



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2020년05월26일  
(11) 등록번호 10-2115047  
(24) 등록일자 2020년05월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/4985 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)  
A61K 31/517 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2014-7030326  
(22) 출원일자(국제) 2013년04월03일  
심사청구일자 2018년04월02일  
(85) 번역문제출일자 2014년10월29일  
(65) 공개번호 10-2015-0001782  
(43) 공개일자 2015년01월06일  
(86) 국제출원번호 PCT/CN2013/073678  
(87) 국제공개번호 WO 2013/149581  
국제공개일자 2013년10월10일  
(30) 우선권주장  
61/619,490 2012년04월03일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
WO2008064157 A1\*  
WO2011018454 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
노파르티스 아게  
스위스 4002 바젤  
(72) 발명자  
티트, 랄프  
스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 베르크 클리베  
크 노파르티스 파마 아게  
샤트니-히보다이, 크리스티앙  
스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 베르크 클리베  
크 노파르티스 파마 아게  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 9 항

심사관 : 홍성제

(54) 발명의 명칭 **티로신 키나제 억제제들을 갖는 조합 제품 및 그의 용도**

**(57) 요약**

본 발명은 증식성 질환의 치료에서 연합 활성인 (i) MET 억제제 및 (ii) EGFR 억제제 또는 각각의 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 전구약물의 조합물을 포함하는 제약 제품, 상응하는 제약 제제, 용도, 방법, 공정, 상업용 패키지 및 관련된 본 발명의 실시양태에 관한 것이다.

(72) 발명자

**이토, 모리코**

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 베르크 클리베  
크 노파르티스 파마 아게

**펑, 빈**

중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에어리어 보운 스트리  
트 넘버2 차이나 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메  
디컬 리서치 컴퍼니, 리미티드

**공, 잉**

중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에어리어 보운 스트리  
트 넘버2 차이나 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메  
디컬 리서치 컴퍼니, 리미티드

**아키모브, 미하일**

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 베르크 클리베  
크 노파르티스 파마 아게

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

(i) MET 티로신 키나제 억제제로서 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 (ii) EGFR 티로신 키나제 억제제로서 게피티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및

하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 폐암 치료용 제약 조합물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 성분 (i) 및 (ii)의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 제약 조합물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 고정 조합물 형태인 제약 조합물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 성분 (i) 및 (ii)가 독립적으로 동시에 또는 시간 간격을 두고 개별적으로 투여될 수 있는 조합 투여를 위한 형태 또는 부분들의 키트인 제약 조합물.

#### 청구항 5

삭제

#### 청구항 6

삭제

#### 청구항 7

삭제

#### 청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 공동-작용제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조합물.

#### 청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 폐암에 대한 연합 치료 유효량의, 조합 파트너인 성분 (i) 및 (ii), 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 및 임의로 추가의 공동-작용제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조합물.

#### 청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 조합 제품 형태인 제약 조합물.

#### 청구항 11

삭제

#### 청구항 12

삭제

#### 청구항 13

폐암을 치료하기 위한 의약 또는 제약 제품의 제조를 위한, (i) MET 티로신 키나제 억제제로서 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 (ii) EGFR 티로신 키나제 억제제로서 게피티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물.

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 제약 조합물을, 폐암의 치료에서의 그의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 지침과 함께 포함하는, 폐암의 치료에서의 사용을 위한 제약 제품 또는 상업용 패키지.

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 증식성 질환의 치료에서 연합 활성인 (i) MET 억제제 및 (ii) EGFR (ErbB-1) 억제제 또는 각각의 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 전구약물의 조합물을 포함하는 제약 조합물, 예를 들어 제품, 상응하는 제약 제제, 용도, 방법, 공정, 상업용 패키지 및 관련된 본 발명의 실시양태에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 개별 분자 표적에 대해 작용하도록 설계된 약물은 종종 암 또는 다른 증식성 질환과 같은 원인으로서는 하나 초과 의 표적을 갖는 질환 (다유전자성 질환)을 방지하는데 적절하지 않다.

[0003] 이러한 질환을 방지하기 위해, 한가지 접근법은 단일 다중-표적 약물을 사용하는 것이지만 - 여기서 질환의 징후에 인과적으로 관여하는 표적이, 고려되는 약물에 의해 모두 공격받는 것이 요구된다. 한편으로는, 다중-표적 약물은 이들이 또한 질환 징후에 관여하지 않는 표적에 영향을 줄 수 있기 때문에, 바람직하지 않은 부작용으로 이어질 수 있다.

[0004] 다른 접근법은 다중-표적 약물로서 약물들의 조합물을 사용하는 것이다. 최선의 시나리오에서, 이는 조합 효율, 예를 들어 상승작용으로 이어질 수 있으며, 따라서 심지어 단독으로 사용되는 경우에 단일 약물에 의해 초래되는 부작용의 감소를 가능하게 한다.

[0005] 때때로, 이러한 약물들의 성분들 (조합 파트너)은 개별 표적에 영향을 주어 조합 효과를 생성할 수 있으며, 따라서 이는 동일 경로 또는 별개의 경로에서, 개별 세포 내에서 또는 개별 조직에서의 별개의 세포 내에서,

각각, 단일 화합물을 사용하여 달성가능한 것 및/또는 이의 단리된 효과를 고려하는 경우를 초과하는 조합 효과를 생성할 수 있다. 대안적으로, 하나의 성분은 또 다른 성분의 능력을 변경하여, 예를 들어 유출 펌프 등을 억제함으로써 그의 표적에 도달할 수 있다. 또한 대안적으로, 조합 파트너는 동일한 표적의 개별 부위에 결합될 수 있다. 이들 표적 연결성의 변이는, 조합물에 유용하거나 유용하지 않을 수 있는 가능한 유형의 상호작용을 과도하게 증가시킴으로써 적절한 조합물에 대한 조사를 방해한다.

- [0006] 그러나, 이러한 약물을 사용한 목적하는 협동 또는 심지어 상승작용이 많은 경우에 확인되지 않을 수 있다. 쌍별 ( $r = 2$ ) 약물 조합물의 수가 식  $n!/(r!(n-r)!)$  (작용체의 수  $n$ 이 사용됨)에 따라 증가하기 때문에 (예를 들어 2000종의 작용체를 시험하는 것은 이미 1,999,000종의 독특한 쌍별 조합물을 생성할 수 있음), 높은 효율을 가능하게 하는 적절한 스크리닝 방법이 필수적이다.
- [0007] 또한, 임의의 조합물이 고려되기 전에, 질환 징후에서 인과적으로 또는 지지하는 방식으로 관여하는 경로, 효소, 대사 상태 등을 확인하기 위한 중요한 요구사항이 존재한다.
- [0008] 많은 경우에, 심지어 주어진 질환이 다유전자성인 것으로 전혀 공지되어 있지 않다.
- [0009] 따라서, 적절한 조합물 및 양에 대한 조사는 건초더미에서 바늘을 찾는 것에 상응하는 것으로 적절하게 기재될 수 있다.
- [0010] 원종양유전자 cMET (MET)는, 티로신 키나제 활성을 가지며 배아 발생 및 상처 치유에 필수적인 단백질 간세포 성장 인자 수용체 (HGFR)를 코딩한다. 간세포 성장 인자 (HGF)의 자극시, MET는 침습성 성장을 일으키는 여러 생물학적 반응을 유도한다. 비정상적 MET 활성화는 신장, 간, 위, 유방 및 뇌의 암을 비롯한 다양한 유형의 악성종양에서 종양 성장, 새로운 혈관의 형성 (혈관신생) 및 전이를 유발한다. 다수의 MET 키나제 억제제가 공지되어 있으며, 대안적으로 HGF-유도 MET (=HGFR) 활성화의 억제제가 있다. 정상 조직 및 인간 악성종양, 예컨대 암에서의 c-MET의 생물학적 기능 (또는 c-MET 신호전달 경로)은 널리 기록되어 있다 (문헌 [Christensen, J.G. et al., *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26; Corso, S. et al., *Trends in Mol. Med.* 2005, 11(6):284-292]).
- [0011] 조절이상 c-Met (c-MET) 경로는 종양 형성, 성장, 유지 및 진행에 중요하고 때때로 원인이 되는 (유전자 변경의 경우에) 역할을 한다 (문헌 [Birchmeier, C. et al., *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2003, 4(12):915-925; Boccaccio, C. et al., *Nat. Rev. Cancer* 2006, 6(8):637-645; Christensen, J.G. et al., *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26]). HGF 및/또는 c-Met는 대부분의 인간 암의 상당한 부분에서 과다발현되며, 종종 불량한 임상적 결과, 예컨대 보다 공격적인 질환, 질환 진행, 종양 전이 및 단축된 환자 생존과 연관된다. 추가로, 높은 수준의 HGF/c-Met 단백질을 갖는 환자는 화학요법 및 방사선요법에 대해 보다 저항성이다. 비정상적 HGF/c-Met 발현 이외에도, c-Met 수용체는 또한 유전자 돌연변이 (배선 및 체성 둘 다) 및 유전자 증폭을 통해 암 환자에서 활성화될 수 있다. 유전자 증폭 및 돌연변이가 환자에서 보고된 가장 통상적인 유전자 변경이지만, 수용체는 또한 결실, 절단, 유전자 재배열에 의해 활성화될 수 있다.
- [0012] c-MET가 관련되는 다양한 암은 암종 (예를 들어, 방광, 유방, 자궁경부, 담관암종, 결장직장, 식도, 위, 두경부, 신장, 간, 폐, 비인두, 난소, 췌장, 전립선, 갑상선); 근골격 육종 (예를 들어, 골육종, 활막 육종, 횡문근육종); 연부 조직 육종 (예를 들어, MFH/섬유육종, 평활근육종, 카포시 육종); 조혈 악성종양 (예를 들어, 다발성 골수종, 림프종, 성인 T 세포 백혈병, 급성 골수 백혈병, 만성 골수성 백혈병); 및 다른 신생물 (예를 들어, 교모세포종, 성상세포종, 흑색종, 중피종 및 윌름스 종양을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다 (www.vai.org/met/; 문헌 [Christensen, J.G. et al., *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26])).
- [0013] 활성화 c-MET 경로가 종양 형성 및 진행에 기여하며 효과적인 암 개입에 우수한 표적일 수 있다는 개념은 다수의 전임상 연구에 의해 추가로 확고해졌다 (문헌 [Birchmeier, C. et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003, 4(12):915-925; Christensen, J.G. et al., *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26; Corso, S. et al., *Trends in Mol. Med.* 2005, 11(6): 284-292]). 예를 들어, 연구는 tpr-met 융합 유전자, c-met의 과다발현 및 활성화 c-met 돌연변이 (본원에서 MET로서 총칭됨) 모두가 다양한 모델 세포주의 종양원성 형질전환을 야기하며 마우스에서 종양 형성 및 전이를 초래하는 것으로 제시하였다. 보다 중요하게는, 상당한 항종양 (때때로 종양 퇴행) 및 항전이 활성은, 특이적으로 HGF/c-MET 신호전달을 손상시키고/거나 차단하는 작용제를 사용하여 시험관내 및 생체내 입증되었다. 이들 작용제는 항-HGF 및 항-c-Met 항체, HGF 펩티드 길항제, 디코이 c-Met 수용체, c-Met 펩티드 길항제, 우성 음성 c-Met 돌연변이, c-Met 특이적 안티센스 올리고뉴클레오티드 및 리보자임, 및 선택적 소분자 c-Met 키나제 억제제를 포함한다 (문헌 [Christensen, J.G. et al., *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26]).

- [0014] 암에서의 확립된 역할 이외에도, 비정상적 HGF/MET 신호전달은 또한 아테롬성동맥경화증, 폐 섬유증, 신섬유증 및 재생, 간 질환, 알레르기성 장애, 염증성 및 자가면역 장애, 뇌혈관 질환, 심혈관 질환, 기관 이식과 연관된 상태에 관련된다 (문헌 [Ma, H. et al., Atherosclerosis. 2002, 164(1):79-87; Crestani, B. et al., Lab. Invest. 2002, 82(8):1015-1022; Sequera-Flores, A.A. et al., Rev. Gastroenterol. Mex. 2004, 69(4):243-250; Morishita, R. et al., Curr. Gene Ther. 2004, 4(2):199-206; Morishita, R. et al., Endocr. J. 2002, 49(3):273-284; Liu, Y., Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2002, 11(1):23-30; Matsumoto, K. et al., Kidney Int. 2001, 59(6):2023-2038; Balkovetz, D.F. et al., Int. Rev. Cytol. 1999, 186:225-250; Miyazawa, T. et al., J. Cereb. Blood Flow Metab. 1998, 18(4):345-348; Koch, A.E. et al., Arthritis Rheum. 1996, 39(9):1566-1575; Futamatsu, H. et al., Circ. Res. 2005, 96(8):823-830; Eguchi, S. et al., Clin. Transplant. 1999, 13(6):536-544]).
- [0015] 표피 성장 인자 수용체 (EGFR, 일명 ErbB-1; 인간에서의 HER1)는 표피 성장 인자 부류의 리간드에 대한 수용체이다. 몇몇 유형의 암, 예컨대 폐암, 항문암, 다형성 교모세포종 및 다수의 다른 주로 상피암은 EGFR 과다-활성 또는 과다-발현에 의존적인 것으로 공지되어 있다.
- [0016] 암은 종종 예를 들어 점 돌연변이, 유전자 증폭 또는 염색체 전위에 의해 수용체 티로신 키나제 (RTK)의 유전자 변경에 의존하며, 이는 이들 RTK의 비제어된 활성으로 이어지고 따라서 종양원성이 된다. 암 세포의 세포 증식은 이들 이상 RTK의 활성에 의존한다.
- [0017] 발생된 증식성 질환을 치료하는 경우에, 연관된 종양유전자 RTK의 억제제가 종종 사용된다. 그러나, 종종, 특정 치료 시간 후에, 사용되는 약물에 대한 내성이 관찰된다. 내성의 한 메카니즘은 치료제의 결합 또는 활성을 손상시키는 표적 RTK를 수반할 수 있다. 또 다른 메카니즘은 일차 키나제가 억제되는 경우에 암 성장을 지속적으로 구동하는 대안적인 키나제의 보상적인 활성화이다. 메카니즘의 두 유형을 포괄하는 잘 특성화된 예는 활성화 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 돌연변이를 보유하는 비소형 암 (NSCLC)에서 EGFR 게피티닙 및 에를로티닙에 대한 획득 저항성이다 (문헌 [Lynch, T. J., et al., N Engl J Med, 350: 2129-2139, 2004; 또는 Paez, J. G., et al., Science, 304: 1497-1500, 2004] 참조). 예를 들어, MET 활성화는 HER3과 같은 신호 분자의 하류 활성화에 의해 EGFR 활성 (억제에 의한)의 손실을 보상할 수 있고, 예컨대 MET 증폭이 보상할 수 있거나, 또는 그의 리간드 간세포 성장 인자는 MET를 활성화할 수 있다 (문헌 [Engelman, J. A., et al., Science, 316: 1039-1043, 2007; Yano, S., et al., Cancer Res, 68: 9479-9487, 2008; 및 Turke, A. B., et al., Cancer Cell, 17: 77-88, 2010] 참조). MET-의존성 암 세포주 (이의 증식이 MET의 활성화에 의존함)가 리간드-유도된 EGFR 활성화에 의해 MET 억제제로부터 구출될 수 있는 것으로 또한 공지되어 있다 (문헌 [Bachleitner-Hofmann, T., et al., Mol Cancer Ther, 7: 3499-3508, 2008] 참조).

**발명의 내용**

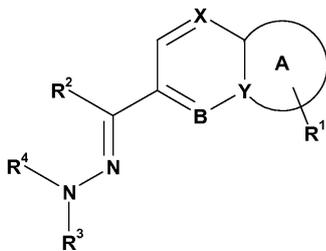
- [0018] 본래 MET 및/또는 EGFR에 의존적인 암 세포의 사용시 (즉, 그의 활성), 대안적 수용체 티로신 키나제 (RTK)의 리간드-매개 활성화를 통한 의존성의 우회가 관찰되었다. MET- 또는 FGFR-의존성 세포주를 상용하는 선택적 억제제로 (즉, MET-의존성 세포주를 MET 억제제로, 및 FGFR-의존성 세포주를 FGFR 억제제로) 처리하고 동시에 다양한 분비형 단백질을 코딩하는 cDNA로 형질감염된 세포로부터의 상청액을 첨가하는 경우에 우회 메카니즘이 발견되었다. MET 및 FGFR RTK가 서로의 손실을 보상할 수 있으며, 따라서 이들 RTK 중 단 하나만이 적절한 약물에 의해 억제되는 경우에 증식하는 세포의 "구출"을 일으키는 것으로 제시될 수 있다.
- [0019] 놀랍게도, 이들 RTK의 조합된 억제는, 특히 MET 및 FGFR RTK가 둘 다 활성이며 이어서 본 발명에 따라 동시에 또는 함께 순차적으로 억제될 수 있는 경우에 상승작용적 항암 활성을 생성할 수 있는 것으로 밝혀졌다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0020] 제1 실시양태에 따르면, 본 발명은 (i) MET 억제제 및 (ii) EGFR 억제제 또는 각각의 그의 제약상 허용되는 염 또는 각각의 그의 전구약물, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조합물 (예를 들어 조합 제품)에 관한 것이다.
- [0021] 본 발명의 추가 실시양태는 EGFR 티로신 키나제 활성 및/또는 MET 티로신 키나제 활성 매개 질환, 특히 암에 대한 연합 치료 유효량의, 조합 파트너 (i) EGFR 티로신 키나제 억제제 및 (ii) MET 티로신 키나제 억제제 또는 각각의 그의 제약상 허용되는 염, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체 물질을 포함하는 조합물 (예를 들어 조합 제품)을 제공한다.

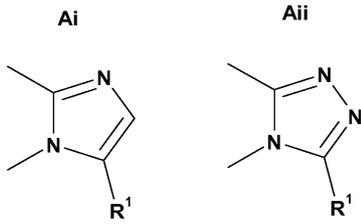
- [0022] 추가 실시양태는 EGFR 티로신 키나제 활성 및/또는 MET 티로신 키나제 활성 매개 질환, 특히 암을 치료하기 위한 본 발명의 조합물 (예를 들어 조합 제품)의 용도에 관한 것이다.
- [0023] 추가 실시양태는 EGFR 티로신 키나제 활성 및/또는 MET 티로신 키나제 활성 매개 질환, 특히 암을 치료하기 위한 의약 또는 제약 제품의 제조를 위한, (i) EGFR 티로신 키나제 억제제 및 (ii) MET 티로신 키나제 억제제 또는 각각의 그의 제약상 허용되는 염의 조합물의 용도에 관한 것이다.
- [0024] 추가 실시양태는 (i) EGFR 티로신 키나제 억제제 및 (ii) MET 티로신 키나제 억제제 또는 각각의 그의 제약상 허용되는 염의 조합물을 사용하여 EGFR 티로신 키나제 활성 및/또는 MET 티로신 키나제 활성 매개 질환, 특히 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0025] 추가 실시양태는 EGFR 티로신 키나제 활성 및/또는 MET 티로신 키나제 활성 매개 질환, 특히 암의 치료를 필요로 하는 대상체, 예컨대 온혈 동물, 특히 인간에게 (i) EGFR 티로신 키나제 억제제 및 (ii) MET 티로신 키나제 억제제를 포함하는 유효량의 조합물 또는 조합 제품을 투여하는 것을 포함하는, EGFR 티로신 키나제 활성 및/또는 MET 티로신 키나제 활성 매개 질환, 특히 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0026] 본 발명의 추가 실시양태는 본원에 기재된 본 발명에 따른 조합 제품을, 특히 EGFR 티로신 키나제 활성 및/또는 MET 티로신 키나제 활성 매개 질환, 특히 암의 치료에서의 그의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 (특히 연합 활성이 되도록) 지침과 함께 포함하는, 특히 EGFR 티로신 키나제 활성 및/또는 MET 티로신 키나제 활성 매개 질환, 특히 암의 치료에 사용하기 위한 제약 제품 또는 상업용 패키지에 관한 것이다.
- [0027] 본 발명의 추가 실시양태는 본 발명에 따른 조합물 (예를 들어 조합 제품)의 제조를 위한, (i) EGFR 티로신 키나제 억제제 및 (ii) MET 티로신 키나제 억제제 또는 각각의 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.
- [0028] 하기 정의는 상기 및 하기에 기재된 본 발명의 실시양태에서 하나, 하나 초과 또는 모든 일반적 특징 또는 표현을 대체하는데 사용될 수 있으며 따라서 보다 구체적인 본 발명의 실시양태를 생성할 수 있는 일반적 특징 또는 표현의 보다 구체적인 실시양태를 나타낸다.
- [0029] 본 발명에 따라 유용한 MET 티로신 키나제 억제제 중에, WO 2011/018454 (특히 본원에 개시된 화합물 및 화합물의 부류에 대해 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 것, 특히 하기 화학식 I의 것 또는 그의 제약상 허용되는 염이 특정한 실시양태이다.

[0030] <화학식 I>



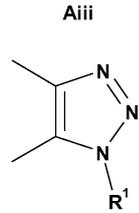
- [0031]
- [0032] 상기 식에서,
- [0033] Y는 C 또는 N이고;
- [0034] X는 CH 또는 N이고;
- [0035] B는 CH 또는 N이고;
- [0036] A는 고리이고;

[0037] 여기서, X가 CH이고 B가 N인 경우에, 고리 A는 하기 고리 Ai 또는 고리 Aii이고;



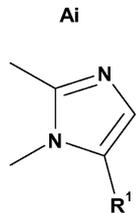
[0038]

[0039] X가 N이고 B가 N인 경우에, 고리 A는 하기 Aiii이고;



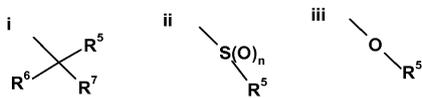
[0040]

[0041] X가 N이고 B가 N이거나, 또는 X가 N이고 B가 CH인 경우에, 고리 A는 하기 Ai이고;



[0042]

[0043] R<sup>1</sup>은 하기 i, ii 및 iii으로부터 선택된 기이고;



[0044]

[0045] 식 중, R<sup>5</sup>는 헤테로아틸이고;

[0046] R<sup>6</sup>은 수소, 중수소, OH, 메틸 또는 할로이고;

[0047] R<sup>7</sup>은 수소, 중수소, 할로 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬이고, 여기서 상기 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬은 OH 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되거나;

[0048] 또는 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 시클로프로필을 형성하고, 여기서 상기 시클로프로필은 메틸에 의해 임의로 치환되고;

[0049] n은 0, 1 또는 2이고;

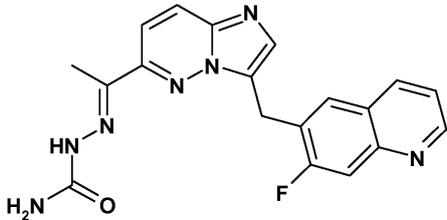
[0050] R<sup>2</sup>는 수소, NH<sub>2</sub> 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬이고, 여기서 상기 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬은 OH, NH<sub>2</sub> 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0051] R<sup>3</sup>은 수소, -CONH<sub>2</sub>, -CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -CONH페닐이고, 여기서 상기 CONH페닐의 페닐은 1개 이상의 할로, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 페닐, 헤테로아틸, -CO헤테로아틸, -CSNH<sub>2</sub>, -CSNH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -CSNH 벤질, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 -COCH<sub>2</sub>헤테로시클릴에 의해 임의로 치환되고, 상기 헤테로시클릴은 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬에 의해 임의로 치환되고;

[0052] R<sup>4</sup>는 수소 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬이거나;

[0053] 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 부착되어 있는 1개의 고리 N 원자 및 임의로 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개의 추가의 고리 헤테로원자를 포함하는 5 또는 6원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 기를 형성하고, 여기서 상기 모노시클릭 기는 1 또는 2개의 =O 치환기에 의해 치환된다.

[0054] MET 티로신 키나제 억제제인 화학식 I의 화합물의 특히 바람직한 군은 하기 화학식을 갖는 명칭 (E)-2-(1-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)에틸리렌)히드라진카르복스아미드 (또한 하기에 화합물 A로 명명됨)를 갖는 것이다.

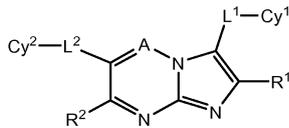


[0055]

[0056] WO 11 018454, 실시예 1을 참조한다.

[0057] 본 발명에 따라 유용한 MET 티로신 키나제 억제제 중에, 특정한 실시양태로서는 WO 2008/064157 (특히 개시된 화합물 및 화합물 부류에 대해 본원에 참조로 포함됨)에서 그의 제조 방법과 함께 기재된 것, 특히 하기 화학식 III을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 전구약물이 또한 언급된다.

[0058] <화학식 III>



[0059]

[0060] 상기 식에서,

[0061] A는 N 또는 CR<sup>3</sup>이고;

[0062] Cy<sup>1</sup>은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 -W-X-Y-Z에 의해 각각 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

[0063] Cy<sup>2</sup>는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 -W'-X'-Y'-Z'에 의해 각각 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

[0064] L<sup>1</sup>은 (CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>, (CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>p</sub>-(시클로알킬렌)-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>p</sub>-(아릴렌)-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>p</sub>-(헤테로시클로알킬렌)-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>p</sub>-(헤테로아릴렌)-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>p</sub>O(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>p</sub>S(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>p</sub>C(O)(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>p</sub>C(O)NR<sup>6</sup>(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>p</sub>C(O)O(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>p</sub>OC(O)(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>p</sub>OC(O)NR<sup>6</sup>(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>p</sub>NR<sup>6</sup>(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>p</sub>NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>6</sup>(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>p</sub>S(O)(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>p</sub>S(O)NR<sup>6</sup>(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>p</sub>S(O)<sub>2</sub>(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>q</sub> 또는 (CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>p</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>q</sub>이고, 여기서 상기 시클로알킬렌, 아릴렌, 헤테로시클로알킬렌 또는 헤테로아릴렌은 Cy<sup>3</sup>, 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 할로숄파닐, CN, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, P(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, P(O)OR<sup>e</sup>OR<sup>f</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>

및  $S(O)_2NR^cR^d$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

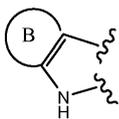
[0065]  $L^2$ 는  $(CR^7R^8)_r$ ,  $(CR^7R^8)_s$ - $(시클로알킬렌)-(CR^7R^8)_t$ ,  $(CR^7R^8)_s$ - $(아릴렌)-(CR^7R^8)_t$ ,  $(CR^7R^8)_s$ - $(헤테로시클로알킬렌)-(CR^7R^8)_t$ ,  $(CR^7R^8)_s$ - $(헤테로아릴렌)-(CR^7R^8)_t$ ,  $(CR^7R^8)_sO(CR^7R^8)_t$ ,  $(CR^7R^8)_sS(CR^7R^8)_t$ ,  $(CR^7R^8)_sC(O)(CR^7R^8)_t$ ,  $(CR^7R^8)_sC(O)NR^9(CR^7R^8)_t$ ,  $(CR^7R^8)_sC(O)O(CR^7R^8)_t$ ,  $(CR^7R^8)_sOC(O)(CR^7R^8)_t$ ,  $(CR^7R^8)_sOC(O)NR^9(CR^7R^8)_t$ ,  $(CR^7R^8)_sNR^9(CR^7R^8)_t$ ,  $(CR^7R^8)_sNR^9C(O)NR^9(CR^7R^8)_t$ ,  $(CR^7R^8)_sS(O)(CR^7R^8)_t$ ,  $(CR^7R^8)_sS(O)NR^7(CR^8R^9)_t$ ,  $(CR^7R^8)_sS(O)_2(CR^7R^8)_t$  또는  $(CR^7R^8)_sS(O)_2NR^9(CR^7R^8)_t$ 이고, 여기서 상기 시클로알킬렌, 아릴렌, 헤테로시클로알킬렌 또는 헤테로아릴렌은  $Cy^4$ , 할로,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $C_{1-6}$  할로알킬, 할로숄파닐, CN,  $NO_2$ ,  $N_3$ ,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(O)R^{b1}$ ,  $C(O)NR^{c1d1}$ ,  $C(O)OR^{a1}$ ,  $OC(O)R^{b1}$ ,  $OC(O)NR^{c1d1}$ ,  $NR^{c1d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(O)NR^{c1d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ ,  $C(=NR^g)NR^{c1d1}$ ,  $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1d1}$ ,  $P(R^{f1})_2$ ,  $P(OR^{e1})_2$ ,  $P(O)R^{e1}R^{f1}$ ,  $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$ ,  $S(O)R^{b1}$ ,  $S(O)NR^{c1d1}$ ,  $S(O)_2R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$  및  $S(O)_2NR^{c1d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0066]  $R^1$ 은 H 또는  $-W-X-Y-Z$ 이고;

[0067]  $R^2$ 는 H, 할로,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $C_{1-6}$  할로알킬, CN,  $NO_2$ ,  $OR^A$ ,  $SR^A$ ,  $C(O)R^B$ ,  $C(O)NR^C R^D$ ,  $C(O)OR^A$ ,  $OC(O)R^B$ ,  $OC(O)NR^C R^D$ ,  $NR^C R^D$ ,  $NR^C C(O)R^B$ ,  $NR^C C(O)NR^C R^D$ ,  $NR^C C(O)OR^A$ ,  $S(O)R^B$ ,  $S(O)NR^C R^D$ ,  $S(O)_2R^B$ ,  $NR^C S(O)_2R^B$  또는  $S(O)_2NR^C R^D$ 이고;

[0068]  $R^3$ 은 H, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 할로,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $C_{1-6}$  할로알킬, CN,  $NO_2$ ,  $OR^A$ ,  $SR^A$ ,  $C(O)R^B$ ,  $C(O)NR^C R^D$ ,  $C(O)OR^A$ ,  $OC(O)R^B$ ,  $OC(O)NR^C R^D$ ,  $NR^C R^D$ ,  $NR^C C(O)R^B$ ,  $NR^C C(O)NR^C R^D$ ,  $NR^C C(O)OR^A$ ,  $S(O)R^B$ ,  $S(O)NR^C R^D$ ,  $S(O)_2R^B$ ,  $NR^C S(O)_2R^B$  및  $S(O)_2NR^C R^D$ 이고; 여기서 상기 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 또는  $C_{1-6}$  알킬은  $Cy^5$ , 할로,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $C_{1-6}$  할로알킬, 할로숄파닐, CN,  $NO_2$ ,  $N_3$ ,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(O)R^{b1}$ ,  $C(O)NR^{c1d1}$ ,  $C(O)OR^{a1}$ ,  $OC(O)R^{b1}$ ,  $OC(O)NR^{c1d1}$ ,  $NR^{c1d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(O)NR^{c1d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ ,  $C(=NR^g)NR^{c1d1}$ ,  $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1d1}$ ,  $P(R^{f1})_2$ ,  $P(OR^{e1})_2$ ,  $P(O)R^{e1}R^{f1}$ ,  $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$ ,  $S(O)R^{b1}$ ,  $S(O)NR^{c1d1}$ ,  $S(O)_2R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$  및  $S(O)_2NR^{c1d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0069] 또는  $R^2$  및  $-L^2-Cy^2$ 는 함께 연결되어 하기 화학식의 기를 형성하고:



[0070]

[0071] 식 중, 고리 B는 1, 2 또는 3개의  $-W-X-Y-Z$ 로 각각 임의로 치환된 융합된 아릴 또는 융합된 헤테로아릴 고리이고;

[0072]  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로 H, 할로, OH,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $C_{1-6}$  알콕시, 알콕시알킬, 시아노알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, CN 및  $NO_2$ 로부터 선택되거나;

- [0073] 또는  $R^4$  및  $R^5$ 는 이들이 부착되어 있는 C 원자와 함께 할로, OH,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $C_{1-6}$  알콕시, 알콕시알킬, 시아노알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, CN 및  $NO_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환된 3, 4, 5, 6 또는 7-원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;
- [0074]  $R^6$ 은 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐 또는  $C_{2-6}$  알키닐이고;
- [0075]  $R^7$  및  $R^8$ 은 독립적으로 H, 할로, OH,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬, CN 및  $NO_2$ 로부터 선택되거나;
- [0076] 또는  $R^7$  및  $R^8$ 은 이들이 부착되어 있는 C 원자와 함께 할로, OH,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬, CN 및  $NO_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환된 3, 4, 5, 6 또는 7-원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;
- [0077]  $R^9$ 은 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐 또는  $C_{2-6}$  알키닐이고;
- [0078] W, W' 및 W"는 독립적으로 부재하거나 또는 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬렌,  $C_{2-6}$  알케닐렌,  $C_{2-6}$  알키닐렌, O, S,  $NR^h$ , CO, COO,  $CONR^h$ , SO,  $SO_2$ ,  $SONR^h$  및  $NR^hCONR^i$ 로부터 선택되고, 여기서 각각의  $C_{1-6}$  알킬렌,  $C_{2-6}$  알케닐렌 및  $C_{2-6}$  알키닐렌은 할로,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, OH,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알콕시, 아미노,  $C_{1-6}$  알킬아미노 및  $C_{2-8}$  디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;
- [0079] X, X' 및 X"는 독립적으로 부재하거나 또는 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬렌,  $C_{2-6}$  알케닐렌,  $C_{2-6}$  알키닐렌, 아릴렌, 시클로알킬렌, 헤테로아릴렌 및 헤테로시클로알킬렌으로부터 선택되고, 여기서 각각의  $C_{1-6}$  알킬렌,  $C_{2-6}$  알케닐렌,  $C_{2-6}$  알키닐렌, 아릴렌, 시클로알킬렌, 헤테로아릴렌 및 헤테로시클로알킬렌은 할로, CN,  $NO_2$ , OH,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-8}$  알콕시알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{2-8}$  알콕시알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬,  $C(O)OR^j$ ,  $C(O)NR^hR^i$ , 아미노,  $C_{1-6}$  알킬아미노 및  $C_{2-8}$  디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;
- [0080] Y, Y' 및 Y"는 독립적으로 부재하거나 또는 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬렌,  $C_{2-6}$  알케닐렌,  $C_{2-6}$  알키닐렌, O, S,  $NR^h$ , CO, COO,  $CONR^h$ , SO,  $SO_2$ ,  $SONR^h$  및  $NR^hCONR^i$ 로부터 선택되고, 여기서 각각의  $C_{1-6}$  알킬렌,  $C_{2-6}$  알케닐렌 및  $C_{2-6}$  알키닐렌은 할로,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, OH,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알콕시, 아미노,  $C_{1-6}$  알킬아미노 및  $C_{2-8}$  디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;
- [0081] Z, Z' 및 Z"는 독립적으로 H, 할로,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $C_{1-6}$  할로알킬, 할로숄파닐, CN,  $NO_2$ ,  $N_3$ ,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $OC(O)R^{b2}$ ,  $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^eR^f$ ,  $NR^eC(O)R^{b2}$ ,  $NR^eC(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^eC(O)OR^{a2}$ ,  $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^eC(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $P(R^{f2})_2$ ,  $P(OR^{e2})_2$ ,  $P(O)R^{e2}R^{f2}$ ,  $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$ ,  $S(O)R^{b2}$ ,  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)_2R^{b2}$ ,  $NR^eS(O)_2R^{b2}$ ,  $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ , 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬은 할로,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $C_{1-6}$  할로알킬, 할로숄파닐, CN,  $NO_2$ ,  $N_3$ ,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $OC(O)R^{b2}$ ,  $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^eR^f$ ,  $NR^eC(O)R^{b2}$ ,  $NR^eC(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^eC(O)OR^{a2}$ ,  $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^eC(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $P(R^{f2})_2$ ,  $P(OR^{e2})_2$ ,  $P(O)R^{e2}R^{f2}$ ,  $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$ ,  $S(O)R^{b2}$ ,  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)_2R^{b2}$ ,  $NR^eS(O)_2R^{b2}$  및  $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0082] 여기서 2개의 인접한 -W'-X'-Y'-Z'는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 임의로, 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 할로숄파닐, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, OC(O)R<sup>b3</sup>, OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)R<sup>b3</sup>, S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환된 융합된 4-20원 시클로알킬 고리 또는 융합된 4-20원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[0083] 여기서 2개의 인접한 -W'-X'-Y'-Z'는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 임의로, 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 할로숄파닐, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, OC(O)R<sup>b3</sup>, OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)R<sup>b3</sup>, S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환된 융합된 4-20원 시클로알킬 고리 또는 융합된 4-20원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[0084] Cy<sup>3</sup>, Cy<sup>4</sup> 및 Cy<sup>5</sup>는 독립적으로 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 할로숄파닐, CN, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup>, OC(O)R<sup>b4</sup>, OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, P(R<sup>f4</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>f4</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e4</sup>R<sup>f4</sup>, P(O)OR<sup>e4</sup>OR<sup>f4</sup>, S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup> 및 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환된 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되고;

[0085] R<sup>A</sup>는 H, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알케닐, C<sub>2-4</sub> 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알케닐, C<sub>2-4</sub> 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 OH, CN, 아미노, 할로 및 C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0086] R<sup>B</sup>는 H, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알케닐, C<sub>2-4</sub> 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알케닐 또는 C<sub>2-4</sub> 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 OH, CN, 아미노, 할로 및 C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0087] R<sup>C</sup> 및 R<sup>D</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알케닐 또는 C<sub>2-4</sub> 알키닐로부터 선택되고, 여기서 상기 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알케닐 또는 C<sub>2-4</sub> 알키닐은 OH, CN, 아미노, 할로 및 C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0088] 또는 R<sup>C</sup> 및 R<sup>D</sup>는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 OH, CN, 아미노, 할로 및 C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 각각 임의로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클로알킬 기 또는 헤테로아릴기를 형성하고;

[0089] R<sup>a</sup>, R<sup>a1</sup>, R<sup>a2</sup>, R<sup>a3</sup> 및 R<sup>a4</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 및 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 또는 헤테로시클로알킬알킬은 OH, CN, 아미노, 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 및 C<sub>1-6</sub> 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

- [0090]  $R^b$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{b2}$ ,  $R^{b3}$  및  $R^{b4}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 및 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택되고, 여기서 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 또는 헤테로시클로알킬알킬은 OH, CN, 아미노, 할로,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬 및  $C_{1-6}$  할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0091]  $R^c$  및  $R^d$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-10}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 또는 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택되고, 여기서 상기  $C_{1-10}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 또는 헤테로시클로알킬알킬은 OH, CN, 아미노, 할로,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬 및  $C_{1-6}$  할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되거나;
- [0092] 또는  $R^c$  및  $R^d$ 는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 OH, CN, 아미노, 할로,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬 및  $C_{1-6}$  할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 각각 임의로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클로알킬 기 또는 헤테로아릴 기를 형성하고;
- [0093]  $R^{c1}$  및  $R^{d1}$ 은 독립적으로 H,  $C_{1-10}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 또는 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택되고, 여기서 상기  $C_{1-10}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 또는 헤테로시클로알킬알킬은 OH, CN, 아미노, 할로,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬 및  $C_{1-6}$  할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되거나;
- [0094] 또는  $R^{c1}$  및  $R^{d1}$ 은 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 OH, CN, 아미노, 할로,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬 및  $C_{1-6}$  할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 각각 임의로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클로알킬 기 또는 헤테로아릴 기를 형성하고;
- [0095]  $R^{c2}$  및  $R^{d2}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-10}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴시클로알킬, 아릴헤테로시클로알킬, 아릴헤테로아릴, 비아릴, 헤테로아릴시클로알킬, 헤테로아릴헤테로시클로알킬, 헤테로아릴아릴 및 비헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기  $C_{1-10}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴시클로알킬, 아릴헤테로시클로알킬, 아릴헤테로아릴, 비아릴, 헤테로아릴시클로알킬, 헤테로아릴헤테로시클로알킬, 헤테로아릴아릴 및 비헤테로아릴은 OH, CN, 아미노, 할로,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시, 히드록시알킬, 시아노알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$ , 알콕시알킬 및 알콕시알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 각각 임의로 치환되거나;
- [0096] 또는  $R^{c2}$  및  $R^{d2}$ 는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 OH, CN, 아미노, 할로,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시, 히드록시알킬, 시아노알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$ , 알콕시알킬 및 알콕시알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 각각 임의로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클로알킬 기 또는 헤테로아릴 기를 형성하고;
- [0097]  $R^{c3}$  및  $R^{d3}$ 은 독립적으로 H,  $C_{1-10}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 또는 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택되고, 여

기서 상기 C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 또는 헤테로시클로알킬알킬은 OH, CN, 아미노, 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 및 C<sub>1-6</sub> 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0098] 또는 R<sup>c3</sup> 및 R<sup>d3</sup>은 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 OH, CN, 아미노, 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 및 C<sub>1-6</sub> 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 각각 임의로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클로알킬 기 또는 헤테로아릴 기를 형성하고;

[0099] R<sup>c4</sup> 및 R<sup>d4</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 또는 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 또는 헤테로시클로알킬알킬은 OH, CN, 아미노, 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 및 C<sub>1-6</sub> 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0100] 또는 R<sup>c4</sup> 및 R<sup>d4</sup>는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 OH, CN, 아미노, 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 및 C<sub>1-6</sub> 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 각각 임의로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클로알킬 기 또는 헤테로아릴 기를 형성하고;

[0101] R<sup>e</sup>, R<sup>e1</sup>, R<sup>e2</sup> 및 R<sup>e4</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, (C<sub>1-6</sub> 알콕시)-C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로아릴알킬 및 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택되고;

[0102] R<sup>f</sup>, R<sup>f1</sup>, R<sup>f2</sup> 및 R<sup>f4</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되고;

[0103] R<sup>g</sup>는 H, CN 및 NO<sub>2</sub>이고;

[0104] R<sup>h</sup> 및 R<sup>i</sup>는 독립적으로 H 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택되고;

[0105] R<sup>j</sup>는 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 또는 헤테로시클로알킬알킬이고;

[0106] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0107] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0108] q는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

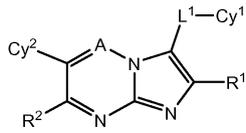
[0109] r은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0110] s는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0111] t는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0112] 일부 실시양태에서, 본 발명에 따라 유용한 화학식 III의 화합물은 하기 화학식 IIIA를 갖는다:

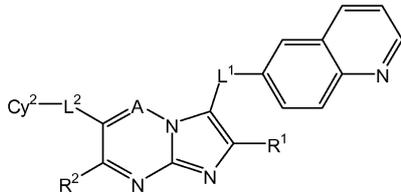
[0113] <화학식 IIIA>



[0114]

[0115] 일부 실시양태에서, 본 발명에 따라 유용한 화학식 III의 화합물은 하기 화학식 IIIB를 갖는다:

[0116] <화학식 IIIB>



[0117]

[0118] 특히 상기 식에서,

[0119] A는 CH 또는 N, 특히 N이고;

[0120] L<sup>1</sup>은 (CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>이고, 여기서 각각의 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 서로 독립적으로 H 또는 C<sub>1-6</sub>-알킬이고, m은 0, 1 또는 2이고,

[0121] L<sup>2</sup>은 (CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>)<sub>r</sub>이고, 여기서 각각의 R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 서로 독립적으로 H 또는 C<sub>1-6</sub>-알킬이고, r은 0, 1 또는 2이고,

[0122] R<sup>1</sup>은 H, 할로 또는 C<sub>1-6</sub>-알킬이고;

[0123] R<sup>2</sup>은 H, 할로 또는 C<sub>1-6</sub>-알킬이고;

[0124] Cy<sup>2</sup>는 아릴, 특히 페닐이고, 여기서 상기 아릴 또는 페닐은 비치환되거나 또는 -C(=O)-NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup> 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 모이어티에 의해 치환되고, 여기서 R<sup>c2</sup> 및 R<sup>d2</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-10</sub>-알킬 및 C<sub>1-6</sub> 할로알킬로부터 선택되며;

[0125] 여기서, 화합물은 또한 또는 대안적으로 제약상 허용되는 염의 형태로 존재할 수 있다.

[0126] 화학식 III의 화합물의 특히 바람직한 군은 하기 화학식을 갖는 명칭 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 (또한 하기에 화합물 B로 명명됨)를 갖는 것이다.



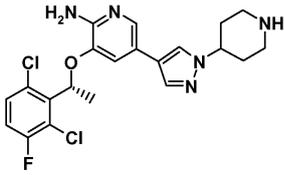
[0127]

[0128] WO 2008/064157, 실시예 7을 참조한다. 이는 가장 바람직한 MET 티로신 키나제 억제제이다.

[0129] 상기 언급된 2종의 MET 억제제 (화합물 A 및 화합물 B)가 특히 관심 대상이며, 또한 다른 MET 억제제가 본 발명의 범위에 포함된다.

[0130] 이러한 다른 MET 억제제 (이는 또한 HGF에 대해 활성인 화합물 또는 항체를 포함함)는 예를 들어 하기 (그의 제약상 허용되는 염 및 그의 전구약물 포함)로부터 선택된다:

[0131] 하기 화학식을 갖는 크리조티닙 (화이자(Pfizer)) (일명 PF02341066) (대단히 바람직한 화합물)

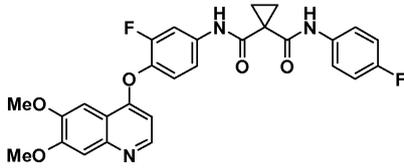


[0132]

;

[0133]

하기 화학식을 갖는 카보잔티닙 (엑셀릭시스(Exelixis)) (일명 XL-184) (대단히 바람직한 화합물)

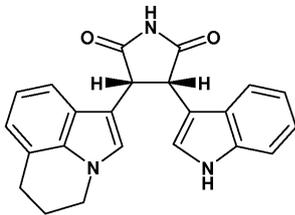


[0134]

;

[0135]

하기 화학식을 갖는 티바티닙 (아쿨(ArQule), 다이이치(daiichi), 교와(Kyowa)) (일명 ARQ-197) (대단히 바람직한 화합물)

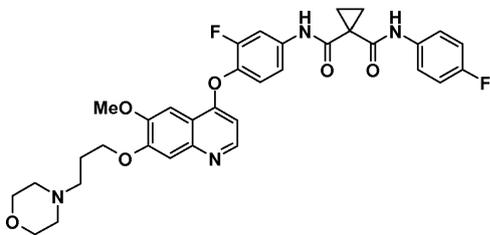


[0136]

;

[0137]

하기 화학식을 갖는 포레티닙 (엑셀릭시스, 글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)) (일명 XL-880) (대단히 바람직한 화합물)

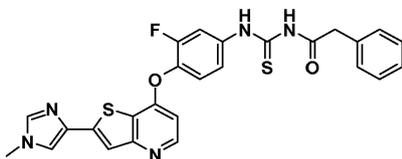


[0138]

;

[0139]

하기 화학식을 갖는 MGCD-265 (메틸젠(MethylGene)) (대단히 바람직한 화합물)

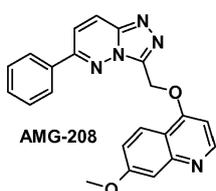


[0140]

;

[0141]

하기 화학식을 갖는 AMG-208 (암젠(Amgen)) (또한 WO 2008/008539 참조)

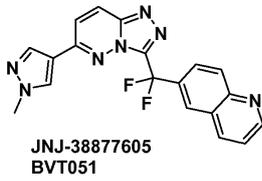


[0142]

;

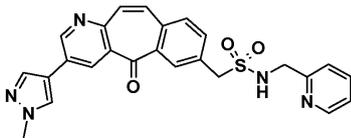
[0143] AMG-337 (암젠);

[0144] 하기 화학식을 갖는 JNJ-38877605 (존슨 앤 존슨(Johnson & Johnson)) (일명 BVT051) (또한 WO 2007/075567 참조)



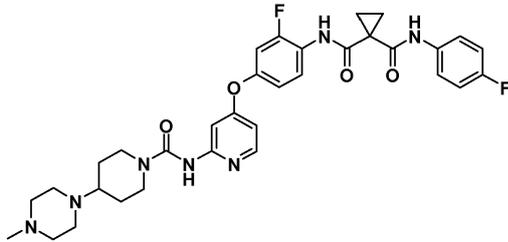
[0145] ;

[0146] 하기 화학식을 갖는 MK-8033 (머크 앤 캠퍼니(Merck & Co))



[0147] ;

[0148] 하기 화학식을 갖는 E-7050 (에이사이(Eisai))



[0149] ;

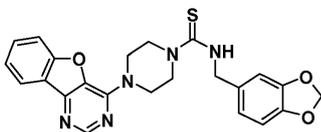
[0150] EMD-1204831 (머크 세로노(Merck Serono));

[0151] 하기 화학식을 갖는 EMD-1214063 (머크 세로노) (또한 WO 2007/019933 참조)



[0152] ;

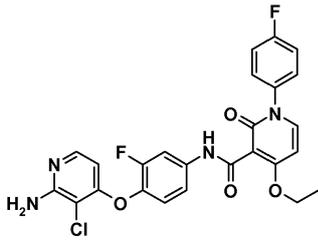
[0153] 하기 화학식을 갖는 아무바티닙 (슈퍼젠(SuperGen)) (일명 MP-470)



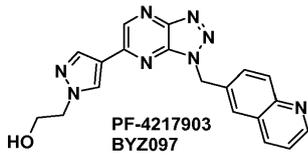
[0154] ;

[0155] LY-2875358 (일라이 릴리(Eli Lilly));

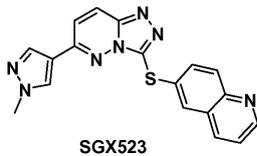
[0156] 하기 화학식을 갖는 BMS-817378 (브리스톨마이어드스스쿼(BristolMyersSquibb), 심시어(Simcere))



- [0157] ;
- [0158] DP-3590 ( 데시페라(Deciphera));
- [0159] ASP-08001 (수조우 아세피온 파마슈티칼스(Suzhou Ascepion Pharmaceuticals));
- [0160] HM-5016504 (허치슨 메디파마(Hutchison Medipharma));
- [0161] 하기 화학식을 갖는 PF-4217903 (화이자) (또한 US2007/0265272 참조);

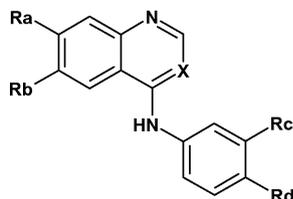


- [0162] ; 또는
- [0163] 하기 화학식을 갖는 SGX523 (SGX) (또한 WO 2008/051808 참조)



- [0164] ;
- [0165] 또는 항체 또는 관련된 분자, 예를 들어
- [0166] HGF에 대한 피클라투주맙 (아베오(AVEO)) 모노클로날 항체 (바람직함); MET에 대한 오나르투주맙 (로슈(Roche)) 모노클로날 항체 (바람직함); HGF에 대해 릴로투주맙 (암젠) 모노클로날 항체 (바람직함); HGF에 대한 Tak-701 (다케다(Takeda)) 모노클로날 항체; MET에 대한 LA-480 (일라이 릴리) 모노클로날 항체; 및/또는 MET에 대한 LY.2875358 (일라이 릴리) 모노클로날 항체.

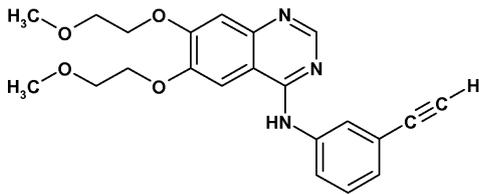
- [0167] 본 발명에 따라 유용한 EGFR 티로신 키나제 억제제 중에, 퀴나졸린아민 부류의 것이 특히 언급될 것이다.
- [0168] 특히, 여기서 WO 96/30347 (이는 그 안에 개시된 일반적 및 구체적 화합물에 대해 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 EGFR 티로신 키나제 억제제, 특히 하기 화학식의 4-(치환된 페닐아미노)퀴나졸린 유도체 및 그의 제약상 허용되는 염 및 전구약물



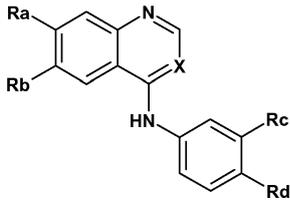
- [0169]
- [0170] (상기 식에서,
- [0171] 각각의 Ra, Rb, Rc 및 Rd는 독립적으로 수소, 할로, 히드록시, 아미노, 히드록시아미노, 카르복시, C<sub>1-8</sub>알콕시카르보닐, 니트로, 구아니디노, 우레이도, 카르바모일, 시아노, 트리플루오로메틸, (R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N-카르보닐 및 페닐-W-알킬로부터 선택되고, 여기서 W는 단일 결합, O, S 및 NH로부터 선택되거나;
- [0172] 또는 각각의 Ra 또는 Rb는 독립적으로 시아노-C<sub>1-8</sub>알킬 및 R9로부터 선택되고, 여기서 R9는 R5, R5O, (R5)<sub>2</sub>N,

R7C(=O), R5NH, A 및 R5Y로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서

- [0173] R5는 C<sub>1-8</sub>알킬이고;
- [0174] R6은 수소 또는 R5이고, 여기서 R5는 1개 초과가 존재하는 경우에 동일하거나 상이하고;
- [0175] R7은 R5, R5O 또는 (R6)<sub>2</sub>N이고;
- [0176] A는 피페리디노, 모르폴리노, 피롤리디노 및 4-R6-피페라진-1-일, 이미다졸-1-일, 4-피리돈-1-일, 카르복시-C<sub>1-8</sub>알킬, 페녹시, 페닐, 페닐술폰닐, C<sub>2-8</sub>알케닐, (R5)<sub>2</sub>N-카르보닐-C<sub>1-8</sub>알킬로부터 선택되고;
- [0177] Y는 S, SO, SO<sub>2</sub>로부터 선택되고; R5, R5O 및 (R5)<sub>2</sub>N에서의 알킬 모이어티는 할로 또는 R9로 임의로 치환되고, 여기서 R9는 상기와 같이 정의되고, 여기서 생성된 기는 할로 또는 R9로 임의로 치환되며, 단 질소, 산소 또는 황 원자 및 또 다른 헤테로원자는 동일한 탄소 원자에 부착될 수 없고, 추가로 단 Ra 및 Rb는 3개 초과 R9 단위를 포함할 수 없거나;
- [0178] 또는 각각의 Ra 또는 Rb는 독립적으로 R5-술폰닐아미노, 프탈이미도-C<sub>1-8</sub>알킬술폰닐아미노, 벤즈아미도, 벤젠술폰닐아미노, 3-페닐우레이도, 2-옥소피롤리딘-1-일, 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 및 R10-C<sub>2-4</sub>알카노일아미노로부터 선택되고, 여기서 R10은 할로, R5O, C<sub>2-4</sub>알카노일옥시, B7C(=O) 및 (R6)<sub>2</sub>N으로부터 선택되고; 여기서 Ra 또는 Rb에서의 상기 벤즈아미도 또는 벤젠술폰닐아미노 또는 페닐 또는 페녹시 또는 아닐리노 또는 페닐술폰닐 치환기는 임의로 1 또는 2개의 할로젠, C<sub>1-8</sub>알킬, 시아노, 메탄술폰닐 또는 C<sub>1-8</sub>알콕시 치환기를 보유할 수 있거나;
- [0179] 또는 임의의 2개의 Ra 및 Rb는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 산소, 황 또는 질소로부터 선택된 1개 또는 2개 이상의 헤테로원자를 포함하는 5-8원 고리를 포함하고; 여기서 알킬 기, 및 알콕시 또는 알킬아미노 기의 알킬 부분은 직쇄형일 수 있거나, 또는 3개 이상의 탄소로 구성되는 경우에 분지형 또는 시클릭일 수 있고;
- [0180] 각각의 Rc 및 Rd는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C<sub>1-8</sub>알킬, 임의로 치환된 아미노, 할로, 히드록시, 임의로 치환된 히드록시; 또는 아지도 또는 R11-에틸로부터 선택되고, 여기서 R11은 수소, 임의로 치환된 C<sub>1-8</sub>알킬로부터 선택되고, 여기서 치환기는 수소, 아미노, 히드록시, R5O, R5NH 및 (R5)<sub>2</sub>N으로부터 선택되고;
- [0181] X는 N 또는 C(CN)이며, 단 치환기 R5는 또 다른 치환기 R5를 포함하지 않을 수 있음);
- [0182] 특히 INN 명칭 예를로티닙 (타르세바(Tarceva)®, 로슈, 스위스 바젤에서 시판됨) = N-(3-에틸닐페닐)-6,7-비스-(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민을 갖는 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염



- [0183]
- [0184] 이 제1 군으로서 언급될 것이다. 상기 화합물 및 그의 제조는 예를 들어 WO 9630347, 실시예 20에 개시되어 있다.
- [0185] 특히, 여기서 WO 96/33980 또는 US 5,616,582 (이들은 그 안에 개시된 일반적 및 구체적 화합물에 대해 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 EGFR 티로신 키나제 억제제, 특히 하기 화학식의 4-(치환된 페닐아미노)퀴나졸린 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물



[0186]

[0187]

[0188]

[0189]

[0190]

[0191]

[0192]

(상기 식에서,

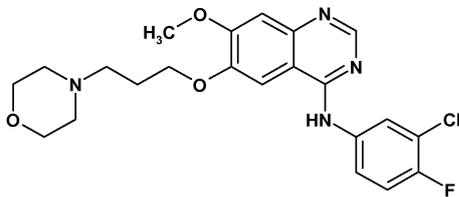
X는 N이고;

Ra는 C<sub>1-8</sub>알킬옥시이고;

Rb는 디-(C<sub>1-8</sub>알킬)-아미노-C<sub>1-8</sub>알콕시, 피롤리딘-1-일-C<sub>1-8</sub>알콕시, 피페리디노-C<sub>1-8</sub>알콕시, 모르폴리노-C<sub>1-8</sub>알콕시, 피페라진-1-일-C<sub>1-8</sub>알콕시, 4-C<sub>1-8</sub>알킬피페라진-1-일-C<sub>1-8</sub>알콕시, 이미다졸-1-일-C<sub>1-8</sub>알콕시, 디-(C<sub>1-8</sub>알콕시-C<sub>1-8</sub>알킬)-아미노-C<sub>1-8</sub>알콕시, 티오모르폴리노-C<sub>1-8</sub>알콕시, 1-옥소티오모르폴리노-C<sub>1-8</sub>알콕시 또는 1,1-디옥소티오모르폴리노-C<sub>1-8</sub>알콕시이고, 여기서 N 또는 0 원자에 부착되지 않은 CH<sub>2</sub> (메틸렌) 기를 포함하는 임의의 상기 언급된 Rb 치환기는 임의로 상기 CH<sub>2</sub> 기 상에 히드록시 치환기를 보유하고;

각각의 Rc 및 Rd는 서로 독립적으로 할로, 트리플루오로메틸 또는 C<sub>1-8</sub>알킬임);

가장 특히 INN 명칭 게피티닙 (이레사(Iressa)<sup>®</sup>, 아스트라제네카(AstraZeneca)에서 시판됨) = N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴나졸린-4-아민을 갖는 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (W=96/33980, 실시예 1 참조)



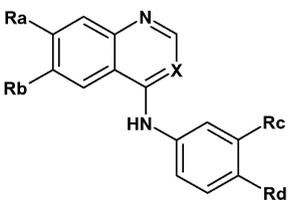
[0193]

[0194]

[0195]

이 제2 군으로서 언급될 것이다. 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 본 발명의 실시양태에서 특히 바람직하다.

특히, 여기서 US 6,391,874, US 7,157,466, US 6,828,320, US 6,713,485 및 특히 US 6,727,256 (= W09935146) (이들은 그 안에 개시된 일반적 및 구체적 화합물에 대해 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 EGFR 티로신 키나제 억제제, 특히 하기 화학식의 4-(치환된 페닐아미노)퀴나졸린 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물



[0196]

[0197]

[0198]

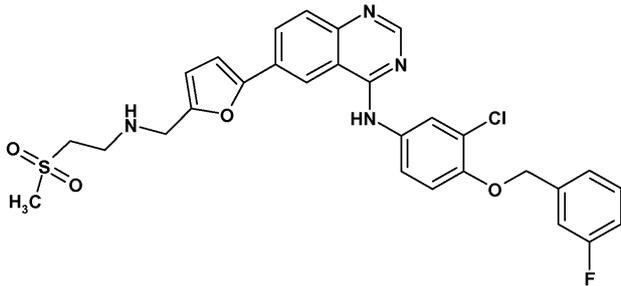
(상기 식에서, X는 N이고;

Ra 및 Rb 중 하나는 기 CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-Ar-이고, 여기서 Ar은 페닐, 푸라닐, 티오페닐, 피롤릴 및 티아졸릴로부터 선택되고, 이들 각각은 1 또는 2개의 할로, C<sub>1-8</sub>알킬 및 C<sub>1-8</sub>알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있고; Ra 및 Rb 중 다른 것은 수소, 할로, 히드록시, C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>1-8</sub>알콕시, C<sub>1-8</sub>알킬아미노 및 디(C<sub>1-8</sub>알킬)아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0199] R<sub>c</sub> 및 R<sub>d</sub> 중 하나는 벤질, 할로-, 디할로- 또는 트리할로벤질, 트리할로메틸벤질, 벤조일, 피리딜메틸, 피리딜메톡시, 페녹시, 벤질옥시, 할로-, 디할로- 또는 트리할로벤질옥시, 트리할로메틸벤질옥시, 벤젠술포닐 또는 수소를 나타내고;

[0200] R<sub>c</sub> 및 R<sub>d</sub> 중 다른 것은 수소 또는 히드록시, 할로, C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>2-8</sub>알케닐, C<sub>2-8</sub>알키닐, C<sub>1-8</sub>알콕시, 아미노, C<sub>1-8</sub>알킬아미노, 디(C<sub>1-8</sub>알킬)아미노, C<sub>1-8</sub>알킬티오, C<sub>1-8</sub>알킬술폰피닐, C<sub>1-8</sub>알킬술포닐, C<sub>1-8</sub>알킬카르보닐, 카르복실, 카르바모일, C<sub>1-8</sub>알콕시카르보닐, C<sub>1-8</sub>알카노일아미노, N-(C<sub>1-8</sub>알킬)카르바모일, N,N-디(C<sub>1-8</sub>알킬)카르바모일, 시아노, 니트로 또는 트리플루오로메틸임);

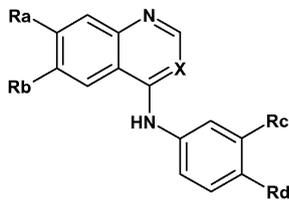
[0201] 보다 특히 INN 명칭 라파티닙 (타이커브(Tykerb)® (USA), 타이버브(Tyverb)® (EP), 글락소스미스클라인에서 시판됨)을 갖는 명칭 N-[3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐]-6-{5-[4-(메틸술포닐)-2-아자부틸]-2-푸릴} 퀴나졸린-4-아민을 갖는 하기의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 (예를 들어 W09935146 (실시예 29) 참조)



[0202]

[0203] 이 제3 군으로서 언급될 것이다.

[0204] 특히, 여기서 W097/38983 또는 특히 W02000031048 (이들은 그 안에 개시된 일반적 및 구체적 화합물에 대해 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 EGFR 티로신 키나제 억제제, 특히 하기 화학식의 4-(치환된 페닐아미노)퀴나졸린 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물



[0205]

[0206] (상기 식에서,

[0207] X는 N이고,

[0208] Ra는 -D-E-F이고, Rb는 -SR<sup>4\*</sup>, 할로, -OR<sup>4\*</sup>, -NHR<sup>3\*</sup> 또는 수소이거나, 또는

[0209] Rb는 -D-E-F이고, Ra는 -SR<sup>4\*</sup>, 할로, -OR<sup>4\*</sup>, -NHR<sup>3\*</sup> 또는 수소이고,

[0210] 여기서, 각각,

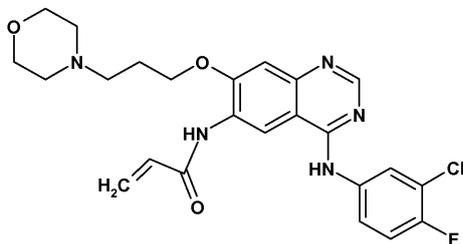
[0211] D는 -N(R<sup>2\*</sup>)-, -O-, -CH(R<sup>2\*</sup>)-, -N(R<sup>2\*</sup>)-NH-, -N(R<sup>2\*</sup>)-O-, -CH(R<sup>2\*</sup>)-NH-, -CH(R<sup>2\*</sup>)-O-, -CH(R<sup>2\*</sup>)-CH<sub>2</sub>-, -NH-CH(R<sup>2\*</sup>)-, -O-CH(R<sup>2\*</sup>)-, -S-CH(R<sup>2\*</sup>)-이거나 또는 부재하고;

[0212] E는 -C(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -P(=O)(OR<sup>2\*</sup>)- 또는 -S(=O)-이고,

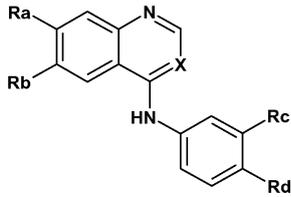
[0213] F는 -C(R<sup>1\*</sup>)=CHR<sup>5\*</sup>, -C≡C-R<sup>5\*</sup> 또는 -C(R<sup>1\*</sup>)=C=CHR<sup>5\*</sup>이며;

[0214] 단 E가 S(=O)<sub>2</sub>- 또는 -S(=O)-인 경우에, D는 -NH-CH(R<sup>2\*</sup>)- 또는 -O-CH(R<sup>2\*</sup>)-가 아니고;

- [0215] R<sup>1\*</sup>는 수소, 할로젠 또는 C<sub>1-8</sub>알킬이고,
- [0216] R<sup>2\*</sup>, R<sup>3\*</sup> 및 R<sup>4\*</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-8</sub>알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*</sub>-N-피페리디닐, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*</sub>-N-피페라지닐, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*</sub>-N<sub>1</sub>-피페라지닐(N<sub>4</sub>-C<sub>1-6</sub>알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*</sub>-N-피롤리디닐, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*</sub>-N-피리디닐, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*</sub>-N-이미다졸릴, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*</sub>-N-모르폴리닐, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*</sub>-N-티오모르폴리닐, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*</sub>-N-헥소히드로아제피닐 또는 치환된 C<sub>1-8</sub>알킬이고, 여기서 치환기는 -OH, -NH<sub>2</sub> 또는 -N(B\*)(A\*)로부터 선택되고, 여기서 A\* 및 B\*는 독립적으로 수소, C<sub>1-8</sub>알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*</sub>-N-피페리디닐, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*</sub>-N-피페라지닐, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*</sub>-N<sub>1</sub>-피페라지닐(N<sub>4</sub>-C<sub>1-8</sub>알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*</sub>-N-피롤리디닐, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*</sub>-N-피리디닐 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*</sub>-N-이미다졸릴이고;
- [0217] Rc 및 Rd는 독립적으로 수소, 할로, C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>3-8</sub>시클로알킬, C<sub>1-8</sub>알콕시, C<sub>3-8</sub>시클로알콕시, 니트로, C<sub>1-8</sub>퍼플루오로알킬, 히드록시, C<sub>1-8</sub>아실옥시, 아미노, -NH(C<sub>1-8</sub>알킬), -N(C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>, -NH(C<sub>3-8</sub>시클로알킬), -NH(C<sub>3-8</sub>시클로알킬)<sub>2</sub>, 히드록시메틸, C<sub>1-8</sub>아실, 시아노, 아지도, C<sub>1-8</sub>티오알킬, C<sub>1-8</sub>술피닐알킬, C<sub>1-8</sub>술폰닐알킬, C<sub>3-8</sub>티오시클로알킬, C<sub>3-8</sub>술피닐시클로알킬, C<sub>3-8</sub>술폰닐시클로알킬, 메르캅토, C<sub>1-8</sub>알콕시카르보닐, C<sub>3-8</sub>시클로알콕시카르보닐, C<sub>2-8</sub>알케닐, C<sub>4-8</sub>시클로알케닐 또는 C<sub>2-8</sub>알키닐이고;
- [0218] R<sup>5\*</sup>는 수소, 할로, C<sub>1-6</sub>퍼플루오로알킬, 1,1-디플루오로-C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*</sub>-N-피페리디닐, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*</sub>-N-피페라지닐, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*</sub>-N<sub>1</sub>-피페라지닐(N<sub>4</sub>-C<sub>1-8</sub>알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*</sub>-N-피롤리디닐, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*</sub>-N-피리디닐, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*</sub>-N-이미다졸릴, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*</sub>-N-모르폴리닐, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*</sub>-N-티오모르폴리닐, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-C<sub>1-8</sub>알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*</sub>-N-헥사히드로아제피닐, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*</sub>-NH-(C<sub>1-8</sub>알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*</sub>-N(C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>, -1-옥소-C<sub>1-8</sub>알킬, 카르복시, C<sub>1-8</sub>알콕시카르보닐, N-C<sub>1-8</sub>알킬-카르바모일, 페닐 또는 치환된 페닐이고, 여기서 페닐은 Rc 및 Rd, 또는 피리디닐, 티에닐 및 이미다졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된 모노시클릭 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 가질 수 있고, R<sup>5\*</sup>에서의 상기 각각의 C<sub>1-8</sub>알킬 기는 -OH, -NH<sub>2</sub> 또는 NA\*B\*로 치환될 수 있고, 여기서 A\* 및 B\*는 상기 정의된 바와 같고;
- [0219] R<sup>6\*</sup>는 수소 또는 C<sub>1-8</sub>알킬이고;
- [0220] n\*는 1 내지 8, 특히 1 내지 4임);
- [0221] 특히 INN 명칭 카네르티닙 (화이자) (예를 들어 디히드로클로라이드로서 사용됨) N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-(3-모르폴린-4-일프로폭시)퀴나졸린-6-일]프로프-2-엔아미드를 갖는 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 (특히 W02000031048 참조)



- [0222] 이 제4 군으로서 언급될 것이다.
- [0224] 특히, 여기서 W02005028443 (이는 그 안에 개시된 일반적 및 구체적 화합물에 대해 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 EGFR 티로신 키나제 억제제, 특히 하기 화학식의 4-(치환된 페닐아미노)퀴나졸린 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물



[0225]

[0226]

(상기 식에서, X는 C-CN이고;

[0227]

Ra는 C<sub>1-8</sub>알콕시이고;

[0228]

Rb는 아미노- 또는 N-[N'-모노- 또는 N',N'-디(C<sub>1-8</sub>알킬)]아미노}-C<sub>4-8</sub>알케노일)-아미노이고;

[0229]

Rc는 할로 또는 R<sub>2</sub>\*\*-(CH<sub>2</sub>)<sub>n\*\*</sub>-R<sub>3</sub>\*\*-이고,

[0230]

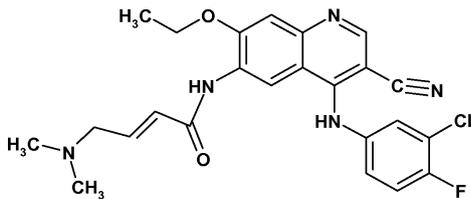
여기서 R<sub>2</sub>\*\*는 C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>1-8</sub>알콕시 및 할로겐으로부터 선택된 3개 이하의 치환기로 각각 임의로 치환된 피리딜, 티오펜일, 피리미딜, 티아졸릴 또는 페닐이고, R<sub>3</sub>\*\*는 -O- 또는 -S-이고, n\*\*는 0 내지 8, 바람직하게는 0 또는 1이고;

[0231]

Rd는 할로임);

[0232]

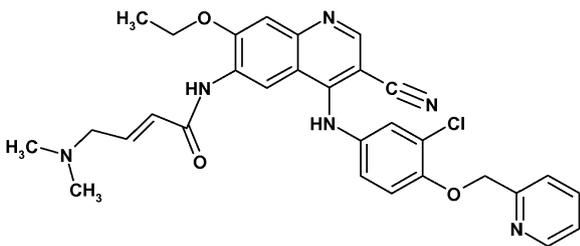
특히 INN 명칭 펠리티닙 (와이어쓰(Wyeth), 화이자에 의해 소유됨)을 갖는 명칭 (2E)-N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐]-4-(디메틸아미노)-2-부텐아미드를 갖는 하기 화학식의 화합물 (W02005028443 (실시예 20) 참조)



[0233]

[0234]

또는 INN 명칭 네라티닙 (화이자 인크.), (2E)-N-[4-[[3-클로로-4-[(피리딘-2-일)메톡시]페닐]아미노]-3-시아노-7-에톡시퀴놀린-6-일]-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드를 갖는 하기 화학식의 화합물 (예를 들어 W02005028443 실시예 2 참조)



[0235]

[0236]

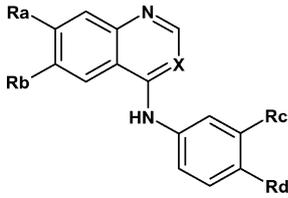
또는 각각의 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이 제5 군으로서 언급될 것이다.

[0237]

가능한 EGFR 억제제 중에서, 또한 항체가 언급될 수 있고, 예를 들어 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 억제제로서 활성인 키메라 (마우스/인간) 모노클로날 항체인 세투시맵 (에르비투스(Erbitux)®) (임클론 시스템즈(ImClone Systems), 브리스톨-마이어스 스쿼프(Bristol-Myers Squibb) 및 머크 카게아아(Merck KgaA))가 있으며, 이는 예를 들어 정맥내로 투여될 수 있다.

[0238]

각 경우에 본 발명 실시양태의 특정한 실시양태는 하기 화학식의 EGFR 억제제 또는 각각의 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물에 관한 것이다.



- [0239]
- [0240] 상기 식에서,
- [0241] X는 N 또는 C(CN)이고;
- [0242] Ra는 C<sub>1-8</sub>알킬옥시 또는 (C<sub>1-8</sub>알킬옥시, 1-피페리딘-1-일, 1-피페라진-1-일, 4-C<sub>1-8</sub>알킬-피페라진-1-일, 모르폴린-1-일, 티오모르폴리노-1-일, S-옥소-티오모르폴린-1-일 또는 S,S-디옥소티오모르폴리닐-1-일)-C<sub>1-8</sub>알킬옥시로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0243] Rb는 C<sub>3-8</sub>알케노일, {아미노- 또는 N-[N'-모노- 또는 N',N'-디(C<sub>1-8</sub>알킬)]아미노}-C<sub>4-8</sub>알케노일)-아미노, [(C<sub>1-8</sub>알킬술포닐-C<sub>1-8</sub>알킬아미노)-C<sub>1-8</sub>알킬]-푸릴 또는 (C<sub>1-8</sub>알킬옥시, 1-피페리딘-1-일, 1-피페라진-1-일, 4-C<sub>1-8</sub>알킬-피페라진-1-일, 모르폴린-1-일, 티오모르폴린-1-일, S-옥소-티오모르폴린-1-일 또는 S,S-디옥소티오모르폴리닐-1-일)-C<sub>1-8</sub>알킬옥시로부터 선택되고;
- [0244] Rc는 할로 또는 C<sub>2-8</sub>알킬닐이고;
- [0245] Rd는 수소, 피리디닐-C<sub>1-8</sub>알킬옥시 또는 비치환된 또는 할로젠 치환된 페닐-C<sub>1-8</sub>알킬옥시이고;
- [0246] 특히 상기 식에서:
- [0247] X는 N 또는 C(CN)이고;
- [0248] Ra는 메톡시, 에톡시, 3-모르폴리노프로필옥시 또는 2-메톡시에톡시이고;
- [0249] Rb는 4-(디메틸아미노)-부트-2-에노일아미노, 프로프-2-에노일아미노, 5-[(2-메틸술포닐-에틸)-아미노메틸]-푸란-2-일, 2-메톡시에톡시 또는 3-모르폴리노프로폭시이고;
- [0250] Rc는 클로로 또는 에틸닐이고;
- [0251] Rd는 수소, 플루오로, 피리딘-2-일메톡시 또는 3-플루오로페닐-메톡시이다.
- [0252] 달리 언급되지 않는 한, 하기 정의는 구체적인 변형에 의해 상기 및 하기에 사용되는 보다 일반적 표현을 정의 하며, 따라서 하나, 하나 초과 또는 모든 일반적 표현이 이들 하기 정의에 의해 정의되는 보다 특정한 본 발명의 실시양태를 정의하고자 한다.
- [0253] 상기 및 하기 정의에서, C<sub>1-8</sub>은 바람직하게는 C<sub>1-6</sub>, 보다 바람직하게는 C<sub>1-4</sub>이며, 이는 각각 1 내지 8개, 1 내지 6 개 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 모이어티를 의미한다.
- [0254] 상기 및 하기 정의에서, C<sub>2-8</sub>은 바람직하게는 C<sub>2-6</sub>, 보다 바람직하게는 C<sub>2-4</sub>이며, 이는 각각 2 내지 8개, 2 내지 6 개 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 모이어티를 의미한다.
- [0255] 상기 및 하기 정의에서, C<sub>3-8</sub>은 바람직하게는 C<sub>3-6</sub>, 보다 바람직하게는 C<sub>3-4</sub>이며, 이는 각각 3 내지 8개, 3 내지 6 개 또는 3 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모이어티를 의미한다.
- [0256] 상기 및 하기 정의에서, C<sub>4-8</sub>은 바람직하게는 C<sub>4-6</sub>, 보다 바람직하게는 C<sub>4</sub>이며, 이는 각각 4 내지 8개, 4 내지 6 개 또는 4개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 모이어티를 의미한다.
- [0257] 달리 정의되지 않는 한, "저급"은 8개 이하, 특히 6개 이하의 탄소 원자를 갖는 기를 지칭한다. 예를 들어, 저 급 알킬은 C<sub>1-8</sub> 알킬, 예를 들어 C<sub>1-6</sub> 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소 부틸 또는 tert-부틸을 지칭한다.
- [0258] 본 명세서의 다양한 곳에서, 본 발명에 따라 유용한 화합물의 치환기는 군 또는 범위로 개시된다. 이는 구체적

으로 본 발명이 이러한 군 및 범위의 구성원 중 각각 및 모든 개별 하위조합을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 용어 " $C_{1-6}$  알킬"은 구체적으로 메틸, 에틸,  $C_3$  알킬,  $C_4$  알킬,  $C_5$  알킬 및  $C_6$  알킬을 개별적으로 개시하는 것으로 의도된다.

- [0259] 추가로, 본 발명에 따라 유용한 화합물은 안정한 것으로 의도된다. 본원에서 사용되는 "안정한"은 반응 혼합물로부터 유용한 순도 등급으로의 단리에서 살아남기에 충분히 강건하고, 바람직하게는 효과적인 치료제로 제제화될 수 있는 화합물을 지칭한다.
- [0260] 추가로, 명확성을 위해 개별 실시양태의 문맥으로 기재된 본 발명의 특정 특징은 또한 단일 실시양태와 조합하여 제공될 수 있는 것으로 이해된다. 반대로, 간결성을 위해 단일 실시양태의 문맥으로 기재된 본 발명의 다양한 특징은 또한 개별적으로 또는 임의의 적합한 하위조합으로 제공될 수 있다.
- [0261] 본원에 사용된 용어 "알킬" (또한 알콕시, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 할로알킬 등에서)은 직쇄형 또는 분지형인 포화 탄화수소 기를 지칭하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 알킬 기는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 이소프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, 이소부틸, t-부틸), 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸) 등을 포함한다. 알킬 기는 1 내지 약 20개, 2 내지 약 20개, 1 내지 약 10개, 1 내지 약 8개, 1 내지 약 6개, 1 내지 약 4개 또는 1 내지 약 3개의 탄소 원자를 함유할 수 있다.
- [0262] 본원에 사용된 용어 "알킬렌"은 연결 알킬 기를 지칭한다.
- [0263] 본원에 사용된 "알케닐"은 1개 이상의 이중 탄소-탄소 결합을 갖는 알킬 기를 지칭한다. 예를 들어, 알케닐 기는 에테닐, 프로페닐 등을 포함한다.
- [0264] 본원에 사용된 "알케닐렌"은 연결 알케닐 기를 지칭한다.
- [0265] 본원에 사용된 "알키닐"은 1개 이상의 삼중 탄소-탄소 결합을 갖는 알킬 기를 지칭한다. 예를 들어, 알키닐 기는 에티닐, 프로피닐 등을 포함한다.
- [0266] 본원에 사용된 "알키닐렌"은 연결 알키닐 기를 지칭한다.
- [0267] 본원에 사용된 "할로알킬"은 1개 이상의 할로겐 치환기를 갖는 알킬 기를 지칭한다. 예를 들어, 할로알킬 기는  $CF_3$ ,  $C_2F_5$ ,  $CHF_2$ ,  $CCl_3$ ,  $CHCl_2$ ,  $C_2Cl_5$  등을 포함한다.
- [0268] 본원에 사용된 "아릴"은 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 2, 3 또는 4개의 융합된 고리를 가짐) 방향족 탄화수소, 예컨대, 예를 들어 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐, 인다닐, 인데닐 등을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 아릴 기는 6 내지 약 20개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0269] 본원에 사용된 "아릴렌"은 연결 아릴 기를 지칭한다.
- [0270] 본원에 사용된 "시클로알킬"은 고리화 알킬, 알케닐 및 알키닐 기를 비롯한 비-방향족 카르보사이클을 지칭한다. 시클로알킬 기는 스피로사이클을 비롯한 모노- 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 2, 3 또는 4개의 융합된 고리를 가짐) 고리계를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 약 20개의 탄소 원자, 3 내지 약 14개의 탄소 원자, 3 내지 약 10개의 탄소 원자, 또는 3 내지 7개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 시클로알킬 기는 추가로 0, 1, 2 또는 3개의 이중 결합 및/또는 0, 1 또는 2개의 삼중 결합을 가질 수 있다. 또한, 시클로알킬의 정의에는 시클로알킬 고리에 융합된 (즉, 그와 공통된 결합을 갖는) 1개 이상의 방향족 고리를 갖는 모이어티, 예를 들어 펜탄, 펜텐, 헥산 등의 벤조 유도체가 포함된다. 하나 이상의 융합된 방향족 고리를 갖는 시클로알킬 기는 방향족 또는 비-방향족 부분을 통해 부착될 수 있다. 시클로알킬 기의 1개 이상의 고리-형성 탄소 원자는 산화될 수 있으며, 예를 들어 옥소 또는 술피도 치환기를 가질 수 있다. 예를 들어, 시클로알킬 기는, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헵타트리에닐, 노르보르닐, 노르피닐, 노르카르닐, 아다만틸 등을 포함한다.
- [0271] 본원에 사용된 "시클로알킬렌"은 연결 시클로알킬 기를 지칭한다.
- [0272] 본원에 사용된, "헤테로아릴" 기는 1개 이상의 헤테로원자 고리원, 예컨대 황, 산소 또는 질소를 갖는 방향족 헤테로사이클을 지칭한다. 헤테로아릴 기는 모노시클릭 및 폴리시클릭 (예를 들어, 2, 3 또는 4개의 융합된 고리를 가짐) 계를 포함한다. 헤테로아릴 기에서 임의의 고리-형성 N 원자는 또한 N-옥소 모이어티를 형성하기 위해 산화될 수 있다. 헤테로아릴 기의 예는 비제한적으로 피리딜, N-옥소피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 푸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피릴, 옥사졸릴, 벤조

푸릴, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 인다졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 벤조티에닐, 퓨리닐, 카르바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌리닐 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 1 내지 약 20개의 탄소 원자를 가지고, 추가 실시양태에서 약 3 내지 약 20개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 3 내지 약 14개, 3 내지 약 7개, 또는 5 내지 6개의 고리-형성 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 1 내지 약 4개, 1 내지 약 3개 또는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는다.

[0273] 본원에 사용된 "헤테로아릴렌"은 연결 헤테로아릴 기를 지칭한다.

[0274] 본원에 사용된 "헤테로시클로알킬" 또는 "헤테로시클릴"은 고리-형성 원자 중 1개 이상이 헤테로원자, 예컨대 O, N 또는 S 원자인 비-방향족 헤테로사이클을 지칭한다. 헤테로시클로알킬 기는 모노- 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 2, 3 또는 4개의 융합된 고리를 가짐) 고리계 뿐만 아니라 스피로사이클을 포함할 수 있다. 예를 들어, "헤테로시클로알킬" 기는 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페라지닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 2,3-디히드로벤조푸릴, 1,3-벤조디옥솔, 벤조-1,4-디옥산, 피페리디닐, 피롤리디닐, 이속사졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이미다졸리디닐 등을 포함한다. 또한, 헤테로시클로알킬의 정의에는 비방향족 헤테로시클릭 고리에 융합된 (즉, 그와 공통된 결합을 갖는) 1개 이상의 방향족 고리를 갖는 모이어티, 예를 들어 프탈이미딜, 나프탈이미딜 및 헤테로사이클의 벤조 유도체가 포함된다. 1개 이상의 융합된 방향족 고리를 갖는 헤테로시클로알킬 기는 방향족 또는 비-방향족 부분을 통해 부착될 수 있다. 또한, 헤테로시클로알킬의 정의에는 1개 이상의 고리-형성 원자가 1 또는 2개의 옥소 또는 술피도 기에 의해 치환된 모이어티가 포함된다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬 기는 1 내지 약 20개의 탄소 원자를 가지고, 추가 실시양태에서 약 3 내지 약 20개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬 기는 3 내지 약 20개, 3 내지 약 14개, 3 내지 약 7개, 또는 5 내지 6개의 고리-형성 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬 기는 1 내지 약 4개, 1 내지 약 3개, 또는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬 기는 0 내지 3개의 이중 결합을 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬 기는 0 내지 2개의 삼중 결합을 함유한다.

[0275] 본원에 사용된 "헤테로시클로알킬렌"은 연결 헤테로시클로알킬 기를 지칭한다.

[0276] 본원에 사용된 "비아릴"은 또 다른 아릴 기에 의해 치환된 아릴 기를 지칭한다.

[0277] 본원에 사용된 "비헤테로아릴"은 또 다른 헤테로아릴 기에 의해 치환된 헤테로아릴 기를 지칭한다.

[0278] 본원에 사용된 "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 포함한다.

[0279] 본원에 사용된 "알콕시"는 -O-알킬 기를 지칭한다. 예를 들어, 알콕시 기는 메톡시, 에톡시, 프로톡시 (예를 들어, n-프로톡시 및 이소프로톡시), t-부톡시 등을 포함한다.

[0280] 본원에 사용된 "아실"은, 예를 들어 히드록실 기가 제거된 유기 산의 잔기에 상응하는 유기 라디칼, 즉 화학식  $R^A-C(O)-$ 를 갖는 라디칼을 포함하며, 여기서  $R^A$ 는 특히 지방족 또는 치환된 지방족일 수 있거나 또는 예를 들어 치환 또는 비치환된 모노- 또는 비-시클릭 고리일 수 있다. 따라서, R은 저급  $C_1-C_6$  알킬,  $C_3-C_7$  시클로알킬, 페닐, 벤질 또는 페네틸 기로부터 선택될 수 있다. 그 중에서도, 예시적인 아실은 알킬-카르보닐이다. 아실 기의 예는 아세틸, 프로피오닐 및 부티릴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 저급 아실은 예를 들어 포르밀 또는 저급 알킬카르보닐, 특히 아세틸이다.

[0281] MET 및 FGFR 억제제는 상기 언급된 특허 출원 및 특허에 기재된 바와 같이 제조될 수 있으며, 이는 또한 특허 그의 제조 방법에 대해 참조로 포함된다.

[0282] 본 발명에 따라 유용한 화합물은 또한 중간체 또는 최종 화합물 내에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함할 수 있다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 가지지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 본 발명의 화합물 내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각  $^2H$ ,  $^3H$ ,  $^{11}C$ ,  $^{13}C$ ,  $^{14}C$ ,  $^{15}N$ ,  $^{18}F$ ,  $^{31}P$ ,  $^{32}P$ ,  $^{35}S$ ,  $^{36}Cl$ ,  $^{125}I$ 를 포함한다. 본 발명의 다양한 동위원소 표지된 화합물은, 예를 들어 방사성 동위원소, 예컨대  $^3H$ ,  $^{13}C$  및  $^{14}C$ 가 혼입된 것이다. 이러한 동위원소 표지된 화합물은 대사 연구 (바람직하게는,  $^{14}C$ 를 가짐), 반응 동역학적 연구 (예를 들어,  $^2H$  또는  $^3H$ 를 가짐), 검출 또는 영상화 기술 [예컨대 양전자 방출 단층촬영 (PET) 또는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영 (SPECT)], 예를 들어 약물 또는 기질 조직 분포 검정, 또는 환자의 방사성 치료에 유용하다. 특히,  $^{18}F$  또는 표지된 화합물이 PET 또는

SPECT 연구에 특히 바람직할 수 있다. 추가로, 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소 (즉, <sup>2</sup>H)로의 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건으로부터 야기되는 특성의 치료 이점을 제공할 수 있다. 본 발명의 동위원소 표지된 화합물 및 그의 전구약물은 일반적으로 용이하게 이용가능한 동위원소 표지된 시약으로 동위원소 표지되지 않은 시약을 치환함으로써 하기 기재된 반응식 또는 실시예 및 제조예에 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다.

[0283] 추가로, 보다 무거운 동위원소, 특히 중수소 (즉, <sup>2</sup>H 또는 D)로의 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건 또는 치료 지수의 개선으로부터 야기되는 특성의 치료 이점을 제공할 수 있다. 이러한 문맥에서 중수소는 화학식 I의 화합물의 치환기로서 간주되는 것으로 이해된다. 이러한 보다 무거운 동위원소, 구체적으로 중수소의 농도는, 동위원소 농축 계수에 의해 규정될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "동위원소 농축 계수"는 특정된 동위원소의 동위원소 존재비와 천연 존재비 사이의 비율을 의미한다. 본 발명의 화합물 내 치환기가 표시된 중수소인 경우에, 이러한 화합물은 각각의 지정된 중수소 원자에 대해 적어도 3500 (각각의 지정된 중수소 원자에서 52.5% 중수소 혼입), 적어도 4000 (60% 중수소 혼입), 적어도 4500 (67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000 (75% 중수소 혼입), 적어도 5500 (82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000 (90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3 (95% 중수소 혼입), 적어도 6466.7 (97% 중수소 혼입), 적어도 6600 (99% 중수소 혼입) 또는 적어도 6633.3 (99.5% 중수소 혼입)의 동위원소 농축 계수를 갖는다. 본 발명의 화합물에서, 특정된 동위원소로서 구체적으로 지정되지 않은 임의의 원자는 상기 원자의 임의의 안정성 동위원소를 나타내는 것을 의미한다. 달리 언급되지 않는 한, 위치가 "H" 또는 "수소"로서 구체적으로 지정된 경우에, 상기 위치는 그의 천연 존재비 동위원소 조성물에 수소를 갖는 것으로 이해된다. 따라서, 본 발명의 화합물에서 중수소 (D)로서 구체적으로 지정된 임의의 원자는, 예를 들어 상기 제시된 범위의 중수소를 나타내는 것을 의미한다.

[0284] 본 발명에 따른 조합 제품의 일부를 형성하는 동위원소-표지된 MET 및/또는 EGFR 티로신 키나제 억제제 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 통상의 기술에 의해 또는 첨부된 실시예 및 제조예에 기재된 방법과 유사한 방법에 의해 이전에 사용된 비-표지된 시약 대신 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다.

[0285] 본 발명의 실시양태는 또한 본원에 기재된 본 발명에 따라 유용한 화합물의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물이 기존의 산 또는 염기 모이어티를 그의 염 형태로 전환시킴으로써 변형된 것인 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 제약상 허용되는 염의 예는 염기성 잔기, 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산 염; 산성 잔기, 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 비-독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상의 비-독성 염을 포함한다. 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물 또는 유기 용매 중에서, 또는 둘의 혼합물 중에서 유리 산 또는 염기 형태의 이들 화합물을 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조할 수 있고; 일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 및 Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)]에서 확인되며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0286] 어구 "제약상 허용되는"은 합리적인 의학적 판단의 범주 내에서, 합당한 유익/유해 비에 상응하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증이 없이 인간 및 동물의 조직과의 접촉에 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에 사용된다.

[0287] 본 발명은 또한 본 발명에 따라 유용한 화합물의 전구약물을 포함한다. 본원에 사용된 "전구약물"은 포유동물 대상체에게 투여된 경우에 활성 모 약물을 방출하는 임의의 공유 결합된 담체를 지칭한다. 전구약물은 상용 조각으로 또는 생체내에서 모 화합물로 절단되도록 하는 방식으로, 화합물 내에 존재하는 관능기를 변형시킴으로써 제조할 수 있다. 전구약물은 포유동물 대상체에게 투여된 경우에 절단되어 각각 유리 히드록실, 아미노, 술프히드릴 또는 카르복실 기를 형성하는, 히드록실, 아미노, 술프히드릴 또는 카르복실 기가 임의의 기에 결합된 화합물을 포함한다. 전구약물의 예는 본 발명의 화합물 내의 알콜 및 아민 관능기의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 전구약물의 제조 및 용도는 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에서 논의되며, 상기 문헌은 둘다 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

- [0288] 본 발명에 따라 유용한 화합물 (= 각각 본 발명에 따른 조합물, 특히 조합 제품 중에 포함되거나 또는 본 발명에 따라 사용되고, 임의로 또한 하기 정의되는 공동-작용제, 즉 모든 활성 성분을 추가로 포함함), 뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물은 또한 호변이성질체, N-옥시드 또는 용매화물, 예를 들어 수화물로서 존재할 수 있다. 모든 이들 변이체, 뿐만 아니라 그의 임의의 단일 변이체, 또는 둘 이상 내지 이러한 변이체의 전체 미만의 조합물이 포괄되며, 본원에서 본 발명의 조합 제품 내에 포함된 화합물, 예를 들어 EGFR 티로신 키나제 억제제 및/또는 MET 티로신 키나제 억제제가 언급되는 경우에 이들로 해석되어야 한다.
- [0289] 상기 및 하기 언급된 제1 실시양태에 따른 본 발명은 언급된 조합 파트너 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조합물, 특히 제약 조합 제품에 관한 것이다.
- [0290] "조합물"은 조합 사용을 위한 지침을 포함하거나 포함하지 않는 개별 파트너의 제제, 또는 조합 제품을 지칭한다. 따라서, 조합 파트너는 완전 개별 제약 투여 형태 또는 제약 조성물일 수 있고, 이는 또한 서로 독립적으로 시판되며, 여기서 단지, 특히 하기 정의된 바와 같이 연합 활성이 되도록 동시에 또는 순차적으로 사용하기 위한 그의 조합 사용을 위한 지침이 패키지 용품, 예를 들어 리플렛 등, 또는 예를 들어 의사 및 의료진에게 제공되는 다른 정보 (예를 들어 구두 커뮤니케이션, 서면 커뮤니케이션 등)에 제공된다.
- [0291] "조합 제품"은 특히 하나의 투여 단위 형태 내의 고정 조합물을 지칭하거나, 또는 EGFR 티로신 키나제 억제제 및 MET 티로신 키나제 억제제 및 임의로 추가의 조합 파트너 (예를 들어 또한 "공동-작용제"로 지칭되는, 하기 설명된 바와 같은 기타 약물)가 독립적으로 동시에 또는 시간 간격을 두고 개별적으로 투여될 수 있으며, 특히 여기서 이들 시간 간격은 조합 파트너가 협동 (= 연합), 예를 들어 상승작용 효과를 나타내도록 하는 것인 조합 투여를 위한 부분들의 키트를 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "공-투여" 또는 "조합 투여" 등은 선택된 조합 파트너를 이를 필요로 하는 단일 대상체 (예를 들어, 환자)에게 투여하는 것을 포괄하는 것을 의미하고, 작용제가 반드시 동일한 투여 경로에 의해 및/또는 동시에 투여되는 것은 아닌 치료 요법을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0292] 따라서, 본원에 사용된 용어 "조합 제품"은 하나 초과와 활성 성분의 혼합 또는 조합으로부터 생성된 제약 제품을 의미하고, 활성 성분 (또한 조합될 수 있음)의 고정 및 비-고정 조합물 둘 다를 포함한다.
- [0293] 용어 "고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들어 EGFR 티로신 키나제 억제제 및 MET 티로신 키나제 억제제를 둘 다 환자에게 단일 개체 또는 투여량의 형태로 동시에 투여하는 것을 의미한다. 달리 말하면: 활성 성분들은 하나의 투여 형태 내에, 예를 들어 하나의 정제 내에 또는 하나의 캡슐 내에 존재한다.
- [0294] 용어 "비-고정 조합물"은, 활성 성분을 둘 다 환자에게 개별 개체로서 동시에, 공동으로, 또는 특정 시간 제한 없이 순차적으로 투여하며 여기서 이러한 투여가 환자의 체내에서 두 화합물의 치료상 유효한 수준을 제공하는 것을 의미한다. 후자는 또한 각테일 요법, 예를 들어 3종 이상의 활성 성분의 투여에 적용된다. 따라서, 용어 "비-고정 조합물"은 특히, 본원에 정의된 바와 같은 조합 파트너 (i) EGFR 티로신 키나제 억제제 및 (ii) MET 티로신 키나제 억제제 (및 존재하는 경우에 추가의 하나 이상의 공동-작용제)가 서로 독립적으로 또는 구별되는 양의 조합 파트너를 갖는 상이한 고정 조합물의 사용에 의해, 즉 동시에 또는 상이한 시점에 투여될 수 있으며 여기서 조합 파트너가 또한 완전 개별 제약 투여 형태 또는 제약 제제로서 사용될 수 있고 이는 또한 서로 독립적으로 판매되며 단지 그의 조합 사용의 가능성의 지침이 패키지 용품, 예를 들어 리플렛 등, 또는 예를 들어 의사 및 의료진에게 제공되는 다른 정보 내에 있거나 그에 제공된다는 관점에서 "부분들의 키트"를 정의한다. 이어서, 독립적 제제 또는 부분들의 키트의 부분은, 예를 들어 동시에, 또는 시차를 두고, 즉 상이한 시점에, 및 부분들의 키트의 임의의 부분에 대해 동일하거나 상이한 시간 간격으로 투여될 수 있다. 매우 바람직하게는, 시간 간격은, 부분들의 조합 사용에 있어서 치료되는 질환에 대한 효과가 조합 파트너 (i) 및 (ii) 중 어느 하나만을 사용하여 얻는 효과보다 더 크도록, 따라서 연합 활성이 되도록 선택된다. 예를 들어, 치료되는 환자 하위-집단의 요구 또는 단일 환자의 요구 (환자의 연령, 성별, 체중 등으로 인해 다양한 요구가 있을 수 있음)에 대처하기 위해, 조합 제제로 투여될 조합 파트너 (i) 대 조합 파트너 (ii)의 총량의 비가 달라질 수 있다.
- [0295] 본 발명은 또한 EGFR 티로신 키나제 활성 및/또는 MET 티로신 키나제 활성 매개 질환, 특히 암의 치료 방법에서의 조합 사용을 위한, (i) MET 억제제 및 (ii) EGFR 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0296] 추가 실시양태에서, 상기 단락에 따른 사용을 위한 MET 억제제 및 EGFR 억제제는 다음과 같이 선택된다: MET 티로신 키나제 억제제는 (E)-2-(1-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)에틸리덴)히드라진카복스아미드 및/또는 (특히 또는) 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 또는 각각의 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물로 이루어진 군으로부터 선택되고,

- [0297] EGFR 억제제는 게피티닙 및/또는 (특히 또는) 에를로티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.
- [0298] 임의의 본 발명의 실시양태에서 조합 파트너 (i) 및 (ii)는 바람직하게는 연합 (예방 또는 특히 치료) 활성이도록 제제화되거나 사용된다. 이는 특히 하나 이상의 유익한 효과, 예를 들어 조합 파트너 (i) 및 (ii)의 효과의 상호 증진, 특히 상승작용, 예를 들어 상가 효과를 초과하는 효과, 추가의 유리한 효과 (예를 들어 추가의 치료 효과는 임의의 단일 화합물에 대해 확인되지 않음), 더 적은 부작용, 조합 파트너 (i) 및 (ii) 중 하나 또는 둘 다의 비-유효 투여량에서의 조합 치료 효과, 및 매우 바람직하게는 조합 파트너 (i) 및 (ii)의 명백한 상승작용을 의미한다.
- [0299] 예를 들어, 용어 "연합 (치료) 활성"은 화합물이 바람직하게는 치료되는 온혈 동물, 특히 인간에서 여전히 (바람직하게는 상승작용적) 상호작용 (연합 치료 효과)을 나타내도록 하는 시간 간격으로 개별적으로 또는 순차적으로 (시차를 두는 방식, 특히 순서-특이적 방식으로) 제공될 수 있다는 것을 의미할 수 있다. 특히, 연합 치료 효과는 화합물 둘 다가 적어도 특정 시간 간격 동안에 치료되는 인간의 혈액 내에 존재하는 것을 보여주는 혈액 수준에 따라 결정될 수 있으나, 이는 화합물이 혈액 중에 동시에 존재하지 않더라도 연합 활성인 경우를 배제하지는 않는다.
- [0300] 따라서, 본 발명은 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 조합 제제, 예컨대 조합 제제 또는 제약 고정 조합물, 또는 이러한 제제 및 조합물의 조합물에 관한 것이다.
- [0301] 본 발명의 조합 요법에서, 본 발명에 따라 유용한 화합물은 동일하거나 상이한 제조업체에 의해 제조 및/또는 제제화될 수 있다. 더욱이, 조합 파트너는 (i) 의사로부터 조합 제품으로 배포되기 전에 (예를 들어, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제를 포함하는 키트의 경우); (ii) 투여 직전에 의사 자신에 의해 (또는 의사 지시 하에서); (iii) 예를 들어 본 발명의 화합물 및 다른 치료제의 순차 투여 동안에 환자 자신에서, 조합 요법으로 합해될 수 있다.
- [0302] 특정 실시양태에서, 임의의 상기 방법은 하나 이상의 다른 (예를 들어 제3) 공동-작용제, 특히 화학요법제를 추가로 투여하는 것을 포함한다.
- [0303] 따라서, 추가 실시양태에서 본 발명은 치료 유효량의 (i) EGFR 티로신 키나제 억제제 및 (ii) MET 티로신 키나제 억제제 또는 각각의 그의 제약상 허용되는 염, 및 하나 이상의 제3 치료 활성제 (공동-작용제), 예를 들어 또 다른 화합물 (i) 및/또는 (ii) 또는 상이한 공동-작용제를 포함하는 조합 제품, 특히 제약 조성물에 관한 것이다. 추가의 공동-작용제는 바람직하게는 항암제; 항염증제로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0304] 또한 이 경우에, 본 발명에 따른 상응하는 제품을 형성하는 조합 파트너는 혼합되어 고정 제약 조성물을 형성할 수 있거나, 또는 이들은 개별적으로 또는 쌍을 이루어 (즉, 다른 약물 물질(들) 전에, 그와 동시에 또는 그 후에) 투여될 수 있다.
- [0305] 게다가 또는 추가로, 본 발명에 따른 조합 제품은 화학요법, 방사선요법, 면역요법, 외과적 개입 또는 이들의 조합과 조합되어 특히 암 요법을 위해 투여될 수 있다. 장기 요법이 상기 기재된 바와 같은 다른 치료 전략과 관련하여 아주반트 요법과 동등하게 가능하다. 다른 가능한 치료는 중앙 퇴행 후에 환자의 상태를 유지하기 위한 요법, 또는 심지어 예를 들어 위험에 있는 환자에서의 화학예방 요법이다.
- [0306] 공동-작용제로서 가능한 항암제 (예를 들어 화학요법용)는 아로마타제 억제제; 항에스트로겐; 토포이소머라제 I 억제제; 토포이소머라제 II 억제제; 미세관 활성 화합물; 알킬화 화합물; 히스톤 데아세틸라제 억제제; 세포 분화 과정을 유도하는 화합물; 시클로옥시게나제 억제제; MMP 억제제; mTOR 억제제; 항신생물성 항대사물; 플라틴 화합물; 단백질 또는 지질 키나제 활성을 표적화하는/감소시키는 화합물; 항혈관신생 화합물; 단백질 또는 지질 포스파타제의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물; 고나도렐린 효능제; 항안드로겐; 메티오닌 아미노펩티다제 억제제; 비스포스포네이트; 생물학적 반응 조절제; 항증식성 항체; 헤파라나제 억제제; Ras 종양원성 이소형의 억제제; 텔로머라제 억제제; 프로테아솜 억제제; 혈액 악성종양의 치료에 사용되는 화합물; Flt-3의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물; Hsp90 억제제; 키네신 스핀들 단백질 억제제; MEK 억제제; 류코보린; EDG 결합제; 항백혈병 화합물; 리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제; S-아데노실 메티오닌 데카르복실라제 억제제; 혈관신생억제 스테로이드; 코르티코스테로이드; 다른 화학요법 화합물 (하기 정의된 바와 같음); 광증감 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0307] 게다가, 대안적으로 또는 추가로, 본 발명에 따른 조합 제품은 수술, 이온화 방사선, 광역학 요법, 예를 들어 코르티코스테로이드, 호르몬을 함유한 이식물을 비롯한 다른 중앙 치료 접근법과 조합하여 사용될 수 있거나,

또는 이들은 방사선증감제로서 사용될 수 있다.

- [0308] 본원에 사용된 용어 "아로마타제 억제제"는 에스트로겐 생산을 억제하는 화합물, 즉 기질 안드로스텐디온 및 테스토스테론을 각각 에스트론 및 에스트라디올로 전환시키는 것을 억제하는 화합물에 관한 것이다. 상기 용어는 스테로이드, 특히 아타메스탄, 엑세메스탄 및 포르메스탄, 및 특히 비-스테로이드, 특히 아미노글루테티미드, 로글레티미드, 피리도글루테티미드, 트릴로스탄, 테스토라톤, 케토코나졸, 보로졸, 파드로졸, 아나스트로졸 및 레트로졸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0309] 본원에 사용된 용어 "항에스트로겐"은 에스트로겐 수용체 수준에서 에스트로겐의 효과에 대해 길항작용을 하는 화합물에 관한 것이다. 상기 용어는 타목시펜, 퓌베스트란트, 탈록시펜 및 탈록시펜 히드로클로라이드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0310] 본원에 사용된 용어 "항안드로겐"은 안드로겐 호르몬의 생물학적 효과를 억제할 수 있는 임의의 물질에 관한 것이며, 예를 들어 US 4,636,505에 개시된 바와 같이 제제화될 수 있는 비칼루타미드 (카소텍스(CASODEX))를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0311] 본원에 사용된 용어 "고나도렐린 효능제"는 아바렐릭스, 고세렐린 및 고세렐린 아세테이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 사용된 용어 "토포이소머라제 I 억제제"는 토포테칸, 기마테칸, 이리노테칸, 캄프토테신 및 그의 유사체인 9-니트로캄프토테신 및 거대분자 캄프토테신 접합체 PNU-166148 (WO99/ 17804의 화합물 A1)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0312] 본원에 사용된 용어 "토포이소머라제 II 억제제"는 안트라시클린, 예컨대 독소루비신 (리포솜 제제, 예를 들어 케릭스(CAELYX) 포함), 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신 및 네모루비신, 안트라퀴논 미톡산트론 및 로속산트론, 및 포도필로톡신 에토포시드 및 테니포시드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0313] 용어 "미세관 활성 화합물"은 탁산, 예를 들어 파클리탁셀 및 도세탁셀, 빈카 알칼로이드, 예를 들어 빈블라스틴, 특히 빈블라스틴 술페이트, 빈크리스틴, 특히 빈크리스틴 술페이트, 및 비노렐빈, 디스코데르몰리드, 콜키신 및 에포틸론 및 그의 유도체, 예를 들어 에포틸론 B 또는 D 또는 그의 유도체를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 미세관 안정화, 미세관 탈안정화 화합물 및 마이크로튜블린 중합 억제제에 관한 것이다.
- [0314] 본원에 사용된 용어 "알킬화 화합물"은 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란 또는 니트로소우레아 (BCNU 또는 글리아델(Gliadel))를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0315] 용어 "히스톤 데아세틸라제 억제제" 또는 "HDAC 억제제"는 히스톤 데아세틸라제를 억제하며 항증식성 활성을 보유하는 화합물에 관한 것이다. 이는 WO 02/22577에 개시된 화합물, 특히 N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-히드록시에틸)](2-(1H-인돌-3-일)에틸]-아미노)메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드, N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 이는 특히 수베로 일아닐리드 히드록삼산 (SAHA)을 추가로 포함한다. 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 부티르산나트륨 및 수베로일아닐리드 히드록삼산 (SAHA)은 히스톤 데아세틸라제로 공지된 효소의 활성을 억제한다. 구체적인 HDAC 억제제는 MS275, SAHA, FK228 (이전에 FR901228), 트리코스타틴 A, 및 US 6,552,065에 개시된 화합물, 특히 N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-히드록시에틸)](2-(1H-인돌-3-일)에틸]-아미노)메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 특히 락테이트 염을 포함한다.
- [0316] 용어 "항신생물 항대사물"은 5-플루오로우라실 또는 5-FU, 카페시타빈, 겐시타빈, DNA 탈메틸화 화합물, 예컨대 5-아자시티딘 및 데시타빈, 메토틱렉세이트 및 에다트렉세이트, 및 폴산 길항제, 예컨대 페메트렉세드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0317] 본원에 사용된 용어 "플라틴 화합물"은 카르보플라틴, 시스-플라틴, 시스플라티늄 및 옥살리플라틴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0318] 본원에 사용된 용어 "단백질 또는 지질 키나제 활성을 표적화하는/감소시키는 화합물"; 또는 "단백질 또는 지질 포스파타제 활성"; 또는 "추가 항혈관신생 화합물"은 c-Met 티로신 키나제 및/또는 세린 및/또는 트레오닌 키나제 억제제 또는 지질 키나제 억제제, 예를 들어 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다:
- [0319] a) 혈소판-유래 성장 인자-수용체 (PDGFR)의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 PDGFR의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 특히 PDGF 수용체를 억제하는 화합물, 예를

들어 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예를 들어 이마티닙, SU101, SU6668 및 GFB-111;

- [0320] b) 인슐린-유사 성장 인자 수용체 I (IGF-IR)의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 IGF-IR의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 특히 IGF-I 수용체의 키나제 활성을 억제하는 화합물, 예컨대 WO 02/092599에 개시된 화합물, 또는 IGF-I 수용체 또는 그의 성장 인자의 세포의 도메인을 표적화하는 항체;
- [0321] c) Trk 수용체 티로신 키나제 부류의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 또는 에프린 키나제 부류 억제제;
- [0322] d) Axl 수용체 티로신 키나제 부류의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물;
- [0323] e) Ret 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물;
- [0324] f) Kit/SCFR 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예를 들어 이마티닙;
- [0325] g) c-Kit 수용체 티로신 키나제 - (PDGFR 부류의 일부)의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 c-Kit 수용체 티로신 키나제 부류의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 특히 c-Kit 수용체를 억제하는 화합물, 예를 들어 이마티닙;
- [0326] h) c-Ab1 부류의 구성원, 이들의 유전자-융합 산물 (예를 들어, BCR-Ab1 키나제) 및 돌연변이체의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 c-Ab1 부류 구성원 및 이들의 유전자-융합 산물의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예를 들어 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예를 들어 이마티닙 또는 닐로티닙 (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; 파크데이비스(ParkeDavis)로부터의 PD173955; 또는 다사티닙 (BMS-354825);
- [0327] i) 단백질 키나제 C (PKC) 및 세린/트레오닌 키나제의 Raf 부류의 구성원, MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt의 구성원, 및 Ras/MAPK 부류 구성원, 및/또는 시클린-의존성 키나제 부류 (CDK)의 구성원의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 및 특히 US 5,093,330에 개시된 이들 스타우로스포린 유도체, 예를 들어 미도스타우린임; 추가의 화합물의 예는, 예를 들어 UCN-01, 사핀골, BAY 43-9006, 브리오스타틴 1, 페리포신; 일모포신; RO 318220 및 RO 320432; GO 6976; 이시스 3521; LY333531/LY379196; WO 00/09495에 개시된 것과 같은 이소키놀린 화합물; FTI; PD184352 또는 QAN697 (P13K 억제제) 또는 AT7519 (CDK 억제제)를 포함함;
- [0328] j) 단백질-티로신 키나제 억제제의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 이마티닙 메실레이트 (글리벡(GLEEVEC)) 또는 티르포스틴을 포함하는 단백질-티로신 키나제 억제제의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물; 티르포스틴은 바람직하게는 저분자량 (Mr < 1500) 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 특히 벤질리덴말로니트릴 부류 또는 S-아릴벤젠말로니트릴로부터 선택된 화합물 또는 이중기질 퀴놀린 부류의 화합물, 보다 특히 티르포스틴 A23/RG-50810; AG 99; 티르포스틴 AG 213; 티르포스틴 AG 1748; 티르포스틴 AG 490; 티르포스틴 B44; 티르포스틴 B44 (+) 거울상이성질체; 티르포스틴 AG 555; AG 494; 티르포스틴 AG 556, AG957 및 아다포스틴 (4-[(2,5-디히드록시페닐)메틸]아미노}-벤조산 아다만틸 에스테르; NSC 680410, 아다포스틴)으로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 화합물임;
- [0329] k) 수용체 티로신 키나제의 상피 성장 인자 부류 (동종이량체 또는 이종이량체로서의 EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4) 및 이들의 돌연변이체의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 상피 성장 인자 수용체 부류의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물은 특히 EGF 수용체 티로신 키나제 부류의 구성원, 예를 들어 EGF 수용체, ErbB2, ErbB3 및 ErbB4를 억제하거나 또는 EGF 또는 EGF 관련 리간드에 결합하는 화합물, 단백질 또는 항체이고, 특히 WO 97/02266 (예를 들어, 실시예 39의 화합물) 또는 EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 및, 특히 WO 96/30347 (예를 들어, CP 358774로 공지된 화합물), WO 96/33980 (예를 들어, 화합물 ZD 1839) 및 WO 95/03283 (예를 들어, 화합물 ZM105180)에 일반적으로 및 구체적으로 개시된 화합물, 단백질 또는 모노클로날 항체; 예를 들어 트라스투주맙 (헤르셉틴(Herceptin)<sup>TM</sup>), 세특시맙 (에르비투스(Erbix)<sup>TM</sup>), 이레사(Iressa), 타르세바(Tarceva), OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 또는 E7.6.3, 및 7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘 유도체 (이는 WO 03/013541에 개시되어 있음)임; 및

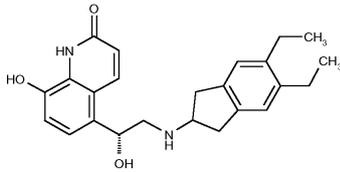
- [0330] 1); c-Met 수용체의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 c-Met의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 특히 c-Met 수용체의 키나제 활성을 억제하는 화합물, 또는 c-Met의 세포외 도메인을 표적화하거나 또는 HGF에 결합하는 항체;
- [0331] m) Ron 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물.
- [0332] 추가의 항혈관신생 화합물은 그의 활성에 대한 또 다른 메카니즘, 예를 들어 단백질 또는 지질 키나제 억제와 무관한 메카니즘을 갖는 화합물, 예를 들어 탈리도미드 (탈로미드(THALOMID)) 및 TNF-470을 포함한다.
- [0333] 용어 "단백질 또는 지질 포스파타제의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물"은 포스파타제 1, 포스파타제 2A 또는 CDC25의 억제제, 예를 들어 오카다산 또는 그의 유도체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0334] 용어 "세포 분화 과정을 유도하는 화합물"은, 예를 들어 레티노산,  $\alpha$ -,  $\gamma$ - 또는  $\delta$ -토코페롤, 또는  $\alpha$ -,  $\gamma$ - 또는  $\delta$ -토코트리엔올을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0335] 본원에 사용된 용어 "시클로옥시게나제 억제제"는, 예를 들어 Cox-2 억제제, 5-알킬 치환된 2-아릴아미노페닐아세트산 및 유도체, 예컨대 셀레콕시브 (셀레브렉스(CELEBREX)), 로페콕시브 (비옥스(VIOXX)), 에토리콕시브, 발데콕시브 또는 5-알킬-2-아릴아미노페닐아세트산, 예를 들어 5-메틸-2-(2'-클로로-6'-플루오로아닐리노)페닐아세트산, 루미라콕시브를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0336] 본원에 사용된 용어 "비스포스포네이트"는 에트리돈산, 클로드론산, 티루드론산, 파미드론산, 알렌드론산, 이반드론산, 리세드론산 및 졸레드론산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0337] 용어 "mTOR 억제제"는, 라파마이신 (mTOR)의 포유동물 표적을 억제하고 항증식성 활성을 보유하는 화합물, 예컨대 시롤리무스 (라파뎀(Rapamune)®), 에베롤리무스 (세르티칸(Certican)™), CCI-779 및 ABT578에 관한 것이다.
- [0338] 본원에 사용된 용어 "헤파라나제 억제제"는 헤파린 술페이트 분해를 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 지칭한다. 상기 용어는 PI-88을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0339] 본원에 사용된 용어 "생물학적 반응 조절제"는 림포카인 또는 인터페론, 예를 들어 인터페론  $\gamma$ 를 지칭한다.
- [0340] 본원에 사용된 용어 "Ras 종양원성 이소형 (예를 들어, H-Ras, K-Ras 또는 N-Ras)의 억제제"는 Ras의 종양원성 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예를 들어 "파르네실 트랜스퍼라제 억제제", 예를 들어 L-744832, DK8G557 또는 R115777 (자르네스트라(Zarnestra))을 지칭한다.
- [0341] 본원에 사용된 용어 "텔로머라제 억제제"는 텔로머라제의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 지칭한다. 텔로머라제의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물은 특히 텔로머라제 수용체를 억제하는 화합물, 예를 들어 텔로메스타틴이다.
- [0342] 본원에 사용된 용어 "메티오닌 아미노펩티다제 억제제"는 메티오닌 아미노펩티다제의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 지칭한다. 메티오닌 아미노펩티다제의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물은, 예를 들어 벤가미드 또는 그의 유도체이다.
- [0343] 본원에 사용된 용어 "프로테아솜 억제제"는 프로테아솜의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 지칭한다. 프로테아솜의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물은, 예를 들어 보르테조미드(Bortezomid) (벨케이드(Velcade)™) 및 MLN 341을 포함한다.
- [0344] 본원에 사용된 용어 "매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제" 또는 ("MMP" 억제제)는 콜라겐 펩티도모방체 및 비-펩티도모방체 억제제, 테트라시클린 유도체, 예를 들어 히드록사메이트 펩티도모방체 억제제 바티마스타트 및 그의 경구로 생체이용가능한 유사체 마리마스타트 (BB-2516), 프리노마스타트 (AG3340), 메타스타트 (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B 또는 AAJ996을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0345] 본원에 사용된 용어 "혈액 악성종양의 치료에 사용되는 화합물"은 FMS-유사 티로신 키나제 억제제, 예를 들어 FMS-유사 티로신 키나제 수용체 (Flt-3R)의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물; 인터페론, 1-b-D-아라비노푸란실시토신 (ara-c) 및 비술판; 및 ALK 억제제, 예를 들어 역형성 림프종 키나제를 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0346] 용어 "FMS-유사 티로신 키나제 수용체 (Flt-3R)의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물"은

특히 Flt-3R 수용체 키나제 부류의 구성원을 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체, 예를 들어 PKC412, 미도스타우린, 스타우로스포린 유도체, SU11248 및 MLN518이다.

- [0347] 본원에 사용된 용어 "HSP90 억제제"는 HSP90의 내인성 ATPase 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물; 유비퀴틴 프로테오솜 경로를 통해 HSP90 클라이언트 단백질을 분해하거나, 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. HSP90의 내인성 ATPase 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물은 특히 HSP90의 ATPase 활성을 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체, 예를 들어 17-알릴아미노, 17-데메톡시젤다나마이신 (17AAG, 17-DMAG), 젤다나마이신 유도체, 기타 젤다나마이신 관련 화합물, 라디시롤 및 HDAC 억제제; 컨포마 테라퓨틱스(Conforma Therapeutics)로부터의 IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010; 노파르티스(Novartis)로부터의 테모졸로미드, AUY922이다.
- [0348] 본원에 사용된 용어 "항증식성 항체"는 에르비투스, 베바시주맵, 리툽시맵, PR064553 (항-CD40) 및 2C4 항체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 항체는, 예를 들어 무손상 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 2종 이상의 무손상 항체로부터 형성된 다중특이적 항체, 및 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한 항체 단편을 의미한다.
- [0349] 용어 "항백혈병 화합물"은 예를 들어 Ara-C, 피리미딘 유사체 (이는 데옥시시티딘의 2'-알파-히드록시 리보스(아라비노시드) 유도체임)를 포함한다. 또한 하이포크산틴, 6-메르캅토피린 (6-MP) 및 플루다라빈 포스페이트의 퓨린 유사체가 포함된다. 급성 골수성 백혈병 (AML)의 치료를 위해, 화학식 I의 화합물은 표준 백혈병 요법과 조합하여, 특히 AML의 치료에 사용되는 요법과 조합하여 사용될 수 있다. 특히, 화학식 I의 화합물은 예를 들어 파르네실 트랜스퍼라제 억제제 및/또는 AML의 치료에 유용한 기타 약물, 예컨대 다우노루비신, 아드리아마이신, Ara-C, VP-16, 테니포시드, 미톡산트론, 이다루비신, 카르보플라티늄 및 PKC412와 조합하여 투여될 수 있다.
- [0350] 본원에 사용된 "소마토스타틴 수용체 길항제"는 소마토스타틴 수용체를 표적화하거나, 치료하거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 옥트레오티드 및 SOM230을 지칭한다.
- [0351] "종양 세포 손상 접근법"은 이온화 방사선과 같은 접근법을 지칭한다. 상기 및 하기에 지칭되는 용어 "이온화 방사선"은 전자기선 (예컨대 X선 및 감마선) 또는 입자 (예컨대 알파 및 베타 입자)로 발생하는 이온화 방사선을 의미한다. 이온화 방사선은 비제한적으로 방사선 요법에서 제공되며, 당업계에 공지되어 있다. 문헌 [Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4<sup>th</sup> Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993)]을 참조한다.
- [0352] 본원에 사용된 용어 "EDG 결합제"는 림프구 재순환을 조절하는 면역억제제의 부류, 예컨대 FTY720을 지칭한다.
- [0353] 용어 "키네신 스핀들 단백질 억제제"는 당업계에 공지되어 있고, 글락소스미스클라인으로부터의 SB715992 또는 SB743921 및 콤비네이토알렉스(CombinatoRx)로부터의 펜타미딘/클로르프로마진을 포함한다.
- [0354] 용어 "MEK 억제제"는 당업계에 공지되어 있고, 어레이 피오파마(Array PioPharma)로부터의 ARRY142886, 아스트라제네카로부터의 AZD6244, 화이자로부터의 PD181461, 류코보린을 포함한다.
- [0355] 용어 "리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제"는, 플루다라빈 및/또는 시토신 아라비노시드 (ara-C), 6-티오구아닌, 5-플루오로우라실, 클라드리빈, 6-메르캅토피린 (특히, ALL에 대해 ara-C와 조합됨) 및/또는 펜토스타틴을 포함하나 이에 제한되지는 않는 피리미딘 또는 퓨린 뉴클레오시드 유사체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제는 특히 히드록시우레아 또는 2-히드록시-1H-이소인돌-1,3-디온 유도체, 예컨대 PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 또는 PL-8이다 (문헌 [Nandy et al., Acta Oncologica, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994)]에 언급되어 있음).
- [0356] 본원에 사용된 용어 "S-아테노실메티오닌 데카르복실라제 억제제"는 US 5,461,076에 개시된 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0357] 또한, 특히 WO 98/35958에 개시된 화합물, 단백질 또는 VEGF / VEGFR의 모노클로날 항체, 예를 들어 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예를 들어 숙시네이트, 또는 WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 및 EP 0 769 947에 개시된 것; 문헌 [Prewett et al., Cancer Res, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999); Yuan et al., Proc Natl Acad Sci U S A, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996); Zhu et al., Cancer Res, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998); 및 Mordenti et al., Toxicol Pathol, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999)]; WO 00/37502 및 WO 94/10202에 기재된 것; 문헌 [O'Reilly et al., Cell, Vol. 79, pp. 315-328 (1994)]에 기재된 안지오스타틴(ANGIOSTATIN); 문헌 [O'Reilly

et al., Cell, Vol. 88, pp. 277-285 (1997)]에 기재된 엔도스타틴(ENDOSTATIN); 안트라닐산 아미드; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; 베바시주맙; 또는 항-VEGF 항체 또는 항-VEGF 수용체 항체, 예를 들어 rhuMab 및 RHUFab, VEGF 압타머, 예를 들어 마큐곤; FLT-4 억제제, FLT-3 억제제, VEGFR-2 IgG1 항체, 안지오자임 (RPI 4610) 및 베바시주맙이 포함된다.

- [0358] 본원에 사용된 "광역학 요법"은 암을 치료 또는 예방하기 위해 광증감 화합물로 공지된 특정 화학물질을 사용하는 요법을 지칭한다. 광역학 요법의 예는, 예를 들어 비수다인(VISUDYNE) 및 포르피머 소듐과 같은 화합물을 사용한 치료를 포함한다.
- [0359] 본원에 사용된 "혈관신생억제 스테로이드"는 혈관신생을 차단하거나 억제하는 화합물, 예컨대, 예를 들어 아네코르타브, 트리암시놀론, 히드로코르티손, 11- $\alpha$ -에피히드로코티솔, 코르텍솔론, 17 $\alpha$ -히드록시프로게스테론, 코르티코스테론, 테스옥시코르티코스테론, 테스토스테론, 에스트론 및 텍사메타손을 지칭한다.
- [0360] 본원에 사용된 "코르티코스테로이드"는, 예를 들어 특히 이식물 형태의 플루오시놀론, 텍사메타손과 같은 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0361] 다른 화학요법 화합물은 식물 알칼로이드, 호르몬 화합물 및 길항제; 생물학적 반응 조절제, 바람직하게는 림포카인 또는 인터페론; 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 유도체; shRNA 또는 siRNA; 또는 기타 화합물 또는 다른 또는 미지의 작용 메커니즘을 갖는 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0362] 본 발명에 따른 조합 제품은 또한 항염증 약물 물질; 항히스타민제 약물 물질; 기관지확장 약물 물질, NSAID; 케모카인 수용체의 길항제의 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 약물 물질과 조합하여 사용되거나 또는 이를 포함할 수 있다.
- [0363] 적합한 항염증 약물은 스테로이드, 특히 글루코코르티코스테로이드, 예컨대 부데소니드, 베클라메타손 디프로피오네이트, 플루티카손 프로피오네이트, 시클레소니드 또는 모메타손 푸로에이트, 또는 WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (특히, 실시예 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 및 101의 것), WO 03/035668, WO 03/048181, WO 03/062259, WO 03/064445, WO 03/072592에 기재되어 있는 스테로이드, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/082280, WO 03/082787, WO 03/104195, WO 04/005229에 기재되어 있는 것과 같은 비-스테로이드성 글루코코르티코이드 수용체 효능제;
- [0364] LTB4 길항제, 예컨대 LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247 및 US 5451700에 기재된 것; LTD4 길항제, 예컨대 몬테루카스트 및 자피르루카스트; PDE4 억제제, 예컨대 실로밀라스트, 로플루밀라스트 (빅 골덴(Byk Gulden)), V-11294A (나프(Napp)), BAY19-8004 (바이엘(Bayer)), SCH-351591 (쉐링-플라우(Schering-Plough)), 아로필린 (알미랄 프로데스파르마(Almirall Prodesfarma)), PD189659 / PD168787 (파크-데이비스(Parke-Davis)), AWD-12-281 (아스타 메디카(Asta Medica)), CDC-801 (셀진(Celgene)), Se1CID(TM) CC-10004 (셀진), VM554/UM565 (베르날리스(Vernalis)), T-440 (다나베(Tanabe)), KW-4490 (교와 핫코 코교(Kyowa Hakko Kogyo)), 및 WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 및 WO 04/037805에 개시된 것; A2a 효능제, 예컨대 EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 및 WO 04/046083에 개시된 것; A2b 길항제, 예컨대 WO 02/42298에 기재된 것; 및 베타-2 아드레날린수용체 효능제, 예컨대 알부테롤 (살부타몰), 메타프로테레놀, 테르부탈린, 살메테롤, 페노테롤, 프로카테롤, 및 특히 포르모테롤 및 그의 제약상 허용되는 염, 및 WO 0075114 (상기 문헌은 본원에 참조로 포함됨)의 화학식 I의 화합물 (유리 형태, 염 형태 또는 용매화물 형태), 바람직하게는 상기 문헌의 실시예의 화합물, 특히 하기 화학식의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염



- [0365]
- [0366] 뿐만 아니라 WO 04/16601의 화학식 I의 화합물 (유리 형태, 염 형태 또는 용매화물 형태), 및 또한 WO 04/033412의 화합물을 포함한다.
- [0367] 적합한 기관지확장 약물은 항콜린성 또는 항무스카린성 화합물, 특히 이프라트로피움 브로마이드, 옥시트로피움 브로마이드, 티오트로피움 염 및 CHF 4226 (키에시(Chiesi)), 및 글리코피롤레이트, 뿐만 아니라 WO 01/04118, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, WO 03/53966, EP 424021, US 5171744, US 3714357, WO 03/33495 및 WO 04/018422에 기재된 것을 포함한다.
- [0368] 적합한 케모카인 수용체는, 예를 들어 CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 및 CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, 특히 CCR-5 길항제, 예컨대 쉐링-플라우 길항제 SC-351125, SCH-55700 및 SCH-D, 다케다 길항제, 예컨대 N-[[4-[[[6,7-디히드로-2-(4-메틸페닐)-5H-벤조-시클로헥텐-8-일]카르보닐]아미노]페닐]-메틸]테트라히드로-N,N-디메틸-2H-피란-4-아미늄 클로라이드 (TAK-770), 및 US 6166037 (특히 특허청구범위 제18항 및 제19항), WO 00/66558 (특히 특허청구범위 제8항), WO 00/66559 (특히 특허청구범위 제9항), WO 04/018425 및 WO 04/026873에 기재된 CCR-5 길항제를 포함한다.
- [0369] 적합한 항히스타민 약물 물질은 세티리진 히드로클로라이드, 아세트아미노펜, 클레마스틴 푸마레이트, 프로메타진, 로라티딘, 데스로라티딘, 디펜히드라민 및 펙소페나딘 히드로클로라이드, 악티바스틴, 아스테미졸, 아젤라스틴, 에바스틴, 에피나스틴, 미졸라스틴 및 테페나딘, 뿐만 아니라 WO 03/099807, WO 04/026841 및 JP 2004107299에 개시된 것을 포함한다.
- [0370] 코드 번호, 일반명 또는 상품명으로 확인되는 활성제의 구조는 표준 개론 "The Merck Index" 현행판 또는 데이터베이스, 예를 들어 페이턴츠 인터내셔널(Patents International) (예를 들어, IMS 월드 퍼블리케이션스(IMS World Publications))로부터 얻을 수 있다. 그의 상응하는 내용은 본원에 참조로 포함된다.
- [0371] 용어 "제약상 유효한"은 바람직하게는 치료량에 관한 것이거나, 또는 보다 광범위한 의미에서는 또한 본원에 개시된 바와 같은 질환 또는 장애의 진행에 대해 예방적으로도 유효한 양에 관한 것이다.
- [0372] 본원에 사용된 용어 "상업용 패키지"는 특히, 상기 및 하기 정의된 바와 같은 성분 (a) MET 티로신 키나제 억제제 및 (b) FGFR 티로신 키나제 억제제, 및 임의로 추가의 공동-작용제가 독립적으로 또는 구별되는 양의 성분 (a) 및 (b)를 함유하는 상이한 고정 조합물의 사용에 의해, 즉 동시에 또는 상이한 시점에 투여될 수 있다는 관점에서 "부분들의 키트"를 정의한다. 더욱이, 이들 용어는 활성 성분으로서의 성분 (a) 및 (b)를 (특히, 조합하여) 증식성 질환의 진행의 지연 또는 치료에서의 그의 동시, 순차 (시차를 두고, 시간-특이적 순서로, 우선적으로) 또는 (덜 바람직하게는) 개별적 사용을 위한 지침과 함께 포함하는 상업용 패키지를 포함한다. 이어서, 부분들의 키트의 부분들은, 예를 들어 동시에 또는 시차를 두고 (즉, 상이한 시점에서), 부분들의 키트의 임의의 부분에 대해서 동일하거나 상이한 시간 간격으로 투여될 수 있다. 매우 바람직하게는, 시간 간격은, 부분들의 조합 사용에 있어서 치료되는 질환에 대한 효과가 조합 파트너 (a) 및 (b) 중의 어느 하나만을 사용하여 얻는 효과보다 더 크도록 선택된다 (표준 방법에 따라 결정될 수 있음). 조합 제제로 투여되는 조합 파트너 (a) 대 조합 파트너 (b)의 총량의 비는, 예를 들어 치료되는 환자 하위-집단의 요구 또는 단일 환자의 요구 (환자의 특정한 질환, 연령, 성별, 체중 등으로 인해 다양한 요구가 있을 수 있음)에 대처하기 위해 달라질 수 있다. 바람직하게는, 하나 이상의 유의한 효과, 예를 들어 조합 파트너 (a) 및 (b)의 효과의 상호 증진, 특히 상가 효과를 초과하는 효과 (따라서 이는 조합되지 않은 개별 약물만으로 치료한 경우에 허용되는 것보다 낮은 용량의 각각의 조합된 약물 각각에 의해 달성될 수 있음), 추가의 유리한 효과의 창출, 예를 들어 더 적은 부작용 또는 조합 파트너 (성분) (a) 및 (b) 중 하나 또는 둘 다의 비-유효 투여량에서의 조합 치료 효과, 및 매우 바람직하게는 조합 파트너 (a) 및 (b)의 강한 상승작용이 있다.
- [0373] 성분 (a) 및 (b)의 조합물 및 상업용 패키지를 사용하는 경우 둘 다에서 동시, 순차적 및 개별 사용의 임의의 조합이 또한 가능하며, 이는 성분 (a) 및 (b)를 하나의 시점에서 동시에 투여한 후에 이후의 시점에서는 더 낮은 속주 독성을 갖는 하나의 성분만을 장기적으로, 예를 들어 3-4주 초과의 1일 투여로 투여하고, 보다 이후의 시점에는 다른 성분 또는 성분 둘 다의 조합물을 후속으로 투여하는 것 (최적 효과를 위한 후속적 약물 조합물

치료 과정) 등을 의미한다.

- [0374] 본 발명에 따른 조합 제품은 각각의 EGFR 및/또는 MET 티로신 키나제의 활성화에 의해 매개되는, 특히 그에 의존적인 다양한 질환의 치료에 적절하다. 따라서, 이들은 EGFR 티로신 키나제 억제제 및 MET 티로신 키나제 억제제에 의해 치료될 수 있는 임의의 질환의 치료에 사용될 수 있다.
- [0375] 용어 "FGFR 티로신 키나제 활성화 및/또는 MET 티로신 키나제 활성화 매개 질환"은 특히, 하나의 또는 둘 다의 키나제의 활성화가 두 키나제 중 하나를 포함하는 조절 경로의 비정상적 활성을 유발하는 질환, 특히 키나제 중 하나 또는 둘 다가 예를 들어 과다발현, 돌연변이, 또는 세포 내 다른 조절 경로의 상대적 활성화 결여로 인해 과다활성인 질환, 예를 들어 선행 또는 후속 조절 요소의 증폭, 구성적 활성화 및/또는 과다활성화가 있는 질환을 지칭한다.
- [0376] EGFR 억제제는 예를 들어 EGFR 활성화의 억제에 반응하는 질환, 특히 신생물성 또는 종양 질환, 특히 고형 종양, 보다 특히 EGFR 키나제가 관여된 암, 예를 들어 유방암, 위암, 폐암, 전립선암, 방광암 및 자궁내막암 중 하나 이상의 치료에 유용하다. 추가의 암은 신장, 간, 부신, 위, 난소, 결장, 직장, 췌장, 질 또는 갑상선의 암, 육종, 교모세포종 및 두경부의 다수의 종양, 뿐만 아니라 백혈병 및 다발성 골수종을 포함한다. 특히 바람직하게는, 유방암 또는 난소암; 폐암, 예를 들어 NSCLC 또는 SCLC; 두경부암, 신장암, 결장직장암, 췌장암, 방광암, 위암 또는 전립선암; 또는 신경교종; 특히, 신경교종 또는 결장암, 직장암 또는 결장직장암, 보다 특히 폐암이 언급될 수 있다. 또한, EGFR, 예컨대 EGF; TGF- $\alpha$ ; HB-EGF; 암피레굴린; 에피레굴린; 베타셀룰린의 리간드에 의존하는 질환이 포함된다.
- [0377] MET 억제제는 예를 들어 MET 관련 질환, 특히 유전자 증폭, 활성화 돌연변이, 동족 RTK 리간드의 발현, 활성화를 나타내는 잔기에서의 RTK의 인산화를 비롯한, MET 및 FGFR의 동시 활성화에 대한 증거를 나타내는 암의 치료에 유용하고, 예를 들어 여기서 암은 뇌암, 위암, 생식기암, 비뇨기암, 전립선암, (비뇨기) 방광암 (표재성 및 근육 침습성), 유방암, 자궁경부암, 결장암, 결장직장암, 신경교종 (교모세포종, 역형성 성상세포종, 핍지교성 상세포종, 핍지교종 포함), 식도암, 위암, 위장암, 간암, 간세포성 암종 (HCC), 예를 들어 소아 HCC, 두경부암 (두경부 편평-세포 암종, 비인두 암종 포함), 횡문근육 세포 암종, 상피암, 피부암, 흑색종 (악성 흑색종 포함), 중피종, 림프종, 골수종 (다발성 골수종 포함), 백혈병, 폐암 (비소세포 폐암 (모든 조직학적 하위유형: 선암종, 편평 세포 암종, 기관지폐포 암종, 대세포 암종 및 선편평상피 혼합 유형 포함), 소세포 폐암 포함), 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암 (유두상 신세포 암종을 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 장암, 신세포암 (유전성 및 산발성 유두상 신세포암, 제I형 및 제II형, 및 투명 세포 신세포암 포함); 육종, 특히 골육종, 투명 세포 육종 및 연부 조직 육종 (폐포 및 (예를 들어 배아성) 횡문근육종, 폐포 연부 육종 포함); 갑상선 암종 (유두상 및 다른 하위유형)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0378] MET 억제제는 또한 예를 들어 위암, 결장암, 간암, 생식기암, 비뇨기암, 흑색종 또는 전립선암인 암의 치료에 유용하다. 특정한 실시양태에서, 암은 간암 또는 식도암이다.
- [0379] MET 억제제는 또한 예를 들어 전이 (예를 들어 간에서의)를 포함하는 결장암, 및 비소세포 폐 암종의 치료에 유용하다.
- [0380] MET 억제제는 또한 예를 들어 유전성 유두상 신세포 암종 (문헌 [Schmidt, L. et al. Nat. Genet. 16, 68-73, 1997]) 및 c-MET가 돌연변이 (문헌 [Jeffers and Vande Woude. Oncogene 18, 5120-5125, 1999]; 및 여기에 인용된 참고문헌) 또는 염색체 재배열 (예를 들어 TPR-MET; 문헌 [Cooper et al. Nature 311, 29-33, 1984; Park. et al. Cell 45, 895-904, 1986])에 의해 과다발현되거나 또는 구성적으로 활성화되는 다른 증식성 질환의 치료에 사용될 수 있다.
- [0381] MET 억제제는 예를 들어 본원에 제공되거나 또는 당업계에 공지된 바와 같은 추가의 암 및 상태의 치료에 추가로 유용하다.
- [0382] MET 억제제는 예를 들어 하나 이상의 염증성 상태의 치료에 또한 적합하다.
- [0383] 추가 실시양태에서, 염증성 상태는 감염으로 인한 것이다. 한 실시양태에서, 치료 방법은 병원체 감염의 차단 일 것이다. 특정한 실시양태에서, 감염은 박테리아 감염, 예를 들어 리스테리아(Listeria) 감염이다. 예를 들어, 박테리아 표면 단백질이 수용체의 세포외 도메인에 결합함으로써 동족 리간드 HGF/SF의 효과를 모방하는 것을 통해 c-Met 키나제를 활성화하는 내용의 문헌 [Shen et al. Cell 103: 501-10, (2000)]을 참조한다.
- [0384] 본 발명의 조합 제품은 특히 EGFR 또는 Met 억제제 치료에 순응하는 임의의 상기 언급된 암, 특히 선암종 (특히

유방의 또는 보다 특히 폐의 선암종), 횡문근육종, 골육종, 방광 암종, 결장직장암 및 신경교종으로부터 선택된 암의 치료에 적절하다.

- [0385] 용어 본 발명의 화합물의 "치료 유효량"은 대상체의 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 억제, 또는 증상의 개선, 상태의 완화, 질환 진행의 둔화 또는 지연, 또는 질환의 예방 등을 도출할 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 한 비제한적 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은 대상체에게 투여되는 경우에, (1) (i) cMet (MET)에 의해 매개되고/거나 EGFR 활성화에 의해 매개되거나, 또는 (ii) cMet 및/또는 EGFR의 활성화 (정상 또는 비정상)를 특징으로 하는 상태 또는 장애 또는 질환을 적어도 부분적으로 완화, 억제, 예방 및/또는 개선하는데 효과적이거나; 또는 (2) cMet 및/또는 EGFR의 활성을 감소 또는 억제하는데 효과적이거나; 또는 (3) cMet 및/또는 EGFR의 발현을 감소 또는 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 또 다른 비제한적 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은, 세포, 또는 조직, 또는 비-세포 생물학적 물질, 또는 배지에 투여되는 경우에 cMet 및/또는 EGFR의 활성을 적어도 부분적으로 감소 또는 억제하는데 효과적이거나; 또는 Met 및/또는 EGFR의 발현을 적어도 부분적으로 감소 또는 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다.
- [0386] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 동물을 지칭한다. 전형적으로, 동물은 포유동물이다. 대상체는 또한, 예를 들어 영장류 (예를 들어, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스, 어류, 조류 등을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 영장류이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0387] "및/또는"은 목록의 성분 또는 특징 중 각각의 하나 또는 둘 다 또는 모두가, 특히 그 중 둘 이상이 대안적 또는 누가적 방식으로 가능한 변수임을 의미한다.
- [0388] 본원에 사용된 용어 "억제하다", "억제" 또는 "억제하는"은 주어진 상태, 증상 또는 장애 또는 질환의 감소 또는 억제, 또는 생물학적 활성 또는 과정의 기저 활성에서의 유의한 감소를 지칭한다.
- [0389] 본원에 사용된 용어 임의의 질환 또는 장애를 "치료하다", "치료하는" 또는 그의 "치료"는, 한 실시양태에서, 질환 또는 장애의 개선 (즉, 질환 또는 그의 하나 이상의 임상적 증상의 발달의 둔화 또는 정지 또는 감소)을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 하나 이상의 물리적 파라미터 (환자에 의해 인식가능하지 않을 수 있는 것들 포함)의 완화 또는 개선을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애를 물리적으로 (예를 들어, 인식가능한 증상의 안정화), 생리학적으로 (예를 들어, 물리적 파라미터의 안정화) 또는 둘 다의 방식으로 조절하는 것을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 발병 또는 발달 또는 진행의 예방 또는 지연을 지칭한다.
- [0390] 용어 "치료"는 예를 들어 질환을 치유하거나, 또는 질환 퇴행 또는 질환의 진행의 지연에 대한 효과를 갖도록 하는 목표를 갖는 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 바람직하게는 인간에 대한 조합 파트너의 예방적 또는 특히 치료적 투여를 포함한다.
- [0391] 본원에 사용된 바와 같이, 대상체가 치료로부터 생물학적으로, 의학적으로 또는 삶의 질에 있어 유익할 경우에, 상기 대상체는 이러한 치료를 "필요로 한다".
- [0392] 본원에 사용된 바와 같이, 본 발명의 문맥에서 (특히, 특허청구범위의 문맥에서) 사용된 단수 용어 및 유사한 용어들은, 본원에 달리 나타내거나 또는 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 단수형 및 복수형 둘 다를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0393] 본 발명에 따른 조합물은 그 자체로 공지된 방식으로 제조될 수 있으며, 이는 치료 유효량의 하나 이상의 약리학 활성 조합 파트너를 단독으로, 또는 특히 경장 또는 비경구 적용에 적합한 하나 이상의 제약상 허용되는 담체와 조합하여 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물 (온혈 동물)로의 경장, 예컨대 경구 또는 직장, 및 비경구 투여에 적합한 것들이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 활성 성분 중 하나 이상은 경구 투여된다.
- [0394] 본원에 사용된 용어 "담체" 또는 "제약상 허용되는 담체"는 당업자에게 공지된 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 계면활성제, 항산화제, 보존제 (예를 들어, 항박테리아제, 항진균제), 등장화제, 흡수 지연제, 염, 보존제, 약물, 약물 안정화제, 결합제, 부형제, 붕해제, 윤활제, 감미제, 향미제, 염료 등, 및 그의 조합을 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329] 참조). 임의의 통상의 담체가 활성 성분과 상용적이지 않은 경우를 제외하고는, 치료 또는 제약 조성물에서의 사용이 고려된다.

- [0395] 본 발명에 따른 제약 조합 제품은 (고정 조합물로서, 또는 키트로서, 예를 들어 고정 조합물 및 하나 또는 둘 다의 조합 파트너에 대한 개별 제제의 조합물로서, 또는 조합 파트너의 개별 제제의 키트로서) 본 발명의 조합 파트너 (하나 이상의 MET 티로신 키나제 억제제, 하나 이상의 EGFR 티로신 키나제 억제제, 및 임의로 하나 이상의 추가의 공동-작용제) 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체 물질 (담체, 부형제)을 포함한다. 이를 구성하는 조합 제품 또는 조합 파트너는 특정한 투여 경로, 예컨대 경구 투여, 비경구 투여 및 직장 투여 등을 위해 제제화될 수 있다. 또한, 본 발명의 조합 제품은 고체 형태 (비제한적으로 캡슐, 정제, 환제, 과립, 분말 또는 좌제 포함), 또는 액체 형태 (비제한적으로 용액, 현탁액 또는 에멀전 포함)로 제조될 수 있다. 조합 제품 및/또는 그의 조합 파트너는 통상의 제약 작업, 예컨대 멸균에 적용될 수 있고/거나, 통상의 불활성 희석제, 윤활제 또는 완충제, 뿐만 아니라 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제 및 완충제 등을 함유할 수 있다.
- [0396] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 활성 성분을 하나 이상의 통상적으로 공지된 담체, 예를 들어
- [0397] a) 희석제, 예를 들어 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신;
- [0398] b) 윤활제, 예를 들어 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 정제의 경우에 또한
- [0399] c) 결합제, 예를 들어 규산알루미늄마그네슘, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 원하는 경우에
- [0400] d) 봉해제, 예를 들어 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염 또는 발포성 혼합물; 및
- [0401] e) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제
- [0402] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 담체와 함께 포함하는 정제 또는 젤라틴 캡슐이다.
- [0403] 정제는 당업계에 공지된 방법에 따라 필름 코팅 또는 장용 코팅될 수 있다.
- [0404] 경구 투여에 적합한 조성물은 특히 유효량의 하나 이상의 또는 고정 조합 제제의 경우에 각각의 조합 파트너 (활성 성분)를 정제, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐 또는 시럽 또는 엘릭시르의 형태로 포함한다. 경구 사용을 위해 의도된 조성물은 제약 조성물의 제조에 대해 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조되며, 이러한 조성물은 제약상 우아하고 맛우수한 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 정제는 활성 성분(들)을 정제의 제조에 적합한 비독성 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 함유할 수 있다. 이들 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예를 들어 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석이다. 정제는 코팅되지 않거나, 또는 공지된 기술에 의해 코팅되어 위장관에서의 봉해 및 흡수를 지연시켜 보다 장기간에 걸쳐 지속되는 작용을 제공한다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 사용될 수 있다. 경구 사용을 위한 제제는, 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합되어 있는 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩 오일, 액상 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합되어 있는 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.
- [0405] 특정 주사가 가능한 조성물 (예를 들어 항체가 EGFR 억제제로서 사용되는 경우에 특히 유용한)은 수성 등장성 용액 또는 현탁액이고, 좌제는 지방성 에멀전 또는 현탁액으로부터 유리하게 제조된다. 상기 조성물은 멸균될 수 있고/거나, 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제를 함유할 수 있다. 게다가, 이는 또한 다른 치료상 유익한 물질을 함유할 수 있다. 상기 조성물은 각각 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제조되며, 약 0.1-75% 또는 약 1-50%의 활성 성분을 함유한다.
- [0406] 경피 적용에 적합한 조성물은 유효량의 하나 이상의 활성 성분을 적합한 담체와 함께 포함한다. 경피 전달에 적합한 담체는 흡수 가능한 약리학상 허용되는 용매를 포함하여 숙주의 피부를 통한 통과를 보조한다. 예를 들어, 경피 장치는 백킹 부재, 화합물을 임의로 담체와 함께 함유하는 저장소, 임의로 장기간에 걸쳐 제어된 예정 속도로 숙주의 피부에 화합물을 전달하기 위한 속도 제어 장벽, 및 장치가 피부에 부착되도록 하는 수단을 포함하는 봉대 형태이다.
- [0407] 예를 들어, 피부 및 눈으로의 국소 적용에 적합한 조성물은 수용액, 현탁액, 연고, 크림, 겔, 또는 예를 들어

에어로졸 등에 의한 전달을 위한 분무가능한 제제를 포함한다. 이러한 국소 전달 시스템은, 예를 들어 피부암의 치료를 위해, 예를 들어 예방적 사용을 위해 선 크림, 로션, 스프레이 등으로 피부 적용하기에 특히 적절할 것이다. 따라서, 이는 당업계에 널리 공지된 화장품을 비롯한 국소 제제에 사용하기에 특히 적합하다. 이러한 것은 가용화제, 안정화제, 장성 증진제, 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다.

[0408] 본원에 사용된 바와 같은 국소 적용은 또한 흡입 또는 비강내 적용에 관한 것일 수 있다. 이는 편리하게는, 적합한 추진제를 사용하거나 또는 사용하지 않고, 건조 분말 흡입기로부터 건조 분말의 형태로 (단독으로, 혼합물로서, 예를 들어 락토스와 건조 블렌드로서, 또는 예를 들어 인지질과의 혼합 성분 입자로서), 또는 가압 용기, 펌프, 스프레이, 아토마이저 또는 네블라이저로부터 에어로졸 스프레이 제형으로 전달될 수 있다.

[0409] 본 발명은 또한 유효량, 특히 상기 언급된 질환 중 하나의 치료에 유효한 양의 하나 이상의 MET 티로신 키나제 억제제, 하나 이상의 EGFR 티로신 키나제 억제제 또는 각각의 그의 제약상 허용되는 염, 및 임의로 하나 이상의 추가의 공동-작용제 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 국소, 경장, 예를 들어 경구 또는 직장 또는 비경구 투여에 적합하고 무기 또는 유기, 고체 또는 액체일 수 있는 하나 이상의 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 부분들의 키트 또는 고정 제약 조성물에 관한 것이다.

[0410] 모든 제제에서, 본 발명에 따른 조합 제품의 부분을 형성하는 활성 성분(들)은 각각 상응하는 제제 (포장 및 리플렛이 없는 그대로의 제제에 관한)의 0.5 내지 95 중량%, 예를 들어 각각 1 내지 90, 5 내지 95, 10 내지 98 또는 10 내지 60 또는 40 내지 80 중량%의 상대적 양으로 존재할 수 있다.

[0411] 온혈 동물에게 적용될 활성 성분의 투여량은 환자의 유형, 종, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태; 치료할 질환의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간의 기능; 및 사용되는 특정 화합물을 비롯한 다양한 인자에 따라 달라진다. 당업계의 전문의, 임상의 또는 수의사는 상태를 예방하거나 호전시키거나 그의 진행을 정지시키는데 필요한 약물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 독성 없이 효능을 나타나도록 하는 범위 내에서 약물의 농도를 달성하는데 있어 최적인 정확한 양은, 표적 부위에 대한 약물의 이용가능성의 동역학에 기반한 요법을 요구한다. 이는 약물의 분포, 평형 및 제거에 대한 고려를 포함한다. 온혈 동물, 예를 들어 대략 70 kg 체중의 인간에게 투여되는 조합 파트너 또는 그의 제약상 허용되는 염 각각의 용량은 1명당 1일당 바람직하게는 대략 3 mg 내지 대략 5 g, 보다 바람직하게는 대략 10 mg 내지 대략 1.5 g이고, 이는 예를 들어 매일 1회 또는 2회의 사용을 위해 예를 들어 바람직하게는 1회 내지 3회의 단일 용량으로 분할되며, 이는 예를 들어 동일한 크기의 것일 수 있다. 통상적으로, 소아는 성인 용량의 절반이 제공된다.

[0412] 본 발명의 제약 조합 제품은 예를 들어 약 50-70 kg의 대상체에 대해 약 1-1000 mg의 활성 성분(들), 또는 약 1-500 mg 또는 약 1-250 mg 또는 약 1-150 mg 또는 약 0.5-100 mg, 또는 약 1-50 mg의 활성 성분 중 임의의 하나 또는 특히 활성 성분의 합; 또는 (특히 EGFR 억제제에 대해) 각각 50 내지 900, 60 내지 850, 75 내지 800 또는 100 내지 600 mg의 활성 성분 중 임의의 하나 또는 특히 활성 성분의 합의 단위 투여량일 수 있다. 화합물, 제약 조성물 또는 그의 조합물의 치료 유효 투여량은 대상체의 종, 체중, 연령 및 개별 상태, 치료할 장애 또는 질환, 또는 그의 중증도에 따라 달라진다. 통상의 기술을 가진 의사, 임상의 또는 (동물 사용에서) 수의사는 장애 또는 질환의 진행을 예방, 치료 또는 억제하는데 필요한 각 활성 성분의 유효량을 용이하게 결정할 수 있다.

[0413] 본 발명의 구체적 실시양태는 또한 여기에 참고로 포함되는 특허청구범위, 뿐만 아니라 실시예에 제공된다.

[0414] <도면의 설명>

[0415] 도 1: HCC827 GR 폐암 세포에서 단일 작용제 게피티닙에 대한 저항성을 극복하는 MET 억제제 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 및 EGFR 억제제 게피티닙의 조합물의 시험관내 효과의 그래프 표현; 둥근 반점: 게피티닙; 정사각형: 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드; 삼각형: 게피티닙 및 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 조합물.

[0416] 도 2: HCC827 세포에게 게피티닙에 대한 저항성을 주는 외인성 HGF (간세포 성장 인자)의 시험관내 효과의 그래프 표현.

[0417] 도 3: 실시예에서 제공된 마우스 (생체내)에서의 MET 억제제 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 및 EGFR 억제제 게피티닙의 제1 조합 실험의 그래프 표현. HCC827GR5 피하 이종이식편을 보유하는 암컷 무흉선 마우스를 나타낸 용량 및 스케줄에서 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드, 게피티닙, 두 작용제의 조합물 또는 비히클 대조군으로

처리하였다. 처치를 종양 세포 이식 11일 후에 시작하였고, 연속 13일 동안 지속하였다. 비히클 대조군에 대해 처치군을 비교하기 위한 일원 ANOVA, 사후 던넛 (\*p<0.05 vs. 비히클 대조군), 및 일원 ANOVA, 사후 터키 포트 쌍별 비교 (연결 군 사이의 \*p<0.05)로 Δ 종양 부피 및 Δ 체중에 대한 통계를 수행하였다. 좌측: 시간에 걸친 종양 부피. 우측 그래프: 시간에 걸친 체중.

[0418] 도 4: 실시예에서 제공된 마우스 (생체내)에서의 MET 억제제 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 및 EGFR 억제제 게피티닙의 제2 조합 실험의 그래프 표현. HCC827GR5 피하 이종이식편을 보유하는 암컷 무흉선 마우스를 나타낸 용량 및 스케줄에서 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드, 게피티닙, 두 작용제의 조합물 또는 비히클 대조군으로 처리하였다. 처치를 종양 세포 이식 11일 후에 시작하였고, 연속 13일 동안 지속하였다. 비히클에 대한 군을 비교하기 위한 일원 ANOVA, 사후 던넛 (\*p<0.05 vs. 비히클 대조군), 및 일원 ANOVA, 사후 터키 포트 쌍별 비교 (연결 군 사이의 \*p<0.05)로 Δ 종양 부피 및 Δ 체중에 대한 통계를 수행하였다.

[0419] 도 5: 실시예에서 보다 상세히 기재된 마우스 (생체내)에서 처치 중단 후 시간에 걸친 종양 부피의 변화의 그래프 표현. HCC827GR5 피하 이종이식편을 보유하는 암컷 무흉선 마우스를 나타낸 용량 및 스케줄에서 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드, 게피티닙, 두 작용제의 조합물 또는 비히클 대조군으로 처리하였다. 처치를 종양 세포 이식 11일 후에 시작하였고, 연속 13일 동안 지속하였다. 제2 효능 실험의 종결시 (세포 주사 후 24일), 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드로 처리된 군 및 조합물 군을 각각 4마리 동물의 2개의 군으로 분할하였다. 4마리 동물을 임의의 처치 없이 관찰 하에 유지시키면서 (좌측 패널), 2개의 다른 군의 4마리 동물 각각을 이전과 같은 매일 처치 하에 유지시켰다 (우측 패널). 종양 부피 및 체중을 단지 1주 1회 기록하였다. 수평 라인은 100 및 500 mm<sup>3</sup> 종양 부피에 놓여 있다.

[0420] 실시예:

[0421] 하기 실시예는 본 발명을 예시하며 구체적인 실시양태를 제공하나, 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

[0422] 회사 및 세포 기탁 기관의 약어

[0423] ATCC = 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(American Type Culture Collection), 미국 버지니아주 마나사스

[0424] 아미메드(Amimed) = 바이오콘셉트(BioConcept)의 상표명, 스위스 알슈빌

[0425] 어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems) = 어플라이드 바이오시스템즈, 미국 캘리포니아주 포스터 시티

[0426] 깁코(Gibco) = 라이프 테크놀로지스 코퍼레이션(Life Technologies Corporation)의 소유, 미국 뉴욕주 그랜드 아일랜드

[0427] 페프로 테크(Pepro Tech) = 페프로테크(PeproTech), 미국 뉴저지주 록키 힐

[0428] 퀴아젠(Quiagen) = 퀴아젠 아게(Quiagen AG), 독일 힐덴

[0429] TPP = 테크노 플라스틱 프로덕츠 아게(Techno Plastic Products AG), 스위스 트라자딩겐

[0430] 다른 약어:

[0431] DMSO = 디메틸 술폭시드

[0432] 실시예 1: 시험관내 폐암 모델에서의 MET 억제제 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 및 EGFR 억제제 게피티닙의 조합물

[0433] 조합 처치의 근거를 확인하기 위해, 표제 화합물의 조합물을 폐암 세포주 HCC827 및 그의 게피티닙-저항성 유도체, HCC827 GR에서 시험하였다. MET 억제제 및 EGFR 억제제의 조합물이 하기와 같이 보다 효과적인 것으로 제시될 수 있었다:

[0434] 방법:

[0435] HCC827 GR (게피티닙 저항성)을 파시 에이. 잔 박사 (다나-파버 암 연구소(Dana-Farber Cancer Institute), 미국 매사추세츠주 보스턴)로부터 입수하였으며, 또한 문헌 [J.A. Engelman et al., Science 316, 1039 ff (2007)]을 참조한다. 세포주 동일성을 SNP 유전자형 결정에 의해 확인하였다. 모 HCC827 세포는 ATCC (ATCC 번호 CRL-2868)로부터 상업적으로 입수가가능하였다. 모든 두 NSCLC 세포주는 10% 열 불활성화 FCS, (아미메드,

카탈로그 번호 2-01F16-I), 2 mM L-글루타민 (아미메드, 카탈로그 번호 5-10K00-H), 1 mM 피루브산나트륨 (아미메드, 카탈로그 번호 5-60F00-H) 및 10 mM HEPES (김코, 카탈로그 번호 15630)로 보충된 RPMI 1640 배지 (아미메드, 카탈로그 번호 1-41F01-I)에서 성장시켰다. 세포를 5% CO<sub>2</sub>를 갖는 습한 분위기에서 37°C에서 인큐베이션하였다. DNA를 DNeasy 혈액 및 조직 키트 (키아젠, 인크(QIAGEN, Inc))로 추출하였다.

[0436] MET 억제제 및 게피티닙 10 mM 원액을 DMSO 중에서 제조하고, -20°C에서 보관하였다.

[0437] 증식 검정

[0438] 세포를 96-웰 플레이트 (TPP, 편평 바닥, 조직 배양-처리됨, 제품 # 92096) 중에 웰당 3000개로 시딩하였다. 24시간 후, 각각의 화합물의 10-포인트 희석 시리즈를 DMSO 중에서 제조하였다. 게피티닙에 대해: 3-배 단계, 10 mM 내지 0.5 μM 범위; 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드에 대해: 3-배 단계, 1 μM 내지 0.05 μM 범위. 이어서, 화합물을 성장 배지 중에서 2 단계로 1000-배 희석하고, 세포에 3중으로 첨가하여 웰당 100 μL의 최종 부피 및 게피티닙에 대해 10 μM 및 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드에 대해 1 μM의 최대 최종 화합물 농도를 생성하였다. DMSO-단독 대조군이 포함되었다. 조합 처치를 위해, 게피티닙 및 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 희석 시리즈를 세포에 동시에 첨가하였으며, 즉 화합물을 10:1의 일정한 비로 혼합하였다. 재조합 인간 HGF (페프로테크, 카탈로그 번호 100-39)를 개별 실험에서 나타낸 바와 같이 일정한 농도에서 화합물과 함께 첨가하였다. 세포를 72 내지 96시간 동안 인큐베이션한 다음, 생존 세포의 양을 레자주린 나트륨 염 염료 감소 판독 (알라마르블루(AlamarBlue)® 검정으로 상업적으로 공지됨, 인비트로젠(Invitrogen), 라이프 테크놀로지스 코퍼레이션, 미국 뉴욕주 그랜드 아일랜드)을 사용하여 평가하였다. 값을 정규화하고, 100%로 설정된 DMSO 대조군으로 "대조군의 %" 또는 "배수 시딩 세포"로서 플로팅하였다. 이 경우에, 정규화를 위한 "시딩된 세포" 값을 결정하기 위해 시딩한지 24시간 후에 처리되지 않은 세포를 갖는 개별 웰의 레자주린 판독을 수득하였다. 데이터의 플로팅 및 곡선-피팅을 윈도우용 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 버전 5.00 (그래프패드 소프트웨어, 인크.(GraphPad Software, Inc.), 미국 캘리포니아주 라졸라)을 사용하여 수행하였다.

[0439] 결과:

[0440] 도 1은 실험 결과를 나타낸다. HCC827 세포는, 예상된 바와 같이, 3 내지 4 nM의 IC<sub>50</sub>으로 게피티닙에 대해 고도로 민감성이었다. 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드는 HCC827 세포의 증식에 대한 어떠한 실질적인 효과 또는 게피티닙/2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 조합물의 효과에 대한 어떠한 기여도 나타내지 않았다. 명백히 대조적으로, HCC827 GR 세포는 게피티닙 단독에 완전히 저항성이었으며, 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 단독요법의 효과는 보통이었다. 그러나, 두 작용제의 조합물은 약 4 nM 게피티닙 및 0.4 nM 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드의 IC<sub>50</sub>으로 10:1 혼합물 중에서 게피티닙 억제된 모 (GR 아님) 세포만큼 효율적으로 증식을 억제하였다.

[0441] 실시예 2: MET 활성화의 대안적 방법으로서의 외인성 HGF는 게피티닙에 대한 HCC827 세포의 저항성을 야기함

[0442] 실험부:

[0443] HCC827 세포를 50 ng/ml 재조합 HGF (페프로테크, 카탈로그 번호 100-39)의 존재 또는 부재 하에 게피티닙의 희석 시리즈로 처리하였다. 세포 생존율을 알라마르블루 검정을 사용하여 96시간 후에 측정하였다. 세포의 초기 양을 화합물 첨가의 시간 (파선)에서 정상화하였으며, y 축 상의 세포 성장은 이러한 값의 배수로 표현되었다.

[0444] 결과:

[0445] 재조합 간세포 성장 인자 (HGF)의 고정 조합물의 존재 또는 부재 하에 게피티닙의 연속 희석에 노출된 HCC827 세포의 성장을 검사하였다. 도 2에 나타난 바와 같이, 게피티닙-민감성 폐암 세포주 HCC827에 대해, HGF-매개 MET 활성화는 게피티닙에 의해 야기된 성장 억제를 부분적으로 복귀시킬 수 있었으며, 이는 MET 활성화가 폐암 모델에서 EGFR 활성화의 손실에 대해 보상할 수 있다는 개념을 확인하였다. 이어서, MET 억제제 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드의 첨가는 HGF에 의해 야기되는 세포 성장의 "구출"을 복귀시키는 것으로 예상될 것이다.

- [0446] qPCT를 사용하는 정량적 유전자 카피수 분석에 의해 (나타내지 않음), HCC827 GR 및 HCC827 세포에서 평균 MET 카피수가 각각  $7.50 \pm 0.18$  및  $1.92 \pm 0.36$ 이었음을 확인하였으며, 따라서 이는 EGFR 억제제 게피티닙에 대한 HCC827 GR의 획득 저항성이 MET 증폭을 기초로 한다는 개념을 확인하였다.
- [0447] 실시예 3: 생체내 폐암 모델에서의 MET 억제제 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 및 EGFR 억제제 게피티닙의 조합물
- [0448] 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드를 HCC827 GR5 피하 이종 이식편에 대해 단독으로 또는 게피티닙과 조합하여 시험하였다. 이 종양 모델은 활성화 EGFR 돌연변이 뿐만 아니라 MET 유전자의 증폭을 수반하였다.
- [0449] 실험은 바젤주 수의 사무국(Basel Cantonal Veterinary Office)에 의한 승인 하에 수행하였다.
- [0450] 실험을 하를란 빈켈만(Harlan Winkelmann) (독일)으로부터 입수된 암컷 Hsd: 무홍선 누드-nu CPB 마우스에서 수행하였다. 동물은 처치 시작시 대략 11 주령이었으며, 마크롤론 유형 III 케이지 (케이지당 최대 5마리 동물) 내에서 최적화된 위생 조건 (OHC) 하에 음식물 및 물에 대한 자유로운 접근으로 거주시켰다.
- [0451] HCC827GR5 (또한 문헌 [J.A. Engelman et al., Science 316, 1039 ff (2007); gefitinib resistant lung tumor cells] 참조)를 파시 잔 박사 (다나-파버 암 연구소, 미국 매사추세츠주 보스턴)로부터 입수하였다. 세포주 동일성을 SNP 유전자형 결정에 의해 확인하였다. 세포를 10% 열 불활성화 FCS, (아미메드 # 2-01F16-I), 2 mM L-글루타민 (아미메드 # 5-10K00-H), 1 mM 피루브산나트륨 (아미메드 # 5-60F00-H) 및 10 mM HEPES (겍코 # 15630)로 보충된 RPMI 1640 배지 (아미메드 #1-41F01-I)에서 성장시켰다. 0.1  $\mu$ M 게피티닙 농도를 세포 배양 배지 내에서 항상 유지함으로써 선택적인 압력을 세포 상에서 유지하였다. 세포를 5% CO<sub>2</sub>를 갖는 습한 분위 기에서 37°C에서 인큐베이션하였다.
- [0452] 50% 매트릭셀 (v/v) (엔겔브레트-홀름-스웜(Engelbreth-Holm-Swarm) (EHS) 마우스 육종 세포에 의해 분비된 젤라틴성 단백질 혼합, BD 바이오사이언시스(BD Biosciences), 미국 뉴저지주 프랭클린 레이크스)을 함유하는 115  $\mu$ l HBSS (헝크 완충 염 용액) 중의  $5 \times 10^6$ 개의 세포를 마우스의 우측 측복부에, 포렌(Forene)® (이소플루란; 애보트(Abott), 스위스) 마취 하에 13 게이지 투관침 바늘을 사용하여 피하 주사함으로써 HCC827GR5 종양을 확립하였다. 효능 실험에서, 종양 이식 11일 후, 종양이 150mm<sup>3</sup>의 평균 크기에 도달한 경우에 처치를 시작하였다. PK/PD 실험에서, 종양 이식 15일 후, 평균 종양 크기가 450mm<sup>3</sup>인 경우에 처치를 시작하였다.
- [0453] 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드를 물 중 0.25% 메틸셀룰로스 및 0.05% 트윈(Tween) 80 중에서 수조 소니케이터 (33kHz, 1시간)를 사용하여 제제화하였다. 적용 부피는 단일 작용제 및 비히클 대조군에 대해 10ml/kg 또는 시험 화합물이 조합물로 제공되는 경우에 5ml/kg이었다. 모든 나타낸 용량은 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 (디히드로클로라이드 염)의 유리 염기 당량을 지칭한다. 게피티닙을 N-메틸-2-피롤리돈:PEG300:솔루톨(Solutol) HS15:물 (10:30:20:40 v/v) 중에서 제제화하였다.
- [0454] (상표명: 트윈 80 = 폴리소르베이트(Polysorbat) 80 (ICI 아메리카스, 인크.(ICI Americas, Inc.), 미국); 솔루톨 HS15= 마크로골(Macrogol) 15 히드록시스테아레이트 (바스프(BASF), 독일 루드빅샤펜)).
- [0455] 종양 부피는 캘리퍼스를 사용하여 측정하고, 식: 길이 x 직경<sup>2</sup> x  $\pi/6$ 에 따라 결정하였다. 처치 과정에 걸쳐 종양 부피의 변화를 나타내는 것 이외에도, 항종양 활성을 T/C% ((처치된 동물의 평균 종양 부피 변화/대조군 동물의 평균 종양 부피 변화) x 100)로서 나타내었다. 퇴행 (%)는 식: ((처치 종결시의 평균 종양 부피 - 처치 시작시의 평균 종양 부피)/처치 시작시의 평균 종양 부피) x 100에 따라 계산하였다. 체중 및 종양 부피를 1주 2회 기록하였다.
- [0456] 통계: 적용가능한 경우에, 데이터를 평균  $\pm$  SEM으로 나타내었다. 모든 시험에 대해, 유의성 수준은  $p < 0.05$ 로 설정하였다. 종양 부피에 대해, 처치군과 비히클 대조군과의 비교는 일원 ANOVA에 이어서 던넛 검정을 사용하여 수행하였다. 쌍별 비교는 일원 ANOVA에 이어서 터키 검정을 사용하여 수행하였다. 처치 기간의 시작과 종료 사이에 군 내에서의 체중 변화의 유의성 수준은 대응표본 t-검정을 사용하여 결정하였다. 처치군과 비히클 대조군 사이의 델타 체중의 비교는 일원 ANOVA에 이어서 사후 던넛 검정에 의해 수행하였다. 계산은 윈도우용 그래프패드 프리즘 4 (그래프패드 소프트웨어 인크.)를 사용하여 수행하였다. 추가로, 약물 상호작용의 근사치는 클라크 (문헌 [Clarke R., Breast Cancer Research and Treatment 46, 255-278 (1997)])에 의해 기재된 방

법을 사용하여 만들었다. 이를 델타 종양 부피에 적용하였고, 제한된 데이터로부터 상호작용을 추정할 수 있다. 간단히 말하면, 조합 데이터를 제한된 데이터로부터 상호작용을 추정할 수 있는 클라크에 의해 제시된 방법을 사용하여 평가하였다. 화합물 A, B 또는 조합물 AB (대조군 C와 함께)에 대해, 길항작용은 계산  $AB/C > A/C \times B/C$ 인 경우에 예상되며, 상가 효과:  $AB/C = A/C \times B/C$ , 상승작용적 상호작용은  $AB/C < A/C \times B/C$ 인 경우에 발생하는 것으로 예상된다.

[0457] 한 실험에서, 도 3을 참조하며, 암컷 무흉선 누드 마우스를 3mg/kg 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 단독으로 또는 25mg/kg 게피티닙과 조합하여 1일 1회 경구로 처치하였다. 비히클 대조군은 물 중 0.25% 메틸셀룰로스 및 0.05% 트윈 80의 매일 경구 투여를 받은 동물로 구성되었다. 모든 투여 부피는 조합 화학요법 군에서 제외하고 10ml/kg이었으며, 여기서 각각의 단일 작용제를 5ml/kg으로 투여하였다. 단일 작용제로서 투여되는 경우에, 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 및 게피티닙은 둘 다 각각 22.9% 퇴행 및 32.5%의 T/C로 통계적으로 유의한 항종양 효과를 생성하였다 ( $p < 0.05$ , ANOVA). 조합물로 제공되는 경우에, 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 및 게피티닙은 87.3%의 통계적으로 유의한 퇴행을 생성하였다 ( $p < 0.05$ , ANOVA). 사후 터키 분석은 또한 단일 작용제로서 투여된 게피티닙에 의해 생성된 항종양 효과가 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 단독 및 조합물 둘 다와 통계적으로 상이한 것을 나타내었다 ( $p < 0.05$ , ANOVA). 추가로, 단일 작용제로서 투여된 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드는 조합물과 비교하는 경우에 유의한 효과를 생성하지 않았다 ( $p > 0.05$ , ANOVA, 사후 터키). 모든 처치군에서의 체중 변화는 비히클 대조군과 유의하게 상이하지 않으며 ( $p > 0.05$ , 일원 ANOVA, 사후 던넛), 처치 기간 동안의 체중 증가는 단지 비히클 대조군에서 유의하였다 ( $p < 0.05$ , 대응표본 t-검정). 더욱이, 클라크 (상기 인용문헌)에 의해 기재된 방법의 가능한 화합물 상호작용의 분석은 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 (3mg/kg) 및 게피티닙 (25mg/kg)의 조합물로의 상승작용적 항종양 효과를 나타내었으며, 하기 표 1을 참조한다:

[0458] <표 1> 클라크의 방법에 의한 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 ("MET 억제제") 및 게피티닙 ("EGFR 억제제")의 조합물의 항종양 효과의 평가

	C	A (MET 억제제)	B (EGFR 억제제)	AB (조합물)	A/C	B/C	A/C x B/C	AB/C	차이	결과
델타 종양 부피	532	-60.2	173.1	-228.4	-0.113	0.325	-0.037	-0.429	-0.39	상승 작용

[0459]

[0460] 조합 데이터를 제한된 데이터로부터 상호작용을 추정할 수 있는 클라크에 의해 제시된 방법을 사용하여 평가하였다. 화합물 A, B 또는 조합물 AB (대조군 C와 함께)에 대해, 길항작용은 계산  $AB/C > A/C \times B/C$ 인 경우에 예상되며, 상가 효과:  $AB/C = A/C \times B/C$ , 상승작용적 상호작용은  $AB/C < A/C \times B/C$ 인 경우에 발생하는 것으로 예상된다.

[0461] 추가의 실험에서, 도 4를 참조하며, 암컷 무흉선 누드 마우스를 3mg/kg 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 단독으로 또는 25mg/kg 게피티닙과 조합하여 1일 1회 경구로 처치하였다. 비히클 대조군은 물 중 0.25% 메틸셀룰로스 및 0.05% 트윈 80의 매일 경구 투여를 받은 동물로 구성되었다. 모든 투여 부피는 조합 화학요법 군에서 제외하고 10ml/kg이었으며, 여기서 각각의 단일 작용제를 5ml/kg으로 투여하였다. 단일 작용제로서 투여되는 경우에, 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 및 게피티닙은 둘 다 각각 21.4% 퇴행 및 49.4%의 T/C로 통계적으로 유의한 항종양 효과를 생성하였다 ( $p < 0.05$ , ANOVA). 조합물로 제공되는 경우에, 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 및 게피티닙은 86.4%의 통계적으로 유의한 퇴행을 생성하였다 ( $p < 0.05$ , ANOVA). 사후 터키 분석은 단일 작용제로서 투여된 게피티닙에 의해 생성된 항종양 효과가 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 단독 및 조합물 둘 다와 통계적으로 상이한 것을 나타내었다 ( $p < 0.05$ , ANOVA). 추가로, 단일 작용제로서 투여된 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드는 조합물과 비교하는 경우에 유의한 효과를 생성하지 않았다 ( $p > 0.05$ , ANOVA, 사후 터키). 모든 처치군에서의 체중 변화는 비히클 대조군과 유의하게 상이하지 않았다 ( $p > 0.05$ , 일원 ANOVA, 사후 던넛). 체중 증가는 조합물 군을 제외한 모든 군에서 통계적으로 유의

하였다 (p<0.05, 대응표본 t-검정). 도 4를 참조한다.

[0462] 이전 연구에서와 같이, 클라크 (문헌 [Clarke 1997])에 의해 기재된 방법으로의 가능한 화합물 상호작용의 분석은 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 (3mg/kg) 및 게피티닙 (25mg/kg)의 조합물로의 상승작용적 항종양 효과를 나타내었으며, 하기 표 2를 참조한다:

[0463] <표 2> 클라크의 방법에 의한 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 ("MET 억제제") 및 게피티닙 ("EGFR 억제제")의 조합물의 항종양 효과의 평가

	C	A (MET 억제제)	B (EGFR 억제제)	AB (조합물)	A/C	B/C	A/C x B/C	AB/C	차이	결과
종양 부피	527.9	-55.7	261	-219.2	-0.106	0.494	-0.052	-0.415	-0.36	상승 작용

[0464] (표 1 아래의 설명 참조)

[0465] 추가의 실험에서, HCC827GR5 피하 이종이식편을 보유하는 암컷 무흉선 마우스를 도 3에 나타낸 용량 및 스케줄에서 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드, 게피티닙, 두 작용제의 조합물 또는 비히클 대조군으로 처치하였다. 처치를 종양 세포 이식 11일 후에 시작하였고, 연속 13일 동안 지속하였다. 제2 효능 실험의 종결시 (세포 주사 후 24일), 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드로 처치된 군 및 조합물 군을 각각 4마리 동물의 2개의 군으로 분할하였다. 4마리 동물을 임의의 처치 없이 관찰 하에 유지시키면서 (좌측 패널), 2개의 다른 군의 4마리 동물 각각을 이전과 같은 매일 처치 하에 유지시켰다 (우측 패널). 종양 부피 및 체중을 단지 1주 1회 기록하였다. 수평 라인은 각각 100 및 500 mm<sup>3</sup> 종양 부피에 놓여 있다. 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 단독으로 사전에 처치된 동물에서의 종양이 516 +/- 112 mm<sup>3</sup>의 평균 +/- SEM 부피로 지속적으로 성장한 반면에, 조합물 군에서의 동물의 종양은 90 +/- 27 mm<sup>3</sup>에 도달하였으며, 도 5, 좌측 그래프를 참조한다. 대조적으로, 처치를 연장한 군에서의 동물은 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드-처치된 동물에 대해 단지 평균 400 +/- 80 mm<sup>3</sup>으로 증가하였다. 조합 요법을 받은 동물에서의 종양은 지속적으로 33 +/- 1.3 내지 26.3 +/- 2.8 mm<sup>3</sup>의 평균 부피 (초기 부피로부터 89.2% 퇴행의 평균을 나타냄)로부터 퇴행하였다.

[0467] 논의: 3 mg/kg의 용량의 MET 억제제 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드는 약간 통계적으로 유의한 종양 퇴행을 나타내었다. 이러한 퇴행은 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드가 게피티닙과 조합된 경우에 유의하게 증가하였다. 단일 작용제로서, 25 mg/kg의 용량으로 투여된 게피티닙은 지속적으로 통계적으로 유의한 항종양 효과를 일으켰으나, 퇴행은 전혀 없었다. 약역학적 분석은 MET 신호전달 경로가 MET 억제제의 투여 후 8시간 이상 동안 하향 조절되며 이러한 하향 조절이 EGFR 억제제 게피티닙의 동시 투여에 의해 강화되는 것을 나타내며, 이는 조합물 군에서 80% 초과와 강한 종양 퇴행을 설명한다. 반복된 투여 후의 약물 농도의 분석 (나타내지 않음)은 게피티닙의 수준이 이것이 조합물로 투여되는 경우에 2- 내지 4-배 증가되는 것을 나타내었다. 따라서, 종양 조직에서의 게피티닙에 대한 증가된 노출이 조합물 군에서 관찰된 개선된 항종양 효과에 기여하는 것이 가능하였다.

[0468] 실시예 4: 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드는 높은 효력 (시험관내 키나제 검정에서의 IC50 = 0.13 ± 0.05 nM) 및 선택성 (56종의 다른 인간 키나제의 패널에 비해 > 10,000-배 선택성)을 보유하는 c-MET 키나제에 대한 ATP-경쟁적 및 가역적 소분자 억제제이다. 강력한 활성 (IC50 값: 0.2 - 2 nM)은 또한 c-MET-매개 신호 전달, 뿐만 아니라 c-MET-의존성 세포 증식, 생존 및 이동을 측정하는 세포-기체 생화학적 및 기능적 검정에서 입증되었다. c-MET-구동 또는 HGF/c-MET-구동 이종이식편 마우스 종양 모델에서, 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드의 경구 투여는 c-MET 인산화 및 종양 성장 둘 다를 차단함에 있어 유의한 생체내 활성을 입증하였다. 추가로, EGFR 억제제 게피티닙과의 조합물은 게피티닙-민감성 EGFR 돌연변이 및 c-MET 증폭을 수반하는 게피티닙-저항성

폐암 모델의 성장을 억제함에 있어 시험관내 및 생체내에서 효과적이었다. 다양한 계통으로부터 유래하는 암 세포주의 큰 패널의 유전자 카피수 변이 및 mRNA 발현 프로파일링은 c-MET 증폭이 여러 암 유형에 존재하지만, 폐, 위, 유방 및 난소의 암에서 상대적으로 보다 빈번한 것으로 제안하였다. HGF 발현은 또한 계통 연합을 나타내고, 혈액, 뇌, 연부 조직, 폐 및 간의 암에서 보다 빈번하게 검출되었다. 표적화된 작용제의 큰 패널을 갖는 이들 암 세포주의 약리유전학적 프로파일링은 c-MET 증폭 또는 동시 HGF 및 c-MET 발현이 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드를 포함하는 c-MET 억제제에 대한 반응을 고도로 예측가능한 것으로 나타내었다. 게다가, 표적에 의해 분류된 화합물의 484개 부류 중에, c-MET 억제제는 c-MET 증폭 또는 동시 HGF 및 c-MET 발현을 갖는 세포주의 성장을 억제함에 있어 가장 활성인 화합물의 부류이다. 중요하게는, 동시 HGF 및 c-MET 발현을 갖는 세포주는 또한 HGF 발현이 결핍된 유사한 c-MET 수준을 갖는 세포주와 비교하여 EGFR 억제제에 대해 비교적 저항성이 있었다.

- [0469] 실시예 5: 비소세포 폐 암종 (NSCLC)을 위한 임상 시험
- [0470] EGFRi 처치 후에 진행된 EGFR 돌연변이된, c-MET-증폭된 NSCLC를 갖는 환자에서 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 및 게피티닙의 안전성 및 효능 연구를 수행하였다. 시험은 EGFR 억제제 처치 후에 진행된 EGFR 돌연변이된 c-MET-증폭된 비소세포 폐암을 갖는 성인 환자에서 게피티닙과 조합하여 경구 투여된 2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드의 IB/II상, 개방 표지, 다기관 연구이다.
- [0471] 포함 기준:
- [0472] -기록된 EGFR 돌연변이 -기록된 c-MET 증폭 -EGFR 억제제에 대한 이전 임상적 이익 및 이어서 후속 진행
- [0473] -EGFR 억제제에 대한 진행 이후 다른 처치를 시작하지 않음
- [0474] -≥ 18세 -≥ 3개월의 기대 수명
- [0475] -ECOG 수행 상태 ≤ 2
- [0476] -성별: 둘 다; 최소 나이 16세
- [0477] 배제 기준:
- [0478] -정제를 매일 1회 또는 2회 삼킬 수 없음
- [0479] -c-MET 억제제를 사용한 이전 처치
- [0480] -등급 1 초과와 이전 항암 요법으로부터의 임의의 미분해 독성 -낭성 섬유증의 병력
- [0481] -급성 또는 만성 췌장염의 병력
- [0482] -MRI 또는 CT 스캔을 겪을 수 없음
- [0483] -HIV의 공지된 병력
- [0484] -골수 또는 고형 기관 이식을 겪음
- [0485] -증가된 출혈 가능성을 갖는 임상적으로 유의한 상처 또는 폐 종양 병변
- [0486] -임신 또는 수유 다른 프로토콜-정의된 포함/배제 기준이 적용될 수 있음
- [0487] 하기 데이터를 수득하였다:
- [0488] 1차 결과 측정

결과 측정	시간프레임	설명	안전성 유형
1) Ib상: 용량 제한 독성의 빈도 및 특성	연구 처치의 제1 주기	주기 = 28일	있음

[0489]

[0490] 2차 결과 측정

결과 측정	시간프레임	설명	안전성 유형
전체 생존 (OS)	처치 일로부터 마지막 환자의 연구 처치가 종결될 때까지	OS는 처치 일로부터 임의의 원인으로부터의 사망 일까지의 시간으로서 정의됨.	없음
AE 및 SAE의 빈도, 지속시간 및 중증도, 신체 검사, 임상 실험실 파라미터, 활력 징후 및 ECG의 변화의 모니터링을 통한 안전성	연구 처치 후 30일	SAE 수집은 마지막 연구 관련 절차 30일 후에 종결됨.	있음
p-c-MET의 처치-전 및 처치-후 면역조직화학에 의한 c-MET 신호전달의 억제	주기 1의 제15일	주기 1 = 28일	없음
2-플루오로-N-메틸-4-[(7-퀴놀린-6-일-메틸)-이미다조[1,2-b]트리아진-2-일]벤즈아미드 및 게피티닙의 혈장 농도, 비제한적으로 AUC, Cmax, Tmax, 반감기, 축적 비를 비롯한 PK 파라미터.	주기 4의 제1일	주기 4 = 28일	없음
무진행 생존 (PFS)	처치 일로부터 질환 진행 일까지	PFS는 처치 일로부터 RECIST에 따른 첫번째 기록된 진행으로서 정의된 사건 또는 임의의 원인으로 인한 사망 일까지의 시간으로서 정의됨.	없음

[0491]

[0492] 실시예 6: EGFR 억제제 처치 후에 진행된 EGFR 돌연변이된 c-MET-증폭된 비소세포 폐암을 갖는 성인 환자에서 게피티닙과 조합하여 경구 투여된 화합물 A 또는 화합물 B의 IB/II상, 개방 표지, 다기관 연구

[0493]      프로토콜 개요:

프로토콜	
표제	EGFR 억제제 처치 후 진행된 EGFR 돌연변이된 및 c-MET 증폭된 NSCLC를 갖는 성인 환자에서 게피티닙과 조합하여 경구로 투여된 화합물 A 또는 화합물 B의 Ib/II 상, 개방-표지, 용량 증량 및 다기관 연구
간단한 표제	EGFR 억제제 처치 후 진행된 NSCLC를 갖는 환자에서 화합물 A 또는 화합물 B + 게피티닙의 효능 및 안전성의 연구
후원자 및 임상 상	노파르티스 Ib/II상
조사 유형	약물
연구 유형	증계적
목적 및 근거	이 연구는 c-MET 억제제, 화합물 A 또는 화합물 B, 및 EGFR 억제제, 게피티닙의 조합물이 종양이 c-MET 및 EGFR 경로 둘 다에서 이상을 갖는 환자에게 의미있는 임상적 이익을 제공하는 지를 탐색하기 위해 고안됨.
1차 목적(들) 및	1) Ib상: c-MET 유전자 증폭을 갖는 NSCLC 환자에서 게피티닙과 조합한 화합물 A 또는 화합물 B의 MTD 또는 RP2D를 추정하기 위한 2) II상: c-MET 유전자 증폭을 갖는 NSCLC 환자에서 게피티닙과 조합한 화합물 A 또는 화합물 B의 전체 임상 활성을 추정하기 위한
2차 목적	1) 게피티닙과 조합한 화합물 A 또는 화합물 B의 안전성 및 내약성을 결정하기 위한 2) 게피티닙과 조합한 화합물 A 또는 화합물 B의 시간 의존성 임상 활성을 추정하기 위한 3) 게피티닙과 조합한 화합물 A 또는 화합물 B의 약역학 효과를 평가하기 위한 4) NSCLC 환자 집단에서 화합물 A 또는 화합물 B 및 게피티닙의 PK 프로파일을 특성화하고, 화합물 A 또는 화합물 B와 게피티닙 사이의 잠재적 약물 상호작용을 평가하기 위한
연구 설계	개방 표지, 단일 아암 및 Ib상 파트 및 II상 파트
집단	EGFR 억제제 처치 후 진행된 EGFR 돌연변이된 및 c-MET 증폭된 NSCLC를 갖는 대략 58명의 남성 또는 여성, 18세 이상의 환자

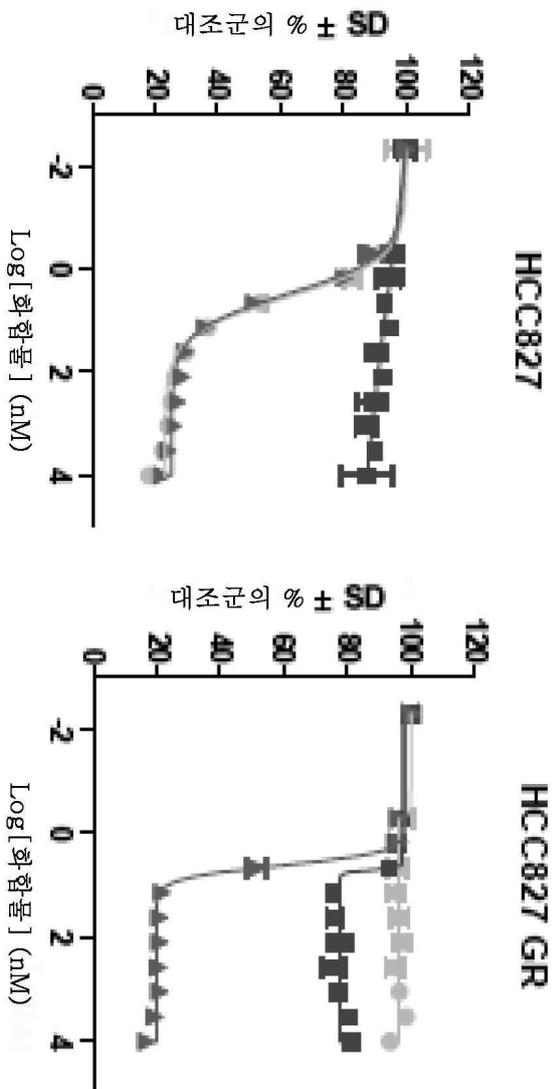
[0494]

포함 기준	<p>확인된 c-MET 경로 조절이상</p> <p>EGFR 억제제 치료에 대한 획득 저항성이 발달된 EGFR 돌연변이된 NSCLC 환자</p> <p>RECIST 버전 1.1의해 결정되는 바와 같이 측정가능한 질환</p> <p>ECOG 성능 상태 ≤2</p>
배제 기준	<p>c-MET 억제제 또는 HGF-표적화 요법을 사용한 사전 치료</p> <p>투여 4주 미만 전에 완결된 사전 방사선 요법 및, 존재하는 경우에, 임의의 급성 독성 &gt; 등급 1</p> <p>남성 섬유증의 병력</p> <p>급성 또는 만성 췌장염의 병력, 췌장의 수술, 또는 췌장염의 위험을 증가시킬 수 있는 임의의 위험 인자</p>
조사 및 참조 요법	<p>모든 환자는 주기 1 제1일에 시작하여 경구로 투여되는 화합물 A 또는 화합물 B 및 게피티닙으로 치료될 것임. 각각의 주기는 28일을 가질 것임. 모든 환자는 질환 진행, 허용되지 않는 독성, 동의의 철회, 또는 임의의 다른 이유로 인한 치료의 중단까지 연구 치료를 지속적으로 받을 것임.</p>
효능 평가	<p>RECIST v1.1에 따른 종양 반응 평가.</p>
안전성 평가	<p>화합물 A 또는 화합물 B 치료의 제1 주기 (증량 상) 동안의 DLT의 발생률, 빈도 및 카테고리</p> <p>AE, SAE의 빈도, 지속시간 및 중증도</p>
기타 평가	<p>혈액 샘플 바이오마커 평가에서의 화합물 A 또는 화합물 B 및 게피티닙 약동학 평가</p>
데이터 분석	<p>데이터는 인구통계 및 기준선 특성, 효능 측정, 안전성 측정, 및 모든 관련 PK 및 PD 측정에 대한 기술 통계학 (연속 데이터) 및/또는 분할표 (범주형 데이터)를 사용하여 요약될 것임.</p> <p>과용량 대조군을 사용한 베이스 로지스틱 회귀 모델은 초기 용량 코호트 후에 발생하는 용량 코호트에 사용될 용량 수준을 권장하는데 사용될 것임.</p>
키워드	<p>화합물 A 또는 화합물 B, 게피티닙, NSCLC, 획득 저항성 기준, c-MET 조절이상</p>

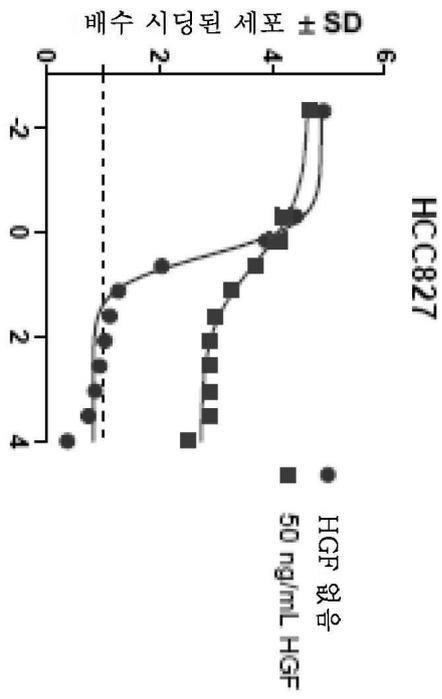
[0495]

도면

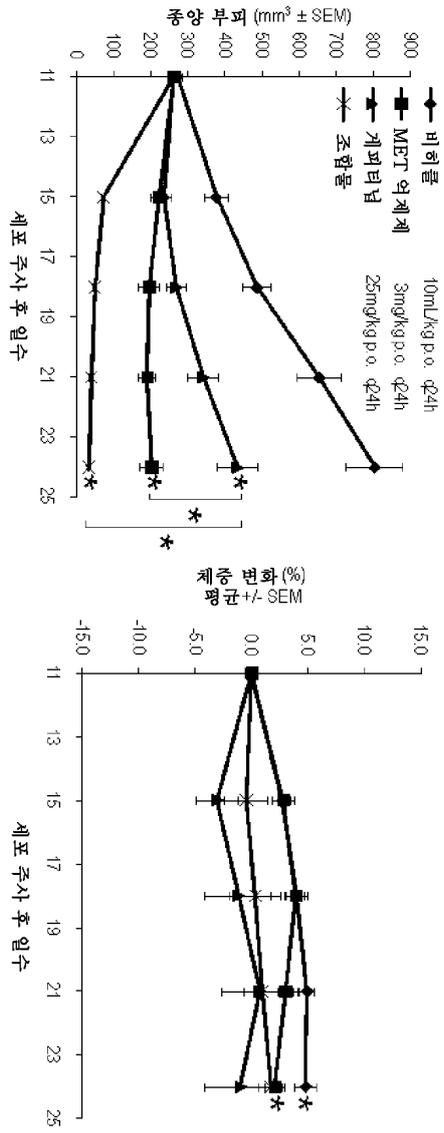
도면1



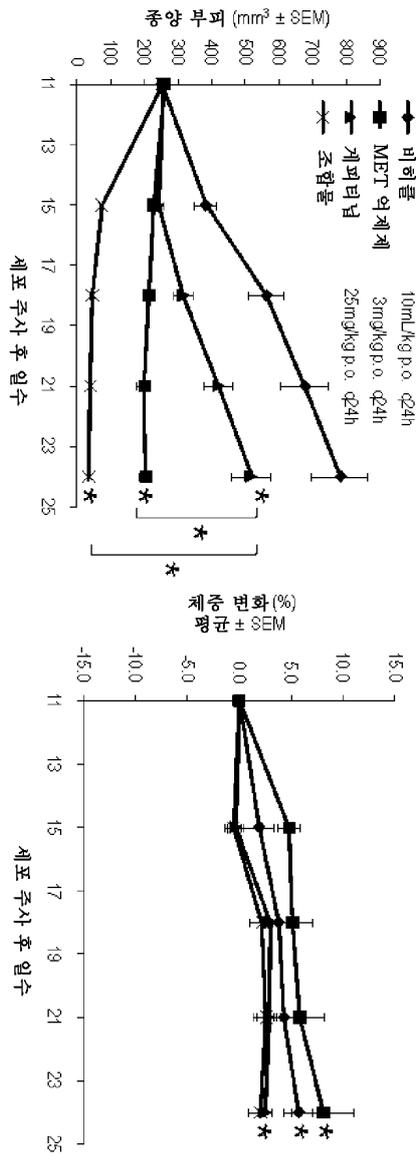
도면2



도면3



도면4



도면5

