



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월23일

(11) 등록번호 10-2708246

(24) 등록일자 2024년09월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4709 (2006.01) **A61K 9/00** (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) **A61K 9/48** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4709 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7022299
(22) 출원일자(국제) 2017년01월06일
심사청구일자 2022년01월06일
(85) 번역문제출일자 2018년08월01일
(65) 공개번호 10-2018-0100614
(43) 공개일자 2018년09월11일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2017/070352
(87) 국제공개번호 WO 2017/118401
국제공개일자 2017년07월13일
(30) 우선권주장
201610013628.4 2016년01월08일 중국(CN)
(56) 선행기술조사문헌
CN102344438 A*
Anhui Medical and Pharmaceutical, 19(1),
pp.70-73(2015) 1부.*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
치아타이 티안펑 파마수티컬 그룹 주식회사
중국 지양수 프로빈스 222062 헨원강 시티 위저우
사우스 로드 넘버 369
(72) 발명자
왕, 순취양
중국 지양수 222062 헨원강 하이저우 디스트릭스
위저우 사우스 로드 넘버 369
양, 링
중국 지양수 222062 헨원강 하이저우 디스트릭스
위저우 사우스 로드 넘버 369
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 무한

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 강태현

(54) 발명의 명칭 **식도암을 치료하기 위한 퀴놀린 유도체의 용도 및 치료방법, 이의 약제학적 조성물 및 키트**

(57) 요약

본 발명은 식도암을 치료하기 위한 퀴놀린 유도체의 용도와 치료 방법, 이의 약제학적 조성물과 키트를 제공한다. 본 발명은 식도암을 효과적으로 치료하고, 환자의 표적 병변의 직경의 합을 감소시키는 1-[[[4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일)옥시-6-메톡시퀴놀린-7-일]옥시]메틸]시클로프로필아민을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/20 (2013.01)

A61K 9/48 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

췌, 중난

중국 지양쑤 222062 췌원강 하이저우 디스트릭스
위저우 사우스 로드 넘버 369

왕, 시양지안

중국 지양쑤 222062 췌원강 하이저우 디스트릭스
위저우 사우스 로드 넘버 369

쟁, 웬준

중국 지양쑤 222062 췌원강 하이저우 디스트릭스
위저우 사우스 로드 넘버 369

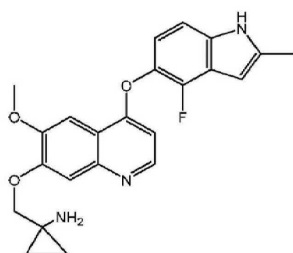
명세서

청구범위

청구항 1

진행성 식도암(advanced oesophageal cancer) 또는 전이성 식도암(metastatic oesophageal cancer)을 치료하기 위한 약제학적 조성물로서,

상기 조성물은 하기 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.



화합물 I

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 진행성 식도암 또는 전이성 식도암은 식도 편평상피세포암(esophageal squamous-cell carcinoma) 및 식도 선암(esophageal adenocarcinoma)으로부터 선택되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 진행성 식도암 또는 전이성 식도암은 택산(taxane) 항암제, 빈카 알칼로이드(vinca alkaloid) 항암제, 백금 복합체 및 피리미딘 길항제로부터 선택된 하나 이상으로의 치료가 실패한 후의 것인, 약제학적 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 택산 항암제는 파클리탁셀(paclitaxel) 및 도세탁셀(docetaxel)로부터 선택되고; 상기 빈카 알칼로이드 항암제는 빈블라스틴(vinblastine), 빈크리스틴(vincristine), 빈데신(vindesine), 및 비노렐빈(vinorelbine)으로부터 선택되고; 상기 백금 복합체는 미리플라틴(miriplatin), 시스플라틴(cisplatin), 카보플라틴(carboplatin), 네다플라틴(nedaplatin), 및 옥살리플라틴(oxaliplatin)으로부터 선택되고; 및 상기 피리미딘 길항제는 사이타라빈(cytarabine), 안시타빈(ancitabine), 카페시타빈(capecitabine), 젬시타빈(gemcitabine), 플루오로우라실(flourouracil), 디푸라딘(difuradin), 독시플루리딘(doxifluridine), 테가푸르(tegafur), 및 카르모푸르(carmofur)로부터 선택되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 화합물 I의 약제학적으로 허용되는 염은 하이드로클로라이드인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 화합물 I의 약제학적으로 허용되는 염은 디하이드로클로라이드인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 약제학적 조성물은 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 더 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 일일 투여량은 다음의 투여량: 2 mg 내지 20 mg, 5 mg 내지 20 mg, 8 mg 내지 20 mg, 10 mg 내지 16 mg, 10 mg 내지 14 mg, 10 mg, 12 mg, 14 mg, 및 16 mg 중 하나인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서,

상기 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 간격 투여 요법에 의해 투여되고, 상기 간격 투여 요법은 투여기와 휴지기를 포함하고,

일수를 기준으로(in days) 투여기 대 휴지기의 비율은 2:0.5-5, 2:0.5-3, 2:0.5-2, 또는 2:0.5-1인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 간격 투여 요법은 다음의 요법: 연속 2주간 투여 및 2주간 휴지, 연속 2주간 투여 및 1주간 휴지, 및 연속 5일간 투여 및 2일간 휴지 중 하나이고, 이러한 간격 투여 요법은 수 회 반복될 수 있는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 11

진행성 식도암 또는 전이성 식도암의 치료를 위한 키트로서,

(a) 제1항의 약제학적 조성물의 적어도 하나의 단위 투여량; 및

(b) 진행성 식도암 또는 전이성 식도암의 치료를 위한, 또는 간격 투여 요법으로 진행성 식도암 또는 전이성 식도암을 치료하기 위한 지시사항;을 포함하는, 키트.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 약제학적 조성물은 경구 투여용 제제인 것인, 키트.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 약제학적 조성물은 정제 또는 캡슐인 것인, 키트.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 의학 분야에 속하는 것으로, 식도암을 치료하기 위한 퀴놀린 유도체의 용도 및 치료방법, 이의 약제학적 조성물 및 키트에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 식도암(oesophageal cancer)은 식도의 편평상피(squamous epithelium) 또는 선상상피(glandular epithelium)의 비정상적 증식(abnormal hyperplasia)에 의해 형성된 악성 병변(malignant lesions)을 의미하고, 그 발달은 대개 비정형 상피 증식(epithelioid atypical hyperplasia), 상피내암(carcinoma in situ), 침윤성암(infiltrating carcinoma) 등의 단계들을 거친다. 이 중, 식도암의 약 90%는 상피세포암(squamous-cell carcinoma)이고, 약 10%는 선암(adenocarcinoma)이다. 식도암은 많은 암유전자들(oncogene), 종양 억제 유전자들(tumor suppressor gene) 및 단백질들의 분자 수준에서의 변화를 수반한다.

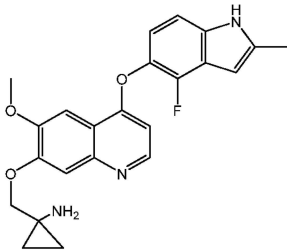
[0003] 식도암은 악성종양의 약 2%를 차지하며, 전 세계적으로, 매년 약 22만명의 식도암 환자들이 있다. 중국은 식도암의 발병률이 높은 지역(high-incidence area)이고, 또한, 식도암으로 인한 사망률이 가장 높은 국가 중 하나이다. 식도암으로 진단된 후, 수술, 방사선 요법(radiotherapy), 화학 요법(chemotherapy) 등이 주로 필요하다. 그 치료 과정은 환자들에게 상이한 수준의 통증과 극도의 고통 agony)을 야기한다. 더욱이, 원격 전이(distant metastases)를 갖는 환자들은 일반적으로 수술에 부적합하여, 일시적 처방(palliative treatment) 또는 화학 요법만이 유효하다. 그러므로, 효과적으로 식도암을 치료할 수 있는 약물을 개발하는 것은 매우 필요하다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0004] 제1 측면에서, 본 발명은 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 식도암의 치료 방법을 제공한다.

[0005] 화합물 I의 화합물 명은 1-[[[4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일)옥시-6-메톡시퀴놀린-7-일]옥시]메틸]시클로프로필아민이고, 다음의 구조식을 갖는다:



화합물 I

[0006]

[0007] 제2 측면에서, 본 발명은 식도암을 치료하기 위한 약제학적 조성물의 제조에 있어서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0008] 제3 측면에서, 본 발명은 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 식도암을 치료하기 위한 약제학적 조성물을 제공한다.

[0009] 제4 측면에서, 본 발명은 (a) 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 적어도 하나의 단위 투여량의 약제학적 조성물, 및 (b) 식도암의 치료를 위한 지시사항을 포함하는, 키트를 제공한다.

[0010] 본 발명에서, 식도암은 식도편평상피세포암(esophageal squamous-cell carcinoma) 및 식도선암(esophageal adenocarcinoma)을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 제1 측면에서, 본 발명은 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 식도암의 치료 방법을 제공한다. 상기 식도암은 식도편평상피세포암 및 식도선암을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0012] 본 발명의 몇몇 양태로, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 식도편평상피세포암의 치료방법이 제공된다.

[0013] 본 발명의 몇몇 양태로, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 식도선암의 치료방법이 제공된다.

[0014] 본 발명의 몇몇 양태로, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 진행성 식도암(advanced oesophageal cancer) 및/또는 전이성 식도암(metastatic oesophageal cancer)의 치료방법이 제공된다.

[0015] 본 발명의 몇몇 양태로, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 타산(taxane) 항암제, 빈카 알칼로이드(vinca alkaloid) 항암제, 백금 복합체 및/또는 피리미딘 길항제로 치료가 실패한 후의 식도암의 치료방법이 제공된다.

[0016] 본 발명의 몇몇 양태에서, 타산 항암제는 파클리탁셀(paclitaxel) 및 도세탁셀(docetaxel)을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니고; 빈카 알칼로이드 항암제는 빈블라스틴(vinblastine), 빈크리스틴(vincristine), 빈데신(vindesine) 및 비노렐빈(vinorelbine)을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니고; 백금 복합체는 미리플라틴(miriplatin), 시스플라틴(cisplatin), 카보플라틴(carboplatin), 네다플라틴(nedaplatin) 및 옥살리플라틴(oxaliplatin)을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니고; 피리미딘 길항제는 사이타라빈(cytarabine), 안시타빈(ancitabine), 카페시타빈(capecitabine), 겐시타빈(gemcitabine), 플루오로우라실(flourouracil), 디푸라딘(difuradin), 독시플루리딘(doxifluridine), 테가푸르(tegafur) 및 카르모푸르(carmofur)를 포함하나, 이에 한

정되는 것은 아니다.

- [0017] 화합물 I은 이의 유리 염기(free base) 형태로 투여될 수 있고, 또한 이의 염, 수화물(hydrate), 및 전구약물(prodrug)의 형태로도 투여될 수 있다 (전구약물은 체내에서 화합물 I의 유리 염기 형태로 전환된다). 예를 들어, 화합물 I의 약제학적으로 허용되는 염(pharmaceutically acceptable salt)은 본 발명의 범위에 속하고, 그 염은 기술분야의 공지된 방법에 따라, 상이한 유기산(organic acid) 및 무기산(inorganic acid)에 의해 생성될 수 있다.
- [0018] 몇몇 양태에서, 화합물 I은 이의 하이드로클로라이드(hydrochloride)의 형태로 투여될 수 있다. 몇몇 양태에서, 화합물 I은 이의 모노하이드로클로라이드(monohydrochloride)의 형태로 투여될 수 있다. 몇몇 양태에서, 화합물 I은 이의 디하이드로클로라이드(dihydrochloride)의 형태로 투여될 수 있다. 몇몇 양태에서, 화합물 I은 이의 하이드로클로라이드의 결정형태(crystalline form)로 투여될 수 있다. 특정 양태에서, 화합물 I은 이의 디하이드로클로라이드의 결정형태로 투여될 수 있다.
- [0019] 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 다양한 경로를 통해 투여될 수 있으며, 다음의 경로: 경구로(orally), 비경구로(parenterally), 복강내로(intraperitoneally), 정맥내로(intravenously), 동맥내로(intraarterially), 경피로(transdermally), 설하로(sublingually), 근육내로(intramuscularly), 직장으로(rectally), 볼 점막으로(transbuccally), 비강내로(intranasally), 흡입(inhalation)을 통해, 질내로(vaginally), 안구 내로(intraocularly), 국소 투여(local administration)를 통해, 피하로(subcutaneously), 지방질 내로(intraadiposally), 관절내로(intraarticularly) 및 척수강내로(intrathecally)로부터 선택된 하나를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 특정 양태에서, 투여는 경구로 수행될 수 있다.
- [0020] 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여량은 질병의 중증도, 질병의 반응, 임의의 치료-관련 독성, 및 환자의 나이 및 건강상태에 따라서 결정될 수 있다. 몇몇 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 일일 투여량은 2 mg 내지 20 mg이다. 몇몇 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 일일 투여량은 5 mg 내지 20 mg이다. 몇몇 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 일일 투여량은 8 mg 내지 20 mg이다. 몇몇 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 일일 투여량은 10 mg 내지 16 mg이다. 몇몇 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 일일 투여량은 10 mg 내지 14 mg이다. 특정 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 일일 투여량은 10 mg이다. 특정 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 일일 투여량은 12 mg이다. 특정 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 일일 투여량은 14 mg이다. 특정 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 일일 투여량은 16 mg이다.
- [0021] 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 일일 일회 이상 투여될 수 있다. 몇몇 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 일일 일회 투여된다. 몇몇 양태에서, 투여는 경구용 고형제제의 형태로 일일 일회 수행된다.
- [0022] 투여방법은 일반적으로 약물의 활성 및 독성과 환자의 내약성(tolerability) 등에 따라 결정될 수 있다. 바람직하게는, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 간격 투여의 방식으로 투여된다. 간격 투여는 투여기와 휴지기를 포함하고, 투여기 동안, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 일일 일회 이상 투여될 수 있다. 예를 들어, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 투여기에서 매일 투여된 다음, 휴지기에서 일정기간 동안 투여가 중단되고, 뒤이어 투여기 다음에 휴지기를 두며, 이러한 투여 요법은 수 회 반복될 수 있다. 그 중에서, 일수를 기준으로(in days) 투여기 대 휴지기의 비율은 2:0.5~5, 바람직하게는 2:0.5~3, 보다 바람직하게는 2:0.5~2, 가장 바람직하게는 2:0.5~1이다.
- [0023] 몇몇 양태에서, 투여는 연속적으로 2주간 수행되고 2주간 휴지된다. 몇몇 양태에서, 투여는 연속적으로 14일간 일일 일회 수행되며 14일간 휴지되고, 뒤이어 연속적으로 14일간 일일 일회 투여되고 14일간 휴지되며, 이러한 2주 연속 투여기와 2주 휴지기의 간격 투여 요법은 수 회 반복될 수 있다.
- [0024] 몇몇 양태에서, 투여는 연속적으로 2주간 수행되고 1주간 휴지된다. 몇몇 양태에서, 투여는 연속적으로 14일간 일일 일회 수행되며 7일간 휴지되고, 뒤이어 연속적으로 14일간 일일 일회 투여되고 7일간 휴지되며, 이러한 2주 연속 투여기와 1주 휴지기의 간격 투여 요법은 수 회 반복될 수 있다.
- [0025] 몇몇 양태에서, 투여는 연속적으로 5일간 수행되고 2일간 휴지된다. 몇몇 양태에서, 투여는 연속적으로 5일간 일일 일회 수행되며 2일간 휴지되고, 뒤이어 연속적으로 5일간 일일 일회 투여되고 2일간 휴지되며, 이러한 5일 연속 투여기와 2일 휴지기의 간격 투여 요법은 수 회 반복될 수 있다.

- [0026] 몇몇 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 단일 유효 성분으로 환자에게 별도로 투여된다.
- [0027] 제2 측면에서, 본 발명은 식도암을 치료하기 위한 약제학적 조성물의 제조에 있어서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다. 상기 식도암은 식도편평상피세포암 및 식도선암을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0028] 본 발명의 몇몇 양태에서, 식도편평상피세포암을 치료하기 위한 약제학적 조성물의 제조에 있어서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.
- [0029] 본 발명의 몇몇 양태에서, 식도선암을 치료하기 위한 약제학적 조성물의 제조에 있어서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.
- [0030] 본 발명의 몇몇 양태에서, 진행성 식도암 및/또는 전이성 식도암을 치료하기 위한 약제학적 조성물의 제조에 있어서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.
- [0031] 본 발명의 몇몇 양태에서, 타산 항암제, 빈카 알칼로이드 항암제, 백금 복합체 및/또는 피리미딘 길항제로 치료가 실패한 후의 식도암을 치료하기 위한 약제학적 조성물의 제조에 있어서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.
- [0032] 본 발명의 몇몇 양태에서, 타산 항암제는 파클리탁셀 및 도세탁셀을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니고; 빈카 알칼로이드 항암제는 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신 및 비노렐빈을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니고; 백금 복합체는 미리플라틴, 시스플라틴, 카보플라틴, 네다플라틴 및 옥살리플라틴을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니고; 피리미딘 길항제는 사이타라빈, 안시타빈, 카페시타빈, 젬시타빈, 플루오로우라실, 디푸라딘, 독시플루리딘, 테가푸르 및 카르모푸르를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0033] 화합물 I은 이의 유리 염기 형태로 투여될 수 있고, 또한 이의 염, 수화물, 및 전구약물의 형태로도 투여될 수 있다 (전구약물은 체내에서 화합물 I의 유리 염기 형태로 전환된다). 예를 들어, 화합물 I의 약제학적으로 허용되는 염은 본 발명의 범위에 속하고, 그 염은 기술분야의 공지된 방법에 따라, 상이한 유기산 및 무기산에 의해 생성될 수 있다.
- [0034] 몇몇 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 화합물 I의 하이드로클로라이드의 형태이다. 몇몇 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 화합물 I의 모노하이드로클로라이드의 형태이다. 몇몇 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 화합물 I의 디하이드로클로라이드의 형태이다. 몇몇 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 화합물 I의 하이드로클로라이드의 결정 형태이다. 특정 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 화합물 I의 디하이드로클로라이드의 결정 형태이다.
- [0035] 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양은 질병의 중증도, 질병의 반응, 임의의 치료-관련 독성, 및 환자의 나이 및 건강상태에 따라서 결정될 수 있다. 몇몇 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 일일 투여량은 2 mg 내지 20 mg이다. 몇몇 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 일일 투여량은 5 mg 내지 20 mg이다. 몇몇 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 일일 투여량은 8 mg 내지 20 mg이다. 몇몇 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 일일 투여량은 10 mg 내지 16 mg이다. 몇몇 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 일일 투여량은 10 mg 내지 14 mg이다. 특정 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 일일 투여량은 10 mg이다. 특정 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 일일 투여량은 12 mg이다. 특정 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 일일 투여량은 14 mg이다. 특정 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 일일 투여량은 16 mg이다.
- [0036] 제3 측에서, 본 발명은 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 식도암을 치료하기 위한 약제학적 조성물을 제공한다. 상기 식도암은 식도편평상피세포암 및 식도선암을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0037] 본 발명의 몇몇 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 식도편평상피세포암을 치료하기 위한 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0038] 본 발명의 몇몇 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용

되는 담체를 포함하는 식도선암을 치료하기 위한 약제학적 조성물이 제공된다.

- [0039] 본 발명의 몇몇 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 진행성 식도암 및/또는 전이성 식도암을 치료하기 위한 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0040] 본 발명의 몇몇 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 타산 항암제, 빈카 알칼로이드 항암제, 백금 복합체 및/또는 피리미딘 길항제로 치료가 실패한 후의 식도암을 치료하기 위한 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0041] 본 발명의 몇몇 양태에서, 타산 항암제는 파클리탁셀 및 도세탁셀을 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니고; 빈카 알칼로이드 항암제는 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신 및 비노렐빈을 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니고; 백금 복합체는 미리플라틴, 시스플라틴, 카보플라틴, 네다플라틴 및 옥살리플라틴을 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니고; 피리미딘 길항제는 사이타라빈, 안시타빈, 카페시타빈, 젠시타빈, 플루오로우라실, 디푸라딘, 독시플루리딘, 테가푸르 및 카르모푸르를 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0042] 화합물 I 은 이의 유리 염기 형태로 투여될 수 있고, 또한 이의 염, 수화물, 전구약물의 형태로도 투여될 수 있다 (전구약물은 체내에서 화합물 I의 유리 염기 형태로 전환된다). 예를 들어, 화합물 I의 약제학적으로 허용되는 염은 본 발명의 범위에 속하고, 그 염은 기술분야의 공지된 방법에 따라, 상이한 유기산 및 무기산에 의해 생성될 수 있다.
- [0043] 몇몇 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 화합물 I의 하이드로클로라이드의 형태이다. 몇몇 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 화합물 I의 모노하이드로클로라이드의 형태이다. 몇몇 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 화합물 I의 디하이드로클로라이드의 형태이다. 몇몇 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 화합물 I의 하이드로클로라이드의 결정 형태이다. 특정 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 화합물 I의 디하이드로클로라이드의 결정 형태이다.
- [0044] 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여량은 질병의 중증도, 질병의 반응, 모든 치료-관련 독성, 및 환자의 나이 및 건강상태에 따라서 결정될 수 있다. 몇몇 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 일일 투여량은 2 mg 내지 20 mg이다. 몇몇 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 일일 투여량은 5 mg 내지 20 mg이다. 몇몇 양태에서, 약제학적 조성물 내에 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양은 8 mg 내지 20 mg이다. 몇몇 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양은 10 mg 내지 16 mg이다. 몇몇 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양은 10 mg 내지 14 mg이다. 특정 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양은 10 mg이다. 특정 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양은 12 mg이다. 특정 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양은 14 mg이다. 특정 양태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양은 16 mg이다.
- [0045] 본 발명의 몇몇 양태에서, 약제학적 조성물은 경구투여용 제제로, 정제(tablet), 캡슐(capsule), 분체(dust), 과립제(granule), 점적 환제(drip pill), 페이스트제(paste), 파우더(powder) 등을 포함하고, 바람직하게는 정제와 캡슐이다. 이 중, 정제는 통상의 정제(common tablet), 분산정(dispersible tablet), 발포정(effervescent tablet), 서방정(sustained release tablet), 지효성 정제(controlled release tablet) 또는 장용정(enteric coated tablet)일 수 있고, 캡슐은 통상의 캡슐(common capsule), 서방캡슐(sustained release capsule), 지효성 캡슐(controlled release capsule) 또는 장용캡슐(enteric coated capsule) 일 수 있다. 경구용 제제는 종래의 방법에 의해, 기술분야에 공지된 약제학적으로 허용되는 담체로 조제될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 벌크제(bulking agent), 흡수제(absorbing agent), 습윤제(wetting agent), 결합제(binding agent), 분해제(disintegrating agent), 윤활제(lubricant) 등을 포함한다. 벌크제는 녹말(starch), 젖당(lactose), 만니톨(mannitol), 미세결정 셀룰로오스(microcrystalline cellulose) 등을 포함하고; 흡수제는 황산칼슘(calcium sulfate), 인산수소칼슘(calcium hydrogen phosphate), 탄산칼슘(calcium carbonate) 등을 포함하고; 습윤제는 물, 에탄올 등을 포함하고; 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(hydroxypropyl methylcellulose), 포비돈(povidone), 미세결정 셀룰로오스 등을 포함하고; 분해제는 가교 카복시메틸셀룰로오스나트륨(cross-linked carboxymethyl cellulose sodium), 크로스포비돈(crospovidone), 계면활성제(surfactant), 저치환된 하이드록시프로필셀룰로오스(low-substituted hydroxypropyl cellulose) 등을 포함하고; 윤활제는 마그네슘 스테아레이트(magnesium stearate), 탈크 파우더(talc powder), 폴리에틸렌 글리콜

(polyethylene glycol), 도데실황산 나트륨(sodium dodecylsulfate), 에어로질(aerosil), 등을 포함한다. 또한, 약제학적 첨가물은 색료(colorant), 감미제(sweetening agent) 등을 포함한다.

- [0046] 일 실시예에서, 약제학적 조성물은 경구투여용 고형 제제이다. 예를 들어, 약제학적 조성물은 정제 및 캡슐의 형태일 수 있다. 특정 양태에서, 약제학적 조성물은 캡슐이다. 본 발명의 특정 양태에서, 경구용 고형 제제의 약제학적으로 허용되는 담체는 만니톨, 미세결정 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.
- [0047] 몇몇 양태에서, 단위 투여량 형태로 조제된 식도암을 치료하기 위한 약제학적 조성물이 제공된다. 몇몇 양태에서, 단위 투여량 형태의 약제학적 조성물은 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 2 mg-20 mg을 함유한다. 몇몇 양태에서, 단위 투여량 형태의 약제학적 조성물은 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 5 mg-20 mg을 함유한다. 몇몇 양태에서, 단위 투여량 형태의 약제학적 조성물은 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 8 mg-20 mg, 바람직하게는 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 10 mg-16 mg, 및 보다 바람직하게는 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 10 mg-14 mg을 함유한다. 특정 양태에서, 단위 투여량 형태의 약제학적 조성물은 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 10 mg을 함유한다. 특정 양태에서, 단위 투여량 형태의 약제학적 조성물은 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 12 mg을 함유한다. 특정 양태에서, 단위 투여량 형태의 약제학적 조성물은 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 14 mg을 함유한다. 특정 양태에서, 단위 투여량 형태의 약제학적 조성물은 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 16 mg을 함유한다. 예를 들어, 정제 또는 캡슐의 경우에서, "단위 투여량 형태의 약제학적 조성물"은 각각 정제 또는 캡슐을 의미한다.
- [0048] 바람직하게는, 약제학적 조성물은 간격 투여 요법으로 투여된다. 간격 투여는 투여기와 휴지기를 포함하고, 투여기 동안, 약제학적 조성물은 일일 일회 이상 투여될 수 있다. 예를 들어, 약제학적 조성물은 투여기에서 매일 투여된 다음, 휴지기에서 일정기간 동안 투여가 중단되고, 뒤이어 투여기 다음에 휴지기를 두며, 이러한 투여 요법은 수 회 반복될 수 있다. 이 중, 일수를 기준으로(in days) 투여기 대 휴지기의 비율은 2:0.5-5, 바람직하게는 2:0.5-3, 더욱 바람직하게는 2:0.5-2, 가장 바람직하게는 2:0.5-1이다.
- [0049] 몇몇 양태에서, 투여는 연속적으로 2주간 수행되고 2주간 휴지된다. 몇몇 양태에서, 투여는 연속적으로 일일 일회 14일간 수행되고 14일간 휴지되며, 뒤이어 연속적으로 14일간 일일 일회 투여되고 14일간 휴지되는데, 이러한 2주 연속 투여기와 2주 휴지기의 간격 투여 요법은 수 회 반복될 수 있다.
- [0050] 몇몇 양태에서, 투여는 연속적으로 2주간 수행되고 1주간 휴지된다. 몇몇 양태에서, 투여는 연속적으로 일일 일회 14일간 수행되고 7일간 휴지되며, 뒤이어 연속적으로 14일간 일일 일회 투여되고 7일간 휴지되는데, 이러한 2주 연속 투여기와 1주 휴지기의 간격 투여 요법은 수 회 반복될 수 있다.
- [0051] 몇몇 양태에서, 투여는 연속적으로 5일간 수행되고 2일간 휴지된다. 몇몇 양태에서, 투여는 연속적으로 일일 일회 5일간 수행되고 2일간 휴지되며, 뒤이어 연속적으로 5일간 일일 일회 투여되고 2일간 휴지되는데, 이러한 5일 연속 투여기와 2일 휴지기의 간격 투여 요법은 수 회 반복될 수 있다. 본 발명의 몇몇 양태에서, 상기 식도암은 진행성 식도암 및/또는 전이성 식도암이다.
- [0052] 제4 측면에서, 본 발명은 (a) 본 발명의 제3 측면에 기술된 대로 약제학적 조성물의 적어도 하나의 단위 투여량, 및 (b) 식도암을 치료하기 위한 지시사항을 포함하는 키트 또한 제공한다. 몇몇 양태에서, (a) 본 발명의 제3 측면에 기술된 대로 경구 투여용 제제의 적어도 하나의 단위 투여량, 및 (b) 간격 투여의 방식으로 식도암을 치료하기 위한 지시사항이 포함된 키트가 제공된다. 특정 양태에서, (a) 본 발명의 제3 측면에 기술된 대로 정제 또는 캡슐의 적어도 하나의 단위 투여량, 및 (b) 간격 투여의 방식으로 식도암을 치료하기 위한 지시사항이 포함된 키트가 제공된다.
- [0053] 몇몇 양태에서, 상기 식도암은 식도편평상피세포암 및 식도선암을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0054] 몇몇 양태에서, 상기 식도암은 진행성 식도암 및/또는 전이성 식도암이다.
- [0055] 몇몇 양태에서, 상기 식도암은 타산 항암제, 빈카 알칼로이드 항암제, 백금 복합체 및/또는 피리미딘 길항제로 치료가 실패한 후의 것이다.
- [0056] 본 발명의 몇몇 양태에서, 타산 항암제는 파클리탁셀 및 도세탁셀을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니고; 빈카 알칼로이드 항암제는 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신 및 비도렐빈을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니고; 백금 복합체는 미리플라틴, 시스플라틴, 카보플라틴, 네다플라틴 및 옥살리플라틴을 포함하나, 이에 한정되는

것은 아니고; 피리미딘 길항제는 사이타라빈, 안시타빈, 카페시타빈, 켄시타빈, 플루오로우라실, 디푸라딘, 독시플루리딘, 테가푸르 및 카르모푸르를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0057] 몇몇 양태에서, 단위 투여량 형태의 약제학적 조성물은 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 2 mg-20 mg을 함유한다. 몇몇 양태에서, 단위 투여량 형태의 약제학적 조성물은 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 5 mg-20 mg을 함유한다. 몇몇 양태에서, 단위 투여량 형태의 약제학적 조성물은 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 8 mg-20 mg, 바람직하게는 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 10 mg-16 mg, 및 더욱 바람직하게는 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 10 mg-14 mg을 함유한다. 특정 양태에서, 단위 투여량 형태의 약제학적 조성물은 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 10 mg을 함유한다. 특정 양태에서, 단위 투여량 형태의 약제학적 조성물은 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 12 mg을 함유한다. 특정 양태에서, 단위 투여량 형태의 약제학적 조성물은 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 14 mg을 함유한다. 특정 양태에서, 단위 투여량 형태의 약제학적 조성물은 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 16 mg을 함유한다. 예를 들어, 정제 또는 캡슐의 경우에서, "단위 투여량 형태의 약제학적 조성물"은 정제 또는 캡슐 각각을 의미한다. 여기서, 별도의 표기가 없으면, 투여량과 그에 제공되는 범위는 화합물 I의 유리 염기 형태의 분자량에 기반한다.

[0058] 여기서, 별도의 표기가 없으면, qd는 일일 일회 투여를 의미한다.

[0059] 여기서, 화합물 I의 하이드로클로라이드의 결정형태는 중국 공개 특허 제 CN102344438A에 개시된 결정형태 A, B, 및 C를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니고, 여기서 결정 형태 A와 B는 결정수(crystal water)와 다른 용매들을 기본적으로 함유하지 않는 것이고, 결정 형태 C는 결정수 두 분자를 함유하는 것이다. 몇몇 양태에서, 화합물 I의 디하이드로클로라이드의 결정형태는 결정형태 A이다.

[0060] 별도의 표기가 없다면, 본 출원의 목적을 위해, 발명의 상세한 설명과 청구항에서 사용된 다음의 용어들이 아래에 나타난 의미들을 갖는 것이 의도된다.

[0061] "환자"는 포유류를 의미하며, 바람직하게는 인간이다. 몇몇 양태에서, 환자는 실패한 표준치료 또는 부족한 표준치료를 받은 이들이다.

[0062] "약제학적으로 허용되는 담체"는 약제학적 조성물의 조제에 유용한 것을 의미하며, 일반적으로 안전하고, 비독성이며, 생물학적으로도 다른 방식으로든 바람직하지 않은 것이 아니며, 담체가 포함되었을 때, 인간 약제학적 용도에 허용되는 것이다.

[0063] "약제학적으로 허용되는 염"은 무기산으로부터 형성된 산 부가염(acid addition salt) 또는 유기산으로부터 형성된 산 부가염을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이 때, 무기산은 염산(hydrochloric acid), 브롬화수소산(hydrobromic acid), 황산(sulfuric acid), 질산(nitric acid), 인산(phosphoric acid) 등과 같고, 유기산은 아세트산(acetic acid), 트리플루오로아세트산(trifluoroacetic acid), 프로피온산(propionic acid), 카프로산(caproic acid), 헵탄산(heptanoic acid), 시클로펜탄 프로피온산(cyclopentane propionic acid), 글리콜산(glycolic acid), 피루브산(pyruvic acid), 젖산(lactic acid), 말론산(malonic acid), 숙신산(succinic acid), 말산(malic acid), 말레산(maleic acid), 푸마르산(fumaric acid), 타르타르산(tartaric acid), 시트르산(citric acid), 벤조산(benzoic acid), 신남산(cinnamic acid), 만델산(mandelic acid), 메틸 술폰산(methyl sulfonic acid), 에틸 술폰산(ethyl sulfonic acid), 1,2-에탄디술폰산(1,2-ethanedisulfonic acid), 2-하이드록시에탄술폰산(2-hydroxyethanesulphonic acid), 벤젠술폰산(benzenesulfonic acid), p-클로로벤젠술폰산(p-chlorobenzenesulfonic acid), p-톨루엔술폰산(p-toluenesulfonic acid), 3-페닐프로피온산(3-phenylpropionic acid), 트리메틸아세트산(trimethylacetic acid), t-부틸 아세트산(t-butylacetic acid), 도데실 황산(dodecyl sulfuric acid), 글루콘산(gluconic acid), 글루탐산(glutamic acid), 하이드록시나프토산(hydroxynaphthoic acid), 살리실산(salicylic acid), 스테아르산(stearic acid) 등과 같다.

[0064] "치료학적 유효량"은 질병을 치료하기 위해 인간에게 투여될 때, 그 질병의 그러한 치료를 수행하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다.

[0065] "치료/치료하는 것"은 화합물의 치료학적 유효량의 임의의 투여를 의미하고,

[0066] (1) 질병의 병리 또는 증상을 경험하고 있거나 나타내고 있는 개인에서 그 질병을 저해하는 것 (즉, 병리 및/또는 증상의 더한 발전을 지연시키는 것), 또는

[0067] (2) 질병의 병리 또는 증상을 경험하고 있거나 나타내고 있는 개인에서 질병을 개선하는 것 (즉, 병리 및/또는

증상을 반전시키는 것)을 포함한다.

[0068] "PR"은 "부분적 반응(partial response)"의 약어로, 부분적 관해(remission)를 나타낸다.

[0069] "PD"는 "진행성 병변(progressive disease)"의 약어로, 병변의 진행을 나타낸다.

[0070] "SD"는 "안정적 병변(stable disease)"의 약어로, 병변의 안정을 나타낸다.

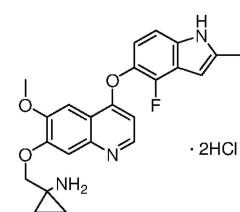
[0071] "치료의 실패(failure of treatment)"는 부작용과 독성의 과민성, 치료 중 병변의 진행, 또는 치료 후 재발을 나타내고; 여기서, 과민성은 등급 IV의 혈액학적 독성(hematological toxicity) (등급 III 이상의 혈소판감소증(thrombocytopenia)), 등급 III의 비혈액학적 독성(nonhematological toxicity), 또는 그 이상을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0072] "진행(advanced)"은 "국소적 진행(locally advanced)"을 포함한다.

[0073] 실시예

[0074] 실시예 1

[0075] 1-[[[4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일)옥시-6-메톡시퀴놀린-7-일]옥시]메틸]시클로프로필아민 디하이드로클로라이드 (화합물 I의 디하이드로클로라이드)



[0076] 1-[[[4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일)옥시-6-메톡시퀴놀린-7-일]옥시]메틸]시클로프로필아민은

[0077] W02008112407의 실시예 24의 방법을 참조하여 제조된 다음, 표제 화합물은 W02008112407의 발명의 상세한 설명의 "염 생성의 실시예"의 제조방법을 참조하여 제조된다. 대안적으로, 표제 화합물은 중국 공개 특허 제 CN102344438A에 개시된 방법을 참조하여 제조된다.

[0078] 실시예 2

[0079] 1-[[[4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일)옥시-6-메톡시퀴놀린-7-일]옥시]메틸]시클로프로필아민 디하이드로클로라이드 (화합물 I의 디하이드로클로라이드)를 포함하는 캡슐

[0080] 원료/첨가제 명 양 (1000 캡슐)

[0081] 화합물 I의 디하이드로클로라이드 14.16 g (화합물 I 12 g에 해당)

[0082] 만니톨 89 g

[0083] 미세결정 셀룰로오스 138.4 g

[0084] 하이드록시프로필 셀룰로오스 5.9 g

[0085] 마그네슘 스테아레이트 0.99 g

[0086] 화합물 I의 디하이드로클로라이드가 분쇄되고 80메쉬(mesh) 체로 걸러진 다음, 만니톨과 하이드록시프로필 셀룰로오스로 균일하게 혼합되고; 미세결정 셀룰로오스의 소정량이 그 후에 더해지고, 균일하게 혼합된 뒤 0.8 mm 체로 걸러지며; 마지막으로, 마그네슘 스테아레이트의 미리 정해진 양이 더해지고 균일하게 혼합되며, 획득된 혼합물이 캡슐에 충전된다.

[0087] 화합물 I의 디하이드로클로라이드가 다른 함유량으로 있는 캡슐은 상기의 비율과 제제를 참조하여 조제될 수 있다.

[0088] 실시예 3

[0089] 식도암에 대한 효능

[0090] 1) 병력

- [0091] 47세 여성으로 2012년 3월에 연하곤란(dysphagia)이 발견되었고; 위 내시경(gastroscope) 결과는 전치(incisor)로부터 28 내지 31 cm에 있는 식도내 반원형 콜리플라워 같은 덩어리를 보였으며; 병리는 저분화 암종(poorly differentiated carcinoma)인 편평상피세포암을 보였다. 2012년 4월 19일, CT 결과는 다수의 혹들과 덩어리들을 보였는데, 양측 폐내의 큰 것은 약 2.9×2.1 cm이었고, 좌폐골내 및 식도에 인접한 다수의 림프절 내의 큰 것은 좌폐골에 위치했고, 약 3.3×3.2 cm이었다. 2012년 4월 28일부터 2012년 9월까지, 파클리탁셀 리포솜(paclitaxel liposome) + 네다플라틴 + 플루오로우라실의 화학요법이 6회 시행되었는데, 부분적 관해(PR)로 평가되었다. 2012년 9월부터 2012년 11월까지, 테가푸르/기메라실(gimeracil)/오테라실(oteracil)이 치료를 위해 경구로 투여되었고, 2012년 11월 병변의 진행이 발견되었다. 2012년 11월 30일부터 2013년 2월 28일까지, 겐시타빈(gemcitabine) + 칼슘 레보폴리네이트(calcium levofolinate)/플루오로우라실의 화학요법이 2회 수행된 뒤, 비노렐빈 + 카페시타빈의 화학요법이 2회 수행되었는데, 진행병변(PD)으로 평가되었다. 2013년 3월 19일부터 2013년 4월 19일까지 중국 의약품 yijinsheng이 사용되었는데, 진행병변(PD)으로 평가되었다. 2013년 5월 6일부터 2013년 6월 15일까지 흉부 방사선 요법 DT60G가 평가 없이 수행되었고, 2013년 7월 19일부터 2014년 2월까지 도세탁셀 + 네다플라틴/옥살리플라틴의 화학요법이 8회 수행되었는데, 진행병변(PD)으로 평가되었다.
- [0092] 2014년 3월 21일부터, 화합물 I의 디하이드로클로라이드의 캡슐 12 mg이 치료를 위해 일일 일회(qd) 경구로 투여되었고, 투여는 연속적으로 2주간 수행되고 1주간 휴지되었다.
- [0093] 2) CT 결과
- [0094] 화합물 I의 디하이드로클로라이드의 캡슐 복용 전 화상 평가(imageological evaluation)가 수행되었다: 표적 병변의 직경의 합은 82 mm이었고;
- [0095] 화합물 I의 디하이드로클로라이드의 캡슐 복용의 2회차 말에 화상 평가가 수행되었다: 표적 병변의 직경의 합은 78 mm이었고;
- [0096] 화합물 I의 디하이드로클로라이드의 캡슐 복용의 6회차 말에 화상 평가가 수행되었다: 표적 병변의 직경의 합은 75 mm이었다.
- [0097] 3) 내성
- [0098] 전체적 내성은 우수했다. I° 고콜레스테롤혈증(hypercholesterolemia), I° 인두통증(pharyngeal pain), I° 식욕상실(loss of appetite), I° 단백뇨(proteinuria), I° 수족 피부반응(hand-foot skin reaction), 및 I° 갑상선 자극호르몬 증가(thyrotropin increase)만이 때때로 발견되었다.
- [0099] 본 발명의 바람직한 실시예가 자세히 기술되었으나, 본 발명은 상기 실시예들의 특정 세부사항에 한정되는 것은 아니고, 본 발명의 기술적 구상의 범위 내에서, 본 발명의 범위에 포함되는 다양한 기술적 해결책의 용이한 변형이 수행될 수 있다.
- [0100] 또한, 상기 특정 실시예들에 기술된 특정 기술적 특징들이 모든 적합한 방식으로 모순 없이 결합될 수 있으며, 불필요한 반복을 피하기 위해, 본 발명의 다양하고 가능한 조합들의 경우, 별도로 설명되지 않는다는 점을 유의해야 한다.
- [0101] 더욱이, 본 발명의 다양한 실시예들은 본 발명의 개념을 침해하지 않는 한, 결합될 수 있음은 물론, 본 발명의 내용으로 간주되어야 할 것이다.