



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0031855
 (43) 공개일자 2009년03월30일

(51) Int. Cl.

A61K 31/519 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7027245

(22) 출원일자 2008년11월06일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2008년11월06일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2007/053399

국제출원일자 2007년04월05일

(87) 국제공개번호 WO 2007/116025

국제공개일자 2007년10월18일

(30) 우선권주장

60/790,437 2006년04월07일 미국(US)

(71) 출원인

노파르티스 아게

스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자

맨리, 폴, 더블유.

스위스 체하-4144 아를레스하임 브루크벡 12

(74) 대리인

양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 백혈병의 치료를 위한, 피리미딜아미노벤즈아미드 화합물과조합된 C-SRC 억제제의 용도

(57) 요 약

본 발명은 (a) c-Src 활성을 감소시키는 1종 이상의 화합물 및 (b) 피리미딜아미노벤즈아미드 화합물을 포함하는 조합물; 상기 조합물을 포함하는 제약 조성물; 및 백혈병 (특히, 만성 골수성 백혈병)을 앓는 온혈 동물에게 Src 키나제 군, Btk 키나제 군 또는 Tec 키나제 군의 구성원의 활성을 억제하는 1종 이상의 화합물 또는 Raf 키나제 억제제, 특히 c-Src 단백질 티로신 키나제 활성을 억제하거나 c-Src 단백질 티로신 키나제 활성 및 Bcr-Abl 티로신 키나제 활성을 동시에 억제하는 1종 이상의 화합물을 피리미딜아미노벤즈아미드 화합물, 특히 4-메틸-3-[4-(3-피리디닐)-2-피리미디닐]아미노]-N-[5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드와 함께 투여하는 것을 포함하는, 백혈병 (특히, 만성 골수성 백혈병)을 앓는 온혈 동물의 치료 방법에 관한 것이다.

특허청구의 범위

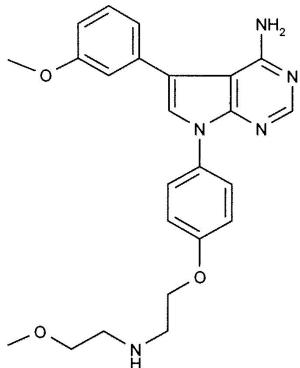
청구항 1

(a) c-Src 단백질 티로신 키나제 활성을 감소시키는 1종 이상의 화합물 및 (b) 화학식 IX의 피리미딜아미노벤즈 아미드 화합물, 및 임의로 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하며 각 활성 성분이 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태로 존재하는, 동시적, 개별적 또는 순차적 사용을 위한 조합물.

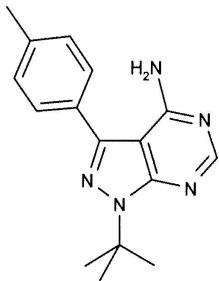
청구항 2

제1항에 있어서, c-Src 단백질 티로신 키나제 활성을 억제하는 화합물이 하기 화학식 I의 화합물 또는 화학식 V의 화합물로부터 선택되는 것인 조합물.

<화학식 I>



<화학식 V>



청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물 (b)가 4-메틸-3-[4-(3-피리디닐)-2-피리미디닐]아미노]-N-[5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드 (화합물 X)인 조합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 동물 또는 인간의 신체의 치료적 또는 진단적 처치에 사용되는 조합물.

청구항 5

백혈병 치료용 의약의 제조를 위한 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 조합물의 용도.

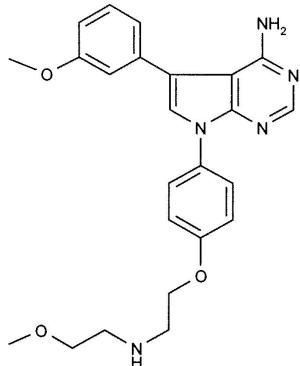
청구항 6

백혈병을 앓는 온혈 동물에게 (a) c-Src 활성을 감소시키는 1종 이상의 화합물 및 (b) 화학식 IX의 피리미딜아미노벤즈아미드 화합물을 백혈병에 대한 공동 치료적 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 백혈병을 앓는 온혈 동물의 치료 방법.

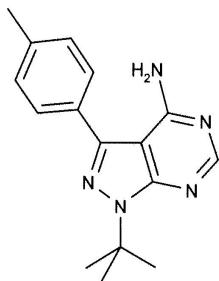
청구항 7

제6항에 있어서, c-Src 단백질 티로신 키나제 활성을 억제하는 화합물이 하기 화학식 I의 화합물 또는 화학식 V의 화합물로부터 선택되는 것인 방법.

<화학식 I>



<화학식 V>

**청구항 8**

제6항 또는 제7항에 있어서, 상기 백혈병이, N-{5-[4-(4-메틸-피페라지노-메틸)-벤조일아미도]-2-메틸페닐}-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민을 단독의 활성 작용제로서 사용하는 단일 요법에 대해 내성이 있는 것인 방법.

청구항 9

제6항 또는 제7항에 있어서, 상기 백혈병이 만성 골수성 백혈병인 방법.

청구항 10

백혈병에 대한 공동 치료적 유효량의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 조합물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 11

1종 이상의 c-Src 단백질 티로신 키나제 활성 억제제를 백혈병 치료에서의 그의 사용에 대한 설명서와 함께 포함하는 상업용 패키지.

청구항 12

(a) c-Src 단백질 티로신 키나제 활성을 감소시키는 1종 이상의 화합물 및 (b) 화학식 IX의 피리미딜아미노벤즈 아미드 화합물을 백혈병 치료에서의 그의 동시적, 개별적 또는 순차적 사용에 대한 설명서와 함께 포함하는 상업용 패키지.

청구항 13

제1항에 있어서, src 억제제가 보수티니브 (bosutinib) 또는 다사티니브 (dasatinib)로부터 선택되는 것인 조합물.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 백혈병을 앓는 온혈 동물 (특히, 인간)에게 (a) c-Src 단백질 티로신 키나제 활성을 억제하는 1종 이상의 화합물 및 (b) 피리미딜아미노벤즈아미드 화합물을 백혈병에 대한 공동 치료적 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 백혈병을 앓는 온혈 동물 (특히, 인간)의 치료 방법; (a) c-Src 활성을 감소시키는 1종 이상의 화합물 및 (b) 피리미딜아미노벤즈아미드 화합물, 및 임의로 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 동시적, 개별적 또는 순차적 사용을 위한 조합물; 상기 조합물을 포함하는 제약 조성물; 백혈병의 진행 지연 또는 치료 용 의약의 제조를 위한, c-Src 단백질 티로신 키나제 활성을 억제하는 화합물의 용도 또는 (a) 와 (b)의 조합물의 용도; 및 (a)와 (b)의 조합물을 백혈병 치료에서의 그의 사용에 대한 설명서와 함께 포함하는 상업용 패키지 또는 제품에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

<2> 단백질 티로신 키나제는 특정 티로신 잔기의 인산화에 대해 촉매 작용을 한다. 이러한 효소 군의 한 구성원은 c-Src 단백질 티로신 키나제이다. 놀랍게도, (a) c-Src 단백질 티로신 키나제 활성을 억제하는 화합물, 특히 하기 기재된 화합물이 (b) 피리미딜아미노벤즈아미드 화합물과 조합되는 경우에 백혈병에 효과적인 것으로 밝혀졌다. 또한, 놀랍게도 백혈병을 치료하는 데 있어서 (a) c-Src 활성을 감소시키는 1종 이상의 화합물 및 (b) 피리미딜아미노벤즈아미드 화합물을 포함하는 조합물의 효과는 각 유형의 조합 파트너 단독으로 달성될 수 있는 효과보다 우수하며, 다시 말하면 본원에 정의된 조합 파트너 (a) 및 (b) 중 하나만을 사용하는 단일 요법의 효과보다 우수한 것으로 밝혀졌다.

<3> 따라서, 제1 실시양태에서, 본 발명은 (a) c-Src 활성을 감소시키는 1종 이상의 화합물 및 (b) 피리미딜아미노벤즈아미드 화합물, 및 임의로 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하며 각 활성 성분이 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태로 존재하는, 동시적, 개별적 또는 순차적 사용에 대한 조합물에 관한 것이다.

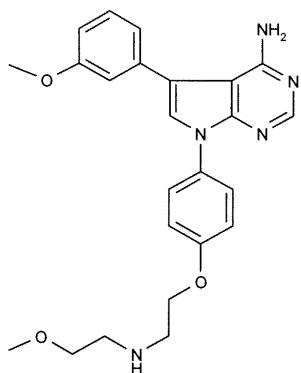
<4> 보다 넓은 의미에서, 본 발명은, 특히 백혈병을 앓는 온혈 동물에게 Src 키나제 군의 구성원, 특히 src, yes, hck, fyn, lyn, lck, blk, fgr 또는 Yrk의 활성, Btk 또는 Tec 키나제 군의 구성원의 활성을 억제하는 1종 이상의 화합물 또는 Raf 키나제 억제제 (예를 들어, BAY 43-9006)를 백혈병에 대한 치료적 유효량으로, Bcr-Ab1 억제제, 특히 피리미딜아미노벤즈아미드 화합물, 예를 들어 4-메틸-3-[4-(3-피리디닐)-2-피리미디닐]아미노]-N-[5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드와 함께 투여하는 것을 포함하는, 백혈병을 앓는 온혈 동물의 치료 방법에 관한 것이다.

<5> 본원에서 사용된 "백혈병"이란 용어에는 만성 골수성 백혈병 (CML) 및 급성 림프구 백혈병 (ALL), 특히 필라델피아 (Philadelphia)-염색체 양성 급성 림프구 백혈병 (Ph+ ALL)이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 본원에 개시된 방법에 의해 치료되는 백혈병의 유형은 CML이다.

<6> 본원에서 사용된 "치료 방법"이란 용어에는 백혈병을 진행 지연시키는 치치가 포함된다. 본원에서 사용된 "진행 지연"이란 용어는 특히, 백혈병의 발병전 단계 또는 초기 단계에 있는 환자 (예를 들어, 전구 형태 또는 초기 형태의 백혈병이 진단되는 환자, 또는 상응하는 질환이 발병하기 쉬운 증상 (예를 들어, 사고로 인한 증상)이 있는 환자)에게 의약을 투여하는 것을 의미한다.

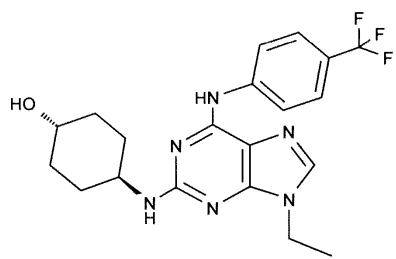
<7> 본원에서 사용된 "c-Src 단백질 티로신 키나제 활성을 억제하는 화합물"이란 용어는 하기 기재된 bcr-Ab1 형질 감염 32D 세포를 이용한 증식 시험에서 1 내지 3000 nM, 바람직하게는 1 내지 500 nM 범위의 IC₅₀을 갖는 화합물을 의미한다. 이 용어에는 피롤로피리미딘 구조 부류에 속하는 화합물, 특히 피롤로[2,3-d]피리미딘, 퓨린, 피라조피리미딘, 특히 피라조[3,4-d]피리미딘, 피라조피리미딘, 특히 피라조[3,4-d]피리미딘 및 피리도피리미딘, 특히 피리도[2,3-d]피리미딘이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 상기 용어는 WO 96/10028, WO 97/28161, WO 97/32879 및 WO 97/49706에 개시된 화합물, 보다 바람직하게는 하기 화학식 I 내지 VIII의 단일 화합물, 가장 바람직하게는 화학식 I 및 V의 화합물, 특히 화학식 I의 화합물을 나타낸다.

화학식 I



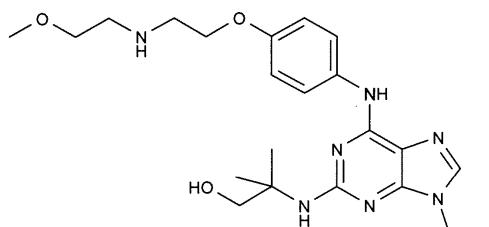
<8>

화학식 II



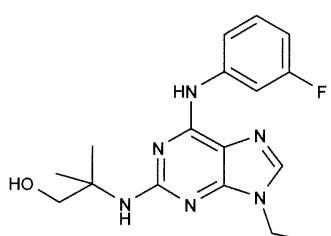
<9>

화학식 III



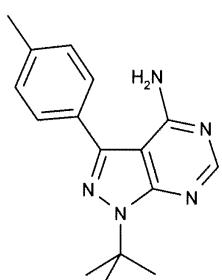
<10>

화학식 IV

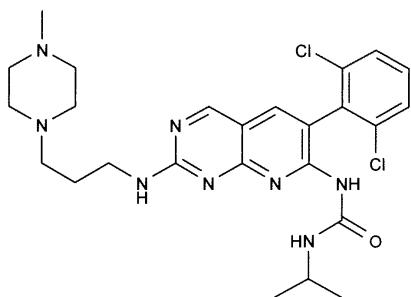


<11>

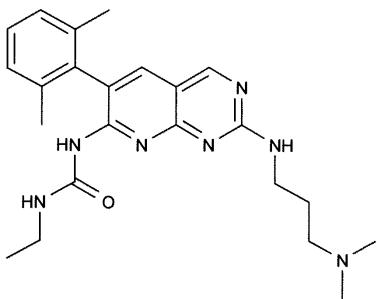
화학식 V



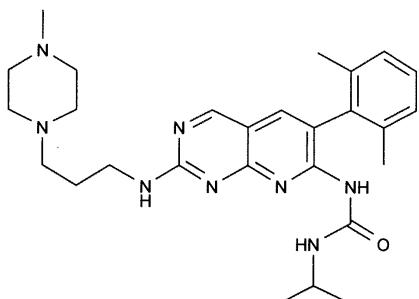
<12>

화학식 VI

<13>

화학식 VII

<14>

화학식 VIII

<15>

<16>

이로써, WO 96/10028, WO 97/28161, WO 97/32879 및 WO 97/49706 (각 경우에서, 특히 화합물 청구항 및 실시예의 최종 생성물)에 포괄적으로 및 구체적으로 개시된 화합물들은 이들 공보의 거명을 통해 본 출원에 포함된다. 이들 화합물은 각각, 인용 문헌에 기재된 바와 같이 제조 및 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 WO 96/10028에 기재된 바와 같이 제조 및 제제화될 수 있다. 화학식 II의 화합물 및 그의 제법은 WO 97/16452의 실시예 111c3에 개시되어 있다. 이와 유사한 방식으로 화학식 IV의 화합물이 제조될 수 있다. 화학식 II 및 IV의 화합물은 WO 97/16452에 기재된 바와 같이 제제화될 수 있다. 화학식 III의 화합물은 문헌 [R. Gamse et al., J. Bone Miner. Res. 14 (Suppl. 1), 1999, S487]에서 논의된다. 화학식 V의 화합물은 PP1로도 알려져 있다. PP1의 제법은 문헌 [T. Schindler, F. Sicheri et al., Molecular Cell, 1999 (3), 639, 647]에 기재되어 있다. 화학식 VI, VII 및 VIII의 화합물은 문헌 [J.M. Hamby et al., J. Med. Chem. 40, 1997, 2296-2303]; [R.L. Panek et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 283, 1997, 1433-1444]; 및 [S.R. Klutchko et al., J. Med. Chem. 41, 1998, 3276-3292] 및 이들 문헌에서의 인용 문헌에 기재되어 있다.

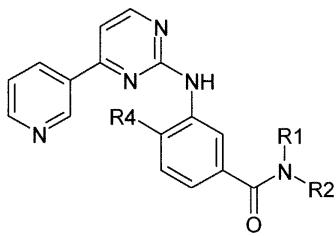
<17>

또다른 src 억제제로는 와이어스 (Wyeth)의 SKI606 (보수티니브 (bosutinib)로도 알려져 있음), 및 WO 00/62778 및 US 6,596,746에 개시된 다사티니브 (dasatinib) 화합물 (브리스톨-마이어스 스큅 (Bristol-Myers Squibb)의 스피어셀 (Spirceel)로도 알려져 있음)이 포함된다.

<18>

본 발명은 키나제 의존성 질환 치료용 제약 조성물의 제조를 위한 하기 화학식 IX의 피리미딜아미노벤즈아미드 화합물 및 상기 화합물의 N-옥시드 또는 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

화학식 IX



<19>

<20> 식 중,

<21> R₁은 수소, 저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알킬, 아실옥시-저급 알킬, 카르복시-저급 알킬, 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬 또는 페닐-저급 알킬을 나타내고;

<22>

R₂는 수소; 1개 이상의 동일하거나 상이한 R₃ 라디칼로 임의로 치환된 저급 알킬; 시클로알킬; 벤즈시클로알킬; 헤테로시클릴; 아릴 기; 또는 0, 1, 2 또는 3개의 고리 질소 원자 및 0 또는 1개의 산소 원자 및 0 또는 1개의 황 원자를 포함하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (각 경우에서, 이들 기는 치환되지 않거나, 일치환 또는 다치환됨)를 나타내고;

<23>

R₃은 히드록시; 저급 알콕시; 아실옥시; 카르복시; 저급 알콕시카르보닐; 카르바모일; N-일치환 또는 N,N-이치환 카르바모일; 아미노; 일치환 또는 이치환 아미노; 시클로알킬; 헤�테로시클릴; 아릴 기; 또는 0, 1, 2 또는 3개의 고리 질소 원자 및 0 또는 1개의 산소 원자 및 0 또는 1개의 황 원자를 포함하는 모노- 또는 비시클릭 헤�테로아릴 기 (각 경우에서, 이들 기는 치환되지 않거나, 일치환 또는 다치환됨)를 나타내거나; 또는

<24>

R₁ 및 R₂는 함께, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 가지며 저급 알킬, 시클로알킬, 페닐, 히드록시, 저급 알콕시, 아미노, 일치환 또는 이치환 아미노, 옥소, 피리딜, 피라지닐 또는 피리미디닐로 임의로 일치환 또는 이치환된 알킬렌; 4 또는 5개의 탄소 원자를 갖는 벤즈알킬렌; 1개의 산소 및 3 또는 4개의 탄소 원자를 갖는 옥사알킬렌; 또는 1개의 질소 및 3 또는 4개의 탄소 원자를 갖는 아자알킬렌 (여기서, 질소는 치환되지 않거나, 저급 알킬, 페닐-저급 알킬, 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬, 카르복시-저급 알킬, 카르바모일-저급 알킬, N-일치환 또는 N,N-이치환 카르바모일-저급 알킬, 시클로알킬, 저급 알콕시카르보닐, 카르복시, 페닐, 치환 페닐, 피리디닐, 피리미디닐 또는 피라지닐로 치환됨)을 나타내고;

<25>

R₄는 수소, 저급 알킬 또는 할로젠을 나타낸다.

<26>

이상 및 이하에 사용된 일반 용어들은 달리 명시되지 않는다면 본 개시의 문맥 내에서 하기 의미를 갖는다.

<27>

선행어 "저급"은 7개 이하, 특히 4개 이하의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 나타내고, 당해 라디칼은 직쇄형, 또는 단일 또는 다수의 분지를 갖는 분지쇄형이다.

<28>

화합물, 염 등에 대해 복수형이 사용되는 경우, 이는 단일의 화합물, 염 등도 의미한다.

<29>

임의의 비대칭 탄소 원자는 (R)-, (S)- 또는 (R,S)-배열, 바람직하게는 (R)- 또는 (S)-배열로 존재할 수 있다. 따라서, 화합물은 이성질체들의 혼합물 또는 순수한 이성질체, 바람직하게는 거울상이성질체-순수한 부분입체이성질체로 존재할 수 있다.

<30>

또한, 본 발명은 화학식 IX의 화합물의 가능한 호변이성질체에 관한 것이다.

<31>

저급 알킬은 바람직하게는, 1 내지 7개 (바람직하게는 1 내지 4개)의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, 직쇄형 또는 분지쇄형이며, 바람직하게는 저급 알킬은 부틸, 예를 들어 n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 프로필, 예를 들어 n-프로필 또는 이소프로필, 에틸 또는 메틸이다. 바람직하게는, 저급 알킬은 메틸, 프로필 또는 tert-부틸이다.

<32>

저급 아실은 바람직하게는 포르밀 또는 저급 알킬카르보닐, 특히 아세틸이다.

<33>

아릴 기는 라디칼의 방향족 고리 탄소 원자에 위치한 결합을 통해 분자에 결합된 방향족 라디칼이다. 바람직한 실시양태에서, 아릴은 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 방향족 라디칼, 특히 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 플루오레닐 또는 페난트레닐이고, 이는 치환되지 않거나, 또는 특히 아미노, 일치환 또는

이치환 아미노, 할로겐, 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 저급 알케닐, 페닐, 히드록시, 에테르화 또는 에스테르화 히드록시, 니트로, 시아노, 카르복시, 에스테르화 카르복시, 알카노일, 벤조일, 카르바모일, N-일치환 또는 N,N-이치환 카르바모일, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 메르캅토, 슬포, 저급 알킬티오, 페닐-저급 알킬티오, 저급 알킬페닐티오, 저급 알킬술피닐, 페닐술피닐, 페닐-저급 알킬술피닐, 저급 알킬페닐술피닐, 저급 알킬술포닐, 페닐술포닐, 페닐-저급 알킬술포닐, 저급 알킬페닐술포닐, 할로겐-저급 알킬메르캅토, 할로겐-저급 알킬술포닐, 예를 들어 특히 트리플루오로메탄술포닐, 디히드록시보라 (-B(OH)₂), 헤테로시클릴, 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기, 및 고리의 인접한 C-원자에 결합된 저급 알킬렌 디옥시, 예를 들어 메틸렌 디옥시로부터 선택된 1개 이상, 바람직하게는 3개 이하, 특히 1 또는 2개의 치환기로 치환된다. 보다 바람직하게는, 아릴은 페닐, 나프틸 또는 테트라히드로나프틸이며, 각 경우에서 이들은 치환되지 않거나, 할로겐, 특히 불소, 염소 또는 브롬; 히드록시; 저급 알킬, 예를 들어 메틸, 할로겐-저급 알킬, 예를 들어 트리플루오로메틸, 또는 페닐에 의해 에테르화된 히드록시; 2개의 인접한 C-원자에 결합된 저급 알킬렌 디옥시, 예를 들어 메틸렌디옥시, 저급 알킬, 예를 들어 메틸 또는 프로필; 할로겐-저급 알킬, 예를 들어 트리플루오로메틸; 히드록시-저급 알킬, 예를 들어 히드록시메틸 또는 2-히드록시-2-프로필; 저급 알콕시-저급 알킬, 예를 들어 메톡시메틸 또는 2-메톡시에틸; 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬, 예를 들어 메톡시카르보닐메틸; 저급 알키닐, 예를 들어 1-프로피닐; 에스테르화 카르복시, 특히 저급 알콕시카르보닐, 예를 들어 메톡시카르보닐, n-프로폭시 카르보닐 또는 이소-프로폭시 카르보닐; N-일치환 카르바모일, 특히 저급 알킬, 예를 들어 메틸, n-프로필 또는 이소-프로필로 일치환된 카르바모일; 아미노; 저급 알킬아미노, 예를 들어 메틸아미노; 디-저급 알킬아미노, 예를 들어 디메틸아미노 또는 디에틸아미노; 저급 알킬렌-아미노, 예를 들어 피롤리디노 또는 피페리디노; 저급 옥사알킬렌-아미노, 예를 들어 모르폴리노, 저급 아자알킬렌-아미노, 예를 들어 피페라지노, 아실아미노, 예를 들어 아세틸아미노 또는 벤조일아미노; 저급 알킬술포닐, 예를 들어 메틸술포닐; 술파모일; 또는 페닐술포닐을 포함하는 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 독립적으로 치환된다.

<34> 시클로알킬 기는 바람직하게는 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸이고, 이는 치환되지 않거나, 아릴에 대한 치환기들로서 상기 정의된 군으로부터 선택된 1개 이상, 특히 1 또는 2개의 치환기, 가장 바람직하게는 저급 알킬, 예를 들어 메틸, 저급 알콕시, 예를 들어 메톡시 또는 에톡시, 또는 히드록시로 치환될 수 있으며, 추가로 옥소로 치환되거나 벤조 고리에 융합될 수 있다 (예를 들어, 벤즈시클로펜틸 또는 벤즈시클로헥실).

<35> 치환 알킬은 할로겐, 특히 불소, 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-저급 알카노일아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐 및 페닐-저급 알콕시카르보닐로부터 1차적으로 선택된 1개 이상, 특히 3개 이하의 치환기가 존재할 수 있는 상기 정의된 알킬, 특히 저급 알킬, 바람직하게는 메틸이다. 트리플루오로메틸이 특히 바람직하다.

<36> 일치환 또는 이치환 아미노는 특히, 저급 알킬, 예를 들어 메틸; 히드록시-저급 알킬, 예를 들어 2-히드록시에틸; 저급 알콕시 저급 알킬, 예를 들어 메톡시 에틸; 페닐-저급 알킬, 예를 들어 벤질 또는 2-페닐에틸; 저급 알카노일, 예를 들어 아세틸; 벤조일; 치환 벤조일 (여기서, 페닐 라디칼은 특히, 니트로, 아미노, 할로겐, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알카노일 또는 카르바모일로부터 선택된 1개 이상, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기로 치환됨); 및 페닐-저급 알콕시카르보닐 (여기서, 페닐 라디칼은 치환되지 않거나, 또는 특히 니트로, 아미노, 할로겐, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알카노일 또는 카르바모일로부터 선택된 1개 이상, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기로 치환됨)로부터 서로 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 라디칼로 치환된 아미노이고, 이는 바람직하게는 N-저급 알킬아미노, 예를 들어 N-메틸아미노, 히드록시-저급 알킬아미노, 예를 들어 2-히드록시에틸아미노 또는 2-히드록시프로필, 저급 알콕시 저급 알킬, 예를 들어 메톡시 에틸, 페닐-저급 알킬아미노, 예를 들어 벤질아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-페닐-저급 알킬-N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬페닐아미노, 저급 알카노일아미노, 예를 들어 아세틸아미노, 또는 벤조일아미노 및 페닐-저급 알콕시카르보닐아미노를 포함하는 군으로부터 선택된 치환기 (여기서, 각 경우에서의 페닐 라디칼은 치환되지 않거나, 또는 특히 니트로 또는 아미노, 또는 할로겐, 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알카노일, 카르바모일 또는 아미노카르보닐아미노로 치환됨)이다. 또한, 이치환 아미노는 저급 알킬렌-아미노, 예를 들어 피롤리디노, 2-옥소피롤리디노 또는 피페리디노; 저급 옥사알킬렌-아미노, 예를 들어 모르폴리노, 또는 저급 아자알킬렌-아미노, 예를 들어 피페라지노 또는 N-치환 피페라지노, 예를 들어 N-메틸피페라지노 또는 N-메톡시카르보닐피페라지노이다.

<37> 할로겐은 특히, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 특히 불소, 염소 또는 브롬이다.

- <38> 에테르화 히드록시는 특히, C₈-C₂₀알킬옥시, 예를 들어 n-데실옥시, 저급 알콕시 (바람직함), 예를 들어 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시 또는 tert-부틸옥시, 폐닐-저급 알콕시, 예를 들어 벤질옥시, 폐닐옥시, 할로겐-저급 알콕시, 예를 들어 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시 또는 1,1,2,2-테트라플루오로에톡시, 또는 1 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴로 치환된 저급 알콕시, 바람직하게는 이미다졸릴, 예를 들어 1H-이미다졸-1-일, 피롤릴, 벤즈이미다졸릴, 예를 들어 1-벤즈이미다졸릴, 피리딜, 특히 2-, 3- 또는 4-피리딜, 피리미디닐, 특히 2-피리미디닐, 피라지닐, 이소퀴놀리닐, 특히 3-이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐, 인돌릴 또는 티아졸릴로 치환된 저급 알콕시이다.
- <39> 에스테르화 히드록시는 특히, 저급 알카노일옥시, 벤조일옥시, 저급 알콕시카르보닐옥시, 예를 들어 tert-부톡시카르보닐옥시, 또는 폐닐-저급 알콕시카르보닐옥시, 예를 들어 벤질옥시카르보닐옥시이다.
- <40> 에스테르화 카르복시는 특히, 저급 알콕시카르보닐, 예를 들어 tert-부톡시카르보닐, 이소-프로폭시카르보닐, 메톡시카르보닐 또는 에톡시카르보닐, 폐닐-저급 알콕시카르보닐 또는 폐닐옥시카르보닐이다.
- <41> 알카노일은 1차적으로 알킬카르보닐, 특히 저급 알카노일, 예를 들어 아세틸이다.
- <42> N-일치환 또는 N,N-이치환 카르바모일은 특히, 저급 알킬, 폐닐-저급 알킬 및 히드록시-저급 알킬, 또는 저급 알킬렌, 옥사-저급 알킬렌 또는 아자-저급 알킬렌 (만단 질소 원자에서 임의로 치환됨)으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된다.
- <43> 0, 1, 2 또는 3개의 고리 질소 원자 및 0 또는 1개의 산소 원자 및 0 또는 1개의 황 원자를 포함하는 모노- 또는 비시클릭 헤�테로아릴 기 (각 경우에서, 이들 기는 치환되지 않거나, 일치환 또는 다치환됨)는 헤�테로아릴 라디칼을 화학식 IX의 문자의 나머지에 결합시키는 고리에서 불포화된 헤테로시클릭 잔기를 나타내고, 바람직하게는 결합 고리에서 (임의로, 임의의 용합 (annealed) 고리에서도) 1개 이상의 탄소 원자가 질소, 산소 및 황으로 구성된 군으로부터 선택된 헤테로원자로 대체된 고리 (여기서, 결합 고리는 바람직하게는 5 내지 12개, 보다 바람직하게는 5 또는 6개의 고리 원자를 가짐)이고, 이는 치환되지 않거나, 아릴에 대한 치환기들로서 상기 정의된 군으로부터 선택된 1개 이상, 특히 1 또는 2개의 치환기, 가장 바람직하게는 저급 알킬, 예를 들어 메틸, 저급 알콕시, 예를 들어 메톡시 또는 에톡시, 또는 히드록시로 치환될 수 있다. 바람직하게는, 모노- 또는 비시클릭 헤�테로아릴 기는 2H-피롤릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 피라졸릴, 인다졸릴, 퓨리닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 4H-퀴놀리지닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살릴, 퀴나졸리닐, 퀸놀리닐, 프테리디닐, 인돌리지닐, 3H-인돌릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 푸라자닐, 벤조[d]피라졸릴, 티에닐 또는 푸라닐로부터 선택된다. 보다 바람직하게는, 모노- 또는 비시클릭 헤�테로아릴 기는 피롤릴, 이미다졸릴, 예를 들어 1H-이미다졸-1-일, 벤즈이미다졸릴, 예를 들어 1-벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 특히 5-인다졸릴, 피리딜, 특히 2-, 3- 또는 4-피리딜, 피리미디닐, 특히 2-피리미디닐, 피라지닐, 이소퀴놀리닐, 특히 3-이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐, 특히 4- 또는 8-퀴놀리닐, 인돌릴, 특히 3-인돌릴, 티아졸릴, 벤조[d]피라졸릴, 티에닐 및 푸라닐로 구성된 군으로부터 선택된다. 본 발명의 한 바람직한 실시양태에서, 피리딜 라디칼은 질소 원자에 대해 오르토 위치에서 히드록시로 치환되고, 이에 따라 피리딘-(1H)2-온인 상응하는 호변이성질체의 형태로 적어도 부분적으로 존재한다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 피리미디닐 라디칼은 위치 2 및 4에서 히드록시로 치환되고, 이에 따라 여러 호변이성질체 형태, 예를 들어 피리미딘-(1H,3H)2,4-디온으로 존재한다.
- <44> 헤테로시클릴은 특히, 질소, 산소 및 황을 포함하는 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5, 6 또는 7원 헤테로시클릭계 (불포화되거나, 완전히 또는 부분적으로 포화될 수 있음)이고, 이는 치환되지 않거나, 또는 특히 저급 알킬, 예를 들어 메틸, 폐닐-저급 알킬, 예를 들어 벤질, 옥소, 또는 헤테로아릴, 예를 들어 2-피페라지닐로 치환되고, 헤테로시클릴은 특히, 2- 또는 3-피롤리디닐, 2-옥소-5-피롤리디닐, 피페리디닐, N-벤질-4-피페리디닐, N-저급 알킬-4-피페리디닐, N-저급 알킬-피페라지닐, 모르폴리닐, 예를 들어 2- 또는 3-모르폴리닐, 2-옥소-1H-아제핀-3-일, 2-테트라히드로푸라닐 또는 2-메틸-1,3-디옥솔란-2-일이다.
- <45> 염은 특히, 화학식 IX의 화합물의 제약상 허용되는 염이다.
- <46> 예를 들어, 상기 염은 염기성 질소 원자를 갖는 화학식 IX의 화합물로부터 바람직하게는 유기산 또는 무기산과의 산 부가염, 특히 제약상 허용되는 염으로 형성된다. 적합한 무기산은, 예를 들어 할로겐 산, 예를 들어 염산, 황산 또는 인산이다. 적합한 유기산은, 예를 들어 카르복실산, 포스폰산, 술폰산 또는 술팜산, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 옥탄산, 테칸산, 도테칸산, 글리콜산, 락트산, 푸마르산, 숙신산, 아디프산, 피넬산, 수베르산, 아젤라산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아미노산, 예를 들어 글루탐산 또는 아스파르트산, 말레산, 히

드록시말레산, 메틸말레산, 시클로헥산카르복실산, 아다만탄카르복실산, 벤조산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 프탈산, 페닐아세트산, 만텔산, 신남산, 메탄- 또는 에탄-술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 에탄-1,2-디술폰산, 벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 1,5-나프탈렌-디술폰산, 2-, 3- 또는 4-메틸벤젠술폰산, 메틸황산, 에틸황산, 도데실황산, N-시클로헥실술팜산, N-메틸-, N-에틸- 또는 N-프로필-술팜산, 또는 여타 유기 양성자산, 예를 들어 아스코르브산이다.

<47> 또한, (-) 하전 라디칼, 예를 들어 카르복시 또는 술포의 존재 하에서, 염기와의 염, 예를 들어 금속 염 또는 암모늄 염, 예를 들어 알칼리 금속 염 또는 알칼리 토금속 염, 예를 들어 나트륨 염, 칼륨 염, 마그네슘 염 또는 칼슘 염, 또는 암모니아 또는 적합한 유기 아민, 예를 들어 3급 모노아민, 예를 들어 트리에틸아민 또는 트리(2-히드록시에틸)아민, 또는 헤테로시클릭 염기, 예를 들어 N-에틸-피페리딘 또는 N,N'-디메틸피페라진과의 암모늄 염이 형성될 수 있다.

<48> 또한, 염기성 기 및 산성 기가 동일한 분자에 존재하는 경우, 화학식 IX의 화합물은 내부 염을 형성할 수 있다.

<49> 단리 또는 정제의 목적으로, 제약상 허용되지 않는 염, 예를 들어 피크레이트 또는 퍼클로레이트도 사용될 수 있다. 치료적 사용을 위해, 오직 제약상 허용되는 염 또는 유리 화합물만이 (가능한 경우, 제약 제제의 형태로) 사용되고, 따라서 이들이 바람직하다.

<50> 유리 형태의 신규 화합물과 염 형태의 신규 화합물 (예를 들어, 신규 화합물의 정제 또는 식별시에 중간체로서 사용될 수 있는 염 포함) 사이의 밀접한 관계를 고려하면, 이상 및 이하에서 유리 화합물에 대한 언급은 적절하고 유리한 경우, 상응하는 염도 나타내는 것으로 이해되어야 한다.

<51> 화학식 IX의 화합물의 범주 내에 있는 화합물 및 이들의 제조 방법은 2004년 1월 15일자로 공개된 WO 04/005281 (이로써, 이 거명을 통해 본 출원에 포함됨)에 개시되어 있다. 바람직한 화합물은 4-메틸-3-[[4-(3-피리디닐)-2-피리미디닐]아미노]-N-[5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드 (화합물 X) 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

<52> 본원에서 사용된 "c-Src 활성을 감소시키는 화합물"이란 용어에는, 상기 정의된 바와 같은 c-Src 단백질 티로신 키나제 활성을 억제하는 화합물, 및 SH2 상호작용 억제제, 예를 들어 WO 97/07131 및 WO 97/08193에 개시된 것들이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 본 발명에서 c-Src 활성을 감소시키는 화합물은 SH2 상호작용 억제제 또는 보다 바람직하게는, 상기 정의된 바와 같은 c-Src 단백질 티로신 키나제 활성을 억제하는 화합물이다.

<53> 본원에 언급된 약리학적 활성을 대한 언급은 제약상 허용되는 염도 포함하는 것으로 이해될 것이다. 예를 들어, c-Src 단백질 티로신 키나제 활성을 억제하는 화합물 또는 조합 파트너 (a) 또는 (b)가 1개 이상의 염기성 중심을 갖는 경우, 이들은 산 부가염을 형성할 수 있다. 또한, 산성 기 (예를 들어, COOH)를 갖는 조합 파트너 (a) 및 (b)는 염기와의 염을 형성할 수 있다. 또한, 본원에 언급된 약리학적 활성을 수화물 형태로 사용될 수 있거나, 결정화에 사용되는 또 다른 용매를 포함할 수 있다.

<54> 또한, 본 발명은 백혈병을 앓는 온혈 동물에게 c-Src 단백질 티로신 키나제 활성 및 Bcr-Abl 티로신 키나제 활성을 억제하는 1종 이상의 화합물을 백혈병에 대한 치료적 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 백혈병을 앓는 온혈 동물의 치료 방법에 관한 것이며, 이 방법에서 상기 화합물은 제약상 허용되는 염의 형태로도 존재할 수 있다. 바람직하게는, 상기 화합물은 화학식 V의 화합물이다.

<55> (a) c-Src 활성을 감소시키는 1종 이상의 화합물 및 (b) 피리미딜아미노벤즈아미드, 및 임의로 1종 이상의 제약 상 허용되는 담체를 포함하며 각 활성 성분이 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태로 존재하는 조합물은 이하에서 "본 발명의 조합물"로 지칭될 것이다.

<56> 백혈병과 같은 중식성 질환의 성질은 다원적 (multifactorial)이다. 특정 상황에서는 상이한 작용 메카니즘을 갖는 약물들이 조합될 수 있다. 그러나, 상이한 작용 방식을 갖는 약물들의 모든 조합이 반드시 유리한 효과를 나타내는 조합물을 생성하는 것은 아니다.

<57> 보다 놀라운 점은, 본 발명의 조합물을 투여하는 경우, 본 발명의 조합물에 사용되는 제약학적 활성 성분들 중 하나만을 사용하는 단일 요법에 비해 (예를 들어, 백혈병 진행의 자연, 억제 또는 역전, 또는 약물 반응의 길어진 지속 시간과 관련하여) 유익한 효과, 특히 상승적 (synergistic) 치료 효과뿐 아니라 더욱 놀라운 유익한 효과, 예를 들어 감소된 부작용, 개선된 삶의 질 및 감소된 이환률 및 사망률이 달성된다는 점이다.

<58> 또 다른 이점은, 예를 들어 투여량이 종종 보다 적으면서 보다 낮은 빈도로 투여될 수 있도록, 또는 부작용의 발

생이 감소되도록 본 발명의 조합물의 활성 성분을 보다 적은 용량으로 사용할 수 있다는 점이다. 이는 치료할 환자의 요구 및 요건에 부합한다.

<59> 백혈병의 치료를 위한 본 발명의 조합물의 유용성은 예를 들어, 다음과 같은 bcr-Abl 형질감염 32D 세포를 이용한 증식 시험에서 입증될 수 있다.

<60> bcr-Abl 형질감염 32D 세포 및 본 발명의 조합물을 이용한 증식 시험은 다음과 같이 변형되어 상기 기재된 바와 같이 수행된다. 두 조합 파트너를 고정 비율로 혼합한다. 이 혼합물 또는 조합 파트너 단독의 3배 연속 희석 액을, 상기 기재된 바와 같이 96웰 조직 배양 플레이트에 시딩된 세포에 첨가한다. 캘커사인 (CalcuSyn, 단일 및 다중 약물의 용량-효과 분석 소프트웨어 (영국 캠브리지에 소재한 바이오소프트 (Biosoft)에 의해 유통됨))를 이용하여, 32D-bcr-Abl 세포 증식에 대한 본 발명의 조합물의 효과를 단일 조합 파트너의 효과와 비교 및 평가한다.

<61> 본 발명의 특정 이점은, c-Src 단백질 티로신 키나제 활성을 억제하는 화합물 또는 본 발명의 조합물로 치료될 수 있는 백혈병이, N-[5-[4-(4-메틸-피페라지노-메틸)-벤조일아미도]-2-메틸페닐]-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 (STI571)을 단독의 활성 작용제로서 사용하는 단일 요법에 대해 내성이 있는 백혈병, 예를 들어 최초에는 STI571에 반응한 후에 재발한 환자의 백혈병일 수 있다는 점이다. 매우 특히, c-Src 단백질 티로신 키나제 활성을 억제하는 화합물 및 본 발명의 조합물은 CML의 진행된 단계 (급성기 (blast crisis phase))에 있는 환자의 치료를 위해 사용될 수 있다. 또한, STI571은 상표명 글리벡 (GLIVEC (상표명) 또는 GLEEVEC (상표명))으로 시판되는 형태로 투여될 수 있다.

<62> 당업자는, 이상 및 이하에 언급된 백혈병에 대한 본 발명의 조합물의 유익한 효과를 입증하기 위한 또 다른 관련 시험 모델을 충분히 선택할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조합물의 약리학적 활성을 적합한 임상 연구에 의해 입증될 수 있다. 예를 들어, 적합한 임상 연구는 진행성 백혈병 환자에서의 비-맹검 (open label) 비-무작위 용량 상승 연구이다. 특히, 이러한 연구는 본 발명의 조합물에서 관찰되는 상승 작용을 입증한다. 백혈병에 대한 유익한 효과는 상기 연구의 결과를 통해 직접적으로 측정될 수 있거나, 당업자에게 알려져 있는 연구 설계를 변경시킨 형태에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 조합 파트너 (b)는 고정 용량으로 투여할 수 있고, 조합 파트너 (a)의 용량은 최대 내약 투여량에 도달할 때까지 상승시킨다. 별법으로, 본원에 언급된 본 발명의 조합물의 이점을 입증하기 위해 위약-대조 이중 맹검 연구를 수행할 수 있다.

<63> 본 발명의 한 실시양태에서, c-Src 단백질 티로신 키나제 활성을 억제하는 화합물은 피롤로피리미딘, 특히 피롤로[2,3-d]피리미딘, 퓨린, 피라조피리미딘, 특히 피라조[3,4-d]피리미딘, 피라조피리미딘, 특히 피라조[3,4-d]피리미딘 및 피리도피리미딘, 특히 피리도[2,3-d]피리미딘으로부터 선택된다. 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII 및 VIII의 화합물, 특히 화학식 I 및 V의 화합물이 특히 바람직하다.

<64> 화학식 I 및 X의 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조합물이 특히 바람직하다. 또한, 화학식 V 및 X의 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조합물이 특히 바람직하다.

<65> 또한, 본 발명은 백혈병 치료를 위한 본 발명의 조합물의 용도, 및 백혈병 치료용 의약의 제조를 위한 본 발명의 조합물의 용도에 관한 것이다.

<66> 본 발명의 조합물은 조합 제제 또는 제약 조성물일 수 있다.

<67> 특히, 본원에서 사용된 "조합 제제"는, 상기 정의된 조합 파트너 (a) 및 (b)를 독립적으로 투여하거나, 구분되는 양의 조합 파트너 (a) 및 (b)를 갖는 여러가지 고정 조합물을 사용함으로써 (즉, 동시에 또는 상이한 시점에) 투여할 수 있다는 점에서 "부분품 키트"를 규정한다. 예를 들어, 부분품 키트의 부분품은 동시에 또는 시차를 두어, 즉 상이한 시점에, 부분품 키트의 임의의 부분품에 대해 동일하거나 상이한 시간 간격으로 투여될 수 있다. 매우 바람직하게는, 부분품의 조합적 사용시에 나타나는 치료할 질환에 대한 효과가 조합 파트너 (a) 및 (b) 중 어느 하나만을 사용함으로써 얻어지는 효과보다 우수하도록 시간 간격을 선택한다. 예를 들어, 치료할 환자 소-집단의 요구, 또는 환자의 특정한 질환, 연령, 성별, 체중 등으로부터 기인할 수 있는 단일 환자의 다양한 요구에 대처하기 위해, 조합 제제로 투여되는 조합 파트너 (a) 대 조합 파트너 (b)의 총량의 비율이 달라질 수 있다. 바람직하게는, 적어도 하나의 유리한 효과, 예를 들어 조합 파트너 (a) 및 (b)의 효과의 상호 증진, 특히 상승 작용, 예를 들어 상가적 효과를 초월하는 작용, 부가적인 유리한 효과, 보다 적은 부작용, 조합 파트너 (a) 및 (b) 중 하나 또는 둘 다의 비-유효 투여량에서의 조합 치료 효과, 매우 바람직하게는 조합 파트너 (a) 및 (b)의 강력한 상승 작용이 존재한다.

<68> 본 발명의 한 목적은, 본 발명의 조합물을 백혈병에 대한 공동 치료적 유효량으로 포함하는 제약 조성물을 제공

하는 것이다. 상기 조성물에서, 조합 파트너 (a) 및 (b)는 하나의 조합된 단위 투여형 또는 2개의 개별 단위 투여형으로 함께, 순차적으로 또는 개별적으로 투여될 수 있다. 또한, 단위 투여형은 고정 조합물일 수 있다.

<69> 본 발명에 따른, 조합 파트너 (a) 및 (b)의 개별 투여를 위한 제약 조성물, 및 고정 조합물 형태의 투여를 위한 제약 조성물 (즉, 2종 이상의 조합 파트너 (a) 및 (b)를 포함하는 단일 생약 조성물)은 공지된 방식으로 제조될 수 있고, 치료 유효량의 1종 이상의 제약학적 활성 조합 파트너를 단독으로 포함하거나 (특히, 소화관내 또는 비경구 투여에 적합한) 1종 이상의 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하며 인간을 비롯한 포유동물 (온혈 동물)에게 소화관내 (예를 들어, 경구 또는 직장내) 투여 및 비경구 투여하기에 적합한 것들이다.

<70> 신규 제약 조성물은 예를 들어, 약 10% 내지 약 100%, 바람직하게는 약 20% 내지 약 60%의 활성 성분을 함유한다. 예를 들어, 소화관내 또는 비경구 투여를 위한 조합 요법용 제약 제제는 단위 투여형의 제제, 예를 들어 당-코팅 정제, 정제, 캡슐 또는 좌약, 및 앰풀이다. 달리 명시되지 않는다면, 이들은 공지된 방식으로, 예를 들어 통상적인 혼합 공정, 과립화 공정, 당-코팅 공정, 용해 공정 또는 동결건조 공정에 의해 제조된다. 각 투여형의 개별 용량 중에 함유된 조합 파트너의 단위 함량은 그 자체로 유효량을 구성할 필요는 없는데, 그 이유는 필요한 유효량이 복수의 단위 투여형의 투여에 의해 달성될 수 있기 때문이다.

<71> 특히, 본 발명의 조합물의 각 조합 파트너의 치료 유효량은 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있고, 성분들은 개별적으로 투여되거나 고정 조합물로서 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 따른 백혈병의 치료 방법은, (i) 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 조합 파트너 (a) 및 (ii) 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 조합 파트너 (b)를 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로, 공동 치료적 유효량, 바람직하게는 상승적 유효량, 예를 들어 본원에 기재된 양에 상응하는 1일 투여량으로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 본 발명의 조합물의 개별 조합 파트너들은 치료 과정 동안 서로 다른 시간에 개별적으로 투여되거나, 분할 또는 단일 조합물 형태로 동시에 투여될 수 있다. "투여"란 용어에는 생체 내에서 조합 파트너 그 자체로 전환되는 조합 파트너의 전구약물을 사용하는 것도 포함된다. 따라서, 본 발명은 모든 동시 또는 교대 치료 요법을 포함하는 것으로 이해되어야 하며, "투여"란 용어는 그에 따라 해석되어야 한다.

<72> 본 발명의 조합물에 사용되는 각 조합 파트너의 유효 투여량은 사용되는 특정 화합물 또는 제약 조성물, 투여 방식, 치료할 증상, 치료할 증상의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 본 발명의 조합물의 투여 요법은 투여 경로 및 환자의 신장 및 간 기능을 비롯한 다양한 인자에 따라 선택된다. 통상의 기술을 가진 내과의, 임상의 또는 수의사는 증상의 진행을 예방, 역전 또는 억제하기 위해 요구되는 유효량의 단일 활성 성분을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다. 독성이 없는 효능을 나타내는 범위 내에서 활성 성분의 농도를 달성하기 위한 최적의 정밀성을 위해서는 표적 부위에 대한 활성 성분의 이용률의 역학에 기초한 요법이 요구된다.

<73> 화학식 IX의 화합물은 임의의 경로, 예를 들어 경구, 비경구, 예를 들어 복강내, 정맥내, 근육내, 피하, 종양내 또는 직장내 경로, 또는 소화관내 경로를 통해 투여될 수 있다. 바람직하게는, 화학식 I의 화합물은 바람직하게는 체중 1 kg 당 1 내지 300 mg의 1일 투여량 또는 대부분의 대형 영장류의 경우에 50 내지 5000 mg, 바람직하게는 500 내지 3000 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 바람직한 경구 1일 투여량은 체중 1 kg 당 1 내지 75 mg 또는 대부분의 대형 영장류의 경우에 10 내지 2000 mg이며, 단일 용량으로 투여되거나 다중 용량으로 분할된다 (하루에 2회 투여됨).

<74> c-Src 단백질 티로신 키나제 활성을 억제하는 화합물, 예를 들어 화학식 I의 화합물은 인간에게 약 100 내지 2000 mg/일, 보다 바람직하게는 500 내지 1500 mg/일, 예를 들어 1000 mg/일 범위의 투여량으로 경구 투여되는 것이 바람직하다.

<75> BAY 43-9006이 조합 파트너로서 사용되는 경우, 800 mg 이하의 용량으로 하루에 2회 경구 투여되는 것이 바람직하다.

<76> 또한, 본 발명은 활성 성분으로서의 본 발명의 조합물을 백혈병 치료에서의 그의 동시적, 개별적 또는 순차적 사용에 대한 설명서와 함께 포함하는 상업용 패키지를 제공한다.

<77> 본 발명은

<78> 1) (a) c-Src 단백질 티로신 키나제 활성을 감소시키는 1종 이상의 화합물 및 (b) 화학식 IX의 피리미딜아미노벤즈아미드 화합물, 및 임의로 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하며 각 활성 성분이 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태로 존재하는, 동시적, 개별적 또는 순차적 사용을 위한 조합물;

<79> 2) 1)에 있어서, c-Src 단백질 티로신 키나제 활성을 억제하는 화합물이 화학식 I의 화합물 또는 화학식 V

의 화합물로부터 선택되는 것인 조합물;

- <80> 3) 1) 또는 2)에 있어서, 화합물 (b)가 4-메틸-3-[4-(3-피리디닐)-2-피리미디닐]아미노]-N-[5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드 (화합물 X)인 조합물;
- <81> 4) 1) 내지 3) 중 어느 하나에 있어서, 동물 또는 인간의 신체의 치료적 또는 진단적 처치에 사용되는 조합물;
- <82> 5) 백혈병 치료용 의약의 제조를 위한 1) 내지 3) 중 어느 하나에 따른 조합물의 용도;
- <83> 6) 백혈병을 앓는 온혈 동물에게 (a) c-Src 활성을 감소시키는 1종 이상의 화합물 및 (b) 화학식 IX의 피리미딜아미노벤즈아미드 화합물을 백혈병에 대한 공동 치료적 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 백혈병을 앓는 온혈 동물의 치료 방법;
- <84> 7) 6)에 있어서, c-Src 단백질 티로신 키나제 활성을 억제하는 화합물이 화학식 I의 화합물 또는 화학식 V의 화합물로부터 선택되는 것인 방법;
- <85> 8) 또는 7)에 있어서, 상기 백혈병이, N-{5-[4-(4-메틸-피페라지노-메틸)-벤조일아미도]-2-메틸페닐}-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민을 단독의 활성 작용제로서 사용하는 단일 요법에 대해 내성이 있는 것인 방법;
- <86> 9) 6) 또는 7)에 있어서, 상기 백혈병이 만성 골수성 백혈병인 방법;
- <87> 10) 백혈병에 대한 공동 치료적 유효량의 1) 내지 3) 중 어느 하나에 따른 조합물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물;
- <88> 11) 1종 이상의 c-Src 단백질 티로신 키나제 활성을 억제제를 백혈병 치료에서의 그의 사용에 대한 설명서와 함께 포함하는 상업용 패키지;
- <89> 12) (a) c-Src 단백질 티로신 키나제 활성을 감소시키는 1종 이상의 화합물 및 (b) 화학식 IX의 피리미딜아미노벤즈아미드 화합물을 백혈병 치료에서의 그의 동시적, 개별적 또는 순차적 사용에 대한 설명서와 함께 포함하는 상업용 패키지; 및
- <90> 13) 1)에 있어서, src 억제제가 보수티니브 또는 다사티니브로부터 선택되는 것인 조합물
- <91> 에 관한 것이다.