



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0102637
(43) 공개일자 2010년09월24일

(51) Int. Cl.

A61K 31/166 (2006.01) *A61K 31/4745* (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7014999

(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년12월05일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년07월06일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/085756

(87) 국제공개번호 WO 2009/073869

국제공개일자 2009년06월11일

(30) 우선권주장

61/012,364 2007년12월07일 미국(US)

(71) 출원인

바이파 사이언스 인코포레이티드

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코
스위트 200 오이스터 포인트 블러바드 400

(72) 발명자

오소브스카야 발레리아 에스.

미국 캘리포니아주 94105 샌 프란시스코 유닛 14
썬 스피어 스트리트 338

브래들리 찰스

미국 캘리포니아주 94019 하프 문 베이 스파이글
라스 코트 66

서먼 배리 엠.

미국 캘리포니아주 94010 힐스버로우 처칠 드라이브
2830

(74) 대리인

장훈

전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) 토포이소머라제 억제제 및 P A R P 억제제의 병용물에 의한 암의 치료

(57) 요약

한가지 관점에서, 본 발명은 암의 치료를 위한 토포이소머라제 억제제 및 PARP 억제제의 병용물을 포함하는 조성물 및 키트를 제공한다. 또 다른 관점에서, 본 발명은 대상체에게 토포이소머라제 억제제 및 PARP 억제제의 병용물을 투여하는 것을 포함하여 암을 치료하는 방법을 제공한다. 특히, 본 발명은 폴리-ADP-리보즈 폴리머라제 및 토포이소머라제를 억제함으로써 대상체에서 암을 치료하는 조성물 및 방법을 제공할 뿐만 아니라, 이러한 조성물을 투여하기 위한 제형 및 방법을 제공한다.

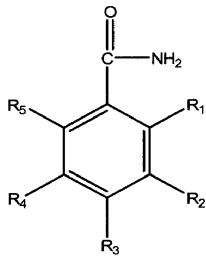
특허청구의 범위

청구항 1

환자에게 토포이소머라제 억제제 및 하기 화학식 Ia의 PARP 억제제, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매 화물, 이성체, 호변이성체, 대사산물, 유사체 또는 프로드럭의 병용물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 암을 치료하는 방법으로서,

상기 암이 유방암, 자궁암 또는 난소암이 아닌, 방법:

화학식 Ia

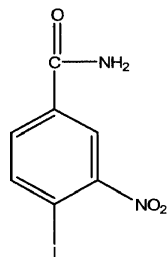


상기 화학식 Ia에서,

R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅는 수소, 하이드록시, 아미노, 니트로, 요오도, 브로모, 플루오로, 클로로, (C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 알콕시, (C₃-C₇) 사이클로알킬, 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서, 5 개의 R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅ 치환체 중의 적어도 2 개는 항상 수소이고, 상기 5 개의 치환체 중의 적어도 하나는 항상 니트로이며, 니트로에 인접하게 위치하는 적어도 하나의 치환체는 항상 요오도이다.

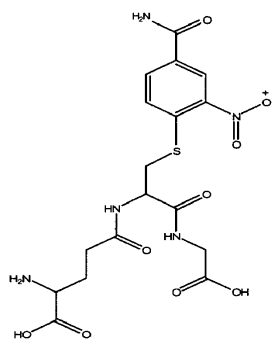
청구항 2

제1항에 있어서, 상기 PARP 억제제가 하기 화학식의 화합물인, 방법:

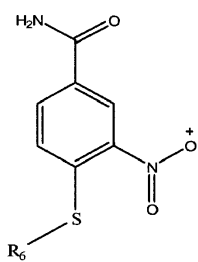


청구항 3

제1항에 있어서, 상기 PARP 억제제가 하기 화합물들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 4-요오도-3-니트로벤즈아미드의 대사산물인, 방법:

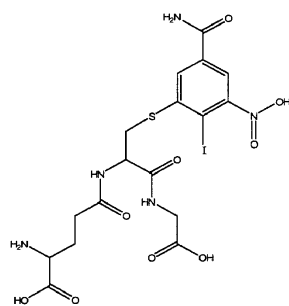


MS472

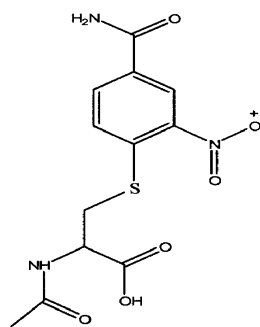


MS213

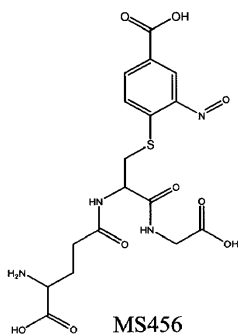
R₆ 은 수소, 알킬 (C₁-C₈), 알콕시 (C₁-C₈), 이소퀴놀리논, 인돌, 티아졸, 옥사졸, 옥사디아졸, 티오펜 또는 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다



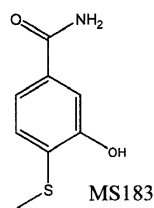
MS601



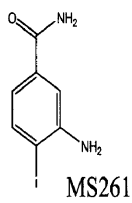
MS328



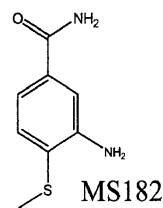
MS456



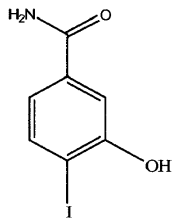
MS183



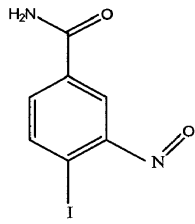
MS261



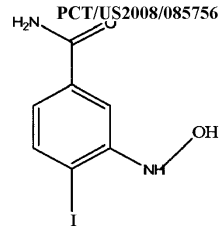
MS182



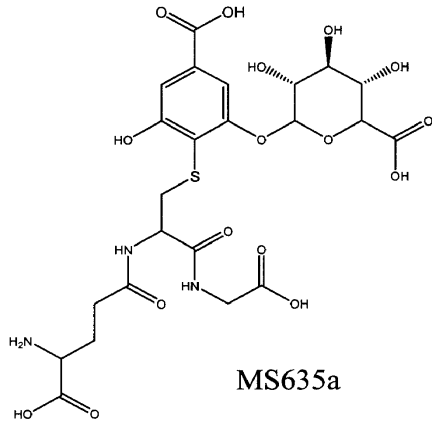
MS263



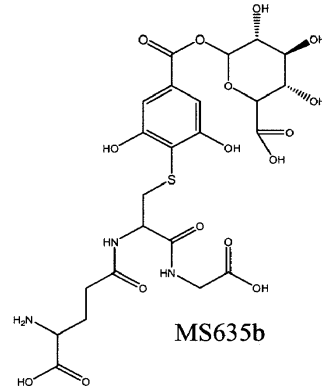
MS276



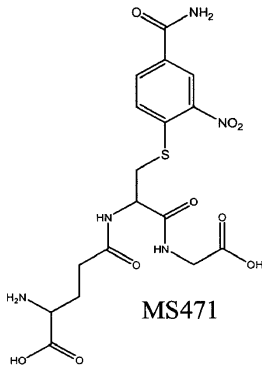
MS278



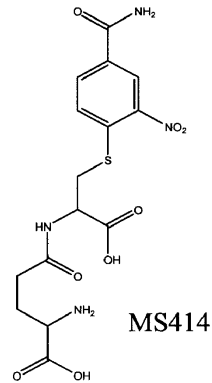
MS635a



MS635b

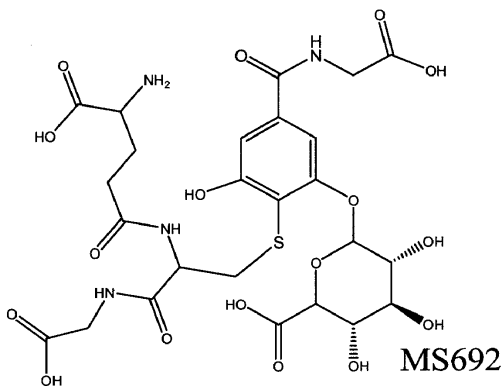


MS471



MS414

및



MS692

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 토포이소머라제 억제제가 토포테칸, 이리노테칸, 루르토테칸, 엑사테칸 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 대사산물인, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 토포이소머라제 억제제가 토포테칸 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 대사산물인, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 암이 부신피질암, 항문암, 재생불량성 빈혈, 담관암, 방광암, 골암, 골전이, CNS 종양, 말초 CNS 암, 캐슬만씨병, 자궁경부암, 소아 비-호지킨 림프종, 결장 및 직장암, 식도암, 유방 집단의 종양, 안암, 담낭암, 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 기질 종양, 임신성 용모성 질환, 유모 세포 백혈병, 호지킨병, 카포시 육종, 신장암, 후두 및 하인두암, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 소아 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 간암, 폐암, 폐 카르시노이드 종양, 비-호지킨 림프종, 악성 중피종, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 골수증식성 장애, 비강암 및 부비암(paranasal cancer), 비인두암, 신경아세포종, 구강 및 구인두암, 골육종, 췌장암, 음경암, 뇌하수체 종양, 전립선암, 망막아세포종, 횡문근육종, 타액선암, 육종 (성인 연조직암), 흑색종 피부암, 비-흑색종 피부암, 위암, 고환암, 흉선암, 갑상선암, 질암, 외음부암, 발덴스트림 마크로글로불린혈증 및 바이러스 기원의 암으로부터 선택되는, 방법.

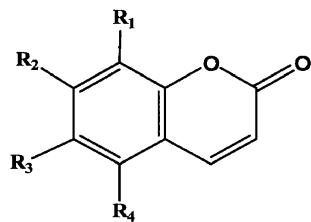
청구항 7

제1항에 있어서, 상기 암이 백혈병, 전립선암, 방광의 이행세포암종, 췌장암, 결장직장암, 자궁경부암, 및 폐암으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 유효량의 하기 화학식 II의 벤조피론 화합물, 또는 이들의 염, 용매화물, 이성체, 호변이성체, 대사산물 또는 프로드럭을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법:

화학식 II



상기 화학식 II에서,

R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 H, 할로젠, 임의로 치환된 하이드록시, 임의로 치환된 아민, 임의로 치환된 저급 알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 C_4 - C_{10} 헤테로아릴 및 임의로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 9

제1항에 있어서, 적어도 하나의 치료학적 효과가 수득되며, 상기 적어도 하나의 치료학적 효과는 종양의 크기의 감소, 전이의 감소, 완전한 관해, 부분적 관해, 병리학적인 완전한 반응, 또는 안정한 질환인, 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 PARP 억제제가 없이 토포이소머라제 억제제로 치료하는 경우와 비교하여 임상 이득율($CBR = CR + PR + SD \geq 6$ 개월)의 개선이 수득되는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 임상 이득율의 개선이 적어도 약 60%인, 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 수술, 방사선 요법, 화학요법, 유전자 요법, DNA 요법, 보조 요법, 신보조 요법, 바이러스 요법, RNA 요법, 면역요법, 나노요법 또는 이들의 조합을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 토포이소머라제 억제제가 정맥내 주입으로 투여되는, 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 4-요오도-3-니트로벤즈아미드 또는 이의 대사산물이 경구적으로, 또는 비경구적 주사 또는 주입, 또는 흡입으로 투여되는, 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 PARP 억제제가 상기 토포이소머라제 억제제의 투여 전에, 그와 동시에, 또는 그 후에 투여되는, 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 PARP 억제제 및 상기 토포이소머라제 억제제가 동일한 제형으로 투여되는, 방법.

청구항 17

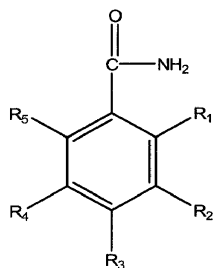
제1항에 있어서, 상기 PARP 억제제 및 상기 토포이소머라제 억제제가 상이한 제형들로 투여되는, 방법.

청구항 18

암의 치료를 위해서 환자에게 투여하기 위한 조성물로서,

상기 조성물이 토포이소머라제 억제제 및 하기 화학식 Ia의 PARP 억제제, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 이성체, 호변이성체, 대사산물, 유사체 또는 프로드럭의 병용물의 유효량을 포함하고, 상기 암이 유방암, 자궁암 또는 난소암이 아닌, 조성물:

화학식 Ia

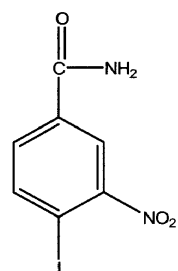


상기 화학식 Ia에서,

R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅는 수소, 하이드록시, 아미노, 니트로, 요오도, 브로모, 플루오로, 클로로, (C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 알콕시, (C₃-C₇) 사이클로알킬, 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서, 5 개의 R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅ 치환체 중의 적어도 2 개는 항상 수소이고, 상기 5 개의 치환체 중의 적어도 하나는 항상 니트로이며, 니트로에 인접하게 위치하는 적어도 하나의 치환체는 항상 요오도이다.

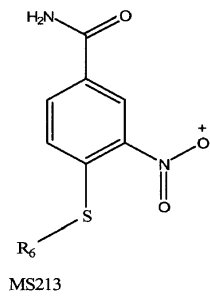
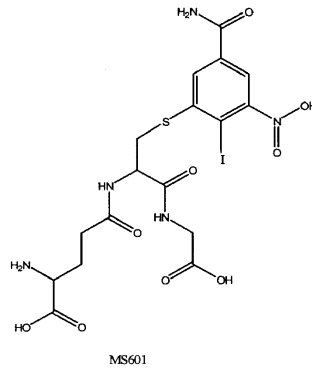
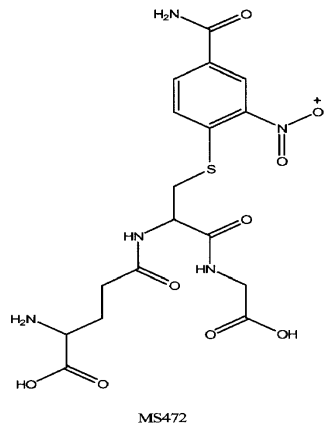
청구항 19

제18항에 있어서, 상기 PARP 억제제가 하기 화학식의 화합물인, 조성물:

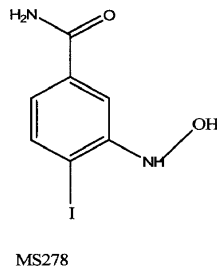
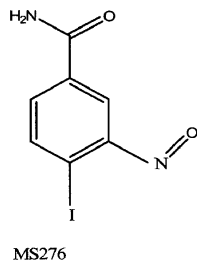
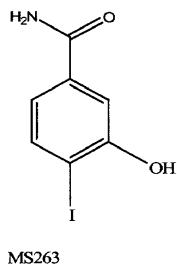
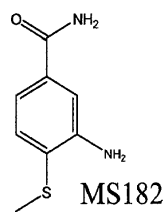
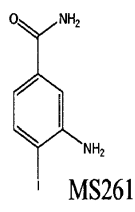
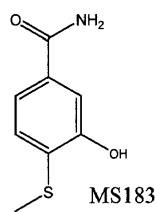
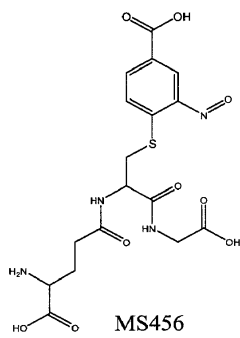
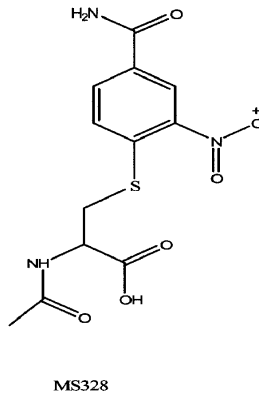


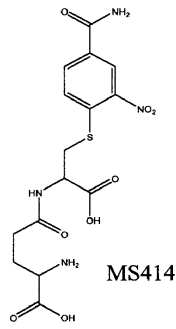
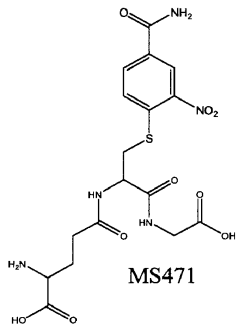
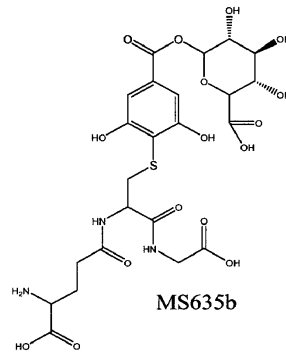
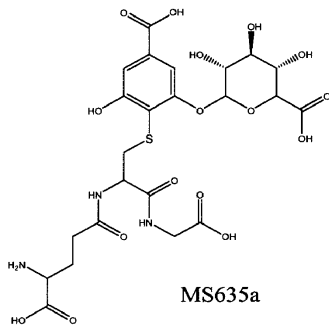
청구항 20

제18항에 있어서, 상기 PARP 억제제가 하기 화합물들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 4-요오도-3-니트로벤즈아미드의 대사산물인, 조성물:

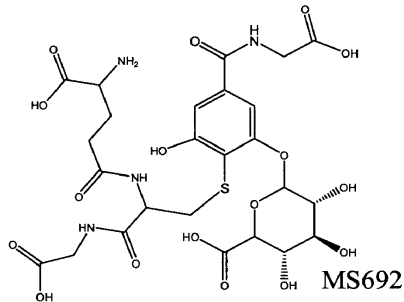


R₆ 은 수소, 알킬 (C₁-C₈), 알콕시 (C₁-C₈), 이소퀴놀리논, 인돌, 티아졸, 옥사졸, 옥사디아졸, 티오펜 또는 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다





및



청구항 21

제18항에 있어서, 상기 토포이소머라제 억제제가 토포테칸, 이리노테칸, 루르토테칸, 엑사테칸 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 대사산물인, 조성물.

청구항 22

제18항에 있어서, 상기 토포이소머라제 억제제가 토포테칸 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 대사산물인, 조성물.

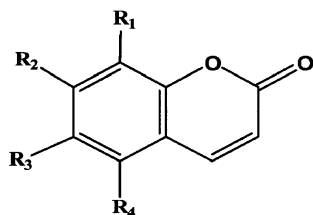
청구항 23

제18항에 있어서, 상기 암이 백혈병, 전립선암, 방광의 이행세포암종, 췌장암, 결장직장암, 자궁경부암, 및 폐암으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 24

제18항에 있어서, 유효량의 하기 화학식 II의 벤조피론 화합물, 또는 이들의 염, 용매화물, 이성체, 호변이성체, 대사산물 또는 프로드럭을 추가로 포함하는, 조성물:

화학식 II



상기 화학식 II에서,

R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 H, 할로겐, 임의로 치환된 하이드록시, 임의로 치환된 아민, 임의로 치환된 저급 알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 C₄-C₁₀ 헤테로아릴 및 임의로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 25

제18항에 있어서, 상기 조성물이 단위 용량형으로 투여되는, 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 단위 용량형이 경구 또는 비경구 투여를 위해 개조된, 조성물.

청구항 27

제18항에 있어서, 상기 조성물을 투여하면 적어도 하나의 치료학적 효과가 수득되며, 상기 적어도 하나의 치료학적 효과는 종양의 크기의 감소, 전이의 감소, 완전한 관해, 부분적 관해, 병리학적인 완전한 반응, 또는 안정한 질환인, 조성물.

청구항 28

제18항에 있어서, 상기 조성물을 투여하면 PARP 억제제가 없이 토포이소머라제 억제제로 치료하는 경우와 비교하여 임상 이득율(CBR = CR + PR + SD ≥ 6 개월)의 개선이 수득되는, 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 임상 이득율의 개선이 적어도 약 60%인, 조성물.

청구항 30

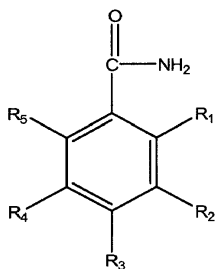
제18항에 있어서, 상기 조성물이 수술, 방사선 요법, 화학요법, 유전자 요법, DNA 요법, 보조 요법, 신보조 요법, 바이러스 요법, RNA 요법, 면역요법, 나노요법 또는 이들의 조합과 병용하여 투여되는, 조성물.

청구항 31

(a) 하기 화학식 Ia의 PARP 억제제, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 이성체, 호변이성체, 대사산물, 유사체 또는 프로드럭; 및 (b) 토포이소머라제 억제제를 포함하는, 암의 치료를 위한 키트로서,

상기 암이, 유방암, 자궁암 또는 난소암이 아닌, 키트:

화학식 Ia

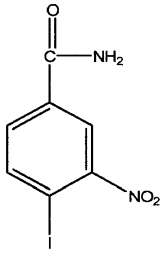


상기 화학식 Ia에서,

R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅는 수소, 하이드록시, 아미노, 니트로, 요오도, 브로모, 플루오로, 클로로, (C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 알콕시, (C₃-C₇) 사이클로알킬, 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서, 5 개의 R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅ 치환체 중의 적어도 2 개는 항상 수소이고, 상기 5 개의 치환체 중의 적어도 하나는 항상 니트로이며, 니트로에 인접하게 위치하는 적어도 하나의 치환체는 항상 요오도이다.

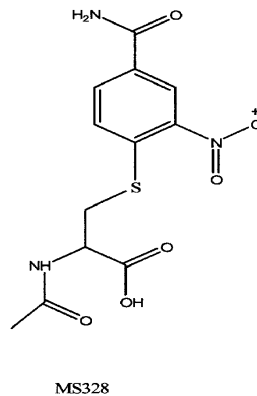
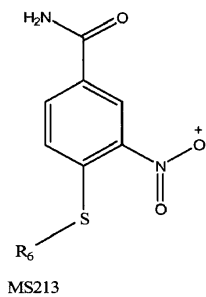
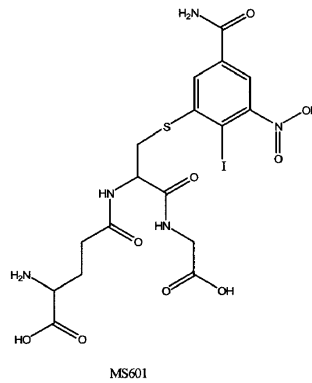
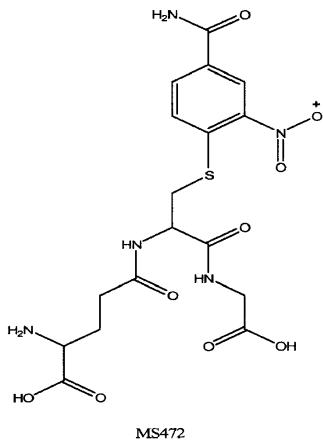
청구항 32

제31항에 있어서, 상기 PARP 억제제가 하기 화학식의 화합물인, 키트:

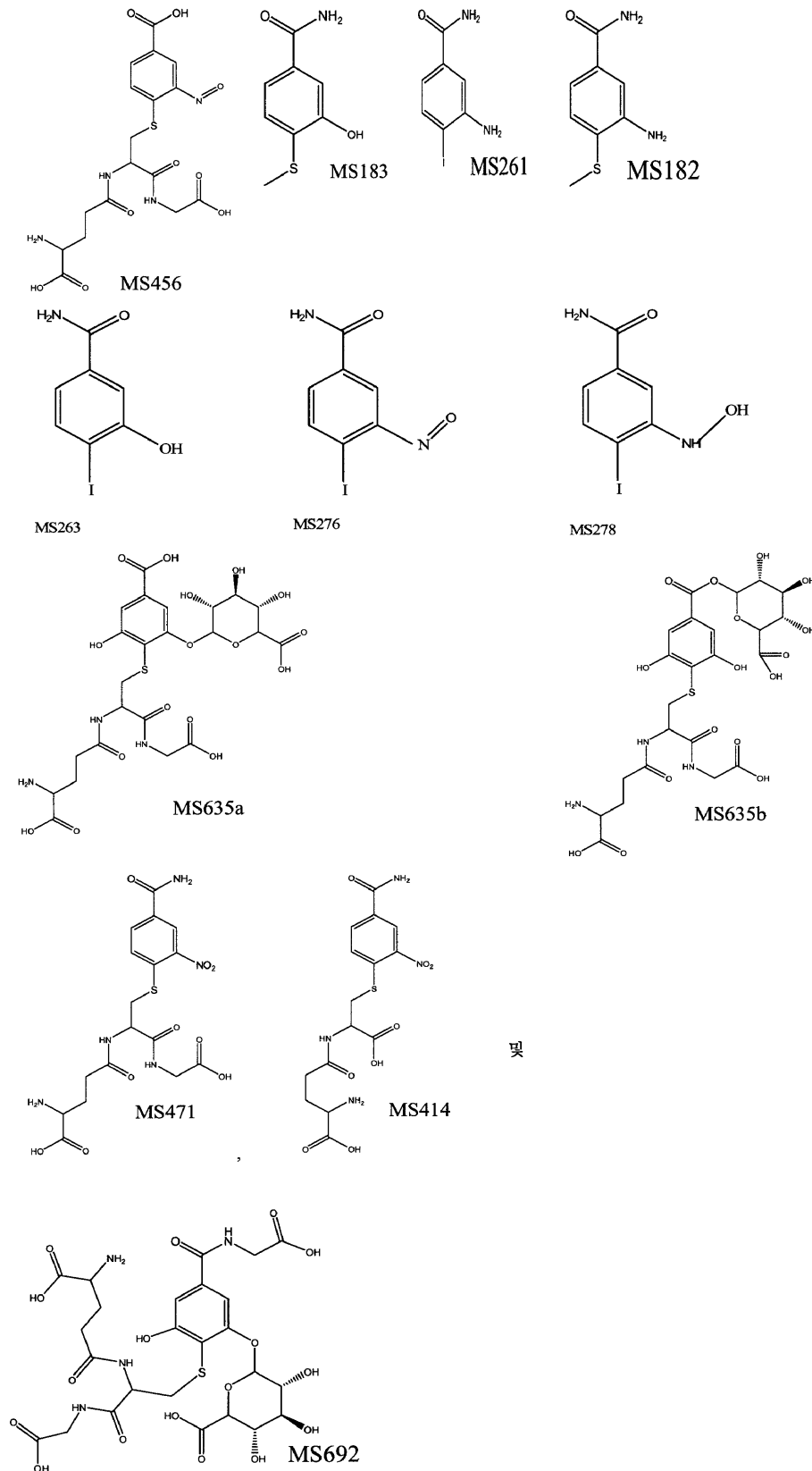


청구항 33

제31항에 있어서, 상기 PARP 억제제가 하기 화합물들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 4-요오도-3-니트로벤즈아미드의 대사산물인, 키트:



R₆은 수소, 알킬 (C₁-C₈), 알콕시 (C₁-C₈), 이소퀴놀리논, 인돌, 티아졸, 옥사졸, 옥사디아졸, 티오펜 또는 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다



청구항 34

제31항에 있어서, 상기 토포이소머라제 억제제가 토포테칸, 이리노테칸, 루르토테칸, 엑사테칸 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 대사산물인, 키트.

청구항 35

제31항에 있어서, 상기 토포이소머라제 억제제가 토포테칸 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 대사산물인, 키트.

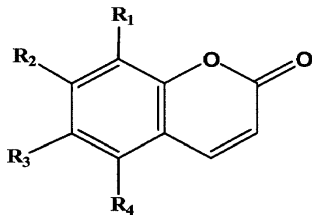
청구항 36

제31항에 있어서, 상기 암이 백혈병, 전립선암, 방광의 이행세포암종, 췌장암, 결장직장암, 자궁경부암, 및 폐암으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 키트.

청구항 37

제31항에 있어서, 유효량의 하기 화학식 II의 벤조피론 화합물, 또는 이들의 염, 용매화물, 이성체, 호변이성체, 대사산물 또는 프로드럭을 추가로 포함하는, 키트:

화학식 II



상기 화학식 II에서,

R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 H, 할로젠, 임의로 치환된 하이드록시, 임의로 치환된 아민, 임의로 치환된 저급 알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 C_4 - C_{10} 헤테로아릴 및 임의로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 38

제31항에 있어서, PARP 억제제, 토포이소머라제 억제제, 또는 둘 다의 투여에 대한 지침서를 추가로 포함하는, 키트.

청구항 39

제31항에 있어서, 상기 PARP 억제제, 상기 토포이소머라제 억제제 또는 둘 다가 단위 용량형으로 존재하는, 키트.

명세서

기술분야

[0001] 교차 참조

[0002] 본 출원은 본 발명에 전문이 참고로 포함된, 2007년 12월 7일에 출원된 미국 가특허 출원 제61/012,364호 (발명의 명칭: "Treatment of Cancer with Combinations of Topoisomerase Inhibitors and PARP Inhibitors" ; Attorney Docket No. 28825-747.101)를 우선권으로 주장한다.

배경기술

[0003] 암은 심각한 공중 보건 상의 위협이다. 악성 암성 성장은 그들의 독특한 특징으로 인하여 현대 의학에 대한 심각한 도전이 된다. 이들 특징에는 악성 조직의 조절되지 않는 성장을 야기하는 제어할 수 없는 세포 증식, 국소 및 원위 조직에까지 침입하는 능력, 세포 분화의 조절의 결여, 및 종종 효과적인 치료 및 예방의 부재가 포함된다.

[0004] 암은 어떤 기관의 어떤 조직에서나 어떤 단계로도 발생할 수 있다. 암의 병인론은 완전히 해명되지 않았다; 그러나, 유전적 감수성, 염색체 파괴 장애, 바이러스, 환경적 인자 및 면역학적 장애와 같은 기전들이 모두 악성

세포 성장 및 변형과 연관되었다. 암은 세계적으로 수백만의 개체에 침범한 큰 카테고리의 의학적 상태를 포함한다. 모든 암 유형은 비정상적인 세포의 제어할 수 없는 성장으로 시작한다.

[0005] 폐암, 방광암, 전립선암, 췌장암, 자궁경부암, 뇌암, 위암, 결장직장암 및 흑색종을 포함한 다수의 암의 유형이 있다. 현재, 이용할 수 있는 주된 치료방법 중의 일부는 수술, 방사선 요법, 및 화학요법이다. 수술은 종종 극단적인 수단이며, 심각한 결과를 가질 수 있다. 예를 들어, 자궁경부암, 방광암, 전립선암 또는 고환암을 위한 일부의 치료방법은 불임 및/또는 성기능부전을 야기할 수 있다. 췌장암을 치료하기 위한 수술적 절차는 췌장의 부분적 또는 전체 제거를 야기할 수 있으며, 환자에 대한 상당한 위험을 수반할 수 있다. 전립선암에 대한 일부의 수술적 절차는 요실금 및 발기부전의 위험을 수반한다. 폐암 환자에 대한 절차는 종종, 암성 폐 조직에 접근하여 제거하기 위해서 반드시 늑골을 절단하여야 하기 때문에, 상당한 수술-후 통증을 갖는다. 또한, 폐암 및 폐기종 또는 만성 기관지염과 같은 또 다른 폐질환 둘 다를 갖는 환자는 일반적으로, 수술 후에 그들의 숨가쁨이 증가하는 것을 경험한다.

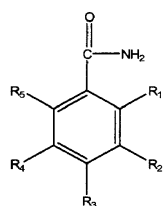
[0006] 방사선 요법은 암 세포를 사멸시키는 이점을 갖지만, 이것은 또한 동시에 비-암성 조직을 손상시킨다. 화학요법은 환자에게 다양한 항암 약물을 투여하는 것을 포함하지만, 종종 해로운 부작용을 동반한다.

[0007] 세계적으로, 천만 명 이상의 사람이 매년 암으로 진단되며, 이 숫자는 2020년까지는 매년 1500만의 새로운 증례로 증가할 것이다. 암은 매년 600만 명의 사망을 야기하거나, 세계적으로 사망의 12%를 야기한다. 암을 치료할 수 있는 방법에 대한 필요성은 여전히 남아 있다. 이들 방법은 인간 및 다른 포유동물에서 암의 예방 및 치료에 유용한 약제학적 조성물에 대한 근거를 제공할 수 있다.

[0008] 발명의 요지

[0009] 한가지 관점에서, 본 발명은 환자에게 토포이소머라제 억제제, 및 화학식 Ia의 PARP 억제제, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 이성체, 호변이성체, 대사산물, 유사체 또는 프로드럭의 병용물의 유효량을 투여하는 것을 포함하여, 유방암, 자궁암 또는 난소암 이외의 암을 치료하는 방법을 제공한다:

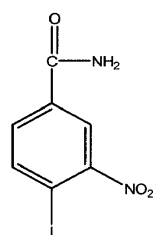
[0010] 화학식 Ia



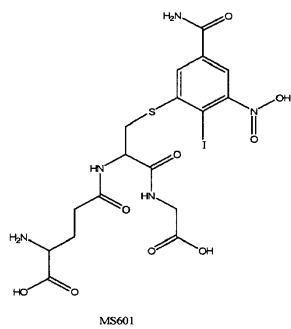
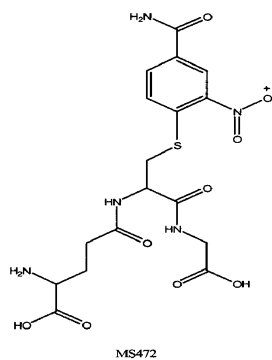
[0011] 상기 화학식 Ia에서,
[0012]

[0013] R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅는 수소, 하이드록시, 아미노, 니트로, 요오도, 브로모, 플루오로, 클로로, (C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 알콕시, (C₃-C₇) 사이클로알킬, 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서, 5 개의 R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅ 치환체 중의 적어도 2 개는 항상 수소이고, 상기 5 개의 치환체 중의 적어도 하나는 항상 니트로이며, 니트로에 인접하게 위치하는 적어도 하나의 치환체는 항상 요오도이다.

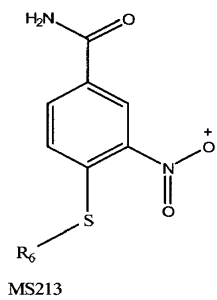
[0014] 이 방법의 일부의 양태에서, PARP 억제제는 하기 화학식의 화합물이다:



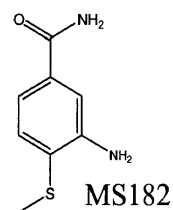
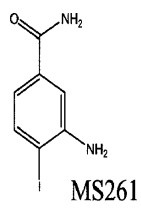
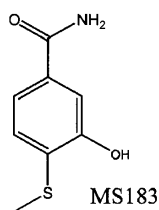
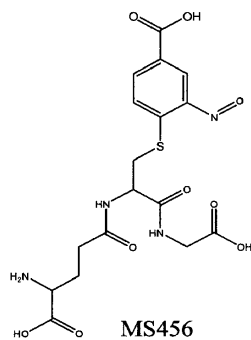
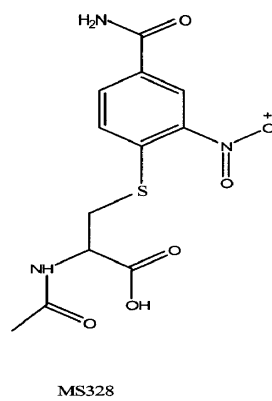
[0015] 이 방법의 일부의 양태에서, PARP 억제제는 하기 화합물들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 4-요오도-3-니트로 벤즈아미드의 대사산물이다:



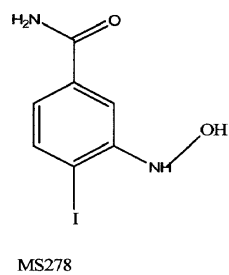
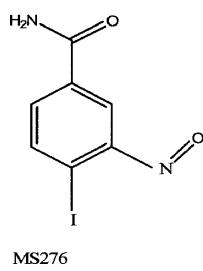
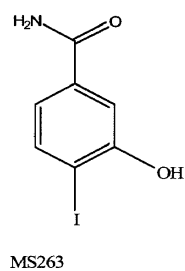
[0017]

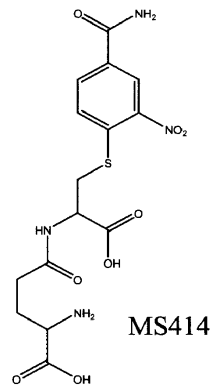
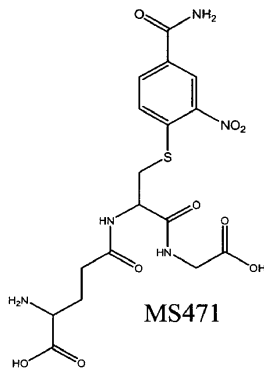
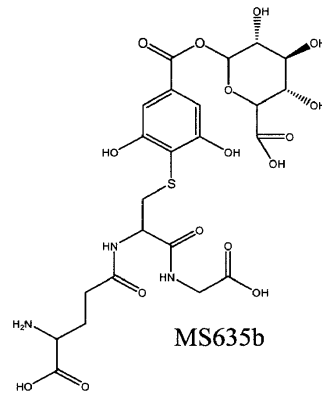
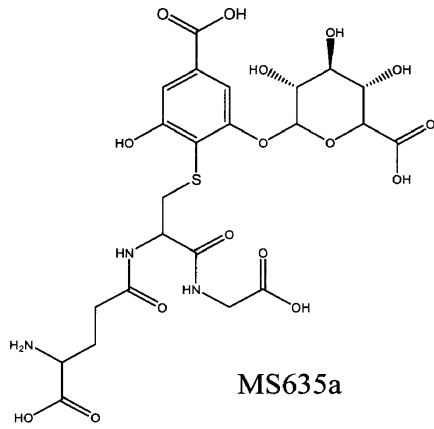


R₆ 은 수소, 알킬 (C₁-C₈), 알콕시 (C₁-C₈), 이소퀴놀린, 인돌, 티아졸, 옥사졸, 옥사디아졸, 티오펜 또는 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다

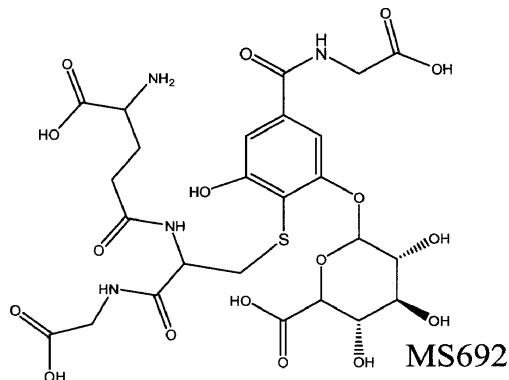


[0018]





및



[0019]

[0020]

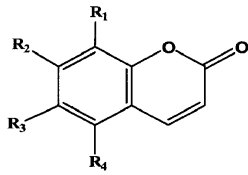
이 방법의 일부의 양태에서, 토포이소머라제 억제제는 토포테칸, 이리노테칸, 루르토테칸, 엑사테칸 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 대사산물이다. 일부의 양태에서, 토포이소머라제 억제제는 토포테칸 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 대사산물이다. 일부의 양태에서, 암은 부신피질암, 향문암, 재생불량성 빈혈, 담관암, 방광암, 골암, 골전이, CNS 종양, 말초 CNS 암, 캐슬만씨병 (Castleman's Disease), 자궁경부암, 소아 비-호지킨 림프종, 결장 및 직장암, 식도암, 유잉 집단 (Ewing's family)의 종양, 안암, 담낭암, 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 기질 종양, 임신성 용모성 질환, 유모 세포 백혈병, 호지킨병, 카포시 육종, 신장암, 후두 및 하인두암, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 소아 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 간암, 폐암, 폐 카르시노이드 종양, 비-호지킨 림프종, 악성 중피종, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 골수증식성 장애, 비강암 및 부비암(paranasal cancer), 비인두암, 신경아세포종, 구강 및 구인두암, 골육종, 췌장암, 음경암, 뇌하수체 종양, 전립선암, 망막아세포종, 횡문근육종, 타액선암, 육종 (성인 연조직암), 흑색종 피부암, 비-흑색종 피부암, 위암, 고환암, 흉선암, 갑상선암, 질암, 외음부암, 발덴스트룀 마크로글로불린혈증 (Waldenstrom's macroglobulinemia) 및 바이러스 기원의 암으로부터 선택된다. 일부의 양태에서, 암은 백혈병, 전립선암, 방광의 이행세포암종, 췌장암, 결장직장암, 자궁경부암, 및 폐암으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0021]

일부의 양태에서, 본 발명의 방법은 추가로 유효량의 화학식 II의 벤조피론 화합물, 또는 이들의 염, 용매화물,

이성체, 호변이성체, 대사산물 또는 프로드럭을 투여하는 것을 포함한다:

화학식 II



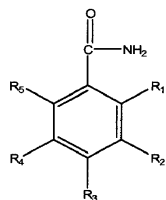
상기 화학식 II에서,

R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 H, 할로겐, 임의로 치환된 하이드록시, 임의로 치환된 아민, 임의로 치환된 저급 알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 C₄-C₁₀ 헤테로아릴 및 임의로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

이 방법의 일부의 양태에서는, 적어도 하나의 치료학적 효과가 수득되는데, 여기서, 상기 적어도 하나의 치료학적 효과는 종양의 크기의 감소, 전이의 감소, 완전한 관해, 부분적 관해, 병리학적인 완전한 반응, 또는 안정한 질환이다. 일부의 양태에서는, PARP 억제제가 없이 토포이소머라제 억제제로 치료하는 경우와 비교하여 임상 이득율(CBR = CR + PR + SD ≥ 6 개월)의 개선이 수득된다. 일부의 양태에서, 임상 이득율의 개선은 적어도 약 60%이다. 일부의 양태에서, 이 방법은 추가로 수술, 방사선 요법, 화학요법, 유전자 요법, DNA 요법, 보조 요법, 신보조 요법, 바이러스 요법, RNA 요법, 면역요법, 나노요법 또는 이들의 조합을 더 포함한다. 일부의 양태에서, 토포이소머라제 억제제는 정맥내 주입으로 투여된다. 일부의 양태에서, 4-요오도-3-니트로벤즈아미드 또는 이의 대사산물은 경구적으로, 또는 비경구적 주사 또는 주입, 또는 흡입으로 투여된다. 일부의 양태에서, PARP 억제제는 토포이소머라제 억제제의 투여 전에, 그와 동시에, 또는 그 후에 투여된다. 일부의 양태에서, PARP 억제제 및 토포이소머라제 억제제는 동일한 제형으로 투여된다. 일부의 양태에서, PARP 억제제 및 토포이소머라제 억제제는 상이한 제형으로 투여된다.

또 다른 관점에서, 본 발명은 토포이소머라제 억제제 및 화학식 Ia의 PARP 억제제, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 이성체, 호변이성체, 대사산물, 유사체 또는 프로드럭의 병용물의 유효량을 포함하여, 유방암, 자궁암 또는 난소암이 아닌 암의 치료를 위해서 환자에게 투여하기 위한 조성물을 제공한다:

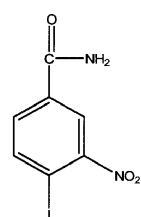
화학식 Ia



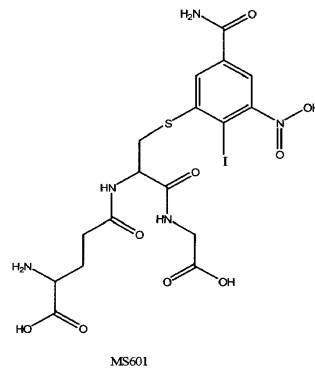
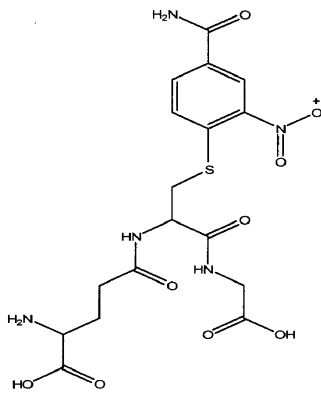
상기 화학식 Ia에서,

R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅는 수소, 하이드록시, 아미노, 니트로, 요오도, 브로모, 플루오로, 클로로, (C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 알콕시, (C₃-C₇) 사이클로알킬, 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서, 5 개의 R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅ 치환체 중의 적어도 2 개는 항상 수소이고, 상기 5 개의 치환체 중의 적어도 하나는 항상 니트로이며, 니트로에 인접하게 위치하는 적어도 하나의 치환체는 항상 요오도이다.

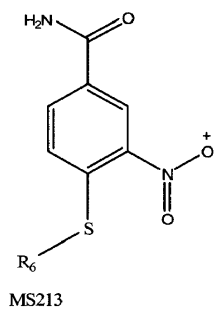
이 조성물의 일부의 양태에서, PARP 억제제는 하기 화학식의 화합물이다:



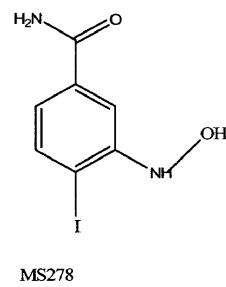
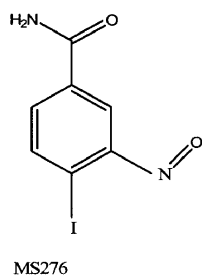
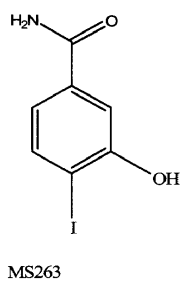
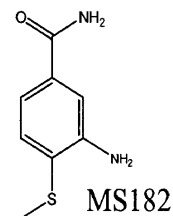
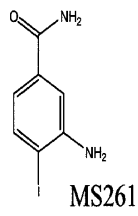
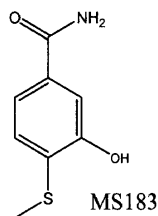
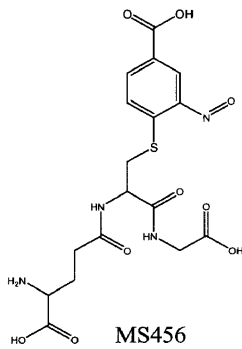
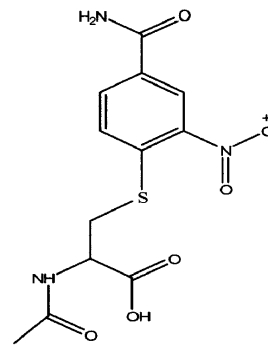
[0034] 이 조성물의 일부의 양태에서, PARP 억제제는 하기 화합물들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 4-요오도-3-니트로벤즈아미드의 대사산물이다:



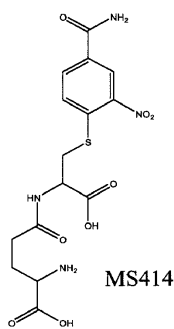
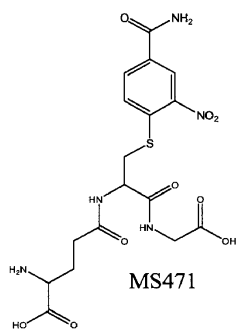
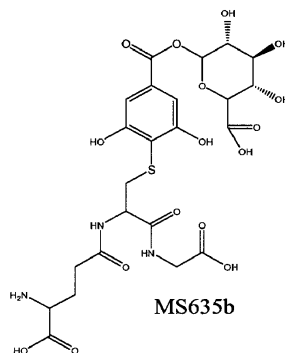
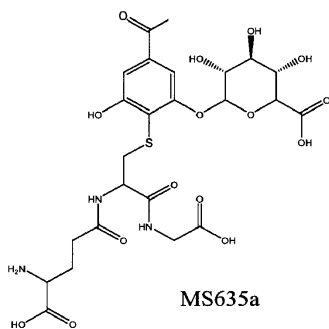
[0035]



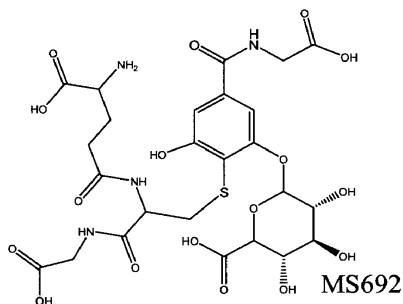
R₆ 은 수소, 알킬 (C₁-C₈), 알콕시 (C₁-C₈), 이소퀴놀리논, 인돌, 티아졸, 옥사졸, 옥사디아졸, 티오펜 또는 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다



[0036]



및



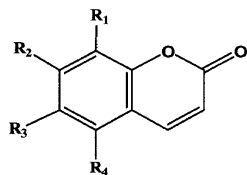
[0037]

[0038]

이 조성물의 일부의 양태에서, 토포이소머라제 억제제는 토포테칸, 이리노테칸, 루르토테칸, 엑사테칸 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 대사산물이다. 일부의 양태에서, 토포이소머라제 억제제는 토포테칸 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 대사산물이다. 일부의 양태에서, 암은 백혈병, 전립선암, 방광의 이행세포암종, 췌장암, 결장직장암, 자궁경부암, 및 폐암으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부의 양태에서, 이 조성물은 추가로 유효량의 화학식 II의 벤조피론 화합물, 또는 이들의 염, 용매화물, 이성체, 호변이성체, 대사산물 또는 프로드럭을 포함한다:

[0039]

화학식 II



[0040]

[0041]

상기 화학식 II에서,

[0042]

R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 H, 할로젠, 임의로 치환된 하이드록시, 임의로 치환된 아민, 임의로 치환된 저급 알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 C₄-C₁₀ 헤테로아릴 및 임의로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

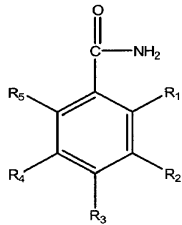
[0043]

일부의 양태에서, 조성물은 단위 용량형으로 투여된다. 일부의 양태에서, 단위 용량형은 경구 또는 비경구 투여에 적합하다. 일부의 양태에서, 조성물을 투여하면 적어도 하나의 치료학적 효과가 수득되는데, 여기서, 상기 적어도 하나의 치료학적 효과는 종양의 크기의 감소, 전이의 감소, 완전한 관해, 부분적 관해, 병리학적인 완전한 반응, 또는 안정한 질환이다. 일부의 양태에서, 조성물을 투여하면 PARP 억제제가 없이 토포이소머라제

억제제로 치료하는 경우와 비교하여 임상 이득율($CBR = CR + PR + SD \geq 6$ 개월)의 개선이 수득된다. 일부의 양태에서, 임상 이득율의 개선은 적어도 약 60%이다. 일부의 양태에서, 조성물은 수술, 방사선 요법, 화학요법, 유전자 요법, DNA 요법, 보조 요법, 신보조 요법, 바이러스 요법, RNA 요법, 면역요법, 나노요법 또는 이들의 조합과 함께 투여된다.

[0044] 또 다른 관점에서, 본 발명은 (a) 하기 화학식 Ia의 PARP 억제제, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 이성체, 호변이성체, 대사산물, 유사체 또는 프로드럭; 및 (b) 토폰이소머라제 억제제를 포함하는, 유방암, 자궁암 또는 난소암이 아닌 암의 치료를 위한 키트를 제공한다:

[0045] 화학식 Ia

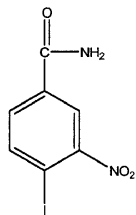


[0046]

[0047] 상기 화학식 Ia에서,

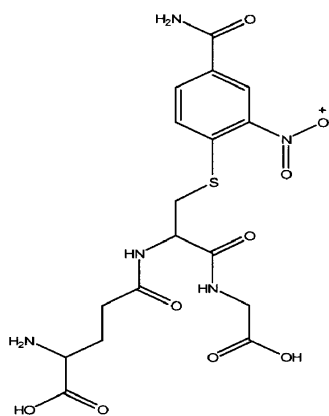
[0048] R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , 및 R_5 는 수소, 하이드록시, 아미노, 니트로, 요오도, 브로모, 플루오로, 클로로, (C_1 - C_6) 알킬, (C_1 - C_6) 알콕시, (C_3 - C_7) 사이클로알킬, 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서, 5 개의 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , 및 R_5 치환체 중의 적어도 2 개는 항상 수소이고, 상기 5 개의 치환체 중의 적어도 하나는 항상 니트로이며, 니트로에 인접하게 위치하는 적어도 하나의 치환체는 항상 요오도이다.

[0049] 이 키트의 일부의 양태에서, PARP 억제제는 하기 화학식의 화합물이다:

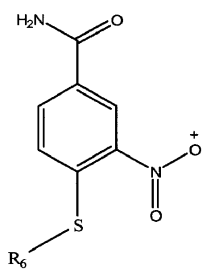


[0050]

[0051] 이 키트의 일부의 양태에서, PARP 억제제는 하기 화합물들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 4-요오도-3-니트로 벤즈아미드의 대사산물이다:

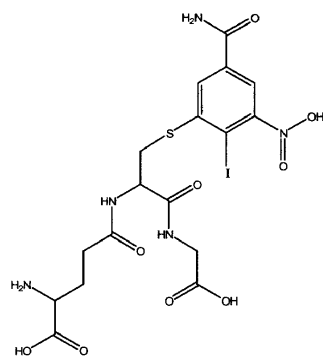


MS472

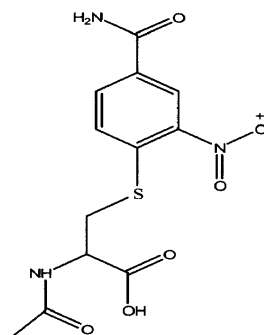


MS213

R₆ 은 수소, 알킬 (C₁-C₈), 알콕시 (C₁-C₈), 이소퀴놀리논, 인돌, 티아졸, 옥사졸, 옥사디아졸, 티오펜 또는 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다

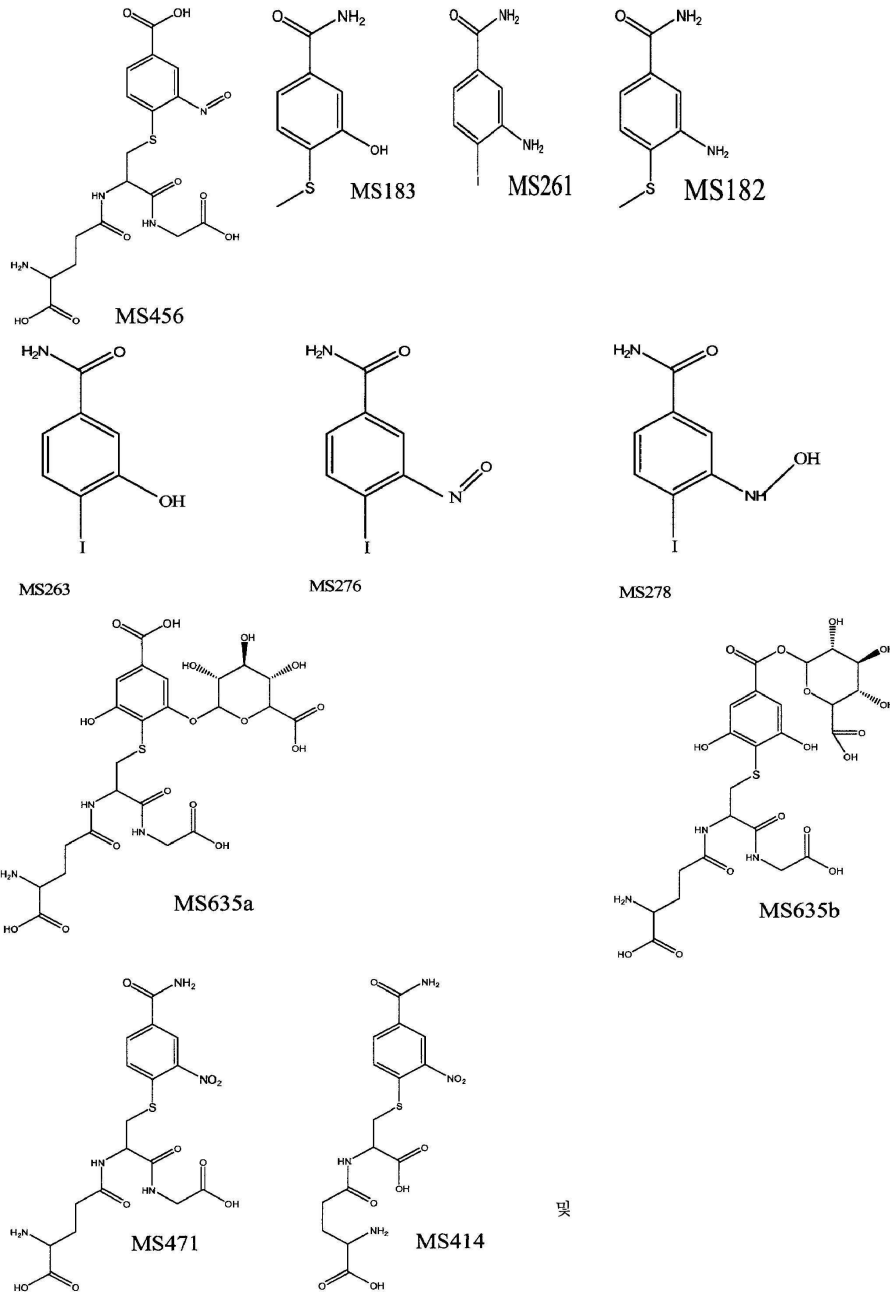


MS601

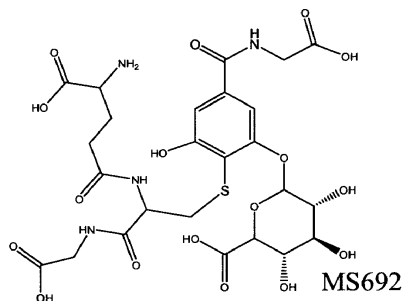


MS328

[0052]



[0053]



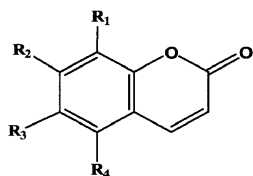
[0054]

[0055]

이 키트의 일부의 양태에서, 토포이소머라제 억제제는 토포테칸, 이리노테칸, 루르토테칸, 엑사테칸 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 대사산물이다. 일부의 양태에서, 토포이소머라제 억제제는 토포테칸 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 대사산물이다. 일부의 양태에서, 암은 백혈병, 전립선암, 방광의 이행세포암종, 췌장암, 결장직장암, 자궁경부암, 및 폐암으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부의 양태에서, 이 키트는 추가로 유효량의 화학식 II의 벤조피론 화합물, 또는 이들의 염, 용매화물, 이성체, 호변이성체, 대사산

물 또는 프로드럭을 포함한다:

화학식 II



상기 화학식 II에서,

R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 H, 할로젠, 임의로 치환된 하이드록시, 임의로 치환된 아민, 임의로 치환된 저급 알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 C₄-C₁₀ 헤테로아릴 및 임의로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

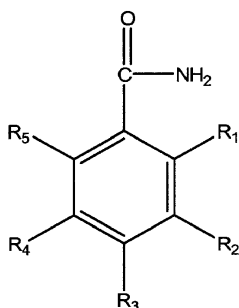
일부의 양태에서, 이 키트는 추가로 PARP억제제, 토포이소머라제 억제제 또는 둘 다를 투여하는데 대한 지침서를 포함한다. 이 키트의 일부의 양태에서, PARP 억제제, 토포이소머라제 억제제 또는 둘 다는 단위 용량형으로 존재한다.

발명의 상세한 설명

정의

"니트로벤즈아미드 화합물(들)"은 하기 화학식 Ia의 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 이성체, 호변이성체, 대사산물, 유사체 또는 프로드럭을 의미한다:

화학식 Ia



상기 화학식 Ia에서,

R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅는 수소, 하이드록시, 아미노, 니트로, 요오도, (C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 알콕시, (C₃-C₇) 사이클로알킬, 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서, 5 개의 R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅ 치환체 중의 적어도 2 개는 항상 수소이고, 상기 5 개의 치환체 중의 적어도 하나는 항상 니트로이며, 니트로에 인접하게 위치하는 적어도 하나의 치환체는 항상 요오도이다. R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅는 또한 클로로, 플루오로 또는 브로모와 같은 할라이드일 수도 있다.

"수술"은 치료, 치유 또는 진단적 효과를 제공하기 위한, 인간 또는 다른 포유동물의 신체에 대한 손 또는 기구를 사용한 손의 조직적인 작용을 수반하는 치료학적 또는 진단적 절차를 의미한다.

"방사선 요법"은 환자를 x-선, 감마선, 및 중성자를 포함하는 (단, 이들로 제한되지는 않는다) 고-에너지 방사선에 노출시키는 것을 의미한다. 이러한 유형의 치료법에는 외부-빔 요법, 내부 방사선 요법, 이식 방사선 (implant radiation), 방사선 근접치료 (brachytherapy), 침투성(systemic) 방사선 요법, 및 방사선요법이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

"화학요법"은 정맥내, 경구, 근육내, 복강내, 방광내, 피하, 피내, 협측 또는 흡입을 포함하는 다양한 방법에 의해서, 또는 좌제의 형태로 암 환자에게 항신생물성 화학치료제, 화학예방제, 및/또는 그 밖의 다른 약제와 같

은 하나 또는 그 이상의 항암 약물을 투여하는 것을 의미한다. 화학요법은 큰 종양을 제거하기 위한 수술 절차 전에 이것을 수축시키기 위해서 수술 전에, 수술 또는 방사선 요법 후에 체내에 잔류하는 어떤 암 세포의 성장이라도 예방하기 위해서 제공될 수 있다.

[0071] 용어 "유효량" 또는 "약제학적 유효량"은 바람직한 생물학적, 치료학적 및/또는 예방적 결과를 제공하데 충분한 약제의 양을 나타낸다. 그 결과는 질병의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 어떤 다른 바람직한 변화일 수 있다. 예를 들어, 치료학적 사용을 위한 "유효량"은 질병의 임상적으로 상당한 감소를 제공하는데 필요한, 본 발명에 기술된 니트로벤즈아미드 화합물 그 자체, 또는 본 발명의 니트로벤즈아미드 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 어떤 개별적인 증례에서 적절한 유효량은 일상적인 실험을 사용하여 본 기술분야에서 통상적으로 숙련된 전문가에 의해서 결정될 수 있다.

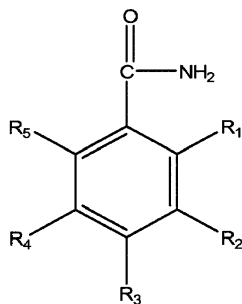
[0072] "약제학적으로 허용되는" 또는 "약물학적으로 허용되는"은 생물학적으로 아니거나 또는 다른 식으로는 바람직하지 않은 것이 아닌 물질을 의미하며, 즉 물질은 어떤 바람직하지 않은 생물학적 효과를 야기함이 없이 또는 그것이 함유된 조성물의 어떤 성분과도 유해한 방식으로 상호작용하지 않으면서 개체에게 투여될 수 있다.

[0073] 본 발명에서 사용된 용어 "치료하는" 및 그의 문법적으로 동등한 용어는 치료학적 효과 및/또는 예방적 효과를 달성하는 것을 포함한다. 치료학적 효과란 치료할 기본적인 장애의 근절 또는 개선을 의미한다. 예를 들어, 암 환자에게서 치료학적 효과에는 기본적인 암의 근절 또는 개선이 포함된다. 또한, 치료학적 효과는 환자가 여전히 기본적인 장애에 걸려있을 수 있다는 사실에도 불구하고, 호전이 환자에게서 관찰되도록 기본적인 장애와 연관된 하나 또는 그 이상의 생리학적 증상을 근절시키거나 개선시킴으로써 달성된다. 예방적 효과를 위해서는, 비록 상태의 진단이 내려지지 않을 수 있지만, 암이 발생할 위험이 있는 환자 또는 이러한 상태의 하나 또는 그 이상의 생리학적 증상을 보고한 환자에 대해서 본 발명의 방법을 시행하거나, 이들에게 본 발명의 조성물을 투여할 수 있다.

[0074] 니트로벤즈아미드 화합물

[0075] 본 발명에서 유용한 화합물은 하기 화학식 Ia의 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 이성체, 호변이성체, 대사산물, 유사체 또는 프로드럭이다:

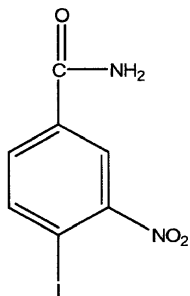
[0076] 화학식 Ia



[0077] [0078] 상기 화학식 Ia에서,

[0079] R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅는 수소, 하이드록시, 아미노, 니트로, 요오도, (C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 알콕시, (C₃-C₇) 사이클로알킬, 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서, 5 개의 R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅ 치환체 중의 적어도 2 개는 항상 수소이고, 상기 5 개의 치환체 중의 적어도 하나는 항상 니트로이며, 니트로에 인접하게 위치하는 적어도 하나의 치환체는 항상 요오도이다. R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅는 또한 클로로, 플루오로 또는 브로모와 같은 할라이드일 수도 있다.

[0080] 화학식 1a의 바람직한 화합물은 하기 화합물이다:



[0081]

[0082] 4-요오도-3-니트로벤즈아미드(BA)

[0083] 본 발명은 말초 혈액에서의 급성 전골수성 백혈병을 포함한 백혈병, 폐암, 방광암, 결장암, 직장암, 전립선암, 췌장암 및 자궁경부암뿐만 아니라 본 발명에 기술된 다른 암 유형을 치료하기 위한 진술한 니트로벤즈아미드 화합물의 용도를 제공한다 [미국 특허 제5,464,871호, 미국 특허 제5,670,518호, 및 미국 특허 제6,004,978호는 본 발명에 전문이 참고로 포함된다]. 본 발명은 또한, 글리벡 (Gleevec) (이마니티브 메실레이트) 저항성 환자 집단의 치료를 위한 진술한 니트로벤즈아미드 화합물의 용도를 제공한다. 글리벡은 타이로신 키나제 억제제이다.

[0084] 일부의 바람직한 양태에서, 본 발명의 니트로벤즈아미드 화합물은 자궁경부암의 치료를 위해서 사용된다. 다른 양태에서, 본 발명의 니트로벤즈아미드 화합물은 소세포 폐암을 포함한 폐암의 치료를 위해서 사용된다. 다른 양태에서, 본 발명의 니트로벤즈아미드 화합물은 결장 및 직장암의 치료를 위해서 사용된다. 일부의 바람직한 양태에서, 본 발명의 니트로벤즈아미드 화합물은 방광 및 전립선암의 치료를 위해서 사용된다. 일부의 바람직한 양태에서, 본 발명의 니트로벤즈아미드 화합물은 간 및 췌장암의 치료를 위해서 사용된다. 일부의 바람직한 양태에서, 본 발명의 니트로벤즈아미드 화합물은 백혈병, 자궁경부암, 신경교종 및 흑색종의 치료를 위해서 사용된다.

[0085] 또한, 추가의 바람직한 양태에서, 본 발명의 니트로벤즈아미드 화합물은 줄기세포로부터 유래하는 암의 치료를 위해서 사용된다. 본 발명에 기술된 악성종양에서, 종양 세포의 일부분인 '암 줄기세포'는 종양의 광범한 증식 및 전이에 대한 능력을 갖는다. 줄기세포 운명 및 성장에서의 변화는 종양 형성에 역할을 할 수 있다. 상피성 줄기세포는 적어도 유기체의 수명만큼 긴 수명을 가지며, 따라서 이들은 누적하여 종양 형성을 야기할 수 있는 다수의 유전적 충격에 민감할 것으로 생각된다. 피부 및 결장의 암과 같은 다수의 암은 일생에 걸쳐서 세포에 의해서 계속해서 보충되는 조직에서 발생한다. 그러나, 질병을 유도하는 결정적인 돌연변이는 세포가 지속적으로 분열할 때, 조직의 형성기간 중에 나타나는 것 같다.

[0086] 현재 실질적으로 모든 조직에서 확인된 줄기세포 구획은 조직 벌크를 형성하지만, 통상적으로 유사분열-후 거동 및 짧은 수명을 특징으로 하는 분화된 세포와는 대조적으로 유기체의 일생에 걸쳐서 자가-재생 및 지속하는 배타적인 특권이 부여된 희귀 세포의 서브세트로서 정의될 수 있다. 몇 가지의 돌연변이가 세포가 암 상태가 되도록 하는데 필요하다는 사실은 다수의 조직에서 돌연변이는 줄기세포 내에 축적될 수 있음을 시사할 수 있다. 암 줄기세포는 자가-재생하기 때문에, 이들은 자가-재생성인 정상 줄기세포로부터, 또는 줄기세포의 독특한 특성을 획득한 더 분화된 세포로부터 유도될 수 있다고 할 수 있다. 일관되게, 종양은 "분화된" 세포, 및 종양 매스를 유지하며 이차 종양 (전이)의 형성의 원인일 것 같은 "암 줄기세포"의 서브세트 둘 다를 포함하는 조직으로 생각될 수 있다. 따라서, 본 발명의 니트로벤즈아미드는 줄기세포로부터 유도된 암을 표적화하도록 사용될 수 있다.

[0087] 일부의 양태에서, 본 발명은 백혈병, 폐암, 방광암, 결장암, 직장암, 전립선암, 췌장암 및 자궁경부암뿐만 아니라 본 발명[미국 특허 제5,464,871호, 미국 특허 제5,670,518호, 및 미국 특허 제6,004,978호는 본 발명에 전문이 참고로 포함된다]에 기술된 다른 암 유형을 포함한 (단, 이들로 제한되지는 않는다) 암을 치료하기 위한, 토포이소머라제 억제제와 병용한 진술한 니트로벤즈아미드 화합물의 용도를 제공한다. 일부의 양태에서, 본 발명을 실시하기 위해서는 미국 특허 제7,405,227호에 기술된 조성물 및 방법이 사용될 수 있다. 모든 특허 및 특허출원은 본 발명에 전문이 참고로 포함된다.

[0088] 일부의 바람직한 양태에서, 토포이소머라제 억제제와 병용한 니트로벤즈아미드 화합물은 자궁경부암의 치료를 위해서 사용된다. 다른 양태에서, 토포이소머라제 억제제와 병용한 니트로벤즈아미드 화합물은 소세포 폐암을

포함한 폐암의 치료를 위해서 사용된다. 다른 양태에서, 토포이소머라제 억제제와 병용한 니트로벤즈아미드 화합물은 결장 및 직장암의 치료를 위해서 사용된다. 일부의 바람직한 양태에서, 토포이소머라제 억제제와 병용한 니트로벤즈아미드 화합물은 방광 및 전립선암의 치료를 위해서 사용된다. 일부의 바람직한 양태에서, 토포이소머라제 억제제와 병용한 니트로벤즈아미드 화합물은 간 및 췌장암의 치료를 위해서 사용된다. 일부의 바람직한 양태에서, 토포이소머라제 억제제와 병용한 니트로벤즈아미드 화합물은 백혈병, 자궁경부암, 신경교종 및 흑색종의 치료를 위해서 사용된다. 또 다른 추가의 바람직한 양태에서, 토포이소머라제 억제제와 병용한 니트로벤즈아미드 화합물은 줄기세포로부터 유도된 암의 치료를 위해서 사용된다. 일부의 양태에서, 본 발명의 니트로벤즈아미드 화합물은 4-요오도-3-니트로벤즈아미드 (BA)이다.

[0089] 본 발명은 인간 종양 및 정상적인 일차 세포에서, 및 또한, 마우스에서의 4-요오도-3-니트로벤즈아미드 (BA)의 비-임상적 약물학을 기술한다. 시험관내에서 BA는 결장암, 전립선암, 자궁경부암, 폐암, 흑색종, 림프종 및 백혈병을 포함한 다양한 인간 종양 세포의 증식을 억제한다. 생체내에서 토포테칸 및 이리노테칸과 같은 토포이소머라제 억제제와 병용한 BA는 발암현상의 동물 모델에서 평가한다. BA의 1일 1회 또는 주 2회 투여는 누드 및 SCID 마우스 둘 다에서의 인간 결장, 폐 및 자궁경부암 이종이식 모델에서 종양 성장을 억제하며, 매일 또는 주 2회 제공된 약물에 노출된 동물의 생존율에 긍정적인 영향을 미친다.

[0090] 니트로벤즈아미드 화합물은 악성 암 세포에 대해서는 선택적 세포독성을 갖지만, 비악성 암 세포에 대해서는 그렇지 않은 것으로 보고되었다 [참조: Rice et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7703-7707 (1992)]. 한가지 양태에서, 본 발명의 방법에서 이용된 니트로벤즈아미드 화합물은 비-종양 세포에 대해서 보다는 종양 세포에 대해서 더 선택적인 독성을 나타낼 수 있다.

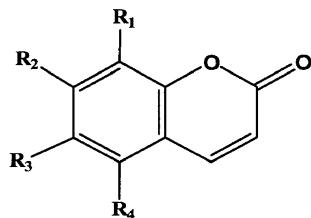
[0091] 니트로벤즈아미드 및 니트로소벤즈아미드 화합물의 종양형성성은 BSO가 암 세포에 공동-투여되는 경우에 증진되는 것으로 보고되었다 [참조: Mendeleyev et al., Biochemical Pharmacol. 50(5):705-714 (1995)]. 부티오닌 설폭시민 (BSO)은 부분적으로 화학요법에 대한 세포 저항성의 원인이 되는 글루타티온의 생합성의 주요 효소인 감마-글루타미실스테인 신테타제를 억제한다 [참조: Chen et al., Chem Biol Interact. Apr 24; 111-112:263-75 (1998)]. 본 발명은 또한, BSO와 병용한 니트로벤즈아미드 및/또는 벤조피론 화합물의 투여를 포함하는 암의 치료방법을 제공한다.

[0092] BSO 이외에도, 감마-글루타미실스테인 신테타제의 다른 억제제가 니트로벤즈아미드 및/또는 벤조피론 화합물과 병용하여 사용될 수 있다. BSO의 다른 적합한 유사체에는 프로프로티오닌 설폭시민, 메티오닌 설폭시민, 에티오닌 설폭시민, 메틸 부티오닌 설폭시민, γ -글루타미드- α -아미노부티레이트 및 γ -글루타미실스테인이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

[0093] 벤조피론 화합물

[0094] 일부의 양태에서, 벤즈아미드 화합물은 화학식 II의 벤조피론 화합물과 병용하여 투여된다. 화학식 II의 벤조피론 화합물은 하기 화합물, 또는 이들의 염, 용매화물, 이성체, 호변이성체, 대사산물 또는 프로드럭이다 [미국 특허 제5,484,951호, 이것은 본 발명에 전문이 참고로 포함된다]:

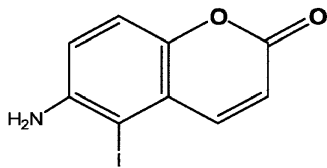
[0095] 화학식 II



[0096] [0097] 상기 화학식 II에서,

[0098] R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 H, 할로겐, 임의로 치환된 하이드록시, 임의로 치환된 아민, 임의로 치환된 저급 알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 C₄-C₁₀ 헤테로아릴 및 임의로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0099] 바람직한 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 II의 벤조피론 화합물에 관한 것이다:



[0100]

[0101] 6-아미노-5-요오도-벤조피론(BP)

[0102] 니트로벤즈아미드 화합물의 기전

[0103] 하나의 작용기전으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, 본 발명에 기술된 화합물은 폴리 (ADP-리보즈) 폴리머라제 효소의 변조를 통한 항암 특성을 갖는 것으로 믿어진다. 약물의 작용기전은 핵 효소 폴리 (ADP-리보즈) 폴리머라제 (PARP-1)에 대한 리간드로서 작용하는 그들의 능력과 관련된다 [참조: Mendeleyev et al., supra, (1995)]. PARP-1은 핵에서 발현되며, β -니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오타이드 (NAD^+)의 니코틴아미드 및 폴리-ADP-리보즈 (PAR)로의 전환반응을 촉매시킨다. 항상성 조건 하에서 PARP-1의 역할은 DNA 전사 및 수복으로 제한되는 것으로 보인다. 그러나, 세포성 스트레스가 DNA 손상을 야기하면, PARP-1 활성은 크게 증가하며, 이것은 게놈 완전성 (genomic integrity)에 필수적인 것으로 보인다 [Shall et al., Mutat Res. Jun 30;460(1):1-15 (2000)].

[0104] PARP-1의 한가지 기능은 바이오폴리머인 폴리 (ADP-리보즈)를 합성하는 것이다. 폴리 (ADP-리보즈) 및 PARP-1은 둘 다 DNA 수복, 아포토시스, 게놈 안정성의 유지, 및 발암현상의 조절과 연관된다 [참조: Masutani et al., Genes, Chromosomes, and Cancer 38:339-348 (2003)]. PARP-1은 DNA 수복, 특히 염기 절제 수복 (BER)에서 역할을 한다. BER은 단일-염기 DNA 파괴에 대한 포유동물 세포에서의 방어기전이다. PARP-1은 큰 친화성을 가지고 그의 아연 핑거 (finger) 영역을 통해서 DNA 단편의 말단에 결합하며, 이에 의해서 DNA 손상 센서로서 작용한다 [참조: Gradwohl et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2990-2994 (1990); Murcia et al., Trends Biochem Sci 19: 172-176 (1994)]. DNA 내에서의 파괴는 파괴의 부위에 대한 PARP-1에 의한 결합반응을 유발한다. 그 후, PARP-1은 그의 촉매적 활성이 수 백배로 증가하며 [참조: Simonin et al., J Biol Chem 278: 13454-13461 (1993)], 그 자체 [참조: Desmarais et al., Biochim Biophys Acta 1078: 179-186 (1991)] 및 DNA-PKcs와 같은 BER 단백질 및 분자 스캐폴드 (scaffold) 단백질 XRCC-1의 폴리 ADP-리보실화를 일으키기 시작한다 [참조: Ruscetti et al., J. Biol. Chem. Jun 5;273(23):14461-14467 (1998) 및 Masson et al., Mol Cell Biol. Jun;18(6):3563-71 (1998)]. BER 단백질은 DNA 손상의 부위로 빠르게 동원된다 [참조: El-Kaminsy et al., Nucleic Acid Res. 31(19):5526-5533 (2003); Okano et al., Mol Cell Biol. 23(11):3974-3981 (2003)]. PARP-1은 DNA 파괴 부위로부터 해리하지만, 이것은 DNA 수복 현상의 부근에 남아 있다.

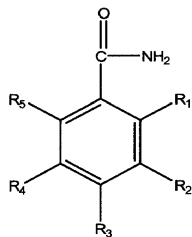
[0105] PARP 분자의 활성을 억제하는 것은 이들 분자의 활성을 감소시키는 것을 포함한다. 용어 "억제한다", 및 "억제성"과 같은 그의 문법적 변형은 PARP 활성의 완전한 감소를 필요로 하는 것은 아니다. 이러한 감소는 바람직하게는 억제성 효과의 부재 하에서의, 예를 들어, 본 발명의 니트로벤즈아미드 화합물과 같은 억제제의 부재 하에서의 분자의 활성의 적어도 약 50%, 적어도 약 75%, 적어도 약 90%, 및 더욱 바람직하게는 적어도 약 95%만큼이다. 가장 바람직하게는, 이 용어는 활성에 있어서의 관찰가능하거나 측정가능한 감소를 나타낸다. 치료 시나리오에서, 바람직하게는 억제는 치료하는 상태에서 치료학적 및/또는 예방적 효과를 생산하기에 충분한 것이다. 문구 "억제하지 않는다" 및 그의 문법적 변형은 활성에 대한 효과의 완전한 결여를 필요로 하지 않는다. 예를 들어, 이것은 본 발명의 니트로벤즈아미드 화합물과 같은 억제제의 존재 하에서의 PARP 활성의 약 20% 미만, 약 10% 미만, 및 바람직하게는 약 5% 미만의 감소가 있는 상황을 나타낸다.

[0106] BA 대사산물:

[0107] 본 발명에서 사용된 것으로서, "BA"는 4-요오도-3-니트로벤즈아미드를 의미하며; "BNO"는 4-요오도-3-니트로소벤즈아미드를 의미하고; "BNHOH"는 4-요오도-3-하이드록시아미노벤즈아미드를 의미한다.

[0108] 본 발명에서 유용한 전구체 화합물은 하기 화학식 Ia의 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 이성체, 호변이성체, 대사산물, 유사체 또는 프로드럭이다:

[0109] 화학식 Ia

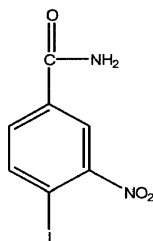


[0110]

[0111] 상기 화학식 Ia에서,

[0112] R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅는 수소, 하이드록시, 아미노, 니트로, 요오도, (C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 알콕시, (C₃-C₇) 사이클로알킬 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서, 5 개의 R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅ 치환체 중의 적어도 두 개는 항상 수소이고, 상기 5 개의 치환체 중의 적어도 하나는 항상 니트로이며, 니트로에 인접하여 위치하는 적어도 하나의 치환체는 항상 요오도이다. R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅는 또한 클로로, 플루오로, 또는 브로모 치환체와 같은 할라이드일 수 있다.

[0113] 화학식 Ia의 바람직한 전구체 화합물은 다음과 같다:

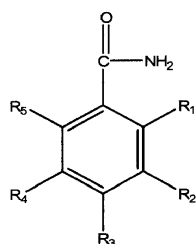


[0114]

[0115] 4-요오도-3-니트로벤즈아미드(BA)

[0116] 본 발명에서 유용한 일부의 대사산물은 하기 화학식 IIa의 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매 화물, 이성체, 호변이성체, 대사산물, 유사체 또는 프로드럭이다:

[0117] 화학식 IIa



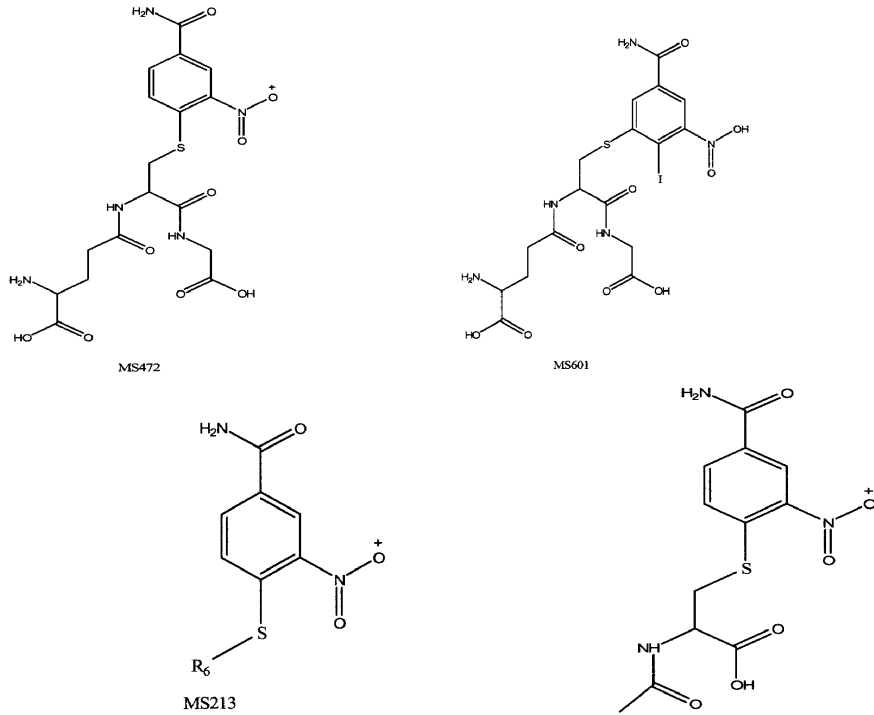
[0118]

[0119] 상기 화학식 IIa에서,

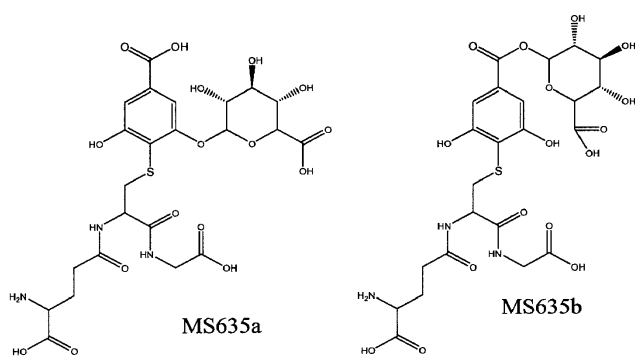
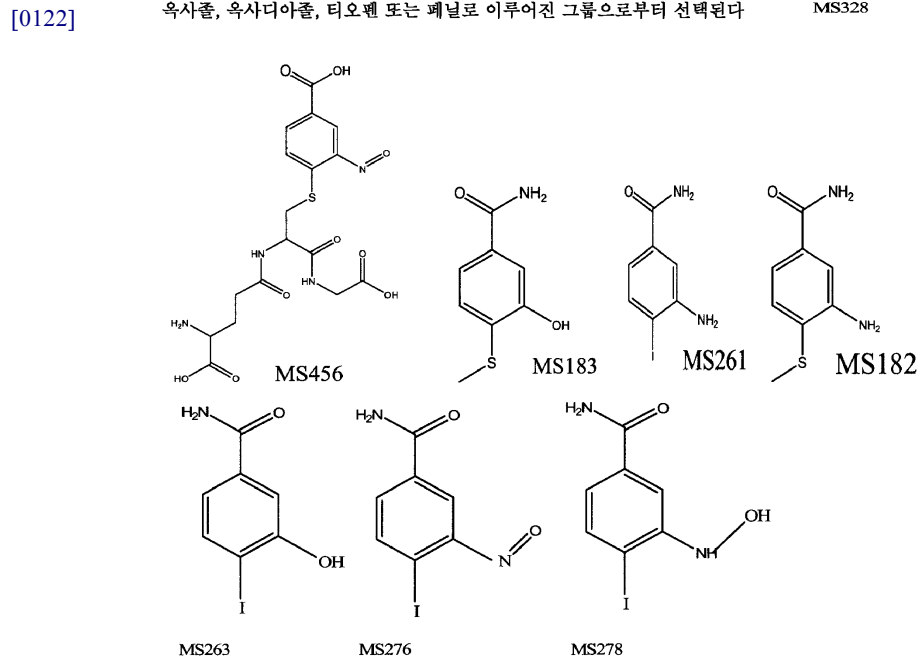
[0120] (1) R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅ 치환체 중의 적어도 하나는 항상 황-함유 치환체이며, R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅ 중의 나머지 치환체는 수소, 하이드록시, 아미노, 니트로, 요오도, 브로모, 플루오로, 클로로, (C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 알콕시, (C₃-C₇) 사이클로알킬, 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 5 개의 R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅ 치환체 중의 적어도 2 개는 항상 수소이거나; (2) R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅ 치환체 중의 적어도 하나는 황-함유 치환체가 아니고, 5 개의 치환체 R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅ 중의 적어도 하나는 항상 요오도이며, 여기서, 상기 요오도는 니트로, 니트로소, 하이드록시아미노, 하이드록시 또는 아미노 그룹인 R₁, R₂, R₃, R₄, 또는 R₅ 그룹에 항상 인접한다. 일부의 양태에서, (2)의 화합물은 요오도 그룹이 니트로소, 하이드록시아미노, 하이드록시 또는 아미노 그룹인 R₁, R₂, R₃, R₄ 또는 R₅ 그룹에 항상 인접하도록 되어 있다. 일부의 양태에서, (2)의 화합물은 요오도 그룹이 니트로소, 하이드록시아미노 또는 아미노 그룹인 R₁, R₂, R₃, R₄ 또는 R₅ 그룹에

항상 인접하도록 되어 있다.

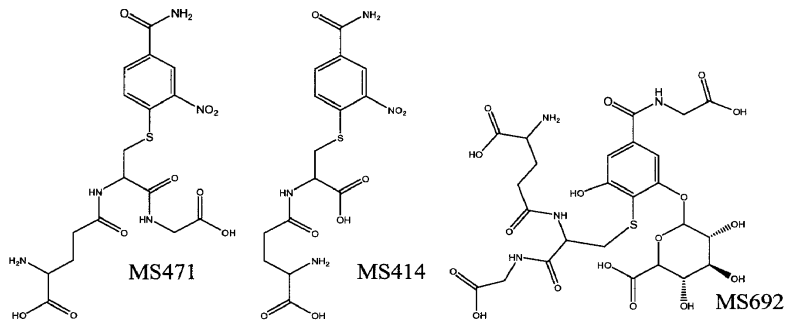
[0121] 이하의 조성은 각각 화학식으로 표시된 바람직한 대사산물 화합물이다:



R_6 은 수소, 알킬 (C_1-C_8), 알콕시 (C_1-C_8), 이소퀴놀린, 인돌, 티아졸, 옥사졸, 옥사디아졸, 티오펜 또는 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다



[0123]

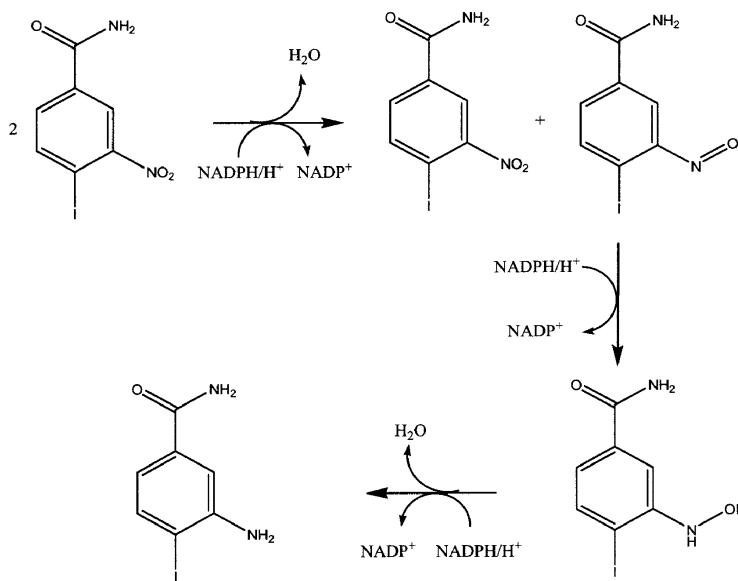


[0124]

[0125]

어떤 특정한 기전으로 제한되지는 않지만, 이하에는 니트로리덕타제 또는 글루타티온 컨쥬게이션 기전을 통한 MS292 대사에 대한 예를 제시한다:

니트로리덕타제 기전

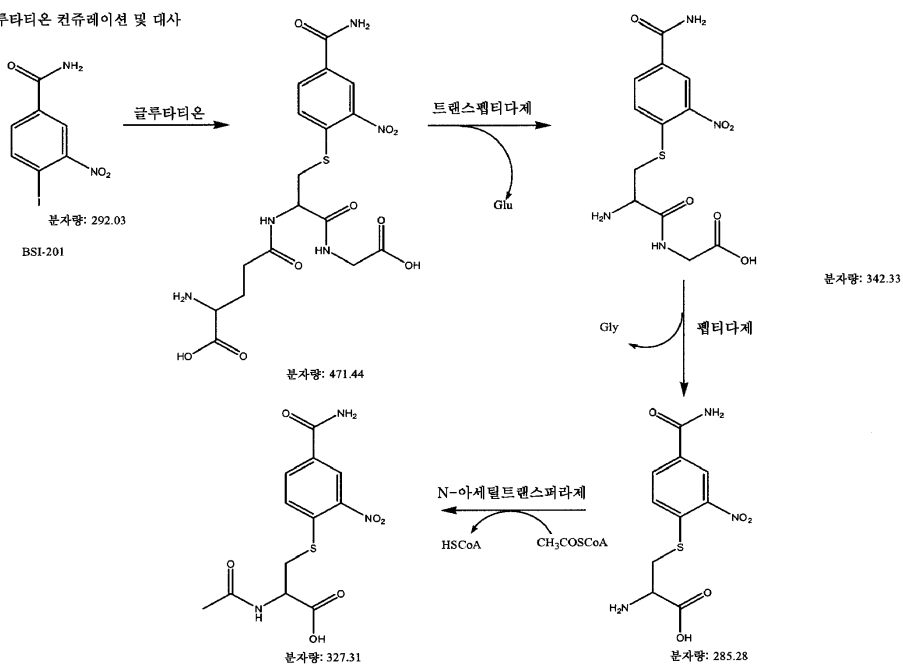


[0126]

[0127]

BA 글루타티온 컨쥬게이션 및 대사:

글루타티온 컨쥬게이션 및 대사



[0128]

- [0129] 니트로벤즈아미드 대사산물 화합물은 악성 암 세포에 대해서 선택적 세포독성을 가지며, 비-악성 암 세포에 대해서는 그렇지 않은 것으로 보고되었다 [참조: Rice et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7703-7707 (1992), 이것은 전문이 본 발명에 포함된다]. 한가지 양태에서, 본 발명의 방법에서 이용된 니트로벤즈아미드 대사산물 화합물은 비-종양 세포보다 종양 세포에 대해서 더 선택적 독성을 나타낼 수 있다. 따라서, 본 발명에 따르는 대사산물은 이러한 치료가 필요한 환자에게 적어도 하나의 토포이소머라제 억제제를 사용한 화학요법과 함께 투여될 수 있다. 이러한 대사산물에 대한 용량 범위는 약 0.0004 내지 약 0.5mmol/kg (환자 체중의 킬로그램당, 대사산물의 밀리몰)의 범위일 수 있으며, 이 용량은 물 기준으로 약 0.1 내지 약 100mg/kg의 BA에 해당한다. 대사산물에 대한 용량의 다른 유효 범위는 0.0024-0.5mmol/kg 및 0.0048-0.25mmol/kg이다. 이러한 용량은 매일, 격일, 주2회, 매주, 격주, 매월, 또는 그 밖의 다른 적합한 스케줄로 투여될 수 있다. 본질적으로 BA에 대한 것과 동일한 투여 모드, 예를 들어, 경구, i.v., i.p. 등이 대사산물에 대해서 사용될 수 있다.
- [0130] 토포이소머라제 억제제
- [0131] 토포이소머라제 억제제는 정상적인 세포 사이클 중에 DNA 스트랜드의 포스포디에스테르 골격구조의 파괴 및 재결합을 촉매화함으로써 DNA 구조의 변화를 조절하는 효소인 토포이소머라제 효소 (토포이소머라제 I 및 II)의 작용에 의해 저해하도록 디자인된다. 토포이소머라제는 암 화학요법 치료를 위한 대중적인 표적이 된다. 토포이소머라제 억제제는 세포 사이클의 접합 단계 (ligation step)를 차단하여 게놈의 완전성을 해치는 단일 및 이중 스트랜드화된 파괴를 발생시키는 것으로 생각된다. 이들 파괴의 도입은 이어서 아포토시스 및 세포 사멸을 유도한다. 토포이소머라제 억제제는 종종 이것을 억제하는 효소의 유형에 따라 분류된다. 진핵세포에서 가장 종종 발견되는 토포이소머라제의 유형인 토포이소머라제 I은 각각 상업적으로 입수할 수 있는 형태인 토포테칸, 이리노테칸, 루르토테칸 및 엑사테칸에 의해서 표적화된다. 토포테칸은 상품명 하이캄틴 (Hycamtin®)으로 글락소스미스클라인 (GlaxoSmith-Kline)으로부터 입수할 수 있다. 이리노테칸은 상품명 캄프토사르 (Camptosar®)로 화이자 (Pfizer)로부터 입수할 수 있다. 루르토테칸은 길리아드 사이언시즈 인코포레이티드 (Gilead Sciences Inc.)로부터 리포솜 제제로 수득할 수 있다. 토포이소머라제 억제제는 유효 용량으로 투여될 수 있다. 일부의 양태에서, 인간의 치료를 위한 유효 용량은 약 0.01 내지 약 10mg/m²/일의 범위일 수 있다. 치료는 매일, 2 주일에 1회, 주 2회, 매주, 또는 매달 기준으로 반복될 수 있다. 일부의 양태에서, 치료 기간에 이어서 1일 내지 몇 일, 또는 1 내지 수 주일의 휴지기를 둘 수 있다. PARP-1 억제제와 병용 시에, PARP-1 억제제 및 토포이소머라제 억제제는 같은 날에 투약될 수 있거나, 별도의 날에 투약될 수 있다.
- [0132] 토포이소머라제 II 형을 표적화한 화합물은 두 가지 주요 클래스로 분할된다: 토포이소머라제-DNA 콤플렉스를 표적으로 하는 토포이소머라제 독, 및 촉매적 턴오버 (turnover)를 붕괴시키는 토포이소머라제 억제제. 토포 II 독에는 진핵성 토포이소머라제 II형 억제제 (토포 II): 암사크린, 에토포사이드, 에토포사이드 포스페이트, 테니포사이드 및 독소루비신 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 이들 약물은 항암요법제이다. 토포이소머라제 억제제의 예로는 ICRF-193이 포함된다. 이들 억제제는 토포 II의 N-말단 ATPase 영역을 표적으로 하며, 토포 II가 터닝 오버 (turning over)하는 것을 방지한다. ATPase 영역에 결합된 이 화합물의 구조는 클라센 (Classen: Proceedings of the National Academy of Science, 2004)에 의해서 해명되었는데, 약물이 비-경쟁적 방식으로 결합하고, ATPase 영역의 다이머화를 제한하는 것으로 나타났다.
- [0133] 이리노테칸
- [0134] 이리노테칸은 토포이소머라제 1 억제제이다. 화학적으로, 이것은 천연 알칼로이드인 캄프토테신의 반합성 유사체이다. 그의 주된 용도는, 특히 다른 화학요법제와 병용하여 결장암에 사용되는 것이다. 이것에는 주입용 5-플루오로우라실, 류코보린 및 이리노테칸으로 구성되는 용법 폴피리 (FOLFIRI)가 포함된다.
- [0135] 이리노테칸은 토포이소머라제 I의 억제제인 SN-38로의 가수분해에 의해서 활성화된다. 그 후에, 이것은 유리딘 디포스페이트 글루코코노실트랜스퍼라제 1A1 (UGT1A1)에 의해서 글루쿠론화에 의해서 불활성화된다. 활성 대사산물 SN-38에 의한 토포이소머라제 I의 억제는 결국 DNA 복제 및 전사 둘 다의 억제를 유도한다.
- [0136] 토포테칸:
- [0137] 토포테칸 하이드로클로라이드 (상품명 하이캄틴)는 토포이소머라제 1 억제제이다. 토포테칸 하이드로클로라이드는 그의 암이 초기 화학요법에 의해서 잘 치료되지 않은 환자에서 난소암 및 소세포 폐암을 치료하기 위한 것으로 FDA (Food and Drug Administration)에 의해서 승인되었다. 이것은 또한, 백금 화합물인 시스플라틴과

함께 그의 암이 잘 치료되지 않거나 재발된 일부의 여성에게서 자궁경부암을 치료하기 위해서 사용되는 것으로 승인되었다. 토포테칸 하이드로클로라이드는 또한, 다른 유형의 암의 치료에서 연구되고 있다. 토포테칸은 정맥내 주사에 의해서, 또는 경구적으로 투여될 수 있다.

[0138] 임상적 효능:

[0139] 임상적 효능은 본 기술분야에서 공지된 어떤 방법에 의해서나 측정될 수 있다. 일부의 양태에서, 토포이소머라제 억제제와 PARP-1 억제제의 병용물 (예를 들어, 토포테칸 및 BA)의 임상적 효능은 임상 이득율 (CBR)을 측정함으로써 결정될 수 있다. 임상 이득율은 치료의 종료로부터 적어도 6 개월의 시점에서 완전한 관해 (CR)를 나타내는 환자의 백분율, 부분적 관해 (PR)를 나타내는 환자의 수 및 안정한 질환 (SD)을 갖는 환자의 수의 합을 결정함으로써 측정된다. 이 식을 약식으로 나타내면 $CBR = CR + PR + SD \geq 6$ 개월이다. 토포이소머라제 억제제와 PARP-1 억제제에 의한 병용 요법에 대한 CBR (예를 들어, 토포테칸 및 BA; CBR_{T-B})은 토포테칸 단독에 의한 치료의 경우 (CBR_T)와 비교할 수 있다. 일부의 양태에서, CBR_{T-B} 는 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 60%이다.

[0140] 본 발명에 기술된 일부의 양태에서, 이 방법은 암이 PARP 변조물질에 의해서 치료될 수 있는지를 선결하는 것을 포함한다. 일부의 이러한 방법은 환자의 종양 샘플에서 PARP의 레벨을 확인하고, 샘플 내의 PARP 발현의 레벨이 선결된 값보다 더 큰지 여부를 결정하고, PARP 발현이 상기 선결된 값보다 크면 환자를 토포이소머라제 억제제 (예를 들어, 토포테칸 또는 이리노테칸) 및 BA와 같은 PARP-1 억제제의 병용물로 치료하는 것을 포함한다.

[0141] PARP 억제제는 이러한 형태의 DNA 수복이 부재하는 세포를 사멸시키며; 따라서, BRCA 결핍성 종양 세포 및 다른 유사한 종양 세포를 사멸시키는데 효과적이다. 정상 세포는 이들이 여전히 이러한 DNA 수복 기전을 가질 수 있기 때문에, 약물에 의해서 영향을 받지 않을 수 있다. 이러한 치료는 BRCA 결핍성 암과 같이 행동하는 다른 형태의 암에 적용할 수도 있다. 일부의 양태에서, PARP 억제제에 의한 치료의 이점은 이것이 표적화된 치료법이라는 점이며; 종양 세포는 사멸시키는 반면에 정상 세포는 영향을 받지 않는 것으로 보인다. 이것은 PARP 억제제가 일부의 종양 세포의 특정한 유전자 구성을 이용하기 때문이다.

[0142] BRCA 유전자 결핍된 환자는 PARP의 상향-조절된 레벨을 갖는다. PARP 상향-조절은 다른 결합적 DNA-수복 경로 및 인식되지 않은 BRCA-양 유전적 결함의 지표이다. PARP-1 유전자 발현의 평가는 PARP 억제제에 대한 종양 민감성의 지표이다. PARP 억제제에 의해서 치료할 수 있는 BRCA 결핍 환자는 PARP가 상향-조절되는 경우에 확인될 수 있다. 추가로, 이러한 BRCA 결핍 환자는 PARP 억제제에 의해서 치료될 수 있다.

[0143] 일부의 양태에서, 샘플은 암성인 것으로 의심되는 병변을 갖는 환자로부터 수집된다. 이러한 샘플은 어떤 입수 가능한 생물학적 조직이라도 될 수 있지만, 대부분의 경우에 샘플은 복강경 검사에 의해서 획득되었든 개방술에 의해서 획득되었든, 의심되는 병변의 일부분일 수 있다. 그 후, PARP 발현을 분석할 수 있으며, PARP 발현이 선결된 레벨 이상이면 (예를 들어, 정상 조직에 비해서 상향-조절되면), 환자를 토포이소머라제 억제제와 병용한 PARP-1 억제제로 치료할 수 있다.

[0144] 일부의 양태에서, 동종성 재조합 결핍성인 종양은 PARP 발현의 레벨을 평가함으로써 확인된다. PARP의 상향-조절이 관찰되면, 이러한 종양은 PARP 억제제에 의해서 치료될 수 있다. 또 다른 양태는 PARP 발현의 레벨을 평가하는 것을 포함하여 동종 재조합 결핍 암을 치료하는 방법이며, 과발현이 관찰되면, 암은 토포이소머라제 억제제와 병용한 PARP 억제제로 치료할 수 있다.

[0145] BRCA1 또는 BRCA2 유전자에서의 결함이 있는 종양이 발생하는데, 이는 종양 세포가 손상된 DNA를 수복하는 특성의 기전을 상실하였기 때문이다. BRCA1 및 BRCA2는 동종성 재조합에 의한 DNA 이중-스트랜드 파괴 수복에 중요하며, 이들 유전자에서의 돌연변이는 다수의 암에 대한 소인을 준다. PARP는 DNA 단일-스트랜드 파괴의 수복에 있어서의 경로인 염기 절제 수복에 포함된다. BRCA1 또는 BRCA2 기능부전은 세포를 PARP 효소적 활성의 억제에 대해 감작시킴으로써 염색체 불안정성, 세포 주기 정지 및 후속 세포소멸을 야기한다.

[0146] PARP 억제제는 이러한 형태의 DNA 수복이 부재하는 세포를 사멸시키며; 따라서, BRCA 결핍성 종양 세포 및 다른 유사한 종양 세포를 사멸시키는데 효과적이다. 정상 세포는 이들이 여전히 이러한 DNA 수복 기전을 가질 수 있기 때문에, 약물에 의해서 영향을 받지 않을 수 있다. 일부의 양태에서, PARP 억제제에 의한 치료의 이점은 이것이 표적화된 치료법이라는 점이며; 종양 세포는 사멸시키는 반면에 정상 세포는 영향을 받지 않는 것으로 보인다. 이것은 PARP 억제제가 일부의 종양 세포의 특정한 유전자 구성을 이용하기 때문이다. 이론적으로 구속되는 것을 원하지는 않지만, PARP 억제제 및 토포이소머라제 억제제에 의한 병용 치료는 더 작고, 따라서 덜 독

성인 용량에서 토포이소머라제 억제제의 효과적인 투약을 허용할 수 있는 것으로 생각된다. 일부의 양태에서, PARP 억제제와 함께 사용되는 토포이소머라제 억제제의 유효 용량은 단독으로 사용되는 토포이소머라제 억제제의 유효 용량의 약 10 내지 약 90%, 약 10 내지 약 80%, 약 10 내지 약 60%, 약 10 내지 약 50%, 약 90% 미만, 약 80% 미만, 약 60% 미만, 약 50% 미만, 또는 약 40% 미만일 수 있다.

[0147] 샘플 수집, 제조 및 분리

[0148] 생물학적 샘플은 체액 샘플 또는 조직 샘플을 포함한 환자로부터의 다양한 공급원으로부터 수집될 수 있다. 수집된 샘플은 인간 정상 및 종양 샘플, 유두 흡인물일 수 있다. 샘플은 횡적 기간에 걸쳐서 (예를 들어, 대략 하루에 한번, 1주일에 한번, 1 개월에 한번, 2년에 한번 또는 매년) 반복해서 개체로부터 수집될 수 있다. 일정 기간에 걸쳐서 개체로부터 다수의 샘플을 수득하는 것은 더 조기 검출로부터의 결과를 입증하고/하거나, 예를 들어, 질병 진행, 약물 치료 등의 결과로서 생물학적 패턴의 변화를 확인하기 위해서 사용될 수 있다.

[0149] 샘플 제조 및 분리는 수집된 샘플의 유형 및/또는 PARP의 분석에 따라 어떤 절차라도 포함할 수 있다. 이러한 절차에는 단지 예로서, 농축, 희석, pH의 조정, 매우 풍부한 폴리펩타이드 (예를 들어, 알부민, 감마 알부민, 및 트랜스페린 등)의 제거, 보존제 및 교정제 (calibrant)의 첨가, 프로테아제 억제제의 첨가, 변성제의 첨가, 샘플의 탈염, 샘플 단백질의 농축, 지질의 추출 및 정제가 포함된다.

[0150] 샘플 제조는 또한, 다른 단백질 (예를 들어, 담체 단백질)에 대해 비-공유적 콤플렉스로 결합된 분자를 분리시킬 수 있다. 이 방법은 특이적 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)에 결합된 이들 분자를 분리시킬 수 있거나, 예를 들어, 산을 사용하는 단백질 변성을 통하여 모든 담체 단백질로부터 결합된 단백질을 방출시키고, 이어서 담체 단백질을 제거하는 것과 같은 더 일반적인 방법을 사용할 수 있다.

[0151] 샘플로부터 원치 않는 단백질 (예를 들어, 매우 풍부하거나, 정보가 없거나, 검출할 수 없는 단백질)의 제거는 고친화성 시약, 고분자량 필터, 초원심분리 및/또는 전기투석을 사용하여 달성될 수 있다. 고친화성 시약에는 매우 풍부한 단백질에 선택적으로 결합하는 항체 또는 다른 시약 (예를 들어, 앵타머 (aptamers))이 포함된다. 샘플 제조는 또한, 이온 교환 크로마토그래피, 금속 이온 친화성 크로마토그래피, 겔 여과, 소수성 크로마토그래피, 크로마토포커싱 (chromatofocusing), 흡착 크로마토그래피, 등전 집중법 및 관련된 기술을 포함할 수도 있다. 분자량 필터는 크기 및 분자량을 기준으로 분자를 분리시키는 막을 포함한다. 이러한 필터는 추가로 역삼투압, 나노여과, 한외여과 및 마이크로여과를 이용할 수 있다.

[0152] 초원심분리는 샘플로부터 원치 않는 폴리펩타이드를 제거하는 방법이다. 초원심분리는 광학 시스템에 의해 입자의 침강 (또는 그의 부재)을 모니터링하면서 약 15,000-60,000 rpm에서 샘플을 원심분리시키는 것이다. 전기투석은 이온이 전위 구배의 영향 하에서 반투과성 막을 통해 하나의 용액으로부터 또 다른 것으로 수송되는 방법에서 전기막 또는 반투과성 막을 사용하는 절차이다. 전기투석에서 사용되는 막은 양전하 또는 음전하를 갖는 이온을 선택적으로 수송하거나, 반대 전하의 이온을 거부하거나, 크기 및 전하를 기초로 한 반투과성 막을 통해서 화학종이 이동하도록 하는 능력을 가질 수 있기 때문에, 이것은 전기투석이 전해질의 농축, 제거 또는 분리에 유용하도록 만든다.

[0153] 본 발명에서 분리 및 정제는 모세관 전기영동 (예를 들어, 모세관 내에서, 또는 칩 상에서) 또는 크로마토그래피 (예를 들어, 모세관에서, 칼럼 또는 칩 상에서)와 같은 본 기술분야에서 공지된 어떤 절차라도 포함할 수 있다. 전기영동은 전기장의 영향 하에서 이온성 분자를 분리시키기 위해서 사용될 수 있는 방법이다. 전기영동은 겔, 모세관 내에서, 또는 칩 상의 마이크로채널 내에서 수행될 수 있다. 전기영동을 위해서 사용되는 겔의 예로는 전분, 아크릴아미드, 폴리에틸렌 옥사이드, 아가로스, 또는 이들의 조합이 포함된다. 겔은 그의 교차-결합, 세제 또는 변성제의 첨가, 효소 또는 항체 (친화성 전기영동) 또는 기질 (자이모그래피 (zymography))의 고정화, 및 pH 구배의 혼입에 의해서 변형될 수 있다. 전기영동을 위해서 사용된 모세관의 예로는 전기스프레이와 연계되는 모세관이 포함된다.

[0154] 모세관 전기영동 (CE)이 복잡한 친수성 분자 및 고도로 하전된 용질을 분리시키는데 바람직하다. CE 기술은 또한, 마이크로유체 칩 (microfluidic chip) 상에서 수행될 수도 있다. 사용된 모세관 및 완충제의 유형에 따라, CE는 추가로 모세관 구역 전기영동 (CZE), 모세관 등전 집중법 (CIEF), 모세관 등속 전기영동 (cITP) 및 모세관 전기크로마토그래피 (CEC)와 같은 분리 기술로 나뉠 수 있다. 전기스프레이 이온화에 CE 기술을 커플링시키는 양태는 휘발성 용액, 예를 들어, 휘발성 산 및/또는 염기, 및 알콜 또는 아세토니트릴과 같은 유기물을 함유하는 수성 혼합물의 사용을 포함한다.

[0155] 모세관 등속 전기영동 (cITP)은 분석물이 일정한 속도로 모세관을 통해서 이동하지만, 그럼에도 불구하고, 이들

각각의 이동성에 의해서 분리되는 기술이다. 유리-용액 (free-solution) CE (FSCE)로 또한 공지된 모세관 구역 전기영동 (CZE)은 분자 상의 전하에 의해서 측정되는 화학종의 전기영동적 이동성, 및 종종 분자의 크기에 정비례하는, 분자가 이동 중에 만나게 되는 마찰 저항성의 차이를 기초로 한다. 모세관 등전 집중법 (CIEF)은 약하게-이온화할 수 있는 양쪽성 분자가 pH 구배에서의 전기영동에 의해서 분리되도록 한다. CEC는 전통적인 고정능 액체 크로마토그래피 (HPLC)와 CE 사이의 하이브리드 기술이다.

[0156] 본 발명에서 사용된 분리 및 정제 기술은 본 기술분야에서 공지된 어떤 크로마토그래피 절차라도 포함한다. 크로마토그래피는 특정한 분석물의 차등 흡착 및 용출, 또는 이동상과 정지상 사이에서 분석물의 분배를 기초로 할 수 있다. 크로마토그래피의 다양한 예로는 액체 크로마토그래피 (LC), 가스 크로마토그래피 (GC), 고정능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 등이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

[0157] PARP의 레벨 확인

[0158] 폴리 (ADP-리보즈) 폴리머라제 (PARP)는 폴리 (ADP-리보즈) 신타제 및 폴리 ADP-리보실트랜스퍼라제로 또한 공지되어 있다. PARP는 핵 단백질에 (뿐만 아니라 그 자체에) 부착하고, 그에 의해서 이들 단백질의 활성을 변형시킬 수 있는 폴리 (ADP-리보즈) 폴리머의 형성을 촉매시킨다. 이 효소는 DNA 수복에 역할을 나타내지만, 이것은 또한 핵에서 크로마틴을 조절하는 데에도 역할을 나타낸다 [검토를 위한 참조: D. D'amours et al. "Poly (ADP-ribosylation reactions in the regulation of nuclear functions," Biochem. J. 342: 249-268 (1999))].

[0159] PARP-1은 N-말단 DNA 결합 영역, 자가변형 영역 및 C-말단 촉매적 영역을 포함하며, 다양한 세포성 단백질이 PARP-1과 상호작용한다. N-말단 DNA 결합 영역은 두 개의 아연 핑거 모티프를 함유한다. 전사 증진 인자-1 (TEF-1), 레티노이드 X 수용체 α , DNA 폴리머라제 β , X-선 수복 교차-보체 인자-1 (XRCC1) 및 PARP-1 그 자체는 이 영역에서 PARP-1과 상호작용한다. 자가변형 영역은 단백질-단백질 상호작용 모듈의 하나인 BRCT 모티프를 함유한다. 이 모티프는 원래는 BRCA1 (유방암 1, 조기 발현)의 C-말단에서 발견되며, DNA 수복, 재조합 및 세포-사이클 체크포인트 제어와 관련된 다양한 단백질에 존재한다. POU-호메오도메인 (homeodomain)-함유 옥타머 전사 인자-1 (Oct-1), 인 양 (Yin Yang) (YY) 1 및 유비퀴틴-컨쥬게이트화 효소 9 (ubc9)는 PARP-1 내의 이러한 BRCT 모티프와 상호작용할 수 있다.

[0160] 유전자의 PARP 집단 중의 15 개 이상의 구성원이 포유동물 게놈 내에 존재한다. PARP 집단 단백질, 및 폴리 (ADP-리보즈)를 ADP-리보즈로 분해시키는 폴리 (ADP-리보즈) 글리코하이드롤라제 (PARG)는 DNA 손상 반응 및 전사 조절을 포함한 다수의 세포 조절 기능에 포함될 수 있으며, 발암현상 및 다수의 관점에서의 암의 생물학과 관련될 수 있다.

[0161] 몇 개의 PARP 집단 단백질이 확인되었다. 탄키라제 (tankyrase)는 텔로미어 (telomere) 조절 인자 1 (TRF-1)의 상호작용 단백질로서 발견되었으며, 텔로미어 조절에 포함된다. 볼트 (vault) PARP (VPARP)는 핵-세포질 트랜스포터 (transporter)로 작용하는 볼트 컴플렉스 내의 성분이다. PARP-2, PARP-3 및 2,3,7,8-테트라클로로디벤조-p-디옥신 유도성 PARP (TiPARP)도 또한 확인되었다. 따라서, 폴리 (ADP-리보즈) 대사는 다양한 세포 조절 기능과 연관될 수 있다.

[0162] 이 유전자 집단의 한 구성원은 PARP-1이다. PARP-1 유전자 생성물은 세포의 핵 내에서 높은 레벨로 발현되며, 활성화에 관해서 DNA 손상에 대해 의존적이다. 어떤 이론에 의해 구속되는 것은 아니지만, PARP-1은 아미노 말단 DNA 결합 영역을 통해서 DNA 단일 또는 이중 스트랜드 파괴에 결합하는 것으로 믿어진다. 이 결합은 카복시 말단 촉매적 영역을 활성화시키고, 표적 분자 상에서 ADP-리보즈의 폴리머의 형성을 야기한다. PARP-1은 중앙에 위치한 자가변형 영역에 의해서 그 자체가 폴리 ADP-리보실화의 표적이다. PARP-1의 리보실화는 DNA로부터 PARP-1 분자의 해리를 야기한다. 결합, 리보실화 및 해리의 전체 과정은 매우 빠르게 일어난다. DNA 손상의 부위에 대한 PARP-1의 이러한 일시적인 결합은 DNA 수복 기구의 동원을 야기하거나, 수복 기구를 동원하기에 충분히 길게 재조합을 억제하도록 작용할 수 있는 것으로 제안되었다.

[0163] PARP 반응을 위한 ADP-리보즈의 공급원은 니코틴아미드 아데노신 디뉴클레오타이드 (NAD)이다. NAD는 세포 내에서 세포성 ATP 저장물로부터 합성되며, 따라서 PARP 활성의 활성화의 높은 레벨은 세포성 에너지 저장물의 고갈을 빠르게 유도할 수 있다. PARP 활성의 유도는 세포성 NAD 및 ATP 풀의 고갈과 상관관계가 있는 세포 사멸을 유도할 수 있는 것으로 입증되었다. PARP 활성은 산화적 스트레스의 다수의 경우에, 또는 염증 중에 유도된다. 예를 들어, 허혈성 조직의 재관류 중에는 반응성 산화질소가 생성되고, 산화질소는 과산화수소, 퍼옥시니트레이트 및 하이드록실 래디칼을 포함한 추가의 반응성 산소 종의 생성을 야기한다. 이들 후자의 화학종은 직

접적으로 DNA를 손상시킬 수 있으며, 생성된 손상은 PARP 활성의 활성화를 유도한다. 빈번하게, PARP 활성의 충분한 활성화는 세포성 에너지 저장물이 고갈되고 세포가 사망할 정도로 일어나는 것으로 보인다. 유사한 기전은 내피 세포 및 전염증 세포가 주변 세포에서의 산화적 DNA 손상 및 PARP 활성의 후속 활성화를 야기하는 산화질소를 합성하는 경우에 염증 중에 작동하는 것으로 믿어진다. PARP 활성화로 인한 세포 사망은 허혈-재관류 손상 또는 염증으로 인한 조직 손상의 정도에 있어서 주된 기여자인 것으로 믿어진다.

[0164] 일부의 양태에서는, 환자로부터의 샘플 내의 PARP의 레벨을 선결된 표준 샘플과 비교한다. 환자로부터의 샘플은 전형적으로 암 세포 또는 조직과 같은 질병 조직으로부터 유래한다. 표준 샘플은 동일한 환자로부터, 또는 다른 대상체로부터 유래할 수 있다. 표준 샘플은 전형적으로 정상적인 비-질환 샘플이다. 그러나, 질환의 단계를 결정하거나 치료의 효능을 평가하는 경우와 같은 일부의 양태에서, 표준 샘플은 질병 조직으로부터 유래한다. 표준 샘플은 몇 명의 상이한 대상체로부터의 샘플의 조합물일 수 있다. 일부의 양태에서는, 환자로부터의 PARP의 레벨을 선결된 레벨과 비교한다. 이러한 선결된 레벨은 전형적으로는, 정상적인 샘플로부터 수득된다. 본 발명에 기술된 것으로서, "선결된 PARP 레벨"은 단지 예로서, 치료를 위해서 선택될 수 있는 환자를 평가하고, PARP 억제제 치료에 대한 반응을 평가하고, PARP 억제제와 제2 치료학적 약제 치료의 병용에 대한 반응을 평가하고/하거나 암, 염증, 통증 및/또는 관련된 상태에 관해서 환자를 진단하기 위해서 사용된 PARP의 레벨일 수 있다. 선결된 PARP 레벨은 암이 있거나 없는 환자의 집단에서 결정될 수 있다. 선결된 PARP 레벨은 모든 환자에게 동등하게 적용할 수 있는 단일의 수일 수 있거나, 선결된 PARP 레벨은 환자의 특정한 소집단에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 남성은 여성과는 상이한 선결된 PARP 레벨을 가질 것이며; 비-흡연자는 흡연자와는 상이한 선결된 PARP 레벨을 가질 수 있다. 환자의 연령, 체중 및 신장은 개체의 선결된 PARP 레벨에 영향을 미칠 수 있다. 또한, 선결된 PARP 레벨은 각각의 환자에 대해서 개별적으로 결정된 레벨일 수 있다. 선결된 PARP 레벨은 어떤 적합한 표준이라도 될 수 있다. 예를 들어, 선결된 PARP 레벨은 환자 선택이 평가되고 있는 인간과 동일하거나 상이한 인간으로부터 수득될 수 있다. 한가지 양태에서, 선결된 PARP 레벨은 동일한 환자의 이전의 평가로부터 수득될 수 있다. 이러한 방식으로, 환자의 선택의 진행이 시간의 경과에 따라 모니터링될 수 있다. 또한, 표준은 또 다른 인간 또는 다수의 인간, 예를 들어, 인간의 선택된 그룹의 평가로부터 수득될 수 있다. 이러한 방식으로, 선택이 평가되고 있는 인간의 선택의 정도를 적합한 다른 인간, 예를 들어, 유사하거나 동일한 상태(들)를 앓고 있는 인간과 같이 관심이 있는 인간과 유사한 상황에 있는 다른 인간과 비교할 수 있다.

[0165] 환자에게서 PARP 레벨의 분석은 특히 중요하며 유익한데, 이는 이것이 의사가 최상의 치료법을 더 효과적으로 선택하도록 할뿐만 아니라, PARP의 상향-조절되거나 하향-조절된 레벨을 기초로 하여 더 공격적인 치료 및 치료 용법을 이용할 수 있도록 하기 때문이다. 더 공격적인 치료, 또는 병용 치료 및 용법은 불량한 환자 예후 및 전반적인 생존 시간에 대한 반작용을 할 수 있다. 이러한 정보를 갖추고, 개입의는 PARP 억제제에 의한 치료 및/또는 더 공격적인 치료와 같은 특정 유형의 치료를 제공하도록 선택할 수 있다.

[0166] 몇 일, 몇 주일, 몇 개월, 및 일부의 경우에는 몇 년, 또는 그 중의 다양한 간격일 수 있는 기간에 걸쳐서 환자의 PARP 레벨을 모니터링할 때에, 환자의 체액 샘플, 예를 들어, 혈청 또는 혈장은 의사, 또는 임상가와 같은 전문가에 의해서 결정된 바와 같은 간격으로 수집하여 PARP의 레벨을 결정하고, 과정, 치료 또는 질환의 전체에 걸쳐서 정상적인 개체에서의 레벨과 비교할 수 있다. 예를 들어, 환자 샘플은 본 발명에 따라 매월, 2 개월에 한번, 또는 1, 2, 또는 3 개월 간격의 조합으로 취하여 모니터링할 수 있다. 또한, 시간의 경과에 걸쳐서 수득된 환자의 PARP 레벨은 편리하게는, 모니터링 기간 중에 서로 비교할 수 있을 뿐만 아니라 정상 대조군의 PARP 값과 비교함으로써 장기간의 PARP 모니터링을 위한 내부, 또는 개인적 대조군으로서 환자 자신의 PARP 값을 제공할 수 있다.

[0167] PARP 억제제 및 토포이소머라제 억제제의 치료학적 사용

[0168] 암 유형

[0169] 본 발명은 몇 가지의 특정한 암 또는 종양을 치료하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 암의 유형에는 부신피질암, 항문암, 재생불량성 빈혈, 담관암, 방광암, 골암, 골전이, 성인 CNS 뇌종양, 소아 CNS 뇌종양, 케슬만씨병, 자궁경부암, 소아 비-호지킨 림프종, 결장 및 직장암 (결장직장암), 식도암, 유잉 집단의 종양, 안암, 담낭암, 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 기질 종양, 임신성 용모성 질환, 호지킨병, 카포시 육종, 신장암, 후두 및 하인두암, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 소아 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 간암, 폐암, 폐 카르시노이드 종양, 비-호지킨 림프종, 악성 중피종, 다발성 골수종, 골수이

형성 증후군, 비강암 및 부비암, 비인두암, 신경아세포종, 구강 및 구인두암, 골육종, 췌장암, 음경암, 뇌하수체 종양, 전립선암, 망막아세포종, 횡문근육종, 타액선암, 육종 (성인 연조직암), 흑색종 피부암, 비-흑색종 피부암, 위암, 고환암, 흉선암, 갑상선암, 질암, 외음부암, 발덴스트림 마크로글로불린혈증, 바이러스 기원의 암, 및 바이러스-연관된 암이 포함된다.

[0170] 갑상선의 암종은 내분비계의 가장 통상적인 악성 종양이다. 갑상선의 암종에는 분화된 종양 (유두상 또는 소포성) 및 불충분하게 분화된 종양 (수질성 또는 퇴행성)이 포함된다. 질의 암종에는 편평세포암, 선암, 흑색종 및 육종이 포함된다. 고환암은 대체로 정상피종 (seminoma) 및 비정상피종 유형으로 분류된다.

[0171] 흉선종은 비신생물성 림프구에 의해서 광범하게 침윤되거나 침윤되지 않을 수 있는 흉선의 상피 종양이다. 용어 흉선종은 관습적으로, 상피 성분의 명백한 이형성을 나타내지 않는 신생물을 설명하기 위해서 사용된다. 더 이상 흉선에 대해서 특이적이 아닌 윤곽이 뚜렷한 세포적 이형성 및 조직학적 특징을 나타내는 흉선 상피종양이 흉선암 (또한, C형 흉선종으로 공지됨)으로 공지되어 있다.

[0172] 본 발명에 의해서 제공된 방법은 다른 치료법과 병용하여 벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물과 함께 공동-투여될 수 있는 치료법의 선택은 부분적으로, 치료할 상태에 따라 좌우될 수 있다. 예를 들어, 급성 골수성 백혈병을 치료하기 위해서는 본 발명의 일부 양태의 벤즈아미드 화합물을 방사선 요법, 모노클로날 항체 요법, 화학요법, 골수 이식, 유전자 요법, DNA/RNA 요법, 보조 요법, 나노요법, 신보조 요법, 면역요법, 또는 이들의 조합과 병용하여 사용될 수 있다.

[0173] 자궁경부암

[0174] 또 다른 관점에서, 본 발명은 자궁경부암, 바람직하게는 경부 상피에서의 선암을 치료하는 방법을 제공한다. 이 암에는 두 가지 주된 유형으로 편평세포암 및 선암이 존재한다. 편평세포암은 모든 자궁경부암의 약 80-90%를 차지하며, 자궁외경부 (질에 가장 가까운 부분) 및 자궁내경부 (자궁에 가장 가까운 부분)가 결합하는 경우에 발생한다. 선암은 자궁내경부의 점액-생성 선세포에서 발생한다. 일부의 자궁경부암은 이들 두 가지 모두의 특징을 가지며, 선편평세포암 또는 혼합 암종이라 불린다.

[0175] 자궁경부암에 이용할 수 있는 주된 치료방법은 수술, 면역요법, 방사선 요법 및 화학요법이다. 이용할 수 있는 일부의 수술방법은 냉동수술 (cryosurgery), 자궁절제술, 및 근치 자궁절제술이다. 자궁경부암 환자에 대한 방사선 요법은 외부 빔 방사선 요법 또는 근접치료법을 포함한다. 자궁경부암을 치료하기 위해서 화학요법의 일부분으로 투여될 수 있는 항암 약물에는 시스플라틴, 카보플라틴, 하이드록시우레아, 이리노테칸, 블레오마이신, 빈크리스틴, 미토마이신, 이포스포미드, 플루오로우라실, 에토포사이드, 메토트렉세이트 및 이들의 조합물이 포함된다.

[0176] 본 발명에 의해서 제공된 방법은 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여, 또는 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여와 수술, 방사선 요법, 화학요법 또는 이들의 조합의 병용에 의해서 자궁경부암 환자에 대해서 유익한 효과를 제공할 수 있다.

[0177] 전립선암

[0178] 한가지 다른 관점에서, 본 발명은 전립선암, 바람직하게는 선암 또는 빠르게 이동한 선암으로부터 선택된 전립선암을 치료하는 방법을 제공한다. 전립선암은 요도의 첫 번째 부분을 둘러싼 남성의 전립선 기관에서 발생한다. 전립선은 몇 가지의 세포 유형을 갖지만, 종양의 99%는 정액을 생성하는데 책임이 있는 선세포에서 발생하는 선암이다.

[0179] 수술, 면역요법, 방사선 요법, 냉동수술, 호르몬 요법 및 화학요법이 전립선암 환자에 대해서 이용할 수 있는 일부의 치료방법이다. 전립선암을 치료하는데 이용될 수 있는 수술방법에는 근치적 치골후 전립선적출술, 근치적 회음부 전립선적출술, 및 복강경 근치적 전립선적출술이 포함된다. 일부의 방사선 요법 선택방법은 삼차원 입체조형 방사선 요법, 세기 변조 방사선 요법, 및 입체조형 양자 빔 방사선 요법을 포함한 외부 빔 방사선 요법이다. 근접치료법 (시드 (seed) 이식 또는 조직내 방사선 요법)도 또한, 전립선암에 대해서 이용할 수 있는 치료방법이다. 냉동수술은 국제화된 전립선암 세포를 치료하기 위해서 사용되는 또 다른 이용 가능한 방법이다.

[0180] 안드로겐 박탈요법 또는 안드로겐 억제요법으로도 불리는 호르몬 요법이 전립선암을 치료하기 위해서 사용될 수 있다. 안드로겐의 90%가 생산되는 고환을 제거하는 고환절제술을 포함한, 이러한 치료법의 몇 가지 방법이 이용될 수 있다. 또 다른 방법은 황체 호르몬-방출 호르몬 (LHRH) 유사체를 투여하여 안드로겐 레벨을 저하시키

는 것이다. 이용할 수 있는 LHRH 유사체에는 류프롤리드, 고세렐린, 트리프트렐린, 및 히스트렐린이 포함된다. 아바렐릭스와 같은 LHRH 길항제가 투여될 수도 있다.

- [0181] 신체에서 안드로겐 활성을 차단하는 항-안드로겐제에 의한 치료는 또 다른 이용 가능한 요법이다. 이러한 약제에는 플루타미드, 비칼루타미드 및 닐루타미드가 포함된다. 이 요법은 일반적으로 복합 안드로겐 차단(combined androgen blockade (CAB))이라 불리는 LHRH 유사체 투여 또는 고환절제술과 병용된다.
- [0182] 화학요법은 전립선 종양이 전립선 밖으로 확산되고, 호르몬 치료가 효과가 없는 경우에 적절할 수 있다. 독소루비신, 에스트라무스틴, 에토포사이드, 미톡산트론, 빈블라스틴, 파클리탁셀, 도세탁셀, 카보플라틴, 및 프레드니손과 같은 항암 약물을 투여하여 전립선암의 성장을 느리게 하고, 증상을 감소시키며, 삶의 질을 개선시킬 수 있다.
- [0183] 본 발명에 의해서 제공된 방법은 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여, 또는 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여와 수술, 방사선 요법, 화학요법, 또는 이들의 조합의 병용에 의해서 전립선암 환자에 대해서 유익한 효과를 제공할 수 있다.
- [0184] 췌장암
- [0185] 일부의 양태는 췌장암, 바람직하게는 췌장 도관 조직 내의 유상피암 (epitheloid carcinoma) 및 췌장 도관에서 선암으로부터 선택된 췌장암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0186] 췌장암의 가장 통상적인 유형은 췌장 도관의 라이닝 (lining)에서 나타나는 선암이다. 췌장암에 대해서 이용할 수 있는 사용 가능한 치료방법은 수술, 면역요법, 방사선 요법 및 화학요법이다. 이용 가능한 수술 치료방법의 선택방법에는 원위 또는 전체 췌장절제술 및 웨슬리절제술 (Whipple procedure)이 포함된다.
- [0187] 방사선 요법, 특히 방사선이 신체 외부의 기계에 의해서 종양에 집중되는 외부 빔 방사선 요법이 췌장암 환자에 대한 선택방법일 수도 있다. 또 다른 선택방법은 수술 중에 투여된 수술중 전자 빔 방사선이다.
- [0188] 화학요법이 췌장암 환자를 치료하기 위해서 사용될 수 있다. 적절한 항암 약물에는 5-플루오로우라실 (5-FU), 미토마이신, 이포스파미드, 독소루비신, 스트렙토조신, 클로로조토신 및 이들의 조합물이 포함된다.
- [0189] 본 발명에 의해서 제공된 방법은 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여, 또는 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여와 수술, 방사선 요법, 화학요법 또는 이들의 조합의 병용에 의해서 췌장암 환자에 대해서 유익한 효과를 제공할 수 있다.
- [0190] 방광암
- [0191] 일부의 양태는 방광암, 바람직하게는 방광 내의 이행세포암종을 치료하는 방법을 제공한다. 방광암은 요로상피세포암 (이행세포암종) 또는 방광을 라이닝하는 요로상피세포에서의 종양이다. 방광암의 나머지 증례는 편평세포암, 선암 및 소세포암이다. 요로상피세포암은 이들이 비침습성인지 또는 침습성인지에 따라, 그리고 이들이 유두상인지 또는 표면형 (flat)인지에 따라 몇 가지의 서브타입으로 존재한다. 비침습성 종양은 방광의 가장 안쪽의 층인 요로상피에 존재하는 반면에, 침습성 종양은 요로상피로부터 방광의 주된 근육 벽의 더 깊은 층까지 확산된다. 침습성 유두상 요로상피세포암은 방광의 중공 중심 내로 분기하며, 또한 방광 벽 내로 바깥으로 성장하는 가느다란 손가락 모양의 돌출부이다. 비침습성 유두상 요로상피세포 종양은 방광의 중심 쪽으로 성장한다. 비침습성의 표면형 요로상피세포 종양 (또한, 동소 표면형 상피내암으로 칭함)은 방광의 내부 중공 부분에 가장 가까운 층에 국한되는 반면에, 침습성의 표면형 요로상피세포암은 방광의 더 깊은 층, 특히 근육층을 침범한다.
- [0192] 방광암을 치료하기 위해서 수술, 방사선 요법, 면역요법, 화학요법 또는 이들의 조합이 적용될 수 있다. 이용 가능한 일부의 수술 선택방법은 경요도 절제술, 방광절제술 또는 근치적 방광절제술이다. 방광암에 대한 방사선 요법에는 외부 빔 방사선 요법 및 근접치료법이 포함될 수 있다.
- [0193] 면역요법은 방광암 환자를 치료하기 위해서 사용될 수 있는 또 다른 방법이다. 일반적으로, 이것은 카테터 (catheter)를 이용하여 방광 내로 직접 치료제를 투여함으로써 방광 내에서 이루어진다. 한가지 방법은 폐결핵 백신접종에서 때때로 사용되는 박테리아가 카테터를 통해서 방광에 직접 제공되는 BCG (Bacillus Calmette-Guerin)이다. 신체는 박테리아에 대한 면역반응을 제공함으로써 암세포를 공격하고 사멸시킨다.
- [0194] 면역요법의 또 다른 방법은 면역반응을 변조시키는 글리코프로테인인 인터페론의 투여이다. 인터페론 알파가 종종 방광암을 치료하기 위해서 사용된다.

- [0195] 방광암을 치료하기 위한 화학요법에서 사용될 수 있는 항암 약물에는 티오테파, 메토틱렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 파클리탁셀, 카보플라틴, 시스플라틴, 이포스파미드, 젬시타빈, 또는 이들의 조합물이 포함된다.
- [0196] 본 발명에 의해서 제공된 방법은 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여, 또는 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여와 수술, 방사선 요법, 화학요법, 또는 이들의 조합의 병용에 의해서 방광암 환자에 대해서 유익한 효과를 제공할 수 있다.
- [0197] 결장암 및 직장암
- [0198] 또 다른 관점에서, 본 발명은 결장직장암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부의 양태에서, 이 방법은 벤조피론 화합물을 단독으로 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 다른 양태에서, 이 방법은 벤조피론 화합물을 본 발명에 열거된 하나 또는 그 이상의 항종양제와 병용하여 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0199] 결장직장암은 결장, 직장 및 충수에서의 암성 성장을 포함한다. 다수의 결장직장암은 결장에서 선종양성 폴립으로부터 발생하는 것으로 생각된다. 결장직장암은 위장관을 라이닝하는 상피세포로부터 시작한다. DNA 복제 또는 DNA 수복 유전자, 및 또한 APC, K-Ras, NOD2 및 p53 유전자가 포함되는 특성의 DNA 서열에서의 유전적 또는 체세포성 돌연변이는 제한이 없는 세포 분열을 유도한다. 치료는 통상적으로 수술에 의하며, 대부분의 경우에 이어서 화학요법이 수행된다. BCG (Bacillus Calmette-Guerin)가 결장직장암에 대한 면역요법에서 자가유래 종양 세포와 혼합된 보조제로서 연구되고 있다.
- [0200] 진단의 시점에 전이성 (단계 IV) 결장직장암이 존재하는 환자의 20% 이상, 및 이 그룹 중의 25%까지는 잠재적으로 절제할 수 있는 분리된 간 전이를 갖는다. 결장암 및 간에 대한 전이성 질환을 갖는 환자는 장기간의 수술에 대한 환자의 적합성, 결장 또는 간 절제를 하는 절차에서 예상되는 곤란성, 및 잠재적으로 복잡한 간 수술을 수행하는 수술의 안락함에 따라서 단일 수술로 또는 단계화된 수술로 치료될 수 있다.
- [0201] 본 발명에 의해서 제공된 방법은 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여, 또는 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여와 수술, 방사선 요법, 화학요법, 또는 이들의 조합의 병용에 의해서 결장직장암 환자에 대해서 유익한 효과를 제공할 수 있다.
- [0202] 급성 골수성 백혈병
- [0203] 일부의 양태는 급성 골수성 백혈병 (AML), 바람직하게는 말초혈액에서의 급성 전골수구성 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다. AML은 골수에서 시작하지만, 림프절, 간, 비장, 중추신경계 및 고환을 포함한 신체의 다른 부분에 확산될 수 있다. 이것은 급성인데, 이는 빠르게 발생하고, 몇 개월 내에 치료되지 않는다면 치명적일 수 있음을 의미한다. AML은 재생 및 축적을 계속하는 미숙한 골수세포, 통상적으로 과립구 또는 단핵세포를 특징으로 한다.
- [0204] AML은 면역요법, 방사선 요법, 화학요법, 골수 또는 말초혈액 줄기세포 이식, 또는 이들의 조합에 의해서 치료될 수 있다. 방사선 요법에는 외부 빔 방사선 요법이 포함되나, 부작용이 있을 수 있다. AML을 치료하기 위한 화학요법에서 사용될 수 있는 항암 약물에는 사이타라빈, 안트라사이클린, 안트라센디온, 이다루비신, 다우노루비신, 미톡산트론, 티오구아닌, 빈크리스틴, 프레드니손, 에토포사이드, 또는 이들의 조합이 포함된다.
- [0205] 모노클로날 항체 요법이 AML 환자를 치료하기 위해서 사용될 수 있다. 체내에서 백혈병 세포를 사멸시키는 수단을 제공하기 위하여, 환자에게 투여하기 전에 소분자 또는 방사성 화학물질을 이들 항체에 부착시킬 수 있다. AML 세포 상의 CD33에 결합하는 모노클로날 항체인 겐투주마브 오조가마이신 (gemtuzumab ozogamicin)을 사용하여 선행 화학요법 용법을 견딜 수 없는 AML 환자를 치료할 수 있다.
- [0206] 골수 또는 말초혈액 줄기세포 이식을 사용하여 AML 환자를 치료할 수 있다. 이용할 수 있는 일부의 이식방법은 동종 또는 자가 이식방법이다.
- [0207] 본 발명에 의해서 제공된 방법은 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여, 또는 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여와 수술, 방사선 요법, 화학요법, 또는 이들의 조합의 병용에 의해서 백혈병 환자에 대해서 유익한 효과를 제공할 수 있다.
- [0208] 본 발명에서 제공된 방법에 의해서 또한 치료될 수 있는 그 밖의 다른 유형의 백혈병으로는 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 모상 세포 백혈병, 골수이형성증, 및 골수증식 장애가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

- [0209] 폐암
- [0210] 일부의 양태는 폐암을 치료하는 방법을 제공한다. 폐암의 가장 통상적인 유형은 폐암의 약 80-85%를 차지하는 비-소세포 폐암 (NSCLC)이며, 이것은 편평세포암, 선암 및 대세포 미분화암으로 분류된다. 소세포 폐암은 폐암의 15-20%를 차지한다.
- [0211] 소세포 폐암은 악성 (암) 세포가 폐의 조직 내에 형성되는 질환이다. 여기에는 3 가지 유형의 소세포 폐암이 있다. 이들 3 가지 유형에는 다수의 상이한 유형의 세포가 포함된다. 각각의 유형의 암 세포는 상이한 방식으로 성장하고 확산된다. 소세포 폐암의 유형은 암에서 발견되는 세포의 종류 및 현미경 하에서 볼 때 세포가 어떻게 보이는지에 따라서 명명된다: 소세포암 (연핵세포암); 혼합 소세포/대세포 암; 및 복합형 소세포암. 소세포 폐암이 있는 대부분의 환자에 대해서 현재의 치료방법은 당해 암을 치료하지 못한다.
- [0212] 폐암에 대한 치료의 선택방법에는 수술, 면역요법, 방사선 요법, 화학요법, 광역학적 (photodynamic) 요법, 또는 이들의 조합이 포함된다. 폐암의 치료를 위해서 이용할 수 있는 일부의 수술적 선택방법은 분절 또는 설상 절제술, 폐엽절제술, 또는 폐절제술이다. 방사선 요법은 외부 빔 방사선 요법 또는 근접치료법일 수 있다.
- [0213] 폐암을 치료하기 위한 화학요법에서 사용될 수 있는 일부의 항암 약물에는 시스플라틴, 카보플라틴, 파클리탁셀, 도세탁셀, 젠시타빈, 비노렐빈, 이리노테칸, 에토포사이드, 빈블라스틴, 게피티니브, 이포스파미드, 메토포렉세이트, 또는 이들의 조합이 포함된다. 광역학적 요법 (PDT)을 사용하여 폐암 환자를 치료할 수도 있다.
- [0214] 본 발명에 기술된 방법은 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여, 또는 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여와 수술, 방사선 요법, 화학요법, 또는 이들의 조합의 병용에 의해서 폐암 환자에 대해서 유익한 효과를 제공할 수 있다.
- [0215] 피부암
- [0216] 일부의 양태는 피부암을 치료하는 방법을 제공한다. 피부에서 시작하는 암의 몇 가지 유형이 있다. 가장 통상적인 유형은 비-흑색종 피부암인 기저세포암 및 편평세포암이다. 광선 각화증은 때때로 편평세포암으로 발전하는 피부 상태이다. 비-흑색종 피부암은 좀처럼 신체의 다른 부분으로 확산되지 않는다. 피부암의 가장 희귀한 형태인 흑색종은 더 인접한 조직을 침습하고, 신체의 다른 부분으로 확산하는 것 같다. 수술, 방사선 요법, 화학요법 및 광역학적 요법을 포함한 다양한 유형의 치료방법이 비-흑색종 및 흑색종 피부암 및 광선 각화증이 있는 환자에 대해서 이용될 수 있다. 피부암의 치료를 위해 이용할 수 있는 일부의 수술 선택방법은 모즈 미세도식 수술 (mohs micrographic surgery), 단순 절제술, 전기건조법 및 소파술, 냉동수술, 레이저 수술이다. 방사선 요법은 외부 빔 방사선 요법 또는 근접치료법일 수 있다. 임상실험에서 시험될 그 밖의 다른 유형의 치료방법은 생물학적 요법 또는 면역요법, 화학면역요법, 플루오로우라실에 의한 국소적 화학요법, 및 광역학적 요법이다.
- [0217] 본 발명에 의해서 제공된 방법은 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여, 또는 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여와 수술, 방사선 요법, 화학요법, 또는 이들의 조합의 병용에 의해서 피부암 환자에 대해서 유익한 효과를 제공할 수 있다.
- [0218] 안암, 망막아종
- [0219] 일부의 양태는 눈 망막아종을 치료하는 방법을 제공한다. 망막아종은 망막의 악성 종양이다. 망막아종은 비록 어떤 연령에서나 나타날 수 있지만, 이것은 더 어린 소아, 통상적으로는 5 세 이전의 소아에게서 가장 흔하게 나타난다. 종양은 단지 하나의 눈에, 또는 양 눈에 모두 있을 수 있다. 망막아종은 통상적으로 눈에 국한되며, 인접한 조직이나 신체의 다른 부분에 확산되지 않는다. 환자를 치료하고, 시력을 보존하기 위하여 시도하는 치료의 선택방법에는 적출술 (눈을 제거하는 수술), 방사선 요법, 냉동요법, 광응고법, 면역요법, 온열요법 및 화학요법이 포함된다. 방사선 요법은 외부 빔 방사선 요법 또는 근접치료법일 수 있다.
- [0220] 본 발명에 의해서 제공된 방법은 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여, 또는 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여와 수술, 방사선 요법, 화학요법, 또는 이들의 조합의 병용에 의해서 눈 망막아종 환자에 대해서 유익한 효과를 제공할 수 있다.
- [0221] 안암, 안내 흑색종
- [0222] 일부의 양태는 안내 (눈) 흑색종을 치료하는 방법을 제공한다. 희귀한 암인 안내 흑색종은 암세포가 포도막이

라 불리는 눈의 부분에서 발견되는 질환이다. 포도막은 홍채, 모양체 및 맥락막을 포함한다. 안내 흑색종은 중년의 사람에게서 가장 흔하게 나타난다. 안내 흑색종에 대한 치료방법에는 수술, 면역요법, 방사선 요법 및 레이저 요법이 포함된다. 수술은 안내 흑색종의 가장 흔한 치료방법이다. 이용할 수 있는 일부의 수술 선택방법은 홍채절제술, 홍채소주절제술, 홍채모양체절제술, 너측실맥락총박리, 적출 및 안와 내용제거술이다. 방사선 요법은 외부 빔 방사선 요법 또는 근접치료법일 수 있다. 레이저 요법은 종양을 파괴하는 광선의 대단히 강력한 빔, 온열요법 또는 광응고법일 수 있다.

[0223] 본 발명에 의해서 제공된 방법은 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여, 또는 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여와 수술, 방사선 요법, 화학요법, 또는 이들의 조합의 병용에 의해서 안내 흑색종 환자에 대해서 유익한 효과를 제공할 수 있다.

[0224] 간암

[0225] 일부의 양태는 원발성 간암 (간에서 시작한 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 원발성 간암은 성인 및 소아 둘다에서 나타날 수 있다. 다양한 유형의 치료방법이 원발성 간암이 있는 환자에 대해서 이용될 수 있다. 이들에는 수술, 면역요법, 방사선 요법, 화학요법 및 경피적 에탄올 주사가 포함된다. 사용될 수 있는 수술의 유형은 냉동수술, 부분적 간절제술, 전체 간절제술, 및 고주파 열제거술 (radiofrequency ablation)이다. 방사선 요법은 외부 빔 방사선 요법, 근접치료법, 방사선민감제 또는 방사성표지 항체일 수 있다. 그 밖의 다른 유형의 치료방법에는 고열 요법 및 면역요법이 포함된다.

[0226] 본 발명에 의해서 제공된 방법은 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여, 또는 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여와 수술, 방사선 요법, 화학요법, 또는 이들의 조합의 병용에 의해서 간암 환자에 대해서 유익한 효과를 제공할 수 있다.

[0227] 신장암

[0228] 일부의 양태는 신장암을 치료하는 방법을 제공한다. 신장암 (또한, 신세포암 또는 신장 선암으로 불림)은 악성 세포가 신장의 세뇨관의 라이닝에서 발견되는 질병이다. 신장암은 수술, 방사선 요법, 화학요법 및 면역요법에 의해서 치료될 수 있다. 신장암을 치료하기 위해서 이용될 수 있는 일부의 수술적 선택방법은 부분적 신절제술, 단순 신절제술 및 근치적 신절제술이다. 방사선 요법은 외부 빔 방사선 요법 또는 근접치료법일 수 있다. 줄기세포 이식을 사용하여 신장암을 치료할 수도 있다.

[0229] 본 발명에 의해서 제공된 방법은 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여, 또는 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여와 수술, 방사선 요법, 화학요법, 또는 이들의 조합의 병용에 의해서 신장암 환자에 대해서 유익한 효과를 제공할 수 있다.

[0230] 갑상선암

[0231] 일부의 양태는 갑상선암을 치료하는 방법을 제공한다. 갑상선암은 암 (악성) 세포가 갑상선의 조직에서 발견되는 질병이다. 갑상선암의 4 가지 주된 유형은 유두상, 여포성, 수질성 및 퇴행성이다. 갑상선암은 수술, 면역요법, 방사선 요법, 호르몬 요법 및 화학요법에 의해서 치료될 수 있다. 수술은 갑상선암의 가장 흔한 치료방법이다. 갑상선암을 치료하기 위해서 이용할 수 있는 일부의 수술적 선택방법은 엽절제술, 거의 전체적 갑상선절제술, 전체 갑상선절제술 및 림프절 절제이다. 방사선 요법은 외부 방사선 요법일 수 있거나, 방사성 요오드를 함유하는 액체의 섭취를 필요로 할 수 있다. 호르몬 요법은 암세포가 성장하는 것을 정지시키는 호르몬을 사용한다. 갑상선암의 치료 시에는, 호르몬을 사용하여 신체가 암세포를 성장시키는 다른 호르몬을 만드는 것을 정지시킬 수 있다.

[0232] 본 발명에 의해서 제공된 방법은 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여, 또는 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여와 수술, 방사선 요법, 화학요법, 또는 이들의 조합의 병용에 의해서 갑상선암 환자에 대해서 유익한 효과를 제공할 수 있다.

[0233] AIDS 관련된 암

[0234] AIDS-관련된 림프종

[0235] 일부의 양태는 AIDS-관련된 림프종을 치료하는 방법을 제공한다. AIDS-관련된 림프종은 악성 세포 형태가 후천성 면역결핍 증후군 (AIDS)이 있는 환자의 림프계 내서 형성되는 질환이다. AIDS는 신체의 면역계를 공격하고 약화시키는 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)에 의해서 야기된다. 그러면, 면역계는 신체를 침습하는 감염 및 질

병과 싸울 수 없다. HIV 질병이 있는 사람은 감염, 림프종 및 다른 유형의 암을 발생할 위험이 증가된다. 림프종은 림프계의 백혈구에 침범하는 암이다. 림프종은 호지킨 림프종 및 비-호지킨 림프종의 두 가지 일반적 유형으로 분류된다. 호지킨 림프종 및 비-호지킨 림프종은 둘 다 AIDS 환자에게서 나타날 수 있지만, 비-호지킨 림프종이 더 통상적이다. AIDS에 걸린 사람이 비-호지킨 림프종을 갖는다면, 이것은 AIDS-관련된 림프종이라 불린다. 비-호지킨 림프종은 무통성 (저속 성장) 또는 공격적 (급속 성장)일 수 있다. AIDS-관련된 림프종은 통상적으로 공격적이다. AIDS-관련된 림프종의 3 가지 주된 유형은 미만성 거대 B-세포 림프종, B-세포 면역아구성 림프종 및 소형 비-분할 (non-cleaved) 세포 림프종이다.

[0236] AIDS-관련된 림프종의 치료는 림프종의 치료와 AIDS의 치료를 병용한다. AIDS가 있는 환자는 약화된 면역계를 가지며, 치료가 추가의 손상을 야기할 수 있다. 이러한 이유로, AIDS-관련된 림프종이 있는 환자는 통상적으로, AIDS가 없는 림프종 환자보다 더 적은 용량의 약물로 치료된다. 고효성 항레트로바이러스 요법 (HAART)을 사용하여 HIV의 진행을 느리게 한다. 심각할 수 있는 감염을 예방 및 치료하기 위한 의약이 또한 사용된다. AIDS-관련된 림프종은 화학요법, 면역요법, 방사선 요법, 및 줄기세포 이식과 함께 고용량 화학요법에 의해서 치료될 수 있다. 방사선 요법은 외부 빔 방사선 요법 또는 근접치료법일 수 있다. AIDS-관련된 림프종은 모노클로날 항체 요법에 의해서 치료될 수도 있다.

[0237] 본 발명에 의해서 제공된 방법은 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여, 또는 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여와 수술, 방사선 요법, 화학요법, 또는 이들의 조합의 병용에 의해서 AIDS-관련된 림프종 환자에 대해서 유익한 효과를 제공할 수 있다.

[0238] 카포시 육종

[0239] 일부의 양태는 카포시 육종을 치료하는 방법을 제공한다. 카포시 육종은 암세포가 입, 코 및 항문을 라이닝하는 피부 또는 점막 아래의 조직에서 발견되는 질병이다. 전형적인 카포시 육종은 통상적으로 유대인, 이탈리아인 또는 지중해인종 유전의 노인에게서 나타난다. 이러한 유형의 카포시 육종은 느리게, 때때로는 10 내지 15년에 걸쳐서 진행된다. 카포시 육종은 면역억제제를 복용하는 사람에게서 나타날 수도 있다. 후천성 면역결핍 증후군 (AIDS)에 걸린 환자에게서 나타나는 카포시 육종은 유행성 (epidemic) 카포시 육종이라 불린다. AIDS에 걸린 환자에게서 카포시 육종은 통상적으로, 다른 종류의 카포시 육종보다 더 빠르게 확산하며, 종종 신체의 많은 부분에서 발견된다. 카포시 육종은 수술, 화학요법, 방사선 요법 및 면역요법에 의해서 치료될 수 있다. 외부 방사선 요법은 카포시 육종의 통상적인 치료법이다. 카포시 육종을 치료하기 위해서 이용할 수 있는 일부의 수술적 선택방법은 국소 절제, 전기진조법 및 소파술, 및 냉동요법이다.

[0240] 본 발명에 의해서 제공된 방법은 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여, 또는 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여와 수술, 방사선 요법, 화학요법 또는 이들의 조합의 병용에 의해서 카포시 육종에 대해서 유익한 효과를 제공할 수 있다.

[0241] 바이러스-유도된 암

[0242] 일부의 양태는 바이러스-유도된 암을 치료하는 방법을 제공한다. 몇 가지의 통상적인 바이러스는 특정의 악성 종양의 병인론에서 명백하거나 유망한 유발인자이다. 이들 바이러스는 잠복상태로 정착하거나, 소수의 것은 지속적인 감염이 될 수 있다. 발암성은 대체로, 대량의 바이러스 용량 또는 손상된 면역조절을 초래하는 감염된 숙주 내에서 바이러스 활성의 상승된 레벨과 연관된다. 주된 바이러스-악성종양 시스템에는 B형 간염 바이러스 (HBV), C형 간염 바이러스 (HCV), 및 간세포암; 인간 림프친화성 바이러스-1형 (HTLV-1) 및 성인 T-세포 백혈병/림프종; 및 인간 유두종 바이러스 (HPV) 및 자궁경부암이 포함된다. 일반적으로, 이들 악성종양은 비교적 젊은 시기에, 전형적으로 중년 또는 그 이전에 최고로 나타난다.

[0243] 바이러스-유도된 간세포암

[0244] HBV 및 HCV 둘 다와 간세포암 또는 간암 사이의 인과관계는 실제적인 역학적 증거를 통해서 확립된다. 둘 다는 세포 사멸 및 그 후의 재생을 야기함으로써 간에서의 만성적 복제를 통해서 작용하는 것으로 보인다. 다양한 유형의 치료방법이 간암이 있는 환자에 대해서 이용될 수 있다. 이들에는 수술, 면역요법, 방사선 요법, 화학요법 및 경피적 에탄올 주사가 포함된다. 사용될 수 있는 수술의 유형은 냉동수술, 부분적 간절제술, 전체 간절제술, 및 고주파 열제거술이다. 방사선 요법은 외부 빔 방사선 요법, 근접치료법, 방사선민감제 또는 방사성 표지 항체일 수 있다. 그 밖의 다른 유형의 치료방법에는 고열 요법 및 면역요법이 포함된다.

[0245] 본 발명에 의해서 제공된 방법은 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여, 또는 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여와 수술, 방사선 요법, 화학요법, 경피적 에탄올 주사, 고열 요법

및 면역요법, 또는 이들의 조합의 병용에 의해서 바이러스 유도된 간세포암 환자에 대해서 유익한 효과를 제공할 수 있다.

[0246] 바이러스-유도된 성인 T 세포 백혈병/림프종

[0247] HTLV-1과 성인 T 세포 백혈병 (ATL) 사이의 연관성은 확고하게 정립되어 있다. 세계적으로 발견된 다른 발암성 바이러스와는 달리, HTLV-1은 매우 지리적으로 제한되는데, 주로 남부 일본, 카리브 해, 서부 및 중앙 아프리카, 및 남태평양의 섬에서 발견된다. 인과관계에 대한 증거에는 담체 내의 ATL의 거의 모든 증례에서 바이러스 게놈의 모노클로날 통합이 포함된다. HTLV-1-연관된 악성종양에 대한 위험 인자는 주산기 감염, 높은 바이러스 적재, 및 남성 성별인 것으로 보인다.

[0248] 성인 T 세포 백혈병은 혈액 및 골수의 암이다. 성인 T 세포 백혈병/림프종에 대한 표준 치료방법은 방사선 요법, 면역요법 및 화학요법이다. 방사선 요법은 외부 빔 방사선 요법 또는 근접치료법일 수 있다. 성인 T 세포 백혈병/림프종을 치료하는 그 밖의 다른 방법에는 면역요법, 및 줄기세포 이식과 함께 고용량 화학요법이 포함된다.

[0249] 본 발명에 의해서 제공된 방법은 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여, 또는 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여와 방사선 요법, 화학요법, 면역요법 및 줄기세포 이식과 함께 고용량 화학요법, 또는 이들의 조합의 병용에 의해서 성인 T 세포 백혈병 환자에 대해서 유익한 효과를 제공할 수 있다.

[0250] 바이러스-유도된 자궁경부암

[0251] 인간 유두종 바이러스 (HPV)에 의한 자궁경부의 감염은 자궁경부암의 가장 통상적인 원인이다. 그러나, HPV 감염이 있는 모든 여성이 자궁경부암을 발생하지는 않을 것이다. 자궁경부암은 통상적으로 시간의 경과에 따라 느리게 나타난다. 암이 경부에서 나타나기 전에, 경부의 세포는 정상이 아닌 세포가 경부조직에서 나타나기 시작하는 이형성증으로 알려진 변화를 겪는다. 그 후에, 암세포는 성장하기 시작하고, 경부 내로 더 깊게, 그리고 주변 영역에 확산된다. 자궁경부암에 대한 표준 치료방법은 수술, 면역요법, 방사선 요법 및 화학요법이다. 사용될 수 있는 수술의 유형은 원뿔절제술 (conization), 전체 자궁절제술, 양쪽 난관-난소절제술, 근치적 자궁절제술, 골반 내용제거술, 냉동수술, 레이저 수술 및 환상 투열절제술 (loop electrosurgical excision procedure)이다. 방사선 요법은 외부 빔 방사선 요법 또는 근접치료법일 수 있다.

[0252] 본 발명에 의해서 제공된 방법은 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 화합물의 투여, 또는 니트로벤즈아미드과 토포이소머라제 화합물의 투여와 수술, 방사선 요법, 화학요법, 또는 이들의 조합의 병용에 의해서 성인 자궁경부암에 대해서 유익한 효과를 제공할 수 있다.

[0253] CNS 암

[0254] 뇌 및 척수 종양은 중추신경계 (CNS)의 주요 성분인 두개 또는 골질의 척추 내부에서 발견되는 조직의 비정상적인 성장이다. 양성 종양은 비-암성이며, 악성 종양은 암성이다. CNS는 단단한 골질의 구역 (즉, 두개 및 척추) 내에 수용되며, 따라서 양성이든 악성이든 모든 비정상적인 성장은 민감한 조직에 압력을 가하고 기능을 손상시킬 수 있다. 뇌 및 척수에서 시작한 종양은 원발성 종양이라 불린다. 대부분의 원발성 종양은 뉴론을 둘러싸고 지지하는 세포들 사이에서 조절되지 않는 성장에 의해서 야기된다. 소수의 개체에서, 원발성 종양은 특정의 유전적 질환 (예를 들어, 신경섬유종, 결절성 경화증)이나, 방사선 또는 암-유발 화학물질에 대한 노출에 기인할 수 있다. 대부분의 원발성 종양의 원인은 미스터리로 남아있다.

[0255] 뇌 및 척수 종양을 진단하기 위한 첫 번째 시험은 신경학적 검사이다. 특별한 영상화 기술 (컴퓨터 단층촬영, 및 자기공명 영상화, 양전자 방출 단층촬영)이 또한 사용된다. 실험실 시험에는 EEG 및 척수 천자 (spinal tap)가 포함된다. 조직의 샘플을 의심되는 종양으로부터 채취하는 수술방법인 조직생검은 종양의 유형을 진단하는 의사를 도와준다.

[0256] 종양은 종양이 시작한 것으로 보이는 세포의 종류에 따라서 분류된다. 성인에게서 가장 통상적인 원발성 뇌종양은 혈뇌 장벽을 구성하고, 중추신경계의 영양에 기여하는 정상세포로 불리는 뇌의 세포로부터 발생한다. 이들 종양은 신경교종 (성상세포종, 퇴행성 성상세포종, 또는 다형성 교모세포종)이라 불리며, 모든 원발성 중추신경계 종양의 65%를 차지한다. 일부의 종양으로는 회돌기교종, 상의세포종, 수막종, 림프종, 신경초종 및 수아세포종이 있으나 이들로 제한되지는 않는다.

- [0257] CNS의 신경상피 종양
- [0258] 성상세포 종양, 예를 들어, 성상세포종; 반구성, 간뇌성, 눈, 뇌간, 소뇌성과 같은 퇴행성 (악성) 성상세포종; 다형성 교모세포종; 반구성, 간뇌성, 눈, 뇌간, 소뇌성과 같은 모양세포성 성상세포종; 상의하 거대성상세포종; 및 다형성 황색성상세포종. 희돌기교세포 종양, 예를 들어, 희돌기교종; 및 퇴행성 (악성) 희돌기교종. 상의세포 종양, 예를 들어, 상의세포종; 퇴행성 상의세포종; 점액유두상 상의세포종; 및 상의하세포종. 혼합 신경교종, 예를 들어, 혼합 희소성상세포종 (oligoastrocytoma); 퇴행성 (악성) 희소성상세포종; 및 기타 (예를 들어, 상의세포-성상세포종). 원인 불명의 신경상피 종양, 예를 들어, 극성 해면아세포종; 성상아세포종; 및 대뇌 신경교종. 맥락종의 종양, 예를 들어, 맥락종 유두종; 및 맥락종 암종 (퇴행성 맥락종 유두종). 뉴론성 및 혼합 뉴론성-신경교성 종양, 예를 들어, 신경절세포종; 소뇌의 이형성성 신경절세포종 (Lhermitte-Duclos); 신경절교종; 퇴행성 (악성) 신경절교종; 결합조직형성성 영아 성상세포종과 같은 결합조직형성성 영아 신경절교종; 중심성 신경세포종; 배아형성장에 신경상피 종양; 후각 신경아세포종 (비강신경아세포종). 송과체 실질성 종양, 예를 들어, 송과체세포종; 송과체아세포종; 및 혼합된 송과체세포종/송과체아세포종. 신경아세포성 또는 교아세포성 요소를 갖는 종양 (배아종), 예를 들어, 수질상피종; 수아세포종과 같이 다능성 분화가 있는 근원 신경외배엽성 종양; 대뇌성 근원 신경외배엽성 종양; 신경아세포종; 망막아종; 및 상의아세포종.
- [0259] 그밖의 다른 CNS 신생물
- [0260] 터어키안 부분 (Sellar Region)의 종양, 예를 들어, 뇌하수체 선종; 뇌하수체 암종; 및 두개인두종. 조혈조직 종양, 예를 들어, 원발성 악성 림프종; 형질세포종; 및 과립구성 육종. 배세포 종양, 예를 들어, 배세포종; 배아암종; 난황낭 종양 (내배엽종 종양); 융모막암종; 기형종; 및 혼합 배세포 종양. 수막의 종양, 예를 들어, 수막종; 비정형 수막종; 및 퇴행성 (악성) 수막종. 수막의 비-수막내피성 (non-meningothelial) 종양, 예를 들어, 양성 간엽; 악성 간엽; 원발성 멜라닌세포성 병변; 조혈성 신생물; 및 혈관아세포종 (모세관 혈관아세포종)과 같은 불확실한 조직발생의 종양. 뇌 및 척수 신경의 종양, 예를 들어, 신경초종 (neurinoma, neurilemoma); 신경섬유종; 유상피성, 개산적 간엽성 또는 상피성 분화와 같은 악성 말초신경초 종양 (악성 신경초종), 및 흑색종. 국소적 종양으로부터의 국부적 확대, 예를 들어, 부신경절종 (화학감수체종 (chemodectoma)); 척색종; 코드로마 (chordoma); 연골육종; 및 암종. 전이성 종양, 미분류 종양 및 낭종 및 종양-유사 병변, 예를 들어, 라트케 열낭종 (Rathke cleft cyst); 유포피성, 유피성, 제3 뇌실의 콜로이드성 낭종; 장관성 낭종; 신경교성 낭종; 과립세포 종양 (분리종 (choristoma), 하수체세포종 (pituicytoma)); 시상하부 뉴론성 과오종; 비신경교 이소성 (nasal glial heterotopia); 및 형질세포 육아종.
- [0261] 이용할 수 있는 화학요법제는 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜파란, 클로람부실, BCNU, CCNU, 다카르바진, 프로카르바진, 부설판, 및 티오테파와 같은 알킬화제; 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실, 사이타라빈, 겐시타빈 (Gemzar®), 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 및 클라드리빈과 같은 항대사물질; 다우노루비신, 독소루비신, 이다루비신, 에피루비신 및 미토산트론과 같은 안트라사이클린; 블레오마이신과 같은 항생제; 이리노테칸 및 토포테칸과 같은 캄토테신; 파클리탁셀 및 도세탁셀과 같은 탁산; 및 시스플라틴, 카보플라틴 및 옥살리플라틴과 같은 백금 제제이며, 단 이들로 제한되지는 않는다.
- [0262] 치료방법은 수술, 방사선 요법, 면역요법, 고열치료, 유전자 요법, 화학요법, 및 방사선 및 화학요법의 조합이다. 의사들은 또한, 스테로이드를 처방하여 CNS 내부에서 팽윤을 감소시킬 수도 있다.
- [0263] 본 발명에 의해서 제공된 방법은 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여, 또는 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여와 수술, 방사선 요법, 화학요법, 또는 이들의 조합의 병용에 의해서 다른 성인 자궁경부암에 대해서 유의한 효과를 제공할 수 있다.
- [0264] PNS 암
- [0265] 말초신경계는 뇌 및 척수로부터 뻗어 나온 신경으로 구성된다. 이들 신경은 CNS와 신체 부분들 사이에서 통신망을 형성한다. 말초신경계는 체성신경계와 자율신경계로 더 세분된다. 체성신경계는 피부 및 근육으로 가는 신경으로 구성되며, 의식적인 활동에 연루된다. 자율신경계는 CNS를 심장, 위 및 장과 같은 내장기관에 접속시키는 신경으로 구성된다. 이것은 무의식적인 활동을 매개한다.
- [0266] 청신경종은 제8뇌신경 또는 전정와우신경으로도 불리는 평형신경으로부터 발생하는 양성 섬유상 성장이다. 이들 종양은 비-악성이며, 이것은 이들이 신체의 다른 부분으로 확산되거나 전이되지 않는 것을 의미한다. 이들 종양의 위치는 뇌간 내의 생명 유지에 필요한 뇌 중심에 인접한 두개골 내의 심부이다. 종양이 커짐에 따라서,

이들은 생명 유지기능과 관련된 주변 구조를 포함한다. 대부분의 경우에, 이들 종양은 수년의 기간에 걸쳐서 서서히 성장한다.

- [0267] 악성 말초신경초 종양 (MPNST)은 신경섬유종 및 신경초종과 같은 양성 연조직 종양에 대한 악성 대응형태이다. 이것은 심부 연조직에서, 통상적으로는 신경간의 매우 근접한 부분에서 가장 흔하다. 가장 통상적인 부위에는 좌골신경, 완신경총, 및 천골신경총이 포함된다. 가장 통상적인 증상은, 일반적으로 조직생검을 재촉하는 통증이다. 이것은 성인에게서 일반적으로 삼차신경의 감각 가지 (sensory branches)로부터 발생하는 희귀하고, 공격적이며, 치명적인 안와 신생물이다. 악성 PNS 종양은 뇌를 포함하도록 신경을 따라서 확산되어, 대부분의 환자는 임상적 진단의 5 년 이내에 사망한다. MPNST는 유상피성, 간엽성 또는 선상 특징을 갖는 3 가지의 주된 카테고리로 분류될 수 있다. MPNST 중의 일부에는 연골성 분화가 있는 피하 악성 유상피성 신경초종, 선상 악성 신경초종, 신경외초 분화가 있는 악성 말초신경초 종양, 간상 특징을 갖는 피부 유상피성 악성 신경초 종양, 표재성 유상피성 MPNST, 트리톤 (Triton) 종양 (횡문근아세포성 분화가 있는 MPNST), 횡문근아세포성 분화가 있는 신경초종이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 희귀한 MPNST 증례는 다발성 육종성 조직 유형, 특히 골육종, 연골육종 및 혈관육종을 함유한다. 이들은 때때로, 연조직의 악성 간엽세포종과 구별할 수 없다.
- [0268] PNS 암의 다른 유형에는 악성 섬유성 세포종, 악성 섬유성 조직구종, 악성 수막종, 악성 중피종, 및 악성 혼합 뮐러리안 (Mullerian) 종양이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0269] 치료방법은 수술, 방사선 요법, 면역요법, 화학요법, 및 방사선 요법과 화학요법의 조합이다.
- [0270] 본 발명에 의해서 제공된 방법은 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여, 또는 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여와 수술, 방사선 요법, 화학요법, 또는 이들의 조합의 병용에 의해서 PNS 암에 대해서 유익한 효과를 제공할 수 있다.
- [0271] 구강 및 구인두암
- [0272] 중추신경계 (CNS) 암이 있는 환자의 관리는 매우 어렵고 힘든 일로 남아있다. 하인두암, 후두암, 비인두암, 구인두암 등과 같은 암은 수술, 면역요법, 화학요법, 화학요법과 방사선 요법의 조합에 의해서 치료된다. 토포이소머라제 II를 억제하는 2 가지의 통상적으로 사용되는 종양제인 에토포사이드 및 액티노마이신 D는 유용한 양으로 혈뇌 장벽을 가로지르지 못한다.
- [0273] 본 발명에 의해서 제공된 방법은 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여, 또는 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여와 수술, 방사선 요법, 화학요법, 또는 이들의 조합의 병용에 의해서 구강 및 구인두암에 대해서 유익한 효과를 제공할 수 있다.
- [0274] 위암
- [0275] 위암은 위의 라이닝에서의 세포 변화의 결과이다. 위암에는 림프종, 위기질 종양 및 카르시노이드 종양의 3 가지 주된 유형이 있다. 림프종은 때때로 위의 벽에서 발견되는 면역계 조직의 암이다. 위기질 종양은 위벽의 조직으로부터 발생한다. 카르시노이드 종양은 위의 호르몬-생산성 세포의 종양이다.
- [0276] 위암의 원인은 계속 논의되고 있다. 유전과 환경 (식품, 흡연 등)의 조합은 모두 역할을 하는 것으로 생각된다. 치료에 대한 통상적인 접근방법에는 수술, 면역요법, 화학요법, 방사선 요법, 화학요법과 방사선 요법의 조합, 또는 생물학적 요법이 포함된다.
- [0277] 본 발명에 의해서 제공된 방법은 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여, 또는 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여와 수술, 방사선 요법, 화학요법, 또는 이들의 조합의 병용에 의해서 위암에 대해서 유익한 효과를 제공할 수 있다.
- [0278] 담낭암
- [0279] 또 다른 관점에서, 본 발명은 담낭암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부의 양태에서, 이 방법은 벤조피론 화합물을 단독으로 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 다른 양태에서, 이 방법은 벤조피론 화합물을 본 발명에 열거된 하나 또는 그 이상의 항종양제와 병용하여 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0280] 담낭암은 악성 세포가 담낭의 조직에서 발견되는 희귀 암이다. 담낭은 지방을 소화시키기 위해서 간에 의해서 만들어진 유체인 담즙을 저장한다. 담낭의 벽은 3 가지 주된 조직의 층을 갖는다: 점막층 (최내층), 근육층 (중간층, 근육), 및 장막층 (외부층). 이들 층 사이는 결합조직에 의해서 지지된다. 원발성 담낭암은 최내층에서 시작하여 이것이 성장함에 따라서 외부층으로 확산된다. 담낭암은 이것이 확산되기 전에 수술에 의해서

제거될 수 있을 때에만 치유될 수 있다. 암이 확산되면, 고식적 치료가 이 질병의 증상 및 합병증을 제어함으로써 환자의 생활의 질을 개선시킬 수 있다.

[0281] 본 발명에 의해서 제공된 방법은 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여, 또는 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여와 수술, 방사선 요법, 화학요법, 또는 이들의 조합의 병용에 의해서 담낭암 환자에 대해서 유익한 효과를 제공할 수 있다.

[0282] 식도암

[0283] 또 다른 관점에서, 본 발명은 식도암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부의 양태에서, 이 방법은 벤조피론 화합물을 단독으로 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 다른 양태에서, 이 방법은 벤조피론 화합물을 본 발명에 열거된 하나 또는 그 이상의 항종양제와 병용하여 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0284] 식도암은 식도의 악성종양이다. 이들에는 다양한 서브타입이 있다. 식도의 대부분의 종양은 악성이다. 매우 작은 비율 (10% 이하)은 평활근종 (평활근 종양) 또는 위장관 기질 종양 (GIST)이다. 악성 종양은 일반적으로 선암, 편평세포암, 및 때때로는 소세포 암종이다. 후자는 소세포 폐암과 다수의 특성을 공유하며, 다른 유형보다 화학요법에 대해서 비교적 민감하다.

[0285] 작고 국제화된 종양은 완치 목적으로 수술에 의해 치료된다. 더 큰 종양은 수술할 수 없는 경향이 있고, 따라서 치유될 수 없으며; 이들의 성장은 화학요법, 방사선 요법 또는 이들 두 가지의 병용에 의해서 더 지연될 수 있다. 일부의 경우에, 화학요법과 방사선 요법은 이들 더 큰 종양을 수술할 수 있는 상태로 만들 수 있다.

[0286] 본 발명에 의해서 제공된 방법은 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여, 또는 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여와 수술, 방사선 요법, 화학요법, 또는 이들의 조합의 병용에 의해서 식도암 환자에 대해서 유익한 효과를 제공할 수 있다.

[0287] 고환암

[0288] 고환암은 일반적으로 청년의 고환 중의 하나 또는 둘 다에서 발생하는 암이다. 고환의 암은 배세포로 알려져 있는 특정의 세포에서 발생한다. 남성에게서 나타나는 배세포 종양 (GCTs)의 2 가지 주된 유형은 정상피종 (60%) 및 비정상피종 (40%)이다. 종양은 또한, 고환의 지지성 및 호르몬-생산성 조직 또는 기질에서도 발생할 수 있다. 이러한 종양은 성선 기질성 종양으로도 알려져 있다. 2 가지 주된 유형은 라이디히 (Leydig) 세포 종양 및 세르톨리 (Sertoli) 세포 종양이다. 이차적 고환종양은 또 다른 기관에서 시작한 다음에 고환에 확산된 것이다. 림프종이 가장 통상적인 이차적 고환암이다.

[0289] 치료에 대한 통상적인 접근방법에는 수술, 면역요법, 화학요법, 방사선 요법, 화학요법과 방사선 요법의 조합, 또는 생물학적 요법이 포함된다. 몇 가지 약물이 일반적으로 고환암을 치료하기 위해서 사용된다: 플라티놀 (Platinol) (시스플라틴), 베페시드 (Vepesid) 또는 VP-16 (에토포사이드) 및 블레녹산 (Blenoxane) (블레오마이신 설페이트). 추가로, 이펙스 (Ifex) (이포스파미드), 벨반 (Velban) (빈블라스틴 설페이트) 및 그 밖의 것들이 사용될 수도 있다.

[0290] 본 발명에 의해서 제공된 방법은 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여, 또는 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여와 수술, 방사선 요법, 화학요법, 또는 이들의 조합의 병용에 의해서 고환암에 대해서 유익한 효과를 제공할 수 있다.

[0291] 흉선암

[0292] 흉선은 인두의 기부로부터 심장의 전방까지 연장되는 흉부의 상부/전방 부분에 위치하는 작은 기관이다. 흉선은 세포의 2 가지 주된 유형, 즉 흉선 상피세포 및 림프구를 함유한다. 흉선 상피세포는 흉선종 및 흉선암종에 대한 기점을 제공할 수 있다. 림프구는 흉선에서든, 림프절에서든 악성이 될 수 있으며, 호지킨병 및 비-호지킨 림프종으로 불리는 암으로 발전할 수 있다. 흉선은 또한, 쿨치츠키 (Kulchitsky) 세포, 또는 통상적으로 특정의 호르몬을 방출하는 신경내분비 세포로 불리는 또 다른 훨씬 덜 통상적인 유형의 세포를 함유한다. 이들 세포는 종종 동일한 유형의 호르몬을 방출하고, 신체의 다른 곳에서 신경내분비 세포로부터 발생하는 다른 종양과 유사한 카르시노이드 또는 카르시노이드 종양으로 불리는 암을 일으킬 수 있다.

[0293] 치료에 대한 통상적인 접근방법에는 수술, 면역요법, 화학요법, 방사선 요법, 화학요법과 방사선 요법의 조합, 또는 생물학적 요법이 포함된다. 흉선종 및 흉선암종의 치료에 사용된 항암 약물은 독소루비신 (아드리아마이신), 시스플라틴, 이포스파미드, 및 코르티코스테로이드 (프레드니손)이다. 종종, 이들 약물은 이들의 유효성

을 증가시키기 위해서 조합물로 제공된다. 흉선암을 치료하기 위해서 사용되는 조합물에는 시스플라틴, 독소루비신, 에토포사이드 및 사이클로포스파미드, 및 시스플라틴, 독소루비신, 사이클로포스파미드 및 빈크리스틴의 조합물이 포함된다.

[0294] 본 발명에 의해서 제공된 방법은 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여, 또는 니트로벤즈아미드 화합물과 토포이소머라제 억제제의 투여와 수술, 방사선 요법, 화학요법, 또는 이들의 조합의 병용에 의해서 흉선암에 대해서 유익한 효과를 제공할 수 있다.

[0295] 병용 요법

[0296] 일부의 양태는 본 발명에 기술된 하나 또는 그 이상의 PARP 억제제 및 본 발명에 기술된 하나 또는 그 이상의 토포이소머라제 억제제의 병용물을 제공한다. 일부의 양태에서, PARP 억제제는 4-요오도-3-니트로벤즈아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭 또는 대사산물이다. 일부의 양태에서, 토포이소머라제 억제제는 토포테칸, 이리노테칸, 루르토테칸, 엑사테칸 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 대사산물이다. 일부의 바람직한 양태에서, 병용물은 BA 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 대사산물 및 토포테칸 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 병용물이다.

[0297] 본 발명의 다른 양태에서, 본 발명의 방법은 추가로, 대상체에게 PARP 억제제와 적어도 하나의 토포이소머라제 억제제를 수술, 방사선 요법 (예를 들어, X 선), 유전자 요법, 면역요법, DNA 요법, 보조 요법, 신보조 요법, 바이러스 요법, RNA 요법 또는 나노요법과 병용하여 투여함으로써 암을 치료하는 것을 포함한다.

[0298] 병용 요법이 추가로 비-약물 치료를 포함하는 경우에, 비-약물 치료는 치료학적 제제와 비-약물 치료의 병용의 공동-작용으로 인한 유익한 효과가 달성되는 한은 어떤 적합한 시기에라도 수행될 수 있다. 예를 들어, 적절한 경우에, 유익한 효과는 비-약물 치료가 상당한 기간까지 일시적으로 치료학적 제제로부터 분리되는 경우에도 여전히 달성된다. 컨쥬게이트 및 다른 약물학적 활성 약제는 환자에게 동시에, 순차적으로, 또는 조합하여 투여될 수 있다. 본 발명의 병용물을 사용하는 경우에, 본 발명의 화합물 및 다른 약물학적 활성 약제는 동일한 약제학적으로 허용되는 담체로 존재할 수 있고, 따라서 동시에 투여될 수 있는 것으로 이해될 수 있다. 이들은 동시에 복용하는 통상적인 경구 용량형과 같은 별개의 약제학적 담체로 존재할 수도 있다. 용어 "병용" 은 추가로, 당해 화합물들이 별도의 용량형으로 제공되고, 순차적으로 투여되는 경우를 나타낸다.

[0299] 방사선 요법

[0300] 방사선 요법 (radiation or radiotherapy)은 악성 세포를 제어하기 위한 암 치료의 일부분으로서 이온화 방사선을 의학적으로 사용하는 것이다. 방사선 요법은 치료적 또는 보조적 암 치료를 위해서 사용될 수 있다. 이것은 고식적 치료로서 (치료가 불가능하고, 목표가 국소적인 질병 제어 또는 증후적 완화인 경우) 또는 치료학적 치료로서 (치료가 생존 효과를 갖고, 이것이 치유될 수 있는 경우) 사용된다. 방사선 요법은 악성 종양의 치료를 위해서 사용되며, 일차 요법으로 사용될 수 있다. 또한, 방사선 요법은 수술, 화학요법, 호르몬 요법 또는 3 가지 중의 일부의 혼합과 병용하는 것이 통상적이다. 가장 통상적인 암 유형은 어떤 점에서는 방사선 요법으로 치료될 수 있다. 정확한 치료 계획 (치유적, 보조적, 신보조적, 치료학적, 또는 고식적)은 종양 유형, 위치 및 단계뿐만 아니라 환자의 일반적 건강상태에 따라 좌우될 수 있다.

[0301] 방사선 요법은 통상적으로 암성 종양에 적용된다. 배액 림프절이 임상적으로 또는 방사선학적으로 종양과 연관되거나, 준임상적 악성 확산의 위험이 있는 것으로 생각되는 경우에, 방사선 장은 또한, 배액 림프절을 포함할 수도 있다. 매일의 셋업 (set-up) 및 내부 종양 이동의 불확실성을 고려하도록 종양 주위의 정상 조직의 경계를 포함시키는 것이 필요하다.

[0302] 방사선 요법은 세포의 DNA를 손상시킴으로써 작용한다. 손상은 DNA 채를 구성하는 원자를 직접 또는 간접적으로 이온화하는 광자, 전자, 양자, 중성자, 또는 이온 빔에 의해서 야기된다. 간접적인 이온화는 유리 래디칼, 특히 하이드록실 래디칼을 형성하고, 따라서 DNA를 손상시키는 물의 이온화의 결과로 일어난다. 방사선 요법의 가장 통상적인 형태에서, 대부분의 방사선 효과는 유리 래디칼을 통한 것이다. 세포는 DNA 손상을 수복하는 기전을 갖기 때문에, 두 개의 스트랜드 상에서 DNA를 파괴시키는 것은 세포 특징을 변형시키는데 가장 유의적인 기술인 것으로 판명된다. 암 세포는 일반적으로 미분화되고, 줄기 세포-유사성이기 때문에, 이들은 더 많이 재생하며, 가장 건강한 분화된 세포에 비해서 치사성 이하의 손상을 수복하는 감소된 능력을 갖는다. DNA 손상은 세포 분열을 통해서 유전되어 암 세포에 대한 손상을 축적하고, 이들이 더 느리게 사망하거나 재생하도록 유도한다. 양자 방사선 요법은 양자를 다양한 동적 에너지를 가지고 종양에서 정확하게 정지하도록 보냄으로써 작

용한다.

- [0303] 감마선이 또한 특정한 유형의 암을 치료하기 위해서 사용된다. 감마-나이프 (gamma-knife) 수술이라 불리는 치에서는, 암성 세포를 사멸시키기 위해서 감마선의 다수의 집중된 빔을 성장에 향하게 한다. 빔은 다양한 각도로부터 조준되어 방사선이 주변 조직에 대한 손상을 최소로 하면서 성장에 초점이 맞도록 한다.
- [0304] 유전자 요법 제제
- [0305] 유전자 요법 제제는 유전자의 카피를 환자의 세포의 특정한 세트 내에 삽입시키고, 암 및 비-암 세포 둘 다를 표적화할 수 있다. 유전자 요법의 목표는 변화된 유전자를 기능적 유전자로 치환시키거나, 암에 대한 환자의 면역반응을 자극하거나, 암 세포가 화학요법에 대해 더 민감하도록 만들거나, "자살" 유전자를 암 세포 내에 넣거나, 혈관형성을 억제하는 것일 수 있다. 유전자는 바이러스, 리포솜 또는 다른 담체 또는 벡터를 사용하여 표적 세포에 전달될 수 있다. 이것은 유전자-담체 조성물을 환자에게 직접적으로 주사함으로써, 또는 생체외로 (이 경우에는 감염된 세포를 환자에게 역으로 도입시킨다) 수행될 수 있다. 이러한 조성물은 본 발명에서 사용하기에 적합하다.
- [0306] 보조 요법
- [0307] 보조 요법은 일차 치료 후에 치유의 기회를 증가시키기 위해서 제공되는 치료이다. 보조 요법에는 화학요법, 방사선 요법, 호르몬 요법, 또는 생물학적 요법이 포함될 수 있다. 어떤 보조 요법이 환자에게 가장 좋은지는 암의 유형 및 그의 단계를 근거로 한다.
- [0308] 보조 요법의 주된 목적은 확산될 수 있는 모든 암 세포를 사멸시키는 것이기 때문에, 치료는 통상적으로 전신적이다 (혈류를 통해서 이동하여 신체 전체에 걸친 암 세포에 도달하고 영향을 미치는 물질을 사용).
- [0309] 보조 화학요법은 암 세포를 사멸시키는 약물을 사용한다. 화학요법은 신체의 거의 모든 부분에 도달하여 암 세포를 사멸시킬 수 있다. 보조 화학요법은 통상적으로, 단일 항암 약물보다 더 효과적인 것으로 나타난 항암 약물의 병용물이다.
- [0310] 일부의 암은 호르몬에 대해서 민감하다. 호르몬 생산을 감소시키거나, 호르몬을 수용하는 암의 능력을 차단함으로써, 호르몬 요법은 암 세포가 성장하는 것을 방지할 수 있다. 호르몬 요법은 수술, 방사선 요법 또는 화학요법과 함께 사용될 수 있다.
- [0311] 방사선 요법은 때때로 국소적 보조 치료로 사용된다. 방사선 요법은 이것이 유방절제술 이전 또는 이후에 제공되는 경우에는 보조 치료로 간주된다.
- [0312] 신보조 요법
- [0313] 신보조 요법은 일차 치료 전에 제공되는 치료를 나타낸다. 신보조 요법의 예로는 화학요법, 방사선 요법, 및 호르몬 요법이 포함된다.
- [0314] 종양붕괴성 바이러스 요법
- [0315] 암에 대한 바이러스 요법은 종양붕괴성 바이러스라 불리는 바이러스의 한가지 유형을 이용한다. 종양붕괴성 바이러스는 정상 세포에는 해를 미치지 않게 하면서 암 세포를 감염 및 용해시킴으로써 이들이 암 요법에 잠재적으로 유용하도록 만드는 바이러스이다. 종양붕괴성 바이러스의 복제는 종양 세포 파괴를 촉진시킬 뿐만 아니라 종양 부위에서의 용량 증폭을 제공한다. 이들은 또한, 항암유전자에 대한 벡터로서 작용하여 이들이 종양 부위에 특이적으로 전달될 수 있도록 할 수도 있다.
- [0316] 종양 선택성을 생성시키는 데는 두 가지 주된 방법이 있다: 형질도입성 및 비-형질도입성 표적화. 형질도입성 표적화는 바이러스 외피 단백질의 특이성을 변형시킴으로써 비-표적 세포로의 도입은 감소시키면서 표적 세포로의 도입을 증가시키는 것을 포함한다. 비-형질도입성 표적화는 바이러스의 게놈을 변화시켜 이것이 단지 암 세포 내에서만 복제할 수 있도록 하는 것을 포함한다. 이것은 바이러스 복제에 필수적인 유전자를 종양-특이적 프로모터의 조절 하에 배치시키는 전사 표적화에 의해서, 또는 바이러스 게놈 내로 정상 세포가 아닌 암 세포에서 없어져도 되는 기능을 제거하는 결실을 도입시키는 것을 포함하는 약독화에 의해서 수행될 수 있다. 여기에는 또한, 다른 약간 더 모호한 방법들도 있다.
- [0317] 문헌 [참조: Chen et al (2001)]에서는 마우스에서 전립선암에 대해서 방사선 요법과 함께 전립선-특이적 아데노바이러스인 CV706을 사용하였다. 병용 치료는 세포 사망에서 상승적 증가를 제공할 뿐만 아니라 바이러스 파

열 크기 (각각의 세포 용해로부터 방출된 바이러스 입자의 수)에 있어서의 상당한 증가를 제공한다.

- [0318] ONYX-015는 화학요법과 함께 실험을 수행하였다. 병용 치료는 어느 하나의 단독 치료보다 더 큰 반응을 제공하였지만, 결과는 전혀 확정적이지 않았다. ONYX-015는 방사선 요법과의 조합에서 유망한 것으로 나타났다.
- [0319] 정맥내로 투여된 바이러스 제제는 특히 통상적으로는 치료하기가 어려운 전이성 암에 대해서 특히 효과적일 수 있다. 그러나, 혈액계 (bloodborne) 바이러스는 항체에 의해서 불활성화될 수 있고, 예를 들어, 쿠퍼 (Kupffer) 세포 (아데노바이러스 청소를 책임지는, 간 내의 극도로 활성인 식세포)에 의해서 혈류로부터 빠르게 청소될 수 있다. 종양이 파괴될 때까지의 면역계의 회피는 종양붕괴성 바이러스 요법의 성공에 대한 최대 장애물일 수 있다. 현재까지, 면역계를 회피하기 위해서 사용된 어떤 기술도 완전히 만족스럽지는 않았다. 병용 요법은 명백한 부정적인 효과가 없이 상승적으로 작용하기 때문에, 종양붕괴성 바이러스는 통상적인 암 치료법과 협력하여 가장 유망한 것으로 보인다.
- [0320] 종양붕괴성 바이러스의 특이성 및 유연성은 이들이 최소의 부작용을 가지고 광범한 암을 치료하는 잠재력을 갖는 것을 의미한다. 종양붕괴성 바이러스는 암 세포를 선택적으로 사멸시키는 문제를 해결하는 잠재력을 갖는다.
- [0321] 나노요법
- [0322] 나노미터-크기의 입자는 개개 분자 또는 벌크 고체로부터는 이용할 수 없는 새로운 광학적, 전자적, 및 구조적 특성을 갖는다. 종양-특이적 리간드 또는 모노클로날 항체와 같은 종양-표적화 잔기와 결합되는 경우에, 이들 나노입자는 높은 친화성 및 정확도를 가지고 암-특이적 수용체, 종양 항원 (바이오마커) 및 종양 맥관구조를 표적화하기 위해서 사용될 수 있다. 암 나노요법을 위한 제형화 및 제조방법은 모두 본 발명에 전문이 참고로 포함되어 있는 특허 US7179484, 및 논문 [참조: M. N. Khalid, P. Simard, D. Hoarau, A. Dragomir, J. Leroux, Long Circulating Poly(Ethylene Glycol)Decorated Lipid Nanocapsules Deliver Docetaxel to Solid Tumors, Pharmaceutical Research, 23(4), 2006]에 기술되어 있다.
- [0323] RNA 요법
- [0324] siRNA, shRNA, 마이크로RNA를 포함한 (단, 이들로 제한되지는 않는다) RNA는 유전자 발현을 변조시키고, 암을 치료하기 위해서 사용될 수 있다. 이중 스트랜드 올리고뉴클레오타이드는 두 개의 별개의 올리고뉴클레오타이드 서열의 조립에 의해서 형성되며, 여기서, 하나의 스트랜드의 올리고뉴클레오타이드 서열은 제2의 스트랜드의 올리고뉴클레오타이드 서열에 대해서 상보적이며; 이러한 이중 스트랜드 올리고뉴클레오타이드는 일반적으로, 두 개의 별도의 올리고뉴클레오타이드로부터 (예를 들어, siRNA), 또는 이중 스트랜드 구조를 형성하기 위해서 그 자체가 접히는 단일 분자로부터 (예를 들어, shRNA 또는 짧은 헤어핀 RNA) 조립된다. 본 기술분야에서 공지된 이들 이중 스트랜드 올리고뉴클레오타이드는 모두 듀플렉스 (duplex)의 각각의 스트랜드가 상이한 뉴클레오타이드 서열을 가지며, 여기서, 단지 하나의 뉴클레오타이드 서열 부분 (가이드 서열 또는 안티센스 서열)은 표적 핵산 서열에 대해서 상보성을 가지고, 다른 스트랜드 (센스 서열)는 표적 핵산 서열에 대해서 상동성인 뉴클레오타이드 서열을 포함한다는 공통적 특징을 갖는다.
- [0325] 마이크로RNAs (miRNA)는 유전자 발현을 조절하는, 길이가 약 21-23 뉴클레오타이드인 단일-스트랜드 RNA 분자이다. miRNAs는 DNA로부터 전사되지만, 단백질 (비-코드화 RNA)로 해독되지는 않는 유전자에 의해서 코드화되며; 대신에, 이들은 pri-miRNA로 공지된 일차 전사물로부터 pre-miRNA로 불리는 짧은 스템-루프 (stem-loop) 구조로, 및 마지막으로 기능적 miRNA로 처리된다. 성숙한 miRNA 분자는 하나 또는 그 이상의 메신저 RNA (mRNA) 분자에 대해서 부분적으로 상보적이며, 그들의 주된 기능은 유전자 발현을 하향 조절하는 것이다.
- [0326] 특정의 RNA 억제제는 암 표현형과 연관된 메신저 RNA ("mRNA")의 발현 또는 해독을 억제하기 위해서 사용될 수 있다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 이러한 제제의 예로는 짧은 간섭 RNA ("siRNA"), 리보자임, 및 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 RNA 억제제의 구체적인 예로는 Cand5, 시르나 (Sirna)-027, 포미비르센 (fomivirsen), 및 엔지오자임이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0327] 소분자 효소적 억제제
- [0328] 특정의 소분자 치료학적 제제는 표피 성장인자 수용체 ("EGFR") 또는 혈관 내피 성장인자 수용체 ("VEGFR")와 같은 특정의 세포 수용체의 타이로신 키나제 효소적 활성 또는 하류 시그널 전달 시그널을 표적화할 수 있다.

소분자 치료제에 의한 이러한 표적화는 항암 효과를 제공할 수 있다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 이러한 약제의 예로는 이마티니브, 제피티니브, 에를로티니브, 라파티니브, 캐너티니브, ZD6474, 소라페니브 (BAY 43-9006), ERB-569, 및 이들의 유사체 및 유도체가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

[0329] 항전이제

[0330] 원래의 종양의 부위로부터 신체 주위의 다른 위치로 암 세포가 확산되는 과정은 암 전이라 부른다. 특정의 제제는 암 세포의 확산을 억제하도록 디자인된 항전이 특성을 갖는다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 이러한 약제의 예로는 마리마스타트, 베바시주마브, 트라스트주마브, 리툭시마브, 에를로티니브, MMI-166, GRN163L, 헌터-킬러 (hunter-killer) 캠프타이드, 메탈로프로테이나제의 조직 억제제 (TIMPs), 이들의 유사체, 유도체 및 변이체가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

[0331] 화학예방제

[0332] 특정의 약제학적 제제는 암의 초기 발생을 예방하기 위해서, 또는 재발 또는 전이를 방지하기 위해서 사용될 수 있다. 본 발명의 에플로르니틴-NSAID 컨쥬게이트와 병용한 이러한 화학예방제의 투여는 암의 재발을 치료할 뿐만 아니라 예방하도록 작용할 수 있다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 화학예방제의 예로는 타목시펜, 팔록시펜, 티볼론, 비스포스포네이트, 이반드로네이트, 에스트로겐 수용체 변조물질, 아로마타제 억제제 (레트로졸, 아나스트로졸), 황체형성 호르몬-방출 호르몬 작용제, 고세렐린, 비타민 A, 레티날, 레티노산, 펜레티나이드, 9-시스-레티노이드산, 13-시스-레티노이드산, 올-트랜스-레티노산, 이소트레티노인, 트레티노이드, 비타민 B6, 비타민 B12, 비타민 C, 비타민 D, 비타민 E, 사이클로옥시게나제 억제제, 비-스테로이드성 소염제 (NSAIDs), 아스피린, 이부프로펜, 셀레콕시브, 폴리페놀, 폴리페놀 E, 녹차 추출물, 엽산, 글루카르산, 인터페론-알파, 아네톨 디티올레티온, 아연, 피리독신, 피나스테라이드, 독사조신, 셀레늄, 인돌-3-카비날, 알파-디플루오로메틸오르니틴, 카로테노이드, 베타-카로텐, 라이코펜, 항산화제, 코엔자임 Q10, 플라보노이드, 쿠에르세틴, 쿠르쿠민, 카테킨, 에피갈로카테킨 갈레이트, N-아세틸시스테인, 인돌-3-카비놀, 이노시톨 헥사포스페이트, 이소플라본, 글루칸산, 로즈마리, 대두, 톱야자 (saw palmetto) 및 칼슘이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 화학예방제의 추가의 예는 암 백신이다. 이들은 환자를 백신화 과정에 의해서 표적화되는 암 세포 유형의 전부 또는 일부로 면역시킴으로써 생성될 수 있다.

[0333] 제형화, 투여의 경로, 및 유효 용량

[0334] 본 발명의 또 다른 관점은 니트로벤즈아미드 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 대한 제형화 및 투여의 경로에 관한 것이다. 이러한 약제학적 조성물은 상기에 상세히 기술한 방법에서 암을 치료하기 위해서 사용될 수 있다.

[0335] 화학식 Ia의 화합물은 프로드럭으로 제공될 수 있고/있거나, 투여한 후에 생체내에서 니트로소벤즈아미드 형태로 상호 전환하도록 허용될 수도 있다. 즉, 니트로벤즈아미드 형태 및/또는 니트로소벤즈아미드 형태, 또는 약제학적으로 허용되는 염이 본 발명에서 사용하기 위한 제제를 생성시키는데 사용될 수 있다. 추가로, 일부의 양태에서 화합물은 하나 또는 그 이상의 다른 화합물과의 병용물로, 또는 하나 또는 그 이상의 다른 형태로 사용될 수 있다. 예를 들어, 제형은 니트로벤즈아미드 화합물 및 산 형태 둘 다를 각각의 상대적 효력 및 목적하는 지시에 따라서 특정한 비율로 포함할 수 있다. 두 가지 형태는 동일한 용량 유닛으로, 예를 들어, 하나의 크림제, 좌제, 정제, 캡셀제 또는 음료에 용해시키기 위한 분말의 패킷 (packet)으로 함께 제형화될 수 있거나; 각각의 형태가 별개의 유닛으로, 예를 들어, 두 개의 크림제, 두 개의 좌제, 두 개의 정제, 두 개의 캡셀제, 정제 및 정제를 용해시키기 위한 액체, 분말의 패킷 및 분말을 용해시키기 위한 액체 등으로 제형화될 수도 있다.

[0336] 니트로벤즈아미드 화합물과 또 다른 활성 제제의 병용물을 포함하는 조성물이 효과적일 수 있다. 두 개의 화합물 및/또는 화합물의 형태를 동일한 용량 유닛으로, 예를 들어, 하나의 크림제, 좌제, 정제, 캡셀제 또는 음료에 용해시키기 위한 분말의 패킷으로 함께 제형화될 수 있거나; 각각의 형태가 별개의 유닛으로, 예를 들어, 두 개의 크림제, 좌제, 정제, 두 개의 캡셀제, 정제 및 정제를 용해시키기 위한 액체, 분말의 패킷 및 분말을 용해시키기 위한 액체 등으로 제형화될 수도 있다.

[0337] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 본 발명에서 사용된 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하며, 생물학적으로나 다른 식으로 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 의미한다. 예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염은 암을 치료하는데 있어서의 본 발명의 화합물의 유익한 효과를 저해하지 않는다.

[0338] 대표적인 염은 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘 이온과 같은 무기 이온의 염이다. 이러한 염에는 염산, 브롬화수소산, 인산, 질산, 황산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 아세트산, 푸마르산, 석신산, 락트산, 만

델산, 말산, 시트르산, 타르타르산 또는 말레산과 같은 무기 또는 유기산과의 염이 포함된다. 또한, 본 발명에서 사용된 화합물이 카복시 그룹 또는 그 밖의 다른 산성 그룹을 함유한다면, 이것은 무기 또는 유기 염기와의 약제학적으로 허용되는 부가염으로 전환될 수 있다. 적합한 염기의 예로는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 암모니아, 사이클로헥실아민, 디사이클로헥실아민, 에탄올아민, 디에탄올아민 및 트리에탄올아민이 포함된다.

[0339] 경구 투여를 위해서, 화합물은 활성 화합물(들)을 본 기술분야에서 잘 알려진 약제학적으로 허용되는 담체와 조합함으로써 쉽게 제형화될 수 있다. 이러한 담체는 본 발명의 화합물을 치료할 환자가 경구 섭취하도록 추잉정을 포함하는 정제, 환제, 당의정, 캡셀제, 로젠지 (lozenges), 하드 캔디 (hard candy), 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 분말, 현탁제, 엘릭서제, 웨이퍼 (wafers) 등으로 제형화되도록 할 수 있다. 이러한 제형은 고체 희석제 또는 충전제, 멸균 수성 매질 및 다양한 비-독성 유기 용매를 포함한 약제학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 바람직한 용량 유닛을 제공하기에 충분한 양으로, 경구 용량형의 총 조성물의 중량을 기준하여 약 0.5%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 또는 약 30% 내지 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80% 또는 약 90% 범위의 농도 레벨로 포함될 수 있다.

[0340] 수성 현탁액은 니트로벤즈아미드 화합물과 현탁화제 (예를 들어, 메틸 셀룰로즈), 습윤제 (예를 들어, 레시틴, 라이소레시틴 및/또는 장쇄 지방 알코올)와 같은 약제학적으로 허용되는 부형제뿐만 아니라 착색제, 보존제, 방향제 등을 함유할 수 있다.

[0341] 일부의 양태에서, 오일 또는 비-수성 용매는 예를 들어, 큰 친유성 잔기의 존재로 인하여 화합물을 용액으로 전환시키는데 필요할 수 있다. 대안적으로, 에멀전, 현탁제, 또는 다른 제제, 예를 들어, 리포솜 제제가 사용될 수 있다. 리포솜 제제에 관해서는, 상태의 치료를 위해서 리포솜을 제조하는 어떤 공지된 방법이라도 사용될 수 있다 [참조: 예를 들어, Bangham et al., J. Mol. Biol, 23: 238-252 (1965) and Szoka et al., Proc. Natl Acad. Sci 75: 4194-4198 (1978), 이것은 본 명세서에 참고로 포함된다]. 이들 조성물을 특정한 작용 부위로 향하게 하기 위하여 리간드를 또한 리포솜에 부착시킬 수도 있다. 본 발명의 화합물은 또한, 특정의 환자 집단에서 가용화, 투여 및/또는 순응도를 용이하게 하기 위해서 식료품, 예를 들어, 크림 치즈, 버터, 설탕드레싱 또는 아이스 크림에 통합시킬 수도 있다.

[0342] 경구적 사용을 위한 약제학적 제제는 임의로, 생성된 혼합물을 분쇄하고, 필요에 따라 적합한 보조제를 첨가한 후에 과립의 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 고체 부형제로서 수득될 수 있다. 적합한 부형제는 특히, 충전제, 예를 들어, 락토즈, 슈크로즈, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당류; 방향성 요소; 예를 들어, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 고무, 메틸 셀룰로즈, 하이드록시프로필메틸-셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈와 같은 셀룰로즈 제제, 및/또는 폴리비닐 피롤리돈 (PVP)이다. 필요한 경우에, 교차-결합된 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 나트륨 알기네이트와 같은 이의 염과 같은 붕해제가 첨가될 수도 있다. 화합물은 또한, 서방성 제제로 제제화될 수도 있다.

[0343] 당의정 코어에는 적합한 코팅이 제공될 수 있다. 이러한 목적으로는, 임의로 아라비아 고무, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카보폴 젤, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄, 락커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있는 농축된 당 용액이 사용될 수 있다. 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 특정화하거나 식별하기 위해서 염료 또는 안료가 정제 또는 당의정 코어에 첨가될 수 있다.

[0344] 경구적으로 사용될 수 있는 약제학적 제제에는 젤라틴으로 만들어진 밀어서 끼우는 캡셀제뿐만 아니라, 젤라틴, 및 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제로 만들어진 연질 밀봉 캡셀제가 포함된다. 밀어서 끼우는 (push-fit) 캡셀제는 활성 성분을 락토즈와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제, 및/또는 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 및 임의로 안정화제와의 혼합물로 함유할 수 있다. 연질 캡셀제에서, 활성 화합물은 지방 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 액체에 용해되거나 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수도 있다. 경구 투여를 위한 모든 제제는 투여하기에 적합한 용량형이어야 한다.

[0345] 주사를 위해서, 본 발명의 억제제는 바람직하게는 헝크 용액 (Hank's solution), 링거 용액 (Ringer's solution) 또는 생리적인 식염 완충액과 같은 생리적으로 적합한 완충액 중의 수용액으로 제제화될 수 있다. 이러한 조성물은 또한, 하나 또는 그 이상의 부형제, 예를 들어, 보존제, 가용화제, 충전제, 윤활제, 안정화제, 알부민 등을 포함할 수도 있다. 제제화의 방법은 본 기술분야에서 공지되어 있으며, 예를 들어, 문헌 [참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, latest edition, Mack Publishing Co., Easton, PA]에 기술되어 있다. 이들 화합물은 또한, 경점막 투여, 협측 (buccal) 투여, 흡입에 의한 투여, 모체 (parental) 투여, 경피 투여 및 직장 투여를 위해서 제형화될 수도 있다.

- [0346] 전술한 제형 이외에도, 화합물은 또한, 데포 (depot) 제제로 제형화될 수도 있다. 이러한 장시간 작용형 제형은 이식 또는 경피적 송달 (예를 들어, 피하 또는 근육내로), 근육내 주사 또는 경피 패치의 사용에 의해서 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 화합물은 적합한 폴리머성 또는 소수성 물질 (예를 들어, 허용되는 오일 중의 에멀전으로서) 또는 이온교환수지를 사용하거나, 또는 난용성 유도체로서, 또는 난용성 염으로서 제제화될 수 있다.
- [0347] 본 발명에서 사용하기에 적합한 약제학적 조성물은 활성 성분이 유효량으로, 즉 본 발명에 기술된 암 중의 적어도 하나에서 치료학적 및/또는 예방적 효과를 달성하는데 효과적인 양으로 존재하는 조성물을 포함한다. 특정한 적용에 효과적인 실제의 양은 치료할 상태 또는 상태들, 대상체의 상태, 제형, 및 투여의 경로 뿐만 아니라 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 공지된 그 밖의 다른 인자들에 따라 좌우될 수 있다. 니트로벤즈아미드 화합물의 유효량의 결정은 본 발명의 기술내용에 비추어, 본 기술분야에서 숙련된 전문가의 능력 내에서 잘 이루어질 수 있으며, 일상적인 최적화 기술을 사용하여 결정될 수 있다.
- [0348] 일부의 양태에서, 본 발명을 실시하기 위해서는 바이파 (BiPar)에게 양도된 다른 특허 및 특허출원에 기술된 조성물 및 방법이 사용된다. 예를 들어, 미국 특허출원 제12/015,403호 및 PCT 출원 제PCT/US2008/51214호에 기술된 바와 같은, 암을 치료하기 위한 제형이 사용될 수 있다. 모든 특허 및 특허출원은 본 발명에 전문이 참고로 포함된다.
- [0349] 실시예
- [0350] 실시예 1: 4-요오도-3-니트로벤즈아미드 (BA)와 이리노테칸의 시험관내 병용 효과
- [0351] 4-요오도-3-니트로벤즈아미드 (BA)와 이리노테칸 하이드로클로라이드의 시험관내 병용 효과는 인간 소세포 폐암 세포인 LX-1 세포를 사용하여 검사한다.
- [0352] 세포 배양
- [0353] 인간 소세포 폐암 세포 스트레인 LX-1은 ATCC (American Type Culture Collection)로부터 수득한다. D-MEM (둘베코의 변형된 이글 배지) 및 10% 소태아혈청 (FCS)을 포함하는 배지 내에서, 인간 소세포 폐암 세포 스트레인 LX-1을 계대배양한다. 배양은 37°C에서 5% CO₂를 함유하는 배양기 내에서 수행한다. 동일한 배지를 또한, 이하의 실험에서 사용한다. 계대배양 상의 LX-1 세포를 트립신 처리에 적용하고, 배지 내에 현탁시키고, 다양한 농도의 화합물 또는 DMSO 대조군의 존재 하에서 P100 세포 배양 접시 당 10⁵ 세포로, 또는 P60 세포 배양 접시 당 10⁴ 세포로 플레이팅한다. 처리한 후에, 부착된 세포의 수를 코울터 계수기 (Coulter counter)를 사용하고, 1% 메틸렌 블루로 염색함으로써 측정한다. 메틸렌 블루는 메탄올과 물의 50%-50% 혼합물 내에 용해시킨다. 세포를 24- 또는 96-웰 플레이트에 플레이팅하고, 계획된 바에 따라 처리하고, 배지를 흡인하고, 세포를 PBS로 세척하고, 메탄올 중에서 5-10 분 동안 고정시키고, 메탄올을 흡인하고, 플레이트가 완전히 건조되도록 한다. 메틸렌 블루 용액을 웰에 첨가하고, 플레이트를 5 분 동안 배양한다. 염색 용액을 플레이트로부터 제거하고, 플레이트를 세척액이 더 이상 청색을 나타내지 않을 때까지 dH₂O로 세척한다. 플레이트를 완전히 건조시킨 후에, 소량의 1 N HCl을 각각의 웰에 첨가하여 메틸렌 블루를 추출한다. 600 nm에서의 OD 판독치 및 검정곡선을 사용하여 세포 수를 결정한다.
- [0354] 화합물
- [0355] 시험 제제는 다음과 같이 제조한다. 이리노테칸 하이드로클로라이드는 다이치 파마슈티칼 컴패니 리미티드 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.)로부터 수득하며, 사용 시에는 배지로 2 배 계열 희석한 후에 제공된다. 벤즈아미드 화합물은 각각 별개의 실험을 위해서 건조 분말로부터 직접 DMSO 중의 10 mM 스톡용액으로 용해시킨다. 대조 실험은 비히클 (DMSO)의 상응하는 용적/농도를 사용하여 수행하며; 이들 대조군에서 세포는 그들의 성장 또는 세포 사이클 분포에 변화를 나타내지 않는다.
- [0356] PI 배제, 세포 주기 및 TUNEL 시험
- [0357] 약물의 첨가 및 배양 후에, 세포를 트립신 처리하고, 계수 및 PI (프로피듐 요오다이드) 배제시험을 위해서 샘플의 분취액을 수집한다. 세포의 일부분을 원심분리하고, 5 µg/ml의 PI를 함유하는 0.5 ml 빙냉 PBS에 재현탁

시킨다. 세포의 다른 부분을 빙냉 70% 에탄올에 고정시키고, 밤새 냉동고에서 저장한다. 세포 사이클 분석을 위해서, 세포를 표준 절차에 의해서 프로피듐 요오다이드 (PI)로 염색한다. 세포성 DNA 함량은 BD LSRII FACS를 사용하는 유동 세포분석에 의해서 결정하고, G1, S 또는 G2/M 상태의 세포의 백분율을 모드피트 소프트웨어 (ModFit software)를 사용하여 결정한다.

[0358] 세포를 "동소 세포사망 검출 키트, 플루오레세인 (In Situ Cell Death Detection Kit, Fluorescein)" (Roche Diagnostics Corporation, Roche Applied Science, Indianapolis, IN)을 사용하여 아포토시스에 대해서 표지한다. 간략하면, 고정된 세포를 원심분리하고, 1% 소혈청 알부민 (BSA)을 함유하는 포스페이트-완충 식염수 (PBS) 중에서 한번 세척한 다음에, 실온에서 25 분 동안 2 ml 투과화 (permeabilization) 완충액 (PBS 중의 0.1% 트리톤 X-100 및 0.1% 나트륨 시트레이트) 중에 재현탁시키고, 0.2 ml PBS/1% BSA 중에서 2회 세척한다. 세포를 50 μ l TUNEL 반응 혼합물 (TdT 효소 및 표지 용액)에 재현탁시키고, 배양기 내의 가습된 암소 환경에서 60 분 동안 37 $^{\circ}$ C로 배양한다. 표지된 세포를 PBS/1% BSA 중에서 1회 세척한 다음에, 1 μ g/ml 4',6-디아미디노-2-페닐인돌 (DAPI)을 함유하는 0.5 ml 빙냉 PBS 중에 적어도 30 분 동안 재현탁시킨다. 모든 세포 샘플은 BD LSR II (BD Biosciences, San Jose, CA)로 분석한다.

[0359] 브로모데옥시우리딘 (BrdU) 표지시험

[0360] 50 μ l의 BrdU (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) 스톡 용액 (1 mM)을 첨가하여 10 μ M BrdU 최종 농도를 제공한다. 세포를 37 $^{\circ}$ C에서 30 분 동안 배양하고, 빙냉 70% 에탄올 중에 고정시키고, 냉장실 (4 $^{\circ}$ C) 내에서 밤새 저장한다. 고정된 세포를 원심분리하고, 2 ml PBS 중에서 1회 세척한 다음, 암소에서 15 분 동안 37 $^{\circ}$ C에서 0.7 ml의 변성용액 (2 N HCl 중의 0.2mg/ml 펩신)에 재현탁시키고, 1.04 ml의 1 M 트리스 완충액 (트리즈마 (Trizma) 염기, Sigma Chemical Co.)으로 현탁시키고, 2 ml PBS 중에서 세척한다. 그 후, 세포를 TBFP 투과성 완충액 (PBS 중의 0.5 % 트윈-20, 1 % 소혈청 알부민 및 1 % 태아 소혈청) 중에서 1:100 희석도를 갖는 100- μ l 안티-BrdU 항체 (DakoCytomation, Carpinteria, CA)에 재현탁시키고, 암소의 실온에서 25 분 동안 배양하고, 2 ml PBS 중에서 세척한다. 일차 항체-표지된 세포를 TBFP 투과성 완충액 중에서 1:200 희석도를 갖는 염소 안티-마우스 IgG (H+L)의 100 μ l 알렉사 플루오르 (Alexa Fluor) F(ab')₂ 단편 (2mg/mL) (Molecular Probes, Eugene, OR)에 재현탁시키고, 암소의 실온에서 25 분 동안 배양하고, 2 ml PBS 중에서 세척한 다음에, 적어도 30 분 동안 1 μ g/ml 4',6-디아미디노-2-페닐인돌 (DAPI)을 함유하는 0.5 ml 빙냉 PBS에 재현탁시킨다. 모든 세포 샘플은 BD LSR II (BD Biosciences, San Jose, CA)로 분석한다.

[0361] 4-요오도-3-니트로벤즈아미드 (BA)와 토포이소머라제 억제제, 즉 이리노테칸 또는 토포테칸의 병용을 암의 시험관내 및 생체내 모델에서 시험하였다. LX-1 소세포 폐암종 세포주에서 이리노테칸과 병용한 BA의 평가는 BA가 S- 및 G2/M 세포 주기 정지를 강화시키고, 이리노테칸에 의해서 유도된 세포독성 효과를 증진시키는 것을 나타낸다.

[0362] 실시예 2: 결장직장암의 치료에 있어서 4-요오도-3-니트로벤즈아미드 (BA)와 이리노테칸의 병용물의 생체내 항종양 활성

[0363] 3 가지의 결장직장암 세포주 CACO-2, HT-29, 및 DHD/K12/TRb (PROb)를 각각, 6 주령의 누드 마우스 (59 마리의 동물)에게 피하로 이식한다. 종양 이식으로부터 11일 후에, 약 100 내지 300mm³의 종양 용적을 갖는 36 마리의 동물을 그룹 당 6 마리의 동물로 구성되는 5 개의 그룹에 배당한다. 같은 날에, 동물에게 "비히클 그룹"에 대해서는 시스테인 완충액, "BA 단독 투여 그룹"에 대해서는 격주로 50mg/kg 또는 15mg/kg의 BA (i.p.), "이리노테칸 단독 투여 그룹"에 대해서는 50mg/kg 또는 15mg/kg의 이리노테칸 (i.p.), "병용 투여 그룹 (고용량)"에 대해서는 50mg/kg의 BA (i.p.) 및 50mg/kg의 이리노테칸 (i.p.), "병용 투여 그룹 (저용량)"에 대해서는 15mg/kg의 BA (i.p.) 및 15mg/kg의 이리노테칸 (i.p.)을 각각 비경구적으로 투여한다. 그 후, 마우스의 종양 용적 및 체중을 30일 동안 측정한다.

[0364] BA는 각각의 별개의 실험을 위해서 건조 분말로부터 DMSO 중의 10 mM 스톡 용액으로 직접 용해시킨다. 대조 실험은 비히클 (DMSO)의 상응하는 용적/농도를 사용하여 수행한다. 이리노테칸은 50mg/kg 또는 15mg/kg의 이리노테칸을 복강내로 (i.p.) 제공함으로써 투여된다.

[0365] 종말점

[0366] 종양은 시험의 기간 중에 주 2회 캘리퍼로 측정한다. 각각의 동물은 그의 신생물이 선결된 종말점 크기 (1,000 mm³)에 도달하면 안락사시킨다. 각각의 마우스에 대한 종말점까지의 시간 (time to endpoint; TTE)은 다음의 수학적식에 의해서 계산한다:

$$[0367] \quad TTE = \frac{\log_{10}(\text{종말점 용적}) - b}{m}$$

[0368] 여기서, TTE는 일수로 표현되며, 종말점 용적 (endpoint volume)은 mm³로 나타내고, b는 절편이고, m은 로그-변환된 종양 성장 데이터 세트의 선형 회귀에 의해서 수득된 선의 기울기이다. 데이터 세트는 시험 종말점 용적을 초과하는 일차 관찰결과, 및 종말점 용적의 도달에 바로 앞서는 3회의 연속적 관찰결과로 이루어진다. 계산된 TTE는 통상적으로 동물을 종양 크기에 관해서 안락사시킨 날 미만이다. 종말점에 도달하지 않은 동물은 시험의 종료 시에 안락사시키고, 최종일 (68일)에 해당하는 TTE 값을 지정한다. 치료 효능은 대조군과 비교하여 처리 그룹에 대한 종양 TTE의 증가, 즉 일수로 표현되는 TGD = T - C로서, 또는 다음 수학적식에 따르는 대조군의 종양 TTE의 백분율로서 정의되는 종양 성장 지연 (tumor growth delay; TGD)으로부터 결정된다:

$$[0369] \quad \%TGD = \frac{T - C}{C} \times 100$$

[0370] 여기서,

[0371] T = 치료 그룹에 대한 종양 TTE,

[0372] C = 대조군에 대한 종양 TTE.

[0373] MTV 및 퇴행 반응에 대한 기준

[0374] 치료 효능은 또한, 최종일에 시험에 남아있는 동물의 종양 용적으로부터, 및 퇴행 반응의 수로부터 결정된다. MTV(n)은 그의 종양이 종말점 용적에 도달하지 않은, 남아있는 동물의 수 n에서 D61에서의 종양 종양 용적 (median tumor volume on D61)으로서 정의된다. 치료는 동물에게서 종양의 부분적 퇴행 (PR) 또는 완전한 퇴행 (CR)을 야기할 수 있다. PR은 종양 용적이 시험의 과정 중에서 3회 연속 측정하는 경우에 그의 D1 용적의 50% 또는 그 미만이고, 이들 3회 측정 중의 하나 또는 그 이상의 경우에 13.5mm³ 또는 그 이상인 것을 나타낸다. CR은 종양 용적이 시험의 과정 중에서 3회 연속 측정하는 경우에 13.5mm³ 미만인 것을 나타낸다. 시험의 종료 시에 CR이 있는 동물은 추가로 종양-부재 생존자 (tumor-free survivor (TFS))로 분류된다.

[0375] 통계학적 및 그래프적 분석

[0376] 로그랭크 (logrank) 시험을 사용하여 그들의 카플란-마이어 곡선 (Kaplan-Meier curves)을 비교함으로써 두 개의 그룹의 TTE 값 사이의 차이의 유의성을 분석한다. 로그랭크 시험은 NTR 사망을 제외한 그룹 내의 모든 동물에 대한 데이터를 분석한다. 양쪽-꼬리 (two-tailed) 통계학적 분석은 원도우용 프리즘 (Prism) 3.03 (GraphPad)을 사용하여 P = 0.05에서 수행한다. 프리즘은 P > 0.05에서 유의적이지 않고, 0.01 < P ≤ 0.05에서 유의적이며, 0.001 < P ≤ 0.01에서 매우 유의적이고, P ≤ 0.001에서 극도로 유의적인 로그랭크 시험 결과를 보고한다. 로그랭크 시험은 통계학적 유의성을 결정하고, 그룹들 간의 차이의 크기의 추정치를 제공하지 않기 때문에, 유의성의 모든 레벨은 이 보고의 본문 내에서 유의적이거나 비-유의적인 것으로 보고된다.

[0377] 결과:

[0378] 종양 성장 곡선은 시간의 함수로서 그룹 종양 종양 용적을 나타낸다. BA와 이리노테칸의 다양한 용량의 병용은 이리노테칸 단독에 의한 치료에 비해서 크게 감소된 종양 용적을 제공한다.

[0379] 동물이 종양 크기 또는 TR 사망으로 인하여 시험에서 빠지게 되면, 동물에 대해서 기록된 최종 종양 용적이 후속 시점에서 종양 용적을 계산하기 위해서 사용된 데이터와 함께 포함된다. 따라서, 곡선에 의해서 나타난 최종 종양 종양 용적은 (종말점에 도달한 종양을 갖는 모든 동물을 제외한) 최종일에 시험에 잔류하는 마우스에 대한 종양 종양 용적인 MTV와는 다를 수 있다. 하나보다 많은 TR 사망이 그룹에서 나타난다면, 종양 종양 성장 곡선은 두 번째 TR 사망에 선행하는 마지막 측정의 시점에 절단된다. 종양 성장곡선은 또한, 그룹 내에서 평가할 수 있는 동물의 50% 이상에서의 종양이 종말점 용적에 도달한 경우에도 절단된다.

[0380] 실시예 3: 소세포 폐암을 치료하는데 있어서 4-요오도-3-니트로벤즈아미드 (BA) 및 토포테칸의 병용물의 항종양 효과

- [0381] 인간에게서 소세포 폐암 (SCLC)의 치료를 위해서 승인된 약물 중의 하나인 토포테칸과 BA의 병용물의 항종양 효과는 SCLC의 확립된 피하 이종이식 모델에서 평가된다. SCID 마우스 (24 마리의 동물)를 마우스의 오른쪽 옆구리에 피하 주사한 인간 소세포 폐암 SW-2 세포 (8×10^6 세포/동물)로 접종한다. 종양이 약 80mm³의 크기에 도달하면, 마우스를 무작위적으로 4 개의 그룹으로 분류한다 (그룹 당 6 마리의 동물). 마우스의 제1 그룹은 i.p.로 투여된 토포테칸으로 치료한다. 이 그룹의 마우스는 각각 0.5mg/kg, 1mg/kg, 또는 2mg/kg의 토포테칸을 투여하는 3 개의 서브그룹으로 더 분류한다. 동물의 제2 그룹은 4-요오도-3-니트로벤즈아미드 (BA)로 치료한다. BA는 14일 동안 0.25 μ L/시간으로 약 100 μ L의 총용적을 송달하는 알제트 (Alzet[®]) 삼투성 펌프 (Model 1002)를 통해서 연속 주입 (i.v.) (CI)으로 투여한다. 각각의 펌프는 14일에 걸쳐서 25mg/kg/주의 BA의 총용량을 송달한다. 알제트 모델 삼투성 펌프는 1, 15, 및 29일에 이식한다. 펌프는 약 1 시간 동안 37°C에서 예열한 다음에, 이소플루오란 마취된 마우스의 왼쪽 옆구리에 피하 (s.c.)로 이식한다. 제3 그룹에게는 제1 및 2 그룹에서와 같은 동일한 용량 및 스케줄을 사용하여 토포테칸 및 BA의 병용물을 투여한다. 동물의 대조군은 제2 그룹에서의 동물과 동일한 스케줄을 사용하여 포스페이트-완충된 식염수 (PBS)를 투여한다. 종양 성장은 주 2회씩 종양 크기를 측정함으로써 모니터링한다. 종양 크기는 수학적: 길이 x 폭 x 높이 x (1/2)을 사용하여 계산한다.
- [0382] 종양 크기에서의 변화는 주 2회, 그 다음에는 매일 모니터링한다. 동물의 대조군에서, 종양은 44일에 약 800³ mm로 성장한다. 토포테칸 단독으로 치료하면 12일의 종양 성장 지연이 제공된다. BA 단독에 의한 치료는 6 마리의 동물 중의 3 마리에서 34일의 종양-성장 지연이 제공된다. 이 그룹의 나머지 3 마리 동물은 완전한 종양 퇴행을 갖는다. 토포테칸과 BA의 병용물에 의한 치료는 6 마리의 치료된 동물 중의 5 마리에서 완전한 종양 퇴행을 제공하는 증진된 항종양 효과를 나타낸다. 이들 동물은 최종 측정 시점인 78일에 종양이 부재한다. 따라서, 토포테칸과 BA의 병용은 이 인간 SCLC 이종이식 모델에서 단일 제제와 비교하는 경우에 상승적이다.
- [0383] 실시예 4: 자궁경부암을 치료하는데 있어서 4-요오도-3-니트로벤즈아미드 (BA)와 토포테칸의 병용물의 항종양 효과
- [0384] 면역결핍성 SCID 마우스에게 토포테칸을 단일요법으로서 2 가지 용량 레벨로, 및 3회의 순차적인 14-일 주입을 통해서 투여되는 4-요오도-3-니트로벤즈아미드 (BA)와 함께 투여한다. 치료는 1일 (D1)에 시작하며, 동물은 이들의 종양이 750mm³ 종말점 용적에 도달하면 안락사시킨다.
- [0385] 시험은 확립된 SiHa 암종을 보유하는 SCID 마우스에서 토포테칸 활성 및 내약성에 대한 연속적 BA 주입의 효과를 검사한다.
- [0386] 마우스
- [0387] 암컷 CB.17 SCID 마우스 (Charles River)는 10 주령이며, 시험의 D1에 15.2-26.6 g의 체중 (BW) 범위를 갖는다. 동물은 물 (역삼투, 1 ppm Cl), 및 18.0% 조단백질, 5.0% 조지방 및 5.0% 조섬유로 구성된 NIH 31 변형 및 조사된 랩 다이어트 (Modified and Irradiated Lab Diet[®])를 마음대로 먹게 한다. 마우스는 실험 동물의 관리 및 사용에 대한 인정된 기준에 따르는 것을 보장하는 국제실험동물관리평가인증협회 (AAALC International: Association for Assessment and Accreditation of Laboratory)에 의해서 인가된 실험실에서 21-22°C (70-72°F) 및 40-60% 습도 하에 12-시간 광주기 (light cycle)로, 정적 마이크로아이스레이터 (static microisolator) 내의 조사된 ALPHA-dri[®] bed-o-cobs[®] 실험동물 침구 (Laboratory Animal Bedding) 상에 수용한다.
- [0388] 종양 이식
- [0389] 수술로 분리된 자궁경부암으로부터 유래하는 인간 SiHa 세포는 연속 생착 (serial engraftment)에 의해서 무흉선 누드 마우스에서 유지시킨다. 종양 단편 (1mm³)은 각각의 시험 마우스의 오른쪽 옆구리에 s.c.로 이식한다. 종양은 주 2회, 및 그 다음에는 그들의 용적이 80-120mm³에 도달할 때까지 매일 모니터링한다. 시험의 D1에, 동물은 63-144mm³의 종양 크기를 갖는 치료 그룹 및 약 102mm³의 평균 종양 크기 그룹으로 분류한다.

[0390] mm³으로 나타낸 종양 크기는 다음 식으로부터 계산되었다:

[0391]
$$\text{종양 용적} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

[0392] 종양 중량은 1mg이 1mm³의 종양 용적에 해당한다는 가정 하에 평가할 수 있다.

[0393] 치료

[0394] 마우스는 그룹들 (n = 10)로 분류하고, 프로토콜에 따라서 치료한다.

[0395] 4-요오도-3-니트로벤즈아미드 (BA)는 격주로 15mg/kg 또는 50mg/kg을 복강내 (i.p.) 투여한다. 대조군 1 마우스에게는 비히클을 투여한다. 토포테칸은 1-5, 8-12, 및 15-19일에 1일 1회 (qd x 5/2/5/2/5), 각각 0.5 및 1mg/kg으로 정맥내 (i.v.) 투여한다. 16일에 시작하여, 토포테칸은 0.5mg/kg, 1mg/kg, 또는 2mg/kg으로 복강내 (i.p.) 투여한다.

[0396] 종말점

[0397] 종양은 시험의 기간 중에 주 2회 캘리퍼로 측정한다. 각각의 동물은 그의 신생물이 선결된 종말점 크기 (1,000 mm³)에 도달하면 안락사시킨다. 각각의 마우스에 대한 종말점까지의 시간 (TTE)은 다음의 수학식에 의해서 계산한다:

[0398]
$$TTE = \frac{\log_{10}(\text{종말점 용적}) - b}{m}$$

[0399] 여기서, TTE는 일수로 표현되며, 종말점 용적은 mm³로 나타내고, b는 절편이고, m은 로그-변환된 종양 성장 데이터 세트의 선형 회귀에 의해서 수득된 선의 기울기이다. 데이터 세트는 시험 종말점 용적을 초과하는 일차 관찰결과, 및 종말점 용적의 도달에 바로 앞서는 3회의 연속적 관찰결과로 이루어진다. 계산된 TTE는 통상적으로 동물을 종양 크기에 관해서 안락사시킨 날 미만이다. 종말점에 도달하지 않은 동물은 시험의 종료 시에 안락사시키고, 최종일 (68일)에 해당하는 TTE 값을 지정한다. 치료 효능은 대조군과 비교하여 처리 그룹에 대한 종양 TTE의 증가, 즉 일수로 표현되는 TGD = T - C로서 정의되는 종양 성장 지연 (TGD)로서, 또는 다음 수학식에 따르는 대조군의 종양 TTE의 백분율로부터 결정된다:

[0400]
$$\%TGD = \frac{T - C}{C} \times 100$$

[0401] 여기서,

[0402] T = 치료 그룹에 대한 종양 TTE,

[0403] C = 대조군에 대한 종양 TTE.

[0404] MTV 및 퇴행 반응에 대한 기준

[0405] 치료 효능은 또한, 최종일에 시험에 남아있는 동물의 종양 용적으로부터, 및 퇴행 반응의 수로부터 결정된다. MTV(n)은 그의 종양이 종말점 용적에 도달하지 않은, 남아있는 동물의 수 n에서 D61에서의 종양 종양 용적으로서 정의된다. 치료는 동물에게서 종양의 부분적 퇴행 (PR) 또는 완전한 퇴행 (CR)을 야기할 수 있다. PR은 종양 용적이 시험의 과정 중에서 3회 연속 측정하는 경우에 그의 D1 용적의 50% 또는 그 미만이고, 이들 3회 측정 중의 하나 또는 그 이상의 경우에 13.5mm³ 또는 그 이상인 것을 나타낸다. CR은 종양 용적이 시험의 과정 중에서 3회 연속 측정하는 경우에 13.5mm³ 미만인 것을 나타낸다. 시험의 종료 시에 CR이 있는 동물은 추가로 종양-부재 생존자 (TFS)로 분류된다.

[0406] 통계학적 및 그래프적 분석

[0407] 로그랭크 시험을 사용하여 그들의 카플란-마이어 곡선 (도 1) 을 비교함으로써 두 개의 그룹의 TTE 값 사이의 차이의 유의성을 분석한다. 로그랭크 시험은 NTR 사망을 제외한 그룹 내의 모든 동물에 대한 데이터를 분석한다. 양쪽-꼬리 통계학적 분석은 윈도우용 프리즘 3.03 (GraphPad)을 사용하여 P = 0.05에서 수행한다. 프리즘은 P > 0.05에서 유의적이지 않고, 0.01 < P ≤ 0.05에서 유의적이며, 0.001 < P ≤ 0.01에서 매우 유의적이고, P ≤ 0.001에서 극도로 유의적인 로그랭크 시험 결과를 보고한다. 로그랭크 시험은 통계학적 유의성을 결정하고, 그룹들 간의 차이의 크기의 추정치를 제공하지 않기 때문에, 유의성의 모든 레벨은 이 보고의 본문 내에서 유의적이거나 비-유의적인 것으로 보고된다. 종양 성장 곡선은 시간의 함수로서 그룹 종양 종양 용적을 나타낸다. BA와 토포테칸의 병용은 토포테칸 단독에 의한 치료에 비해서 크게 감소된 종양 용적을 제공

한다.

- [0408] 동물이 종양 크기 또는 TR 사망으로 인하여 시험에서 빠지게 되면, 동물에 대해서 기록된 최종 종양 용적이 후속 시점에서 종양 용적을 계산하기 위해서 사용된 데이터와 함께 포함된다. 따라서, 곡선에 의해서 나타난 최종 종양 종양 용적은 (종말점에 도달한 종양을 갖는 모든 동물을 제외한) 최종일에 시험에 잔류하는 마우스에 대한 종양 종양 용적인 MTV와는 다를 수 있다. 하나 보다 많은 TR 사망이 그룹에서 나타난다면, 종양 종양 성장곡선은 두 번째 TR 사망에 선행하는 마지막 측정의 시점에 절단된다. 종양 성장곡선은 또한, 그룹 내에서 평가할 수 있는 동물의 50% 이상에서의 종양이 종말점 용적에 도달한 경우에도 절단된다.
- [0409] 상기 실시예는 본 발명의 범위를 어떤 식으로든 제한하고자 하는 것은 아니다. 또한, 첨부된 특허청구범위의 정신 또는 범위를 벗어나지 않으면서 이에 대한 다수의 변화 및 변형이 이루어질 수 있고, 이러한 변화 및 변형이 본 발명의 범위 내에 포함된다는 것은 본 기술분야에서 통상적으로 숙련된 전문가에게 인식될 수 있다.
- [0410] 첨부된 특허청구범위의 정신 또는 범위를 벗어나지 않으면서 이에 대한 다수의 변화 및 변형이 이루어질 수 있다는 것은 본 기술분야에서 통상적으로 숙련된 전문가에게 명백할 것이다.