



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0108270
 (43) 공개일자 2007년11월08일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>A61K 31/18</i>(2006.01) <i>A61K 31/343</i>(2006.01)
 <i>A61K 31/498</i>(2006.01) <i>A61K 31/517</i>(2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2007-7022300
 (22) 출원일자 2007년09월28일
 심사청구일자 없음
 번역문제출일자 2007년09월28일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/JP2006/304218
 국제출원일자 2006년02월28일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2006/090930
 국제공개일자 2006년08월31일</p> <p>(30) 우선권주장
 JP-P-2005-00054111 2005년02월28일 일본(JP)</p> | <p>(71) 출원인
 에자이 알앤드디 매니지먼트 가부시키키가이샤
 일본국 도쿄도 분쿄구 코이시가와 4쵸메 6반 10고</p> <p>(72) 발명자
 오와 다카시
 일본 이바라키켄 츠클바시 도코다이 5쵸메 1반치
 3 에자이가부시키키가이샤 츠클바켄큐쇼 나이
 오자와 요이치
 일본 이바라키켄 츠클바시 도코다이 5쵸메 1반치
 3 에자이가부시키키가이샤 츠클바켄큐쇼 나이
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 특허법인코리아나</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 83 항

(54) 술폰아미드 화합물의 신규 병용

(57) 요약

본 발명은, 술폰아미드 화합물과 EGF 저해 활성을 갖는 물질을 조합하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 의약 조성물 및 키트 그리고 암의 치료 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

센바 다로

일본 이바라키켄 츠쿠바시 도코다이 5쵸메 1반치 3
에자이가부시킴가이샤 츠쿠바켄큐쇼 나이

와카바야시 도시아키

일본 이바라키켄 츠쿠바시 도코다이 5쵸메 1반치 3
에자이가부시킴가이샤 츠쿠바켄큐쇼 나이

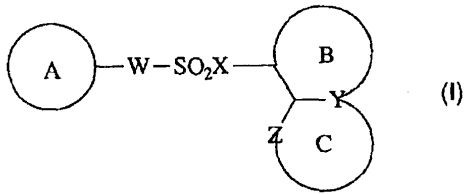
특허청구의 범위

청구항 1

술폰아미드 화합물과 EGF 저해 활성을 갖는 물질을 조합하여 이루어지는 의약 조성물로서,

상기 술폰아미드 화합물이,

일반식 (I)



[식 중,

A 고리는, 치환기를 가지고 있어도 되는 단고리식 또는 2 고리식 방향 고리를,

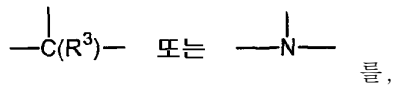
B 고리는, 치환기를 가지고 있어도 되는 6 원자 고리형 불포화 탄화수소 또는 헤테로 원자로서 질소 원자를 1 개 함유하는 불포화 6 원자 헤테로 고리를,

C 고리는, 치환기를 가지고 있어도 되는 질소 원자를 1 개 또는 2 개 함유하는 5 원자 헤테로 고리를,

W 는, 단결합 또는 -CH = CH- 를,

X 는, -N(R¹)- 또는 산소 원자를,

Y 는,

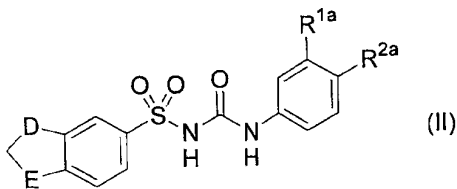


Z 는, -N(R²)- 를 의미하고,

여기서, R¹, R² 및 R³ 은, 각각 독립적으로 동일 또는 상이하며, 수소 원자 또는 저급 알킬기를 의미한다.]

로 나타나는 화합물,

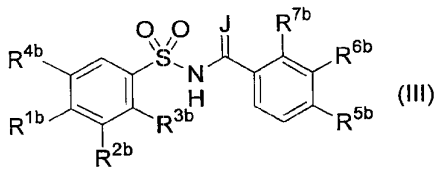
일반식 (II)



[식 중, E 는, -O-, -N(CH₃)-, -CH₂-, -CH₂CH₂- 또는 -CH₂O- 를, D 는, -CH₂- 또는 -O- 를, R^{1a} 는, 수소 원자 또는 할로젠 원자를, R^{2a} 는, 할로젠 원자 또는 트리플루오로메틸기를 각각 의미한다.]

로 나타나는 화합물,

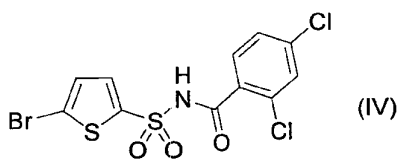
일반식 (III)



[식 중, J 는, -O- 또는 -NH- 를, R^{1b} 는, 수소 원자, 할로젠 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알킬티오기, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시카르보닐기, 니트로기, 아지드기, -O(SO₂)CH₃, -N(CH₃)₂, 수산기, 페닐기, 치환기를 갖는 페닐기, 피리디닐기, 티에닐기, 푸릴기, 퀴놀리닐기 또는 트리아졸기를, R^{2b} 는, 수소 원자, 할로젠 원자, 시아노기, -CF₃, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시카르보닐기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 페닐기 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 퀴놀리닐기를, R^{3b} 는, 수소 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시기를, R^{4b} 는, 수소 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기 (단, R^{3b} 및 R^{4b} 중 적어도 하나는, 수소 원자이다) 를, R^{5b} 는, 수소 원자, 할로젠 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기, -CF₃ 또는 니트로기를, R^{6b} 는, 수소 원자, 할로젠 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기 (단, R^{6b} 가 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기일 때, R^{5b} 는 수소 원자이고, R^{7b} 는 할로젠 원자이다) 를, R^{7b} 는, 할로젠 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기 또는 -CF₃ (단, R^{5b} 또는 R^{7b} 중 어느 일방이, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기이거나, 혹은 R^{7b} 가 할로젠 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기인 경우에는, R^{5b} 또는 R^{6b} 중 어느 일방이 수소 원자이다) 를 각각 의미한다.]

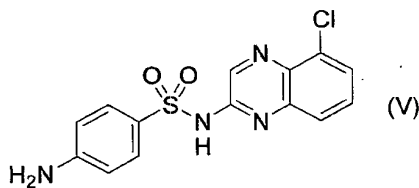
로 나타나는 화합물,

식 (IV)



로 나타나는 화합물 및

식 (V)



로 나타나는 화합물로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 화합물, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 상기 의약 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이,

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-술폰아미드벤젠술폰아미드,

N-(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)-3-시아노벤젠술폰아미드,

N-[[4-(4-클로로페닐)아미노]카르보닐]-2,3-디히드로-1H-인텐-5-술폰아미드,

N-[[3,4-디클로로페닐]아미노]카르보닐]-2,3-디히드로벤조푸란-5-술폰아미드,

N-(2,4-디클로로벤조일)-4-클로로페닐술폰아미드,

N-(2,4-디클로로벤조일)-5-브로모티오펜-2-술폰아미드 및 2-술폰아미드-5-클로로퀴녹살린으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 화합물, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 의약 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이, N-(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)-3-시아노벤젠술폰아미드, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 의약 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이, N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-술폰아미드벤젠술폰아미드, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 의약 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이, N-[[3,4-디클로로페닐]아미노]카르보닐]-2,3-디히드로벤조푸란-5-술폰아미드 및 N-(2,4-디클로로벤조일)-5-브로모티오펜-2-술폰아미드로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 화합물, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 의약 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이, N-(2,4-디클로로벤조일)-5-브로모티오펜-2-술폰아미드의 나트륨염인 의약 조성물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

EGF 저해 활성을 갖는 물질이 EGF 수용체 키나아제 저해 물질인 의약 조성물.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

EGF 수용체 키나아제 (receptor kinase) 저해 물질이

4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-7-메톡시-6-(3-(4-모르폴리노)프로폭시-퀴나졸린),

4-(3-에티닐페닐아미노)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-퀴나졸린,

N-[3-클로로-4-[(3-플루오로벤질)옥시]페닐]-6-[5-[[[2-(메틸술폰닐)에틸]아미노]메틸]푸란-2-일]퀴나졸린-4-아민,

N-[4-[N-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]퀴나졸린-6-일]아크릴아미드,
 (2E)-N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐]-4-(디메틸아미노)-2-부텐아미드,
 [6-[4-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐에틸)아민, 및
 (E)-N-[4-3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐]-4-(디메틸아미노)-2-부텐아
 미드로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 화합물, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용
 매화물인 의약 조성물.

청구항 9

제 7 항에 있어서,
 EGF 수용체 키나아제 저해 물질이 게피티닙인 의약 조성물.

청구항 10

제 7 항에 있어서,
 EGF 수용체 키나아제 저해 물질이 엘로티닙인 의약 조성물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,
 EGF 저해 활성을 갖는 물질이 항 EGFR 항체인 의약 조성물.

청구항 12

제 11 항에 있어서,
 항 EGFR 항체가 세특시마브, panitumumab, matuzumab, nimotuzumab, IMC-11F8 및 MDX-447 로 이루어지는 군에
 서 선택되는 적어도 하나의 항체인 의약 조성물.

청구항 13

제 11 항에 있어서,
 항 EGFR 항체가 세특시마브인 의약 조성물.

청구항 14

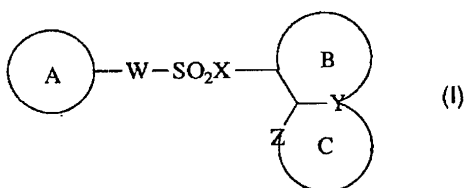
제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,
 의약 조성물이 암 치료용 의약 조성물인 의약 조성물.

청구항 15

(a) 술폰아미드 화합물과 EGF 저해 활성을 갖는 물질을 병용하는 것을 기재한, 포장 용기, 취급 설명서 및 첨부
 문서로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나와,

(b) 술폰아미드 화합물을 함유하는 의약 조성물을 포함하는 키트로서,
 상기 술폰아미드 화합물이,

일반식 (I)



[식 중,

A 고리는, 치환기를 가지고 있어도 되는 단고리식 또는 2 고리식 방향 고리를,

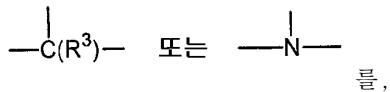
B 고리는, 치환기를 가지고 있어도 되는 6 원자 고리형 불포화 탄화수소 또는 헤테로 원자로서 질소 원자를 1 개 함유하는 불포화 6 원자 헤테로 고리를,

C 고리는, 치환기를 가지고 있어도 되는 질소 원자를 1 개 또는 2 개 함유하는 5 원자 헤테로 고리를,

W 는, 단결합 또는 -CH = CH- 를,

X 는, -N(R¹)- 또는 산소 원자를,

Y 는,

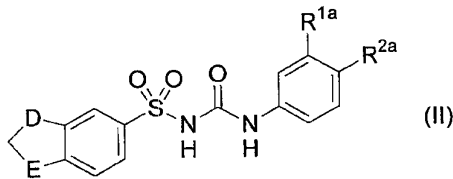


Z 는, -N(R²)- 를 의미하고,

여기서, R¹, R² 및 R³ 은, 각각 독립적으로 동일 또는 상이하며, 수소 원자 또는 저급 알킬기를 의미한다.]

로 나타나는 화합물,

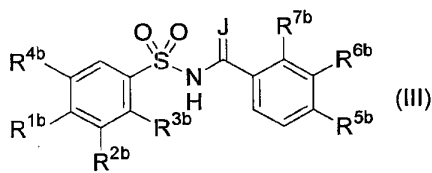
일반식 (II)



[식 중, E 는, -O-, -N(CH₃)-, -CH₂-, -CH₂CH₂- 또는 -CH₂O- 를, D 는, -CH₂- 또는 -O- 를, R^{1a} 는, 수소 원자 또는 할로젠 원자를, R^{2a} 는, 할로젠 원자 또는 트리플루오로메틸기를 각각 의미한다.]

로 나타나는 화합물,

일반식 (III)

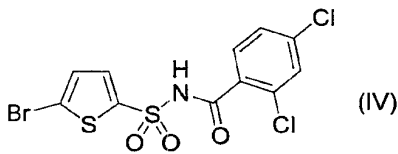


[식 중, J 는, -O- 또는 -NH- 를, R^{1b} 는, 수소 원자, 할로젠 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알킬티오기, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시카르보닐기, 니트로기, 아지드기, -O(SO₂)CH₃, -N(CH₃)₂, 수산기, 페닐기, 치환기를 갖는 페닐기, 피리디닐기, 티에닐기, 푸릴기, 퀴놀리닐기 또는 트리아졸기를, R^{2b} 는, 수소 원자, 할로젠 원자, 시아노기, -CF₃, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시카르보닐기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 페닐기 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 퀴놀리닐기를, R^{3b} 는, 수소 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시기를, R^{4b} 는, 수소 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기 (단, R^{3b} 및 R^{4b} 중 적어도 하나는,

수소 원자이다) 를, R^{5b} 는, 수소 원자, 할로겐 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기, -CF₃ 또는 니트로기를, R^{6b} 는, 수소 원자, 할로겐 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기 (단, R^{6b} 가 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기일 때, R^{5b} 는 수소 원자이며, R^{7b} 는 할로겐 원자이다) 를, R^{7b} 는, 할로겐 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기 또는 -CF₃ (단, R^{5b} 또는 R^{7b} 중 어느 일방이, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기이거나, 혹은 R^{7b} 가 할로겐 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기인 경우에는, R^{5b} 또는 R^{6b} 중 어느 일방이, 수소 원자이다) 를 각각 의미한다.]

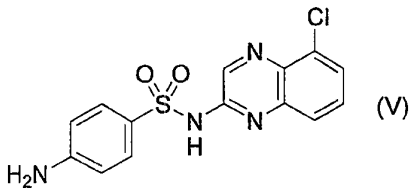
로 나타나는 화합물,

식 (IV)



로 나타나는 화합물 및

식 (V)



로 나타나는 화합물로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 화합물, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 상기 키트.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이,

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-술포모일벤젠술폰아미드,

N-(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)-3-시아노벤젠술폰아미드,

N-[[4-클로로페닐]아미노]카르보닐]-2,3-디히드로-1H-인덴-5-술폰아미드,

N-[[3,4-디클로로페닐]아미노]카르보닐]-2,3-디히드로벤조푸란-5-술폰아미드,

N-(2,4-디클로로벤조일)-4-클로로페닐술폰아미드,

N-(2,4-디클로로벤조일)-5-브로모티오펜-2-술폰아미드 및 2-술포닐아미드-5-클로로퀴녹살린으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 화합물, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 키트.

청구항 17

제 15 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이, N-(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)-3-시아노벤젠술폰아미드, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 키트.

청구항 18

제 15 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이, N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-술폰아미드벤젠술폰아미드, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 키트.

청구항 19

제 15 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이, N-[(3,4-디클로로페닐)아미노]카르보닐]-2,3-디히드로벤조푸란-5-술폰아미드 및 N-(2,4-디클로로벤조일)-5-브로모티오펜-2-술폰아미드로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 화합물, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 키트.

청구항 20

제 15 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이, N-(2,4-디클로로벤조일)-5-브로모티오펜-2-술폰아미드의 나트륨염인 키트.

청구항 21

제 15 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서,

EGF 저해 활성을 갖는 물질이 EGF 수용체 키나아제 저해 물질인 키트.

청구항 22

제 21 항에 있어서,

EGF 수용체 키나아제 저해 물질이,

4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-7-메톡시-6-(3-(4-모르폴리노)프로폭시-퀴나졸린),

4-(3-에틸페닐아미노)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-퀴나졸린,

N-[3-클로로-4-[(3-플루오로벤질)옥시]페닐]-6-[5-[[[2-(메틸술폰닐)에틸]아미노]메틸]푸란-2-일]퀴나졸린-4-아민,

N-[4-[N-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[3-(4-모르폴리노)프로폭시]퀴나졸린-6-일]아크릴아미드,

(2E)-N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐]-4-(디메틸아미노)-2-부텐아미드,

[6-[4-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐에틸)아민, 및

(E)-N-[4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐]-4-(디메틸아미노)-2-부텐아미드로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 화합물, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 키트.

청구항 23

제 21 항에 있어서,

EGF 수용체 키나아제 저해 물질이 게피티닙인 키트.

청구항 24

제 21 항에 있어서,

EGF 수용체 키나아제 저해 물질이 엘로티닙인 키트.

청구항 25

제 15 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서,

EGF 저해 활성을 갖는 물질이 항 EGFR 항체인 키트.

청구항 26

제 25 항에 있어서,

항 EGFR 항체가 세툽시마브, panitumumab, matuzumab, nimotuzumab, IMC-11F8 및 MDX-447 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 항체인 키트.

청구항 27

제 25 항에 있어서,

항 EGFR 항체가 세툽시마브인 키트.

청구항 28

제 15 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

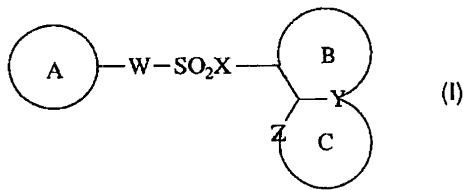
키트가 암 치료용 키트인 키트.

청구항 29

술폰아미드 화합물을 함유하여 이루어지는 제제와, EGF 저해 활성을 갖는 물질을 함유하여 이루어지는 제제를 세트로 한 것을 특징으로 하는 키트로서,

상기 술폰아미드 화합물이,

일반식 (I)



[식 중,

A 고리는, 치환기를 가지고 있어도 되는 단고리식 또는 2 고리식 방향 고리를,

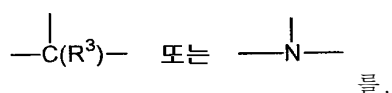
B 고리는, 치환기를 가지고 있어도 되는 6 원자 고리형 불포화 탄화수소 또는 헤테로 원자로서 질소 원자를 1 개 함유하는 불포화 6 원자 헤테로 고리를,

C 고리는, 치환기를 가지고 있어도 되는 질소 원자를 1 개 또는 2 개 함유하는 5 원자 헤테로 고리를,

W 는, 단결합 또는 -CH = CH- 를,

X 는, -N(R¹)- 또는 산소 원자를,

Y 는,

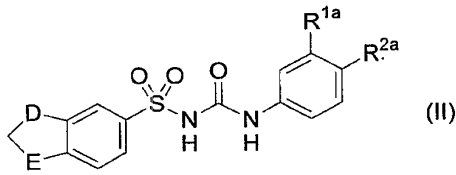


Z 는, -N(R²)- 를 의미하고,

여기서, R¹, R² 및 R³ 은, 각각 독립적으로 동일 또는 상이하며, 수소 원자 또는 저급 알킬기를 의미한다.]

로 나타나는 화합물,

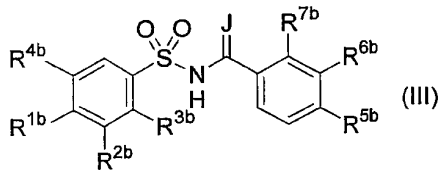
일반식 (II)



[식 중, E 는, -O-, -N(CH₃)-, -CH₂-, -CH₂CH₂- 또는 -CH₂O- 를, D 는, -CH₂- 또는 -O- 를, R^{1a} 는, 수소 원자 또는 할로겐 원자를, R^{2a} 는, 할로겐 원자 또는 트리플루오로메틸기를 각각 의미한다.]

로 나타나는 화합물,

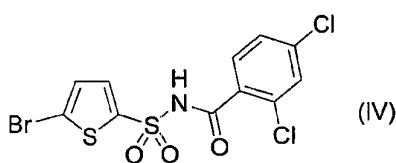
일반식 (III)



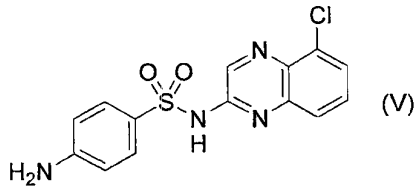
[식 중, J 는, -O- 또는 -NH- 를, R^{1b} 는, 수소 원자, 할로겐 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알킬티오기, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시카르보닐기, 니트로기, 아지드기, -O(SO₂)CH₃, -N(CH₃)₂, 수산기, 페닐기, 치환기를 갖는 페닐기, 피리디닐기, 티에닐기, 푸릴기, 퀴놀리닐기 또는 트리아졸기를, R^{2b} 는, 수소 원자, 할로겐 원자, 시아노기, -CF₃, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시카르보닐기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 페닐기 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 퀴놀리닐기를, R^{3b} 는, 수소 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시기를, R^{4b} 는, 수소 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기 (단, R^{3b} 및 R^{4b} 중 적어도 하나는, 수소 원자이다) 를, R^{5b} 는, 수소 원자, 할로겐 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기, -CF₃ 또는 니트로기를, R^{6b} 는, 수소 원자, 할로겐 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기 (단, R^{6b} 가 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기일 때, R^{5b} 는 수소 원자이며, R^{7b} 는 할로겐 원자이다) 를, R^{7b} 는, 할로겐 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기 또는 -CF₃ (단, R^{5b} 또는 R^{7b} 중 어느 일방이, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기이거나, 혹은 R^{7b} 가 할로겐 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기인 경우에는, R^{5b} 또는 R^{6b} 중 어느 일방이, 수소 원자이다) 를 각각 의미한다.]

로 나타나는 화합물,

식 (IV)



로 나타나는 화합물 및
식 (V)



로 나타나는 화합물로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 화합물, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 상기 키트.

청구항 30

제 29 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이,

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-술폰모일벤젠술폰아미드,

N-(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)-3-시아노벤젠술폰아미드,

N-[(4-클로로페닐)아미노]카르보닐]-2,3-디히드로-1H-인텐-5-술폰아미드,

N-[(3,4-디클로로페닐)아미노]카르보닐]-2,3-디히드로벤조푸란-5-술폰아미드,

N-(2,4-디클로로벤조일)-4-클로로페닐술폰아미드,

N-(2,4-디클로로벤조일)-5-브로모티오펜-2-술폰아미드 및

2-술폰아미드-5-클로로퀴녹살린으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 화합물, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 키트.

청구항 31

제 29 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이, N-(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)-3-시아노벤젠술폰아미드, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 키트.

청구항 32

제 29 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이, N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-술폰모일벤젠술폰아미드, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 키트.

청구항 33

제 29 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이, N-[(3,4-디클로로페닐)아미노]카르보닐]-2,3-디히드로벤조푸란-5-술폰아미드 및 N-(2,4-디클로로벤조일)-5-브로모티오펜-2-술폰아미드로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 화합물, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 키트.

청구항 34

제 29 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이, N-(2,4-디클로로벤조일)-5-브로모티오펜-2-술폰아미드의 나트륨염인 키트.

청구항 35

제 29 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 있어서,
EGF 저해 활성을 갖는 물질이 EGF 수용체 키나아제 저해 물질인 키트.

청구항 36

제 35 항에 있어서,
EGF 수용체 키나아제 저해 물질이
4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-7-메톡시-6-(3-(4-모르폴리노)프로폭시-퀴나졸린),
4-(3-에틸닐페닐아미노)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-퀴나졸린,
N-[3-클로로-4-[(3-플루오로벤질)옥시]페닐]-6-[5-[[[2-(메틸술폰닐)에틸]아미노]메틸]푸란-2-일]퀴나졸린-4-아민,
N-[4-[N-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]퀴나졸린-6-일]아크릴아미드,
(2E)-N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐]-4-(디메틸아미노)-2-부텐아미드,
[6-[4-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐에틸)아민, 및
(E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(디메틸아미노)-2-부텐아미드로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 화합물, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 키트.

청구항 37

제 35 항에 있어서,
EGF 수용체 키나아제 저해 물질이 게피티닙인 키트.

청구항 38

제 35 항에 있어서,
EGF 수용체 키나아제 저해 물질이 엘로티닙인 키트.

청구항 39

제 29 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 있어서,
EGF 저해 활성을 갖는 물질이 항 EGFR 항체인 키트.

청구항 40

제 39 항에 있어서,
항 EGFR 항체가 세특시마브, panitumumab, matuzumab, nimotuzumab, IMC-11F8 및 MDX-447 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 항체인 키트.

청구항 41

제 39 항에 있어서,
항 EGFR 항체가 세특시마브인 키트.

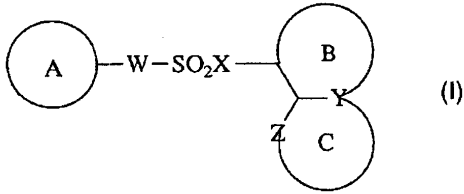
청구항 42

제 29 항 내지 제 41 항 중 어느 한 항에 있어서,
키트가 암 치료용 키트인 키트.

청구항 43

EGF 저해 활성을 갖는 물질과 조합하여 이루어지는 의약 조성물의 제조를 위한 술폰아미드 화합물의 용도로서, 상기 술폰아미드 화합물이,

일반식 (I)



[식 중,

A 고리는, 치환기를 가지고 있어도 되는 단고리식 또는 2 고리식 방향 고리를,

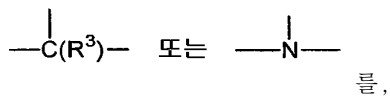
B 고리는, 치환기를 가지고 있어도 되는 6 원자 고리형 불포화 탄화수소 또는 헤테로 원자로서 질소 원자를 1 개 함유하는 불포화 6 원자 헤테로 고리를,

C 고리는, 치환기를 가지고 있어도 되는 질소 원자를 1 개 또는 2 개 함유하는 5 원자 헤테로 고리를,

W 는, 단결합 또는 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 를,

X 는, $-\text{N}(\text{R}^1)-$ 또는 산소 원자를,

Y 는,

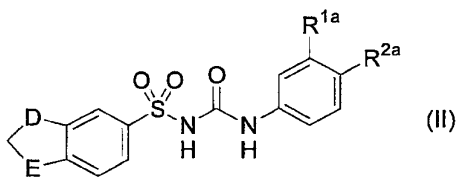


Z 는, $-\text{N}(\text{R}^2)-$ 를 의미하고,

여기서, R^1 , R^2 및 R^3 은, 각각 독립적으로 동일 또는 상이하어 수소 원자 또는 저급 알킬기를 의미한다.]

로 나타나는 화합물,

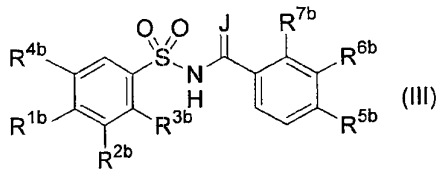
일반식 (II)



[식 중, E 는, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 를, D 는, $-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{O}-$ 를, R^{1a} 는, 수소 원자 또는 할로젠 원자를, R^{2a} 는, 할로젠 원자 또는 트리플루오로메틸기를 각각 의미한다.]

로 나타나는 화합물,

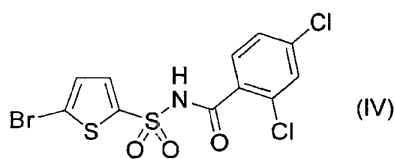
일반식 (III)



[식 중, J 는, -O- 또는 -NH- 를, R^{1b} 는, 수소 원자, 할로젠 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알킬티오기, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시카르보닐기, 니트로기, 아지드기, -O(SO₂)CH₃, -N(CH₃)₂, 수산기, 페닐기, 치환기를 갖는 페닐기, 피리디닐기, 티에닐기, 푸릴기, 퀴놀리닐기 또는 트리아졸기를, R^{2b} 는, 수소 원자, 할로젠 원자, 시아노기, -CF₃, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시카르보닐기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 페닐기 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 퀴놀리닐기를, R^{3b} 는, 수소 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시기를, R^{4b} 는, 수소 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기 (단, R^{3b} 및 R^{4b} 중 적어도 하나는, 수소 원자이다) 를, R^{5b} 는, 수소 원자, 할로젠 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기, -CF₃ 또는 니트로기를, R^{6b} 는, 수소 원자, 할로젠 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기 (단, R^{6b} 가 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기일 때, R^{5b} 는 수소 원자이고, R^{7b} 는 할로젠 원자이다) 를, R^{7b} 는, 할로젠 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기 또는 -CF₃ (단, R^{5b} 또는 R^{7b} 중 어느 일방이, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기이거나, 혹은 R^{7b} 가 할로젠 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기인 경우에는, R^{5b} 또는 R^{6b} 중 어느 일방이, 수소 원자이다) 를 각각 의미한다.]

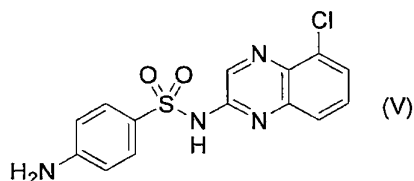
로 나타나는 화합물,

식 (IV)



로 나타나는 화합물 및

식 (V)



로 나타나는 화합물로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 화합물, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 상기 용도.

청구항 44

제 43 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이,

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-술폰아미드벤젠술폰아미드,

N-(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)-3-시아노벤젠술폰아미드,

N-[[4-(4-클로로페닐)아미노]카르보닐]-2,3-디히드로-1H-인텐-5-술폰아미드,

N-[[3,4-디클로로페닐]아미노]카르보닐]-2,3-디히드로벤조푸란-5-술폰아미드,

N-(2,4-디클로로벤조일)-4-클로로페닐술폰아미드,

N-(2,4-디클로로벤조일)-5-브로모티오펜-2-술폰아미드 및

2-술폰아미드-5-클로로퀴놀살린으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 화합물, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 용도.

청구항 45

제 43 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이, N-(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)-3-시아노벤젠술폰아미드, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 용도.

청구항 46

제 43 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이, N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-술폰아미드벤젠술폰아미드, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 용도.

청구항 47

제 43 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이, N-[[3,4-디클로로페닐]아미노]카르보닐]-2,3-디히드로벤조푸란-5-술폰아미드 및 N-(2,4-디클로로벤조일)-5-브로모티오펜-2-술폰아미드로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 화합물, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 용도.

청구항 48

제 43 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이, N-(2,4-디클로로벤조일)-5-브로모티오펜-2-술폰아미드의 나트륨염인 용도.

청구항 49

제 43 항 내지 제 48 항 중 어느 한 항에 있어서,

EGF 저해 활성을 갖는 물질이 EGF 수용체 키나아제 저해 물질인 용도.

청구항 50

제 49 항에 있어서,

EGF 수용체 키나아제 저해 물질이

4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-7-메톡시-6-(3-(4-모르폴리노)프로폭시-퀴나졸린),

4-(3-에티닐페닐아미노)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-퀴나졸린,

N-[3-클로로-4-[(3-플루오로벤질)옥시]페닐]-6-[5-[[[2-(메틸술폰닐)에틸]아미노]메틸]푸란-2-일]퀴나졸린-4-

아민,

N-[4-[N-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]퀴나졸린-6-일]아크릴아미드,
 (2E)-N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐]-4-(디메틸아미노)-2-부텐아미드,
 [6-[4-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐에틸)아민, 및
 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(디메틸아미노)-2-부텐아미드로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 화합물, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 용도.

청구항 51

제 49 항에 있어서,
 EGF 수용체 키나아제 저해 물질이 게피티닙인 용도.

청구항 52

제 49 항에 있어서,
 EGF 수용체 키나아제 저해 물질이 엘로티닙인 용도.

청구항 53

제 43 항 내지 제 48 항 중 어느 한 항에 있어서,
 EGF 저해 활성을 갖는 물질이 항 EGFR 항체인 용도.

청구항 54

제 53 항에 있어서,
 항 EGFR 항체가 세툽시마브, panitumumab, matuzumab, nimotuzumab, IMC-11F8 및 MDX-447 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 항체인 용도.

청구항 55

제 53 항에 있어서,
 항 EGFR 항체가 세툽시마브인 용도.

청구항 56

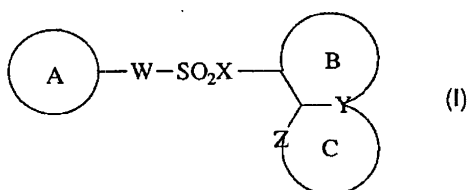
제 43 항 내지 제 55 항 중 어느 한 항에 있어서,
 의약 조성물이 암 치료용 의약 조성물인 용도.

청구항 57

술폰아미드 화합물과 EGF 저해 활성을 갖는 물질을 환자에게 투여하는 것을 특징으로 하는 암의 치료 방법으로
 서,

상기 술폰아미드 화합물이,

일반식 (I)



[식 중,

A 고리는, 치환기를 가지고 있어도 되는 단고리식 또는 2 고리식 방향 고리를,

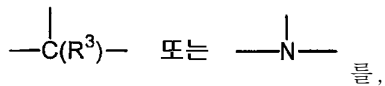
B 고리는, 치환기를 가지고 있어도 되는 6 원자 고리형 불포화 탄화수소 또는 헤테로 원자로서 질소 원자를 1 개 함유하는 불포화 6 원자 헤테로 고리를,

C 고리는, 치환기를 가지고 있어도 되는 질소 원자를 1 개 또는 2 개 함유하는 5 원자 헤테로 고리를,

W 는, 단결합 또는 -CH = CH- 를,

X 는, -N(R¹)- 또는 산소 원자를,

Y 는,

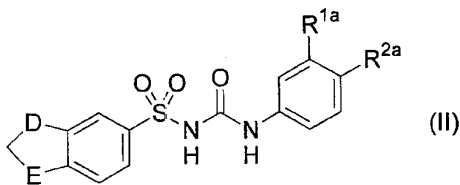


Z 는, -N(R²)- 를 의미하고,

여기서, R¹, R² 및 R³ 은, 각각 독립적으로 동일 또는 상이하여 수소 원자 또는 저급 알킬기를 의미한다.]

로 나타나는 화합물,

일반식 (II)

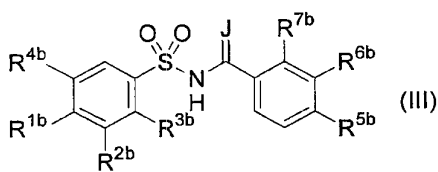


[식 중, E 는, -O-, -N(CH₃)-, -CH₂-, -CH₂CH₂- 또는 -CH₂O- 를, D 는, -CH₂- 또는 -O- 를, R^{1a} 는, 수소 원자 또는

할로젠 원자를, R^{2a} 는, 할로젠 원자 또는 트리플루오로메틸기를 각각 의미한다.]

로 나타나는 화합물,

일반식 (III)



[식 중, J 는, -O- 또는 -NH- 를, R^{1b} 는, 수소 원자, 할로젠 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기,

치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알킬티오기, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시카르보닐기, 니트로기, 아지드기, -O(SO₂)CH₃, -N(CH₃)₂, 수산

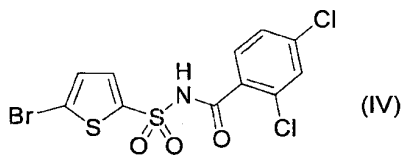
기, 페닐기, 치환기를 갖는 페닐기, 피리디닐기, 티에닐기, 푸릴기, 퀴놀리닐기 또는 트리아졸기를, R^{2b} 는, 수소 원자, 할로젠 원자, 시아노기, -CF₃, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시카르보닐기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 페닐기

또는 치환기를 가지고 있어도 되는 퀴놀리닐기를, R^{3b} 는, 수소 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시기를, R^{4b} 는, 수소 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기 (단, R^{3b} 및 R^{4b} 중 적어도 하나는,

수소 원자이다) 를, R^{5b} 는, 수소 원자, 할로겐 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬기, $-CF_3$ 또는 니트로기를, R^{6b} 는, 수소 원자, 할로겐 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬기 (단, R^{6b} 가 치환기를 가지고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬기일 때, R^{5b} 는 수소 원자이며, R^{7b} 는 할로겐 원자이다) 를, R^{7b} 는, 할로겐 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬기 또는 $-CF_3$ (단, R^{5b} 또는 R^{7b} 중 어느 일방이, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬기이거나, 혹은 R^{7b} 가 할로겐 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬기인 경우에는, R^{5b} 또는 R^{6b} 중 어느 일방이, 수소 원자이다) 를 각각 의미한다.]

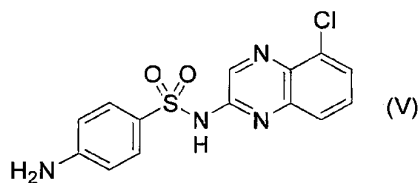
로 나타나는 화합물,

식 (IV)



로 나타나는 화합물 및

식 (V)



로 나타나는 화합물로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 화합물, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 상기 방법.

청구항 58

제 57 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이,

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-술폰모일벤젠술폰아미드,

N-(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)-3-시아노벤젠술폰아미드,

N-[[4-클로로페닐]아미노]카르보닐]-2,3-디히드로-1H-인텐-5-술폰아미드,

N-[[3,4-디클로로페닐]아미노]카르보닐]-2,3-디히드로벤조푸란-5-술폰아미드,

N-(2,4-디클로로벤조일)-4-클로로페닐술폰아미드,

N-(2,4-디클로로벤조일)-5-브로모티오펜-2-술폰아미드 및

2-술폰아미드-5-클로로퀴놀살린으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 화합물, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 방법.

청구항 59

제 57 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이, N-(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)-3-시아노벤젠술폰아미드, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 방법.

청구항 60

제 57 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이, N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-술폰아미드벤젠술폰아미드, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 방법.

청구항 61

제 57 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이, N-[(3,4-디클로로페닐)아미노]카르보닐]-2,3-디히드로벤조푸란-5-술폰아미드 및 N-(2,4-디클로로벤조일)-5-브로모티오펜-2-술폰아미드로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 화합물, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 방법.

청구항 62

제 57 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이, N-(2,4-디클로로벤조일)-5-브로모티오펜-2-술폰아미드의 나트륨염인 방법.

청구항 63

제 57 항 내지 제 62 항 중 어느 한 항에 있어서,

EGF 저해 활성을 갖는 물질이 EGF 수용체 키나아제 저해 물질인 방법.

청구항 64

제 63 항에 있어서,

EGF 수용체 키나아제 저해 물질이

4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-7-메톡시-6-(3-(4-모르폴리노)프로폭시-퀴나졸린),

4-(3-에틸페닐아미노)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-퀴나졸린,

N-[3-클로로-4-[(3-플루오로벤질)옥시]페닐]-6-[5-[[[2-(메틸술폰닐)에틸]아미노]메틸]푸란-2-일]퀴나졸린-4-아민,

N-[4-[N-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[3-(4-모르폴리노)프로폭시]퀴나졸린-6-일]아크릴아미드,

(2E)-N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐]-4-(디메틸아미노)-2-부텐아미드,

[6-[4-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐에틸)아민, 및

(E)-N-[4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐]-4-(디메틸아미노)-2-부텐아미드로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 화합물, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매 수화물인 방법.

청구항 65

제 63 항에 있어서,

EGF 수용체 키나아제 저해 물질이 게피티닙인 방법.

청구항 66

제 63 항에 있어서,

EGF 수용체 키나아제 저해 물질이 엘로티닙인 방법.

청구항 67

제 57 항 내지 제 62 항 중 어느 한 항에 있어서,

EGF 저해 활성을 갖는 물질이 항 EGFR 항체인 방법.

청구항 68

제 67 항에 있어서,

항 EGFR 항체가 세특시마브, panitumumab, matuzumab, nimotuzumab, IMC-11F8 및 MDX-447 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 항체인 방법.

청구항 69

제 67 항에 있어서,

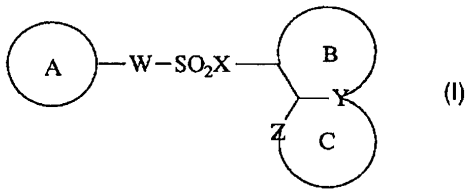
항 EGFR 항체가 세특시마브인 방법.

청구항 70

EGF 저해 활성을 갖는 물질과 함께 환자에게 병용 투여하기 위한 술폰아미드 화합물을 함유하는 의약 조성물로서,

상기 술폰아미드 화합물이,

일반식 (I)



[식 중,

A 고리는, 치환기를 가지고 있어도 되는 단고리식 또는 2 고리식 방향 고리를,

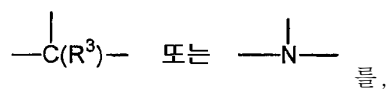
B 고리는, 치환기를 가지고 있어도 되는 6 원자 고리형 불포화 탄화수소 또는 헤테로 원자로서 질소 원자를 1 개 함유하는 불포화 6 원자 헤테로 고리를,

C 고리는, 치환기를 가지고 있어도 되는 질소 원자를 1 개 또는 2 개 함유하는 5 원자 헤테로 고리를,

W 는, 단결합 또는 -CH = CH- 를,

X 는, -N(R¹)- 또는 산소 원자를,

Y 는,

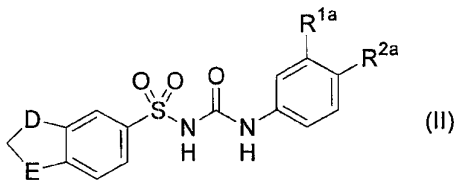


Z 는, -N(R²)- 를 의미하고,

여기서, R¹, R² 및 R³ 은, 각각 독립적으로 동일 또는 상이하어 수소 원자 또는 저급 알킬기를 의미한다.]

로 나타나는 화합물,

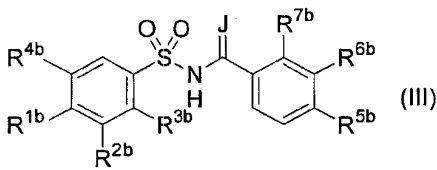
일반식 (II)



[식 중, E 는, -O-, -N(CH₃)-, -CH₂-, -CH₂CH₂- 또는 -CH₂O- 를, D 는, -CH₂- 또는 -O- 를, R^{1a} 는, 수소 원자 또는 할로젠 원자를, R^{2a} 는, 할로젠 원자 또는 트리플루오로메틸기를 각각 의미한다.]

로 나타나는 화합물,

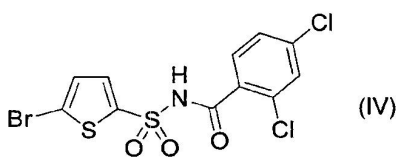
일반식 (III)



[식 중, J 는, -O- 또는 -NH- 를, R^{1b} 는, 수소 원자, 할로젠 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알킬티오기, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시카르보닐기, 니트로기, 아지드기, -O(SO₂)CH₃, -N(CH₃)₂, 수산기, 페닐기, 치환기를 갖는 페닐기, 피리디닐기, 티에닐기, 푸릴기, 퀴놀리닐기 또는 트리아졸기를, R^{2b} 는, 수소 원자, 할로젠 원자, 시아노기, -CF₃, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시카르보닐기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 페닐기 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 퀴놀리닐기를, R^{3b} 는, 수소 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시기를, R^{4b} 는, 수소 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기 (단, R^{3b} 및 R^{4b} 중 적어도 하나는, 수소 원자이다) 를, R^{5b} 는, 수소 원자, 할로젠 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기, -CF₃ 또는 니트로기를, R^{6b} 는, 수소 원자, 할로젠 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기 (단, R^{6b} 가 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기일 때, R^{5b} 는 수소 원자이고, R^{7b} 는 할로젠 원자이다) 를, R^{7b} 는, 할로젠 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기 또는 -CF₃ (단, R^{5b} 또는 R^{7b} 중 어느 일방이, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기이거나, 혹은 R^{7b} 가 할로젠 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기인 경우에는, R^{5b} 또는 R^{6b} 중 어느 일방이, 수소 원자이다) 를 각각 의미한다.]

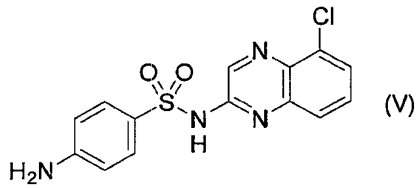
로 나타나는 화합물,

식 (IV)



로 나타나는 화합물 및

식 (V)



로 나타나는 화합물로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 화합물, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 상기 의약 조성물.

청구항 71

제 70 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이,

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-술포모일벤젠술폰아미드,

N-(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)-3-시아노벤젠술폰아미드,

N-[[4-클로로페닐]아미노]카르보닐]-2,3-디히드로-1H-인텐-5-술폰아미드,

N-[[3,4-디클로로페닐]아미노]카르보닐]-2,3-디히드로벤조푸란-5-술폰아미드,

N-(2,4-디클로로벤조일)-4-클로로페닐술폰아미드,

N-(2,4-디클로로벤조일)-5-브로모티오펜-2-술폰아미드 및

2-술포닐아미드-5-클로로퀴녹살린으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 화합물, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 의약 조성물.

청구항 72

제 70 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이, N-(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)-3-시아노벤젠술폰아미드, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 의약 조성물.

청구항 73

제 70 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이, N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-술포모일벤젠술폰아미드, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 의약 조성물.

청구항 74

제 70 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이, N-[[3,4-디클로로페닐]아미노]카르보닐]-2,3-디히드로벤조푸란-5-술폰아미드 및 N-(2,4-디클로로벤조일)-5-브로모티오펜-2-술폰아미드로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 화합물, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 의약 조성물.

청구항 75

제 70 항에 있어서,

술폰아미드 화합물이, N-(2,4-디클로로벤조일)-5-브로모티오펜-2-술폰아미드의 나트륨염인 의약 조성물.

청구항 76

제 70 항 내지 제 75 항 중 어느 한 항에 있어서,

EGF 저해 활성을 갖는 물질이 EGF 수용체 키나아제 저해 물질인 의약 조성물.

청구항 77

제 76 항에 있어서,

EGF 수용체 키나아제 저해 물질이

4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-7-메톡시-6-(3-(4-모르폴리노)프로폭시-퀴나졸린),

4-(3-에티닐페닐아미노)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-퀴나졸린,

N-[3-클로로-4-[(3-플루오로벤질)옥시]페닐]-6-[5-[[[2-(메틸술폰닐)에틸]아미노]메틸]푸란-2-일]퀴나졸린-4-아민,

N-[4-[N-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[3-(4-모르폴리노)프로폭시]퀴나졸린-6-일]아크릴아미드,

(2E)-N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐]-4-(디메틸아미노)-2-부텐아미드,

[6-[4-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐에틸)아민, 및

(E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(디메틸아미노)-2-부텐아미드로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 화합물, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물인 의약 조성물.

청구항 78

제 76 항에 있어서,

EGF 수용체 키나아제 저해 물질이 게피티닙인 의약 조성물.

청구항 79

제 76 항에 있어서,

EGF 수용체 키나아제 저해 물질이 엘로티닙인 의약 조성물.

청구항 80

제 70 항 내지 제 75 항 중 어느 한 항에 있어서,

EGF 저해 활성을 갖는 물질이 항 EGFR 항체인 의약 조성물.

청구항 81

제 80 항에 있어서,

항 EGFR 항체가 세툽시마브, panitumumab, matuzumab, nimotuzumab, IMC-11 F8 및 MDX-447 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 항체인 의약 조성물.

청구항 82

제 80 항에 있어서,

항 EGFR 항체가 세툽시마브인 의약 조성물.

청구항 83

제 70 항 내지 제 82 항 중 어느 한 항에 있어서,

의약 조성물이 암 치료용 의약 조성물인 의약 조성물.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은, 술폰아미드 화합물과, 상피 증식 인자 (Epidermal Growth Factor (이하, 「EGF」라고 칭하는 경우가 있다)) 저해 활성을 갖는 화합물, 바람직하게는 EGF 수용체 키나아제 (receptor kinase) 저해 물질 (이하, 「EGFR 키나아제 (kinase) 저해 물질」이라고 칭하는 경우가 있다) 또는 항 EGF 수용체 (receptor) 항체 (이하, 「항 EGFR 항체」라고 칭하는 경우가 있다) 를 조합하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 신규 의약 조성물 및 키트 그리고 암의 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

<2> 암의 화학 요법제로서 종래 이용되고 있는 것으로는, 알킬화제 사이클로포스파미드, 대사 길항제의 메토타렉사트, 플루오로우라실, 항생 물질의 아드리아마이신, 마이토마이신, 블레오마이신, 식물 유래의 타키솔, 빈크리스틴, 에토포시드, 금속 착물의 시스플라틴 등이 있는데, 모두 그 항종양 효과는 충분하다고는 할 수 없고, 새로운 항종양제의 개발이 요망되고 있었다.

<3> 최근, 유용한 항종양제로서 술폰아미드 화합물이 보고되어 있다 ⁽¹⁻⁵⁾. 특히, N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-술폰아미드벤젠술폰아미드 (이하, 「E7070」라고 칭하는 경우가 있다), N-(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)-3-시아노벤젠술폰아미드 (이하, 「E7820」이라고 칭하는 경우가 있다), N-[[[(4-클로로페닐)아미노]카르보닐]-2,3-디히드로-1H-인덴-5-술폰아미드 (이하, 「LY186641」이라고 칭하는 경우가 있다), N-[[[(3,4-디클로로페닐)아미노]카르보닐]-2,3-디히드로벤조푸란-5-술폰아미드 (이하, 「LY295501」이라고 칭하는 경우가 있다), N-(2,4-디클로로벤조일)-4-클로로페닐술폰아미드 (이하, 「LY-ASAP」라고 칭하는 경우가 있다), N-(2,4-디클로로벤조일)-5-브로모티오펜-2-술폰아미드 (이하, 「LY573636」이라고 칭하는 경우가 있다), 2-술폰아미드-5-클로로퀴녹살린 (이하, 「CQS」라고 칭하는 경우가 있다) 등은, 여러 가지의 타입의 종양에 활성을 나타내어 매우 유용하다.

<4> 또, EGF 저해 활성을 갖는 물질로서 EGFR 키나아제 저해 물질인 4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-7-메톡시-6-(3-(4-모르폴리노)프로폭시-퀴나졸린) (이하, 「게피티닙」이라고 칭하는 경우가 있다) 및 4-(3-에틸닐페닐아미노)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-퀴나졸린 (이하, 「엘로티닙」이라고 칭하는 경우가 있다) 그리고 항 EGFR 항체인 세특시마브가 보고되어 있다 ⁽⁶⁻⁹⁾.

<5> 그러나, 이들의 화합물의 조합에 의해, 어떠한 효과를 나타내는지 여부에 대해서는, 지금까지 보고되어 있지 않다.

<6> 최근, 여러 가지의 DNA 마이크로 어레이를 이용하여, 다수의 유전자의 발현량을 동시에 검출하는 방법이 확립되어, DNA 마이크로 어레이는 폭넓은 목적으로 응용되어 있다 ^(10 및 11). 또, DNA 마이크로 어레이 (일부 멤브란 필터를 이용한 마이크로어레이) 를 이용하여, 종양 세포에 항암제를 작용시켰을 때에 일어나는 유전자 발현 변화를 검토한 보고도 몇 개인가 이루어져 있다 ⁽¹²⁻¹⁴⁾. 이들의 보고는, 유전자 발현의 변동 해석이, 복수의 세포 집단의 특성 비교나, 약제의 처리 등에 의해 세포에 야기되는 생물학적인 변화를, 분자 레벨로 포괄적으로 연구하기 위해서 매우 유용한 것을 나타내고 있다.

<7> 또, 미국 National Cancer Institute 의 60 종류의 암세포주 패널에 대해서 유전자 발현 프로파일을 해석함으로써, 이들 세포주를 재분류하고, 그 특성을 검토한 보고 ⁽¹⁵⁾, 또한 이 60 종류의 암세포주 패널의 유전자 발현 프로파일과, 각 세포주의 각종 항암제에 대한 감수성 사이의 관련에 대해서 고찰한 보고 ⁽¹⁶⁾ 등이 이루어져 있다.

<8> 참고 문헌

<9> (1) 일본 공개특허공보 평7-165708호

<10> (2) 국제공개공보 제00/50395호 팜플렛

<11> (3) 유럽 특허 출원 공개 제0222475호 명세서

<12> (4) 국제공개공보 제02/098848호 팜플렛

<13> (5) 국제공개공보 제2003/035629호 팜플렛

<14> (6) 국제공개공보 제96/33980호 팜플렛

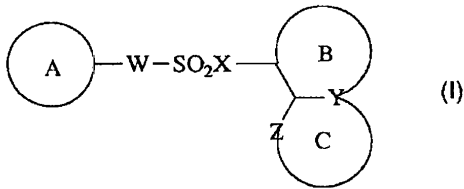
<15> (7) 일본 특허 제3040486호

- <16> (8) 일본 특허 제3088018호
- <17> (9) 일본 공개특허공보 평2-291295호
- <18> (10) Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO. Science, 1995, 270, 467-70.
- <19> (11) Lockhart, D.J., Dong, H., Byrne, M.C., Follettie, M.T., Gallo,
- <20> M.V, Chee, M.S., Mittmann, M., Wang C., Kobayashi, M., Horton, H.Brown, E.L., Nature Biotechnology, 1996, 14, 1675-1680.
- <21> (12) Rhee CH, Ruan S, Chen S, Chenchik A, Levin VA, Yung AW, Fuller GN, Zhang W, Oncol Rep, 1999, 6, 393-401.
- <22> (13) Zimmermann J, Erdmann D, Lalande I, Grossenbacher R, Noorani M, Furst P, Oncogene, 2000, 19, 2913-20.
- <23> (14) Kudoh K, Ramanna M, Ravatn R, Elkahloun AG, Bittner ML, Meltzer PS, Trent JM, Dalton WS, Chin KV, Cancer Res, 2000, 4161-6.
- <24> (15) Ross DT, Scherf U, Eisen MB, Perou CM, Rees C, Spellman P, Iyer V, Jeffery SS, Van de Rijn M, Waltham M, Pergamenschikov A, Lee JC, Lashkari D, Shalon D, Myers TG, Weinstein JN, Botstein D, Brown PO, Nat Genet, 2000, 24, 227-35.
- <25> (16) Scherf U, Ross DT, Waltham M, Smith LH, Lee JK, Tanabe L, Kohn KW, Reinhold WC, Myers TG, Andrews DT, Scudiero DA, Eisen MB, Sausville EA, Pommier Y, Botstein D, Brown PO, Weinstein JN, Nat Genet, 2000, 24, 236-44.

발명의 상세한 설명

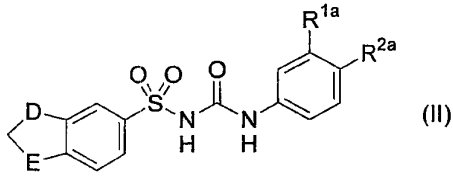
- <26> 발명의 개시
- <27> 본 발명은, 이러한 상황을 감안하여 이루어진 것으로, 그 해결하고자 하는 과제는, 우수한 항종양 활성을 갖는 의약 조성물 및 키트 그리고 암의 치료 방법을 발견하는 것에 있다.
- <28> 본 발명자들은, 상기 과제를 해결하기 위해서, 예의 검토를 거듭한 결과, 세포 증식 어세이 (in vitro) 에 있어서, E7820 은, 케피티닙과 병용함으로써, 세포 증식 억제에 대한 통계적 (Isobologram) 으로 유의한 상승 효과를 나타내는 것이 명확해졌다. 또, 인간 비소세포 폐암 세포주 피하 이식 모델 (in vivo) 에 있어서, E7820 은, 케피티닙 또는 엘로티닙과 병용함으로써, 항종양 효과에 대한 통계적 (two-way ANOVA) 으로 유의한 상승 효과를 나타내는 것이 명확해졌다. 또한, E7820 은, 케피티닙 또는 엘로티닙과 병용함으로써, 케피티닙 또는 엘로티닙 단독으로는 나타낼 수 없는 우수한 항종양 효과가 확인되었다. 또, E7820 은, 세특시마브와 병용함으로써 우수한 항종양 효과를 나타내는 것이 명확해졌다.
- <29> 또, E7070 은, 케피티닙 또는 엘로티닙과 병용함으로써, 세포 증식 억제에 대한 통계적 (Isobologram) 으로 유의한 상승 효과를 나타내는 것이 명확해졌다.
- <30> 또, DNA 마이크로 어레이 및 암세포주 패널의 실험에 있어서, E7070, E7820, LY186641, LY295501, LY573636 혹은 CQS 또는 이들의 조합에 의한 유전자 변동 패턴 및 세포 증식 억제 활성이, 높은 상관을 나타내는 것을 발견하였다. 또, 세포 증식 억제 활성을 측정하는 어레이에 있어서, E7070 에 내성을 나타내는 암세포주가 E7820, LY186641, LY295501, LY-ASAP, LY573636 혹은 CQS 에 교차 내성을 나타내는 것을 발견하였다. 본 발명자들은, 이들의 결과로부터, E7070, E7820, LY186641, LY295501, LY-ASAP, LY573636 혹은 CQS 또는 이들의 조합은, 동일 또는 유사한 작용 기전을 가지고, 동일 또는 유사한 유전자 변화 및 효과를 가져온다는 지견을 얻었다.
- <31> 따라서, E7070, E7820, LY186641, LY295501, LY-ASAP, LY573636 혹은 CQS 또는 이들의 조합은, EGF 저해 활성을 갖는 물질과 병용함으로써, 우수한 항종양 활성을 나타낸다고 생각되어, 술폰아미드 화합물, 바람직하게는 E7070, E7820, LY186641, LY295501, LY-ASAP, LY573636 혹은 CQS 또는 이들의 조합과 EGF 저해 활성을 갖는 물질, 바람직하게는 케피티닙, 엘로티닙 혹은 세특시마브와의 조합은, 유용한 의약 조성물 및 키트로서 사용할 수 있는 것, 그리고 암의 치료에 사용할 수 있는 것을 발견하였다.

- <32> 즉 본 발명은, 이하에 관한 것이다.
- <33> (1) 술폰아미드 화합물과 EGF 저해 활성을 갖는 물질을 조합하여 이루어지는 의약 조성물.
- <34> (2) (a) 술폰아미드 화합물과 EGF 저해 활성을 갖는 물질을 병용하는 것을 기재한, 포장 용기, 취급 설명서 및 첨부 문서로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나와,
- <35> (b) 술폰아미드 화합물을 함유하는 의약 조성물을 포함하는 키트.
- <36> (3) 술폰아미드 화합물을 함유하여 이루어지는 제제와, EGF 저해 활성을 갖는 물질을 함유하여 이루어지는 제제를 세트로 한 것을 특징으로 하는 키트.
- <37> (4) EGF 저해 활성을 갖는 물질과 조합하여 이루어지는 의약 조성물의 제조를 위한 술폰아미드 화합물의 용도.
- <38> (5) 술폰아미드 화합물과 EGF 저해 활성을 갖는 물질을 환자에게 투여하는
- <39> 것을 특징으로 하는 암의 치료 방법.
- <40> (6) EGF 저해 활성을 갖는 물질과 함께 환자에게 병용 투여하기 위한 술폰아미드 화합물을 함유하는 의약 조성물.
- <41> 상기 (1) ~ (6) 에 있어서, 상기 술폰아미드 화합물은,
- <42> 일반식 (I)



- <43>
- <44> [식 중,
- <45> A 고리는, 치환기를 가지고 있어도 되는 단고리식 또는 2 고리식 방향 고리를,
- <46> B 고리는, 치환기를 가지고 있어도 되는 6 원자 고리형 불포화 탄화수소 또는 헤테로 원자로서 질소 원자를 1 개 함유하는 불포화 6 원자 헤테로 고리를,
- <47> C 고리는, 치환기를 가지고 있어도 되는 질소 원자를 1 개 또는 2 개 함유하는 5 원자 헤테로 고리를,
- <48> W 는, 단결합 또는 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 를,
- <49> X 는, $-\text{N}(\text{R}^1)-$ 또는 산소 원자를,
- <50> Y 는,
- <51> $-\overset{|}{\text{C}}(\text{R}^3)-$ 또는 $-\overset{|}{\text{N}}-$ 를,
- <52> Z 는, $-\text{N}(\text{R}^2)-$ 를 의미하고,
- <53> 여기서, R^1 , R^2 및 R^3 은, 각각 독립적으로 동일 또는 상이하며, 수소 원자 또는 저급 알킬기를 의미한다.]
- <54> 로 나타나는 화합물,

<55> 일반식 (II)

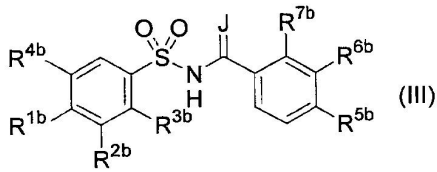


<56>

<57> [식 중, E 는, -O-, -N(CH₃)-, -CH₂-, -CH₂CH₂- 또는 -CH₂O- 를, D 는, -CH₂- 또는 -O- 를, R^{1a} 는, 수소 원자 또는 할로젠 원자를, R^{2a} 는, 할로젠 원자 또는 트리플루오로메틸기를 각각 의미한다.]

<58> 로 나타나는 화합물,

<59> 일반식 (III)

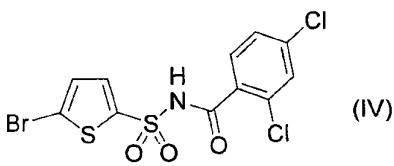


<60>

<61> [식 중, J 는, -O- 또는 -NH- 를, R^{1b} 는, 수소 원자, 할로젠 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알킬티오기, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시카르보닐기, 니트로기, 아지드기, -O(SO₂)CH₃, -N(CH₃)₂, 수산기, 페닐기, 치환기를 갖는 페닐기, 피리디닐기, 티에닐기, 푸릴기, 퀴놀리닐기 또는 트리아졸기를, R^{2b} 는, 수소 원자, 할로젠 원자, 시아노기, -CF₃, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시카르보닐기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 페닐기 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 퀴놀리닐기를, R^{3b} 는, 수소 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시기를, R^{4b} 는, 수소 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기 (단, R^{3b} 및 R^{4b} 중 적어도 하나는, 수소 원자이다) 를, R^{5b} 는, 수소 원자, 할로젠 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기, -CF₃ 또는 니트로기를, R^{6b} 는, 수소 원자, 할로젠 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기 (단, R^{6b} 가 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기일 때, R^{5b} 는 수소 원자이고, R^{7b} 는 할로젠 원자이다) 를, R^{7b} 는, 할로젠 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기 또는 -CF₃ (단, R^{5b} 또는 R^{7b} 중 어느 일방이, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기이거나, 혹은 R^{7b} 가 할로젠 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기인 경우에는, R^{5b} 또는 R^{6b} 중 어느 일방이, 수소 원자이다) 를 각각 의미한다.]

<62> 로 나타나는 화합물,

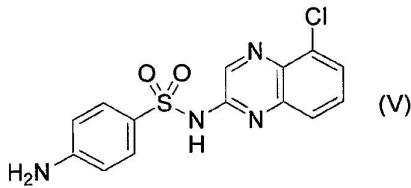
<63> 식 (IV)



<64>

<65> 로 나타나는 화합물 및

<66> 식 (V)



<67>
 <68> 로 나타나는 화합물로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 화합물, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물을 들 수 있다.

<69> 또한, 상기 (1) ~ (6) 에 있어서, 상기 EGF 저해 활성을 갖는 물질은, EGF 수용체 키나아제 저해 물질 또는 항 EGFR 항체를 들 수 있다.

<70> 상기 EGF 수용체 키나아제 저해 물질은, 예를 들어,

<71> 4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-7-메톡시-6-(3-(4-모르폴리노)프로폭시-퀴나졸린),

<72> 4-(3-에틸닐페닐아미노)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-퀴나졸린,

<73> N-[3-클로로-4-[(3-플루오로벤질)옥시]페닐]-6-[5-[[[2-(메틸술포닐)에틸]아미노]메틸]푸란-2-일]퀴나졸린-4-아민,

<74> N-[4-[N-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]퀴나졸린-6-일]아크릴아미드,

<75> (2E)-N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐]-4-(디메틸아미노)-2-부텐아미드,

<76> [6-[4-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐에틸)아민, 및

<77> (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(디메틸아미노)-2-부텐아미드로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 화합물, 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 용매화물이다.

<78> 상기 항 EGFR 항체는, 예를 들어, 세툽시마브, panitumumab, matuzumab, nimotuzumab, IMC-11F8 및 MDX-447 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 항체이다.

<79> 본 발명에 의해, 우수한 항종양 활성을 나타내는 의약 조성물 및 키트 그리고 암의 치료 방법이 제공된다.

<80> 보다 구체적으로는, 술폰아미드 화합물, 즉, (A) 일반식 (I) 로 나타나는 화합물, 바람직하게는 E7070 또는 E7820, (B) 일반식 (II) 로 나타나는 화합물, 바람직하게는 LY186641 또는 LY295501, (C) 일반식 (III) 으로 나타나는 화합물, 바람직하게는 LY-ASAP, (D) LY573636 및 (E) CQS 에서 선택되는 적어도 하나의 화합물과, EGF 저해 활성을 갖는 물질, 바람직하게는 게피티닙, 엘로티닙 및 세툽시마브에서 선택되는 적어도 하나를 조합함에 따라, 우수한 항종양 활성을 나타내는 의약 조성물 및 키트 그리고 암의 치료 방법이 제공되어, 암의 치료에 이용하는 것이 가능해졌다.

실시예

<452> 이하에, 구체적인 예를 가지고 본 발명을 나타내지만, 본 발명은 이것에 한정되는 것은 아니다.

<453> 실시예 1 In vitro 에 있어서의 인간 비소세포 폐암 세포주 (PC9) 의 증식에 대한 E7820 과 게피티닙의 병용

<454> 인간 비소세포 폐암 세포주 PC9 (면역 생물 연구소에서 입수) 를 RPMI1640 (10% FBS 함유) 에 현탁하고, 1×10^4 cells/ml 로 조제하여, 100 μ l 의 본 용액을 96 well plate 의 각 well 에 첨가하고, 37 $^{\circ}$ C 하, 5% 탄산 가스 인큐베이터 내에서 배양하였다. 배양 개시 6 시간 후, 배지를 제거하였다. 다음으로, E7820 을 함유하는 용액, 게피티닙 (Iressa (등록 상표) 를 아스트라제네카사로부터 구입) 을 함유하는 용액, 그리고 E7820 및 게피티닙의 양 화합물을 함유하는 용액을 각각 배양액 (RPMI1640 (10% FBS 함유)) 으로 희석하였다. 그리고, 당해 희석액을 상기 세포에 첨가하여 배양을 계속하였다.

<455> 3 일 후, Cell counting kit-8 액 (Cell Counting Kit-8, 와코순약) 10 μ l 를 첨가하고, 37 $^{\circ}$ C 하에서 6 시간

배양 후, 플레이트 리더 (코로나 전기 주식회사) 에 의해 450nm 의 흡광도를 측정하였다.

<456> 병용 효과는, Isobologram method (도 1, Steel GG et al : Int J Radiat Oncol Biol Phys 5 : 85-91, 1979., Kano Y, et al : Int J Cancer 50 : 604-610, 1992.) 에 따라 평가하였다. 이 방법에 의하면, 3 종류의 곡선 (mode I, mode IIa, mode IIb) 은, 각각의 화합물에 있어서의 농도에 대한 세포 수의 증식 곡선으로부터 산출된, 세포 증식을 50% 억제하기 위한 병용 이론 농도를 나타낸다. 따라서, 화합물을 병용한 웰에서의 50% 억제 농도 (IC50) 의 플롯이, 이들 3 개의 선으로 둘러싸인 영역 (상가 영역) (도 1 「Pb」) 에 위치했을 경우, 상가 효과라고 판단할 수 있다. 또, 화합물을 병용한 웰에서의 50% 억제 농도 (IC50) 의 플롯이, 모드 곡선의 최내측에 위치하는 영역 (도 1 「Pa」) 에 위치한 경우, 상승 효과라고 판단할 수 있다. 또한, 화합물을 병용한 웰에서의 50% 억제 농도 (IC50) 의 플롯이, 모드 곡선의 외측에 위치하는 영역 (도 1 「Pc」) 에 위치했을 경우, 길항 작용이라고 판단할 수 있다. 또, 화합물을 병용한 웰에서의 50% 억제 농도 (IC50) 의 플롯이, 각 화합물의 IC50 이상의 농도였을 경우, 프로텍션이라고 관정할 수 있다 (도 1 「Pd」).

<457> 그 결과, E7820 은, 게피티닙과 병용함으로써 상승 효과가 확인되었다 (도 2 「Combi.」).

<458> 실시예 2 In vitro 에 있어서의 인간 비소세포 폐암 세포주 (PC9) 의 증식에 대한 E7070 과 게피티닙의 병용

<459> 인간 비소세포 폐암 세포주 PC9 를 RPMI1640 (10% FBS 함유) 에 현탁하고, 1×10^4 cells/ml 로 조제하여, 100 μ l 의 본 용액을 96 well plate 의 각 well 에 첨가하고, 37 $^{\circ}$ C 하, 5% 탄산 가스 인큐베이터 내에서 배양하였다. 배양 개시 24 시간 후, 배지를 제거하였다. 또, E7070 을 함유하는 용액, 게피티닙 (아스트라제네카사로부터 구입) 을 함유하는 용액, 그리고 E7070 및 게피티닙의 양 화합물을 함유하는 용액을 각각 배양액 (RPMI1640 (10% FBS 함유)) 으로 희석하였다. 그리고, 당해 희석액을 상기 세포에 첨가하여 배양을 계속하였다.

<460> 3 일 후, 세포를 PBS 100 μ l/well 에서 세정한 후, 10% 트리클로로아세트산으로 세포를 고정시켰다. 그 후, SRB 법에 의해 세포를 염색하고, 플레이트 리더에 의해 550nm 의 흡광도를 측정하였다.

<461> 병용 효과는, Isobologram method 에 따라 평가하였다.

<462> 그 결과, E7070 은, 게피티닙과 병용함으로써 상승 효과가 확인되었다 (도 3 「Combi.」).

<463> 실시예 3 In vitro 에 있어서의 인간 비소세포 폐암 세포주 (PC9) 의 증식에 대한 E7070 과 엘로티닙의 병용

<464> 인간 비소세포 폐암 세포주 PC9 를 RPMI1640 (10% FBS 함유) 에 현탁하고, 1×10^4 cells/ml 로 조제하여, 100 μ l 본 용액을 96 well plate 의 각 well 에 첨가하고, 37 $^{\circ}$ C 하, 5% 탄산 가스 인큐베이터 내에서 배양하였다. 배양 개시 24 시간 후, 배지를 제거하였다. 또, E7070 을 함유하는 용액, 엘로티닙 (Tarceva (등록 상표) 을 제넨텍사로부터 구입) 을 함유하는 용액, 그리고 E7070 및 엘로티닙의 양 화합물을 함유하는 용액을 각각 배양액 (RPMI1640 (10% FBS 함유)) 으로 희석하였다. 당해 희석액을 상기 세포에 첨가하여 배양을 계속하였다.

<465> 3 일 후, 세포를 PBS 100 μ l well 에서 세정한 후, 10% 트리클로로아세트산으로 세포를 고정시켰다. 그 후, SRB 법에 의해 세포를 염색하고, 플레이트 리더에 의해 550nm 의 흡광도를 측정하였다.

<466> 병용 효과는, Isobologram method 에 따라 평가하였다.

<467> 그 결과, E7070 은, 엘로티닙과 병용함으로써 상승 효과가 확인되었다 (도 4 「Combi.」).

<468> 실시예 4 인간 비소세포 폐암 세포주 (PC9) 피하 이식 모델 (in vivo) 에 있어서의 E7820 과 게피티닙의 병용

<469> 인간 비소세포 폐암 세포주 PC9 (면역 생물 연구소에서 입수) 를 37 $^{\circ}$ C 하, 5% 탄산 가스 인큐베이터 내에서 RPMI1640 (10% FBS 함유) 에서 약 80% 컨플루언트가 될 때까지 배양하고, 트립신-EDTA 에 의해 세포를 회수하였다. 인산 완충액으로, 5×10^7 cells/mL 현탁액을 조제하여, 얻어진 세포 현탁액을 0.1mL 씩 누드 마우스 체중 피하에 이식하였다. 이식 후 8 일째부터, E7820 을 50mg/kg, 1 일 2 회, 2 주일, 게피티닙을 75mg/kg, 1 일 1 회, 2 주일의 스케줄로, 단제 혹은 병용으로 경구 투여하였다. 종양 장경·단경을 데지마틱 캘리퍼 (Mitsutoyo) 로 측정하여, 이하의 식으로 종양 체적, 비종양 체적을 산출하였다.

<470> 종양 체적 TV = 종양 장경 (mm) \times 종양 단경² (mm) / 2

- <471> 비종양 체적 RTV = 측정일의 종양 체적 / 투여 개시일의 종양 체적
- <472> 병용군에 있어서, two-way ANOVA 에 의해 통계적 유의한 상호 작용이 확인되었을 경우, E7820 과 게피티닙 사이에 상승 효과를 갖는 것으로 판정되었다.
- <473> 그 결과, E7820 은, 게피티닙과 병용함으로써 상승 효과가 확인되어, E7820 또는 게피티닙 단독의 효과에 비해, 우수한 항종양 효과를 나타내었다 (표 5 및 도 5). 또, E7820 은, 게피티닙과 병용함으로써, 게피티닙 단독으로는 나타낼 수 없는 우수한 항종양 효과가 확인되었다 (표 5 및 도 5).

표 5

화합물 투여	제 15일째 비종양체적 평균±표준편차	투-웨이 ANOVA
컨트롤 (무처리)	4.12±0.68	
E7820 50 mg/kg	2.57±0.41	
게피티닙 75 mg/kg	0.36±0.12	
E7820 50 mg/kg + 게피티닙 75 mg/kg	0.12±0.03	p < 0.01 상승효과

- <474>
- <475> 표 5 는, 인간 비소세포 폐암 세포주 (PC9) 피하 이식 모델에 있어서의, E7820, 게피티닙 및 E7820 과 게피티닙의 병용에 의한 항종양 효과를 나타낸다. 투여 개시일을 Day 1 로 하였다.
- <476> 이상의 결과로부터, E7820 과 게피티닙을 조합함에 따라, 우수한 항종양 활성을 나타내는 의약 조성물 및 키트 그리고 암의 치료 방법이 제공되어, 본 발명의 의약 조성물, 키트 및 방법은 암의 치료에 이용하는 것이 가능해졌다.
- <477> 실시예 5 인간 비소세포 폐암 세포주 (A549) 피하 이식 모델 (in vivo) 에 있어서의 E7820 과 게피티닙의 병용
- <478> 인간 비소세포 폐암 세포주 A549 (다이넛폰 제약으로부터 구입) 를 37℃ 하, 5% 탄산 가스 인큐베이터 내에서 RPMI1640 (10% FBS 함유) 에서 약 80% 컨플루언트가 될 때까지 배양하고, 트립신-EDTA 에 의해 세포를 회수하였다. 50% 매트릭셀 함유 인산 완충액으로, 5×10^7 cells/mL 현탁액을 조제하여, 얻어진 세포 현탁액을 0.1mL 씩 누드 마우스체측 피하에 이식하였다. 이식 후 10 일째부터, E7820 을 50mg/kg, 1 일 2 회, 3 주일, 게피티닙을 75mg/kg, 1 일 1 회, 3 주일의 스케줄로, 단제 혹은 병용으로 경구 투여하였다. 종양 장경·단경을 데지마틱 캘리퍼 (Mitsutoyo) 로 측정하여, 이하의 식으로 종양 체적, 비종양 체적을 산출하였다.
- <479> 종양 체적 TV = 종양 장경 (mm) × 종양 단경² (mm²) / 2
- <480> 비종양 체적 RTV = 측정일의 종양 체적 / 투여 개시일의 종양 체적
- <481> 병용군에 있어서, two-way ANOVA 에 의해 통계적 유의한 상호 작용이 확인되었을 경우, E7820 과 게피티닙 사이에 상승 효과를 갖는 것으로 판정되었다.
- <482> 그 결과, E7820 은, 게피티닙과 병용함으로써, 상승 효과가 확인되어, E7820 또는 게피티닙 단독의 효과에 비해, 우수한 항종양 효과를 나타내었다 (표 6 및 도 6). 또, E7820 은, 게피티닙과 병용함으로써, 게피티닙 단독으로는 나타낼 수 없는 우수한 항종양 효과가 확인되었다 (표 6 및 도 6).

표 6

화합물 투여	제 22일째 비종양체적 평균±표준편차	투-웨이 ANOVA
컨트롤 (무처리)	4.95±0.86	
E7820 50 mg/kg	3.69±0.68	
게피티닙 75 mg/kg	2.26±0.59	
E7820 50 mg/kg + 게피티닙 75 mg/kg	1.05±0.21	p < 0.01 상승효과

<483>

<484>

표 6 은, 인간 비소세포 폐암 세포주 (A549) 피하 이식 모델에 있어서의, E7820, 게피티닙 및 E7820 과 게피티닙의 병용에 의한 항종양 효과를 나타낸다. 투여 개시일을 day 1 로 하였다.

<485>

이상의 결과로부터, E7820 과 게피티닙을 조합함에 따라, 우수한 항종양 활성을 나타내는 의약 조성물 및 키트 그리고 암의 치료 방법이 제공되어, 본 발명의 의약 조성물, 키트 및 방법은 암의 치료에 이용하는 것이 가능해졌다.

<486>

실시에 6 인간 비소세포 폐암 세포주 (A549) 피하 이식 모델 (in vivo) 에 있어서의 E7820 과 엘로티닙의 병용

<487>

인간 비소세포 폐암 세포주 A549 (다이넛폰 제약으로부터 구입) 를 37℃ 하, 5% 탄산 가스 인큐베이터 내에서 RPMI1640 (10% FBS 함유) 에서 약 80% 컨플루언트가 될 때까지 배양하고, 트립신-EDTA 에 의해 세포를 회수하였다. 50% 매트릭셀 함유 인산 완충액으로, 5×10^7 cells/mL 현탁액을 조제하여, 얻어진 세포 현탁액을 0.1mL 씩 nude 마우스체측 피하에 이식하였다. 이식 후 17 일째부터, E7820 을 50mg/kg, 1 일 2 회, 2 주일, 엘로티닙을 100mg/kg, 1 일 1 회, 2 주일의 스케줄로, 단제 혹은 병용으로 경구 투여하였다. 종양 장경·단경을 데지마틱 캘리퍼 (Mitsutoyo) 로 측정하여, 이하의 식으로 종양 체적, 비종양 체적을 산출하였다.

<488>

종양 체적 TV = 종양 장경 (mm) × 종양 단경² (mm²) / 2

<489>

비종양 체적 RTV = 측정일의 종양 체적 / 투여 개시일의 종양 체적

<490>

병용군에 있어서, two-way ANOVA 에 의해 통계적 유의한 상호 작용이 확인되었을 경우, E7820 과 엘로티닙 사이에 상승 효과를 갖는 것으로 판정되었다.

<491>

그 결과, E7820 은, 엘로티닙과 병용함으로써, 상승 효과가 확인되어, E7820 또는 엘로티닙 단독의 효과에 비해, 우수한 항종양 효과를 나타내었다 (표 7 및 도 7). 또, E7820 은, 엘로티닙과 병용함으로써, 엘로티닙 단독으로는 나타낼 수 없는 우수한 항종양 효과가 확인되었다 (표 7 및 도 7).

표 7

화합물 투여	제 15일째 비종양체적 평균±표준편차	투-웨이 ANOVA
컨트롤 (무처리)	3.48±0.61	
E7820 50 mg/kg	2.62±0.07	
엘로티닙 100 mg/kg	1.94±0.19	
E7820 50 mg/kg + + 엘로티닙 100 mg/kg	0.91±0.09	p < 0.01 상승효과

표 7 은, 인간 비소세포 폐암 세포주 (A549) 피하 이식 모델에 있어서의, E7820, 엘로티닙 및 E7820 과 엘로티닙의 병용에 의한 항종양 효과를 나타낸다. 투여 개시일을 day 1 로 하였다.

이상의 결과로부터, E7820 과 엘로티닙을 조합함에 따라, 우수한 항종양 활성을 나타내는 의약 조성물 및 키트 그리고 암의 치료 방법이 제공되어, 본 발명의 의약 조성물, 키트 및 방법은 암의 치료에 이용하는 것이 가능해졌다.

실시에 7 DNA 마이크로 어레이 해석

(1) 세포 배양, 화합물 처리, 및 RNA의 추출

화합물에 의해 유도되는 유전자 발현 변화를 DNA 마이크로 어레이 해석에 의해 조사하는 목적으로, 인간 대장암 유래 세포주 HCT116 (American Type Culture Collection, Manassas, VA, U.S.A.) 및 인간 백혈병 유래 세포주 MOLT-4 (American Type Culture Collection, Manassas, VA, U.S.A.) 를, 10%의 태아우혈청, 100units/ml의 페니실린, 100µg/ml의 스트렙토마이신을 첨가한 RPMI-1640 배지 중에서 배양하였다. 이하, 배양 및 화합물 처리는 5% CO₂, 37°C로 조정된 인큐베이터 내에서 실시했다. 10cm 직경의 세포 배양 디쉬에 2.0 × 10⁶ 세포/디쉬의 비율로 HCT116 세포 및 MOLT-4 세포를 뿌려, 24 시간 배양 후에 이하의 화합물 처리를 실시했다.

HCT116 세포에 관해서는, E7820 (0.8 µM), E7070 (0.8 µM), LY295501 (30 µM), CQS (8 µM), adriamycin (0.2 µM), daunomycin (0.2 µM), ICRF154 (80 µM), ICRF159 (80 µM), kenpaullone (10 µM), alsterpullone (10 µM), trichostatin A (0.1 µM), rapamycin (80 µM)의 12 화합물을 평가하였다. 한편, MOLT-4 세포에 관해서는, E7070 (0.8 µM)를 평가하였다. 여기서, adriamycin 및 daunomycin은, DNA에 인터칼레이션하는 형태의 DNA topoisomerase II 저해제, ICRF154 및 ICRF159는, catalytic type의 DNA topoisomerase II 저해제, kenpaullone 및 alsterpullone은, cyclin-dependent kinases (CDKs) 저해제, trichostatin A는, histone deacetylase 저해제, rapamycin은, mTOR/FRAP 저해제로서 각각 공지된 화합물이다. 화합물 처리 농도는, 각각의 화합물의 HCT116 세포에 대한 50% 증식 저해 농도 (WST-8을 이용한 3일간의 세포 증식 억제 활성에 기초하는)를 기준으로 그 3 ~ 5 배의 농도로서 설정하고, 상기 화합물명에 이어지는 괄호 내에 나타난 설정 농도로 24 시간 처리 후에 세포를 회수하였다. 또, 화합물을 첨가하지 않고 24 시간 배양한 세포도 마찬가지로 회수하였다.

회수한 세포로부터의 전체 RNA의 추출은, TRIZOL 시약 (인비트로젠사 제조)을 이용하여 첨부의 조작법에 따라 실시하였다.

(2) DNA 마이크로 어레이에 의한 유전자 발현 해석

얻어진 RNA를 100µl의 diethylpyrocarbonate (DEPC) 처리한 멸균수에 용해하고, 다시 RNeasy 칼럼 (QIAGEN)을 이용하여 정제하고, SuperScript Choice System (인비트로젠사 제조) 및 T7-d(T)₂₄ 프라이머를 이용하여 2개 사슬의 cDNA를 합성했다.

먼저, 10µg의 RNA에 5µM의 T7-d(T)₂₄ 프라이머, 1x First strand buffer, 10mM DTT, 500µM의 dNTP mix, 및 20units/µl의 SuperScript II Reverse Transcriptase를 첨가하고, 42°C에서 1시간 반응시켜, 1개 사슬

DNA 를 합성했다. 계속해서, 1x Second strand buffer, 200 μM 의 dNTP mix, 67U/ml DNA ligase, 270U/ml DNA polymerase I, 및 13U/ml RNase H 를 첨가하여, 16°C 에서 2 시간 반응시켜, 2 개 사슬 cDNA 를 합성했다.

나아가 67U/ml T4 DNA polymerase I 를 첨가하여, 16°C 에서 5 분간 반응시킨 후, 10 μl 의 0.5M EDTA 를 첨가하여 반응을 정지시켰다.

- <503> 얻어진 cDNA 를 페놀/클로로포름으로 정제하고, RNA Transcript Labeling Kit (Enzo Diagnostics) 을 이용하여, 첨부의 조작법에 따라, 비오틴화 UTP 그리고 CTP 에 의한 라벨화 반응을 실시했다. 반응 생성물을 RNeasy 칼럼에서 정제 후, 200mM 트리스아세트산 pH 8.1, 150mM 아세트산 마그네슘, 50mM 아세트산 칼륨 중 에서 94°C 에서 35 분간 가열하여 cRNA 를 단편화했다.
- <504> 단편화한 cRNA 를, 100mM MES, 1M sodium salt, 20mM EDTA, 0.01% Tween 20 중, 45°C 에서 16 시간, GeneChip (Affymetrix) Human Focus array 에 하이브리다이징시켰다. 하이브리다이징 후, GeneChip 은 Affymetrix fluidics station 에 첨부의 프로토콜 Midi euk 2 에 따라 세정 및 염색하였다. 염색에는 스트렙토아비딘 · 피코에리트린과 비오틴화 항스트렙토아비딘 염소 항체를 이용했다. 염색 후의 GeneChip 을 HP 아르곤 이온 레이저 공초점 현미경 (Hewlett Packard) 을 이용하여 스캔하고, 형광 강도를 측정하였다. 측정은, 488nm 의 파장으로 excitation 을 실시하고, 570nm 의 파장의 emission 으로 실시했다.
- <505> 정량적 데이터 해석은 모두 GeneChip software (Affymetrix) 그리고 GeneSpring (Silicongenetics) 을 이용하여 실시했다. GeneChip software 를 이용하여 화합물에 의한 유전자 발현 변화를 평가할 때에는, 화합물 처리군과 미처리군의 2 개의 조건 사이에서 RNA 의 정량치가 2 배 이상 해리하고 있는 경우에 대해서, 그 유전자의 발현이 유의하게 「증가」 혹은 「감소」 된 것으로 판단되었다. Gene Spring 을 이용하여, 각 화합물이 유도 하는 유전자 발현 변화의 유사성을 평가할 때에는, Human Focus Array 에 실려 있는 전체 유전자의 발현 변화를 기초로 계층적 클러스터링 해석을 실시했다.
- <506> HCT116 세포의 계층적 클러스터링 해석의 결과를 도 8 에 나타내었다.
- <507> 해석의 결과, 동일한 작용 기전을 갖는 adriamycin 및 daunomycin, ICRF154 및 ICRF159, Kenpaullone 및 alsterpullone 은, 각각 유사한 유전자 변화를 일으켰다 (도 8). 따라서, 동일한 작용 기전을 갖는 화합물이, 서로 유사한 유전자 변화를 일으키는 것이 확인되었다.
- <508> E7070, E7820, LY295501 및 CQS 는, 유사한 유전자 변화를 일으켰다 (도 8). 따라서, 본 해석에 의해, E7070, E7820, LY295501 및 CQS 는, 동일 또는 유사한 작용 기전을 갖는다고 생각되고, 동일 또는 유사한 유전자 변화 및 효과를 가져오는 것이 강하게 시사되었다.
- <509> 실시예 8 DNA 마이크로 어레이 해석
- <510> HCT116 세포를, 10% 의 태아우혈청, 100units/ml 의 페니실린, 100 μg/ml 의 스트렙토마이신을 첨가한 RPMI-1640 배지 중에서 배양하였다. 이하, 배양 및 화합물 처리는, 5% CO₂, 37°C 로 조정된 인큐베이터 내에서 실시했다. 10cm 직경의 세포 배양 디쉬에 2.0 × 10⁶ 세포/디쉬의 비율로 HCT116 세포를 뿌려, 24 시간 배양 후에 이하의 화합물 처리를 실시했다.
- <511> 본 실시예에서는 HCT116 세포를 이용하여, E7820 (0.16 μM), E7070 (0.26 μM), LY186641 (59 μM), LY295501 (24 μM), LY573636 (9.6 μM), CQS (4.0 μM), MST16 (100 μM), etoposide (3.6 μM), ethoxzolamide (410 μM), capsaicin (280 μM), trichostatin A (0.16 μM), kenpaullone (7.1 μM) 의 12 화합물로 처리했을 때의 유전자 발현 변화를 조사하였다.
- <512> 여기서, MST16 은, catalytic type 의 DNA topoisomerase II 저해제, etoposide 는 cleavable complex 의 형성을 유도하는 DNA topoisomerase II 저해제, ethoxzolamide 는 carbonic anhydrase 저해제, capsaicin 은 tumor-specific plasma membrane NADH oxidase 저해제, trichostatin A 는 histone deacetylase 저해제, kenpaullone 은 cyclin-dependent kinases (CDKs) 저해제로서 각각 공지된 화합물이다.
- <513> 화합물 처리 농도는, 각각의 화합물의 HCT116 세포에 대한 50% 증식 저해 농도 (MTT 를 이용한 3 일간의 세포 증식 억제 활성에 기초한다) 를 기준으로, 그 2 배의 농도로서 설정했다. 상기 화합물명에 이어지는 괄호 내에 나타낸 설정 농도로 24 시간 처리 후에 세포를 회수하였다. 또, 화합물을 첨가하지 않고 24 시간 배양한 세포도 마찬가지로 회수하였다.
- <514> 회수한 세포로부터의 전체 RNA 의 추출은, TRIZOL 시약 (인비트로젠사 제조) 을 이용하여 첨부의 조작법에 따라

실시하였다.

- <515> DNA 마이크로 어레이에 의한 유전자 발현 해석은, 실시예 7 중의 「(2) DNA 마이크로 어레이에 의한 유전자 발현 해석」과 동일하게 실시하였다.
- <516> 또한, 본 실시예는, 각 샘플에 대해서 duplicate 로 실시하였다 (실험의 편의상, 각각의 샘플은 구별할 수 있도록 control-1, control-2, E7070-1, E7070-2 의 요령으로 기술 번호를 붙였다). 그리고, GeneChip (Affymetrix) system (Human Focus array) 을 이용하여 각 화합물이 유도하는 유전자 발현 변화를 해석하였다.
- <517> 본 실시예에서 얻어진 26 개 (control + 12 화합물의 13 샘플 × 2) 의 「.cel」 파일에 대해서 RMA 법 (robust multi-array average 법 (Biostatistics (2003), 4,249-264)) 을 적용하여, 프로브 레벨에서의 정규 분포화를 실시한 후, 유전자 레벨에서의 시그널 강도의 로그값을 산출하였다. 계속하여, 각 유전자의 화합물 처리군에 있어서의 시그널 강도의 로그값으로부터 화합물 미처리군 (control-1) 에 있어서의 시그널 강도의 로그값을 빼고, control-1 에 대한 화합물 처리군의 시그널비의 로그값을 얻었다. 그리고, 코사인 상관 계수를 계산하여, 실험간의 상관 계수로 했다 (도 9). 이 상관 계수를 기초로, UPGMA 법 (Unweighted Pair Group Method with Arithmetic mean 법) 에 의해 계층적 클러스터링 해석하였다 (도 10). control-2 에 대해서도 동일한 계산을 실시했다 (도 11 및 도 12). 사용한 소프트웨어는 R 2.0.1 (<http://www.r-project.org/>), affy package 1.5.8 (<http://www.bioconductor.org>) 이다.
- <518> 도 9 ~ 12 에 있어서, 「LY1」은 LY186641 을, 「LY2」는 LY295501 을, 「LY5」는 LY573636 을, 「CAI」는 ethoxzolamide 를, 「Cap」는 capsaicin 을, 「MST」는 MST16 을, 「Etop」는 etoposide 를, 「TSA」는 trichostatin A 를, 「Kenp」는 kenpaullone 을 나타낸다. 도 10 및 도 12 에 있어서, 「de hclust (*, "average")」는, 통계 해석을 실시할 때의 코멘드이고, duplicate 의 실험 데이터의 평균치를 이용하여 R 에 의한 클러스터링 분석을 실시한 것을 나타낸다.
- <519> 해석의 결과, E7070, E7820, LY186641, LY295501, LY573636 및 CQS 는, HCT116 세포에 대해서 일으키는 유전자 변화는 매우 높은 유사성을 나타내고, 다른 어느 화합물 (MST16, etoposide, ethoxzolamide, capsaicin, trichostatin A, kenpaullone) 의 프로파일과도 상이한 것이 분명해졌다 (도 9 ~ 도 12). 따라서, 본 해석에 의해, E7070, E7820, LY186641, LY295501, LY573636 및 CQS 는, 동일 또는 유사한 작용 기전을 갖는다고 생각되고, 동일 또는 유사한 유전자 변화 및 효과를 가져오는 것이 강하게 시사되었다.
- <520> 실시예 9 암세포주 패널 실험
- <521> 36 주의 인간 암세포 패널을 이용하여, E7820, E7070, CQS, LY186641, LY295501 의 세포 증식 억제 활성의 상관을 조사하였다. 이용한 암세포주는, DLD-1, HCT15, HCT116, HT29, SW480, SW620, WiDr (이상, 인간 대장암 세포주), A427, A549, LX-1, NCI-H460, NCI-H522, PC-9, PC-10 (이상, 인간 폐암 세포주), GT3TKB, HGC27, MKN1, MKN7, MKN28, MKN74 (이상, 인간 위암 세포주), AsPC-1, KP-1, KP-4, MiaPaCaII, PANC-1, SUIT-2 (이상, 인간 췌장암 세포주), BSY-1, HBC5, MCF-7, MDA-MB-231, MDA-MB-435, MDA-MB-468 (이상, 인간 유방암 세포주), CCRF-CEM, HL60, K562, MOLT-4 (이상, 인간 백혈병 세포주) 의 36 종류이며, 모든 세포는 10% 의 태아우혈청, 100units/ml 의 페니실린, 100μg/ml 의 스트렙토마이신을 첨가한 RPMI-1640 배지를 이용하여 5% CO₂ 조건 하 37℃ 에서 배양하였다 (표 8).

표 8

제 3일째 MTT 검정에서 시험한 36가지의 인간 암세포주

<p>대장 DLD-1 (1250/ 웰 , 16.8 h) HCT15 (1500/ 웰 , 14.5 h) HCT116 (1250/ 웰 , 13.4 h) HT29 (2500/ 웰 , 19.8 h) SW480 (3000/ 웰 , 19.5 h) SW620 (2500/ 웰 , 17.3 h) WiDr (2000/ 웰 , 18.9 h)</p>	<p>위장 GT3TKB (2000/ 웰 , 21.1 h) HGC27 (1500/ 웰 , 14.6 h) MKN1 (4000/ 웰 , 35.9 h) MKN7 (3000/ 웰 , 37.4 h) MKN28 (2000/ 웰 , 22.7 h) MKN74 (4000/ 웰 , 24.8 h)</p>	<p>유방 BSY-1 (2000/ 웰 , 46.1 h) HBC5 (2000/ 웰 , 31.8 h) MCF-7 (3000/ 웰 , 29.5 h) MDA-MB231 (2000/ 웰 , 21.6 h) MDA-MB-435 (3000/ 웰 , 24.4 h) MDA-MB-468 (3000/ 웰 , 34.2 h)</p>
<p>폐 A427 (2500/ 웰 , 32.4 h) A549 (1250/ 웰 , 18.9 h) LX-1 (2000/ 웰 , 17.2 h) NCI-H460 (1000/ 웰 , 13.6 h) NCI-H522 (4000/ 웰 , 80.4 h) PC-9 (2000/ 웰 , 23.7 h) PC-10 (2000/ 웰 , 24.0 h)</p>	<p>췌장 AsPC-1 (2500/ 웰 , 28.4 h) KP-1 (2000/ 웰 , 24.8 h) KP-4 (2000/ 웰 , 16.7 h) MiaPaCaII (2500/ 웰 , 19.1 h) PANC-1 (2500/ 웰 , 27.9 h) SUIT-2 (2000/ 웰 , 15.6 h)</p>	<p>백혈병 CCRF-CEM (1500/ 웰 , 27.2 h) HL60 (1500/ 웰 , 29.5 h) K562 (1500/ 웰 , 20.6 h) MOLT-4 (1500/ 웰 , 22.3 h)</p>

세포주 (초기 세포수, 2배수화 시간)

<522>

<523>

표 8 은, 인간 암세포주 패널에 있어서의 인간 암세포주의 종류, 뿌린 세포 수 및 배화 시간을 나타낸다.

<524>

표 8 에 기재된 세포수로 96 웰 마이크로 플레이트 (평지) 에 뿌려 (50 μ l/well), 24 시간 후에 3 배 희석 계열의 화합물을 첨가하였다 (50 μ l/well). 또한, 72 시간 후에 WST-8 (10 μ l/well) 을 첨가하고, 450nm 의 흡광도를 측정하였다. 최소 이송법에 의해 전체 36 주의 암세포에 대한 50% 증식 억제 저해 농도를 구하고, 그 패턴을 각 화합물 사이에서 비교했다. 상관의 지표로서는, Pearson's correlation coefficients 를 이용했다 (Paull, K. D. et al. Display and analysis-of patterns of differential activity of drugs against human tumor cell lines : development of mean graph and COMPARE algorithm. J. Natl. Cancer Inst. 1989, 81, 1088-1092 ; Monks, A. et al. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. J. Natl. Cancer Inst. 1991, 83, 757-766.)

<525>

그 결과, E7070, E7820, LY186641, LY295501 및 CQS 는, 각 암세포주에 대한 증식 억제 활성에 있어서, 높은 상관 계수를 나타내었다 (표 9). 따라서, 본 해석에 의해, E7070, E7820, LY186641, LY295501 및 CQS 는, 동일 또는 유사한 작용 기전을 갖는다고 생각되고, 동일 또는 유사한 유전자 변화 및 효과를 가져오는 것이 강하게 시사되었다.

표 9

	E7070	E7820	CQS	LY186641	LY295501
E7070	1.00	0.98	0.97	0.93	0.80
E7820	0.98	1.00	0.96	0.95	0.82
CQS	0.97	0.96	1.00	0.92	0.82
LY186641	0.93	0.95	0.92	1.00	0.81
LY295501	0.80	0.82	0.82	0.81	1.00

<526>

<527>

표 9 는, 인간 암세포주 패널에 있어서의 화합물간 (E7070, E7820, CQS, LY186641 및 LY295501) 의 상관 계수를 나타낸다.

<528>

실시에 10 E7070 내성주에 있어서의 교차 내성

<529>

E7070 내성주를 이용하여, E7820, LY186641, LY295501, LY-ASAP 및 CQS 의 세포 증식 억제 활성을 평가하였다. HCT116-C9 는, 인간 대장암 유래 HCT116 (American Type Culture Collection, Manassas, VA, U.S.A.) 으로

부터 분리한 아주로서, 이 HCT116-C9 를 E7070 존재 하에서 배양하고, E7070 농도를 점차적으로 상승시킴으로써 얻은 E7070 내성 아주가 HCT116-C9-C1 및 HCT116-C9-C4 이다 (Molecular Cancer Therapeutics, 2002, 1, 275-286).

- <530> HCT116-C9, HCT116-C9-C1, HCT116-C9-C4 의 3 세포주를 각각 3000cells/well 로 96 웰 마이크로 플레이트 (평저) 에 뿌려 (50 μ l/well), 24 시간 후에 3 배 희석 계열의 화합물을 첨가하였다 (50 μ l/well). 그리고, 72 시간 후에 MTT 법 (Mossmann T., J. Immunol. Methods, 1983, 65, 55-63) 에 의해 세포 증식 억제 활성을 평가하였다. 최소 이송법에 의해 각 암세포에 대한 50% 증식 억제 저해 농도를 구했다.
- <531> 그 결과, E7070 의 세포 증식 억제 활성은, HCT116-C9 (C9) 에 대해서 IC50 은 0.127 μ M 였다. 이에 대해서, HCT116-C9-C1 (C9C1) 및 HCT116-C9-C4 (C9C4) 에 대한 활성은 각각 IC50 = 31.9 μ M 및 26.9 μ M 이며, E7070 의 C9C1 및 C9C4 에 대한 세포 증식 억제 활성이 현저하게 저하되는 것이 확인되었다 (도 13). 또, E7820, CQS, LY186641, LY295501, LY-ASAP 의 세포 증식 억제 활성에 대해서는, HCT116-C9 에 대한 활성이 각각 IC50 = 0.080 μ M, 1.73 μ M, 33.6 μ M, 10.9 μ M, 1.63 μ M 인 것에 대해서, HCT116-C9-C1 및 HCT116-C9-C4 에 대한 활성은, HCT116-C9-C1 에 대해서, 각각 IC50 = 51.2 μ M, 634 μ M, 134 μ M, 111 μ M, 113 μ M 이며, HCT116-C9-C4 에 있어, 각각 IC50 = 52.8 μ M, 517 μ M, 138 μ M, 110 μ M, 90.3 μ M 였다. 따라서, E7820, CQS, LY186641, LY295501, LY-ASAP 의 세포 증식 억제 활성에 대해서는, C9 에 대한 활성에 비해, C9C1 및 C9C4 에 대한 활성이 현저하게 저하되었다 (도 13). 따라서, E7070, E7820, LY186641, LY295501, LY-ASAP 및 CQS 는, 동일 또는 유사한 작용 기전을 갖는다고 생각되고, 동일 또는 유사한 유전자 변화 및 효과를 가져오는 것이 강하게 시사되었다.
- <532> 실시예 11 E7070 내성주에 있어서의 교차 내성
- <533> 실시예 10 과 완전히 동일하게 하여, E7070 내성주를 이용하여 LY573636 의 세포 증식 억제 활성을 E7070 과 동시에 평가하였다.
- <534> 그 결과, E7070 의 세포 증식 억제 활성은, HCT116-C9 에 대한 활성에 비해 (IC50 = 0.127 μ M), HCT116-C9-C1 및 HCT116-C9-C4 에 대한 활성 (각각 IC50 = 32.7 μ M, 28.0 μ M) 이 현저하게 저하되는 것이 재차 확인되었다 (도 14). 또, LY573636 의 세포 증식 억제 활성도, HCT116-C9 에 대한 활성에 비해 (IC50 = 5.11 μ M), HCT116-C9-C1 및 HCT116-C9-C4 에 대한 활성 (각각 IC50 = 264 μ M, 240 μ M) 이 현저하게 저하되었다 (도 14). 따라서, LY573636 은, E7070 과 동일 또는 유사한 작용 기전을 갖는다고 생각되고, 동일 또는 유사한 유전자 변화 및 효과를 가져오는 것이 강하게 시사되었다.
- <535> 이들의 결과 (실시예 7-11) 로부터, E7070, E7820, LY186641, LY295501, LY-ASAP, LY573636 혹은 CQS 또는 이들의 조합이, 동일 또는 유사한 유전자 변화, 그리고 동일 또는 유사한 작용 및 효과를 가져오는 것이 분명해졌다.
- <536> 따라서, E7820 및 E7070 과 마찬가지로 (실시예 1-6, 12, 13), 숄폰아미드 화합물, 바람직하게는 E7820, E7070, LY186641, LY295501, LY-ASAP, LY573636 혹은 이들의 조합이, EGF 저해 활성을 갖는 물질, 바람직하게는 게피티닙, 엘로티닙 혹은 세특시마브와 병용함으로써, 우수한 항종양 활성을 나타내는 것이 명확해졌다.
- <537> 실시예 12 인간 대장암 세포주 (WiDr) 피하 이식 모델 (in vivo) 에 있어서의 E7820 과 세특시마브의 병용
- <538> 인간 대장암 세포주 WiDr (다이넛폰 제약으로부터 입수) 을 37 $^{\circ}$ C 하, 5% 탄산 가스 인큐베이터 내에서 RPMI1640 (10% FBS 함유) 에서 약 80% 컨플루언트가 될 때까지 배양하고, 트립신-EDTA 에 의해 세포를 회수하였다. 인산 완충액으로, 5 \times 10⁷ cells/mL 현탁액을 조제하여, 얻어진 세포 현탁액을 0.1mL 씩 누드 마우스 체측 피하에 이식하였다. 이식 10 일째부터, E7820 및 세특시마브 (Erbix (등록 상표) 를 Merck 사로부터 구입) 를 단제 혹은 병용으로 투여하였다. E7820 은, 50mg/kg, 1 일 2 회, 2 주일의 스케줄로 경구 투여하였고, 세특시마브는, 100mg/kg, 2 회/주, 2 주일의 스케줄로 복강 내 투여하였다.
- <539> 종양 장경·단경을 데지마틱 캘리퍼 (Mitsutoyo) 로 측정하여, 이하의 식으로 종양 체적, 비종양 체적을 산출하였다.
- <540> 종양 체적 TV = 종양 장경 (mm) \times 종양 단경² (mm) / 2
- <541> 비종양 체적 RTV = 측정일의 종양 체적 / 투여 개시일의 종양 체적

<542> 병용군에 있어서, two-way ANOVA 에 의해 통계적 유의한 상호 작용이 확인되었을 경우, 상승 효과를 갖는 것으로 판정했다.

<543> 그 결과, E7820 은 세톡시마브와 병용함으로써, E7820 또는 세톡시마브 단독의 효과에 비해, 우수한 항종양 효과를 나타내었다 (표 10).

표 10

약제투여	제 15 일째 비종양 체적 평균 ± 표준편차
컨트롤 (무처리)	4.1 ± 0.7
E7820 50 mg/kg	3.3 ± 0.6
세톡시마브 100 mg/kg	3.2 ± 0.4
E7820 50 mg/kg + 세톡시마브 100 mg/kg	2.7 ± 0.4

<544>

<545> 표 10 은, 인간 대장암 세포주 (WiDr) 피하 이식 모델에 있어서의, E7820, 세톡시마브 및 E7820 과 세톡시마브와의 병용에 의한 항종양 효과를 나타낸다. 투여 개시일을 day 1 로 하였다.

<546> 실시예 13 인간 신장암 세포주 (ACHN) 피하 이식 모델 (in vivo) 에 있어서의 E7820 과 세톡시마브의 병용

<547> 인간 신장암 세포주 ACHN (다이네펀 제약으로부터 입수) 을 37℃ 하, 5% 탄산 가스 인큐베이터 내에서 RPMI1640 (10% FBS 함유) 에서 약 80% 컨플루언트가 될 때까지 배양하고, 트립신-EDTA 에 의해 세포를 회수하였다. 인산 완충액으로, 1×10^8 cells/mL 현탁액을 조제하여, 얻어진 세포 현탁액을 0.1mL 씩 누드 마우스 체측 피하에 이식하였다. 이식 8 일째부터, E7820 및 세톡시마브를 단제 혹은 병용으로 투여하였다. E7820 은, 50mg/kg, 1 일 2 회, 2 주일의 스케줄로 경구 투여하고, 세톡시마브는, 100mg/kg, 2 회/주, 2주간의 스케줄로 복강 내 투여하였다.

<548> 종양 장경·단경을 데지마틱 캘리퍼 (Mitsutoyo) 로 측정하여, 이하의 식으로 종양 체적, 비종양 체적을 산출하였다.

<549> 종양 체적 TV = 종양 장경 (mm) × 종양 단경² (mm) / 2

<550> 비종양 체적 RTV = 측정일의 종양 체적 / 투여 개시일의 종양 체적

<551> 병용군에 있어서, two-way ANOVA 에 의해 통계적 유의한 상호 작용이 확인되었을 경우, 상승 효과를 갖는 것으로 판정되었다.

<552> 그 결과, E7820 은 세톡시마브와 병용함으로써, E7820 또는 세톡시마브 단독의 효과에 비해, 우수한 항종양 효과를 나타내었다 (표 11).

표 11

약제 투여	제 15일째 비종양체적 평균±표준편차
컨트롤 (무처리)	2.0±0.2
E7820 50 mg/kg	1.3±0.2
세특시마브 100 mg/kg	1.4±0.1
E7820 50 mg/kg + 세특시마브 100 mg/kg	0.9±0.1

<553>

<554> 표 11 은, 인간 신장암 세포주 (ACHN) 피하 이식 모델에 있어서의, E7820, 세특시마브 및 E7820 과 세특시마브 의 병용에 의한 항종양 효과를 나타낸다. 투여 개시일을 day 1 로 하였다.

<555> 이상의 결과로부터, E7820 과 세특시마브를 조합함에 따라, 우수한 항종양 활성을 나타내는 의약 조성물 및 키트 그리고 암의 치료 방법이 제공되어, 본 발명의 의약 조성물, 키트 및 방법은 암의 치료에 이용할 수 있음이 확인되었다.

산업상 이용 가능성

<556> 본 발명에 의해, 우수한 항종양 활성을 나타내는 의약 조성물 및 키트 그리고 암의 치료 방법이 제공된다.

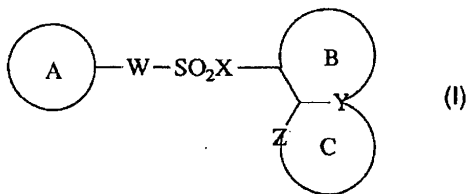
<557> 보다 구체적으로는, 술폰아미드 화합물, 즉 (A) 일반식 (I) 로 나타나는 화합물, 바람직하게는 E7070 또는 E7820, (B) 일반식 (II) 로 나타나는 화합물, 바람직하게는 LY186641 또는 LY295501, (C) 일반식 (III) 으로 나타나는 화합물, 바람직하게는 LY-ASAP, (D) LY573636 및 (E) CQS 에서 선택되는 적어도 하나의 화합물과 EGF 저해 활성을 갖는 물질, 즉, (A) EGF 수용체 키나아제 저해 물질, 바람직하게는 게피티닙, 엘로티닙, lapatinib, canertinib, pelitinib, AEE-788 또는 HKI-272, 및 (B) 항 EGFR 항체, 바람직하게는 세특시마브, panitumumab, matuzumab, nimotuzumab, IMC-11F8 또는 MDX-447 에서 선택되는 적어도 하나의 물질을 조합함으로써, 우수한 항종양 활성을 나타내는 의약 조성물 및 키트 그리고 암의 치료 방법이 제공된다. 본 발명의 의약 조성물, 키트, 및 방법은, 암의 치료에 유용하다.

도면의 간단한 설명

- <81> 도 1 은, Isobologram method 에 있어서의 이론상의 도면을 나타낸다.
- <82> 도 2 는, 세포 증식 어세이에 있어서, Isobologram method 에 있어서의 E7820 과 게피티닙의 병용 효과를 나타낸다.
- <83> 도 3 은, 세포 증식 어세이에 있어서, Isobologram method 에 있어서의 E7070 과 게피티닙의 병용 효과를 나타낸다.
- <84> 도 4 는, 세포 증식 어세이에 있어서, Isobologram method 에 있어서의 E7070 과 엘로티닙의 병용 효과를 나타낸다.
- <85> 도 5 는, 인간 비소세포 폐암 세포주 (PC9) 피하 이식 모델에 있어서의 E7820 과 게피티닙의 병용 효과를 나타낸다. 도면 중, * 은, 위험률 0.01 미만으로 통계적으로 유의한 상승 효과가 있던 것을 나타낸다. 도면 중, 일수 # 은, 투여 개시일을 day 1 로 한 일수를 나타낸다.
- <86> 도 6 은, 인간 비소세포 폐암 세포주 (A549) 피하 이식 모델에 있어서의 E7820 과 게피티닙의 병용 효과를 나타낸다. 도면 중, * 은, 위험률 0.01 미만으로 통계적으로 유의한 상승 효과가 있던 것을 나타낸다. 도면 중, 일수 # 은, 투여 개시일을 day 1 로 한 일수를 나타낸다.
- <87> 도 7 은, 인간 비소세포 폐암 세포주 (A549) 피하 이식 모델에 있어서의 B7820 과 엘로티닙의 병용 효과를 나타낸다. 도면 중, * 은, 위험률 0.01 미만으로 통계적으로 유의한 상승 효과가 있던 것을 나타낸다. 도면

중, 일수 # 은, 투여 개시일을 day 1 로 한 일수를 나타낸다.

- <88> 도 8 은, 실시예 7 에 있어서의 DNA 마이크로 어레이에 있어서의 계층적 클러스터링 해석의 결과를 나타낸다.
- <89> 도 9 는, 실시예 8 에 있어서의 DNA 마이크로 어레이에 있어서의 상관 계수를 나타낸다.
- <90> 도 10 은, 실시예 8 에 있어서의 DNA 마이크로 어레이에 있어서의 계층적 클러스터링 해석의 결과를 나타낸다.
- <91> 도 11 은, 실시예 8 에 있어서의 DNA 마이크로 어레이에 있어서의 상관 계수를 나타낸다.
- <92> 도 12 는, 실시예 8 에 있어서의 DNA 마이크로 어레이에 있어서의 계층적 클러스터링 해석의 결과를 나타낸다.
- <93> 도 13 은, 세포 증식 억제 활성을 측정하는 어세이에 있어서의, HCT116-C9, HCT116-C9-C1 및 HCT116-C9-C4 에 대한 E7070, E7820, CQS, LY186641, LY295501 및 LY-ASAP 의 증식 억제 작용을 나타낸 것이다.
- <94> 도 14 는, 세포 증식 억제 활성을 측정하는 어세이에 있어서의, HCT116-C9, HCT116-C9-C1 및 HCT116-C9-C4 에 대한 E7070 및 LY573636 의 증식 억제 작용을 나타낸 것이다.
- <95> 발명을 실시하기 위한 최선의 형태
- <96> 이하에 본 발명의 실시형태에 대해서 설명한다. 이하의 실시형태는, 본 발명을 설명하기 위한 예시로서, 본 발명을 이 실시형태에만 한정하는 취지는 아니다. 본 발명은, 그 요지를 이탈하지 않는 한, 다양한 형태로 실시할 수 있다.
- <97> 또한, 본 명세서에서 인용한 문헌, 및 공개 공보, 특허 공보 그 외의 특허 문헌은, 참조로서 본 명세서에 편입 하는 것으로 한다.
- <98> 1. 술폰아미드 화합물
- <99> 본 발명의 의약 조성물 및/또는 키트 그리고 암의 치료 방법은, 술폰아미드 화합물을 함유하는 것이다.
- <100> 본 발명에 있어서, 술폰아미드 화합물은, 하기의 일반식 (I) 로 나타나는 화합물을 함유한다.



- <101>
- <102> 상기 일반식 (I) 에 있어서,
- <103> A 고리는, 치환기를 가지고 있어도 되는 단고리식 또는 2 고리식 방향 고리를,
- <104> B 고리는, 치환기를 가지고 있어도 되는 6 원자 고리형 불포화 탄화수소 또는 헤테로 원자로서 질소 원자를 1 개 함유하는 불포화 6 원자 헤테로 고리를,
- <105> C 고리는, 치환기를 가지고 있어도 되는 질소 원자를 1 개 또는 2 개 함유하는 5 원자 헤테로 고리를,
- <106> W 는, 단결합 또는 -CH = CH- 를,
- <107> X 는, -N(R¹)- 또는 산소 원자를,
- <108> Y 는,
- <109> $\begin{array}{c} | \\ -C(R^3)- \end{array}$ 또는 $\begin{array}{c} | \\ -N- \end{array}$ 를,
- <110> Z 는, -N(R²)- 를 각각 의미한다.
- <111> 여기서, R¹, R² 및 R³ 은 각각 독립적으로 동일 또는 상이하며, 수소 원자 또는 저급 알킬기를 각각 의미한다.
- <112> 상기 일반식 (I) 에 있어서, A 고리가 의미하는 「치환기를 가지고 있어도 되는 단고리식 또는 2 고리식 방향 고

리」란, 방향족 탄화수소, 또는 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자 중 적어도 1 개를 함유하는 방향족 헤테로 고리이고, 당해 고리 상에는 치환기 1 ~ 3 개가 있어도 되는 것을 나타낸다. A 고리에 함유되는 주된 방향 고리를 예시하면, 피롤, 피라졸, 이미다졸, 티오펜, 푸란, 티아졸, 옥사졸, 벤젠, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 나프탈렌, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 프탈라진, 나프틸리딘, 퀴놀살린, 퀴나졸린, 신놀린, 인돌, 이소인돌, 인돌리진, 인다졸, 벤조푸란, 벤조티오펜, 벤즈옥사졸, 벤즈이미다졸, 벤조피라졸, 벤조티아졸 등이 있는데, A 고리에 함유되는 방향 고리는 이들로 한정되는 것은 아니다. 상기 방향 고리는 치환기 1 ~ 3 개를 가지고 있어도 되고, 치환기가 복수개 있는 경우에는, 동일 또는 상이해도 된다. 치환기로서는, 예를 들어, 저급 알킬기 또는 저급 시클로알킬기로 치환되어 있어도 되는 아미노기, 저급 알킬기, 저급 알콕시기, 수산기, 니트로기, 메르캅토기, 시아노기, 저급 알킬티오기, 할로젠 원자, 식 -a-b [식 중, a 는 단결합, -(CH₂)_k-, -O-(CH₂)_k-, -S-(CH₂)_k- 또는 -N(R³)-(CH₂)_k- 를, k 는 1 ~ 5 의 정수를, R³ 은 수소 원자 또는 저급 알킬기를, b 는 -CH₂-d (식 중, d 는 저급 알킬기로 치환되어 있어도 되는 아미노기, 할로젠 원자, 수산기, 저급 알킬티오기, 시아노기 또는 저급 알콕시기를 의미한다) 를 의미한다] 로 나타나는 기, 식 -a-e-f [식 중, a 는 상기와 동일한 의미이고, e 는 -S(O)- 또는 -S(O)₂- 를, f 는 저급 알킬기 또는 저급 알콕시기로 치환되어 있어도 되는 아미노기, 저급 알킬기, 트리플루오로메틸기, -(CH₂)_m-b 또는 -N(R⁴)-(CH₂)_m-b (식 중, b 는 상기와 동일한 의미이며, R⁴ 는 수소 원자 또는 저급 알킬기를, m 은 1 ~ 5 의 정수를 의미한다) 를 의미한다] 로 나타나는 기, 식 -a-g-h [식 중, a 는 상기와 동일한 의미이고, g 는 -C(O)- 또는 -C(S)- 를, h 는 저급 알킬기로 치환되어 있어도 되는 아미노기, 수산기, 저급 알킬기, 저급 알콕시기, -(CH₂)_n-b 또는 -N(R⁵)-(CH₂)_n-b (식 중, b 는 상기와 동일한 의미이며, R⁵ 는 수소 원자 또는 저급 알킬기를, n 은 1 ~ 5 의 정수를 의미한다) 를 의미한다] 로 나타나는 기, 식 -a-N(R⁶)-g-i [식 중, a 및 g 는 상기와 동일한 의미이고, R⁶ 은 수소 원자 또는 저급 알킬기를, i 는 수소 원자, 저급 알콕시기 또는 f (f 는 상기와 동일한 의미이다) 를 의미한다] 로 나타나는 기, 식 -a-N(R⁷)-e-f (식 중, a, e 및 f 는 상기와 동일한 의미이며, R⁷ 은 수소 원자 또는 저급 알킬기를 의미한다) 로 나타나는 기, 또는 식 -(CH₂)_p-j-(CH₂)_q-b (식 중, j 는 산소 원자 또는 황 원자를 의미하고, b 는 상기와 동일한 의미이며, p 및 q 는 동일 또는 상이하하며, 1 ~ 5 의 정수를 의미한다) 로 나타나는 기 등을 들 수 있다.

<113> 상기 치환기에 있어서, 아미노기가 2 개의 알킬기로 치환되어 있는 경우에는, 이들의 알킬기가 결합하여 5 또는 6 원자 고리를 형성하고 있어도 된다. 또, A 고리가 수산기 또는 메르캅토기를 갖는 질소 함유 헤테로 고리인 경우에는, 이들의 기가 공명 구조를 취함으로써, 옥소기 또는 티옥소기의 형태가 되어 있어도 된다.

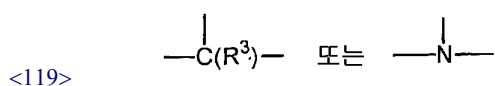
<114> 일반식 (I) 에 있어서, B 고리가 의미하는 「치환기를 가지고 있어도 되는 6 원자 고리형 불포화 탄화수소 또는 헤테로 원자로서 질소 원자를 1 개 함유하는 불포화 6 원자 헤테로 고리」는, 예를 들어, 불포화 결합의 일부가 수소화되어 있어도 되는, 벤젠 또는 피리딘이며, 당해 고리 상에 치환기를 1 개 또는 2 개 이상 가지고 있어도 되고, 치환기가 2 개 이상 있는 경우에는 동일 또는 상이해도 되는 것을 나타낸다.

<115> C 고리가 의미하는 「치환기를 가지고 있어도 되는 질소 원자를 1 개 또는 2 개 함유하는 5 원자 헤테로 고리」란, 불포화 결합의 일부가 수소화되어 있어도 되는, 피롤, 피라졸, 이미다졸이고, 당해 고리 상에 치환기 1 개 또는 2 개를 가지고 있어도 되고, 치환기가 2 개 있는 경우에는 동일 또는 상이해도 되는 것을 나타낸다.

<116> 일반식 (I) 에 있어서, 식 중, Z 는, -N(R²)- 를 의미한다. R² 는, R¹ 과 각각 독립적으로 동일 또는 상이하하며, 수소 원자 또는 저급 알킬기를 의미한다.

<117> B 고리 및 C 고리가 가지고 있어도 되는 치환기로서는, 예를 들어, 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 저급 알콕시기, 수산기, 옥소기, 식 -C(O)-r (식 중, r 은 수소 원자, 저급 알킬기로 치환되어 있어도 되는 아미노기, 저급 알킬기, 저급 알콕시기 또는 수산기를 의미한다), 저급 알킬기로 치환되어 있어도 되는 아미노기, 트리플루오로메틸기 등을 들 수 있는데, 이들로 한정되는 것은 아니다.

<118> 일반식 (I) 에 있어서, 식 중, Y 는,



<120> 를 의미한다. 상기 식에 있어서, R^3 은, 수소 원자 또는 저급 알킬기를 의미한다.

<121> 상기 일반식 (I) 에 있어서, R^1 , R^2 및 R^3 그리고 A 고리, B 고리 및 C 고리가 가지고 있어도 되는 치환기의 정의 중의 「저급 알킬기」는, 탄소수가 1 ~ 6 의 직사슬 혹은 분지상의 알킬기를 의미하고, 예를 들어, 이들로 한정되는 것은 아니지만, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, n-펜틸기 (아밀기), 이소펜틸기, 네오펜틸기, tert-펜틸기, 1-메틸부틸기, 2-메틸부틸기, 1,2-디메틸프로필기, n-헥실기, 이소헥실기, 1-메틸펜틸기, 2-메틸펜틸기, 3-메틸펜틸기, 1-에틸프로필기, 1,1-디메틸부틸기, 1,2-디메틸부틸기, 2,2-디메틸부틸기, 1,3-디메틸부틸기, 2,3-디메틸부틸기, 3,3-디메틸부틸기, 1-에틸부틸기, 2-에틸부틸기, 1,1,2-트리메틸프로필기, 1,2,2-트리메틸프로필기, 1-에틸-1-메틸프로필기, 1-에틸-2-메틸프로필기 등을 의미한다. 이들 가운데, 바람직한 기로서는, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기 등을 들 수 있고, 이들 가운데, 가장 바람직한 기로서는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기를 들 수 있다.

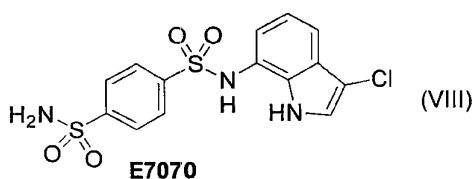
<122> A 고리가 가지고 있어도 되는 치환기의 정의 중의 「저급 시클로알킬기」는, 탄소수 3 ~ 8 의 시클로알킬기를 의미하고, 예를 들어, 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기, 시클로헵틸기, 시클로옥틸기 등을 들 수 있는데, 이들로 한정되는 것은 아니다. 또, 「저급 알킬티오기」는, 상기의 저급 알킬기로부터 유도되는 알킬티오기를 의미하고, 예를 들어, 메틸티오기, 에틸티오기, n-프로필티오기, 이소프로필티오기, n-부틸티오기, 이소부틸티오기, sec-부틸티오기, tert-부틸티오기 등을 들 수 있는데, 이들로 한정되는 것은 아니다.

<123> A 고리, B 고리 및 C 고리가 가지고 있어도 되는 치환기의 정의 중의 「저급 알콕시기」란, 이들로 한정되는 것은 아니지만, 예를 들어, 메톡시기, 에톡시기, n-프로폭시기, 이소프로폭시기, n-부톡시기, 이소부톡시기, sec-부톡시기, tert-부톡시기 등 상기의 저급 알킬기로부터 유도되는 저급 알콕시기를 의미하는데, 이들 가운데 가장 바람직한 기로서는 메톡시기, 에톡시기를 들 수 있다. 또, 「할로젠 원자」로서는, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자 등을 들 수 있다.

<124> 본 발명의 일반식 (I) 로 나타나는 화합물은, 공지된 방법으로 제조할 수 있고, 예를 들어, 국제공개공보 제 95/07276호 팜플렛 (W095/07276) 및/또는 일본 공개특허공보 평 7-165708호 (JP7-165708) 에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.

<125> 일반식 (I) 에 있어서, 바람직한 화합물은, E7070 또는 E7820 이다.

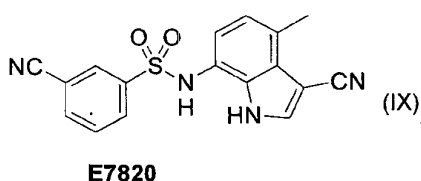
<126> E7070 이란, N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-술포모일벤젠술포나미드를 말하고, 그 구조식을 이하의 식 (VIII) 에 나타낸다.



<127>

<128> E7070 은, 공지된 방법으로 제조할 수 있고, 예를 들어, 국제공개공보 제95/07276호 팜플렛 (W095/07276) 및/또는 일본 공개특허공보 평 7-165708호 (JP7-65708) 에 있어서의 실시예 19 에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.

<129> E7820 이란, N-(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)-3-시아노벤젠술포나미드를 말하고, 그 구조식을 이하의 식 (IX) 에 나타낸다.

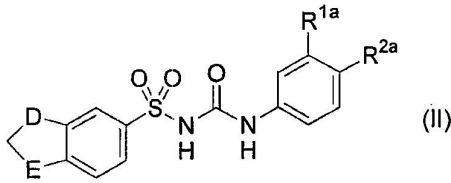


<130>

<131> E7820 은, 공지된 방법으로 제조할 수 있고, 예를 들어, 국제공개공보 제00/50395호 팜플렛 (W000/50395) 에 기

재된 방법에 따라 제조할 수 있다.

<132> 본 발명에 있어서, 술폰아미드 화합물은, 하기의 일반식 (II) 로 나타나는 화합물을 함유한다.



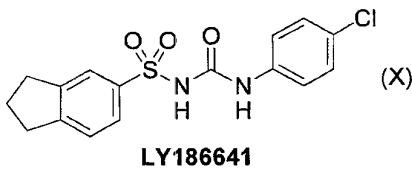
<133>

<134> 상기 일반식 (II) 에 있어서, 식 중, E 는, -O-, -N(CH₃)-, -CH₂-, -CH₂CH₂- 또는 -CH₂O- 를, D 는, -CH₂- 또는 -O- 를, R^{1a} 는, 수소 원자 또는 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자) 를, R^{2a} 는, 할로겐 원자 또는 트리플루오로메틸기를 각각 의미한다.

<135> 본 발명의 일반식 (II) 로 나타나는 화합물은, 공지된 방법에 의해 제조할 수 있고, 예를 들어, 유럽 특허 출원 공개 제0222475A1호 명세서 (EP0222475A1) 에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.

<136> 일반식 (II) 에 있어서, 바람직한 화합물은, LY186641 또는 LY295501 이다.

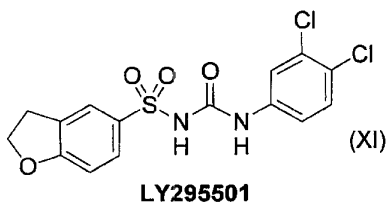
<137> LY186641 이란, N-[[4-클로로페닐]아미노]카르보닐]-2,3-디히드로-1H-인덴-5-술폰아미드를 말하고, 그 구조식을 이하의 식 (X) 에 나타낸다.



<138>

<139> LY186641 은, 공지된 방법으로 제조할 수 있고, 예를 들어, 유럽 특허 출원 공개 제0222475A1호 명세서 (EP0222475A1) 에 기재된 방법으로 제조할 수 있다.

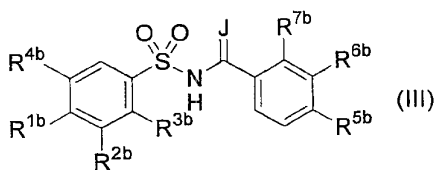
<140> 본 발명에 있어서, LY295501 이란, N-[[3,4-디클로로페닐]아미노]카르보닐]-2,3-디히드로벤조푸란-5-술폰아미드를 말하고, 그 구조식을 이하의 식 (XI) 에 나타낸다.



<141>

<142> LY295501 은, 공지된 방법으로 제조할 수 있고, 예를 들어, 유럽 특허 출원 공개 제0222475A1호 명세서 (EP0222475A1) 및/또는 유럽 특허 출원 공개 제0555036A2호 명세서 (EP0555036A2) 에 기재된 방법으로 제조할 수 있다.

<143> 또, 본 발명에 있어서, 술폰아미드 화합물은, 하기의 일반식 (III) 으로 나타나는 화합물을 함유한다.



<144>

<145> 일반식 (III) 에 있어서, 식 중, J 는, -O- 또는 -NH- 를, R^{1b} 는, 수소 원자, 할로겐 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알콕시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₄ 알킬

티오기, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_1-C_4 알콕시카르보닐기, 니트로기, 아지드기, $-(SO_2)CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 수산기, 페닐기, 치환기를 갖는 페닐기, 피리디닐기, 티에닐기, 푸릴기, 퀴놀리닐기 또는 트리아졸기를, R^{2b} 는, 수소 원자, 할로젠 원자, 시아노기, $-CF_3$, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_1-C_4 알콕시카르보닐기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_1-C_4 알콕시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 페닐기 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 퀴놀리닐기를, R^{3b} 는, 수소 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_1-C_4 알콕시기를, R^{4b} 는, 수소 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬기 (단, R^{3b} 및 R^{4b} 의 적어도 하나는, 수소 원자이다) 를, R^{5b} 는, 수소 원자, 할로젠 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬기, $-CF_3$ 또는 니트로기를, R^{6b} 는, 수소 원자, 할로젠 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬기 (단, R^{6b} 가 치환기를 가지고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬기일 때, R^{5b} 는 수소 원자이고, R^{7b} 는 할로젠 원자이다) 를, R^{7b} 는, 할로젠 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬기 또는 $-CF_3$ (단, R^{5b} 또는 R^{7b} 중 어느 일방이, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬기이거나, 혹은 R^{7b} 가 할로젠 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬기인 경우에는, R^{5b} 또는 R^{6b} 중 어느 일방이, 수소 원자이다) 를 각각 의미한다.

- <146> 일반식 (III) 에 있어서, 「할로젠 원자」는, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자인 것이 바람직하다.
- <147> 일반식 (III) 에 있어서, 「 C_1-C_6 알킬기」는, 상기 서술한 「저급 알킬기」와 동일한 의미이며, 특별히 한정되는 것은 아니지만, 바람직하게는, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, n-펜틸기, n-헥실기 등을 들 수 있다.
- <148> 일반식 (III) 에 있어서, 「 C_1-C_4 알콕시기」는, 상기 서술한 「저급 알콕시기」중, 탄소수가 1 ~ 4 의 알콕시기를 의미하고, 특별히 한정되는 것은 아니지만, 바람직하게는, 메톡시기, 에톡시기, n-프로폭시기, 이소프로폭시기, n-부톡시기, 이소부톡시기, sec-부톡시기, tert-부톡시기 등을 들 수 있다.
- <149> 일반식 (III) 에 있어서, 「 C_1-C_4 알킬티오기」에 있어서, 알킬기는 특별히 한정되는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸 등을 들 수 있다.
- <150> 일반식 (III) 에 있어서, 「 C_1-C_4 알콕시카르보닐기」의 예로서는, 특별히 한정되는 것은 아니지만, 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기, n-프로폭시카르보닐기, 이소프로폭시카르보닐기, n-부톡시카르보닐기, 이소부톡시카르보닐기, sec-부톡시카르보닐기, tert-부톡시카르보닐기 등을 들 수 있다.
- <151> 일반식 (III) 에 있어서, 도입되는 치환기로서는, 특별히 한정되는 것은 아니지만, 예를 들어, C_1-C_6 알킬기 (예를 들어, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기 등) C_1-C_4 알콕시기 (예를 들어, 메톡시기, 에톡시기, n-프로폭시기, 이소프로폭시기, n-부톡시기, 이소부톡시, sec-부톡시기, tert-부톡시기 등), 아미노기, 수산기, 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자) 또는 시릴기 등의 치환기를 들 수 있다.
- <152> 본 발명의 일반식 (III) 으로 나타나는 화합물은, 공지된 방법에 의해 제조할 수 있고, 예를 들어, 국제공개공보 제02/098848호 팜플렛 (W002/098848) 에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.
- <153> 일반식 (III) 에 있어서, 바람직한 화합물은 LY-ASAP 이다.
- <154> LY-ASAP 란, N-(2,4-디클로로벤조일)-4-클로로페닐-술폰아미드를말하고, 그 구조식을 이하의 식 (XII) 에 나타낸다.

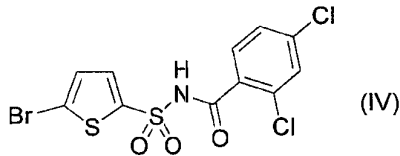


LY-ASAP

<155>

<156> LY-ASAP 는, 공지된 방법으로 제조할 수 있고, 예를 들어, 국제공개공보 제02/098848호 팜플렛 (W002/098848) 에 기재된 방법으로 제조할 수 있다.

<157> 또한, 본 발명에 있어서, 술폰아미드 화합물로는, LY573636 을 들 수 있다. 본 발명에 있어서, LY573636 이란, N-(2,4-디클로로벤조일)-5-브로모티오펜-2-술폰아미드를 말하고, 그 구조식을 이하의 식 (IV) 에 나타낸다.



LY573636

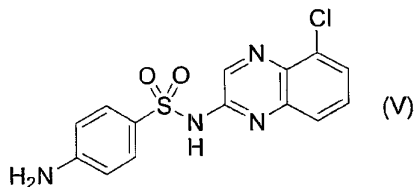
<158>

<159> LY573636 은, 나트륨염인 것이 바람직하다.

<160> LY573636 은, 공지된 방법으로 제조할 수 있고, 예를 들어, 국제공개공보 제02/098848호 팜플렛 (W002/098848) 에 기재된 방법과 동일하게 하여, 시판되는 5-브로모티오펜-2-술폰닐클로라이드와 2,4-디클로로벤조산으로부터 제조할 수 있다.

<161> 또, LY573636 은, 국제공개공보 제2003/035629호 팜플렛 (W02003/035629) 에 있어서의 실시예 63 에 기재된 방법으로 제조할 수 있다.

<162> 본 발명에 있어서, 술폰아미드 화합물로는, CQS 를 들 수 있다. 본 발명에 있어서, CQS 란, 2-술폰닐아미드-5-클로로퀴놀린을 말하고, 그 구조식을 이하의 식 (V) 에 나타낸다.



CQS

<163>

<164> CQS 는, 공지된 방법으로 제조할 수 있고, 예를 들어, (J. Am. Chem. Soc., 1947, 71, 6-10) 의 방법으로 제조할 수 있다.

<165> 술폰아미드 화합물은, 산 또는 염기와 약리학적으로 허용되는 염을 형성하는 경우도 있다. 본 발명에서의 술폰아미드 화합물은, 이들의 약리학적으로 허용되는 염도 포함한다. 산과의 염으로서는, 예를 들어, 염산염, 브롬화 수소산염, 황산염, 인산염 등의 무기산 염이나 포름산, 아세트산, 락트산, 숙신산, 푸말산, 말레산, 시트르산, 타르타르산, 벤조산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 트리플루오로아세트산 등의 유기산과의 염을 들 수 있다. 또, 염기와 염으로서는, 나트륨염, 칼륨염 등의 알칼리 금속염, 칼슘염, 마그네슘염과 같은 알칼리 토금속염, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 피리딘, 피콜린, 디시클로헥실아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 아르기닌, 리신 등의 유기 염기와 염 (유기 아민염), 암모늄염을 들 수 있다.

<166> 또, 술폰아미드 화합물은 무수물이어도 되고, 수화물 등의 용매화물을 형성하고 있어도 된다. 용매화물은 수화물 또는 비수화물 중 어느 하나여도 되는데, 수화물이 바람직하다. 용매는 물, 알코올 (예를 들어, 메탄올, 에탄올, n-프로판올), 디메틸포름아미드 등을 사용할 수 있다.

<167> 또, 이들 화합물의 용매화물 및/또는 광학 이성질체가 존재하는 경우에는, 본 발명에서의 술폰아미드 화합물은, 그들의 용매화물 및/또는 광학 이성질체가 포함된다. 또, 본 발명에서의 술폰아미드 화합물은, 생체 내에서 산화, 환원, 가수분해, 포합 등의 대사를 받는 술폰아미드 화합물도 포함한다. 또한, 본 발명에서의 술폰아

미드 화합물은, 생체 내에서 산화, 환원, 가수분해 등의 대사를 받아 술폰아미드 화합물을 생성하는 화합물도 포함한다.

<168> 2. EGF 저해 활성을 갖는 물질

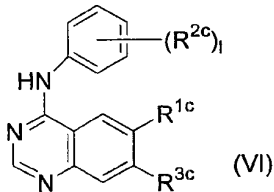
<169> 본 발명의 의약 조성물 및/또는 키트 그리고 암의 치료 방법은, EGF 저해 활성을 갖는 물질을 함유하는 것이다.

본 발명에 있어서, EGF 저해 활성을 갖는 물질은, EGF 의 작용, 활성 등을 저해하는 활성을 갖는 것이면, 특별히 한정되지 않는데, 바람직하게는 EGFR 수용체 (EGFR) 키나아제 저해 물질 및 항 EGFR 수용체 (EGFR) 항체이다.

<170> EGF 를 저해하는 활성이란, EGF 가 갖는 생리 활성 및/또는 약리 활성을 저해하는 활성을 말한다. EGF 를 저해하는 활성은, 기존의 방법, 예를 들어, 세포 증식 어세이, 키나아제 어세이, 웨스턴 블롯 등의 방법에 의해 측정할 수 있다. 이들 방법에 따라 정량된 EGF 저해 활성이 50% 저해 농도에 있어서, 예를 들어, 30 μM 이하, 바람직하게는 10 μM 이하, 보다 바람직하게는 3 μM 이하, 더욱 바람직하게는 1 이하의 경우에, EGF 저해 활성을 갖는 물질이라고 할 수 있다.

<171> (1) EGFR 키나아제 저해 물질

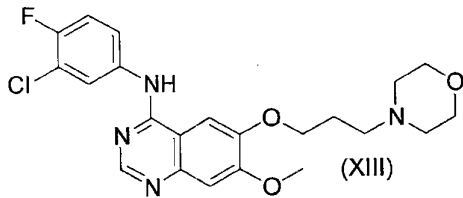
<172> 본 발명에 있어서, EGFR 키나아제 저해 물질로서는, 일반식 (VI) 로 나타나는 화합물을 들 수 있다.



- <173>
- <174> 일반식 (VI) 에 있어서,
- <175> 1 은 1, 2 또는 3 을,
- <176> R^{2c} 는 각각 독립적으로 할로젠 원자, 트리플루오로메틸기 또는 C₄ 알킬기를,
- <177> R^{3c} 는 C₁-C₄ 알콕시기를,
- <178> R^{1c} 는 디-[(C₁-C₄)알킬]아미노-(C₂-C₄)알콕시기,
- <179> 피롤리딘-1-일-(C₂-C₄)알콕시기,
- <180> 피페리디노-(C₂-C₄)알콕시기,
- <181> 모르폴리노-(C₂-C₄)알콕시기,
- <182> 피페라진-1-일-(C₂-C₄)알콕시기,
- <183> 4-(C₁-C₄)알킬피페라진-1-일-(C₂-C₄)알콕시기,
- <184> 이미다졸-1-일-(C₂-C₄)알콕시기,
- <185> 디-[(C₁-C₄)알콕시-(C₂-C₄)알킬]아미노-(C₂-C₄)알콕시기,
- <186> 티아모르폴리노-(C₂-C₄)알콕시기,
- <187> 1-옥소티아모르폴리노-(C₂-C₄)알콕시기
- <188> 또는
- <189> 1,1-디옥소티아모르폴리노-(C₂-C₄)알콕시기

- <190> (여기서, R^{1c} 가 N 또는 O 원자에 접하지 않은 $-CH_2-$ (메틸렌기) 를 갖는 경우에는, 그 어느 하나 또는 복수의 메틸렌기의 탄소 원자 위에, 히드록시 치환기를 갖는 경우가 있다) 를 각각 의미한다.
- <191> 일반식 (VI) 에 있어서, 「 C_1-C_4 알킬기」 는, 상기 서술한 「저급 알킬기」 가운데, 탄소수가 1 ~ 4 의 직사슬 혹은 분지상의 알킬기를 의미한다.
- <192> 일반식 (VI) 에 있어서, 「 C_1-C_4 알콕시기」 는, 상기 서술한 「 C_1-C_4 알콕시기」 와 동일한 의미이다.
- <193> 일반식 (VI) 에 있어서, 「 C_2-C_4 알콕시기」 는, 상기 서술한 「저급 알콕시기」 가운데, 탄소수가 2 ~ 4 의 알콕시기를 의미한다.
- <194> 일반식 (VI) 에 있어서, R^{2c} 는, 특별히 한정되는 것은 아니지만, 바람직하게는, 할로젠 원자 또는 C_1-C_4 알킬기이고, 할로젠 원자인 경우에는, 예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자이며, C_1-C_4 알킬기인 경우에는, 예를 들어, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기 또는 부틸기이다.
- <195> 일반식 (VI) 에 있어서, R^{3c} 는, 특별히 한정되는 것은 아니지만, 바람직하게는, 예를 들어, 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로폭시기 또는 부톡시기이다.
- <196> 일반식 (VI) 에 있어서, R^{1c} 는, 특별히 한정되는 것은 아니지만, 바람직하게는, 각각,
- <197> 디-[(C_1-C_4)알킬]아미노-(C_2-C_4)알콕시기에서는, 예를 들어, 2-디메틸아미노에톡시기, 2-(N-에틸-N-메틸아미노)에톡시기, 2-디에틸아미노에톡시기, 2-디프로필아미노에톡시기, 3-디메틸아미노프로폭시기, 3-디에틸아미노프로폭시기, 2-디메틸아미노프로폭시기, 2-디에틸아미노프로폭시기, 1-디메틸아미노프로판-2-일옥시기, 1-디에틸아미노프로판-2-일옥시기, 1-디메틸아미노-2-메틸프로판-2-일옥시기, 2-디메틸아미노-2-메틸프로폭시기, 4-디메틸아미노부톡시기, 4-디에틸아미노부톡시기, 3-디메틸아미노부톡시기, 3-디에틸아미노부톡시기, 2-디메틸아미노부톡시기, 2-디에틸아미노부톡시기, 1-디메틸아미노부탄-2-일옥시기 또는 1-디에틸아미노부탄-2-일옥시기이고,
- <198> 피롤리딘-1-일-(C_2-C_4)알콕시기에서는, 예를 들어, 2-(피롤리딘-1-일)에톡시기, 3-(피롤리딘-1-일)프로폭시기 또는 4-(피롤리딘-1-일)부톡시기이고,
- <199> 피페리디노(C_2-C_4)알콕시기에서는, 예를 들어, 2-피페리디노에톡시기, 2-피페리디노프로폭시기, 3-피페리디노프로폭시기 또는 4-피페리디노부톡시기이며,
- <200> 모르폴리노-(C_2-C_4)알콕시기에서는, 예를 들어, 2-모르폴리노에톡시기, 3-모르폴리노프로폭시기 또는 4-모르폴리노부톡시기이고,
- <201> 피페라진-1-일-(C_2-C_4)알콕시기에서는, 예를 들어, 2-(피페라진-1-일)에톡시기, 3-(피페라진-1-일)프로폭시기 또는 4-(피페라진-1-일)부톡시기이고,
- <202> 4-(C_1-C_4)알킬피페라진-1-일-(C_2-C_4)알콕시기에서는, 예를 들어, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시기, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시기 또는 4-(4-메틸피페라진-1-일)부톡시기이고,
- <203> 이미다졸-1-일-(C_2-C_4)알콕시기에서는, 예를 들어, 2-(이미다졸-1-일)에톡시기, 3-(이미다졸-1-일)프로폭시기 또는 4-(이미다졸-1-일)부톡시기이고,
- <204> 디-[(C_1-C_4)알콕시-(C_2-C_4)알킬]아미노-(C_2-C_4)알콕시기에서는, 예를 들어, 2-[디-(2-메톡시에틸)아미노]에톡시기, 3-[디-(2-메톡시에틸)아미노]프로폭시기, 2-[디-(3-메톡시프로필)아미노]에톡시기 또는 3-[디-(3-메톡시프로필)아미노]프로폭시기이고,
- <205> 티아모르폴리노-(C_2-C_4)알콕시기에서는, 예를 들어, 2-티아모르폴리노에톡시기, 3-티아모르폴리노프로폭시기 또는 4-티아모르폴리노부톡시기이고,
- <206> 1-옥소티아모르폴리노-(C_2-C_4)알콕시기에서는, 예를 들어, 2-(1-옥소티아모르폴리노)에톡시기, 3-(1-옥소티아모르폴리노)프로폭시기 또는 4-(1-옥소티아모르폴리노)부톡시기이고,

- <207> 1,1-디옥소티아모르폴리노-(C₂-C₄)알콕시기에서는, 예를 들어, 2-(1,1-디옥소티아모르폴리노)에톡시기, 3-(1,1-디옥소티아모르폴리노)프로폭시기 또는 4-(1,1-디옥소티아모르폴리노)부톡시기이다.
- <208> 또, 특별히 한정되는 것은 아니지만, R^{1c}가 N 또는 O 원자에 접하지 않은 -CH₂-(메틸렌기)를 갖는 경우에는, R^{1c}는, 바람직하게는, 상기 메틸렌기 중 어느 하나 또는 복수의 메틸렌기의 탄소 원자가 히드록시기로 치환된 모르폴리노-(C₂-C₄)알콕시기 또는 디-[(C₁-C₄)알킬]아미노-(C₂-C₄)알콕시기이며, 예를 들어, 히드록시-모르폴리노-(C₂-C₄)알콕시기 또는 히드록시-디-[(C₁-C₄)알킬]아미노-(C₂-C₄)알콕시기이며, 예를 들어, 2-히드록시-3-모르폴리노프로폭시기 또는 3-디메틸아미노-2-히드록시프로폭시기이다.
- <209> 일반식 (VI)에 있어서, 특별히 한정되는 것은 아니지만, 보다 바람직한 화합물은,
- <210> 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(2-피롤리딘-1-일에톡시)퀴나졸린,
- <211> 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(2-모르폴리노에톡시)퀴나졸린,
- <212> 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴나졸린,
- <213> 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-{2-[디-(2-메톡시에틸)아미노]에톡시}-퀴나졸린,
- <214> 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-6-(2-티메틸아미노에톡시)-7-메톡시퀴나졸린,
- <215> 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-6-(2-디에틸아미노에톡시)-7-메톡시퀴나졸린,
- <216> 4-(2',4'-디플루오로아닐리노)-6-(3-디메틸아미노프로폭시)-7-메톡시퀴나졸린,
- <217> 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-6-(2-히드록시-3-모르폴리노프로폭시)-7-메톡시퀴나졸린,
- <218> 4-(2',4'-디플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린,
- <219> 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-6-(2-이미다졸-1-일에톡시)-7-메톡시퀴나졸린,
- <220> 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-6-(3-디에틸아미노프로폭시)-7-메톡시퀴나졸린,
- <221> 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴나졸린,
- <222> 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-6-(3-디메틸아미노프로폭시)-7-메톡시퀴나졸린,
- <223> 4-(3',4'-디플루오로아닐리노)-6-(3-디메틸아미노프로폭시)-7-메톡시퀴나졸린,
- <224> 4-(3',4'-디플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)-퀴나졸린,
- <225> 6-(3-디에틸아미노프로폭시)-4-(3',4'-디플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린,
- <226> 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(3-피페리디노프로폭시)퀴나졸린,
- <227> 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(2-피페리디노프로폭시)퀴나졸린,
- <228> 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-6-(3-이미다졸-1-일프로폭시)-7-메톡시퀴나졸린,
- <229> 4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-7-메톡시-6-(3-(4-모르폴리노)프로폭시-퀴나졸린)이다.
- <230> 일반식 (VI)로 나타나는 화합물은, 공지된 방법으로 제조할 수 있고, 예를 들어, 국제공개공보 제96/33980호 pamphlet (WO96/33980), 특허 제3040486호 (JP3040486), 미국 특허 제5770599호 명세서 (US5770599)에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.
- <231> 일반식 (VI)에 있어서, 특히 바람직한 화합물은 게피티닙이다.
- <232> 게피티닙이란, 4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-7-메톡시-6-(3-(4-모르폴리노)프로폭시-퀴나졸린)을 말하고, 그 구조식을 이하의 식 (XIII)에 나타낸다.



<233>

<234>

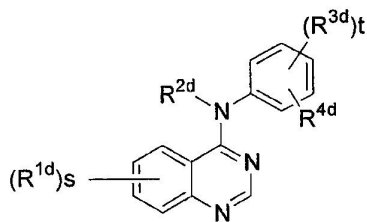
케피티닙은, 공지된 방법으로 제조할 수 있고, 예를 들어, 국제공개공보 제96/33980호 팜플렛 (W096/33980), 일본 특허 제3040486호 (JP3040486), 미국 특허 제5770599호 명세서 (US5770599) 에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.

<235>

또, 케피티닙은, 아스트라제네카사로부터 Iressa (등록 상표) 를 구입함으로써 입수할 수 있다.

<236>

또, EGFR 키나아제 저해 물질로서는, 일반식 (VII) 로 나타나는 화합물을 들 수 있다.



<237>

일반식 (VII) 에 있어서, s 는 1, 2 또는 3 이다.

<238>

<239>

일반식 (VII) 에 있어서, R^{1d} 로서는, 이하의 (a) 또는 (b) 를 들 수 있다.

<240>

(a) 각 R^{1d} 는 각각 독립적으로,

<241>

수소 원자,

<242>

할로겐 원자,

<243>

히드록시기,

<244>

아미노기,

<245>

히드록시아미노기,

<246>

카르복시기,

<247>

C₁-C₄ 알콕시카르보닐기,

<248>

니트로기,

<249>

구아니디노기,

<250>

우레이드기,

<251>

카르바모일기,

<252>

시아노기,

<253>

트리플루오로메틸기,

<254>

(R^{6d})₂N-카르보닐기

<255>

및

<256>

페닐-U-(C₁-C₄)알킬기 {여기서, U 는, 단결합, O, S 및 NH 에서 선택된다.} 에서 선택된다.

- <257> (b) 각 R^{1d} 는, 각각 독립적으로,
- <258> 시아노-(C_1-C_4)알킬기,
- <259> R^{5d} -술폰닐아미노기,
- <260> 프탈이미드-(C_1-C_4)알킬술폰닐아미노기,
- <261> 벤즈아미드기,
- <262> 벤젠술폰닐아미노기,
- <263> 3-페닐우레이드기,
- <264> 2-옥소피롤리딘-1-일기,
- <265> 2,5-디옥소피롤리딘-1-일기,
- <266> R^{1d} -(C_2-C_4)알카노일아미노기
- <267> 및
- <268> R^{9d} 에서 선택된다.
- <269> 여기서, R^{5d} 는 C_1-C_4 알킬기이고 ;
- <270> R^{6d} 는, 수소 원자, 또는, C_1-C_4 알킬기이며 ;
- <271> R^{9d} 는,
- <272> C_1-C_4 알킬기,
- <273> C_1-C_4 알콕시기,
- <274> R^{6d} 와 동일 또는 상이하어 $(R^{6d})_2N-$,
- <275> R^{6d} 와 동일 또는 상이하어 $(R^{6d})_2NC (=O)-$,
- <276> R^{7d} 와 동일 또는 상이하어 $R^7C (=O)-$,
- <277> R^{5d} 와 동일 또는 상이하어 $R^{5d} ONH-$,
- <278> R^{5d} 와 동일 또는 상이하어 $R^{5d} NH-$,
- <279> R^{5d} 와 동일 또는 상이하어 $R^{5d} NHC (=O)-$,
- <280> R^{5d} 와 동일 또는 상이하어 $(R^{5d})_2NC (=O)-$,
- <281> G
- <282> 및
- <283> R^{5d} 와 동일 또는 상이하어 $R^{5d} V$
- <284> 에서 선택되고 ;
- <285> R^{10d} 는, 할로겐 원자, 히드록시기, 카르복시기, 카르바모일기, N-(C_1-C_4)알킬카르바모일기, N,N-디-(C_1-C_4)알킬

카르바모일기, C₁-C₄ 알킬아미노기, C₁-C₄ 알콕시기, R^{6d} 와 동일 또는 상이하어 R^{6d}O-, C₂-C₄ 알카노일옥시기, R^{7d} 와 동일 또는 상이하어 R^{7d}C(=O)-, 및 R^{6d} 와 동일 또는 상이하어 (R^{6d})₂N- 에서 선택되고 ;

<286> R^{7d} 는, C₁-C₄ 알킬기, C₁-C₄ 알콕시기 또는 R^{6d} 와 동일 또는 상이하어 (R^{6d})₂N- 이고 ;

<287> G 는, 피페리디노기, 모르폴리노기, 피롤리디노기, R^{6d} 와 동일 또는 상이하어 4-R^{6d}-피페리딘-1-일기, 이미다졸-1-일기, 4-피리돈-1-일기, 카르복시-(C₁-C₄)알킬기, 페녹시기, 페닐기, C₁-C₄ 알킬술폰닐기, 페닐술폰닐기, C₂-C₄ 알케닐기, 아닐리노기 및 R^{6d} 와 동일 또는 상이하어 (R^{6d})₂N-카르보닐-(C₁-C₄)알킬기에서 선택되고 ; 및,

<288> V 는, S-, SO-, SO₂- 에서 선택된다.

<289> 일반식 (VII) 에 있어서, 각 R^{1d} 는, 서로 가교하여 C₄-C₈ 포화 고리 또는 불포화 고리를 형성해도 된다. 또, 각 R^{3d}, 또는 각 R^{3d} 와 R^{4d} 는, 서로 가교하여 C₄-C₈ 포화 고리 또는 불포화 고리를 형성해도 된다. 이들의 치환기가 형성하는 고리는, 4 원자 고리 ~ 8 원자 고리인 것이 바람직하고, 4 원자 고리 ~ 7 원자 고리인 것이 더욱 바람직하다. 이 고리는, 벤젠 고리 등의 방향족 고리이어도 되고, 지방족 고리이어도 된다. 또, 이들의 치환기가 형성하는 고리에, 추가로 하나 또는 복수의 고리가 형성되어 있어도 된다.

<290> 일반식 (VII) 에 있어서, C₁-C₆ 알킬기, C₁-C₄ 알킬기, C₁-C₄ 알콕시기의 알킬 부분 및 (R^{6d})₂N- 의 알킬 부분은, 할로젠 원자, 히드록시기, 아세톡시기, 카르바모일기, 시아노기, G, R^{6d} 와 동일 혹은 상이하어 4-R^{6d}-피페라진-1-일기, R^{6d} 와 동일 혹은 상이하어 (R^{6d})₂N-, R^{6d} 와 동일 혹은 상이하어 R^{6d}O-, C₁-C₄ 알킬기, C₁-C₄ 알콕시기, R^{6d} 와 동일 혹은 상이하어 (R^{6d})₂NC(=O)-, R^{7d} 와 동일 혹은 상이하어 R^{7d}C(=O)-, R^{5d} 와 동일 혹은 상이하어 R^{5d}ONH-, R^{5d} 기와 동일 혹은 상이하어 R^{5d}NH-, R^{5d} 와 동일 혹은 상이하어 R^{5d}NHC(=O)-, R^{5d} 와 동일 혹은 상이하어 (R^{5d})₂NC(=O)- 또는 R^{5d} 와 동일 혹은 상이하어 R^{5d}V 에 의해 임의로 치환되어 있어도 된다. 게다가 그들의 치환기는, 할로젠 원자, C₁-C₄ 알킬기, C₁-C₄ 알콕시기, R^{6d} 와 동일 혹은 상이하어 (R^{6d})₂N-, R^{6d} 와 동일 혹은 상이하어 (R^{6d})₂NC(=O)-, R^{7d} 와 동일 혹은 상이하어 R^{7d}C(=O)-, R^{5d} 와 동일 혹은 상이하어 R^{5d}ONH-, R^{5d} 와 동일 혹은 상이하어 R^{5d}NH-, R^{5d} 와 동일 혹은 상이하어 R^{5d}NHC(=O)-, R^{5d} 와 동일 혹은 상이하어 (R^{5d})₂NC(=O)-, G 또는 R^{5d} 와 동일 혹은 상이하어 R^{5d}V 에 의해 임의로 치환되어 있어도 된다. 단, 2 이상의 헤테로 원자는, 동일한 탄소 원자에 결합할 수 없다. 헤테로 원자는, 예를 들어, 질소, 산소 또는 황 원자를 들 수 있다.

<291> 또한, 일반식 (VII) 에 있어서, 3 개 이하 "R^{9d}" 단위가 R^{1d} 를 차지해도 된다.

<292> 일반식 (VII) 에 있어서, R^{1d} 중의 상기 벤즈아미드기, 벤젠술폰닐아미노기, 페닐기, 페녹시기, 아닐리노기 또는 페닐술폰닐기는, 치환기로서 1 개 또는 2 개의 할로젠 원자, C₁-C₄ 알킬기, 시아노기, 메탄술폰닐기 또는 C₁-C₄ 알콕시기를 임의로 가져도 되고, 알킬기 및 알콕시기 또는 알킬아미노기의 알킬 부분은, 직사슬이어도 되고, 3 개 이상의 탄소로 구성되는 경우에는, 분기사슬 또는 고리형이어도 되는 3 ~ 8 원자 고리, 바람직하게는 5 ~ 8 원자 고리를 함유하고 있어도 된다.

<293> 일반식 (VII) 에 있어서,

<294> R^{2d} 는, 수소 원자, 및, 치환기를 가지고 있어도 되는 C-C₆ 알킬기에서 선택되고 ;

<295> t 는, 1 또는 2 이며,

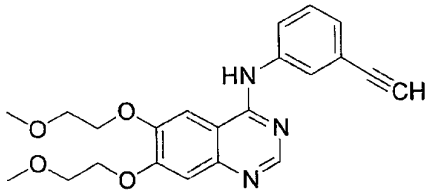
<296> 각 R^{3d} 는, 각각 독립적으로, 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기, 치환기를 가지고 있어도

되는 아미노기, 할로젠 원자, 히드록시기, 및 치환기를 가지고 있어도 되는 히드록시기에서 선택되고 ;

- <297> R^{4d} 는, 수소 원자, 아지드기, 또는, R^{11d} -에티닐기를 각각 의미한다. 여기서, R^{11d} 는, 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬기이고, 치환기는, 수소 원자, 아미노기, 히드록시기, R^{5d} 와 동일 혹은 상이하어 $R^{5d}O-$, R^{5d} 와 동일 혹은 상이하어 $R^{5d}NH-$ 및 R^{5d} 와 동일 혹은 상이하어 $(R^{5d})_2N-$ 에서 선택된다.
- <298> 일반식 (VII) 에 있어서, 「할로젠 원자」는, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자인 것이 바람직하다.
- <299> 일반식 (VII) 에 있어서, 「G-C₄ 알킬기」는, 상기 서술한 「G-C₄ 알킬기」와 동일한 의미이다.
- <300> 일반식 (VII) 에 있어서, 「G-C₄ 알콕시기」란, 상기 서술한 「G-C₄ 알콕시기」와 동일한 의미이다.
- <301> 일반식 (VII) 에 있어서, 「C₂-C₄ 알케닐기」는, 이중 결합을 1 개 갖는, 탄소수가 2 ~ 4 개의 직사슬상 또는 분지쇄상의 알케닐기를 의미하고, 구체예로는, 에테닐기 (비닐기), 1-프로페닐기, 2-프로페닐기 (알릴기), 1-부테닐기, 2-부테닐기, 3-부테닐기 등을 들 수 있다.
- <302> 일반식 (VII) 에 있어서, 「(C₂-C₄) 알카노일아미노기」는, 예를 들어, 메틸카르보닐아미노기, 에틸카르보닐아미노기, n-프로필카르보닐아미노기, 이소프로필카르보닐아미노기 등을 의미한다.
- <303> 일반식 (VII) 에 있어서, 「(C₂-C₄) 알카노일옥시기」는, 예를 들어, 메틸카르보닐옥시기, 에틸카르보닐옥시기, n-프로필카르보닐옥시기, 이소프로필카르보닐옥시기 등을 의미한다.
- <304> 일반식 (VII) 에 있어서, 바람직하게는, s, t, R^{1d} , R^{3d} 및 R^{4d} 가, 상기 정의한 바와 같고, R^{2d} 가 수소 원자이다.
- <305> 일반식 (VII) 에 있어서, 보다 바람직한 화합물은,
- <306> 6,7-(디메톡시퀴나졸린-4-일)-(3-에티닐페닐)-아민,
- <307> 6,7-(디메톡시퀴나졸린-4-일)-[3-(3'-히드록시프로판-1'-일)페닐]-아민,
- <308> ([3-(2'-아미노메틸)-에티닐]페닐)-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)-아민,
- <309> (3-에티닐페닐)-(6-니트로퀴나졸린-4-일)-아민,
- <310> (6,7-디메톡시퀴나졸린 4-일)-(4-에티닐페닐)-아민,
- <311> (6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)-(3-에티닐-2-메틸페닐)-아민,
- <312> (6-아미노퀴나졸린-4-일)-(3-에티닐페닐)-아민,
- <313> (3-에티닐페닐)-(6-메탄술폰닐아미노퀴나졸린-4-일)-아민,
- <314> (3-에티닐페닐)-(6,7-메틸렌디옥시퀴나졸린-4-일)-아민,
- <315> (6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)-(3-에티닐-6-메틸페닐)-아민,
- <316> (3-에티닐페닐)-(7-니트로퀴나졸린-4-일)-아민,
- <317> (3-에티닐페닐)-[6-(4'-톨루엔술폰닐아미노)퀴나졸린-4-일]-아민,
- <318> (3-에티닐페닐)-{6-[2'-프탈이미드-에탄-1'-일-술폰닐아미노]퀴나졸린-4-일}-아민,
- <319> (3-에티닐페닐)-(6-구아니디노퀴나졸린-4-일)-아민,
- <320> (7-아미노퀴나졸린-4-일)-(3-에티닐페닐)-아민,
- <321> (3-에티닐페닐)-(7-메톡시퀴나졸린-4-일)-아민,
- <322> (6-카르보메톡시퀴나졸린-4-일)-(3-에티닐페닐)-아민,
- <323> (7-카르보메톡시퀴나졸린-4-일)-(3-에티닐페닐)-아민,
- <324> [6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-일)-(3-에티닐페닐)-아민,

- <325> (3-아지드페닐)-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)-아민,
- <326> (4-아지드페닐)-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)-아민,
- <327> (3-아지드-5-클로로페닐)-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)-아민,
- <328> (3-에티닐페닐)-(6-메탄술폰닐퀴나졸린-4-일)-아민,
- <329> (6-에탄술폰닐-퀴나졸린-4-일)-(3-에티닐페닐)-아민,
- <330> (6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)-(3-에티닐-4-플루오로-페닐)-아민,
- <331> (6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)-[3-(프로필-1-일-페닐)]-아민,
- <332> [6,7-비스(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린-4-일]-(5-에티닐-2-메틸-페닐)-아민,
- <333> [6,7-비스(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린-4-일]-(3-에티닐-4-플루오로-페닐)-아민,
- <334> [6,7-비스(2-클로로-에톡시)-퀴나졸린-4-일]-(3-에티닐-페닐)-아민,
- <335> [6-(2-클로로-에톡시)-7-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린-4-일]-(3-에티닐-페닐)-아민,
- <336> [6,7-비스(2-아세톡시-에톡시)-퀴나졸린-4-일]-(3-에티닐-페닐)-아민,
- <337> 2-[4-(3-에티닐-페닐아미노)-7-(2-히드록시-에톡시)-퀴나졸린-6-일-옥시]-에탄올,
- <338> [6-(2-아세톡시-에톡시)-7-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린-4-일]-(3-에티닐-페닐)-아민,
- <339> [7-(2-클로로-에톡시)-6-(2-메톡시-에톡시)퀴나졸린-4-일]-(3-에티닐-페닐)아민,
- <340> [7-(2-아세톡시-에톡시)-6-(2-메톡시-에톡시)퀴나졸린-4-일]-(3-에티닐-페닐)-아민,
- <341> 2-[4-(3-에티닐-페닐아미노)-6-(2-히드록시-에톡시)-퀴나졸린-7-일옥시]-에탄올,
- <342> 2-[4-(3-에티닐-페닐아미노)-7-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린-6-일옥시]-에탄올,
- <343> 2-[4-(3-에티닐-페닐아미노)-6-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린-7-일옥시]-에탄올,
- <344> [6-(2-아세톡시-에톡시)-7-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린-4-일]-(3-에티닐-페닐)-아민,
- <345> (3-에티닐-페닐)-{6-(2-메톡시-에톡시)-7-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에톡시]-퀴나졸린-4-일}-아민,
- <346> (3-에티닐-페닐)-[7-(2-메톡시-에톡시)-6-(2-모르폴린-4-일)-에톡시퀴나졸린-4-일]-아민,
- <347> (6,7-디에톡시디퀴나졸린-4-일)-(3-에티닐페닐)-5-아민,
- <348> (6,7-디부톡시시퀴나졸린-4-일)-(3-에티닐페닐)-아민,
- <349> (6,7-디이소프로폭시-퀴나졸린-4-일)-(3-에티닐페닐)-아민,
- <350> (6,7-디에톡시퀴나졸린-4-일)-(3-에티닐-2-메틸페닐)-아민,
- <351> [6,7-비스(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린-4-일]-(3-에티닐-2-메틸-페닐)-아민,
- <352> (3-에티닐페닐)-[6-(2-히드록시-에톡시)-7-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린-4-일]-아민,
- <353> [6,7-비스(2-히드록시-에톡시)-퀴나졸린-4-일]-(3-에티닐-2-메틸-페닐)-아민,
- <354> 2-[4-(3-에티닐-페닐아미노)-6-(2-메톡시-에톡시)퀴나졸린-7-일옥시]-에탄올
- <355> 및
- <356> 4-(3-에티닐페닐아미노)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-퀴나졸린이다.
- <357> 일반식 (VII) 로 나타나는 화합물은, 공지된 방법으로 제조할 수 있고, 예를 들어, 국제공개공보 제96/30347호 팜플렛 (W096/30347), 일본 특허 제3088018호 (JP3088018), 일본 특허 3420549호 (JP3420549) 에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.
- <358> 일반식 (VII) 에 있어서, 특히 바람직한 화합물은 엘로티닙이다.

<359> 엘로티닙이란, 4-(3-에티닐페닐아미노)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-퀴나졸린을 말하고, 그 구조식을 이하의 식 (XIV) 에 나타낸다.



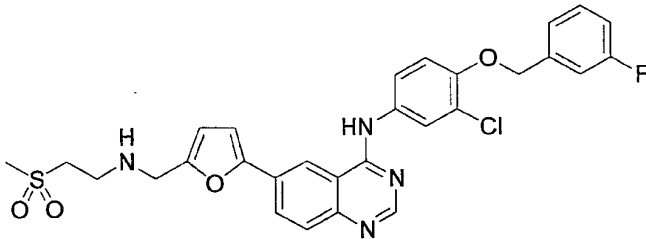
(XIV)

<360>

<361> 엘로티닙은, 공지된 방법으로 제조할 수 있고, 예를 들어, 국제공개공보 제96/30347호 팜플렛 (W096/30347), 특허 제3088018호 (JP3088018), 특허 3420549호 (JP3420549) 에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.

<362> 또, 엘로티닙은, 제넨텍사 (Genentech 사) 로부터 Tarceva (등록 상표) 를 구입함으로써, 입수할 수 있다.

<363> 또, EGFR 키나아제 저해 물질로서는, 라파티닙 (lapatinib) 을 들 수 있다. 라파티닙이란, N-[3-클로로-4-[(3-플루오로벤질)옥시]페닐]-6-[5-[[[2-(메틸술포닐)에틸]아미노]메틸]푸란-2-일]퀴나졸린-4-아민을말하고, 그 구조식을 이하의 식 (XV) 에 나타낸다.



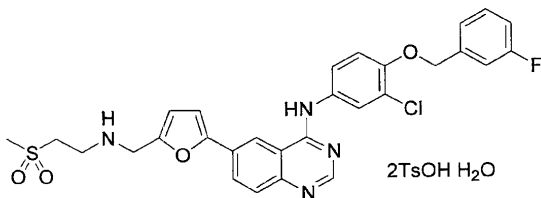
(XV)

<364>

<365> 라파티닙은, 공지된 방법으로 제조할 수 있고, 예를 들어, 국제공개공보 제99/35146호 팜플렛 (W099/35146) 에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.

<366> 또, 라파티닙은, 바람직하게는 라파티닙 디토실레이트 (lapatinib ditosylate) 를 들 수 있다. 라파티닙 디토실레이트란,

N-[3-클로로-4-[(3-플루오로벤질)옥시]페닐]-6-[5-[[[2-(메틸술포닐)에틸]아미노]메틸]푸란-2-일]퀴나졸린-4-아민비스(4-메틸벤젠설포네이트)모노하이드레이트 (N-[3-chloro-4-[(3-fluorobenzyl)oxy]phenyl]-6-[5-[[[2-(methylsulfonyl)ethyl]amino]methyl]furan-2-yl]quinazolin-4-amine bis(4-methylbenzenesulfonate)monohydrate) 를 말하고, 그 구조식을 이하의 식 (XVI) 에 나타낸다.

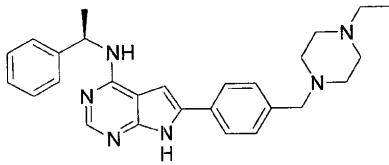


(XVI)

<367>

<368> 라파티닙 디토실레이트는, 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

<369> 또한, EGFR 키나아제 저해 물질로서는, 카네르티닙 (canertinib) 을 들 수 있다. 카네르티닙이란, N-[4-[N-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]퀴나졸린-6-일]아크릴아미드(Clinical Cancer Research., 10 : 691-700, 2004.) 를 말하고, 그 구조식을 이하의 식 (XVII) 에 나타낸다.

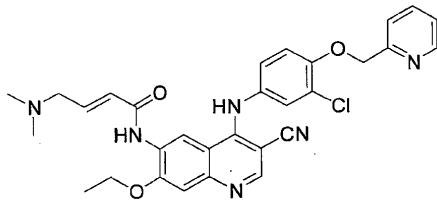


(XX)

<379>

<380> AEE-788 은, 공지된 방법으로 제조할 수 있고, 예를 들어, 국제공개공보 제2005/75460호 팜플렛 (WO2005/75460) 에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.

<381> 또, EGFR 키나아제 저해 물질로서는, HKI-272 를 들 수 있다. HKI-272 란, (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(디메틸아미노)-2-부텐아미드 ((E)-N-{4-[3-chloro-4-(2-pyridinylmethoxy)anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinoliny]}-4-(dimethylamino)-2-butenamide) (Cancer Research., 64, 3958-3965, 2004., Journal of Medicinal Chemistry., 48, 1107-1131, 2005.) 를 말하고, 그 구조식을 이하의 식 (XXI) 에 나타낸다.



(XXI)

<382>

<383> HKI-272 는, 공지된 방법으로 제조할 수 있고, 예를 들어, Journal of Medicinal Chemistry., 48, 1107-1131, 2005. 에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.

<384> (2) 항 EGFR 항체

<385> 본 발명에 있어서, 항 EGFR 항체는, EGFR 을 인식하여 결합함으로써, EGF 에 의한 활성화, 바람직하게는, 세포 증식 활성을 저해하는 중화 항체인 것이 바람직하다. 본 발명에 있어서, 항 EGFR 항체에 의한 EGF 활성화 (세포 증식 활성) 의 중화의 정도는, 특별히 한정되는 것이 아니고, EGFR 을 인식하여 결합하고, 또한, EGF5 활성을 저해하는 한, 어느 항 EGFR 항체도 이용할 수 있다. 본 발명에 있어서, 항 EGFR 항체는, 폴리클로날 항체이 어도, 모노클로날 항체이 어도 된다. 또, 당해 항체의 아이소타이프는 특별히 한정되지 않고, 예를 들어, IgG (IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄), IgM, IgA (IgA₁, IgA₂), IgD 또는 IgE 의 임의의 아이소타이프를 가질 수 있다.

<386> 폴리클로날 항체 및 모노클로날 항체는, 당업자에게 주지의 방법으로 제작할 수 있다 (Antibodies : A Laboratory Manual, E. Harlow and D. Lane, ed., Cold Spring Harbor Laboratory (Cold Spring Harbor, M, 1988)).

<387> 폴리클로날 항체는, 예를 들어, 항원을 마우스, 토끼, 래트 등의 포유동물에게 투여하고, 그 포유동물로부터 혈 액을 채취하여, 채취한 혈액으로부터 항체를 분리, 정제함으로써 얻을 수 있다. 면역 감작의 방법은 당업자 에게 공지이며, 예를 들어, 항원을 1 회 이상 투여함으로써 실시할 수 있다. 또, 항원 (EGFR 의 일부 또는 전부를 함유한다) 은 적당한 완충액, 예를 들어 완전 프로인트 아쥘반트 또는 수산화 알루미늄 등의 통상 사용 되는 아쥘반트를 함유하는 적당한 완충액에 용해하여 이용할 수 있지만, 투여 경로나 조건 등에 따라 아쥘반트 를 사용하지 않는 경우도 있다.

<388> 마지막 면역 감작으로부터 1 ~ 2 개월 후에 당해 포유동물로부터 혈액을 채취하여, 그 혈액을, 예를 들어 원심 분리 황산 암모늄 또는 폴리에틸렌글리콜을 이용한 침전, 각종 크로마토그래피 등의 통상적인 방법에 따라 분리, 정제함으로써, 폴리클로날 항혈청으로서 폴리클로날 항체를 얻을 수 있다.

<389> 모노클로날 항체를 생성하는 방법으로는, 예를 들어, 하이브리도마법을 들 수 있다. 먼저, 폴리클로날 항체 의 생성과 마찬가지로 포유동물을 면역 감작한다. 면역 후, 적당한 일수를 경과한 후에 부분 채혈을 실시해, ELISA 법 등의 공지 방법으로 항체값을 측정하는 것이 바람직하다.

- <390> 다음으로, 감작이 종료된 면역 동물로부터 채장을 적출하여, B 세포를 얻는다. 이어서, B 세포를 통상적인 방법에 따라 골수종 세포와 융합시켜 항체 생성 하이브리도마를 제작한다. 사용되는 골수종 세포는 특별히 한정되지 않고, 공지된 것을 사용할 수 있다. 세포의 융합 방법은, 센다이바이러스법, 폴리에틸렌글리콜법, 프로토프라스트 등, 당해 분야에서 공지된 방법을 임의로 선택하여 이용할 수 있다. 얻어진 하이브리도마는, 통상적인 방법에 따라, HAT 배지 (히포산틴, 아미노프테린, 및 티미딘 함유 배지) 중에서 적당한 기간 배양하여, 하이브리도마의 선택을 실시한다. 이어서, 목적으로 하는 항체 생성 하이브리도마의 스크리닝을 실시한 후, 당해 하이브리도마의 클로닝을 실시한다.
- <391> 스크리닝법으로는, ELISA 법이나 라디오이뮤노어세이법 등의 공지된 항체 검출 방법을 이용할 수 있고, 또, 클로닝법으로는, 당해 분야에서 공지된 방법을 이용할 수 있으며, 예를 들어, 한계 희석법 및 FACS 법 등을 이용할 수 있다. 얻어진 하이브리도마는, 적당한 배양액 중에서 배양하거나, 혹은 하이브리도마와 적합성이 있는 생체, 예를 들어 마우스 복강 내에 투여한다. 이렇게 하여 얻어지는 배양액 중 또는 복수 중으로부터, 염색, 이온 교환 크로마토그래피, 겔 투과, 어피니티 크로마토그래피 등에 의해, 원하는 모노클로날 항체를 분리 정제할 수 있다.
- <392> 또, 상기한 항체의 단편 및 V 영역의 한 개 사슬 항체도 본 발명에 있어서 이용할 수 있다. 항체의 단편으로서, 상기 서술한 폴리클로날 항체 또는 모노클로날 항체의 일부분의 영역을 의미하고, 구체적으로는 F(ab')₂, Fab', Fab, Fv (variable fragment of antibody), sFv, dsFv (disulphide stabilized Fv) 혹은 dAb (single domain antibody) 등을 들 수 있다. 또한, 본 발명에서 이용하는 항체는, 키메라 항체, 인간형화 항체나 인간 항체이어도 된다. 이들의 개변 항체는, 이미 알려진 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 인간 항체는, 예를 들어, 면역계를 인간의 것과 바꿔 넣은 포유동물을 이용하여, 통상의 모노클로날 항체와 동일하게 제작할 수 있다.
- <393> 키메라 항체는, 인간 이외의 포유동물에 유래하는 항체의 가변 (V) 영역과, 인간 항체의 정상 (C) 영역으로 이루어지는 항체이다. 키메라 항체는, 예를 들어, 인간 이외의 포유동물에 유래하는 항체의 V 영역을 코드하는 DNA 를, 인간 항체의 C 영역을 코드하는 DNA 와 연결하고, 이것을 발현 벡터에 편입하여, 숙주에게 도입하고 생성시킴으로써 얻을 수 있다 (유럽 특허 출원 공개 제125023호 명세서, 국제공개 제92/19759호 팜플렛).
- <394> 인간형화 항체는, 인간 이외의 포유동물에 유래하는 항체의 상보성 결정 영역 (CDR) 이 적어도 1 개를 인간 항체 유래의 CDR 에 도입한 항체이며, 인간 이외의 포유동물에 유래하는 항체의 상보성 결정 영역과, 인간 항체 유래의 체제 영역 및 C 영역으로 이루어지는 것이다. 인간형화 항체의 유전자는, 예를 들어, 일반적인 유전자 재조합 수법 (예를 들어, 유럽 특허 출원 공개 제125023호 명세서, 국제공개공보 제92/19759호 팜플렛을 참조) 에 의해 제조할 수 있다.
- <395> 본 발명에 있어서, 항 EGFR 항체는, 바람직하게는 세특시마브이다.
- <396> 세특시마브는, 일본 공개특허공보 2002-114710호 (JP2004-114710), 일본 공개특허공보 평2-291295호 (JP2-291295) 에 기재된 방법에 의해 입수할 수 있다.
- <397> 또, 세특시마브는, Merck 사 및 Bristol-Myers Squibb 사로부터 Erbitux (등록 상표) 를 구입함으로써, 입수할 수 있다.
- <398> 또, 항 EGFR 항체는, nimotuzumab 을 들 수 있다. nimotuzumab 은, 유럽 특허 제203126호 명세서 (EP203126), 미국 특허 제5891996호 명세서 (US5891996) 에 기재된 방법에 의해 입수할 수 있다.
- <399> 또, 항 EGFR 항체로서는, panitumumab 을 들 수 있다 (Clinical Colorectal Cancer. 2005 ; 5 (1) : 21-3.). panitumumab 이란, CAS 339177-26-3 에 등록되어 있는 항체를 말한다.
- <400> 또한, 항 EGFR 항체로서는, matuzumab 을 들 수 있다 (Curr Opin Mol Ther. 2004 ; 6 (1) : 96-103.). matuzumab 이란, CAS 339186-68-4 에 등록되어 있는 항체를 말한다.
- <401> 또, 항 EGFR 항체로서는, IMC-11F8 (Am. Assoc. Cancer Research, A5353, 2005.), MDX-447 (ASCO 18 : 433, 1999) 등을 들 수 있다. 이들의 항체는, 공지된 방법으로 제조할 수 있고, 예를 들어, 항체명에 이어지는 괄호 내에 나타낸 문헌에 기재된 방법에 의해 제작할 수도 있다.
- <402> (3) 염, 수화물, 용매화물
- <403> EGF 저해 활성을 갖는 물질은, 산 또는 염기와 약리학적으로 허용되는 염을 형성하는 경우도 있다. 본 발명

에서의 EGF 저해 활성을 갖는 물질은, 이들의 약리학적으로 허용되는 염도 함유한다. 산과의 염으로서, 예를 들어, 염산염, 브롬화 수소산염, 황산염, 인산염 등의 무기산염이나 포름산, 아세트산, 락트산, 숙신산, 푸말산, 말레산, 시트르산, 타르타르산, 벤조산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 트리플루오로아세트산 등의 유기산과의 염을 들 수 있다. 또, 염기와의 염으로서, 나트륨염, 칼륨염 등의 알칼리 금속염, 칼슘염, 마그네슘염과 같은 알칼리 토금속염, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 피리딘, 피콜린, 디시클로헥실아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 아르기닌, 리신 등의 유기 염기와의 염 (유기아민염), 암모늄염을 들 수 있다.

- <404> 또, EGF 저해 활성을 갖는 물질은, 무수물이어도 되고, 수화물 등의 용매화물을 형성하고 있어도 된다. 용매화물은 수화물 또는 비수화물 중 어느 하나여도 되는데, 수화물이 바람직하다. 용매는 물, 알코올 (예를 들어, 메탄올, 에탄올, n-프로판올), 디메틸포름아미드 등을 사용할 수 있다.
- <405> 또, 이들 EGF 저해 활성을 갖는 물질의 용매화물 및/또는 광학 이성질체가 존재하는 경우에는, 본 발명에서의 EGF 저해 활성을 갖는 물질은, 그들의 용매화물 및/또는 광학 이성질체가 함유된다. 또, 본 발명에서의 EGF 저해 활성을 갖는 물질은, 생체 내에서 산화, 환원, 가수분해, 포합 등의 대사를 받는 EGF 저해 활성을 갖는 물질도 함유한다. 또 나아가 본 발명에서의 EGF 저해 활성을 갖는 물질은, 생체 내에서 산화, 환원, 가수분해 등의 대사를 받아 EGF 저해 활성을 갖는 물질을 생성하는 화합물도 포함한다.
- <406> 3. 의약 조성물, 키트, 암의 치료 방법
- <407> 본 발명은, 술폰아미드 화합물과 EGF 저해 활성을 갖는 물질을 조합시키는 점에 특징을 갖는 의약 조성물, 키트, 암의 치료 방법에 관한 것이다.
- <408> 본 발명에 있어서, 술폰아미드 화합물은, 「1. 술폰아미드 화합물」로 기재한 바와 같은데, 예를 들어, (A) 일반식 (I) 로 나타나는 화합물, 바람직하게는 E7070 또는 E7820, (B) 일반식 (II) 로 나타나는 화합물, 바람직하게는 LY186641 또는 LY295501, (C) 일반식 (III) 으로 나타나는 화합물, 바람직하게는 LY-ASAP, (D) LY573636 (식 (IV)) 및 (E) CQS (식 (V)) 에서 선택되는 적어도 하나의 화합물이고, 보다 바람직하게는 LY295501 및 LY573636 에서 선택되는 적어도 하나의 화합물이며, 더욱 바람직하게는 LY573636 의 나트륨염이다.
- <409> 한편, 본 발명에 있어서, 술폰아미드 화합물은, 바람직하게는 E7070 또는 E7820 이다.
- <410> 또, 본 발명에 있어서, EGF 저해 활성을 갖는 물질은, 「2. EGF 저해 활성을 갖는 물질」에서 기재한 바와 같은데, 예를 들어, (A) EGF 수용체 키나아제 저해 물질, 바람직하게는 게피티닙, 엘로티닙, lapatinib, canertinib, pelitinib, AEE-788 또는 HKI-272, 및 (B) 항 EGFR 항체, 바람직하게는 세특시마브, panitumumab, matuzumab, nimotuzumab, IMC-11F8 또는 MDX-447 에서 선택되는 적어도 하나의 물질이고, 보다 바람직하게는 게피티닙, 엘로티닙 및 세특시마브에서 선택되는 적어도 하나의 물질이다.
- <411> 본 발명에 있어서, 상기 술폰아미드 화합물 및 EGF 저해 활성을 갖는 물질에는, 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 수화물 등의 용매화물도 포함된다.
- <412> 본 발명에 있어서, 술폰아미드 화합물 및 EGF 저해 활성을 갖는 물질은, 임의로 조합하여 이용할 수 있다.
- <413> 본 발명의 의약 조성물은, 술폰아미드 화합물과 EGF 저해 활성을 갖는 물질을 조합하여 이루어지는 의약 조성물이다. 본 발명의 의약 조성물은, 암 치료용 의약 조성물로서 유용하다.
- <414> 본 발명에 있어서, 「조합하여 이루어지는」이란, 화합물을 병용하여 이용하기 위한 조합을 의미하고, 다른 물질을 투여시에 병용하는 형태, 및 혼합물로서의 형태의 양쪽 모두를 포함한다.
- <415> 또, 본 발명의 의약 조성물은, EGF 저해 활성을 갖는 물질과 함께 환자에게 병용 투여하기 위한, 술폰아미드 화합물을 함유하는 의약 조성물의 양태에서도 제공된다. 술폰아미드 화합물 및 EGF 저해 활성을 갖는 물질은, 동시 또는 별도로 투여될 수 있다. 「동시」란, 하나의 투여 스케줄에 있어서 동일한 타이밍에 투여되는 것을 의미하고, 투여의 시분이 완전하게 동일한 필요는 없다. 「별도」란, 하나의 투여 스케줄에 있어서 상이한 타이밍에 투여되는 것을 의미한다.
- <416> 또, 본 발명의 키트는, 술폰아미드 화합물을 함유하여 이루어지는 제제와, EGF 저해 활성을 갖는 물질을 함유하여 이루어지는 제제를 세트로 한 것을 특징으로 하는 키트이다. 본 발명의 키트에 함유되는 제제는, 술폰아미드 화합물 또는 EGF 저해 활성을 갖는 물질을 함유하는 한, 그 제형은 특별히 한정되지 않는다. 본 발명의 키트는, 암 치료용 키트로서 유용하다.
- <417> 본 발명의 키트에 있어서, 술폰아미드 화합물을 함유하여 이루어지는 제제와, EGF 저해 활성을 갖는 물질을 함

유하여 이루어지는 제제란, 혼합되어 있어도 되고, 혹은, 별개로 수납되어 일체로 포장되어 있어도 되며, 또, 동시에 투여되어도 되고, 어느 일방을 먼저 투여해도 된다.

<418> 본 발명의 의약 조성물 및/또는 키트 그리고 암의 치료 방법은, 추가로 하나 또는 복수의 다른 항암제를 조합해도 된다. 다른 항암제는, 항암 작용을 갖는 제제이면, 특별히 한정되지 않는다. 다른 항암제로서는, 예를 들어, 염산 이리노테칸 (CPT-11), 옥살리플라틴 (oxaliplatin), 5-플루오로우라실 (5-FU), 도세탁셀 (탁솔텔 (등록 상표)), 염산 겐시타빈 (젠잘 (등록 상표)), 폴리네이트칼슘 (로이코보린), 베바시주마브 (아바스틴 (등록 상표)) 등을 들 수 있다. 또, 상기 다른 항암제로서는, 암 치료제의 대상이 되는 암종이, 대장암인 경우에는, 염산 이리노테칸, 옥살리플라틴, 5-플루오로우라실, 폴리네이트칼슘, 베바시주마브가 특히 바람직하고, 췌암인 경우에는, 염산 겐시타빈, 베바시주마브가 특히 바람직하고, 신암인 경우에는, 베바시주마브가 특히 바람직하며, 폐암인 경우에는, 도세탁셀이 특히 바람직하다.

<419> 또한, 본 발명에 있어서, 화합물의 특히 바람직한 조합으로서는, 암 치료제의 대상이 되는 암종이, 대장암인 경우에는, 예를 들어, 표 1 에 나타낸 조합이고, 췌암인 경우에는, 예를 들어, 표 2 에 나타낸 조합이고, 신암인 경우에는, 예를 들어, 표 3 에 나타낸 조합이며, 폐암인 경우에는, 예를 들어, 표 4 에 나타낸 조합이다.

표 1

조합된 화합물						
1	E7070	게피티닙	5-FU	LV	옥살리플라틴	
2	E7820	게피티닙	5-FU	LV	옥살리플라틴	
3	E7070	엘로티닙	5-FU	LV	옥살리플라틴	
4	E7820	엘로티닙	5-FU	LV	옥살리플라틴	
5	E7070	세특시마브	5-FU	LV	옥살리플라틴	
6	E7820	세특시마브	5-FU	LV	옥살리플라틴	
7	E7070	게피티닙	5-FU	LV	옥살리플라틴	베바시주마브
8	E7820	게피티닙	5-FU	LV	옥살리플라틴	베바시주마브
9	E7070	엘로티닙	5-FU	LV	옥살리플라틴	베바시주마브
10	E7820	엘로티닙	5-FU	LV	옥살리플라틴	베바시주마브
11	E7070	세특시마브	5-FU	LV	옥살리플라틴	베바시주마브
12	E7820	세특시마브	5-FU	LV	옥살리플라틴	베바시주마브
13	E7070	게피티닙	5-FU	LV	CPT-11	
14	E7820	게피티닙	5-FU	LV	CPT-11	
15	E7070	엘로티닙	5-FU	LV	CPT-11	
16	E7820	엘로티닙	5-FU	LV	CPT-11	
17	E7070	세특시마브	5-FU	LV	CPT-11	
18	E7820	세특시마브	5-FU	LV	CPT-11	
19	E7070	게피티닙	5-FU	LV	CPT-11	베바시주마브
20	E7820	게피티닙	5-FU	LV	CPT-11	베바시주마브
21	E7070	엘로티닙	5-FU	LV	CPT-11	베바시주마브
22	E7820	엘로티닙	5-FU	LV	CPT-11	베바시주마브
23	E7070	세특시마브	5-FU	LV	CPT-11	베바시주마브
24	E7820	세특시마브	5-FU	LV	CPT-11	베바시주마브
25	E7070	게피티닙	베바시주마브			
26	E7820	게피티닙	베바시주마브			
27	E7070	엘로티닙	베바시주마브			
28	E7820	엘로티닙	베바시주마브			
29	E7070	세특시마브	베바시주마브			
30	E7820	세특시마브	베바시주마브			

<420> <421> 표 1 은, 본 발명에 있어서, 암 치료제의 대상이 되는 암종이, 대장암인 경우에 있어서의 바람직한 조합을 나타낸다. 표 중, LV 는, 폴리네이트칼슘을 나타낸다.

표 2

조합된 화합물				
1	E7070	게피티닙	겔시타빈	
2	E7820	게피티닙	겔시타빈	
3	E7070	엘로티닙	겔시타빈	
4	E7820	엘로티닙	겔시타빈	
5	E7070	세특시마브	겔시타빈	
6	E7820	세특시마브	겔시타빈	
7	E7070	게피티닙	겔시타빈	베바시주마브
8	E7820	게피티닙	겔시타빈	베바시주마브
9	E7070	엘로티닙	겔시타빈	베바시주마브
10	E7820	엘로티닙	겔시타빈	베바시주마브
11	E7070	세특시마브	겔시타빈	베바시주마브
12	E7820	세특시마브	겔시타빈	베바시주마브

<422>

<423>

표 2 는, 본 발명에 있어서, 암 치료제의 대상이 되는 암종이, 헤아인 경우에 있어서의 바람직한 조합을 나타낸다. 표 중, Gemcitabine 은, 염산 겔시타빈을 나타낸다.

표 3

조합된 화합물			
1	E7070	게피티닙	베바시주마브
2	E7820	게피티닙	베바시주마브
3	E7070	엘로티닙	베바시주마브
4	E7820	엘로티닙	베바시주마브
5	E7070	세특시마브	베바시주마브
6	E7820	세특시마브	베바시주마브

<424>

<425>

표 3 은, 본 발명에 있어서, 암 치료제의 대상이 되는 암종이, 신암인 경우에 있어서의 바람직한 조합을 나타낸다.

표 4

조합된 화합물			
1	E7070	게피티닙	도세탁셀
2	E7820	게피티닙	도세탁셀
3	E7070	엘로티닙	도세탁셀
4	E7820	엘로티닙	도세탁셀
5	E7070	세특시마브	도세탁셀
6	E7820	세특시마브	도세탁셀

<426>

<427>

표 4 는, 본 발명에 있어서, 암 치료제의 대상이 되는 암종이, 폐암인 경우에 있어서의 바람직한 조합을 나타낸다.

<428>

본 발명의 의약 조성물 및/또는 키트는, 암 치료제로서 사용할 수 있다.

<429>

본 발명에 있어서, 치료는, 질환의 증상을 경감하는 것, 질환의 증상의 진행을 억제하는 것, 질환의 증상을 제거하는 것, 질환의 예후를 개선하는 것, 질환의 재발을 예방하는 것도 포함한다.

<430>

본 발명에 있어서, 암 치료제란, 항종양제, 암 예후 개선제, 암 재발 예방제, 암 전이 억제제 등을 포함하는 것

을 말한다.

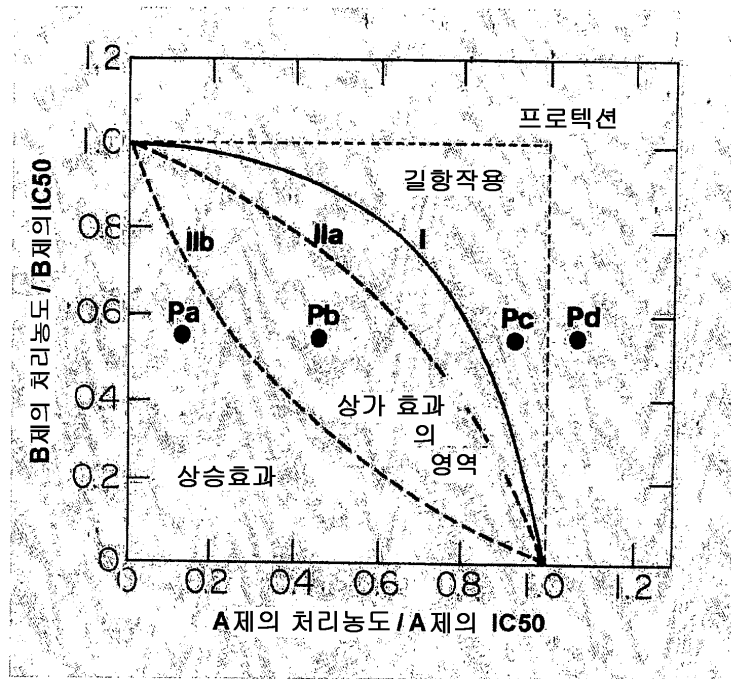
- <431> 암 치료의 효과는, X 레이 사진, CT 등의 소견이나 생검의 병리 조직 진단에 의해, 혹은 종양 마커의 값에 의해 확인할 수 있다.
- <432> 본 발명의 의약 조성물 및/또는 키트는, 포유동물 (예, 인간, 래트, 토끼, 양, 돼지, 소, 고양이, 개, 원숭이 등) 에 대해서 투여할 수 있다.
- <433> 암 치료제의 대상이 되는 암종은, 특별히 한정되지 않고, 예를 들어, 뇌종양, 목암, 식도암, 혀암, 폐암, 유방암, 췌암, 위암, 소장이나 십이지장의 암, 대장암 (결장암, 직장암), 방광암, 신암, 간암, 전립선암, 자궁암, 난소암, 갑상선암, 담낭암, 인두암, 육종 (예를 들어, 골육종, 연골육종, 악성 피부암, 근육종, 혈관 육종, 섬유육종 등), 백혈병 (예를 들어, 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 임파구성 백혈병 (CLL) 및 급성 림프액성 백혈병 (ALL), 임파종, 다발성 골수종 (MM) 등) 및 벨라노마로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나를 들 수 있다. 또, 암 치료제의 대상이 되는 암종은, 바람직하게는 대장암, 췌암, 신암 및 폐암에서 선택되는 적어도 하나이고, 보다 바람직하게는 폐암이며, 특히 바람직하게는 비소세포 폐암이다.
- <434> 본 발명의 의약 조성물 및/또는 키트를 사용하는 경우에는, 경구 혹은 비경구적으로 투여할 수 있다.
- <435> 본 발명의 의약 조성물 및/또는 키트를 사용하는 경우, 술폰아미드 화합물의 투여량은, 증상의 정도, 환자의 연령, 성별, 체중, 감수성 차이, 투여 방법, 투여 시기, 투여 간격, 의약 제제의 성질, 조제, 종류, 유효 성분의 종류 등에 따라 상이하고, 특별히 한정되지 않지만, 통상 성인 (체중 60Kg) 1 일당 10 ~ 6000mg, 바람직하게는 50 ~ 4000mg, 더욱 바람직하게는 50 ~ 2000mg 이며, 이것을 통상 1 일 1 ~ 3 회로 나누어 투여할 수 있다.
- <436> 본 발명의 의약 조성물 및/또는 키트를 사용하는 경우, EGF 저해 활성을 갖는 물질의 투여량은, 특별히 한정되지 않지만, 통상 성인 1 일당 10 ~ 6000mg, 바람직하게는 50 ~ 4000mg, 더욱 바람직하게는 50 ~ 2000mg 이며, 이것을 통상 1 일 1 ~ 3 회로 나누어 투여할 수 있다.
- <437> 또, 본 발명의 의약 조성물 및/또는 키트를 사용하는 경우, EGFR 키나아제 저해 물질의 투여량은, 특별히 한정되지 않지만, 통상 성인 1 일당 10 ~ 6000mg, 바람직하게는 50 ~ 4000mg, 더욱 바람직하게는 50 ~ 2000mg 이며, 이것을 통상 1 일 1 ~ 3 회로 나누어 투여할 수 있다.
- <438> 본 발명의 의약 조성물 및/또는 키트를 사용하는 경우, 항 EGFR 항체의 투여량은, 특별히 한정되지 않지만, 통상 성인 1 일당 1 ~ 6000mg, 바람직하게는 10 ~ 2000mg, 더욱 바람직하게는 10 ~ 1000mg 이며, 이것을 통상 1 일부터 1 주일에 1 ~ 3 회로 나누어 투여할 수 있다.
- <439> 사용하는 술폰아미드 화합물의 양은, 특별히 한정되지 않고, EGF 저해 활성을 갖는 물질, 바람직하게는 EGFR 키나아제 저해 물질 또는 항 EGFR 항체와의 개개의 조합에 따라 상이한데, 예를 들어, EGF 저해 활성을 갖는 물질, 바람직하게는 EGFR 키나아제 저해 물질 또는 항 EGFR 항체의 약 0.01 ~ 100 배 (중량비) 이다. 더욱 바람직하게는 약 0.1 ~ 10 배 (중량비) 이다.
- <440> 본 발명의 의약 조성물은, 여러 가지의 제형, 예를 들어 경구용 고형 제제, 또는 주사제, 좌제, 연고제, PAP 제 등의 비경구용 제제 등으로 할 수 있다.
- <441> 또, 본 발명의 키트에 함유되는 술폰아미드 화합물과, EGF 저해 활성을 갖는 물질이란, 각각 여러 가지의 제형, 예를 들어 경구용 고형 제제, 또는 주사제, 좌제, 연고제, PAP 제 등의 비경구용 제제 등으로 할 수 있다.
- <442> 경구용 고형 제제를 조제하는 경우에는, 주약에 부형제, 추가로 필요에 따라 결합제, 붕괴제, 활택제, 착색제, 교미 교취제 등을 첨가한 후, 통상적인 방법에 의해 정제, 피복 정제, 과립제, 세립제, 산제, 캡슐제 등으로 할 수 있다. 또, 시럽제 등의 경구용 비고형 제제도 적절하게 조제할 수 있다.
- <443> 부형제로서는, 예를 들어, 락토오스, 옥수수 전분, 흰설탕, 포도당, 소르비트, 결정 셀룰로오스, 이산화 규소 등이, 결합제로서는, 예를 들어, 폴리비닐알코올, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 아라비아 고무, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 등이, 활택제로서는, 예를 들어, 스테아린산 마그네슘, 톨크, 실리카 등이, 착색제로서는 의약품에 첨가하는 것이 허가되고 있는 것이, 교미 교취제로서는, 예를 들어, 코코아 분말, 박하뇌, 방향산, 박하유, 용뇌, 계피 분말 등이 사용된다. 이들의 정제, 과립제로는 당의, 젤라틴의, 그 외 필요에 의해 적절하게 코팅하는 것은 물론 지장 없다.
- <444> 주사제를 조제하는 경우에는, 필요에 의해 주약에 pH 조정제, 완충제, 현탁화제, 용해 보조제, 안정화제, 등장화제, 보존제 등을 첨가하고, 통상적인 방법에 의해 정맥, 피하, 근육 내 주사제, 점적정주제로 할 수 있다.

그 때 필요에 의해, 통상적인 방법에 의해 동결 건조물로 할 수도 있다.

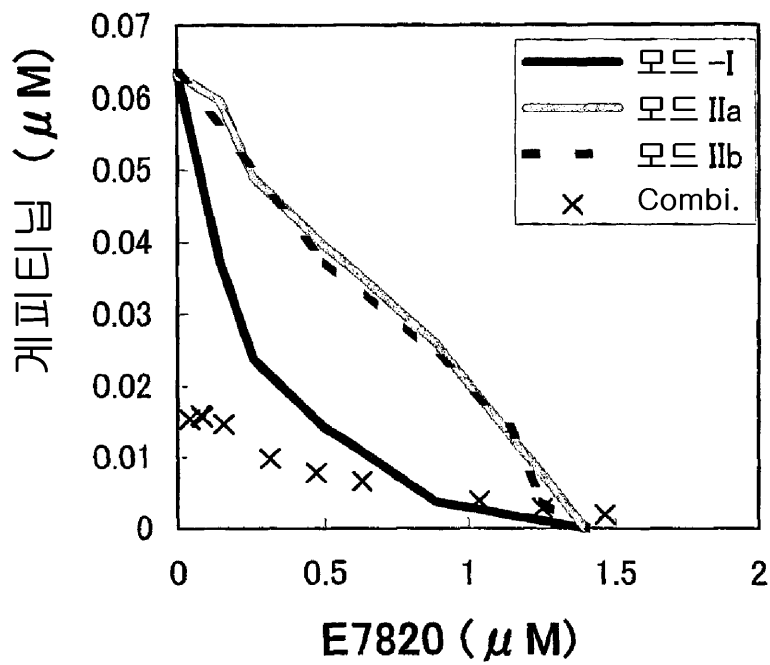
- <445> 현탁화제로서는, 예를 들어, 메틸셀룰로오스, 폴리소르베이트 80, 히드록시에틸셀룰로오스, 아라비아 고무, 트라간트말, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 폴리옥시에틸렌소르비탄모노라우레이트 등을 들 수 있다.
- <446> 용해 보조제로서는, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유, 폴리솔베이트 80, 니코틴산아미드, 폴리옥시에틸렌소르비탄모노라우레이트, 마크로골, 피마자유 지방산 에틸에스테르 등을 들 수 있다.
- <447> 또 안정화제로서는, 예를 들어, 아황산 나트륨, 메트 아황산 나트륨 등을, 보존제로서는, 예를 들어, 파라옥시벤조산 메틸, 파라옥시벤조산 에틸, 소르빈산, 페놀, 크레졸, 클로로크레졸 등을 들 수 있다.
- <448> 본 발명의 의약 조성물 및/또는 키트는, 상기의 술폰아미드 화합물 및 EGF 저해 활성을 갖는 물질 외에, 포장 용기, 취급 설명서, 첨부 문서 등을 포함하고 있어도 된다. 포장 용기, 취급 설명서, 첨부 문서 등에는, 화합물을 병용하여 이용하기 위한 조합을 기재할 수 있고, 또, 다른 물질을 투여시에 병용하는 형태 또는 혼합물로서의 형태에 대해서, 용법, 용량 등을 기재할 수 있다. 용법, 용량은, 상기를 참조하여 기재할 수 있다.
- <449> 또, 본 발명의 키트는, (a) 술폰아미드 화합물과 EGF 저해 활성을 갖는 물질을 병용하여 이용하는 것을 기재한, 포장 용기, 취급 설명서, 및 첨부 문서로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나와, (b) 술폰아미드 화합물을 함유하는 의약 조성물을 포함하는 양태이어도 된다. 당해 키트는, 암 치료용 키트로서 유용하다. 상기 술폰아미드 화합물을 함유하는 의약 조성물은, 암 치료용 의약 조성물로서 유용하다. 포장 용기, 취급 설명서, 첨부 문서 등에는, 술폰아미드 화합물과 EGF 저해 활성을 갖는 물질을 병용하여 이용하는 것을 기재할 수 있고, 또, 다른 물질을 투여시에 병용하는 형태 또는 혼합물로서의 형태에 대해서, 용법, 용량 등을 기재할 수 있다. 용법, 용량은, 상기를 참조하여 기재할 수 있다.
- <450> 또한, 본 발명에는, EGF 저해 활성을 갖는 물질과 조합하여 이루어지는 의약 조성물의 제조를 위한 술폰아미드 화합물의 용도도 포함된다. 본 발명의 용도에 있어서, 상기 의약 조성물은, 암 치료용 의약 조성물로서 유용하다.
- <451> 또, 본 발명은, 술폰아미드 화합물과 EGF 저해 활성을 갖는 물질을, 동시 또는 별도로 환자에게 투여하는 암의 치료 방법도 포함하는 것이다. 본 발명의 암의 치료 방법에 있어서, 술폰아미드 화합물 및 EGF 저해 활성을 갖는 물질의 투여 경로 및 투여 방법은 특별히 한정되지 않지만, 상기 본 발명의 의약 조성물의 기재를 참조할 수 있다.

도면

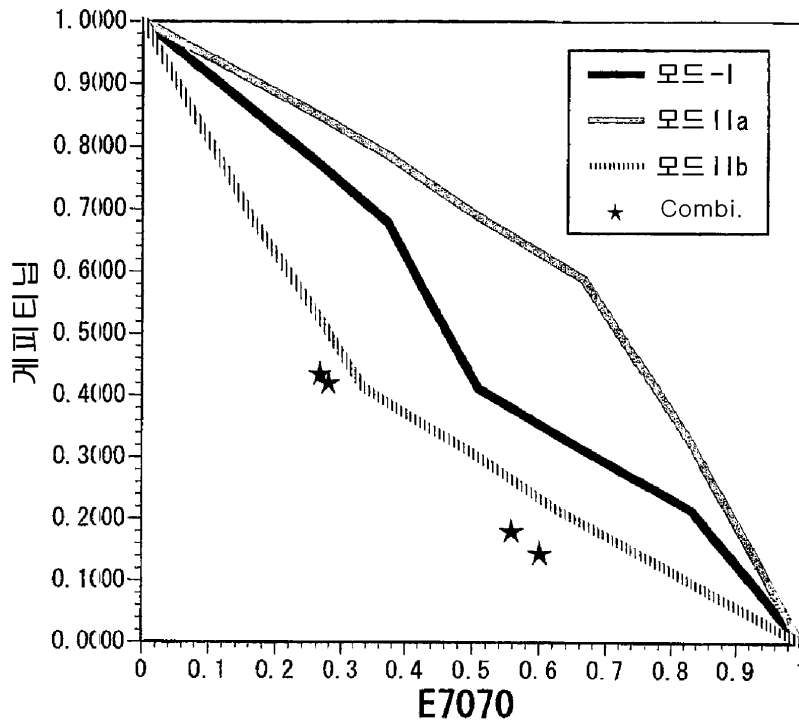
도면1



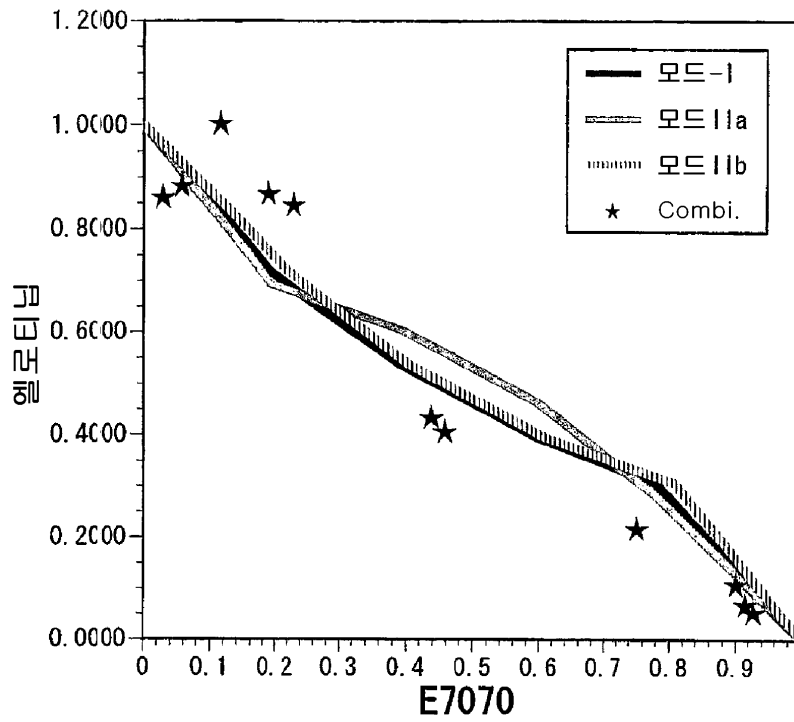
도면2



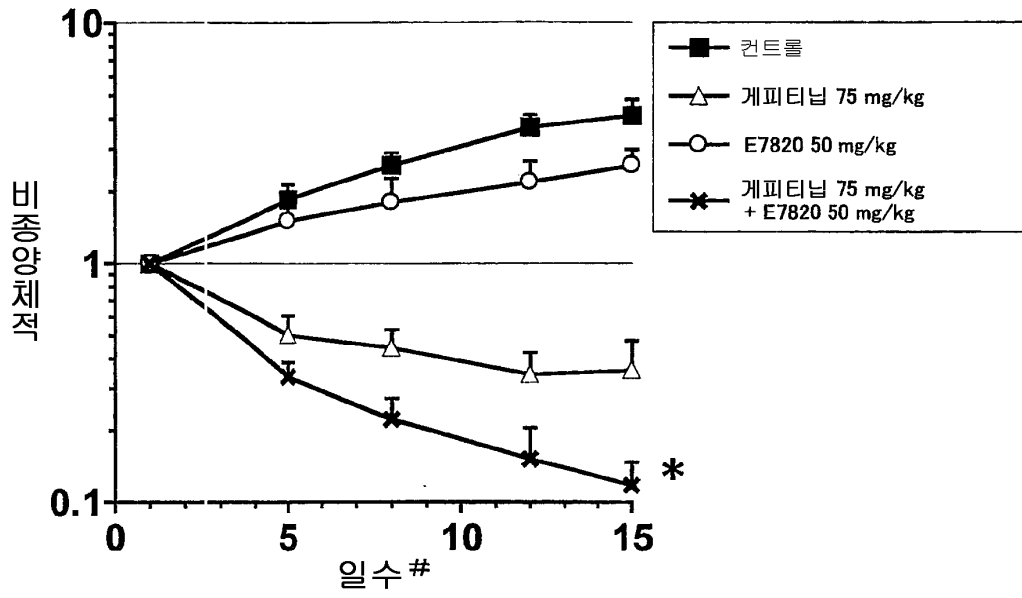
도면3



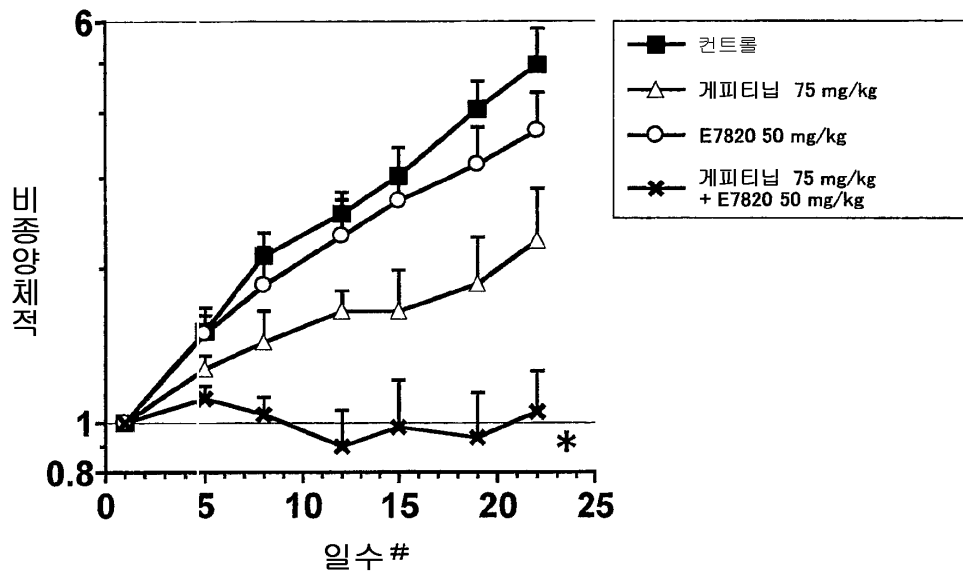
도면4



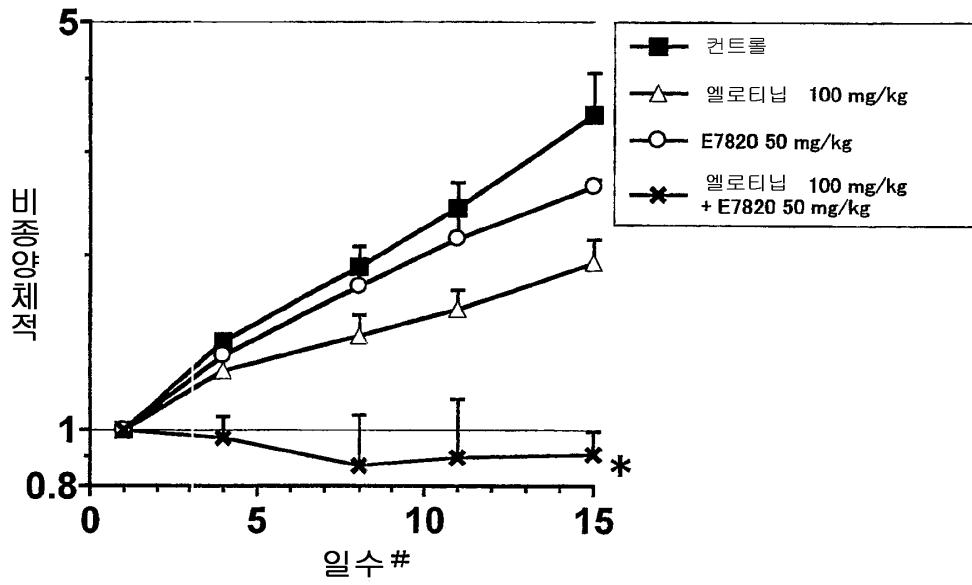
도면5



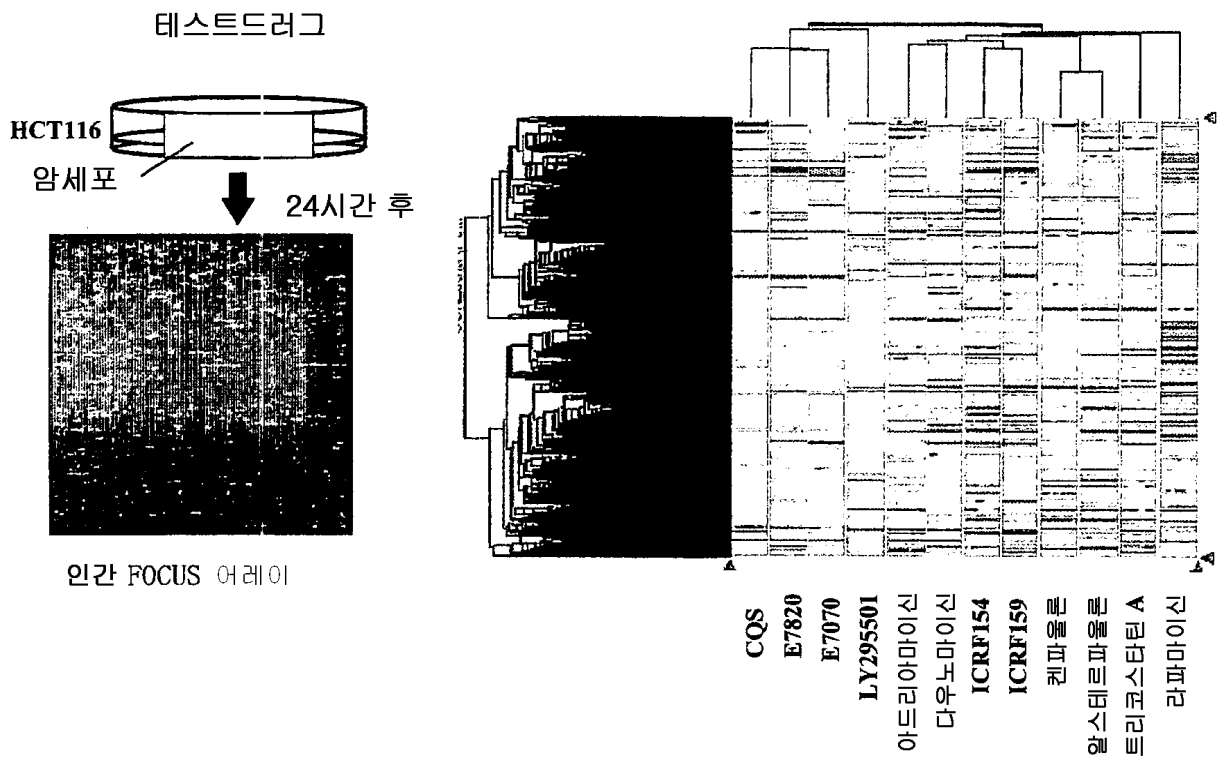
도면6



도면7



도면8



도면9

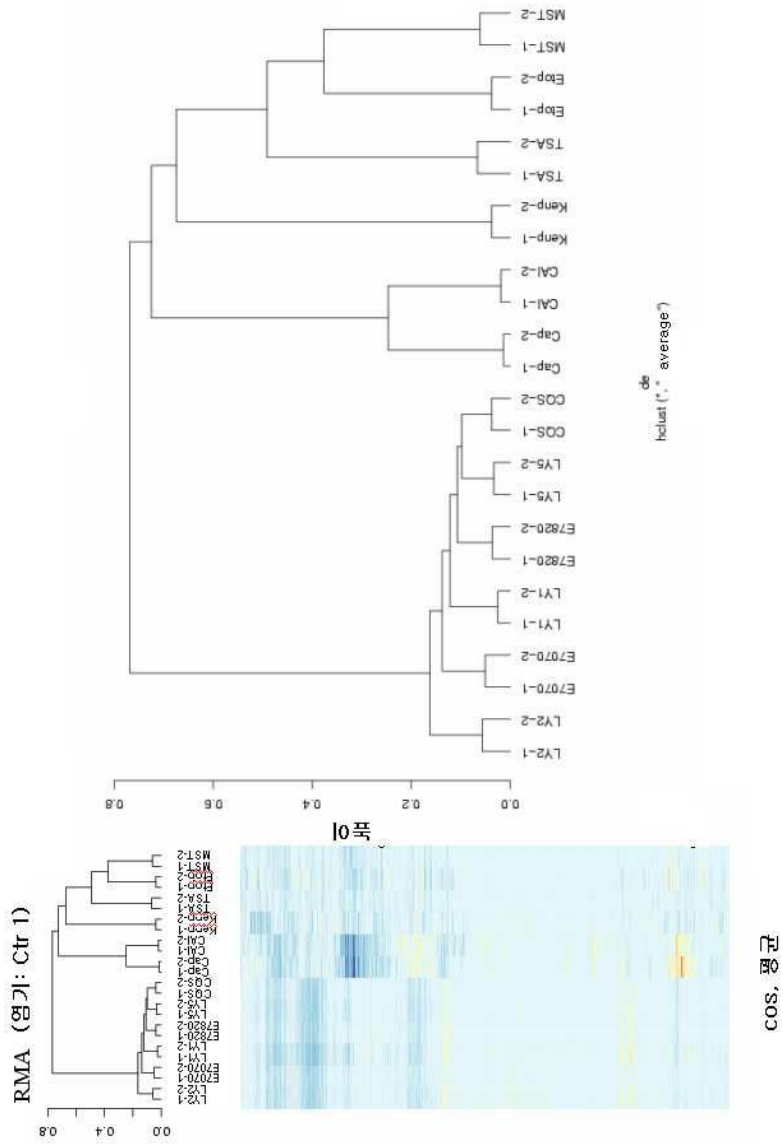
	E7070.1	E7070.2	E7820.1	E7820.2	QCS.1	QCS.2	LY1.1	LY1.2	LY2.1	LY2.2	LY5.1	LY5.2	CAL.1	CAL.2	Cap.1	Cap.2	MST.1	MST.2	Etop.1	Etop.2	TSA.1	TSA.2	Kemp.1	Kemp.2
E7070-1	1.00	0.95	0.87	0.87	0.87	0.87	0.83	0.83	0.86	0.86	0.88	0.88	0.16	0.17	0.11	0.11	0.35	0.35	0.16	0.17	0.31	0.31	0.32	0.32
E7070-2	0.95	1.00	0.87	0.86	0.87	0.87	0.83	0.83	0.86	0.85	0.88	0.88	0.17	0.17	0.11	0.11	0.36	0.36	0.16	0.17	0.32	0.32	0.32	0.33
E7820-1	0.87	0.87	1.00	0.96	0.90	0.90	0.88	0.88	0.83	0.82	0.88	0.88	0.09	0.09	0.07	0.07	0.26	0.26	0.08	0.08	0.24	0.24	0.20	0.21
E7820-2	0.87	0.86	0.96	1.00	0.90	0.88	0.88	0.83	0.82	0.88	0.88	0.88	0.09	0.09	0.07	0.07	0.27	0.26	0.08	0.09	0.24	0.25	0.21	0.21
QCS-1	0.87	0.87	0.90	0.90	1.00	0.96	0.87	0.87	0.84	0.83	0.90	0.90	0.13	0.14	0.10	0.10	0.37	0.36	0.16	0.16	0.32	0.32	0.29	0.29
QCS-2	0.87	0.87	0.90	0.90	0.96	1.00	0.87	0.87	0.84	0.83	0.90	0.90	0.14	0.14	0.10	0.10	0.37	0.37	0.16	0.16	0.32	0.33	0.29	0.29
LY1-1	0.83	0.83	0.88	0.88	0.87	0.87	1.00	0.97	0.82	0.81	0.89	0.89	0.25	0.25	0.24	0.24	0.30	0.30	0.12	0.13	0.25	0.26	0.25	0.25
LY1-2	0.83	0.83	0.88	0.88	0.87	0.87	0.97	1.00	0.82	0.81	0.89	0.88	0.25	0.25	0.24	0.25	0.30	0.30	0.12	0.13	0.25	0.26	0.25	0.26
LY2-1	0.86	0.86	0.83	0.83	0.84	0.84	0.82	0.82	1.00	0.94	0.85	0.85	0.20	0.20	0.14	0.15	0.35	0.35	0.17	0.18	0.34	0.34	0.32	0.32
LY2-2	0.86	0.85	0.82	0.82	0.83	0.83	0.81	0.81	0.94	1.00	0.84	0.84	0.19	0.19	0.15	0.15	0.35	0.35	0.18	0.18	0.33	0.34	0.31	0.32
LY5-1	0.88	0.88	0.88	0.88	0.90	0.90	0.89	0.89	0.85	0.84	1.00	0.97	0.20	0.20	0.15	0.15	0.39	0.39	0.21	0.22	0.34	0.34	0.31	0.32
LY5-2	0.88	0.88	0.88	0.88	0.90	0.90	0.89	0.88	0.85	0.84	1.00	0.97	0.20	0.20	0.15	0.15	0.39	0.39	0.21	0.22	0.34	0.34	0.31	0.32
CAL-1	0.16	0.17	0.09	0.09	0.13	0.14	0.25	0.25	0.20	0.19	0.20	0.20	1.00	0.98	0.75	0.75	0.38	0.38	0.34	0.34	0.25	0.25	0.25	0.25
CAL-2	0.17	0.17	0.09	0.09	0.14	0.14	0.25	0.25	0.20	0.19	0.20	0.20	0.98	1.00	0.75	0.75	0.38	0.38	0.34	0.33	0.25	0.25	0.26	0.26
Cap-1	0.11	0.11	0.07	0.07	0.10	0.10	0.24	0.24	0.14	0.15	0.15	0.15	0.75	0.75	1.00	0.99	0.35	0.34	0.31	0.31	0.19	0.19	0.14	0.14
Cap-2	0.11	0.11	0.07	0.07	0.10	0.10	0.24	0.25	0.15	0.15	0.15	0.15	0.75	0.75	0.99	1.00	0.34	0.34	0.31	0.31	0.18	0.18	0.14	0.14
MST-1	0.35	0.36	0.26	0.27	0.37	0.37	0.30	0.30	0.35	0.35	0.39	0.39	0.38	0.38	0.35	0.34	1.00	0.94	0.62	0.62	0.57	0.57	0.39	0.39
MST-2	0.35	0.36	0.26	0.26	0.36	0.37	0.30	0.30	0.35	0.35	0.39	0.39	0.38	0.38	0.34	0.34	1.00	0.94	0.62	0.63	0.57	0.57	0.39	0.39
Etop-1	0.16	0.16	0.08	0.08	0.16	0.16	0.12	0.12	0.17	0.18	0.21	0.21	0.34	0.34	0.31	0.31	0.62	0.62	1.00	0.96	0.45	0.45	0.24	0.24
Etop-2	0.17	0.17	0.08	0.09	0.16	0.16	0.13	0.13	0.18	0.18	0.22	0.22	0.34	0.33	0.31	0.31	0.62	0.63	1.00	0.96	0.45	0.45	0.24	0.24
TSA-1	0.31	0.32	0.24	0.24	0.32	0.32	0.25	0.25	0.34	0.33	0.34	0.34	0.25	0.25	0.19	0.18	0.57	0.57	0.45	0.45	1.00	0.93	0.34	0.34
TSA-2	0.31	0.32	0.24	0.25	0.32	0.33	0.26	0.26	0.34	0.34	0.34	0.34	0.25	0.25	0.19	0.18	0.57	0.57	0.45	0.45	1.00	0.93	0.34	0.34
Kemp-1	0.32	0.32	0.20	0.21	0.29	0.29	0.25	0.25	0.32	0.31	0.31	0.31	0.25	0.26	0.14	0.14	0.39	0.39	0.24	0.24	0.34	0.34	1.00	0.96
Kemp-2	0.32	0.33	0.21	0.21	0.29	0.29	0.25	0.26	0.32	0.32	0.32	0.32	0.25	0.26	0.14	0.14	0.39	0.39	0.24	0.24	0.34	0.34	1.00	0.96

0.7<X<=1.0

0.4<X<=0.7

0<X<=0.4

도면10

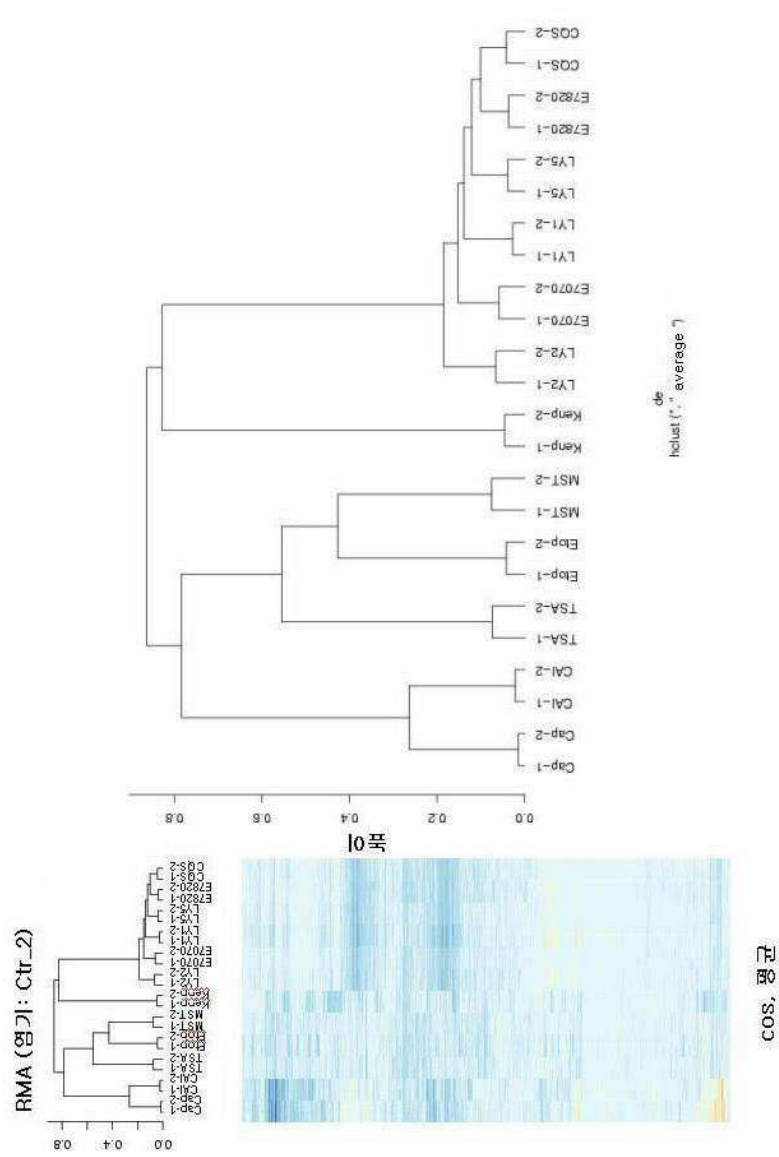


도면11

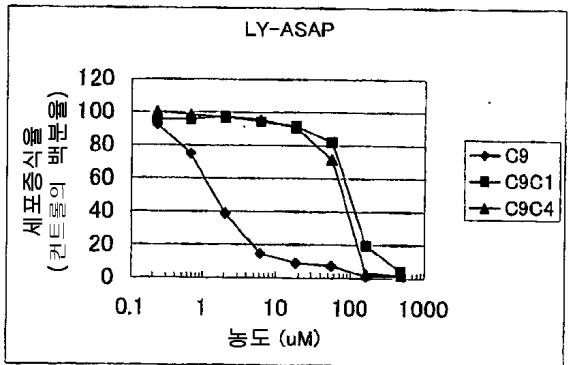
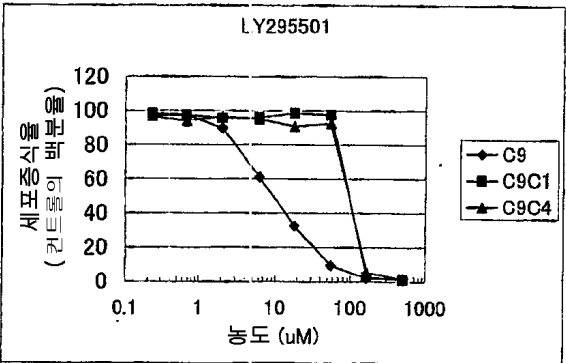
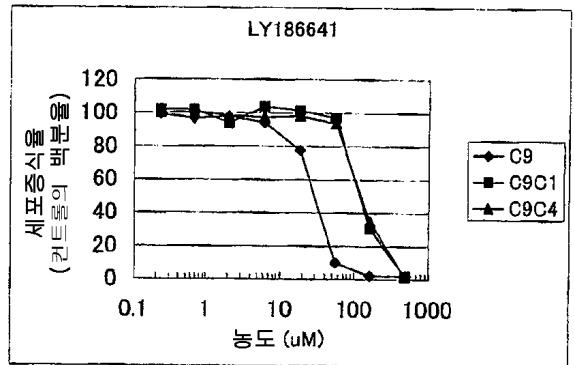
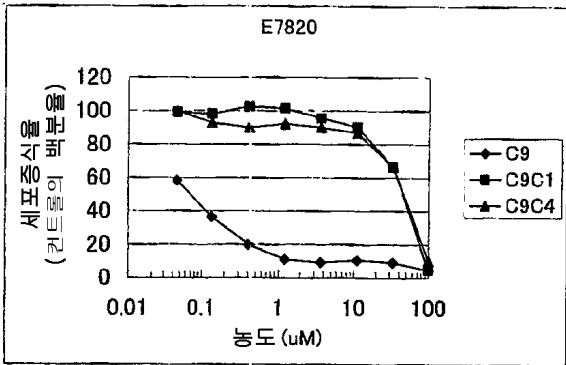
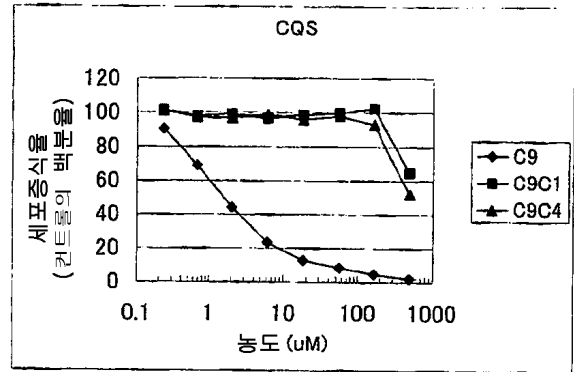
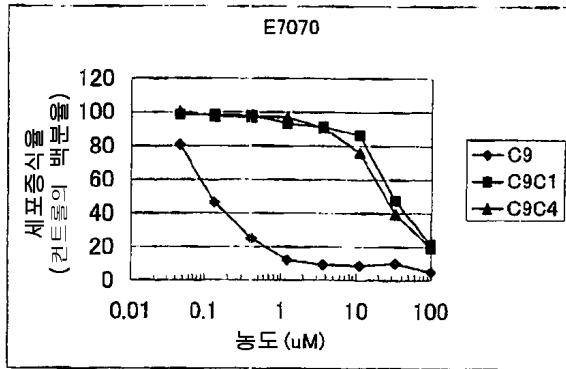
	E7070.1	E7070.2	E7820.1	E7820.2	CQS.1	CQS.2	LY1.1	LY1.2	LY2.1	LY2.2	LY5.1	LY5.2	CAL.1	CAL.2	Cap.1	Cap.2	MST.1	MST.2	Etop.1	Etop.2	TSA.1	TSA.2	Kemp.1	Kemp.2
E7070-1	1.00	0.94	0.87	0.87	0.86	0.86	0.81	0.81	0.84	0.83	0.86	0.86	0.04	0.04	0.03	0.04	0.24	0.23	0.06	0.06	0.22	0.22	0.19	0.19
E7070-2	0.94	1.00	0.85	0.86	0.85	0.85	0.81	0.81	0.84	0.83	0.86	0.86	0.04	0.04	0.03	0.03	0.24	0.23	0.05	0.06	0.22	0.22	0.19	0.20
E7820-1	0.87	0.86	1.00	0.96	0.90	0.90	0.86	0.86	0.81	0.80	0.87	0.87	0.00	0.00	0.02	0.03	0.22	0.22	0.03	0.04	0.21	0.22	0.12	0.12
E7820-2	0.87	0.86	1.00	0.96	0.90	0.90	0.85	0.85	0.81	0.80	0.87	0.87	0.00	0.00	0.02	0.03	0.22	0.21	0.03	0.04	0.21	0.22	0.12	0.13
CQS-1	0.86	0.85	0.90	1.00	0.96	1.00	0.85	0.85	0.82	0.81	0.89	0.88	0.02	0.02	0.03	0.03	0.28	0.27	0.07	0.07	0.25	0.25	0.17	0.18
CQS-2	0.86	0.85	0.90	1.00	0.96	1.00	0.86	0.85	0.82	0.81	0.89	0.89	0.02	0.02	0.03	0.04	0.28	0.27	0.07	0.07	0.25	0.25	0.17	0.18
LY1-1	0.81	0.81	0.86	0.85	0.85	0.86	1.00	0.97	0.80	0.79	0.88	0.88	0.17	0.17	0.19	0.19	0.20	0.20	0.04	0.04	0.17	0.17	0.15	0.16
LY1-2	0.81	0.81	0.86	0.85	0.85	0.86	1.00	0.97	0.80	0.79	0.87	0.87	0.17	0.17	0.19	0.20	0.20	0.20	0.03	0.04	0.17	0.17	0.15	0.16
LY2-1	0.84	0.84	0.81	0.81	0.82	0.80	0.80	1.00	0.93	0.83	0.83	0.83	0.09	0.09	0.07	0.08	0.23	0.23	0.07	0.08	0.24	0.24	0.20	0.20
LY2-2	0.83	0.83	0.80	0.80	0.81	0.81	0.79	0.79	0.93	1.00	0.82	0.82	0.08	0.08	0.07	0.08	0.23	0.22	0.07	0.07	0.23	0.24	0.19	0.20
LY5-1	0.86	0.86	0.87	0.87	0.89	0.89	0.88	0.87	0.83	0.82	1.00	0.96	0.09	0.09	0.08	0.08	0.28	0.28	0.11	0.12	0.24	0.24	0.19	0.20
LY5-2	0.86	0.86	0.87	0.87	0.88	0.88	0.88	0.87	0.83	0.82	1.00	0.96	0.09	0.09	0.08	0.08	0.28	0.28	0.11	0.12	0.24	0.24	0.19	0.20
CAL-1	0.04	0.04	0.00	0.00	0.02	0.02	0.17	0.17	0.09	0.08	0.09	0.09	1.00	0.98	0.74	0.74	0.26	0.26	0.25	0.25	0.13	0.13	0.14	0.14
CAL-2	0.04	0.04	0.00	0.00	0.02	0.02	0.17	0.17	0.09	0.08	0.09	0.09	0.98	1.00	0.74	0.74	0.26	0.26	0.25	0.25	0.13	0.13	0.15	0.15
Cap-1	0.03	0.03	0.02	0.02	0.03	0.03	0.19	0.19	0.07	0.07	0.08	0.07	0.74	0.74	1.00	0.99	0.28	0.28	0.26	0.26	0.12	0.12	0.13	0.13
Cap-2	0.04	0.03	0.03	0.03	0.03	0.04	0.19	0.20	0.08	0.08	0.08	0.08	0.74	0.74	0.99	1.00	0.28	0.28	0.26	0.26	0.11	0.12	0.06	0.06
MST-1	0.24	0.24	0.22	0.22	0.28	0.28	0.20	0.20	0.23	0.23	0.28	0.28	0.26	0.26	0.28	0.28	1.00	0.92	0.57	0.57	0.50	0.50	0.24	0.25
MST-2	0.23	0.23	0.22	0.21	0.27	0.27	0.20	0.20	0.23	0.22	0.28	0.28	0.26	0.26	0.28	0.28	1.00	0.92	0.57	0.57	0.50	0.50	0.24	0.25
Etop-1	0.06	0.05	0.03	0.03	0.07	0.07	0.04	0.03	0.07	0.07	0.11	0.11	0.25	0.25	0.26	0.26	0.57	0.57	0.96	0.96	0.39	0.39	0.12	0.13
Etop-2	0.06	0.06	0.04	0.04	0.07	0.07	0.04	0.04	0.08	0.07	0.12	0.12	0.25	0.25	0.26	0.26	0.57	0.57	0.96	1.00	0.39	0.39	0.12	0.13
TSA-1	0.22	0.22	0.21	0.21	0.25	0.25	0.17	0.17	0.24	0.23	0.24	0.24	0.13	0.13	0.12	0.11	0.50	0.50	0.39	0.39	1.00	0.93	0.21	0.22
TSA-2	0.22	0.22	0.22	0.22	0.25	0.25	0.17	0.17	0.24	0.24	0.24	0.24	0.13	0.13	0.12	0.12	0.50	0.50	0.39	0.39	1.00	0.93	0.22	0.22
Kemp-1	0.19	0.19	0.12	0.12	0.17	0.17	0.15	0.15	0.20	0.19	0.19	0.19	0.14	0.15	0.06	0.06	0.24	0.24	0.12	0.12	0.21	0.22	0.95	1.00
Kemp-2	0.19	0.20	0.12	0.13	0.18	0.18	0.16	0.16	0.20	0.20	0.20	0.20	0.14	0.15	0.06	0.06	0.25	0.25	0.13	0.13	0.22	0.22	0.95	1.00

0.7<X<=1.0
 0.4<X<=0.7
 0<X<=0.4

도면12



도면13



도면14

