



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0098155
(43) 공개일자 2013년09월04일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/519 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7029890
(22) 출원일자(국제) 2011년04월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2012년11월15일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/055917
(87) 국제공개번호 WO 2011/128407
국제공개일자 2011년10월20일
(30) 우선권주장
10160109.4 2010년04월16일
유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
바이엘 인텔렉처 프로퍼티 게엠베하
독일, 40789 몬헤임 엠 레인, 알프레드-노엘-스트라쎄 10
(72) 발명자
리우, 닝슈
독일 12203 베를린 리모넨스트라쎄 28
해게바르트, 안드레아
독일 10247 베를린 안 덴 엘테네르 회펜 13
하이케, 카트자
독일 14482 포츠담 가르텐스트라쎄 15
(74) 대리인
위혜숙, 양영준</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 치환된 2, 3-디히드로이미다조 [1, 2-C] 퀴나졸린-함유 조합물

(57) 요약

본 발명은 성분 A: 하나 이상의 화학식 A1 또는 A2의 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 성분 B: 하나 이상의 화학식 B의 N-(2-아릴아미노)아릴 술폰아미드 화합물, 또는 라파티닙 또는 파클리탁셀, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및, 임의로, 성분 C: 하나 이상의 추가의 제약 작용제의 *조합물(여기서 임의로는 몇몇 또는 모든 성분들이 동시에, 공동으로, 개별적으로 또는 순차적으로, 서로 독립적으로 경구, 정맥내, 국소적, 국부 장착, 복강내 또는 비강 경로로 투여되도록 사용하게 되어 있는 제약 제제의 형태로 존재함); 암의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한 이러한 조합물의 *용도; 및 이러한 조합물을 포함하는 *키트에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

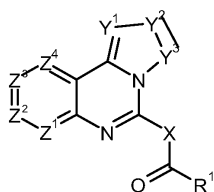
성분 A: 임의로는 동시에, 공동으로, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되도록 사용하게 되어 있는 제약 제제의 형태인, 하나 이상의 화학식 A1의 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및

성분 B: 임의로는 동시에, 공동으로, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되도록 사용하게 되어 있는 제약 제제의 형태인, 하나 이상의 화학식 B의 N-(2-아릴아미노) 아릴 술폰아미드 화합물 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및 임의로

성분 C: 하나 이상의 추가의 제약 작용제

의 조합물.

<화학식 A1>



상기 식에서,

X는 CR⁵R⁶ 또는 NH를 나타내고;

Y¹은 CR³ 또는 N을 나타내고;

Y²-----Y³ 사이의 화학 결합은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고,

단 Y²-----Y³ 이 이중 결합을 나타낼 때, Y² 및 Y³은 독립적으로 CR⁴ 또는 N을 나타내고,

Y²-----Y³ 이 단일 결합을 나타낼 때, Y² 및 Y³은 독립적으로 CR³R⁴ 또는 NR⁴를 나타내고;

Z¹, Z², Z³ 및 Z⁴는 독립적으로 CH, CR² 또는 N을 나타내고;

R¹은 R¹¹로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖는 아릴; R¹¹로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖는 C₃₋₈ 시클로알킬; 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆ 알콕시아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시 또는 하나 이상의 할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬; 카르복시, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆ 알콕시아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시 또는 하나 이상의 할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕시; 또는 포화 또는 불포화되고 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고 R¹¹로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖는, 3원 내지 15원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 고리를 나타내고; 여기서, R¹¹은 할로젠, 니트로, 히드록시, 시아노, 카르복시, 아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(히드록시 C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(C₁₋₆ 아실)아미노, N-(포름일)-N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(C₁₋₆ 알칸술포닐)아미노, N-(카르복시C₁₋₆ 알킬)-N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(C₁₋₆ 알콕시카르보닐)아미노, N-[N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노메틸렌]아미노, N-[N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노(C₁₋₆ 알킬)메틸렌]아미노, N-[N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노C₂₋₆알케닐]아미노, 아미노-카르보닐, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노카르보닐, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노카르보닐, C₃₋₈ 시클로알킬, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알칸술포닐, 술폰모일, C₁₋₆ 알콕시카르보닐, 아릴 모이어티가 R¹⁰¹로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖는 것인 N-아릴아미노, 아

릴 모이어티가 R^{101} 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖는 것인 N-(아릴 C_{1-6} 알킬)아미노, 아릴 모이어티가 R^{101} 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖는 것인 아릴 C_{1-6} 알콕시카르보닐, 모노-, 디- 또는 트리-할로젠, 아미노, N-(C_{1-6} 알킬)아미노 또는 N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 모노-, 디- 또는 트리-할로젠, N-(C_{1-6} 알킬)술폰아미드 또는 N-(아릴)술폰아미드에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, 또는 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지며 R^{101} 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖는 5원 내지 7원 포화 또는 불포화 고리를 나타내고; 여기서 R^{101} 은 할로젠, 카르복시, 아미노, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노, 아미노카르보닐, N-(C_{1-6} 알킬)아미노카르보닐, N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노카르보닐, 피리딜, 시아노 또는 모노-, 디- 또는 트리-할로젠에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 시아노, 카르복시, 아미노, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노, 아미노카르보닐, N-(C_{1-6} 알킬)아미노카르보닐, N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노카르보닐 또는 모노-, 디- 또는 트리-할로젠에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시를 나타내고;

R^2 는 히드록시, 할로젠, 니트로, 시아노, 아미노, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노, N-(히드록시 C_{1-6} 알킬)아미노, N-(히드록시 C_{1-6} 알킬)-N-(C_{1-6} 알킬)아미노, C_{1-6} 아실옥시, 아미노 C_{1-6} 아실옥시, C_{2-6} 알케닐, 아릴, O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지며 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 옥소, 아미노, 아미노 C_{1-6} 알킬, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노, N-(C_{1-6} 아실)아미노, N-(C_{1-6} 알킬)카르보닐아미노, 페닐, 페닐 C_{1-6} 알킬, 카르복시, C_{1-6} 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, N-(C_{1-6} 알킬)아미노카르보닐, 또는 N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노에 의해 임의로 치환된 5원 내지 7원 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 고리, $-C(O)-R^{20}$ (여기서 R^{20} 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 아미노, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노, N-(C_{1-6} 아실)아미노, 또는 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지며 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 옥소, 아미노, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노, N-(C_{1-6} 아실)아미노, 페닐 또는 벤질에 의해 임의로 치환된 5원 내지 7원 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 고리를 나타냄), R^{21} 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 R^{21} 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시를 나타내고, 여기서 R^{21} 은 시아노, 모노-, 디- 또는 트리-할로젠, 히드록시, 아미노, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노, N-(히드록시 C_{1-6} 알킬)아미노, N-(할로페닐 C_{1-6} 알킬)아미노, 아미노 C_{2-6} 알킬레닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시 C_{1-6} 알콕시, $-C(O)-R^{201}$, $-NHC(O)-R^{201}$, C_{3-8} 시클로알킬, 이소인돌리노, 프탈이미딜, 2-옥소-1,3-옥사졸리디닐, 아릴, 또는 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지며 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시카르보닐, 히드록시 C_{1-6} 알콕시, 옥소, 아미노, 아미노 C_{1-6} 알킬, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노, N-(C_{1-6} 아실)아미노 또는 벤질에 의해 임의로 치환된 5원 또는 6원 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 고리를 나타내고, 여기서 R^{201} 은 히드록시, 아미노, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노, N-(할로페닐 C_{1-6} 알킬)아미노, C_{1-6} 알킬, 아미노 C_{1-6} 알킬, 아미노 C_{2-6} 알킬레닐, C_{1-6} 알콕시, O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지며 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시카르보닐, 히드록시 C_{1-6} 알콕시, 옥소, 아미노, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노, N-(C_{1-6} 아실)아미노 또는 벤질에 의해 임의로 치환된 5원 또는 6원 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 고리를 나타내고;

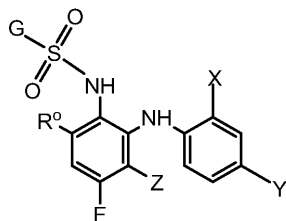
R^3 은 수소, 할로젠, 아미노카르보닐, 또는 아릴 C_{1-6} 알콕시 또는 모노-, 디- 또는 트리-할로젠에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

R^4 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

R⁵는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬을 나타내고;

R⁶은 할로젠, 수소 또는 C₁₋₆ 알킬을 나타낸다.

<화학식 B>



상기 식에서, G는 R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R_{1e}, Ar₁, Ar₂ 또는 Ar₃이고; R⁰는 H, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₃₋₆ 시클로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐이고, 상기 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 및 알키닐 기는 할로젠, OH, CN, 시아노메틸, 니트로, 페닐 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₄ 알콕시 기도 또한 OCH₃ 또는 OCH₂CH₃으로 임의로 치환되고; X는 F, Cl 또는 메틸이고; Y는 I, Br, Cl, CF₃, C₁₋₃ 알킬, C₂₋₃ 알케닐, C₂₋₃ 알키닐, 시클로프로필, 페닐, 피리딜, 피라졸릴, OMe, OEt 또는 SMe이고, 여기서 X 및 Y의 상기 모든 메틸, 에틸, C₁₋₃ 알킬, 및 시클로프로필 기는 OH로 임의로 치환되고, Y의 상기 모든 페닐, 피리딜, 피라졸릴 기는 할로젠, 아세틸, 메틸 및 트리플루오로메틸로 임의로 치환되고, X 및 Y의 모든 상기 메틸 기는 1, 2 또는 3개의 F 원자로 임의로 치환되고; Z는 H 또는 F이고,

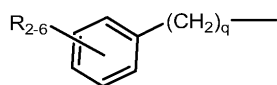
여기서, R_{1a}는 1 내지 3개의 플루오린 원자 또는 1 내지 3개의 염소 원자로 또는 OH로 임의로 치환된 메틸, 시클로프로필 또는 C₁₋₄ 알콕시이고, 여기서 상기 C₁₋₄ 알콕시 기의 C₁₋₄ 알킬 모이어티는 하나의 히드록시 또는 메톡시 기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C₁₋₄ 알콕시 내의 모든 C₂₋₄ 알킬 기는 추가로 제2 OH 기로 임의로 치환되고;

R_{1b}는 CH(CH₃)-C₁₋₃ 알킬 또는 C₃₋₆ 시클로알킬이고, 상기 메틸, 알킬, 및 시클로알킬 기는 F, Cl, Br, I, OH, C₁₋₄ 알콕시 및 CN으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

R_{1c}는 (CH₂)_nO_mR'이고, 여기서 m은 0 또는 1이고; 여기서 m이 1일 때, n은 2 또는 3이고, m이 0일 때, n은 1 또는 2이고; 여기서 R'는 F, Cl, OH, OCH₃, OCH₂CH₃ 및 C₃₋₆ 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이고;

R_{1d}는 C(A)(A')(B)이고, 여기서 B, A 및 A'는 독립적으로 H이거나, 또는 1개 또는 2개의 OH 기 또는 할로젠 원자로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬이거나, A와 A'는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 함유하고 메틸, 에틸 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 포화 고리를 형성하고;

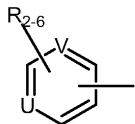
R_{1e}는 벤질 또는 2-페닐 에틸이고, 여기서 페닐 기는 임의로 치환된



이고, 상기 식에서 q는 1 또는 2이고, R₂, R₃ 및 R₄는 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸 및 메틸술포닐이고, R₄는 또한 니트로, 아세트아미도, 아미디닐, 시아노, 카르바모일, 메틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 5-메틸-1,3,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 5-메틸-1,3,4-티아디아졸-1H-테트라

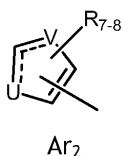
졸릴, N-모르폴리닐 카르보닐아미노, N-모르폴리닐술포닐, 및 N-피롤리디닐카르보닐아미노일 수 있고; R_5 및 R_6 은 독립적으로 H, F, Cl 또는 메틸이고;

Ar_1 은



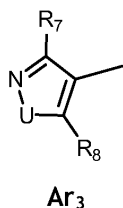
이고, 상기 식에서 U 및 V는 독립적으로 N, CR_2 또는 CR_3 이고; R_2 , R_3 및 R_4 는 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCH_3 , OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 및 메틸술포닐이고, R_4 는 또한 니트로, 아세트아미도, 아미디닐, 시아노, 카르바모일, 메틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 5-메틸-1,3,4-옥사디아졸, 1,3,4-티아디아졸, 5-메틸-1,3,4-티아디아졸 1H-테트라졸릴, N-모르폴리닐카르보닐아미노, N-모르폴리닐술포닐, 및 N-피롤리디닐카르보닐아미노일 수 있고; R_5 및 R_6 은 독립적으로 H, F, Cl 또는 메틸이고;

Ar_2 는



이고, 상기 식에서 점선은 공식적으로는 V 및 U와 V 사이의 탄소 사이, 또는 U 및 U와 V 사이의 탄소 사이에 위치할 수 있는 이중 결합을 나타내고; 여기서 U는 -S-, -O- 또는 -N=이고, 여기서 U가 -O- 또는 -S-일 때, V는 -CH=, -CCl= 또는 -N=이고; U가 -N=일 때, V는 CH= 또는 -NCH₃-이고; R_7 및 R_8 은 독립적으로 H, 메톡시카르보닐, 메틸카르바모일, 아세트아미도, 아세틸, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸 또는 할로겐이고;

Ar_3 은

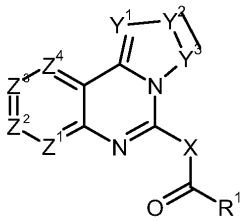


이고, 상기 식에서 U는 -NH-, -NCH₃- 또는 -O-이고; R_7 및 R_8 은 독립적으로 H, F, Cl 또는 메틸이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 성분 A가, 임의로는 동시에, 공동으로, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되도록 사용하게 되어 있는 제약 제제의 형태인, 하나 이상의 화학식 A2의 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물 또는 그 의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체인 조합물.

<화학식 A2>



상기 식에서,

X는 CR⁵R⁶ 또는 NH를 나타내고;

Y¹은 CR³ 또는 N을 나타내고;

Y².....Y³ 사이의 화학 결합은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고,

단 Y².....Y³ 이 이중 결합을 나타낼 때, Y² 및 Y³은 독립적으로 CR⁴ 또는 N을 나타내고, Y².....Y³이 단일 결합을 나타낼 때, Y² 및 Y³은 독립적으로 CR³R⁴ 또는 NR⁴를 나타내고;

Z¹, Z², Z³ 및 Z⁴는 독립적으로 CH, CR² 또는 N을 나타내고;

R¹은 R¹¹로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖는 아릴, R¹¹로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖는 C₃₋₈ 시클로알킬; 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆ 알콕시아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시 또는 하나 이상의 할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬; 카르복시, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆ 알콕시아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시 또는 하나 이상의 할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕시; 또는 포화 또는 불포화되고 R¹¹로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 가지며 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 함유하는, 3원 내지 15원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 고리를 나타내고; 여기서, R¹¹은 할로젠, 니트로, 히드록시, 시아노, 카르복시, 아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(히드록시 C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(C₁₋₆ 아실)아미노, N-(포르밀)-N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(C₁₋₆ 알칸술포닐)아미노, N-(카르복시 C₁₋₆ 알킬)-N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(C₁₋₆ 알콕시카르보닐)아미노, N-[N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노 메틸렌]아미노, N-[N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노 (C₁₋₆ 알킬)메틸렌]아미노, N-[N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노 C₂₋₆ 알케닐]아미노, 아미노카르보닐, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노카르보닐, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노카르보닐, C₃₋₈ 시클로알킬, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알칸술포닐, 술파모일, C₁₋₆ 알콕시카르보닐, 아릴 모이어티가 R¹⁰¹로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖는 것인 N-아릴아미노, 아릴 모이어티가 R¹⁰¹로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖는 것인 N-(아릴 C₁₋₆ 알킬)아미노, 아릴 모이어티가 R¹⁰¹로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖는 것인 아릴 C₁₋₆ 알콕시카르보닐, 모노-, 디- 또는 트리-할로젠, 아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노 또는 N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 모노-, 디- 또는 트리-할로젠, N-(C₁₋₆ 알킬)술폰아미드 또는 N-(아릴)술폰아미드에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕시, 또는 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지며 R¹⁰¹로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖는 5원 내지 7원 포화 또는 불포화 고리를 나타내고; 여기서 R¹⁰¹은 할로젠, 카르복시, 아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노, 아미노카르보닐, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노카르보닐, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노카르보닐, 피리딜, 시아노 또는 모노-, 디- 또는 트리-할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 및 시아노, 카르복시, 아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노, 아미노카르보닐, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노카르보닐, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노카르보닐 또는 모노-, 디- 또는 트리-할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕시를

나타내고;

R^2 는 히드록시, 할로젠, 니트로, 시아노, 아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(히드록시 C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(히드록시 C₁₋₆ 알킬)-N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, C₁₋₆ 아실옥시, 아미노 C₁₋₆ 아실옥시, C₂₋₆ 알케닐, 아릴, O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지며 히드록시, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 옥소, 아미노, 아미노 C₁₋₆ 알킬, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(C₁₋₆ 아실)아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)카르보닐아미노, 페닐, 페닐 C₁₋₆ 알킬, 카르복시, C₁₋₆ 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노카르보닐, 또는 N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노에 의해 임의로 치환된 5원 내지 7원 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 고리, -C(O)-R²⁰(여기서 R²⁰은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(C₁₋₆ 아실)아미노, 또는 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지며 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 옥소, 아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(C₁₋₆ 아실)아미노, 페닐 또는 벤질에 의해 임의로 치환된 5원 내지 7원 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 고리를 나타냄), R²¹에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 R²¹에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕시를 나타내고, 여기서 R²¹은 시아노, 모노-, 디- 또는 트리-할로젠, 히드록시, 아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(히드록시 C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(할로페닐 C₁₋₆ 알킬)아미노, 아미노 C₂₋₆ 알킬레닐, C₁₋₆ 알콕시, 히드록시 C₁₋₆ 알콕시, -C(O)-R²⁰¹, -NHC(O)-R²⁰¹, C₃₋₈ 시클로알킬, 이소인돌리노, 프탈이미딜, 2-옥소-1,3-옥사졸리디닐, 아릴, 또는 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지며 히드록시, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알콕시카르보닐, 히드록시 C₁₋₆ 알콕시, 옥소, 아미노, 아미노 C₁₋₆ 알킬, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(C₁₋₆ 아실)아미노 또는 벤질에 의해 임의로 치환된 5원 또는 6원 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 고리를 나타내고, 여기서 R²⁰¹은 히드록시, 아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(할로페닐 C₁₋₆ 알킬)아미노, C₁₋₆ 알킬, 아미노 C₁₋₆ 알킬, 아미노 C₂₋₆ 알킬레닐, C₁₋₆ 알콕시, O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지며 히드록시, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알콕시카르보닐, 히드록시 C₁₋₆ 알콕시, 옥소, 아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(C₁₋₆ 아실)아미노 또는 벤질에 의해 임의로 치환된 5원 또는 6원 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 고리를 나타내고;

R³은 수소, 할로젠, 아미노카르보닐, 또는 아릴 C₁₋₆ 알콕시 또는 모노-, 디- 또는 트리-할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬을 나타내고;

R⁴는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬을 나타내고;

R⁵는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬을 나타내고;

R⁶은 할로젠, 수소 또는 C₁₋₆ 알킬을 나타낸다.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 성분 A가, 2004년 4월 8일에 WO 04/029055 A1으로서 공개된 국제 특허 출원 PCT/EP2003/010377에서 47 내지 106페이지의 특정 화합물 예 1-1 내지 1-210, 107 내지 204페이지의 특정 화합물 예 2-1 내지 2-368, 205 내지 207페이지의 특정 화합물 예 3-1 내지 3-2, 및 208 내지 210페이지의 특정 화합물 예 4-1 내지 4-2로 이루어진 목록으로부터 선택되고, 임의로는 동시에, 공동으로, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되도록 사용하게 되어 있는 제약 제제의 형태인, 하나 이상의 제1항에 따른 화학식 A1의 2,3-디히드로 이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체인 조합물.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 성분 A가

실시예 1: N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드

실시예 2: N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드

실시예 3: N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-2,4-디메틸-1,3-티아졸-5-카르복스아미드

실시예 4: 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드

실시예 5: 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]이소니코틴아미드

실시예 6: 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복스아미드

실시예 7: 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-4-프로필피리미딘-5-카르복스아미드

실시예 8: N-{8-[2-(4-에틸모르폴린-2-일)에톡시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드

실시예 9: N-{8-[2-(디메틸아미노)에톡시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}피리미딘-5-카르복스아미드

실시예 10: N-(8-{3-[2-(히드록시메틸)모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드

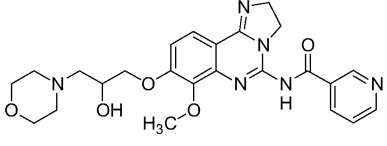
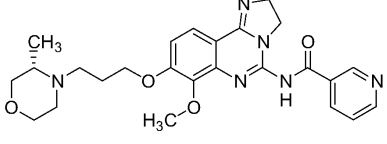
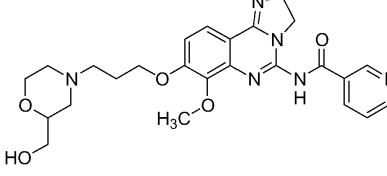
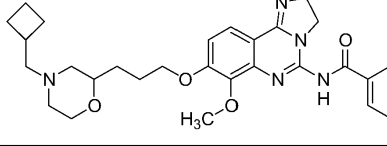
실시예 11: N-(8-{3-[2-(히드록시메틸)모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드

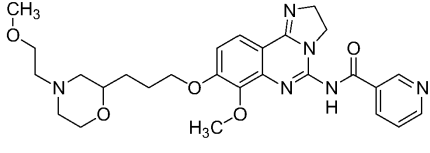
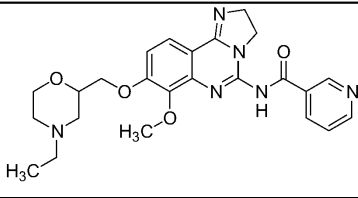
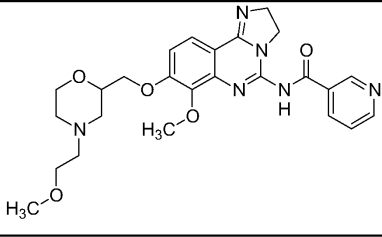
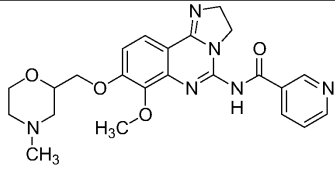
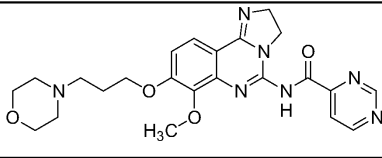
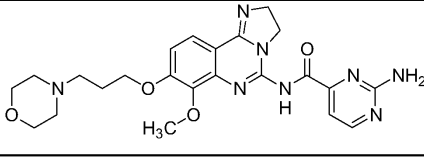
실시예 12: N-{8-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드 1-옥사이드

실시예 13: 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드

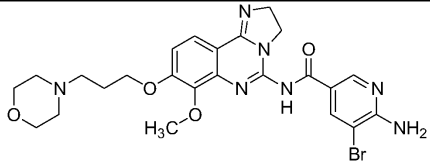
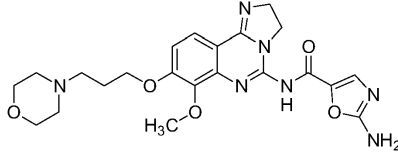
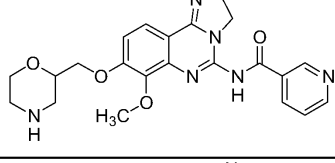
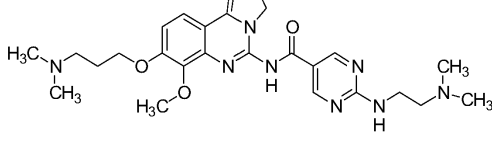
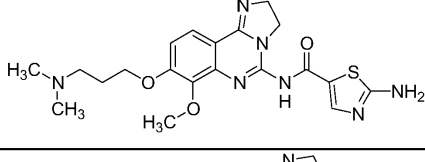
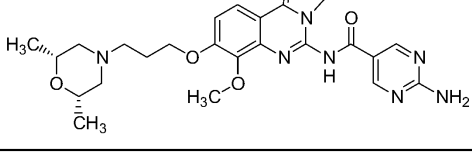
실시예 14: N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-6-(2-피롤리딘-1-일에틸)니코틴아미드

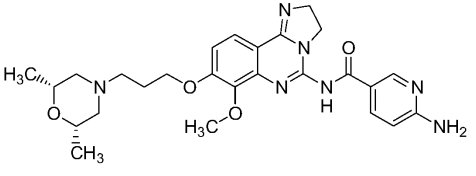
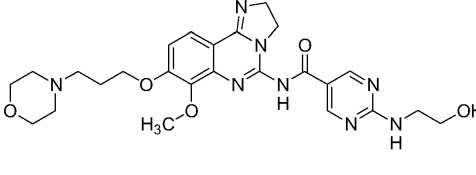
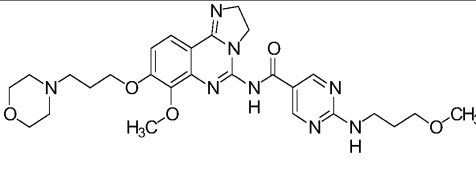
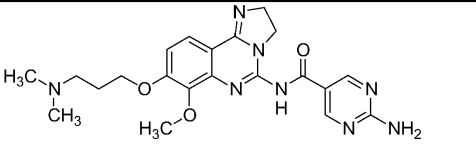
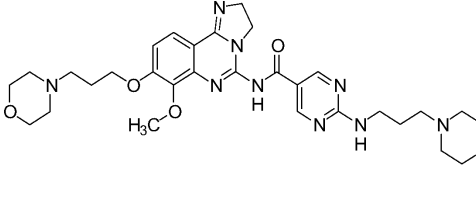
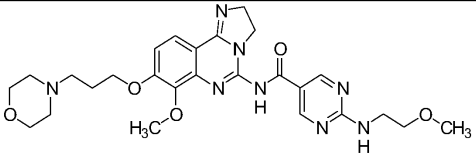
실시예 15: 6-(시클로펜틸아미노)-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드

실시예	구조
16	
17	
18	
19	

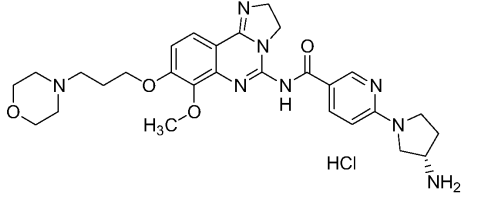
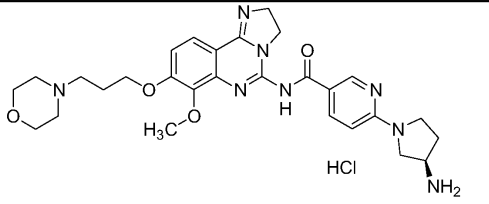
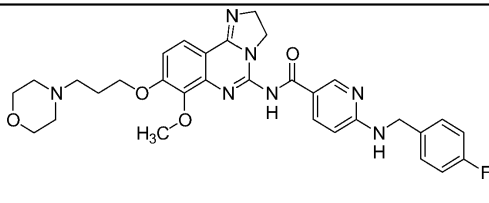
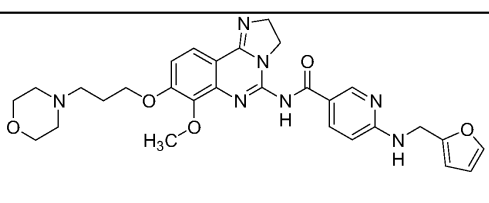
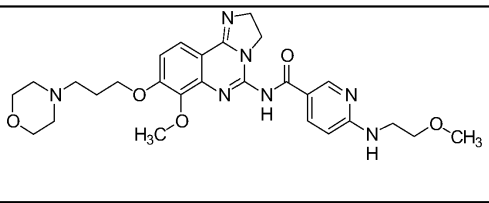
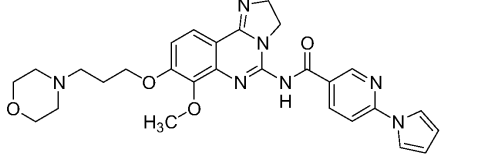
20	
21	
22	
23	
24	
25	

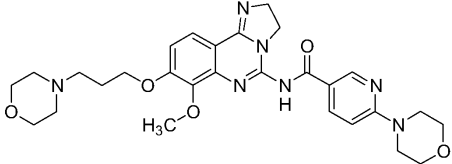
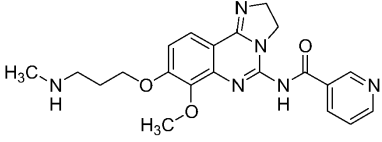
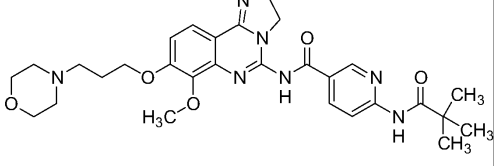
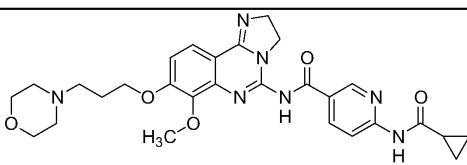
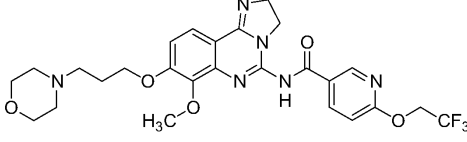
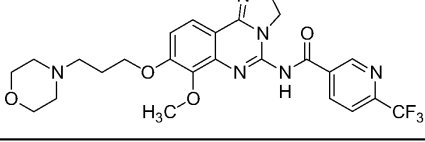
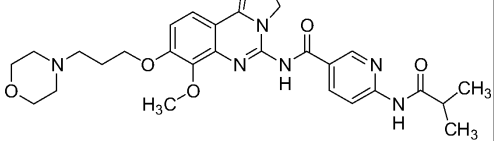
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	

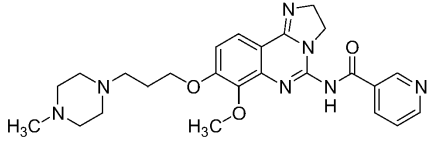
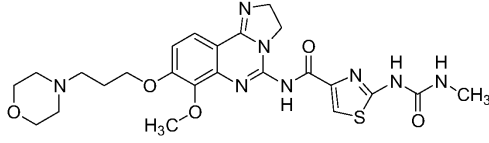
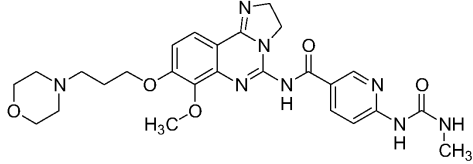
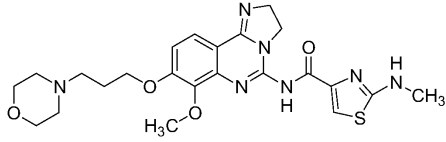
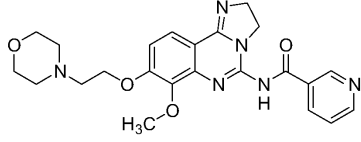
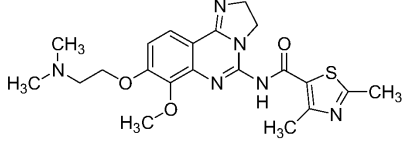
33	
34	
35	
36	
37	
38	

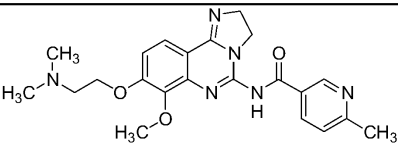
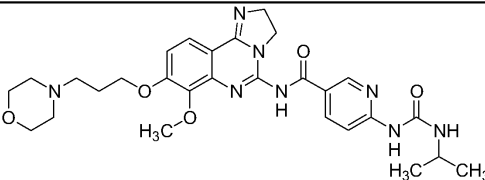
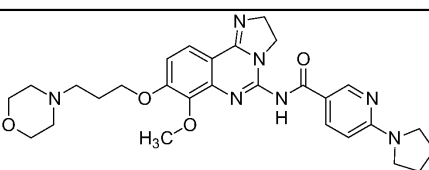
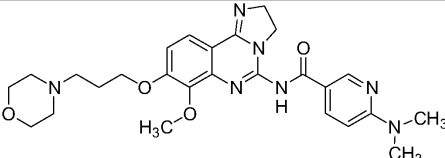
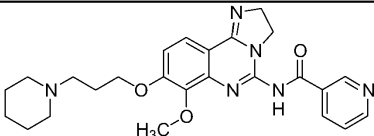
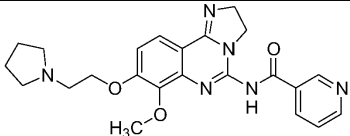
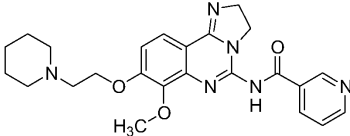
39	
40	
41	
42	
43	
44	

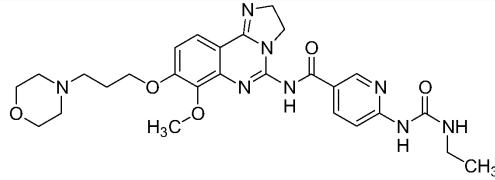
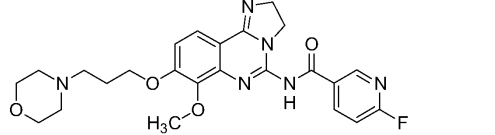
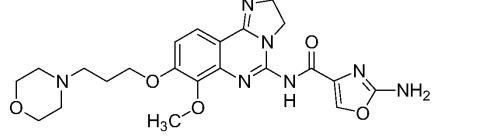
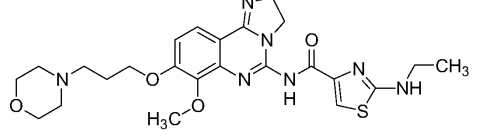
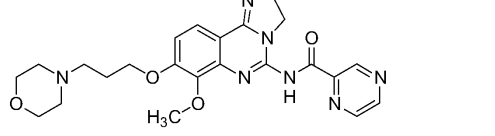
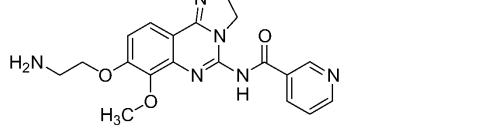
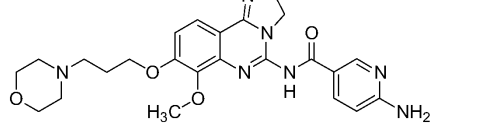
45	
46	
47	
48	
49	
50	

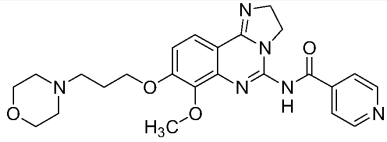
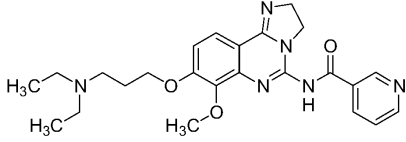
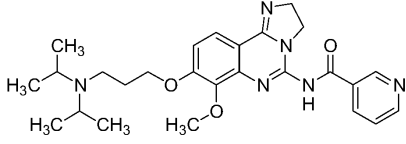
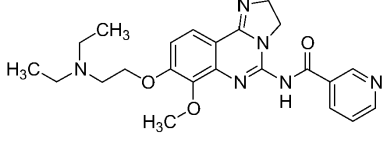
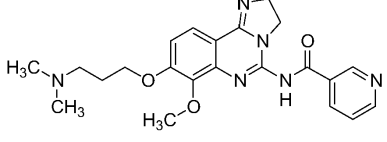
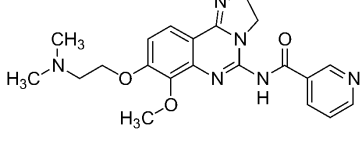
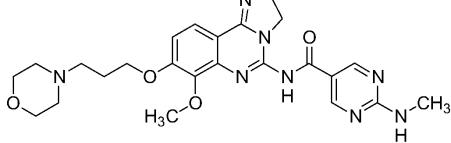
51	
52	
53	
54	
55	
56	

57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	

64	
65	
66	
67	
68	
69	

70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	

77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	

84	
85	
86	
87	
88	
89	
90	

91	
92	
93	
94	
95	
96	
97	

98	
99	
100	
101	
102	
103	

로 이루어진 목록으로부터 선택되고, 임의로는 동시에, 공동으로, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되도록 사용하게 되어 있는 제약 제제의 형태인, 하나 이상의 제2항에 따른 화학식 A2의 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체인 조합물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 성분 B가

실시예 1: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-메탄술폰아미드:

실시예 2: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)시클로프로판술폰아미드:

실시예 3: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)프로판-2-술폰아미드:

실시예 4: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)부탄-1-술폰아미드:

실시예 5: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-2,2,2-트리플루오로 에탄 술폰아미드:

실시예 6: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)부탄-2-술폰아미드:

실시예 7: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-N-메틸 시클로프로판 술폰아미드:

실시예 8: 1-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)메탄 술폰아미드:

실시예 9: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-2-메틸프로판-2-술폰아미드:

실시예 10: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)시클로펜탄술폰아미드:

실시예 11: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)시클로헥산술폰아미드:

실시예 12: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-1-메틸시클로프로판-1-술폰아미드:

실시예 13: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:

- 실시예 14: (S)-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:
- 실시예 15: (R)-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:
- 실시예 16: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-1-(2-히드록시에틸)시클로프로판-1-술폰아미드:
- 실시예 17: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-3-히드록시프로판-1-술폰아미드:
- 실시예 18: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-2-메틸-5-(트리플루오로메틸)푸란-3-술폰아미드:
- 실시예 19: N-(5-(N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)술폰아미드)-메틸티아졸-2-일)아세트아미드:
- 실시예 20: 5-(5-클로로-1,2,4-티아디아졸-3-일)-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)티오펜-2-술폰아미드:
- 실시예 21: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-3,5-디메틸이속사졸-4-술폰아미드:
- 실시예 22: 5-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-술폰아미드:
- 실시예 23: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-2,5-디메틸푸란-3-술폰아미드:
- 실시예 24: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-술폰아미드:
- 실시예 25: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-2,4-디메틸티아졸-5-술폰아미드:
- 실시예 26: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-1,2-디메틸-1H-이미다졸-4-술폰아미드:
- 실시예 27: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)티오펜-3-술폰아미드:
- 실시예 28: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)푸란-2-술폰아미드:
- 실시예 29: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-5-메틸티오펜-2-술폰아미드:
- 실시예 30: 5-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)티오펜-2-술폰아미드:
- 실시예 31: 5-브로모-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)티오펜-2-술폰아미드:
- 실시예 32: 4-브로모-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)티오펜-3-술폰아미드:
- 실시예 33: 4-브로모-5-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)티오펜-2-술폰아미드:
- 실시예 34: 3-브로모-5-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)티오펜-2-술폰아미드:
- 실시예 35: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-2,5-디메틸티오펜-3-술폰아미드:
- 실시예 36: 2,5-디클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)티오펜-3-술폰아미드:
- 실시예 37: 메틸 3-(N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)술폰아미드)티오펜-2-카르복실레이트:
- 실시예 38: 메틸 5-(N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)술폰아미드)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트:
- 실시예 39: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-5-메틸이속사졸-4-술폰아미드:

- 실시예 40: 3-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)프로판-1-술폰아미드:
- 실시예 41: N-(2-(4-클로로-2-플루오로페닐아미노)-3,4-디플루오로페닐)시클로프로판술폰아미드:
- 실시예 42: N-(3,4-디플루오로-2-(4-아이오도-2-메틸페닐아미노)페닐)시클로프로판술폰아미드:
- 실시예 43: N-(2-(4-tert-부틸-2-클로로페닐아미노)-3,4-디플루오로페닐)시클로프로판술폰아미드:
- 실시예 44: N-(2-(2,4-디클로로페닐아미노)-3,4-디플루오로페닐)시클로프로판술폰아미드:
- 실시예 45: 3-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-트리플루오로메틸)페닐아미노)페닐)프로판-1-술폰아미드:
- 실시예 46: N-(3,4-디플루오로-2-(2-클로로-4-트리플루오로메틸)페닐아미노)메탄술폰아미드:
- 실시예 47: 3-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-클로로-4-트리플루오로메틸)페닐아미노)페닐)프로판-1-술폰아미드:
- 실시예 48: 3-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-브로모-4-트리플루오로메틸)페닐아미노)페닐)프로판-1-술폰아미드:
- 실시예 49: 시클로프로판술폰산 (3,4,6-트리플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-페닐)-아미드:
- 실시예 50: N-(3,4-디플루오로-2-(4-플루오로-2-아이오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)시클로프로판 술폰아미드:
- 실시예 51: 메틸술폰산 (3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-6-메톡시-페닐)-아미드:
- 실시예 52: 1-(2,3-디히드록시프로필)-시클로프로판술폰산 [3,4,6-트리플루오로-2-(4-플루오로-2-아이오도-페닐아미노)-페닐]-아미드:
- 실시예 53: (S)-1-(2,3-디히드록시프로필)-N-(3,4,6-트리플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)시클로프로판-1-술폰아미드:
- 실시예 54: (R)-1-(2,3-디히드록시프로필)-N-(3,4,6-트리플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)시클로프로판-1-술폰아미드:
- 실시예 55: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:
- 실시예 56: (S)-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:
- 실시예 57: (R)-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:
- 실시예 58: 1-(2-히드록시에틸)-N-(3,4,6-트리플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)시클로프로판-1-술폰아미드:
- 실시예 59: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2-히드록시에틸)시클로프로판-1-술폰아미드:
- 실시예 60: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:
- 실시예 61: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)시클로부탄 술폰아미드:
- 실시예 62: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-6-메틸페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:
- 실시예 63: 1-(2,3-디히드록시프로필)-N-(6-에틸-3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)시클로프로판-1-술폰아미드:
- 실시예 64: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-6-(2-메톡시에톡시)페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:

실시예 65: 2,4-디플루오로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)벤젠 술폰아미드:

실시예 66: 2-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-4-(트리플루오로메틸)벤젠 술폰아미드:

실시예 67: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-2-(트리플루오로메톡시)벤젠 술폰아미드:

실시예 68: 4-(N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)술폰모일)벤조산:

실시예 69: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)벤젠술폰아미드:

실시예 70: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-2-플루오로벤젠 술폰아미드:

실시예 71: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-메틸페닐아미노)페닐)시클로프로판술폰아미드

로 이루어진 목록으로부터 선택되고, 임의로는 동시에, 공동으로, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되도록 사용하게 되어 있는 제약 제제의 형태인, 하나 이상의 제1항에 따른 화학식 B의 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체인 조합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 성분 A가 (S)-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드인 조합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 성분 B가 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드인 조합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 성분 A가 (S)-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드이고, 상기 성분 B가 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드인 조합물.

청구항 9

암, 특히 폐암, 특히 비-소세포 폐 암종, 결장직장암, 흑색종, 췌장암, 간세포 암종 또는 유방암의 치료 또는 예방을 위한 의학의 제조를 위한, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 조합물의 용도.

청구항 10

치료 유효량의 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 조합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 암, 특히 폐암, 특히 비-소세포 폐 암종, 결장직장암, 흑색종, 췌장암, 간세포 암종 또는 유방암의 치료 또는 예방 방법.

청구항 11

성분 A: 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화학식 A1 또는 A2의 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체;

성분 B: 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화학식 B의 N-(2-아릴아미노) 아릴 술폰아미드 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및, 임의로,

성분 C: 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 추가의 제약 작용제

의 조합물을 포함하고, 여기서 임의로 상기 성분 A 및 B 둘다 또는 그 중 하나가 동시에, 공동으로, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되도록 사용하게 되어 있는 제약 제제의 형태로 존재하는 것인 키트.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 성분 A가 (S)-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드이고, 상기 성분 B가 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드인 키트.

명세서

기술분야

- [0001] 본 발명은
- [0002] - 성분 A: 하나 이상의 화학식 A1 또는 A2의 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체;
- [0003] 성분 B: 하나 이상의 화학식 B의 N-(2-아릴아미노) 아릴 술폰아미드 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및, 임의로,
- [0004] 성분 C: 하나 이상의 추가의 제약 작용제
- [0005] 의 조합물;
- [0006] - 성분 A: 하나 이상의 화학식 A1 또는 A2의 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체;
- [0007] 성분 B: N-[3-클로로-4-[(3-플루오로페닐)메톡시]페닐]-6-[5-[(2-메틸-술폰에틸아미노)메틸]-2-푸릴]퀴나졸린-4-아민(이후에는 라파티닙(Lapatinib)으로 지칭됨); 및, 임의로,
- [0008] 성분 C: 하나 이상의 추가의 제약 작용제
- [0009] 의 조합물; 및
- [0010] - 성분 A: 하나 이상의 화학식 A1 또는 A2의 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체;
- [0011] 성분 B: 5 β ,20-에폭시-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -헥사히드록시탁스-11-엔-9-온 4,10-디아세테이트 2-벤조에이트 13-에스테르와 (2R,3S)-N-벤조일-3-페닐이소세린(이후에 파클리탁셀(paclitaxel)로 지칭됨); 및, 임의로,
- [0012] 성분 C: 하나 이상의 추가의 제약 작용제
- [0013] 의 조합물(여기서 임의로 상기에서 언급된 임의의 조합물 내의 성분 A와 성분 B중 하나 또는 둘다는 동시에, 공동으로, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되도록 사용하게 되어 있는 제약 제제의 형태임)에 관한 것이다. 성분들은 서로 독립적으로 경구, 정맥내, 국소적, 국부 장작, 복강내 또는 비강 경로로 투여될 수 있다.
- [0014] 본 발명의 또 다른 측면은 암, 특히 폐암, 특히 비-소세포 폐 암종("NSCLC"라고 약칭되고 이후에 그렇게 지칭됨), 결장직장암("CRC"라고 약칭되고 이후에 그렇게 지칭됨), 흑색종, 췌장암, 간세포 암종, 췌장암, 간세포 암종 또는 유방암의 치료 또는 예방을 위한 의학의 제조를 위한, 상기에서 기술된 바와 같은 그러한 조합물의 용도에 관한 것이다.
- [0015] 또한, 본 발명은
- [0016] - 성분 A: 하나 이상의 화학식 A1 또는 A2의 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체;
- [0017] 성분 B: 하나 이상의 화학식 B의 N-(2-아릴아미노) 아릴 술폰아미드 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및, 임의로,
- [0018] 성분 C: 하나 이상의 추가의 제약 작용제
- [0019] 의 조합물; 또는
- [0020] - 성분 A: 하나 이상의 화학식 A1 또는 A2의 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체;

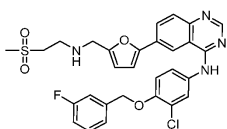
- [0021] 성분 B: 라파티닙; 및, 임의로,
- [0022] 성분 C: 하나 이상의 추가의 제약 작용제
- [0023] 의 조합물; 또는
- [0024] - 성분 A: 하나 이상의 화학식 A1 또는 A2의 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체;
- [0025] 성분 B: 파클리탁셀; 및, 임의로,
- [0026] 성분 C: 하나 이상의 추가의 제약 작용제
- [0027] 의 조합물(여기서 임의로 상기에서 언급된 임의의 조합물 내의 상기 성분 A와 성분 B 중 하나 또는 둘다는 동시에, 공동으로, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되도록 사용하게 되어 있는 제약 제제의 형태임)을 포함하는 키트에 관한 것이다. 성분들은 서로 독립적으로 경구, 정맥내, 국소적, 국부 장착, 복강내 또는 비강 경로로 투여될 수 있다.

배경 기술

- [0028] PI3K 억제제와 MEK 억제제의 조합물:
- [0029] 단백질 키나제, 예컨대 상피성장인자 수용체(EGFR) 및 하류 신호전달(downstream signalling) 키나제(PI3K 및 MAPK 경로)의 제어되지 않는 활성화는 인간 암과 연관되어 있다. 비록 이러한 활성화된 키나제의 억제제는 개개인에 있어서는 치료학적 이점을 갖는 것으로 밝혀졌지만, 몇몇 환자들은 이러한 약물에 대해 내인성 또는 획득 내성을 나타냈다. 따라서 신규한 작용제 또는 신규한 조합 요법을 개발한다는 것은 이러한 내인성 및 획득 약물 내성을 극복하려는 오랜 세월 동안의 염원을 명백하게 보여준다.
- [0030] CRC 및 NSCLC의 분자 병인론에 대한 근래의 통찰은, 상피성장인자 수용체(EGFR) 및 혈관 내피 성장 인자(VEGF)에 대한 키나제 억제제 및 모노클로날 항체(mAb)를 포함하는 특정한 표적-지향(target-directed) 요법을 야기하였다. KRAS 및 BRAF 유전자의 돌연변이의 활성화는 중앙 형성에서 유전자적인 사건이며, 이러한 돌연변이는 항-EGFR 약물에 대한 반응을 결정하는데 있어서 음성 예측 인자로서 연루된다. 추가의 데이터는, 기타 EGFR 하류 분자, 예컨대 PI3K/PTEN/AKT도 EGFR 항체 내성의 메커니즘을 고려할 때 중요하다는 것을 암시한다.

발명의 내용

- [0031] 예상외로, 이는 본 발명의 근간을 나타내며,
- [0032] - 성분 A: 본원에서 기술되고 정의된 바와 같은, 화학식 A1 또는 A2의 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체와,
- [0033] - 성분 B: 즉,
- [0034] - 본원에서 기술되고 정의된 바와 같은, 화학식 B의 N-(2-아릴아미노) 아릴 술폰아미드 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 또는
- [0035] - N-[3-클로로-4-[(3-플루오로페닐)메톡시]페닐]-6-[5-[(2-메틸-술폰에틸아미노)메틸]-2-푸릴]퀴나졸린-4-아민:



- [0036]
- [0037] (이것은 본원에서 라파티닙으로 지칭됨); 또는
- [0038] - 5 β , 20-에폭시-1,2 α , 4,7 β , 10 β , 13 α -헥사히드록시타크스-11-엔-9-온 4,10-디아세테이트 2-벤조에이트 13-에스테르와 (2R,3S)-N-벤조일-3-페닐이소세린(이것은 이후에 파클리탁셀로 지칭됨)
- [0039] 의 조합물이 CRC, NSCLC, 췌장암, 간세포 암종 및 유방암의 치료에 대해 평가될 때, 각각의 단독요법에 비해, 이러한 조합물을 사용할 때, 상승작용적으로 증가된 항-종양 활성이 나타났으며, 이는 PI3K 억제제-MEK 억제제,

PI3K 억제제-라파티닙 또는 PI3K 억제제-파클리탁셀을 사용하는 임상적 조합 요법에 대한 근본적인 이론적 해석을 제공한다.

[0040] 동일한 메카니즘 및 이론적 해석이, RTK, RAS/RAF/MEK 및 PI3K/PTEN/AKT 경로 분자에서의 유전자적 변형을 갖거나, 기타 메카니즘을 통한 RTK, RAS/RAF/MEK 및 PI3K/PTEN/AKT 경로 분자에서의 활성화를 갖는 기타 암 적응증에도 적용될 수 있다.

[0041] 출원인이 알고 있는 바로는,

[0042] 성분 A: 하나 이상의 화학식 A1 또는 A2의 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체;

[0043] 성분 B: 하나 이상의 화학식 B의 N-(2-아릴아미노) 아릴 술폰아미드 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및, 임의로,

[0044] 성분 C: 하나 이상의 추가의 제약 작용제

[0045] 의 조합물; 또는

[0046] 성분 A: 하나 이상의 화학식 A1 또는 A2의 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체;

[0047] 성분 B: 라파티닙; 및, 임의로,

[0048] 성분 C: 하나 이상의 추가의 제약 작용제

[0049] 의 조합물; 또는

[0050] 성분 A: 하나 이상의 화학식 A1 또는 A2의 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체;

[0051] 성분 B: 파클리탁셀; 및, 임의로,

[0052] 성분 C: 하나 이상의 추가의 제약 작용제

[0053] 의 조합물(여기서 임의로 상기에서 언급된 임의의 조합물 내의 상기 성분 A와 성분 B 중 하나 또는 둘다는 동시에, 공동으로, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되도록 사용하게 되어 있는 제약 제제의 형태임)이 암, 특히 NSCLC, CRC, 흑색종, 췌장암, 간세포 암종 또는 유방암의 치료 또는 예방에 있어서 효과적일 것이라는 어떤 일반적 또는 특정한 개시 또는 암시가 종래 기술에서는 공지되어 있지 않다.

[0054] 본 발명에서 기술된 시험 화합물의 작용을 근간으로 하여, 본원에서 기술되고 정의된 바와 같은 본 발명의 조합물은 암, 특히 NSCLC, CRC, 흑색종, 췌장암, 간세포 암종 또는 유방암의 치료에 있어서 유의한 효과를 보여준다.

[0055] 따라서, 첫 번째 측면에 따라, 본 발명은

[0056] 성분 A: 하나 이상의 화학식 A1 또는 A2의 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체;

[0057] 성분 B: 하나 이상의 화학식 B의 N-(2-아릴아미노) 아릴 술폰아미드 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및, 임의로,

[0058] 성분 C: 하나 이상의 추가의 제약 작용제

[0059] 의 조합물;

[0060] 성분 A: 하나 이상의 화학식 A1 또는 A2의 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체;

[0061] 성분 B: 라파티닙; 및, 임의로,

[0062] 성분 C: 하나 이상의 추가의 제약 작용제

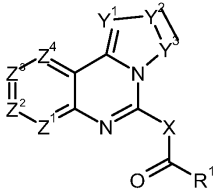
[0063] 의 조합물; 및

- [0064] 성분 A: 하나 이상의 화학식 A1 또는 A2의 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체;
- [0065] 성분 B: 파클리탁셀; 및, 임의로,
- [0066] 성분 C: 하나 이상의 추가의 제약 작용제
- [0067] 의 조합물(여기서 임의로 상기에서 언급된 임의의 조합물 내의 상기 성분 A와 성분 B 중 하나 또는 둘다는 동시에, 공동으로, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되도록 사용하게 되어 있는 제약 제제의 형태임)에 관한 것이다. 성분들은 서로 독립적으로 경구, 정맥내, 국소적, 국부 장착, 복강내 또는 비강 경로로 투여될 수 있다.
- [0068] 두 번째 측면에 따라, 본 발명은 암, 특히 NSCLC, CRC, 흑색종, 췌장암, 간세포 암종 또는 유방암의 치료 또는 예방을 위한 의학의 제조를 위한, 상기에서 기술된 바와 같은 임의의 이러한 조합물의 용도에 관한 것이다.
- [0069] 또한, 세 번째 측면에 따라, 본 발명은
- [0070] 성분 A: 하나 이상의 화학식 A1 또는 A2의 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체;
- [0071] 성분 B: 하나 이상의 화학식 B의 N-(2-아릴아미노) 아릴 술폰아미드 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및, 임의로,
- [0072] 성분 C: 하나 이상의 추가의 제약 작용제
- [0073] 의 조합물; 또는
- [0074] 성분 A: 하나 이상의 화학식 A1 또는 A2의 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체;
- [0075] 성분 B: 라파티닙; 및, 임의로,
- [0076] 성분 C: 하나 이상의 추가의 제약 작용제
- [0077] 의 조합물; 또는
- [0078] 성분 A: 하나 이상의 화학식 A1 또는 A2의 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체;
- [0079] 성분 B: 파클리탁셀; 및, 임의로,
- [0080] 성분 C: 하나 이상의 추가의 제약 작용제
- [0081] 의 조합물(여기서 임의로 상기에서 언급된 임의의 조합물 내의 성분 A와 성분 B 중 하나 또는 둘다는 동시에, 공동으로, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되도록 사용하게 되어 있는 제약 제제의 형태임)을 포함하는 키트에 관한 것이다. 성분들은 서로 독립적으로 경구, 정맥내, 국소적, 국부 장착, 복강내 또는 비강 경로로 투여될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0082] 상기에서 언급된 본 발명의 측면의 한 실시양태에 따라, 상기 조합물은 하나 이상의 화학식 A1의 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체인 성분 A의 조합물이며, 이 화합물은, 그 전문이 본원에 참고로 포함된, 2004년 4월 8일에 WO 04/029055 A1으로서 공개된 국제 특허 출원 PCT/EP2003/010377에서 화학식 I, I-a 및 I-b의 화합물로서 공개되어 있다.

[0083] <화학식 A1>



[0084]

[0085] 상기 식에서,

[0086] X는 CR⁵R⁶ 또는 NH를 나타내고;

[0087] Y¹은 CR³ 또는 N을 나타내고;

[0088] Y²—Y³ 사이의 화학 결합은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고,

[0089] 단 Y²—Y³ 이 이중 결합을 나타낼 때,

[0090] Y² 및 Y³은 독립적으로 CR⁴ 또는 N을 나타내고,

[0091] Y²—Y³ 이 단일 결합을 나타낼 때, Y² 및 Y³은 독립적으로 CR³R⁴ 또는 NR⁴를 나타내고;

[0092] Z¹, Z², Z³ 및 Z⁴는 독립적으로 CH, CR² 또는 N을 나타내고;

[0093] R¹은 R¹¹로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖는 아릴; R¹¹로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖는 C₃₋₈ 시클로알킬; 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆ 알콕시아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시 또는 하나 이상의 할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬; 카르복시, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆ 알콕시아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시 또는 하나 이상의 할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕시; 또는 포화 또는 불포화되고 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고 R¹¹로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖는, 3원 내지 15원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 고리를 나타내고; 여기서, R¹¹은 할로젠, 니트로, 히드록시, 시아노, 카르복시, 아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(히드록시 C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(C₁₋₆ 아실)아미노, N-(포르밀)-N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(C₁₋₆ 알칸술포닐)아미노, N-(카르복시 C₁₋₆ 알킬)-N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(C₁₋₆ 알콕시카르보닐)아미노, N-[N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노 메틸렌]아미노, N-[N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노 (C₁₋₆ 알킬)메틸렌]아미노, N-[N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노 C₂₋₆ 알케닐]아미노, 아미노-카르보닐, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노카르보닐, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노카르보닐, C₃₋₈ 시클로알킬, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알칸술포닐, 술폰모일, C₁₋₆ 알콕시카르보닐, 아릴 모이어티가 R¹⁰¹로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖는 것인 N-아릴아미노, 아릴 모이어티가 R¹⁰¹로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖는 것인 N-(아릴 C₁₋₆ 알킬)아미노, 아릴 모이어티가 R¹⁰¹로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖는 것인 아릴 C₁₋₆ 알콕시카르보닐, 모노-, 디- 또는 트리-할로젠, 아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노 또는 N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 모노-, 디- 또는 트리-할로젠, N-(C₁₋₆ 알킬)술폰아미드 또는 N-(아릴)술폰아미드에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕시, 또는 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지며 R¹⁰¹로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖는 5원 내지 7원 포화 또는 불포화 고리를 나타내고; 여기서 R¹⁰¹은 할로젠, 카르복시, 아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노, 아미노카르보닐, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노카르보닐, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노카르보닐, 피리딜, 시아노 또는 모노-, 디- 또는 트리-할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 또는 시아노, 카르복시, 아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노, 아미노카르보닐, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노카

르보닐, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노카르보닐 또는 모노-, 디- 또는 트리-할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕시를 나타내고;

[0094] R²는 히드록시, 할로젠, 니트로, 시아노, 아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(히드록시 C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(히드록시 C₁₋₆ 알킬)-N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, C₁₋₆ 아실옥시, 아미노 C₁₋₆ 아실옥시, C₂₋₆ 알케닐, 아릴, O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지며 히드록시, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 옥소, 아미노, 아미노 C₁₋₆ 알킬, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(C₁₋₆ 아실)아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)카르보닐아미노, 페닐, 페닐 C₁₋₆ 알킬, 카르복시, C₁₋₆ 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노카르보닐, 또는 N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노에 의해 임의로 치환된 5원 내지 7원 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 고리, -C(O)-R²⁰(여기서 R²⁰은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(C₁₋₆ 아실)아미노, 또는 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지며 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 옥소, 아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(C₁₋₆ 아실)아미노, 페닐 또는 벤질에 의해 임의로 치환된 5원 내지 7원 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 고리를 나타냄), R²¹에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 R²¹에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕시를 나타내고, 여기서 R²¹은 시아노, 모노-, 디- 또는 트리-할로젠, 히드록시, 아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(히드록시 C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(할로페닐 C₁₋₆ 알킬)아미노, 아미노 C₂₋₆ 알킬레닐, C₁₋₆ 알콕시, 히드록시 C₁₋₆ 알콕시, -C(O)-R²⁰¹, -NHC(O)-R²⁰¹, C₃₋₈ 시클로알킬, 이소인돌리노, 프탈이미딜, 2-옥소-1,3-옥사졸리디닐, 아릴, 또는 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지며 히드록시, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알콕시카르보닐, 히드록시 C₁₋₆ 알콕시, 옥소, 아미노, 아미노 C₁₋₆ 알킬, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(C₁₋₆ 아실)아미노 또는 벤질에 의해 임의로 치환된 5원 또는 6원 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 고리를 나타내고, 여기서 R²⁰¹은 히드록시, 아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(할로페닐 C₁₋₆ 알킬)아미노, C₁₋₆ 알킬, 아미노 C₁₋₆ 알킬, 아미노 C₂₋₆ 알킬레닐, C₁₋₆ 알콕시, O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지며 히드록시, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알콕시카르보닐, 히드록시 C₁₋₆ 알콕시, 옥소, 아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(C₁₋₆ 아실)아미노 또는 벤질에 의해 임의로 치환된 5원 또는 6원 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 고리를 나타내고;

[0095] R³은 수소, 할로젠, 아미노카르보닐, 또는 아릴 C₁₋₆ 알콕시 또는 모노-, 디- 또는 트리-할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬을 나타내고;

[0096] R⁴는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬을 나타내고;

[0097] R⁵는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬을 나타내고;

[0098] R⁶은 할로젠, 수소 또는 C₁₋₆ 알킬을 나타낸다. WO 04/029055에서, 상기 화학식 I, I-a 및 I-b의 화합물은 6페이지 이하에 기술되어 있는데, 이것들은 상기 문헌에 26페이지 이하에 수록된 방법에 따라 합성될 수 있고, 상기 문헌에, 47 내지 106페이지의 특정 화합물 예 1-1 내지 1-210, 107 내지 204페이지의 특정 화합물 예 2-1 내지 2-368, 205 내지 207페이지의 특정 화합물 예 3-1 내지 3-2, 및 208 내지 210페이지의 특정 화합물 예 4-1 내지 4-2로서 예시되어 있다.

[0099] 상기 성분 A는 동시에, 공동으로, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되도록 사용하게 되어 있는 제약 제제의 형태일 수 있다. 성분들은 서로 독립적으로 경구, 정맥내, 국소적, 국부 장착, 복강내 또는 비강 경로로 투여될 수 있다.

[0100] 상기에서 언급된 본 발명의 측면의 또 다른 실시양태에 따라, 상기 조합물은, 그 전문이 본원에 참고로 포함된,

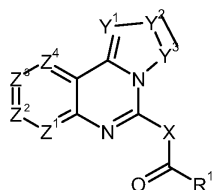
2004년 4월 8일에 WO 04/029055 A1으로서 공개된 국제 특허 출원 PCT/EP2003/010377에, 47 내지 106페이지의 특정 화합물 예 1-1 내지 1-210, 107 내지 204페이지의 특정 화합물 예 2-1 내지 2-368, 205 내지 207페이지의 특정 화합물 예 3-1 내지 3-2, 및 208 내지 210페이지의 특정 화합물 예 4-1 내지 4-2로 이루어진 목록으로부터 선택된, 상기의, 하나 이상의 화학식 A1의 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체인 성분 A의 조합물이다.

[0101] 상기 성분 A는 동시에, 공동으로, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되도록 사용하게 되어 있는 제약 제제의 형태일 수 있다. 성분들은 서로 독립적으로 경구, 정맥내, 국소적, 국부 장작, 복강내 또는 비강 경로로 투여될 수 있다.

[0102] 상기에서 언급된 바와 같이, 상기 특정 화합물 예는 WO 04/029055 A1에 26페이지 이하에 수록된 방법에 따라 합성될 수 있다.

[0103] 상기에서 언급된 본 발명의 측면의 또 다른 실시양태에 따라, 상기 조합물은 하나 이상의 화학식 A2의 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체인 성분 A의 조합물이며, 이 화합물은, 그 전문이 본원에 참고로 포함된, 2008년 6월 12일에 WO 2008/070150 A1으로서 공개된 국제 특허 출원 PCT/US2007/024985에서 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 및 Ie의 화합물로서 공개되어 있다.

[0104] <화학식 A2>



[0105]

[0106] 상기 식에서,

[0107] X는 CR⁵R⁶ 또는 NH를 나타내고;

[0108] Y¹은 CR³ 또는 N을 나타내고;

[0109] Y²—Y³ 사이의 화학 결합은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고,

[0110] 단 Y²—Y³ 이 이중 결합을 나타낼 때, Y² 및 Y³은 독립적으로 CR⁴ 또는 N을 나타내고, Y²—Y³이 단일 결합을 나타낼 때, Y² 및 Y³은 독립적으로 CR³R⁴ 또는 NR⁴를 나타내고;

[0111] Z¹, Z², Z³ 및 Z⁴는 독립적으로 CH, CR² 또는 N을 나타내고;

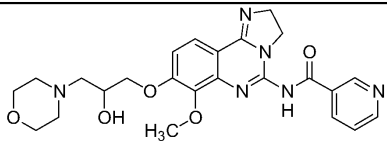
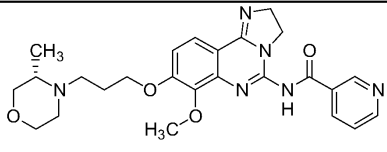
[0112] R¹은 R¹¹로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖는 아릴, R¹¹로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖는 C₃₋₈ 시클로알킬; 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆ 알콕시아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시 또는 하나 이상의 할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬; 카르복시, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆ 알콕시아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시 또는 하나 이상의 할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕시; 또는 포화 또는 불포화되고 임의로 R¹¹으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖고 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는, 3원 내지 15원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 고리를 나타내고; 여기서, R¹¹은 할로젠, 니트로, 히드록시, 시아노, 카르복시, 아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(히드록시 C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(C₁₋₆ 아실)아미노, N-(포르밀)-N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(C₁₋₆ 알칸술포닐)아미노, N-(카르복시 C₁₋₆ 알킬)-N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N-(C₁₋₆ 알콕시카르보닐)아미노, N-[N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노 메틸렌]아미노, N-[N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노 (C₁₋₆ 알킬)메틸렌]아미노, N-[N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노 C₂₋₆ 알케닐]아미노, 아미노카르보닐, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노카르보닐, N,N-디(C₁₋₆ 알킬)아미노카르보닐, C₃₋₈ 시클로알킬, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알칸술포

닐, 술과모일, C_{1-6} 알콕시카르보닐, 아릴 모이어티가 R^{101} 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖는 것인 N-아릴아미노, 아릴 모이어티가 R^{101} 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖는 것인 N-(아릴 C_{1-6} 알킬)아미노, 아릴 모이어티가 R^{101} 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖는 것인 아릴 C_{1-6} 알콕시카르보닐, 모노-, 디- 또는 트리-할로젠, 아미노, N-(C_{1-6} 알킬)아미노 또는 N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 모노-, 디- 또는 트리-할로젠, N-(C_{1-6} 알킬)술폰아미드 또는 N-(아릴)술폰아미드에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, 또는 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지며 R^{101} 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖는 5원 내지 7원 포화 또는 불포화 고리를 나타내고; 여기서 R^{101} 은 할로젠, 카르복시, 아미노, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노, 아미노카르보닐, N-(C_{1-6} 알킬)아미노카르보닐, N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노카르보닐, 피리딜, 시아노 또는 모노-, 디- 또는 트리-할로젠에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 및 시아노, 카르복시, 아미노, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노, 아미노카르보닐, N-(C_{1-6} 알킬)아미노카르보닐, N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노카르보닐 또는 모노-, 디- 또는 트리-할로젠에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시를 나타내고;

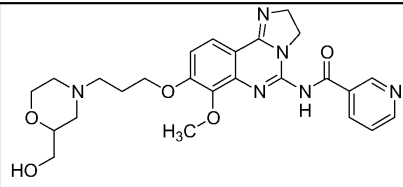
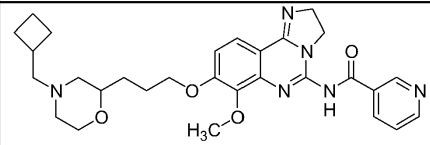
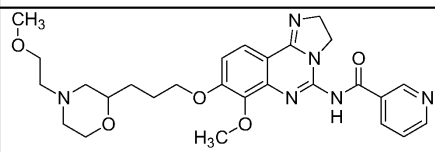
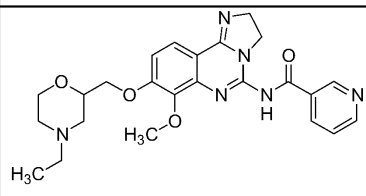
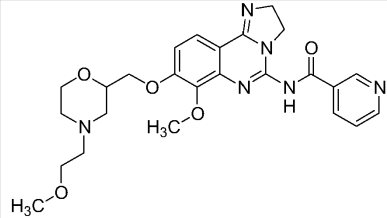
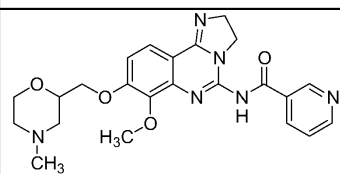
[0113] R^2 는 히드록시, 할로젠, 니트로, 시아노, 아미노, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노, N-(히드록시 C_{1-6} 알킬)아미노, N-(히드록시 C_{1-6} 알킬)-N-(C_{1-6} 알킬)아미노, C_{1-6} 아실옥시, 아미노 C_{1-6} 아실옥시, C_{2-6} 알케닐, 아릴, O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지며 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 옥소, 아미노, 아미노 C_{1-6} 알킬, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노, N-(C_{1-6} 아실)아미노, N-(C_{1-6} 알킬)카르보닐아미노, 페닐, 페닐 C_{1-6} 알킬, 카르복시, C_{1-6} 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, N-(C_{1-6} 알킬)아미노카르보닐, 또는 N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노에 의해 임의로 치환된 5원 내지 7원 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 고리, $-C(O)-R^{20}$ (여기서 R^{20} 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 아미노, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노, N-(C_{1-6} 아실)아미노, 또는 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지며 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 옥소, 아미노, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노, N-(C_{1-6} 아실)아미노, 페닐 또는 벤질에 의해 임의로 치환된 5원 내지 7원 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 고리를 나타냄), R^{21} 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 R^{21} 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시를 나타내고, 여기서 R^{21} 은 시아노, 모노-, 디- 또는 트리-할로젠, 히드록시, 아미노, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노, N-(히드록시 C_{1-6} 알킬)아미노, N-(할로페닐 C_{1-6} 알킬)아미노, 아미노 C_{2-6} 알킬레닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시 C_{1-6} 알콕시, $-C(O)-R^{201}$, $-NHC(O)-R^{201}$, C_{3-8} 시클로알킬, 이소인돌리노, 프탈이미딜, 2-옥소-1,3-옥사졸리디닐, 아릴, 또는 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지며 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시카르보닐, 히드록시 C_{1-6} 알콕시, 옥소, 아미노, 아미노 C_{1-6} 알킬, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노, N-(C_{1-6} 아실)아미노 또는 벤질에 의해 임의로 치환된 5원 또는 6원 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 고리를 나타내고, 여기서 R^{201} 은 히드록시, 아미노, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노, N-(할로페닐 C_{1-6} 알킬)아미노, C_{1-6} 알킬, 아미노 C_{1-6} 알킬, 아미노 C_{2-6} 알킬레닐, C_{1-6} 알콕시, O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지며 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시카르보닐, 히드록시 C_{1-6} 알콕시, 옥소, 아미노, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노, N-(C_{1-6} 아실)아미노 또는 벤질에 의해 임의로 치환된 5원 또는 6원 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 고리를 나타내고;

[0114] R^3 은 수소, 할로젠, 아미노카르보닐, 또는 아릴 C_{1-6} 알콕시 또는 모노-, 디- 또는 트리-할로젠에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

- [0115] R^4 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내고;
- [0116] R^5 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내고;
- [0117] R^6 은 할로젠, 수소 또는 C_{1-6} 알킬을 나타낸다. WO 2008/070150에서, 상기 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 및 Ie의 화합물은 9페이지 이하에 기술되어 있는데, 이것들은 상기 문헌에 42페이지 이하에 수록된 방법에 따라 합성될 수 있고, 상기 문헌에 65 내지 101페이지의 특정 화합물 예 1 내지 103으로서 예시되어 있다. 특정 상기 화합물에 대한 생물학적 시험 데이터가 상기 문헌에 101 내지 107페이지에 수록되어 있다.
- [0118] 상기 성분 A는 동시에, 공동으로, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되도록 사용하게 되어 있는 제약 제제의 형태일 수 있다. 성분들은 서로 독립적으로 경구, 정맥내, 국소적, 국부 장착, 복강내 또는 비강 경로로 투여될 수 있다.
- [0119] 상기에서 언급된 본 발명의 측면의 또 다른 실시양태에 따라, 상기 조합물은,
- [0120] 실시예 1: N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드
- [0121] 실시예 2: N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드
- [0122] 실시예 3: N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-2,4-디메틸-1,3-티아졸-5-카르복스아미드
- [0123] 실시예 4: 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드
- [0124] 실시예 5: 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]이소니코틴아미드
- [0125] 실시예 6: 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복스아미드
- [0126] 실시예 7: 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-4-프로필피리미딘-5-카르복스아미드
- [0127] 실시예 8: N-{8-[2-(4-에틸모르폴린-2-일)에톡시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드
- [0128] 실시예 9: N-{8-[2-(디메틸아미노)에톡시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}피리미딘-5-카르복스아미드
- [0129] 실시예 10: N-(8-{3-[2-(히드록시메틸)모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드
- [0130] 실시예 11: N-(8-{3-[2-(히드록시메틸)모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드
- [0131] 실시예 12: N-{8-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드 1-옥시드
- [0132] 실시예 13: 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드
- [0133] 실시예 14: N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-6-(2-피롤리딘-1-일)에틸)니코틴아미드
- [0134] 실시예 15: 6-(시클로펜틸아미노)-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드

실시예	구조
16	
17	

[0135]

18	
19	
20	
21	
22	
23	

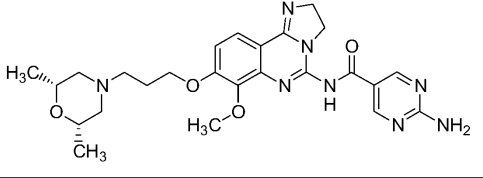
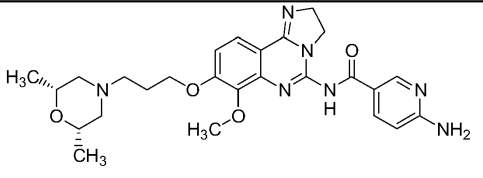
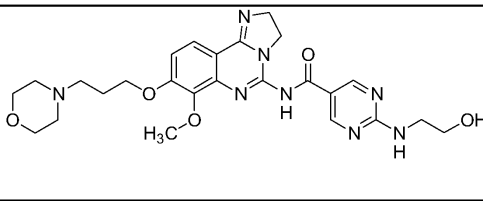
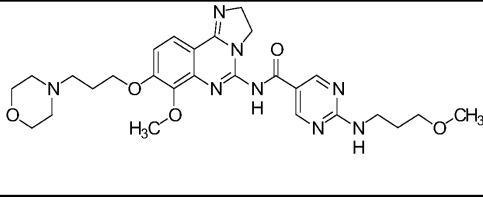
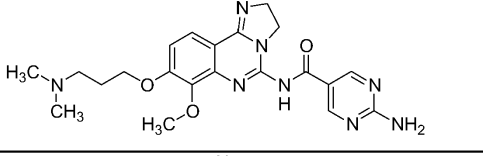
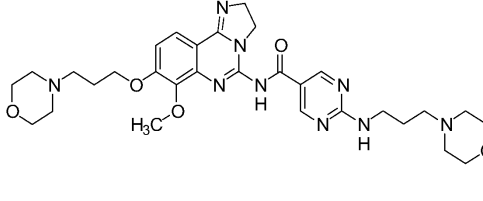
[0136]

24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	

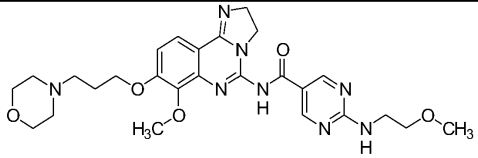
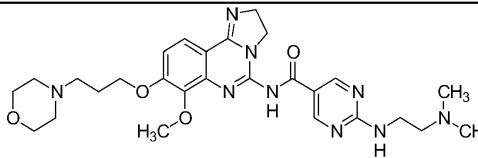
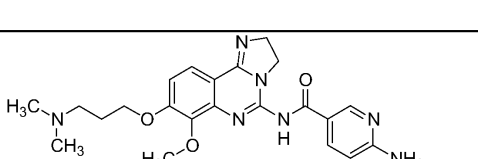
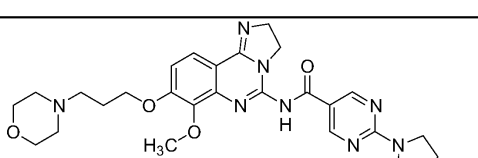
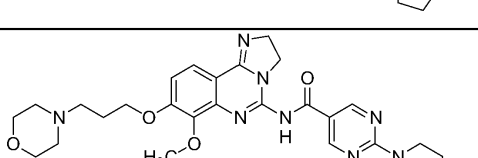
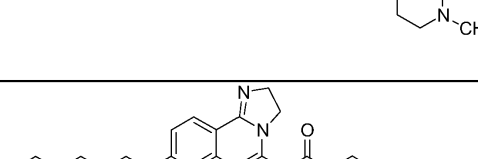
[0137]

31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

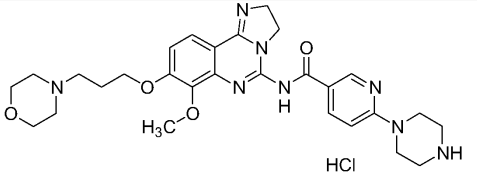
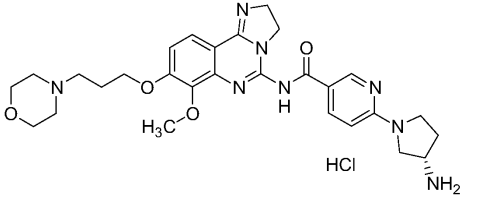
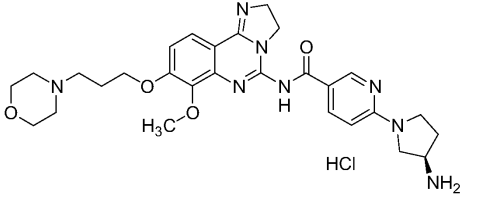
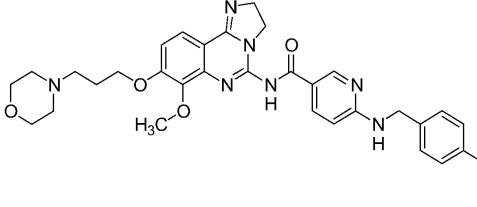
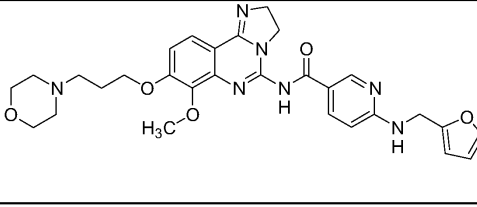
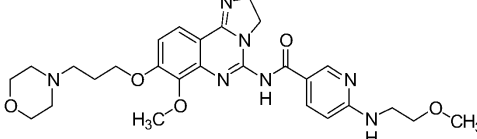
[0138]

38	
39	
40	
41	
42	
43	

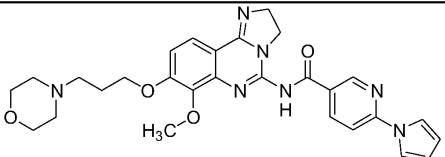
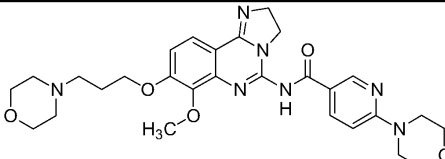
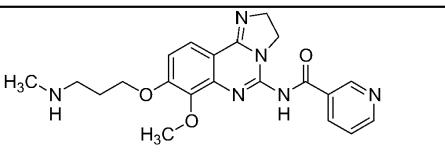
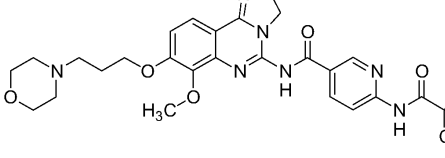
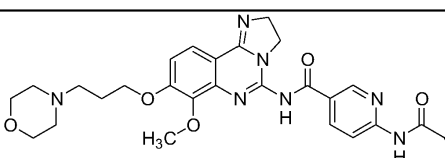
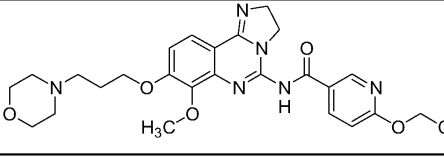
[0139]

44	
45	
46	
47	
48	
49	

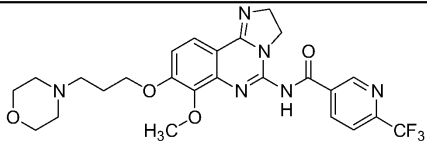
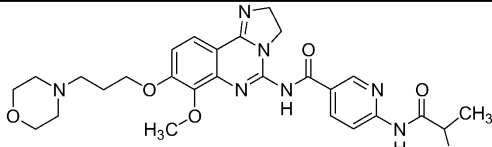
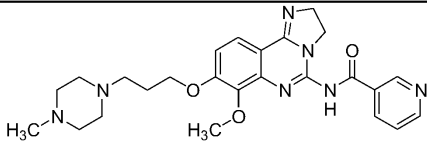
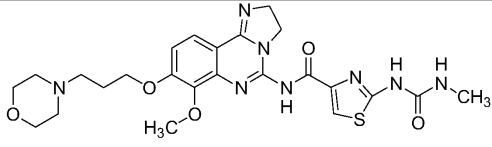
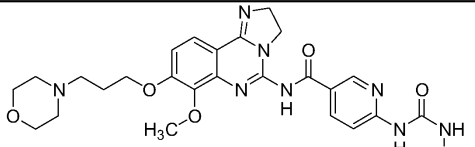
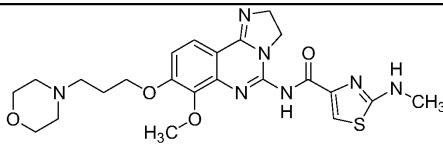
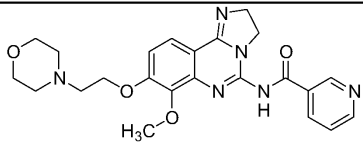
[0140]

50	
51	
52	
53	
54	
55	

[0141]

56	
57	
58	
59	
60	
61	

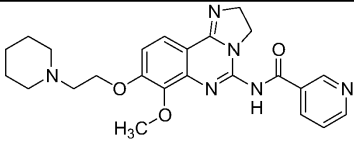
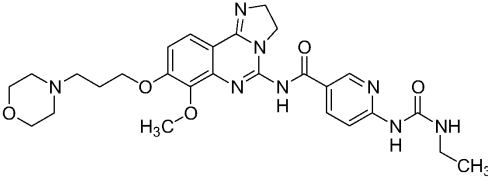
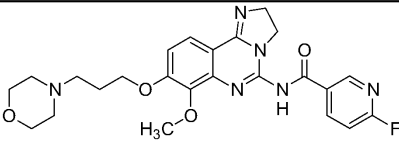
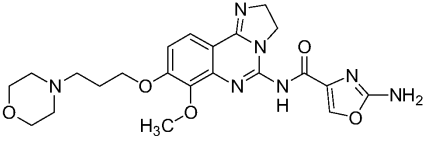
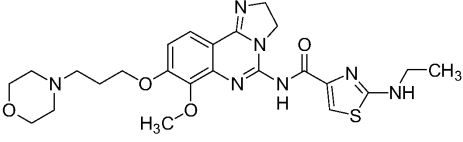
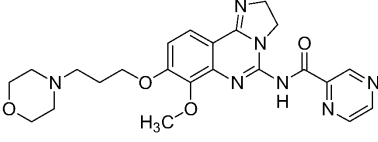
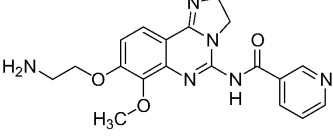
[0142]

62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	

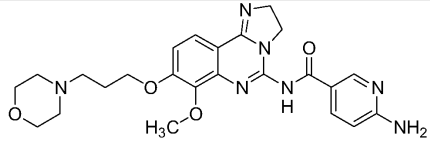
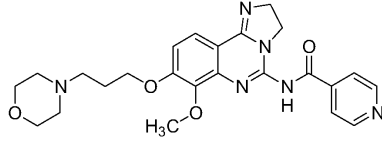
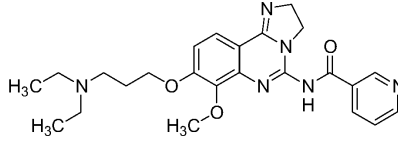
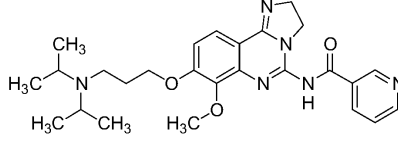
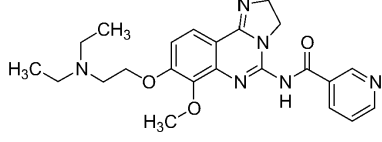
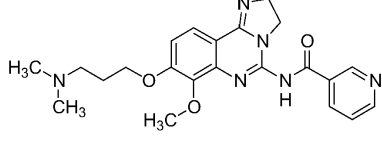
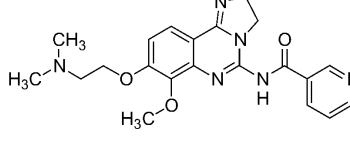
[0143]

69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	

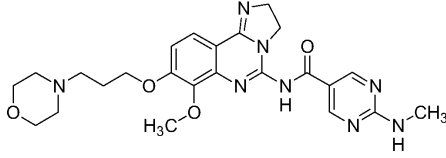
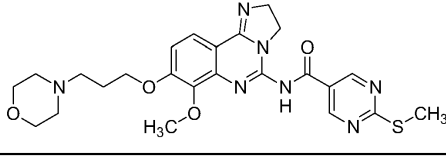
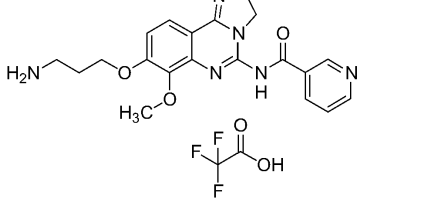
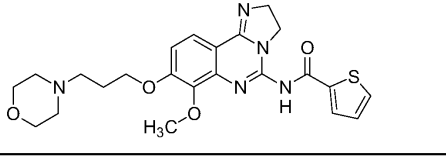
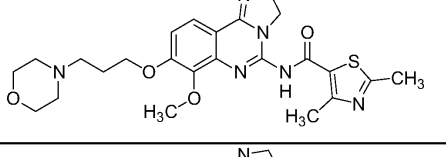
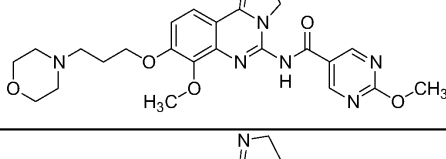
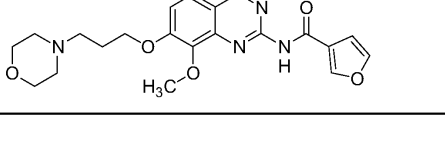
[0144]

76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	

[0145]

83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	

[0146]

90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	

[0147]

97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	

[0148]

[0149]

로 이루어진 목록으로부터 선택된, 상기의, 하나 이상의 화학식 A2의 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체인 성분 A의 조합물이고, 상기 화합물은, 그 전문이 본원에 참고로 포함된, 2008년 6월 12일에 WO 2008/070150 A1으로서 공개된 국제 특허 출원 PCT/US2007/024985에서 특정 화합물 예 1 내지 103으로서 공개되어 있다. WO 2008/070150에서, 상기 특정 화합물 예는 실시예에 따라 합성될 수 있다. 특정 상기 화합물에 대한 생물학적 시험 데이터가 상기 문헌에 101 내지 107페이지에 수록되어 있다.

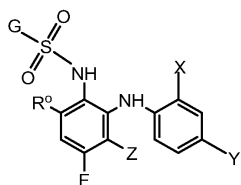
[0150]

상기 성분 A는 동시에, 공동으로, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되도록 사용하게 되어 있는 제약 제제의 형태일 수 있다. 성분들은 서로 독립적으로 경구, 정맥내, 국소적, 국부 장작, 복강내 또는 비강 경로로 투여될 수 있다.

[0151]

상기에서 언급된 본 발명의 측면의 한 실시양태에 따라, 상기 조합물은 하나 이상의 화학식 B의 N-(2-아릴아미노) 아릴 술폰아미드 화합물 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체인 성분 B의 조합물이며, 이 화합물은, 그 전문이 본원에 참고로 포함된, 2006년 7월 21일에 WO 2007/014011 A2로서 공개된 국제 특허 출원 PCT/US2006/028326에서 화학식 I, IA-1, IA-2, IB-1, IB-2, IC-1, IC-2, ID-1, ID-2, IE-1, IE-2, IIA-1, IIA-2, IIA-3, II-B, III-A 및 III-B의 화합물로서 공개되어 있다.

[0152] <화학식 B>



[0153]

[0154] 상기 식에서, G는 R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R_{1e}, Ar₁, Ar₂ 또는 Ar₃이고; R⁹는 H, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₃-C₆ 시클로알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐이고, 상기 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 및 알키닐 기는 할로젠, OH, CN, 시아노메틸, 니트로, 페닐 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₄ 알콕시 기도 또한 OCH₃ 또는 OCH₂CH₃으로 임의로 치환되고; X는 F, Cl 또는 메틸이고; Y는 I, Br, Cl, CF₃, C₁-C₃ 알킬, C₂-C₃ 알케닐, C₂-C₃ 알키닐, 시클로프로필, 페닐, 피리딜, 피라졸릴, OMe, OEt 또는 SMe이고, 여기서 X 및 Y의 모든 상기 메틸, 에틸, C₁-C₃ 알킬, 및 시클로프로필 기는 OH로 임의로 치환되고, Y의 상기 모든 페닐, 피리딜, 피라졸릴 기는 할로젠, 아세틸, 메틸 및 트리플루오로메틸로 임의로 치환되고, X 및 Y의 모든 상기 메틸 기는 1, 2 또는 3개의 F 원자로 임의로 치환되고; Z는 H 또는 F이고,

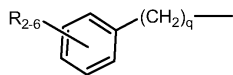
[0155] 여기서, R_{1a}는 1 내지 3개의 플루오린 원자 또는 1 내지 3개의 염소 원자로 또는 OH로 임의로 치환된 메틸, 시클로프로폭시 또는 C₁-C₄ 알콕시이고, 여기서 상기 C₁-C₄ 알콕시 기의 C₁-C₄ 알킬 모이어티는 하나의 히드록시 또는 메톡시 기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C₁-C₄ 알콕시 내의 모든 C₂-C₄ 알킬 기는 추가로 제2 OH 기로 임의로 치환되고;

[0156] R_{1b}는 CH(CH₃)-C₁₋₃ 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이고, 상기 메틸, 알킬, 및 시클로알킬 기는 F, Cl, Br, I, OH, C₁-C₄ 알콕시 및 CN으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0157] R_{1c}는 (CH₂)_nmR'이고, 여기서 m은 0 또는 1이고; 여기서 m이 1일 때, n은 2 또는 3이고, m이 0일 때, n은 1 또는 2이고; 여기서 R'는 F, Cl, OH, OCH₃, OCH₂CH₃ 및 C₃-C₆ 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고;

[0158] R_{1d}는 C(A)(A')(B)이고, 여기서 B, A 및 A'는 독립적으로 H이거나, 또는 1개 또는 2개의 OH 기 또는 할로젠 원자로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬이거나, A와 A'는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 함유하고 메틸, 에틸 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 3-원 내지 6-원 포화 고리를 형성하고;

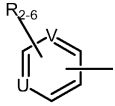
[0159] R_{1e}는 벤질 또는 2-페닐 에틸이고, 여기서 페닐 기는 임의로 치환된



[0160]

[0161] 이고, 상기 식에서 q는 1 또는 2이고, R₂, R₃ 및 R₄는 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸 및 메틸술포닐이고, R₄는 또한 니트로, 아세트아미도, 아미디닐, 시아노, 카르바모일, 메틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 5-메틸-1,3,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 5-메틸-1,3,4-티아디아졸-1H-테트라졸릴, N-모르폴리닐 카르보닐아미노, N-모르폴리닐술포닐, 및 N-피롤리디닐카르보닐아미노일 수 있고; R₅ 및 R₆은 독립적으로 H, F, Cl 또는 메틸이고;

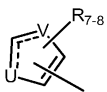
[0162] Ar₁은



[0163]

[0164] 이고, 상기 식에서 U 및 V는 독립적으로 N, CR₂ 또는 CR₃이고; R₂, R₃ 및 R₄는 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 및 메틸술폰닐이고, R₄는 또한 니트로, 아세트아미도, 아미디닐, 시아노, 카르바모일, 메틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 5-메틸-1,3,4-옥사디아졸, 1,3,4-티아디아졸, 5-메틸-1,3,4-티아디아졸 1H-테트라졸릴, N-모르폴리닐카르보닐아미노, N-모르폴리닐술폰닐, 및 N-피롤리디닐카르보닐아미노일 수 있고; R₅ 및 R₆은 독립적으로 H, F, Cl 또는 메틸이고;

[0165] Ar₂는

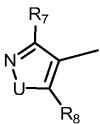


Ar₂

[0166]

[0167] 이고, 상기 식에서 점선은 공식적으로는 V 및 U와 V 사이의 탄소 사이, 또는 U 및 U와 V 사이의 탄소 사이에 위치할 수 있는 이중 결합을 나타내고; 여기서 U는 -S-, -O- 또는 -N=이고, 여기서 U가 -O- 또는 -S-일 때, V는 -CH=, -CCl= 또는 -N=이고; U가 -N=일 때, V는 CH= 또는 -NCH₃-이고; R₇ 및 R₈은 독립적으로 H, 메톡시카르보닐, 메틸카르바모일, 아세트아미도, 아세틸, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸 또는 할로젠이고;

[0168] Ar₃은



Ar₃

[0169]

[0170] 이고, 상기 식에서 U는 -NH-, -NCH₃- 또는 -O-이고; R₇ 및 R₈은 독립적으로 H, F, Cl 또는 메틸이다. WO 2007/014011 A2에서, 상기 화학식 I, IA-1, IA-2, IB-1, IB-2, IC-1, IC-2, ID-1, ID-2, IE-1, IE-2, IIA-1, IIA-2, IIA-3, II-B, III-A 및 III-B의 화합물은 4페이지 이하 및 19페이지 이하에 기술되어 있고, 이것들은 상기 문헌에 39페이지 이하에 수록된 방법에 따라 합성될 수 있고, 상기 문헌에 41 내지 103페이지의 특정 화합물 예 1 내지 71로서 예시되어 있다. 특정 상기 화합물에 대한 생물학적 시험 데이터가 상기 문헌에 104 내지 111페이지에 수록되어 있다.

[0171] 상기 성분 B는 동시에, 공동으로, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되도록 사용하게 되어 있는 제약 제제의 형태일 수 있다. 성분들은 서로 독립적으로 경구, 정맥내, 국소적, 국부 장작, 복강내 또는 비강 경로로 투여될 수 있다.

[0172] 상기에서 언급된 본 발명의 측면의 또 다른 실시양태에 따라, 상기 조합물은,

[0173] 실시예 1: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-메탄술폰아미드:

[0174] 실시예 2: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)시클로프로판술폰아미드:

[0175] 실시예 3: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)프로판-2-술폰아미드:

[0176] 실시예 4: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)부탄-1-술폰아미드:

[0177] 실시예 5: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-2,2,2-트리플루오로 에탄 술폰아미드:

- [0178] 실시예 6: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)부탄-2-술폰아미드:
- [0179] 실시예 7: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-N-메틸 시클로프로판 술폰아미드:
- [0180] 실시예 8: 1-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)메탄 술폰아미드:
- [0181] 실시예 9: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-2-메틸프로판-2-술폰아미드:
- [0182] 실시예 10: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)시클로헥탄술폰아미드:
- [0183] 실시예 11: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)시클로헥산술폰아미드:
- [0184] 실시예 12: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-1-메틸시클로프로판-1-술폰아미드:
- [0185] 실시예 13: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:
- [0186] 실시예 14: (S)-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:
- [0187] 실시예 15: (R)-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:
- [0188] 실시예 16: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-1-(2-히드록시에틸)시클로프로판-1-술폰아미드:
- [0189] 실시예 17: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-3-히드록시프로판-1-술폰아미드:
- [0190] 실시예 18: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-2-메틸-5-(트리플루오로메틸)푸란-3-술폰아미드:
- [0191] 실시예 19: N-(5-(N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)술폰아미드)-메틸티아졸-2-일)아세트아미드:
- [0192] 실시예 20: 5-(5-클로로-1,2,4-티아디아졸-3-일)-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)티오펜-2-술폰아미드:
- [0193] 실시예 21: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-3,5-디메틸이소자졸-4-술폰아미드:
- [0194] 실시예 22: 5-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-술폰아미드:
- [0195] 실시예 23: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-2,5-디메틸푸란-3-술폰아미드:
- [0196] 실시예 24: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-술폰아미드:
- [0197] 실시예 25: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-2,4-디메틸티아졸-5-술폰아미드:
- [0198] 실시예 26: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-1,2-디메틸-1H-이미다졸-4-술폰아미드:
- [0199] 실시예 27: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)티오펜-3-술폰아미드:
- [0200] 실시예 28: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)푸란-2-술폰아미드:
- [0201] 실시예 29: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-5-메틸티오펜-2-술폰아미드:
- [0202] 실시예 30: 5-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)티오펜-2-술폰아미드:
- [0203] 실시예 31: 5-브로모-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)티오펜-2-술폰아미드:
- [0204] 실시예 32: 4-브로모-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)티오펜-3-술폰아미드:
- [0205] 실시예 33: 4-브로모-5-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)티오펜-2-술폰아미드:

- [0206] 실시예 34: 3-브로모-5-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)티오펜-2-술폰아미드:
- [0207] 실시예 35: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-2,5-디메틸티오펜-3-술폰아미드:
- [0208] 실시예 36: 2,5-디클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)티오펜-3-술폰아미드:
- [0209] 실시예 37: 메틸 3-(N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)술폰모일)티오펜-2-카르복실레이트:
- [0210] 실시예 38: 메틸 5-(N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)술폰모일)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트:
- [0211] 실시예 39: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-5-메틸이속사졸-4-술폰아미드:
- [0212] 실시예 40: 3-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)프로판-1-술폰아미드:
- [0213] 실시예 41: N-(2-(4-클로로-2-플루오로페닐아미노)-3,4-디플루오로페닐)시클로프로판술폰아미드:
- [0214] 실시예 42: N-(3,4-디플루오로-2-(4-아이오도-2-메틸페닐아미노)페닐)시클로프로판술폰아미드:
- [0215] 실시예 43: N-(2-(4-tert-부틸-2-클로로페닐아미노)-3,4-디플루오로페닐)시클로프로판술폰아미드:
- [0216] 실시예 44: N-(2-(2,4-디클로로페닐아미노)-3,4-디플루오로페닐)시클로프로판술폰아미드:
- [0217] 실시예 45: 3-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-트리플루오로메틸)페닐아미노)페닐)프로판-1-술폰아미드:
- [0218] 실시예 46: N-(3,4-디플루오로-2-(2-클로로-4-트리플루오로메틸)페닐아미노)메탄술폰아미드:
- [0219] 실시예 47:
3-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-클로로-4-트리플루오로메틸)페닐아미노)페닐)프로판-1-술폰아미드:
- [0220] 실시예 48:
3-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-브로모-4-트리플루오로메틸)페닐아미노)페닐)프로판-1-술폰아미드:
- [0221] 실시예 49: 시클로프로판술폰산 (3,4,6-트리플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-페닐)-아미드:
- [0222] 실시예 50: N-(3,4-디플루오로-2-(4-플루오로-2-아이오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)시클로프로판 술폰아미드:
- [0223] 실시예 51: 메틸술폰산 (3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-6-메톡시-페닐)-아미드:
- [0224] 실시예 52: 1-(2,3-디히드록시프로필)-시클로프로판술폰산 [3,4,6-트리플루오로-2-(4-플루오로-2-아이오도-페닐아미노)-페닐]-아미드:
- [0225] 실시예 53: (S)-1-(2,3-디히드록시프로필)-N-(3,4,6-트리플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)시클로프로판-1-술폰아미드:
- [0226] 실시예 54: (R)-1-(2,3-디히드록시프로필)-N-(3,4,6-트리플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)시클로프로판-1-술폰아미드:
- [0227] 실시예 55: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:
- [0228] 실시예 56: (S)-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:
- [0229] 실시예 57: (R)-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:
- [0230] 실시예 58: 1-(2-히드록시에틸)-N-(3,4,6-트리플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)시클로프로판-1-술폰아미드:
- [0231] 실시예 59: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2-히드록시에틸)시클로프로판-1-술폰아미드:

- [0232] 실시예 60: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:
- [0233] 실시예 61: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)시클로부탄 술폰아미드:
- [0234] 실시예 62: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-6-메틸페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:
- [0235] 실시예 63: 1-(2,3-디히드록시프로필)-N-(6-에틸-3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)시클로프로판-1-술폰아미드:
- [0236] 실시예 64: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-6-(2-메톡시에톡시)페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:
- [0237] 실시예 65: 2,4-디클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)벤젠 술폰아미드:
- [0238] 실시예 66: 2-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-4-(트리플루오로메틸)벤젠 술폰아미드:
- [0239] 실시예 67: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-2-(트리플루오로메톡시)벤젠 술폰아미드:
- [0240] 실시예 68: 4-(N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)술폰아미드)벤조산:
- [0241] 실시예 69: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)벤젠술폰아미드:
- [0242] 실시예 70: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)-2-플루오로벤젠 술폰아미드:
- [0243] 실시예 71: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-메틸페닐아미노)페닐)시클로프로판술폰아미드
- [0244] 로 이루어진 목록으로부터 선택된, 상기의, 하나 이상의 화학식 B의 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체인 성분 B의 조합물이다.
- [0245] 상기에서 언급된 본 발명의 측면의 한 실시양태에 따라, 상기 조합물은 라파티닙인 성분 B의 조합물이다.
- [0246] 상기에서 언급된 본 발명의 측면의 한 실시양태에 따라, 상기 조합물은 파클리탁셀인 성분 B의 조합물이다.
- [0247] 상기에서 언급된 본 발명의 측면의 한 실시양태에 따라, 상기 조합물은
- [0248] 성분 A: 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드; 및
- [0249] 성분 B: (S)-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드
- [0250] 의 조합물이다.
- [0251] 상기에서 언급된 본 발명의 측면의 한 실시양태에 따라, 상기 조합물은
- [0252] 성분 A: 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드; 및
- [0253] 성분 B: 라파티닙
- [0254] 의 조합물이다.
- [0255] 상기에서 언급된 본 발명의 측면의 한 실시양태에 따라, 상기 조합물은
- [0256] 성분 A: 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드; 및
- [0257] 성분 B: 파클리탁셀
- [0258] 의 조합물이다.
- [0259] 상기 성분 B는 동시에, 공동으로, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되도록 사용하게 되어 있는 제약 제제의 형

태일 수 있다. 성분들은 서로 독립적으로 경구, 정맥내, 국소적, 국부 장착, 복강내 또는 비강 경로로 투여될 수 있다.

[0260] 한 실시양태에 따라, 본 발명은 본원에서 언급된 임의의 성분 A와 본원에서 언급된 임의의 성분 B와 임의로 본원에서 언급된 임의의 성분 C의 조합물에 관한 것이다.

[0261] 특정 실시양태에서, 본 발명은, 본원의 실시예 절에서 언급된 바와 같은, 성분 A와 성분 B와 임의로 성분 C의 조합물에 관한 것이다.

[0262] 본 발명의 조합물의 성분 A 및 B의 유용한 형태

[0263] 상기에서 언급된 바와 같이, 본 발명의 임의의 조합물의 성분 A와 성분 B 중 하나 또는 둘다는 유용한 형태, 예컨대 실시예의 모든 화합물의 제약상 허용되는 염, 공동-침전물, 대사산물, 수화물, 용매화물 및 전구약물로 존재할 수 있다. "제약상 허용되는 염"이라는 용어는 본 발명의 화합물의 비교적 무독성의 무기 또는 유기 산 부가염을 지칭한다. 예를 들어 문헌 [S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19]을 참고하도록 한다. 제약상 허용되는 염은, 염기로서 작용하는 주요 화합물을 무기 또는 유기 산과 반응시켜 염, 예를 들어 염산염, 황산염, 인산염, 메탄 술폰산염, 캄포르 술폰산염, 옥살산염, 말레산염, 숙신산염 및 시트르산염을 형성함에 의해 수득된 것을 포함한다. 제약상 허용되는 염은 또한 주요 화합물이 산으로서 작용하고 적당한 염기와 반응하여 예를 들어 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 마그네슘염, 암모늄염 및 코린염을 형성한 것도 포함한다. 당업자라면, 또한, 특허청구된 화합물을 수많은 공지된 방법 중 임의의 방법을 통해 적당한 무기 또는 유기 산과 반응시킴으로써 상기 화합물의 산 부가염을 제조할 수 있다는 것을 알 것이다. 별법으로, 본 발명의 산성 화합물을 다양한 공지된 방법을 통해 적당한 염기와 반응시킴으로써, 본 발명의 산성 화합물의 알칼리 금속염 및 알칼리 토금속염을 제조한다.

[0264] 본 발명의 화합물의 대표적인 염은, 예를 들어, 당업계에 익히 공지된 수단에 의해 무기 또는 유기 산 또는 염기로부터 형성된, 통상적인 무독성 염 및 4급 암모늄염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 산 부가염은 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술폰에이트, 비스페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포에이트, 캄포르술폰에이트, 신나메이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술폰에이트, 에탄술폰에이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미술폰에이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 2-히드록시에탄술폰에이트, 이타코네이트, 락테이트, 말레에이트, 만델레이트, 메탄술폰에이트, 2-나프탈렌술폰에이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼슬페이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 술폰에이트, 술폰에이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트 및 운데카노에이트를 포함한다.

[0265] 염기 염은 알칼리 금속염, 예컨대 칼륨염 및 나트륨염, 알칼리 토금속염, 예컨대 칼슘염 및 마그네슘염, 및 디시클로헥실아민 및 N-메틸-D-글루카민과 같은 유기 염기와 암모늄염을 포함한다. 또한, 염기성 질소 함유기는 저급 알킬 할라이드, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 또는 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드; 디알킬 술폰에이트, 예컨대 디메틸, 디에틸, 디부틸 술폰에이트, 또는 디아릴 술폰에이트, 장쇄 할라이드, 예컨대 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드, 아르알킬 할라이드, 예컨대 벤질 및 페네틸 브로마이드 등과 같은 작용제로 4급화될 수 있다.

[0266] 본 발명의 목적을 위한 용매화물은 용매와, 고체 형태의 본 발명의 화합물의 착체이다. 예시적인 용매화물은 본 발명의 화합물과 에탄올 또는 메탄올의 착체를 포함하며, 그러나 이것으로만 제한되는 것은 아니다. 수화물은 용매가 물인 용매화물의 특정 형태이다.

[0267] 본 발명의 조합물의 성분 A 및 성분 B의 제약 제제

[0268] 상기에서 언급된 바와 같이, 성분 A 또는 성분 B는, 서로 독립적으로, 동시에, 공동으로, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되도록 사용하게 되어 있는 제약 제제의 형태일 수 있다. 성분들은 서로 독립적으로 경구, 정맥내, 국소적, 국부 장착, 복강내 또는 비강 경로로 투여될 수 있다.

[0269] 상기 조성물은 그를 필요로 하는 환자에 투여됨으로써 원하는 약리학적 효과를 달성하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 환자는, 특정 상태 또는 질환의 치료를 필요로 하는, 인간을 포함한, 포유동물이다. 따라서, 본 발명은, 성분 A 및 성분 B가 서로 독립적으로 제약상 허용되는 담체 및 제약 유효량의 상기 성분으로 이루어진 제약 제제 조성물인 조합물을 포함한다. 제약상 허용되는 담체는 바람직하게는, 활성 성분의 효과적인 활성과 일치하는 농도에서 환자에게 비교적 무독성이거나 무해하여, 담체로 인한 임의의 부작용이 성분 및/또는

조합물의 유익한 효과를 손상시키지 않는 담체이다. 조합물의 제약 유효량은 바람직하게는, 치료되는 특정 상태에 대해 효과를 발휘하거나 영향을 미치는 양이다. 본 발명의 조합물은, 즉시 방출형, 서방형 및 지연 방출형(timed release) 제제를 포함하는 임의의 효과적인 통상적인 단위 투여 형태를 사용하여, 경구, 비경구, 국소, 비강, 눈, 안구, 설하, 직장, 질내 등으로, 당업계에 익히 공지된 제약상 허용되는 담체와 함께 투여될 수 있다.

[0270] 경구 투여의 경우, 조합물을 고체 또는 액체 제제, 예컨대 캡슐, 환제, 정제, 트로키, 로젠지, 용융물, 분말, 용액, 현탁액 또는 에멀전으로 제제화할 수 있고, 제약 조성물의 제조에 대한 당업계에 공지된 방법에 따라 제조할 수 있다. 고체 단위 투여 형태는, 예를 들어 계면활성제, 윤활제, 및 불활성 충전제, 예컨대 락토스, 수크로스, 인산칼슘 및 옥수수 전분을 함유하는 통상적인 경질- 또는 연질-셀룰라틴 유형일 수 있는 캡슐일 수 있다.

[0271] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 조합물을, 결합제, 예컨대 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴, 투여 후 정제의 파괴 및 용해를 돕도록 의도된 붕해제, 예컨대 감자 전분, 알긴산, 옥수수 전분, 및 구아 검, 트래거캔스 검, 아카시아, 정제 과립의 유동을 개선시키고 정제 물질이 정제 다이 및 펀치에 들러붙는 것을 방지하도록 의도된 윤활제, 예컨대 활석, 스테아르산, 또는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 정제의 심미적인 품질을 향상시키고 환자에게 보다 잘 받아들여질 수 있게 만드는 염료, 착색제, 및 향미제, 예컨대 페퍼민트, 윈터그린 오일, 또는 체리향과 조합된 통상적인 정제 기제, 예컨대 락토스, 수크로스 및 옥수수 전분을 사용하여 정제화할 수 있다. 경구 액체 투여 형태에서 사용되기에 적합한 부형제는, 제약상 허용되는 계면활성제, 현탁화제 또는 유화제가 첨가되거나 첨가되지 않은, 인산이칼슘, 및 희석제, 예컨대 물 및 알콜, 예를 들어, 에탄올, 벤질 알콜, 및 폴리에틸렌 알콜을 포함한다. 다양한 기타 물질이 코팅으로서 또는 달리 단위 투여 형태의 물리적 형태를 개질하기 위해 존재할 수 있다. 예를 들어, 정제, 환제 또는 캡슐은 셀락, 당 또는 둘다로 코팅될 수 있다.

[0272] 분산성 분말 및 과립은 수성 현탁액의 제조에 적합하다. 이것은 분산 또는 습윤제, 현탁화제 및 하나 이상의 보존제와 혼합된 형태의 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산 또는 습윤제 및 현탁화제는 이미 상기에서 언급된 것에 의해 예시된다. 추가의 부형제, 예를 들어 상기에서 기술된 감미제, 향미제 및 착색제도 또한 존재할 수 있다.

[0273] 본 발명의 제약 조성물은 또한 수중유적형 에멀전의 형태일 수도 있다. 유성 상은 식물성 오일, 예컨대 액체 파라핀 또는 식물성 오일들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 (1) 천연 검, 예컨대 아카시아 검 및 트래거캔스 검, (2) 천연 포스포타이드, 예컨대 대두 및 레시틴, (3) 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들어 소르비탄 모노올레에이트, (4) 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다. 에멀전은 감미제 및 향미제를 또한 함유할 수도 있다.

[0274] 활성 성분을 식물성 오일, 예컨대, 예를 들어, 아라키스 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일, 또는 미네랄 오일, 예컨대 액체 파라핀에 현탁시킴으로써, 유성 현탁액을 제제화할 수 있다. 유성 현탁액은 증점제, 예컨대, 예를 들어, 밀랍, 경질 파라핀, 또는 세틸 알콜을 함유할 수 있다. 이 현탁액은 하나 이상의 보존제, 예를 들어, 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트; 하나 이상의 착색제; 하나 이상의 향미제; 및 하나 이상의 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린을 함유할 수도 있다.

[0275] 시럽 및 엘릭시르를 감미제, 예컨대, 예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로스와 함께 제제화할 수 있다. 이러한 제제는 또한 완화제 및 보존제, 예컨대 메틸 및 프로필 파라벤 및 향미제 및 착색제를 함유할 수도 있다.

[0276] 본 발명의 조합물은 비경구적으로, 즉 피하로, 정맥내로, 안내로, 활액막내로, 근육내로 또는 복강내로, 바람직하게는 제약상 허용되는 계면활성제, 예컨대 비누 또는 세제, 현탁화제, 예컨대 펙틴, 카르보머, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 또는 카르복시메틸셀룰로스, 또는 유화제 및 기타 제약 보조제가 첨가되거나 첨가되지 않은, 생리학상 허용되는 희석제 및, 멸균 액체 또는 액체 혼합물일 수 있는 제약 담체, 예컨대 물, 염수, 수성 텍스트로스 및 관련된 당 용액, 알콜, 예컨대 에탄올, 이소프로판올, 또는 헥사데실 알콜, 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 케탈, 예컨대 2,2-디메틸-1,1-디옥솔란-4-메탄올, 에테르, 예컨대 폴리(에틸렌 글리콜) 400, 오일, 지방산, 지방산 에스테르, 또는 지방산 글리세리드, 또는 아세틸화된 지방산 글리세리드 중의 화합물의 주사가 가능한 투여 형태로서 투여될 수 있다.

- [0277] 본 발명의 비경구 제제 내에서 사용될 수 있는 오일의 예는 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 오일, 예를 들어 땅콩 오일, 대두 오일, 참깨 오일, 목화씨 오일, 옥수수 오일, 올리브 오일, 바셀린 및 미네랄 오일이다. 적합한 지방산은 올레산, 스테아르산, 이소스테아르산 및 미르스트산을 포함한다. 적합한 지방산 에스테르는, 예를 들어, 에틸 올레이트 및 이소프로필 미리스테이트이다. 적합한 비누는 지방산 알칼리 금속, 암모늄, 및 트리탄올아민 염을 포함하고, 적합한 세제는 양이온성 세제, 예를 들어 디메틸 디알킬 암모늄 할라이드, 알킬 피리디늄 할라이드, 및 알킬아민 아세테이트; 음이온성 세제, 예를 들어, 알킬, 아릴, 및 올레핀 술포네이트, 알킬, 올레핀, 에테르, 및 모노글리세리드 술페이트, 및 술포숙시네이트; 비-이온성 세제, 예를 들어, 지방 아민 옥시드, 지방산 알칸올아미드, 및 폴리(옥시에틸렌-옥시프로필렌) 또는 에틸렌 옥시드 또는 프로필렌 옥시드 공중합체; 및 양쪽성 세제, 예를 들어, 알킬-베타-아미노프로피오네이트, 및 2-알킬이미다졸린 4급 암모늄 염 뿐만 아니라 혼합물을 포함한다.
- [0278] 본 발명의 비경구 조성물은 전형적으로 약 0.5 중량% 내지 약 25 중량%의, 용액 중 활성 성분을 함유할 것이다. 보존제 및 완충제가 또한 유리하게 사용될 수도 있다. 주사 부위에서의 자극을 최소화하거나 없애기 위해서, 이러한 조성물은 바람직하게는 약 12 내지 약 17의 친수성-친유성 평형값(HLB)을 갖는 비-이온성 계면활성제를 함유할 수 있다. 이러한 제제 내의 계면활성제의 양은 바람직하게는 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 범위이다. 계면활성제는 상기 HLB를 갖는 단일 성분일 수 있거나 원하는 HLB를 갖는 둘 이상의 성분들의 혼합물일 수 있다.
- [0279] 비경구 제제에서 사용되는 계면활성제의 예는 폴리에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 예를 들어, 소르비탄 모노올레이트, 및 프로필렌 옥시드와 프로필렌 글리콜의 축합에 의해 형성된, 에틸렌 옥시드와 소수성 염기의 고분자량 부가물의 부류이다.
- [0280] 제약 조성물은 주사가능한 멸균 수성 현탁액의 형태일 수 있다. 이러한 현탁액을, 공지된 방법에 따라, 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제, 예컨대, 예를 들어, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트래거캔스 겔 및 아사키아 겔; 천연 포스포티드, 예컨대 레시틴, 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예를 들어, 헵타데카-에틸렌옥시세탄올, 에틸렌 옥시드와, 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트, 또는 에틸렌 옥시드와, 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있는 분산제 또는 습윤제를 사용하여 제제화할 수 있다.
- [0281] 주사가능한 멸균 제제는 또한 비독성의, 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 주사가능한 멸균 용액 또는 현탁액일 수도 있다. 사용될 수 있는 희석제 및 용매는, 예를 들어, 물, 링거 용액, 등장성 염화나트륨 용액 및 등장성 글루코스 용액이다. 또한, 멸균 고정유(fixed oil)는 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 무자극성 고정유가 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예컨대 올레산이 주사가능한 물질의 제조에 사용될 수 있다.
- [0282] 본 발명의 조성물은 또한 약물의 직장 투여를 위한 좌제의 형태로서 투여될 수도 있다. 약물을, 통상적인 온도에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체여서 직장 내에서 용융되어 약물을 방출하는 적합한 비자극성 부형제와 혼합함으로써, 이러한 조성물을 제조할 수 있다. 이러한 물질은, 예를 들어, 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이다.
- [0283] 본 발명의 방법에서 사용되는 또 다른 제제는 경피 전달 장치("패치")를 사용한다. 이러한 경피 패치는 제어된 양의 본 발명의 화합물을 연속적 또는 불연속적으로 주입하는데 사용될 수 있다. 제약 작용제의 전달을 위한 경피 패치의 구축 및 사용은 당업계에 익히 공지되어 있다(예를 들어, 본원에 참고로 포함된, 1991년 6월 11일에 등록된 미국 특허 번호 5,023,252 참고). 이러한 패치는 제약 작용제의 연속 전달, 맥동 전달 또는 요구시 전달에 사용되도록 구축될 수 있다.
- [0284] 비경구 투여를 위한 제어 방출 제제는 당업계에 공지된 중합체성 리포솜 미소구체 및 중합체성 겔 제제를 포함한다.
- [0285] 기계적 전달 장치를 통해 환자에게 제약 조성물을 투여하는 것이 바람직하거나 필요할 수 있다. 제약 작용제의 전달을 위한 기계적 전달 장치의 구축 및 사용은 당업계에 익히 공지되어 있다. 예를 들어, 약물을 뇌에 직접 투여하기 위한 직접 기법은 통상적으로 약물 전달 카테터를 혈액-뇌 장벽을 우회하도록 환자의 뇌실계에 장착하는 것을 포함한다. 작용제를 신체의 특정 해부학적 영역으로 수송하는데 사용되는, 이러한 이식가능한 전달 시

스텝의 하나는, 1991년 4월 30일에 등록된 미국 특허 번호 5,011,472에 기술되어 있다.

- [0286] 본 발명의 조성물은 또한, 필요하거나 원하는 경우, 일반적으로 담체 또는 희석제라고 지칭되는, 기타 통상적인 제약상 허용되는 배합 성분을 함유할 수도 있다. 적당한 투여 형태의 이러한 조성물을 제조하기 위한 통상적인 절차를 사용할 수 있다. 이러한 성분 및 절차는, 각각 본원에 참고로 포함된 하기 참고문헌에 기술된 것을 포함한다: 문헌 [Powell, M.F. et al, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311]; [Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349]; 및 [Nema, S. et al, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171].
- [0287] 의도된 투여 경로를 위한 조성물을 제제화하는데 적절하게 사용될 수 있는, 통상적으로 사용되는 제약 성분은,
- [0288] 산성화제(예로는 아세트산, 시트르산, 푸마르산, 염산, 질산이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0289] 알칼리성화제(예로는 암모니아 용액, 탄산암모늄, 디에탄올아민, 모노에탄올아민, 수산화칼륨, 붕산나트륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 트리에탄올아민, 트롤아민이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0290] 흡착제(예로는 분말 셀룰로스 및 활성탄이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0291] 에어로졸 추진제(예로는 이산화탄소, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{CIC-CClF}_2$ 및 CClF_3 이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0292] 공기 치환제(예로는 질소 및 아르곤이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0293] 항진균 보존제(예로는 벤조산, 부틸파라벤, 에틸파라벤, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 벤조산나트륨이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0294] 향미생물 보존제(예로는 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 벤질 알콜, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로로부탄올, 페놀, 페닐에틸 알콜, 페닐머큐릭 니트레이트 및 티메로살이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0295] 항산화제(예로는 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 차인산, 모노티오글리세롤, 프로필 갈레이트, 아스코르브산나트륨, 중아황산나트륨, 나트륨 포름알데히드 술폰실레이트, 나트륨 메타비술파이트가 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0296] 결합 물질(예로는 블록 중합체, 천연 및 합성 고무, 폴리아크릴레이트, 폴리우레탄, 실리콘, 폴리실록산 및 스티렌-부타디엔 공중합체가 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0297] 완충제(예로는 칼륨 메타포스페이트, 인산이칼륨, 아세트산나트륨, 시트르산나트륨 무수물 및 시트르산나트륨 이수화물이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0298] 운반제(예로는 아카시아 시럽, 방향 시럽, 방향 엘릭시르, 체리 시럽, 코코아 시럽, 오렌지 시럽, 옥수수 오일, 미네랄 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 정균성 염화나트륨 주사액 및 정균성 주사용수가 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0299] 킬레이트화제(예로는 에데테이트 이나트륨 및 에데트산이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0300] 착색제(예로는 FD&C 적색 3호, FD&C 적색 20호, FD&C 황색 6호, FD&C 청색 2호, D&C 녹색 5호, D&C 오렌지색 5호, D&C 적색 8호, 카라멜 및 산화제2철 적색이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0301] 정화제(예로는 벤토나이트가 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0302] 유화제(예로는 아카시아, 세토마크로글, 세틸 알콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 레시틴, 소르비탄 모노올레이트, 폴리옥시에틸렌 50 모노스테아레이트가 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0303] 캡슐화제(예로는 젤라틴 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트가 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0304] 향미제(예로는 아니스 오일, 계피 오일, 코코아, 멘톨, 오렌지 오일, 페퍼민트 오일 및 바닐린이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0305] 보습제(예로는 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 소르비톨이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);

- [0306] 연화제(예로는 미네랄 오일 및 글리세린이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0307] 오일(예로는 아라키스 오일, 미네랄 오일, 올리브 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일 및 식물성 오일이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0308] 연고 기재(예로는 라놀린, 친수성 연고, 폴리에틸렌 글리콜 연고, 바셀린, 친수성 바셀린, 백색 연고, 황색 연고, 및 장미수 연고가 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0309] 침투 촉진제(경피 전달)(예로는 모노히드록시 또는 폴리히드록시 알콜, 일가 또는 다가 알콜, 포화 또는 불포화 지방 알콜, 포화 또는 불포화 지방 에스테르, 포화 또는 불포화 디카르복실산, 에센셜 오일, 포스파티딜 유도체, 세팔린, 테르펜, 아마이드, 에테르, 케톤 및 우레아가 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0310] 가소제(예로는 디에틸 프탈레이트 및 글리세롤이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0311] 용매(예로는 에탄올, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 글리세롤, 이소프로판올, 미네랄 오일, 올레산, 땅콩 오일, 정제수, 주사용수, 주사용 멸균수 및 관류용 멸균수가 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0312] 경화제(예로는 세틸 알콜, 세틸 에스테르 왁스, 미세결정질 왁스, 파라핀, 스테아릴 알콜, 백색 왁스 및 황색 왁스가 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0313] 좌제 기재(예로는 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜(혼합물)이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0314] 계면활성제(예로는 벤즈알코늄 클로라이드, 논옥시놀 10, 옥스톡시놀 9, 폴리소르베이트 80, 나트륨 라우릴 술페이트 및 소르비탄 모노-팔미테이트가 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0315] 현탁화제(예로는 아가, 벤토나이트, 카르보머, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 카올린, 메틸셀룰로스, 트래거캔스 및 비검이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0316] 감미제(예로는 아스파르탐, 텍스트로스, 글리세롤, 만니톨, 프로필렌 글리콜, 사카린 나트륨, 소르비톨 및 수크로스가 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0317] 정제 부착방지제(예로는 스테아르산마그네슘 및 활석이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0318] 정제 결합제(예로는 아카시아, 알긴산, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 압축성 당, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 액체 글루코스, 메틸셀룰로스, 가교결합되지 않은 폴리비닐 피롤리딘, 및 예비젤라틴화 전분이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0319] 정제 및 캡슐 회석제(예로는 이염기성 인산칼슘, 카올린, 락토스, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 분말 셀룰로스, 침전된 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산나트륨, 소르비톨 및 전분이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0320] 정제 코팅제(예로는 액체 글루코스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 및 셀락이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0321] 정제 직접 압축 부형제(예로는 이염기성 인산칼슘이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0322] 정제 봉해제(예로는 알긴산, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 폴라크틸린 칼슘, 가교된 폴리비닐피롤리돈, 알긴산나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 전분이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0323] 정제 활택제(예로는 콜로이드성 실리카, 옥수수 전분 및 활석이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0324] 정제 윤활제(예로는 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 미네랄 오일, 스테아르산 및 스테아르산아연이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0325] 정제/캡슐 불투명화제(예로는 이산화티타늄이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0326] 정제 연마제(예로는 카르누바 왁스 및 백색 왁스가 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0327] 증점제(예로는 밀랍, 세틸 알콜 및 파라핀이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);
- [0328] 등장화제(예로는 텍스트로스 및 염화나트륨이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님);

- [0329] 점도 증진제(예로는 알긴산, 벤토나이트, 카르보머, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 메틸셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 알긴산나트륨 및 트래거캔스가 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님); 및
- [0330] 습윤제(예로는 헵타데카에틸렌 옥시세탄올, 레시틴, 소르비톨 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트, 및 폴리옥시에틸렌 스테아레이트가 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님)
- [0331] 를 포함한다.
- [0332] 본 발명에 따른 제약 조성물은 하기와 같이 예시될 수 있다.
- [0333] 멸균 IV 용액: 멸균 주사용수를 사용하여 5 mg/ml의 원하는 본 발명의 화합물의 용액을 만들 수 있고, 필요하다면 pH를 조절한다. 용액을, 투여를 위해, 멸균 5% 텍스트로스로 1 내지 2 mg/ml로 희석시키고, 약 60분에 걸쳐 IV 주입을 통해 투여한다.
- [0334] IV 투여를 위한 동결건조 분말: (i) 100 내지 1000 mg의 동결건조 분말로서의 원하는 본 발명의 화합물, (ii) 32 내지 327 mg/ml의 시트르산나트륨, 및 (iii) 300 내지 3000 mg의 텍스트란(Dextran) 40을 사용하여 멸균 제제를 제조할 수 있다. 제제를 주사가 가능한 멸균 염수 또는 텍스트로스 5%에 타서 10 내지 20 mg/ml의 농도로 만들고, 이것을 염수 또는 텍스트로스 5%로 0.2 내지 0.4 mg/ml로 추가로 희석시키고, IV 볼루스(bolus) 또는 IV 주입을 통해 15 내지 60분에 걸쳐 투여한다.
- [0335] 근육내 현탁액: 근육내 주사를 위해 하기 용액 또는 현탁액을 제조할 수 있다:
- [0336] 50 mg/ml의 원하는 본 발명의 수-불용성 화합물
- [0337] 5 mg/ml의 나트륨 카르복시메틸셀룰로스
- [0338] 4 mg/ml의 트윈(TWEEN) 80
- [0339] 9 mg/ml의 염화나트륨
- [0340] 9 mg/ml의 벤질 알콜
- [0341] 경질 쉘 캡슐: 표준 투피스 경질 젤라틴 캡슐에 각각 분말 활성 성분 100 mg, 락토스 150 mg, 셀룰로스 50 mg 및 스테아르산마그네슘 6 mg을 충전함으로써, 수많은 단위 캡슐을 제조한다.
- [0342] 연질 젤라틴 캡슐: 소화가능한 오일, 예컨대 대두 오일, 목화씨 오일 또는 올리브 오일 중의 활성 성분의 혼합물을 제조하고 양성 변위 펌프를 사용하여 용융된 젤라틴 내로 주입하여 활성 성분 100 mg을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐을 형성한다. 캡슐을 세척하고 건조시킨다. 활성 성분을 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린 및 소르비톨의 혼합물에 용해시켜 수-혼화성 의약 혼합물을 제조할 수 있다.
- [0343] 정제: 투여량 단위가 활성 성분 100 mg, 콜로이드성 이산화규소 0.2 mg, 스테아르산마그네슘 5 mg, 미세결정셀룰로스 275 mg, 전분 11 mg, 및 락토스 98.8 mg이도록, 통상적인 절차를 사용하여 수많은 정제를 제조한다. 적당한 수성 및 비-수성 코팅을 도포하여 맛을 좋게 하고, 세련미 및 안정성을 개선하거나 흡수를 지연시킬 수 있다.
- [0344] 즉시 방출 정제/캡슐: 이것은 통상적인 신규한 공정에 의해 만들어진 고체 경구 투여 형태이다. 이러한 단위는, 의약의 즉각적인 용해 및 전달을 위해, 물 없이 경구 섭취된다. 활성 성분을, 당, 젤라틴, 펙틴 및 감미제와 같은 성분을 함유하는 액체에 혼합해 넣는다. 이러한 액체를 동결건조 및 고체 상태 추출 기법을 사용하여 응고시켜 고체 정제 또는 캡슐을 만든다. 약물 화합물을 점탄성 및 열탄성 당 및 중합체 또는 발포성 성분과 함께 압축시켜, 물이 필요없는, 즉시 방출용으로 의도된 다공성 매트릭스를 제조할 수 있다.
- [0345] 암의 치료 방법
- [0346] 본 발명의 맥락에서, "암"이라는 용어는 유방, 폐, 뇌, 생식 기관, 소화관, 요로, 간, 눈, 피부, 두부 및 경부, 갑상선, 부갑상선의 암 및 그의 원격 전이를 포함하며, 그러나 이것으로만 제한되는 것은 아니다. 이러한 장애는 또한 다발성 골수종, 림프종, 육종 및 백혈병도 포함한다.
- [0347] 유방암의 예로는 침윤성 관 암종, 침윤성 소엽 암종, 유관 상피내 암종, 소엽 상피내 암종이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아니다.
- [0348] 기도의 암의 예로는 소세포 및 비-소세포 폐 암종 뿐만 아니라, 기관지 선종 및 흉막폐 모세포종이 있지만 이것

으로만 제한되는 것은 아니다.

- [0349] 뇌암의 예로는 뇌간 및 시상하부 신경교종, 소뇌 및 대뇌 성상세포종, 수모세포종, 상의세포종 뿐만 아니라, 신경외배엽 및 송과체 종양이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아니다.
- [0350] 남성 생식 기관의 종양의 예로는 전립선암 및 고환암이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아니다. 여성 생식 기관의 종양의 예로는 자궁내막암, 자궁경부암, 난소암, 질암 및 외음부암 뿐만 아니라 자궁암종이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아니다.
- [0351] 소화관의 종양의 예로는 항문암, 결장암, 결장직장암, 식도암, 담낭암, 위암, 췌장암, 직장암, 소장암 및 타액선암이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아니다.
- [0352] 요로의 종양으로는 방광암, 음경암, 신장암, 신우암, 요관암, 요도암 및 인간 유두상 신암이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아니다.
- [0353] 안암으로는 안구내 흑색종 및 망막모세포종이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아니다.
- [0354] 간암의 예로는 간세포 암종(섬유층판 변종을 갖거나 갖지 않은 간세포 암종), 담관암종(간내담관 암종), 및 혼합형 간세포 담관암종이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아니다.
- [0355] 피부암으로는 편평세포 암종, 카포시(Kaposi) 육종, 악성 흑색종, 메르켈(Merkel) 세포 피부암 및 비-흑색종 피부암이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아니다.
- [0356] 두경부암은 후두암, 하인두암, 비인두암, 구인두암, 입술 구강암 및 편평세포암이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아니다.
- [0357] 림프종으로는 에이즈(AIDS) 관련 림프종, 비-호지킨(Hodgkin) 림프종, 피부 T-세포 림프종, 버킷(Burkitt) 림프종, 호지킨병, 및 중추신경계 림프종이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아니다.
- [0358] 육종으로는 연부 조직의 육종, 골육종, 악성 섬유성 조직구종, 림프육종, 및 횡문근육종이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아니다.
- [0359] 백혈병으로는 급성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병 및 모발상세포 백혈병이 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아니다.
- [0360] 본 발명은 하기에 기술된 바와 같이, 암, 특히 포유동물 NSCLC, CRC, 흑색종, 췌장암, 간세포암 또는 유방암을 치료하기 위해 본 발명의 조합물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 조합물을, 암, 특히 NSCLC, CRC, 흑색종, 췌장암, 간세포 암종 또는 유방암의 치료 또는 예방에서, 세포 증식 및/또는 세포 분열의 억제, 차단, 감소, 경감 등 및/또는 아포토시스를 초래하는데 사용할 수 있다. 이러한 방법은, 이를 필요로 하는, 인간을 포함하는 포유동물에게, 암, 특히 NSCLC, CRC, 흑색종, 췌장암, 간세포 암종 또는 유방암의 치료 또는 예방에 효과적인 양의, 본 발명의 조합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 이성질체, 다형체, 대사산물, 수화물, 용매화물 또는 에스테르 등을 투여하는 것을 포함한다.
- [0361] 본 문헌 전체에 걸쳐 언급된 바와 같은 "치료함" 또는 "치료"라는 용어는 통상적으로 사용되며, 예를 들어 질환 또는 장애, 예컨대 암종의 상태의 퇴치, 경감, 감소, 완화, 개선 등을 목적으로 대상체를 관리하거나 보살피는 것이다.
- [0362] 용량 및 투여
- [0363] 암, 특히 NSCLC, CRC, 흑색종, 췌장암, 간세포 암종 또는 유방암의 치료 또는 예방에 유용한 화합물을 평가하는 것으로 공지된 표준 실험실 기법에 기반을 두고, 포유동물에서 상기에서 규정된 상태의 치료의 결정을 위한 표준 독성 시험 및 표준 약리학적 검정을 사용하고, 이러한 결과를 이러한 상태를 치료하는데 사용되는 공지된 의약의 결과와 비교함으로써, 적응증의 치료를 위한 본 발명의 조합물의 효과적인 투여량을 용이하게 결정할 수 있다. 상태의 치료에서 투여되는 활성 성분의 양은 사용되는 특정 조합물 및 투여량 단위, 투여 방식, 치료 기간, 치료되는 환자의 연령 및 성별, 및 치료되는 상태의 종류 및 정도와 같은 고려사항에 따라 매우 다양할 수 있다.
- [0364] 투여되는 활성 성분의 총량은 일반적으로 1일 당 약 0.001 mg/kg(체중) 내지 약 200 mg/kg(체중), 바람직하게는 1일 당 약 0.01 mg/kg(체중) 내지 약 20 mg/kg(체중)의 범위일 것이다. 임상적으로 유용한 투여 스케줄은 1일 당 1회 내지 3회 투여 내지 4주 당 1회의 범위일 것이다. 또한 환자가 특정 기간 동안 약물을 투여받지 않는

"휴약기"가 약리학적 효과와 순응도 사이의 전체적인 균형을 위해 유리할 수 있다. 단위 투여량은 약 0.5 mg 내지 약 1,500 mg의 활성 성분을 함유할 수 있고, 1일 당 1회 이상 또는 1일 당 1회 미만으로 투여될 수 있다. 정맥내, 근육내, 피하 및 비경구 주사를 포함하는 주사, 및 주입 기법의 사용에 의한 투여를 위한 평균 1일 투여량은 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/kg(총 체중)일 것이다. 평균 1일 직장 투여량 계획은 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/kg(총 체중)일 것이다. 평균 1일 질내 투여량 계획은 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/kg(총 체중)일 것이다. 평균 1일 국소 투여량 계획은 바람직하게는 1일 당 1회 내지 4회 투여되는 0.1 내지 200 mg일 것이다. 경피 농도는 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/kg의 1일 투여량을 유지하는데 필요한 농도일 것이다. 평균 1일 흡입 투여량 계획은 바람직하게는 0.01 내지 100 mg/kg(총 체중)일 것이다.

[0365] 물론, 각각의 환자를 위한 특정한 초기의 및 연속되는 투여량은 주치의인 진단자에 의해 결정된 바와 같은 상태의 종류 및 중증도, 사용되는 특정 조합물의 활성, 환자의 연령 및 전반적 건강상태, 투여 시간, 투여 경로, 약물의 배설 속도, 약물 조합 등에 따라 다양할 것이다. 원하는 치료 방식 및 본 발명의 조합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르 또는 조성물의 투여 횟수에 대해서는, 당업자가 통상적인 치료 시험을 사용하여 알아낼 수 있다.

[0366] 상기에서 기술된 바와 같은 성분 A, 상기에서 기술된 바와 같은 성분 B, 및 하나 이상의 추가의 제약 작용제인 성분 C의 조합물을 사용한 요법

[0367] 본 발명의 성분 A와 성분 B의 조합물을 단일 제약 작용제로서 또는 하나 이상의 추가의 제약 작용제와 조합하여 투여할 수 있고, 여기서 그 결과의 성분 A, 성분 B, 및 성분 C의 조합물은 허용되지 않는 부작용을 초래하지 않는다. 예를 들어, 본 발명의 성분 A와 성분 B의 조합물을, 성분 C, 즉 하나 이상의 추가의 제약 작용제, 예컨대 공지된 항-혈관신생제, 항-과다증식제, 항염증제, 진통제, 면역조절제, 이뇨제, 항부정맥제, 항-고콜레스테롤혈증제, 항-이상지질혈증제, 항-당뇨병제 또는 항바이러스제 등 뿐만 아니라 그의 혼합물 및 조합물과 조합할 수 있다.

[0368] 성분 C는 하나 이상의 제약 작용제, 예컨대 알데스루킨(aldesleukin), 알렌드론산(alendronic acid), 알파페론(alfaferone), 알리트레티노인(alitretinoin), 알로푸리놀(allopurinol), 알로프림(aloprim), 알록시(aloxi), 알트레타민(altretamine), 아미노글루테티미드(aminoglutethimide), 아미포스틴(amifostine), 암루비신(amrubicin), 암사크린(amsacrine), 아나스트로졸(anastrozole), 안즈메트(anzmet), 아라네스프(aranesp), 아르글라빈(arglabin), 아르세닉 트리옥사이드(arsenic trioxide), 아로마신(aromasin), 5-아자시티딘(azacytidine), 아자티오프린(azathioprine), BCG 또는 티스(tice) BCG, 베스타틴(bestatin), 베타메타손(betamethasone) 아세테이트, 베타메타손 인산나트륨, 벅사로텐(bexarotene), 블레오마이신(bleomycin) 술페이트, 브록수리딘(broxuridine), 보르테조밐(bortezomib), 부숴판(busulfan), 칼시토닌(calcitonin), 캄파트(campath), 카페시타빈(capecitabine), 카르보플라틴(carboplatin), 카소텍스(casodex), 세페손(cefesone), 셀모루킨(celmoleukin), 세루비딘(cerubidine), 클로람부실(chlorambucil), 시스플라틴(cisplatin), 클라드리빈(cladribine), 클라드리빈, 클로드로산(clodronic acid), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 시타라빈(cytarabine), 다카르바진(dacarbazine), 닥티노마이신(dactinomycin), 다우녹숨(DaunoXome), 데카드론(decadron), 데카드론 포스페이트, 델레스트로겐(delestrogen), 데니루킨 디프티톡스(denileukin diftitox), 데포-메드롤(depo-medrol), 데슬로렐린(deslorelin), 텍소메타손(dexamethasone), 텍스라족산(dexrazoxane), 디에틸stil베스트롤(diethylstilbestrol), 디플루칸(diflucan), 도세탁셀(docetaxel), 독시플루리딘(doxifluridine), 독소루비신(doxorubicin), 드로나비놀(dronabinol), DW-166HC, 엘리가르드(eligard), 엘리트렉(elitek), 엘렌스(ellence), 에멘드(emend), 에피루비신(epirubicin), 에포에틴 알파(epoetin alfa), 에포젠(epogen), 엡타플라틴(eptaplatin), 에를로티닙(erlotinib)(성분 B가 에를로티닙 그 자체가 아닌 경우), 에르가미솔(ergamisol), 에스트라스(estrace), 에스트라디올(estradiol), 에스트라무스틴(estramustine) 인산나트륨, 에티닐 에스트라디올(ethinyl estradiol), 에티올(ethyol), 에티드로산(etidronic acid), 에토포포스(etopophos), 에토포시드(etoposide), 파드로졸(fadrozole), 파르스톤(farston), 필그라스티姆(filgrastim), 피나스테리드(finasteride), 플리그라스티姆(fligrastim), 플록수리딘(floxuridine), 플루코나졸(fluconazole), 플루다라빈(fludarabine), 5-플루오로데옥시우리딘 모노포스페이트, 5-플루오로우라실(5-FU), 플루옥시메스테론(fluxymesterone), 플루타미드(flutamide), 포르메스탄(formestane), 포스테아빈(fosteabine), 포테무스틴(fotemustine), 플베스트란트(fulvestrant), 감마가르드(gammagard), 겐시타빈(gemcitabine), 겐투주맵(gemtuzumab), 글리벡(gleevec), 글리아델(gliadel), 고세렐린(goserelin), 그라니세트론(granisetron) HCl, 히스트렐린(histrelin), 히캄틴(hycamtin), 히드로코르톤(hydrocortone), 에이르트로히드록시노닐아데닌(eyrthrohydroxynonyladenine), 이브리투모맵 티옥세탄(ibritumomab tiuxetan), 이다루비신

(idarubicin), 이포스파미드(ifosfamide), 인터페론 알파, 인터페론-알파 2, 인터페론 알파-2A, 인터페론 알파-2B, 인터페론 알파-n1, 인터페론 알파-n3, 인터페론 베타, 인터페론 감마-1a, 인터류킨-2, 인트론(intron) A, 이레사(iressa), 이리노테칸(irinotecan), 키트릴(kytril), 라파티닙(성분 B가 라파티닙 그 자체가 아닌 경우), 렌티난(lentinan) 황화물, 레트로졸(letrozole), 류코보린(leucovorin), 류프롤리드(leuprolide), 루프롤리드 아세테이트, 레날리도미드(lenalidomide), 레바미솔(levamisole), 레보폴린산(levofolinic acid) 칼슘염, 레보트로이드(levothroid), 레복실(levoxyl), 로무스틴(lomustine), 로니다민(lonidamine), 마리놀(marinol), 메클로레타민(mechlorethamine), 메코발라민(mecobalamin), 메드록시프로게스테론(medroxyprogesterone) 아세테이트, 메게스트롤(megestrol) 아세테이트, 멜팔란(melphalan), 메네스트(menest), 6-메르캅토피린, 메스나(Mesna), 메토틱세이트, 메트빅스(metvix), 밀테포신(miltefosine), 미노시클린(minocycline), 미토마이신 C, 미토탄(mitotane), 미톡산트론(mitoxantrone), 모드레날(Modrenal), 미오세트(Myocet), 네다플라틴(nedaplatin), 놀라스타(neulasta), 누메가(neumega), 누포젠(neupogen), 닐루타미드(nilutamide), 놀바덱스(nolvadex), NSC-631570, OCT-43, 옥트레오티드(octreotide), 온단세트론(ondansetron) HCl, 오라프레드(orapred), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 파클리탁셀(성분 B가 파클리탁셀 그 자체가 아닌 경우), 페디아프레드(pediapred), 페가스파르가스(pegaspargase), 페가시스(Pegasys), 펜토스타틴(pentostatin), 피시바닐(picibanil), 필로카르핀(pilocarpine) HCl, 피라루비신(pirarubicin), 플리카마이신(plicamycin), 포르피머 나트륨(porfimer sodium), 프레드니무스틴(prednimustine), 프레드니솔론(prednisolone), 프레드니손(prednisone), 프레마린(premarin), 프로카르바진(procarbazine), 프로크리트(procrit), 랄티트렉세드(raltitrexed), 레비프(rebif), 레늄(rhenium)-186 에티드론에이트(etidronate), 리툽시맵(rituximab), 로페론(roferon)-A, 로무르티드(romurtide), 살라겐(salagen), 산도스타틴(sandostatin), 사르그라모스틴(sargramostim), 세무스틴(semustine), 시조피란(sizofiran), 소부족산(sobuzoxane), 솔루-메드롤(solu-medrol), 스파르포스산(sparfosic acid), 줄기세포 요법, 스트렙토조신(streptozocin), 스트론툼-89 클로라이드, 수니티닙(sunitinib), 신트로이드(synthroid), 타목시펜(tamoxifen), 탐술로신(tamsulosin), 타소네르민(tasonermin), 타스톨락톤(tastolactone), 탁소테레(taxotere), 테세루킨(teceleukin), 테모졸로미드(temozolomide), 테니포시드(teniposide), 테스토스테론 프로피오네이트, 테스트레드(testred), 티오구아닌, 티오테파(thiotepa), 티로트로핀(thyrotropin), 틸루드론산(tiludronic acid), 토포테칸(topotecan), 토레미펜(toremifene), 토시투모맵(tositumomab), 트라스투주맵(trastuzumab), 트레오술향(treosulfan), 트레티노인(tretinoin), 트렉살(trexall), 트리메틸멜라민(trimethylmelamine), 트리메트렉세이트(trimetrexate), 트립토렐린(triptorelin) 아세테이트, 트립토렐린 파코에이트, UFT, 우리딘(uridine), 발루비신(valrubicin), 베스나리논(vesnarinone), 빈블라스틴(vinblastine), 빈크리스틴(vincristine), 빈데신(vindesine), 비노렐빈(vinorelbine), 비룰리진(virulizin), 지네카드(zinecard), 지노스타틴 스티말라머(zinostatin stimalamer), 조프란(zofran), ABI-007, 아콜비펜(acolbifene), 액트이문(actimmune), 아피니탁(affinitak), 아미노프테린(aminopterin), 아르족시펜(arzoxifene), 아소프리스닐(asoprisnil), 아타메스탄(atamestane), 아트라센탄(atrasentan), 베이(BAY) 43-9006(소라페닙(sorafenib)), 아바스틴(avastin), CCI-779, CDC-501, 셀레브렉스(celebrex), 세툽시맵(cetuximab), 크리스나톨(crisnatol), 시프로테론(cyproterone) 아세테이트, 데시타빈(decitabine), DN-101, 독소루비신-MTC, dSLIM, 두타스테리드(dutasteride), 에도테카린(edotecarin), 에플로르니틴(eflornithine), 엑사테칸(exatecan), 펜레티나이드(fenretinide), 히스타민 디히드로클로라이드, 히스트렐린 히드로겔(histreltin hydrogel) 이식물, 홀뮴(holmium)-166 DOTMP, 이반드론산(ibandronic acid), 인터페론 감마, 인트론-PEG, 익사베필론(ixabepilone), 키홀 림펫 헤모시아닌(keyhole limpet hemocyanin), L-651582, 란레오티드(lanreotide), 라소폭시펜(lasofloxifene), 리브라(libra), 로나파르니브(lonafarnib), 미프로키펜(miproxifene), 미노드로네이트(minodronate), MS-209, 리포숨 MTP-PE, MX-6, 나파렐린(nafarelin), 네모루비신(nemorubicin), 네오바스타트(neovastat), 놀라트렉세드(nolatrexed), 오블리메르센(oblimersen), 온코(onco)-TCS, 오시템(osidem), 파클리탁셀 폴리글루타메이트, 파미드로네이트 이나트륨(pamidronate disodium), PN-401, QS-21, 쿠아제팜(quazepam), R-1549, 랄록시펜(raloxifene), 란피르나스(ranpirnase), 13-시스-레티노산, 사트라플라틴(satraplatin), 세오칼시톨(seocalcitol), T-138067, 타르세바(tarceva), 탁소프렉신(taxoprexin), 탈리도미드(thalidomide), 티모신 알파(thymosin alpha) 1, 티아조푸린(tiazofurine), 티피파르니브(tipifarnib), 티라파자민(tirapazamine), TLK-286, 토레미펜, 트랜스미드(TransMID)-107R, 발스포다르(valspodar), 바프레오티드(vapreotide), 바탈라니브(vatalanib), 베르테포르핀(verteporfin), 빈플루닌(vinflunine), Z-100, 졸레드론산(zoledronic acid) 또는 그의 조합물일 수 있다.

[0369] 별법으로, 상기 성분 C는 겐시타빈, 파클리탁셀(성분 B가 파클리탁셀 그 자체가 아닌 경우), 시스플라틴, 카르보플라틴, 부티르산나트륨, 5-FU, 독시루비신(doxirubicin), 타목시펜, 에토포시드, 트라스투마잡

(trastumazab), 게피티닙(gefitinib), 인트론 A, 라파마이신(rapamycin), 17-AAG, U0126, 인슐린, 인슐린 유도체, PPAR 리간드, 솔로닐우레아 약물, α -글루코시다제 억제제, 비구아니드, PTP-1B 억제제, DPP-IV 억제제, 11-베타-HSD 억제제, GLP-1, GLP-1 유도체, GIP, GIP 유도체, PACAP, PACAP 유도체, 세크레틴(secretin) 또는 세크레틴 유도체로부터 선택된 하나 이상의 추가의 제약 작용제일 수 있다.

[0370] 본 발명의 성분 A 및 성분 B의 조합물에 성분 C로서 첨가될 수 있는 임의의 항-과다증식제는 본원에 참고로 포함된 문헌 [11th Edition of the Merck Index, (1996)]에서 암 화학요법 약물 계획에서 열거된 화합물, 예컨대 아스파라기나제, 블레오마이신, 카르보플라틴, 카르무스틴(carmustine), 클로람부실, 시스플라틴, 콜라스파스(colaspase), 시클로포스파미드, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신(아드리아마이신(adriamycine)), 에피루비신, 에토포시드, 5-플루오로우라실, 헥사메틸멜라민, 히드록시우레아, 이포스파미드, 이리노테칸, 루코보린, 로무스틴, 메클로레타민, 6-메르캅토프린, 메스나, 메토크세이트, 미토마이신 C, 미톡산트론, 프레드니솔론, 프레드니손, 프로카르바진, 탈록시펜, 스트렙토조신, 타목시펜, 티오구아닌, 토포테칸, 빈블라스틴, 빈크리스틴 및 빈데신을 포함하며, 그러나 이것으로만 제한되는 것은 아니다.

[0371] 본 발명의 성분 A 및 성분 B의 조합물과 함께 성분 C로서 사용되기에 적합한 기타 항-과다증식제는 본원에 참고로 포함된 문헌 [Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics(Ninth Edition), editor Molinoff et al., publ. by McGraw-Hill, pages 1225-1287, (1996)]에서 신생물 질환의 치료에서 사용되는 것으로 인식되는 화합물, 예컨대 아미노글루테티미드, L-아스파라기나제, 아자티오프린, 5-아자시티딘 클라드리빈, 부술판, 디에틸stil베스트롤, 2',2'-디플루오로데옥시시티딘, 도세탁셀, 에리트로히드록시노닐 아데닌, 에티널 에스트라디올, 5-플루오로데옥시우리딘, 5-플루오로데옥시우리딘 모노포스페이트, 플루다라빈 포스페이트, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 이다루비신, 인터페론, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 미토탄, 파클리탁셀(성분 B가 파클리탁셀 그 자체가 아닌 경우), 펜토스타틴, N-포스포노아세틸-L-아스파르테이트(PALA), 플리카마이신, 세무스틴, 테니포시드, 테스토스테론 프로피오네이트, 티오테파, 트리메틸멜라민, 우리딘 및 비노렐빈을 포함하며, 그러나 이것으로만 제한되는 것은 아니다.

[0372] 본 발명의 성분 A 및 성분 B의 조합물과 함께 성분 C로서 사용되기에 적합한 기타 항-과다증식제는 기타 항암제, 예컨대 에포틸론(epothilone) 및 그의 유도체, 이리노테칸, 탈록시펜 및 토포테칸을 포함하며, 그러나 이것으로만 제한되는 것은 아니다.

[0373] 일반적으로, 본 발명의 성분 A 및 성분 B의 조합물과 함께 성분 C로서 세포독성제 및/또는 세포증식억제제를 사용하면,

[0374] (1) 작용제를 단독으로 투여할 때에 비해 종양의 성장을 감소시키거나 심지어는 종양을 제거하는데 있어서 보다 우수한 효능이 달성되고/되거나;

[0375] (2) 투여되는 화학요법제를 보다 적은 양으로 투여하게 되고/되거나;

[0376] (3) 단일 작용제 화학요법 및 특정 기타 조합 요법을 사용할 때 관찰되는 것보다 더 적은 유해한 약리학적 합병증을 초래하면서, 환자에게 잘 받아들여지는 화학요법이 제공되고/되거나;

[0377] (4) 포유동물, 특히 인간에 있어서 보다 넓은 범위의 상이한 암 유형이 치료되고/되거나;

[0378] (5) 치료되는 환자들 중에서 보다 높은 반응율이 제공되고/되거나;

[0379] (6) 표준 화학요법 치료에 비해 치료되는 환자들 중에서 보다 긴 생존 시간이 제공되고/되거나;

[0380] (7) 보다 긴 종양 진행 시간이 제공되고/되거나;

[0381] (8) 기타 암 작용제 조합물이 길항 효과를 제공하는 공지된 경우에 비해, 적어도 단독으로 사용된 작용제의 효능 및 순응도 만큼은 우수한 효능 및 용인성이 달성된다.

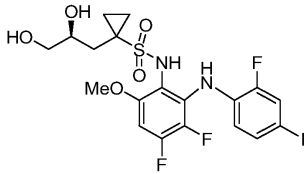
[0382] <실시예>

[0383] 하기 약자가 실시예에서 사용된다:

[0384] "cA"는 본원에 명시된 바와 같은 WO 2008/070150 A1의 화합물 예 13을 의미한다(이것은 본원에서 기술되고 정의된 바와 같은 성분 A의 예임).

[0385] "cB"는 WO 2007/014011 A2의 화합물 예 56, 즉 하기 구조의 (S)-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도

페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 의미한다.



- [0386]
- [0387] (이것은 본원에서 기술되고 정의된 바와 같은 성분 B의 예임).
- [0388] "BB"는 cB, 라파티닙 또는 파클리탁셀을 의미한다(이것들은 성분 B의 예들임).
- [0389] 본 발명의 조합물의 효과를, 시험관내 평가를 위한 조합 지수(combination index) 이소볼로그래프(isobologram) 분석을 사용하여 평가하였다. 효능 파라미터는 72-시간 세포 증식 검정 또는 48-시간 카스파제(caspase) 3/7 활성화 검정에서의 효과였다. 요약하면, 세포를, 배지 25 μ l를 갖는 384-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 24시간 후에, cA 단독, 또는 BB(예컨대 cB, 또는 라파티닙, 파클리탁셀(성분 B의 예) 단독 등), 또는 cA(성분 A)와 cB 또는 라파티닙 또는 파클리탁셀(성분 B)의 상이한 비율의 조합물($0.8 \times cA + 0.2 \times BB$, $0.6 \times cA + 0.4 \times BB$, $0.4 \times cA + 0.6 \times BB$, $0.2 \times cA + 0.8 \times BB$, $0.1 \times cA + 0.9 \times BB$)을 함유하는 실험용 배지 5 μ l를 사용하여 3배 연속 희석물을 만들어, 7가지 농도에서의 반응 곡선을 생성하였다. 실험을 3회 반복 수행하였다. 아날리즈5(Analyze5) 컴퓨터 프로그램을 사용하여 맵핑(mapping) EC50/IC50 및 EC90/IC90 값을 계산하였다. E(I)C50/E(I)C90에서의 cA 및 BB(cB, 또는 라파티닙, 또는 파클리탁셀 중 어느 하나(성분 B))의 상응하는 성분 농도를 계산하고 이를 사용하여 이소볼로그래프를 그래프로 도시하였다. 효과를 추(Chou)(Pharmacology Reviews 2006)에 의해 기술된 바와 같이 분석하였고, 조합 지수를 하기 식을 사용하여 계산하였다:
- [0390] 조합 지수 = $[cAx]/cA' + [BBx]/BB'$
- [0391] [cAx] 및 [BBx]는 각각 조합물 중의 EC50/IC50 또는 EC90/IC90에서의 cA 및 BB(cB, 또는 라파티닙, 또는 파클리탁셀(성분 B))의 농도를 지칭한다. cA' 및 BB'는 각각 단일 작용제로서의 cA 및 BB의 EC50/IC50 또는 EC90/IC90 값을 지칭한다. 0 내지 0.3, 0.3 내지 0.6, 및 0.6 내지 0.9의 조합 지수는 각각 매우 강한 상승작용, 강한 상승작용 및 상승작용을 나타내는 것으로 정의되었다.
- [0392] 확립된 인간 종양 세포주 또는 환자-유래의 원발성 종양 모델을 사용하여 누드 마우스의 종양 이종이식 모델에서 MTD 투여량 및 MTD 미만 투여량에서의 생체내 조합 효과를 평가하였다.
- [0393] 본 발명은 본 발명을 어떤 식으로든 제한하려는 것은 아닌 하기 실시예에서 설명된다.
- [0394] 실시예 1
- [0395] PI3K 억제제와 MEK 억제제 및/또는 확립된 요법을 조합하면 상승작용적 또는 상가작용적 효과가 초래될 수 있는지, 및/또는 암(NSCLC, 흑색종, 췌장암, 간세포 암종, 유방암 또는 CRC가 있지만 이것으로만 제한되는 것은 아님)의 치료에서 화학요법에 대한 내성을 극복할 수 있는지를 조사하기 위해서, 본 발명자들은 시험관내 및 생체내에서 단일 작용제 대 조합 요법의 항-종양 활성을 평가하는 조합 연구를 수행하였다.
- [0396] 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물과의 잠재적 조합가능성 및 상승작용을 갖는 약물은 상기에서 기술되어 있으며, 특히 이로 제한되지 않지만, 텍사메타손(Dexamethasone), 탈리도미드(Thalidomide), 보르테조미브(Bortezomib), 멜팔란, 라파로그(Rapalog)(템시롤리무스(temsirolimus), 에베롤리무스(everolimus), 및 AP23573), MAPK 경로, Stat1-5 경로, IKK-NF카파(kappa)B 경로, AKT-mTOR 경로, 인테그린 경로를 억제하는 약물, 항혈관신생 약물 등이 있다.
- [0397] 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물과의 조합물은 또한 둘, 또는 그 초과 화합물일 수 있는 하나 초과 화합물을 포함할 수도 있다.
- [0398] 표 1은 CRC, 폐 및 유방 종양 세포주에서, 각각 cA(성분 A)와 cB, 에를로티닙, 라파티닙 및 파클리탁셀(성분 B)의 조합 지수를 보여준다. 매우 강한 상승작용(0.3 미만의 조합 지수) 내지 강한 상승작용(조합 지수 $0.3 < CI < 0.6$)이 표 1에 열거된 모든 종양 세포주 및 조합 약물에서 나타났지만, 단 예외적으로 이중 EGFR 돌연변이 및 에를로티닙에 대한 내성을 갖는 세포주인 NCI-H1975에서 cA(성분 A)와 에를로티닙(성분 B)의 조합물은 중간 정도의 상승작용을 보여주었다($CI = 0.60$ 내지 0.65). 중요한 것은, 대부분의 경우에, IC90에서 보다 강한 상승작용이 관찰되었다는 것이며, 이는 이러한 조합물이 단독요법에 비해 최대 종양 성장 억제를 크게 향상시켰

다는 것을 보여준다.

표 1

증식 검정에서 cA(성분 A로서)*와 cB, 예를로티닙, 라파티닙 또는 파클리탁셀(성분 B로서)의 조합 효과의 요약

암 작용종	세포주	조합지수							
		cA/cB		cA/예를로티닙		cA/라파티닙		cA/파클리탁셀	
		IC50	IC90	IC50	IC90	IC50	IC90	IC50	IC90
폐	A549	0.28	0.18					0.81	0.46
	NCI-H460	0.16	0.11						
	NCI-H1975	0.38	0.08	0.62	0.65				
	NCI-H1650	0.59	0.34	0.17	0.48				
	NCI-H23	0.12	0.12						
CRC	Colo205	0.38	0.31						
	SW620	0.21	0.03						
	LoVo	0.31	0.18						
	HCT116	0.11	0.05					0.37	0.03
	DLD1	0.06	NA						
유방	MDA-MB-231	0.23	0.09						
	MDA-MB-468			0.38	0.59				
	T47D					0.64	0.44		
	BT474					0.49	0.43		

예를 들어, cA(성분 A)와 cB(성분 B)를 조합하면, IC50에 있어서 강한 상승작용이 나타날 뿐만 아니라(조합 지수 0.21 내지 0.90), IC90이 극적으로 감소되어, 전체 시험된 범위의 농도에 걸쳐 0.02 내지 0.18의 조합 지수가 나타났다. 그 결과, 단일 작용제로서의 cA나 cB 중 어느 것도 5 μ M에서 90% 만큼 증식을 억제할 수 없었지만, 예를 들어 cA(성분 A) 285 nM과 cB(성분 B) 380 nM을 조합하면 IC90에 도달되었다(도 1을 참고).

도 1: CRC SW620 종양 세포주에서의 증식에 대한 cA*와 cB의 조합물의 이소볼로그래프/조합 지수 분석

* 72-시간 증식 검정을 셀 타이터 글로(Cell Titer Glo)(프로메가(Promega))를 사용하여 수행하였다. cA* 및 cB의 상위 농도는 각각 5 μ M 및 10 μ M였다. 맵핑 IC₅₀ 및 IC₉₀은, 상위 상대 농도가 1로서 정의된, cA* 또는 cB 단독, 또는 표에 명시된 비를 갖는 cA*와 cB의 조합물의 용량-반응 곡선으로부터 수득된 IC₅₀ 및 IC₉₀을 지칭한다.

표 2에는, 유사한 결과가, NCI-H1975(NSCLC), NCI-H1650(NSCLC), HCT116(CRC), Colo205(CRC) 및 MDA-MB-468(유방암) 세포주에서 아포토시스 유도 마커로서의 카스파제 3/7의 활성화에 대한 시험에서 수득되었다. 예를 들어, 단일 작용제로서의 cB 10 μ M이나 cA 5 μ M 둘다 아포토시스를 유도할 수 없었던 반면에, 두 가지의 약물들의 조합물은 모든 농도에 걸쳐 0.09 내지 0.18의 조합 지수로 카스파제 3/7의 활성화를 초래하였다.

표 2

카스파제 3/7 검정에서의 cA*와 cB의 조합 효과의 요약

암 작용종	세포주	조합지수	
		cA/cB	cA/예를로티닙
		IC50	IC50
NSCLC	NCI-H1975	0.04	
	NCI-H1650	0.85	
CRC	Colo205	0.06	
	HCT116	0.09	
유방암	MDA-MB-468	0.50	
	BT474		0.17

- [0405] 도 2: cA^* 와 cB 의 조합 치료에 의한 카스파제 3/7의 활성화
- [0406] 카스파제 3/7 검정을, HCT116(A)에의 화합물 노출 후 48시간째 및 Colo205(B)에의 화합물 노출 후 24시간째에 수행하였다. 화합물 조합 및 희석 방법은 3.3.1.2.1에 기술되었다. cA^* 및 cB 의 상위 농도는 각각 5 μM 및 10 μM 였다. 상위 상대 농도가 1로서 정의된, cA^* 또는 cB 단독, 또는 도면에 명시된 비율을 갖는 cA^* (성분 A)와 cB (성분 B)의 조합물의 용량-반응 곡선이 도시되어 있다.
- [0407] 실시예 2: 생체내에서의 cA^* (성분 A)와 cB 및 파클리탁셀의 상승작용적 조합물
- [0408] 시험관내 연구에서 나타난 상승작용을 확인하기 위해서, cA 와 cB 및 파클리탁셀의 조합물을 누드 마우스에서의 환자-유래의 원발성 NSCLC 및 CRC 이종이식물에서 시험하였다.
- [0409] 첫 번째 모델은 Co5841(세특시암에 대한 내성을 가짐)이었다. cB 를 6일째로부터 23일째까지 매일 12.5 mg/kg(절반-MTD) 및 25 mg/kg(MTD)로 투여하였다. cA (MTD)를 매주(6일째, 13일째 및 20일째) 10 mg/kg BID(MTD)로 투여하고 Q2D 스케줄(6일째로부터 22일째까지)을 사용하여 14 mg/kg로 투여하였다. 종양 크기를 매주 2번 모니터링하였다. 단일 작용제로서의 cB (12.5 mg/kg 군의 경우 $T/C = 0.35$; 25 mg/kg 군의 경우 $T/C = 0.20$)는 cA^* (매주 투여 스케줄 및 Q2D 투여 스케줄의 경우에 각각 $T/C = 0.49$ 및 0.39)보다 더 효과적인 것으로 나타났다(도 3). 명백한 상승작용적 효과가 조합물에서 관찰되었다. 25 mg/kg의 cB 를 갖는 조합물 군이 가장 우수한 효능을 나타내었다(cA 투여의 매주 투여 및 Q2D 투여의 경우에 각각 $T/C = 0.13$ 및 0.10). 더욱 중요한 것은, 이러한 두 가지의 조합물 군이 각각의 단독요법에 비해 질환 제어율을 크게 개선하였다는 것이다. 따라서, 25 mg/kg의 cB 와 14 mg/kg(Q2D) 또는 10 mg/kg(BID 매주)의 cA 를 이용한 군에서 각각 단지 0% 및 20%의 동물이 질환 진행(DP)을 나타내었다. 상응하는 단독요법 군에서는, 25 mg/kg의 cB 로 처리된 70%의 동물, 및 14 mg/kg(Q2D) 또는 10 mg/kg(BID 매주)의 cA^* 로 처리된 100% 및 90%의 동물이 DP를 나타내었다.
- [0410] 도 3: Co5841 원발성 인간 이종이식 CRC 모델에서 용량-의존적 종양 성장 억제. Co5841 원발성 인간 종양을 CRC를 갖는 환자로부터 유도하였고 누드 마우스에 이종이식하였다. 종양을 생체내에서 증식시켰고, 생체내 1 세대배양으로부터 유래된 종양 조직을 수컷 누드 마우스의 서혜부에 s.c.이식하는데 사용하였다. 종양이 크기가 약 0.1 cm^3 이 되었을 때 처치를 시작하였다. 종양이 진행될 때까지 처치를 계속하였다. 종양 직경 및 체중을 매주 모니터링하였다. cA^* 를 6일째 내지 22일째에 14 mg/kg, Q2D \times 7(C, H 및 I 군), 또는 6, 13 및 20일째에 매주 10 mg/kg, BID \times 1로 투여하였다. cB 는 12.5 mg/kg(D, F 및 H 군), QD, 또는 6일째로부터 22일째까지 25 mg/kg(E, G 및 I 군), QD로 투여하였다.
- [0411] 또한, cA^* 와 cB 의 상승작용적 조합물을 환자-유래의 NSCLC 이종이식 모델 - Lu7187에서 확인하였다. 이러한 NSCLC 모델은 에를로티닙, 파클리탁셀 및 에토포시드에 내성을 갖는 반면에, 세특시암 및 카르보플라틴($T/C = 0.21$ 내지 0.35)은 중간정도의 효능이 있다. cB 를 7일째로부터 35일째까지 매일 12.5 mg/kg(절반-MTD) 및 25 mg/kg(MTD)로 투여하였다. cA (MTD)를 매주(7일째, 14일째, 21일째 및 28일째) 10 mg/kg BID(MTD)로 투여하였다.
- [0412] 상기에서 기술된 바와 같은 CRC 모델과 유사하게, 단일 작용제로서의 cB (12.5 mg/kg 군의 경우 $T/C = 0.46$; 25 mg/kg 군의 경우 $T/C = 0.31$)는 cA^* ($T/C = 0.88$; 도 4를 참고)보다 더 효과적이었다. 명백한 상승작용적 효과가 조합물에서 관찰되었고($T/C = 0.08$), 이는 이러한 모델에서 효과적인 종양 성장 억제를 초래하였다. 25 mg/kg의 cB 와 조합된 cA 는 3 PR 및 3 SD를 초래한 반면에, 각각의 단독요법 군에서 100%의 동물은 질환 진행을 나타내었다. cA^* 의 매주 투여는 Q2D 투여 스케줄과 유사한 효능을 나타내었지만, 체중 감소를 덜 나타내었다.
- [0413] 명백한 상승작용적 효과가 조합물에서 관찰되었고($T/C = 0.08$), 이는 이러한 모델에서 효과적인 종양 성장 억제를 초래하였다. 25 mg/kg의 cB 와 조합된 cA 는 3 PR 및 3 SD를 초래한 반면에, 각각의 단독요법 군에서 100%의 동물은 질환 진행을 나타내었다. cA^* 의 매주 투여는 Q2D 투여 스케줄과 유사한 효능을 나타내었지만, 체중 감소를 덜 나타내었다.
- [0414] 도 4: Lu7187 원발성 인간 이종이식 NSCLC 모델에서 용량-의존적 종양 성장 억제. Lu7187 원발성 인간 종양을 NSCLC를 갖는 환자로부터 유도하였고 누드 마우스에 이종이식하였다. 종양을 생체내에서 증식시켰고, 생체내 1 세대배양으로부터 유래된 종양 조직을 수컷 누드 마우스의 서혜부에 s.c.이식하는데 사용하였다. 종양이 크기

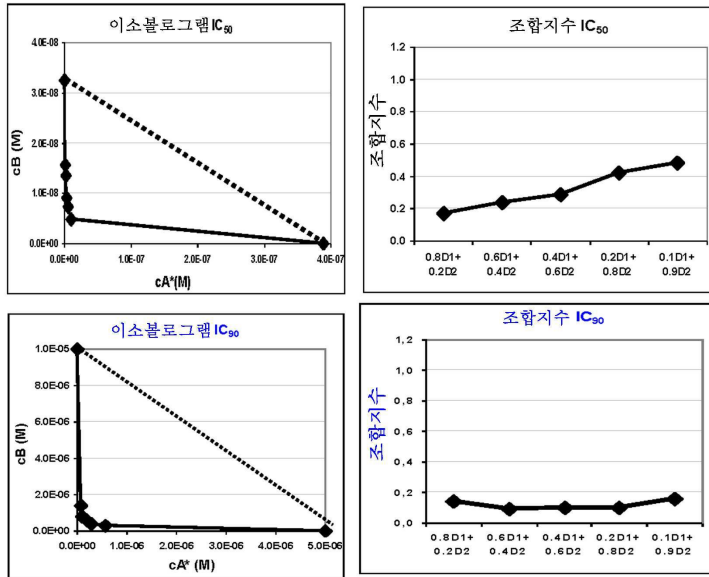
가 약 0.1 cm³이 되었을 때 처치를 시작하였다. 종양이 진행될 때까지 처치를 계속하였다. 종양 직경 및 체중을 매주 모니터링하였다. cA^{*}를 7일째 내지 25일째까지 14 mg/kg, Q2D×10(C, H 및 I 군), 또는 7, 14, 21 및 28일째에 매주 10 mg/kg, BID×1로 투여하였다. cB를 12.5 mg/kg(D, F 및 H 군), QD, 또는 7일째로부터 35일째까지 25 mg/kg(E, G 및 I 군), QD로 투여하였다.

[0415] 또한, cA^{*}와 파클리탁셀의 상승작용적 조합물을 환자-유래의 NSCLC 이종이식 모델 - Lu7187에서 확인하였다. 이러한 NSCLC 모델은 에토포시드, 세특시맙 및 에블로티닙에 내성을 갖는다(T/C > 0.5). 단일 작용제로서의 파클리탁셀은 25 mg/kg(MTD)에서 매우 효과적이었다. 그러나, 60%의 마우스가 처치 중단 후 질환 진행을 나타냈다. 이와 대조적으로, 상승하는 조합물 군(25 mg/kg의 파클리탁셀과 10 mg/kg의 cA^{*})은 완전한 100% 질환 제어율을 나타내었고(30%의 완전한 종양 퇴행 및 70%의 부분 퇴행), 이는 파클리탁셀과 조합된 cA를 사용하면 명백한 상승작용적 효과가 얻어짐을 보여준다.

[0416] 도 5: Lu7343 원발성 인간 이종이식 NSCLC 모델에서 용량-의존적 종양 성장 억제. Lu7343 원발성 인간 종양을 NSCLC를 갖는 환자로부터 유도하였고 누드 마우스에 이종이식하였다. 종양을 생체내에서 증식시켰고, 생체내 1 계대배양으로부터 유래된 종양 조직을 수컷 누드 마우스의 서혜부에 s.c.이식하는데 사용하였다. 종양이 크기가 약 0.1 cm³이 되었을 때 처치를 시작하였다. 종양이 진행될 때까지 처치를 계속하였다. 종양 직경 및 체중을 매주 모니터링하였다. cA^{*}를 15, 22 및 29일째에 매주 10 mg/kg, BID×1로 투여하였다. 파클리탁셀을 14, 21 및 28일째에 매주 1회씩 15 mg/kg 또는 25 mg/kg으로 투여하였다.

도면

도면1



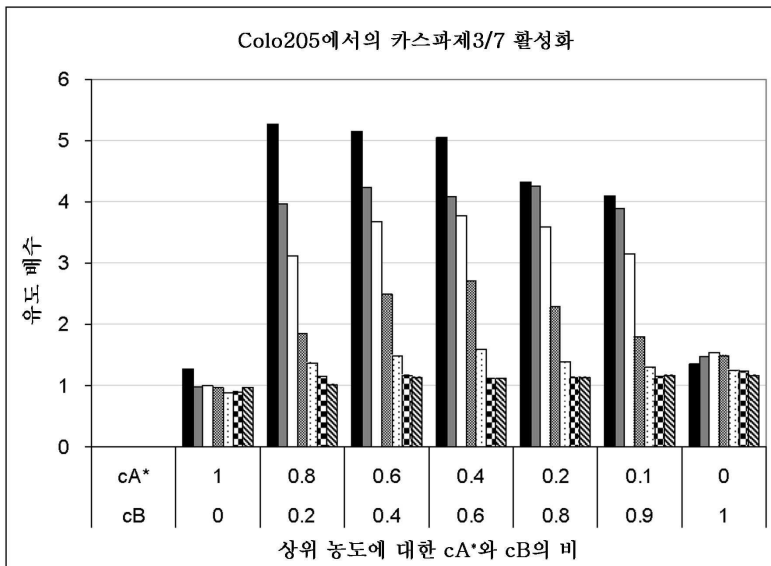
cA*와 cB의 조합에 대한 이소볼로그래 IC50

	D1_ 단독	0.8D1+0.2D2	0.6D1+0.4D2	0.4D1+0.6D2	0.2D1+0.8D2	0.1D1+0.9D2	D2_ 단독
맵핑 IC50	7.78E-02	2.38E-03	1.83E-03	1.52E-03	1.70E-03	1.73E-03	3.24E-03
cA* Con	3.89E-07	9.52E-09	5.49E-09	3.04E-09	1.70E-09	8.65E-10	0
cB Con	0	4.76E-09	7.32E-09	9.12E-09	1.36E-08	1.56E-08	3.24E-08

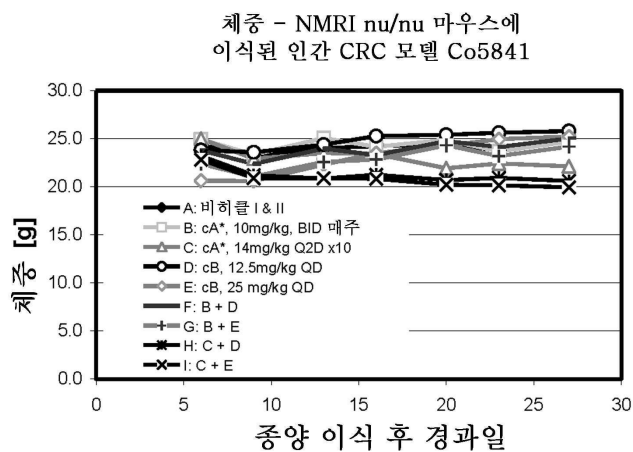
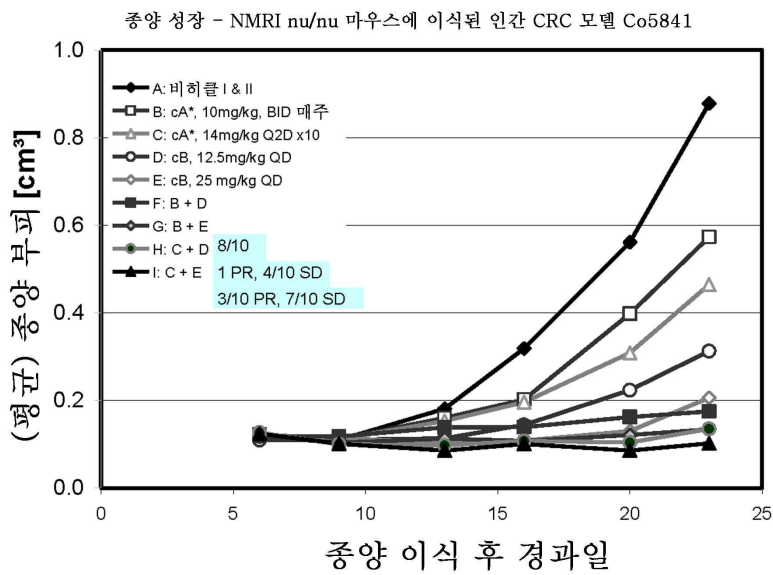
cA*와 cB의 조합에 대한 이소볼로그래 IC90

	D1_ 단독	0.8D1+0.2D2	0.6D1+0.4D2	0.4D1+0.6D2	0.2D1+0.8D2	0.1D1+0.9D2	D2_ 단독
맵핑 IC50	1.00E+00	1.43E-01	9.49E-02	9.66E-02	9.77E-02	1.58E-01	1.00E+00
cA* Con	5.00E-06	5.72E-07	2.85E-07	1.93E-07	9.77E-08	7.90E-08	0
cB Con	0	2.86E-07	3.80E-07	5.80E-07	7.82E-07	1.42E-06	1.00E-05

도면2

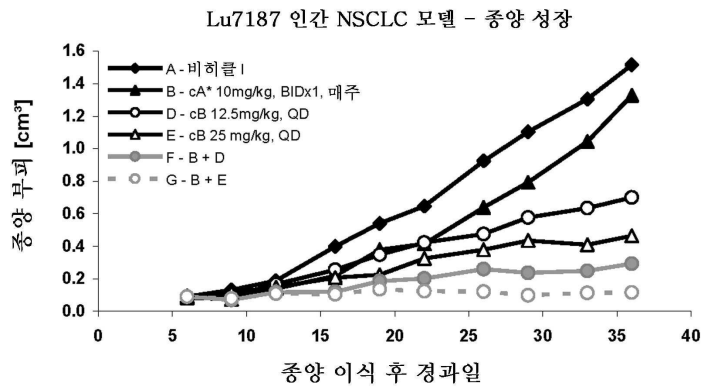


도면3

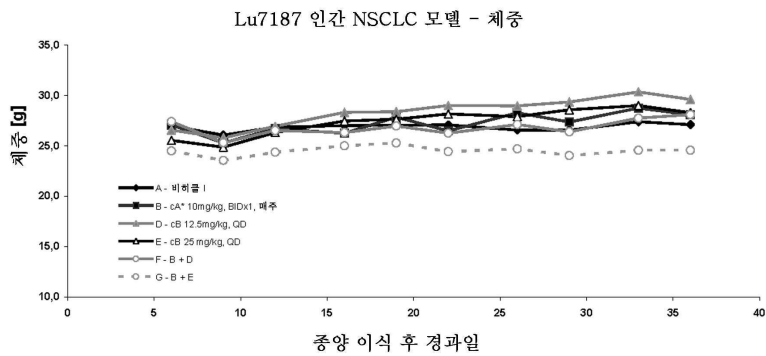


도면4

A



B



도면5

