(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0051744
(43) 공개일자 2020년05월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/4545* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) *A61K 31/4995* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 471/08* (2006.01)
C12Q 1/6886 (2018.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/4545 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7010047
(22) 출원일자(국제) 2018년10월10일
심사청구일자 2020년04월07일
(85) 번역문제출일자 2020년04월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/055279
(87) 국제공개번호 WO 2019/075108
국제공개일자 2019년04월18일
(30) 우선권주장
62/570,573 2017년10월10일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
어레이 바이오파마 인크.
미국 콜로라도 80301 볼더 월넛 스트리트 3200
(72) 발명자
메트칼프, 앤드류 티.
미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200 어레이 바이오파마 인크. 내
프라이, 데이비드
미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200 어레이 바이오파마 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 202 항

(54) 발명의 명칭 **결정질 형태**

(57) 요 약

트랜스렉션 동안 재배열 (RET) 키나제 억제를 나타내는 화학식 I-IV의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염이 본원에 제공된다. 특히, 4-(6-(4-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 (화학식 I), 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-4-(6-(6-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 (화학식 II), 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-4-(6-(6-(6-메톡시니코티노일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 (화학식 III), 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-4-(6-(4-히드록시-4-(피리딘-2-일메틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 (화학식 IV), 및 그의 제약상 허용가능한 염의 신규한 결정질 형태, 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물, 상기 화합물의 제조 방법, 및 요법에서 상기 화합물의 용도가 본원에 제공된다. 더욱 특별하게는, 본 출원은 RET-연관된 질환 및 장애를 비롯하여 RET 키나제 억제제에 의해 치료될 수 있는 질환의 치료 및 예방에 유용한 화학식 I-IV 및 그의 제약상 허용가능한 염의 신규한 결정질 형태에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/496 (2013.01)
A61K 31/4995 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 471/08 (2013.01)
C12Q 1/6886 (2018.05)
C07B 2200/13 (2013.01)
C12Q 2600/106 (2013.01)

(72) 발명자
맥패딘, 엘리자베스 에이.
미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200 어레이 바이오파마 인크. 내
콜라코우스키, 가브리엘 알.
미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200 어레이 바이오파마 인크. 내
하스, 줄리아
미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200 어레이 바이오파마 인크. 내
탱, 토니 피.
미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200 어레이 바이오파마 인크. 내
지앙, 유통
미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200 어레이 바이오파마 인크. 내

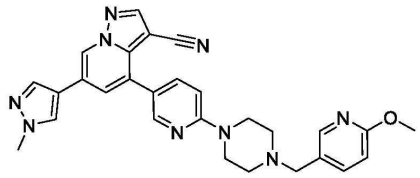
(30) 우선권주장
62/643,950 2018년03월16일 미국(US)
62/656,668 2018년04월12일 미국(US)
62/669,288 2018년05월09일 미국(US)
62/676,417 2018년05월25일 미국(US)
62/712,707 2018년07월31일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식을 갖는 화학식 I의 화합물의 결정질 형태.



청구항 2

제1항에 있어서, 결정질 형태가 형태 A이고, 4.4±0.2, 14.6±0.2 및 18.3±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 3

제1항에 있어서, 결정질 형태가 형태 A이고, 4.4±0.2, 13.5±0.2, 14.6±0.2, 18.3±0.2 및 18.8±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 4

제1항에 있어서, 결정질 형태가 형태 A이고, 4.4±0.2, 13.5±0.2, 14.6±0.2, 17.4±0.2, 18.3±0.2, 18.8±0.2, 21.0±0.2 및 24.6±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 5

제1항에 있어서, 결정질 형태가 형태 A이고, 4.4±0.2, 13.5±0.2, 14.6±0.2, 17.4±0.2, 18.3±0.2, 18.8±0.2, 21.0±0.2, 22.5±0.2, 24.6±0.2 및 27.7±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 6

제1항에 있어서, 결정질 형태가 형태 A이고, 결정질 형태가 도 2a에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 7

제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태가 형태 A이고, 약 187℃의 개시를 갖는 흡열을 포함하는 시차 주사 열량분석 (DSC) 곡선을 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 8

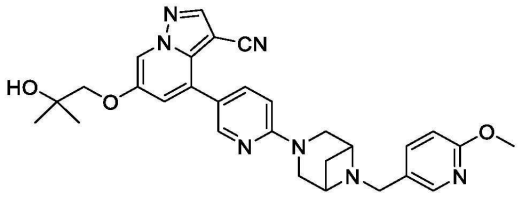
제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태가 형태 A이고, 약 224℃의 개시를 갖는 용융 전이를 포함하는 시차 주사 열량분석 (DSC) 곡선을 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 9

제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태가 형태 A이고, 도 2c에 실질적으로 도시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 10

하기 화학식을 갖는 화학식 II의 화합물의 결정질 형태.



청구항 11

제10항에 있어서, 결정질 형태가 형태 1이고, 16.5±0.2, 18.9±0.2 및 26.0±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 12

제10항에 있어서, 결정질 형태가 형태 1이고, 16.5±0.2, 18.9±0.2, 23.8±0.2, 25.3±0.2 및 26.0±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 13

제10항에 있어서, 결정질 형태가 형태 1이고, 16.5±0.2, 17.8±0.2, 18.9±0.2, 23.8±0.2, 25.3±0.2, 25.6±0.2, 26.0±0.2 및 28.3±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 14

제10항에 있어서, 결정질 형태가 형태 1이고, 9.8±0.2, 16.5±0.2, 17.8±0.2, 18.9±0.2, 23.8±0.2, 25.0±0.2, 25.3±0.2, 25.6±0.2, 26.0±0.2 및 28.3±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 15

제10항에 있어서, 결정질 형태가 형태 1이고, 결정질 형태가 도 19a에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 16

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태가 형태 1이고, 약 190℃의 개시를 갖는 흡열을 포함하는 시차 주사 열량분석 (DSC) 곡선을 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 17

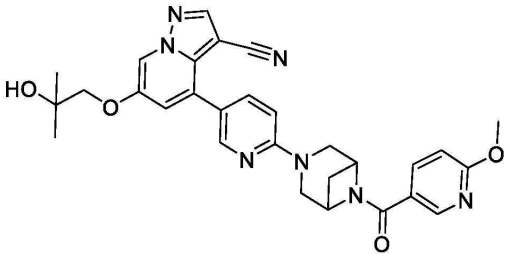
제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태가 형태 1이고, 약 203℃의 개시를 갖는 용융 전이를 포함하는 DSC 곡선을 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 18

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태가 형태 1이고, 도 19b에 실질적으로 도시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 19

하기 화학식을 갖는 화학식 III의 화합물의 결정질 형태.



청구항 20

제19항에 있어서, 결정질 형태가 형태 A이고, 17.3±0.2, 19.2±0.2 및 23.9±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 21

제19항에 있어서, 결정질 형태가 형태 A이고, 4.7±0.2, 17.3±0.2, 18.8±0.2, 19.2±0.2 및 23.9±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 22

제19항에 있어서, 결정질 형태가 형태 A이고, 4.7±0.2, 6.8±0.2, 15.2±0.2, 17.3±0.2, 18.8±0.2, 19.2±0.2, 20.2±0.2 및 23.9±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 23

제19항에 있어서, 결정질 형태가 형태 A이고, 4.7±0.2, 6.8±0.2, 13.4±0.2, 15.2±0.2, 15.9±0.2, 17.3±0.2, 18.8±0.2, 19.2±0.2, 20.2±0.2 및 23.9±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 24

제19항에 있어서, 결정질 형태가 형태 A이고, 결정질 형태가 도 63a에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 25

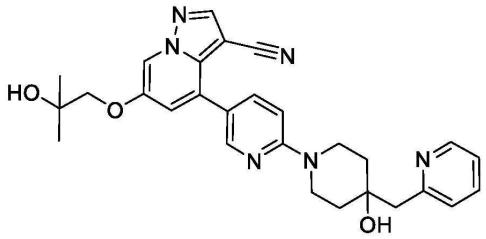
제20항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태가 형태 A이고, 약 83℃의 개시를 갖는 용융 전이를 포함하는 DSC 곡선을 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 26

제20항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태가 형태 A이고, 도 63b에 실질적으로 도시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 27

하기 화학식을 갖는 화학식 IV의 화합물의 결정질 형태.



청구항 28

제27항에 있어서, 결정질 형태가 형태 A이고, 8.3±0.2, 16.3±0.2 및 21.9±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 29

제27항에 있어서, 결정질 형태가 형태 A이고, 8.3±0.2, 16.3±0.2, 16.6±0.2, 19.4±0.2 및 21.9±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 30

제27항에 있어서, 결정질 형태가 형태 A이고, 8.3±0.2, 16.3±0.2, 16.6±0.2, 19.4±0.2, 20.0±0.2, 20.5±0.2, 21.6±0.2 및 21.9±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 31

제27항에 있어서, 결정질 형태가 형태 A이고, 8.3±0.2, 16.3±0.2, 16.6±0.2, 18.1±0.2, 18.8±0.2, 19.4±0.2, 20.0±0.2, 20.5±0.2, 21.6±0.2 및 21.9±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 32

제27항에 있어서, 결정질 형태가 형태 A이고, 결정질 형태가 도 64a에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 33

제28항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태가 형태 A이고, 약 149℃의 개시를 갖는 용융 전이를 포함하는 DSC 곡선을 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 34

제28항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태가 형태 A이고, 도 64b에 실질적으로 도시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 35

제약상 허용가능한 담체 및 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 고체 경구용 제약 조성물.

청구항 36

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태 또는 그의 제약상 허용가능한 염 및 제약상 허용가능한 담체를 혼합함으로써 제조된 고체 경구용 제약 조성물.

청구항 37

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태 또는 그의 제약상 허용가능한 염 및 제약상 허용가능한 담체를 혼합하는 것을 포함하는, 고체 경구용 제약 조성물을 제조하는 방법.

청구항 38

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태 또는 그의 제약상 허용가능한 염 및 제약상 허용가능한 담체를 혼합함으로써 제조된 액체 제약 조성물.

청구항 39

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태 또는 그의 제약상 허용가능한 염 및 제약상 허용가능한 담체를 혼합하는 것을 포함하는, 액체 제약 조성물을 제조하는 방법.

청구항 40

치료 유효량의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 제약 조성물, 또는 제35항, 제36항 및 제38항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법.

청구항 41

(a) 암이 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애와 연관되는지를 결정하고;

(b) 암이 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애와 연관된 것으로 결정된 경우에는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 또는 제35항, 제36항 및 제38항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는,

암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법.

청구항 42

RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 또는 제35항, 제36항 및 제38항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법.

청구항 43

대상체에서의 암이 RET-연관된 암인지를 결정하고;

RET-연관된 암을 갖는 것으로 결정된 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 또는 제35항, 제36항 및 제38항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는,

대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법.

청구항 44

치료 유효량의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 또는 제35항, 제36항 및 제38항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물을, 대상체가 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는다는 것을 나타내는 임상 기록을 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체를 치료하는 방법.

청구항 45

RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 대상체를 위해 치료 유효량의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 또는 제35항, 제36항 및 제38항 중 어느 한 항에 따른 제약

조성물의 투여를 포함하는 치료를 선택하는 것을 포함하는, 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법.

청구항 46

대상체에서의 암이 RET-연관된 암인지를 결정하고;

RET-연관된 암을 갖는 것으로 결정된 대상체를 위해 치료 유효량의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 또는 제35항, 제36항 및 제38항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물의 투여를 포함하는 치료를 선택하는 것을 포함하는,

암을 갖는 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법.

청구항 47

RET-연관된 암을 갖는 대상체를 확인하고;

치료 유효량의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 또는 제35항, 제36항 및 제38항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물의 투여를 포함하는 치료를 위한 대상체를 선택하는 것을 포함하는,

치료 유효량의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 또는 제35항, 제36항 및 제38항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물의 투여를 포함하는 치료를 위한 대상체를 선택하는 방법.

청구항 48

암을 갖는 대상체에서의 암이 RET-연관된 암인지를 결정하고;

치료 유효량의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 또는 제35항, 제36항 및 제38항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물의 투여를 포함하는 치료를 위한 RET-연관된 암을 갖는 것으로 결정된 대상체를 선택하는 것을 포함하는,

치료 유효량의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 또는 제35항, 제36항 및 제38항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물의 투여를 포함하는 치료를 위한 암을 갖는 대상체를 선택하는 방법.

청구항 49

제43항, 제46항 및 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서의 암이 RET-연관된 암인지를 결정하는 단계가, 대상체로부터의 샘플에서 RET 유전자, RET 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절장애를 검출하기 위한 검정을 수행하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 대상체로부터 샘플을 수득하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 샘플이 생검 샘플인 방법.

청구항 52

제49항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 검정이 시퀀싱, 면역조직화학, 효소-연결된 면역흡착 검정, 및 형광 제자리 혼성화 (FISH)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, FISH가 분해성 FISH 분석인 방법.

청구항 54

제52항에 있어서, 시퀀싱이 파이로시퀀싱 또는 차세대 시퀀싱인 방법.

청구항 55

제49항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, RET 유전자, RET 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절장애가 RET 유전자에서의 1개 이상의 점 돌연변이인 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, RET 유전자에서의 1개 이상의 점 돌연변이가 하기 아미노산 위치: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 20, 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 136, 145, 180, 200, 292, 294, 321, 330, 338, 360, 373, 393, 423, 432, 446, 505, 506, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 802, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 882, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1062, 1064, 및 1096 중 하나 이상에서 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 RET 단백질의 번역을 발생시키는 것인 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, RET 유전자에서의 1개 이상의 점 돌연변이가 하기 아미노산 위치: 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 145, 292, 321, 330, 338, 360, 393, 423, 446, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1064, 및 1096 중 하나 이상에서 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 RET 단백질의 번역을 발생시키는 것인 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, RET 유전자에서의 1개 이상의 점 돌연변이가 하기 아미노산 치환: S32L, D34S, L40P, L56M, P64L, R67H, R114H, V145G, V292M, G321R, R330Q, T338I, R360W, F393L, G423R, G446R, A510V, E511K, G513D, C515S, C515W, R525W, C531R, G533C, G533S, G550E, V591I, G593E, E595D, E595A, R600Q, I602V, K603Q, K603E, Y606C, C609C, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W, E616Q, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W, F619F, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F, E623K, D624N, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E, E632K, E632G, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, C634T, R635G, T636P, T636M, A640G, A641S, A641T, V648I, S649L, A664D, H665Q, K666E, K666M, K666N, K666R, T675T S686N, S689T, G691S, R694Q, M700L, V706M, V706A, E713K, E732K, G736R, G748C, A750P, S765P, P766S, P766M, E768Q, E768D, L769L, R770Q, D771N, N777S, V778I, Q781R, I788I, L790F, Y791F, Y791N, V804L, V804M, V804E, E805K, Y806E, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806H, Y806N, Y806Y, G810R, G810S, G810A, E818K, S819I, G823E, Y826M, Y826S, R833C, S836S, P841L, P841P, E843D, R844W, R844Q, R844L, M848T, I852M, L865V, L870F, R873W, A876V, L881V, A883F, A883S, A883T, E884K, R886W, S891A, S891S, R897Q, D898V, Y900F, E901K, S904F, S904S, S904C, Y905F, K907E, K907M, R908K, G911D, R912P, R912Q, M918T, M918V, M918L, A919V, E921K, S922P, S922Y, T930M, F961L, R972G, Y981F, R982C, M1009V, Y1015F, D1017N, V1041G, M1064T, 및 Y1096F 중 1개 이상을 갖는 RET 단백질의 번역을 발생시키는 것인 방법.

청구항 59

제55항에 있어서, RET 유전자에서의 1개 이상의 점 돌연변이가 인간 RET 유전자의 엑손 10, 11, 13, 14, 15 및 16 중 1개 이상에서 발생하는 것인 방법.

청구항 60

제49항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, RET 유전자, RET 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또

는 활성 또는 수준에서의 조절장애가 RET 유전자 융합인 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, RET 유전자 융합이 BCR-RET, CLIP1-RET, KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET, TRIM33-RET, ERC1-RET, FGFR1OP-RET, RET-MBD1, RET-RAB61P2, RET-PRKAR1A, RET-TRIM24, RET-GOLGA5, HOOK3-RET, KTN1-RET, TRIM27-RET, AKAP13-RET, FKBP15-RET, SPECC1L-RET, TBL1XR1/RET, CEP55-RET, CUX1-RET, KIAA1468-RET, RFG8/RET, ACBD5-RET, PTC1ex9-RET, MYH13-RET, PIBF1-RET, KIAA1217-RET, MPRIP-RET, HRH4-RET, Ria-RET, RET-PTC4, FRMD4A-RET, SQSTM1-RET, AFAP1L2-RET, PPFIBP2-RET, EML4-RET, PARD3-RET, MYH10-RET, HTIF1/RET, AFAP1-RET, RASGEF1A-RET, TEL-RET, RUFY1-RET, UEVLD-RET, DLG5-RET, FOXP4-RET, TIF1G-RET, H4L-RET, OFLM4-RET, 및 RRBP1-RET로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 62

제42항, 제43항 및 제47항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, RET-연관된 암이 폐암, 유두상 갑상선암, 수질성 갑상선암, 분화 갑상선암, 재발성 갑상선암, 불응성 분화 갑상선암, 다발성 내분비 신생물 유형 2A 또는 2B (각각 MEN2A 또는 MEN2B), 크롬친화세포종, 부갑상선 증식증, 유방암, 결장직장암, 유두상 신세포 암종, 위장 점막의 신경절신경종증, 및 자궁경부암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 암이 RET 융합 폐암 또는 수질성 갑상선암인 방법.

청구항 64

제62항에 있어서, 폐암이 소세포 폐 암종, 비-소세포 폐암, 세기관지 폐세포 암종, 또는 폐 선암종인 방법.

청구항 65

제40항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염이 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 66

제40항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 요법 또는 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, 추가의 요법 또는 치료제가 방사선요법, 세포독성 화학요법제, 키나제 표적-치료제, 아폽토시스 조절제, 신호 전달 억제제, 면역-표적화 요법 및 혈관신생-표적화 요법으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 68

제67항에 있어서, 추가의 치료제가 1종 이상의 키나제 표적화 치료제로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 69

제66항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 제35항, 제36항 및 제38항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물, 및 추가의 치료제가 별도의 용량으로 동시에 투여되는 것인 방법.

청구항 70

제66항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 또는 제35항, 제36항 및 제38항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물, 및 추가의 치료제가 별도의 용량으로 임의의 순서로 순차적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 71

대상체에서 RET-연관된 암의 치료를 위한 의약의 제조에서 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 용도.

청구항 72

제71항에 있어서, RET-연관된 암이 RET 유전자, RET 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절장애를 갖는 암인 용도.

청구항 73

제72항에 있어서, RET 유전자, RET 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절장애가 RET 유전자에서의 1개 이상의 점 돌연변이인 용도.

청구항 74

제73항에 있어서, RET 유전자에서의 1개 이상의 점 돌연변이가 하기 아미노산 위치: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 20, 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 136, 145, 180, 200, 292, 294, 321, 330, 338, 360, 373, 393, 423, 432, 446, 505, 506, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 802, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 882, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1062, 1064, 및 1096 중 하나 이상에서 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 RET 단백질의 번역을 발생시키는 것인 용도.

청구항 75

제74항에 있어서, RET 유전자에서의 1개 이상의 점 돌연변이가 하기 아미노산 위치: 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 145, 292, 321, 330, 338, 360, 393, 423, 446, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1064, 및 1096 중 하나 이상에서 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 RET 단백질의 번역을 발생시키는 것인 용도.

청구항 76

제75항에 있어서, RET 유전자에서의 1개 이상의 점 돌연변이가 하기 아미노산 치환: S32L, D34S, L40P, L56M, P64L, R67H, R114H, V145G, V292M, G321R, R330Q, T338I, R360W, F393L, G423R, G446R, A510V, E511K, G513D, C515S, C515W, R525W, C531R, G533C, G533S, G550E, V591I, G593E, E595D, E595A, R600Q, I602V, K603Q, K603E, Y606C, C609C, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W, E616Q, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W, F619F, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F, E623K, D624N, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E, E632K, E632G, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, C634T, R635G, T636P, T636M, A640G, A641S, A641T, V648I, S649L, A664D, H665Q, K666E, K666M, K666N, K666R, T675T S686N, S689T, G691S, R694Q, M700L, V706M, V706A, E713K, E732K, G736R, G748C, A750P, S765P, P766S, P766M, E768Q, E768D, L769L, R770Q, D771N, N777S, V778I, Q781R, I788I, L790F, Y791F, Y791N, V804L, V804M, V804E, E805K, Y806E, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806H, Y806N, Y806Y, G810R, G810S, G810A, E818K, S819I, G823E, Y826M, Y826S, R833C, S836S, P841L, P841P, E843D, R844W, R844Q, R844L, M848T, I852M, L865V, L870F, R873W, A876V, L881V, A883F, A883S, A883T, E884K, R886W, S891A, S891S, R897Q, D898V, Y900F, E901K, S904F, S904S, S904C, Y905F, K907E, K907M, R908K, G911D, R912P, R912Q, M918T, M918V, M918L, A919V, E921K, S922P, S922Y, T930M, F961L, R972G, Y981F, R982C, M1009V, Y1015F, D1017N, V1041G, M1064T, 및 Y1096F 중 1개 이상을 갖는 RET 단백질의 번역을 발생시키는 것인 용도.

청구항 77

제73항에 있어서, RET 유전자에서의 1개 이상의 점 돌연변이가 인간 RET 유전자의 엑손 10, 11, 13, 14, 15 및 16 중 1개 이상에서 발생하는 것인 용도.

청구항 78

제72항에 있어서, RET 유전자, RET 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절장애가 RET 유전자 융합인 용도.

청구항 79

제78항에 있어서, RET 유전자 융합이 BCR-RET, CLIP1-RET, KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET, TRIM33-RET, ERC1-RET, FGFR1OP-RET, RET-MBD1, RET-RAB61P2, RET-PRKAR1A, RET-TRIM24, RET-GOLGA5, HOOK3-RET, KTN1-RET, TRIM27-RET, AKAP13-RET, FKBP15-RET, SPECC1L-RET, TBL1XR1/RET, CEP55-RET, CUX1-RET, KIAA1468-RET, RFG8/RET, ACBD5-RET, PTC1ex9-RET, MYH13-RET, PIBF1-RET, KIAA1217-RET, MPRIP-RET, HRH4-RET, Ria-RET, RET-PTC4, FRMD4A-RET, SQSTM1-RET, AFAP1L2-RET, PPFIBP2-RET, EML4-RET, PARD3-RET, MYH10-RET, HTIF1/RET, AFAP1-RET, RASGEF1A-RET, TEL-RET, RUFY1-RET, UEVLD-RET, DLG5-RET, FOXP4-RET, TIF1G-RET, H4L-RET, OFLM4-RET, 및 RRBP1-RET로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 용도.

청구항 80

제71항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, RET-연관된 암이 폐암, 유두상 갑상선암, 수질성 갑상선암, 분화 갑상선암, 재발성 갑상선암, 불응성 분화 갑상선암, 다발성 내분비 신생물 유형 2A 또는 2B (각각 MEN2A 또는 MEN2B), 크롬친화세포종, 부갑상선 증식증, 유방암, 결장직장암, 유두상 신세포 암종, 위장 점막의 신경절신경종증, 및 자궁경부암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 용도.

청구항 81

제80항에 있어서, 암이 RET 융합 폐암 또는 수질성 갑상선암인 용도.

청구항 82

제80항에 있어서, 폐암이 소세포 폐 암종, 비-소세포 폐암, 세기관지 폐세포 암종, 또는 폐 선암종인 용도.

청구항 83

제71항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 의약이 경구 투여를 위해 제형화되는 것인 용도.

청구항 84

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염.

청구항 85

제84항에 있어서, RET-연관된 암이 RET 유전자, RET 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절장애를 갖는 암인 화합물.

청구항 86

제85항에 있어서, RET 유전자, RET 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절장애가 RET 유전자에서의 1개 이상의 점 돌연변이인 화합물.

청구항 87

제86항에 있어서, RET 유전자에서의 1개 이상의 점 돌연변이가 하기 아미노산 위치: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 20, 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 136, 145, 180, 200, 292, 294, 321, 330, 338, 360, 373, 393, 423, 432, 446, 505, 506, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649,

664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 802, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 882, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1062, 1064, 및 1096 중 하나 이상에서 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 RET 단백질의 번역을 발생시키는 것인 화합물.

청구항 88

제87항에 있어서, RET 유전자에서의 1개 이상의 점 돌연변이가 하기 아미노산 위치: 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 145, 292, 321, 330, 338, 360, 393, 423, 446, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1064, 및 1096 중 하나 이상에서 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 RET 단백질의 번역을 발생시키는 것인 화합물.

청구항 89

제88항에 있어서, RET 유전자에서의 1개 이상의 점 돌연변이가 하기 아미노산 치환: S32L, D34S, L40P, L56M, P64L, R67H, R114H, V145G, V292M, G321R, R330Q, T338I, R360W, F393L, G423R, G446R, A510V, E511K, G513D, C515S, C515W, R525W, C531R, G533C, G533S, G550E, V591I, G593E, E595D, E595A, R600Q, I602V, K603Q, K603E, Y606C, C609C, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W, E616Q, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W, F619F, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F, E623K, D624N, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E, E632K, E632G, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, C634T, R635G, T636P, T636M, A640G, A641S, A641T, V648I, S649L, A664D, H665Q, K666E, K666M, K666N, K666R, T675T S686N, S689T, G691S, R694Q, M700L, V706M, V706A, E713K, E732K, G736R, G748C, A750P, S765P, P766S, P766M, E768Q, E768D, L769L, R770Q, D771N, N777S, V778I, Q781R, I788I, L790F, Y791F, Y791N, V804L, V804M, V804E, E805K, Y806E, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806H, Y806N, Y806Y, G810R, G810S, G810A, E818K, S819I, G823E, Y826M, Y826S, R833C, S836S, P841L, P841P, E843D, R844W, R844Q, R844L, M848T, I852M, L865V, L870F, R873W, A876V, L881V, A883F, A883S, A883T, E884K, R886W, S891A, S891S, R897Q, D898V, Y900F, E901K, S904F, S904S, S904C, Y905F, K907E, K907M, R908K, G911D, R912P, R912Q, M918T, M918V, M918L, A919V, E921K, S922P, S922Y, T930M, F961L, R972G, Y981F, R982C, M1009V, Y1015F, D1017N, V1041G, M1064T, 및 Y1096F 중 1개 이상을 갖는 RET 단백질의 번역을 발생시키는 것인 화합물.

청구항 90

제86항에 있어서, RET 유전자에서의 1개 이상의 점 돌연변이가 인간 RET 유전자의 엑손 10, 11, 13, 14, 15 및 16 중 1개 이상에서 발생하는 것인 화합물.

청구항 91

제85항에 있어서, RET 유전자, RET 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절장애가 RET 유전자 융합인 화합물.

청구항 92

제91항에 있어서, RET 유전자 융합이 BCR-RET, CLIP1-RET, KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET, TRIM33-RET, ERC1-RET, FGFR1OP-RET, RET-MBD1, RET-RAB61P2, RET-PRKAR1A, RET-TRIM24, RET-GOLGA5, HOOK3-RET, KTN1-RET, TRIM27-RET, AKAP13-RET, FKBP15-RET, SPECC1L-RET, TBL1XR1/RET, CEP55-RET, CUX1-RET, KIAA1468-RET, RFG8/RET, ACBD5-RET, PTC1ex9-RET, MYH13-RET, PIBF1-RET, KIAA1217-RET, MPRIP-RET, HRH4-RET, Ria-RET, RET-PTC4, FRMD4A-RET, SQSTM1-RET, AFAP1L2-RET, PPFIBP2-RET, EML4-RET, PARD3-RET, MYH10-RET, HTIF1/RET, AFAP1-RET, RASGEF1A-RET, TEL-RET, RUFY1-RET, UEVLD-RET, DLG5-RET, FOXP4-RET, TIF1G-RET, H4L-RET, OFLM4-RET, 및 RRBP1-RET로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 93

제84항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, RET-연관된 암이 폐암, 유두상 갑상선암, 수질성 갑상선암, 분화 갑상선암, 재발성 갑상선암, 불응성 분화 갑상선암, 다발성 내분비 신생물 유형 2A 또는 2B (각각 MEN2A 또는 MEN2B), 크롬친화세포종, 부갑상선 증식증, 유방암, 결장직장암, 유두상 신세포 암종, 위장 점막의 신경절신경종증, 및 자궁경부암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 94

제93항에 있어서, 암이 RET 융합 폐암 또는 수질성 갑상선암인 화합물.

청구항 95

제93항에 있어서, 폐암이 소세포 폐 암종, 비-소세포 폐암, 세기관지 폐세포 암종, 또는 폐 선암종인 화합물.

청구항 96

포유동물 세포를 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 포유동물 세포에서 RET 키나제 활성을 억제하는 방법.

청구항 97

제96항에 있어서, 접촉이 생체내에서 발생하는 것인 방법.

청구항 98

제96항에 있어서, 접촉이 시험관내에서 발생하는 것인 방법.

청구항 99

제96항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 포유동물 세포가 포유동물 암 세포인 방법.

청구항 100

제99항에 있어서, 포유동물 암 세포가 포유동물 RET-연관된 암 세포인 방법.

청구항 101

제96항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 세포가 RET 유전자, RET 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 것인 방법.

청구항 102

제101항에 있어서, RET 유전자, RET 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절장애가 RET 유전자에서의 1개 이상의 점 돌연변이인 방법.

청구항 103

제102항에 있어서, RET 유전자에서의 1개 이상의 점 돌연변이가 하기 아미노산 위치: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 20, 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 136, 145, 180, 200, 292, 294, 321, 330, 338, 360, 373, 393, 423, 432, 446, 505, 506, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 802, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 882, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1062, 1064, 및 1096 중 하나 이상에서 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 RET 단백질의 번역을 발생시키는 것인 방법.

청구항 104

제103항에 있어서, RET 유전자에서의 1개 이상의 점 돌연변이가 하기 아미노산 위치: 32, 34, 40, 56, 64, 67,

114, 145, 292, 321, 330, 338, 360, 393, 423, 446, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1064, 및 1096 중 하나 이상에서 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 RET 단백질의 번역을 발생시키는 것인 방법.

청구항 105

제104항에 있어서, RET 유전자에서의 1개 이상의 점 돌연변이가 하기 아미노산 치환: S32L, D34S, L40P, L56M, P64L, R67H, R114H, V145G, V292M, G321R, R330Q, T338I, R360W, F393L, G423R, G446R, A510V, E511K, G513D, C515S, C515W, R525W, C531R, G533C, G533S, G550E, V591I, G593E, E595D, E595A, R600Q, I602V, K603Q, K603E, Y606C, C609C, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W, E616Q, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W, F619F, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F, E623K, D624N, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E, E632K, E632G, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, C634T, R635G, T636P, T636M, A640G, A641S, A641T, V648I, S649L, A664D, H665Q, K666E, K666M, K666N, K666R, T675T S686N, S689T, G691S, R694Q, M700L, V706M, V706A, E713K, E732K, G736R, G748C, A750P, S765P, P766S, P766M, E768Q, E768D, L769L, R770Q, D771N, N777S, V778I, Q781R, I788I, L790F, Y791F, Y791N, V804L, V804M, V804E, E805K, Y806E, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806H, Y806N, Y806Y, G810R, G810S, G810A, E818K, S819I, G823E, Y826M, Y826S, R833C, S836S, P841L, P841P, E843D, R844W, R844Q, R844L, M848T, I852M, L865V, L870F, R873W, A876V, L881V, A883F, A883S, A883T, E884K, R886W, S891A, S891S, R897Q, D898V, Y900F, E901K, S904F, S904S, S904C, Y905F, K907E, K907M, R908K, G911D, R912P, R912Q, M918T, M918V, M918L, A919V, E921K, S922P, S922Y, T930M, F961L, R972G, Y981F, R982C, M1009V, Y1015F, D1017N, V1041G, M1064T, 및 Y1096F 중 1개 이상을 갖는 RET 단백질의 번역을 발생시키는 것인 방법.

청구항 106

제102항에 있어서, RET 유전자에서의 1개 이상의 점 돌연변이가 인간 RET 유전자의 엑손 10, 11, 13, 14, 15 및 16 중 1개 이상에서 발생하는 것인 방법.

청구항 107

제101항에 있어서, RET 유전자, RET 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절장애가 RET 유전자 융합인 방법.

청구항 108

제107항에 있어서, RET 유전자 융합이 BCR-RET, CLIP1-RET, KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET, TRIM33-RET, ERC1-RET, FGFR1OP-RET, RET-MBD1, RET-RAB61P2, RET-PRKAR1A, RET-TRIM24, RET-GOLGA5, HOOK3-RET, KTN1-RET, TRIM27-RET, AKAP13-RET, FKBP15-RET, SPECC1L-RET, TBL1XR1/RET, CEP55-RET, CUX1-RET, KIAA1468-RET, RFG8/RET, ACBD5-RET, PTC1ex9-RET, MYH13-RET, PIBF1-RET, KIAA1217-RET, MPRIP-RET, HRH4-RET, Ria-RET, RET-PTC4, FRMD4A-RET, SQSTM1-RET, AFAP1L2-RET, PPFIBP2-RET, EML4-RET, PARD3-RET, MYH10-RET, HTIF1/RET, AFAP1-RET, RASGEF1A-RET, TEL-RET, RUFY1-RET, UEVLD-RET, DLG5-RET, FOXP4-RET, TIF1G-RET, H4L-RET, OFLM4-RET, 및 RRBP1-RET로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 109

과민성 장 증후군을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 또는 제35항, 제36항 및 제38항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 과민성 장 증후군을 치료하는 방법.

청구항 110

과민성 장 증후군을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제34항 중 어느

한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 또는 제35항, 제36항 및 제38항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 과민성 장 증후군과 연관된 통증의 감소를 필요로 하는 대상체에서 과민성 장 증후군과 연관된 통증을 감소시키는 방법.

청구항 111

암의 전이 억제를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 또는 제35항, 제36항 및 제38항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암의 전이 억제를 필요로 하는 대상체에서 암의 전이를 억제하는 방법.

청구항 112

제111항에 있어서, 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염이 또 다른 화학요법제와 조합하여 사용되는 것인 방법.

청구항 113

(a) 제1 RET 억제제의 하나 이상의 용량을 암을 갖는 대상체에게 소정 기간 동안 투여하고;

(b) (a) 이후에, 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가, 단계 (a)의 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고;

(c) 대상체가 단계 (a)의 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는

(d) 대상체가 단계 (a)의 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (a)의 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 114

제113항에 있어서, 단계 (c)에서의 항암제가 제2 RET 억제제, 면역요법, 또는 이들의 조합물인 방법.

청구항 115

제114항에 있어서, 단계 (c)에서의 항암제가 단계 (a)에서 투여된 제1 RET 억제제인 방법.

청구항 116

제113항에 있어서, 대상체에게 단계 (a)의 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 투여하고, 상기 방법이 (e) 또 다른 항암제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 117

제116항에 있어서, 단계 (e)의 항암제가 제2 RET 억제제, 면역요법, 또는 이들의 조합물인 방법.

청구항 118

제116항에 있어서, 단계 (e)의 항암제가 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염인 방법.

청구항 119

(a) 제1 RET 억제제의 하나 이상의 용량을 암을 갖는 대상체에게 소정 기간 동안 투여하고;

(b) (a) 이후에, 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가, 단계 (a)의 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고;

(c) 대상체가 단계 (a)의 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 제2 RET 억제제를 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는

(d) 대상체가 단계 (a)의 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (a)의 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며; 돌연변이가 아미노산 위치 804에서의 치환, 예를 들어 V804M, V804L 또는 V804E인, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 120

제119항에 있어서, 단계 (c)의 항암제가 단계 (a)에서 투여된 제1 RET 억제제인 방법.

청구항 121

제119항에 있어서, 대상체에게 단계 (a)의 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 투여하고, 상기 방법이 (e) 또 다른 항암제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 122

제121항에 있어서, 단계 (e)의 항암제가 제2 RET 억제제, 면역요법, 또는 이들의 조합물인 방법.

청구항 123

제121항에 있어서, 단계 (e)의 항암제가 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염인 방법.

청구항 124

(a) 암을 갖고 있으며 제1 RET 억제제의 하나 이상의 용량이 이전에 투여된 대상체로부터 수득한 샘플에서의 암 세포가, 대상체에게 이전에 투여된 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고;

(b) 대상체에게 이전에 투여된 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 대상체가 갖는 경우에는, 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는

(c) 대상체에게 이전에 투여된 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 대상체가 갖는 경우에는, 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 125

제124항에 있어서, 단계 (b)의 항암제가 제2 RET 억제제, 면역요법, 또는 이들의 조합물인 방법.

청구항 126

제125항에 있어서, 단계 (b)의 항암제가 대상체에게 이전에 투여된 제1 RET 억제제인 방법.

청구항 127

제126항에 있어서, 대상체에게 이전에 투여된 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 대상체에게 투여하고, 상기 방법이 (d) 또 다른 항암제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 128

제127항에 있어서, 단계 (d)의 항암제가 제2 RET 억제제, 면역요법, 또는 이들의 조합물인 방법.

청구항 129

제127항에 있어서, 단계 (d)의 항암제가 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염인 방법.

청구항 130

(a) 암을 갖고 있으며 제1 RET 억제제의 하나 이상의 용량이 이전에 투여된 대상체로부터 수득한 샘플에서의 암 세포가, 대상체에게 이전에 투여된 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고;

(b) 대상체에게 이전에 투여된 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 대상체가 갖는 경우에는, 제2 RET 억제제를 대상체에게 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는

(c) 대상체에게 이전에 투여된 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 대상체가 갖는 경우에는, 대상체에게 이전에 투여된 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 131

제130항에 있어서, 단계 (b)의 항암제가 대상체에게 이전에 투여된 제1 RET 억제제인 방법.

청구항 132

제130항에 있어서, 대상체에게 이전에 투여된 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 대상체에게 투여하고, 상기 방법이 (d) 또 다른 항암제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 133

제132항에 있어서, 단계 (d)의 항암제가 제2 RET 억제제, 면역요법, 또는 이들의 조합물인 방법.

청구항 134

제132항에 있어서, 단계 (d)의 항암제가 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염인 방법.

청구항 135

(a) 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 하나 이상의 용량을 소정 기간 동안 투여하고;

(b) (a) 이후에, 암을 갖는 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가, 단계 (a)의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고;

(c) 제2 RET 억제제 또는 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 제2 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께, 단계 (a)의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체에게 투여하거나; 또는

(d) 단계 (a)의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 추가의 용량을, 단계 (a)의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 136

제135항에 있어서, 단계 (c)에서 제2 RET 억제제가 투여되는 것인 방법.

청구항 137

제135항에 있어서, 단계 (c)에서 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물의 제2 화합물 또는 그의 제약상 허

용가능한 염이 투여되는 것인 방법.

청구항 138

제135항에 있어서, 단계 (c)의 항암제가 제1 RET 억제제, 면역요법, 또는 이들의 조합물인 방법.

청구항 139

제136항에 있어서, 단계 (c)의 항암제가 단계 (a)에서 투여된 것과 상이한 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물의 제2 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염인 방법.

청구항 140

제135항에 있어서, 단계 (c)의 항암제가 단계 (a)에서 투여된 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염인 방법.

청구항 141

제135항에 있어서, 대상체에게 단계 (a)의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 추가의 용량을 투여하고, 상기 방법이 (e) 또 다른 항암제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 142

제141항에 있어서, 단계 (e)의 항암제가 제2 RET 억제제, 면역요법, 또는 이들의 조합물인 방법.

청구항 143

제141항에 있어서, 단계 (e)의 항암제가 단계 (a)의 화합물과 상이한 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 제2 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염인 방법.

청구항 144

(a) 암을 갖고 있으며 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 하나 이상의 용량이 이전에 투여된 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가, 대상체에게 이전에 투여된 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고;

(b) 제2 RET 억제제 또는 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 제2 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께, 대상체에게 이전에 투여된 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체에게 투여하거나; 또는

(c) 이전에 투여된 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 추가의 용량을, 대상체에게 이전에 투여된 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 145

제144항에 있어서, 단계 (b)에서 제2 RET 억제제가 투여되는 것인 방법.

청구항 146

제144항에 있어서, 단계 (b)에서 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 제2 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물이 투여되는 것인 방법.

청구항 147

제144항에 있어서, 단계 (b)의 항암제가 제2 RET 억제제, 면역요법, 또는 이들의 조합물인 방법.

청구항 148

제144항에 있어서, 단계 (b)의 항암제가 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 제2 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염인 방법.

청구항 149

제144항에 있어서, 단계 (b)의 항암제가 대상체에게 이전에 투여된 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염인 방법.

청구항 150

제144항에 있어서, 대상체에게 이전에 투여된 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 추가의 용량을 대상체에게 투여하고, 상기 방법이 (d) 또 다른 항암제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 151

제150항에 있어서, 단계 (d)의 항암제가 제2 RET 억제제, 면역요법, 또는 이들의 조합물인 방법.

청구항 152

제150항에 있어서, 단계 (d)의 항암제가 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 제2 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염인 방법.

청구항 153

제35항에 있어서, 결정질 형태가 형태 2이고, 15.1±0.2, 17.8±0.2 및 24.2±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 154

제10항에 있어서, 결정질 형태가 형태 2이고, 15.1±0.2, 17.8±0.2, 20.4±0.2, 21.1±0.2 및 24.2±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 155

제10항에 있어서, 결정질 형태가 형태 2이고, 15.1±0.2, 17.8±0.2, 18.1±0.2, 20.4±0.2, 21.1±0.2, 23.4±0.2, 24.2±0.2 및 24.6±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 156

제10항에 있어서, 결정질 형태가 형태 2이고, 6.2±0.2, 15.1±0.2, 17.8±0.2, 18.1±0.2, 20.4±0.2, 21.1±0.2, 23.4±0.2, 24.2±0.2, 24.6±0.2 및 31.2±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 157

제10항에 있어서, 결정질 형태가 형태 2이고, 결정질 형태가 도 20a에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 158

제153항 내지 제157항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태가 형태 2이고, 대략 197.5℃에서 관찰된 흡열을 포함하는 시차 주사 열량분석 (DSC) 곡선을 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 159

제153항 내지 제157항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태가 형태 2이고, 대략 207.5℃에서 관찰된 용융 전이

를 포함하는 DSC 곡선을 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 160

제153항 내지 제157항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태가 형태 2이고, 도 20b에 실질적으로 도시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 161

제10항에 있어서, 결정질 형태가 형태 7이고, 16.6±0.2, 18.0±0.2 및 19.9±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 162

제10항에 있어서, 결정질 형태가 형태 7이고, 16.6±0.2, 18.0±0.2, 19.3±0.2, 19.9±0.2 및 23.3±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 163

제10항에 있어서, 결정질 형태가 형태 7이고, 16.6±0.2, 17.3±0.2, 18.0±0.2, 19.0±0.2, 19.3±0.2, 19.9±0.2, 23.3±0.2 및 25.1±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 164

제10항에 있어서, 결정질 형태가 형태 7이고, 15.8±0.2, 16.6±0.2, 17.3±0.2, 18.0±0.2, 19.0±0.2, 19.3±0.2, 19.91±0.2, 21.4±0.2, 23.3±0.2 및 25.1±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 165

제10항에 있어서, 결정질 형태가 형태 7이고, 결정질 형태가 도 21a에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 166

제161항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태가 형태 7이고, 대략 150℃에서 관찰된 흡열 및 대략 201℃에서 관찰된 흡열을 포함하는 시차 주사 열량분석 (DSC) 곡선을 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 167

제161항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태가 형태 7이고, 대략 207℃에서 관찰된 용융 전이를 포함하는 DSC 곡선을 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 168

제161항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태가 형태 7이고, 도 21b에 실질적으로 도시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 169

제10항에 있어서, 결정질 형태가 이소프로필 알콜 용매화물 형태 8이고, 15.1±0.2, 17.8±0.2 및 24.2±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 170

제10항에 있어서, 결정질 형태가 이소프로필 알콜 용매화물 형태 8이고, 15.1±0.2, 17.8±0.2, 20.4±0.2, 21.1±0.2 및 24.2±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 171

제10항에 있어서, 결정질 형태가 이소프로필 알콜 용매화물 형태 8이고, 15.1±0.2, 17.8±0.2, 18.1±0.2, 20.4±0.2, 21.1±0.2, 23.4±0.2, 24.2±0.2 및 24.6±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 172

제10항에 있어서, 결정질 형태가 이소프로필 알콜 용매화물 형태 8이고, 6.2±0.2, 15.1±0.2, 17.8±0.2, 18.1±0.2, 20.4±0.2, 21.1±0.2, 23.4±0.2, 24.2±0.2, 24.6±0.2 및 31.2±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 173

제10항에 있어서, 결정질 형태가 이소프로필 알콜 용매화물 형태 8이고, 결정질 형태가 도 22a에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 174

제169항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태가 이소프로필 알콜 용매화물 형태 8이고, 대략 172℃에서 관찰된 흡열 및 대략 196℃에서 관찰된 흡열을 포함하는 시차 주사 열량분석 (DSC) 곡선을 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 175

제169항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태가 이소프로필 알콜 용매화물 형태 8이고, 대략 206℃에서 관찰된 용융 전이를 포함하는 DSC 곡선을 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 176

제169항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태가 이소프로필 알콜 용매화물 형태 8이고, 도 22에 실질적으로 도시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 177

제27항에 있어서, 결정질 형태가 형태 B이고, 7.5±0.2, 13.7±0.2 및 16.9±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 178

제27항에 있어서, 결정질 형태가 형태 B이고, 7.5±0.2, 9.7±0.2, 13.7±0.2, 16.9±0.2 및 19.9±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 179

제27항에 있어서, 결정질 형태가 형태 B이고, 7.5±0.2, 9.7±0.2, 13.7±0.2, 14.5±0.2, 16.9±0.2, 19.4±0.2, 19.9±0.2 및 21.3±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 180

제27항에 있어서, 결정질 형태가 형태 B이고, 7.5±0.2, 9.7±0.2, 9.9±0.2, 13.7±0.2, 14.5±0.2, 16.9±0.2, 19.4±0.2, 19.9±0.2, 21.3±0.2 및 27.4±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 181

제27항에 있어서, 결정질 형태가 형태 B이고, 결정질 형태가 도 65a에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 182

제177항 내지 제181항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태가 형태 B이고, 대략 172℃에서 관찰된 흡열 및 대략 196℃에서 관찰된 흡열을 포함하는 시차 주사 열량분석 (DSC) 곡선을 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 183

제177항 내지 제181항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태가 형태 B이고, 대략 206℃에서 관찰된 용융 전이를 포함하는 DSC 곡선을 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 184

제177항 내지 제181항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태가 형태 B이고, 도 65b에 실질적으로 도시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 185

(a) 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량을 단일요법으로서 RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 대상체에게 투여하고;

(b) 단계 (a) 이후에, 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 순환 종양 DNA의 수준을 결정하고;

(c) 순환 종양 DNA의 기준 수준과 비교하여 대략 동일한 또는 상승된 순환 종양 DNA의 수준을 갖는 것으로 확인된 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 및 추가의 치료제 또는 치료를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법.

청구항 186

제185항에 있어서, 추가의 치료제가 제2 RET 키나제 억제제인 방법.

청구항 187

제186항에 있어서, 추가의 치료제 또는 치료가 방사선 요법, 화학요법제, 체크포인트 억제제, 수술 및 1종 이상의 제2 키나제 억제제 중 하나 이상을 포함하는 것인 방법.

청구항 188

제186항에 있어서, 순환 종양 DNA의 기준 수준이 단계 (a) 이전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서의 순환 종양 DNA의 수준인 방법.

청구항 189

(i) RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단되고, (ii) 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량이 단일요법으로서 이전에 투여되고, (ii) 단일요법으로서 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량의 투여 이후에, 순환 종양 DNA의 기준 수준과 비교하여 대략 동일한 또는 상승된 순환 종양 DNA의 수준을 갖는 것으로 확인된 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 및 추가의 치료제 또는 치료를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법.

청구항 190

제189항에 있어서, 순환 종양 DNA의 기준 수준이 단일요법으로서 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량의 투여 이전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서의 순환 종양 DNA의 수준인 방법.

청구항 191

제190항에 있어서, 추가의 치료제가 제2 RET 키나제 억제제인 방법.

청구항 192

제190항에 있어서, 추가의 치료제 또는 치료가 방사선 요법, 화학요법제, 체크포인트 억제제, 수술 및 1종 이상의 제2 키나제 억제제 중 하나 이상을 포함하는 것인 방법.

청구항 193

(i) RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단되고, (ii) 제2 RET 키나제 억제제의 하나 이상의 용량이 이전에 투여되고, (ii) 제2 RET 키나제 억제제의 하나 이상의 용량의 투여 이후에, 순환 종양 DNA의 기준 수준과 비교하여 대략 동일한 또는 상승된 순환 종양 DNA의 수준을 갖는 것으로 확인된 대상체를 위해 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 선택하는 것을 포함하는, 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법.

청구항 194

제193항에 있어서, 순환 종양 DNA의 기준 수준이 제2 RET 키나제 억제제의 하나 이상의 용량의 투여 이전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서의 순환 종양 DNA의 수준인 방법.

청구항 195

(i) RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단되고, (ii) 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량이 단일요법으로서 이전에 투여되고, (ii) 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량의 투여 이후에, 순환 종양 DNA의 기준 수준과 비교하여 대략 동일한 또는 상승된 순환 종양 DNA의 수준을 갖는 것으로 확인된 대상체를 위해 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 및 추가의 치료적 치료를 선택하는 것을 포함하는, 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법.

청구항 196

제195항에 있어서, 순환 종양 DNA의 기준 수준이 단일요법으로서 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량의 투여 이전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서의 순환 종양 DNA의 수준인 방법.

청구항 197

제195항에 있어서, 추가의 치료적 치료가 제2 RET 키나제 억제제인 방법.

청구항 198

제197항에 있어서, 추가의 치료적 치료가 방사선 요법, 화학요법제, 체크포인트 억제제 및 1종 이상의 제2 키나제 억제제 중 하나 이상을 포함하는 것인 방법.

청구항 199

(a) 제1 시점에서 RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 순환 종양 DNA의 제1 수준을 결정하고;

(b) 제1 시점 이후에 및 제2 시점 이전에 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량을 포함하는 치료를 대상체에게 투여하고;

(c) 제2 시점에서 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 순환 종양 DNA의 제2 수준을 결정하고;

(d) 치료가 순환 종양 DNA의 제1 수준과 비교하여 감소된 순환 종양 DNA의 제2 수준을 갖는 것으로 결정된 대상체에서 효과적임을 확인하거나; 또는

치료가 순환 종양 DNA의 제1 수준과 비교하여 대략 동일한 또는 상승된 순환 종양 DNA의 제2 수준을 갖는 것으로 결정된 대상체에서 효과적이지 않음을 확인하는 것을 포함하는, 대상체에서의 치료 효능을 결정하는 방법.

청구항 200

제199항에 있어서, 제1 시점 및 제2 시점이 약 1 주 내지 약 1 년 떨어져 있는 것인 방법.

청구항 201

(a) 제1 시점에서 RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 순환 종양 DNA의 제1 수준을 결정하고;

(b) 제1 시점 이후에 및 제2 시점 이전에 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량을 포함하는 치료를 대상체에게 투여하고;

(c) 제2 시점에서 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 순환 종양 DNA의 제2 수준을 결정하고;

(d) 순환 종양 DNA의 제1 수준과 비교하여 감소된 순환 종양 DNA의 제2 수준을 갖는 대상체가 치료에 대해 발달된 내성을 갖지 않는다는 것을 결정하거나; 또는

순환 종양 DNA의 제1 수준과 비교하여 대략 동일한 또는 상승된 순환 종양 DNA의 제2 수준을 갖는 대상체가 치료에 대해 발달된 내성을 갖는다는 것을 결정하는 것을 포함하는, 대상체가 치료에 대해 발달된 내성을 갖는지 여부를 결정하는 방법.

청구항 202

제201항에 있어서, 제1 시점 및 제2 시점이 약 1 주 내지 약 1 년 떨어져 있는 것인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참고**

[0002] 본 출원은 2017년 10월 10일에 출원한 미국 가출원 일련 번호 62/570,573; 2018년 3월 16일에 출원한 62/643,950; 2018년 4월 12일에 출원한 62/656,668일; 2018년 5월 9일에 출원한 62/669,288; 2018년 5월 25일에 출원한 62/676,417; 및 2018년 7월 31일에 출원한 62/712,707을 우선권으로 주장하며, 이들 각각의 내용은 그들의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] RET는 몇몇 조직 및 세포 유형의 정상적인 발달, 성숙 및 유지를 위해 필요한 티로신 키나제 수퍼패밀리에 속하는 단일-통과 막경유 수용체이다 (Mulligan, L. M., *Nature Reviews Cancer* (2014) 14:173-186). RET 키나제의 세포외 부분은 리간드 결합에 수반되는 4개의 칼슘-의존성 카드헤린-유사 반복부 및 RET 세포외 도메인의 정확한 폴딩에 필요한 막근접 시스테인-풍부 영역을 함유하는 반면에, 수용체의 세포질 부분은 2개의 티로신 키나제 하위 도메인을 포함한다.

[0004] RET 신호전달은 뉴르투린 (NTRN), 아르테민 (ARTN) 및 페르세핀 (PSPN) 또한 비롯하여 신경교 세포주-유래된 신경영양 인자 (GDNF) 패밀리 리간드 (GFL)의 가용성 단백질의 그룹의 결합에 의해 매개된다 (Arighi *et al.*, *Cytokine Growth Factor Rev.* (2005) 16:441-67). 다른 수용체 티로신 키나제와 달리, RET는 GFL에 직접적으로 결합하지 않고, 글리코실포스파티딜이노시톨 연결에 의해 세포 표면에 테터링되는 추가의 공수용체, 즉, 4개의 GDNF 패밀리 수용체-α (GFRα) 패밀리 구성원 중 하나를 필요로 한다. GFL 및 GFRα 패밀리 구성원은 RET에 결합하는 두성분 복합체를 형성하고, 이를 지질 래프트으로 공지된 콜레스테롤-풍부 막 하위 도메인으로 동원하여, 여기서 RET 신호전달이 발생한다.

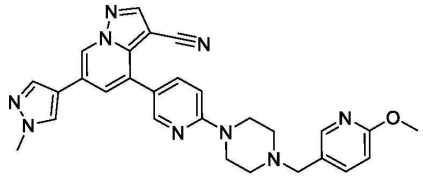
[0005] 리간드-공수용체 복합체의 결합시, 세포내 티로신 잔기 상에서 RET 이량체화 및 자가인산화가 어댑터 및 신호전달 단백질을 동원하여, 다중 하류 경로를 자극한다. 이들 차단 부위로의 어댑터 단백질 결합은 Ras-MAPK 및 PI3K-Akt/mTOR 신호전달 경로의 활성화, 또는 RET-매개된 기능의 RET 하향조절에서 기능하는 유비퀴틴 리가제의 CBL 패밀리의 동원을 초래한다.

[0006] 비정상적인 RET 발현 및/또는 활성은 상이한 암에서 및 위장 장애, 예컨대 과민성 장 증후군 (IBS)에서 입증되었다.

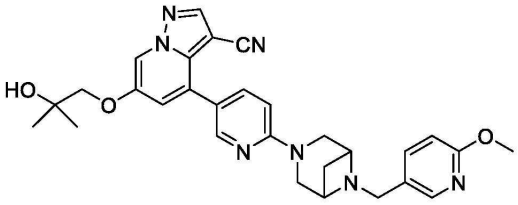
발명의 내용

[0007] 화학식 I-IV의 화합물, 4-(6-(4-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 (화학식 I); 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-4-(6-(6-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 (화학식 II); 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-4-(6-(6-(6-메톡시니코티노일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 (화학식 III); 및 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-4-(6-(4-히드록시-4-(피리딘-2-일메틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 (화학식 IV)은 RET 키나제의 억제제이며, 암을 비롯한 증식성 질환과 같은 질환을 치료하는데 유용하다.

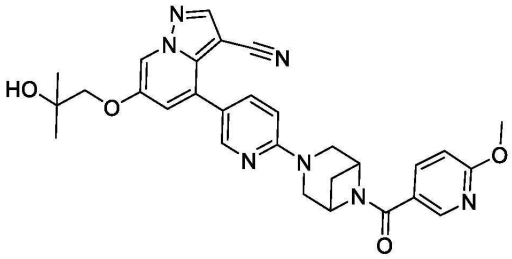
[0008] 따라서, 화학식 I-IV의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 및 다형체 형태가 본원에 제공된다:



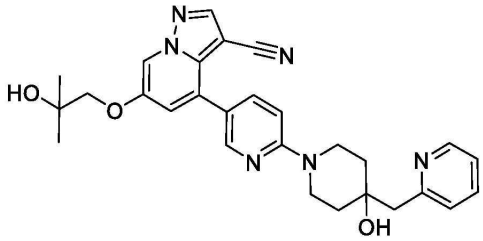
I



II



III



IV

[0009]

[0010] 화학식 I의 화합물의 결정질 형태 또한 본원에 제공되며, 결정질 형태는 형태 A이고, 및 4.4±0.2, 14.6±0.2 및 18.3±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0011] 화학식 II의 화합물의 결정질 형태 또한 본원에 제공되며, 결정질 형태는 형태 1이고, 16.5±0.2, 18.9±0.2 및 26.0±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0012] 화학식 III의 화합물의 결정질 형태 또한 본원에 제공되며, 결정질 형태는 형태 A이고, 17.3±0.2, 19.2±0.2 및 23.9±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0013] 화학식 IV의 화합물의 결정질 형태 또한 본원에 제공되며, 결정질 형태는 형태 A이고, 8.3±0.2, 16.3±0.2 및 21.9±0.2의 °2Θ 값에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0014] 제약상 허용가능한 담체, 및 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 및 다형체 형태를 비롯한 화학식 I-IV의 화합

물을 포함하는 고체 경구용 제약 조성물 또한 본원에 제공된다.

[0015] 제약상 허용가능한 담체, 및 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 및 다형체 형태를 비롯한 화학식 I-IV의 화합물을 포함하는 액체 제약 조성물 또한 본원에 제공된다.

[0016] 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 포함하는 제약 조성물, 또는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다.

[0017] 세포를 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물, 또는 본원에 정의된 바와 같은 그의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관내 또는 생체내에서 세포 증식을 억제하는 방법 또한 본원에 제공된다.

[0018] RET-연관된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 본원에 정의된 바와 같은 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 RET-연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다.

[0019] 암의 치료 및/또는 특정한 암과 연관된 전이의 억제를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물 또는 본원에 정의된 바와 같은 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 암을 치료하고/거나 특정한 암과 연관된 전이를 억제하는 방법 또한 본원에 제공된다.

[0020] (a) 암이 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애와 연관되는지를 결정하고; (b) 암이 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애와 연관된 것으로 결정된 경우에는, 암 치료 및/또는 특정한 암과 연관된 전이의 억제를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 예를 들어 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하고/거나 특정한 암과 연관된 전이를 억제하는 방법 또한 본원에 제공된다.

[0021] RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 예를 들어 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다.

[0022] 대상체에서의 암이 RET-연관된 암인지를 결정하고; RET-연관된 암을 갖는 것으로 결정된 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 예를 들어 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다.

[0023] 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 예를 들어 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물을, 대상체가 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는다는 것을 나타내는 임상 기록을 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체를 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다.

[0024] RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 대상체를 위해 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 예를 들어 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물의 투여를 포함하는 치료를 선택하는 것을 포함하는, 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법 또한 본원에 제공된다.

[0025] 대상체에서의 암이 RET-연관된 암인지를 결정하고; RET-연관된 암을 갖는 것으로 결정된 대상체를 위해 치료 유

효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 예를 들어 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물의 투여를 포함하는 치료를 선택하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다.

[0026] RET-연관된 암을 갖는 대상체를 확인하고; 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 예를 들어 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물의 투여를 포함하는 치료를 위한 대상체를 선택하는 것을 포함하는, 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 예를 들어 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물의 투여를 포함하는 치료를 위한 대상체를 선택하는 방법 또한 본원에 제공된다.

[0027] 암을 갖는 대상체에서의 암이 RET-연관된 암인지를 결정하고; 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 예를 들어 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물의 투여를 포함하는 치료를 위한 RET-연관된 암을 갖는 것으로 결정된 대상체를 선택하는 것을 포함하는, 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 예를 들어 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물의 투여를 포함하는 치료를 위한 암을 갖는 대상체를 선택하는 방법 또한 본원에 제공된다.

[0028] 대상체에서 RET-연관된 암의 치료를 위한 의약의 제조에서 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 용도 또한 본원에 제공된다.

[0029] RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 대상체를 치료하는데 사용하기 위한 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 예를 들어 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물 또한 본원에 제공된다.

[0030] 포유동물 세포를 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태와 접촉시키는 것을 포함하는, 포유동물 세포에서 RET 키나제 활성을 억제하는 방법 또한 본원에 제공된다.

[0031] 과민성 장 증후군을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 예를 들어 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 과민성 장 증후군을 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다.

[0032] 과민성 장 증후군을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 예를 들어 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 과민성 장 증후군과 연관된 통증의 감소를 필요로 하는 대상체에서 과민성 장 증후군과 연관된 통증을 감소시키는 방법 또한 본원에 제공된다.

[0033] 환자에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물 또는 본원에 정의된 바와 같은 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 화학요법 치료를 비롯한 치료와 연관된 위장 장애, 예컨대 설사를 예방하거나 또는 최소화하는 것을 비롯하여 암 환자에 대한 지원적 치료를 제공하는 방법 또한 제공된다.

[0034] 암의 전이 (예를 들어, 뇌 전이)의 억제를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 예를 들어 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암의 전이 (예를 들어, 뇌 전이)를 억제하는 방법 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또

는 화학식 I-IV의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 예를 들어 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물은 또 다른 화학요법제와 조합하여 사용된다.

[0035] (a) 제1 RET 억제제의 하나 이상의 용량을 암을 갖는 대상체에게 소정 기간 동안 투여하고; (b) (a) 이후에, 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가, 단계 (a)의 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (c) 대상체가 단계 (a)의 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 또는 화학식 I-IV의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 예를 들어 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물을 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (d) 대상체가 단계 (a)의 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (a)의 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다.

[0036] (a) 제1 RET 억제제의 하나 이상의 용량을 암을 갖는 대상체에게 소정 기간 동안 투여하고; (b) (a) 이후에, 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가, 단계 (a)의 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (c) 대상체가 단계 (a)의 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 제2 RET 억제제를 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (d) 대상체가 단계 (a)의 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (a)의 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며; 돌연변이는 아미노산 위치 804에서의 치환, 예를 들어 V804M, V804L 또는 V804E인, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다.

[0037] (a) 암을 갖고 있으며 제1 RET 억제제의 하나 이상의 용량이 이전에 투여된 대상체로부터 수득한 샘플에서의 암 세포가, 대상체에게 이전에 투여된 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (b) 대상체에게 이전에 투여된 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 대상체가 갖는 경우에는, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 예를 들어 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물을 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (c) 대상체에게 이전에 투여된 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 대상체가 갖는 경우에는, 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다.

[0038] (a) 암을 갖고 있으며 제1 RET 억제제의 하나 이상의 용량이 이전에 투여된 대상체로부터 수득한 샘플에서의 암 세포가, 대상체에게 이전에 투여된 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (b) 대상체에게 이전에 투여된 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 대상체가 갖는 경우에는, 제2 RET 억제제를 대상체에게 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (c) 대상체에게 이전에 투여된 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 대상체가 갖는 경우에는, 대상체에게 이전에 투여된 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다.

[0039] (a) 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량, 또는 화학식 I-IV의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 예를 들어 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물을 소정 기간 동안 투여하고; (b) (a) 이후에, 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가, 단계 (a)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 예를 들어 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부

를 결정하고; (c) 제2 RET 억제제, 또는 제2 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 예를 들어 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물을 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께, 단계 (a)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 예를 들어 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체에게 투여하거나; 또는 (d) 단계 (a)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 예를 들어 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물의 추가의 용량을, 단계 (a)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 예를 들어 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다.

[0040] (a) 암을 갖고 있으며 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량이 이전에 투여된 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가, 대상체에게 이전에 투여된 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (b) 제2 RET 억제제, 또는 제2 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께, 대상체에게 이전에 투여된 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체에게 투여하거나; 또는 (c) 이전에 투여된 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을, 대상체에게 이전에 투여된 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다.

[0041] (a) 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물, (b) 추가의 치료제, 및 (c) 임의적으로 적어도 1종의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는, 암의 치료가 필요한 환자에서 암(예를 들어, RET-연관된 암, 예컨대 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 RET-연관된 암)을 치료하기 위한 제약 조합물 또한 본원에 제공되며, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 및 추가의 치료제는 암의 치료를 위해 동시의, 별도의 또는 순차적인 사용을 위한 별도의 조성물 또는 용량으로 제형화되고, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물, 및 추가의 치료제의 양은 암의 치료에서 함께 유효하다. 이러한 조합물을 포함하는 제약 조성물 또한 본원에 제공된다. 암의 치료를 위한 의약의 제조에서 이러한 조합물의 용도 또한 본원에 제공된다. 동시의, 별도의 또는 순차적인 사용을 위해 조합된 제제로서 이러한 조합물을 포함하는 상업용 팩키지 또는 제품; 및 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다.

[0042] 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물을 항암 약물에 대한 획득된 내성이 발달하거나 또는 그를 가질 위험이 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 항암 약물에 대한 획득된 내성을 역전시키거나 예방하는 방법 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 환자에게 항암 약물의 용량이 투여된다 (예를 들어, 실질적으로 동시에 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물의 용량이 환자에게 투여됨).

[0043] 유효량의 항암 약물의 투여 이전에, 동안에 또는 이후에, 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 항암 약물에

대해 내성인 암의 발달을 지연시키고/거나 예방하는 방법 또한 본원에 제공된다.

[0044] 개체에게 (b) 유효량의 항암 약물의 투여 이전에, 동안에 또는 이후에, (a) 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, 항암 약물에 대한 내성의 발달 가능성이 증가된 암을 갖는 개체를 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다.

[0045] 또 다른 항암 약물 (예를 들어, 제2 RET 키나제 억제제)의 투여 이전에, 동안에 또는 이후에, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 제1 RET 억제제에 대한 암의 내성을 증가시키는 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이 (예를 들어, 키나제 도메인 (예를 들어, 야생형 RET 단백질에서 아미노산 위치 700 내지 1012), 게이트키퍼 아미노산 (예를 들어, 야생형 RET 단백질에서 아미노산 위치 804), P-루프 (예를 들어, 야생형 RET 단백질에서 아미노산 위치 730-737), X-DFG 잔기 (예를 들어, 야생형 RET 단백질에서 아미노산 위치 891), ATP 클레프트 용매 프런트 아미노산(ATP cleft solvent front amino acids) (예를 들어, 야생형 RET 단백질에서 아미노산 위치 806-811), 활성화 루프 (예를 들어, 야생형 RET 단백질에서 아미노산 위치 891-916), C-헬릭스 및 C-헬릭스 이전의 루프 (예를 들어, 야생형 RET 단백질에서 아미노산 위치 768-788), 및/또는 ATP 결합 부위 (예를 들어, 야생형 RET 단백질에서 아미노산 위치 730-733, 738, 756, 758, 804, 805, 807, 811, 881, 및 892)에서의 1개 이상의 아미노산 치환 (예를 들어, 아미노산 위치 804에서의 치환, 예를 들어 V804M, V804L 또는 V804E, 또는 아미노산 위치 810에서의 치환, 예를 들어 G810S, G810R, G810C, G810A, G810V, 및 G810D, 및/또는 표 3 및 4에 열거된 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이)를 갖는 RET-연관된 암을 갖는 개체를 치료하는 방법 또한 제공된다. [J. Kooistra, G. K. Kanev, O. P. J. Van Linden, R. Leurs, I. J. P. De Esch, and C. De Graaf, "KLIFS: A structural kinase-ligand interaction database," *Nucleic Acids Res.*, vol. 44, no. D1, pp. D365-D371, 2016; 및 O. P. J. Van Linden, A. J. Kooistra, R. Leurs, I. J. P. De Esch, and C. De Graaf, "KLIFS: A knowledge-based structural database to navigate kinase-ligand interaction space," *J. Med. Chem.*, vol. 57, no. 2, pp. 249-277, 2014] 또한 참고하며, 둘 다 그의 전문이 본원에 참고로 포함된다. 일부 실시양태에서, 야생형 RET 단백질은 본원에 기재된 예시적인 야생형 RET 단백질이다.

[0046] 달리 정의되지 않는다면, 본원에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 발명에서 사용하기 위한 방법 및 물질이 본원에 기재되며; 관련 기술분야에 공지된 다른 적합한 방법 및 물질 또한 사용될 수 있다. 물질, 방법 및 예시는 단지 설명을 위한 것이고, 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본원에 언급된 모든 공보, 특허 출원, 특허, 서열, 데이터베이스 목록 및 다른 참고문헌은 그들의 전문이 본원에 참고로 포함된다. 분쟁의 경우에는, 정의를 비롯한 본 명세서가 우선할 것이다.

[0047] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 하기 상세한 설명 및 도면으로부터, 그리고 청구항으로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0048] **도 1a-1e**는 상이한 용매계 중에서 화학식 I의 화합물 (유리 염기)의 용해도의 플롯이다. **도 1a**는 DCM/EtOH 중에서 용해도의 플롯이다. **도 1b**는 DMSO/EtOH 중에서 용해도의 플롯이다. **도 1c**는 DMSO/H_2O 중에서 용해도의 플롯이다. **도 1d**는 THF/EtOH 중에서 용해도의 플롯이다. **도 1e**는 THF/H_2O 중에서 용해도의 플롯이다.

도 2a-2g는 화학식 I의 화합물의 유리 염기의 스캔이다. **도 2a**는 화학식 I의 화합물 (유리 염기)의 형태 A의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 2b**는 DVS 분석 이전에 및 이후에 상이한 로트로부터의 유리 염기의 X-선 분말 회절 스캔의 오버레이이다. **도 2c**는 유리 염기의 시차 열량분석 스캔이다. **도 2d**는 유리 염기의 등온성 (25℃) 동적 증기 흡착 스캔이다. **도 2e**는 유리 염기의 열중량 분석 스캔이다. **도 2f**는 유리 염기의 FTIR 스펙트럼이다. **도 2g**는 DMSO-d^6 중에서 유리 염기의 ^{1}H NMR 스펙트럼이다.

도 3은 초기 염 스크린에서 확인된 화학식 I의 화합물의 말레산 염의 시차 주사 열량분석 스캔이다.

도 4는 초기 염 스크린에서 확인된 화학식 I의 화합물의 아세트산 염의 시차 주사 열량분석 스캔이다.

도 5는 초기 염 스크린에서 확인된 화학식 I의 화합물의 D-말산 염의 시차 주사 열량분석 스캔이다.

도 6은 초기 염 스크린에서 확인된 화학식 I의 화합물의 벤조산 염의 시차 주사 열량분석 스캔이다.

도 7은 초기 염 스크린에서 확인된 화학식 I의 화합물의 L-타르타르산 염의 시차 주사 열량분석 스캔이다.

도 8은 초기 염 스크린에서 확인된 화학식 I의 화합물의 시트르산 염의 시차 주사 열량분석 스캔이다.

도 9는 초기 염 스크린에서 확인된 화학식 I의 화합물의 프로피온산 염의 시차 주사 열량분석 스캔이다.

도 10은 초기 염 스크린에서 확인된 화학식 I의 화합물의 D-타르타르산 염의 시차 주사 열량분석 스캔이다.

도 11은 초기 염 스크린에서 확인된 화학식 I의 화합물의 L-말산 염의 시차 주사 열량분석 스캔이다.

도 12는 초기 염 스크린에서 확인된 화학식 I의 화합물의 황산 염의 시차 주사 열량분석 스캔이다.

도 13은 대략 0.2g 규모로 제조된 화학식 I의 화합물의 염산 염의 시차 주사 열량분석 스캔이다.

도 14는 대략 0.2g 규모로 제조된 화학식 I의 화합물의 브로민화수소산 염의 시차 주사 열량분석 스캔이다.

도 15는 최적화 공정 동안에 제조된 화학식 I의 화합물의 염산 염의 시차 주사 열량분석 스캔이다. **도 15a**는 (용매로서 DMA를 사용하여 제조된) 염산 염의 시차 주사 열량분석 스캔이다. **도 15b**는 용매로서 (DCM/EtOH의 혼합물을 사용하여 제조된) 염산 염의 시차 주사 열량분석 스캔이다.

도 16a-16f는 2 그램 규모로 제조된 화학식 I의 화합물의 염산 염의 스캔이다. **도 16a**는 (용매로서 DMA를 사용하여 제조된) 염산 염의 시차 주사 열량분석 스캔이다. **도 16b**는 (용매로서 DMA를 사용하여 제조된) 염산 염의 등온성 (25℃) 동적 증기 흡착 스캔이다. **도 16c**는 (용매로서 DMA를 사용하여 제조된) 염산 염의 열중량 분석 스캔이다. **도 16d**는 (용매로서 DCM/EtOH의 혼합물을 사용하여 제조된) 염산 염의 시차 주사 열량분석 스캔 및 열중량 분석 스캔의 오버레이이다. **도 16e**는 DVS 이전에 및 이후에 용매로서 DMA 또는 DCM/EtOH 혼합물을 사용하여 상이한 규모로 제조된 염산 염의 X-선 분말 회절 스캔의 오버레이이다. **도 16f**는 DMSO-d^6 중에서 염산 염의 ^{1}H NMR 스펙트럼이다.

도 17a-17c는 2 그램 규모로 제조된 화학식 I의 화합물의 브로민화수소산 염의 스캔이다. **도 17a**는 브로민화수소산 염의 시차 주사 열량분석 스캔 및 열중량 분석 스캔의 오버레이이다. **도 17b**는 브로민화수소산 염의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 17c**는 브로민화수소산 염의 FTIR 스펙트럼이다. **도 17d**는 DMSO-d^6 중에서 브로민화수소산 염의 ^{1}H NMR 스펙트럼이다.

도 18a-18h는 화학식 I의 화합물의 L- 및 D-말산 염의 스캔이다. **도 18a**는 L-말산 염의 시차 주사 열량분석 스캔 및 열중량 분석 스캔의 오버레이이다. **도 18b**는 D-말산 염의 시차 주사 열량분석 스캔 및 열중량 분석 스캔의 오버레이이다. **도 18c**는 L-말산 염의 등온성 (25℃) 동적 증기 흡착 스캔이다. **도 18d**는 D-말산 염의 등온성 (25℃) 동적 증기 흡착 스캔이다. **도 18e**는 L- 및 D-말산 염의 X-선 분말 회절 스캔의 오버레이이다. **도 18f**는 L- 및 D-말산 염의 FTIR 스펙트럼의 오버레이이다. **도 18g**는 DMSO-d^6 중에서 말산 염의 ^{1}H NMR 스펙트럼이다. **도 18h**는 DMSO-d^6 중에서 말산 염의 ^{1}H NMR 스펙트럼이다. **도 18i-m**은 화학식 I의 화합물의 L-말산 염의 2개 로트의 스캔이다. **도 18i**는 L-말산 염 (로트 A)의 시차 주사 열량분석 스캔이다. **도 18j**는 L-말산 염 (로트 A)의 열중량 분석 스캔이다. **도 18k**는 L-말산 염 (로트 B)의 시차 주사 열량분석 스캔이다. **도 18l**은 L-말산 염 (로트 B)의 열중량 분석 스캔이다. **도 18m**은 화학식 I의 화합물의 L-말산 염 (로트 A 및 로트 B) 및 유리 염기의 X-선 분말 회절 스캔의 오버레이이다.

도 19a-19f는 화학식 II의 화합물의 다형체 형태 1의 스캔이다. **도 19a**는 완전 건조 형태 1의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 19b**는 형태 1의 시차 주사 열량분석 스캔이다. **도 19c**는 형태 1의 열중량/시차 열 분석 스캔이다. **도 19d**는 형태 1의 중량측정 증기 흡착 등온선이다. **도 19e**는 형태 1의 운동학적 중량측정 증기 흡착 스캔이다. **도 19f**는 d_6-DMSO 중에서 형태 1의 ^{1}H NMR 스펙트럼이다.

도 20a-20e는 화학식 II의 화합물의 다형체 형태 2의 스캔이다. **도 20a**는 형태 2 (소규모 슬러리, 대규모 슬러리, 및 완전 건조)의 X-선 분말 회절 스캔을 도시한다. **도 20b**는 형태 2의 시차 주사 열량분석 스캔이다. **도 20c**는 형태 2의 열중량/시차 열 분석 스캔이다. **도 20d**는 형태 2의 중량측정 증기 흡착 등온선이다. **도 20e**는 형태 2의 운동학적 중량측정 증기 흡착 스캔이다.

도 21a-21f는 화학식 II의 화합물의 다형체 형태 7의 스캔이다. **도 21a**는 형태 7 (소규모 슬러리, 대규모 슬러리, 및 완전 건조)의 X-선 분말 회절 스캔을 도시한다. **도 21b**는 형태 7의 시차 주사 열량분석 스캔이다. **도**

도 21c는 형태 7의 열중량/시차 열 분석 스캔이다. **도 21d**는 형태 7의 중량측정 증기 흡착 등온선이다. **도 21e**는 형태 7의 운동학적 중량측정 증기 흡착 스캔이다. **도 21f**는 d_6-DMSO 중에서 형태 7의 ^{1}H NMR 스펙트럼이다.

도 22a-22f는 화학식 II의 화합물의 다형체 형태 8의 스캔이다. **도 22a**는 형태 8 (소규모 슬러리, 대규모 슬러리, 및 완전 건조)의 X-선 분말 회절 스캔을 도시한다. **도 22b**는 형태 8의 시차 주사 열량분석 스캔이다. **도 22c**는 형태 8의 열중량/시차 열 분석 스캔이다. **도 22d**는 형태 8의 중량측정 증기 흡착 등온선이다. **도 22e**는 형태 8의 운동학적 중량측정 증기 흡착 스캔이다. **도 22f**는 d_6-DMSO 중에서 형태 8의 ^{1}H NMR 스펙트럼이다.

도 23a-23f는 화학식 II의 화합물의 포스페이트 염의 스캔이다. **도 23a**는 완전 건조 포스페이트 염의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 23b**는 포스페이트 염의 시차 주사 열량분석 스캔이다. **도 23c**는 포스페이트 염의 열중량/시차 열 분석 스캔이다. **도 23d**는 포스페이트 염의 중량측정 증기 흡착 등온선이다. **도 23e**는 포스페이트 염의 운동학적 중량측정 증기 흡착 스캔이다. **도 23f**는 d_6-DMSO 중에서 형태 1의 ^{1}H NMR 스펙트럼이다.

도 24a-24b는 염산에 의한 화학식 II의 화합물의 염 스크린으로부터의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 24a**는 샘플을 24 시간에 걸쳐 4-시간 사이클로 실온 내지 40℃에서 온도 사이클링한 후에 (사이클링 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다. **도 24b**는 40℃ 및 75% 상대 습도의 오븐에서 샘플을 밤새 보관한 후에 (안정성 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다.

도 25a-25b는 황산에 의한 화학식 II의 화합물의 염 스크린으로부터의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 25a**는 샘플을 24 시간에 걸쳐 4-시간 사이클로 실온 내지 40℃에서 온도 사이클링한 후에 (사이클링 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다. **도 25b**는 40℃ 및 75% 상대 습도의 오븐에서 샘플을 밤새 보관한 후에 (안정성 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다.

도 26a-26b는 p-톨루엔 술폰산에 의한 화학식 II의 화합물의 염 스크린으로부터의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 26a**는 샘플을 24 시간에 걸쳐 4-시간 사이클로 실온 내지 40℃에서 온도 사이클링한 후에 (사이클링 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다. **도 26b**는 40℃ 및 75% 상대 습도의 오븐에서 샘플을 밤새 보관한 후에 (안정성 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다.

도 27a-27b는 메탄 술폰산에 의한 화학식 II의 화합물의 염 스크린으로부터의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 27a**는 샘플을 24 시간에 걸쳐 4-시간 사이클로 실온 내지 40℃에서 온도 사이클링한 후에 (사이클링 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다. **도 27b**는 40℃ 및 75% 상대 습도의 오븐에서 샘플을 밤새 보관한 후에 (안정성 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다.

도 28a-28b는 나프탈렌-2-술폰산에 의한 화학식 II의 화합물의 염 스크린으로부터의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 28a**는 샘플을 24 시간에 걸쳐 4-시간 사이클로 실온 내지 40℃에서 온도 사이클링한 후에 (사이클링 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다. **도 28b**는 40℃ 및 75% 상대 습도의 오븐에서 샘플을 밤새 보관한 후에 (안정성 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다.

도 29a-29b는 벤젠 술폰산에 의한 화학식 II의 화합물의 염 스크린으로부터의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 29a**는 샘플을 24 시간에 걸쳐 4-시간 사이클로 실온 내지 40℃에서 온도 사이클링한 후에 (사이클링 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다. **도 29b**는 40℃ 및 75% 상대 습도의 오븐에서 샘플을 밤새 보관한 후에 (안정성 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다.

도 30a-30b는 옥살산에 의한 화학식 II의 화합물의 염 스크린으로부터의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 30a**는 샘플을 24 시간에 걸쳐 4-시간 사이클로 실온 내지 40℃에서 온도 사이클링한 후에 (사이클링 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다. **도 30b**는 40℃ 및 75% 상대 습도의 오븐에서 샘플을 밤새 보관한 후에 (안정성 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다.

도 31a-31b는 2-히드록시에탄술폰산에 의한 화학식 II의 화합물의 염 스크린으로부터의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 31a**는 샘플을 24 시간에 걸쳐 4-시간 사이클로 실온 내지 40℃에서 온도 사이클링한 후에 (사이클링 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다. **도 31b**는 40℃ 및 75% 상대 습도의 오븐에서 샘플을 밤새 보관한 후에 (안정성 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다.

도 32a-32b는 L-아스파르트산에 의한 화학식 II의 화합물의 염 스크린으로부터의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도**

32a는 샘플을 24 시간에 걸쳐 4-시간 사이클로 실온 내지 40℃에서 온도 사이클링한 후에 (사이클링 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다. **도 32b**는 40℃ 및 75% 상대 습도의 오븐에서 샘플을 밤새 보관한 후에 (안정성 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다.

도 33a-33b는 말레산에 의한 화학식 II의 화합물의 염 스크린으로부터의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 33a**는 샘플을 24 시간에 걸쳐 4-시간 사이클로 실온 내지 40℃에서 온도 사이클링한 후에 (사이클링 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다. **도 33b**는 40℃ 및 75% 상대 습도의 오븐에서 샘플을 밤새 보관한 후에 (안정성 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다.

도 34a-34b는 인산에 의한 화학식 II의 화합물의 염 스크린으로부터의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 34a**는 샘플을 24 시간에 걸쳐 4-시간 사이클로 실온 내지 40℃에서 온도 사이클링한 후에 (사이클링 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다. **도 34b**는 40℃ 및 75% 상대 습도의 오븐에서 샘플을 밤새 보관한 후에 (안정성 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다.

도 35a-35b는 에탄술폰산에 의한 화학식 II의 화합물의 염 스크린으로부터의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 35a**는 샘플을 24 시간에 걸쳐 4-시간 사이클로 실온 내지 40℃에서 온도 사이클링한 후에 (사이클링 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다. **도 35b**는 40℃ 및 75% 상대 습도의 오븐에서 샘플을 밤새 보관한 후에 (안정성 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다.

도 36a-36b는 L-글루탐산에 의한 화학식 II의 화합물의 염 스크린으로부터의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 36a**는 샘플을 24 시간에 걸쳐 4-시간 사이클로 실온 내지 40℃에서 온도 사이클링한 후에 (사이클링 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다. **도 36b**는 40℃ 및 75% 상대 습도의 오븐에서 샘플을 밤새 보관한 후에 (안정성 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다.

도 37a-37b는 L-타르타르산에 의한 화학식 II의 화합물의 염 스크린으로부터의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 37a**는 샘플을 24 시간에 걸쳐 4-시간 사이클로 실온 내지 40℃에서 온도 사이클링한 후에 (사이클링 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다. **도 37b**는 40℃ 및 75% 상대 습도의 오븐에서 샘플을 밤새 보관한 후에 (안정성 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다.

도 38a-38b는 푸마르산에 의한 화학식 II의 화합물의 염 스크린으로부터의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 38a**는 샘플을 24 시간에 걸쳐 4-시간 사이클로 실온 내지 40℃에서 온도 사이클링한 후에 (사이클링 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다. **도 38b**는 40℃ 및 75% 상대 습도의 오븐에서 샘플을 밤새 보관한 후에 (안정성 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다.

도 39a-39b는 시트르산에 의한 화학식 II의 화합물의 염 스크린으로부터의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 39a**는 샘플을 24 시간에 걸쳐 4-시간 사이클로 실온 내지 40℃에서 온도 사이클링한 후에 (사이클링 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다. **도 39b**는 40℃ 및 75% 상대 습도의 오븐에서 샘플을 밤새 보관한 후에 (안정성 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다.

도 40a-40b는 D-글루쿠론산에 의한 화학식 II의 화합물의 염 스크린으로부터의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 40a**는 샘플을 24 시간에 걸쳐 4-시간 사이클로 실온 내지 40℃에서 온도 사이클링한 후에 (사이클링 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다. **도 40b**는 40℃ 및 75% 상대 습도의 오븐에서 샘플을 밤새 보관한 후에 (안정성 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다.

도 41a-41b는 L-말산에 의한 화학식 II의 화합물의 염 스크린으로부터의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 41a**는 샘플을 24 시간에 걸쳐 4-시간 사이클로 실온 내지 40℃에서 온도 사이클링한 후에 (사이클링 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다. **도 41b**는 40℃ 및 75% 상대 습도의 오븐에서 샘플을 밤새 보관한 후에 (안정성 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다.

도 42a-42b는 히푸르산에 의한 화학식 II의 화합물의 염 스크린으로부터의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 42a**는 샘플을 24 시간에 걸쳐 4-시간 사이클로 실온 내지 40℃에서 온도 사이클링한 후에 (사이클링 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다. **도 42b**는 40℃ 및 75% 상대 습도의 오븐에서 샘플을 밤새 보관한 후에 (안정성 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다.

도 43a-43b는 D-글루콘산에 의한 화학식 II의 화합물의 염 스크린으로부터의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 43a**는 샘플을 24 시간에 걸쳐 4-시간 사이클로 실온 내지 40℃에서 온도 사이클링한 후에 (사이클링 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다. **도 43b**는 40℃ 및 75% 상대 습도의 오븐에서 샘플

을 밤새 보관한 후에 (안정성 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다.

도 44a-44b는 L-락트산에 의한 화학식 II의 화합물의 염 스크린으로부터의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 44a**는 샘플을 24 시간에 걸쳐 4-시간 사이클로 실온 내지 40℃에서 온도 사이클링한 후에 (사이클링 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다. **도 44b**는 40℃ 및 75% 상대 습도의 오븐에서 샘플을 밤새 보관한 후에 (안정성 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다.

도 45a-45b는 L-아스코르브산에 의한 화학식 II의 화합물의 염 스크린으로부터의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 45a**는 샘플을 24 시간에 걸쳐 4-시간 사이클로 실온 내지 40℃에서 온도 사이클링한 후에 (사이클링 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다. **도 45b**는 40℃ 및 75% 상대 습도의 오븐에서 샘플을 밤새 보관한 후에 (안정성 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다.

도 46a-46b는 벤조산에 의한 화학식 II의 화합물의 염 스크린으로부터의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 46a**는 샘플을 24 시간에 걸쳐 4-시간 사이클로 실온 내지 40℃에서 온도 사이클링한 후에 (사이클링 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다. **도 46b**는 40℃ 및 75% 상대 습도의 오븐에서 샘플을 밤새 보관한 후에 (안정성 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다.

도 47a-47b는 숙신산에 의한 화학식 II의 화합물의 염 스크린으로부터의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 47a**는 샘플을 24 시간에 걸쳐 4-시간 사이클로 실온 내지 40℃에서 온도 사이클링한 후에 (사이클링 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다. **도 47b**는 40℃ 및 75% 상대 습도의 오븐에서 샘플을 밤새 보관한 후에 (안정성 이후) 시험한 각각의 용매 중에서 화학식 II의 화합물의 스캔을 도시한다.

도 48은 일차 염 스크린에서 확인된 화학식 II의 화합물의 술페이트 염의 열중량/시차 열 분석 스캔이다.

도 49는 일차 염 스크린에서 확인된 화학식 II의 화합물의 토실레이트 염의 열중량/시차 열 분석 스캔이다.

도 50은 일차 염 스크린에서 확인된 화학식 II의 화합물의 나프탈렌-2-술포네이트 염의 열중량/시차 열 분석 스캔이다.

도 51는 일차 염 스크린에서 확인된 화학식 II의 화합물의 옥살레이트 염 (1,4-디옥산/10% 물)의 열중량/시차 열 분석 스캔이다.

도 52는 일차 염 스크린에서 확인된 화학식 II의 화합물의 옥살레이트 염 (증발)의 열중량/시차 열 분석 스캔이다.

도 53은 일차 염 스크린에서 확인된 화학식 II의 화합물의 포스페이트 염 (아세톤/10% 물)의 열중량/시차 열 분석 스캔이다.

도 54는 일차 염 스크린에서 확인된 화학식 II의 화합물의 포스페이트 염 (IPA/10% 물)의 열중량/시차 열 분석 스캔이다.

도 55는 일차 염 스크린에서 확인된 화학식 II의 화합물의 타르트레이트 염의 열중량/시차 열 분석 스캔이다.

도 56은 일차 염 스크린에서 확인된 화학식 II의 화합물의 푸마레이트 염의 열중량/시차 열 분석 스캔이다.

도 57은 화학식 II의 형태 I의 용매 용해도 스크린에서 시험된 용매로부터 관찰된 고체의 X-선 분말 회절 스캔을 도시한다.

도 58a-58d는 다양한 용매 중에서 온도 사이클링 실험 및 40℃ 및 75% RH에서 밤새 보관 이후에 화학식 II의 화합물의 X-선 분말 회절 스캔을 도시한다.

도 59는 다양한 용매를 사용하는 증발 실험 이후에 화학식 II의 화합물의 X-선 분말 회절 스캔을 도시한다.

도 60은 다양한 용매를 사용하는 크래쉬(crash)-냉각 실험 이후에 화학식 II의 화합물의 X-선 분말 회절 스캔을 도시한다.

도 61은 다양한 용매를 사용하는 역용매 실험 이후에 화학식 II의 화합물의 X-선 분말 회절 스캔을 도시한다.

도 62a-62f는 화학식 II의 화합물의 스캔이다. **도 62a**는 화학식 II의 화합물의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 62b**는 화학식 II의 화합물의 시차 주사 열량분석 스캔이다. **도 62c**는 화학식 II의 화합물의 열중량/시차 열 분석 스캔이다. **도 62d**는 화학식 II의 화합물의 동적 증기 흡착 등온선이다. **도 62e**는 화학식 II의 화합물의 운

동학적 동적 증기 흡착 스캔이다. **도 62f**는 d_6-DMSO 중에서 화학식 II의 화합물의 ^{1}H NMR 스펙트럼이다.

도 63a-63b는 화학식 III의 화합물의 다형체 형태 A의 스캔이다. **도 63a**는 화학식 III의 화합물의 다형체 형태 A의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 63b**는 화학식 III의 화합물의 다형체 형태 A의 시차 주사 열량분석 스캔이다.

도 64a-64b는 화학식 IV의 화합물의 다형체 형태 A의 스캔이다. **도 64a**는 화학식 IV의 화합물의 다형체 형태 A의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 64b**는 화학식 IV의 화합물의 다형체 형태 A의 시차 주사 열량분석 스캔이다.

도 65a-b는 화학식 IV의 화합물의 다형체 형태 B의 스캔이다. **도 65a**는 화학식 IV의 화합물의 다형체 형태 B의 X-선 분말 회절 스캔이다. **도 65b**는 화학식 IV의 화합물의 다형체 형태 B의 시차 주사 열량분석 스캔이다.

도 66은 화학식 IV의 화합물의 다형체 A 및 B의 X-선 분말 회절 스캔의 오버레이이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049] **1. 정의**

[0050] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "다형체"는 결정 격자에서 분자의 순서의 결과로서 상이한 물리적 성질을 갖는 동일한 화합물의 결정을 지칭한다. 단일 화합물의 상이한 다형체는 하나 이상의 서로 상이한 화학적, 물리적, 전기적, 열역학적 및/또는 생물학적 성질을 갖는다. 다형체에 의해 나타내는 물리적 성질에서의 차이는 제약학적 파라미터, 예컨대 보관 안정성, 압축성, 밀도 (조성물 및 생성물 제작에 중요함), 용해 속도 (생체이용률을 결정하는데 중요한 인자), 용해도, 융점, 화학적 안정성, 물리적 안정성, 분말 유동성, 물 흡수, 압밀 및 입자 형태에 영향을 미칠 수 있다. 안정성에서의 차이는 화학 반응성에서의 변화 (예를 들어, 투여 형태가 또 다른 다형체로 구성될 때에 비해 한 다형체로 구성될 때 더욱 급속하게 변색하도록 하는 차등 산화) 또는 기계적 변화 (예를 들어, 운동학적으로 선호되는 다형체가 열역학적으로 더욱 안정한 다형체로 전환됨에 따라 결정이 보관시에 변화함) 또는 이들 둘 다 (예를 들어, 한 다형체가 다른 것에 비해 더욱 흡습성임)를 발생시킬 수 있다. 용해도/용해 차이의 결과로서, 일부 전이가 효능 및/또는 독성에 영향을 미친다. 또한, 결정의 물리적 성질은 가공에서 중요할 수 있으며; 예를 들어, 한 다형체가 용매화물을 형성하기 더 쉬울 수 있거나 또는 불순물을 여과하고 세척하는데 어려울 수 있다 (즉, 입자 형태 및 크기 분포는 한 다형체가 다른 것에 비해 상이할 수 있다). 본원에서 사용된 바와 같이, "다형체"는 화합물의 무정형 형태를 포함하지 않을 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, "무정형"은 화합물의 고체 상태 형태 또는 화합물의 가용화된 형태일 수 있는 화합물의 비결정질 형태를 지칭한다. 예를 들어, "무정형"은 규칙적으로 반복되는 분자 정렬 또는 외부 대면이 없는 화합물 (예를 들어, 화합물의 고체 형태)을 지칭한다.

[0051] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "무수"는 1 중량% 이하의 물을 갖는 화학식 I-IV의 화합물의 결정 형태를 지칭한다. 예를 들어 0.5 중량% 이하, 0.25 중량% 이하, 또는 0.1 중량%의 물.

[0052] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "용매화물"은 결정 격자가 1종 이상의 결정화 용매를 포함하는 것인 화학식 I-IV의 화합물의 결정질 형태, 예컨대 화합물의 다형체 형태를 지칭한다.

[0053] 용어 "수화물" 또는 "수화된 다형체 형태"는 결정 격자가 물을 포함하는 것인 화학식 I-IV의 화합물의 결정질 형태, 예컨대 화합물의 다형체 형태를 지칭한다. 달리 구체화되지 않는다면, 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "수화물"은 "화학량론적 수화물"을 지칭한다. 화학량론적 수화물은 결정 격자의 일체 부분으로서 물 분자를 함유하며, 물 분자의 제거는 결정 네트워크의 불안정성을 초래할 것이다. 비교하여, 비-화학량론적 수화물은 물을 포함하지만, 물 함량에서의 변화가 결정 구조체에 유의한 변화를 초래하지 않는다. 비-화학량론적 수화물의 건조 동안에, 결정 네트워크를 유의하게 교란시키지 않고 상당 부분의 물이 제거될 수 있고, 후속적으로 결정이 재수화하여 초기 비-화학량론적 수화된 결정질 형태를 제공할 수 있다. 화학량론적 수화물과 달리, 비-화학량론적 수화물의 탈수화 및 재수화는 상 전이에 의해 동반되지 않고, 따라서 비-화학량론적 수화물의 모든 수화 상태는 동일한 결정 형태를 나타낸다.

[0054] "순도"는 화학식 I-IV의 화합물의 다형체를 비롯하여 조성물과 관련하여 사용될 때, 기준 조성물에서 화학식 I-IV의 화합물의 또 다른 다형체 형태 또는 무정형 형태에 비한 한 특정한 다형체 형태의 백분율을 지칭한다. 예를 들어, 90%의 순도를 갖는 다형체 형태 1을 포함하는 조성물은 90 중량부의 화학식 I-IV의 화합물의 형태 1 및 10 중량부의 다른 다형체 및/또는 무정형 형태를 포함할 것이다.

[0055] 본원에서 사용된 바와 같이, 화합물 또는 조성물이 1종 이상의 다른 성분의 유의한 양을 함유하지 않는 경우에

는, 화합물 또는 조성물은 이러한 다른 성분을 "실질적으로 함유하지 않는다". 예를 들어, 조성물은 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량% 또는 1 중량% 이하의 다른 성분을 함유할 수 있다. 이러한 성분에는 출발 물질, 잔류 용매, 또는 본원에 제공된 화합물 및 조성물의 제조 및/또는 단리로부터 생성될 수 있는 임의의 다른 불순물이 포함된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 다형체 형태는 다른 다형체 형태를 실질적으로 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 특정한 다형체가 적어도 약 95 중량%의 화학식 I-IV의 화합물의 존재로 구성되는 경우에는, 화학식 I-IV의 화합물의 특정한 다형체는 다른 다형체를 "실질적으로 함유하지 않는다". 일부 실시양태에서, 특정한 다형체가 적어도 약 97 중량%, 약 98 중량%, 약 99 중량% 또는 약 99.5 중량%의 화학식 I-IV의 화합물의 존재로 구성되는 경우에는, 화학식 I-IV의 화합물의 특정한 다형체는 다른 다형체를 "실질적으로 함유하지 않는다". 특정 실시양태에서, 물의 양이 다형체의 약 2 중량%, 약 1 중량% 또는 약 0.5 중량% 이하를 구성하는 경우에는, 화학식 I-IV의 화합물의 특정한 다형체는 물을 "실질적으로 함유하지 않는다".

[0056] 본원에서 사용된 바와 같이, "실질적으로 순수한"은 화학식 I-IV의 화합물의 다형체 형태와 관련하여 사용될 때, 화합물의 중량을 기반으로 하여 90% 초과, 예컨대 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 및 99% 초과의 순도를 갖는 화합물 및 또한 약 100%의 화합물의 다형체 형태의 샘플을 의미한다. 나머지 물질은 화합물의 다른 형태(들) 및/또는 반응 불순물 및/또는 그의 제조로부터 발생하는 가공 불순물을 포함한다. 예를 들어, 화학식 I-IV의 화합물의 다형체 형태는 현재 공지되고 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 수단에 의해 측정시 90% 초과의 화학식 I-IV의 화합물의 다형체 형태의 순도를 갖는다는 점에서 실질적으로 순수한 것으로 고려될 수 있고, 나머지 10% 미만의 물질은 화학식 I-IV의 화합물의 다른 형태(들) 및/또는 반응 불순물 및/또는 가공 불순물을 포함한다. 반응 불순물 및/또는 가공 불순물의 존재는 관련 기술분야에 공지된 분석 기술, 예를 들어 크로마토그래피, 핵 자기 공명 분광법, 질량 분석법, 또는 적외선 분광법에 의해 결정될 수 있다.

[0057] 섭씨 온도로 기록되는 DSC, TGA, TG 또는 DTA에 대한 값 앞에 있는 용어 "약"은 ±5℃의 허용가능한 변동을 갖는다.

[0058] 더욱 정확한 기재를 제공하기 위해, 본원에서 일부 정량적인 표현은 약 양 X 내지 약 양 Y의 범위로서 기재된다. 범위가 기재될 때, 상기 범위는 기재된 상한 및 하한으로 제한되지 않고, 오히려 약 양 X 내지 약 양 Y의 전체 범위 또는 그 안의 임의의 범위를 포함하는 것으로 이해된다.

[0059] "실온" 또는 "RT"는 전형적으로 대략 25℃인 전형적인 실험실의 주위 온도를 지칭한다.

[0060] 본원에서 사용된 바와 같이, 상호교환적으로 사용되는 용어 "대상체", "개체" 또는 "환자"는 임의의 동물, 예컨대 포유동물, 예컨대 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 영장류 및 인간을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 환자는 인간이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 및/또는 예방될 질환 또는 장애의 적어도 하나의 증상을 경험하였고/거나 나타내었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 (예를 들어, 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 검정 또는 키트를 이용하여 측정시) RET 유전자, RET 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암 (RET-연관된 암)을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 (예를 들어, 규제 기관-승인된 검정 또는 키트를 이용하여 측정시) RET 유전자, RET 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양을 갖는다. 대상체는 RET 유전자, RET 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 (예를 들어, 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 검정 또는 키트를 이용하여 양성으로 확인된) 종양(들)을 갖는 대상체일 수 있다. 대상체는 종양이 RET 유전자, RET 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 것인 (예를 들어, 종양이 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 키트 또는 검정을 이용하여 확인된 것인) 대상체일 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 RET-연관된 암을 갖는 것으로 의심된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 대상체가 RET 유전자, RET 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양을 갖는다는 것을 나타내는 임상 기록 (및 임의적으로 임상 기록은 대상체가 본원에 제공된 임의의 조성물로 치료되어야 함을 나타냄)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 소아 환자이다.

[0061] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "소아 환자"는 진단 또는 치료의 시점에서 21 세 미만의 연령을 갖는 환자를 갖는다. 용어 "소아"는 신생아 (출생시부터 처음 1 개월까지); 유아 (1 개월부터 2세까지); 어린이 (2세부터 12세까지); 및 청소년 (12세부터 21세까지 (22세 생일까지이나 생일날은 포함하지 않음))을 비롯하여 다양한 하위 집합으로 추가로 나누어질 수 있다. [Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE, *Textbook of Pediatrics*, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, *et al.*, *Rudolph's Pediatrics*, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; 및 Avery MD, First LR, *Pediatric Medicine*, 2nd Ed.

Baltimore: Williams & Wilkins; 1994]. 일부 실시양태에서, 소아 환자는 출생시부터 처음 28 일까지, 29 일부터 2세 미만까지, 2세부터 12세 미만까지, 또는 12세부터 21세까지 (22세 생일까지이나 생일날은 포함하지 않음)이다. 일부 실시양태에서, 소아 환자는 출생시부터 처음 28 일까지, 29 일부터 1세 미만까지, 1 개월부터 4 개월 미만까지, 3 개월부터 7 개월 미만까지, 6 개월부터 1세 미만까지, 1세부터 2세 미만까지, 2세부터 3세 미만까지, 2세부터 7세 미만까지, 3세부터 5세 미만까지, 5세부터 10세 미만까지, 6세부터 13세 미만까지, 10세부터 15세 미만까지, 또는 15세부터 22세 미만까지이다.

[0062] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 치료적 또는 예방적 수단을 지칭한다. 유익한 또는 원하는 임상적 결과에는 검출가능하건 검출 불가능하건 간에 질환 또는 장애 또는 상태와 연관된 증상의 전체적인 또는 부분적인 경감, 질환 정도의 감소, 질환의 안정화된 (즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 늦춤, 질환 상태 (예를 들어, 질환의 하나 이상의 증상)의 개선 또는 완화, 및 관해 (부분적이건 전체적이건 간에)가 포함되나 이로 제한되지 않는다. "치료"는 또한 치료를 제공받지 않는 경우에 예상된 생존과 비교하여 연장된 생존을 또한 의미할 수 있다.

[0063] 용어 "투여" 또는 "투여하는"은 척추동물 또는 비척추동물, 예컨대 포유동물, 조류, 어류 또는 양서류에게 화합물 또는 제약 조성물의 용량을 제공하는 방법을 지칭한다. 바람직한 투여 방법은 다양한 인자, 예를 들어 제약 조성물의 성분, 질환의 부위, 및 질환의 중증도에 따라 달라질 수 있다.

[0064] 용어 "제약상 허용가능한 담체" 또는 "제약상 허용가능한 부형제"에는 임의의 모든 용매, 공용매, 착화제, 분산 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장성제 및 흡수 지연제 등이 포함되며, 이들은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 못하지 않다. 제약 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 작용제의 사용은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 성분과 비상용성인 경우를 제외하고는, 본원에 제공된 치료적 조성물에서 그의 사용이 고려된다. 보충 활성 성분 또한 조성물에 포함될 수 있다. 또한, 관련 기술분야에서 흔히 사용되는 것과 같은 다양한 부형제가 포함될 수 있다. 이들 및 다른 이러한 화합물이 문헌, 예를 들어 [Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ]에 기재되어 있다. 제약 조성물 중에 다양한 성분의 포함에 대한 고려사항은 예를 들어 [Gilman *et al.* (Eds.) (2010); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., The McGraw-Hill Companies]에 기재되어 있다.

[0065] 본원에 제공된 화합물의 "치료 유효량" 또는 "제약학적 유효량"은 원하는 효과를 달성하는데 충분하고 질환 상태의 성질 및 중증도 및 화합물의 효능에 따라 달라질 수 있는 양이다. 치료 효과는 질환 증상 중 하나 이상의 어느 정도의 경감이고, 질환의 치유를 포함할 수 있다. "치유"는 활성 질환의 증상이 제거되는 것을 의미한다. 그러나, 심지어 치유가 달성된 후에도 질환의 특정한 장기간 또는 영구적인 영향이 존재할 수 있다 (예컨대, 예를 들어 광범위한 조직 손상).

[0066] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "RET-연관된 질환 또는 장애"는 RET 유전자, RET 키나제 (본원에서 RET 키나제 단백질 또는 RET 키나제로도 지칭됨), 또는 이들 중 어느 것 (예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애 (예를 들어, 본원에 기재된 RET 유전자, RET 키나제, RET 키나제 도메인, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애의 임의의 유형)와 연관된 또는 그를 갖는 질환 또는 장애를 지칭한다. RET-연관된 질환 또는 장애의 비제한적인 예에는 예를 들어 암 및 위장 장애, 예컨대 과민성 장 증후군 (IBS)이 포함된다.

[0067] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "RET-연관된 암"은 RET 유전자, RET 키나제 (본원에서 RET 키나제 단백질 또는 RET 키나제로도 지칭됨), 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애와 연관된 또는 그를 갖는 암을 지칭한다. RET-연관된 암의 비제한적인 예는 본원에 기재된다.

[0068] 문구 "RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애"는 유전자 돌연변이 (예를 들어, 융합 단백질의 발현을 발생시키는 RET 유전자 전좌, 야생형 RET 단백질과 비교하여 적어도 1개의 아미노산의 결실을 포함하는 RET 단백질의 발현을 발생시키는 RET 유전자에서의 결실, 또는 1개 이상의 점 돌연변이를 갖는 RET 단백질의 발현을 발생시키는 RET 유전자에서의 돌연변이, 또는 야생형 RET 단백질과 비교하여 RET 단백질에서 적어도 1개의 아미노산의 결실을 발생시키는 RET 단백질을 생성하는 RET mRNA의 대안적인 스플라이싱된 버전), 또는 세포에서 RET 단백질의 과발현을 발생시키거나 또는 RET 유전자의 과발현으로 인한 오토크린 활성을 발생시키는 RET 유전자 증폭 (세포에서 RET 단백질의 키나제 도메인 (예를 들어, RET 단백질의 구성적으로 활성인 키나제 도메인)의 활성에서의 병원성 증가를 발생시킴)을 지칭한다. 또 다른 예로서, RET 유전자, RET 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 돌연변이를 포함하지 않는 RET 유전자에 의해 코딩되는 단백질과 비교하여 구성적으로 활성이거나 또는 증가된 활성을 갖는 RET 단백질

을 코딩하는 RET 유전자에서의 돌연변이일 수 있다. 예를 들어, RET 유전자, RET 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 기능적 키나제 도메인을 포함하는 RET의 제1 부분, 및 파트너 단백질의 제2 부분 (즉, RET가 아님)을 함유하는 융합 단백질의 발현을 발생시키는 유전자 또는 염색체 전좌의 결과일 수 있다. 일부 예에서, RET 유전자, RET 단백질, 또는 발현 또는 활성의 조절장애는 1개 RET 유전자와 또 다른 비-RET 유전자의 유전자 전좌의 결과일 수 있다. 융합 단백질의 비제한적인 예가 표 1에 기재되어 있다. RET 키나제 단백질 점 돌연변이/삽입/결실의 비제한적인 예가 표 2에 기재되어 있다. RET 키나제 단백질 돌연변이 (예를 들어, 점 돌연변이)의 추가의 예는 RET 억제제 내성 돌연변이이다. RET 억제제 내성 돌연변이의 비제한적인 예가 표 3 및 4에 기재되어 있다.

[0069] 용어 "야생형(wildtype)" 또는 "야생-유형(wild-type)"은 RET-연관된 질환, 예를 들어 RET-연관된 암을 갖지 않는 (임의적으로 또한 RET-연관된 질환이 발달할 위험이 증가되지 않고/거나 RET-연관된 질환을 갖는 것으로 의심되지 않는) 대상체에서 발견되거나, 또는 RET-연관된 질환, 예를 들어 RET-연관된 암을 갖지 않는 (임의적으로 또한 RET-연관된 질환이 발달할 위험이 증가되지 않고/거나 RET-연관된 질환을 갖는 것으로 의심되지 않는) 대상체로부터의 세포 또는 조직에서 발견되는 핵산 (예를 들어, RET 유전자 또는 RET mRNA) 또는 단백질 (예를 들어, RET 단백질)을 기재한다.

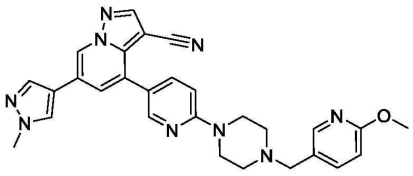
[0070] 용어 "규제 기관"은 국가에 의한 약제의 의학적 사용 승인을 위한 국가 기관을 지칭한다. 예를 들어, 규제 기관의 비제한적인 예는 미국 식품의약국 (FDA)이다.

[0071] **2. 다형체 및 제약상 허용가능한 염**

[0072] 본 개시내용은 트랜스렉션 동안 재배열 (RET) 키나제 억제를 나타내는 화학식 I-IV의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염에 관한 것이다. 특히, 4-(6-(4-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 (화학식 I); 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-4-(6-(6-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 (화학식 II); 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-4-(6-(6-(6-메톡시니코티노일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 (화학식 III); 및 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-4-(6-(4-히드록시-4-(피리딘-2-일메틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 (화학식 IV), 및 그의 제약상 허용가능한 염의 신규한 결정질 형태, 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물, 상기 화합물의 제조 방법, 및 요법에서 상기 화합물의 용도가 본원에 제공된다. 더욱 특별하게는, 이는 RET-연관된 질환 및 장애를 비롯하여 RET 키나제 억제제에 의해 치료될 수 있는 질환의 치료 및 예방에 유용한 화학식 I-IV 및 그의 제약상 허용가능한 염의 신규한 결정질 형태에 관한 것이다.

[0073] **화학식 I**

[0074] 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 및 다형체 형태를 비롯한 화학식 I의 화합물이 본원에 제공된다.



[0075] I

[0076] 본원에 제공된 화학식 I의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 공지되고 이해되는 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 미국 공개 번호 2017/0096425에 기재된 것과 같은 합성 방법이 이용될 수 있고, 이 출원은 그의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0077] 화학식 I의 화합물의 다형체 형태가 본원에 제공된다. 이 형태에는 예를 들어 화학식 I의 화합물의 유리 염기, 용매화물, 수화물, 염 및 비-용매화된 형태, 예를 들어 다형체 형태 A가 포함된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태는 제약상 허용가능한 염이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 클로라이드 염이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 브로마이드 염이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 L-말레이트 염이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 D-말레이트 염이다.

[0078] *형태 A*

[0079] 이러한 한 다형체는 형태 A로 공지된 다형체이다. 형태 A는 화학식 I의 화합물의 다형체 형태이다. 일부 실시

양태에서, 형태 A는 적어도 4.4±0.2, 14.6±0.2 및 18.3±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는, CuKα1-방사선에 의해 수득되는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 적어도 4.4±0.2, 13.5±0.2, 14.6±0.2, 18.3±0.2 및 18.8±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 적어도 4.4±0.2, 13.5±0.2, 14.6±0.2, 17.4±0.2, 18.3±0.2, 18.8±0.2, 21.0±0.2 및 24.6±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 형태 A는 적어도 4.4±0.2, 13.5±0.2, 14.6±0.2, 17.4±0.2, 18.3±0.2, 18.8±0.2, 21.0±0.2, 22.5±0.2, 24.6±0.2 및 27.7±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0080] 일부 실시양태에서, 다형체 형태 A를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 실질적으로 순수할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 적어도 약 90%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 95%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 98%의 순도를 갖는다. 예를 들어, 조성물은 적어도 98.5%, 98.6%, 98.7%, 98.8%, 98.9%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8% 또는 99.9%의 순도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물의 다른 형태를 실질적으로 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물의 다른 형태를 약 15 중량% 미만 함유한다. 예를 들어, 조성물은 화학식 I의 화합물의 1종 이상의 다른 형태를 14 중량%, 13 중량%, 12 중량%, 11 중량%, 10 중량%, 9 중량%, 8 중량%, 7 중량%, 6 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량% 미만 함유할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 무정형 형태를 약 15% 미만 함유할 수 있다.

[0081] 일부 실시양태에서, 흡착된 물과 관련된 DSC에 의해 측정시 약 185-195℃, 예를 들어 약 192.8℃에서 관찰되는 흡열을 나타내는 다형체 형태 A가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 흡착된 물과 관련된 DSC에 의해 측정시 약 220-230℃, 예를 들어 약 226.7℃에서 관찰되는 흡열을 나타내는 다형체 형태 A가 본원에 제공된다.

[0082] 일부 실시양태에서, TGA에 의해 측정시 가열 개시에서부터 약 238℃까지 약 1.1%의 중량 손실을 나타내는 다형체 형태 A가 본원에 제공된다.

[0083] 다형체 형태 A의 제조 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 A는 극성 비양성자성 용매 중에서 6-(-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 테트라히드로클로라이드, 나트륨 트리아세톡시보로히드리드, 및 트리에틸아민을 접촉시킴으로써 제조된다. 일부 실시양태에서, 극성 비양성자성 용매는 DMSO이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 6-(-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 테트라히드로클로라이드, 나트륨 트리아세톡시보로히드리드, 트리메틸아민, 및 DMSO를 포함하는 슬러리를 약 30℃로 가열하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 슬러리를 약 10 시간 내지 약 15 시간, 예를 들어 약 13 시간 동안 가열하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 슬러리를 약 30℃에서 약 13 시간 가열한 후에 약 19℃로 냉각시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 슬러리에 물을 첨가하는 것을 추가로 포함한다. 예를 들어, 상기 방법은 슬러리에 2 부피의 물을 첨가하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 동일한 실시양태에서, 상기 방법은 슬러리 및 물을 포함하는 조성물을 숙성시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 슬러리 및 물을 포함하는 조성물을 약 1 시간 내지 약 10 시간, 예를 들어 약 3.5 시간 동안 숙성시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 여과를 통해 고체를 단리하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 고체를 건조시킨다. 일부 실시양태에서, 고체를 진공하에 건조시킨다. 일부 실시양태에서, 고체를 약 45℃에서 건조시킨다.

[0084] *화학식 I의 염*

[0085] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 제약상 허용가능한 염이다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염에는 클로라이드, 브로마이드, 술페이트, 시트레이트, L-타르트레이트, D-타르트레이트, 아세테이트, L-말레이트, D-말레이트, 벤조에이트, 프로피오네이트, 및 말레에이트 염이 포함될 수 있으나 이로 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 클로라이드 염이다. 일부 실시양태에서, 클로라이드 염은 용매의 혼합물 중에서 제조된다. 일부 실시양태에서, 용매는 디클로로메탄 및 에탄올의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 디클로로메탄 및 에탄올의 비는 약 3.6:1 부피이다. 일부 실시양태에서, 디클로로메탄 및 에탄올의 비는 약 1:1 부피이다. 일부 실시양태에서, 클로라이드 염은 디메틸아세트아미드 중에서 제조된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 브로마이드 염이다. 일부 실시양태에서, 브로마이드 염은 용매의 혼합물 중에서 제조된다. 일부 실시양태에서, 용매는 디클로로메탄 및 에탄올의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 디클로로메탄 및 에탄올의 비는 약 3.6:1 부피이다. 일부 실시양태에서, 브로마이드 염은 디메틸아세트아미드 중에서 제조된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 술페이트 염이다. 일부 실시양태에서, 술페이트 염

은 용매의 혼합물 중에서 제조된다. 일부 실시양태에서, 술페이트 염은 디클로로메탄 및 에탄올의 혼합물 중에서 제조된다. 일부 실시양태에서, 디클로로메탄 및 에탄올의 비는 약 4:1 부피이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 시트레이트 염이다. 일부 실시양태에서, 시트레이트 염은 디클로로메탄 중에서 제조된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 L-타르트레이트 염이다. 일부 실시양태에서, L-타르트레이트 염은 디클로로메탄 중에서 제조된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 D-타르트레이트 염이다. 일부 실시양태에서, D-타르트레이트 염은 디클로로메탄 중에서 제조된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 아세테이트 염이다. 일부 실시양태에서, 아세테이트 염은 디클로로메탄 중에서 제조된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 L-말레이트 염이다. 일부 실시양태에서, L-말레이트 염은 디클로로메탄 중에서 제조된다. 일부 실시양태에서, L-말레이트 염은 용매의 혼합물 중에서 제조된다. 일부 실시양태에서, L-말레이트 염은 디클로로메탄 및 에탄올의 혼합물 중에서 제조된다. 일부 실시양태에서, 디클로로메탄 및 에탄올의 비는 약 6:1 부피이다. 일부 실시양태에서, 디클로로메탄 및 에탄올의 비는 약 3.6:1 부피이다. 일부 실시양태에서, 디클로로메탄 및 에탄올의 비는 약 3.3:1 부피이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 D-말레이트 염이다. 일부 실시양태에서, D-말레이트 염은 디클로로메탄 중에서 제조된다. 일부 실시양태에서, D-말레이트 염은 용매의 혼합물 중에서 제조된다. 일부 실시양태에서, D-말레이트 염은 디클로로메탄 및 에탄올의 혼합물 중에서 제조된다. 일부 실시양태에서, 디클로로메탄 및 에탄올의 비는 약 3.6:1 부피이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 벤조에이트 염이다. 일부 실시양태에서, 벤조에이트 염은 디클로로메탄 중에서 제조된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 프로피오네이트 염이다. 일부 실시양태에서, 프로피오네이트 염은 디클로로메탄 중에서 제조된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 말레에이트 염이다. 일부 실시양태에서, 말레에이트 염은 디클로로메탄 중에서 제조된다.

[0086] 화학식 I의 화합물의 클로라이드 염이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 클로라이드 염은 약 1.1:1의 Cl: 유리 염기의 비를 갖는다.

[0087] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 클로라이드 염을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 실질적으로 순수할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 적어도 약 90%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 95%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 98%의 순도를 갖는다. 예를 들어, 조성물은 적어도 98.5%, 98.6%, 98.7%, 98.8%, 98.9%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8% 또는 99.9%의 순도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물의 다른 형태를 실질적으로 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물의 다른 형태를 약 15 중량% 미만 함유한다. 예를 들어, 조성물은 화학식 I의 화합물의 1종 이상의 다른 형태를 14 중량%, 13 중량%, 12 중량%, 11 중량%, 10 중량%, 9 중량%, 8 중량%, 7 중량%, 6 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량% 미만 함유할 수 있다.

[0088] 일부 실시양태에서, 흡착된 물과 관련된 DSC에 의해 측정시 약 230-245℃, 예를 들어 약 241℃ 또는 234℃에서 관찰된 흡열을 나타내는 화학식 I의 화합물의 클로라이드 염이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, DSC에 의해 측정시 약 241℃의 융점을 나타내는 화학식 I의 화합물의 클로라이드 염이 본원에 제공된다.

[0089] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 클로라이드 염은 TGA에 의해 측정시 가열 개시에서부터 약 255℃까지 약 7.4%의 질량 손실을 겪는다.

[0090] 화학식 I의 화합물의 클로라이드 염의 제조 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 디클로로메탄 및 에탄올의 혼합물 중에서 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 슬러리화하고, 혼합물에 염산 용액을 첨가하여 클로라이드 염을 잔류 고체로서 생성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 디클로로메탄 및 에탄올의 비는 약 3.6:1 부피이다. 일부 실시양태에서, 디클로로메탄 및 에탄올의 비는 약 1:1 부피이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 디메틸아세트아미드 중에서 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 슬러리화하고, 혼합물에 염산 용액을 첨가하여 클로라이드 염을 잔류 고체로서 생성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 염산을 물 용액에 첨가한다. 일부 실시양태에서, 용매는 약 46 부피로 사용된다. 일부 실시양태에서, 용매는 약 50 부피로 사용된다. 일부 실시양태에서, 용매는 약 75 부피로 사용된다. 일부 실시양태에서, 슬러리를 약 0℃ 내지 약 RT에서 온도 사이클링한다. 일부 실시양태에서, 슬러리를 약 30℃ 내지 약 RT에서 온도 사이클링한다. 일부 실시양태에서, 슬러리를 약 40℃ 내지 약 RT에서 온도 사이클링한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 슬러리에 MTBE를 첨가하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 약 125 부피의 MTBE를 첨가하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 슬러리를 숙성시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 슬러리를 약 3 시간 동안 숙성시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 슬러리를 약 13 시간 동안 숙성시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 슬러리를 약 20 시간 내지 약 40

시간, 예를 들어 약 30 시간 동안 숙성시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 슬러리를 교반하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 여과를 통해 고체를 단리하는 것을 포함한다.

[0091] 화학식 I의 화합물의 브로마이드 염이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 브로마이드 염은 약 1.1:1의 Br:유리 염기의 비를 갖는다.

[0092] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 브로마이드 염을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 실질적으로 순수할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 적어도 약 90%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 95%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 98%의 순도를 갖는다. 예를 들어, 조성물은 적어도 98.5%, 98.6%, 98.7%, 98.8%, 98.9%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8% 또는 99.9%의 순도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물의 다른 형태를 실질적으로 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물의 다른 형태를 약 15 중량% 미만 함유한다. 예를 들어, 조성물은 화학식 I의 화합물의 1종 이상의 다른 형태를 14 중량%, 13 중량%, 12 중량%, 11 중량%, 10 중량%, 9 중량%, 8 중량%, 7 중량%, 6 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량% 미만 함유할 수 있다.

[0093] 일부 실시양태에서, 흡착된 물과 관련된 DSC에 의해 측정시 약 235-250℃, 예를 들어 약 238℃에서 관찰되는 흡열을 나타내는 화학식 I의 화합물의 브로마이드 염이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 흡착된 물과 관련된 DSC에 의해 측정시 약 220-235℃, 예를 들어 약 225℃에서 관찰되는 흡열을 나타내는 화학식 I의 화합물의 브로마이드 염이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, DSC에 의해 측정시 약 225℃의 융점을 나타내는 화학식 I의 화합물의 브로마이드 염이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, DSC에 의해 측정시 약 238℃의 융점을 나타내는 화학식 I의 화합물의 브로마이드 염이 본원에 제공된다.

[0094] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 브로마이드 염은 TGA에 의해 측정시 가열 개시에서부터 약 255℃까지 약 10.3%의 질량 손실을 겪는다.

[0095] 화학식 I의 화합물의 브로마이드 염의 제조 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 디클로로메탄 및 에탄올의 혼합물 중에서 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 슬러리화하고, 혼합물에 브로민화수소산 용액을 첨가하여 브로마이드 염을 잔류 고체로서 생성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 디클로로메탄 및 에탄올의 비는 약 3.6:1 부피이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 디메틸아세트아미드 중에서 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 슬러리화하고, 혼합물에 브로민화수소산 용액을 첨가하여 브로마이드 염을 잔류 고체로서 수득하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 브로민화수소산을 물 용액에 첨가한다. 일부 실시양태에서, 용매는 46 부피로 사용된다. 일부 실시양태에서, 용매는 약 50 부피로 사용된다. 일부 실시양태에서, 슬러리를 대략 약 0℃ 내지 약 RT에서 온도 사이클링한다. 일부 실시양태에서, 슬러리를 대략 약 30℃ 내지 약 RT에서 온도 사이클링한다. 일부 실시양태에서, 슬러리를 대략 약 40℃ 내지 약 RT에서 온도 사이클링한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 슬러리에 MTBE를 첨가하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 약 150 부피의 MTBE를 첨가하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 슬러리를 숙성시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 슬러리를 약 1 시간 동안 숙성시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 슬러리를 약 13 시간 동안 숙성시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 슬러리를 약 10 시간 내지 약 30 시간, 예를 들어 약 20 시간 동안 숙성시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 여과를 통해 고체를 단리하는 것을 포함한다.

[0096] 화학식 I의 화합물의 L-말레이트 염이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, L-말레이트 염은 약 0.97:1의 말레이트:유리 염기의 비를 갖는다.

[0097] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 L-말레이트 염을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 실질적으로 순수할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 적어도 약 90%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 95%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 98%의 순도를 갖는다. 예를 들어, 조성물은 적어도 98.5%, 98.6%, 98.7%, 98.8%, 98.9%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8% 또는 99.9%의 순도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물의 다른 형태를 실질적으로 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물의 다른 형태를 약 15 중량% 미만 함유한다. 예를 들어, 조성물은 화학식 I의 화합물의 1종 이상의 다른 형태를 14 중량%, 13 중량%, 12 중량%, 11 중량%, 10 중량%, 9 중량%, 8 중량%, 7 중량%, 6 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량% 미만 함유할 수 있다.

[0098] 일부 실시양태에서, 흡착된 물과 관련된 DSC에 의해 측정시 약 205-220℃, 예를 들어 약 208℃에서 관찰되는 흡열을 나타내는 화학식 I의 화합물의 L-말레이트 염이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, DSC에 의해 측정시 약 208℃의 융점을 나타내는 화학식 I의 화합물의 L-말레이트 염이 본원에 제공된다.

[0099] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 L-말레이트 염은 TGA에 의해 측정시 가열 개시에서부터 약 253℃까지 약 17.7%의 질량 손실을 겪는다.

[0100] 화학식 I의 화합물의 L-말레이트 염의 제조 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 디클로로메탄 및 에탄올의 혼합물 중에서 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 슬러리화하고, 혼합물에 L-말산 용액을 첨가하여 L-말레이트 염을 잔류 고체로서 생성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 디클로로메탄 및 에탄올의 비는 약 3.6:1 부피이다. 일부 실시양태에서, 디클로로메탄 및 에탄올의 비는 약 3.3:1 부피이다. 일부 실시양태에서, 디클로로메탄 및 에탄올의 비는 약 6:1 부피이다. 일부 실시양태에서, L-말산을 에탄올 용액 중에 첨가한다. 일부 실시양태에서, 용매는 약 46 부피로 사용된다. 일부 실시양태에서, 용매는 약 26 부피로 사용된다. 일부 실시양태에서, 슬러리를 약 0℃ 내지 약 RT에서 온도 사이클링한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 슬러리를 숙성시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 슬러리를 약 5 시간 내지 약 24 시간, 예를 들어 약 13 시간 동안 숙성시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 슬러리를 약 10 시간 내지 약 30 시간, 예를 들어 약 20 시간 동안 숙성시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 슬러리를 교반하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 여과를 통해 고체를 단리하는 것을 포함한다.

[0101] 화학식 I의 화합물의 D-말레이트 염이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, D-말레이트 염은 약 0.97:1의 말레이트:유리 염기의 비를 갖는다.

[0102] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 D-말레이트 염을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 실질적으로 순수할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 적어도 약 90%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 95%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 98%의 순도를 갖는다. 예를 들어, 조성물은 적어도 98.5%, 98.6%, 98.7%, 98.8%, 98.9%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8% 또는 99.9%의 순도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물의 다른 형태를 실질적으로 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물의 다른 형태를 약 15 중량% 미만 함유한다. 예를 들어, 조성물은 화학식 I의 화합물의 1종 이상의 다른 형태를 14 중량%, 13 중량%, 12 중량%, 11 중량%, 10 중량%, 9 중량%, 8 중량%, 7 중량%, 6 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량% 미만 함유할 수 있다.

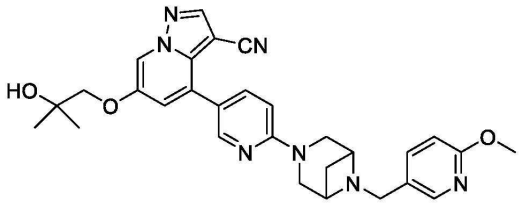
[0103] 일부 실시양태에서, 흡착된 물과 관련된 DSC에 의해 측정시 약 205-215℃, 예를 들어 약 208℃에서 관찰되는 흡열을 나타내는 화학식 I의 화합물의 D-말레이트 염이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, DSC에 의해 측정시 약 209℃의 융점을 나타내는 화학식 I의 화합물의 D-말레이트 염이 본원에 제공된다.

[0104] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 D-말레이트 염은 TGA에 의해 측정시 가열 개시에서부터 약 250℃ 이전까지 약 18.4%의 질량 손실을 겪는다.

[0105] 화학식 I의 화합물의 D-말레이트 염의 제조 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 디클로로메탄 및 에탄올의 혼합물 중에서 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 슬러리화하고, 혼합물에 D-말산 용액을 첨가하여 D-말레이트 염을 잔류 고체로서 생성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 디클로로메탄 및 에탄올의 비는 약 3.6:1 부피이다. 일부 실시양태에서, 디클로로메탄 및 에탄올의 비는 3.3:1 부피이다. 일부 실시양태에서, D-말산은 에탄올 용액 중에 첨가된다. 일부 실시양태에서, 용매는 약 46 부피로 사용된다. 일부 실시양태에서, 슬러리를 약 0℃ 내지 약 RT에서 온도 사이클링한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 슬러리를 숙성시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 슬러리를 약 13 시간 동안 숙성시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 슬러리를 약 20 시간 동안 숙성시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 여과를 통해 고체를 단리하는 것을 포함한다.

[0106] **화학식 II**

[0107] 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 및 다형체 형태를 비롯한 화학식 II의 화합물이 본원에 제공된다.



II

[0108]

[0109] 본원에 제공된 화학식 II의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 공지되고 이해되는 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 미국 가출원 일련 번호 62/406,252; 62/447,850; 62/491,164; 62/554,817; 또는 62/566,093에 기재된 것과 같은 합성 방법이 이용될 수 있고, 이들 출원은 그들의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0110] 화학식 II의 화합물의 다형체 형태가 본원에 제공된다. 상기 형태에는 예를 들어 화학식 II의 화합물의 유리 염기, 용매화물, 수화물, 염, 및 비-용매화된 형태, 예를 들어 다형체 형태 1, 2, 7 및 8이 포함된다. 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물의 다형체 형태는 제약상 허용가능한 염이다. 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 포스페이트 염이다.

[0111] *형태 1*

[0112] 이러한 한 다형체는 형태 1로 공지된 다형체이다. 형태 1은 화학식 II의 화합물의 무수 다형체이다. 일부 실시양태에서, 형태 1은 적어도 16.5±0.2, 18.9±0.2 및 26.0±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 CuKα1-방사선에 의해 수득된 X-선 분말 회절 (XRPD 또는 XRD) 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 1은 적어도 16.5±0.2, 18.9±0.2, 23.8±0.2, 25.3±0.2 및 26.0±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 1은 적어도 16.5±0.2, 17.8±0.2, 18.9±0.2, 23.8±0.2, 25.3±0.2, 25.6±0.2, 26.0±0.2 및 28.3±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 형태 1은 적어도 9.8±0.2, 16.5±0.2, 17.8±0.2, 18.9±0.2, 23.8±0.2, 25.0±0.2, 25.3±0.2, 25.6±0.2, 26.0±0.2 및 28.3±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0113] 일부 실시양태에서, 다형체 형태 1을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 실질적으로 순수할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 적어도 약 90%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 95%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 98%의 순도를 갖는다. 예를 들어, 조성물은 적어도 98.5%, 98.6%, 98.7%, 98.8%, 98.9%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8% 또는 99.9%의 순도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 II의 화합물의 다른 형태를 실질적으로 함유하지 않는다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 II의 화합물의 다른 무수 형태를 실질적으로 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 II의 화합물의 다른 형태를 약 15 중량% 미만 함유한다. 예를 들어, 조성물은 화학식 II의 화합물의 1종 이상의 다른 형태를 14 중량%, 13 중량%, 12 중량%, 11 중량%, 10 중량%, 9 중량%, 8 중량%, 7 중량%, 6 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3%, 2 중량%, 1 중량% 미만 함유한다. 예를 들어, 조성물은 약 15% 미만의 형태 2, 형태 7, 형태 8, 또는 이들 중 2종 이상의 조합물을 함유할 수 있다.

[0114] 일부 실시양태에서, 흡착된 물과 관련된 시차 주사 열량분석 (DSC)에 의해 측정시 약 185-200℃, 예를 들어 약 195℃에서 관찰되는 흡열을 나타내는 다형체 형태 1이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 1은 약 200-210℃, 예를 들어 약 207℃에서 관찰되는 흡열 사건을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 흡열은 분당 10℃의 스캔 속도를 이용할 때 관찰된다.

[0115] 일부 실시양태에서, 열중량/시차 열 분석 (TG/DTA)에 의해 측정시 약 190℃의 개시에서부터 관찰되는 흡열 사건을 나타내는 다형체 형태 1이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 1은 약 200℃ 이전에, 예를 들어 약 190℃ 내지 약 200℃에서 약 0.4%의 질량 손실을 겪는다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 1은 약 204℃의 개시에서부터 흡열 사건을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 흡열 사건은 약 0.2%의 상응하는 중량 손실에 의해 동반된다.

[0116] 다형체 형태 1의 제조 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 1,4-디옥산, 1-부탄올, 1-프

로판올, 아세톤, 아니솔, 클로로포름, 시클로헥산, 시클로헥사논, 디클로로메탄, DMSO, 에탄올, 에틸 아세테이트, 이소프로필 알콜, 메틸 에틸 케톤, 메틸 아세테이트, 2-에톡시에탄올, 2-메틸 THF, 메틸 이소부틸 케톤(MIBK), 니트로메탄, 및 THF로 이루어진 군으로부터 선택된 용매 중에서 화학식 II의 화합물을 포함하는 조성물을 슬러리화하여, 다형체 형태 1을 잔류 고체로서 생성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 에틸 아세테이트이다. 일부 실시양태에서, 용매는 물과의 혼합물이고, 예를 들어 용매는 물 및 아세톤 또는 물 및 아세토니트릴의 혼합물일 수 있다. 일부 실시양태에서, 물은 약 20 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 물은 약 50 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 슬러리를 약 40℃ 내지 약 RT에서 온도 사이클링한다. 일부 실시양태에서, 온도 사이클링은 약 60 시간 내지 약 84 시간, 예를 들어 약 72 시간 동안 발생한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 잔류 고체를 수집하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 잔류 고체는 여과에 의해 수집된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 잔류 고체를 예를 들어 진공하에 건조시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 약 30℃ 내지 약 50℃, 예를 들어 약 40℃의 온도에서 건조시킨다.

[0117] 일부 실시양태에서, 형태 1의 다형체의 제조 방법이 제공된다. 상기 방법은 용매 중에서 화학식 II의 화합물을 포함하는 조성물을 제공하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 1은 화학식 II의 화합물을 포함하는 조성물로부터 용매를 증발시켜 다형체 형태 1을 잔류 고체로서 생성함으로써 제조될 수 있고, 용매는 디클로로메탄, DMSO, 메틸 아세테이트, 2-에톡시에탄올, 니트로메탄, 및 아세토니트릴 및 물 (20%)의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 화학식 II의 화합물을 포함하는 조성물로부터 용매를 증발시켜 다형체 형태 1 및 또 다른 다형체 형태의 혼합물을 잔류 고체로서 생성하는 것을 포함하고, 용매는 아세톤, 클로로포름, 및 THF로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 잔류 고체는 형태 1 및 형태 8의 혼합물이다.

[0118] 일부 실시양태에서, 다형체 형태 1은 아세톤 중에서 화학식 II의 화합물을 포함하는 용액을 약 5℃의 온도로 냉각시켜 다형체 형태 1을 잔류 고체로서 침전시킴으로써 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 잔류 고체는 형태 1 및 형태 8의 혼합물이다.

[0119] 일부 실시양태에서, 다형체 형태 1은 화학식 II의 화합물을 포함하는 조성물을 재결정화시켜 다형체 형태 1을 생성함으로써 제조될 수 있고, 재결정화 용매는 DMSO 및 물의 혼합물 및 디클로로메탄 및 헵탄의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0120] *형태 2*

[0121] 형태 2로 다형체 또한 본원에 제공된다. 형태 2는 화학식 II의 화합물의 수화된 다형체 형태이다. 일부 실시양태에서, 형태 2는 적어도 15.1±0.2, 17.8±0.2 및 24.2±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는, CuKα1-방사선에 의해 수득되는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 2는 적어도 15.1±0.2, 17.8±0.2, 20.4±0.2, 21.1±0.2 및 24.2±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 2는 적어도 15.1±0.2, 17.8±0.2, 18.1±0.2, 20.4±0.2, 21.1±0.2, 23.4±0.2, 24.2±0.2 및 24.6±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 형태 2는 적어도 6.2±0.2, 15.1±0.2, 17.8±0.2, 18.1±0.2, 20.4±0.2, 21.1±0.2, 23.4±0.2, 24.2±0.2, 24.6±0.2 및 31.2±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0122] 일부 실시양태에서, 다형체 형태 2를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 실질적으로 순수할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 적어도 약 90%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 95%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 98%의 순도를 갖는다. 예를 들어, 조성물은 적어도 98.5%, 98.6%, 98.7%, 98.8%, 98.9%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8% 또는 99.9%의 순도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 II의 화합물의 다른 형태를 실질적으로 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 II의 화합물의 다른 형태를 약 15 중량% 미만 함유한다. 예를 들어, 조성물은 화학식 II의 화합물의 1종 이상의 다른 형태를 14 중량%, 13 중량%, 12 중량%, 11 중량%, 10 중량%, 9 중량%, 8 중량%, 7 중량%, 6 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량% 미만 함유할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 약 15% 미만의 형태 1, 형태 7 형태 8, 또는 이들 중 2종 이상의 조합물을 함유할 수 있다.

[0123] 일부 실시양태에서, 흡착된 물과 관련된 DSC에 의해 측정시 약 190-200℃, 예를 들어 약 197.5℃에서 관찰되는 흡열을 나타내는 다형체 형태 2가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 2는 약 200-210℃, 예를 들어 약 207.5℃에서 관찰되는 흡열 사건을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 흡열은 분당 10℃의 스캔 속도를 이

용할 때 관찰된다.

[0124] 일부 실시양태에서, TG/DTA에 의해 측정시 가열 개시에서부터 약 165℃까지 약 0.7%의 중량 손실을 나타내는 다형체 형태 2가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 2는 대략 194℃의 개시에서부터 관찰되는 흡열 사건을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 2는 약 200℃ 이전에, 예를 들어 약 194℃ 내지 약 200℃에서 약 0.2%의 질량 손실을 겪는다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 2는 약 205℃의 개시에서부터 흡열 사건을 나타낸다.

[0125] 다형체 형태 2의 제조 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 에탄올 및 물의 혼합물 중에서 화학식 II의 화합물을 포함하는 조성물을 슬러리화하여 다형체 형태 2를 잔류 고체로서 생성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 물은 약 10 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 슬러리를 약 40℃ 내지 약 RT에서 온도 사이클링한다. 일부 실시양태에서, 온도 사이클링은 약 60 시간 내지 약 84 시간, 예를 들어 약 72 시간 동안 발생한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 잔류 고체를 수집하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 잔류 고체는 여과에 의해 수집된다. 일부 실시양태에서, 잔류 고체를 건조시킨다. 일부 실시양태에서, 잔류 고체를 여과상 상에서 건조시킨다.

[0126] *형태 7*

[0127] 형태 7로 공지된 다형체가 본원에 제공된다. 형태 7은 화학식 II의 화합물의 수화된 다형체 형태이다. 일부 실시양태에서, 형태 7은 적어도 16.6±0.2, 18.0±0.2 및 19.9±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는, CuKα1-방사선에 의해 수득되는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 7은 적어도 16.6±0.2, 18.0±0.2, 19.3±0.2, 19.9±0.2 및 23.3±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 7은 적어도 16.6±0.2, 17.3±0.2, 18.0±0.2, 19.0±0.2, 19.3±0.2, 19.9±0.2, 23.3±0.2 및 25.1±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 형태 7은 적어도 15.8±0.2, 16.6±0.2, 17.3±0.2, 18.0±0.2, 19.0±0.2, 19.3±0.2, 19.91±0.2, 21.4±0.2, 23.3±0.2 및 25.1±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0128] 일부 실시양태에서, 다형체 형태 7을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 실질적으로 순수할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 적어도 약 90%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 95%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 98%의 순도를 갖는다. 예를 들어, 조성물은 적어도 98.5%, 98.6%, 98.7%, 98.8%, 98.9%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8% 또는 99.9%의 순도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 II의 화합물의 다른 형태를 실질적으로 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 II의 화합물의 다른 형태를 약 15 중량% 미만 함유한다. 예를 들어, 조성물은 화학식 II의 화합물의 1종 이상의 다른 형태를 14 중량%, 13 중량%, 12 중량%, 11 중량%, 10 중량%, 9 중량%, 8 중량%, 7 중량%, 6 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량% 미만 함유할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 약 15% 미만의 형태 1, 형태 2, 형태 8 또는 이들 중 2종 이상의 조합물을 함유할 수 있다.

[0129] 일부 실시양태에서, 흡착된 물과 관련된 DSC에 의해 측정시 약 145-155℃, 예를 들어 약 150℃에서 관찰되는 흡열을 나타내는 다형체 형태 7이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 7은 약 190-205℃, 예를 들어 약 201℃에서 흡열을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 7은 약 205-210℃, 예를 들어 약 207℃에서 관찰되는 흡열 사건을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 흡열은 분당 10℃의 스캔 속도를 이용할 때 관찰된다.

[0130] 일부 실시양태에서, TG/DTA에 의해 측정시 약 147℃의 개시에서부터 관찰되는 흡열 사건을 나타내는 다형체 형태 7이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 7은 약 150℃ 이전에, 예를 들어 약 145℃ 내지 약 155℃에서 약 7%의 중량 손실을 겪는다. 일부 실시양태에서, 중량 손실은 용매의 손실이다. 일부 실시양태에서, 중량 손실은 샘플에 존재하는 화합물의 양과 비교하여 약 2 당량의 용매와 동등하다. 일부 실시양태에서, 용매는 물이다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 7은 약 196℃의 개시에서부터 관찰되는 흡열 사건을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 7은 가열시 탈수화되어 다형체 형태 1이 되기 시작한다. 일부 실시양태에서, 흡열 사건은 형태 1에서 관찰되는 전이와 관련이 있다. 일부 실시양태에서, 전이는 약 206℃의 개시에서부터 관찰되는 형태 1의 흡열 사건과 관련이 있다.

[0131] 다형체 형태 7의 제조 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 1,4-디옥산 및 물의 혼합물 중에서 화학식 II의 화합물을 포함하는 조성물을 슬러리화하여 다형체 형태 7을 잔류 고체로서 생성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 물은 약 10 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 슬러리를 약 40℃

내지 약 RT에서 온도 사이클링한다. 일부 실시양태에서, 온도 사이클링은 약 60 시간 내지 약 84 시간, 예를 들어 약 72 시간 동안 발생한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 잔류 고체를 수집하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 잔류 고체는 여과에 의해 수집된다. 일부 실시양태에서, 잔류 고체를 건조시킨다. 일부 실시양태에서, 잔류 고체를 여과상 상에서 건조시킨다.

[0132] *형태 8*

[0133] 형태 8로 공지된 다형체가 본원에 제공된다. 형태 8은 화학식 II의 화합물의 용매화된 다형체 형태이다. 다형체 형태 8은 화학식 II의 화합물의 이소프로필 알콜 용매화물 다형체 형태이다. 일부 실시양태에서, 형태 8은 적어도 15.1±0.2, 17.8±0.2 및 24.2±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 CuKα1-방사선에 의해 수득되는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 8은 적어도 15.1±0.2, 17.8±0.2, 20.4±0.2, 21.1±0.2 및 24.2±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 8은 적어도 15.1±0.2, 17.8±0.2, 18.1±0.2, 20.4±0.2, 21.1±0.2, 23.4±0.2, 24.2±0.2 및 24.6±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 형태 8은 적어도 6.2±0.2, 15.1±0.2, 17.8±0.2, 18.1±0.2, 20.4±0.2, 21.1±0.2, 23.4±0.2, 24.2±0.2, 24.6±0.2 및 31.2±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0134] 일부 실시양태에서, 다형체 형태 8을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 실질적으로 순수할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 적어도 약 90%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 95%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 98%의 순도를 갖는다. 예를 들어, 조성물은 적어도 98.5%, 98.6%, 98.7%, 98.8%, 98.9%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8% 또는 99.9%의 순도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 II의 화합물의 다른 형태를 실질적으로 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 II의 화합물의 다른 형태를 약 15 중량% 미만 함유한다. 예를 들어, 조성물은 화학식 II의 화합물의 1종 이상의 다른 형태를 14 중량%, 13 중량%, 12 중량%, 11 중량%, 10 중량%, 9 중량%, 8 중량%, 7 중량%, 6 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량% 미만 함유할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 약 15% 미만의 형태 1, 형태 2, 형태 7, 또는 이들 중 2종 이상의 조합물을 함유할 수 있다.

[0135] 일부 실시양태에서, 흡착된 물과 관련된 DSC에 의해 측정시 약 165-175℃, 예를 들어 약 172℃에서 관찰되는 흡열을 나타내는 다형체 형태 8이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 8은 약 185-200℃, 예를 들어 약 196℃에서 관찰되는 흡열을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 8은 약 200-210℃, 예를 들어 약 206℃에서 관찰되는 흡열 사건을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 흡열은 분당 10℃의 스캔 속도를 이용할 때 관찰된다.

[0136] 일부 실시양태에서, TG/DTA에 의해 측정시 약 165℃에서 관찰되는 흡열 사건을 나타내는 다형체 형태 8이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 8은 약 165℃ 이전에 약 4%의 중량 손실을 겪는다. 일부 실시양태에서, 중량 손실은 용매의 손실이다. 일부 실시양태에서, 중량 손실은 약 0.5 당량의 용매와 동등하다. 일부 실시양태에서, 용매는 IPA이다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 8은 약 191℃의 개시에서부터 관찰되는 흡열 사건이다. 일부 실시양태에서, 흡열 사건은 형태 1에서 관찰되는 전이와 관련이 있다. 일부 실시양태에서, 전이는 약 205℃의 개시에서부터 관찰되는 형태 1의 흡열 사건과 관련이 있다.

[0137] 다형체 형태 8의 제조 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 IPA 및 1-프로판올로 이루어진 군으로부터 선택된 용매 중에서 화학식 II의 화합물을 포함하는 조성물을 슬러리화하여 다형체 형태 8을 잔류 고체로서 생성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 슬러리를 약 40℃ 내지 약 RT에서 온도 사이클링한다. 일부 실시양태에서, 온도 사이클링은 약 60 시간 내지 약 84 시간, 예를 들어 약 72 시간 동안 발생한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 잔류 고체를 수집하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 잔류 고체는 여과에 의해 수집된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 잔류 고체를 예를 들어 진공하에 건조시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 약 30℃ 내지 약 50℃, 예를 들어 약 40℃의 온도에서 건조시킨다.

[0138] 일부 실시양태에서, 형태 8의 다형체의 제조 방법이 제공된다. 상기 방법은 용매 중에서 화학식 II의 화합물을 포함하는 조성물을 제공하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 화학식 II의 화합물을 포함하는 조성물, 예컨대 그의 무정형 및 다형체 형태로부터 용매를 증발시켜 다형체 형태 8 및 또 다른 다형체 형태의 혼합물을 잔류 고체로서 생성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 잔류 고체는 다형체 형태 8 및 다형체 형태 1의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 용매는 아세톤이다. 일부 실시양태에서, 용매는 클로로포름이다. 일부 실시양태에서, 용매는 THF이다.

[0139] *화학식 II의 염*

[0140] 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 제약상 허용가능한 염이다. 예를 들어, 화학식 II의 화합물의 제약상 허용가능한 염에는 술페이트, 토실레이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 옥살레이트, 포스페이트, 타르트레이트, 및 푸마레이트 염이 포함될 수 있으나 이로 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 술페이트 염이다. 일부 실시양태에서, 술페이트 염은 용매의 혼합물 중에서 제조된다. 일부 실시양태에서, 용매는 IPA 및 물의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 물은 약 10 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 토실레이트 염이다. 일부 실시양태에서, 토실레이트 염은 용매의 혼합물 중에서 제조된다. 일부 실시양태에서, 용매는 아세톤 및 물의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 물은 약 10 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 나프탈렌-2-술포네이트 염이다. 일부 실시양태에서, 나프탈렌-2-술포네이트 염은 용매의 혼합물 중에서 제조된다. 일부 실시양태에서, 용매는 THF 및 물의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 물은 약 10 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 옥살레이트 염이다. 일부 실시양태에서, 옥살레이트 염은 용매의 혼합물 중에서 제조된다. 일부 실시양태에서, 용매는 1,4-디옥산 및 물의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 물은 약 10 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 옥살레이트 염은 용매의 혼합물로부터 증발로부터 제조된다. 일부 실시양태에서, 용매는 THF 및 물의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 타르트레이트 염이다. 일부 실시양태에서, 타르트레이트 염은 용매의 혼합물 중에서 제조된다. 일부 실시양태에서, 용매는 IPA 및 물의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 물은 약 10 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 푸마레이트 염이다. 일부 실시양태에서, 푸마레이트 염은 용매의 혼합물 중에서 제조된다. 일부 실시양태에서, 용매는 THF 및 물의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 포스페이트 염이다. 일부 실시양태에서, 포스페이트 염은 용매의 혼합물 중에서 제조된다. 일부 실시양태에서, 용매는 아세톤 및 물의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 용매는 IPA 및 물의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 물은 약 10 중량%의 양으로 존재한다.

[0141] 화학식 II의 화합물의 포스페이트 염이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 포스페이트 염은 약 1.4:1의 PO_4:유리 염기의 비를 갖는다. 일부 실시양태에서, 포스페이트 염은 적어도 3.6±0.2, 16.7±0.2 및 18.2±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는, CuKα1-방사선에 의해 수득되는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 포스페이트 염은 적어도 3.6±0.2, 15.9±0.2, 16.7±0.2, 17.8±0.2 및 18.2±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 포스페이트 염은 적어도 3.6±0.2, 6.2±0.2, 15.9±0.2, 16.7±0.2, 17.8±0.2, 18.2±0.2, 20.3±0.2 및 25.5±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 포스페이트 염은 적어도 3.6±0.2, 6.2±0.2, 15.9±0.2, 16.7±0.2, 17.8±0.2, 18.2±0.2, 19.1±0.2, 20.3±0.2, 20.9±0.2 및 25.5±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0142] 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물의 포스페이트 염을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 실질적으로 순수할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 적어도 약 90%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 95%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 98%의 순도를 갖는다. 예를 들어, 조성물은 적어도 98.5%, 98.6%, 98.7%, 98.8%, 98.9%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8% 또는 99.9%의 순도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 II의 화합물의 다른 형태를 실질적으로 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 II의 화합물의 다른 형태를 약 15 중량% 미만 함유한다. 예를 들어, 조성물은 화학식 II의 화합물의 1종 이상의 다른 형태를 14 중량%, 13 중량%, 12 중량%, 11 중량%, 10 중량%, 9 중량%, 8 중량%, 7 중량%, 6 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량% 미만 함유할 수 있다.

[0143] 일부 실시양태에서, 흡착된 물과 관련된 DSC에 의해 측정시 약 165-175℃, 예를 들어 약 170℃에서 관찰되는 흡열을 나타내는 화학식 II의 화합물의 포스페이트 염이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 흡열은 분당 10℃의 스캔 속도를 이용할 때 관찰된다.

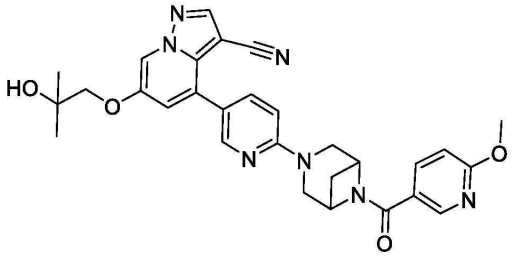
[0144] 일부 실시양태에서, TG/DTA에 의해 측정시 약 167℃의 융점을 나타내는 화학식 II의 화합물의 포스페이트 염이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물의 포스페이트 염은 가열 개시에서부터 약 150℃ 이전까지 약 1.3%의 질량 손실을 겪는다. 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물의 포스페이트 염은 약 167℃의 개시에서부터 약 1.2%의 제2 중량 손실을 나타낸다.

[0145] 화학식 II의 화합물의 포스페이트 염의 제조 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 물 및 IPA의 혼합물 중에서 화학식 II의 화합물을 포함하는 조성물을 슬러리화하고, 혼합물에 인산 용액을 첨가하여 포스페이트 염을 잔류 고체로서 생성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 물은 약 10 중량%의 양으로 존재

한다. 일부 실시양태에서, 산은 인산의 1M 용액이다. 일부 실시양태에서, 슬러리를 약 40℃ 내지 약 RT에서 온도 사이클링한다. 일부 실시양태에서, 온도 사이클링은 약 12 시간 내지 약 48 시간, 예를 들어 약 24 시간 동안 발생한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 조성물을 원심분리하고, 잔류 고체를 수집하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 잔류 고체를 용매로 세척한다. 일부 실시양태에서, 용매는 IPA이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 잔류 고체를 건조시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 잔류 고체를 진공하에 건조시킨다. 일부 실시양태에서, 약 30℃ 내지 약 50℃, 예를 들어 약 40℃의 온도에서 건조시킨다.

[0146] **화학식 III**

[0147] 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 및 다형체 형태를 비롯하여 화학식 III의 화합물이 본원에 제공된다.



[0148] III

[0149] 본원에 제공된 화학식 III의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 공지되고 이해되는 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 미국 가출원 일련 번호 62/406,252; 62/447,850; 62/491,164; 62/554,817; 또는 62/566,093에 기재된 것과 같은 합성 방법이 이용될 수 있고, 이들 출원은 그들의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0150] 화학식 III의 화합물의 다형체 형태가 본원에 제공된다. 상기 형태에는 예를 들어 화학식 III의 화합물의 유리 염기, 용매화물, 수화물, 염, 및 비-용매화된 형태, 예를 들어 다형체 형태 A가 포함된다. 일부 실시양태에서, 화학식 III의 화합물의 다형체 형태는 제약상 허용가능한 염이다.

[0151] *형태 A*

[0152] 이러한 한 다형체는 형태 A로 공지된 다형체이다. 형태 A는 화학식 III의 화합물의 다형체 형태이다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 적어도 17.3±0.2, 19.2±0.2 및 23.9±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 CuKα1-방사선에 의해 수득되는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 적어도 4.7±0.2, 17.3±0.2, 18.8±0.2, 19.2±0.2 및 23.9±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 적어도 4.7±0.2, 6.8±0.2, 15.2±0.2, 17.3±0.2, 18.8±0.2, 19.2±0.2, 20.2±0.2 및 23.9±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 형태 A는 적어도 4.7±0.2, 6.8±0.2, 13.4±0.2, 15.2±0.2, 15.9±0.2, 17.3±0.2, 18.8±0.2, 19.2±0.2, 20.2±0.2 및 23.9±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0153] 일부 실시양태에서, 다형체 형태 A를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 실질적으로 순수할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 적어도 약 90%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 95%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 98%의 순도를 갖는다. 예를 들어, 조성물은 적어도 98.5%, 98.6%, 98.7%, 98.8%, 98.9%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8% 또는 99.9%의 순도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 III의 화합물의 다른 형태를 실질적으로 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 III의 화합물의 다른 형태를 약 15 중량% 미만 함유한다. 예를 들어, 조성물은 화학식 III의 화합물의 1종 이상의 다른 형태를 14 중량%, 13 중량%, 12 중량%, 11 중량%, 10 중량%, 9 중량%, 8 중량%, 7 중량%, 6 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량% 미만 함유할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 무정형 형태를 약 15% 미만 함유할 수 있다.

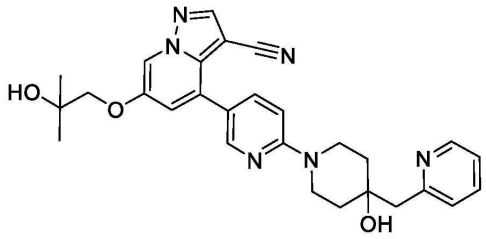
[0154] 일부 실시양태에서, 흡착된 물과 관련된 DSC에 의해 측정시 약 135-150℃, 예를 들어 약 140.5℃ 또는 146.6℃에서 관찰되는 흡열을 나타내는 다형체 형태 A가 본원에 제공된다.

[0155] 다형체 형태 A의 제조 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 아세토니트릴 중에서 화학식 III의 화합물을 용해시키고, 물을 첨가하여 다형체 형태 A를 고체로서 생성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 화학식 III의 화합물 및 아세토니트릴을 포함하는 조성물을 환류 가열하는 것을 포함한다.

일부 실시양태에서, 아세토니트릴 및 물의 비는 약 2:3 부피이다. 일부 실시양태에서, 잔류 고체는 여과에 의해 수집된다. 일부 실시양태에서, 잔류 고체를 건조시킨다. 일부 실시양태에서, 잔류 고체를 고진공하에 건조시킨다. 일부 실시양태에서, 잔류 고체를 약 40-45℃에서 건조시킨다. 일부 실시양태에서, 잔류 고체를 밤새 건조시킨다.

[0156] **화학식 IV**

[0157] 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 및 다형체 형태를 비롯하여 화학식 IV의 화합물이 본원에 제공된다.



[0158] IV

[0159] 본원에 제공된 화학식 IV의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 공지되고 이해되는 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 미국 가출원 일련 번호 62/406,275; 62/447,849; 62/491,180; 62/531,690; 또는 62/566,030에 기재된 것과 같은 합성 방법이 이용될 수 있고, 이들 출원은 그들의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0160] 화학식 IV의 화합물의 다형체 형태가 본원에 제공된다. 상기 형태에는 예를 들어 화학식 IV의 화합물의 유리 염기, 용매화물, 수화물, 염, 및 비-용매화된 형태, 예를 들어 다형체 형태 A 및 B가 포함된다. 일부 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물의 다형체 형태는 제약상 허용가능한 염이다.

[0161] *형태 A*

[0162] 이러한 한 다형체는 형태 A로 공지된 다형체이다. 형태 A는 화학식 IV의 화합물의 다형체 형태이다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 적어도 8.3±0.2, 16.3±0.2 및 21.9±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는, CuKα1-방사선에 의해 수득되는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 적어도 8.3±0.2, 16.3±0.2, 16.6±0.2, 19.4±0.2 및 21.9±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 적어도 8.3±0.2, 16.3±0.2, 16.6±0.2, 19.4±0.2, 20.0±0.2, 20.5±0.2, 21.6±0.2 및 21.9±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 형태 A는 적어도 8.3±0.2, 16.3±0.2, 16.6±0.2, 18.1±0.2, 18.8±0.2, 19.4±0.2, 20.0±0.2, 20.5±0.2, 21.6±0.2 및 21.9±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0163] 일부 실시양태에서, 다형체 형태 A를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 실질적으로 순수할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 적어도 약 90%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 95%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 98%의 순도를 갖는다. 예를 들어, 조성물은 적어도 98.5%, 98.6%, 98.7%, 98.8%, 98.9%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8% 또는 99.9%의 순도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 IV의 화합물의 다른 형태를 실질적으로 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 IV의 화합물의 다른 형태를 약 15 중량% 미만 함유한다. 예를 들어, 조성물은 화학식 IV의 화합물의 1종 이상의 다른 형태를 14 중량%, 13 중량%, 12 중량%, 11 중량%, 10 중량%, 9 중량%, 8 중량%, 7 중량%, 6 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량% 미만 함유할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 약 15% 미만의 형태 B, 무정형 형태, 또는 이들의 조합물을 함유할 수 있다.

[0164] 일부 실시양태에서, 흡착된 물과 관련된 DSC에 의해 측정시 약 145-155℃, 예를 들어 약 149.9℃에서 관찰되는 흡열을 나타내는 다형체 형태 A가 본원에 제공된다.

[0165] 다형체 형태 A의 제조 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 아세톤, 아세토니트릴, 2-부탄올, 클로로포름, 에탄올, 에틸 아세테이트, 헵탄, 헥산, 이소프로판올, MTBE, DMSO, THF, 물, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된 용매 중에서 화학식 IV의 화합물을 포함하는 조성물을 슬러리화하여 다형체 형태 A를 잔류 고체로서 생성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 아세톤, 2-부탄올, 또는 아세토

니트릴이다. 일부 실시양태에서, 용매는 물과의 혼합물이고, 예를 들어 용매는 물 및 아세톤, 물 및 에탄올, 또는 물 및 DMSO의 혼합물일 수 있다. 일부 실시양태에서, 물은 약 50 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 물은 약 40 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 용매는 헵탄과의 혼합물이고, 예를 들어 용매는 클로로포름 및 헵탄 또는 헵탄 및 아세톤의 혼합물일 수 있다. 일부 실시양태에서, 헵탄은 약 50 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 헵탄은 약 70 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 용매 중 화학식 IV의 화합물의 용액에 역용매를 첨가함으로써 제조된다. 일부 실시양태에서, 역용매는 헵탄 또는 물이다. 일부 실시양태에서, 용매는 DMSO이고, 역용매는 물이다. 일부 실시양태에서, 역용매의 증기를 화학식 IV의 화합물의 용액에 확산시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 잔류 고체를 수집하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 잔류 고체는 여과에 의해 수집된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 고체를 세척하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 고체를 물, MTBE, 또는 이들의 조합물로 세척하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 잔류 고체를 예를 들어 진공하에 건조시키는 것을 추가로 포함한다.

[0166] *형태 B*

[0167] 이러한 한 다형체는 형태 B로 공지된 다형체이다. 형태 B는 화학식 IV의 화합물의 다형체 형태이다. 일부 실시양태에서, 형태 B는 적어도 7.5±0.2, 13.7±0.2 및 16.9±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는, CuKα1-방사선에 의해 수득되는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 B는 적어도 7.5±0.2, 9.7±0.2, 13.7±0.2, 16.9±0.2 및 19.9±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 B는 적어도 7.5±0.2, 9.7±0.2, 13.7±0.2, 14.5±0.2, 16.9±0.2, 19.4±0.2, 19.9±0.2 및 21.3±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 형태 B는 적어도 7.5±0.2, 9.7±0.2, 9.9±0.2, 13.7±0.2, 14.5±0.2, 16.9±0.2, 19.4±0.2, 19.9±0.2, 21.3±0.2 및 27.4±0.2의 °2Θ 값에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0168] 일부 실시양태에서, 다형체 형태 B를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 실질적으로 순수할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 적어도 약 90%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 95%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 98%의 순도를 갖는다. 예를 들어, 조성물은 적어도 98.5%, 98.6%, 98.7%, 98.8%, 98.9%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8% 또는 99.9%의 순도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 IV의 화합물의 다른 형태를 실질적으로 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 IV의 화합물의 다른 형태를 약 15 중량% 미만 함유한다. 예를 들어, 조성물은 화학식 IV의 화합물의 1종 이상의 다른 형태를 14 중량%, 13 중량%, 12 중량%, 11 중량%, 10 중량%, 9 중량%, 8 중량%, 7 중량%, 6 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량% 미만 함유할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 약 15% 미만의 형태 A, 무정형 형태, 또는 이들의 조합물을 함유할 수 있다.

[0169] 일부 실시양태에서, 흡착된 물과 관련된 DSC에 의해 측정시 약 160-170℃, 예를 들어 약 164.6℃에서 관찰되는 흡열을 나타내는 다형체 형태 B가 본원에 제공된다.

[0170] 다형체 형태 B의 제조 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 에탄올 및 물의 혼합물 중에서 화학식 IV의 화합물을 포함하는 조성물을 슬러리화하여 다형체 형태 B를 잔류 고체로서 생성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 물은 약 10 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 슬러리를 약 24 및 약 72 시간, 예를 들어 약 36 시간 동안 숙성시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 잔류 고체를 수집하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 잔류 고체는 여과에 의해 수집된다. 일부 실시양태에서, 잔류 고체를 건조시킨다. 일부 실시양태에서, 잔류 고체를 진공 오븐에서 건조시킨다. 일부 실시양태에서, 잔류 고체를 질소 흐름에 의해 건조시킨다. 일부 실시양태에서, 잔류 고체를 실온에서 건조시킨다. 일부 실시양태에서, 잔류 고체를 약 10 내지 약 20 시간, 예를 들어 약 18 시간 동안 건조시킨다.

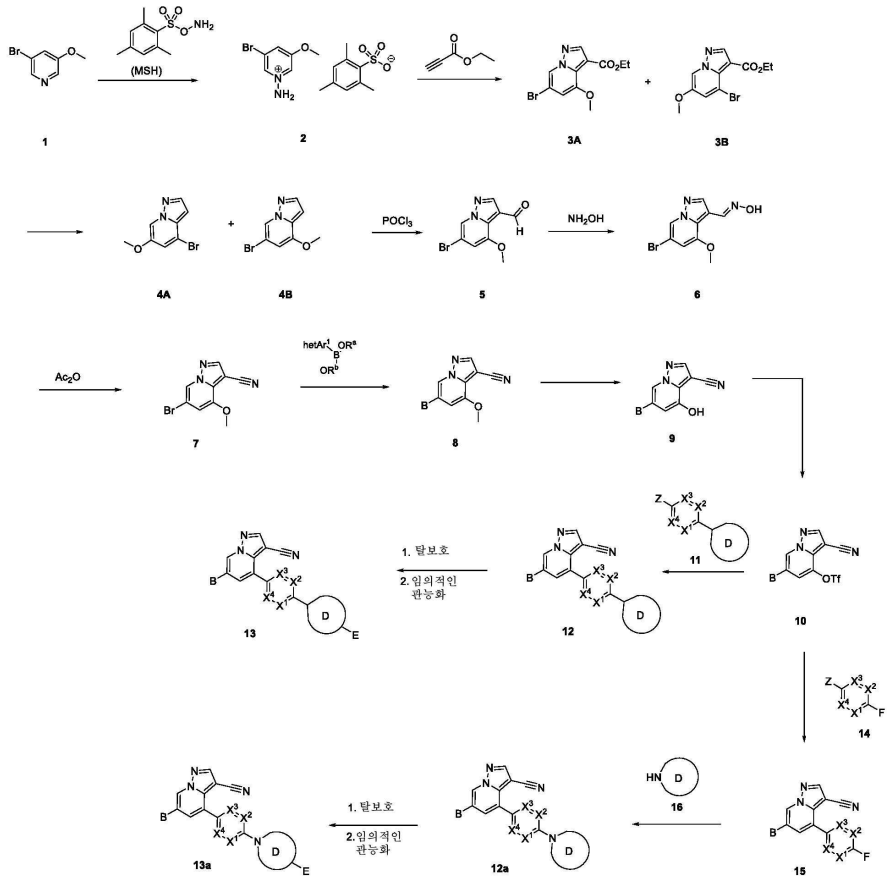
[0171] 화학식 I-IV의 화합물의 결정질 형태, 예를 들어 화학식 I의 형태 A, 화학식 II의 형태 1, 2, 7 및 8, 화학식 III의 형태 A, 또는 화학식 IV의 형태 A 및 B, 및 그의 제약상 허용가능한 염, 예를 들어 클로라이드 염, 브로마이드 염, 말레이트 염, 및 포스페이트 염에 대한 XRPD 패턴의 2-세타 값이 장비마다, 또한 샘플 제조에서의 변동에 따라, 배치 변동에 따라 약간 달라질 수 있고, 인용된 값이 절대적인 것으로 해석되지 않아야 함을 이해할 것이다. XRPD 패턴에서 피크 위치가 ±0.2° 2Θ의 허용가능한 변동을 갖는 각도 위치 (2 세타)로 기록됨을 이해할 것이다. ±0.2° 2Θ의 변동은 2개의 분말 XRPD 패턴을 비교할 때 사용되는 것으로 의도된다. 실제로, 한 패턴으로부터의 회절 패턴 피크가 측정된 피크 위치 ±0.2°인 각도 위치 (2 세타)의 범위로 지정되는 경우

및 피크 위치의 이들 범위가 중복되는 경우에는, 2개의 피크가 동일한 각도 위치를 갖는 것으로 고려된다. 예를 들어, 한 패턴으로부터의 피크가 11.0° 2Θ의 위치를 갖는 것으로 결정되는 경우에는, 비교의 목적을 위해 허용가능한 변동은 피크가 10.8°-11.2° 2Θ의 범위의 위치로 지정되게 한다. 본원에 포함된 XRPD 추적에 도시된 강도가 예시적인 것이며 절대적인 비교를 위해 사용되는 것으로 의도되지 않도록 피크의 상대적인 강도가 배향 효과에 따라 달라질 수 있음을 또한 이해할 것이다. 추가로, 비교의 목적을 위해 XRPD 추적에서 도시된 것들로부터 피크 강도에서의 일부 변동이 허용됨을 이해해야 한다. 따라서, 문구 "도 1에 도시된 것과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴"은 비교의 목적을 위해 도 1에 도시된 피크의 적어도 90%가 존재한다는 것을 의미함을 이해해야 한다.

[0172] 본원에 제공된 화합물은 이러한 화합물을 구성하는 원자 중 하나 이상에서 원자 동위원소의 비천연 부분을 또한 함유할 수 있다. 즉, 특히 화학식 I-IV에 따른 화합물과 관련하여 언급될 때 원자는 해당 원자의 모든 동위원소 및 동위원소 혼합물, 예컨대 천연에서 풍부한 천연 발생 동위원소를 포함한다. 예를 들어, 수소가 언급된 경우에는, ^{1}H, ^{2}H, ^{3}H 또는 이들의 혼합물을 지칭하는 것으로 이해해야 하고; 탄소가 언급된 경우에는, ^{12}C, ^{13}C, ^{14}C 또는 이들의 혼합물을 지칭하는 것으로 이해해야 하고; 질소가 언급된 경우에는, ^{14}N, ^{15}N 또는 이들의 혼합물을 지칭하는 것으로 이해해야 하고; 산소가 언급된 경우에는, ^{16}O, ^{17}O, ^{18}O 또는 이들의 혼합물을 지칭하는 것으로 이해해야 한다. 본원에 제공된 화합물의 모든 동위원소 변이체는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

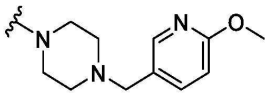
[0173] 설명의 목적을 위해, 반응식 1-6은 본원에 제공된 화합물 뿐만 아니라 주요 중간체의 일반적인 제조 방법을 도시한다. 개별 반응 단계의 더욱 상세한 기재에 대해서는, 예를 들어 미국 가출원 일련 번호 62/329,895, 62/406,252, 62/447,850, 62/566,093, 및 62/566,030을 참고하며, 이들 모두는 그들의 전문이 본원에 참고로 포함된다. 관련 기술분야의 기술자는 화합물을 합성하기 위해 이용되는 다른 합성 경로를 잘 알 것이다. 구체적인 출발 물질 및 시약이 반응식에 도시되고 하기에서 논의되지만, 다른 출발 물질 밀 시약이 다양한 유도체 및/또는 반응 조건을 제공하기 위해 용이하게 치환될 수 있다.

[0174] 반응식 1



[0175] 반응식 1

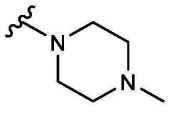
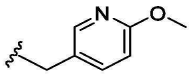
[0176] 반응식 1은 화학식 I의 화합물 (반응식 1에서 화학식 I의 경우 화합물 **13** 및 **13a**로 도시됨)의 합성을 위한 일반 반응식을 도시하며, 여기서 B는 1-메틸-1H-피라졸-4-일이고; X^1은 N이고; X^2, X^3 및 X^4는 CH이고; D 및 E는

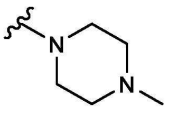
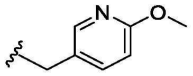


로 나타내어 지고, 여기서 파선은 X^1, X^2, X^3 및 X^4를 포함하는 고리로의 부착점을 나타낸다.

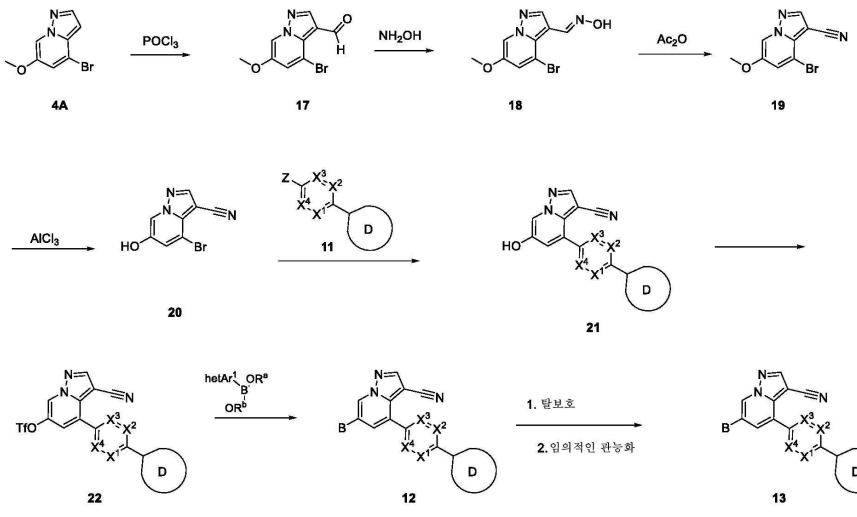
[0177] 화합물 **2**는 MSH 시약을 상업적으로 입수가능한 3-브로모-5-메톡시피리딘으로 처리함으로써 수득된다. 아미노화 시약 O-메시틸술포닐히드록실아민 (MSH)은 [Mendiola, J., et al., Org. Process Res. Dev. 2009, 13(2), 263-267]에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 화합물 **2**를 에틸 프로피올레이트와 반응시켜, 전형적으로 대략 2:1 내지 9:1의 비로 수득되는 화합물 **3A** 및 **3B**의 혼합물인 피라졸로[1,5-a]피리딘을 제공할 수 있다. 화합물 **3A** 및 **3B**의 혼합물을 상승된 온도에서 48% HBr로 처리한 후, 재결정화 또는 크로마토그래피 정제하여, 부 이성질체로서 화합물 **4A** 및 주 이성질체로서 화합물 **4B**를 단리할 수 있다.

[0178] 단리된 화합물 **4B**를 $POCl_3$을 이용하여 포르밀 기로 관능화시킨 후, 정제하여, 화합물 **5**를 제공할 수 있다. 화합물 **5**의 포르밀 기를 NH_2OH를 이용하여 옥심 기로 전환시켜 화합물 **6**을 제공할 수 있다. 화합물 **6**의 옥심 기를 아세트산 무수물을 이용하여 니트릴 기로 전환시켜, 화합물 **7**을 제공할 수 있다. 적절한 팔라듐-촉매된 교차-커플링 반응 조건, 예를 들어 스즈키(Suzuki) 커플링 반응 조건 (예를 들어, 무기 염기의 존재하에 팔라듐 촉매 및 임의적으로 리간드, 예를 들어 상승된 온도에서 디옥산 중에서 $Pd_2(dba)_3$, X-Phos 및 Na_2CO_3)을 이용하여 화합물 **7**을 화학식 $hetAr^1$-$B(OR^a)(OR^b)$를 갖는 상응하는 보론산 에스테르 (여기서, $hetAr^1$은 화학식 I에서 정의된 바와 같은 1-메틸-1H-피라졸-4-일임)로 처리함으로서 B 기를 설치하여, 화합물 **8** (여기서, B는 화학식 I에 정의된 바와 같은 1-메틸-1H-피라졸-4-일임)을 제공할 수 있다. 화합물 **8**을 삼염화알루미늄으로 처리함으로써

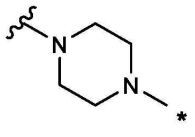
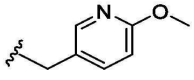
화합물 8의 메톡시 기를 히드록시 기로 전환시켜, 화합물 9를 제공할 수 있다. 화합물 9를 트리플레이트화 시약, 예를 들어 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)술포닐)메탄술폰아미드로 처리함으로써 화합물 9의 유리 히드록시 기를 트리플레이트 기로 전환시켜, 화합물 10을 제공할 수 있다. 적절한 팔라듐-촉매된 교차-커플링 반응 조건, 예를 들어 스즈키 커플링 반응 조건 (예를 들어, 무기 염기의 존재하에 팔라듐 촉매 및 임의적으로 리간드, 예를 들어 상승된 온도에서 디옥산 중에서 $Pd_2(dba)_3$, X-Phos 및 Na_2CO_3)을 이용하여 화합물 10을 상응하는 보론산 에스테르 화합물 11 (여기서, 고리 D는  이고, 여기서 파선은 X^1, X^2, X^3 및 X^4를 포함하는 고리로의 고리 D의 부착점을 나타내고, 별표는 P^1로의 부착점을 나타내고; X^1, X^2, X^3 및 X^4는 상기 정의된 바와 같고; P^1은 아미노 보호기이고; Z는 $-B(OR^x)(OR^y)$이고, Z는 $-B(OR^a)(OR^b)$이고, R^a 및 R^b는 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 R^a 및 R^b는 그들이 연결되는 원자와 함께 1 내지 4개의 C_1-C_3 알킬 기로 임의적으로 치환된 5-6원 고리를 형성함)과 커플링시킴으로써 화합물 12를 제조할 수 있다. 화합물 12의 D 고리 상의 보호기를 표준 조건하에 제거할 수 있다 (예를 들어, 산성 조건하에, 예를 들어 HCl을 사용하여 화합물 12를 처리함으로써 Boc 보호기를 제거할 수 있음). 하기 기재된 것과 같은 표준 조건하에 E 기를 도입시키기 위해 탈보호된 D 고리를 관능화시켜 (즉, 적절한 시약과 반응시키거나 또는 그로 처리됨), 화합물 13 (여기서 E는  임)을 제공할 수 있다.

[0179] 대안적으로, 적절한 팔라듐-촉매된 교차-커플링 반응 조건, 예를 들어 스즈키 커플링 반응 조건 (예를 들어, 무기 염기의 존재하에 팔라듐 촉매 및 임의적으로 리간드, 예를 들어 $Pd(PPh_3)_4$ 및 Na_2CO_3)을 이용하여 화합물 10을 화합물 14와 커플링시켜, 화합물 15를 제공할 수 있다. 적절한 S_NAr 조건하에 (예를 들어, 임의적으로 염기, 예컨대 K_2CO_3의 존재하에 및 상승된 온도에서) 화합물 15를 화합물 16과 반응시켜, 화합물 12a를 제공할 수 있으며, 여기서 화합물 16의 D 고리는  이고, 여기서 파선은 X^1, X^2, X^3 및 X^4를 포함하는 고리로의 고리 D의 부착점을 나타내고, 별표는 P^1로의 부착점을 나타내고; X^1, X^2, X^3 및 X^4는 상기 정의된 바와 같고; P^1은 아미노 보호기이고; Z는 $-B(OR^x)(OR^y)$이고, 제2 질소 원자는 커플링 이전에 적절한 아민 보호기로 보호된다. 화합물 12a의 D 고리 상에 보호기가 존재하는 경우 이를 표준 조건하에 제거할 수 있다 (예를 들어, 화합물 12a를 산성 조건, 예를 들어 HCl로 처리함으로써 Boc 기를 제거할 수 있음). 하기 기재된 것과 같은 표준 조건하에 E 기를 도입시키기 위해 탈보호된 D 고리를 관능화시켜 (즉, 적절한 시약과 반응시키거나 또는 그로 처리됨), 화합물 13a (여기서, E는  임)를 제공할 수 있다.

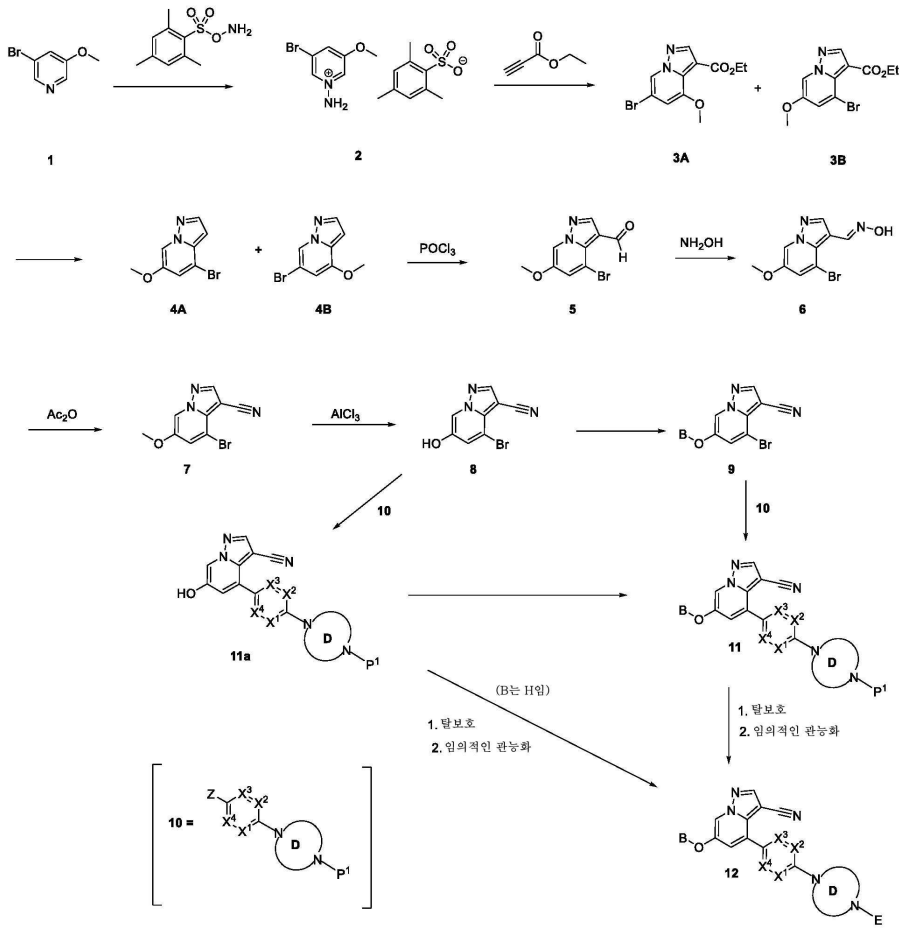
[0180] **반응식 2**



[0181]

[0182] 반응식 2는 화합물 **13** (여기서, B, X^1, X^2, X^3, X^4, D 및 E는 **반응식 1**에 정의된 바와 같음)의 합성을 위한 대안적인 경로를 도시한다. 화합물 **4A** (반응식 1에서와 같이 제조됨)를 $POCl_3$을 사용하여 포르밀 기로 관능화시켜, 화합물 **17**을 제공할 수 있다. NH_2OH를 사용하여 포르밀 기를 옥심 기로 전환시켜, 화합물 **18**을 제공할 수 있다. 아세트산 무수물을 이용하여 옥심 기를 니트릴 기로 전환시켜, 화합물 **19**를 제공할 수 있다. 화합물 **19**를 삼염화알루미늄으로 처리함으로써 화합물 **19**의 메톡시 기를 히드록시 기로 전환시켜, 화합물 **20**을 제공할 수 있다. 적절한 팔라듐-촉매된 교차-커플링 반응 조건, 예를 들어 스즈키 커플링 반응 조건 (예를 들어, 무기 염기의 존재하에 팔라듐 촉매 및 임의적으로 리간드, 예를 들어 상승된 온도에서 디옥산 중에서 $Pd(PPh_3)_4$ 및 Na_2CO_3)을 이용하여 화합물 **20**을 상응하는 보론산 에스테르 화합물 **11** (여기서, 고리 D는  이고, 여기서 파선은 X^1, X^2, X^3 및 X^4를 포함하는 고리로의 고리 D의 부착점을 나타내고, 별표는 P^1로의 부착점을 나타내고; X^1, X^2, X^3 및 X^4는 상기 정의된 바와 같고; P^1은 아미노 보호기이고; Z는 $-B(OR^a)(OR^b)$이고, R^a 및 R^b는 H 또는 C1-C6 알킬이거나, 또는 R^a 및 R^b는 그들이 연결되는 원자와 함께 1 내지 4개의 C1-C3 알킬 기로 임의적으로 치환된 5-6원 고리를 형성함)과 커플링시킴으로써 화합물 **21**을 제조할 수 있다. D 고리의 비치환된 질소 원자를 커플링 이전에 적절한 아민 보호기로 보호한다. 화합물 **21**을 트리플레이트화 시약, 예를 들어 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)술포닐)메탄술폰아미드로 처리함으로써 화합물 **21**의 유리 히드록시 기를 트리플레이트 기로 전환시켜, 화합물 **22**를 제공할 수 있다. 적절한 팔라듐-촉매된 교차-커플링 반응 조건, 예를 들어 스즈키 커플링 반응 조건 (예를 들어, 무기 염기의 존재하에 팔라듐 촉매 및 임의적으로 리간드, 예를 들어 상승된 온도에서 디옥산 중에서 $Pd_2(dba)_3$, X-Phos 및 Na_2CO_3)을 이용하여 화합물 **22**를 화학식 $hetAr^1$-$B(OR^a)(OR^b)$를 갖는 상응하는 보론산 에스테르 (여기서, $hetAr^1$은 화학식 I에서 정의된 바와 같은 1-메틸-1H-피라졸-4-일이고, R^a 및 R^b는 H 또는 C1-C6 알킬이거나, 또는 R^a 및 R^b는 그들이 연결되는 원자와 함께 1 내지 4개의 C1-C3 알킬 기로 임의적으로 치환된 5-6원 고리를 형성함)로 처리함으로써 B 기를 설치하여, 화합물 **12** (여기서, B는 화학식 I에서 정의된 바와 같은 1-메틸-1H-피라졸-4-일임)를 제공할 수 있다. 화합물 12의 D 고리 상에 보호기가 존재하는 경우 이를 표준 조건하에 제거할 수 있다 (예를 들어, 프로판-2-올 중에서 화합물 **12**를 산성 조건, 예를 들어 HCl로 처리함으로써 Boc 기를 제거할 수 있음). 하기 기재된 것과 같은 표준 조건하에 E 기를 도입시키기 위해 탈보호된 D 고리를 관능화시켜 (즉, 적절한 시약과 반응시키거나 또는 그로 처리됨), 화합물 **13** (여기서, E는  임)을 제공할 수 있다.

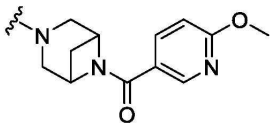
[0183] **반응식 3**



[0184]

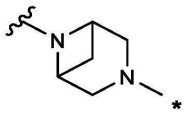
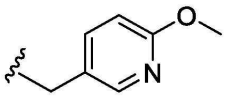
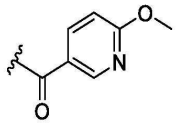
[0185] **반응식 3**은 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물 (**반응식 3**에서 화학식 II 또는 III의 경우 화합물 **12**로 도시됨)의 합성을 위한 일반 반응식을 도시하고, 여기서 B는 $-CH_2C(CH_3)_2OH$이고; X^1은 N이고; X^2, X^3 및 X^4는 CH



이고; D 및 E는 각각 또는  로 나타내어지고, 여기서 파선은 X^1, X^2, X^3 및 X^4를 포함하는 고리로의 부착점을 나타낸다.

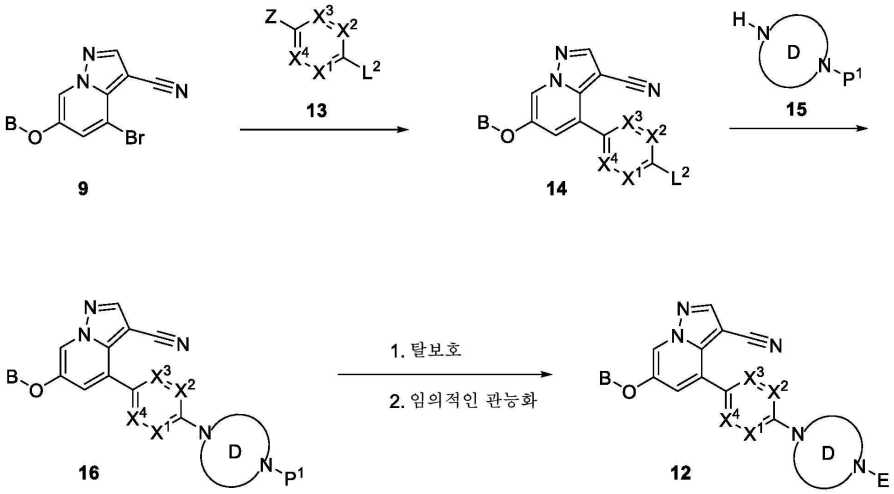
[0186] 화합물 **2**는 상업적으로 입수가능한 3-브로모-5-메톡시피리딘 (화합물 **1**)을 O-(메시틸술포닐)히드록실아민로 처리함으로써 수득된다. O-메시틸술포닐히드록실아민은 [Mendiola *et al.*, Org. Process Res. Dev. (2009) 13(2):263-267]에 기재된 것과 같이 제조될 수 있다. 화합물 **2**를 에틸 프로피올레이트와 반응시켜, 전형적으로 대략 2:1 내지 9:1의 비로 각각 수득되는 화합물 **3A** 및 **3B**의 혼합물을 제공할 수 있다. 화합물 **3A** 및 **3B**의 혼합물을 상승된 온도에서 48% HBr로 처리한 후, 재결정화 또는 크로마토그래피 정제하여, 부 이성질체로서 화합물 **4A** 및 주 이성질체로서 화합물 **4B**를 단리할 수 있다. 단리한 후에, 화합물 4A를 $POCl_3$으로 처리하여, 화합물 **5**를 제공할 수 있다. NH_2OH를 사용하여 포르밀 기를 옥심 기로 전환시켜, 화합물 **6**을 제공할 수 있다. 아세트산 무수물을 사용하여 옥심 기를 니트릴 기로 전환시켜, 화합물 **7**을 제공할 수 있다. 화합물 **7**을 삼염화알루미늄로 처리함으로써 화합물 **7**의 메톡시 기를 히드록시 기로 전환시켜, 화합물 **8**을 제공할 수 있다.

[0187] 화합물 **9**를 제조하기 위해, 화합물 **8**을 적합한 염기 (예를 들어, 금속 알칼리 카르보네이트, 예컨대 탄산칼륨)의 존재하에 시약, 예컨대  (여기서, X는 이탈 원자 또는 기 (예컨대, 할라이드 또는 트리플레이트)임)과 반응시킬 수 있다. 이어서, 적절한 팔라듐-촉매된 교차-커플링 반응 조건, 예를 들어 스즈키 커플링

반응 조건 (예를 들어, 무기 염기의 존재하에 팔라듐 촉매 및 임의적으로 리간드, 예를 들어 상승된 온도에서 디옥산 중에서 $Pd(PPh_3)_4$ 및 Na_2CO_3)을 이용하여 화합물 **9**를 상응하는 보론산 에스테르 화합물 **10** (여기서, 고리 D는  이고, 여기서 파선은 X^1, X^2, X^3 및 X^4를 포함하는 고리로의 고리 D의 부착점을 나타내고, 별표는 P^1로의 부착점을 나타내고; X^1, X^2, X^3 및 X^4는 상기 정의된 바와 같고; P^1은 아미노 보호기이고; Z는 $-B(OR^x)(OR^y)$이고, R^z 및 R^y는 H 또는 (1-6C)알킬이거나, 또는 R^x 및 R^y는 그들이 연결되는 원자와 함께 (C1-C3 알킬)로부터 선택된 1-4개의 치환기로 임의적으로 치환된 5-6원 고리를 형성함)과 커플링시킴으로써 화합물 **11**을 제조할 수 있다. 이어서, 표준 조건하에 보호기 P^1을 제거한 후 (예를 들어, 화합물 **11**을 산성 조건하에, 예를 들어 HCl로 처리함으로써 Boc 기를 제거할 수 있음), 표준 조건하에 E 기  (화학식 II의 경우) 또는  (화학식 III의 경우)를 도입시키기 위해 관능화시킴으로써 (즉, 화합물 **11**을 적절한 시약과 반응시키거나 또는 그로 처리함), 화합물 **11**로부터 화합물 **12**를 제조할 수 있다.

[0188] 대안적으로, 적절한 팔라듐-촉매된 교차-커플링 반응 조건, 예를 들어 스즈키 커플링 반응 조건 (예를 들어, 무기 염기의 존재하에 팔라듐 촉매 및 임의적으로 리간드, 예를 들어 상승된 온도에서 디옥산 중에서 $Pd(PPh_3)_4$ 및 Na_2CO_3)을 이용하여 화합물 **8**을 상응하는 보론산 에스테르 화합물 **10**과 커플링시켜, 화합물 **11a**를 제공할 수 있다. 이어서, 미츠노부(Mitsunobu) 반응 조건하에 (예를 들어, PPh_3 및 디이소프로필 아조디카르복실레이트) 화합물 **11a**를 시약, 예컨대  (여기서, X는 이탈 원자 또는 기 (예컨대, 할라이드 또는 트리플레이트)임)과 반응시켜, 화합물 **11**을 제공할 수 있다. 이어서, 상기 기재된 바와 같이 화합물 **11**로부터 화합물 **12**를 제조할 수 있다.

[0189] **반응식 4**



[0190]

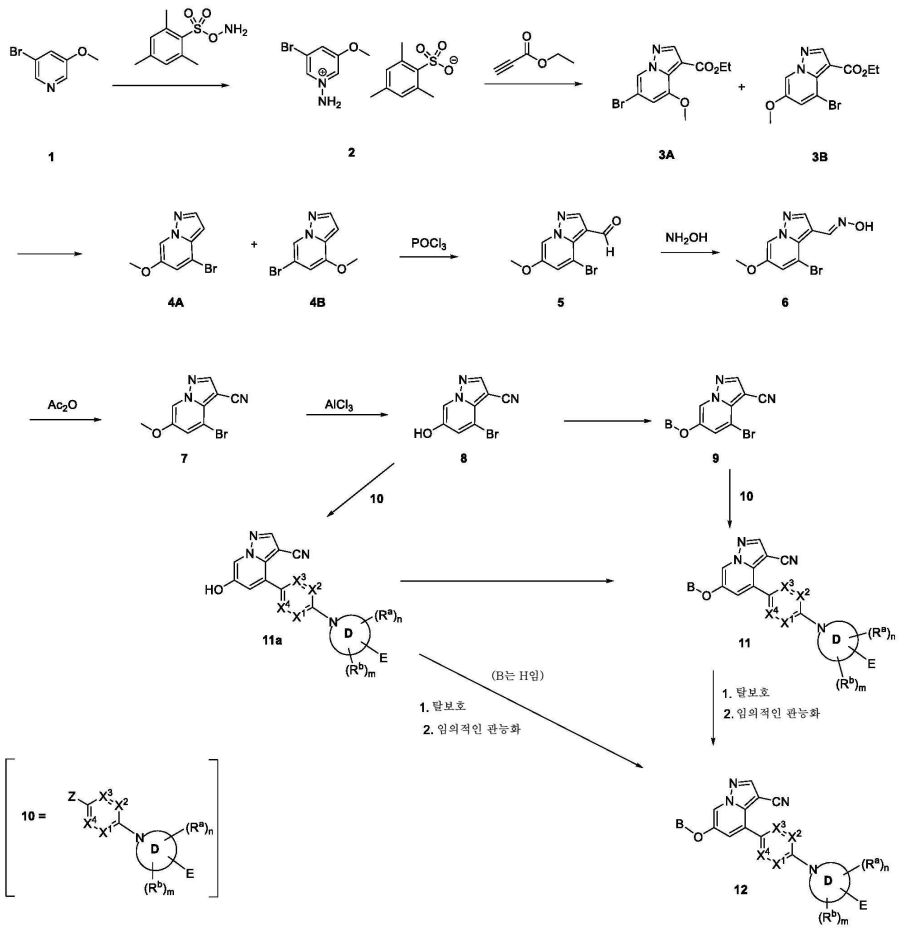
[0191] **반응식 4**는 화합물 **12**의 합성을 위한 또 다른 일반 반응식을 도시하고, 여기서 B, X^1, X^2, X^3, X^4, 고리 D 및 E는 **반응식 3**에 대해 상기 정의된 바와 같다.

[0192] 적절한 팔라듐-촉매된 교차-커플링 반응 조건, 예를 들어 스즈키 커플링 반응 조건 (예를 들어, 무기 염기의 존재하에 팔라듐 촉매 및 임의적으로 리간드, 예를 들어 상승된 온도에서 디옥산 중에서 $Pd(PPh_3)_4$ 및 Na_2CO_3)을

이용하여 화합물 **9** (예를 들어 **반응식 3**에 기재된 바와 같이 제조됨) (여기서, B는 상기 정의된 바와 같음)를 상응하는 보론산 에스테르 **13** (여기서, X^1, X^2, X^3 및 X^4는 상기 정의된 바와 같고; L^2는 이탈기, 예컨대 트리플레이트 또는 할라이드이고; Z는 $-B(OR^x)(OR^y)$이고, R^z 및 R^y는 H 또는 (1-6C)알킬이거나, 또는 R^x 및 R^y는 그들이 연결되는 원자와 함께 (C1-C3 알킬)로부터 선택된 1-4개의 치환기로 임의적으로 치환된 5-6원 고리를 형성함)과 커플링시켜, 화합물 **14**를 제공할 수 있다. 적절한 S_NAr 조건하에 (예를 들어, 임의적으로 염기, 예컨대 K_2CO_3의 존재하에 및 상승된 온도에서) 화합물 **14**를 화합물 **15** (여기서, 고리 D는 상기 정의된 바와 같고, P^1은 아미노 보호기임)와 커플링시킴으로써 화합물 **16**을 제조할 수 있다.

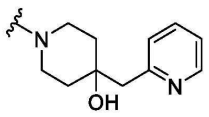
[0193] 화합물 **16**의 고리 D 상의 보호기 P^1을 표준 조건하에 제거하여 (예를 들어, 화합물 **16**을 산성 조건하에, 예를 들어 HCl로 처리함으로써 Boc 기를 제거할 수 있음), 화합물 **12** (여기서, E는 H임 (즉, 고리 D는 탈보호됨))를 제공할 수 있다. 이어서, 하기 기재된 것과 같은 표준 조건하에 E 기를 도입시키기 위해 탈보호된 고리 D를 관능화시켜 (즉, 적절한 시약과 반응시키거나 또는 그로 처리됨), 화합물 **12** (여기서, E는 **반응식 3**에 대해 상기 정의된 바와 같음)를 제공할 수 있다.

[0194] **반응식 5**



[0195]

[0196] **반응식 5**는 화학식 IV의 화합물 (**반응식 5**에서 화학식 IV의 경우 화합물 **12**로 도시됨)의 합성에 대한 일반 반응식을 도시하고, 여기서 B는 $-CH_2C(CH_3)_2OH$이고; X^1은 N이고; X^2, X^3 및 X^4는 CH이고; D, E, $(R^a)_n$ 및 $(R^b)_m$은



로 나타내어 지고, 여기서 파선은 X^1, X^2, X^3 및 X^4를 포함하는 고리로의 부착점을 나타낸다.

[0197] 상업적으로 입수가능한 3-브로모-5-메톡시피리딘 (화합물 1)을 O-(메시틸술포닐)히드록실아민으로 처리함으로써 화합물 **2**를 수득한다. O-메시틸술포닐히드록실아민은 [Mendiola, J., et al., Org. Process Res. Dev. 2009, 13(2), 263-267]에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 화합물 **2**를 에틸 프로피올레이트와 반응시켜, 전형적으

로 대략 2:1 내지 9:1의 비로 각각 수득되는 화합물 **3A** 및 **3B**의 혼합물을 제공할 수 있다. 화합물 **3A** 및 **3B**의 혼합물을 상승된 온도에서 48% HBr로 처리한 후, 재결정화 또는 크로마토그래피 정제하여, 부 이성질체로서 화합물 **4A** 및 주 이성질체로서 화합물 **4B**를 단리할 수 있다. 단리한 후에, 화합물 **4A**를 $POCl_3$으로 처리하여, 화합물 **5**를 제공할 수 있다. NH_2OH를 사용하여 포르밀 기를 옥심 기로 전환시켜, 화합물 **6**을 제공할 수 있다. 아세트산 무수물을 사용하여 옥심 기를 니트릴 기로 전환시켜, 화합물 **7**을 제공할 수 있다. 화합물 **7**을 삼염화알루미늄으로 처리함으로써 화합물 **7**의 메톡시 기를 히드록시 기로 전환시켜, 화합물 **8**을 제공할 수 있다.

[0198] 미츠노부 반응 조건하에 (PPh_3 및 디이소프로필 아조디카르복실레이트) 화합물 **11a**를 시약, 예컨대



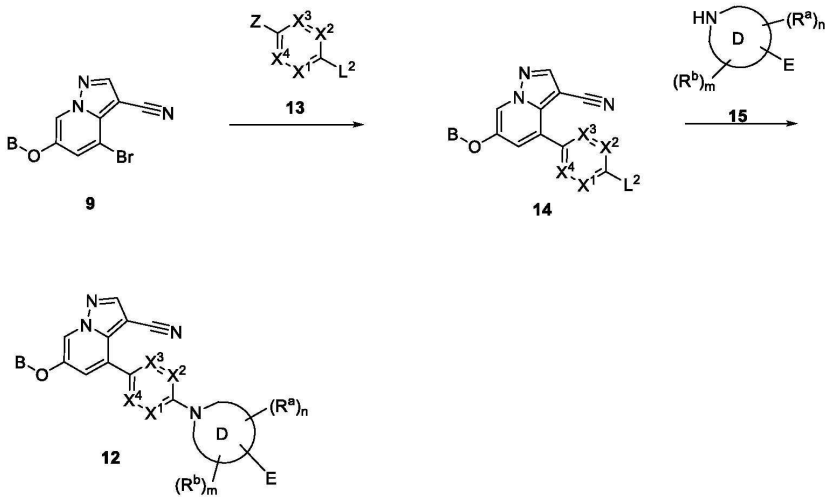
(여기서, X는 이탈 원자 또는 기 (예컨대, 할라이드 또는 트리플레이트)임)과 반응시켜, 화합물 **11**을 제공할 수 있다. 이어서, 상기 기재된 바와 같이 화합물 **11**로부터 화합물 **12**를 제조할 수 있다.

[0199] 대안적으로, 염기 (예를 들어, 알칼리 금속 카르보네이트, 예컨대 탄산칼륨)의 존재하에 화합물 **8**을 시약, 예컨대



(여기서, X는 이탈 원자 또는 기 (예컨대, 할라이드 또는 트리플레이트)임)과 반응시킴으로써 화합물 **9**를 제조할 수 있다. 이어서, 적절한 팔라듐-촉매된 교차-커플링 반응 조건, 예를 들어 스즈키 커플링 반응 조건 (예를 들어, 무기 염기의 존재하에 팔라듐 촉매 및 임의적으로 리간드, 예를 들어 상승된 온도에서 디옥산 중에서 $Pd(PPh_3)_4$ 및 Na_2CO_3)을 이용하여 화합물 **9**를 상응하는 보론산 에스테르 화합물 **10**과 커플링시킴으로써 화합물 **11**을 제조할 수 있다.

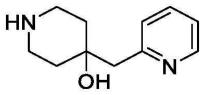
[0200] **반응식 6**



[0201]

[0202] **반응식 6**은 화합물 12의 합성을 위한 또 다른 일반 반응식을 도시하고, 여기서 B, X^1, X^2, X^3, X^4, 고리 D 및 E는 **반응식 5**에 대해 상기 정의된 바와 같다.

[0203] 적절한 팔라듐-촉매된 교차-커플링 반응 조건, 예를 들어 스즈키 커플링 반응 조건 (예를 들어, 무기 염기의 존재하에 팔라듐 촉매 및 임의적으로 리간드, 예를 들어 상승된 온도에서 디옥산 중에서 $Pd(PPh_3)_4$ 및 Na_2CO_3)을 이용하여 화합물 **9** (예를 들어 반응식 5에 기재된 바와 같이 제조됨) (여기서, B는 **반응식 5**에 대해 정의된 바와 같음)를 화합물 **13** (여기서, X^1, X^2, X^3 및 X^4는 반응식 5에 대해 정의된 바와 같고; L^2는 이탈기, 예컨대 트리플레이트 또는 할라이드임)이고; Z는 $-B(OR^x)(OR^y)$이고, R^z 및 R^y는 H 또는 (1-6C) 알킬이거나, 또는 R^x 및 R^y는 그들이 연결되는 원자와 함께 (C1-C3 알킬)로부터 선택된 1-4개의 치환기로 임의적으로 치환된 5-6원 고리를 형성함)과 커플링시켜, 화합물 **14**를 제공할 수 있다. 적절한 S_NAr 조건하에 (예를 들어, 임의적으로 염기, 예컨대 K_2CO_3의 존재하에 및 상승된 온도에서) 화합물 **14**를 화합물 **15** (여기서, 화합물 **15**는 화학식 IV에 기재된

바와 같이  또는 그의 염으로 정의됨)와 커플링시킴으로써 화합물 **12**를 제공할 수 있다.

[0204] 본원에서 사용된 바와 같이 "아미노 보호기"는 화합물의 다른 관능기 상에서 반응이 수행되는 동안에 아미노 기를 차단하거나 보호하기 위해 흔히 사용되는 기의 유도체를 지칭한다. 본원에 기재된 임의의 공정에서 사용하기에 적합한 보호기의 예에는 카르바메이트, 아미드, 알킬 및 아릴 기, 이민, 뿐만 아니라 여러 N-헤테로원자 유도체가 포함되고, 이를 제거하여 원하는 아민 기를 재생시킬 수 있다. 아미노 보호기의 비제한적인 예는 아세틸, 트리플루오로아세틸, t-부틸옥시카르보닐 ("Boc"), 벤질옥시카르보닐 ("CBz") 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카르보닐 ("Fmoc")이다. 이들 기의 추가의 예, 및 다른 보호기는 [T. W. Greene *et al.*, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. New York: Wiley Interscience, 2006]에서 확인한다.

[0205] 히드록시 기를 예를 들어 [T. W. Greene *et al.*, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. New York: Wiley Interscience, 2006]에 기재된 것과 같은 임의의 편리한 히드록시 보호기로 보호할 수 있다. 예에는 벤질, 트리틸, 실릴 에테르 등이 포함된다.

[0206] 상기 임의의 방법에 기재된 화합물에서 질소 원자를 예를 들어 [Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis," 2nd ed. New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991]에 기재된 것과 같은 임의의 편리한 질소 보호기로 보호할 수 있다. 질소 보호기의 예에는 아실 및 알콕시카르보닐 기, 예컨대 t-부톡시카르보닐 (BOC), 페녹시카르보닐, 및 [2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸 (SEM)이 포함된다.

[0207] **3. 치료 방법**

[0208] 화학식 I-IV의 화합물, 예컨대 그의 다형체 형태 및 제약상 허용가능한 염이 RET 억제제로서 작용하는 능력은 **실시예 8** 및 **9**에 기재된 검정에 의해 입증될 수 있다.

[0209] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 강력하고 선택적인 RET 억제를 나타낸다. 예를 들어, 본원에 제공된 화합물은 관련 키나제에 대해 최소의 활성을 가지면서, 활성화 돌연변이 또는 RET 키나제 억제제 내성 돌연변이, 예를 들어 KIF5B-RET 융합, G810R 및 G810S ATP 클레프트 프런트 돌연변이, M918T 활성화 돌연변이, 및 V804M, V804L, 및 V804E 게이트키퍼 돌연변이를 비롯하여 RET 유전자에 의해 코딩되는 야생형 RET 및 RET 키나제에 대해 나노몰 효능을 나타낸다.

[0210] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 RET 융합 단백질 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 RET 융합 단백질, 예컨대 비제한적으로 CCDC6-RET 또는 KIF5B-RET)을 코딩하는 RET 유전자에 의해 코딩되는 변경된 RET 융합 단백질에 대해 나노몰 효능을 나타내고, RET 유전자는 RET 키나제 억제제 내성 돌연변이 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 RET 돌연변이, 예컨대 비제한적으로 V804M, V804L 또는 V804E)를 포함하며, 따라서 변경된 RET 단백질은 RET 키나제 억제제 내성 아미노산 치환 또는 결실의 존재로 인해 RET 키나제 내성을 나타내는 RET 융합 단백질이다. 비제한적인 예에는 CCDC6-RET-V804M 및 KIF5B-RET-V804M이 포함된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 RET 돌연변이 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 RET 돌연변이, 예컨대 비제한적으로 C634W 또는 M918T)를 포함하고, RET 키나제 억제제 내성 돌연변이 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 RET 키나제 억제제 내성 돌연변이, 예컨대 비제한적으로 V804M, V804L 또는 V804E)를 포함하는 RET 유전자에 의해 코딩되는 변경된 RET 단백질에 대해 나노몰 효능을 나타내며, 따라서 변경된 RET 단백질은 RET 돌연변이 (예를 들어, RET 일차 돌연변이)에 의해 초래되는 RET 치환을 포함하고, 변경된 RET 단백질은 RET 키나제 억제제 내성 아미노산 치환 또는 결실의 존재로 인해 RET 키나제 내성을 나타낸다.

[0211] 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태는 RET 키나제를 선택적으로 표적화한다. 예를 들어, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태는 또 다른 키나제 또는 비-키나제 표적에 비해 RET 키나제를 선택적으로 표적화할 수 있다.

[0212] 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태는 또 다른 키나제에 비해 RET 키나제에 대해 적어도 30배 선택성을 나타낸다. 예를 들어, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태는 또 다른 키나제에 비해 RET 키나제에 대해 적어도 40배 선택성; 적어도 50배 선택성; 적어도 60배 선택성; 적어도 70배 선택성; 적어도 80배 선택성; 적어도 90배 선택성; 적어도 100배 선택성; 적어도 200배 선택성; 적어도 300배 선택성; 적어도 400배 선택성; 적어도 500배 선택성; 적어도 600배 선택성; 적어도 700배 선택성; 적어도 800배 선택성; 적어도 900배 선택성; 또는 적어도

1000배 선택성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 또 다른 키나제에 비해 RET 키나제에 대한 선택성은 세포 검정 (예를 들어, 본원에 제공된 세포 검정)에서 측정된다.

[0213] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 KDR 키나제 (예를 들어, VEGFR2)에 비해 RET 키나제에 대해 선택성을 나타낼 수 있다. 일부 실시양태에서, KDR 키나제에 비한 RET 키나제에 대한 선택성은, 활성화 돌연변이 또는 RET 키나제 억제제 내성 돌연변이 (예를 들어, 게이트키퍼 돌연변이체)를 포함하는 RET 유전자에 의해 코딩되는 RET 키나제에 대한 효능을 상실하지 않고 관찰된다. 일부 실시양태에서, KDR 키나제에 비한 선택성은 KIF5B-RET의 억제와 비교하여 적어도 10배 (예를 들어, 적어도 40배 선택성; 적어도 50배 선택성; 적어도 60배 선택성; 적어도 70배 선택성; 적어도 80배 선택성; 적어도 90배 선택성; 적어도 100배 선택성; 적어도 150배 선택성; 적어도 200배 선택성; 적어도 250배 선택성; 적어도 300배 선택성; 적어도 350배 선택성; 또는 적어도 400배 선택성)이다 (예를 들어, 상기 화합물은 KDR에 비해 KIF5B-RET에 대해 더욱 강력함). 일부 실시양태에서, KDR 키나제에 비한 RET 키나제에 대한 선택성은 약 30배이다. 일부 실시양태에서, KDR 키나제에 비한 RET 키나제에 대한 선택성은 적어도 100배이다. 일부 실시양태에서, KDR 키나제에 비한 RET 키나제에 대한 선택성은 적어도 150배이다. 일부 실시양태에서, KDR 키나제에 비한 RET 키나제에 대한 선택성은 적어도 400배이다. 임의의 이론에 구애되지 않고, 강력한 KDR 키나제 억제는 RET 키나제를 표적화하는 다중키나제 억제제 (MKI) 사이의 공통된 특징인 것으로 믿어지고, 이러한 화합물에 의해 관찰되는 용량-제한 독성의 근원일 수 있다.

[0214] 일부 실시양태에서, V804M의 억제는 야생형 RET에 대해 관찰되는 것과 유사하다. 예를 들어, V804M의 억제는 야생형 RET의 억제의 약 2배 (예를 들어, 약 5배, 약 7배, 약 10배) 이내이다 (예를 들어, 상기 화합물은 야생형 RET 및 V804M에 대해 유사하게 강력하였음). 일부 실시양태에서, 또 다른 키나제에 비한 야생형 또는 V804M RET 키나제에 대한 선택성은 효소 검정 (예를 들어, 본원에 제공된 효소 검정)에서 측정된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 RET-돌연변이성 세포에 대해 선택적인 세포독성을 나타낸다.

[0215] 일부 실시양태에서, G810S 및/또는 G810R의 억제는 야생형 RET에 대해 관찰되는 것과 유사하다. 예를 들어, G810S 및/또는 G810R의 억제는 야생형 RET의 억제의 약 2배 (예를 들어, 약 5배, 약 7배, 약 10배) 이내이다 (예를 들어, 상기 화합물은 야생형 RET 및 G810S 및/또는 G810R에 대해 유사하게 강력하였음). 일부 실시양태에서, 또 다른 키나제에 비한 야생형 또는 G810S 및/또는 G810R RET 키나제에 대한 선택성은 효소 검정 (예를 들어, 본원에 제공된 효소 검정)에서 측정된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 RET-돌연변이성 세포에 대해 선택적인 세포독성을 나타낸다.

[0216] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 뇌 및/또는 중추 신경계 (CNS) 침투를 나타낸다. 이러한 화합물은 혈관 뇌 장벽을 가로지를 수 있고, 뇌 및/또는 다른 CNS 구조에서 RET 키나제를 억제할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 혈관 뇌 장벽을 치료 유효량으로 가로지를 수 있다. 예를 들어, 암 (예를 들어, RET-연관된 암, 예컨대 RET-연관된 뇌 또는 CNS 암)을 갖는 환자의 치료는 환자에게 화합물의 투여 (예를 들어, 경구 투여)를 포함한다. 이러한 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 원발성 뇌 종양 또는 전이성 뇌 종양의 치료에 유용하다. 예를 들어, RET-연관된 원발성 뇌 종양 또는 전이성 뇌 종양.

[0217] 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태는 높은 GI 흡수, 낮은 클리어런스, 및 약물-약물 상호작용에 대한 낮은 잠재력 중 하나 이상을 나타낸다.

[0218] 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태는 RET 키나제 억제제에 의해 치료될 수 있는 질환 및 장애, 예컨대 RET-연관된 질환 및 장애, 예를 들어 증식성 장애, 예컨대 암, 예컨대 혈액암 및 고형 종양 (예를 들어, 진행된 고형 종양 및/또는 RET-융합 양성 고형 종양), 및 위장 장애, 예컨대 IBS를 치료하는데 유용하다.

[0219] 특정 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태는 본원에 정의된 질환 및 장애 (예를 들어, 자가면역 질환, 염증성 질환, 및 암)의 치료에 유용하다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "예방하는"은 본원에 기재된 질환 또는 조건, 또는 그의 증상의 개시, 재발 또는 전파의 예방을 의미한다.

[0220] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "RET-연관된 질환 또는 장애"는 RET 유전자, RET 키나제 (본원에서 RET 키나제 단백질로도 지칭됨), 또는 이들 중 어느 것 (예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애 (예를 들어, 본원에 기재된 RET 유전자, RET 키나제, RET 키나제 도메인, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절장애)와 연관된 또는 그를 갖는 질환 또는 장애를 지칭한다. RET-연관된 질

환 또는 장애의 비제한적인 예에는 예를 들어 암 및 위장 장애, 예컨대 과민성 장 증후군 (IBS)이 포함된다.

[0221] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "RET-연관된 암"은 RET 유전자, RET 키나제 (본원에서 RET 키나제 단백질로도 지칭됨), 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애와 연관된 또는 그를 갖는 암을 지칭한다. RET-연관된 암의 비제한적인 예는 본원에 기재된다.

[0222] 문구 "RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애"는 유전자 돌연변이 (예를 들어, RET 키나제 도메인 및 융합 파트너를 포함하는 융합 단백질의 발현을 발생시키는 염색체 전좌, 야생형 RET 단백질과 비교하여 적어도 1개의 아미노산의 결실을 포함하는 RET 단백질의 발현을 발생시키는 RET 유전자에서의 돌연변이, 야생형 RET 단백질과 비교하여 1개 이상의 점 돌연변이를 갖는 RET 단백질의 발현을 발생시키는 RET 유전자에서의 돌연변이, 야생형 RET 단백질과 비교하여 적어도 1개의 삽입된 아미노산을 갖는 RET 단백질의 발현을 발생시키는 RET 유전자에서의 돌연변이, 세포에서 RET 단백질의 증가된 수준을 발생시키는 유전자 중복, 또는 세포에서 RET 단백질의 증가된 수준을 발생시키는 조절 서열 (예를 들어, 프로모터 및/또는 인핸서)에서의 돌연변이), 야생형 RET 단백질과 비교하여 RET 단백질에서 적어도 1개의 아미노산의 결실을 갖는 RET 단백질을 생성하는 RET mRNA의 대안적인 스플라이싱된 버전), 또는 (예를 들어, 대조군 비-암성 세포와 비교하여) 비정상 세포 신호전달 및/또는 조절장애된 오토크린/파라크린 신호전달로 인한 포유동물 세포에서 야생형 RET 키나제의 증가된 발현 (예를 들어, 증가된 수준)을 지칭한다. 또 다른 예로서, RET 유전자, RET 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 돌연변이를 포함하지 않는 RET 유전자에 의해 코딩되는 단백질과 비교하여 구성적으로 활성이거나 또는 증가된 활성을 갖는 RET 단백질을 코딩하는 RET 유전자에서의 돌연변이일 수 있다. 예를 들어, RET 유전자, RET 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 기능적 키나제 도메인을 포함하는 RET의 제1 부분, 및 파트너 단백질의 제2 부분 (즉, RET가 아님)을 함유하는 융합 단백질의 발현을 발생시키는 유전자 또는 염색체 전좌의 결과일 수 있다. 일부 예에서, RET 유전자, RET 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 1개 RET 유전자와 또 다른 비-RET 유전자의 유전자 전좌의 결과일 수 있다. 융합 단백질의 비제한적인 예가 표 1에 기재되어 있다. RET 키나제 단백질 점 돌연변이/삽입/결실의 비제한적인 예가 표 2 및 2a에 기재되어 있다. RET 키나제 단백질 돌연변이 (예를 들어, 점 돌연변이)의 추가의 예는 RET 억제제 내성 돌연변이이다. RET 억제제 내성 돌연변이의 비제한적인 예가 표 3 및 4에 기재되어 있다.

[0223] 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 RET 유전자에서의 활성화 돌연변이에 의해 초래될 수 있다 (예를 들어, 표 1에 열거된 임의의 융합 단백질의 발현을 발생시키는 염색체 전좌 참고). 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 예를 들어 야생형 RET 키나제와 비교하여 RET 키나제 억제제 및/또는 다중-키나제 억제제 (MKI)에 의한 억제에 대해 증가된 내성을 갖는 RET 키나제의 발현을 발생시키는 유전자 돌연변이에 의해 초래될 수 있다 (예를 들어, 표 3 및 4의 아미노산 치환 참고). 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 예를 들어 야생형 RET 키나제와 비교하여 RET 키나제 억제제 및/또는 다중-키나제 억제제 (MKI)에 의한 억제에 대해 증가된 내성을 갖는 변경된 RET 단백질의 발현을 발생시키는 변경된 RET 단백질 (예를 들어, 돌연변이 (예를 들어, 일차 돌연변이)를 갖는 RET 융합 단백질 또는 RET 단백질)을 코딩하는 핵산에서의 돌연변이에 의해 초래될 수 있다 (예를 들어, 표 3 및 4의 아미노산 치환 참고). 표 2 및 2a에 나타낸 예시적인 RET 키나제 점 돌연변이, 삽입 및 결실은 활성화 돌연변이에 의해 초래될 수 있고/거나, RET 키나제 억제제 및/또는 다중-키나제 억제제 (MKI)에 의한 억제에 대한 증가된 내성을 갖는 RET 키나제의 발현을 발생시킬 수 있다.

[0224] 용어 "활성화 돌연변이"는 예를 들어 동일한 조건하에 검정할 때, 예를 들어 야생형 RET 키나제와 비교하여 증가된 키나제 활성을 갖는 RET 키나제의 발현을 발생시키는 RET 키나제 유전자에서의 돌연변이를 기재한다. 예를 들어, 활성화 돌연변이는 RET 키나제 도메인 및 융합 파트너를 포함하는 융합 단백질의 발현을 발생시킬 수 있다. 또 다른 예에서, 활성화 돌연변이는 예를 들어 동일한 조건하에 검정할 때, 예를 들어 야생형 RET 키나제와 비교하여 증가된 키나제 활성을 갖는 1개 이상의 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개) 아미노산 치환 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 아미노산 치환의 임의의 조합)을 갖는 RET 키나제의 발현을 발생시키는 RET 키나제 유전자에서의 돌연변이일 수 있다. 또 다른 예에서, 활성화 돌연변이는 예를 들어 동일한 조건하에 검정할 때, 예를 들어 야생형 RET 키나제와 비교하여 1개 이상의 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개) 결실된 아미노산을 갖는 RET 키나제의 발현을 발생시키는 RET 키나제 유전자에서의 돌연변이일 수 있다. 또 다른 예에서, 활성화 돌연변이는 예를 들어 동일한 조건하에 검정할 때, 야생형 RET 키나제, 예를 들어 본원에 기재된 예시적인 야생형 RET 키나제와 비교하여 적어도 1개의 (예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어

도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 12, 적어도 14, 적어도 16, 적어도 18, 또는 적어도 20개) 삽입된 아미노산을 갖는 RET 키나제의 발현을 발생시키는 RET 키나제 유전자에서의 돌연변이일 수 있다. 활성화 돌연변이의 추가의 예는 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0225] 용어 "야생형" 또는 "야생-유형"은 RET-연관된 질환, 예를 들어 RET-연관된 암을 갖지 않는 (임의적으로 또한 RET-연관된 질환이 발달할 위험이 증가되지 않고/거나 RET-연관된 질환을 갖는 것으로 의심되지 않는) 대상체에서 발견되거나, 또는 RET-연관된 질환, 예를 들어 RET-연관된 암을 갖지 않는 (임의적으로 또한 RET-연관된 질환이 발달할 위험이 증가되지 않고/거나 RET-연관된 질환을 갖는 것으로 의심되지 않는) 대상체로부터의 세포 또는 조직에서 발견되는 핵산 (예를 들어, RET 유전자 또는 RET mRNA) 또는 단백질 (예를 들어, RET 단백질)을 기재한다.

[0226] 용어 "규제 기관"은 국가에 의한 약제의 의학적 사용 승인을 위한 국가 기관을 지칭한다. 예를 들어, 규제 기관의 비제한적인 예는 미국 식품의약국 (FDA)이다.

[0227] 암 (예를 들어, RET-연관된 암)의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 암 (예를 들어, RET-연관된 암)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, a) 환자로부터의 샘플에서 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하고; b) 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 하나 이상의 융합 단백질을 포함한다. RET 유전자 융합 단백질의 비제한적인 예는 표 1에 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 융합 단백질은 KIF5B-RET이다. 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 1개 이상의 RET 키나제 단백질 점 돌연변이/삽입을 포함한다. RET 키나제 단백질 점 돌연변이/삽입/결실의 비제한적인 예는 표 2 및 2a에 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, RET 키나제 단백질 점 돌연변이/삽입/결실은 M918T, M918V, C634W, V804L, V804M, G810S, 및 G810R로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, RET 키나제 단백질 점 돌연변이/삽입/결실은 RET 융합 단백질 (예를 들어, 표 1에 기재된 임의의 RET 유전자 융합 단백질)에서 발생한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물은 다형체 형태이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 A이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 II의 화합물의 다형체 형태 1이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 II의 화합물의 다형체 형태 2이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 II의 화합물의 다형체 형태 7이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 II의 화합물의 다형체 형태 8이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 III의 화합물의 다형체 형태 A이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IV의 화합물의 다형체 형태 A이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IV의 화합물의 다형체 형태 B이다.

[0228] 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물은 제약상 허용가능한 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물의 클로라이드 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물의 브로마이드 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물의 L-말레이트 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물의 D-말레이트 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 II의 화합물의 포스페이트 염이다. 일부 실시양태에서, 포스페이트 염은 세스퀴-포스페이트 염 (예를 들어, 1.4:1, PO_4:유리 염기)이다.

[0229] 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 암 (예를 들어, RET-연관된 암)은 혈액암이다. 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 암 (예를 들어, RET-연관된 암)은 고형 종양 (예를 들어, 진행된 고형 종양 및/또는 RET-융합 양성 고형 종양)이다. 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 암 (예를 들어, RET-연관된 암)은 폐암 (예를 들어, 소세포 폐 암종 또는 비-소세포 폐 암종), 갑상선암 (예를 들어, 유두상 갑상선암, 수질성 갑상선암 (예를 들어, 산발적 수질성 갑상선암 또는 유전적 수질성 갑상선암), 분화 갑상선암, 재발성 갑상선암, 또는 불응성 분화 갑상선암), 갑상선 선종, 내분비선 신생물, 폐 선암종, 세기관지 폐세포 암종, 다발성 내분비 신생물 유형 2A 또는 2B (각각 MEN2A 또는 MEN2B), 크롬친화세포종, 부갑상선 증식증, 유방암, 유선암, 유선 암종, 유선 신생물, 결장직장암 (예를 들어, 전이성 결장직장암), 유두상 신세포 암종, 위장 점막의 신경절신경종증, 염증성 근섬유모세포 종양, 또는 자궁경부암이다. 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 암 (예를 들어, RET-연관된 암)은 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 청소년에서의 암, 부신피질 암종, 항문암, 맹장암, 성상세포종, 비정형 기형종/간상소체 종양, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌간 신경교종, 뇌 종양, 유방암,

기관지 종양, 버킷(Burkitt) 림프종, 유암종, 미지의 원발성 암종, 심장 종양, 자궁경부암, 소아암, 척색종, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수기원성 백혈병 (CML), 만성 골수증식성 신생물, 부위별 신생물, 신생물, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 피부 혈관육종, 담관암, 관상피 내암종, 배아성 종양, 자궁내막암, 뇌실막종, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉(Ewing) 육종, 두개외 생식 세포 종양, 고환외 생식 세포 종양, 간외 담관암, 안암, 나팔관암, 골의 섬유성 조직구종, 담낭암, 위암, 위장 유암종, 위장 간질 종양(GIST), 생식 세포 종양, 임신성 영약막 질환, 신경교종, 모양 세포 종양, 모양 세포 백혈병, 두경부암, 흉부 신생물, 두경부 신생물, CNS 종양, 원발성 CNS 종양, 심장암, 간세포암, 조직구증, 호지킨(Hodgkin) 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 섬 세포 종양, 췌장 신경내분비 종양, 카포시(Kaposi) 육종, 신장암, 랑게르한스 세포 조직구증, 후두암, 백혈병, 구순 및 구강암, 간암, 폐암, 림프종, 고분자글로불린혈증, 악성 골의 섬유성 조직구종, 골암종, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 중피종, 전이성 편평상피 경부암, 정중선 관 암종, 구강암, 다발성 내분비 신형성 증후군, 다발성 골수종, 균상 식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 부위별 신생물, 신생물, 골수기원성 백혈병, 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 골수증식성 신생물, 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비-호지킨 림프종, 비-소세포 폐암, 폐 신생물, 폐암, 폐 신생물, 기도 신생물, 기관지암종, 기관지 신생물, 구암, 구강암, 구순암, 구인두암, 골육종, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 부비동 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 크롬친화세포종, 뇌하수체암, 원형질 세포 신생물, 흉막폐 모세포종, 임신-연관된 유방암, 원발성 중추 신경계 림프종, 원발성 복막암, 전립선암, 직장암, 결장암, 결장 신생물, 신장세포암, 망막모세포종, 횡문근육종, 타액선암, 육종, 세자리(Sezary) 증후군, 피부암, 스피츠(Spitz) 종양, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, 편평상피 세포 암종, 편평상피 경부암, 위암, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우 및 수뇨관의 이행 세포암, 미지의 원발성 암종, 요도암, 자궁암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 및 윌름스(Wilms) 종양의 군으로부터 선택된다.

[0230] 일부 실시양태에서, 혈액암 (예를 들어, RET-연관된 암인 혈액암)은 백혈병, 림프종 (비-호지킨 림프종), 호지킨 질환 (호지킨 림프종으로도 지칭됨), 및 골수종, 예를 들어 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 전골수구성 백혈병 (APL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 만성 호중구성 백혈병 (CNL), 급성 미분화 백혈병 (AUL), 역형성 거대-세포 림프종 (ALCL), 전림프구성 백혈병 (PML), 청소년 골수단핵구성 백혈병 (JMML), 성인 T-세포 ALL, 삼계열 골수이형성을 갖는 AML (AML/TMDS), 혼합 계통 백혈병 (MLL), 골수이형성 증후군 (MDSs), 골수증식성 장애 (MPD), 및 다발성 골수종 (MM)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 혈액암의 추가의 예에는 골수증식성 장애 (MPD), 예컨대 진성 다혈구증 (PV), 본태성 혈소판감소증 (ET) 및 특발성 원발성 골수섬유증 (IMF/IPF/PMF)이 포함된다. 한 실시양태에서, 혈액암 (예를 들어, RET-연관된 암인 혈액암)은 AML 또는 CMML이다.

[0231] 일부 실시양태에서, 암 (예를 들어, RET-연관된 암)은 고형 종양이다. 고형 종양 (예를 들어, RET-연관된 암인 고형 종양)의 예에는 예를 들어 갑상선암 (예를 들어, 유두상 갑상선 암종, 수질성 갑상선 암종), 폐암 (예를 들어, 폐 선암종, 소세포 폐 암종), 췌장암, 췌장관 암종, 유방암, 결장암, 결장직장암, 전립선암, 신세포암종, 두경부 종양, 신경모세포종, 및 흑색종이 포함된다. 예를 들어 [Nature Reviews Cancer, 2014, 14, 173-186]을 참고한다.

[0232] 일부 실시양태에서, 암은 폐암, 유두상 갑상선암, 수질성 갑상선암, 분화 갑상선암, 재발성 갑상선암, 불응성 분화 갑상선암, 다발성 내분비 신생물 유형 2A 또는 2B (각각 MEN2A 또는 MEN2B), 크롬친화세포종, 부갑상선 증식증, 유방암, 결장직장암, 유두상 신세포 암종, 위장 점막의 신경절신경종증, 및 자궁경부암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0233] 일부 실시양태에서, 환자는 인간이다.

[0234] 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태는 또한 RET-연관된 암의 치료에 유용하다.

[0235] 따라서, RET-연관된 암, 예를 들어 본원에 개시된 임의의 예시적인 RET-연관된 암을 갖는 것으로 진단되거나 또는 확인된 환자에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 본원에 정의된 바와 같은 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자를 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다.

[0236] RET 키나제, RET 유전자, 또는 이들 중 어느 하나 (예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 종양 형성에 기여할 수 있다. 예를 들어, RET 키나제, RET 유전자, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 RET 키나제, RET 유전자, 또는 RET 키나제 도메인의 전좌, 과발현, 활성화, 증폭

또는 돌연변이일 수 있다. 전좌에는 RET 키나제 도메인 및 융합 파트너를 포함하는 융합 단백질의 발현을 발생시키는 유전자 전좌가 포함될 수 있다. 예를 들어, 융합 단백질은 야생형 RET 단백질과 비교하여 증가된 키나제 활성을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, RET 유전자에서의 돌연변이는 RET 리간드-결합 부위, 세포외 도메인, 키나제 도메인, 및 단백질:단백질 상호작용 및 하류 신호전달을 수반하는 영역에서의 돌연변이를 수반할 수 있다. 일부 실시양태에서, RET 유전자에서의 돌연변이 (예를 들어, 활성화 돌연변이)는 1개 이상의 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개) 아미노산 치환 (예를 들어, 키나제 도메인에서 1개 이상의 아미노산 치환 (예를 들어, 야생형 RET 단백질에서 아미노산 위치 723 내지 1012), 게이트키퍼 아미노산 (예를 들어, 야생형 RET 단백질에서 아미노산 위치 804), P-루프 (예를 들어, 야생형 RET 단백질에서 아미노산 위치 730-737), DFG 모티프 (예를 들어, 야생형 RET 단백질에서 아미노산 위치 892-894), ATP 클레프트 용매 프런트 아미노산 (예를 들어, 야생형 RET 단백질에서 아미노산 위치 758, 811 및 892), 활성화 루프 (예를 들어, 야생형 RET 단백질에서 아미노산 위치 891-916), C-헬릭스 및 C-헬릭스 이전의 루프 (예를 들어, 야생형 RET 단백질에서 아미노산 위치 768-788), 및/또는 ATP 결합 부위 (예를 들어, 야생형 RET 단백질에서 아미노산 위치 730-733, 738, 756, 758, 804, 805, 807, 811, 881 및 892)를 갖는 RET 키나제의 발현을 발생시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 돌연변이는 RET 유전자의 유전자 증폭일 수 있다. 일부 실시양태에서, RET 유전자에서의 돌연변이 (예를 들어, 활성화 돌연변이)는 야생형 RET 단백질과 비교하여 적어도 1개의 아미노산 (예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 12, 적어도 14, 적어도 16, 적어도 18, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 30, 적어도 35, 적어도 40, 적어도 45, 또는 적어도 50개 아미노산)이 결여된 RET 키나제 또는 RET 수용체의 발현을 발생시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, RET 키나제의 조절장애는 (예를 들어, 대조군 비-암성 세포와 비교하여) 비정상 세포 신호전달 및/또는 조절장애된 오토크린/파라크린 신호전달로 인한 포유동물 세포에서 야생형 RET 키나제의 증가된 발현 (예를 들어, 증가된 수준)일 수 있다. 일부 실시양태에서, RET 유전자에서 돌연변이 (예를 들어, 활성화 돌연변이)는 야생형 RET 단백질과 비교하여 적어도 1개의 삽입된 아미노산 (예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 12, 적어도 14, 적어도 16, 적어도 18, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 30, 적어도 35, 적어도 40, 적어도 45, 또는 적어도 50개 아미노산)을 갖는 RET 키나제 또는 RET 수용체의 발현을 발생시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, RET 키나제의 조절장애는 예를 들어 비정상 세포 신호전달 및/또는 조절장애된 오토크린/파라크린 신호전달로 인한 (예를 들어, 대조군 비-암성 세포와 비교하여) 포유동물 세포에서 야생형 RET 키나제의 증가된 발현 (예를 들어, 증가된 수준)일 수 있다. 다른 조절장애에는 RET mRNA 스플라이스 변이가 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, 야생형 RET 단백질은 본원에 기재된 예시적인 야생형 RET 단백질이다.

[0237] 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 야생형 RET 키나제의 과발현을 포함한다 (예를 들어, 오토크린 활성화를 초래함). 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 RET 유전자 또는 그의 부분, 예를 들어 키나제 도메인 부분, 또는 키나제 활성을 나타낼 수 있는 부분을 포함하는 염색체 세그먼트에서 과발현, 활성화, 증폭 또는 돌연변이를 포함한다.

[0238] 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 RET 유전자 융합을 발생시키는 1개 이상의 염색체 전좌 또는 역위를 포함한다. 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는, 발현된 단백질이 비-RET 파트너 단백질로부터의 잔기를 함유하는 융합 단백질이고, 기능적 RET 키나제 도메인을 최소한으로 포함하는 것인 유전자 전좌의 결과일 수 있다.

[0239] RET 융합 단백질의 비제한적인 예는 **표 1**에 도시되어 있다.

[0240] **표 1. 예시적인 RET 융합 파트너 및 암**

융합 파트너	비제한적인 예시적인 RET-연관된 암(들)
BCR	만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML)
CLIP1	선암종
KIF5B	NSCLC, 난소암, 스피트조이드 신생물; 폐 선암종[3, 4, 14, 28]; 선편평상피 암종[15]
CCDC6 (PTC1, D10S170, 또는 H4로도 지칭됨)	NSCLC, 결장암, 유두상 갑상선암; 선암종; 폐 선암종; 전이성 결장직장암[5]; 선편평상피 암종[15], 유방암[30]
PTC1ex9 (신규한 CCDC6 재배열)	전이성 유두상 갑상선암[2]
NCOA4 (PTC3, ELE1, 및 RFG로도 지칭됨)	유두상 갑상선암[21], NSCLC, 결장암, 타액선암, 전이성 결장직장암[5]; 폐 선암종[15]; 선편평상피 암종[15] 유두상 갑상선암의 미만성 경화 변종[16], 유방암[30], 세엽세포 암종[32], 유선 유사체 분비 암종[33]
TRIM33 (PTC7, RFG7, 및 TIF1G로도 지칭됨)	NSCLC, 유두상 갑상선암, 폐 선암종[46], 여러 가지[22]
ERC1 (ELKS 및 RAB61P2로도 지칭됨)	유두상 갑상선암, 유방암
FGFR1OP	CMML, 속발성 급성 골수성 백혈병을 갖는 원발성 골수섬유증
MBD1(PCM1로도 공지됨)	유두상 갑상선암
PRKAR1A (PTC2로도 지칭됨)	유두상 갑상선암
TRIM24 (PTC6으로도	유두상 갑상선암

[0241]

융합 파트너	비제한적인 예시적인 RET-연관된 암(들)
지칭됨)	
KTN1 (PTC8로도 지칭됨)	유두상 갑상선암
GOLGA5 (PTC5로도 지칭됨)	유두상 갑상선암, 스피트조이드 신생물
HOOK3	유두상 갑상선암
KIAA1468 (PTC9 및 RFG9로도 지칭됨)	유두상 갑상선암, 폐 선암종[8, 12]
TRIM27 (RFP로도 지칭됨)	유두상 갑상선암
AKAP13	유두상 갑상선암
FKBP15	유두상 갑상선암, 급성 골수성 백혈병[46]
SPECC1L	유두상 갑상선암; 갑상선 암종
TBL1XR1	유두상 갑상선암; 갑상선 암종
CEP55	미만성 위암[7]
CUX1	폐 선암종
ACBD5	유두상 갑상선 암종
MYH13	수질성 갑상선 암종[1]
특정되지 않음	염증성 근섬유모세포성 종양[6]
PIBF1	기관지 폐 세포 암종[9]
KIAA1217 (SKT로도 지칭됨)	유두상 갑상선암[10, 13] 폐 선암종[14] NSCLC[14]
MPRIP	NSCLC[11]
HRH4-RET	갑상선암 및/또는 유두상 갑상선 암종[17]
Ria-RET	갑상선암 및/또는 유두상 갑상

[0242]

융합 파트너	비제한적인 예시적인 RET-연관된 암(들)
	선 암종[17]
RFG8	유두상 갑상선 암종[18]
FOXP4	폐 선암종[19]
MYH10	유아 근섬유종증[20]
HTIF1	여러 가지[22]
H4L	여러 가지[22]
PTC4 (신규한 NCO4/ELE1 재배열)	유두상 갑상선암[23]
FRMD4A	NSCLC[24]
SQSTM1	유두상 갑상선 암종[25]
AFAP1L2	유두상 갑상선 암종[25]
AFAP1	NSCLC[31]
PPFIBP2	유두상 갑상선 암종[25]
EML4	NSCLC
PARD3	NSCLC[27]
RASGEF1A	유방암[30]
TEL (ETV6으로도 지칭됨)	*시험관내*[34], 분비성 암종[51]
RUFY1	결장직장암[35]
OLFM4	소장암[36]
UEVLD	유두상 갑상선 암종[29]
DLG5	비-역형성 갑상선 (NAT) 암[37]
RRBP1	결장암[38]
ANK3	유두상 갑상선 암종[39]
PICALM	NSCLC[40]
MYO5C	NSCLC[41]
EPHA5	NSCLC[40]

[0243]

융합 파트너	비제한적인 예시적인 RET-연관된 암(들)
RUFY2	폐암[42]
KIF13A	폐 선암종[43], NSCLC[45]
TNIP1	결장직장암[44]
SNRNP70	결장직장암[44]
MRLN	갑상선 암종[46]
LMNA	스피트조이드 흑색종[47]
RUFY3	유두상 갑상선 암종
TFG	
MYO5A	리드의 색소성 방추 세포 모반 (PSCN)[48]
ADD3	폐 선암종[49]
JMJD1C	NSCLC[50]
RBPMS	
DOCK1	
TAF3	
NCOA1	NSCLC[52]

[0244]

[1] Grubbs et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100:788-793, 2015.

[2] Halkova et al., *Human Pathology* 46:1962-1969, 2015.

[3] U.S. Patent No. 9,297,011

[4] U.S. Patent No. 9,216,172

[5] Le Rolle et al., *Oncotarget*. 6(30):28929-37, 2015.

[6] Antonescu et al., *Am J Surg Pathol.* 39(7):957-67, 2015.

[7] U.S. Patent Application Publication No. 2015/0177246.

[8] U.S. Patent Application Publication No. 2015/0057335.

[9] Japanese Patent Application Publication No. 2015/109806A.

[10] Chinese Patent Application Publication No. 105255927A.

[11] Fang, et al. *Journal of Thoracic Oncology* 11.2 (2016): S21-S22.

[12] European Patent Application Publication No. EP3037547A1.

[13] Lee et al., *Oncotarget*. DOI: 10.18632/oncotarget.9137, e-published ahead of printing, 2016.

[14] Saito et al., *Cancer Science* 107:713-720, 2016.

[15] Pirker et al., *Transl. Lung Cancer Res.* 4(6):797-800, 2015.

[16] Joung et al., *Histopathology* 69(1):45-53, 2016.

[17] PCT Patent Application Publication No. WO 2016/141169.

[18] Klugbauer et al., *Cancer Res.*, 60(24):7028-32, 2000.

[19] Bastien et al., *Journal of Molecular Diagnostics*, 18(6):1027, Abstract Number: S120, 2016 Annual Meeting of the Association for Molecular Pathology, Charlotte, NC, 2016.

[20] Rosenzweig et al., *Pediatr Blood Cancer*, doi:10.1002/pbc.26377, 2016.

[21] Su et al., *PLoS One*, 11(111): e0165596, 2016.

[0245]

[22] U.S. Patent No. 9,487,491.

[23] Fugazzola et al., *Oncogene*, 13(5):1093-7, 1996.

[24] Velcheti et al., *J Thorac Oncol.*, 12(2):e15-e16. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.274, 2017.

[25] Kato et al, Clin Cancer Res. 2017 Apr 15;23(8):1988-1997. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1679. Epub 2016 Sep 28.

[26] Drilon, Alexander, et al. "A phase 1/1b study of RXDX-105, an oral RET and BRAF inhibitor, in patients with advanced solid tumors." Aug 8 (2016): 7.

[27] Sabari et al., *Oncoscience*, Advance Publications,www.impactjournals.com/oncoscience/files/papers/1/345/345.pdf, 2017.

[28] U.S. Patent Application Publication No. 2017/0014413.

[29] Lu et al., Oncotarget, 8(28):45784-45792, doi: 10.18632/oncotarget.17412, 2017.

[30] Hirshfield et al., *Cancer Research*, (February 2017) Vol. 77, No. 4, Supp. 1. Abstract Number: P3-07-02. Meeting Info: 39th Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX, United States. 06 Dec 2016-10 Dec 2016.

[31] Morgensztern et al., *Journal of Thoracic Oncology*, (January 2017) Vol. 12, No. 1, Supp. 1, pp. S717-S718, Abstract Number: P1.07-035, Meeting Info: 17th World Conference of the International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC 2016. Vienna, Austria. 04 Dec 2016.

[32] Dogan et al., *Laboratory Investigation*, (February 2017) Vol. 97, Supp. 1, pp. 323A. Abstract Number: 1298, Meeting Info: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, USCAP 2017. San Antonio, TX, United States.

[33] Dogan et al., MODERN PATHOLOGY, Vol. 30, Supp. [2], pp. 323A-323A. MA 1298, 2017.

[34] PCT Patent Application Publication No. WO 2017/146116.

[35] PCT Patent Application Publication No. WO 2017/122815.

[36] Reeser et al., *J. Mol. Diagn.*, 19(5):682-696, doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.05.006, 2017.

[37] Ibrahimpasic et al., *Clin. Cancer Res.*, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1183, 2017.

[38] Kloosterman et al., *Cancer Res.*, 77(14):3814-3822. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3563, 2017.

[39] Chai et al., *Oncology Reports, 35*(2): 962-970. doi: 10.3892/or.2015.4466, 2015.

[40] Gautschi et al. *Journal of Clinical Oncology*, 35(13) 1403-1410. doi: 10.1200/JCO.2016.70.9352, 2017.

[0246]

[41] Lee et al. *Annals of Oncology*, 28(2), 292-297. doi: 10.1093/annonc/mdw559, 2016.

[42] Zheng et al. *Nature Medicine*, 20(12), 1479-1484. doi: 10.1038/nm.3729, 2014.

[43] Zhang et al. *Lung Cancer*, 118, 27-29. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.08.019, 2018.

[44] Morano et al. *Molecular Cancer Therapeutics*, (January 2018) Vol. 17, No. 1, Supp. Supplement 1. Abstract Number: B049. Meeting Info: AACR-NCI-EORTC International Conference: Molecular Targets and Cancer Therapeutics 2017.

[45] Wang et al. *Journal of Thoracic Oncology*, (November 2017) Vol. 12, No. 11, Supp. Supplement 2, pp. S2105. Abstract Number: P2.02-018. Meeting Info: 18th World Conference on Lung Cancer of the International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC 2017. Yokohama, Japan. 15 Oct 2017-18 Oct 2017.

[46] Gao et al. *Cell Reports*, 23(1), 227-238. doi: 10.1016/j.celrep.2018.03.050, 2018.

[47] U.S. Patent Application Publication No. 2016/0010068.

[48] VandenBoom, et al. *Am. J. Surg. Pathol.* 42(8): 1042-1051, 2018. doi: 10.1097/PAS.0000000000001074

[49] Cao, et al. *Onco. Targets. Ther.* 2018(11):2637-2646, 2018. doi: 10.2147/OTT.S155995

[50] Luo, et al. *Int. J. Cancer*, 2018. epub ahead of print. doi: 10.1002/ijc.31542

[51] Guilmette, et al. *Hum Pathol.* pii: S0046-8177(18)30316-2, 2018. doi: 10.1016/j.humpath.2018.08.011

[52] Zhao, et al. *Journal of Clinical Oncology* Vol 36, No. 15, Supp. [S], MA e21139.

[0247]

[0248] 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 RET 키나제에서 1개 이상의 결실 (예를 들어, 위치 4에서 아미노산의 결실), 삽입 또는 점 돌연변이(들)을 포함한다. 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 RET 키나제 도메인의 구성적 활성을 발생시키는 RET 키나제로부터 1개 이상의 잔기의 결실을 포함한다.

[0249] 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 야생형 RET 키나제와 비교하여 1개 이상의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 RET 키나제의 생성을 발생시키는 RET 유전자에서 적어도 1개의 점 돌연변이를 포함한다 (예를 들어, **표 2**에 열거된 점 돌연변이 참고).

[0250] **표 2. RET 키나제 단백질 아미노산 치환/삽입/결실**[A]

아미노산 위치 2
아미노산 위치 3
아미노산 위치 4
아미노산 위치 5
아미노산 위치 6
아미노산 위치 7
아미노산 위치 8
아미노산 위치 11
아미노산 위치 12
아미노산 위치 13
아미노산 위치 20
아미노산 위치 32 (예를 들어, S32L)
아미노산 위치 34 (예를 들어, D34S)
아미노산 위치 40 (예를 들어, L40P)
아미노산 위치 45 (예를 들어, A45A)[39]
아미노산 위치 56 (예를 들어, L56M)[30]
아미노산 위치 64 (예를 들어, P64L)
아미노산 위치 67 (예를 들어, R67H)
아미노산 위치 77 (예를 들어, R77C)[65]
아미노산 위치 114 (예를 들어, R114H)
아미노산 위치 136 (예를 들어, 글루탐산에서 정지 코돈으로)
아미노산 위치 145 (예를 들어, V145G)
아미노산 위치 177 (예를 들어, R177L)[67]
아미노산 위치 180 (예를 들어, 아르기닌에서 정지 코돈으로)
아미노산 위치 200
아미노산 위치 270 (예를 들어, P270L)[65]

[0251]

아미노산 위치 278 (예를 들어, T278N)[57]
아미노산 위치 292 (예를 들어, V292M)
아미노산 위치 294
아미노산 위치 321 (예를 들어, G321R)
아미노산 위치 330 (예를 들어, R330Q)
아미노산 위치 338 (예를 들어, T338I)
아미노산 위치 360 (예를 들어, R360W)
아미노산 위치 373 (예를 들어, 알라닌에서 프레임시프트로)
1개의 아미노산 삽입을 갖는 Δ 아미노산 위치 378 - 385 (예를 들어, D378 - G385>E)
아미노산 위치 393 (예를 들어, F393L)
아미노산 위치 423 (예를 들어, G423R)[27]
아미노산 위치 428 (예를 들어, E428K)[57]
아미노산 위치 432 (예를 들어, A432A[39])
아미노산 위치 446 (예를 들어, G446R)[28]
Δ 아미노산 위치 505-506 (엑손 7에서 6-염기 쌍 프레임내 생식계열 결실)[3]
아미노산 위치 510 (예를 들어, A510V)
아미노산 위치 511 (예를 들어, E511K)
아미노산 위치 513 (예를 들어, G513D)[7*]
아미노산 위치 515 (예를 들어, C515S, C515W[4])
아미노산 위치 525 (예를 들어, R525W)[7*]
아미노산 위치 531 (예를 들어, C531R, 또는 9 염기 쌍 중복[2])
아미노산 위치 532 (예를 들어, 중복)[2]
아미노산 위치 533 (예를 들어, G533C, G533S)
아미노산 위치 534 (예를 들어, L534L)[6]
아미노산 위치 550 (예를 들어, G550E)
아미노산 위치 591 (예를 들어, V591I)

[0252]

아미노산 위치 593 (예를 들어, G593E)
아미노산 위치 595 (예를 들어, E595D 및 E595A)[18]
아미노산 위치 600 (예를 들어, R600Q)
아미노산 위치 602 (예를 들어, I602V)[6]
아미노산 위치 603 (예를 들어, K603Q, K603E[2])
아미노산 위치 606 (예를 들어, Y606C)
아미노산 위치 609 (예를 들어, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C609C[32])
아미노산 위치 611 (예를 들어, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W)
아미노산 위치 616 (예를 들어, E616Q)[23]
Δ 아미노산 위치 616[64]
아미노산 위치 618 (예를 들어, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W, stop[56])
아미노산 위치 619 (예를 들어, F619F)
아미노산 위치 620 (예를 들어, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F, C620A[47])
Δ 아미노산 위치 612-620[74]
아미노산 위치 622 (예를 들어, P622L)[68]
아미노산 위치 623 (예를 들어, E623K)
아미노산 위치 624 (예를 들어, D624N)
아미노산 위치 628 (예를 들어, P628N)[73]
아미노산 위치 629-631 (예를 들어, L629-D631delinsH)[80]
아미노산 위치 630 (예를 들어, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W)
Δ 아미노산 위치 630[56]
아미노산 위치 631 (예를 들어, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E,)
Δ 아미노산 위치 631[69]
아미노산 위치 631-633>V (즉, 잔기 631-633은 단일 발린 잔기로

[0253]

교체됨)
아미노산 위치 631-633>A (즉, 잔기 631-633은 단일 알라닌 잔기로 교체됨)
아미노산 위치 631-633>E (즉, 잔기 631-633은 단일 글루탐산 잔기로 교체됨)
Δ 아미노산 위치 631-633 (예를 들어, D631 - L633)
Δ 아미노산 위치 631-634 (예를 들어, D631-C634)
아미노산 위치 632 (예를 들어, E632K, E632G[5, 11], E632V[62], 632에서 프레임시프트로[47])
아미노산 위치 632-633>V (즉, 잔기 632 및 633은 단일 발린 잔기로 교체됨)[74]
Δ 아미노산 위치 632-633 (예를 들어, 체세포에서 E632 - L633, 또는 엑손 11에서 6-염기 쌍 프레임내 생식계열 결실[9])
아미노산 위치 632-639>HR (즉, 잔기 632-639는 2개의 잔기, 히스티딘 및 아르기닌으로 교체됨)
아미노산 위치 633 (예를 들어, L633R[62], 9 염기 쌍 중복[2], L633delinsLCR[71])
아미노산 위치 634 (예를 들어, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, 또는 C634T, 9 염기 쌍 결실[62], 9 염기 쌍 중복[56], 또는 12 염기 쌍 중복[2]) (예를 들어, MTC를 초래함)
Δ 아미노산 위치 634[56]
아미노산 위치 632/633/634 (E632V/L633R/634 9 염기 쌍 결실)[62]
아미노산 위치 635 (예를 들어, R635G 또는 삽입 ELCR[2])
아미노산 위치 636 (예를 들어, T636P[2], T636M[4])
아미노산 위치 636-637 (예를 들어, T636-V637insCRT)[80]
아미노산 위치 638 (예를 들어, 이소류신에서 프레임시프트로[47])
아미노산 위치 640 (예를 들어, A640G)
아미노산 위치 634/640 (예를 들어, C634R/A640G)[56]
아미노산 위치 641 (예를 들어, A641S, A641T[8])
아미노산 위치 634/641 (예를 들어, C634S/A641S)[56]

[0254]

아미노산 위치 639/641 (예를 들어, A639G/A641R)[56]
아미노산 위치 644 (예를 들어, T644M)[59]
아미노산 위치 648 (예를 들어, V648I)
아미노산 위치 634/648 (예를 들어, C634R/V648I)[77]
아미노산 위치 649 (예를 들어, S649L)[28]
아미노산 위치 661 (예를 들어, H661H)[6]
아미노산 위치 664 (예를 들어, A664D)
아미노산 위치 665 (예를 들어, H665Q)
아미노산 위치 666 (예를 들어, K666E, K666M, K666N, K666R)
아미노산 위치 675 (T675T, 침묵 뉴클레오티드 변화)[18]
아미노산 위치 679 (예를 들어, P679P)[6]
아미노산 위치 680 (예를 들어, A680T, 알라닌에서 프레임시프트로)[6]
아미노산 위치 686 (예를 들어, S686N)
아미노산 위치 689 (예를 들어, S689T)[18]
아미노산 위치 691 (예를 들어, G691S)
아미노산 위치 694 (예를 들어, R694Q)
아미노산 위치 700 (예를 들어, M700L)
아미노산 위치 706 (예를 들어, V706M, V706A)
아미노산 위치 713 스플라이스 변이체 (예를 들어, E713K (예를 들어, 스플라이스 변이체))[6]
아미노산 위치 714 (예를 들어, D714Y)[57]
아미노산 위치 727 (예를 들어, G727E)[6]
아미노산 위치 732 (예를 들어, E732K)[20]
아미노산 위치 734 (예를 들어, E734K)[48]
아미노산 위치 736 (예를 들어, G736R)[6]
아미노산 위치 738 (예를 들어, V738V)[6]
아미노산 위치 742 (예를 들어, T742M)[51]

[0255]

아미노산 위치 748 (예를 들어, G748C)
아미노산 위치 749 (예를 들어, R749T[36])
아미노산 위치 750 (예를 들어, A750P, A750G[6])
아미노산 위치 752 (예를 들어, Y752Y)[6]
아미노산 위치 751 (예를 들어, G751G)[6]
아미노산 위치 762 (예를 들어, E762Q[36])
아미노산 위치 765 (예를 들어, S765P, S765F)
아미노산 위치 766 (예를 들어, P766S, P766M[6])
아미노산 위치 768 (예를 들어, E768Q, E768D, E768N[46], E768G[72])
아미노산 위치 769 (예를 들어, L769L[6])
아미노산 위치 770 (예를 들어, R770Q)
아미노산 위치 771 (예를 들어, D771N)
아미노산 위치 777 (예를 들어, N777S)
아미노산 위치 778 (예를 들어, V778I)
아미노산 위치 781 (예를 들어, Q781R)
아미노산 위치 788 (예를 들어, I788I[32], I788N[78])
아미노산 위치 790 (예를 들어, L790F)
아미노산 위치 768/790 (예를 들어, E768D/L790T)[40]
아미노산 위치 791 (예를 들어, Y791F, Y791N[24])
아미노산 위치 634/791 (예를 들어, C634Y/Y791F)[55]
아미노산 위치 790/791 (예를 들어, L790F/Y791F)[55]
아미노산 위치 802
아미노산 위치 804 (예를 들어, V804L[15, 16], V804M[15, 16], V804E[12]) (예를 들어, MTC를 초래함)
아미노산 위치 778/804[50] (예를 들어, V778I/V804M[54])
아미노산 위치 781/804 (예를 들어, Q781R/V804M)[41]
아미노산 위치 805 (예를 들어, E805K)
아미노산 위치 804/805 (예를 들어, V804M/E805K)[17]

[0256]

아미노산 위치 806 (예를 들어, Y806F, Y806S[12], Y806G, Y806C[2, 12, 14], Y806E[14], Y806H[12], Y806N[12], Y806Y[32])
아미노산 위치 804/806 (예를 들어, V804M/Y806C)[38]
아미노산 위치 810 (예를 들어, G810R[12], G810S[12], G810A[13], G810C, G810V, 및 G810D)
아미노산 위치 818 (예를 들어, E818K)
아미노산 위치 819 (예를 들어, S819I)
아미노산 위치 820 (예를 들어, R820L)[57]
아미노산 위치 823 (예를 들어, G823E)
아미노산 위치 826 (예를 들어, Y826M, Y826S)[10]
아미노산 위치 828 (예를 들어, G828R)[57]
아미노산 위치 833 (예를 들어, R833C)
아미노산 위치 836 (예를 들어, S836S)[19]
아미노산 위치 841 (예를 들어, P841L, P841P)
아미노산 위치 843 (예를 들어, E843D)
아미노산 위치 844 (예를 들어, R844W, R844Q, R844L)
아미노산 위치 804/844 (예를 들어, V804M/R844L)[76]
아미노산 위치 845 (예를 들어, A845A)[63]
아미노산 위치 848 (예를 들어, M848T)
아미노산 위치 852 (예를 들어, I852M)
아미노산 위치 853 (예를 들어, S853T)[57]
아미노산 위치 865 (예를 들어, L865V)[12]
아미노산 위치 866 (예를 들어, A866W)[33]
아미노산 위치 867 (예를 들어, E867K)[37]
아미노산 위치 870 (예를 들어, L870F)[12]
아미노산 위치 873 (예를 들어, R873W, R873Q[42])
아미노산 위치 876 (예를 들어, A876V)
아미노산 위치 881 (예를 들어, L881V)

[0257]

아미노산 위치 882
아미노산 위치 883 (예를 들어, A883F, A883S, A883T, A883V[53], A883V)
아미노산 위치 884 (예를 들어, E884K, E884V[35])
아미노산 위치 886 (예를 들어, R886W)
아미노산 위치 891 (예를 들어, S891A, S891S[32], S891L[35])
아미노산 위치 893 (예를 들어, F893L)[42]
아미노산 위치 894 (예를 들어, G894S)[43]
아미노산 위치 897 (예를 들어, R897Q, R897P)
아미노산 위치 898 (예를 들어, D898V, D898Y[66])
Δ 아미노산 위치 898
Δ 아미노산 위치 898-902[58]
Δ 아미노산 위치 899-902[47]
Δ 아미노산 위치 898-901[47]
Δ 아미노산 위치 632-633/Δ 아미노산 위치 898-901[47]
아미노산 위치 900 (예를 들어, Y900F)[22]
아미노산 위치 901 (예를 들어, E901K)
아미노산 위치 904 (예를 들어, S904F, S904S, S904C[2], S904T[57])
아미노산 위치 691/904 (예를 들어, G691S/S904S)[49]
아미노산 위치 804/904 (예를 들어, V804M/S904C)[38]
아미노산 위치 905 (예를 들어, Y905F)[22]
아미노산 위치 907 (예를 들어, K907E, K907M)
아미노산 위치 908 (예를 들어, R908K)
아미노산 위치 911 (예를 들어, G911D, G911G (예를 들어, 스플라이스 변이체)[6])
아미노산 위치 912 (예를 들어, R912P, R912Q)
아미노산 위치 918 (예를 들어, M918T[2], M918V, M918L[6]) (예를 들어, MTC를 초래함)
아미노산 위치 591/918 (예를 들어, V591I/M918T)[61]

[0258]

아미노산 위치 620/918 (예를 들어, C620F/M918T)[47]
아미노산 위치 891/918 (예를 들어, S891A/M918T)[47]
Δ 아미노산 위치 898-901/M918T[47]
아미노산 위치 919 (예를 들어, A919V, A919P[52])
아미노산 위치 768/919[54]
아미노산 위치 921 (예를 들어, E921K, E921D)
아미노산 위치 911/918/921 (예를 들어, G911E/M918T/E921K)[61]
아미노산 위치 922 (예를 들어, S922P, S922Y)
아미노산 위치 924 (예를 들어, F924S)[6]
아미노산 위치 930 (예를 들어, T930M)
아미노산 위치 961 (예를 들어, F961L)
아미노산 위치 972 (예를 들어, R972G)
아미노산 위치 973 (예를 들어, P973T)[57]
아미노산 위치 977 (예를 들어, S977R)[37]
아미노산 위치 981 (예를 들어, Y981F)[22]
아미노산 위치 982 (예를 들어, R982C)[70]
아미노산 위치 634/691/982 (예를 들어, C634R/G691S/R982C)[45]
아미노산 위치 292/67/982 (예를 들어, V292M/ R67H/R982C)[75]
아미노산 위치 634/292/67/982 (예를 들어, C634R/ V292M/ R67H/R982C)[75]
아미노산 위치 1009 (예를 들어, M1009V)
아미노산 위치 1015 (예를 들어, Y1015F)[22]
아미노산 위치 1017 (예를 들어, D1017N)
아미노산 위치 1024 (예를 들어, S1024F)[79]
아미노산 위치 1041 (예를 들어, V1041G)
아미노산 위치 1047 (예를 들어, P1047S)[65]
아미노산 위치 1051 (예를 들어, A1051T)[57]
Δ 아미노산 위치 1059[57]

[0259]

아미노산 위치 1064 (예를 들어, M1064T)
아미노산 위치 1096 (예를 들어, Y1096F)[21]
아미노산 위치 1105 (예를 들어, A1105V)[57]
아미노산 위치 1109 (예를 들어, M1109T)[34]
RET+3[1]
(엑손 6 및 11에서 프레임내 결실)[25]
(엑손 15에서 3bp 프레임내 결실)[26]
뉴클레오티드 위치 2136+2 (예를 들어, 2136+2T>G)[29]
(del632-636 ins6)[31]
아미노산 위치 791 및 852 (예를 들어, Y791F + I852M)[31]
아미노산 위치 634 및 852 (예를 들어, C634R + I852M)[31]
c.1893_1895del[44]

[0260]

[0261] [A] 도시된 RET 키나제 돌연변이는 활성화 돌연변이일 수 있고/거나, 예를 들어 야생형 RET 키나제와 비교하여 RET 키나제 억제제 및/또는 다중-키나제 억제제 (MKI)에 대한 RET 키나제의 증가된 내성을 부여할 수 있다.

[1] U.S. Patent Application Publication No. 2014/0272951.

[2] Krampitz et al., *Cancer* 120:1920-1931, 2014.

[3] Latteyer, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 101(3):1016-22, 2016.

[4] Silva, et al. Endocrine 49.2:366-372, 2015.

[5] Scollo, et al., *Endocr. J.* 63(1):87-91, 2016.

[6] Jovanovic, et al., *Prilozi* 36(1):93-107, 2015.

[7] Qi, et al., *Oncotarget.* 6(32):33993-4003, 2015. *R525W and G513D appear to act in combination with S891A to enchance oncogenic activity.

[8] Kim, et al. ACTA ENDOCRINOLOGICA-BUCHAREST 11.2, 189-194, 2015.

[9] Cecchirini, et al. *Oncogene*, 14, 2609-2612, 1997.

[10] Karrasch, et al. *Eur. Thyroid J.*, 5(1):73-7, 2016.

[11] Scollo et al., *Endocr. J.* 63:87-91, 2016.

[12] PCT Patent Application Publication No. WO 2016/127074.

[13] Huang et al., Mol. Cancer Ther., 2016 Aug 5. pii: molcanther.0258.2016. [Epub ahead of print].

[14] Carlomagno, et al., *Endocr. Rel. Cancer* 16(1):233-41, 2009.

[15] Yoon et al., *J. Med. Chem.* 59(1):358-73, 2016.

[16] U.S. Patent No. 8,629,135.

[17] Cranston, et al., *Cancer Res.* 66(20):10179-87, 2006.

[18] Kheiroddin et al., *Clin. Lab.* 62(5):871-6, 2016.

[19] Ceolin et al., PLoS One. 11(2): e0147840, doi: 10.1371/journal.pone.0147840, 2016.

[20] Mamedova et al., Summer Undergraduate Research Programs (SURP) Student Abstracts, University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016.

[21] Liu et al., *J. Biol. Chem.*, 271(10): 5309-12, 1995.

[22] Kato et al., *Cancer Res.*, 62: 2414-22, 2002.

[23] Grey et al., *Endocrine Pathology*, doi:10.1007/s12022-016-9451-6, 2016.

[24] De Almeida et al., *Endocrine Reviews*, 2016, Vol. 37, No. 2, Supp. Supplement 1. Abstract Number: SUN-068; 98th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2016. Boston, MA, US. 01 Apr 2016-04 Apr 2016.

[25] Vanden et al., *Annals of Oncology*, 2016, Vol. 27, Supp. Supplement 6. Abstract Number: 427PD; 41st European Society for Medical Oncology Congress, ESMP 2016. Copenhagen,

[0262]

Denmark. 07 Oct 2016-11 Oct 2016.

[26] Romei et al., *European Thyroid Journal* (August 2016) Vol. 5, Supp. Supplement 1, pp. 75; 39th Annual Meeting of the European Thyroid Association, ETA 2016. Copenhagen, Denmark. 03 Sep 2016-06 Sep 2016.

[27] Lee et al., *Oncotarget*, 8(4): 6579–6588, doi: 10.18632/oncotarget.14172, 2017.

[28] Zhang et al., *Laboratory Investigation*, (February 2017) Vol. 97, Supp. 1, pp. 209A. Abstract Number: 840, Meeting Info: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, USCAP 2017. San Antonio, TX, United States.

[29] Borecka et al., *European Journal of Cancer*, (July 2016) Vol. 61, No. 1, pp. S26, Abstract Number: 162, Meeting Info: 24th Biennial Congress of the European Association for Cancer Research, EACR 2016. Manchester, United Kingdom.

[30] Corsello et al., *Endocrine Reviews*, (JUN 2014) Vol. 35, No. 3, Suppl. S, pp. SUN-0322, Meeting Info.: 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine-Society, Chicago, IL, USA, June 21-24, 2014.

[31] Gazizova et al., *Endocrine Reviews*, (JUN 2014) Vol. 35, No. 3, Suppl. S, pp. SAT-0304, Meeting Info.: 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine-Society, Chicago, IL, USA, June 21-24, 2014.

[32] Sromek et al., *Endocr Pathol.*, doi: 10.1007/s12022-017-9487-2, 2017.

[33] U.S. Patent Application Publication No. 2017/0267661.

[34] Davila et. al., *Rare Tumors*, 2017; 9(2): 6834. doi:10.4081/rt.2017.6834.

[35] U.S. Patent Application Publication No. 2018/0009818.

[36] PCT Patent Application Publication No. WO 2017/197051

[37] European Patent Application Publication No. 3271848

[38] Roskoski and Sadeghi-Nejad, *Pharmacol. Res.*, 128, 1-17. doi: 10.1016/j.phrs.2017.12.021, 2018.

[39] Kaczmarek-Ryś, et al. *Endocrine-related cancer* 25(4): 421-436. doi: 10.1530/ERC-17-0452, 2018.

[40] Raue, et al. *J. Clin Endocrinol Metab*, 103(1): 235-243. doi: 10.1210/jc.2017-01884, 2018.

[41] Nakao, et al. *Head and Neck*, 35: E363-E368. doi: 10.1002/hed.23241, 2013.

[42] Attié, et al. *Human Molecular Genetics* 4(8): 1381-1386. doi: 10.1093/hmg/4.8.1381, 1995.

[43] Fitze, et al. *Lancet*, 393(9313): 1200-1205. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08218-1, 2002.

[0263]

[44] Weng, et al. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 57(2):134-137. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.02.010, 2018.

[45] Chen, et al. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army* 38.4 (2013): 308-312.

[46] Gudernova, et al. *eLife*, 6:e21536. doi: 10.7554/eLife.21536, 2017.

[47] Romei, et al. *Oncotarget*, 9(11): 9875-9884. doi: 10.18632/oncotarget.23986, 2018.

[48] Plaza-Menacho. *Endocr Relat Cancer*, 25(2):T79-T90. doi: 10.1530/ERC-17-0354, 2017.

[49] Guerin, et al. *Endocr Relat Cancer*, 25(2):T15-T28. doi: 10.1530/ERC-17-0266, 2017.

[50] Roy et al. Oncologist, 18(10): 1093-1100. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0053, 2013

[51] U.S. Patent Application Publication No. 2017/0349953

[52] Santoro, et al. *Endocrinology*, 145(12), 5448-5451, 2004. doi: 10.1210/en.2004-0922

[53] U.S. Patent No. 9,006,256

[54] Yeganeh, et al. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16(6), 2107-17. doi: 10.7314/APJCP.2015.16.6.2107

[55] Mulligan, L. M, *Nature Reviews Cancer*, 14(3), 173, 2014, doi: 10.1038/nrc3680

[56] Arighi, et al, *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 16(4-5), 441-467, 2005. doi: 10.1016/j.cytogfr.2005.05.010

[57] Dabir, et al, *Journal of Thoracic Oncology*, 9(9), 1316-1323, 2014. doi: 10.1097/JTO.0000000000000234

[58] Uchino, et al, *Cancer Science*, 90(11), 1231-1237, 1999. doi: 10.1111/j.1349-7006.1999.tb00701.x

[59] Krampitz. *Cancer*, 120(13), 1920-1931, 2014: 10.1002/cncr.28661

[60] Jhiang et al, Thyroid 6(2), 1996. doi: 10.1089/thy.1996.6.115

[61] Dvořáková, et al, *Thyroid*, 16(3), 311-316, 2006. doi: 10.1089/thy.2006.16.311

[62] Severskaya et al, *Genomics Transcriptomics Proteomics*, 40(3) 425-435.

[63] Elisei, et al, *Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy*, 5(1), 1, 2014. doi: 10.4172/2157-7412.1000214

[64] Ahmed et al, The Journal of Molecular Diagnostics, 7(2), 283-288, 2005. doi: 10.1016/S1525-1578(10)60556-9

[65] Oliveira, et al. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 37(84), 2018. doi: 10.1186/s13046-018-0746-y

[66] Yi, et al. *Case Rep. Endocrinol.* 2018:8657314, 2018. doi: 10.1155/2018/8657914

[67] Huang, et al. *Cell*. 173(2): 355-370, 2018. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.039

[68] Bosic, et al. *Pathology*. 50(3):327-332, 2018. doi: 10.1016/j.pathol.2017.10.011

[0264]

[69] Yao, et al. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 87(28):1962-1965, 2007. PMID: 17923033

[70] Quintela-Fandino, et al. *Mol. Oncol.* 8(8):1719-1728, 2014. doi: 10.1016/j.molonc.2014.07.005

[71] Urbini, et al. *Int J Genomics* 2018: 6582014. doi: 10.1155/2018/6582014

[72] Yu, et al. *Clin Lung Cancer*, pii: S1525-7304(18)30204-3, 2018. doi: 10.1016/j.cllc.2018.08.010

[73] Soca-Chafre, et al. *Oncotarget* 9(55):30499-30512, 2018. doi: 10.18632/oncotarget.25369

[74] Kim, et al. *BMC Urol* 18(1):68, 2018. doi: 10.1186/s12894-018-0380-1

[75] Qi, et al. *PLoS One* 6(5):e20353, 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0020353

[76] Bartsch, et al *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108(2):128-132, 2000. doi: 10.1055/s-2000-5806

[77] Nunes, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 87(12):5658-5661, 2002. doi: 10.1210/jc.2002-020345

[78] Plenker et al., Sci. Transl. Med., 9(394), doi: 10.1126/scitranslmed.aah6144, 2017

[79] Romei, et al., *European Thyroid Journal*, Vol. 7, Supp. 1, pp 63. Abstract No: P1-07-69. Meeting Info: 41st Annual Meeting of the European Thyroid Association, ETA 2018. 15 Sep 2018-18 Sep 2018. doi: 10.1159/000491542

[80] Ciampi, et al., *European Thyroid Journal*, Vol. 7, Supp. 1, pp 63. Abstract No: OP-09-66. Meeting Info: 41st Annual Meeting of the European Thyroid Association, ETA 2018. 15 Sep 2018-18 Sep 2018. doi: 10.1159/000491542

[0265]

[0266] 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 야생형 RET 키나제와 비교하여 1개 이상의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 RET 키나제의 발현을 발생시키는 RET 유전자에서 적어도 1개의 점 돌연변이를 포함한다 (예를 들어, **표 2a**에 열거된 점 돌연변이).

[0267] **표 2a RET 키나제 단백질 아미노산 치환/삽입/결실**[A]

아미노산 위치 20
아미노산 위치 32 (예를 들어, S32L)
아미노산 위치 34 (예를 들어, D34S)
아미노산 위치 40 (예를 들어, L40P)
아미노산 위치 64 (예를 들어, P64L)
아미노산 위치 67 (예를 들어, R67H)
아미노산 위치 114 (예를 들어, R114H)
아미노산 위치 145 (예를 들어, V145G)
아미노산 위치 200
아미노산 위치 292 (예를 들어, V292M)
아미노산 위치 294
아미노산 위치 321 (예를 들어, G321R)
아미노산 위치 330 (예를 들어, R330Q)
아미노산 위치 338 (예를 들어, T338I)
아미노산 위치 360 (예를 들어, R360W)
아미노산 위치 393 (예를 들어, F393L)
아미노산 위치 432
Δ 아미노산 잔기 505-506 (엑손 7에서 6-염기 쌍 프레임내 생식계열 결실)
아미노산 위치 510 (예를 들어, A510V)
아미노산 위치 511 (예를 들어, E511K)
아미노산 위치 513 (예를 들어, G513D)
아미노산 위치 515 (예를 들어, C515S, C515W[4])
아미노산 위치 525 (예를 들어, R525W)
아미노산 위치 531 (예를 들어, C531R, 또는 9 염기 쌍 중복)
아미노산 위치 532 (예를 들어, 중복)
아미노산 위치 533 (예를 들어, G533C, G533S)

[0268]

아미노산 위치 550 (예를 들어, G550E)
아미노산 위치 591 (예를 들어, V591I)
아미노산 위치 593 (예를 들어, G593E)
아미노산 위치 595 (예를 들어, E595D 및 E595A)
아미노산 위치 600 (예를 들어, R600Q)
아미노산 위치 602 (예를 들어, I602V)
아미노산 위치 603 (예를 들어, K603Q, K603E)
아미노산 위치 606 (예를 들어, Y606C)
아미노산 위치 609 (예를 들어, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W)
아미노산 위치 611 (예를 들어, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W)
아미노산 위치 616 (예를 들어, E616Q)
아미노산 위치 618 (예를 들어, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W)
아미노산 위치 620 (예를 들어, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F)
아미노산 위치 623 (예를 들어, E623K)
아미노산 위치 624 (예를 들어, D624N)
아미노산 위치 630 (예를 들어, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W)
아미노산 위치 631 (예를 들어, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E,)
아미노산 위치 632 (예를 들어, E632K, E632G)
Δ 아미노산 잔기 632-633 (엑손 11에서 6-염기 쌍 프레임내 생식계열 결실)
아미노산 위치 633 (예를 들어, 9 염기 쌍 중복)
아미노산 위치 634 (예를 들어, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, 또는 C634T, 또는 삽입 ELCR, 또는 12 염기 쌍 중복) (예를 들어, MTC를 초래함)
아미노산 위치 635 (예를 들어, R635G)
아미노산 위치 636 (예를 들어, T636P, T636M)
아미노산 위치 640 (예를 들어, A640G)

[0269]

아미노산 위치 641 (예를 들어, A641S, A641T)
아미노산 위치 648 (예를 들어, V648I)
아미노산 위치 649 (예를 들어, S649L)
아미노산 위치 664 (예를 들어, A664D)
아미노산 위치 665 (예를 들어, H665Q)
아미노산 위치 666 (예를 들어, K666E, K666M, K666N, K666R)
아미노산 위치 686 (예를 들어, S686N)
아미노산 위치 689 (예를 들어, S689T)
아미노산 위치 691 (예를 들어, G691S)
아미노산 위치 694 (예를 들어, R694Q)
아미노산 위치 700 (예를 들어, M700L)
아미노산 위치 706 (예를 들어, V706M, V706A)
아미노산 위치 713 스플라이스 변이체 (예를 들어, E713K)
아미노산 위치 732 (예를 들어, E732K)
아미노산 위치 736 (예를 들어, G736R)
아미노산 위치 748 (예를 들어, G748C)
아미노산 위치 750 (예를 들어, A750P)
아미노산 위치 765 (예를 들어, S765P)
아미노산 위치 766 (예를 들어, P766S, P766M)
아미노산 위치 768 (예를 들어, E768Q, E768D)
아미노산 위치 769 (예를 들어, L769L)
아미노산 위치 770 (예를 들어, R770Q)
아미노산 위치 771 (예를 들어, D771N)
아미노산 위치 777 (예를 들어, N777S)
아미노산 위치 778 (예를 들어, V778I)
아미노산 위치 781 (예를 들어, Q781R)
아미노산 위치 790 (예를 들어, L790F)
아미노산 위치 791 (예를 들어, Y791F, Y791N)
아미노산 위치 802

[0270]

아미노산 위치 804 (예를 들어, V804L, V804M, V804E) (예를 들어, MTC를 초래함)
아미노산 위치 805 (예를 들어, E805K)
아미노산 위치 804/805 (예를 들어, V804M/E805K)
아미노산 위치 806 (예를 들어, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806E, Y806H, Y806N)
아미노산 위치 810 (예를 들어, G810R, G810S, G810A, G810C, G810V, 및 G810D)
아미노산 위치 818 (예를 들어, E818K)
아미노산 위치 819 (예를 들어, S819I)
아미노산 위치 823 (예를 들어, G823E)
아미노산 위치 826 (예를 들어, Y826M, Y826S)
아미노산 위치 833 (예를 들어, R833C)
아미노산 위치 836 (예를 들어, S836S)
아미노산 위치 841 (예를 들어, P841L, P841P)
아미노산 위치 843 (예를 들어, E843D)
아미노산 위치 844 (예를 들어, R844W, R844Q, R844L)
아미노산 위치 848 (예를 들어, M848T)
아미노산 위치 852 (예를 들어, I852M)
아미노산 위치 865 (예를 들어, L865V)
아미노산 위치 870 (예를 들어, L870F)
아미노산 위치 873 (예를 들어, R873W)
아미노산 위치 876 (예를 들어, A876V)
아미노산 위치 881 (예를 들어, L881V)
아미노산 위치 882
아미노산 위치 883 (예를 들어, A883F, A883S, A883T)
아미노산 위치 884 (예를 들어, E884K)
아미노산 위치 886 (예를 들어, R886W)
아미노산 위치 891 (예를 들어, S891A)
아미노산 위치 897 (예를 들어, R897Q)

[0271]

아미노산 위치 898 (예를 들어, D898V)
아미노산 위치 900 (예를 들어, Y900F)
아미노산 위치 901 (예를 들어, E901K)
아미노산 위치 904 (예를 들어, S904F, S904S, S904C)
아미노산 위치 907 (예를 들어, K907E, K907M)
아미노산 위치 908 (예를 들어, R908K)
아미노산 위치 911 (예를 들어, G911D)
아미노산 위치 912 (예를 들어, R912P, R912Q)
아미노산 위치 918 (예를 들어, M918T, M918V, M918L) (예를 들어, MTC를 초래함)
아미노산 위치 919 (예를 들어, A919V)
아미노산 위치 921 (예를 들어, E921K)
아미노산 위치 922 (예를 들어, S922P, S922Y)
아미노산 위치 930 (예를 들어, T930M)
아미노산 위치 961 (예를 들어, F961L)
아미노산 위치 972 (예를 들어, R972G)
아미노산 위치 982 (예를 들어, R982C)
아미노산 위치 1009 (예를 들어, M1009V)
아미노산 위치 1015 (예를 들어, Y1015F)
아미노산 위치 1017 (예를 들어, D1017N)
아미노산 위치 1041 (예를 들어, V1041G)
아미노산 위치 1064 (예를 들어, M1064T)
아미노산 위치 1096 (예를 들어, Y1096F)
RET+3
(엑손 6 및 11에서 프레임내 결실)
(엑손 15에서 3bp 프레임내 결실)

[0272]

[0273] [A] 상기 도시된 RET 키나제 돌연변이는 활성화 돌연변이일 수 있고/거나, 예를 들어 야생형 RET 키나제와 비교하여 RET 억제제 및/또는 다중-키나제 억제제 (MKI)에 대한 RET 키나제의 증가된 내성을 부여할 수 있다.

[0274] 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 RET 키나제 도메인의 구성적 활성을 발생시키는 (야생형 RET 키나제와 비교하여) 적어도 1개의 결실된 잔기를 갖는 RET의 대안적으로 스플라이싱된 변이체인 발현된 단백질을 생성하는 RET mRNA에서의 스플라이스 변이를 포함한다.

[0275] 본원에서 정의된 바와 같이, "RET 키나제 억제제"에는 RET 억제 활성을 나타내는 임의의 화합물이 포함된다. 일부 실시양태에서, RET 키나제 억제제는 RET 키나제에 대해 선택적이다. 예시적인 RET 키나제 억제제는 본원에 기재된 검정에서 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 RET 키나제에 대한 억제 활성 (IC_{50})을 나타낼 수 있다. 일부 실시양태에서, RET 키나제 억제제는 본원에 제공된 검정에서 측정시 약 25 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 5 nM 미만, 또는 약 1 nM 미만의 RET 키나제에 대한 억제 활성 (IC_{50})을 나타낼 수 있다.

[0276] 본원에서 사용된 바와 같이, "제1 RET 키나제 억제제" 또는 "제1 RET 억제제"는 본원에서 정의된 바와 같은 RET 키나제 억제제이지만, 본원에서 정의된 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 포함하지 않는다. 본원에서 사용된 바와 같이, "제2 RET 키나제 억제제" 또는 "제2 RET 억제제"는 본원에서 정의된 바와 같은 RET 키나제 억제제이지만, 본원에서 정의된 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태는 포함하지 않는다. 제1 및 제2 RET 억제제 둘 다 본원에 제공된 방법에 존재하는 경우에, 제1 및 제2 RET 키나제 억제제는 상이하다.

[0277] 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는, 야생형 RET 키나제와 비교하여 1개 이상의 삽입 또는 제거된 아미노산을 갖는 RET 키나제의 생성을 발생시키는 RET 유전자에서의 1개 이상의 아미노산 치환 또는 삽입 또는 결실을 갖는 RET 키나제의 생성을 발생시키는 RET 유전자에서 적어도 1개의 점 돌연변이를 포함한다. 일부 경우에, 생성된 RET 키나제는 야생형 RET 키나제 또는 동일한 돌연변이를 포함하지 않는 RET 키나제와 비교하여 1종 이상의 제1 RET 키나제 억제제(들)에 의한 그의 포스포트랜스퍼라제 활성의 억제에 대해 더욱 내성이다. 이러한 돌연변이는 임의적으로 (예를 들어, 특정한 RET 억제제 내성 돌연변이를 포함하지 않는 암 세포 또는 종양과 비교하여) 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료에 대해 RET 키나제를 갖는 암 세포 또는 종양의 민감성을 감소시키지 않는다. 이러한 실시양태에서, RET 억제제 내성 돌연변이는 야생형 RET 키나제, 또는 동일한 제1 RET 키나제 억제제의 존재하에 동일한 돌연변이를 갖지 않는 RET 키나제와 비교하여, 제1 RET 키나제 억제제의 존재하에 증가된 V_{max}, ATP에 대한 감소된 K_m, 및 제1 RET 키나제 억제제에 대한 증가된 K_D 중 하나 이상을 갖는 RET 키나제를 생성할 수 있다.

[0278] 다른 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는, 야생형 RET 키나제와 비교하여 1개 이상의 아미노산 치환을 갖고 야생형 RET 키나제 또는 동일한 돌연변이를 포함하지 않는 RET 키나제와 비교하여 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 대해 증가된 내성을 갖는 RET 키나제의 생성을 발생시키는 RET 유전자에서의 적어도 1개의 점 돌연변이를 포함한다. 이러한 실시양태에서, RET 억제제 내성 돌연변이는 야생형 RET 키나제, 또는 동일한 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 존재하에 동일한 돌연변이를 포함하지 않는 RET 키나제와 비교하여, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 존재하에 증가된 V_{max}, 감소된 K_m, 및 감소된 K_D 중 하나 이상을 갖는 RET 키나제를 생성할 수 있다.

[0279] RET 억제제 내성 돌연변이의 예에는 예를 들어 게이트키퍼 잔기 (예를 들어, 야생형 RET 키나제에서 아미노산 위치 804), P-루프 잔기 (예를 들어, 야생형 RET 키나제에서 아미노산 위치 730-737), DFG 모티프에 또는 그 근처에 있는 잔기 (예를 들어, 야생형 RET 키나제에서 아미노산 위치 888-898), 및 ATP 클레프트 용매 프런트 아미노산 잔기 (예를 들어, 야생형 RET 키나제의 아미노산 위치 758, 811 및 892)를 비롯하여 이로 제한되지 않는, RET 키나제의 삼차 구조의 ATP 결합 부위에서 및 그 근처에서 (예를 들어, 야생형 RET 키나제, 예를 들어 본원에 기재된 예시적인 야생형 RET 키나제의 아미노산 위치 730-733, 738, 756, 758, 804, 805, 807, 810, 811, 881 및 892) 점 돌연변이, 삽입 또는 결실이 포함될 수 있다. 이들 유형의 돌연변이의 추가의 예에는 효소 활성 및/또는 약물 결합에 영향을 미칠 수 있는 잔기, 예컨대 비제한적으로 활성화 루프에서의 잔기 (예를 들어, 야생형 RET 키나제의 아미노산 위치 891-916), 활성화 루프 근처에 있거나 그와 상호작용하는 잔기, 활성 또는 불활성 효소 입체형태에 기여하는 잔기에서의 변화, C-헬릭스 이전에 및 C-헬릭스에 있는 루프에서의 (예를 들어, 야생형 RET 단백질에서 아미노산 위치 768-788) 돌연변이, 결실 및 삽입을 비롯한 변화가 포함된다. 일부 실시양태에서, 야생형 RET 단백질은 본원에 기재된 예시적인 야생형 RET 키나제이다. 변화될 수 있는 (그리고 RET 억제제 내성 돌연변이인) 특이적 잔기 또는 잔기 영역에는 표 3에 열거된 것들이 포함되나 이로 제한되지 않고, 넘버링은 인간 야생형 RET 단백질 서열 (예를 들어, SEQ ID NO: 1)을 기준으로 한다. 관련 기술분야의 기술자에 의해 이해될 수 있는 바와 같이, SEQ ID NO: 1에서의 특정한 아미노산 위치에 상응하는 기준 단백질 서열에서의 아미노산 위치는 (예를 들어 ClustalW2와 같은 소프트웨어 프로그램을 사용하여) 기준 단백질 서열과 SEQ ID NO: 1을 정렬시킴으로써 결정될 수 있다. RET 억제제 내성 돌연변이 위치의 추가의 예는 표 4에서 도시된다. 이들 잔기에 대한 변화에는 단일 또는 다중 아미노산 변화, 서열 내에서의 또는 플랭킹하는 삽입, 및 서열 내에서의 또는 플랭킹하는 결실이 포함될 수 있다. 또한, [J. Kooistra, G. K. Kanev, O. P. J. Van Linden, R. Leurs, I. J. P. De Esch, and C. De Graaf, "KLIFS: A structural kinase-ligand interaction database," *Nucleic Acids Res.*, vol. 44, no. D1, pp. D365-D371, 2016]을 참고하며, 이는 그의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0280] 성숙한 인간 RET 단백질의 예시적인 서열 (SEQ ID NO: 1)

```
MAKATSGAAG LRLLLLLLLP LLGKVALGLY FSRDAYWEKL YVDQAAGTPL LYVHALRDAP EEVPSFRLGQ
HLYGTYRTRL HENNWICIQE DTGLLYLNRS LDHSSWEKLS VRNRGFPLLT VYLKVFLSPT SLREGECQWP
GCARVYFSFF NTSFPACSSL KPRELCFPET RPSFRIRENR PPGTFHQFRL LPVQFLCPNI SVAYRLLEGE
GLPFRCAPDS LEVSTRWALD REQREKYELV AVCTVHAGAR EEVVMVPFPV TVYDEDDSAP TFPAGVDTAS
AVVEFKRKED TVVATLRVFD ADVVPASGEL VRRYTSTLLP GDTWAQQTFR VEHWPNETSV QANGSFVRAT
VHDYRLVLNR NLSISENRTM QLAVLVNDSD FQGPGAGVLL LHFNVSVLPV SLHLPSTYSL SVSRRARRFA
QIGKVCVENC QAFSGINVQY KLHSSGANCS TLGVVTSAED TSGILFVNDT KALRRPKCAE LHYMVVATDQ
QTSRQAQAQL LVTVEGSYVA EEAGCPLSCA VSKRRLECEE CGGLGSPTGR CEWRQGDGKG ITRNFSTCSP
STKTCPDGHC DVVETQDINI CPQDCLRGSI VGGHEPGEPR GIKAGYGTCN CFPEEEKCFC EPEDIQDPLC
DELCRTVIAA AVLFSFIVSV LLSAFCIHCY HKFAHKPPIS SAEMTFRRPA QAFPVSYSSS GARRPSLDSM
ENQVSVDAFK ILEDPKWEFP RKNLVLGKTL GEGEFGKVVK ATAFHLKGRA GYTTVAVKML KENASPSELR
DLLSEFNVLK QVNHPHVIKL YGACSQDGPL LLIVEYAKYG SLRGFLRESR KVGPGYLGSG GSRNSSSLDH
PDERALTMGD LISFAWQISQ GMQYLAEMKL VHRDLAARNI LVAEGRKMKI SDFGLSRDVY EEDSYVKRSQ
GRIPVKWMAI ESLFDHIYTT QSDVWSFGVL LWEIVTLGGN PYPGIPPERL FNLLKTGHRM ERPDNCSEEM
YRLMLQCWKQ EPDKRPVFAD ISKDLEKMMV KRRDYLDLAA STPSDSLIYD DGLSEEETPL VDCNNAPLPR
ALPSTWIENK LYGMSDPNWP  GESPVPLTRA DGTNTGFPRY  PNDSVYANWM LSPSAAKLMD TFDS
```

[0281]

[0282] 일부 실시양태에서, RET 억제제 내성 돌연변이는 MET 유전자, MET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 포함할 수 있다.

[0283] 문구 "MET 유전자, MET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애"는 유전자 돌연변이 (예를 들어, 융합 단백질의 발현을 발생시키는 MET 유전자 전좌, 야생형 RET 단백질과 비교하여 적어도 1개의 아미노산의 결실을 포함하는 RET 단백질의 발현을 발생시키는 MET 유전자에서의 결실, 또는 1개 이상의 점 돌연변이를 갖는 RET 단백질의 발현을 발생시키는 MET 유전자에서의 돌연변이, 또는 야생형 MET 단백질과 비교하여 MET 단백질에서 적어도 1개의 아미노산의 결실을 발생시키는 MET 단백질을 생성하는 MET mRNA의 대안적인 스플라이싱된 버전), 또는 세포에서 MET 단백질의 과발현을 발생시키거나 또는 MET 유전자의 과발현으로 인한 오토크린 활성을 발생시키는 MET 유전자 증폭 (세포에서 MET 단백질의 키나제 도메인 (예를 들어, MET 단백질의 구성적으로 활성인 키나제 도메인)의 활성에서의 병원성 증가를 발생시킴)을 지칭한다. 또 다른 예로서, MET 유전자, MET 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 돌연변이를 포함하지 않는 MET 유전자에 의해 코딩되는 단백질과 비교하여 구성적으로 활성이거나 또는 증가된 활성을 갖는 MET 단백질을 코딩하는 MET 유전자에서의 돌연변이일 수 있다. 예를 들어, MET 유전자, MET 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 기능적 키나제 도메인을 포함하는 MET의 제1 부분, 및 파트너 단백질의 제2 부분 (즉, MET가 아님)을 함유하는 융합 단백질의 발현을 발생시키는 유전자 또는 염색체 전좌의 결과일 수 있다. 일부 예에서, MET 유전자, MET 단백질, 또는 발현 또는 활성의 조절장애는 1개 MET 유전자와 또 다른 비-MET 유전자의 유전자 전좌의 결과일 수 있다.

[0284] 용어 "야생형 MET" 또는 "야생-유형 MET"는 MET-연관된 암을 갖지 않는 (임의적으로 또한 MET-연관된 암이 발달한 위험이 증가되지 않고/거나 MET-연관된 암을 갖는 것으로 의심되지 않는) 대상체에서 발견되거나, 또는 MET-연관된 암을 갖지 않는 (임의적으로 또한 MET-연관된 암이 발달한 위험이 증가되지 않고/거나 MET-연관된 암을 갖는 것으로 의심되지 않는) 대상체로부터의 세포 또는 조직에서 발견되는 핵산 (예를 들어, MET 유전자 또는 MET mRNA) 또는 단백질 (예를 들어, MET 단백질)을 기재한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "MET-연관된 암"은 MET 유전자, MET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애와 연관된 또는 그를 갖는 암을 지칭한다.

[0285] 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태는 기존 약물 치료 (예를 들어, 다른 RET 키나제 억제제; 예를 들어, 제1 및/또는 제2 RET 키나제 억제제)와 조합하여 또는 그에 대한 후속적인 또는 추가의 (예를 들어, 후속 조치) 요법으로서 투여함으로써 (예를 들어, 제1 RET 억제제에 대한 증가된 내성, 예를 들어 아미노산 위치 804에서의 치환, 예를 들어 V804M, V804L 또는 V804E, 아미노산 위치 810에서의 치환, 예를 들어 G810S, G810R, G810C, G810A, G810V, 및 G810D, 및/또는 표 3 및 4에 열거된 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 발생시키는) RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암이 발병한 환자를 치료하는데 유용하다. 예시적인 제1 및 제2 RET 키나제 억제제는 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 제1 또는 제2 RET 키나제 억제제는 카보잔티닙, 반데타닙, 알렉티닙, 아파티닙, 시트라바티닙, 소라페닙, 렌바티닙, 포나티닙, 도비티닙, 수니티닙, 포레티닙, BLU667, 및 BLU6864로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0286] 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태는 (제1 또는 제2 RET 억제제에 대한 증가된 내성, 예를 들어 아미노산 위치 804에서의 치환, 예를 들어 V804M, V804L 또는 V804E, 또는 예를 들어 아미노산 위치 810에서의 치환, 예를 들어 G810S, G810R, G810C, G810A, G810V, 및 G810D를 발생시키는) 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 것으로 확인된 암의 치료에 유용하다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이는 RET 융합 단백질 (예를 들어, 표 1에 기재된 임의의 RET 유전자 융합 단백질)을 코딩하는 핵산 서열에서 발생하여, RET 키나제 억제제 내성을 나타내는 RET 융합 단백질을 발생시킨다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이는 돌연변이성 RET 단백질 (예를 들어, 표 2에 기재된 임의의 돌연변이를 갖는 돌연변이성 RET 단백질)을 코딩하는 핵산 서열에서 발생하여, RET 키나제 내성을 나타내는 돌연변이성 RET 단백질을 생성한다. RET 억제제 내성 돌연변이의 비제한적인 예는 표 3 및 4에 열거되어 있다.

[0287] **표 3. RET 억제제 내성 돌연변이**

예시적인 RET 내성 돌연변이
아미노산 위치 634 (예를 들어, C634W)[10]
아미노산 위치 732 (예를 들어, E732K)[7]
아미노산 위치 788 (예를 들어, I788N)[8]
아미노산 위치 790 (예를 들어, L790F)[9]
아미노산 위치 804 (예를 들어, V804M[1, 2], V804L[1, 2], V804E[6])
아미노산 위치 778/804[13]
아미노산 위치 804/805 (예를 들어, V804M/E805K)[3]
아미노산 위치 806 (예를 들어, Y806C[4, 6], Y806E[4], Y806S[6], Y806H[6], Y806N[6])
아미노산 위치 804/806 (예를 들어, V804M/Y806C)[11]
아미노산 위치 810 (예를 들어, G810A[5], G810R[6], G810S[6], G810C, G810V, 및 G810D)
아미노산 위치 865 (예를 들어, L865V[6])
아미노산 위치 870 (예를 들어, L870F[6])
아미노산 위치 891 (예를 들어, S891A)[10]
아미노산 위치 904 (예를 들어, S904F)[12]
아미노산 위치 804/904 (예를 들어, V804M/S904C)[11]
아미노산 위치 918 (예를 들어, M918T)[10]

[0288]

[1] Yoon et al., *J. Med. Chem.* 59(1):358-73, 2016.

[2] U.S. Patent No. 8,629,135.

[3] Cranston, et al., *Cancer Res.* 66(20):10179-87, 2006.

[4] Carlomagno, et al., *Endocr. Rel. Cancer* 16(1):233-41, 2009.

[5] Huang et al., Mol. Cancer Ther., 2016 Aug 5. pii: molcanther.0258.2016. [Epub ahead of print].

[6] PCT Patent Application Publication No. WO 2016/127074.

[7] Mamedova et al., Summer Undergraduate Research Programs (SURP) Student Abstracts, University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016.

[8] Plenker et al., *Sci. Transl. Med.*, 9(394), doi: 10.1126/scitranslmed.aah6144, 2017.

[9] Kraft et al, *Cancer Research*, 2017, Vol. 77, No. 13, Supp. Supplement 1. Abstract Number: 4882; American Association for Cancer Research Annual Meeting 2017. Washington, DC, United States. 01 Apr 2017-05 Apr 2017.

[10] U.S. Patent Application Publication No. 2018/0022732.

[11] Roskoski and Sadeghi-Nejad, *Pharmacol. Res.*, 128, 1-17. doi: 10.1016/j.phrs.2017.12.021, 2018.

[12] Nakaoku, et al. *Nat Commun*, 9(1), 625. doi: 10.1038/s41467-018-02994-7, 2018.

[13] Roy et al. *Oncologist*, 18(10): 1093-1100. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0053, 2013.

[0289]

[0290] 표 4. RET 억제제 내성 돌연변이의 추가의 예시적인 아미노산 위치

RET 아미노산 및 위치	예시적인 돌연변이	메카니즘적 내성 근거
L730	P	입체 장애 및/또는 활성 입체형태적 효과
G731	V	입체 장애 및/또는 활성 입체형태적 효과
E732	K	입체 장애 및/또는 활성 입체형태적 효과
G733	V	입체 장애 및/또는 활성 입체형태적 효과
E734	K	입체 장애 및/또는 활성 입체형태적 효과
L760	M	활성 입체형태적 효과
K761	E	활성 입체형태적 효과
E762	K	활성 입체형태적 효과
N763	D	활성 입체형태적 효과
A764	V	활성 입체형태적 효과
S765	N	활성 입체형태적 효과
P766	A	활성 입체형태적 효과
S767	C	활성 입체형태적 효과
E768	K	활성 입체형태적 효과
L779	M	입체 장애 및/또는 활성 입체형태적 효과
I788	M	입체 장애 및/또는 활성 입체형태적 효과
M868	R	입체 장애 및/또는 활성 입체형태적 효과
K869	E	입체 장애 및/또는 활성 입체형태적 효과
L870	Q	입체 장애 및/또는 활성 입체형태적 효과
V871	M	입체 장애 및/또는 활성 입체형태적 효과
H872	R	입체 장애 및/또는 활성 입체형태적 효과
R873	P	입체 장애 및/또는 활성 입체형태적 효과

[0291]

RET 아미노산 및 위치	예시적인 돌연변이	메카니즘적 내성 근거
D874	Y	입체 장애 및/또는 활성 입체형태적 효과
L881	R	입체 장애 및/또는 활성 입체형태적 효과
L895	M	활성 입체형태적 효과
S896	N	활성 입체형태적 효과
R897	C	활성 입체형태적 효과
D898	Y	활성 입체형태적 효과
V899	G	활성 입체형태적 효과
Y900	D	활성 입체형태적 효과
E901	K	활성 입체형태적 효과
E902	K	활성 입체형태적 효과
D903	Y	활성 입체형태적 효과
S904	C	활성 입체형태적 효과
Y905	D	활성 입체형태적 효과
V906	M	활성 입체형태적 효과
K907	E	활성 입체형태적 효과
R908	P	활성 입체형태적 효과
S909	C	활성 입체형태적 효과
Q910	R	활성 입체형태적 효과
G911	C	활성 입체형태적 효과
R912	P	활성 입체형태적 효과

[0292]

[0293] RET의 종양 형성 역할은 여포성 갑상선 세포로부터 발생하며 가장 흔한 갑상선 악성종양인 유두상 갑상선 암종(PTC) (Grieco et al., *Cell*, 1990, 60, 557-63)에서 처음 기재되었다. 대략 20-30%의 PTC는 프로모터 및 구성적으로 발현된 비관련 유전자의 5' 부분을 RET 티로신 키나제 도메인에 연결시키는 체세포 염색체 재배열 (전좌 또는 역위)을 보유하며 (Greco et al., Q. *J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2009, 53, 440-54), 따라서 갑상선 세포에서 그의 이소성 발현을 유도한다. 이러한 재배열에 의해 생성된 융합 단백질은 "RET/PTC" 단백질로 명명된다. 예를 들어, RET/PTC 1은 유두상 갑상선 암종에서 흔히 발견되는 CCDD6과 RET의 융합체이다. 유사하게, RET/PTC3 및 RET/PTC4 둘 다 유두상 갑상선 암종에서 흔히 발견되는 ELE1 및 RET의 융합체이지만, RET/PTC3 및 RET/PTC4를 생성하는 융합 사건은 상이한 분자량을 갖는 상이한 단백질을 초래한다 (예를 들어, [Fugazzola et al., *Oncogene*, 13(5):1093-7, 1996] 참고). PTC와 회합된 일부 RET 융합체는 "RET/PTC"로 지칭되지 않고, 대신에 융합 단백질 자체로 지칭된다. 예를 들어, RET와 ELKS 및 PCM1 둘 다의 융합체가 PTC에서 발견되지만, 상기 융합 단백질은 ELKS-RET 및 PCM1-RET로 지칭된다 (예를 들어, [Romei and Elisei, *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 3:54, doi: 10.3389/fendo.2012.00054, 2012] 참고). PTC의 발병에서 RET-PTC 재배열의 역할은 트랜스제닉 마우스에서 확인되었다 (Santoro et al., *Oncogene*, 1996, 12, 1821-6). 지금까지, PTC 및 다른 암 유형으로부터 다양한 융합 파트너가 확인되었고, 이들 모두는 리간드-비의존성 RET 이량체화 및 구성적 키나제 활성을 유도하는 단백질/단백질 상호작용 도메인을 제공한다 (예를 들어, 표 1 참고). 최근에, RET 유전자가 맵핑하는 염색체 10에서의 10.6 Mb 협동원체 역위는 폐 선암종 환자의 약 2%에서 확인되었고, 이는 키메라 유전자 KIF5B-RET의 상이한 변이체를 생성한다 (Ju et al., *Genome Res.*, 2012, 22, 436-45; Kohno et al., 2012, *Nature Med.*, 18, 375-7; Takeuchi et al., *Nature Med.*, 2012, 18, 378-81; Lipson et al., 2012, *Nature Med.*, 18, 382-4). 융합 전사체는 고도로 발현되고, 생성된 모든 키메라 단백질은 동종이량체화를 매개하는 KIF5B의 코일드-코일 영역의 N-말단 부분, 및 전체 RET 키나제 도메인을 함유한다. RET 양성 환자는 다른 공지된 종양 형성 변경 (예컨대, EGFR 또는 K-Ras 돌연변이, ALK 전좌)을 보유하지 않으며, 이는 KIF5B-RET 융합체가 폐 선암종의 드라이버 돌연변이일 수 있다는 가능성을 뒷받침한다. KIF5B-RET의 종양 형성 잠재성은 융합 유전자를 배양된 세포주에 형질감염시킴으로써 확인되었고: RET-PTC 융합 단백질에 의해 관찰된 것과 유사하게, KIF5B-RET는 구성적으로 인산화되고 BA-F3 세포의 NIH-3T3 형질전환 및 IL-3 비의존성 성장을 유도한다.

그러나, 다른 RET 융합 단백질, 예컨대 인간 폐 선암종 세포주 LC-2/ad의 증식에서 주요 역할을 하는 것으로 밝혀진 CCDC6-RET 융합 단백질이 폐 선암종 환자에서 관찰되었다 (*Journal of Thoracic Oncology*, 2012, 7(12):1872-1876). RET 억제제는 RET 재배열을 수반하는 폐암을 치료하는데 유용한 것으로 밝혀졌다 (Drilon, A.E. et al. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8007)). RET 융합 단백질은 결장직장암을 갖는 환자에서도 확인되었다 (Song Eun-Kee, et al. *International Journal of Cancer*, 2015, 136: 1967-1975).

[0294] RET 서열의 재배열 외에도, 여포곁 칼시토닌-생성 세포로부터 발생하는 수질성 갑상선 암종 (MTC)에서 확인되는 바와 같이 RET 원발암유전자의 기능 점 돌연변이의 획득 또한 종양 형성 사건을 유도한다 (de Groot, et al., *Endocrine Rev.*, 2006, 27, 535-60; Wells and Santoro, *Clin. Cancer Res.*, 2009, 15, 7119-7122). MTC의 대략 25%는 RET의 생식계열 활성화 점 돌연변이에 의해 초래되는 신경내분비 기관에 영향을 미치는 유전적 암 증후군의 그룹인 다발성 내분비 신생물 유형 2 (MEN2)와 연관이 있다. MEN2 아형 (MEN2A, MEN2B 및 가족성 MTC/FMTC)에서 RET 유전자 돌연변이는 질환의 상이한 MTC 공격성 및 임상 소견을 정의하는 강력한 표현형-유전자형 상관관계를 갖는다. MEN2A 증후군에서 돌연변이는 시스테인-풍부 세포외 영역에 위치하는 6개 시스테인 잔기 중 하나 (주로 C634)를 수반하여, 리간드-비의존성 동종이량체화 및 구성적 RET 활성화를 유도한다. 환자는 어린 연령에서 MTC가 발병하고 (5-25세에 발병), 크롬친화세포종 (50%) 및 부갑상선 기능 항진증 또한 발병할 수 있다. MEN2B는 키나제 도메인에 위치하는 M918T 돌연변이에 의해 주로 초래된다. 이 돌연변이는 그의 단량체 상태에서 RET를 구성적으로 활성화시키고, 키나제에 의한 기질 인식을 변경시킨다. MEN2B 증후군은 MTC, 크롬친화세포종 (환자의 50%) 및 신경절세포종의 초기 발병 (< 1 년) 및 매우 공격적인 형태를 특징으로 한다. FMTC에서, 유일한 질환 소견은 MTC이며, 이는 보통 성인 연령에서 발생한다. 전체 RET 유전자에 걸쳐 여러 상이한 돌연변이가 검출되었다. MTC 사례의 나머지 75%는 산발적이고, 그들의 약 50%는 RET 체세포 돌연변이를 보유하며: 가장 흔한 돌연변이는 MEN2B에서와 같이 가장 공격적인 표현형과 연관된 M918T이다. RET의 체세포 점 돌연변이는 다른 종양, 예컨대 결장직장암 (Wood et al., *Science*, 2007, 318, 1108-13) 및 소세포 폐 암종 (*Jpn. J. Cancer Res.*, 1995, 86, 1127-30)에서도 기재되었다. 일부 실시양태에서, MTC는 RET-융합 양성 MTC이다.

[0295] RET 신호전달 성분은 원발성 유방 종양에서 발현되고 유방 종양 세포주에서 에스트로겐 수용체-cc 경로와 기능적으로 상호작용하는 것으로 확인된 반면에 (Boulay et al., *Cancer Res.* 2008, 68, 3743-51; Plaza-Menacho et al., *Oncogene*, 2010, 29, 4648-57), GDNF 패밀리 리간드에 의한 RET 발현 및 활성화는 암 세포의 상이한 유형에 의한 신경 주위 침윤에서 중요한 역할을 할 수 있다 (Ito et al., *Surgery*, 2005, 138, 788-94; Gil et al., J. Natl. Cancer Inst., 2010, 102, 107-18; Iwahashi et al., Cancer, 2002, 94, 167-74).

[0296] RET는 또한 침윤성 유방암의 30-70%에서 발현되며, 에스트로겐 수용체-양성 종양에서 비교적 더 빈번하게 발현된다 (Plaza-Menacho, I., et al., *Oncogene*, 2010, 29, 4648-4657; Esseghir, S., et al., *Cancer Res.*, 2007, 67, 11732-11741; Morandi, A., et al., *Cancer Res.*, 2013, 73, 3783-3795; Gattelli, A., *EMBO Mol. Med.*, 2013, 5, 1335-1350).

[0297] RET 재배열의 확인은 결장직장암으로부터 정립된 (환자-유래된 이종이식편) PDX의 하위집합에서 보고되었다. 결장직장암 환자에서 이러한 사건의 빈도가 정의되긴 하였지만, 이들 데이타는 이 징후에서 표적으로서 RET의 역할을 시사한다 (Gozgit et al., AACR Annual Meeting 2014). 연구를 통해 RET 프로모터가 결장직장암에서 빈번하게 메틸화되는 것으로 밝혀졌고, RET 발현을 감소시키는 것으로 예측된 이형접합성 미스센스 돌연변이는 5-10%의 사례에서 확인되었으며, 이는 RET가 산발적 결장암에서 종양 저해자의 일부 특징을 가질 수 있음을 시사한다 (Luo, Y., et al., *Oncogene*, 2013, 32, 2037-2047; Sjoblom, T., et al., *Science*, 2006, 268-274; Cancer Genome Atlas Network, *Nature*, 2012, 487, 330-337).

[0298] 이제 증가하는 수의 종양 유형이 종양 진행 및 전파에 영향을 미칠 수 있는 실질적인 수준의 야생형 RET 키나제를 발현하는 것으로 확인되었다. RET는 췌장관 암종의 50-65%에서 발현되고, 발현은 전이성 및 더욱 고등급 종양에서 더욱 빈번하다 (Ito, Y, et al., *Surgery*, 2005, 138, 788-794; Zeng, Q., et al., *J. Int. Med. Res.* 2008, 36, 656-664).

[0299] 조혈 계통의 신생물에서, RET는 단핵구 분화와 함께 급성 골수성 백혈병 (AML)에서 뿐만 아니라 CMML에서 발현된다 (Gattei, V. et al., *Blood*, 1997, 89, 2925-2937; Gattei, V., et al., *Ann. Hematol*, 1998, 77, 207-210; Camos, M., *Cancer Res.* 2006, 66, 6947-6954). 최근의 연구를 통해 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML)을 갖는 환자에서 RET를 수반하는 드문 염색체 재배열이 확인되었다. CMML은 몇몇 티로신 키나제의 재배열과 빈번하게 연관되어 있고, 이는 RAS 경로의 활성화를 초래하는 키메라 시토졸성 종양단백질의 발현을 발생시킨다

(Kohlmann, A., et al., *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 2858-2865). RET의 경우에, RET를 BCR과 연결하거나 (BCR-RET) 또는 섬유모세포 성장 인자 수용체 1 종양유전자 파트너와 연결하는 (FGFR1OP-RET) 유전자 융합체는 초기 조혈 전구 세포에서 형질전환되었고, 아마도 RET-매개된 RAS 신호전달의 개시를 통해 이들 세포의 성숙을 단핵구 경로를 향해 이동시킬 수 있다 (Ballerini, P., et al., *Leukemia*, 2012, 26, 2384-2389).

[0300] RET 발현은 또한 전립선암, 소세포 폐 암종, 흑색종, 신세포 암종, 및 두경부 종양을 비롯한 몇몇 다른 종양 유형에서 발생하는 것으로 확인되었다 (Narita, N., et al., *Oncogene*, 2009, 28, 3058-3068; Mulligan, L. M., et al., *Genes Chromosomes Cancer*, 1998, 21, 326-332; Flavin, R., et al., *Urol. Oncol.*, 2012, 30, 900-905; Dawson, D. M., *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90, 519-523).

[0301] 신경모세포종에서, GFL에 의한 RET 발현 및 활성화는 종양 세포 분화에서 소정의 역할을 하였고, N-Myc (이의 발현은 불량한 예후의 마커임)를 하향조절하기 위해 잠재적으로 다른 신경영양 인자 수용체와 협력한다 (Hofstra, R. M., W., et al., *Hum. Genet.* 1996, 97, 362-364; Petersen, S. and Bogenmann, E., *Oncogene*, 2004, 23, 213-225; Brodeur, G. M., *Nature Ref. Cancer*, 2003, 3, 203-216).

[0302] RET와 교차 반응하는 다중표적화된 억제제가 공지되어 있다 (Borrello, M.G., et al., *Expert Opin. Ther. Targets*, 2013, 17(4), 403-419; 국제 특허 출원 번호 WO 2014/141187, WO 2014/184069, 및 WO 2015/079251). 이러한 다중표적화된 억제제 (또는 다중키나제 억제제 또는 MKI)는 또한 RET 억제제 내성 돌연변이의 발달과 연관있을 수 있다. 예를 들어, [Q. Huang et al., "Preclinical Modeling of KIF5B-RET Fusion Lung Adenocarcinoma.," *Mol. Cancer Ther.*, no. 18, pp. 2521-2529, 2016; Yasuyuki Kaneta et al., Abstract B173: Preclinical characterization and antitumor efficacy of DS-5010, a highly potent and selective RET inhibitor, *Mol Cancer Ther* January 1 2018 (17) (1 Supplement) B173; DOI:10.1158/1535-7163.TARG-17-B173]을 참고하며, 이들 둘 다 그들의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0303] 따라서, 암을 갖는 것으로 진단된 (또는 갖는 것으로 확인된) 환자에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 환자에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자를 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 환자 또는 환자로부터의 생검 샘플에서 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 확인하기 위한 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 시험 또는 검정의 사용을 통해, 또는 본원에 기재된 검정의 임의의 비제한적인 예를 수행함으로써, RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단되었던 환자. 일부 실시양태에서, 상기 시험 또는 검정은 키트로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 암은 RET-연관된 암이다. 예를 들어, RET-연관된 암은 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 포함하는 암일 수 있다.

[0304] (a) 환자에서 RET-연관된 암을 검출하고; (b) 환자에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법 또한 제공된다. 이들 방법의 일부 실시양태는 대상체에게 또 다른 항암제 (예를 들어, 제2 RET 억제제, 제2 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 면역요법)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 제1 RET 억제제로 이전에 치료되었거나 또는 또 다른 항암 치료, 예를 들어 종양의 적어도 일부분 절제 또는 방사선 요법으로 이전에 치료되었다. 일부 실시양태에서, 환자는 환자 또는 환자로부터의 생검 샘플에서 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 확인하기 위해 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 시험 또는 검정의 사용을 통해, 또는 본원에 기재된 검정의 임의의 비제한적인 예를 수행함으로써, RET-연관된 암을 갖는 것으로 결정된다. 일부 실시양태에서, 시험 또는 검정은 키트로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 암은 RET-연관된 암이다. 예를 들어, RET-연관된 암은 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 포함하는 암일 수 있다.

[0305] 환자가 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는지 여부를 결정하기 위해 환자로부터 수득된 샘플에 대해 검정을 수행하고, 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 또는 그의 제약 조성물을 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정된 환자에게 투여하는 (예를 들어, 특이적으로 또는 선택적으로 투여하는) 것을 포함하는, 환자를 치료하는 방법이 또한 제공된다. 이들 방법의 일부 실시양태는 대상체에게 또 다른 항암제 (예를 들어, 제2 RET 억제제, 제2 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의

제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 면역요법)을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 대상체는 제1 RET 억제제로 이전에 치료되었거나 또는 또 다른 항암 치료, 예를 들어 종양의 적어도 일부분 절제 또는 방사선 요법으로 이전에 치료되었다. 일부 실시양태에서, 환자는 RET-연관된 암을 갖는 것으로 의심되는 환자, RET-연관된 암의 하나 이상의 증상을 나타내는 환자, 또는 RET-연관된 암의 발달 위험이 상승된 환자이다. 일부 실시양태에서, 검정은 차세대 시퀀싱, 파이로시퀀싱, 면역조직화학, 또는 분해성(break apart) FISH 분석을 이용하다. 일부 실시양태에서, 검정은 규제 기관-승인된 검정, 예를 들어 FDA-승인된 키트이다. 일부 실시양태에서, 검정은 액체 생검이다. 추가의, 이들 방법에서 이용될 수 있는 비제한적인 검정이 본원에 기재된다. 추가의 검정 또한 관련 기술분야에 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 포함한다.

[0306] 환자가 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는지 여부를 결정하기 위해 환자로부터 수득된 샘플에 대해 검정 (예를 들어, 시험관내 검정)을 수행하는 단계를 통해 RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 환자에서 RET-연관된 암을 치료하는데 사용하기 위한 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 또는 그의 제약 조성물 또한 본원에 제공되며, 여기서 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애의 존재는 환자가 RET-연관된 암을 가짐을 확인시킨다. 환자가 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는지 여부를 결정하기 위해 환자로부터 수득된 샘플에 대해 검정을 수행하는 단계를 통해 RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 환자에서 RET-연관된 암을 치료하기 위한 의약의 제조에서 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 용도 또한 제공되며, 여기서 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애의 존재는 환자가 RET-연관된 암을 가짐을 확인시킨다. 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시양태는 환자의 임상 기록 (예를 들어, 컴퓨터 판독가능한 매체)에서 환자가 검정의 수행을 통해 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정되고, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 또는 그의 제약 조성물이 투여되어야 함을 기록하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 검정은 차세대 시퀀싱, 파이로시퀀싱, 면역조직화학, 또는 분해성 FISH 분석을 이용한다. 일부 실시양태에서, 검정은 규제 기관-승인된 검정, 예를 들어 FDA-승인된 키트이다. 일부 실시양태에서, 검정은 액체 생검이다. 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 포함한다.

[0307] 암의 치료를 필요로 하는 환자 또는 RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 환자에서 암의 치료에 사용하기 위한 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 또한 제공된다. RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 환자에서 암을 치료하기 위한 의약의 제조에서 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 용도 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 암은 RET-연관된 암, 예를 들어 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 RET-연관된 암이다. 일부 실시양태에서, 환자는 환자 또는 샘플로부터의 생검 샘플에서 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 확인하기 위해 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 키트의 사용을 통해 RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된다. 본원에서 제공된 바와 같이, RET-연관된 암에는 본원에 기재되고 관련 기술분야에 공지된 것들이 포함된다.

[0308] 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 환자는 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암을 갖는 것으로 확인되었거나 또는 진단되었다. 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 환자는 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양을 갖는다. 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 환자는 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양(들)을 갖는 환자일 수 있다. 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 환자는 종양이 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 것인 환자일 수 있다. 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 환자는 RET-연관된 암 (예를 들어, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암)을 갖는 것으로 의심된다. 일부 실시양태에서, a) 환자로부터의 샘플에서 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하고; b) 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 RET-연관된 암을 치료하

는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 하나 이상의 융합 단백질을 포함한다. RET 유전자 융합 단백질의 비제한적인 예는 표 1에 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 융합 단백질은 KIF5B-RET이다. 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 하나 이상의 RET 키나제 단백질 점 돌연변이/삽입/결실을 포함한다. RET 키나제 단백질 점 돌연변이/삽입/결실의 비제한적인 예는 표 2 및 2a에 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, RET 키나제 단백질 점 돌연변이/삽입/결실은 M918T, M918V, C634W, V804L, V804M, G810S, 및 G810R로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 포함한다. RET 억제제 내성 돌연변이의 비제한적인 예는 표 3 및 4에 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, RET 억제제 내성 돌연변이는 V804M이다. 일부 실시양태에서, RET 억제제 내성 돌연변이는 G810S이다. 일부 실시양태에서, RET 억제제 내성 돌연변이는 G810R이다. 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암은 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 검정 또는 키트를 이용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양은 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이에 대해 양성인 종양이다. 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양은 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 검정 또는 키트를 이용하여 결정된다.

[0309] 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 환자는 환자가 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양 (예를 들어, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 종양)을 갖는다는 것을 나타내는 임상 기록을 갖는다. 일부 실시양태에서, 임상 기록은 환자가 본원에 제공된 1종 이상의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 또는 조성물에 의해 치료되어야 함을 나타낸다. 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암은 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암이다. 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암은 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 검정 또는 키트를 이용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양은 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이에 대해 양성인 종양이다. 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양은 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 검정 또는 키트를 이용하여 결정된다.

[0310] 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를, 환자가 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는다는 것을 나타내는 임상 기록을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자를 치료하는 방법 또한 제공된다. 환자가 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는다는 것을 나타내는 임상 기록을 갖는 환자에서 RET-연관된 암을 치료하기 위한 의약의 제조에서 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 용도 또한 제공된다. 이들 방법의 일부 실시양태 및 용도는, 환자가 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는지 여부를 결정하기 위해 환자로부터 수득된 샘플에 대해 검정 (예를 들어, 시험관내 검정)을 수행하는 단계, 및 환자가 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 확인된 적이 있음을 환자의 임상 파일 (예를 들어, 컴퓨터 판독가능한 매체)에 정보를 기록하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 검정은 시험관내 검정이다. 예를 들어, 차세대 시퀀싱, 면역조직화학, 또는 분해성 FISH 분석을 이용하는 검정. 일부 실시양태에서, 검정은 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 키트이다. 일부 실시양태에서, 검정은 액체 생검이다. 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 포함한다.

[0311] 대상체를 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체가 RET 유전자, RET 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 수준의 조절장애를 갖는지 여부를 결정하기 위해 대상체로부터 수득된 샘플에 대해 검정을 수행하는 것을 포함한다. 이러한 일부 실시양태에서, 상기 방법은 또한 RET 유전자, RET 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정된 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체로부터 수득된 샘플에 대해 수행된 검정을 통해 대상체가 RET

유전자, RET 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 수준의 조절장애를 갖는다는 것을 결정하는 것을 포함한다. 이러한 실시양태에서, 상기 방법은 또한 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성에서의 조절장애는 RET 융합 단백질 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 RET 융합 단백질)의 발현을 발생시키는 유전자 또는 염색체 전좌이다. 일부 실시양태에서, RET 융합은 KIF5B-RET 융합 및 CCDC6-RET 융합으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절장애는 RET 유전자에서 1개 이상의 점 돌연변이 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 하나 이상의 RET 점 돌연변이)이다. RET 유전자에서의 1개 이상의 점 돌연변이는 예를 들어 하기 아미노산 치환: M918T, M918V, C634W, V804L, V804M, G810S, 및 G810R 중 1개 이상을 갖는 RET 단백질의 번역을 발생시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절장애는 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이 (예를 들어, 본원에 기재된 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이의 임의의 조합)이다. 이들 방법의 일부 실시양태는 대상체에게 또 다른 항암제 (예를 들어, 제2 RET 억제제 제2 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 면역요법)를 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0312] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 뇌 및/또는 중추 신경계 (CNS) 침투를 나타낸다. 이러한 화합물은 혈관 뇌 장벽을 가로지를 수 있고, 뇌 및/또는 다른 CNS 구조에서 RET 키나제를 억제할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 혈관 뇌 장벽을 치료 유효량으로 가로지를 수 있다. 예를 들어, 암 (예를 들어, RET-연관된 암, 예컨대 RET-연관된 뇌 또는 CNS 암)을 갖는 환자의 치료는 환자에게 화합물을 투여하는 (예를 들어, 경구 투여) 것을 포함할 수 있다. 이러한 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 원발성 뇌 종양 또는 전이성 뇌 종양을 치료하는데 유용하다. 예를 들어, 화합물은 신경교종, 예컨대 교모세포종 (다형성 교모세포종으로도 공지됨), 성상세포종, 희소돌기아교세포종, 뇌실막종, 및 혼합된 신경교종, 수막종, 수모세포종, 신경절신경교종, 슈반세포종 (신경섬유초종), 및 두개인두종 중 하나 이상의 치료에서 사용될 수 있다 (예를 들어, [Louis, D.N. et al. *Acta Neuropathol* 131(6), 803-820 (June 2016)]에 열거된 종양 참고). 일부 실시양태에서, 뇌 종양은 원발성 뇌 종양이다. 일부 실시양태에서, 환자는 또 다른 항암제, 예를 들어 또 다른 RET 억제제 (예를 들어, 일반식 I의 화합물이 아닌 화합물) 또는 다중-키나제 억제제로 이전에 치료받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 뇌 종양은 전이성 뇌 종양이다. 일부 실시양태에서, 환자는 또 다른 항암제, 예를 들어 또 다른 RET 억제제 (예를 들어, 일반식 I의 화합물이 아닌 화합물) 또는 다중-키나제 억제제로 이전에 치료받은 적이 있다.

[0313] RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 환자를 위한 치료를 선택하는 방법 (예를 들어, 시험관내 방법) 또한 제공된다. 일부 실시양태는 선택된 치료를 RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 선택된 치료는 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 투여를 포함할 수 있다. 일부 실시양태는 환자가 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는지 여부를 결정하기 위해 환자로부터 수득된 샘플에 대해 검정을 수행하는 단계, 및 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정된 환자를 RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인하고 진단하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 암은 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 RET-연관된 암이다. 일부 실시양태에서, 환자는 환자 또는 환자로부터의 생검 샘플에서 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 확인하기 위해 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 키트의 사용을 통해 RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 적이 있다. 일부 실시양태에서, RET-연관된 암은 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 암이다. 일부 실시양태에서, 검정은 시험관내 검정이다. 예를 들어, 차세대 시퀀싱, 면역조직화학, 또는 분해성 FISH 분석을 이용하는 검정. 일부 실시양태에서, 검정은 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 키트이다. 일부 실시양태에서, 검정은 액체 생검이다.

[0314] 환자가 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애 (예를 들어, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이)를 갖는지 여부를 결정하기 위해 환자로부터 수득된 샘플에 대해 검정을 수행하는 단계, 및 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 확인된 환자를 RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인하거나 또는 진단하는 단계를 포함하는, 환자를 위한 치료를 선택하는 방법 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태는 선택된 치료를 RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 예를 들어, 선택된 치료는 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 RET-연관된 암을 갖는

것으로 확인되거나 또는 진단된 환자에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 검정은 시험관내 검정이다. 예를 들어, 차세대 시퀀싱, 면역조직화학, 또는 분해성 FISH 분석을 이용하는 검정. 일부 실시양태에서, 검정은 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 키트이다. 일부 실시양태에서, 검정은 액체 생검이다.

[0315] RET-연관된 암을 갖는 환자를 선택하거나, 확인하거나 또는 진단하고, 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 투여를 포함하는 치료를 위해 환자를 선택하는 것을 포함하는, 치료를 위해 환자를 선택하는 방법 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 환자를 RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인하거나 또는 진단하는 것은 환자가 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는지 여부를 결정하기 위해 환자로부터 수득된 샘플에 대해 검정을 수행하는 단계, 및 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정된 환자를 RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인하거나 또는 진단하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료를 위해 환자를 선택하는 방법은 RET-연관된 암의 다양한 치료의 투여를 포함하는 임상 연구의 일부로서 이용될 수 있다. 일부 실시양태에서, RET-연관된 암은 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암이다. 일부 실시양태에서, 검정은 시험관내 검정이다. 예를 들어, 차세대 시퀀싱, 면역조직화학, 또는 분해성 FISH 분석을 이용하는 검정. 일부 실시양태에서, 검정은 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 키트이다. 일부 실시양태에서, 검정은 액체 생검이다. 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 포함한다.

[0316] 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 환자로부터의 샘플을 이용하여 환자가 RET 유전자, 또는 RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는지 여부를 결정하기 위해 이용된 검정에는 예를 들어 차세대 시퀀싱, 면역조직화학, 형광 현미경 검사, 분해성 FISH 분석, 써던 블롯팅, 웨스턴 블롯팅, FACS 분석, 노던 블롯팅, 및 PCR-기반 증폭 (예를 들어, RT-PCR 및 정량적 실시간 RT-PCR)이 포함될 수 있다. 관련 기술분야에 널리 공지된 바와 같이, 검정은 전형적으로 예를 들어 적어도 1개의 표지된 핵산 프로브 또는 적어도 1개의 표지된 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 의해 수행된다. 검정은 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하기 위해 관련 기술분야에 공지된 다른 검출 방법을 이용할 수 있다 (예를 들어, 본원에 인용된 참고 문헌). 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 샘플은 환자로부터의 생물학적 샘플 또는 생검 샘플 (예를 들어, 파라핀-매립된 생검 샘플)이다. 일부 실시양태에서, 환자는 RET-연관된 암을 갖는 것으로 의심되는 환자, RET-연관된 암의 하나 이상의 증상을 갖는 환자, 및/또는 RET-연관된 암의 발달 위험이 증가된 환자)이다.

[0317] 일부 실시양태에서, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 액체 생검 (유체 생검 또는 유체 상 생검으로 다양하게 지칭됨)을 이용하여 확인될 수 있다. 예를 들어, [Karachialiou et al., "Real-time liquid biopsies become a reality in cancer treatment", *Ann. Transl. Med.*, 3(3):36, 2016]을 참고한다. 액체 생검 방법을 이용하여 총 종양 부담 및/또는 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출할 수 있다. 액체 생검은 (예를 들어, 간단한 채혈을 통해) 대상체로부터 비교적 용이하게 수득된 생물학적 샘플에 대해 수행될 수 있고, 일반적으로 종양 부담 및/또는 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하기 위해 이용되는 통상적인 방법에 비해 덜 침윤성이다. 일부 실시양태에서, 액체 생검을 이용하여 통상적인 방법에 비해 더욱 초기에 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애의 존재를 검출할 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검에서 사용되는 생물학적 샘플에는 혈액, 혈장, 뇨, 뇌척수액, 타액, 객담, 기관지-폐포 세척액, 담즙, 림프액, 낭액, 대변, 복수, 및 이들의 조합이 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검을 이용하여 순환 종양 세포 (CTC)를 검출할 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검을 이용하여 세포-유리 DNA를 검출할 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검을 이용하여 검출된 세포-유리 DNA는 종양 세포로부터 유래된 순환 종양 DNA (ctDNA)이다. ctDNA의 분석 (예를 들어, 민감성 검출 기술, 예컨대 비제한적으로, 차세대 시퀀싱 (NGS), 통상적인 PCR, 디지털 PCR, 또는 마이크로어레이 분석 이용)을 이용하여 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 확인할 수 있다.

[0318] 일부 실시양태에서, 단일 유전자로부터 유래된 ctDNA는 액체 생검을 이용하여 검출될 수 있다. 일부 실시양태에서, 다수개의 유전자 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100개 이상, 또는 이들 개수 사이의 임의의 개수의 유전자)로부터 유래된 ctDNA

는 액체 생검을 이용하여 검출될 수 있다. 일부 실시양태에서, 다수개의 유전자로부터 유래된 ctDNA는 임의의 다양한 상업적으로 입수가능한 시험 패널 (예를 들어, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하도록 고안된 상업적으로 입수가능한 시험 패널)을 이용하여 검출될 수 있다. 액체 생검을 이용하여 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애, 예컨대 비제한적으로, 점 돌연변이 또는 단일 뉴클레오티드 변이 (SNV), 카피 수 변이 (CNV), 유전자 융합 (예를 들어, 전좌 또는 재배열), 삽입, 결실, 또는 이들의 임의의 조합을 검출할 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검을 이용하여 생식계열 돌연변이를 검출할 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검을 이용하여 체세포 돌연변이를 검출할 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검을 이용하여 일차 유전자 돌연변이 (예를 들어, 질환, 예를 들어 암의 초기 발달과 연관된 일차 돌연변이 또는 일차 융합)를 검출할 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검을 이용하여 일차 유전자 돌연변이의 발달 후에 발달하는 유전자 돌연변이 (예를 들어, 대상체에게 투여된 치료에 대한 반응으로 발생하는 내성 돌연변이)를 검출할 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검을 이용하여 확인된 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 대상체 (예를 들어, 종양)에 존재하는 암 세포에도 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애의 임의의 유형은 액체 생검을 이용하여 검출될 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검을 통해 확인된 유전자 돌연변이를 이용하여 특정한 치료에 대한 후보로서 대상체를 확인할 수 있다. 예를 들어, 대상체에서 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애의 검출은, 대상체가 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 투여를 포함하는 치료에 대해 반응성일 것임을 나타낼 수 있다.

[0319] 액체 생검은 하나 이상의 임상적으로 관련있는 파라미터, 예컨대 비제한적으로 질환의 진행, 치료의 효능, 또는 대상체에게 치료를 투여한 후에 내성 돌연변이의 발달을 결정하기 위해 진단 과정, 모니터링 과정 및/또는 치료 과정 동안에 다수회 수행될 수 있다. 예를 들어, 제1 액체 생검은 제1 시점에서 수행될 수 있고, 제2 액체 생검은 진단 과정, 모니터링 과정 및/또는 치료 과정 동안에 제2 시점에서 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 시점은 질환을 갖는 대상체를 진단하기 전의 시점일 수 있고 (예를 들어, 대상체가 건강할 때), 제2 시점은 대상체에서 질환이 발달된 후의 시점일 수 있다 (예를 들어, 제2 시점은 질환을 갖는 대상체를 진단하기 위해 이용될 수 있음). 일부 실시양태에서, 제1 시점은 질환을 갖는 대상체를 진단하기 전의 시점일 수 있고 (예를 들어, 대상체가 건강할 때), 그 후에 대상체를 모니터링하고, 제2 시점은 대상체를 모니터링한 후의 시점일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 시점은 질환을 갖는 대상체를 진단한 후의 시점일 수 있고, 그 후에 대상체에게 치료를 투여하고, 제2 시점은 치료를 투여한 후의 시점일 수 있으며; 이러한 경우에, 제2 시점은 치료의 효능을 평가하기 위해 (예를 들어, 제1 시점에서 검출된 유전자 돌연변이(들)이 다량 감소되거나 검출 불가능한 경우) 또는 치료 결과로서 발생하는 내성 돌연변이의 존재를 검출하기 위해 이용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여되는 치료는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 포함할 수 있다.

[0320] 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 효능은 상이한 시점에서 환자로부터 수득된 cfDNA, 예를 들어 제1 시점에서 환자로부터 수득된 cfDNA 및 제2 시점에서 환자로부터 수득된 cfDNA에서 RET 유전자의 조절장애의 대립유전자 빈도를 평가함으로써 결정될 수 있고, 여기서 화학식 I-IV의 화합물의 적어도 하나의 용량을 제1 및 제2 시점 사이에 환자에게 투여한다. 이들 방법의 일부 실시양태는 환자에게 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 적어도 하나의 용량을 제1 및 제2 시점 사이에 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 시점에서 환자로부터 수득된 cfDNA에서 RET 유전자의 조절장애의 대립유전자 빈도 (AF)와 비교하여 제2 시점에서 환자로부터 수득된 cfDNA에서 RET 유전자의 조절장애의 대립유전자 빈도 (AF)에서의 감소 (예를 들어, 1% 내지 약 99% 감소, 1% 내지 약 95% 감소, 1% 내지 약 90% 감소, 1% 내지 약 85% 감소, 1% 내지 약 80% 감소, 1% 내지 약 75% 감소, 1% 감소 내지 약 70% 감소, 1% 감소 내지 약 65% 감소, 1% 감소 내지 약 60% 감소, 1% 감소 내지 약 55% 감소, 1% 감소 내지 약 50% 감소, 1% 감소 내지 약 45% 감소, 1% 감소 내지 약 40% 감소, 1% 감소 내지 약 35% 감소, 1% 감소 내지 약 30% 감소, 1% 감소 내지 약 25% 감소, 1% 감소 내지 약 20% 감소, 1% 감소 내지 약 15% 감소, 1% 감소 내지 약 10% 감소, 1% 내지 약 5% 감소, 약 5% 내지 약 99% 감소, 약 10% 내지 약 99% 감소, 약 15% 내지 약 99% 감소, 약 20% 내지 약 99% 감소, 약 25% 내지 약 99% 감소, 약 30% 내지 약 99% 감소, 약 35% 내지 약 99% 감소, 약 40% 내지 약 99% 감소, 약 45% 내지 약 99% 감소, 약 50% 내지 약 99% 감소, 약 55% 내지 약 99% 감소, 약 60% 내지 약 99% 감소, 약 65% 내지 약 99% 감소, 약 70% 내지 약 99% 감소, 약 75% 내지 약 95% 감소, 약 80% 내지 약 99% 감소, 약 90% 감소 내지 약 99% 감소, 약 95% 내지 약 99% 감소, 약 5% 내지 약 10% 감소, 약 5% 내지 약 25% 감소, 약 10% 내지 약 30% 감소, 약 20% 내지 약 40% 감소, 약

25% 내지 약 50% 감소, 약 35% 내지 약 55% 감소, 약 40% 내지 약 60% 감소, 약 50% 감소 내지 약 75% 감소, 약 60% 감소 내지 약 80% 감소, 또는 약 65% 내지 약 85% 감소)는, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태가 대상체에서 효과적이었음을 나타낸다. 일부 실시양태에서, AF는 수준이 장비의 검출 한계 미만이도록 감소된다. 대안적으로, 제1 시점에서 환자로부터 수득된 cfDNA에서 RET 유전자의 조절장애의 대립유전자 빈도 (AF)와 비교하여 제2 시점에서 환자로부터 수득된 cfDNA에서 RET 유전자의 조절장애의 대립유전자 빈도 (AF)에서의 증가는, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태가 대상체에서 효과적이지 않았음을 나타낸다 (예를 들어, 대상체에서 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 대한 내성 돌연변이가 발달하였음). 이들 방법의 일부 실시양태는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태가 효과적인 것으로 결정된 환자에게 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 이들 방법의 일부 실시양태는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태가 효과적이지 않은 것으로 결정된 환자에게 상이한 치료 (예를 들어, 단일요법으로서 화학식 I-IV 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 투여를 포함하지 않는 치료)를 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0321] 이들 방법의 일부 예에서, 제1 및 제2 시점 사이의 시간 차이는 약 1 일 내지 약 1 년, 약 1 일 내지 약 11 개월, 약 1 일 내지 약 10 개월, 약 1 일 내지 약 9 개월, 약 1 일 내지 약 8 개월, 약 1 일 내지 약 7 개월, 약 1 일 내지 약 6 개월, 약 1 일 내지 약 5 개월, 약 1 일 내지 약 4 개월, 약 1 일 내지 약 3 개월, 약 1 일 내지 약 10 주, 약 1 일 내지 약 2 개월, 약 1 일 내지 약 6 주, 약 1 일 내지 약 1 개월, 약 1 일 내지 약 25 일, 약 1 일 내지 약 20 일, 약 1 일 내지 약 15 일, 약 1 일 내지 약 10 일, 약 1 일 내지 약 5 일, 약 2 일 내지 약 1 년, 약 5 일 내지 약 1 년, 약 10 일 내지 약 1 년, 약 15 일 내지 약 1 년, 약 20 일 내지 약 1 년, 약 25 일 내지 약 1 년, 약 1 개월 내지 약 1 년, 약 6 주 내지 약 1 년, 약 2 개월 내지 약 1 년, 약 3 개월 내지 약 1 년, 약 4 개월 내지 약 1 년, 약 5 개월 내지 약 1 년, 약 6 개월 내지 약 1 년, 약 7 개월 내지 약 1 년, 약 8 개월 내지 약 1 년, 약 9 개월 내지 약 1 년, 약 10 개월 내지 약 1 년, 약 11 개월 내지 약 1 년, 약 1 일 내지 약 7 일, 약 1 일 내지 약 14 일, 약 5 일 내지 약 10 일, 약 5 일 내지 약 20 일, 약 10 일 내지 약 20 일, 약 15 일 내지 약 1 개월, 약 15 일 내지 약 2 개월, 약 1 주 내지 약 1 개월, 약 2 주 내지 약 1 개월, 약 1 개월 내지 약 3 개월, 약 3 개월 내지 약 6 개월, 약 4 개월 내지 약 6 개월, 약 5 개월 내지 약 8 개월, 또는 약 7 개월 내지 약 9 개월일 수 있다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 환자는 조절장애된 RET 유전자 (예를 들어, 본원에 기재된 조절장애된 RET 유전자의 임의의 예)를 갖는 암을 갖는 것으로 이전에 확인될 수 있다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 환자는 본원에 기재된 암의 임의의 유형을 갖는 것으로 이전에 진단되었을 수 있다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 환자는 하나 이상의 전이 (예를 들어, 하나 이상의 뇌 전이)를 가질 수 있다.

[0322] 상기 실시양태의 일부에서, cfDNA는 ctDNA, 예컨대 RET-연관된 ctDNA를 포함한다. 예를 들어, cfDNA는 ctDNA, 예컨대 RET-연관된 ctDNA이다. 일부 실시양태에서, cfDNA의 적어도 일부분은 RET-연관된 ctDNA인 것으로 결정되고, 예를 들어 총 cfDNA의 시퀀싱된 및/또는 정량화된 양이 RET 융합 및/또는 RET 내성 돌연변이를 갖는 것으로 결정된다.

[0323] 의학적 종양학 분야에서, 암을 갖는 각각의 환자를 치료하기 위해 상이한 형태의 치료의 조합을 이용하는 것은 일반적인 실무이다. 의학적 종양학에서, 본원에 제공된 조성물 이외에 이러한 공동 치료 또는 요법의 다른 성분(들)은 예를 들어 수술, 방사선요법, 및 화학요법제, 예컨대 다른 키나제 억제제, 신호 전달 억제제 및/또는 모노클로날 항체일 수 있다. 예를 들어, 수술은 개방 수술 또는 최소한의 침윤성 수술일 수 있다. 따라서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 또한 암 치료에 대한 아주반트로서 유용할 수 있고, 즉, 이들은 하나 이상의 추가의 요법 또는 치료제, 예를 들어 동일한 또는 상이한 작용 메카니즘에 의해 작용하는 화학요법제와 조합하여 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태는 추가의 치료제 또는 추가의 요법을 투여하기 전에 사용될 수 있다. 예를 들어, 치료를 필요로 하는 환자에게 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량을 소정 기간 동안 투여할 수 있고, 그 다음에 종양의 적어도 일부분 절제를 진행할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량에 의한 치료는 종양의 적어도 일부분 절제 이전에 종양의 크기 (예를 들어, 종양 부담)를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 환자에게 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량을 소정 기간 동안 투여할 수 있고, 하나 이상의 라운드의 방사선 요법을 진행할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물 또는

그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량에 의한 치료는 하나 이상의 라운드의 방사선 요법 이전에 종양의 크기 (예를 들어, 종양 부담)를 감소시킨다.

[0324] 일부 실시양태에서, 환자는 표준 요법 (예를 들어, 화학요법제, 예컨대 제1 RET 억제제 또는 다중키나제 억제제, 면역요법, 또는 방사선 (예를 들어, 방사성 아이오딘)의 투여)에 대해 불응성 또는 불내성인 암 (예를 들어, 국부적으로 진행된 또는 전이성 종양)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 요법 (예를 들어, 화학요법제, 예컨대 제1 RET 억제제 또는 다중키나제 억제제, 면역요법, 또는 방사선 (예를 들어, 방사성 아이오딘)의 투여) 이전에 불응성 또는 불내성인 암 (예를 들어, 국부적으로 진행된 또는 전이성 종양)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 표준 요법을 갖지 않는 암 (예를 들어, 국부적으로 진행된 또는 전이성 종양)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 RET-키나제 억제제에 대해 나이브(naive)이다. 예를 들어, 환자는 선택적인 RET-키나제 억제제에 대해 나이브이다. 일부 실시양태에서, 환자는 RET-키나제 억제제에 대해 나이브가 아니다.

[0325] 일부 실시양태에서, 환자는 이전의 요법을 진행하였다. 일부 실시양태에서, NSCLC (예를 들어, RET-융합 양성 NSCLS)를 갖는 환자는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료 이전에 백금-기반 화학요법, PD-1/PDL1 면역요법, 또는 둘 다에 의한 치료를 제공받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 갑상선암 (예를 들어, RET-융합 양성 갑상선암)을 갖는 환자는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료 이전에 소라페닙, 렌바티닙, 및 방사성 아이오딘 중 하나 이상에 의한 치료를 제공받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 결장직장암 (예를 들어, RET-융합 양성 결장직장암)을 갖는 환자는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료 이전에 항-VEGF-지정된 요법 또는 항-EGFR-지정된 요법과 함께 또는 없이 플루오로피리미딘-기반 화학요법에 의한 치료를 제공받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 췌장암 (예를 들어, RET-융합 양성 췌장암)을 갖는 환자는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료 이전에 플루오로피리미딘-기반 화학요법, 겜시타빈-기반 화학요법, 및 S-1 화학요법 중 하나 이상에 의한 치료를 제공받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 유방암 (예를 들어, RET-융합 양성 유방암)을 갖는 환자는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료 이전에 안트라시클린, 탁산, HER2-지정된 요법, 및 호르몬 요법 중 하나 이상에 의한 치료를 제공받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, MTC (예를 들어, RET-융합 양성 MTC 암)를 갖는 환자는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료 이전에 카르복산티닙 및 반데타닙 중 하나 이상에 의한 치료를 제공받은 적이 있다.

[0326] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 하나 이상의 추가의 요법 또는 치료제 (예를 들어, 화학치료제)로부터 선택된 적어도 1종의 추가의 치료제의 치료 유효량과 조합하여 투여한다.

[0327] 추가의 치료제의 비제한적인 예에는 다른 RET-표적화된 치료제 (즉, 제1 또는 제2 RET 키나제 억제제), 다른 키나제 억제제 (예를 들어, 수용체 티로신 키나제-표적화된 치료제 (예를 들어, Trk 억제제 또는 EGFR 억제제)), 신호 전달 경로 억제제, 체크포인트 억제제, 아폽토시스 경로의 조절인자 (예를 들어, 오바타클락스); 세포독성 화학요법제, 혈관신생-표적화 요법, 면역-표적화된 작용제, 예컨대 면역요법, 및 방사선요법이 포함된다.

[0328] 일부 실시양태에서, 다른 RET-표적화된 치료제는 RET 억제 활성을 나타내는 다중키나제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 다른 RET-표적화된 치료제 억제제는 RET 키나제에 대해 선택적이다. 예시적인 RET 키나제 억제제는 본원에 기재된 검정에서 측정시 RET 키나제에 대해 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 억제 활성 (IC_{50})을 나타낼 수 있다. 일부 실시양태에서, RET 키나제 억제제는 본원에서 제공된 검정에서 측정시 RET 키나제에 대해 약 25 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 5 nM 미만, 또는 약 1 nM 미만의 억제 활성 (IC_{50})을 나타낼 수 있다.

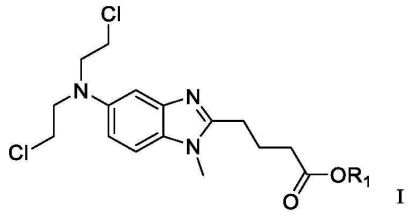
[0329] RET-표적화된 치료제 (예를 들어, 제1 RET 억제제 또는 제2 RET 억제제)의 비제한적인 예에는 알렉티닙 (9-에틸-6,6-디메틸-8-[4-(모르폴린-4-일)피페리딘-1-일]-11-옥소-6,11-디히드로-5H-벤조[b]카르바졸-3-카르보니트릴); 아무바티닙 (MP470, HPK56) (N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-4-([1]벤조푸로[3,2-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르보티오아미드); 아파티닙 (YN968D1) (N-[4-(1-시아노시클로펜틸) 페닐-2-(4-피콜릴)아미노-3-니코틴아미드 메탄술포네이트); 카보잔티닙 (코메트리크(Cometriq) XL-184) (N-(4-((6,7-디메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카르복사미드); 도비티닙 (TKI258; GFKI-258; CHIR-258) ((3Z)-4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1,3-디히드로벤즈이미다졸-2-일리덴]퀴놀린-2-온); 파미티닙 (5-[2-(디에틸아미노)에틸]-2-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1H-인돌-3-일리덴)메틸]-3-메틸-6,7-디히드로-1H-피롤로[3,2-

c]피리딘-4-온); 페드라티닙 (SAR302503, TG101348) (N-(2-메틸-2-프로파닐)-3-{[5-메틸-2-({4-[2-(1-피롤리디닐)에톡시]페닐}아미노)-4-피리미디닐]아미노}벤젠술폰아미드); 포레티닙 (XL880, EXEL-2880, GSK1363089, GSK089) (N1'-[3-플루오로-4-[[6-메톡시-7-(3-모르폴리노프로폭시)-4-퀴놀릴]옥시]페닐]-N1-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카르복사미드); 포스타만티닙 (R788) (2H-피리도[3,2-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온, 6-[[5-플루오로-2-[(3,4,5-트리메톡시페닐)아미노]-4-피리미디닐]아미노]-2,2-디메틸-4-[(포스포노옥시)메틸]-, 나트륨 염 (1:2)); 일로라세르팁 (ABT-348) (1-(4-(4-아미노-7-(1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐)-3-(3-플루오로페닐)우레아); 렌바티닙 (E7080, 렌비마(Lenvima)) (4-[3-클로로-4- (시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드); 모테사닙 (AMG 706) (N-(3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)-2-[(피리딘-4-일메틸)아미노]피리딘-3-카르복사미드); 닌테다닙 (3-Z-[1-(4-(N-((4-메틸-피페라진-1-일)-메틸카르보닐)-N-메틸-아미노)-아닐리노)-1-페닐-메틸렌]-6-메티옥시카르보닐-2-인돌리논); 포나티닙 (AP24534) (3-(2-이미다조[1,2-b]피리다진-3-일에티닐)-4-메틸-N-[4-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드); PP242 (토르키닙) (2-[4-아미노-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-1H-인돌-5-올); 퀴자르티닙 (1-(5-(tert-부틸)이속사졸-3-일)-3-(4-(7-(2-모르폴리노에톡시)벤조[d]이미다조[2,1-b]티아졸-2-일)페닐)우레아); 레고르페닙 (BAY 73-4506, 스티바르가) (4-[4-({[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일}아미노)-3-플루오로페녹시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드 수화물); RXDX-105 (CEP-32496, 아게라페닙) (1-(3-((6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)옥시)페닐)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아); 세막사닙 (SU5416) ((3Z)-3-[(3,5-디메틸-1H-피롤-2-일)메틸리덴]-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온); 시트라바티닙 (MGCD516, MG516) (N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}-2-피리디닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-N-(4-플루오로페닐)-1,1-시클로프로판디카르복사미드); 소라페닙 (BAY 43-9006) (4-[4-[[[[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노]카르보닐]아미노]페녹시]-N-메틸-2-피리딘카르복사미드); 반데타닙 (N-(4-브로모-2-플루오로페닐)-6-메톡시-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]퀴나졸린-4-아민); 바탈라닙 (PTK787, PTK/ZK, ZK222584) (N-(4-클로로페닐)-4-(피리딘-4-일메틸)프탈라진- 1-아민); AD-57 (N-[4-[4-아미노-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]페닐]-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-우레아); AD-80 (1-[4-(4-아미노-1-프로판-2-일피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)페닐]-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아); AD-81 (1-(4-(4-아미노-1-이소프로필-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)페닐)-3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아); ALW-II-41-27 (N-(5-((4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일)-2-메틸페닐)-5-(티오펜-2-일)니코틴아미드); BPR1K871 (1-(3-클로로페닐)-3-(5-(2-((7-(3-(디메틸아미노)프로폭시)퀴나졸린-4-일)아미노)에틸)티아졸-2-일)우레아); CLM3 (1-페네틸-N-(1-페닐에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민); EBI-907 (N-(2-클로로-3-(1-시클로프로필-8-메톡시-3H-피라졸로[3,4-c]이소퀴놀린-7-일)-4-플루오로페닐)-3-플루오로프로판-1-술폰아미드); NVP-AST-487 (N-[4-[(4-에틸-1-피페라지닐)메틸]-3-(트리플루오로메틸)페닐]-N'-[4-[[6-(메틸아미노)-4-피리미디닐]옥시]페닐]-우레아); NVP-BBT594 (BBT594) (5-((6-아세트아미도피리미딘-4-일)옥시)-N-(4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)인돌린-1-카르복사미드); PD173955 (6-(2,6-디클로로페닐)-8-메틸-2-(3-메틸술파닐아닐리노)피리도[2,3-d]피리미딘-7-온); PP2 (4-아미노-5-(4-클로로페닐)-7-(디메틸에틸)피라졸로[3,4-d]피리미딘); PZ-1 (N-(5-(tert-부틸)이속사졸-3-일)-2-(4-(5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H벤조[d]이미다졸-1-일)페닐)아세트아미드); RPI-1 (1,3-디히드로-5,6-디메톡시-3-[(4-히드록시페닐)메틸렌]-H-인돌-2-온; (3E)-3-[(4-히드록시페닐)메틸리덴]-5,6-디메톡시-1H-인돌-2-온); SGI-7079 (3-[2-[[3-플루오로-4-(4-메틸-1-피페라지닐)페닐]아미노]-5-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-벤젠아세토니트릴); SPP86 (1-이소프로필-3-(페닐에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민); SU4984 (4-[4-[(E)-(2-옥소-1H-인돌-3-일리덴)메틸]페닐]피페라진-1-카르브알데히드); 수니티닙 (SU11248) (N-(2-디에틸아미노에틸)-5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1H-인돌-3-일리덴)메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복사미드); TG101209 (N-tert-부틸-3-(5-메틸-2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤젠술폰아미드); 위타페린 A ((4β,5β,6β,22R)-4,27-디히드록시-5,6:22,26-디에폭시에르고스타-2,24-디엔-1,26-디온); XL-999 ((Z)-5-((1-에틸피페리딘-4-일)아미노)-3-((3-플루오로페닐) (5-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸렌)인돌린-2-온); BPR1J373 (5-페닐티아졸-2-일아민-피리미딘 유도체); CG-806 (CG'806); DCC-2157; GTX-186; HG-6-63-01 ((E)-3-(2-(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)비닐)-N-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-4-메틸벤즈아미드); SW-01 (시클로벤자프린 히드로클로라이드); XMD15-44 (N-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-4-메틸-3-(피리딘-3-일에티닐)벤즈아미드 (구조체로부터 생성됨)); YO78-DM1 (세포독성제 메이탄신의 유도체에 연결된 RET 항체 (YO78)로 구성된 항체 약물 컨쥬게이트); YO78-DM4 (세포독성제 메이탄신의 유도체에 연결된 RET 항체 (YO78)로 구성된 항체 약물 컨쥬게이트); ITRI-305 (DON5TB, DIB003599); BLU-667 (((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-플루오로-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)에틸)-1-메톡시-4-(4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-2-일)시클로헥산-1-카르복사미드);

BLU6864; DS-5010; GSK3179106; GSK3352589; NMS-E668; 및 TAS0286/HM05가 포함된다.

[0330] RET-표적화 치료제 (예를 들어, 제1 RET 키나제 억제제 또는 제2 RET 키나제 억제제)의 추가의 예에는 5-아미노-3-(5-시클로프로필이속사졸-3-일)-1-이소프로필-1H-피라졸-4-카르복사미드; 3-(5-시클로프로필이속사졸-3-일)-1-이소프로필-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민; 3-((6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-4-플루오로-2-메틸페놀; N-(5-(tert-부틸)이속사졸-3-일)-2-(4-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)페닐)아세트아미드; N-(5-(tert-부틸)이속사졸-3-일)-2-(3-(이미다조[1,2-b]피리다진-6-일옥시)페닐)아세트아미드; N-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐)-N'-{4'-[(2"-벤즈아미도)피리딘-4"-일아미노]페닐}우레아; 2-아미노-6-{[2-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸]술파닐}-4-(3-티에닐)피리딘-3,5-디카르보니트릴; 및 3-아릴우레이도벤질리덴-인돌린-2-온이 포함된다.

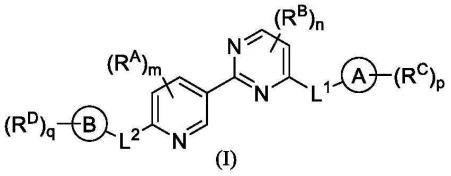
[0331] 다른 RET 키나제 억제제의 추가의 예에는 미국 특허 번호 9,150,517 및 9,149,464, 및 국제 공개 번호 WO 2014075035에 기재된 것들이 포함되며, 이들 모두는 본원에 참고로 포함된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 다른 RET 억제제는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염 형태이다:

[0332] 

I

[0333] 상기 식에서, R_1은 C_6-C_{24}알킬 또는 폴리에틸렌 글리콜이다. 일부 실시양태에서, 다른 RET 억제제는 4-{5-[비스-(클로로에틸)-아미노]-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일}부티르산 도데실 에스테르이다.

[0334] 다른 RET 키나제 억제제의 추가의 예에는 국제 공개 번호 WO 2016127074에 기재된 것들이 포함되며, 이는 본원에 참고로 포함된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 다른 RET 억제제는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염이다:

[0335] 

(I)

[0336] 상기 식에서, 고리 A 및 B는 각각 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0337] 각각의 L^1 및 L^2는 결합, -(C1-C6 알킬렌)-, -(C2-C6알케닐렌)-, -(C2-C6 알키닐렌)-, -(C1-C6 할로알킬렌)-, -(C1-C6 헤테로알킬렌)-, -C(O)-, -O-, -S-, -S(O), $-S(O)_2-$, $-N(R^1)-$, -O-(C1-C6 알킬렌)-, -(C1-C6 알킬렌)-O-, $-N(R^1)-C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, -(C1-C6 알킬렌)$-N(R^1)-$, $-N(R^1)-$(C1-C6 알킬렌)-, $-N(R^1)-C(O)-$(C1-C6 알킬렌)-, -(C1-C6 알킬렌)$-N(R^1)-C(O)-$, $-C(O)-N(R^1)-$(C1-C6 알킬렌)-, -(C1-C6 알킬렌)$-C(O)-N(R^1)-$, $-N(R^1)-S(O)_2-$, $-S(O)_2-N(R^1)-$, $-N(R^1)-S(O)_2-$(C1-C6 알킬렌)-, 및 $-S(O)_2-N(R^1)-$(C1-C6 알킬렌)-으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 할로알킬렌, 및 헤테로알킬렌은 0-5개의 R'로 독립적으로 치환되고;

[0338] 각각의 R^A 및 R^B는 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 할로, C1-C6 할로알킬, C1-C6 히드록시알킬, C1-C6 헤테로알킬, 및 $-N(R^1)(R^1)$로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 알콕시, 할로알킬, 히드록시알킬, 및 히드록시알킬은 0-5개의 Ra로 독립적으로 치환되고;

[0339] 각각의 R^C 및 R^D는 C1-C6 알킬, C2-C6 알케닐, C2-C6 알키닐, C1-C6 알콕시, 할로, C1-C6 헤테로알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 할로알콕시, C1-C6 히드록시알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 니트로, 시아노, $-C(O)R^1$, $-OC(O)R^1$, $-C(O)OR^1$, -(C1-C6 알킬렌)$-C(O)R^1$, $-SR^1$,-

$S(O)_2R^1$, $-S(O)_2-N(R^1)(R^1)$, $-(C1-C6$ 알킬렌$)-S(O)_2R^1$, $-(C1-C6$ 알킬렌$)-S(O)_2-N(R^1)(R^1)$, $-N(R^1)(R^1)$ $-C(O)-N(R^1)(R^1)-N(R^1)-C(O)R^1$, $-N(R^1)-C(O)OR^1$, $-(C1-C6$ 알킬렌$)-N(R^1)-C(O)R^1$, $-N(R1)S(O)_2R^1$, 및 $-P(O)(R^1)(R^1)$로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 헤테로알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 아르알킬, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬은 0-5개의 R^a로 독립적으로 치환되거나; 또는 2개의 R^C 또는 2개의 R^D는 그들이 부착된 탄소 원자(들)과 함께 0-5개의 R^a로 독립적으로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

[0340] 각각의 R^1은 수소, 히드록실, 할로, 티올, C1-C6 알킬, C1-C6 티오알킬, C1-C6 알콕시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 히드록시알킬, C1-C6 헤테로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 티오알킬, 알콕시, 할로알킬, 히드록시알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬은 0-5개의 R^b로 독립적으로 치환되거나, 또는 2개의 R^1은 그들이 부착된 원자(들)과 함께 0-5개의 R^b로 독립적으로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

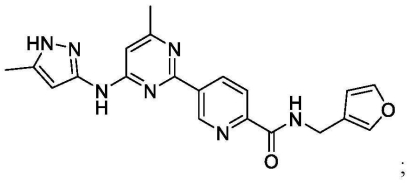
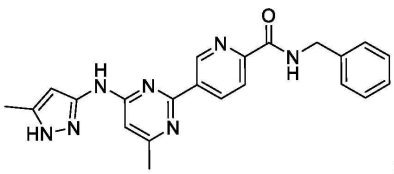
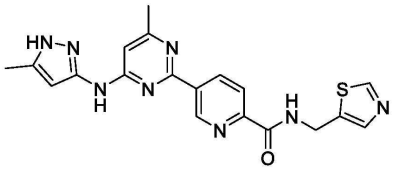
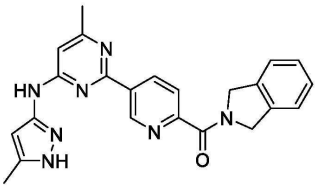
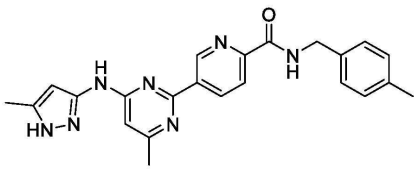
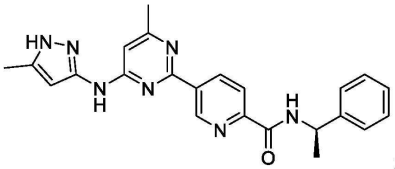
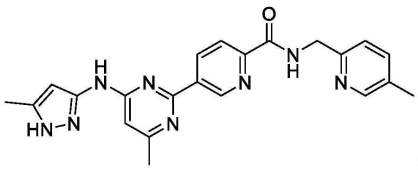
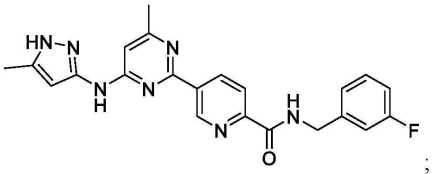
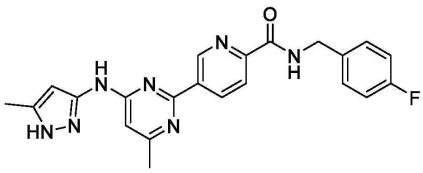
[0341] 각각의 R^a 및 R^b는 독립적으로 C1-C6 알킬, 할로, 히드록실, C1-C6 할로알킬, C1-C6 헤테로알킬, C1-C6 히드록시알킬, C1-C6 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 시아노이고, 여기서 각각의 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 시클로알킬 및 헤테로시클릴은 0-5개의 R'로 독립적으로 치환되고;

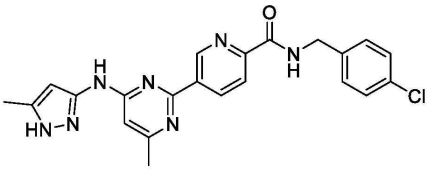
[0342] 각각의 R'는 C1-C6 알킬, C1-C6 헤테로알킬, 할로, 히드록실, C1-C6 할로알킬, C1-C6 히드록시알킬, 시클로알킬 또는 시아노이거나; 또는 2개의 R'는 그들이 부착된 원자(들)과 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

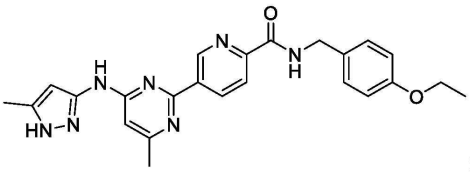
[0343] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

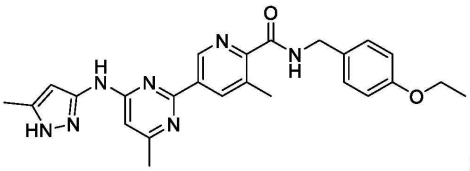
[0344] n은 0, 1 또는 2이고;

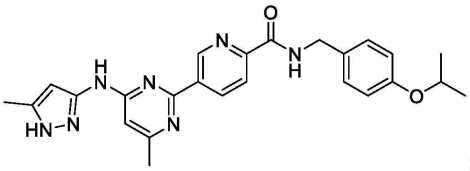
[0345] p 및 q는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 예를 들어, RET 억제제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:

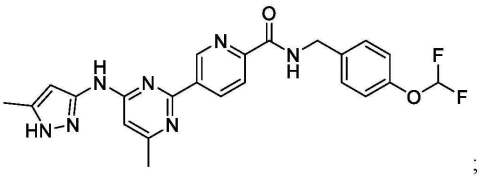

;

;

;

;

;

;

;

;

;
[0346]

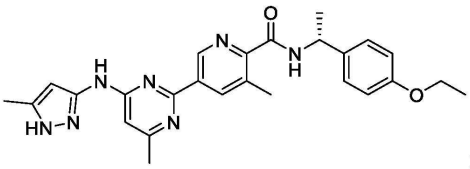

;


;

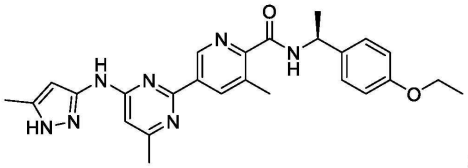

;

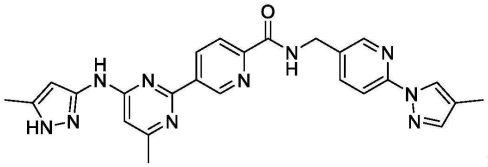

;

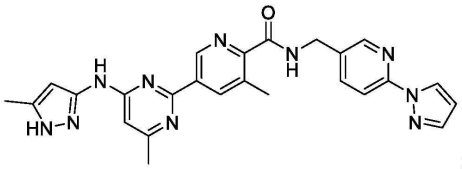

;

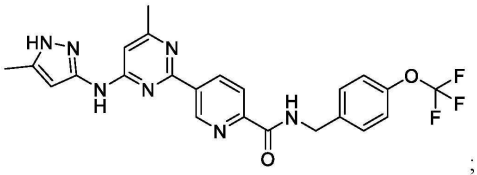

;

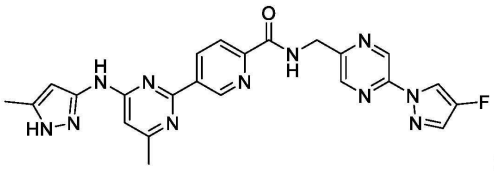
[0347]

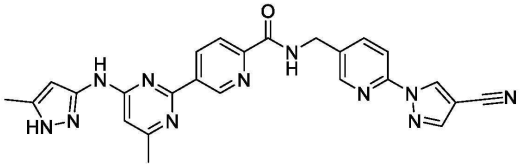

;


;

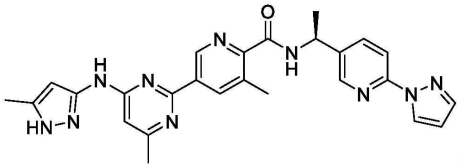

;

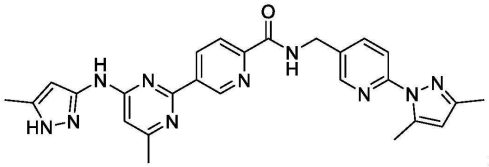

;

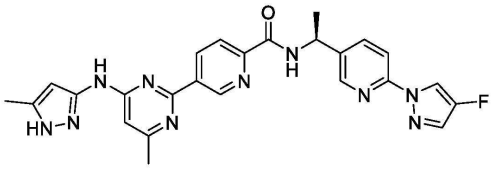

;

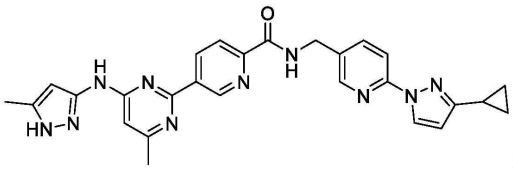

;

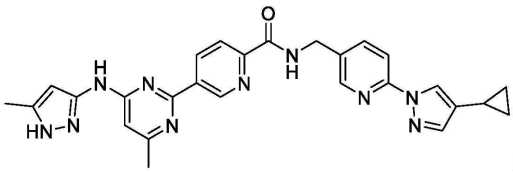
[0348]

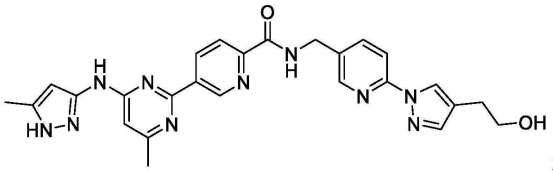

;


;

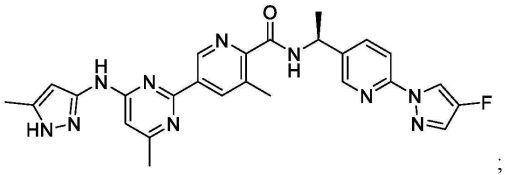

;

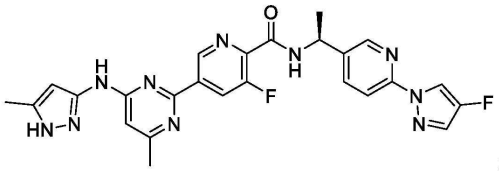

;

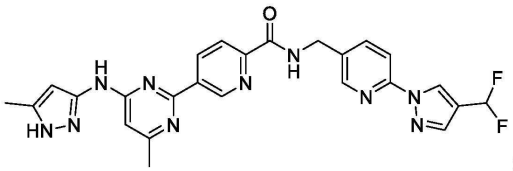

;

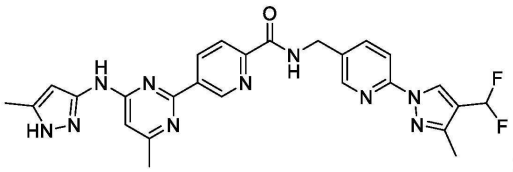

;

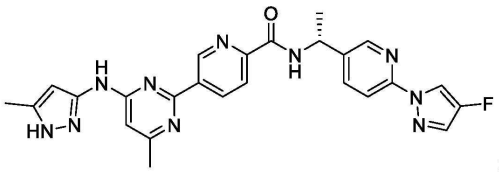
[0349]

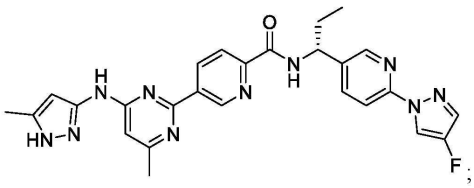

;


;

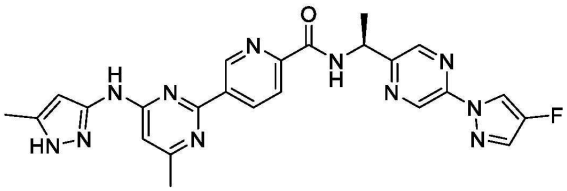

;


;


;

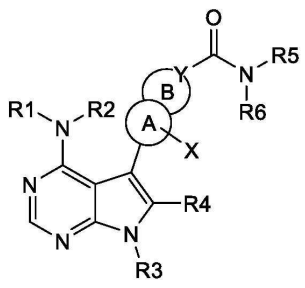

; 및

[0350]



[0351] 또는 그의 제약상 허용가능한 염.

[0352] 다른 RET 키나제 억제제의 추가의 예에는 국제 공개 번호 WO 2016075224에 기재된 것들이 포함되며, 이는 본원에 참고로 포함된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 다른 RET 억제제는 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염이다:



(II)

[0353]

[0354] R1 및 R2는 독립적으로 수소, 또는 직쇄 또는 분지형 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬 및 COR'로부터 선택된 임의적으로 치환된 기이고, 여기서 R'는 직쇄 또는 분지형 (C_1-C_6) 알킬 및 (C_3-C_6) 시클로알킬로부터 선택된 임의적으로 치환된 기이고;

[0355] R3은 수소, 또는 직쇄 또는 분지형 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_3-C_6) 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 3- 내지 7-원 헤테로시클릴 고리로부터 선택된 임의적으로 치환된 기이고;

[0356] R4는 수소, 또는 직쇄 또는 분지형 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴로부터 선택된 임의적으로 치환된 기이고;

[0357] A는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리 또는 페닐 고리이고;

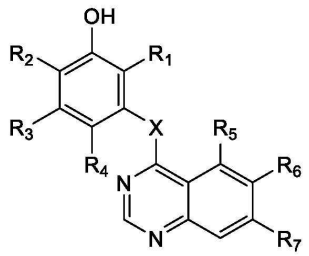
[0358] B는 헤테로아릴, (C_5-C_6) 시클로알킬 및 헤테로시클릴 고리 또는 페닐 고리로부터 선택된 5- 또는 6-원 고리이고; 여기서 고리 A 및 고리 B는 함께 융합되어 6-원 방향족 또는 5- 내지 6-원 헤테로방향족과 융합된 6-원 방향족 또는 5- 내지 6-원 헤테로방향족 고리, (C_5-C_6) 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 포함하는 비시클릭 시스템을 형성하고;

[0359] Y는 탄소 또는 질소이고;

[0360] X는 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 또는 직쇄 또는 분지형 (C_1-C_6) 알킬 및 (C_1-C_6) 알콕실로부터 선택된 임의적으로 치환된 기이고;

[0361] R5 및 R6은 독립적으로 수소, 또는 직쇄 또는 분지형 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 임의적으로 치환된 기이다.

[0362] 다른 RET 키나제 억제제의 추가의 예에는 국제 공개 번호 WO 2015079251에 기재된 것들이 포함되며, 이는 본원에 참고로 포함된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 다른 RET 억제제는 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물이다:



(III)

[0363]

[0364] X는 NH, NR_x, O 또는 S이고, 여기서 R_x는 (1-3C)알킬이고;

[0365] R_1은 할로 (예를 들어, 플루오로, 클로로, 또는 브로모), 트리플루오로메틸, (1-4C)알킬 (예를 들어, 메틸), (1-4C)알콕시 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알콕시 또는 시클로알킬 기는 1개 이상의 플루오로로 임의적으로 치환되고;

[0366] R_2는 수소, 할로 (예를 들어, 플루오로, 클로로 또는 브로모), 히드록실, 시아노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, (1-6C)알킬 (예를 들어, 메틸), (3-8C)시클로알킬, 또는 (1-4C)알콕시 (예를 들어, OMe)로부터 선택되고, 여기서 알킬, 시클로알킬 또는 알콕시 기는 1개 이상의 플루오로로 임의적으로 치환되고;

[0367] R_3은 수소, 할로 (예를 들어 플루오로, 클로로 또는 브로모), 히드록실, 시아노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, (1-6C)알킬 (예를 들어, 메틸), (3-8C)시클로알킬, 또는 (1-4C)알콕시 (예를 들어, OMe)로부터 선택되고, 여기서 알킬, 시클로알킬 또는 알콕시 기는 1개 이상의 플루오로로 임의적으로 치환되고;

[0368] R_4는 수소, 할로 (예를 들어, 플루오로, 클로로 또는 브로모), 히드록실, 시아노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, (1-6C)알킬 (예를 들어, 메틸), (3-8C)시클로알킬, 또는 (1-4C)알콕시 (예를 들어, OMe)로부터 선

택되고, 여기서 알킬, 시클로알킬 또는 알콕시 기는 1개 이상의 플루오로로 임의적으로 치환되고;

[0369] R_5는 수소 또는 하기 화학식으로 정의되는 기로부터 선택되고:

[0370] $-O-L_5-X_5-Q_5$;

[0371] 상기 식에서,

[0372] L_5는 부재하거나 또는 선형 또는 분지형 (1-4C)알킬렌이고;

[0373] X_5는 부재하거나 또는 $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-CH(QR_{5L})-$, $-N(R^j)-$, $-N(R_{5L})-C(O)-$, $-N(R_{5L})-C(O)O-$, $-C(O)-N(R_{5L})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R_{5L})-$, 또는 $-N(R_{5L})SO_2-$이고, 여기서 R_{5L}은 수소 또는 메틸로부터 선택되고;

[0374] Q_5는 (1-6C)알킬, (2-6C)알케닐, (2-6C)알키닐, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알킬-(1-4C)알킬, 아릴, 아릴-(1-4C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-4C)알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-(1-4C)알킬로부터 선택되고;

[0375] R_6은 수소, 또는 하기 화학식으로 정의되는 기로부터 선택되고:

[0376] $-O-L_6-X_6-Q_6$

[0377] 상기 식에서,

[0378] L_6은 부재하거나 또는 선형 또는 분지형 (1-4C)알킬렌이고;

[0379] X_6은 부재하거나 또는 $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-CH(OR_{6L})-$, $-N(R_{6L})$, $-N(R_{6L})-C(O)-$, $-N(R_{6L})-C(O)O-$, $-C(O)-N(R_{6L})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R_{6L})-$, 또는 $-N(R_{6L})SO_2-$로부터 선택되고, 여기서 R_{6L}은 수소 또는 (1-3C)알킬로부터 선택되고;

[0380] Q_6은 수소, (1-8C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알킬-(1-6C)알킬, 아릴, 아릴-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴-(1-6C)알킬로부터 선택되거나,

[0381] 또는 Q_6 및 R_{L6}은 그들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결되고;

[0382] 여기서, R_6은 1개 이상의 (1-6C)알킬, (1-6C)알카노일, OR_{6X}, SR_{6X}, $S(O)R_{6X}$, $S(O)_2R_{6X}$, $C(O)OR_{6X}$ 또는 $C(O)NR_{6X}R'_{6X}$로 임의적으로 치환되고 (예를 들어, L_6 및/또는 Q_6 상에서 치환되고), 여기서 R_{6X} 및 R'_{6X}는 독립적으로 수소, (1-8C)알킬이거나, 또는 R_{6X} 및 R'_{6X}는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결되고;

[0383] R_7은 수소, (1-6C)알콕시, 또는 하기 화학식으로 정의되는 기로부터 선택되고:

[0384] $-O-L_7-X_7-Q_7-$

[0385] 상기 식에서,

[0386] L_7은 부재하거나 또는 선형 또는 분지형 (1-4C)알킬렌이고;

[0387] X_7은 부재하거나 또는 $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-CH(OR_{6L})-$, $-N(R_{7L})-$, $-N(R_{7L})-C(O)-$, $-N(R_{7L})-C(O)O-$, $-C(O)-N(R_{7L})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R_{7L})-$, 또는 $-N(R_{7L})SO_2-$로부터 선택되고, 여기서 R_{7L}은 수소 또는 (1-3C)알킬로부터 선택되고;

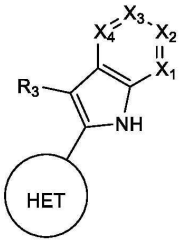
[0388] Q_7은 수소, (1-8C)알킬, (2-8C)알케닐, (2-8C)알키닐, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알킬-(1-6C)알킬, 아릴, 아릴-(1-6C)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-(1-6C)알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴-(1-6C)알킬로부터 선택되거나,

[0389] 또는 Q_7 및 R_{7L}은 그들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결되고;

[0390] 여기서, R_7은 1개 이상의 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, (1-8C)알킬, (1-8C)알카노일, OR_{7X}, SR_{7X}, $S(O)R_{7X}$, $S(O)_2R_{7X}$, $C(O)OR_{7X}$ 또는 $C(O)NR_{7X}R'_{7X}$로 임의적으로 치환되고 (예를 들어, L_7 및/또는 Q_7 상에서 치환되고), 여기서 R_{7X} 및 R'_{7X}는 독립적으로 수소, (1-8C)알킬이거나, 또는 R_{7X} 및 R'_{7X}는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결되거나; 또는

[0391] R_7는 옥소, (1-4C)할로알킬, (1-4C)히드록시알킬, $C(O)R_{7y}$ 또는 $NR_{7y}R'_{7y}$로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의적으로 치환되고, 여기서 R_{7y} 및 R'_{7y}는 독립적으로 수소 또는 (1-8C)알킬이다.

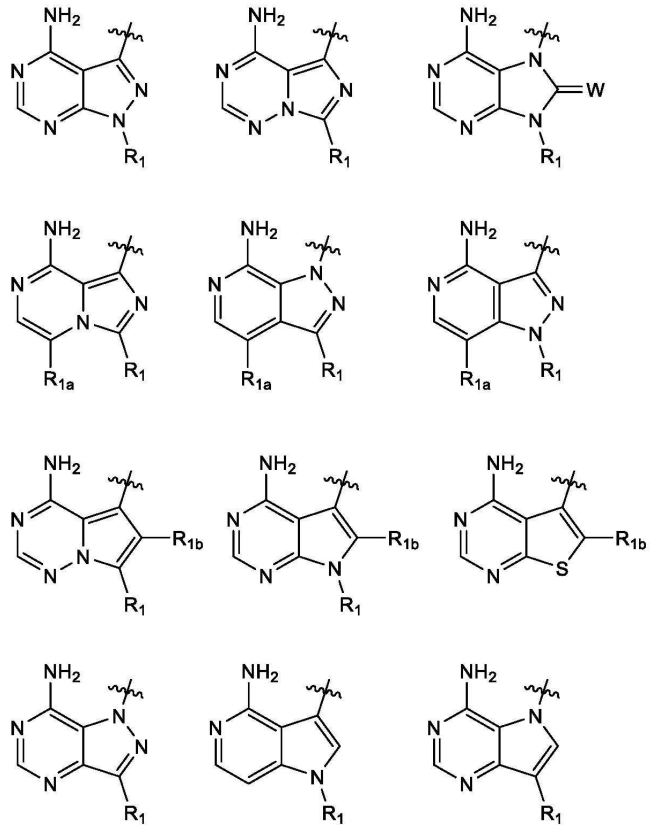
[0392] 다른 RET 키나제 억제제의 추가의 예에는 국제 공개 번호 WO2017178845에 기재된 것들이 포함되고, 이는 본원에 참고로 포함된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 다른 RET 억제제는 화학식 (IV)의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염이다:



(IV)

[0393]

[0394] HET는 하기 중 하나로부터 선택되고:



[0395]

[0396] 여기서,  는 부착점을 나타내고;

[0397] R_1은 수소, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[0398] -L-Y-Q

[0399] 상기 식에서:

[0400] L은 부재하거나 또는 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 (1-5C)알킬렌이고;

[0401] Y는 부재하거나 또는 O, S, SO, SO_2, $N(R_a)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_a)$, $N(R_a)C(O)$, $N(R_a)C(O)N(R_b)$, $N(R_a)C(O)O$, $OC(O)N(R_a)$, $S(O)_2N(R_a)$, 또는 $N(R_a)SO_2$이고, 여기서 R_a 및 R_b는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0402] Q는 수소, (1-6C)알킬, (2-6C)알케닐, (2-6C)알키닐, 아릴, (3-10C)시클로알킬, (3-10C)시클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Q는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, (1-4C)아미노알킬, 시아노, 히드록시, 카르복시, 카르바모일, 술파모일, 머캅토, 우레이도, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_pR_c$ (여기서, p는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$, $Si(R_e)(R_d)R_c$ 또는 $(CH_2)_qNR_cR_d$ (여기서, q는 1, 2 또는 3임)로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의적으로 추가로 치환되고; 여기서 R_c, R_d 및 R_e는 수소, (1-6C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되거나; 또는 R_c 및 R_d는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 4-7원 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결되거나, 또는

[0403] Q는 하기 화학식의 기에 의해 임의적으로 치환되고:

[0404] $-L_1-L_{Q1}-W_1$

[0405] 상기 식에서:

[0406] L_1은 부재하거나 또는 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

[0407] L_{Q1}은 부재하거나 또는 O, S, SO, SO_2, $N(R_f)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_f)$, $N(R_f)C(O)$, $N(R_f)C(O)N(R_g)$, $N(R_f)C(O)O$, $OC(O)N(R_f)$, $S(O)_2N(R_f)$, 또는 $N(R_f)SO_2$로부터 선택되고, 여기서 R_f 및 R_g는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0408] W_1은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 W_1은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 히드록시, 카르복시, 카르바모일, 술파모일, 머캅토, 우레이도, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, (3-6C)시클로알킬, NR_hR_i, OR_h, $C(O)R_h$, $C(O)OR_h$, $OC(O)R_h$, $C(O)N(R_i)R_h$, $N(R_i)C(O)R_h$, $S(O)_rR_h$ (여기서, r은 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_i)R_h$, $N(R_i)SO_2R_h$ 또는 $(CH_2)_sNR_iR_h$ (여기서, s는 1, 2 또는 3임)로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고; R_h 및 R_i는 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0409] R_{1a} 및 R_{1b}는 각각 H, (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 히드록시, 카르복시, 카르바모일, 술파모일 또는 머캅토로부터 선택되고;

[0410] W는 O, S 또는 NR_{W1}로부터 선택되고, 여기서 R_{W1}은 H 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

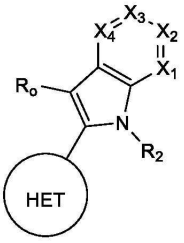
[0411] X_1, X_2, X_3 및 X_4는 CH, CR_2 또는 N으로부터 독립적으로 선택되고;

[0412] R_2는 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 니트로, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 시클로알킬, (2-4C)알키닐, NR_jR_k, OR_j, $C(O)R_j$, $C(O)OR_j$, $OC(O)R_j$, $C(O)N(R_k)R_j$, $N(R_k)C(O)R_j$, $N(R_k)C(O)N(R_j)$, $S(O)_{r1}R_k$ (여기서, r_1은 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_j)R_k$, $N(R_j)SO_2R_k$ 또는 $(CH_2)_vNR_jR_k$ (여기서, v는 1, 2 또는 3임)로부터 선택되고; 여기서 R_j 및 R_k는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 각각 독립적으로

선택되고; 여기서 상기 (1-4C)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 시클로알킬은 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 니트로, 페닐, (2-4C)알키닐, $NR_{j1}R_{k1}$, OR_{j1}, $C(O)R_{j1}$, $C(O)OR_{j1}$, $OC(O)R_{j1}$, $C(O)N(R_{k1})R_{j1}$, $N(R_{k1})C(O)R_{j1}$, $S(O)_{r2}R_h$ (여기서, r_2는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_{j1})R_{k1}$, $N(R_{j1})SO_2R_{k1}$ 또는 $(CH_2)_{v1}NR_{j1}R_{k1}$ (여기서, v_1은 1, 2 또는 3임)로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고; 여기서 R_{j1} 및 R_{k1}은 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0413] R_3은 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 니트로, (2-4C)알키닐, NR_lR_m, OR_l, $C(O)R_l$, $C(O)OR_l$, $OC(O)R_l$, $C(O)N(R_m)R_l$, $N(R_m)C(O)R_l$, 또는 $(CH_2)_yNR_lR_m$ (여기서, y는 1, 2 또는 3임)로부터 선택되고; 여기서 상기 (1-4C)알킬은 아미노, 히드록시, (1-2C)알콕시 또는 할로로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고; 여기서 R_l 및 R_m은 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다.

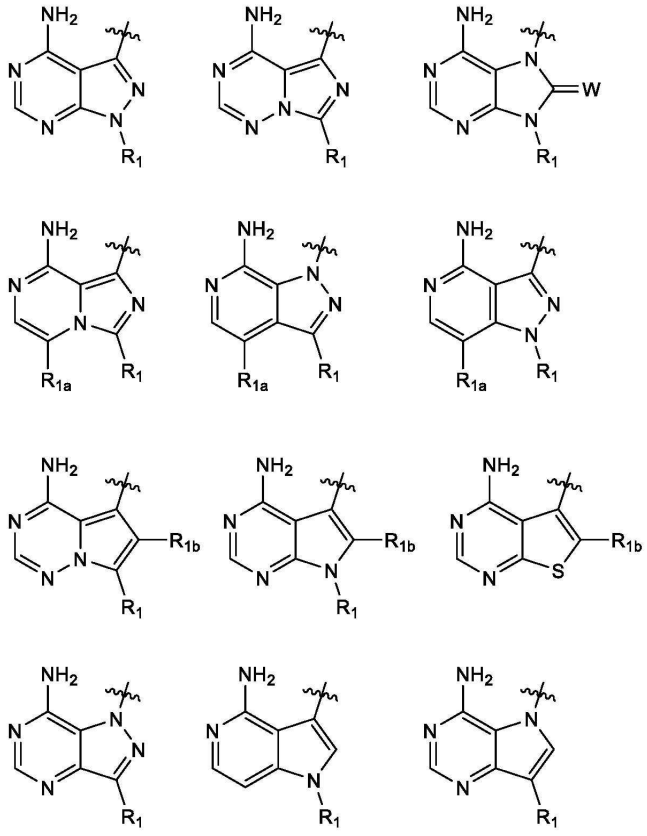
[0414] 다른 RET 키나제 억제제의 추가의 예에는 국제 공개 번호 WO2017178844에 기재된 것들이 포함되고, 이는 본원에 참고로 포함된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 다른 RET 억제제는 화학식 (V)의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염이다:



(V)

[0415]

[0416] HET는 하기 중 하나로부터 선택된다:



[0417]

[0418] 여기서,  는 부착점을 나타내고;

[0419] R_1은 수소, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[0420] -L-Y-Q

[0421] 상기 식에서:

[0422] L은 부재하거나 또는 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환 (1-5C)알킬렌이고;

[0423] Y는 부재하거나 또는 O, S, SO, SO_2, $N(R_a)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_a)$, $N(R_a)C(O)$, $N(R_a)C(O)N(R_b)$, $N(R_a)C(O)O$, $OC(O)N(R_a)$, $S(O)_2N(R_a)$, 또는 $N(R_a)SO_2$이고, 여기서 R_a 및 R_b는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0424] Q는 수소, (1-6C)알킬, (2-6C)알케닐, (2-6C)알키닐, 아릴, (3-10C)시클로알킬, (3-10C)시클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Q는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, (1-4C)아미노알킬, 시아노, 히드록시, 카르복시, 카르바모일, 술파모일, 머캅토, 우레이도, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_yR_c$ (여기서, y는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$, $Si(R_d)(R_c)R_e$ 또는 $(CH_2)_zNR_cR_d$ (여기서, z는 1, 2 또는 3임)로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의적으로 추가로 치환되고; 여기서 R_c, R_d 및 R_e는 수소, (1-6C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되거나; 또는 R_c 및 R_d는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 히드록실로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 4-7원 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있거나; 또는

[0425] Q는 하기 화학식의 기에 의해 임의적으로 치환되고:

[0426] $-L_1-L_{Q1}-Z_1$

[0427] 상기 식에서:

[0428] L_1은 부재하거나 또는 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

[0429] L_{Q1}은 부재하거나 또는 O, S, SO, SO_2, $N(R_f)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_f)$, $N(R_f)C(O)$, $N(R_g)C(O)N(R_f)$, $N(R_f)C(O)O$, $OC(O)N(R_f)$, $S(O)_2N(R_f)$, 또는 $N(R_f)SO_2$로부터 선택되고, 여기서 R_f 및 R_g는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0430] Z_1은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_1은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 히드록시, 카르복시, 카르바모일, 술파모일, 머캅토, 우레이도, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, (3-6C)시클로알킬, NR_hR_i, OR_h, $C(O)R_h$, $C(O)OR_h$, $OC(O)R_h$, $C(O)N(R_i)R_h$, $N(R_i)C(O)R_h$, $S(O)_{ya}R_h$ (여기서, y^a는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_i)R_h$, $N(R_i)SO_2R_h$ 또는 $(CH_2)_{za}NR_iR_h$ (여기서, z^a는 1, 2 또는 3임)로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고; 여기서 R_h 및 R_i는 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0431] R_{1a} 및 R_{1b}는 각각 수소, (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 히드록시, 카르복시, 카르바모일, 술파모일 또는 머캅토로부터 선택되고;

[0432] W는 O, S 또는 NR_j로부터 선택되고, 여기서 R_j는 H 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

[0433] X_1 및 X_2는 N 또는 CR_k로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0434] 여기서, R_k는 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, 아미노, (1-4C)알킬아미노, (1-4C)디알킬아미노, 시아노, (2C)알키닐, $C(O)R_{k1}$, $C(O)OR_{k1}$, $OC(O)R_{k1}$, $C(O)N(R_{k2})R_{k1}$, $N(R_{k2})C(O)R_{k1}$, $S(O)_{yb}R_{k1}$ (여기서, y^b는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_{k2})R_{k1}$, $N(R_{k2})SO_2R_{k1}$ 또는 $(CH_2)_{zb}NR_{k1}R_{k2}$ (여기서, z^b는 1, 2 또는 3임)로부터 선택되고; 여기서 상기 (1-4C)알킬은 아미노, 히드록시, (1-2C)알콕시 또는 할로로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고;

[0435] R_{k1} 및 R_{k2}는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0436] X_3은 N 또는 CR_m으로부터 선택되고;

[0437] 여기서, R_m은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, 아미노, (1-4C)알킬아미노, (1-4C)디알킬아미노, 시아노, (2C)알키닐, $C(O)R_{m1}$, $C(O)OR_{m1}$, $OC(O)R_{m1}$, $C(O)N(R_{m2})R_{m1}$, $N(R_{m2})C(O)R_{m1}$, $S(O)_{yc}R_{m1}$ (여기서, y^c는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_{m2})R_{m1}$, $N(R_{m2})SO_2R_{m1}$ 또는 $(CH_2)_{zc}NR_{m1}R_{m2}$ (여기서, zc는 1, 2 또는 3임)로부터 선택되고; 여기서 상기 (1-4C)알킬은 아미노, 히드록시, (1-2C)알콕시 또는 할로로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고;

[0438] R_{m1} 및 R_{m2}는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0439] R_o는 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, 아미노, (1-4C)알킬아미노, (1-4C)디알킬아미노, 시아노, (2C)알키닐, $C(O)R_{o1}$, $C(O)OR_{o1}$, $OC(O)R_{o1}$, $C(O)N(R_{o2})R_{o1}$, $N(R_{o2})C(O)R_{o1}$, $S(O)_{yd}R_{o1}$ (여기서, y^d는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_{o2})R_{o1}$, $N(R_{o2})SO_2R_{o1}$ 또는 $(CH_2)_{zd}NR_{o1}R_{o2}$ (여기서, z^d는 1, 2 또는 3임)로부터 선택되고; 여기서 상기 (1-4C)알킬은 아미노, 히드록시, (1-2C)알콕시 또는 할로로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고;

[0440] R_{o1} 및 R_{o2}는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0441] R_2는 수소, (1-4C)알킬 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[0442] $-L_2-Y_2-Q_2$

[0443] 상기 식에서:

[0444] L_2는 부재하거나 또는 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

[0445] Y_2는 부재하거나 또는 C(O), C(O)O, $C(O)N(R_p)$이고, 여기서 R_p는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[0446] Q_2는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Q_2는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 카르복시, 카르바모일, 술파모일, NR_qR_r, OR_q로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의적으로 추가로 치환되고, 여기서 R_q 및 R_r은 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0447] R_3은 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[0448] $-Y_3-Q_3$

[0449] 상기 식에서:

[0450] Y_3은 C(O), $C(O)N(R_y)$, $C(O)N(R_y)O$, $N(R_y)(O)C$, C(O)O, OC(O), $N(R_y)C(O)N(R_{y1})$, $SO_2N(R_y)$, $N(R_y)SO_2$, 옥사졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피라졸릴, 피롤릴 또는 테트라졸릴이고, 여기서 R_y 및 R_{y1}은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0451] Q_3은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테

로시클릴이고; 여기서 Q_3은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 카르복시, 카르바모일, 술파모일, NR_zR_{aa}, OR_z로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의적으로 추가로 치환되고, 여기서 R_z 및 R_{aa}는 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되거나; 또는 Q_3은 하기 화학식의 기에 의해 임의적으로 치환되고:

[0452] $-L_4-L_{Q4}-Z_4$

[0453] 상기 식에서:

[0454] L_4는 부재하거나 또는 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

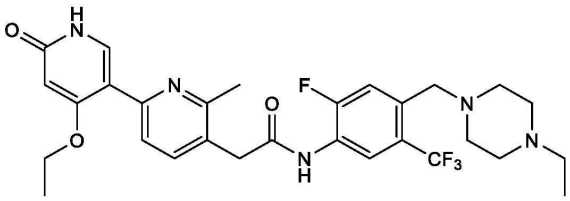
[0455] L_{Q4}는 부재하거나 또는 O, S, SO, SO_2, $N(R_{ab})$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_{ab})$, $N(R_{ab})C(O)$, $N(R_{ac})C(O)N(R_{ab})$, $N(R_{ab})C(O)O$, $OC(O)N(R_{ab})$, $S(O)_2N(R_{ab})$, 또는 $N(R_{ab})SO_2$로부터 선택되고, 여기서 R_{ab} 및 R_{ac}는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0456] Z_4는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_4는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 히드록시, 카르복시, 카르바모일, 술파모일, 머캅토, 우레이도, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, (3-6C)시클로알킬, $NR_{ad}R_{ae}$, OR_{ad}, $C(O)R_{ad}$, $C(O)OR_{ad}$, $OC(O)R_{ad}$, $C(O)N(R_{ae})R_{ad}$, $N(R_{ae})C(O)R_{ad}$, $S(O)_{ye}R_{ad}$ (여기서, y^e는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_{ae})R_{ad}$, $N(R_{ae})SO_2R_{ad}$ 또는 $(CH_2)_{ze}NR_{ad}R_{ae}$ (여기서, z^e는 1, 2 또는 3임)로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고; 여기서 R_{ad} 및 R_{ae}는 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되거나; 또는

[0457] Q_3 및 R_y는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 히드록실로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 4-7원 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결되고;

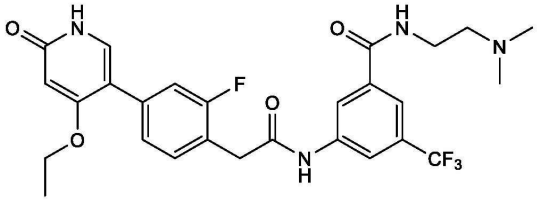
[0458] 단, X_1, X_2 또는 X_3 중 1개 또는 2개만이 N일 수 있다.

[0459] 다른 RET 키나제 억제제의 추가의 예에는 국제 공개 번호 WO 2017145050에 기재된 것들이 포함되고, 이는 본원에 참고로 포함된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 다른 RET는 화학식 (VI)를 갖거나 또는 그의 제약상 허용가능한 염이다.

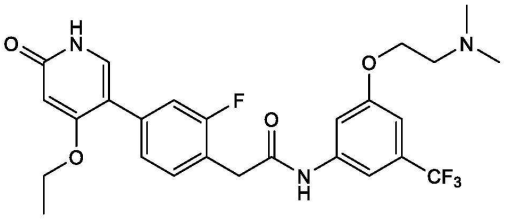


[0460] (VI)

[0461] 다른 RET 키나제 억제제의 추가의 예에는 국제 공개 번호 WO 2016038552에 기재된 것들이 포함되고, 이는 본원에 참고로 포함된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 다른 RET는 화학식 (VII) 또는 화학식 (VIII)를 갖거나, 또는 그의 제약상 허용가능한 염이다.



(VII)

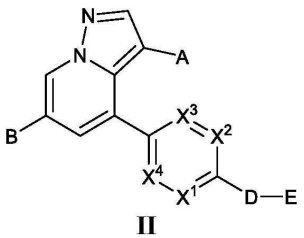


(VIII)

[0462]

[0463] 또 다른 치료제에는 예를 들어 미국 특허 번호 10,030,005; 9,738,660; 9,801,880; 9,682,083; 9,789,100; 9,550,772; 9,493,455; 9,758,508; 9,604,980; 9,321,772; 9,522,910; 9,669,028; 9,186,318; 8,933,230; 9,505,784; 8,754,209; 8,895,744; 8,629,135; 8,815,906; 8,354,526; 8,741,849; 8,461,161; 8,524,709; 8,129,374; 8,686,005; 9,006,256; 8,399,442; 7,795,273; 7,863,288; 7,465,726; 8,552,002; 8,067,434; 8,198,298; 8,106,069; 6,861,509; 8,299,057; 9,150,517; 9,149,464; 8,299,057; 및 7,863,288; 미국 공개 번호 2018/0009818; 2018/0009817; 2017/0283404; 2017/0267661; 2017/0298074; 2017/0114032; 2016/0009709; 2015/0272958; 2015/0238477; 2015/0099721; 2014/0371219; 2014/0137274; 2013/0079343; 2012/0283261; 2012/0225057; 2012/0065233; 2013/0053370; 2012/0302567; 2011/0189167; 2016/0046636; 2013/0012703; 2011/0281841; 2011/0269739; 2012/0271048; 2012/0277424; 2011/0053934; 2011/0046370; 2010/0280012; 2012/0070410; 2010/0081675; 2010/0075916; 2011/0212053; 2009/0227556; 2009/0209496; 2009/0099167; 2010/0209488; 2009/0012045; 2013/0303518; 2008/0234267; 2008/0199426; 2010/0069395; 2009/0312321; 2010/0173954; 2011/0195072; 2010/0004239; 2007/0149523; 2017/0281632; 2017/0226100; 2017/0121312; 2017/0096425; 2017/0044106; 2015/0065468; 2009/0069360; 2008/0275054; 2007/0117800; 2008/0234284; 2008/0234276; 2009/0048249; 2010/0048540; 2008/0319005; 2009/0215761; 2008/0287427; 2006/0183900; 2005/0222171; 2005/0209195; 2008/0262021; 2008/0312192; 2009/0143399; 2009/0130229; 2007/0265274; 2004/0185547; 및 2016/0176865; 및 국제 공개 번호 WO 2018/149382; WO 2018/136796; WO 2017/079140; WO 2017/145050; WO 2017/097697; WO 2017/049462; WO 2017/043550; WO 2017/027883; WO 2017/013160; WO 2017/009644; WO 2016/168992; WO 2016/137060; WO 2016/127074; WO 2016/075224; WO 2016/038552; WO 2015/079251; WO 2014/086284; WO 2013/042137; WO 2013/036232; WO 2013/016720; WO 2012/053606; WO 2012/047017; WO 2007/109045; WO 2009/042646; WO 2009/023978; WO 2009/017838; WO 2017/178845; WO 2017/178844; WO 2017/146116; WO 2017/026718; WO 2016/096709; WO 2007/057397; WO 2007/057399; WO 2007/054357; WO 2006/130613; WO 2006/089298; WO 2005/070431; WO 2003/020698; WO 2001/062273; WO 2001/016169; WO 1997/044356; WO 2007/087245; WO 2005/044835; WO 2014/075035; 및 WO 2016/038519; 및 [*J. Med.Chem.* 2012, 55 (10), 4872-4876]에 기재된 것과 같은 RET 억제제가 포함되며, 이들 모두는 그들의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0464] 일부 실시양태에서, RET 억제제 (예를 들어, 제1 RET 억제제 또는 제2 RET 억제제)는 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물이다:



II

[0465]

[0466] 상기 식에서:

[0467] X^1은 CH, CCH_3, CF, CCl 또는 N이고;

[0468] X^2는 CH, CF 또는 N이고;

[0469] X^3은 CH, CF 또는 N이고;

[0470] X^4는 CH, CF 또는 N이고;

[0471] 여기서, X^1, X^2, X^3 및 X^4 중 0개, 1개 또는 2개는 N이고;

[0472] A는 H, Cl, CN, Br, CH_3, CH_2CH_3 또는 시클로프로필이고;

[0473] B는 $hetAr^1$이고;

[0474] $hetAr^1$은 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-원 헤테로아릴 고리이고, 여기서 상기 헤테로아릴 고리는 할로겐, C1-C6 알킬, 히드록시C1-C6 알킬, 플루오로C1-C6 알킬, 디플루오로C1-C6 알킬, 트리플루오로C1-C6 알킬, 시아노C1-C6 알킬, (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬, (C1-C4 알콕시)$CH_2C(=O)$-, (C1-C4 알콕시)C(=O)C1-C3 알킬, C3-C6 시클로알킬, (R^aR^bN)C1-C6 알킬, (R^aR^bN)C(=O)C1-C6 알킬, (C1-C6 알킬SO_2)C1-C6 알킬, $hetCyc^a$, 및 4-메톡시벤질로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고;

[0475] R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬이고;

[0476] $hetCyc^a$는 N 및 O로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 4-6원 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리는 할로겐, C1-C6 알킬, 플루오로C1-C6 알킬, 디플루오로C1-C6 알킬, 트리플루오로C1-C6 알킬, (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬, 디(C1-C3 알킬)$NCH_2C(=O)$, (C1-C6 알콕시)C(=O) 또는 (C1-C6 알콕시)$CH_2C(=O)$로 임의적으로 치환되고;

[0477] D는 $hetCyc^1$, $hetCyc^2$, $hetCyc^3$ 또는 $hetCyc^9$이고;

[0478] $hetCyc^1$은 N 및 O로부터 선택된 1-2개의 고리 원자를 갖는 4-6원 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리는 C1-C3 알킬, 플루오로C1-C3 알킬, 디플루오로C1-C3 알킬, 트리플루오로C1-C3 알킬 및 OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환되거나, 또는 상기 헤테로시클릭 고리는 C3-C6 시클로알킬리덴 고리로 치환되거나, 또는 상기 헤테로시클릭 고리는 옥소 기로 치환되고;

[0479] $hetCyc^2$는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는 7-8원 브릿지된 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리는 C1-C3 알킬로 임의적으로 치환되고;

[0480] $hetCyc^3$은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는 7-11원 헤테로스피로시클릭 고리이고, 여기서 상기 고리는 C1-C3 알킬로 임의적으로 치환되고;

[0481] $hetCyc^9$는 1-3개의 고리 질소 원자를 갖고 옥소로 임의적으로 치환된 융합된 9-10원 헤테로시클릭 고리이고;

[0482] E는

[0483] (a) 수소,

[0484] (b) OH,

[0485] (c) R^aR^bN- (여기서, R^a는 H 또는 C1-C6 알킬이고, R^b는 H, C1-C6 알킬 또는 페닐임);

[0486] (d) 1 내지 3개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C1-C6 알킬,

[0487] (e) 1 내지 3개의 플루오로로 임의적으로 치환된 히드록시C1-C6 알킬-,

[0488] (f) 1 내지 3개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C1-C6 알콕시,

[0489] (g) 1 내지 3개의 플루오로로 임의적으로 치환된 히드록시(C1-C6 알콕시),

[0490] (h) 1 내지 3개의 플루오로로 임의적으로 치환된 (C1-C6 알콕시)히드록시 C1-C6 알킬-,

[0491] (i) 1 내지 3개의 플루오로로 임의적으로 치환된 (C1-C6 알킬)C(=O)-,

[0492] (j) 1 내지 3개의 플루오로로 임의적으로 치환된 (히드록시 C1-C6 알킬)C(=O)-,

[0493] (k) (C1-C6 알콕시)C(=O)-,

[0494] (l) (C1-C6 알콕시)(C1-C6 알킬)C(=O)-,

[0495] (m) HC(=O)-,

[0496] (n) Cyc^1,

[0497] (o) $Cyc^1C(=O)$-,

[0498] (p) Cyc^1(C1-C6 알킬)C(=O)- (여기서, 상기 알킬 부분은 OH, 플루오로, C1-C3 알콕시 및 R^cR^dN-으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의적으로 치환되고, 여기서 R^c 및 R^d는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬임),

[0499] (q) $hetCyc^4$,

[0500] (r) $hetCyc^4C(=O)$-,

[0501] (s) $hetCyc^4$(C1-C3 알킬)C(=O)-,

[0502] (t) ($hetCyc^4$)C(=O)C1-C2 알킬-,

[0503] (u) $hetCyc^4C(=O)NH$-,

[0504] (v) Ar^2,

[0505] (w) $Ar^2C(=O)$-,

[0506] (x) Ar^2C1-C6 알킬-,

[0507] (y) (Ar^2)히드록시 C2-C6 알킬-,

[0508] (z) Ar^2(C1-C3 알킬)C(=O)- (여기서, 상기 알킬 부분은 OH, C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), 히드록시C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시 및 R^eR^fN-으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 기로 임의적으로 치환되고, 여기서 R^e 및 R^f는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬이거나, 또는 R^e 및 R^f는 그들이 부착된 질소와 함께 N 및 O로부터 선택된 추가의 고리 헤테로원자를 임의적으로 갖는 5-6원 아자시클릭 고리를 형성함),

[0509] (aa) $hetAr^2C(=O)$-,

[0510] (bb) ($hetAr^2$)히드록시C2-C6 알킬-,

[0511] (cc) $hetAr^2$(C1-C3 알킬)C(=O)- (여기서, 상기 알킬 부분은 OH, C1-C6 알킬, 히드록시C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시 및 R^eR^fN-으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 기로 임의적으로 치환되고, 여기서 R^e 및 R^f는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬이거나, 또는 R^e 및 R^f는 그들이 부착된 질소와 함께 N 및 O로부터 선택된 추

가의 고리 헤테로원자를 임의적으로 갖는 5-6원 아자시클릭 고리를 형성함),

[0512] (dd) $R^1R^2NC(=O)$-,

[0513] (ee) R^1R^2N(C1-C3 알킬)C(=O)- (여기서, 상기 알킬 부분은 페닐로 임의적으로 치환됨),

[0514] (ff) $R^1R^2NC(=O)$C1-C2 알킬-,

[0515] (gg) $R^1R^2NC(=O)NH$-,

[0516] (hh) CH_3SO_2(C1-C6 알킬)C(=O)-,

[0517] (ii) (C1-C6 알킬)SO_2-,

[0518] (jj) (C3-C6 시클로알킬)CH_2SO_2-,

[0519] (kk) $hetCyc^5$-SO_2-,

[0520] (ll) $R^4R^5NSO_2$-,

[0521] (mm) $R^6C(=O)NH$-,

[0522] (nn) $hetCyc^6$,

[0523] (oo) $hetAr^2$C1-C6 알킬-,

[0524] (pp) ($hetCyc^4$)C1-C6 알킬-,

[0525] (qq) 1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환된 (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬-,

[0526] (rr) (C3-C6 시클로알콕시)C1-C6 알킬-,

[0527] (ss) (C3-C6 시클로알킬)C1-C6 알킬- (여기서, 상기 시클로알킬은 1-2개의 플루오로로 임의적으로 치환됨),

[0528] (tt) (R^gR^hN)C1-C6 알킬- (여기서, R^g 및 R^h는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬임),

[0529] (uu) Ar^2-O-,

[0530] (vv) (C1-C6 알킬SO_2)C1-C6 알킬-,

[0531] (ww) (C1-C6 알콕시)C(=O)NHC1-C6 알킬-,

[0532] (xx) (C3-C6 시클로알콕시)C(=O)-,

[0533] (yy) (C3-C6 시클로알킬)SO_2- (여기서, 상기 시클로알킬은 C1-C6 알킬로 임의적으로 치환됨),

[0534] (zz) $Ar^4CH_2OC(=O)$-,

[0535] (aaa) (N-(C1-C3 알킬)피리디노닐)C1-C3 알킬-, 및

[0536] (bbb) (Ar^4SO_2)C1-C6 알킬-이고;

[0537] Cyc^1은 C3-C6 시클로알킬이고, 여기서 (a) 상기 시클로알킬은 OH, 할로겐, C1-C6 알콕시, CN, 히드록시C1-C6 알킬, (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬, 및 1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C1-C6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환되거나, 또는 (b) 상기 시클로알킬은 페닐로 치환되고, 여기서 상기 페닐은 할로겐, C1-C3 알킬, C1-C3 알콕시 및 CF로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환되거나, 또는 (c) 상기 시클로알킬은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리로 치환되고, 여기서 상기 헤테로아릴 고리는 할로겐, C1-C3 알

킬, C1-C3 알콕시 및 CF_3으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고;

[0538] Ar^2는 할로겐, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), 플루오로C1-C6 알킬, 디플루오로C1-C6 알킬, 트리플루오로C1-C6 알킬, CN, N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로시클릭 고리, 및 R^iR^jN- (여기서, R^i 및 R^j는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 페닐이고;

[0539] $hetAr^2$는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖고 할로겐, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), 플루오로C1-C6 알킬, 디플루오로C1-C6 알킬, 트리플루오로C1-C6 알킬, 히드록시C1-C6 알킬, (C3-C6)시클로알킬, (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬, CN, OH, 및 R'R"N- (여기서, R' 및 R"는 독립적으로 H 또는 C1-C3 알킬임)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 5-6원 헤테로아릴 고리이고;

[0540] $hetCyc^4$는 (a) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는 4-6원 헤테로시클릭 고리 (여기서, 상기 S는 SO_2로 임의적으로 산화됨), (b) N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는 7-8원 브릿지된 헤테로시클릭 고리, (c) N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖고 1-2개의 C1-C6 알킬 치환기로 임의적으로 독립적으로 치환된 6-12원 융합된 비시클릭 헤테로시클릭 고리, 또는 (d) N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는 7-10원 스피로시클릭 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 각각의 상기 헤테로시클릭 고리는 할로겐, OH, CN, C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), C1-C6 알콕시, (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬, (C3-C6)시클로알킬, (C1-C6 알킬)C(=O)-, N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로시클릭 고리, 및 페닐 (여기서, 상기 페닐은 할로겐, C1-C6 알킬 및 C1-C6 알콕시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고;

[0541] $hetCyc^5$는 O 및 N으로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로시클릭 고리이고;

[0542] $hetCyc^6$은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 상기 고리는 옥소로 치환되고, 여기서 상기 고리는 추가로 OH 및 C1-C6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고;

[0543] R^1은 H, C1-C6 알킬 또는 (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬이고;

[0544] R^2는 H, C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), Cyc^3, 히드록시C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), C1-C6 알콕시 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), (C1-C6 알콕시)C(=O), $hetCyc^7$, Ar^3, Ar^3C1-C3 알킬-, 히드록시C1-C6 알콕시 또는 (3-6C 시클로알킬)CH_2O-이고;

[0545] Cyc^3은 C1-C6 알콕시, OH 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 기로 임의적으로 치환된 3-6원 카르보시클릭 고리이고;

[0546] $hetCyc^7$은 O 및 N으로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 상기 고리는 C1-C6 알킬로 임의적으로 치환되고;

[0547] Ar^3은 할로겐, C1-C3 알킬, C1-C3 알콕시, 플루오로C1-C3 알킬, 디플루오로C1-C3 알킬 및 트리플루오로C1-C3 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 페닐이고;

[0548] R^4 및 R^5는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬이고;

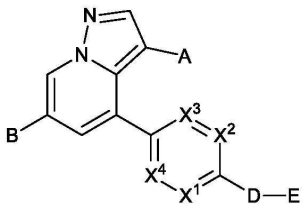
[0549] R^6은 C1-C6 알킬, 히드록시C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬, 페닐 또는 $hetCyc^8$이고;

[0550] $hetCyc^8$은 O 및 N으로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 상기 헤테로시

클릭 고리는 C1-C6 알킬로 임의적으로 치환되고;

[0551] Ar^4는 1개 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환된 페닐이다.

[0552] 일부 실시양태에서, RET 억제제 (예를 들어, 제1 RET 억제제 또는 제2 RET 억제제)는 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물이다:



III

[0553]

[0554] 상기 식에서:

[0555] X^1은 CH 또는 N이고;

[0556] X^2는 CH 또는 N이고;

[0557] X^3은 CH 또는 N이고;

[0558] X^4는 CH 또는 N이고;

[0559] 여기서, X^1, X^2, X^3 및 X^4 중 1개 또는 2개는 N이고;

[0560] A는 CN이고;

[0561] B는 $hetAr^1$이고;

[0562] $hetAr^1$은 1-3개의 고리 질소 원자를 갖는 5-원 헤테로아릴 고리이고, 여기서 상기 헤테로아릴 고리는 할로겐, C1-C6 알킬, 히드록시C1-C6 알킬, 플루오로C1-C6 알킬, 디플루오로C1-C6 알킬, 트리플루오로C1-C6 알킬, 시아노C1-C6 알킬, (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬, (C1-C4 알콕시)CH_2C(=O)-, (C1-C4 알콕시)C(=O)C1-C3 알킬, C3-C6 시클로알킬, (R^aR^bN)C1-C6 알킬, (R^aRbN)C(=O)C1-C6 알킬, (C1-C6 알킬SO_2)C1-C6 알킬, 및 4-메톡시벤질로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고;

[0563] R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬이고;

[0564] D는 $hetCyc^1$이고;

[0565] $hetCyc^1$은 1-2개의 고리 질소 원자를 갖는 4-6원 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리는 C1-C3 알킬, 플루오로C1-C3 알킬, 디플루오로C1-C3 알킬, 트리플루오로C1-C3 알킬 및 OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환되거나, 또는 상기 헤테로시클릭 고리는 C3-C6 시클로알킬리덴 고리로 치환되거나, 또는 상기 헤테로시클릭 고리는 옥소 기로 치환되고;

[0566] E는

[0567] (w) Ar^2C(=O)-,

[0568] (x) Ar^2C1-C6 알킬-,

[0569] (z) Ar^2(C1-C3 알킬)C(=O)- (여기서, 상기 알킬 부분은 OH, C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), 히드록시C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시 및 R^eR^fN-으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2

개의 기로 임의적으로 치환되고, 여기서 R^e 및 R^f는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬이거나, 또는 R^e 및 R^f는 그들이 부착된 질소와 함께 N 및 O로부터 선택된 추가의 고리 헤테로원자를 임의적으로 갖는 5-6원 아자시클릭 고리를 형성함),

[0570] (cc) $hetAr^2$(C1-C3 알킬)C(=O)- (여기서, 상기 알킬 부분은 OH, C1-C6 알킬, 히드록시C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시 및 R^eR^fN-으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 기로 임의적으로 치환되고, 여기서 R^e 및 R^f는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬이거나, 또는 R^e 및 R^f는 그들이 부착된 질소와 함께 N 및 O로부터 선택된 추가의 고리 헤테로원자를 임의적으로 갖는 5-6원 아자시클릭 고리를 형성함),

[0571] (dd) $R^1R^2NC(=O)$-,

[0572] (oo) $hetAr^2$C1-C6 알킬-이고,

[0573] Ar^2는 할로겐, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), 플루오로C1-C6 알킬, 디플루오로C1-C6 알킬, 트리플루오로C1-C6 알킬, CN, N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로시클릭 고리, 및 R^iR^jN- (여기서, R^i 및 R^j는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬임)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 페닐이고;

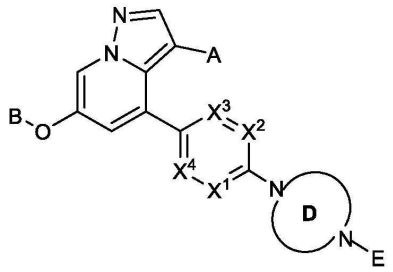
[0574] $hetAr^2$는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖고 할로겐, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), 플루오로C1-C6 알킬, 디플루오로C1-C6 알킬, 트리플루오로C1-C6 알킬, 히드록시C1-C6 알킬, (C3-C6)시클로알킬, (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬, CN, OH, 및 R'R"N- (여기서, R' 및 R"는 독립적으로 H 또는 C1-C3 알킬임)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 5-6원 헤테로아릴 고리이고;

[0575] R^1은 H, C1-C6 알킬 또는 (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬이고;

[0576] R^2는 H, C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), 히드록시C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), C1-C6 알콕시 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), (C1-C6 알콕시)C(=O), 히드록시C1-C6 알콕시 또는 (3-6C 시클로알킬)CH_2O이다.

[0577] 일부 실시양태에서, RET 억제제 (예를 들어, 제1 RET 억제제 또는 제2 RET 억제제)는 (S)-4-(6-(4-(2-히드록시-3-페닐프로파노일)피페라진-1-일)피리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴; 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(6-(4-(2-(피리딘-2-일)아세틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴; 4-(6-(4-(2,6-디플루오로벤조일)피페라진-1-일)피리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 2,2,2-트리플루오로아세테이트; 4-(5-(3-시아노-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)피리딘-2-일)-N,N-디에틸피페라진-1-카르복사미드; 1-(5-(3-시아노-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)피리딘-2-일)-N-(2-메톡시-3-메틸부틸)피페리딘-4-카르복사미드; 4-(6-(4-(2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 비스(2,2,2-트리플루오로아세테이트); 4-(6-(4-(2,6-디플루오로벤질)피페라진-1-일)피리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴; 4-(6-(4-(2-메톡시벤질)피페라진-1-일)피리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴; 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(6-(4-(피리딘-2-일메틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴; 4-(6-(4-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴; 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0578] 일부 실시양태에서, RET 억제제 (예를 들어, 제1 RET 억제제 또는 제2 RET 억제제)는 화학식 **IV**의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물이다:



IV

[0579]

[0580] 상기 식에서:

[0581] X^1, X^2, X^3 및 X^4는 독립적으로 CH, CF, CCH_3 또는 N이고, 여기서 X^1, X^2, X^3 및 X^4 중 0개, 1개 또는 2개는 N이고;

[0582] A는 H, CN, Cl, CH_3-, CH_3CH_2-, 시클로프로필, $-CH_2CN$ 또는 $-CH(CN)CH_3$이고;

[0583] B는

[0584] (a) 수소,

[0585] (b) 1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C1-C6 알킬,

[0586] (c) 히드록시C2-C6 알킬- (여기서, 알킬 부분은 1-3개의 플루오로 또는 C3-C6 시클로알킬리덴 고리로 임의적으로 치환됨),

[0587] (d) 디히드록시C3-C6 알킬- (여기서, 알킬 부분은 C3-C6 시클로알킬리덴 고리로 임의적으로 치환됨),

[0588] (e) 1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환된 (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬-,

[0589] (f) (R^1R^2N)C1-C6 알킬- (여기서, 상기 알킬 부분은 OH로 임의적으로 치환되고, 여기서 R^1 및 R^2는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨)임);

[0590] (g) $hetAr^1$C1-C3 알킬- (여기서, $hetAr^1$은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이고, 1개 이상의 독립적으로 선택된 C1-C6 알킬 치환기로 임의적으로 치환됨);

[0591] (h) (C3-C6 시클로알킬)C1-C3 알킬- (여기서, 상기 시클로알킬은 OH로 임의적으로 치환됨),

[0592] (i) ($hetCyc^a$)C1-C3 알킬-,

[0593] (j) $hetCyc^a$-,

[0594] (k) C3-C6 시클로알킬- (여기서, 상기 시클로알킬은 OH로 임의적으로 치환됨),

[0595] (l) (C1-C4 알킬)C(=O)O-C1-C6 알킬- (여기서, 각각의 C1-C4 알킬 및 C1-C6 알킬 부분은 1-3개의 플루오로로 임의적으로 및 독립적으로 치환됨), 또는

[0596] (m) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 알킬- (여기서, R^1 및 R^2는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨)임)이고;

[0597] $hetCyc^a$-는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖고 OH, C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), 히드록시C1-C6 알킬-, C1-C6 알콕시, (C1-C6 알킬)C(=O)-, (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬-, 및 플루오로로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 4-6원 헤테로시클릭 고리이거나, 또는 여기서 $hetCyc^a$는 옥소로 치환되고;

[0598] 고리 D는 (i) 2개의 고리 질소 원자를 갖는 포화된 4-7원 헤테로시클릭 고리, (ii) 2개의 고리 질소 원자를 갖고 임의적으로 산소인 제3의 고리 헤테로원자를 갖는 포화된 7-8원 브릿지된 헤테로시클릭 고리, (iii) 2개의

고리 질소 원자를 갖는 포화된 7-11원 헤테로스피로시클릭 고리, 또는 (iv) 2개의 고리 질소 원자를 갖는 포화된 9-10원 비시클릭 융합된 헤테로시클릭 고리이고, 상기 각각의 고리는 (a) 할로겐, OH, C1-C3 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), 또는 C1-C3 알콕시 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개 기, (b) C3-C6 시클로알킬리덴 고리, 또는 (c) 옥소 기로 임의적으로 치환되고;

[0599] E는

[0600] (a) 수소,

[0601] (b) 1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C1-C6 알킬,

[0602] (c) 1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환된 (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬-,

[0603] (d) (C1-C6 알킬)C(=O)- (여기서, 상기 알킬 부분은 1-3개의 플루오로 또는 R^gR^hN- 치환기로 임의적으로 치환되고, 여기서 R^g 및 R^h는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬임),

[0604] (e) 1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환된 (히드록시C2-C6 알킬)C(=O)-,

[0605] (f) (C1-C6 알콕시)C(=O)-,

[0606] (g) (C3-C6 시클로알킬)C(=O)- (여기서, 상기 시클로알킬은 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, OH, 및 (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬-로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환되거나, 또는 상기 시클로알킬은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리로 치환됨),

[0607] (h) Ar^1C1-C6 알킬-,

[0608] (i) Ar^1(C1-C6 알킬)C(=O)- (여기서, 상기 알킬 부분은 OH, 히드록시C1-C6 알킬-, C1-C6 알콕시, R^mR^nN- 또는 $R^mR^nN-CH_2$-로 임의적으로 치환되고, 여기서 각각의 R^m 및 R^n은 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬임),

[0609] (j) $hetAr^2$C1-C6 알킬- (여기서, 상기 알킬 부분은 1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨),

[0610] (k) $hetAr^2$(C1-C6 알킬)C(=O)- (여기서, 상기 알킬 부분은 OH, 히드록시C1-C6 알킬- 또는 C1-C6 알콕시로 임의적으로 치환됨),

[0611] (l) $hetAr^2$C(=O)-,

[0612] (m) $hetCyc^1$C(=O)-,

[0613] (n) $hetCyc^1$C1-C6 알킬-,

[0614] (o) $R^3R^4NC(=O)$-,

[0615] (p) $Ar^1N(R^3)C(=O)$-,

[0616] (q) $hetAr^2N(R^3)C(=O)$-,

[0617] (r) (C1-C6 알킬)SO_2- (여기서, 알킬 부분은 1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨),

[0618] (s) Ar^1SO_2-,

[0619] (t) $hetAr^2SO_2$-,

[0620] (u) N-(C1-C6 알킬)피리디노닐,

[0621] (v) $Ar^1C(=O)$-;

[0622] (w) $Ar^1O-C(=O)$-,

[0623] (x) (C3-C6 시클로알킬)(C1-C6 알킬)C(=O)-,

[0624] (y) (C3-C6 시클로알킬)(C1-C6 알킬)SO_2- (여기서, 알킬 부분은 1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨),

[0625] (z) Ar^1(C1-C6 알킬)SO_2-,

[0626] (aa) $hetCyc^1$-O-C(=O)-,

[0627] (bb) $hetCyc^1CH_2C(=O)$-,

[0628] (cc) $hetAr^2$, 또는

[0629] (dd) C3-C6 시클로알킬이고;

[0630] Ar^1은 할로겐, CN, C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), C1-C6 알콕시 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), R^eR^fN- (여기서, R^e 및 R^f는 독립적으로 H, C1-C6 알킬임), (R^pR^qN)C1-C6 알콕시- (여기서, R^p 및 R^q는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬임), 및 ($hetAr^a$)C1-C6 알킬- (여기서, $hetAr^a$는 1-2개의 고리 질소 원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 페닐이거나, 또는 Ar^1은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로시클릭 고리에 융합된 페닐 고리이고;

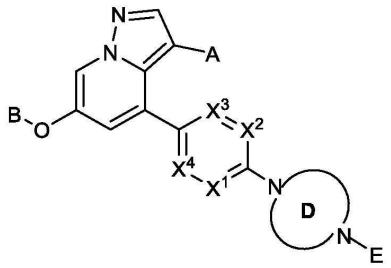
[0631] $hetAr^2$는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리 또는 1-3개의 고리 질소 원자를 갖는 9-10원 비시클릭 헤테로아릴 고리이고, 여기서 $hetAr^2$는 할로겐, CN, C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), C1-C6 알콕시 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬- (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), R^eR^fN- (여기서, R^e 및 R^f는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬임), OH, (C1-C6 알콕시)C1-C6 알콕시- 및 C3-C6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고;

[0632] $hetCyc^1$은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-2 고리 헤테로원자를 갖는 4-6원 포화된 헤테로시클릭 고리이고, 상기 헤테로시클릭 고리는 C1-C6 알콕시 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고;

[0633] R^3은 H 또는 C1-C6 알킬이고;

[0634] R^4는 C1-C6 알킬이다.

[0635] 일부 실시양태에서, RET 억제제 (예를 들어, 제1 RET 억제제 또는 제2 RET 억제제)는 화학식 **V**의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염 및 용매화물이다:



V

[0636]

[0637] 상기 식에서:

[0638] X^1, X^2, X^3 및 X^4는 독립적으로 CH 또는 N이고, 여기서 X^1, X^2, X^3 및 X^4 중 0개, 1개 또는 2개는 N이고;

[0639] A는 CN이고;

[0640] B는

[0641] (b) 1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C1-C6 알킬,

[0642] (c) 히드록시C2-C6 알킬- (여기서, 알킬 부분은 1-3개의 플루오로 또는 C3-C6 시클로알킬리덴 고리로 임의적으로 치환됨),

[0643] (e) 1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환된 (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬-,

[0644] (f) (R^1R^2N)C1-C6 알킬- (여기서, 상기 알킬 부분은 OH로 임의적으로 치환되고, 여기서 R^1 및 R^2는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨)임);

[0645] (g) $hetAr^1$C1-C3 알킬- (여기서, $hetAr^1$은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이고, 1개 이상의 독립적으로 선택된 C1-C6 알킬 치환기로 임의적으로 치환됨); 또는

[0646] (i) ($hetCyc^a$)C1-C3 알킬-이고,

[0647] $hetCyc^a$-는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖고 OH, C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), 히드록시C1-C6 알킬-, C1-C6 알콕시, (C1-C6 알킬)C(=O)-, (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬- 및 플루오로로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 4-6원 헤테로시클릭 고리이거나, 또는 $hetCyc^a$는 옥소로 치환되고;

[0648] 고리 D는 (i) 2개의 고리 질소 원자를 갖는 포화된 4-7원 헤테로시클릭 고리, 또는 (ii) 2개의 고리 질소 원자를 갖고 임의적으로 산소인 제3의 고리 헤테로원자를 갖는 포화된 7-9원 브릿지된 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 상기 각각의 고리는 (a) 할로겐, OH, C1-C3 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), 또는 C1-C3 알콕시 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개 기, (b) C3-C6 시클로알킬리덴 고리, 또는 (c) 옥소 기로 임의적으로 치환되고;

[0649] E는

[0650] (h) Ar^1C1-C6 알킬-,

[0651] (j) $hetAr^2$C1-C6 알킬- (여기서, 알킬 부분은 1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), 또는

[0652] (l) $hetAr^2$C(=O)-이고,

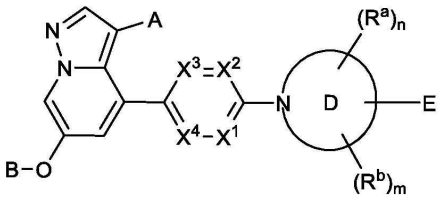
[0653] Ar^1은 할로겐, CN, C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), C1-C6 알콕시 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), R^eR^fN- (여기서, R^e 및 R^f는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬임), (R^pR^qN)C1-C6 알콕시- (여기서, R^p 및 R^q는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬임), 및 ($hetAr^a$)C1-C6 알킬- (여기서, $hetAr^a$는 1-2개의 고리 질소 원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 페닐이거나, 또는 Ar^1은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로시클릭 고리에 융합된 페닐 고리이고;

[0654] $hetAr^2$는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리 또는 1-3개의 고리 질소 원자를 갖는 9-10원 비시클릭 헤테로아릴 고리이고, 여기서 $hetAr^2$는 할로겐, CN, C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), C1-C6 알콕시 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬- (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), R^eR^fN- (여기서, R^e 및 R^f는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬임), OH, (C1-C6 알콕시)C1-C6 알콕시- 및 C3-C6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환된다.

[0655] 일부 실시양태에서, RET 억제제 (예를 들어, 제1 RET 억제제 또는 제2 RET 억제제)는 4-(6-(4-벤질피페라진-1-일)피리딘-3-일)-6-(2-모르폴리노에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴; 6-(2-히드록시에톡시)-4-(6-

(6-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴; (R)-6-(2-히드록시프로폭시)-4-(6-(4-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴; 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-4-(6-(6-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴; 6-(2-메톡시에톡시)-4-(6-(4-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴; 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-4-(6-(6-(6-메톡시니코티노일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴; 6-(2-(디메틸아미노)에톡시)-4-(6-(6-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴; 4-(6-(6-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)-6-(2-모르폴리노에톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴; 4-(6-(6-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)-6-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴; 및 6-에톡시-4-(5-(6-((5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피라진-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴; 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0656] 일부 실시양태에서, RET 억제제 (예를 들어, 제1 RET 억제제 또는 제2 RET 억제제)는 화학식 VI의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물이다:



VI

[0657]

[0658] 상기 식에서:

[0659] X^1, X^2, X^3 및 X^4는 독립적으로 CH, CCH_3, CF 또는 N이고, 여기서 X^1, X^2, X^3 및 X^4 중 0개, 1개 또는 2개는 N이고;

[0660] A는 H, CN, Cl, 메틸, 에틸 또는 시클로프로필이고;

[0661] B는

[0662] (a) 수소,

[0663] (b) 1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C1-C6 알킬,

[0664] (c) 히드록시C2-C6 알킬- (여기서, 알킬 부분은 C3-C6 시클로알킬리덴 고리로 임의적으로 치환됨),

[0665] (d) 디히드록시C3-C6 알킬- (여기서, 알킬 부분은 C3-C6 시클로알킬리덴 고리로 임의적으로 치환됨),

[0666] (e) 1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환된 (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬-,

[0667] (f) (R^1R^2N)C1-C6 알킬- (여기서, R^1 및 R^2는 H, C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬-, (C1-C6 알킬)C(=O)- 및 (C1-C6 알콕시)C(=O)-로부터 독립적으로 선택됨);

[0668] (g) $hetAr^1$C1-C3 알킬- (여기서, $hetAr^1$은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이고, 1개 이상의 독립적으로 선택된 C1-C6 알킬 치환기로 임의적으로 치환됨);

[0669] (h) (C3-C6 시클로알킬)C1-C3 알킬- (여기서, 상기 시클로알킬은 OH로 임의적으로 치환됨),

[0670] (i) ($hetCyc^a$)C1-C3 알킬-,

[0671] (j) $hetCyc^a$,

[0672] (k) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 알킬- (여기서, R^1 및 R^2는 H 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[0673] (l) $(R^1R^2N)C(=O)$- (여기서, R^1 및 R^2는 H 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택됨), 또는

[0674] (m) $hetCyc^aC(=O)$C1-C6 알킬-이고;

[0675] $hetCyc^a$는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖고 OH, C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), 히드록시C1-C6 알킬, 할로겐, (C1-C6 알킬)C(=O)-, C1-C6 알콕시, 옥소 및 (C1-C6 알콕시)C(=O)-로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 4-6원 헤테로시클릭 고리이고,

[0676] 고리 D는 (i) 질소인 1개의 고리 헤테로원자를 갖는 포화된 모노시클릭 4-7원 헤테로시클릭 고리, (ii) 질소인 1개의 고리 헤테로원자를 갖는 포화된 7-8원 브릿지된 헤테로시클릭 고리, 또는 (iii) 질소인 1개의 고리 헤테로원자를 갖는 포화된 7-11원 헤테로스피로시클릭 고리계이고;

[0677] 각각의 R^a는 독립적으로 C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), 히드록시C1-C6 알킬 또는 (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬-이고;

[0678] R^b는 (a) 히드록시, (b) 시클로프로필, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- (여기서, R^i 및 R^j는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬임), (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 알콕시-, (h) (C1-C4 알킬)-C(=O)NH- (여기서, 상기 알킬 부분은 $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 알콕시- 또는 R'R"N-으로 임의적으로 치환되거나, 또는 상기 알킬 부분은 R'R"N- 및 OH로부터 독립적으로 선택된 2개의 치환기로 임의적으로 치환되고, 여기서 각각의 R' 및 R"는 독립적으로 수소 또는 C1-C6 알킬임), (i) (R'R"N)C1-C6 알콕시$(CH_2)_n$- (여기서, n은 0 또는 1이고, R' 및 R"는 독립적으로 수소 또는 C1-C6 알킬임), (j) $hetCyc^b$(C1-C3 알킬)OCH_2-, (k) $hetCyc^bC(=O)NH$- 또는 (l) $hetAr^aC(=O)NH$-이고;

[0679] $hetCyc^b$는 4-6원 헤테로시클릭 고리, 7-8원 브릿지된 헤테로시클릭 고리, 또는 7-10원 헤테로스피로시클릭 고리이고, 각각의 고리는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖고, 여기서 $hetCyc^b$는 OH, 플루오로, C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), 히드록시C1-C6 알킬- (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬-, (C1-C6 알콕시)C(=O)-, C1-C6 알콕시, 및 R'R"N- (여기서, R' 및 R"는 독립적으로 수소 또는 C1-C6 알킬임)으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고;

[0680] $hetAr^a$는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이고, $hetAr^a$는 할로겐, CN, C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), 및 C1-C6 알콕시 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고,

[0681] R^c는 수소 또는 C1-C6 알킬이고;

[0682] R^d는 수소, C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), (C1-C6 알콕시)C(=O)-, 히드록시C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), (히드록시C1-C6 알킬)C(=O)-, (C1-C6 알킬)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 알킬- (여기서, R^k 및 R^l은 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬임), $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 알킬- (여기서, R^m 및 R^n은 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬임), $PhCH_2$- (여기서, 페닐은 할로겐, CN, C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), C1-C6 알콕시 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬- (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), C3-C6 시클로알킬, 히드록시C1-C6 알킬, (C1-C6 알킬)SO_2-, R^eR^fN- 및 (R^eR^fN)C1-C6 알킬-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고, 여기서 각각의 R^e 및 R^f는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬임), (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬-, 또는 $hetCyc^c$ (여기서, $hetCyc^c$는 N 및 O로부터 선택된 고리 헤테로원자를 가지며 C1-C6 알킬로 임의적으로 치환된 4-6원 헤테로시클릭 고리임)이고;

[0683] n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0684] m은 0 또는 1이고;

[0685] E는:

[0686] (a) 수소,

[0687] (b) 히드록시,

[0688] (c) 1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C1-C6 알킬,

[0689] (d) Ar^1C1-C6 알킬- (여기서, 상기 알킬 부분은 1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨),

[0690] (e) $hetAr^2$C1-C6 알킬-,

[0691] (f) (C1-C6 알콕시)C1-C6 알콕시-,

[0692] (g) Ar^1O-,

[0693] (h) $hetAr^2$-O-,

[0694] (i) Ar^1NR^g- (여기서, R^g는 H 또는 C1-C6 알킬임),

[0695] (j) $hetAr^2NR^g$- (여기서, R^g는 H 또는 C1-C6 알킬임),

[0696] (k) $R^3C(=O)NR^g$- (여기서, R^g는 H 또는 C1-C6 알킬임);

[0697] (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- (여기서, R^g는 H 또는 C1-C6 알킬임),

[0698] (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$- (여기서, p는 0 또는 1이고, R^g는 H 또는 C1-C6 알킬임),

[0699] (n) $R^4R^5NC(=O)$-,

[0700] (o) $Ar^1NR^gC(=O)$- (여기서, R^g는 H 또는 C1-C6 알킬임),

[0701] (p) $hetAr^2NR^gC(=O)$- (여기서, Rg는 H 또는 C1-C6 알킬임),

[0702] (q) Ar^1(C1-C6 알킬)C(=O)- (여기서, 상기 알킬 부분은 OH, 히드록시(C1-C6 알킬), C1-C6 알콕시 또는 NH_2로 임의적으로 치환됨),

[0703] (r) $hetCyc^5C(=O)$-,

[0704] (s) $R^4R^5NC(=O)NR^g$- (여기서, R^g는 H 또는 C1-C6 알킬임), 또는

[0705] (t) (C1-C6 알킬)SO_2-;

[0706] (u) Ar^1(C1-C6 알킬)$C(=O)NR^g$- (여기서, R^g는 H 또는 C1-C6 알킬임),

[0707] (v) $hetAr^4C(=O)NR^g$- (여기서, R^g는 H 또는 C1-C6 알킬임),

[0708] (w) $hetAr^2$-S(=O)-,

[0709] (x) (C3-C6 시클로알킬)CH_2SO_2-,

[0710] (y) Ar^1(C1-C6 알킬)SO_2-,

[0711] (z) $hetAr^2SO_2$-,

[0712] (aa) Ar^1,

[0713] (bb) $hetAr^2$,

[0714] (cc) $hetCyc^5$,

[0715] (dd) C1-C6 알콕시,

[0716] (ee) Ar^1(C1-C6 알킬)-O-,

[0717] (ff) $hetAr^2$(C1-C6 알킬)-O-,

[0718] (gg) $hetAr^2$-O-C1-C6 알킬-,

[0719] (hh) Ar^1(C1-C6 알킬)NR^g- (여기서, R^g는 H 또는 C1-C6 알킬임),

[0720] (ii) $hetAr^2$-S-,

[0721] (jj) $Ar^2SO_2NR^g(CH_2)_p$- (여기서, p는 0 또는 1이고, R^g는 H 또는 C1-C6 알킬임),

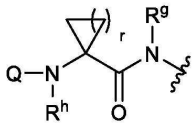
[0722] (kk) (C1-C6 알콕시)C(=O)-,

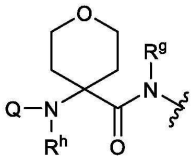
[0723] (ll) (C1-C6 알킬)NR^gC(=O)O- (여기서, R^g는 H 또는 C1-C6 알킬임),

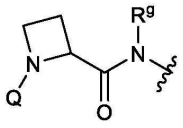
[0724] (mm) (C1-C6 알킬)$NR^g$$SO_2$- (여기서, R^g는 H 또는 C1-C6 알킬임),

[0725] (nn) $hetCyc^5$C(=O)NR^g- (여기서, R^g는 H 또는 C1-C6 알킬임),

[0726] (oo) Q-NR^h(C1-C3 알킬)C(=O)NR^g- (여기서, R^g 및 R^h는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬이고, Q는 H, C1-C6 알킬 또는 (C1-C6 알킬)OC(=O)-임),

[0727] (pp)  (여기서, R^g 및 R^h는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬이고, Q는 H, C1-C6 알킬 또는 (C1-C6 알킬)OC(=O)-이고, r은 1, 2, 3 또는 4임),

[0728] (qq)  (여기서, R^g 및 R^h는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬이고, Q는 H, C1-C6 알킬 또는 (C1-C6 알킬)OC(=O)-임),

[0729] (rr)  (여기서, R^g는 H 또는 C1-C6 알킬이고, Q는 H, C1-C6 알킬 또는 (C1-C6 알킬)OC(=O)-임), 또는

[0730] (ss) R^gR^hN- (여기서, R^g 및 R^h는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬임),

[0731] (tt) (C3-C6 시클로알킬)C(=O)NR^g- (여기서, 시클로알킬은 1개 이상의 할로겐으로 임의적으로 및 독립적으로 치환됨),

[0732] (uu) (C1-C6 알킬)C(=O)NR^gCH_2- (여기서, R^g는 H 또는 C1-C6 알킬임), 또는

[0733] (vv) C1-C6 알킬)SO_2NR^g- (여기서, R^g는 H 또는 C1-C6 알킬임)이고;

[0734] Ar^1은 할로겐, CN, C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), C1-C6 알콕시 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬- (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), C3-C6 시클로알킬, 히드록시C1-C6 알킬, (C1-C6 알킬)SO_2-, R^eR^fN- 및 (R^eR^fN)C1-C6 알킬- (여기서, 각각의 R^e 및 R^f는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 페닐이고;

[0735] $hetAr^2$는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리, 또는 1-2개의 고리 질소 원자를 갖는 9-10원 비시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 $hetAr^2$는 할로겐, CN, C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), C1-C6 알콕시 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬- (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨) 및 히드록시C1-C6 알콕시-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고;

[0736] $hetCyc^5$는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-2 고리 헤테로원자를 갖는 4-6원 포화된 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리는 C1-C6 알콕시 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고;

[0737] R^3은 C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), 히드록시C1-C6 알킬-, C1-C6 알콕시, C3-C6 시클로알킬, (C3-C6 시클로알킬)CH_2-, (C3-C6 시클로알킬)O-, (C3-C6 시클로알킬)CH_2O-, $hetCyc^7O$-, Ph-O-, 또는 (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬-이고; 여기서 각각의 상기 C3-C6 시클로알킬 모이어티는 C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), C1-C6 알콕시, OH 또는 R'R"N- (여기서, R' 및 R"는 독립적으로 수소 또는 C1-C6 알킬임)으로 임의적으로 치환되고;

[0738] R^4는 H 또는 C1-C6 알킬이고;

[0739] R^5는 Ar^2, $hetAr^3$, Ar^2CH_2-, $hetCyc^6$-CH_2-, 히드록시C1-C6 알킬-, (C3-C6 시클로알킬)CH_2-, 또는 C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨)이고;

[0740] Ar^2는 할로겐, CN, C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), C1-C6 알콕시 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬- (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), C3-C6 시클로알킬, 및 R^gR^hN- (여기서, R^g 및 R^h는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 페닐이거나, 또는 Ar^2는 고리 질소 원자를 가지며 C1-C6 알킬로 임의적으로 치환된 6원 헤테로시클릭 고리에 융합된 페닐이고;

[0741] $hetAr^3$은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 가지며 할로겐, CN, C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), C1-C6 알콕시 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), 및 (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬- (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 5-6원 헤테로아릴 고리이고;

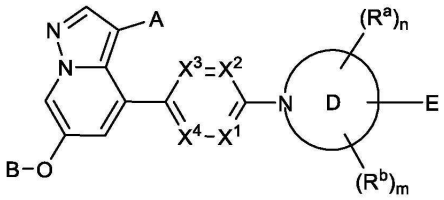
[0742] $hetAr^4$는 C1-C6 알킬 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 피리딘-4(1H)-오닐 또는 피리딘-2(1H)-오닐이고;

[0743] $hetCyc^6$은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-7원 헤테로시클릭 고리이고;

[0744] $hetCyc^7$은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-7원 헤테로시클릭 고리이다.

[0745] 일부 실시양태에서, RET 억제제 (예를 들어, 제1 RET 억제제 또는 제2 RET 억제제)는 **화학식 VII**의 화합물 또는

그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물이다:



VII

[0746]

[0747] 상기 식에서:

[0748] X^1, X^2, X^3 및 X^4는 독립적으로 CH 또는 N이고, 여기서 X^1, X^2, X^3 및 X^4 중 0개, 1개 또는 2개는 N이고;

[0749] A는 CN이고;

[0750] B는

[0751] (b) 1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C1-C6 알킬,

[0752] (c) 히드록시C2-C6 알킬- (여기서, 알킬 부분은 C3-C6 시클로알킬리덴 고리로 임의적으로 치환됨), 또는

[0753] (i) ($hetCyc^a$)C1-C3 알킬-이고;

[0754] $hetCyc^a$는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 가지며 OH, C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), 히드록시C1-C6 알킬, 할로겐, (C1-C6 알킬)C(=O)-, C1-C6 알콕시, 옥소, 및 (C1-C6 알콕시)C(=O)-로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 4-6원 헤테로시클릭 고리이고;

[0755] 고리 D는 질소인 1개의 고리 헤테로원자를 갖는 포화된 모노시클릭 4-7원 헤테로시클릭 고리이고;

[0756] 각각의 R^a는 독립적으로 C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨)이고;

[0757] R^b는 (a) 히드록시이고;

[0758] n은 0 또는 1이고;

[0759] m은 0 또는 1이고;

[0760] E는

[0761] (e) $hetAr^2$C1-C6 알킬-,

[0762] (h) $hetAr^2$-O-,

[0763] (k) $R^3C(=O)NR^g$- (여기서, R^g는 H 또는 C1-C6 알킬임),

[0764] (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- (여기서, R^g는 H 또는 C1-C6 알킬임), 또는

[0765] (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH^2)_p$- (여기서, p는 0 또는 1이고, R^g는 H 또는 C1-C6 알킬임)이고;

[0766] Ar^1은 할로겐, CN, C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), C1-C6 알콕시 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬- (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), C3-C6 시클로알킬, 히드록시C1-C6 알킬, (C1-C6 알킬)SO_2-, R^eR^fN- 및 (R^eR^fN)C1-C6 알킬- (여기서, 각각의 R^e 및 R^f는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 페닐이고;

[0767] $hetAr^2$는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리, 또는 1-

2개의 고리 질소 원자를 갖는 9-10원 비시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 $hetAr^2$는 할로겐, CN, C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), C1-C6 알콕시 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬- (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨) 및 히드록시C1-C6 알콕시-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고;

[0768] R^3은 C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), 히드록시C1-C6 알킬-, C1-C6 알콕시, C3-C6 시클로알킬, (C3-C6 시클로알킬)CH_2-, (C3-C6 시클로알킬)O-, (C3-C6 시클로알킬)CH_2O-, $hetCyc^7O$-, Ph-O-, 또는 (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬-이고; 여기서 상기 각각의 C3-C6 시클로알킬 모이어티는 C1-C6 알킬 (1-3개의 플루오로로 임의적으로 치환됨), C1-C6 알콕시, OH, 또는 R'R"N- (여기서, R' 및 R"는 독립적으로 수소 또는 C1-C6 알킬임)으로 임의적으로 치환된다.

[0769] 일부 실시양태에서, RET 억제제 (예를 들어, 제1 RET 억제제 또는 제2 RET 억제제)는 N-(1-(5-(3-시아노-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)피리딘-2-일)-4-메틸피페리딘-4-일)벤즈아미드; 6-에톡시-4-(6-(4-히드록시-4-(피리딘-2-일메틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴; 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-4-(6-(3-(피리딘-2-일옥시)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴; 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-4-(6-(4-((6-메톡시피리다진-3-일)옥시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴; (S)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-4-(6-(3-(피리딘-2-일옥시)피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴; N-(1-(5-(3-시아노-6-((3-플루오로-1-메틸아제티딘-3-일)메톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)피리딘-2-일)-4-메틸피페리딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸벤즈아미드; 3-클로로-N-(1-(5-(3-시아노-6-((3-플루오로-1-메틸아제티딘-3-일)메톡시)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)피리딘-2-일)-4-메틸피페리딘-4-일)피콜린아미드; N-((3S,4S)-1-(5-(3-시아노-6-에톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)피리딘-2-일)-3-히드록시피페리딘-4-일)-3-메틸부탄아미드; 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-4-(6-(4-히드록시-4-(피리딘-2-일메틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴; 및 3-클로로-N-((3S,4S)-1-(5-(3-시아노-6-에톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)피라진-2-일)-3-히드록시피페리딘-4-일)피콜린아미드; 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0770] 수용체 티로신 키나제 (예를 들어, Trk) 표적화된 치료제의 비제한적인 예에는 아파티닙, 카보잔티닙, 세툭시맙, 크리조티닙, 다브라페닙, 엔트렉티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 이마티닙, 라파티닙, 레스타우르티닙, 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, Go 6976, GNF-5837, GTx-186, GW 441756, LOXO-101, MGCD516, PLX7486, RXDX101, VM-902A, TPX-0005, 및 TSR-011이 포함된다. 추가의 Trk 표적화된 치료제에는 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; 미국 공개 번호 2016/0137654; 2015/0166564; 2015/0051222; 2015/0283132; 및 2015/0306086; 국제 공개 번호 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 2013/074518에 기재된 것들이 포함되며, 이들 모두는 그들의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0771] Trk 억제제의 추가의 예는 미국 특허 번호 8,637,516, 국제 공개 번호 WO 2012/034091, 미국 특허 번호 9,102,671, 국제 공개 번호 WO 2012/116217, 미국 공개 번호 2010/0297115, 국제 공개 번호 WO 2009/053442, 미국 특허 번호 8,642,035, 국제 공개 번호 WO 2009092049, 미국 특허 번호 8,691,221, 국제 공개 번호 WO2006131952에서 확인할 수 있으며, 이들 모두는 그들의 전문이 본원에 참고로 포함된다. 예시적인 Trk 억제제에는 GNF-4256 ([*Cancer Chemother. Pharmacol.* 75(1):131-141, 2015]에 기재됨); 및 GNF-5837 (N-[3-[[2,3-디히드로-2-옥소-3-(1H-피롤-2-일메틸렌)-1H-인돌-6-일]아미노]-4-메틸페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-우레아) ([*ACS Med. Chem. Lett.* 3(2):140-145, 2012]에 기재됨)가 포함되며, 이들 각각은 그들의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0772] Trk 억제제의 추가의 예에는 미국 공개 번호 2010/0152219, 미국 특허 번호 8,114,989, 및 국제 공개 번호 WO 2006/123113에 기재된 것들이 포함되며, 이들 모두는 그들의 전문이 본원에 참고로 포함된다. 예시적인 Trk 억

제제에는 AZ623 ([*Cancer* 117(6):1321-1391, 2011]에 기재됨); AZD6918 ([*Cancer Biol. Ther.* 16(3):477-483, 2015]에 기재됨); AZ64 ([*Cancer Chemother. Pharmacol.* 70:477-486, 2012]에 기재됨); 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.* 8:1818-1827, 2009]에 기재됨); 및 AZD7451가 포함되며; 이들 각각은 그들의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0773] Trk 억제제에는 미국 특허 번호 7,615,383; 7,384,632; 6,153,189; 6,027,927; 6,025,166; 5,910,574; 5,877,016; 및 5,844,092에 기재된 것들이 포함될 수 있으며, 이들 각각은 그들의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0774] Trk 억제제의 추가의 예에는 CEP-751 ([*Int. J. Cancer* 72:672-679, 1997]에 기재됨); CT327 ([*Acta Derm. Venereol.* 95:542-548, 2015]에 기재됨); 국제 공개 번호 WO 2012/034095에 기재된 화합물; 미국 특허 번호 8,673,347 및 국제 공개 번호 WO 2007/022999에 기재된 화합물; 미국 특허 번호 8,338,417에 기재된 화합물; 국제 공개 번호 WO 2016/027754에 기재된 화합물; 미국 특허 번호 9,242,977에 기재된 화합물; 미국 공개 번호 2016/0000783에 기재된 화합물; 수니티닙 (N-(2-디에틸아미노에틸)-5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1H-인돌-3-일리덴)메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복사미드) ([*PLoS One* 9:e95628, 2014]에 기재됨); 국제 공개 번호 WO 2011/133637에 기재된 화합물; 미국 특허 번호 8,637,256에 기재된 화합물; [*Expert. Opin. Ther. Pat.* 24(7):731-744, 2014]에 기재된 화합물; [*Expert Opin. Ther. Pat.* 19(3):305-319, 2009]에 기재된 화합물; (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'-비피리딘]-2'-일)피페리딘-4-올 ([ACS Med. Chem. Lett. 6(5):562-567, 2015]에 기재됨); GTx-186 등 ([*PLoS One* 8(12):e83380, 2013]에 기재됨); K252a ((9S-(9α,10β,12α))-2,3,9,10,11,12-헥사히드로-10-히드록시-10-(메톡시카르보닐)-9-메틸-9,12-에폭시-1H-디인돌로[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]피롤로[3,4-i][1,6]벤조디아조신-1-온) ([*Mol. Cell Biochem.* 339(1-2):201-213, 2010]에 기재됨); 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)) ([*J. Med. Chem.* 51(15):4672-4684, 2008]에 기재됨); PHA-739358 (다누세르팁) ([*Mol. Cancer Ther.* 6:3158, 2007]에 기재됨); Go 6976 (5,6,7,13-테트라히드로-13-메틸-5-옥소-12H-인돌로[2,3-a]피롤로[3,4-c]카르바졸-12-프로판니트릴) ([*J. Neurochem.* 72:919-924, 1999]에 기재됨); GW441756 ((3Z)-3-[(1-메틸인돌-3-일)메틸리덴]-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-온) ([*IJAE* 115:117, 2010]에 기재됨); 밀시클립 (PHA-848125AC) ([*J. Carcinog.* 12:22, 2013]에 기재됨); AG-879 ((2E)-3-[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]-2-시아노-2-프로펜티오아미드); 알티라티닙 (N-(4-((2-(시클로프로판카르복사미도)피리딘-4-일)옥시)-2,5-디플루오로페닐)-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카르복사미드); 카보잔티닙 (N-(4-((6,7-디메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카르복사미드); 레스타우르티닙 ((5S,6S,8R)-6-히드록시-6-(히드록시메틸)-5-메틸-7,8,14,15-테트라히드로-5H-16-옥사-4b,8a,14-트리아자-5,8-메타노디벤조[b,h]시클로옥타[jkl]시클로펜타[e]-as-인다센-13(6H)-온); 도바티닙 (4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 모노 2-히드록시프로판노에이트 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)시클로프로판-1,1-디카르복사미드); ONO-5390556; 레고라페닙 (4-[4-({[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일}아미노)-3-플루오로페녹시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드 수화물); 및 VSR-902A가 포함되며; 상기 참고문헌 모두는 그들의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0775] Trk 억제제가 TrkA, TrkB, 및/또는 Trk C 억제제로서 작용하는 능력은 미국 특허 번호 8,513,263 (본원에 참고로 포함됨)의 실시예 A 및 B에 기재된 검정을 이용하여 시험할 수 있다.

[0776] 일부 실시양태에서, 수용체 티로신 키나제 억제제는 표피 성장 인자 수용체 티로신 키나제 억제제 (EGFR)이다. 예를 들어, EGFR 억제제에는 오시메르티닙 (메렐렉티닙, 타그리쏘(Tagrisso)), 에를로티닙 (타르세바(Tarceva)), 게피티닙 (이레싸(Iressa)), 세툭시맙 (에르비툭스(Erbitux)), 네시투무맙 (포르트라짜(Portrazza)), 네라티닙 (네르린크스(Nerlynx)), 라파티닙 (타이케르브(Tykerb)), 파니투무맙 (벡티빅스(Vectibix)), 및 반데타닙 (카프렐사(Caprelsa))이 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, EGFR 억제제는 오시메르티닙이다.

[0777] 일부 실시양태에서, 신호 전달 경로 억제제에는 Ras-Raf-MEK-ERK 경로 억제제 (예를 들어, 비니메티닙, 셀루메티닙, 엔코라피닙, 소라페닙, 트라메티닙, 및 베무라페닙), PI3K-Akt-mTOR-S6K 경로 억제제 (예를 들어 에베롤리무스, 라파마이신, 페리포신, 템시롤리무스), 및 다른 키나제 억제제, 예컨대 바리시티닙, 브리가티닙, 캄프마티닙, 다누세르팁, 이브루티닙, 밀시클립, 쿠에르세틴, 레고라페닙, 룩솔리티닙, 세막사닙, AP32788, BLU285,

BLU554, INCB39110, INCB40093, INCB50465, INCB52793, INCB54828, MGCD265, NMS-088, NMS-1286937, PF 477736 ((R)-아미노-N-[5,6-디히드로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-1H피롤로[4,3,2-ef][2,3]벤조디아제핀-8-일]-시클로헥산아세트아미드), 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)벤젠술폰아미드)가 포함된다.

[0778] 체크포인트 억제제의 비제한적인 예에는 이필리무맙, 트레멜리무맙, 니볼루맙, 피딜리주맙, MPDL3208A, MEDI4736, MSB0010718C, BMS-936559, BMS-956559, BMS-935559 (MDX-1105), AMP-224, 및 펨브롤리주맙이 포함된다.

[0779] 일부 실시양태에서, 세포독성 화학요법제는 삼산화비소, 블레오마이신, 카바지탁셀, 카페시타빈, 카르보플라틴, 시스플라틴, 시클로포스파미드, 시타라빈, 다카르바진, 다우노루비신, 도세탁셀, 독소루비신, 에토포시드, 플루오로우라실, 겜시타빈, 이리노테칸, 로무스틴, 메토트렉세이트, 미토마이신 C, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페메트렉세드, 테모졸로미드, 및 빈크리스틴으로부터 선택된다.

[0780] 혈관신생-표적화 요법의 비제한적인 예에는 아플리베르셉트 및 베바시주맙이 포함된다.

[0781] 용어 "면역요법"은 면역계를 조절하는 작용제를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 면역요법은 면역계의 조절인자의 발현 및/또는 활성을 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 면역요법은 면역계의 조절인자의 발현 및/또는 활성을 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 면역요법은 면역 세포를 동원하고/거나 그의 활성을 증진시킬 수 있다.

[0782] 일부 실시양태에서, 면역요법은 세포 면역요법 (예를 들어, 입양 T-세포 요법, 수지상 세포 요법, 천연 킬러 세포 요법)을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 세포 면역요법은 시풀류셀-T (APC8015; 프로벤지(Provenge)™; Plosker (2011) Drugs 71(1): 101-108))이다. 일부 실시양태에서, 세포 면역요법은 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 세포 면역요법은 CAR-T 세포 요법이다. 일부 실시양태에서, CAR-T 세포 요법은 티사겐렉류셀 (킴리아(Kymriah)™)이다.

[0783] 일부 실시양태에서, 면역요법은 항체 요법 (예를 들어, 모노클로날 항체, 컨쥬게이팅된 항체)이다. 일부 실시양태에서, 항체 요법은 베바시주맙 (엠바스티(Mvasti)™, 아바스틴(Avastin)®), 트라스투주맙 (헤르셉틴(Herceptin)®), 아벨루맙 (바벤시오(Bavencio)®), 리툭시맙 (맙테라(MabThera)™, 리툭산(Rituxan)®), 에드레콜로맙 (파노렉스(Panorex)), 다라투무맙 (다르잘렉스(Darzalex)®), 올라라투맙 (라르트루보(Lartruvo)™), 오파투무맙 (아르제라(Arzerra)®), 알렘투주맙 (캄파트(Campath)®), 세툭시맙 (에르비툭스®), 오레고보맙, 펨브롤리주맙 (케이트루다(Keytruda)®), 디누틱시맙 (우니툭신(Unituxin)®), 오비누투주맙 (가지바(Gazyva)®), 트레멜리무맙 (CP-675,206), 라무시루맙 (시람자(Cyramza)®), 우블리툭시맙 (TG-1101), 파니투무맙 (벡티빅스®), 엘로투주맙 (엠플리시티(Empliciti)™), 아벨루맙 (바벤시오®), 네시투무맙 (포르트라짜™), 시름투주맙 (UC-961), 이브리투모맙 (제발린(Zevalin)®), 이사툭시맙 (SAR650984), 니모투주맙, 프레솔리무맙 (GC1008), 리릴루맙 (INN), 모가물리주맙 (포텔리게오(Poteligeo)®), 피클라투주맙 (AV-299), 데노수맙 (엑스게바(Xgeva)®), 가니투맙, 우렐루맙, 피딜리주맙 또는 아마툭시맙이다.

[0784] 일부 실시양태에서, 면역요법은 항체-약물 컨쥬게이트이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 컨쥬게이트는 겜투주맙 오조가미신 (마일로타르그(Mylotarg)™), 이노투주맙 오조가미신 (베스폰사(Besponsa)®), 브렌툭시맙 베도틴 (아드세트리스(Adcetris)®), 아도-트라스투주맙 엠탄신 (TDM-1; 카드실라(Kadcyla)®), 미르베툭시맙 소라브탄신 (IMGN853) 또는 아네투맙 라브탄신이다.

[0785] 일부 실시양태에서, 면역요법에는 블리나투모맙 (AMG103; 블린사이토(Blincyto)®) 또는 미도스타우린 (라이답트(Rydapt))이 포함된다.

[0786] 일부 실시양태에서, 면역요법에는 독소가 포함된다. 일부 실시양태에서, 면역요법은 데닐류킨 디프티톡스 (온탁(Ontak)®)이다.

[0787] 일부 실시양태에서, 면역요법은 시토카인 요법이다. 일부 실시양태에서, 시토카인 요법은 인터류킨 2 (IL-2) 요법, 인터페론 알파 (IFNα) 요법, 과립구 콜로니 자극 인자 (G-CSF) 요법, 인터류킨 12 (IL-12) 요법, 인터류킨 15 (IL-15) 요법, 인터류킨 7 (IL-7) 요법 또는 에리트로포이에틴-알파 (EPO) 요법이다. 일부 실시양태에서, IL-2 요법은 알데스류킨 (프롤류킨(Proleukin)®)이다. 일부 실시양태에서, IFNα 요법은 인트론(Intron)A® (로페론(Roferon)-A®)이다. 일부 실시양태에서, G-CSF 요법은 필그라스팀 (뉴포겐(Neupogen)

®)이다.

[0788] 일부 실시양태에서, 면역요법은 면역 체크포인트 억제제이다. 일부 실시양태에서, 면역요법에는 1종 이상의 면역 체크포인트 억제제가 포함된다. 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 CTLA-4 억제제, PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제이다. 일부 실시양태에서, CTLA-4 억제제는 이필리무맙 (예르보이(Yervoy)®) 또는 트레멜리무맙 (CP-675,206)이다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 펨브롤리주맙 (케이트루다®) 또는 니볼루맙 (옵디보(Opdivo)®)이다. 일부 실시양태에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맙 (테센트리크(Tecentriq)®), 아벨루맙 (바벤시오®) 또는 두르발루맙 (임핀지(Imfinzi)™)이다.

[0789] 일부 실시양태에서, 면역요법은 mRNA-기반 면역요법이다. 일부 실시양태에서, mRNA-기반 면역요법은 CV9104이다 (예를 들어, [Rausch et al. (2014) Human Vaccin Immunother 10(11): 3146-52; 및 Kubler et al. (2015) J. Immunother Cancer 3:26] 참고).

[0790] 일부 실시양태에서, 면역요법은 바실루스 칼메트-게랭 (BCG) 요법이다.

[0791] 일부 실시양태에서, 면역요법은 종양용해성 바이러스 요법이다. 일부 실시양태에서, 종양용해성 바이러스 요법은 탈리모겐 알헤르파렙벡 (T-VEC; 임리직(Imlygic)®)이다.

[0792] 일부 실시양태에서, 면역요법은 암 백신이다. 일부 실시양태에서, 암 백신은 인간 유두종 바이러스 (HPV) 백신이다. 일부 실시양태에서, HPV 백신은 가르다실(Gardasil)®, 가르다실9® 또는 세르바릭스(Cervarix)®이다. 일부 실시양태에서, 암 백신은 B형 간염 바이러스 (HBV) 백신이다. 일부 실시양태에서, HBV 백신은 엔게릭스(Engerix)-B®, 레콤비박스(Recombivax) HB® 또는 GI-13020 (타르모겐(Tarmogen)®)이다. 일부 실시양태에서, 암 백신은 트윈릭스(Twinrix)® 또는 페디아릭스(Pediarix)®이다. 일부 실시양태에서, 암 백신은 바이오박시드(BiovaxID)®, 온코파지(Oncophage)®, GVAX, ADXS11-001, ALVAC-CEA, PROSTVAC®, 린도페피무트(Rindopepimut)®, 시마박스(CimaVax)-EGF, 라폴류셀-T (APC8024; 뉴벤지(Neuvenge)™), GRNVAC1, GRNVAC2, GRN-1201, 헵코르테스펜리시무트-L (Hepko-V5), DCVAX®, SCIB1, BMT CTN 1401, PrCa VBIR, PANVAC, 프로스타탁(ProstAtak)®, DPX-수르비박(Survivac), 또는 비아겐푸마투셀-L (HS-110)이다.

[0793] 일부 실시양태에서, 면역요법은 펩티드 백신이다. 일부 실시양태에서, 펩티드 백신은 넬리페피무트-S (E75) (뉴박스(NeuVax)™), IMA901, 또는 수르박스엠(SurVaxM) (SVN53-67)이다. 일부 실시양태에서, 암 백신은 면역원성 개인 신생항원 백신이다 (예를 들어, [Ott et al. (2017) Nature 547: 217-221; Sahin et al. (2017) Nature 547: 222-226] 참고). 일부 실시양태에서, 암 백신은 RGSH4K, 또는 NEO-PV-01이다. 일부 실시양태에서, 암 백신은 DNA-기반 백신이다. 일부 실시양태에서, DNA-기반 백신은 맘마글로빈-A DNA 백신이다 (예를 들어, [Kim et al. (2016) OncoImmunology 5(2): e1069940] 참고).

[0794] 일부 실시양태에서, 면역-표적화된 작용제는 알데스류킨, 인터페론 알파-2b, 이필리무맙, 람브롤리주맙, 니볼루맙, 프레드니손, 및 시폴류셀-T로부터 선택된다.

[0795] 방사선요법의 비제한적인 예에는 방사성 아이오다이드 요법, 외부빔 방사선, 및 라듐 223 요법이 포함된다.

[0796] 추가의 키나제 억제제에는 예를 들어 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; 미국 공개 번호 US 2015/0018336; 국제 공개 번호 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 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 2016/075224에 기재된 것들이 포함되며, 이들 모두는 그들의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0797] 키나제 억제제의 추가의 예에는 예를 들어 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 2014/011900에 기재된 것들이 포함되며, 이들 각각은 그들의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0798] 키나제 억제제의 추가의 예에는 루미네스팹 (AUY-922, NVP-AUY922) (5-(2,4-디히드록시-5-이소프로필페닐)-N-에

틸-4-(4-(모르폴리노메틸)페닐)이속사졸-3-카르복사미드) 및 도라마피모드 (BIRB-796) (1-[5-tert-부틸-2-(4-메틸페닐)피라졸-3-일]-3-[4-(2-모르폴린-4-일에톡시)나프탈렌-1-일]우레아)가 포함된다.

[0799] 따라서, 암의 치료가 필요한 환자에게 암 치료를 위해 동시, 별도 또는 순차적 사용을 위한 (a) 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, (b) 추가의 치료제, 및 (c) 임의적으로 적어도 1종의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 암 치료용 제약 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법 또한 본원에 제공되며, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 추가의 치료제의 양은 함께 암을 치료하는데 유효하다.

[0800] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제(들)에는 암 치유를 위한 표준인 상기 열거된 임의의 요법 또는 치료제가 포함되며, 암은 RET 유전자, RET 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는다.

[0801] 이들 추가의 치료제를 하나 이상의 용량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 그의 제약 조성물와 함께 관련 기술분야의 기술자에게 공지된 표준 제약 실무에 따라 동일한 또는 별도의 투여 형태의 일부로서, 동일한 또는 상이한 투여 경로를 통해 및/또는 동일한 또는 상이한 투여 스케쥴로 투여할 수 있다.

[0802] (i) 암의 치료를 위해 동시, 별도 또는 순차적 사용을 위한 (a) 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, (b) 적어도 1종의 추가의 치료제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 예시적인 추가의 치료제), 및 (c) 임의적으로 적어도 1종의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하기 위한 제약 조합물 (화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 추가의 치료제의 양은 함께 암을 치료하는데 유효함); (ii) 이러한 조합물을 포함하는 제약 조성물; (iii) 암 치료용 의약의 제조를 위한 이러한 조합물의 용도; 및 (iv) 동시, 별도 또는 순차적 사용을 위해 조합된 제제로서 이러한 조합물을 포함하는 상업적 팩키지 또는 제품; 및 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 환자는 인간이다. 일부 실시양태에서, 암은 RET-연관된 암이다. 예를 들어, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 RET-연관된 암.

[0803] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "제약 조합물"은 1종 초과의 활성 성분을 혼합하거나 조합하여 생성된 제약학적 요법제를 지칭하며, 활성 성분의 고정된 및 비-고정된 조합물 둘 다 포함한다. 용어 "고정된 조합물"은 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 적어도 1종의 추가의 치료제 (예를 들어, 화학요법제) 둘 다 단일 조성물 또는 용량의 형태로 환자에게 동시에 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비-고정된 조합물"은 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 적어도 1종의 추가의 치료제 (예를 들어, 화학요법제)가 그를 필요로 하는 환자에게 다양한 개입 시간 제한으로 동시에, 공동으로 또는 순차적으로 투여될 수 있도록 이들이 별도의 조성물 또는 용량으로 제형화된 것을 의미하며, 이러한 투여는 환자의 체중에서 2종 이상의 화합물의 유효한 수준을 제공한다. 이들은 칵테일 요법, 예를 들어 3종 이상의 활성 성분의 투여에도 적용된다.

[0804] 따라서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 암 치료를 위해 동시, 별도 또는 순차적 사용을 위한 (a) 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, (b) 추가의 치료제, 및 (c) 임의적으로 적어도 1종의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 암 치료용 제약 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법 또한 본원에 제공되며, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 추가의 치료제의 양은 함께 암을 치료하는데 유효하다. 한 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 및 추가의 치료제는 별도의 용량으로 동시에 투여된다. 한 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 및 추가의 치료제는 별도의 용량으로 임의의 순서로 순차적으로, 공동 치료 유효량으로, 예를 들어 매일 또는 간헐적 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 및 추가의 치료제는 조합된 용량으로 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 암은 RET-연관된 암이다. 예를 들어, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 RET-연관된 암. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 크리조티닙이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 오시메르티닙이다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물을 투여하기 전에 환자에게 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량을 투여한 적이 있다. 일부 실시양태에서, 암은 폐암 (예를 들어, RET-연관된 폐암)이다.

[0805] RET에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 RET에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, RET에 의해 매개되는 질환 또는 장애는 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애이다. 예를 들어, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 포함한다. RET에 의해 매개되는 질환 또는 장애에는 RET의 발현 또는 활성, 예컨대 과발현 및/또는 비정상적인 활성 수준과 직접적으로 또는 간접적으로 관련이 있는 임의의 질환, 장애 또는 상태가 포함될 수 있다. 한 실시양태에서, 질환은 암 (예를 들어, RET-연관된 암)이다. 한 실시양태에서, 암은 본원에 기재된 임의의 암 또는 RET-연관된 암이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 크리조티닙이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 오시메르티닙이다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물을 투여하기 전에 환자에게 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량을 투여한 적이 있다. 일부 실시양태에서, 암은 폐암 (예를 들어, RET-연관된 폐암)이다.

[0806] 종양 형성의 유전자 기반이 상이한 암 유형마다 달라질 수 있음에도 불구하고, 전이에 필요한 세포 및 분자 메카니즘은 모든 고형 종양 유형에서 유사한 것으로 보인다. 전이성 캐스케이드 동안에, 암 세포는 성장 억제 반응을 상실하고, 부착에서의 변경이 일어나고, 세포외 매트릭스 성분을 분해할 수 있는 효소를 생성한다. 이는 원래의 종양으로부터 종양 세포의 분리, 새로 형성된 맥관을 통한 순환으로의 침투, 종양 세포가 콜로니를 형성할 수 있는 유리한 먼 부위에서 이들의 이동 및 유출을 초래한다. 수많은 유전자가 전이의 프로모터 및 저해자인 것으로 확인되었다. 예를 들어, 신경교 세포-유래된 신경영양 인자 (GDNF) 및 그의 RET 수용체 티로신 키나제의 과발현은 암 증식 및 전이와 상관관계가 있었다. 예를 들어, [Zeng, Q. et al. *J. Int. Med. Res.* (2008) 36(4): 656-64]를 참고한다.

[0807] 따라서, 암 전이 증상의 억제, 예방, 예방의 도움, 또는 감소를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 암 전이의 증상을 억제하거나, 예방하거나, 예방하는데 도움이 되거나 또는 감소시키는 방법 또한 본원에 제공된다. 이러한 방법은 본원에 기재된 1종 이상의 암의 치료에 이용될 수 있다. 예를 들어, 미국 공개 번호 2013/0029925; 국제 공개 번호 WO 2014/083567; 및 미국 특허 번호 8,568,998을 참고한다. 또한, 예를 들어 [Hezam K et al., *Rev Neurosci* 2018 Jan 26;29:93-98; Gao L, et al., *Pancreas* 2015 Jan;44:134-143; Ding K et al., *J Biol Chem* 2014 Jun 6; 289:16057-71; 및 Amit M et al., *Oncogene* 2017 Jun 8; 36:3232-3239]를 참고한다. 일부 실시양태에서, 암은 RET-연관된 암이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태는 추가의 요법 또는 또 다른 치료제, 예컨대 화학요법제, 예컨대 키나제 억제제와 조합되어 사용된다. 예를 들어, 제1 또는 제2 RET 키나제 억제제. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 크리조티닙이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 오시메르티닙이다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물을 투여하기 전에 환자에게 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량을 투여한 적이 있다. 일부 실시양태에서, 암은 폐암 (예를 들어, RET-연관된 폐암)이다.

[0808] 용어 "전이"는 관련 기술분야에 공지된 용어이고, 대상체 또는 환자에서 원발성 종양으로부터 떨어져 있는 부위에서 추가의 종양 (예를 들어, 고형 종양)의 형성을 의미하며, 추가의 종양은 원발성 종양과 동일한 또는 유사한 암 세포를 포함한다.

[0809] 환자를 RET-연관된 암을 갖는 것으로 선택하거나, 확인하거나 또는 진단하고, 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 RET-연관된 암을 갖는 것으로 선택되거나, 확인되거나 또는 진단된 환자에게 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암을 갖는 환자에서 전이 또는 추가의 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법 또한 제공된다. 치료 유효량의 화학식 I-IV, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 RET-연관된 암을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암을 갖는 환자에서 전이 또는 추가의 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법 또한 제공된다. RET-연관된 암을 갖는 환자에서 전이 또는 추가의 전이가 발생할 위험의 감소를, 치료 이전의 환자에서 전이 또는 추가의 전이가 발생할 위험과 비교하거나, 또는 치료받은 적이 없거나 상이한 치료를 받은 적이 있는 유사한 또는 동일한 RET-연관된 암을 갖는 환자 또는 환자 집단과 비교할 수 있다. 일부 실시양태에서, RET-연관된 암은 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 RET-연관된 암이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 크리조티닙이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 오시메르티닙이다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물을 투여하기 전에 환자에게

화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량을 투여한 적이 있다. 일부 실시양태에서, 암은 폐암 (예를 들어, RET-연관된 폐암)이다.

[0810] 문구 "전이가 발생할 위험"은 원발성 종양을 갖는 대상체 또는 환자에서 일정 기간에 걸쳐 대상체 또는 환자의 원발성 종양으로부터 떨어져 있는 부위에서 추가의 종양 (예를 들어, 고형 종양)이 발달할 위험을 의미하며, 추가의 종양은 원발성 종양과 동일한 또는 유사한 암 세포를 포함한다. 암을 갖는 대상체 또는 환자에서 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법이 본원에 기재된다.

[0811] 문구 "추가의 전이가 발생할 위험"은 원발성 종양, 및 원발성 종양으로부터 떨어져 있는 부위에서 하나 이상의 추가의 종양을 갖는 대상체 또는 환자 (여기서, 하나 이상의 추가의 종양은 원발성 종양과 동일한 또는 유사한 암 세포를 포함함)에서 원발성 종양으로부터 떨어져 있는 하나 이상의 추가의 종양이 발생할 위험을 의미하며, 추가의 종양은 원발성 종양과 동일한 또는 유사한 암 세포를 포함한다. 추가의 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다.

[0812] 일부 실시양태에서, 종양에서 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이의 존재는 종양이 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 더욱 내성이게 만든다. RET 억제제 내성 돌연변이가 종양이 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 더욱 내성이게 만들었을 때 유용한 방법이 하기에 기재된다. 예를 들어, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체를 확인하고; 확인된 대상체에게 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 제1 RET 억제제와 조합하여 투여한다. 대상체에게 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 것으로 확인된 대상체를 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 제1 RET 억제제와 조합하여 투여한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이는 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이에는 표 3 및 4에 열거된 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이가 포함된다. 예를 들어, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이에는 아미노산 위치 804에서의 치환, 예를 들어 V804M, V804L 또는 V804E, 또는 아미노산 위치 810에서의 치환, 예를 들어 G810S, G810R, G810C, G810A, G810V, 및 G810D가 포함될 수 있다.

[0813] 예를 들어, (a) 대상체로부터의 샘플에서 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 제1 RET 억제제를 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 제1 RET 억제제는 알렉티닙, 카보잔티닙, 렌바티닙, 닌테다닙, 포나티닙, 레고르페닙, 소라페닙, 수니티닙, 반데타닙, RXDX-105 (아게라페닙), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-플루오로-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)에틸)-1-메톡시-4-(4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-2-일)시클로헥산-1-카르복사미드), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589, 및 NMS-E668로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (d) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (e) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (b)의 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0814] 일부 실시양태에서, (a) 대상체로부터의 샘플에서 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 제1 RET 억제제를 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 제1 RET 억제제는 알렉티닙, 카보잔티닙, 렌바티닙, 닌테다닙, 포나티닙, 레고르페닙, 소라페닙, 수니티닙, 반데타닙, RXDX-105 (아게라페닙), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-플루오로-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)에틸)-1-메톡시-4-(4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-2-일)시클로헥산-1-카르복사미드), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589, 및 NMS-E668로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (d) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 단일요법으로서

또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (e) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (b)의 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0815] 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물은 다형체 형태이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 A이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 II의 화합물의 다형체 형태 1이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 II의 화합물의 다형체 형태 2이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 II의 화합물의 다형체 형태 7이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 II의 화합물의 다형체 형태 8이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 III의 화합물의 다형체 형태 A이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IV의 화합물의 다형체 형태 A이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IV의 화합물의 다형체 형태 B이다.

[0816] 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물은 제약상 허용가능한 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물의 클로라이드 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물의 브로마이드 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물의 L-말레이트 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물의 D-말레이트 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 II의 화합물의 포스페이트 염이다. 일부 실시양태에서, 포스페이트 염은 세스퀴-포스페이트 염 (예를 들어, 1.4:1, PO_4:유리 염기)이다.

[0817] 일부 실시양태에서, (a) 대상체로부터의 샘플에서 표 1의 하나 이상의 융합 단백질 및/또는 표 2 및 2a의 하나 이상의 RET 키나제 단백질 점 돌연변이/삽입/결실을 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 제1 RET 억제제를 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 제1 RET 억제제는 알렉티닙, 카보잔티닙, 렌바티닙, 닌테다닙, 포나티닙, 레고르페닙, 소라페닙, 수니티닙, 반데타닙, RXDX-105 (아게라페닙), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-플루오로-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)에틸)-1-메톡시-4-(4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-2-일)시클로헥산-1-카르복사미드), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589, 및 NMS-E668로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 표 3 또는 4의 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (d) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (e) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (b)의 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0818] 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물은 다형체 형태이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 A이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 II의 화합물의 다형체 형태 1이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 II의 화합물의 다형체 형태 2이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 II의 화합물의 다형체 형태 7이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 II의 화합물의 다형체 형태 8이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 III의 화합물의 다형체 형태 A이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IV의 화합물의 다형체 형태 A이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IV의 화합물의 다형체 형태 B이다.

[0819] 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물은 제약상 허용가능한 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물의 클로라이드 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물의 브로마이드 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물의 L-말레이트 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물의 D-말레이트 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 II의 화합물의 포스페이트 염이다. 일부 실시양태에서, 포스페이트 염은 세스퀴-포스페이트 염 (예를 들어, 1.4:1, PO_4:유리 염기)이다.

[0820] 일부 실시양태에서, (a) 대상체로부터의 샘플에서 융합 단백질 KIF5B-RET를 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 제1 RET 억제제를 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 제1 RET 억제제는 알렉티닙, 카보잔티닙, 렌바티닙, 닌테다닙, 포나티닙, 레고르페닙, 소라페닙, 수니티닙, 반데타닙, RXDX-105 (아게라페닙), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-플루오로-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)에틸)-1-메톡시-4-(4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-2-일)시클로헥산-1-카르복사미드), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589, 및 NMS-E668로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 RET 억제제 내성 돌연변이 V804M, G810S, 또는 G810R을 갖는지 여부를 결정하고; (d) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용

가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (e) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (b)의 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0821] 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물은 다형체 형태이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 A이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 II의 화합물의 다형체 형태 1이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 II의 화합물의 다형체 형태 2이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 II의 화합물의 다형체 형태 7이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 II의 화합물의 다형체 형태 8이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 III의 화합물의 다형체 형태 A이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IV의 화합물의 다형체 형태 A이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IV의 화합물의 다형체 형태 B이다.

[0822] 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물은 제약상 허용가능한 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물의 클로라이드 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물의 브로마이드 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물의 L-말레이트 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물의 D-말레이트 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 II의 화합물의 포스페이트 염이다. 일부 실시양태에서, 포스페이트 염은 세스퀴-포스페이트 염 (예를 들어, 1.4:1, PO_4:유리 염기)이다.

[0823] 또 다른 예로서, (a) 대상체로부터의 샘플에서 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (d) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 제2 RET 억제제 (여기서, 제2 RET 억제제는 알렉티닙, 카보잔티닙, 렌바티닙, 닌테다닙, 포나티닙, 레고르페닙, 소라페닙, 수니티닙, 반데타닙, RXDX-105 (아게라페닙), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-플루오로-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)에틸)-1-메톡시-4-(4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-2-일)시클로헥산-1-카르복사미드), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589, 및 NMS-E668로 이루어진 군으로부터 선택됨)를 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (e) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (b)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, (a) 대상체로부터의 샘플에서 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (d) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 제2 RET 억제제 (여기서, 제2 RET 억제제는 알렉티닙, 카보잔티닙, 렌바티닙, 닌테다닙, 포나티닙, 레고르페닙, 소라페닙, 수니티닙, 반데타닙, RXDX-105 (아게라페닙), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-플루오로-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)에틸)-1-메톡시-4-(4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-2-일)시클로헥산-1-카르복사미드), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589, 및 NMS-E668로 이루어진 군으로부터 선택됨)를 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (e) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (b)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, (a) 대상체로부터의 샘플에서 표 1의 하나 이상의 융합 단백질 및/또는 표 2 및 2a의 하나 이상의 RET 키나제 단백질 점 돌연변이/삽입/결실을 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 표 3 또는 4의 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (d) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 제2 RET 억제제 (여기서, 제2 RET 억제제는 알렉티닙, 카보잔티닙, 렌바티닙, 닌테다닙, 포나티닙, 레고르페닙, 소라페닙, 수니티닙, 반데타닙, RXDX-105 (아게라페닙), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-플루오로-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)에틸)-1-메톡시-4-(4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-2-일)시클로헥산-1-카르복사미드), BLU6864, DS-5010,

GSK3179106, GSK3352589, 및 NMS-E668로 이루어진 군으로부터 선택됨)를 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (e) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (b)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, (a) 대상체로부터의 샘플에서 융합 단백질 KIF5B-RET를 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 RET 억제제 내성 돌연변이 V804M, G810S, 또는 G810R을 갖는지 여부를 결정하고; (d) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 제2 RET 억제제 (여기서, 제2 RET 억제제는 알렉티닙, 카보잔티닙, 렌바티닙, 닌테다닙, 포나티닙, 레고르페닙, 소라페닙, 수니티닙, 반데타닙, RXDX-105 (아게라페닙), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-플루오로-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)에틸)-1-메톡시-4-(4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-2-일)시클로헥산-1-카르복사미드), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589, 및 NMS-E668로 이루어진 군으로부터 선택됨)를 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (e) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (b)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0824] 또 다른 예로서, (a) 대상체로부터의 샘플에서 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (d) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 제2 치료제 (여기서, 제2 치료제는 크리조티닙 및 오시메르티닙으로 이루어진 군으로부터 선택됨)를 단일요법으로서 또는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (e) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (b)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, (a) 대상체로부터의 샘플에서 표 1의 하나 이상의 융합 단백질 및/또는 표 2의 하나 이상의 RET 키나제 단백질 점 돌연변이/삽입을 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 표 3 또는 4의 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (d) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 제2 치료제 (여기서, 제2 치료제는 크리조티닙 및 오시메르티닙으로 이루어진 군으로부터 선택됨)를 단일요법으로서 또는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (e) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (b)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 상기 일부 실시양태에서, RET-연관된 암은 폐암이다.

[0825] 일부 실시양태에서, 종양에서 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이의 존재는 종양이 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 더욱 내성이게 만든다. RET 억제제 내성 돌연변이가 종양이 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 더욱 내성이게 만들었을 때 유용한 방법이 하기에 기재된다. 예를 들어, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체를 확인하고; 확인된 대상체에게 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 제1 RET 억제제와 조합하여 투여한다. 대상체에게 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 것으로 확인된 대상체를 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 제1 RET 억제제와 조합하여 투여한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이는 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이에는 표 3 및 4

에 열거된 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이가 포함된다. 예를 들어, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이에는 아미노산 위치 804에서의 치환, 예를 들어 V804M, V804L 또는 V804E, 또는 아미노산 위치 810에서의 치환, 예를 들어 G810S, G810R, G810C, G810A, G810V, 및 G810D가 포함될 수 있다.

[0826] 본원에 제공된 일부 실시양태에서, 순환 종양 DNA를 이용하여 특정한 요법 (예를 들어, 제1 RET 억제제, 제2 RET 억제제, 또는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태)에 대한 환자의 반응성을 모니터링할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 요법 (예를 들어, 제1 RET 억제제, 제2 RET 억제제, 또는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태)에 의한 치료를 시작하기 전에, 생물학적 샘플을 대상체로부터 수득하고, 순환 종양 DNA의 수준을 생물학적 샘플에서 결정할 수 있다. 이 샘플은 기준선 샘플로 고려될 수 있다. 이어서, 대상체에게 본원에 기재된 요법 (예를 들어, 제1 RET 억제제, 제2 RET 억제제, 또는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태)의 하나 이상의 용량을 투여할 수 있고, 순환 종양 DNA의 수준을 모니터링할 수 있다 (예를 들어, 제1 용량, 제2 용량, 제3 용량 등 이후에 또는 1 주, 2 주, 3 주, 4 주 등 이후에). 순환 종양 DNA의 수준이 기준선 샘플보다 낮은 경우 (예를 들어, 1% 내지 약 99% 감소, 1% 내지 약 95% 감소, 1% 내지 약 90% 감소, 1% 내지 약 85% 감소, 1% 내지 약 80% 감소, 1% 내지 약 75% 감소, 1% 감소 내지 약 70% 감소, 1% 감소 내지 약 65% 감소, 1% 감소 내지 약 60% 감소, 1% 감소 내지 약 55% 감소, 1% 감소 내지 약 50% 감소, 1% 감소 내지 약 45% 감소, 1% 감소 내지 약 40% 감소, 1% 감소 내지 약 35% 감소, 1% 감소 내지 약 30% 감소, 1% 감소 내지 약 25% 감소, 1% 감소 내지 약 20% 감소, 1% 감소 내지 약 15% 감소, 1% 감소 내지 약 10% 감소, 1% 내지 약 5% 감소, 약 5% 내지 약 99% 감소, 약 10% 내지 약 99% 감소, 약 15% 내지 약 99% 감소, 약 20% 내지 약 99% 감소, 약 25% 내지 약 99% 감소, 약 30% 내지 약 99% 감소, 약 35% 내지 약 99% 감소, 약 40% 내지 약 99% 감소, 약 45% 내지 약 99% 감소, 약 50% 내지 약 99% 감소, 약 55% 내지 약 99% 감소, 약 60% 내지 약 99% 감소, 약 65% 내지 약 99% 감소, 약 70% 내지 약 99% 감소, 약 75% 내지 약 95% 감소, 약 80% 내지 약 99% 감소, 약 90% 감소 내지 약 99% 감소, 약 95% 내지 약 99% 감소, 약 5% 내지 약 10% 감소, 약 5% 내지 약 25% 감소, 약 10% 내지 약 30% 감소, 약 20% 내지 약 40% 감소, 약 25% 내지 약 50% 감소, 약 35% 내지 약 55% 감소, 약 40% 내지 약 60% 감소, 약 50% 감소 내지 약 75% 감소, 약 60% 감소 내지 약 80% 감소, 또는 약 65% 내지 약 85% 감소 등), 이는 요법에 대한 반응성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 순환 종양 DNA의 수준은 장비의 검출 한계 미만이도록 감소된다. 일부 실시양태에서, 환자로부터 수득된 생물학적 샘플 (n)에서 순환 종양 DNA의 수준을 직전에 취한 샘플 (n-1)과 비교한다. n 샘플에서의 순환 종양 DNA의 수준이 n-1 샘플보다 낮은 경우 (예를 들어, 1% 내지 약 99% 감소, 1% 내지 약 95% 감소, 1% 내지 약 90% 감소, 1% 내지 약 85% 감소, 1% 내지 약 80% 감소, 1% 내지 약 75% 감소, 1% 감소 내지 약 70% 감소, 1% 감소 내지 약 65% 감소, 1% 감소 내지 약 60% 감소, 1% 감소 내지 약 55% 감소, 1% 감소 내지 약 50% 감소, 1% 감소 내지 약 45% 감소, 1% 감소 내지 약 40% 감소, 1% 감소 내지 약 35% 감소, 1% 감소 내지 약 30% 감소, 1% 감소 내지 약 25% 감소, 1% 감소 내지 약 20% 감소, 1% 감소 내지 약 15% 감소, 1% 감소 내지 약 10% 감소, 1% 내지 약 5% 감소, 약 5% 내지 약 99% 감소, 약 10% 내지 약 99% 감소, 약 15% 내지 약 99% 감소, 약 20% 내지 약 99% 감소, 약 25% 내지 약 99% 감소, 약 30% 내지 약 99% 감소, 약 35% 내지 약 99% 감소, 약 40% 내지 약 99% 감소, 약 45% 내지 약 99% 감소, 약 50% 내지 약 99% 감소, 약 55% 내지 약 99% 감소, 약 60% 내지 약 99% 감소, 약 65% 내지 약 99% 감소, 약 70% 내지 약 99% 감소, 약 75% 내지 약 95% 감소, 약 80% 내지 약 99% 감소, 약 90% 감소 내지 약 99% 감소, 약 95% 내지 약 99% 감소, 약 5% 내지 약 10% 감소, 약 5% 내지 약 25% 감소, 약 10% 내지 약 30% 감소, 약 20% 내지 약 40% 감소, 약 25% 내지 약 50% 감소, 약 35% 내지 약 55% 감소, 약 40% 내지 약 60% 감소, 약 50% 감소 내지 약 75% 감소, 약 60% 감소 내지 약 80% 감소, 또는 약 65% 내지 약 85% 감소 등), 이는 요법에 대한 반응성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 순환 종양 DNA의 수준은 장비의 검출 한계 미만이도록 감소된다. 요법에 대해 반응성인 경우에는, 대상체에게 요법의 하나 이상의 용량을 투여할 수 있고, 순환 종양 DNA를 계속 모니터링할 수 있다.

[0827] 샘플에서의 순환 종양 DNA의 수준이 기준선보다 높은 경우 (예를 들어, 1% 내지 약 99% 증가, 1% 내지 약 95% 증가, 1% 내지 약 90% 증가, 1% 내지 약 85% 증가, 1% 내지 약 80% 증가, 1% 내지 약 75% 증가, 1% 증가 내지 약 70% 증가, 1% 증가 내지 약 65% 증가, 1% 증가 내지 약 60% 증가, 1% 증가 내지 약 55% 증가, 1% 증가 내지 약 50% 증가, 1% 증가 내지 약 45% 증가, 1% 증가 내지 약 40% 증가, 1% 증가 내지 약 35% 증가, 1% 증가 내지 약 30% 증가, 1% 증가 내지 약 25% 증가, 1% 증가 내지 약 20% 증가, 1% 증가 내지 약 15% 증가, 1% 증가 내지 약 10% 증가, 1% 내지 약 5% 증가, 약 5% 내지 약 99% 증가, 약 10% 내지 약 99% 증가, 약 15% 내지 약 99% 증가, 약 20% 내지 약 99% 증가, 약 25% 내지 약 99% 증가, 약 30% 내지 약 99% 증가, 약 35% 내지 약 99% 증가, 약 40% 내지 약 99% 증가, 약 45% 내지 약 99% 증가, 약 50% 내지 약 99% 증가, 약 55% 내지 약 99% 증가, 약

60% 내지 약 99% 증가, 약 65% 내지 약 99% 증가, 약 70% 내지 약 99% 증가, 약 75% 내지 약 95% 증가, 약 80% 내지 약 99% 증가, 약 90% 증가 내지 약 99% 증가, 약 95% 내지 약 99% 증가, 약 5% 내지 약 10% 증가, 약 5% 내지 약 25% 증가, 약 10% 내지 약 30% 증가, 약 20% 내지 약 40% 증가, 약 25% 내지 약 50% 증가, 약 35% 내지 약 55% 증가, 약 40% 내지 약 60% 증가, 약 50% 증가 내지 약 75% 증가, 약 60% 증가 내지 약 80% 증가, 또는 약 65% 내지 약 85% 증가 등), 이는 요법에 대한 내성을 나타낼 수 있다. n 샘플에서의 순환 종양 DNA의 수준이 n-1 샘플보다 높은 경우 (예를 들어, 1% 내지 약 99% 증가, 1% 내지 약 95% 증가, 1% 내지 약 90% 증가, 1% 내지 약 85% 증가, 1% 내지 약 80% 증가, 1% 내지 약 75% 증가, 1% 증가 내지 약 70% 증가, 1% 증가 내지 약 65% 증가, 1% 증가 내지 약 60% 증가, 1% 증가 내지 약 55% 증가, 1% 증가 내지 약 50% 증가, 1% 증가 내지 약 45% 증가, 1% 증가 내지 약 40% 증가, 1% 증가 내지 약 35% 증가, 1% 증가 내지 약 30% 증가, 1% 증가 내지 약 25% 증가, 1% 증가 내지 약 20% 증가, 1% 증가 내지 약 15% 증가, 1% 증가 내지 약 10% 증가, 1% 내지 약 5% 증가, 약 5% 내지 약 99% 증가, 약 10% 내지 약 99% 증가, 약 15% 내지 약 99% 증가, 약 20% 내지 약 99% 증가, 약 25% 내지 약 99% 증가, 약 30% 내지 약 99% 증가, 약 35% 내지 약 99% 증가, 약 40% 내지 약 99% 증가, 약 45% 내지 약 99% 증가, 약 50% 내지 약 99% 증가, 약 55% 내지 약 99% 증가, 약 60% 내지 약 99% 증가, 약 65% 내지 약 99% 증가, 약 70% 내지 약 99% 증가, 약 75% 내지 약 95% 증가, 약 80% 내지 약 99% 증가, 약 90% 증가 내지 약 99% 증가, 약 95% 내지 약 99% 증가, 약 5% 내지 약 10% 증가, 약 5% 내지 약 25% 증가, 약 10% 내지 약 30% 증가, 약 20% 내지 약 40% 증가, 약 25% 내지 약 50% 증가, 약 35% 내지 약 55% 증가, 약 40% 내지 약 60% 증가, 약 50% 증가 내지 약 75% 증가, 약 60% 증가 내지 약 80% 증가, 또는 약 65% 내지 약 85% 증가 등), 이는 요법에 대한 내성을 나타낼 수 있다. 요법에 대한 내성이 의심될 때, 대상체는 영상화, 생검, 수술, 또는 다른 진단 검사 중 하나 이상을 받을 수 있다. 일부 실시양태에서, 요법에 대한 내성이 의심될 때, 대상체에게 RET 억제제 내성을 치료할 수 있는 화합물 (예를 들어, 본원에서 제공된 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태)을 (단일요법으로서 또는 이전의 요법과 조합하여) 투여할 수 있다. 예를 들어, [Cancer Discov; 7(12); 1368-70 (2017); 및 Cancer Discov; 7(12); 1394-403 (2017)]을 참고한다.

[0828] 본원에 제공된 일부 실시양태에서, 단백질 바이오마커를 이용하여 특정한 요법 (예를 들어, 제1 RET 억제제, 제2 RET 억제제, 또는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태)에 대한 환자의 반응성을 모니터링할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 요법 (예를 들어, 제1 RET 억제제, 제2 RET 억제제, 또는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태)에 의한 치료를 시작하기 전에, 생물학적 샘플을 대상체로부터 수득할 수 있고, 단백질 바이오마커의 수준을 생물학적 샘플에서 결정할 수 있다. 이 샘플은 기준선 샘플로 고려될 수 있다. 이어서, 대상체에게 본원에 기재된 요법 (예를 들어, 제1 RET 억제제, 제2 RET 억제제, 또는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태)의 하나 이상의 용량을 투여할 수 있고, 단백질 바이오마커의 수준을 모니터링할 수 있다 (예를 들어, 제1 용량, 제2 용량, 제3 용량 등 이후에 또는 1 주, 2 주, 3 주, 4 주 등 이후에). 단백질 바이오마커의 수준이 기준선 샘플보다 낮은 경우 (예를 들어, 1% 내지 약 99% 감소, 1% 내지 약 95% 감소, 1% 내지 약 90% 감소, 1% 내지 약 85% 감소, 1% 내지 약 80% 감소, 1% 내지 약 75% 감소, 1% 감소 내지 약 70% 감소, 1% 감소 내지 약 65% 감소, 1% 감소 내지 약 60% 감소, 1% 감소 내지 약 55% 감소, 1% 감소 내지 약 50% 감소, 1% 감소 내지 약 45% 감소, 1% 감소 내지 약 40% 감소, 1% 감소 내지 약 35% 감소, 1% 감소 내지 약 30% 감소, 1% 감소 내지 약 25% 감소, 1% 감소 내지 약 20% 감소, 1% 감소 내지 약 15% 감소, 1% 감소 내지 약 10% 감소, 1% 내지 약 5% 감소, 약 5% 내지 약 99% 감소, 약 10% 내지 약 99% 감소, 약 15% 내지 약 99% 감소, 약 20% 내지 약 99% 감소, 약 25% 내지 약 99% 감소, 약 30% 내지 약 99% 감소, 약 35% 내지 약 99% 감소, 약 40% 내지 약 99% 감소, 약 45% 내지 약 99% 감소, 약 50% 내지 약 99% 감소, 약 55% 내지 약 99% 감소, 약 60% 내지 약 99% 감소, 약 65% 내지 약 99% 감소, 약 70% 내지 약 99% 감소, 약 75% 내지 약 95% 감소, 약 80% 내지 약 99% 감소, 약 90% 감소 내지 약 99% 감소, 약 95% 내지 약 99% 감소, 약 5% 내지 약 10% 감소, 약 5% 내지 약 25% 감소, 약 10% 내지 약 30% 감소, 약 20% 내지 약 40% 감소, 약 25% 내지 약 50% 감소, 약 35% 내지 약 55% 감소, 약 40% 내지 약 60% 감소, 약 50% 감소 내지 약 75% 감소, 약 60% 감소 내지 약 80% 감소, 또는 약 65% 내지 약 85% 감소 등), 이는 요법에 대한 반응성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단백질 바이오마커의 수준은 장비의 검출 한계 미만이도록 감소된다. 일부 실시양태에서, 환자로부터 수득된 생물학적 샘플 (n)에서 단백질 바이오마커의 수준을 직전에 취한 샘플 (n-1)과 비교한다. 샘플에서의 단백질 바이오마커의 수준이 n-1 샘플보다 낮은 경우 (예를 들어, 1% 내지 약 99% 감소, 1% 내지 약 95% 감소, 1% 내지 약 90% 감소, 1% 내지 약 85% 감소, 1% 내지 약 80% 감소, 1% 내지 약 75% 감소, 1% 감소 내지 약 70% 감소, 1% 감소 내지 약 65% 감소, 1% 감소 내지 약 60% 감소, 1% 감소 내지 약 55% 감소, 1% 감소 내지 약 50% 감소, 1% 감소 내지 약 45% 감소, 1% 감소

내지 약 40% 감소, 1% 감소 내지 약 35% 감소, 1% 감소 내지 약 30% 감소, 1% 감소 내지 약 25% 감소, 1% 감소 내지 약 20% 감소, 1% 감소 내지 약 15% 감소, 1% 감소 내지 약 10% 감소, 1% 내지 약 5% 감소, 약 5% 내지 약 99% 감소, 약 10% 내지 약 99% 감소, 약 15% 내지 약 99% 감소, 약 20% 내지 약 99% 감소, 약 25% 내지 약 99% 감소, 약 30% 내지 약 99% 감소, 약 35% 내지 약 99% 감소, 약 40% 내지 약 99% 감소, 약 45% 내지 약 99% 감소, 약 50% 내지 약 99% 감소, 약 55% 내지 약 99% 감소, 약 60% 내지 약 99% 감소, 약 65% 내지 약 99% 감소, 약 70% 내지 약 99% 감소, 약 75% 내지 약 95% 감소, 약 80% 내지 약 99% 감소, 약 90% 감소 내지 약 99% 감소, 약 95% 내지 약 99% 감소, 약 5% 내지 약 10% 감소, 약 5% 내지 약 25% 감소, 약 10% 내지 약 30% 감소, 약 20% 내지 약 40% 감소, 약 25% 내지 약 50% 감소, 약 35% 내지 약 55% 감소, 약 40% 내지 약 60% 감소, 약 50% 감소 내지 약 75% 감소, 약 60% 감소 내지 약 80% 감소, 또는 약 65% 내지 약 85% 감소 등), 이는 요법에 대한 반응성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단백질 바이오마커의 수준은 장비의 검출 한계 미만이도록 감소된다. 요법에 대해 반응성인 경우에는, 대상체에게 요법의 하나 이상의 용량을 투여할 수 있고, 단백질 바이오마커를 계속 모니터링할 수 있다.

[0829] 샘플에서의 단백질 바이오마커의 수준이 기준선보다 높은 경우 (예를 들어, 1% 내지 약 99% 증가, 1% 내지 약 95% 증가, 1% 내지 약 90% 증가, 1% 내지 약 85% 증가, 1% 내지 약 80% 증가, 1% 내지 약 75% 증가, 1% 증가 내지 약 70% 증가, 1% 증가 내지 약 65% 증가, 1% 증가 내지 약 60% 증가, 1% 증가 내지 약 55% 증가, 1% 증가 내지 약 50% 증가, 1% 증가 내지 약 45% 증가, 1% 증가 내지 약 40% 증가, 1% 증가 내지 약 35% 증가, 1% 증가 내지 약 30% 증가, 1% 증가 내지 약 25% 증가, 1% 증가 내지 약 20% 증가, 1% 증가 내지 약 15% 증가, 1% 증가 내지 약 10% 증가, 1% 내지 약 5% 증가, 약 5% 내지 약 99% 증가, 약 10% 내지 약 99% 증가, 약 15% 내지 약 99% 증가, 약 20% 내지 약 99% 증가, 약 25% 내지 약 99% 증가, 약 30% 내지 약 99% 증가, 약 35% 내지 약 99% 증가, 약 40% 내지 약 99% 증가, 약 45% 내지 약 99% 증가, 약 50% 내지 약 99% 증가, 약 55% 내지 약 99% 증가, 약 60% 내지 약 99% 증가, 약 65% 내지 약 99% 증가, 약 70% 내지 약 99% 증가, 약 75% 내지 약 95% 증가, 약 80% 내지 약 99% 증가, 약 90% 증가 내지 약 99% 증가, 약 95% 내지 약 99% 증가, 약 5% 내지 약 10% 증가, 약 5% 내지 약 25% 증가, 약 10% 내지 약 30% 증가, 약 20% 내지 약 40% 증가, 약 25% 내지 약 50% 증가, 약 35% 내지 약 55% 증가, 약 40% 내지 약 60% 증가, 약 50% 증가 내지 약 75% 증가, 약 60% 증가 내지 약 80% 증가, 또는 약 65% 내지 약 85% 증가 등), 이는 요법에 대한 내성을 나타낼 수 있다. n 샘플에서의 단백질 바이오마커의 수준이 n-1 샘플보다 높은 경우 (예를 들어, 1% 내지 약 99% 증가, 1% 내지 약 95% 증가, 1% 내지 약 90% 증가, 1% 내지 약 85% 증가, 1% 내지 약 80% 증가, 1% 내지 약 75% 증가, 1% 증가 내지 약 70% 증가, 1% 증가 내지 약 65% 증가, 1% 증가 내지 약 60% 증가, 1% 증가 내지 약 55% 증가, 1% 증가 내지 약 50% 증가, 1% 증가 내지 약 45% 증가, 1% 증가 내지 약 40% 증가, 1% 증가 내지 약 35% 증가, 1% 증가 내지 약 30% 증가, 1% 증가 내지 약 25% 증가, 1% 증가 내지 약 20% 증가, 1% 증가 내지 약 15% 증가, 1% 증가 내지 약 10% 증가, 1% 내지 약 5% 증가, 약 5% 내지 약 99% 증가, 약 10% 내지 약 99% 증가, 약 15% 내지 약 99% 증가, 약 20% 내지 약 99% 증가, 약 25% 내지 약 99% 증가, 약 30% 내지 약 99% 증가, 약 35% 내지 약 99% 증가, 약 40% 내지 약 99% 증가, 약 45% 내지 약 99% 증가, 약 50% 내지 약 99% 증가, 약 55% 내지 약 99% 증가, 약 60% 내지 약 99% 증가, 약 65% 내지 약 99% 증가, 약 70% 내지 약 99% 증가, 약 75% 내지 약 95% 증가, 약 80% 내지 약 99% 증가, 약 90% 증가 내지 약 99% 증가, 약 95% 내지 약 99% 증가, 약 5% 내지 약 10% 증가, 약 5% 내지 약 25% 증가, 약 10% 내지 약 30% 증가, 약 20% 내지 약 40% 증가, 약 25% 내지 약 50% 증가, 약 35% 내지 약 55% 증가, 약 40% 내지 약 60% 증가, 약 50% 증가 내지 약 75% 증가, 약 60% 증가 내지 약 80% 증가, 또는 약 65% 내지 약 85% 증가 등), 이는 요법에 대한 내성을 나타낼 수 있다. 요법에 대한 내성이 의심될 때, 대상체는 영상화, 생검, 수술, 또는 다른 진단 검사 중 하나 이상을 받을 수 있다. 일부 실시양태에서, 요법에 대한 내성이 의심될 때, 대상체에게 RET 억제제 내성을 치료할 수 있는 화합물 (예를 들어, 본원에서 제공된 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태)을 (단일요법으로서 또는 이전의 요법과 조합하여) 투여할 수 있다.

[0830] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 단백질 바이오마커를 모니터링한다. 모니터링하고자 하는 특정한 단백질 바이오마커는 암 유형에 따라 좌우될 수 있고, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 확인될 수 있다. 단백질 바이오마커의 비제한적인 예에는 CA 125, 암배아 항원 (CEA), 칼시토닌, 티로글로불린, 부신피질자극 호르몬 (ACTH), 코티솔, CA 19-9, 프롤락틴, 간세포 성장 인자, 오스테오폰틴, 미엘로퍼옥시다제, 메탈로프로테이나제 1의 조직 억제제, 안지오포이에틴-1 (Ang-1), 시토케라틴 19 (CK-19), 메탈로프로테이나제-1의 조직 억제제 (TIMP-1), 키티나제 3 유사-1 (YKL-40), 갈렉틴-3 (GAL-3), CYFRA 21-1 (시토케라틴), EPCAM (상피 세포 부착 분자), ProGRP (프로-가스트린-방출 펩티드), 및 CEACAM (암배아 항원)이 포함된다. 예를 들어, [Cohen JD, Li L, Wang Y, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-

analyte blood test. *Science*; Published online 18 January 2018. pii: eaar3247. DOI: 10.1126/science.aar3247; Fawaz M Makki et al. Serum biomarkers of papillary thyroid cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 42(1): 16; 및 Tatiana N. Zamay et al. Current and Prospective Protein Biomarkers of Lung Cancer. *Cancers* (Basel). 2017 Nov; 9(11): 155]를 참고한다. 일부 실시양태에서, 바이오마커에는 CEA, 칼시토닌, 티로글로불린, ACTH, 및 코티솔 중 하나 이상이 포함된다. 일부 실시양태에서, 암은 수질성 갑상선암이고, 단백질 바이오마커에는 CEA 및 칼시토닌이 포함된다. 일부 실시양태에서, 암은 비-수질성 갑상선암이고, 단백질 바이오마커에는 티로글로불린이 포함된다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 ACTH 및 코티솔이다 (예를 들어, 환자가 그들의 암과 관련된 쿠싱(Cushing) 질환을 가질 때).

[0831] (a) 제1 RET 키나제 억제제의 하나 이상 (예를 들어, 2 이상, 3 이상, 4 이상, 5 이상 또는 10 이상)의 용량을 RET-연관된 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 유형의 RET-연관된 암)을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 예시적인 방법을 이용하여 RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된) 대상체에게 투여하고; (b) 단계 (a) 이후에, 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 (예를 들어, 혈액, 혈청 또는 혈장을 포함하는 생물학적 샘플)에서 순환 종양 DNA의 수준을 결정하고; (c) 치료 유효량의 제2 RET 억제제 또는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 순환 종양 DNA의 기준 수준 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 순환 종양 DNA의 기준 수준)과 비교하여 대략 동일한 또는 상승된 순환 종양 DNA의 수준을 갖는 것으로 확인된 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다. 이들 방법의 일부 예에서, 순환 종양 DNA의 기준 수준은 단계 (a) 이전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 순환 종양 DNA의 수준이다. 이들 방법의 일부 실시양태는 단계 (a) 이전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 순환 종양 DNA의 수준을 결정하는 것을 추가로 포함한다. 이들 방법의 일부 예에서, 순환 종양 DNA의 기준 수준은 순환 종양 DNA의 역치 수준 (예를 들어, 유사한 RET-연관된 암을 갖고 유사한 단계의 RET-연관된 암을 갖지만, 비효과적인 치료 또는 위약을 받았거나 또는 치료적 치료를 받지 않은 대상체의 집단에서 순환 종양 DNA의 평균 수준, 또는 유사한 RET-연관된 암을 갖고 유사한 단계의 RET-연관된 암을 갖지만, 비효과적인 치료 또는 위약을 받았거나 또는 치료적 치료를 받지 않은 대상체에서 순환 종양 DNA의 수준)이다. 이들 방법의 일부 예에서, 제1 RET 억제제는 카보잔티닙, 반데타닙, 알렉티닙, 아파티닙, 시트라바티닙, 소라페닙, 렌바티닙, 포나티닙, 도비티닙, 수니티닙, 포레티닙, BLU667, 및 BLU6864의 군으로부터 선택된다.

[0832] 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 (i) RET-연관된 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 유형의 RET-연관된 암)을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 예시적인 방법을 이용하여 RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된), (ii) 제2 RET 키나제 억제제의 하나 이상 (예를 들어, 2 이상, 3 이상, 4 이상, 5 이상 또는 10 이상)의 용량이 이전에 투여된, 및 (ii) 제2 RET 키나제 억제제의 하나 이상의 용량의 이전의 투여 이후에, 순환 종양 DNA의 기준 수준 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 순환 종양 DNA의 기준 수준)과 비교하여 대략 동일한 또는 상승된 순환 종양 DNA의 수준을 갖는 것으로 확인된 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 순환 종양 DNA의 기준 수준은 제2 RET 키나제 억제제의 하나 이상의 용량의 투여 이전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 (예를 들어, 혈액, 혈장 또는 혈청을 포함하는 생물학적 샘플)에서 순환 종양 DNA의 수준이다. 이들 방법의 일부 실시양태는 제2 RET 키나제 억제제의 하나 이상의 용량의 투여 이전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 순환 종양 DNA의 수준을 결정하는 것을 추가로 포함한다. 이들 방법의 일부 예에서, 순환 종양 DNA의 기준 수준은 순환 종양 DNA의 역치 수준 (예를 들어, 유사한 RET-연관된 암을 갖고 유사한 단계의 RET-연관된 암을 갖지만, 비효과적인 치료 또는 위약을 받았거나 또는 치료적 치료를 받지 않은 대상체의 집단에서 순환 종양 DNA의 평균 수준, 또는 유사한 RET-연관된 암을 갖고 유사한 단계의 RET-연관된 암을 갖지만, 비효과적인 치료 또는 위약을 받았거나 또는 치료적 치료를 받지 않은 대상체에서 순환 종양 DNA의 수준)이다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 제2 RET 키나제 억제제는 카보잔티닙, 반데타닙, 알렉티닙, 아파티닙, 시트라바티닙, 소라페닙, 렌바티닙, 포나티닙, 도비티닙, 수니티닙, 포레티닙, BLU667, 및 BLU6864로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0833] (a) 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량을 단일요법으로서 RET-연관된 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 유형의 RET-연관된 암)을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 대상체 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법을 이용하여 RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 대상체)에게 투여하고; (b) 단계 (a) 이후에, 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 (예를 들어, 혈액, 혈청 또는 혈장을 포함하는 생물학적 샘플)에서 순환 종양 DNA의

수준을 결정하고; (c) 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 및 추가의 치료제 또는 치료 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 RET-연관된 암의 임의의 추가의 치료제 또는 치료)를 순환 종양 DNA의 기준 수준 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 예시적인 순환 종양 DNA의 기준 수준)과 비교하여 대략 동일한 또는 상승된 순환 종양 DNA의 수준을 갖는 것으로 확인된 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 제2 RET 키나제 억제제 (예를 들어, 카보잔티닙, 반데타닙, 알렉티닙, 아파티닙, 시트라바티닙, 소라페닙, 렌바티닙, 포나티닙, 도비티닙, 수니티닙, 포레티닙, BLU667, 및 BLU6864의 군으로부터 선택된 RET 키나제 억제제이다. 임의의 이들 방법의 일부 예에서, 추가의 치료제 또는 치료는 방사선 요법, 화학요법제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 예시적인 화학요법제), 체크포인트 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 예시적인 체크포인트 억제제), 수술 (예를 들어, 종양의 적어도 일부분 절제) 및 하나 이상의 다른 키나제 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 예시적인 키나제 억제제) 중 하나 이상을 포함한다. 이들 방법의 일부 예에서, 순환 종양 DNA의 기준 수준은 단계 (a) 이전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 (예를 들어, 혈액, 혈청 또는 혈장을 포함하는 생물학적 샘플)에서 순환 종양 DNA의 수준이다. 이들 방법의 일부 예에서, 순환 종양 DNA의 기준 수준은 순환 종양 DNA의 역치 수준 (예를 들어, 유사한 RET-연관된 암을 갖고 유사한 단계의 RET-연관된 암을 갖지만, 비효과적인 치료 또는 위약을 받았거나 또는 치료적 치료를 받지 않은 대상체의 집단에서 순환 종양 DNA의 평균 수준, 또는 유사한 RET-연관된 암을 갖고 유사한 단계의 RET-연관된 암을 갖지만, 비효과적인 치료 또는 위약을 받았거나 또는 치료적 치료를 받지 않은 대상체에서 순환 종양 DNA의 수준)이다.

[0834] 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 및 추가의 치료제 또는 치료를 (i) RET-연관된 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 유형의 RET-연관된 암)을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법을 이용하여 RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 대상체), (ii) 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량이 단일요법으로서 이전에 투여된, 및 (ii) 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상 (예를 들어, 2 이상, 3 이상, 4 이상, 5 이상 또는 10 이상)의 용량을 단일요법으로서 투여한 후에, 순환 종양 DNA의 기준 수준 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 예시적인 순환 종양 DNA의 기준 수준)과 비교하여 대략 동일한 또는 상승된 순환 종양 DNA의 수준을 갖는 것으로 확인된 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 순환 종양 DNA의 기준 수준은 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상 (예를 들어, 2 이상, 3 이상, 4 이상, 5 이상 또는 10 이상)의 용량을 단일요법으로서 투여하기 전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 순환 종양 DNA의 수준이다. 이들 방법의 일부 실시양태는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량을 단일요법으로서 투여하기 전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 순환 종양 DNA의 수준을 결정하는 것을 추가로 포함한다. 이들 방법의 일부 예에서, 순환 종양 DNA의 기준 수준은 순환 종양 DNA의 역치 수준 (예를 들어, 유사한 RET-연관된 암을 갖고 유사한 단계의 RET-연관된 암을 갖지만, 비효과적인 치료 또는 위약을 받았거나 또는 치료적 치료를 받지 않은 대상체의 집단에서 순환 종양 DNA의 평균 수준, 또는 유사한 RET-연관된 암을 갖고 유사한 단계의 RET-연관된 암을 갖지만, 비효과적인 치료 또는 위약을 받았거나 또는 치료적 치료를 받지 않은 대상체에서 순환 종양 DNA의 수준)이다. 이 방법의 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 제2 RET 키나제 억제제 (예를 들어, 카보잔티닙, 반데타닙, 알렉티닙, 아파티닙, 시트라바티닙, 소라페닙, 렌바티닙, 포나티닙, 도비티닙, 수니티닙, 포레티닙, BLU667, 및 BLU6864의 군으로부터 선택된 제2 RET 키나제 억제제이다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 추가의 치료제 또는 치료는 방사선 요법, 화학요법제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 예시적인 화학요법제), 체크포인트 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 예시적인 체크포인트 억제제), 수술 (예를 들어, 종양의 적어도 일부분 절제), 및 하나 이상의 다른 키나제 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 키나제 억제제) 중 하나 이상을 포함한다.

[0835] (i) RET-연관된 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 RET-연관된 암)을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법을 이용하여 RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 대상체), (ii) 제2 RET 키나제 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 RET 키나제 억제제)의 하나 이상 (예를 들어, 2 이상, 3 이상, 4 이상, 5 이상 또는

10 이상)의 용량이 이전에 투여된, 및 (ii) 제2 RET 키나제 억제제의 하나 이상의 용량의 투여 이후에, 순환 종양 DNA의 기준 수준과 비교하여 대략 동일한 또는 상승된 순환 종양 DNA의 수준을 갖는 것으로 확인된 대상체를 위해 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 선택하는 것을 포함하는, 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법 또한 본원에 제공된다. 임의의 이들 방법의 일부 실시양태에서, 순환 종양 DNA의 기준 수준은 제2 RET 키나제 억제제의 하나 이상의 용량의 투여 이전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 (예를 들어, 혈액, 혈청 또는 혈장을 포함하는 생물학적 샘플)에서 순환 종양 DNA의 수준이다. 이들 방법의 일부 실시양태는 제2 RET 키나제 억제제의 하나 이상의 용량의 투여 이전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 순환 종양 DNA의 수준을 결정하는 것을 추가로 포함한다. 이들 방법의 일부 예에서, 순환 종양 DNA의 기준 수준은 순환 종양 DNA의 역치 수준 (예를 들어, 유사한 RET-연관된 암을 갖고 유사한 단계의 RET-연관된 암을 갖지만, 비효과적인 치료 또는 위약을 받았거나 또는 치료적 치료를 받지 않은 대상체의 집단에서 순환 종양 DNA의 평균 수준, 또는 유사한 RET-연관된 암을 갖고 유사한 단계의 RET-연관된 암을 갖지만, 비효과적인 치료 또는 위약을 받았거나 또는 치료적 치료를 받지 않은 대상체에서 순환 종양 DNA의 수준)이다. 임의의 이들 방법의 일부 실시양태에서, 제2 RET 키나제 억제제는 카보잔티닙, 반데타닙, 알렉티닙, 아파티닙, 시트라바티닙, 소라페닙, 렌바티닙, 포나티닙, 도비티닙, 수니티닙, 포레티닙, BLU667, 및 BLU6864의 군으로부터 선택된다.

[0836] (i) RET-연관된 암 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 RET-연관된 암)을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법을 이용하여 RET-연관된 암을 갖는 것으로 진단되거나 또는 확인된 대상체), (ii) 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상 (예를 들어, 2 이상, 3 이상, 4 이상, 5 이상 또는 10 이상)의 용량이 단일요법으로서 이전에 투여된, 및 (ii) 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량을 투여한 후에, 순환 종양 DNA의 기준 수준과 비교하여 대략 동일한 또는 상승된 순환 종양 DNA의 수준을 갖는 것을 확인된 대상체를 위한 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 및 추가의 치료제 또는 치료를 선택하는 것을 포함하는, 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법 또한 본원에 제공된다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 순환 종양 DNA의 기준 수준은 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량을 단일요법으로서 투여하기 전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 (예를 들어, 혈액, 혈청 또는 혈장을 포함하는 생물학적 샘플)에서 순환 종양 DNA의 수준이다. 일부 실시양태는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량을 단일요법으로서 투여하기 전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 순환 종양 DNA의 수준을 결정하는 것을 추가로 포함한다. 이들 방법의 일부 예에서, 순환 종양 DNA의 기준 수준은 순환 종양 DNA의 역치 수준 (예를 들어, 유사한 RET-연관된 암을 갖고 유사한 단계의 RET-연관된 암을 갖지만, 비효과적인 치료 또는 위약을 받았거나 또는 치료적 치료를 받지 않은 대상체의 집단에서 순환 종양 DNA의 평균 수준, 또는 유사한 RET-연관된 암을 갖고 유사한 단계의 RET-연관된 암을 갖지만, 비효과적인 치료 또는 위약을 받았거나 또는 치료적 치료를 받지 않은 대상체에서 순환 종양 DNA의 수준)이다. 임의의 이들 방법의 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 제2 RET 키나제 억제제 (예를 들어, 카보잔티닙, 반데타닙, 알렉티닙, 아파티닙, 시트라바티닙, 소라페닙, 렌바티닙, 포나티닙, 도비티닙, 수니티닙, 포레티닙, BLU667, 및 BLU6864의 군으로부터 선택된 제2 RET 키나제 억제제이다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 추가의 치료제 또는 치료는 방사선 요법, 화학요법제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 화학요법제의 임의의 예), 체크포인트 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 체크포인트 억제제), 수술 (예를 들어, 종양의 적어도 일부분 절제), 및 하나 이상의 다른 키나제 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 다른 키나제 억제제) 중 하나 이상을 포함한다.

[0837] (a) 제1 시점에서 RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 (예를 들어, 혈액, 혈청 또는 혈장을 포함하는 생물학적 샘플)에서 순환 종양 DNA의 제1 수준을 결정하고; (b) 제1 시점 이후에 및 제2 시점 이전에 대상체에게 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량을 포함하는 치료를 투여하고; (c) 제2 시점에서 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 (예를 들어, 혈액, 혈청 또는 혈장을 포함하는 생물학적 샘플)에서 순환 종양 DNA의 제2 수준을 결정하고; (d) 치료가 순환 종양 DNA의 제1 수준과 비교하여 감소된 순환 종양 DNA의 제2 수준을 갖는 것으로 결정된 대상체에서 효과적임을 확인하거나; 또는 치료가 순환 종양 DNA의 제1 수준과 비교하여 대략 동일한 또는 상승된 순환 종양 DNA의 제2 수준을 갖는 것으로 결정된 대상체에서 효과적이지 않음을 확인하는 것을 포함하는, 대상체에서 치료 효능을 결정하는 방법 또한 본원에 제공된다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 제1 시

점 및 제2 시점은 약 1 주 내지 약 1 년 (예를 들어, 약 1 주 내지 약 10 개월, 약 1 주 내지 약 8 개월, 약 1 주 내지 약 6 개월, 약 1 주 내지 약 4 개월, 약 1 주 내지 약 3 개월, 약 1 주 내지 약 2 개월, 약 1 주 내지 약 1 개월, 또는 약 1 주 내지 약 2 주) 떨어져 있다.

[0838] (a) 제1 시점에서 RET-연관된 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 (예를 들어, 혈액, 혈청 또는 혈장을 포함하는 생물학적 샘플)에서 순환 종양 DNA의 제1 수준을 결정하고; (b) 제1 시점 이후에 및 제2 시점 이전에 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상 (예를 들어, 2 이상, 3 이상, 4 이상, 5 이상 또는 10 이상)의 용량을 포함하는 치료를 대상체에게 투여하고; (c) 제2 시점에서 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 순환 종양 DNA의 제2 수준을 결정하고; (d) 순환 종양 DNA의 제1 수준과 비교하여 감소된 순환 종양 DNA의 제2 수준을 갖는 대상체가 치료에 대해 발달된 내성을 갖지 않는다는 것을 결정하거나; 또는 순환 종양 DNA의 제1 수준과 비교하여 대략 동일한 또는 상승된 순환 종양 DNA의 제2 수준을 갖는 대상체가 치료에 대해 발달된 내성을 가짐을 확인하는 것을 포함하는, 대상체가 치료에 대해 발달된 내성을 갖는지 여부를 결정하는 방법 또한 본원에 제공된다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 제1 시점 및 제2 시점은 약 1 주 내지 약 1 년 (예를 들어, 약 1 주 내지 약 10 개월, 약 1 주 내지 약 8 개월, 약 1 주 내지 약 6 개월, 약 1 주 내지 약 4 개월, 약 1 주 내지 약 3 개월, 약 1 주 내지 약 2 개월, 약 1 주 내지 약 1 개월, 또는 약 1 주 내지 약 2 주) 떨어져 있다.

[0839] 순환 종양 DNA를 검출하기 위한 예시적인 방법이 [Moati et al., *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* April 4, 2018; Oussalah et al., *EBioMedicine* March 28, 2018; Moon et al., *Adv. Drug Deliv. Rev.* April 4, 2018; Solassaol et al., *Clin. Chem. Lab. Med.* April 7, 2018; Arriola et al., *Clin. Transl. Oncol.* April 5, 2018; Song et al., *J. Circ. Biomark.* March 25, 2018; Aslibekyan et al., *JAMA Cardiol.* April 4, 2018; Isbell et al., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* March 13, 2018; Boeckx et al., *Clin. Colorectal Cancer* February 22, 2018; Anunobi et al., *J. Surg. Res.* March 28, 2018; Tan et al., *Medicine* 97(13):e0197, 2018; Reithdorf et al., *Transl. Androl. Urol.* 6(6):1090-1110, 2017; Volckmar et al., *Genes Chromosomes Cancer* 57(3):123-139, 2018; 및 Lu et al., *Chronic Dis. Transl. Med.* 2(4):223-230, 2016]에 기재된다. 순환 종양 DNA를 검출하는 추가의 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0840] 일부 실시양태에서, (a) 대상체로부터의 샘플에서 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 다중키나제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 다중키나제 억제제는 반데타닙 또는 카보잔티닙; 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (d) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (e) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (b)의 다중키나제 억제제의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0841] 일부 실시양태에서, (a) 대상체로부터의 샘플에서 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 제1 다중키나제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 다중키나제 억제제는 반데타닙 또는 카보잔티닙; 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (d) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (e) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (b)의 다중키나제 억제제의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0842] 일부 실시양태에서, (a) 대상체로부터의 샘플에서 표 1의 하나 이상의 융합 단백질 및/또는 표 2 및 2a의 하나 이상의 RET 키나제 단백질 점 돌연변이/삽입/결실을 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 다중키나제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되고, 다중키나제 억제제는 반데타닙 또는 카보잔티닙; 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수

득된 샘플에서의 암 세포가 표 3 또는 4의 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (d) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (e) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (b)의 다중키나제 억제제의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0843] 일부 실시양태에서, (a) 대상체로부터의 샘플에서 융합 단백질 KIF5B-RET를 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 다중키나제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되고, 다중키나제 억제제는 반데타닙 또는 카보잔티닙; 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 RET 억제제 내성 돌연변이 V804M, G810S, 또는 G810R을 갖는지 여부를 결정하고; (d) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (e) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (b)의 다중키나제 억제제의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0844] 또 다른 예로서, (a) 대상체로부터의 샘플에서 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (d) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 다중키나제 억제제 (예를 들어, 반데타닙 또는 카보잔티닙)를 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (e) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (b)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, (a) 대상체로부터의 샘플에서 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (d) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 다중키나제 억제제 (예를 들어, 반데타닙 또는 카보잔티닙)를 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (e) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (b)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, (a) 대상체로부터의 샘플에서 표 1의 하나 이상의 융합 단백질 및/또는 표 2 및 2a의 하나 이상의 RET 키나제 단백질 점 돌연변이/삽입/결실을 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 표 3 또는 4의 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (d) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 다중키나제 억제제 (예를 들어, 반데타닙 또는 카보잔티닙)를 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (e) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (b)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, (a) 대상체로부터의 샘플에서 융합 단백질 KIF5B-RET를 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 RET 억제제 내성 돌연변이 V804M, G810S, 또는 G810R을 갖는지 여부를 결정하고; (d) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 다중키나제 억제제 (예를 들어, 반데타닙 또는 카보잔티닙)를 단일

요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (e) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (b)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0845] 또한, (a) 대상체로부터의 샘플에서 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (d) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (b)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 대상체에게 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제 (예를 들어, 제2 RET 억제제, 제2 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 면역요법) 또는 항암 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선)과 함께 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, (a) 대상체로부터의 샘플에서 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (d) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (b)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 대상체에게 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제 (예를 들어, 제2 RET 억제제, 제2 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 면역요법) 또는 항암 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선)과 함께 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, (a) 대상체로부터의 샘플에서 표 1의 하나 이상의 융합 단백질 및/또는 표 2 및 2a의 하나 이상의 RET 키나제 단백질 점 돌연변이/삽입/결실을 검출하고; (b) 대상체에게 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태로 이루어진 군으로부터 선택된 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 표 3 또는 4의 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (d) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (b)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 대상체에게 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제 (예를 들어, 제2 RET 억제제, 제2 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 면역요법) 또는 항암 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선)과 함께 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 알렉티닙, 카보잔티닙, 렌바티닙, 닌테다닙, 포나티닙, 레고르페닙, 소라페닙, 수니티닙, 반데타닙, RXDX-105 (아게라페닙), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-플루오로-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)에틸)-1-메톡시-4-(4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-2-일)시클로헥산-1-카르복사미드), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589, 및 NMS-E668로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 RET 억제제가 단계 (d)에서 투여된다. 일부 실시양태에서, (a) 대상체로부터의 샘플에서 융합 단백질 KIF5B-RET를 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 RET 억제제 내성 돌연변이 V804M, G810S, 또는 G810R을 갖는지 여부를 결정하고; (d) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (b)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 대상체에게 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제 (예를 들어, 제2 RET 억제제, 제2 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 면역요법) 또는 항암 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선)과 함께 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 알렉티닙, 카보잔티닙, 렌바티닙, 닌테다닙, 포나티닙, 레고르페닙, 소라페닙, 수니티닙, 반데타닙, RXDX-105 (아게라페닙), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-플루오로-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)에틸)-1-메톡시-4-(4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-2-일)시클로헥산-1-카르복사미드), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589, 및 NMS-E668로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 RET 억제제가 단계 (d)에서 투여된다.

[0846] 또한, (a) 대상체로부터의 샘플에서 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포에서 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 검출하고; (d) 단계 (b)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 대상체에게 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제 (예를 들어, 제2 RET 억제제, 제2 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 면역요법) 또는 항암 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선)과 함께 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, (a) 대상체로부터의 샘플에서 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포에서 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 검출하고; (d) 단계 (b)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 대상체에게 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제 (예를 들어, 제2 RET 억제제, 제2 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 면역요법) 또는 항암 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선)과 함께 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, (a) 대상체로부터의 샘플에서 표 1의 하나 이상의 융합 단백질 및/또는 표 2 및 2a의 하나 이상의 RET 키나제 단백질 점돌연변이/삽입/결실을 검출하고; (b) 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태로 이루어진 군으로부터 선택된 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포에서 표 3 또는 4의 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 검출하고; (d) 단계 (b)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 대상체에게 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제 (예를 들어, 제2 RET 억제제, 제2 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 면역요법) 또는 항암 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선)과 함께 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 알렉티닙, 카보잔티닙, 렌바티닙, 닌테다닙, 포나티닙, 레고르페닙, 소라페닙, 수니티닙, 반데타닙, RXDX-105 (아게라페닙), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-플루오로-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)에틸)-1-메톡시-4-(4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-2-일)시클로헥산-1-카르복사미드), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589, 및 NMS-E668로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 RET 억제제가 단계 (d)에서 투여된다. 일부 실시양태에서, (a) 대상체로부터의 샘플에서 융합 단백질 KIF5B-RET를 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포에서 RET 억제제 내성 돌연변이 V804M, G810S, 또는 G810R을 검출하고; (d) 단계 (b)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 대상체에게 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제 (예를 들어, 제2 RET 억제제, 제2 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 면역요법) 또는 항암 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선)과 함께 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 알렉티닙, 카보잔티닙, 렌바티닙, 닌테다닙, 포나티닙, 레고르페닙, 소라페닙, 수니티닙, 반데타닙, RXDX-105 (아게라페닙), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-플루오로-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)에틸)-1-메톡시-4-(4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-2-일)시클로헥산-1-카르복사미드), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589, 및 NMS-E668로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 RET 억제제가 단계 (d)에서 투여된다.

[0847] 폐암의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 크리조티닙, 오시메르티닙, 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 폐암을 치료하는 방법이 본원에 추가로 제공된다.

[0848] 일부 실시양태에서, 폐암은 RET-연관된 암이다. 예를 들어, 상기 방법은 (a) 대상체로부터의 샘플에서 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것

을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이 (예를 들어, MET 조절장애, 예컨대 MET 유전자 증폭)를 갖는지 여부를 결정하고; (d) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 제2 치료제 (여기서, 제2 치료제는 크리조티닙임)를 단일요법으로서 또는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (e) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (b)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 이러한 일부 실시양태에서, 상기 방법은 (a) 대상체로부터의 샘플에서 표 1의 하나 이상의 융합 단백질 및/또는 표 2의 하나 이상의 RET 키나제 단백질 점 돌연변이/삽입을 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이 (예를 들어, MET 조절장애, 예컨대 MET 유전자 증폭)를 갖는지 여부를 결정하고; (d) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 제2 치료제 (여기서, 제2 치료제는 크리조티닙임)를 단일요법으로서 또는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (e) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (b)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0849] 일부 실시양태에서, 폐암은 EGFR-연관된 암이다. 예를 들어, 상기 방법은 (a) 대상체로부터의 샘플에서 EGFR 유전자, EGFR 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 EGFR 억제제 (예를 들어, 오시메르티닙)를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 적어도 하나의 조절장애 (예를 들어, RET 유전자 융합)를 갖는지 여부를 결정하고; (d) 대상체가 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 적어도 하나의 조절장애 (예를 들어, RET 유전자 융합)를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 단일요법으로서 또는 EGFR 억제제 (예를 들어, 오시메르티닙)와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (e) 대상체가 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애 (예를 들어, RET 유전자 융합)를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (b)의 EGFR 억제제 (예를 들어, 오시메르티닙)의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 이러한 일부 실시양태에서, 상기 방법은 (a) 대상체로부터의 샘플에서 EGFR 유전자, EGFR 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 오시메르티닙을 투여하는 것을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 상기 방법은 ((b) 이후에) (c) 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 표 1의 하나 이상의 융합 단백질 및/또는 표 2의 하나 이상의 RET 키나제 단백질 점 돌연변이/삽입을 갖는지 여부를 결정하고; (d) 대상체가 표 1의 하나 이상의 융합 단백질 및/또는 표 2의 하나 이상의 RET 키나제 단백질 점 돌연변이/삽입을 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 단일요법으로서 또는 오시메르티닙과 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (e) 대상체가 표 1의 하나 이상의 융합 단백질 및/또는 표 2의 하나 이상의 RET 키나제 단백질 점 돌연변이/삽입을 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (b)의 오시메르티닙의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0850] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "EGFR-연관된 암"은 EGFR 유전자, EGFR 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애와 연관된 또는 그를 갖는 암을 지칭한다.

[0851] 문구 "EGFR 유전자, EGFR 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애"는 유전자 돌연변이 (예를 들어, 융합 단백질의 발현을 발생시키는 EGFR 유전자 전좌, 야생형 EGFR 단백질과 비교하여 적어도 1개의 아미노산의 결실을 포함하는 EGFR 단백질의 발현을 발생시키는 EGFR 유전자에서의 결실, 또는 1개 이상의 점 돌연변이를 갖는 EGFR 단백질의 발현을 발생시키는 EGFR 유전자에서의 돌연변이, 또는 야생형 EGFR 단백질과 비교하여 EGFR 단백질에서 적어도 1개의 아미노산의 결실을 발생시키는 EGFR 단백질을 생성하는 EGFR mRNA의 대안적인 스플라이싱된 버전), 또는 세포에서 EGFR 단백질의 과발현을 발생시키거나 또는 EGFR 유전자의 과발현으로 인한 오토크린 활성을 발생시키는 EGFR 유전자 증폭 (세포에서 EGFR 단백질의 키나제 도메인 (예를 들어, EGFR 단백질의 구성적으로 활성인 키나제 도메인)의 활성에서의 병원성 증가를 발생시킴)을 지칭한다. 또 다른 예로서, EGFR 유전자, EGFR 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 돌연변이를 포함하지 않는 EGFR 유전자에 의해 코딩되는 단백질과 비교하여 구성적으로 활성이거나 또는 증가된

활성을 갖는 EGFR 단백질을 코딩하는 EGFR 유전자에서의 돌연변이일 수 있다. 예를 들어, EGFR 유전자, EGFR 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 기능적 키나제 도메인을 포함하는 EGFR의 제1 부분, 및 파트너 단백질의 제2 부분 (즉, EGFR이 아님)을 함유하는 융합 단백질의 발현을 발생시키는 유전자 또는 염색체 전좌의 결과일 수 있다. 일부 예에서, EGFR 유전자, EGFR 단백질, 또는 발현 또는 활성의 조절장애는 1개 EGFR 유전자와 또 다른 비-EGFR 유전자의 유전자 전좌의 결과일 수 있다. 일부 실시양태에서, EGFR 돌연변이는 T790M 돌연변이이다. 일부 실시양태에서, EGFR 돌연변이는 C797S 돌연변이이다.

[0852] 용어 "야생형 EGFR" 또는 "야생-유형 EGFR"은 EGFR-연관된 암을 갖지 않는 (임의적으로 또한 EGFR-연관된 암이 발달한 위험이 증가되지 않고/거나 EGFR-연관된 암을 갖는 것으로 의심되지 않는) 대상체에서 발견되거나, 또는 EGFR-연관된 암을 갖지 않는 (임의적으로 또한 EGFR-연관된 암이 발달한 위험이 증가되지 않고/거나 EGFR-연관된 암을 갖는 것으로 의심되지 않는) 대상체로부터의 세포 또는 조직에서 발견되는 핵산 (예를 들어, EGFR 유전자 또는 EGFR mRNA) 또는 단백질 (예를 들어, EGFR 단백질)을 기재한다.

[0853] 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체를 확인하고; 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 투여를 포함하는 치료를 선택하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이는 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태는 제1 RET 억제제와 조합하여 투여된다. 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 것으로 확인된 대상체를 위해 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 투여를 포함하는 치료를 선택하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법 또한 제공된다. 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체를 확인하고; 확인된 대상체를 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 포함하는 치료를 위해 선택하는 것을 포함하는, 단일요법으로서 제1 RET 억제제를 포함하지 않는 치료를 위한 암을 갖는 대상체를 선택하는 방법 또한 본원에 제공된다. 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 것으로 확인된 대상체를 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 투여를 포함하는 치료를 위해 선택하는 것을 포함하는, 단일요법으로서 제1 RET 억제제를 포함하지 않는 치료를 위한 암을 갖는 대상체를 선택하는 방법 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이에는 표 3 및 4에 열거된 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이가 포함된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이에는 아미노산 위치 804에서의 치환, 예를 들어 V804M, V804L 또는 V804E, 또는 아미노산 위치 810에서의 치환, 예를 들어 G810S, G810R, G810C, G810A, G810V, 및 G810D가 포함될 수 있다.

[0854] 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체가 단일요법으로서 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 양성 반응을 가질 가능성이 감소됨 (즉, 음성 반응을 가질 가능성이 증가됨)을 결정하는 것을 포함하는, 암 (예를 들어, RET-연관된 암)을 갖는 대상체가 단일요법으로서 제1 RET 억제제에 대해 양성 반응을 가질 가능성을 결정하는 방법 또한 본원에 제공된다. 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖지 않는 대상체가 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체와 비교하여 단일요법으로서 제1 RET 억제제에 대해 양성 반응을 가질 가능성이 증가됨을 결정하는 것을 포함하는, 암 (예를 들어, RET-연관된 암)을 갖는 대상체가 단일요법으로서 제1 RET 억제제에 대해 양성 반응을 가질 가능성을 결정하는 방법 또한 본원에 제공된다. 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; 단일요법으로서 제1 RET 억제제에 의한 치료가 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포를 갖는 대상체에서 효과적일 가능성이 적음을 결정하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체에서 단일요법으로서 제1 RET 억제제에 의한 치료의 효능을 예측하는 방법 또한 본원에 제공된다. 단일요법으로서 제1 RET 억제제에 의한 치료가 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포를 갖는 대상체에서 효과적일 가능성이 적음을 결정하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체에서 단일요법으로서 제1 RET 억제제에 의한 치료의 효능을 예측하는 방법 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이는 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이에는 표 3 및 4에 열거된 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이가 포함된다. 예를 들어, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이에는 아미노산 위치 804에서의 치환, 예를 들어 V804M, V804L 또는 V804E, 또는 아미노산

위치 810에서의 치환, 예를 들어 G810S, G810R, G810C, G810A, G810V, 및 G810D가 포함될 수 있다.

[0855] (a) 제1 RET 억제제의 하나 이상의 용량을 암을 갖는 대상체에게 소정 기간 동안 투여하고; (b) (a) 이후에, 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (c) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (d) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (a)의 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 단계 (a)의 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 투여하는 경우에는, 대상체에게 또 다른 항암제 (예를 들어, 제2 RET 억제제 또는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 면역요법) 또한 투여할 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 관련 기술분야에 공지된 임의의 항암제이다. 예를 들어, 추가의 항암제는 또 다른 RET 억제제 (예를 들어, 제2 RET 억제제)이다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 면역요법이다. 단계 (c)의 일부 실시양태에서, 또 다른 RET 억제제는 단계 (a)에서 투여된 제1 RET 억제제일 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이는 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이에는 표 3 및 4에 열거된 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이가 포함된다. 예를 들어, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이에는 아미노산 위치 804에서의 치환, 예를 들어 V804M, V804L 또는 V804E, 또는 아미노산 위치 810에서의 치환, 예를 들어 G810S, G810R, G810C, G810A, G810V, 및 G810D가 포함될 수 있다.

[0856] (a) 제1 RET 억제제의 하나 이상의 용량을 암을 갖는 대상체에게 소정 기간 동안 투여하고; (b) (a) 이후에, 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (c) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 제2 RET 억제제를 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (d) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (a)의 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 단계 (a)의 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 투여하는 경우에는, 대상체에게 또 다른 항암제를 또한 투여할 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이는 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이에는 표 3 및 4에 열거된 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이가 포함된다. 예를 들어, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이에는 아미노산 위치 804에서의 치환, 예를 들어 V804M, V804L 또는 V804E, 또는 아미노산 위치 810에서의 치환, 예를 들어 G810S, G810R, G810C, G810A, G810V, 및 G810D가 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 관련 기술분야에 공지된 임의의 항암제이다. 예를 들어, 추가의 항암제는 또 다른 RET 억제제 (예를 들어, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태)이다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 면역요법이다.

[0857] (a) 암을 갖고 있으며 제1 RET 억제제의 하나 이상의 용량이 이전에 투여된 대상체로부터 수득한 샘플에서의 암 세포가 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (b) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (c) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 대상체에게 이전에 투여된 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 암 (예를 들어, RET-연관된 암)을 갖는 대상체를 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 이전에 투여된 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 경우에는, 대상체에게 또 다른 항암제 (예를 들어, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 면역요법) 또한 투여할 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이는 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이에는 표 3 및 4에 열거된 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이가 포함된다. 예를 들어, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이에는 아미노산 위치 804에서의 치환, 예를 들어 V804M, V804L 또는 V804E, 또는 아미노산 위치 810에서의 치환, 예를 들어 G810S, G810R, G810C, G810A, G810V, 및 G810D가 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 관련 기술분야에 공지된 임의의 항암제이다. 예를 들어, 추가의 항암제는 또 다른 RET 억제제 (예를 들어, 제2 RET 억제제)이다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 면역요법이다. 단계 (b)의 일부 실시양태에서, 또 다른 항암제는 단계

(a)에서 투여된 제1 RET 억제제일 수 있다.

[0858] (a) 암을 갖고 있으며 제1 RET 억제제의 하나 이상의 용량이 이전에 투여된 대상체로부터 수득한 샘플에서의 암 세포가 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (b) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 제2 RET 억제제를 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 대상체에게 투여하거나; 또는 (c) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 대상체에게 이전에 투여된 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 이전에 투여된 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 경우에는, 대상체에게 또 다른 항암제를 또한 투여할 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이는 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이에는 표 3 및 4에 열거된 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이가 포함된다. 예를 들어, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이에는 아미노산 위치 804에서의 치환, 예를 들어 V804M, V804L 또는 V804E, 또는 아미노산 위치 810에서의 치환, 예를 들어 G810S, G810R, G810C, G810A, G810V, 및 G810D가 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 관련 기술분야에 공지된 임의의 항암제이다. 예를 들어, 추가의 항암제는는 또 다른 RET 억제제 (예를 들어, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태)이다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 면역요법이다. (b)의 일부 실시양태에서, 또 다른 항암제는 단계 (a)에서 투여된 제1 RET 억제제일 수 있다.

[0859] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 RET-연관된 암은 또 다른 유전자, 또 다른 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애와 함께 대상체에서 발생할 수 있다.

[0860] 예를 들어, RET 융합을 나타내는 RET-연관된 암은 MET 유전자, MET 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애; PIK3CA 유전자, PIK3CA 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애; KRAS 유전자, KRAS 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애; EGFR 유전자, EGFR 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애 (예를 들어, EGFR 유전자의 증폭); FGFR2 유전자, FGFR2 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애 (예를 들어, FGFR2 유전자 또는 FGFR2 단백질의 융합); CDK4 유전자, CDK4 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애 (예를 들어, CDK4 유전자의 증폭); mTOR 유전자, mTOR 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애; CDKN2A 유전자, CDKN2A 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애 (예를 들어, CDKN2A 유전자 또는 CDKN2A 단백질에서의 결실); CDKN2B 유전자, CDKN2B 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애 (예를 들어, CDKN2B 유전자 또는 CDKN2B 단백질에서의 결실); NF1 유전자, NF1 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애; MYC 유전자, MYC 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애 (예를 들어, MYC 유전자에서의 증폭); MDM2 유전자, MDM2 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애 (예를 들어, MDM2 유전자에서의 증폭); GNAS 유전자, GNAS 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애; BRCA2 유전자, BRCA2 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애 중 하나 이상과 함께 대상체에서 발생할 수 있다.

[0861] 일부 실시양태에서, RET 유전자 및/또는 RET 단백질의 돌연변이를 나타내는 RET-연관된 암은 PIK3CA 유전자, PIK3CA 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애; KRAS 유전자, KRAS 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애; EGFR 유전자, EGFR 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애; FGFR1 유전자, FGFR1 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애 (예를 들어, FGFR1 유전자의 증폭); FGFR2 유전자, FGFR2 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애 (예를 들어, FGFR2 유전자의 증폭); FGFR3 유전자, FGFR3 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애 (예를 들어, FGFR3 유전자 또는 FGFR3 단백질의 융합); ERBB2 유전자, ERBB2 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애 (예를 들어, ERBB2 유전자의 증폭); 및 KIT 유전자, KIT 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애 중 하나 이상과 함께 대상체에서 발생할 수 있다.

[0862] 일부 실시양태에서, RET 유전자의 증폭을 나타내는 RET-연관된 암은 하나 이상의 추가의 키나제 증폭과 함께 환자에서 발생할 수 있다. 예를 들어, FGFR1 유전자에서의 증폭; FGFR2 유전자에서의 증폭; FGFR3 유전자에서의 증폭; FGFR4 유전자에서의 증폭; CDK4 유전자의 증폭; 및 CDK6 유전자에서의 증폭.

[0863] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 RET-연관된 암은 또 다른 키나제에서의 조절장애와 함께 대상체에게 발생하고, 본원에 기재된 방법은 다른 키나제에서의 조절장애를 표적화하고/거나 치료하는 추가의 치료제의 투여를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, (a) 대상체로부터의 샘플에서 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하고; (b) 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, RET-연관된 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 RET-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 (c) 대상체로부터의 샘플에서 또 다른 키나제에서의 조절장애를 검출하고; (d) 다른 키나제에서의 조절장애를 표적화하고/거나 치료하는 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 투여는 공동으로, 순차적으로, 또는 연속으로 수행된다. 일부 실시양태에서, 검출 단계 (a) 및 (c)는 동시에 또는 순차적으로 임의의 순서로 수행될 수 있다.

[0864] 다른 키나제의 조절장애를 표적화하고/거나 치료하는 추가의 치료제에는 다른 키나제의 임의의 공지된 억제제가 포함될 수 있다. 이러한 작용제의 예는 다음과 같다:

[0865] 예시적인 PARP 억제제에는 3-아미노벤즈아미드 (INO-1001), 5-아미노이소퀴놀린, ABT472, ABT767, AG140361, AG14032, ANG2864, ANG3186, AZD2281, AZD2461, BGP-15, BSI101, BSI401, CEP6800, CEP8983, CK102, CEP9722 (CEP8983의 전구약물), CPH101과 CPH102, DR2313, E7016 (GPI-21016), E7449, GP16150, IMP4297, IMP04149, INO1002, INO1003, JPI283, JPI289, KU0687, KU58948, 니라파립 (MK-4827), NT125, 올라파립 (AZD2281), ONO-1924H, ONO2231, 파미파립 (BGB-290), PJ-34, 루카파립 (AG014699), SC10914, SOMCL9112, 탈라조파립 (BMN-673), 및 벨리파립 (ABT-888)이 포함된다.

[0866] 예시적인 CDK 4/6 억제제에는 팔보시클립 (PD0332991), 아베마시클립 (LY2835219), 리보시클립 (LEE011), 트리라시클립 (G1T28), 보루시클립, 및 G1T38이 포함된다.

[0867] 예시적인 ERBB2 (HER2/neu) 억제제에는 아파티닙, 아파티닙, 다코미티닙 (PF-00299804), DS8201-a, 에를론티닙, 게피티닙, KU004, 라파티닙, 라프티닙 디토실레이트, MM-111, 무브리티닙 (TAK-165), 네라티닙, 피로티닙 (HTI-1001), 투카티닙 (ONT-380, ARRY-380), 7C3, 세툭시맙, HER2-BsAb, 헤르신투주맙, 마르게툭시맙, MI130004, 뉴박스, 파이투무맙, 페르투주맙, SYD985, 트라스투주맙, 및 트라스투주맙 엠탄신이 포함된다.

[0868] 증폭된 ERBB2 (HER2/neu)의 예시적인 억제제에는 다코미티닙 (PF-00299804), 라파티닙, 네라티닙, 페르투주맙, 트라스투주맙, 및 트라스투주맙 엠탄신이 포함된다.

[0869] 예시적인 EGFR 억제제에는 AC0010, 아파티닙, AP26113, ASP8273, 아바티닙, 아비티닙, AZD3759, BMS-690514, 브리가티닙, 카네르티닙, Cap-701, CHMFL-EGFR-202, CUDC-101, 다코미티닙, EAI045, EGF816, 에를론티닙, 에를로티닙, 게피티닙, GNS-1481, GNS-1486, Go6976, HS-10296, 이코티닙, KU004, 라파티닙, 나자르티닙, 네라티닙, 올무티닙 (HM61713, BI 1482694), 오시메르티닙, 오시메르티닙 (AZD9291), 펠리티닙, PF-06747775, PKC412, 피로티닙 (HTI-1001), 로실렌티닙, 반데타닙, 바를리티닙, XL647, 7C3, 세툭시맙, 데파툭시주맙 마포도틴 (ABT-414), 마투주맙, 니모투주맙, 파니투무맙, 및 잘루투무맙이 포함된다.

[0870] 예시적인 야생형 EGFR 억제제에는 아파티닙, BMS-690514, 카네르티닙, CUDC-101, 다코미티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 라파티닙, 네라티닙, 펠리티닙, 반데타닙, 바를리티닙, XL647, 세툭시맙, 마투주맙, 니모투주맙, 파니투무맙, 및 잘루투무맙이 포함된다.

[0871] 돌연변이된 EGFR의 예시적인 억제제에는 AC0010, 아파티닙, AP26113, ASP8273, 아바티닙, 아비티닙, AZD3759, BMS-690514, 브리가티닙, 카네르티닙, Cap-701, CHMFL-EGFR-202, CUDC-101, 다코미티닙, EAI045, EGF816, GNS-1481, GNS-1486, Go6976, HS-10296, 이코티닙, 나자르티닙, 네라티닙, 올무티닙 (HM61713, BI 1482694), 오시메르티닙 (AZD9291), PF-06747775, PKC412, 로실렌티닙, 반데타닙, 바를리티닙, 및 세툭시맙이 포함된다.

[0872] 증폭된 EGFR의 예시적인 억제제는 데파툭시주맙 마포도틴 (ABT-414)이다.

[0873] FGFR의 예시적인 억제제에는 ASP5878, AZD4547, BGJ398, BLU9931, 브리바티닙, 세디라닙, DEBIO 1347, 데라잔티닙 (ARQ-087), 도비티닙 (CHIR258), E7090, ENMD-2076, 에르다피티닙 (JNJ-42756293), FGF 401, FIIN-1, FRIN-1, INCB054828, L16H50, 렌바티닙, 루시타닙, LY2874455, 닌테다닙, NP603, 오란티닙 (SU6668), 파조파닙, PBI05204, PD173074, 포나티닙, PRN1371, 레고라페닙, 로가라티닙 (BAY-1163877), S49076, SOMCL-085, SU5402, 수니티닙, TAS-120, FP-1039, GAL-F2, GAL-FR21, GAL-FR22, GAL-FR23, GP369, hLD1.vb, LD1,

MFGR1877S, MM-161, PRO-001, 및 R3Mab가 포함된다.

[0874] FGFR 융합체의 예시적인 억제제에는 BGJ398, DEBIO 1347, 데라잔티닙 (ARQ-087), E7090, 에르다피티닙 (JNJ-42756293), 루시타닙, 및 TAS-120이 포함된다.

[0875] FGFR1, FGFR2 및 FGFR3의 예시적인 억제제에는 AZD4547, BGJ398, DEBIO 1347, E7090, INCB054828, S49076, SOMCL-085, 및 TAS-120이 포함된다.

[0876] FGF4의 예시적인 억제제에는 BLU-554, BLU9931, NVP-FGF401, 및 hLD1.vb가 포함된다.

[0877] 증폭된 FGFR1의 예시적인 억제제에는 AZD4547, BGJ398, DEBIO 1347, 데라잔티닙 (ARQ-087), 에르다피티닙 (JNJ-42756293), INCB054828, 및 루시타닙이 포함된다.

[0878] 증폭된 FGFR2의 예시적인 억제제에는 AZD4547, DEBIO 1347, 데라잔티닙 (ARQ-087), 루시타닙, 레고라페닙, 및 TAS-120이 포함된다.

[0879] 증폭된 FGFR3의 예시적인 억제제는 AZD4547이다.

[0880] 예시적인 MEK 억제제에는 AZD8330 (ARRY-424704), AZD6244 (ARRY-142866), BI-847325, 비니메티닙, BIX02188, BIX02189, CH4987655, CH5126766, CI-1040, 코베메티닙 (GDC-0973), EBI-1051, G-573, G8935, GDC-0623, 미리세틴, 노빌레틴, PD0325901, PD184161, PD318088, PD98059, PD334581, 피마세르팁 (AS-703026), 레파메티닙 (RDEA119, BAY 869766), 셀루멘티닙 (AZD6244), SL-327, TAK-733, 트라메티닙, 및 U0126이 포함된다.

[0881] 예시적인 KRAS 억제제에는 0375-0604, 공유 퀴나졸린-기반 스위치 II 포켓 (SIIP) 화합물, ARS-1620, AZD4785, 및 LP1이 포함된다.

[0882] 예시적인 PI3K 억제제에는 3-메틸아데닌, A66, 알펠리십 (BYL719), AMG319, 아피톨리십 (GDC-0980, RG7422), AS-252424, AS-604850, AS-605240, AZD6842, AZD8186, AZD8835, BGT226 (NVP-BGT226), 부파를리십 (BKM120), CAY10505, CH5132799, 코판리십 (BAY 80-6946), CUDC-907, CZC24832, 닥톨리십 (BEZ235, NVP-BEZ235), DS7423, 두벨리십 (IPI-145, INK1197), GDC-0032, GDC-0084, GDC-0326, 게다톨리십 (PF-05212384, PKI-5587), GNE-317, GS-9820, GSK1059615, GSK2292767, GSK2636771, HS-173, IC-87114, 이델랄리십 (CAL-101, GS-1101), IPI-145, IPI-3063, IPI-549, LY294002, LY3023414, 네미랄리십 (GSK2269557), 오미팔리십 (GSK2126458, GSK458), PF-04691502, PF-4989216, PI-103, PI-3065, 픽틸리십 (GDC-0941), PIK-293, PIK-294, PIK-75, PIK-90, PIK-93, PIK-III, 필라랄리십 (XL147), PKI-587, PP-110, PQR309, PQR309, PW-12, PX-866, 쿠에르세틴, S14161, SAR245409 (XL765), SAR260301, SAR405, 세라벨리십 (INK-1117, MLN-1117, TAK-1117), SF-1126, SF-2523, SN32976, 타셀리십 (GDC-0032), TB101110, TG100-115, TG100-713, TGR-1202, TGX-221, 움브랄리십 (TGR-1202), 복스탈리십 (XL765, SAR245409), VPS34-IN1, VS-5584 (SB2343), WJD008, 워트만닌, 및 ZSTK474가 포함된다.

[0883] 예시적인 키트 억제제에는 AMG 706, 아무바티닙 (MP-470), APcK110, 악시티닙 (AG-013736), AZD2932, 다사티닙 (BMS-354825), 도비티닙 (TKI-258, CHIR-258), EXEL-0862, 이마티닙, KI-328, 마시티닙 (AB1010), 미도스타우린, MLN518, 모테사닙, N3-(6-아미노피리딘-3-일)-N1-(2-시클로펜틸에틸)-4-메틸이소프탈아미드, 닐로티닙, OSI-930, 파조파닙 (GW786034), 펙시다르티닙 (PLX3397), PKC412, PLX647, PP1, 퀴자르티닙 (AC220), 레고라페닙 (BAY 73-4506), 세막시닙 (SU 5416), 시트라바티닙 (MGCD516), 소라페닙, STI571, SU11248, SU9529, 수니티닙, 텔라티닙, 티보자닙 (AV-951), 티르포스틴 AG 1296, VX-322, 및 WBZ_4가 포함된다.

[0884] 예시적인 MDM2 억제제에는 (-)-파르테놀리드, ALRN6924, AM-8553, AMG232, CGM-097, DS-3032b, GEM240, HDM201, HLI98, 이다사누틀린 (RG-7338), JapA, MI-219, MI-219, MI-319, MI-77301 (SAR405838), MK4828, MK-8242, MX69, NSC 207895 (XI-006), 누틀린-3, 누틀린-3a, 누틀린-3b, NVP-CFC218, NVP-CGM097, PXn727/822, RG7112, RO2468, RO5353, RO5503781, 세르데메탄 (JNJ-26854165), SP-141, 및 YH239-EE가 포함된다.

[0885] 증폭된 MDM2의 예시적인 억제제에는 AM-8553, AMG232, DS-3032b, MI-77301 (SAR405838), NSC 207895 (XI-006), 누틀린-3a, NVP-CFC218, NVP-CGM097, 및 RG7112가 포함된다.

[0886] MET의 예시적인 억제제에는 (-)-올레오칸탈, ABBV-399, AMG-208, AMG-337, AMG-458, BAY-853474, BMS-754807, BMS-777607, BMS-794833, 카보잔티닙 (XL184, BMS-907351), 카프마티닙 (INCB28060), 크리조티닙 (PF-02341066), DE605, 포레티닙 (GSK1363089, XL880), 글레사티닙 (MGCD265), 골바티닙 (E7050), INCB028060, JNJ-38877605, KRC-408, 메레스티닙 (LY2801653), MK-2461, MK8033, NPS-1034, NVP-BVU972, PF-04217903,

PHA-665752, S49076, 사볼리티닙 (AZD6094, HMPL-504), SGX-523, SU11274, TAS-115, 테포티닙 (EMD 1214063, MSC2156119J), 볼리티닙, CE-355621, 및 오나르투주맙이 포함된다.

[0887] mTOR의 예시적인 억제제에는 안트라시마이신, 아피톨리십 (GDC-0980, RG7422), AZD-8055, BGT226 (NVP-BGT226), CC-223, CZ415, 닥톨리십 (BEZ235, NVP-BEZ235), DS7423, 에베롤리무스 (RAD001), GDC-0084, GDC-0349, 게다톨리십 (PF-05212384, PKI-5587), GSK1059615, INK128, KU-0063794, LY3023414, MLN0128, 오미팔리십 (GSK2126458, GSK458), OSI-027, OSU-53, 팔로미드 529 (P529), PF-04691502, PI-103, PKI-587, PP242, PQR309, 리다파롤리무스 (AP-23573), 사파니세르팁 (INK 128, MLN0128), SAR245409 (XL765), SF-1126, SF2523, 시롤리무스 (라파마이신), SN32976, TAK228, 템시롤리무스 (CCI-779, NSC 683864), 토린 1, 토린 2, 토르키닙 (PP242), 우미롤리무스, 비스투세르팁 (AZD2014), 복스탈리십 (XL765, SAR245409), VS-5584, VS-5584 (SB2343), WAY-600, WYE-125132 (WYE-132), WYE-354, WYE-687, XL388, 및 조타롤리무스 (ABT-578)가 포함된다.

[0888] MYC의 예시적인 억제제에는 10058-F4, 10074-G5, 및 KSI-3716이 포함된다.

[0889] 문구 "유전자, 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애"는 유전자 돌연변이 (예를 들어, 키나제 도메인 및 융합 파트너를 포함하는 융합 단백질의 발현을 발생시키는 염색체 전좌, 야생형 단백질과 비교하여 적어도 1개의 아미노산의 결실을 포함하는 단백질의 발현을 발생시키는 유전자에서의 돌연변이, 야생형 단백질과 비교하여 1개 이상의 점 돌연변이를 갖는 단백질의 발현을 발생시키는 유전자에서의 돌연변이, 야생형 단백질과 비교하여 적어도 1개의 삽입된 아미노산을 갖는 단백질의 발현을 발생시키는 유전자에서의 돌연변이, 세포에서 단백질의 증가된 수준을 발생시키는 유전자 중복, 또는 세포에서 단백질의 증가된 수준을 발생시키는 조절 서열 (예를 들어, 프로모터 및/또는 인핸서)에서의 돌연변이), 야생형 단백질과 비교하여 단백질에서 적어도 1개의 아미노산의 결실을 갖는 단백질을 생성하는 mRNA의 대안적인 스플라이싱된 버전), 또는 (예를 들어, 대조군 비-암성 세포와 비교하여) 비정상 세포 신호전달 및/또는 조절장애된 오토크린/파라크린 신호전달로 인한 포유동물 세포에서 야생형 단백질의 증가된 발현 (예를 들어, 증가된 수준)을 지칭한다. 또 다른 예로서, 유전자, 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 돌연변이를 포함하지 않는 유전자에 의해 코딩되는 단백질과 비교하여 구성적으로 활성이거나 또는 증가된 활성을 갖는 단백질을 코딩하는 유전자에서의 돌연변이일 수 있다. 예를 들어, 유전자, 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 기능적 키나제 도메인을 포함하는 단백질의 제1 부분, 및 파트너 단백질의 제2 부분 (즉, 일차 단백질이 아님)을 함유하는 융합 단백질의 발현을 발생시키는 유전자 또는 염색체 전좌의 결과일 수 있다. 일부 예에서, 유전자, 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 1개 유전자와 상이한 유전자의 유전자 전좌의 결과일 수 있다.

[0890] 다중-키나제 억제제 (MKI) 또는 표적-특이적 키나제 억제제 (예를 들어, BRAF 억제제, EGFR 억제제, MEK 억제제, ALK 억제제, ROS1 억제제, MET 억제제, 아로마타제 억제제, RAF 억제제, 또는 RAS 억제제)에 의한 암을 갖는 환자의 치료는 암에서 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애 및/또는 RET 억제제에 대한 내성을 발생시킬 수 있다. 예를 들어, [Bhinge et al., *Oncotarget* 8:27155-27165, 2017; Chang et al., *Yonsei Med. J.* 58:9-18, 2017; 및 Lopez-Delisle et al., doi: 10.1038/s41388-017-0039-5, *Oncogene* 2018]을 참고한다.

[0891] 다중-키나제 억제제 또는 표적-특이적 키나제 억제제 (예를 들어, BRAF 억제제, EGFR 억제제, MEK 억제제, ALK 억제제, ROS1 억제제, MET 억제제, 아로마타제 억제제, RAF 억제제, 또는 RAS 억제제)와 조합하여 RET 억제제에 의한 암을 갖는 환자의 치료는 단일요법으로서 RET 억제제 또는 단일요법으로서 다중-키나제 억제제 또는 표적-특이적 키나제 억제제에 의한 동일한 환자 또는 유사한 환자의 치료와 비교하여 증가된 치료 효능을 가질 수 있다. 예를 들어, [Tang et al., doi: 10.1038/modpathol.2017.109, *Mod. Pathol.* 2017; Andreucci et al., *Oncotarget* 7:80543-80553, 2017; Nelson-Taylor et al., *Mol. Cancer Ther.* 16:1623-1633, 2017; 및 Kato et al., *Clin. Cancer Res.* 23:1988-1997, 2017]을 참고한다.

[0892] 환자에게 (i) 단일요법으로서 치료적 유효 용량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 (ii) 치료적 유효 용량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 치료적 유효 용량의 이전에 투여된 MKI 또는 이전에 투여된 표적-특이적 키나제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 암)을 갖고 있으며 다중-키나제 억제제 (MKI) 또는 표적-특이적 키나제 억제제 (예를 들어, BRAF 억제제, EGFR 억제제, MEK 억제제, ALK 억제제, ROS1 억제제, MET 억제제, 아로마타제 억제제, RAF 억제제, 또는 RAS 억제제)가 (예를 들어, 단일요법으로서) 이전에 투여된 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0893] RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암 세포를 갖는 환자를 확인하고; 확인된 환자에게 (i) 단일요법으로서 치료적 유효 용량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 (ii) 치료적 유효 용량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 치료적 유효 용량의 이전에 투여된 MKI 또는 이전에 투여된 표적-특이적 키나제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, MKI 또는 표적 특이적 키나제 억제제 (예를 들어, BRAF 억제제, EGFR 억제제, MEK 억제제, ALK 억제제, ROS1 억제제, MET 억제제, 아로마타제 억제제, RAF 억제제, 또는 RAS 억제제)가 (예를 들어, 단일요법으로서) 이전에 투여된 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 암)을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0894] 환자에게 제1 기간 동안 치료 유효량의 MKI 또는 표적-특이적 키나제 억제제 (예를 들어, BRAF 억제제, EGFR 억제제, MEK 억제제, ALK 억제제, ROS1 억제제, MET 억제제, 아로마타제 억제제, RAF 억제제, 또는 RAS 억제제)를 (예를 들어, 단일요법으로서) 투여하고; 상기 기간 이후에, RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암 세포를 갖는 환자를 확인하고; 확인된 환자에게 (i) 단일요법으로서 치료적 유효 용량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 (ii) 치료적 유효 용량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 치료적 유효 용량의 이전에 투여된 MKI 또는 이전에 투여된 표적-특이적 키나제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 암)을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0895] 환자에게 (i) 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 (ii) 치료 유효량의 BRAF 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 BRAF 억제제)를 투여하는 것을 포함하는, BRAF 유전자, BRAF 키나제, 또는 이들의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 암)을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0896] BRAF 유전자, BRAF 키나제, 또는 이들의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암 세포를 갖는 환자를 확인하고; 확인된 환자에게 (i) 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 (ii) 치료 유효량의 BRAF 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 BRAF 억제제)를 투여하는 것을 포함하는, 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 암)을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0897] 환자에게 (i) 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 (ii) 치료 유효량의 EGFR 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 EGFR 억제제)를 투여하는 것을 포함하는, EGFR 유전자, EGFR 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 암)을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0898] EGFR 유전자, EGFR 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암 세포를 갖는 환자를 확인하고; 확인된 환자에게 (i) 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 (ii) 치료 유효량의 EGFR 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 EGFR 억제제)를 투여하는 것을 포함하는, 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 암)을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0899] 환자에게 (i) 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 (ii) 치료 유효량의 MEK 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 MEK 억제제)를 투여하는 것을 포함하는, MEK 유전자, MEK 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 암)을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0900] MEK 유전자, MEK 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암 세포를 갖는 환자를 확인하고; 확인된 환자에게 (i) 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 (ii) 치료 유효량의 MEK 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 MEK 억제제)를 투여하는 것을 포함하는, 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 암)을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0901] 환자에게 (i) 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 (ii) 치료 유효량의 ALK 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 ALK 억제제)를 투여하는 것을 포함하는, ALK 유전자, ALK 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 암)을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0902] ALK 유전자, ALK 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암 세포를 갖는 환자를 확인하고; 확인된 환자에게 (i) 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 (ii) 치료 유효량의 ALK 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 ALK 억제제)를 투여하는 것을 포함하는, 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 암)을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0903] 환자에게 (i) 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 (ii) 치료 유효량의 ROS 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 ROS 억제제)를 투여하는 것을 포함하는, ROS 유전자, ROS 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 암)을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0904] ROS 유전자, ROS 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암 세포를 갖는 환자를 확인하고; 확인된 환자에게 (i) 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 (ii) 치료 유효량의 ROS 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 ROS 억제제)를 투여하는 것을 포함하는, 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 암)을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0905] 환자에게 (i) 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 (ii) 치료 유효량의 MET 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 MET 억제제)를 투여하는 것을 포함하는, MET 유전자, MET 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 암)을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0906] MET 유전자, MET 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암 세포를 갖는 환자를 확인하고; 확인된 환자에게 (i) 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 (ii) 치료 유효량의 MET 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 MET 억제제)를 투여하는 것을 포함하는, 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 암)을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0907] 환자에게 (i) 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 (ii) 치료 유효량의 아로마타제 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 아로마타제 억제제)를 투여하는 것을 포함하는, 아로마타제 유전자, 아로마타제 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 암)을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0908] 아로마타제 유전자, 아로마타제 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암 세포를 갖는 환자를 확인하고; 확인된 환자에게 (i) 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 (ii) 치료 유효량의 아로마타제 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 아로마타제 억제제)를 투여하는 것을 포함하는, 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 암)을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0909] 환자에게 (i) 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 (ii) 치료 유효량의 RAF 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 RAF 억제제)를 투여하는 것을 포함하는, RAF 유전자, RAF 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 암)을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0910] RAF 유전자, RAF 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암 세포를 갖는 환자를 확인하고; 확인된 환자에게 (i) 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 (ii) 치료 유효량의 RAF 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 RAF 억제제)를 투여하는 것을 포함하는, 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 암)을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0911] 환자에게 (i) 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 (ii) 치료 유효량의 RAS 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 RAS 억제제)를 투여하는 것을 포함하는, RAS 유전자, RAS 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성 또는 수준이 조절장애를 갖는 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 암)을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0912] RAS 유전자, RAS 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암 세포를 갖는 환자를 확인하고; 확인된 환자에게 (i) 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 (ii) 치료 유효량의 RAS 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 RAS 억제제)를 투여하는 것을 포함하는, 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 암)을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0913] 문구 "BRAF 유전자, BRAF 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애"는 유전자 돌연변이 (예를 들어, BRAF 키나제 도메인 및 융합 파트너를 포함하는 융합 단백질의 발현을 발생시키는 염색체 전좌, 야생형 BRAF 단백질과 비교하여 적어도 1개의 아미노산의 결실을 포함하는 BRAF 단백질의 발현을 발생시키는 BRAF 유전자에서의 돌연변이, 야생형 BRAF 단백질과 비교하여 1개 이상의 점 돌연변이를 갖는 BRAF 단백질의 발현을 발생시키는 BRAF 유전자에서의 돌연변이, 야생형 BRAF 단백질과 비교하여 적어도 1개의 삽입된 아미노산을 갖는 BRAF 단백질의 발현을 발생시키는 BRAF 유전자에서의 돌연변이, 세포에서 BRAF 단백질의 증가된 수준을 발생시키는 유전자 중복, 또는 세포에서 BRAF 단백질의 증가된 수준을 발생시키는 조절 서열 (예를 들어, 프로모터 및/또는 인핸서)에서의 돌연변이), 야생형 BRAF 단백질과 비교하여 BRAF 단백질에서 적어도 1개의 아미노산의 결실을 갖는 BRAF 단백질을 생성하는 BRAF mRNA의 대안적인 스플라이싱된 버전), 또는 (예를 들어, 대조군 비-암성 세포와 비교하여) 비정상 세포 신호전달 및/또는 조절장애된 오토크린/파라크린 신호전달로 인한 포유동물 세포에서 야생형 BRAF 단백질의 증가된 발현 (예를 들어, 증가된 수준)을 지칭한다. 또 다른 예로서, BRAF 유전자, BRAF 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 돌연변이를 포함하지 않는 BRAF 유전자에 의해 코딩되는 단백질과 비교하여 구성적으로 활성이거나 또는 증가된 활성을 갖는 BRAF 단백질을 코딩하는 BRAF 유전자에서의 돌연변이일 수 있다. 예를 들어, BRAF 유전자, BRAF 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 기능적 키나제 도메인을 포함하는 BRAF 단백질의 제1 부분, 및 파트너 단백질의 제2 부분 (즉, BRAF가 아님)을 함유하는 융합 단백질의 발현을 발생시키는 유전자 또는 염색체 전좌의 결과일 수 있다. 일부 예에서, BRAF 유전자, BRAF 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 1개 BRAF 유전자와 또 다른 비-BRAF 유전자의 유전자 전좌의 결과일 수 있다.

[0914] BRAF 억제제의 비제한적인 예에는 다브라페닙, 베무라페닙 (RG7204 또는 PLX4032로도 지칭됨), 소라페닙 토실레이트, PLX-4720, GDC-0879, BMS-908662 (브리스톨-마이어스 스퀍(Bristol-Meyers Squibb)), LGX818 (노바티스(Novartis)), PLX3603 (호프만-라로쉐(Hofmann-LaRoche)), RAF265 (노바티스), RO5185426 (호프만-라로쉐), 및 GSK2118436 (글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline))이 포함된다. BRAF 억제제의 추가의 예는 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0915] 문구 "EGFR 유전자, EGFR 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애"는 유전자 돌연변이 (예를 들어, EGFR 키나제 도메인 및 융합 파트너를 포함하는 융합 단백질의 발현을 발생시키는 염색체 전좌, 야생형 EGFR 단백질과 비교하여 적어도 1개의 아미노산의 결실을 포함하는 EGFR 단백질의 발현을 발생시키는 EGFR 유전자에서의 돌연변이, 야생형 EGFR 단백질과 비교하여 1개 이상의 점 돌연변이를 갖는 EGFR 단백질의 발현을 발생시키는 EGFR 유전자에서의 돌연변이, 야생형 EGFR 단백질과 비교하여 적어도 1개의 삽입된 아미노산을 갖는 EGFR 단백질의 발현을 발생시키는 EGFR 유전자에서의 돌연변이, 세포에서 EGFR 단백질의 증가된 수준을 발생시키는 유전자 중복, 또는 세포에서 EGFR 단백질의 증가된 수준을 발생시키는 조절 서열 (예를 들어, 프로모터 및/또는 인핸서)에서의 돌연변이), 야생형 EGFR 단백질과 비교하여 EGFR 단백질에서 적어도 1개의 아미노산의 결실을 갖는 EGFR 단백질을 생성하는 EGFR mRNA의 대안적인 스플라이싱된 버전), 또는 (예를 들어, 대조군 비-암성 세포와 비교하여) 비정상 세포 신호전달 및/또는 조절장애된 오토크린/파라크린 신호전달로 인한 포유동물 세포에서 야생형 EGFR 단백질의 증가된 발현 (예를 들어, 증가된 수준)을 지칭한다. 또 다른 예로서, EGFR 유전자, EGFR 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 돌연변이를 포함하지 않는 EGFR 유전자에 의해 코딩되는 단백질과 비교하여 구성적으로 활성이거나 또는 증가된 활성을 갖는 EGFR 단백질을 코딩하는 EGFR 유전자에서의 돌연변이일 수 있다. 예를 들어, EGFR 유전자, EGFR 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 기능적 키나제 도메인을 포함하는 EGFR 단백질의 제1 부분, 및 파트너 단백질의 제2 부분 (즉, EGFR이 아님)을 함유하는 융합 단백질의 발현을 발생시키는 유전자 또는 염색체 전좌의 결과일 수 있다. 일부 예에서, EGFR 유전자, EGFR 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 1개 EGFR 유전자와 또 다른 비-EGFR 유전자의 유전자 전좌의 결과일 수 있다.

[0916] EGFR 억제제의 비제한적인 예에는 게피티닙, 에를로티닙, 브리가티닙, 라파티닙, 네라티닙, 이코티닙, 아파티닙, 다코미티닙, 포지오티닙, 반데타닙, 아파티닙, AZD9291, CO-1686, HM61713, AP26113, CI-1033, PKI-166, GW-2016, EKB-569, PDI-168393, AG-1478, CGP-59326A가 포함된다. EGFR 억제제의 추가의 예는 관련 기술

분야에 공지되어 있다.

[0917] 문구 "MEK 유전자, MEK 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애"는 유전자 돌연변이 (예를 들어, MEK 키나제 도메인 및 융합 파트너를 포함하는 융합 단백질의 발현을 발생시키는 염색체 전좌, 야생형 MEK 단백질과 비교하여 적어도 1개의 아미노산의 결실을 포함하는 MEK 단백질의 발현을 발생시키는 MEK 유전자에서의 돌연변이, 야생형 MEK 단백질과 비교하여 1개 이상의 점 돌연변이를 갖는 MEK 단백질의 발현을 발생시키는 MEK 유전자에서의 돌연변이, 야생형 MEK 단백질과 비교하여 적어도 1개의 삽입된 아미노산을 갖는 MEK 단백질의 발현을 발생시키는 MEK 유전자에서의 돌연변이, 세포에서 MEK 단백질의 증가된 수준을 발생시키는 유전자 중복, 또는 세포에서 MEK 단백질의 증가된 수준을 발생시키는 조절 서열 (예를 들어, 프로모터 및/또는 인핸서)에서의 돌연변이), 야생형 MEK 단백질과 비교하여 MEK 단백질에서 적어도 1개의 아미노산의 결실을 갖는 MEK 단백질을 생성하는 MEK mRNA의 대안적인 스플라이싱된 버전), 또는 (예를 들어, 대조군 비-암성 세포와 비교하여) 비정상 세포 신호전달 및/또는 조절장애된 오토크린/파라크린 신호전달로 인한 포유동물 세포에서 야생형 MEK 단백질의 증가된 발현 (예를 들어, 증가된 수준)을 지칭한다. 또 다른 예로서, MEK 유전자, MEK 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 돌연변이를 포함하지 않는 MEK 유전자에 의해 코딩되는 단백질과 비교하여 구성적으로 활성이거나 또는 증가된 활성을 갖는 MEK 단백질을 코딩하는 MEK 유전자에서의 돌연변이일 수 있다. 예를 들어, MEK 유전자, MEK 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 기능적 키나제 도메인을 포함하는 MEK 단백질의 제1 부분, 및 파트너 단백질의 제2 부분 (즉, MEK가 아님)을 함유하는 융합 단백질의 발현을 발생시키는 유전자 또는 염색체 전좌의 결과일 수 있다. 일부 예에서, MEK 유전자, MEK 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 1개 MEK 유전자와 또 다른 비-MEK 유전자의 유전자 전좌의 결과일 수 있다.

[0918] MEK 억제제의 비제한적인 예에는 메키니스트, 트라메티닙 (GSK1120212), 콤비메티닙 (XL518), 비니메티닙 (MEK162), 셀루메티닙, PD-325901, CI-1040, PD035901, TAK-733, PD098059, U0126, AS703026/MSC1935369, XL-518/GDC-0973, BAY869766/RDEA119, 및 GSK1120212가 포함된다. MEK 억제제의 추가의 예는 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0919] 문구 "ALK 유전자, ALK 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애"는 유전자 돌연변이 (예를 들어, ALK 키나제 도메인 및 융합 파트너를 포함하는 융합 단백질의 발현을 발생시키는 염색체 전좌, 야생형 ALK 단백질과 비교하여 적어도 1개의 아미노산의 결실을 포함하는 ALK 단백질의 발현을 발생시키는 ALK 유전자에서의 돌연변이, 야생형 ALK 단백질과 비교하여 1개 이상의 점 돌연변이를 갖는 ALK 단백질의 발현을 발생시키는 ALK 유전자에서의 돌연변이, 야생형 ALK 단백질과 비교하여 적어도 1개의 삽입된 아미노산을 갖는 ALK 단백질의 발현을 발생시키는 ALK 유전자에서의 돌연변이, 세포에서 ALK 단백질의 증가된 수준을 발생시키는 유전자 중복, 또는 세포에서 ALK 단백질의 증가된 수준을 발생시키는 조절 서열 (예를 들어, 프로모터 및/또는 인핸서)에서의 돌연변이), 야생형 ALK 단백질과 비교하여 ALK 단백질에서 적어도 1개의 아미노산의 결실을 갖는 ALK 단백질을 생성하는 ALK mRNA의 대안적인 스플라이싱된 버전), 또는 (예를 들어, 대조군 비-암성 세포와 비교하여) 비정상 세포 신호전달 및/또는 조절장애된 오토크린/파라크린 신호전달로 인한 포유동물 세포에서 야생형 ALK 단백질의 증가된 발현 (예를 들어, 증가된 수준)을 지칭한다. 또 다른 예로서, ALK 유전자, ALK 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 돌연변이를 포함하지 않는 ALK 유전자에 의해 코딩되는 단백질과 비교하여 구성적으로 활성이거나 또는 증가된 활성을 갖는 ALK 단백질을 코딩하는 ALK 유전자에서의 돌연변이일 수 있다. 예를 들어, ALK 유전자, ALK 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 기능적 키나제 도메인을 포함하는 ALK 단백질의 제1 부분, 및 파트너 단백질의 제2 부분 (즉, ALK가 아님)을 함유하는 융합 단백질의 발현을 발생시키는 유전자 또는 염색체 전좌의 결과일 수 있다. 일부 예에서, ALK 유전자, ALK 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 1개 ALK 유전자와 또 다른 비-ALK 유전자의 유전자 전좌의 결과일 수 있다.

[0920] ALK 억제제의 비제한적인 예에는 크리조티닙 (크살코리(Xalkori)), 세리티닙 (자이카디아(Zykadia)), 알렉티닙 (알레센사(Alecensa)), 달란테르셉트, ACE-041 (브리가티닙) (AP26113), 엔트렉티닙 (NMS-E628), PF-06463922 (화이자(Pfizer)), TSR-011 (테사로(Tesaro)), CEP-37440 (테바(Teva)), CEP-37440 (테바), X-396 (엑스커버리(Xcovery)), 및 ASP-3026 (아스텔라스(Astellas))이 포함된다. ALK 억제제의 추가의 예는 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0921] 문구 "ROS1 유전자, ROS1 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애"는 유전자 돌연변이 (예를 들어, ROS1 키나제 도메인 및 융합 파트너를 포함하는 융합 단백질의 발현을 발생시키는 염색체 전좌, 야생형 ROS1 단백질과 비교하여 적어도 1개의 아미노산의 결실을 포함하는 ROS1 단백질의 발현을 발생시

키는 ROS1 유전자에서의 돌연변이, 야생형 ROS1 단백질과 비교하여 1개 이상의 점 돌연변이를 갖는 ROS1 단백질의 발현을 발생시키는 ROS1 유전자에서의 돌연변이, 야생형 ROS1 단백질과 비교하여 적어도 1개의 삽입된 아미노산을 갖는 ROS1 단백질의 발현을 발생시키는 ROS1 유전자에서의 돌연변이, 세포에서 ROS1 단백질의 증가된 수준을 발생시키는 유전자 중복, 또는 세포에서 ROS1 단백질의 증가된 수준을 발생시키는 조절 서열 (예를 들어, 프로모터 및/또는 인핸서)에서의 돌연변이), 야생형 ROS1 단백질과 비교하여 ROS1 단백질에서 적어도 1개의 아미노산의 결실을 갖는 ROS1 단백질을 생성하는 ROS1 mRNA의 대안적인 스플라이싱된 버전), 또는 (예를 들어, 대조군 비-암성 세포와 비교하여) 비정상 세포 신호전달 및/또는 조절장애된 오토크린/파라크린 신호전달로 인한 포유동물 세포에서 야생형 ROS1 단백질의 증가된 발현 (예를 들어, 증가된 수준)을 지칭한다. 또 다른 예로서, ROS1 유전자, ROS1 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 돌연변이를 포함하지 않는 ROS1 유전자에 의해 코딩되는 단백질과 비교하여 구성적으로 활성이거나 또는 증가된 활성을 갖는 ROS1 단백질을 코딩하는 ROS1 유전자에서의 돌연변이일 수 있다. 예를 들어, ROS1 유전자, ROS1 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 기능적 키나제 도메인을 포함하는 ROS1 단백질의 제1 부분, 및 파트너 단백질의 제2 부분 (즉, ROS1이 아님)을 함유하는 융합 단백질의 발현을 발생시키는 유전자 또는 염색체 전좌의 결과일 수 있다. 일부 예에서, ROS1 유전자, ROS1 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 1개 ROS1 유전자와 또 다른 비-ROS1 유전자의 유전자 전좌의 결과일 수 있다.

[0922] ROS1 억제제의 비제한적인 예에는 크리조티닙, 엔트렉티닙 (RXDX-101), 로를라티닙 (PF-06463922), 세르티닙, TPX-0005, DS-605, 및 카보잔티닙이 포함된다. ROS1 억제제의 추가의 예는 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0923] 문구 "MET 유전자, MET 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애"는 유전자 돌연변이 (예를 들어, MET 키나제 도메인 및 융합 파트너를 포함하는 융합 단백질의 발현을 발생시키는 염색체 전좌, 야생형 MET 단백질과 비교하여 적어도 1개의 아미노산의 결실을 포함하는 MET 단백질의 발현을 발생시키는 MET 유전자에서의 돌연변이, 야생형 MET 단백질과 비교하여 1개 이상의 점 돌연변이를 갖는 MET 단백질의 발현을 발생시키는 MET 유전자에서의 돌연변이, 야생형 MET 단백질과 비교하여 적어도 1개의 삽입된 아미노산을 갖는 MET 단백질의 발현을 발생시키는 MET 유전자에서의 돌연변이, 세포에서 MET 단백질의 증가된 수준을 발생시키는 유전자 중복, 또는 세포에서 MET 단백질의 증가된 수준을 발생시키는 조절 서열 (예를 들어, 프로모터 및/또는 인핸서)에서의 돌연변이), 야생형 MET 단백질과 비교하여 MET 단백질에서 적어도 1개의 아미노산의 결실을 갖는 MET 단백질을 생성하는 MET mRNA의 대안적인 스플라이싱된 버전), 또는 (예를 들어, 대조군 비-암성 세포와 비교하여) 비정상 세포 신호전달 및/또는 조절장애된 오토크린/파라크린 신호전달로 인한 포유동물 세포에서 야생형 MET 단백질의 증가된 발현 (예를 들어, 증가된 수준)을 지칭한다. 또 다른 예로서, MET 유전자, MET 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 돌연변이를 포함하지 않는 MET 유전자에 의해 코딩되는 단백질과 비교하여 구성적으로 활성이거나 또는 증가된 활성을 갖는 MET 단백질을 코딩하는 MET 유전자에서의 돌연변이일 수 있다. 예를 들어, MET 유전자, MET 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 기능적 키나제 도메인을 포함하는 MET 단백질의 제1 부분, 및 파트너 단백질의 제2 부분 (즉, MET가 아님)을 함유하는 융합 단백질의 발현을 발생시키는 유전자 또는 염색체 전좌의 결과일 수 있다. 일부 예에서, MET 유전자, MET 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 1개 MET 유전자와 또 다른 비-MET 유전자의 유전자 전좌의 결과일 수 있다.

[0924] MET 억제제의 비제한적인 예에는 크리조티닙, 카보잔티닙, JNJ-38877605, PF-04217903 (화이자), MK-2461, GSK 1363089, AMG 458 (암젠(Amgen)), 티반티닙, INCB28060 (인사이트(Incyte)), PF-02341066 (화이자), E7050 (에이사이(Eisai)), BMS-777607 (브리스톨-마이어스 스퀴), JNJ-38877605 (존슨 앤 존슨(Johnson & Johnson)), ARQ197 (아르큘(ArQule)), GSK/1363089/XL880 (GSK/엑세일릭시스(Exeilixis)), 및 XL174 (BMS/엑셀릭시스(Exelixis))가 포함된다. MET 억제제의 추가의 예는 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0925] 문구 "아로마타제 유전자, 아로마타제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애"는 유전자 돌연변이 (예를 들어, 야생형 아로마타제 단백질과 비교하여 적어도 1개의 아미노산의 결실을 포함하는 아로마타제 단백질의 발현을 발생시키는 아로마타제 유전자에서의 돌연변이, 야생형 아로마타제 단백질과 비교하여 1개 이상의 점 돌연변이를 갖는 아로마타제 단백질의 발현을 발생시키는 아로마타제 유전자에서의 돌연변이, 야생형 아로마타제 단백질과 비교하여 적어도 1개의 삽입된 아미노산을 갖는 아로마타제 단백질의 발현을 발생시키는 아로마타제 유전자에서의 돌연변이, 세포에서 아로마타제 단백질의 증가된 수준을 발생시키는 유전자 중복, 또는 세포에서 아로마타제 단백질의 증가된 수준을 발생시키는 조절 서열 (예를 들어, 프로모터 및/또는 인핸서)에서의 돌연변이), 야생형 아로마타제 단백질과 비교하여 아로마타제 단백질에서 적어도 1개의 아미노산의 결실을 갖는 아로마타제 단백질을 생성하는 아로마타제 mRNA의 대안적인 스플라이싱된 버전), 또는 (예

를 들어, 대조군 비-암성 세포와 비교하여) 비정상 세포 신호전달 및/또는 조절장애된 오토크린/파라크린 신호전달로 인한 포유동물 세포에서 야생형 아로마타제의 증가된 발현 (예를 들어, 증가된 수준)을 지칭한다. 또 다른 예로서, 아로마타제 유전자, 아로마타제 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 돌연변이를 포함하지 않는 아로마타제 유전자에 의해 코딩되는 단백질과 비교하여 구성적으로 활성이거나 또는 증가된 활성을 갖는 아로마타제 단백질을 코딩하는 아로마타제 유전자에서의 돌연변이일 수 있다.

[0926] 아로마타제 억제제의 비제한적인 예에는 아리미덱스(Arimidex) (아나스트로졸), 아로마신(Aromasin) (엑세메스탄), 페마라(Femara) (레트로졸), 테슬락(Teslac) (테스토락톤), 및 포르메스탄이 포함된다. 아로마타제 억제제의 추가의 예는 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0927] 문구 "RAF 유전자, RAF 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애"는 유전자 돌연변이 (예를 들어, RAF 키나제 도메인 및 융합 파트너를 포함하는 융합 단백질의 발현을 발생시키는 염색체 전좌, 야생형 RAF 단백질과 비교하여 적어도 1개의 아미노산의 결실을 포함하는 RAF 단백질의 발현을 발생시키는 RAF 유전자에서의 돌연변이, 야생형 RAF 단백질과 비교하여 1개 이상의 점 돌연변이를 갖는 RAF 단백질의 발현을 발생시키는 RAF 유전자에서의 돌연변이, 야생형 RAF 단백질과 비교하여 적어도 1개의 삽입된 아미노산을 갖는 RAF 단백질의 발현을 발생시키는 RAF 유전자에서의 돌연변이, 세포에서 RAF 단백질의 증가된 수준을 발생시키는 유전자 중복, 또는 세포에서 RAF 단백질의 증가된 수준을 발생시키는 조절 서열 (예를 들어, 프로모터 및/또는 인핸서)에서의 돌연변이), 야생형 RAF 단백질과 비교하여 RAF 단백질에서 적어도 1개의 아미노산의 결실을 갖는 RAF 단백질을 생성하는 RAF mRNA의 대안적인 스플라이싱된 버전), 또는 (예를 들어, 대조군 비-암성 세포와 비교하여) 비정상 세포 신호전달 및/또는 조절장애된 오토크린/파라크린 신호전달로 인한 포유동물 세포에서 야생형 RAF 단백질의 증가된 발현 (예를 들어, 증가된 수준)을 지칭한다. 또 다른 예로서, RAF 유전자, RAF 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 돌연변이를 포함하지 않는 RAF 유전자에 의해 코딩되는 단백질과 비교하여 구성적으로 활성이거나 또는 증가된 활성을 갖는 RAF 단백질을 코딩하는 RAF 유전자에서의 돌연변이일 수 있다. 예를 들어, RAF 유전자, RAF 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 기능적 키나제 도메인을 포함하는 RAF 단백질의 제1 부분, 및 파트너 단백질의 제2 부분 (즉, RAF가 아님)을 함유하는 융합 단백질의 발현을 발생시키는 유전자 또는 염색체 전좌의 결과일 수 있다. 일부 예에서, RAF 유전자, RAF 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 1개 RAF 유전자와 또 다른 비-RAF 유전자의 유전자 전좌의 결과일 수 있다.

[0928] RAF 억제제의 비제한적인 예에는 소라페닙, 베무라페닙, 다브라페닙, BMS-908662/XL281, GSK2118436, RAF265, RO5126766, 및 RO4987655가 포함된다. RAF 억제제의 추가의 예는 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0929] 문구 "RAS 유전자, RAS 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애"는 유전자 돌연변이 (예를 들어, RAS 키나제 도메인 및 융합 파트너를 포함하는 융합 단백질의 발현을 발생시키는 염색체 전좌, 야생형 RAS 단백질과 비교하여 적어도 1개의 아미노산의 결실을 포함하는 RAS 단백질의 발현을 발생시키는 RAS 유전자에서의 돌연변이, 야생형 RAS 단백질과 비교하여 1개 이상의 점 돌연변이를 갖는 RAS 단백질의 발현을 발생시키는 RAS 유전자에서의 돌연변이, 야생형 RAS 단백질과 비교하여 적어도 1개의 삽입된 아미노산을 갖는 RAS 단백질의 발현을 발생시키는 RAS 유전자에서의 돌연변이, 세포에서 RAS 단백질의 증가된 수준을 발생시키는 유전자 중복, 또는 세포에서 RAS 단백질의 증가된 수준을 발생시키는 조절 서열 (예를 들어, 프로모터 및/또는 인핸서)에서의 돌연변이), 야생형 RAS 단백질과 비교하여 RAS 단백질에서 적어도 1개의 아미노산의 결실을 갖는 RAS 단백질을 생성하는 RAS mRNA의 대안적인 스플라이싱된 버전), 또는 (예를 들어, 대조군 비-암성 세포와 비교하여) 비정상 세포 신호전달 및/또는 조절장애된 오토크린/파라크린 신호전달로 인한 포유동물 세포에서 야생형 RAS 단백질의 증가된 발현 (예를 들어, 증가된 수준)을 지칭한다. 또 다른 예로서, RAS 유전자, RAS 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 돌연변이를 포함하지 않는 RAS 유전자에 의해 코딩되는 단백질과 비교하여 구성적으로 활성이거나 또는 증가된 활성을 갖는 RAS 단백질을 코딩하는 RAS 유전자에서의 돌연변이일 수 있다. 예를 들어, RAS 유전자, RAS 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 기능적 키나제 도메인을 포함하는 RAS 단백질의 제1 부분, 및 파트너 단백질의 제2 부분 (즉, RAS가 아님)을 함유하는 융합 단백질의 발현을 발생시키는 유전자 또는 염색체 전좌의 결과일 수 있다. 일부 예에서, RAS 유전자, RAS 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 1개 RAS 유전자와 또 다른 비-RAS 유전자의 유전자 전좌의 결과일 수 있다.

[0930] RAS 억제제의 비제한적인 예에는 Kobe0065 및 Kobe2602가 포함된다. RAS 억제제의 추가의 예는 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0931] 다중-키나제 억제제 (MKI)의 비제한적인 예에는 다사티닙 및 수니티닙이 포함된다.

[0932] 일부 실시양태에서, (a) 제1 RET 억제제 또는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량을 암을 갖는 대상체에게 소정 기간 동안 투여하고; (b) (a) 이후에, 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 유전자, 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 적어도 하나의 조절장애 (여기서, 상기 유전자 또는 단백질은 EGFR, MET, ALK, ROS1, KRAS, BRAF, RAS, PIK3CA, 및 HER2로 이루어진 군으로부터 선택됨)를 갖는지 여부를 결정하고; (c) 대상체가 유전자, 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성 또는 수준의 적어도 하나의 조절장애 (여기서, 상기 유전자 또는 단백질은 EGFR, MET, ALK, ROS1, KRAS, BRAF, RAS, PIK3CA, 및 HER2로 이루어진 군으로부터 선택됨)를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 1) 제2 RET 억제제를 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 투여하거나, 2) 제1 RET 억제제 또는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 유전자 또는 단백질을 표적화하는 억제제 (예를 들어, EGFR, MET, ALK, ROS1, KRAS, BRAF, RAS, PIK3CA 및 HER2의 억제제)와 조합하여 투여하거나, 또는 3) 단계 a)의 RET 억제제의 투여를 중단하고, 유전자 또는 단백질을 표적화하는 억제제 (예를 들어, EGFR, MET, ALK, ROS1, KRAS, BRAF, RAS, PIK3CA 및 HER2의 억제제)를 대상체에게 투여하거나; 또는 (d) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 단계 (a)의 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 유전자, 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 하나 이상의 조절장애 (여기서, 상기 유전자 또는 단백질은 EGFR, MET, ALK, ROS1, KRAS, BRAF, RAS, PIK3CA, 및 HER2로 이루어진 군으로부터 선택됨)는 제1 RET 억제제 또는 화학식 I-IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여한다. 일부 실시양태에서, 종양은 NSCLC 종양이고, 유전자, 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 하나 이상의 조절장애는 EGFR 또는 MET에서의 표적화가능한 돌연변이, ALK 또는 ROS1을 수반하는 표적화가능한 재배열, 또는 KRAS에서의 활성화 돌연변이로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 종양은 갑상선 (비-MTC) 종양이고, 유전자, 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 하나 이상의 조절장애는 BRAF에서의 표적화가능한 돌연변이 또는 RAS에서의 활성화 돌연변이로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 종양은 MTC 종양이고, 유전자, 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 하나 이상의 조절장애는 ALK에서의 표적화가능한 돌연변이 또는 RAS에서의 활성화 돌연변이로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 종양은 췌장 종양이고, 유전자, 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 하나 이상의 조절장애는 KRAS에서의 활성화 돌연변이이다. 일부 실시양태에서, 종양은 결장직장 종양이고, 유전자, 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 하나 이상의 조절장애는 BRAF 또는 PIK3CA에서의 표적화가능한 돌연변이 또는 RAS에서의 활성화 돌연변이로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 종양은 유방 종양이고, 유전자, 단백질, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 하나 이상의 조절장애는 PIK3CA에서의 표적화가능한 돌연변이 또는 HER2에서의 변경으로부터 선택된다.

[0933] (a) 제1 RET 억제제의 하나 이상의 용량을 암을 갖는 대상체에게 소정 기간 동안 투여하고; (b) (a) 이후에, 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (c) 대상체가 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 대상체를 위해 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 선택하거나; 또는 (d) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 대상체를 위해 단계 (a)의 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 선택하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)의 제1 RET 억제제의 추가의 용량이 대상체를 위해 선택될 때, 상기 방법은 대상체를 위해 또 다른 항암제의 용량을 선택하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이는 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이에는 표 3 및 4에 열거된 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이가 포함된다. 예를 들어, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이에는 아미노산 위치 804에서의 치환, 예를 들어 V804M, V804L 또는 V804E, 또는 아미노산 위치 810에서의 치환, 예를 들어 G810S, G810R, G810C, G810A, G810V, 및 G810D가 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 관련 기술분야에 공지된 임의의 항암제이다. 예를 들어, 추가의 항암제는 또 다른 RET 억제제 (예를 들어, 제2 RET 억제제)이다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 면역요법이다. 단계 (c)의 일부 실시양태에서, 또 다른 RET 억제제는 단계 (a)에서 투여된 제1 RET 억제제일 수 있다.

[0934] (a) 제1 RET 억제제의 하나 이상의 용량을 암을 갖는 대상체에게 소정 기간 동안 투여하고; (b) (a) 이후에, 대

상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (c) 대상체가 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 제2 RET 억제제를 선택하거나; 또는 (d) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 대상체를 위해 단계 (a)의 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 선택하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)의 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 대상체를 위해 선택할 때, 상기 방법은 대상체를 위해 또 다른 항암제의 용량을 선택하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이는 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이에는 표 3 및 4에 열거된 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이가 포함된다. 예를 들어, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이에는 아미노산 위치 804에서의 치환, 예를 들어 V804M, V804L 또는 V804E, 또는 아미노산 위치 810에서의 치환, 예를 들어 G810S, G810R, G810C, G810A, G810V, 및 G810D가 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 관련 기술분야에 공지된 임의의 항암제이다. 예를 들어, 추가의 항암제는 또 다른 RET 억제제 (예를 들어, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태)이다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 면역요법이다. 일부 실시양태에서, 또 다른 RET는 단계 (a)에서 투여된 제1 RET 억제제일 수 있다.

[0935] (a) 암을 갖고 있으며 제1 RET 억제제의 하나 이상의 용량이 이전에 투여된 대상체로부터 수득한 샘플에서의 암 세포가 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (b) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 대상체를 위해 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 선택하거나; 또는 (c) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 대상체에게 이전에 투여된 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 선택하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 이전에 투여된 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 대상체를 위해 선택할 때, 상기 방법은 또 다른 항암제 (예를 들어, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 또는 면역요법)의 용량을 대상체를 위해 선택하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이는 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이에는 표 3 및 4에 열거된 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이가 포함된다. 예를 들어, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이에는 아미노산 위치 804에서의 치환, 예를 들어 V804M, V804L 또는 V804E, 또는 아미노산 위치 810에서의 치환, 예를 들어 G810S, G810R, G810C, G810A, G810V, 및 G810D가 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 관련 기술분야에 공지된 임의의 항암제이다. 예를 들어, 추가의 항암제는 또 다른 RET 억제제 (예를 들어, 제2 RET 억제제)이다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 면역요법이다. 단계 (c)의 일부 실시양태에서, 또 다른 RET 억제제는 단계 (a)에서 투여된 제1 RET 억제제일 수 있다.

[0936] (a) 암을 갖고 있으며 제1 RET 억제제의 하나 이상의 용량이 이전에 투여된 대상체로부터 수득한 샘플에서의 암 세포가 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (b) 대상체가 적어도 하나의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 대상체를 위해 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 제2 RET 억제제를 선택하거나; 또는 (c) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 대상체에게 이전에 투여된 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 선택하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 이전에 투여된 제1 RET 억제제의 추가의 용량을 대상체를 위해 선택할 때, 상기 방법은 또 다른 항암제 (예를 들어, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 면역요법)의 용량을 대상체를 위해 선택하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이는 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이에는 표 3 및 4에 열거된 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이가 포함된다. 예를 들어, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이에는 아미노산 위치 804에서의 치환, 예를 들어 V804M, V804L 또는 V804E, 또는 아미노산 위치 810에서의 치환, 예를 들어 G810S, G810R, G810C, G810A, G810V, 및 G810D가 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 관련 기술분야에 공지된 임의의 항암제이다. 예를 들어, 추가의 항암제는 또 다른 RET 억제제 (예를 들어, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태)이다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 면역요법이다. 일부 실시양태에서, 또 다른 RET는 단계 (a)에서 투여된 제1 RET 억제제일 수 있다.

[0937] 대상체로부터 수득된 샘플에서의 세포가 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; 하

나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 세포를 갖는 대상체가 제1 RET 억제제에 대해 다소 내성을 갖는 암의 발달 가능성이 증가된 것임을 확인하는 것을 포함하는, 제1 RET 억제제에 대해 다소 내성을 갖는 암의 발달에 대한 대상체의 위험을 결정하는 방법 또한 제공된다. 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 세포를 갖는 대상체가 제1 RET 억제제에 대해 다소 내성을 갖는 암의 발달 가능성이 증가된 것임을 확인하는 것을 포함하는, 제1 RET 억제제에 대해 다소 내성을 갖는 암의 발달에 대한 대상체의 위험을 결정하는 방법 또한 본원에 제공된다. 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체가 제1 RET 억제제에 대해 다소 내성을 갖는 암을 갖는다는 것을 결정하는 것을 포함하는, 제1 RET 억제제에 대해 다소 내성을 갖는 암의 존재를 결정하는 방법 또한 제공된다. 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체가 제1 RET 억제제에 대해 다소 내성을 갖는 암을 갖는다는 것을 결정하는 것을 포함하는, 대상체에서 제1 RET 억제제에 대해 다소 내성을 갖는 암의 존재를 결정하는 방법 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이는 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이에는 표 3 및 4에 열거된 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이가 포함된다. 예를 들어, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이에는 아미노산 위치 804에서의 치환, 예를 들어 V804M, V804L 또는 V804E, 또는 아미노산 위치 810에서의 치환, 예를 들어 G810S, G810R, G810C, G810A, G810V, 및 G810D가 포함될 수 있다.

[0938] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 제1 RET 억제제에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 RET 억제제 내성 돌연변이는 표 3 또는 4에 열거된 임의의 RET 억제제 내성 돌연변이(예를 들어, 아미노산 위치 804에서의 치환, 예를 들어 V804M, V804L 또는 V804E, 또는 아미노산 위치 810에서의 치환, 예를 들어 G810S, G810R, G810C, G810A, G810V, 및 G810D)일 수 있다.

[0939] 일부 실시양태에서, 종양에서 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이의 존재는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료에 대해 더욱 내성이게 만든다. RET 억제제 내성 돌연변이가 종양이 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료에 대해 더욱 내성이게 만들 때 유용한 방법이 하기에 기재된다. 예를 들어, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체를 확인하고; 단일요법으로서 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 (예를 들어, 제2 RET 키나제 억제제)를 포함하지 않는 치료를 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 대상체에게 단일요법으로서 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 (예를 들어, 제2 RET 키나제 억제제)를 포함하지 않는 치료를 투여하는 것을 포함하는, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 것으로 확인된 대상체를 치료하는 방법 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여한다.

[0940] 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체를 확인하고; 확인된 대상체를 위해 단일요법으로서 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 (예를 들어, 제2 RET 키나제 억제제)를 포함하지 않는 치료를 선택하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법 또한 제공된다. 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 것으로 확인된 대상체를 위해 단일요법으로서 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 (예를 들어, 제2 RET 키나제 억제제)를 포함하지 않는 치료를 선택하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법 또한 제공된다. 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체를 확인하고; 확인된 대상체를 단일요법으로서 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 (예를 들어, 제2 RET 키나제 억제제)를 포함하지 않는 치료를 위해 선택하는 것을 포함하는, 단일요법으로서 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 (예를 들어, 제2 RET 키나제 억제제)를 포함하지 않는 치료를 위한 암을 갖는 대상체를 선택하는 방법 또한 제공된다. 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 것으로 확인된 대상체를 단일요법으로서 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 포함하지 않는 치료를 위해 선택하는 것을 포함하는, 단일요법으로서 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 (예를 들어, 제2 RET 키나제 억제제)를 포함하지 않는 치료를 위한 암을 갖는 대상체를 선택하는 방법 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여한

다.

[0941] 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체가 단일요법으로서 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료에 대해 양성 반응을 가질 가능성이 감소됨을 결정하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체가 단일요법으로서 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료에 대해 양성 반응을 가질 가능성을 결정하는 방법 또한 제공된다. 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체가 단일요법으로서 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료에 대해 양성 반응을 가질 가능성이 감소됨을 결정하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체가 단일요법으로서 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료에 대해 양성 반응을 가질 가능성을 결정하는 방법 또한 제공된다. 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; 단일요법으로서 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태가 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포를 갖는 대상체에서 효과적일 가능성이 적음을 결정하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체에서 단일요법으로서 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료의 효능을 예측하는 방법 또한 제공된다. 단일요법으로서 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료가 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포를 갖는 대상체에서 효과적일 가능성이 적음을 결정하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체에서 단일요법으로서 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료의 효능을 예측하는 방법 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여한다.

[0942] (a) 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량을 소정 기간 동안 투여하고; (b) (a) 이후에, 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (c) 제2 RET 억제제 또는 제2 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체에게 투여하거나; 또는 (d) 단계 (a)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 단계 (a)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 투여하는 경우에는, 대상체에게 또 다른 항암제 또는 제2 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 또한 투여할 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여한다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 관련 기술분야에 공지된 임의의 항암제이다. 예를 들어, 추가의 항암제는 또 다른 RET 억제제 (예를 들어, 제2 RET 억제제)이다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 면역요법이다. 일부 실시양태에서, 또 다른 RET는 단계 (a)에서 투여된 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태일 수 있다.

[0943] (a) 암을 갖고 있으며 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량이 이전에 투여된 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (b) 제2 RET 억제제 또는 제2 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께] 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체에게 투여하거나; 또는 (c) 이전에 투여된 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 단계 (a)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 투여하는 경우에는, 대상체에게 또 다른 항암제를 또한 투여할 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여한다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 관련 기술분야에 공지된 임의의 항암제이다. 예를 들어, 추가의 항암제는 또 다른 RET 억

제제 (예를 들어, 제2 RET 억제제)이다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 면역요법이다. 일부 실시양태에서, 또 다른 RET는 단계 (a)에서 투여된 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태일 수 있다.

[0944] (a) 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량을 암을 갖는 대상체에게 소정 기간 동안 투여하고; (b) (a) 이후에, 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (c) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 대상체를 위해 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 제2 RET 억제제 또는 제2 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 선택하거나; 또는 (d) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 대상체를 위해 단계 (a)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 선택하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량이 대상체를 위해 선택되는 경우에는, 상기 방법은 또한 또 다른 항암제를 선택하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여한다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 관련 기술분야에 공지된 임의의 항암제이다. 예를 들어, 추가의 항암제는 또 다른 RET 억제제 (예를 들어, 제2 RET 억제제)이다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 면역요법이다. 일부 실시양태에서, 또 다른 RET는 단계 (a)에서 투여된 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태일 수 있다.

[0945] (a) 암을 갖고 있으며 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 하나 이상의 용량이 이전에 투여된 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; (b) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 경우에는, 대상체를 위해 단일요법으로서 또는 또 다른 항암제와 함께 제2 RET 억제제 또는 제2 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 선택하거나; 또는 (c) 대상체가 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포를 갖는 경우에는, 대상체에게 이전에 투여된 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 선택하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 위한 치료를 선택하는 방법 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태의 추가의 용량을 대상체를 위해 선택하는 경우에는, 상기 방법은 또한 또 다른 항암제를 선택하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여한다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 관련 기술분야에 공지된 임의의 항암제이다. 예를 들어, 추가의 항암제는 또 다른 RET 억제제 (예를 들어, 제2 RET 억제제)이다. 일부 실시양태에서, 추가의 항암제는 면역요법이다. 일부 실시양태에서, 또 다른 RET는 단계 (a)에서 투여된 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태일 수 있다.

[0946] 대상체로부터 수득된 샘플에서의 세포가 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; 대상체가 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 세포를 갖는 경우에 대상체가 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 대해 다소 내성을 갖는 암이 발달할 가능성이 증가된 것임을 확인하는 것을 포함하는, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 대해 다소 내성을 갖는 암의 발달에 대한 대상체의 위험을 결정하는 방법 또한 제공된다. 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 세포를 갖는 대상체가 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 대해 다소 내성을 갖는 암이 발달할 가능성이 증가됨을 결정하는 것을 포함하는, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 대해 다소 내성을 갖는 암의 발달에 대한 대상체의 위험을 결정하는 방법 또한 제공된다. 대상체로부터 수득된 샘플에서의 암 세포가 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하고; 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체가 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 대해 다소 내성을 갖는 암을 갖는다는 것을 결정하는 것을 포함하는, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 대해 다소 내성을 갖는 암의 존재를 결정하는 방법 또한 제공된다. 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포를 갖는 대상체가 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 대해 다소 내성을 갖는 암을 갖는다는 것을 결정하는 것을 포함하는, 대상체에서 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에

대해 다소 내성을 갖는 암의 존재를 결정하는 방법 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여한다.

[0947] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태에 의한 치료에 대해 암 세포 또는 종양에게 증가된 내성을 부여하는 RET 억제제 내성 돌연변이는 표 3 또는 4에 열거된 임의의 RET 억제제 내성 돌연변이일 수 있다.

[0948] RET 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 RET 억제제)에 대한 암 세포 또는 종양의 내성 수준을 결정하는 방법은 관련 기술분야에 공지된 방법을 이용하여 측정될 수 있다. 예를 들어, RET 억제제에 대한 암 세포의 내성 수준은 암 세포의 생존력에 대한 RET 억제제 (예를 들어, 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 RET 억제제)의 IC_{50}을 측정함으로써 평가될 수 있다. 다른 예에서, RET 억제제에 대한 암 세포의 내성 수준은 RET 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 RET 억제제)의 존재하에 암 세포의 성장 속도를 측정함으로써 평가될 수 있다. 다른 예에서, RET 억제제에 대한 종양의 내성 수준은 RET 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 RET 억제제)에 의한 치료 동안에 시간에 걸쳐 대상체에서 하나 이상의 종양의 질량 또는 크기를 측정함으로써 평가될 수 있다. 다른 예에서, RET 억제제에 대한 암 세포 또는 종양의 내성 수준은 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이 (즉, 대상체에서 암 세포 또는 종양에서 발현되는 동일한 RET 키나제)를 비롯하여 RET 키나제의 활성을 측정함으로써 간접적으로 평가될 수 있다. RET 억제제에 대한 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포 또는 종양의 내성 수준은 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포 또는 종양 (예를 들어, 동일한 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포 또는 종양, 임의의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포 또는 종양, 또는 야생형 RET 단백질을 발현하는 암 세포 또는 종양)에서의 내성 수준에 대해 상대적이다. 예를 들어, 하나 이상의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖는 암 세포 또는 종양의 내성의 결정된 수준은 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포 또는 종양 (예를 들어, 동일한 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포 또는 종양, 임의의 RET 억제제 내성 돌연변이를 갖지 않는 암 세포 또는 종양, 또는 야생형 RET 단백질을 발현하는 암 세포 또는 종양)에서의 내성의 수준의 약 1% 초과, 약 2% 초과, 약 3%, 초과 약 4% 초과, 약 5% 초과, 약 6% 초과, 약 7% 초과, 약 8% 초과, 약 9% 초과, 약 10% 초과, 약 11% 초과, 약 12% 초과, 약 13% 초과, 약 14% 초과, 약 15% 초과, 약 20% 초과, 약 25% 초과, 약 30% 초과, 약 35% 초과, 약 40% 초과, 약 45% 초과, 약 50% 초과, 약 60% 초과, 약 70% 초과, 약 80% 초과, 약 90% 초과, 약 100% 초과, 약 110% 초과, 약 120% 초과, 약 130% 초과, 약 140% 초과, 약 150% 초과, 약 160% 초과, 약 170% 초과, 약 180% 초과, 약 190% 초과, 약 200% 초과, 약 210% 초과, 약 220% 초과, 약 230% 초과, 약 240% 초과, 약 250% 초과, 약 260% 초과, 약 270% 초과, 약 280% 초과, 약 290% 초과, 또는 약 300% 초과일 수 있다.

[0949] RET는 피부 및 소화관에서 구심성 통각수용기의 발달 및 생존에서 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. RET 키나제 녹아웃 마우스는 장 뉴런이 결여되어 있고, 다른 신경계 이상을 가지며, 이는 기능적 RET 키나제 단백질 생성물이 발달 동안에 필요함을 시사한다 (Taraviras, S. et al., *Development*, 1999, 126:2785-2797). 더욱이, 정상적인 결장 이완의 결여로 인한 결장 폐색을 특징으로 하는 히르슈스프룽(Hirschsprung) 질환을 갖는 환자의 집단 연구는 기능적 RET 돌연변이의 가족성 및 산발적 손실 둘 다의 높은 비율을 갖는다 (Butler Tjaden N., et al., *Transl. Res.*, 2013, 162: 1-15). 과민성 장 증후군 (IBS)은 선진국에서 개인의 10-20%에서 발병하는 흔한 병이고, 비정상적인 장 습관, 팽만감 및 내장 과민증을 특징으로 한다 (Camilleri, M., *N. Engl. J. Med.*, 2012, 367: 1626-1635). IBS의 병인이 알려져 있지 않지만, 뇌와 위장관 사이의 장애, 장내 미생물에서의 교란 또는 증가된 염증으로 인한 것으로 생각된다. 결과적인 위장 변화는 정상적인 장 통과에 영향을 미쳐서 설사 또는 변비를 발생시킨다. 추가로 여러 IBS 환자에서 말초신경계의 민감화는 장 과민증 또는 이질통을 발생시킨다 (Keszthelyi, D., *Eur. J. Pain*, 2012, 16: 1444-1454). 예를 들어, 미국 공개 번호 2015/0099762를 참고한다.

[0950] 따라서, 환자에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, 설사-위주형, 변비-위주형 또는 바뀌는 대변 패턴, 기능성 팽만감, 기능성 변비, 기능성 설사, 불특정 기능성 장 장애, 기능성 복부 통증 증후군, 만성 특발성 변비, 기능성 식도 장애, 기능성 위십이지장 장애, 기능성 항문직장 통증, 및 염증성 장 질환을 비롯한 과민성 장 증후군 (IBS)으로 진단된 (또는 그를 갖는 것으로 확인된) 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0951] 환자에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투

여하는 것을 포함하는, RET-연관된 과민성 장 증후군 (IBS)을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 환자 (예를 들어, 환자 또는 환자로부터의 생검 샘플에서 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 확인하기 위해 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 키트의 사용을 통해 RET-연관된 과민성 장 증후군 (IBS)을 갖는 것으로 확인되거나 또는 진단된 환자)를 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다.

[0952] 환자에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, IBS와 연관된 통증을 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 IBS의 하나 이상의 증상을 치료하는데 유용한 또 다른 치료제와 조합하여 투여한다.

[0953] (a) 환자에서 (예를 들어, 환자 또는 환자로부터의 생검 샘플에서 RET 유전자, RET 키나제, 또는 이들 중 어느 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 확인하기 위해 규제-기관 승인된, 예를 들어 FDA-승인된 키트를 사용하거나, 또는 본원에 기재된 검정의 임의의 비제한적인 예를 수행함으로써) 과민성 장 증후군 (IBS)이 RET-연관된 IBS인지를 결정하고; (b) IBS가 RET-연관된 IBS인 것으로 결정된 경우에는, 환자에게 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 투여하는 것을 포함하는, 과민성 장 증후군 (IBS)의 치료를 필요로 하는 환자에서 과민성 장 증후군 (IBS)을 치료하는 방법 또한 제공된다.

[0954] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 동일한 또는 상이한 작용 메카니즘에 의해 작용하는 과민성 장 증후군을 치료하는데 유용한 1종 이상의 추가의 치료제 또는 요법과 조합하여 과민성 장 증후군 (IBS)을 치료하는데 유용하다. 적어도 1종의 추가의 치료제를 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태와 함께 관련 기술분야의 기술자에게 공지된 표준 제약 실무에 따라 동일한 또는 별도의 투여 형태의 일부로서, 동일한 또는 상이한 투여 경로를 통해 및 동일한 또는 상이한 투여 스케쥴로 투여할 수 있다.

[0955] 과민성 장 증후군 (IBS)의 치료를 위한 추가의 치료제의 비제한적인 예에는 프로바이오틱스, 섬유 보충제 (예를 들어, 사일륨, 메틸셀룰로스), 지사제 (예를 들어, 로페라미드), 담즙산 결합제 (예를 들어, 콜레스티라민, 콜레스티폴, 콜레세벨람), 항콜린제 및 진경제 (예를 들어, 히오스시아민, 디시클로민), 항우울제 (예를 들어, 삼환계 항우울제, 예컨대 이미프라민 또는 노트립틸린 또는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI), 예컨대 플루옥세틴 또는 파록세틴), 항생제 (예를 들어, 리팍시민), 알로세트론, 및 루비프로스톤이 포함된다.

[0956] 따라서, 과민성 장 증후군 (IBS)의 치료를 필요로 하는 환자에게 IBS의 치료를 위해 동시의, 별도의 또는 순차적인 사용을 위한 (a) 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, (b) 추가의 치료제, 및 (c) 임의적으로 적어도 1종의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 IBS 치료용 제약 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 과민성 장 증후군 (IBS)을 치료하는 방법 또한 본원에 제공되며, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 추가의 치료제의 양은 함께 IBS를 치료하는데 유효하다. 한 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 및 추가의 치료제는 동시에 별도의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 및 추가의 치료제는 별도의 용량으로 임의의 순서로 순차적으로, 공동 치료 유효량으로, 예를 들어 매일 또는 간헐적 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 및 추가의 치료제는 동시에 조합된 용량으로 투여된다.

[0957] (i) 과민성 장 증후군의 치료를 위해 동시의, 별도의 또는 순차적인 사용을 위한 (a) 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, (b) 적어도 1종의 추가의 치료제 (예를 들어, 과민성 장 증후군의 치료를 위해 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 예시적인 추가의 치료제), 및 (c) 임의적으로 적어도 1종의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는, 과민성 장 증후군의 치료를 필요로 하는 환자에서 과민성 장 증후군을 치료하기 위한 제약 조합물 (여기서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 추가의 치료제의 양은 함께 과민성 장 증후군을 치료하는데 유효함); (ii) 이러한 조합물을 포함하는 제약 조성물; (iii) 과민성 장 증후군 치료용 의약의 제조를 위한 이러한 조합물의 용도; 및 (iv) 동시, 별도 또는 순차적 사용을 위해 조합된 제제로서 이러한 조합물을 포함하는 상업적 팩키지 또는 제품; 및 과민성 장 증후군의 치료를 필요로 하는 환자에서 과민성 장 증후군을 치료하는 방법 또한 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 환자는 인간이다.

[0958] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "제약 조합물"은 1종 초과의 활성 성분을 혼합하거나 조합하여 생성된 제약학적 요법제를 지칭하며, 활성 성분의 고정된 및 비-고정된 조합물 둘 다 포함한다. 용어 "고정된 조합물"은 화

학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 적어도 1종의 추가의 치료제 (예를 들어, 과민성 장 증후군의 치료에 유효한 작용제) 둘 다 단일 조성물 또는 용량의 형태로 환자에게 동시에 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비-고정된 조합물"은 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 적어도 1종의 추가의 치료제 (예를 들어, 과민성 장 증후군의 치료에 유효한 작용제)가 그를 필요로 하는 환자에게 다양한 개입 시간 제한으로 동시에, 공동으로 또는 순차적으로 투여될 수 있도록 이들이 별도의 조성물 또는 용량으로 제형화된 것을 의미하며, 이러한 투여는 환자의 체중에서 2종 이상의 화합물의 유효한 수준을 제공한다. 한 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태 및 추가의 치료제는 별도의 단위 투여 형태로 제형화되고, 별도의 투여 형태는 순차적 또는 동시 투여에 적합하다. 이들은 칵테일 요법, 예를 들어 3종 이상의 활성 성분의 투여에도 적용된다.

[0959] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 암 치료를 진행중인 환자를 위한 지원적 치료를 위한 작용제로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태는 하나 이상의 암 요법에 의한 치료와 연관된 하나 이상의 증상, 예컨대 설사 또는 변비 합병증 및/또는 복부 통증을 감소시키는데 유용할 수 있다. 예를 들어, 미국 공개 번호 2015/0099762 및 [Hoffman, J.M. et al. *Gastroenterology* (2012) 142:844-854]를 참고한다. 따라서, 본원에 제공된 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 또는 조성물을 암 치료와 연관된 하나 이상의 합병증 (예를 들어, 위장 합병증, 예컨대 설사, 변비, 또는 복부 통증을 다루기 위해 환자에게 투여될 수 있다.

[0960] 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 암 치료를 진행중인 환자 (예를 들어, 암 치료와 연관된 부작용 사건, 예컨대 면역-관련 부작용 사건 또는 위장 합병증, 예컨대 설사, 변비, 또는 복부 통증을 경험중인 환자)에게 투여할 수 있다. 예를 들어, 본원에 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염은 체크포인트 억제제의 투여와 연관된 대장염 또는 IBS의 치료에 사용될 수 있으며; 예를 들어 [Postow, M.A. et al. *Journal of Clinical Oncology* (2015) 33: 1974-1982]를 참고한다. 이러한 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염은 낮은 생체이용률을 나타내도록 제형화될 수 있고/거나 위장관에서의 전달을 위해 표적화될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 6,531,152을 참고한다.

[0961] 세포를 화학식 I의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 RET 키나제 활성을 억제하는 방법 또한 제공된다. 한 실시양태에서, 접촉은 시험관내이다. 한 실시양태에서, 접촉은 생체내이다. 한 실시양태에서, 접촉은 생체 내에서 이고, 상기 방법은 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 RET 키나제 활성을 갖는 세포를 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 세포는 암 세포이다. 한 실시양태에서, 암 세포는 본원에 기재된 임의의 암이다. 일부 실시양태에서, 암 세포는 RET-연관된 암 세포이다. 일부 실시양태에서, 세포는 위장 세포이다.

[0962] 세포를 화학식 I의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 포유동물 세포에서 RET 키나제 활성을 억제하는 방법 또한 제공된다. 한 실시양태에서, 접촉은 시험관내이다. 한 실시양태에서, 접촉은 생체내이다. 한 실시양태에서, 접촉은 생체 내에서이고, 상기 방법은 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 RET 키나제 활성을 갖는 세포를 갖는 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 포유동물 세포는 포유동물 암 세포이다. 한 실시양태에서, 포유동물 암 세포는 본원에 기재된 임의의 암이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 암 세포는 RET-연관된 암 세포이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 세포는 위장 세포이다.

[0963] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "접촉"은 시험관내 시스템 또는 생체내 시스템에서 지정된 모이어티들을 함께 가져오는 것을 지칭한다. 예를 들어, RET 키나제와 본원에 기재된 화합물의 "접촉"은 본원에 제공된 화합물을 RET 키나제를 갖는 개체 또는 환자, 예컨대 인간에게 투여하는 것, 뿐만 아니라 예를 들어 RET 키나제를 함유하는 세포성 또는 정제된 제제를 함유하는 샘플에 본원에 제공된 화합물을 도입시키는 것을 포함한다.

[0964] 세포를 유효량의 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태, 또는 본원에 정의된 바와 같은 그의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관내 또는 생체내 세포 증식을 억제하는 방법 또한 본원에 제공된다.

[0965] 문구 "유효량"은 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여시 (i) RET 키나제-연관된 질환 또는 장애를 치료하거나, (ii) 특정한 질환, 상태 또는 장애의 하나 이상의 증상을 약화시키거나, 개선시키거나 또는 제거하거나, 또는 (iii) 본원에 기재된 특정한 질환, 조건 또는 장애의 하나 이상의 증상의 개시를 지연시키는데 충분한 화합물의 양을 의미한다. 이러한 양에 상응하는 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형

또는 다형체 형태의 양은 특정한 화합물, 질환 조건 및 그의 중증도, 치료를 필요로 하는 환자의 특징 (예를 들어, 체중)과 같은 인자에 따라 달라질 것이지만, 그럼에도 불구하고 관련 기술분야의 기술자에 의해 통상적으로 결정될 수 있다.

[0966] **4. 제약 조성물 및 투여**

[0967] 의약으로 사용될 때, 화학식 I-IV의 화합물, 예컨대 그의 다형체 형태 및 제약상 허용가능한 염은 제약 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 제약 분야에서 널리 공지된 방식으로 제조될 수 있고, 국부적 또는 전신 치료가 필요한지 여부에 따라 그리고 치료할 부위에 따라 다양한 경로에 의해 투여될 수 있다. 투여는 국소적 (예컨대, 경피, 표피, 안구 및 점막, 예컨대 비내, 질 및 직장 전달), 폐 (예를 들어, 분말 또는 에어로졸의 흡입 또는 취입, 예컨대 네불라이저에 의해; 기관내 또는 비내), 경구 또는 비경구일 수 있다. 경구 투여는 1일 1회 또는 1일 2회 (BID) 투여를 위해 제형화된 투여 형태를 포함할 수 있다. 비경구 투여에는 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내 근육내 또는 주사 또는 주입; 또는 두개내, 예를 들어 경막내 또는 심실내 투여가 포함된다. 비경구 투여는 단일 볼루스 용량의 형태일 수 있거나, 또는 예를 들어 연속 주입 펌프에 의한 것일 수 있다. 국소 투여를 위한 제약 조성물 및 제형에는 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 겔, 드롭제, 좌제, 스프레이, 액체 및 분말이 포함될 수 있다. 통상적인 제약 담체, 수성, 분말 또는 유성 베이스, 증점제 등이 필수적이거나 바람직할 수 있다.

[0968] 활성 성분으로서 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 다형체 형태 또는 제약상 허용가능한 염을 1종 이상의 제약상 허용가능한 담체 (부형제)와 조합하여 함유하는 제약 조성물 또한 본원에 제공된다. 예를 들어, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 무정형 또는 다형체 형태를 사용하여 제조된 제약 조성물. 일부 실시양태에서, 조성물은 국소 투여에 적합하다. 본원에 제공된 조성물을 제조하는데 있어서, 활성 성분을 전형적으로 부형제와 혼합하거나, 부형제에 의해 희석하거나, 또는 예를 들어 캡슐, 샤쉐, 종이, 또는 다른 컨테이너의 형태로 이러한 담체 내에 동봉할 수 있다. 부형제가 희석제로 작용하는 경우에는, 이는 고체, 반고체 또는 액체 물질일 수 있고, 이는 활성 성분을 위한 비히클, 담체 또는 매질로 작용한다. 따라서, 조성물은 정제, 환제, 분말, 로젠지, 샤쉐, 카쉐, 엘릭시르, 현탁액, 에멀젼, 용액, 시럽, 에어로졸 (고체로서 또는 액체 매질 중에서), 예를 들어 10 중량% 이하의 활성 화합물을 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌약, 멸균 주사가능한 용액, 및 멸균 포장된 분말의 형태일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 경구 투여를 위해 제형화된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 고체 경구 제형이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 정제 또는 캡슐로서 제형화된다.

[0969] 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 다형체 형태 또는 제약상 허용가능한 염을 제약상 허용가능한 담체와 함께 함유하는 제약 조성물이 본원에 추가로 제공된다. 활성 성분으로서 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 다형체 형태 또는 제약상 허용가능한 염을 포함하는 제약 조성물은 통상적인 제약학적 배합 기술에 따라 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 다형체 형태 또는 제약상 허용가능한 염을 제약학적 담체와 긴밀히 혼합함으로서 제조될 수 있다. 담체는 원하는 투여 경로 (예를 들어, 경구, 비경구)에 따라 매우 다양한 형태를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 고체 경구 조성물이다.

[0970] 적합한 제약상 허용가능한 담체는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 이들 일부 제약상 허용가능한 담체에 대한 기재는 [*The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, published by the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain]에서 확인할 수 있다.

[0971] 제약 조성물의 제형화 방법은 [*Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded*, Volumes 1-3, edited by Lieberman et al; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, Volumes 1-2, edited by Avis et al; and *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Volumes 1-2, edited by Lieberman et al; published by Marcel Dekker, Inc.]와 같은 수많은 공보에 기재되어 있다.

[0972] 조성물을 경구 투여 형태로 제조하는 경우, 임의의 일반적인 제약학적 매질을 이용할 수 있다. 따라서, 액체의 경구용 제제, 예컨대 현탁액, 엘릭시르 및 용액의 경우에 적합한 담체 및 첨가제에는 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제, 보존제, 안정화제, 착색제 등이 포함되고; 고체 경구용 제제, 예컨대 분말, 캡슐 및 정제의 경우에 적합한 담체 및 첨가제에는 전분, 당, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등이 포함된다. 적합한 결합제에는 비제한적으로 전분, 젤라틴, 천연 당, 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 트래거캔쓰 또는 나트륨 올레에이트, 나트륨 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 나트륨 클로라이드 등이 포함된다. 붕해제에는 비제한적으로, 전분, 메틸 셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 크산탄 검 등이 포함된다. 고체 경구용 제제는 또한 당과 같은 물질로 코팅될 수

있거나, 또는 주요 흡수 부위를 조절하도록 장용 코팅될 수 있다. 비경구 투여의 경우에는, 담체가 일반적으로 멸균수로 이루어질 것이고, 용해도 또는 보존성을 증가시키기 위해 다른 성분이 첨가될 수 있다. 주사가능한 현탁액 또는 용액 또한 수성 담체를 적절한 첨가제와 함께 사용하여 제조될 수 있다. 본원에서 제약 조성물은 투여 단위, 예를 들어 정제, 캡슐, 분말, 주사, 스푼 등마다 본원에 기재된 유효 용량을 전달하는데 필요한 활성 성분의 양을 함유할 것이다.

[0973] 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 다형체 형태 또는 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 단위 투여 형태로 제형화될 수 있으며, 각각의 용량은 약 5 내지 약 1,000 mg (1 g), 더욱 일반적으로 약 100 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유한다. 용어 "단위 투여 형태"는 인간 대상체 및 다른 환자를 위한 단위 용량으로서 적합한 물리적으로 구별된 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 예정된 양의 활성 물질 (즉, 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 다형체 형태 또는 제약상 허용가능한 염)을 적합한 제약학적 부형제와 함께 함유한다.

[0974] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 약 5 mg 내지 약 50 mg의 활성 성분을 함유한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이것이 약 5 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 15 mg, 약 15 mg 내지 약 20 mg, 약 20 mg 내지 약 25 mg, 약 25 mg 내지 약 30 mg, 약 30 mg 내지 약 35 mg, 약 35 mg 내지 약 40 mg, 약 40 mg 내지 약 45 mg, 또는 약 45 mg 내지 약 50 mg의 활성 성분을 함유하는 화합물 또는 조성물을 구현한다는 것을 이해할 것이다.

[0975] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 약 50 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이것이 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 150 mg, 약 150 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 250 mg, 약 250 mg 내지 약 300 mg, 약 350 mg 내지 약 400 mg, 또는 약 450 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유하는 화합물 또는 조성물을 구현한다는 것을 이해할 것이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 약 10 mg, 약 20 mg, 약 80 mg 또는 약 160 mg의 활성 성분을 함유한다.

[0976] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 약 500 mg 내지 약 1,000 mg의 활성 성분을 함유한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이것이 약 500 mg 내지 약 550 mg, 약 550 mg 내지 약 600 mg, 약 600 mg 내지 약 650 mg, 약 650 mg 내지 약 700 mg, 약 700 mg 내지 약 750 mg, 약 750 mg 내지 약 800 mg, 약 800 mg 내지 약 850 mg, 약 850 mg 내지 약 900 mg, 약 900 mg 내지 약 950 mg, 또는 약 950 mg 내지 약 1,000 mg의 활성 성분을 함유하는 화합물 또는 조성물을 구현한다는 것을 이해할 것이다.

[0977] 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 다형체 형태 또는 제약상 허용가능한 염의 1일 용량은 1.0 내지 10,000 mg/성인 인간/일 또는 그 초과의 넓은 범위, 또는 이 범위내의 임의의 범위에 걸쳐 달라질 수 있다. 경구 투여의 경우, 조성물은 바람직하게는 치료할 환자에 대한 용량의 증상별 조정을 위해 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 160, 200, 250 및 500 밀리그램의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공된다. 약물의 유효량은 일반적으로 약 0.1 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg 체중/일의 용량 수준, 또는 이 범위내의 임의의 범위로 공급된다. 바람직하게는, 범위는 약 0.5 내지 약 500 mg/kg 체중/일, 또는 이 범위내의 임의의 범위이다. 더욱 바람직하게는, 약 1.0 내지 약 250 mg/kg 체중/일, 또는 이 범위내의 임의의 범위. 더욱 바람직하게는, 약 0.1 내지 약 100 mg/kg 체중/일, 또는 이 범위내의 임의의 범위. 한 예로, 범위는 약 0.1 내지 약 50.0 mg/kg 체중/일, 또는 이 범위내의 임의의 양 또는 범위일 수 있다. 또 다른 예에서, 범위는 약 0.1 내지 약 15.0 mg/kg 체중/일, 또는 이 범위내의 임의의 범위일 수 있다. 여전히 또 다른 예에서, 범위는 약 0.5 내지 약 7.5 mg/kg 체중/일, 또는 이 범위내의 임의의 양 내지 범위일 수 있다. 화학식 I-IV의 화합물 또는 그의 다형체 형태 또는 제약상 허용가능한 염을 함유하는 제약 조성물은 1일당 1 내지 4회의 레지멘으로 또는 단일 1일 용량으로 투여될 수 있다.

[0978] 활성 화합물은 광범위한 용량 범위에 걸쳐 유효할 수 있고, 일반적으로 제약학적 유효량으로 투여된다. 최적 투여 용량은 관련 기술분야의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 따라서, 실제로 투여되는 화합물의 양은 보통 의사에 의해 결정될 것이고, 투여 방식, 투여되는 실제 화합물, 제제의 강도, 치료할 상태 및 질환 상태의 개선을 비롯한 관련 상황에 따라 달라질 것임을 이해할 것이다. 또한, 환자 반응, 연령, 체중, 식이, 투여 횟수, 및 환자 증상의 중증도를 비롯하여 치료할 특정한 환자와 연관된 인자가 용량 조정을 위해 필요할 것이다.

[0979] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 약 1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 45 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 또는 약 40 mg/kg 내

지 약 70 mg/kg의 양으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 55 mg/kg, 약 60 mg/kg, 약 65 mg/kg, 약 70 mg/kg, 약 75 mg/kg, 약 80 mg/kg, 약 85 mg/kg, 약 90 mg/kg, 약 95 mg/kg, 또는 약 100 mg/kg. 일부 실시양태에서, 이러한 투여는 1일 1회 또는 1일 2회 (BID) 투여일 수 있다.

[0980] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 약 약 10 mg 1일 2회 (BID), 20 mg BID, 약 40 mg BID, 약 60 mg BID, 약 80 mg BID, 약 120 mg BID, 약 160 mg BID, 및 약 240 mg BID의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여는 이전 투여의 적어도 6 시간 이후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 각각의 용량은 이전 투여의 적어도 12 시간 이후에 투여된다.

[0981] 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물, 또는 그의 다형체 형태 또는 제약상 허용가능한 염은 낮은 pH 값에서 pH 의존성 용해도를 나타낸다. 따라서, 양성자 펌프 억제제 (PPI) 및/또는 제산제 또한 제공받는 환자는 화학식 I-IV의 화합물, 또는 그의 다형체 형태 또는 제약상 허용가능한 염의 용량을 조정할 필요가 있을 수 있다 (예를 들어, 화학식 I-IV의 화합물, 또는 그의 다형체 형태 또는 제약상 허용가능한 염의 용량을 증가시킴). 일부 실시양태에서, 화학식 I-IV의 화합물, 또는 그의 다형체 형태 또는 제약상 허용가능한 염을 대사하는 시토크롬 P450 (CUP)의 이소형은 CYP3A4이다. 따라서, CYP3A4를 억제하거나 유도하는 작용제를 또한 제공받는 환자는 화학식 I-IV의 화합물, 또는 그의 다형체 형태 또는 제약상 허용가능한 염의 용량을 조정할 필요가 있을 수 있다 (예를 들어, CYP3A4 유도제의 경우에는 화학식 I-IV의 화합물, 또는 그의 다형체 형태 또는 제약상 허용가능한 염의 용량을 증가시키거나, 또는 CYP3A4 억제제의 경우에는 화학식 I-IV의 화합물, 또는 그의 다형체 형태 또는 제약상 허용가능한 염의 용량을 감소시킴).

[0982] 관련 기술분야의 기술자는, 적합한, 공지된 및 일반적으로 허용되는 세포 및/또는 동물 모델을 이용하는 생체내 및 시험관내 시험 둘 다 시험 화합물이 주어진 장애를 치료 또는 예방하는 능력을 예측한다는 것을 인식할 것이다.

[0983] 관련 기술분야의 기술자는, 건강한 환자 및/또는 주어진 장애로 고통받고 있는 환자에서 인간-최초(first-in-human), 용량 범위 및 효능 시험을 비롯한 인간 임상 시험이 임상 및 의학 분야에 널리 공지된 방법에 따라 완료될 수 있음을 추가로 인식할 것이다.

[0984] **5. 키트**

[0985] 본원에 제공된 치료 유효량의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 함유하는 1개 이상의 컨테이너를 포함하는, 예를 들어 RET-연관된 질환 또는 장애, 예컨대 암 또는 과민성 장 증후군 (IBS)의 치료에 유용한 제약 키트가 본원에 제공된다. 관련 기술분야의 기술자에게 용이하게 명백한 바와 같이, 이러한 키트는 원하는 경우 하나 이상의 다양한 통상적인 제약학적 키트 성분, 예를 들어 1종 이상의 제약상 허용가능한 담체를 갖는 컨테이너, 추가의 컨테이너 등을 추가로 포함한다. 투여될 성분의 양, 투여에 대한 지침 및/또는 성분 혼합에 대한 지침을 나타내는 지침서도 삽입물로서 또는 라벨로서 키트에 포함될 수 있다.

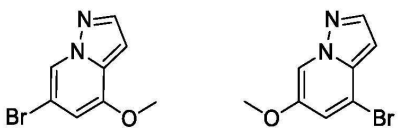
[0986] **실시예**

[0987] 하기 실시예는 본 발명을 설명한다.

[0988] **실시예 1: 화학식 I의 화합물의 합성**

[0989] **중간체 A1 및 A2**

[0990] 6-브로모-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘 (**A1**) 및 4-브로모-6-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘 (**A2**)

[0991] 

[0992] **파트 A**: <u>O-(메시틸술포닐)히드록실아민 (중간체 **R1**)의 제조</u>

[0993] 단계 1: <u>tert-부틸 (메시틸술포닐)옥시카르바메이트의 제조</u>. MTBE (100 mL) 중 2,4,6-트리메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 (10.0 g, 45.72 mmol) 및 tert-부틸 히드록시카르바메이트 (6.088 g, 45.72 mmol)의 0℃ 용액에 TEA (14.46 mL, 48.01 mmol)를 교반하면서 적가하였다. 생성된 현탁액을 0℃에서 추가 30 분 동안 교반한

다음, 주위 온도로 가온시켰다. 이어서, 반응을 물 (100 mL)로 희석하고, 1 N $HCl_{(aq)}$에 의해 pH 4로 조정하였다. 유기 층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 초기에 황색 오일로서 수득하였고, 고진공하에 밤새 건조시킨 후 백색 고체 (12.89 g, 89% 수율)가 되었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.66 (br s, 1H), 6.98 (s, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

[0994] 단계 2: O-(메시틸술포닐)히드록실아민 (중간체 **R1**)의 제조. 0℃에서 TFA (117 mL, 1521 mmol)에 tert-부틸 (메시틸술포닐)옥시카르바메이트 (39.0 g, 124 mmol)을 25 분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1.5 시간 동안 교반한 다음, 분쇄된 얼음 및 물의 순차적 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 진한 현탁액을 주위 온도에서 5 분 동안 강력 교반하였다. 여과 케이크를 건조시키지 않고, 고체를 조심스럽게 진공 여과하여 수집한 후, 여액이 pH 6에 도달할 때까지 후속적으로 물 (4 L)로 세정하였다 (*주의: 주위 온도에서 건조 화합물에 의한 폭발 위험이 있음*). 습윤 여과 케이크를 디클로로메탄 (150 mL) 중에 녹이고, 생성된 2상 용액을 분리하였다. 디클로로메탄 층을 MgSO4 상에서 30 분 동안 건조시킨 다음, 여과하고, 디클로로메탄 (420 mL)으로 세정하여, 표제 화합물을 디클로로메탄 중 0.22 M 용액으로서 수득하였다.

[0995] **파트 B**: 6-브로모-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘 (**A1**) 및 4-브로모-6-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘 (**A2**)의 제조

[0996] 단계 1: 1-아미노-3-브로모-5-메톡시피리딘-1-이움 2,4,6-트리메틸벤젠술포네이트의 제조. 0℃로 냉각된 DCM (570 mL) 중 O-(메시틸술포닐)히드록실아민 (중간체 **R1**) (26.6 g, 117 mmol)의 용액에 3-브로모-5-메톡시피리딘 (22.1 g, 117 mmol)을 일부씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 0℃에서 교반한 다음, 추가의 3-브로모-5-메톡시피리딘 (250 mg, 1.39 mmol)으로 처리하고, 추가 2 시간 동안 0℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 Et_2O (600 mL)로 희석하고, 0℃에서 10 분 동안 교반한 다음, 진공 여과하고, Et_2O (3 x 250 mL)로 세정하였다. 부피가 약 1/3 감소한 후에, 여액으로부터 추가의 침전물을 수득하였고, 이를 여과에 의해 수집하였다. 두 여과 케이크 모두 진공하에 건조시켜, 표제 화합물 (39.3 g, 83% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.25 (br s, 1H), 8.99 (m, 1H), 8.74 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.65 (s, 6H), 2.22 (s, 3H).

[0997] 단계 2: 에틸 6-브로모-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 및 에틸 4-브로모-6-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조. DMF (82 mL) 중 1-아미노-3-브로모-5-메톡시피리딘-1-이움 2,4,6-트리메틸벤젠술포네이트 (33.24 g, 82.42 mmol)의 기계적으로 교반된 백색 현탁액에 주위 온도에서 TEA (22.98 mL, 164.8 mmol)를 첨가한 후, 에틸 프로피올레이트 (16.71 mL, 164.8 mmol)를 적가하였다. 2 일 동안 강력 교반한 후, 급속 교반중인 얼음물 (820 mL)에 일부씩 첨가함으로써 반응을 천천히 켄칭시켰다. 혼합물을 주위 온도에서 10 분 동안 교반한 다음, 진공 여과하였다. 수집된 고체를 물로 세정하고, 공기 건조하여, 표제 화합물을 약 4:1의 이성질체 비 (^{1}H NMR에 의해)로 오렌지색 고체로서 수득하였고, 주 이성질체로서 6-Br 이성질체 (21 g)를 가졌다. 습윤 고체 이성질체 혼합물 (약 75% w/w)을 추가로 정제하지 않고 단계 3에서 바로 사용하였다. MS (apci) m/z = 298.9, 300.9 (M+H). 위치이성질체 비는 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.98 (6-Br 이성질체) 대 3.83 (4-Br 이성질체)에서의 MeO 화학적 이동에 의해 결정하였다.

[0998] 단계 3: 6-브로모-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘 (**A1**) 및 4-브로모-6-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘 (**A2**)의 제조. 단계 2로부터의 에틸 6-브로모-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 및 에틸 4-브로모-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 이성질체 혼합물 (15 g, 50.1 mmol)을 교반하면서 48% HBr (114 mL)에 첨가한 다음, 80℃에서 90 분 동안 가열한 후, 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 생성된 현탁액을 진공 여과하고, 물로 세정하였다. 수성 여액 및 여과 케이크를 독립적으로 처리하였다. 여과 케이크를 MTBE에 녹이고, 진공 여과하여, 불용성 불순물을 제거하였다. MTBE 여액을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜, 6-브로모-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘 (중간체 **A1**)을 베이지색 고체 (약 98:2 6-/4- Br; 5.08 g)로서 수득하였다. MS (apci) m/z = 226.9, 228.9 (M+H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.26 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 3.94 (s, 3H).

[0999] 독립적으로 원래의 수성 반응 혼합물 여액을 EtOAc (2 x 500 mL)에 의해 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 조 잔류물을 DCM (50 mL)에 녹인 다음, 여과하여, 불용성

고체를 제거하였다. DCM 여액을 진공하에, 이어서 실리카 크로마토그래피 (0 내지 50% EtOAc/헥산)에 의해 농축시킨 후, 6-브로모-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘 (중간체 **A1**)의 제2 배치를 백색 고체 (상부 R_f 스팟, 2.06 g)로서 수득하였고, 뿐만 아니라 부 이성질체 표제 화합물 4-브로모-6-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘 (중간체 **A2**) 또한 백색 고체 (하부 R_f 스팟, 1.32 g)로서 수득하였다. MS (apci) m/z = 226.9, 228.9 (M+H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.02 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.55 (m, 1H), 3.80 (s, 3H).

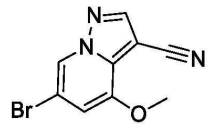
[1000] **중간체 A3**

[1001] 

[1002] 6-브로모-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르브알데히드

[1003] DMF (33 mL) 중 6-브로모-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘 (중간체 **A1**, 0.75 g, 3.303 mmol)의 0℃ 용액에 $POCl_3$ (0.92 mL, 9.909 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응을 주위 온도로 가온시키고, 4 시간 동안 교반한 다음, H_2O (30 mL)에 의해 희석하였다. 생성된 현탁액을 1 M $NaOH_{(aq)}$에 의해 pH 9-10으로 염기성화시킨 다음, 1 시간 동안 교반하고, 진공 여과한 다음, H_2O (25 mL) 및 MTBE (50 mL)에 의해 순차적으로 세척하여, 표제 화합물 (0.76 g, 90% 수율)을 수득하였다. MS (apci) m/z = 256.9 (M+H).

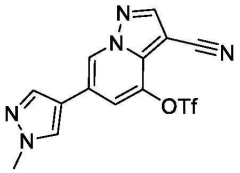
[1004] **중간체 A4**

[1005] 

[1006] 단계 1: (E)-6-브로모-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르브알데히드 옥심의 제조. EtOH (40 mL) 중 6-브로모-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르브알데히드 (중간체 **A3**, 0.76 g, 3.0 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (0.31 g, 4.5 mmol)의 현탁액에 물 (20 mL)을 첨가하고, 반응을 50℃에서 4 시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 물에 현탁시킨 다음, 포화 $NaHCO_{3(aq)}$로 처리하고, 진공 여과하였다. 고체를 H_2O (25 mL) 및 MTBE (50 mL)에 의해 순차적으로 세정하여, 표제 화합물 (0.68 g, 84% 수율)을 수득하였다. MS (apci) m/z = 271.9 (M+H).

[1007] 단계 2: 6-브로모-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴의 제조. 아세트산 무수물 (707 mL, 7.49 mol) 중 (E)-6-브로모-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르브알데히드 옥심 (17.15 g, 63.50 mmol)의 용액을 120℃에서 밤새 가열하였다. 후속적으로 증류하여 아세트산 무수물을 제거한 후에, 나머지 잔류물을 진공하에 건조시켜, 표제 화합물 (15.92 g, 99.4% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.32 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.74 (m, 1H), 4.03 (s, 3H).

[1008] **중간체 A5**

[1009] 

[1010] 3-시아노-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트

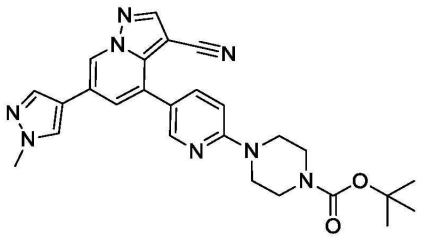
[1011] 단계 1: 4-메톡시-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3- 카르보니트릴의 제조. 디옥산 (660 mL) 중 6-브로모-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 (중간체 **A4**, 50 g, 198.4 mmol) 및 1-메틸-4-

(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (49.53 g, 238.0 mmol)의 용액에 2 M $Na_2CO_{3(aq)}$ (297.5 mL, 595.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물에 질소를 20 분 동안 살포한 후, $Pd(PPh_3)_4$ (4.584 g, 3.967 mmol)를 도입시킨 다음, 추가 5 분 동안 질소를 살포하였다. 반응을 80℃에서 18 시간 동안 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시키고, 2 시간 동안 강력 교반하였다. 현탁액을 진공 여과하고, H_2O (2 x 300 mL) 및 MTBE (3 x 300 mL)에 의해 순차적으로 세정한 다음, 진공하에 밤새 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다 (52.62 g). MS (apci), m/z = 254.1 (M+H).

[1012] 단계 2: 4-히드록시-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴의 제조. DCE (2 L) 중 4-메톡시-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 (52.62 g, 207.8 mmol)의 현탁액에 $AlCl_3$ (92.86 g, 696.42 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 추가의 $AlCl_3$ (2.5 g, 18.75 mmol)을 도입시키고, 반응을 밤새 환류시켰다. 주위 온도로 냉각시킨 후에 반응 혼합물을 DCE (1 L)로 희석한 다음, H_2O (5 x 500 mL)의 일부분에 의해 켄칭시켰다. 혼합물을 주위 온도에서 3 시간 동안 교반한 후, 생성된 현탁액을 진공 여과하고, 여과 케이크를 진공 오븐 (40℃)에서 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다 (43.69 g). MS (apci) m/z = 239.9 (M+H). ^{1}H NMR (d^6-DMSO) δ 11.38 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.88 (s, 3H).

[1013] 단계 3: 3-시아노-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트의 제조. DMA (365 mL) 중 4-히드록시-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 (43.69 g, 182.6 mmol)의 현탁액에 DIEA (63.6 mL, 365.3 mmol)에 이어서, 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)술포닐)메탄술폰아미드 (71.77 g, 200.9 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반한 다음, H_2O (4 L)에 천천히 부었다. 생성된 현탁액을 2 시간 동안 교반한 다음, 진공 여과하였다. 여과 케이크를 H_2O (3 x 500 mL)에 의해 세정하고, 밤새 공기 건조시켰다. 이어서, 여과 케이크를 DCM (1.6 L)에 용해시키고, 생성된 2상 혼합물을 상분리하였다. 유기 층을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 셀라이트(Celite)®를 통해 여과하고, DCM에 의해 세정하였다. 합한 유기 층을 농축시켜, 표제 화합물을 90% 순수한 황갈색 고체 (64.3 g, 95% 수율)로서 수득하였다. 표제 화합물의 순도를 실리카 크로마토그래피 (0-90% 아세톤/헥산)를 통해 >95%로 추가로 개선시킬 수 있다. ^{19}F NMR ($CDCl_3$) δ -72.0. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.66 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 4.01 (s, 3H).

[1014] **중간체 A6**



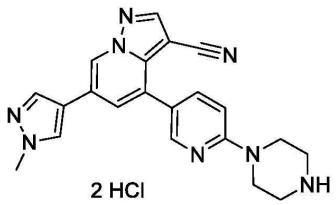
[1015]

[1016] tert-부틸 4-(5-(3-시아노-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트.

[1017] 디옥산 (250 mL) 중 3-시아노-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (중간체 **A5**; 10.0 g, 26.9 mmol) 및 tert-부틸 4-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2- 디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (12.6 g, 32.3 mmol)의 혼합물에 2 M $Na_2CO_{3(aq)}$ (14.3 g, 135 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물에 15 분 동안 질소를 살포한 후, $Pd_2(dba)_3$ (1.23 g, 1.35 mmol) 및 X-Phos (2.57 g, 5.39 mmol)를 도입시켰다. 혼합물에 추가 5 분 동안 질소를 살포한 다음, 80℃에서 밤새 가열하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 H_2O (1.5 L)에 붓고, 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, H_2O (3 x 200 mL), MTBE (4 x 100 mL) 및 헥산 (4 x 100 mL)에 의해 순차적으로 세정하고, 진공하에 밤새 건조시킨

후에 표제 화합물을 고체 (12 g, 92% 수율)로서 수득하였다. MS (apci) m/z = 485.2 (M+H).

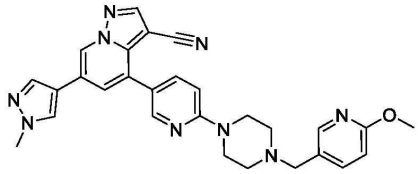
[1018] **중간체 A7**

[1019] 

[1020] 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 디히드로클로라이드

[1021] MeOH (12 mL) 및 DCM (50 mL) 중 tert-부틸 4-(5-(3-시아노-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (**A6**, 12.0 g, 24.77 mmol)의 용액에 HCl (iPrOH 중 5-6M, 49.53 mL, 247.7 mmol)을 첨가하였다. 주위 온도에서 21 시간 동안 교반한 후, 반응을 MeOH (50 mL) 및 DCM (50 mL)으로 희석하였다. LCMS가 반응이 완료되었음을 나타낼 때까지 현탁액을 주위 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, Et_2O (5 x 50 mL)로 세정한 다음, 19 시간 동안 45℃ 진공 오븐에서 건조시켜, 표제 화합물 (9.97 g, 88% 수율)을 수득하였다. MS (apci) m/z = 385.1 (M+H).

[1022] **화학식 I의 화합물**

[1023] 

[1024] 4-(6-(4-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴

[1025] 절차 1: 건조 DMA (2.5 mL) 중 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 디히드로클로라이드 (**A7**; 0.125 g, 0.273 mmol)의 실온 용액을 TEA (114 μL, 0.820 mmol), $Me_4N(AcO)_3BH$ (144 mg, 0.547 mmol) 및 6-메톡시니코틴알데히드 (0.0750 g, 0.547 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 교반한 다음, 물 및 $CHCl_3$로 켄칭시키고, 30 분 동안 교반하였다. 생성된 2상 혼합물을 PS 프릿을 통해 여과하고, 수성 층을 $CHCl_3$로 세척하였다. 유기 여액을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 C18 역상 크로마토그래피 (구배 용리제로서 5-90% ACN/물)에 의해 정제하여, 표제 화합물 (56 mg, 41% 수율)을 수득하였다. MS (apci) m/z = 506.0 (M+H).

[1026] 절차 2: 반응 용기를 6-(-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 테트라히드로클로라이드 (**A7**; 19.0 g), 및 6-메톡시니코틴알데히드 (7.37 g)로 충전하였다. DMSO (247 mL)에 이어서 트리에틸아민 (15 mL)을 첨가하였다. 황색 슬러리를 실온에서 ~2.5 시간 동안 교반한 다음, 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 (15.2 g)를 한 부분으로 첨가하고, 반응을 30℃로 가열하고, 밤새 교반하였다. 반응의 완료를 HPLC에 의해 판단하였고, 혼합물을 얼음/수조에서 19℃로 냉각시켰다. 온도를 30℃ 미만으로 유지하면서 물 (550 mL)을 천천히 첨가하였다. 현탁액을 3.5 시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 케이크를 물 (2 x 285 mL)로 세척하였다. 고체를 45℃에서 진공 오븐에서 건조시켜, 표제 화합물 (18.0 g, 99.4%)을 수득하였다. 결정질 고체를 XRPD에 의해 분석하였고, 화학식 I 형태 A와 일치하는 회절 패턴을 생성하였다.

[1027] **실시예 2: 화학식 II-IV의 화합물의 합성**

[1028] **중간체 B1**

[1029] 

[1030] 4-브로모-6-히드록시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴

[1031] 단계 1: 1-아미노-3-브로모-5-메톡시피리딘-1-이움-2,4,6-트리메틸벤젠술포네이트의 제조. 0℃로 냉각된 디클로로메탄 (570 mL) 중 O-(메시틸술포닐)히드록실아민 (중간체 **R1**, 26.6 g, 117 mmol)의 용액에 3-브로모-5-메톡시피리딘 (22.1 g, 117 mmol)을 일부씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반한 다음, 추가의 3-브로모-5-메톡시피리딘 (250 mg, 1.39 mmol)으로 처리하고, 0℃에서 추가 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Et_2O (600 mL)로 희석하고, 0℃에서 10 분 동안 교반한 다음, 진공 여과하고, Et_2O (3 x 250 mL)로 세척하였다. 부피가 약 1/3 감소하였을 때, 여액으로부터 추가의 침전물을 수득하였고, 이를 여과에 의해 수집하였다. 두 여과 케이크 모두 진공하에 건조시켜, 표제 화합물 (39.3 g, 83% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.25 (br s, 1H), 8.99 (m, 1H), 8.74 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.65 (s, 6H), 2.22 (s, 3H).

[1032] 단계 2: 에틸-6-브로모-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 및 에틸-4-브로모-6-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 제조. DMF (82 mL) 중 1-아미노-3-브로모-5-메톡시피리딘-1-이움-2,4,6-트리메틸벤젠술포네이트 (33.24 g, 82.42 mmol)의 기계적으로 교반된 백색 현탁액에 주위 온도에서 TEA (22.98 mL, 164.8 mmol)를 첨가한 후, 에틸 프로피올레이트 (16.71 mL, 164.8 mmol)를 적가하였다. 2 일 동안 강력 교반한 후, 급속 교반중인 얼음물 (820 mL)에 일부씩 첨가하여 반응을 켄칭시켰다. 혼합물을 주위 온도에서 10 분 동안 교반한 다음, 진공 여과하였다. 수집한 고체를 물로 세정하고, 공기 건조하여, 표제 화합물을 약 4:1의 이성질체 비 (^{1}H NMR에 의해)로 오렌지색 고체로서 수득하였고, 주 이성질체로서 6-Br 이성질체 (21 g)를 가졌다. 습윤 고체 이성질체 혼합물 (약 75% w/w)을 추가로 정제하지 않고 단계 3에서 바로 사용하였다. MS (apci) m/z = 298.9, 300.9 (M+H). 위치이성질체 비는 ^{1}H NMR (CDC13) δ 3.98 (6-Br 이성질체) 대 3.83 (4-Br 이성질체)에서 MeO 화학적 이동에 의해 결정하였다.

[1033] 단계 3: 6-브로모-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘 (중간체 B1) 및 4-브로모-6-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘의 제조. 단계 2로부터의 에틸-6-브로모-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 및 에틸-4-브로모-6-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 이성질체 혼합물 (15 g, 50.1 mmol)을 48% HBr (114 mL)에 교반하면서 첨가한 다음, 80℃에서 90 분 동안 가열한 후, 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 생성된 현탁액을 진공 여과하고, 물로 세정하였다. 수성 여액 및 여과 케이크를 독립적으로 처리하였다. 여과 케이크를 MTBE에 녹이고, 진공 여과하여, 불용성 불순물을 제거하였다. MTBE 여액을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜, 6-브로모-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘을 베이지색 고체 (약 98:2 6-/4- Br; 5.08 g)로서 수득하였다. MS (apci) m/z = 226.9, 228.9 (M+H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.26 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 3.94 (s, 3H). 독립적으로, 원래의 수성 반응 혼합물 여액을 EtOAc (2 X 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 DCM (50 mL)에 녹인 다음, 여과하여, 불용성 고체를 제거하였다. DCM 여액을 진공하에, 이어서 실리카 크로마토그래피 (0 내지 50% EtOAc/헥산)에 의해 농축시켜, 6-브로모-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘 (중간체 1)의 제2 배치를 백색 고체 (상부 R_f 스팟, 2.06 g)로서 수득하였고, 뿐만 아니라 부 이성질체 표제 화합물 4-브로모-6-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘 또한 백색 고체 (하부 R_f 스팟, 1.32 g)로서 수득하였다. MS (apci) m/z = 226.9, 228.9 (M+H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.02 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.55 (m, 1H), 3.80 (s, 3H).

[1034] 단계 4: 4-브로모-6-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르브알데히드의 제조: DMF (220 mL) 중 4-브로모-6-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘 (5.0 g, 22 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시킨 다음, $POCl_3$ (6.2 mL, 66 mmol)로 천천히 처리하였다. 반응을 주위 온도로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 물 (220

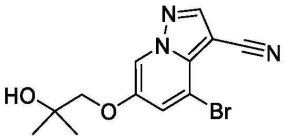
mL)로 켄칭시키고, 6 M $NaOH_{(aq)}$에 의해 pH 9-10으로 염기성화시켰다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음, 진공 여과하였다. 고체를 물 (3 x 50 mL) 및 MTBE (3 x 50 mL)로 순차적으로 세정하였다. 수집된 고체를 DCM (500 mL) 중에 현탁시키고, 초음파조에서 30 분 동안 교반한 다음, 진공 여과하였다. 여액은 유지시켰고, 여과 케이크를 물 (300 mL)에 녹이고, DCM으로 추출하였다. 유기 추출물을 유지된 DCM 여액과 합하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공하에 농축시켜, 표제 화합물 (4.84 g, 86% 수율)을 수득하였다. MS (apci), m/z = 256.9 (M+H).

[1035] 단계 5: 4-브로모-6-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르브알데히드 옥심의 제조. EtOH (253 mL) 중 4-브로모-6-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르브알데히드 (4.84 g, 19.0 mmol)의 현탁액에 주위 온도에서 물 (127 mL) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (1.98 g, 28.5 mmol)를 첨가하였다. 50℃에서 밤새 교반한 후에, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (150 mL) 중에 현탁시킨 다음, 포화된 $NaHCO_{3(aq)}$ (30 mL)에 의해 천천히 켄칭시켰다. 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 후, 현탁액을 진공 여과하고, 여과 케이크를 H_2O (500 mL) 및 MTBE (100 mL)로 순차적으로 세정하여, 표제 화합물을 2:1 E/Z 혼합물 (5.13 g, 정량적인 수율)로서 수득하였고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. MS (apci) m/z = 271.9 (M+H).

[1036] 단계 6: 4-브로모-6-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴의 제조. 아세트산 무수물 (172.9 mL, 1833 mmol) 중 4-브로모-6-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르브알데히드 옥심 (4.95 g, 18.33 mmol)의 E/Z 혼합물을 140℃에서 25 시간 동안 교반한 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 생성된 현탁액을 얼음조에서 15 분 동안 추가로 냉각시킨 다음, 진공 여과하고, 물 (200 mL) 및 MTBE (300 mL)로 순차적으로 세정하여, 표제 화합물 (3.74 g, 81% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (d^6-DMSO): δ 8.70 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 3.83 (s, 3H).

[1037] 단계 7: 4-브로모-6-히드록시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴의 제조: DCE (500 mL) 중 4-브로모-6-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 (50.0 g, 198.4 mmol)의 슬러리를 $AlCl_3$ (79.34 g, 595.1 mmol)로 처리하였다. $N_{2(g)}$ 분위기하에, 생성된 혼합물을 76℃에서 19 시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시켰다. 세정 용매로서 THF (1750 mL)를 사용하여, 반응 혼합물을 THF (1000 mL) 중 황산나트륨 10수화물 (10 eq, 639 g)의 기계적으로 교반된 현탁액에 부었다. 주위 온도에서 밤새 교반한 후, 생성된 현탁액을 여과하고, 고체를 추가의 THF (2 x 250 mL)로 세정하였다. 여액을 진공하에 농축시키고, 생성된 고체를 고진공하에 3 일 동안 건조시켜, 표제 화합물 (46.18 g, 98% 수율)을 후속적인 사용을 위해 불충분한 순도로 수득하였다. ^{1}H NMR (d^6-DMSO): δ 10.48 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.64 (3, 1H).

[1038] **중간체 B2**

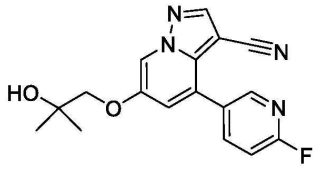


[1039]

[1040] 4-브로모-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴

[1041] 압력 용기에서, DMF (50 mL) 중 4-브로모-6-히드록시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 (중간체 **B1**; 10.0 g, 42.0 mmol) 및 $K_2CO_{3(s)}$ (17.4 g, 126 mmol)의 혼합물을 2,2-디메틸옥시란 (36.9 mL, 420 mmol)으로 처리하였다. 용기를 밀봉하고, 반응 혼합물을 60℃에서 12 시간 동안 교반한 다음, 85℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 실온의 혼합물을 물 (400 mL)에 부은 다음, 주위 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 진공 여과하고, 여과 케이크를 물로 세정하였다. 고체를 수집하고, 진공하에 건조시켜, 표제 화합물 (11 g, 84% 수율)을 깨끗하게 수득하였다.

[1042] **중간체 B3**

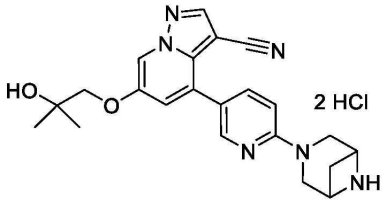


[1043]

[1044] 4-(6-플루오로피리딘-3-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴

[1045] 디옥산 (200 mL) 중 4-브로모-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 (**중간체 B2**; 10.0 g, 32.2 mmol), 2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (10.8 g, 48.4 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (1.12 g, 0.967 mmol)의 혼합물을 2 M $Na_2CO_{3(aq)}$ (64.5 mL, 129 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물에 $Ar_{(g)}$를 살포한 다음, $N_{2(g)}$ 분위기하에 85℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후에, 생성된 혼합물을 저온수 (1.5 L)에 부었다. 혼합물의 pH를 10% 시트르산의 첨가에 의해 약 pH 6로 조정하였다. 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 후, 생성된 현탁액을 진공 여과하였다. 고체를 수집하고, 진공하에 건조시켜, 표제 화합물 (10 g, 95% 수율)을 깨끗하게 수득하였다.

[1046] **중간체 B4**



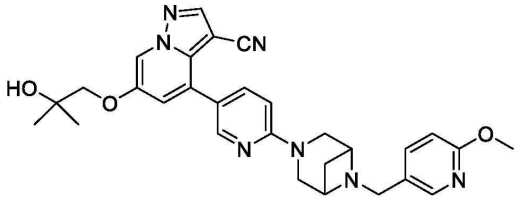
[1047]

[1048] 4-(6-(3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 디히드로클로라이드

[1049] 단계 1: tert-부틸-3-(5-(3-시아노-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)피리딘-2-일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-카르복실레이트의 제조. DMSO (7 mL) 중 4-(6-플루오로피리딘-3-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 (중간체 B3; 1.70 g, 8.55 mmol), 3,6-디아자-비시클로[3.1.1]헵탄-6-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.70 g, 8.55 mmol) 및 $K_2CO_{3(s)}$ (7.88 g, 57.0 mmol)의 혼합물을 90℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 진한 슬러리를 추가의 DMSO (2 mL)로 희석하고, 90℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 물 (100 mL)로 희석하였다. 수성 혼합물을 DCM으로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 무수 $MgSO_{4(s)}$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (구배 용리제 시스템으로서 30-80% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여, 표제 화합물 (2.87 g, 100% 수율)을 깨끗하게 수득하였다. MS (apci) m/z = 505.2 (M+H).

[1050] 단계 2: 4-(6-(3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 디히드로클로라이드의 제조. DCM (20 mL) 중 tert-부틸-3-(5-(3-시아노-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)피리딘-2-일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-카르복실레이트 (단계 1 참고; 3.05 g, 6.04 mmol)의 용액을 디옥산 중 4 N HCl (15.1 mL, 60.4 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 12 시간 동안 교반한 다음, 진공하에 농축시켰다. 조 잔류물을 DCM 및 톨루엔으로 희석한 다음, 초음파 처리한 후, 진공하에 농축시켜, 표제 화합물을 디히드로클로라이드 염 (2.44 g, 정량적인 수율)으로서 수득하였다. MS (apci) m/z = 405.2 (M+H).

[1051] **화학식 II의 화합물**



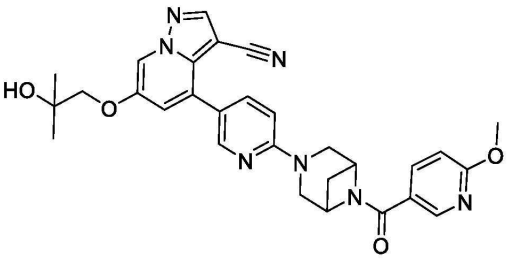
[1052]

[1053] 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-4-(6-(6-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴

[1054] DCM (30 mL) 중 4-(6-(3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 디히드로클로라이드 (중간체 **B4**, 6.0 g, 12.6 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민 (5.3 mL, 37.7 mmol)를 첨가한 후, 6-메톡시니코틴알데히드 (2.59 g, 18.9 mmol)에 이어 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 (5.33 g, 25.1 mmol)를 교반하면서 한번에 첨가하였다. 추가의 DCM (30 mL)을 첨가하고, 반응을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)에 붓고, DCM (200 mL)으로 추출하였다. 상-분리 이후에, 유기 층을 물 (2 x 200 mL)로 세척하였다. 합한 수성 세척물을 DCM (200 mL)으로 역추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (250 mL)로 세척하고, 상 분리기 프릿에 통과시키고, 활성탄 (다르코(Darco) G-60, 6 g)으로 처리하였다. 주위 온도에서 2 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 진공-여과하고, DCM (3 x 10 mL)으로 세정하였다. 여액을 3-(트리메톡시실릴)프로판-1-티올 (11 g, 7.4 mmol)로 처리하고, 밤새 기계적으로 교반하였다. 혼합물을 진공-여과하고, 회전식 증발기에서 약 200 mL로 농축시켰다. 흐려질 때까지 상기 DCM 용액에 헵탄 (150 mL)을 교반하면서 일부씩 첨가하였다. 90 분 동안 교반한 후, 백색 슬러리를 진공-여과하고, 헵탄 (200 mL)으로 세정하여, 표제 생성물을 미세 결정질 백색 분말 (3.9 g, 59%)로서 수득하였다.

[1055] DMSO/물 중 화학식 II의 화합물의 재결정화를 다음과 같이 수행하였다. 반응 플라스크에 화학식 II의 화합물 (10.1 g) 및 DMSO (110 mL)를 충전하였다. 모든 고체가 용액 중에 있을 때까지 혼합물을 50℃로 가열하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 연마 여과하였다. DMSO (10 mL)를 여과기를 통해 세척액으로서 충전하였다. 생성된 용액을 45℃로 가열하고, 물 (5 mL)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반하였고, 시드 층이 형성되었다. 물 (25 mL)을 1 시간에 걸쳐 첨가하고, 슬러리를 45℃에서 추가 1 시간 동안 숙성시켰다. 이어서, 슬러리를 25℃로 냉각시키고, 2 시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 케이크를 물 (20 mL x 3), MeOH (20 mL x 2) 및 MTBE (20 mL x 2)로 세척하였다. 케이크를 실온에서 진공 오븐에서 건조시켜, 9.35 g (74%)의 표제 화합물을 수득하였다. MS (apci) m/z = 526.2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.64 (d, 1H, J=2.3 Hz), 8.55 (s, 1H), 8.38 (d, 1H, J=2.3 Hz), 8.04 (d, 1H, J=2.3 Hz), 7.80 (dd, 1H, J=8.6, 2.3 Hz), 7.64 (dd, 1H, J=8.6, 2.3 Hz), 7.27 (d, 1H, J=2.0 Hz), 6.76 (d, 1H, J=8.6 Hz), 6.73 (d, 1H, J=8.2 Hz), 4.67 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (d, 2H, J=12.5 Hz), 3.64 (d, 2H, J=5.9Hz), 3.51 (br d, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.47 (m, 1H), 1.55 (d, 1H), 1.20 (s, 6H).

[1056] **화학식 III의 화합물**



[1057]

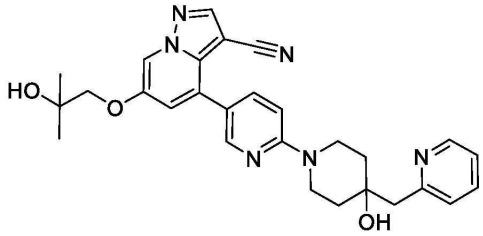
[1058] 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-4-(6-(6-(6-메톡시니코티노일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴

[1059] DMSO (63 mL) 중 4-(6-(3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 디히드로클로라이드 (**중간체 B4**, 4.50 g, 9.43 mmol)의 혼합물에 6-메톡시니코틴산 (1.73 g, 11.3 mmol)에 이어서, 후니그(Hunig) 염기 (5.25 mL, 30.2 mmol) 및 HATU (4.30 g, 11.3

mmol)를 첨가하였다. 이를 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 물 (500 mL) 및 포화 $NaHCO_3$ (50 mL)의 혼합물에 부은 다음, 4 시간 더 교반하였다. 현탁액을 진공-여과하고, 수집된 고체를 먼저 MTBE (100 mL)로 연화처리한 다음, 플래쉬 실리카 크로마토그래피 (1% NH_4OH와 함께 DCM 중 1-15% MeOH)로 처리하여, 표제 생성물을 수득하였다. 이 생성물을 최소량의 DCM 중에 용해시킨 다음, 현탁액이 나타날 때까지 MTBE를 천천히 첨가함으로써 재결정화시켰다. 여과한 후에, 고진공하에 40-45℃에서 2 일 동안 건조시켜, 표제 생성물을 결정질 백색 분말 (4.0 g, 78.6%)로서 수득하였다.

[1060] CH_3CN/물 중 표제 생성물의 추가의 재결정화를 다음과 같이 수행하였다. CH_3CN (222 mL) 중 표제 생성물 (37 g)의 혼합물을 환류 가열하여, 투명한 용액을 수득하였다. 이어서, 동일한 온도에서 교반하면서 물 (333 mL)을 천천히 첨가하였다. 첨가 후에, 가열을 중단하고, 혼합물을 RT로 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 고체를 진공-여과를 통해 수집하고, 고진공하에 40-45℃에서 밤새 건조시켜, 표제 생성물을 결정질 백색 분말 (24 g, 65%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (DMSO-d^6) δ 8.60-8.65 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.49-8.51 (m, 1H), 8.28-8.31 (d, 1H), 7.91-7.95 (m, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 6.65-6.69 (d, 1H), 4.84-4.94 (br.m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.51-4.63 (br.m, 1H), 4.04-4.20 (br.m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.60-3.63 (m, 2H), 3.42-3.53 (br.m, 1H), 2.75-2.85 (m, 1H), 1.63-1.69 (m, 1H), 1.18 (s, 6H). MS (apci) m/z = 540.2 (M+H).

[1061] **화학식 IV의 화합물**



[1062]

[1063] 6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)-4-(6-(4-히드록시-4-(피리딘-2-일메틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴

[1064] DMSO (2 mL) 중 4-(6-플루오로피리딘-3-일)-6-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴 (**중간체 B3**, 90 mg, 0.276 mmol)의 현탁액에 DIEA (193 μL, 1.10 mmol)를 첨가한 후, 4-(피리딘-2-일메틸)피페리딘-4-올 히드로클로라이드 (69 mg, 0.303 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 60 시간 동안 교반한 다음, C18 역상 크로마토그래피 (구배 용리제로서 0.1% TFA와 함께 물 중 5-95% 아세토니트릴을 사용함)에 의해 바로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진공하에 부분 농축시켜, ACN을 제거한 다음, 포화된 $NaHCO_{3(aq)}$와 DCM 사이에서 분배하였다. 2상 혼합물을 추가의 DCM (2x)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 $MgSO_{4(s)}$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 Et_2O (2 mL) 중에서 초음파 처리한 다음, 진공하에 농축시켜, 표제 화합물 (48 mg, 35% 수율)을 수득하였다. MS (apci) m/z = 499.2 (M+H).

[1065] 형태 A의 추가의 재결정화 및 단리: 반응 용기에 화학식 IV의 화합물 (10 g)을 첨가하고, DMSO (50 mL)를 첨가하고, 혼합물을 교반하였다. 10 분 후에, 모든 화학식 IV의 화합물을 용해시킨 다음, 물 (4 X 5 mL, 총 20 mL)을 적가하였다. 10 분 동안 교반한 후에, 연한 현탁액이 형성되었다. 추가의 물 (3 x 5 mL, 총 15 mL)을 첨가하고, 30-60 분 동안 교반한 후, 현탁액을 여과하였다. 케이크를 물 (10 mL), MTBE (50 mL)로 세척한 다음, 고체를 주위 온도에서 진공하에 건조시켜, 9.2 g의 화학식 IV의 화합물을 수득하였다. 결정질 고체를 DSC 및 XRPD에 의해 분석하여, 화학식 IV의 화합물에 대한 형태 A의 일치하는 흡열 및 회절 패턴이 생성되었다.

[1066] **실시예 3: 화학식 I의 화합물에 대한 다형체 염 스크린**

[1067] **A. 화학식 I의 화합물의 유리 염기의 용해도 연구**

[1068] 화학식 I의 화합물의 유리 염기의 용해도를 13가지 용매 중에서 25℃ 및 60℃에서 실험하였다. 용해도를 혼합된 용매계, 예컨대 DCM/EtOH, DMSO/EtOH, DMSO/물, THF/EtOH, 및 THF/물에서도 실험하였다.

[1069] 용해도 연구를 다음과 같이 수행하였다. 10-20 mg의 유리 염기를 1 mL의 용매 중에서 밤새 실온에서 교반하였

고; 25℃에서의 용해도를 기록하였다. 이어서, 샘플을 60℃로 가열하였다. 고체가 가열시 용해되는 경우에는, 더 많은 유리 염기를 3 내지 5 mg 분량으로 첨가하였다. 용해도 시험의 결과가 **표 5-10** 및 **도 1a-1e**에 도시된다.

[1070] **표 5. 화학식 I의 화합물의 유리 염기의 일반적인 용해도**

용매	25 °C에서의 용해도 (mg/mL)	고체가 60 °C에서 용해되는가?
EtOAc	0.36	아니오
iPAc	0.25	아니오
MeOH	0.07	아니오
EtOH	0.04	아니오
톨루엔	0.35	아니오
아세톤	0.44	아니오
IPA	0	아니오
MEK	0.69	아니오
THF	2.59	예 (10.2-13.0 mg/mL)
ACN	0.33	아니오
DMA	12.9	>40 mg/mL
DCE	4.6	연구되지 않음
DCM	15.5	N/A
물	0.07	N/A
0.1M HCl	1.5	연구되지 않음

[1071]

[1072] 유리 염기는 THF, DMA 및 DCM 중에서 각각 2.59 mg/mL, 12.9 mg/mL 및 15.5 mg/mL의 용해도를 나타내었다. 시험한 대부분의 용매계의 경우, 60℃로 가열한 후에 유리 염기가 용해되지 않았다. 60℃에서 THF 중에 10-13 mg의 유리 염기가 용해되었지만, 상기 용액은 13 mg에서 유백색으로 변하였다. 총 40 mg의 유리 염기를 첨가한 후에, 60℃에서 DMA 중에서의 용해도 연구를 중단하였다.

[1073] **표 6. 실온에서 DCM/EtOH 중에서 화학식 I의 화합물의 유리 염기의 용해도**

EtOH 중 % DCM	용해도 (mg/mL)
0	0.05
10	0.06
20	0.26
30	0.87
40	2.53
50	7.42
60	16.6
70	22.7
80	29.0
90	34.2
100	17.3

[1074]

[1075] DCM/EtOH 혼합물 중에서 유리 염기의 용해도가 **도 1a** 및 상기 **표 6**에 도시되어 있다.

[1076] **표 7. 실온에서 DMSO/EtOH 중에서 화학식 I의 화합물의 유리 염기의 용해도**

EtOH 중 % DMSO	용해도 (mg/mL)
0	0.05
10	0.09
20	0.18
30	0.39
40	0.61
50	1.14
60	1.80
70	2.57
80	4.28
90	4.44
100	6.96

[1077]

[1078] DMSO/EtOH 혼합물 중에서 유리 염기의 용해도가 **도 1b** 및 상기 **표 7**에 도시되어 있다.

[1079] **표 8. 실온에서 DMSO/H_2O 중에서 화학식 I의 화합물의 유리 염기의 용해도**

H_2O 중 % DMSO	용해도 (mg/mL)
0	0
10	0.09
20	0.08
30	0.09
40	0.10
50	0.09
60	0.10
70	0.15
80	0.35
90	1.52
100	6.96

[1080]

[1081] DMSO/H_2O 혼합물 중에서 유리 염기의 용해도가 **도 1c** 및 상기 **표 8**에 도시되어 있다.

[1082] **표 9. 실온에서 THF/EtOH 중에서 화학식 I의 화합물의 유리 염기의 용해도**

EtOH 중 % THF	용해도 (mg/mL)
10	0.29
20	0.34
30	0.55
40	0.82
50	1.38
60	1.97
70	2.51
80	3.09
90	3.18
100	2.59

[1083]

[1084] THF/EtOH 혼합물 중에서 유리 염기의 용해도가 **도 1d** 및 상기 **표 9**에 도시되어 있다.

[1085] **표 10. 실온에서 THF/H_2O 중에서 화학식 I의 화합물의 유리 염기의 용해도**

EtOH 중 % THF	용해도 (mg/mL)
10	0.15
20	0.13
30	0.35
40	1.36
50	2.50
60	3.76
70	6.17
80	6.65
90	6.56
100	2.59

[1086]

[1087] THF/H_2O 혼합물 중에서 중에서 유리 염기의 용해도가 **도 1e** 및 상기 **표 10**에 도시되어 있다.

[1088] **표 11**에 도시된 바와 같이 화학식 I의 화합물의 유리 염기의 가능한 재결정화 조건을 측정하기 위해 연구를 수행하였다.

[1089] **표 11. 화학식 I의 화합물의 유리 염기에 대한 재결정화 시도**

규모 (g)	용매 (vol)// 역용매 (vol)	Temp (℃)	시간 (hr)	LTF (mg/mL)	설명
0.05	DMSO (18)// EtOH 200 도수 (27)	70℃ 내지 RT	16	1.20	유리 염기를 70℃에서 DMSO 중에 용해시킴. EtOH를 천천히 첨가함. 냉각을 시작한지 1 시간후에 고체가 천천히 나타남. 밤새 냉각시킴. 여과함. 78.6% 회수됨
0.10	DMSO (18)// EtOH 200 도수 (25)	70℃ 내지 RT	16	1.20	유리 염기를 70℃에서 DMSO 중에 용해시킴. 흐려질 때까지 EtOH를 천천히 첨가함. 70℃에서 고체가 신속하게 나타남. 밤새 냉각시킴. 여과함. 83.6% 회수됨.
0.10	DMSO (18)// EtOH 200 도수 (18)	70℃ 내지 RT	16	2.26	유리 염기를 70℃에서 DMSO 중에 용해시킴. 흐려질 때까지 EtOH를 천천히 첨가함. 밤새 냉각시킴. 여과함. 80.5% 회수됨.
5.0	DMSO (20)// EtOH 200 도수 (20)	70℃ 내지 RT	16	1.6	유리 염기를 70℃에서 DMSO 중에 용해시킴. 흐려질 때까지 EtOH를 천천히 첨가함. 밤새 냉각시킴. 여과함 88% 회수됨.
0.12	DMSO (18)//EtOH 200 도수 (33)	70℃ 내지 RT	16	1.00	유리 염기를 70℃에서 DMSO 중에 용해시킴. 흐려질 때까지 EtOH를 천천히 첨가함. 밤새 냉각시킴. 여과함. 85% 회수됨.
0.10	DMSO (18)//EtOH 200 도수 (28)	70℃ 내지 RT	16	1.03	유리 염기를 70℃에서 DMSO 중에 용해시킴. 40℃로 냉각시키고, 흐려지기 시작하고, EtOH를 천천히 첨가함. 고체가 즉시 나타남. 78.2% 회수됨.
0.10	DMSO (18)//EtOH 190 도수 (28)	70℃ 내지 RT	72	0.70	유리 염기를 70℃에서 DMSO 중에 용해시킴. 흐려질 때까지 EtOH를 천천히 첨가함. 밤새 냉각시킴. 여과하지 않음.
0.10	90% DCM/EtOH (25)// EtOH 200도수 (19)	40℃ 내지 RT	16	2.38	유리 염기를 40℃에서 EtOH 중 90% DCM 중에 용해시킴. 흐려질 때까지 EtOH를 천천히 첨가함. 고체가 40℃에서 반느리게 파괴됨. 밤새 냉각시킴.
0.10	66% DCM/EtOH (30)// EtOH 200도수 (20)	40℃ 내지 RT	16	3.70	유리 염기를 40℃에서 EtOH 중 66% DCM 중에 용해시킴. EtOH를 천천히 첨가하고, 여전히 용액임. 밤새 냉각시킴. 아침에 고체가 존재함

[1090]

1.0	DMSO (6)//H2O(24)	100℃ 내지 RT	24	1.1	유리 염기를 100℃에서 DMSO 중에 용해시킴. H_2O를 천천히 첨가하여 슬러리를 만듦. 100℃에서 10 시간 동안 가열한 다음, 밤새 RT로 냉각시킴. 20 부피의 H_2O로 세척함. 오븐에서 건조시킴. 회수 - TBD
1.0	DMSO (10)//EtOH 200 도수 (20)	100℃ 내지 RT	24	0.9	유리 염기를 100℃에서 DMSO 중에 용해시킴. 75℃로 냉각시킴. EtOH를 천천히 첨가하여 슬러리를 만듦. 75℃에서 10 시간 동안 교반한 다음, 밤새 RT로 냉각시킴. 여과함. 20 부피의 H_2O로 세척함. 오븐에서 건조시킴. 회수 - TBD
1.0	EtOH 200 도수 (20)	75℃ 내지 RT	24	0.6	유리 염기를 75℃에서 EtOH 중에서 슬러리화함. 75℃에서 24 시간 동안 가열함. RT로 냉각시키고, 여과함. 20 부피의 H_2O로 세척함. 오븐에서 건조시킴. 회수 - TBD

[1091]

[1092] 화학식 I의 화합물의 유리 염기는 70℃에서 18 부피의 DMSO 중에 및 100℃에서 6 부피의 DMSO 중에 용해되는 것으로 확인되었다. EtOH를 70℃에서 DMSO 용액에 첨가하였고; ~18 부피의 EtOH (1:1 DMSO/EtOH) 이후에 용액이 흐려지기 시작했다. 추가의 EtOH는 70℃에서 고체가 파괴되게 하였다.

[1093] **B. 화학식 I의 화합물의 유리 염기의 특징분석**

[1094] 상기 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조된 화학식 I의 화합물을 PLM, XRPD, DSC, TGA, DVS, FTIR, 및 ^{1}H NMR에 의해 분석하였고, 형태 A인 것으로 확인되었다 (**도 2a-2g**). X-선 분말 회절 스캔은 **도 2a**에 도시되어 있다. X-선 분말 회절 스캔의 피크는 하기 **표 12**에 도시되어 있다. 화학식 I의 화합물의 유리 염기의 상이한 로트에 대한 X-선 분말 회절 스캔의 오버레이가 **도 2b**에 도시된다. DSC에 의해 대략 187℃의 개시에서부터 작은 흡열 사건이 관찰된 후에, 대략 224℃의 개시에서부터 흡열 사건이 관찰되었다 (**도 2c**). 등온성 (25℃) DVS 스캔은 **도 2d**에 도시되어 있다. TGA 분석은 가열 개시에서부터 대략 238℃까지 1.1%의 중량 손실을 나타내었다 (**도 2e**). FTIR 스펙트럼은 **도 2f**에 도시되어 있다. NMR (DMSO-d^6 중에서) 스펙트럼은 **도 2g**에 도시되어 있다.

[1095] 표 12. 화학식 I의 화합물의 형태 A의 XRPD 피크

2-세타	d(Å)	높이	H%
4.44	19.90	92.00	100.00
9.05	9.76	5.70	6.20
11.29	7.83	1.60	1.70
13.48	6.56	32.30	35.10
14.58	6.07	73.80	80.20
14.94	5.93	8.50	9.30
15.29	5.79	0.40	0.40
15.66	5.65	2.90	3.10
16.41	5.40	5.10	5.60
17.19	5.15	9.90	10.80
17.45	5.08	16.70	18.10
17.75	4.99	12.90	14.10
18.27	4.85	36.40	39.60
18.77	4.73	36.10	39.30
19.69	4.50	4.00	4.40
20.03	4.43	13.70	14.90
20.51	4.33	4.90	5.40
20.95	4.24	24.00	26.10
21.14	4.20	6.30	6.90
21.53	4.12	8.00	8.70
21.92	4.05	14.10	15.30
22.25	3.99	4.90	5.30
22.45	3.96	15.60	17.00
23.39	3.80	1.30	1.40

[1096]

2-세타	d(Å)	높이	H%
23.80	3.73	8.00	8.70
24.12	3.69	5.20	5.60
24.57	3.62	30.30	33.00
24.94	3.57	1.80	2.00
25.32	3.51	5.00	5.40
25.60	3.48	2.50	2.70
26.45	3.37	8.00	8.70
26.65	3.34	8.90	9.60
27.17	3.28	2.50	2.70
27.72	3.22	15.70	17.10
28.25	3.16	1.30	1.40
28.56	3.12	3.80	4.10
29.31	3.04	1.60	1.70
29.64	3.01	3.40	3.70
30.16	2.96	0.80	0.80
30.75	2.91	3.50	3.80
31.24	2.86	2.00	2.20
31.72	2.82	1.00	1.10
32.19	2.78	0.50	0.60
33.16	2.70	1.30	1.40
34.05	2.63	2.30	2.50
34.40	2.60	1.10	1.20
35.02	2.56	0.80	0.90
35.44	2.53	1.40	1.50

[1097]

[1098] C. 초기 염 스크린

[1099] 초기 염 스크린을 무기 및 유기 산 반대이온 및 DCM 또는 DMA을 용매로서 사용하여 화학식 I의 화합물에 대해 수행하였다 (DCM 중에서 화학식 I의 화합물의 유리 염기의 용해도 = 15.5 mg/mL; DMA 중에서 화학식 I의 화합물의 유리 염기의 용해도 = 12.9 mg/mL). 산 및 용매의 조합물은 하기 **표 13**에 도시되어 있다.

[1100] **표 13. 일차 염 스크린으로부터의 결과**

산	용매	외관					
		초기[3]	13 시간후	4.5 시간 동안 40℃로 가열한 후	40℃로 가열하고 밤새 냉각한 후	증발 이후	MTBE로 희석한 후
말레산[1]	DCM	고체, 분홍색 색조	고체, 약간 분홍색 색조	N/A	N/A	N/A	N/A
L-락트산	DCM	맑음, 고체 없음	맑음, 고체 없음, 분홍색 색조	N/A	N/A	갈색, 건조시 점착성 오일	N/A
아세트산	DCM	맑음, 고체 없음	맑음, 고체 없음, 황색 색조	N/A	N/A	건조시 베이지색 고체	N/A
아디프산	DCM	약간 탁함, 바이알의 벽 상에 몇몇 "고체"	약간 탁함, 고체가 존재하는지 말하기 어려움	약간 탁함, 고체가 존재하는지 말하기 어려움	약간 탁함, 용액 중에 부유하는 미세한 입자	N/A	N/A
푸마르산	DCM	탁함	탁함, 미세 고체	탁함, 미세 고체	탁함, 미세 고체	N/A	N/A
D-글루탐산	DCM	탁함	약간 탁함, 고체가 존재하는지 말하기 어려움	탁함, 유백색	탁함, 유백색	N/A	N/A
D-말산[1]	DCM	고체, 약간 분홍색	고체, 약간 분홍색	N/A	N/A	N/A	N/A
L-말산[1]	DCM	고체, 백색	고체, 백색 (분홍색 색조)	N/A	N/A	N/A	N/A
MsOH	DCM	고체, 백색	맑음, 벽 상에 갈색 고체	맑음, 벽 상에 유백색-유사 고체(용매 손실 느슨해진 캡)	맑음, 벽 상에 유백색-유사 고체	N/A	N/A
pTsOH. H_2O	DCM	탁함, 유백색	탁함, 유백색	탁함, 유백색	탁함, 유백색	N/A	N/A
벤젠술폰산	DCM	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 분홍색, 몇몇 고체	벽 상에 일부 고체, 유백색 용액	벽 상에 일부 고체,	N/A	N/A

[1101]

					유백색 용액		
벤조산	DCM	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색	N/A	N/A	건조시 베이지색 고체	N/A
말론산	DCM	맑음, 밝은 황색 색조	백색, 탁함, 바이알의 벽 상에 몇몇 고체	벽 상에 일부 고체, 미세 고체	벽 상에 일부 고체, 미세 고체	N/A	N/A
HBr/H_2O	DCM	탁함, 바이알의 벽 상에 분홍색 "점착성" 고체	탁함, 유백색, 바이알의 벽 상에 분홍색 "점착성" 고체	탁함, 유백색, 바이알의 벽 상에 분홍색 고체	탁함, 유백색, 바이알의 벽 상에 분홍색 고체	N/A	N/A
숙신산	DCM	맑음, 밝은 황색 색조	매우 미세한 입자	미세한 입자, 벽 상에 일부 고체	매우 미세한 입자	N/A	N/A
L-타르타르산[2]	DCM	탁함, 작은 입자	탁함, 고체가 여과가능한지 말할 수 없음	고체, 분홍색 색조	고체, 분홍색 색조	N/A	N/A
HCl/H_2O	DCM	탁함	탁함, 유백색	벽 상에 갈색 "점착성" 고체, 유백색	벽 상에 갈색 "점착성" 고체, 유백색	N/A	N/A
황산	DCM	맑음, 바이알의 벽에 붙은 일부 고체	맑음, 바이알의 벽에 붙은 일부 고체	바이알의 측면 상에 고체, 부유하는 일부 고체	맑은 용액, 바이알의 벽 상에 갈색/백색 "고체"	N/A	N/A
인산	DCM	맑음, 황색 색조	맑음, 황색 색조	맑은 황색 용액, 바이알에 부착된 갈색 고체	맑은 황색 용액, 바이알에 부착된 갈색 고체	N/A	N/A
시트르산[2]	DCM	탁함, 작은 입자	고체, 백색	N/A	N/A	N/A	N/A
프로피온산	DCM	맑음	맑음, 황색 색조	N/A	N/A	건조시 베이지색 고체	N/A
D-타르타르산[2]	DCM	탁함, 일부 고체	고체, 백색	N/A	N/A	N/A	N/A

[1102]

L-글루탐산	DCM	용액 중에 부유하는 고체	약간 탁함, 고체가 존재하는지 말하기 어려움	약간 탁함, 고체가 존재하는지 말하기 어려움	탁함, 유백색	N/A	N/A
말레산	DMA	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	N/A	탁한 에멀젼
L-락트산	DMA	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	N/A	탁한 에멀젼
아세트산	DMA	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	N/A	탁한 에멀젼
아디프산	DMA	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	N/A	탁한 에멀젼
푸마르산	DMA	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	N/A	탁한 에멀젼
D-글루탐산	DMA	탁함	탁한 에멀젼	탁한 에멀젼	탁한 에멀젼	N/A	탁한 에멀젼
D-말산	DMA	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	N/A	탁한 에멀젼
L-말산	DMA	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	N/A	탁한 에멀젼
메탄술폰산	DMA	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	N/A	탁한 에멀젼
pTsOH.H_2O	DMA	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	N/A	탁한 에멀젼
벤젠 술폰산 산	DMA	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	N/A	탁한 에멀젼
벤조산	DMA	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	N/A	탁한 에멀젼
말론산	DMA	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	N/A	탁한 에멀젼
HBr/H_2O	DMA	고체 회백색	여과된 백색 고체 – 느린 여과	N/A	N/A	N/A	N/A
숙신산	DMA	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	N/A	탁한 에멀젼
L-타르타르산[3]	DMA	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	N/A	맑은 용액
프로피온산	DMA	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	N/A	탁한 에멀젼
황산	DMA	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	N/A	탁한 에멀젼
인산	DMA	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	N/A	탁한 에멀젼

[1103]

시트르산	DMA	맑은 용액	맑은 용액	맑은 용액	맑은 용액	N/A	탁한 에멀젼
HCl/H_2O	DMA	고체, 백색	여과된 백색 고체,	N/A	N/A	N/A	N/A
프로피온산	DMA	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	N/A	탁한 에멀젼
D-타르타르산[2]	DMA	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	맑음, 밝은 황색 색조	N/A	탁한 에멀젼
L-글루탐산	DMA	탁한 에멀젼	탁한 에멀젼	탁한 에멀젼	탁한 에멀젼	N/A	탁한 에멀젼
HCl/ 디옥산	DMA	에멀젼	에멀젼	에멀젼	에멀젼	N/A	에멀젼

[1104]

[1105] [1] 13 시간 후에 여과될 수 있는 고체를 제공한 산.

[1106] [2] 가열 및 냉각 후에 고체를 여과하였다.

[1107] [3] DCM 실험에 대한 관찰은 모든 실험을 설정한 후에 (제1 바이알 이후 ~1 시간) 기록하였다.

[1108] 실온에서 13 시간 후에 고체를 제공한 샘플을 여과하고, 분석하였다. 밤새 교반한 후에 고체를 제공하지 않고 투명한 용액인 샘플을 증발 건조시키거나 (DCM 중에서 반응) 또는 MTBE로 충전하였다 (DMA 중에서 반응). 생성

된 고체를 단리하고, 분석하였다. 여과 불가능한 고체를 제공한 샘플을 열 사이클링하였고; 고체 (존재하는 경우)를 가열 및 냉각 후에 여과를 통해 단리하였다. 고체의 외관은 상기 **표 13**에 도시되어 있다.

[1109] 하기 산으로부터 형성된 고체를 여과하고, 분석하였다: 말레산, D-말산, L-말산, 시트르산, L-타르타르산, D-타르타르산, HBr, 및 HCl. 하기 산의 경우에는, DCM의 증발 후에 형성된 고체 또한 분석하였다: 아세트산, 벤조산, 및 프로피온산.

[1110] 이 초기 스크린은 추가의 분석 (PLM, DSC, 등)을 위한 11개의 염을 제공하였다. 상기 염은 하기 산으로부터 형성되었다: 말레산, 아세트산, D-말산, L-말산, 시트르산, L-타르타르산, D-타르타르산, 벤조산, 프로피온산, HCl 및 HBr.

[1111] 황산 및 인산 염에 대한 추가의 스크리닝 또한 하기 **표 14**에 도시된 바와 같이 수행하였다.

[1112] **표 14. 황산 및 인산 염에 대한 상태의 스크린**

규모	용매 (Vol)	산 (당량)	온도	시간 (h)	설명
20mg	THF (100)	H_2SO_4/H_2O (1.1)	25℃	24	절대 용액이 되지 않음, 밤새 유백색 용액, 바이알의 벽에 붙은 고체
20mg	EtOH (100)	H_2SO_4/H_2O (1.1)	25℃	24	산 첨가시 진한 고체가 형성됨, 고체 겔로 변함, 밤새 유백색 용액
20mg	1:1 DCM/EtOH (100)	H_2SO_4/H_2O (1.1)	25℃	24	산 첨가시, 대부분의 고체가 용해됨. 벽 상에 점착성 고체. 밤새 유백색 용액
20mg	4:1 DCM/EtOH (100)	H_2SO_4/H_2O (1.1)	25℃	24	산을 첨가하기 전에 유리 염기가 완전히 용해됨. 거의 즉시 산이 형성됨. 밤새 여과가능한 고체
20mg	THF (100)	H_3PO_4/H_2O (1.1)	25℃	24	절대 용액이 되지 않음, 초기에는 진한 고체가 형태됨. 밤새 유백색 용액
20mg	EtOH (100)	H_3PO_4/H_2O (1.1)	25℃	24	절대 용액이 되지 않음, 진한 고체가 형성됨. 밤새 유백색 용액
20mg	1:1 DCM/EtOH (100)	H_3PO_4/H_2O (1.1)	25℃	24	바이알의 벽 상에 점착성 고체, 시간에 따라 더 진해짐. 밤새 유백색 용액
20mg	4:1 DCM/EtOH (100)	H_3PO_4/H_2O (1.1)	25℃	24	산을 첨가하기 전에 유리 염기가 완전히 용해됨. 거의 즉시 산이 형성됨. 밤새 겔

[1113]

[1114] 화학식 I의 화합물의 유리 염기는 4:1 DCM/EtOH 중에서 용해되는 것으로 확인된 반면에, THF, EtOH, 및 1:1 DCM/EtOH 중에서는 제한된 용해도를 나타내었다. 상기 **표 14**에 열거된 상태는 여과가능한 인산 염을 제공하지 않았다. 4:1 DCM/EtOH 중 황산의 사용은 밤새 교반한 후에 여과가능한 고체를 제공하였다.

[1115] **표 15**에 나타낸 산으로부터 형성된 고체를 PLM 및 DSC에 의해 분석하였고; DSC에 의해 측정한 이들 고체의 외관 및 융점은 **표 15**에 도시되어 있다. DSC 곡선은 **도 3-14**에 도시되어 있다.

[1116] **표 15. 단리된 염의 외관 및 융점**

산	여과 또는 용매 증발 이후 고체의 외관	융점 (DSC)
N/A	유리 염기	229.23℃
말레산	회색/황갈색 고체	226.84℃
D-말산	회색/황갈색 고체	212.69℃
L-말산	회색/황갈색 고체	213.52℃
시트르산	회색/황갈색 고체	197.53℃
L-타르타르산	회색/황갈색 고체	222.66℃
D-타르타르산	회색/황갈색 고체	219.24℃
아세트산	베이지색 고체	229.06℃
벤조산	베이지색 고체	229.16℃
프로피온산	베이지색 고체	228.77℃
HBr	베이지색 고체	225.25℃
HCl	회백색 고체	241.25℃
H_2SO4	회백색 고체	285.95℃

[1117]

[1118] 초기 염 스크리닝 동안에 확인된 말레산 염에 대한 DSC 온도기록도는 **도 3**에 도시되어 있다. 흡열 사건이 DSC에 의해 대략 224℃의 개시에서부터 관찰되었다. 작은 흡열 사건이 DSC에 의해 대략 208℃의 개시에서부터 관

찰되었다.

[1119] 초기 염 스크리닝 동안에 확인된 아세트산 염에 대한 DSC 온도기록도는 **도 4**에 도시되어 있다. 흡열 사건이 DSC에 의해 대략 227℃의 개시에서부터 관찰되었다.

[1120] 초기 염 스크리닝 동안에 확인된 D-말산 염에 대한 DSC 온도기록도는 **도 5**에 도시되어 있다. 흡열 사건이 DSC에 의해 대략 211℃의 개시에서부터 관찰되었다.

[1121] 초기 염 스크리닝 동안에 확인된 벤조산 염에 대한 DSC 온도기록도는 **도 6**에 도시되어 있다. 흡열 사건이 DSC에 의해 대략 228℃의 개시에서부터 관찰되었다.

[1122] 초기 염 스크리닝 동안에 확인된 L-타르타르산 염에 대한 DSC 온도기록도는 **도 7**에 도시되어 있다. 흡열 사건이 DSC에 의해 대략 216℃의 개시에서부터 관찰되었다.

[1123] 초기 염 스크리닝 동안에 확인된 시트르산 염에 대한 DSC 온도기록도는 **도 8**에 도시되어 있다. 흡열 사건이 DSC에 의해 대략 190℃의 개시에서부터 관찰되었다.

[1124] 초기 염 스크리닝 동안에 확인된 프로피온산 염에 대한 DSC 온도기록도는 **도 9**에 도시되어 있다. 흡열 사건이 DSC에 의해 대략 226℃의 개시에서부터 관찰되었다. 흡열 사건이 DSC에 의해 대략 148℃의 개시에서부터 관찰되었다.

[1125] 초기 염 스크리닝 동안에 확인된 D-타르타르산 염에 대한 DSC 온도기록도는 **도 10**에 도시되어 있다. 흡열 사건이 DSC에 의해 대략 210℃의 개시에서부터 관찰되었다. 작은 흡열 사건이 DSC에 의해 대략 159℃의 개시에서부터 관찰되었다.

[1126] 초기 염 스크리닝 동안에 확인된 L-말산 염에 대한 DSC 온도기록도는 **도 11**에 도시되어 있다. 흡열 사건이 DSC에 의해 대략 211℃의 개시에서부터 관찰되었다.

[1127] 초기 염 스크리닝 동안에 확인된 황산 염에 대한 DSC 온도기록도는 **도 12**에 도시되어 있다. 흡열 사건이 DSC에 의해 대략 277℃의 개시에서부터 관찰되었다. 작은 흡열 사건이 DSC에 의해 대략 35℃의 개시에서부터 관찰되었다.

[1128] **C. 선택된 염의 규모 증대 및 최적화**

[1129] 일차 염 스크린 동안에 제조된 염산 (HCl) 및 브로민화수소산 (HBr) 염을 추가의 분석을 위해 표 16에 도시된 바와 같이 규모 증대시켰다.

[1130] **표 16. HCl 및 HBr 염의 규모 증대**

규모 (g)	산 (equiv)	부피 DMA	Max Temp (℃)	역용매의 부피 (MTBE)	숙성 시간	단리된 고체
0.2g	36% HCl (1.1)	75	28℃	125	교반하면서 밤새	152mg, 71% 수율 6.2% Cl- 실측치 (6.5% 예상치)
0.2g	48% HBr (1.1)	50	40℃	150	교반하지 않고 밤새	215 mg 86% 수율 12% Br- 실측치 (13.5% 예상치

[1131]

[1132] ~200 mg 규모 반응으로부터 염산 염에 대한 DSC 온도기록도는 **도 13**에 도시되어 있다. 흡열 사건이 DSC에 의해 대략 233℃의 개시에서부터 관찰되었다.

[1133] ~200 mg 규모 반응으로부터 브로민화수소산 염에 대한 DSC 온도기록도는 **도 14**에 도시되어 있다. 흡열 사건이 DSC에 의해 대략 195℃의 개시에서부터 관찰되었다.

[1134] HCl 염의 형성에 대한 대안적인 조건을 실험하였다. 예를 들어, DMA의 부피를 50 부피로 감소시켰고, 반응 혼합물을 **표 17** (엔트리 1)에 도시된 바와 같이 40℃로 가열하였다. 이 온도에서 HCl을 첨가한 다음; 생성된 혼

합물을 실온으로 냉각시켰다. 이러한 방식으로 제조된 염산 염에 대한 DSC 온도기록도는 **도 15a**에 도시되어 있다. 흡열 사건이 DSC에 의해 대략 230℃의 개시에서부터 관찰되었다.

[1135] HCl 염 또한 30℃에서 50 vol로 1:1 DCM/EtOH의 혼합된 용매계를 사용하여 제조하였다. 이러한 방식으로 제조된 염산 염의 DSC 온도기록도는 **도 15b**에 도시되어 있다. 흡열 사건이 DSC에 의해 대략 224℃의 개시에서부터 관찰되었다.

[1136] **표 17. HCl 염의 제조에 대한 대안적인 조건**

규모 (g)	산 (equiv.)	부피 DMA	Max Temp (℃)	역용매의 부피 (MTBE/Vol)	숙성 시간	단리된 고체
0.2g	36% HCl (1.1)	75	28℃	125	교반하면서 밤새	152mg, 71% 수율 6.2% Cl- 실측치 (6.5% 예상치)
0.2g	48% HBr (1.1)	50	40℃	150	교반하지 않고 밤새	215 mg 86% 수율 12% Br- 실측치 (13.5% 예상치

[1137]

[1138] 화학식 I의 화합물의 4가지 염 (HCl, HBr, L- 및 D-말산 염) 및 유리 염기를 2 그램으로 규모 증대시켰다 (**표 18**). 4가지 염을 분석하고, PLM, DSC, TGA, DVS, XRPD, FTIR, 및 ^{1}H NMR에 의해 특징분석하였다 (**도 16a-16f, 17a-17d** 및 **18a-18h**).

[1139] **표 18. HCl, HBr, L-말산 및 D-말산 염의 규모 증대**

규모 (g)	용매 (Vol)	산 (eq)	시간 (h)	Temp	융점 (DSC)	단리 수율 (%)	설명
2.0	DMA (50)	HCl (1.1)	3 hrs	40°C to RT	240.61°C	1.88 g (87.8%)	40°C에서 첨가된 HCl. 여과됨. 백색 고체
2.0	3.6:1 DCM/EtOH (46)	HCl (1.1)	20 hr	25°C	237.99℃	1.93g (90.1%)	염소 분석은 1 eq. HCl을 나타낸다
2.0	3.6:1 DCM/EtOH (46)	HBr (1.1)	20 hr	25°C	237.91℃	2.26g (97.4%)	브로민 분석은 1 eq. HBr을 나타낸다
2.0	3.6:1 DCM/EtOH (46)	L-말산 (0.97)	20 hr	25°C	208.31℃	1.64g 66.8%	
2.0	3.6:1 DCM/EtOH (46)	D-말산 (0.97)	20 hr	25°C	208.25℃	1.60g 65.2%	
2.2	3.6:1 DCM/EtOH (46)	L-말산 (0.97)	20 hr	25°C	N/A	2.11g 75.9%	

[1140]

2.5	3.6:1 DCM/EtOH (46)	D-말산 (0.97)	20 hr	25°C	N/A	2.41g 76.2%	

[1141]

[1142] 염소 및 브로민 분석은 상응하는 모노-HX 염의 형성을 입증하였다. L- 및 D- 말산 염은 75-78% 수율로 제공되었고; HCl 염은 90% 수율로 제조되었다.

[1143] HCl 염 (DMA)의 경우에는, 흡열 사건이 DSC에 의해 대략 233℃의 개시에서부터 관찰되었고 (**도 16a**); 작은 발열 사건은 DSC에 의해 대략 253℃의 개시에서부터 관찰되었다. HCl 염 (EtOH/DCM)의 경우, 흡열 사건이 DSC에 의해 대략 223℃의 개시에서부터 관찰되었고; 작은 흡열 사건이 DSC에 의해 대략 71℃의 개시에서부터 관찰되었다 (**도 16d**). 등온성 (25℃) DVS 분석은 HCl 염 (DMA)이 흡습성임을 나타내었다 (**도 16b**). 대략 5%의 질량 획득이 80% 상대 습도에서 관찰되었다. 일부 히스테리시스가 관찰되었다. 챔버로부터 제거시, HCl 염의 샘플은 자유-유동 분말로 유지되었고; 관찰가능한 조해성이 확인되지 않았다. HCl 염 (DMA)의 TGA 분석은 가열 개시에서부터 대략 255℃까지 7.4%의 중량 손실을 나타내었다 (**도 16c**). HCl 염의 TGA 분석 (EtOH/DCM 혼합된 용매계)은 가열 개시에서부터 대략 255℃까지 8.2%의 중량 손실을 나타내었다 (**도 16d**). HCl 염 (DMA 중에서 제조됨, 상이한 배치로부터, DSV 이전/이후) 및 HCl 염 (EtOH/DCM)의 X-선 분말 회절 스캔의 오버레이는 **도 16e**에 도시되어 있다. DMSO-d^6 중에서 HCl 염 (EtOH/DCM 중에서 제조됨)의 ^{1}H NMR 스펙트럼은 **도 16f**에 도시되어 있다.

[1144] HBr 염의 경우에는, 흡열 사건이 DSC에 의해 대략 215℃의 개시에서부터의 관찰되었고; 작은 흡열 사건이 DSC에 의해 대략 34℃의 개시에서부터 관찰되었다 (**도 17a**). HBr 염의 TGA 분석은 가열 개시에서부터 대략 255℃까지

대략 10.3%의 중량 손실을 나타내었다 (**도 17a**). HBr 염의 X-선 분말 회절 스캔은 **도 17b**에 도시되어 있다. HBr 염의 FTIR 스펙트럼은 **도 17c**에 도시되어 있다. DMSO-*d6* 중에서 HBr 염의 ^{1}H NMR 스펙트럼은 **도 17d**에 도시되어 있다.

[1145] L-말산 염의 경우에는, DSC에 의해 대략 205℃의 개시에서부터 흡열 사건이 관찰되었다 (**도 18a**). D-말산 염의 경우, DSC에 의해 대략 206℃의 개시에서부터 흡열 사건이 관찰되었다 (**도 18b**). L-말산 염의 TGA 분석은 가열 개시에서부터 대략 253℃까지 대략 17.7%의 중량 손실을 나타내었다 (**도 18a**). D-말산 염의 TGA 분석은 가열 개시에서부터 대략 250℃까지 대략 18.4%의 중량 손실을 나타내었다 (**도 18b**). 등온성 (25℃) DVS 분석은 L-말산 및 D-말산 염 둘 다 흡습성임을 나타내었다 (**도 18c** 및 **18d**). 대략 2.8%의 질량 획득이 80% RH에서 관찰되었다. 일부 히스테리시스가 관찰되었다. 챔버로부터 제거시, L-말산 및 D-말산 염의 샘플은 각각 자유-유동 분말로 유지되었고; 관찰가능한 조해성이 확인되지 않았다. L- 및 D-말산 염의 X-선 분말 회절 스캔의 오버레이가 **도 18e**에 도시되어 있다. L- 및 D-말산 염의 FTIR 스펙트럼의 오버레이가 **도 18f**에 도시되어 있다. DMSO-d^{6} 중에서 L- 및 D-말산 염의 ^{1}H NMR 스펙트럼이 각각 **도 18g-18h**에 도시되어 있다.

[1146] L-말산 염의 2개의 배치를 DSC, TGA 및 XRPD 분석에 적용하였다. L-말산 염 (배치 A)의 경우, DSC에 의해 대략 210℃의 개시에서부터 흡열 사건이 관찰되었다 (**도 18i**). L-말산 염 (배치 A)의 TGA 분석은 가열 개시에서부터 대략 250℃까지 대략 18.0%의 중량 손실을 나타내었다 (**도 18j**). L-말산 염 (배치 B)의 경우, DSC에 의해 대략 217℃의 개시에서부터 흡열 사건이 관찰되었다 (**도 18k**). L-말산 염 (배치 B)의 TGA 분석은 가열 개시에서부터 대략 250℃까지 대략 17.7%의 중량 손실을 나타내었다 (**도 18l**). 화학식 I의 화합물의 L-말산 염 (배치 A 및 B) 및 유리 염기의 X-선 분말 회절 스캔의 오버레이는 **도 18m**에 도시되어 있다.

[1147] 상이한 용매계 중에서 화학식 I의 화합물의 HCl, HBr, L-말산 및 D-말산 염의 용해도를 연구하였다.

[1148] HCl 염의 용해도 시험을 다음과 같이 수행하였다. 대략 10-20 mg의 HCl 염을 1 mL 용매 중에서 교반하였다. 각각의 용매계에서, 2 시간 후에 일부 고체가 관찰되었다. 후속적으로, 샘플을 3 시간 동안 65℃로 가열하였고, 이때 외관을 확인하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 밤새 실온으로 냉각시켰다. 용해도 시험의 결과는 **표 19**에 도시되어 있다.

[1149] **표 19. HCl 염의 용해도**

[1150]

용매	2 시간후 25°C에서 외관	고체가 65 °C에서 용해되는가?	25 °C에서의 용해도 (mg/mL)
물	고체	아니오	0.24
MeOH	고체	아니오	0.58
EtOH	고체	아니오	0.12
IPA	고체	아니오	0
EtOAc	고체	아니오	0
iPAc	고체	아니오	0
THF	고체	아니오	0
ACN	고체	아니오	0
톨루엔	고체	아니오	0
DCM	고체	N/A	0.10
아세톤	고체	N/A	0
MEK	고체	아니오	0
MTBE	고체	아니오	0
2-메틸 THF	고체	아니오	0
DCE	고체	아니오	0
DMSO	고체	18.7mg/Ml에 가까움	5.94
0.1M HCl	고체	연구되지 않음	2.18

[1151] HCl 염은 IPA, EtOAc, iPAc, THF, ACN, 톨루엔, 아세톤, MEK, MTBE, 2-메틸 THF 및 DCE 중에서 불용성인 것으로 확인되었다. <1mg/mL의 용해도가 물, MeOH, EtOH 및 DCM 중에서 관찰되었다. 대략 6mg/mL의 용해도가 DMSO 중에서 관찰되었다.

[1152] HBr 염의 용해도 시험을 다음과 같이 수행하였다. 대략 10-20 mg의 HBr 염을 1 mL 용매 중에서 교반하였다. 각각의 용매계에서, 2 시간 후에 일부 고체가 관찰되었다. 후속적으로, 샘플을 3 시간 동안 65℃로 가열하였고, 이때 외관을 확인하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 밤새 실온으로 냉각시켰다. 용해도 시험의 결과는 **표 20**에 도시되어 있다.

[1153] **표 20. HBr 염의 용해도**

용매	2 시간후 25°C에서 외관	고체가 65 °C에서 용해되는가?	25 °C에서의 용해도 (mg/mL)
물	고체	아니오	0
MeOH	고체	아니오	0
EtOH	고체	아니오	0
IPA	고체	아니오	0
EtOAc	고체	아니오	0
iPAc	고체	아니오	0
THF	고체	아니오	0
ACN	고체	아니오	0
DCM	고체	아니오	0
아세톤	고체	아니오	0
MEK	고체	아니오	0
MTBE	고체	아니오	0
2-메틸 THF	고체	아니오	0
DCE	고체	아니오	0
DMSO	고체	아니오	1.95

[1154]

[1155] HBr 염은 시험한 용매계 중에서 낮은 용해도를 나타내었고; 65℃로 가열시 고체가 용해되지 않았다. 1.95 mg/mL의 용해도가 DMSO 중에서 관찰되었다.

[1156] L-말산 염의 용해도 시험을 다음과 같이 수행하였다. 대략 10-20 mg의 L-말산 염을 1 mL 용매 중에서 실온에서 밤새 교반하였다. 용해도 시험의 결과는 **표 21**에 도시되어 있다.

[1157] **표 21. L-말산 염의 용해도**

용매	로트 1: 25 °C에서의 용해도 (mg/mL)	로트 2: 25 °C에서의 용해도 (mg/mL)
물	0.26	0.23
MeOH	0.52	0.58
EtOH	0.16	0.15
IPA	0	0
EtOAc	0.20	1.58
iPAc	0	0.33
THF	2.53	5.42
ACN	0.28	0.85
톨루엔	0.29	0.62
DCM	0.24	5.50
아세톤	0.61	1.57
MEK	0.51	2.31
MTBE	0	0
2-메틸 THF	0.61	1.21
DCE	0.13	4.97
DMSO	14.2	15.4
0.1M HCl	2.30	연구되지 않음

[1158]

[1159] 용해도 시험을 L-말산 염의 2개의 로트에서 수행하였다. 로트들 사이에서 일부 용해도 변동이 관찰되었다. 14-15 mg/mL의 용해도가 DMSO 중에서 관찰되었다.

[1160] 상승된 온도에서 L-말산 염의 용해도를 측정하기 위해 제2 용해도 연구를 다음과 같이 수행하였다. 대략 10-20 mg의 L-말레이트 염을 1 mL 용매 중에서 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 샘플을 3.0 시간 동안 60℃로 가열하고; 용해도를 확인하였다. 이어서, 샘플을 대략 3.0 시간 동안 70℃로 가열하고; 용해도를 확인하였다. 제2 용해도 연구의 결과는 **표 22**에 도시되어 있다.

[1161] **표 22. 상승된 온도에서 L-말산 염의 용해도**

용매	고체가 60℃에서 용해되는가?	고체가 70℃에서 용해되는가?
물	아니오	아니오
MeOH	아니오	N/A
EtOH	아니오	아니오
IPA	아니오	아니오
EtOAc	아니오	아니오
iPAc	아니오	아니오
THF	65℃ 거의 12.3mg/mL	N/A
ACN	아니오	아니오
톨루엔	아니오	아니오
DCM	N/A	N/A
아세톤	아니오	N/A
MEK	아니오	아니오
MTBE	아니오	아니오
2-메틸 THF	아니오	아니오
DCE	아니오	아니오
DMSO	예 (>36mg/mL)	예 (>56 mg/mL)
0.1M HCl	예 (>13.4 mg/mL)	N/A

[1162]

[1163] D-말산 염의 용해도 시험을 다음과 같이 수행하였다. 대략 10-20 mg의 D-말산 염을 1 mL 용매 중에서 밤새 교반하였다. 상승된 온도에서 용해도의 경우, 대략 10-20 mg의 D-말산 염을 1 mL 용매 중에서 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 샘플을 3.0 시간 동안 60℃로 가열하고; 용해도를 확인하였다. 이어서, 샘플을 대략 3.0 시간 동안 70℃로 가열하고; 용해도를 확인하였다. 용해도 연구의 결과는 **표 23**에 도시되어 있다.

[1164] **표 23. D-말레이트 염의 용해도**

용매	25 °C에서의 용해도 (mg/mL)	고체가 60℃에서 용해되는가?	고체가 70℃에서 용해되는가?
물	0.35	아니오	아니오
MeOH	0.49	아니오	N/A
EtOH	0.14	아니오	아니오
IPA	0	아니오	아니오
EtOAc	0.21	아니오	아니오
iPAc	0.12	아니오	아니오
THF	2.65	65℃에서 ~10mg/mL	N/A
ACN	0.23	아니오	아니오
톨루엔	0	아니오	아니오
DCM	0.17	N/A	N/A
아세톤	0.65	아니오	N/A
MEK	0.61	아니오	아니오
MTBE	0	아니오	아니오
2-메틸 THF	0.62	아니오	아니오
DCE	0.14	아니오	아니오
DMSO	16.7	예 (>40mg/mL)	예 (>56 mg/mL)
0.1M HCl	2.90	예 (>15 mg/mL)	N/A

[1165]

[1166] L-말산 염 및 HCl 염의 제조를 추가로 규모 증대시켰다. L-말산 염은 77.7% 수율로 제조되었고, HCl 염은 91% 수율을 제공하였다. 이어서, **표 24**에 도시된 바와 같이 수율을 증가시키기 위해 L-말산 염의 형성에 대한 조건을 최적화하였다.

[1167] **표 24. HCl 염 및 L-말산 염 규모 증대**

규모 (g)	용매 (Vol)	산 (eq.)	시간 (hr)	Temp	단리 수율 (%)	설명
10	3.6:1 DCM/EtOH (46)	L-말산 (0.97)	20 hr	25°C	9.83g (77.7%)	
10	3.6:1 DCM/EtOH (46)	HCl (1.1)	20 hr	25°C	10.05g (91.4%)	
2.0	~3.3:1 DCM/EtOH (31)	L-말산 (0.97)	20 hr	25°C	2.01g (79.4%)	유리 염기를 RT에서 30 vol 4:1 DCM/EtOH 중에서 용해시킴. L-말산을 EtOH 용액으로서 첨가함 (1 vol)
1.5	~6:1 DCM/EtOH (26 vol)	L-말산 (1.05)	20 hr	25°C	1.64g (86.2%)	유리 염기를 RT에서 30 vol 4:1 DCM/EtOH 중에서 용해시킴. L-말산을 EtOH 용액으로서 첨가함 (1 vol)
8.0	~6:1 DCM/EtOH (26 vol)	L-말산 (1.05)	20 hr	25°C	8.70g (86.0%)	유리 염기를 RT에서 25 vol 9:1 DCM/EtOH 중에서 용해시킴. L-말산을 EtOH 용액으로서 첨가함 (1 vol)
8.0	~6:1 DCM/EtOH (26 vol)	L-말산 (1.05)	20 hr	25°C	8.86g (87.5%)	유리 염기를 RT에서 25 vol 9:1 DCM/EtOH 중에서 용해시킴. L-말산을 EtOH 용액으로서 첨가함 (1 vol). 이어서, 여과하기 전에 슬러리를 1.5 시간 동안 0℃로 냉각시킴.

[1168]

[1169] 4:1 비의 DCM/EtOH를 사용하여 용매 부피를 30 부피로 낮추었다. 1 부피의 EtOH 중 L-말산 (0.97 equiv)의 첨가는 총 용매를 31 부피로 만들었고, 용매 비를 대략 3.3:1 DCM/EtOH로 만들었다. 이들 조건은 L-말산 염의 수율을 79.4%로 증가시켰다.

[1170] 9:1 DCM/EtOH 용매계는 부피를 25 부피로 감소시켰다. L-말산 (1.05 equiv)을 1 부피의 EtOH에 용해시켜, 용매의 총량을 26 부피로 만들고, 최종 용매 비를 대략 6:1 DCM/EtOH로 만들었다. 이들 조건은 L-말산 염의 수율을 86.2%로 증가시켰다. 이들 조건이 8 그램으로 규모 증대되었을 때 말산 염은 86% 수율로 제공되었다. 두번째 8 그램 반응을 이들 동일한 조건하에 설정하였지만, 여과 후에 슬러리를 1.5 시간 동안 0℃로 냉각시켰다. 87.5% 수율이 이 반응에서 수득되었다.

[1171] **D. 유리 염기 및 선택된 염의 안정성 스크리닝**

[1172] 화학식 I의 유리 염기, 및 그의 HCl 염, L-말산 염 및 D-말산 염의 안정성을 4 주에 걸쳐 매주 HPLC 분석을 통해 실험하였다. 샘플을 40℃ 및 75% RH에서 보관하였다. 안정성 연구의 결과는 **표 25**에 도시되어 있다.

[1173] **표 25. 화학식 I의 화합물의 유리 염기, HCl 염, L-말산 염 및 D-말산 염의 안정성**

샘플	T=0	T=1 주	T=2 주	T=3 주	T=4 주	절대적인 % 변화
HCl 염	99.3%	99.3%	99.3%	99.3%	99.3%	0.0%
유리 염기 I	97.3%	97.3%	97.1%	97.1%	96.9%	0.4%
L-말산 염	97.8%	97.7%	97.4%	97.4%	97.3%	0.5%
D-말산 염	97.7%	97.6%	97.4%	97.2%	97.1%	0.6%

[1174]

[1175] **실시예 4: 화학식 II의 화합물에 대한 다형체 염 스크린**

[1176] **A. 분석 장비 및 방법**

[1177] 하기 실시예 2 및 3에서 기재된 다형체 스크린에서 이용된 분석 장비 및 방법은 다음과 같다.

[1178] X-선 분말 회절 (XRPD)

[1179] XRPD 분석을 3 내지 35° 2θ에서 샘플을 스캐닝하는 패널리티컬 엑스퍼트 프로(Panalytical X'pert pro) 상에서 수행하였다. 물질을 부드럽게 분쇄하고, 샘플을 지지하기 위해 캡톤(Kapton) 또는 마일라 중합체를 갖는 다중-웰 플레이트 상에 로딩하였다. 이어서, 다중-웰 플레이트를 전송 방식으로 작동하는 패널리티컬 회절계 상

에 로딩하고, 하기 실험 조건을 이용하여 분석하였다.

[1180] · 원 데이터 기원: XRD 측정 (*.XRDML)

[1181] · 스캔 축: 고니오(Gonio)

[1182] · 시작 위치 [°2Θ]: 3.0066

[1183] · 종료 위치 [°2Θ]: 34.9866

[1184] · 단계 크기 [°2Θ]: 0.0130

[1185] · 스캔 단계 시간 [s]: 18.8700

[1186] · 스캔 유형: 연속적

[1187] · PSD 방식: 스캐닝

[1188] · PSD 길이 [°2Θ]: 3.35

[1189] · 오프셋 [°2Θ]: 0.0000

[1190] · 발산 슬릿 유형: 고정된

[1191] · 발산 슬릿 크기 [°]: 1.0000

[1192] · 측정 온도 [℃]: 25.00

[1193] · 애노드 물질: Cu

[1194] · K-알파1 [Å]: 1.54060

[1195] · K-알파2 [Å]: 1.54443

[1196] · K-베타 [Å]: 1.39225

[1197] · K-A2 / K-A1 비: 0.50000

[1198] · 발전기 설정: 40 mA, 40 kV

[1199] · 각도계 반경 [mm]: 240.00

[1200] · 초점-발산 슬릿 거리(Dist. Focus-Diverg. Slit) [mm]: 91.00

[1201] · 입사 빔 단색화장치: 없음

[1202] · 스피닝: 없음

[1203] 편광 현미경 검사 (PLM)

[1204] 결정도 (복굴절)의 존재를 모틱(Motic) 카메라 및 이미지 캡쳐 소프트웨어 (모틱 이미지 플러스(Motic Images Plus) 2.0)를 구비한 올림푸스(Olympus) BX50 편광 현미경을 사용하여 결정하였다. 달리 명시하지 않는다면, 모든 영상을 20x 대물렌즈를 사용하여 기록하였다.

[1205] 열중량 분석 (TGA)

[1206] 대략 5 mg의 물질을 개방 알루미늄 팬 상에서 칭량하고, 동시 열중량/시차 열 분석기 (TG/DTA)에 로딩하고, 실온에서 두었다. 이어서, 샘플을 10℃/min의 속도로 20℃에서 300℃로 가열하였고, 그 시간 동안에 샘플 중량에서의 변화를 의의 시차 열 사건 (differential thermal event, DTA)에 따라 기록하였다. 퍼징 기체로서 질소를 300 cm^3/min의 유속으로 사용하였다.

[1207] 시차 주사 열량분석 (DSC)

[1208] 대략 5 mg의 물질을 알루미늄 DSC 팬에서 칭량하고, 구멍 뚫린 알루미늄 뚜껑으로 비밀폐적으로 밀봉하였다. 이어서, 샘플 팬을 세이코(Seiko) DSC6200 (냉각기를 구비함)에 로딩하고, 냉각시키고, 20℃에서 유지하였다. 안정한 열 흐름 반응이 수득되었을 때, 샘플 및 기준을 10℃/min의 스캔 속도로 가열하고, 생성된 열 흐름 반응을 모니터링하였다.

[1209] 핵 자기 공명 (NMR)

[1210] NMR 실험을 양성자에 대해 500.12 MHz에서 작동하는 DCH 크리오프로브를 구비한 브루커(Bruker) AVIIIHD 분광계상에서 수행하였다. 실험을 중수소화 용매 중에서 수행하였고, 각각의 샘플은 대략 10 mM 농도로 제조되었다.

[1211] 동적 증기 흡착 (DVS)

[1212] 대략 10 mg의 샘플을 메쉬 증기 흡착 밸런스 팬에 넣고, 표면 측정 시스템에 의해 DVS-1 동적 증기 흡착 밸런스에 로딩하였다. 샘플을 10% 증분에서 40-90% 상대 습도 (RH)로부터 램핑 프로파일에 적용하였고, 안정한 중량이 달성되었을 때까지 (99.5% 단계 완료) 각각의 단계에서 샘플을 유지하였다. 흡착 사이클을 완료한 후에, 샘플을 동일한 절차를 이용하여 0% RH로 건조시킨 다음, 두번째 흡착 사이클에서 40% RH로 되돌렸다. 샘플의 흡습성 성질을 측정하기 위해 흡착/탈착 사이클 동안의 중량 변화를 플롯팅하였다. 이어서, XRPD 분석을 유지된 임의의 고체에 대해 수행하였다.

[1213] 중량측정 증기 흡착 (GVS)

[1214] 대략 10-20 mg의 샘플을 메쉬 증기 흡착 밸런스 팬에 놓고, 히든 애널리티컬(Hiden Analytical)에 의해 이가소르프(IGASorp) 수분 흡착 분석기 밸런스에 로딩하였다. 샘플을 10% 증분에서 40-90% RH로부터 램핑 프로파일에 적용하였고, 안정한 중량이 달성되었을 때까지 (98% 단계 완료) 각각의 단계에서 샘플을 유지하였다. 흡착 사이클을 완료한 후에, 샘플을 동일한 절차를 이용하여 0% RH로 건조시켰고, 최종적으로 40% RH의 시작점으로 되돌렸다. 샘플의 흡습성 성질을 측정하기 위해 흡착/탈착 사이클 동안의 중량 변화를 플롯팅하였다.

[1215] 고성능 액체 크로마토그래피-자외선 검출 (HPLC-UV)

[1216] • 장비: UV 검출기를 구비한 HPLC.

[1217] • 컬럼: ACE 엑셀 3 수퍼 C18 75 mm x 4.6 mm 컬럼

[1218] • 컬럼 온도: 40℃

[1219] • 오토샘플러 온도: 25℃

[1220] • UV 파장: 235 nm

[1221] • 주사 부피: 5.0 QL

[1222] • 유속: 1.0 mL/min

[1223] • 이동상 A: 물 중 0.1% TFA

[1224] • 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1% TFA

[1225] • 구배 프로그램:

[1226]

시간 (분)	용매 B (%)
0.00	10
15.00	90
15.10	10
20.00	10

[1227] 하전된 에어로졸 검출 (CAD)

[1228] • 장비: 하전된 에어로졸 검출을 구비한 HPLC

[1229] • 컬럼: 써모 어클레임(Thermo Acclaim) P2 50 x 2.1 mm 3.0 QL

[1230] • 온도: 30℃

[1231] • 오토샘플러 온도: 주위 온도

[1232] • 주사 부피: 10 QL

[1233] · 유속: 0.5 mL/min

[1234] · 이동상 A: 탈이온수

[1235] · 이동상 B: 100mM, pH3.65 포름산암모늄 완충제

[1236] · 구배 프로그램:

시간 (분)	용매 B (%)
0.00	35
2	35
12	65
15.3	65
18.6	40
19.3	35
23	35

[1237]

[1238] **B. 초기 특징분석**

[1239] 상기 실시예 2에 기재된 바와 같이 제조된 화학식 II의 화합물을 XRPD, TG/DTA, DSC, DVS, PLM, ^{1}H NMR 및 HPLC에 의해 분석하였고, 형태 1로서 확인되었다. 상기 물질은 XRPD에 의해 고도로 결정질인 것으로 보였다 (도 62a). PLM 분석은 소형의 바늘-유사 결정의 응집을 나타내었다. 대략 189℃의 개시를 갖는 작은 흡열이 TG/DTA에 의해 관찰되었고 (도 62c), 그 후에 용융 전이와 관련하여 대략 199℃의 개시에서부터 급격한 흡열이 관찰되었다. 이 사건 이후에 열 분해가 있었다. 초기 흡열은 잠재적으로 고체-고체 전이에 이어서, 더욱 안정한 고체 형태의 용융이었다. DSC 데이터에서 대략 184℃의 개시에서부터 작은 흡열이 관찰되었고, 그 후에 대략 199℃의 개시에서부터 급격한 흡열이 관찰되었다 (도 62b). 상기 물질은 DVS에 의해 중간 정도의 흡습성을 나타내었고 (도 62d 및 62e), 90% RH에서 대략 3.6%의 중량 증가를 가졌다. DVS 이후에 형태에서의 변화는 관찰되지 않았다. 상기 물질은 HPLC에 의해 99.2% 순도를 가졌다. d_6-DMSO 중에서 ^{1}H NMR은 미량의 DCM (0.04 eq.) 및 MeOH (0.06 eq.)가 상기 물질에 존재함을 나타내었다 (도 62f).

[1240] **C. 일차 염 스크린**

[1241] 하기 표 26 및 27에 도시된 산 반대이온 및 용매계를 이용하여 화학식 II의 화합물에 대해 일차 염 스크린을 수행하였다.

[1242] **표 26. 스크리닝된 산**

염산	황산	1,2-에탄디술폰산
메탄술폰산	나프탈렌-2-술폰산	벤젠술폰산
2-히드록시에탄술폰산	L-아스파르트산	말레산
에탄술폰산	L-글루탐산	L-타르타르산
시트르산	D-글루쿠론산	L-말산
D-글루콘산	L-락트산	L-아스코르브산
숙신산	옥살산	인산
p-톨루엔술폰산	푸마르산	히푸르산
벤조산		

[1243]

[1244] **표 27. 용매계**

용매계
THF/물 (1%)
1,4 디옥산/물 (10%)
MeCN/물 (20%)
아세톤/물 (10%)
IPA/물 (10%)
EtOH/물 (10%)

[1245]

[1246] 염 스크린을 다음과 같이 수행하였다. 산의 스톡 수성 용액을 상기 표 27에 열거된 각각의 용매계 중에서 대략 30 mg의 화학식 II의 화합물에 첨가하였다. 스톡 용액이 수득될 수 없는 경우에는, 화학식 II의 화합물의 용액에 산을 그대로 첨가하였다. 스톡 용액의 제조에서 사용된 산 중량 및 부피는 하기 표 28에 도시되어 있다.

[1247] **표 28. 일차 염 스크린 반대이온 스톡 용액**

산	산 스톡 용액		공지된 적합한 스톡 용매	바이알/웰당 산 스톡 첨가량	기타
	산의 양	용매의 부피 (mL)			
염산	83.5 µL	1	물	57.1 µL	
황산	56.1 µL	1	물	57.1 µL	
1,2-에탄디술폰산	234.2 mg	1	EtOH	57.1 µL	1 eqv. HCl 첨가
p-톨루엔술폰산	190.2 mg	1	물	57.1 µL	
메탄술폰산	64.9 µL	1	물	57.1 µL	
나프탈렌-2-술폰산	255.8 mg	1	EtOH	57.1 µL	1 eqv. HCl 첨가
벤젠술폰산	168.3 mg	1	물	57.1 µL	
옥살산	90.0 mg	1	물	57.1 µL	
2-히드록시에탄술폰산	148.1 mg	1	물	57.1 µL	1 eqv. HCl 첨가
L-아스파르트산	N/A	N/A	N/A	7.7 mg	그대로 첨가됨
말레산	116.1 mg	1	물	57.1 µL	
인산	98.0 mg	1	물	57.1 µL	
에탄술폰산	81.6	1	물	57.1 µL	
L-글루탐산	N/A	N/A	N/A	8.5 mg	그대로 첨가됨
L-타르타르산	150.1 mg	1	물	57.1 µL	
푸마르산	N/A	N/A	N/A	6.5 mg	그대로 첨가됨
시트르산	192.1 mg	1	물	57.1 µL	
D- 글루쿠론산	194.1 mg	1	물	57.1 µL	

[1248]

산	산 스톡 용액		공지된 적합한 스톡 용매	바이알/웰당 산 스톡 첨가량	기타
	산의 양	용매의 부피 (mL)			
L-말산	134.1 mg	1	물	57.1 μL	
히푸르산	N/A	N/A	N/A	10.3 mg	그대로 첨가됨
D-글루콘산	319.0 μL	1	물	57.1 μL	
L-락트산	76.0 μL	1	물	57.1 μL	
L-아스코르브산	176.1 mg	1	물	57.1 μL	
벤조산	122.1 mg	1	IPA	57.1 μL	
숙신산	118.1 mg	1	MeOH	57.1 μL	

[1249]

[1250] 이어서, 주위 온도 (RT) 내지 40℃에서 24 시간에 걸쳐 4-시간 사이클로 샘플을 온도 사이클링하였다. 각각의 혼합물을 여과하고, 단리된 고체를 XRPD에 의해 분석하여 (습식), 결정도 및 형태를 측정하였다. 고체가 관찰되지 않는 샘플은 뚜껑을 열고 보관하여 용매를 증발시켰다. 나머지 샘플을 40℃ 및 75% RH에서 밤새 오븐에 넣었다. 이어서, 샘플을 XRPD에 의해 재분석하여, 형태 또는 결정도에서의 임의의 변화를 측정하였다. 스크린 동안에 관찰된 상이한 회절도 패턴을 비롯한 관찰 및 결과는 하기 표 29-53 및 도 24a-24b 내지 47a-47b에 도시되어 있다.

[1251] **표 29. 염산 관찰 및 XRPD 결과**

용매	THF/ 물 (1%)	디옥산/ 물 (10%)	MeCN/ 물 (20%)	아세톤/ 물 (10%)	IPA/ 물 (10%)	EtOH/ 물 (10%)
사이클링 이전	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리
사이클링 이후	백색 고체	옅은 오렌지색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체	옅은 황색 고체
사이클링 이후 XRPD	형태 2	형태 2	형태 2	형태 2	형태 2	형태 2
안정 이후 XRPD	형태 2	형태 2	형태 2	형태 2	형태 2	형태 2

[1252]

[1253] 염산에 대한 사이클링 이후 및 안정성 이후 XRPD 스캔은 각각 도 24a 및 24b에 도시되어 있다.

[1254] **표 30. 황산 관찰 및 XRPD 결과**

용매	THF/ 물 (1%)	디옥산/ 물 (10%)	MeCN/ 물 (20%)	아세톤/ 물 (10%)	IPA/ 물 (10%)	EtOH/ 물 (10%)
사이클링 이전	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리
사이클링 이후	황색 검	옅은 황색 용액	무색 용액	옅은 황색 용액	황색 용액 중 백색 고체	옅은 황색 용액
사이클링 이후 XRPD	고체 없음	고체 없음	고체 없음	고체 없음	형태 3	고체 없음
안정 이후 XRPD	고체 없음	고체 없음	고체 없음	고체 없음	형태 5	고체 없음

[1255]

[1256] 황산에 대한 사이클링 이후 및 안정성 이후 XRPD 스캔은 각각 도 25a 및 25b에 도시되어 있다.

[1257] **표 31. 1,2-에탄 디술폰산 관찰 및 XRPD 결과**

용매	THF/ 물 (1%)	디옥산/ 물 (10%)	MeCN/ 물 (20%)	아세톤/ 물 (10%)	IPA/ 물 (10%)	EtOH/ 물 (10%)
사이클링 이전	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리
사이클링 이후	옅은 황색 용액	옅은 황색 용액	무색 용액	옅은 황색 용액	무색 용액	옅은 황색 용액
사이클링 이후 XRPD	고체 없음	고체 없음	고체 없음	고체 없음	고체 없음	고체 없음
안정 이후 XRPD	고체 없음	고체 없음	고체 없음	고체 없음	고체 없음	고체 없음

[1258]

[1259] **표 32. p-톨루엔 술폰산 관찰 및 XRPD 결과**

용매	THF/ 물 (1%)	디옥산/ 물 (10%)	MeCN/ 물 (20%)	아세톤/ 물 (10%)	IPA/ 물 (10%)	EtOH/ 물 (10%)
사이클링 이전	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리
사이클링 이후	황색 용액	황색 용액	백색 고체	황색 용액 중 백색 고체	황색 용액 중 백색 고체	황색 용액 중 백색 고체
사이클링 이후 XRPD	약한 회절	고체 없음	고체 없음	형태 4	무정형	무정형
안정 이후 XRPD	형태 4	고체 없음	고체 없음	형태 4	형태 4	무정형

[1260]

[1261] p-톨루엔 술폰산에 대한 사이클링 이후 및 안정성 이후 XRPD 스캔은 각각 도 26a 및 26b에 도시되어 있다.

[1262] **표 33. 메탄 술폰산 관찰 및 XRPD 결과**

용매	THF/ 물 (1%)	디옥산/ 물 (10%)	MeCN/ 물 (20%)	아세톤/ 물 (10%)	IPA/ 물 (10%)	EtOH/ 물 (10%)
사이클링 이전	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리
사이클링 이후	황색 용액	황색 용액	황색 용액	백색 고체	백색 고체	백색 고체
사이클링 이후 XRPD	고체 없음	고체 없음	고체 없음	무정형	형태 2	무정형
안정 이후 XRPD	고체 없음	고체 없음	고체 없음	무정형	형태 2	무정형

[1263]

[1264] 메탄 술폰산에 대한 사이클링 이후 및 안정성 이후 XRPD 스캔은 각각 도 27a 및 27b에 도시되어 있다.

[1265] **표 34. 나프탈렌-2-술폰산 관찰 및 XRPD 결과**

용매	THF/ 물 (1%)	디옥산/ 물 (10%)	MeCN/ 물 (20%)	아세톤/ 물 (10%)	IPA/ 물 (10%)	EtOH/ 물 (10%)
사이클링 이전	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리
사이클링 이후	황색 용액	황색 용액	옅은 황색 용액	백색 고체	황색 용액 중 백색 고체	황색 용액 중 백색 고체
사이클링 이후 XRPD	형태 5	형태 2/ 형태 5	형태 2/ 형태 5	형태 2/ 형태 5	형태 2/ 형태 5	형태 2
안정 이후 XRPD	형태 2/ 형태 5	형태 2/ 형태 5	형태 2/ 형태 5	형태 2/ 형태 5	형태 2/ 형태 5	형태 2

[1266]

[1267] 나프탈렌-2-술폰산에 대한 사이클링 이후 및 안정성 이후 XRPD 스캔은 각각 도 28a 및 28b에 도시되어 있다.

[1268] **표 35. 벤젠 술폰산 관찰 및 XRPD 결과**

용매	THF/ 물 (1%)	디옥산/ 물 (10%)	MeCN/ 물 (20%)	아세톤/ 물 (10%)	IPA/ 물 (10%)	EtOH/ 물 (10%)
사이클링 이전	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리
사이클링 이후	옅은 황색 용액	백색 고체	옅은 황색 용액	백색 고체	백색 고체	백색 고체
사이클링 이후 XRPD	고체 없음	고체 없음	고체 없음	약한 회절	형태 2	형태 2
안정 이후 XRPD	고체 없음	고체 없음	고체 없음	약한 회절	형태 2	형태 2

[1269]

[1270] 벤젠 술폰산에 대한 사이클링 이후 및 안정성 이후 XRPD 스캔은 각각 도 29a 및 29b에 도시되어 있다.

[1271] **표 36. 옥살산 관찰 및 XRPD 결과**

용매	THF/ 물 (1%)	디옥산/ 물 (10%)	MeCN/ 물 (20%)	아세톤/ 물 (10%)	IPA/ 물 (10%)	EtOH/ 물 (10%)
사이클링 이전	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리
사이클링 이후	옅은 황색 고체	황색 용액 중 백색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체
사이클링 이후 XRPD	고체 없음	형태 6	고체 없음	무정형	무정형	무정형
안정 이후 XRPD	고체 없음	형태 6	고체 없음	형태 2/ 형태 6	형태 6	형태 6

[1272]

[1273] 옥살산에 대한 사이클링 이후 및 안정성 이후 XRPD 스캔 각각 도 30a 및 30b에 도시되어 있다.

[1274] **표 37. 2-히드록시 에탄술폰산 관찰 및 XRPD 결과**

용매	THF/ 물 (1%)	디옥산/ 물 (10%)	MeCN/ 물 (20%)	아세톤/ 물 (10%)	IPA/ 물 (10%)	EtOH/ 물 (10%)
사이클링 이전	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리
사이클링 이후	백색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체
사이클링 이후 XRPD	형태 1 (유리 염기)/ 형태 2	형태 7	형태 1 (유리 염기)	형태 1 (유리 염기)	형태 2/ 형태 7	형태 7
안정 이후 XRPD	형태 1 (유리 염기)/ 형태 2	형태 7	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8	형태 2/ 형태 7	형태 7

[1275]

[1276] 2-히드록시 에탄술폰산에 대한 사이클링 이후 및 안정성 이후 XRPD 스캔은 각각 도 31a 및 31b에 도시되어 있다.

[1277] **표 38. L-아스파르트산 관찰 및 XRPD 결과**

용매	THF/ 물 (1%)	디옥산/ 물 (10%)	MeCN/ 물 (20%)	아세톤/ 물 (10%)	IPA/ 물 (10%)	EtOH/ 물 (10%)
사이클링 이전	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리
사이클링 이후	황색 고체	옅은 황색 용액	무색 용액	백색 고체	백색 고체	백색 고체
사이클링 이후 XRPD	형태 8	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8	형태 8	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8
안정 이후 XRPD	형태 8	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8	형태 8	형태 14	형태 8	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8

[1278]

[1279] L-아스파르트산에 대한 사이클링 이후 및 안정성 이후 XRPD 스캔은 각각 도 32a 및 32b에 도시되어 있다.

[1280] **표 39. 말레산 관찰 및 XRPD 결과**

용매	THF/ 물 (1%)	디옥산/ 물 (10%)	MeCN/ 물 (20%)	아세톤/ 물 (10%)	IPA/ 물 (10%)	EtOH/ 물 (10%)
사이클링 이전	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리
사이클링 이후	황색 고체	무색 용액	무색 용액	백색 고체	백색 고체	백색 고체
사이클링 이후 XRPD	약한 회절	고체 없음	고체 없음	무정형	무정형	무정형
안정 이후 XRPD	형태 15	고체 없음	고체 없음	무정형	무정형	무정형

[1281]

[1282] 말레산에 대한 사이클링 이후 및 안정성 이후 XRPD 스캔은 각각 도 33a 및 33b에 도시되어 있다.

[1283] **표 40. 인산 관찰 및 XRPD 결과**

용매	THF/ 물 (1%)	디옥산/ 물 (10%)	MeCN/ 물 (20%)	아세톤/ 물 (10%)	IPA/ 물 (10%)	EtOH/ 물 (10%)
사이클링 이전	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리
사이클링 이후	황색 검	황색 용액	옅은 황색 검	옅은 황색 검	백색 고체	황색 검
사이클링 이후 XRPD	무정형	고체 없음	고체 없음	형태 9	형태 10	약한 회절
안정 이후 XRPD	형태 10	고체 없음	고체 없음	형태 9/ 형태 10	형태 10	형태 10

[1284]

[1285] 인산에 대한 사이클링 이후 및 안정성 이후 XRPD 스캔은 각각 도 34a 및 34b에 도시되어 있다.

[1286] **표 41. 에탄 술폰산 관찰 및 XRPD 결과**

용매	THF/ 물 (1%)	디옥산/ 물 (10%)	MeCN/ 물 (20%)	아세톤/ 물 (10%)	IPA/ 물 (10%)	EtOH/ 물 (10%)
사이클링 이전	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리
사이클링 이후	황색 용액	황색 검	옅은 황색 검	옅은 황색 검	백색 고체	황색 용액
사이클링 이후 XRPD	고체 없음	고체 없음	고체 없음	고체 없음	무정형	고체 없음
안정 이후 XRPD	고체 없음	고체 없음	고체 없음	고체 없음	무정형	고체 없음

[1287]

[1288] 에탄 술폰산에 대한 사이클링 이후 및 안정성 이후 XRPD 스캔은 각각 도 35a 및 35b에 도시되어 있다.

[1289] **표 42. L-글루탐산 관찰 및 XRPD 결과**

용매	THF/ 물 (1%)	디옥산/ 물 (10%)	MeCN/ 물 (20%)	아세톤/ 물 (10%)	IPA/ 물 (10%)	EtOH/ 물 (10%)
사이클링 이전	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리
사이클링 이후	황색 용액 중 백색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체
사이클링 이후 XRPD	형태 8	형태 7	형태 1 (유리 염기)	형태 1 (유리 염기)	형태 1 (유리 염기)/ 형태 2	형태 1 (유리 염기)/ 형태 2
안정 이후 XRPD	형태 8	형태 7	형태 1 (유리 염기)	형태 1 (유리 염기)	형태 1 (유리 염기)/ 형태 2	형태 1 (유리 염기)

[1290]

[1291] L-글루탐산에 대한 사이클링 이후 및 안정성 이후 XRPD 스캔은 각각 도 36a 및 36b에 도시되어 있다.

[1292] **표 43. L-타르타르산 관찰 및 XRPD 결과**

용매	THF/ 물 (1%)	디옥산/ 물 (10%)	MeCN/ 물 (20%)	아세톤/ 물 (10%)	IPA/ 물 (10%)	EtOH/ 물 (10%)
사이클링 이전	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리
사이클링 이후	황색 용액 중 백색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체
사이클링 이후 XRPD	약한 회절	약한 회절	고체 없음	약한 회절	형태 11	약한 회절
안정 이후 XRPD	약한 회절	약한 회절	고체 없음	약한 회절	형태 11	약한 회절

[1293]

[1294] L-타르타르산에 대한 사이클링 이후 및 안정성 이후 XRPD 스캔은 각각 도 37a 및 37b에 도시되어 있다.

[1295] **표 44. 푸마르산 관찰 및 XRPD 결과**

용매	THF/ 물 (1%)	디옥산/ 물 (10%)	MeCN/ 물 (20%)	아세톤/ 물 (10%)	IPA/ 물 (10%)	EtOH/ 물 (10%)
사이클링 이전	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리
사이클링 이후	옅은 황색 고체	백색 고체	무색 용액	백색 고체	백색 고체	백색 고체
사이클링 이후 XRPD	형태 12	고체 없음	고체 없음	고체 없음	형태 8	형태 8
안정 이후 XRPD	형태 12	고체 없음	고체 없음	고체 없음	형태 8	형태 8

[1296]

[1297] 푸마르산에 대한 사이클링 이후 및 안정성 이후 XRPD 스캔은 각각 도 38a 및 38b에 도시되어 있다.

[1298] **표 45. 시트르산 관찰 및 XRPD 결과**

용매	THF/ 물 (1%)	디옥산/ 물 (10%)	MeCN/ 물 (20%)	아세톤/ 물 (10%)	IPA/ 물 (10%)	EtOH/ 물 (10%)
사이클링 이전	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리
사이클링 이후	황색 고체	옅은 황색 용액	무색 용액	옅은 황색 검	백색 고체	백색 고체
사이클링 이후 XRPD	약한 회절	고체 없음	고체 없음	약한 회절	형태 1 (유리 염기)	고체 없음
안정 이후 XRPD	약한 회절	고체 없음	고체 없음	약한 회절	형태 1 (유리 염기)	고체 없음

[1299]

[1300] 시트르산에 대한 사이클링 이후 및 안정성 이후 XRPD 스캔은 각각 도 39a 및 39b에 도시되어 있다.

[1301] **표 46. D-글루쿠론산 관찰 및 XRPD 결과**

용매	THF/ 물 (1%)	디옥산/ 물 (10%)	MeCN/ 물 (20%)	아세톤/ 물 (10%)	IPA/ 물 (10%)	EtOH/ 물 (10%)
사이클링 이전	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리
사이클링 이후	옅은 황색 용액	옅은 황색 용액	옅은 황색 용액	백색 고체	백색 고체	무색 용액
사이클링 이후 XRPD	고체 없음	고체 없음	형태 1 (유리 염기)	고체 없음	형태 8	형태 8
안정 이후 XRPD	고체 없음	고체 없음	형태 1 (유리 염기)	고체 없음	형태 8	형태 1 (유리 염기)

[1302]

[1303] D-글루쿠론산에 대한 사이클링 이후 및 안정성 이후 XRPD 스캔은 각각 도 40a 및 40b에 도시되어 있다.

[1304] **표 47. L-말산 관찰 및 XRPD 결과**

용매	THF/ 물 (1%)	디옥산/ 물 (10%)	MeCN/ 물 (20%)	아세톤/ 물 (10%)	IPA/ 물 (10%)	EtOH/ 물 (10%)
사이클링 이전	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리
사이클링 이후	황색 고체	옅은 황색 용액	백색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체
사이클링 이후 XRPD	무정형	고체 없음	고체 없음	형태 1 (유리 염기)	형태 8	형태 8
안정 이후 XRPD	무정형	고체 없음	고체 없음	형태 1 (유리 염기)	형태 8	형태 1 (유리 염기)

[1305]

[1306] L-말산에 대한 사이클링 이후 및 안정성 이후 XRPD 스캔은 각각 도 41a 및 41b에 도시되어 있다.

[1307] **표 48. 히푸르산 관찰 및 XRPD 결과**

용매	THF/ 물 (1%)	디옥산/ 물 (10%)	MeCN/ 물 (20%)	아세톤/ 물 (10%)	IPA/ 물 (10%)	EtOH/ 물 (10%)
사이클링 이전	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리
사이클링 이후	황색 용액 중 백색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체
사이클링 이후 XRPD	형태 8	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8	형태 1 (유리 염기)	형태 1 (유리 염기)	형태 8	형태 8
안정 이후 XRPD	형태 8	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8	형태 1 (유리 염기)	형태 1 (유리 염기)	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8

[1308]

[1309] 히푸르산에 대한 사이클링 이후 및 안정성 이후 XRPD 스캔은 각각 도 42a 및 42b에 도시되어 있다.

[1310] **표 49. D-글루콘산 관찰 및 XRPD 결과**

용매	THF/ 물 (1%)	디옥산/ 물 (10%)	MeCN/ 물 (20%)	아세톤/ 물 (10%)	IPA/ 물 (10%)	EtOH/ 물 (10%)
사이클링 이전	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리
사이클링 이후	황색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체
사이클링 이후 XRPD	형태 13	형태 7	형태 1 (유리 염기)	형태 1 (유리 염기)	형태 8	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8
안정 이후 XRPD	형태 13	형태 7	형태 1 (유리 염기)	형태 1 (유리 염기)	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8

[1311]

[1312] D-글루콘산에 대한 사이클링 이후 및 안정성 이후 XRPD 스캔은 각각 도 43a 및 43b에 도시되어 있다.

[1313] **표 50. L-락트산 관찰 및 XRPD 결과**

용매	THF/ 물 (1%)	디옥산/ 물 (10%)	MeCN/ 물 (20%)	아세톤/ 물 (10%)	IPA/ 물 (10%)	EtOH/ 물 (10%)
사이클링 이전	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리
사이클링 이후	옅은 황색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체
사이클링 이후 XRPD	형태 13	형태 1 (유리 염기)	형태 1 (유리 염기)	형태 1 (유리 염기)	형태 8	형태 8
안정 이후 XRPD	형태 13	형태 1 (유리 염기)	형태 1 (유리 염기)	형태 1 (유리 염기)	형태 8	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8

[1314]

[1315] L-락트산에 대한 사이클링 이후 및 안정성 이후 XRPD 스캔은 각각 도 44a 및 44b에 도시되어 있다.

[1316] **표 51. L-아스코르브산 관찰 및 XRPD 결과**

용매	THF/ 물 (1%)	디옥산/ 물 (10%)	MeCN/ 물 (20%)	아세톤/ 물 (10%)	IPA/ 물 (10%)	EtOH/ 물 (10%)
사이클링 이전	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리
사이클링 이후	황색 용액	황색 용액 중 백색 고체	오렌지색 고체	오렌지색 고체	황색 고체	황색 고체
사이클링 이후 XRPD	고체 없음	형태 1 (유리 염기)	형태 1 (유리 염기)	형태 1 (유리 염기)	형태 8	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8
안정 이후 XRPD	고체 없음	형태 1 (유리 염기)/ 형태 2	형태 1 (유리 염기)	형태 1 (유리 염기)/ 형태 2	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8

[1317]

[1318] L-아스코르브산에 대한 사이클링 이후 및 안정성 이후 XRPD 스캔은 각각 도 45a 및 45b에 도시되어 있다.

[1319] **표 52. 벤조산 관찰 및 XRPD 결과**

용매	THF/ 물 (1%)	디옥산/ 물 (10%)	MeCN/ 물 (20%)	아세톤/ 물 (10%)	IPA/ 물 (10%)	EtOH/ 물 (10%)
사이클링 이전	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리
사이클링 이후	백색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체
사이클링 이후 XRPD	형태 8	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8	형태 1 (유리 염기)	형태 8	형태 8
안정 이후 XRPD	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8	형태 1 (유리 염기)	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8

[1320]

[1321] 벤조산에 대한 사이클링 이후 및 안정성 이후 XRPD 스캔은 각각 도 46a 및 46b에 도시되어 있다.

[1322] **표 53. 숙신산 관찰 및 XRPD 결과**

용매	THF/ 물 (1%)	디옥산/ 물 (10%)	MeCN/ 물 (20%)	아세톤/ 물 (10%)	IPA/ 물 (10%)	EtOH/ 물 (10%)
사이클링 이전	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리	슬러리
사이클링 이후	황색 용액 중 백색 고체	황색 용액 중 백색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체
사이클링 이후 XRPD	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8	형태 8	형태 1 (유리 염기)	형태 8	약한 회절
안정 이후 XRPD	형태 1 (유리 염기)/ 형태 8	형태 1 (유리 염기)	형태 8	형태 1 (유리 염기)	형태 1 (유리 염기)	형태 1 (유리 염기)

[1323]

[1324] 숙신산에 대한 사이클링 이후 및 안정성 이후 XRPD 스캔은 각각 도 47a 및 47b에 도시되어 있다.

[1325] 일차 염 스크린의 XRPD 결과로부터, 초기 염 히트를 확인하였고, 하기 표 54에 도시하였다.

[1326] **표 54. XRPD로부터 초기 염 히트**

1	IPA/물 (10%) 중에서 제조된 술페이트
2	아세톤/물 (10%) 중에서 제조된 토실레이트
3	THF/물 (10%) 중에서 제조된 나프탈렌-2-술포네이트
4	1,4-디옥산/물 (10%) 중에서 제조된 옥살레이트
5	THF/물로부터의 증발로부터 제조된 옥살레이트
6	아세톤/물 (10%) 중에서 제조된 포스페이트
7	IPA/물 (10%) 중에서 제조된 포스페이트
8	IPA/물 (10%) 중에서 제조된 타르트레이트
9	THF/물 중에서 제조된 푸마레이트

[1327]

[1328] 각각의 염을 TG/DTA를 이용하여 열 분석하여 가능한 염 형태를 확인하였다. 9개의 초기 히트 중 8개는 용매화물 또는 수화물인 것으로 결정되었다. 하기 결과가 수득되었다.

[1329] · 술페이트 (IPA/물 (10%)): 가열 개시에서부터 중량 손실이 관찰되었다. 뚜렷한 열 전이는 관찰되지 않았다. 열 분해는 대략 257℃에서부터 관찰되었다. 술페이트 염의 TG/DTA 스캔은 도 48에 도시되어 있다.

[1330] · 토실레이트 (아세톤/물 (10%)): 대략 6%의 중량 손실이 가열 개시에서부터 관찰되었고, 그 후에 용매 손실로 인한 3%의 두번째 중량 손실이 관찰되었다. 약 28℃의 개시에서부터 넓은 흡열이 관찰되었고, 그 후에 대략 158℃의 개시에서부터 넓은 발열이 관찰되었다. 대략 192℃에서부터 열 분해가 관찰되었다. 토실레이트 염의 TG/DTA 스캔은 도 49에 도시되어 있다.

[1331] · 나프탈렌-2-술포네이트 (THF/물 (10%)): 가열 개시에서부터 중량 손실이 관찰되었다. 뚜렷한 열 전이는 관찰되지 않았다. 나프탈렌-2-술포네이트 염의 TG/DTA 스캔은 도 50에 도시되어 있다.

[1332] · 옥살레이트 (1,4-디옥산/물 (10%)): 대략 0.6%의 중량 손실이 가열 개시에서부터 관찰되었다. 194℃의 개시에서부터 넓은 흡열이 관찰되었고, 그 후에 열 분해가 관찰되었다. 옥살레이트 염의 TG/DTA 스캔은 도 51에 도시되어 있다.

[1333] · 옥살레이트 (THF/물로부터 증발): 대략 31℃의 개시에서부터 넓은 흡열이 관찰되었고, 상응하는 중량 손실은 대략 6.2%이었다. 대략 100℃의 개시에서부터 넓은 흡열이 관찰되었고, 상응하는 중량 손실은 대략 1.6%이다. 대략 150℃에서부터 열 분해가 관찰되었다. DSC 분석은 대략 27℃의 개시에서부터 넓은 흡열을 나타내었다. 옥살레이트 염의 TG/DTA 스캔은 도 52에 도시되어 있다.

[1334] · 포스페이트 (아세톤/물 (10%)): 대략 3%의 중량 손실이 가열 개시에서부터 관찰되었다. 포스페이트 염의 TG/DTA 스캔은 도 53에 도시되어 있다.

[1335] · 포스페이트 (IPA/물 (10%)): 대략 2.5%의 중량 손실이 가열 개시에서부터 관찰되었다. 대략 162℃의 개시에서부터 작은 흡열이 관찰되었다. 열 분해가 200℃ 이후에 관찰되었다. 포스페이트 염의 TG/DTA 스캔은 도 54에 도시되어 있다.

[1336] · 타르트레이트 (IPA/물 (10%)): 대략 3.7%의 중량 손실이 가열 개시에서부터 관찰되었다. 대략 173℃의 개시에서부터 작은 흡열이 관찰되었고, 그 후에 열 분해가 관찰되었다. 타르트레이트 염의 TG/DTA 스캔은 도 55에 도시되어 있다.

[1337] · 푸마레이트 (THF/물): 5.2%의 중량 손실이 128℃의 개시에서부터 관찰되었고, 동일한 온도에서 작은 흡열에 상응한다. 대략 190℃의 개시에서부터 두번째 작은 흡열이 관찰되었고, 상응하는 중량 손실은 2.2%이었다. 형태 2 (유리 염기)의 용융과 관련하여 급격한 용융 흡열이 202℃의 개시에서부터 관찰되었다. 푸마레이트 염의 TG/DTA 스캔은 도 56에 도시되어 있다.

[1338] **D. 이차 염 스크린**

[1339] 일차 염 스크린 동안에 IPA/물 (10%) 중에서 제조된 포스페이트 염을 규모 증대시키고, 추가로 특징분석하였다. 규모 증대 절차는 다음과 같았다. 300 mg의 화학식 II의 화합물을 3 mL의 IPA/물 (10%) (10 mL/g) 중에 흡착시킨 다음, 인산의 1M 스톡 용액 1.0 당량을 첨가하였다. 혼합물을 진탕시키고, 40℃에서 밤새 4 시간 증분 동안 열 사이클링하였다. 생성된 고체를 여과하고, IPA로 세척하였다.

[1340] 규모 증대 포스페이트 염 물질은 XRPD 및 PLM에 의해 결정질인 것으로 보였다. 포스페이트 염의 XRPD 피크는 하기 표 55 및 도 23a에 도시되어 있다. 회절 패턴은 일차 스크린 동안에 수득된 데이터와 일치하였다. 열 분석에 의해 대략 167℃의 융점을 확인하였다 (도 23c). 대략 1.3%의 중량 손실이 가열 개시에서부터 관찰되었다. 대략 1.2%의 제2 중량 손실이 대략 167℃의 개시에서부터 관찰되었다. 상기 물질은 GVS에 의해 고도로 흡습성인 것으로 보였고 (도 23d 및 23e), 대략 14%의 중량 증가를 가졌지만, GVS 분석 이후에 형태 또는 결정도에서의 변화가 관찰되지 않았다. 넓은 물 피크가 ^{1}H NMR 스펙트럼에서 관찰되었고, 이는 염 형성을 나타낸다 (도 23f). 염은 HPLC에 의해 97.7% 순도를 갖는 것으로 측정되었다. CAD 분석에 의해 염이 1.4:1, PO_4:유리 염기의 비를 갖는 것으로 측정되었다.

[1341] **표 55. 포스페이트 염의 XRPD 피크**

Pos. [°2θ]	FWHM 좌측 [°2θ]	면적 [cts*°2θ]	d-간격 [Å]	높이 [cts]	Rel. Int. [%]
3.61	0.10	151.75	24.51	1503.25	100.00
6.20	0.15	87.25	14.26	576.19	38.33
7.19	0.15	57.90	12.30	382.36	25.44
8.91	0.15	35.23	9.93	232.63	15.48
9.54	0.10	40.79	9.27	404.11	26.88
10.31	0.15	69.31	8.58	457.72	30.45
12.50	0.10	41.74	7.08	413.47	27.51
13.00	0.15	39.81	6.81	262.90	17.49
14.61	0.10	44.88	6.06	444.57	29.57
15.12	0.10	35.26	5.86	349.27	23.23
15.89	0.15	133.60	5.58	882.27	58.69
16.72	0.10	101.45	5.30	1004.92	66.85
17.84	0.10	92.25	4.97	913.84	60.79
18.22	0.10	108.09	4.87	1070.70	71.23
19.13	0.10	48.49	4.64	480.33	31.95
20.28	0.13	108.57	4.38	860.39	57.24
20.92	0.10	56.42	4.25	558.88	37.18
22.15	0.18	82.62	4.01	467.65	31.11
23.05	0.10	39.45	3.86	390.79	26.00
23.88	0.10	41.78	3.73	413.88	27.53
24.21	0.13	39.71	3.68	314.69	20.93
24.61	0.15	30.06	3.62	198.52	13.21
25.10	0.13	37.82	3.55	299.73	19.94
25.52	0.13	75.71	3.49	599.97	39.91
27.04	0.10	26.96	3.30	267.03	17.76

[1342]

27.30	0.26	78.12	3.27	309.55	20.59
28.52	0.18	61.69	3.13	349.18	23.23
29.21	0.15	16.56	3.06	109.36	7.28
30.07	0.20	21.19	2.97	104.97	6.98
31.22	0.15	18.15	2.87	119.87	7.97
34.03	0.20	8.71	2.63	43.12	2.87

[1343]

[1344] 포스페이트 염 형태의 일부를 염 안정성 연구를 위해 3개의 유리 바이알에서 칭량하였다. 각각의 바이알을 7일 동안 1) 주위 온도 및 밝은 곳; 40℃ 및 75% RG; 또는 3) 80℃에서 보관하였다. 7 일 후에, 각각의 샘플을 XRPD에 의해 분석하여, 결정도 및 형태를 측정하였다. 상기 물질은 스트레스 조건하에 안정한 것으로 보였고, 시험한 임의의 조건에서 7-일 안정성 시험 이후에 관찰된 형태 또는 결정도에서 변화가 없었다. RT에서 보관된 물질은 98.03% 순도를 갖는 것으로 확인되었다. 40℃/75% RH에서 보관된 물질은 97.44% 순도를 갖는 것으로 확인되었다. 80℃에서 보관된 물질은 64.96% 순도를 갖는 것으로 확인되었다. 1개의 주요 불순물이 확인되었고, 이는 분해물일 가능성이 매우 높다.

[1345] 포스페이트 염의 열역학적 용해도를 pH 1, pH 4.5 및 pH 6.8에서 연구하였다. 열역학적 용해도를 연구하기 위한 절차는 다음과 같았다. 대략 10 mg의 포스페이트 염을 2 mL 유리 바이알에 칭량하였다. 2 mL의 원하는 완

충제 용액을 바이알에 첨가하였고, 생성된 슬러리를 RT에서 밤새 진탕시켰다. 각각의 용액을 원심분리하고, 관찰된 고체를 수집하였다. 수집된 고체는 pH 1 및 pH 4.5 완충제로부터의 포스페이트 염을 분석하기에 불충분한 양이었다. pH 6.8 완충제로부터의 포스페이트 염을 XRPD에 의해 분석하였고, 형태 1로 확인되었다. 각각의 실험으로부터의 모액을 HPLC에 의해 분석하여, 각각의 pH 값에서 각각의 염의 용해도를 측정하였다. 결과는 하기 표 56에 도시되어 있다.

[1346] **표 56. 열역학적 용해도**

염	완충제의 pH	농도 (mg/mL)	XRPD 결과
포스페이트	1	4.1	불충분한 고체
	4.5	0.97	불충분한 고체
	6.8	<0.02	형태 1

[1347]

[1348] **실시예 5: 화학식 II의 화합물에 대한 다형체 스크린**

[1349] **A. 분석 장비 및 방법**

[1350] **실시예 5**에 기재된 다형체 스크린에서 사용된 분석 장비 및 방법은 상기 **실시예 4**에 기재되어 있다.

[1351] **B. 용매 용해도 스크린**

[1352] 32가지 용매계 중에서 용매 용해도 스크린을 다음과 같이 수행하였다. 대략 10 mg의 화학식 II의 화합물을 각각의 32개 바이알에 넣고, 5 부피 분취량의 적절한 용매계를 적절한 바이알에 첨가하였다. 각각의 첨가 사이에, 혼합물을 용해에 대해 체크하였다. 용해가 나타나지 않은 경우에는, 혼합물을 대략 40℃로 가열하고 다시 체크하였다. 용해가 관찰될 때까지 또는 100 부피의 용매가 첨가되었을 때까지 이 절차를 계속하였다. 용해도 스크린으로부터 용해되지 않은 물질을 단리하고, XRPD에 의해 분석하였다. 용매계, 및 시험한 각각의 용매계 중에서 화학식 II의 화합물의 대략적인 용해도는 하기 표 57에 도시된 바와 같고, 여기서 (P)는 100 부피에서의 부분 용해도를 나타낸다.

[1353] **표 57. 용해도 스크린 용매 목록**

	용매	대략적인 용해도 (mg/mL)
1	1,4-디옥산	<5 (P)
2	1-부탄올	<5
3	1-프로판올	<5
4	아세톤	<5
5	아세톤:물 (50%)	<5
6	아니솔	<5 (P)
7	$CHCl_3$	<5 (P)
8	시클로헥산	<5
9	시클로헥사논	<5 (P)
10	DCM	<5 (P)
11	t-부틸메틸 에테르	N/A
12	DMSO	41
13	에탄올	<5
14	EtOAc	<5
15	헵탄	N/A
16	IPA	<5
17	이소프로필 아세테이트	N/A
18	이소프로필에테르	N/A
19	MeCN	N/A
20	MeCN:물 (20%)	5
21	MEK	<5
22	MeOAc	<5

[1354]

	용매	대략적인 용해도 (mg/mL)
23	MeOH	N/A
24	2-에톡시에탄올	<5 (P)
25	2-메틸 THF	<5 (P)
26	MIBK	<5
27	니트로메탄	<5 (P)
28	NMP	17
29	THF	<5 (P)
30	THF:물 (1%)	48
31	톨루엔	N/A
32	물	<5

[1355]

[1356] 물질은 연구한 대부분의 용매계 중에서 낮은 용해도를 갖는 것으로 확인되었고, 단지 3가지 용매계 (DMSO, NMP, 및 THF/물 (1%))에서만 중간 정도의 용해도가 관찰되었다.

[1357] 관찰된 고체를 여과하고, XRPD에 의해 분석하여, 형태 및 결정도를 측정하였다. 결과는 하기 표 58에 도시되어

있다. 도 57은 관찰된 고체의 XRPD 스캔을 도시한다.

[1358] **표 58. 관찰된 고체에 대한 XRPD 결과**

	용매	형태
1	1,4-디옥산	불충분한 고체
2	1-부탄올	형태 7
3	1-프로판올	형태 8
4	아세톤	무정형
5	아세톤:물 (50%)	무정형
6	아니솔	불충분한 고체
7	$CHCl_3$	형태 1/형태 13
8	시클로헥산	형태 1
9	시클로헥사논	불충분한 고체
10	DCM	불충분한 고체
11	t-부틸메틸 에테르	형태 1
12	DMSO	무정형
13	에탄올	형태 8
14	EtOAc	약한 회절
15	헵탄	형태 1
16	IPA	형태 2
17	이소프로필 아세테이트	형태 1
18	이소프로필에테르	형태 1
19	MeCN	형태 1
20	MeCN:물 (20%)	형태 2/형태 13
21	MEK	불충분한 고체
22	MeOAc	형태 7
23	MeOH	형태 1

[1359]

	용매	형태
24	2-에톡시에탄올	불충분한 고체
25	2-메틸 THF	형태 7
26	MIBK	형태 1
27	니트로메탄	형태 1
28	NMP	불충분한 고체
29	THF	형태 13
30	THF:물 (1%)	형태 8
31	톨루엔	형태 1
32	물	형태 2/형태 13

[1360]

[1361] **C. 일차 다형체 스크린**

[1362] 일차 다형체 스크린을 상기 기재된 용매 용해도 스크린으로부터의 데이터를 이용하여 선택된, 하기 표 59에 도시된 용매계를 이용하여 수행하였다.

[1363] **표 59. 일차 다형체 스크린 용매 목록**

	용매
1	아세톤
2	아세톤/물 (50%)
3	아니솔
4	1-부탄올
5	2-부타논
6	클로로포름
7	시클로헥산
8	시클로헥사논
9	디클로로메탄
10	1,4-디옥산
11	에탄올
12	에틸 아세테이트
13	디메틸 술폭시드
14	MeCN/물 (20%)
15	메틸 아세테이트
16	2-에톡시에탄올
17	니트로메탄
18	메틸이소부틸 케톤
19	2-메틸 THF
20	2-프로판올
21	1-프로판올
22	테트라히드로푸란
23	*N*-메틸 피롤리돈
24	THF/물 (1%)
25	물

[1364]

[1365] **1. 온도 사이클링 (성숙) 실험**

[1366] 온도 사이클링 (성숙) 실험을 위해 상기 표 59로부터의 용매계를 사용하여 슬러리를 다음과 같이 제조하였다. 대략 40 mg의 화학식 II의 결정질 화합물을 적절한 용매계에 현탁시켰다. 용해가 관찰되는 임의의 경우에는, 슬러리가 수득될 때까지 추가의 물질을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 72 시간 동안 40℃ 내지 RT에서 연속적인 4-시간 가열-냉각 사이클에 적용하였다.

[1367] 온도 사이클링 이후에, 각각의 혼합물을 여과하고, 단리된 고체를 XRPD에 의해 (습식) 분석하여, 결정도 및 형태를 측정하였다. 이어서, 샘플을 40℃ 및 75% RH에서 밤새 보관하고, XRPD에 의해 재분석하여, 형태 또는 결정도에서의 임의의 변화를 측정하였다. 결과는 하기 표 60 및 도 58a-58d에 도시되어 있다.

[1368] **표 60. 온도 사이클링 (성숙) 실험**

용매	관찰	온도 사이클링 이후	안정성 시험 이후
1,4-디옥산	고체	약한 회절	형태 1
1-부탄올	고체	약한 회절	형태 1
1-프로판올	고체	형태 8	형태 1
아세톤	고체	약한 회절	형태 1
아세톤:물 (50%)	고체	형태 1	형태 1
아니솔	고체	형태 1	형태 1
$CHCl_3$	고체	무정형	형태 1
시클로헥산	고체	형태 1	형태 1
시클로헥사논	고체	약한 회절	형태 1
DCM	고체	무정형	형태 1
DMSO	고체	형태 1	형태 1
에탄올	고체	약한 회절	형태 1
EtOAc	고체	형태 1	형태 1
IPA	고체	형태 8	형태 1
MeCN:물 (20%)	고체	약한 회절	형태 1
MEK	고체	약한 회절	형태 1
MeOAc	고체	약한 회절	형태 1
2-에톡시에탄올	고체	약한 회절	형태 1
2-메틸 THF	고체	약한 회절	형태 1
MIBK	고체	형태 1	형태 1
니트로메탄	고체	약한 회절	형태 1
NMP	불충분한 고체	불충분한 고체	불충분한 고체
THF	고체	약한 회절	형태 1
THF:물 (1%)	고체	약한 회절	형태 1/형태 8
물	고체	형태 1	형태 1

[1369]

[1370] 각각의 실험으로부터의 상청액을 증발, 크래쉬 냉각, 및 역용매 첨가 실험 (하기 기재됨)을 위해 동등하게 3개의 바이알에 나누었다.

[1371] **2. 증발 실험**

[1372] 증발 실험을 위해, 화학식 II의 화합물을 함유하는 슬러리로부터의 상청액의 하위-샘플을 바이알에 옮겼다. 이어서, 바이알의 뚜껑을 열고, 주위 온도에서 증발시켰다. 회수된 임의의 물질을 사전에 건조시키지 않고 XRPD에 의해 분석하였다. 결과는 하기 표 61 및 도 59에 도시되어 있다.

[1373] **표 61. 증발 실험**

용매	고체	관찰	형태
1,4-디옥산	예	옅은 황색 고체	형태 17
1-부탄올	아니오	N/A	N/A
1-프로판올	아니오	N/A	N/A
아세톤	예	백색 고체	형태 1/형태 8
아세톤:물 (50%)	예	백색의 바늘-유사 결정	N/A
아니솔	예	백색 고체	N/A
$CHCl_3$	예	황색 고체	형태 1/형태 8
시클로헥산	아니오	N/A	N/A
시클로헥사논	아니오	N/A	N/A
DCM	예	백색 고체	형태 1
DMSO	예	백색 고체	형태 1
에탄올	예	백색 고체	N/A
EtOAc	예	백색 고체	무정형
IPA	아니오	N/A	N/A
MeCN:물 (20%)	예	백색의 바늘-유사 결정	형태 1
MEK	예	백색 고체	무정형
MeOAc	예	백색 고체	형태 1
2-에톡시에탄올	예	백색 고체	형태 1
2-메틸 THF	예	백색 고체	N/A
MIBK	아니오	N/A	N/A
니트로메탄	예	옅은 황색 고체	형태 1
NMP	아니오	N/A	N/A
THF	예	황색 고체	형태 1/형태 8
THF:물 (1%)	아니오	N/A	N/A
물	아니오	N/A	N/A

[1374]

[1375] **3. 크래쉬 냉각 실험**

[1376] 크래쉬 냉각 실험을 5℃ 및 -20℃에서 수행하였다. 화학식 II의 화합물을 함유하는 슬러리로부터의 상청액의 하위-샘플을 바이알에 옮기고, 냉장고에서 5℃로 냉각시켰다. 충분한 물질이 수득되었을 때 (침전에 의해), 물질을 사전에 건조시키지 않고 XRPD에 의해 분석하였다. 침전이 발생하지 않은 샘플의 경우에는, 샘플을 냉동고로 옮기고, -20℃로 냉각시켰다. 충분한 물질이 수득되었을 때, 물질을 사전에 건조시키지 않고 XRPD에 의해 분석하였다. 5℃에 수행된 크래쉬 냉각 실험의 결과는 하기 표 62 및 도 60에 도시되어 있다. 10 일 후에 -20℃에서 보관된 샘플에서는 고체가 관찰되지 않았다.

[1377] 표 62. 크래쉬 냉각 실험 (5℃)

용매	고체	온도	관찰	형태
1,4-디옥산	예	2ºC	백색 고체	무정형
1-부탄올	아니오	N/A	N/A	N/A
1-프로판올	아니오	N/A	N/A	N/A
아세톤	예	2ºC	백색 고체	형태 1/형태 8
아세톤:물 (50%)	아니오			N/A
아니솔	예	2ºC	백색 고체	형태 18
$CHCl_3$	아니오	N/A	N/A	N/A
시클로헥산	아니오	N/A	N/A	N/A
시클로헥사논	예	2ºC	백색 고체	무정형
DCM	예	2ºC	백색 고체	N/A
DMSO	N/A	N/A	N/A	N/A
에탄올	아니오	N/A	N/A	N/A
EtOAc	예	2ºC	백색 고체	무정형
IPA	아니오	N/A	N/A	N/A
MeCN:물 (20%)	예	2ºC	백색의 바늘-유사 결정	형태 1
MEK	예	2ºC	백색 고체	무정형
MeOAc	예	2ºC	백색 고체	무정형
2-에톡시에탄올	예	2ºC	백색 고체	무정형
2-메틸 THF	아니오	N/A	N/A	N/A
MIBK	아니오	N/A	N/A	N/A
니트로메탄	예	2ºC	백색의 바늘-유사 결정	무정형
NMP	아니오	N/A	N/A	N/A
THF	아니오	N/A	N/A	N/A
THF:물 (1%)	아니오	N/A	N/A	N/A
물	아니오	N/A	N/A	N/A

[1378]

[1379] 4. 역용매 첨가 실험

[1380] 역용매 첨가 실험을 화학식 II의 화합물을 함유하는 슬러리로부터의 상청액의 하위-샘플을 바이알에 옮기고, 포화된 용액에 역용매를 단계적으로 첨가함으로써 수행하였다. 충분한 물질이 수득되었을 때, 물질을 사전에 냉각시키지 않고 XRPD에 의해 분석하였다. 역용매 첨가 실험에서 사용된 용매는 하기 표 63에 도시되어 있다. 역용매 첨가 실험의 결과는 하기 표 64 및 도 61에 도시되어 있다.

[1381] 표 63. 역용매 첨가 실험 용매 및 역용매

샘플	용매	역용매
1	아세톤	MTBE
2	아세톤/물 (50%)	MTBE
3	아니솔	MTBE
4	1-부탄올	MTBE
5	2-부타논	MTBE
6	클로로포름	MTBE
7	시클로헥산	MTBE
8	시클로헥사논	헵탄
9	디클로로메탄	MTBE
10	1,4-디옥산	DIPE
11	에탄올	DIPE
12	에틸 아세테이트	MTBE
13	디메틸 술폭시드	N/A
14	MeCN/물 (20%)	MTBE
15	메틸 아세테이트	MTBE
16	2-에톡시에탄올	물
17	니트로메탄	MTBE
18	메틸이소부틸 케톤	DIPE
19	2-메틸 THF	물
20	2-프로판올	MTBE
21	1-프로판올	MTBE
22	테트라히드로푸란	MTBE
23	N-메틸 피롤리돈	물
24	THF/물 (1%)	MTBE
25	물	MTBE

[1382]

[1383] 표 64. 역용매 첨가 실험

용매	역용매	역용매의 부피	고체	관찰	형태
1,4-디옥산	DIPE	0.5	예	백색 고체	형태 1
1-부탄올	MTBE	1	예	백색 고체	N/A
1-프로판올	MTBE	1.5	아니오	N/A	N/A
아세톤	MTBE	1	예	백색 고체	형태 1/형태 8
아세톤:물 (50%)	MTBE	1	예	백색의 바늘-유사 결정	N/A
아니솔	물	1	예	백색 고체	N/A
$CHCl_3$	MTBE	1.5	예	백색 고체	형태 1/형태 8
시클로헥산	MTBE	1	아니오	N/A	N/A
시클로헥사논	헵탄	1	예	백색 고체	무정형
DCM	MTBE	1	예	백색 고체	N/A
DMSO	N/A	N/A	아니오	N/A	N/A
에탄올	DIPE	1	아니오	N/A	N/A
EtOAc	MTBE	1	아니오	N/A	N/A
IPA	MTBE	1	아니오	N/A	N/A
MeCN:물 (20%)	MTBE	1	아니오	N/A	N/A
MEK	MTBE	1	예	백색 고체	N/A
MeOAc	MTBE	1	예	백색 고체	무정형

[1384]

용매	역용매	역용매의 부피	고체	관찰	형태
2-에톡시에탄올	물	1	예	백색 고체	무정형
2-메틸 THF	물	1	아니오	N/A	N/A
MIBK	DIPE	1	아니오	N/A	N/A
니트로메탄	MTBE	1	아니오	N/A	N/A
NMP	물	1	예	황색 바늘-유사 결정	형태 1
THF	MTBE	1	예	백색 고체	무정형
THF:물 (1%)	MTBE	1	아니오	N/A	N/A
물	MTBE	1	아니오	N/A	N/A

[1385]

[1386] D. 이차 다형체 스크린

[1387] 일차 다형체 용매 스크린 동안에 4가지 형태가 확인되었다: 형태 1, 형태 2, 형태 7, 및 형태 8. 각각의 형태

를 300 mg 규모로 제조하였고, XRPD, TG/DTA, DSC, GVS와 GVS-이후 XRPD, ^{1}H NMR 분광학, HPLC-UV, 및 PLM에 의해 충분히 분석하였다.

[1388] 7 일 안정성 시험 또한 다음과 같이 수행하였다. 각각의 다형체 형태의 일부를 3개 유리 바이알에 칭량하였다. 각각의 바이알을 7 일 동안 1) 주위 온도 및 밝은 곳; 40℃ 및 75% RH; 또는 3) 80℃에서 보관하였다. 7 일 후에, 각각의 샘플을 XRPD에 의해 분석하여 결정도 및 형태를 측정하였다. 이들 추가의 연구는 형태 1이 다형체 스크린 동안에 확인된 화학식 II의 화합물의 가장 안정한 형태임을 나타내었다. 형태 2 및 7은 화학식 II의 화합물의 수화된 형태인 것으로 결정되었고, 이는 가열시 형태 1로 탈수화되었다. 형태 8은 IPA 용매화물로서 확인되었고, 이는 가열시 형태 1로 탈용매화되었다. 임의의 샘플에 대해 7 일 후에 외관에서의 변화가 관찰되지 않았고, 임의의 샘플에 대해 7 일 후에 XRPD에 의해 형태에서의 변화가 관찰되지 않았지만, 40℃/75% RH에서 보관된 형태 8의 샘플은 보다 높은 무정형 함량을 갖는 것으로 보였다.

[1389] **1. 형태 1**

[1390] 형태 1은 다형체 스크린 동안에 확인된 화학식 II의 화합물의 가장 안정한 형태이었다. 형태 1은 300 mg 규모로 다음과 같이 제조하였다. 대략 500 mg의 화학식 II의 화합물 유리 염기를 20 mL 섬광 바이알에 칭량하였다. 에틸 아세테이트 (4 mL)를 바이알에 첨가하고, 생성된 슬러리를 40℃ 내지 실온에서 72 시간 동안 온도 사이클링하였다. 샘플을 여과하고, 수집된 물질을 40℃에서 밤새 진공하에 건조시켰다.

[1391] 물질의 건조-이후 XRPD (진공하에 40℃)는 형태 1인 것으로 보였다. 형태 1의 XRPD 피크는 하기 표 65 및 도 19a에 도시되어 있다. 물질은 결정질이었다. 입자의 높은 복굴절 응집이 PLM에 의해 관찰되었다. DSC (도 19b)에 의해 대략 190℃의 개시에서부터 작은 흡열 사건이 관찰되었다. 대략 203℃의 개시에서부터 용융 전이가 관찰되었다. TG/DTA (도 19c)에 의해 대략 190℃의 개시에서부터 작은 흡열 사건이 관찰되었고, 상응하는 중량 손실은 0.4%이었다. 대략 204℃의 개시에서부터 용융 전이가 관찰되었고, 상응하는 중량 손실은 0.2%이었다. 용융 전이 이후에 분해가 관찰되었다. 물질은 GVS에 의해 중간 정도의 흡습성을 보였고 (도 19d 및 19e), 90% RH에서 2.6%의 중량 증가를 가졌다. GVS-이후 XRPD 분석에서 형태에서의 변화가 관찰되지 않았다. ^{1}H NMR에 의해 미량의 용매가 관찰되었다 (도 19f). 수득된 스펙트럼은 제공받은 물질 (화학식 II의 화합물)과 일치하였다.

[1392] **표 65. 형태 1의 XRPD 피크**

Pos. [°2θ]	FWHM 좌측 [°2θ]	면적 [cts*°2θ]	d-간격 [Å]	높이 [cts]	Rel. Int. [%]
4.95	0.19	24.33	17.84	97.48	6.05
8.23	0.19	61.56	10.74	246.62	15.32
9.75	0.19	82.45	9.07	330.34	20.52
12.77	0.19	41.33	6.93	165.59	10.28
13.80	0.19	35.96	6.41	144.06	8.95
14.77	0.19	46.81	5.99	187.52	11.65
15.51	0.19	79.80	5.71	319.71	19.86
16.53	0.12	267.93	5.36	1610.16	100.00
17.11	0.19	44.95	5.18	180.08	11.18
17.82	0.12	93.39	4.97	561.24	34.86
18.86	0.16	220.48	4.70	1060.02	65.83
22.34	0.19	29.93	3.98	119.89	7.45
22.81	0.19	29.57	3.89	118.47	7.36
23.75	0.19	145.46	3.74	582.78	36.19
24.99	0.12	52.20	3.56	313.71	19.48
25.32	0.12	99.61	3.52	598.63	37.18
25.59	0.19	132.87	3.48	532.35	33.06
25.96	0.19	158.21	3.43	633.84	39.36
26.56	0.12	46.49	3.35	279.36	17.35
27.07	0.37	96.42	3.29	193.14	12.00
28.28	0.12	55.67	3.15	334.57	20.78
28.86	0.19	64.48	3.09	258.35	16.04
32.32	0.31	26.00	2.77	62.49	3.88
33.33	0.37	32.74	2.69	65.59	4.07

[1393]

[1394] **2. 형태 2**

[1395] 형태 2를 형태 7로부터 단리하였고, 이는 화학식 II의 화합물의 수화된 형태로 고려되었으며, 가열시 형태 1로 탈수화되었다. 형태 2를 300 mg 규모로 다음과 같이 제조하였다. 대략 500 mg의 화학식 II의 화합물 유리 염기를 20 mL 섬광 바이알에 칭량하였다. 에탄올/물 (4 mL, 10%)을 바이알에 첨가하고, 생성된 슬러리를 40℃ 내지 실온에서 72 시간 동안 온도 사이클링하였다. 샘플을 여과하고, 수집된 물질을 밤새 여과상 상에서 건조시켰다.

[1396] 슬러리 물질 (규모 증대)의 XRPD 분석은 일차 염 스크린에서 관찰된 소규모 물질과 불일치하였고 - 회절도는 형태 7 패턴과 일치하였다. 물질에 대해 건조-이후 (여과상 상에서) 수행된 XRPD 분석은 형태 1인 것으로 보였다. 형태 2의 XRPD 피크는 하기 표 66 및 도 20a에 도시되어 있다. 물질은 결정질이었다. 입자의 높은 복굴절 응집이 PLM에 의해 관찰되었다. DSC (도 20b)에 의해 대략 192℃의 개시에서부터 작은 흡열 사건이 관찰되었다. 대략 204℃의 개시에서부터 형태 1의 용융 전이가 관찰되었다. TG/DTA (도 20c)에 의해 가열 개시에서부터 0.7%의 중량 손실이 관찰되었다. 대략 194℃의 개시에서부터 작은 흡열 사건이 관찰되었고, 상응하는 중량 손실은 0.2%이었다. 대략 205℃의 개시에서부터 형태 1의 고체-고체 전이 및 용융 전이가 관찰되었다. 용융 전이 이후에 분해가 관찰되었다. 물질은 GVS (도 20d 및 20e)에 의해 중간 정도의 흡습성인 것으로 보였고, 90% RH에서 2%의 중량 증가가 있었다. GVS-이후 XRPD 분석에 의해 형태에서의 변화가 관찰되지 않았다. 미량의 용매가 ^{1}H NMR (도시되지 않음)에 의해 관찰되었다. 수득된 스펙트럼은 제공받은 물질 (화학식 II의 화합물)과 일치하였다.

[1397] 표 66. 형태 2의 XRPD 피크

Pos. [°2θ]	FWHM 좌측 [°2θ]	면적 [cts*°2θ]	d-간격 [Å]	높이 [cts]	Rel. Int. [%]
6.19	0.15	92.45	14.28	610.55	9.20
8.91	0.10	34.21	9.93	338.85	5.11
10.29	0.15	65.01	8.60	429.31	6.47
13.43	0.41	18.88	6.59	46.76	0.70
13.87	0.15	11.28	6.38	74.48	1.12
14.68	0.15	76.40	6.03	504.57	7.60
15.12	0.10	194.68	5.86	1928.53	29.06
15.87	0.15	16.00	5.58	105.68	1.59
16.50	0.15	76.75	5.37	506.86	7.64
16.79	0.10	39.53	5.28	391.55	5.90
17.14	0.10	28.80	5.17	285.27	4.30
17.42	0.13	43.66	5.09	346.03	5.21
17.82	0.10	669.86	4.98	6635.61	100.00
18.14	0.10	64.77	4.89	641.58	9.67
18.72	0.15	11.62	4.74	76.73	1.16
19.09	0.15	11.11	4.65	73.40	1.11
20.38	0.10	80.18	4.36	794.26	11.97
21.08	0.15	100.83	4.21	665.90	10.04
22.10	0.15	85.85	4.02	566.98	8.54
22.81	0.10	44.29	3.90	438.70	6.61
23.37	0.10	62.75	3.81	621.59	9.37
24.20	0.10	182.81	3.68	1810.90	27.29
24.61	0.10	61.83	3.62	612.45	9.23
25.00	0.13	45.50	3.56	360.61	5.43

[1398]

25.48	0.10	27.06	3.50	268.10	4.04
26.14	0.10	10.42	3.41	103.22	1.56
27.21	0.10	49.21	3.28	487.46	7.35
27.40	0.10	29.76	3.26	294.85	4.44
27.97	0.13	22.74	3.19	180.20	2.72
29.03	0.15	32.60	3.08	215.30	3.24
29.36	0.13	49.11	3.04	389.19	5.87
29.63	0.13	56.71	3.01	449.38	6.77
29.98	0.13	44.37	2.98	351.62	5.30
30.50	0.10	13.45	2.93	133.23	2.01
31.20	0.10	58.94	2.87	583.89	8.80
31.66	0.10	19.31	2.83	191.32	2.88
32.22	0.13	43.31	2.78	343.20	5.17
32.61	0.20	9.60	2.75	47.53	0.72
34.09	0.13	20.42	2.63	161.81	2.44
34.46	0.10	25.96	2.60	257.14	3.88

[1399]

[1400] **3. 형태 7**

[1401] 형태 7은 화학식 II의 화합물의 수화된 형태인 것으로 고려되었고, 이는 가열시 형태 1로 탈수화되었다. 형태 7을 300 mg 규모로 다음과 같이 제조하였다. 대략 500 mg의 화학식 II의 화합물 유리 염기를 20 mL 섬광 바이알에 칭량하였다. 4 mL의 1,4-디옥산/물 (10%)을 바이알에 첨가하였고, 생성된 슬러리를 40℃ 내지 실온에서 72 시간 동안 온도 사이클링하였다. 샘플을 여과하고, 수집된 물질 밤새 여과상 상에서 건조시켰다.

[1402] 슬러리 물질의 XRPD 분석은 일차 염 스크린에서 확인된 소규모 물질과 일치하였다. 물질의 건조-이후 XRPD (여과상 상에서)는 형태 1인 것으로 보였다. 형태 7의 XRPD 피크는 하기 표 67 및 도21A에 도시되어 있다. 물질은 결정질이었다. 입자의 높은 복굴절 응집이 PLM에 의해 관찰되었다. DSC (도 21b)에 의해 대략 147℃의 개시에서부터 흡열이 관찰되었다. 형태 1에서 관찰된 전이와 관련하여 작은 흡열이 대략 196℃의 개시에서부터 관찰되었다. 대략 205℃의 개시에서부터 형태 1의 용융 전이가 관찰되었다. TG/DTA (도 21c)에 의해 대략 147℃의 개시에서부터 흡열이 관찰되었고, 용매 손실과 관련된 상응하는 중량 손실은 대략 7%이었다. 중량 손실은 존재하는 물 대략 2 당량과 동등하였다. 형태 1에서 관찰된 전이와 관련하여 작은 흡열이 대략 196℃의 개시에서부터 관찰되었다. 대략 206℃의 개시에서부터 형태 1의 용융 전이가 관찰되었다. 물질은 GVS (도 21d 및 21e)에 의해 약간 흡습성을 나타내었고, 90% RH에서 0.8%의 중량 증가를 가졌으며, GVS-이후 XRPD 분석에 의해 형태에서의 변화가 관찰되지 않았다. 미량의 용매가 ^{1}H NMR (도 21f)에 의해 관찰되었다.

[1403] **표 67. 형태 7의 XRPD 피크**

Pos. [°2θ]	FWHM 좌측 [°2θ]	면적 [cts*°2θ]	d-간격 [Å]	높이 [cts]	Rel. Int. [%]
4.88	0.15	124.64	18.10	823.10	14.40
6.19	0.15	19.85	14.28	131.10	2.29
8.59	0.15	142.39	10.30	940.35	16.45
9.87	0.15	176.65	8.96	1166.58	20.41
10.31	0.15	28.54	8.58	188.50	3.30
11.62	0.10	34.57	7.62	342.41	5.99
12.58	0.10	36.56	7.03	362.18	6.34
14.14	0.15	140.39	6.27	927.13	16.22
14.84	0.15	143.38	5.97	946.87	16.57
15.77	0.26	452.10	5.62	1791.38	31.34
16.58	0.15	865.48	5.35	5715.58	100.00
17.26	0.10	199.94	5.14	1980.57	34.65
18.04	0.10	290.40	4.92	2876.67	50.33
18.97	0.10	237.60	4.68	2353.62	41.18
19.34	0.15	399.14	4.59	2635.93	46.12
19.91	0.10	334.71	4.46	3315.58	58.01
21.35	0.10	180.69	4.16	1789.93	31.32
21.84	0.10	138.81	4.07	1375.00	24.06
23.34	0.10	258.86	3.81	2564.23	44.86
24.28	0.13	108.82	3.67	862.39	15.09
25.12	0.10	217.06	3.55	2150.16	37.62
25.73	0.10	158.86	3.46	1573.65	27.53
26.04	0.10	95.40	3.42	945.00	16.53
27.11	0.10	121.21	3.29	1200.73	21.01

[1404]

27.51	0.15	243.26	3.24	1606.48	28.11
28.47	0.20	64.59	3.14	319.91	5.60
28.84	0.13	73.98	3.10	586.26	10.26
30.18	0.15	26.71	2.96	176.40	3.09
31.17	0.15	38.53	2.87	254.43	4.45
31.61	0.10	27.96	2.83	276.98	4.85
32.81	0.15	32.51	2.73	214.67	3.76
33.58	0.20	21.74	2.67	107.69	1.88

[1405]

[1406] **4. 형태 8**

[1407] 형태 8은 이소프로필 알콜 (IPA) 용매화물인 것으로 확인되었고, 가열시 형태 1로 탈용매화되었다. 형태 8을 300 mg 규모로 다음과 같이 제조하였다. 대략 500 mg의 화학식 II의 화합물 유리 염기를 20 mL 섬광 바이알에 칭량하였다. 4 mL의 IPA를 바이알에 첨가하고, 생성된 슬러리를 40℃ 내지 실온에서 72 시간 동안 온도 사이클링하였다. 샘플을 여과하고, 수집된 물질을 40℃에서 밤새 진공하에 건조시켰다.

[1408] 슬러리 물질의 XRPD 분석은 일차 다형체 및 염 스크린에서 관찰되는 소규모 물질과 일치하였다. 물질의 건조 이후 XRPD (40℃ 진공하에) 분석은 형태 8인 것으로 보였다. 형태 8의 XRPD 피크는 하기 표 68 및 도 22a에 도시되어 있다. 물질은 결정질이었다. 입자의 높은 복굴절 응집이 PLM에 의해 관찰되었다. DSC (도 22b)에 의해 대략 168℃의 개시에서부터 흡열이 관찰되었다. 형태 1에서 관찰된 전이와 관련하여 작은 흡열이 대략 190℃의 개시에서부터 관찰되었다. 대략 203℃의 개시에서부터 형태 1의 용융 전이가 관찰되었다. TG/DTA (도 22c)에 의해 대략 165℃의 개시에서부터 흡열이 관찰되었고, 용매 손실과 관련하여 상응하는 중량 손실은 대략 4%이었다. 중량 손실은 샘플에 존재하는 대략 0.5 당량의 IPA와 동등하였다. 형태 1에서 관찰된 전이와 관련하여 작은 흡열이 대략 191℃의 개시에서부터 관찰되었다. 대략 205℃의 개시에서부터 형태 1의 용융 전이가 관찰되었다. 물질은 GVS (도 22d 및 22e)에 의해 중간 정도의 흡습성을 보였고, 90% RH에서 2.6%의 중량 증가를 가졌다. 보다 높은 무정형 함량이 GVS-이후 XRPD 분석에 의해 관찰되었다. 0.5 당량의 IPA가 ^{1}H NMR에 의해 관찰되었다 (도 22f).

[1409] 표 68. 형태 8의 XRPD 피크

Pos. [°2θ]	FWHM 좌측 [°2θ]	면적 [cts*°2θ]	d-간격 [Å]	높이 [cts]	Rel. Int. [%]
6.19	0.15	92.45	14.28	610.55	9.20
8.91	0.10	34.21	9.93	338.85	5.11
10.29	0.15	65.01	8.60	429.31	6.47
13.43	0.41	18.88	6.59	46.76	0.70
13.87	0.15	11.28	6.38	74.48	1.12
14.68	0.15	76.40	6.03	504.57	7.60
15.12	0.10	194.68	5.86	1928.53	29.06
15.87	0.15	16.00	5.58	105.68	1.59
16.50	0.15	76.75	5.37	506.86	7.64
16.79	0.10	39.53	5.28	391.55	5.90
17.14	0.10	28.80	5.17	285.27	4.30
17.42	0.13	43.66	5.09	346.03	5.21
17.82	0.10	669.86	4.98	6635.61	100.00
18.14	0.10	64.77	4.89	641.58	9.67
18.72	0.15	11.62	4.74	76.73	1.16
19.09	0.15	11.11	4.65	73.40	1.11
20.38	0.10	80.18	4.36	794.26	11.97
21.08	0.15	100.83	4.21	665.90	10.04
22.10	0.15	85.85	4.02	566.98	8.54
22.81	0.10	44.29	3.90	438.70	6.61
23.37	0.10	62.75	3.81	621.59	9.37
24.20	0.10	182.81	3.68	1810.90	27.29
24.61	0.10	61.83	3.62	612.45	9.23
25.00	0.13	45.50	3.56	360.61	5.43

[1410]

25.48	0.10	27.06	3.50	268.10	4.04
26.14	0.10	10.42	3.41	103.22	1.56
27.21	0.10	49.21	3.28	487.46	7.35
27.40	0.10	29.76	3.26	294.85	4.44
27.97	0.13	22.74	3.19	180.20	2.72
29.03	0.15	32.60	3.08	215.30	3.24
29.36	0.13	49.11	3.04	389.19	5.87
29.63	0.13	56.71	3.01	449.38	6.77
29.98	0.13	44.37	2.98	351.62	5.30
30.50	0.10	13.45	2.93	133.23	2.01
31.20	0.10	58.94	2.87	583.89	8.80
31.66	0.10	19.31	2.83	191.32	2.88
32.22	0.13	43.31	2.78	343.20	5.17
32.61	0.20	9.60	2.75	47.53	0.72
34.09	0.13	20.42	2.63	161.81	2.44
34.46	0.10	25.96	2.60	257.14	3.88

[1411]

[1412] **실시예 6: 화학식 III의 화합물의 다형체**

[1413] 실시예 2에 기재된 바와 같이 제조된 화학식 III의 화합물을 XRPD, DSC, 및 ^{1}H NMR에 의해 분석하였고, 형태 A로서 확인되었다. 형태 A의 X-선 분말 회절 스캔은 **도 63a**에 도시되어 있다. 형태 A의 X-선 분말 회절 피크는 **표 69**에 도시되어 있다. DSC에 의해 대략 83℃의 개시에서부터 흡열 사건이 관찰되었다 (**도 63b**).

[1414] **표 69. 화학식 III의 화합물의 형태 A의 XRPD 피크**

세타-2	강도	세타-2	강도
2.02	4930	13.42	3244
2.74	2840	14	1121
3.12	2219	14.5	1495
4.24	2468	15.24	3953
4.66	5782	15.86	2721
5.1	1247	16.68	1776
6.24	1061	17.3	9498
6.76	3997	17.72	1523
7.16	905	18.76	5838
7.74	827	19.2	9152
8.7	811	20.24	3605
9.22	1144	20.96	1217
9.34	1419	21.92	2319
9.72	815	22.1	1894
10.2	776	23.2	1306
10.56	755	23.86	5921
11.5	740	24.1	2517
11.86	715	25.24	1657
12.66	1246	25.48	2717
13.24	1713	25.7	1941

[1415]

[1416] **실시예 7: 화학식 IV의 화합물의 다형체**

[1417] **A. 초기 특징분석**

[1418] 실시예 2에 기재된 바와 같이 제조된 화학식 IV의 화합물을 XRPD, DSC, 및 ^{1}H NMR에 의해 분석하였고, 형태 A로서 확인되었다. 형태 A의 X-선 분말 회절 스캔은 **도 64a**에 도시되어 있다. 형태 A의 X-선 분말 회절 피크는 **표 70**에 도시되어 있다. DSC에 의해 대략 149℃의 개시에서부터 흡열 사건이 관찰되었다 (**도 64b**).

[1419] 표 70. 화학식 IV의 화합물의 형태 A의 XRPD 피크

2-세타	d(Å)	높이	H%
8.32	10.62	373.20	100.00
9.05	9.77	8.90	2.40
10.11	8.74	0.90	0.20
10.65	8.30	1.20	0.30
11.49	7.70	30.90	8.30
12.25	7.22	27.50	7.40
13.03	6.79	24.40	6.50
13.51	6.55	3.30	0.90
14.08	6.29	0.70	0.20
14.38	6.16	1.40	0.40
14.68	6.03	4.30	1.20
15.60	5.68	3.00	0.80
16.27	5.44	265.60	71.20
16.64	5.32	94.40	25.30
16.89	5.25	5.00	1.40
17.57	5.04	24.40	6.50
18.08	4.90	42.00	11.30
18.61	4.76	39.00	10.50
18.85	4.70	41.00	11.00
19.15	4.63	23.80	6.40
19.35	4.58	92.10	24.70
19.80	4.48	3.60	1.00
20.04	4.43	49.20	13.20

[1420]

2-세타	d(Å)	높이	H%
20.28	4.37	30.50	8.20
20.45	4.34	59.60	16.00
20.90	4.25	0.30	0.10
21.59	4.11	68.30	18.30
21.92	4.05	120.80	32.40
22.69	3.92	13.90	3.70
23.01	3.86	4.10	1.10
23.34	3.81	6.80	1.80
23.81	3.73	11.40	3.10
24.41	3.64	26.50	7.10
25.19	3.53	11.20	3.00
25.71	3.46	7.30	2.00
26.06	3.42	17.40	4.70
27.04	3.29	12.40	3.30
28.21	3.16	3.40	0.90
28.78	3.10	1.10	0.30
29.56	3.02	1.20	0.30
30.41	2.94	17.90	4.80
31.04	2.88	3.00	0.80
31.87	2.81	8.40	2.20
32.10	2.79	21.40	5.70
33.12	2.70	1.30	0.40
33.61	2.66	3.60	1.00
34.16	2.62	5.80	1.50
34.81	2.58	4.10	1.10
35.11	2.55	6.20	1.60

[1421]

2-세타	d(Å)	높이	H%
36.76	2.44	2.40	0.60
37.00	2.43	2.40	0.60
37.42	2.40	1.80	0.50
37.84	2.38	2.10	0.60
39.36	2.29	2.00	0.50

[1422]

[1423] B. 용해도 스크리닝

[1424] 화학식 IV의 화합물 (유리 염기)의 용해도를 표 71에 도시된 바와 같이 상이한 용매 혼합물 중에서 시험하였다.

[1425] **표 71. 대략 25℃에서 화학식 IV의 화합물 (유리 염기)의 용해도**

용매	mg/mL
아세톤	42.9
아세톤:물 (1:1)	45.8
아세톤:헵탄 (1:1)	6.1
부탄올	16.6
MTBE	5.5
에탄올	5.2
EtOH:물 (1:1)	51
EtOH:물 (90:10)	55
에틸 아세테이트	21.0
헵탄	0.0
MEK	30.7
IPA	7.0
ACN	21.2
클로로포름	>59
클로로포름:헵탄 (1:1)	11.7
DCM	>70
p-디옥산	>62
헥산	0.0
메탄올	>74
THF	>37
THF:헵탄 (30:70)	0.6
물	0.007

[1426]

[1427] **C. 다형체 스크리닝**

[1428] 추가의 다형체 스크린을 확대 결정화 기술, 예컨대 냉각 및 용매/역용매 침전에 의해 수행하였다. 결과는 표 72에 도시되어 있다.

[1429] **표 72. 화학식 IV의 화합물의 다형체 스크리닝**

용매	결정화 기술	XRPD 결과
아세톤	~25℃에서 ~3일 동안 슬러리	형태 A
아세톤/물	RT에서 증기 확산	형태 A
아세톤:물 (1:1)	~25℃에서 ~3일 동안 슬러리	형태 A
아세톤/헵탄	RT에서 증기 확산	형태 A
아세톤:헵탄 (2:1)	~55℃에서 API를 용해시키고, 교반하지 않고 RT로 천천히 냉각시킴	형태 A
아세톤:헵탄 (1:1)	~25℃에서 ~3일 동안 슬러리	형태 A
CAN	~25℃에서 ~3일 동안 슬러리	형태 A
2-부탄올	~25℃에서 ~3일 동안 슬러리	형태 A
2-부탄올	~5℃에서 ~3일 동안 슬러리	형태 A
클로로포름	RT에서 천천히 증발	--
클로로포름/헵탄	RT에서 증기 확산	형태 A
클로로포름:헵탄 (1:1)	~25℃에서 ~3일 동안 슬러리	형태 A
DCM	RT에서 천천히 증발	--
p-디옥산	RT에서 빠르게 증발	--
EtOH	~25℃에서 ~3일 동안 슬러리	형태 A
EtOH:물 (1:1)	~25℃에서 ~3일 동안 슬러리	형태 A
EtOH:물 (90:10)	~25℃에서 ~3일 동안 슬러리	형태 B
EtOAc	~25℃에서 ~3일 동안 슬러리	형태 A
EtOAc	~5℃에서 ~3일 동안 슬러리	형태 A
EtOAc	~70℃에서 API를 용해시키고, RT로 천천히 냉각시킴	형태 A
헵탄	~25℃에서 ~3일 동안 슬러리	형태 A
헥산	~25℃에서 ~3일 동안 슬러리	형태 A
IPA	~25℃에서 ~3일 동안 슬러리	형태 A
IPA	~70℃에서 API를 용해시키고, 교반하지 않고 RT로 천천히 냉각시킴	형태 A
MeOH	RT에서 천천히 증발	--
MeOH/물	RT에서 증기 확산, 오일	--
MEK	~25℃에서 ~3일 동안 슬러리, 불충분한 고체	--
MTBE	~25℃에서 ~3일 동안 슬러리	형태 A
THF	RT에서 천천히 증발	--
THF:헵탄 (30:70)	~25℃에서 ~3일 동안 슬러리	형태 A
THF:헵탄 (1:4)	용매/역용매 침전, 침전 및 오일화 관찰됨, RT에서 ~1 일 동안 교반한채 둠	형태 A
THF:물 (1:4)	용매/역용매 침전, 침전 및 부수적인 오일화 관찰됨, ~5℃에서 교반하고, 오일이 지속됨	--
THF/헵탄	RT에서 증기 확산	형태 A
물	~25℃에서 ~3일 동안 슬러리	형태 A

[1430]

[1431]

[1432] 형태 B: 상기 표 72에 도시된 바와 같이 에탄올/물 (90:10) 중 슬러리로부터 새로운 XRPD 패턴이 관찰되었다. 이 새로운 패턴은 형태 B로 지정되었다.

[1433] 형태 A 및 1 mL의 9:1 EtOH:H_2O를 포함하는 조성물을 25℃에서 ~36 시간 동안 슬러리화함으로써 형태 B를 ~65 mg 규모로 제조하였다. 고체를 원심분리 여과 (나일론 여과기, 벤치-탑 미니-원심분리기, 8000 rpm, 5 분)에 의해 단리한 다음, XRPD 및 DSC 이전에, 진공 오븐에서 N_2 흐름에 의해 실온에서 밤새 (~18 시간) 건조시켰다.

[1434] 형태 B를 XRPD 및 DSC에 의해 추가로 분석하였다. XRPD 데이터는 **도 65a** 및 **표 73**에 도시되어 있다. 형태 B의 DSC 온도기록도는 **도 65b**에 도시되어 있다. DSC에 의해 대략 162℃의 개시에서부터 흡열 사건이 관찰되었고, 형태 A에 비해 약 12℃ 더 높았다. 화학식 IV의 화합물의 다형체 A 및 B의 X-선 분말 회절 스캔의 오버레이는 **도 66**에 도시되어 있다.

[1435] 표 73 화학식 IV의 화합물의 형태 B의 XRPD 피크

2-세타	d(Å)	높이	H%
4.85	18.19	20.60	5.30
7.45	11.86	390.20	100.00
7.69	11.48	24.90	6.40
9.70	9.11	127.30	32.60
9.94	8.89	88.80	22.80
13.74	6.44	142.80	36.60
14.54	6.09	94.00	24.10
14.89	5.94	1.90	0.50
15.43	5.74	19.40	5.00
15.76	5.62	3.30	0.90
16.31	5.43	20.70	5.30
16.89	5.24	149.00	38.20
17.15	5.17	14.30	3.70
17.39	5.09	10.60	2.70
17.79	4.98	10.80	2.80
18.08	4.90	25.60	6.60
18.48	4.80	20.60	5.30
19.44	4.56	126.00	32.30
19.90	4.46	127.60	32.70
20.80	4.27	2.50	0.60
21.31	4.17	100.00	25.60
21.31	4.17	100.00	25.60
21.44	4.14	62.10	15.90
22.21	4.00	2.60	0.70

[1436]

2-세타	d(Å)	높이	H%
22.41	3.96	15.80	4.00
22.80	3.90	27.70	7.10
23.05	3.86	9.80	2.50
23.53	3.78	9.50	2.40
24.25	3.67	23.30	6.00
24.50	3.63	27.00	6.90
24.91	3.57	10.00	2.60
25.35	3.51	3.80	1.00
25.71	3.46	0.90	0.20
26.31	3.39	15.70	4.00
26.74	3.33	2.60	0.70
26.94	3.31	4.20	1.10
27.39	3.25	31.00	7.90
28.24	3.16	13.10	3.40
28.92	3.08	9.20	2.40
29.56	3.02	0.70	0.20
30.04	2.97	3.70	0.90
31.12	2.87	2.10	0.50
31.76	2.82	5.70	1.50
31.99	2.80	2.10	0.50
32.27	2.77	1.00	0.30
32.98	2.71	2.80	0.70
33.61	2.66	10.20	2.60
34.19	2.62	2.00	0.50
34.68	2.58	1.20	0.30
35.11	2.55	1.70	0.40

[1437]

2-세타	d(Å)	높이	H%
35.66	2.52	1.70	0.40
35.84	2.50	2.80	0.70
36.32	2.47	1.30	0.30
38.05	2.36	2.90	0.70
39.00	2.31	1.80	0.50
39.21	2.30	3.00	0.80

[1438]

[1439] **실시예 8: RET 효소 검정**

[1440] 화학식 I-IV의 화합물을 시스바이오(CisBio)의 HTRF® 킨이즈(KinEASE)™-TK 검정 기술을 이용하여 야생형 및 V804M 돌연변이성 RET 키나제를 억제하는 그들의 능력에 대해 스크리닝하였다. 간략히, 유로핀즈(Eurofins)로부터의 N-말단 GST 태그 부착된 재조합 인간 RET 세포질 도메인 (aa 658-말단) (0.25 nM RET; 카탈로그 번호 14-570M) 또는 밀리포어(Millipore)로부터의 N-말단 GST 태그 부착된 재조합 인간 V804M 돌연변이성 RET 세포질 도메인 (aa 658-말단) (0.25 nM 효소; 카탈로그 번호 14-760)을 250 nM TK-기질 비오틴 (시스바이오, 카탈로그 번호 62TK0PEC의 일부) 및 1 mM ATP와 25 mM HEPES pH 7.4, 10 mM $MgCl_2$, 0.01% 트리톤(Triton) X-100, 및 2%

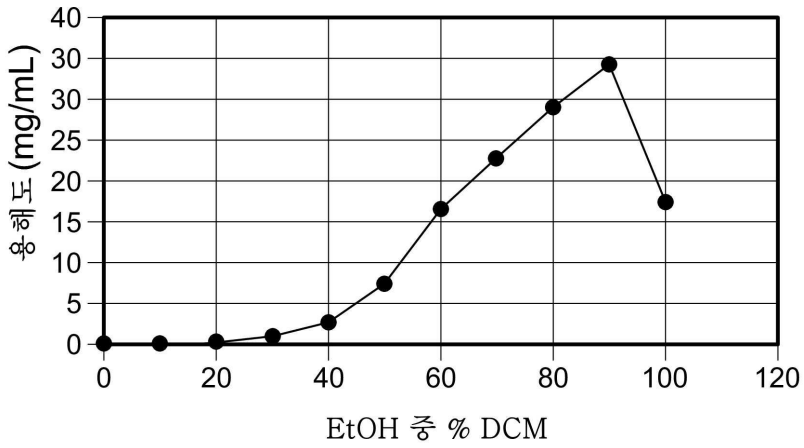
DMSO로 이루어진 8 μL 부피의 완충제 중 시험 화합물과 함께 인큐베이션하였다. 상기 화합물은 전형적으로 DMSO 중에서 3배 계열 희석으로 제조되었고, 검정에 첨가되어, 적절한 최종 농도를 제공하였다. 22℃에서 30 분 인큐베이션한 후에, HTRF 검출 완충제 중에 31.25 nM Sa-XL665 및 1X TK-ab-크립테이트를 함유하는 8 μL의 켄칭 용액 (모두 시스바이오로부터, 카탈로그 번호 62TK0PEC의 일부)을 첨가하여 반응을 켄칭시켰다. 22℃에서 1 시간 동안 인큐베이션한 후에, 퍼킨엘머 엔비젼(PerkinElmer EnVision) 멀티모드 플레이트 판독기를 이용하여 HTRF 이중 파장 검출을 통해 반응의 정도를 측정하였고, 비율계 방출 계수를 이용하여 대조군의 백분율 (POC)을 계산하였다. 100 POC는 시험 화합물을 사용하지 않고 측정된 것이고, 0 POC는 사전 켄칭된 대조군 반응을 이용하여 측정된 것이다. POC 값을 4 변수 로그 곡선에 대입하였고, IC_{50}은 POC가 대입된 곡선에 대해 50인 억제제의 농도로 정의된다. 화학식 I의 화합물은 야생형 RET 효소 및 V804M 돌연변이성 RET 키나제의 억제에 대해 각각 4.5 nM 및 18.9 nM의 IC_{50} 값을 갖는 것으로 확인되었다. 화학식 II의 화합물은 야생형 RET 효소 및 V804M 돌연변이성 RET 키나제의 억제에 대해 각각 14.0 nM 및 24.1 nM의 IC_{50} 값을 갖는 것으로 확인되었다. 화학식 III의 화합물은 야생형 RET 효소 및 V804M 돌연변이성 RET 키나제의 억제에 대해 각각 29.9 nM 및 59.0 nM의 IC_{50} 값을 갖는 것으로 확인되었다. 화학식 IV의 화합물은 야생형 RET 효소 및 V804M 돌연변이성 RET 키나제의 억제에 대해 각각 17.0 nM 및 121.7 nM의 IC_{50} 값을 갖는 것으로 확인되었다.

[1441] **실시예 9: RET 세포 검정**

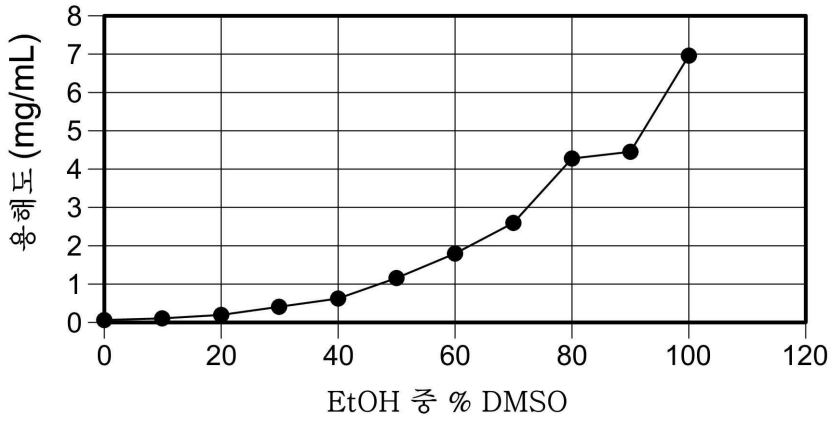
[1442] RET 키나제를 억제하는 화합물의 세포 효능을 Kif5b-RET 융합 단백질을 발현하는 HEK-293 세포에서 측정하였다. 간략히, 검정하기 전날에 Kif5b-RET 융합 단백질을 발현하는 HEK-293을 96-웰 폴리-D-리신-코팅된 플레이트에서 50K 세포/웰로 플레이팅하였다. 세포를 0.5%의 최종 DMSO 농도에서 DMEM (둘베코 변형된 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle Medium)) 중 시험 화합물과 함께 1 시간 동안 인큐베이션하였다. 화학식 I-IV의 화합물은 전형적으로 DMSO 중에서 3배 계열 희석으로 제조되었고, 검정에 첨가하여 적절한 최종 농도를 제공하였다. 1 시간 후에 배지를 제거하고, 세포를 3.8% 포름알데히드에 의해 20 분 동안 고정시키고, PBS로 세척하고, 100% 메탄올에 의해 10 분 동안 투과화시켰다. 이어서, 플레이트를 PBS-0.05% 트윈(Tween)20으로 세척하고, LI-COR 차단 용액 (LI-COR 카탈로그 # 927-40000)으로 1 시간 동안 차단하였다. 플레이트를 PBS-0.05% 트윈20으로 세척한 다음, 항-포스포-RET(Tyr1062) (산타 크루즈(Santa Cruz) 카탈로그 #sc-20252-R) 항체 및 항-GAPDH (밀리포어 카탈로그 #MAB374) 항체와 함께 2 시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 PBS-0.05% 트윈20으로 세척하고, 항-토끼 680 (몰레큘라 프로브즈(Molecular Probes) 카탈로그 번호 A21109) 및 항-마우스 800 (LI-COR 카탈로그 번호 926-32210) 이차 항체와 함께 1 시간 동안 인큐베이션하였다. 모든 항체를 0.05% 트윈을 함유하는 LI-COR 블록으로 희석하였다. 플레이트를 PBS-0.05% 트윈20으로 세척하고, 100 μL PBS를 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 LI-COR 애리우스(Aerius) 형광 플레이트 판독기 상에서 판독하였다. 포스포-RET 신호를 GAPDH 신호에 대해 정규화하였다. 100 POC (대조군의 퍼센트)는 시험 화합물을 사용하지 않고 측정된 것이고, 0 POC는 1 μM의 대조군 억제제를 사용하여 측정된 것이다. POC 값을 4 변수 로그 곡선에 대입하였다. IC_{50} 값은 곡선이 50 POC를 가로지르는 지점이다. 화학식 I의 화합물은 Kif5b-RET 융합 단백질을 발현하는 HEK-293 세포에서 RET 키나제의 억제에 대해 4.0 nM의 IC_{50} 값을 갖는 것으로 확인되었다. 화학식 II의 화합물은 Kif5b-RET 융합 단백질을 발현하는 HEK-293 세포에서 RET 키나제의 억제에 대해 4.2 nM의 IC_{50} 값을 갖는 것으로 확인되었다. 화학식 III의 화합물은 Kif5b-RET 융합 단백질을 발현하는 HEK-293 세포에서 RET 키나제의 억제에 대해 10.9 nM의 IC_{50} 값을 갖는 것으로 확인되었다. 화학식 IV의 화합물은 Kif5b-RET 융합 단백질을 발현하는 HEK-293 세포에서 RET 키나제의 억제에 대해 16.5 nM의 IC_{50} 값을 갖는 것으로 확인되었다.

도면

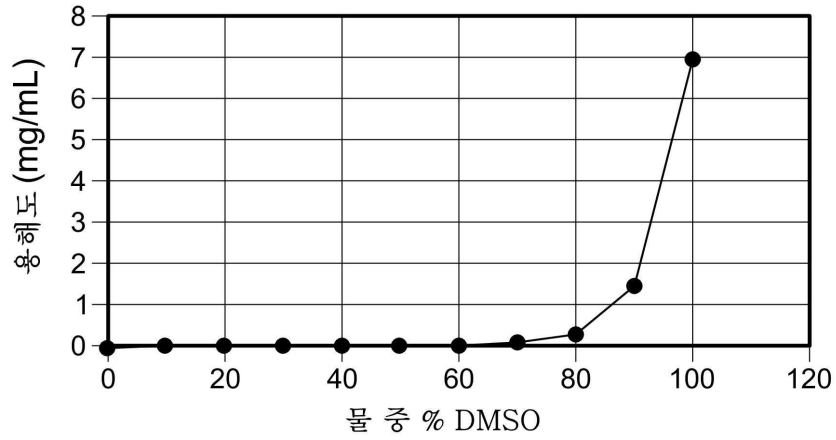
도면1a



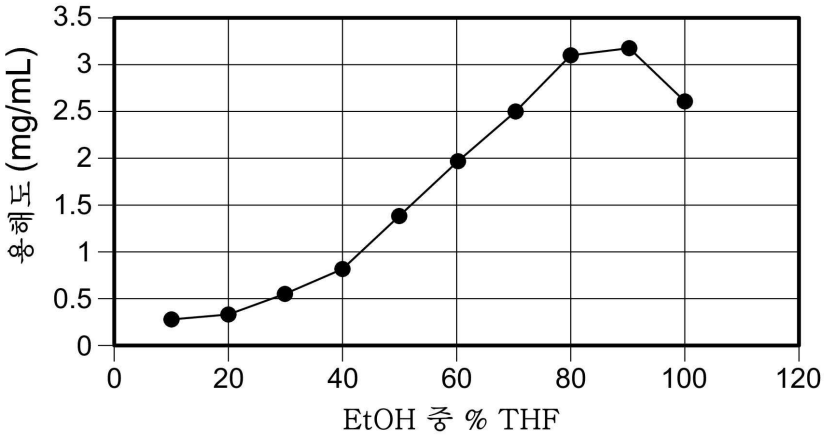
도면1b



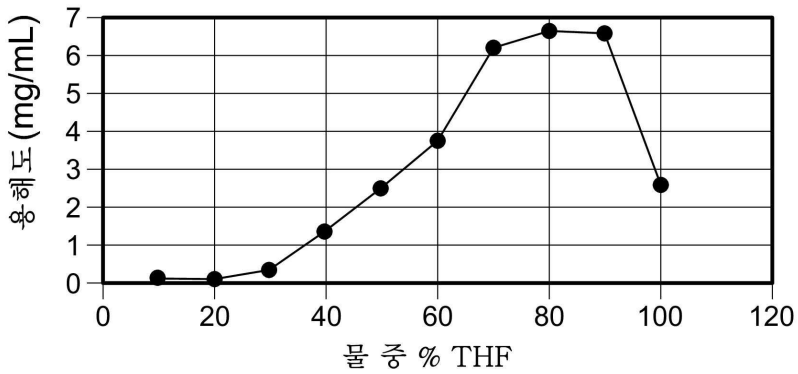
도면1c



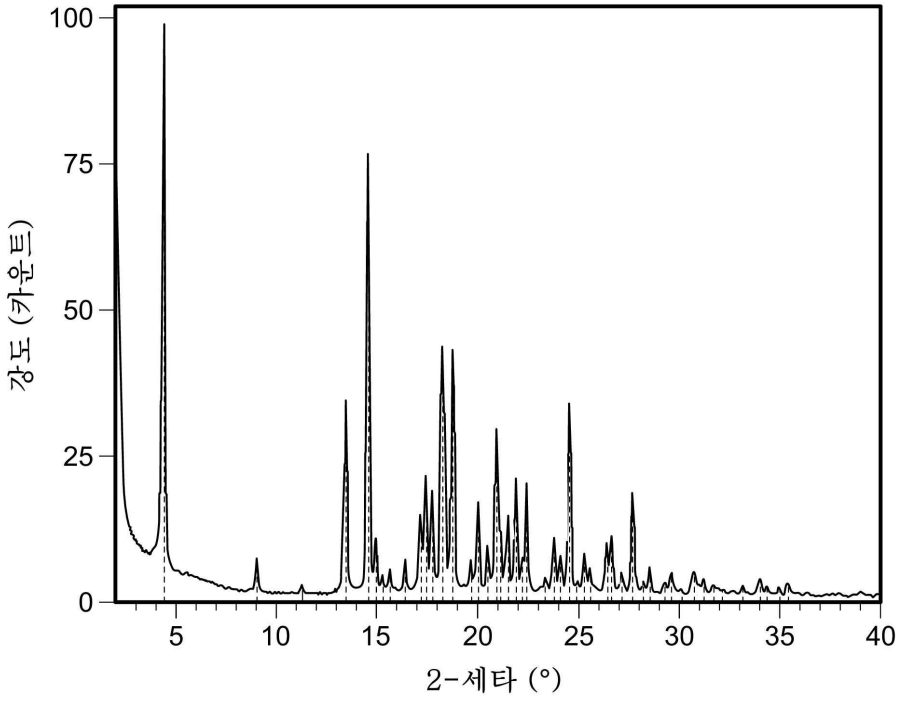
도면1d



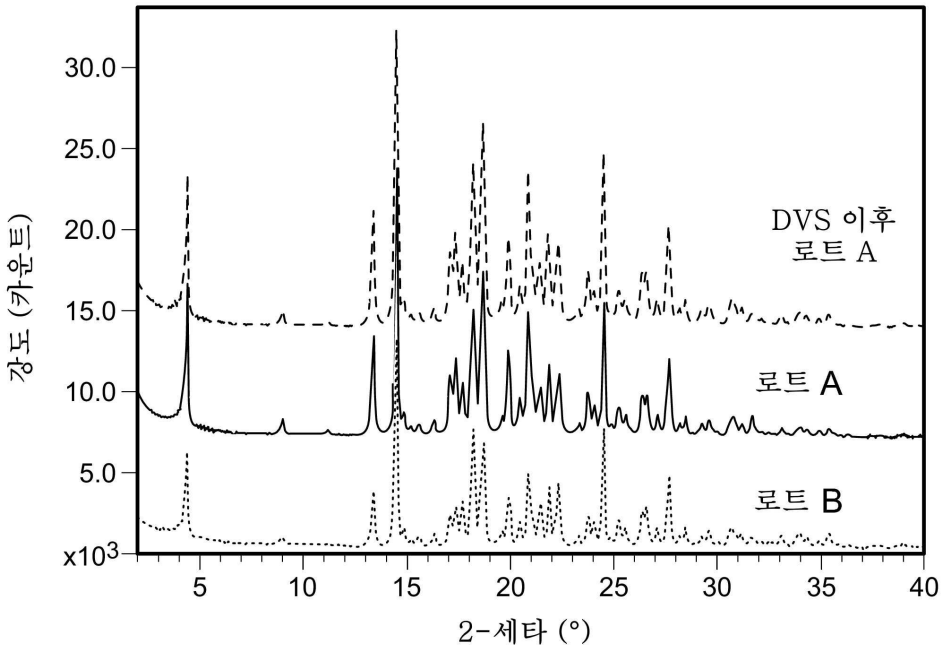
도면1e



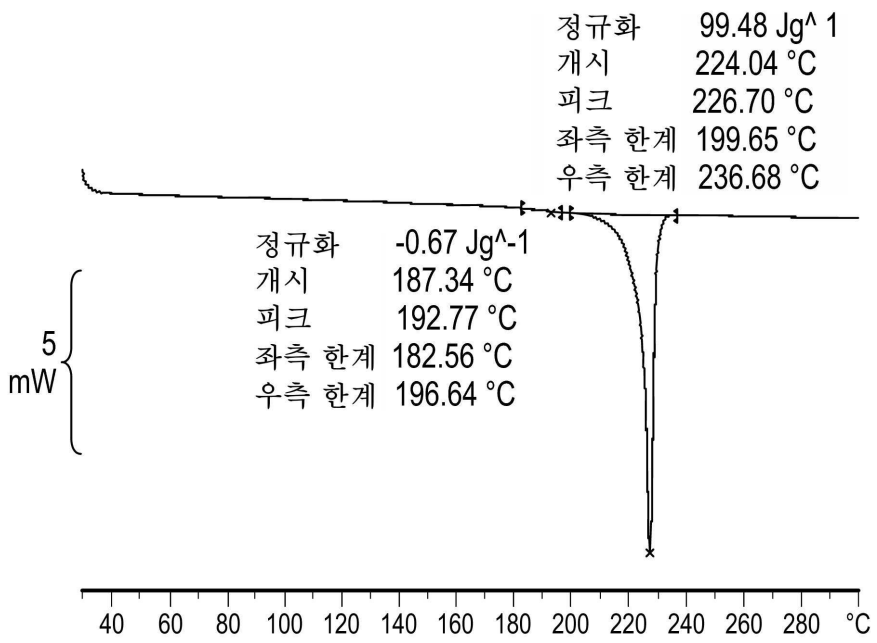
도면2a



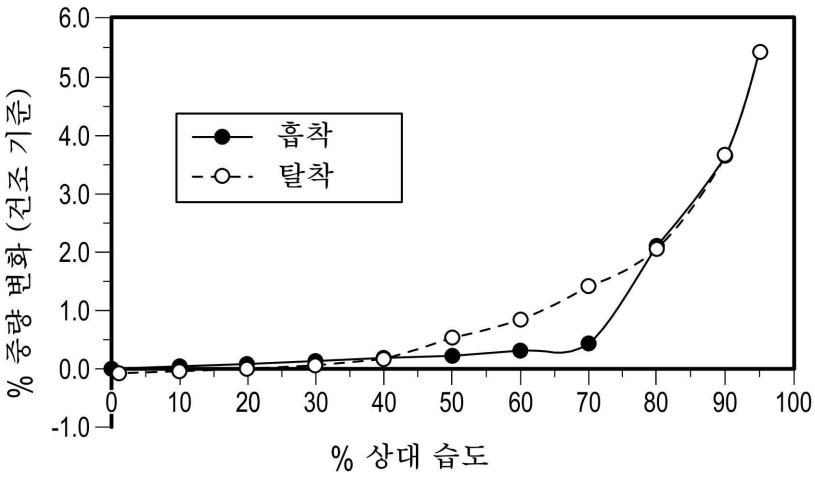
도면2b


30.0
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
x10^3
강도 (카운트)
DVS 이후
로트 A
로트 A
로트 B
5
10
15
20
25
30
35
40
2-세타 (°)

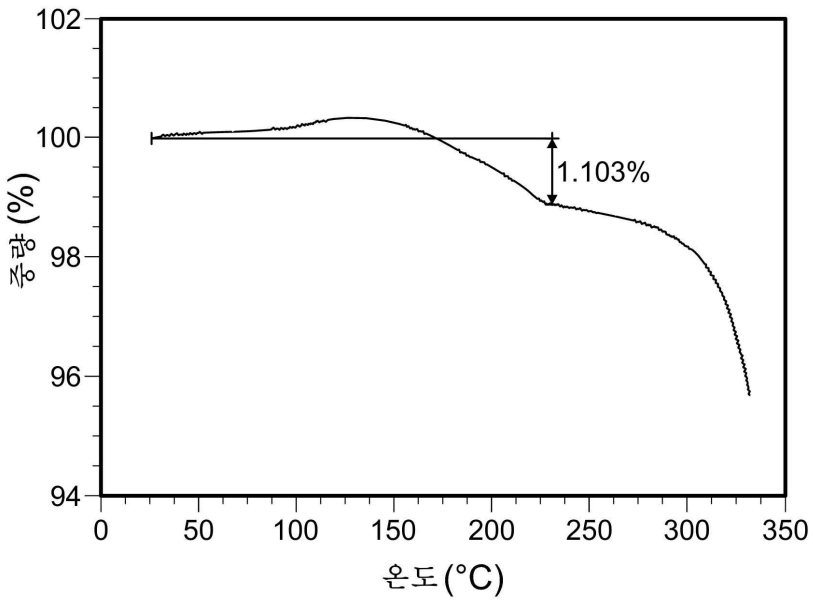
도면2c


정규화 99.48 Jg^ 1
개시 224.04 °C
피크 226.70 °C
좌측 한계 199.65 °C
우측 한계 236.68 °C
정규화 -0.67 Jg^-1
개시 187.34 °C
피크 192.77 °C
좌측 한계 182.56 °C
우측 한계 196.64 °C
5
mW
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
°C

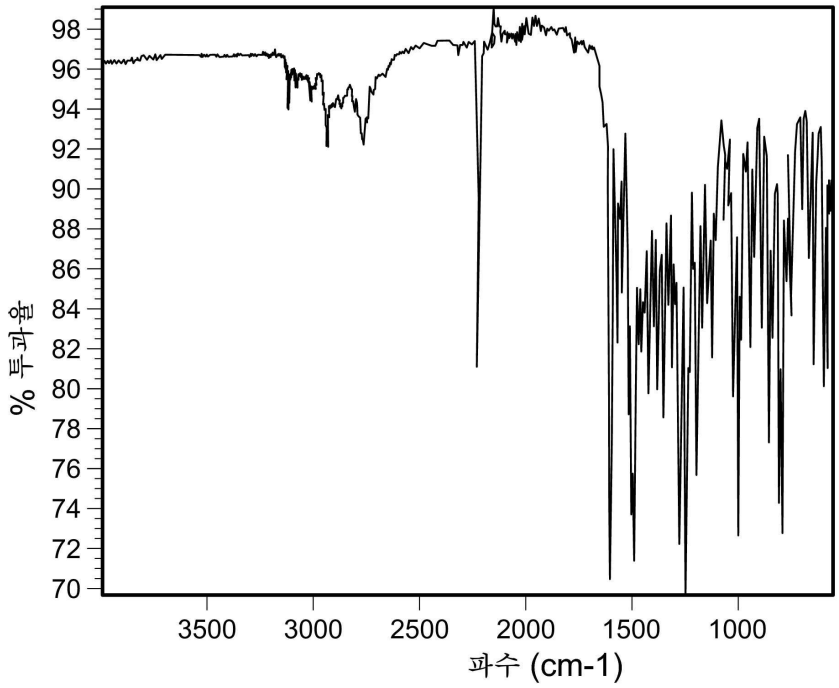
도면2d


6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
-1.0
% 중량 변화 (건조 기준)
흡착
탈착
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
% 상대 습도

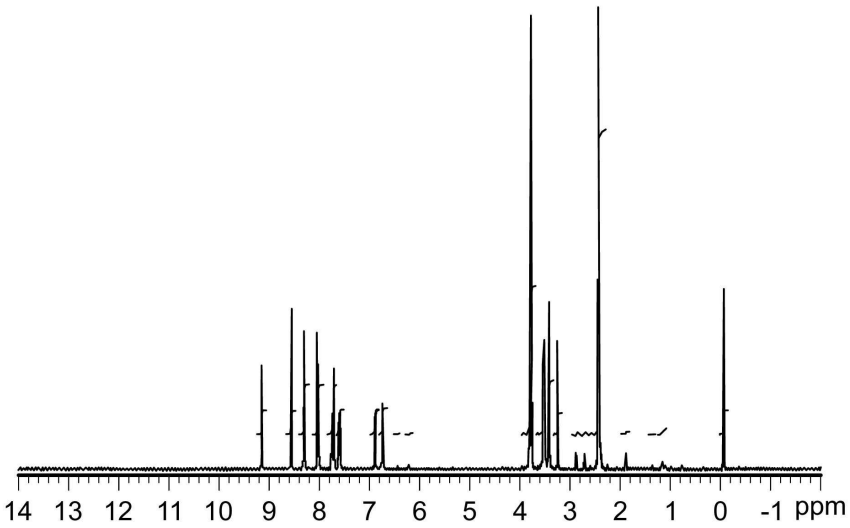
도면2e


102
100
98
96
94
중량 (%)
1.103%
0
50
100
150
200
250
300
350
온도 (°C)

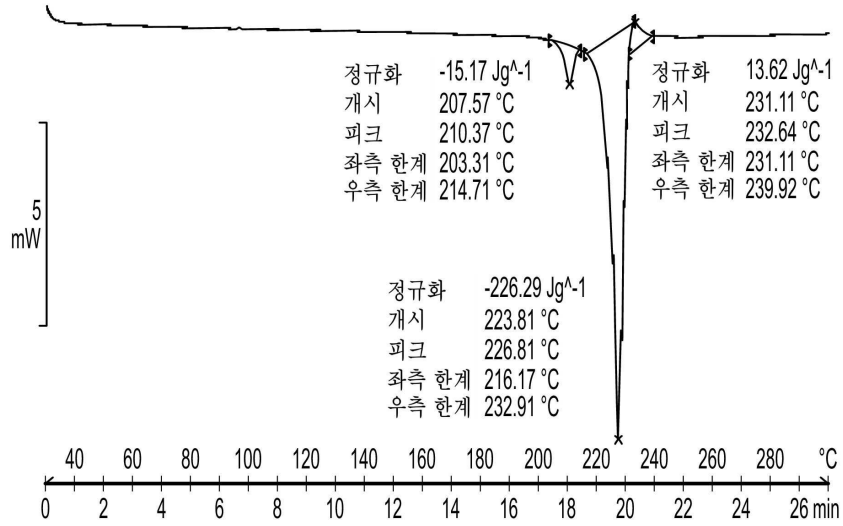
도면2f


98
96
94
92
90
88
86
84
82
80
78
76
74
72
70
% 투과율
3500
3000
2500
2000
1500
1000
파수 (cm-1)

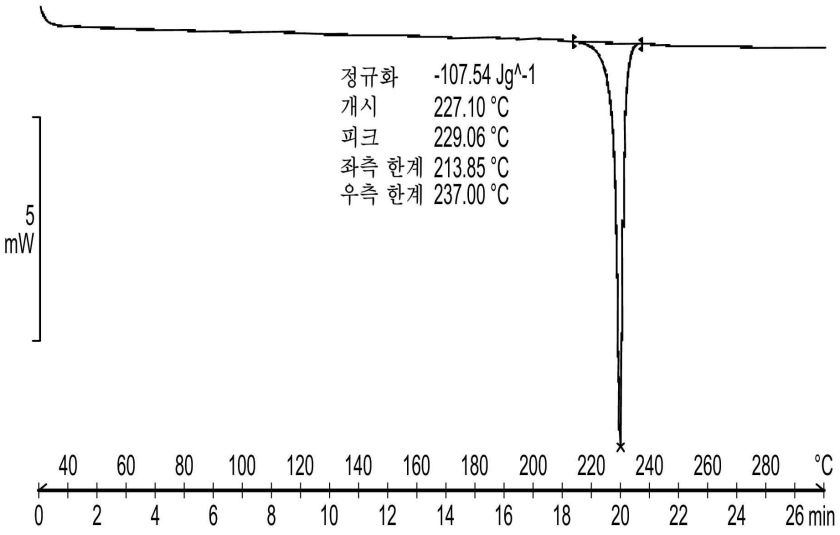
도면2g


14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
-1
ppm

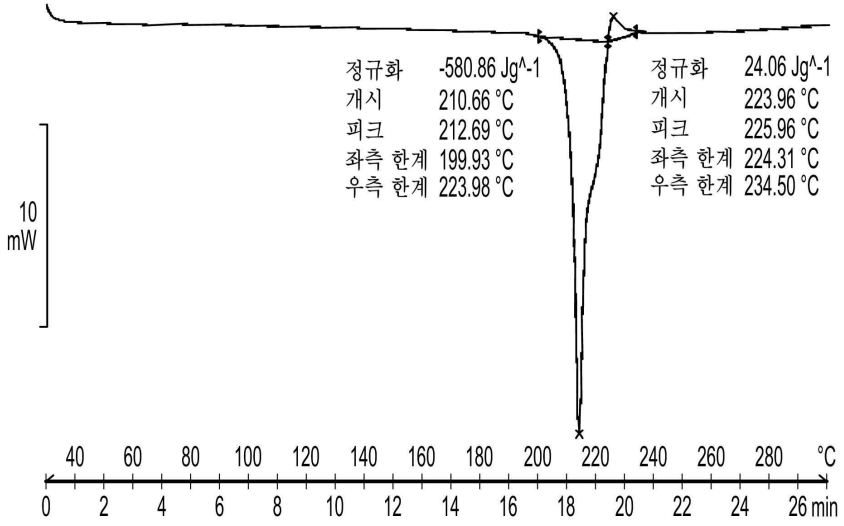
도면3


정규화 -15.17 Jg^-1
개시 207.57 °C
피크 210.37 °C
좌측 한계 203.31 °C
우측 한계 214.71 °C
정규화 13.62 Jg^-1
개시 231.11 °C
피크 232.64 °C
좌측 한계 231.11 °C
우측 한계 239.92 °C
정규화 -226.29 Jg^-1
개시 223.81 °C
피크 226.81 °C
좌측 한계 216.17 °C
우측 한계 232.91 °C
5
mW
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 °C
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 min

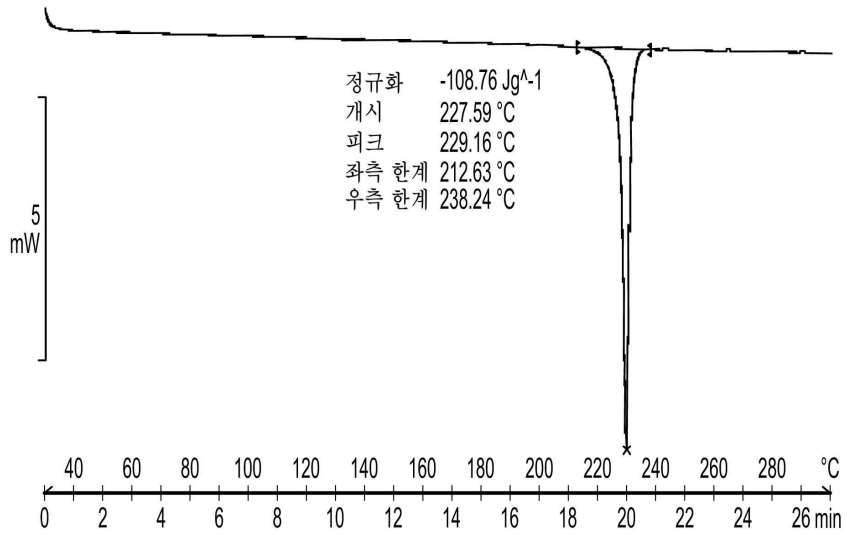
도면4


정규화 -107.54 Jg^-1
개시 227.10 °C
피크 229.06 °C
좌측 한계 213.85 °C
우측 한계 237.00 °C
5
mW
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 °C
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 min

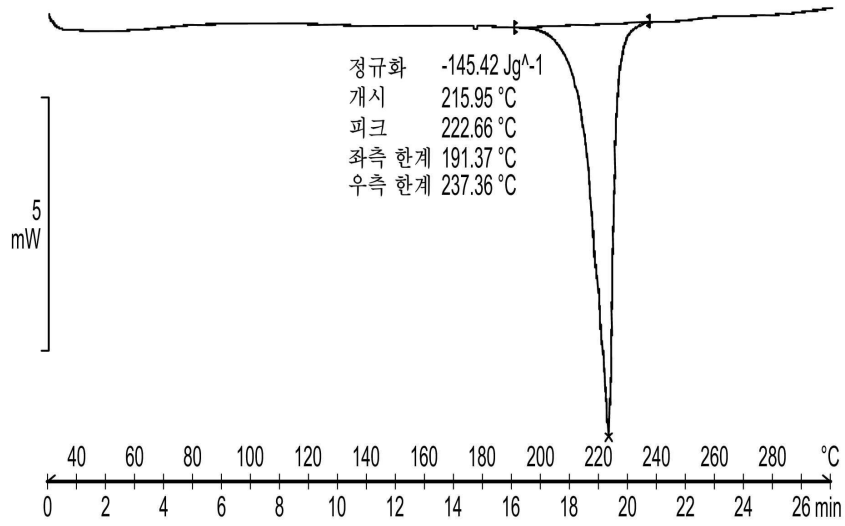
도면5


정규화 -580.86 Jg^-1
개시 210.66 °C
피크 212.69 °C
좌측 한계 199.93 °C
우측 한계 223.98 °C
정규화 24.06 Jg^-1
개시 223.96 °C
피크 225.96 °C
좌측 한계 224.31 °C
우측 한계 234.50 °C
10 mW
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 °C
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 min

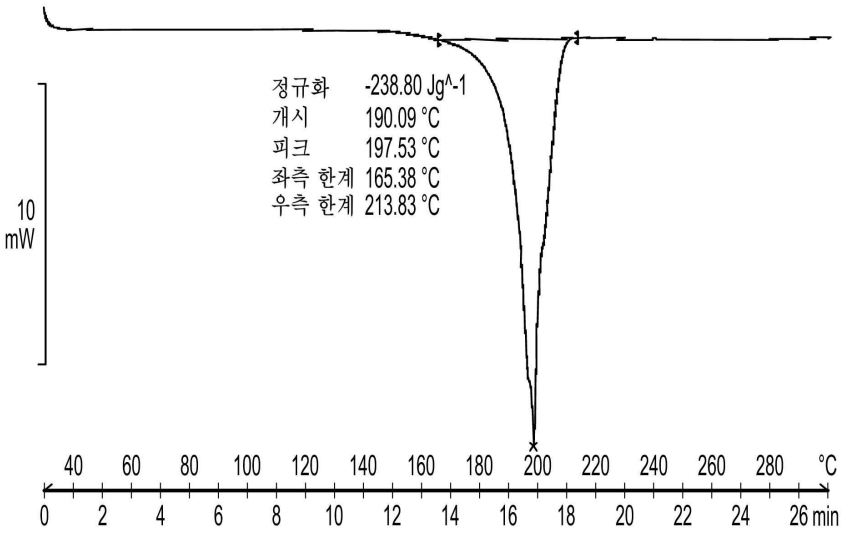
도면6


정규화 -108.76 Jg^-1
개시 227.59 °C
피크 229.16 °C
좌측 한계 212.63 °C
우측 한계 238.24 °C
5 mW
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 °C
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 min

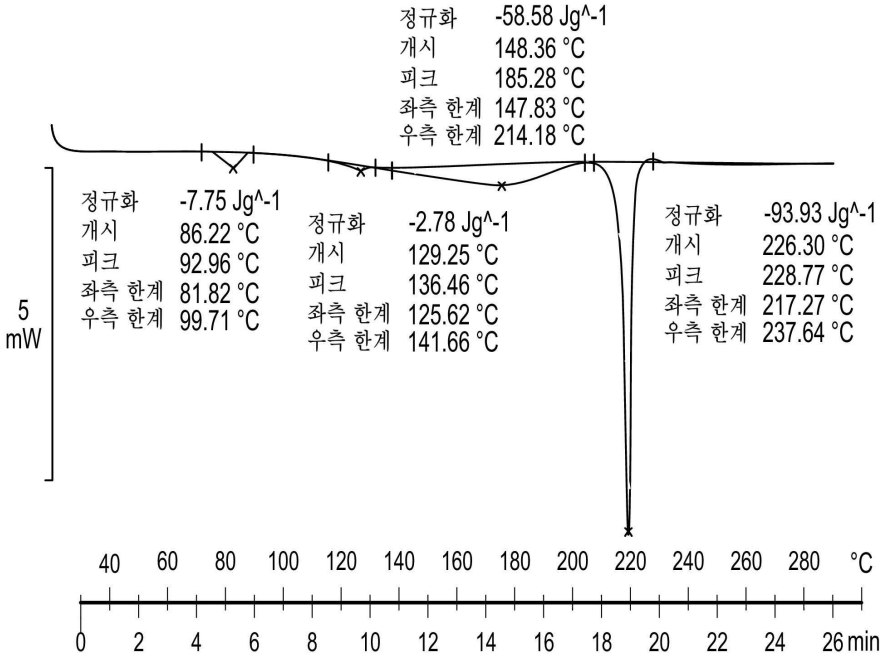
도면7


정규화 -145.42 Jg^-1
개시 215.95 °C
피크 222.66 °C
좌측 한계 191.37 °C
우측 한계 237.36 °C
5
mW
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 °C
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 min

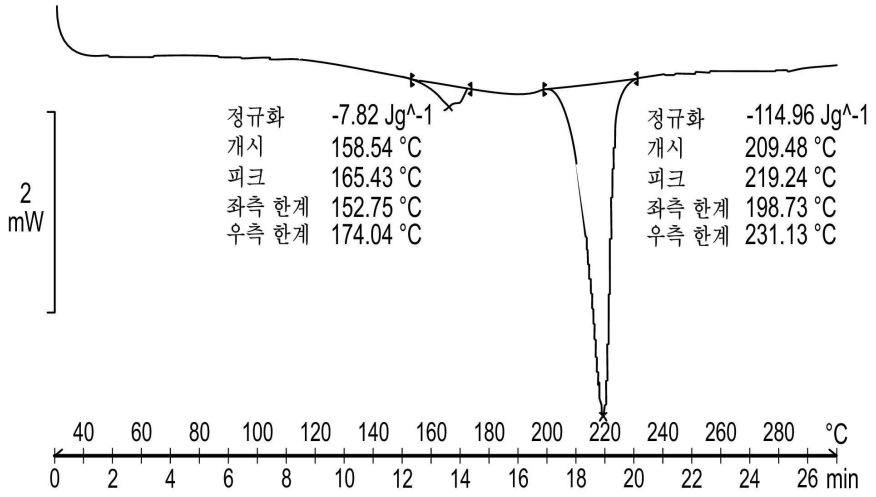
도면8


정규화 -238.80 Jg^-1
개시 190.09 °C
피크 197.53 °C
좌측 한계 165.38 °C
우측 한계 213.83 °C
10
mW
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 °C
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 min

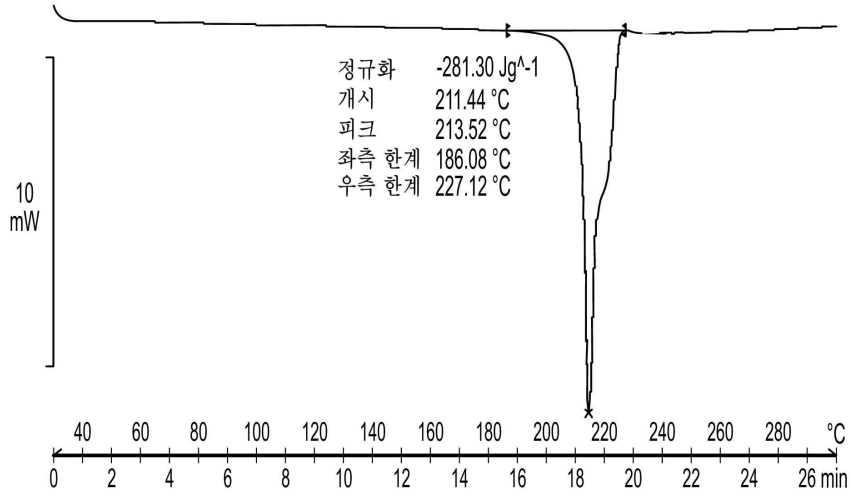
도면9


정규화 -58.58 Jg^-1
개시 148.36 °C
피크 185.28 °C
좌측 한계 147.83 °C
우측 한계 214.18 °C
정규화 -7.75 Jg^-1
개시 86.22 °C
피크 92.96 °C
좌측 한계 81.82 °C
우측 한계 99.71 °C
정규화 -2.78 Jg^-1
개시 129.25 °C
피크 136.46 °C
좌측 한계 125.62 °C
우측 한계 141.66 °C
정규화 -93.93 Jg^-1
개시 226.30 °C
피크 228.77 °C
좌측 한계 217.27 °C
우측 한계 237.64 °C
5 mW
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 °C
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 min

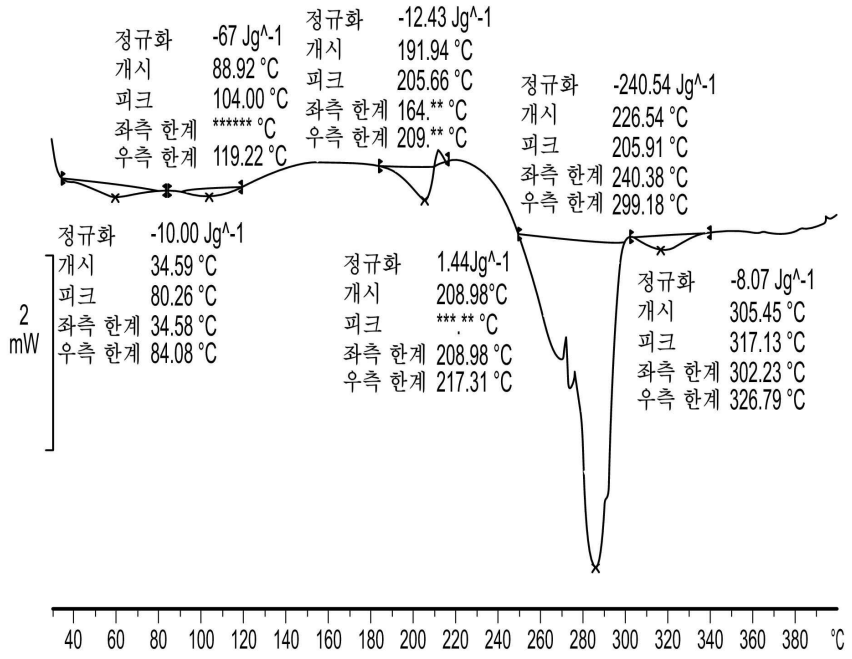
도면10


정규화 -7.82 Jg^-1
개시 158.54 °C
피크 165.43 °C
좌측 한계 152.75 °C
우측 한계 174.04 °C
정규화 -114.96 Jg^-1
개시 209.48 °C
피크 219.24 °C
좌측 한계 198.73 °C
우측 한계 231.13 °C
2 mW
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 °C
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 min

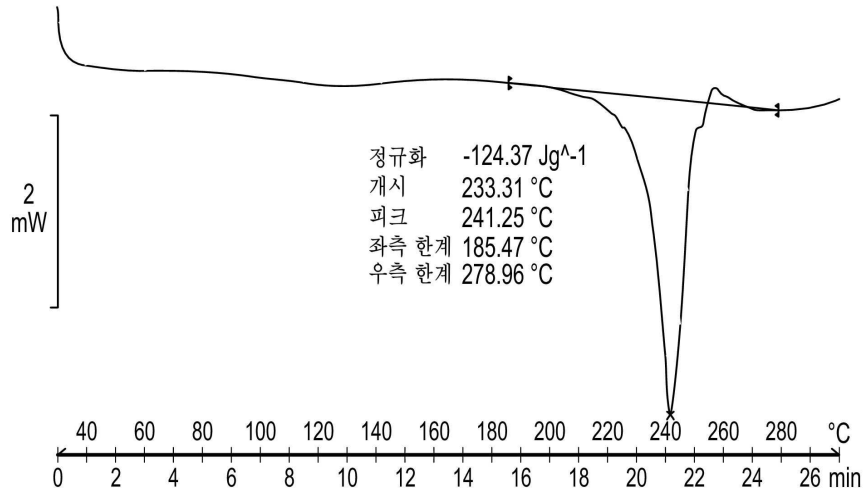
도면11


정규화 -281.30 Jg^-1
개시 211.44 °C
피크 213.52 °C
좌측 한계 186.08 °C
우측 한계 227.12 °C
10
mW
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 °C
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 min

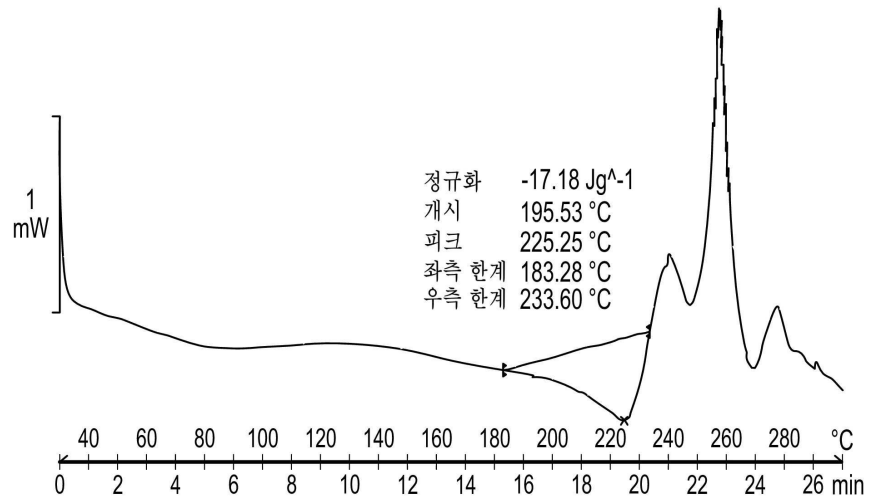
도면12


정규화 -67 Jg^-1
개시 88.92 °C
피크 104.00 °C
좌측 한계 ****** °C
우측 한계 119.22 °C
정규화 -12.43 Jg^-1
개시 191.94 °C
피크 205.66 °C
좌측 한계 164.** °C
우측 한계 209.** °C
정규화 -240.54 Jg^-1
개시 226.54 °C
피크 205.91 °C
좌측 한계 240.38 °C
우측 한계 299.18 °C
정규화 -10.00 Jg^-1
개시 34.59 °C
피크 80.26 °C
좌측 한계 34.58 °C
우측 한계 84.08 °C
정규화 1.44Jg^-1
개시 208.98°C
피크 ***.** °C
좌측 한계 208.98 °C
우측 한계 217.31 °C
정규화 -8.07 Jg^-1
개시 305.45 °C
피크 317.13 °C
좌측 한계 302.23 °C
우측 한계 326.79 °C
2
mW
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 360 380 °C

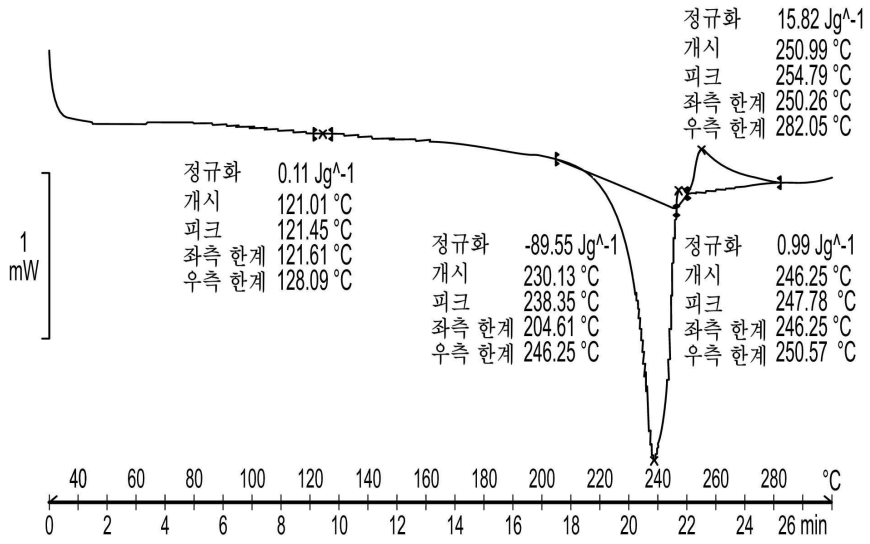
도면13



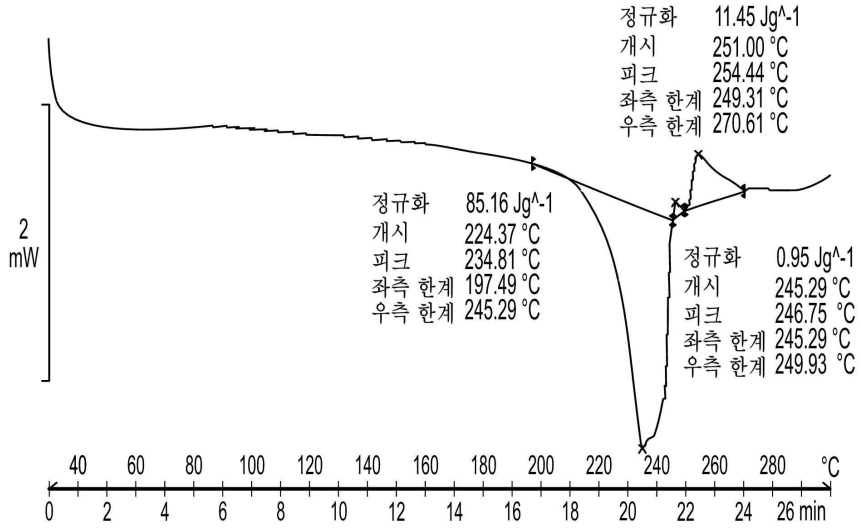
도면14



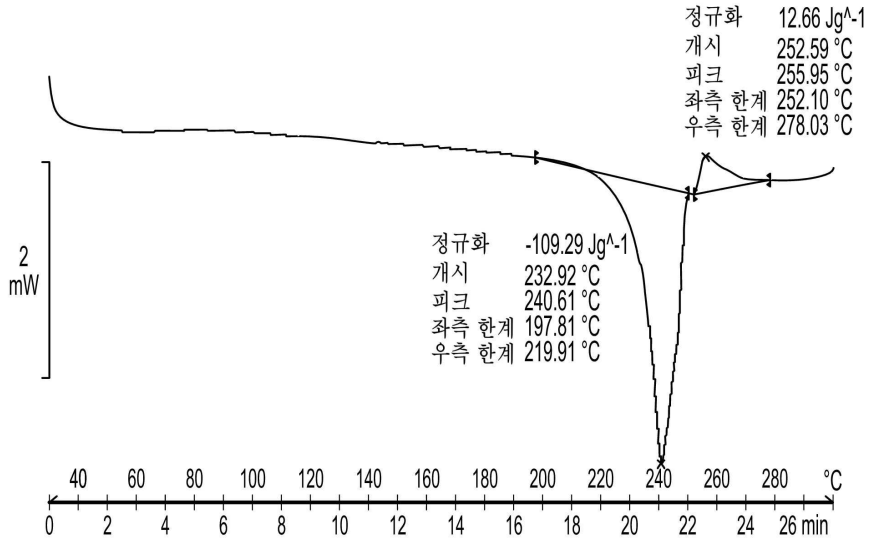
도면15a



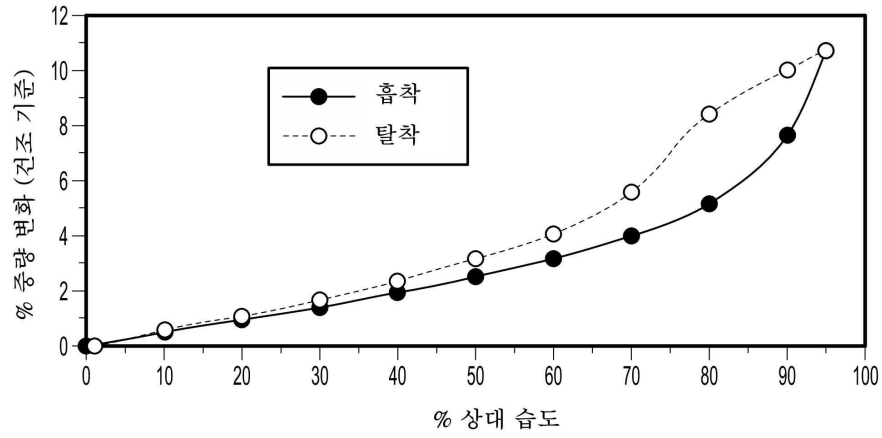
도면15b



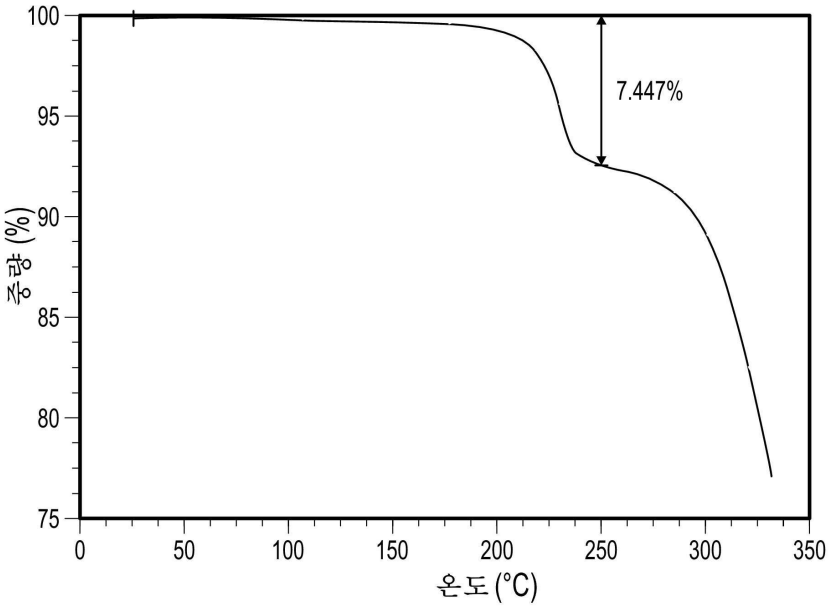
도면16a



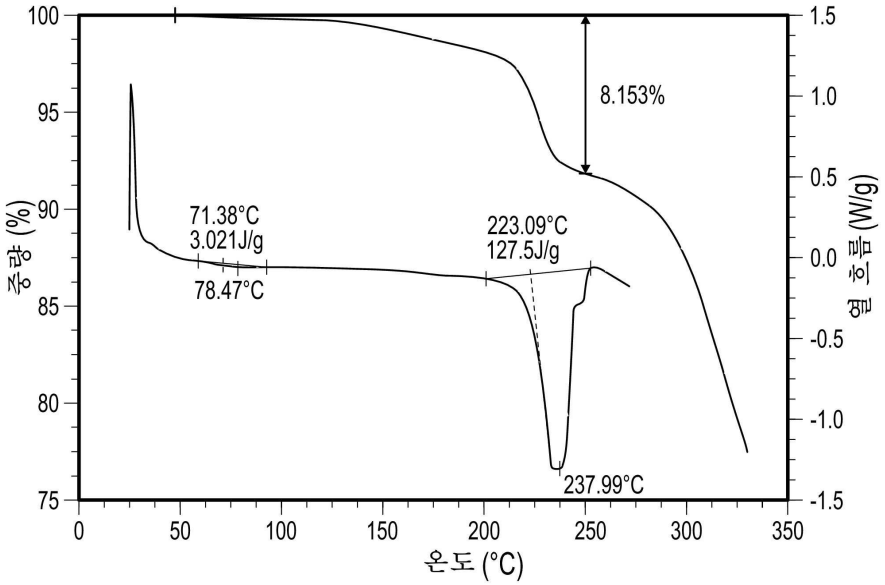
도면16b



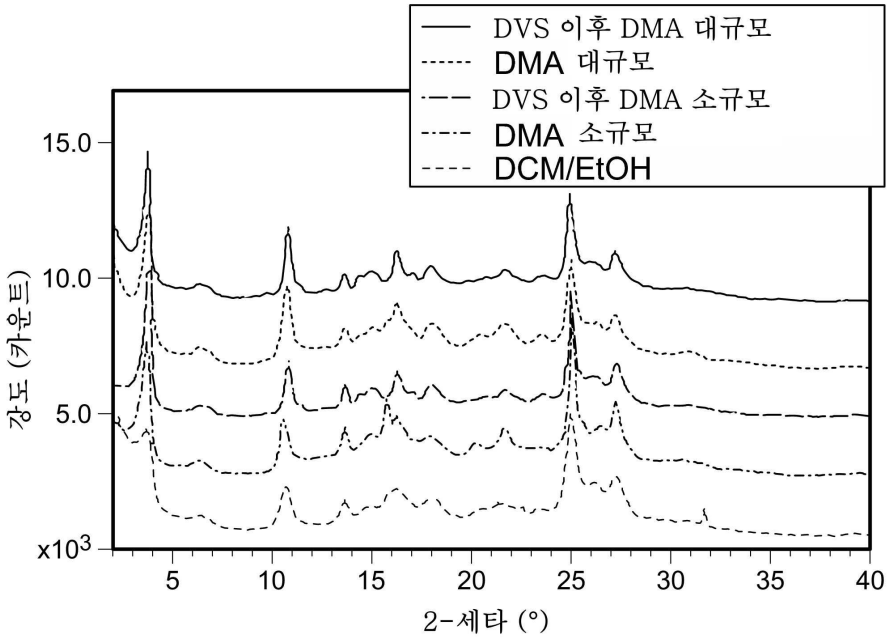
도면16c


100
95
90
85
80
75
중량 (%)
0
50
100
150
200
250
300
350
온도 (°C)
7.447%

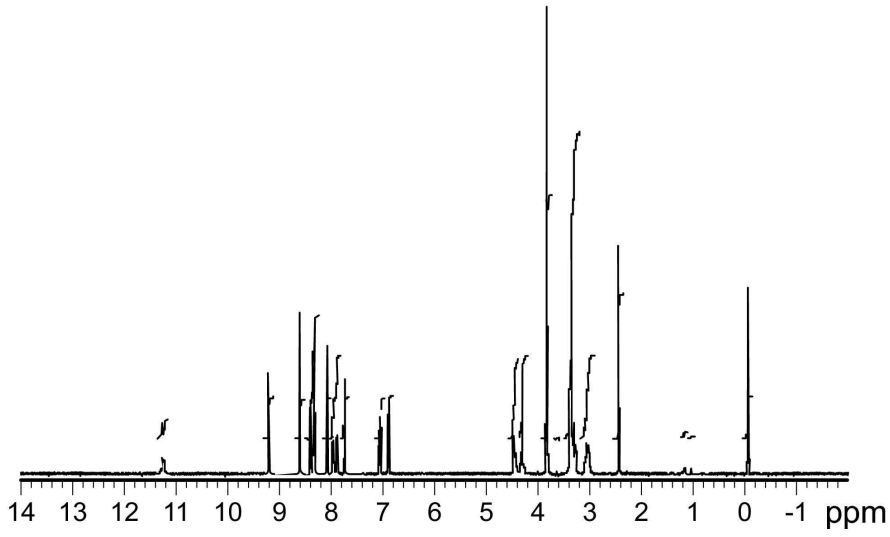
도면16d


100
95
90
85
80
75
중량 (%)
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
열 흐름 (W/g)
0
50
100
150
200
250
300
350
온도 (°C)
8.153%
71.38°C
3.021J/g
78.47°C
223.09°C
127.5J/g
237.99°C

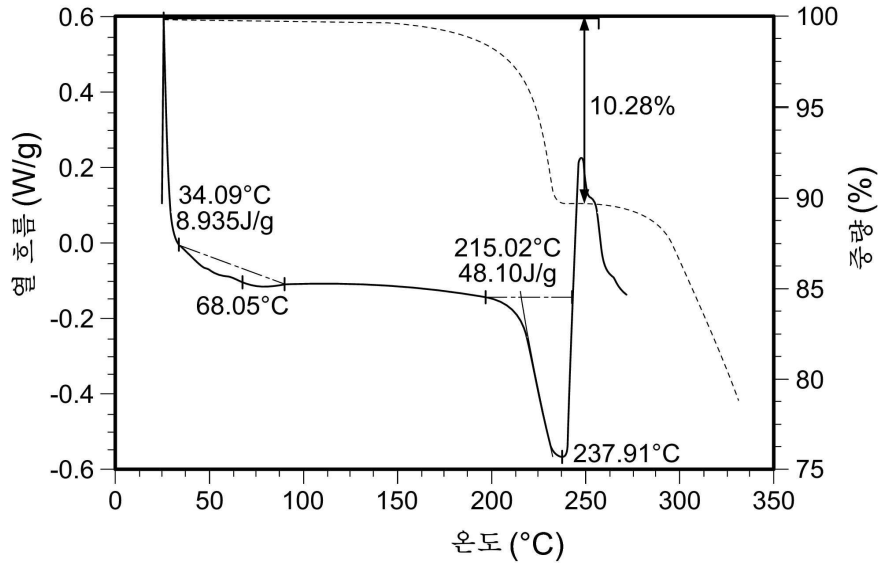
도면16e


DVS 이후 DMA 대규모
DMA 대규모
DVS 이후 DMA 소규모
DMA 소규모
DCM/EtOH
15.0
10.0
5.0
x10^3
강도 (카운트)
5
10
15
20
25
30
35
40
2-세타 (°)

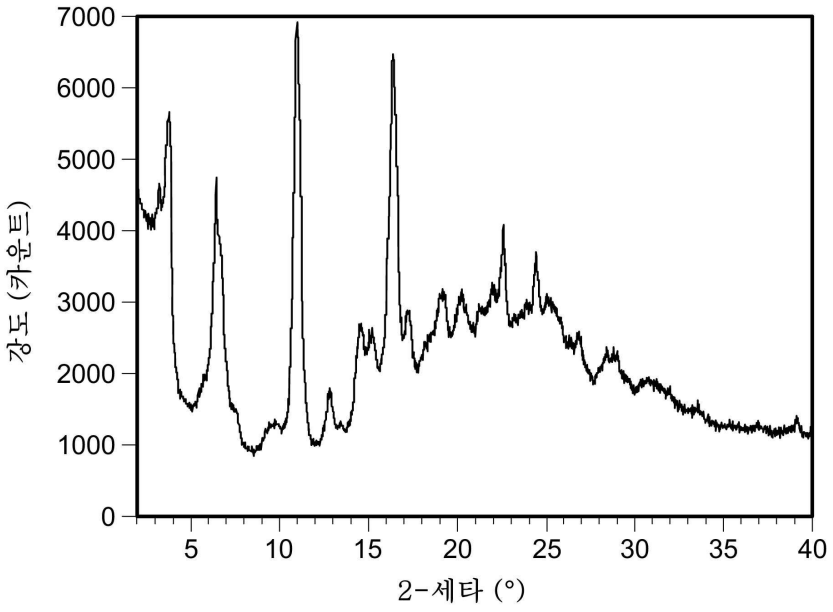
도면16f


14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
-1
ppm

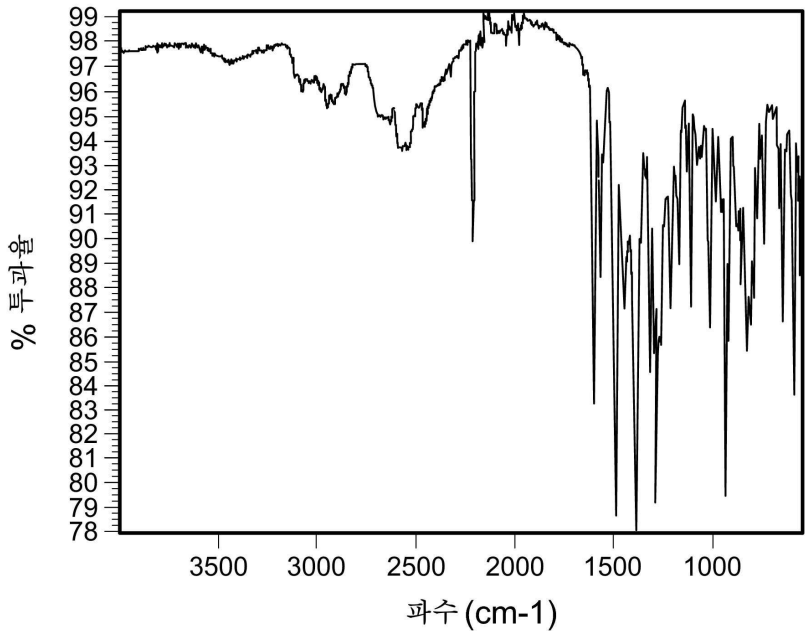
도면17a


0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
열 흐름 (W/g)
100
95
90
85
80
75
중량 (%)
0
50
100
150
200
250
300
350
온도 (°C)
34.09°C
8.935J/g
68.05°C
215.02°C
48.10J/g
237.91°C
10.28%

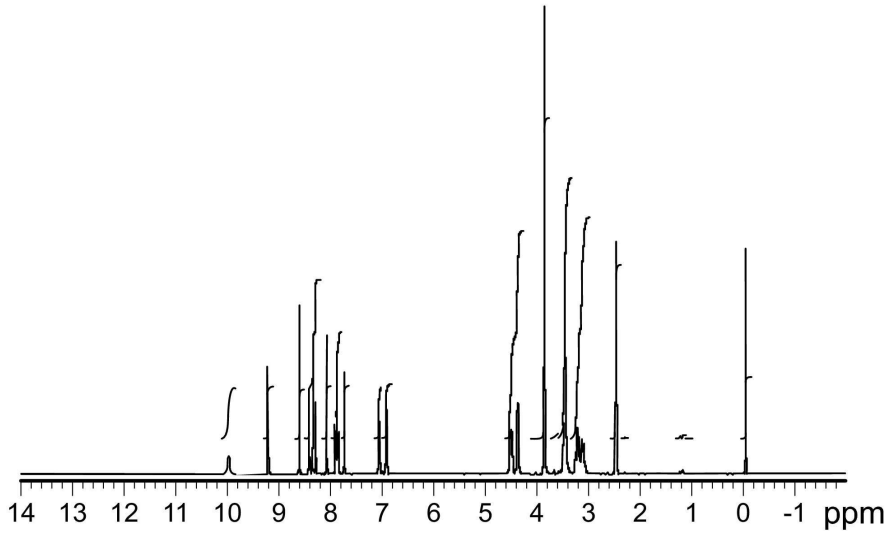
도면17b


7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
강도 (카운트)
5
10
15
20
25
30
35
40
2-세타 (°)

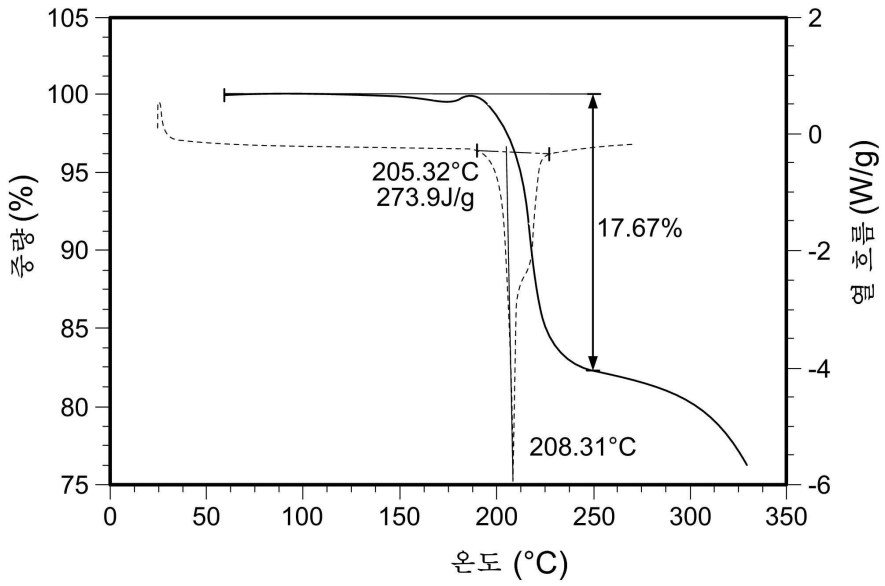
도면17c


% 투과율
99
98
97
96
95
94
93
92
91
90
89
88
87
86
85
84
83
82
81
80
79
78
3500
3000
2500
2000
1500
1000
파수 (cm-1)

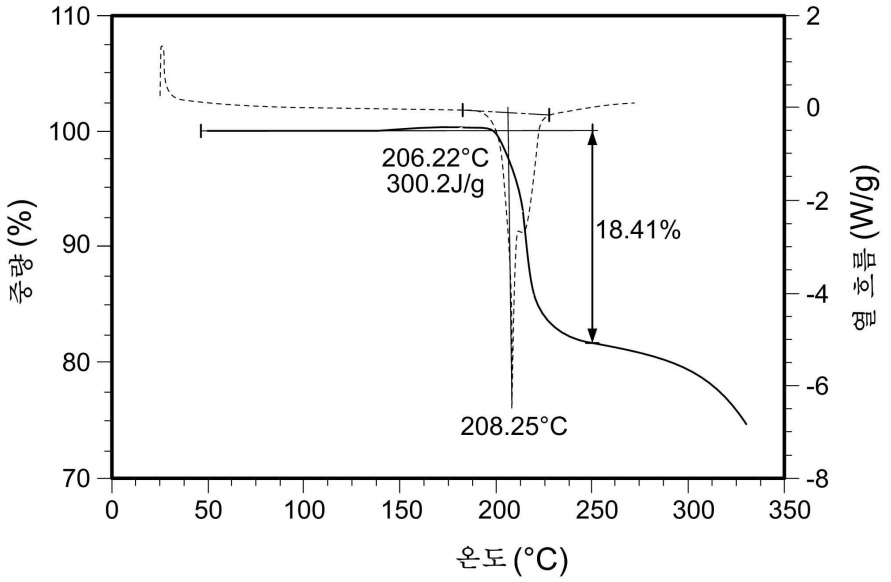
도면17d


14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
-1
ppm

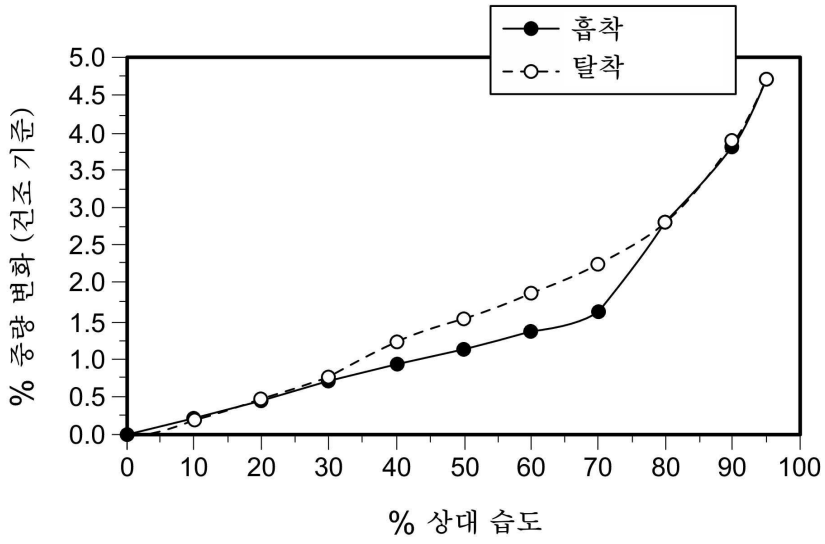
도면18a


105
100
95
90
85
80
75
2
0
-2
-4
-6
0
50
100
150
200
250
300
350
중량 (%)
열 흐름 (W/g)
온도 (°C)
205.32°C
273.9J/g
17.67%
208.31°C

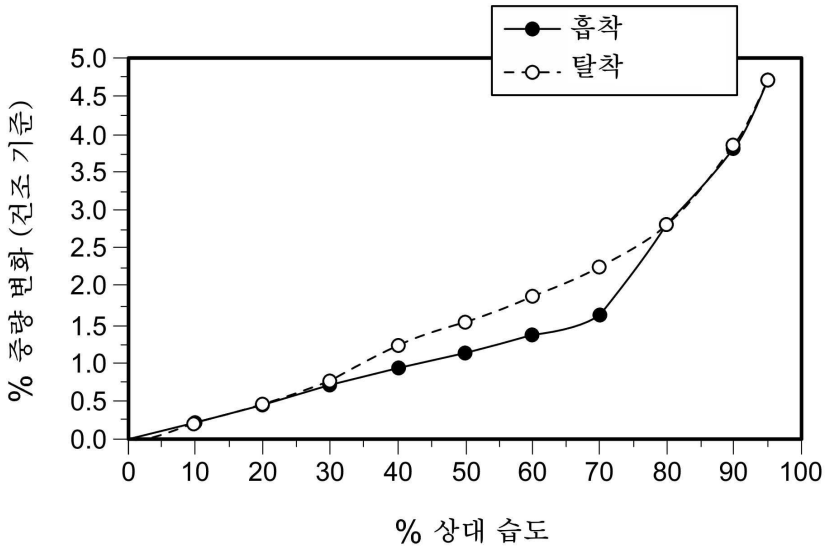
도면18b


110
100
90
80
70
2
0
-2
-4
-6
-8
0
50
100
150
200
250
300
350
중량 (%)
열 흐름 (W/g)
온도 (°C)
206.22°C
300.2J/g
18.41%
208.25°C

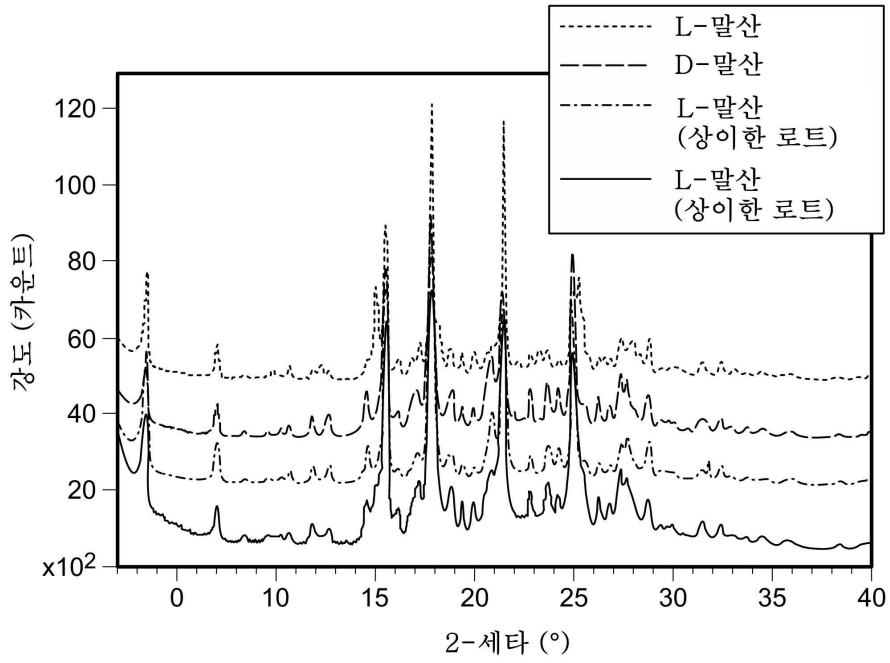
도면18c


흡착
탈착
% 중량 변화 (건조 기준)
% 상대 습도
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
4.5
5.0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

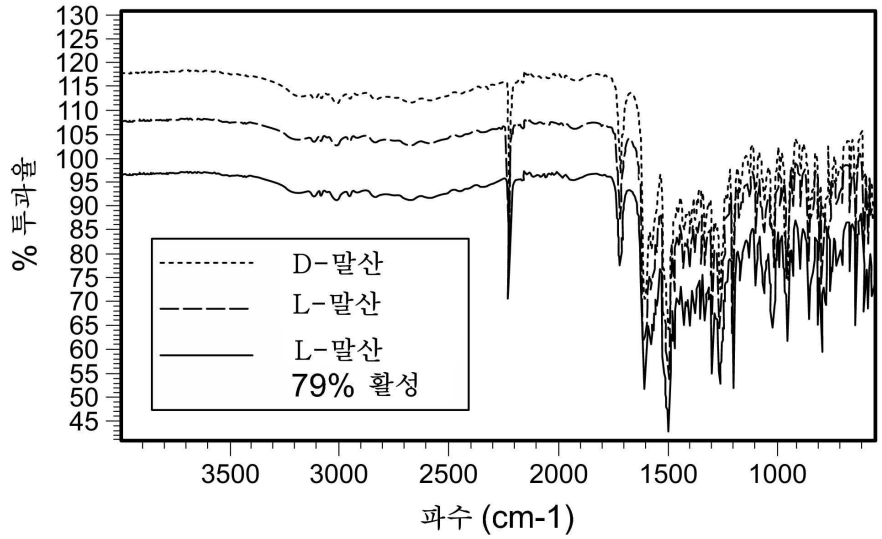
도면18d


흡착
탈착
% 중량 변화 (건조 기준)
% 상대 습도
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
4.5
5.0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

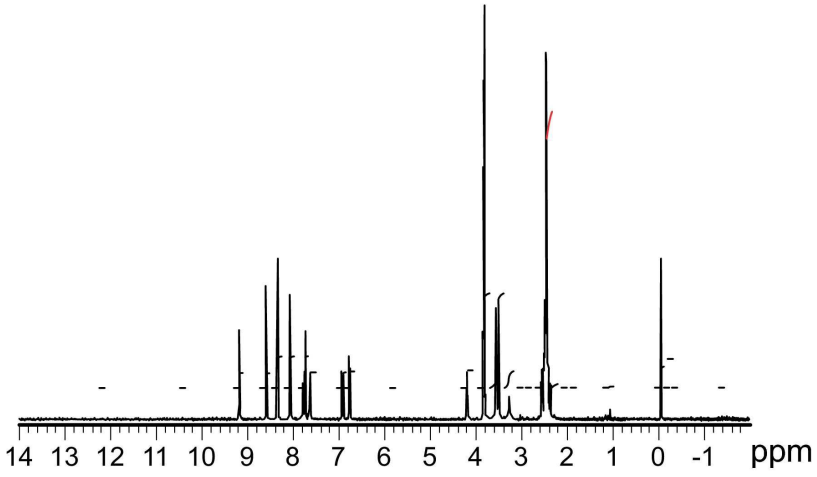
도면18e


L-말산
D-말산
L-말산
(상이한 로트)
L-말산
(상이한 로트)
강도 (카운트)
x10²
120
100
80
60
40
20
0
10
15
20
25
30
35
40
2-세타 (°)

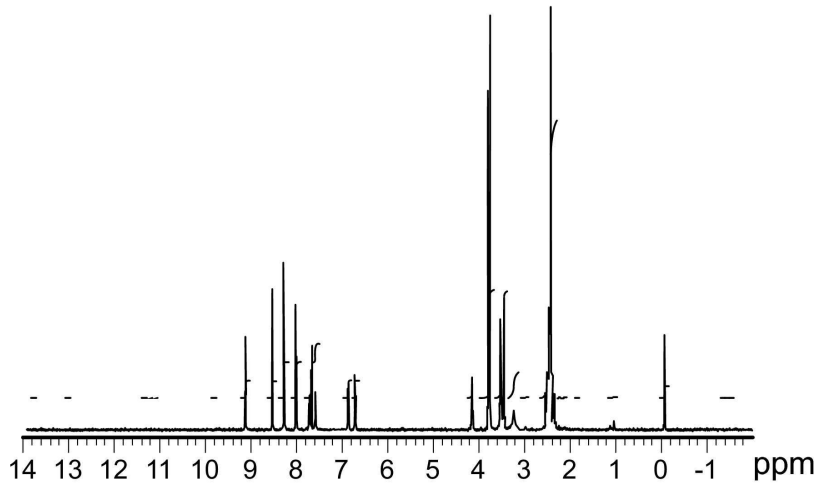
도면18f


% 투과율
130
125
120
115
110
105
100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
D-말산
L-말산
L-말산
79% 활성
3500
3000
2500
2000
1500
1000
파수 (cm-1)

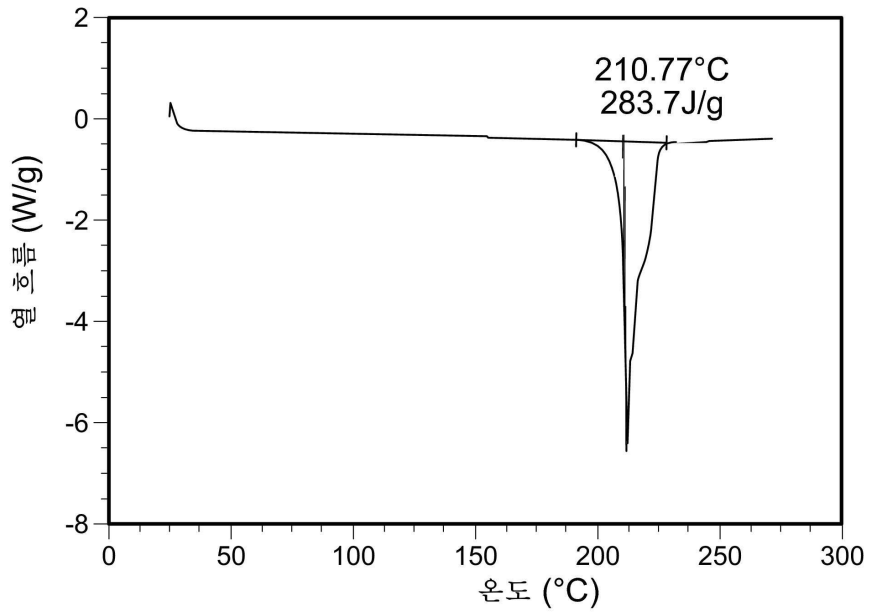
도면18g



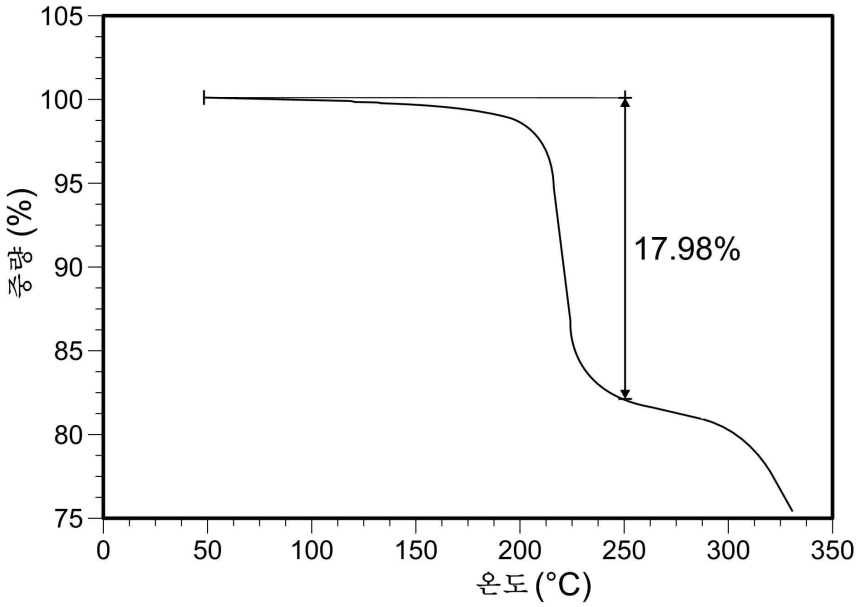
도면18h



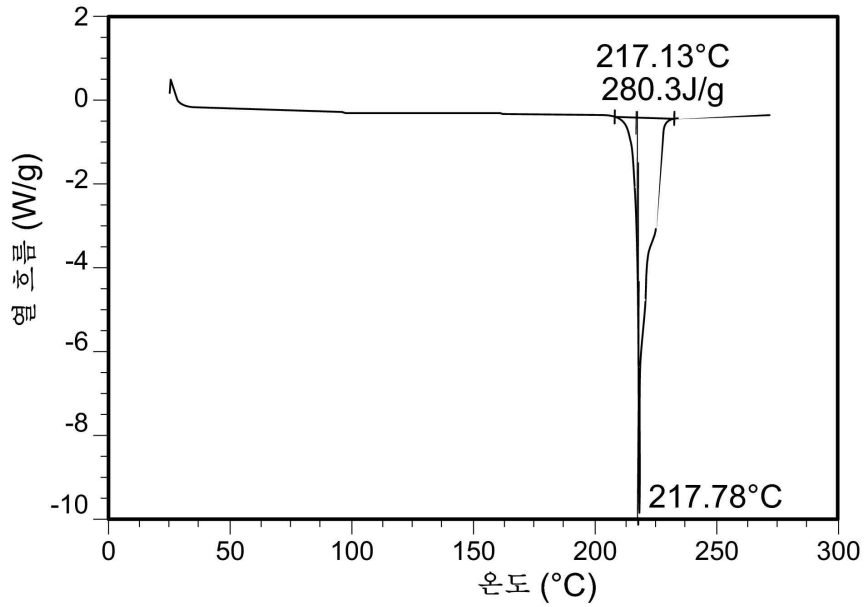
도면18i


210.77°C
283.7J/g
열 흐름 (W/g)
온도 (°C)
2
0
-2
-4
-6
-8
0
50
100
150
200
250
300

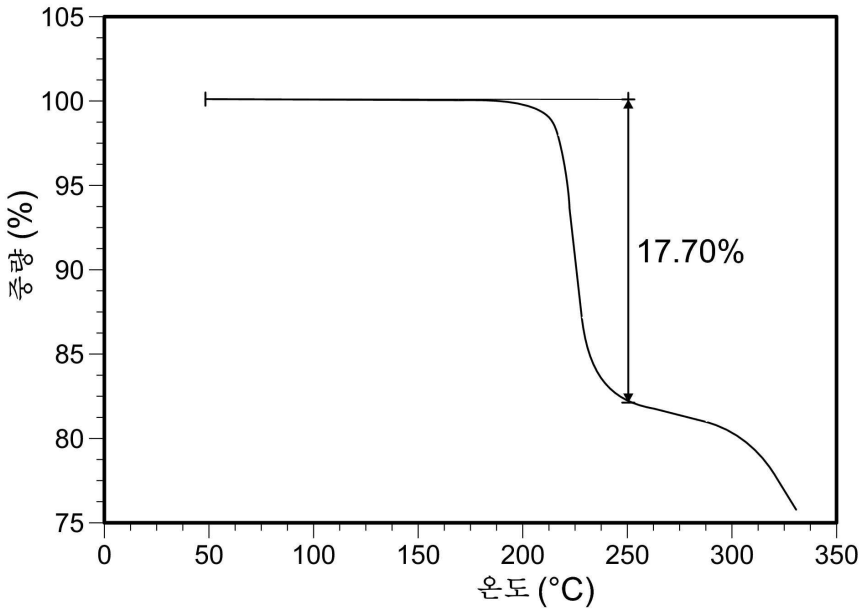
도면18j


17.98%
중량 (%)
온도 (°C)
105
100
95
90
85
80
75
0
50
100
150
200
250
300
350

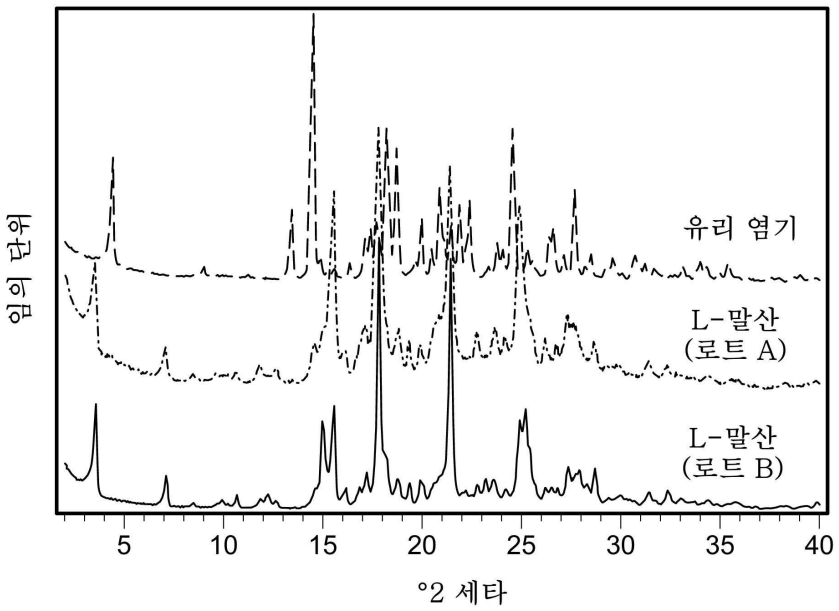
도면18k


217.13°C
280.3J/g
217.78°C
열 흐름 (W/g)
온도 (°C)
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
0
50
100
150
200
250
300

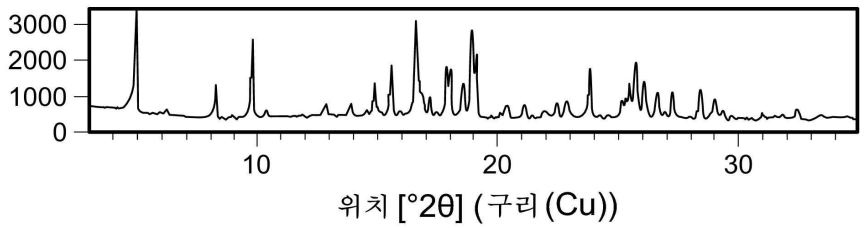
도면181


17.70%
중량 (%)
온도 (°C)
105
100
95
90
85
80
75
0
50
100
150
200
250
300
350

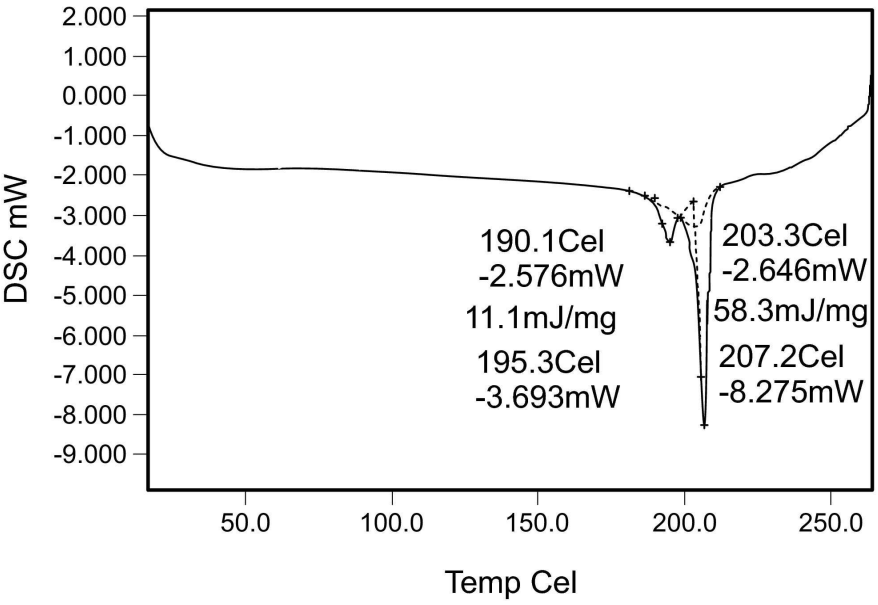
도면18m



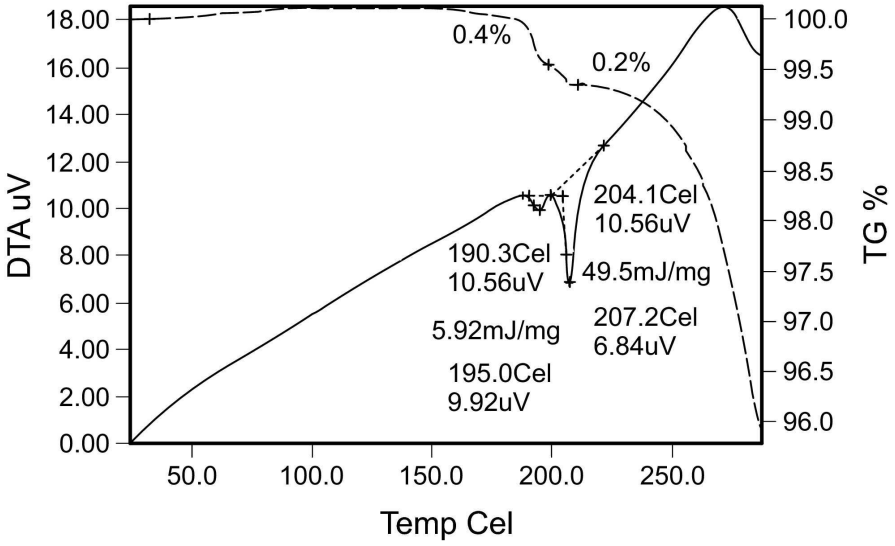
도면19a



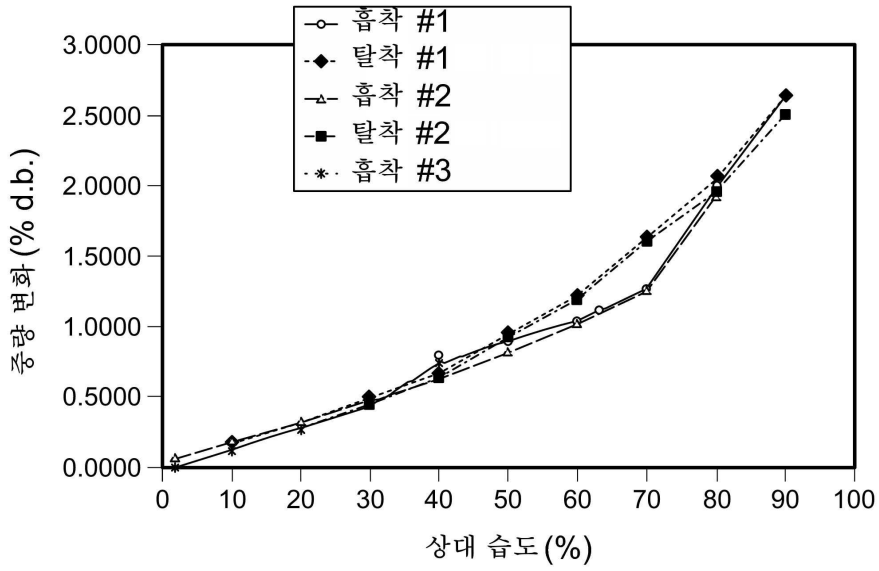
도면19b



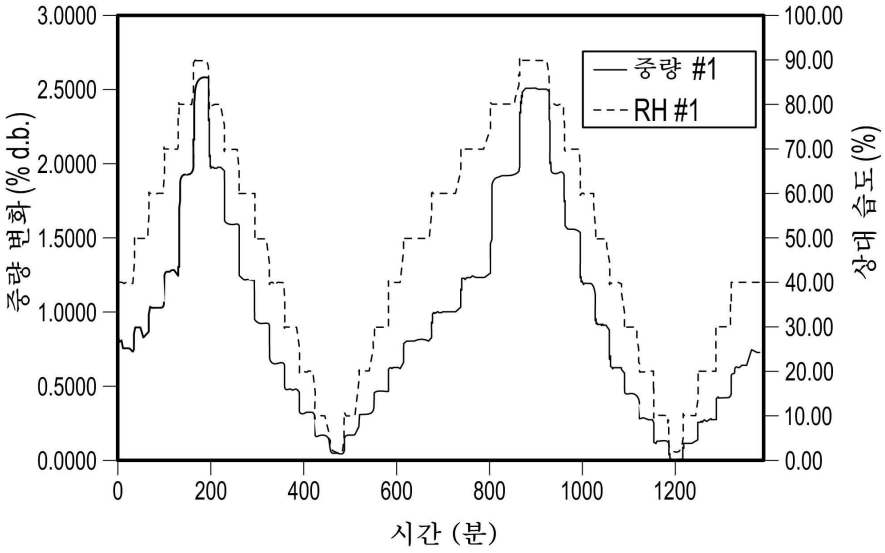
도면19c


18.00
16.00
14.00
12.00
10.00
8.00
6.00
4.00
2.00
0.00
DTA uV
100.0
99.5
99.0
98.5
98.0
97.5
97.0
96.5
96.0
TG %
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
Temp Cel
0.4%
0.2%
204.1Cel
10.56uV
190.3Cel
10.56uV
49.5mJ/mg
207.2Cel
6.84uV
5.92mJ/mg
195.0Cel
9.92uV

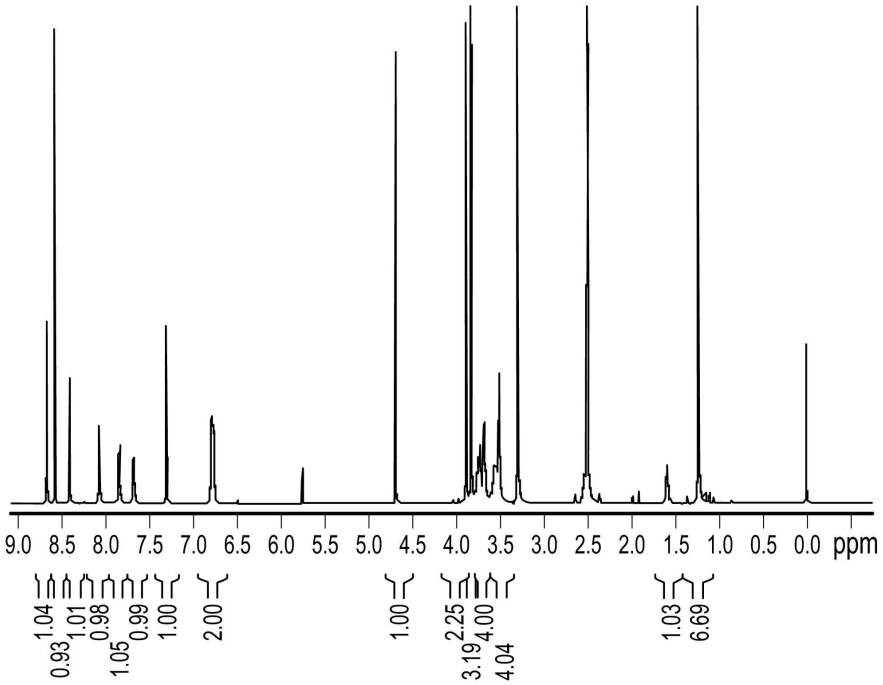
도면19d


흡착 #1
탈착 #1
흡착 #2
탈착 #2
흡착 #3
3.0000
2.5000
2.0000
1.5000
1.0000
0.5000
0.0000
중량 변화(% d.b.)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
상대 습도(%)

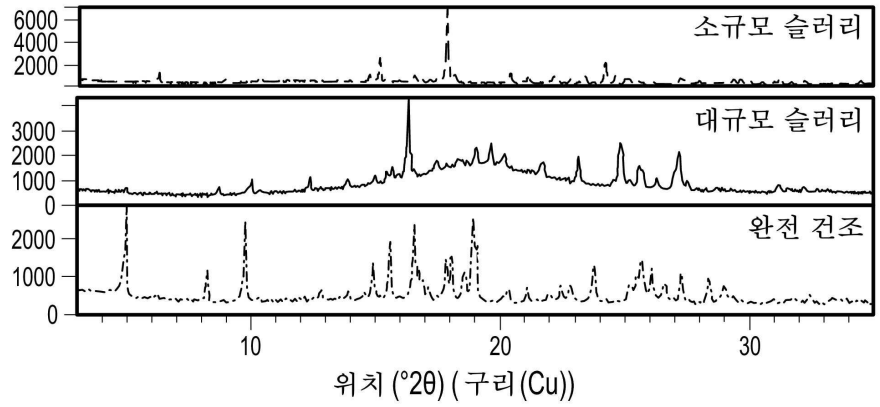
도면19e


중량 #1
RH #1
중량 변화 (% d.b.)
상대 습도 (%)
시간 (분)
3.0000
2.5000
2.0000
1.5000
1.0000
0.5000
0.0000
100.00
90.00
80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
0
200
400
600
800
1000
1200

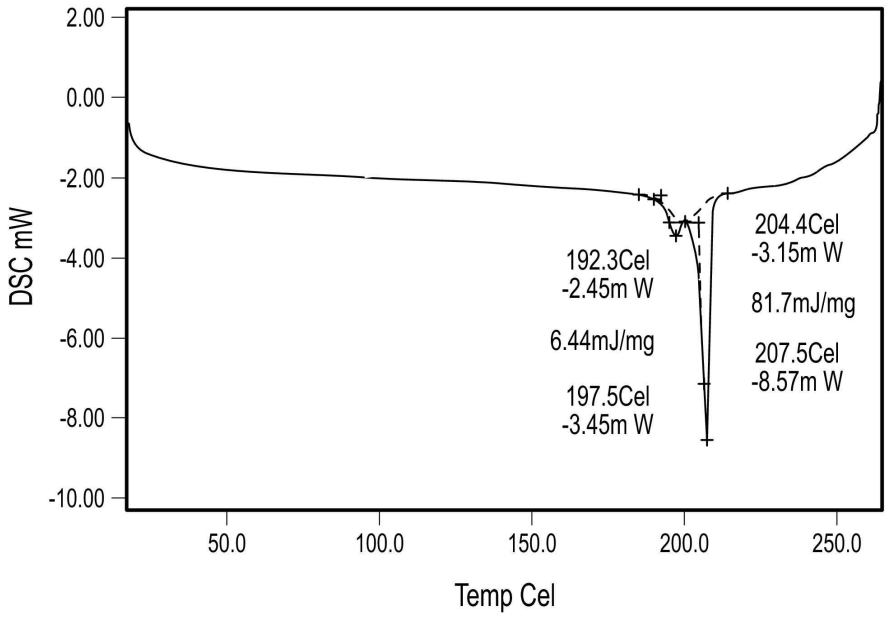
도면19f


9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 ppm
1.04
0.93
1.01
1.05
0.98
0.99
1.00
2.00
1.00
2.25
3.19
4.00
4.04
1.03
6.69

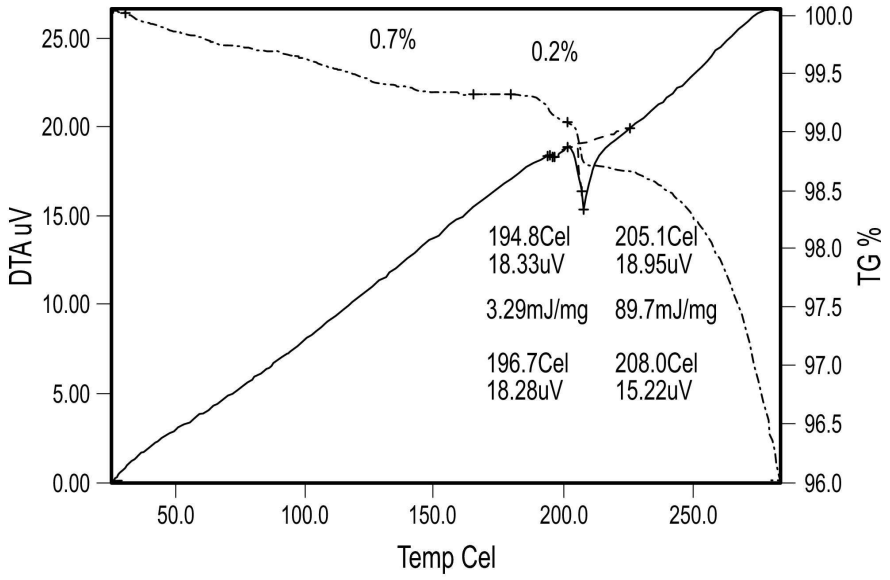
도면20a


6000
4000
2000
소규모 슬러리
3000
2000
1000
0
대규모 슬러리
2000
1000
0
완전 건조
10
20
30
위치 (°2θ) (구리 (Cu))

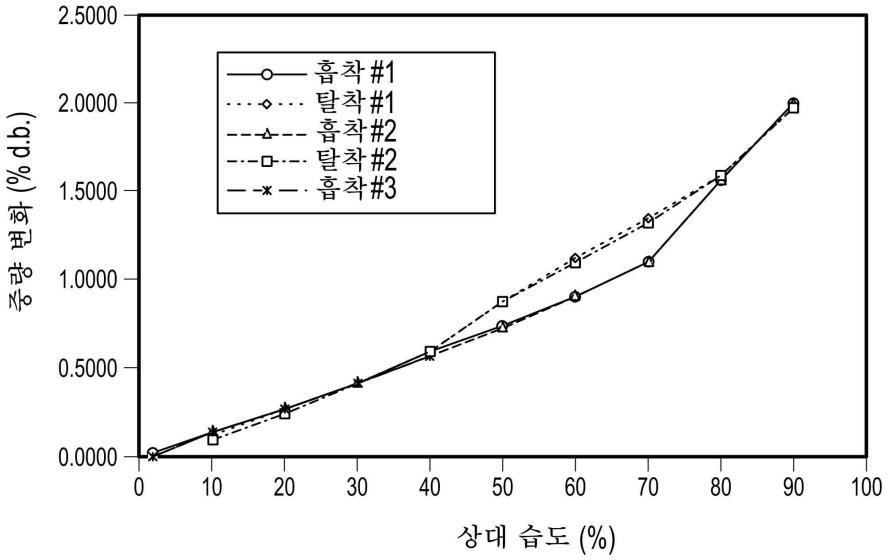
도면20b


2.00
0.00
-2.00
-4.00
-6.00
-8.00
-10.00
DSC mW
192.3Cel
-2.45m W
6.44mJ/mg
197.5Cel
-3.45m W
204.4Cel
-3.15m W
81.7mJ/mg
207.5Cel
-8.57m W
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
Temp Cel

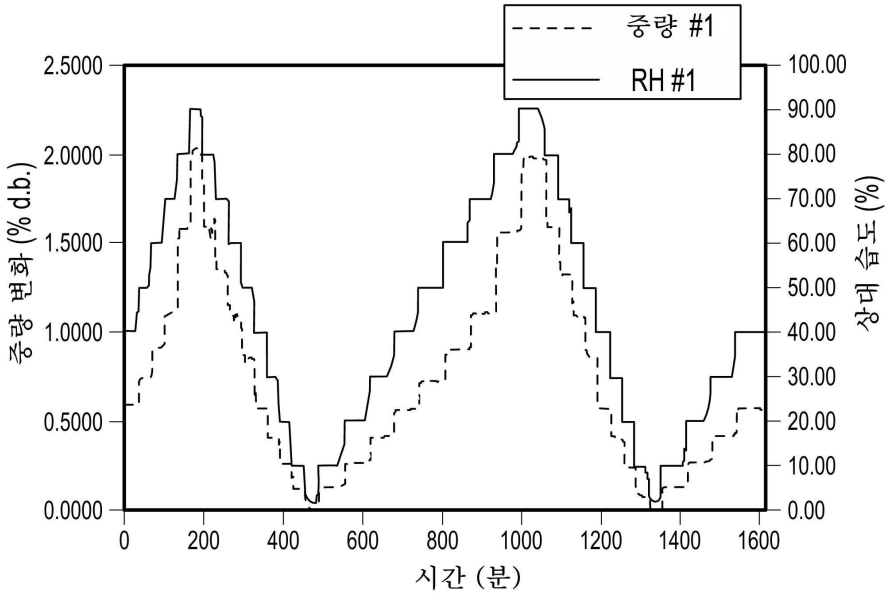
도면20c


0.7%
0.2%
194.8Cel
18.33uV
205.1Cel
18.95uV
3.29mJ/mg
89.7mJ/mg
196.7Cel
18.28uV
208.0Cel
15.22uV
DTA uV
TG %
Temp Cel

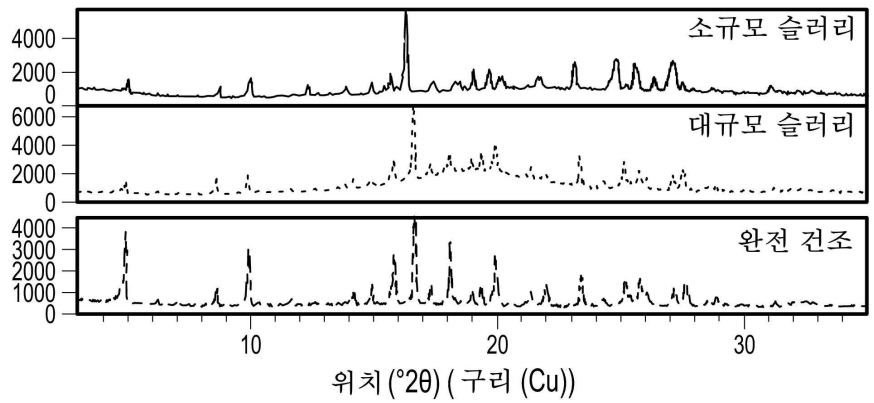
도면20d


흡착#1
탈착#1
흡착#2
탈착#2
흡착#3
중량 변화 (% d.b.)
상대 습도 (%)

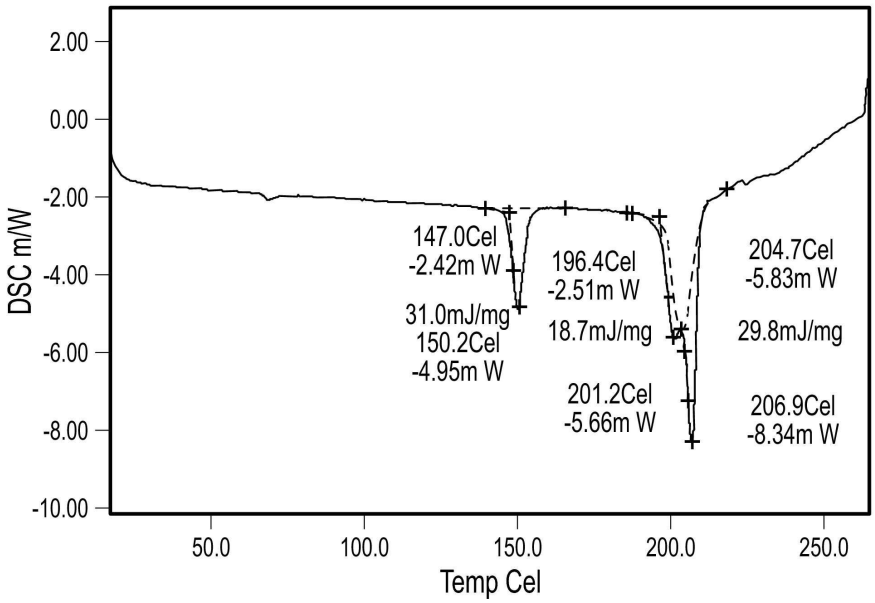
도면20e


중량 #1
RH #1
중량 변화 (% d.b.)
상대 습도 (%)
2.5000
2.0000
1.5000
1.0000
0.5000
0.0000
100.00
90.00
80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
시간 (분)

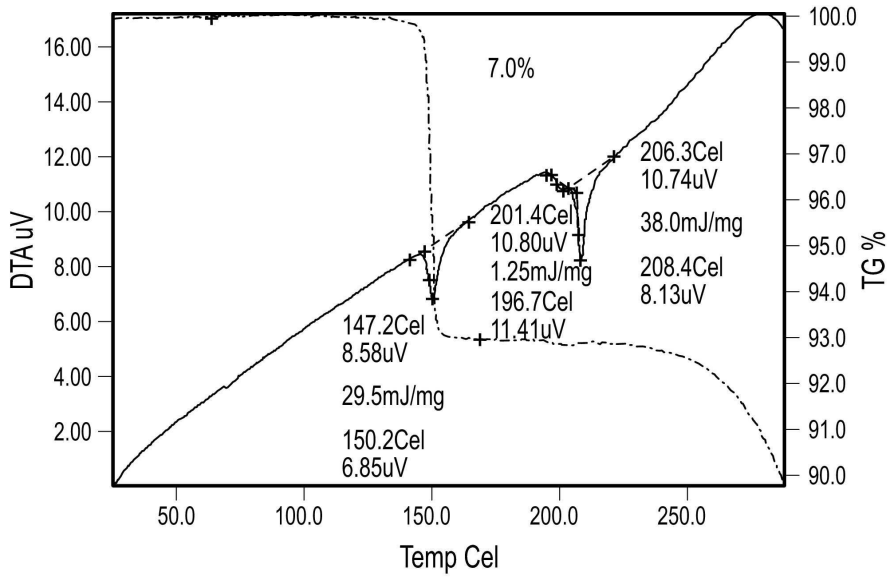
도면21a


소규모 슬러리
대규모 슬러리
완전 건조
4000
2000
0
6000
4000
2000
0
4000
3000
2000
1000
0
10
20
30
위치 (°2θ) (구리 (Cu))

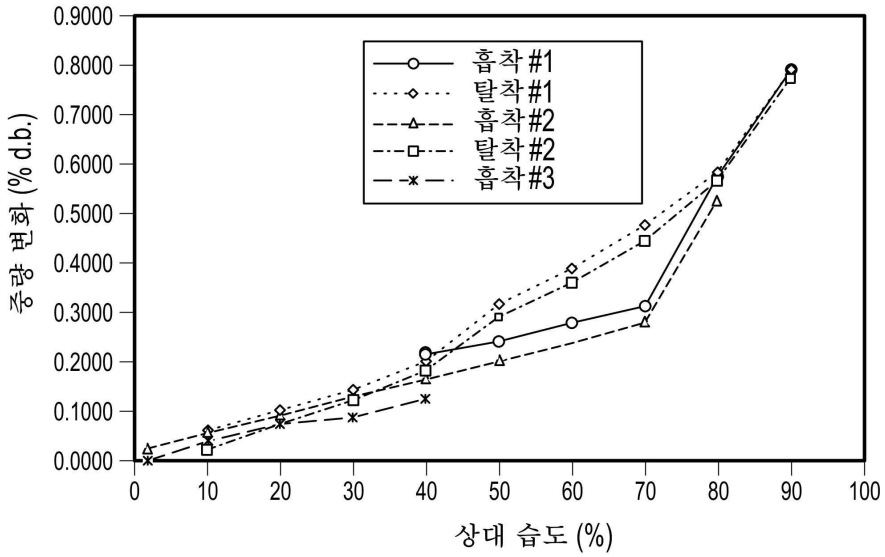
도면21b


2.00
0.00
-2.00
-4.00
-6.00
-8.00
-10.00
DSC m/W
147.0Cel
-2.42m W
31.0mJ/mg
150.2Cel
-4.95m W
196.4Cel
-2.51m W
18.7mJ/mg
201.2Cel
-5.66m W
204.7Cel
-5.83m W
29.8mJ/mg
206.9Cel
-8.34m W
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
Temp Cel

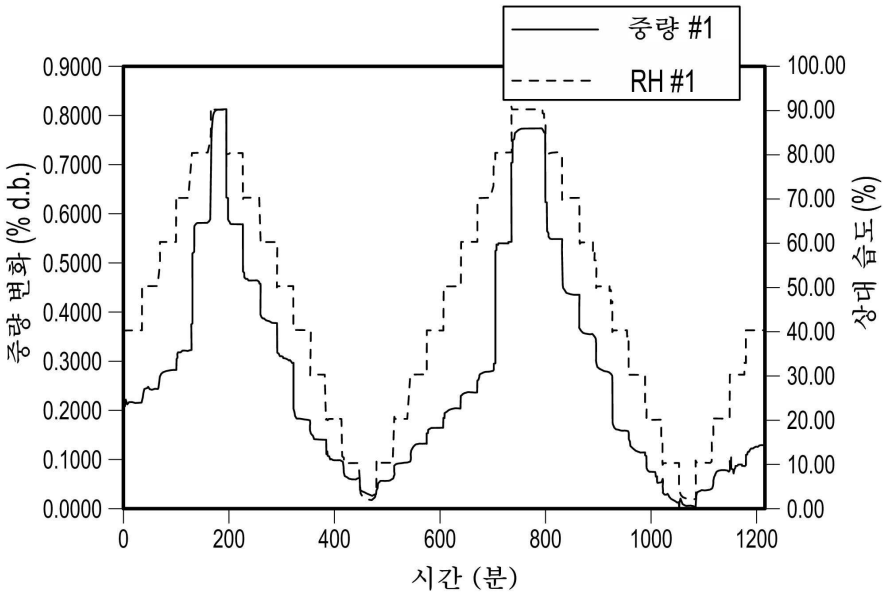
도면21c


16.00
14.00
12.00
10.00
8.00
6.00
4.00
2.00
DTA uV
100.0
99.0
98.0
97.0
96.0
95.0
94.0
93.0
92.0
91.0
90.0
TG %
7.0%
147.2Cel
8.58uV
29.5mJ/mg
150.2Cel
6.85uV
201.4Cel
10.80uV
1.25mJ/mg
196.7Cel
11.41uV
206.3Cel
10.74uV
38.0mJ/mg
208.4Cel
8.13uV
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
Temp Cel

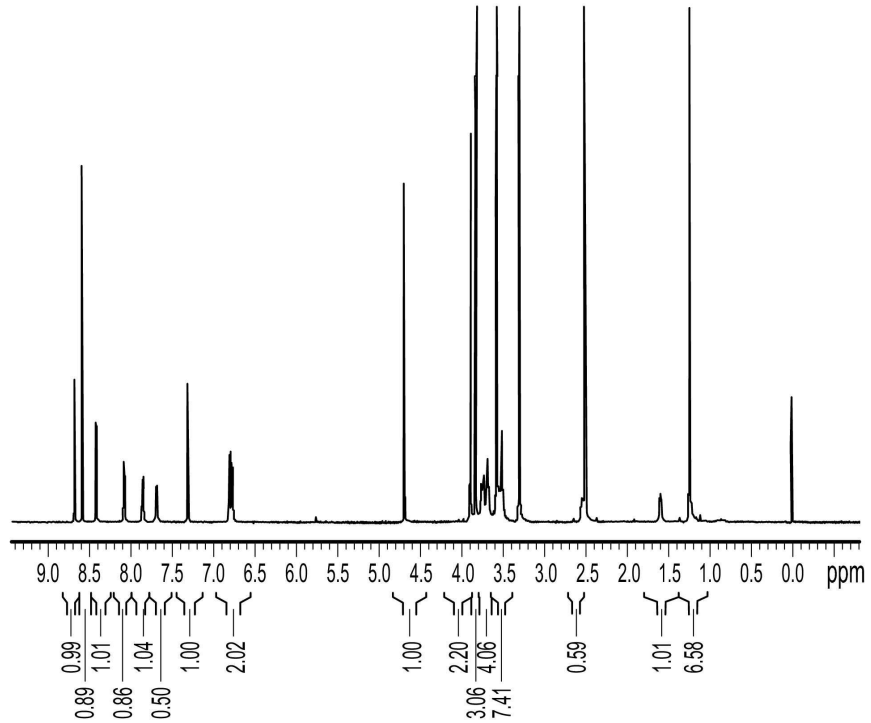
도면21d


흡착#1
탈착#1
흡착#2
탈착#2
흡착#3
중량 변화 (% d.b.)
0.9000
0.8000
0.7000
0.6000
0.5000
0.4000
0.3000
0.2000
0.1000
0.0000
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
상대 습도 (%)

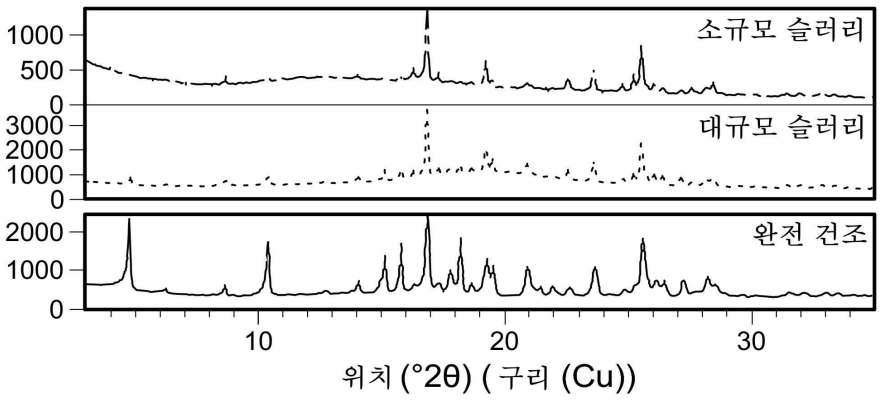
도면21e


중량 #1
RH #1
중량 변화 (% d.b.)
0.9000
0.8000
0.7000
0.6000
0.5000
0.4000
0.3000
0.2000
0.1000
0.0000
100.00
90.00
80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
상대 습도 (%)
0
200
400
600
800
1000
1200
시간 (분)

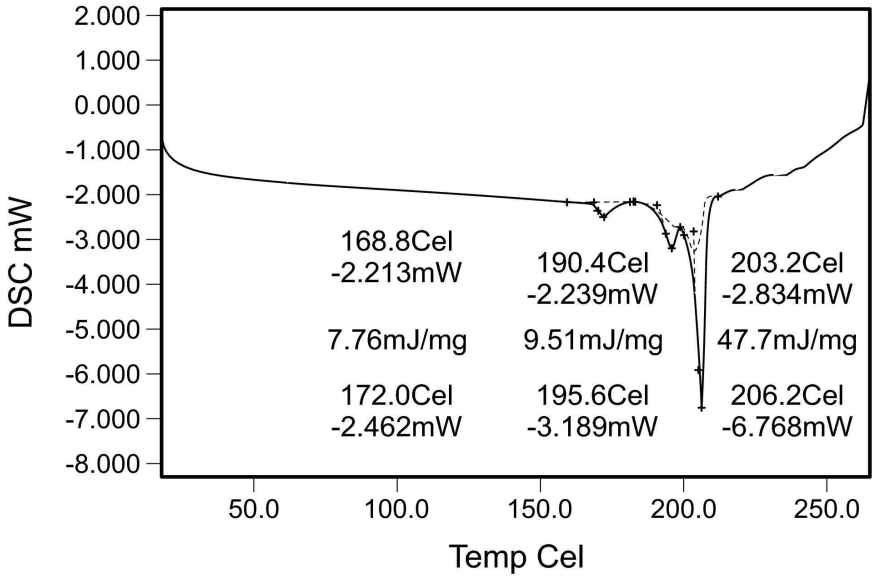
도면21f


9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 ppm
0.99
1.01
1.04
1.00
2.02
1.00
2.20
4.06
0.59
1.01
6.58
0.89
0.86
0.50
3.06
7.41

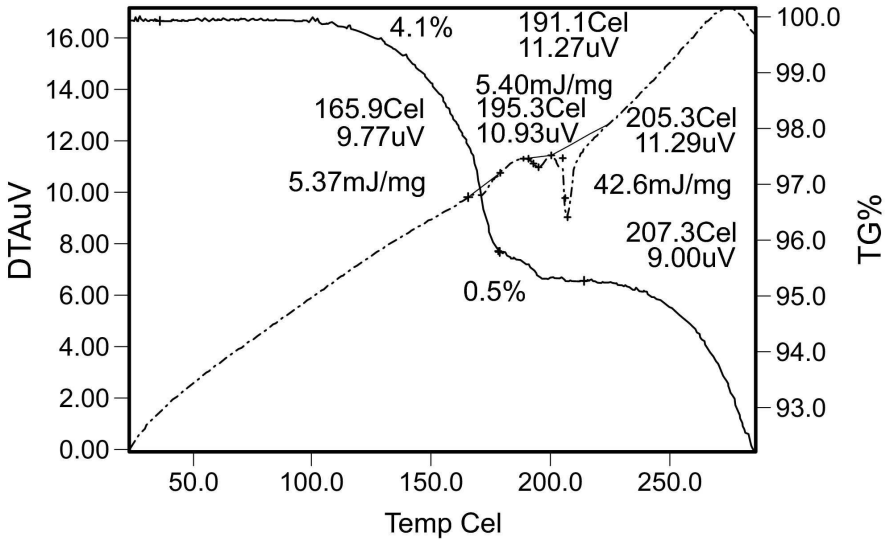
도면22a


소규모 슬러리
대규모 슬러리
완전 건조
1000
500
0
3000
2000
1000
0
2000
1000
0
10
20
30
위치 (°2θ) (구리 (Cu))

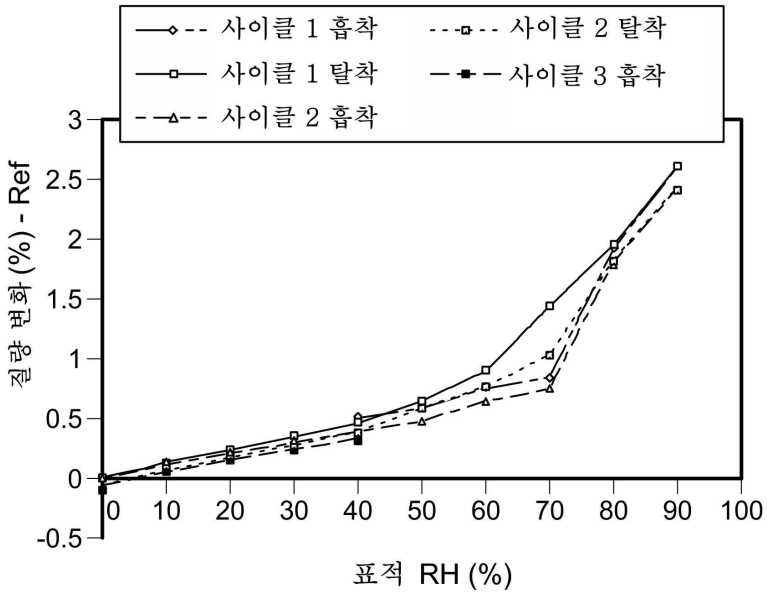
도면22b


2.000
1.000
0.000
-1.000
-2.000
-3.000
-4.000
-5.000
-6.000
-7.000
-8.000
DSC mW
168.8Cel
-2.213mW
7.76mJ/mg
172.0Cel
-2.462mW
190.4Cel
-2.239mW
9.51mJ/mg
195.6Cel
-3.189mW
203.2Cel
-2.834mW
47.7mJ/mg
206.2Cel
-6.768mW
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
Temp Cel

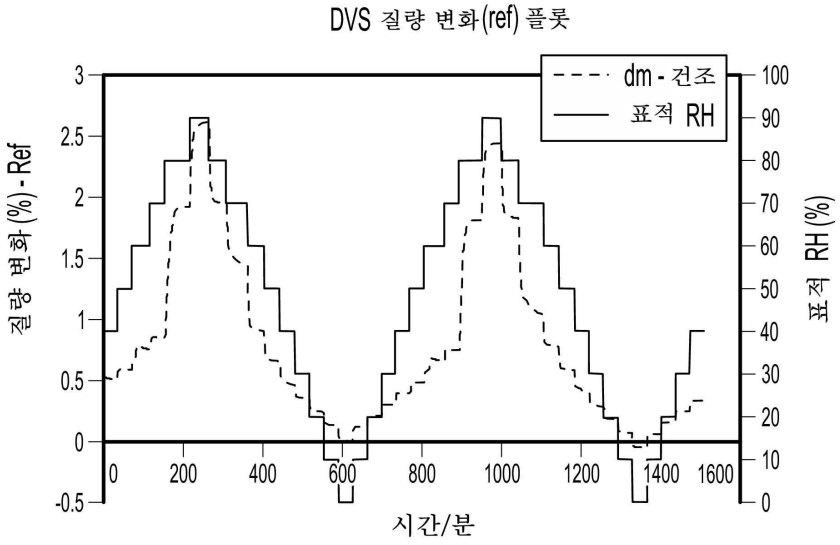
도면22c


16.00
14.00
12.00
10.00
8.00
6.00
4.00
2.00
0.00
DTAuV
100.0
99.0
98.0
97.0
96.0
95.0
94.0
93.0
TG%
4.1%
191.1Cel
11.27uV
5.40mJ/mg
165.9Cel
9.77uV
195.3Cel
10.93uV
205.3Cel
11.29uV
5.37mJ/mg
42.6mJ/mg
207.3Cel
9.00uV
0.5%
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
Temp Cel

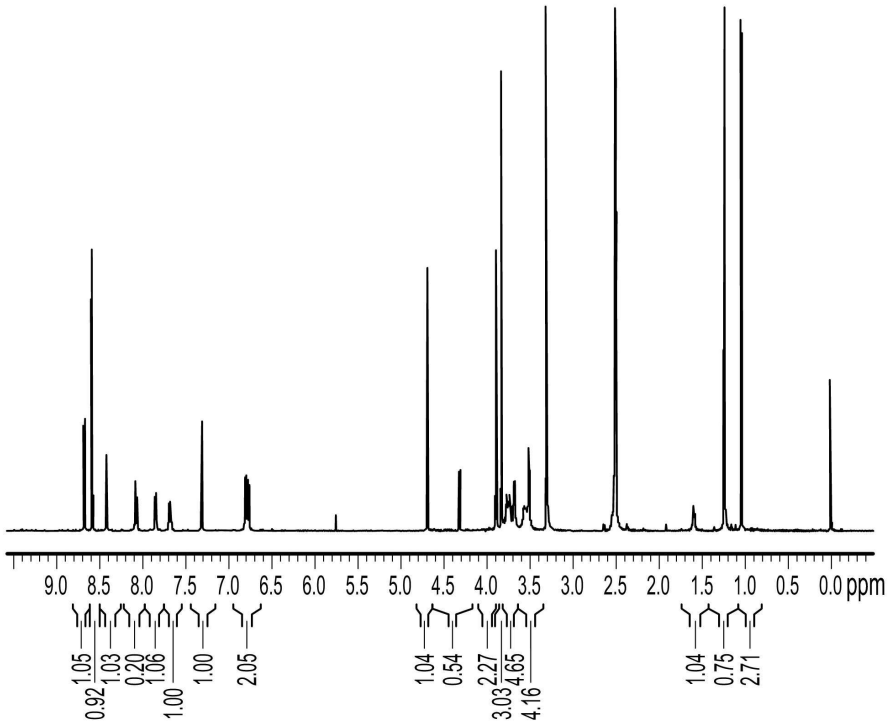
도면22d


사이클 1 흡착
사이클 1 탈착
사이클 2 흡착
사이클 2 탈착
사이클 3 흡착
질량 변화 (%) - Ref
표적 RH (%)

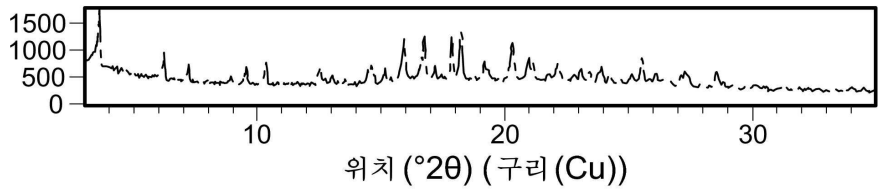
도면22e


DVS 질량 변화(ref) 플롯
dm - 건조
표적 RH
질량 변화 (%) - Ref
표적 RH (%)
시간/분

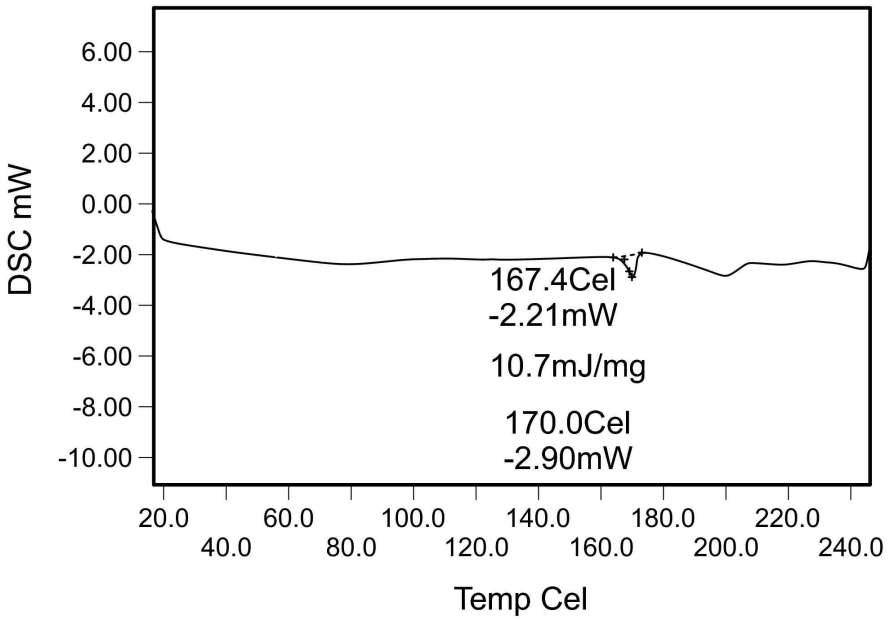
도면22f



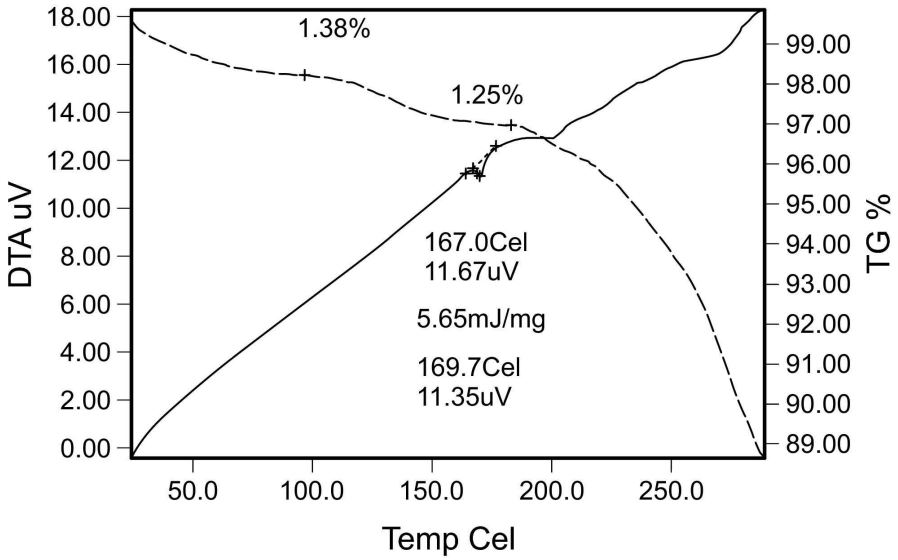
도면23a



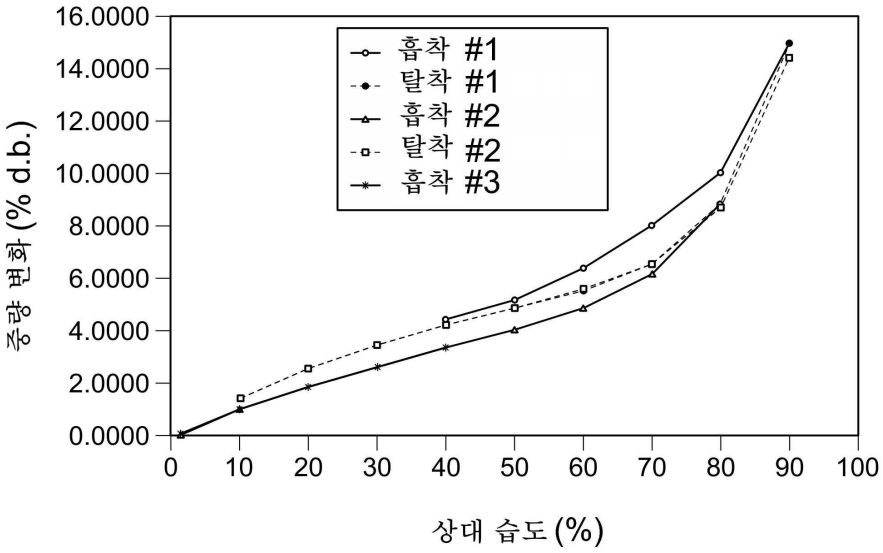
도면23b



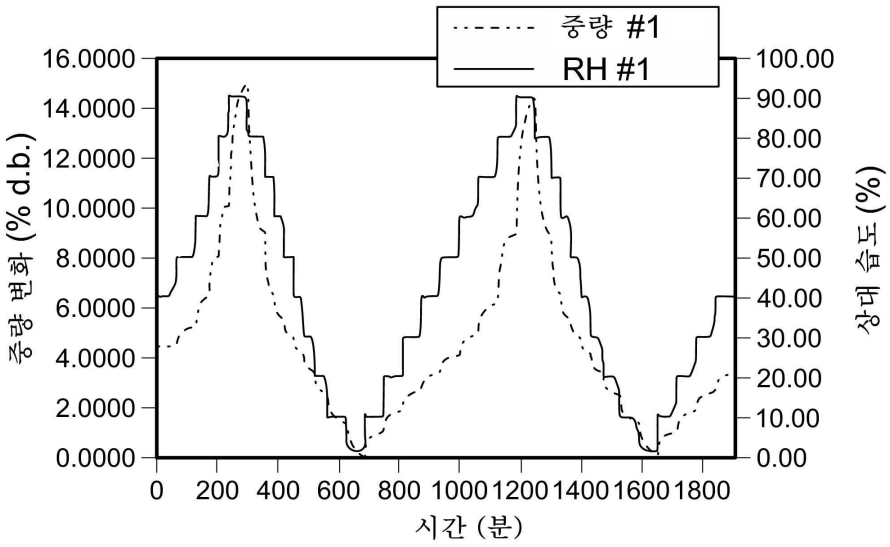
도면23c


1.38%
1.25%
167.0Cel
11.67uV
5.65mJ/mg
169.7Cel
11.35uV
DTA uV
TG %
Temp Cel
18.00
16.00
14.00
12.00
10.00
8.00
6.00
4.00
2.00
0.00
99.00
98.00
97.00
96.00
95.00
94.00
93.00
92.00
91.00
90.00
89.00
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0

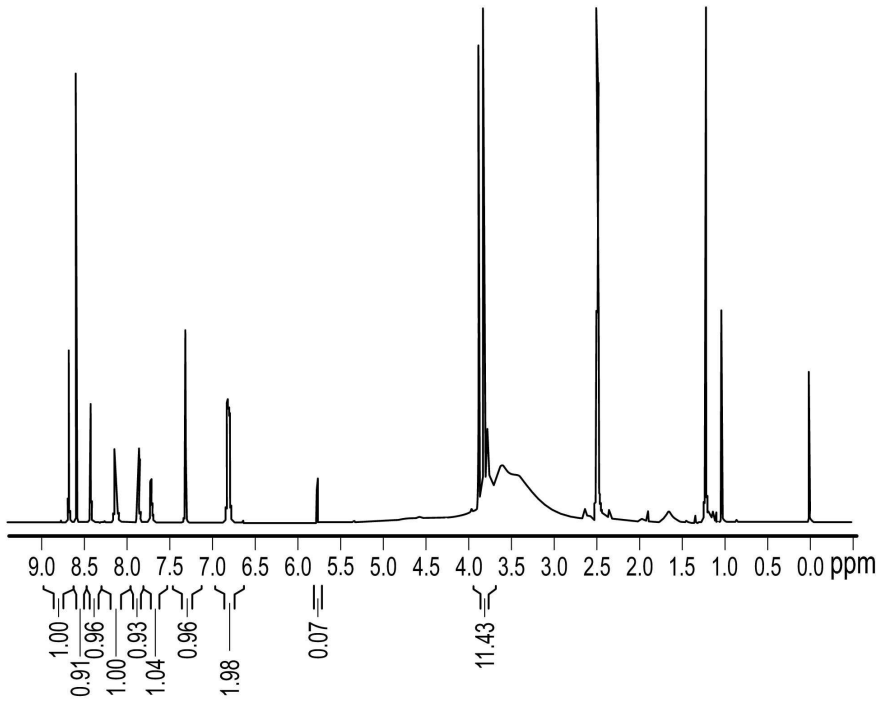
도면23d


흡착 #1
탈착 #1
흡착 #2
탈착 #2
흡착 #3
중량 변화 (% d.b.)
상대 습도 (%)
16.0000
14.0000
12.0000
10.0000
8.0000
6.0000
4.0000
2.0000
0.0000
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

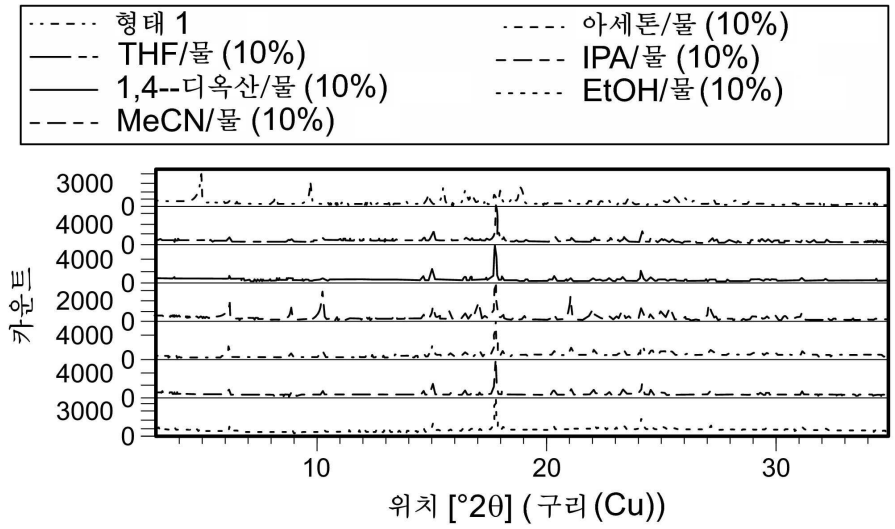
도면23e


중량 #1
RH #1
16.0000
14.0000
12.0000
10.0000
8.0000
6.0000
4.0000
2.0000
0.0000
중량 변화 (% d.b.)
100.00
90.00
80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
상대 습도 (%)
0 200 400 600 800 1000 1200 1400 1600 1800
시간 (분)

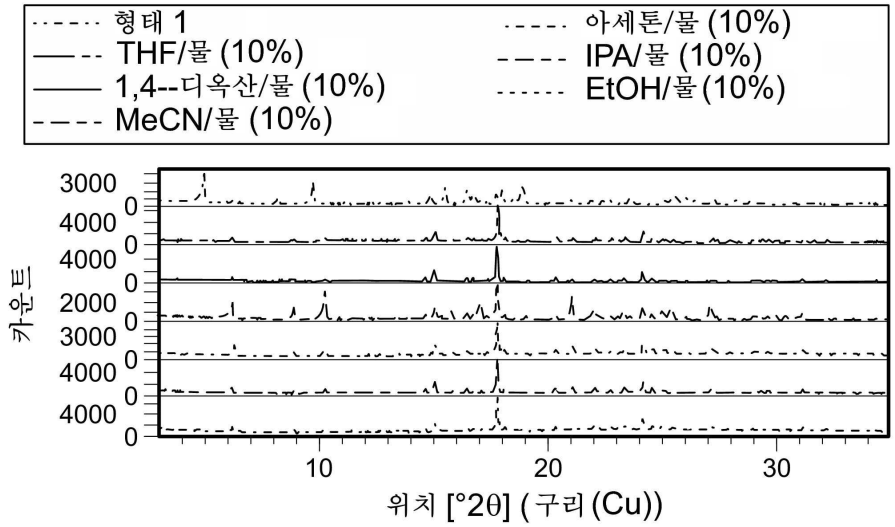
도면23f


9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 ppm
1.00
0.91
0.96
1.00
0.93
1.04
0.96
1.98
0.07
11.43

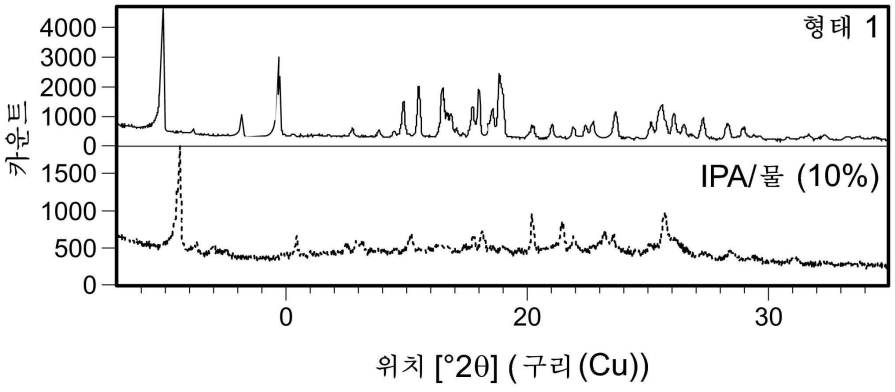
도면24a



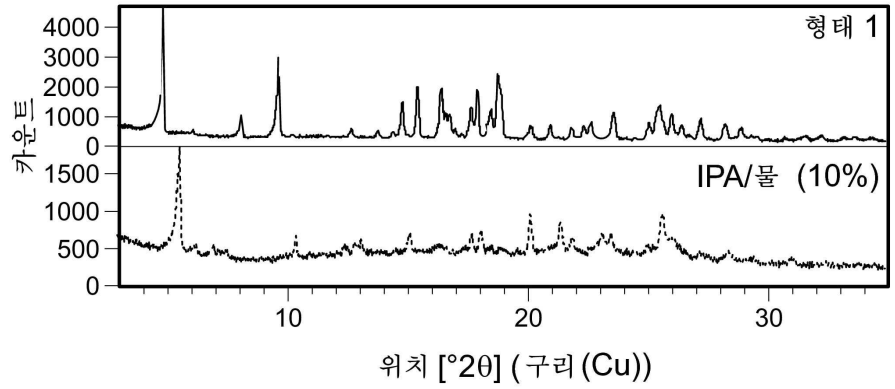
도면24b



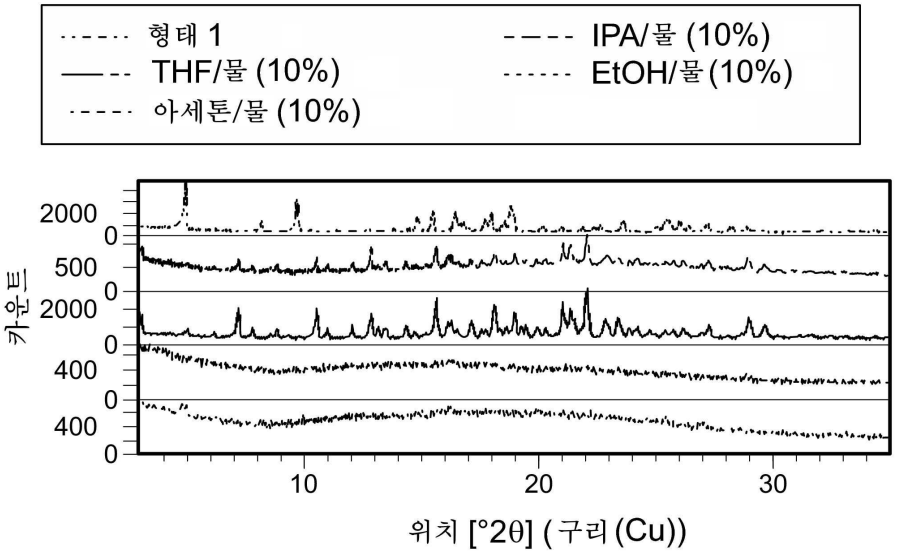
도면25a



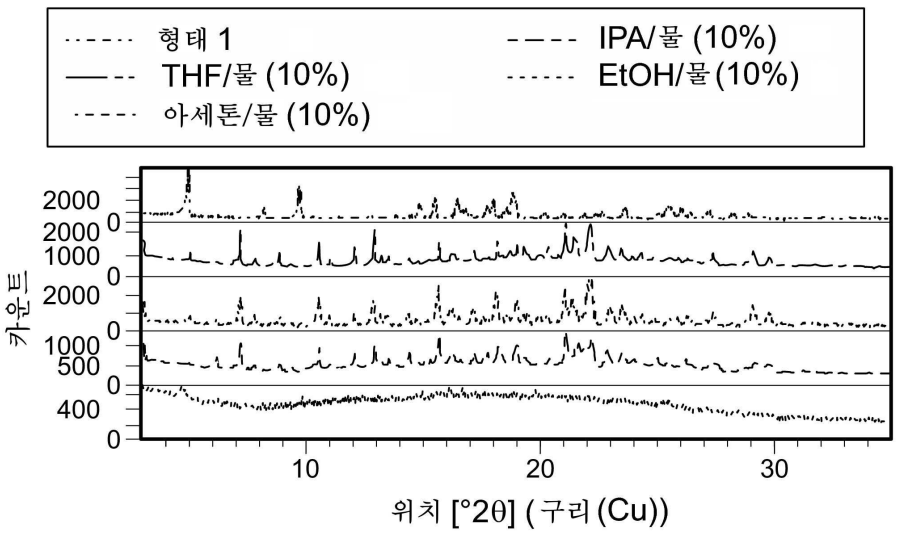
도면25b



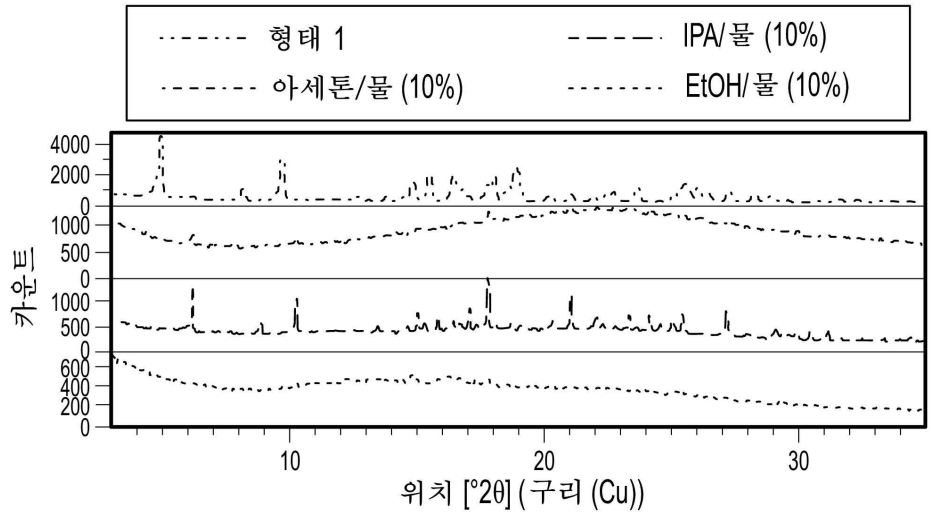
도면26a



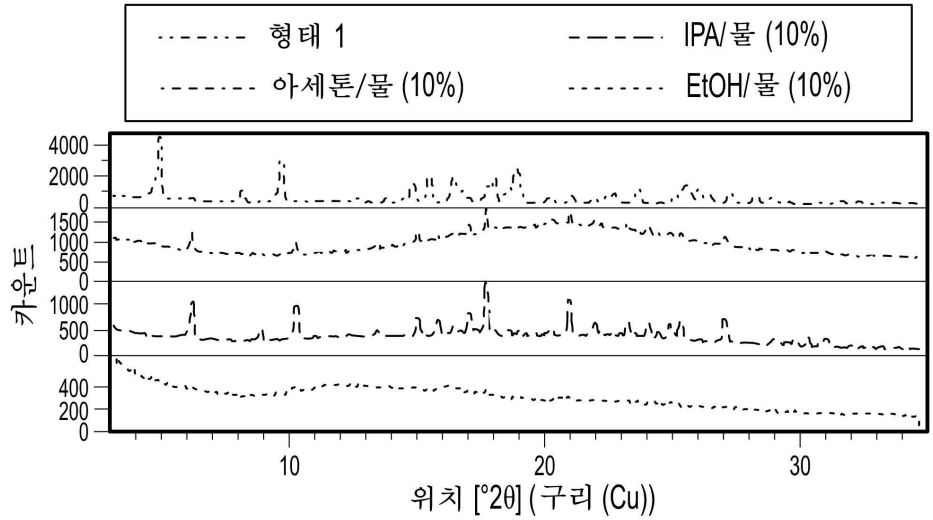
도면26b



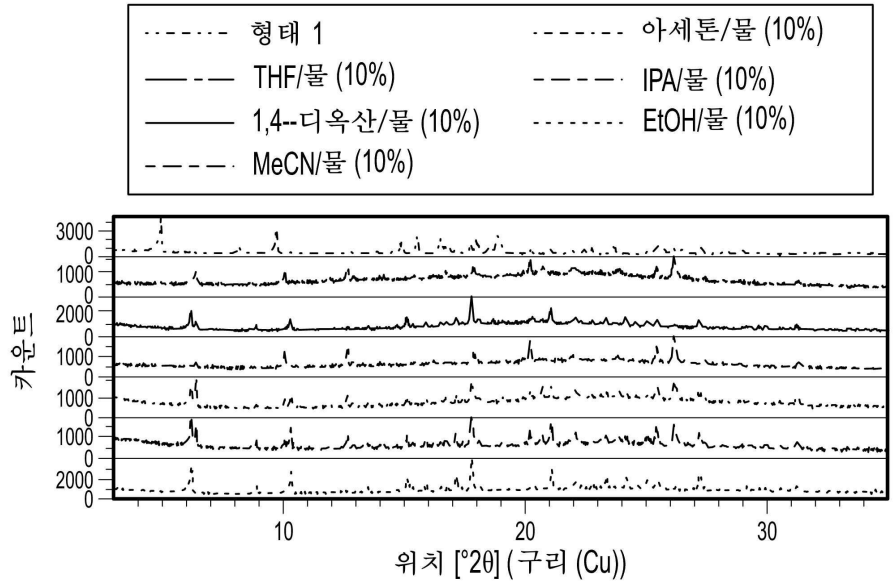
도면27a


형태 1
IPA/물 (10%)
아세톤/물 (10%)
EtOH/물 (10%)
카운트
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

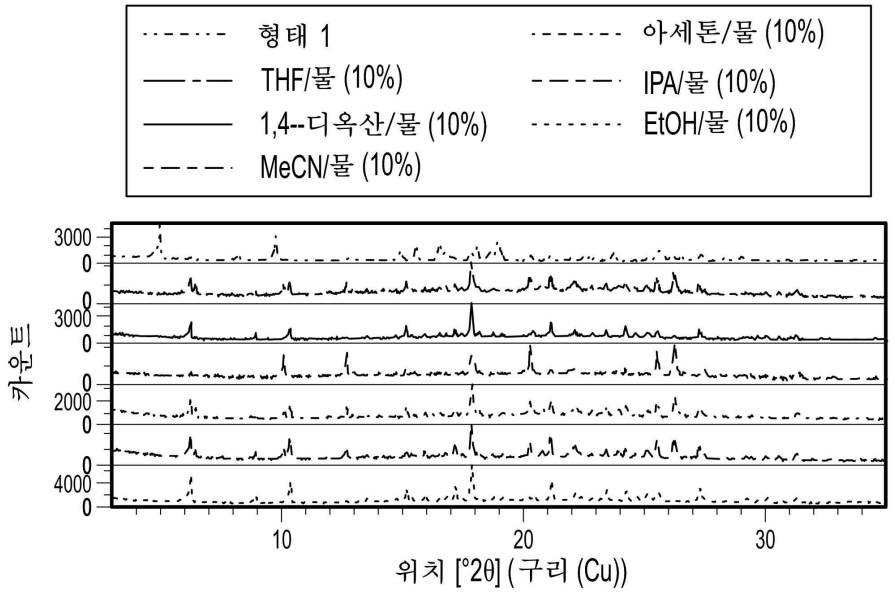
도면27b


형태 1
IPA/물 (10%)
아세톤/물 (10%)
EtOH/물 (10%)
카운트
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

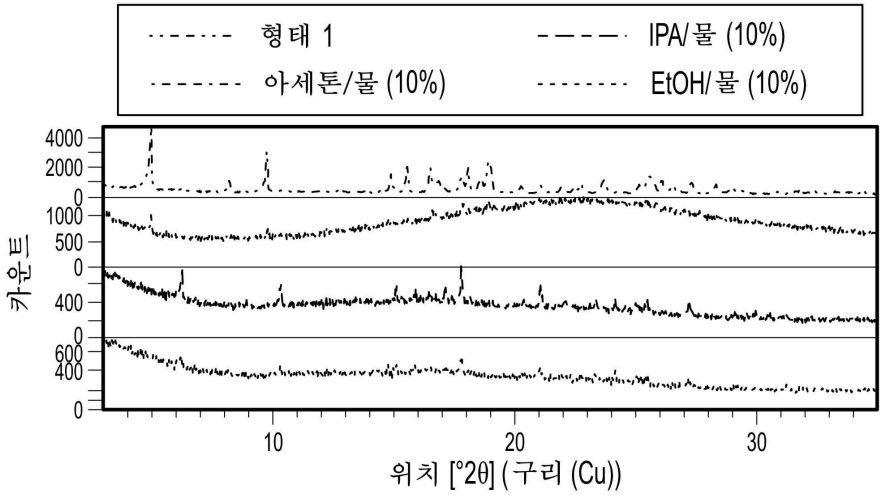
도면28a


형태 1
아세톤/물 (10%)
THF/물 (10%)
IPA/물 (10%)
1,4--디옥산/물 (10%)
EtOH/물 (10%)
MeCN/물 (10%)
카운트
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

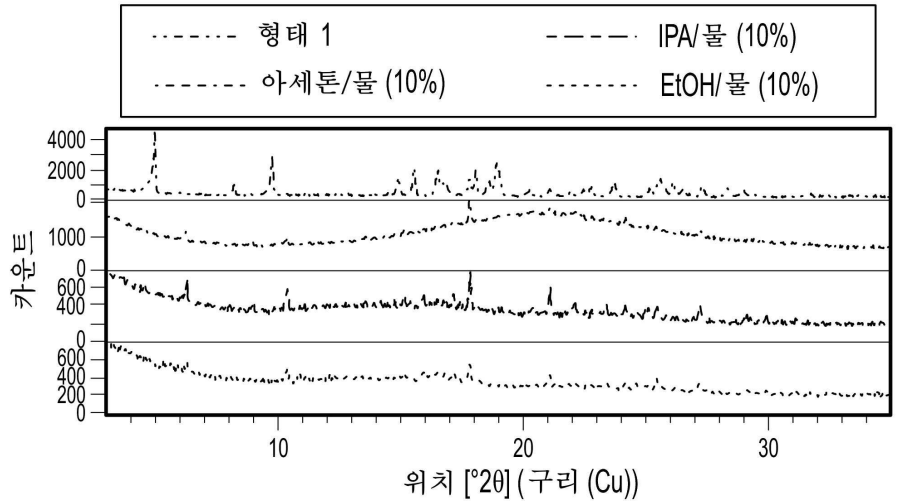
도면28b


형태 1
아세톤/물 (10%)
THF/물 (10%)
IPA/물 (10%)
1,4--디옥산/물 (10%)
EtOH/물 (10%)
MeCN/물 (10%)
카운트
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

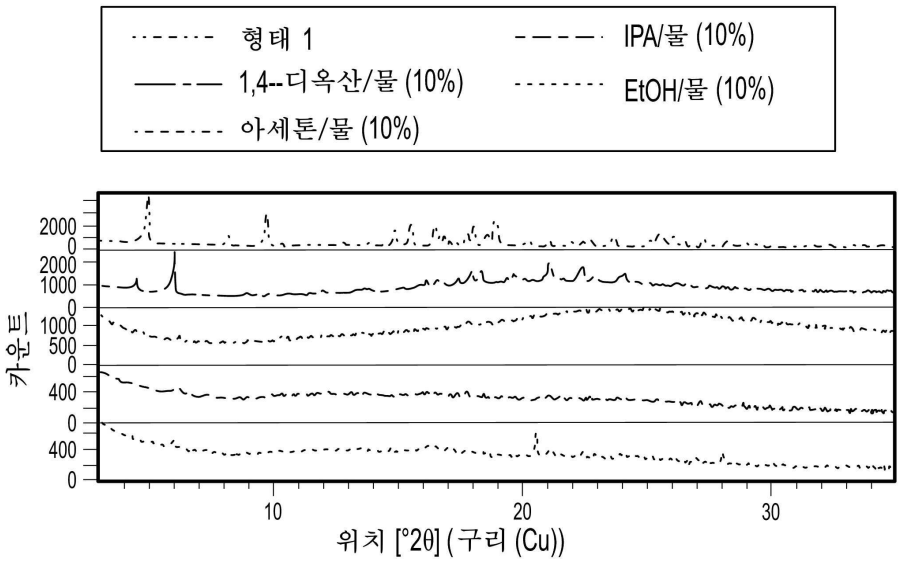
도면29a



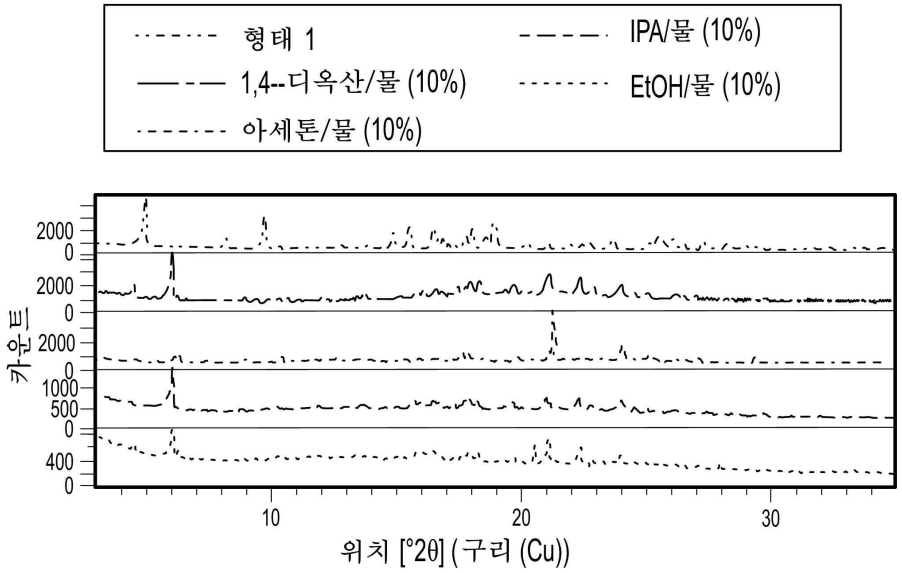
도면29b



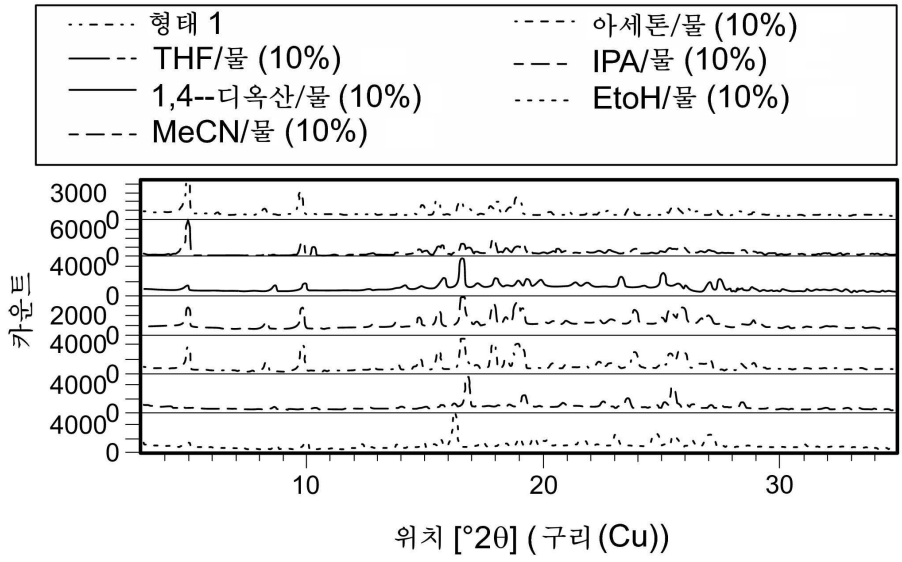
도면30a



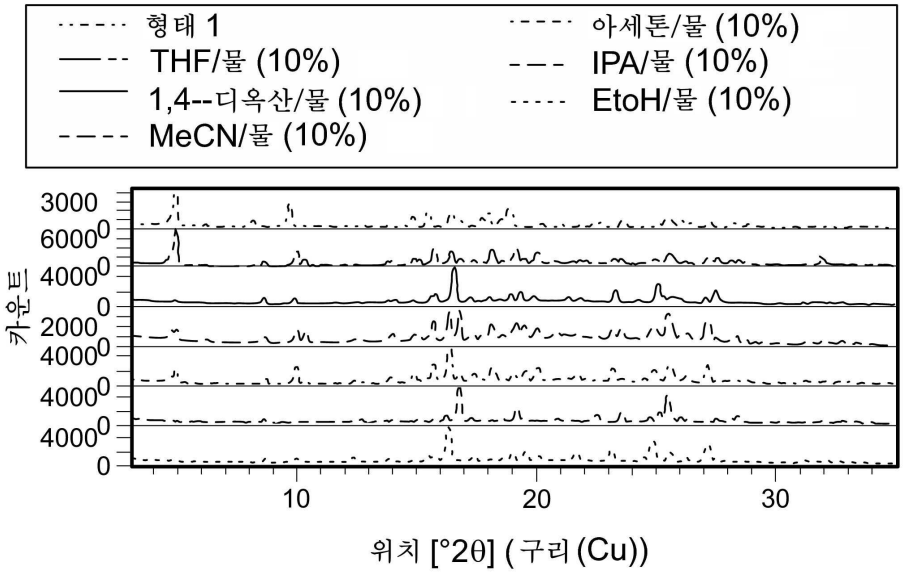
도면30b


형태 1
IPA/물 (10%)
1,4--디옥산/물 (10%)
EtOH/물 (10%)
아세톤/물 (10%)
카운트
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

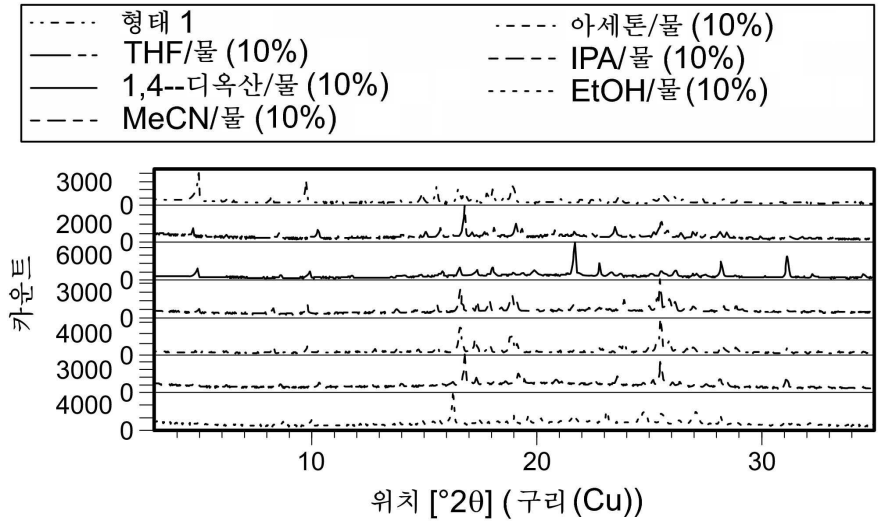
도면31a


형태 1
아세톤/물 (10%)
THF/물 (10%)
IPA/물 (10%)
1,4--디옥산/물 (10%)
EtoH/물 (10%)
MeCN/물 (10%)
카운트
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

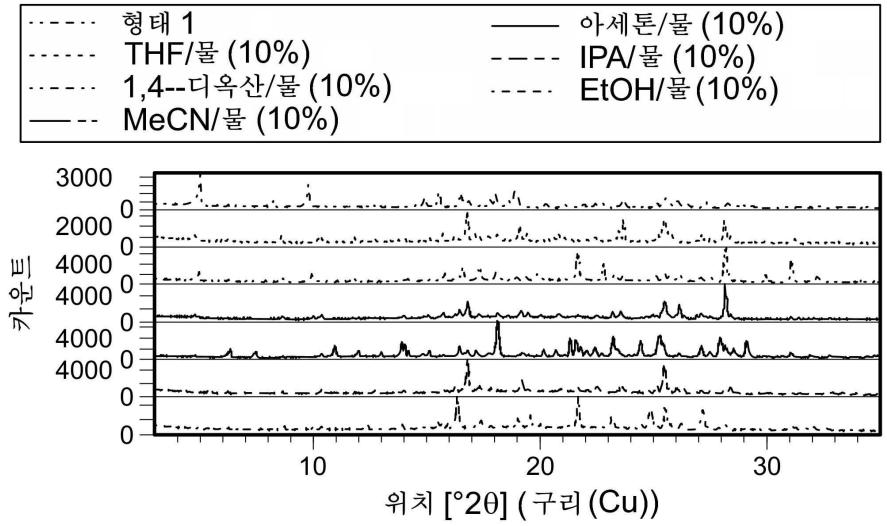
도면31b


형태 1
THF/물 (10%)
1,4--디옥산/물 (10%)
MeCN/물 (10%)
아세톤/물 (10%)
IPA/물 (10%)
EtoH/물 (10%)
카운트
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

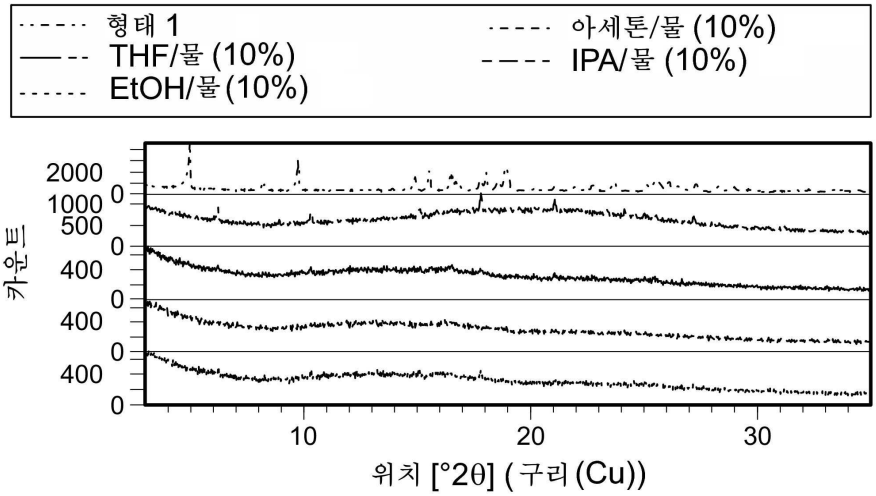
도면32a


형태 1
THF/물 (10%)
1,4--디옥산/물 (10%)
MeCN/물 (10%)
아세톤/물 (10%)
IPA/물 (10%)
EtOH/물 (10%)
카운트
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

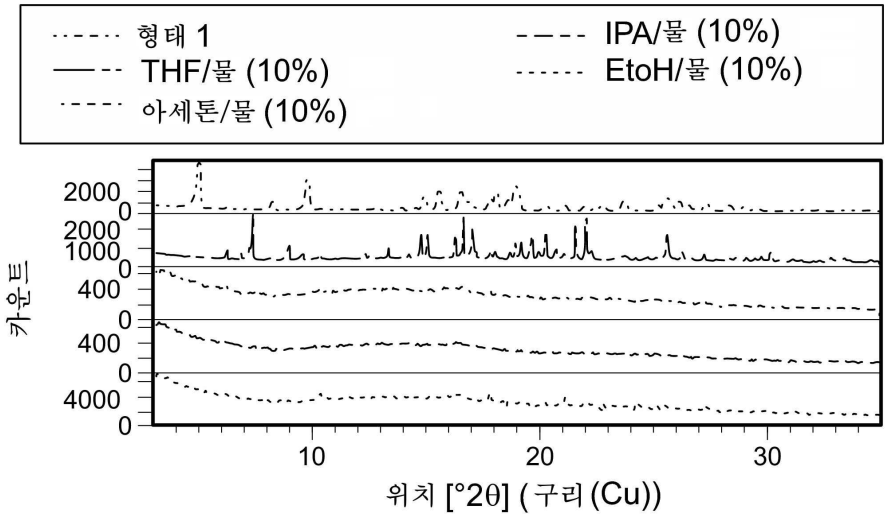
도면32b



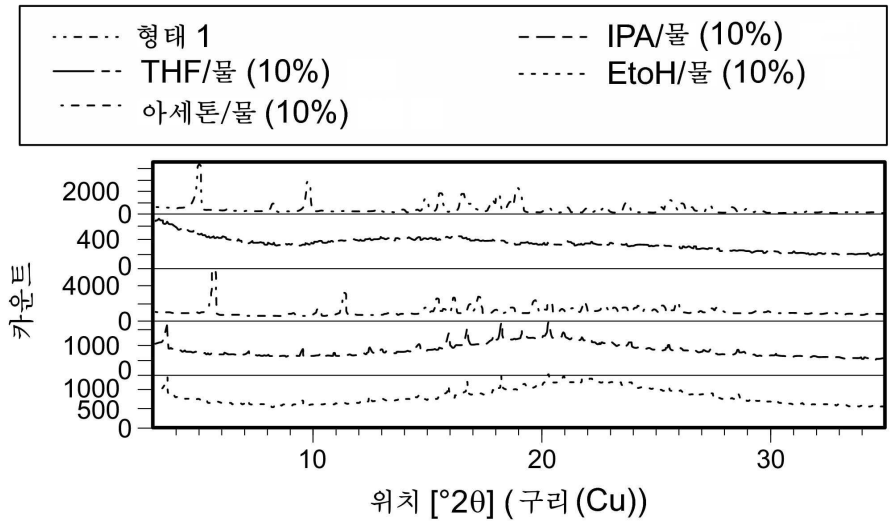
도면33a



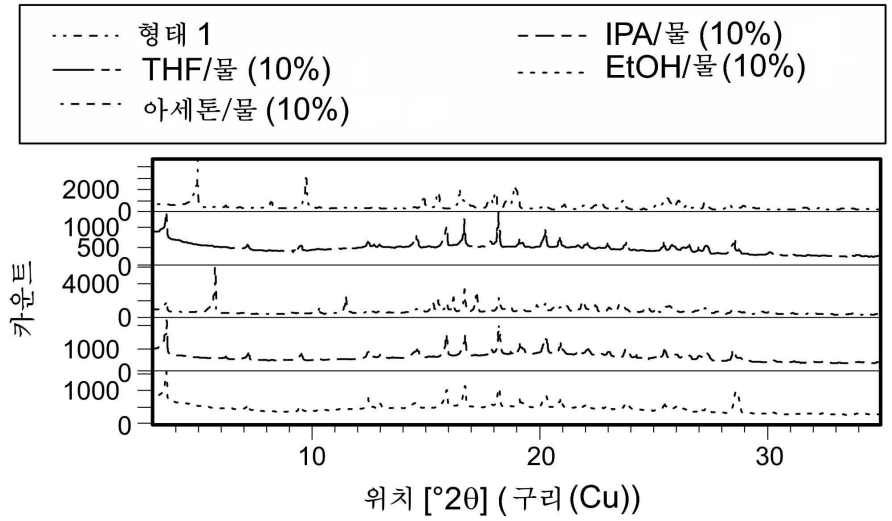
도면33b



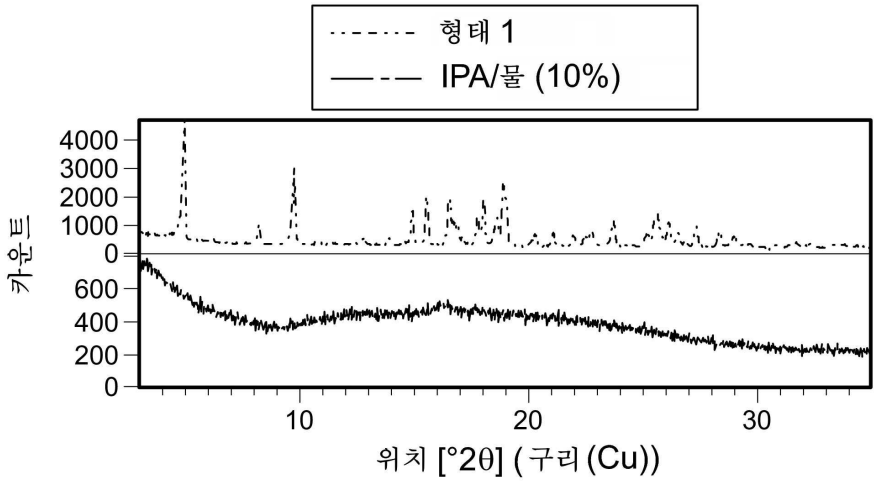
도면34a



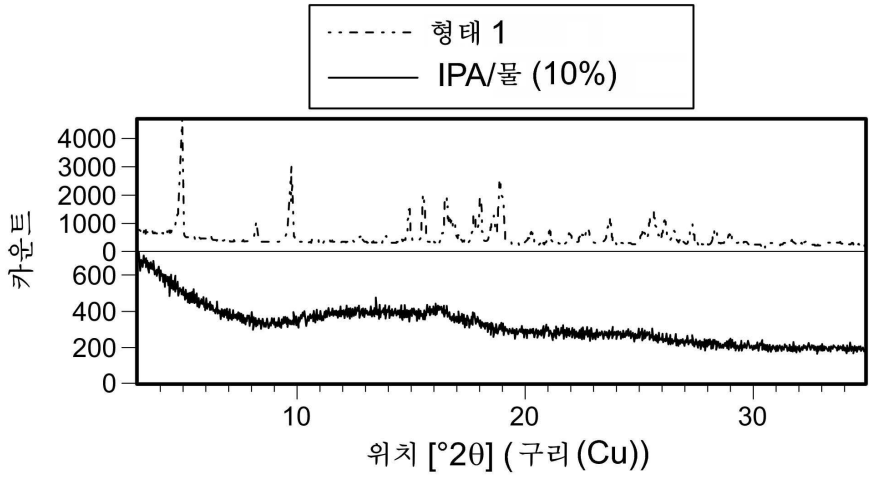
도면34b



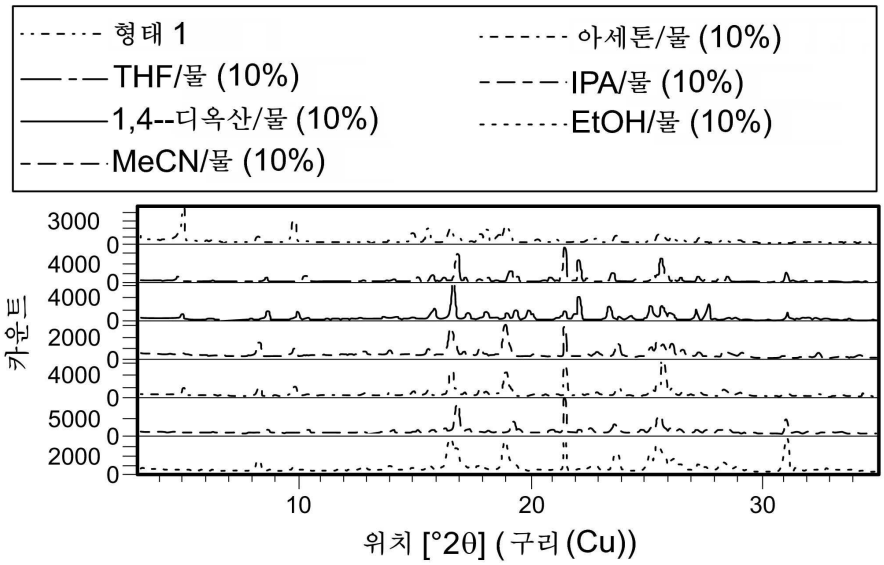
도면35a



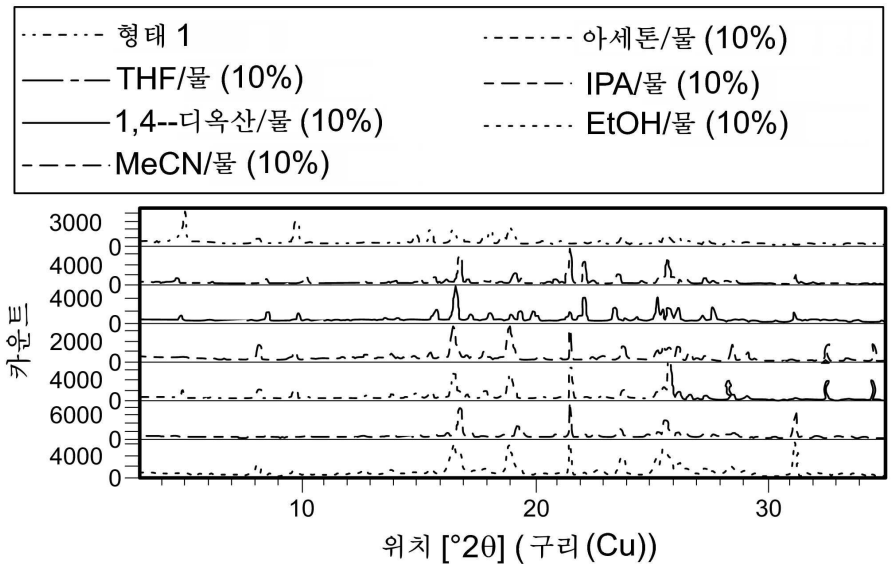
도면35b


형태 1
IPA/물 (10%)
4000
3000
2000
1000
0
600
400
200
0
카운트
10
20
30
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

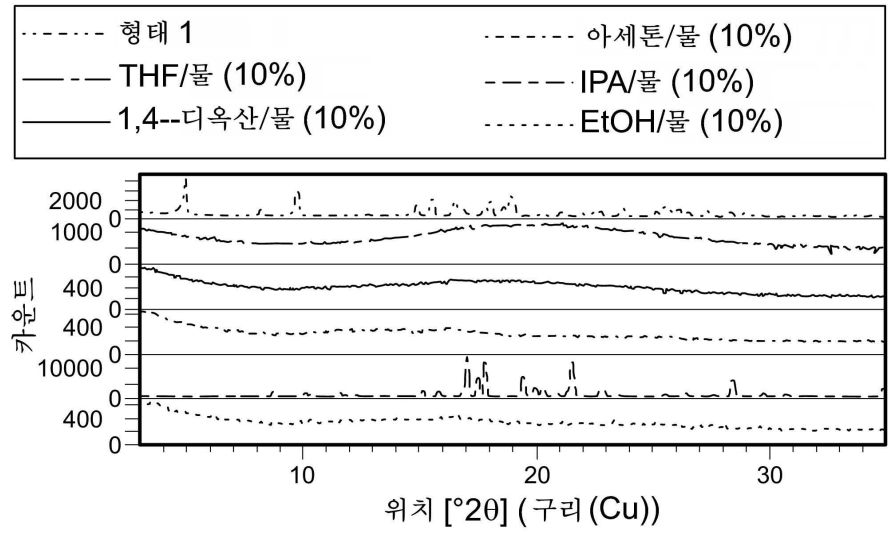
도면36a


형태 1
아세톤/물 (10%)
THF/물 (10%)
IPA/물 (10%)
1,4--디옥산/물 (10%)
EtOH/물 (10%)
MeCN/물 (10%)
3000
4000
4000
2000
4000
5000
2000
카운트
10
20
30
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

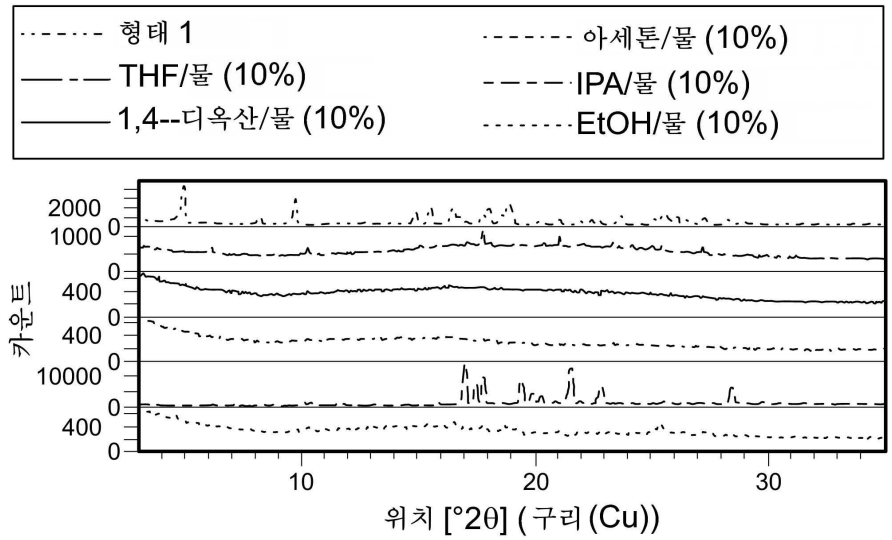
도면36b


형태 1
THF/물 (10%)
1,4--디옥산/물 (10%)
MeCN/물 (10%)
아세톤/물 (10%)
IPA/물 (10%)
EtOH/물 (10%)
카운트
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

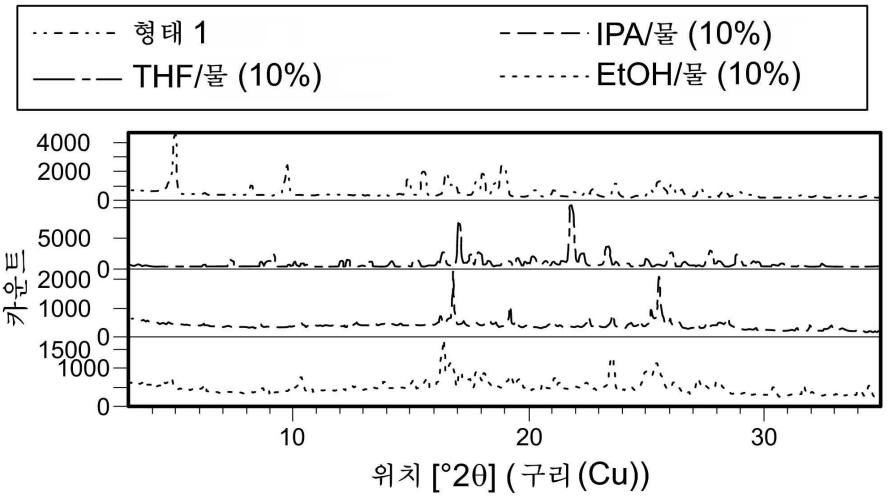
도면37a


형태 1
THF/물 (10%)
1,4--디옥산/물 (10%)
아세톤/물 (10%)
IPA/물 (10%)
EtOH/물 (10%)
카운트
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

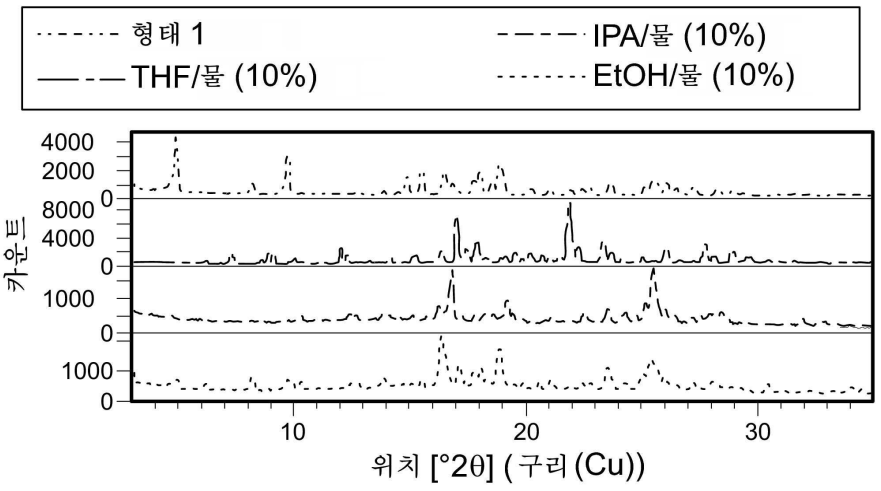
도면37b



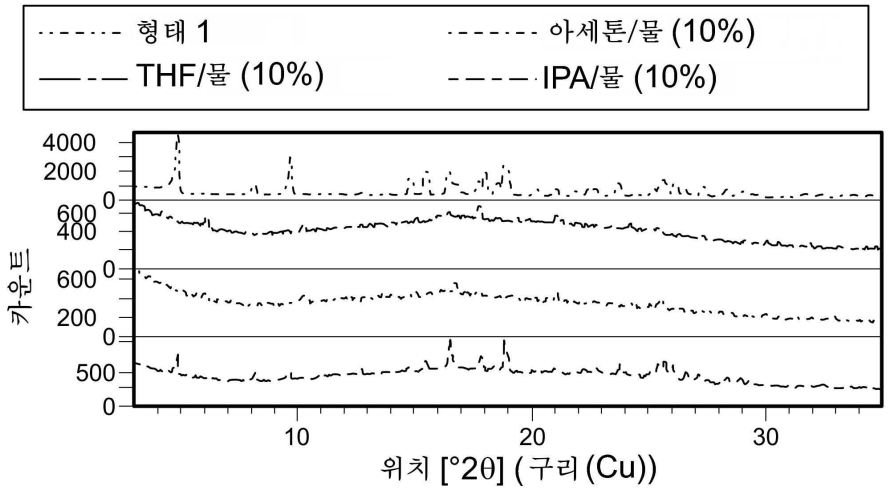
도면38a



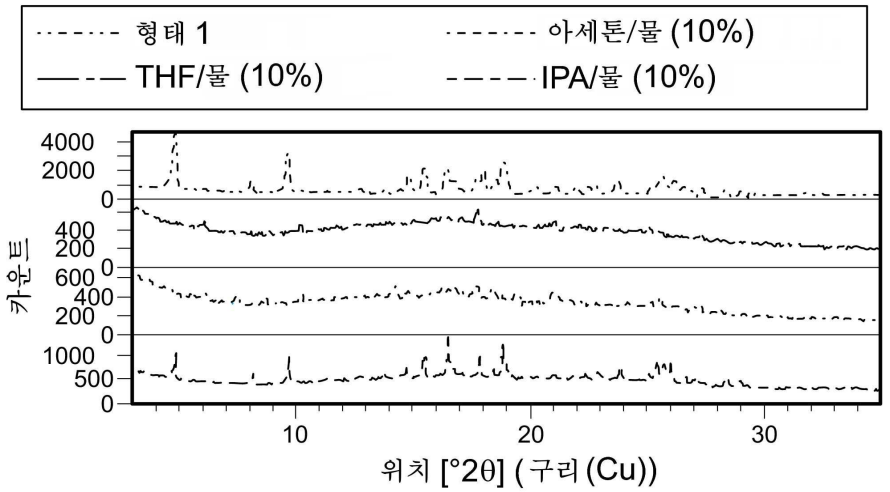
도면38b



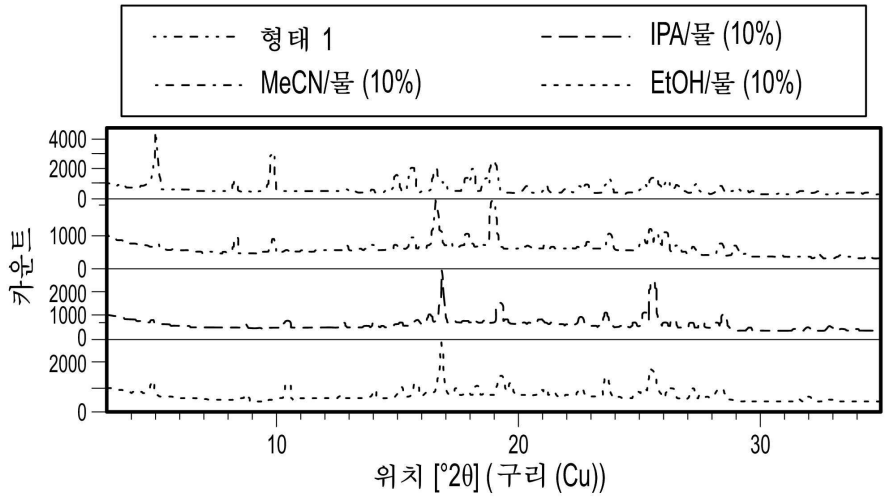
도면39a



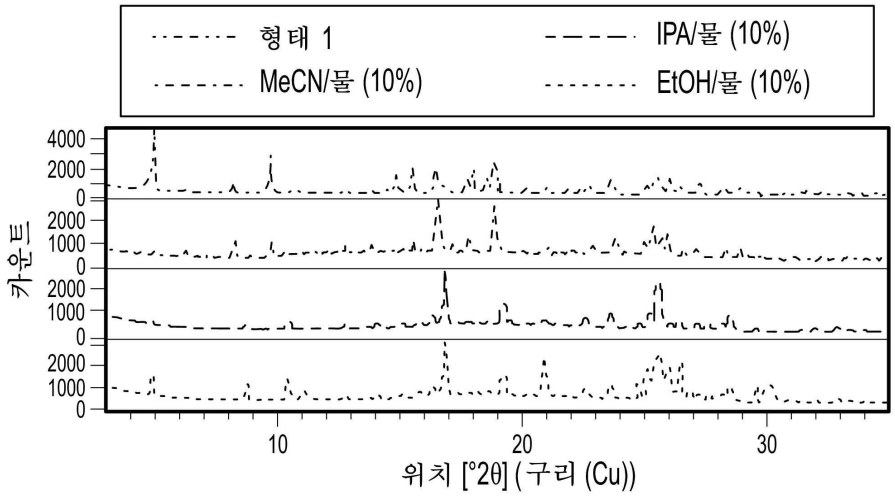
도면39b



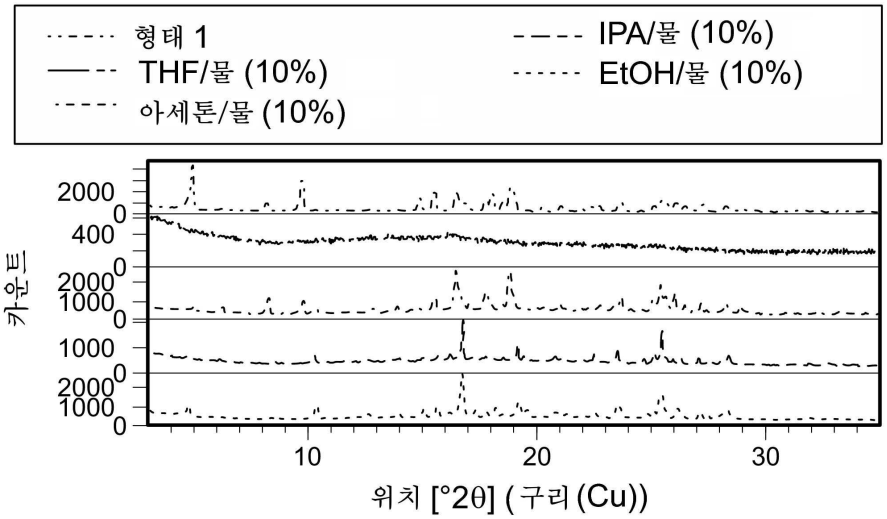
도면40a



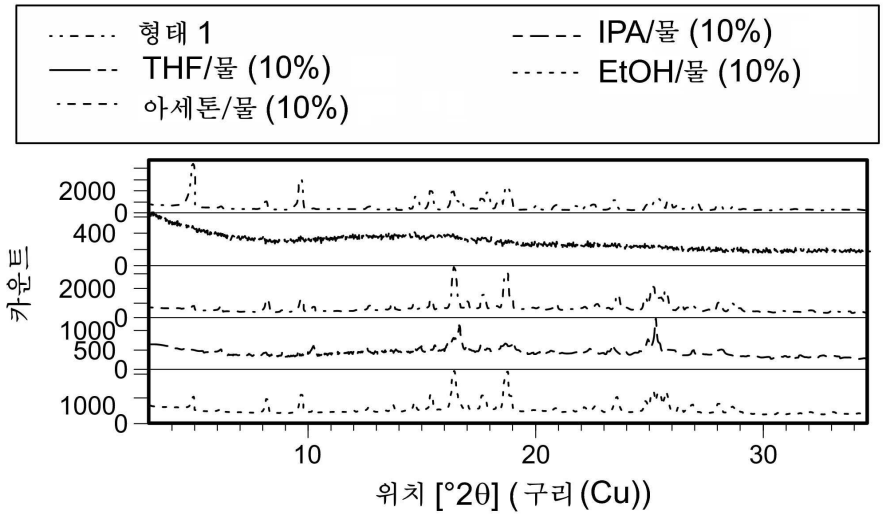
도면40b



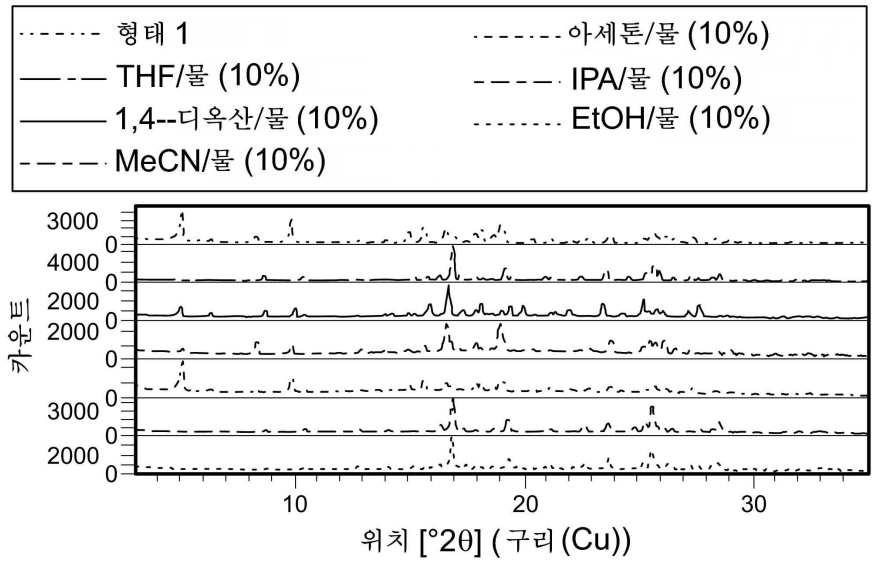
도면41a



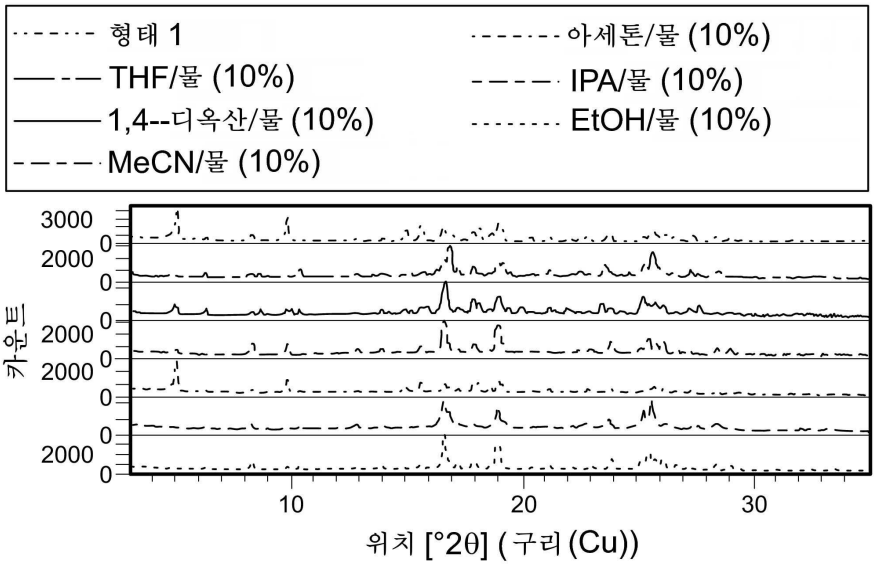
도면41b



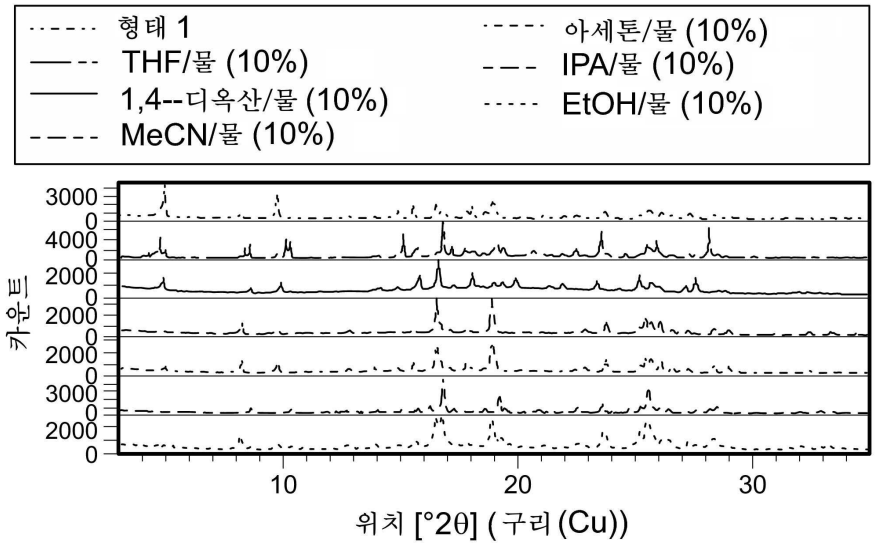
도면42a


형태 1
아세톤/물 (10%)
THF/물 (10%)
IPA/물 (10%)
1,4--디옥산/물 (10%)
EtOH/물 (10%)
MeCN/물 (10%)
카운트
3000
4000
2000
2000
3000
2000
10
20
30
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

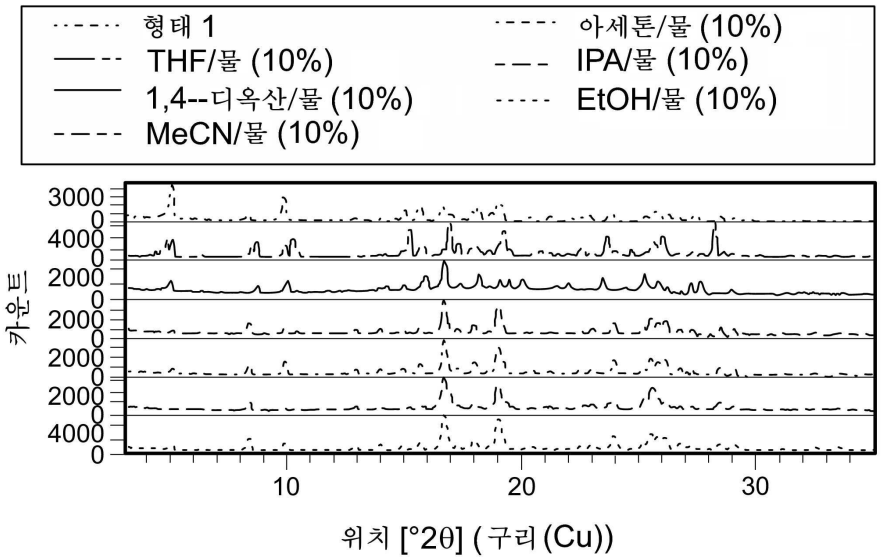
도면42b


형태 1
아세톤/물 (10%)
THF/물 (10%)
IPA/물 (10%)
1,4--디옥산/물 (10%)
EtOH/물 (10%)
MeCN/물 (10%)
카운트
3000
2000
2000
2000
2000
10
20
30
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

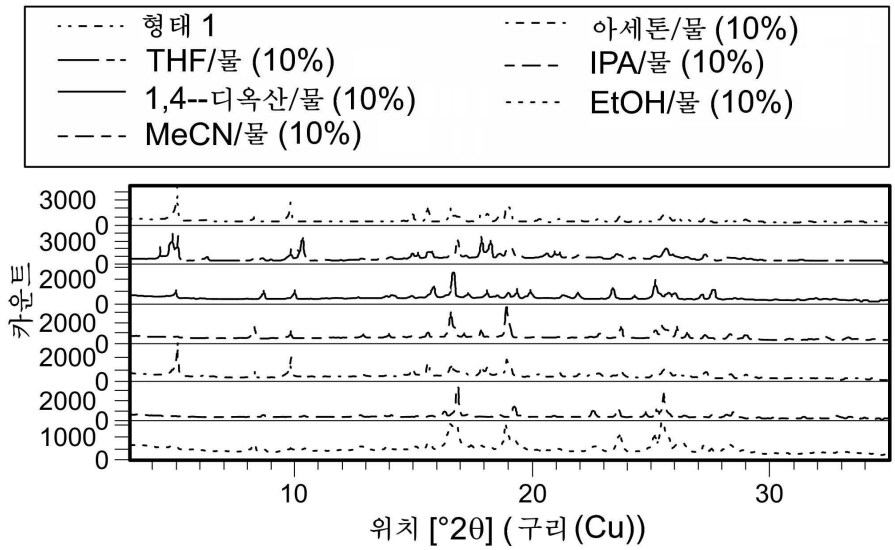
도면43a


형태 1
THF/물 (10%)
1,4--디옥산/물 (10%)
MeCN/물 (10%)
아세톤/물 (10%)
IPA/물 (10%)
EtOH/물 (10%)
카운트
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

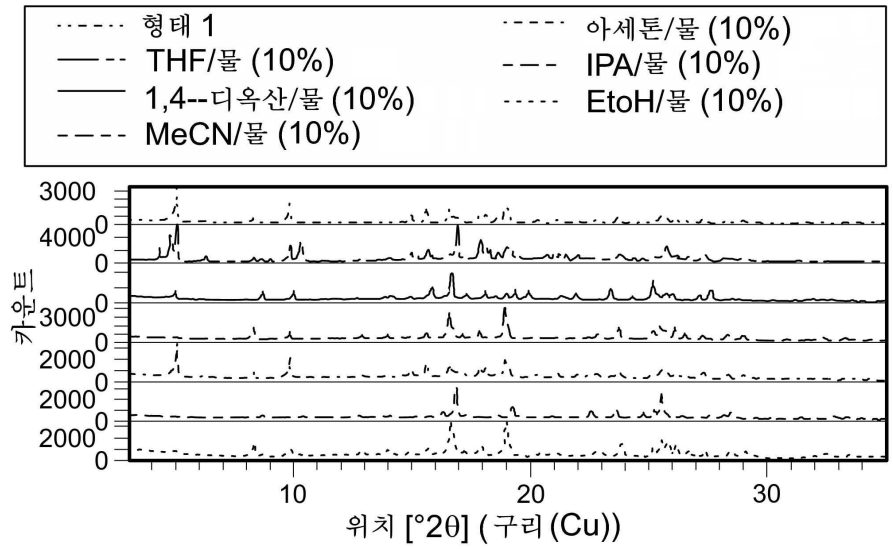
도면43b


형태 1
THF/물 (10%)
1,4--디옥산/물 (10%)
MeCN/물 (10%)
아세톤/물 (10%)
IPA/물 (10%)
EtOH/물 (10%)
카운트
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

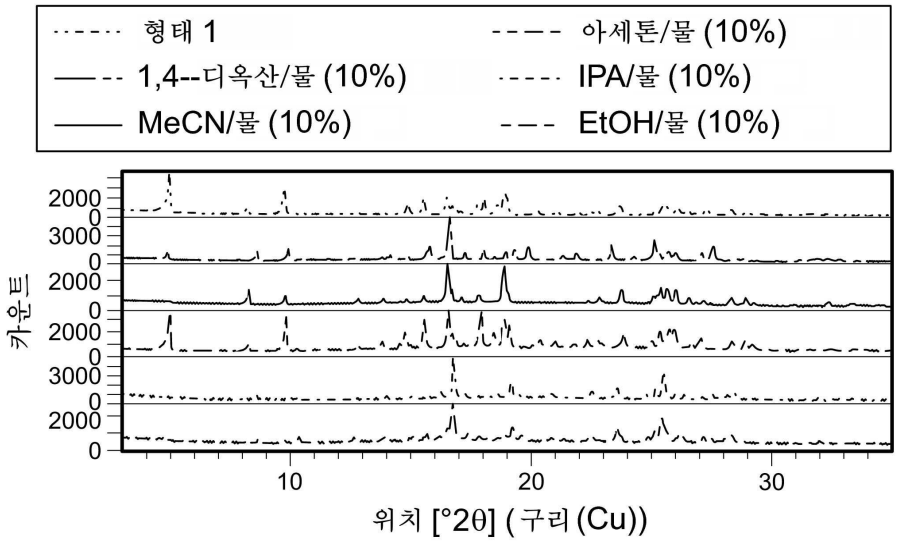
도면44a


형태 1
THF/물 (10%)
1,4--디옥산/물 (10%)
MeCN/물 (10%)
아세톤/물 (10%)
IPA/물 (10%)
EtOH/물 (10%)
카운트
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

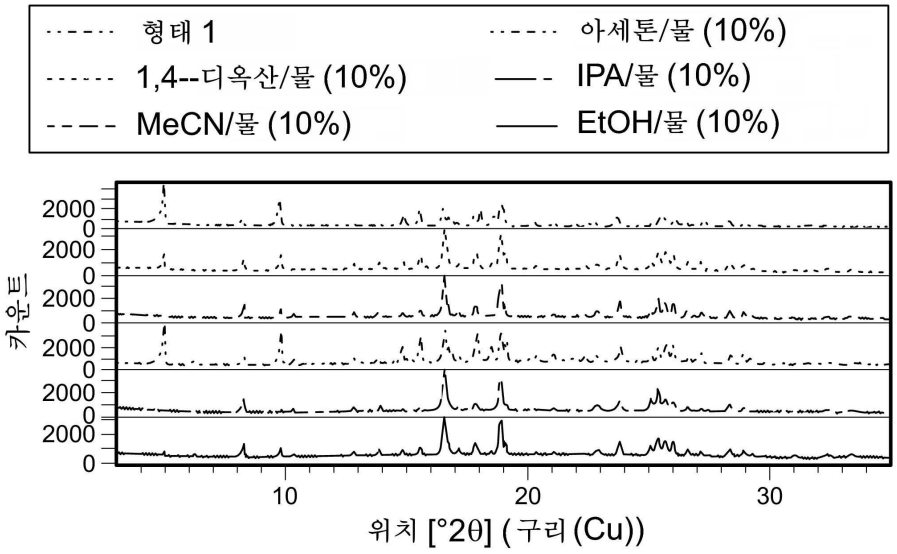
도면44b


형태 1
THF/물 (10%)
1,4--디옥산/물 (10%)
MeCN/물 (10%)
아세톤/물 (10%)
IPA/물 (10%)
EtoH/물 (10%)
카운트
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

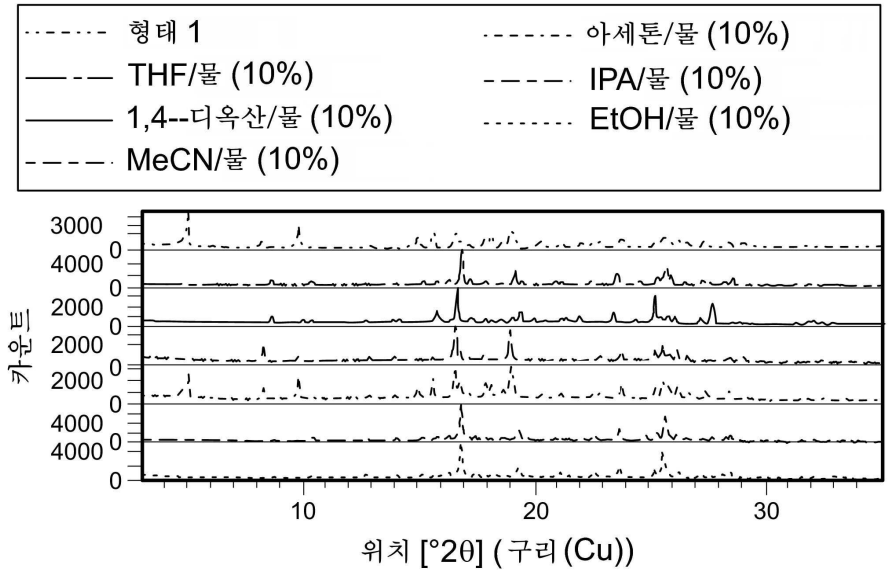
도면45a


형태 1
아세톤/물 (10%)
1,4--디옥산/물 (10%)
IPA/물 (10%)
MeCN/물 (10%)
EtOH/물 (10%)
카운트
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

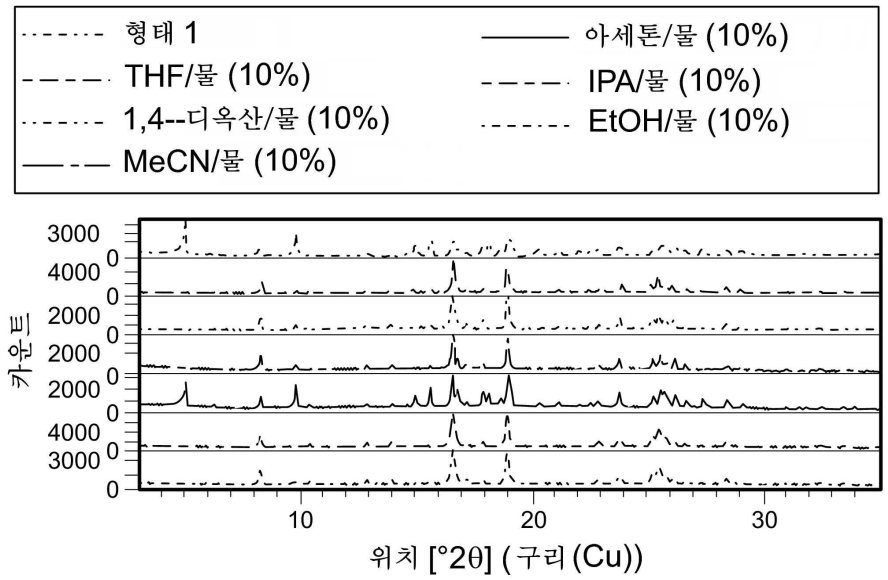
도면45b


형태 1
아세톤/물 (10%)
1,4--디옥산/물 (10%)
IPA/물 (10%)
MeCN/물 (10%)
EtOH/물 (10%)
카운트
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

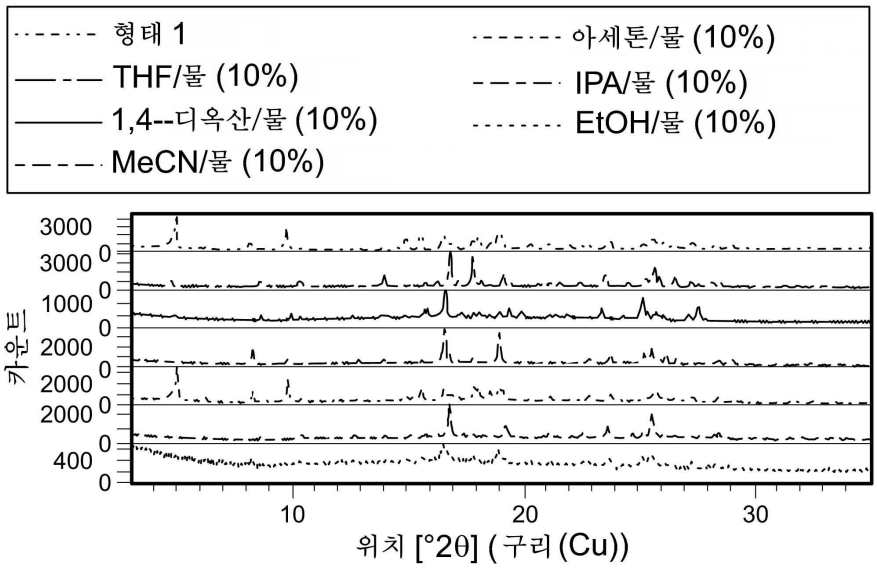
도면46a


형태 1
THF/물 (10%)
1,4--디옥산/물 (10%)
MeCN/물 (10%)
아세톤/물 (10%)
IPA/물 (10%)
EtOH/물 (10%)
카운트
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

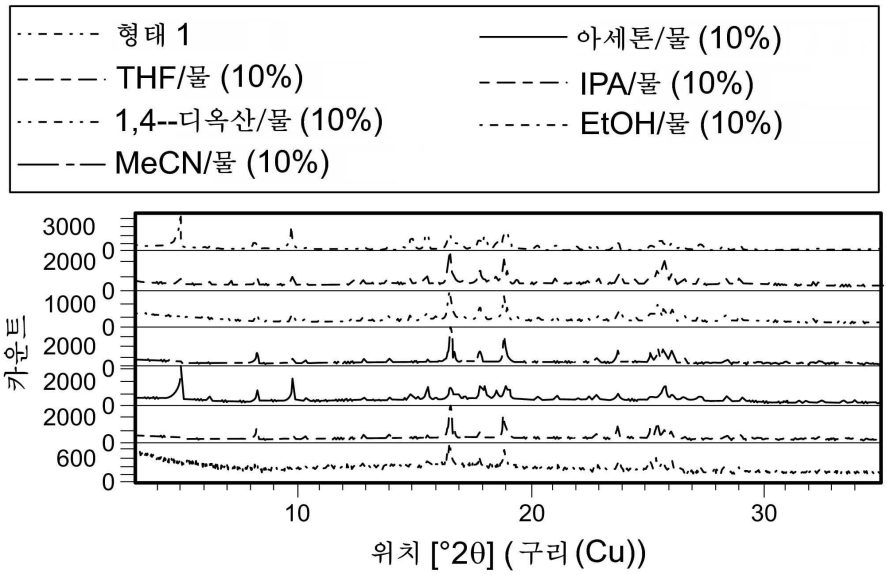
도면46b


형태 1
THF/물 (10%)
1,4--디옥산/물 (10%)
MeCN/물 (10%)
아세톤/물 (10%)
IPA/물 (10%)
EtOH/물 (10%)
카운트
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

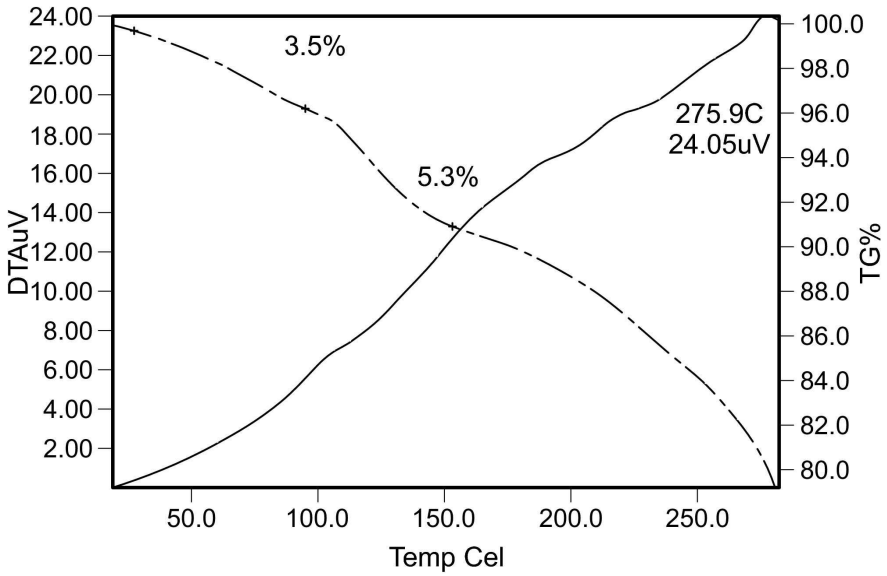
도면47a


형태 1
아세톤/물 (10%)
THF/물 (10%)
IPA/물 (10%)
1,4--디옥산/물 (10%)
EtOH/물 (10%)
MeCN/물 (10%)
카운트
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

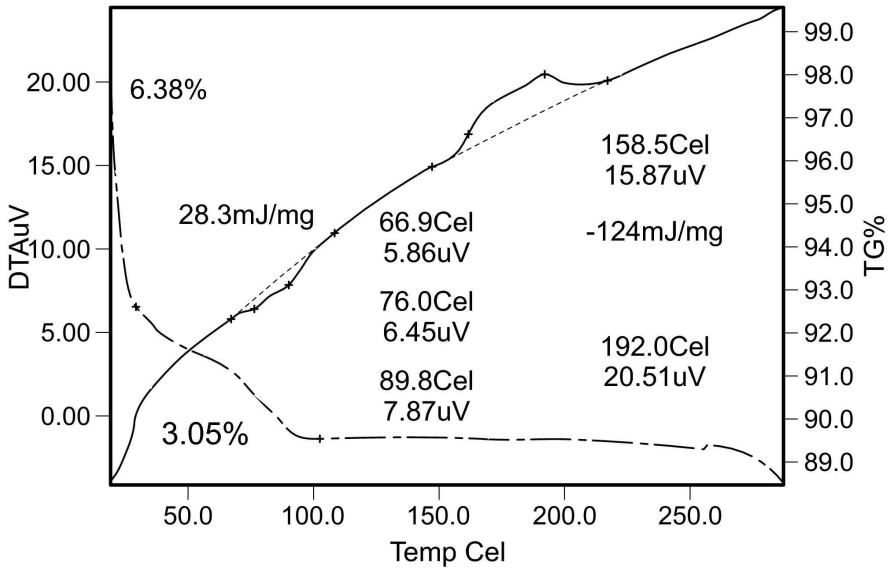
도면47b


형태 1
아세톤/물 (10%)
THF/물 (10%)
IPA/물 (10%)
1,4--디옥산/물 (10%)
EtOH/물 (10%)
MeCN/물 (10%)
카운트
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

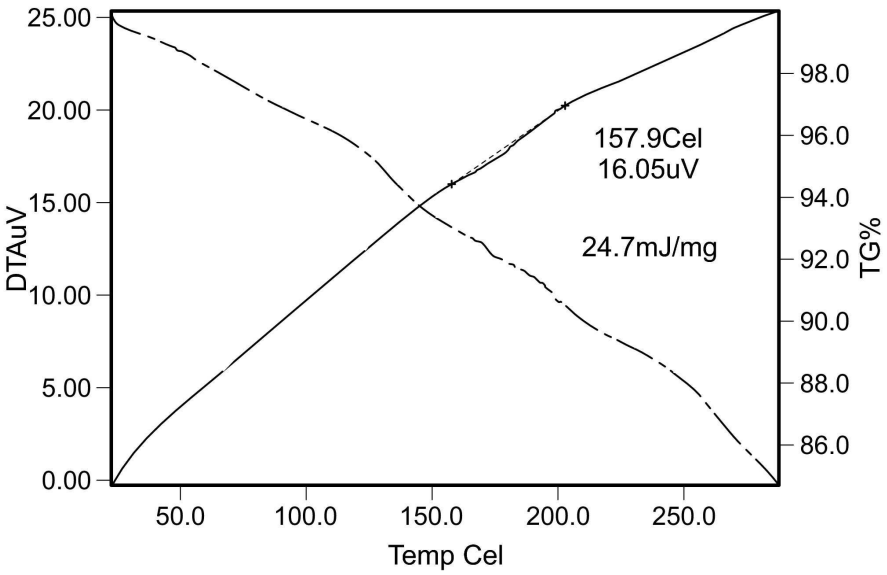
도면48


24.00
22.00
20.00
18.00
16.00
14.00
12.00
10.00
8.00
6.00
4.00
2.00
DTAuV
100.0
98.0
96.0
94.0
92.0
90.0
88.0
86.0
84.0
82.0
80.0
TG%
3.5%
5.3%
275.9C
24.05uV
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
Temp Cel

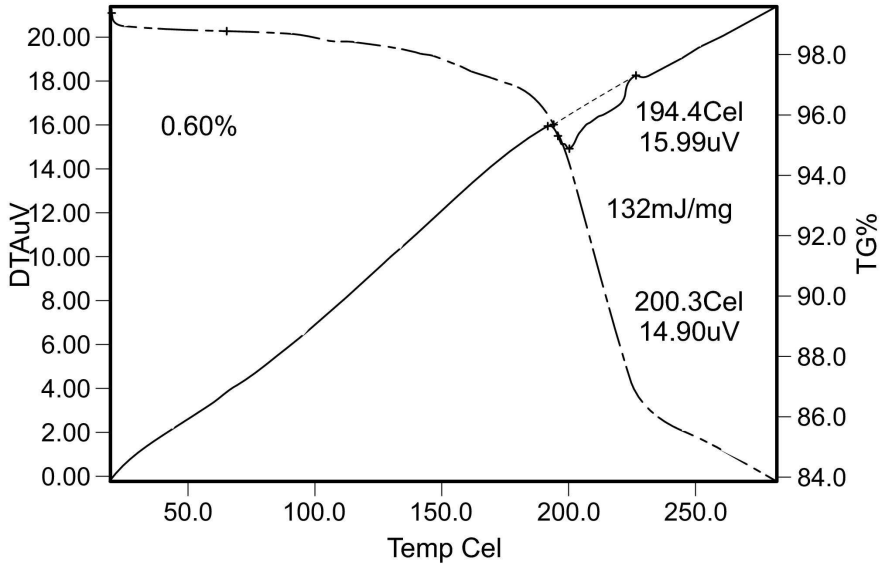
도면49


20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
DTAuV
99.0
98.0
97.0
96.0
95.0
94.0
93.0
92.0
91.0
90.0
89.0
TG%
6.38%
28.3mJ/mg
66.9Cel
5.86uV
76.0Cel
6.45uV
89.8Cel
7.87uV
158.5Cel
15.87uV
-124mJ/mg
192.0Cel
20.51uV
3.05%
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
Temp Cel

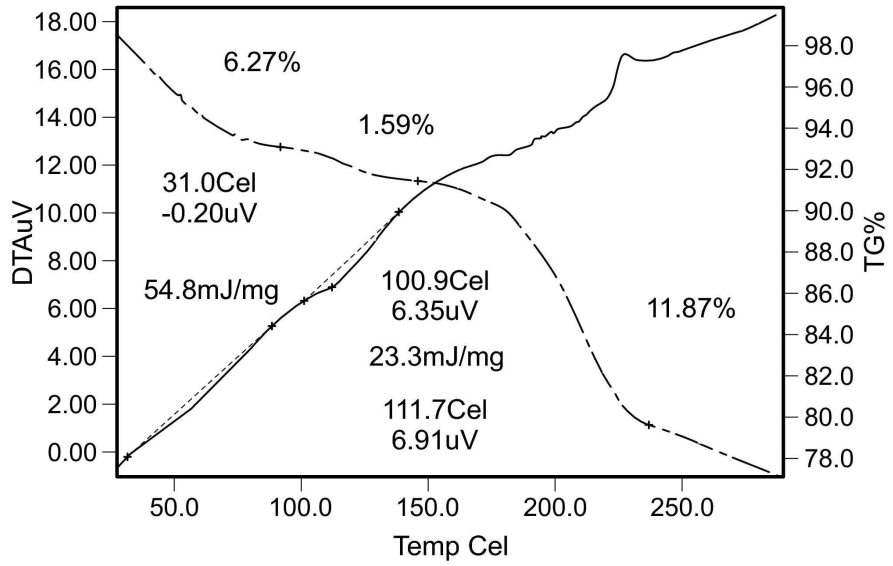
도면50


25.00
20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
DTAuV
98.0
96.0
94.0
92.0
90.0
88.0
86.0
TG%
157.9Cel
16.05uV
24.7mJ/mg
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
Temp Cel

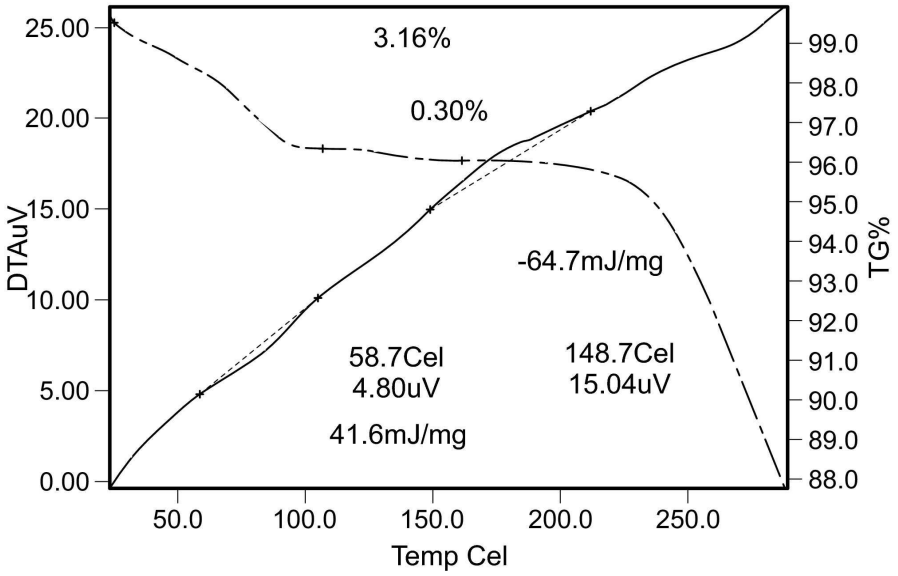
도면51


20.00
18.00
16.00
14.00
12.00
10.00
8.00
6.00
4.00
2.00
0.00
DTAuV
98.0
96.0
94.0
92.0
90.0
88.0
86.0
84.0
TG%
0.60%
194.4Cel
15.99uV
132mJ/mg
200.3Cel
14.90uV
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
Temp Cel

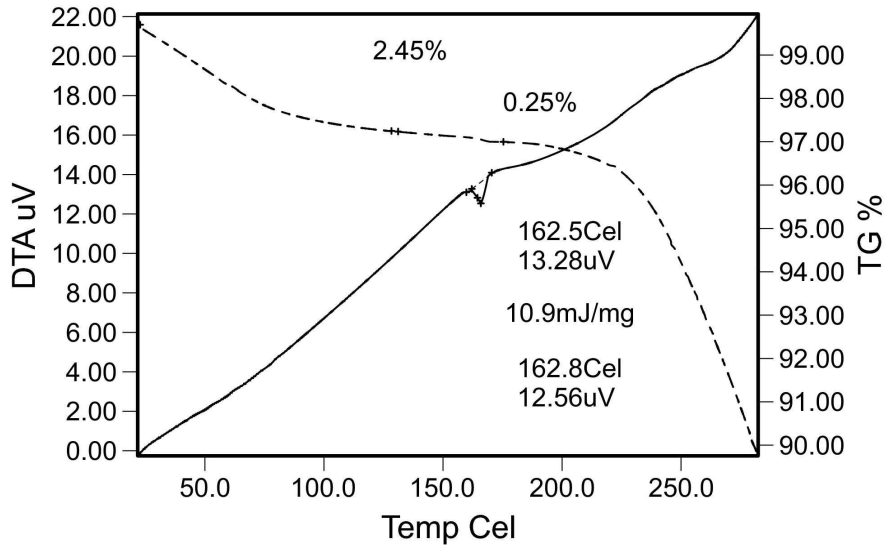
도면52


18.00
16.00
14.00
12.00
10.00
8.00
6.00
4.00
2.00
0.00
DTAuV
98.0
96.0
94.0
92.0
90.0
88.0
86.0
84.0
82.0
80.0
78.0
TG%
6.27%
1.59%
31.0Cel
-0.20uV
54.8mJ/mg
100.9Cel
6.35uV
23.3mJ/mg
111.7Cel
6.91uV
11.87%
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
Temp Cel

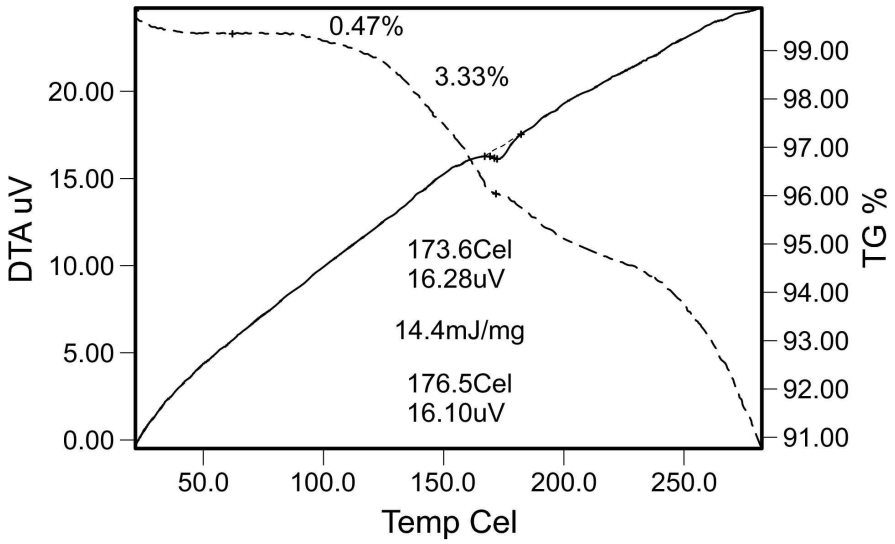
도면53


25.00
20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
DTAuV
99.0
98.0
97.0
96.0
95.0
94.0
93.0
92.0
91.0
90.0
89.0
88.0
TG%
3.16%
0.30%
-64.7mJ/mg
58.7Cel
4.80uV
41.6mJ/mg
148.7Cel
15.04uV
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
Temp Cel

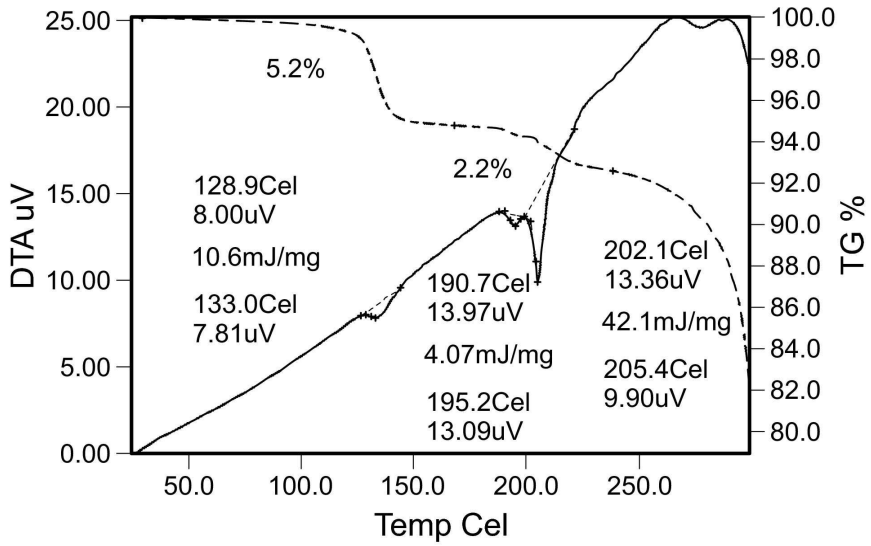
도면54


22.00
20.00
18.00
16.00
14.00
12.00
10.00
8.00
6.00
4.00
2.00
0.00
DTA uV
99.00
98.00
97.00
96.00
95.00
94.00
93.00
92.00
91.00
90.00
TG %
2.45%
0.25%
162.5Cel
13.28uV
10.9mJ/mg
162.8Cel
12.56uV
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
Temp Cel

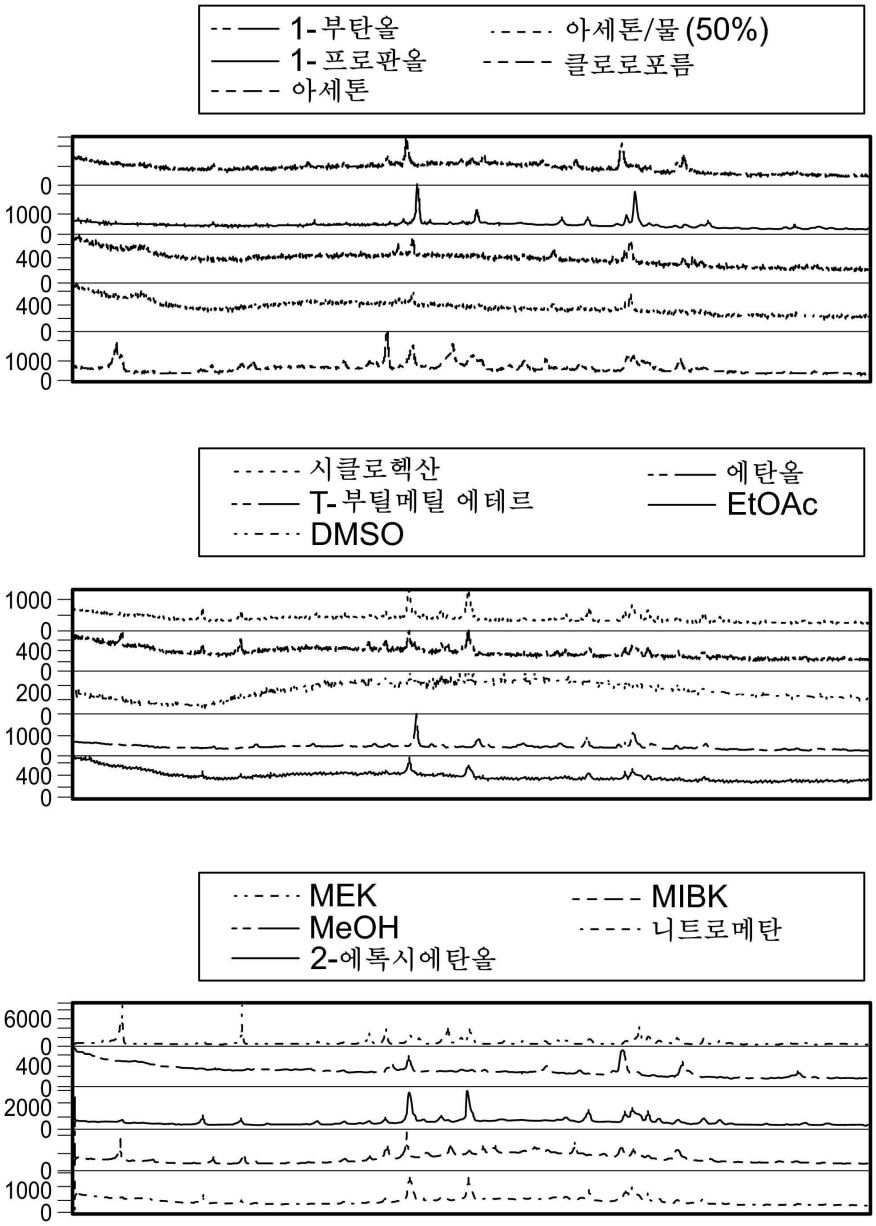
도면55


20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
DTA uV
99.00
98.00
97.00
96.00
95.00
94.00
93.00
92.00
91.00
TG %
0.47%
3.33%
173.6Cel
16.28uV
14.4mJ/mg
176.5Cel
16.10uV
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
Temp Cel

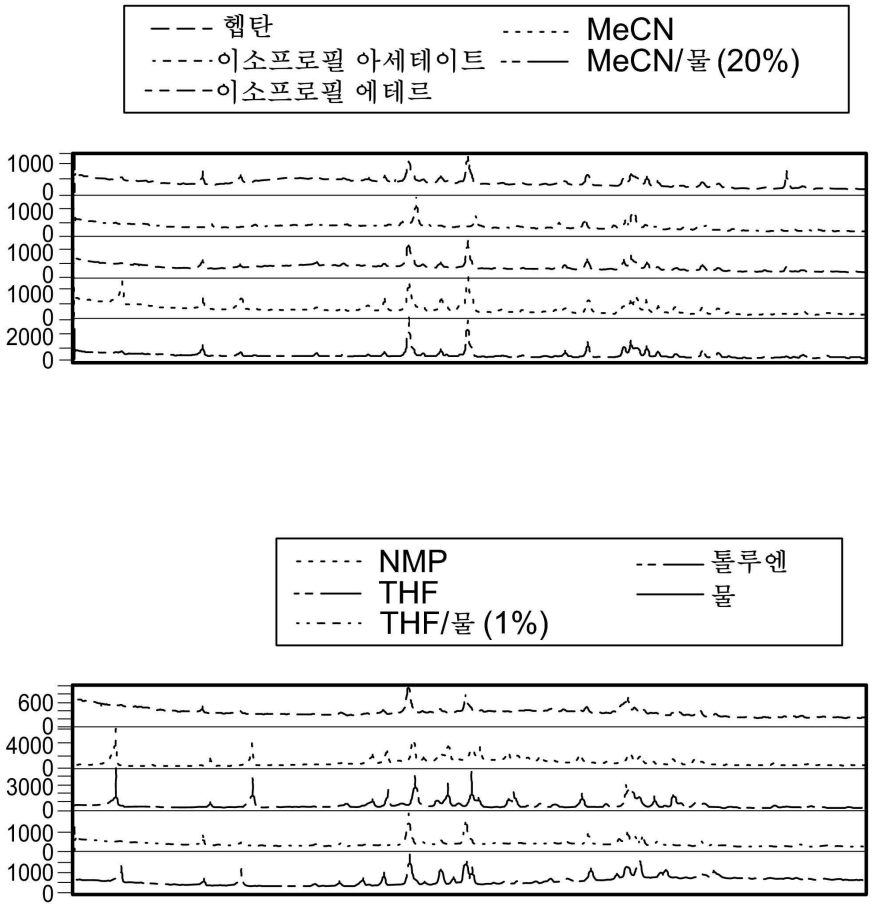
도면56


25.00
20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
DTA uV
100.0
98.0
96.0
94.0
92.0
90.0
88.0
86.0
84.0
82.0
80.0
TG %
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
Temp Cel
5.2%
2.2%
128.9Cel
8.00uV
10.6mJ/mg
133.0Cel
7.81uV
190.7Cel
13.97uV
4.07mJ/mg
195.2Cel
13.09uV
202.1Cel
13.36uV
42.1mJ/mg
205.4Cel
9.90uV

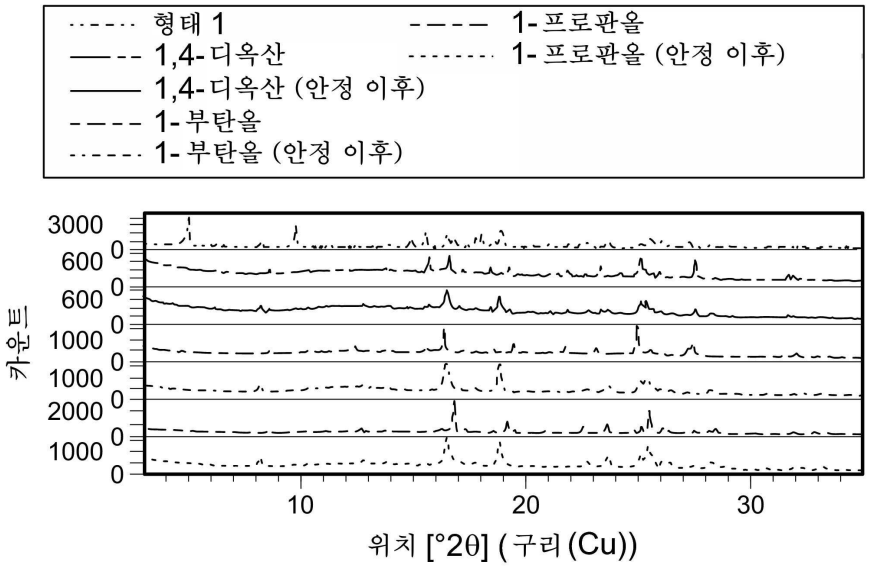
도면57i

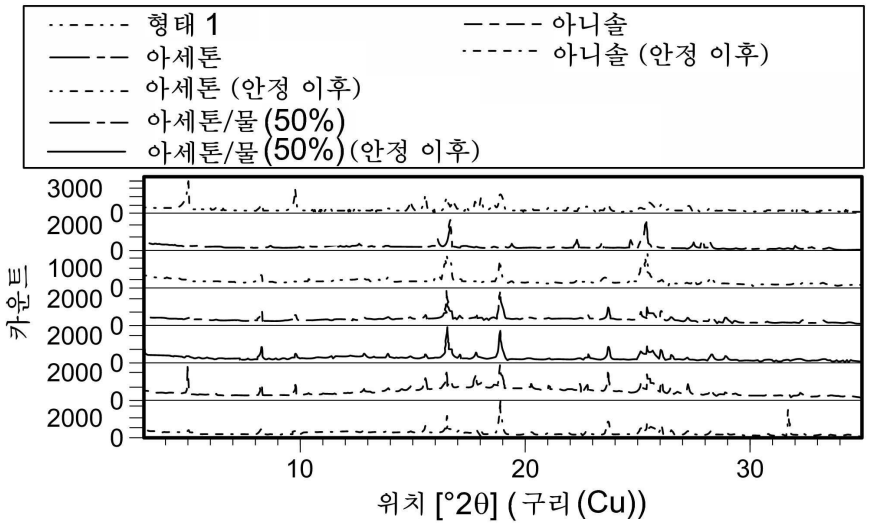

1-부탄올
1-프로판올
아세톤
아세톤/물 (50%)
클로로포름
0
1000
0
400
0
400
0
1000
0
시클로헥산
T-부틸메틸 에테르
DMSO
에탄올
EtOAc
1000
0
400
0
200
0
1000
0
400
0
MEK
MeOH
2-에톡시에탄올
MIBK
니트로메탄
6000
0
400
0
2000
0
0
1000
0

도면57ii

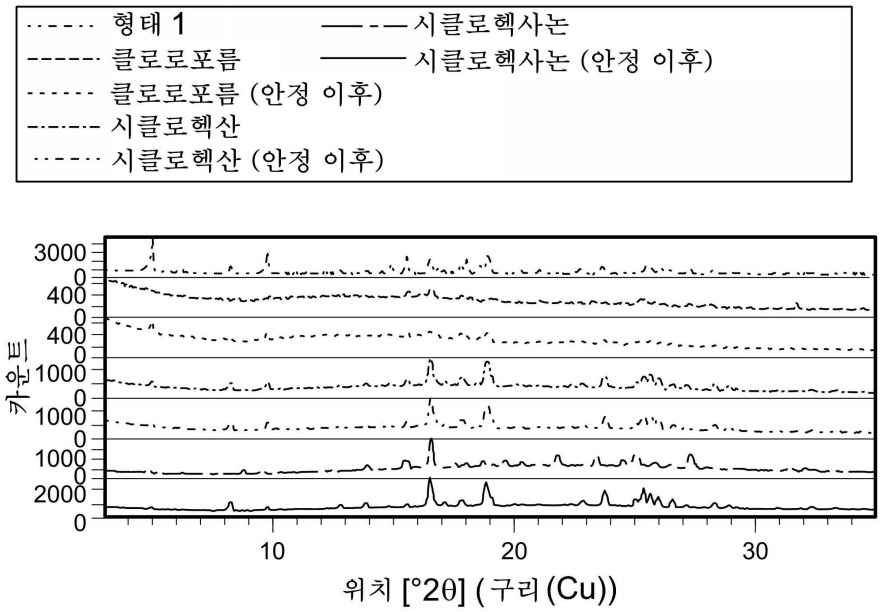

헵탄
MeCN
이소프로필 아세테이트
MeCN/물 (20%)
이소프로필 에테르
1000
0
1000
0
1000
0
1000
0
2000
0
NMP
톨루엔
THF
물
THF/물 (1%)
600
0
4000
0
3000
0
1000
0
1000
0

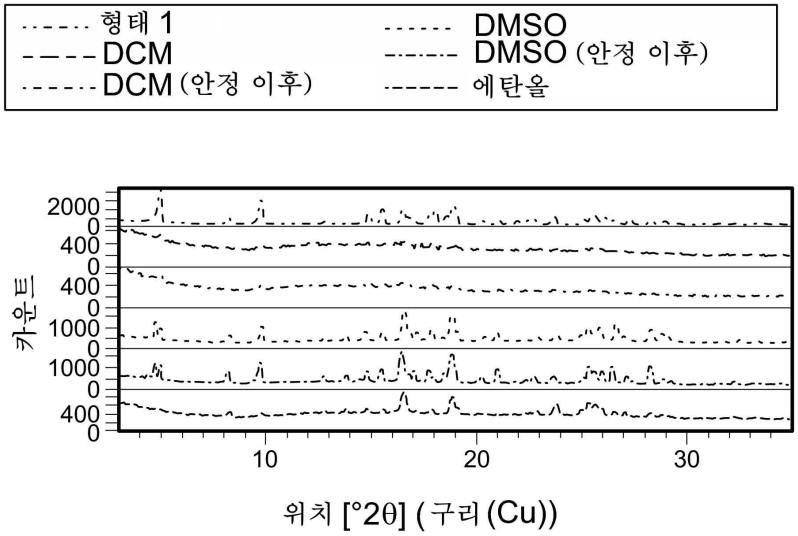
도면58a


형태 1
1,4-디옥산
1,4-디옥산 (안정 이후)
1-부탄올
1-부탄올 (안정 이후)
1-프로판올
1-프로판올 (안정 이후)
카운트
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

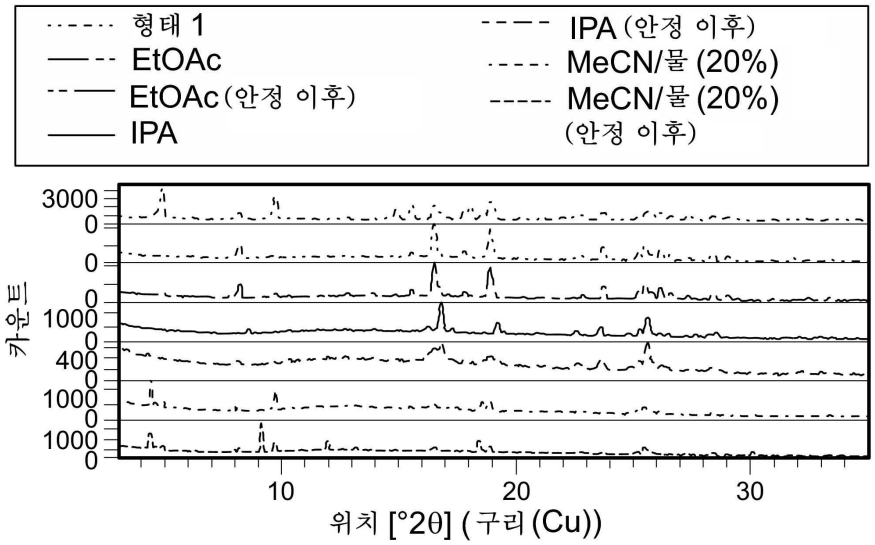

형태 1
아세톤
아세톤 (안정 이후)
아세톤/물 (50%)
아세톤/물 (50%) (안정 이후)
아니솔
아니솔 (안정 이후)
카운트
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

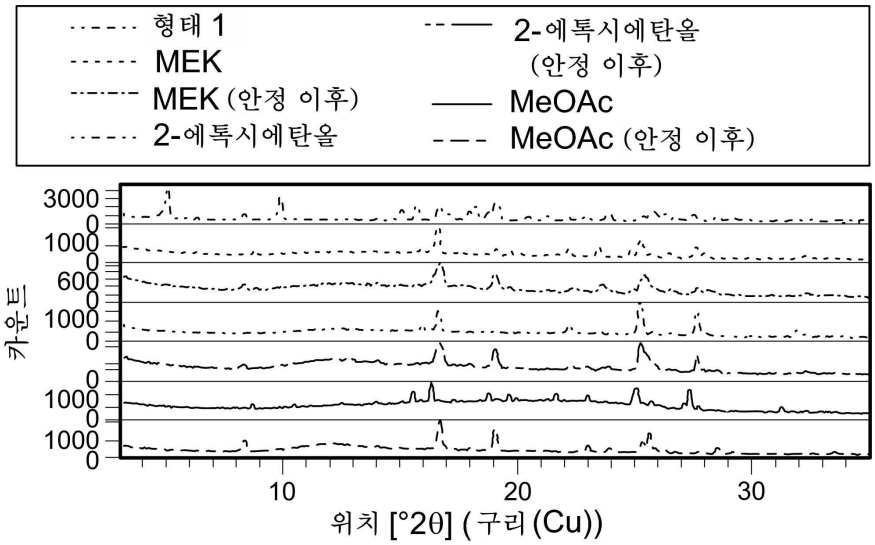
도면58b


형태 1
시클로헥사논
클로로포름
시클로헥사논 (안정 이후)
클로로포름 (안정 이후)
시클로헥산
시클로헥산 (안정 이후)
카운트
3000
0
400
0
400
0
1000
0
1000
0
1000
0
2000
0
10
20
30
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

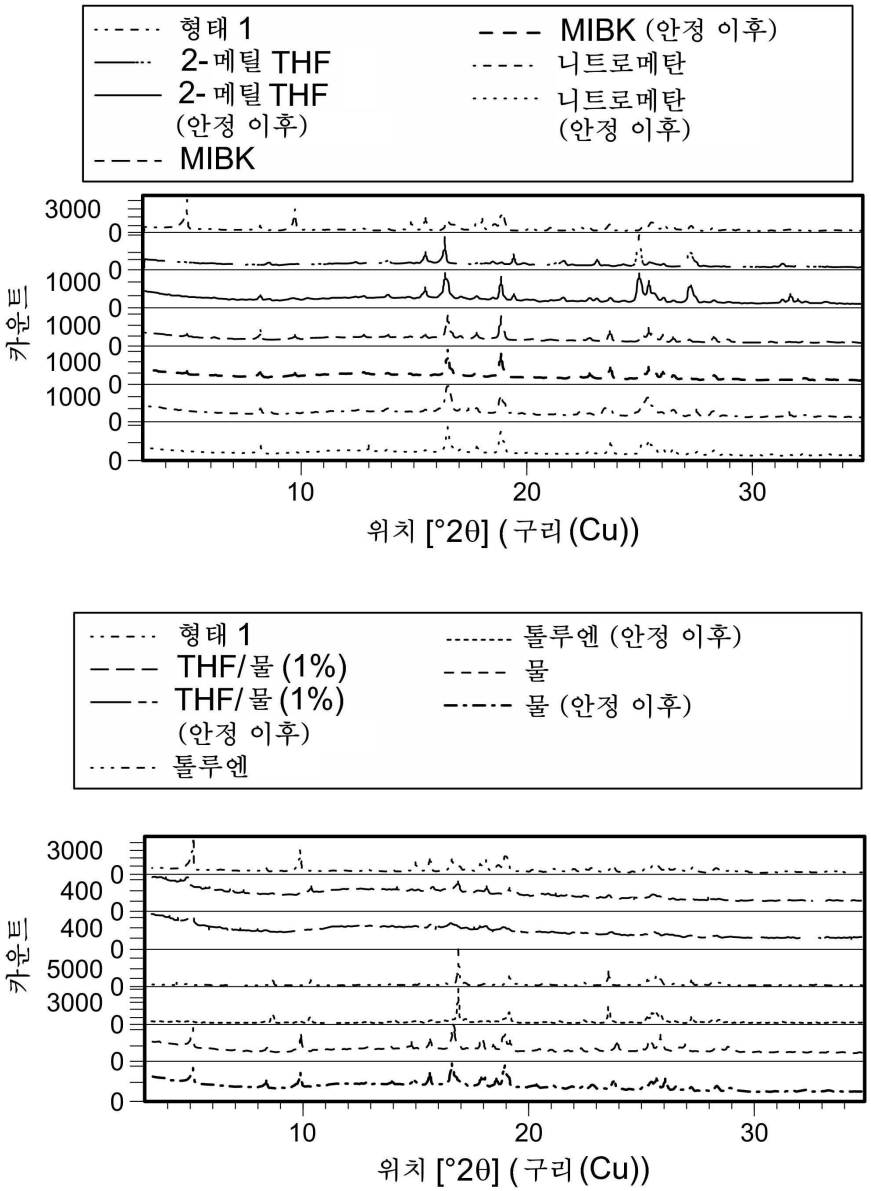

형태 1
DMSO
DCM
DMSO (안정 이후)
DCM (안정 이후)
에탄올
카운트
2000
0
400
0
400
0
1000
0
1000
0
400
0
10
20
30
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

도면58c

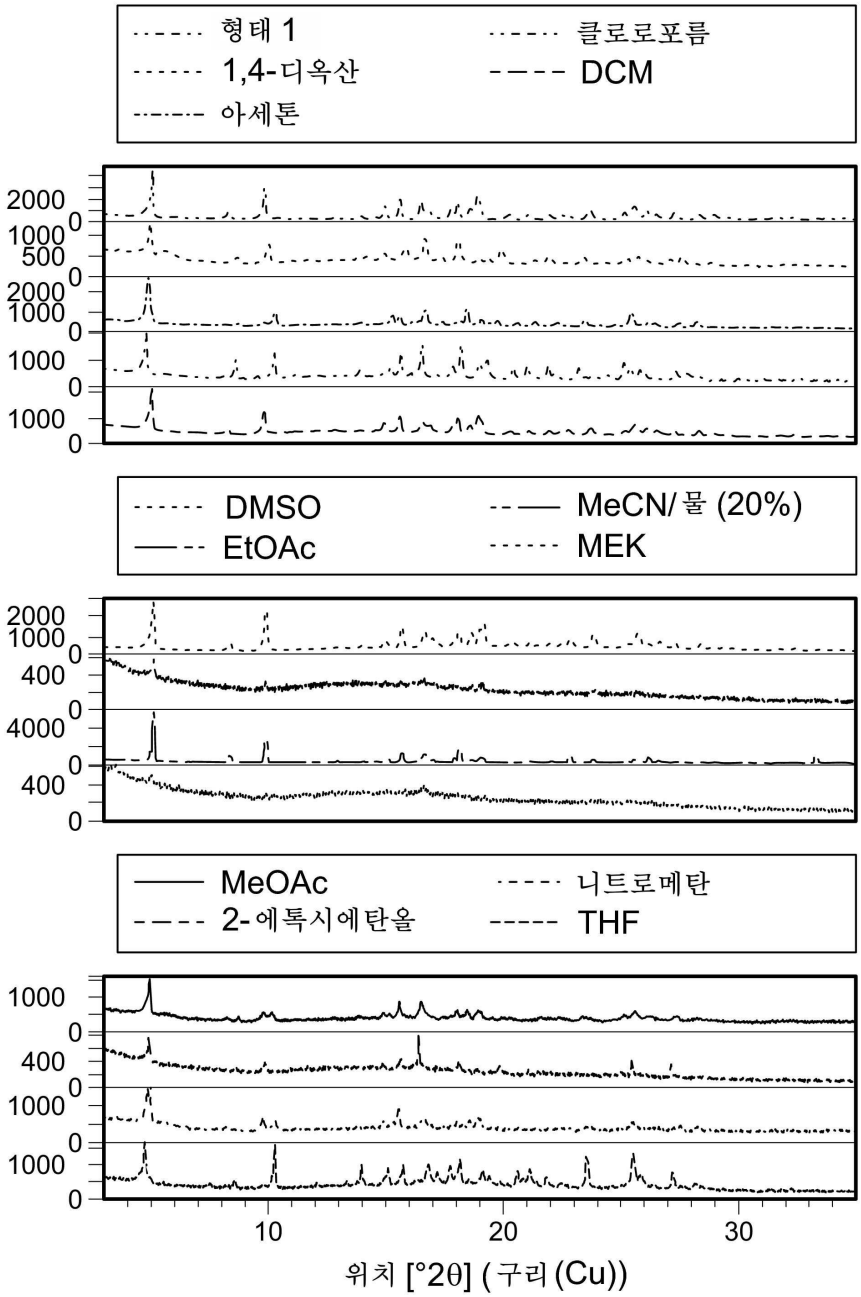

형태 1
EtOAc
EtOAc (안정 이후)
IPA
IPA (안정 이후)
MeCN/물 (20%)
MeCN/물 (20%) (안정 이후)
카운트
위치 [°2θ] (구리 (Cu))


형태 1
MEK
MEK (안정 이후)
2-에톡시에탄올
2-에톡시에탄올 (안정 이후)
MeOAc
MeOAc (안정 이후)
카운트
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

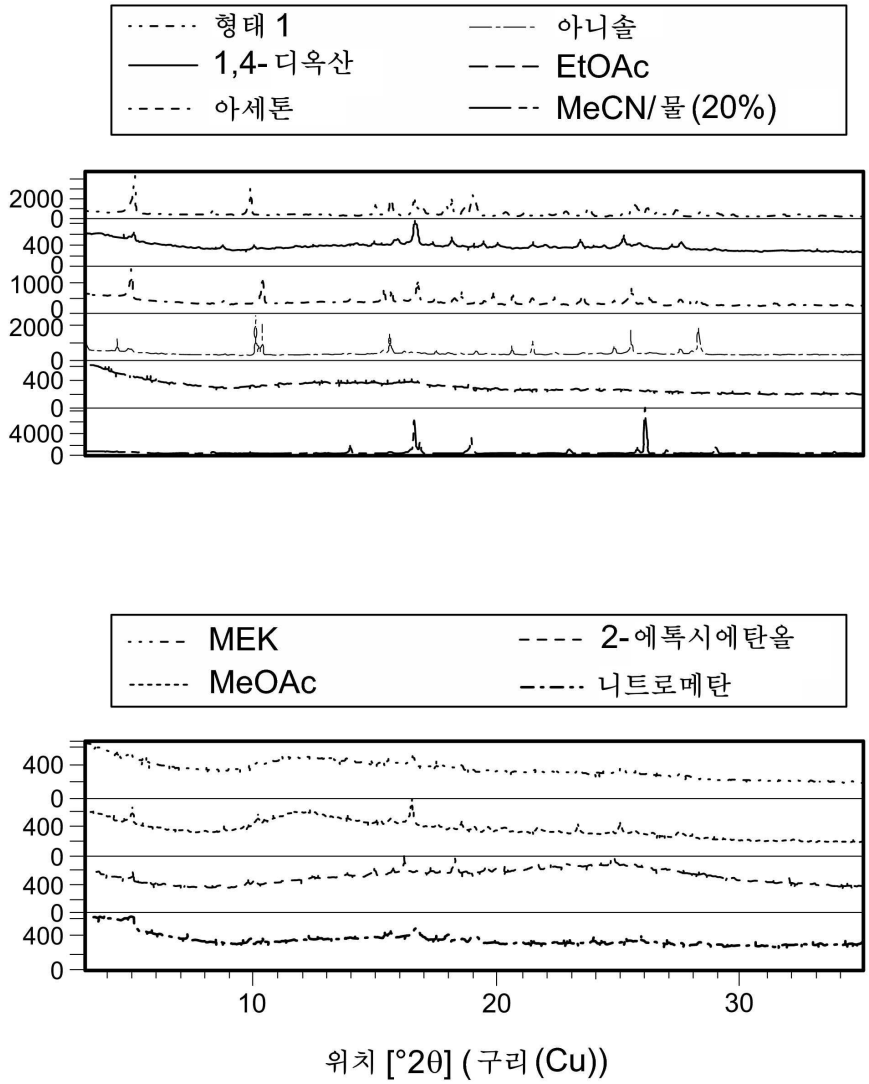
도면58d


형태 1
2-메틸 THF
2-메틸 THF (안정 이후)
MIBK
MIBK (안정 이후)
니트로메탄
니트로메탄 (안정 이후)
카운트
위치 [°2θ] (구리 (Cu))
형태 1
THF/물 (1%)
THF/물 (1%) (안정 이후)
톨루엔
톨루엔 (안정 이후)
물
물 (안정 이후)
카운트
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

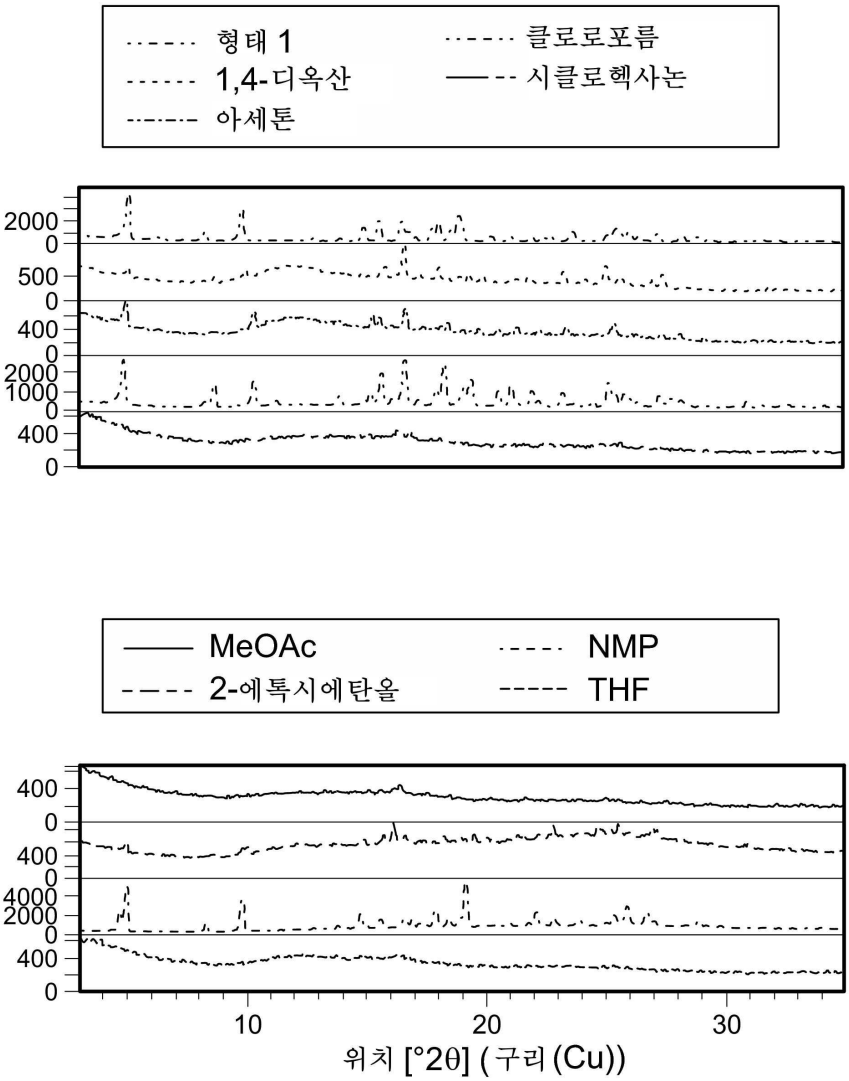
도면59


형태 1
클로로포름
1,4-디옥산
DCM
아세톤
2000
1000
500
2000
1000
1000
1000
DMSO
MeCN/물 (20%)
EtOAc
MEK
2000
1000
400
4000
400
MeOAc
니트로메탄
2-에톡시에탄올
THF
1000
400
1000
1000
10
20
30
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

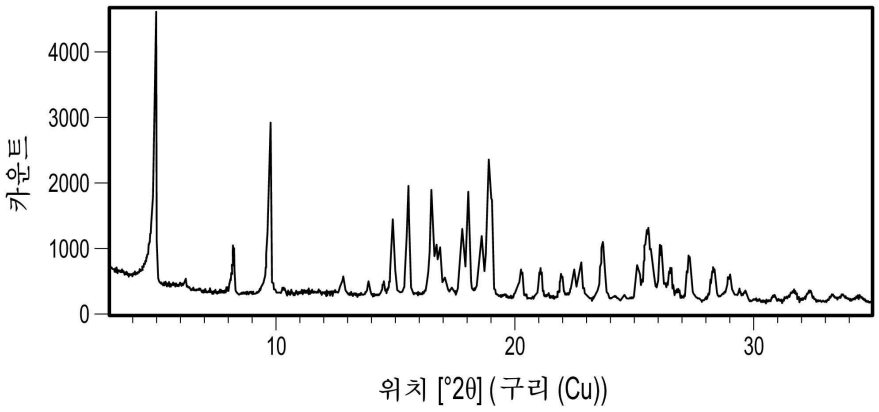
도면60


형태 1
1,4-디옥산
아세톤
아니솔
EtOAc
MeCN/물(20%)
2000
0
400
0
1000
0
2000
0
400
0
4000
0
MEK
MeOAc
2-에톡시에탄올
니트로메탄
400
0
400
0
400
0
400
0
10
20
30
위치 [°2θ] (구리(Cu))

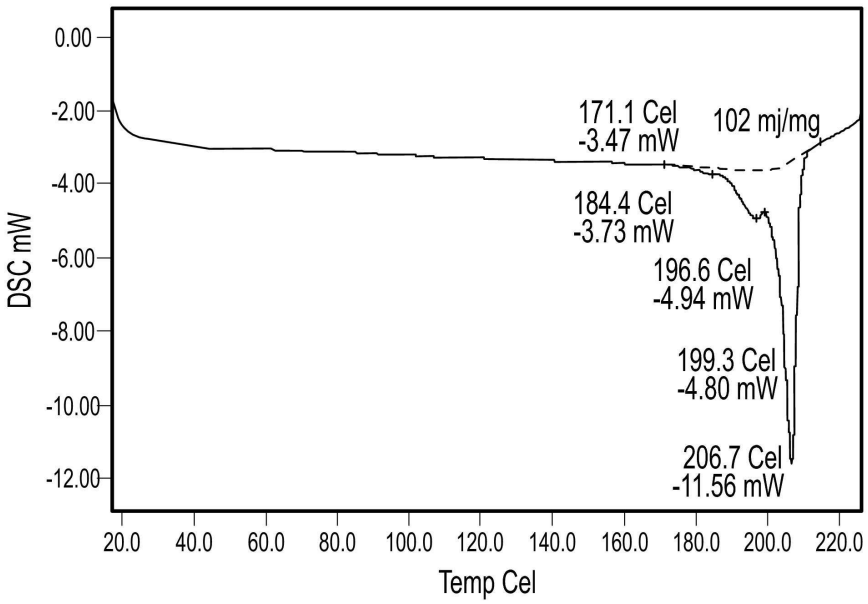
도면61


형태 1
클로로포름
1,4-디옥산
시클로헥사논
아세톤
2000
0
500
0
400
0
2000
1000
0
400
0
MeOAc
NMP
2-에톡시에탄올
THF
400
0
400
0
4000
2000
0
400
0
10
20
30
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

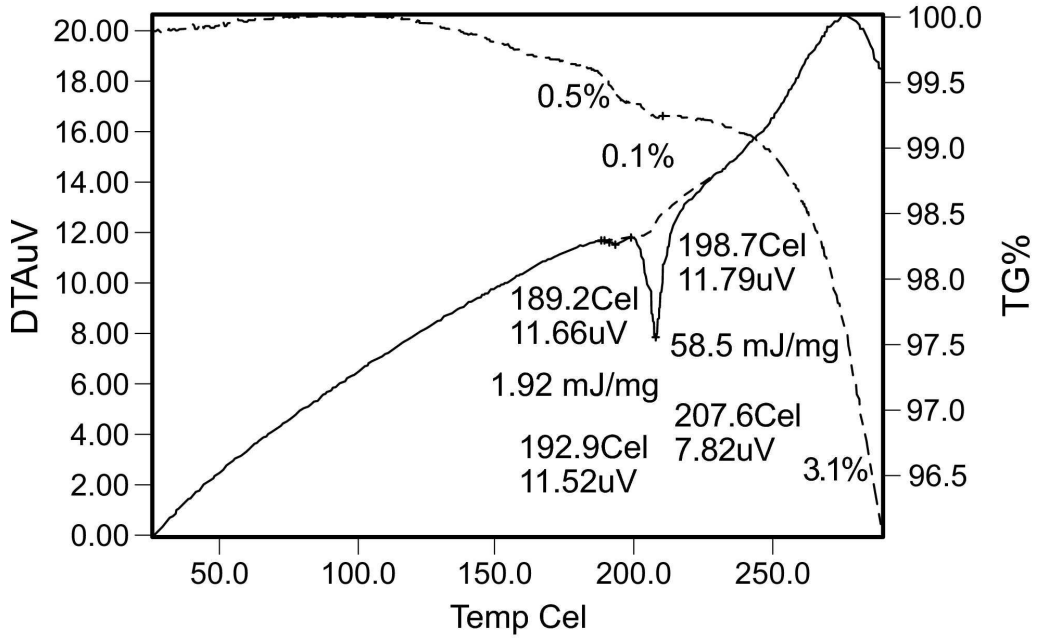
도면62a


4000
3000
2000
1000
0
카운트
10
20
30
위치 [°2θ] (구리 (Cu))

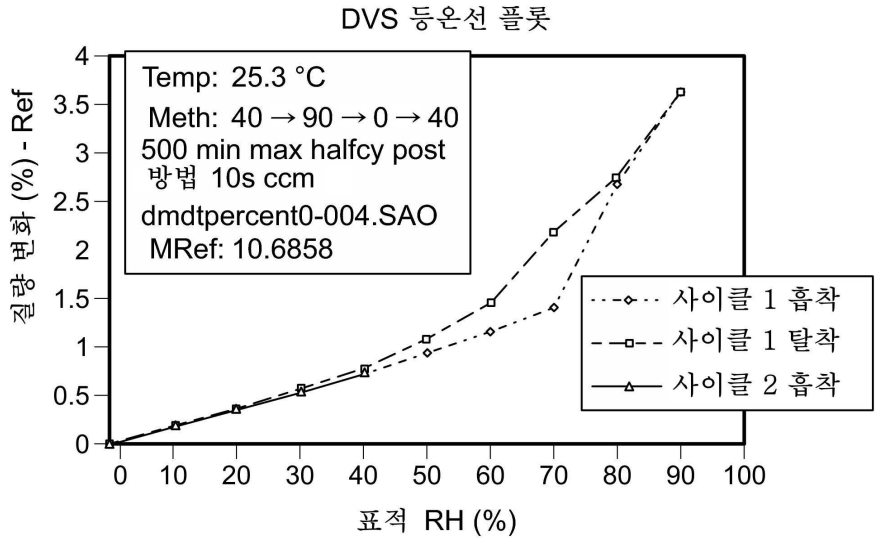
도면62b


0.00
-2.00
-4.00
-6.00
-8.00
-10.00
-12.00
DSC mW
171.1 Cel
-3.47 mW
102 mj/mg
184.4 Cel
-3.73 mW
196.6 Cel
-4.94 mW
199.3 Cel
-4.80 mW
206.7 Cel
-11.56 mW
20.0
40.0
60.0
80.0
100.0
120.0
140.0
160.0
180.0
200.0
220.0
Temp Cel

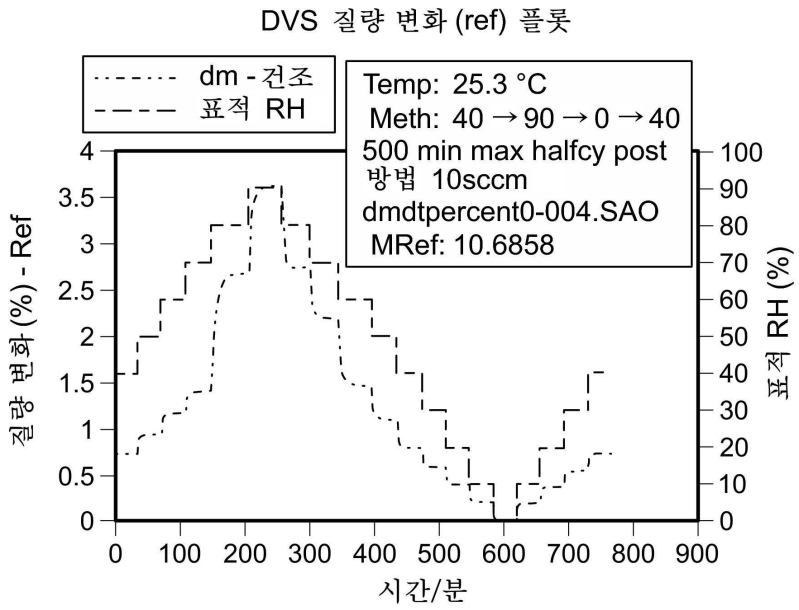
도면62c


20.00
18.00
16.00
14.00
12.00
10.00
8.00
6.00
4.00
2.00
0.00
DTAuV
100.0
99.5
99.0
98.5
98.0
97.5
97.0
96.5
TG%
0.5%
0.1%
198.7Cel
11.79uV
189.2Cel
11.66uV
58.5 mJ/mg
1.92 mJ/mg
207.6Cel
7.82uV
192.9Cel
11.52uV
3.1%
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
Temp Cel

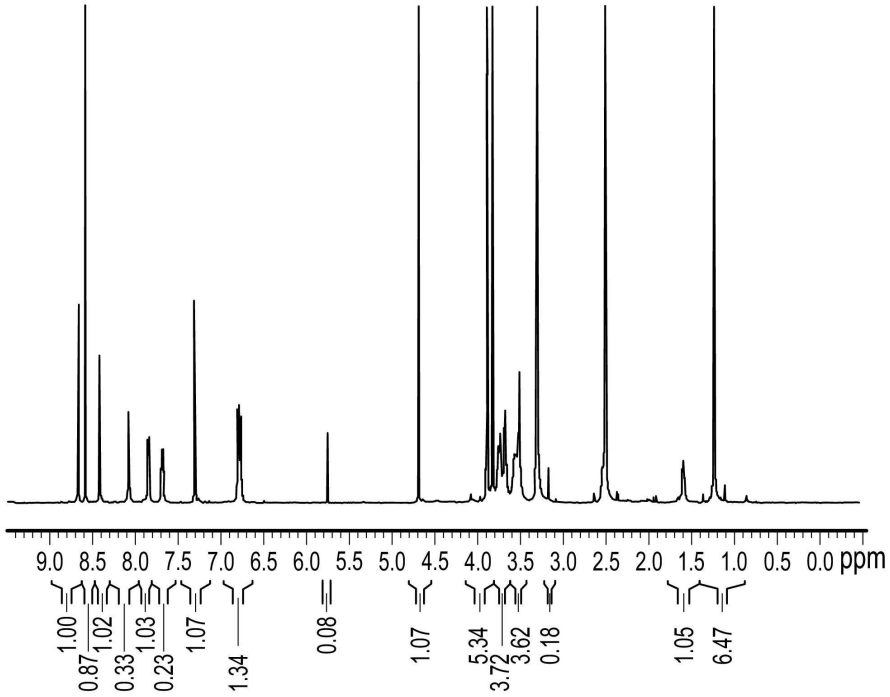
도면62d


DVS 등온선 플롯
Temp: 25.3 °C
Meth: 40 → 90 → 0 → 40
500 min max halfcy post
방법 10s ccm
dmdtpercent0-004.SAO
MRef: 10.6858
사이클 1 흡착
사이클 1 탈착
사이클 2 흡착
질량 변화 (%) - Ref
표적 RH (%)
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

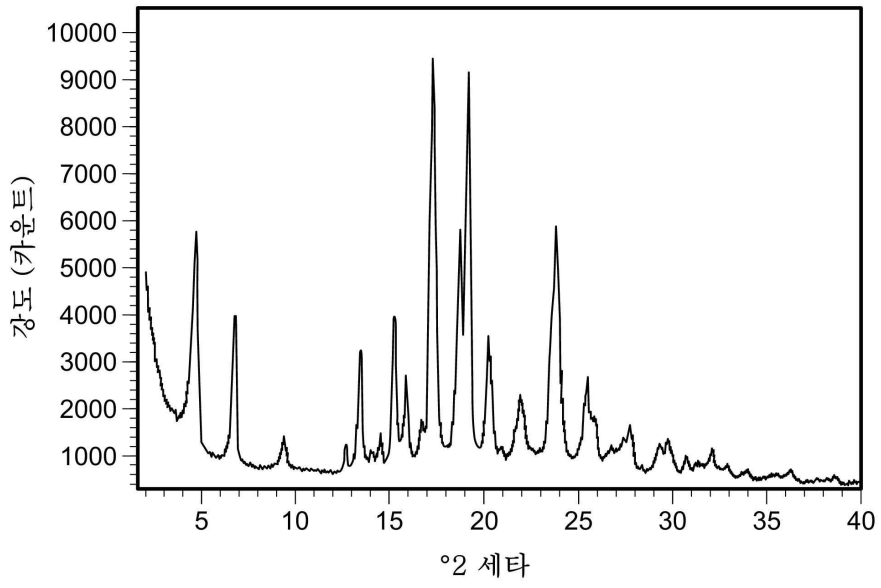
도면62e


DVS 질량 변화 (ref) 플롯
dm - 건조
표적 RH
Temp: 25.3 °C
Meth: 40 → 90 → 0 → 40
500 min max halfcy post
방법 10sccm
dmdtpercent0-004.SAO
MRef: 10.6858
질량 변화 (%) - Ref
표적 RH (%)
시간/분
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900

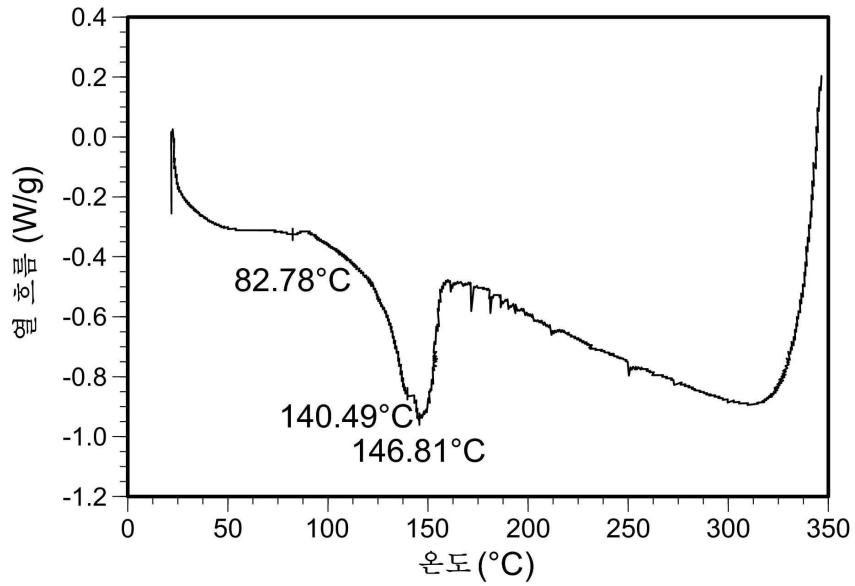
도면62f


9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 ppm
1.00
0.87
1.02
0.33
1.03
0.23
1.07
1.34
0.08
1.07
5.34
3.72
3.62
0.18
1.05
6.47

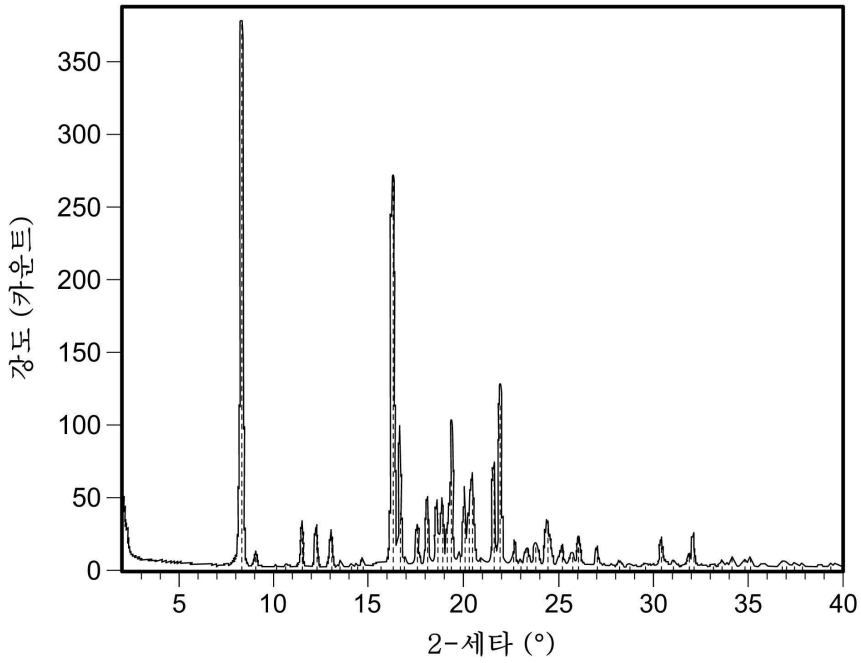
도면63a


강도 (카운트)
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
5
10
15
20
25
30
35
40
°2 세타

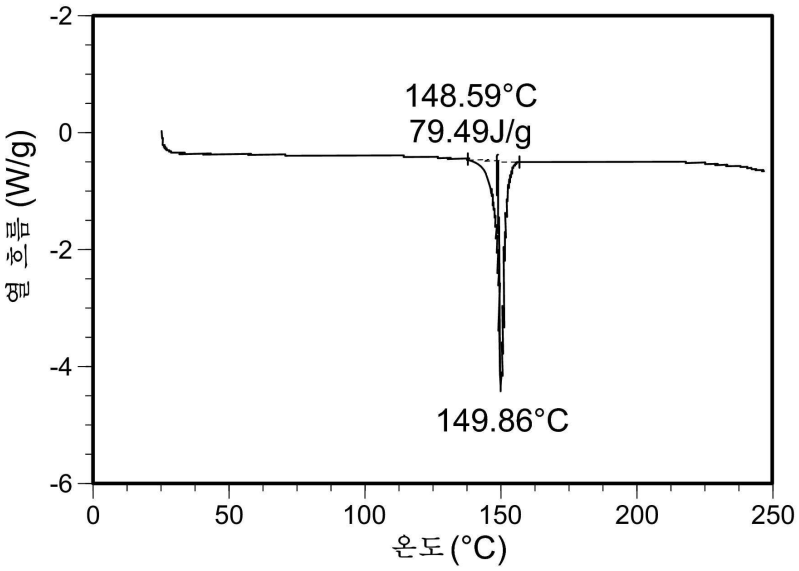
도면63b


0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
-1.2
열 흐름 (W/g)
82.78°C
140.49°C
146.81°C
0
50
100
150
200
250
300
350
온도 (°C)

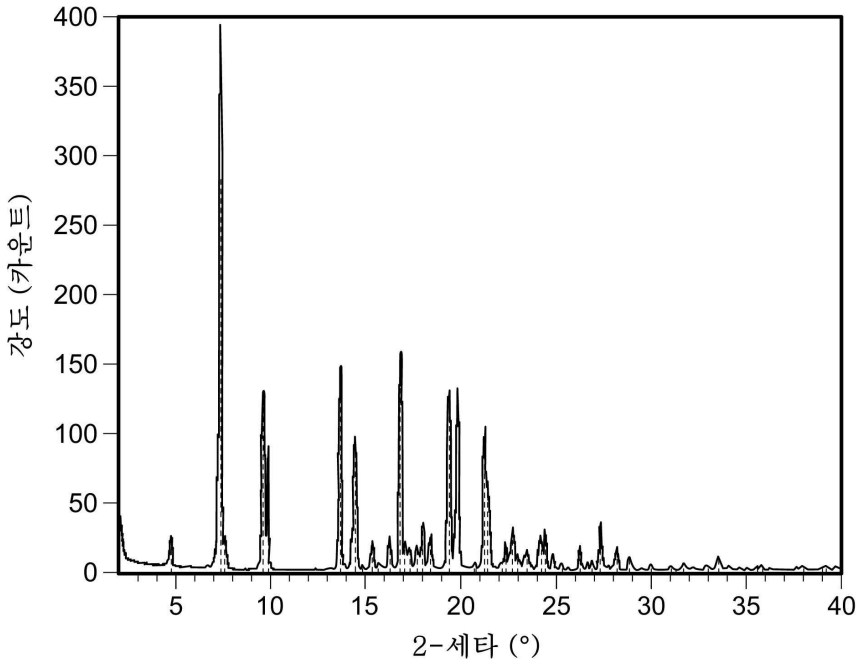
도면64a


350
300
250
200
150
100
50
0
강도 (카운트)
5
10
15
20
25
30
35
40
2-세타 (°)

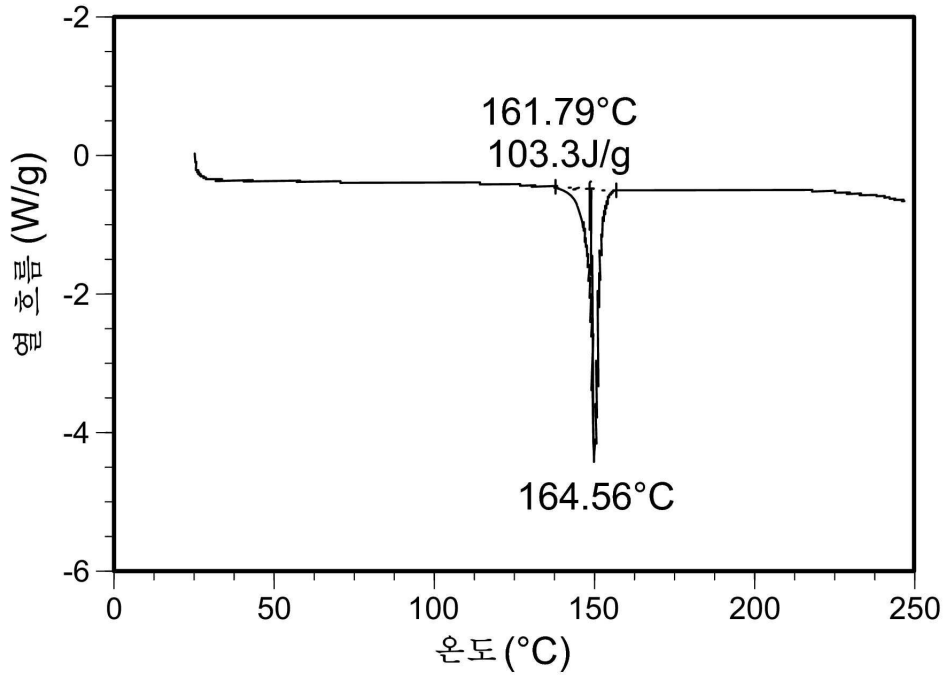
도면64b


148.59°C
79.49J/g
149.86°C
열 흐름 (W/g)
온도 (°C)
-2
0
-2
-4
-6
0
50
100
150
200
250

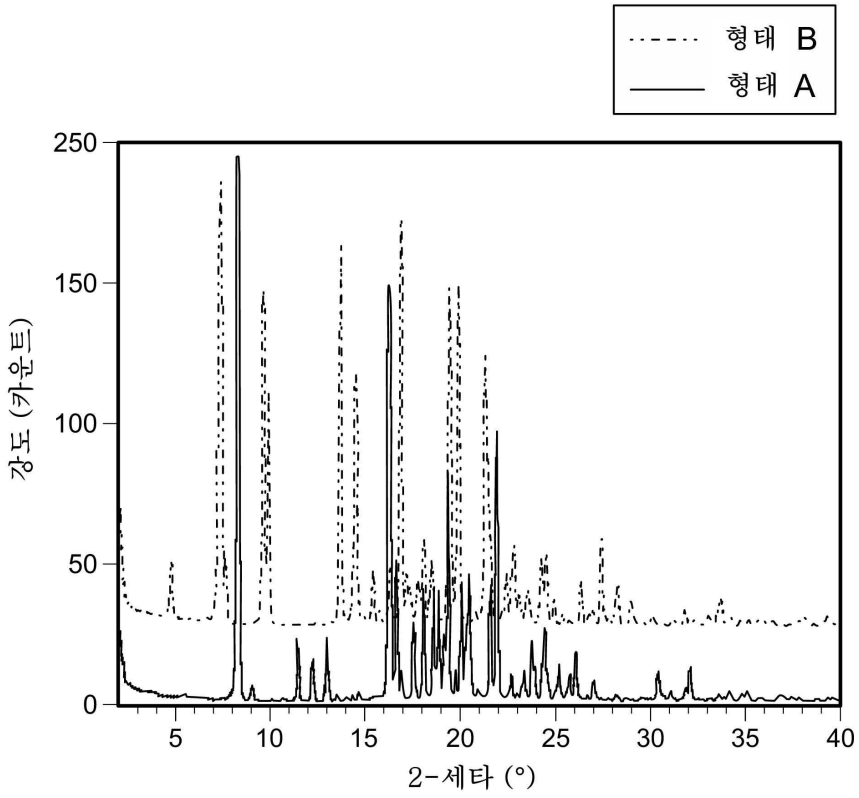
도면65a


강도 (카운트)
2-세타 (°)
400
350
300
250
200
150
100
50
0
5
10
15
20
25
30
35
40

도면65b



도면66



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Array BioPharma Inc.

<120> CRYSTALLINE FORMS

<130> 40449-0074WO1

<150> 62/570,573

<151> 2017-10-10

<150> 62/643,950

<151> 2018-03-16

<150> 62/656,668

<151> 2018-04-12

<150> 62/669,288

<151> 2018-05-09

<150> 62/712,707

<151> 2018-07-31

<150> 62/676,417

<151> 2018-05-25

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ala Lys Ala Thr Ser Gly Ala Ala Gly Leu Arg Leu Leu Leu Leu

1 5 10 15

Leu Leu Leu Pro Leu Leu Gly Lys Val Ala Leu Gly Leu Tyr Phe Ser

20 25 30

Arg Asp Ala Tyr Trp Glu Lys Leu Tyr Val Asp Gln Ala Ala Gly Thr

35 40 45

Pro Leu Leu Tyr Val His Ala Leu Arg Asp Ala Pro Glu Glu Val Pro

50 55 60

Ser Phe Arg Leu Gly Gln His Leu Tyr Gly Thr Tyr Arg Thr Arg Leu

65 70 75 80

His Glu Asn Asn Trp Ile Cys Ile Gln Glu Asp Thr Gly Leu Leu Tyr

85 90 95

Leu Asn Arg Ser Leu Asp His Ser Ser Trp Glu Lys Leu Ser Val Arg

100 105 110

Asn Arg Gly Phe Pro Leu Leu Thr Val Tyr Leu Lys Val Phe Leu Ser

115 120 125

Pro Thr Ser Leu Arg Glu Gly Glu Cys Gln Trp Pro Gly Cys Ala Arg

130 135 140

Val Tyr Phe Ser Phe Phe Asn Thr Ser Phe Pro Ala Cys Ser Ser Leu

145 150 155 160

Lys Pro Arg Glu Leu Cys Phe Pro Glu Thr Arg Pro Ser Phe Arg Ile

165 170 175

Arg Glu Asn Arg Pro Pro Gly Thr Phe His Gln Phe Arg Leu Leu Pro

180 185 190

Val Gln Phe Leu Cys Pro Asn Ile Ser Val Ala Tyr Arg Leu Leu Glu

195 200 205

Gly Glu Gly Leu Pro Phe Arg Cys Ala Pro Asp Ser Leu Glu Val Ser

210 215 220

Thr Arg Trp Ala Leu Asp Arg Glu Gln Arg Glu Lys Tyr Glu Leu Val

225 230 235 240

Ala Val Cys Thr Val His Ala Gly Ala Arg Glu Glu Val Val Met Val

245 250 255

Pro Phe Pro Val Thr Val Tyr Asp Glu Asp Asp Ser Ala Pro Thr Phe

260 265 270

Pro Ala Gly Val Asp Thr Ala Ser Ala Val Val Glu Phe Lys Arg Lys

275 280 285

Glu Asp Thr Val Val Ala Thr Leu Arg Val Phe Asp Ala Asp Val Val

290 295 300

Pro Ala Ser Gly Glu Leu Val Arg Arg Tyr Thr Ser Thr Leu Leu Pro

305 310 315 320

Gly Asp Thr Trp Ala Gln Gln Thr Phe Arg Val Glu His Trp Pro Asn

325 330 335

Glu Thr Ser Val Gln Ala Asn Gly Ser Phe Val Arg Ala Thr Val His
340 345 350
Asp Tyr Arg Leu Val Leu Asn Arg Asn Leu Ser Ile Ser Glu Asn Arg
355 360 365
Thr Met Gln Leu Ala Val Leu Val Asn Asp Ser Asp Phe Gln Gly Pro
370 375 380
Gly Ala Gly Val Leu Leu Leu His Phe Asn Val Ser Val Leu Pro Val

385 390 395 400
Ser Leu His Leu Pro Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Val Ser Arg Arg Ala
405 410 415
Arg Arg Phe Ala Gln Ile Gly Lys Val Cys Val Glu Asn Cys Gln Ala
420 425 430
Phe Ser Gly Ile Asn Val Gln Tyr Lys Leu His Ser Ser Gly Ala Asn
435 440 445
Cys Ser Thr Leu Gly Val Val Thr Ser Ala Glu Asp Thr Ser Gly Ile

450 455 460
Leu Phe Val Asn Asp Thr Lys Ala Leu Arg Arg Pro Lys Cys Ala Glu
465 470 475 480
Leu His Tyr Met Val Val Ala Thr Asp Gln Gln Thr Ser Arg Gln Ala
485 490 495
Gln Ala Gln Leu Leu Val Thr Val Glu Gly Ser Tyr Val Ala Glu Glu
500 505 510
Ala Gly Cys Pro Leu Ser Cys Ala Val Ser Lys Arg Arg Leu Glu Cys

515 520 525
Glu Glu Cys Gly Gly Leu Gly Ser Pro Thr Gly Arg Cys Glu Trp Arg
530 535 540
Gln Gly Asp Gly Lys Gly Ile Thr Arg Asn Phe Ser Thr Cys Ser Pro
545 550 555 560
Ser Thr Lys Thr Cys Pro Asp Gly His Cys Asp Val Val Glu Thr Gln
565 570 575
Asp Ile Asn Ile Cys Pro Gln Asp Cys Leu Arg Gly Ser Ile Val Gly

580 585 590

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

595 600 605

Cys Asn Cys Phe Pro Glu Glu Glu Lys Cys Phe Cys Glu Pro Glu Asp

610 615 620

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

625 630 635 640

Ala Val Leu Phe Ser Phe Ile Val Ser Val Leu Leu Ser Ala Phe Cys

645 650 655

Ile His Cys Tyr His Lys Phe Ala His Lys Pro Pro Ile Ser Ser Ala

660 665 670

Glu Met Thr Phe Arg Arg Pro Ala Gln Ala Phe Pro Val Ser Tyr Ser

675 680 685

Ser Ser Gly Ala Arg Arg Pro Ser Leu Asp Ser Met Glu Asn Gln Val

690 695 700

Ser Val Asp Ala Phe Lys Ile Leu Glu Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro

705 710 715 720

Arg Lys Asn Leu Val Leu Gly Lys Thr Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly

725 730 735

Lys Val Val Lys Ala Thr Ala Phe His Leu Lys Gly Arg Ala Gly Tyr

740 745 750

Thr Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Asn Ala Ser Pro Ser Glu

755 760 765

Leu Arg Asp Leu Leu Ser Glu Phe Asn Val Leu Lys Gln Val Asn His

770 775 780

Pro His Val Ile Lys Leu Tyr Gly Ala Cys Ser Gln Asp Gly Pro Leu

785 790 795 800

Leu Leu Ile Val Glu Tyr Ala Lys Tyr Gly Ser Leu Arg Gly Phe Leu

805 810 815

Arg Glu Ser Arg Lys Val Gly Pro Gly Tyr Leu Gly Ser Gly Gly Ser

820 825 830

Arg Asn Ser Ser Ser Leu Asp His Pro Asp Glu Arg Ala Leu Thr Met

835 840 845

Gly Asp Leu Ile Ser Phe Ala Trp Gln Ile Ser Gln Gly Met Gln Tyr

850 855 860

Leu Ala Glu Met Lys Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile

865 870 875 880

Leu Val Ala Glu Gly Arg Lys Met Lys Ile Ser Asp Phe Gly Leu Ser

885 890 895

Arg Asp Val Tyr Glu Glu Asp Ser Tyr Val Lys Arg Ser Gln Gly Arg

900 905 910

Ile Pro Val Lys Trp Met Ala Ile Glu Ser Leu Phe Asp His Ile Tyr

915 920 925

Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile

930 935 940

Val Thr Leu Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Pro Glu Arg Leu

945 950 955 960

Phe Asn Leu Leu Lys Thr Gly His Arg Met Glu Arg Pro Asp Asn Cys

965 970 975

Ser Glu Glu Met Tyr Arg Leu Met Leu Gln Cys Trp Lys Gln Glu Pro

980 985 990

Asp Lys Arg Pro Val Phe Ala Asp Ile Ser Lys Asp Leu Glu Lys Met

995 1000 1005

Met Val Lys Arg Arg Asp Tyr Leu Asp Leu Ala Ala Ser Thr Pro

1010 1015 1020

Ser Asp Ser Leu Ile Tyr Asp Asp Gly Leu Ser Glu Glu Glu Thr

1025 1030 1035

Pro Leu Val Asp Cys Asn Asn Ala Pro Leu Pro Arg Ala Leu Pro

1040 1045 1050

Ser Thr Trp Ile Glu Asn Lys Leu Tyr Gly Met Ser Asp Pro Asn

1055 1060 1065

Trp Pro Gly Glu Ser Pro Val Pro Leu Thr Arg Ala Asp Gly Thr

1070 1075 1080

Asn Thr Gly Phe Pro Arg Tyr Pro Asn Asp Ser Val Tyr Ala Asn

1085 1090 1095

Trp Met Leu Ser Pro Ser Ala Ala Lys Leu Met Asp Thr Phe Asp

1100 1105 1110

Ser