



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0102544
(43) 공개일자 2018년09월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/6886 (2018.01) A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01) A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) G01N 33/574 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12Q 1/6886 (2018.05)
A61K 31/454 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7014774
(22) 출원일자(국제) 2016년10월26일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2018년05월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/058951
(87) 국제공개번호 WO 2017/075107
국제공개일자 2017년05월04일
(30) 우선권주장
62/246,580 2015년10월26일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
더 리전츠 오브 더 유니버시티 오브 콜로라도, 어
바디 코퍼레이트
미국 콜로라도주 80203 덴버 8번 플로어 그랜트
스트리트 1800
록소 온콜로지, 인코포레이티드
미국, 코네티컷 06901, 스탬포드, 9 플로어, 281
트레서 블러바드
어레이 바이오파마 인크.
미국 콜로라도 80301 볼더 월넷 스트리트 3200
(72) 발명자
난다 니샤
미국, 코네티컷 06901, 스탬포드, 281 트레서 블
러바드
빌렌커 조쉬 에이치.
미국, 코네티컷 06901, 스탬포드, 281 트레서 블
러바드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
강명구

전체 청구항 수 : 총 79 항

(54) 발명의 명칭 TRK 억제제-내성 암에서의 점 돌연변이 및 이의 관련 방법

(57) 요약

본 출원은, NTRK1 및/또는 NTRK2 및/또는 NTRK3에서 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 대상으로부터 얻은 시
료의 세포 탐지에 기반한, 암에 걸린 대상의 치료 방법, 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택 방법, Trk 억제제를
포함하지 않는 치료를 위해 암에 걸린 대상을 선택하는 방법, 암에 걸린 대상이 Trk 억제제를 이용한 치료에 긍
정적 반응을 가질 가능성을 결정하는 방법, 암에 걸린 대상에서 Trk 억제제의 효능을 예측하는 방법, 대상의 Trk
억제제-내성 암 발병 위험을 결정하는 방법, 및 대상에서 Trk 억제제-내성 암의 존재를 결정하는 방법을 제공한
다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/47 (2013.01)
A61K 31/5025 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
G01N 33/57492 (2013.01)
C12Q 2600/106 (2013.01)
G01N 2800/50 (2013.01)
G01N 2800/52 (2013.01)

(72) 발명자

도에벨 로버트 씨.

미국, 콜로라도 80045, 오로라, 이. 17번 애비뉴
 12801

블레이크 제임스 에프.

미국, 콜로라도 80301, 볼더, 윌렛 스트리트 3200

콜라코우스키 가브리엘 알.

미국, 콜로라도 80301, 볼더, 윌렛 스트리트 3200

브랜두버 바바라 제이.

미국, 콜로라도 80301, 볼더, 윌렛 스트리트 3200

앤드류스 스티븐 더블유.

미국, 콜로라도 80301, 볼더, 윌렛 스트리트 3200

자오 치엔

미국, 콜로라도 80301, 볼더, 윌렛 스트리트 3200

(30) 우선권주장

62/287,778 2016년01월27일 미국(US)

62/323,586 2016년04월15일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

다음 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상의 치료 방법:

- (a) 제 1 Trk 억제제의 하나 또는 그 이상의 용량들을 일정 시기 동안 대상에 투여하는 단계;
- (b) 단계 (a) 이후, 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 아미노산 위치 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및
- (c) (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유한 대상에게, 하나 또는 그 이상의 용량의 제 2 Trk 억제제 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료를 투여하는 단계; 또는
- (d) (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상에게 제 1 Trk 억제제의 추가 용량들을 투여하는 단계.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 제 1 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는 방법: 엔트렉티닙 (N-[5-(3,5-다이플루오로-벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(테트라하이드로-피란-4-일아미노)-벤즈아마이드); (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트; 카보잔티닙 ((N-(4-((6,7-다이메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로페인-1,1-다이카르복스아마이드)); 도바티닙 (4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 모노 2-하이드록시프로판노에이트 하이드레이트); 벨리자티닙 (4-플루오로-N-(6-((4-(2-하이드록시프로판-2-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((1s,4s)-4-(아이소프로필카르바모일)사이클로헥실)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤즈아마이드); 시트라바티닙 (N-(3-플루오로-4-((2-(5-((2-메톡시에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)싸이노노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-N-(4-플루오로페닐)사이클로프로페인-1,1-다이카르복스아마이드); PLX7486; 알티라티닙 (N-(4-((2-(사이클로프로페인카르복스아마이드)피리딘-4-일)옥시)-2,5-다이플루오로페닐)-N-(4-플루오로페닐)사이클로프로페인-1,1-다이카르복스아마이드); AZD7451 ((S)-N-(1-(5-플루오로피리미딘-2-일)에틸)-3-(5-아이소프로폭시-1H-피라졸-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-아민).

청구항 3

청구항 1에 있어서, 제 1 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는 방법: 엔트렉티닙 (N-[5-(3,5-다이플루오로-벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(테트라하이드로-피란-4-일아미노)-벤즈아마이드); 및 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 제 2 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는 방법:

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 18, 22, 23, 26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-1(26), 7, 9, 11, 20(27), 21, 24-헵타엔-19-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-12-옥사-2, 16, 20, 21, 24, 26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24), 7(26), 8, 10, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;

(6R)-9-플루오로-13, 16-다이옥사-2, 11, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

(6R)-9, 15, 15-트라이플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 13S)-9-플루오로-13-메틸-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-펜타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;

(6R)-9-플루오로-15, 15-다이메틸-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(15S)-4, 4, 9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15S)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온; 및

(6R, 15R)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 제 2 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는 방법:

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 제 2 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는 방법:

(R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 제 2 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는 방법:

(R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 제 2 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는 방법:

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R,15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2,11,18,22,23,26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-1(26),7,9,11,20(27),21,24-헵타엔-19-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2,17,21,22,25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R)-12-옥사-2,16,20,21,24,26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-헵타엔-17-온;

1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2,16,20,21,24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-헵타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;

(6R)-9-플루오로-13,16-다이옥사-2,11,20,21,24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-헵타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온;

(6R)-9,15,15-트라이플루오로-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R, 13S)-9-플루오로-13-메틸-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]펜타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;

(6R)-9-플루오로-15, 15-다이메틸-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17 .5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(15S)-4, 4, 9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15S)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

(6R, 15R)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 제 1 Trk 억제제는 엔트렉티닙 (N-[5-(3,5-다이플루오로-벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(테트라하이드로-피란-4-일아미노)-벤즈아마이드)이고; 그리고 제 2 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는 방법:

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 제 1 Trk 억제제는 엔트렉티닙 (N-[5-(3,5-다이플루오로-벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(테트라하이드로-피란-4-일아미노)-벤즈아마이드)이고; 그리고 제 2 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는 방법:

(R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

청구항 1에 있어서, 제 1 Trk 억제제는 엔트렉티닙 (N-[5-(3,5-다이플루오로-벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(테트라하이드로-피란-4-일아미노)-벤즈아마이드)이고; 그리고 제 2 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는 방법:

(R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

청구항 1에 있어서, 제 1 Trk 억제제는 엔트렉티닙 (N-[5-(3,5-다이플루오로-벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(테트라하이드로-피란-4-일아미노)-벤즈아마이드)이고; 그리고 제 2 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는 방법:

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R,15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2,11,18,22,23,26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-1(26),7,9,11,20(27),21,24-헵타엔-19-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2,17,21,22,25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R)-12-옥사-2,16,20,21,24,26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-헵타엔-17-온;

1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2,16,20,21,24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-헵타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;

(6R)-9-플루오로-13,16-다이옥사-2,11,20,21,24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온;

(6R)-9,15,15-트라이플루오로-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R,13S)-9-플루오로-13-메틸-2,11,15,19,20,23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-펜타코사-1(23),7,9,17(24),18,21-헥사엔-16,25-다이온;

(6R)-9-플루오로-15,15-다임ethyl-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(15S)-4,4,9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2,17,21,22,25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,2}]

⁶]헥사코사-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R,15S)-9-플루오로-15-메틸-2,11,16,20,21,24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온;

(6R,15R)-9-플루오로-15-메틸-2,11,16,20,21,24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

청구항 1에 있어서, 제 1 Trk 억제제는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트이고; 그리고 제 2 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는 방법:

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

청구항 1에 있어서, 제 1 Trk 억제제는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트이고; 그리고 제 2 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는 방법:

(R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

청구항 1에 있어서, 제 1 Trk 억제제는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트이고; 그리고 제 2 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는 방법:

(R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

청구항 1에 있어서, 제 1 Trk 억제제는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트이고; 그리고 제 2 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는 방법:

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 18, 22, 23, 26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-1(26), 7, 9, 11, 20(27), 21, 24-헵타엔-19-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-12-옥사-2, 16, 20, 21, 24, 26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24), 7(26), 8, 10, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;

(6R)-9-플루오로-13, 16-다이옥사-2, 11, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

(6R)-9, 15, 15-트라이플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 13S)-9-플루오로-13-메틸-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-펜타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;

(6R)-9-플루오로-15, 15-다이메틸-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(15S)-4, 4, 9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15S)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

(6R, 15R)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

청구항 1 내지 16 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (c)는 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법의 투여를 추가로 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

다음 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상의 치료 방법:

(a) 암에 걸린 그리고 이전에 하나 또는 그 이상의 용량의 제 1 Trk 억제제를 투여받았던 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가, (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 아미노산 위치 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계;

(b) (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유한 대상에게, 단일치료요법으로서 단계 (a)의 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료 또는 제 2 Trk 억제제를 투여하는 단계; 또는

(c) (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상에게 단계 (a)의 제 1 Trk 억제제의 추가 용량들을 투여하는 단계.

청구항 19

청구항 18에 있어서, 단계 (b)는 하나 또는 그 이상의 용량의 제 2 Trk 억제제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 제 2 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는 방법:

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아세트딘-1-카르복사마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아세트딘-1-카르복사마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 18, 22, 23, 26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-1(26), 7, 9, 11, 20(27), 21, 24-헵타엔-19-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-12-옥사-2, 16, 20, 21, 24, 26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24), 7(26), 8, 10, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;

(6R)-9-플루오로-13, 16-다이옥사-2, 11, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

(6R)-9, 15, 15-트라이플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 13S)-9-플루오로-13-메틸-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-펜타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;

(6R)-9-플루오로-15, 15-다이메틸-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(15S)-4, 4, 9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R,15S)-9-플루오로-15-메틸-2,11,16,20,21,24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온; 및

(6R,15R)-9-플루오로-15-메틸-2,11,16,20,21,24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.

청구항 20

청구항 18 또는 19에 있어서, 단계 (b)는 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법을 투여하는 단계를 추가로 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 21

다음 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상의 치료 방법:

(i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 확인하는 단계; 및

확인된 대상에게 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 투여하는 단계.

청구항 22

다음 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상의 치료 방법:

(i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 확인하는 단계; 및

확인된 대상에게 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함하는 치료제를 투여하는 단계:

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티

딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 18, 22, 23, 26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-1(26), 7, 9, 11, 20(27), 21, 24-헵타엔-19-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-12-옥사-2, 16, 20, 21, 24, 26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24), 7(26), 8, 10, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-헵타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;

(6R)-9-플루오로-13, 16-다이옥사-2, 11, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-헵타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

(6R)-9, 15, 15-트라이플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 13S)-9-플루오로-13-메틸-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-펜타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;

(6R)-9-플루오로-15, 15-다이메틸-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(15S)-4, 4, 9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15S)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-

1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온; 및

(6R, 15R)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-

1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.

청구항 23

청구항 22에 있어서, 상기 방법은 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법의 투여를 추가로 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 24

(i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유한 것으로 확인된 대상의 치료방법으로서, 상기 대상에게 단일 치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 25

(i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유한 대상으로 확인된 대상의 치료방법으로서, 상기 대상에게 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함하는 치료제를 투여하는 단계를 포함하는 방법:

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 18, 22, 23, 26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-1(26), 7, 9, 11, 20(27), 21, 24-헵타엔-19-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-12-옥사-2, 16, 20, 21, 24, 26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24), 7(26), 8, 10, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-헵타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;

(6R)-9-플루오로-13, 16-다이옥사-2, 11, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-헵타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

(6R)-9, 15, 15-트라이플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 13S)-9-플루오로-13-메틸-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-헵타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;

(6R)-9-플루오로-15, 15-다이메틸-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(15S)-4, 4, 9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15S)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-헵타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온; 및

(6R, 15R)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-헵타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.

청구항 26

청구항 25에 있어서, 상기 방법은 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법의 투여를 추가로 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 27

대상이, (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유함을 나타내는 임상 기록을 가지는 대상에게, 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료적 유효량의 치료를 투여하는 단계를 포함하는, 대상의 치료방법.

청구항 28

대상이 (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유함을 나타내는 임상 기록을 가진 대상에게,

다음으로 구성된 그룹에서 선택된 치료적 유효량의 하나 또는 그 이상의 화합물:

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아세트딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아세트딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아세트딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아세트딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아세트딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아세트딘-1-카르복스

아마이드;

(R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 18, 22, 23, 26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-1(26), 7, 9, 11, 20(27), 21, 24-헵타엔-19-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-12-옥사-2, 16, 20, 21, 24, 26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24), 7(26), 8, 10, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-헵타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;

(6R)-9-플루오로-13, 16-다이옥사-2, 11, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

(6R)-9, 15, 15-트라이플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 13S)-9-플루오로-13-메틸-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-펜타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;

(6R)-9-플루오로-15, 15-다이메틸-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(15S)-4, 4, 9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15S)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온; 및

(6R, 15R)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 대상의 치료방법.

청구항 29

청구항 28에 있어서, 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법을 투여하는 단계를 추가로 포함함을 특징으로 하는 방

법.

청구항 30

다음 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택 방법:

(i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 확인하는 단계; 및

상기 확인된 대상을 위해 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 선택하는 단계.

청구항 31

다음 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택 방법:

(i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 확인하는 단계; 및

상기 확인된 대상을 위해 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함하는 치료를 선택하는 단계:

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 18, 22, 23, 26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-1(26), 7, 9, 11, 20(27), 21, 24-헵타엔-19-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-12-옥사-2, 16, 20, 21, 24, 26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24), 7(26), 8, 10, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;

(6R)-9-플루오로-13, 16-다이옥사-2, 11, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

(6R)-9, 15, 15-트라이플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 13S)-9-플루오로-13-메틸-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-펜타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;

(6R)-9-플루오로-15, 15-다이메틸-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(15S)-4, 4, 9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15S)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온; 및

(6R, 15R)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.

청구항 32

청구항 31에 있어서, 상기 선택된 치료는 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법을 투여하는 단계를 추가로 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 33

다음 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택 방법:

(i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유한 것으로 확인된 대상을 위해 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 선택하는 단계.

청구항 34

다음 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택 방법:

(i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유한 대상으로 확인된 대상을 위해,

다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함하는 치료를 선택하는 단계:

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아세트딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아세트딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아세트딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아세트딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아세트딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아세트딘-1-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드

드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R,15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2,11,18,22,23,26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-1(26),7,9,11,20(27),21,24-헵타엔-19-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2,17,21,22,25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R)-12-옥사-2,16,20,21,24,26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-헵타엔-17-온;

1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2,16,20,21,24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;

(6R)-9-플루오로-13,16-다이옥사-2,11,20,21,24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온;

(6R)-9,15,15-트라이플루오로-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R,13S)-9-플루오로-13-메틸-2,11,15,19,20,23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-펜타코사-1(23),7,9,17(24),18,21-헥사엔-16,25-다이온;

(6R)-9-플루오로-15,15-다이메틸-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(15S)-4,4,9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2,17,21,22,25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R,15S)-9-플루오로-15-메틸-2,11,16,20,21,24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온; 및

(6R,15R)-9-플루오로-15-메틸-2,11,16,20,21,24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.

청구항 35

청구항 34에 있어서, 상기 선택된 치료는 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법을 투여하는 단계를 추가로 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 36

다음 단계를 포함하는, 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 위한, 암에 걸린 대상의

선택방법:

(i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 확인하는 단계; 및

확인된 대상을 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 위해 선택하는 단계.

청구항 37

다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함하는 치료를 위한, 암에 걸린 대상의 선택 방법으로서:

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로-

[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2,11,18,22,23,26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-1(26),7,9,11,20(27),21,24-헵타엔-19-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2,17,21,22,25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R)-12-옥사-2,16,20,21,24,26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-헵타엔-17-온;

1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2,16,20,21,24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;

(6R)-9-플루오로-13,16-다이옥사-2,11,20,21,24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온;

(6R)-9,15,15-트라이플루오로-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R,13S)-9-플루오로-13-메틸-2,11,15,19,20,23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-펜타코사-1(23),7,9,17(24),18,21-헥사엔-16,25-다이온;

(6R)-9-플루오로-15,15-다이메틸-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(15S)-4,4,9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2,17,21,22,25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R,15S)-9-플루오로-15-메틸-2,11,16,20,21,24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온; 및

(6R,15R)-9-플루오로-15-메틸-2,11,16,20,21,24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염,

이 방법은 다음 단계를 포함함:

(i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 확인하는 단계; 및

다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함하는 치료를 위해 상기 확인된 대상을 선택하는 단계:

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

- (R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;
- (R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;
- (R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;
- (R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;
- (R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;
- (R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;
- (R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;
- (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;
- (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- (6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- (6R, 15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- (6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 18, 22, 23, 26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-1(26), 7, 9, 11, 20(27), 21, 24-헵타엔-19-온;
- (6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- (6R)-12-옥사-2, 16, 20, 21, 24, 26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24), 7(26), 8, 10, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;
- 1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;
- (6R)-9-플루오로-13, 16-다이옥사-2, 11, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;
- (6R)-9, 15, 15-트라이플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- (6R, 13S)-9-플루오로-13-메틸-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-펜타코사-

1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;

(6R)-9-플루오로-15, 15-다이메틸-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(15S)-4, 4, 9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15S)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온; 및

(6R, 15R)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.

청구항 38

청구항 37에 있어서, 상기 선택된 치료는 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법의 투여를 추가로 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 39

다음 단계를 포함하는, 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 위한, 암에 걸린 대상의 선택방법:

(i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유한 것으로 확인된 대상을 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 위해 선택하는 단계.

청구항 40

다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함하는 치료를 위한, 암에 걸린 대상의 선택 방법으로서:

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

- (R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;
- (R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;
- (R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;
- (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;
- (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- (6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- (6R, 15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- (6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 18, 22, 23, 26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-1(26), 7, 9, 11, 20(27), 21, 24-헵타엔-19-온;
- (6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- (6R)-12-옥사-2, 16, 20, 21, 24, 26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24), 7(26), 8, 10, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;
- 1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;
- (6R)-9-플루오로-13, 16-다이옥사-2, 11, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;
- (6R)-9, 15, 15-트라이플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- (6R, 13S)-9-플루오로-13-메틸-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-펜타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;
- (6R)-9-플루오로-15, 15-다이메틸-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- (15S)-4, 4, 9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- (6R, 15S)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온; 및

(6R,15R)-9-플루오로-15-메틸-2,11,16,20,21,24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염,

이 방법은 다음 단계를 포함함:

(i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유한 것으로 확인된 대상을,

다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함하는 치료를 위해 선택하는 단계:

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R,15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로-

[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2,11,18,22,23,26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-1(26),7,9,11,20(27),21,24-헵타엔-19-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2,17,21,22,25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R)-12-옥사-2,16,20,21,24,26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-헵타엔-17-온;

1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2,16,20,21,24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;

(6R)-9-플루오로-13,16-다이옥사-2,11,20,21,24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온;

(6R)-9,15,15-트라이플루오로-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R,13S)-9-플루오로-13-메틸-2,11,15,19,20,23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-펜타코사-1(23),7,9,17(24),18,21-헥사엔-16,25-다이온;

(6R)-9-플루오로-15,15-다이메틸-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(15S)-4,4,9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2,17,21,22,25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R,15S)-9-플루오로-15-메틸-2,11,16,20,21,24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온; 및

(6R,15R)-9-플루오로-15-메틸-2,11,16,20,21,24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.

청구항 41

청구항 40에 있어서, 상기 치료는 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법의 투여를 추가로 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 42

다음 단계를 포함하는, 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 이용한 치료에 대해 암에 걸린 대상이 긍정적인 반응을 보이게 될 가능성을 결정하는 방법:

대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및

(i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유한 대상이, 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 이용한 치료에 대해 긍정적인 반응을 보일 감소된 가능성을 가짐을 결정하는 단계.

청구항 43

암에 걸린 대상이 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함하는 치료에 대해 긍정적인 반응을 보이게 될 가능성을 결정하는 방법으로서 :

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아세트딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아세트딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아세트딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아세트딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아세트딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아세트딘-1-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 18, 22, 23, 26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-1(26), 7, 9, 11, 20(27), 21, 24-헵타엔-19-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-12-옥사-2, 16, 20, 21, 24, 26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24), 7(26), 8, 10, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-헵타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;

(6R)-9-플루오로-13, 16-다이옥사-2, 11, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-헵타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

(6R)-9, 15, 15-트라이플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 13S)-9-플루오로-13-메틸-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-헵타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;

(6R)-9-플루오로-15, 15-다이메틸-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(15S)-4, 4, 9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15S)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-헵타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온; 및

(6R, 15R)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-헵타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염,

이 방법은 다음 단계를 포함함:

대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및

(i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유한 대상이,

다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 화합물들을 포함하는 치료에 대해 긍정적인 반응을 보일 증가된 가능성을 가짐을 결정하는 단계:

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 18, 22, 23, 26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-1(26), 7, 9, 11, 20(27), 21, 24-헵타엔-19-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-12-옥사-2, 16, 20, 21, 24, 26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24), 7(26), 8, 10, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-헵타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;

(6R)-9-플루오로-13,16-다이옥사-2,11,20,21,24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온;

(6R)-9,15,15-트라이플루오로-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R,13S)-9-플루오로-13-메틸-2,11,15,19,20,23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-펜타코사-1(23),7,9,17(24),18,21-헥사엔-16,25-다이온;

(6R)-9-플루오로-15,15-다이메틸-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(15S)-4,4,9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2,17,21,22,25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R,15S)-9-플루오로-15-메틸-2,11,16,20,21,24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온; 및

(6R,15R)-9-플루오로-15-메틸-2,11,16,20,21,24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.

청구항 44

다음 단계를 포함하는, 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 이용한 치료에 대해 암에 걸린 대상이 긍정적인 반응을 보이게 될 가능성을 결정하는 방법:

(i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유한 대상이, 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 이용한 치료에 대해 긍정적인 반응을 보일 감소된 가능성을 가짐을 결정하는 단계.

청구항 45

암에 걸린 대상이 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함하는 치료에 대해 긍정적인 반응을 보이게 될 가능성을 결정하는 방법으로서:

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복사마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복사마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 18, 22, 23, 26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-1(26), 7, 9, 11, 20(27), 21, 24-헵타엔-19-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-12-옥사-2, 16, 20, 21, 24, 26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24), 7(26), 8, 10, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;

(6R)-9-플루오로-13, 16-다이옥사-2, 11, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

(6R)-9, 15, 15-트라이플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 13S)-9-플루오로-13-메틸-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-펜타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;

(6R)-9-플루오로-15, 15-다이메틸-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(15S)-4, 4, 9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R,15S)-9-플루오로-15-메틸-2,11,16,20,21,24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온; 및

(6R,15R)-9-플루오로-15-메틸-2,11,16,20,21,24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염,

이 방법은 다음 단계를 포함함:

(i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유한 대상이, 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 화합물들을 포함하는 치료에 대해 긍정적인 반응을 보일 증가된 가능성을 가짐을 결정하는 단계:

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아세트딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아세트딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아세트딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아세트딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아세트딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아세트딘-1-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-

1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로-
[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 18, 22, 23, 26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-
1(26), 7, 9, 11, 20(27), 21, 24-헵타엔-19-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-
1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-12-옥사-2, 16, 20, 21, 24, 26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-
1(24), 7(26), 8, 10, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-
1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;

(6R)-9-플루오로-13, 16-다이옥사-2, 11, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-
1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

(6R)-9, 15, 15-트라이플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-
1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 13S)-9-플루오로-13-메틸-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-펜타코사-
1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;

(6R)-9-플루오로-15, 15-다이메틸-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사
코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(15S)-4, 4, 9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-
헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15S)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-
1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온; 및

(6R, 15R)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-
1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.

청구항 46

다음 단계를 포함하는, 대상에서 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제의 치료 효능 예상방법:

대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및

단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 이용한 치료가, (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음

으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포를 가지는 대상에서 덜 효과적일 수 있음을 결정하는 단계.

청구항 47

암에 걸린 대상에서 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함하는 치료의 효능을 예상하는 방법으로서:

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R,15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2,11,18,22,23,26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-1(26),7,9,11,20(27),21,24-헵타엔-19-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-12-옥사-2, 16, 20, 21, 24, 26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24), 7(26), 8, 10, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;

(6R)-9-플루오로-13, 16-다이옥사-2, 11, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

(6R)-9, 15, 15-트라이플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 13S)-9-플루오로-13-메틸-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]]펜타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;

(6R)-9-플루오로-15, 15-다이메틸-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(15S)-4, 4, 9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]]헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15S)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온; 및

(6R, 15R)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염,

상기 방법은 다음 단계를 포함함:

대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및

다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 화합물:

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아세트딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아세트딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메

틸우레아;

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 18, 22, 23, 26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-1(26), 7, 9, 11, 20(27), 21, 24-헵타엔-19-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-12-옥사-2, 16, 20, 21, 24, 26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24), 7(26), 8, 10, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-헵타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;

(6R)-9-플루오로-13, 16-다이옥사-2, 11, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

(6R)-9, 15, 15-트라이플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 13S)-9-플루오로-13-메틸-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-헵타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;

(6R)-9-플루오로-15, 15-다이메틸-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(15S)-4, 4, 9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,2}]

⁶]헥사코사-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R,15S)-9-플루오로-15-메틸-2,11,16,20,21,24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온; 및

(6R,15R)-9-플루오로-15-메틸-2,11,16,20,21,24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료제,

(i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포를 가지는 대상에서 더 효과적일 수 있음을 결정하는 단계.

청구항 48

다음 단계를 포함하는, 대상에서 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제의 치료 효능 예상방법:

단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 이용한 치료제, (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포를 가지는 대상에서 더 효과적일 수 있음을 결정하는 단계.

청구항 49

암에 걸린 대상에서, 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함하는 치료의 효능을 예상하는 방법으로서:

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복사마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복사마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복사마이드;

(R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-

1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 18, 22, 23, 26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-1(26), 7, 9, 11, 20(27), 21, 24-헵타엔-19-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-12-옥사-2, 16, 20, 21, 24, 26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24), 7(26), 8, 10, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-헵타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;

(6R)-9-플루오로-13, 16-다이옥사-2, 11, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-헵타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

(6R)-9, 15, 15-트라이플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 13S)-9-플루오로-13-메틸-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-헵타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;

(6R)-9-플루오로-15, 15-다이메틸-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(15S)-4, 4, 9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15S)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-헵타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온; 및

(6R, 15R)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-헵타코사-

1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염,

상기 방법은 다음 단계를 포함함:

다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 화합물:

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 18, 22, 23, 26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-1(26), 7, 9, 11, 20(27), 21, 24-헵타엔-19-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-12-옥사-2, 16, 20, 21, 24, 26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24), 7(26), 8, 10, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;

(6R)-9-플루오로-13, 16-다이옥사-2, 11, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

(6R)-9, 15, 15-트라이플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 13S)-9-플루오로-13-메틸-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]펜타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;

(6R)-9-플루오로-15, 15-다이메틸-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(15S)-4, 4, 9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15S)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온; 및

(6R, 15R)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료제,

(i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포를 가지는 대상에서 더 효과적일 수 있음을 결정하는 단계.

청구항 50

다음 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상의 치료 방법:

(a) 제 1 Trk 억제제의 하나 또는 그 이상의 용량들을 일정 시기 동안 대상에 투여하는 단계;

(b) 단계 (a) 이후, 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및

(c) (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의

아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유한 대상에게, 단일치료요법으로서 단계 (a)의 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료 또는 제 2 Trk 억제제를 투여하는 단계; 또는

(d) (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상에게 단계 (a)의 Trk 억제제의 추가 용량들을 투여하는 단계.

청구항 51

청구항 50에 있어서, 단계 (a)의 제 1 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는 방법: 엔트렉티닙 (N-[5-(3,5-다이플루오로-벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(테트라하이드로-피란-4-일아미노)-벤즈아마이드); (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복시아마이드 설페이트; 카보잔티닙 ((N-(4-((6,7-다이메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로페인-1,1-다이카르복시아마이드)); 도바티닙 (4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 모노 2-하이드록시프로파노에이트 하이드레이트); 벨리자티닙 (4-플루오로-N-(6-((4-(2-하이드록시프로판-2-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((1s,4s)-4-(아이소프로필카르바모일)사이클로헥실)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤즈아마이드); 시트라바티닙 (N-(3-플루오로-4-((2-(5-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)싸이노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-N-(4-플루오로페닐)사이클로프로페인-1,1-다이카르복시아마이드); PLX7486; 알티라티닙 (N-(4-((2-(사이클로프로페인카르복시아마이드)피리딘-4-일)옥시)-2,5-다이플루오로페닐)-N-(4-플루오로페닐)사이클로프로페인-1,1-다이카르복시아마이드); AZD7451 ((S)-N-(1-(5-플루오로피리미딘-2-일)에틸)-3-(5-아이소프로폭시-1H-피라졸-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-아민).

청구항 52

다음 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택 방법:

(a) 제 1 Trk 억제제의 하나 또는 그 이상의 용량들을 일정 시기 동안 대상에 투여하는 단계;

(b) 단계 (a) 이후, 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및

(c) (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675,

685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 위해, 단일치료요법으로서 단계 (a)의 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료 또는 제 2 Trk 억제제를 선택하는 단계; 또는

(d) (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상을 위해 단계 (a)의 제 1 Trk 억제제의 추가 용량들을 선택하는 단계.

청구항 53

다음 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택 방법:

(a) 제 1 Trk 억제제의 하나 또는 그 이상의 용량들을 일정 시기 동안 대상에 투여하는 단계;

(b) 단계 (a) 이후, 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및

(c) (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 위해,

다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함하는 치료를 선택하는 단계:

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복사마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복사마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복사마이드;

(R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-

1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 18, 22, 23, 26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-1(26), 7, 9, 11, 20(27), 21, 24-헵타엔-19-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-12-옥사-2, 16, 20, 21, 24, 26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24), 7(26), 8, 10, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-헵타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;

(6R)-9-플루오로-13, 16-다이옥사-2, 11, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-헵타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

(6R)-9, 15, 15-트라이플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 13S)-9-플루오로-13-메틸-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-헵타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;

(6R)-9-플루오로-15, 15-다이메틸-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(15S)-4, 4, 9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15S)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-헵타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온; 및

(6R, 15R)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-헵타코사-

1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염; 또는

(d) (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상을 위해 제 1 Trk 억제제의 추가 용량들을 선택하는 단계.

청구항 54

다음 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택 방법:

- (a) 제 1 Trk 억제제의 하나 또는 그 이상의 용량들을 일정 시기 동안 대상에 투여하는 단계;
- (b) 단계 (a) 이후, 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및
- (c) (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 위해,

다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함하는 치료:

- (R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;
- (R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;
- (R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;
- (R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;
- (R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;
- (R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;
- (R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 18, 22, 23, 26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-1(26), 7, 9, 11, 20(27), 21, 24-헵타엔-19-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-12-옥사-2, 16, 20, 21, 24, 26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24), 7(26), 8, 10, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;

(6R)-9-플루오로-13, 16-다이옥사-2, 11, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

(6R)-9, 15, 15-트라이플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 13S)-9-플루오로-13-메틸-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-펜타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;

(6R)-9-플루오로-15, 15-다이메틸-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(15S)-4, 4, 9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15S)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온; 및

(6R, 15R)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-

1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염;

및 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법을 선택하는 단계; 또는

(d) (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상을 위해 제 1 Trk 억제제의 추가 용량들을 선택하는 단계.

청구항 55

다음 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택 방법:

(a) 암에 걸린 그리고 이전에 하나 또는 그 이상의 용량의 제 1 Trk 억제제를 투여받았던 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가, (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 아미노산 위치 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계;

(b) (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유한 대상에 대해, 단일치료요법으로서 단계 (a)의 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료 또는 제 2 Trk 억제제를 선택하는 단계; 또는

(c) (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상에 대해 단계 (a)의 제 1 Trk 억제제의 추가 용량들을 선택하는 단계.

청구항 56

다음 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택 방법:

(a) 암에 걸린 그리고 이전에 하나 또는 그 이상의 용량의 제 1 Trk 억제제를 투여받았던 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가, (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는

(iii) 아미노산 위치 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계;

(b) (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 위해,

다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함하는 치료를 선택하는 단계:

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R,15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2,11,18,22,23,26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-

1(26), 7, 9, 11, 20(27), 21, 24-헵타엔-19-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-12-옥사-2, 16, 20, 21, 24, 26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.17.11.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24), 7(26), 8, 10, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;

(6R)-9-플루오로-13, 16-다이옥사-2, 11, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

(6R)-9, 15, 15-트라이플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 13S)-9-플루오로-13-메틸-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.17.11.0^{2,6}.0^{20,24}]펜타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;

(6R)-9-플루오로-15, 15-다이메틸-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(15S)-4, 4, 9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15S)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온; 및

(6R, 15R)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염; 또는

(c) (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상에 대해 제 1 Trk 억제제의 추가 용량들을 선택하는 단계.

청구항 57

다음 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택 방법:

(a) 암에 걸린 그리고 이전에 하나 또는 그 이상의 용량의 제 1 Trk 억제제를 투여받았던 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가, (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 아미노산 위치 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계;

(b) (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 위해,

다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함하는 치료:

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R,15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2,11,18,22,23,26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-1(26),7,9,11,20(27),21,24-헵타엔-19-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2,17,21,22,25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-

1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-12-옥사-2, 16, 20, 21, 24, 26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24), 7(26), 8, 10, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;

(6R)-9-플루오로-13, 16-다이옥사-2, 11, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

(6R)-9, 15, 15-트라이플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 13S)-9-플루오로-13-메틸-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-펜타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;

(6R)-9-플루오로-15, 15-다이메틸-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(15S)-4, 4, 9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15S)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온; 및

(6R, 15R)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염;

및 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법을 선택하는 단계; 또는

(c) (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상에 대해 제 1 Trk 억제제의 추가 용량들을 선택하는 단계.

청구항 58

청구항 1-57 중 어느 한 항에 있어서, 암은 다음으로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는 방법: 선암, 부신 피질 암종, 부신 신경아세포종, 항문 편평세포 암종, 맹장 선암, 방광 요로상피 암종, 담관 선암, 방광 암종, 방광 요로상피 암종, 뼈 척색종, 골수 만성 골수성 백혈병, 골수 비-림프성 급성 골수성 백혈병, 골수 림프 증식성 질환, 골수 다중 골수종, 골 육종, 뇌 성상세포종, 뇌 교아종, 뇌 수모세포종, 뇌 수막종, 뇌 희소돌기아교세포종, 유방 선양낭 암종, 유방 암종, 유방 관상피내암종, 유방 침습성 관 암종, 유방 침습성 소엽 암종, 유방 화생 암종, 자궁 경관 신경내분비 암종, 자궁 경관 편평세포 암종, 결장 선암, 결장 암양종 종양, 십이지장 선암, 자궁내막 종양, 식도 선암, 식도 및 위 암종, 눈 안구내 흑색종, 눈 안구내 편평세포 암종, 눈 누관 암종, 나팔관 장액성암종, 담낭 선암, 담낭 사구 종양, 위식도 접합부 선암, 두경부 선양낭 암종, 두경부 암종, 두경부 신경아세포종, 두경부 편평세포 암종, 신장 발색단 암종, 신장 수질 암종, 신장 신세포 암종, 신장 콩팥유두암종, 신장 육종성 암종, 신장 요로상피 암종, 신장 암종, 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 간 담관암종, 간 간세포 암종, 간 암종, 폐 선암, 폐 선편평성 암종, 폐 이상 암양종, 폐 암육종, 폐 거대 세포 신

경내분비 암종, 폐 비-소세포 폐 암종, 폐 육종, 폐 육종성 암종, 폐 소세포 암종, 폐 소세포 미분화 암종, 폐 편평세포 암종, 상부 호흡소화관 편평세포 암종, 상부 호흡소화관 암종, 림프절 림프종 확산성 거대 B 세포, 림프절 림프종 소낭 림프종, 림프절 림프종 중격 B 세포, 림프절 림프종 형질모세포 폐 선암, 림프종 소낭 림프종, 림프종, 비-호지킨, 비인두 및 부비강 미분화 암종, 난소 암종, 난소 암육종, 난소 투명 세포 암종, 난소 상피 암종, 난소 과립막 세포 종양, 난소 장액성 암종, 췌장 암종, 췌장 관 선암, 췌장 신경내분비 암종, 복막 중피종, 복막 장액성 암종, 태반 융모막암종, 늑막 중피종, 전립선 선포 선암, 전립선 암종, 직장 선암, 직장 편평세포 암종, 피부부속기 암종, 피부기저 세포 암종, 피부흑색종, 피부메르켈 세포 암종, 피부편평세포 암종, 소장 선암, 소장 위장의 기질성 종양 (GISTs), 대장/결장 암종, 대장 선암, 연조직 혈관육종, 연조직 유방육종, 연조직 혈관내피종, 연조직 염증성 근섬유모세포 종양, 연조직 평활근육종, 연조직 지질육종, 연조직 신경아세포종, 연조직 결신경절종, 연조직 위관성 유사상피 세포 종양, 연조직 육종, 연조직 활액 육종, 위 선암, 위 선암 확산성-유형, 위 선암 장내 유형, 위 선암 장내 유형, 위 평활근육종, 흉선 암종, 흉선 림프구성 흉선종, 갑상선 유두 암종, 원발부위 불명 선암, 원발부위 불명 암종, 원발부위 불명 악성 신생물, 림프성 신생물, 원발부위 불명 흑색종, 원발부위 불명 육종성 암종, 원발부위 불명 편평세포 암종, 불명 미분화 신경내분비 암종, 원발부위 불명 미분화 소세포 암종, 자궁 암육종, 자궁 내막의 선암, 자궁 내막의 선암 자궁내막, 자궁 내막의 선암 유두 장액성, 및 자궁 평활근육종.

청구항 59

청구항 1-58 중 임의의 한 항에 있어서, 여기에서 이 대상은 암을 가지고 있는 것으로 이미 확인되거나 또는 진단받았음을 특징으로 하는 방법.

청구항 60

다음 단계를 포함하는, 대상의 Trk 억제제-내성 암의 발병 위험 결정방법:

대상으로부터 얻은 시료의 세포가 (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및

(i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 세포를 보유한 대상을, 증가된 Trk 억제제-내성 암 발병 가능성을 가지는 것으로 확인하는 단계.

청구항 61

다음 단계를 포함하는, 대상의 Trk 억제제-내성 암의 발병 위험 결정방법:

(i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675,

685, 686, 696, 및 705를 가지는 세포를 보유한 대상을, 증가된 Trk 억제제-내성 암 발병 가능성을 가지는 것으로 확인하는 단계.

청구항 62

다음 단계를 포함하는, 대상에서 Trk 억제제-내성 암의 존재의 결정방법:

대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및

(i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유한 대상이 Trk 억제제-내성 암을 가짐을 결정하는 단계.

청구항 63

다음 단계를 포함하는, 대상에서 Trk 억제제-내성 암의 존재의 결정방법:

(i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유한 대상이 Trk 억제제-내성 암을 가짐을 결정하는 단계.

청구항 64

청구항 60-63 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 대상은 암에 걸린 것으로 의심됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 65

청구항 60-63 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 대상은 하나 또는 그 이상의 암 증상을 가짐을 특징으로 하는 방법.

청구항 66

청구항 60-63 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 암에 걸린 것으로 이미 확인되거나 또는 진단받았음을 특징으로 하는 방법.

청구항 67

청구항 60-66 중 어느 한 항에 있어서, 암은 다음으로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는 방법: 선암, 부신 피질 암종, 부신 신경아세포종, 항문 편평세포 암종, 맹장 선암, 방광 요로상피 암종, 담관 선암, 방광 암종, 방광 요로상피 암종, 뼈 척색종, 골수 만성 골수성 백혈병, 골수 비-림프성 급성 골수성 백혈병, 골수 림프 증식성 질환, 골수 다중 골수종, 골 육종, 뇌 성상세포종, 뇌 교아종, 뇌 수모세포종, 뇌 수막종, 뇌 희소돌

기아교세포종, 유방 선양낭 암종, 유방 암종, 유방 관상피내암종, 유방 침습성 관 암종, 유방 침습성 소엽 암종, 유방 화생 암종, 자궁 경관 신경내분비 암종, 자궁 경관 편평세포 암종, 결장 선암, 결장 암양종 종양, 십이지장 선암, 자궁내막 종양, 식도 선암, 식도 및 위 암종, 눈 안구내 흑색종, 눈 안구내 편평세포 암종, 눈 누관 암종, 나팔관 장액성암종, 담낭 선암, 담낭 사구 종양, 위식도 접합부 선암, 두경부 선양낭 암종, 두경부 암종, 두경부 신경아세포종, 두경부 편평세포 암종, 신장 발색단 암종, 신장 수질 암종, 신장 신세포 암종, 신장 콩팥유두암종, 신장 육종성 암종, 신장 요로상피 암종, 신장 암종, 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 간 담관암종, 간 간세포 암종, 간 암종, 폐 선암, 폐 선편평성 암종, 폐 이상 암양종, 폐 암육종, 폐 거대 세포 신경내분비 암종, 폐 비-소세포 폐 암종, 폐 육종, 폐 육종성 암종, 폐 소세포 암종, 폐 소세포 미분화 암종, 폐 편평세포 암종, 상부 호흡소화관 편평세포 암종, 상부 호흡소화관 암종, 림프절 림프종 확산성 거대 B 세포, 림프절 림프종 소낭 림프종, 림프절 림프종 중격 B 세포, 림프절 림프종 형질모세포 폐 선암, 림프종 소낭 림프종, 림프종, 비-호지킨, 비인두 및 부비강 미분화 암종, 난소 암종, 난소 암육종, 난소 투명 세포 암종, 난소 상피 암종, 난소 과립막 세포 종양, 난소 장액성 암종, 췌장 암종, 췌장 관 선암, 췌장 신경내분비 암종, 복막 중피종, 복막 장액성 암종, 태반 융모막암종, 늑막 중피종, 전립선 선포 선암, 전립선 암종, 직장 선암, 직장 편평세포 암종, 피부부속기 암종, 피부기저 세포 암종, 피부흑색종, 피부메르켈 세포 암종, 피부편평세포 암종, 소장 선암, 소장 위장의 기질성 종양 (GISTs), 대장/결장 암종, 대장 선암, 연조직 혈관육종, 연조직 유방 육종, 연조직 혈관내피종, 연조직 염증성 근섬유모세포 종양, 연조직 평활근육종, 연조직 지질육종, 연조직 신경아세포종, 연조직 결신경절종, 연조직 위관성 유사상피 세포 종양, 연조직 육종, 연조직 활액 육종, 위 선암, 위 선암 확산성-유형, 위 선암 장내 유형, 위 선암 장내 유형, 위 평활근육종, 흉선 암종, 흉선 림프구성 흉선 종, 갑상선 유두 암종, 원발부위 불명 선암, 원발부위 불명 암종, 원발부위 불명 악성 신생물, 림프성 신생물, 원발부위 불명 흑색종, 원발부위 불명 육종성 암종, 원발부위 불명 편평세포 암종, 불명 미분화 신경내분비 암종, 원발부위 불명 미분화 소세포 암종, 자궁 암육종, 자궁 내막의 선암, 자궁 내막의 선암 자궁내막, 자궁 내막의 선암 유두 장액성, 및 자궁 평활근육종.

청구항 68

청구항 60에 있어서, 대상으로부터 얻은 시료의 세포가 (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는지 여부를 결정하는 단계는, 시료의 세포에서 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 및/또는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 및/또는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이의 존재를 결정하기 위한 분석을 실시하는 단계를 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 69

청구항 62에 있어서, 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는지 여부를 결정하는 단계는, 시료의 암 세포에서 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 및/또는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 및/또는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이의 존재를 결정하기 위한 분석을 실시하는 단계를 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 70

청구항 68 또는 69에 있어서, 상기 분석은 변성 구배 겔 전기 영동 (DGGE), 온도 구배 겔 전기 영동 (TGGE), 온도 구배 모세관 전기 영동, 단일 가닥 형태 다형 분석, 분자 비콘 분석, 동적 하이브리드화 분석, PCR-기반 분석 및 변성 고성능 액체 크로마토 그래피에서 선택됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 71

청구항 68 또는 69에 있어서, 상기 분석은 최소한 하나의 점 돌연변이를 포함하는 NTRK1 유전자의 단편을 서열화하는 단계를 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 72

청구항 60 또는 61에 있어서, 증가된 Trk 억제제-내성 암 발병 가능성을 가지는 것으로 결정된 대상에서 Trk 억제제-내성 암의 진단을 확정(confirm)하는 단계를 추가로 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 73

청구항 1-72 중 어느 한 항에 있어서, TrkA 단백질은 G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, 및 Y676S의 아미노산 치환들 중 하나 또는 그 이상을 포함하고; , 및/또는 TrkB 단백질은 G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, 및 G713S의 아미노산 치환들 중 하나 또는 그 이상을 포함하고, 및/또는 TrkC 단백질은 G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, 및 G696A의 아미노산 치환들 중 하나 또는 그 이상을 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 74

다음 단계를 포함하는, 포유동물 세포에서 Trk 키나제 활성의 억제 방법:

포유동물 세포가 (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 포함함을 결정하는 단계; 및

상기 포유동물 세포를 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 화합물과 접촉시키는 단계:

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아세트딘-1-카르복사마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;

(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아세트딘-1-카르복사마이드;

(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;

(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아세트딘-1-카르복사마이드;

(R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아세트딘-1-카르복사마이드;

(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 18, 22, 23, 26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-1(26), 7, 9, 11, 20(27), 21, 24-헵타엔-19-온;

(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R)-12-옥사-2, 16, 20, 21, 24, 26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24), 7(26), 8, 10, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-헵타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;

(6R)-9-플루오로-13, 16-다이옥사-2, 11, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-헵타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

(6R)-9, 15, 15-트라이플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 13S)-9-플루오로-13-메틸-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-헵타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;

(6R)-9-플루오로-15, 15-다이메틸-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(15S)-4, 4, 9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

(6R, 15S)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-헵타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온; 및

(6R, 15R)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-헵타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.

청구항 75

다음을 포함하는 키트:

TrkA 단백질에서 아미노산 위치들 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676 중 하나에서의 돌연변이를 인코딩하는 NTRK1 유전자의 단편에 각각 특이적으로 혼성화하는 하나 또는 그 이상의 프로브; 및/또는

TrkB 단백질에서 아미노산 위치들 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702 중 하나에서의 돌연변이를 인코딩하는 NTRK2 유전자의 단편에 각각 특이적으로 혼성화하는 하나 또는 그 이상의 프로브; 및/또는

TrkC 단백질에서 아미노산 위치들 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705 중 하나에서의 돌연변이를 인코딩하는 NTRK3 유전자의 단편에 각각 특이적으로 혼성화하는 하나 또는 그 이상의 프로브.

청구항 76

청구항 75에 있어서, 다음을 포함함을 특징으로 하는 키트:

TrkA 단백질에서 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 돌연변이를 인코딩하는 NTRK1 유전자의 단편에 각각 특이적으로 혼성화하는 하나 또는 그 이상의 프로브: G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, 및 Y676S; 및/또는

TrkB 단백질에서 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 돌연변이를 인코딩하는 NTRK1 유전자의 단편에 각각 특이적으로 혼성화하는 하나 또는 그 이상의 프로브: G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, 및 G713S; 및/또는

TrkC 단백질에서 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 돌연변이를 인코딩하는 NTRK3 유전자의 단편에 각각 특이적으로 혼성화하는 하나 또는 그 이상의 프로브: G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, 및 G696A.

청구항 77

청구항 75 또는 76에 있어서, 하나 또는 그 이상의 프로브는 탐지가 가능한 프로브로 라벨됨을 특징으로 하는 키트.

청구항 78

청구항 75-77 중 어느 한 항에 있어서, 하나 또는 그 이상의 프로브는 기질에 공유적으로 부착됨을 특징으로 하는 키트.

청구항 79

청구항 78에 있어서, 상기 기질은 필름, 플레이트, 또는 비드임을 특징으로 하는 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원들에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2015년 10월 26일자로 제출된 미국 가특허 출원 번호 62/246,580; 2016+년 10월 16일자로 제출된 미국 가특허 출원 번호 62/242,669; 그리고 2015년 11월 4일자로 제출된 미국 가특허 출원 번호 62/250,756에 대해 우선권을 주장하며, 이들 출원은 전문이 본 출원에 참고자료로 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 유전학, 약리유전학 및 암 생물학의 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005]

배경

[0006]

트로포미오신-관련 키나제 (TRK)는 다수의 조직 유형들에서 발견되는 뉴로트로핀 수용체들의 수용체 티로신 키나제 군 (family)이다. TRK 원종양 유전자 (proto-oncogene)군의 세 가지 구성원이 기재되어있다: TrkA, TrkB, 및 TrkC, 이들은 각각 *NTRK1*, *NTRK2*, 및 *NTRK3* 유전자에 의해 인코딩된다. TRK 수용체 군은 뉴런의 시냅스의 성장 및 기능, 기억 발달 및 유지 및 허혈 또는 다른 유형의 손상 후 뉴런의 보호를 포함하는 신경 발생에 관여한다(Nakagawara, *Cancer Lett.* 169:107-114, 2001).

[0007]

TRK는 트로포미오신-3 (TPM3) 유전자의 5' 서열과 신경영양성 티로신 키나제, 수용체, 유형 1 유전자 (*NTRK1*)의 3' 영역에 의해 인코딩된 키나제 도메인이 포함된 종양유전자 융합으로서 결장직장암 세포주로부터 처음 확인되었다 (Pulciani 외, *Nature* 300:539-542, 1982; Martin-Zanca 외, *Nature* 319:743-748, 1986). TRK 유전자 융합체는, ALK 및 ROS1이 종양의 성장을 구동시키는 것으로 밝혀졌다는 것, 그리고 표적 약물에 의해 임상에서 성공적으로 억제될 수 있다는 것과 같은, 다른 종양발생적 융합에 관한 잘-정립된 패러다임을 따른다(Shaw 외, *New Engl. J. Med.* 371:1963-1971, 2014; Shaw 외, *New Engl. J. Med.* 370:1189-1197, 2014). 종양 발생적 TRK 융합체는 암 세포 증식을 유도하고, MAPK 및 AKT와 같은 중요한 암-관련 하류 신호전달 경로에 관여한다 (Vaishnavi et al., *Cancer Discov.* 5:25-34, 2015). *NTRK1* 및 이의 관련 TRK 군 구성원인 *NTRK2* 및 *NTRK3*과 관련된 수많은 종양발생적 재배열이 발견되었다(Vaishnavi et al., *Cancer Disc.* 5:25-34, 2015; Vaishnavi et al., *Nature Med.* 19:1469-1472, 2013) et al., *Cancer Disc.* 5:25-34, 2015; Vaishnavi et al., *Nature Med.* 19:1469-1472, 2013). 다수의 상이한 5' 유전자 융합체 파트너가 확인되었지만, 모두 틀내(in-frame), 손상되지 않은 TRK 키나제 도메인을 공유한다. 다양한 Trk 억제제들이 암을 치료하기 위해 개발되었다(가령, U.S. 공개 특허 출원 번호. 62/080,374, 국제 공개 특허출원. WO 11/006074, WO 11/146336, WO 10/033941, and WO 10/048314, 및 U.S. 특허 8,933,084, 8,791,123, 8,637,516, 8,513,263, 8,450,322, 7,615,383, 7,384,632, 6,153,189, 6,027,927, 6,025,166, 5,910,574, 5,877,016, 및 5,844,092).

발명의 내용

[0008]

요약

[0009]

본 발명은 Trk 억제제-내성 *NTRK1*, *NTRK2*, 및 *NTRK3* 돌연변이의 발견에 기초한 것이다. 이러한 발견으로부터, 본 출원은 암에 걸린 대상의 치료 방법, 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택 방법, Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 위해 암에 걸린 대상을 선택하는 방법, 암에 걸린 대상이 Trk 억제제를 이용한 치료에 긍정적 반응을 가질 가능성을 결정하는 방법, 암에 걸린 대상에서 Trk 억제제의 효능을 예측하는 방법, 대상의 Trk 억제제-내성 암 발병 위험을 결정하는 방법, 및 대상에서 Trk 억제제-내성 암의 존재를 결정하는 방법을 제공한다. 일부 구체예들에서, 본 출원에서 제공되는 방법들은 부분적으로 대상이 다음을 가지는 세포를 가지는지 여부를 결정하는 것에 기반한다: (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 *NTRK1* 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 *NTRK2* 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 *NTRK3* 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705. *NTRK1* 및/또는 *NTRK2*, 및/또는 *NTRK3*에서 최소한 하나의 점 돌연변이를 탐지하는 키트가 또한 제공된다.

[0010]

본 출원에 기재된 바와 같은 Trk 억제제-내성 돌연변이 (예컨대, (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 *NTRK1* 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 *NTRK2* 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 *NTRK3* 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705)를 가지는 세포들을 가지

는 대상의 탐지 및 확인은, 예를 들면, 치료 섭생법을 변화시킴으로써 (예컨대, 대상체에 투여되는 Trk 억제제를 변화시킴으로써 또는 추가적인 항암제 또는 항암 치료요법을 추가함으로써) 또는 Trk 억제제-내성 돌연변이의 존재시 유효한 Trk 억제제 (예컨대, 표 5의 화합물들 중 하나 또는 그 이상, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염)를 투여함으로써 대상의 치료를 개선시킬 수 있다.

[0011] 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암 (예컨대, 본 출원에 기재된 또는 해당 분야에 공지된 임의의 암)에 걸린 대상의 치료방법을 제공한다: 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가진 대상을 확인하는 단계; 및 단일 치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 상기 확인된 대상에 투여하는 단계.

[0012] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암 (예컨대, 본 출원에 기재된 또는 해당 분야에 공지된 임의의 암)에 걸린 대상의 치료방법을 제공한다: 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가진 대상을 확인하는 단계; 및 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물들 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료를 상기 확인된 대상에 투여하는 단계.

[0013] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암 (예컨대, 본 출원에 기재된 또는 해당 분야에 공지된 임의의 암)에 걸린 대상의 치료방법을 제공한다: 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가진 대상을 확인하는 단계; 및 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료, 및 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법을 상기 확인된 대상에 투여하는 단계.

[0014] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암세포를 가지는 것으로 확인된 대상의 치료 방법을 제공한다: 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 대상에 투여하는 단계.

[0015] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암세포를 가지는 것으로 확인된 대상의 치료 방법을 제공한다: 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료를 대상에 투여하는 단계.

[0016] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암세포를 가지는 것으로 확인된 대상의 치료 방법을 제공한다: 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료, 및 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법을 대상에 투여하는 단계.

[0017] 또한 본 출원은 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료적 유효량의 치료를, 대상이 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가짐을 나타내는 임상 기록을 보유한 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 대상의 치료방법을 제공한다.

[0018] 또한 본 출원은 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료적 유효량의 치료를, 대상이 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가짐을 나타내는 임상 기록을 보유한 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 대상의 치료방법을 제공한다.

[0019] 또한 본 출원은 치료적 유효량의 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료, 및 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법을, 대상이 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의

돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가짐을 나타내는 임상 기록을 보유한 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 대상의 치료방법을 제공한다.

[0020]

또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상의 치료 방법을 제공한다: (a) 일정 시기 동안 상기 대상에게 제 1 Trk 억제제의 하나 또는 그 이상의 용량을 투여하는 단계; (b) 단계 (a) 이후, 상기 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 (c) 단계 (a)의 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료 또는 제 2 Trk 억제제를 단일치료요법으로서 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계; 또는 (d) 단계 (a)의 제 1 Trk 억제제의 추가 용량들을, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계.

[0021]

또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상의 치료 방법을 제공한다: (a) 일정 시기 동안 상기 대상에게 제 1 Trk 억제제의 하나 또는 그 이상의 용량을 투여하는 단계; (b) 단계 (a) 이후, 상기 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 (c) 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계; 또는 (d) 추가 용량들의 제 1 Trk 억제제를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계.

[0022]

또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상의 치료 방법을 제공한다: (a) 일정 시기 동안 상기 대상에게 제 1 Trk 억제제의 하나 또는 그 이상의 용량을 투여하는 단계; (b) 단계 (a) 이후, 상기 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 (i) 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 (c) 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료, 및 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법을, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계; 또는 (d) 추가 용량들의 제 1 Trk 억제제를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계.

[0023]

또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상의 치료 방법을 제공한다: (a) 암에 걸린 그리고 이전에 하나 또는 그 이상의 용량의 제 1 Trk 억제제를 투여받은 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; (b) 단계 (a)의 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료 또는 제 2 Trk 억제제를 단일 치료요법으로서 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계; 또는 (c) 단계 (a)의 Trk 억제제의 추가 용량들을, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한

하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계.

[0024] 이러한 방법들의 일부 구체예들은 단계 (a)의 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료 또는 제 2 Trk 억제제를 단일치료요법으로서 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 방법들의 일부 구체예들은 단계 (a)의 제 1 Trk 억제제의 추가 용량들을 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0025] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상의 치료 방법을 제공한다: (a) 암에 걸린 그리고 이전에 하나 또는 그 이상의 용량의 제 1 Trk 억제제를 투여받은 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 지 여부를 결정하는 단계; (b) 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계; 또는 (c) 추가 용량들의 제 1 Trk 억제제를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계.

[0026] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상의 치료 방법을 제공한다: (a) 암에 걸린 그리고 이전에 하나 또는 그 이상의 용량의 제 1 Trk 억제제를 투여받은 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 지 여부를 결정하는 단계; (b) 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료, 및 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법을, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계; 또는 (c) 추가 용량들의 제 1 Trk 억제제를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계.

[0027] 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암 (예컨대, 본 출원에 기재된 또는 해당 분야에 공지된 임의의 암)에 걸린 대상을 위한 치료 선택 방법을 제공한다: 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가진 대상을 확인하는 단계; 및 Trk 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 상기 확인된 대상을 위해 선택하는 단계.

[0028] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암 (예컨대, 본 출원에 기재된 또는 해당 분야에 공지된 임의의 암)에 걸린 대상을 위한 치료 선택방법을 제공한다: 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가진 대상을 확인하는 단계; 및 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료를 상기 확인된 대상을 위해 선택하는 단계.

[0029] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암 (예컨대, 본 출원에 기재된 또는 해당 분야에 공지된 임의의 암)에 걸린 대상을 위한 치료 선택방법을 제공한다: 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가진 대상을 확인하는 단계; 및 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료, 및 또 다른 항암제 또

는 항암 치료요법을 상기 확인된 대상을 위해 선택하는 단계.

[0030] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택 방법을 제공한다: 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가진 것으로 확인된 대상을 위해 단일 치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 선택하는 단계. 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택 방법을 제공한다: 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가진 것으로 확인된 대상을 위해 선택하는 단계.

[0031] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택 방법을 제공한다: 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료, 및 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법을, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가진 것으로 확인된 대상을 위해 선택하는 단계.

[0032] 본 출원은 다음 단계를 포함하는, 단일 치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 위한 암에 걸린 대상의 선택 방법을 제공한다: 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가진 대상을 확인하는 단계; 및 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 위해 상기 확인된 대상을 선택하는 단계.

[0033] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는, 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료를 위한 암에 걸린 대상의 선택 방법을 제공한다: 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가지는 대상을 확인하는 단계; 및 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료를 위해 상기 확인된 대상을 선택하는 단계.

[0034] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는, 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료, 및 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법을 위한 암에 걸린 대상의 선택 방법을 제공한다: 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가지는 대상을 확인하는 단계; 및 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료, 및 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법을 위해 상기 확인된 대상을 선택하는 단계.

[0035] 본 출원은 다음 단계를 포함하는, 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 위한 암에 걸린 대상의 선택 방법을 제공한다: 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 위해, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가지는 것으로 확인된 대상을 선택하는 단계.

[0036] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는, 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료를 위한 암에 걸린 대상의 선택 방법을 제공한다: 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료를 위해, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가지는 것으로 확인된 대상을 선택하는 단계.

[0037] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는, 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료, 및 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법을 위한 암에 걸린 대상의 선택 방법을 제공한다: 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는

그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가지는 것으로 확인된 대상을 선택하는 단계; 및 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료, 및 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법을 위해 상기 확인된 대상을 선택하는 단계.

[0038] 이들 방법의 일부 구체예는 선택된 치료를 상기 확인된 대상에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0039] 이들 방법의 일부 구체예는 확인된 대상의 임상 기록 (가령, 컴퓨터 판독 가능 매체)에 선택된 치료를 기록하는 단계를 추가로 포함한다. 예를 들면, 대상이 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료를 위해 선택됨을 기록한다. 일부 구체예들에서, 이러한 방법들은 상기 대상이 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료, 및 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법을 위해 선택됨을 상기 대상의 임상 기록 (예컨대, 컴퓨터 판독가능 매체)에 기록하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구체예들에서, 이들 방법들은 상기 대상이 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 위해 선택됨을 대상의 임상 기록 (예컨대, 컴퓨터 판독가능 매체)에 기록하는 단계를 추가로 포함한다.

[0040] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상이 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 이용한 치료에 긍정적인 반응을 보이게 될 가능성을 결정하는 방법을 제공한다: 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상이 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 이용한 치료에 긍정적인 반응을 보일 가능성이 감소됨을 결정하는 단계.

[0041] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상이 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료에 대해 긍정적인 반응을 보이게 될 가능성을 결정하는 방법을 제공한다: 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상이 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료에 대해 긍정적인 반응을 보일 가능성이 증가됨을 결정하는 단계.

[0042] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상이 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 이용한 치료에 대해 긍정적인 반응을 보일 가능성을 결정하는 방법을 제공한다: 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상이 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 이용한 치료에 긍정적인 반응을 보일 가능성이 감소됨을 결정하는 단계.

[0043] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상이 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료에 대해 긍정적인 반응을 보이게 될 가능성을 결정하는 방법을 제공한다: 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상이 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료에 대해 긍정적인 반응을 보일 가능성이 증가됨을 결정하는 단계.

[0044] 이러한 방법들의 일부 구체예들은 다음 단계를 추가로 포함한다: 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를, 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 이용한 치료에 대해 긍정적인 반응을 보일 가능성이 감소되는 것으로 결정된 대상에게 투여하는 단계. 이러한 방법들의 일부 구체예들은 다음 단계를 추가로 포함한다: 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료를, 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료에 대해 긍정적인 반응을 보일 가능성이 증가되는 것으로 결정된 대상에게 투여하는 단계.

- [0045] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상에서 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 이용한 치료 효능을 예측하는 방법을 제공한다: 상기 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 이용한 치료가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포를 보유하는 대상에서 효과적일 가능성이 더 적음을 결정하는 단계.
- [0046] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상에서 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료를 이용한 치료 효능을 예측하는 방법을 제공한다: 상기 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포를 보유하는 대상에서 효과적일 가능성이 더 적음을 결정하는 단계.
- [0047] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상에서 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 이용한 치료 효능을 예측하는 방법을 제공한다: 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 이용한 치료가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포를 보유하는 대상에서 효과적일 가능성이 더 적음을 결정하는 단계. 이들 방법들 중 일부 구체예들은 상기 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 상기 대상에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0048] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상에서 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료의 효능을 예측하는 방법을 제공한다: 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포를 보유하는 대상에서 효과적일 가능성이 더 적음을 결정하는 단계. 이러한 방법들의 일부 구체예들은 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 대상에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0049] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택방법을 제공한다: (a) 일정 시기 동안 상기 대상에게 제 1 Trk 억제제의 하나 또는 그 이상의 용량을 투여하는 단계; (b) 단계 (a) 이후, 상기 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 (c) 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 위해 단계 (a)의 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료 또는 제 2 Trk 억제제를 단일치료요법으로서 선택하는 단계; 또는 (d) 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상을 위해 단계 (a)의 제 1 Trk 억제제의 추가 용량들을 선택하는 단계.
- [0050] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택방법을 제공한다: (a) 일정 시기 동안 상기 대상에게 제 1 Trk 억제제의 하나 또는 그 이상의 용량을 투여하는 단계; (b) 단계 (a) 이후, 상기 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 (c) 표 5의 하나 또는 그 이상의

화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 위하여 선택하는 단계; 또는 (d) 추가 용량들의 제 1 Trk 억제제를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상을 위하여 선택하는 단계.

[0051] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택방법을 제공한다: (a) 일정 시기 동안 상기 대상에게 제 1 Trk 억제제의 하나 또는 그 이상의 용량을 투여하는 단계; (b) 단계 (a) 이후, 상기 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 (c) 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료, 및 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법을, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 위하여 선택하는 단계; 또는 (d) 추가 용량들의 제 1 Trk 억제제를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상을 위하여 선택하는 단계.

[0052] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택방법을 제공한다: (a) 암에 걸린 그리고 이전에 하나 또는 그 이상의 용량의 제 1 Trk 억제제를 투여받은 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; (b) 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 위하여 단계 (a)의 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료 또는 제 2 Trk 억제제를 단일치료요법으로서 선택하는 단계; 또는 (c) 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상을 위하여 단계 (a)의 제 1 Trk 억제제의 추가 용량들을 선택하는 단계.

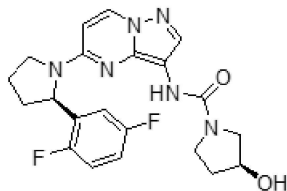
[0053] 이러한 방법들의 일부 구체예들은 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 위해 단계 (a)의 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료 또는 제 2 Trk 억제제를 단일치료요법으로서 선택하는 단계를 포함한다. 이러한 방법들의 일부 구체예들은 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상을 위해 단계 (a)의 제 1 Trk 억제제의 추가 용량들을 선택하는 단계를 포함한다.

[0054] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택방법을 제공한다: (a) 암에 걸린 그리고 이전에 하나 또는 그 이상의 용량의 제 1 Trk 억제제를 투여받은 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; (b) 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 위해 선택하는 단계; 또는 (c) 추가 용량들의 제 1 Trk 억제제를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상을 위해 선택하는 단계.

- [0055] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택방법을 제공한다: (a) 암에 걸린 그리고 이전에 하나 또는 그 이상의 용량의 제 1 Trk 억제제를 투여받은 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; (b) 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료, 및 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법을, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 위해 선택하는 단계; 또는 (c) 추가 용량들의 제 1 Trk 억제제를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상을 위해 선택하는 단계.
- [0056] 본 출원에 기재된 임의 방법들의 일부 구체예는 대상의 임상 기록 (가령, 컴퓨터 판독 가능 매체)에 선택된 치료를 기록하는 단계를 추가로 포함한다. 본 출원에 기재된 임의 방법들의 일부 구체예는 선택된 치료를 상기 대상에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0057] 본 출원에 기재된 임의의 방법들의 일부 구체예들에서, 대상은 이미 암에 걸린 것으로 확인되거나 진단받았다.
- [0058] 본 출원에 기재된 방법들의 일부 구체예들에서, 단일 치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료는 다음 중 하나 또는 그 이상을 포함하는 치료로부터 선택된다: 수술, 방사선 치료요법, 화학치료요법, 면역치료요법, 호르몬 치료요법, Trk-신호전달 경로에서 다른 키나제를 표적하는 소분자 약물, 제조합 항체, 및 줄기 세포 이식. 본 출원에 기재된 방법들의 일부 구체예들에서, 단일 치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료는 다음을 포함한다: 수술, 방사선 치료요법, 화학치료요법, 면역치료요법, 호르몬 치료요법, Trk-신호전달 경로에서 다른 키나제를 표적하는 소분자 약물, 제조합 항체, 및 줄기 세포 이식 중 하나 또는 그 이상; 및 하나 또는 그 이상의 Trk 억제제들. 본 출원에 기재된 방법들의 일부 구체예들에서, 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료는 단일치료요법으로서 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0059] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 대상의 Trk 억제제-내성 암 발병 위험 결정방법을 제공한다: 대상으로부터 얻은 시료의 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 세포를 보유한 대상을, 증가된 Trk 억제제-내성 암 발병 가능성을 가지는 것으로 확인하는 단계. 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 대상의 Trk 억제제-내성 암 발병 위험 결정방법을 제공한다: 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 증가된 Trk 억제제-내성 암 발병 가능성을 가지는 것으로 확인하는 단계. 이러한 방법들의 일부 구체예들은 증가된 Trk 억제제-내성 암 발병 가능성을 가지는 것으로 결정된 대상에서 Trk 억제제-내성 암의 진단을 확정(confirm)하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0060] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 대상에서의 Trk 억제제-내성 암의 존재 결정방법을 제공한다: 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 Trk 억제제-내성 암을 가지는 것으로 결정하는 단계. 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 대상에서의 Trk 억제제-내성 암의 존재 결정방법을 제공한다: 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 Trk 억제제-내성 암

을 가지는 것으로 결정하는 단계.

[0061] 본 출원에 기재된 임의의 방법들의 일부 구체예들에서, 제 1 Trk 억제제 (예컨대, 단계 (a)에서 제 1 Trk 억제제)는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다: 엔트렉티닙 (N-[5-(3,5-다이플루오로-벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(테트라하이드로-피란-4-일아미노)-벤즈아마이드); (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트; 카보잔티닙 ((N-(4-((6,7-다이메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로페인-1,1-다이카르복스아마이드)); 도바티닙 (4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 모노 2-하이드록시프로파노에이트 하이드레이트); 벨리자티닙 (4-플루오로-N-(6-((4-(2-하이드록시프로판-2-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((1s,4s)-4-(아이소프로필카르바모일)사이클로헥실)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤즈아마이드); 시트라바티닙 (N-(3-플루오로-4-((2-(5-((2-메톡시에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)싸이에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-N-(4-플루오로페닐)사이클로프로페인-1,1-다이카르복스아마이드); PLX7486; 알티라티닙 (N-(4-((2-(사이클로프로페인카르복스아마이드)피리딘-4-일)옥시)-2,5-다이플루오로페닐)-N-(4-플루오로페닐)사이클로프로페인-1,1-다이카르복스아마이드); AZD7451 ((S)-N-(1-(5-플루오로피리미딘-2-일)에틸)-3-(5-아이소프로폭시-1H-피라졸-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-아민). 일부 구체예들에서, 제 1 Trk 억제제 (예컨대, 단계 (a)의 제 1 Trk 억제제)는 엔트렉티닙이다. 일부 구체예들에서, 제 1 Trk 억제제 (예컨대, 단계 (a)의 제 1 Trk 억제제)는 다음 화학식 I의 화합물:



[0062] 또는 이의 하이드로겐 설페이트 염이다. 일부 구체예들에서, 제 1 Trk 억제제 (예컨대, 단계 (a)의 제 1 Trk 억제제)는 화학식 I 또는 이의 하이드로겐 설페이트 염의 화합물 (예컨대, 화학식 I-HS의 화합물)의 결정 형태이다.

[0064] 본 출원에 기재된 임의의 방법들의 일부 구체예들에서, 제 2 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다: (R)-2-페닐피롤리딘 치환된 이미다조피리다진, AZD6918, GNF-4256, GTx-186, GNF-5837, AZ623, AG-879, 알티라티닙, CT327, ARRY-470, AR-772, AR-523, AR-786, AR-256, AR-618, AZ-23, AZD7451, 카보잔티닙, CEP-701, CEP-751, PHA-739358, 도비티닙, 엔트렉티닙 (N-[5-(3,5-다이플루오로-벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(테트라하이드로-피란-4-일아미노)-벤즈아마이드), PLX7486, Go 6976, GW441756, MGCD516, ONO-5390556, PHA-848125AC, 레고라페닙, 소라페닙, 수니티닙, TSR-011, VM-902A, K252a, 4-아미노피라졸릴피리미딘, 및 치환된 피라졸로[1,5-a] 피리미딘 화합물. 본 출원에 기재된 임의의 방법들의 일부 구체예들에서, 제 2 Trk 억제제는 표 5의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염에서 선택된다.

[0065] 본 출원에 기재된 임의의 방법들의 일부 구체예들에서, 대상은 암에 걸린 것으로 의심된다. 본 출원에 기재된 임의의 방법들의 일부 구체예들에서, 대상은 하나 또는 그 이상의 암 증상을 가진다. 본 출원에 기재된 임의의 방법들의 일부 구체예들에서, 대상은 이미 암에 걸린 것으로 확인되거나 진단받았다.

[0066] 본 출원에 기재된 임의의 방법들의 일부 구체예들에서, 상기 대상으로부터 얻은 시료의 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계는 상기 시료의 세포 내 NTRK1 유전자 및/또는 NTRK2 유전자 및/또는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이의 존재를 결정하기 위한 분석을 실시하는 단계를 포함한다. 본 출원에 기재된 임의의 방법들의 일부 구체예들에서, 상기 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계는 상기 시료의 암 세포 내 NTRK1 유전자 및/또는 NTRK2 유전자 및/또는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이의 존재를 결정하기 위한 분석을 실시하는 단계를 포함한다. 본 출원에 기재된 임의의 방법의 일부 구체예들에서, 상기 분석은 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다: 변성 구배 겔 전기 영동 (DGGE), 온도 구배 겔 전기 영동 (TGGE), 온도 구배 모세관 전기 영동, 단일 가닥 형태 다형 분석, 분자 비콘 분석, 동적 하이브리드화 분석, PCR-기반 분석 및 변성 고성능 액체 크로마토 그래피. 본 출원에 기재된 임의의 방법들의 일

부 구체예들에서, 상기 분석은 최소한 하나의 점 돌연변이를 포함하는 NTRK1 유전자 및/또는 NTRK2 유전자 및/또는 NTRK3 유전자의 단편의 서열화를 포함한다.

[0067]

본 출원에 기재된 임의의 방법들의 일부 구체예들에서, 상기 암은 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다: 선암, 부신 피질 암종, 부신 신경아세포종, 항문 편평세포 암종, 맹장 선암, 방광 요로상피 암종, 담관 선암, 방광 암종, 방광 요로상피 암종, 뼈 척색종, 골수 만성 골수성 백혈병, 골수 비-림프성 급성 골수성 백혈병, 골수 림프 증식성 질환, 골수 다중 골수종, 골 육종, 뇌 성상세포종, 뇌 교아종, 뇌 수모세포종, 뇌 수막종, 뇌 회소돌기 아교세포종, 유방 선양낭 암종, 유방 암종, 유방 관상피내암종, 유방 침습성 관 암종, 유방 침습성 소엽 암종, 유방 화생 암종, 자궁 경관 신경내분비 암종, 자궁 경관 편평세포 암종, 결장 선암, 결장 암양종 종양, 십이지장 선암, 자궁내막 종양, 식도 선암, 식도 및 위 암종, 눈 안구내 흑색종, 눈 안구내 편평세포 암종, 눈 누관 암종, 나팔관 장액성암종, 담낭 선암, 담낭 사구 종양, 위식도 접합부 선암, 두경부 선양낭 암종, 두경부 암종, 두경부 신경아세포종, 두경부 편평세포 암종, 신장 발색단 암종, 신장 수질 암종, 신장 신세포 암종, 신장 콩팥 유두암종, 신장 육종성 암종, 신장 요로상피 암종, 신장 암종, 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 간 담관암종, 간 간세포 암종, 간 암종, 폐 선암, 폐 선편평성 암종, 폐 이상 암양종, 폐 암육종, 폐 거대 세포 신경내분비 암종, 폐 비-소세포 폐 암종, 폐 육종, 폐 육종성 암종, 폐 소세포 암종, 폐 소세포 미분화 암종, 폐 편평세포 암종, 상부 호흡소화관 편평세포 암종, 상부 호흡소화관 암종, 림프절 림프종 확산성 거대 B 세포, 림프절 림프종 소낭 림프종, 림프절 림프종 중격 B 세포, 림프절 림프종 형질모세포 폐 선암, 림프종 소낭 림프종, 림프종, 비-호지킨, 비인두 및 부비강 미분화 암종, 난소 암종, 난소 암육종, 난소 투명 세포 암종, 난소 상피 암종, 난소 파립막 세포 종양, 난소 장액성 암종, 췌장 암종, 췌장 관 선암, 췌장 신경내분비 암종, 복막 중피종, 복막 장액성 암종, 태반 용모막암종, 늑막 중피종, 전립선 선포 선암, 전립선 암종, 직장 선암, 직장 편평세포 암종, 피부부속기 암종, 피부기저 세포 암종, 피부흑색종, 피부메르켈 세포 암종, 피부편평세포 암종, 소장 선암, 소장 위장의 기질성 종양 (GISTs), 대장/결장 암종, 대장 선암, 연조직 혈관육종, 연조직 유방 육종, 연조직 혈관내피종, 연조직 염증성 근섬유모세포 종양, 연조직 평활근육종, 연조직 지질육종, 연조직 신경아세포종, 연조직 결신경절종, 연조직 위관성 유사상피 세포 종양, 연조직 육종, 연조직 활액 육종, 위 선암, 위 선암 확산성-유형, 위 선암 장내 유형, 위 선암 장내 유형, 위 평활근육종, 흉선 암종, 흉선 림프구성 흉선종, 갑상선 유두 암종, 원발부위 불명 선암, 원발부위 불명 암종, 원발부위 불명 악성 신생물, 림프성 신생물, 원발부위 불명 흑색종, 원발부위 불명 육종성 암종, 원발부위 불명 편평세포 암종, 불명 미분화 신경내분비 암종, 원발부위 불명 미분화 소세포 암종, 자궁 암육종, 자궁 내막의 선암, 자궁 내막의 선암 자궁내막, 자궁 내막의 선암 유두 장액성, 및 자궁 평활근육종.

[0068]

본 출원에 기재된 임의의 방법들의 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이를 포함하는 Trk 단백질질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이는 다음에서 선택될 수 있다: (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705. 본 출원에 기재된 임의의 방법들의 일부 구체예들에서, TrkA 단백질질은 다음과 같은 아미노산 치환을 하나 또는 그 이상 포함한다: G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, 및 Y676S. 본 출원에 기재된 임의의 방법들의 일부 구체예들에서, TrkB 단백질질은 다음과 같은 아미노산 치환을 하나 또는 그 이상 포함한다: G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, 및 G713S. 본 출원에 기재된 임의의 방법들의 일부 구체예들에서, TrkC 단백질질은 다음과 같은 아미노산 치환을 하나 또는 그 이상 포함한다: G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, 및 G696A.

[0069]

또한 다음을 포함하는 키트를 제공한다: TrkA 단백질질에서 아미노산 위치들 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676 중 하나에서 돌연변이를 인코딩하는 NTRK1 유전자의 단편에 각각 특이적으로 혼성화하는 하나 또는 그 이상의 프로브; 및/또는 TrkB 단백질질에서 아미노산 위치들 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702 중 하나에서 돌연변이를 인코딩하는 NTRK2 유전자의 단편에 각각 특이적으로 혼성화하는 하나 또는 그 이상의 프로브; 및/또는 TrkC 단백질질에서 아미노산 위치들 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705 중 하나에서 돌연변이를 인코딩하

는 NTRK3 유전자의 단편에 각각 특이적으로 혼성화하는 하나 또는 그 이상의 프로브. 이러한 키트에 관한 일부 구체예들은 다음을 포함한다: TrkA 단백질에서 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 돌연변이를 인코딩하는 NTRK1 유전자의 단편에 각각 특이적으로 혼성화하는 하나 또는 그 이상의 프로브: G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, 및 Y676S; 및/또는 TrkB 단백질에서 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 돌연변이를 인코딩하는 NTRK2 유전자의 단편에 각각 특이적으로 혼성화하는 하나 또는 그 이상의 프로브: G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, 및 G713S; 및/또는 TrkC 단백질에서 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 돌연변이를 인코딩하는 NTRK3 유전자의 단편에 각각 특이적으로 혼성화하는 하나 또는 그 이상의 프로브: G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, 및 G696A. 본 출원에 기재된 임의의 키트의 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 프로브는 탐지가능한 프로브로 표시된다. 본 출원에 기재된 임의의 키트의 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 상기 프로브는 기질 (예를 들어, 필름, 플레이트 또는 비드)에 공유 결합된다.

- [0070] 본 출원에서 사용되는, 명사 앞에 있는 단어 "하나 (a)"는 하나 또는 이상의 특정 명사를 나타낸다. 예를 들면, 어구 "하나의 세포"는 "하나 또는 그 이상의 세포들"을 나타낸다.
- [0071] 용어 "대상"은 인간, 스포츠 또는 애완동물, 이를 테면, 말 (가령, 경주마) 또는 개 (가령, 경주개)를 포함하는 척추 동물 및 그리고 더 고등한 영양류를 의미한다. 일부 구체예들에서, 이 대상은 인간이다.
- [0072] 용어 "치료하는" 또는 "치료를 위한 긍정적인 반응"이란 암에 걸린 대상의 병태 개선을 의미하는데, 가령, (가령, 치료를 받지 않거나 또는 상이한 치료를 받은 유사한 암에 걸린 대상에서 하나 또는 그 이상의 측정(들)과 비교하여, 또는 동일한 대상에서 치료 받기 전의 하나 또는 그 이상의 측정(들)과 비교하여) 대상에서 하나 또는 그 이상의 종양(들)의 크기 감소, 대상에서 하나 또는 그 이상의 종양(들)의 성장률의 감소 또는 실질적 변화없음, 대상에서 전이 감소, 그리고 대상에서 차도 기간의 증가중 하나 또는 그 이상을 의미한다. 암에 걸린 대상에서의 치료에 대한 반응을 평가하기 위한 부가적인 측정법은 해당 분야에 공지되어있다.
- [0073] 용어 "점 돌연변이(point mutation)"는 유전자에 의해 인코딩된 단백질에서 단일 아미노산 변화를 일으키는 유전자의 뉴클레오타이드 서열의 변화를 의미한다. 예를 들면, 유전자의 점 돌연변이는 유전자에 의해 인코딩된 단백질에서 단일 아미노산의 결실을 초래할 수 있거나, 또는 인코딩된 단백질의 야생형 형태의 아미노산의 상이한 아미노산으로의 치환을 초래할 수 있다. NTRK1, NTRK2 및 NTRK3 유전자의 점 돌연변이의 비-제한적인 예가 본 출원에 기재되어 있다.
- [0074] 구절 "유의 수준의 발암물질"이란 (가령, 동일한 수준의 발암물질에 노출되지 않았거나 또는 탐지할 수 없는 양의 발암 물질에 노출된 대상과 비교하여) 대상에서 암 발생 가능성을 증가(가령, 통계학적으로 유의적인 증가)시키는 것으로 알려진 발암 물질에 노출 수준을 의미한다.
- [0075] 본 출원에서 사용되는, "제 1 Trk 키나제 억제제" 또는 "제 1 Trk 억제제"는 본 출원에 정의된 바와 같은 표 5의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하지 않는, 본 출원에 기재된 Trk 억제제이다. 본 출원에서 사용되는, "제 2 Trk 키나제 억제제" 또는 "제 2 Trk 억제제"는 본 출원에 기재된 바와 같은 표 5의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 본 출원에 기재된 Trk 억제제이다. 제 1 및 제 2 Trk 억제제가 본 출원에서 제공되는 하나의 방법에 존재할 경우, 제 1 및 제 2 Trk 키나제 억제제들은 상이하다.
- [0076] 용어 "단일치료요법"은 특정 장애 또는 질환을 치료하기 위한 단일 약물의 사용을 의미한다.
- [0077] 달리 정의되지 않는 한, 본 출원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 해당 분야의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 가진다. 본 발명에서 사용하기 위한 방법들 및 재료들이 본 출원에 기재되어 있으며; 해당 분야에 공지된 그 밖의 적합한 방법 및 재료들 또한 사용될 수 있다. 재료, 방법 및 실시예들은 단지 설명을 위한 것이며 제한을 하고자 하는 것이 아니다. 본 출원에서 언급된 모든 간행물, 특허 출원들, 특허들, 절차들, 데이터베이스 목록들, 및 그 밖의 다른 참고문헌들은 전부 본 출원에 참고문헌으로 포함된다. 의미가 충돌하는 경우, 정의를 포함한 본 출원의 상세한 설명의 내용이 우선한다.
- [0078] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 다음의 상세한 설명 및 도면 및 청구항으로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0079] 도면의 설명

도 1은 실시예 1에서 사용되는 실험 방법들의 흐름도이다.

도 2는 Trk 억제제-내성 아미노산 치환 중 일부의 위치를 보여주는 TrkA의 결정 구조이다.

도 3은 Trk 억제제-내성 아미노산 치환 중 일부의 위치를 보여주는 다이어그램이다.

도 4는 상이한 농도의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트 (화합물 A)에서 Trk 억제제 내성 돌연변이 중 하나를 포함하는 MPRIP-NTRK1 융합 단백질을 발현시키는 세포들의 POC에 관한 그래프이다.

도 5는 실시예 3에서 사용되는 실험 방법들의 흐름도이다.

도 6A는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트 (화합물 A)로부터 분리된 돌연변이의 빈도 및 화합물 A의 용량을 나타내는 그래프이다.

도 6B는 선택된 단백질 도메인 및 확인된 내성 돌연변이를 가지는 RIP-TRKA (MPRIP-NTRK1에 의해 인코딩됨)의 도식이다.

도 6C는 TRK 억제제 AZ-23 (PDB 4A0J)와의 복합체에서 TRKA 키나제 도메인의 락스 모양 결정학적 구조로, 확인된 돌연변이의 위치를 보여준다.

도 7은 상이한 농도의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트 (화합물 A)에서, 확인된 특정 TrkA 억제제 내성 돌연변이를 포함하는 MPRIP-NTRK1 융합 단백질을 발현시키는 세포들의 제어 백분율에 관한 그래프이다.

도 8은 지시된 농도의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트 (화합물 A)로 2시간 동안 처리된 NIH3T3 세포들에 관한 웨스턴 블롯 분석 사진이다.

도 9A는 돌연변이들이 분리되었던 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트 (화합물 A)의 용량 및 돌연변이의 빈도를 나타내는 그래프이다.

도 9B는 선택된 단백질 도메인 및 확인된 내성 돌연변이를 가지는 TRIM24-TRKB (TRIIM24-NTRK1에 의해 인코딩됨)의 도식이다.

도 9C는 TRK 억제제 AZ-23 (PDB 4A0J)와의 복합체에서 TRKB 키나제 도메인의 락스 모양 결정학적 구조로, 확인된 돌연변이의 위치를 보여준다.

도 10은 상이한 농도의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트 (화합물 A)에서, 확인된 특정 TrkB 억제제 내성 돌연변이를 포함하는 TRIM24-NTRK2 융합 단백질을 발현시키는 세포들의 제어 백분율에 관한 그래프이다.

도 11은 지시된 농도의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트 (화합물 A)로 2시간 동안 처리된 NIH3T3 세포들에 관한 웨스턴 블롯 분석 사진이다.

도 12는 확인된 특정 TrkA 및 TrkB 돌연변이들의 IC₅₀을 보여주는 표이다.

도 13은 선택된 종양유전자들로부터 얻은 키나제 도메인들을 공지된 내성 돌연변이와 함께 정렬한 것이다. 비교를 위해 다른 약물-표적화된 키나제들에 관한 시험관내- (녹색) 또는 환자-유래 (황색) 내성 돌연변이를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

상세한 설명

NTRK1 유전자, NTRK2 유전자, 및 NTRK3 유전자 내 Trk 억제제-내성 돌연변이가 발견되었다. 이러한 발견으로부터, 본 출원은 대상이 다음을 가지는 세포를 가지는지 여부에 관한 결정에 기반한, 암에 걸린 대상의 치료 방법, 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택 방법, Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 위해 암에 걸린 대상을 선택

하는 방법, 암에 걸린 대상이 Trk 억제제를 이용한 치료에 긍정적 반응을 가질 가능성을 결정하는 방법, 암에 걸린 대상에서 Trk 억제제의 효능을 예측하는 방법, 대상의 Trk 억제제-내성 암 발병 위험을 결정하는 방법, 및 대상에서 Trk 억제제-내성 암의 존재를 결정하는 방법을 제공한다: (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705. 또한 NTRK1 및/또는 NTRK2, 및/또는 NTRK3에서 최소한 하나의 점 돌연변이를 탐지하는 키트가 제공된다.

[0082] 본 출원에 기재된 바와 같은 Trk 억제제-내성 돌연변이 (예컨대, (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676, 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702, 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705)를 가지는 세포들을 가지는 대상의 탐지 및 확인은, 예를 들면, 치료 섭생법을 변화시킴으로써 (예컨대, 대상체에 투여되는 Trk 억제제를 변화시킴으로써 또는 추가적인 항암제 또는 항암 치료요법을 추가함으로써) 또는 Trk 억제제-내성 돌연변이의 존재시 유효한 Trk 억제제 (예컨대, 표 5의 화합물들 중 하나 또는 그 이상, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염)를 투여함으로써 대상의 치료를 개선시킬 수 있다.

[0083] 해당 기술 분야에서 이해 될 수 있는 바와 같이, 이하에서 설명되는 다양한 구체예들은 제한없이 임의의 조합으로 사용될 수 있다.

[0084] 트로포미오신 수용체 키나제 (Trks)

[0085] (예컨대, 구조적으로 활성 Trk 융합 단백질을 초래하는 염색체 전위의 발견을 통해) 상이한 3개의 NTRK 유전자가 암에서 일정 역할을 하는 것으로 나타났다: NTRK1, NTRK2, 및 NTRK3. NTRK1, NTRK2, 및 NTRK3 유전자는 각각 TrkA, TrkB, 및 TrkC를 인코딩한다.

[0086] 야생형 TrkA에 대한 비-제한적인 예시 아미노산 및 cDNA 서열은 하기에 제공된다. 하기에 제공하는 예시 야생형 단백질 및 cDNA 서열은 각각 NTRK1 유전자에서 점 돌연변이를 확인하거나, 또는 NTRK1 유전자에서의 점 돌연변이에 의해 유발되는 TrkA 단백질에서의 돌연변이를 결정하는데 이용될 수 있다. TrkA에 대한 추가 야생형 단백질 및 cDNA 서열은 해당 분야에 공지되어 있다.

[0087] 본 출원의 TrkA 치환들을 기재하기 위하여 사용되는 아미노산 위치들은 서열 번호: 1의 TrkA의 야생형 서열에 기반한다. TrkA의 또 다른 아이소형의 야생형 서열 (서열 번호: 3)에서 상응하는 아미노산 위치는 서열 번호: 1과 서열 번호: 3 간의 서열 정렬을 실시함으로써 확인될 수 있다. 유사한 방법 (예컨대, 임의의 다른 TrkA 아이소형의 아미노산 서열에 대한 서열 번호: 1의 정렬)을 사용하여, 해당 분야에 공지된 다른 TrkA 아이소형들에서 상응하는 아미노산 위치에 대해 본 출원에 기재된 TrkA에서의 치환에 관한 아미노산 위치들을 매칭시킬 수 있다.

[0088] 야생형 인간 TrkA 단백질 아이소형 A (NP_002520) (서열 번호: 1)

[0089] 야생형 인간 TrkA cDNA 아이소형 A (NM_002529) (서열 번호: 2)

[0090] 야생형 인간 TrkA 단백질 아이소형 B (NP_001007793) (서열 번호: 3)

[0091] 야생형 인간 TrkA cDNA 아이소형 B (NM_001007792) (서열 번호: 4)

[0092] TrkA 아이소형들 (서열 번호: 1 및 서열 번호: 3)의 정렬

```

S1 68 LTELVIENQQHLQHLERDLRGLGELRNLTIVKSGLRFVAPDAFHFTPRLSRLNLSFNAL 127
      L YIENQQHLQHLERDLRGLGELRNLTIVKSGLRFVAPDAFHFTPRLSRLNLSFNAL
S3 38 LAASYIENQQHLQHLERDLRGLGELRNLTIVKSGLRFVAPDAFHFTPRLSRLNLSFNAL 97

S1 128 ESLSWKTVQGLSLQELVLSGNPLHCSALRWLQRWEEEGGGVPEQKLQCHGQGPIAHMP 187
      ESLSWKTVQGLSLQELVLSGNPLHCSALRWLQRWEEEGGGVPEQKLQCHGQGPIAHMP
S3 98 ESLSWKTVQGLSLQELVLSGNPLHCSALRWLQRWEEEGGGVPEQKLQCHGQGPIAHMP 157

S1 188 NASCGVPTLKVQVPNASVDVGGDDVLLRCQVEGRGLEQAGWILTELEQSATVMKSGGLPSL 247
      NASCGVPTLKVQVPNASVDVGGDDVLLRCQVEGRGLEQAGWILTELEQSATVMKSGGLPSL
S3 158 NASCGVPTLKVQVPNASVDVGGDDVLLRCQVEGRGLEQAGWILTELEQSATVMKSGGLPSL 217

S1 248 GLTLANVTSDLNRKNVTCWAENDVGRAEVSVQVNVSPASVQLHTAVEMHHWCIPFSVDG 307
      GLTLANVTSDLNRKNVTCWAENDVGRAEVSVQVNVSPASVQLHTAVEMHHWCIPFSVDG
S3 218 GLTLANVTSDLNRKNVTCWAENDVGRAEVSVQVNVSPASVQLHTAVEMHHWCIPFSVDG 277

S1 308 QPAPSLRWLFNGSVLNETSFI FTEFLEPAANETVRHGCLRLNQPTHVNNNGNYTLAANPF 367
      QPAPSLRWLFNGSVLNETSFI FTEFLEPAANETVRHGCLRLNQPTHVNNNGNYTLAANPF
S3 278 QPAPSLRWLFNGSVLNETSFI FTEFLEPAANETVRHGCLRLNQPTHVNNNGNYTLAANPF 337

S1 368 GQASASIMAAFMNDNPFEPNPEDPIPVSFSPVDNNTSGDPVEKKDETFFGVSVAVGLAVF 427
      GQASASIMAAFMNDNPFEPNPEDPIPVSFSPVDNNTSGDPVEKKDETFFGVSVAVGLAVF
S3 338 GQASASIMAAFMNDNPFEPNPEDPIPVSFSPVDNNTSGDPVEKKDETFFGVSVAVGLAVF 391

S1 428 ACLFLSTLLLVLNKCGRRNKFGINRPAVLAPEDGLAMSLHFMTLGGSSSLSPTEGKSGSLQ 487
      ACLFLSTLLLVLNKCGRRNKFGINRPAVLAPEDGLAMSLHFMTLGGSSSLSPTEGKSGSLQ
S3 392 ACLFLSTLLLVLNKCGRRNKFGINRPAVLAPEDGLAMSLHFMTLGGSSSLSPTEGKSGSLQ 451

S1 488 GHIIENPQYFSDACVHHIKRRDIVLKWELGEGAFGKVFLAECHNLLPEQDKMLVAVKALK 547
      GHIIENPQYFSDACVHHIKRRDIVLKWELGEGAFGKVFLAECHNLLPEQDKMLVAVKALK
S3 452 GHIIENPQYFSDACVHHIKRRDIVLKWELGEGAFGKVFLAECHNLLPEQDKMLVAVKALK 511

S1 548 EASESARQDFQREAEELTMLQHQHIVRFFGVCTEGRPLLMVFYMRHGDNLNRLRSHGPD 607
      EASESARQDFQREAEELTMLQHQHIVRFFGVCTEGRPLLMVFYMRHGDNLNRLRSHGPD
S3 512 EASESARQDFQREAEELTMLQHQHIVRFFGVCTEGRPLLMVFYMRHGDNLNRLRSHGPD 571

S1 608 AKLLAGGEDVAPGPLGLGQLLAVASQVAAGMVYLAGLHFVHRDLATRNCLVGQGLVVKIG 667
      AKLLAGGEDVAPGPLGLGQLLAVASQVAAGMVYLAGLHFVHRDLATRNCLVGQGLVVKIG
S3 572 AKLLAGGEDVAPGPLGLGQLLAVASQVAAGMVYLAGLHFVHRDLATRNCLVGQGLVVKIG 631

S1 668 DFGMSRDIYSTDYRVGGRTMLPIRWMPPEISILYRKFTTESDVWSFGVVLWEIFTYQKQP 727
      DFGMSRDIYSTDYRVGGRTMLPIRWMPPEISILYRKFTTESDVWSFGVVLWEIFTYQKQP
S3 632 DFGMSRDIYSTDYRVGGRTMLPIRWMPPEISILYRKFTTESDVWSFGVVLWEIFTYQKQP 691

S1 728 WYQLSNTAIDCITQGRELERPRACPPEVYAIMRGWCQREPQQRHSIKDVHARLQALQA 787
      WYQLSNTAIDCITQGRELERPRACPPEVYAIMRGWCQREPQQRHSIKDVHARLQALQA
S3 692 WYQLSNTAIDCITQGRELERPRACPPEVYAIMRGWCQREPQQRHSIKDVHARLQALQA 751

S1 788 PPVYLDVLG 796
      PPVYLDVLG
S3 752 PPVYLDVLG 760

```

[0094]

[0095]

야생형 TrkB에 대한 비-제한적인 예시 아미노산 및 cDNA 서열은 하기에 제공된다. 하기에 제공하는 예시 야생형 단백질 및 cDNA 서열은 각각 NTRK2 유전자에서 점 돌연변이를 확인하거나, 또는 NTRK2 유전자에서의 점 돌연변이에 의해 유발되는 TrkB 단백질에서의 돌연변이를 결정하는데 이용될 수 있다. TrkB에 대한 추가 야생형 단백질 및 cDNA 서열은 해당 분야에 공지되어 있다.

[0096]

본 출원의 TrkB 치환들을 기재하기 위하여 사용되는 아미노산 위치들은 서열 번호: 5의 TrkB의 야생형 서열에 기반한다. TrkB의 또 다른 아이소형의 야생형 서열에서 상응하는 아미노산 위치는 서열 번호: 5와 다른 TrkB 아이소형의 아미노산 서열 간의 서열 정렬을 실시함으로써 확인될 수 있다.

[0097]

야생형 인간 TrkB 단백질 아이소형 A (AAB33109.1) (서열 번호: 5)

[0098]

야생형 인간 TrkB cDNA 아이소형 A (S76473.1) (서열 번호: 6)

[0099]

야생형 TrkC에 대한 비-제한적인 예시 아미노산 및 cDNA 서열은 하기에 제공된다. 하기에 제공하는 예시 야생형 단백질 및 cDNA 서열은 각각 NTRK3 유전자에서 점 돌연변이를 확인하거나, 또는 NTRK3 유전자에서의 점 돌연변이에 의해 유발되는 TrkC 단백질에서의 돌연변이를 결정하는데 이용될 수 있다. TrkC에 대한 추가 야생형 단백질 및 cDNA 서열은 해당 분야에 공지되어 있다.

[0100] 본 출원의 TrkC 치환들을 기재하기 위하여 사용되는 아미노산 위치들은 서열 번호: 7의 TrkC의 야생형 서열에 기반한다. TrkC의 또 다른 아이소형의 야생형 서열에서 상응하는 아미노산 위치는 서열 번호: 7과 다른 TrkC 아이소형의 아미노산 서열 간에 서열 정렬을 실시함으로써 확인될 수 있다.

[0101] 야생형 인간 TrkC 단백질 (AAB33111.1) (서열 번호: 7)

[0102] 야생형 인간 TrkC cDNA (S76475.1) (서열 번호: 8)

[0103] NTRK 점 돌연변이

[0104] NTRK1 유전자, NTRK2 유전자, 및 NTRK3 유전자 내 돌연변이가 Trk 억제제-내성 암 세포에서 발견되었다. NTRK1 유전자 내 점 돌연변이는, 야생형 형태의 TrkA 단백질의 아미노산의, 상이한 아미노산으로의 치환을 포함하는 TrkA 단백질을 생성할 수 있다. 다른 예들에서, NTRK1 유전자 내 점 돌연변이는 야생형 형태의 TrkA 단백질의 아미노산이 결실된 TrkA 단백질을 생성할 수 있다. TrkA 단백질에서의 예시적 Trk 억제제-내성 점 돌연변이를 표 1에 열거한다.

표 1. TrkA 단백질에서의 예시적 Trk 억제제-내성 점 돌연변이

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

[0105]

[0106] 특정 아미노산 위치에서 아미노산의 돌연변이를 기재하기 위하여 사용될 경우 글자 "x"는 (i) 상응하는 야생형 단백질에서 동일한 아미노산 위치에 존재하는 아미노산의, 상이한 자연-발생 아미노산으로의 치환, 또는 (ii) 상응하는 야생형 단백질에서 동일한 아미노산 위치에 존재하는 아미노산의 결실을 의미한다.

[0107] NTRK2 유전자 내 점 돌연변이는, 야생형 형태의 TrkB 단백질의 아미노산의, 상이한 아미노산으로의 치환을 포함하는 TrkB 단백질을 생성할 수 있다. 다른 예들에서, NTRK2 유전자 내 점 돌연변이는 야생형 형태의 TrkB 단백질의 아미노산이 결실된 TrkB 단백질을 생성할 수 있다. TrkB 단백질에서의 예시적 Trk 억제제-내성 점 돌연변이를 표 2에 열거한다.

표 2. TrkB 단백질에서의 예시적 Trk 억제제-내성 점 돌연변이

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

[0108]

[0109] 특정 아미노산 위치에서 아미노산의 돌연변이를 기재하기 위하여 사용될 경우 글자 "x"는 (i) 상응하는 야생형 단백질에서 동일한 아미노산 위치에 존재하는 아미노산의, 상이한 자연-발생 아미노산으로의 치환, 또는 (ii)

상응하는 야생형 단백질에서 동일한 아미노산 위치에 존재하는 아미노산의 결실을 의미한다.

[0110] NTRK3 유전자 내 점 돌연변이는, 야생형 형태의 TrkC 단백질의 아미노산의, 상이한 아미노산으로의 치환을 포함하는 TrkC 단백질을 생성할 수 있다. 다른 예들에서, NTRK3 유전자 내 점 돌연변이는 야생형 형태의 TrkC 단백질의 아미노산이 결실된 TrkC 단백질을 생성할 수 있다. 예시 Trk 억제제-내성 NTRK3 돌연변이를 표 3에 열거한다.

표 3. TrkC 단백질에서의 예시적 Trk 억제제-내성 점 돌연변이

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

[0111]

[0112] 특정 아미노산 위치에서 아미노산의 돌연변이를 기재하기 위하여 사용될 경우 글자 "x"는 (i) 상응하는 야생형 단백질에서 동일한 아미노산 위치에 존재하는 아미노산의, 상이한 자연-발생 아미노산으로의 치환, 또는 (ii) 상응하는 야생형 단백질에서 동일한 아미노산 위치에 존재하는 아미노산의 결실을 의미한다.

[0113] NTRK1 점 돌연변이를 가지는 Trk 억제제-내성 암 세포들에서 TrkA에 돌연변이 (예컨대, 치환 또는 결실)를 가지는 것으로 발견된 특이적 아미노산 위치들의 비-제한적 예들을 하기 열거한다. 또한 NTRK1 점 돌연변이를 가지는 Trk 억제제-내성 암 세포들에 존재하는 TrkA 단백질들에 존재하는 상이한 특이적 아미노산 돌연변이 (예컨대, 치환)를 하기에 열거한다.

[0114] Trk 억제제-내성 암 세포들은, 다음과 같은 아미노산 위치들에서 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개의) 아미노산 치환 또는 결실들을 포함하는 TrkA 단백질을 생성하는, NTRK1 유전자 내 점 돌연변이들을 가짐이 발견되었다: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676 (예컨대, 야생형 서열 NP_002520 (서열 번호: 1)에서의 위치들에 상응하는 아미노산 위치들). Trk 억제제-내성 암 세포에서 생성된 TrkA 단백질에 존재하는 상이한 특이적 아미노산 치환들은 다음 중 하나 또는 그 이상 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12)을 포함한다: G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, 및 Y676S (예컨대, 야생형 서열 NP_002520 (서열 번호: 1)과 비교시).

[0115] Trk 억제제-내성 암 세포들은, 다음과 같은 아미노산 위치들에서 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의) 아미노산 치환 또는 결실들을 포함하는 TrkB 단백질을 생성하는 NTRK2 유전자 내 점 돌연변이를 가짐이 발견되었다: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702 (예컨대, 야생형 서열 AAB33109.1 (서열 번호: 5)의 아미노산 위치들에 상응하는 아미노산 위치들). Trk 억제제-내성 암 세포에서 생성된 TrkB 단백질에 존재하는 상이한 특이적 아미노산 치환들은 다음 중 하나 또는 그 이상 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11 또는 12)을 포함한다: G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, 및 G713S (예컨대, 야생형 서열 AAB33109.1 (서열 번호: 5)와 비교시).

[0116] Trk 억제제-내성 암 세포들은, 다음과 같은 아미노산 위치들에서 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의) 아미노산 치환 또는 결실들을 포함하는 TrkC 단백질을 생성하는 NTRK3 유전자 내 점 돌연변이를 가짐이 발견되었다: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705 (예컨대, 야생형 서열 (서열 번호: 7)의 아미노산 위치들에 상응하는 아미노산 위치들). Trk 억제제-내성 암 세포에서 생성된 TrkC 단백질에 존재하는 상이한 특이적 아미노산 치환들은 다음 중 하나 또는 그 이상 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 또는, 7, 또는 8개)을 포함한다: G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, 및 G696A (예컨대, 야생형 서열 (서열 번호: 7)과 비교시).

[0117] 해당 분야의 기술자가 이해할 수 있는 바와 같이, 위에 열거된 특정 치환은 예시적이다. 예를 들면, 한 아미노산 위치에서 자연-발생 아미노산이 상이한 아미노산으로 치환될 때, 화학적으로-관련되는 아미노산 측쇄를 갖는 아미노산도 치환 (그리고 암세포에서 검출)될 수 있는 것으로 이해된다. 화학적으로-관련된 아미노산 측쇄를 갖는 아미노산은 표 4에 열거되어 있다.

표 4. 화학적으로 관련된 아미노산 측쇄

양-하전된 측쇄	리신, 아르기닌, 히스티딘
음-하전된 측쇄	글루타메이트 및 아스파르테이트
비극성 및/또는 지방족 측쇄 그룹	글라이신, 알라닌, 발린, 류신, 아이소류신, 및 프롤린
극성의, 하전되지 않은 측쇄 그룹	세린, 트레오닌, 시스트레오닌테인, 메싸이오닌, 아스파라긴, 글루타민
방향족 측쇄	페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판

[0118]

[0119] 본 출원에 기재된 임의의 점 돌연변이는, 예컨대, TrkA 키나제 또는 TrkB 키나제 또는 TrkC 키나제의 촉매 활성을 증가시킬 수 있다. 본 출원에 기재된 임의의 점 돌연변이는 예컨대, 자가-억제된 입체형태의 Trk 키나제 (예컨대, TrkA 키나제 또는 TrkB 키나제 또는 TrkC 키나제)를 감소시킬 수 있다. 본 출원에 기재된 임의의 점 돌연변이는 예컨대, 활성화된 입체형태의 Trk 키나제 (예컨대, TrkA 키나제 또는 TrkB 키나제 또는 TrkC 키나제)를 증가시킬 수 있다. 본 출원에 기재된 임의의 점 돌연변이는, 예컨대, (야생형 TrkA 키나제에 비해) TrkA 키나제에 대한 Trk 억제제의 결합을 감소시키는 TrkA 키나제의 변형된 3차 구조, 또는 (야생형 TrkB 키나제에 비해) TrkB 키나제에 대한 Trk 억제제의 결합을 감소시키는 TrkB 키나제의 변형된 3차 구조, 또는 (야생형 TrkC 키나제에 비해) TrkC 키나제에 대한 Trk 억제제의 결합을 감소시키는 TrkC 키나제의 변형된 3차 구조를 가져올 수 있다. 본 출원에 기재된 임의의 점 돌연변이는, 예컨대, Trk 억제제가 TrkA 단백질 (야생형 TrkA 키나제에 비해) 또는 TrkB 단백질 (야생형 TrkB 키나제에 비해) 또는 TrkC 단백질 (야생형 TrkC 키나제에 비해)과 상호작용할 때 Trk 억제제의 $K_{0.5}$ 속도 증가 및/또는 K_m 속도 감소를 가져올 수 있다.

[0120]

생검 시료로부터 게놈 DNA 분리

[0121]

생검 시료로부터 게놈 DNA를 분리하는 방법은 해당 분야에 공지되어 있다. 예를 들면, 상업적으로 이용 가능한 많은 키트를 사용하여 포유류 세포를 함유하는 시료(가령, 생검 시료)로부터 게놈 DNA를 분리 할 수 있다. 포유류 세포를 함유하는 시료로부터 게놈 DNA를 분리하기 위한 상업적으로 이용 가능한 키트의 비-제한적 예는 다음을 포함한다: ChargeSwitch[™] gDNA 조직 키트 (Life Technologies), 게놈 DNA 분리 키트 (Norgen Biotek Corp., Ontario, Canada), QIAmp DNA FFPE (Qiagen), QIASymphony DSP DNA 키트 (Qiagen), REPLI-g 미니 키트 (Qiagen), 생성 포집 플레이트 키트 (Qiagen), QIAmp 96 DNA 혈액 키트 (Qiagen), QIAmp DNA 미니 키트 (Qiagen), Biosprint 15 DNA Blood 키트 (Qiagen), Biosprint 96 DNA 혈액 키트 (Qiagen), MagAttract DNA 미니 M48 키트 (Qiagen), QIAmp DNA 혈액 BioRobot 9604 키트 (Qiagen), QIAmp DNA Investigator 키트 (Qiagen), QIAmp DNA Micro 키트, Xtreme DNA 분리 키트 (Iso나선; Harrietsham, Kent, UK), DDK DNA 분리 키트 (Iso나선), 그리고 XtraClean DNA 키트 (Iso나선). 제조업자의 지시에 따라, 이러한 키트 및 다른 상업적으로 이용 가능한 게놈 DNA 분리 키트를 사용하여 게놈 DNA를 시료 (예를 들어, 생검 시료)로부터 분리할 수 있다.

[0122]

시료 (예를 들어, 생검 시료)로부터 게놈 DNA를 분리하기 위한 예시적인 방법은 다음의 단계들을 포함한다: 시료 안에 존재하는 포유 동물 세포를 용해시키는 단계, 용해물에서 단백질을 침전시키는 단계, 상층액을 제거하는 단계, 상층액으로부터 게놈 DNA를 침전시키는 단계, 게놈 DNA 펠렛을 에탄올로 세척하는 단계, 게놈 DNA 펠렛을 제약학적으로 허용 가능한 완충액(가령, 멸균 또는 여과수, 또는 완충 용액)에 재수화시키는 단계.

[0123]

점 돌연변이의 존재를 결정하는 분석

[0124]

본 출원에 제공된 방법들 중 일부는 대상으로부터 얻은 시료 (예컨대, 생검 시료)의 세포 (예컨대, 암 세포)에서 (i) NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의) 점 돌연변이 (예컨대, 본 출원에 기재된 NTRK1 내 임의의 점 돌연변이), 및/또는 (ii) NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의) 점 돌연변이, 및/또는 (iii) NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의) 점 돌연변이 (예컨대, 본 출원에 기재된 NTRK3 유전자 내 임의의 점 돌연변이)의 존재를 결정하는 분석을 실시

하는 단계를 포함한다.

[0125] 세포 (가령, 암 세포)에 하나 또는 그 이상의 점 돌연변이의 존재를 결정하는 다양한 분석이 해당 분야에 공지되어 있다. 이러한 분석(본 출원에서 기재하는 임의의 방법에서 이용될 수 있는)의 비-제한적인 예는 다음을 포함한다: 변성 구배 겔 전기영동 (DGGE) (Nollau et al., *Clin. Chem.* 43:1114-1128, 1997), 온도 구배 겔 전기영동 (TGGE) (Nollau et al., *Clin. Chem.* 43:1114-1128, 1997), 온도 구배 모세관 전기영동, 단일 가닥 형태학적 다형성 분석 (가령, Tahira et al., *Human Mutat.* 26:69-77, 2005 참고), 분자 비콘 분석 (가령, Totowa, NJ, Vol. 212, pp. 111-128, 2003 참고), 동적 하이브리드화 (가령, Howell et al., *Nature Biotechnol.* 17:87-88, 1999 참고), PCR-기반 분석(가령, 테트라프라임어 ARMS-PCR (가령, Zhang et al., *Plos One* 8:e62126, 2013 참고), 실시간 PCR, 대립형질-특이적 PCR (가령, Gaudet et al., *Methods Mol. Biol.* 578:415-424, 2009 참고), 그리고 TaqMan 분석 유전자형 (가령, Woodward, *Methods Mol. Biol.* 1145:67-74, 2014, and TaqMan[®]OpenArray[®] 유전자형 Plates from Life Technologies) 분석), Flap 엔도뉴클레아제 분석 (또한 Invader 분석이라고도 함) (가령, Olivier et al., *Mutat. Res.* 573:103-110, 2005 분석), 올리고뉴클레오티드 결합 분석(가령, Bruse et al., *Biotechniques* 45:559-571, 2008), 또는 변성 고성능 액체 크로마토그래피 (가령, Yu et al., *J. Clin. Pathol.* 58:479-485, 2005 참고), 점 돌연변이가 함유된 증폭된 서열의 고해상도 용융 (가령, Wittwer et al., *Clinical Chemistry* 49:853-860, 2003 참고), 또는 서열화 (가령, Maxam-Gilbert 서열화, 쇠-종료 방법, 숏건 서열화, 다리 PCR, 및 차-세대 서열화 방법 (가령, 대량 병렬 시그니처 서열화, 폴로니(polony) 서열화, 454 피로서열화, Illumina (Solexa) 서열화, SOLiD 서열화, Ion Torrent 반도체 서열, DNA 나노볼 서열화, 헬리스크프 단일 분자 서열화, 그리고 단일 분자 실시간 서열화)). 추가 세부 정보 및 다양한 차세대 서열화 방법에 대한 요약이 Koboldt et al., 세포 155:27-38, 2013에 기재된다.

[0126] 일부 구체예들에서, (i) NTRK1 내 최소한 하나의 점 돌연변이, 및/또는 (ii) NTRK2 내 최소한 하나의 점 돌연변이, 및/또는 (iii) NTRK3 내 최소한 하나의 점 돌연변이의 존재를 결정하기 위하여 사용되는 분석은 PCR 분석 (가령, 실시간 PCR-분석, 가령, 실시간 PCR-기반된 유전자형 분석) (사전 선행-증폭 단계와 함께, 또는 이러한 단계 없이)을 포함한다. 본 출원에 기재된 임의의 방법의 일부 구체예들에서, (i) NTRK1 내 최소한 하나의 점 돌연변이, 및/또는 (ii) NTRK2 내 최소한 하나의 점 돌연변이, 및/또는 (iii) NTRK3 내 최소한 하나의 점 돌연변이의 존재를 결정하는데 이용되는 분석은 TaqMan[®]-기반된 서열화 (가령, TaqMan[®]-기반된 OpenArray[®] 서열화, 가령, 고 처리량 TaqMan[®]-기반된 Open Array[®] 서열화) (사전 프래-증폭 단계와 함께, 또는 이러한 단계 없이)를 이용하여 실시된다. 본 출원에 기재된 분석에서 사용하기 위한 프라이머를 설계하는 방법은 해당 분야에 공지되어 있다. 예를 들면, 몇몇 판매업자는 본 출원에 기재된 분석법에서 사용하기 위한 순방향 및 역방향 프라이머 설계용 무료 소프트웨어를 제공한다. 본 출원에 기재된 임의의 상기 분석에 사용하기 위한 순방향 또는 역방향 프라이머는 최소한 10개 (가령, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50개)의 뉴클레오티드를 함유할 수 있다. 일부 실시예에서, 본 출원에 기재된 임의의 상기 분석에 이용되는 순방향 또는 역방향 프라이머는 라벨 (가령, 본 출원에서 기재된 임의의 예시적인 라벨)을 포함할 수 있거나, 또는 대상의 게놈(가령, 인간 게놈) 안에 서열에 혼성화되지 않는 인접 태그 서열 (가령, 약 5개 뉴클레오티드 내지 약 25개 뉴클레오티드, 약 10개 뉴클레오티드 내지 약 25개 뉴클레오티드, 약 10개 뉴클레오티드 및 20개 뉴클레오티드, 약 5개 뉴클레오티드 내지 약 20개 뉴클레오티드)을 포함할 수 있다.

[0127] 일부 구체예들에서, 상기 분석은 다음의 사용을 포함한다: 점 돌연변이 (예컨대, 본 출원에 기재된 NTRK1 내 임의의 점 돌연변이)를 포함하는 NTRK1 유전자의 하나 또는 그 이상의 단편들에 특이적으로 혼성화하는 하나 또는 그 이상의 프로브 (예컨대, 탐지가가능하게 라벨된 프로브); 및/또는 점 돌연변이 (예컨대, 본 출원에 기재된 NTRK2 내 임의의 점 돌연변이)를 포함하는 NTRK2 유전자의 하나 또는 그 이상의 단편들에 특이적으로 혼성화하는 하나 또는 그 이상의 프로브 (예컨대, 탐지가가능하게 라벨된 프로브); 및/또는 점 돌연변이 (예컨대, 본 출원에 기재된 NTRK3 내 임의의 점 돌연변이)를 포함하는 NTRK3 유전자의 하나 또는 그 이상의 단편들에 특이적으로 혼성화하는 하나 또는 그 이상의 프로브 (예컨대, 탐지가가능하게 라벨된 프로브). 예를 들면, 하나 또는 그 이상의 상기 프로브는 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 또는 35개의 뉴클레오티드를 가질 수 있다. 예시적인 분석에서 사용될 수 있는 프로브의 추가 설명이 본 출원에 기재되어 있다.

[0129] 대상

- [0130] 본 출원에서 기재된 상기 방법의 다양한 구체예들에서, 상기 대상은 암(가령, 본 출원에서 기재된 임의의 암)을 가지고 있는 것으로 이미 확인되거나 또는 진단받았을 수 있다. 대상은, 예컨대, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서 돌연변이를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가지는 것으로 이미 확인될 수 있다. 예를 들면, (i) NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 NTRK1 점 돌연변이), 및/또는 (ii) NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 NTRK2 점 돌연변이), 및/또는 (iii) NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 NTRK3 점 돌연변이). 일부 구체예들에서, 대상은 (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이 (예컨대, 치환)을 포함하는 TrkA 단백질(예컨대, G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, 및 Y676S 중 하나 또는 그 이상 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개)를 포함하는 TrkA 단백질)을 발현시키는, NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676 ; 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이 (예컨대, 치환)을 포함하는 TrkB 단백질(예컨대, G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, 및 G713S 중 하나 또는 그 이상 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개)를 포함하는 TrkB 단백질)을 발현시키는, NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702; 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이 (예컨대, 치환)을 포함하는 TrkC 단백질(예컨대, G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, 및 G696A 중 하나 또는 그 이상 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개)를 포함하는 TrkC 단백질)을 발현시키는, NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 것으로 이미 확인될 수 있다.
- [0131] 대상에서 Trk 억제제-내성 암 발생 위험의 결정방법과 Trk 억제제-내성 암의 존재 결정방법에서, 상기 대상은 진단미확정 대상일 수 있으며, 상기 대상은 유의적 수준의 발암물질(들)에 노출된 것으로 확인될 수 있으며, 상기 대상은 암 (가령, 본 출원에서 기재된 임의의 암)에 걸린 것으로 의심될 수 있고, 상기 대상은 암의 하나 또는 그 이상의 (가령, 2, 3, 4, 또는 5가지) 증상 (가령, 본 출원에서 기재된 암의 임의의 증상)을 제시할 수 있고, 및/또는 상기 대상은 암 발병 위험이 상승된 것으로 알려져 있다(가령, 암의 가족력).
- [0132] 일부 구체예들에서, 대상은 소아 대상이다.
- [0133] 본 출원에서 사용되는 용어 "소아 대상"은 진단 또는 치료시 21세 이하의 환자를 지칭한다. 용어 "소아"는 다음을 포함하는 다양한 부분모집단으로 더욱 나눌 수 있다: 신생아 (삶의 출생시부터 제 1 개월까지); 영아 (1 개월부터 2살 이하); 어린이 (2살부터 12살 이하); 및 청소년 (12살부터 21살까지 (22번째 생일까지이나 22살 생일을 포함하지 않음)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, 외 *Rudolph's Pediatrics*, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; 및 Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. 일부 구체예들에서, 소아 대상은 삶의 출생시부터 첫 28일까지, 29일부터 2살 미만까지, 2살부터 12살 미만까지, 또는 12살부터 21살까지 (22번째 생일까지 이나 22살 생일을 포함하지 않음)이다. 일부 구체예들에서, 소아 대상은 삶의 출생시부터 첫 28일까지, 29일부터 1살 미만까지, 1개월부터 4개월 미만까지, 3개월부터 7개월 미만까지, 6개월부터 1살 미만까지, 1살부터 2살 미만까지, 2살부터 3살 미만까지, 2살부터 7살 미만까지, 3살부터 5살 미만까지, 5살부터 10살 미만까지, 6살부터 13살 미만까지, 10살부터 15살 미만까지, 또는 15살부터 22살 미만까지이다.
- [0134] 암
- [0135] 암을 치료하는 방법이 본 출원에서 제공된다. NTRK1, NTRK2, 및 NTRK3 내 점 돌연변이는 Trk 억제제-내성 암 세포들에서 발견되었다. 암 (예컨대, Trk-관련 암)의 비-제한적 예들에는 선암, 부신 피질 암종, 부신 신경아세포종, 항문 편평세포 암종, 맹장 선암, 방광 요로상피 암종, 담관 선암, 방광 암종, 방광 요로상피 암종, 뼈 척색

종, 골수 만성 골수성 백혈병, 골수 비-림프성 급성 골수성 백혈병, 골수 림프 증식성 질환, 골수 다중 골수종, 골 육종, 뇌 성상세포종, 뇌 교아종, 뇌 수모세포종, 뇌 수막종, 뇌 희소돌기아교세포종, 유방 선양낭 암종, 유방 암종, 유방 관상피내암종, 유방 침습성 관 암종, 유방 침습성 소엽 암종, 유방 화생 암종, 자궁 경관 신경내분비 암종, 자궁 경관 편평세포 암종, 결장 선암, 결장 암양종 종양, 십이지장 선암, 자궁내막 종양, 식도 선암, 식도 및 위 암종, 눈 안구내 흑색종, 눈 안구내 편평세포 암종, 눈 누관 암종, 나팔관 장액성암종, 담낭 선암, 담낭 사구 종양, 위식도 접합부 선암, 두경부 선양낭 암종, 두경부 암종, 두경부 신경아세포종, 두경부 편평세포 암종, 신장 발색단 암종, 신장 수질 암종, 신장 신세포 암종, 신장 콩팥유두암종, 신장 육종성 암종, 신장 요로상피 암종, 신장 암종, 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 간 담관암종, 간 간세포 암종, 간 암종, 폐 선암, 폐 선편평성 암종, 폐 이상 암양종, 폐 암육종, 폐 거대 세포 신경내분비 암종, 폐 비-소세포 폐 암종, 폐 육종, 폐 육종성 암종, 폐 소세포 암종, 폐 소세포 미분화 암종, 폐 편평세포 암종, 상부 호흡소화관 편평세포 암종, 상부 호흡소화관 암종, 림프절 림프종 확산성 거대 B 세포, 림프절 림프종 소낭 림프종, 림프절 림프종 중격 B 세포, 림프절 림프종 형질모세포 폐 선암, 림프종 소낭 림프종, 림프종, 비-호지킨, 비인두 및 부비강 미분화 암종, 난소 암종, 난소 암육종, 난소 투명 세포 암종, 난소 상피 암종, 난소 과립막 세포 종양, 난소 장액성 암종, 췌장 암종, 췌장 관 선암, 췌장 신경내분비 암종, 복막 중피종, 복막 장액성 암종, 태반 용모막암종, 늑막 중피종, 전립선 선포 선암, 전립선 암종, 직장 선암, 직장 편평세포 암종, 피부부속기 암종, 피부기지 세포 암종, 피부흑색종, 피부메르켈 세포 암종, 피부편평세포 암종, 소장 선암, 소장 위장의 기질성 종양 (GISTs), 대장/결장 암종, 대장 선암, 연조직 혈관육종, 연조직 유원 육종, 연조직 혈관내피종, 연조직 염증성 근섬유모세포 종양, 연조직 평활근육종, 연조직 지질육종, 연조직 신경아세포종, 연조직 결신경절종, 연조직 위관성 유사상피 세포 종양, 연조직 육종, 연조직 활액 육종, 위 선암, 위 선암 확산성-유형, 위 선암 장내 유형, 위 선암 장내 유형, 위 평활근육종, 흉선 암종, 흉선 림프구성 흉선종, 갑상선 유두 암종, 원발부위 불명 선암, 원발부위 불명 암종, 원발부위 불명 악성 신생물, 림프성 신생물, 원발부위 불명 흑색종, 원발부위 불명 육종성 암종, 원발부위 불명 편평세포 암종, 불명 미분화 신경내분비 암종, 원발부위 불명 미분화 소세포 암종, 자궁 암육종, 자궁 내막의 선암, 자궁 내막의 선암 자궁내막, 자궁 내막의 선암 유두 장액성, 및 자궁 평활근육종이 포함된다.

[0136] 추가 예시적인 암 (예컨대, Trk 억제제-내성 암)은 다음을 포함한다: 부신피질 암종, 항문암, 맹장암, 이상 기형종/간상 종양 (예컨대, 중추신경계 이상 기형종/간상 종양), B 세포 암, 담관 암, 방광 암, 뼈 암 (가령, 골육종 및 악성 섬유조직구종), 뇌 암 (가령, 뇌 및 척수 종양, 뇌 줄기 신경아종, 중추신경계 배아성 종양, 중추신경계 생식 세포 종양, 두개인두종, 그리고뇌실막종), 유방 암, 기관지원성 암종, 기관지 암, 혈액 조직의 암, 구강 또는 인두의 암, 암양종 종양, 자궁경부 암, 어린이 암, 척색종, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골증식성 신생물, 결장 암, 결장직장 암, 피부의 T-세포 림프종,관상피내암종, 배아성 종양, 자궁내막 암, 식도 암, 감각신경아세포종, 두개밖의 생식 세포 종양, 고환외부위 생식 세포 종양, 간외 담관 암, 눈 암 (가령, 망막아종), 나팔관 암, 섬유육종, 뼈의 섬유성 조직구종, 담낭 암, 위암, 위장의 암양종 종양, 생식 세포 종양, 임신영양막 질환, 교아종 다형, 신경교종 (가령, 하위-등급 신경교종), 두경부 암, 심장 암, 조직구종, 호지킨 림프종, 하인두 암, 염증성 근섬유모세포 종양, 간내 담관암종, 섬 세포 종양, 신장 암 (가령, 신세포 암), 랑게르한스 세포 조직구종, 거대 세포 신경내분비 암, 후두 암, 백혈병 (가령, 급성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 그리고 털 세포 백혈병), 입술 암, 간 암, 폐 암, 버키트(Burkitt) 림프종, 호지킨 림프종, 그리고 원발성 중추신경계 림프종), 수모세포종, 중피종, 입(mouth) 암, 다중 골수종, 골수형성이상 증후군, 강비강 및 부비동 암, 비인두 암, 신생물 (가령, 멜라닌세포성 신생물), 신장종, 신경아세포종, 비-소세포 폐 암, 구 (oral) 암, 구강인두 암, 난소 암, 췌장 암, 결신경절종, 부갑상선 암, 소아과 신경교종, 음경 암, 인두 암, 크롬친화성, 모양세포 성상세포종, 뇌하수체 종양, 혈장 세포 신생물, 원발성 복막 암, 전립선 암, 직장 암종, 침샘 암, 육종 (가령, 유원 육종, 횡문근육종, 자궁 육종, 및 미분화 육종), 분비 유방 암종, 세자리(sezary) 증후군, 피부암, 소장 암, 소세포 폐 암, 소장 암, 스피츠 모반(Spitz nevi), 스피츠 종양, 스피츠조이드 (spitzoid) 흑색종, 위 암, 편평세포 암종, 편평 목 암, 고환 암, 목구멍 암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선 암종, 요도 암, 자궁 암, 요로 방광 암, 질 암, 외음부 암, 및 율름 종양 암.

[0137] 일부 구체예들에서, 암은 소아 암이다. 일부 구체예들에서, 소아 암은 간엽 암이다. 예를 들면, 간엽 암은 다음으로 구성된 그룹에서 선택될 수 있다: 소아 신장종, 선천성 섬유육종 (CFS), 소아 고도 교종 (HGG), 간엽 암 (소아 섬유육종 (IF), 선천성 중배엽성 신장종, 선천성 영아 섬유육종 (CIFS); 털모양 별아교세포종, 뇌 종양, 소아 급성 백혈병, Ph-형 급성 림프모구 백혈병, 세포 선천성 중배엽성 신장종 (CMN); 소아 섬유육종, 소아 고도 교종 (HGG), 미만성 내재성 뇌교 교종 (DIPGs), 비-뇌간 (NBS-HGGs), 역형성 대세포 림프종 (ALCL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 소아 유두 갑상선 암종, 연조직 육종, 스피츠형 흑색종, 소아 혈관주위세포종-유사 육종,

방주 세포 육종, 미오(myo)/혈관주위세포성 성장 패턴을 가지는 NOS, 폐암, 진행성 소아 고형 종양, 신경외배엽-유래 종양, 소아 결장직장 암, 부신 신경모세포종, 및 중추 신경계 종양.

[0138] 일부 구체예들에서, 소아 암은 섬유육종, 가령, 소아 섬유육종이다.

[0139] 일부 구체예들에서, 소아 암은 교종(glioma)이다. 예를 들면, 소아 암은 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다: 소아 고도 교종 (HGG), 미만성 내재성 뇌교 교종 (DIPGs), 및 비-뇌간 HGGs (NBS-HGGs).

[0140] 암 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 암)의 진단방법들은 해당 분야에 공지이다. 예를 들면, 의료 전문가 (예컨대, 의사)는 대상자의 암의 하나 이상의 증상을 관찰함으로써 암을 가진 대상을 진단할 수 있다. 암의 비-제한적 예시 증상들은 다음을 포함한다: 열, 피로, 통증, 색소 침착, 황달, 홍반, 가려움, 과도한 모발 성장, 장기간 변비, 설사, 변의 크기 변화, 소변 통증, 혈뇨, 방광 기능 변화, 치유하지 않는 통증, 입 안이나 혀의 흰 반점, 비정상적인 출혈이나 분비물, 소화 불량, 연하 곤란, 사마귀, 두더지, 주근깨의 변화, 끊임없는 기침, 목쉼, 피부아래 느껴지는 멍치는 느낌, 체중 변화, 호흡 곤란, 식후 불편함, 지속적이고 설명되지 않은 열감과 야간의 땀흘림, 설명되지 않는 멍들. 의료 전문가 (가령, 의사)의 암 진단에는 검사실 검사 (가령, 소변 또는 혈액 검사, 가령, 완전 혈구 검사), 이미징 검사 (가령, 컴퓨터 단층 촬영 (CT), 뼈 스캔, 자기 공명 영상 (MRI), 양전자 방출 단층 촬영 (PET) 스캔, 초음파 및 X-레이)를 포함하며, 그리고 대상으로부터 생검 시료를 획득 및 / 또는 검사한다.

[0141] Trk 억제제-내성 암 세포는 최소한 하나의 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제)와 접촉시, 예컨대, 동일한 유형의 암을 가지지만 본 출원에 기재된 NTRK1 유전자 내 하나 또는 그 이상의 점 돌연변이 또는 본 출원에 기재된 NTRK2 유전자 내 하나 또는 그 이상의 점 돌연변이 또는 본 출원에 기재된 NTRK3 유전자 내 점 돌연변이를 가지지 않는 대조 대상으로부터 얻은 대조 세포의 성장 속도에 비하여, 최소한 하나의 Trk 억제제 (예컨대, 본 출원에 기재된 또는 해당 분야에 공지된 임의의 Trk 억제제들)의 존재시 증가된 성장 속도를 가질 수 있다. 해당 분야의 숙련된 기술자는 Trk 억제제-내성 암 세포 및 대조 세포가 동일한 농도의 최소한 하나의 Trk 억제제와 접촉됨을 이해할 것이다. 예를 들면, Trk 억제제-내성 암 세포의 성장 속도는 (최소한 하나의 Trk 억제제와 접촉시, 동일한 유형의 암을 가지지만 본 출원에 기재된 NTRK1 유전자 내 하나 또는 그 이상의 점 돌연변이 또는 본 출원에 기재된 NTRK2 유전자 내 하나 또는 그 이상의 점 돌연변이 또는 본 출원에 기재된 NTRK3 유전자 내 하나 또는 그 이상의 점 돌연변이를 가지지 않는 대조 대상으로부터 얻은 대조 세포의 성장 속도에 비해) 약 1% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 약 50%, 약 45%, 약 40%, 약 35%, 약 30%, 약 25%, 약 20%, 약 15%, 약 10%, 또는 약 5%; 약 5% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 약 50%, 약 45%, 약 40%, 약 35%, 약 30%, 약 25%, 약 20%, 또는 약 15%; 약 15% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 약 50%, 약 45%, 약 40%, 약 35%, 또는 약 30%; 약 30% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 약 50%, 약 45%, 또는 약 40%; 약 40% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 약 50%, 또는 약 45%; 약 45% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 내지 약 50%; 약 50% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 내지 약 55%; 약 55% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 또는 약 60%; 약 60% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 또는 약 70%; 약 70% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 내지 약 75%; 약 75% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 또는 약 80%; 약 80% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 또는 약 85%; 약 85% 내지 약 100%, 약 95%, 또는 약 90%; 약 90% 내지 약 100% 또는 약 95%; 또는 약 95% 내지 약 100% 증가된다.

[0142] 일부 구체예들에서, Trk 억제제-내성 암은 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복시아마이드 설페이트 (또는 이의 다형체)를 이용한 치료에 내성일 수 있으나, Trk 억제제-내성 암은 여전히 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료에 대해 감응성(sensitive)이다. 일부 구체예들에서, Trk 억제제-내성 암은

엔트렉티닙을 이용한 치료에 내성일 수 있으나, Trk 억제제-내성 암은 여전히 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료에 대해 감응성이다.

[0143]

대상에서 Trk 억제제-내성 암은 최소한 하나의 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제)로 치료되는 경우, 최소한 하나의 Trk 억제제로 치료되고 동일한 유형의 암을 가지지만 본 출원에 기재된 NTRK1 유전자 내 하나 또는 그 이상의 점 돌연변이 또는 본 출원에 기재된 NTRK2 유전자 내 하나 또는 그 이상의 점 돌연변이 또는 본 출원에 기재된 NTRK3 유전자 내 점 돌연변이를 가지지 않는 대조 대상에서 대조 고형 종양의 성장 속도에 비해, 예컨대, 증가된 고형 암 성장 속도를 가질 수 있다. 해당 분야의 숙련된 기술자는 상기 대상 및 대조 대상에게 동일한 농도의 최소한 하나의 Trk 억제제가 투여됨을 이해할 것이다. 예를 들면, Trk 억제제-내성 암을 가지며 최소한 하나의 Trk 억제제를 투여받은 대상에서 고형 종양의 성장 속도는 (동일한 유형의 암을 가지지만 본 출원에 기재된 NTRK1 유전자 내 하나 또는 그 이상의 점 돌연변이 또는 본 출원에 기재된 NTRK2 유전자 내 하나 또는 그 이상의 점 돌연변이 또는 본 출원에 기재된 NTRK3 유전자 내 점 돌연변이를 가지지 않으며 동일한 최소한 하나의 Trk 억제제를 투여받은 대조 대상에서 고형 종양의 성장 속도에 비해) 약 1% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 약 50%, 약 45%, 약 40%, 약 35%, 약 30%, 약 25%, 약 20%, 약 15, 약 10%, 또는 약 5%; 약 5% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 약 50%, 약 45%, 약 40%, 약 35%, 약 30%, 약 25%, 약 20%, 약 15, 또는 약 10%; 약 10% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 약 50%, 약 45%, 약 40%, 약 35%, 약 30%, 약 25%, 약 20%, 또는 약 15%; 약 15% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 약 50%, 약 45%, 약 40%, 약 35%, 약 30%, 약 25%, 또는 약 20%; 약 20% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 약 50%, 약 45%, 약 40%, 약 35%, 약 30%, 또는 약 25%; 약 25% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 약 50%, 약 45%, 약 40%, 약 35%, 또는 약 30%; 약 30% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 약 50%, 약 45%, 약 40%, 또는 약 35%; 약 35% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 약 50%, 약 45%, 또는 약 40%; 약 40% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 또는 약 45%; 약 45% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 내지 약 50%; 약 50% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 내지 약 55%; 약 55% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 또는 약 60%; 약 60% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 또는 약 65%; 약 65% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 또는 약 70%; 약 70% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 내지 약 75%; 약 75% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 또는 약 80%; 약 80% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 또는 약 85%; 약 85% 내지 약 100%, 약 95%, 또는 약 90%; 약 90% 내지 약 100% 또는 약 95%; 또는 약 95% 내지 약 100% 증가된다.

[0144]

대상에서 Trk 억제제-내성 암은 최소한 하나의 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제)로 치료되는 경우, 최소한 하나의 Trk 억제제로 치료되고 동일한 유형의 암을 가지지만 본 출원에 기재된 NTRK1 유전자 내 하나 또는 그 이상의 점 돌연변이 또는 본 출원에 기재된 NTRK2 유전자 내 하나 또는 그 이상의 점 돌연변이 또는 본 출원에 기재된 NTRK3 유전자 내 하나 또는 그 이상의 점 돌연변이를 가지지 않는 대조 대상에서 대조 고형 종양의 세포 사멸 속도에 비해, 예컨대, 고형 암에 있어서 감소된 세포사멸 속도를 가질 수 있다. 해당 분야의 숙련된 기술자는 상기 대상 및 대조 대상에게 동일한 농도의 최소한 하나의 Trk 억제제가 투여됨을 이해할 것이다. 예를 들면, Trk 억제제-내성 암을 가지며 최소한 하나의 Trk 억제제를 투여받은 대상에서 고형 종양의 세포사멸 속도는 (동일한 유형의 암을 가지지만 본 출원에 기재된 NTRK1 유전자 내 하나 또는 그 이상의 점 돌연변이 또는 본 출원에 기재된 NTRK2 유전자 내 하나 또는 그 이상의 점 돌연변이 또는 본 출원에 기재된 NTRK3 유전자 내 하나 또는 그 이상의 점 돌연변이를 가지지 않으며 동일한 최소한 하나의 Trk 억제제를 투여받은 대조 대상에서 고형 종양의 세포사멸 속도에 비해) 약 1% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 약 50%, 약 45%, 약 40%, 약 35%, 약 30%, 약 25%, 약 20%, 약 15, 약 10%, 또는 약 5%; 약 5% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 약 50%, 약 45%, 약 40%, 약 35%, 약 30%, 약 25%, 약 20%, 약 15, 또는 약 10%; 약 10% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 약 50%, 약 45%, 약 40%, 약 35%, 약 30%, 약 25%, 약 20%, 또는 약 15%; 약 15% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 약 50%, 약 45%, 약 40%, 약 35%, 약 30%, 약 25%, 또는 약 20%; 약 20% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 약 50%, 약 45%, 약 40%, 약 35%, 약 30%

또는 약 25%; 약 25% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 약 50%, 약 45%, 약 40%, 약 35%, 또는 약 30%; 약 30% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 약 50%, 약 45%, 약 40%, 또는 약 35%; 약 35% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 약 50%, 약 45%, 또는 약 40%; 약 40% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 약 50%, 또는 약 45%; 약 45% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 내지 약 50%; 약 50% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 내지 약 55%; 약 55% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 또는 약 60%; 약 60% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 또는 약 65%; 약 65% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 또는 약 70%; 약 70% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 내지 약 75%; 약 75% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 약 85%, 또는 약 80%; 약 80% 내지 약 100%, 약 95%, 약 90%, 또는 약 85%; 약 85% 내지 약 100%, 약 95%, 또는 약 90%; 약 90% 내지 약 100% 또는 약 95%; 또는 약 95% 내지 약 100% 감소된다.

[0145] 대상에서 Trk 억제제-내성 암의 존재를 결정하는 예시적 방법들이 본 출원에 제공되어 있다.

[0147] Trk 억제제들

[0148] 다양한 Trk 억제제들이 해당 분야에 공지되어 있다. Trk 억제제로서 작용하는 Trk 억제제의 능력은 미국 특허 제 8,513,263의 실시예 A 및 B에 기재된 분석들 중 하나 또는 모두를 사용하여 검사될 수 있으며, 이 문헌은 본 출원에 참고로 포함된다.

[0149] Trk 억제제는 약 0.1 nM 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 약 25 μ M, 약 20 μ M, 약 15 μ M, 약 10 μ M, 약 5 μ M, 약 1 μ M, 약 950 nM, 약 900 nM, 약 850 nM, 약 800 nM, 약 750 nM, 약 700 nM, 약 650 nM, 약 600 nM, 약 550 nM, 약 500 nM, 약 450 nM, 약 400 nM, 약 350 nM, 약 300 nM, 약 250 nM, 약 200 nM, 약 150 nM, 약 100 nM, 약 80 nM, 약 60 nM, 약 40 nM, 약 20 nM, 약 10 nM, 또는 약 5 nM; 약 1 nM 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 약 25 μ M, 약 20 μ M, 약 15 μ M, 약 10 μ M, 약 5 μ M, 약 1 μ M, 약 950 nM, 약 900 nM, 약 850 nM, 약 800 nM, 약 750 nM, 약 700 nM, 약 650 nM, 약 600 nM, 약 550 nM, 약 500 nM, 약 450 nM, 약 400 nM, 약 350 nM, 약 300 nM, 약 250 nM, 약 200 nM, 약 150 nM, 약 100 nM, 약 80 nM, 약 60 nM, 약 40 nM, 약 20 nM, 또는 약 5 nM; 약 5 nM 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 약 25 μ M, 약 20 μ M, 약 15 μ M, 약 10 μ M, 약 5 μ M, 약 1 μ M, 약 950 nM, 약 900 nM, 약 850 nM, 약 800 nM, 약 750 nM, 약 700 nM, 약 650 nM, 약 600 nM, 약 550 nM, 약 500 nM, 약 450 nM, 약 400 nM, 약 350 nM, 약 300 nM, 약 250 nM, 약 200 nM, 약 150 nM, 약 100 nM, 약 80 nM, 약 60 nM, 약 40 nM, 약 20 nM, 또는 약 10 nM; 약 10 nM 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 약 25 μ M, 약 20 μ M, 약 15 μ M, 약 10 μ M, 약 5 μ M, 약 1 μ M, 약 950 nM, 약 900 nM, 약 850 nM, 약 800 nM, 약 750 nM, 약 700 nM, 약 650 nM, 약 600 nM, 약 550 nM, 약 500 nM, 약 450 nM, 약 400 nM, 약 350 nM, 약 300 nM, 약 250 nM, 약 200 nM, 약 150 nM, 약 100 nM, 약 80 nM, 약 60 nM, 또는 약 20 nM; 약 20 nM 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 약 25 μ M, 약 20 μ M, 약 15 μ M, 약 10 μ M, 약 5 μ M, 약 1 μ M, 약 950 nM, 약 900 nM, 약 850 nM, 약 800 nM, 약 750 nM, 약 700 nM, 약 650 nM, 약 600 nM, 약 550 nM, 약 500 nM, 약 450 nM, 약 400 nM, 약 350 nM, 약 300 nM, 약 250 nM, 약 200 nM, 약 150 nM, 약 100 nM, 약 80 nM, 또는 약 60 nM; 약 60 nM 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 약 25 μ M, 약 20 μ M, 약 15 μ M, 약 10 μ M, 약 5 μ M, 약 1 μ M, 약 950 nM, 약 900 nM, 약 850 nM, 약 800 nM, 약 750 nM, 약 700 nM, 약 650 nM, 약 600 nM, 약 550 nM, 약 500 nM, 약 450 nM, 약 400 nM, 약 350 nM, 약 300 nM, 약 250 nM, 약 200 nM, 약 150 nM, 약 100 nM, 또는 약 80 nM; 약 80 nM 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 약 25 μ M, 약 20 μ M, 약 15 μ M, 약 10 μ M, 약 5 μ M, 약 1 μ M, 약 950 nM, 약 900 nM, 약 850 nM, 약 800 nM, 약 750 nM, 약 700 nM, 약 650 nM, 약 600 nM, 약 550 nM, 약 500 nM, 약 450 nM, 약 400 nM, 약 350 nM, 약 300 nM, 약 250 nM, 약 200 nM, 약 150 nM, 내지 약 100 nM; 약 100 nM 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 약 25 μ M, 약 20 μ M, 약 15 μ M, 약 10 μ M,

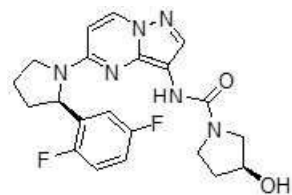
약 5 μ M, 약 1 μ M, 약 950 nM, 약 900 nM, 약 850 nM, 약 800 nM, 약 750 nM, 약 700 nM, 약 650 nM, 약 600 nM, 약 550 nM, 약 500 nM, 약 450 nM, 약 400 nM, 약 350 nM, 약 300 nM, 약 250 nM, 약 200 nM, 또는 약 150 nM; 약 150 nM 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 약 25 μ M, 약 20 μ M, 약 15 μ M, 약 10 μ M, 약 5 μ M, 약 1 μ M, 약 950 nM, 약 900 nM, 약 850 nM, 약 800 nM, 약 750 nM, 약 700 nM, 약 650 nM, 약 600 nM, 약 550 nM, 약 500 nM, 약 450 nM, 약 400 nM, 약 350 nM, 약 300 nM, 약 250 nM, 또는 약 200 nM; 약 200 nM 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 약 25 μ M, 약 20 μ M, 약 15 μ M, 약 10 μ M, 약 5 μ M, 약 1 μ M, 약 950 nM, 약 900 nM, 약 850 nM, 약 800 nM, 약 750 nM, 약 700 nM, 약 650 nM, 약 600 nM, 약 550 nM, 약 500 nM, 약 450 nM, 약 400 nM, 약 350 nM, 약 300 nM, 또는 약 250 nM; 약 250 nM 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 약 25 μ M, 약 20 μ M, 약 15 μ M, 약 10 μ M, 약 5 μ M, 약 1 μ M, 약 950 nM, 약 900 nM, 약 850 nM, 약 800 nM, 약 750 nM, 약 700 nM, 약 650 nM, 약 600 nM, 약 550 nM, 약 500 nM, 약 450 nM, 약 400 nM, 약 350 nM, 또는 약 300 nM; 약 300 nM 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 약 25 μ M, 약 20 μ M, 약 15 μ M, 약 10 μ M, 약 5 μ M, 약 1 μ M, 약 950 nM, 약 900 nM, 약 850 nM, 약 800 nM, 약 750 nM, 약 700 nM, 약 650 nM, 약 600 nM, 약 550 nM, 약 500 nM, 약 450 nM, 또는 약 400 nM; 약 400 nM 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 약 25 μ M, 약 20 μ M, 약 15 μ M, 약 10 μ M, 약 5 μ M, 약 1 μ M, 약 950 nM, 약 900 nM, 약 850 nM, 약 800 nM, 약 750 nM, 약 700 nM, 약 650 nM, 약 600 nM, 약 550 nM, 약 500 nM, 또는 약 450 nM; 약 450 nM 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 약 25 μ M, 약 20 μ M, 약 15 μ M, 약 10 μ M, 약 5 μ M, 약 1 μ M, 약 950 nM, 약 900 nM, 약 850 nM, 약 800 nM, 약 750 nM, 약 700 nM, 약 650 nM, 약 600 nM, 약 550 nM, 또는 약 500 nM; 약 500 nM 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 약 25 μ M, 약 20 μ M, 약 15 μ M, 약 10 μ M, 약 5 μ M, 약 1 μ M, 약 950 nM, 약 900 nM, 약 850 nM, 약 800 nM, 약 750 nM, 약 700 nM, 약 650 nM, 약 600 nM, 또는 약 550 nM; 약 550 nM 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 약 25 μ M, 약 20 μ M, 약 15 μ M, 약 10 μ M, 약 5 μ M, 약 1 μ M, 약 950 nM, 약 900 nM, 약 850 nM, 약 800 nM, 약 750 nM, 약 700 nM, 약 650 nM, 또는 약 600 nM; 약 600 nM 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 약 25 μ M, 약 20 μ M, 약 15 μ M, 약 10 μ M, 약 5 μ M, 약 1 μ M, 약 950 nM, 약 900 nM, 약 850 nM, 약 800 nM, 약 750 nM, 또는 약 650 nM; 약 650 nM 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 약 25 μ M, 약 20 μ M, 약 15 μ M, 약 10 μ M, 약 5 μ M, 약 1 μ M, 약 950 nM, 약 900 nM, 약 850 nM, 약 800 nM, 약 750 nM, 또는 약 700 nM; 약 700 nM 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 약 25 μ M, 약 20 μ M, 약 15 μ M, 약 10 μ M, 약 5 μ M, 약 1 μ M, 약 950 nM, 약 900 nM, 약 850 nM, 또는 약 750 nM; 약 750 nM 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 약 25 μ M, 약 20 μ M, 약 15 μ M, 약 10 μ M, 약 5 μ M, 약 1 μ M, 약 950 nM, 약 900 nM, 약 850 nM, 또는 약 800 nM; 약 800 nM 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 약 25 μ M, 약 20 μ M, 약 15 μ M, 약 10 μ M, 약 5 μ M, 약 1 μ M, 약 950 nM, 약 900 nM, 또는 약 850 nM; 약 850 nM 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 약 25 μ M, 약 20 μ M, 약 15 μ M, 약 10 μ M, 약 5 μ M, 약 1 μ M, 약 950 nM, 또는 약 900 nM; 약 900 nM 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 약 25 μ M, 약 20 μ M, 약 15 μ M, 약 10 μ M, 약 5 μ M, 약 1 μ M, 또는 약 950 nM; 약 950 nM 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 약 25 μ M, 약 20 μ M, 약 15 μ M, 약 10 μ M, 약 5 μ M, 또는 약 1 μ M; 약 1 μ M 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 약 25 μ M, 약 20 μ M, 약 15 μ M, 약 10 μ M, 또는 약 5 μ M; 약 5 μ M 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 약 25 μ M, 약 20 μ M, 약 15 μ M, 또는 약 10 μ M; 약 10 μ M 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 약 25 μ M, 약 20 μ M, 또는 약 15 μ M; 약 15 μ M 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 약 25 μ M, 또는 약 20 μ M; 약 20 μ M 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 약 30 μ M, 또는 약 25 μ M; 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 약 35 μ M, 또는 약 30 μ M; 약 30 μ M 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 약 40 μ M, 또는 약 35 μ M; 약 35 μ M 내지 약 50 μ M, 약 45 μ M, 또는 약 40 μ M; 약 40 μ M 내지 약 50 μ M 또는 약 45 μ M; 또는 약 45 μ M 내지 약 50 μ M의 IC₅₀을 가질 수 있다. 일부 구체예들에서, Trk 억제제는 또한 TrkA 뿐만 아니라 TrkB 및 TrkC 중 하나 또는 모두를 억제한다.

[0150] Trk 억제제는 다음과 같은 TrkA 상의 하나 또는 그 이상의 부위들에 결합할 수 있다: 세포외 시스테인-농후 영

역 (도메인 1), 세포외 류신 농후 영역 (도메인 2), 세포외 시스테인-농후 영역 (도메인 3), 세포외 면역글로불린-유사 영역 (도메인 4), 세포외 면역글로불린-유사 영역 (도메인 5), 막경유 영역, 세포내 키나제 도메인, 활성 부위 내 아미노산, ATP-결합 포켓, 티로신 기질 결합 부위, 활성화 루프 (예컨대, 활성화 루프의 DFG 모티프), 키나제 삽입 도메인 (KID) 영역 (예컨대, 아미노산 603 내지 623), 키나제의 힌지 영역, 촉매 도메인의 α -C 나선, ATP 기질의 α 포스페이트의 안정화를 유발하는 N-로브 리신, C-말단 (예컨대, Bertrand 외, *J. Mol. Biol.* 423:439-453, 2012 참고), C-말단의 α -D 나선, C-말단의 α -E 나선, ATP 결합 부위의 리간드와 상호작용하는 키나제 도메인 내 아미노산 (예컨대, Cherry 외, *Curr. Med. Chem.* 11:663-673, 2004 참고). 예를 들면, Trk 억제제는 TrkA의 도메인 5 또는 세포내 키나제 도메인에 결합할 수 있다.

[0151] Trk 억제제들의 비-제한적 예들이 하기에 설명된다.

[0152] Trk 억제제의 예는 다음 화학식 I의 화합물 (예컨대, 이를 포함하는 액체 제제의 결정 형태):



[0153]

[0154]

[0155]

I

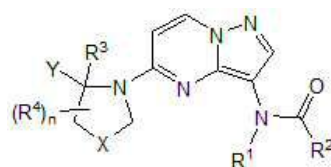
[0156] 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염이다. Trk 억제제의 또 다른 예는, 결정 형태 (화학식 I-HS)로 지칭되는, 안정한 다형체 형태의 화학식 I의 화합물의 하이드로젠 설페이트 염을 포함한 결정 형태로, 예를 들면, 이의 X-선 회절 패턴으로 특성화될 수 있다 (미국 특허 출원 62/080,374 및 14/943,014 참고, 이들 문헌은 본 출원에 전부 참고로 포함된다). 화학식 I의 Trk 억제제의 추가적인 물리적 성질 및 화학식 I의 Trk 억제제 제조 방법은 미국 특허 출원 62/080,374 및 14/943,014에 기재되어 있다 (이 문헌들 모두 본 출원에 전부 참고로 포함된다). 일부 구체예들에서, 화학식 I의 화합물은 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복시아마이드 설페이트 또는 이의 다형체이다.

[0157] 일부 구체예들에서, 결정 형태 (I-HS)는 18.4 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 23.1 ± 0.2 , 및 24.0 ± 0.2 에서 XRPD 회절 피크 (2θ 도)를 가지는 것으로 특성화된다. 일부 구체예들에서, 결정 형태 (I-HS)는 10.7 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 23.1 ± 0.2 , 및 24.0 ± 0.2 에서 XRPD 회절 피크 (2θ 도)를 가지는 것으로 특성화된다. 일부 구체예들에서, 결정 형태 (I-HS)는 10.7 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 20.2 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 21.5 ± 0.2 , 23.1 ± 0.2 , 및 24.0 ± 0.2 에서 XRPD 회절 피크 (2θ 도)를 가지는 것으로 특성화된다. 일부 구체예들에서, 결정 형태 (I-HS)는 10.7 ± 0.2 , 15.3 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.9 ± 0.2 , 20.2 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 21.5 ± 0.2 , 22.1 ± 0.2 , 23.1 ± 0.2 , 24.0 ± 0.2 , 24.4 ± 0.2 , 25.6 ± 0.2 , 26.5 ± 0.2 , 27.6 ± 0.2 , 28.2 ± 0.2 , 28.7 ± 0.2 , 30.8 ± 0.2 , 및 38.5 ± 0.2 에서 XRPD 회절 피크 (2θ 도)를 가지는 것으로 특성화된다.

[0158] 일부 구체예들에서, 결정 형태는 시차 주사 열량측정법으로 측정시 시작에서부터 최대 약 193 내지 약 205 °C 까지 나타낸다. 일부 구체예들에서, 결정 형태 (I-HS)는 시차 주사 열량측정법으로 측정시 약 2.415 mW의 용융 열을 나타낸다.

[0159] 일부 구체예들에서, Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다: (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복시아마이드 설페이트; (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시아마이드; (6R,13S)-9-플루오로-13-메틸-2,11,15,19,20,23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.17,11.02,6.020,24]펜타코사-1(23),7,9,17(24),18,21-헥사엔-16,25-다이온; 및 (6R)-9-플루오로-15-메틸-2,11,16,20,21,24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.02,6.07,12.021,25]펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온.

[0160] Trk 억제제의 비-제한적 예는 U.S. 특허 번호 8,513,263 및 국제 공개 특허 출원 WO 2010/048314에 기재되며, 이들은 모두 전문이 본 출원에 참고로 포함되며, 화학식 I의 화합물:



[0161]

[0162] I

[0163] 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하고, 여기서:

[0164] R^1 은 H 또는 (1-6C 알킬)이며;

[0165] R^2 는 $NR^b R^c$, (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬, CF_3 , (1-4C)하이드록시알킬, $-(1-4C \text{ 알킬})hetAr^1$, $-(1-4C \text{ 알킬})NH_2$, $-(1-4C \text{ 알킬})NH(1-4C \text{ 알킬})$, $-(1-4C \text{ 알킬})N(1-4C \text{ 알킬})_2$, $hetAr^2$, $hetCyc^1$, $hetCyc^2$, $NHSO_2(1-4C \text{ 알킬})$ 로 선택적으로 치환된 페닐, 또는 (1-4C 알킬), CN, OH, OMe, NH_2 , NHMe, $N(CH_3)_2$, F, CF_3 , $CO_2(1-4C \text{ 알킬})$, CO_2H , $C(=O)NR^e R^f$ 또는 $C(=O)OR^e$ 로 선택적으로 치환된 (3-6C)사이클로알킬이며;

[0166] R^b 는 H 또는 (1-6C 알킬)이며;

[0167] R^c 는 H, (1-4C)알킬, (1-4C)하이드록시알킬, $hetAr^3$, 또는 페닐, 여기에서 전술한 페닐은 할로젠, CN, CF_3 및 $-O(1-4C \text{ 알킬})$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며,

[0168] 또는 $NR^b R^c$ 는 고리 질소 원자를 갖는 4원(membered) 헤테로사이클 고리를 형성하고, 여기에서 전술한 헤테로사이클 고리는 할로젠, OH, (1-4C 알킬), (1-4 C)알콕시, $-OC(=O)(1-4C \text{ 알킬})$, NH_2 , $-NHC(=O)O(1-4C \text{ 알킬})$ 및 (1-4C)하이드록시알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환되거나,

[0169] 또는 $NR^b R^c$ 는 질소인 고리 헤테로원자 및 선택적으로 N, O 및 SO_2 로부터 선택된 제 2 고리 헤테로원자 또는 그 둘을 갖는 5-6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기에서 상기 헤테로사이클 고리는 OH, 할로젠, CF_3 , (1-4C)알킬, $CO_2(1-4C \text{ 알킬})$, CO_2H , NH_2 , $NHC(=O)O(1-4C \text{ 알킬})$ 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며,

[0170] 또는 $NR^b R^c$ 는 고리 질소 원자 및 선택적으로 N 및 O로부터 선택된 제 2 고리 헤테로원자를 갖는 7-8 원 가교된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기에서 전술한 고리는 $CO_2(1-4C \text{ 알킬})$ 로 선택적으로 치환되며;

[0171] $hetAr^1$ 은 1-3개 고리 질소 원자를 갖는 5-원 헤테로아릴 고리이며;

[0172] $hetAr^2$ 는 최소한 하나의 질소 고리 원자 및 선택적으로 N 및 S로부터 독립적으로 선택된 고리 헤테로원자를 보유하는 5-6 원 헤테로아릴 고리이며, 여기에서 전술한 헤테로아릴 고리는 (1-4C 알킬), 할로젠, $-(1-4C \text{ 알콕시})$, 및 $NH(1-4C \text{ 알킬})$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며;

[0173] $hetCyc^1$ 은 (1-4C 알킬), 및 $CO_2(1-4C \text{ 알킬})$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 탄소-연결된 4-6 원 아자사이클릭 고리이며;

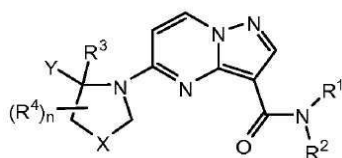
[0174] $hetCyc^2$ 는 (1-4C)알킬로부터 선택된 치환체로 선택적으로 치환된 피리딘온 또는 피리다진온 고리이며;

[0175] $hetAr^3$ 는 N과 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개 고리 헤테로원자를 갖고 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

[0176] R^e 는 H 또는 (1-4C)알킬이며;

[0177] R^f 는 H, (1-4C)알킬, 또는 (3-6C)사이클로알킬이며;

- [0178] 또는 NR^eR^f 는 N과 O로부터 선택된 추가 고리 헤테로원자를 선택적으로 보유한 5-6-원 아자사이클 고리를 형성하고, 여기에서 아자사이클 고리는 OH로 선택적으로 치환되고;
- [0179] R^g 는 H 또는 (1-6C)알킬이며;
- [0180] Y는 (i) 할로젠, (1-4C)알콕시, CF_3 및 CHF_2 로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐, 또는 (ii) N와 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6 원 헤테로아릴 고리이며, 여기에서 전술한 헤테로아릴 고리는 하나 또는 그 이상의 할로젠 원자로 선택적으로 치환되며;
- [0181] X는 없거나, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{NR}^d-$ 이며;
- [0182] R^d 는 H 또는 (1-4C 알킬)이며;
- [0183] R^3 는 H 또는 (1-4C 알킬)이며;
- [0184] 각 R^4 는 할로젠, (1-4C)알킬, OH, (1-4C)알콕시, NH_2 , NH (1-4C 알킬) 및 CH_2OH 로부터 독립적으로 선택되며; 그리고
- [0185] n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.
- [0186] 예를 들면, Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함할 수 있다:
- [0187] (R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;
- [0188] N-(5-(2-(3-플루오로페닐)-2-메틸피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;
- [0189] (R)-1-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-페닐우레아;
- [0190] (R)-N-(5-(2-(2-(다이플루오로메틸)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;
- [0191] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-카르복스아마이드;
- [0192] (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드;
- [0193] (3R,4R)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3,4-다이하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드;
- [0194] (S)-N-(5-((R)-2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-메틸피페라진-1-카르복스아마이드;
- [0195] (R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;
- [0196] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드; 및
- [0197] (R)-1-(4-클로로페닐)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)우레아,
- [0198] 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염이다.
- [0199] Trk 억제제의 추가 예들은 U.S. 특허 번호 8,791,123 및 국제 공개 번호. WO 2011/006074에 기재된 치환된 피라졸로[1,5-a] 피리미딘 화합물이며, 이들 모두는 전문이 본 출원에 참고로 포함된다. 예를 들면, 치환된 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물인 Trk 억제제들은 일반 화학식 II:



II

또는 이의 염을 보유할 수 있으며, 여기서:

R^1 은 H 또는 (1-6C 알킬)이며;

R^2 는 H, (1-6C)알킬, -(1-6C)플루오로알킬, -(1-6C)다이플루오로알킬, -(1-6C)트리플루오로알킬,

-(1-6C)클로로알킬, -(2-6C)클로로플루오로알킬, -(2-6C)다이플루오로클로로알킬, -(2-6C)클로로하이드록시알킬, -(1-6C)하이드록시알킬, -(2-6C)다이하이드록시알킬, -(1-6C 알킬)CN, -(1-6C 알킬)SO₂NH₂, -(1-6C 알킬)NHSO₂(1-3C 알킬), -(1-6C 알킬)NH₂, -(1-6C 알킬)NH(1-4C 알킬), -(1-6C 알킬)N(1-4C 알킬)₂, -(1-6C 알킬)NHC(=O)O(1-4C 알킬), -(1-6C 알킬)hetCyc¹, -(1-6C 알킬)hetAr¹, hetAr², hetCyc², 할로젠, OH 또는 (1-4C)알콕시로 선택적으로 치환된 -O(1-6C 알킬), -O(3-6C 사이클로알킬), Cyc¹, -(1-6C 알킬)(3-6C 사이클로알킬), -(1-6C 알킬)(1-4C 알콕시), -(1-6C 하이드록시알킬)(1-4C 알콕시), (1-6C)하이드록시알킬로 선택적으로 치환된 가교된 7-원 사이클로알킬 고리, 또는 1-2개 고리 질소 원자를 갖는 가교된 7-8원 헤테로사이클 고리이고;

또는 NR¹R² 는 (1-6C)알킬, OH, CO₂H, (1-3C 알킬)CO₂H, -O(1-6C 알킬), 및 (1-6C)하이드록시알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 4-6 원 아자사이클 고리를 형성하고;

hetCyc¹ 은 N와 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개 고리 헤테로원자를 갖는 5-6 원 헤테로사이클릭 고리이며,

여기에서 hetCyc¹ 는 옥소, OH, 할로젠, 또는 (1-6C)알킬로 선택적으로 치환되며;

hetCyc² 는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개 고리 헤테로원자를 갖는 6 원 탄소-연결된 헤테로사이클릭 고리이며,

여기에서 hetCyc² 는 F, SO₂NH₂, SO₂(1-3C 알킬), 또는 할로젠으로 선택적으로 치환되며;

hetAr¹ 는 N과 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개 고리 헤테로원자를 가지며

(1-4C)알킬로 선택적으로 치환된 5-원 헤테로아릴 고리이며;

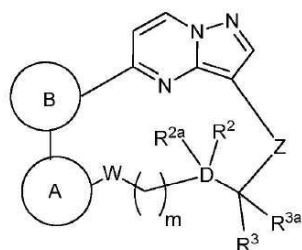
hetAr² 는 1-2 고리 질소 원자를 갖고, (1-4C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 할로젠, 및 OH로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

Cyc¹ 은 -(1-4C 알킬), -OH, -OMe, -CO₂H, -(1-4C 알킬)OH, 할로젠, 및 CF₃로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 3-6 원 사이클로알킬 고리이며;

Y는 (i) 할로젠, (1-4C)알콕시, -CF₃, -CHF₂, -O(1-4C 알킬)hetCyc³, -(1-4C

알킬)hetCyc³, -O(1-4C 알킬)O(1-3C 알킬) 및 -O(3-6C 다이하이드록시알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐, 또는 (ii) N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리, 여기에서 상기 헤테로아릴 고리는 할로젠, -O(1-4C 알킬), (1-4C)알킬, 및 NH₂로부터 독립적으로 치환된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며, 또는 (iii) 할로젠 및 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 피리드-2-온-3-일 고리이며;

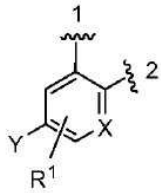
- [0217] hetCyc³ 은 N과 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로사이클릭 고리이며;
- [0218] X는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, 또는 $-\text{CH}_2\text{NR}^d-$ 이며;
- [0219] R^d 는 H 또는 $-(1-4\text{C 알킬})$ 이며;
- [0220] R³ 은 H 또는 $-(1-4\text{C 알킬})$ 이며;
- [0221] 각 R⁴ 는 할로젠, (1-4C)알킬, OH, (1-4C)알콕시, NH₂, NH(1-4C 알킬) 및 CH₂OH로부터 독립적으로 선택되며; 그리고
- [0222] n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.
- [0223] 예를 들면, Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함할 수 있다:
- [0224] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0225] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0226] N-((2S)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0227] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)에틸)피라졸[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0228] 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((R)-2,3-다이하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0229] (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0230] (R)-N-tert-부틸-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0231] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0232] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로부틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드; 및
- [0233] 5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0234] 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염이다.
- [0235] Trk 억제제의 추가 예들은 U.S. 특허 번호 8,933,084 및 국제 공개 번호. WO 2011/146336에서 기재된 마크로사이클릭(macrocyclic) 화합물이며, 이들 모두는 전문이 참고로 포함된다. 예를 들면, 마크로사이클릭 화합물인 Trk 억제제들은 다음 일반 화학식 III:



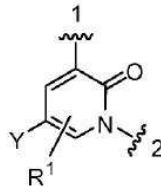
III,

- [0238] 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 가질 수 있고, 여기서 고리 A는 다음 구조를 가지는 고리 A-I, A-2,

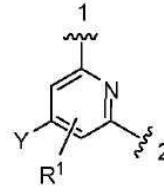
및 A-3으로부터 선택된다:



A-1



A-2



A-3

[0239]

[0240] 여기에서 1이라고 표시된 물결선은 고리 A의 고리 B에 대한 부착점을 나타내며, 2라고 표시된 물결선은 고리 A의 W에 대한 부착점을 나타내고;

[0241]

X는 N 또는 CH이며;

[0242]

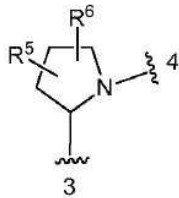
Y는 H 또는 F이며;

[0243]

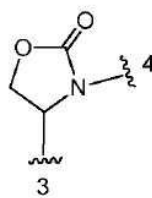
R¹은 H, (1-3C)알콕시, 또는 할로젠이며;

[0244]

고리 B는 다음 구조를 갖는 고리 B-1 및 B-2로부터 선택되고:



B-1



B-2

[0245]

[0246] 여기에서 3으로 표시된 물결선은 고리 A에 대한 부착점을 나타내며, 4로 표시된 물결선은 화학식 III의 피라졸로[1,5-a]피리미딘 고리에 대한 부착점을 나타내고;

[0247]

W는 O, NH, 또는 CH₂이며, 여기에서 고리 A가 A-2이며, W는 CH₂이고;

[0248]

m은 0, 1, 또는 2이고;

[0249]

D는 탄소이고, R² 및 R^{2a}는 독립적으로 H, F, (1-3 C)알킬 또는 OH이고 (전제조건으로 R² 및 R^{2a}는 모두 OH가 아님), 그리고 R³ 및 R^{3a}는 독립적으로 H, (1-3 C)알킬 또는 하이드록시(1-3 C)알킬이며, 또는

[0250]

D는 탄소 또는 질소이고, R² 및 R³은 없고, 그리고 R^{2a} 및 R^{3a}는 이들에 부착되는 원자와 함께 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원의 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0251]

Z는 *-NR^{4a}C(=O)-, *-ONHC(=O)-, *-NR^{4b}CH₂- 또는 *-OC(=O)-이고, 여기서

[0252]

별표는 R³을 갖는 탄소원자에 대한 Z의 부착점을 나타내고;

[0253]

R^{4a}는 H, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 또는 다이하이드록시(2-6C)알킬이며;

[0254]

R^{4b}는 H, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트라이플루오로(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 다이하이드록시(2-6C)알킬, (1-6C)알킬C(O)-, (3-6C)사이클로알킬C(O)-, Ar¹C(O)-, HOCH₂C(O)-, (1-6C)알킬설폰일, (3-6C)사이클로알킬설폰일, Ar²(SO₂)-, HO₂CCH₂-, 또는 (1-6C)알킬NH(CO)-이고;

[0255]

Ar¹은 독립적으로 할로젠, (1-6C)알킬, 및 (1-6C)알콕시로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적

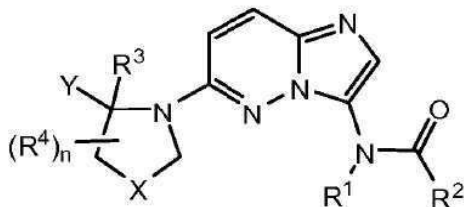
으로 치환된 페닐이며;

- [0256] Ar^2 는 독립적으로 할로젠, (1-6C)알킬, 및 (1-6C)알콕시로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이며; 그리고
- [0257] R^5 및 R^6 은 독립적으로 H, 할로젠, OH, (1-6C)알킬, 또는 하이드록시(1-6C)알킬이다.
- [0258] 예를 들면, Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함할 수 있다:
- [0259] (6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- [0260] (6R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}] 헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- [0261] (6R, 15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}] 헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- [0262] (6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;
- [0263] (6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 18, 22, 23, 26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]헵타코사-1(26), 7, 9, 11, 20(27), 21, 24-헵타엔-19-온;
- [0264] (6R, 13S)-9-플루오로-13-메틸-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로 [15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]펜타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;
- [0265] (6R)-9-플루오로-2, 11, 13, 16, 20, 21, 24-헵타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;
- [0266] (6R)-9-플루오로-2, 11, 13, 17, 21, 22, 25-헵타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- [0267] (6R)-9-플루오로-17-메틸-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}] 헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- [0268] (6R)-9, 15, 15-트라이플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- [0269] (6R)-9-플루오로-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;
- [0270] (6R)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;
- [0271] (6R)-9-플루오로-(15R)-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;
- [0272] (6R)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;
- [0273] (6R)-9-플루오로-15, 15-다이메틸-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로 [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}] 헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온; 및
- [0274] (6R)-9-플루오로-15, 15-다이메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-

1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

[0275] 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염이다.

[0276] Trk 억제제의 추가 예들은 미국 특허 번호 8,450,322 및 국제 공개 번호. WO 2010/033941에 기재된 치환된 이미다조[1,2-b]피리다진 화합물이며, 이들 모두는 전문이 본 출원에 참고로 포함된다. 예를 들면, 치환된 이미다조[1,2B]피리다진 화합물인 Trk 억제제들은 일반 화학식 IV:



[0277]

[0278] IV

[0279] 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 가질 수 있고, 여기서:

[0280] R^1 은 H 또는 (1-6C 알킬)이며;

[0281] R^2 는 $NR^b R^c$, (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬, CF_3 , (1-4C)하이드록시알킬, $-(1-4C \text{ 알킬})hetAr^1$, $-(1-4C \text{ 알킬})NH(1-4C \text{ 알킬})$, $hetAr^2$, $hetCyc^1$, $hetCyc^2$,

[0282] $NHSO_2(1-4C \text{ 알킬})$ 로 선택적으로 치환된 페닐 또는 (1-4C 알킬), CN, OH, CF_3 , $CO_2(1-4C \text{ 알킬})$ 또는 CO_2H 로 선택적으로 치환된 (3-6C)사이클로알킬이며;

[0283] R^b 는 H 또는 (1-6C 알킬)이며;

[0284] R^c 는 H, (1-4C)알킬, (1-4C)하이드록시알킬, $hetAr^3$, 또는 페닐, 여기에서 전술한 페닐은 할로젠, CN, CF_3 및 $-O(1-4C \text{ 알킬})$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며,

[0285] 또는 $NR^b R^c$ 는 고리 질소 원자를 갖는 4 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고,

[0286] 여기에서 전술한 헤테로사이클 고리는 할로젠, OH, (1-4C 알킬), (1-4 C)알콕시, $-OC(=O)(1-4C \text{ 알킬})$, NH_2 , $-NHC(=O)O(1-4C \text{ 알킬})$ 및 (1-4C)하이드록시알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환되거나,

[0287] 또는 $NR^b R^c$ 는 질소인 고리 헤테로원자 및 선택적으로 N, O 및 SO_2 로부터 선택된 제 2 고리 헤테로원자 또는 그 둘을 갖는 5-6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기에서 상기 헤테로사이클 고리는 OH, 할로젠, CF_3 , (1-4C)알킬, $CO_2(1-4C \text{ 알킬})$, CO_2H , NH_2 , $NHC(=O)O(1-4C \text{ 알킬})$ 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며,

[0288] 또는 $NR^b R^c$ 는 1-2개 고리 질소 원자를 갖고, $CO_2(1-4C \text{ 알킬})$ 로 선택적으로 치환된 7-8 원의 가교된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0289] $hetAr^1$ 는 1-3개 고리 질소 원자를 갖는 5-원 헤테로아릴 고리이며;

[0290] $hetAr^2$ 는 최소한 하나의 질소 고리 원자를 보유하고 그리고 N과 S로부터 독립적으로 선택된 제 2 고리 헤테로원자를 선택적으로 보유하는 5-6 원 헤테로아릴 고리이며,

[0291] 여기에서 전술한 헤테로아릴 고리는 (1-4C 알킬), 할로젠, $-(1-4 C)알콕시$, 및 $NH(1-4C \text{ 알킬})$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며;

[0292] $hetCyc^1$ 는 (1-4C 알킬), CO_2H 및 $CO_2(1-4C \text{ 알킬})$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택

적으로 치환된 탄소-연결된 4-6 원 아자사이클 고리이며;

[0293] hetCyc² 는 (1-4C)알킬로부터 선택된 치환체로 치환된 피리딘온 또는 피리다진온 고리이며;

[0294] hetAr³ 은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개 고리 헤테로원자를 가지며 그리고 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

[0295] Y는 할로젠, (1-4C)알콕시, CF₃ 및 CHF₂,로부터 독립적으로 치환된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐 고리이거나, 또는 N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

[0296] X는 없거나, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂O- 또는 -CH₂NR^d- 이며;

[0297] R^d 는 H 또는 (1-4C 알킬)이며;

[0298] R³ 는 H 또는 (1-4C 알킬)이며;

[0299] 각 R⁴ 는 할로젠, (1-4C)알킬, OH, (1-4 C)알콕시, NH₂, NH(1-4C 알킬), 및 CH₂OH로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

[0300] n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

[0301] Trk 억제제들의 추가 예들은 WO 10/048314에 기재된 치환된 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물이며, 이 문헌은 전문이 본 출원에 참고로 포함된다. 예를 들면, 치환된 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물인 Trk 억제제들은 일반 화학식 V:



[0302] V

[0303] 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 가질 수 있고, 여기서:

[0304] R¹ 은 H 또는 (1-6C 알킬)이며;

[0305] R² 는 NR^bR^c, (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬, CF₃, (1-4C)하이드록시알킬, -(1-4C 알킬)hetAr¹, -(1-4C 알킬)NH₂, -(1-4C 알킬)NH(1-4C 알킬), -(1-4C 알킬)N(1-4C 알킬)₂, hetAr², hetCyc¹, hetCyc², NHSO₂(1-4C 알킬)로 선택적으로 치환된 페닐, 또는 (1-4C 알킬), CN, OH, OMe, NH₂, NHMe, N(CH₃)₂, F, CF₃, CO₂(1-4C 알킬), CO₂H, C(=O)NR^eR^f 또는 C(=O)OR^g로 선택적으로 치환된 (3-6C) 사이클로알킬이며;

[0306] R^b 는 H 또는 (1-6C 알킬)이며;

[0307] R^c 는 H, (1-4C)알킬, (1-4C)하이드록시알킬, hetAr³, 또는 페닐, 여기에서 전술한 페닐은 할로젠, CN, CF₃ 및 -O(1-4C 알킬)에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며,

[0308] 또는 NR^bR^c 는 고리 질소 원자를 갖는 4 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고,

[0309] 여기에서 전술한 헤테로사이클 고리는 할로젠, OH, (1-4C 알킬), (1-4 C)알콕시, -OC(=O)(1-4C 알킬), NH₂, -NHC(=O)O(1-4C 알킬) 및 (1-4C)하이드록시알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환되거나,

[0310] 또는 NR^bR^c 는 질소인 고리 헤테로원자 및 선택적으로 N, O 및 SO₂로부터 선택된 제 2 고리 헤테로원자 또는 그

를 갖는 5-6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기에서 상기 헤테로사이클 고리는 OH, 할로젠, CF₃, (1-4C)알킬, CO₂(1-4C

[0311] 알킬), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(1-4C 알킬) 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며,

[0312] 또는 NR^bR^c 는 고리 질소 원자 및 선택적으로 N 및 O로부터 선택된 제 2 고리 헤테로원자를 갖는 7-8 원 가교된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기에서 전술한 고리는 CO₂(1-4C 알킬)로 선택적으로 치환되며;

[0313] hetAr¹ 는 1-3개 고리 질소 원자를 갖는 5-원 헤테로아릴 고리이며;

[0314] hetAr² 는 최소한 하나의 질소 고리 원자를 보유하고, 그리고

[0315] N과 S로부터 독립적으로 선택된 제 2 고리 헤테로원자를 선택적으로 보유하는 5-6 원 헤테로아릴 고리이며, 여기에서 전술한 헤테로아릴 고리는 (1-4C 알킬), 할로젠, -(1-4 C)알콕시, 및 NH(1-4C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며;

[0316] hetCyc¹ 은 (1-4C 알킬), 및 CO₂(1-4C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 탄소-연결된 4-6 원 아자사이클릭 고리이며;

[0317] hetCyc² 는 (1-4C)알킬로부터 선택된 치환체로 선택적으로 치환된 피리딘온 또는 피리다진온 고리이며;

[0318] hetAr³ 은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개 고리 헤테로원자를 가지며 그리고 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

[0319] R^e 는 H 또는 (1-4C)알킬이며;

[0320] R^f 는 H, (1-4C)알킬, 또는 (3-6C)사이클로알킬이며;

[0321] 또는 NR^eR^f 는 N과 O로부터 선택된 추가 고리 헤테로원자를 선택적으로 보유한 4-6-원 아자사이클릭 고리를 형성하고, 여기에서 아자사이클릭 고리는 OH로 선택적으로 치환되고;

[0322] R^g 는 H 또는 (1-6C)알킬이며;

[0323] Y는 (i) 할로젠, (1-4C)알콕시, CF₃ 및 CHF₂로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐, 또는 (ii) N와 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6 원 헤테로아릴 고리이며, 여기에서 전술한 헤테로아릴 고리는 하나 또는 그 이상의 할로젠 원자로 선택적으로 치환되며;

[0324] X는 없거나, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂O- 또는 -CH₂NR^d- 이며;

[0325] R^d 는 H 또는 (1-4C 알킬)이며;

[0326] R³ 는 H 또는 (1-4C 알킬)이며;

[0327] 각 R⁴ 는 할로젠, (1-4C)알킬, OH, (1-4 C)알콕시, NH₂, NH(1-4C 알킬), 및 CH₂OH로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

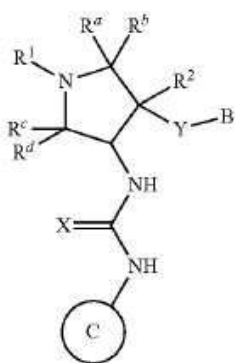
[0328] n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

[0329] 예를 들면, Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함할 수 있다:

[0330] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

[0331] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

- [0332] N-((2S)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0333] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)에틸)피라졸[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0334] 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((R)-2,3-다이하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0335] (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0336] (R)-N-tert-부틸-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0337] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0338] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로부틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드; 및
- [0339] 5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0340] 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염이다.
- [0341] 추가 Trk 억제제는 U.S. 공개 번호 2015/0166564 및 WO 2012/158413에서 찾아볼 수 있으며, 이들은 모두 전문이 본 출원에 참고로 포함된다. 예를 들면, Trk 억제제는 화학식 I의 화합물:



- [0342]
- [0343] I
- [0344] 또는 이의 입체 이성질체, 호변이성질체 또는 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구 약물일 수 있으며, 여기에서:
- [0345] Y-B 모이어티 및 NH-C(-X)-NH 모이어티는 트랜스(trans) 배열이며;
- [0346] R^a, R^b, R^c 및 R^d은 H 및 (1-3C)알킬로부터 독립적으로 선택되며;
- [0347] X는 O, S 또는 NH이며;
- [0348] R¹은 (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (트리플루오로메톡시)(1-6C)알킬, (1-3C 설퍼닐)(1-6C)알킬, 모노플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(2-6C)알킬, 펜타플루오로(2-6C)알킬, 사이아노(1-6C)알킬, 아미노카르보닐(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 디하이드록시(2-6C)알킬, (1-6C)알킬, (1-3C알킬아미노)(1-3C)알킬, (1-4C 알콕시카르보닐)(1-6C)알킬, 아미노(1-6C)알킬, 하이드록시(1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, 디(1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-3C 알콕시)트리플루오로(1-6C)알킬, 하이드록시트리플루오로(1-6C)알킬, (1-4C 알콕시카르보닐)(1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, 하이드록시카르보닐(1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, hetAr⁵(CH₂)₀₋₁, 또는 Ar⁵(CH₂)₀₋₁이며;

[0349] R^2 는 H, F, 또는 OH이며;

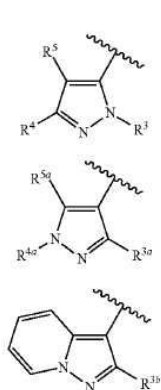
[0350] Y는 결합, $-O-$ 또는 $-OCH_2-$ 이며;

[0351] B는 Ar^1 , $hetAr^1$, 1-6C 알킬 또는 (1-6C)알콕시이며;

[0352] Ar^1 은 할로젠, CF_3 , CF_3O- , (1-4C)알콕시, 하이드록시(1-4C)알킬, (1-6C)알킬 및 CN으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0353] $hetAr^1$ 은 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 갖고, (1-6C)알킬, 할로젠, OH, CF_3 , NH_2 및 하이드록시(1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택된 1-2개 그룹으로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴이며;

[0354] 고리 C는 화학식 C-1, C-2, 또는 C-3이며;



[0355]

[0356] R^3 은 H, (1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, Ar^2 , $hetCyc^1$, (3-7C)사이클로알킬, 또는 $hetAr^2$ 이며;

[0357] Ar^2 는 할로젠, (1-6C)알킬 및 하이드록시메틸로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0358] $hetCyc^1$ 은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개 고리 헤테로원자를 갖는 포화된 또는 부분적으로 불포화된 5-6-원 헤테로사이클릭 고리이며;

[0359] $hetAr^2$ 는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 갖고, (1-6C)알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

[0360] R^4 는 H, OH, (1-6C)알킬, 모노플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트라이플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(2-6C)알킬, 펜타플루오로(2-6C)알킬, 사이아노(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 다이하이드록시(2-6C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, 아미노(1-6C)알킬, 아미노-카르보닐(1-6C)알킬, (1-3C)알킬술폰아마이드(1-6C)알킬, 술폰아미도(1-6C)알킬, 히드록실-카르보닐(1-6C)알킬, $hetAr^3$ (1-6C)알킬, Ar^3 (1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, 모노플루오로(1-6C)알콕시, 다이플루오로(1-6C)알콕시, 트라이플루오로(1-6C)알콕시, 테트라플루오로(2-6C)알콕시, 펜타플루오로(2-6C)알콕시, 사이아노(1-6C)알콕시, 하이드록시(1-6C)알콕시, 다이하이드록시(2-6C)알콕시, 아미노(2-6C)알콕시, 아미노카르보닐(1-6C)알콕시, 하이드록시카르보닐(1-6C)알콕시, $hetCyc^2$ (1-6C)알콕시, $hetAr^3$ (1-6C)알콕시, Ar^3 (1-6C)알콕시, (1-4C 알콕시)(1-6C)알콕시, (1-3C 알킬술폰아미드)(1-6C)알콕시, (3-6C)사이클로알킬 [F, OH, (1-6C 알킬로 선택적으로 치환된), (1-6C) 알콕시, 또는 (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬], $hetAr^4$, Ar^4 , $hetCyc^2(O)CH_2-$, (1-4C 알콕시카르보닐)(1-6C)알콕시, 하이드록시카르보닐(1-6C)알콕시, 아미노카르보닐(1-6C)알콕시, $hetCyc^2C(-O)(1-6C)알콕시$, 하이드록시(1-3C 알콕시)(1-6C)알콕시, 하이드록시트라이플루오로(1-6C)알콕시, (1-3C)알킬술폰아마이드(1-6C)알콕시, (1-3C)알킬아마이드(1-6C)알콕시, 다이(1-3C 알킬)아미노카르복시, $hetCyc^2C(-O)O-$, 하이드록시다이플루오로(1-6C)알킬, (1-4C 알킬카르복시)(1-6C)알킬, (1-

6C)알콕시카르보닐, 하이드록시카르보닐, 아미노카르보닐, (1-3C 알콕시)아미노-카르보닐, hetCyc³, 할로젠, CN, 트라이플루오로메틸술포닐, N-(1-3C 알킬)피리디온일, N-(1-3C 트라이플루오로알킬)피리디온일, (1-4C 알킬 실옥시)(1-6C)알콕시, 이소인돌린-1,3-다이오닐(1-6C)알콕시 또는 N-(1-3C 알킬)옥사디아아졸리닐이며;

[0361] hetCyc²는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개 고리 헤테로원자를 갖고, (1-6C)알킬, (1-4C 알킬카르복시)(1-6C)알킬, 및 (1-6C)아실로부터 독립적으로 선택된 1-2개 그룹으로 선택적으로 치환된 4-6 원 헤테로사이클릭 고리이며;

[0362] hetCyc³는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개 고리 헤테로원자를 갖고, F, CN, CF₃, (1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)아실-, (1-6C)알킬술포닐, 트라이플루오로메틸술포닐 및 (1-4C 알콕시)카르보닐로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 4-7 원 헤테로사이클릭이며;

[0363] hetAr³은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 원자를 갖고, (1-6C)알킬로 선택적으로 치환된 5-원 헤테로아릴 고리이며;

[0364] Ar³은 (1-4C)알콕시로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0365] hetAr⁴는 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 갖고, (1-6C)알킬, 할로젠, CN, 하이드록시(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, (3-6C 사이클로알킬)CH₂-(3-6C 사이클로알킬)C(-O)-, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬술포닐, NH₂, (1-6C 알킬)아미노, 디(1-6C 알킬)아미노, (1-3C 트리플루오로알콕시), (1-3C)트리플루오로알킬, 및 메톡시벤질로부터 독립적으로 선택된 1-2개 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며; 또는 1-3개 고리 질소 원자를 갖는 9-10 원 바이사이클릭 헤테로아릴이며;

[0366] Ar⁴는 (1-6C)알킬, 할로젠, CN, CF₃, CF₃O-, (1-6C)알콕시, (1-6C알킬)OC(-O)-, 아미노카르보닐, (1-6C)알킬티오, 하이드록시(1-6C)알킬, (1-6C 알킬)SO₂-, HOC(-O)- 및 (1-3C 알콕시)(1-3C 알킬)OC(-O)-로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0367] R⁵는 H, (1-6C)알킬, 모노플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(2-6C)알킬, 펜타플루오로(2-6C)알킬, 할로젠, CN, (1-4C)알콕시, 하이드록시(1-4C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-4C)알킬, (1-4C 알킬)OC(-O)-, (1-6C)알킬티오, 페닐 [할로젠, (1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된], (3-4C)사이클로알킬, 아미노, 아미노카르보닐, 또는 트리플루오로(1-3C 알킬)아미도이거나; 또는

[0368] R⁴ 및 R⁵는 이들이 부착되는 원자들과 함께, (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 포화된, 부분적으로 불포화된 또는 불포화된 카르보사이클 고리를 형성하고, 또는

[0369] R⁴ 및 R⁵는 N, O 또는 S에서 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6 원 포화된, 부분적으로 불포화된 또는 불포화된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기에서 전술한 헤테로사이클릭 고리는 (1-6C 알킬)C(-O)O-, (1-6)아실, (1-6C)알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 2개의 치환체로 임의 선택적으로 치환되며, 그리고 전술한 황 고리 원자는 S(-O) 또는 SO₂로 선택적으로 산화되며;

[0370] hetAr⁵는 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 갖는 5-6 원 헤테로아릴 고리이며, 여기에서 상기 고리는 할로젠, (1-6C)알킬, (1-6C)알콕시 및 CF₃으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며;

[0371] Ar⁵는 할로젠, (1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, CF₃O-, (1-4C)알콕시카르보닐 및 아미노카르보닐로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0372] R^{3a}는 수소, 할로젠, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 할로젠, (1-6C)알킬 및 하이드

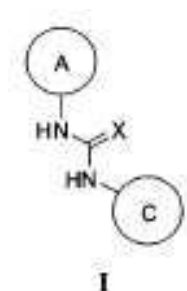
록시메틸로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 페닐, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

[0373] R^{3b} 는 수소, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 할로겐, (1-6C)알킬 및 하이드록시메틸로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 페닐, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

[0374] R^{4a} 는 수소, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 페닐 [(1-6C)알킬, 할로겐, CN, CF_3 , CF_3O- , (1-6C)알콕시, (1-6C알킬)OC(=O)-, 아미노카르보닐, (1-6C)알킬티오, 하이드록시(1-6C)알킬, (1-6C 알킬)SO₂-, HOC(=O)- 및 (1-3C 알콕시)(1-3C 알킬)OC(=O)-로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된], 또는, N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, (3-6C 사이클로알킬)CH₂- (3-6C 사이클로알킬)C(=O)-, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬술포닐, NH₂, (1-6C 알킬)아미노, 디(1-6C 알킬)아미노, (1-3C 트리플루오로알콕시)(1-3C)트리플루오로알킬, 및 메톡시벤질로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며; 그리고

[0375] R^{5a} 는 수소, 할로겐, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 할로겐, (1-6C)알킬 및 하이드록시메틸로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 페닐, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이다.

[0376] Trk 억제제의 추가 예는 국제 공개 번호. WO 2014078454에서 찾아볼 수 있으며, 이의 전문은 본 출원에 참고로 포함된다. 예를 들면, Trk 억제제는 화학식 I의 화합물:

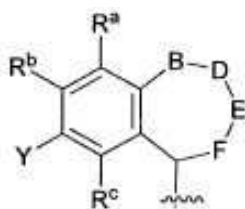


[0377]

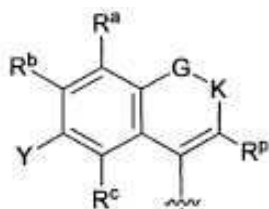
[0378] 또는 이의 입체 이성질체, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염, 용매화물일 수 있으며, 여기에서:

[0379] X는 O, S, NH 또는 N-CN이며;

[0380] 고리 A는 화학식 A-1 또는 A-2이며;



A-1

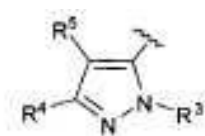


A-2

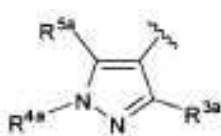
[0381]

[0382] Y는 H, 할로겐, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)알킬 [1-5개 플루오로로 선택적으로 치환됨], 사이아노(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 디하이드록시(2-6C)알킬, 아미노카르보닐(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시 [1-5개의 플루오로로 선택적으로 치환됨], CN, 아미노카르보닐 또는 (1-4C 알콕시)카르보닐이며;

- [0383] R^a , R^b 및 R^c 는 H, 할로젠, (1-3C)알킬, (1-3C)알콕시 및 CN으로부터 독립적으로 선택되며;
- [0384] B는 NR^1 , O, 결합, CR^dR^e , S 또는 SO_2 이며;
- [0385] D는 NR^1 , O, 결합, CR^fR^g , S 또는 SO_2 이며;
- [0386] E는 NR^1 , O, 결합, 또는 CR^hRW S 또는 SO_2 이며;
- [0387] F는 CR^jR^k 이고;
- [0388] 단서조항으로 B, D, E, 및 F이 이들이 부착되는 원자들과 함께 형성된 고리가 최소한 5개 원자를 포함하고, 그리고 B, D 또는 E중 0개 또는 1개는 NR^1 또는 O이며;
- [0389] G는 CR^mR^n 이며;
- [0390] K는 NR^1 이며; R^1 은 (1-6C)알킬 [선택적으로 1-5개 플루오르로 치환됨], (1-6C)사이클로알킬 [선택적으로 1-5개 플루오르로 치환됨], (1-3C 알콕시)(2-6C)알킬 [선택적으로 1-5개 플루오르로 치환됨], (1-6C)알킬C(=O)- 또는 (1-6C 알콕시)C=O-이며;
- [0391] R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , RW R^j 및 R^k 은 독립적으로 H, OH, (1-6C)알킬 [선택적으로 1-5개 플루오르로 치환됨], (3-6C)사이클로알킬 [선택적으로 1-5개 플루오르로 치환됨], (1-3C 알콕시)(2-6C)알킬 [선택적으로 1-5개 플루오르로 치환됨], 하이드록시(2-6C)알킬 [선택적으로 1-5개 플루오르로 치환됨], (2-6C)시아노알킬, (1-6C)알콕시 [선택적으로 1-5개 플루오르로 치환됨], 또는 (1-3C 알콕시)(2-6C)알콕시 [선택적으로 1-5개 플루오르로 치환됨]이거나, 또는 R^d 와 R^e 의 쌍중 하나 또는 R^f 와 R^g 의 쌍중 하나, 또는 R^h 와 R^j 의 쌍중 하나, 또는 R^k 와 R^l 의 쌍중 하나는 이들에 부착된 탄소 원자와 함께 (3-6C)사이클로알킬, 옥세타닐 또는 아제티디닐 고리를 형성하고, 또는 R^d 와 R^e 의 쌍중 하나, 또는 R^f 와 R^g 의 쌍중 하나, 또는 R^h 와 R^j 의 쌍중 하나, 또는 R^k 와 R^l 의 쌍중 하나는 옥소 기를 형성하고, 여기에서 R^d 및 R^e 중 오직 하나만 OH가 될 수 있으며, 만약 B가 헤테로원자에 연결된다면, 이중 어느 것도 OH가 아니며, 그리고 R^f 및 R^g 중 오직 하나만 OH가 될 수 있으며, 만약 D가 헤테로원자에 연결된다면, 이중 어느 것도 OH가 아니며, 그리고 R^h 및 R^j 중 오직 하나만 OH가 될 수 있으며, 만약 E가 헤테로원자에 연결된다면, 이중 어느 것도 OH가 아니며, 그리고 R^j 및 R^k 중 오직 하나만 OH가 될 수 있으며, 만약 F가 헤테로원자에 연결된다면, 이중 어느 것도 OH가 아니며;
- [0392] R^m 은 H, (1-3C)알킬 [선택적으로 1-5개 플루오르로 치환됨], 사이클로프로필 또는 사이클로부틸이며, 그리고
- [0393] R^n 은 H 또는 (1-3C)알킬 [선택적으로 1-5개 플루오르로 치환됨]이며, 또는
- [0394] R^m 과 R^n 은 함께 옥소 그룹을 형성하고;
- [0395] R^p 는 H, (1-6C)알킬 [선택적으로 1-5개 플루오르로 치환됨], (3-6C)사이클로알킬 [선택적으로 1-5개 플루오르로 치환됨], (1-3C 알콕시)(2-6C)알킬 [선택적으로 1-5개 플루오르로 치환됨], 하이드록시(2-6C)알킬 [선택적으로 1-5개 플루오르로 치환됨], 또는 (2-6C)시아노알킬이며;
- [0396] 고리 C는 화학식 C-1 또는 C-2이며;



C-1

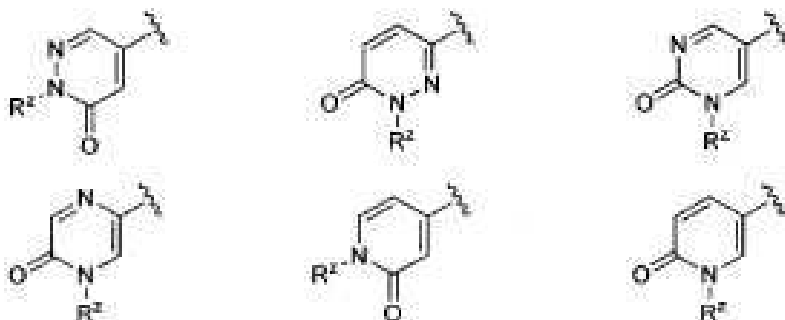


C-2

[0397]

- [0398] R^3 는 (1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, Ar^2 , $hetCyc^1$, (3-7C)사이클로알킬, 또는 $hetAr^2$ 이며;
- [0399] Ar^2 는 할로젠 및 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 페닐이며; $hetCyc^1$ 은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개 고리 헤테로원자를 갖는 5-6-원의 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릭 고리이며;
- [0400] $hetAr^2$ 는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지고 (1-6C)알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;
- [0401] R^4 는 OH, (1-6C)알킬, 모노플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(2-6C)알킬, 펜타플루오로(2-6C)알킬, 사이아노(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 디하이드록시(2-6C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, 아미노(1-6C)알킬, 아미노카르보닐(1-6C)알킬, (1-3 C)알킬술폰아미도(1-6C)알킬, 술폰아미도(1-6C)알킬, 하이드록시카르보닐(1-6C)알킬, $hetAr^3$ (1-6C)알킬, Ar^3 (1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, 모노플루오로(1-6C)알콕시, 다이플루오로(1-6C)알콕시, 트리플루오로(1-6C)알콕시, 테트라플루오로(2-6C)알콕시, 펜타플루오로(2-6C)알콕시, 사이아노(1-6C)알콕시, 하이드록시(1-6C)알콕시, 디하이드록시(2-6C)알콕시, 아미노(2-6C)알콕시, 히드록실- 카르보닐(1-6C)알콕시, $hetCyc^2$ (1-6C)알콕시, $hetAr^3$ (1-6C)알콕시, Ar^3 (1-6C)알콕시, (1-4C 알콕시)(1-6C)알콕시, (1-3C 알킬술폰)(1-6C)알콕시, (3-6C)사이클로알킬 [F, OH, (1-6C 알킬로 선택적으로 치환된), (1-6C) 알콕시, 또는 (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬], $hetAr^4$, $hetAr^4$ -O-, Ar^4 , $hetCyc^2$ (O)CH₂-, (1-4C 알콕시카르보닐)(1-6C)알콕시, 하이드록시카르보닐(1-6C)알콕시, 아미노카르보닐(1-6C)알콕시, $hetCyc^2$ C(=O)(1-6C)알콕시, 하이드록시(1-3C 알콕시)(1-6C)알콕시, 하이드록시트리플루오로(1-6C)알콕시, (1-3C)알킬술폰아미도(1-6C)알콕시, (1-3C)알킬아미도(1-6C)알콕시, 디(1-3C 알킬)아미노-카르복시, $hetCyc^2$ C(=O)O-, 하이드록시다이플루오로(1-6C)알킬, (1-4C 알킬카르복시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시카르보닐, 히드록실카르보닐, 아미노카르보닐, (1-3C 알콕시)아미노카르보닐, $hetCyc^3$, 할로젠, CN, 트리플루오로메틸술폰, N-(1-3C 알킬)옥사디아졸리닐, $hetAr^5$ 또는 $hetCyc^4$ -O-이며;
- [0402] $hetCyc$ 는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개 고리 헤테로원자를 갖고, (1-6C)알킬, (1-4C 알킬카르복시)(1-6C)알킬, 및 (1-6C)아실로부터 독립적으로 선택된 1-2개 그룹으로 선택적으로 치환된 4-6 원 헤테로사이클릭 고리이며;
- [0403] $hetCyc^3$ 는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개 고리 헤테로원자를 가지며 F, CN, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)아실-, (1-6C)알킬술폰, 트리플루오로메틸술폰 및 (1-4C 알콕시)카르보닐로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 4-7 원 헤테로사이클이며; $hetAr^3$ 은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 원자를 가지며 (1-6C)알킬로 선택적으로 치환된 5-원 헤테로아릴 고리이며;
- [0404] Ar^3 은 (1-4C)알콕시로 선택적으로 치환된 페닐이며;
- [0405] $hetAr^4$ 는 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬, 할로젠, CN, 하이드록시(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, (3-6C 사이클로알킬)CH₂-, (3-6C 사이클로알킬)C(=O)-, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬술폰, NH₂, (1-6C 알킬)아미노, 디(1-6C 알킬)아미노, (1-3C 트리플루오로알콕시), 플루오로(1-6C 알킬)아미노, 다이플루오로(1-6C 알킬)아미노, 트리플루오로(1-6C 알킬)아미노, 및 (3-4C 사이클로알킬)아미노로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

[0406] hetAr⁵는 다음의 구조에서 선택된 그룹이며:



[0407]

[0408] 여기에서 R^z는 (3-4C)사이클로알킬 또는 (1-3C)알킬 (선택적으로 1-3개 플루오로로 치환됨)이며, 여기에서 전술한 hetAr⁵ 그룹 각각은 F 와 선택적으로 1-3개 플루오로로 치환된 (1-3C)알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 추가 치환되며;

[0409] hetCyc⁴는 고리 질소 원자를 갖고, (1-6C)알킬 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 7-8 원 가교된 헤테로사이클이며;

[0410] Ar⁴는 (1-6C)알킬, 할로겐, CN, CF₃, CF₃O-, (1-6C)알콕시, (1-6C알킬)OC(=O)-, 아미노카르보닐, (1-6C)알킬티오, 하이드록시(1-6C)알킬, (1-6C 알킬)SO₂-, HOC(=O)- 및 (1-3C 알콕시)(1-3C 알킬)OC(=O)-으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0411] R⁵는 (1-6C)알킬, 모노플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(2-6C)알킬, 펜타플루오로(2-6C)알킬, 할로겐, CN, (1-4C)알콕시, 하이드록시(1-4C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-4C)알킬, (1-4C 알킬)OC(=O)-, (1-6C)알킬티오, (3-4C)사이클로알킬, 아미노, 아미노카르보닐, 트리플루오로(1-3C 알킬)아미도, 또는 페닐 (할로겐, (1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환됨)이며; 또는

[0412] R⁴ 및 R⁵는 이들이 부착되는 원자들과 함께, (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 포화된, 부분적으로 불포화된 또는 불포화된 카르보사이클 고리를 형성하고, 또는

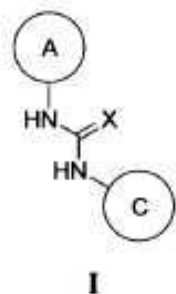
[0413] R⁴ 및 R⁵는 N, O 또는 S에서 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6 원 포화된, 부분적으로 불포화된 또는 불포화된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기에서 전술한 헤테로사이클릭 고리는 (1-6C 알킬)C(-O)O-, (1-6)아실, (1-6C)알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 2개의 치환체로 임의 선택적으로 치환되며, 그리고 전술한 황 고리 원자는 S(-O) 또는 SO₂로 선택적으로 산화되며;

[0414] R^{3a}는 할로겐, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 할로겐 및 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐, 또는, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

[0415] R^{4a}는 수소, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 페닐 [(1-6C)알킬, 할로겐, CN, CF₃, CF₃O-, (1-6C)알콕시, (1-6C알킬)OC(=O)-, 아미노카르보닐, (1-6C)알킬티오, 하이드록시(1-6C)알킬, (1-6C 알킬)SO₂-, HOC(=O)- 및 (1-3C 알콕시)(1-3C 알킬)OC(=O)-로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환됨], 또는, N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-3 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, (3-6C 사이클로알킬)CH₂- (3-6C 사이클로알킬)C(=O)-, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬술포닐, NH₂, (1-6C 알킬)아미노, 디(1-6C 알킬)아미노 및 (1-3C 트리플루오로알콕시)(1-3C)트리플루오로알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며; 그리고

[0416] R^{5a} 는 할로젠, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 할로젠 및 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이다.

[0417] Trk 억제제의 추가 예는 국제 공개 번호. W02014078417에서 찾아볼 수 있으며, 이의 전문은 본 출원에 참고로 포함된다. 예를 들면, Trk 억제제는 화학식 I의 화합물:

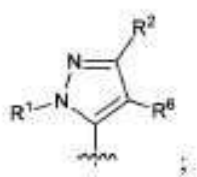


[0418]

[0419] 또는 이의 입체 이성질체, 호변이성질체 또는 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구 약물일 수 있으며, 여기에서:

[0420] X는 O, S, NH 또는 N-CN이며;

[0421] 고리 A는 다음과 같고;



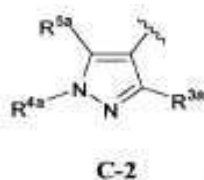
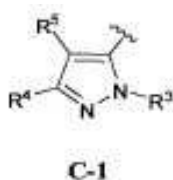
[0422]

[0423] R^1 은 할로젠 및 (1-3C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0424] R^2 는 (1-3C)알킬 [선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨] 또는 (3-4C)사이클로알킬 [선택적으로 1 또는 2개 플루오로로 치환됨]이며;

[0425] R^6 는 H 또는 CH_3 이며;

[0426] 고리 C는 화학식 C-1 또는 C-2이며;



[0427]

[0428] R^3 는 (1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, Ar^2 , $hetCyc^1$, (3-7C)사이클로알킬, 또는 $hetAr^2$ 이며;

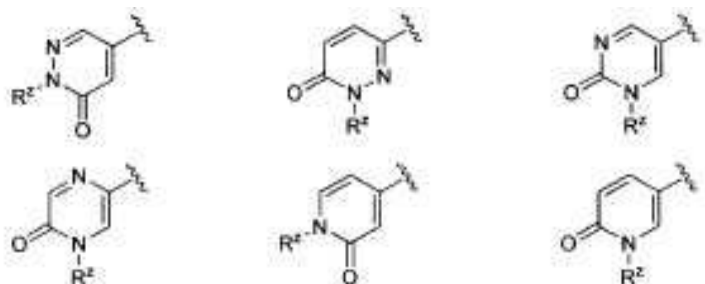
[0429] Ar^2 는 할로젠 및 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0430] $hetCyc^1$ 은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개 고리 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화된, 또는 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릭 고리이며;

[0431] hetAr^2 는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

[0432] hetAr^4 는 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-3 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬, 할로겐, CN, 하이드록시(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, (3-6C 사이클로알킬) CH_2 -, (3-6C 사이클로알킬) $\text{C}(=\text{O})$ -, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬술폰, NH_2 , (1-6C 알킬)아미노, 디(1-6C 알킬)아미노, (1-3C 트리플루오로알콕시), 플루오로(1-6C 알킬)아미노, 다이플루오로(1-6C 알킬)아미노, 트리플루오로(1-6C 알킬)아미노, 및 (3-4C 사이클로알킬)아미노로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

[0433] hetAr^5 는 다음의 구조에서 선택된 그룹이며:



[0434]

[0435] 여기에서 R^Z 는 (3-4C)사이클로알킬 또는 (1-3C)알킬 (선택적으로 1-3개 플루오로로 치환됨)이며, 여기에서 전술한 hetAr^5 그룹 각각은 F 와 선택적으로 1-3개 플루오로로 치환된 (1-3C)알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 추가 치환되며;

[0436] R^5 는 (1-6C)알킬, 모노플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(2-6C)알킬, 펜타플루오로(2-6C)알킬, 할로겐, CN, (1-4C)알콕시, 하이드록시(1-4C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-4C)알킬, (1-4C 알킬) $\text{OC}(=\text{O})$ -, (1-6C)알킬티오, (3-4C)사이클로알킬, 아미노, 아미노카르보닐, 트리플루오로(1-3C 알킬)아미노, 또는 페닐 (할로겐, (1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)이며; 또는

[0437] R^4 및 R^5 는 이들이 부착되는 원자들과 함께, (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 포화된, 부분적으로 불포화된 또는 불포화된 카르보사이클 고리를 형성하고, 또는

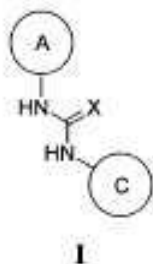
[0438] R^4 및 R^5 는 이들에 부착된 원자들과 함께, N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 5-6 원 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 불포화된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기에서 전술한 헤테로사이클릭 고리는 (1-6C 알킬) $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -, (1-6C)아실, (1-6C)알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두개의 치환체로 선택적으로 치환되며, 전술한 황 고리 원자는 선택적으로 $\text{S}(=\text{O})$ 또는 SO_2 로 산화되며; R은 수소, 할로겐, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 할로겐 및 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

[0439] R^{4a} 는 수소, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 페닐 [(1-6C)알킬, 할로겐, CN, CF_3 , CF_3O -, (1-6C)알콕시, (1-6C알킬) $\text{OC}(=\text{O})$ -, 아미노카르보닐, (1-6C)알킬티오, 하이드록시(1-6C)알킬, (1-6C 알킬) SO_2 -, $\text{HOC}(=\text{O})$ - 및 (1-3C 알콕시)(1-3C 알킬) $\text{OC}(=\text{O})$ -로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨], 또는, N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-3 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, (3-6C 사이클로알킬) CH_2 -, (3-6C 사이클로알킬) $\text{C}(=\text{O})$ -, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬술폰, NH_2 , (1-6C 알킬)아미노, 디(1-6C 알킬)아미노 및 (1-3C 트리플루오로알콕시)(1-3C)트리플루오로알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 선택적으로 치

환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며; 그리고

[0440] R^{5a} 는 수소, 할로젠, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 할로젠 및 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐, 또는, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이다.

[0441] Trk 억제제의 추가 예는 국제 공개 번호. W02014078408에서 찾아볼 수 있으며, 이의 전문은 본 출원에 참고로 포함된다. 예를 들면, Trk 억제제는 화학식 I의 화합물:

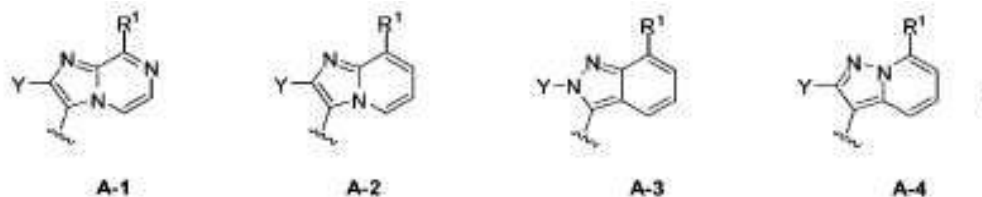


[0442]

[0443] 또는 이의 입체 이성질체, 호변이성질체 또는 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구 약물일 수 있으며, 여기에서:

[0444] X는 O, S, NH 또는 N-CN이며;

[0445] 고리 A는 화학식 A-1 A-2, A-3 또는 A-4이며;



[0446]

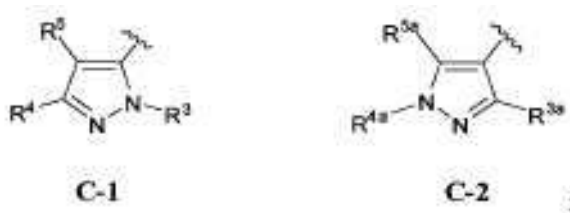
[0447] R^1 는 H, 할로젠, (1-3C)알킬 [선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨], (1-3C)알콕시 [선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨], 또는 (3-5C)사이클로알킬이며;

[0448] Y는 Ar^1 또는 $hetAr^1$ 이며;

[0449] Ar^1 은 할로젠, (1-3C)알킬 [선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨], 및 (1-3C)알콕시 [선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨]로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0450] $hetAr^1$ 은 할로젠, (1-3C)알킬 [선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨], 및 (1-3C)알콕시 [선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨]으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 피리딜이며;

[0451] 고리 C는 화학식 C-1 또는 C-2이며;



[0452]

[0453] R^3 은 (1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, Ar^2 , $hetCyc^1$, (3-7C)사이클로알킬, 또는 $hetAr^2$ 이며; Ar 은 할로젠 및 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이며; $hetCyc^1$ 은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2 고리 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화된, 또는 부분적으로 불포화된 헤테로사

이클릭 고리이며;

[0454] hetAr^2 는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

[0455] R^4 는 OH, (1-6C)알킬, 모노플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(2-6C)알킬, 펜타플루오로(2-6C)알킬, 사이아노(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 디하이드록시(2-6C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, 아미노(1-6C)알킬, 아미노카르보닐(1-6C)알킬, (1-3C)알킬술폰아미도(1-6C)알킬, 술폰아미도(1-6C)알킬, 하이드록시카르보닐(1-6C)알킬, hetAr^3 (1-6C)알킬, Ar^3 (1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, 모노플루오로(1-6C)알콕시, 다이플루오로(1-6C)알콕시, 트리플루오로(1-6C)알콕시, 테트라플루오로(2-6C)알콕시, 펜타플루오로(2-6C)알콕시, 사이아노(1-6C)알콕시, 하이드록시(1-6C)알콕시, 디하이드록시(2-6C)알콕시, 아미노(2-6C)알콕시, 히드록실-카르보닐(1-6C)알콕시, hetCyc^2 (1-6C)알콕시, hetAr^3 (1-6C)알콕시, Ar^3 (1-6C)알콕시, (1-4C 알콕시)(1-6C)알콕시, (1-3C 알킬술폰)(1-6C)알콕시, (3-6C)사이클로알킬 [F, OH, (1-6C 알킬), (1-6C) 알콕시, 또는 (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬로 선택적으로 치환된], hetAr^4 , $\text{hetAr}^4\text{-O-}$, Ar^4 , $\text{hetCyc}^2(0)\text{CH}_2\text{-}$, (1-4C 알콕시카르보닐)(1-6C)알콕시, 하이드록시카르보닐(1-6C)알콕시, 아미노카르보닐(1-6C)알콕시, $\text{hetCyc}^2\text{C(=O)}(1-6C)$ 알콕시, 하이드록시(1-3C 알콕시)(1-6C)알콕시, 하이드록시트리플루오로(1-6C)알콕시, (1-3C)알킬술폰아미도(1-6C)알콕시, (1-3C)알킬아미도(1-6C)알콕시, 디(1-3C 알킬)아미노-카르복시, $\text{hetCyc}^2\text{C(=O)}\text{-}$, 하이드록시다이플루오로(1-6C)알킬, (1-4C 알킬카르복시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시카르보닐, 히드록실카르보닐, 아미노카르보닐, (1-3C 알콕시)아미노카르보닐, hetCyc^3 , 할로젠, CN, 트리플루오로메틸술폰, N-(1-3C 알킬)옥사디아졸리닐, 또는 hetAr^5 이며;

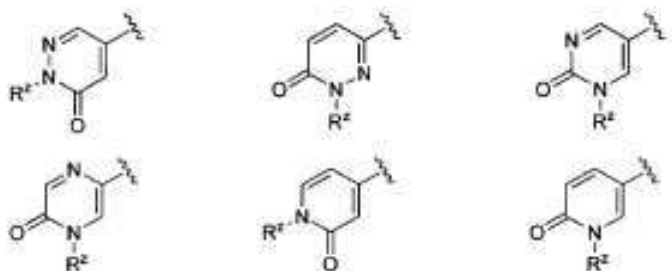
[0456] hetCyc 는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬, (1-4C 알킬카르복시)(1-6C)알킬, 및 (1-6C)아실로부터 독립적으로 선택된 1-2개 기로 선택적으로 치환된 4-6 원 헤테로사이클릭 고리이며;

[0457] hetCyc 는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개 고리 헤테로원자를 가지며 F, CN, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)아실-, (1-6C)알킬술폰, 트리플루오로메틸술폰 및 (1-4C 알콕시)카르보닐로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 4-7 원 헤테로사이클이며;

[0458] hetAr^3 은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 원자를 가지며 (1-6C)알킬로 선택적으로 치환된 5-원 헤테로아릴 고리이며; AT^3 은 (1-4C)알콕시로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0459] hetAr^4 는 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬, 할로젠, CN, 하이드록시(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, (3-6C 사이클로알킬) $\text{CH}_2\text{-}$ (3-6C 사이클로알킬) C(=O)- , (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬술폰, NH_2 , (1-6C 알킬)아미노, 디(1-6C 알킬)아미노, (1-3C 트리플루오로알콕시), 플루오로(1-6C 알킬)아미노, 다이플루오로(1-6C 알킬)아미노, 트리플루오로(1-6C 알킬)아미노, 및 (3-4C 사이클로알킬)아미노로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

[0460] hetAr⁵는 다음의 구조에서 선택된 그룹이며:



[0461]

[0462] 여기서 R²는 (3-4C)사이클로알킬 또는 (1-3C)알킬 (선택적으로 1-3개 플루오로로 치환됨)이며, 여기에서 전술한 hetAr⁵ 그룹 각각은 F와 선택적으로 1-3개 플루오로로 치환된 (1-3C)알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 추가 치환되며;

[0463] Ar⁴는 (1-6C)알킬, 할로젠, CN, CF₃, CF₃O-, (1-6C)알콕시, (1-6C알킬)OC(=O)-, 아미노카르보닐, (1-6C)알킬티오, 하이드록시(1-6C)알킬, (1-6C 알킬)SO₂-, HOC(=O)- 및 (1-3C 알콕시)(1-3C 알킬)OC(=O)-으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0464] R⁵는 (1-6C)알킬, 모노플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(2-6C)알킬, 펜타플루오로(2-6C)알킬, 할로젠, CN, (1-4C)알콕시, 하이드록시(1-4C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-4C)알킬, (1-4C 알킬)OC(=O)-, (1-6C)알킬티오, (3-4C)사이클로알킬, 아미노, 아미노카르보닐, 트리플루오로(1-3C 알킬)아미도, 또는 페닐 (할로젠, (1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)이며; 또는

[0465] R⁴ 및 R⁵는 이들이 부착되는 원자들과 함께, (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 5-6 원 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 불포화된 카르보사이클 고리를 형성하고, 또는 R⁴ 및 R⁵는 이들이 부착되는 원자들과 함께, N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 5-6 원 포화된, 부분적으로 불포화된 또는 불포화된 헤테로사이클릭 고리를 갖는 5-6 원 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 불포화된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기에서 전술한 헤테로사이클릭 고리는 (1-6C 알킬)C(=O)O-, (1-6C)아실, (1-6C)알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두개의 치환체로 선택적으로 치환되고, 그리고 전술한 황 고리 원자는 S(=O) 또는 SO₂로 선택적으로 산화되며;

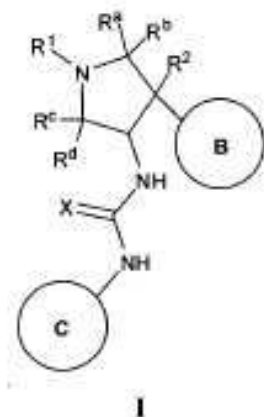
[0466] R^{3a}는 수소, 할로젠, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 할로젠 및 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐, 또는, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

[0467] R^{4a}는 수소, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 페닐 [(1-6C)알킬, 할로젠, CN, CF₃, CF₃O-, (1-6C)알콕시, (1-6C알킬)OC(=O)-, 아미노카르보닐, (1-6C)알킬티오, 하이드록시(1-6C)알킬, (1-6C 알킬)SO₂-, HOC(=O)- 및 (1-3C 알콕시)(1-3C 알킬)OC(=O)-로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨], 또는, N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, (3-6C 사이클로알킬)CH₂- (3-6C 사이클로알킬)C(=O)-, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬술포닐, NH₂, (1-6C 알킬)아미노, 디(1-6C 알킬)아미노 및 (1-3C 트리플루오로알콕시)(1-3C)트리플루오로알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며; 그리고

[0468] R^{5a}는 수소, 할로젠, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 할로젠 및 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐, 또는, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의

치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이다.

[0469] Trk 억제제의 추가 예는 국제 공개 번호. 2014078378에서 찾아볼 수 있으며, 이의 전문은 본 출원에 참고로 포함된다. 예를 들면, Trk 억제제는 화학식 I의 화합물:



[0470]

[0471] 또는 이의 입체 이성질체, 호변이성질체 또는 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구 약물일 수 있으며, 여기에서:

[0472] 고리 B 및 NH-C(=X)-NH 모이어티는 트랜스(trans) 배열이며;

[0473] R^a , R^b , R^c 및 R^d 는 H 및 (1-3C)알킬로부터 독립적으로 선택되며;

[0474] 또는 R^c 및 R^d 는 H 및 (1-3C)알킬로부터 독립적으로 선택되며, 그리고 R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 원자들과 함께, 사이클로프로필 고리를 형성하고;

[0475] X는 O, S, NH 또는 N-CN이며;

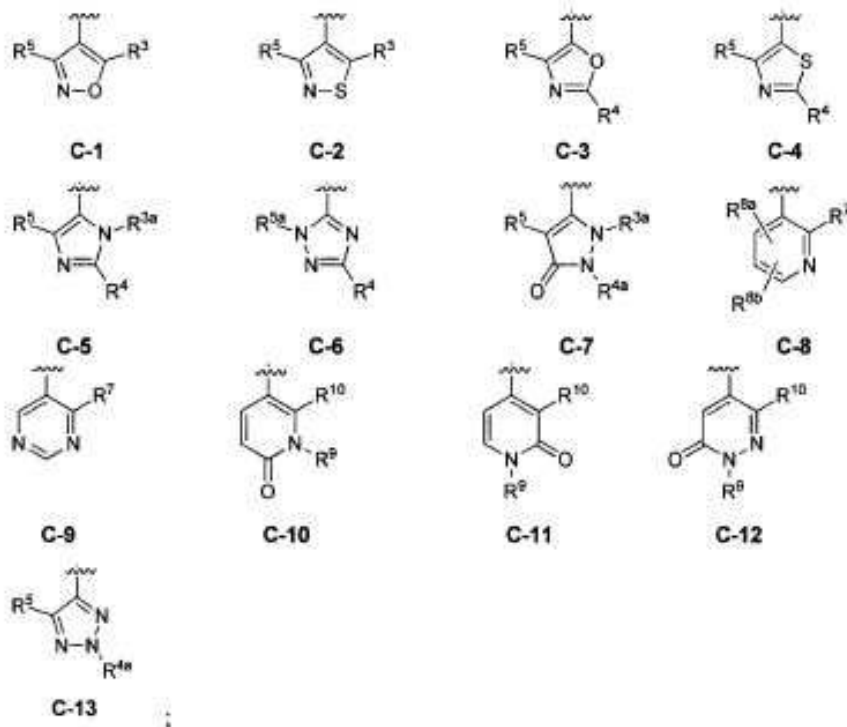
[0476] R^1 은 (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (트리플루오로메톡시)(1-6C)알킬, (1-3C 설펜)(1-6C)알킬, 모노플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(2-6C)알킬, 펜타플루오로(2-6C)알킬, 사이아노(1-6C)알킬, 아미노카르보닐(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 디하이드록시(2-6C)알킬, (1-6C)알킬, (1-3C알킬아미노)(1-3C)알킬, (1-4C 알콕시카르보닐)(1-6C)알킬, 아미노(1-6C)알킬, 하이드록시(1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, 디(1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-3C 알콕시)트리플루오로(1-6C)알킬, 하이드록시트리플루오로(1-6C)알킬, (1-4C 알콕시카르보닐)(1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, 또는 하이드록시카르보닐(1-3C 알콕시)(1-6C)알킬이며;

[0477] R^2 는 H, F, 또는 OH이고;

[0478] 고리 B는 Ar^1 또는 $hetAr^1$ 이며;

[0479] Ar^1 은 할로젠, CF_3 , CF_3O- , (1-4C)알콕시, 하이드록시(1-4C)알킬, (1-6C)알킬 및 CN으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이며; $hetAr^1$ 은 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬, 할로젠, OH, CF_3 , NH_2 및 하이드록시(1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴이며;

[0480] 고리 C는 화학식 C-1 내지 C-13에서 선택되며:



[0481]

[0482] R 는 H, NH₂, CN, 할로젠, (1-3C)알킬 [선택적으로 1- 3개 플루오로로 치환됨], H₂NC(=O)-, (1-3C알킬)NHC(=O)-, 디(1-3C알킬)NHC(=O)K 하이드록시(1-3C)알킬, CH₃OCH₂CH₂, (3-4C)사이클로알킬 또는 (1-3C)알콕시이며;

[0483] R^{3a}는 H, (1-3C)알킬, CF₃CH₂CH₂, HCF₂CH₂CH₂, H₂FCCH₂CH₂, CF₃CH₂, HOCH₂CH₂, MeOCH₂CH₂, 또는 (3-4C)사이클로알킬이며;

[0484] R⁴는 H, OH, (1-6C)알킬 [선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨], 사이아노(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 디하이드록시(2-6C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, 아미노(1-6C)알킬, 아미노카르보닐(1-6C)알킬, (1-3C)알킬 술폰아미도(1-6C)알킬, 술파미도(1-6C)알킬, 하이드록시카르보닐(1-6C)알킬, hetAr³(1-6C)알킬, Ar³(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시 [선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨], 사이아노(1-6C)알콕시, 하이드록시(1-6C)알콕시, 디하이드록시(2- 6C)알콕시, 아미노(2-6C)알콕시, 히드록실-카르보닐(1-6C)알콕시, hetCyc (1-6C)알콕시, hetAr³(1-6C)알콕시, Ar³(1-6C)알콕시, (1-4C 알콕시)(1-6C)알콕시, (1-3C 알킬술폰)(1-6C)알콕시, (3-6C)사이클로알킬 [F, OH, (1-6C 알킬), (1-6C) 알콕시, 또는 (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬로 선택적으로 치환됨], hetAr⁴, hetAr⁴-O-, Ar⁴, hetCyc²(O)CH₂-, (1-4C 알콕시카르보닐)(1-6C)알콕시, 하이드록시카르보닐(1-6C)알콕시, 아미노카르보닐 (1-6C)알콕시, hetCyc²C(=O)(1-6C)알콕시, 하이드록시(1-3C 알콕시)(1-6C)알콕시, 하이드록시트리플루오로(1-6C)알콕시, (1-3C)알킬술폰아미도(1-6C)알콕시, (1-3C)알킬아미도(1-6C)알콕시, 디(1-3C 알킬)아미노-카르복시, hetCyc C(=O)O-, 하이드록시다이플루오로(1-6C)알킬, (1-4C 알킬카르복시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시카르보닐, 히드록실카르보닐, 아미노카르보닐, (1-3C 알콕시)아미노카르보닐, hetCyc, 할로젠, CN, 트리플루오로메틸술폰, N-(1-3C 알킬)옥사디아졸리닐, 또는 hetAr⁵이며;

[0485] R^{4a}는 H, (1-6C)알킬, CF₃CH₂CH₂, HCF₂CH₂CH₂, H₂FCCH₂CH₂, CF₃CH₂, 사이아노(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 디하이드록시(2-6C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, 아미노(1-6C)알킬, 아미노카르보닐(1-6C)알킬, (1-3C)알킬 술폰아미도(1-6C)알킬, 술파미도(1-6C)알킬, 하이드록시카르보닐(1-6C)알킬, hetAr³(1-6C)알킬, Ar³(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬 [F, OH, (1-6C 알킬), (1-6C) 알콕시, 또는 (1-3 C 알콕시)(1-6C)알킬로 선택적으로 치환 된], hetAr⁴, Ar⁴, 하이드록시다이플루오로(1-6C)알킬, (1-4C 알킬카르복시)(1-6C)알킬, hetCyc³, N-(1-3C

알킬)옥사디아졸리닐, 또는 hetAr^5 이며;

[0486] hetCyc 는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개 고리 헤테로원자를 갖고, (1-6C)알킬, (1-4C 알킬카르복시)(1-6C)알킬, 및 (1-6C)아실로부터 독립적으로 선택된 1-2개 그룹으로 선택적으로 치환된 4-6 원 헤테로사이클릭 고리이며;

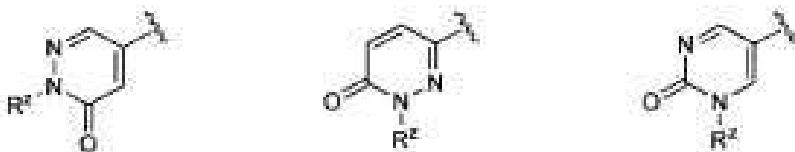
[0487] hetCyc 는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2 고리 헤테로원자를 가지며 F, CN, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)아실-, (1-6C)알킬술포닐, 트리플루오로메틸 술포닐 및 (1-4C 알콕시)카르보닐로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 4-7 원 헤테로사이클이며;

[0488] hetAr 은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 원자를 가지며 (1-6C)알킬로 선택적으로 치환된 5-원 헤테로아릴 고리이며;

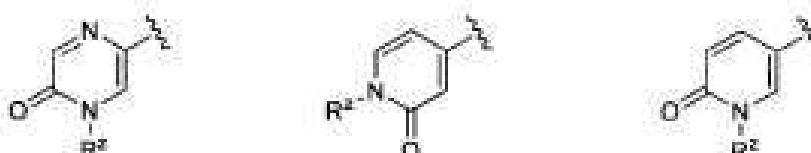
[0489] Ar은 (1-4C)알콕시로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0490] hetAr^4 는 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-3 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬 [선택적으로 1-3개 플루오로로 치환됨], 할로젠, CN, 하이드록시(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, (3-6C 사이클로알킬) CH_2 -, (3-6C 사이클로알킬) $\text{C}(=\text{O})$ -, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬술포닐, NH_2 , (1-6C 알킬)아미노, 디(1-6C 알킬)아미노, (1-3C 트리플루오로알콕시), 플루오로(1-6C 알킬)아미노, 다이플루오로(1-6C 알킬)아미노, 트리플루오로(1-6C 알킬)아미노, 및 (3-4C 사이클로알킬)아미노로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된, 독립적으로 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

[0491] hetAr^5 는 다음의 구조에서 선택된 그룹이며:



[0492]



[0493]

[0494] 여기서 R^z 는 (3-4C)사이클로알킬 또는 (1-3C)알킬 (선택적으로 1-3개 플루오로로 치환됨)이며, 여기서 전술한 hetAr^5 그룹 각각은 F 와 선택적으로 1-3개 플루오로로 치환된 (1-3C)알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 추가 치환되며;

[0495] Ar^4 는 (1-6C)알킬, 할로젠, CN, CF_3 , CF_3O -, (1-6C)알콕시, (1-6C알킬) $\text{OC}(=\text{O})$ -, 아미노카르보닐, (1-6C)알킬티오, 하이드록시(1-6C)알킬, (1-6C 알킬) SO_2 -, $\text{HOC}(=\text{O})$ - 및 (1-3C 알콕시)(1-3C 알킬) $\text{OC}(=\text{O})$ -으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0496] R^5 는 H, (1-6C)알킬 [선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨], 할로젠, CN, (1-4C)알콕시, 하이드록시(1-4C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-4C)알킬, (1-4C 알킬) $\text{OC}(=\text{O})$ -, (1-6C)알킬티오, (3-4C)사이클로알킬, 아미노, 아미노카르보닐, 트리플루오로(1-3C 알킬)아미노, 또는 페닐 [할로젠, (1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환됨]이며;

[0497] R^{5a} 는 H, (1-6C)알킬, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{HCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{H}_2\text{FCCH}_2\text{CH}_2$, CF_3CH_2 , 하이드록시(1-4C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-4C)알킬, (3-4C)사이클로알킬, 또는 페닐 [할로젠, (1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환됨]이며;

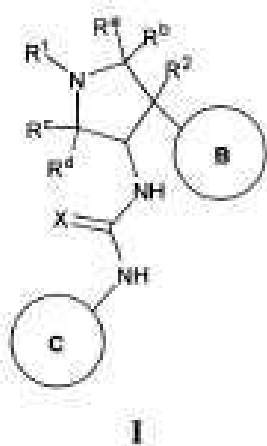
[0498] R은 (1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 또는 페닐 [할로젠, (1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, (3- 4C)사이클로알킬, 아미노, 아미노카르보닐, 및 트리플루오로(1-3C)알킬아미도로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된]이며;

[0499] R^{8a} 및 R^{8b} 는 독립적으로 H, 할로젠, CN, NH_2 , (1-6C)알킬 [선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨], (1-6C)알콕시, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-6C)알콕시, (1-6C 알킬)술포닐, (3-6C 사이클로알킬)술포닐, (3-4C)사이클로알킬, 아미노, (1-6C알킬)NH-, 페닐 [(1-6C 알킬)SO₂-로 선택적으로 치환된] 또는 hetAr⁴이며, 여기서 R^{8a} 및 R^{8b} 중 하나만 페닐 [(1-6C 알킬)SO₂-로 선택적으로 치환된] 또는 hetAr⁴이며;

[0500] R^9 는 H, (1-6C)알킬, CF_3CH_2- , $CF_3CH_2CH_2-$, (1-3C알콕시)(1-6C)알킬 또는 (3- 4C)사이클로알킬이며; 그리고

[0501] R^{10} 은 (3-6C)사이클로알킬, 또는 페닐 [할로젠, (1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, (3- 4C)사이클로알킬, 아미노, 아미노카르보닐, 및 트리플루오로(1-3C)알킬아미도로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된]이다.

[0502] Trk 억제제의 추가 예는 국제 공개 번호. 2014078372에서 찾아볼 수 있으며, 이의 전문은 본 출원에 참고로 포함된다. 예를 들면, Trk 억제제는 화학식 I의 화합물:



[0503]

[0504] 또는 이의 입체 이성질체, 호변이성질체 또는 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구 약물일 수 있으며, 여기에서:

[0505] 고리 B 및 NH-C(=X)-NH 모이어티는 트랜스 배열이며;

[0506] R^a , R^b , R^c 및 R^d 는 H 및 (1-3C)알킬로부터 독립적으로 선택되며;

[0507] 또는 R^c 및 R^d 는 H 및 (1-3C)알킬로부터 독립적으로 선택되며, 그리고 R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 원자들과 함께, 사이클로프로필 고리를 형성하고;

[0508] X는 O, S, NH 또는 N-CN이며;

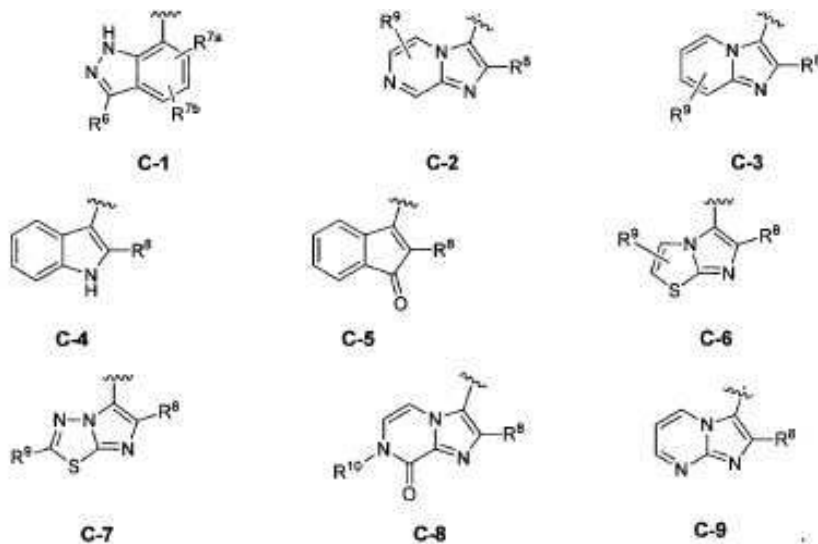
[0509] R^1 은 (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (트리플루오로메톡시)(1-6C)알킬, (1-3C 설펜)(1-6C)알킬, 모노플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(2- 6C)알킬, 펜타플루오로(2-6C)알킬, 사이아노(1-6C)알킬, 아미노카르보닐(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 디하이드록시(2-6C)알킬, (1-6C)알킬, (1-3C알킬아미노)(1-3C)알킬, (1-4C) 알콕시카르보닐(1-6C)알킬, 아미노(1-6C)알킬, 하이드록시(1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, 디(1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-3C 알콕시)트리플루오로(1-6C)알킬, 하이드록시트리플루오로(1-6C)알킬, (1-4C 알콕시카르보닐)(1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, 또는 하이드록시카르보닐(1-3C 알콕시)(1-6C)알킬이며;

[0510] R^2 는 H, F, 또는 OH이고;

[0511] 고리 B는 Ar^1 또는 $hetAr^1$ 이며;

[0512] Ar^1 은 할로젠, CF_3 , CF_3O- , (1-4C)알콕시, 하이드록시(1-4C)알킬, (1-6C)알킬 및 CN으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이며; $hetAr^1$ 은 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬, 할로젠, OH, CF_3 , NH_2 및 하이드록시(1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴이며;

[0513] 고리 C는 화학식 C-1 내지 C-9에서 선택되며:



[0514]

[0515] R는 H, 할로젠, 또는 페닐 [할로젠 및 (1-3C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된]이며;

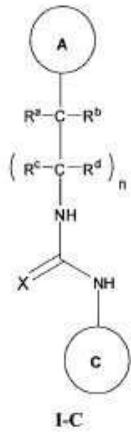
[0516] R^{7a} 및 R^{7b} 는 독립적으로 H, (1-6C)알킬, 또는 페닐 [할로젠 및 (1-3C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된]이며, 여기에서 R^{7a} 및 R^{7b} 중 오직 하나는 할로젠 및 (1-3C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐일 수 있으며;

[0517] R^8 은 할로젠, (1-3C)알킬 및 (3-6C)사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0518] R^9 는 H, 할로젠, (1-6C)알킬 [선택적으로 1-5개 플루오르로 치환됨] 또는 (1-6C)알콕시이며; 그리고

[0519] R^{10} 는 H 또는 (1-6C)알킬이다.

[0520] Trk 억제제의 추가 예는 국제 공개 번호. WO 2014078331에서 찾아볼 수 있으며, 이의 전문은 본 출원에 참고로 포함된다. 예를 들면, Trk 억제제는 화학식 I-C의 화합물:



[0521]

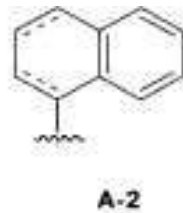
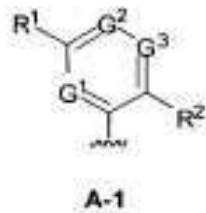
[0522] 또는 이의 입체 이성질체, 호변이성질체 또는 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구 약물일 수 있으며, 여기에서:

[0523]

X는 O, S, NH 또는 N-CN이며;

[0524]

고리 A는 화학식 A-1 또는 A-2이며;



[0525]

[0526]

여기에서 점선은 선택적으로 이중 결합이며;

[0527]

고리 A가 화학식 A-1인 경우 n은 0 또는 1이며, 그리고 고리 A가 화학식 A-2인 경우 n은 0이고;

[0528]

G^1 , G^2 및 G^3 은 독립적으로 CR^X 또는 N이며, 여기에서 G^1 , G^2 및 G^3 중 2개까지는 N일 수 있고;

[0529]

각 R^X 는 독립적으로 H, 할로젠, (1-4C)알킬 또는 (1-4C)알콕시이며;

[0530]

R^1 은 H, 할로젠, (1-3C)알콕시(1-3C)알킬 (선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨), (1-3C 알킬)설퍼닐(1-3C)알킬 (선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨), (1-3C)알킬 (선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨), (1-3C)알콕시 (선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨), (1-3C 알킬)설퍼닐 (선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨), 사이아노(1-3C)알킬 (선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨), 하이드록시(1-3C)알킬 (선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨), (1-4C)알킬 (선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨), $CH_3CH_2NR^Y$, $CF_3CH_2NR^Y$, $HCF_2CH_2NR^Y$, $H_2CFCH_2NR^Y$, $CH_3NR^YCH_2$, $R^YR^YNCH_2CH_2$, $R^YR^YNCH_2CFH$, 또는 $R^YR^YNCH_2CF_2$ 이며;

[0531]

각 R^Y 는 독립적으로 H 또는 메틸이며;

[0532]

n이 0일 때, R은 H, 할로젠, (1-6C)알킬 [선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨], (1-6C)알콕시 [선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨], (1-3C 알콕시)(1-4C)알킬, (3-6C 사이클로알킬) CH_2O -, 아미노(1-3C)알킬, $CF_3CH_2NHCH_2$, $HCF_2CH_2NHCH_2$, a C5-C8 가교된 사이클로알킬, $hetCyc^3$, $hetCyc^aCH_2$, Cyc^a , $hetAr^1$ 및 Ar^1 로 구성된 그룹에서 선택되며, 그리고

[0533]

n이 1일 때, R은 H, 할로젠, CF_3 , F_2CH , FCH_2 , 메틸 및 메톡시로 구성된 그룹에서 선택된다.

[0534]

$hetCyc^3$ 은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 고리 헤테로원자를 가지며 OH, F, (1-6C)알콕시 또는 (1-6C)알킬 [선택적으로 1-3개 플루오로로 치환됨]로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 그룹으로 선택적으로 치환된 4-6 원

헤테로사이클릭 고리이며;

[0535]

Cyc^a는 (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬, F 또는

[0536]

OH로 선택적으로 치환된 (3-6C)사이클로알킬이며;

[0537]

hetAr¹은 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지며(1-6C)알킬, 할로젠, OH, CF₃, NH₂ 및 하이드록시(1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택된 1-2개 기로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴이며;

[0538]

Ar¹은 할로젠, CF₃, CF₃O-, (1-4C)알콕시, (1-4C)설페닐, 하이드록시(1-4C)알킬, (1-6C)알킬 및 CN으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0539]

R^a는 H, (1-3C)알킬, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 또는 CF₃이며, 그리고

[0540]

R^b는 H, 메틸 또는 에틸이거나,

[0541]

또는 R^a 및 R^b는 이들에 부착된 탄소 원자와 함께 3-6 원 사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0542]

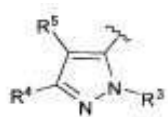
R^c는 H, 메틸 또는 에틸이며;

[0543]

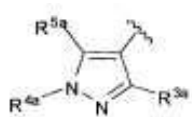
R^d는 CF₃CH₂CH₂, 페닐 또는 페닐CH₂-이며, 여기에서 각 페닐 고리는 할로젠, 메톡시 및 메톡시메틸로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며;

[0544]

고리 C는 화학식 C-1 또는 C-2이며;



C-1



C-2

[0545]

[0546]

R³은 (1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, Ar², hetCyc¹, (3-7C)사이클로알킬, a C5-C8 가교된 사이클로알킬, 또는 hetAr²이며;

[0547]

Ar²는 할로젠 및 (1-6C)알킬알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0548]

hetCyc¹은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개 고리 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화된, 또는 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릭 고리이며;

[0549]

hetAr는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

[0550]

R⁴는 OH, (1-6C)알킬, 모노플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(2-6C)알킬, 펜타플루오로(2-6C)알킬, 사이아노(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 디하이드록시(2-6C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, 아미노(1-6C)알킬, 아미노카르보닐(1-6C)알킬, (1-3C)알킬술폰아미도(1-6C)알킬, 술폰아미도(1-6C)알킬, 하이드록시카르보닐(1-6C)알킬, hetAr³(1-6C)알킬, Ar³(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, 모노플루오로(1-6C)알콕시, 다이플루오로(1-6C)알콕시, 트리플루오로(1-6C)알콕시, 테트라플루오로(2-6C)알콕시, 펜타플루오로(2-6C)알콕시, 사이아노(1-6C)알콕시, 하이드록시(1-6C)알콕시, 디하이드록시(2-6C)알콕시, 아미노(2-6C)알콕시, 히드록실-카르보닐(1-6C)알콕시, hetCyc²(1-6C)알콕시, hetAr³(1-6C)알콕시, Ar³(1-6C)알콕시, (1-4C 알콕시)(1-6C)알콕시, (1-3C 알킬술폰)(1-6C)알콕시, (3-6C)사이클로알킬 [F, OH, (1-6C 알킬), (1-6C) 알콕시, 또는 (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬로 선택적으로 치환된], hetAr⁴, hetAr⁴-O-,

Ar⁴, hetCyc²(O)CH₂-, (1-4C 알콕시카르보닐)(1-6C)알콕시, 하이드록시카르보닐(1-6C)알콕시, 아미노카르보닐(1-6C)알콕시, hetCyc²C(=O)(1-6C)알콕시, 하이드록시(1-3C 알콕시)(1-6C)알콕시, 하이드록시트리플루오로(1-6C)알콕시, (1-3C)알킬술폰아미도(1-6C)알콕시, (1-3 C)알킬아미도(1-6C)알콕시, 디(1-3C 알킬)아미노-카르복시, hetCyc²C(=O)O-, 하이드록시다이플루오로(1-6C)알킬, (1 - 4C 알킬카르복시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시카르보닐, 히드록실카르보닐, 아미노카르보닐, (1-3C 알콕시)아미노카르보닐, hetCyc³, 할로젠, CN, 트리플루오로메틸술폰, N-(1-3C 알킬)옥사디아졸리닐, hetAr⁵, Ar⁴-O-, hetCyc⁴-O-, Cyc'-O-, 또는 아미노하이드록시(1-6C)알콕시이며; hetCyc²는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2 고리 헤테로원자를 갖고, (1-6C)알킬, 1-4C 알콕시)카르보닐, (1-6C)아실, 할로젠 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 기로 선택적으로 치환된 4-6 원 헤테로사이클릭 고리이며;

[0551] hetCyc는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2 고리 헤테로원자를 가지며 F, CN, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)아실-, (1-6C)알킬술폰, 트리플루오로메틸술폰 and (1- 4C 알콕시)카르보닐로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 4-7 원 헤테로사이클이며;

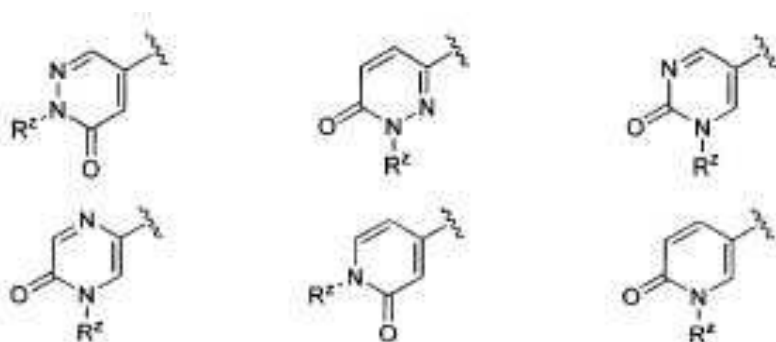
[0552] hetCyc⁴는 고리 질소 원자를 갖고, (1-6C)알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 5-8 원 모노사이클, 스피로사이클 또는 가교된 헤테로사이클이며;

[0553] Cyc¹은 아미노그룹으로 선택적으로 치환된 3-6 원 카르보사이클이며; hetAr³은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 원자를 가지며 (1-6C)알킬로 선택적으로 치환된 5-원 헤테로아릴 고리이며;

[0554] Ar은 (1-4C)알콕시로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0555] hetAr⁴는 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬, 할로젠, CN, 하이드록시(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, (3-6C 사이클로알킬)CH₂-, (3-6C 사이클로알킬)C(=O)-, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬술폰, NH₂, (1-6C 알킬)아미노, 디(1-6C 알킬)아미노, (1-3C 트리플루오로알콕시), 플루오로(1-6C 알킬)아미노, 다이플루오로(1-6C 알킬)아미노, 트리플루오로(1-6C 알킬)아미노, 및 (3-4C 사이클로알킬)아미노로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

[0556] hetAr⁵는 다음의 구조에서 선택된 그룹이며:

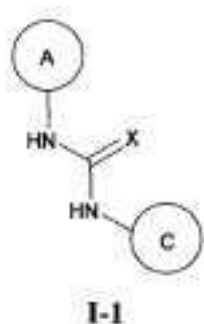


[0557]

[0558] 여기에서 R^z는 (3-4C)사이클로알킬 또는 (1-3C)알킬 (선택적으로 1-3개 플루오로로 치환됨)이며, 여기에서 전술한 hetAr⁵ 그룹 각각은 F 와 선택적으로 1-3개 플루오로로 치환된 (1-3C)알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 추가 치환되며;

[0559] Ar⁴는 (1-6C)알킬, 할로젠, CN, CF₃, CF₃O-, (1-6C)알콕시, (1-6C알킬)OC(=O)-, 아미노카르보닐, (1-6C)알킬티오, 하이드록시(1-6C)알킬, (1-6C 알킬)SO₂-, HOC(=O)- 및 (1-3C 알콕시)(1-3C 알킬)OC(=O)-으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 페닐이며;

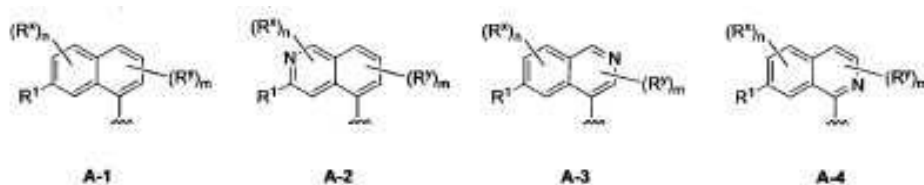
- [0560] R^5 는 (1-6C)알킬, 모노플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(2-6C)알킬, 펜타플루오로(2-6C)알킬, 할로젠, CN, (1-4C)알콕시, 하이드록시(1-4C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-4C)알킬, (1-4C 알킬)OC(=O)-, (1-6C)알킬티오, (3-4C)사이클로알킬, 아미노, 아미노카르보닐, 트리플루오로(1-3C 알킬)아미도, 또는 페닐 (할로젠, (1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된)이며; 또는
- [0561] R^4 및 R^5 는 이들이 부착되는 원자들과 함께, (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 포화된, 부분적으로 불포화된 또는 불포화된 카르보사이클 고리를 형성하고, 또는
- [0562] R^4 및 R^5 는 N, O 또는 S에서 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6 원 포화된, 부분적으로 불포화된 또는 불포화된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기에서 전술한 헤테로사이클릭 고리는 (1-6C 알킬)C(-O)O-, (1-6)아실, (1-6C)알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 2개의 치환체로 임의 선택적으로 치환되며, 그리고 전술한 황 고리 원자는 S(-O) 또는 SO₂로 선택적으로 산화되며;
- [0563] R^{3a} 는 할로젠, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 할로젠 및 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;
- [0564] R^{4a} 는 수소, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 페닐 [(1-6C)알킬, 할로젠, CN, CF₃, CF₃O-, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬)OC(=O)-, 아미노카르보닐, (1-6C)알킬티오, 하이드록시(1-6C)알킬, (1-6C 알킬)SO₂-, HOC(=O)- 및 (1-3C 알콕시)(1-3C 알킬)OC(=O)-로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된], 또는 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, (3-6C 사이클로알킬)CH₂- (3-6C 사이클로알킬)C(=O)-, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬술포닐, NH₂, (1-6C 알킬)아미노, 디(1-6C 알킬)아미노 및 (1-3C 트리플루오로알콕시)(1-3C)트리플루오로알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며; 그리고
- [0565] R^{5a} 는 할로젠, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 할로젠 및 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이다.
- [0566] Trk 억제제의 추가 예는 국제 공개 번호. 2014078328에서 찾아볼 수 있으며, 이의 전문은 본 출원에 참고로 포함된다. 예를 들면, Trk 억제제는 화학식 I-1의 화합물:



[0567]

[0568] 또는 이의 입체 이성질체, 호변이성질체 또는 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구 약물일 수 있으며, 여기에서:

[0569] 고리 A는 화학식 A-1, A-2, A-3 또는 A-4이며:



[0570]

[0571] R^1 은 H, 할로젠, (1-3C)알콕시(1-3C)알킬 [선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨], (1-3C 알킬)설퍼닐(1-3C)알킬 [선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨], (1-3C)알콕시 [선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨], (1-3C 알킬)설퍼닐 [선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨], 사이아노(1-3C)알킬 [선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨], 하이드록시(1-3C)알킬 [선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨], (1-4C)알킬 [선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨], $CH_3CH_2NR^a$, $CF_3CH_2NR^a$, $HCF_2CH_2NR^a$, $H_2CFCH_2NR^a$, $CH_3NR^aCH_2$, $R^{\wedge}CHzCHs$ 또는 $R^{\wedge}CHzCFz$ 이며;

[0572] 각 R^a 는 독립적으로 H 또는 메틸이며;

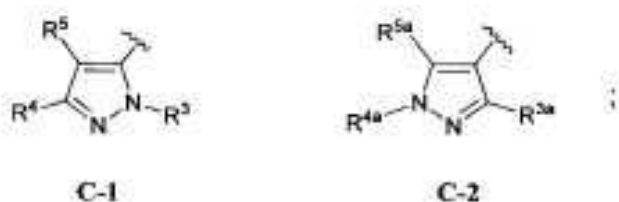
[0573] R^x 및 R^y 는 H, 할로젠, (1-3C)알킬 [선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨] 또는 (1-3C)알콕시 [선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨]로부터 독립적으로 선택되며;

[0574] n은 0, 1 또는 2이며;

[0575] m은 0, 1 또는 2이며;

[0576] X는 O, S, NH 또는 N-CN이며;

[0577] 고리 C는 화학식 C-1 또는 C-2이며;



[0578]

[0579] R^3 는 (1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, Ar^2 , $hetCyc^1$, (3-7C)사이클로알킬, 또는 $hetAr^2$ 이며;

[0580] Ar은 할로젠 및 (1-6C)알킬알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0581] $hetCyc^1$ 은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개 고리 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화된, 또는 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릭 고리이며;

[0582] $hetAr$ 는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

[0583] R^4 는 OH, (1-6C)알킬, 모노플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(2-6C)알킬, 펜타플루오로(2-6C)알킬, 사이아노(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 디하이드록시(2-6C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, 아미노(1-6C)알킬, 아미노카르보닐(1-6C)알킬, (1-3C)알킬 술폰아미도(1-6C)알킬, 술폰아미도(1-6C)알킬, 하이드록시카르보닐(1-6C)알킬, $hetAr^3$ (1-6C)알킬, Ar^3 (1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, 모노플루오로(1-6C)알콕시, 다이플루오로(1-6C)알콕시, 트리플루오로(1-6C)알콕시, 테트라플루오로(2-6C)알콕시, 펜타플루오로(2-6C)알콕시, 사이아노(1-6C)알콕시, 하이드록시(1-6C)알콕시, 디하이드록시(2-6C)알콕시, 아미노(2-6C)알콕시, 히드록실-카르보닐(1-6C)알콕시, $hetCyc^2$ (1-6C)알콕시, $hetAr^3$ (1-6C)알콕시, Ar^3 (1-6C)알콕시, (1-4C 알콕시)(1-6C)알콕시, (1-3C 알킬술폰)(1-6C)알콕시, (3-6C)사이클로알킬 [F, OH, (1-6C 알킬), (1-6C) 알콕시, 또는 (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬로 선택적으로 치환됨], $hetAr^4$, $hetAr^4-O-$, Ar^4 ,

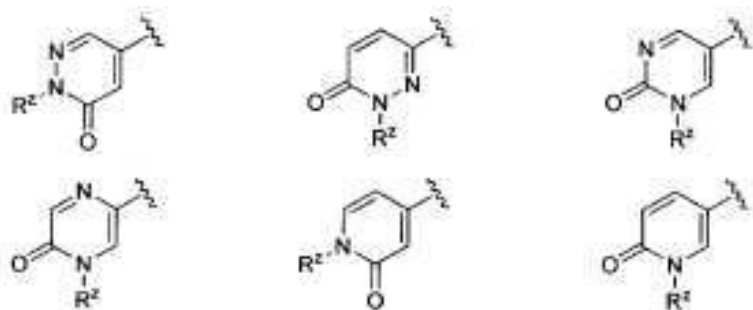
hetCyc²(O)CH₂-, (1-4C 알콕시카르보닐)(1-6C)알콕시, 하이드록시카르보닐(1-6C)알콕시, 아미노카르보닐(1-6C)알콕시, hetCyc²C(=O)(1-6C)알콕시, 하이드록시(1-3C 알콕시)(1-6C)알콕시, 하이드록시트리플루오로(1-6C)알콕시, (1-3C)알킬술포아미도(1-6C)알콕시, (1-3C)알킬아미도(1-6C)알콕시, 디(1-3C 알킬)아미노-카르복시, hetCyc²C(=O)O-, 하이드록시다이플루오로(1-6C)알킬, (1-4C 알킬카르복시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시카르보닐, 하이드록실카르보닐, 아미노카르보닐, (1-3C 알콕시)아미노카르보닐, hetCyc³, 할로젠, CN, 트리플루오로메틸술포닐, N-(1-3C 알킬)옥사디아졸리닐, 또는 hetAr⁵이며;

[0584] hetCyc은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬, (1-4C 알킬카르복시)(1-6C)알킬, 및 (1-6C)아실로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 기로 선택적으로 치환된 4-6 원 헤테로사이클릭 고리이며; hetCyc는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개 고리 헤테로원자를 가지며 F, CN, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)아실-, (1-6C)알킬술포닐, 트리플루오로메틸술포닐 및 (1-4C 알콕시)카르보닐로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 4-7 원 헤테로사이클이며; hetAr³은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 원자를 가지며 (1-6C)알킬로 선택적으로 치환된 5-원 헤테로아릴 고리이며;

[0585] Ar³은 (1-4C)알콕시로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0586] hetAr⁴는 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-3 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬, 할로젠, CN, 하이드록시(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, (3-6C 사이클로알킬)CH₂-, (3-6C 사이클로알킬)C(=O)-, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬술포닐, NH₂, (1-6C 알킬)아미노, 디(1-6C 알킬)아미노, (1-3C 트리플루오로알콕시), 플루오로(1-6C 알킬)아미노, 다이플루오로(1-6C 알킬)아미노, 트리플루오로(1-6C 알킬)아미노, 및 (3-4C 사이클로알킬)아미노로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

[0587] hetAr⁵는 다음의 구조에서 선택된 그룹이며:



[0588]

[0589] 여기에서 R²는 (3-4C)사이클로알킬 또는 (1-3C)알킬 (선택적으로 1-3개 플루오로로 치환됨)이며, 여기에서 전술한 hetAr⁵ 그룹 각각은 F와 선택적으로 1-3개 플루오로로 치환된 (1-3C)알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 추가 치환되며;

[0590] Ar⁴는 (1-6C)알킬, 할로젠, CN, CF₃, CF₃O-, (1-6C)알콕시, (1-6C알킬)OC(=O)-, 아미노카르보닐, (1-6C)알킬티오, 하이드록시(1-6C)알킬, (1-6C 알킬)SO₂-, HOC(=O)- 및 (1-3C 알콕시)(1-3C 알킬)OC(=O)-으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0591] R⁵는 (1-6C)알킬, 모노플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(2-6C)알킬, 펜타플루오로(2-6C)알킬, 할로젠, CN, (1-4C)알콕시, 하이드록시(1-4C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-4C)알킬, (1-4C 알킬)OC(=O)-, (1-6C)알킬티오, (3-4C)사이클로알킬, 아미노, 아미노카르보닐, 트리플루오로(1-3C 알킬)아미도, 또는 페닐 (할로젠, (1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환됨)이며; 또는

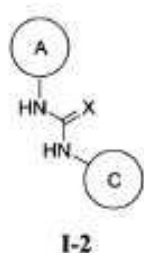
[0592] R^4 및 R^5 는 이들이 부착되는 원자들과 함께, (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 5-6 원 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 불포화된 카르보사이클 고리를 형성하고, 또는 R^4 및 R^5 는 이들이 부착되는 원자들과 함께, N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 5-6 원 포화된, 부분적으로 불포화된 또는 불포화된 헤테로사이클릭 고리를 갖는 5-6 원 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 불포화된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기에서 전술한 헤테로사이클릭 고리는 (1-6C 알킬)C(O)O-, (1-6C)아실, (1-6C)알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두개의 치환체로 선택적으로 치환되고, 그리고 전술한 황 고리 원자는 S(=O) 또는 SO₂로 선택적으로 산화되며;

[0593] R^{3a} 는 할로젠, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 할로젠 및 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

[0594] R^{4a} 는 (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 페닐 [(1-6C)알킬, 할로젠, CN, CF₃, CF₃O-, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬)OC(=O)-, 아미노카르보닐, (1-6C)알킬티오, 하이드록시(1-6C)알킬, (1-6C 알킬)SO₂-, HOC(=O)- 및 (1-3C 알콕시)(1-3C 알킬)OC(=O)-로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된], 또는, N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, (3-6C 사이클로알킬)CH₂- (3-6C 사이클로알킬)C(=O)-, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬술포닐, NH₂, (1-6C 알킬)아미노, 디(1-6C 알킬)아미노 및 (1-3C 트리플루오로알콕시)(1-3C)트리플루오로알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며; 그리고

[0595] R^{5a} 는 할로젠, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 할로젠 및 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이다.

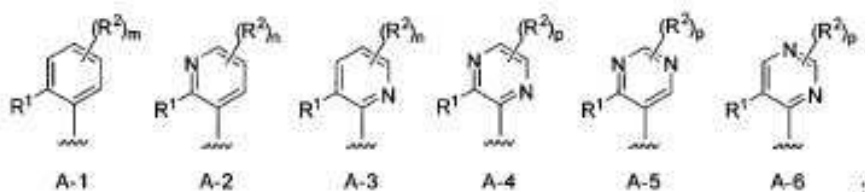
[0596] Trk 억제제의 추가 예는 국제 공개 번호. 2014078325에서 찾아볼 수 있으며, 이의 전문은 본 출원에 참고로 포함된다. 예를 들면, Trk 억제제는 화학식 I의 화합물:



[0597]

[0598] 또는 이의 입체 이성질체, 호변이성질체 또는 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구 약물일 수 있으며, 여기에서:

[0599] 고리 A는 화학식 A-1, A-2, A-3, A-4, A-5 또는 A-6이며;



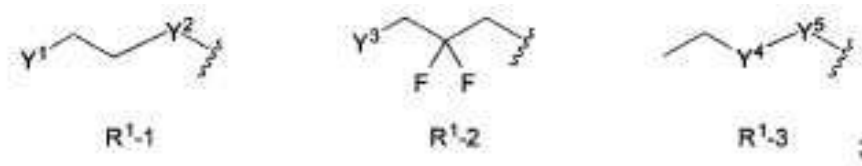
[0600]

[0601] m은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0602] n은 0, 1, 2 또는 3이며;

[0603] p는 0, 1 또는 2이며;

[0604] R¹은 화학식 R¹-1, R¹-2 또는 R¹-3이며;



[0605]

[0606] Y¹은 CH₃CH₂-, CF₃CH₂-, CH₃O-, F₃CO-, F₂CHO-, FCH₂O-, CH₃S-, F₃CS-, F₂CHS-, 또는 FCH₂S-이며;

[0607] Y²는 O, S, NH, MeN- 또는 CH₂이며;

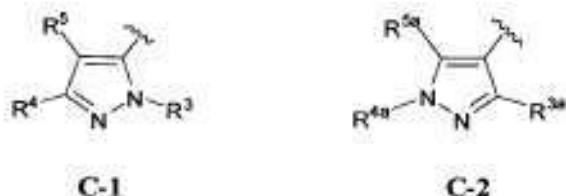
[0608] Y³은 CH₃O-, CH₃S-, MeNH- 또는 Me₂N-이며;

[0609] Y⁴는 CH₂ 이고, 그리고 Y⁵는 S 또는 O이거나, 또는 Y⁴는 S 또는 O이며, 그리고 Y⁵는 CH₂이고;

[0610] R²는 할로젠, (1-3C)알킬 (선택적으로 1-3개 플루오로로 치환됨), (1-3C)알콕시 (선택적으로 1-3개 플루오로로 치환됨), CH₃OCH₂- (선택적으로 1-3개 플루오로로 치환됨), (1-3C 알킬)설퍼닐, 디(1-3C)알킬아미노, 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 아제티디닐이며, 여기에서 전술한 사이클로프로필, 사이클로부틸 및 아제티디닐은 각각 선택적으로 1 또는 2개 플루오로로 치환되며;

[0611] X는 O, S, NH 또는 N-CN이며;

[0612] 고리 C는 화학식 C-1 또는 C-2이며;



[0613]

[0614] R³는 (1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, Ar², hetCyc¹, (3-7C)사이클로알킬, 또는 hetAr²이며;

[0615] Ar²는 할로젠 및 (1-6C)알킬알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0616] hetCyc¹은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개 고리 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화된, 또는 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릭 고리이며;

[0617] hetAr²는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지고 (1-6C)알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

[0618] R⁴는 H, OH, (1-6C)알킬, 모노플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(2-6C)알킬, 펜타플루오로(2-6C)알킬, 사이아노(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 디하이드록시(2-6C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, 아미노(1-6C)알킬, 아미노카르보닐(1-6C)알킬, (1-3C)알킬술폰아미도(1-6C)알킬, 술폰아미도(1-6C)알킬, 하이드록시카르보닐(1-6C)알킬, hetAr³(1-6C)알킬, Ar³(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, 모노플루오로(1-6C)알콕시, 다이플루오로(1-6C)알콕시, 트리플루오로(1-6C)알콕시, 테트라플루오로(2-6C)알콕시, 펜타플루오로(2-6C)알콕시, 사이아노(1-6C)알콕시, 하이드록시(1-6C)알콕시, 디하이드록시(2-6C)알콕시, 아미노(2-6C)알콕시, 히드록실-카르보닐(1-6C)알콕시, hetCyc²(1-6C)알콕시, hetAr³(1-6C)알콕시, Ar³(1-6C)알콕시,

(1-4C 알콕시)(1-6C)알콕시, (1-3C 알킬술포닐)(1-6C)알콕시, (3-6C)사이클로알킬 [F, OH, (1-6C 알킬), (1-6C) 알콕시, 또는 (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬로 선택적으로 치환된], hetAr^4 , $\text{hetAr}^4\text{-O-}$, Ar^4 , $\text{hetCyc}^2(\text{O})\text{CH}_2\text{-}$, (1-4C 알콕시카르보닐)(1-6C)알콕시, 하이드록시카르보닐(1-6C)알콕시, 아미노카르보닐(1-6C)알콕시, $\text{hetCyc}^2\text{C(=O)}(1-6C)$ 알콕시, 하이드록시(1-3C 알콕시)(1-6C)알콕시, 하이드록시트리플루오로(1-6C)알콕시, (1-3C)알킬술포아미도(1-6C)알콕시, (1-3C)알킬아미도(1-6C)알콕시, 디(1-3C 알킬)아미노-카르복시, $\text{hetCyc}^2\text{C(=O)O-}$, 하이드록시다이플루오로(1-6C)알킬, (1-4C 알킬카르복시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시카르보닐, 하이드록실카르보닐, 아미노카르보닐, (1-3C 알콕시)아미노카르보닐, hetCyc , 할로젠, CN, 트리플루오로메틸술포닐, N-(1-3C 알킬)옥사디아졸리닐, 또는 hetAr^5 이며;

[0619] hetCyc^2 는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개 고리 헤테로원자를 갖고, (1-6C)알킬, (1-4C 알킬카르복시)(1-6C)알킬, 및 (1-6C)아실 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1-2개 기로 선택적으로 치환된 4-6 원 헤테로사이클릭 고리이며;

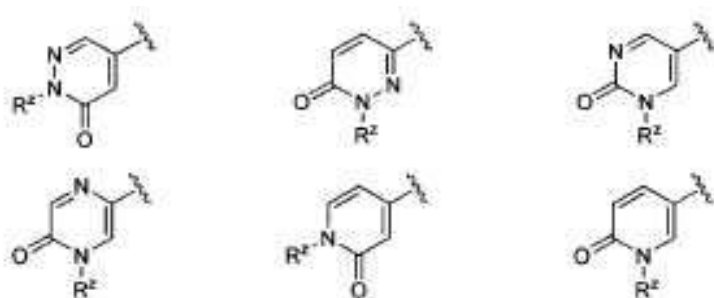
[0620] hetCyc^3 는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2 고리 헤테로원자를 가지며 F, CN, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)아실-, (1-6C)알킬술포닐, 트리플루오로메틸술포닐 및 (1-4C 알콕시)카르보닐로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 4-7 원 헤테로사이클릭 고리이며;

[0621] hetAr^3 은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 원자를 가지며 (1-6C)알킬로 선택적으로 치환된 5-원 헤테로아릴 고리이며;

[0622] Ar은 (1-4C)알콕시로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0623] hetAr^4 는 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬, 할로젠, CN, 하이드록시(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, (3-6C 사이클로알킬) $\text{CH}_2\text{-}$ (3-6C 사이클로알킬) C(=O)- , (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬술포닐, NH_2 , (1-6C 알킬)아미노, 디(1-6C 알킬)아미노, (1-3C 트리플루오로알콕시), 플루오로(1-6C 알킬)아미노, 다이플루오로(1-6C 알킬)아미노, 트리플루오로(1-6C 알킬)아미노, 및 (3-4C 사이클로알킬)아미노로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

[0624] hetAr^5 는 다음의 구조에서 선택된 기이며:



[0625]

[0626] 여기에서 R^2 는 (3-4C)사이클로알킬 또는 (1-3C)알킬 (선택적으로 1-3개 플루오로로 치환됨)이며, 여기에서 전술한 hetAr^5 그룹 각각은 F 및 선택적으로 1-3개 플루오로로 치환된 (1-3C)알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 추가 치환되며; AT^4 는 (1-6C)알킬, 할로젠, CN, CF_3 , $\text{CF}_3\text{O-}$, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬 OC(=O)- , 아미노카르보닐, (1-6C)알킬티오, 하이드록시(1-6C)알킬, (1-6C 알킬) $\text{SO}_2\text{-}$, HOC(=O)- 및 (1-3C 알콕시)(1-3C 알킬) OC(=O)- 으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0627] R^5 는 (1-6C)알킬, 모노플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(2-6C)알킬, 펜타플루오로(2-6C)알킬, 할로젠, CN, (1-4C)알콕시, 하이드록시(1-4C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-

4C)알킬, (1-4C 알킬)OC(=O)-, (1-6C)알킬티오, (3-4C)사이클로알킬, 아미노, 아미노카르보닐, 트리플루오로(1-3C 알킬)아미도, 또는 페닐 (할로젠, (1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된)이며; 또는

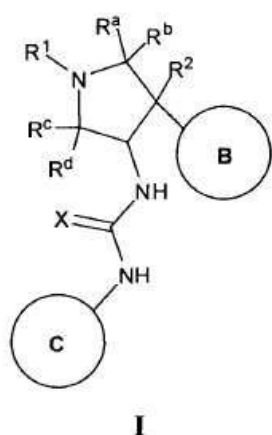
[0628] R^4 및 R^5 는 이들이 부착되는 원자들과 함께, (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 포화된, 부분적으로 불포화된 또는 불포화된 카르보사이클 고리를 형성하고, 또는

[0629] R^4 및 R^5 는 N, O 또는 S에서 선택된 고리 헤테로원자를 가지는 5-6 원 포화된, 부분적으로 불포화된 또는 불포화된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기에서 전술한 헤테로사이클릭 고리는 (1-6C 알킬)C(=O)O-, (1-6)아실, (1-6C)알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 2개의 치환체로 임의 선택적으로 치환되며, 그리고 전술한 황 고리 원자는 S(=O) 또는 SO₂로 선택적으로 산화되며;

[0630] R^{3a} 는 할로젠, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 할로젠 및 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐, 또는, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

[0631] R^{4a} 는 (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 페닐 [(1-6C)알킬, 할로젠, CN, CF₃, CF₃O-, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬)OC(=O)-, 아미노카르보닐, (1-6C)알킬티오, 하이드록시(1-6C)알킬, (1-6C 알킬)SO₂-, HOC(=O)- 및 (1-3C 알콕시)(1-3C 알킬)OC(=O)-으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 페닐], 또는 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, (3-6C 사이클로알킬)CH₂- (3-6C 사이클로알킬)C(=O)-, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬술포닐, NH₂, (1-6C 알킬)아미노, 디(1-6C 알킬)아미노 및 (1-3C 트리플루오로알콕시(1-3 C)트리플루오로알킬로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며; 그리고 R^{5a} 는 (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 할로젠 및 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이며, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이다.

[0632] Trk 억제제의 추가 예는 국제 공개 번호. WO 2014078323에서 찾아볼 수 있으며, 이의 전문은 본 출원에 참고로 포함된다. 예를 들면, Trk 억제제는 화학식 I의 화합물:



[0633]

[0634] 또는 이의 입체 이성질체, 호변이성질체 또는 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구 약물일 수 있으며, 여기에서:

[0635] 고리 B 및 NH-C(=X)-NH 모이어티는 트랜스 배열이며;

[0636] R^a , R^b , R^c 및 R^d 는 H 및 (1-3C)알킬로부터 독립적으로 선택되며;

[0637] 또는 R^c 및 R^d 는 H 및 (1-3C)알킬로부터 독립적으로 선택되며, 그리고 R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 원자들과 함께, 사이클로프로필 고리를 형성하고;

[0638] X는 O, S 또는 NH이며;

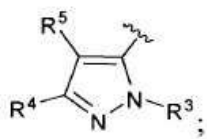
[0639] R^1 은 (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (트리플루오로메톡시)(1-6C)알킬, (1-3C 설��파닐)(1-6C)알킬, 모노플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(2-6C)알킬, 펜타플루오로(2-6C)알킬, 사이아노(1-6C)알킬, 아미노카르보닐(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 디하이드록시(2-6C)알킬, (1-6C)알킬, (1-3C알킬아미노)(1-3C)알킬, (1-4C 알콕시카르보닐)(1-6C)알킬, 아미노(1-6C)알킬, 하이드록시(1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, 디(1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-3C 알콕시)트리플루오로(1-6C)알킬, 하이드록시트리플루오로(1-6C)알킬, (1-4C 알콕시카르보닐)(1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, 또는 하이드록시카르보닐(1-3C 알콕시)(1-6C)알킬이며;

[0640] R^2 는 H, F, 또는 OH이고;

[0641] 고리 B는 Ar^1 또는 $hetAr^1$ 이며;

[0642] Ar^1 은 할로젠, CF_3 , CF_3O- , (1-4C)알콕시, 하이드록시(1-4C)알킬, (1-6C)알킬 및 CN으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이며; $hetAr^1$ 은 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬, 할로젠, OH, CF_3 , NH_2 및 하이드록시(1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴이며;

[0643] 고리 C는 다음과 같고;



[0644]

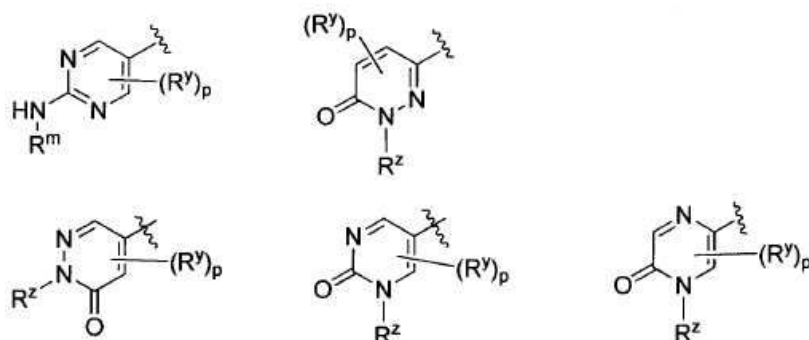
[0645] R^3 는 H, (1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, Ar^2 , $hetCyc^1$, (3-7C)사이클로알킬, $hetAr^2$, 또는 C5-C8 가교된 카르보사이클 고리이며;

[0646] Ar^2 는 할로젠 및 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이며;

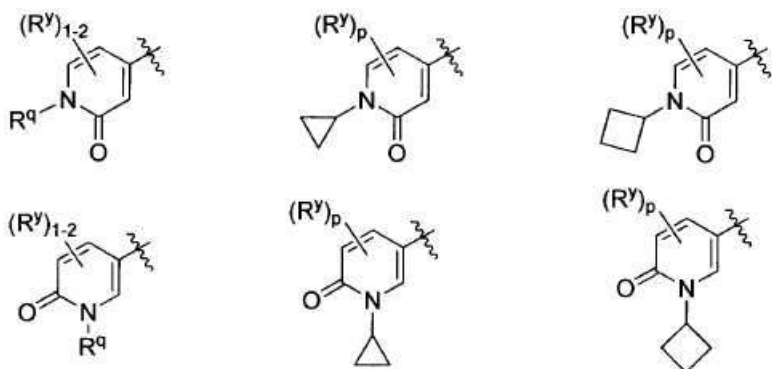
[0647] $hetCyc^1$ 은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개 고리 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화된, 또는 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릭 고리이며;

[0648] $hetAr^2$ 는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

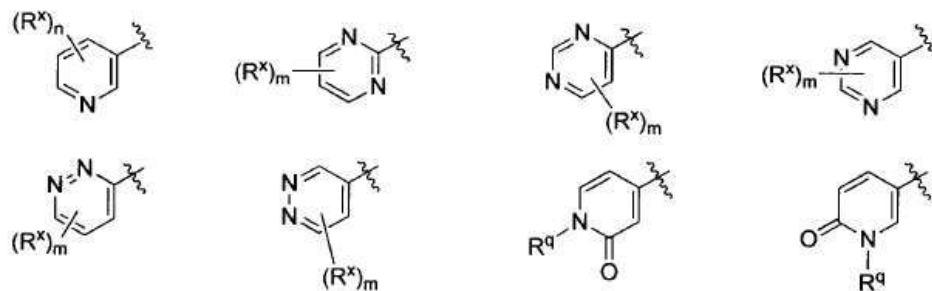
[0649] R^4 는 (1-6C 알킬) SO_2- , (1-6C 알킬)C(=O)- 및 다음 구조에서 선택되며:



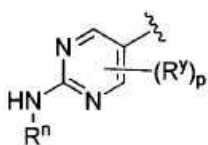
[0650]



[0651]



[0652]



[0653]

[0654] R^m 은 1-3개 플루오로로 치환된 (1-3C)알킬, 또는 (3-4C)사이클로알킬이며;

[0655] R^n 은 (1-3C)알킬이며;

[0656] R^q 는 선택적으로 1-3개 플루오로로 치환된 (1-3C)알킬이며;

[0657] R^x 는 (1-6C)알킬, 할로젠, CN, 하이드록시(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, (3-6C)사이클로알킬 CH_2 -, (3-6C)사이클로알킬 $C(=O)$ -, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬술포닐, NH_2 , (1-6C 알킬)아미노, 디(1-6C 알킬)아미노, 트리플루오로(1-3C)알콕시 또는 트리플루오로(1-6C)알킬이며;

[0658] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

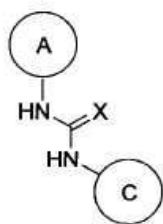
[0659] m 은 0, 1, 2 또는 3이며;

[0660] R^y 는 F 또는 선택적으로 1-3개 플루오로로 치환된 (1-3C)알킬이며;

[0661] p 는 0, 1 또는 2이며;

[0662] R^z 는 (3-4C)사이클로알킬, 또는 (1-3C)알킬 선택적으로 1-3개 플루오로로 치환됨; 그리고 R^5 는 H, (1-6C)알킬, 모노플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(2-6C)알킬, 펜타플루오로(2-6C)알킬, 할로젠, CN, (1-4C)알콕시, 하이드록시(1-4C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-4C)알킬, (1-4C 알킬) $OC(=O)$ -, (1-6C)알킬설페닐, 페닐 [할로젠, (1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된], (3-4C)사이클로알킬, 아미노, 아미노카르보닐, 또는 트리플루오로(1-3C 알킬)아미도이다.

[0663] Trk 억제제의 추가 예는 국제 공개 번호. WO 2014078322에서 찾아볼 수 있으며, 이의 전문은 본 출원에 참고로 포함된다. 예를 들면, Trk 억제제는 화학식 I의 화합물:



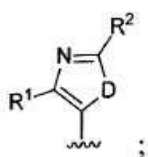
I

[0664]

[0665] 또는 이의 입체 이성질체, 호변이성질체 또는 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구 약물일 수 있으며, 여기에서:

[0666] X는 O, S, NH 또는 N-CN이며;

[0667] 고리 A는 다음과 같고;



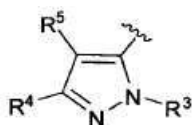
[0668]

[0669] D는 O 또는 S이며;

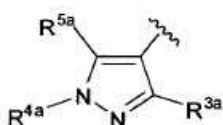
[0670] R¹은 할로젠 및 (1-3C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0671] R은 (1-6C)알킬 [선택적으로 1-5개 플루오로로 치환됨] 또는 (3-6C)사이클로알킬 [선택적으로 1 또는 2개 플루오로로 치환됨]이며;

[0672] 고리 C는 화학식 C-1 또는 C-2이며;



C-1



C-2

[0673]

[0674] R³는 (1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, Ar², hetCyc¹, (3-7C)사이클로알킬, 또는 hetAr²이며;

[0675] Ar은 할로젠 및 (1-6C)알킬알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0676] hetCyc¹은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2 고리 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화된, 또는 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릭 고리이며; hetAr²는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

[0677] R⁴는 H, OH, (1-6C)알킬, 모노플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(2-6C)알킬, 펜타플루오로(2-6C)알킬, 사이아노(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 디하이드록시(2-6C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, 아미노(1-6C)알킬, 아미노카르보닐(1-6C)알킬, (1-3C)알킬술폰아미도(1-6C)알킬, 술파미도(1-6C)알킬, 하이드록시카르보닐(1-6C)알킬, hetAr³(1-6C)알킬, Ar³(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, 모노플루오로(1-6C)알콕시, 다이플루오로(1-6C)알콕시, 트리플루오로(1-6C)알콕시, 테트라플루오로(2-6C)알콕시, 펜타플루오로(2-6C)알콕시, 사이아노(1-6C)알콕시, 하이드록시(1-6C)알콕시,

디하이드록시(2-6C)알콕시, 아미노(2-6C)알콕시, 히드록실-카르보닐(1-6C)알콕시, hetCyc^2 (1-6C)알콕시, hetAr^3 (1-6C)알콕시, Ar^3 (1-6C)알콕시, (1-4C 알콕시)(1-6C)알콕시, (1-3C 알킬술포닐)(1-6C)알콕시, (3-6C)사이클로알킬 [F, OH, (1-6C 알킬), (1-6C) 알콕시, 또는 (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬로 선택적으로 치환된], hetAr^4 , hetAr^4 -O-, Ar^4 , hetCyc^2 (O)CH₂-, (1-4C 알콕시카르보닐)(1-6C)알콕시, 하이드록시카르보닐(1-6C)알콕시, 아미노카르보닐(1-6C)알콕시, hetCyc^2 C(=O)(1-6C)알콕시, 하이드록시(1-3C 알콕시)(1-6C)알콕시, 하이드록시트리플루오로(1-6C)알콕시, (1-3 C)알킬술포아미도(1-6C)알콕시, (1-3 C)알킬아미도(1-6C)알콕시, 디(1-3C 알킬)아미노-카르복시, hetCyc^2 C(=O)O-, 하이드록시다이플루오로(1-6C)알킬, (1-4C 알킬카르복시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시카르보닐, 히드록실카르보닐, 아미노카르보닐, (1-3C 알콕시)아미노카르보닐, hetCyc , 할로젠, CN, 트리플루오로메틸술포닐, N-(1-3C 알킬)옥사디아졸리닐, 또는 hetAr^5 이며;

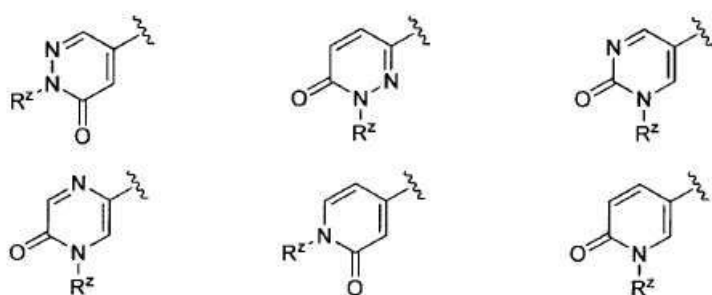
[0678] hetCyc^2 는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬, (1-4C 알킬카르복시)(1-6C)알킬, 및 (1-6C)아실로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 기로 선택적으로 치환된 4-6 원 헤테로사이클릭 고리이며; hetCyc 는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개 고리 헤테로원자를 가지며 F, CN, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)아실-, (1-6C)알킬술포닐, 트리플루오로메틸술포닐 및 (1-4C 알콕시)카르보닐로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 4-7 원 헤테로사이클이며;

[0679] hetAr 은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 원자를 가지며 (1-6C)알킬로 선택적으로 치환된 5-원 헤테로아릴 고리이며;

[0680] Ar은 (1-4C)알콕시로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0681] hetAr^4 는 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬, 할로젠, CN, 하이드록시(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, (3-6C 사이클로알킬)CH₂-, (3-6C 사이클로알킬)C(O)-, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬술포닐, NH₂, (1-6C 알킬)아미노, 디(1-6C 알킬)아미노, (1-3C 트리플루오로알콕시), 플루오로(1-6C 알킬)아미노, 다이플루오로(1-6C 알킬)아미노, 트리플루오로(1-6C 알킬)아미노, 및 (3-4C 사이클로알킬)아미노로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

[0682] hetAr^5 는 다음의 구조에서 선택된 기이며:



[0683]

[0684] 여기에서 R^z는 (3-4C)사이클로알킬 또는 (1-3C)알킬 (선택적으로 1-3개 플루오로로 치환됨)이며, 여기에서 전술한 hetAr^5 그룹 각각은 F 와 선택적으로 1-3개 플루오로로 치환된 (1-3C)알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 추가 치환되며;

[0685] Ar⁴는 (1-6C)알킬, 할로젠, CN, CF₃, CF₃O-, (1-6C)알콕시, (1-6C 알킬)OC(O)-, 아미노카르보닐, (1-6C)알킬티오, 하이드록시(1-6C)알킬, (1-6C 알킬)SO₂-, HOC(O)- 및 (1-3C 알콕시)(1-3C 알킬)OC(=O)-으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0686] R⁵는 (1-6C)알킬, 모노플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로

(2-6C)알킬, 펜타플루오로(2-6C)알킬, 할로젠, CN, (1-4C)알콕시, 하이드록시(1-4C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-4C)알킬, (1-4C 알킬)OC(=O)-, (1-6C)알킬티오, (3-4C)사이클로알킬, 아미노, 아미노카르보닐, 트리플루오로(1-3C 알킬)아미도, 또는 페닐 (할로젠, (1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된)이며; 또는

[0687] R^4 및 R^5 는 이들이 부착되는 원자들과 함께, (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 포화된, 부분적으로 불포화된 또는 불포화된 카르보사이클 고리를 형성하고, 또는

[0688] R^4 및 R^5 는 이들이 부착되는 원자들과 함께, N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 5-6 원 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 불포화된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기에서 전술한 헤테로사이클릭 고리는 (1-6C 알킬)C(=O)O-, (1-6C)아실, (1-6C)알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두개의 치환체로 선택적으로 치환되며, 전술한 황 고리 원자는 선택적으로 S(=O) 또는 SO₂로 산화되며; R은 수소, 할로젠, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 할로젠 및 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬 및 할로겐로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며;

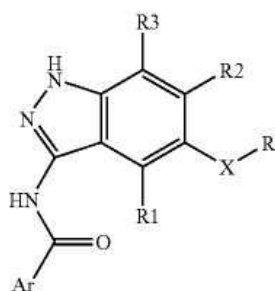
[0689] R^{4a} 는 수소, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 페닐 [(1-6C)알킬, 할로젠, CN, CF₃, CF₃O-, (1-6C)알콕시, (1-6C알킬)OC(=O)-, 아미노카르보닐, (1-6C)알킬티오, 하이드록시(1-6C)알킬, (1-6C 알킬)SO₂-, HOC(=O)- 및 (1-3C 알콕시)(1-3C 알킬)OC(=O)-로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된], 또는 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-3 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, (3-6C 사이클로알킬)CH₂- (3-6C 사이클로알킬)C(=O)-, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬술포닐, NH₂, (1-6C 알킬)아미노, 디(1-6C 알킬)아미노 및 (1-3C 트리플루오로알콕시)(1-3C)트리플루오로알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이며; 그리고

[0690] R^{5a} 는 수소, 할로젠, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 할로젠 및 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐, 또는, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 고리이다.

[0691] Trk 억제제의 추가 예는 국제 공개 번호. 2015175788에서 찾아볼 수 있으며, 이의 전문은 본 출원에 참고로 포함된다. 예를 들면, Trk 억제제는 화합물 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, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염일 수 있다. 일부 구체예들에서, 화합물은 클로라이드 염이다.

[0692] 예시적인 Trk 억제제는 AR-772, AR-786, AR-256, 및 AR-618을 포함한다.

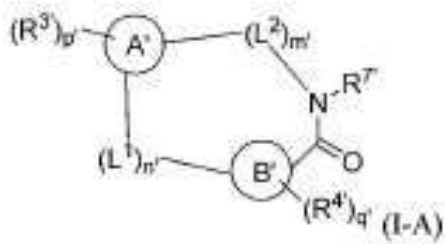
[0693] Trk 억제제의 비-제한적 예는 U.S. 특허 번호 8,299,057 및 국제 공개 번호. WO 2009/013126에서 찾아볼 수 있으며, 이들의 전문은 본 출원에 참고로 포함된다. 예를 들면, Trk 억제제는 화학식 (I)의 화합물일 수 있으며:



[0694]

[0695] 여기서:

- [0696] X는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OR}')-$ 또는 $-\text{C}(\text{R}'\text{R}'')$ 이며, 여기에서:
- [0697] R' 는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이며, R'' 는 수소이고;
- [0698] Ar은 다음으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐, 피라졸일 또는 피리딜이며: 할로젠, 니트로, COR_4 , OR_7 , NR_5R_6 , $\text{NHSO}_2\text{R}_{10}$, 헤테로사이클릴 (이는 다시 직쇄 또는 측쇄 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 또는 헤테로사이클릴알킬에 선택적으로 치환됨) 또는
- [0699] 직쇄 또는 측쇄 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 (이는 다시 헤테로사이클릴 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시카르보닐에 의해 선택적으로 치환됨)에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴에 의해 선택적으로 치환된 직쇄 또는 측쇄 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 디알킬아미노;
- [0700] R_4 는 직쇄 또는 측쇄 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 디알킬아미노로 선택적으로 추가 치환된, NR_5R_6 , 또는 헤테로사이클릴이며;
- [0701] R_5 및 R_6 는 독립적으로 수소, $\text{R}_8\text{R}_9\text{-C}_2\text{-C}_6$ 알킬, $\text{R}_8\text{O-C}_2\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시로 선택적으로 추가 치환된 직쇄 또는 측쇄 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 디알킬아미노, 할로젠, 페닐, 하이드록실 또는 헤테로사이클릴이고, 이는 다시 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이클로알킬 (하이드록실 또는 트라이플루오로 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬로 선택적으로 치환됨), $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 (이는 다시 할로젠 또는 헤테로사이클릴로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시카르보닐, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 디알킬아미노, 헤테로사이클릴, 또는 페닐로 선택적으로 치환되며,
- [0702] 또는 R_5 및 R_6 은 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 직쇄 또는 측쇄 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 (이는 다시 헤테로사이클릴 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시카르보닐로 선택적으로 치환됨), $\text{C}_1\text{-C}_6$ 디알킬아미노 또는 헤테로사이클릴로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 그룹을 형성할 수 있으며;
- [0703] R_7 은 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 디알킬아미노 또는 헤테로사이클릴 (이는 다시 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬로 치환됨)로 선택적으로 치환된 직쇄 또는 측쇄 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고;
- [0704] R_8 및 R_9 는 독립적으로, 선택적으로 추가 치환된 직쇄 또는 측쇄 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이며;
- [0705] R_{10} 은 선택적으로 추가 치환된 직쇄 또는 측쇄 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이며;
- [0706] R은 할로젠 또는 직쇄 또는 측쇄 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬로 선택적으로 치환된 페닐 또는 피리딜이고;
- [0707] R_1 , R_2 및 R_3 은 수소;
- [0708] 또는 이의 광학 이성질체, 호변이성질체 또는 제약학적으로 허용가능한 염이다.
- [0709] 예를 들면, Trk 억제제는 엔트렉티닙 (N-[5-(3,5-다이플루오로-벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라하이드로-피란-4-일아미노)-벤즈아마이드), 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염일 수 있다. 예를 들면, Trk 억제제는 U.S. 공개 번호 2015/0051222 또는 국제 공개 번호. WO 2013/174876에 기재된 것과 같은 다형(polymorph)일 수 있고, 이들의 전문은 모두 본 출원에 참고로 포함된다. 일부 구체예들에서, Trk 억제제는 U.S. 공개 번호 2015/0283132, 국제 공개 번호. WO 2015/124697, U.S. 특허 번호 8,946,226, 국제 공개 번호. WO 2010/012733, U.S. 특허 번호 8,912,194, 및 국제 공개 번호. WO 2010/058006에 공개된 것일 수 있으며, 이들의 전문은 모두 본 출원에 참고로 포함된다.
- [0710] Trk 억제제의 추가 예는 국제 공개 번호. WO 2015/017533에서 찾아볼 수 있으며, 이의 전문은 모두 본 출원에 참고로 포함된다.
- [0711] Trk 억제제의 비-제한적 예는 U.S. 공개 번호 2016/0272725 및 국제 공개 번호. WO 2015/112806에서 찾아볼 수 있으며, 이의 전문은 모두 본 출원에 참고로 포함된다. 예를 들면, Trk 억제제는 화학식 (I-A)의 화합물:



[0712]

[0713]

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염일 수 있고,

[0714]

여기서

[0715]

고리 A' 및 고리 B'는 각각 독립적으로 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴이며; 여기에서 고리 A' 및 고리 B'중 하나는 모노사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴이며, 다른 하나는 바이사이클릭 헤테로아릴이며; 그리고 고리 A'와 고리 B'중 최소한 하나는 최소한 하나의 질소 고리 원을 포함하며;

[0716]

각 L^1 및 L^2 는 독립적으로 $-C(R^{1'}) (R^{2'})-$, $-O-$, $-N(R^{k'})-$, $-S-$, $-S(O)-$ 또는 $-S(O)_2$ 이며; 각 R^1 및 R^2 는 독립적으로 H, 중수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 3- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 또는 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로아릴, $-OR^{a'}$, $-OC(O)R^{a'}$, $-OC(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-OS(O)R^{a'}$, $-OS(O)_2R^{a'}$, $-SR^{a'}$, $-S(O)R^{a'}$, $-S(O)_2R^{a'}$, $-S(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-S(O)_2NR^{a'}R^{b'}$, $-OS(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-OS(O)_2NR^{a'}R^{b'}$, $-NR^{a'}R^{b'}$, $-NR^{a'}C(O)R^{b'}$, $-NR^{a'}C(O)OR^{b'}$, $-NR^{a'}C(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-NR^{a'}S(O)R^{b'}$, $-NR^{a'}S(O)_2R^{b'}$, $-NR^{a'}S(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-NR^{a'}S(O)_2NR^{a'}R^{b'}$, $-C(O)R^{a'}$, $-C(O)OR^{a'}$, $-C(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-PR^{a'}R^{b'}$, $-P(O)R^{a'}R^{b'}$, $-P(O)_2R^{a'}R^{b'}$, $-P(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-P(O)_2NR^{a'}R^{b'}$, $-P(O)OR^{a'}$, $-P(O)_2OR^{a'}$, $-CN$, 또는 $-NO_2$ 이거나, 또는 R^1 및 R^2 는 이들이 부착되는 탄소 또는 탄소들과 함께, C_{3-6} 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 여기에서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 3- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로아릴, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬에서 각 수소는 중수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-OR^{e'}$, $-OC(O)R^{e'}$, $-OC(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-OS(O)R^{e'}$, $-OS(O)_2R^{e'}$, $-OS(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-OS(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-SR^{e'}$, $-S(O)R^{e'}$, $-S(O)_2R^{e'}$, $-S(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-S(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}C(O)R^{f'}$, $-NR^{e'}C(O)OR^{f'}$, $-NR^{e'}C(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)_2R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-C(O)R^{e'}$, $-C(O)OR^{e'}$, $-C(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-PR^{e'}R^{f'}$, $-P(O)R^{e'}R^{f'}$, $-P(O)_2R^{e'}R^{f'}$, $-P(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-P(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-P(O)OR^{e'}$, $-P(O)_2OR^{e'}$, $-CN$, 또는 $-NO_2$ 에서 독립적으로 선택적으로 치환되고;

[0717]

각 $R^{k'}$ 는 독립적으로 H, 중수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 3- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 또는 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로아릴이며, 여기에서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 3- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 또는 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로아릴에서 각 수소 원자는 중수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-Or^{e'}$, $-OC(O)R^{e'}$, $-OC(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-OS(O)R^{e'}$, $-OS(O)_2R^{e'}$, $-OS(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-OS(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-SR^{e'}$, $-S(O)R^{e'}$, $-S(O)_2R^{e'}$, $-S(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-S(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}C(O)R^{f'}$, $-NR^{e'}C(O)OR^{f'}$, $-NR^{e'}C(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)_2R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-C(O)R^{e'}$, $-C(O)OR^{e'}$, $-C(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-PR^{e'}R^{f'}$, $-P(O)R^{e'}R^{f'}$, $-P(O)_2R^{e'}R^{f'}$, $-P(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-P(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-P(O)OR^{e'}$, $-P(O)_2OR^{e'}$, $-CN$, 또는 $-NO_2$ 로 독립적으로 선택적으로 치환되며;

[0718] 각 $R^{3'}$ 및 $R^{4'}$ 는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-OR^{c'}$, $-OC(O)R^{c'}$, $-OC(O)NR^{c'}R^{d'}$, $-OC(=N)NR^{c'}R^{d'}$, $-OS(O)R^{c'}$, $-OS(O)_2R^{c'}$, $-OS(O)NR^{c'}R^{d'}$, $-OS(O)_2NR^{c'}R^{d'}$, $-SR^{c'}$, $-S(O)R^{c'}$, $-S(O)_2R^{c'}$, $-S(O)NR^{c'}R^{d'}$, $-S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$, $-NR^{c'}R^{d'}$, $-NR^{c'}C(O)R^{d'}$, $-NR^{c'}C(O)OR^{d'}$, $-NR^{c'}C(O)NR^{c'}R^{d'}$, $-NR^{c'}C(=N)NR^{c'}R^{d'}$, $-NR^{c'}S(O)R^{d'}$, $-NR^{c'}S(O)_2R^{d'}$, $-NR^{c'}S(O)NR^{c'}R^{d'}$, $-NR^{c'}S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$, $-C(O)R^{c'}$, $-C(O)OR^{c'}$, $-C(O)NR^{c'}R^{d'}$, $-C(=N)NR^{c'}R^{d'}$, $-PR^{c'}R^{d'}$, $-P(O)R^{c'}R^{d'}$, $-P(O)_2R^{c'}R^{d'}$, $-P(O)NR^{c'}R^{d'}$, $-P(O)_2NR^{c'}R^{d'}$, $-P(O)OR^{c'}$, $-P(O)_2OR^{c'}$, $-CN$, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 3- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 또는 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로아릴이거나, 또는 이들이 부착되는 고리와 함께 임의의 2개 $R^{3'}$ 기 또는 임의의 2개의 $R^{4'}$ 기는 C_{5-8} 사이클로알킬 또는 5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬을 형성하며, 여기에서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 3- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로아릴 C_{5-8} 사이클로알킬 또는 5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬에서 각 수소 원자는 중수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-OR^{e'}$, $-OC(O)R^{e'}$, $-OC(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-OS(O)R^{e'}$, $-OS(O)_2R^{e'}$, $-OS(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-OS(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-SR^{e'}$, $-S(O)R^{e'}$, $-S(O)_2R^{e'}$, $-S(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-S(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}C(O)R^{f'}$, $-NR^{e'}C(O)OR^{f'}$, $-NR^{e'}C(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)_2R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-C(O)R^{e'}$, $-C(O)OR^{e'}$, $-C(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-PR^{e'}R^{f'}$, $-P(O)R^{e'}R^{f'}$, $-P(O)_2R^{e'}R^{f'}$, $-P(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-P(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-P(O)OR^{e'}$, $-P(O)_2OR^{e'}$, $-CN$, 또는 $-NO_2$ 로 독립적으로 선택적으로 치환되고;

[0719] $R^{7'}$ 는 H, 중수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 3- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 또는 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로아릴이며, 여기에서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 3- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 또는 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로아릴에서 각 수소 원자는 독립적으로 중수소, 할로젠, $-OR^{i'}$, $-OC(O)R^{i'}$, $-OC(O)NR^{i'}R^{j'}$, $-OS(O)R^{i'}$, $-OS(O)_2R^{i'}$, $-OS(O)NR^{i'}R^{j'}$, $-OS(O)_2NR^{i'}R^{j'}$, $-SR^{i'}$, $-S(O)R^{i'}$, $-S(O)_2R^{i'}$, $-S(O)NR^{i'}R^{j'}$, $-S(O)_2NR^{i'}R^{j'}$, $-NR^{i'}R^{j'}$, $-NR^{i'}C(O)R^{j'}$, $-NR^{i'}C(O)OR^{j'}$, $-NR^{i'}C(O)NR^{i'}R^{j'}$, $-NR^{i'}S(O)R^{j'}$, $-NR^{i'}S(O)_2R^{j'}$, $-NR^{i'}S(O)NR^{i'}R^{j'}$, $-NR^{i'}S(O)_2NR^{i'}R^{j'}$, $-C(O)R^{i'}$, $-C(O)OR^{i'}$, $-C(O)NR^{i'}R^{j'}$, $-PR^{i'}R^{j'}$, $-P(O)R^{i'}R^{j'}$, $-P(O)_2R^{i'}R^{j'}$, $-P(O)NR^{i'}R^{j'}$, $-P(O)_2NR^{i'}R^{j'}$, $-P(O)OR^{i'}$, $-P(O)_2OR^{i'}$, $-CN$, 또는 $-NO_2$ 로 선택적으로 치환되고;

[0720] 각 $R^{a'}$, $R^{b'}$, $R^{c'}$, $R^{d'}$, $R^{e'}$, $R^{f'}$, $R^{i'}$ 및 $R^{j'}$ 는 H, 중수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 3- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 헤테로아릴로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며;

[0721] m'은 2, 3, 4, 또는 5이며;

[0722] n'은 2, 3, 또는 4이며;

[0723] p'는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0724] q'는 0, 1, 2, 3, 또는 4이며; 또는 제약학적으로 허용가능한 이의 염. 예시적인 Trk 억제제는 TPX-0005를 포함한다.

[0725] Trk 억제제는 U.S. 특허 번호 9,187,489 및 국제 공개 번호. WO 2013/183578에서 찾아볼 수 있으며, 이들의 전문은 본 출원에 참고로 포함된다. 예시적인 Trk 억제제는 PLX7486 및 DS-6051이다.

[0726] Trk 억제제의 비-제한적 예는 U.S. 공개 번호 2015/0306086 및 국제 공개 번호. WO 2013/074518에서 찾아볼 수 있으며, 이들의 전문은 본 출원에 참고로 포함된다. 예시적인 Trk 억제제는 TSR-011을 포함한다.

[0727] Trk 억제제의 추가 예는 U.S. 특허 번호 8,637,516, 국제 공개 번호. WO 2012/034091, U.S. 특허 번호

9,102,671, 국제 공개 번호. WO 2012/116217, U.S. 공개 번호 2010/0297115, 국제 공개 번호. WO 2009/053442, U.S. 특허 번호 8,642,035, 국제 공개 번호. WO 2009092049, U.S. 특허 번호 8,691,221, 국제 공개 번호. WO2006131952에서 찾아볼 수 있으며, 이들의 전문은 본 출원에 참고로 포함된다. 예시적인 Trk 억제제는 GNF-4256(*Cancer Chemother. Pharmacol.* 75(1):131-141, 2015에서 설명됨); 그리고 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, 2012에서 설명됨), 이들의 전문은 본 출원에 참고로 포함된다.

[0728] Trk 억제제의 추가 예는 U.S. 공개 번호 2010/0152219, U.S. 특허 번호 8,114,989, and 국제 공개 번호. WO 2006/123113에 기재된 것을 포함하며, 이들의 전문은 본 출원에 참고로 포함된다. 예시적인 Trk 억제제는 AZ623(*Cancer* 117(6):1321-1391, 2011에 교시됨); AZD6918(*Cancer Biol. Ther.* 16(3):477-483, 2015에 교시됨); AZ64(*Cancer Chemother. Pharmacol.* 70:477-486, 2012; AZ-23 ((S)-5-클로로-N2-(1-(5-플루오로피리딘-2-일)에틸)-N4-(5-아이스프로폭시-1H-피라졸-3-일)피70:477-486, 2012에 교시됨); AZ-23 ((S)-5-클로로-N2-(1-(5-플루오로피리딘-2-일)에틸)-N4-(5-아이스프로폭시-1H-피라졸-3-일)피리미딘-2,4-디아민)(*Mol. Cancer Ther.* 8:1818-1827, 2009; and AZD7451; e8:1818-1827, 2009에 교시됨); 그리고 AZD7451을 포함하고; 이들의 전문은 본 출원에 참고로 포함된다.

[0729] Trk 억제제는 U.S. 특허 번호. 7,615,383; 7,384,632; 6,153,189; 6,027,927; 6,025,166; 5,910,574; 5,877,016; 그리고 5,844,092에서 교시된 것들을 포함할 수 있으며, 이들의 전문은 본 출원에 참고로 포함된다.

[0730] Trk 억제제의 추가 예는 CEP-751(*Int. J. Cancer* 72:672-679, 1997에 교시됨); CT327(*Acta Derm. Venereol.* 95:542-548, 2015에 교시됨); 국제 공개 번호. WO 2012/034095에서 교시된 화합물; U.S. 특허 번호 8,673,347 및 국제 공개 번호. WO 2007/022999에서 교시된 화합물; U.S. 특허 번호 8,338,417에서 교시된 화합물; 국제 공개 번호. WO 2016/027754에서 교시된 화합물; U.S. 특허 번호 9,242,977에서 교시된 화합물; U.S. 공개 번호 2016/0000783에서 교시된 화합물; 수니티니브 (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, 2014에 교시됨); 국제 공개 번호. WO 2011/133637에서 교시된 화합물; U.S. 특허 번호 8,637,256에서 교시된 화합물; *Expert. Opin. Ther. Pat.* 24(7):731-744, 2014에서 교시된 화합물; *Expert Opin. Ther. Pat.* 19(3):305-319, 2009에서 교시된 화합물; (R)-2-페닐피롤리딘 치환된 이마디조피리다진, 가령, (4-((5-클로로-4-(메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)몰포리노)메타논(*ACS Med. Chem. Lett.* 6(5):562-567, 2015에서 교시됨); GTx-186 및 기타(*PLoS One* 8(12):e83380, 2013에서 교시됨); K252a ((9S-(9 α ,10 β ,12 α))-2,3,9,10,11,12-헥사히드로-10-하이드록시-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, 2010에서 교시됨); 4-아미노피라졸일피리미딘, 가령, AZ-23 (((S)-5-클로로-N2-(1-(5-플루오로피리딘-2-일)에틸)-N4-(5-아이스프로폭시-1H-피라졸-3-일)피리미딘-2,4-디아민))(*J. Med. Chem.* 51(15):4672-4684, 2008에서 교시됨); PHA-739358 (다누세르티브(danuserib))(*Mol. Cancer Ther.* 6:3158, 2007에서 교시됨); G α 6976 (5,6,7,13-테트라히드로-13-메틸-5-옥소-12H-인돌[2,3-a]피롤로[3,4-c]카르바줄-12-프로판에니트릴)(*J. Neurochem.* 72:919-924, 1999에서 교시됨); GW441756 ((3Z)-3-[(1-메틸인돌-3-일)메틸리덴]-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-온)(*IJAE* 115:117, 2010에서 교시됨); 밀시클리브(milciclib) (PHA-848125AC)(*J. Carcinog.* 12:22, 2013에서 교시됨); AG-879 ((2E)-3-[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-하이드록시페닐]-2-사이아노-2-프로펜티오아미드); 알티라티니브(alitratib) (N-(4-((2-(사이클로프로판카르복시아미도)피리딘-4-일)옥시)-2,5-다이플루오로페닐)-N-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드); 카보잔티니브(cabozantinib) (N-(4-((6,7-Di메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드); 레스타우르티니브(lestauritinib) ((5S,6S,8R)-6-하이드록시-6-(하이드록시메틸)-5-메틸-7,8,14,15-테트라히드로-5H-16-옥사-4b,8a,14-트리아자-5,8-메타노디벤조[b,h]사이클로옥타[jkl]사이클로펜타[e]-as-인다센-13(6H)-온); 도바티니브(dovatinib) (4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다조1-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 모노 2-하이드록시프로판에이트 수화물); 시트라바티니브(sitratib) (N-(3-플루오로-4-((2-(5-((2-메톡시에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-N-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드); ONO-5390556; 레고라페니브(regorafenib) (4-[4-({[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일}아미노)-3-플루오로펜옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드 수화물); VSR-902A를 포함하며; 이들의 전문은 본 출원에 참고로 포함된다.

[0731] 일부 구체예들에서, Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다:

- [0732] (6R)-9-플루오로-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]펜타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;
- [0733] (6R)-12-옥사-2, 16, 20, 21, 24, 26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]헥사코사-1(24), 7(26), 8, 10, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;
- [0734] (6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- [0735] (6R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- [0736] (6R, 13S)-9-플루오로-13-하이드록시-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로-[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]펜타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;
- [0737] (6R, 15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- [0738] (6R, 13R)-9-플루오로-13-하이드록시-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로-[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]펜타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;
- [0739] (6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;
- [0740] (6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 18, 22, 23, 26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]헵타코사-1(26), 7, 9, 11, 20(27), 21, 24-헵타엔-19-온;
- [0741] (6R)-9-플루오로-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]헥사코사-1(24), 7, 9, 18(25), 19, 22-헥사엔-17, 26-다이온;
- [0742] (6R)-9-플루오로-2, 11, 13, 16, 20, 21, 24-헵타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;
- [0743] (6R)-9-플루오로-2, 11, 13, 17, 21, 22, 25-헵타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- [0744] (6R)-9-플루오로-13, 16-다이옥사-2, 11, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;
- [0745] (6R)-9-플루오로-14-옥사-2, 11, 18, 19, 22-펜타아자펜타사이클로[14.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{19,23}]테트라코사-1(22), 7, 9, 16(23), 17, 20-헥사엔-15, 24-다이온;
- [0746] (6R)-9-플루오로-13, 16-다이옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- [0747] (6R, 13R)-9, 13-다이플루오로-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]펜타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;
- [0748] (6R)-9-플루오로-17-메틸-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- [0749] (6R)-9, 15, 15-트라이플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

- [0750] (6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- [0751] (6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔;
- [0752] 1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;
- [0753] 1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-16-일]-2-하이드록시에탄-1-온;
- [0754] (6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔;
- [0755] (6R)-9-플루오로-16-메탄선폰일-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔;
- [0756] 2-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-16-일]아세트 에시드;
- [0757] (6R)-9-플루오로-17-메탄선폰일-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔;
- [0758] (6R)-N-에틸-9-플루오로-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-17-카르복스아마이드;
- [0759] (6R)-N-에틸-9-플루오로-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-16-카르복스아마이드;
- [0760] (6S)-9-플루오로-4, 13-다이옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-3, 18-다이온;
- [0761] (6S)-9-플루오로-4, 13-다이옥사-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로 [16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24), 7(12), 8, 10, 18(25), 19, 22-헵타엔-3, 17-다이온;
- [0762] (6R)-9-플루오로-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;
- [0763] (6R)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;
- [0764] (6R, 13R)-9-플루오로-13-메틸-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]펜타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;
- [0765] (6R, 13S)-9-플루오로-13-메틸-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로 [15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]펜타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;
- [0766] (6R)-9-플루오로-15, 15-다이메틸-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로 [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- [0767] (6R)-9-플루오로-15, 15-다이메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

- [0768] (6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 16, 17, 21, 25, 26, 29-옥타아자헥사사이클로[21.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{16,20}.0^{26,30}] 트라이아콘타-1(29), 7, 9, 11, 17, 19, 23(30), 24, 27-노나엔-22-온;
- [0769] (6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 19, 21, 25, 26, 29-헵타아자헥사사이클로[21.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{15,20}.0^{26,30}] 트라이아콘타-1(29), 7, 9, 11, 15(20), 16, 18, 23(30), 24, 27-데카엔-22-온;
- [0770] (6R)-9-플루오로-13, 13-다이메틸-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로 [15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}] 펜타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;
- [0771] (4R, 6R, 15S)-9-플루오로-4, 15-다이하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로 [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}] 헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- [0772] (4R, 6S, 15S)-9-플루오로-4, 15-다이하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로 [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}] 헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- [0773] (4R, 6R)-9-플루오로-4-하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로 [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}] 헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- [0774] (4R, 6S)-9-플루오로-4-하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로 [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}] 헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- [0775] (4R, 6R)-9-플루오로-4-하이드록시-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로 [16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}] 펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;
- [0776] (4R, 6S)-9-플루오로-4-하이드록시-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로 [16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}] 펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;
- [0777] (4R, 6R, 15R)-9-플루오로-4, 15-다이하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로 [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}] 헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- [0778] (4R, 6S, 15R)-9-플루오로-4, 15-다이하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로 [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}] 헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온; 및
- [0779] (15S)-4, 4, 9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}] 헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.
- [0780] 일부 구체예들에서, Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다:
- [0781] (R)-N-tert-부틸-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0782] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0783] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(3-메틸피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0784] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0785] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((5-메틸푸란-2-일)메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0786] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0787] 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

- [0788] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0789] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-1-모르폴리노프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0790] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0791] (R)-1-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보닐)피페리딘-4-카르복실릭 애시드;
- [0792] (R)-2-(1-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보닐)피페리딘-4-일)아세트릭 애시드;
- [0793] (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0794] (R)-N-사이클로부틸-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0795] N-((2S)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0796] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0797] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0798] (5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)((S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메탄온;
- [0799] (5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메탄온;
- [0800] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0801] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸) 피라졸[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0802] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0803] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0804] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)에틸) 피라졸[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0805] (R)-N-(2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸 [1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0806] 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((R)-2,3-다이하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0807] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N,N-다이메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0808] (R)-N-(2-(1H-이미다졸-1-일)에틸)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0809] 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((S)-2,3-다이하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

- [0810] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0811] (R)-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(3-하이드록시아제티딘-1-일)메탄온;
- [0812] (R)-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)메탄온;
- [0813] 트랜스-4-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드)사이클로헥세인카르복실릭 애시드;
- [0814] 5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0815] 5-((R)-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0816] (R)-N-tert-부틸-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0817] (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0818] (R)-N-(2-사이아노프로판-2-일)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0819] (R)-N-(사이아노메틸)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0820] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0821] N-사이클로프로필-5-((2R,4R)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0822] N-tert-부틸-5-((2R,4R)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0823] 5-((2R,4R)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)-N-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0824] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1-(메틸설펜일)피페리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0825] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1-설파모일피페리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0826] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-(메틸설펜아마이드)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0827] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-설파모일에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0828] (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0829] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0830] 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(4-하이드록시-4-메틸 사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드 (부분입체이성질체 1);
- [0831] 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드 (부분입체이성질체 2);

- [0832] (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0833] (R)-N-tert-부틸-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0834] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0835] N-((S)-2,3-다이하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0836] N-((R)-2,3-다이하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0837] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-1-(메틸설포아마이드)프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0838] (R)-N-(2-아미노-2-메틸프로필)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0839] (R)-N-tert-부틸-5-(4,4-다이플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0840] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1,3-다이하이드록시-2-메틸프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0841] 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((3S,4R)-3-플루오로피페리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0842] N-((S)-2,3-다이하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0843] N-((R)-2,3-다이하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0844] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0845] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0846] (R)-5-(5-(2,5-다이플루오로페닐)-2,2-다이메틸피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0847] (R)-N-사이클로프로필-5-(5-(2,5-다이플루오로페닐)-2,2-다이메틸피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0848] (R)-N-(2-사이아노프로판-2-일)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0849] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0850] (R)-N-(1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0851] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0852] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0853] (R)-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0854] ((R)-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0855] (R)-5-(2-(3-플루오로-5-(2-모르폴리노에톡시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

드;

- [0856] (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(3-플루오로-5-(2-메톡시에톡시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸 [1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0857] (R)-5-(2-(3-플루오로-5-(2-메톡시에톡시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0858] (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0859] (R)-N-tert-부틸-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0860] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0861] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0862] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0863] (R)-1-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드)사이클로프로페인카르복실릭 애시드;
- [0864] (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(3-플루오로-5-(2-모르폴리노에톡시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0865] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-모르폴리노에톡시) 페닐) 피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0866] (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로-2-(2-모르폴리노에톡시)페닐) 피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0867] 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((S)-2,3-다이하이드록시프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0868] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-메톡시에톡시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0869] (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로-2-(2-메톡시에톡시)페닐) 피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0870] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0871] (R)-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)메탄온;
- [0872] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-아이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0873] (R)-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(피롤리딘-1-일)메탄온;
- [0874] (R)-N-(5-플루오로피리딘-2-일)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0875] (R)-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(3-메톡시아제티딘-1-일)메탄온;
- [0876] N-(3-클로로-2-플루오로프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0877] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0878] 5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리

미딘-3-카르복스아마이드;

- [0879] 5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((시스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0880] (R)-N-사이클로부틸-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0881] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로부틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0882] 5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1S,2S)-2-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0883] 5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1S,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0884] 5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1S,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0885] (R)-N-(사이클로프로필메틸)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0886] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0887] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(3-하이드록시아제티딘-1-일)메탄온;
- [0888] 5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((S)-2-하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0889] 5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((R)-2-하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0890] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0891] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0892] N-(1-사이클로프로필에틸)-5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0893] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0894] 5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((R)-1-하이드록시프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0895] 5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1-하이드록시프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0896] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0897] 5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메톡시프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0898] 5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시-3-메톡시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0899] 5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-2-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0900] 5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리

미딘-3-카르복스아마이드;

- [0901] 5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((R)-1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0902] N-((R)-1-사이클로프로필에틸)-5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0903] N-((S)-1-사이클로프로필에틸)-5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0904] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(3-하이드록시-2,2-다이메틸프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0905] (R)-아제티딘-1-일(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)메탄온;
- [0906] (R)-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)메탄온;
- [0907] (5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)((S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메탄온;
- [0908] 5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((R)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0909] 5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0910] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0911] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0912] 5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1R,2R)-2-하이드록시사이클로헥틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0913] (R)-N-(2,2-다이플루오로에틸)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0914] 5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1R,2S)-2-하이드록시사이클로헥틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0915] 5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1R,2R)-2-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0916] (R)-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(피페리딘-1-일)메탄온;
- [0917] 5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((2R,3S,4S)-3-(하이드록시메틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0918] (R)-(5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(3-하이드록시아제티딘-1-일)메탄온;
- [0919] 5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0920] (R)-tert-부틸 3-(5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드)프로필카르바메이트;
- [0921] (R)-N-(3-아미노프로필)-5-(2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0922] N-((S)-2,3-다이하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-

a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

- [0923] N-((S)-3-클로로-2-하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0924] N-((R)-3-클로로-2-하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0925] (R)-N-(2-클로로에톡시)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0926] (R)-(5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)메탄온;
- [0927] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(3-하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0928] N-(2,3-다이하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0929] N-((R)-2,3-다이하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0930] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(4-하이드록시부틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0931] (R)-N-(2-tert-부톡시에톡시)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0932] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0933] 5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1S,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0934] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0935] 5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((S)-2-하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0936] 5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((R)-2-하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0937] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0938] (R)-N-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0939] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0940] R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0941] (R)-N-(2-클로로에틸)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0942] (R)-N-(2-브로모에톡시)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0943] 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

드;

- [0944] 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0945] 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0946] 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(3-하이드록시-2,2-다이메틸프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0947] 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((1S,3S)-3-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0948] 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0949] 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0950] 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-메톡시에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0951] 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1,3-다이하이드록시프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0952] 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((2S,3R)-1,3-다이하이드록시부탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0953] 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((2S,3S)-1,3-다이하이드록시부탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0954] 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((2R,3S)-1,3-다이하이드록시부탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0955] 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1-하이드록시프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0956] 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1-하이드록시부탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0957] 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0958] 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1-하이드록시-3,3-다이메틸부탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0959] N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0960] N-사이클로프로필-5-(2-(2-에틸-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0961] (R)-N-tert-부틸-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0962] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-아이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0963] (R)-N-사이클로부틸-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0964] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

- [0965] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0966] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0967] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((R)-2-하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0968] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0969] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2-메톡시에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0970] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(3-하이드록시아제티딘-1-일)메탄온;
- [0971] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0972] 5-((R)-2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0973] 5-((R)-2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((시스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0974] 5-((R)-2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1S,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0975] 5-((R)-2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1R,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0976] 5-((R)-2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((R)-퀴누클리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0977] 5-((R)-2-(2-에틸-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0978] 5-((R)-2-(2-에틸-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1S,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0979] (R)-5-(2-(2-에틸-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0980] (R)-N-tert-부틸-5-(2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0981] (R)-N-(2-클로로에틸)-5-(2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0982] N-사이클로프로필-5-((2R)-2-(2-((2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메톡시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0983] 5-((2R)-2-(2-((2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메톡시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0984] N-사이클로프로필-5-((2R)-2-(3-((2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메톡시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0985] 5-((2R)-2-(3-((2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메톡시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0986] N-사이클로프로필-5-((2R)-2-(3-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-

a] 피리미딘-3-카르복스아마이드;

- [0987] 5-((2R)-2-(3-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0988] N-사이클로프로필-5-((2R)-2-(2-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0989] 5-((2R)-2-(2-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0990] 5-((2R,5S)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)-N-((R)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0991] 5-((2R,5S)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0992] 5-((2R,5S)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0993] 5-((2R,5S)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)-N-아이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0994] 5-((2R,4S)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)-N-((S)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0995] 5-((2R,4S)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)-N-아이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0996] 5-((2R,4S)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)-N-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0997] 5-((2S,5R)-5-(5-플루오로피리딘-3-일)-2-(하이드록시메틸)-2-메틸피롤리딘-1-일)-N-아이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0998] 5-((2S,5R)-5-(5-플루오로피리딘-3-일)-2-(하이드록시메틸)-2-메틸피롤리딘-1-일)-N-((S)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0999] (R)-(5-(2-(2-아미노-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(아제티딘-1-일)메탄온;
- [1000] (R)-tert-부틸 3-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드)프로필카르바메이트;
- [1001] (R)-N-(3-아미노프로필)-5-(2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [1002] (R)-N-(2-tert-부톡시에톡시)-5-(2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [1003] (R)-5-(2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시에톡시)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [1004] (R)-N-tert-부틸-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [1005] (R)-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-아이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [1006] (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [1007] (R)-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(6-메틸피리딘-3-일)피라

졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

- [1008] (R)-N-사이클로부틸-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [1009] (R)-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [1010] (R)-N-(사이클로프로필메틸)-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [1011] 5-((R)-2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1-하이드록시-3,3-다이메틸부탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [1012] 5-((R)-2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1R,2R)-2-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [1013] N-((R)-1-사이클로프로필에틸)-5-((R)-2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [1014] N-((S)-1-사이클로프로필에틸)-5-((R)-2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [1015] (R)-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [1016] 5-((R)-2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [1017] (R)-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(5-플루오로피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [1018] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(3-메틸-1H-피라졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [1019] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [1020] (R)-N-(3-사이클로프로필-1H-피라졸-5-일)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [1021] (R)-N-(3-에틸-1H-피라졸-5-일)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드; 및
- [1022] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-아이소프로필-1H-피라졸-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.
- [1023] 일부 구체예들에서, Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다:
- [1024] 5-플루오로-2-[[(1S)-1-(5-플루오로-2-피리딜)에틸]아미노]-6-[(5-아이소프로폭시-1H-피라졸-3-일)아미노]피리딘-3-카르보나이트릴; ((2E)-3-[3,5-비스(1,1-다이메틸에틸)-4-하이드록시페닐]-2-사이아노-2-프로펜에싸이오아마이드);
- [1026] 2,2-다이클로로-N-[3-[(7-클로로퀴놀린-4-일)아미노]프로필]-N-메틸아세트아마이드;
- [1027] N-[3-[[2,3-다이하이드로-2-옥소-3-(1H-피롤-2-일메틸렌)-1H-인돌-6-일]아미노]-4-메틸페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-우레아;
- [1028] (S)-5-클로로-N2-(1-(5-플루오로피리딘-2-일)에틸)-N4-(5-아이소프로폭시-1H-피라졸-3-일)피리미딘-(S)-N-(1-(5-플루오로피리미딘-2-일)에틸)-3-(5-아이소프로폭시-1H-피라졸-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-아민, 4-다이하민;

- [1029] 5,6,7,13-테트라하이드로-13-메틸-5-옥소-12H-인돌로[2,3-a]피콜로[3,4-c]카르바졸-12-프로페인나이트릴;
- [1030] 1,3-다이하이드로-3-[(1-메틸-1H-인돌-3-일)메틸렌]-2H-피콜로[3,2-b]피리딘-2-온; 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.
- [1031] 일부 구체예들에서, Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다:
- [1032] (2R)-2-({4-[(5-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)아미노]-5-플루오로피리미딘-2-일}아미노)-2-(4-플루오로페닐)에탄올;
- [1033] 5-브로모-N⁴-(3-사이클로프로필-1H-피라졸-5-일)-N²-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에틸]피리미딘-2,4-다리아민;
- [1034] (2R)-2-({5-클로로-4-[(3-사이클로프로필-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-2-일}아미노)-2-(4-플루오로페닐)에탄올;
- [1035] (2R)-2-({5-클로로-4-[(3-아이소프로폭시-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-2-일}아미노)-2-(4-플루오로페닐)에탄올;
- [1036] (3S)-3-({5-클로로-4-[(5-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)아미노]피리미딘-2-일}아미노)-3-(4-플루오로페닐)-N-메틸프로판아마이드;
- [1037] 2-({5-클로로-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에틸]아미노}-6-[(5-아이소프로폭시-1H-피라졸-3-일)아미노]피리미딘-4-일}아미노)프로페인-1,3-다이올;
- [1038] 2-[(5-클로로-6-[(3-사이클로프로필-1H-피라졸-5-일)아미노]-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에틸]아미노]피리미딘-4-일}아미노}프로페인-1,3-다이올;
- [1039] 5-클로로-N⁴-(5-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-N²-[(1S)-(4-플루오로페닐)-에틸]-6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2,4-다리아민;
- [1040] (2R)-2-({4-[(5-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)아미노]-7-플루오로퀴나졸린-2-일}아미노)-2-(4-플루오로페닐)에탄올; 및
- [1041] 2-[(5-클로로-6-[(5-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)아미노]-2-[(1R)-1-(4-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]피리미딘-4-일}아미노]프로페인-1,3-다이올;
- [1042] 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.
- [1043] 일부 구체예들에서, Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다:
- [1044] 1-(3-tert-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1045] 1-(3-tert-부틸-1-p-톨릴-1H-피라졸-5-일)-3-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아 하이드로클로라이드;
- [1046] 트랜스-1-(4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1047] 트랜스-1-(4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-아이소프로필-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1048] 1-(3-tert-부틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-3-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1049] 1-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-5-일)-3-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1050] 1-(3-tert-부틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-일)-3-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1051] 1-(3-tert-부틸-1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일)-3-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1052] 1-(3-사이클로프로필-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1053] 1-(1,3-다이페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;

- [1054] 1-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1055] 1-(3-아이소프로필-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1056] 1-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1057] 1-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1058] 1-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1059] 1-(3-tert-부틸-1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일)-3-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1060] 1-(3-tert-부틸-1-(3-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일)-3-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1061] 1-(3,4-다이메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1062] 1-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(2-(피리딘-3-일)-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1063] 1-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1064] 1-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)싸이오우레아;
- [1065] 1-(2-(3-플루오로페닐)-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)-3-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1066] 1-(2-(4-플루오로페닐)-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)-3-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1067] 1-(3-사이클로펜틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1068] 1-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1069] 1-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-인다졸-3-일)우레아;
- [1070] 1-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(2-메틸-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1071] 1-(1,3-다이메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1072] 1-(3-tert-부틸-1-o-톨릴-1H-피라졸-5-일)-3-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1073] 1-(3-tert-부틸-1-m-톨릴-1H-피라졸-5-일)-3-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1074] 1-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1075] 1-(4-사이아노-3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1076] 1-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1077] 1-(3-tert-부틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-5-일)-3-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1078] 1-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(2-(피리딘-2-일)-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1079] 1-(6,6-다이메틸-2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타[c]피라졸-3-일)-3-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐-피롤리딘-3-일)우레아;
- [1080] 1-(7,7-다이메틸-2-페닐-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-인다졸-3-일)-3-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤

리딘-3-일)우레아;

- [1081] 1-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-(피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1082] 트랜스-1-(4-(3-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1083] 트랜스-1-(4-(3-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-아이소프로필-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1084] 트랜스-1-(4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-아이소프로필-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1085] 트랜스-1-(4-(3-클로로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-아이소프로필-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1086] 트랜스-1-(4-(2-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-아이소프로필-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1087] 트랜스-1-(3-아이소프로필-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(1-(2-메톡시에틸)-4-(싸이오펜-2-일)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1088] 1-((3,4-트랜스)-4-(2,4-다이메틸싸이아졸-5-일)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1089] 1-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-(옥사졸-5-일)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1090] 1-(트랜스-4-(아이속사졸-5-일)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1091] 1-((3,4-트랜스)-1-(2-메톡시에틸)-4-(3-메톡시페닐)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1092] 1-(1-(2-메톡시에틸)-4-(싸이아졸-2-일)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1093] 1-((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1094] 1-(1,3-다이페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1095] 1-((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1096] 1-((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(1-페닐-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1097] 1-(1,4-다이메틸-3-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1098] 1-(3-사이클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1099] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1-메틸-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1100] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1-메틸-3-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1101] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1,1'-다이메틸-1H,1'-H-3,4'-바이피라졸-5-일)우레아;
- [1102] 1-(3-(3-사이아노페닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피

롤리딘-3-일)우레아;

- [1103] 1-(3-(4-사이아노페닐)-1- 메틸-1H-피라졸-5-일)-3- ((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1104] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(이미다조[1,2- a]피리딘-5-일)-1-메틸-1H- 피라졸-5-일)우레아;
- [1105] 1-(4-클로로-1,3-다이페닐- 1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)- 4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1106] 1-(4-브로모-1,3-다이페닐- 1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)- 4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1107] 1-(4-클로로-3-메틸-1- 페닐-1H-피라졸-5-일)-3- ((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1108] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1,3-다이메틸-4- 페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1109] 1-(4-사이아노-3-메틸-1- 페닐-1H-피라졸-5-일)-3- ((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1110] 1-(4-클로로-1-메틸-3- 페닐-1H-피라졸-5-일)-3- ((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1111] 1-(4-브로모-1-메틸-3- 페닐-1H-피라졸-5-일)-3- ((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1112] 1-(4-사이아노-3-(사이아노메틸)- 1-페닐-1H-피라졸-5-일)- 3-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1113] 1-(3-(2-사이아노프로판-2-일)-1- 페닐-1H-피라졸-5-일)-3- ((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1114] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-에틸-4-메틸-1- 페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1115] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1'- 메틸-1-페닐- 1H,1' H-3,4' - 바이피라졸-5-일)우레아;
- [1116] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-3-(옥세탄-3-일메톡시)-1-페닐-1H- 피라졸-5-일)우레아;
- [1117] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-3-((3- 메틸옥세탄-3-일)메톡시)-1-페닐-1H- 피라졸-5-일)우레아;
- [1118] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(((S)-2,2-다이메틸- 1,3-다이옥솔란-4-일)메톡시)- 4-메틸-1-페닐-1H- 피라졸-5-일)우레아;
- [1119] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(((R)-2,2-다이메틸- 1,3-다이옥솔란-4-일)메톡시)- 4-메틸-1-페닐-1H- 피라졸-5-일)우레아;
- [1120] 1-(3,4-다이메틸-1-페닐-1H- 피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-1-(2- 메톡시에틸)-4- 페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1121] tert-부틸 3-(3-((3S,4R)-1-(2- 메톡시에틸)-4- 페닐피롤리딘-3-일)우레이도)-2- 페닐-4,6-다이하이드로피롤로[3,4- c]피라졸-5(2H)-카르복실레이트;
- [1122] 1-(3-아이소프로필-4-메틸-1- 페닐-1H-피라졸-5-일)-3- ((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)-4- 페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1123] 1-((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)-4- 페닐피롤리딘-3-일)-3-(2- 페닐-4,6-다이하이드로-2H-퓨로[3,4- c]피라졸-3-일)우레아;

- [1124] 1-((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-4,6-다이하이드로-2H-싸이에노[3,4-c]피라졸-3-일)우레아;
- [1125] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3,4-다이메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1126] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1127] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-아이소프로필-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1128] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1129] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1130] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-4,6-다이하이드로-2H-퓨로[3,4-c]피라졸-3-일)우레아;
- [1131] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-4,6-다이하이드로-2H-싸이에노[3,4-c]피라졸-3-일)우레아;
- [1132] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-4,6-다이하이드로-2H-퓨로[3,4-c]피라졸-3-일)우레아;
- [1133] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-4,6-다이하이드로-2H-싸이에노[3,4-c]피라졸-3-일)우레아;
- [1134] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3,4-다이메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1135] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1136] 1-(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1137] 1-((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(5-옥사이드-2-페닐-4,6-다이하이드로-2H-싸이에노[3,4-c]피라졸-3-일)우레아;
- [1138] 1-((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(1-메틸-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1139] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1-메틸-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1140] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1141] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1-메틸-3-(싸이오펜-2-일)-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1142] 1-((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1143] 1-((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(3-(메톡시메틸)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1144] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1-메틸-3-p-톨릴-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1145] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1-메틸-3-m-톨릴-1H-피라졸-5-일)우레아;

- [1146] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1-메틸-3-오-톨릴-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1147] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(3-메톡시페닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1148] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1149] 1-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1150] 1-((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(3-(4-메톡시페닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1151] 1-((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)-4-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)피롤리딘-3-일)-3-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1152] 1-((3S,4R)-4-(3-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1153] 1-((3S,4R)-4-(2,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1154] 1-((3S,4R)-4-(3-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1155] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1156] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(3-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1157] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1158] 1-((3S,4R)-4-(3-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1159] 1-(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1160] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1161] 1-(3-(4-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1162] 1-((3S,4R)-4-(2,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1163] 메틸 4-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤조에이트;
- [1164] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1-(2-하이드록시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1165] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(메톡시메틸)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1166] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(메톡시메틸)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1167] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1-메틸-3-(4-(메틸싸이오)페닐)-1H-피라졸-5-일)우레아;

- [1168] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3- (1,3-다이페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1169] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3- (3-(3-메톡시프로필)-4-메틸- 1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1170] 1-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-1- (2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(2-페닐-2,4,5,6- 테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1171] 1-(3,4-다이메틸-1-페닐-1H- 피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(4- 플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1172] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3- (3-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)- 1-메틸-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1173] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3- (4-메톡시-3-메틸-1-페닐- 1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1174] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3- (3-(하이드록시메틸)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1175] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3- (3-(2-하이드록시에틸)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1176] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3- (3-(2-메톡시에틸)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1177] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3- (3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H- 피라졸-5-일)우레아;
- [1178] 1-(3-(벤질옥시)-1-메틸-1H- 피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1179] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3- (3-(2-메톡시에톡시)-4-메틸- 1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1180] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3- (3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H- 피라졸-5-일)우레아;
- [1181] 트랜스-1-(3-에톡시-4-메틸-1- 페닐-1H-피라졸-5-일)-3-1-(2- 메톡시에틸)-4- 페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1182] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3- (3-메톡시-4-메틸-1-페닐- 1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1183] 1-(3-(사이아노메톡시)-4-메틸-1- 페닐-1H-피라졸-5-일)-3- ((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)- 1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1184] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로- 페닐)-1-(2-메톡시에틸) 피롤리딘-3-일)-3-(3-(4- 메톡시벤질옥시)-4-메틸- 1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1185] 1-((3S,4R)-4-(4- 플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-메톡시-4-메틸-1- 페닐-1H-피라졸- 5-일)우레아;
- [1186] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(2-플루오로에톡시)-4- 메틸-1-페닐-1H-피라졸- 5-일)우레아;
- [1187] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)-4-메틸-1- 페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1188] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3- (3-에톡시-1-페닐-1H-피라졸- 5-일)우레아;
- [1189] 1-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐- 1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4- (4-플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-

3-일)우레아;

- [1190] 1-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1191] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(2-하이드록시에톡시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1192] 1-(2-사이클로헥실-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1193] 1-((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(2-(피리딘-4-일)-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1194] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1-메틸-3-(5-메틸피라진-2-일)-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1195] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1,4-다이메틸-3-(5-메틸피라진-2-일)-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1196] 에틸 5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-1-페닐-1H-피라졸-4-카르복실레이트;
- [1197] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1-메틸-3-(피라진-2-일)-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1198] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-메톡시-1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1199] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-에톡시-1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1200] 1-((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-3-일)우레아 다이하이드로클로라이드;
- [1201] 1-(5-아세틸-2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-3-일)-3-((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1202] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-(하이드록시메틸)-3-(메톡시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1203] 4-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤조익 애시드;
- [1204] 4-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤즈아마이드;
- [1205] 4-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-N-메틸벤즈아마이드;
- [1206] 4-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드;
- [1207] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1208] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1-메틸-3-(4-(메틸설포닐)페닐)-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1209] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-플루오로-3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1210] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-플루오로-1-메틸-3-페닐-1H-피라

줄-5-일)우레아;

- [1211] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-플루오로-1,3-다이페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1212] 2-메톡시에틸 4-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤조에이트;
- [1213] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(5,5-다이옥사이드-2-페닐-4,6-다이하이드로-2H-싸이에노[3,4-c]피라졸-3-일)우레아;
- [1214] 1-(5,5-다이옥사이드-2-페닐-4,6-다이하이드로-2H-싸이에노[3,4-c]피라졸-3-일)-3-((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1215] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(5,5-다이옥사이드-2-페닐-4,6-다이하이드로-2H-싸이에노[3,4-c]피라졸-3-일)우레아;
- [1216] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-3-(2-(메틸설포닐)에톡시)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1217] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-(하이드록시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1218] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-((R)-2,3-다이하이드록시프로폭시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1219] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-((S)-2,3-다이하이드록시프로폭시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1220] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(2-하이드록시에톡시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아 하이드로클로라이드;
- [1221] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-((S)-2-하이드록시프로폭시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아 하이드로클로라이드;
- [1222] 1-((3R,4S)-4-하이드록시-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1223] 1-((3R,4S)-4-플루오로-1-(2-메톡시에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1224] 1-(트랜스-4-페닐-1-(2-(트라이플루오로메톡시)에틸)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1225] 1-(트랜스-1-(2-(메틸싸이오)에틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1226] 1-((3S,4R)-1-((S)-2-메톡시프로필)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1227] 1-((3,4-트랜스)-4-페닐-1-(4,4,4-트라이플루오로부틸)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1228] 1-((3S,4R)-1-(사이아노메틸)-4-(3,4-다이플루오로페닐)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1229] 1-((3S,4R)-1-(사이아노메틸)-4-(3,4-다이플루오로페닐)피롤리딘-3-일)-3-(3-(2-메톡시에톡시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1230] 1-((3,4-트랜스)-1-(사이아노메틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1231] 1-((3S,4R)-1-(사이아노메틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-

3-일)우레아;

- [1232] 2-((3R,4S)-3-페닐-4-(3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레이도)피롤리딘-1-일)아세트아마이드;
- [1233] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3,4-다이메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1234] 1-((트랜스)-1-(3,3,4,4,4-펜타플루오로부틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1235] 1-((트랜스)-1-에틸-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1236] 1-((트랜스)-4-페닐-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1237] 1-(3,4-다이메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((트랜스)-4-페닐-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1238] 1-(3-(2-메톡시에톡시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((트랜스)-4-페닐-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1239] 1-((트랜스)-4-페닐-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1240] 1-(3,4-다이메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-페닐-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1241] 1-(3-(2-메톡시에톡시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-페닐-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1242] 1-((3S,4R)-4-(3-플루오로페닐)-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1243] 1-(3,4-다이메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3-플루오로페닐)-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1244] 1-((3S,4R)-4-(3-플루오로페닐)-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(2-메톡시에톡시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1245] 1-((3S,4R)-4-(3-플루오로페닐)-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1246] 1-((3R,4S)-4-(3-플루오로페닐)-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1247] 1-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3R,3S)-4-(3-플루오로페닐)-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1248] 1-((트랜스)-1-(1,3-다이플루오로프로판-2-일)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1249] (트랜스)-tert-부틸 3-(3-메톡시페닐)-4-(3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레이도)피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [1250] 1-((트랜스)-4-(3-클로로페닐)-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1251] 1-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)-3-((트랜스)-4-(피리딘-2-일)-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1252] 1-((트랜스)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드

드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;

- [1253] 1-((트랜스)-4-(4-클로로페닐)-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1254] 1-((트랜스)-4-(2-클로로페닐)-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1255] 1-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)-3-((트랜스)-4-(피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1256] 1-((트랜스)-4-(2-플루오로페닐)-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1257] 1-((트랜스)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2,2-다이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1258] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(1H-피라졸-4-일)피롤리딘-3-일)-3-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1259] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(1H-피라졸-4-일)피롤리딘-3-일)-3-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1260] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(1H-피라졸-3-일)피롤리딘-3-일)-3-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1261] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)피롤리딘-3-일)-3-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1262] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)피롤리딘-3-일)-3-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1263] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(1H-피라졸-4-일)피롤리딘-3-일)-3-(3-((S)-2-하이드록시프로폭시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1264] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(1H-피라졸-4-일)피롤리딘-3-일)-3-(3-((R)-2,3-다이하이드록시프로폭시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1265] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로- 페닐)-1-(1H-피라졸-4-일)피롤리딘-3-일)-3-(3,4- 다이메틸-1-페닐-1H-피라졸- 5-일)우레아;
- [1266] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(1H-피라졸- 4-일)피롤리딘-3-일)-3-(3,4- 다이메틸-1-페닐-1H-피라졸- 5-일)우레아;
- [1267] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(1H-피라졸- 4-일)피롤리딘-3-일)-3-(3-(3- 메톡시프로필)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1268] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(1H-피라졸- 4-일)피롤리딘-3-일)-3-(3-(2- 메톡시에톡시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1269] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(1H-피라졸- 4-일)피롤리딘-3-일)-3-(3-(2- 하이드록시-2-메틸프로폭시)-4- 메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1270] 1-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐- 1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-1- (1-메틸-1H-피라졸-5-일)-4- 페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1271] 1-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐- 1H-피라졸-5-일)-3-((3R,4S)-1- (1-메틸-1H-피라졸-5-일)-4- 페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1272] 1-((3S,4R)-4-(3,5- 다이플루오로페닐)-1-(1-메틸-1H- 피라졸-5-일)피롤리딘-3-일)-3- (3-에톡시-4-메틸-1-페닐- 1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1273] 1-((3R,4S)-4-(3,5- 다이플루오로페닐)-1-(1-메틸-1H- 피라졸-5-일)피롤리딘-3-일)-3- (3-에톡시-4-메틸-1-페

닐- 1H-피라졸-5-일)우레아;

- [1274] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-페닐피롤리딘-3-일)-3-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1275] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시페닐)피롤리딘-3-일)-3-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1276] 1-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-1-(2-플루오로페닐)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1277] 1-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-1-(4-플루오로페닐)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1278] 1-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-1-(2-메틸페닐)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1279] 1-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-1-(2-메톡시페닐)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1280] 1-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-1-(2-클로로페닐)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1281] 1-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-페닐-1-(2-(트라이플루오로메톡시)페닐)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1282] 1-((3S,4R)-1-(2,6-다이플루오로페닐)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1283] 1-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-1-(2-메톡시피리딘-4-일)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1284] 1-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-1-(2-메톡시피리딘-3-일)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1285] 1-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-1-(2-에톡시피리딘-3-일)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1286] 1-(1',4-다이메틸-1-페닐-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)-3-((3S,4R)-1-(2-메톡시피리딘-3-일)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1287] 1-((3S,4R)-1-(2-메톡시피리딘-3-일)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-1,3-다이페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1288] 1-(4-브로모-1'-메틸-1-페닐-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)-3-((3S,4R)-1-(2-메톡시피리딘-3-일)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1289] 1-(4-브로모-1,3-다이페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-1-(2-메톡시피리딘-3-일)-4-페닐피롤리딘-3-일)우레아;
- [1290] 1-((3S,4R)-1-((1,2,3-싸이아다리아졸-4-일)메틸)-4-(3,4-다이플루오로페닐)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로 사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1291] 1-((3S,4R)-1-((1,2,3-싸이아다리아졸-4-일)메틸)-4-(3,4-다이플루오로페닐)피롤리딘-3-일)-3-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1292] 1-((3S,4R)-1-((1,2,3-싸이아다리아졸-4-일)메틸)-4-(3,4-다이플루오로페닐)피롤리딘-3-일)-3-(3-(사이아노메톡시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1293] 1-((3S,4R)-1-((1,2,3-싸이아다리아졸-4-일)메틸)-4-(3,4-다이플루오로페닐)피롤리딘-3-일)-3-(1',4-다이메틸-1-페닐-1H,11'-H-3,4'-바이피라졸-5-일)우레아;
- [1294] 1-((3S,4R)-1-((1,2,3-싸이아다리아졸-4-일)메틸)-4-(3,4-다이플루오로페닐)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-3-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1295] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-((1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1296] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(1,3-다이메톡시프로판-2-일)피롤리딘-3-일)-3-(3-에톡시-4-메틸-1-

페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;

- [1297] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(1-메톡시프로판-2-일)피롤리딘-3-일)-3-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1298] 1-((트랜스)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-(메틸아미노)에틸)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1299] 1-((트랜스)-1-((1H-이미다졸-2-일)메틸)-4-페닐피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1300] 메틸 3-메톡시-2-((트랜스)-3-페닐-4-(3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레이도)피롤리딘-1-일)프로파노에이트;
- [1301] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(1-메톡시프로판-2-일)피롤리딘-3-일)-3-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1302] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(1-하이드록시-3-메톡시프로판-2-일)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1303] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(3-하이드록시-1-메톡시-3-메틸부탄-2-일)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1304] 2-((3R,4S)-3-(3,4-다이플루오로페닐)-4-(3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레이도)피롤리딘-1-일)-3-메톡시프로파노익 애시드 하이드로클로라이드;
- [1305] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(1-하이드록시-3-메톡시프로판-2-일)피롤리딘-3-일)-3-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1306] 1-(4-클로로-1'-메틸-1-페닐-1H, 1' H-3,4'-바이피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(1-하이드록시-3-메톡시프로판-2-일)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1307] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-메톡시-1-페닐-4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1308] 1-(3-(2-플루오로에톡시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3R,4S)-4-페닐-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1309] 1-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3R,4S)-4-페닐-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1310] 1-(3-(사이아노메톡시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3R,4S)-4-페닐-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1311] 1-(1',4-다이메틸-1-페닐-1H, 1' H-3,4'-바이피라졸-5-일)-3-((3R,4S)-4-페닐-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1312] 1-(4-클로로-1'-메틸-1-페닐-1H,1' H-3,4'-바이피라졸-5-일)-3-((3R,4S)-4-페닐-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1313] 1-(3-(((S)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메톡시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3R,4S)-4-페닐-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1314] 1-(3-((R)-2,3-다이하이드록시프로폭시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3R,4S)-4-페닐-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1315] (R,S)1-((2 α ,3 β ,4 α)-2-메틸-4-페닐-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1316] (R,S)-1-((3-(3,4 α ,5 α)-5-메틸-4-페닐-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐-2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일)우레아;
- [1317] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-((S)-1,1,1-트라이플루오로-3-하이드록시프로판-2-일)피롤리딘-3-일)-

3-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;

- [1318] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-((S)-1,1,1-트라이플루오로-3-메톡시프로판-2-일)피롤리딘-3-일)-3-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1319] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-((S)-1,1,1-트라이플루오로-3-메톡시프로판-2-일)피롤리딘-3-일)-3-(3-((S)-2-하이드록시프로폭시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1320] 1-(4-클로로-1'-메틸-1-페닐-1H, 1' H-3,4'-바이피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-((R)-1,1,1-트라이플루오로-3-메톡시프로판-2-일)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1321] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-((R)-1,1,1-트라이플루오로-3-메톡시프로판-2-일)피롤리딘-3-일)-3-(3-((S)-2-하이드록시프로폭시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1322] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-메틸-4-(메틸싸이오)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1323] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(3-메톡시프로필)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1324] 1-(3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시에틸)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1325] 1-(3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시에틸)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1326] 1-(3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시에틸)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1327] 1-(3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시에틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1328] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(2-하이드록시에틸)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1329] 1-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(2-하이드록시에틸)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1330] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1331] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-((S)-2-하이드록시프로필)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1332] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-((R)-2-하이드록시프로필)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1333] 에틸 5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-3-카르복실레이트;
- [1334] 5-(3-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-N,4-다이메틸-1-페닐-1H-피라졸-3-카르복사마이드;
- [1335] 1-(트랜스-4-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1',4-다이메틸-1-페닐-1H,1'H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1336] 1-(트랜스-4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1',4-다이메틸-1-페닐-1H,1'H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1337] 1-(트랜스-4-(3-클로로-5-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1',4-다이메틸-1-페닐-1H,1'H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1338] 1-(트랜스-4-(3-클로로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1',4-다이메틸-1-페닐-1H,1'H-[3,4'-바이

이피라졸]-5-일)우레아;

- [1339] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-3-(5-메틸-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1340] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이하졸-5-일)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1341] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-1-페닐-3-(3-(트라이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이하졸-5-일)-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1342] 1-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-1-페닐-3-(3-(트라이플루오로메틸)-1,2,4-옥사다이하졸-5-일)-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1343] 5-(3-(트랜스-4-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-N,4-다이메틸-1-페닐-1H-피라졸-3-카르복스아마이드;
- [1344] 5-(3-(트랜스-4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-N,4-다이메틸-1-페닐-1H-피라졸-3-카르복스아마이드;
- [1345] 1-(트랜스-4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-3-(1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-4-일)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1346] 1-(트랜스-4-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-3-(1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-4-일)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1347] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1',4,5'-트라이메틸-1-페닐-1H,1'-H-[3,3'-바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1348] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1',4,5'-트라이메틸-1-페닐-1H,1'-H-[3,3'-바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1349] 1-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1',4,5'-트라이메틸-1-페닐-1H,1'-H-[3,3'-바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1350] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(2',4,5'-트라이메틸-1-페닐-1H,2'-H-[3,3'-바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1351] 1-(4-사이클로프로필-1'-메틸-1-페닐-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1352] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-아이소프로필-1'-메틸-1-페닐-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1353] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-에틸-1'-메틸-1-페닐-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1354] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1-(4-플루오로페닐)-1',4-다이메틸-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1355] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1-(3-플루오로페닐)-1',4-다이메틸-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1356] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1-(2-플루오로페닐)-1',4-다이메틸-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1357] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1-(3-클로로페닐)-1',4-다이메틸-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1358] 1-(1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1',4-다이메틸-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1359] 1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-1',4-다이메틸-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다

이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;

- [1360] 1-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)- 1-(2-메톡시에틸)피롤리딘- 3-일)-3-(1-(4-플루오로페닐)- 1' ,4-다이메틸-1H,1' H-[3,4' - 바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1361] 1-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)- 1-(2-메톡시에틸)피롤리딘- 3-일)-3-(1-(3-플루오로페닐)- 1' ,4-다이메틸-1H,1' H-[3,4' - 바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1362] 1-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)- 1-(2-메톡시에틸)피롤리딘- 3-일)-3-(1-(2-플루오로페닐)- 1' ,4-다이메틸-1H,1' H-[3,4' - 바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1363] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(1-(3-클로로페닐)-1' ,4- 다이메틸-1H,1' H-[3,4' - 바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1364] 1-(1-(3-클로로-4- 플루오로페닐)-1' ,4-다이메틸- 1H,1' H-[3,4' -바이피라졸]-5-일)- 3-((3S,4R)-4-(4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1365] 1-(1-(3-클로로-2- 플루오로페닐)-1' ,4-다이메틸- 1H,1' H-[3,4' -바이피라졸]-5-일)- 3-((3S,4R)-4-(4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1366] 1-((3S,4R)-4-(2,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(1' ,4-다이메틸-1-페닐- 1H,1' H-[3,4' -바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1367] 1-((3S,4R)-4-(3-사이아노페닐)- 1-(2-메톡시에틸)피롤리딘- 3-일)-3-(1' ,4-다이메틸-1- 페닐-1H,1' H-[3,4' - 바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1368] 1-((3S,4R)-4-(4-사이아노페닐)- 1-(2-메톡시에틸)피롤리딘- 3-일)-3-(1' ,4-다이메틸-1- 페닐-1H,1' H-[3,4' - 바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1369] 1-(1' ,4-다이메틸-1-페닐- 1H,1' H-[3,4' -바이피라졸]-5-일)- 3-((3S,4R)-1-(2- 메톡시에틸)-4-(p- 톨릴)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1370] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(4-메틸-1,3-다이페닐-1H- 피라졸-5-일)우레아;
- [1371] 1-((3S,4R)-4-(3,5- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(4-메틸-1,3-다이페닐-1H- 피라졸-5-일)우레아;
- [1372] 1-((3S,4R)-4-(3,4,5- 트라이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(4-메틸-1,3-다이페닐-1H- 피라졸-5-일)우레아;
- [1373] 1-((3S,4R)-4-(4- 플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(4-메틸-1,3-다이페닐-1H- 피라졸-5-일)우레아;
- [1374] 1-(4-브로모-3-메틸-1- 페닐-1H-피라졸-5-일)-3- 트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4-(1- 메틸-1H-피라졸-4-일)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1375] 1-(1' ,4-다이메틸-1-페닐- 1H,1' H-[3,4' -바이피라졸]-5-일)- 3-(트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4- (1-메틸-1H-피라졸-4-일)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1376] 1-(1' ,4-다이메틸-1-페닐- 1H,1' H-[3,4' -바이피라졸]-5-일)- 3-((트랜스-1-(2-메톡시에틸)- 4-(1,2,3-싸이아다리아졸-4-일)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1377] 1-(3-에톡시-4-메틸-1- 페닐-1H-피라졸-5-일)-3- (트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4- (3- (트라이플루오로메틸)페닐)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1378] 1-(3,4-다이메틸-1-페닐-1H- 피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-1-(2- 메톡시에틸)-4-(3- (트라이플루오로메틸)페닐)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1379] 1-((3S,4R)-4-(5-플루오로피리딘- 3-일)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(2-페닐-2,4,5,6- 테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸- 3-일)우레아;
- [1380] 1-((3R,4S)-4-(5-플루오로피리딘- 3-일)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(2-페닐-2,4,5,6- 테트라하이드

로사이클로펜타[c]피라졸- 3-일)우레아;

- [1381] 1-(3-(2-플루오로에톡시)-4- 메틸-1-페닐-1H-피라졸- 5-일)-3-((3S,4R)-4-(5- 플루오로피리딘-3-일)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1382] 1-(3-(2-플루오로에톡시)-4- 메틸-1-페닐-1H-피라졸- 5-일)-3-((3R,4S)-4-(5- 플루오로피리딘-3-일)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1383] 1-(트랜스-4-(5-플루오로피리딘-3-일)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(2-페닐-2,4,5,6- 테트라하이드로사 이클로펜타[c]피라졸- 3-일)우레아;
- [1384] 1-(트랜스-4-(5-클로로피리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸) 피롤리딘-3-일)-3-(3-에톡시-4- 메틸-1-페닐-1H-피라졸- 5-일)우레아;
- [1385] 1-(트랜스-4-(5-클로로피리딘-3-일)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(3,4-다이메틸-1-페닐-1H- 피라졸-5- 일)우레아;
- [1386] 1-(트랜스-4-(5-플루오로피리딘-3-일)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(4-메틸-1,3-다이페닐-1H- 피라졸- 5-일)우레아;
- [1387] 1-(1' ,4-다이메틸-1-페닐- 1H,1' H-[3,4' -바이피라졸]-5-일)- 3-(트랜스-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1388] 1-(1' ,4-다이메틸-1-페닐- 1H,1' H-[3,4' -바이피라졸]-5-일)- 3-((3S,4R)-4-(3-플루오로피리딘- 4-일)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1389] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(4-메틸-3-(1-메틸-1H- 1,2,4-트 라이아졸-3-일)-1-페닐- 1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1390] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(1' -(2-메톡시에틸)-4- 메틸- 1-페닐-1H,1' H-[3,4' - 바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1391] 1-(3-사이아노-4-메틸-1- 페닐-1H-피라졸-5-일)-3- ((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피 롤리딘-3-일)우레아;
- [1392] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(1' -(2-하이드록시에틸)-4- 메틸 -1-페닐-1H,1' H-[3,4' - 바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1393] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(4-메틸-3-(2-메틸-2H- 1,2,3-트 라이아졸-4-일)-1-페닐- 1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1394] 1-(3-브로모-4-메틸-1- 페닐-1H-피라졸-5-일)-3- ((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤 리딘-3-일)우레아;
- [1395] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(5-메틸-6-옥소-2-페닐- 2,4,5,6- 테트라하이드로피롤로[3,4- c]피라졸-3-일)우레아;
- [1396] 1-((3S,4R)-4-(3,5- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(5-메틸-6-옥소-2-페닐- 2,4,5,6- 테트라하이드로피롤로[3,4- c]피라졸-3-일)우레아;
- [1397] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(4-메틸-3-((5-메틸- 1,3,4-옥사 다이아졸-2-일)메톡시)-1-페닐-1H- 피라졸-5-일)우레아;
- [1398] 1-(4-클로로-3-에톡시-1- 페닐-1H-피라졸-5-일)-3- ((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피 롤리딘-3-일)우레아;
- [1399] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(3-에톡시-4-플루오로-1- 페닐- 1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1400] 1-(4-브로모-3-(2-하이드록시-2- 메틸프로폭시)-1-페닐-1H- 피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4- (3,4-다이플루오로페 니)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1401] 1-(4-클로로-3-(2-하이드록시-2- 메틸프로폭시)-1-페닐-1H- 피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4- (3,4-다이플루오로페

닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;

- [1402] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(3-((S)-2-하이드록시부톡시)-4- 메틸-1-페닐-1H-피라졸- 5-일)우레아;
- [1403] 에틸 2-((5-(3-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-4-메틸-1-페닐 - 1H-피라졸-3-일)옥시)아세테이트;
- [1404] 1-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)- 1-(2-메톡시에틸)피롤리딘- 3-일)-3-(3-(2-하이드록시-2- 메틸프로폭시)-4-메틸-1- 페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1405] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(3-(2-하이드록시-2- 메틸프로폭시)-4-메틸-1- 페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1406] 1-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)- 1-(2-메톡시에틸)피롤리딘- 3-일)-3-(3-((R)-2- 하이드록시프로폭시)-4-메틸-1- 페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1407] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(3-((R)-2-하이드록시프로폭시)-4-메틸-1-페닐-1H- 피라졸-5-일)우레아;
- [1408] 1-((3S,4R)-4-(3,5- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(3-((R)-2-하이드록시프로폭시)-4-메틸-1-페닐-1H- 피라졸-5-일)우레아;
- [1409] 1-((3S,4R)-4-(3,5- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(4-메틸-1-페닐-3-((R)- 3,3,3-트라이플루오로-2- 하이드록시프로폭시)-1H-피라졸- 5-일)우레아;
- [1410] 1-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)- 1-(2-메톡시에틸)피롤리딘- 3-일)-3-(3-((S)-2- 하이드록시프로폭시)-4-메틸-1- 페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1411] 1-((3S,4R)-4-(3,5- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(4-메틸-1-페닐-3-((S)- 3,3,3-트라이플루오로-2- 하이드록시프로폭시)-1H-피라졸- 5-일)우레아;
- [1412] 1-(4-클로로-3-(2-하이드록시-2- 메틸프로폭시)-1-페닐-1H- 피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4- (3,5-다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1413] 1-(4-클로로-3-(2-하이드록시-2- 메틸프로폭시)-1-페닐-1H- 피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(4- 플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1414] 1-(4-클로로-3-((R)-2- 하이드록시프로폭시)-1-페닐- 1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4- (3,4-다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1415] 1-(4-클로로-3-((R)-2- 하이드록시프로폭시)-1-페닐- 1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4- (3,5-다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1416] 1-(4-클로로-3-((R)-2- 하이드록시프로폭시)-1-페닐- 1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4- (4-플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1417] 1-(4-브로모-3-((R)-2- 하이드록시프로폭시)-1-페닐- 1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4- (3,4-다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1418] 1-(4-브로모-3-((R)-2- 하이드록시프로폭시)-1-페닐- 1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4- (3,5-다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1419] 1-(4-브로모-3-((R)-2- 하이드록시프로폭시)-1-페닐- 1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4- (4-플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1420] 1-((3S,4R)-4-(3,5- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(3-((R)-2-하이드록시부톡시)-4- 메틸-1-페닐-1H-피라졸- 5-일)우레아;
- [1421] 1-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)- 1-(2-메톡시에틸)피롤리딘- 3-일)-3-(3-((R)-2- 하이드록시부톡시)-4-메틸-1- 페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1422] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(3-((R)-2-하이드록시부톡시)-4-

메틸-1-페닐-1H-피라졸- 5-일)우레아;

- [1423] 에틸 4-브로모-5-(3-((3S,4R)- 4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-1-페닐-1H- 피라졸-3-카르복실레이트;
- [1424] 1-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)- 1-(2-메톡시에틸)피롤리딘- 3-일)-3-(1' -(2-메톡시에틸)- 4-메틸-1-페닐-1H,1' H- [3,4' -바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1425] 1-((3S,4R)-4-(3-플루오로페닐)- 1-(2-메톡시에틸)피롤리딘- 3-일)-3-(1' -(2-메톡시에틸)- 4-메틸-1-페닐-1H,1' H- [3,4' -바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1426] 1-((3S,4R)-4-(3-플루오로페닐)- 1-(2-메톡시에틸)피롤리딘- 3-일)-3-(4-메틸-3-(2-메틸- 2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-1- 페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1427] 1-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)- 1-(2-메톡시에틸)피롤리딘- 3-일)-3-(4-메틸-3-(2-메틸- 2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-1- 페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1428] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(4-메틸-3-(2- 모르폴리노에톡시)-1-페닐- 1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1429] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(3-(2-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)에톡시)-4-메틸-1-페닐- 1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1430] tert-부틸 4-(2-((5-(3-((3S,4R)- 4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-4-메틸-1-페닐- 1H-피라졸-3-일)옥시)에틸)피페라진-1- 카르복실레이트;
- [1431] 트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4- 페닐피롤리딘-3-일)-3-(2- 페닐-2H-인다졸-3-일)우레아;
- [1432] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(2-페닐-2H-인다졸-3-일)우레아;
- [1433] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(4-메틸-3-((1-메틸-1H- 1,2,4-트리아졸-3-일)메톡시)-1- 페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1434] 1-((3S,4R)-4-(3,5- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(3-((R)-2,2-다이메틸-1,3- 다이옥솔란-4-일)메톡시)-4- 메틸-1-페닐-1H-피라졸- 5-일)우레아;
- [1435] 1-((3S,4R)-4-(3,5- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(3-(((S)-2,2-다이메틸-1,3- 다이옥솔란-4-일)메톡시)-4- 메틸-1-페닐-1H-피라졸- 5-일)우레아;
- [1436] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(3-에톡시-4-메틸-1- (피라진-2-일)-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1437] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(2-(피리다진-4-일)-2,4,5,6- 테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸- 3-일)우레아;
- [1438] 5-(3-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-4-메틸-1-페닐- 1H-피라졸-3-일 다이메틸카르바메이트;
- [1439] 5-(3-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-4-메틸-1-페닐- 1H-피라졸-3-일 모르폴린-4- 카르복실레이트;
- [1440] 1-(3-(((S)-2,2-다이메틸-1,3- 다이옥솔란-4-일)메톡시)-4- 메틸-1-페닐-1H-피라졸- 5-일)-3-((3S,4R)-1-(2- 메톡시에틸)-4-(3,4,5- 트라이플루오로페닐)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1441] 1-(3-(((R)-2,2-다이메틸-1,3- 다이옥솔란-4-일)메톡시)-4- 메틸-1-페닐-1H-피라졸- 5-일)-3-((3S,4R)-1-(2- 메톡시에틸)-4-(3,4,5- 트라이플루오로페닐)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1442] 1-(3-((S)-2-(tert- 부틸다이메틸실릴옥시)프로폭시)- 4-메틸-1-페닐-1- 피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-1-(2- 메톡시에틸)-4-(3,4,5- 트라이플루오로페닐)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1443] 1-(3-(2-하이드록시-2- 메틸프로폭시)-4-메틸-1- 페닐-1H-피라졸-5-일)-3- ((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)- 4-(3,4,5- 트라이플루오로페닐)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1444] 1-(3-((S)-2-(tert- 부틸다이메틸실릴옥시)-3- 메톡시프로폭시)-4-메틸-1- 페닐-1H-피라졸-5-일)-3- ((3S,4R)-

4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;

- [1445] 1-(4-클로로-3-(메톡시-메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1446] 1-(4-브로모-3-(메톡시-메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1447] 1-(4-클로로-3-(메톡시-메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1448] 1-(4-브로모-3-(메톡시-메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1449] 1-(4-클로로-3-(메톡시-메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1450] 1-(4-브로모-3-(메톡시-메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1451] 1-(4-클로로-3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시에틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1452] 1-(4-클로로-3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시에틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1453] 1-(4-클로로-3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시에틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1454] 1-(4-클로로-3-((S)-2-하이드록시프로필)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1455] 1-(4-클로로-3-((R)-2-하이드록시프로필)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1456] 1-(4-브로모-3-((R)-2-하이드록시프로필)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1457] 1-(4-클로로-3-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1458] 1-(4-클로로-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이하졸-5-일)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1459] 1-(4-브로모-3-(2-사이아노프로판-2-일)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1460] 1-(4-클로로-3-(2-사이아노프로판-2-일)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1461] 1-(4-브로모-1'-메틸-1-페닐-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1462] 1-(4-브로모-1'-메틸-1-페닐-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1463] 1-(4-브로모-1'-메틸-1-페닐-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)-3-((3-4-(4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1464] 1-(4-클로로-1'-메틸-1-페닐-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1465] 1-(4-클로로-1'-메틸-1-페닐-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-

(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;

- [1466] 1-(4-클로로-1'-메틸-1-페닐-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)-3-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1467] 1-(4-클로로-1'-메틸-1-페닐-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)-3-((3S,4R)-4-페닐-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1468] 1-(4-클로로-1,3-다이페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1469] 1-(4-브로모-1,3-다이페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1470] 1-(4-브로모-1,3-다이페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1471] 1-(4-클로로-3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1472] 1-(4-브로모-3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1473] 1-(4-클로로-1'-메틸-1-페닐-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)-3-((3S,4R)-4-(5-플루오로피리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1474] 1-(4-플루오로-1'-메틸-1-페닐-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)-3-((3S,4R)-4-(5-플루오로피리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1475] 1-(4-브로모-3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-트랜스-4-(5-플루오로피리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1476] 1-(4-브로모-3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-트랜스-4-(5-플루오로피리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1477] 1-(4-브로모-1,3-다이페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(트랜스-4-(5-플루오로피리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1478] 1-(4-클로로-1,3-다이페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(트랜스-4-(5-플루오로피리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1479] 1-(4-브로모-3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(트랜스-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1480] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-플루오로-1'-메틸-1-페닐-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1481] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-플루오로-1'-메틸-1-페닐-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1482] 1-(4-브로모-1'-메틸-1-페닐-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)-3-((3S,4R)-4-(5-플루오로피리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1483] 1-(1',4-다이메틸-1-페닐-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)-3-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1484] 1-(1',4-다이메틸-1-페닐-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1485] 1-(1',4-다이메틸-1-페닐-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1486] 1-(1',4-다이메틸-1-페닐-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메

톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;

- [1487] 1-(1', 4-다이메틸-1-페닐-1H, 1' H-[3, 4' -바이피라졸]-5-일)-3-((3S, 4R)-4-(플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1488] 1-((3S, 4R)-4-(3, 4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1' -(4-메톡시벤질)-4-메틸-1-페닐-1H, 1' H-[3, 4' -바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1489] 1-((3S, 4R)-4-(3, 4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1' -(4-메톡시벤질)-4-메틸-1-페닐-1H, 1' H-[3, 4' -바이피라졸]-5-일)우레아 트라이플루오로아세테이트;
- [1490] 2-(4-클로로-5-(3-((3S, 4R)-4-(3, 4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)에틸 아세테이트;
- [1491] 1-(4-클로로-3-(2-하이드록시에틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S, 4R)-4-(3, 4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1492] 1-((3S, 4R)-4-(3, 4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(시스-3-하이드록시사이클로부틸)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1493] 1-((3S, 4R)-4-(3, 4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(트랜스-3-하이드록시사이클로부틸)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1494] 1-(4-클로로-3-(시스-3-하이드록시사이클로부틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S, 4R)-4-(3, 4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1495] 1-(4-클로로-3-((1r, 3S)-3-하이드록시사이클로부틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(트랜스-4-(3, 4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1496] 1-((3S, 4R)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(시스-3-하이드록시사이클로부틸)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1497] 1-((3S, 4R)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(트랜스-3-하이드록시사이클로부틸)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1498] 1-((3S, 4R)-4-(3, 5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(시스-3-하이드록시사이클로부틸)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1499] 1-((3S, 4R)-4-(3, 5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(트랜스-3-하이드록시사이클로부틸)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1500] 5-(3-((3S, 4R)-4-(3, 4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-3-카르복실릭 애시드;
- [1501] 5-(3-((3S, 4R)-4-(3, 4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-N, 4-다이메틸-1-페닐-1H-피라졸-3-카르복스아마이드;
- [1502] 5-(3-((3S, 4R)-4-(3, 4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-N, N, 4-트라이메틸-1-페닐-1H-피라졸-3-카르복스아마이드;
- [1503] 5-(3-((3S, 4R)-4-(3, 4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-N-에틸-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-3-카르복스아마이드;
- [1504] 5-(3-((3S, 4R)-4-(3, 4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-N-아이소프로필-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-3-카르복스아마이드;
- [1505] 5-(3-((3S, 4R)-4-(3, 4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-3-카르복스아마이드;
- [1506] 1-((3S, 4R)-4-(3, 5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-에톡시-4-(하이드록시메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1507] 1-((3S, 4R)-4-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1', 4-다이메틸-1-페닐-1H, 1' H-

3,4'-바이피라졸-5-일)우레아;

- [1508] 1-((3S,4R)-4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1',4-다이메틸-1-페닐-1H,1'-H-3,4'-바이피라졸-5-일)우레아;
- [1509] 1-((3S,4R)-4-(3-클로로-5-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1',4-다이메틸-1-페닐-1H,1'-H-3,4'-바이피라졸-5-일)우레아;
- [1510] 2-((3R,4S)-3-(3,4-다이플루오로페닐)-4-(3-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레이도)피롤리딘-1-일)아세트레이트;
- [1511] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로필)피롤리딘-3-일)-3-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1512] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-하이드록시프로필)피롤리딘-3-일)-3-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1513] 1-((3S,4R)-1-(2-사이아노에틸)-4-(3,4-다이플루오로페닐)피롤리딘-3-일)-3-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1514] 2-((3R,4S)-3-(3,4-다이플루오로페닐)-4-(3-(3-에톡시-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레이도)피롤리딘-1-일)-N-메틸아세트아마이드;
- [1515] 1-(1-사이클로헥실-3,4-다이메틸-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1516] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로폭시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1517] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-1-페닐-3-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1518] 1-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-1-페닐-3-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1519] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-1-페닐-3-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1520] 1-(3-(2,2-다이플루오로에톡시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1521] 1-(4-클로로-1-페닐-3-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1522] 1-(4-클로로-1-페닐-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1523] 1-(4-클로로-1-페닐-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1524] 1-(4-클로로-1-페닐-3-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1525] 1-(4-브로모-1-페닐-3-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1526] 1-(4-브로모-1-페닐-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1527] 1-(4-클로로-3-페닐-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1528] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-1-페닐-3-(피리딘-3-일)-

1H-피라졸-5-일)우레아;

- [1529] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-1-페닐-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1530] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-1-페닐-3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1531] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(5-플루오로피리딘-3-일)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1532] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(5-플루오로피리딘-3-일)-4-메틸-1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1533] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1',4-다이메틸-1-페닐-1H,1' H-[3,3'-바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1534] 1-(1',4-다이메틸-1-페닐-1H,1' H-[3,3'-바이피라졸]-5-일)-3-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1535] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1',4-다이메틸-1-페닐-1H,1' H-[3,3'-바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1536] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(2',4-다이메틸-1-페닐-1H,2' H-[3,3'-바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1537] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1-(5-플루오로피리딘-3-일)-1',4-다이메틸-1H,1' H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1538] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1',4-다이메틸-1-(5-메틸피리딘-3-일)-1H,1' H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1539] 1-(1-(5-클로로피리딘-3-일)-1',4-다이메틸-1H,1' H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1540] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-1-페닐-1'-(2,2,2-트라이플루오로-1-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)에틸)-1H,1' H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1541] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-1-페닐-1'-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1H,1' H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1542] 1-(1'-(사이클로프로필메틸)-4-메틸-1-페닐-1H,1' H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1543] 1-(1'-(사이클로프로페인카르보닐)-4-메틸-1-페닐-1H,1' H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1544] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-1'-(메틸설폰일)-1-페닐-1H,1' H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1545] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1'-아이소프로필-4-메틸-1-페닐-1H,1' H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1546] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-1-페닐-3-(피리미딘-5-일)-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1547] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-3-(1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-4-일)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1548] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-3-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1549] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1',4,5'-트라이메틸-1-페닐-

1H, 1' H-[3,4' -바이피라졸]-5-일)우레아;

- [1550] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3- (1' ,3' ,4-트라이메틸-1-페닐-1H,1' H-[3,4' -바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1551] 1-(1' -사이클로프로필-4-메틸-1- 페닐-1H,1' H-[3,4' -바이피라졸]- 5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1552] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3- (4-메틸-3-(2-메틸싸이아졸-5-일)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1553] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3- (4-메틸-3-(2-메틸피리미딘-5-일)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1554] 1-(3-(2-아미노피리미딘-5-일)-4- 메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1555] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3- (3-(2,4-다이메틸싸이아졸-5-일)-4- 메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1556] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3- (3-(2,6-다이메틸피리딘-4-일)-4- 메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1557] 1-(3-(6-아미노피리딘-3-일)-4- 메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1558] 1-(3-브로모-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1559] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-3-(6-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1560] 1-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1' -아이소프로필-4-메틸-1-페닐-1H,1' H-[3,4' -바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1561] 1-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-3-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1562] 1-(3-브로모-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3R,4S)-4-페닐-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1563] 1-(4-메틸-3-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3R,4S)-4-페닐-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1564] 1-(3-(2-아미노피리미딘-5-일)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3R,4S)-4-페닐-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)우레아 비스(2,2,2-트라이플루오로아세테이트);
- [1565] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1' -에틸-4-메틸-1-페닐-1H,1' H-[3,4' -바이피라졸]-5-일)우레아;
- [1566] 1-(1' -에틸-4-메틸-1-페닐-1H,1' H-[3,4' -바이피라졸]-5-일)-3-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1567] 5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-3-일 트라이플루오로메탄설포네이트;
- [1568] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(2-메톡시피리미딘-5-일)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1569] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(2-(다이메틸아미노)피리미딘-5-일)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1570] 1-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(2-메톡시피리미딘-5-일)-4-메틸-1-페닐

-1H-피라졸-5-일)우레아;

- [1571] 1-(3-(2-(다이메틸아미노)피리미딘-5-일)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1572] 1-(1'-에틸-4-메틸-1-페닐-1H,1' H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1573] 1-((3S,4R)-4-(3-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-3-(1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-4-일)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1574] 1-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-3-(1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-4-일)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1575] 1-(3-사이클로프로필-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1576] 1-(3-사이클로프로필-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1577] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(1-아이소프로필-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1578] 1-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(1-아이소프로필-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1579] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-((S)-2-하이드록시프로폭시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아 다이하이드로클로라이드;
- [1580] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-1-페닐-3-(2-(피페라진-1-일)에톡시)-1H-피라졸-5-일)우레아 트라이하이드로클로라이드;
- [1581] 1-(3-(벤질옥시)-4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1582] 2-((5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-3-일)옥시)아세트 에시드;
- [1583] 2-((5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-3-일)옥시)-N-에틸아세트아마이드;
- [1584] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-에틸-3-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1585] 1-(3-(2-아미노에톡시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1586] N-(2-((5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-3-일)옥시)에틸)메탄설폰아마이드;
- [1587] N-(2-((5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-3-일)옥시)에틸)아세트아마이드;
- [1588] 1-(3-(2-(4-아세트피페라진-1-일)에톡시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1589] 2-((5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-3-일)옥시)아세트아마이드;
- [1590] N-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-3-에톡시-1-페닐-1H-피라졸-4-일)-2,2,2-트라이플루오로아세트아마이드;
- [1591] 1-(4-아미노-3-에톡시-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리

딘-3-일)우레아;

- [1592] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-에톡시-4-(2-하이드록시에틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1593] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아 트라이하이드로클로라이드;
- [1594] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-3-(2-모르폴리노-2-옥소에톡시)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1595] 4-브로모-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-1-페닐-1H-피라졸-3-카르복실릭 에시드;
- [1596] 4-브로모-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-N-메틸-1-페닐-1H-피라졸-3-카르복스아마이드;
- [1597] 4-브로모-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-N-메톡시-1-페닐-1H-피라졸-3-카르복스아마이드;
- [1598] 1-(4-클로로-1'-(2-메톡시에틸)-1-페닐-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1599] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-((S)-2,3-다이하이드록시프로폭시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1600] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-((R)-2,3-다이하이드록시프로폭시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1601] 1-(3-((R)-2,3-다이하이드록시프로폭시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)-4-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1602] 1-(3-((S)-2,3-다이하이드록시프로폭시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)-4-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1603] 1-(3-((S)-2-하이드록시프로폭시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)-4-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1604] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-((S)-2-하이드록시-3-메톡시프로폭시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1605] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-((R)-2-하이드록시-3-메톡시프로폭시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1606] 1-(3-((S)-2-하이드록시-3-메톡시프로폭시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)-4-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1607] 1-(3-((R)-2-하이드록시-3-메톡시프로폭시)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)-4-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1608] 1-(4-브로모-1,1'-다이메틸-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1609] 1-(4-클로로-1,1'-다이메틸-1H,1'-H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1610] 1-(4-클로로-1-페닐-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1611] Tert-부틸 4-(4-클로로-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트;
- [1612] 1-(4-클로로-1-페닐-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-1-

(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;

- [1613] 1-(4-클로로-3-(3,5- 다이메틸아이속사줄-4-일)-1- 페닐-1H-피라졸-5-일)-3- ((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)- 1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1614] (R)-tert-부틸 2-(4-클로로-5-(3- ((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)- 1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-1-페닐-1H-피라졸- 3-일)피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [1615] (S)-tert-부틸 2-(4-클로로-5-(3- ((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)- 1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-1-페닐-1H-피라졸- 3-일)피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [1616] 1-(4-브로모-1-페닐-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)- 1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1617] Tert-부틸 4-(4-브로모-5-(3- ((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-1-페닐-1H- 피라졸-3-일)피페리딘-1- 카르복실레이트;
- [1618] 1-(4-브로모-1-페닐-3- (테트라하이드로-2H-피란-4-일)- 1H-피라졸-5-일)-3- ((3S,4R)-4-(4- 플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1619] 1-(4-브로모-3-(3,5- 다이메틸아이속사줄-4-일)-1- 페닐-1H-피라졸-5-일)-3- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1620] (R)-tert-부틸 2-(4-브로모- 5-(3-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-1-페닐-1H- 피라졸-3-일)피롤리딘-1- 카르복실레이트;
- [1621] tert-부틸 4-((4-브로모-5-(3- ((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-1-페닐-1H- 피라졸-3-일)메톡시)피페리딘-1- 카르복실레이트;
- [1622] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1-페닐-3-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-5-일)우레아 다이하이드로클로라이드;
- [1623] 1-(4-클로로-1-페닐-3- (피페리딘-4-일)-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아 다이하이드로클로라이드;
- [1624] 1-(4-브로모-1-페닐-3- (피페리딘-4-일)-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아 다이하이드로클로라이드;
- [1625] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(4-메틸-1-페닐-3-((R)- 피롤리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일)우레아 다이하이드로클로라이드;
- [1626] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(4-메틸-1-페닐-3-((S)- 피롤리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일)우레아 다이하이드로클로라이드;
- [1627] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(4-클로로-1-페닐-3-((R)- 피롤리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일)우레아 다이하이드로클로라이드;
- [1628] 1-((3S,4R)-4-(3,5- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(4-메틸-1-페닐-3-((S)- 피롤리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일)우레아 다이하이드로클로라이드;
- [1629] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(4-클로로-1-페닐-3-((S)- 피롤리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일)우레아 다이하이드로클로라이드;
- [1630] 1-(4-브로모-1-페닐-3-((R)- 피롤리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아 다이하이드로클로라이드;
- [1631] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(1-페닐-3-((피페리딘-4-일옥시)메틸)-1H-피라졸-5-일)우레아 다이하이드로클로라이드;
- [1632] 1-(4-클로로-1-페닐-3- ((피페리딘-4-일옥시)메틸)- 1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4- (3,4-다이플루오로페닐)- 1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아 다이하이드로클로라이드;
- [1633] 1-(4-브로모-1-페닐-3- ((피페리딘-4-일옥시)메틸)- 1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4- (3,4-다이플루오로페닐)-

1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아 다이하이드로클로라이드;

- [1634] 1-(4-브로모-3-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1635] 1-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)-4-브로모-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1636] 1-(4-클로로-1-페닐-3-(1-(트라이플루오로메틸설포닐)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아 다이하이드로클로라이드;
- [1637] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-3-((R)-1-(메틸설포닐)피롤리딘-2-일)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1638] 1-(3-((R)-1-아세틸피롤리딘-2-일)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1639] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-3-((R)-1-메틸피롤리딘-2-일)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아 다이하이드로클로라이드;
- [1640] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-3-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아 다이하이드로클로라이드;
- [1641] 1-(4-브로모-3-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일옥시)메틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1642] 1-(3-((1-아세틸피페리딘-4-일옥시)메틸)-4-브로모-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1643] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-(4-아이소프로필-5-옥소-4,5-다이하이드로-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-4-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1644] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-3-(4-메틸-5-옥소-4,5-다이하이드로-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1645] 1-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-1-페닐-3-(피라진-2-일옥시)-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1646] 1-((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)-4-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-3-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1647] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-메톡시-1-페닐-4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1648] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-메톡시-1-페닐-4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1649] 1-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-메톡시-1-페닐-4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1650] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-메톡시-1-페닐-4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)우레아;
- [1651] 1-((트랜스)-4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-5-옥소-2-페닐-2,5-다이하이드로-1H-피라졸-3-일)우레아;
- [1652] 1-((트랜스)-4-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-5-옥소-2-페닐-2,5-다이하이드로-1H-피라졸-3-일)우레아;
- [1653] 1-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-5-옥소-2-페닐-2,5-다이하이드로-1H-피라졸-3-일)우레아;
- [1654] 1-((3S,4R)-1-(2-메톡시에틸)-4-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-5-옥소-2-페닐-2,5-

다이하이드로-1H-피라졸-3-일)우레아;

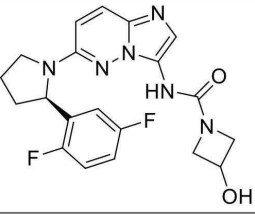
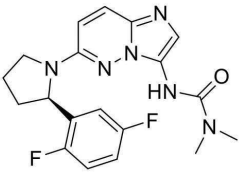
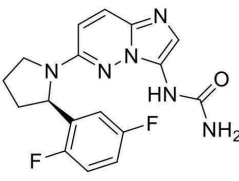
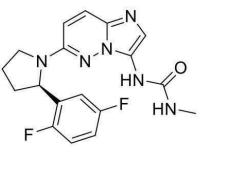
- [1655] 1-((3S,4R)-4-(3-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-5-옥소-2-페닐-2,5-다이하이드로-1H-피라졸-3-일)우레아;
- [1656] 1-((트랜스)-4-(3-클로로-5-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-5-옥소-2-페닐-2,5-다이하이드로-1H-피라졸-3-일)우레아;
- [1657] 1-(4-사이아노-3-메톡시-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1658] 1-((3S,4R)-4-(3-클로로-5-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-5-옥소-2-페닐-2,5-다이하이드로-1H-피라졸-3-일)우레아;
- [1659] 1-(4-사이아노-1-페닐-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1660] 1-(4-사이아노-5-옥소-2-페닐-2,5-다이하이드로-1H-피라졸-3-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레아;
- [1661] 5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-3-메톡시-1-페닐-1H-피라졸-4-카르복스아마이드;
- [1662] 5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-카르복스아마이드;
- [1663] 5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-3-에틸-1-페닐-1H-피라졸-4-카르복스아마이드;
- [1664] 5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-1-페닐-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아마이드;
- [1665] 5-(3-((트랜스)-4-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-카르복스아마이드;
- [1666] 5-(3-((트랜스)-4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-카르복스아마이드;
- [1667] 5-(3-((트랜스)-4-(3-클로로-5-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-카르복스아마이드;
- [1668] 5-(3-((3S,4R)-4-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-카르복스아마이드;
- [1669] 5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-1-페닐-1H-피라졸-4-카르복스아마이드;
- [1670] 5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)우레이도)-1-페닐-1H-피라졸-4-카르복스아마이드;
- [1671] 1-(4-브로모-3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)구아니딘 다이하이드로클로라이드;
- [1672] 1-(4-브로모-3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)싸이오우레아;
- [1673] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-3-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)싸이오우레아;
- [1674] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1',4'-다이메틸-1-페닐-1H,1'-H-3,4'-바이피라졸-5-일)싸이오우레아;
- [1675] 1-((3S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1',4'-다이메틸-1-페닐-1H,1'-H-3,4'-바

이피라졸-5-일)싸이오우레아;

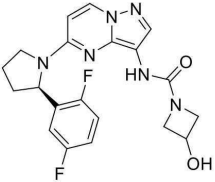
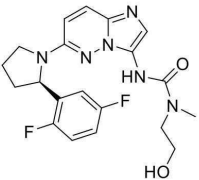
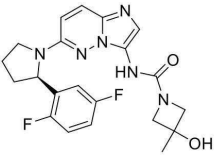
- [1676] 트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4- 페닐피롤리딘-3-일)-3-(2- 페닐피라졸로[1,5-a]피리딘- 3-일)우레아;
- [1677] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(2-페닐피라졸로[1,5- a]피리딘- 3-일)우레아;
- [1678] 트랜스-1-(2-메톡시에틸)-4- 페닐피롤리딘-3-일)-3- (피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)우레아;
- [1679] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)우 레아;
- [1680] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)- 3-(5-메틸-3-페닐-1- (피라진-2- 일)-1H-피라졸-4-일)우레아;
- [1681] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3- (1,5-다이메틸-3-페닐-1H- 피라졸 -4-일)우레아;
- [1682] 1-((3S,4R)-4-(3,5- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3- (1,5-다이메틸-3-페닐-1H- 피라졸 -4-일)우레아;
- [1683] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3- (1-아이소프로필-5-메틸-3-페닐- 1H-피라졸-4-일)우레아;
- [1684] 1-((3S,4R)-4-(3,5- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3- (1-아이소프로필-5-메틸-3-페닐- 1H-피라졸-4-일)우레아;
- [1685] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3- (5-메틸-3-페닐-1-(2,2,2- 트라이 플루오로에틸)-1H-피라졸-4- 일)우레아;
- [1686] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3- (1-에틸-5-메틸-3-페닐-1H- 피라 졸-4-일)우레아;
- [1687] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3- (1-에틸-3-메틸-5-페닐-1H- 피라 졸-4-일)우레아;
- [1688] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3- (1-메틸-5-페닐-3- (트라이플루오 로메틸)-1H-피라졸-4-일)우레아;
- [1689] 1-((3S,4R)-4-(3,4- 다이플루오로페닐)-1-(2- 메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3- (1-메틸-3-페닐-5- (트라이플루오 로메틸)-1H-피라졸-4-일)우레아;
- [1690] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-일)우 레아;
- [1691] 1-((3S,4R)-4-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(1-페닐-3-(트라이플루오로메틸)- 1H-피라졸-4-일)우레아;
- [1692] 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.
- [1693] 일부 구체예들에서, Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다:
- [1694] 5-클로로-N⁴-(5-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-N²-(1-페닐에틸)피리미딘-2,4-다이아민;
- [1695] 5-브로모-N⁴-(3-에틸-1H-피라졸-5-일)-N²-(1-페닐에틸) 피리미딘-2,4-다이아민;
- [1696] N⁴-(3-tert-부틸-1H-피라졸-5-일)-5-클로로-N²-(1-페닐에틸)피리미딘-2,4-다이아민;
- [1697] N⁴-(3-사이클로프로필-1H-피라졸-5-일)-N²-(1-페닐에틸)- 5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2,4-다이아민;
- [1698] 5-브로모-N⁴-(3-사이클로프로필-1H-피라졸-5-일)-N²-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에틸]피리미딘-2,4-다이아민;

- [1699] 5-브로모-N⁴-(3-사이클로프로필-1H-피라졸-5-일)-N²-[(1S)-1-페닐프로필]피리미딘-2,4-다이아민;
- [1700] 5-브로모-N⁴-(3-사이클로프로필-1H-피라졸-5-일)-N²-[(1S)-1-(4-나이트로페닐)에틸]피리미딘-2,4-다이아민;
- [1701] (2R)-2-({5-브로모-4-[(3-사이클로프로필-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-2일}아미노)-2-페닐에탄올;
- [1702] 5-브로모-N⁴-(5-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-N²-(1-페닐에틸)피리미딘-2,4-다이아민;
- [1703] 5-클로로-N⁴-(5-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-N²-(1-페닐프로필)피리미딘-2,4-다이아민;
- [1704] 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.
- [1705] 일부 구체예들에서, Trk 억제제는 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염이다.

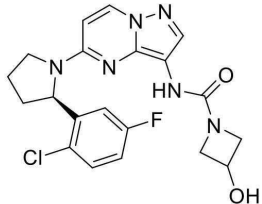
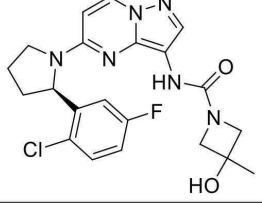
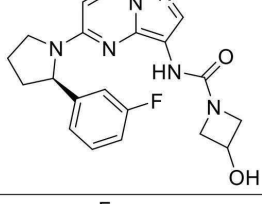
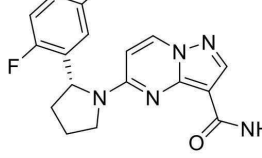
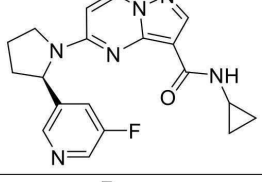
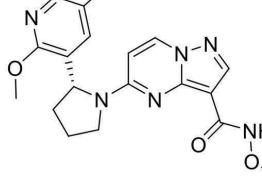
표 5. 예시적인 Trk 억제제들

화합물 번호	화합물 구조	화합물 명칭
1		(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드
2		(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아
3		(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아
4		(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아

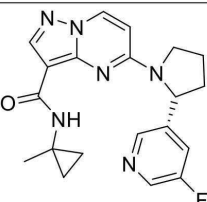
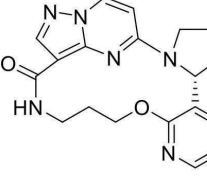
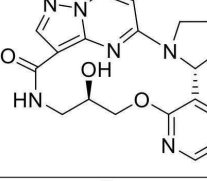
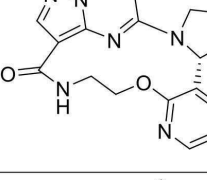
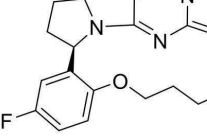
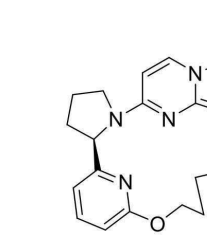
[1706]

5		(R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드
6		(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아
7		(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드
8		(R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아

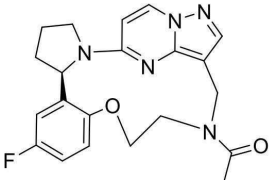
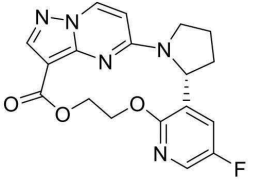
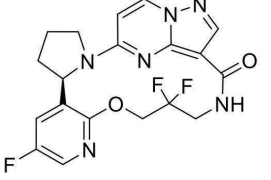
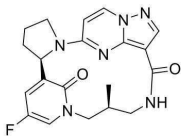
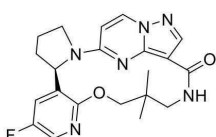
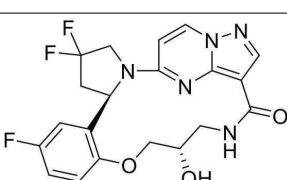
[1707]

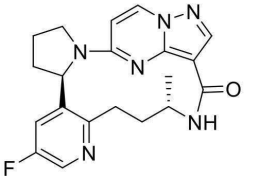
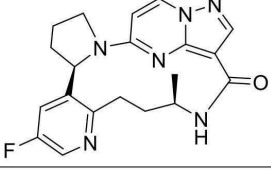
9		(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드
10		(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드
11		(R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드
12		(R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드
13		(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드
14		(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드

[1708]

15		(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드
16		(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온
17		(6R,15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 11, 17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11, 19(26),20,23-헵타엔-18-온
18		(6R)-9-플루오로-13-옥사-2,11,18,22,23,26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{23,27}]-헵타코사-1(26),7,9,11,20(27),21,24-헵타엔-19-온
19		(6R)-9-플루오로-13-옥사-2,17,21,22,25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온
20		(6R)-12-옥사-2,16,20,21,24,26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2. ^{17,11} .0 ^{2,6} .0 ^{21,25}]-헥사코사-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-헵타엔-17-온

[1709]

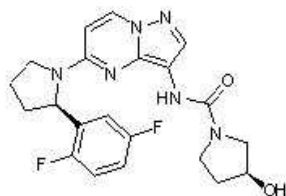
21		1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2,16,20,21,24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-16-일]에탄-1-온
22		(6R)-9-플루오로-13,16-다이옥사-2,11,20,21,24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]-펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온
23		(6R)-9,15,15-트라이플루오로-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온
24		(6R,13S)-9-플루오로-13-메틸-2,11,15,19,20,23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.0 ^{17,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]펜타코사-1(23),7,9,17(24),18,21-헥사엔-16,25-다이온
25		(6R)-9-플루오로-15,15-다이메틸-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온
26		(15S)-4,4,9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2,17,21,22,25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]헥사코사-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-헵타엔-18-온

27		(6R,15S)-9-플루오로-15-메틸-2,11,16,20,21,24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온
28		(6R,15R)-9-플루오로-15-메틸-2,11,16,20,21,24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온

Trk 억제제들의 추가 예들은 미국 특허 출원 번호. 62/080,374, 국제 공개 특허출원 번호. WO 11/006074, WO 11/146336, WO 10/033941, 및 WO 10/048314, 및 미국 특허 8,933,084, 8,791,123, 8,637,516, 8,513,263, 8,450,322, 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 기재되어 있으며, 이들 각각의 전문은 본 출원에 참고로 포함된다. 추가 Trk 억제제들이 해당 분야에 공지되어

있다.

- [1713] 일부 구체예들에서, 제 1 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다: 엔트렉티닙 (N-[5-(3,5-다이플루오로-벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(테트라하이드로-피란-4-일아미노)-벤즈아마이드); (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트; 카보잔티닙 ((N-(4-((6,7-다이메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로페인-1,1-다이카르복스아마이드)); 도바티닙 (4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 모노 2-하이드록시프로판노에이트 하이드레이트); 벨리자티닙 (4-플루오로-N-(6-((4-(2-하이드록시프로판-2-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((1s,4s)-4-(아이소프로필카르바모일)사이클로헥실)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤즈아마이드); 시트라바티닙 (N-(3-플루오로-4-((2-(5-((2-메톡시에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)싸이에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-N-(4-플루오로페닐)사이클로프로페인-1,1-다이카르복스아마이드); PLX7486; 알티라티닙 (N-(4-((2-(사이클로프로페인카르복스아마이드)피리딘-4-일)옥시)-2,5-다이플루오로페닐)-N-(4-플루오로페닐)사이클로프로페인-1,1-다이카르복스아마이드); AZD7451 ((S)-N-(1-(5-플루오로피리미딘-2-일)에틸)-3-(5-아이소프로폭시-1H-피라졸-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-아민). 예를 들면, 제 1 Trk 억제제는 엔트렉티닙 또는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트 (또는 이의 다형체)일 수 있다.
- [1714] 일부 구체예들에서, 제 2 Trk 억제제는 표 5의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염이다.
- [1715] 일부 구체예들에서, 제 2 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 화합물을 포함하지 않는다: 엔트렉티닙 (N-[5-(3,5-다이플루오로-벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(테트라하이드로-피란-4-일아미노)-벤즈아마이드); (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트; 카보잔티닙 ((N-(4-((6,7-다이메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로페인-1,1-다이카르복스아마이드)); 도바티닙 (4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 모노 2-하이드록시프로판노에이트 하이드레이트); 벨리자티닙 (4-플루오로-N-(6-((4-(2-하이드록시프로판-2-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((1s,4s)-4-(아이소프로필카르바모일)사이클로헥실)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤즈아마이드); 시트라바티닙 (N-(3-플루오로-4-((2-(5-((2-메톡시에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)싸이에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-N-(4-플루오로페닐)사이클로프로페인-1,1-다이카르복스아마이드); PLX7486; 알티라티닙 (N-(4-((2-(사이클로프로페인카르복스아마이드)피리딘-4-일)옥시)-2,5-다이플루오로페닐)-N-(4-플루오로페닐)사이클로프로페인-1,1-다이카르복스아마이드); AZD7451 ((S)-N-(1-(5-플루오로피리미딘-2-일)에틸)-3-(5-아이소프로폭시-1H-피라졸-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-아민).
- [1716] 본 출원은 본 출원에서 제공되는 하나 또는 그 이상의 Trk 억제제들을 제약학적으로 허용가능한 담체와 함께 함유하는 제약학적 조성물을 추가로 제공한다. 하나 또는 그 이상의 Trk 억제제들을 활성 성분으로서 함유하는 제약학적 조성물은 종래의 제약학적 기법들에 따라 제약학적 담체와 Trk 억제제를 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 담체는 원하는 투여 경로 (예컨대, 경구, 비경구)에 따라 널리 다양한 형태들을 취할 수 있다. 그러므로 액체 경구 제제들, 가령, 현탁액, 엘릭서제 및 용액에 있어서, 적합한 담체 및 첨가제에는 물, 글리콜, 오일, 알콜, 착향제, 보존제, 안정화제, 착색제 등이 포함되고; 고체 경구 제제, 가령, 분말, 캡슐 및 정제에 있어서, 적합한 담체 및 첨가제에는 전분, 당, 희석제, 과립화제, 운환제, 결합제, 붕해제 등이 포함된다. 고체 경구 제제는 또한 주요 흡수 부위를 조절하기 위해 물질들, 가령, 당으로 코팅되거나 장용-코팅될 수 있다. 비경구 투여에 있어, 담체는 통상적으로 멸균수로 구성될 것이며 용해도 또는 보존성을 증가시키기 위해 다른 성분들이 추가될 수 있다. 주사용 현탁액 또는 용액 또한 제조될 수 있다.
- [1717] 일부 구체예들에서, 본 출원에서 제공되는 Trk 억제제는 정제 또는 캡슐로 투여될 수 있다.
- [1718] 일부 구체예들에서, 본 출원에서 제공되는 Trk 억제제는 액체 제제로 투여될 수 있다. 예를 들면, 본 출원은 다음을 포함하는 액체 제제를 제공한다:
- [1719] (a) 화학식 I을 가지는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드:



(I)

이의 제약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 조합물;

(b) 약 5 중량% 내지 약 35 중량%의 양으로 존재하는 용해보조제 (예컨대, 사이클로텍스트린, 가령, 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린); 및

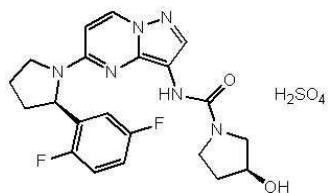
(c) 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재하는 완충액 (예컨대, 시트레이트 완충액, 가령, 소듐 시트레이트);

(d) 약 30 중량% 내지 약 70 중량%의 양으로 존재하는 감미제 (예컨대, 수크로스를 포함하는 감미제 또는 강한 감미제);

(e) 약 0.2 중량% 내지 약 0.5 중량%의 양으로 존재하는 쓴맛 차폐제; 및

(f) 약 0.01 중량% 내지 2 중량%의 양으로 존재하는 착향제. 일부 구체예들에서, 상기 제제는 약 3 내지 약 4의 pH를 가진다. 일부 구체예들에서, 화학식 I의 화합물은 액체 제제에서 약 20 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 농도를 가진다. 액체 제제의 추가 예들은 미국 가특허출원 62/380,773 및 62/329,561에서 찾을 수 있으며, 이들 모두 전문이 본 출원에 참고로 포함된다.

일부 구체예들에서, 액체 제제는 화학식 I의 화합물의 제약학적으로 허용가능한 염으로부터 제조된다. 예를 들면, 제약학적으로 허용가능한 염은 하이드로젠 설페이트 염이다. 일부 구체예들에서, 액체 제제는 화학식 I의 화합물의 결정 형태로부터 제조된다. 예를 들면, 화학식 I의 화합물의 결정 형태는 화학식 I-HS를 가질 수 있다:



I-HS

본 출원에서 제공되는 방법들에서, Trk 억제제는 경구로, 피하로, 복강내로, 정맥내로, 또는 근육내로 투여될 수 있다. 일부 예들에서, Trk 억제제는 약 1 mg 내지 약 250 mg, 약 1 mg 내지 약 200 mg, 약 1 mg 내지 약 180 mg, 약 1 mg 내지 약 160 mg, 약 1 mg 내지 약 140 mg, 약 1 mg 내지 약 120 mg, 약 1 mg 내지 약 100 mg, 약 1 mg 내지 약 80 mg, 약 1 mg 내지 약 60 mg, 약 1 mg 내지 약 40 mg, 약 1 mg 내지 약 40 mg, 약 10 mg 내지 약 200 mg, 약 10 mg 내지 약 180 mg, 약 10 mg 내지 약 160 mg, 약 10 mg 내지 약 140 mg, 약 10 mg 내지 약 120 mg, 약 10 mg 내지 약 100 mg, 약 10 mg 내지 약 80 mg, 약 10 mg 내지 약 60 mg, 약 10 mg 내지 약 40 mg, 약 10 mg 내지 약 20 mg, 약 20 mg 내지 약 200 mg, 약 20 mg 내지 약 180 mg, 약 20 mg 내지 약 160 mg, 약 20 mg 내지 약 140 mg, 약 20 mg 내지 약 120 mg, 약 20 mg 내지 약 100 mg, 약 20 mg 내지 약 80 mg, 약 20 mg 내지 약 60 mg, 약 20 mg 내지 약 40 mg, 약 40 mg 내지 약 200 mg, 약 40 mg 내지 약 180 mg, 약 40 mg 내지 약 160 mg, 약 40 mg 내지 약 140 mg, 약 40 mg 내지 약 120 mg, 약 40 mg 내지 약 100 mg, 약 40 mg 내지 약 80 mg, 약 40 mg 내지 약 60 mg, 약 60 mg 내지 약 200 mg, 약 60 mg 내지 약 180 mg, 약 60 mg 내지 약 140 mg, 약 60 mg 내지 약 120 mg, 약 60 mg 내지 약 100 mg, 약 60 mg 내지 약 80 mg, 약 80 mg 내지 약 200 mg, 약 80 mg 내지 약 180 mg, 약 80 mg 내지 약 160 mg, 약 80 mg 내지 약 140 mg, 약 80 mg 내지 약 120 mg, 약 80 mg 내지 약 100 mg, 약 90 mg 내지 약 110 mg, 약 95 mg 내지 약 105 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 100 mg 내지 약 180 mg, 약 100 mg 내지 약 160 mg, 약 100 mg 내지 약 140 mg, 약 100 mg 내지 약 120 mg, 약 120 mg 내지 약 200 mg, 약 120 mg 내지 약 180 mg, 약 120 mg 내지 약 160 mg, 약 120 mg 내지 약 140 mg, 약 140 mg 내지 약 200 mg, 약 140 mg 내지 약 180 mg, 약 140 mg 내지 약 160 mg, 약 160 mg 내지 약 200 mg, 약

160 mg 내지 약 200 mg, 약 160 mg 내지 약 180 mg, or 약 180 mg 내지 약 200 mg의 Trk 억제제를 비롯하여 하나 또는 그 이상의 투여량으로 투여될 수 있다. 대상에게 투여되는 Trk 억제제의 적절한 투여량은 가령, 기반된 상기 대상의 체중, 상기 대상의 상태, 대상의 성별, 그리고 상기 대상이 가지고 있을 수 있는 다른 질환중 하나 또는 그 이상에 근거하여, 의료 전문인이 결정할 수 있다.

[1732] Trk 억제제의 다중 투여량 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 투여량)은 매 6 개월에 한번, 매 5 개월에 한번, 매 4 개월에 한번, 매 3 개월에 한번, 매 2 개월에 한번, 매 6주에 한번, 한 달에 한번, 매 3주에 한번, 매 2주에 한번, 일주에 한번, 주 2회, 주 3회, 주 4회, 주 3회, 격일마다, 하루 한번, 하루 2회, 또는 하루 3회로 투여될 수 있다. Trk 억제제는 본 출원에 기재된 치료의 일부로서 자가-투여 (예컨대, 암에 걸린 대상이 직접) 또는 전문 의료인 (예컨대, 의사, 간호사, 의사 보조자, 또는 약사)에 의해 투여될 수 있다.

[1733] **단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료 및 추가 항암제 및 치료요법**

[1734] 본 출원에 기재된 임의의 방법들에서, 단일치료요법으로서 Trk 억제제 (예컨대, 본 출원에 기재된 제 1 Trk 억제제)를 포함하지 않는 치료 (예컨대, 엔트렉티닙 또는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트)는 예컨대, 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법을 포함하는 치료일 수 있다. 일부 구체예들에서, 단일 치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료는, 예를 들면, 다음 중 하나 또는 그 이상을 포함하는 치료일 수 있다: 수술, 방사선 치료요법, 화학치료요법, 면역치료요법, 호르몬 치료요법, Trk-신호전달 경로에서 다른 키나제를 표적하는 소분자 약물, 제조합 항체, 및 줄기 세포 이식. 일부 구체예들에서, 추가 항암제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다: 화학치료요법, 면역치료요법, 호르몬 치료요법, Trk-신호전달 경로에서 다른 키나제를 표적하는 소분자 약물, 및 제조합 항체. 일부 구체예들에서, 항암 치료요법은 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다: 수술, 방사선 치료요법, 및 줄기 세포 이식.

[1735] 일부 구체예들에서, 단일 치료요법으로서 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제)를 포함하지 않는 치료는 예컨대, (i) 수술, 방사선 치료요법, 화학치료요법, 면역치료요법, 호르몬 치료요법, Trk-신호전달 경로에서 다른 키나제를 표적하는 소분자 약물, 제조합 항체, 및 줄기 세포 이식 중 하나 또는 그 이상, 및 (ii) 하나 또는 그 이상의 Trk 억제제들 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 Trk 억제제들)을 포함하는 병용 치료일 수 있다. 일부 구체예들에서, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료는, 예컨대, 둘 또는 그 이상의 Trk 억제제들 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 Trk 억제제들)을 포함하는 치료일 수 있다.

[1736] 일부 구체예들에서, 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료는, 예컨대, 단일치료요법으로서 제 2 Trk 억제제를 포함하는 치료일 수 있다. 일부 구체예들에서, 단일치료요법으로서 제 1 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료는, 예컨대, 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료일 수 있다.

[1737] 수술의 비-제한적 예들에는, 예컨대, 개방 수술 또는 최소 침습 수술이 포함된다. 수술은, 예컨대, 전체 종양의 제거, 종양의 용적축소, 또는 대상에서 통증 또는 압력을 유발하는 종양의 제거를 포함할 수 있다. 암에 걸린 대상에서 개방 수술 및 최소 침습 수술을 실시하는 방법은 해당 분야에 공지이다.

[1738] 방사선 치료요법의 비-제한적 예들에는 외부 방사선 빔 치료요법 (예컨대, 킬로볼트 X-선 또는 메가볼트 X-선을 사용한 외부 빔 치료요법) 또는 내부 방사선 치료요법이 포함된다. 내부 방사선 치료요법 (근접치료요법으로도 불림)은, 예컨대, 저-용량 내부 방사선 치료요법 또는 고-용량 내부 방사선 치료요법의 사용을 포함할 수 있다. 저-용량 내부 방사선 치료요법은, 예컨대, 소형 방사능 펠릿들 (씨드라고도 불림)을 대상의 암 조직 내에 또는 근방에 삽입하는 것을 포함한다. 고-용량 내부 방사선 치료요법은, 예컨대, 얇은 관 (예컨대, 카테터) 또는 이식물을 대상의 암 조직 내에 또는 근방에 삽입하는 것, 그리고 방사선 기기를 사용하여 고 용량의 방사선을 얇은 관 또는 이식물에 전달하는 것을 포함한다. 암에 걸린 대상에 대한 방사선 치료요법의 실시방법은 해당 분야에 공지이다.

[1739] 본 출원에 제공된 일부 구체예들에서, 추가 항암제가 투여된다. 이러한 추가 항암제들의 비-제한적 예들은 다음과 같다.

[1740] 화학치료요법의 비-제한적 예들은, 예컨대, 알킬화제, 항대사제, 항미세소관제, 국소이성질화효소 억제제, 및 세포독성 항생제를 포함한다. 알킬화제의 예들에는, 예컨대, 질소 머스터드 (예컨대, 사이클로포스파마이드, 메클로레타민 또는 무스틴, 우라무스틴 또는 실우라 머스터드, 멜팔란, 클로람부실, 아이포스포마이드, 및 벤다무스틴), 나이트로소우레아 (예컨대, 카르무스틴, 로무스틴, 및 스트렙토조신), 및 알킬 설포네이트 (예컨대, 부

설판)가 포함된다. 알킬화제의 추가 예들에는, 예컨대, 시스플라틴, 카르보플라틴, 네다플라틴, 옥살리플라틴, 사트라플라틴, 트라이플라틴 테트라나이트레이트, 프로카르바진, 알트레타민, 다카르바진, 마이토졸로마이드, 및 테모졸로마이드가 포함된다. 항대사제의 비-제한적 예들에는 플루오로실우라, 클라드리빈, 카페시타빈, 메르캅토피린, 페메트렉시드, 플루다라빈, 젠시타빈, 하이드록시우레아, 메토트렉세이트, 넬라라빈, 클로파라빈, 사이타라빈, 데시타빈, 프랄라트렉세이트, 플록수리딘, 및 싸이오구아닌이 포함된다. 항미세소관체의 비-제한적 예들에는 콜히친, 돌라스타틴 15, 노코다졸, 파클리탁셀, 포도필로톡신, 라이족신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 및 비노렐빈이 포함된다. 국소이성질화효소 억제제들의 비-제한적 예들에는 캄프토사르, 하이캄틴, 이리노테칸, 토포테칸, 보렐록신, 캄프토테신, SN-38, 지마테칸, 벨로테칸, 루르토테칸, 엑사테칸, 다이플로메테칸, S 39625, NSC 314622, NSC 706744, NSC 725776, NSC 724998, 토포발 (ARC-111), 엔도테카린 (ED-709), BMS-250749, 및 인데노아이소퀴놀린이 포함된다. 세포독성 항생제의 비-제한적 예들에는 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 플리마카이신, 미토마이신, 미톡산트론, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 및 미톡산트론이 포함된다. 화학치료요법의 추가 예들은 해당 분야에 공지이다.

[1741] 면역치료요법의 비-제한적 예들에는 입양적 세포 전이, 사이토킨, 암 백신, 이중특이적 T 세포 관여항체 (예컨대, Huehls 외, *Immunol. Cell Biol.* 93:290-296, 2015), 및 바실러스 칼메트-구에리 (*Bacillus Calmette-Guérin*)가 포함된다. 입양적 세포 전이의 비-제한적 예들에는 종양 침윤 림프구 (Demaria 외, *Clin. Cancer Res.* 7:3025-3030, 2001), 감작화된 B 세포 (Li 외, *J. Immunol.* 183:3195-3203, 2009), 감작화된 T 세포 (Wang 외, *Breast Cancer Res. Treatment* 134:61-70, 2012), 항원-탐제된 수지상 세포 (Ponsaerts 외, *Clin. Exp. Immunol.* 134:378-384, 2003), 키메라 항원 수용체-T 세포 (CAR-T 세포) (Hinrichs 외, *Immunol. Rev.* 257:56-71, 2014), 인공 항원 제시 세포 (aAPCs) (예컨대, Turtle 외, *Cancer J.* 16:374-381, 2010), 면역조절된 NK 세포 (예컨대, Flannery 외, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 20:791-798, 1984), 및 T 세포 수용체들로 유전적으로 조작된 T 세포 (예컨대, Essand 외, *J. Intern Med.* 273:166-181, 2013)가 포함된다. 면역치료요법의 추가 예들은 해당 분야에 공지이다.

[1742] 호르몬 치료요법의 비-제한적 예들에는 에스트로젠을 차단하는 약물, 에스트로젠 수준을 저하시키는 약물, 프로게스테론-유사 약물, 및 항안드로젠 약물이 포함된다. 에스트로젠을 차단하는 약물의 예들에는, 예컨대, 보로졸, 테스토락톤, 포르메스탄, 타목시펜, 클로미펜, 아르조시펜 (arzoosifene), 클로미펜, 아나스트로졸, 렌트로졸, 엑세메스탄, 탈록시펜, 토레미펜, 및 폴베스트란트가 포함된다. 항프로게스테론제의 예는 미페프리스톤 및 아글레프리스톤이다. 항안드로젠 약물인 약물의 예에는, 예컨대, 바이칼루타마이드, 플루타마이드, 닐루타마이드, 및 엔잘루타마이드가 포함된다. 호르몬 치료요법의 추가 예들은 해당 분야에 공지이다.

[1743] Trk-신호전달 경로에서 다른 키나제들을 표적하는 소분자 약물의 비-제한적 예들에는 PI3K, Akt, Ras, Raf, MEK, 및 ERK의 억제제들이 포함된다. PI3K의 예들에는 A-769662, 아칼리시브 (GS-9820 또는 CAL-120), 아푸레세르티프 (GSK-2110183), AMG-319, ARQ-092, AS-252424, AS-604850, AS-605240, AZD6482, BAY 80-6940, BEZ235 (NVP-BEZ235), BGT-226, 부파를리시브 (BKM120), BYL719, CAL-101, CAY10505, CC-115, CC-223, CH5132799, 코판리시브 (BAY 80-6946), CUDC-907, CZC24832, D-106669, D-116883, D-87503, 데구엘린, DS-3078a, 두벨리시브 (IPI-145), 에베롤리무스 (RAD001), GDC-0032, GDC-0349 (RG7603), GDC-0980 (RG7422), GSK1059615, GSK2126458, GSK-2141795, HS-173, IC-87114, 이텔라리시브 (CAL-101 또는 GS-1101), INCB040093, INK1117, LY2780301, LY294002 (SF1101), MK-2206, MLN0128, NU7441, OSI-027, 파눌리시브, PF-04691502, PF376304, 펠포르민 하이드로클로라이드, PI-103, 픽틸리시브 (GDC-0941 또는 RG7321), PIK-124, PIK-294, PIK-39, PIK-90, PIK-93, PIK-402, PKI-587, PP121, PWT33597, PX-866, 쿠에르세틴 (소포레틴), 리다포폴리무스, 리고세르티브 (ON 01910.Na), RP-6539, SAR245408 (XL147), SAR260301, SF1126, SF1326, 시롤리무스, 스타우로스포린, TASP0415914, 템시롤리무스, TG100-115, TGR-1202, TGX221, 테오필린, 트라이시리빈, VS-5584, 워트만닌, XL-765 (SAR245409), 및 ZSTK474가 포함된다.

[1744] Akt 억제제들의 비-제한적 예들에는 A-443654, A-674563, 아푸레세르티프 (GSK-2110183), API-1, ARQ-094, AT7867, AZ7328, AZD-5363, CCT128930, DC120, 데구엘린, GDC-0068, GSK-2141795, GSK-690693, ISC-4, KP372-1, LY2780301, LY294002, Y294005, MK-2206, 올레안드린 (PBI-05204), 팔로미드 529, 페리포신, PF-AKT400, PHT-427, PX-316, SC66, 세막사닙, SH-5, SR13668, 템시롤리무스, 트라메티닙, 및 트라이시리빈이 포함된다.

[1745] Ras 억제제들의 비-제한적 예들에는 Kobe2602, 마뉴마이신 A, L-744,832 다이하이드로클로라이드, 파르네실 싸이오살리실릭 에시드, FTI-276 트라이플루오로아세테이트 염, SCH 51344, 티피파르닙, 및 K-ras(G12C) 억제제 12, 및 K-ras(G12C) 억제제 6이 포함된다. Raf 억제제들의 비-제한적 예들에는 소라페닙 (Nexavar 또는 BAY 43-9006), GDC0879, RAF265, 다브라페닙 (GSK2118436), 베무라페닙 (PLX-4032), SB590885, PLX-4720, 엔코라페

닙 (LGX818), LY3009120, AZ 628, CEP-32496, TAK-632, ZM 336372, NVP-BHG712, 및 GW5074가 포함된다.

- [1746] MEK 억제제들의 비-제한적 예들에는 CI-1040, 트라메티닙 (GSK1120212), 셀루메티닙 (AZD6244), 비니메티닙 (MEK162, ARRY-162, 또는 ARRY-438162), PD-325901, 코비메티닙 (XL518), CI-1040, PD035901, U0126, PD184352 (CI-1040), PD98059, BIX 02189, 피마세르티닙 (AS-703026), BIX 02188, TAK-733, AZD8330, PD318088, 호노키올, SL-327, 레파메티닙 (RDEA119 또는 Bay 86-9766), GDC-0623, 및 BI-847325가 포함된다.
- [1747] ERK 억제제들의 비-제한적 예들에는 SCH772984, XMD8-92, FR 180204, GDC-0994, ERK5-IN-1, 올릭세르티닙 (BVD-523 또는 VRT752271), FR180204, BIX 02189, 플루리포틴, TCS ERK 11e, TMCB, XMD 8-92, U0126, 트라메티닙, 및 셀루메티닙이 포함된다.
- [1748] 재조합 항체들의 비-제한적 예들에는 단클론 항체, 이중특이적 항체 (예컨대, BiTETM 항체), Fab, Fab₂, Fab₃, scFv, Bis-scFv, 미니바디, 트라이아바디, 다이아바디, 테트라바디, VhH 도메인, V-NAR 도메인, IgNAR, 및 카멜 Ig가 포함된다. 재조합 항체 (예컨대, 재조합 인간 항체)의 추가 예들은 IgG (예컨대, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4), IgM, IgE, IgD, 및 IgA이다. 재조합 항체들의 비-제한적 예들에는 인간 항체, 인간화 항체, 또는 키메라 항체가 포함된다. 재조합 항체들의 비-제한적 예들에는 NGF에 특이적으로 결합하는 항체가 포함된다.
- [1749] NGF에 특이적으로 결합하는 재조합 항체들의 비-제한적 예들에는 타네주맙, 푸톡시맙, MNAC13, 파시누맙 (REGN475), mAb NGF30 (예컨대, Saragovi 외, *J. Biol. Chem.* 273:34933-34940, 1998), ME20.4, 및 ME82.11이 포함된다. NGF에 특이적으로 결합하는 추가 항체는, 예컨대, 미국 특허 8,106,167; 8,148,107; 및 8,911,734; 미국 공개 특허출원 2009/0041717, 2011/0268725, 및 2014/0227287; 국제 공개 특허출원 WO 06/131051 및 WO 12/024650; 그리고 유럽 특허 18646451에 기재되어 있다.
- [1750] 재조합 항체들의 추가 예들에는, 예컨대, 3F8, 8H9, 아바고보맙, 아비투주맙, 아데카투무맙, 아푸투주맙, 알라시주맙 페골, 알렘투주맙, 알투모맙 펜테테이트, 아마톡시맙, 아나투모맙 메파네톡스, 아네투맙 라브탄신, 아폴리주맙, 아르시투모맙, 아스크린바쿠맙, 아테줄리주맙, 바비톡시맙, 벡투모맙, 벨리무맙, 베실레소맙, 베바시주맙, 비바투주맙 메르탄신, 블리나투모맙, 브렌톡시맙, 브론틱투주맙, 칸투주맙 메르탄신, 칸투주맙 라반신, 카프로맙 펜테티드, 카를루맙, 카투막소맙, cBR96-독소루비신 면역결합체, CC49, 세톡시맙, Ch.14.18, 시타투주맙 보가톡스, 식수투무맙, 클리바투주맙 테트라세탄, 코드리투주맙, 콜톡시맙 라브탄신, 코나투무맙, 다세투주맙, 달로투주맙, 다라투무맙, 템시주맙, 데닌투주맙 마포도틴, 데노수맙, 데를로톡시맙 바이오틴, 데투모맙, 디누톡시맙, 드로지투맙, 두르발루맙, 두시지투맙, 에크로멕시맙, 에드레콜로맙, 엘렙투맙, 엘로투주맙, 예막투주맙, 에미베투주맙, 에나바투주맙, 엔포르툰맙 베도틴, 에노블리투주맙, 엔시톡시맙, 예프라투주맙, 예르투막소맙, 에타라시주맙, 파를레투주맙, FBT-A05, 피클라투주맙, 피지투무맙, 플란보투맙, 갈릭시맙, 가니투맙, 겐투주맙 오조가마이신, 기렌톡시맙, 글렘바투무맙 베도틴, 이브리투무맙, 이크루쿠맙, 이고보맙, IMAB362, 이마루맙, 임가투주맙, 인다투지맙 라브탄신, 인두사투맙 베도틴, 인테투무맙, 이노투주맙 오조가미신, 이필리루맙, 이라투무맙, 이사투지맙, 라베투주맙, 람브롤리주맙, 렉사투무맙, 리파스투주맙 베도틴, 릴로노맙 사테트라세탄, 린투주맙, 로르보투주맙 메르탄신, 루카투무맙, 리밀릭시맙, 롬레투주맙, 마파투무맙, 마르게톡시맙, 마투주맙, 밀라투주맙, 미르베크시맙 소라브탄신, 미투모맙, 모가몰리주맙, 목세투모맙 파수도톡스, 나콜로맙 타페나톡스, 나프투모맙 에스타페나톡스, 나르나투맙, 네시투무맙, 네스바쿠맙, 니모투주맙, 니볼루맙, 노페투모맙 메르펜탄, 오비누투주맙, 오카라투주맙, 오파투무맙, 올라라투맙, 오나르투주맙, 온톡시주맙, 오포르투주맙 모나톡스, 오레고보맙, 오텔오텔레투주맙, 파니투무맙, 판코맙, 파르사투주맙, 파소톡시주맙, 파트리투맙, 펠브롤리주맙, 펜투모맙, 페르투주맙, 피딜리주맙, 피나투주맙 베도틴, 핀투모맙, 폴라투주맙 베도틴, 프리투무맙, 라코투모맙, 라드레투맙, 라무시루맙, 릴로투무맙, 리톡시맙, 로바투무맙, 사시투주맙 고비테칸, 사말리주맙, 사투모맙 펜테티드, 세리반투맙, 시브로투주맙, SGN-CD19A, SGN-CD33A, 실톡시맙, 소피투주맙 베도틴, 타발루맙, 타카투주맙 테트라세탄, 타폴리투모맙 파프톡스, 타렉스투맙, 테나투모맙, 테프로투무맙, TGN1412, 티실리루맙 (트레멜리루맙), 티가투주맙, TNX-650, 토시투모맙, 토베투맙, 트라스투주맙, TRBS07, 트레멜리루맙, 투코투주맙 셀모류킨, 우블리톡시맙, 울로쿠플루맙, 우렐루맙, 반도르투주맙 베도틴, 반틱투맙, 바누시주맙, 벨투주맙, 볼로식시맙, 보르세투주맙 마포도틴, 보투무맙, 갈루투마맙, 자놀리루맙, 및 자톡시맙이 포함된다.
- [1751] 줄기 세포 이식의 비-제한적 예들에는 자가 줄기 세포 이식, 동종이형 줄기 세포 이식, 및 동계 줄기 세포 이식이 포함된다. 자가 줄기 세포 이식의 실시 방법들은, 예컨대, Perales 외, *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 인쇄 전 e-공개됨, 2015; 및 Isdori 외, *World J. Stem Cells* 7:1039-1046, 2015에 기재되어 있다. 동종이형 줄기 세포 이식의 실시 방법들은, 예컨대, Imamura 외, *Exp. Hematol. Oncol.* 4:20, 2015; Hobbs 외, *J. Clin. Med.* 19:488-503, 2015; 및 Bensinger 외, *Stem Cells* 14:90-105, 1996에 기재되어 있다. 동계 줄기 세포 이식

의 실시 방법들은, 예컨대, Engman 외, *Clin. Adv. Hemtol. Oncol.* 7:321-323, 2009; 및 Richard 외, *Br. J. Haematol.* 117:245-246, 2002에 기재되어 있다. 줄기 세포들을 단리하고 줄기 세포들을 대상에 투여하는 추가 방법들은 해당 분야에 공지이다.

[1752] 일부 예들에서, 대상은 입원되거나 입원 환자로 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 투여 받는다. 다른 예에서, 대상은 외래 환자로 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 투여받거나 치료받는다.

[1753] 일부 예들에서, 대상은 입원 환자로 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료, 및 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 추가 항암제 또는 항암 치료요법을 투여받거나 입원된다. 다른 예들에서, 대상은 외래 환자로 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료, 및 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 추가 항암제 또는 치료를 투여받거나 치료된다.

[1754] 암에 걸린 대상의 치료방법

[1755] 본 출원은, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가진 대상을 확인하는 단계, 및 단일치료요법으로서 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제, 가령, 엔트렉티닙 또는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복사아마이드 설페이트)를 포함하지 않는 치료 (예컨대, 본 출원에 기재된, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않은 임의의 치료들)를 상기 확인된 대상에 투여하는 단계를 포함하는 암 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 암)에 걸린 대상의 치료방법을 제공한다.

[1756] 본 출원은, 암 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 암)에 걸린 그리고 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가진 것으로 확인된 대상의 치료 방법을 제공하며, 이 방법은 단일치료요법으로서 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제, 가령, 엔트렉티닙 또는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복사아마이드 설페이트)를 포함하지 않는 치료 (예컨대, 본 출원에 기재된, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않은 임의의 치료들)를 상기 확인된 대상에 투여하는 단계를 포함한다.

[1757] 또한 본 출원은 단일치료요법으로서 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제)를 포함하지 않는 치료적 유효량의 치료를, 대상이 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가짐을 나타내는 임상 기록을 보유한 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 대상의 치료방법을 제공한다.

[1758] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암 (예컨대, 본 출원에 기재된 또는 해당 분야에 공지된 임의의 암)에 걸린 대상의 치료방법을 제공한다: 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가진 대상을 확인하는 단계; 및 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물들 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료를 상기 확인된 대상에 투여하는 단계.

[1759] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암 (예컨대, 본 출원에 기재된 또는 해당 분야에 공지된 임의의 암)에 걸린 대상의 치료방법을 제공한다: 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가진 대상을 확인하는 단계; 및 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료, 및 또 다른 항암제 (예컨대, 본 출원에 기재된 하나 또는 그 이상의 임의의 항암제) 또는 항암 치료요법 (예컨대, 본 출원에서 제공되는 하나 또는 그 이상의 임의의 항암 치료요법)을 포함하는 치료를 상기 확인된 대상에 투여하는 단계.

[1760] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암세포를 가지는 것으로 확인된 대상의 치료 방법을 제공한다: 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료를 대상

에 투여하는 단계.

- [1761] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암세포를 가지는 것으로 확인된 대상의 치료 방법을 제공한다: 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료, 및 또 다른 항암제 (예컨대, 본 출원에 기재된 하나 또는 그 이상의 임의의 또 다른 항암제) 또는 항암 치료요법 (예컨대, 본 출원에 기재된 하나 또는 그 이상의 임의의 항암 치료요법)을 대상에 투여하는 단계.
- [1762] 또한 본 출원은 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료적 유효량의 치료를, 대상이 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가짐을 나타내는 임상 기록을 보유한 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 대상의 치료방법을 제공한다.
- [1763] 또한 본 출원은 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료적 유효량의 치료 및 또 다른 항암제 (예컨대, 본 출원에 기재된 하나 또는 그 이상의 임의의 또 다른 항암제) 또는 항암 치료요법 (예컨대, 본 출원에 기재된 하나 또는 그 이상의 임의의 항암 치료요법)을, 대상이 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가짐을 나타내는 임상 기록을 보유한 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 대상의 치료방법을 제공한다.
- [1764] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상의 치료 방법을 제공한다: (a) 일정 시기 동안 상기 대상에게 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제, 가령, 엔트렉티닙 또는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복사아마이드 설페이트)의 하나 또는 그 이상의 용량을 투여하는 단계; (b) 단계 (a) 이후, 상기 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 (c) 단계 (a)의 Trk 억제제를 포함하지 않는 상이한 Trk 억제제 또는 치료를 단일치료요법으로서 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계; 또는 (d) 단계 (a)의 Trk 억제제의 추가 용량들을, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계.
- [1765] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상의 치료 방법을 제공한다: (a) 암에 걸린 그리고 이전에 하나 또는 그 이상의 용량의 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제, 가령, 엔트렉티닙 또는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복사아마이드 설페이트)를 투여받은 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; (b) 단계 (a)에서 투여된 것과 상이한 Trk 억제제 또는 단계 (a)의 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 단일치료요법으로서 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계; 또는 (c) 단계 (a)의 Trk 억제제의 추가 용량들을, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계. 일부 구체예들에서, 상이한 Trk 억제제는 제 2 Trk 억제제 (예컨대, 표 5 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염의 화합물)이다.
- [1766] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상의 치료 방법을 제공한다: (a) 일정 시기 동안 상기 대상에게 제 1 Trk 억제제의 하나 또는 그 이상의 용량을 투여하는 단계; (b) 단계 (a) 이후, 상기 대상으로부터 얻

은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타낸 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 (c) 하나 또는 그 이상의 용량의 제 2 Trk 억제제를 포함하는 치료를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타낸 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계; 또는 (d) 추가 용량들의 제 1 Trk 억제제를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타낸 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계.

[1767] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상의 치료 방법을 제공한다: (a) 일정 시기 동안 상기 대상에게 제 1 Trk 억제제의 하나 또는 그 이상의 용량을 투여하는 단계; (b) 단계 (a) 이후, 상기 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타낸 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 (c) 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타낸 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계; 또는 (d) 추가 용량들의 제 1 Trk 억제제를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타낸 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계.

[1768] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상의 치료 방법을 제공한다: (a) 일정 시기 동안 상기 대상에게 제 1 Trk 억제제의 하나 또는 그 이상의 용량을 투여하는 단계; (b) 단계 (a) 이후, 상기 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타낸 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 (c) 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료, 및 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법을, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타낸 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계; 또는 (d) 추가 용량들의 제 1 Trk 억제제를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타낸 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계.

[1769] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상의 치료 방법을 제공한다: (a) 암에 걸린 그리고 이전에 하나 또는 그 이상의 용량의 제 1 Trk 억제제를 투여받은 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타낸 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; (b) 하나 또는 그 이상의 용량의 제 2 Trk 억제제를 포함하는 치료를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타낸 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계; 또는 (c) 추가 용량들의 제 1 Trk 억제제를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타낸 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계.

[1770] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상의 치료 방법을 제공한다: (a) 암에 걸린 그리고 이전에 하나 또는 그 이상의 용량의 제 1 Trk 억제제를 투여받은 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타낸 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; (b) 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을

포함하는 치료를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계; 또는 (c) 추가 용량들의 제 1 Trk 억제제를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계.

[1771] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상의 치료 방법을 제공한다: (a) 암에 걸린 그리고 이전에 하나 또는 그 이상의 용량의 제 1 Trk 억제제를 투여받은 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; (b) 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료, 및 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법을, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계; 또는 (c) 추가 용량들의 제 1 Trk 억제제를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계.

[1772] 일부 구체예들에서, 단계 (a)의 제 1 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다: 엔트렉티닙 (N-[5-(3,5-다이플루오로-벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(테트라하이드로-피란-4-일아미노)-벤즈아마이드); (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트; 카보잔티닙 ((N-(4-((6,7-다이메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로페인-1,1-다이카르복스아마이드)); 도바티닙 (4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 모노 2-하이드록시프로파노에이트 하이드레이트); 벨리자티닙 (4-플루오로-N-(6-((4-2-하이드록시프로판-2-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((1s,4s)-4-(아이소프로필카르바모일)사이클로헥실)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤즈아마이드); 시트라바티닙 (N-(3-플루오로-4-((2-5-((2-메톡시에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)싸이노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-N-(4-플루오로페닐)사이클로프로페인-1,1-다이카르복스아마이드); PLX7486; 알티라티닙 (N-(4-((2-(사이클로프로페인카르복스아마이드)피리딘-4-일)옥시)-2,5-다이플루오로페닐)-N-(4-플루오로페닐)사이클로프로페인-1,1-다이카르복스아마이드); AZD7451 ((S)-N-(1-(5-플루오로피리미딘-2-일)에틸)-3-(5-아이소프로폭시-1H-피라졸-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-아민). 예를 들면, 제 1 Trk 억제제는 엔트렉티닙 또는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트 (또는 이의 다형체)일 수 있다.

[1773] 일부 구체예들에서, 제 2 Trk 억제제는 표 5의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염이다. 예를 들면, 제 2 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택될 수 있다:

[1774] (R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아세트딘-1-카르복스아마이드;

[1775] (R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

[1776] (R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;

[1777] (R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;

[1778] (R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;

[1779] (R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아세트딘-1-카르복스아마이드;

[1780] 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염. 일부 구체예들에서, 제 2 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다:

- [1781] (R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;
- [1782] (R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;
- [1783] (R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;
- [1784] (R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;
- [1785] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;
- [1786] 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염. 일부 구체예들에서, 제 2 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다:
- [1787] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [1788] (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [1789] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [1790] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [1791] 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염. 일부 구체예들에서, 제 2 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다:
- [1792] (6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;
- [1793] (6R,15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;
- [1794] (6R)-9-플루오로-13-옥사-2,11,18,22,23,26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-1(26),7,9,11,20(27),21,24-헵타엔-19-온;
- [1795] (6R)-9-플루오로-13-옥사-2,17,21,22,25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;
- [1796] (6R)-12-옥사-2,16,20,21,24,26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-헵타엔-17-온;
- [1797] 1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2,16,20,21,24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;
- [1798] (6R)-9-플루오로-13,16-다이옥사-2,11,20,21,24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온;
- [1799] (6R)-9,15,15-트라이플루오로-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;
- [1800] (6R,13S)-9-플루오로-13-메틸-2,11,15,19,20,23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-펜타코사-1(23),7,9,17(24),18,21-헥사엔-16,25-다이온;
- [1801] (6R)-9-플루오로-15,15-다이메틸-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사

코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

[1802] (15S)-4, 4, 9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,2}₆]헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;

[1803] (6R, 15S)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

[1804] (6R, 15R)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;

[1805] 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.

[1806] 본 출원에서 제공되는 방법들의 일부 구체예들에서, 제 1 Trk 억제제는 엔트렉티닙 (N-[5-(3,5-다이플루오로-벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(테트라하이드로-피란-4-일아미노)-벤즈아마이드)이고; 제 2 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다:

[1807] (R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

[1808] (R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

[1809] (R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;

[1810] (R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;

[1811] (R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;

[1812] (R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

[1813] 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염. 본 출원에서 제공되는 방법들의 일부 구체예들에서, 제 1 Trk 억제제는 엔트렉티닙 (N-[5-(3,5-다이플루오로-벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(테트라하이드로-피란-4-일아미노)-벤즈아마이드)이고; 제 2 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다:

[1814] (R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

[1815] (R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;

[1816] (R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

[1817] (R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;

[1818] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

[1819] 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염. 본 출원에서 제공되는 방법들의 일부 구체예들에서, 제 1 Trk 억제제는 엔트렉티닙 (N-[5-(3,5-다이플루오로-벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(테트라하이드로-피란-4-일아미노)-벤즈아마이드)이고; 제 2 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다:

[1820] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

[1821] (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

[1822] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;

- [1823] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [1824] 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염. 본 출원에서 제공되는 방법들의 일부 구체예들에서, 제 1 Trk 억제제는 엔트렉티닙 (N-[5-(3,5-다이플루오로-벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(테트라하이드로-피란-4-일아미노)-벤즈아마이드)이고; 제 2 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다:
- [1825] (6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;
- [1826] (6R,15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;
- [1827] (6R)-9-플루오로-13-옥사-2,11,18,22,23,26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-1(26),7,9,11,20(27),21,24-헵타엔-19-온;
- [1828] (6R)-9-플루오로-13-옥사-2,17,21,22,25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;
- [1829] (6R)-12-옥사-2,16,20,21,24,26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-헵타엔-17-온;
- [1830] 1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2,16,20,21,24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;
- [1831] (6R)-9-플루오로-13,16-다이옥사-2,11,20,21,24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온;
- [1832] (6R)-9,15,15-트라이플루오로-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;
- [1833] (6R,13S)-9-플루오로-13-메틸-2,11,15,19,20,23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.0^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-펜타코사-1(23),7,9,17(24),18,21-헥사엔-16,25-다이온;
- [1834] (6R)-9-플루오로-15,15-다이메틸-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;
- [1835] (15S)-4,4,9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2,17,21,22,25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-헵타엔-18-온;
- [1836] (6R,15S)-9-플루오로-15-메틸-2,11,16,20,21,24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온;
- [1837] (6R,15R)-9-플루오로-15-메틸-2,11,16,20,21,24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온;
- [1838] 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.
- [1839] 본 출원에서 제공되는 방법들의 일부 구체예들에서, 제 1 Trk 억제제는
- [1840] (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설레이트이고; 제 2 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다:
- [1841] (R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;

- [1842] (R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아;
- [1843] (R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아;
- [1844] (R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아;
- [1845] (R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아;
- [1846] (R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;
- [1847] 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염. 본 출원에서 제공되는 방법들의 일부 구체예들에서, 제 1 Trk 억제제는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트이고; 제 2 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다:
- [1848] (R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;
- [1849] (R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아;
- [1850] (R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;
- [1851] (R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드;
- [1852] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드;
- [1853] 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염. 본 출원에서 제공되는 방법들의 일부 구체예들에서, 제 1 Trk 억제제는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트이고; 제 2 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다:
- [1854] (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [1855] (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [1856] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [1857] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [1858] 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염. 본 출원에서 제공되는 방법들의 일부 구체예들에서, 제 1 Trk 억제제는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트이고; 제 2 Trk 억제제는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다:
- [1859] (6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;
- [1860] (6R,15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로- [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;
- [1861] (6R)-9-플루오로-13-옥사-2,11,18,22,23,26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-헵타코사-1(26),7,9,11,20(27),21,24-헵타엔-19-온;
- [1862] (6R)-9-플루오로-13-옥사-2,17,21,22,25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온;

- [1863] (6R)-12-옥사-2, 16, 20, 21, 24, 26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-헥사코사-1(24), 7(26), 8, 10, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;
- [1864] 1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 16, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-16-일]에탄-1-온;
- [1865] (6R)-9-플루오로-13, 16-다이옥사-2, 11, 20, 21, 24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;
- [1866] (6R)-9, 15, 15-트라이플루오로-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]]헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- [1867] (6R, 13S)-9-플루오로-13-메틸-2, 11, 15, 19, 20, 23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2.^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]]펜타코사-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-헥사엔-16, 25-다이온;
- [1868] (6R)-9-플루오로-15, 15-다이메틸-13-옥사-2, 11, 17, 21, 22, 25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]]헥사코사-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- [1869] (15S)-4, 4, 9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 17, 21, 22, 25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,2}.0⁶]]헥사코사-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-헵타엔-18-온;
- [1870] (6R, 15S)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;
- [1871] (6R, 15R)-9-플루오로-15-메틸-2, 11, 16, 20, 21, 24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]]펜타코사-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-헵타엔-17-온;
- [1872] 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염.
- [1873] 이들 방법의 일부 예는 장래에 단일치료요법으로서 단계 (a)의 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료 또는 상이한 Trk 억제제를 대상에게 투여하여야 한다는 것을 대상의 임상 기록 (예를 들어, 컴퓨터 판독 가능한 매체)에 기록하는 단계를 추가로 포함한다.
- [1874] 본 출원은 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가진 대상을 확인하는 단계; 및 단일 치료요법으로서 (예컨대, 대조 용량의 Trk 억제제와 비교하여) 증가된 용량의 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제 가령 엔트렉티닙 또는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트)를 포함하는 치료를 상기 확인된 대상에 투여하는 단계를 포함하는 암 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 암)에 걸린 대상의 치료방법을 제공한다. 본 출원에서 사용되는 바와 같이, Trk 억제제의 대조 용량은 Trk 억제제-내성 암이 아닌 암 (예컨대, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나이 점 돌연변이를 포함하지 않는 암)에 걸린 대상을 치료하기에 충분한 Trk 억제제의 용량이다.
- [1875] 또한 본 출원은, 암 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 암)에 걸린 그리고 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가진 것으로 확인된 대상의 치료 방법을 제공하며, 이 방법은 (예컨대, 대조 용량의 Trk 억제제와 비교하여) 증가된 용량의 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제, 가령, 엔트렉티닙 또는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트)를 포함하는 치료를 상기 확인된 대상에 투여하는 단계를 포함한다.
- [1876] 일부 예들에서, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA를 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 점 돌연변이) 및/또는 하나 또는 그

이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB를 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 점 돌연변이), 및/또는 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC를 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 점 돌연변이)를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 확인하는 단계는, 대상으로부터 얻은 시료 (예컨대, 생검 시료)의 암 세포에서 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 및/또는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 및/또는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이의 존재를 결정하기 위한 분석을 실시하는 단계를 포함한다. 본 출원에 기재된 임의의 분석법들은 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 및/또는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 및/또는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이의 존재를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 또한, 본 출원에 제공된 임의의 키트는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 및/또는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 및/또는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이의 존재를 결정하기 위한 분석에서 사용될 수 있다. 일부 예들에서, 이러한 분석은 최소한 하나의 점 돌연변이를 포함하는 NTRK1의 단편 및/또는 최소한 하나의 점 돌연변이를 포함하는 NTRK2 유전자의 단편 및/또는 최소한 하나의 점 돌연변이를 포함하는 NTRK3 유전자의 단편을 서열화하는 것을 포함한다.

[1877] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상의 치료 방법을 제공한다: (a) 일정 시기 동안 상기 대상에게 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제, 가령, 엔트렉티닙 또는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복시아마이드 설페이트)의 대조 용량을 투여하는 단계; (b) 단계 (a) 이후, 상기 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 (c) 증가된 용량의 Trk 억제제를 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계; 또는 (d) 대조 용량의 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제, 가령, 엔트렉티닙 또는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복시아마이드 설페이트)를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계. 본 출원에서 사용되는 바와 같이, Trk 억제제의 대조 용량은 Trk 억제제-내성 암이 아닌 암 (예컨대, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나이 점 돌연변이를 포함하지 않는 암)에 걸린 대상을 치료하기에 충분한 Trk 억제제의 용량이다.

[1878] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상의 치료 방법을 제공한다: (a) 암에 걸린 그리고 이전에 대조 용량의 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제, 가령, 엔트렉티닙 또는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복시아마이드 설페이트)를 투여받은 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 (b) 증가된 용량의 Trk 억제제를 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계; 또는 (c) 대조 용량의 Trk 억제제를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상에게 투여하는 단계.

[1879] 상기 암은 본 출원에 기재된 임의의 암일 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 대상은 이전에 암으로 확인되거나 진단되었다. 일부 실시예에서, 상기 대상은 이전에 암 치료를 투여 받았고, 암 치료법은 성공적이지 못했다 (예를 들어, 대상자에서의 높은 독성, 또는 기존에 투여된 암 치료법에 대한 긍정적인 반응 없음).

[1880] 이들 방법의 일부 예는 장래에 증가된 용량의 Trk 억제제를 포함하는 치료가 대상에게 투여되어야 한다는 것을 대상의 임상 기록 (예를 들어, 컴퓨터 관독 가능한 매체)에 기록하는 단계를 추가로 포함한다.

[1881] 이러한 방법들의 일부 구체예들은 단계 (b)에서 증가된 용량의 Trk 억제제를 투여하는 단계를 포함한다. 이러한

방법들의 일부 구체예들은 단계 (c)에서 대조 용량의 Trk 억제제를 투여하는 단계를 포함한다.

[1882] 이들 방법의 일부 예는 장래에 상승된 용량의 Trk 억제제를 대상에게 투여하여야 한다는 것을 대상의 임상 기록 (예를 들어, 컴퓨터 판독 가능한 매체)에 기록하는 단계를 추가로 포함한다. 이들 방법의 일부 예는 장래에 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료가 대상에게 투여되어야 한다는 것을 대상의 임상 기록 (예를 들어, 컴퓨터 판독 가능한 매체)에 기록하는 단계를 추가로 포함한다.

[1883] 본 출원에서 제공되는 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이는 (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는, NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이 (예컨대, G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, 및 Y676S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676 ; 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는, NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, 및 G713S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702; 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는, NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, 및 G696A의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 포함한다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이는 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이로부터 선택된다.

[1884] **암에 걸린 대상을 위한 치료 선택방법**

[1885] 또한 본 출원은 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 확인하는 단계, 및 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료 (예컨대, 본 출원에 기재된 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 임의의 치료)를 상기 확인된 대상을 위해 선택하는 단계를 포함하는, 암 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 암)에 걸린 대상을 위해 단일치료요법으로서 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제, 가령, 엔트렉티닙 또는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복시아마이드 설페이트)를 포함하지 않는 치료 선택 방법을 제공한다.

[1886] 또한 본 출원은, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 것으로 확인된 대상을 위해, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료 (예컨대, 본 출원에 기재된, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 임의의 치료)를 선택하는 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상을 위해 단일치료요법으로서 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제, 가령, 엔트렉티닙 또는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복시아마이드 설페이트)를 포함하지 않는 치료 (예컨대, 본 출원에 기재된, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 임의의 치료)를 선택하는 방법을 제공한다.

[1887] 이러한 방법들의 일부는 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상에 대해 단계 (a)의 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료 또는 상이한 Trk 억제제 (예컨대, 제 2 Trk 억제제)를 선택하는 단계를 포함한다. 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암 (예컨대, 본 출원에 기재된 또는 해당 분야에 공지된 임의의 암)에 걸린 대상을 위한 치료 선택방법을 제공한다: 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타

낸 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가진 대상을 확인하는 단계; 및 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료를 상기 확인된 대상을 위해 선택하는 단계.

[1888] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암 (예컨대, 본 출원에 기재된 또는 해당 분야에 공지된 임의의 암)에 걸린 대상을 위한 치료 선택방법을 제공한다: 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가진 대상을 확인하는 단계; 및 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료, 및 또 다른 항암제 (예컨대, 본 출원에 기재된 또는 해당 분야에 공지된 하나 또는 그 이상의 임의의 항암제) 또는 항암 치료요법 (예컨대, 본 출원에 기재된 또는 해당 분야에 공지된 하나 또는 그 이상의 임의의 항암 치료요법)을 포함하는 치료를 상기 확인된 대상을 위해 선택하는 단계.

[1889] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택 방법을 제공한다: 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가진 것으로 확인된 대상을 위해 선택하는 단계.

[1890] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택 방법을 제공한다: 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료, 및 또 다른 항암제 (예컨대, 본 출원에 기재된 또는 해당 분야에 공지된 하나 또는 그 이상의 임의의 항암제) 또는 항암 치료요법 (예컨대, 본 출원에 기재된 또는 해당 분야에 공지된 하나 또는 그 이상의 임의의 항암 치료요법)을, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가진 것으로 확인된 대상을 위해 선택하는 단계.

[1891] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택 방법을 제공한다: (a) 일정 시기 동안 상기 대상에게 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제, 가령, 엔트렉티닙 또는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트)의 하나 또는 그 이상의 용량을 투여하는 단계; (b) 단계 (a) 이후, 상기 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 (c) 단계 (a)의 Trk 억제제 (예컨대, (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트)를 포함하지 않는 치료 또는 상이한 Trk 억제제를 단일치료요법으로서 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 위해 선택하는 단계; 또는 (d) 단계 (a)의 Trk 억제제 ((S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트)의 추가 용량들을, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상을 위해 선택하는 단계.

[1892] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택방법을 제공한다: (a) 암에 걸린 그리고 이전에 하나 또는 그 이상의 용량의 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제, 가령, 엔트렉티닙 또는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트)를 투여받은 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; (b) 상이한 Trk 억제제 또는 단계 (a)의 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 단일치료요법으로서 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 위해 선택하는 단계; 또는 (c) 단계 (a)의 Trk 억제제의 추가 용량들을, 하나

또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상을 위해 선택하는 단계.

[1893] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택방법을 제공한다: (a) 일정 시기 동안 상기 대상에게 제 1 Trk 억제제의 하나 또는 그 이상의 용량을 투여하는 단계; (b) 단계 (a) 이후, 상기 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 (c) 하나 또는 그 이상의 용량의 제 2 Trk 억제제를 포함하는 치료를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상을 위하여 선택하는 단계; 또는 (d) 추가 용량들의 제 1 Trk 억제제를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상을 위하여 선택하는 단계.

[1894] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택방법을 제공한다: (a) 일정 시기 동안 상기 대상에게 제 1 Trk 억제제의 하나 또는 그 이상의 용량을 투여하는 단계; (b) 단계 (a) 이후, 상기 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 (c) 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상을 위하여 선택하는 단계; 또는 (d) 추가 용량들의 제 1 Trk 억제제를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상을 위하여 선택하는 단계.

[1895] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택방법을 제공한다: (a) 일정 시기 동안 상기 대상에게 제 1 Trk 억제제의 하나 또는 그 이상의 용량을 투여하는 단계; (b) 단계 (a) 이후, 상기 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 (c) 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료, 및 또다른 항암제 또는 항암 치료요법을, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상을 위하여 선택하는 단계; 또는 (d) 추가 용량들의 제 1 Trk 억제제를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상을 위하여 선택하는 단계. 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택방법을 제공한다: (a) 암에 걸린 그리고 이전에 하나 또는 그 이상의 용량의 제 1 Trk 억제제를 투여받은 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; (b) 하나 또는 그 이상의 용량의 제 2 Trk 억제제를 포함하는 치료를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상을 위하여 선택하는 단계; 또는 (c) 추가 용량들의 제 1 Trk 억제제를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상을 위하여 선택하는 단계.

[1896] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택방법을 제공한다: (a) 암에 걸린 그리고 이전에 하나 또는 그 이상의 용량의 제 1 Trk 억제제를 투여받은 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; (b) 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 위해 선택하는 단계; 또는 (c) 추가 용량들의 제 1 Trk 억제제를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상을 위해 선택하는 단계.

[1897] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택방법을 제공한다: (a) 암에 걸린 그리고 이전에 하나 또는 그 이상의 용량의 제 1 Trk 억제제를 투여받은 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; (b) 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 위해 선택하는 단계; 또는 (c) 추가 용량들의 제 1 Trk 억제제를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상을 위해 선택하는 단계.

[1898] 본 출원은 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가진 대상을 확인하는 단계; 및 (예컨대, 대조 용량의 Trk 억제제와 비교하여) 증가된 용량의 Trk 억제제를 상기 확인된 대상을 위해 선택하는 단계를 포함하는, 암 (예컨대, 본 출원에 기재된 또는 해당 분야에 공지된 임의의 암)에 걸린 대상을 위한, (예컨대, 대조 용량의 Trk 억제제와 비교하여) 증가된 용량의 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제, 가령, 엔트렉티닙 또는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트)를 포함하는 치료 선택 방법을 제공한다. 본 출원에서 사용되는 바와 같이, Trk 억제제의 대조 용량은 Trk 억제제-내성 암이 아닌 암 (예컨대, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 포함하지 않는 암)에 걸린 대상을 치료하기에 충분한 Trk 억제제의 용량이다.

[1899] 본 출원은 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가진 대상으로 확인된 대상을 위해, (예컨대, 대조 용량의 Trk 억제제와 비교하여) 증가된 용량의 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제, 가령, 엔트렉티닙 또는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트)를 포함하는 치료를 선택하는 단계를 포함하는, 암 (예컨대, 본 출원에 기재된 또는 해당 분야에 공지된 임의의 암)에 걸린 대상을 위한, (예컨대, 대조 용량의 Trk 억제제와 비교하여) 증가된 용량의 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제, 가령, 엔트렉티닙 또는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트)를 포함하는 치료 선택 방법을 제공한다.

[1900] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택방법을 제공한다: (a) 일정 시기 동안 상기 대상에게 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제, 가령, 엔트렉티닙 또는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트)의 대조 용량을 투여하는 단계; (b) 단계 (a) 이후, 상기 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들

에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 (c) 증가된 용량의 Trk 억제제를 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 위해 선택하는 단계; 또는 (d) 대조 용량의 Trk 억제제를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상을 위해 선택하는 단계. 본 출원에서 사용되는 바와 같이, Trk 억제제의 대조 용량은 Trk 억제제-내성 암이 아닌 암 (예컨대, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 포함하지 않는 암)에 걸린 대상을 치료하기에 충분한 Trk 억제제의 용량이다.

[1901] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는 암에 걸린 대상을 위한 치료 선택 방법을 제공한다: (a) 암에 걸린 그리고 이전에 대조 용량의 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제, 가령, 엔트렉티닙 또는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복사아마이드 설페이트)를 투여받은 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 (b) 증가된 용량의 Trk 억제제를 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상을 위해 선택하는 단계; 또는 (c) 대조 용량의 Trk 억제제를, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암 세포를 보유한 대상을 위해 선택하는 단계.

[1902] 이들 방법의 일부 예는 선택된 치료를 상기 확인된 대상에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 선택된 치료는 자가-투여다. 다른 실시예에서, 상기 선택된 치료는 의료 전문의(가령, 본 출원에서 기재된 임의의 의료 전문의)에 의해 투여된다. 이들 방법의 일부 예는 확인된 대상의 임상 기록 (가령, 컴퓨터 판독 가능 매체)에 선택된 치료법을 기록하는 단계를 추가로 포함한다.

[1903] 본 출원에서 제공되는 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이는 (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는, NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이 (예컨대, G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, 및 Y676S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676 ; 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는, NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, 및 G713S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702; 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는, NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, 및 G696A의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 포함한다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이는 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이로부터 선택된다.

[1904] 치료에 대해 암에 걸린 대상을 선택하는 방법

[1905] 또한 본 출원은 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나

또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 것으로 대상을 확인하는 단계, 및 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료 (예컨대, 본 출원에 기재된 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 임의의 치료)에 대해 상기 확인된 대상을 선택하는 단계를 포함하는, 암 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 암)에 걸린 대상을 위해 단일치료요법으로서 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제, 가령, 엔트렉티닙 또는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트)를 포함하지 않는 치료에 대해 암에 걸린 대상을 선택하는 방법을 제공한다.

[1906] 또한 본 출원은 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료 (예컨대, 본 출원에 기재된 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 임의의 치료)를 위해, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 것으로 확인된 그 리고 암 (본 출원에 기재된 임의의 암)을 보유한 대상을 선택하는 단계를 포함하는, 단일치료요법으로서 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제, 가령, 엔트렉티닙 또는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트)를 포함하지 않는 치료를 위해 암에 걸린 대상을 선택하는 방법을 제공한다.

[1907] 일부 예들에서, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료는 다음 중 하나 또는 그 이상을 포함한다: 수술 (예컨대, 개방 수술 또는 최소 침습 수술), 방사선 치료요법 (예컨대, 외부 빔 방사선 치료요법 또는 내부 방사선 치료요법), 화학치료요법 (예컨대, 알킬화제, 항대사산물, 항미세소관계, 국소이성질화효소 억제제들, 및 세포독성 항생제), 면역치료요법 (예컨대, 입양적 세포 전이, 사이토킨, 암 백신, 및 바실러스 칼 메트-구에리), 호르몬 치료요법 (예컨대, 에스트로겐을 차단하는 약물, 에스트로겐 수준을 저하시키는 약물, 프로게스테론-유사 약물, 또는 항안드로겐 약물), Trk-신호전달 경로, 제조합 항체들 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 예시적인 제조합 항체들, 예컨대, 항-NGF 항체)에서 다른 키나제들을 표적하는 소분자 약물, 및 줄기 세포 이식. 일부 예들에서, 단일 치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료는 예컨대, (i) 수술, 방사선 치료요법, 화학치료요법, 면역치료요법, 호르몬 치료요법, Trk-신호전달 경로에서 다른 키나제를 표적하는 소분자 약물, 제조합 항체, 및 줄기 세포 이식 중 하나 또는 그 이상, 및 (ii) 하나 또는 그 이상의 Trk 억제제들 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 Trk 억제제들)을 포함하는 치료일 수 있다. 일부 구체예들에서, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료는, 예컨대, 둘 또는 그 이상의 Trk 억제제들 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 Trk 억제제들)을 포함하는 치료일 수 있다. 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료들, 및 이의 투여 용량 및 투여 경로에 관한 추가 예들은 본 출원에 기재되어 있거나 해당 분야에 공지이다.

[1908] 이들 방법들의 일부 예들은 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 (예컨대, 본 출원에 기재된, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 임의의 치료들, 임의의 투여 경로들, 임의의 투여 용량들 및/또는 임의의 투여 빈도들을 사용하여) 상기 선택된 대상에 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 예들에서, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료는 자가-투여된다. 다른 예에서, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료는 의학 전문가에 의해 선택된 대상에 투여된다. 일부 예들에서, 선택된 대상은 입원한다. 다른 예들에서, 대상은 외래 환자로 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 투여받는다. 일부 방법들은 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 위해 대상이 선택되어야 한다는 것을 대상의 임상 기록 (예를 들어, 컴퓨터 판독 가능한 매체)에 기록하는 단계를 추가로 포함한다.

[1909] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는, 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료에 관한 암에 걸린 대상의 선택 방법을 제공한다: 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가지는 대상을 확인하는 단계; 및 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료에 관해 상기 확인된 대상을 선택하는 단계.

[1910] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는, 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료, 및 또 다른 항암제 (예컨대, 본 출원에 기재된 또는 해당 분야에 공지된 하나 또는 그 이상의 또 다른 항암제들) 또는 항암 치료요법을 위한 암에 걸린 대상의 선택 방법을 제공한다: 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가지는 대상을 확인하는 단계; 및 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로

허용가능한 염을 포함하는 치료 및 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법에 관해 상기 확인된 대상을 선택하는 단계.

[1911] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는, 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료에 관한 암에 걸린 대상의 선택 방법을 제공한다: 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타낸 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가지는 대상을 확인하는 단계; 및 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료에 관해 상기 확인된 대상을 선택하는 단계.

[1912] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는, 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료, 및 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법에 관한 암에 걸린 대상의 선택 방법을 제공한다: 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타낸 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 가지는 대상을 확인하는 단계; 및 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료 및 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법에 관해 상기 확인된 대상을 선택하는 단계.

[1913] 이들 방법들의 일부 예들은 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료, 또는 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 및 또 다른 항암제 또는 항암 치료요법을 포함하는 치료를 선택된 대상에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[1914] 본 출원에서 제공되는 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이는 (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는, NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이 (예컨대, G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, 및 Y676S)의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676 ; 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는, NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, 및 G713S)의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702; 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는, NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, 및 G696A)의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 포함한다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이는 표 1, 2, 또는 3에 나타낸 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이로부터 선택된다.

[1915] **암에 걸린 대상이 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 이용한 치료에 대해 긍정적인 반응을 할 가능성을 결정하는 방법**

[1916] 또한 본 출원은 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타낸 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 이용한 치료에 대해 (예컨대, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타낸 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암세포를 보유한 대상과 비교하여) 긍정적인 반응을 보일 감소된 가능성을 가지는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는, 암 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 암)에 걸린 대상이 단일치료요법으로서 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제 가령 엔트렉티닙 또는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플

루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트)를 이용한 치료에 대해 긍정적인 반응을 보일 가능성을 결정하는 방법을 제공한다.

- [1917] 또한 본 출원은 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암세포를 보유한 대상이, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 이용한 치료에 대해 (예컨대, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 암세포를 보유한 대상과 비교하여) 긍정적인 반응을 보일 감소된 가능성을 가지는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는, 암 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 암)에 걸린 대상이 단일치료요법으로서 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제 가령 엔트렉티닙 또는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트)를 이용한 치료에 대해 긍정적인 반응을 보일 가능성을 결정하는 방법을 제공한다.
- [1918] 이러한 방법들의 일부 예들은 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료 (예컨대, 본 출원에 기재된, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 임의의 치료들)를, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 이용한 치료에 대해 긍정적인 반응을 보일 감소된 가능성을 가지는 것으로 결정된 대상에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [1919] 일부 예들에서, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료는 다음 중 하나 또는 그 이상을 포함한다: 수술 (예컨대, 개방 수술 또는 최소 침습 수술), 방사선 치료요법 (예컨대, 외부 빔 방사선 치료요법 또는 내부 방사선 치료요법), 화학치료요법 (예컨대, 알킬화제, 항대사산물, 항미세소관제, 국소이성질화효소 억제제들, 및 세포독성 항생제), 면역치료요법 (예컨대, 입양적 세포 전이, 사이토킨, 암 백신, 및 바실러스 칼 메트-구에리), 호르몬 치료요법 (예컨대, 에스트로겐을 차단하는 약물, 에스트로겐 수준을 저하시키는 약물, 프로게스테론-유사 약물, 또는 항안드로겐 약물), Trk-신호전달 경로, 재조합 항체들 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 예시적인 재조합 항체들, 예컨대, 항-NGF 항체)에서 다른 키나제들을 표적하는 소분자 약물, 및 줄기 세포 이식. 일부 예들에서, 단일 치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료는 예컨대, (i) 수술, 방사선 치료요법, 화학치료요법, 면역치료요법, 호르몬 치료요법, Trk-신호전달 경로에서 다른 키나제를 표적하는 소분자 약물, 재조합 항체, 및 줄기 세포 이식 중 하나 또는 그 이상, 및 (ii) 하나 또는 그 이상의 Trk 억제제들 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 Trk 억제제들)을 포함하는 치료일 수 있다. 일부 구체예들에서, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료는, 예컨대, 둘 또는 그 이상의 Trk 억제제들 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 Trk 억제제들)을 포함하는 치료일 수 있다. 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료들, 및 이의 투여 용량 및 투여 경로에 관한 추가 예들은 본 출원에 기재되어 있거나 해당 분야에 공지이다.
- [1920] 일부 예들에서, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료는 자가-투여된다. 다른 예에서, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료는 의학 전문가에 의해 대상에 투여된다. 일부 예들에서, 대상은 입원한다. 다른 예들에서, 대상은 외래 환자로 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 투여받는다. 일부 방법은 상기 대상에서 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 이용한 치료에 긍정적인 반응을 하게 되는 가능성이 감소되었다는 것을 대상의 임상 기록 (가령, 컴퓨터 판독 가능 매체)에 기록하는 단계를 추가로 포함한다.
- [1921] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상이 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료에 대해 긍정적인 반응을 보이게 될 가능성을 결정하는 방법을 제공한다: 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료에 대해 긍정적인 반응을 보일 가능성이 증가되는지 여부를 결정하는 단계.
- [1922] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상이 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료에 대해 긍정적인 반응을 보이게 될 가능성을 결정하는 방법을 제공한다: 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 암 세포를 보유한 대상이 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용

가능한 염을 포함하는 치료에 대해 긍정적인 반응을 보일 가능성이 증가됨을 결정하는 단계.

[1923] 본 출원에서 제공되는 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이는 (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는, NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이 (예컨대, G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, 및 Y676S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676 ; 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는, NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, 및 G713S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702; 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는, NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, 및 G696A의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 포함한다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이는 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이로부터 선택된다.

[1924] **암에 걸린 대상에서 단일치료요법으로서 Trk 억제제의 치료 효과를 예상하는 방법**

[1925] 또한 본 출원은, 암 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 암)에 걸린 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계, 및 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 이용한 치료가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포를 보유한 대상에서 (예컨대, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포를 보유하는 대상과 비교하여) 효과적일 가능성이 적음을 결정하는 단계를 포함하는, 암 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 암)에 걸린 대상에서 단일치료요법으로서 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제, 가령, 엔트렉티닙 또는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트)를 이용한 치료 효능의 예상방법을 제공한다.

[1926] 또한 본 출원은, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 이용한 치료가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포를 보유한 대상에서 (예컨대, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지지 않는 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포를 보유하는 대상과 비교하여) 효과적일 가능성이 적음을 결정하는 단계를 포함하는, 암 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 암)에 걸린 대상에서 단일치료요법으로서 Trk 억제제 (예컨대, 제 1 Trk 억제제, 가령, 엔트렉티닙 또는 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트)를 이용한 치료 효능의 예상방법을 제공한다.

[1927] 일부 방법은 상기 암에 걸린 대상에서 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 이용한 치료의 예측된 효능을 대상의 의료 기록 (예컨대, 컴퓨터 판독 가능 매체)에 기록하는 단계를 추가로 포함한다. 이러한 방법들의 일부 예들은 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 상기 대상을 위해 선택하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 예는 상기 대상에서 선택된 치료를 대상에게 (예컨대, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 임

의의 치료, 임의의 투여 경로, 임의의 투여분량 및/또는 본원에 기재된 임의의 투여 빈도를 사용하여) 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

- [1928] 일부 예들에서, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료는 다음 중 하나 또는 그 이상을 포함한다: 수술 (예컨대, 개방 수술 또는 최소 침습 수술), 방사선 치료요법 (예컨대, 외부 빔 방사선 치료요법 또는 내부 방사선 치료요법), 화학치료요법 (예컨대, 알킬화제, 항대사산물, 항미세소관제, 국소이성질화효소 억제제들, 및 세포독성 항생제), 면역치료요법 (예컨대, 입양적 세포 전이, 사이토킨, 암 백신, 및 바실러스 칼 메트-구에리), 호르몬 치료요법 (예컨대, 에스트로겐을 차단하는 약물, 에스트로겐 수준을 저하시키는 약물, 프로게스테론-유사 약물, 또는 항안드로겐 약물), Trk-신호전달 경로, 재조합 항체들 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 예시적인 재조합 항체들, 예컨대, 항-NGF 항체)에서 다른 키나제들을 표적하는 소분자 약물, 및 줄기 세포 이식. 일부 예들에서, 단일 치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료는 예컨대, (i) 수술, 방사선 치료요법, 화학치료요법, 면역치료요법, 호르몬 치료요법, Trk-신호전달 경로에서 다른 키나제를 표적하는 소분자 약물, 재조합 항체, 및 줄기 세포 이식 중 하나 또는 그 이상, 및 (ii) 하나 또는 그 이상의 Trk 억제제들 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 Trk 억제제들)을 포함하는 치료일 수 있다. 일부 구체예들에서, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료는, 예컨대, 둘 또는 그 이상의 Trk 억제제들 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 Trk 억제제들)을 포함하는 치료일 수 있다. 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료들, 및 이의 투여 용량 및 투여 경로에 관한 추가 예들은 본 출원에 기재되어 있거나 해당 분야에 공지이다.
- [1929] 일부 예들에서, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료는 자가-투여된다. 다른 예에서, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료는 의학 전문가에 의해 대상에 투여된다. 일부 예들에서, 대상은 입원한다. 다른 예들에서, 대상은 외래 환자로 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 투여받는다.
- [1930] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상에서 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료를 이용한 치료 효능을 예측하는 방법을 제공한다: 상기 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포를 보유하는 대상에서 효과적일 가능성이 더 적음을 결정하는 단계.
- [1931] 또한 본 출원은 다음 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상에서 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료의 효능을 예측하는 방법을 제공한다: 표 5의 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치료가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이 (예컨대, 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이를 가지는 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포를 보유하는 대상에서 효과적일 가능성이 더 적음을 결정하는 단계.
- [1932] 본 출원에서 제공되는 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는 NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이는 (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는, NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이 (예컨대, G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, 및 Y676S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676 ; 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는, NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이 (예컨대, G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, 및 G713S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702; 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는, NTRK3 유전자

자 내 최소한 하나의 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, 및 G696A의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 포함한다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이를 포함하는 Trk 단백질들을 발현시키는, NTRK 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이는 표 1, 2, 또는 3에 나타난 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치들에서의 돌연변이로부터 선택된다.

[1933] 대상의 Trk 억제제-내성 암의 발병 위험 예상 방법

[1934] 또한 본 출원은, 대상으로부터 얻은 시료의 세포가 (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는, NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이 (예컨대, G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, 및 Y676S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676 ; 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는, NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, 및 G713S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702; 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는, NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, 및 G696A의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는지 여부를 결정하는 단계, 및 (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는, NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이 (예컨대, G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, 및 Y676S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676 ; 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는, NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, 및 G713S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702; 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는, NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, 및 G696A의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 세포를 보유하는 대상을, (예컨대, (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는, NTRK1 유전자 내 점 돌연변이 (예컨대, G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, 및 Y676S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676 ; 또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는, NTRK2 유전자 내 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, 및 G713S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702; 또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는, NTRK3 유전자 내 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, 및 G696A의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601,

617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지지 않는 대상과 비교하여) Trk 억제제-내성 암을 발병시킬 가능성이 증가된 것으로 확인하는 단계를 포함하는, Trk 억제제-내성 암 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 암)을 발병시킬 대상의 위험을 확인하는 방법을 제공한다.

[1935] 또한 본 출원은, (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는, NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이 (들) (예컨대, G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, 및 Y676S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676 ; 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는, NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, 및 G713S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702; 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치 (들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는, NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, 및 G696A의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 세포를 보유하는 대상을, (예컨대, (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는, NTRK1 유전자 내 점 돌연변이 (예컨대, G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, 및 Y676S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676 ; 또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는, NTRK2 유전자 내 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, 및 G713S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702; 또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는, NTRK3 유전자 내 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, 및 G696A의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지지 않는 세포를 보유하는 대상과 비교하여) 증가된 Trk 억제제-내성 암 발병 가능성을 가지는 것으로 확인하는 단계를 포함하는, 대상의 Trk 억제제-내성 암 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 암) 발병 위험을 결정하는 방법을 제공한다.

[1936] 일부 방법은 대상의 Trk 억제제-내성 암 발병 위험을 대상의 의료 기록(가령, 컴퓨터 관독 가능 매체)을 기록하는 단계를 추가로 포함한다. Trk 억제제-내성 암은 본 출원에 기재된 임의의 암일 수 있다. 일부 방법들은 대상에서 Trk 억제제-내성 암의 존재에 대한 주기적 시험 단계를 추가로 포함한다.

[1937] 일부 예들에서, 상기 대상은 유의 수준의 발암 물질 (들) (예컨대, 담배 연기, UVB 방사선, 및 감마선 조사)에 노출되었던 것으로 확인된다. 일부 예들에서, 상기 대상은 암에 걸린 것으로 의심되는, 암의 하나 또는 그 이상의 증상 (가령, 본 출원에서 기재된 암의 임의의 증상)있거나, 및/또는 암의 가족력을 가지고 있다.

[1938] 일부 예들에서, 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 (i) 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 돌연변이 (예컨대, 본 출원에 기재된 TrkA 내 임의의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질을 발현시키는, NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이, 및/또는 (ii) 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 돌연변이 (예컨대, 본 출원에 기재된 TrkB 내 임의의 돌연변이)를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는, NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이, 및/또는 (iii) 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 돌연변이 (예컨대, 본 출원에 기재된 TrkC 내 임의의 돌연변이)를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는, NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점

돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계는 대상으로부터 얻은 시료 (예컨대, 생검 시료)의 암 세포에서 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 및/또는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 및/또는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이의 존재를 결정하기 위한 분석을 실시하는 단계를 포함한다. 본 출원에 기재된 임의의 분석법들은 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 및/또는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 및/또는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이의 존재를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 또한, 본 출원에 제공된 임의의 키트는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 및/또는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 및/또는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이의 존재를 결정하기 위한 분석에서 사용될 수 있다. 일부 예들에서, 이러한 분석은 최소한 하나의 점 돌연변이를 포함하는 NTRK1 유전자의 단편 및/또는 최소한 하나의 점 돌연변이를 포함하는 NTRK2 유전자의 단편 및/또는 최소한 하나의 점 돌연변이를 포함하는 NTRK3 유전자의 단편을 서열화하는 것을 포함한다.

[1939] **대상에서 Trk 억제제-내성 암의 존재를 결정하는 방법**

[1940] 또한 본 출원은, 대상으로부터 얻은 시료의 세포가 (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는, NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이 (예컨대, G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, 및 Y676S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676 ; 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는, NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, 및 G713S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702; 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는, NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, 및 G696A의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는지 여부를 결정하는 단계, 및 (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는, NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이 (예컨대, G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, 및 Y676S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676 ; 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는, NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, 및 G713S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702; 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는, NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, 및 G696A의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 세포를 보유하는 대상이 Trk 억제제-내성 암을 가지는지를 결정하는 단계를 포함하는, 대상에서 Trk 억제제-내성 암 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 암)의 존재를 결정하는 방법을 제공한다.

[1941] 또한 본 출원은, (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는, NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이 (예컨대, G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, 및 Y676S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676 ; 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대,

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는, NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, 및 G713S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702; 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는, NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, 및 G696A의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 세포를 보유하는 대상이, (예컨대, (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는, NTRK1 유전자 내 점 돌연변이 (예컨대, G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, 및 Y676S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676 ; 또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는, NTRK2 유전자 내 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, 및 G713S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702; 또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는, NTRK3 유전자 내 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, 및 G696A의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지지 않는 세포를 보유하는 대상과 비교하여) Trk 억제제-내성 암을 가지는 지를 결정하는 단계를 포함하는, 대상에서 Trk 억제제-내성 암 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 암)의 존재를 결정하는 방법을 제공한다.

[1942] 일부 구체예들은 대상에서 Trk 억제제-내성 암의 진단을 확인하는 단계를 추가로 포함한다. 대상에서 Trk 억제제-내성 암의 진단을 확인하는 단계는, 예컨대, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 이용한 치료의 투여 전과 후에, 예컨대, 추가적인 실험실 검사 (가령, 소변 또는 혈액 검사, 가령, 완전 혈구 검사), 이미징 검사 (가령, 컴퓨터 단층 촬영 (CT), 뼈 스캔, 자기 공명 영상 (MRI), 양전자 방출 단층 촬영 (PET) 스캔, 초음파 및 X-레이), 및/또는 신체 검사를 실시하는 단계를 포함할 수 있다.

[1943] 일부 방법들은 대상이 Trk 억제제-내성 암을 가짐을 대상의 임상 기록 (예컨대, 컴퓨터 판독가능 매체)에 기록하는 단계를 추가로 포함한다. 상기 암은 본 출원에 기재된 임의의 암일 수 있다.

[1944] 일부 예들은 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료 (예컨대, 본 출원에 기재된 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 임의의 치료들)를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 예들에서, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료는 다음 중 하나 또는 그 이상을 포함한다: 수술 (예컨대, 개방 수술 또는 최소 침습 수술), 방사선 치료요법 (예컨대, 외부 빔 방사선 치료요법 또는 내부 방사선 치료요법), 화학치료요법 (예컨대, 알킬화제, 항대사산물, 항미세소관제, 국소이성질화효소 억제제들, 및 세포독성 항생제), 면역치료요법 (예컨대, 입양적 세포 전이, 사이토킨, 암 백신, 및 바실러스 칼메트-구에리), 호르몬 치료요법 (예컨대, 에스트로겐을 차단하는 약물, 에스트로겐 수준을 저하시키는 약물, 프로게스테론-유사 약물, 또는 항안드로겐 약물), Trk-신호전달 경로, 재조합 항체들 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 예시적인 재조합 항체들, 예컨대, 항-NGF 항체)에서 다른 키나제들을 표적하는 소분자 약물, 및 줄기 세포 이식. 일부 예들에서, 단일 치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료는 예컨대, (i) 수술, 방사선 치료요법, 화학치료요법, 면역치료요법, 호르몬 치료요법, Trk-신호전달 경로에서 다른 키나제를 표적하는 소분자 약물, 재조합 항체, 및 줄기 세포 이식 중 하나 또는 그 이상, 및 (ii) 하나 또는 그 이상의 Trk 억제제들 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 Trk 억제제들)을 포함하는 치료일 수 있다. 일부 구체예들에서, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료는, 예컨대, 둘 또는 그 이상의 Trk 억제제들 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 Trk 억제제들)을 포함하는 치료일 수 있다. 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료들, 및 이의 투여 용량 및 투여 경로에 관한 추가 예들은 본 출원에 기재되어 있거나 해당 분야에 공지이다.

[1945] 일부 예들에서, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료는 자가-투여된다. 다른 예에서, 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료는 의학 전문가에 의해 대상에 투여된다. 일부 예들에서, 대상은

입원한다. 다른 예들에서, 대상은 외래 환자로 단일치료요법으로서 Trk 억제제를 포함하지 않는 치료를 투여받는다.

[1946] 일부 예들에서, 상기 대상은 유의 수준의 발암 물질 (들) (예컨대, 담배 연기, UVB 방사선, 및 감마선 조사)에 노출되었던 것으로 확인된다. 일부 예들에서, 상기 대상은 암에 걸린 것으로 의심되는, 암의 하나 또는 그 이상의 증상 (가령, 본 출원에서 기재된 암의 임의의 증상)있거나, 및/또는 암의 가족력을 가지고 있다.

[1947] 일부 예들에서, 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 (i) 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 돌연변이 (예컨대, 본 출원에 기재된 TrkA 내 임의의 돌연변이)를 포함하는 Trk 단백질 발현시키는, NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이, 및/또는 (ii) 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 돌연변이 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 TrkB 돌연변이들)를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는, NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이, 및/또는 (iii) 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 돌연변이 (예컨대, 본 출원에 기재된 TrkC 내 임의의 돌연변이)를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는, NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계는 대상으로부터 얻은 시료 (예컨대, 생검 시료)의 암 세포에서 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 및/또는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 및/또는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이의 존재를 결정하기 위한 분석을 실시하는 단계를 포함한다. 본 출원에 기재된 임의의 분석법들은 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 및/또는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 및/또는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이의 존재를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 또한, 본 출원에 제공된 임의의 키트는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 및/또는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 및/또는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이의 존재를 결정하기 위한 분석에서 사용될 수 있다. 일부 예들에서, 이러한 분석은 최소한 하나의 점 돌연변이를 포함하는 NTRK1 유전자의 단편 및/또는 최소한 하나의 점 돌연변이를 포함하는 NTRK2 유전자의 단편 및/또는 최소한 하나의 점 돌연변이를 포함하는 NTRK3 유전자의 단편을 서열화하는 것을 포함한다.

[1948] **임상 연구에 참여시키기 위한, 암에 걸린 대상의 선택 방법**

[1949] 또한 본 출원은, (a) 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는, NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이 (예컨대, G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, 및 Y676S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676 ; 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는, NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, 및 G713S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702; 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는, NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, 및 G696A의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 (b) (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는, NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이 (예컨대, G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, 및 Y676S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676 ; 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는, NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이

15개) 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, 및 G713S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702; 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는, NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, 및 G696A의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는 암 세포를 보유하는 대상을, 암을 위한 치료의 투여를 포함하는 임상 연구에 참여시키기 위해 선택하는 단계를 포함하는, 암을 위한 치료의 투여를 포함하는 임상 연구에 참여시키기 위한, 암을 보유한 대상의 선택 방법을 제공한다.

[1950] 또한 본 출원은, (a) 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는, NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이 (예컨대, G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, 및 Y676S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676 ; 및/또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는, NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, 및 G713S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702; 및/또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는, NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, 및 G696A의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 (b) (i) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkA 단백질을 발현시키는, NTRK1 유전자 내 점 돌연변이 (예컨대, G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, 및 Y676S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676 ; 또는 (ii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB 단백질을 발현시키는, NTRK2 유전자 내 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, 및 G713S의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 및 702; 또는 (iii) 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 아미노산 위치(들)에서 돌연변이를 포함하는 TrkC 단백질을 발현시키는, NTRK3 유전자 내 점 돌연변이(예컨대, G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, 및 G696A의 치환들 중 하나 또는 그 이상): 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 및 705를 가지지 않는 암 세포를 보유하는 대상을, Trk 억제제의 투여를 포함하는 임상 연구에 참여시키기 위해 선택하는 단계를 포함하는, Trk 억제제의 투여를 포함하는 임상 연구에 참여시키기 위한, 암을 보유한 대상의 선택 방법을 제공한다.

[1951] 상기 암은 본 출원에 기재된 임의의 예시적인 암일 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 대상은 이전에 암으로 확인되거나 진단되었다. 일부 실시예에서, 상기 대상은 이전에 암 치료를 투여 받았고, 암 치료법은 성공적이지 못했다 (예를 들어, 대상자에서의 높은 독성, 또는 기존에 투여된 암 치료법에 대한 긍정적인 반응 없음).

[1952] 일부 예들에서, 대상으로부터 얻은 시료의 암 세포가 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkA를 발현시키는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 점 돌연변이) 및/또는 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkB를 발현시키는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 점 돌연변이), 및/또는 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치(들)에서의 돌연변이를 포함하는 TrkC를 발현시키는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 (예컨대, 본 출원에 기재된 임의의 점 돌연변이)를 가지는지 여부를 결정하는 단계는, 대상으로부

터 얻은 시료 (예컨대, 생검 시료)의 암 세포에서 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 및/또는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 및/또는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이의 존재를 결정하기 위한 분석을 실시하는 단계를 포함한다. 본 출원에 기재된 임의의 분석법들은 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 및/또는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 및/또는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이의 존재를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 또한, 본 출원에 제공된 임의의 키트는 NTRK1 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 및/또는 NTRK2 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이 및/또는 NTRK3 유전자 내 최소한 하나의 점 돌연변이의 존재를 결정하기 위한 분석에서 사용될 수 있다. 일부 예들에서, 이러한 분석은 최소한 하나의 점 돌연변이를 포함하는 NTRK1의 단편 및/또는 최소한 하나의 점 돌연변이를 포함하는 NTRK2의 단편 및/또는 최소한 하나의 점 돌연변이를 포함하는 NTRK3의 단편을 서열화하는 것을 포함한다.

[1953] **키트**

[1954] 또한 본 출원은, 본 출원에 기재된 점 돌연변이 중 하나 (예컨대, TrkA의 아미노산 위치 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667, 및 676에서 아미노산 치환을 가져오는 임의의 점 돌연변이)를 포함하는 NTRK1 유전자의 단편에 특이적으로 혼성화하는 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개) 프로브; 및/또는 본 출원에 기재된 점 돌연변이 중 하나 (예컨대, TrkB의 아미노산 위치 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 702, 또는 713에서 아미노산 치환을 가져오는 임의의 점 돌연변이)를 포함하는 NTRK2 유전자의 단편에 특이적으로 혼성화하는 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 프로브; 및/또는 본 출원에 기재된 점 돌연변이 중 하나 (예컨대, TrkC의 아미노산 위치 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 705, 또는 730에서 아미노산 치환을 가져오는 임의의 점 돌연변이)를 포함하는 NTRK3 유전자의 단편에 특이적으로 혼성화하는 하나 또는 그 이상의 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개) 프로브를 포함하는 키트를 제공한다. 예를 들면, 본 출원에서 제공되는 키트는, TrkA 단백질에서 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 돌연변이를 인코딩하는 NTRK1 유전자의 단편에 특이적으로 혼성화하는 하나 또는 그 이상의 프로브: G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, 및 Y676S; 및/또는 TrkB 단백질에서 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 돌연변이를 인코딩하는 NTRK2 유전자의 단편에 특이적으로 혼성화하는 하나 또는 그 이상의 프로브: G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, 및 G713S; 및/또는 TrkC 단백질에서 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 돌연변이를 인코딩하는 NTRK3 유전자의 단편에 각각 특이적으로 혼성화하는 하나 또는 그 이상의 프로브: G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, 및 G696A.

[1955] 하나 또는 그 이상의 상기 프로브 각각은 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 또는 35개의 뉴클레오티드를 가질 수 있다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 상기 프로브는 탐지가능한 라벨 (가령, 형광단, 소광제, 방사성동위원소, 또는 금속)을 포함한다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 상기 프로브는 기질 (예를 들어, 필름, 플레이트 또는 비드)에 공유 결합될 수 있다.

[1956] 본 발명을 다음의 실시예에서 추가로 설명하며, 이는 청구범위에 기재된 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

[1957] **실시예**

[1958] **실시예 1. Trk 억제제-내성 점 돌연변이의 확인**

[1959] 내성 돌연변이가 Trk 억제제로 처리된 NTRK⁺ 종양들을 가진 암 대상들에서 발생하는지 여부를 결정하기 위해 유전자 선별을 실시하였다. 유전자 선별에서 MPRIP-NTRK1 종양유전자를 보유하는 cDNA를 Ba/F3 세포 내에 도입시켰다. Ba/F3 세포들을 돌연변이원, 100 µg/mL N-에틸-N-나이트로소우레아(ENU; Sigma Aldrich, St. Louis, MO)로 하룻밤동안 처리하였다. ENU-처리된 Ba/F3 세포들을 상이한 농도의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복사아마이드 설페이트 (25 nM, 50 nM, 100 nM, 250 nM, 500 nM, 또는 1 µM)로 보충시킨 배지의 96-웰 플레이트에 도말하였다. 웰들을 배지 색 변화 및 세포 성장에 대해 관찰하였다. 많이 자란 (outgrown) 웰들의 내용물을 처음의 96-웰 플레이트에서와 동일한 농도의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복사아마이드 설페이트로 보충시킨 배지의 12-웰 플레이트에 확장시켰다. 융합시, 세포들을 수집하여 게놈 DNA를 추출하였다. NTRK1 키나제 영역을 증폭시키고, PCR 산물들을 정제하여 서열화하였다. 주형으로서 야생형 MPRIP-NTRK1 융합 단백질을 인코딩하는 서열을 사용하여 제조업체의 지시사항에 따라 QuickChange 특정-부위 돌연변이생성을 이용하여 MPRIP-NTRK1 돌연변이를 인코딩하는 플라스미드들을 생성하였

다. DNA 서열화에 의해 각 돌연변이를 확인하였다. Ba/F3 및 NIH353 모 세포들을 돌연변이 MPRIP-NTRK1 융합 단백질 발현을 인코딩하는 렌티바이러스로 감염시킨 후, 퓨로마이신을 이용하여 선택함으로써 MPRIP-NTRK1 돌연변이체를 발현시키는 Ba/F3 세포들 및 NIH353 세포들을 생성하였다. 실험 방법들에서의 단계들을 보여주는 순서도를 도 1에 나타낸다.

[1960] 확인된 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트 내성 점 돌연변이는 TrkA에서 다음과 같은 아미노산 치환을 생성하였다: V573M, F589L, F600L, G667S, 및 Y676S. (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트 내성 점 돌연변이로부터 생성된 다음과 같은 TrkA에서의 3개 치환들의 위치를 TrkA의 결정 구조 (도 2) 및 TrkA의 도메인 구조의 다이어그램 (도 3) 위에 맵핑(mapping) 하였다: V573, F589, 및 G667. MPRIP-NTRK1 점 돌연변이를 가지는 암 세포들은 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트에 대해 증가된 내성을 가진다 (도 4).

[1961] 이들 실험들은, 암 세포의 TrkA에서 V573M, F589L, F600L, G667S, 및 Y676S 치환들 중 하나 또는 그 이상 (또는 NTRK1 유전자 내 상응하는 점 돌연변이 중 하나 또는 그 이상)의 존재가 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트 및 다른 Trk 억제제들에 대한 암 세포의 내성을 예측하기 위해 사용될 수 있음을 보여주며, 암 세포가 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트 및 다른 Trk 억제제들을 이용한 치료에 감응성이 아닐 것임을 나타낸다.

[1962] 실시예 2. Trk 억제제-내성 점 돌연변이의 확인

[1963] N-에틸-N-나이트로소우레아(ENU)-노출된 Ba/F3-MPRIP-NTRK1 및 Ba/F3-트라이M24-NTRK2 세포들을 사용하여, 100, 250, 또는 500 nM (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트의 존재에도 불구하고 IL-3의 부재시 Ba/F3 세포들의 성장을 가능하게 하는 돌연변이를 생성하였다. 증식 분석 및 면역탁본 분석법에 의한 TRK 인산화 모두를 사용하여 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트에 대한 돌연변이들의 감응성을 평가하기 위해 돌연변이-보유 cDNA들을 Ba/F3 세포들 내에 다시 클로닝함으로써 초기 선별시 게놈 DNA 서열화에 의해 확인된 돌연변이들을 검증하였다. 약물-결합된 TRK 키나제 도메인 결정 구조위에 아미노산 치환을 맵핑함으로써 돌연변이의 모델링을 실시하였다.

[1964] (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트에 대한 내성을 유도하는, TRKA 단백질 내 6개 아미노산 위치들 및 TRKB 단백질 내 3개 아미노산 위치들에서의 돌연변이들이 확인되었다. TRKA 키나제 도메인에서, V573M, 및 F589L/C, G595S, F600L, F646V, 및 G667S의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트 내성 돌연변이가 확인되었다. TRKB 키나제 도메인에서, Q596E/P, F617L/C/I, 및 G623S의 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트 내성 돌연변이가 확인되었다. 이들 TRK 돌연변이들은 TRK 티로신 인산화에 의해 측정된 바와 같이 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트에 의한 표적 억제 및 MAPK 또는 다른 중요한 경로들을 통해 생성된 하류 신호전달을 감소시킨다.

[1965] 실시예 3. Pan-TRK 억제제에 대한 내성을 유도하는 TRKA 및 TRKB 키나제 도메인 돌연변이의 확인

[1966] (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트에 대한 내성을 매개하는 TRKA 및 TRKB에서의 후보 돌연변이를 확인하기 위해 돌연변이생성 및 유전자를 선별하는 접근법을 실시하였다. 실험 방법들에서의 단계들을 보여주는 순서도를 도 5에 나타낸다.

[1967] MPRIP-NTRK1 또는 TRIM24-NTRK2를 안정하게 발현시키는 Ba/F3 세포들을 100mg/ml N-에틸-N-나이트로소우레아(ENU)로 하룻밤동안 처리하고, 펠릿화하여, 새로운 배지에 재현탁시키고, (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트 (100, 250, 및 500 nM)로 보충시킨 200 μ L 배지의 96-웰 플레이트에 분산시켰다. 웰들을 배지 색 변화 및 세포 성장에 대해 관찰하였다. 많이 자란 웰들의 내용물을 처음의 96-웰 플레이트에서와 동일한 농도의 (S)-N-(5-((R)-2-

(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트로 보충시킨 배지의 12-웰 플레이트에 확장시켰다. 융합시, 세포들을 수집하여 게놈 DNA를 추출하였다. *NTRK1* 및 *NTRK2* 키나제 영역을 PCR-증폭시켜 서열화하였다. QuickChange 특정-부위 돌연변이생성을 이용하여 *MPRIP-NTRK1* 및 *TRIM24-NTRK2* 돌연변이를 인코딩하는 플라스미드들을 생성하고 DNA 서열화하여 확인하였다. *MPRIP-NTRK1* 돌연변이를 인코딩하는 렌티바이러스로 Ba/F3 및 NIH3T3 모 세포를 감염시킨 후, 퓨로마이신을 이용하여 선택함으로써 *MPRIP-NTRK1* 돌연변이체를 발현시키는 Ba/F3 세포들 및 NIH3T3 세포들을 생성하였다.

[1968] 확인된 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트 내성 점 돌연변이는 RIP-TrkA에서 다음과 같은 아미노산 치환을 생성하였다: V573M, F589L, F589C, G595R, F600L, F646V, G667S, 및 Y676S (도 6A). (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트 내성 점 돌연변이로부터 생성된 TrkA에서 선택된 치환들의 위치를 TrkA의 도메인 구조의 다이어그램 (도 6B) 및 TrkA의 결정 구조 (도 6C) 위에 맵핑하였다. 아미노산 치환 V573M, F589L, 및 G667S를 생성하는 *MPRIP-NTRK1* 점 돌연변이를 가지는 암 세포들은 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트에 대해 증가된 내성을 보인다 (도 7). TRKA 및 하류 신호전달은 이들 TRKA 키나제 도메인 돌연변이를 발현시키는 NIH3T3 세포들에서 억제되지 않으며: TRKA, 및 ERK1/2 활성화는 *MPRIP-NTRK1*^[WT] 융합을 발현시키는 NIH3T3 세포들에서 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-A]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트 억제에 대해 감응성인 반면, *MPRIP-NTRK1*^[V573M], *MPRIP-NTRK1*^[F589L] 또는 *MPRIP-NTRK1*^[G667S] 융합을 발현시키는 NIH3T3 세포들은 내성을 띤다 (도 8).

[1969] 확인된 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트 내성 점 돌연변이는 TRIM24-TrkB에서 다음과 같은 아미노산 치환을 생성하였다: Q596E, Q596P, V601G, F617C, F617I, F617L, G623S, R630K, 및 G713S (도 9A). (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트 내성 점 돌연변이로부터 생성된 TrkB에서 선택된 치환들의 위치를 TrkB의 도메인 구조의 다이어그램 (도 9B) 및 TrkB의 결정 구조 (도 9C) 위에 맵핑하였다. 아미노산 치환 V601G, G623S, 및 R630K를 생성하는 TRIM24-NTRK2 점 돌연변이를 가지는 암 세포들은 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트에 대해 증가된 내성을 보인다 (도 10). TRKB 및 하류 신호전달은 이들 TRKB 키나제 도메인 돌연변이를 발현시키는 NIH3T3 세포들에서 억제되지 않으며: TRKB, 및 ERK1/2 활성화는 *TRIM24-NTRK2*^[WT] 융합을 발현시키는 NIH3T3 세포들에서 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-A]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트 억제에 대해 감응성인 반면, *TRIM24-NTRK2*^[V601G], *TRIM24-NTRK2*^[G623S] 또는 *TRIM24-NTRK2*^[R630K] 융합을 발현시키는 NIH3T3 세포들은 내성을 띤다 (도 11).

[1970] 도 12는 확인된 특정한 Ba/F3 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-A]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트-내성 클론들의 IC₅₀을 보여준다. 돌연변이들에 대해 도식된 IC₅₀ 측정치들은 3번의 실험들을 평균하여 결정되었다. 클론들은 TRKA와 TRKB 사이의 보존된 아미노산 잔기들에 의해 정렬된다.

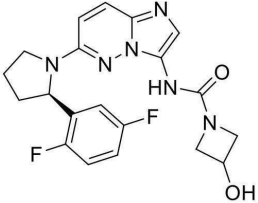
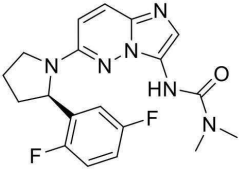
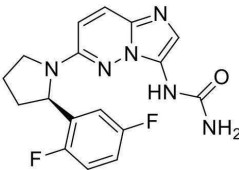
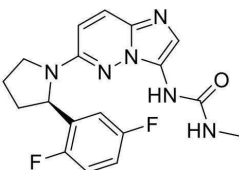
[1971] 선택된 종양유전자들로부터 얻은 키나제 도메인들의 정렬을 공지된 내성 돌연변이와 함께 도 13에 나타낸다.

[1972] *MPRIP-NTRK1* 종양유전자의 TRKA 키나제 도메인에서 그리고 *TRIM24-NTRK2*의 TRKB 키나제 도메인에서의 새로운 돌연변이들이 돌연변이생성/유전자 선별을 함께 사용하여 확인되었다. 세포 증식 분석 및 세포 신호전달을 측정하여 평가된 바와 같이, 확인된 모든 돌연변이는 pan-TRK 억제제 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-A]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트에 대한 내성을 부여한다. 돌연변이의 대다수는 ATP/약물-결합 포켓의 후면에 모이게 되고, 이 포켓의 토폴로지를 변형시킴에 의해 기능할 수 있게 되며, 그에 따라 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-A]피리미딘-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복스아마이드 설페이트 결합을 억제한다. 이러한 그리고 다른 내성 돌연변이에 관한 질환 진행에서 종양들 또는 순환하는 유리 DNA를 평가하는 것은 약물 내성을 극복하기 위해 구조적으로 구별되는 TRK 억제제들을 사용하는 것을 가능하게 한다.

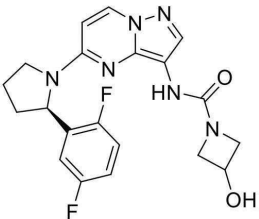
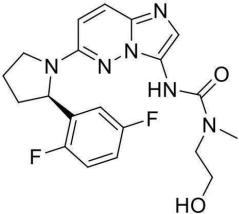
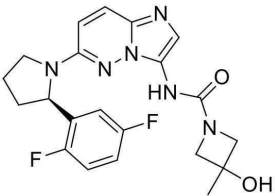
[1973] 실시예 4. Trk 효소 분석

[1974] 표 6에 예시된 다양한 Trk 화합물들의 활성은 [$\blacksquare$ - ^{33} P]ATP로부터 폴리-EAY (Sigma-Aldrich, P3899)로 [^{33} P]PO₄의 혼입을 모니터링하여 결정되었다.

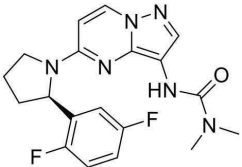
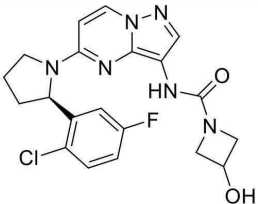
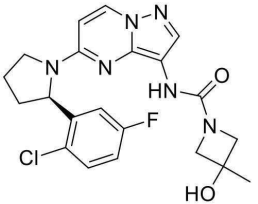
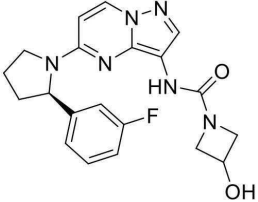
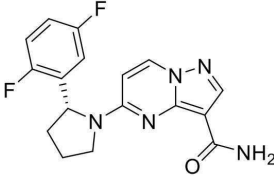
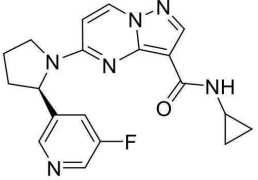
표 6. Trk 효소 분석에서 시험된 화합물들

화합물 번호	화합물 구조	화합물 명칭
1		(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드
2		(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1,1-다이메틸우레아
3		(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)우레아
4		(R)-1-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-메틸우레아

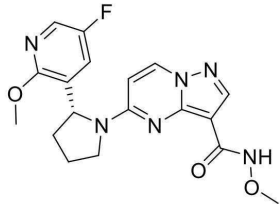
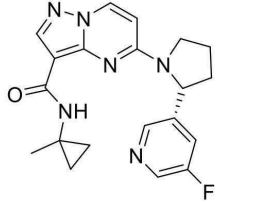
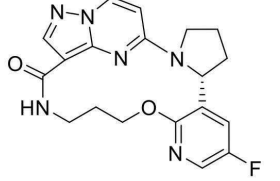
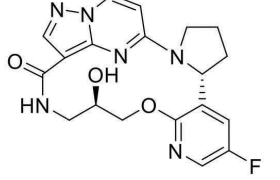
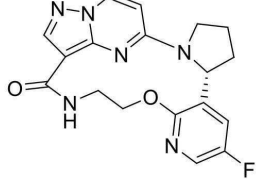
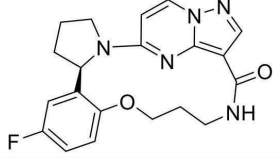
[1975]

5		(R)-N-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드
6		(R)-3-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-1-(2-하이드록시에틸)-1-메틸우레아
7		(R)-N-(6-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드

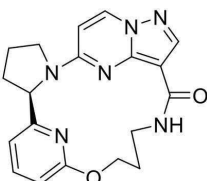
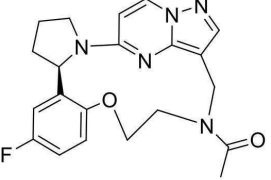
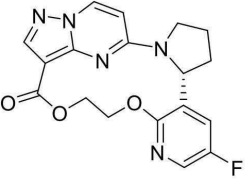
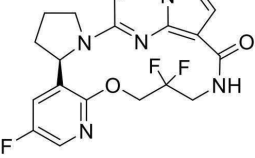
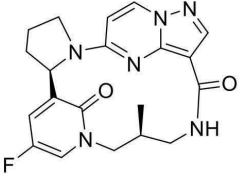
[1976]

8		(R)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-다이메틸우레아
9		(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드
10		(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복스아마이드
11		(R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복스아마이드
12		(R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드
13		(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드

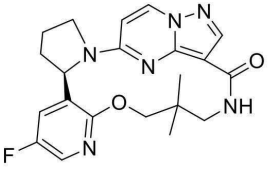
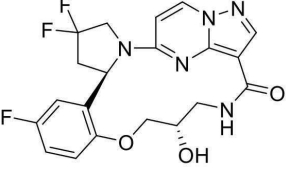
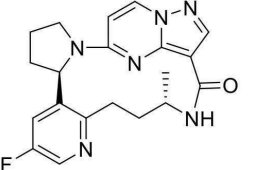
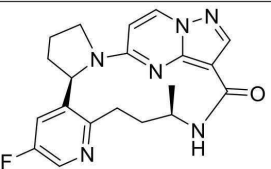
[1977]

14		(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드
15		(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드
16		(6R)-9-플루오로-13-옥사-2, 11, 17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온
17		(6R,15R)-9-플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2, 11, 17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11, 19(26),20,23-헵타엔-18-온
18		(6R)-9-플루오로-13-옥사-2,11,18,22,23,26-헥사아자펜타사이클로[18.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{23,27}]-헵타코사-1(26),7,9,11,20(27),21,24-헵타엔-19-온
19		(6R)-9-플루오로-13-옥사-2,17,21,22,25-펜타아자펜타사이클로[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온

[1978]

20		(6R)-12-옥사-2,16,20,21,24,26-헥사아자펜타사이클로[16.5.2. ^{17,11} .0 ^{2,6} .0 ^{21,25}]-헥사코사-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-헵타엔-17-온
21		1-[(6R)-9-플루오로-13-옥사-2,16,20,21,24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]-펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-16-일]에탄-1-온
22		(6R)-9-플루오로-13,16-다이옥사-2,11,20,21,24-펜타아자펜타사이클로[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]-펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온
23		(6R)-9,15,15-트라이플루오로-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]-헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온
24		(6R,13S)-9-플루오로-13-메틸-2,11,15,19,20,23-헥사아자펜타사이클로[15.5.2. ^{17,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]-펜타코사-1(23),7,9,17(24),18,21-헥사엔-16,25-다이온

[1979]

25		(6R)-9-플루오로-15,15-다이메틸-13-옥사-2,11,17,21,22,25-헥사아자펜타사이클로[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]헥사코사-1(25),7,9,11,19(26),20,23-헵타엔-18-온
26		(15S)-4,4,9-트라이플루오로-15-하이드록시-13-옥사-2,17,21,22,25-펜타아자헵타사이클로[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]헥사코사-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-헵타엔-18-온
27		(6R,15S)-9-플루오로-15-메틸-2,11,16,20,21,24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온
28		(6R,15R)-9-플루오로-15-메틸-2,11,16,20,21,24-헥사아자펜타사이클로[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]펜타코사-1(24),7,9,11,18(25),19,22-헵타엔-17-온

[1980]

[1981]

총 부피 50 μ L의 96-웰 폴리프로필렌 v-바닥 마이크로적정 플레이트 (Corning, Costar[®] 3363)에서 분석을 수행하였다. 반응 혼합물은 전형적으로 25 mM NaMOPS, pH 7.4, 5 mM MgCl₂, 0.005% 트리톤 X-100, 2% DMSO, 1 mM DTT, 5 μ M [³³P]ATP (50 μ Ci/mL), 100 μ g/mL 폴라-EAY, Trk 효소 (화합물에 따라, 0.1-10 nM 범위의 적절한 농도의 Trk A, B 또는 C, 야생형 또는 돌연변이체) 및 2000 내지 0.1 nM 범위에서 10-포인트, 3배 연속 희석에 걸쳐 변화하는 화합물을 함유하였다. 22 $^{\circ}$ C에서 60분 동안 배양을 수행하였으며 25% 트라이클로로아세트릭 애시드의 100 μ L 분취액들을 추가하여 원칭하였다. 그 후 방사능표지된 생성물을 유리 섬유 필터 플레이트에 포획시키고 (PerkinElmer, Unifilter[®] 96, GF/B[®]) 5% 인산으로 세척하고, Tomtec MACH III Harvester 96[®]을 사용하여 결합되지 않은 방사능표지를 제거하였다. 35 μ L/웰의 Bio-Safe II[™] 액체 섬광 콕테일 (Research Products International)을 추가 후, 플레이트들을 30초/웰의 계수 시간을 사용하여 TopCount NXT (PerkinElmer)에서 계수하였다. 각 화합물 농도에서의 활성을 제어 백분율 (POC)로서 표현하고 화합물 농도에 대해 플롯하였다. 용량-반응 플롯에 적합시킨 4개-파라미터의 로지스틱 모형을 사용하여 IC₅₀을 추정하였으며, IC₅₀은 최적 곡선 (best-fit curve)이 50 POC를 교차하는 화합물의 농도로 정의된다. 이 분석에서 시험된 화합물들에 대한 IC₅₀ 값들을 표 7에 제공한다.

표 7. 실시예 4의 분석에서 시험된 화합물들의 IC₅₀ 값.

화합물 번호	IC ₅₀ (nM)										
	TrkA WT	TrkA V573M	TrkA F589L	TrkA G595R	TrkA G667C	TrkA G667S	TrkB WT	TrkB G623R	TrkC WT	TrkC G623R	TrkC F617L
1	1.0	94.9	124.0	24.8	91.3	30.1	5.7	59.7	<2.5	29.3	58.0
2	0.8	76.4	61.5	19.4	46.3	21.3	4.5	34.1	<2.5	23.1	37.6
3	2.8	627.6	577.5	61.0	295.7	91.1	11.9	90.0	4.5	55.7	273.0
3	2.5	547.4	384.8	57.0	298.1	108.5	10.6	132.3	3.1	70.8	177.0
5	1.1	151.6	231.6	84.6	141.2	38.5	5.9	131.9	<2.5	95.0	153.7
6	0.8	74.9	78.5	25.3	55.1	23.3	5.0	27.5	<2.5	24.1	49.7
7	<0.5	67.1	83.1	30.5	52.5	26.4	7.0	47.9	<2.5	22.7	42.5
8	0.9	129.3	153.5	49.6	84.2	19.7	5.0	64.6	<2.5	54.9	67.1

[1982]

9	0.8	106.4	90.7	91.9	76.5	21.6	4.6	104.3	<2.5	92.6	66.5
10	0.9	104.8	102.6	107.3	89.2	27.0	6.5	149.8	<2.5	100.5	80.1
11	6.9	1198.9	1084.1	560.6	830.4	274.6	19.0	671.4	4.4	445.7	476.2
12	<0.5	14.9	21.0	1.0	15.6	3.6	3.3	1.3	<2.5	1.6	9.9
13	<0.5	20.9	37.2	3.3	32.4	4.1	3.5	2.7	<2.5	3.1	8.7
14	<0.5	12.1	14.8	1.5	9.0	2.8	4.4	1.5	<2.5	2.7	12.4
15	<0.5	6.3	7.3	1.6	8.1	1.4	<2.5	1.6	<2.5	1.7	<5.0
16	<0.5	<5.0	<1.0	0.9	1.1	0.4	2.9	0.9	<2.5	1.3	<5.0
17	<0.5	<5.0	2.1	1.5	2.6	0.7	3.6	1.1	<2.5	1.8	<5.0

[1983]

18	<0.5	<5.0	3.9	1.3	2.6	0.6	4.1	1.0	<2.5	1.4	5.5
19	0.5	<5.0	1.1	1.2	0.9	0.3	4.4	1.0	<2.5	1.8	5.1
20	<0.5	36.5	48.3	2.7	13.3	3.2	3.1	3.1	<2.5	3.1	18.3
21	0.6	29.1	66.3	7.3	22.2	8.4	5.6	12.4	<2.5	7.8	48.5
22	0.5	<5.0	8.4	1.5	5.7	0.9	2.9	1.3	<2.5	1.5	5.4
23	0.7	<5.0	<1.0	1.6	0.8	0.3	6.1	1.1	2.7	2.1	5.8
24	0.5	38.3	86.8	3.3	22.3	4.7	4.7	4.2	<2.5	4.5	61.9
25	1.0	<5.0	1.1	3.0	1.0	0.5	8.7	2.3	4.0	4.7	8.1
26	0.6	<5.0	3.9	2.1	1.0	0.5	3.3	1.8	<2.5	2.6	9.6

[1984]

27	<0.5	9.3	21.0	1.5	5.6	2.1	3.4	1.7	<2.5	2.2	9.5
28	0.5	<5.0	3.3	2.0	9.8	2.3	3.2	1.9	<2.5	2.8	<5.0

[1985]

[1986]

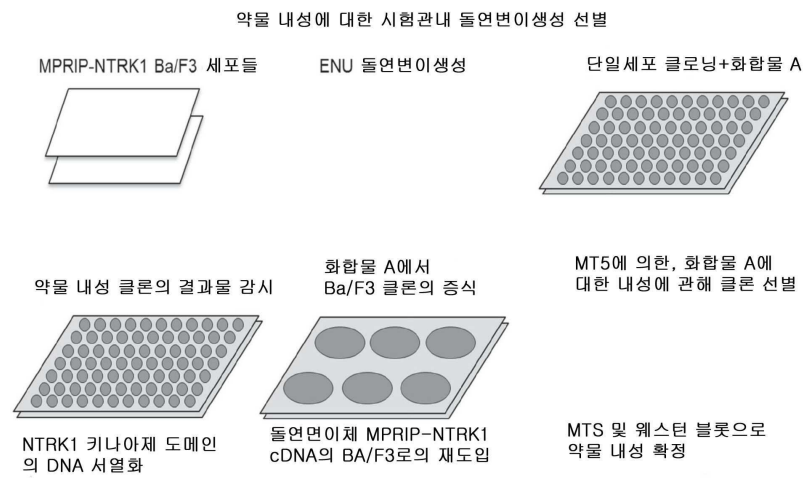
다른 구체예들

[1987]

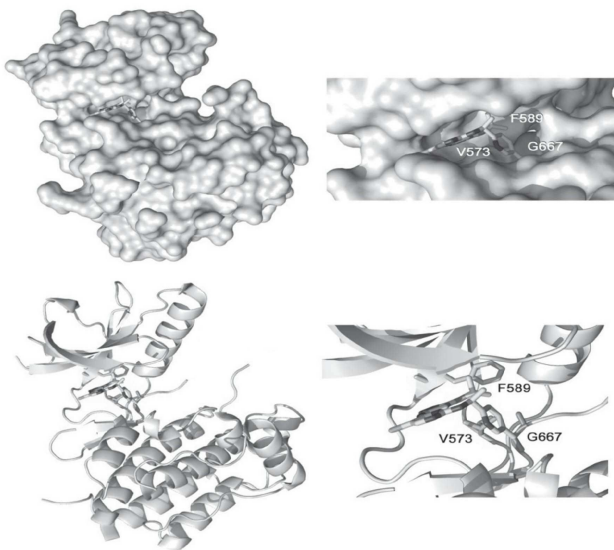
본 발명을 이의 상세한 설명과 관련하여 설명하였으나, 전술한 설명은 예시하기 위한 것이지, 첨부된 청구범위에 의해 정의되는 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다. 다른 양상들, 이점 및 변형들은 하기 청구범위에 속한다.

도면

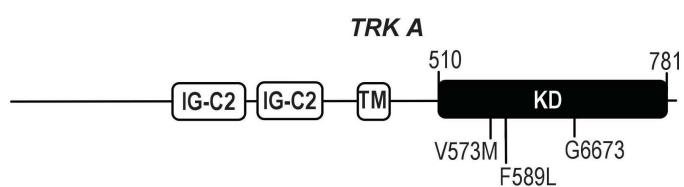
도면1



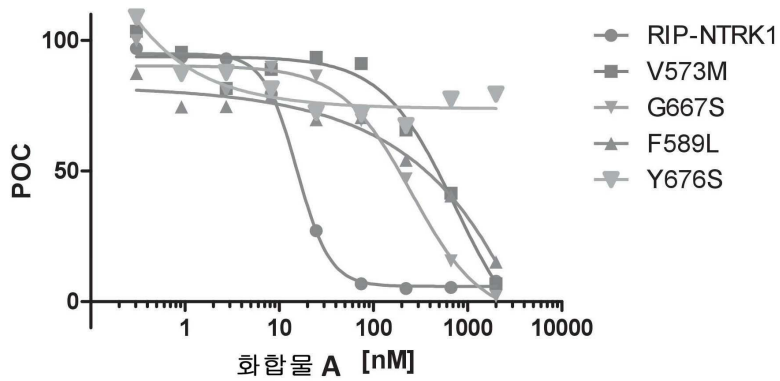
도면2



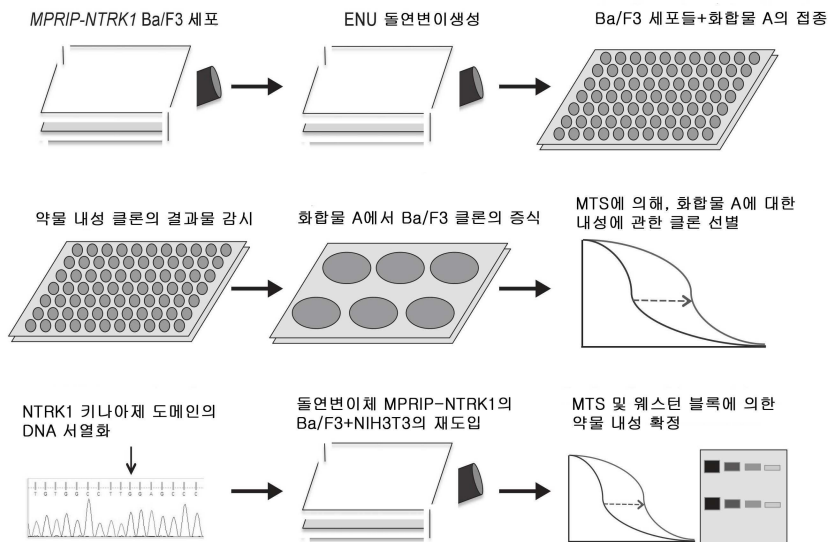
도면3



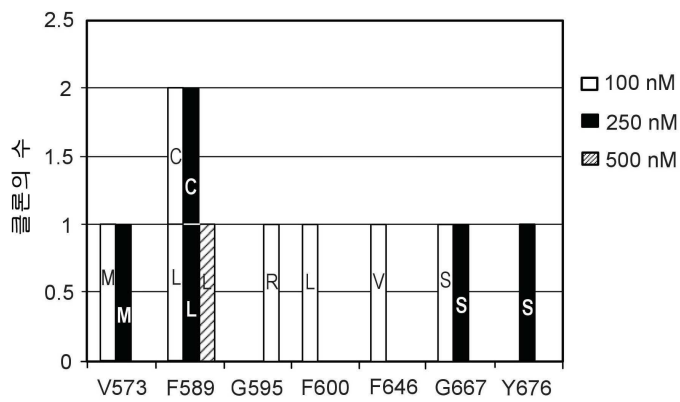
도면4



도면5

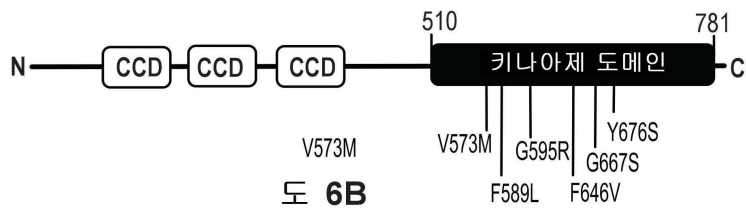


도면6a

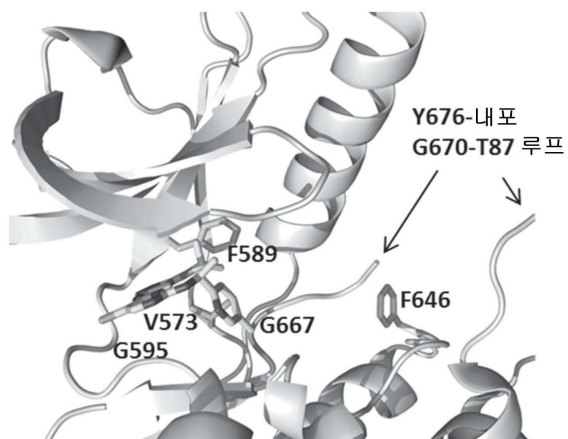


도 6A

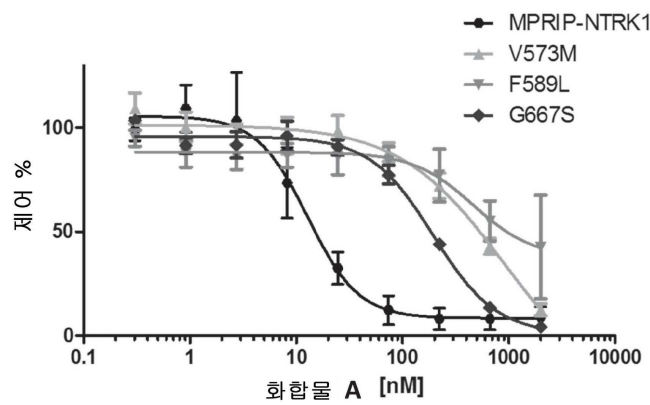
도면6b



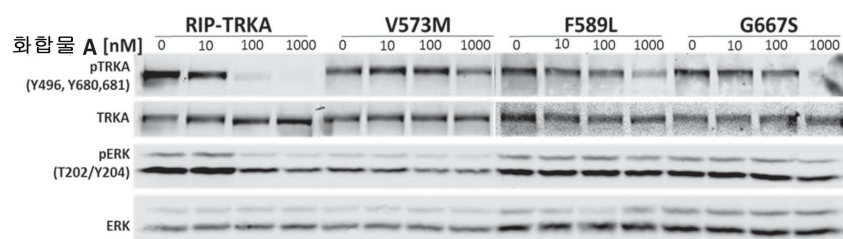
도면6c



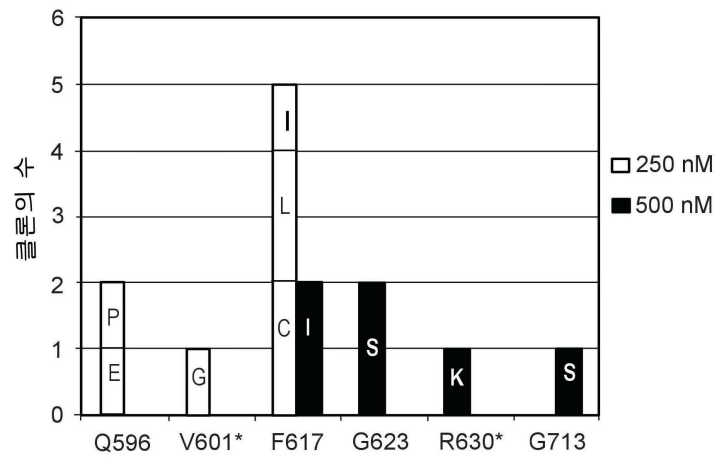
도면7



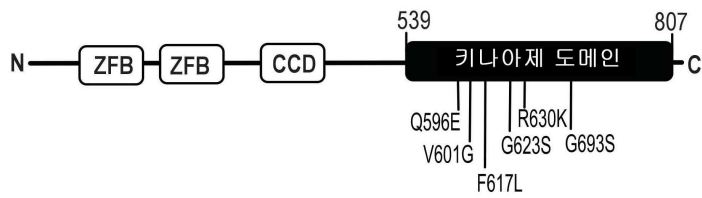
도면8



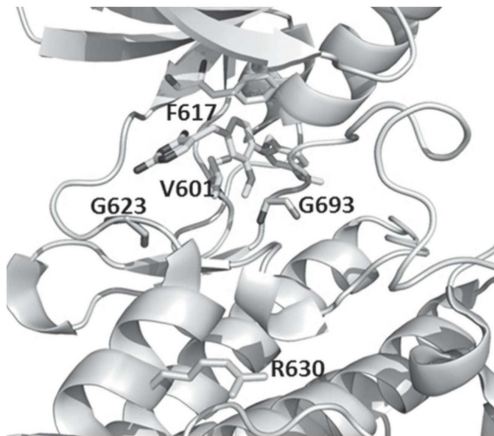
도면9a



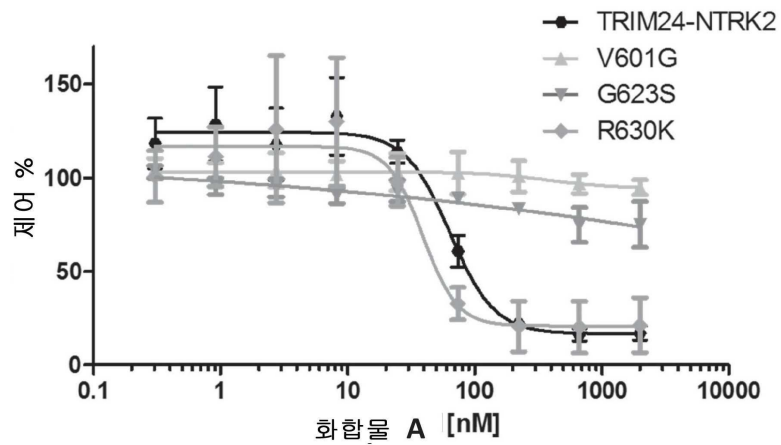
도면9b



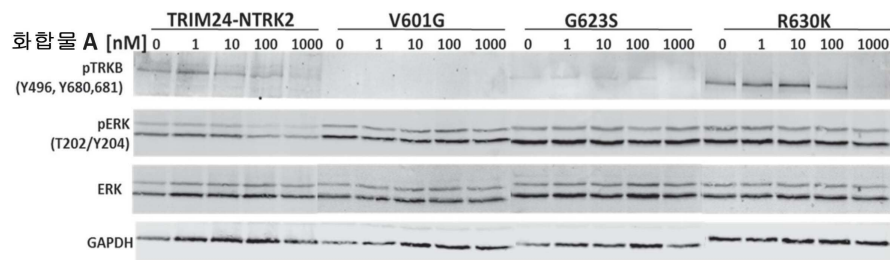
도면9c



도면10



도면11



도면12

IC ₅₀ (nM)			
MPRIP-NTRK1	15	TRIM24-NTRK2	88.3
V573M	534.5	V601G	>2000
F589L	1999.8	F617	--
G595R		G623S	>2000
G667S	217.2	G693S	
		R630K	45.7
		Q596E	

도면13

```

NTRK1 486 -----LQGHIIENPQYFS-----DACVHHIKRRDIVLKWELGEGAFGKVFL 526
NTRK2 490 -----VIIGMTKIPVIENPQYFGITNSQLKPDTFVQHIKRHNIVLKRELGEGAFGKVFL 554
ALK 1083 -----LRTSTIMTDYNNPYCFAGK--TSSISDLKEVPRKNITLIRGLGHGAFGEVYE 1132
ROS1 1908 -----ELRGLAAGVGLANACYAIHTLPTQEEIENLPAPPREKLTLRLLGSGAFGEVYE 1961
ABL1 199 VHHHSTVADGLITTLHPAPKRKNPTVYGVSPNYDKWEMERTDITMKHKLGGGQYGEVYE 258
EGFR 680 -----RRLQLQERELVEPLTPSGEAPN---QALLRILKETEFKKIKVLGSGAFGTVYK 728

596 573/601
NTRK1 527 AECHNLLP-EQDKMLVAVKALKEA-SESARQDFQREAE LLTMLOHQHIVRFFGVCTEGRP 584
NTRK2 555 AECYNLCP-EQDKILVAVKTLKDA-SDNARKDFHREAELLTNLQHEHIVKFGVCEGDP 612
ALK 1133 GQVSGMPN-DPSPLQVAVKTLPEVCSEQDELDFLMEALISKFNHQNIVRCIGVSLQSLP 1191
ROS1 1962 GTAVDILGVSGEIKVAVKTLKKGSTDQEKIEFLKEAHLMSKFNHPNILLKQLGVCLLNEP 2021
ABL1 259 GVWKK-----YSLTVAVKTLKEDTM--EVEEFLKEAAMKEIKHPNLVQLLGVCTREPP 310
EGFR 729 GLWI--PEGEKVKIPVAIKELREATSPKANKEILDEAYVMASVDNPHVCRLLGICLTSTV 786

589/617595/623 630
NTRK1 585 LLMVF EYMRHGD LNRFL RSHGPD AKL LAGGEDVAPGLGLGQLLAVASQVAGMYYLAGL 644
NTRK2 613 LIMVF EYMKHGD LNKFL RAHGPD AVLMAEGN--PPT ELTQSQMLHIAQQIAAGMYYLASQ 670
ALK 1192 RFILL EL MAGD LKSF L RETRPRPS-----QPSSLAMLDDLHVARDIACGCQYLEEN 1243
ROS1 2022 QYIIL EL MEGG D LTYL RKARMA TF-----YGPLL TLVDLVDLCVDISKGCVYLERM 2073
ABL1 311 FYIIT EFMTYGNL LDYL RECNRQEV-----NAVLLYMATQISSAMEYLEKK 357
EGFR 787 QL-ITQLMPFGCLLDYVREHKDNI-----GSQYLLNWCVQIAKGMNYLED R 831

646 667/693
NTRK1 645 HFVHRDLATRNCLV----GQGLVVKIGDFGMSRDIYSTDYRVGGRTMLPIRWMPPESI 699
NTRK2 671 HFVHRDLATRNCLV----GENLLVKIGDFGMSRDVYSTDYRVGGHTMLPIRWMPPESI 725
ALK 1244 HFHRDLAARNCLLTCP--GPGRVAKIGDFGMARDIYRASYYRKGGCAMLVWKWMPPEAF 1301
ROS1 2074 HFHRDLAARNCLVSVKDYTSRIVKIGDFGLARDIYKNDYYRKRGEGLLPVRWMAPESL 2133
ABL1 358 HFHRDLAARNCLV----GENHLVKVADFGLSRLMTGDTYTAH-AGAKFPIKWTAPESL 411
EGFR 832 RLVHRDLAARNVLV----KTPQHVKITDFGLAKLLGAEEKEYHAEGGKVPKWMMALESI 886

NTRK1 700 LYRKFTTESDVWSFGVVLWEIFTYGKQPWYQLSNTEAIDCITQGRELERPRACPPPEVYAI 759
NTRK2 726 MYRKFTTESDVWSLGVVLWEIFTYGKQPWYQLSNNEVIECITQGRVLQRPRTCPQEVYEL 785
ALK 1302 MEGIFTTSKTDTSFGLVWEIFSLGYMPYPSKSNQEVLEFVTSGGRMDDPKNCPGPVYRI 1361
ROS1 2134 MDGIFTTQSDVWSFGILIWEILTGHQPYPYAHSNLDVLYVQTGGRLPEPRNCPDDLWNL 2193
ABL1 412 AYNKFSIKSDVWAFGVLLWEIATYGMSPYPGIDLSQVYELLEKDYRMRERPEGCEKVYEL 471
EGFR 887 LHRIYTHQSDVWSYGVTVWELMTFGSKPYDGIPASEISSILEKGERLPQPPICTIDVYMI 946

```

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

- <110> Loxo Oncology, Inc. & The Regents of the University of
Colorado, A Body Corporate
- <120> POINT MUTATIONS IN TRK INHIBITOR-RESISTANT CANCER AND METHODS
RELATING TO THE SAME
- <130> 40449-0069W01
- <150> 62/246,580
- <151> 2015-10-26
- <150> 62/287,778
- <151> 2016-01-27
- <150> 62/323,586
- <151> 2016-04-15
- <160> 9
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1

<211> 796

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

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

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

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

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

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

65 70 75 80
His Leu Glu Leu Arg Asp Leu Arg Gly Leu Gly Glu Leu Arg Asn Leu

85 90 95
Thr Ile Val Lys Ser Gly Leu Arg Phe Val Ala Pro Asp Ala Phe His

100 105 110
Phe Thr Pro Arg Leu Ser Arg Leu Asn Leu Ser Phe Asn Ala Leu Glu

115 120 125
Ser Leu Ser Trp Lys Thr Val Gln Gly Leu Ser Leu Gln Glu Leu Val

130 135 140
Leu Ser Gly Asn Pro Leu His Cys Ser Cys Ala Leu Arg Trp Leu Gln

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

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

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

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

210 215 220
 Ala Gly Trp Ile Leu Thr Glu Leu Glu Gln Ser Ala Thr Val Met Lys
 225 230 235 240
 Ser Gly Gly Leu Pro Ser Leu Gly Leu Thr Leu Ala Asn Val Thr Ser
 245 250 255
 Asp Leu Asn Arg Lys Asn Val Thr Cys Trp Ala Glu Asn Asp Val Gly

 260 265 270
 Arg Ala Glu Val Ser Val Gln Val Asn Val Ser Phe Pro Ala Ser Val
 275 280 285
 Gln Leu His Thr Ala Val Glu Met His His Trp Cys Ile Pro Phe Ser
 290 295 300
 Val Asp Gly Gln Pro Ala Pro Ser Leu Arg Trp Leu Phe Asn Gly Ser
 305 310 315 320
 Val Leu Asn Glu Thr Ser Phe Ile Phe Thr Glu Phe Leu Glu Pro Ala

 325 330 335
 Ala Asn Glu Thr Val Arg His Gly Cys Leu Arg Leu Asn Gln Pro Thr
 340 345 350
 His Val Asn Asn Gly Asn Tyr Thr Leu Leu Ala Ala Asn Pro Phe Gly
 355 360 365
 Gln Ala Ser Ala Ser Ile Met Ala Ala Phe Met Asp Asn Pro Phe Glu
 370 375 380
 Phe Asn Pro Glu Asp Pro Ile Pro Val Ser Phe Ser Pro Val Asp Thr

 385 390 395 400
 Asn Ser Thr Ser Gly Asp Pro Val Glu Lys Lys Asp Glu Thr Pro Phe
 405 410 415
 Gly Val Ser Val Ala Val Gly Leu Ala Val Phe Ala Cys Leu Phe Leu
 420 425 430
 Ser Thr Leu Leu Leu Val Leu Asn Lys Cys Gly Arg Arg Asn Lys Phe
 435 440 445
 Gly Ile Asn Arg Pro Ala Val Leu Ala Pro Glu Asp Gly Leu Ala Met

 450 455 460

Ser Leu His Phe Met Thr Leu Gly Gly Ser Ser Leu Ser Pro Thr Glu
465 470 475 480
Gly Lys Gly Ser Gly Leu Gln Gly His Ile Ile Glu Asn Pro Gln Tyr
485 490 495
Phe Ser Asp Ala Cys Val His His Ile Lys Arg Arg Asp Ile Val Leu
500 505 510
Lys Trp Glu Leu Gly Glu Gly Ala Phe Gly Lys Val Phe Leu Ala Glu
515 520 525
Cys His Asn Leu Leu Pro Glu Gln Asp Lys Met Leu Val Ala Val Lys
530 535 540
Ala Leu Lys Glu Ala Ser Glu Ser Ala Arg Gln Asp Phe Gln Arg Glu
545 550 555 560
Ala Glu Leu Leu Thr Met Leu Gln His Gln His Ile Val Arg Phe Phe
565 570 575
Gly Val Cys Thr Glu Gly Arg Pro Leu Leu Met Val Phe Glu Tyr Met
580 585 590
Arg His Gly Asp Leu Asn Arg Phe Leu Arg Ser His Gly Pro Asp Ala
595 600 605
Lys Leu Leu Ala Gly Gly Glu Asp Val Ala Pro Gly Pro Leu Gly Leu
610 615 620
Gly Gln Leu Leu Ala Val Ala Ser Gln Val Ala Ala Gly Met Val Tyr
625 630 635 640
Leu Ala Gly Leu His Phe Val His Arg Asp Leu Ala Thr Arg Asn Cys
645 650 655
Leu Val Gly Gln Gly Leu Val Val Lys Ile Gly Asp Phe Gly Met Ser
660 665 670
Arg Asp Ile Tyr Ser Thr Asp Tyr Tyr Arg Val Gly Gly Arg Thr Met
675 680 685
Leu Pro Ile Arg Trp Met Pro Pro Glu Ser Ile Leu Tyr Arg Lys Phe
690 695 700
Thr Thr Glu Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Val Leu Trp Glu Ile

705 710 715 720
Phe Thr Tyr Gly Lys Gln Pro Trp Tyr Gln Leu Ser Asn Thr Glu Ala
 725 730 735
Ile Asp Cys Ile Thr Gln Gly Arg Glu Leu Glu Arg Pro Arg Ala Cys
 740 745 750
Pro Pro Glu Val Tyr Ala Ile Met Arg Gly Cys Trp Gln Arg Glu Pro
 755 760 765
Gln Gln Arg His Ser Ile Lys Asp Val His Ala Arg Leu Gln Ala Leu

770 775 780
Ala Gln Ala Pro Pro Val Tyr Leu Asp Val Leu Gly

785 790 795

<210> 2

<211> 2663

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

tcgagctggg agcgcacaga cggtgcgcc gcctgagcga ggcgggcgcc gccgcgatgc	60
tgcgaggcgg acggcgcggg cagcttggct ggcacagctg ggctgcgggg cggggcagcc	120
tgctggcttg gctgatactg gcattctcgg gcgccgcacc ctgccccgat gcctgtctgcc	180
cccacggctc ctcgggactg cgatgcaccc gggatggggc cctggatagc ctccaccacc	240
tgccccggcg agagaacctg actgagctct acatcgagaa ccagcagcat ctgcagcatc	300
tggagctccg tgatctgagg ggcttggggg agctgagaaa cctcaccatc gtgaagagtg	360
gtctccgttt cgtggcgcca gatgccttcc atttactcc tcggctcagt cgcctgaatc	420
tctcttcaa cgctctggag tctctctct ggaaaactgt gcagggcctc tccttacagg	480
aactggtcct gtcggggaac cctctgcaat gttcttgtgc cctgcgctgg ctacagcgt	540
gggaggagga gggactgggc ggagtgcctg aacagaagct gcagtgatcat gggcaagggc	600
ccctggccca catgcccaat gccagctgtg gtgtgcccac gctgaaggtc caggtgccca	660
atgcctcggg ggatgtgggg gacgacgtgc tgctgcggtg ccaggtggag gggcggggcc	720
tggagcaggc cggttggatc ctacacagac tggagcagtc agccacggtg atgaaatctg	780
ggggtctgcc atccctgggg ctgaccctgg ccaatgtcac cagtgcctc aacaggaaga	840
acgtgacgtg ctgggcagag aacgatgtgg gccgggcaga ggtctctgtt caggtcaacg	900
tctccttccc ggccagtgtg cagctgcaca cggcgggtga gatgcaccac tggatcatcc	960

cctttctctgt ggatgggcag ccggcaccgt ctctgcgtg gctcttcaat ggctccgtgc 1020
 tcaatgagac cagcttcac ttcactgagt tcctggagcc ggcagccaat gagaccgtgc 1080

 ggcacgggtg tctgcgcctc aaccagccca cccacgtcaa caacggcaac tacacgtgc 1140
 tggctgcca ccccttcggc caggcctccg cctccatcat ggctgccttc atggacaacc 1200
 ctttcgagtt caaccccgag gaccccatcc ctgtctcctt ctgcgccgtg gacactaaca 1260
 gcacatctgg agaccgggtg gagaagaagg acgaaacacc ttttggggtc tcggtggctg 1320
 tgggcctggc cgtctttgcc tgcctcttcc tttctacgt gctccttgtg ctcaacaaat 1380
 gtggacggag aaacaagttt gggatcaacc gcccggtgt gctggctcca gaggatgggc 1440
 tggccatgtc cctgcatttc atgacattgg gtggcagctc cctgtcccc accgagggca 1500

 aaggctctgg gctccaaggc cacatcatcg agaaccaca atacttcagt gatgcctgtg 1560
 ttcaccacat caagcgccgg gacatcgtgc tcaagtggga gctgggggag ggcgcctttg 1620
 ggaaggtctt ccttgctgag tgccacaacc tctgcctga gcaggacaag atgctggtgg 1680
 ctgtcaaggc actgaaggag gcgtccgaga gtgctcggca ggacttcag cgtgaggctg 1740
 agctgtcac catgctgcag caccagcaca tcgtgcgtt cttcggcgtc tgcaccgagg 1800
 gccgccccct gctcatggtc tttgagtata tgcggcacgg ggacctcaac cgttctctcc 1860
 gateccatgg acctgatgcc aagctgctgg ctggtgggga ggatgtggct ccaggcccc 1920

 tgggtctggg gcagctgctg gccgtggcta gccaggtcgc tgcggggatg gtgtacctgg 1980
 cgggtctgca ttttgtgac cgggacctgg ccacacgcaa ctgtctagt ggccagggac 2040
 tgggtgtcaa gattggtgat tttggcatga gcaggatat ctacagcacc gactattacc 2100
 gtgtgggagg ccgcacatg ctgcccattc gctggatgcc gcccgagagc atcctgtacc 2160
 gtaagttcac caccgagagc gacgtgtgga gcttcggcgt ggtgctctgg gagatcttca 2220
 cctacggcaa gcagccctgg taccagctct ccaacacgga ggcaatcgac tgcacacgc 2280
 agggacgtga gtggagcgg ccacgtgcct gccaccaga ggtctacgc atcatgcggg 2340

 gctgctggca gcgggagccc cagcaacgcc acagcatcaa ggatgtgcac gcccggtgc 2400
 aagccctggc ccaggcacct cctgtctacc tggatgtcct gggctagggg gccggcccag 2460
 gggctgggag tggtagccg gaatactggg gcctgcctc agcatcccc atagctccca 2520
 gcagccccag ggtgatctca aagtatctaa ttcacctca gcatgtggga agggacaggt 2580
 gggggctggg agtagaggat gttctgtctt ctctaggcaa ggtcccgta tagcaattat 2640
 atttattatc cttgaaaaa aaa 2663

<210> 3

<211> 760

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Lys Glu Ala Ala Leu Ile Cys Leu Ala Pro Ser Val Pro Pro Ile

1 5 10 15

Leu Thr Val Lys Ser Trp Asp Thr Met Gln Leu Arg Ala Ala Arg Ser

20 25 30

Arg Cys Thr Asn Leu Leu Ala Ala Ser Tyr Ile Glu Asn Gln Gln His

35 40 45

Leu Gln His Leu Glu Leu Arg Asp Leu Arg Gly Leu Gly Glu Leu Arg

50 55 60

Asn Leu Thr Ile Val Lys Ser Gly Leu Arg Phe Val Ala Pro Asp Ala

65 70 75 80

Phe His Phe Thr Pro Arg Leu Ser Arg Leu Asn Leu Ser Phe Asn Ala

85 90 95

Leu Glu Ser Leu Ser Trp Lys Thr Val Gln Gly Leu Ser Leu Gln Glu

100 105 110

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

115 120 125

Leu Gln Arg Trp Glu Glu Glu Gly Leu Gly Gly Val Pro Glu Gln Lys

130 135 140

Leu Gln Cys His Gly Gln Gly Pro Leu Ala His Met Pro Asn Ala Ser

145 150 155 160

Cys Gly Val Pro Thr Leu Lys Val Gln Val Pro Asn Ala Ser Val Asp

165 170 175

Val Gly Asp Asp Val Leu Leu Arg Cys Gln Val Glu Gly Arg Gly Leu

180 185 190

Glu Gln Ala Gly Trp Ile Leu Thr Glu Leu Glu Gln Ser Ala Thr Val

195 200 205

Met Lys Ser Gly Gly Leu Pro Ser Leu Gly Leu Thr Leu Ala Asn Val

210 215 220

Thr Ser Asp Leu Asn Arg Lys Asn Val Thr Cys Trp Ala Glu Asn Asp
 225 230 235 240
 Val Gly Arg Ala Glu Val Ser Val Gln Val Asn Val Ser Phe Pro Ala
 245 250 255

Ser Val Gln Leu His Thr Ala Val Glu Met His His Trp Cys Ile Pro
 260 265 270
 Phe Ser Val Asp Gly Gln Pro Ala Pro Ser Leu Arg Trp Leu Phe Asn
 275 280 285
 Gly Ser Val Leu Asn Glu Thr Ser Phe Ile Phe Thr Glu Phe Leu Glu
 290 295 300
 Pro Ala Ala Asn Glu Thr Val Arg His Gly Cys Leu Arg Leu Asn Gln
 305 310 315 320

Pro Thr His Val Asn Asn Gly Asn Tyr Thr Leu Leu Ala Ala Asn Pro
 325 330 335
 Phe Gly Gln Ala Ser Ala Ser Ile Met Ala Ala Phe Met Asp Asn Pro
 340 345 350
 Phe Glu Phe Asn Pro Glu Asp Pro Ile Pro Asp Thr Asn Ser Thr Ser
 355 360 365
 Gly Asp Pro Val Glu Lys Lys Asp Glu Thr Pro Phe Gly Val Ser Val
 370 375 380

Ala Val Gly Leu Ala Val Phe Ala Cys Leu Phe Leu Ser Thr Leu Leu
 385 390 395 400
 Leu Val Leu Asn Lys Cys Gly Arg Arg Asn Lys Phe Gly Ile Asn Arg
 405 410 415
 Pro Ala Val Leu Ala Pro Glu Asp Gly Leu Ala Met Ser Leu His Phe
 420 425 430
 Met Thr Leu Gly Gly Ser Ser Leu Ser Pro Thr Glu Gly Lys Gly Ser
 435 440 445

Gly Leu Gln Gly His Ile Ile Glu Asn Pro Gln Tyr Phe Ser Asp Ala
 450 455 460
 Cys Val His His Ile Lys Arg Arg Asp Ile Val Leu Lys Trp Glu Leu

465 470 475 480
 Gly Glu Gly Ala Phe Gly Lys Val Phe Leu Ala Glu Cys His Asn Leu
 485 490 495
 Leu Pro Glu Gln Asp Lys Met Leu Val Ala Val Lys Ala Leu Lys Glu
 500 505 510

 Ala Ser Glu Ser Ala Arg Gln Asp Phe Gln Arg Glu Ala Glu Leu Leu
 515 520 525
 Thr Met Leu Gln His Gln His Ile Val Arg Phe Phe Gly Val Cys Thr
 530 535 540
 Glu Gly Arg Pro Leu Leu Met Val Phe Glu Tyr Met Arg His Gly Asp
 545 550 555 560
 Leu Asn Arg Phe Leu Arg Ser His Gly Pro Asp Ala Lys Leu Leu Ala
 565 570 575

 Gly Gly Glu Asp Val Ala Pro Gly Pro Leu Gly Leu Gly Gln Leu Leu
 580 585 590
 Ala Val Ala Ser Gln Val Ala Ala Gly Met Val Tyr Leu Ala Gly Leu
 595 600 605
 His Phe Val His Arg Asp Leu Ala Thr Arg Asn Cys Leu Val Gly Gln
 610 615 620
 Gly Leu Val Val Lys Ile Gly Asp Phe Gly Met Ser Arg Asp Ile Tyr
 625 630 635 640

 Ser Thr Asp Tyr Tyr Arg Val Gly Gly Arg Thr Met Leu Pro Ile Arg
 645 650 655
 Trp Met Pro Pro Glu Ser Ile Leu Tyr Arg Lys Phe Thr Thr Glu Ser
 660 665 670
 Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Val Leu Trp Glu Ile Phe Thr Tyr Gly
 675 680 685
 Lys Gln Pro Trp Tyr Gln Leu Ser Asn Thr Glu Ala Ile Asp Cys Ile
 690 695 700

 Thr Gln Gly Arg Glu Leu Glu Arg Pro Arg Ala Cys Pro Pro Glu Val
 705 710 715 720

Tyr Ala Ile Met Arg Gly Cys Trp Gln Arg Glu Pro Gln Gln Arg His

725

730

735

Ser Ile Lys Asp Val His Ala Arg Leu Gln Ala Leu Ala Gln Ala Pro

740

745

750

Pro Val Tyr Leu Asp Val Leu Gly

755

760

<210> 4

<211> 2581

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

gcaccttggg catctgcgga ctacagcctga gcttccagag ggcctaggag cagtaaggga 60
gtgagtgggc aactcggcgc atgaaggagg ccgccctcat ctgcctggca ccctctgtac 120
ccccgatctt gacgggtgaag tcttgggaca ccatgcagtt gcgggctgct agatctcggg 180
gcacaaactt gtggcagca agctacatcg agaaccagca gcatctgcag catctggagc 240
tccgtgatct gaggggcctg ggggagctga gaaacctcac catcgtgaag agtggctctc 300
gtttcgtggc gccagatgcc ttccatttca ctctcggct cagtcgctg aatctctcct 360
tcaacgctct ggagtctctc tcttgaaaa ctgtgcaggg cctctcctta caggaactgg 420

tctgtcggg gaacctctg cactgttctt gtgccctgcg ctggctacag cgctgggagg 480
aggagggact gggcggagtg cctgaacaga agctgcagtg tcatgggcaa gggccctgg 540
cccacatgcc caatgccagc tgtgtgtgtc ccacgtgaa ggtccagtg cccaatgcct 600
cgggtggatgt gggggacgac gtgctgtgtc ggtgccaggt ggaggggagg ggcctggagc 660
aggccggctg gatcctcaca gagctggagc agtcagccac ggtgatgaaa tctgggggtc 720
tgccatccct ggggctgacc ctggccaatg tcaccagtga cctcaacagg aagaactga 780
cgtgctgggc agagaacgat gtgggccggg cagaggtctc tgttcaggtc aacgtctcct 840

tcccggccag tgtgcagctg cacacggcgg tggagatgca ccaactggtc atccccttct 900
ctgtggatgg gcagccggca ccgtctctgc gctggctctt caatggctcc gtgtcaatg 960
agaccagctt catcttact gagttcctgg agccggcagc caatgagacc gtgcggcacg 1020
ggtgtctgcg cctcaaccag cccaccacg tcaacaacgg caactacacg ctgctggctg 1080
ccaacccctt cggccaggcc tccgctcca tcatggctgc cttcatggac aaccctttcg 1140
agttcaacc caggacccc atccctgaca ctaacagcac atctggagac ccggtggaga 1200

agaaggacga aacacctttt ggggtctcgg tggctgtggg cctggccgtc ttgcctgcc 1260

tcttcctttc tacgtgctc cttgtgtca acaaatgtgg acggagaaac aagtttggga 1320

tcaaccgccc ggcgtgtctg gctccagagg atgggctggc catgtccctg catttcatga 1380

cattgggtgg cagctccctg tccccaccg agggcaaagg ctctgggctc caaggccaca 1440

tcacgagaa cccacaatac ttacgtgatg cctgtgttca ccacatcaag cgccgggaca 1500

tcgtgtcaa gtgggagctg ggggaggcg cctttgggaa ggtcttcctt gctgagtgcc 1560

acaacctcct gcctgagcag gacaagatgc tggtagctgt caaggcactg aaggaggcgt 1620

ccgagagtgc tcggcaggac ttccagctg aggtgagct gctcacatg ctgcagcacc 1680

agcacatcgt gcgttcttc ggcgtctgca ccgaggccg cccctgctc atggtctttg 1740

agtatatcgc gcacggggac ctcaaccgt tctccgatc ccatggacct gatgccaagc 1800

tgctggctgg tgggaggat gtggctccag gccccctggg tctggggcag ctgctggccg 1860

tggctagcca ggtcgtcgc gggatggtgt acctggcggg tctgcatitt gtgcaccggg 1920

acctggccac acgcaactgt ctagtgggcc agggactggt ggtcaagatt ggtgattttg 1980

gcatgagcag ggatatctac agcaccgact attaccgtgt gggaggccgc accatgctgc 2040

ccattcgtg gatgccgccc gagagcatcc tgtaccgtaa gttcaccacc gagagcgacg 2100

tgtggagctt cggcgtggtg ctctgggaga tcttcaccta cggcaagcag ccttggtacc 2160

agctctcaa cacggaggca atcgactgca tcacgcaggg acgtgagttg gagcgccac 2220

gtgcctgccc accagaggtc tacccatca tgcggggctg ctggcagcgg gagccccagc 2280

aagccacag catcaaggat gtgcagccc ggtgcaagc cctggcccag gcacctcctg 2340

tctacctgga tgcctgggc tagggggccg gccaggggc tgggagtgtg tagccggaat 2400

actggggcct gccctcagca tccccatag ctcccagcag cccaggggtg atctcaaagt 2460

atctaattca cctcagcat gtgggaaggg acaggtgggg gctgggagta gaggatgttc 2520

ctgcttctct aggcaaggtc ccgtcatagc aattatattt attatccctt gaaaaaaaaa 2580

a 2581

<210> 5

<211> 822

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Met Ser Ser Trp Ile Arg Trp His Gly Pro Ala Met Ala Arg Leu Trp

1 5 10 15

Gly Phe Cys Trp Leu Val Val Gly Phe Trp Arg Ala Ala Phe Ala Cys
 20 25 30
 Pro Thr Ser Cys Lys Cys Ser Ala Ser Arg Ile Trp Cys Ser Asp Pro
 35 40 45
 Ser Pro Gly Ile Val Ala Phe Pro Arg Leu Glu Pro Asn Ser Val Asp
 50 55 60
 Pro Glu Asn Ile Thr Glu Ile Phe Ile Ala Asn Gln Lys Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Ile Ile Asn Glu Asp Asp Val Glu Ala Tyr Val Gly Leu Arg Asn Leu
 85 90 95
 Thr Ile Val Asp Ser Gly Leu Lys Phe Val Ala His Lys Ala Phe Leu
 100 105 110
 Lys Asn Ser Asn Leu Gln His Ile Asn Phe Thr Arg Asn Lys Leu Thr
 115 120 125
 Ser Leu Ser Arg Lys His Phe Arg His Leu Asp Leu Ser Glu Leu Ile
 130 135 140
 Leu Val Gly Asn Pro Phe Thr Cys Ser Cys Asp Ile Met Trp Ile Lys
 145 150 155 160
 Thr Leu Gln Glu Ala Lys Ser Ser Pro Asp Thr Gln Asp Leu Tyr Cys
 165 170 175
 Leu Asn Glu Ser Ser Lys Asn Ile Pro Leu Ala Asn Leu Gln Ile Pro
 180 185 190
 Asn Cys Gly Leu Pro Ser Ala Asn Leu Ala Ala Pro Asn Leu Thr Val
 195 200 205
 Glu Glu Gly Lys Ser Ile Thr Leu Ser Cys Ser Val Ala Gly Asp Pro
 210 215 220
 Val Pro Asn Met Tyr Trp Asp Val Gly Asn Leu Val Ser Lys His Met
 225 230 235 240
 Asn Glu Thr Ser His Thr Gln Gly Ser Leu Arg Ile Thr Asn Ile Ser
 245 250 255
 Ser Asp Asp Ser Gly Lys Gln Ile Ser Cys Val Ala Glu Asn Leu Val

260 265 270
 Gly Glu Asp Gln Asp Ser Val Asn Leu Thr Val His Phe Ala Pro Thr
 275 280 285
 Ile Thr Phe Leu Glu Ser Pro Thr Ser Asp His His Trp Cys Ile Pro

 290 295 300
 Phe Thr Val Lys Gly Asn Pro Lys Pro Ala Leu Gln Trp Phe Tyr Asn
 305 310 315 320
 Gly Ala Ile Leu Asn Glu Ser Lys Tyr Ile Cys Thr Lys Ile His Val
 325 330 335
 Thr Asn His Thr Glu Tyr His Gly Cys Leu Gln Leu Asp Asn Pro Thr
 340 345 350
 His Met Asn Asn Gly Asp Tyr Thr Leu Ile Ala Lys Asn Glu Tyr Gly

 355 360 365
 Lys Asp Glu Lys Gln Ile Ser Ala His Phe Met Gly Trp Pro Gly Ile
 370 375 380
 Asp Asp Gly Ala Asn Pro Asn Tyr Pro Asp Val Ile Tyr Glu Asp Tyr
 385 390 395 400
 Gly Thr Ala Ala Asn Asp Ile Gly Asp Thr Thr Asn Arg Ser Asn Glu
 405 410 415
 Ile Pro Ser Thr Asp Val Thr Asp Lys Thr Gly Arg Glu His Leu Ser

 420 425 430
 Val Tyr Ala Val Val Val Ile Ala Ser Val Val Gly Phe Cys Leu Leu
 435 440 445
 Val Met Leu Phe Leu Leu Lys Leu Ala Arg His Ser Lys Phe Gly Met
 450 455 460
 Lys Gly Pro Ala Ser Val Ile Ser Asn Asp Asp Asp Ser Ala Ser Pro
 465 470 475 480
 Leu His His Ile Ser Asn Gly Ser Asn Thr Pro Ser Ser Ser Glu Gly

 485 490 495
 Gly Pro Asp Ala Val Ile Ile Gly Met Thr Lys Ile Pro Val Ile Glu
 500 505 510

Asn Pro Gln Tyr Phe Gly Ile Thr Asn Ser Gln Leu Lys Pro Asp Thr
 515 520 525
 Phe Val Gln His Ile Lys Arg His Asn Ile Val Leu Lys Arg Glu Leu
 530 535 540
 Gly Glu Gly Ala Phe Gly Lys Val Phe Leu Ala Glu Cys Tyr Asn Leu

 545 550 555 560
 Cys Pro Glu Gln Asp Lys Ile Leu Val Ala Val Lys Thr Leu Lys Asp
 565 570 575
 Ala Ser Asp Asn Ala Arg Lys Asp Phe His Arg Glu Ala Glu Leu Leu
 580 585 590
 Thr Asn Leu Gln His Glu His Ile Val Lys Phe Tyr Gly Val Cys Val
 595 600 605
 Glu Gly Asp Pro Leu Ile Met Val Phe Glu Tyr Met Lys His Gly Asp

 610 615 620
 Leu Asn Lys Phe Leu Arg Ala His Gly Pro Asp Ala Val Leu Met Ala
 625 630 635 640
 Glu Gly Asn Pro Pro Thr Glu Leu Thr Gln Ser Gln Met Leu His Ile
 645 650 655
 Ala Gln Gln Ile Ala Ala Gly Met Val Tyr Leu Ala Ser Gln His Phe
 660 665 670
 Val His Arg Asp Leu Ala Thr Arg Asn Cys Leu Val Gly Glu Asn Leu

 675 680 685
 Leu Val Lys Ile Gly Asp Phe Gly Met Ser Arg Asp Val Tyr Ser Thr
 690 695 700
 Asp Tyr Tyr Arg Val Gly Gly His Thr Met Leu Pro Ile Arg Trp Met
 705 710 715 720
 Pro Pro Glu Ser Ile Met Tyr Arg Lys Phe Thr Thr Glu Ser Asp Val
 725 730 735
 Trp Ser Leu Gly Val Val Leu Trp Glu Ile Phe Thr Tyr Gly Lys Gln

 740 745 750
 Pro Trp Tyr Gln Leu Ser Asn Asn Glu Val Ile Glu Cys Ile Thr Gln

755			760			765									
Gly	Arg	Val	Leu	Gln	Arg	Pro	Arg	Thr	Cys	Pro	Gln	Glu	Val	Tyr	Glu
770			775			780									
Leu	Met	Leu	Gly	Cys	Trp	Gln	Arg	Glu	Pro	His	Met	Arg	Lys	Asn	Ile
785			790			795			800						
Lys	Gly	Ile	His	Thr	Leu	Leu	Gln	Asn	Leu	Ala	Lys	Ala	Ser	Pro	Val
805			810			815									
Tyr	Leu	Asp	Ile	Leu	Gly										
820															
<210>	6														
<211>	3194														
<212>	DNA														
<213>	Homo sapiens														
<400>	6														
ggaaggttta aagaagaagc cgcaaagcgc agggaaggcc tcccggcacg ggtgggggaa 60															
agcggccggt gcagcgcggg gacaggcact cgggctggca ctggctgcta gggatgtcgt 120															
cctggataag gtggcatgga cccgccatgg cgcggctctg gggcttctgc tggctggttg 180															
tgggcttctg gagggccgct ttgcctgtc ccacgtcctg caaatgcagt gcctctcgga 240															
tctggtgcag cgaccttct cctggcatcg tggcatttcc gagattggag cctaacagtg 300															
tagatcctga gaacatcacc gaaattttca tcgcaaacca gaaaaggtta gaaatcatca 360															
acgaagatga tgttgaagct tatgtgggac tgagaaatct gacaattgtg gattctggat 420															
taaaatttgt ggctcataaa gcatttctga aaaacagcaa cctgcagcac atcaatttta 480															
cccgaacaa actgacgagt ttgtctagga aacatttccg tcaccttgac ttgtctgaac 540															
tgatcctggt gggcaatcca ttacatgct cctgtgacat tatgtggatc aagactctcc 600															
aagaggctaa atccagtcca gacactcagg atttgtactg cctgaatgaa agcagcaaga 660															
atattcccct ggcaaacctg cagatacca atttgtgttt gccatctgca aatctggccg 720															
cacctaacct cactgtggag gaaggaaagt ctatcacatt atcctgtagt gtggcaggtg 780															
atccggttcc taatatgtat tgggatgttg gtaacctggt ttccaaacat atgaatgaaa 840															
caagccacac acagggctcc ttaaggataa ctaacatttc atccgatgac agtgggaagc 900															
agatctcttg tgtggcggaa aatctttagt gagaagatca agattctgtc aacctactg 960															
tgcattttgc accaactatc acatttctcg aatctccaac ctacagaccac cactggtgca 1020															
ttccattcac tgtgaaaggc aacccaaaac cagcgcttca gtggttctat aacggggcaa 1080															

tattgaatga gtccaaatac atctgtacta aaatacatgt taccaatcac acggagtacc	1140
acggctgcct ccagctggat aatcccactc acatgaacaa tggggactac actctaatag	1200
ccaagaatga gtatgggaag gatgagaaac agattttctgc tcacttcacg ggctggcctg	1260
gaattgacga tggcgcaaac ccaaattatc ctgatgtaat ttatgaagat tatggaactg	1320
cagcgaatga catcggggac accacgaaca gaagtaatga aatcccttcc acagacgtca	1380
ctgataaaac cggtcgggaa catctctcgg tctatgctgt ggtggtgatt gcgtctgtgg	1440
tgggattttg ctttttggtg atgctgtttc tgcttaagtt ggcaagacac tccaagtttg	1500
gcatgaaagg ccagcctcc gttatcagca atgatgatga ctctgccagc cactccatc	1560
acatctccaa tgggagtaac actccatctt cttcggaagg tggcccagat gctgtcatta	1620
ttggaatgac caagatccct gtcattgaaa atccccagta ctttggcatc accaacagtc	1680
agctcaagcc agacacattt gttcagcaca tcaagcgaca taacattgtt ctgaaaaggg	1740
agctaggcga aggagccttt ggaaaagtgt tcctagctga atgctataac ctctgtcctg	1800
agcaggacaa gatcttggtg gcagtgaaga ccctgaagga tgccagtgc aatgcacgca	1860
aggacttcca ccgtgaggcc gagctcctga ccaacctcca gcatgagcac atcgtcaagt	1920
tctatggcgt ctgcgtggag ggcgaccccc tcatcatggt ctttgagtac atgaagcatg	1980
gggacctcaa caagttcctc agggcacacg gccttgatgc cgtgctgatg gctgagggca	2040
acccgcccac ggaactgacg cagtcgcaga tgctgcata agcccagcag atcgccgcgg	2100
gcatggtcta cctggcgctc cagcacttcg tgcaccgcga tttggccacc aggaactgcc	2160
tggctgggga gaacttgctg gtgaaaatcg gggactttgg gatgtcccgg gacgtgtaca	2220
gcactgacta ctacagggtc ggtggccaca caatgctgcc cattcgctgg atgcctccag	2280
agagcatcat gtacaggaat ttcacgacgg aaagcgacgt ctggagcctg ggggtcgtgt	2340
tgtgggagat ttccacctat ggcaaacagc cctggtacca gctgtcaaac aatgaggtga	2400
tagagtgtat cactcagggc cgagtcctgc agcgacccc cactgcccc caggaggtgt	2460
atgagctgat gctggggtgc tggcagcgag agccccacat gaggaagaac atcaagggca	2520
tccataccct ccttcagaac ttggccaagg catctccggt ctacctggac attctaggct	2580
agggcccttt tccccagacc gatccttccc aacgtactcc tcagacgggc tgagaggatg	2640
aacatctttt aactgccgt ggaggccacc aagctgctct ccttactct gacagtatta	2700
acatcaaaga ctccgagaag ctctcgaggg aagcagtgtg tacttcttca tccatagaca	2760
cagtattgac ttctttttgg cattatctct ttctctctt ccatctcct tggttgttcc	2820

tttttctttt tttaaatttt ctttttcttc ttttttttcg tcttcctgc ttcacgattc 2880
 ttaccctttc ttttgaatca atctggcttc tgcattacta ttaactctgc atagacaaag 2940
 gccttaacaa acgtaatttg ttatatcagc agacactcca gtttgccac cacaactaac 3000
 aatgccttgt tgiattcctg cctttgatgt ggatgaaaaa aagggaac aaatatttca 3060
 cttaaacttt gtcacttctg ctgtacagat atcgagagtt tctatggatt cacttctatt 3120
 tatttattat tattactgtt cttattgttt ttggatggct taagcctgtg tataaaaaaa 3180
 aaaaaaatc taga 3194

<210> 7

<211> 839

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Met Asp Val Ser Leu Cys Pro Ala Lys Cys Ser Phe Trp Arg Ile Phe

1 5 10 15

Leu Leu Gly Ser Val Trp Leu Asp Tyr Val Gly Ser Val Leu Ala Cys

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Gly Asn Leu Phe Pro Leu Leu Glu Gly Gln Asp Ser Gly Asn

50 55 60

Ser Asn Gly Asn Ala Asn Ile Asn Ile Thr Asp Ile Ser Arg Asn Ile

65 70 75 80

Thr Ser Ile His Ile Glu Asn Trp Arg Ser Leu His Thr Leu Asn Ala

85 90 95

Val Asp Met Glu Leu Tyr Thr Gly Leu Gln Lys Leu Thr Ile Lys Asn

100 105 110

Ser Gly Leu Arg Ser Ile Gln Pro Arg Ala Phe Ala Lys Asn Pro His

115 120 125

Leu Arg Tyr Ile Asn Leu Ser Ser Asn Arg Leu Thr Thr Leu Ser Trp

130 135 140

Gln Leu Phe Gln Thr Leu Ser Leu Arg Glu Leu Gln Leu Glu Gln Asn

145 150 155 160

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

405 410 415
 Pro Pro Ile Thr Val Thr His Lys Pro Glu Glu Asp Thr Phe Gly Val
 420 425 430
 Ser Ile Ala Val Gly Leu Ala Ala Phe Ala Cys Val Leu Leu Val Val

 435 440 445
 Leu Phe Val Met Ile Asn Lys Tyr Gly Arg Arg Ser Lys Phe Gly Met
 450 455 460
 Lys Gly Pro Val Ala Val Ile Ser Gly Glu Glu Asp Ser Ala Ser Pro
 465 470 475 480
 Leu His His Ile Asn His Gly Ile Thr Thr Pro Ser Ser Leu Asp Ala
 485 490 495
 Gly Pro Asp Thr Val Val Ile Gly Met Thr Arg Ile Pro Val Ile Glu

 500 505 510
 Asn Pro Gln Tyr Phe Arg Gln Gly His Asn Cys His Lys Pro Asp Thr
 515 520 525
 Tyr Val Gln His Ile Lys Arg Arg Asp Ile Val Leu Lys Arg Glu Leu
 530 535 540
 Gly Glu Gly Ala Phe Gly Lys Val Phe Leu Ala Glu Cys Tyr Asn Leu
 545 550 555 560
 Ser Pro Thr Lys Asp Lys Met Leu Val Ala Val Lys Ala Leu Lys Asp

 565 570 575
 Pro Thr Leu Ala Ala Arg Lys Asp Phe Gln Arg Glu Ala Glu Leu Leu
 580 585 590
 Thr Asn Leu Gln His Glu His Ile Val Lys Phe Tyr Gly Val Cys Gly
 595 600 605
 Asp Gly Asp Pro Leu Ile Met Val Phe Glu Tyr Met Lys His Gly Asp
 610 615 620
 Leu Asn Lys Phe Leu Arg Ala His Gly Pro Asp Ala Met Ile Leu Val

 625 630 635 640
 Asp Gly Gln Pro Arg Gln Ala Lys Gly Glu Leu Gly Leu Ser Gln Met
 645 650 655

Leu His Ile Ala Ser Gln Ile Ala Ser Gly Met Val Tyr Leu Ala Ser

660 665 670

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

675 680 685

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

690 695 700

Tyr Ser Thr Asp Tyr Tyr Arg Leu Phe Asn Pro Ser Gly Asn Asp Phe

705 710 715 720

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

725 730 735

Met Pro Pro Glu Ser Ile Met Tyr Arg Lys Phe Thr Thr Glu Ser Asp

740 745 750

Val Trp Ser Phe Gly Val Ile Leu Trp Glu Ile Phe Thr Tyr Gly Lys

755 760 765

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

770 775 780

Gln Gly Arg Val Leu Glu Arg Pro Arg Val Cys Pro Lys Glu Val Tyr

785 790 795 800

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

805 810 815

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

820 825 830

Ile Tyr Leu Asp Ile Leu Gly

835

<210> 8

<211> 2715

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 8

ggatccgcgt cggagatgga tgtctctctt tgcccagcca agttagttt ctggcggatt 60

ttcttgctgg gaagcgtctg gctggactat gtgggctcgg tgctggcttg cctgcaaat 120

tgtgtctgca gcaagactga gatcaattgc cggcggccgg acgatgggaa cctcttcccc 180

ctcctggaag ggcaggattc aggggaacagc aatgggaacg ccaatatcaa catcacggac 240
atctcaagga atatacattc catacacata gagaactggc gcagtcctca cacgctcaac 300

gccgtggaca tggagctcta caccggactt caaaagctga ccatcaagaa ctcaggactt 360
cggagcattc agcccagagc ctttgccaag aacccccatt tgcgttatat aaacctgtca 420
agtaaccggc tcaccacact ctctggcag ctcttcaga cgctgagtct tcgggaattg 480
cagttggagc agaacttttt caactgcagc tgtgacatcc gctggatgca gctctggcag 540
gagcaggggg aggccaagct caacagccag aacctctact gcatcaatgc tgatggctcc 600
cagcttcctc tcttcgcgat gaacatcagt cagtgtgacc ttcctgagat cagcgtgagc 660
cacgtcaacc tgaccgtacg agagggtgac aatgctgtta tcacttgcaa tggctctgga 720

tcaccccttc ctgatgtgga ctggatagtc actgggctgc agtccatcaa cactcaccag 780
accaatctga actggacca tgttcatgcc atcaactga cgctgggtgaa tgtgacgagt 840
gaggacaatg gcttcacct gacgtgcatt gcagagaacg tgggtggcat gagcaatgcc 900
agtgttgccc tcaactgtcta ctatcccca cgtgtggtga gcctggagga gcctgagctg 960
cgctggagc actgcatga gtttgtggtg cgtggcaacc cccaccaac gctgcactgg 1020
ctgcacaatg ggcagcctct gcgggagtc aagatcatcc atgtggaata ctaccaagag 1080
ggagagattt ccgagggtcg cctgctcttc aacaagccca cccactaca caatggcaac 1140

tataccctca ttgcaaaaa cccactgggc acagccaacc agaccatcaa tggccacttc 1200
ctcaaggagc ctttcaga gagcacgat aactttatct tgtttgacga agtgagtccc 1260
acacctcta tcaactgtac ccacaaacca gaagaagaca cttttgggt atccatagca 1320
gttggacttg ctgcttttgc ctgtgtcctg ttggtggttc tcttcgtcat gatcaacaaa 1380
tatggtgcac ggtccaaatt tggaaatgaag ggtcccgtgg ctgtcatcag tggtaggag 1440
gactcagcca gccactgca ccacatcaac cagggcatca ccacgccctc gtcactggat 1500
gccgggcccg acactgtggt cattggcatg actcgcatcc ctgtcattga gaacccccag 1560

tacttccgtc agggacacaa ctgccacaag ccggacacgt atgtgcagca cattaagagg 1620
agagacatcg tgctgaagcg agaactgggt gagggagcct ttggaaaggc cttcctggcc 1680
gagtgtaca acctcagccc gaccaaggac aagatgcttg tggctgtgaa ggcctgaag 1740
gateccacc tggtgcccc gaaggatttc cagaggagg cagagctgct caccaacctg 1800
cagcatgagc acattgtcaa gttctatgga gtgtgcggcg atggggacc cctcatcatg 1860
gtctttgaat acatgaagca tggagacctg aataagtcc tcagggccca tgggccagat 1920

gcaatgatcc ttgtggatgg acagccacgc caggccaagg gtgagctggg gctctcccaa 1980

atgctccaca ttgccagtc gatcgccctc ggtatggtgt acctggcctc ccagcacttt 2040

gtgcaccgag acctggccac caggaactgc ctggttggag cgaatctgct agtgaagatt 2100

ggggacttcg gcatgtccag agatgtctac agcacggatt attacaggct ctttaatcca 2160

tctggaaatg atttttgtat atgggtgtgag gtgggaggac acaccatgct ccccatctgc 2220

tggatgcctc ctgaaagcat catgtaccgg aagtccacta cagagagtga tgtatggagc 2280

ttcggggatg tcctctggga gatcttcacc tatggaaagc agccatggtt ccaactctca 2340

aacacggagg tcattgagtg cattacccaa ggtcgtgttt tggagcggcc ccgagctctgc 2400

cccaaagagg tgiacgatgt catgctgggg tgctggcaga gggaaccaca gcagcggttg 2460

aacatcaagg agatctacaa aatcctccat gctttgggga aggccacccc aatctacctg 2520

gacattcttg gctagtgtg gctggtgtc atgaattcat actctgttgc ctcctctctc 2580

cctgcctcac atctccctc caccacaaa ctcttccat ccttgactga agcgaacatc 2640

ttcatataaa ctcaagtcc tgctacacat acaacactga aaaaaggaaa aaaaagaaa 2700

aaaaaaaaa accgc 2715

<210> 9

<211> 720

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Sequence from Alignment of Wildtype TrkA Protein Isoform A and
Wildtype TrkA Protein Isoform B

<400> 9

Leu Tyr Ile Glu Asn Gln Gln His Leu Gln His Leu Glu Leu Arg Asp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Leu Gly Glu Leu Arg Asn Leu Thr Ile Val Lys Ser Gly

20 25 30

Leu Arg Phe Val Ala Pro Asp Ala Phe His Phe Thr Pro Arg Leu Ser

35 40 45

Arg Leu Asn Leu Ser Phe Asn Ala Leu Glu Ser Leu Ser Trp Lys Thr

50 55 60

Val Gln Gly Leu Ser Leu Gln Glu Leu Val Leu Ser Gly Asn Pro Leu

65 70 75 80

His Cys Ser Cys Ala Leu Arg Trp Leu Gln Arg Trp Glu Glu Glu Gly
 85 90 95
 Leu Gly Gly Val Pro Glu Gln Lys Leu Gln Cys His Gly Gln Gly Pro
 100 105 110

 Leu Ala His Met Pro Asn Ala Ser Cys Gly Val Pro Thr Leu Lys Val
 115 120 125
 Gln Val Pro Asn Ala Ser Val Asp Val Gly Asp Asp Val Leu Leu Arg
 130 135 140
 Cys Gln Val Glu Gly Arg Gly Leu Glu Gln Ala Gly Trp Ile Leu Thr
 145 150 155 160
 Glu Leu Glu Gln Ser Ala Thr Val Met Lys Ser Gly Gly Leu Pro Ser
 165 170 175

 Leu Gly Leu Thr Leu Ala Asn Val Thr Ser Asp Leu Asn Arg Lys Asn
 180 185 190
 Val Thr Cys Trp Ala Glu Asn Asp Val Gly Arg Ala Glu Val Ser Val
 195 200 205
 Gln Val Asn Val Ser Phe Pro Ala Ser Val Gln Leu His Thr Ala Val
 210 215 220
 Glu Met His His Trp Cys Ile Pro Phe Ser Val Asp Gly Gln Pro Ala
 225 230 235 240

 Pro Ser Leu Arg Trp Leu Phe Asn Gly Ser Val Leu Asn Glu Thr Ser
 245 250 255
 Phe Ile Phe Thr Glu Phe Leu Glu Pro Ala Ala Asn Glu Thr Val Arg
 260 265 270
 His Gly Cys Leu Arg Leu Asn Gln Pro Thr His Val Asn Asn Gly Asn
 275 280 285
 Tyr Thr Leu Leu Ala Ala Asn Pro Phe Gly Gln Ala Ser Ala Ser Ile
 290 295 300

 Met Ala Ala Phe Met Asp Asn Pro Phe Glu Phe Asn Pro Glu Asp Pro
 305 310 315 320
 Ile Pro Asp Thr Asn Ser Thr Ser Gly Asp Pro Val Glu Lys Lys Asp

325	330	335	
Glu Thr Pro Phe Gly Val Ser Val Ala Val Gly Leu Ala Val Phe Ala			
340	345	350	
Cys Leu Phe Leu Ser Thr Leu Leu Leu Val Leu Asn Lys Cys Gly Arg			
355	360	365	
Arg Asn Lys Phe Gly Ile Asn Arg Pro Ala Val Leu Ala Pro Glu Asp			
370	375	380	
Gly Leu Ala Met Ser Leu His Phe Met Thr Leu Gly Gly Ser Ser Leu			
385	390	395	400
Ser Pro Thr Glu Gly Lys Gly Ser Gly Leu Gln Gly His Ile Ile Glu			
405	410	415	
Asn Pro Gln Tyr Phe Ser Asp Ala Cys Val His His Ile Lys Arg Arg			
420	425	430	
Asp Ile Val Leu Lys Trp Glu Leu Gly Glu Gly Ala Phe Gly Lys Val			
435	440	445	
Phe Leu Ala Glu Cys His Asn Leu Leu Pro Glu Gln Asp Lys Met Leu			
450	455	460	
Val Ala Val Lys Ala Leu Lys Glu Ala Ser Glu Ser Ala Arg Gln Asp			
465	470	475	480
Phe Gln Arg Glu Ala Glu Leu Leu Thr Met Leu Gln His Gln His Ile			
485	490	495	
Val Arg Phe Phe Gly Val Cys Thr Glu Gly Arg Pro Leu Leu Met Val			
500	505	510	
Phe Glu Tyr Met Arg His Gly Asp Leu Asn Arg Phe Leu Arg Ser His			
515	520	525	
Gly Pro Asp Ala Lys Leu Leu Ala Gly Gly Glu Asp Val Ala Pro Gly			
530	535	540	
Pro Leu Gly Leu Gly Gln Leu Leu Ala Val Ala Ser Gln Val Ala Ala			
545	550	555	560
Gly Met Val Tyr Leu Ala Gly Leu His Phe Val His Arg Asp Leu Ala			
565	570	575	

Thr Arg Asn Cys Leu Val Gly Gln Gly Leu Val Val Lys Ile Gly Asp
 580 585 590
 Phe Gly Met Ser Arg Asp Ile Tyr Ser Thr Asp Tyr Tyr Arg Val Gly
 595 600 605
 Gly Arg Thr Met Leu Pro Ile Arg Trp Met Pro Pro Glu Ser Ile Leu
 610 615 620

 Tyr Arg Lys Phe Thr Thr Glu Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Val
 625 630 635 640
 Leu Trp Glu Ile Phe Thr Tyr Gly Lys Gln Pro Trp Tyr Gln Leu Ser
 645 650 655
 Asn Thr Glu Ala Ile Asp Cys Ile Thr Gln Gly Arg Glu Leu Glu Arg
 660 665 670
 Pro Arg Ala Cys Pro Pro Glu Val Tyr Ala Ile Met Arg Gly Cys Trp
 675 680 685

 Gln Arg Glu Pro Gln Gln Arg His Ser Ile Lys Asp Val His Ala Arg
 690 695 700
 Leu Gln Ala Leu Ala Gln Ala Pro Pro Val Tyr Leu Asp Val Leu Gly
 705 710 715 720