


| | |
|--|--|
|  (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A) | (11) 공개번호 10-2012-0100978 (43) 공개일자 2012년09월12일 |
| (51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 31/506 (2006.01) A61K 31/4178 (2006.01) A61K 31/426 (2006.01) A61K 31/425 (2006.01) (21) 출원번호 10-2012-7011758 (22) 출원일자(국제) 2010년10월08일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2012년05월07일 (86) 국제출원번호 PCT/US2010/051907 (87) 국제공개번호 WO 2011/044414 국제공개일자 2011년04월14일 (30) 우선권주장 61/249,803 2009년10월08일 미국(US) | (71) 출원인 글락소스미스클라인 엘엘씨 미국 델라웨어 카운티 오브 뉴 캐슬 월링턴 스위트 400 센터빌 로드 2711 코포레이션 서비스 컴퍼니 (우: 19808) (72) 발명자 덤블, 멜리사 미국 08854 뉴저지주 피츠카타웨이 킹스브릿지 로드 20 길머, 토나 미국 27709 노쓰 캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 파이프 무어 드라이브 <i>(뒷면에 계속)</i> (74) 대리인 심미성, 장수길, 양영환 |
| 전체 청구항 수 : 총 61 항 | |
| (54) 발명의 명칭 조합물 | |

(57) 요약

본 발명은 인간에서의 암의 치료 방법 및 그러한 치료에 유용한 제약 조합물에 관한 것이다. 특히, 상기 방법은 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠 술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

쿠마르, 라케쉬

미국 19426 펜실베이니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지
빌 로드 1250

라퀴레, 실비에

미국 19406 펜실베이니아주 킹 오브 프리시아 스웨델
랜드 로드 709

레보위츠, 피터, 에프.

미국 19426 펜실베이니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지
빌 로드 1250

모리스, 샤논, 레네

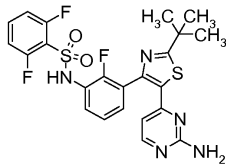
미국 27709 노쓰 캐롤라이나주 리서치 트라이앵글
파크 파이프 무어 드라이브

특허청구의 범위

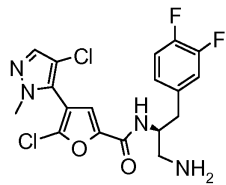
청구항 1

- (i) 하기 구조식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
(ii) 하기 구조식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염
을 포함하는 조합물.

<구조식 I>



<구조식 II>



청구항 2

제1항에 있어서, 구조식 I의 화합물이 메탄술포네이트 염 형태인 조합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 따른 조합물을 제약상 허용되는 담체 또는 담체들과 함께 포함하는 조합 키트.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 구조식 I의 화합물의 양이 10 mg 내지 300 mg으로부터 선택된 양이고, 이 양이 1일 1 내지 4회 투여되며, 구조식 II의 화합물의 양이 5 mg 내지 500 mg으로부터 선택된 양이고, 이 양이 1일 1회 투여되는 것인 조합물.

청구항 5

암 및/또는 전암성 증후군 치료용 의약 또는 의약들의 제조에서의 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 조합물의 용도.

청구항 6

N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술포아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물의 치료 유효량을 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 생체내 투여하는 것을 포함하며,

여기서, 상기 조합물은 특정 기간 이내에 투여되며,

상기 조합물은 지속 기간 동안 투여되는 것인,

상기 인간에서의 암의 치료 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-

2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 10 mg 내지 약 300 mg으로부터 선택되고, 이 양이 1일 1 내지 3회 투여되며, N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 10 mg 내지 약 300 mg으로부터 선택되고, 이 양이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 70 mg 내지 약 260 mg으로부터 선택되고, 이 양이 1일 2회 투여되며, N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 10 mg 내지 약 300 mg으로부터 선택되고, 이 양이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 연속 1 내지 3일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 이어서 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 연속 3 내지 7일 동안 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

청구항 10

N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물의 치료 유효량을

뇌암 (신경교종), 교모세포종, 성상세포종, 다형성 교모세포종, 바나안-조나나 증후군, 코우텐병, 레르미트-두클로스병, 유방암, 염증성 유방암, 윌름 종양, 유잉 육종, 횡문근육종, 상의세포종, 수모세포종, 결장암, 두경부암, 신장암, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 육종, 골육종, 골거대세포종, 갑상선암,

림프모구성 T 세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 모발상-세포 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 호중구성 백혈병, 급성 림프모구성 T 세포 백혈병, 형질세포종, 면역모세포 대세포 백혈병, 외투 세포 백혈병, 다발성 골수종 거핵모구성 백혈병, 다발성 골수종, 급성 거대모구성 백혈병, 전골수구성 백혈병, 적백혈병,

악성 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 림프모구성 T 세포 림프종, 버킷 림프종, 여포성 림프종,

신경모세포종, 방광암, 요로상피암, 폐암, 외음부암, 자궁경부암, 자궁내막암, 신장암, 중피종, 식도암, 타액선암, 간세포암, 위암, 비인두암, 협부암, 구강암, GIST (위장관 기질 종양) 및 고환암

으로부터 선택되는 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 생체내 투여하는 것을 포함하며,

여기서, 상기 조합물은 특정 기간 이내에 투여되며,

상기 조합물은 지속 기간 동안 투여되는 것인,

상기 인간에서의 상기 암의 치료 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 10 mg 내지 약 300 mg으로부터 선택되고, 이 양이 1일 1 내지 3회 투여되며, N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 10 mg 내지 약 300 mg으로부터 선택되고, 이 양이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 70 mg 내지 약 260 mg으로부터 선택되고, 이 양이 1일 2회 투여되며, N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 10 mg 내지 약 300 mg으로부터 선택되고, 이 양이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 연속 1 내지 3일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 이어서 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 연속 3 내지 7일 동안 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

청구항 14

제10항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 15

제11항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 16

제12항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 17

제13항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 18

N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물의 치료 유효량을 Raf에 대한 야생형 또는 돌연변이형 및 PI3K/PTEN에 대한 야생형 또는 돌연변이형인 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 생체내 투여하는 것을 포함하며,

여기서, 상기 조합물은 특정 기간 이내에 투여되며,

상기 조합물은 지속 기간 동안 투여되는 것인,

상기 인간에서의 Raf에 대한 야생형 또는 돌연변이형 및 PI3K/PTEN에 대한 야생형 또는 돌연변이형인 암의 치료 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 10 mg 내지 약 300 mg으로부터 선택되고, 이 양이 1일 1 내지 3회 투여되며, N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 10 mg 내지 약 300 mg으로부터 선택되고, 이 양이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 70 mg 내지 약 260 mg으로부터 선택되

고, 이 양이 1일 2회 투여되며, N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 10 mg 내지 약 300 mg 으로부터 선택되고, 이 양이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 연속 1 내지 3일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 이어서 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 연속 3 내지 7일 동안 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

청구항 22

제18항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 23

제19항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 24

제20항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 25

제21항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 26

N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물의 치료 유효량을

뇌암 (신경교종), 교모세포종, 성상세포종, 다형성 교모세포종, 바나안-조나나 증후군, 코우텐병, 레르미트-두클로스병, 유방암, 염증성 유방암, 윌름 종양, 유잉 육종, 횡문근육종, 상의세포종, 수모세포종, 결장암, 두경부암, 신장암, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 육종, 골육종, 골거대세포종, 갑상선암,

림프모구성 T 세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 모발상-세포 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 호중구성 백혈병, 급성 림프모구성 T 세포 백혈병, 형질세포종, 면역모세포 대세포 백혈병, 외투 세포 백혈병, 다발성 골수종 거핵모구성 백혈병, 다발성 골수종, 급성 거대모구성 백혈병, 전골수구성 백혈병, 적백혈병,

악성 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 림프모구성 T 세포 림프종, 버킷 림프종, 여포성 림프종,

신경모세포종, 방광암, 요로상피암, 폐암, 외음부암, 자궁경부암, 자궁내막암, 신장암, 중피종, 식도암, 타액선암, 간세포암, 위암, 비인두암, 협부암, 구강암, GIST (위장관 기질 종양) 및 고환암

으로부터 선택되는 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 생체내 투여하는 것을 포함하며,

여기서, 상기 조합물의 화합물이 순차적으로 투여되는 것인,

상기 인간에서의 상기 암의 치료 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 10 mg 내지 약 300 mg 으로부터 선택되고, 이 양이 1일 1 내지 3회 투여되며, N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클

로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 10 mg 내지 약 300 mg으로부터 선택되고, 이 양이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 70 mg 내지 약 260 mg으로부터 선택되고, 이 양이 1일 2회 투여되며, N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 10 mg 내지 약 300 mg으로부터 선택되고, 이 양이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 연속 1 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 1 내지 14일 동안 임의적 휴약기가 후속되고, 이어서 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1 내지 21일 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 30

제26항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 31

제27항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 32

제28항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 33

제29항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 34

N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물의 치료 유효량을 Raf에 대한 야생형 또는 돌연변이형 및 PI3K/PTEN에 대한 야생형 또는 돌연변이형인 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 생체내 투여하는 것을 포함하며,

여기서, 상기 조합물의 화합물이 순차적으로 투여되는 것인,

상기 인간에서의 Raf에 대한 야생형 또는 돌연변이형 및 PI3K/PTEN에 대한 야생형 또는 돌연변이형인 암의 치료 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 10 mg 내지 약 300 mg으로부터 선택되고, 이 양이 1일 1 내지 3회 투여되며, N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 10 mg 내지 약 300 mg으로부터 선택되고, 이 양이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 70 mg 내지 약 260 mg으로부터 선택되

고, 이 양이 1일 1 내지 3회 투여되며, N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 10 mg 내지 약 300 mg으로부터 선택되고, 이 양이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 연속 1 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 1 내지 14일 동안 휴약기가 후속되고, 이어서 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1 내지 21일 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 38

제34항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 39

제35항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 40

제36항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 41

제37항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 42

제37항에 있어서, N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 연속 2 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 10일 동안 휴약기가 후속되고, 이어서 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 2 내지 21일 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 44

제29항에 있어서, N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 연속 2 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 10일 동안 휴약기가 후속되고, 이어서 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 2 내지 21일 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 46

제9항에 있어서, N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 연속 2일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 이어서 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 연속 4

내지 6일 동안 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

청구항 47

제8항에 있어서, N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-[(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 7일의 기간에 걸쳐 2일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 7일의 기간의 다른 날 동안 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 단독으로 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

청구항 48

제13항에 있어서, N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-[(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 연속 2일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 이어서 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 연속 4내지 6일 동안 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

청구항 49

제12항에 있어서, N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-[(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 7일의 기간에 걸쳐 2일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 7일의 기간의 다른 날 동안 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 단독으로 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

청구항 50

제21항에 있어서, N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-[(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 연속 2일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 이어서 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 연속 4내지 6일 동안 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

청구항 51

제20항에 있어서, N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-[(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 7일의 기간에 걸쳐 2일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 7일의 기간의 다른 날 동안 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 단독으로 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

청구항 52

제8항에 있어서, N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-[(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 연속 5일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 이어서 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 연속 2일 동안 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

청구항 53

제12항에 있어서, N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 연속 5일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 이어서 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 연속 2일 동안 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

청구항 54

제20항에 있어서, N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 연속 5일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 이어서 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 연속 2일 동안 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

청구항 55

N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물의 치료 유효량을 전암성 증후군의 치료를 필요로 하는 인간에게 생체내 투여하는 것을 포함하며,

여기서, 상기 조합물은 특정 기간 이내에 투여되며,

상기 조합물은 지속 기간 동안 투여되는 것인,

상기 인간에서의 전암성 증후군의 치료 방법.

청구항 56

제56항에 있어서, 전암성 증후군이 자궁경부 상피내 신생물, 의미 불명 모노클로날 감마글로불린병증 (MGUS), 골수이형성 증후군, 재생불량성 빈혈, 자궁경부 병변, 피부 모반 (전-흑색종), 전립선 상피내 (관내) 신생물 (PIN), 관상피내 암종 (DCIS), 결장 폴립 및 중증 간염 또는 간경변으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 57

제20항에 있어서, N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 14일의 기간에 걸쳐 5일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 14일의 기간의 다른 날 동안 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

청구항 58

제20항에 있어서, N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 7일의 기간에 걸쳐 2일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 7일의 기간의 다른 날 동안 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 단독으로 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

청구항 59

제20항에 있어서, N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-

2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 14일의 기간에 걸쳐 5일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 14일의 기간의 다른 날 동안 N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 단독으로 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

청구항 60

제20항에 있어서, 화합물 N-((3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐)-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1 내지 3일 동안 부하 용량으로 먼저 투여되고, 이어서 이 화합물의 유지 용량 투여가 후속되는 것인 방법.

청구항 61

제20항에 있어서, 화합물 N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1 내지 3일 동안 부하 용량으로 먼저 투여되고, 이어서 이 화합물의 유지 용량 투여가 후속되는 것인 방법.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 포유동물에서의 암을 치료하는 방법, 및 이러한 치료에 유용한 조합물에 관한 것이다. 특히, 상기 방법은 B-Raf 억제제: N-((3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐)-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 Akt 억제제: N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 신규한 조합물, 이를 포함하는 제약 조성물, 및 암 치료에서 이러한 조합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 암을 비롯한 과증식성 장애의 효과적 치료는 종양학 분야에서 지속적인 목표이다. 일반적으로, 암은 세포 분열, 분화, 및 아포토시스성 세포 사멸을 제어하는 정상적인 과정의 조절이상에 의해 초래된다. 아포토시스(예정된 세포 사멸)는 배아 발생 및 다양한 질환, 예컨대 퇴행성 신경 질환, 심혈관 질환 및 암의 발병기전에서 필수적인 역할을 수행한다. 아포토시스의 키나제 조절이 관련된 가장 많이 연구된 경로 중 하나는, 세포 표면의 성장 인자 수용체로부터 핵으로의 세포 신호전달이다 (문헌 [Crews and Erikson, Cell, 74:215-17, 1993] 참조).

[0003] 중요한 거대 효소 부류로는 단백질 키나제 효소 부류가 있다. 약 500개의 다양한 공지된 단백질 키나제가 있다. 단백질 키나제는 다양한 단백질에서 ATP-Mg²⁺ 착물의 γ-포스페이트를 아미노산 측쇄로 전달시킴으로써 상기 아미노산 측쇄의 인산화를 촉매하는 기능을 한다. 이러한 효소는 세포내 신호 전달 과정의 대부분을 제어하고, 이로써 단백질에 있는 세린, 트레오닌 및 티로신 잔기의 히드록실기의 가역적인 인산화를 통해 세포의 기능, 성장, 분화 및 사멸(아포토시스)을 조절한다. 연구 결과, 단백질 키나제는 신호 전달, 전사 조절, 세포 운동 및 세포 분열을 비롯한 많은 세포 기능에 대한 핵심적인 조절자로 밝혀졌다. 또한, 여러 종양유전자들이 단백질 키나제를 코딩하는 것으로 밝혀졌으며, 이는 키나제가 종양 형성에서 소정 역할을 한다는 점을 시사한다. 이러한 과정은, 종종 각 키나제 자체가 1종 이상의 키나제에 의해 조절되는 서로 맞물린 복잡한 경로에 의해 고도로 조절된다. 따라서, 비정상적인 또는 부적절한 단백질 키나제 활성이, 양성 및 악성 증식성 장애 뿐만 아니라, 면역과 신경계의 부적절한 활성으로부터 유래하는 질환을 포함하는 이러한 비정상적 키나제 활성과 관련된 질환 상태의 증가에 기여할 수 있다. 단백질 키나제의 생리학적 연관성, 다양성 및 편재성으로 인해, 이들은 생화학적 및 의학적 연구에서 가장 중요하면서 가장 널리 연구되는 효소 부류들 중 하나가 되었다.

[0004] 단백질 키나제 효소 부류는 전형적으로 이들이 인산화시키는 아미노산 잔기를 기준으로 2가지 주요 하위부류

(단백질 티로신 키나제 및 단백질 세린/트레오닌 키나제)로 분류된다. 단백질 세린/트레오닌 키나제 (PSTK)로는 시클릭 AMP- 및 시클릭 GMP-의존성 단백질 키나제, 칼슘 및 인지질 의존성 단백질 키나제, 칼슘- 및 칼모둘린-의존성 단백질 키나제, 카세인 키나제, 세포 분열 주기 단백질 키나제 등이 포함된다. 이러한 키나제는 일반적으로 세포질에 존재하거나, 아마도 부착성 단백질에 의해 세포의 미립자 분획물과 결합되어 있다. 비정상적 단백질 세린/트레오닌 키나제 활성화는 류마티스성 관절염, 건선, 패혈성 쇼크, 골 손실, 각종 암 및 여타 증식성 질환과 같은 수많은 병리 상태에 관여해왔거나, 이들 병리 상태의 원인으로 의심된다. 따라서, 세린/트레오닌 키나제 및 이들이 일부를 담당하는 신호 전달 경로는 약물 설계에 있어서 중요한 표적이다. 티로신 키나제는 티로신 잔기를 인산화시킨다. 티로신 키나제는 세포 조절에서 동등하게 중요한 역할을 한다. 이러한 키나제로는 성장 인자 및 호르몬과 같은 분자의 여러 수용체, 예를 들어 상피 성장 인자 수용체, 인슐린 수용체, 혈소판-유래 성장 인자 수용체 등이 포함된다. 연구 결과, 수많은 티로신 키나제가, 수용체 도메인이 세포 외부에 위치하고 키나제 도메인이 세포 내부에 위치하는 막횡단 단백질로 밝혀졌다. 또한, 티로신 키나제의 조절자를 밝혀내기 위한 상당한 연구가 진행중이다.

[0005] 미토겐-활성화된 단백질 (MAP) 키나제/세포의 신호-조절된 키나제 (ERK) 키나제 (이하 MEK로서 언급됨)는 Raf-MEK-ERK 신호 전달 경로를 조정하는 키나제로서 세포 증식의 조절에 관련된 것으로 공지되어 있고, Raf 부류 (B-Raf, C-Raf 등)는 MEK 부류 (MEK-1, MEK-2 등)를 활성화시키고, MEK 부류는 ERK 부류 (ERK-1 및 ERK-2)를 활성화시킨다.

[0006] 암, 특히 결장직장암, 췌장암, 폐암, 유방암 등에서 Raf-MEK-ERK 신호 전달 경로의 활성화가 종종 관찰되었다.

[0007] MAPK 경로 신호 전달을 활성화시키는 B-Raf 키나제의 자연 발생 돌연변이가 대부분의 인간 흑색종(데이비스 (Davies) (2002) 상기 문헌) 및 갑상선암(문헌 [Cohen et al J. Nat. Cancer Inst. (2003) 95(8) 625-627] 및 문헌 [Kimura et al Cancer Res. (2003) 63(7) 1454-1457] 참조)에서 발견되었다. 이러한 암, 및 선택적으로 B-Raf 키나제 활성화의 억제를 목표로 하는 것을 포함하는, 다양한 전임상 치료제를 사용한 탐색적 연구에서 Raf 부류 키나제가 수행하는 역할로 인하여 (문헌 [King A.J., et al., (2006) Cancer Res. 66:11100-11105] 참조), Raf 부류 키나제의 억제제가 이러한 암 또는 Raf 키나제와 관련된 다른 상태의 치료에 유용할 것이라는 것이 일반적으로 받아들여지고 있다.

[0008] 아포토시스 (프로그래밍된 세포 사멸)는 배아 발생, 및 다양한 질환, 예컨대 퇴행성 뉴런 질환, 심혈관 질환 및 암의 발병기전에서 필수적인 역할을 한다. 최근의 연구로 프로그래밍된 세포 사멸의 조절 또는 실행에 관여하는 다양한 아포토시스촉진성(proapoptotic) 및 항-아포토시스성 유전자 생성물이 확인되었다. Bcl2 또는 Bcl-x_L과 같은 항-아포토시스성 유전자의 발현은 다양한 자극에 의해 유도된 아포토시스성 세포 사멸을 억제한다. 다른 한편으로, Bax 또는 Bad와 같은 아포토시스촉진성 유전자의 발현은 프로그래밍된 세포 사멸을 유도한다 (문헌 [Adams et al. Science, 281:1322-1326 (1998)] 참조). 프로그래밍된 세포 사멸의 실행은 카스파제-3, 카스파제-7, 카스파제-8 및 카스파제-9 등을 비롯한 카스파제-1 관련 프로테이나제에 의해 매개된다 (문헌 [Thornberry et al. Science, 281:1312-1316 (1998)] 참조).

[0009] 포스파티딜이노시톨 3'-OH 키나제 (PI3K)/Akt/PKB 경로는 세포 생존/세포 사멸을 조절하는데 중요한 것으로 보인다 (문헌 [Kulik et al. Mol. Cell. Biol. 17:1595-1606 (1997)]; 문헌 [Franke et al., Cell, 88:435-437 (1997)]; 문헌 [Kauffmann-Zeh et al. Nature 385:544-548 (1997)]; 문헌 [Hemmings Science, 275:628-630 (1997)]; 문헌 [Dudek et al., Science, 275:661-665 (1997)] 참조). 혈소판 유래된 성장 인자 (PDGF), 신경 성장 인자 (NGF) 및 인슐린-유사 성장 인자-1 (IGF-1)과 같은 생존 인자들은 다양한 조건 하에서 PI3K의 활성을 유도함으로써 세포 생존을 촉진시킨다 (문헌 [Kulik et al. 1997]; 문헌 [Hemmings 1997] 참조). 활성화된 PI3K는 포스파티딜이노시톨 (3,4,5)-트리스포스페이트 (PtdIns (3,4,5)-P3)의 생성을 유도하며, 이것은 다시 플렉스트린 상동성 (pleckstrin homology) (PH)-도메인을 함유하는 세린/트레오닌 키나제 Akt에 결합하여 그의 활성화를 촉진시킨다 (문헌 [Franke et al Cell, 81:727-736 (1995)]; 문헌 [Hemmings Science, 27:534 (1997)]; 문헌 [Downward, Curr. Opin. Cell Biol. 10:262-267 (1998)]; 문헌 [Alessi et al., EMBO J. 15:6541-6551 (1996)] 참조). PI3K의 특정 억제제 또는 우성의 음성 Akt/PKB 돌연변이체는 이들 성장 인자 또는 시토키인의 생존-촉진 활성을 무효화한다. PI3K의 억제제 (LY294002 또는 워트만닌(wortmannin))는 상류 키나제에 의해 Akt/PKB의 활성화를 차단하는 것으로 이전에 개시되었다. 또한, 구성적으로 활성인 PI3K 또는 Akt/PKB 돌연변이체의 도입은 세포가 정상적으로 아포토시스성 세포 사멸을 일으키는 조건 하에서 세포 생존을 촉진시킨다 (문헌 [Kulik et al. 1997]; 문헌 [Dudek et al. 1997] 참조).

[0010] 인간 종양에서의 Akt 수준의 분석에서, Akt2가 상당수의 난소암 (문헌 [J. Q. Cheung et al. Proc. Natl.

Acad. Sci. U.S.A. 89:9267-9271 (1992)] 참조) 및 췌장암 (문헌 [J. Q. Cheung et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 93:3636-3641 (1996)] 참조)에서 과발현된다는 것이 밝혀졌다. 유사하게, Akt3은 유방암 및 전립선암 세포주에서 과발현되는 것으로 확인되었다 (문헌 [Nakatani et al. J. Biol. Chem. 274:21528-21532 (1999)] 참조). Akt-2는 난소 암종의 12%에서 과발현되었으며, Akt의 증폭은 특히 미분화된 종양의 50%에서 빈번한 것으로 입증되었고, 이는 Akt가 또한 종양 공격성과 관련이 있을 수 있음을 시사한다 (문헌 [Bellacosa, et al., Int. J. Cancer, 64, pp. 280-285, 1995] 참조). 증가된 Akt1 키나제 활성은 유방암, 난소암 및 전립선암에서 보고되었다 (문헌 [Sun et al. Am. J. Pathol. 159:431-7 (2001)] 참조).

[0011] PtdIns(3,4,5)-P3의 3' 포스페이트를 특이적으로 제거하는 단백질 및 지질 포스파타제인 종양 억제제 PTEN은 PI3K/Akt 경로의 음성 조절제이다 (문헌 [Li et al. Science 275:1943-1947 (1997)]; 문헌 [Stambolic et al. Cell 95:29-39 (1998)]; 문헌 [Sun et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96:6199-6204 (1999)] 참조). PTEN의 생식세포주 돌연변이는 코우덴(Cowden) 질환과 같은 인간 암 증후군의 원인이 된다 (문헌 [Liaw et al. Nature Genetics 16:64-67 (1997)] 참조). PTEN은 인간 종양의 대부분에서 결실되며, 기능적 PTEN이 없는 종양 세포주는 상승된 수준의 활성화된 Akt를 나타낸다 (문헌 [Li et al. 상기 문헌], 문헌 [Guldborg et al. Cancer Research 57:3660-3663 (1997)]; 문헌 [Risinger et al. Cancer Research 57:4736-4738 (1997)] 참조).

[0012] 이러한 관찰은 PI3K/Akt 경로가 종양형성 및/또는 암에서 세포 생존 또는 아포토시스를 조절하는데 중요한 역할을 수행하는 것을 증명한다.

[0013] 이는 암의 영향으로 고생하는 개체에 대한 보다 효과적이고/이거나 증강된 치료를 제공하는 신규한 요법을 제공하는데 유용할 것이다.

발명의 내용

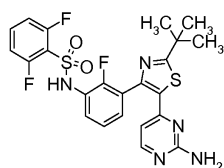
[0014] 본 발명의 일 실시양태는

[0015] (i) 하기 구조식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및

[0016] (ii) 하기 구조식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염

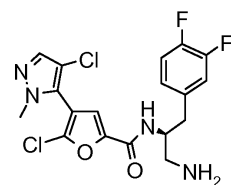
[0017] 을 포함하는 조합물을 제공한다.

[0018] <구조식 I>



[0019]

[0020] <구조식 II>



[0021]

[0022] 본 발명의 일 실시양태는 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 메탄술포네이트 염, 및 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복사미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물의 치료 유효량을 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 생체내 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서의 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0023] 본 발명의 일 실시양태는 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 메탄술포네이트 염, 및 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복사미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물의 치료 유효량을 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 생체내 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서의 암을 치료하는 방법을 제공한다.

미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물의 치료 유효량을 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 생체내 투여하는 것을 포함하며,

[0024] 여기서, 상기 조합물은 특정 기간 이내에 투여되고,

[0025] 상기 조합물은 지속 기간 동안 투여되는 것인,

[0026] 상기 인간에서의 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0027] 본 발명의 일 실시양태는 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 메탄술포네이트 염, 및 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물의 치료 유효량을 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 생체내 투여하는 것을 포함하며,

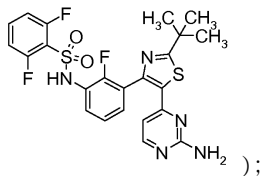
[0028] 여기서, 상기 조합물의 화합물은 순차적으로 투여되는 것인,

[0029] 상기 인간에서의 암을 치료하는 방법을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 본 발명은 항증식성 활성을 나타내는 조합물에 관한 것이다. 적합하게는, 상기 방법은, N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 메탄술포네이트 염 (이후 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 메탄술포네이트 염이고, 이는 하기 구조식 I로 표시되는 화합물임:

[0031] <구조식 I>

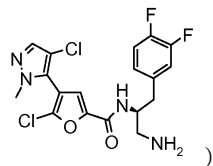


[0032]);

[0033] 및

[0034] N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 (이후 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염이고, 이는 하기 구조식 II로 표시되는 화합물임:

[0035] <구조식 II>



[0036])

[0037] 을 공동-투여하여 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0038] 화합물 A는 그의 제약상 허용되는 염과 함께, 국제 출원일이 2009년 5월 4일이고, 국제 공보 번호가 WO 2009/137391호이고, 국제 공개일이 2009년 11월 12일인 국제 출원 번호 PCT/US2009/042682호 (이의 전문은 본원에 참고로 포함됨)에서, 특히 암 치료에서, B-Raf 활성의 억제제로서 유용한 것으로 개시되고 청구되었으며, 화합물 A는 실시예 58의 화합물이다. 화합물 A는 국제 출원 번호 PCT/US2009/042682호에 기재된 대로 제조할 수 있다.

[0039] 적합하게는, 화합물 A는 메탄술포네이트 염 형태이다. 이러한 염 형태는 국제 출원일이 2009년 5월 4일인 국제 출원 번호 PCT/US2009/042682호의 기재로부터 당업자에 의해 제조될 수 있다.

[0040] 화합물 B는 그의 제약상 허용되는 염과 함께, 국제 출원일이 2008년 2월 7일이고, 국제 공보 번호가 WO 2008/098104호이고, 국제 공개일이 2008년 8월 14일인 국제 출원 번호 PCT/US2008/053269호 (이의 전문은 본원

에 참고로 포함됨)에서, 특히 암 치료에서, AKT 활성의 억제제로서 유용한 것으로 개시되고 청구되었으며, 화합물 B는 실시예 224의 화합물이다. 화합물 B는 국제 출원 번호 PCT/US2008/053269호에 기재된 대로 제조할 수 있다.

[0041] 본 발명의 조합물의 치료 유효량의 투여는, 조합물이 구성요소 화합물의 치료 유효량의 개별적 투여와 비교했을 때 하기 개선된 특성 중 하나 이상을 제공할 것이라는 점에서 개별 구성요소 화합물에 비해 유리하다: i) 가장 활성인 단일 작용제보다 큰 항암 효과, ii) 상승작용적 또는 고도로 상승작용적 항암 활성, iii) 감소된 부작용 프로파일을 갖는 증강된 항암 활성을 제공하는 투여 프로토콜, iv) 독성 효과 프로파일의 감소, v) 치료 범위 (therapeutic window)의 증가, 또는 vi) 구성요소 화합물 중 하나 또는 둘 모두의 생체이용률의 증가.

[0042] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 키랄 원자를 함유할 수 있거나, 다르게는 두 거울상이성질체로서 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물에는 거울상이성질체의 혼합물 뿐만 아니라, 정제된 거울상이성질체 또는 거울상이성질체적으로 풍부한 혼합물이 포함된다. 또한, 모든 호변이성질체 및 호변이성질체의 혼합물이 화합물 A, 및 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물 B, 및 그의 제약상 허용되는 염의 범위에 포함되는 것으로 이해된다.

[0043] 본 발명의 화합물은, 용질 (본 발명에서는, 화합물 A 또는 그의 염 및/또는 화합물 B 또는 그의 염) 및 용매에 의해 형성된 가변적 화학량론의 복합체인 것으로 이해되는 용매화물을 형성할 수 있다. 본 발명의 목적상 이러한 용매는 용질의 생물학적 활성을 방해하지 않는 것일 수 있다. 적합한 용매의 예에는, 비제한적으로, 물, 메탄올, 디메틸 술폰, 에탄올 및 아세트산이 포함된다. 적합하게는 사용되는 용매는 제약상 허용되는 용매이다. 적합하게는 사용되는 용매는 물이다.

[0044] 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 당업자에 의해 용이하게 제조된다.

[0045] 또한, 본원에서는 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및/또는 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염이 전구-약물로서 투여되는, 본 발명의 조합물을 사용하는 암 치료 방법이 고려된다. 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 전구-약물은 당업자에 의해 용이하게 제조된다.

[0046] 투여 프로토콜을 참고할 때, 용어 "일", "1일 당" 등은 자정에서 시작하여 다음날 자정에 끝나는 달력상 하루의 시간을 지칭한다.

[0047] 본원에 사용시 용어 "치료하는" 및 그의 파생어는, 치료적 요법을 의미한다. 특정 상태와 관련하여, 치료는 다음을 의미한다: (1) 상태의 생물학적 징후의 하나 이상의 상태를 완화 또는 예방함, (2) (a) 상태를 야기하거나 그의 원인이 되는 생물학적 캐스케이드에서의 하나 이상의 지점 또는 (b) 상태의 하나 이상의 생물학적 징후를 방해함, (3) 상태 또는 그의 치료와 관련된 하나 이상의 증상, 효과 또는 부작용을 완화함, 또는 (4) 상태 또는 상태의 하나 이상의 생물학적 징후의 진행 속도를 늦춤. 본원에서는 예방적 요법 또한 고려된다. 당업자는 "예방"이 절대적인 용어가 아님을 인지할 것이다. 의학에서, "예방"은 상태 또는 그의 생물학적 징후의 가능성 또는 중증도를 실질적으로 감소시키기 위한, 또는 그러한 상태 또는 그의 생물학적 징후의 개시를 지연시키기 위한 약물의 예방적 투여를 지칭하는 것으로 이해된다. 예방적 요법은 예를 들어, 대상체가 암 발병 위험이 높은 것으로 고려될 때, 예컨대 대상체가 강한 암 가족력을 지니거나 대상체가 발암물질에 노출되었을 때 적절하다.

[0048] 본원에 사용시, 용어 "유효량"은 예를 들어, 연구자 또는 임상의에 의해 모색되는 조직, 시스템, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 유발하는 약물 또는 제약 작용제의 양을 의미한다. 또한, 용어 "치료 유효량"은 이러한 양을 투여받지 않은 상응하는 대상체에 비해, 질환, 장애 또는 부작용의 개선된 치료, 치유, 예방 또는 완화를 초래하거나, 질환 또는 장애의 진행 속도 감소를 초래하는 임의의 양을 의미한다. 상기 용어의 범위 내에는 또한 정상적인 생리적 기능을 증강시키는데 유효한 양이 포함된다.

[0049] 본원에 사용시 용어 "조합물" 및 그의 파생어는, 치료 유효량의 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염의 동시 투여 또는 임의의 방식의 개별적 순차적 투여를 의미한다. 바람직하게는, 투여가 동시에 이루어지지 않으면, 화합물은 서로 매우 짧은 시차를 두고 투여된다. 나아가, 화합물을 동일한 투여 형태로 투여하는지는 중요하지 않으며, 예를 들어, 한 화합물은 국소 투여할 수 있고, 다른 화합물은 경구 투여할 수 있다. 적합하게는 두 화합물은 경구 투여된다.

[0050] 본원에 사용시 용어 "조합 키트"는 본 발명에 따른 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는데 사용되는 제약 조성물 또는 조성물들을 의미한다. 두 화합물을 동시에 투여하는 경우, 조합 키트는 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단일 제약 조성물, 예컨대 정제, 또는 별개의 제약 조성물 중에 함유할 수 있다. 화합물을 동시에 투여하

지 않는 경우, 조합 키트는 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염을 별개의 제약 조성물 중에 함유할 것이다. 조합 키트는 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단일 패키지 내 별개의 제약 조성물 중에 또는 별개의 패키지 내 별개의 제약 조성물 중에 포함할 수 있다.

- [0051] 한 측면에서, 하기 구성요소를 포함하는 조합 키트가 제공된다:
- [0052] 제약상 허용되는 담체와 함께, 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- [0053] 제약상 허용되는 담체와 함께, 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0054] 본 발명의 한 실시양태에서, 조합 키트는 하기 구성요소를 포함하며:
- [0055] 제약상 허용되는 담체와 함께, 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- [0056] 제약상 허용되는 담체와 함께, 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염,
- [0057] 여기서 구성요소는 순차적, 개별적 및/또는 동시 투여에 적합한 형태로 제공된다.
- [0058] 한 실시양태에서, 조합 키트는 하기를 포함한다:
- [0059] 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제1 용기; 및
- [0060] 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제2 용기, 및 상기 제1 및 제2 용기를 함유하기 위한 용기 수단.
- [0061] "조합 키트"는 또한 지침, 예컨대 투여량 및 투여 지침에 따라 제공될 수 있다. 이러한 투여량 및 투여 지침은 의사에게 예를 들어, 약품 라벨에 의해 제공되는 유형일 수 있고, 또는 의사가 예컨대 환자에게 제공하는 지침 유형일 수 있다.
- [0062] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 기재된 모든 투여 프로토콜에서, 투여되는 화합물의 계획은 치료 시작시 개시될 필요가 없고 치료가 끝날 때 종료될 필요가 없으며, 단지, 두 화합물이 투여되는 연속 일수 및 오직 하나의 구성요소 화합물이 투여되는 임의적 연속 일수, 또는 투여되는 화합물의 양을 포함한 지시된 투여 프로토콜이 치료 도중 일정 시점에 이루어지는 것이 요구된다.
- [0063] 본원에 사용시 용어 "화합물 A²"는 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염을 의미한다.
- [0064] 본원에 사용시 용어 "화합물 B²"는 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염을 의미한다.
- [0065] 본원에 사용시 용어 "부하 용량"은, 예를 들어 약물의 혈중 농도 수준을 빠르게 증가시키기 위해, 대상체에게 투여되는 유지 용량보다 높은 투여량을 갖는 화합물 A 또는 화합물 B의 단일 용량 또는 단기간 계획을 의미하는 것으로 이해될 것이다. 적합하게는, 본원에 사용하기 위한 단기간 계획은 1 내지 14일; 적합하게는 1 내지 7일; 적합하게는 1 내지 3일; 적합하게는 3일; 적합하게는 2일; 적합하게는 1일일 것이다. 일부 실시양태에서, "부하 용량"은 치료적 유효 수준으로 약물의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, "부하 용량"은 약물의 유지 용량과 함께 치료적 유효 수준으로 약물의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다. "부하 용량"은 1일 1회, 또는 1일 1회 초과 (예를 들어, 1일 4회 이하) 투여할 수 있다. 적합하게는 "부하 용량"은 1일 1회 투여될 것이다. 적합하게는, 부하 용량은 유지 용량의 2 내지 100배; 적합하게는 2 내지 10배; 적합하게는 2 내지 5배; 적합하게는 2배; 적합하게는 3배; 적합하게는 4배; 적합하게는 5배의 양일 것이다. 적합하게는 부하 용량은 1 내지 7일; 적합하게는 1 내지 5일; 적합하게는 1 내지 3일; 적합하게는 1일; 적합하게는 2일; 적합하게는 3일 동안 투여되고, 이어서 유지 투여 프로토콜이 후속될 것이다.
- [0066] 본원에 사용시 용어 "유지 용량"은 연속적으로 투여 (예를 들어, 2회 이상)되고, 치료적 유효 수준으로 화합물의 혈중 농도 수준을 천천히 증가시키는 것 또는 그러한 치료적 유효 수준을 유지하는 것을 의도한 용량을 의미하는 것으로 이해될 것이다. 유지 용량은 일반적으로 1일 1회 투여되고, 유지 용량의 1일 용량은 부하 용량의 1일 총 용량보다 적다.
- [0067] 적합하게는 본 발명의 조합물은 "특정 기간" 이내에 투여된다.
- [0068] 본원에 사용시 용어 "특정 기간" 및 그의 파생어는 화합물 A² 및 화합물 B² 중 하나와 화합물 A² 및 화합물 B² 중 다른 하나를 투여하는 사이의 시간 간격을 의미한다. 달리 정의되지 않는 한, 특정 기간은 동시 투여를 포

함할 수 있다. 본 발명의 화합물 둘 모두를 1일 1회 투여하는 경우, 특정 기간은 하루 동안의 화합물 A^2 및 화합물 B^2 의 투여의 시기를 지칭한다. 본 발명의 화합물 중 하나 또는 둘 모두를 1일 1회 초과하여 투여하는 경우, 특정 기간은 특정 일에 각각의 화합물의 첫 번째 투여를 기준으로 계산한다. 특정 일 동안에 첫 번째에 후속되는 본 발명의 화합물의 모든 투여는 특정 기간을 계산할 때 고려되지 않는다.

[0069] 적합하게는, 화합물이 "특정 기간" 이내에 투여되고 동시에 투여되지 않는다면, 이들은 둘 다 서로에 대해 약 24시간 이내에 투여되고 (이 경우, 특정 기간은 약 24시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로에 대해 약 12시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 약 12시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로에 대해 약 11시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 약 11시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로에 대해 약 10시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 약 10시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로에 대해 약 9시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 약 9시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로에 대해 약 8시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 약 8시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로에 대해 약 7시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 약 7시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로에 대해 약 6시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 약 6시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로에 대해 약 5시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 약 5시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로에 대해 약 4시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 약 4시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로에 대해 약 3시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 약 3시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로에 대해 약 2시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 약 2시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로에 대해 약 1시간 이내에 투여될 것이다 (이 경우, 특정 기간은 약 1시간일 것임). 본원에 사용시, 약 45분 미만 간격인 화합물 A^2 및 화합물 B^2 의 투여는 동시 투여로 간주된다.

[0070] 적합하게는, 본 발명의 조합물이 "특정 기간" 동안 투여되면, 화합물은 "지속 기간" 동안 공동-투여될 것이다.

[0071] 본원에 사용시 용어 "지속 기간" 및 그의 파생어는, 본 발명의 두 화합물이 지시된 연속 일수 동안 "특정 기간" 이내에 투여됨을 의미하며, 임의로 후속하여 구성요소 화합물 중 하나만 연속 일수 동안 투여될 수 있다.

[0072] "특정 기간" 투여에 관하여:

[0073] 적합하게는, 두 화합물은 적어도 1일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고 (이 경우 지속 기간은 적어도 1일일 것임); 적합하게는 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 연속 3일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고 (이 경우 지속 기간은 적어도 3일일 것임); 적합하게는 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 연속 5일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고 (이 경우 지속 기간은 적어도 5일일 것임); 적합하게는 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 연속 7일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고 (이 경우 지속 기간은 적어도 7일일 것임); 적합하게는 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 연속 14일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고 (이 경우 지속 기간은 적어도 14일일 것임); 적합하게는 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 연속 30일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이다 (이 경우 지속 기간은 적어도 30일일 것임).

[0074] 적합하게는 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 1일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고 (이 경우 지속 기간은 적어도 1일일 것임); 적합하게는 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 연속 2일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고 (이 경우 지속 기간은 적어도 2일일 것임); 적합하게는 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 연속 3일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고 (이 경우 지속 기간은 적어도 3일일 것임); 적합하게는 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 연속 5일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고 (이 경우 지속 기간은 적어도 5일일 것임); 적합하게는 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 연속 7일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고 (이 경우 지속 기간은 적어도 7일일 것임); 적합하게는 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 연속 14일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고 (이 경우 지속 기간은 적어도 14일일 것임); 적합하게는 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 연속 30일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이다 (이 경우 지속 기간은 적어도 30일일 것임). 치료 과정 동안 두 화합물이 30일 초과 동안 특정 기간 이내에 투여되는 경우, 치료는 장기적 치료로 간주되고, 변화 사건, 예컨대 암 상황의 재평가 또는 환자 상태의 변화가 프로토콜의 변화를 요할 때까지 계속될 것이다.

[0075] 또한 "특정 기간" 투여에 관하여:

[0076] 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 1일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 1일 동안 화합물 A^2 가 단독 투여될 것이고 (이 경우 지속 기간은 적어도 2일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 1일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 2일 동안 화합물 A^2 가 단독 투여될 것

[illegible]

[illegible]

적어도 연속 30일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 연속 7일 동안 화합물 B^2 가 단독 투여될 것이다 (이 경우 지속 기간은 적어도 연속 37일일 것임). 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 연속 1 내지 3일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 연속 3 내지 7일 동안 화합물 B^2 가 단독 투여될 것이다. 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 연속 3 내지 6일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 연속 1 내지 4일 동안 화합물 B^2 가 단독 투여될 것이다. 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 연속 5일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 연속 2일 동안 화합물 B^2 가 단독 투여될 것이다. 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 연속 2일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 연속 3 내지 7일 동안 화합물 B^2 가 단독 투여될 것이다.

[0079] 또한 "특정 기간" 투여에 관하여:

[0080] 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 는 7일의 기간에 걸쳐 1 내지 3일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고, 7일의 기간의 다른 날 동안 화합물 A^2 가 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토콜은 2회 사이클 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 사이클 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.

[0081] 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 는 7일의 기간에 걸쳐 1 내지 3일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고, 7일의 기간의 다른 날 동안에는 화합물 B^2 가 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토콜은 2회 사이클 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 사이클 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.

[0082] 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 는 7일의 기간에 걸쳐 3일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고, 7일의 기간의 다른 날 동안에는 화합물 A^2 가 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토콜은 2회 사이클 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 사이클 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.

[0083] 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 는 7일의 기간에 걸쳐 3일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고, 7일의 기간의 다른 날 동안에는 화합물 B^2 가 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토콜은 2회 사이클 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 사이클 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.

[0084] 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 는 7일의 기간에 걸쳐 2일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고, 7일의 기간의 다른 날 동안에는 화합물 A^2 가 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토콜은 2회 사이클 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 사이클 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.

[0085] 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 는 7일의 기간에 걸쳐 2일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고, 7일의 기간의 다른 날 동안에는 화합물 B^2 가 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토콜은 2회 사이클 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 사이클 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.

[0086] 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 는 7일의 기간에 걸쳐 1일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고, 7일의 기간의 다른 날 동안에는 화합물 A^2 가 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토콜은 2회 사이클 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 사이클 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.

[0087] 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 는 7일의 기간에 걸쳐 1일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고, 7일의 기간의 다른 날 동안에는 화합물 B^2 가 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토

콜은 2회 사이클 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 사이클 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.

[0088] 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 는 14일의 기간에 걸쳐 1 내지 5일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고, 14일의 기간의 다른 날 동안에는 화합물 A^2 가 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 14일 프로토콜은 2회 사이클 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.

[0089] 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 는 14일의 기간에 걸쳐 1 내지 5일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고, 14일의 기간의 다른 날 동안에는 화합물 B^2 가 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 14일 프로토콜은 2회 사이클 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.

[0090] 적합하게는, 화합물이 "특정 기간" 동안 투여되지 않는다면, 이들은 순차적으로 투여된다. 본원에 사용시 용어 "순차적 투여" 및 그의 파생어는 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 하나가 연속 2일 이상 동안 투여되고, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 다른 하나가 후속하여 연속 2일 이상 동안 투여되는 것을 의미한다. 또한, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 하나와 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 다른 하나의 순차적 투여 사이에 휴약기를 이용하는 것이 본원에서 고려된다. 본원에 사용시, 휴약기는 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 하나의 순차적 투여 이후, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 다른 하나의 투여 전, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 어느 것도 투여하지 않는 일수의 기간이다. 적합하게는 휴약기는 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일 및 14일로부터 선택되는 일수의 기간일 것이다.

[0091] 적합하게는, 화합물이 "특정 기간" 동안 투여되지 않는다면, 이들은 순차적으로 투여된다. 본원에 사용시 용어 "순차적 투여" 및 그의 파생어는 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 하나가 연속 1일 이상 동안 1일 1회 투여되고, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 다른 하나가 후속하여 연속 1일 이상 동안 1일 1회 투여되는 것을 의미한다. 또한, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 하나와 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 다른 하나의 순차적 투여 사이에 휴약기를 이용하는 것이 본원에서 고려된다. 본원에 사용시, 휴약기는 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 하나의 순차적 투여 이후, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 다른 하나의 투여 전, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 어느 것도 투여하지 않는 일수의 기간이다. 적합하게는 휴약기는 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일 및 14일로부터 선택되는 일수의 기간일 것이다.

[0092] 순차적 투여와 관련하여:

[0093] 적합하게는, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 하나가 연속 2 내지 30일 동안 투여되고, 이어서 임의적 휴약기를 갖고, 이어서 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 다른 하나가 연속 2 내지 30일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 하나가 연속 2 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 임의적 휴약기를 갖고, 이어서 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 다른 하나가 연속 2 내지 21일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 하나가 연속 2 내지 14일 동안 투여되고, 이어서 1 내지 14일의 휴약기를 갖고, 이어서 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 다른 하나가 연속 2 내지 14일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 하나가 연속 3 내지 7일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 10일의 휴약기를 갖고, 이어서 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 다른 하나가 연속 3 내지 7일 동안 투여된다.

[0094] 적합하게는, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 하나가 연속 1 내지 30일 동안 투여되고, 이어서 임의적 휴약기를 갖고, 이어서 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 다른 하나가 연속 1 내지 30일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 하나가 연속 1 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 임의적 휴약기를 갖고, 이어서 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 다른 하나가 연속 1 내지 21일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 하나가 연속 1 내지 14일 동안 투여되고, 이어서 1 내지 14일의 휴약기를 갖고, 이어서 화합물 A^2 및 화합물 B^2 중 다른 하나가

7일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A^2 가 연속 3일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 10일 동안 휴약기를 갖고, 이어서 화합물 B^2 가 연속 3일 동안 투여된다.

[0098] 적합하게는, 화합물 A^2 가 순차에서 첫 번째로 투여되고, 이어서 임의적 휴약기를 갖고, 이어서 화합물 B^2 가 투여될 것이다. 적합하게는, 화합물 A^2 가 연속 1 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 임의적 휴약기를 갖고, 이어서 화합물 B^2 가 연속 1 내지 21일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A^2 가 연속 3 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 1 내지 14일의 휴약기를 갖고, 이어서 화합물 B^2 가 연속 3 내지 21일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A^2 가 연속 3 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 14일의 휴약기를 갖고, 이어서 화합물 B^2 가 연속 3 내지 21일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A^2 가 연속 21일 동안 투여되고, 이어서 임의적 휴약기를 갖고, 이어서 화합물 B^2 가 연속 14일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A^2 가 연속 14일 동안 투여되고, 이어서 1 내지 14일의 휴약기를 갖고, 이어서 화합물 B^2 가 연속 14일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A^2 가 연속 7일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 10일의 휴약기를 갖고, 이어서 화합물 B^2 가 연속 7일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A^2 가 연속 3일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 14일의 휴약기를 갖고, 이어서 화합물 B^2 가 연속 7일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A^2 가 연속 3일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 10일의 휴약기를 갖고, 이어서 화합물 B^2 가 연속 3일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A^2 가 연속 7일 동안 투여되고, 이어서 화합물 B^2 가 1일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A^2 가 연속 6일 동안 투여되고, 이어서 화합물 B^2 가 1일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 B^2 가 1일 동안 투여되고, 이어서 화합물 A^2 가 연속 7일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 B^2 가 1일 동안 투여되고, 이어서 화합물 A^2 가 연속 6일 동안 투여된다.

[0099] "특정 기간" 투여 및 "순차적" 투여에 이어 반복된 투여가 후속될 수 있거나, 이어서 교대 투여 프로토콜이 후속될 수 있고, 반복 투여 또는 교대 투여 프로토콜에 앞서 휴약기를 가질 수 있는 것으로 이해된다.

[0100] 적합하게는, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 화합물 A^2 의 양은 약 10 mg 내지 약 300 mg으로부터 선택될 양일 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 30 mg 내지 약 280 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 40 mg 내지 약 260 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 60 mg 내지 약 240 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 80 mg 내지 약 220 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 90 mg 내지 약 210 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 100 mg 내지 약 200 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 110 mg 내지 약 190 mg으로부터 선택될 것이고, 적합하게는, 그 양은 약 120 mg 내지 약 180 mg으로부터 선택될 것이고, 적합하게는, 그 양은 약 130 mg 내지 약 170 mg으로부터 선택될 것이고, 적합하게는, 그 양은 약 140 mg 내지 약 160 mg으로부터 선택될 것이고, 적합하게는, 그 양은 150 mg일 것이다. 따라서, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 화합물 A^2 의 양은 약 10 mg 내지 약 300 mg으로부터 선택될 양일 것이다. 예를 들어, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 화합물 A^2 의 양은 적합하게는 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg 및 300 mg으로부터 선택된다. 적합하게는, 선택된 양의 화합물 A^2 는 1일 1 내지 4회 투여된다. 적합하게는, 선택된 양의 화합물 A^2 는 1일 2회 투여된다. 적합하게는, 선택된 양의 화합물 A^2 는 1일 1회 투여된다. 적합하게는, 화합물 A^2 의 투여는 부하 용량으로서 시작될 것이다. 적합하게는, 부하 용량은 유지 용량의 2 내지 100배; 적합하게는 2 내지 10배; 적합하게는 2 내지 5배; 적합하게는 2배; 적합하게는 3배; 적합하게는 4배; 적합하게는 5배의 양일 것이다. 적합하게는, 부하 용량은 1 내지 7일; 적합하게는 1 내지 5일; 적합하게는 1 내지 3일; 적합하게는 1일; 적합하게는 2일; 적합하게는 3일 동안 투여되고, 이어서 유지 투여 프로토콜이 후속될 것이다.

[0101] 적합하게는, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 화합물 B^2 의 양은 약 5 mg 내지 약 500 mg으로부터 선

택되는 양일 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 25 mg 내지 약 400 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 30 mg 내지 약 375 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 35 mg 내지 약 350 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 40 mg 내지 약 300 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 45 mg 내지 약 275 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 50 mg 내지 약 250 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 55 mg 내지 약 225 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 60 mg 내지 약 200 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 65 mg 내지 약 175 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 70 mg 내지 약 150 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 50 mg 내지 약 300 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 75 mg 내지 약 150 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 100 mg일 것이다. 따라서, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 화합물 B²의 양은 약 5 mg 내지 약 500 mg으로부터 선택되는 양일 것이다. 예를 들어, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 화합물 B²의 양은 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg 또는 500 mg일 수 있다. 적합하게는, 선택된 양의 화합물 B²는 1일 2회 투여된다. 적합하게는, 선택된 양의 화합물 B²는 1일 1회 투여된다. 적합하게는, 화합물 A²의 투여는 부하 용량으로서 시작될 것이다. 적합하게는, 부하 용량은 유지 용량의 2 내지 100배; 적합하게는 2 내지 10배; 적합하게는 2 내지 5배; 적합하게는 2배; 적합하게는 3배; 적합하게는 4배; 적합하게는 5배의 양일 것이다. 적합하게는, 부하 용량은 1 내지 7일; 적합하게는 1 내지 5일; 적합하게는 1 내지 3일; 적합하게는 1일; 적합하게는 2일; 적합하게는 3일 동안 투여되고, 이어서 유지 투여 프로토콜이 후속될 것이다.

[0102] 적합하게는, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 화합물 B²의 양은 약 75 mg 내지 약 1,000 mg으로부터 선택되는 양일 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 100 mg 내지 약 900 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 150 mg 내지 약 850 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 200 mg 내지 약 800 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 250 mg 내지 약 750 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 300 mg 내지 약 600 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 450 mg일 것이다. 따라서, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 화합물 B²의 양은 약 75 mg 내지 약 1,000 mg으로부터 선택되는 양일 것이다. 예를 들어, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 화합물 B²의 양은 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 525 mg, 550 mg, 575 mg, 600 mg, 625 mg, 650 mg, 675 mg, 700 mg, 725 mg, 750 mg, 775 mg, 800 mg, 825 mg, 850 mg, 875 mg, 900 mg, 925 mg, 950 mg, 975 mg 또는 1,000 mg일 수 있다. 적합하게는, 선택된 양의 화합물 B²는 1일 2회 투여된다. 적합하게는, 선택된 양의 화합물 B²는 1일 1회 투여된다.

[0103] 본원에 사용시, 화합물 A² 및 화합물 B²에 대해 특정된 모든 양은 용량 당 유리된 또는 비염화 및 비용매화 화합물의 투여되는 양으로 기재된다.

[0104] 본 발명의 방법은 또한 암 치료의 다른 치료적 방법과 함께 이용될 수 있다.

[0105] 요법에 사용하기 위해, 본 발명의 조합물의 치료 유효량을 원료 화합물질로서 투여하는 것이 가능할 수 있지만, 조합물을 제약 조성물 또는 조성물들로 제공하는 것이 바람직하다. 따라서, 본 발명은 화합물 A² 및/또는 화합물 B², 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 추가로 제공한다. 본 발명의 조합물은 상기 기재된 바와 같다. 담체(들)는 제제의 다른 성분과 상용성이라는 의미에서 허용가능해야 하고, 제약 제제화가 가능해야 하며, 그의 수령자에게 유해하지 않아야 한다. 본 발명의 또 다른 측면에 따라 화합물 A² 및/또는 화합물 B²와 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 부가혼합하는 것을 포함하는, 제약 제제의 제조 방법이 또한 제공된다. 상기된 바와 같이, 사용되는 제약 조합물의 이러한 요소는 별개의 제약 조성물로 제공될 수 있거나, 하나의 제약 제제로 함께 제제화될 수 있다.

[0106] 제약 제제는 단위 용량 당 소정량의 활성 성분을 함유하는 단위 용량 형태로 제공될 수 있다. 당업자에게 공지된 바와 같이, 용량 당 활성 성분의 양은 치료될 상태, 투여 경로 및 환자의 연령, 체중 및 상태에 좌우될 것이다. 바람직한 단위 투여 제제는 활성 성분의 1일 용량 또는 분할-용량, 또는 그의 적절한 분획을 함유하는 것

이다. 또한, 이러한 제약 제제는 약학 분야에 널리 공지된 임의의 방법으로 제조할 수 있다.

- [0107] 화합물 A² 및 화합물 B²는 임의의 적합한 경로로 투여될 수 있다. 적합한 경로에는 경구, 직장, 비강, 국소 (협측 및 설하 포함), 질 및 비경구 (피하, 근육내, 정맥내, 피내, 척추관내 및 경막외 포함)가 포함된다. 예를 들어, 조합물의 수령자의 상태 및 치료될 암에 따라 바람직한 경로는 달라질 수 있음이 인지될 것이다. 또한 투여되는 각각의 작용제는 동일 또는 상이한 경로로 투여될 수 있고, 화합물 A² 및 화합물 B²가 제약 조성물/제제 내에서 함께 배합될 수 있음이 인지될 것이다.
- [0108] 본 발명의 화합물 또는 조합물은 캡슐, 정제, 또는 주사가능 제제와 같은 편리한 투여 형태 내로 도입된다. 고체 또는 액체 제약 담체가 사용된다. 고체 담체에는 전분, 락토스, 황산칼슘 이수화물, 테라 알바, 수크로스, 활석, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아카시아, 스테아르산마그네슘 및 스테아르산이 포함된다. 액체 담체에는 시럽, 땅콩 오일, 올리브 오일, 염수 및 물이 포함된다. 유사하게는, 담체에는 서방형 재료, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 단독으로 또는 왁스와 함께 포함될 수 있다. 고체 담체의 양은 크게 가변적이나, 바람직하게는 투여 단위 당 약 25 mg 내지 약 1 g일 것이다. 액체 담체가 사용되는 경우, 제제는 적합하게는 시럽, 엘릭시르, 에멀전, 연질 젤라틴 캡슐, 멸균 주사가능 액체, 예컨대 앰플, 또는 수성 또는 비수성 액체 현탁액의 형태일 것이다.
- [0109] 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태로 경구 투여하는 경우, 활성 약물 구성요소는 경구 비독성 제약상 허용되는 불활성 담체, 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합될 수 있다. 분말은 화합물을 적합한 미세 크기로 분쇄하고 유사하게 분쇄된 제약 담체, 예컨대 식용 탄수화물, 예를 들어, 전분 또는 만니톨과 혼합하여 제조된다. 향미제, 보존제, 분산제 및 착색제 또한 존재할 수 있다.
- [0110] 상기 언급된 성분에 부가적으로 제제는, 해당 제제의 유형과 관련된 분야에서 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있음이 이해되어야 하며, 예를 들어, 경구 투여에 적합한 것으로는 향미제가 포함될 수 있다.
- [0111] 상기된 바와 같이, 본 발명의 조합물 (화합물 B²와 조합된 화합물 A²)의 치료 유효량이 인간에게 투여된다. 통상적으로, 본 발명의 투여되는 작용제의 치료 유효량은 예를 들어, 대상체의 연령 및 체중, 치료가 필요한 정확한 상태, 상태의 중증도, 제제의 성질 및 투여 경로를 비롯한 다수의 인자에 좌우될 것이다. 최종적으로, 치료 유효량은 담당 의사의 재량일 것이다.
- [0112] 본 발명의 조합물을 공지된 절차에 따라 효능, 유리한 특성 및 상승작용적인 특성에 대해 시험한다.
- [0113] 적합하게는, 본 발명의 조합물을 일반적으로 하기 조합 세포 증식 검정에 따라 효능, 유리한 특성 및 상승작용적인 특성에 대해 시험한다. 세포를 384-웰 플레이트에 10% FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신으로 보충한, 각각의 세포 유형에 적합한 배양 배지 중에 500개 세포/웰로 플레이트팅하고, 37°C, 5% CO₂에서 밤새 인큐베이션했다. 세포를 384-웰 플레이트 상에서 왼쪽에서 오른쪽으로 화합물 A²의 희석물 (조합물에 따라 1 내지 20 μM로부터 출발한 2배 희석물의 20개 희석물 (화합물을 포함하지 않음))로 격자 방식으로 처리하고, 또한 384-웰 플레이트 상에서 위에서 아래쪽으로 화합물 B² (조합물에 따라 1 내지 20 μM로부터 출발한 2배 희석물의 20개 희석물 (화합물을 포함하지 않음))로 처리하고, 상기한 바와 같이 추가 72시간 동안 인큐베이션했다. 일부 예에서, 화합물을 시차를 두는 방식으로 첨가하고, 인큐베이션 시간을 7일까지 연장할 수 있다. 세포 성장을 셀 타이터-글로 (CellTiter-Glo)[®] 시약을 사용하여 생산자의 프로토콜에 따라 측정하고, 신호를 퍼킨엘머 (PerkinElmer) 엔비전 (EnVision)[™] 판독기 세트 상에서 0.5-초 판독 발광 모드로 판독했다. 데이터를 하기한 바와 같이 분석했다.
- [0114] 결과를 t=0 값의 백분율로 표현하고 화합물(들) 농도에 대해 플로팅했다. t=0 값을 100%으로 정규화했고, 이는 화합물 첨가시 존재하는 세포의 수를 나타낸다. 마이크로소프트 엑셀 소프트웨어를 위한 IDBS XLfit 플러그-인 (IDBS XLfit plug-in)을 사용하여 농도에 대해 세포 생존력의 4- 또는 6-파라미터 곡선 피트(curve fit)를 이용하고, 세포 성장의 50% 억제에 요구되는 농도 (gIC₅₀)를 측정하여, 각각의 화합물 및/또는 화합물 조합물에 대한 세포 반응을 측정했다. 세포를 함유하지 않는 웰로부터의 값을 차감하여 바탕 보정을 했다. 각각의 약물 조합물에 대해, 조합 지수 (CI), 최고 단일 작용제에 대한 초과량 (Excess Over Highest Single Agent; EOHA) 및 블리스에 대한 초과량 (Excess Over Bliss; EOBliss)을, 공지된 방법, 예컨대 문헌 [Chou and Talalay (1984) Advances in Enzyme Regulation, 22, 37 to 55]; 및 문헌 [Berenbaum, MC (1981) Adv. Cancer

Research, 35, 269-335]에 기재된 방법에 따라 계산했다.

[0115] **MAPK 및 AKT/PI3K 경로내에 상이한 돌연변이를 코딩한 다중 기원으로부터 암 세포주에 대한 BRAF 및 AKT 억제제의 시험관내 조합 연구**

[0116] 약물 조합 실험을 384-웰 플레이트에서 수행하였다. 세포를 384-웰 플레이트에 10% FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신으로 보충한, 각각의 세포 유형에 적합한 배양 배지 중에 500개 세포/웰로 플레이팅하고, 37°C, 5% CO₂에서 밤새 인큐베이션했다. 각각의 약물의 2배 희석물의 16개의 농도를 세포 성장 억제에 대해 매트릭스에서 시험하였다. 화합물 A (BRAF 화합물) 및 화합물 B (AKT 화합물)에 대해 시험된 농도는 10 μM 내지 0.3 nM였다. 세포를 화합물 조합물로 처리하고, 37°C에서 72시간 동안 인큐베이션하였다. 세포 성장을 셀타이터-글로® 시약을 사용하여 생산자의 프로토콜에 따라 측정하고, 신호를 퍼킨엘머 엔비전™ 판독기 세트 상에서 0.5-초 판독 발광 모드로 판독했다. 결과를 DMSO 처리된 세포와 비교한 억제율%로서 표현하고, 세포를 함유하지 않는 웰로부터의 값을 차감함으로써 바탕 보정을 수행하였다.

[0117] "a" 농도에서 화합물 "A"의 반응 (Ra) (배지 단독에 대해 정규화되고 비처리된 샘플과 비교된 억제율%) 및 "b" 농도에서 화합물 "B"의 반응 (Rb)을 각각 농도 "a" 및 "b"에서 화합물 "A" 및 "B"의 혼합물의 반응(Rab)과 비교하였다. EOHSA에 대한 식은 다음과 같다:

[0118] $Rab > Ra$ 및 Rb 중 높은 값의 10% = 상가작용

[0119] $Rab < Ra$ 및 Rb 중 높은 값의 -10% = 길항작용

[0120] 이 식을 사용하여, Rab가 Ra와 Rb 사이의 최고 값보다 10% 이상 클 경우, 약물 조합물은 상가작용적이었다. Rab가 Ra와 Rb 사이의 최고 값보다 10% 이상 작을 경우, 약물 조합물은 길항작용이었다.

[0121] 조합물 치료에 대해 상가작용적 방식으로 반응하는 16 × 16 매트릭스 중 조합물의 수를 표 1에 열거하고, 요약하였다. 이 표에서, 본 발명자들은, 시험된 조합물의 20% 초과(시험된 256개 중 51개의 조합물)가 최고 단일 작용제에 대한 초과량의 10%(10% EOHSA)보다 큰 값에 의해 규정되는 바와 같은 상가작용성을 나타낼 경우, 주어진 세포주에 대해 조합물이 이로운 것(희색 사각형)으로 할당하였다.

[0122] <표 1>

[0123] 다발성 암 세포주에 대한 AKT 및 BRAF 억제제의 조합물 효과

| 기원 | 세포주 | MAPK | PI3K/PTEN | 약물 조합물의 수 w EOHSA | % |
|----|------------|--|-----------|-------------------|----|
| 피부 | A375P | BRAF ^{V600E} | WT/WT | 48 | 19 |
| 결장 | RKO | BRAF ^{V600E} | mut/WT | 123 | 48 |
| 피부 | A101D | BRAF ^{V600E} | WT/mut | 81 | 32 |
| 피부 | SK-MEL-5 | BRAF ^{V600E} NRAS ^{G12V} | WT/inc | 92 | 36 |
| 폐 | A-549 | KRAS ^{G12S} | WT/WT | 59 | 23 |
| 결장 | LoVo | KRAS ^{G13D} | WT/WT | 70 | 27 |
| 결장 | HCT116 | KRAS ^{G13D} | mut/WT | 60 | 23 |
| 피부 | SK-MEL-2 | NRAS ^{Q61R} | WT/WT | 65 | 25 |
| 폐 | H1299 | NRAS ^{Q61R} | WT/WT | 46 | 18 |
| 육종 | HT-1080 | NRAS ^{Q61K} | WT/WT | 59 | 23 |
| 유방 | MDA-MB-231 | NRAS ^{Q61K} | WT/WT | 59 | 23 |

[0124]

[0125] 이러한 데이터는, 다중 약물 조합물(>20%)이 최고 단일 작용제에 대한 초과량(EOHSA)의 10%보다 큰 억제 활성을 나타내기 때문에, AKT 및 BRAF 억제제의 조합물이 MAPK 또는 AKT/PI3K 경로내에서 중요한 종양유전자의 돌연변이 상태와 관계없이 다중 기원으로부터의 다발성 암 세포주에 대해 유리하다는 것을 증명하였다.

[0126] **종양 세포주에서 화합물 A (BRAF 화합물), 화합물 B (AKT 화합물) 및 이들의 조합물에 의한 시험관내 세포 성장 억제**

[0127] **방법:**

- [0128] **세포주 및 성장 조건**
- [0129] 인간 결장 종양 세포주, Colo205, DLD1, HCC2998, HCT15, HCT8, HT29, KM-12, LS1034, LS174T, NCI-H508, RKO, SW1417, SW1463, SW480, SW837 및 T84, 및 인간 흑색종 세포주 A375는 ATCC로부터의 것이었다. A375PF11은 A375로부터 유래되었고, 12R5-1, 12R5-3, 12R8-1, 12R8-3, 16R5-2, 16R6-3 및 16R6-4는 화합물 A에서 1200 및 1600 nM의 농도로 성장하도록 선택된 A375PF11 세포의 혼합 집단으로부터 유래된 단세포 클론이었다. 모든 세포주는 10% 태아소혈청(FBS)을 함유하는 RPMI 1640 배지에서 배양되었다.
- [0130] **세포 성장 억제 검정 및 조합물 데이터 분석.**
- [0131] 모든 세포는 세포 플레이트링 전 최소 72시간 동안 배양했다. 세포는, 10% FBS를 함유하는 RPMI 배지의 96-웰 조직 배양 플레이트 (NUNC 136102) 내에서 웰 당 1,000개 세포의 모든 세포에 대해 검정했다. 플레이트링 한 후 대략 24시간 후에, 세포를 10% FBS를 함유하는 RPMI 배지 중의 화합물 또는 1:10 (화합물 A : 화합물 B)의 일정한 물 대 물 비의 두 작용제의 조합물의 3배 단계 희석물 10개에 노출시켰다. 세포를 화합물의 존재하에서 3일 동안 인큐베이션했다. ATP 수준은 셀타이터-글로[®] (프로메가 (Promega))를 생산자의 프로토콜에 따라 첨가하여 측정했다. 간단하게 기재하면, 셀타이터-글로[®]를 각각의 플레이트에 첨가하고, 30분 동안 인큐베이션한 후, 발광 신호를 스펙트라맥스 (SpectraMax) L 플레이트 판독기 상에서 0.5초 통합 시간으로 판독했다.
- [0132] 화합물 또는 화합물의 조합물로 3일 동안 처리하고, 신호를 비히클 (DMSO)로 처리한 세포의 신호와 비교하여 세포 성장의 억제를 추산했다. 세포 성장을 비히클 (DMSO) 처리된 대조군 웰과 비교하여 계산했다. 대조군 세포 성장의 50%를 억제하는 화합물의 농도 (IC₅₀)를, y가 비히클 대조군의 50%일 경우, 수식 $y = (A + (B - A) / (1 + (C/x)^D))$ (식 중, A는 최소 반응 (y_{min})이고, B는 최대 반응 (y_{max})이고, C는 곡선의 변곡점 (EC₅₀)이고, D는 힐 계수임)에 의한 비선형 회귀를 이용하여 내삽했다.
- [0133] 효능에 대한 조합물 효과를, 역-내삽된 IC₅₀ 값 및 추 (Chou) 및 탈랄레이 (Talalay)에 의해 유도된 상호 비배타적 수식 (1):
- [0134] $CI = Da/IC_{50}(a) + Db/IC_{50}(b) + (Da \times Db)/(IC_{50}(a) \times IC_{50}(b))$
- [0135] (식 중, IC₅₀(a)는 화합물 A의 IC₅₀이고; IC₅₀(b)는 화합물 B의 IC₅₀이고; Da는 세포 성장의 50%를 억제하는 화합물 B와 조합된 화합물 A의 농도이고; Db는 세포 성장의 50%를 억제하는 화합물 A와 조합된 화합물 B의 농도임)을 이용하여 계산한 조합 지수 (CI)를 이용하여 평가했다. 일반적으로, 0.9 미만, 0.9 내지 1.1, 또는 1.1 초과 CI 값은 각각 상승작용, 상가작용 및 길항작용을 나타낸다. 일반적으로, CI 수가 작을수록 상승작용의 강도가 크다.
- [0136] 반응 규모에 대한 조합물 효과는, 피터슨 (Peterson) 및 노빅 (Novick) (2007) 및 피터슨 (2010) [(2;3) [피터슨 및 노빅, 2007; 피터슨, 2010]에 의해 상세히 기재된 바와 같은 비선형 블렌딩의 개념을 기초로 최고 단일 작용제에 대한 초과량 (EOHSA)으로 정량화했다. EOHSA 값은 조합물에 있어서 그의 구성요소 용량 수준에서 최고 단일 작용제와 비교하여 조합물에 의해 생성되는 향상의 증가율 (본원에서, '퍼센트 포인트' (ppt) 차이)로 정의된다. 단일 작용제 및 조합물 처리에 있어서, 세포를 고정-용량-비율로 화합물에 노출시켰고, 용량 반응 곡선을 실험 데이터에 피팅시키고, 회귀 모델을 이용하여 분석했다. EOHSA 통계적 추론을 하기 위해 용량 반응 곡선을 따라 IC₅₀의 특정 총 용량 수준에서, (IC₅₀에 상응하는) 용량 조합을 결정했다. 보다 구체적으로, 용량 d1의 약물 1 및 용량 d2의 약물 2가 포함된 조합 약물 실험 (즉, 총 용량은 d1+d2임)에 있어서, 조합물에서의 평균 반응이 용량 d1의 약물 1 또는 용량 d2의 약물 2에 대한 평균 반응보다 우수할 경우에 양성 EOHSA를 가진다고 한다.
- [0137] **결과:**
- [0138] BRAF 억제제 화합물 A, AKT 억제제 화합물 B 및 이들의 조합물에 의한 세포 성장 억제의 효과를 인간 종양 세포주의 패널에서 측정하였다. (2개 이상의 독립 실험으로부터의) 평균 IC₅₀ 및 IC₅₀에서의 조합물의 효과를 BRAF, KRAS 및 PIK3CA 돌연변이 상태를 사용하여 표 2에 요약하였다.
- [0139] BRAF V600E 돌연변이를 갖는 4개의 결장 세포주는 0.018 μM 내지 3.316 μM의 IC₅₀ 값을 갖는 화합물 A 및 0.290 μM 내지 2.587 μM의 IC₅₀ 값을 갖는 화합물 B에 대해 민감성을 나타내었다. 화합물 A 및 화합물 B의

조합물은 BRAF V600E 및 PIK3CA H1047R 둘다의 돌연변이를 갖는 RKO 세포에서 0.16의 CI 값으로 고도로 상승작용적이었으며, SW1417, Colo205 및 HT29 세포주에서는 중등도로 상승작용적이거나 상가작용적이었다. BRAF V600E 돌연변이를 갖지 않는 다른 12개의 결장 세포주는 화합물 A에 대해 둔감하였다 ($IC_{50} > 5 \mu M$). 화합물 A 및 화합물 B의 조합물은 이러한 세포주에서 17 내지 54 ppt의 EOHSA 값에 의해 증명되는 향상된 세포 성장 억제제를 나타내었다.

[0140] 표 2에 열거된 흑색종 종양 세포주의 경우, BRAF V600E 돌연변이를 갖는 A375PF11 세포는 화합물 A ($IC_{50} = 0.063 \mu M$)에 대해서는 고도로 민감하였지만, 화합물 B ($IC_{50} > 10 \mu M$)에 대해서는 둔감하였다. 화합물 A 및 화합물 B의 조합물은 A375PF11 세포에서 화합물 A 단독과 유사한 활성을 나타내었다. 7개의 화합물 A 저항 클론 (A375PF11 흑색종 세포주로부터 유래된 12R8-3, 12R8-1, 12R5-3, 16R5-2, 16R6-3, 16R6-4 및 12R5-1)은 $IC_{50} \geq 7 \mu M$ 로 화합물 B에 대해 둔감하였다. 화합물 A 및 화합물 B의 조합물은 화합물 A 및 화합물 B 모두의 비교적 높은 농도 (약 $1 \mu M$)에서 향상된 세포 성장 억제제를 나타내었다.

[0141] 표2. 인간 종양 세포주에서 화합물 A, 화합물 B 및 이들의 조합물에 의한 세포 성장 억제.

[0142] <표 2>

| 세포주 | | 돌연변이 상태 | | | IC50 값(마이크로몰) (평균 ± 표준편차) | | | 조합물 효과 | |
|-----|---------|------------|-------|--------------|---------------------------|---------------|----------------------|---------------|---------|
| | | | | | 단일 작용제 | | 1:1 몰비의 조합물에서 A 또는 B | | |
| | | BRAF | KRAS | PIK3CA | 화합물 A | 화합물 B | | CI | EOHSA |
| 암 | RKO | V600E | WT | H1047R | 3.136 ± 3.466 | 0.290 ± 0.078 | 0.038 ± 0.012 | 0.16 ± 0.02 | 26 ± 2 |
| | SW1417 | V600E | WT | WT | 0.101 ± 0.031 | 2.587 ± 1.757 | 0.065 ± 0.025 | 0.69 ± 0.03 | 4 ± 1 |
| | HT29 | V600E | WT | P449T | 0.028 ± 0.007 | 0.503 ± 0.073 | 0.023 ± 0.001 | 0.95 ± 0.27 | 2 ± 4 |
| | Colo205 | V600E | WT | WT | 0.018 ± 0.003 | 0.908 ± 0.605 | 0.017 ± 0.002 | 0.97 ± 0.01 | 2 ± 1 |
| | NCH508 | G596R | WT | E545K | >10 | 0.234 ± 0.247 | 0.103 ± 0.088 | N/A | 19 ± 11 |
| | HCT8 | WT | G13D | E545K | >10 | 0.527 ± 0.038 | 0.236 ± 0.036 | N/A | 15 ± 2 |
| | KM-12 | WT | WT | WT | >10 | 1.412 ± 0.961 | 0.503 ± 0.266 | N/A | 20 ± 9 |
| | HCT15 | WT | G13D | D549N, E545K | >10 | 4.205 ± 0.834 | 0.610 ± 0.039 | N/A | 38 ± 3 |
| | HCC2998 | WT | A146T | WT | >10 | 2.912 ± 1.447 | 0.686 ± 0.043 | N/A | 21 ± 4 |
| | DLD1 | WT | G13D | E545K, D549N | >10 | >10 | 0.762 ± 0.083 | N/A | 32 ± 3 |
| | LS174T | WT | G12D | H1047R | >10 | 3.746 ± 0.945 | 0.946 ± 0.202 | N/A | 39 ± 11 |
| | SW480 | WT | G12C | WT | >10 | 5.625 ± 1.853 | 1.441 ± 1.022 | N/A | 26 ± 3 |
| | LS1034 | WT | A146T | WT | >10 | 6.393 ± 3.554 | 1.519 ± 0.524 | N/A | 17 ± 0 |
| | SW1463 | WT | G12C | WT | >10 | 5.230 ± 7.398 | 2.797 ± 2.174 | N/A | 54 ± 5 |
| | SW837 | WT | G12C | WT | 5.437 ± 7.689 | >10 | 3.582 ± 0.554 | N/A | 25 ± 14 |
| | T84 | WT | G13D | E542K | >10 | >10 | 5.121 ± 2.507 | N/A | 50 ± 0 |
| 정상 | F11 | BRAF_V600E | WT | NT | 0.063 ± 0.004 | >10 | 0.090 ± 0.021 | 1.443 ± 0.245 | -5 ± 4 |
| | 16R5-2 | BRAF_V600E | WT | NT | >10 | 7.050 ± 1.326 | 0.897 ± 0.071 | N/A | 32 ± 1 |
| | 16R6-4 | BRAF_V600E | WT | NT | >10 | >10 | 1.122 ± 0.063 | N/A | 41 ± 13 |
| | 12R5-1 | BRAF_V600E | WT | NT | >10 | >10 | 1.176 ± 0.014 | N/A | 65 ± 7 |
| | 12R5-3 | BRAF_V600E | WT | NT | >10 | >10 | 1.229 ± 0.394 | N/A | 44 ± 20 |
| | 12R8-3 | BRAF_V600E | WT | NT | >10 | >10 | 1.271 ± 0.142 | N/A | 55 ± 6 |
| | 12R8-1 | BRAF_V600E | WT | NT | >10 | >10 | 1.667 ± 0.125 | N/A | 45 ± 0 |
| | 16R6-3 | BRAF_V600E | WT | NT | >10 | >10 | 1.720 ± 0.300 | N/A | 42 ± 5 |

[0143]

[0144] 표 2 약어 해설:

[0145] IC_{50} : 세포 성장을 50% 감소시키는 화합물(들)의 농도 또는 등몰량의 화합물 B의 존재하에 화합물 A의 농도;

[0146] CI = 조합 지수; N/A = 적용가능하지 않음; NT = 시험되지 않음.

[0147] EOHSA: 백분율로 측정되는 최고 단일 작용제에 대한 초과량

[0148] F11: A375PF11.

[0149] 참고문헌 리스트

- (1) Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. *Adv Enzyme Regul* 1984;22:27-55.
- (2) Peterson JJ, Novick SJ. Nonlinear blending: a useful general concept for the assessment of combination drug synergy. *J Recept Signal Transduct Res* 2007;27(2-3):125-46.
- (3) Peterson J. A Review of Synergy Concepts of Nonlinear Blending and Dose-Reduction Profiles. *Frontiers of Bioscience* S2, 483-503. 2010.

[0150]

[0151] 본 발명의 조합물이 상기 검정에서 활성이므로, 이는 암 치료에서 유리한 치료적 유용성을 지닌다.

[0152]

적합하게는, 본 발명은 다음으로부터 선택되는 암의 치료 또는 중증도 감소 방법에 관한 것이다: 뇌암 (신경교종), 교모세포종, 성상세포종, 다형성 교모세포종, 바나안-조나나 증후군, 코우덴병, 레르미트-두클로스병, 유방암, 염증성 유방암, 윌름 종양, 유잉 육종, 횡문근육종, 상의세포종, 수모세포종, 결장암, 두경부암, 신장암, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 육종, 골육종, 골거대세포종, 갑상선암,

[0153]

림프모구성 T 세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 모발상-세포 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 호중구성 백혈병, 급성 림프모구성 T 세포 백혈병, 형질세포종, 면역모세포 대세포 백혈병, 외투 세포 백혈병, 다발성 골수종 거핵모구성 백혈병, 다발성 골수종, 급성 거대모구성 백혈병, 전골수구성 백혈병, 적백혈병,

[0154]

악성 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 림프모구성 T 세포 림프종, 버킷 림프종, 여포성 림프종,

[0155]

신경모세포종, 방광암, 요로상피암, 폐암, 외음부암, 자궁경부암, 자궁내막암, 신장암, 중피종, 식도암, 타액선암, 간세포암, 위암, 비인두암, 협부암, 구강암, GIST (위장관 기질 종양) 및 고환암.

[0156]

적합하게는, 본 발명은 다음으로부터 선택되는 암의 치료 또는 중증도 감소 방법에 관한 것이다: 뇌암 (신경교종), 교모세포종, 바나안-조나나 증후군, 코우덴병, 레르미트-두클로스병, 유방암, 결장암, 두경부암, 신장암, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 육종 및 갑상선암.

[0157]

적합하게는, 본 발명은 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 암의 치료 또는 중증도 감소 방법에 관한 것이다.

[0158]

적합하게는 본 발명은 인간을 비롯한 포유동물에서 다음으로부터 선택되는 전암성 증후군의 치료 또는 중증도의 감소 방법에 관한 것이다: 자궁경부 상피내 신생물, 의미 불명 모노클로날 감마글로불린병증 (MGUS), 골수이형성 증후군, 재생불량성 빈혈, 자궁경부 병변, 피부 모반 (전-흑색종), 전립선 상피내 (관내) 신생물 (PIN), 관상피내 암종 (DCIS), 결장 폴립 및 중증 간염 또는 간경변.

[0159]

적합하게는, 본 발명은 Raf에 대한 야생형 또는 돌연변이형 및 PI3K/Pten에 대한 야생형 또는 돌연변이형인 암의 치료 또는 중증도 감소 방법에 관한 것이다. 이에는 Raf 및 PI3K/PTEN 둘다에 대한 야생형, Raf 및 PI3K/PTEN 둘다에 대한 돌연변이형, Raf에 대한 돌연변이형 및 PI3K/PTEN에 대한 야생형, 및 Raf에 대한 야생형 및 PI3K/PTEN에 대한 돌연변이형을 갖는 환자가 포함된다.

[0160]

당업계에서 이해되는 용어 "야생형"은 유전자 변형이 되지 않은 본래의 개체군에서 나타나는 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열을 지칭한다. 또한 당업계에서 이해되는 "돌연변이"는, 각각 야생형 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드에서 발견되는 상응하는 아미노산 또는 핵산과 비교하여 아미노산 또는 핵산에 적어도 하나의 변형이 있는 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 것이다. 돌연변이라는 용어에는, 가장 일반적으로 발견되는 (야생형) 핵산 가닥과 비교하여 핵산 가닥의 서열에 단일 염기쌍 차이가 존재하는 단일 염기 다형성 (SNP)이 포함된다.

[0161]

Raf에 대한 야생형 또는 돌연변이형 및 PI3K/Pten에 대한 야생형 또는 돌연변이형인 암은 공지된 방법으로 식별된다.

[0162]

예를 들어, 야생형 또는 돌연변이형 Raf 또는 PI3K/PTEN 종양 세포는, DNA 증폭 및 서열분석 기술, 비제한적으로, 각각 노던 (Northern) 및 서던 (Southern) 블롯을 비롯한 DNA 및 RNA 검출 기술 및/또는 다양한 바이오칩

및 어레이 기술로 식별할 수 있다. 야생형 및 돌연변이 폴리펩티드는, 비제한적으로, 면역진단 기술, 예컨대 ELISA, 웨스턴 (Western) 블롯 또는 면역세포 화학을 비롯한 다양한 기술로 검출할 수 있다. 적합하게는, 가피로인산분해-활성화된 중합 (PAP) 및/또는 PCR 방법이 사용될 수 있다. 문헌 [Liu, Q et al; Human Mutation 23:426-436 (2004)]을 참조한다.

[0163] 본 발명은 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조합물을 제공한다.

[0164] 또한, 본 발명은 치료에 사용하기 위한 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0165] 또한, 본 발명은 암 치료에 사용하기 위한 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조합물을 제공한다.

[0166] 또한, 본 발명은 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0167] 또한, 본 발명은 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조합 키트를 제공한다.

[0168] 또한, 본 발명은 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조합물의 의약의 제조에서의 용도를 제공한다.

[0169] 또한, 본 발명은 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조합물의 암 치료용 의약의 제조에서의 용도를 제공한다.

[0170] 또한, 본 발명은 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물을 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법을 제공한다.

[0171] 하기 실시예는 오직 예시를 위한 것이며, 본 발명의 범주를 어떠한 방식으로도 제한하고자 하는 것이 아니다.

[0172] 실험 상세사항

[0173] 실시예 1 - 캡슐 조성물

[0174] 하기 표 I에 나타난 비율의 성분을 표준 2-조각 경질 젤라틴 캡슐에 채워 본 발명의 조합물을 투여하기 위한 경구 투여 형태를 제조했다.

[0175] [표 I]

| 성분 | 양 |
|--|--------|
| N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 메탄술포네이트 (화합물 A의 메탄술포네이트 염) | 100mg |
| N-[(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 (화합물 B) | 300mg |
| 만니톨 | 250 mg |
| 활석 | 125 mg |
| 스테아르산마그네슘 | 8 mg |

[0176]

[0177] 실시예 2 - 캡슐 조성물

[0178] 하기 표 II에 나타난 비율의 성분을 표준 2-조각 경질 젤라틴 캡슐에 채워 본 발명의 화합물 중 하나를 투여하기 위한 경구 투여 형태를 제조했다.

[0179] [표 II]

| 성분 | 양 |
|--|-------|
| N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 메탄술포네이트 (화합물 A의 메탄술포네이트 염) | 100mg |
| 만니톨 | 55 mg |
| 활석 | 16 mg |
| 스테아르산마그네슘 | 4 mg |

[0180]

[0181] 실시예 3 - 캡슐 조성물

[0182] 하기 표 III에 나타난 비율의 성분을 표준 2-조각 경질 젤라틴 캡슐에 채워 본 발명의 화합물 중 하나를 투여하기 위한 경구 투여 형태를 제조했다.

[0183] [표 III]

| 성분 | 양 |
|--|-------|
| N-[(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 (화합물 B) | 300mg |
| 만니톨 | 250mg |
| 활석 | 125mg |
| 스테아르산마그네슘 | 8mg |

[0184]

[0185] 실시예 4 - 정제 조성물

[0186] 하기 표 IV에 나타난 수크로스, 미세결정질 셀룰로스 및 본 발명의 조합물의 화합물을, 나타난 비율로 10% 젤라틴 용액과 혼합하고 과립화했다. 습식 과립을 스크리닝하고, 건조시키고, 전분, 활석 및 스테아르산과 혼합하고, 이어서 스크리닝하고 정제로 압착시켰다.

[0187] [표 IV]

| 성분 | 양 |
|--|-------|
| N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 메탄술포네이트 (화합물 A의 메탄술포네이트 염) | 100mg |
| N-[(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 (화합물 B) | 300mg |
| 미세결정질 셀룰로스 | 300mg |
| 수크로스 | 10mg |
| 전분 | 40mg |
| 활석 | 20mg |
| 스테아르산 | 5mg |

[0188]

[0189] 실시예 5 - 정제 조성물

[0190] 하기 표 V에 나타난 수크로스, 미세결정질 셀룰로스 및 본 발명의 조합물의 한 화합물을, 나타난 비율로 10% 젤라틴 용액과 혼합하고 과립화했다. 습식 과립을 스크리닝하고, 건조시키고, 전분, 활석 및 스테아르산과 혼

합하고, 이어서 스크리닝하고 정제로 압착시켰다.

[0191] [표 V]

| 성분 | 양 |
|---|-------|
| N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 메탄술포네이트 (화합물 A의 메탄술포네이트 염) | 100mg |
| 미세결정질 셀룰로스 | 30mg |
| 수크로스 | 4mg |
| 전분 | 2mg |
| 활석 | 1mg |
| 스테아르산 | 0.5mg |

[0192]

실시예 6 - 정제 조성물

[0193]

하기 표 VI에 나타낸 수크로스, 미세결정질 셀룰로스 및 본 발명의 조합물의 한 화합물을, 나타낸 비율로 10% 젤라틴 용액과 혼합하고 과립화했다. 습식 과립을 스크리닝하고, 건조시키고, 전분, 활석 및 스테아르산과 혼합하고, 이어서 스크리닝하고 정제로 압착시켰다.

[0194]

[0195] [표 VI]

| 성분 | 양 |
|--|-------|
| N-[(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)에틸]-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 (화합물 B)] | 300mg |
| 미세결정질 셀룰로스 | 300mg |
| 수크로스 | 40mg |
| 전분 | 20mg |
| 활석 | 10mg |
| 스테아르산 | 5mg |

[0196]

본 발명의 바람직한 실시예를 상기 예시했지만, 본 발명은 본원에 개시된 정확한 지침에 한정되는 것이 아니며, 후속되는 청구범위의 범주 내에 들어가는 모든 변경사항에 대한 권리가 보호된다는 것이 이해되어야 한다.

[0197]