



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0088047
(43) 공개일자 2013년08월07일

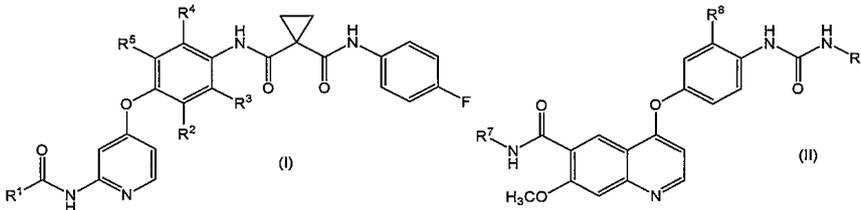
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4427 (2006.01) *A61K 31/4545* (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7033886
 (22) 출원일자(국제) 2011년06월23일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2012년12월26일
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2011/064430
 (87) 국제공개번호 WO 2011/162343
 국제공개일자 2011년12월29일
- (30) 우선권주장
 JP-P-2010-145030 2010년06월25일 일본(JP)
 JP-P-2010-273921 2010년12월08일 일본(JP)
- (71) 출원인
 에자이 알앤디 매니지먼트 가부시카이가이샤
 일본국 도쿄도 분쿄구 코이시가와 4쵸메 6반 10고
- (72) 발명자
 나카가와 다카유키
 일본 300-2635 이바라키켄 츠클바시 도코다이 5-1-3 에자이 가부시카이가이샤 츠클바 캠퍼스 나이 마츠시마 도모히로
 일본 300-2635 이바라키켄 츠클바시 도코다이 5-1-3 에자이 가부시카이가이샤 츠클바 캠퍼스 나이 후나하시 야스히로
 미국 01810 매사추세츠주 앤도버 코퍼레이트 드라이브 4 에자이 리서치 인스티튜트 내
- (74) 대리인
 송승필, 강승욱

전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 키나제 저해 작용을 갖는 화합물의 병용에 의한 항종양제

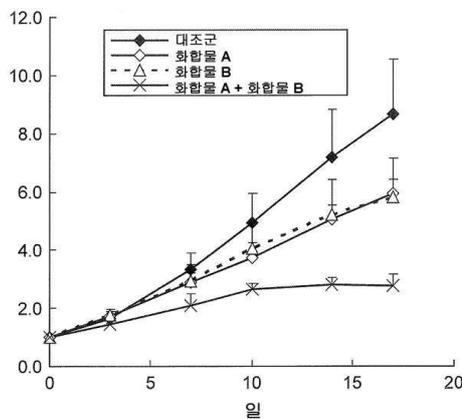
(57) 요약

화학식 (I)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염 및 화학식 (II)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염을 병용 사용하는 항종양제는 각 화합물을 단독으로 사용하는 경우와 비교하여, 우수한 항종양 효과를 나타내고, 다양한 종류의 종양에 대하여 항종양 효과를 나타낸다.



식 중에서, R¹은 아제티디닐 등이고, R² 내지 R⁵는 각각 수소 원자 또는 할로젠 원자이고, R⁶은 C₃₋₈ 사이클로알킬 등이고, R⁷은 수소 원자 등이고, R⁸은 할로젠 원자 등이다.

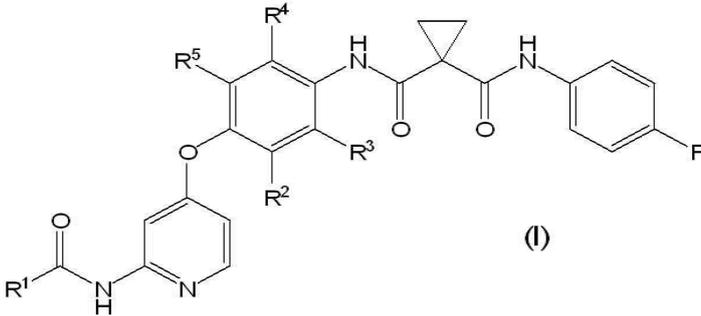
대표도 - 도1



특허청구의 범위

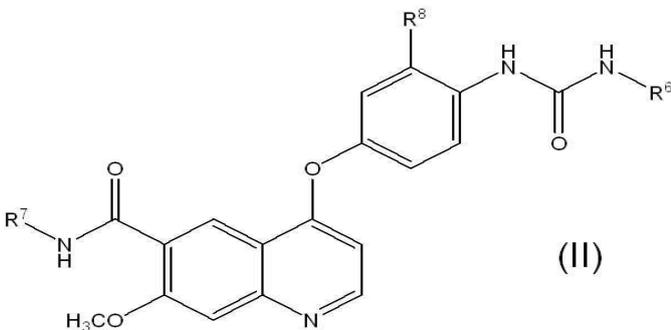
청구항 1

화학식 (I)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염 및 화학식 (II)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염을 병용하는 항종양제:



[식 중에서, R¹은 각각 임의로 치환기 그룹 A로부터 선택되는 치환기를 갖는 아제티디닐, 피페리디닐, 또는 식 -NR^{11a}R^{11b}이고, 여기에서, R^{11a} 및 R^{11b}는 같거나 다르며, 각각 수소원자, C₁₋₆ 알킬, 또는 임의로 C₁₋₆ 알킬을 갖는 피페리디닐이고, 치환기 그룹 A는 하이드록실, 임의로 메틸을 갖는 피페리디닐 및 임의로 디메틸아미노를 갖는 아제티디닐로 구성되고;

R² 내지 R⁵는 같거나 다르고, 각각 수소원자 또는 불소원자이다.]



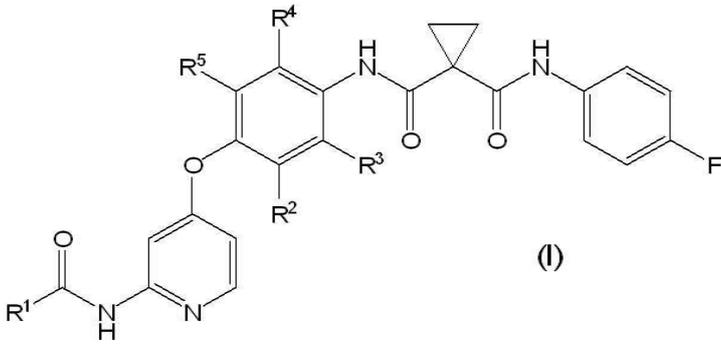
[식 중에서, R⁶은 C₁₋₆ 알킬 또는 C₃₋₈ 사이클로알킬이고,

R⁷은 수소원자, C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알콕시이고,

R⁸은 수소원자 또는 할로젠원자이다.]

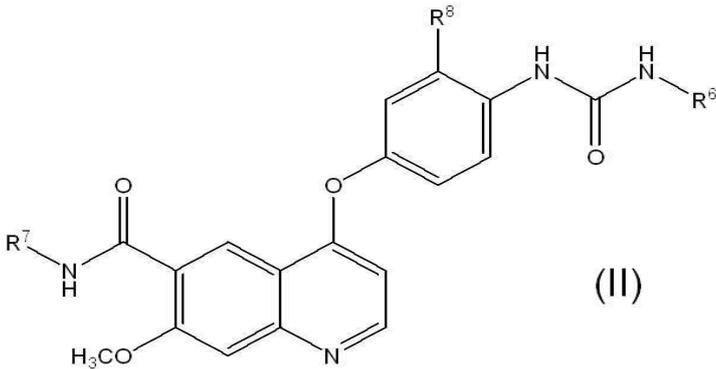
청구항 2

화학식 (I)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염 및 화학식 (II)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염을 동시에 또는 별개로 투여하는 항종양제:



[식 중에서, R¹은 각각 임의로 치환기 그룹 A로부터 선택되는 치환기를 갖는 아제티디닐, 피페리디닐, 또는 식 -NR^{11a}R^{11b}이고, 여기에서, R^{11a} 및 R^{11b}는 같거나 다르며, 각각 수소원자, C₁₋₆ 알킬, 또는 임의로 C₁₋₆ 알킬을 갖는 피페리디닐이고, 치환기 그룹 A는 하이드록실, 임의로 메틸을 갖는 피페리디닐 및 임의로 디메틸아미노를 갖는 아제티디닐로 구성되고;

R² 내지 R⁵는 같거나 다르고, 각각 수소원자 또는 불소원자이다.]



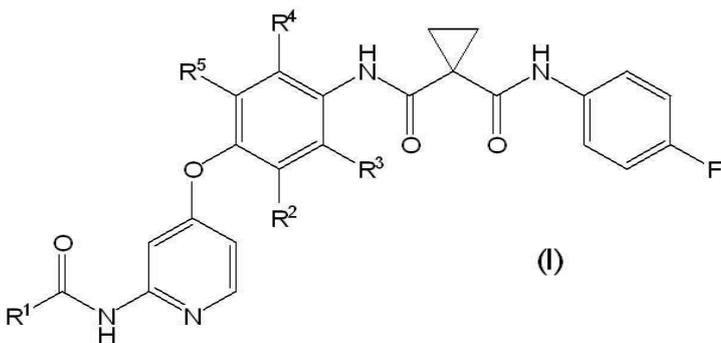
[식 중에서, R⁶은 C₁₋₆ 알킬 또는 C₃₋₈ 사이클로알킬이고,

R⁷은 수소원자, C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알콕시이고,

R⁸은 수소원자 또는 할로겐원자이다.]

청구항 3

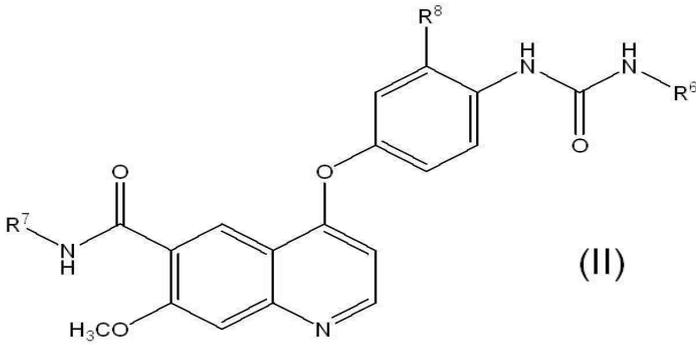
화학식 (I)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염 및 화학식 (II)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염을 포함하는 항종양제.



[식 중에서, R¹은 각각 임의로 치환기 그룹 A로부터 선택되는 치환기를 갖는 아제티디닐, 피페리디닐, 또는 식 -NR^{11a}R^{11b}이고, 여기에서, R^{11a} 및 R^{11b}는 같거나 다르며, 각각 수소원자, C₁₋₆ 알킬, 또는 임의로 C₁₋₆ 알킬을 갖는

피페리딘일이고, 치환기 그룹 A는 하이드록실, 임의로 메틸을 갖는 피페리딘 및 임의로 디메틸아미노를 갖는 아제티딘일로 구성되고;

[R^2 내지 R^5 는 같거나 다르고, 각각 수소원자 또는 불소원자이다.]



[식 중에서, R^6 은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-8} 사이클로알킬이고,

R^7 은 수소원자, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고,

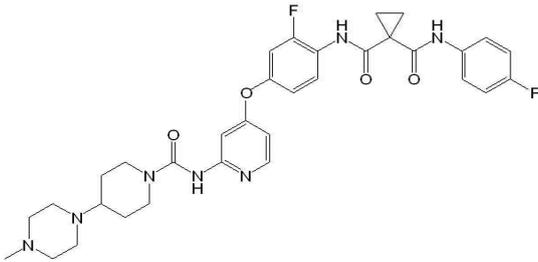
R^8 은 수소원자 또는 할로겐원자이다.]

청구항 4

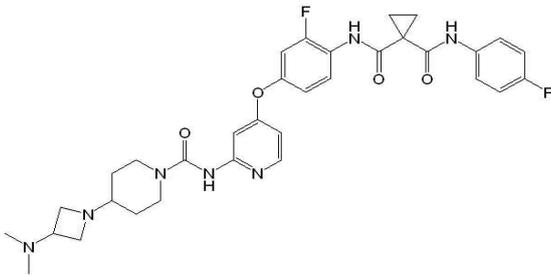
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 (I)로 나타낸 화합물이,

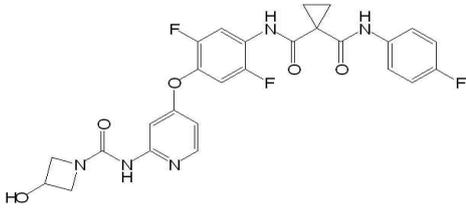
N-(2-플루오로-4-([2-({4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일}카보닐)아미노)피리딘-4-일}옥시)페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카복사미드:



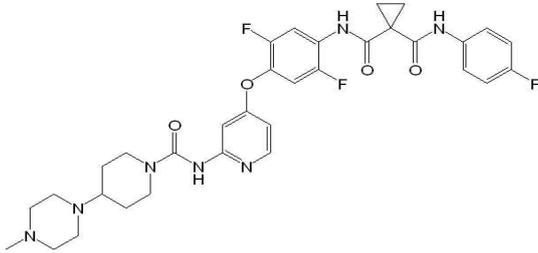
N-[4-({2-([4-3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일]피페리딘-1-일}카보닐)아미노)피리딘-4-일}옥시]-2-플루오로페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카복사미드:



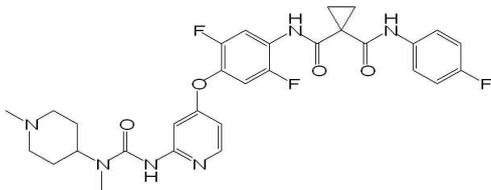
N-{2,5-디플루오로-4-[(2-({3-하이드록시아제티딘-1-일}카보닐)아미노)피리딘-4-일}옥시]페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카복사미드:



N-(2,5-디플루오로-4-((2-([4-(4-메틸피페라진-1-일)피롤리딘-1-일]카보닐)아미노)피리딘-4-일]옥시)페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카복사미드:



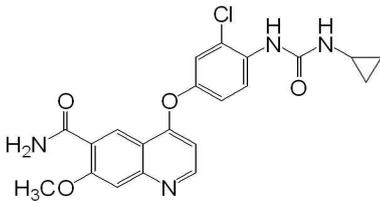
N-(2,5-디플루오로-4-([2-([메틸(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]카보닐)아미노]피리딘-4-일]옥시)페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카복사미드:



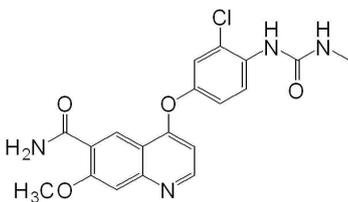
로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 1종 이상의 화합물이요:

화학식 (II)로 나타낸 화합물이,

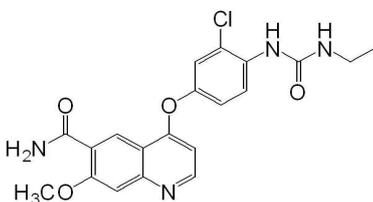
4-[3-클로로-4-(사이클로프로필아미노카보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린카복사미드:



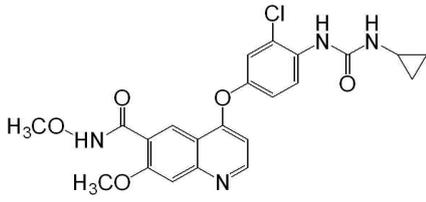
4-[3-클로로-4-(메틸아미노카보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린카복사미드:



4-[3-클로로-4-(에틸아미노카보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린카복사미드:

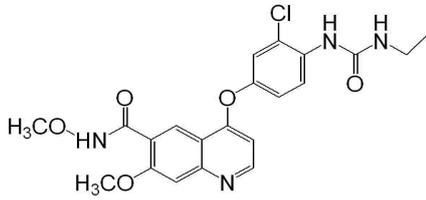


N6-메톡시-4-(3-클로로-4-[(사이클로프로필아미노)카보닐]아미노)페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카복사미드:



, 및

N6-메톡시-4-(3-클로로-4-[(에틸아미노)카보닐]아미노)페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카복사미드:

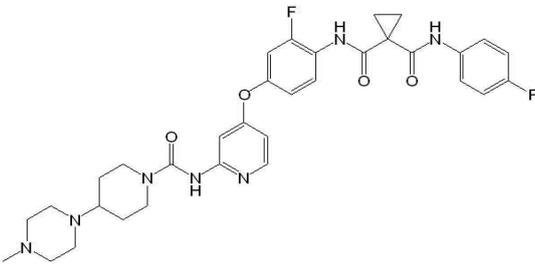


로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 1종 이상의 화합물인 항종양제.

청구항 5

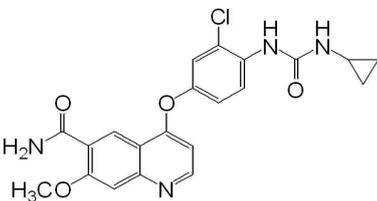
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 (I)로 나타낸 화합물이, N-(2-플루오로-4-{[2-({[4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일]카보닐}아미노)피리딘-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카복사미드:



이고,

화학식 (II)로 나타낸 화합물이, 4-[3-클로로-4-(사이클로프로필아미노)카보닐]아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카복사미드:



인 항종양제.

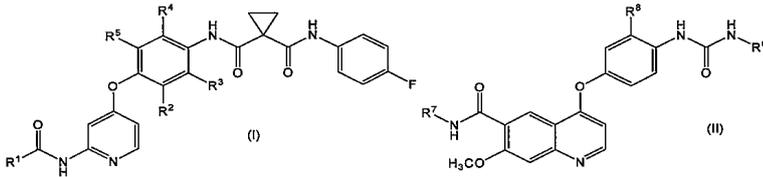
명세서

기술분야

본 발명은 키나제 저해작용을 갖는 화합물의 병용에 의한 항종양제에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, HGFR 저해작용을 갖는 화합물 및 멀티-타이로신 키나제 저해 작용을 갖는 화합물의 병용에 의한 항종양제에 관한 것이다.

[0001]

배경 기술



[0002]

[0003] 식 중에서, R¹은 아제티디닐 등이고, R² 내지 R⁵는 수소 원자 또는 할로젠 원자이고, R⁶은 C₃₋₈ 사이클로알킬 등이 고, R⁷은 수소 원자 등이고, R⁸은 할로젠 원자 등이다.

[0004] 화학식 (I)로 나타낸 화합물은 간세포 성장 인자 수용체(HGFR; hepatocyte growth factor receptor)에 대한 강력한 억제 작용을 갖고 있어 항종양제, 혈관신생저해제 및 종양전이억제제로서 유용하다(특허문헌 1). HGFR은 많은 종양세포 중에서 과잉 발현되어(비특허문헌 1), 종양의 악성화에 관여하는 것으로 알려져 있다. 또한, HGFR은 혈관내피세포에도 발현하고, 혈관신생을 촉진하는 것에 의해 종양의 증식을 야기하는 것으로 생각된다(비특허문헌 2).

[0005] 한편, 화학식 (II)로 나타낸 화합물은 혈관신생저해 작용(특허문헌 2), 종양의 악성화에 관여하는 것으로 보고된 타이로신 키나제(비특허문헌 3 내지 5)에 대한 저해작용(특허문헌 3 내지 6) 등을 가지며, 갑상선암, 폐암, 흑색종, 자궁내막암, 위암 및 방광암 등과 같은 각종 종양에 대한 치료제로서 알려져 있다.

[0006] 일반적으로, 항종양제는 단독으로 사용할 때 모든 환자에 대하여 항상 유효한 것은 아니다. 따라서, 복수의 항종양제를 병용하여 치료율을 향상시키려는 시도가 지금까지 행해지고 있다(특허문헌 7 내지 9).

선행기술문헌

특허문헌

- [0007] (특허문헌 0001) 특허문헌 1: WO 2007/023768
- (특허문헌 0002) 특허문헌 2: WO 2002/032872
- (특허문헌 0003) 특허문헌 3: WO 2004/080462
- (특허문헌 0004) 특허문헌 4: WO 2007/061130
- (특허문헌 0005) 특허문헌 5: WO 2007/136103
- (특허문헌 0006) 특허문헌 6: WO 2008/026748
- (특허문헌 0007) 특허문헌 7: WO 2009/140549
- (특허문헌 0008) 특허문헌 8: 미국 특허 공개 번호 제2004-259834
- (특허문헌 0009) 특허문헌 9: 미국 특허 번호 제6217866

비특허문헌

- [0008] (비특허문헌 0001) 비특허문헌 1: Oncology Reports, 5, 1013-1024, 1998.
- (비특허문헌 0002) 비특허문헌 2: Advances in Cancer Research, 67, 257-279, 1995.
- (비특허문헌 0003) 비특허문헌 3: Current Cancer Drug Targets, 6, 65-75, 2006.
- (비특허문헌 0004) 비특허문헌 4: Nature Reviews, Cancer, 10, 116-129, 2010.
- (비특허문헌 0005) 비특허문헌 5: Clinical Cancer Research, 15, 7119-7123, 2009.

발명의 내용

해결하려는 과제

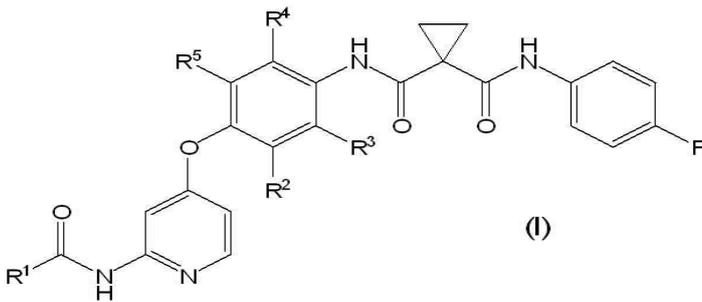
[0009] 그러나, 지금까지 보고되어 있는 복수의 항종양제의 병용에 의한 치료 효과는 충분하지 않고, 따라서 항종양제를 사용하는 새로운 병용 요법의 개발이 기대되고 있다.

과제의 해결 수단

[0010] 이러한 상황을 고려하여, 본 발명자들은 철저히 연구를 거듭한 결과, 화학식 (I) 및 화학식 (II)로 나타낸 화합물을 조합하여 종양환자에 투여하는 것에 의해, 예상치 못한 우수한 항종양 효과를 얻는 것을 발견하여, 본 발명을 완성하게 되었다.

[0011] 즉, 본 발명은 다음의 [1] 내지 [8]을 제공한다.

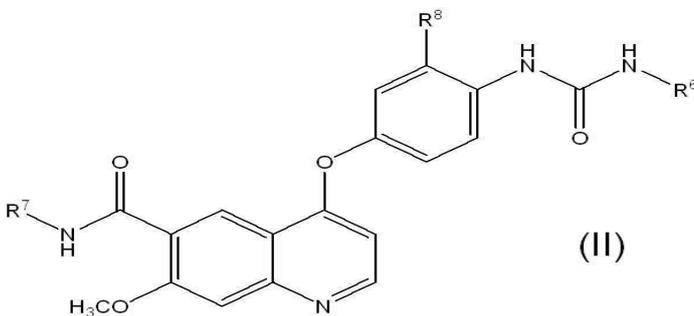
[0012] [1] 화학식 (I)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염 및 화학식 (II)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염을 병용하는 항종양제:



[0013]

[0014] 식 중에서, R¹은 각각 임의로 치환기 그룹 A로부터 선택되는 치환기를 갖는 아제티디닐, 피페리디닐, 또는 식 -NR^{11a}R^{11b}이고, 여기에서, R^{11a} 및 R^{11b}는 같거나 다르며, 각각 수소원자, C₁₋₆ 알킬, 또는 임의로 C₁₋₆ 알킬을 갖는 피페리디닐이고, 치환기 그룹 A는 하이드록실, 임의로 메틸을 갖는 피페리디닐 및 임의로 디메틸아미노를 갖는 아제티디닐로 구성되고;

[0015] R² 내지 R⁵는 같거나 다르고, 각각 수소원자 또는 불소원자이다.



[0016]

[0017] 식 중에서, R⁶은 C₁₋₆ 알킬 또는 C₃₋₈ 사이클로알킬이고,

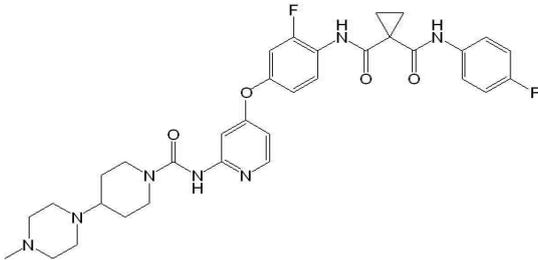
[0018] R⁷은 수소원자, C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알콕시이고,

[0019] R⁸은 수소원자 또는 할로젠원자이다.

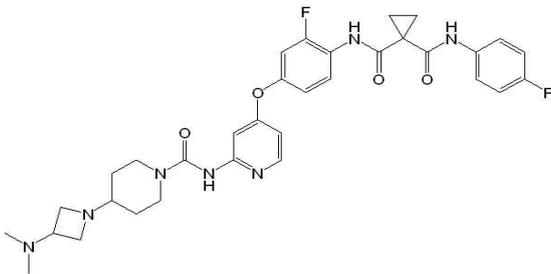
[0020] [2] 위 화학식 (I)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염 및 위 화학식 (II)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염을 동시에 또는 별개로 투여하는 항종양제.

[0021] [3] 위 화학식 (I)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염 및 화학식 (II)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염을 포함하는 항종양제.

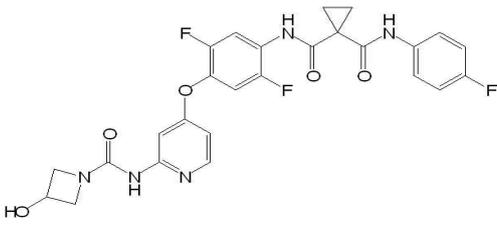
- [0022] [4] 위 화학식 (I)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염과의 병용에 의한 중양의 치료를 위한 화학식 (II)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염.
- [0023] [5] 위 화학식 (II)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염과의 병용에 의한 중양의 치료를 위한 화학식 (I)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염.
- [0024] [6] 위 화학식 (I)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염 및 화학식 (II)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염을 병용하는 중양의 치료 방법.
- [0025] [7] 위 화학식 (I)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염, 화학식 (II)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염 및 부형제를 포함하는 의약 조성물.
- [0026] [8] 위 화학식 (I)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염 및 부형제를 포함하는 의약 조성물; 및
- [0027] 화학식 (II)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염 및 부형제를 포함하는 의약 조성물을 포함하는 키트.
- [0028] 위 화학식 (I)로 나타낸 화합물은 바람직하게는 다음으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 1종 이상의 화합물이고
- [0029] N-(2-플루오로-4-([2-({4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일}카보닐)아미노)피리딘-4-일}옥시)페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카복사미드:



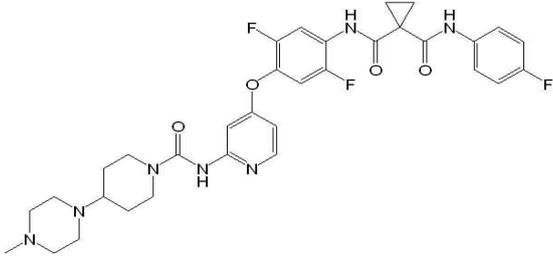
- [0030] ,
- [0031] N-[4-({2-([4-3-(디메틸아미노)아세트딘-1-일]피페리딘-1-일}카보닐)아미노)피리딘-4-일}옥시)-2-플루오로페닐]-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카복사미드:



- [0032] ,
- [0033] N-{2,5-디플루오로-4-[(2-([3-하이드록시아세트딘-1-일]카보닐)아미노)피리딘-4-일}옥시}페닐}-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카복사미드:

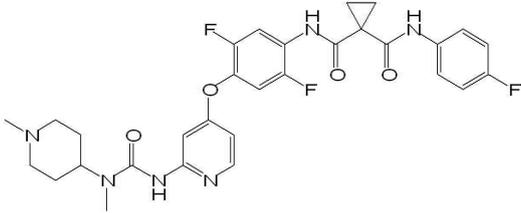


- [0034] ,
- [0035] N-{2,5-디플루오로-4-[(2-([4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일}카보닐)아미노)피리딘-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카복사미드:



[0036] , 및

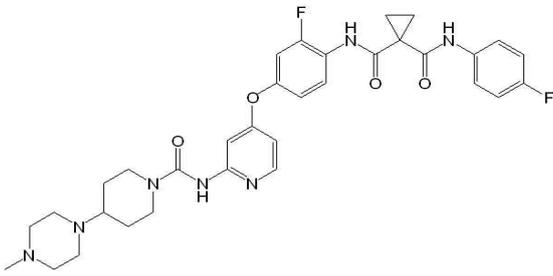
[0037] N-(2,5-디플루오로-4-{[2-({[메틸(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]카보닐)아미노]피리딘-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카복사미드:



[0038] ,

[0039] 더욱 바람직하게는,

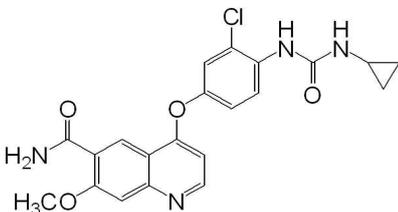
[0040] N-(2-플루오로-4-{[2-({[4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일]카보닐)아미노]피리딘-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카복사미드이다:



[0041] .

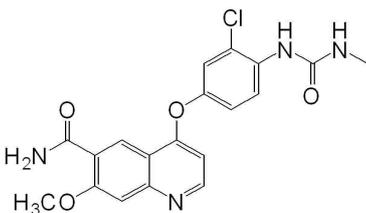
[0042] 위 화학식 (II)로 나타낸 화합물은 바람직하게는 다음으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 1종 이상의 화합물 이고:

[0043] 4-[3-클로로-4-(사이클로프로필아미노카보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린카복사미드:



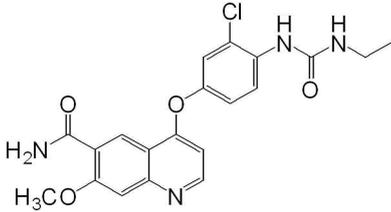
[0044] ,

[0045] 4-[3-클로로-4-(메틸아미노카보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린카복사미드:



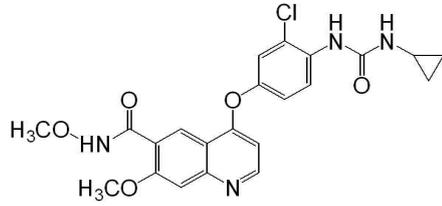
[0046] ,

[0047] 4-[3-클로로-4-(에틸아미노카보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린카복사미드:



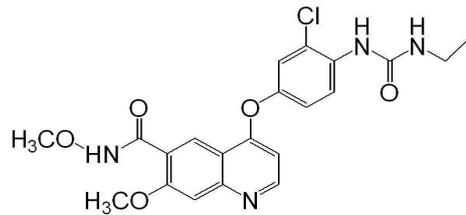
[0048]

[0049] N6-메톡시-4-(3-클로로-4-[[사이클로프로필아미노]카보닐]아미노)페녹시-7-메톡시-6-퀴놀린카복사미드:



[0050]

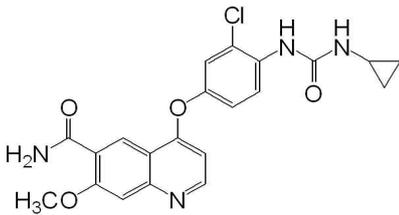
[0051] N6-메톡시-4-(3-클로로-4-[[에틸아미노]카보닐]아미노)페녹시-7-메톡시-6-퀴놀린카복사미드:



[0052]

[0053] 더욱 바람직하게는

[0054] 4-[3-클로로-4-(사이클로프로필아미노카보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린카복사미드이다:



[0055]

발명의 효과

[0056] 본 발명은 HGFR 저해작용을 갖는 화합물 및 멀티-타이로신 키나제 저해작용을 갖는 화합물의 병용에 의한 항종양제를 제공한다. 이러한 항종양제는 단독으로 사용한 경우와 비교하여 우수한 항종양 효과를 나타내고, 다양한 암종에 대하여 항종양 효과를 갖는다.

도면의 간단한 설명

[0057] 도 1은 인간 악성 흑색종 세포주(SEK1)를 이식한 모델 동물에서 화합물 A와 화합물 B의 병용 효과를 나타낸 그래프이다.

도 2는 인간 췌장암 세포주(KP-4)를 이식한 모델 동물에서 화합물 A와 화합물 B의 병용 효과를 나타낸 그래프이다.

도 3은 인간 위암 세포주(IM95m)를 이식한 모델 동물에서 화합물 A와 화합물 B의 병용 효과를 나타낸 그래프이다.

도 4는 인간 난소암 세포주(A2780)를 이식한 모델 동물에서 화합물 A와 화합물 B의 병용 효과를 나타낸 그래프이다.

도 5는 인간 신경교아종 세포주(U87MG)를 이식한 모델 동물에서 화합물 A와 화합물 B의 병용 효과를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0058] 본 발명에 따른 화학식 (I)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염은, 특허문헌 1에 기재된 방법에 의해 제조할 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 화학식 (II)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염은, 특허문헌 2에 기재된 방법에 의해 제조할 수 있다.
- [0059] 약리학적으로 허용되는 염은, 예를 들어 무기산과의 염, 유기산과의 염, 무기염기와의 염, 유기염기와의 염, 산성 또는 염기성 아미노산과의 염 등이 있다.
- [0060] 무기산과의 염으로 바람직한 예로는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과의 염을 포함한다. 유기산과의 염으로 바람직한 예로는 아세트산, 숙신산, 푸마르산, 말레인산, 주석산, 구연산, 젓산, 스테아린산, 벤조산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산 등과의 염을 포함한다.
- [0061] 무기염기와의 염으로 바람직한 예로는 나트륨염 및 칼륨염과 같은 알칼리금속염; 칼슘염 및 마그네슘염과 같은 알칼리토류 금속염; 알루미늄염; 및 암모늄염을 포함한다. 유기염기와의 염으로 바람직한 예로는 디에틸아민, 디에탄올아민, 메글루민, N,N-디벤질에틸렌디아민 등과의 염을 포함한다.
- [0062] 산성 아미노산과의 염으로 바람직한 예로는 아스파라긴산, 글루타민산 등과의 염을 포함한다. 염기성 아미노산과의 바람직한 예로는 아르기닌, 리신, 오르니틴 등과의 염을 포함한다.
- [0063] 특히 바람직한 약리학적으로 허용되는 염은 유기산과의 염이다.
- [0064] 본 발명의 항종양제는 정제, 과립제, 세립제, 산제 또는 캡슐제와 같은 고형 제제의 형태, 또는 액제, 젤리제, 시럽제 등의 형태로 경구 투여될 수 있다.
- [0065] 또한, 본 발명의 항종양제는 주사제, 좌제, 연고제, 습포제 등의 형태로 비경구 투여될 수 있다.
- [0066] 화학식 (I)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염의 투여량은 증상의 정도, 환자의 연령, 성별 및 체중, 감수성 차이, 투여 경로, 투여 시기 및 간격, 의약 제제의 종류 등에 따라 적절히 선택될 수 있다. 통상적으로, 성인(체중 60 kg)에 대하여 경구 투여하는 경우, 투여량은 1일 당 10 내지 6000 mg, 바람직하게는 50 내지 4000 mg이다. 이것을 1일 1회 투여하거나, 2 또는 3회로 분할 투여할 수 있다.
- [0067] 화학식 (II)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염의 투여량은 위와 마찬가지로 적절히 선택될 수 있다. 통상적으로, 성인(체중 60 kg)에 대하여 경구 투여하는 경우, 투여량은 1일 당 1 내지 600 mg, 바람직하게는 4 내지 400 mg, 더욱 바람직하게는 4 내지 200 mg이다. 이것을 1일 1회 투여하거나, 2 또는 3회로 분할 투여할 수 있다.
- [0068] 경구용 고형 제제를 제조하는 경우에는, 주약, 즉 화학식 (I)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염 및 화학식 (II)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염에 부형제 및 필요에 따라 결합제, 붕해제, 윤활제, 착색제, 향미제 등을 가한 후, 통상적인 방법에 따라 정제, 과립제, 세립제, 산제, 캡슐제 등으로 제조할 수 있다.
- [0069] 부형제의 예로서는 유당, 옥수수전분, 백당, 글루코스, 솔비톨, 결정형 셀룰로스 및 이산화규소를 포함한다. 결합제의 예로서는 폴리비닐 알콜, 에틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 아라비아검, 하이드록시프로필 셀룰로스 및 하이드록시프로필메틸 셀룰로스를 포함한다. 윤활제의 예로서는 스테아린산마그네슘, 탈크 및 실리카를 포함한다. 착색제의 예로서는 산화티탄, 삼산화철, 황색 삼산화철, 코치닐, 카민 및 리보플라빈을 포함한다. 향미제의 예로서는 코코아 분말, 아스코르빈산, 주석산, 페퍼민트 오일, 보르네올 및 계피 분말 등을 포함한다. 이들 정제 및 과립제는 필요에 따라 코팅될 수 있다.
- [0070] 주사제로 제조하는 경우에는, 필요에 따라 주약에 pH 조정제, 완충제, 현탁화제, 용해제, 안정화제, 등장화제, 보존제 등을 첨가하여 통상적인 방법에 따라 정맥내, 피하 또는 근육내 주사제, 또는 점적 정맥내 수액제로 제조할 수 있다. 필요에 따라, 이들은 통상적인 방법에 따라 동결건조물로 제조할 수 있다.
- [0071] 현탁화제의 예로서는 메틸 셀룰로스, 폴리소르베이트 80, 하이드록시에틸 셀룰로스, 아라비아검, 분말 트라가칸트, 카복시메틸 셀룰로스 나트륨 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트를 포함한다.
- [0072] 용해제의 예로서는 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유, 폴리소르베이트 80, 니코틴산아미드, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 마크로골 및 글리세린 지방산 에스테르를 포함한다.
- [0073] 안정화제의 예로서는 아황산나트륨 및 메타중아황산나트륨을 포함한다. 보존제의 예로서는 파라옥시벤조산메틸,

파라옥시벤조산에틸, 소르빈산, 페놀, 크레솔 및 클로로크레솔을 포함한다.

[0074] 본 발명의 항종양제는 화학식 (I)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염과, 화학식 (II)로 나타낸 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염을 별개로 제제화하여, 양자를 동시에 또는 별개로 투여할 수도 있다. 또한, 두 가지 제제를 하나의 포장체 중에 넣어 소위 키트 제제로서 제공될 수 있다. 또한, 두 화합물을 하나의 제제 중에 포함시킬 수도 있다.

[0075] 본 발명의 항종양제의 치료 대상이 되는 종양의 종류는 특히 한정되는 것은 아니지만, 이의 예로서는 섬유종, 지방종, 점액종, 연골종, 골종, 혈관종, 림프종, 골수종, 흑색종, 근종, 신경종, 신경교종(glioma), 골육종, 근육종, 섬유육종, 유두종, 선종, 뇌종양, 및 자궁경부암, 식도암, 설암, 폐암, 유방암, 췌장암, 위암, 십이지장, 공장, 회장 등의 소장암, 결장, 맹장, 직장 등의 대장암, 방광암, 신장암, 간암, 담낭암, 전립선암, 자궁암, 난소암, 갑상선암 및 인두암 등의 암종, 그리고 이들의 혼합 종양을 포함한다.

[0076] **실시예**

[0077] 이하의 실시예를 통해 본 발명을 더욱 구체적으로 설명한다.

[0078] [약어 목록]

[0079] FBS: 우태혈청(Fetal bovine serum)

[0080] EDTA: 에틸렌디아민테트라아세트산(Ethylene diamine tetra acetic acid)

[0081] TV: 종양체적(Tumor volume)

[0082] RTV: 비종양체적(Relative tumor volume)

[0083] 화합물 A: 4-(3-클로로-4-(사이클로프로필아미노카보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카복사미드 메실레이트

[0084] 화합물 B: N-(2-플루오로-4-{2-([4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일]카보닐)아미노}피리딘-4-일)옥시)페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카복사미드 주석산염

[0085] 실시예 1: 인간 악성 흑색종 세포주(SEKI)를 이식한 모델 동물에서 화합물 A와 화합물 B의 병용 효과

[0086] 인간 악성 흑색종 세포주 SEKI(JCRB 세포 은행)을 37℃ 조건 하에 5% CO₂ 인큐베이터 내에서 10% FBS-함유 RPMI 1640 배지(SIGMA)를 사용하여 배양하였다. 세포가 약 80% 컨플루언시(confluency) 상태에 도달했을 때, 트립신-EDTA를 사용하여 세포를 회수하였다. 이 세포에 50% 매트릭셀(Matrigel)을 함유하는 헵크스 완충염류 용액(Hanks' Balanced Salt Solution)을 가하여 5.0 x 10⁷ 세포/mL가 되도록 현탁액을 제조하였다. 얻어진 세포 현탁액 0.1 mL을 각 그룹 당 6 마리의 누드 마우스(CAnN.Cg-Foxn1nu/Cr1Cr1j, Charles River Laboratories Japan, Inc.)의 체측 피하에 이식하였다. 이식 후 11일부터, 화합물 A(10 mg/kg, 1일 1회, 17일 동안) 및 화합물 B(100 mg/kg, 1일 1회, 17일 동안)를 각각 단독으로 또는 양자를 연속하여 경구 투여하였다.

[0087] 투여 개시일을 0일로 맞추고, 이후 3, 7, 10, 14 및 17일에 각 마우스에 발생한 종양의 장경과 단경을 Digimatic 캘리퍼(Mitsutoyo Corporation)로 측정하였다.

[0088] 이하의 식에 따라, 종양체적, 비종양체적을 계산하였다.

[0089] $TV = \text{장경}(\text{mm}) \times \text{단경}^2(\text{mm}^2)/2$

[0090] $RTV = \text{측정일의 TV} / \text{투여 개시일의 TV}$

[0091] RTV의 결과를 표 1 및 도 1에 요약하였다. 표 중의 숫자는 평균값 ± 표준편차를 의미한다(이하의 표에서도 동일함). 화합물 A 및 화합물 B의 병용은, 각각을 단독 투여한 경우와 비교하여 현저하게 우수한 항종양 효과를 나타내었다. 또한, 로그-변환한 RTV에 대하여 화합물 A와 화합물 B를 인수로 한 two-way ANOVA를 실시한 결과, 17일째의 RTV가 통계학적으로 유의성이 있어(p<0.05), 화합물 A 및 화합물 B의 상승효과가 확인되었다.

표 1

	3 일	7 일	10 일	14 일	17 일
대조군	1.63±0.10	3.35±0.56	4.95±1.00	7.18±1.66	8.65±1.89
화합물 A 그룹	1.71±0.19	2.88±0.35	3.74±0.53	5.06±0.49	5.92±0.50
화합물 B 그룹	1.76±0.22	2.93±0.57	4.06±0.85	5.23±0.20	5.80±1.35
화합물 A 및 화합물 B의 조합 그룹	1.43±0.06	2.10±0.38	2.66±0.19	2.80±0.27	2.77±0.38

[0092]

[0093] 실시예 2: 인간 췌장암 세포주(KP-4)를 이식한 모델 동물에서 화합물 A와 화합물 B의 병용 효과

[0094] 인간 췌장암 세포주 KP-4(국립 큐슈 암 센터로부터 입수)를 37℃ 조건 하에 5% CO₂ 인큐베이터 내에서 10% FBS-함유 RPMI 1640 배지(SIGMA)를 사용하여 배양하였다. 세포가 약 80% 컨플루언시 상태에 도달했을 때, 트립신-EDTA를 사용하여 세포를 회수하였다. 이 세포에 50% 매트릭젤(Matrigel)을 함유하는 헵크스 완충염류 용액(Hanks' Balanced Salt Solution)을 가하여 5.0 x 10⁷ 세포/mL가 되도록 현탁액을 제조하였다. 얻어진 세포 현탁액 0.1 mL을 각 그룹 당 6 마리의 누드 마우스(CAnN.Cg-Foxn1nu/Cr1Cr1j, Charles River Laboratories Japan, Inc.)의 체측 피하에 이식하였다. 이식 후 11일부터, 화합물 A(10 mg/kg, 1일 1회, 17일 동안) 및 화합물 B(100 mg/kg, 1일 1회, 17일 동안)를 각각 단독으로 또는 양자를 연속하여 경구 투여하였다.

[0095] 투여 개시일을 0일로 맞추고, 이후 3, 7, 10, 14 및 17일에 각 마우스에 발생한 종양의 장경과 단경을 Digimatic 캘리퍼(Mitsutoyo Corporation)로 측정하였다.

[0096] 이하의 식에 따라, 종양체적, 비종양체적을 계산하였다.

[0097] $TV = \text{장경(mm)} \times \text{단경}^2(\text{mm}^2)/2$

[0098] $RTV = \text{측정일의 TV} / \text{투여 개시일의 TV}$

[0099] RTV의 결과를 표 2 및 도 2에 요약하였다. 화합물 A 및 화합물 B의 병용은, 각각을 단독 투여한 경우와 비교하여 현저하게 우수한 항종양 효과를 나타내었다. 또한, 로그-변환한 RTV에 대하여 화합물 A와 화합물 B를 인수로 한 two-way ANOVA를 실시한 결과, 17일째의 RTV가 통계학적으로 유의성이 있어(p<0.05), 화합물 A 및 화합물 B의 상승효과가 확인되었다.

표 2

	3 일	7 일	10 일	14 일	17 일
대조군	2.27±0.25	4.68±0.70	7.12±1.35	9.65±2.61	9.92±3.07
화합물 A 그룹	1.67±0.16	2.89±0.74	3.77±1.26	4.83±1.75	5.81±2.17
화합물 B 그룹	1.71±0.26	3.33±1.06	4.72±1.55	6.53±2.19	9.05±3.71
화합물 A 및 화합물 B의 조합 그룹	1.40±0.14	1.54±0.24	1.64±0.23	1.79±0.32	2.13±0.52

[0100]

[0101] 실시예 3: 인간 위암 세포주(IM95m)를 이식한 모델 동물에서 화합물 A와 화합물 B의 병용 효과

[0102] 인간 위암 세포주 IM95m(헬스 사이언스 연구자원뱅크)을 37℃ 조건 하에 5% CO₂ 인큐베이터 내에서 4500 mg/mL 글루코스, 10% FBS 및 10 μg/mL 인슐린을 함유하는 DMEM 배지(WACO사)를 사용하여 배양하였다. 세포가 약 80% 컨플루언시 상태에 도달했을 때, 트립신-EDTA를 사용하여 세포를 회수하였다. 이 세포에 50% 매트릭젤(Matrigel)을 함유하는 헵크스 완충염류 용액(Hanks' Balanced Salt Solution)을 가하여 1.0 x 10⁸ 세포/mL가 되도록 현탁액을 제조하였다. 얻어진 세포 현탁액 0.1 mL을 각 그룹 당 6 마리의 누드 마우스(CAnN.Cg-Foxn1nu/Cr1Cr1j, Charles River Laboratories Japan, Inc.)의 체측 피하에 이식하였다. 이식 후 13일부터, 화합물 A(10 mg/kg, 1일 1회, 21일 동안) 및 화합물 B(100 mg/kg, 1일 1회, 21일 동안)를 각각 단독으로 또는 양자를 연속하여 경구 투여하였다.

[0103] 투여 개시일을 0일로 맞추고, 이후 4, 7, 11, 14, 18 및 21일에 각 마우스에 발생한 종양의 장경과 단경을

Digimatic 캘리퍼(Mitsutoyo Corporation)로 측정하였다.

[0104] 이하의 식에 따라, 종양체적, 비종양체적을 계산하였다.

[0105] $TV = \text{장경}(\text{mm}) \times \text{단경}^2(\text{mm}^2)/2$

[0106] $RTV = \text{측정일의 TV} / \text{투여 개시일의 TV}$

[0107] RTV의 결과를 표 3 및 도 3에 요약하였다. 화합물 A 및 화합물 B의 병용은, 각각을 단독 투여한 경우와 비교하여 현저하게 우수한 항종양 효과를 나타내었다. 또한, two-way ANOVA에 의한 통계학적 유의성은 나타나지 않았지만, 종양증식의 완전억제의 효과가 화합물 A 및 화합물 B의 병용에 의해 확인되었다.

표 3

	4 일	7 일	11 일
대조군	1.97±0.16	2.87±0.20	4.91±0.64
화합물 A 그룹	1.53±0.12	2.10±0.18	2.65±0.37
화합물 B 그룹	1.12±0.08	1.24±0.15	1.75±0.17
화합물 A 및 화합물 B의 조합 그룹	0.92±0.12	0.89±0.22	0.76±0.09
	14 일	18 일	21 일
대조군	6.27±0.83	8.38±1.41	10.36±1.74
화합물 A 그룹	2.65±0.49	2.80±0.47	3.18±0.57
화합물 B 그룹	1.85±0.16	3.09±0.48	4.02±1.05
화합물 A 및 화합물 B의 조합 그룹	0.73±0.15	0.91±0.14	1.00±0.25

[0108]

[0109] 실시예 4: 인간 난소암 세포주(A2780)를 이식한 모델 동물에서 화합물 A와 화합물 B의 병용 효과

[0110] 인간 난소암 세포주 A2780(ATCC)을 37°C 조건 하에 5% CO₂ 인큐베이터 내에서 10% FBS-함유 RPMI 1640 배지(SIGMA)를 사용하여 배양하였다. 세포가 약 80% 컨플루언시 상태에 도달했을 때, 트립신-EDTA를 사용하여 세포를 회수하였다. 이 세포에 50% 매트릭젤(Matrigel)을 함유하는 헵크스 완충염류 용액(Hanks' Balanced Salt Solution)을 가하여 5.0 x 10⁷ 세포/mL의 농도가 되도록 현탁액을 제조하였다. 얻어진 세포 현탁액 0.1 mL을 각 그룹 당 6 마리의 누드 마우스(CAnN.Cg-Foxn1nu/Cr1Cr1j, Charles River Laboratories Japan, Inc.)의 체측 피하에 이식하였다. 화합물 A(10 mg/kg, 1일 1회, 10일 동안) 및 화합물 B(100 mg/kg, 1일 1회, 10일 동안)를 각각 단독으로 또는 양자를 연속하여 경구 투여하였다.

[0111] 투여 개시일을 0일로 맞추고, 이후 3, 5, 8 및 10일에 각 마우스에 발생한 종양의 장경과 단경을 Digimatic 캘리퍼(Mitsutoyo Corporation)로 측정하였다.

[0112] 이하의 식에 따라, 종양체적, 비종양체적을 계산하였다.

[0113] $TV = \text{장경}(\text{mm}) \times \text{단경}^2(\text{mm}^2)/2$

[0114] $RTV = \text{측정일의 TV} / \text{투여 개시일의 TV}$

[0115] RTV의 결과를 표 4 및 도 4에 요약하였다. 화합물 A 및 화합물 B의 병용은, 각각을 단독 투여한 경우와 비교하여 현저하게 우수한 항종양 효과를 나타내었다. 또한, 로그-변환한 RTV에 대하여 화합물 A와 화합물 B를 인수로 한 two-way ANOVA를 실시한 결과, 10일째의 RTV가 통계학적으로 유의성이 있어(p<0.05), 화합물 A 및 화합물 B의 상승효과가 확인되었다.

표 4

	3 일	5 일	8 일	10 일
대조군	2.37±0.60	7.52±1.45	17.47±3.75	20.41±6.02
화합물 A 그룹	1.92±0.17	4.77±0.85	9.51±2.44	12.37±3.53
화합물 B 그룹	2.23±0.42	7.01±1.54	15.70±2.27	21.29±2.76
화합물 A 및 화합물 B의 조합 그룹	1.38±0.12	1.95±0.27	2.50±0.76	3.34±1.30

[0116]

- [0117] 실시예 5: 인간 신경교아종 세포주(U87MG)를 이식한 모델 동물에서 화합물 A와 화합물 B의 병용 효과
- [0118] 인간 신경교아종 세포주 U87MG(ATCC)을 37°C 조건 하에 5% CO₂ 인큐베이터 내에서 10% FBS-함유 E-MEM 배지(SIGMA)를 사용하여 배양하였다. 세포가 약 80% 컨플루언시 상태에 도달했을 때, 트립신-EDTA를 사용하여 세포를 회수하였다. 이 세포에 50% 매트릭젤(Matrigel)을 함유하는 헵크스 완충염류 용액(Hanks' Balanced Salt Solution)을 가하여 5.0 x 10⁷ 세포/mL의 농도가 되도록 현탁액을 제조하였다. 얻어진 세포 현탁액 0.1 mL을 각 그룹 당 6 마리의 누드 마우스(CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrIj, Charles River Laboratories Japan, Inc.)의 체중 이하에 이식하였다. 화합물 A(10 mg/kg, 1일 1회, 21일 동안) 및 화합물 B(100 mg/kg, 1일 1회, 21일 동안)를 각각 단독으로 또는 양자를 연속하여 경구 투여하였다.
- [0119] 투여 개시일을 0일로 맞추고, 이후 2, 5, 7, 9, 12, 14, 16, 19 및 21일에 각 마우스에 발생한 종양의 장경과 단경을 Digimatic 캘리퍼(Mitsutoyo Corporation)로 측정하였다.
- [0120] 이하의 식에 따라, 종양체적, 비종양체적을 계산하였다.
- [0121] $TV = \text{장경(mm)} \times \text{단경}^2(\text{mm}^2)/2$
- [0122] $RTV = \text{측정일의 TV} / \text{투여 개시일의 TV}$
- [0123] RTV의 결과를 표 5 및 도 5에 요약하였다. 화합물 A 및 화합물 B의 병용은, 각각을 단독 투여한 경우와 비교하여 현저하게 우수한 항종양 효과를 나타내었다. 또한, 로그-변환한 RTV에 대하여 화합물 A와 화합물 B를 인수로 한 two-way ANOVA를 실시한 결과, 통계학적 유의성은 인식되지 않았지만, 종양증식의 완전억제의 효과가 화합물 A 및 화합물 B의 병용에 의해 확인되었다.

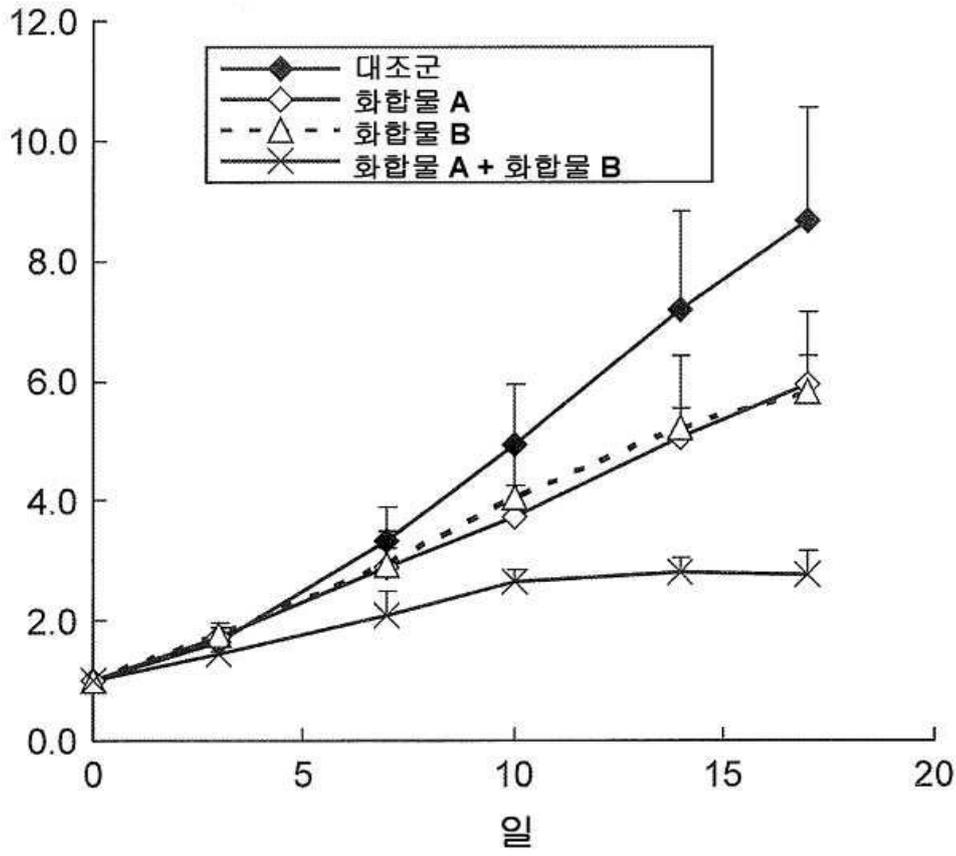
표 5

	2 일	5 일	7 일
대조군	1.30±0.19	1.86±0.45	2.45±0.71
화합물 A 그룹	0.95±0.08	1.27±0.07	1.59±0.16
화합물 A 그룹	0.69±0.05	0.61±0.05	0.56±0.10
화합물 A 및 화합물 B의 조합 그룹	0.59±0.05	0.49±0.10	0.44±0.09
	9 일	12 일	14 일
대조군	3.19±0.89	5.71±1.58	8.88±2.26
화합물 A 그룹	1.85±0.13	3.29±0.32	4.76±0.49
화합물 A 그룹	0.57±0.07	0.65±0.08	0.73±0.12
화합물 A 및 화합물 B의 조합 그룹	0.36±0.11	0.48±0.16	0.46±0.17
	16 일	19 일	21 일
대조군	12.13±3.46	18.47±6.88	23.08±8.72
화합물 A 그룹	6.19±0.95	9.60±1.99	11.53±2.57
화합물 A 그룹	0.93±0.13	1.65±0.37	2.23±0.51
화합물 A 및 화합물 B의 조합 그룹	0.59±0.20	0.78±0.26	0.95±0.38

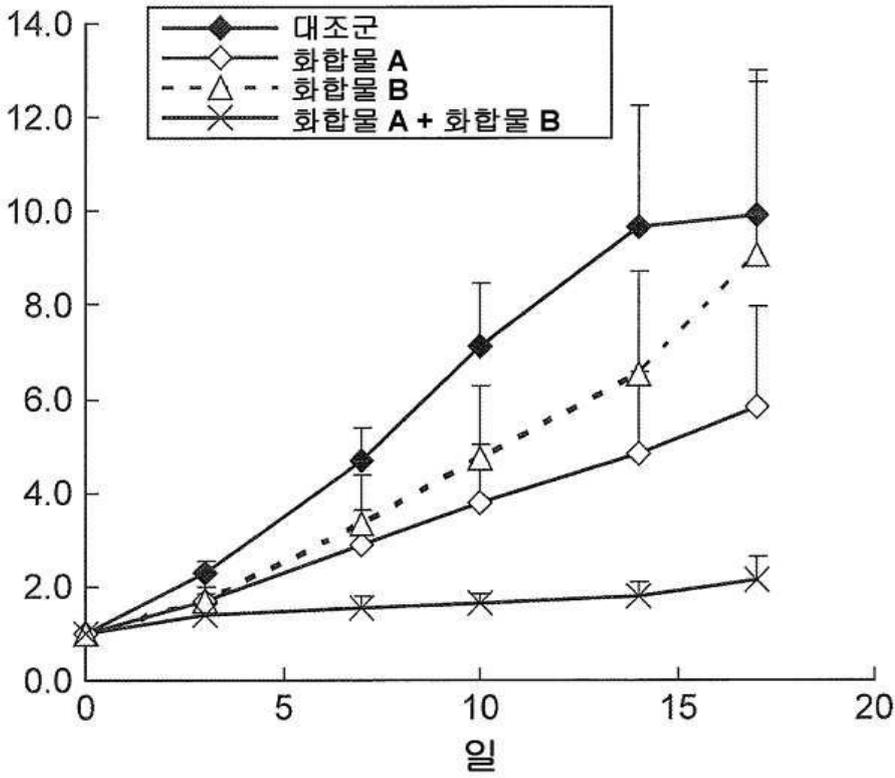
[0124]

도면

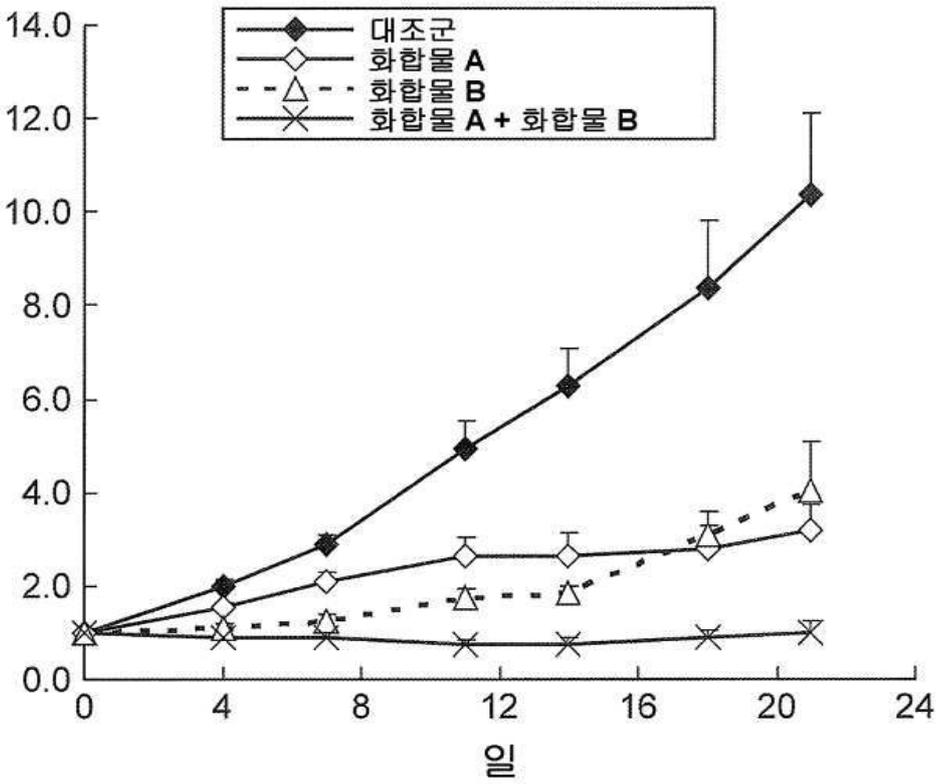
도면1



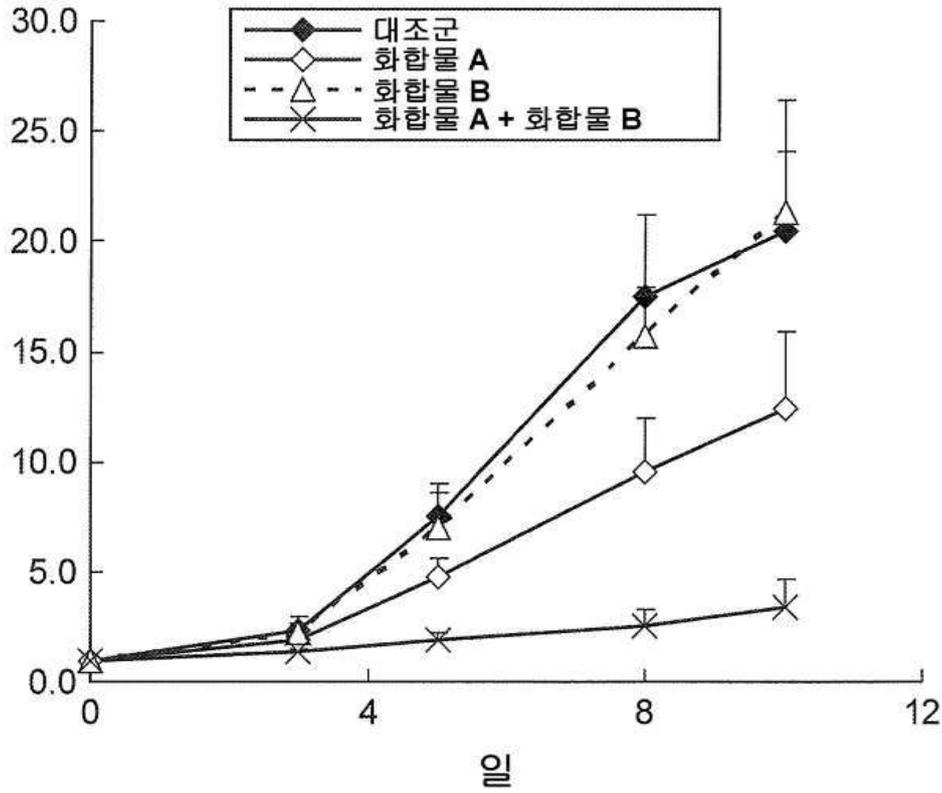
도면2



도면3



도면4



도면5

