



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년07월25일
(11) 등록번호 10-1761380
(24) 등록일자 2017년07월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 41/00 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/4706 (2006.01) A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61N 5/10 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7006111
(22) 출원일자(국제) 2010년08월06일
심사청구일자 2015년08월03일
(85) 번역문제출일자 2012년03월07일
(65) 공개번호 10-2012-0059540
(43) 공개일자 2012년06월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/044749
(87) 국제공개번호 WO 2011/017639
국제공개일자 2011년02월10일
- (30) 우선권주장
61/232,382 2009년08월07일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
WO2006014420 A1*
WO2008076415 A1*
WO2005030140 A2*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
엑셀리시스, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 이스트 그
랜드 애브뉴 210 (우: 94080)
- (72) 발명자
아프타브, 다나 티.
미국 94903 캘리포니아 산 라파엘 타마랙 드라이브 736
필러, 토마스
미국 94110 캘리포니아 샌프란시스코 해리슨 스트
리트 21030 유니트 #26
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인 남앤드남

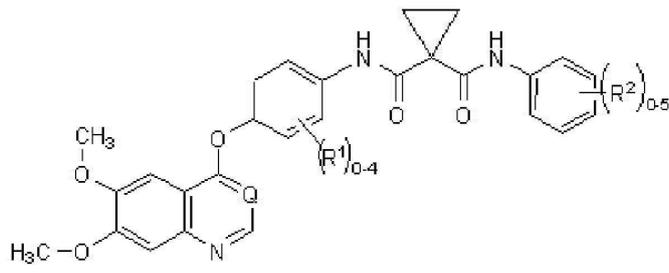
전체 청구항 수 : 총 4 항

심사관 : 김훈석

(54) 발명의 명칭 C-MET 조절제를 사용하는 방법

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 다른 암 치료제와 함께 투여함으로써 암을 치료하는 방법에 관한 것이다:



상기 식에서,

R¹은 할로이코;

R²는 할로이코;

Q는 CH 또는 N이다.

(72) 발명자

웨이츠만, 아아론

미국 94024 캘리포니아 로스 알토스 알보레다 드라
이브 492

홀랜드, 제이메스

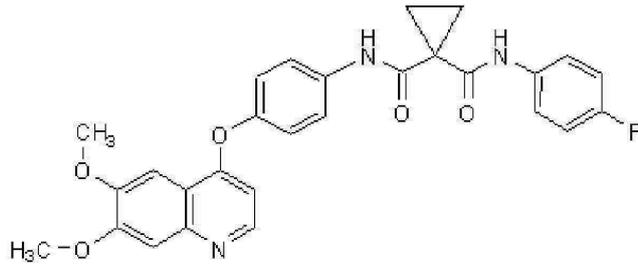
미국 94083-0511 캘리포니아 사우쓰 샌프란시스코

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고 테모졸로마이드(temozolomide: TMZ) 및 방사선과 함께 조합하여 성상세포종(astrocytoma), 아교모세포종(glioblastoma), 거대 세포 아교모세포종(giant cell glioblastoma), 신경아교육종(gliosarcoma) 및 희소돌기아교세포(oligodendroglia) 성분을 지닌 아교모세포종을 치료하는 약제학적 조성물로서,



상기 치료는 (1) 6 내지 7주의 동시 기간(concurrent phase), (2) 3 내지 4주의 휴식 기간(rest phase), (3) 4 내지 10개월의 유지 기간(maintenance phase)을 포함하고;

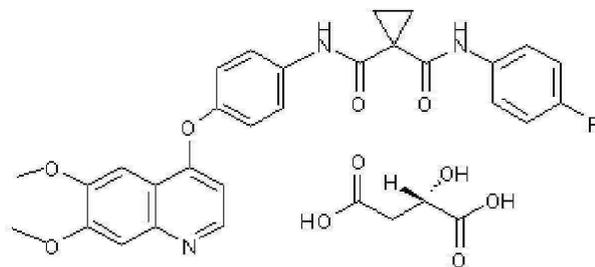
상기 동시 기간은 상기 화합물, 테모졸로마이드 및 방사선 치료(RT)를 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 화합물은 매일 40 mg의 용량으로 투여되고, 테모졸로마이드는 75 mg/m²/일로 투여되고, 방사선 치료는 60 Gy 이하의 전체 용량으로 6 내지 7주 동안 주당 5일로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션(fraction)을 사용하여 투여되는 프랙셔널 포컬 조사(fractional focal irradiation)를 이용하여 동시 기간 동안 환자에게 투여되고;

상기 휴식 기간은 상기 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 화합물은 매일 40 mg의 용량으로 투여되고;

상기 유지 기간은 상기 화합물 또는 상기 화합물과 테모졸로마이드를 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 화합물은 매일 40 mg의 용량으로 투여되고, 테모졸로마이드는 매일 75 mg/m²/일로 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 구조로 표시되는, 약제학적 조성물:



청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 동시 기간이 6 내지 7주 기간이며, 상기 휴식 기간이 4주 기간이고, 상기 유지 기간이 암의 성장을 늦추는 기간인, 약제학적 조성물.

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 c-Met 조절제를 사용하는 방법, 특히, 다양한 세포 활성을 조절하고 본원에 기재된 바와 같은 다양한 질환의 치료에 유용할 수 있는 다른 항암제 및/또는 방사선과 함께 c-Met 조절제를 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 발명의 배경

[0003] 통상적으로, 암의 치료에서의 급격한 개선은 신규한 메커니즘을 통해 작용하는 치료제의 확인과 관련이 있다. 암 치료에서 이용될 수 있는 한 메커니즘은 단백질 키나제 활성의 조절인데, 이는 단백질 키나제 활성화를 통한 신호전달이 종양 세포의 특성 중 많은 특성의 원인이기 때문이다. 단백질 키나제 신호전달은, 예를 들어, 갑상선암, 위암, 두경부암, 폐암, 유방암, 전립선암 및 결장직장암뿐만 아니라, 뿐만 아니라 뇌종양 세포의 성장 및

증식과 특히 관련이 있다.

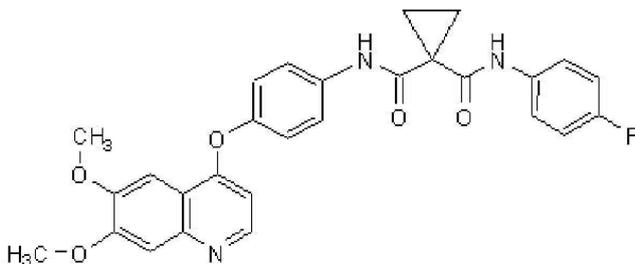
[0004] 단백질 키나제는 수용체형 또는 비-수용체형으로 분류될 수 있다. 수용체형 티로신 키나제는 다양한 생물학적 활성을 갖는 많은 수의 막횡단 수용체로 구성된다. 수용체형 티로신 키나제의 상세한 논의에 대해서는 문헌 [Plowman et al., DN&P 7(6): 334-339, 1994]를 참조하라. 단백질 키나제 및 이의 리간드는 다양한 세포 활성화에서 중요한 역할을 하므로, 단백질 키나제 효소 활성의 탈규제(deregulation)는 암과 관련된 조절되지 않는 세포 성장과 같은 변경된 세포 특성을 발생시킬 수 있다. 종양적 적응증 외에, 변경된 키나제 신호전달은, 예를 들어, 면역학적 장애, 심혈관 질병, 염증성 질병 및 퇴행성 질병을 포함하는 다수의 다른 병리 질병과 관련이 있다. 따라서, 단백질 키나제는 소분자 약물 발견을 위한 매력적인 표적이다. 항혈관형성 및 항증식 활성화와 관련하여 소분자 조절을 위한 특히 매력적인 표적은 수용체형 티로신 키나제 Ret, c-Met, 및 VEGFR2를 포함한다.

[0005] 키나제 c-Met은 Met, Ron 및 Sea를 포함하는 이중이합체 수용체 티로신 키나제(RTK)의 상과의 원형(prototypic) 일원이다. c-Met에 대한 내인성 리간드는 혈관형성의 효능 있는 유도인자인 간세포 성장 인자(HGF)이다. c-Met에의 HGF의 결합은 수용체 의존성 신호전달의 증가를 발생시키는 자가인산화(autophosphorylation)를 통해 수용체의 활성화를 유도하며, 이는 세포 성장 및 침습을 촉진한다. 항-HGF 항체 또는 HGF 길항제는 생체내에서 종양 전이를 억제하는 것으로 밝혀졌다(참조: Maulik et al Cytokine & Growth Factor Reviews 2002 13, 41-59). 유방암, 결장암, 직장암, 신암, 폐암, 편평세포 골수성 백혈병, 혈관종, 흑색종, 별아교세포종 및 교모세포종을 포함하는 광범위한 종양 유형에 대해 c-Met, VEGFR2 및/또는 Ret 과다발현이 입증되었다. Ret 단백질은 티로신 키나제 활성을 지닌 막횡단 수용체이다. Ret는 대부분의 가족성 갑상선 수질암 형태에서 돌연변이된다. 이들 돌연변이는 Ret의 키나제 작용을 활성화시키고, 이를 발암유전자 생성물(oncogene product)로 전환시킨다.

[0006] EGF, VEGF 및 에프린 신호 전달의 억제는 종양 성장 및 생존에 필요한 2 가지의 중요한 세포 과정인 세포 증식 및 혈관형성을 방지할 것이다(Matter A. Drug Disc. Technol. 2001 6, 1005-1024). 키나제 KDR(키나제 삽입도메인 수용체 티로신 키나제를 의미함) 및 flt-4(fms-유사 티로신 키나제-4) 둘 모두는 혈관 내피 스성장 인자(VEGF) 수용체이다. EGF, VEGF 및 에프린 신호전달의 억제는 종양 성장 및 생존에 필요한 2개의 중요한 세포 과정인 세포 증식 및 혈관형성을 방지할 것이다(Matter A. Drug Disc. Technol. 2001 6, 1005-1024). EGF 및 VEGF 수용체는 소분자 억제를 위한 바람직한 표적이다.

[0007] 아교모세포종은 미국인의 경우에 연간 100,000명당 2.3명이 발병하는 원발성 뇌종양의 가장 공격적인 형태이다. 진단 후의 중간 생존 기간은 수술에 이어진 방사선 치료를 포함한 현재의 표준 간호가 이루어진 경우에 12 내지 15개월이다. MET 경로를 표적하는 것이 감마선에 대한 GEM 반응을 강화시킴이 보고되었다(Lal et al, 2005). MET 발현이 높은 등급의 GEM 종양과 서로 관련이 있으며((Hirose et al, 1998), HGF 및 MET의 발현이 악성 종양과 서로 관련이 있음(Koochekpour et al, 1995; Abounader et al, 2001, Uchinokura et al, 2006)이 또한 보고되었다. 신경교종 유래된 줄기 세포 인자가 뇌 내에서 혈관형성을 유도함이 또한 보고되었다. SCF 및 VEGF는 GEM내의 강력한 혈관형성 반응에 상보적인 역할을 할 수 있다(Sun et al, 2006).

[0008] 따라서, 키나제, 특히 상기 기재된 Ret, c-Met 및 VEGFR2를 포함하는 키나제의 신호 전달을 특별히 억제, 제한 및/또는 조절하는 소분자 화합물이 비정상적인 세포 증식 및 혈관형성과 관련된 질환 상태를 치료하거나 방지하기 위한 수단으로 특별히 기재된다. 한 가지 그러한 소분자는 하기 화학 구조를 지니는 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드이다:



[0009]

[0010] WO 2005/030140호는 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드의 합성(실시에 25, 37, 38, 및 48) 및 또한 키나제의 신호 전달을 억제, 제한 및/또는 조절하는 이러한 분자의 치료학적 활성을 개시하고 있다(Assays, Table 4, entry 289). 화합물(I)은 1.3나노미터(nM)의 c-Met IC₅₀ 값 및 5.2 나노미터(nM)의 Ret IC₅₀ 값을 지니는 것으로 측정되었다.

[0011] 따라서, 새로운 병합치료를 이용함으로써 질환을 치료하기 위한 화합물의 새로운 용도를 찾는 것이 바람직하다.

발명의 내용

[0012] **발명의 요약**

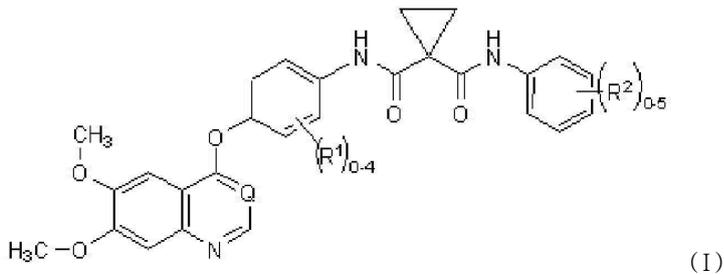
[0013] 발명의 요약은 본 발명의 특징의 양태만을 요약하고 있으나, 본래, 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다. 이들 양태 및 다른 양태 및 구체예가 이하 더 상세히 기재된다. 명세서에 인용된 모든 참조문헌은 그 전체 내용이 본원에서 참조로 통합된다. 본 명세서와 참조로 통합된 참조문헌 사이에 개시내용에서 차이가 있는 경우에, 본 명세서의 개시내용이 우선한다.

[0014] 본 발명의 하나의 양태는 이하 본원에 기재된 상세한 설명에서 정의된 바와 같은 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이들 치료 방법은 본 발명의 상세한 설명에서 정의된 바와 같은 화학식(I)의 화합물을, 그러한 치료를 필요로 하는 환자에게, 테모졸로마이드(TMZ) 및/또는 방사선 치료(RT) 중 하나 및 본 발명의 상세한 설명에서 기재된 바와 같은 임의의 하나 이상의 추가의 치료제(들)와 함께, 투여함을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 발명의 상세한 설명

[0016] 본 발명의 양태(I)는 하기 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 테모졸로마이드(TMZ)와 함께 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하여 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다:



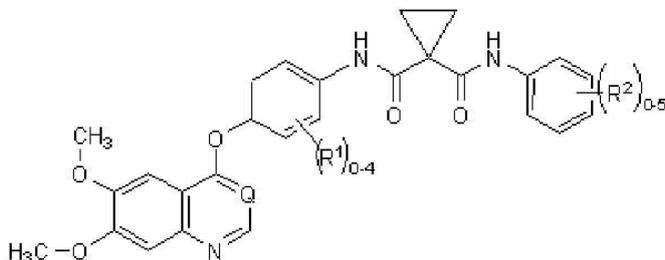
[0017] 상기 식에서,

[0018] R¹은 할로이고;

[0019] R²는 할로이고;

[0020] Q는 CH 또는 N이다.

[0021] 본 발명의 양태(II)는 하기 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 방사선 치료(RT)와 함께 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하여 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다:



[0022] 상기 식에서,

[0023] R¹은 할로이고;

[0024] R²는 할로이고;

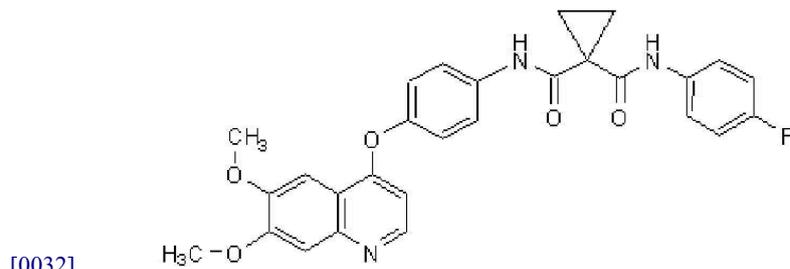
[0025] Q는 CH 또는 N이다.

[0028] 본 발명의 양태(I) 및 양태(II)의 다른 구체예에서, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함하는 약제 조성물이다.

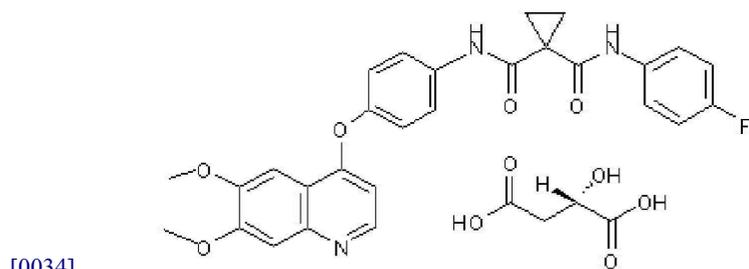
[0029] 양태(I)의 다른 구체예에서, 방법은 환자에게, (1) 수술, (2) 하나 이상의 화학치료제(들), (3) 하나 이상의 호르몬 치료제(들), (4) 하나 이상의 항체(들) 및 (5) 하나 이상의 면역치료제(들), (6) 방사성활성 요오드 치료, 및 (7) 방사선 치료로부터 선택된 하나 이상의 추가의 치료 또는 치료제(들)를 투여함을 추가로 포함한다.

[0030] 양태(II)의 다른 구체예에서, 방법은 환자에게, (1) 수술, (2) 하나 이상의 화학치료제(들), (3) 하나 이상의 호르몬 치료제(들), (4) 하나 이상의 항체(들) 및 (5) 하나 이상의 면역치료제(들)로부터 선택된 하나 이상의 추가의 치료 또는 치료제(들)를 투여함을 추가로 포함한다.

[0031] 양태(I) 및 양태(II)의 다른 구체예에서, 상기 구체예 중 어느 한 구체예에서의 화학식(I)의 화합물은 하기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0033] 양태(I) 및 양태(II)의 다른 구체예에서, 상기 구체예 중 어느 한 구체예에서의 화학식(I)의 화합물은 하기 화합물이다:



[0035] 본원에 기재된 화학식(I)의 화합물 및 화학식(I)의 화합물의 모든 구체예는 열거된 화합물뿐만 아니라 이의 각각의 이성질체 및 그러한 이성질체의 혼합물 모두를 포함한다. 각각의 예에서, 화학식(I)의 화합물은 열거된 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 및/또는 용매화물 및 이들의 어떠한 각각의 이성질체 및 그러한 이성질체들의 혼합물을 포함한다.

[0036] **약어 및 정의**

[0037] 하기 약어 및 용어가 명세서 전반에 걸쳐서 이하 지정된 의미를 지닌다:

[0038]

약어

의미

Ac	아세틸
Br	광역
°C	섭씨 온도
c-	사이클로
CBZ	카르보벤족시 = 벤질옥시카르보닐
d	이중선
dd	이중 이중선(doublet of doublet)
dt	삼중 이중선(doublet of triplet)
DCM	디클로로메탄
DME	1,2-디클로로에탄

[0039]

DMF	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드
DMSO	디메틸 설펍사이드
dppf	1,1'-비스(디페닐포스파노)페로센
EI	전자 충격 이온화
g	그램
Gy	그레이 단위(Gray unit)
H 또는 hr	시간(h)
HPLC	고압 액체 크로마토그래피
L	리터
M	몰 또는 몰농도
m	다중선
mg	밀리그램
MGMT	O ⁶ -메틸구아닌 메틸트랜스페라제
MHz	메가헤르쯔(주파수)
Min	분
mL	밀리리터
μL	마이크로리터
μM	마이크로몰 또는 마이크로몰농도
mM	밀리몰농도
mmol	밀리몰

[0040]

mol	몰
MS	질량 분광 분석
N	노르말 또는 노르말농도
nM	나노몰
NMR	핵자기공명 분광분석
q	사중선
RT	방사선 치료
s	단일선
t or tr	삼중선
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라하이드로푸란
TLC	박층 크로마토그래피

[0041]

[0042]

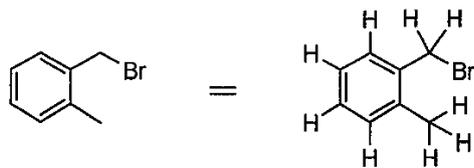
[0043]

기호 "-"는 단일결합을 의미하고, "="는 이중결합을 의미한다.

화학 구조가 묘사되거나 기술될 때, 달리 명시되지 않으면, 모든 탄소는 4의 원자가(valence)에 부합하도록 수소 치환을 갖는 것으로 가정된다. 가령, 하기 개략도의 왼쪽 화학 구조 내에 9개의 수소가 암묵적으로 존재한다. 이들 9개의 수소는 오른쪽 화학 구조에 묘사된다. 때때로, 화학 구조 내에서 특정 원자, 예를 들면, -CH₂CH₂-는 치환체로서 수소 또는 수소들(명확하게 정의된 수소)을 갖는 것으로 화학식으로 기술된다. 당업자라면, 앞서 설명된 기술이 화학 분야에서 공통적이고, 그렇지 않으면 복잡한 화학 구조에 관한 설명에 간결(brevity)과 편의(simplicity)를 제공한다는 것을 이해할 것이다:

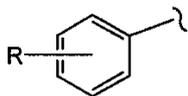
[0044]

[0045]



기 "R"이 예로써, 하기 화학식:

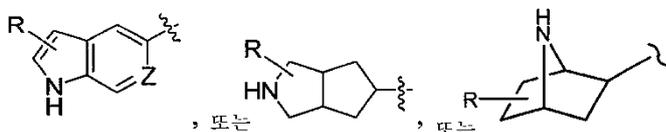
[0046]



에서와 같은 고리 시스템 상에서 "유동(floating)"하는 것으로 묘사되는 경우에, 달리 명시되지 않으면, 치환체 "R"은 안정적인 화학 구조가 형성되는 한, 고리 원자 중에서 하나로부터 묘사된, 암묵된, 또는 명확하게 정의된 수소의 치환을 가정함으로써, 상기 고리 시스템의 임의의 원자 상에 존재할 수 있다.

[0047]

"R"기가 예로써, 하기 화학식들:

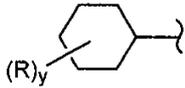


[0048]

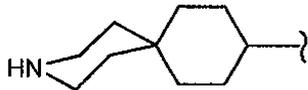
에서와 같은 융합 고리 시스템 상에서 유동하는 것으로 묘사되는 경우에, 달리 명시되지 않으면 치환체 "R"은 안정적인 화학 구조가 형성되는 한, 고리 원자 중

에서 하나로부터 묘사된 수소(가령, 상기 화학식에서-NH-), 암묵된 수소(가령, 상기 화학식에서처럼, 이들 수소가 표시되진 않지만 존재하는 것으로 간주되는 경우), 또는 명확하게 정의된 수소(가령, 상기 화학식에서 "Z"가 =CH-에 해당하는 경우)의 치환을 가정함으로써, 상기 융합된 고리 시스템의 임의의 원자 상에 존재할 수 있다. 상기 묘사된 예에서, "R" 기는 융합된 고리 시스템의 5-원 또는 6-원 고리 중 하나 상에 자리할 수 있다. 상기 묘사된 식에서, 하나 이상의 R 기(R_y)가 존재할 수 있으며, 그러한 경우에, y는 1 이상의 정수이다. y가, 예를 들어, 2이면, 두 개의 "R"이 고리 시스템의 어떠한 두 원자 상에 자리하여, 또한, 각각이 고리 상의 묘사되거나, 내포되거나, 명백히 정의된 수소를 대체함을 가정할 수 있다.

[0049] "R" 기가 예로써, 화학식:



[0050] (여기서, 본 실례에서 "y"는 1 이상일 수 있다)에서와 같은, 포화된 탄소를 보유하는 고리 시스템 상에 존재하는 것으로 묘사되는 경우에, 각각이 상기 고리 상에서 현재 묘사된, 암묵된, 또는 명확하게 정의된 수소를 대체하는 것으로 가정하고, 달리 정의되지 않으면, 생성된 화학 구조가 안정한 경우에 2개의 "R"은 동일한 탄소 상에 존재할 수 있다. 간단한 예는 R이 메틸기인 경우이며; 묘사된 고리의 탄소("환상" 탄소) 상에 디메틸이 존재할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 상기 탄소를 비롯한, 동일한 탄소 상에서 2개의 R 는 그 탄소를 포함해서 고리를 형성할 수 있고, 따라서 예로써, 하기 화학식에서와 같은, 묘사된 고리를 보유하는 스피로환형 고리 구조를 발생시킬 수 있다:



[0051] "할로젠" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드를 의미한다.

[0053] 본원에서 기재된 반응의 각각에 대한 "수율"은 이론적인 수율에 대한 백분율로서 표현된다.

[0054] "암"은 세포-증식성 질환 상태로서, 이로 한정되는 것은 아니지만, 심장의 육종(혈관육종(angiosarcoma), 섬유육종(fibrosarcoma), 횡문근육종(rhabdomyosarcoma), 지방육종(liposarcoma)), 점액종(myxoma), 횡문근종(rhabdomyoma), 섬유종(fibroma), 지방종(lipoma) 및 기형종(teratoma); 폐: 기관지원성 암종(bronchogenic carcinoma)(편평세포(squamous cell), 미분화된 소세포(undifferentiated small cell), 미분화된 대세포(undifferentiated large cell), 샘암종(adenocarcinoma)), 허파파리(세기관지) 암종, 기관지 선종(bronchial adenoma), 육종(sarcoma), 림프종(lymphoma), 연골성과오종(chondromatous hanlartoma), 증피종(inesothelioma); 위장: 식도(esophagus)(편평세포암종(squamous cell carcinoma), 샘암종(adenocarcinoma), 평활근육종 (leiomyosarcoma), 림프종(lymphoma)), 위(stomach)(암종, 림프종, 평활근육종), 췌장(췌관 선암종(ductal adenocarcinoma), 인슐린종(insulinoma), 글루카곤종(glucagonoma), 가스트린종(gastrinoma), 카르시노이드종양(carcinoid tumors), 비포마(vipoma)), 소장(선암종, 림프종, 카르시노이드종양, 카포시 육종(Karposi's sarcoma), 평활근종, 혈관종(hemangioma), 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장(선암종, 관상선종(tubular adenoma), 용모샘종(villous adenoma), 과오종(hamartoma), 평활근종); 비뇨생식관: 신장(샘암종, 윌름종양(Wilm's tumor) [콩팥모세포종], 림프종, 백혈병), 방광 및 요도(편평세포암종, 이행세포암종(transitional cell carcinoma), 샘암종), 전립선(샘암종, 육종), 고환(고환종(seminoma), 기형종, 배아암종(embryonal carcinoma), 기형암종(teratocarcinoma), 용모막암종, 육종, 간질세포 암종(interstitial cell carcinoma), 섬유종, 섬유샘종, 샘종모양종양(adenomatoid tumors), 림프종); Liver: 간암(간세포암종), 담관암종(cholangiocarcinoma), 간모세포종(hepatoblastoma), 혈관육종(angiosarcoma), 간선종(hepatocellular adenoma), 혈관종; 뼈: 골육종(osteogenic sarcoma)(뼈육종), 섬유육종, 악성섬유조직구종(malignant fibrous histiocytoma), 연골육종(chondrosarcoma), 유잉육종(Ewing's sarcoma), 악성 림프종(세망세포육종(reticulum cell sarcoma)), 다발골수종(multiple myeloma), 악성 거대 세포 종양 척삭종, 골연골종(osteochondroma)(외골연성(osteochondrogenous exostoses)), 양성 연골종(benign chondroma), 연골모세포종, 연골점액섬유종(chondromyxofibroma), 유골골종(osteoid osteoma) 및 거대 세포 종양; 신경계: 두개골(골종, 혈관종(hemangioma), 육아종(granuloma), 황색종(xanthoma), 변형성골염(osteitis deformans)), 수막(meninges)(수막종((meningioma), 수막육종(meningiosarcoma), 신경아교종증(gliomatosis)), 뇌(별아교세포종(astrocytoma), 속질모세포종(medulloblastoma), 신경아교종(glioma), 뇌실막종(ependymoma), 종자세포종(germinoma)[솔방울샘종(pinealoma)], 다형성아교모세포종(glioblastoma multiform), 회돌기세포종(oligodendroglioma), 신경초

종(schwannoma), 망막모세포종(retinoblastoma), 선천성 종양(congenital tumors), 척수 신경섬유종(spinal cord neurofibroma), 수막종, 신경아교종, 육종); 부인과: 자궁(자궁 내막 암종(endometrial carcinoma)), 자궁경부(자궁경부암종, 전암성 자궁경부이형성(pre-tumor cervical dysplasia)), 난소(난소암(ovarian carcinoma)[장액낭샘암종(serous cystadenocarcinoma), 점액성 낭샘암종(mucinous cystadenocarcinoma), 미분류 암종], 과립난포막세포종양(granulosa-thecal cell tumors), 세르틀리라이디히종양(Sertoli Leydig cell tumors), 난소고환종(dysgerminoma), 악성기형종 (malignant teratoma)), 음문(vulva)(편평세포 암종, 상피내 암종(intraepithelial carcinoma), 샘암종, 섬유육종, 흑색종), 질(vagina)(투명세포암종 (clear cell carcinoma), 편평세포 암종, 포도육종(botryoid sarcoma)(배아형횡문근육종(embryonal rhabdomyosarcoma)), 자궁관(암종); 혈액암: 혈액(골수성 백혈병[급성 및 만성], 급성 림프모세포성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia), 만성림프성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia), 골수증식 질환(myeloproliferative diseases), 다발골수종(multiple myeloma), 골수형성이상증후군(myelodysplastic syndrome)), 호지킨 질환(Hodgkin's disease), 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma)[악성 림프종]; 피부: 악성 흑색종(malignant melanoma), 기저세포암종(basal cell carcinoma), 편평 세포암종(squamous cell carcinoma), 카포시 육종, 사마귀 형성이상 모반(moles dysplastic nevi), 지방종, 혈관종, 피부섬유종(dermatofibroma), 켈로이드(keloids), 건선; 부신(Adrenal Glands): 신경모세포종(neuroblastoma); 및 유방암을 포함한다. 따라서, 본원에서 사용된 용어 "암성 세포"는 상기 확인된 상태 중 어느 하나에 의해서 영향을 받은 세포를 포함한다.

[0055] "호르몬 치료" 또는 "호르몬 요법"은 예를 들어, 스테로이드(예, 텍사메타손), 피나스테리드(finasteride), 타목시펜(tamoxifen) 및 아로마타제 억제제중 하나에 의한 치료를 포함한다.

[0056] 본 발명을 위한 "환자"는 인간 및 다른 동물, 특히 포유동물, 및 다른 유기체를 포함한다. 따라서, 상기 방법은 인간 치료 및 수의 적용 모두에 적용가능하다. 또 다른 구체예에서, 환자는 포유동물이고, 또 다른 구체예에서, 환자는 인간이다.

[0057] 화합물의 "약제학적으로 허용가능한 염"은 약제학적으로 허용가능하고, 모 화합물의 원하는 약리학적 활성을 가지고 있는 염을 의미한다. 약제학적으로 허용가능한 염은 비독성인 것으로 이해된다. 적당한 약제학적으로 허용가능한 염에 대한 추가 정보는 참고로 본 명세서에 통합된 하기 문헌 모두에서 발견될 수 있다[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985] 또는 [S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19].

[0058] 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염의 예는 하기 산에 의해서 형성된 염을 포함한다: 무기 산, 예컨대, 염산, 히드로브롬산, 황산, 질산, 인산 등; 및 유기 산, 예컨대, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 핵산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄디설폰산, 2-히드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄포르설폰산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-히드록시-2-엔-1-카복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산, p-톨루엔설폰산, 및 살리실산 등.

[0059] 약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염의 예는 모 화합물에 존재하는 산 양성자가 금속 이온, 예컨대 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등으로 치환될 때에 형성된 것을 포함한다. 특정의 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염이다. 약제학적으로 허용가능한 유기 비-독성 염기로부터 유도된 염은 1급, 2급 및 3급 아민, 천연의 치환된 아민을 포함한 치환된 아민, 시클릭 아민 및 염기성 이온교환 수지의 염을 포함하지만, 이로 한정되는 것을 아니다. 유기 염기의 예는 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디시클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 히드라라민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 트로메타민, N-메틸글루카민, 폴리아민 수지 등을 포함한다. 예시적인 유기 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메틸아민, 디시클로헥실아민, 콜린, 및 카페인이다.

[0060] "플라틴(들)" 및 "플라틴-함유 제제(들)"은, 예를 들어, 시스플라틴, 카르보플라틴 및 옥살리플라틴을 포함한다.

[0061] "프로드럭(Prodrug)"은 생체내에서 변형되어 (통상적으로 신속하게), 예를 들어 혈액내 가수분해에 의해 상기 화학식의 모 화합물을 생성하는 화합물을 지칭한다. 일반적인 예로는 카르복실산 부분을 포함하는 활성 형태를

지니는 화합물의 에스테르 및 아마이드 형태가 있으나 이로 제한되지 않는다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 에스테르의 예로는 비제한적으로 알킬 에스테르(예를 들어, 약 1 내지 약 6개의 탄소를 지님)가 있고, 알킬기는 직쇄 또는 분지쇄이다. 허용되는 에스테르는 또한 시클로알킬 에스테르 및 아릴알킬 에스테르, 예를 들어, 비제한적으로 벤질을 포함한다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 아마이드의 예로는 비제한적으로 1차 아마이드 및 2차와 3차 알킬 아마이드(예를 들어, 약 1 내지 약 6개의 탄소를 지님)가 있다. 본 발명의 화합물의 아마이드 및 에스테르는 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 프로드럭의 충분한 논의는 모든 목적을 위해 본 명세서의 참조로 삽입되는 하기 문헌에서 제공된다[T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987].

- [0062] "탁산(들)"은, 예를 들어, 다음, 파클리탁셀(Taxol®) 및 도세탁셀(Taxotere®)중 하나 이상을 포함한다.
- [0063] "치료 유효량"은, 환자에게 투여될 때 질환의 증상을 완화시키는 본 발명의 화합물의 양이다. 치료 유효량은 Ret, c-Met, 및/또는 VEGFR2를 조절하기에 효과적이거나, 암을 치료 또는 방지하기에 효과적인 본 발명의 화합물 단독 또는 다른 활성 성분과 함께 본 발명의 화합물의 양을 포함하는 것으로 여겨진다. "치료 유효량"으로 여겨지는 본 발명의 화합물의 양은 화합물, 질환 상태 및 이의 중증도, 및 치료하고자 하는 환자의 연령 등에 따라 달라질 것이다. 치료 유효량은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자의 지식 및 본 명세서와 관련하여 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 의해서 통상적으로 결정될 수 있다.
- [0064] "토포아이스오머레이즈(Topoisomerase) 억제제"는, 예를 들어, 암사크린(amsacrine), 캄프토테신(camptothecin), 에토포사이드(etoposide), 에토포사이드 포스페이트(etoposide phosphate), 엑사테칸(exatecan), 이리노테칸(irinotecan), 루르토테칸(lurtotecan), 및 테니포사이드(teniposide), 및 토포테칸(topotecan) 중 하나 이상을 포함한다.
- [0065] 본원에서 사용된 질환, 질병 또는 증상을 "치료하는" 또는 "치료"는 (i) 사람에게서 질환, 질병 또는 증상의 발생을 방지하는 것, 즉 질환, 질병 또는 증상에 노출되거나 이에 걸리기 쉬울 수 있으나 아직 질환, 질병 또는 증상의 징후를 경험하거나 나타내지 않은 동물에서 질환, 질병 또는 증상의 임상적 징후가 발생하지 않도록 하는 것; (ii) 질환, 질병 또는 증상을 억제하는 것, 즉 진행을 억제하는 것; 및 (iii) 질환, 질병 또는 증상을 완화시키는 것, 즉 질환, 질병 또는 증상의 퇴보를 야기하는 것을 포함한다. 당 분야에 공지된 대로, 전신 대국소 전달, 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 약물 상호작용 및 질병의 중증도에 대한 조정이 필수적일 수 있으나, 본 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해서 일상적인 실험으로 확인될 것이다.
- [0066] **본 발명의 추가의 구체예**
- [0067] 본 발명의 양태(I) 또는 양태(II)의 또 다른 구체예에서, 치료되는 질환은 성상세포종, 아교모세포종(glioblastoma), 거대 세포 아교모세포종, 신경아교육종, 및 희소돌기아교세포 성분을 지닌 아교모세포종으로부터 선택된다.
- [0068] 본 발명의 양태(I)의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 방법은 환자를 방사선 치료함을 추가로 포함한다.
- [0069] 본 발명의 양태(I)의 또 다른 구체예에서, 질환은 성상세포종, 아교모세포종, 거대 세포 아교모세포종, 신경아교육종, 및 희소돌기아교세포 성분을 지닌 아교모세포종으로부터 선택되며; 방법은 환자를 방사선 치료함을 추가로 포함한다.
- [0070] 본 발명의 양태(I) 또는 양태(II)의 또 다른 구체예에서, 질환은 성상세포종, 아교모세포종, 거대 세포 아교모세포종, 신경아교육종, 및 희소돌기아교세포 성분을 지닌 아교모세포종으로부터 선택되며; 방법은 환자를 수술함을 추가로 포함한다.
- [0071] 본 발명의 양태(I)의 또 다른 구체예에서, 질환은 성상세포종, 아교모세포종, 거대 세포 아교모세포종, 신경아교육종, 및 희소돌기아교세포 성분을 지닌 아교모세포종으로부터 선택되며; 방법은 환자를 방사선 치료하고 수술함을 추가로 포함한다.
- [0072] 상기 구체예 중 어느 한 구체예에서 사용될 수 있는 추가의 화학치료제(들)의 비제한예는 라파마이신(rapamycin), 라파마이신 유사체, 알킬화제(들), 탁산(들) 및 플라틴(들)을 포함한다. 그러한 화학치료제(들)는 라파마이신, 테모졸로마이드, 파클리탁셀, 도세탁셀, 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 게피티닙(gefitinib)(Iressa®), 엘로티닙(erlotinib)(Tarceva®), 작타마(Zactima)(ZD6474), HKI-272, 펠리티닙

(pelitinib), 카너티닙(canertinib), 및 라파티닙(lapatinib)으로부터 선택된다.

- [0073] 본 발명의 양태(I) 또는 양태(II)에서 하나 이상의 추가의 치료제로서 사용될 수 있는 항체의 비제한에는 파니 투무마브(panitumumab)이다.
- [0074] 본 발명의 양태(I) 또는 양태(II)의 또 다른 구체예에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 하나 이상의 호르몬 치료제(들)이다. 본 구체예에서 사용될 수 있는 호르몬 치료 또는 치료제(들)의 비제한에는 타목시펜(tamoxifen), 토레미펜(Toremifene) (Fareston), 풀베스트란트(Fulvestrant)(Faslodex), 메게스트롤 아세테이트(Megestrol acetate)(Megace), 난소제거(ovarian ablation), 랄록시펜(Raloxifene), 황체형성호르몬분비호르몬(luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)) 유사체(고세렐린 및 류프롤라이드(leuprolide)를 포함함), 메게스트롤 아세테이트(Megestrol acetate)(Megace), 및 하나 이상의 아로마타제 억제제(들)를 포함하며; 또 다른 구체예에서, 아로마타제 억제제(들) 중 하나 이상은 레트로졸(letrozole)(Femara), 아나스트로졸(anastrozole)(Arimidex), 및 엑스메스탄(exemestane)(Aromasin)으로부터 선택된다. 또 다른 구체예에서, 호르몬 치료제(들) 중 하나 이상은 타목시펜 및 아로마타제 억제제로부터 선택된다.
- [0075] 본 발명의 양태(I) 또는 양태(II)의 또 다른 구체예에서, 질환은 정상세포종, 아교모세포종, 거대 세포 아교모세포종, 신경아교육종, 및 희소돌기아교세포 성분을 지닌 아교모세포종으로부터 선택된 정상세포 종양이며, 하나 이상의 치료 또는 치료제(들)은 (1) 수술, (2) 방사선 치료, (3) 하나 이상의 화학치료제(들), (4) 하나 이상의 항경련제(anti-seizure agent)(들), 및 부기(swelling)를 완화시키는 하나 이상의 작용제(들)로부터 선택된다. 본 구체예에서 사용될 수 있는 방사선 치료의 비제한에는 체외 빔 방사선 치료, 간질내 방사선 치료(interstitial radiotherapy) 및 정위적 방사선치료(stereotactic radiosurgery)를 포함한다. 본 구체예에서 사용될 수 있는 추가의 화학치료제(들)의 비제한에는 카무스틴(carmustine)(BCNU), 엘로티닙(Erlotinib)(Tarceva), 베바시주맙(bevacizumab), 게피티닙(Iressa), 라파마이신, 시스플라틴, BCNU, 로무스틴(lomustine), 프로카르바진(procarbazine), 및 빈크리스틴(vincristine)을 포함한다. 본 구체예에서 사용될 수 있는 항경련제(들)의 비제한에는 디페닐하이단토인((Dilantin)이다. 본 구체예에서 부기를 완화시키는데 사용될 수 있는 작용제의 비제한에는 텍사메타손(Decadron)을 포함한다.
- [0076] 본 발명의 양태(I)의 또 다른 구체예에서, 하나 이상의 추가의 치료는 방사선 치료 및 수술이다.
- [0077] 본 발명의 양태(I)의 또 다른 구체예에서, 하나 이상의 추가의 치료 또는 치료제는 방사선 치료 및 하나 이상의 화학치료제(들)이다.
- [0078] 본 발명의 양태(I) 또는 양태(II)의 또 다른 구체예에서, 하나 이상의 추가의 치료 또는 치료제는 수술 및 하나 이상의 화학치료제(들)이다.
- [0079] 또 다른 구체예에서, GB에 의한 환자에 대한 치료는 (1) "동시 기간", 이에 이어지는 (2) "휴식 기간", 이에 이어지는 (3) "유지 기간"을 포함한다.
- [0080] 동시 기간에 이어서 (2) 휴식 기간이 이어지며, 그러한 휴식 기간은 약 2 주 내지 약 8주의 범위일 수 있다. 휴식 기간은 존재하는 경우의 지연된 독성으로부터 회복하도록 함을 의미한다. 또 다른 구체예에서, 휴식 기간은 약 3주 내지 약 6주 범위일 수 있다. 또 다른 구체예에서, 휴식 기간은 약 4주이다.
- [0081] 휴식 기간에 이어서 (3) "유지 기간"이 이어지며, 그러한 유지 기간 동안에 환자에게는 28일 주기로 약 12회 동안 활성 약제 성분이 투여되지만, 28일 주기로 약 6 내지 약 24회로 다양할 수 있다. 다양한 구체예에서, 환자에게는 TMZ 및 방사선 치료 기간에 따라서 상이한 시간에 상이한 양의 화학식(I)의 화합물이 투여된다.
- [0082] **동시 기간(Concurrent Phase)**
- [0083] 동시 기간 동안에, 화학식(I)의 화합물은, 한 구체예로, 3 내지 12주 또는 4 내지 10주, 또는 6 내지 7주 동안 RT 및 TMZ와 동시에 환자에게 투여될 수 있다. 또 다른 구체예에서, MGMT 프로모터에 돌연변이가 있는 환자(여기서, 돌연변이된 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)에 대해서, 화학식(I)의 화합물은 동시 기간에서 6 내지 7주 동안 RT와 동시에 환자에게 투여될 것이다. 동시 기간은 약 3주 내지 약 12주 범위일 수 있다. 또 다른 구체예에서, 동시 기간은 약 4주 내지 약 10주 범위이다. 또 다른 구체예에서, 동시 기간은 약 6주 내지 약 8주 범위이다. 또 다른 구체예에서, 동시 기간은 약 6주 내지 약 7주 범위이다. 동시 기간 동안에, 활성 약제 성분은 (RT)와 함께 주어진다. 또 다른 구체예에서, 동시 기간 동안에 활성 약제 성분(들)은 TMZ 및 화학식(I)의 화합물이다. 또 다른 구체예에서, 동시 기간 동안의 활성 약제 성분(들)은 TMZ 및 화학식(I)의 화합물이 유지 기간 동안의 활성 약제 성분 중 적어도 하나이다. 또 다른 구체예에서, 동시 기간 동안의 활성 약제

성분은 화학식(I)의 화합물이다.

[0084] **휴식 기간(Rest Phase)**

[0085] 휴식 기간 동안에, RT, 화학식(I)의 화합물, 또는 TMZ가 환자에게 투여되지 않는다. 휴식 기간은 약 2주 내지 약 12주 범위일 수 있다. 또 다른 구체예에서, 휴식 기간은 약 3주 내지 약 6주 범위일 수 있다. 또 다른 구체예에서, 휴식 기간은 약 4주이다.

[0086] **유지 기간(Maintenance Phase)**

[0087] 유지 기간의 한 가지 구체예에서, 화학식(I)의 화합물이 환자에게 투여된다. 유지 기간의 또 다른 구체예에서, 테모졸로마이드 및 화학식(I)의 화합물이 환자에게 투여된다. 유지 기간의 또 다른 구체예에서, 테모졸로마이드와 화학식(I)의 화합물이 각각 약 4개월 내지 약 10개월 범위의 기간 동안 환자에게 투여된다. 유지 기간의 또 다른 구체예에서, 테모졸로마이드와 화학식(I)의 화합물이 각각 약 4개월 동안 환자에게 투여된다. 유지 기간의 또 다른 구체예에서, 테모졸로마이드와 화학식(I)의 화합물이 각각 약 5개월 동안 환자에게 투여된다. 유지 기간의 또 다른 구체예에서, 테모졸로마이드와 화학식(I)의 화합물이 각각 약 6개월 동안 환자에게 투여된다. 유지 기간의 또 다른 구체예에서, 테모졸로마이드와 화학식(I)의 화합물이 각각 약 7개월 동안 환자에게 투여된다. 유지 기간의 또 다른 구체예에서, 테모졸로마이드와 화학식(I)의 화합물이 각각 약 8개월 동안 환자에게 투여된다. 유지 기간의 또 다른 구체예에서, 테모졸로마이드와 화학식(I)의 화합물이 각각 약 9개월 동안 환자에게 투여된다. 유지 기간의 또 다른 구체예에서, 테모졸로마이드와 화학식(I)의 화합물이 각각 약 10개월 동안 환자에게 투여된다. 유지 기간의 또 다른 구체예에서, 화학식(I)의 화합물이 약 4개월 내지 약 10개월 범위의 기간 동안 환자에게 투여된다. 유지 기간의 또 다른 구체예에서, 화학식(I)의 화합물이 약 4개월 동안 투여된다. 유지 기간의 또 다른 구체예에서, 화학식(I)의 화합물이 약 5개월 동안 투여된다. 유지 기간의 또 다른 구체예에서, 화학식(I)의 화합물이 약 6개월 동안 투여된다. 유지 기간의 또 다른 구체예에서, 화학식(I)의 화합물이 약 7개월 동안 투여된다. 유지 기간의 또 다른 구체예에서, 화학식(I)의 화합물이 약 8개월 동안 투여된다. 유지 기간의 또 다른 구체예에서, 화학식(I)의 화합물이 약 9개월 동안 투여된다. 유지 기간의 또 다른 구체예에서, 화학식(I)의 화합물이 10개월 동안 투여된다.

[0088] 유지 기간 동안에, 화학식(I)의 화합물은 10 내지 200mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 단일 경구제로서 매일 투여될 수 있다. 유지 기간의 또 다른 구체예에서, 화학식(I)의 화합물은 25 내지 125mg 용량 또는 25 내지 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 단일 경구제로서 매일 투여될 수 있다. 또한, 유지 기간 동안에, TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 투여될 수 있다. 유지 기간 동안 TMZ는 환자에 대해서 5 내지 300mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0089] 본 발명의 목적을 위해서, 밀리그램(mg)의 용량으로 화학식(I)의 화합물 또는 테모졸로마이드를 나타내고 있는 본원에 기재된 모든 예에서, 그러한 용량은 당해 화합물의 mg으로 이해되어야 하며, 그러한 용량은 정제 및 캡슐 형태를 포함한 어떠한 형태로 투여될 수 있다. 용량 다음에 있는 괄호 내의 캡슐 또는 정제의 예는 용량이 어떻게 투여될 수 있는 지에 대한 비제한예이며, 이들 예는 비제한적이라는 것을 의미한다. 예를 들어, 상기 구체예에서, TMZ는 캡슐 또는 정제 외의 다른 방식으로 투여될 수 있으며, 이러한 캡슐 또는 정제는 용량이 어떻게 투여될 수 있는지에 대한 단순한 비제한예라는 것을 의미한다.

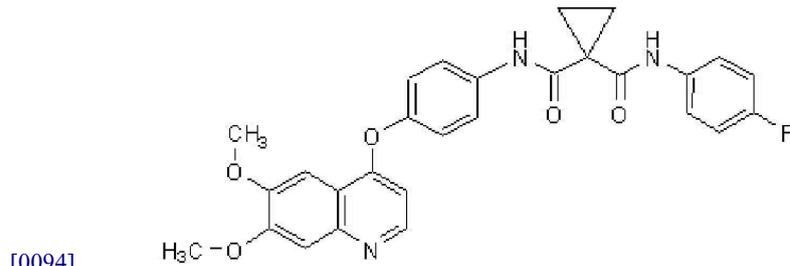
[0090] 상기 구체예(동시 기간 및 유지 기간을 포함함) 모두에서의 비제한예에서, 화학식(I)의 화합물은 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 및 200 mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 투여될 수 있다.

[0091] 상기 구체예(동시 기간 및 유지 기간을 포함함) 모두에서의 비제한예에서, TMZ는 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 및 300 mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 투여될 수 있다.

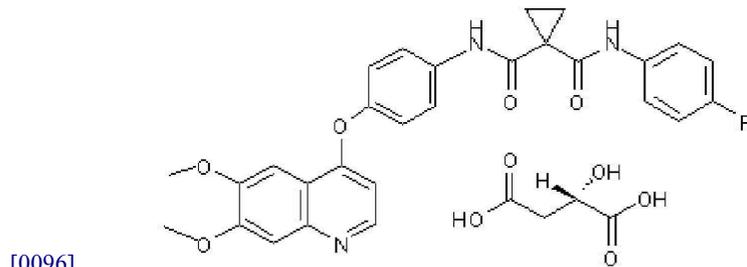
[0092] 본 발명의 양태(I) 또는 양태(II)의 또 다른 구체예에서, 동시 기간은 환자에 대한 방사선 치료와 화학식(I)의 화합물의 투여를 포함하며; 휴식 기간은 환자에게 화학식(I)의 화합물을 투여하지 않거나 방사선 치료를 하지

양음을 포함하고; 유지 기간은 환자에게 화학식(I)의 화합물을 투여함을 포함한다. 이러한 구체예의 한 가지 서브 구체예에서, 동시 기간은 7 내지 8주일 수 있으며, 휴식 기간은 약 4주일 수 있고, 유지 기간은 암의 성장을 충분히 완화시키는 기간이다. 본 구체예의 또 다른 서브 구체예에서, 화학식(I)의 화합물은 동시 기간 동안 매일 25 내지 100mg 용량, 또는 25 내지 125mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 환자에게 투여되고; TMZ는 동시 기간 동안 매일 5 내지 180mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 환자에게 투여되고; RT는 매일 60Gy 이하의 전체 방사선량으로 5일/주 동안 1.8 내지 2Gy/프랙션(fraction)을 이용하여 동시 기간 동안에 환자에게 투여되며; 화학식(I)의 화합물은 유지 기간 동안 매일 25 내지 100mg 용량 또는 25 내지 125mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 환자에게 투여되며; TMZ는 암 성장이 완화될 때까지 연속 5일 동안 및 28일 마다 반복적으로 5 내지 180mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 환자에게 투여된다.

[0093] 양태(I) 및 양태(II)의 상기 구체예중 어느 한 구체예의 다른 구체예에서, 화학식(I)의 화합물은 하기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0095] 또 다른 구체예에서, 화학식(I)의 화합물은 하기 구조식을 지니는 N-(4-([6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시)페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드의 (L)-말산 염 형태이다:



[0097] **일반적 투여**

[0098] 일 양태에서, 본 발명은 상기 기재된 화학식(I)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 특정 다른 구체예에서, 투여는 경구 경로에 의한다. 화학식(I)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염의 투여는 순수 형태로 또는 적합한 약제학적 조성물로 모든 허용되는 투여 방법을 통해 또는 유사한 유용성을 제공하기 위한 시약으로 수행될 수 있다. 이와 같이, 투여는 예컨대, 고체, 반-고체, 동결건조된 분말, 또는 액체 용량형, 예컨대, 정제, 좌제, 환제, 연질 탄성 및 경질 젤라틴 캡슐 용량형(캡슐 또는 정제일 수 있다), 분말제, 용액제, 현탁액제, 또는 에어로졸제 등의 형태로, 특히 정확한 용량의 단순한 투여에 적합한 단위 용량형으로, 예컨대, 경구, 비강내, 비경구(정맥내, 근육내 또는 피하), 국소, 경피, 경질(intravaginally), 방광내(intravesically), 낭내(intracisternally), 또는 직장(rectally)으로 투여될 수 있다.

[0099] 본 조성물은 통상의 약제학적 담체 또는 부형제 및 활성성분으로서 화학식(I)의 화합물을 포함할 것이며, 추가적으로 담체 및 보조제 등을 포함할 수 있다.

[0100] 보조제는 보존제, 습윤제, 현탁제, 감미제, 조미제, 향료, 에멀전화제, 및 디스펜싱제를 포함한다. 미생물의 작용의 방지는 다양한 항생제 및 항곰팡이제, 예컨대, 파라벤류, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등에 의해 담보될 수 있다. 본 조성물은 또한 당, 염화나트륨 등과 같은 등장화제를 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 주사 가능한 약제학적 형태의 지속적 투여는 흡수지연제, 예컨대, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 사용에 의해 달성될 수 있다.

[0101] 요망된다면, 화학식(I)의 화합물의 약제학적 조성물은 습윤 또는 유화제, pH 버퍼제, 항산화제 등, 예컨대, 시트르산, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레이트, 부틸화된 히드록시톨루엔, 등과 같은 소량의 보

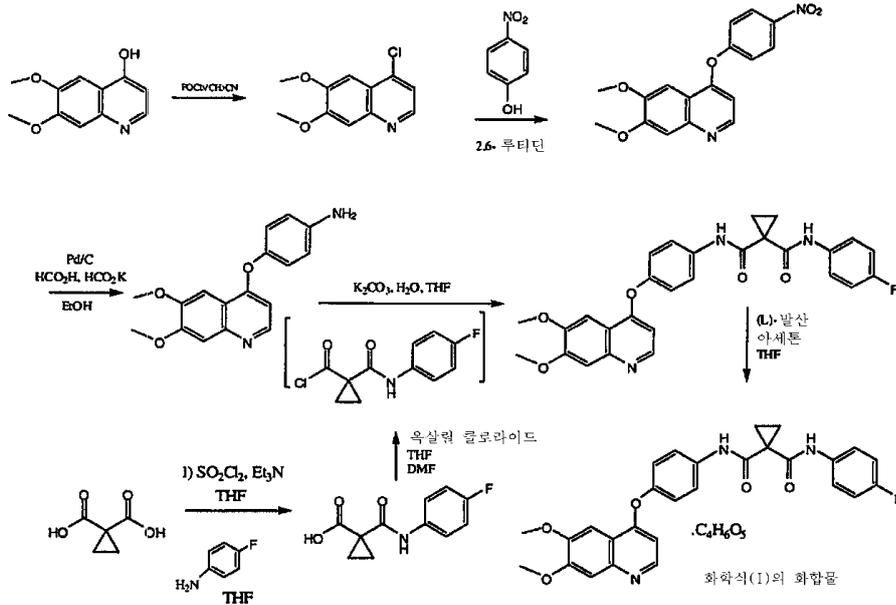
조 성분을 또한 포함할 수 있다.

- [0102] 제형의 선택은 예컨대, 약물 투여 방법(예컨대, 경구 투여, 정제, 환제 또는 캡슐제의 형태로의 제형) 및 약물 물질의 생물학적 이용성과 같은 다양한 인자에 의존한다. 최근에는, 표면적의 증가, 즉, 입자크기의 감소에 의해 생물학적 이용성이 증가될 수 있다는 원리에 기초하여 나쁜 생물학적 이용성을 나타내는 약물에 대한 약제학적 제제가 특히 개발중이다. 예컨대, 미국특허 제4,107,288호는 활성물질이 거대분자의 가교결합된 매트릭스상에 지지되는 10 내지 1,000 nm의 크기 범위인 입자를 포함하는 약제학적 제형을 기술하고 있다. 미국특허 제 5,145,684호는 표면 개질제의 존재하에 약물 물질을 나노입자(평균 입자 크기가 400 nm)로 분쇄한 후 액체 매질에 분산시켜 현저히 높은 생물학적 이용성을 나타내는 약제학적 제형을 얻은 약제학적 제형의 생산을 기술하고 있다.
- [0103] 비경구적 주사에 적합한 조성물은 생리학적으로 허용가능한 멸균 수성 또는 비수성 용액류, 분산제류, 현탁액류 또는 에멀전류 및 멸균 주사가 가능한 용액류 또는 분산액류로의 재구성을 위한 멸균 분말류를 포함할 수 있다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예는 물, 에탄올, 폴리올(프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 글리세롤, 등), 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일(예컨대, 올리브 오일) 및 주사가 가능한 유기 에스테르, 예컨대, 에틸 올레이트를 포함한다. 적합한 유동성이, 예컨대, 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해서, 분산액의 경우의 목적하는 입자크기의 유지에 의해서, 및 계면활성제의 사용에 의해서 유지될 수 있다.
- [0104] 투여의 하나의 특정 경로는 치료되는 질환의 상태의 중증도에 따라 조정될 수 있는 통상의 1일 용량 범위를 사용한 경우이다.
- [0105] 경구 투여를 위한 고체 용량형은 캡슐, 정제, 환제, 분말 및 과립제를 포함한다. 이 같은 고체 용량 형태에서, 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성 통상의 부형제 (또는 담체), 예컨대, 소듐 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트 또는 (a) 충전제 또는 증량제, 예컨대, 전분, 락토오즈, 수크로즈, 글루코스, 만니톨 및 규산, (b) 결합제, 예컨대, 셀룰로스 유도체, 전분, 알리그네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로즈, 및 아카시아검, (c) 습윤제, 예컨대, 글리세롤, (d) 붕해제, 예컨대, 아가-아가, 칼슘 카르보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 크로스카르멜로스 소듐, 복합 실리카이트, 및 탄산나트륨, (e) 용액 지연제, 예컨대, 파라핀, (f) 흡수 촉진제, 예컨대, 4급 암모늄 화합물, (g) 습윤화제, 예컨대, 세틸 알콜, 및 글리세롤 모노스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트 등, (h) 흡착제, 예컨대, 카올린 및 벤토나이트, 및 (i) 활택제, 예컨대, 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트, 또는 이의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 용량형은 또한 완충제를 포함할 수 있다.
- [0106] 상기 기재한 고체 용량형은 코팅 및 셸, 예컨대, 장용 코팅 및 본 기술분야에서 공지된 다른 것들로 제조될 수 있다. 이들은 팩시파이제(pacifying agent)를 포함할 수 있고, 지연 방법으로 장관의 특정 부분에서 활성 화합물 또는 화합물들을 방출하는 이 같은 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 삽입 조성물의 예는 폴리머 물질 및 왁스이다. 활성 화합물은 또한 적합하다면, 하나 이상의 상기 부형제와 함께 마이크로캡슐 형태일 수 있다.
- [0107] 경구투여를 위한 액체 용량형은 약제학적으로 허용되는 에멀전, 용액, 현탁액, 시럽, 및 에릭시르제를 포함한다. 이와 같은 용량형은, 예컨대, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 담체, 예컨대, 물, 식염수, 수성 텍스트로스, 글리세롤, 에탄올 등 내의 임의의 약제학적 보조제; 용해화제 및 유화제, 예컨대, 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 디메틸포름아미드; 오일, 특히, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 옥수수 배아 오일, 올리브 오일, 캐스터 오일 및 참깨 오일, 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르; 또는 이들 성분의 혼합물 등을 용해 또는 분산시켜서 용액 또는 현탁액을 형성시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0108] 현탁액은, 활성 화합물 이외에, 현탁제, 예컨대, 에톡실화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정성 셀룰로스, 알루미늄 메타히드록사이드, 벤토나이트, 아가-아가 및 트라가칸트 또는 이들 혼합물 등을 포함할 수 있다.
- [0109] 직장 투여를 위한 조성물은, 예컨대, 화학식(I)의 화합물을, 예컨대, 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체, 예컨대, 평상시 온도에서는 고체이지만 인체에서는 액체이고 따라서 적합한 체강에서 용융되고 여기서 활성 성분을 방출하는, 코코아 버터, 폴리에틸렌글리콜 또는 좌제용 왁스와 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌제이다.
- [0110] 화학식(I)의 화합물의 국소적 투여를 위한 용량형은 연고, 분제, 스프레이 및 흡입제를 포함한다. 활성 성분은 멸균조건에서 생리학적으로 허용되는 담체 및 필요에 따라 모든 보존제, 버퍼제 또는 추진제와 혼합될 수 있다.

안과 제형, 안연고, 분제, 및 용액은 또한 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 의도된다.

- [0111] 압축 가스는 에어로졸 형태로 화학식(I)의 화합물을 분산시키는데 사용될 수 있다. 이 목적에 적합한 불활성 가스는 질소, 이산화탄소 등이다.
- [0112] 일반적으로, 의도된 투여 방법에 따라서, 약제학적으로 허용되는 조성물은 약 1중량% 내지 약 99중량%의 화학식(I)의 화합물(들), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 99중량% 내지 1중량%의 적합한 약제학적 부형제를 포함할 수 있다. 일 예에서, 본 조성물은 약 5중량% 내지 약 75중량%의 화학식(I)의 화합물(들), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 잔량의 적합한 약제학적 부형제를 포함한다.
- [0113] 이 같은 용량형을 제조하는 실제 방법은 공지이거나 당업자에게 자명하며; 예컨대, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990)]를 참조할 수 있다. 투여되는 조성물은 어떠한 경우에, 본 발명에 교시에 따라 질환-상태를 치료하기 위해 치료 유효량의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함할 것이다.
- [0114] 본 발명의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 사용된 특정 화합물의 활성, 대사 안정성 및 화합물의 작용기간, 연령, 체중, 일반적 건강, 성별, 식이, 투여 방법 및 시간, 배설속도, 약물 조합, 특정 질환-상태의 중증도 및 치료를 받는 객체를 포함하는 다양한 인자에 크게 의존하는 치료 유효량으로 투여된다. 화학식(I)의 화합물은 1일당 약 0.1 내지 약 1,000 mg의 범위의 용량 수준으로 환자에 투여될 수 있다. 약 70kg의 체중을 갖는 정상 성인 환자에 대해서는, 1일당 체중의 킬로그램당 약 0.01 내지 약 100 mg의 범위의 용량을 예로 들 수 있다. 그러나, 사용되는 특정 용량은 달라질 수 있다. 예컨대, 용량은 환자의 요구, 치료되는 질환의 중증도 및 사용되는 화합물의 약리학적 활성을 포함하는 다수의 인자에 의존할 수 있다. 특정 환자를 위한 최적 용량의 결정은 당업자에게 잘 알려져 있다.
- [0115] 고정된 투여량으로 제형화되는 경우, 그러한 조합물은 상기 기재된 용량 범위 내의 화학식(I)의 화합물 및 승인된 용량 범위 내의 다른 약제학적 활성제(들)을 사용한다. 대안적으로, 조합 제형이 부적합할 때, 화학식(I)의 화합물은 공지의 약제학적으로 허용되는 작용제(들)와 순차적으로 사용될 수 있다.
- [0116] **일반적인 합성**
- [0117] 본 발명의 화합물은 이하 기재된 합성 과정에 의해서 제조된다. 이들 과정은 화학식(I)의 화합물이 합성될 수 있는 일부 방법을 단지 예시하고 있으며, 이들 과정에 대한 다양한 변경이 이루어질 수 있다. 반응의 출발물질 및 중간체는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 여과, 증류, 결정화, 크로마토그래피 등을 포함한 통상의 기술을 이용하여 분리 및, 요구되는 경우, 정제될 수 있다. 그러한 물질은 물리적인 상수 및 스펙트럼 데이터를 포함한 통상의 수단을 이용하여 특성화될 수 있다.
- [0118] 본 발명은 하기 실시예에 의해서 추가로 예시되며, 이러한 실시예는 범위 또는 사상에서 본 발명을 그러한 실시예에 기재된 특성의 과정으로 한정하는 것으로 구성되는 것이 아니다.
- [0119] **실시예**
- [0120] **실시예 1A**
- [0121] N-(4-([6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시)페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드 및 이의 (L)-말산 염((L)-malate salt)의 제조.
- [0122] N-(4-([6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시)페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드 및 이의 (L)-말산 염의 제조에 사용된 합성 경로는 도식 1에 도시되어 있다:

[0123] 도식 1



[0124]

[0125] 상기 과정이 이하 더 상세히 기재된다.

[0126] 4-클로로-6,7-디메톡시-퀴놀린의 제조

[0127] 반응기에 6,7-디메톡시-퀴놀린-4-올(10.0 kg) 및 아세트니트릴(64.0 L)을 순차적으로 충전시켰다. 생성되는 혼합물을 약 65℃로 가열하고, 포스포러스 옥시클로라이드(POCl₃, 50.0 kg)를 첨가하였다. POCl₃의 첨가 후에, 반응 혼합물의 온도를 약 80℃로 상승시켰다. 출발물질이 <2%로 유지되는 때(공정중 고성능 액체 크로마토그래피 [HPLC] 분석에서), 반응이 완료된 것으로 판단했다(약 9.0 시간). 반응 혼합물을 약 10℃로 냉각시키고, 이어서, 디클로로메탄 (DCM, 238.0 kg), 30% NH₄OH (135.0 kg), 및 얼음(440.0 kg)의 차가운 용액 내로 캔칭(quenching)시켰다. 생성되는 혼합물을 약 14℃로 가온하고, 상을 분리하였다. 유기 상을 물(40.0 kg)로 세척하고, 진공 증류에 의해서 농축시켜 용매를 제거(약 190.0 kg)하였다. 메틸-t-부틸 에테르(MTBE, 50.0 kg)를 배치에 첨가하고, 혼합물을 약 10℃로 냉각하였으며, 그러는 동안 생성물이 결정화되었다. 고형물을 원심분리에 의해서 회수하고, n 헵탄 (20.0 kg)으로 세척하고, 약 40℃에서 건조시켜 표제 화합물(8.0 kg)을 수득하였다.

[0128] 6,7-디메틸-4-(4-니트로-페녹시)-퀴놀린의 제조

[0129] 반응기에 4-클로로-6,7-디메톡시-퀴놀린(8.0 kg), 4-니트로페놀(7.0 kg), 4-디메틸아미노피리딘(0.9 kg), 및 2,6-루티딘(40.0 kg)을 순차적으로 충전시켰다. 반응기 함유물을 약 147℃로 가열하였다. 반응이 완료되었을 때(공정중 HPLC에 의해서 측정하는 경우 출발물질이 <5%로 유지, 약 20 시간), 반응기 함유물을 약 25℃로 냉각시켰다. 메탄올(26.0 kg)을 첨가하고, 이어서, 물(50.0 kg)중에 용해된 탄산칼륨(3.0 kg)을 첨가하였다. 반응기 함유물을 약 2 시간 동안 교반하였다. 생성되는 고형 침전물을 여과하고, 물(67.0 kg)로 세척하고, 25℃에서 약 12 시간 동안 건조시켜서 표제 화합물(4.0 kg)을 수득하였다.

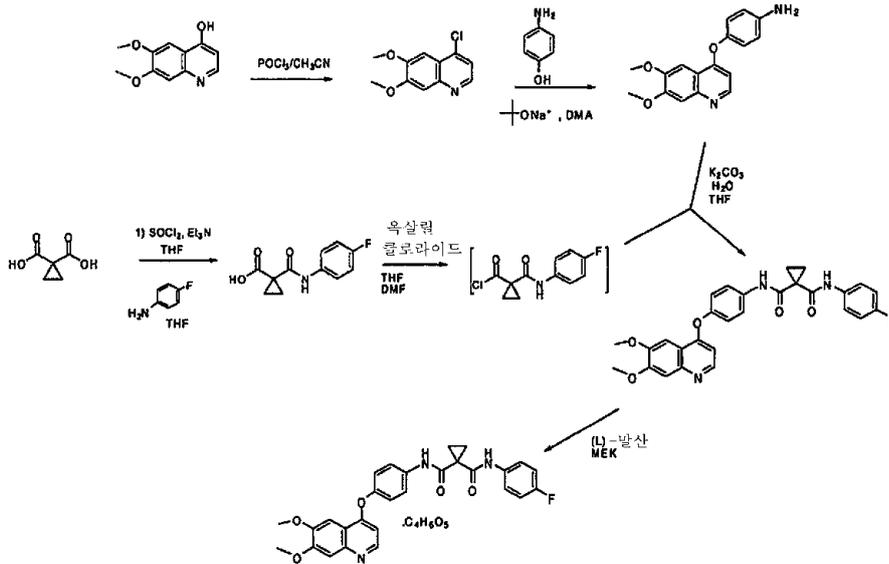
[0130] 4-(6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐아민의 제조

[0131] 포름산 칼륨(5.0 kg), 포름산 (3.0 kg), 및 물(16.0 kg)을 함유한 용액을 약 60℃로 가열된 테트라하이드로푸란 (40.0 kg) 중의 10% 탄소상 팔라듐(50% 수분 흡수, 0.4 kg), 6,7-디메톡시-4-(4-니트로-페녹시)-퀴놀린 (4.0 kg)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물의 온도가 약 60℃에서 유지되도록 첨가를 수행하였다. 공정중 HPLC 분석(출발물질이 <2%로 유지, 전형적으로 15시간)을 이용하여 측정하는 경우, 반응이 완료된 것으로 판단될 때, 반응기 함유물을 여과하였다. 여액을 약 35℃에서 진공 증류에 의해서 그 최초 양의 절반으로 농축시켰고, 이러한 농축은 생성물의 침전을 야기시켰다. 생성물을 여과하여 회수하고, 물(12.0 kg)로 세척하고, 약 50℃에서 진공하에 건조시켜 표제 화합물(3.0 kg)을 수득하였다.

[0132] 1-(4-플루오로-페닐카르바모일)-사이클로프로판카르복실산의 제조

- [0133] 배치 온도가 10℃를 초과하지 않는 속도로, THF(63.0 kg)중의 시판중인 사이클로프로판-1,1-디카르복실산(2 1, 10.0 kg)의 냉각(약 4℃) 용액에 트리에틸아민(8.0 kg)을 첨가하였다. 용액을 약 30분 동안 교반하고, 이어서, 티오닐 클로라이드(9.0 kg)를 첨가하여, 배치 온도를 10℃ 미만으로 유지시켰다. 첨가가 완료되면, 배치 온도가 10℃를 초과하지 않는 속도로, THF(25.0 kg)중의 4-플루오로아닐린(9.0 kg)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 약 4 시간 동안 교반하고, 이어서, 이소프로필 아세테이트(87.0 kg)로 희석시켰다. 이러한 용액을 수성 수산화 나트륨 (50.0 L의 물 중에 용해된 2.0 kg), 물(40.0 L), 및 수성 염화나트륨(40.0 L의 물 중에 용해된 10.0 kg)으로 연속적으로 세척하였다. 유기 용액을 진공 증류에 의해서 농축시킨 다음, 헵탄을 첨가하여, 고형물의 침전을 유발시켰다. 고형물을 원심분리하여 회수하고, 이어서, 진공하에 약 35℃에서 건조시켜 표제 화합물 (10.0 kg)을 수득하였다.
- [0134] 1-(4-플루오로-페닐카르바모일)-사이클로프로판카르보닐 클로라이드의 제조
- [0135] 배치 온도가 30℃를 초과하지 않는 속도로, THF(11 kg)와 N,N-디메틸포름아미드(DMF; 0.02 kg)의 혼합물중의 1-(4-플루오로-페닐카르바모일)-사이클로프로판카르복실산 (2.0 kg)의 용액에 옥살릴 클로라이드(1.0 kg)를 첨가하였다. 이러한 용액을 추가의 처리 없이 다음 단계에서 사용하였다.
- [0136] N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드의 제조
- [0137] 1-(4-플루오로-페닐카르바모일)-사이클로프로판카르보닐 클로라이드를 함유하는 이전 단계로부터의 용액을, 배치 온도가 30℃를 초과하지 않는 속도로, THF(27.0 kg) 및 물(13.0 kg)중의 4-(6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐아민 (3.0 kg) 및 탄산칼륨 (4.0 kg)의 혼합물에 첨가하였다. 반응이 완료되면(전형적으로 10분 이내), 물(74.0 kg)을 첨가하였다. 혼합물을 15 내지 30℃에서 약 10시간 동안 교반하여, 생성물의 침전을 유발시켰다. 생성물을 여과하여 회수하고, THF(11.0 kg) 및 물(24.0 kg)의 미리 제조된 용액으로 세척하고, 진공하에 약 65℃에서 약 12 시간 동안 건조시켜 표제 화합물(유리 염기, 5.0 kg)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 10.2 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.15(m, 2H), 6.4 (s, 1H), 4.0 (d, 6H), 1.5 (s, 4H). LC/MS: M+H= 502.
- [0138] N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드, (L) 말산 염의 제조
- [0139] 배치 온도를 약 25℃로 유지시키면서, 물(2.0 kg)중의 L-말산(2.0 kg)의 용액을 에탄올 중의 사이클로프로판-1,1-디카르복실산 [4-(6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐]-아미드 (4-플루오로-페닐)-아미드 유리 염기(1 5, 5.0 kg)의 용액에 첨가하였다. 이어서, 탄소(0.5 kg) 및 티올 실리카(0.1 kg)를 첨가하고, 생성되는 혼합물을 약 78℃로 가열하고, 그 온도에서, 물(6.0 kg)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과한 다음, 이소프로판올 (38.0 kg)을 첨가하고, 약 25℃로 냉각시켰다. 생성물을 여과하여 회수하고, 이소프로판올(20.0 kg)로 세척하고, 약 65℃에서 건조시켜 표제 화합물(5.0 kg)을 수득하였다.
- [0140] **실시예 1B**
- [0141] N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드 및 이의 (L)-말산 염의 제조.
- [0142] N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드 및 이의 (L)-말산 염의 제조를 위해서 사용된 또 다른 합성 경로가 도식 2에 도시되어 있다:

[0143] 도식 2



[0144]

[0145] 4-클로로-6,7-디메톡시-퀴놀린의 제조

[0146] 반응기에 6,7-디메톡시-퀴놀린-4-올(47.0 kg) 및 아세트니트릴(318.8 kg)을 순차적으로 충전시켰다. 생성되는 혼합물을 약 60℃로 가열하고, 포스포러스 옥시클로라이드(POCl₃, 130.6 kg)을 첨가하였다. POCl₃의 첨가 후에, 반응 혼합물의 온도를 약 77℃로 상승시켰다. 출발물질이 <3%로 유지되면(공정 중 고성능 액체 크로마토그래피 [HPLC] 분석), 반응이 완료된 것으로 판단되었다(약 13 시간). 반응 혼합물을 약 2 내지 7 ℃로 냉각시키고, 이어서, 디클로로메탄(DCM, 482.8 kg), 26 % NH₄OH (251.3 kg), 및 물(900 L)의 냉각용액에 쉐킷시켰다. 생성되는 혼합물을 약 20 내지 25 ℃로 가온하고, 상을 분리하였다. 유기 상을 AW hyflo super-cel NF (셀라이트(Celite); 5.4 kg)의 층을 통해서 여과하고, 여과 층을 DCM(118.9 kg)으로 세척하였다. 합한 유기 상을 염수(282.9 kg)로 세척하고, 물(120 L)과 혼합하였다. 상을 분리하고, 유기 상을 진공 증류에 의해서 농축시켜 용매를 제거하였다(약 95 L의 잔류량). DCM(686.5 kg)을 유기 상을 함유하는 반응기에 충전시키고, 진공 증류에 의해서 농축시켜 용매를 제거하였다(약 90 L의 잔류량). 이어서, 메틸 t-부틸 에테르(MTBE, 226.0 kg)를 충전시키고, 혼합물의 온도를 -20 내지 -25 ℃로 조정하고, 2.5 시간 동안 유지시켜 고형 침전물을 생성시키고, 이어서, 이를 여과하고, n-헵탄(92.0 kg)으로 세척하고, 질소 하에 약 25℃에서 필터 상에서 건조시켜 표제 화합물(35.6 kg)을 수득하였다.

[0147] 4-(6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐아민의 제조

[0148] N,N-디메틸아세트아미드(DMA, 184.3 kg) 중에 용해된 4-아미노페놀(24.4 kg)을 20 내지 25℃에서 4-클로로-6,7-디메톡시퀴놀린(35.3 kg), 소듐 t-부톡사이드(21.4 kg) 및 DMA(167.2 kg)를 함유하는 반응기에 충전시켰다. 이어서, 이러한 혼합물을 약 13 시간 동안 100 내지 105℃로 가열하였다. 공정 중 HPLC 분석을 이용하여 측정하는 경우, 반응이 완료된 것으로 판단된 후에(<2%의 출발물질이 유지됨), 반응기 함유물을 15 내지 20℃로 냉각시키고, 물(선-냉각됨, 2 내지 7℃, 587 L)을 15 내지 30℃의 온도를 유지시키는 속도로 충전시켰다. 생성되는 고형 침전물을 여과하고, 물(47 L)과 DMA(89.1 kg)의 혼합물로 세척하고, 최종적으로 물(214 L)로 세척하였다. 이어서, 여과 케이크를 필터 상에서 약 25℃에서 건조시켜 미정제 4-(6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐아민 (59.4 kg 습윤, 41.6 kg, LOD를 기준으로 건조 계산됨)를 수득하였다. 미정제 4-(6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐아민을 테트라하이드로푸란(THF, 211.4 kg)과 DMA(108.8 kg)의 혼합물 중에서 약 1 시간 동안 환류(약 75℃)시키고, 이어서, 0 내지 5℃로 냉각시키고, 1 시간 동안 숙성시키고, 그 후에, 고형물을 여과하고, THF(147.6 kg)로 세척하고, 진공하에 필터 상에서 약 25℃에서 건조시켜 4-(6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐아민(34.0 kg)을 수득하였다.

[0149] 1-(4-플루오로-페닐카르바모일)-사이클로프로판카르복실산의 제조

[0150] 배치 온도가 5℃를 초과하지 않는 속도로, THF(89.6 kg) 중의 사이클로프로판-1,1-디카르복실산 (24.7 kg)의 냉각(약 5℃) 용액에 트리에틸아민(19.5 kg)을 첨가하였다. 용액을 약 1.3 시간 동안 교반하고, 이어서, 배치 온

도를 10℃ 미만으로 유지시키면서 티오닐 클로라이드(23.1 kg)를 첨가하였다. 첨가가 완료되면, 온도를 10℃ 미만으로 유지시키면서 용액을 약 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 배치 온도가 10℃를 초과하지 않는 속도로, THF(33.1 kg)중의 4-플루오로아닐린(18.0 kg)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 약 10 시간 동안 교반하였고, 그 후에, 반응이 완료된 것으로 판단되었다. 이어서, 반응 혼합물을 이소프로필 아세테이트(218.1 kg)로 희석시켰다. 이러한 용액을 물(415 L)로 추가로 희석된 수성 수산화나트륨(10.4 kg, 119 L의 물 중에 용해된 50%)과, 그에 이어지는 물(100 L)로 순차적으로 세척하고, 최종적으로 수성 염화나트륨(100 L의 물 중에 용해된 20.0 kg)으로 세척하였다. 유기 용액을 진공 증류에 의해서 40℃ 미만에서 농축시킨 다음, n-헥산(171.4 kg)을 첨가하여, 고형물의 침전을 유발시켰다. 고형물을 여과에 의해서 회수하고, n-헥산(102.4 kg)으로 세척하여, 습윤 미정제 1-(4-플루오로-페닐카르바모일)-사이클로프로판카르복실산 (29.0 kg)를 생성시켰다. 미정제 1-(4-플루오로-페닐카르바모일)-사이클로프로판카르복실산을 약 25℃에서 메탄올 (139.7 kg)에 용해시킨 다음, 물(320 L)을 첨가하여 슬러리를 생성시키고, 이를 여과하여 회수하고, 물(20 L) 및 n-헥산(103.1 kg)으로 순차적으로 세척하고, 이어서, 질소하에 약 25℃에서 필터 상에서 건조시켜 표제 화합물(25.4 kg)을 수득하였다.

[0151] 1-(4-플루오로-페닐카르바모일)-사이클로프로판카르보닐 클로라이드의 제조

[0152] 배치 온도가 25℃를 초과하지 않는 속도로, THF(96.1 kg)와 N,N-디메틸포름아미드(DMF; 0.23 kg)의 혼합물 중의 1-(4-플루오로-페닐카르바모일)-사이클로프로판카르복실산(22.8 kg)의 용액에 옥살릴 클로라이드(12.6 kg)를 첨가하였다. 이러한 용액을 추가의 처리 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0153] 사이클로프로판-1,1-디카르복실산[4-(6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐]-아미드 (4-플루오로-페닐)-아미드의 제조

[0154] 배치 온도가 30℃를 초과하지 않는 속도로, THF(245.7 kg) 및 물(116 L) 중의 화합물 4-(6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐아민 (23.5 kg) 및 탄산칼륨 (31.9 kg)의 혼합물에 1-(4-플루오로-페닐카르바모일)-사이클로프로판카르보닐 클로라이드를 함유하는 이전 단계로부터의 용액을 첨가하였다. 반응이 완료된 후에(약 20분 이내), 물(653 L)을 첨가하였다. 혼합물을 20 내지 25℃에서 약 10 시간 동안 교반하여 생성물의 침전을 유발시켰다. 생성물을 여과하여 회수하고, THF(68.6 kg) 및 물(256 L)의 미리 제조된 용액으로 세척하고, 먼저 질소 하에 약 25℃에서 필터 상에서 건조시키고, 이어서, 진공하에 약 45℃에서 건조시켜 표제 화합물(41.0 kg, 38.1 kg, LOD 를 기준으로 계산됨)을 수득하였다.

[0155] 사이클로프로판-1,1-디카르복실산[4-(6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐]-아미드 (4-플루오로-페닐)-아미드, (L) 말산 염의 제조

[0156] 사이클로프로판-1,1-디카르복실산[4-(6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐]-아미드(4-플루오로-페닐)-아미드(1-5; 13.3 kg), L-말산 (4.96 kg), 메틸 에틸 케톤(MEK; 188.6 kg) 및 물(37.3 kg)을 반응기에 충전하고, 혼합물을 약 2 시간 동안 가열 환류(약 74℃)시켰다. 반응기 온도를 50 내지 55℃로 저하시키고, 반응기 함유물을 여과하였다. 유사한 양의 1-5(13.3 kg), L-말산(4.96 kg), MEK (198.6 kg) 및 물(37.2 kg)로 출발하여, 상기 기재된 이러한 순차적인 단계들을 2회 더 반복하였다. 합한 여액을 약 74℃에서 MEK(1133.2 kg)(대체적인 잔류량 711 L; KF < 0.5 % w/w)를 사용하여 대기압에서 공비 건조시켰다. 반응기 함유물의 온도를 20 내지 25℃로 저하시키고, 약 4 시간 동안 유지시켜 고형 침전물을 생성시키고, 이를 여과하고, MEK(448 kg)로 세척하고, 진공하에 50℃에서 건조시켜 표제 화합물 (45.5 kg)을 수득하였다.

[0157] 실시예 2

[0158] 동시 기간 동안 환자에게 N-(4-{{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐}-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드의 화합물의 투여

[0159] 실시예 2A: N-(4-{{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐}-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐}-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐}-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 5, 20, 100, 250, 140 및 180 mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 또 다른 구체예에서, TMZ의 출발 투여량은 6주 동안 동시 RT와 함께 75 mg/m²/일이다. 본 특허 출원의 목적을 위해서, 용어 "m²"은 평방 미

터로 측정된 환자의 신체 표면적을 의미한다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션(fraction)로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사(fractional focal irradiation)로 이루어진 RT가 주어진다.

[0160] **실시예 2B:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 5mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.

[0161] **실시예 2C:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 50mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 5mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.

[0162] **실시예 2D:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 75mg 용량(캡슐 또는 정제의 형태일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 5mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.

[0163] **실시예 2E:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 5mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.

[0164] **실시예 2F:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 20mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.

- [0165] **실시예 2G:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 50mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 20mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.
- [0166] **실시예 2H:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 75mg 용량(캡슐 또는 정제의 형태일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 20mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.
- [0167] **실시예 2I:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 20mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.
- [0168] **실시예 2J:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 20mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.
- [0169] **실시예 2K:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.
- [0170] **실시예 2L:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일

제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 50mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.

[0171] **실시예 2M:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 75mg 용량(캡슐 또는 정제의 형태일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.

[0172] **실시예 2N:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.

[0173] **실시예 2O:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.

[0174] **실시예 2P:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 140mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.

[0175] **실시예 2Q:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 50mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 140mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동

안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.

- [0176] **실시예 2R:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 75mg 용량(캡슐 또는 정제의 형태일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 140mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.
- [0177] **실시예 2S:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 140mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.
- [0178] **실시예 2T:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 140mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.
- [0179] **실시예 2U:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 180mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.
- [0180] **실시예 2V:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 50mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 180mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.
- [0181] **실시예 2W:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부

환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 75mg 용량(캡슐 또는 정제의 형태일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구제제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 180mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.

[0182] **실시예 2X:** N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구제제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 180mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.

[0183] **실시예 2Y:** N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구제제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 180mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.

[0184] **실시예 2Z:** N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구제제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 250mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.

[0185] **실시예 2AA:** N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 50mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구제제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 250mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.

[0186] **실시예 2AB:** N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 75mg 용량(캡슐 또는 정제의 형태일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구제

로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 250mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.

[0187] **실시예 2AC:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 250mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.

[0188] **실시예 2AD:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 RT와 TMZ의 6 내지 7주 동시 기간의 출발시에 개시된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 동시 기간에 이어서 약 4주 동안 지속되는 휴식 기간이 이어진다. 투여되는 경우의 TMZ는 250mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된다. 환자에게는 60Gy 이하의 전체 방사선량에 대해서 6 내지 7주 동안 5일/주로 매일 1.8 내지 2 Gy/프랙션으로 치료되는 프랙셔널 포컬 조사로 이루어진 RT가 주어진다.

[0189] **실시예 3**

[0190] 동시 기간 동안 환자에게 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드의 화합물의 투여

[0191] **실시예 3A:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 5, 20, 100, 250, 140, 180, 및 200 mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 또 다른 구체예에서, TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 200 mg/m²/일의 양으로 투여된다. 본 발명의 목적을 위해서, 용어 "m²"은 평방 미터로 측정된 환자의 평균 신체 표면적을 의미한다. 실시예 3A에서의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD 중 어느 한 실시예의 동시 기간과 조합될 수 있다.

[0192] **실시예 3B:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 5mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된다. 실시예 3B에서의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD 중 어느 한 실시예의 동시 기간과 조합될 수 있다.

[0193] **실시예 3C:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 50mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부

환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 5mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된다. 실시예 3C에서의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD 중 어느 한 실시예의 동시 기간과 조합될 수 있다.

[0194] **실시예 3D:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 75mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 5mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된다. 실시예 3D에서의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD 중 어느 하나의 실시예의 동시 기간과 조합될 수 있다.

[0195] **실시예 3E:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 5mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된다. 실시예 3E에서의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD 중 어느 한 실시예의 동시 기간과 조합될 수 있다.

[0196] **실시예 3F:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 20mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 실시예 3F에서의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD 중 어느 한 실시예의 동시 기간과 조합될 수 있다.

[0197] **실시예 3G:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 50mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 20mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 실시예 3G에서의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD 중 어느 한 실시예의 동시 기간과 조합될 수 있다.

[0198] **실시예 3H:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르

복사미드가 75mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 20mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 실시예 3H에서의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD 중 어느 한 실시예의 동시 기간과 조합될 수 있다.

[0199] **실시예 3I:** N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 20mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 실시예 3I에서의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD 중 어느 한 실시예의 동시 기간과 조합될 수 있다.

[0200] **실시예 3J:** N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 실시예 3J에서의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD 중 어느 한 실시예의 동시 기간과 조합될 수 있다.

[0201] **실시예 3K:** N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 50mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 실시예 3K에서의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD 중 어느 한 실시예의 동시 기간과 조합될 수 있다.

[0202] **실시예 3L:** N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 75mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 실시예 3L에서의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD 중 어느 한 실시예의 동시 기간과 조합될 수 있다.

- [0203] **실시예 3M:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 실시예 3M에서의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD 중 어느 한 실시예의 동시 기간과 조합될 수 있다.
- [0204] **실시예 3N:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 140mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 실시예 3N에서의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD 중 어느 한 실시예의 동시 기간과 조합될 수 있다.
- [0205] **실시예 3O:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 50mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 140mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 실시예 3O에서의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD 중 어느 한 실시예의 동시 기간과 조합될 수 있다.
- [0206] **실시예 3P:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 75mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 140mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 실시예 3P에서의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD 중 어느 한 실시예의 동시 기간과 조합될 수 있다.
- [0207] **실시예 3Q:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 140mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 실시예 3Q의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD 중 어느 한 실시예의 동시 기간과

조합될 수 있다.

- [0208] **실시예 3R:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 180mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 실시예 3R에서의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD 중 어느 한 실시예의 동시 기간과 조합될 수 있다.
- [0209] **실시예 3S:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 50mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 180mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 실시예 3S에서의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD의 어느 한 실시예의 동시 기간과 조합될 수 있다.
- [0210] **실시예 3T:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 75 mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)로 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 180mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 실시예 3T에서의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD 중 어느 한 실시예의 동시 기간과 조합될 수 있다.
- [0211] **실시예 3U:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 180mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 실시예 3U에서의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD 중 어느 한 실시예의 동시 기간과 조합될 수 있다.
- [0212] **실시예 3V:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 200mg/m²/일의 투여량으로 공급된다.

다. 실시예 3V에서의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD 중 어느 한 실시예의 동시 기간과 조합될 수 있다.

[0213] **실시예 3W:** N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 50mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 200mg/m²/일의 투여량으로 공급된다. 실시예 3W에서의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD 중 어느 한 실시예의 동시 기간과 조합될 수 있다.

[0214] **실시예 3X:** N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 75mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 200mg/m²/일의 투여량으로 공급된다. 실시예 3X에서의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD 중 어느 한 실시예의 동시 기간과 조합될 수 있다.

[0215] **실시예 3Y:** N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 200mg/m²/일의 투여량으로 공급된다. 실시예 3Y에서의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD 중 어느 한 실시예의 동시 기간과 조합될 수 있다.

[0216] **실시예 3Z:** N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 250mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 실시예 3Z에서의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD 중 어느 한 실시예의 동시 기간과 조합될 수 있다.

[0217] **실시예 3AA:** N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 50mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{{6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일}옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)

사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 250mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 실시예 3AA에서의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD 중 어느 한 실시예의 동시 기간과 조합될 수 있다.

[0218] **실시예 3AB:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 75mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 200mg/m²/일의 투여량으로 공급된다. 실시예 3AB에서의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD 중 어느 한 실시예의 동시 기간과 조합될 수 있다.

[0219] **실시예 3AC:** N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 투여된다. MGMT 프로모터에서 돌연변이가 있는 일부 환자(여기서, 돌연변이 MGMT 프로모터는 비메틸화된 프로모터이다)는 TMZ가 투여되지 않고, 그 대신 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 단일 제제로서 RT와 함께 투여될 수 있다. N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드가 25mg 및 100mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로서 공급된 단일 경구 제제로서 투여된다. 투여되는 경우의 TMZ는 연속 5일 및 28일 마다 반복적으로 250mg 용량(캡슐 또는 정제일 수 있다)으로 공급된다. 실시예 3AC에서의 유지 기간은 실시예 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2R, 2S, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X, 2Y, 2Z, 2AA, 2AB, 2AC 및 2AD 중 어느 한 실시예의 동시 기간과 조합될 수 있다.

[0220] 상기 본 발명은 명료화 및 이해를 위해 예시 및 실시예로 다소 상세히 기재되었다. 본 발명은 다양한 특성의 바람직한 구체예 및 기술을 참조로 하여 기재되었다. 그러나, 본 발명의 사상 및 범위를 유지하면서 많은 변화 및 변형이 이루어질 수 있음이 이해되어야 한다. 변화 및 변형이 첨부된 청구항의 범위 내에서 실시될 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 상기 기재는 예시를 위한 것이며, 이로 한정하고자 하는 것이 아님이 이해되어야 한다. 따라서, 본 발명의 범위는 상기 기재 참조로 하여 결정되지 않고, 대신 하기 첨부되는 청구항과 함께 이러한 청구항이 권리를 부여하는 균등물의 전체 범위를 참조하여 결정되어야 한다.