및 조성물에서 제공되는, 유전적으로 변경된 MET, SRC, 및 SCF1R을 억제하는 화합물, 특히 화학식 I의 화합물, 보다 특히 화합물 1에 대한, 일일 약 1.0 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 용량 범위는, 일일 약 1.0 mg/kg, 일일 약 2.0 mg/kg, 일일 약 3.0 mg/kg, 일일 약 4.0 mg/kg, 일일 약 5.0 mg/kg, 일일 약 6.0 mg/kg, 일일 약 7.0 mg/kg, 일일 약 8.0 mg/kg, 일일 약 9.0 mg/kg, 및 일일 약 10.0 mg/kg(본원에 기재된 치료적 유효량을 결정하기 위한 인자들을 기준으로 필요할 수 있는 모든 가능한 용량 및 범위 포함)을 포함한다.

[0330]

유전적으로 변경된 MET, SRC, 및 SCF1R을 억제하는 화합물, 특히, 화학식 I의 화합물, 보다 구체적으로 화합물 1의 투여를 위한 다양한 투여 일정이 본원에 기재된 방법 및 조성물에 적용될 수 있음이 이해될 것이다. 본원에 기재된 다양한 방법 및 조성물로 투여되는 화합물에 대한 투여 일정은 투여 일정의 주기에 의해 정의될 수 있으며, 여기서 이러한 주기는 치료 일수, 화합물의 투여 횟수, 화합물의 총 용량 등에 의해 정의된다는 것 또한 이해될 것이다. 일부 실시형태에서, 치료를 필요로 하는 인간 환자와 같은 숙주 동물에게 유전적으로 변경된 MET, SRC 및 SCF1R을 억제하는 화합물, 특히 화학식 I의 화합물, 보다 특히 화합물 1이 적어도 1회 주기 동안, 적어도 2회 주기 동안, 적어도 3회 주기 동안, 적어도 4회 주기 동안 등으로 투여될 수 있다. 대안적으로, 일부 실시형태에서, 치료를 필요로 하는 인간 환자와 같은 숙주 동물에게 유전적으로 변경된 MET, SRC 및 SCF1R을 억제하는 화합물, 특히 화학식 I의 화합물, 보다 특히 화합물 1이, 1 내지 약 50 주기, 1 내지 약 25 주기, 1 내지 약 20 주기, 1 내지 약 10 주기 등 동안 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 다양한 방법 및 조성물로 투여되는 화합물에 대한 투여 일정은 화합물이 투여되지 않는 휴지 기간을 포함할 수 있고, 이러한 휴

지 기간은 일 단위로 측정될 수 있음이 이해될 것이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 다양한 방법 및 조성물로 투여되는 화합물에 대한 투여 일정은 본원에 기재된 다수의 주기, 이어서 휴지 기간, 이어서 본원에 기재된 또 다른 수의 주기로 정의될 수 있다.

[0331] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 다양한 방법 및 조성물에서 제공되는 유전적으로 변경된 MET, SRC, 및 SCF1R을 억제하는 화합물, 특히 화학식 I의 화합물, 보다 특히 화합물 1에 대한 예시적인 투여 일정은, 단일 일일 용량(QD) 또는 분할 용량 단위(예를 들어, BID(일일 2회), TID(일일 3회), QID(일일 4회))의 투여를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 다양한 방법 및 조성물로 투여되는 화합물에 대한 투여 일정은 하나의 주기 내에서 달라질 수 있으며, 예를 들어, 본원에 기재된 다양한 방법 및 조성물로 투여되는 화합물은 정해진 일수 동안 QD로(예를 들어, 1일, 2일, 3일, 4일 등 동안 QD), 이어서 정해진 일수 동안 BID로(예를 들어, 1일, 2일, 3일, 4일 등 동안 BID) 투여된다.

[0332] 진단 테스트

[0333] 일부 실시형태에서, 본 발명은 유전적으로 변경된 MET를 갖는 것으로 이전에 식별된 환자의 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 유전적으로 변경된 MET를 갖는 것으로 이전에 식별된 환자의 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 (i) 환자에서 유전적으로 변경된 MET를 식별하는 단계, 및 (ii) 이러한 질환의 치료에 유용한 화합물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0334] 유전적으로 변경된 MET를 갖는 것으로 환자를 진단하거나 식별하는 것은 당업자에게 공지된 임의의 많은 진단 테스트에 의해 달성될 수 있음이 이해될 것이다. 예를 들어, 이러한 진단 테스트에는 형광 인시튜 혼성화(FISH), 중합효소 연쇄 반응(PCR), 면역조직화학(IHC), 전체 게놈 시퀀싱, 차세대 시퀀싱, 순환하는 종양 세포 등이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 또한 당업계에 공지되어 있고 본 발명과 관련하여 환자를 진단하거나 환자를 식별하는 데 적용가능한 임의의 방법은 직접적인 변형, 화학적 합성에 의해, 직접적인 비공유 연결 또는 기타 알려진 수단에 의해 물질의 한 상태에서 다른 상태로의 생물학적 샘플 변형을 포함하여, 대상체가 유전적으로 변형된 MET를 갖고 있는지 여부를 결정하는 데 사용할 수 있는 변형된 샘플을 제공함이 이해될 것이다. 일부 실시형태에서, 환자의 질환 상태와 관련하여 “진단하는 단계” 또는 “식별하는 단계”는 FISH, PCR, IHC 또는 시퀀싱과 같은 진단 테스트를 환자로부터 얻은 생물학적 샘플에 적용하는 것을 의미한다.

[0335] FISH는 사람의 세포에 있는 유전 물질을 “매핑” 하는 테스트임이 이해될 것이다. 이 테스트는 특정 유전자 또는 유전자의 일부를 시각화하는 데 사용할 수 있다. FISH는 높은 수준의 서열 상보성으로 염색체의 해당 부분에 결합하는 형광 프로브를 사용하는 세포유전학적 기술이다. 이러한 FISH 테스트는 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 유전적으로 변경된 MET를 갖는 환자를 식별하는 데 사용될 수 있으며, 이러한 테스트는 치료 대상 환자의 사전 식별 수단으로서 또는 치료 대상 환자의 동시 식별 수단으로서 본원에 기재된 방법과 병용될 수 있다.

[0336] IHC는 생물학적 조직의 항원에 특이적으로 결합하는 항체들의 원리를 이용하여 조직 절편의 세포들에서 항원(예를 들어, 단백질)을 검출하는 과정을 지칭함이 이해될 것이다. 면역조직화학염색은 암 종양에서 발견되는 것과 같은 비정상 세포들의 진단에 널리 사용된다. 특정 분자 마커들은 증식 또는 세포 사멸(세포자멸사)과 같은 특정 세포 이벤트의 특징이다. 항체-항원 상호작용을 시각화하는 것은 여러 가지 방법으로 수행될 수 있다. 가장 일반적인 경우에, 항체는 색 생성 반응을 촉매할 수 있는 과산화효소와 같은 효소에 접합된다. 대안적으로, 항체는 또한 플루오레세인 또는 로다민과 같은 형광단에 태그될 수 있다. 이러한 IHC 테스트는 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 유전적으로 변경된 MET를 갖는 환자를 식별하는 데 사용될 수 있으며, 이러한 테스트는 치료 대상 환자의 사전 식별 수단으로서 또는 치료 대상 환자의 동시 식별 수단으로서 본원에 기재된 방법과 병용될 수 있다.

[0337] PCR은 여러 배의 크기 전반에 걸쳐 DNA 조각의 단일 사본 또는 수 개의 사본들을 증폭시켜 특정 DNA 서열의 수천에서 수백만개 사본들을 생성하는 데 사용되는 분자 생물학 기술을 지칭함이 이해될 것이다. 이러한 PCR 테스트는 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 유전적으로 변경된 MET를 갖는 환자를 식별하는 데 사용될 수 있으며, 이러한 테스트는 치료 대상 환자의 사전 식별 수단으로서 또는 치료 대상 환자의 동시 식별 수단으로서 본원에 기재된 방법과 병용될 수 있다.

[0338] 전체 게놈 시퀀싱 또는 차세대 시퀀싱은 한 번에 유기체 게놈의 완전한 DNA 서열을 결정하는 과정을 지칭함이 이해될 것이다. 이것은 미토콘드리아에 포함된 DNA 뿐만 아니라 유기체의 모든 염색체 DNA의 시퀀싱을

수반한다. 이러한 전체 게놈 시퀀싱 테스트는 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 유전적으로 변경된 MET를 갖는 환자를 식별하는 데 사용될 수 있으며, 이러한 테스트는 치료 대상 환자의 사전 식별 수단으로서 또는 치료 대상 환자의 동시 식별 수단으로서 본원에 기재된 방법과 병용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0339]

실시에

[0340]

하기에 제공된 실시예 및 제제는 본 발명의 실시형태들의 특정 양상들을 추가로 설명하고 예시한다. 본 발명의 범위는 하기 실시예의 범위에 의해 어떤 식으로든 제한되지 않음을 이해하여야 한다. 화학식 I의 화합물, 특히 화합물 1은 국제 특허출원 공개공보 WO2019/023417에 개시되어 있고, 이 문헌에 기재된 방법에 따라 제조되었으며, 이 문헌은 그 전문이, 특히 화학식 I의 화합물의 제조, 구체적으로 화합물 1의 제조와 관련하여 본원에 참고문헌으로 포함된다.

[0341]

시험관내 분석

[0342]

재료 및 방법

[0343]

화합물 1은 Reaction Biology Corporation사의 HotSpot 키나제 분석에서 MET 및 돌연변이된 MET 단백질에 대해 테스트되었다(표 1의 데이터). 각 키나제에 대한 개별 기질은 필요에 따라 후속적으로 필요한 보조인자를 첨가하고 이어서 개별 키나제를 첨가하여 부드럽게 혼합하면서 새로 만든 반응 완충액에서 제조되었다. DMSO 중의 화합물 1을 음향 기술(Echo 550)을 사용하여 키나제 반응 혼합물에 첨가한 다음, $g-[^{33}P]$ -ATP(비 활성 0.01 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$ 최종)를 반응 혼합물에 전달하여 반응을 개시했다. 키나제 반응을 실온에서 120분 동안 인큐베이션하였다. 그런 다음 반응물을 0.75% 인산에서 광범위하게 세척된 P81 이온 교환지(Whatman # 3698-915)에 스팟팅했다. 여과지에 잔류하는 방사성 인산화 기질을 측정하였다. 화합물 1은 $1\mu\text{M}$ 에서 시작하는 3배 연속 희석물을 사용하여 10-용량 IC_{50} 모드에서 테스트되었고, 대조군 화합물인 스타우로스포린은 $20\mu\text{M}$ 에서 시작하는 4배 연속 희석물을 사용하여 10-용량 IC_{50} 모드에서 그리고 $0.1\mu\text{M}$ 에서 시작하는 3배 연속 희석물을 사용하여 10-용량 IC_{50} 모드에서 테스트되었다. 모든 반응은 $10\mu\text{M}$ ATP 농도의 존재 하에 수행되었다. 키나제 활성 데이터는 비히클(디메틸 설펍사이드) 반응과 비교하여 테스트 샘플에 남아 있는 키나제 활성의 백분율로 표현되었다. IC_{50} 값 및 곡선 핏팅은 Prism4 소프트웨어(GraphPad)를 사용하여 얻었다.

[0344]

화합물 1의 효소적 키나제 억제 활성은 Eurofins Pharma Discovery Services사에서 수행한 방사성 표지된 키나제 KinaseProfiler 분석에서 평가되었다(표 2의 데이터). 각 키나제에 대한 분석에 대한 자세한 내용은 Eurofins 웹사이트 또는 함께 제공되는 프로토콜 문서에서 확인할 수 있다. 분석의 예는 MET(M1268T)에 대한 것이다: 인간 MET(M1268T) 단백질을 8mM MOPS pH 7.0, 0.2mM EDTA, 1mM Na_3VO_4 , 5mM 소듐 β -글리세로포스페이트, $250\mu\text{M}$ KKKGQEEYVFIE(서열번호 1), 10mM Mg아세테이트 및 $g-[^{33}P]$ -ATP(필요한 구체적인 활성 및 농도)와 함께 인큐베이션한다. 반응은 Mg/ATP 혼합물의 첨가에 의해 개시된다. 실온에서 40분 동안 인큐베이션한 후, 인산을 0.5% 농도로 첨가하여 반응을 중단시킨다. 그런 다음 $10\mu\text{L}$ 의 반응물을 P30 필터매트에 스팟팅하고 건조 및 섬광 계수(counting) 이전에 0.425% 인산에서 4분 동안 4회, 메탄올에서 1회 세척한다.

[0345]

방사성 표지된 HotSpot 키나제 분석 플랫폼을 사용하여 Reaction Biology Corporation사의 MET 및 12개의 돌연변이된 MET 단백질에 대한 화합물 1의 효소적 억제 활성을 측정하였다(표 1). 화합물 1은 다양한 상이한 돌연변이를 갖는 MET 단백질에 대해 강력한 억제를 가졌다(표 1). 테스트된 돌연변이들의 작은 부분집합(즉, 위치 D1228X 및 Y1230)은 테스트된 돌연변이 중 가장 낮은 효능을 나타냈다. Eurofins KinaseProfiler 생화학 분석에서, 화합물 1은 MET의 다양한 돌연변이체 형태들에 대해 강력한 억제 활성을 가졌다(표 2). 종합하면, 화합물 1은 다양한 돌연변이된 MET 단백질에 대해 강력한 억제 활성을 갖는다.

[0346] 표 1

키나제	IC ₅₀ (nM)
MET	0.1
MET (T1173I)	3.1
MET (P991S)	11
MET (M1250T)	15
MET (T992I)	21
MET (V1092I)	31
MET (F1200I)	31
MET (Y1235D)	44
MET (Y1230H)	450
MET (Y1230C)	1000
MET (Y1230D)	1000
MET (D1228N)	1000
MET (D1228H)	1000
MET (Y1230A)	1000

[0347]

[0348] 표 2

키나제	IC ₅₀ (nM)
MET	1.6
MET (M1268T)	1.6
MET (Y1248H)	12
MET (Y1248C)	119
MET (D1246N)	149
MET (D1246H)	192
MET (Y1248D)	481

[0349]

[0350] 화합물 1은 내성 돌연변이를 보유하는 MET 및 MET의 Ba/F3 조작된 세포 모델들의 패널에서 평가되었다. 조작된 세포주를 생성하기 위해 TPR-MET 융합 유전자 및 이의 돌연변이 T1173I, M1250T, H1094Y, G1163R, L1195V,

D1228N 및 Y1230C를 GenScript에서 합성하고 각각 pCDH-CMV-MCS-EF1-Puro 플라스미드(System Biosciences, Inc)에 클로닝했다. Ba/F3 조작된 세포들은 Ba/F3 세포들을 관련 야생형 또는 돌연변이 유전자들을 함유하는 렌티바이러스로 감염시켜 생성되었다. Ba/F3 조작된 세포들은 10% 소 태아 혈청, 100U/mL 페니실린 및 1μg/mL 푸로마이신 용액, 10ng/IL-3(Life Technologies)가 보충된 RPMI-1640에서 선별된 다음, IL-3가 없는 동일한 배지에서 추가 선별되었다.

[0351]

화합물 1의 세포 효능은 TRP-MET 구조체들을 보유하는 Ba/F3 세포들에 대한 세포 증식 분석을 사용하여 측정되었다(표 3). 세포 증식 분석을 위해, 안정한 Ba/F3 세포들을 384웰 백색 플레이트에 시딩한 후 테스트 화합물을 첨가하였다. 72시간의 인큐베이션 후, 세포 증식을 제조사의 프로토콜에 따라 CellTiter-Glo 2.0 루시페라제 기반 ATP 검출 분석(Promega)을 사용하여 측정하였다. IC₅₀은 GraphPad Prism 소프트웨어(GraphPad, Inc., San Diego, CA)를 사용하여 결정되었다.

[0352]

표 3

TPR-MET	화합물 1 IC ₅₀ (nM)
야생형	<0.2
T1173I	<0.2
M1250T	<0.2
H1094Y	<0.2
G1163R	19.8 ± 11.0
L1195V	23.7 ± 10.0
D1228N	1810 ± 210
Y1230C	1880 ± 390

[0353]

[0354]

용량 반응 분석을 기반으로 다음 값들 또한 계산되었다: MET IC₉₅ = 0.2 nM, G1163R IC₉₀ = 171 nM, 및 L1195V IC₉₀ = 175 nM.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Turning Point Therapeutics, Inc.

<120> Therapeutic Uses of Macrocyclic Compounds

<130> 058438-519001WO

<140> PCT/US2021/020255

<141> 2021-03-01

<150> US 62/984,159

<151> 2020-03-02

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 1

Lys Lys Lys Gly Gln Glu Glu Glu Tyr Val Phe Ile Glu

1

5

10