



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0005721
(43) 공개일자 2015년01월14일

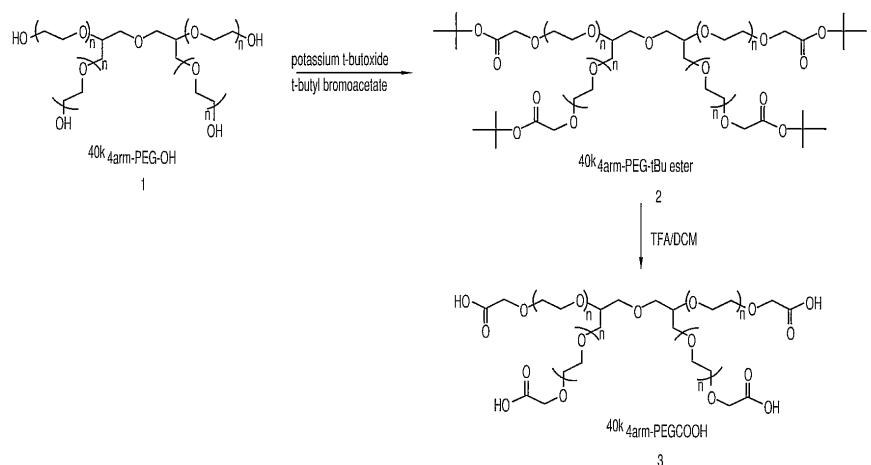
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4745 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7035602(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2007년08월17일
심사청구일자 2014년12월18일
- (62) 원출원 특허 10-2009-7005140
원출원일자(국제) 2007년08월17일
심사청구일자 2012년08월17일
- (85) 번역문제출일자 2014년12월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2007/076241
- (87) 국제공개번호 WO 2008/033643
국제공개일자 2008년03월20일
- (30) 우선권주장
60/844,938 2006년09월15일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인
엔존 파마슈티컬즈, 인코포레이티드
미합중국 뉴저지주 08854 피스카터웨이 킹스브릿지 로드 20
- (72) 발명자
사프라, 푸자
미합중국, 뉴저지주 08820, 에디슨, 몬머스 애비뉴 19
- (74) 대리인
이원희

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 7-에틸-10-히드록시캄토테신의 다분지형 고분자 접합체를 사용한 비호치킨성 림프종의 치료방법

(57) 요약

본 발명은 비호치킨성 림프종(non-HODGKIN'S LYMPHOMAS)의 치료에 관한 것이다. 본 발명은 이를 필요로하는 포유류를 위하여 7-에틸-10-히드록시캄토테신(7-ethyl-10-hydroxycamptothecin)의 고분자 전구약물의 사용을 포함한다.

대 표 도 - 도1

(30) 우선권주장

60/864,516 2006년11월06일 미국(US)

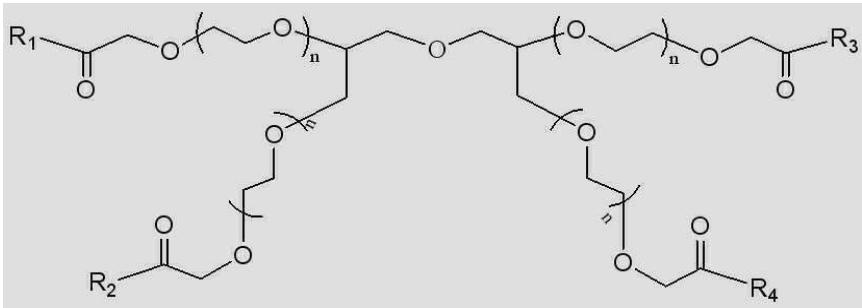
11/704,607 2007년02월09일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 비호치킨성 립프종 치료용 약학적 조성물:

<화학식 I>



(상기 식에서 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 독립적으로 OH 또는 $(L)_m-D$ 이고;

L 은 2-아미노아디픽산(2-amino adipic acid), 3-아미노아디픽산(3-amino adipic acid), 베타-알라닌(beta-alanine), 베타-아미노프로피온산(beta-aminopropionic acid), 2-아미노부티르산(2-aminobutyric acid), 4-아미노부티르산(4-aminobutyric acid), 피페리딘산(piperidinic acid), 6-아미노카프로산(6-aminocaproic acid), 2-아미노헵타논산(2-aminoheptanoic acid), 2-아미노이소부티르산(2-aminoisobutyric acid), 3-아미노이소부티르산(3-aminoisobutyric acid), 2-아미노피멜릭산(2-aminopimelic acid), 2,4-아미노부티르산(2,4-aminobutyric acid), 데스모신(desmosine), 2,2-디아미노피멜릭산(2,2-diaminopimelic acid), 2,3-디아미노프로피온산(2,3-diaminopropionic acid), N-에틸글리신(N-ethylglycine), N-에틸아스파라긴(N-ethylasparagine), 3-하드록시프롤린(3-hydroxyproline), 4-하드록시프롤린(4-hydroxyproline), 이소데스모신(isodesmosine), 알로-이소류신(allo-isoleucine), N-메틸글리신(N-methylglycine), 사르코신(sarcosine), N-메틸-이소류신(N-methyl-isoleucine), 6-N-메틸-리신(6-N-methyl-lysine), N-메틸발린(N-methylvaline), 노르발린(norvaline), 노르류신(norleucine), 오르니틴(ornithine),

$-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23})_t-$,

$-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23})_t-O-$,

$-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23})_t-NR_{26}-$,

$-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23})_t-$,

$-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23})_tO-$,

$-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23})_tNR_{26}-$,

$-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23})_t-$,

$-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23})_tO-$,

$-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23})_tNR_{26}-$,

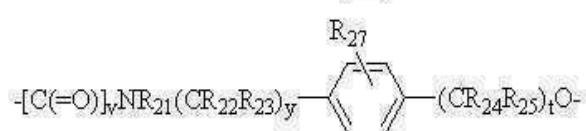
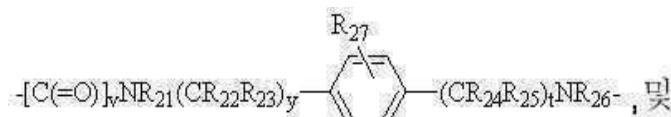
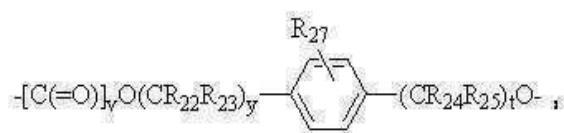
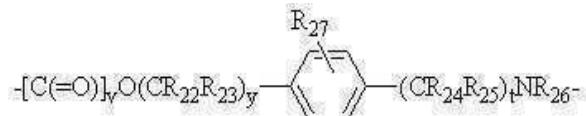
$-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23}O)_t-$,

$-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23}O)_t-$,

$-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23}O)_t-$,

$-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23}O)_t(CR_{24}R_{25})_y-$,
 $-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23}O)_t(CR_{24}R_{25})_y-$,
 $-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23}O)_t(CR_{24}R_{25})_y-$,
 $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23}O)_t(CR_{24}R_{25})_yO-$,
 $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23})_t(CR_{24}R_{25}O)_y-$,
 $-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23}O)_t(CR_{24}R_{25})_yO-$,
 $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23})_t(CR_{24}R_{25}O)_y-$,
 $-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23}O)_t(CR_{24}R_{25})_yO-$,
 $-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23})_t(CR_{24}R_{25}O)_y-$,
 $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23})_tO-(CR_{28}R_{29})_t-$,
 $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23})_tNR_{26}-(CR_{28}R_{29})_t-$,
 $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23})_tS-(CR_{28}R_{29})_t-$,
 $-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23})_tO-(CR_{28}R_{29})_t-$,
 $-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23})_tNR_{26}-(CR_{28}R_{29})_t-$,
 $-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23})_tS-(CR_{28}R_{29})_t-$,
 $-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23})_tO-(CR_{28}R_{29})_t-$,
 $-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23})_tNR_{26}-(CR_{28}R_{29})_t-$,
 $-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23})_tS-(CR_{28}R_{29})_t-$,
 $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23}CR_{28}R_{29}O)_tNR_{26}-$,
 $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23}CR_{28}R_{29}O)_t-$,
 $-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23}CR_{28}R_{29}O)_tNR_{26}-$,
 $-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23}CR_{28}R_{29}O)_t-$,
 $-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23}CR_{28}R_{29}O)_tNR_{26}-$,
 $-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23}CR_{28}R_{29}O)_t-$,
 $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23}CR_{28}R_{29}O)_t(CR_{24}R_{25})_y-$,
 $-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23}CR_{28}R_{29}O)_t(CR_{24}R_{25})_y-$,
 $-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23}CR_{28}R_{29}O)_t(CR_{24}R_{25})_y-$,
 $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23}CR_{28}R_{29}O)_t(CR_{24}R_{25})_yO-$,
 $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23})_t(CR_{24}R_{25}CR_{28}R_{29}O)_yNR_{26}-$,
 $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23})_t(CR_{24}R_{25}CR_{28}R_{29}O)_y-$,
 $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23})_t(CR_{24}R_{25}CR_{28}R_{29}O)_yNR_{26}-$

-[C(=O)]_vO(CR₂₂R₂₃CR₂₈R₂₉O)_t(CR₂₄R₂₅)_yO-,
 -[C(=O)]_vO(CR₂₂R₂₃)_t(CR₂₄R₂₅CR₂₈R₂₉O)_y-,
 -[C(=O)]_vO(CR₂₂R₂₃)_t(CR₂₄CR₂₅CR₂₈R₂₉O)_yNR₂₆-,
 -[C(=O)]_vNR₂₁(CR₂₂R₂₃CR₂₈R₂₉O)_t(CR₂₄R₂₅)_yO-,
 -[C(=O)]_vNR₂₁(CR₂₂R₂₃)_t(CR₂₄R₂₅CR₂₈R₂₉O)_y-,
 -[C(=O)]_vNR₂₁(CR₂₂R₂₃)_t(CR₂₄R₂₅CR₂₈R₂₉O)_yNR₂₆-,



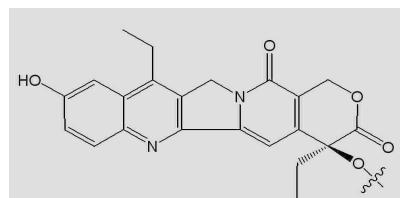
으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 아미노

산 또는 아미노산 유도체인 이중기능성 링커이고;

여기서, 상기 R₂₁ ~ R₂₉은 수소, 아미노, 치환된 아미노, 아지도, 카르복시, 시아노, 할로, 히드록실, 니트로, 실릴, 에테르, 술퍼닐, 머캅토, C₁₋₆ 알킬머캅토, 아릴머캅토, 치환된 아릴머캅토, 치환된 C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₉ 분지된 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, C₁₋₆ 치환된 알킬, C₂₋₆ 치환된 알케닐, C₂₋₆ 치환된 알키닐, C₃₋₈ 치환된 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, C₁₋₆ 헤테로알킬, 치환된 C₁₋₆ 헤테로알킬, C₁₋₆ 알콕시, 아릴옥시, C₁₋₆ 헤테로알콕시, 헤테로아릴옥시, C₂₋₆ 알카노일, 아릴카보닐, C₂₋₆ 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, C₂₋₆ 알카노일옥시, 아릴카보닐옥시, C₂₋₆ 치환된 알카노일, 치환된 아릴카보닐, C₂₋₆ 치환된 알카노일옥시, 치환된 아릴옥시카보닐, C₂₋₆ 치환된 알카노일옥시, 및 치환된 아릴카보닐옥시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

(t), (t') 및 (y)는 0 또는 양의 정수로부터 독립적으로 선택되며; 및

(v)는 0 또는 1이고;



D는 이고;

m은 0 또는 양의 정수이고; 및

n은 양의 정수이고;

R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 모두 OH는 아니고;

상기 비호치킨성 림프종은 베켓트 림프종(Burkitt's lymphoma) 또는 여포성 림프종(follicular lymphoma)이다).

청구항 2

제 1항에 있어서, 화학식(I)의 화합물이 $0.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ 체면적/1회 투여 내지 $90 \text{ mg}/\text{m}^2$ 체면적/1회 투여의 범위에서 제공되는 것을 특징으로 하는 화학식 (I)로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 비호치킨성 림프종 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

제 2항에 있어서, 상기 범위는 $0.9 \text{ mg}/\text{m}^2$ 체면적/1회 투여 내지 $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ 체면적/1회 투여인 것을 특징으로 하는 화학식 (I)로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 비호치킨성 림프종 치료용 약학적 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 화학식(I)의 화합물이

3 주간 주당 $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ 체면적/1회 투여 내지 $16 \text{ mg}/\text{m}^2$ 체면적/1회 투여의 양으로 투여되고,

다음 1 주간은 치료를 적용하지 않으며,

상기 단계들을 3 회 반복하는 프로토콜에 따라 제공되는 것을 특징으로 하는 화학식 (I)로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 비호치킨성 림프종 치료용 약학적 조성물.

청구항 5

제 4항에 있어서, 상기 화합물은 각 3 주간 $1.25 \text{ mg}/\text{m}^2$ 체면적/1회 투여 내지 $45 \text{ mg}/\text{m}^2$ 체면적/1회 투여의 범위에서 제공되는 것을 특징으로 하는 화학식 (I)로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 비호치킨성 림프종 치료용 약학적 조성물.

청구항 6

제 1항에 있어서, 상기 L은 글리신, 알라닌, 메티오닌 또는 사르코신인 것을 특징으로 하는 화학식 (I)로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 비호치킨성 림프종 치료용 약학적 조성물.

청구항 7

제 1항에 있어서, 상기 L은 글리신인 것을 특징으로 하는 화학식 (I)로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 비호치킨성 림프종 치료용 약학적 조성물.

청구항 8

제 1항에 있어서, 상기 m은 1 내지 10인 것을 특징으로 하는 화학식 (I)로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 비호치킨성 림프종 치료용 약학적 조성물.

청구항 9

제 1항에 있어서, 상기 m은 1인 것을 특징으로 하는 화학식 (I)로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 비호치킨성 림프종 치료용 약학적 조성물.

청구항 10

제 1항에 있어서, 상기 n은 28 내지 341인 것을 특징으로 하는 화학식 (I)로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 비호치킨성 림프종 치료용 약학적 조성물.

청구항 11

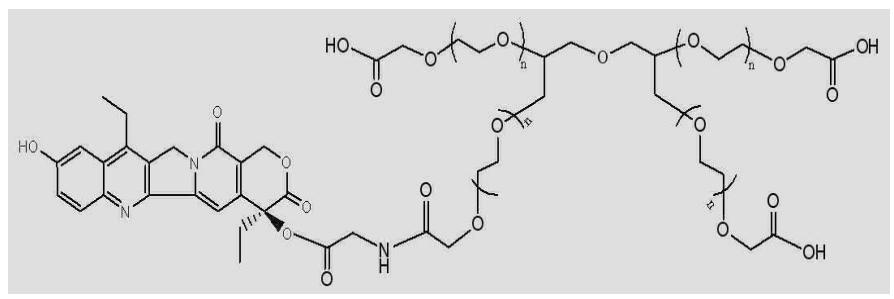
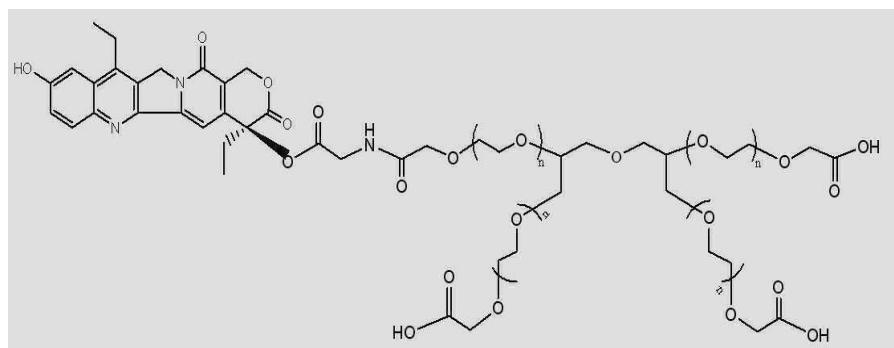
제 1항에 있어서, 상기 n은 114 내지 227인 것을 특징으로 하는 화학식 (I)로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 비호치킨성 림프종 치료용 약학적 조성물.

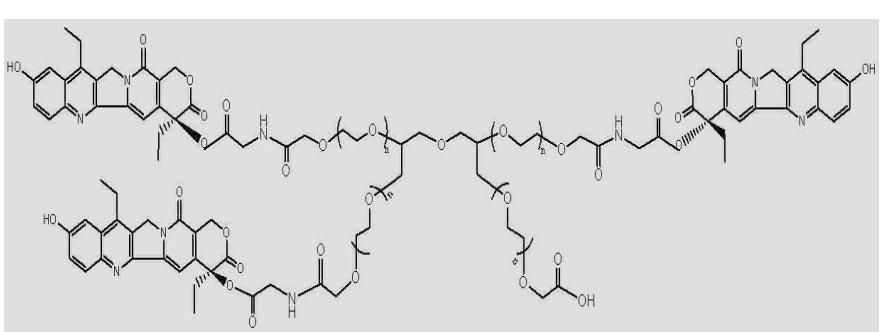
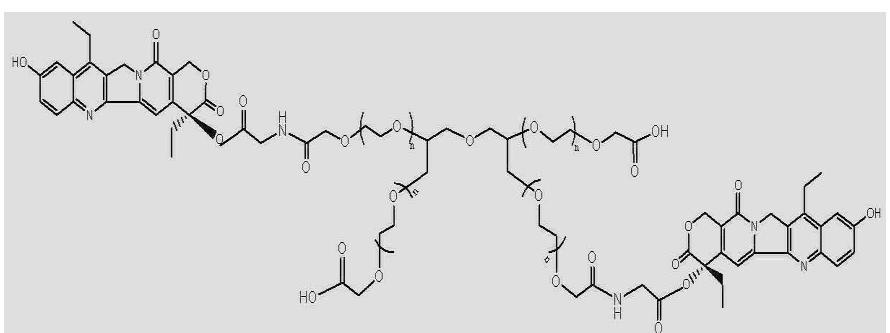
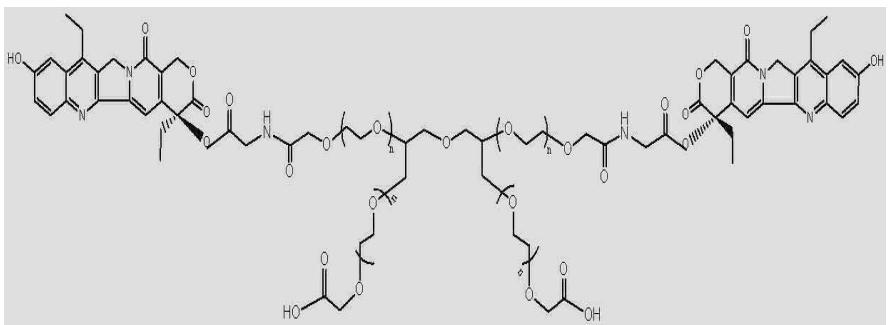
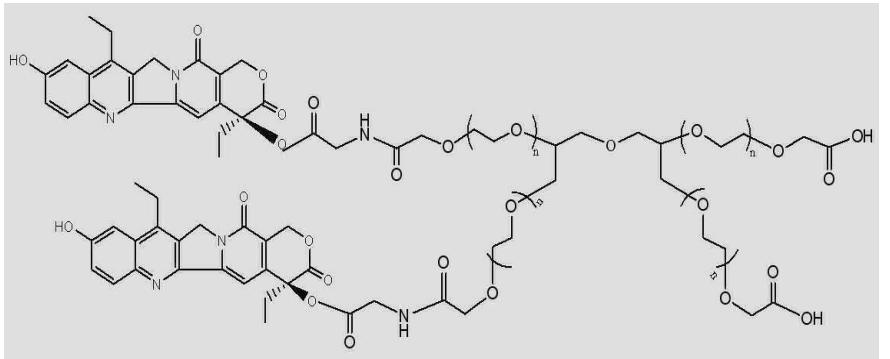
청구항 12

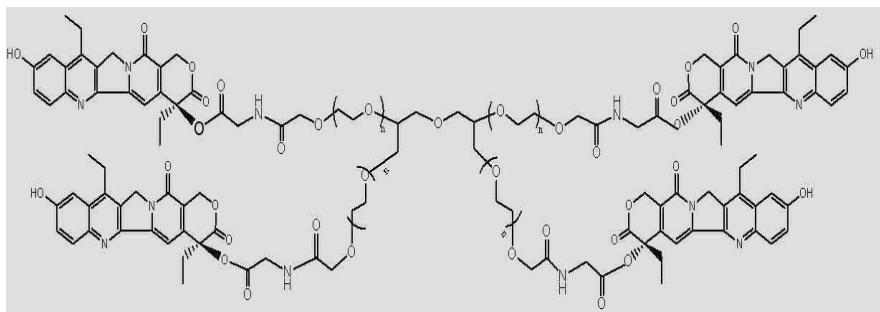
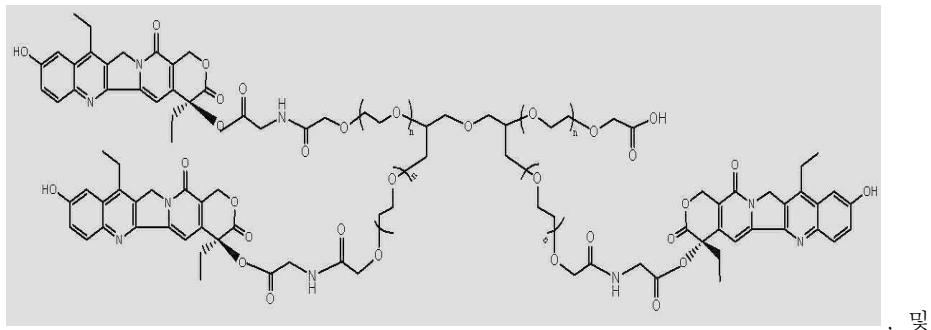
제 1항에 있어서, 상기 n은 227인 것을 특징으로 하는 화학식 (I)로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 비호치킨성 림프종 치료용 약학적 조성물.

청구항 13

제 1항에 있어서, 상기 화합물은





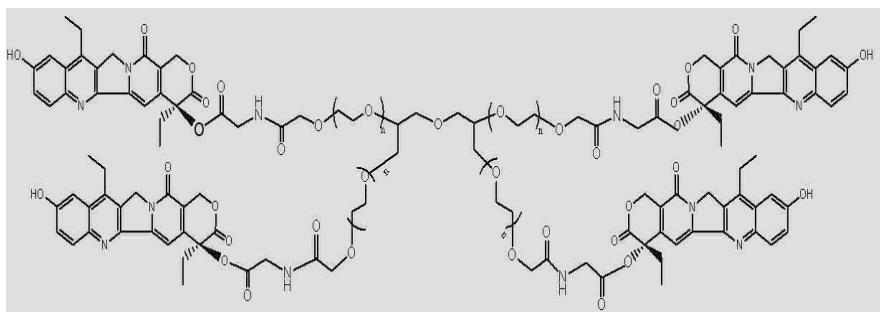


(여기서, n은 양의 정수이다)

으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화학식 (I)로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 비호치킨성 림프종 치료용 약학적 조성물.

청구항 14

제 1항에 있어서, 상기 화합물은



(여기서, n은 양의 정수이다)

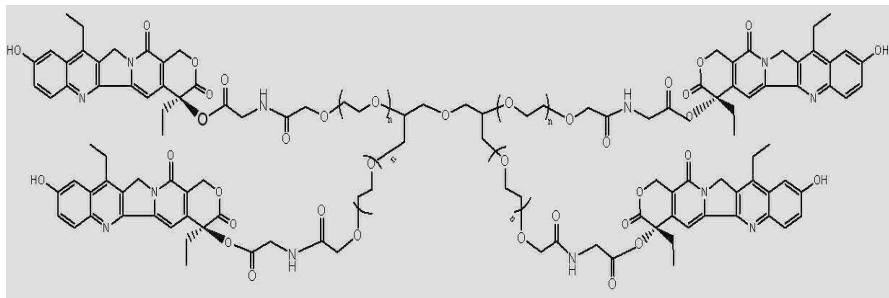
인 것을 특징으로 하는 화학식 (I)로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 비호치킨성 림프종 치료용 약학적 조성물.

청구항 15

하기 화학식(II)로 표시되는 화합물을 이용하되,

상기 화합물은 $0.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ 체면적/1회 투여 내지 $90 \text{ mg}/\text{m}^2$ 체면적/1회 투여의 범위에서 제공되고, n은 227인 것을 특징으로 하는 화학식(II)로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 비호치킨성 림프종 치료용 약학적 조성물:

<화학식 II>



청구항 16

제 15항에 있어서, 상기 화합물은 $0.9 \text{ mg}/\text{m}^2$ 체면적/1회 투여 내지 $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ 체면적/1회 투여의 범위에서 제공되는 것을 특징으로 하는 화학식(II)로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 비호치킨성 림프종 치료용 약학적 조성물.

청구항 17

제 15항에 있어서, 상기 화합물은

3 주간 주당 $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ 체면적/1회 투여 내지 $16 \text{ mg}/\text{m}^2$ 체면적/1회 투여의 양으로 투여되고,

다음 1 주간은 치료를 적용하지 않으며,

상기 단계들을 3 회 반복하는 프로토콜에 따라 제공되는 것을 특징으로 하는 화학식(II)로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 비호치킨성 림프종 치료용 약학적 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 화합물은 각 3 주간 $1.25 \text{ mg}/\text{m}^2$ 체면적/1회 투여 내지 $45 \text{ mg}/\text{m}^2$ 체면적/1회 투여의 범위에서 제공되는 것을 특징으로 하는 화학식(II)로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 비호치킨성 림프종 치료용 약학적 조성물.

명세서

기술 분야

[0001]

본 발명은 7-에틸-10-히드록시캄토테신의 고분자 전구약물을 사용하여 림프종을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 7-에틸-10-히드록시캄토테신의 폴리에틸렌 글리콜 접합체를 사용하여 비호치킨성 림프종을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

본 출원은 2007년 2월 9일에 제출된 미국 특허 출원 제 11/704,607의 계속출원이고, 이는 2006년 2월 9일 제출된 미국 가출원 제 60/772,464호, 2006년 6월 9일에 제출된 60/804,391호, 2006년 9월 15일에 제출된 제 60/844,938호 및 2006년 11월 6일에 제출된 제 60/864,516호로부터 우선권의 이익을 주장하며, 이들의 내용은 참조문헌으로 본 명세서에 포함되어 있다.

[0003]

비호치킨성 림프종(NHL)은 림프구와 같은 면역 시스템과 관련된 일종의 암이다. NHL은 비장, 림프절 또는 편

도선과 같은 림프계와 관련된 어떠한 기관에서도 형성될 수 있다. NHL은 모든 연령에서 발생될 수 있으며, 종종, 확장된 림프절, 열, 및 체중 감소에 의하여 인식된다. NHL은 일반적으로 활동적인 형태(fast-growing) 및 더딘 형태(low-growing)로 구분된다. NHL은 또한 B세포 NHL 또는 T세포 NHL로 구분된다. B세포 NHL은 버킷트 림프종(Burkitt's lymphoma), 비만성 대세포 B세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma), 여포성 림프종(follicular lymphoma), 면역아세포성 대세포 림프종(immunoblastic large cell lymphoma), 전구체 B-림프구성 림프종(precursor B-lymphoblastic lymphoma), 및 멘틀 세포 림프종(mantle cell lymphoma)을 포함한다. T세포 NHL은 균상 식육종(mycosis fungoides), 악성 대세포 림프종, 및 전구체 T-림프구성 림프종을 포함한다. 골수 또는 줄기세포 이식에 따르는 림프증식 질환과 관련된 림프종은 일반적으로 B세포 NHL이다. 예후 및 치료는 질환의 단계 및 종류에 따라 다르다.

[0004] 수년간, 비호치킨성 림프종의 환자를 치료하기 위한 방법들이 제안되었다. 몇몇 시도들은 Irinotecan(CPT-11, Camptosar®)으로 알려진 CPT-11에 기초한 요법을 포함한다. 상기와 같은 시도에 따른 결과는 성공적이지 못한 것으로 인식되었다. 본 발명은 이와 같은 치료를 위한 대안은 제시한다.

도면의 간단한 설명

[0005] 도 1은 실시예 1 또는 2에서 기술하고 있는 4분지형 폴리에틸렌 글리콜산을 제조하는 반응 개요도를 나타낸다.

도 2는 실시예 3 내지 7에서 기술하고 있는 4분지형-PEG-Gly-(7-에틸-10-히드록시캄토테신)을 제조하는 반응 개요도를 나타낸다.

도 3은 실시예 10에서 기술하고 있는 4분지형-PEG-Gly-(7-에틸-10-히드록시캄토테신)의 체외 대사를 보여준다.

도 4는 실시예 12에서 기술하고 있는 바와 같이, 4분지형-PEG-Gly-(7-에틸-10-히드록시캄토테신)의 안정성을 보여준다.

도 5는 실시예 12에서 기술하고 있는 바와 같이, pH가 4분지형-PEG-Gly-(7-에틸-10-히드록시캄토테신)의 안정성에 미치는 효과를 보여준다.

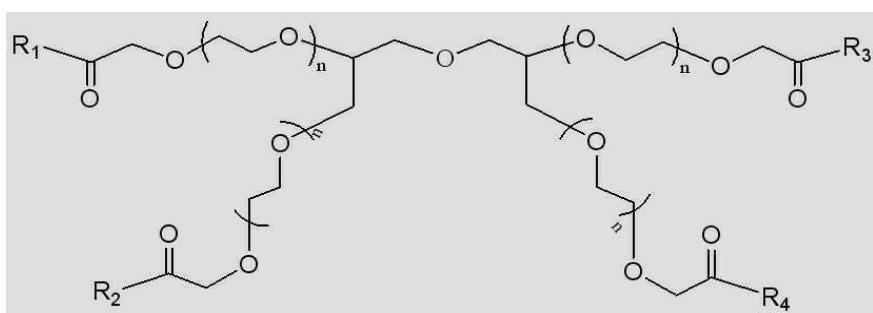
도 6은 실시예 13에서 기술하고 있는 바와 같이, 4분지형-PEG-Gly-(7-에틸-10-히드록시캄토테신)의 약물동력학적 프로파일을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0006] 본 발명에 따른 일면에서, 비호치킨성 림프종의 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 치료방법은 이를 필요로 하는 환자에게 화학식(I)의 화합물을 유효량만큼 투여하는 것을 포함한다.

[0007] 본 발명의 일면에 따르면, 사용되는 화학식(I)의 화합물은

[0008] <화학식 I>

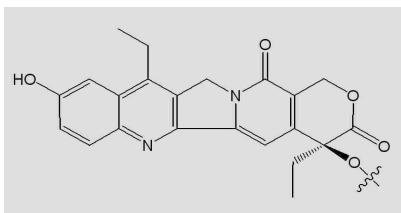


[0009] 을 포함하고, 상기 식에서 R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 독립적으로 OH 또는 (L)_m-D이고;

[0010] L은 이중기능성 링커이고;

[0012]

D는



[0013]

이고;

[0014]

m은 0 또는 양의 정수이고; 및

[0015]

n은 양의 정수이고;

[0016]

 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 모두 OH는 아니다.

[0017]

본 발명에 따른 바람직한 특정 구체예에서, n은 약 28 내지 약 341이고, 바람직하게는 약 227이다.

[0018]

이하의 기술 및 도면에 따르면 장점들이 분명할 것이다.

[0019]

본 발명의 목적을 위하여, "잔기"라는 용어는 다른 화합물과 치환반응이 진행된 이후에 남아있는 7-에틸-10-히드록시캄토테신, 아미노산, 등과 같은 화합물의 부분을 의미하는 것으로 이해될 수 있다.

[0020]

본 발명의 목적을 위하여, "잔기 함유 고분자" 또는 "PEG 잔기"라는 용어는 각각 7-에틸-10-히드록시캄토테신 함유 화합물과의 반응이 진행된 이후에 남아있는 고분자 또는 PEG의 부분을 의미하는 것으로 이해될 수 있다.

[0021]

본 발명의 목적을 위하여, "알킬"이라는 용어는 직쇄, 분지된, 치환된, 예를 들어, 할로, 알콕시, 니트로, C_{1-12} , 바람직하게는 C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬 또는 치환된 사이클로 알킬 등을 포함하는 것으로 이해될 수 있다.

[0022]

본 발명의 목적을 위하여, "치환된"이라는 용어는 하나 이상의 서로 다른 원자들을 포함하는 작용기 또는 화합물 내에 포함되어 있는 하나 이상의 원자를 추가 또는 교체하는 것을 포함한다고 이해될 수 있다.

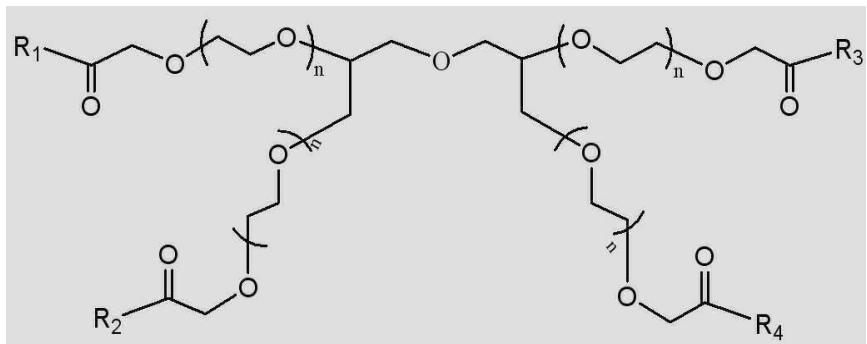
[0023]

본 발명의 목적을 위하여, 치환된 알킬은 카복시알킬, 아미노알킬, 디알킬아미노스, 히드록시알킬 및 머캅토알킬을 포함하고; 치환된 알케닐은 카복시알케닐, 아미노알케닐, 디알케닐아미노스, 히드록시알케닐 및 머캅토알케닐을 포함하고; 치환된 알키닐은 카복시알키닐, 아미노알키닐, 디알킬아미노스, 히드록시알키닐 및 머캅토알키닐을 포함하고; 치환된 사이클로아킬은 4-클로로사이클로헥실과 같은 부분들을 포함하고; 아릴은 나프тиル과 같은 부분들을 포함하고; 치환된 아릴은 3-브로모 폐닐과 같은 부분들을 포함하고; 아랄킬은 톨릴과 같은 부분들을 포함하고; 헤테로알킬은 에틸티오펜과 같은 부분들을 포함하고; 치환된 헤테로알킬은 3-메톡시-티오펜과 같은 부분들을 포함하고; 알콕시는 메톡시와 같은 부분들을 포함하고; 및 폐녹시는 3-니트로페녹시와 같은 부분들을 포함한다. 할로는 플루오로, 클로로, 아이오도 및 브로모를 포함하는 것으로 이해될 수 있다.

[0024]

본 발명의 목적을 위하여 "유효량" 및 "충분한 양"이라는 용어는 당업자가 이해할 수 있는 정도의 바람직한 효과 또는 약학적 효과를 얻을 수 있는 양을 의미한다.

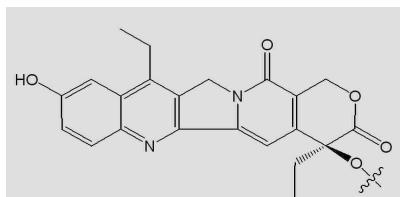
[0025] 본 발명은 림프종의 치료방법에 관한 것이다. 본 발명의 일면에 따라, 비호치킨성 림프종의 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 상기의 방법은 이를 필요로하는 환자에게 화학식 (I)의 화합물을 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 적용되는 일 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은



[0026] [0027] 의 구조를 가지며, 상기 식에서, R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 독립적으로 OH 또는 (L)_m-D이고;

[0028] L은 이중기능성 링커이고;

[0029] D는



[0030] 이고;

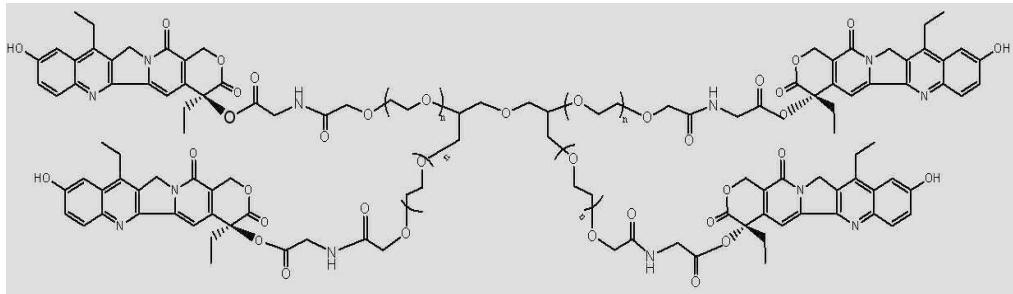
[0031] m은 0 또는 바람직하게는 약 1 내지 약 10이며 더욱 바람직하게는 1인 양의 정수이고; 및

[0032] n은 바람직하게는 약 28 내지 약 341, 더욱 바람직하게는 약 114 내지 약 227, 가장 바람직하게는 약 227인 양의 정수이고;

[0033] R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 모두 OH는 아니다.

[0034] 바람직한 특정 면에서, 치료방법은 이하의 화학식 (II)의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0035] <화학식 II>



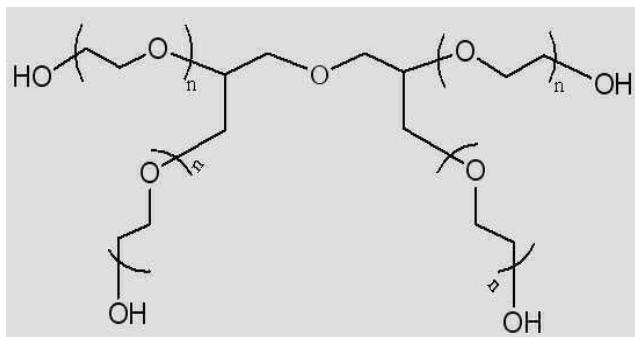
[0036] 투여되는 양은 약 0.3 mg/m² 체면적/1회 투여 내지 약 90 mg/m² 체면적/1회 투여의 범위일 수 있다. 더욱 바람직하게, 투여되는 양은 약 0.9 mg/m² 체면적/1회 투여 내지 약 30 mg/m² 체면적/1회 투여이다. 본 발명의 목적을 위하여, 투여량은 투여되는 고분자 접합체의 양이 아닌 7-에틸-10-히드록시캄토테신의 양을 의미하는 것

으로 이해될 수 있다.

[0038] 다른 면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 이를 필요로 하는 포유류에 대하여 비호치킨성 럼프종의 치료에 유용한 의약을 제조하기 위한 용도를 포함한다.

A. 다분지형 고분자

[0040] 본 명세서에서 기술된 화합물의 고분자 부분은 다분지형 PEG's를 포함한다. 다분지형 PEG's는 본 명세서에서 참조문헌으로 포함된 NOF Corp. Drug Delivery System catalog, Ver. 8, April 2006에 기술되어 있는 것들이다. 하나의 특히 바람직한 다분지형 PEG는



[0041] [0042]의 구조를 가지며, 상기 화학식에서 n은 양의 정수이다.

[0043] 발명에 따른 바람직한 일 구체예에서, 고분자의 중합도(n)는 약 28 내지 약 341이고 이에 따라, 약 5,000 Da 내지 약 60,000 Da의 총 분자량을 갖는 고분자를 제공하고, 바람직하게는 약 114 내지 약 227의 중합도로 약 20,000 Da 내지 약 40,000 Da의 총 분자량을 갖는 고분자를 제공한다.

B. 이중기능성 링커

[0045] 본 발명에 따른 바람직한 특정 면에서, 이중기능성 링커는 아미노산을 포함한다. 공지된 천연 L-아미노산들 중으로부터 선택될 수 있는 아미노산은 예를 들어, 알라닌(alanine), 발린(valine), 루신(leucine), 이소루신(isoleucine), 글리신(glycine), 세린(serine), 트레오닌(threonine), 메티오닌(methionine), 시스테인(cysteine), 페닐알라닌(phenylalanine), 티로신(tyrosine), 트립토phan(triptophan), 아스파라긴산(aspartic acid), 글루탐산(glutamic acid), 리신(lysine), 아르기닌(arginine), 히스티딘(histidine), 프롤린(proline) 및/또는 이들의 혼합물이다. 대안적인 면에서, L은 웨პ티드 잔기일 수 있다. 웨პ티드는 예를 들어, 그 크기가 약 2 내지 약 10의 아미노산 잔기들의 범위일 수 있다.

[0046] 공지된 가공 아미노산(D 또는 L), 소수성 또는 비소수성 뿐만 아니라 천연 아미노산 유도체 및 유사체들 또한 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 고려된다. 단순히 예로서, 아미노산 유사체 및 유도체는 2-아미노아디핀산(2-amino adipic acid), 3-아미노아디핀산(3-amino adipic acid), 베타-알라닌(beta-alanine), 베타-아미노아디핀산(beta-aminopropionic acid), 2-아미노부티르산(2-aminobutyric acid), 4-아미노부티르산(4-aminobutyric acid), 피페리딘산(piperidinic acid), 6-아미노카프론산(6-aminocaproic acid), 2-아미노헵탄산(2-aminoheptanoic acid), 2-아미노이소부틴산(2-aminoisobutyric acid), 3-아미노이소부틴산(3-aminoisobutyric acid), 2-아미노피멜린산(2-aminopimelic acid), 2,4-아미노부틴산(2,4-aminobutyric acid), 데스모신(desmosine), 2,2-디아미노피멜린산(2,2-diaminopimelic acid), 2,3-디아미노프로파온산(2,3-diaminopropionic acid), n-에틸글리신(n-ethylglycine), N-에틸아스파라진(N-ethylasparagine), 3-히드록시프롤린(3-hydroxyproline), 4-히드록시프롤린(4-hydroxyproline), 이소데스모신(isodesmosine), 알로-이소루신(allo-isoleucine), N-메틸글리신(N-methylglycine) 또는 사르코신(sarcosine), N-메틸-이소루신(N-methyl-isoleucine)

isoleucine), 6-N-메틸-리신(6-N-methyl-lysine), N-메틸발린(N-methylvaline), 노발린(norvaline), 노르루신(norleucine), 오르니틴(ornithine), 및 본 명세서에 참조문헌으로 포함된 63 Fed. Reg., 29620, 29622에 열거되어 있는 다양한 다른 것들을 포함한다. 바람직한 L 그룹은 글리신(glycine), 알라닌(alanine), 메티오닌(methionine) 또는 사르코신(sarcosine)을 포함한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 링커 그룹(L)으로서 글리신을 포함한다.

[0047] 본 발명의 다른 면에서, 7-에틸-10-하드록시캄토테신 및 고분자의 결합 이후의 L은:

[0048] $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23})_t-$,

[0049] $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23})_t-O-$,

[0050] $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23})_t-NR_{26}-$,

[0051] $-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23})_t-$,

[0052] $-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23})_tO-$,

[0053] $-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23})_tNR_{26}-$,

[0054] $-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23})_t-$,

[0055] $-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23})_tO-$,

[0056] $-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23})_tNR_{26}-$,

[0057] $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23}O)_t-$,

[0058] $-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23}O)_t-$,

[0059] $-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23}O)_t-$,

[0060] $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23}O)_t(CR_{24}R_{25})_y-$,

[0061] $-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23}O)_t(CR_{24}R_{25})_y-$,

[0062] $-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23}O)_t(CR_{24}R_{25})_y-$,

[0063] $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23}O)_t(CR_{24}R_{25})_yO-$,

[0064] $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23})_t(CR_{24}R_{25}O)_y-$,

[0065] $-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23}O)_t(CR_{24}R_{25})_yO-$,

[0066] $-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23})_t(CR_{24}R_{25}O)_y-$,

[0067] $-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23}O)_t(CR_{24}R_{25})_yO-$,

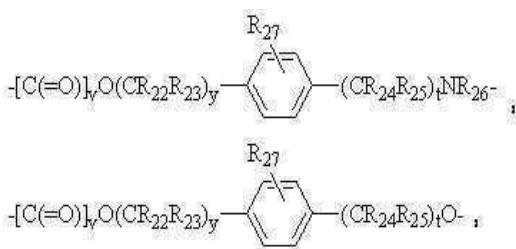
[0068] $-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23})_t(CR_{24}R_{25}O)_y-$,

[0069] $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23})_tO-(CR_{28}R_{29})_t-$,

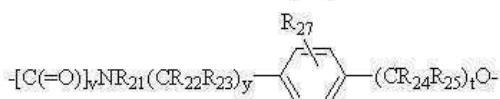
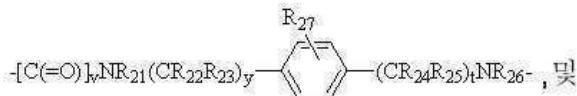
[0070] $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23})_tNR_{26}-(CR_{28}R_{29})_t-$,

[0071] $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23})_tS-(CR_{28}R_{29})_t-$,

- [0072] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{O}(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_t\text{O}-(\text{CR}_{28}\text{R}_{29})_t\text{--},$
- [0073] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{O}(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_t\text{NR}_{26}-(\text{CR}_{28}\text{R}_{29})_t\text{--},$
- [0074] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{O}(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_t\text{S}-(\text{CR}_{28}\text{R}_{29})_t\text{--},$
- [0075] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{NR}_{21}(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_t\text{O}-(\text{CR}_{28}\text{R}_{29})_t\text{--},$
- [0076] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{NR}_{21}(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_t\text{NR}_{26}-(\text{CR}_{28}\text{R}_{29})_t\text{--},$
- [0077] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{NR}_{21}(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_t\text{S}-(\text{CR}_{28}\text{R}_{29})_t\text{--},$
- [0078] $-[\text{C}(=\text{O})]_v(\text{CR}_{22}\text{R}_{23}\text{CR}_{28}\text{R}_{29}\text{O})_t\text{NR}_{26}\text{--},$
- [0079] $-[\text{C}(=\text{O})]_v(\text{CR}_{22}\text{R}_{23}\text{CR}_{28}\text{R}_{29}\text{O})_t\text{--},$
- [0080] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{O}(\text{CR}_{22}\text{R}_{23}\text{CR}_{28}\text{R}_{29}\text{O})_t\text{NR}_{26}\text{--},$
- [0081] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{O}(\text{CR}_{22}\text{R}_{23}\text{CR}_{28}\text{R}_{29}\text{O})_t\text{--},$
- [0082] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{NR}_{21}(\text{CR}_{22}\text{R}_{23}\text{CR}_{28}\text{R}_{29}\text{O})_t\text{NR}_{26}\text{--},$
- [0083] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{NR}_{21}(\text{CR}_{22}\text{R}_{23}\text{CR}_{28}\text{R}_{29}\text{O})_t\text{--},$
- [0084] $-[\text{C}(=\text{O})]_v(\text{CR}_{22}\text{R}_{23}\text{CR}_{28}\text{R}_{29}\text{O})_t(\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_y\text{--},$
- [0085] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{O}(\text{CR}_{22}\text{R}_{23}\text{CR}_{28}\text{R}_{29}\text{O})_t(\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_y\text{--},$
- [0086] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{NR}_{21}(\text{CR}_{22}\text{R}_{23}\text{CR}_{28}\text{R}_{29}\text{O})_t(\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_y\text{--},$
- [0087] $-[\text{C}(=\text{O})]_v(\text{CR}_{22}\text{R}_{23}\text{CR}_{28}\text{R}_{29}\text{O})_t(\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_y\text{O--},$
- [0088] $-[\text{C}(=\text{O})]_v(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_t(\text{CR}_{24}\text{R}_{25}\text{CR}_{28}\text{R}_{29}\text{O})_y\text{--},$
- [0089] $-[\text{C}(=\text{O})]_v(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_t(\text{CR}_{24}\text{R}_{25}\text{CR}_{28}\text{R}_{29}\text{O})_y\text{NR}_{26}\text{--},$
- [0090] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{O}(\text{CR}_{22}\text{R}_{23}\text{CR}_{28}\text{R}_{29}\text{O})_t(\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_y\text{O--},$
- [0091] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{O}(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_t(\text{CR}_{24}\text{R}_{25}\text{CR}_{28}\text{R}_{29}\text{O})_y\text{--},$
- [0092] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{O}(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_t(\text{CR}_{24}\text{CR}_{25}\text{CR}_{28}\text{R}_{29}\text{O})_y\text{NR}_{26}\text{--},$
- [0093] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{NR}_{21}(\text{CR}_{22}\text{R}_{23}\text{CR}_{28}\text{R}_{29}\text{O})_t(\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_y\text{O--},$
- [0094] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{NR}_{21}(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_t(\text{CR}_{24}\text{R}_{25}\text{CR}_{28}\text{R}_{29}\text{O})_y\text{--},$
- [0095] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{NR}_{21}(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_t(\text{CR}_{24}\text{R}_{25}\text{CR}_{28}\text{R}_{29}\text{O})_y\text{NR}_{26}\text{--},$



[0096]



[0098] 으로부터 선택될 수 있으며,

[0099] 상기 식들에서 R_{21} ~ R_{29} 는 독립적으로 수소, 아미노, 아지도, 카르복시, 시아노, 할로, 히드록실, 니트로, 실릴, 에터, 술포닐, 머캅토, C_{1-6} 알킬머캅토, 아릴머캅토, 치환된 아릴머캅토, 치환된 C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 치환된 알케닐, C_{2-6} 치환된 알키닐, C_{3-8} 치환된 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, C_{1-6} 헤테로알킬, 치환된 C_{1-6} 헤�테로알킬, C_{1-6} 알콕시, 아릴옥시, C_{1-6} 헤테로알콕시, 헤테로아릴옥시, C_{2-6} 알카노일, 아릴카르보닐, C_{2-6} 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, C_{2-6} 알카노일옥시, 아릴카르보닐옥시, C_{2-6} 치환된 알카노일, 치환된 아릴카르보닐, C_{2-6} 치환된 알카노일옥시, 치환된 아릴옥시카르보닐, C_{2-6} 치환된 알카노일옥시, 및 치환된 아릴카르보닐옥시를 포함하는 군으로부터 선택되고;

[0100] (t), (t') 및 (y)는 독립적으로 0 또는 양의 정수, 바람직하게는 약 1 내지 약 10으로부터 선택되고; 및

[0101] (v)는 0 또는 1이다.

[0102] 바람직한 일 구체예에서, L은

[0103] $-[C(=O)]_v(CH_2)_t-$,

[0104] $-[C(=O)]_v(CH_2)_t-O-$,

[0105] $-[C(=O)]_v(CH_2)_t-NR_{26}-$,

[0106] $-[C(=O)]_vO(CH_2)_t-$,

[0107] $-[C(=O)]_vO(CH_2)_tO-$,

[0108] $-[C(=O)]_vO(CH_2)_tNH-$,

[0109] $-[C(=O)]_vNH(CH_2)_t-$,

[0110] $-[C(=O)]_vNH(CH_2)_tO-$,

[0111] $-[C(=O)]_vNH(CH_2)_tNH-$,

[0112] $-[C(=O)]_v(CH_2O)_t-$,

[0113] $-[C(=O)]_vO(CH_2O)_t-$,

[0114] $-[C(=O)]_vNH(CH_2O)_t-$,

[0115] $-[C(=O)]_v(CH_2O)_t(CH_2)_y-$,

[0116] $-[C(=O)]_vO(CH_2O)_tH_2)_y-$,

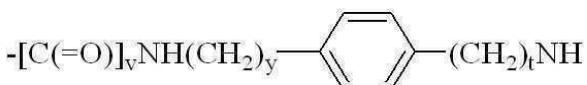
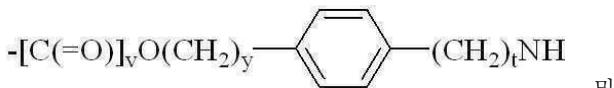
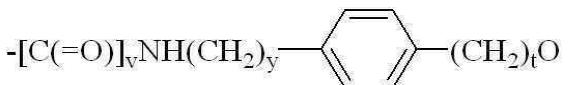
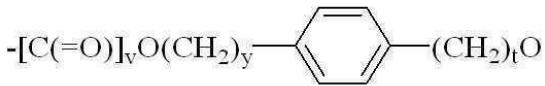
[0117] $-[C(=O)]_vNH(CH_2O)_t(CH_{25})_y-$,

- [0118] $-[\text{C}(=\text{O})]_v(\text{CH}_2\text{O})_t(\text{CH}_2)_y\text{O}-,$
- [0119] $-[\text{C}(=\text{O})]_v(\text{CH}_2)_t(\text{CH}_2\text{O})_y-,$
- [0120] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{O}(\text{CH}_2\text{O})_t(\text{CH}_2)_y\text{O}-,$
- [0121] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{O}(\text{CH}_2)_t(\text{CH}_2\text{O})_y-,$
- [0122] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{NH}(\text{CH}_2\text{O})_t(\text{CH}_2)_y\text{O}-,$
- [0123] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{NH}(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_t(\text{CH}_2\text{O})_y-,$
- [0124] $-[\text{C}(=\text{O})]_v(\text{CH}_2)_t\text{O}-(\text{CH}_2)_t\cdot-,$
- [0125] $-[\text{C}(=\text{O})]_v(\text{CH}_2)_t\text{NH}-(\text{CH}_2)_t\cdot-,$
- [0126] $-[\text{C}(=\text{O})]_v(\text{CH}_2)_t\text{S}-(\text{CH}_2)_t\cdot-,$
- [0127] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{O}(\text{CH}_2)_t\text{O}-(\text{CH}_2)_t\cdot-,$
- [0128] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{O}(\text{CH}_2)_t\text{NH}-(\text{CH}_2)_t\cdot-,$
- [0129] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{O}(\text{CH}_2)_t\text{S}-(\text{CH}_2)_t\cdot-,$
- [0130] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{NH}(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_t\text{O}-(\text{CH}_2)_t\cdot-,$
- [0131] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{NH}(\text{CH}_2)_t\text{NH}-(\text{CH}_2)_t\cdot-,$
- [0132] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{NH}(\text{CH}_2)_t\text{S}-(\text{CH}_2)_t\cdot-,$
- [0133] $-[\text{C}(=\text{O})]_v(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_t\text{NR}_{26}\text{--},$
- [0134] $-[\text{C}(=\text{O})]_v(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_t\text{--},$
- [0135] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_t\text{NH--},$
- [0136] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_t\text{--},$
- [0137] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_t\text{NH--},$
- [0138] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_t\text{--},$
- [0139] $-[\text{C}(=\text{O})]_v(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_t(\text{CH}_2)_y\text{--},$
- [0140] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_t(\text{CH}_2)_y\text{--},$
- [0141] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_t(\text{CH}_2)_y\text{--},$
- [0142] $-[\text{C}(=\text{O})]_v(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_t(\text{CH}_2)_y\text{O--},$
- [0143] $-[\text{C}(=\text{O})]_v(\text{CH}_2)_t(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y\text{--},$
- [0144] $-[\text{C}(=\text{O})]_v(\text{CH}_2)_t(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y\text{NH--},$
- [0145] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_t(\text{CH}_2)_y\text{O--},$
- [0146] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{O}(\text{CH}_2)_t(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y\text{--},$
- [0147] $-[\text{C}(=\text{O})]_v\text{O}(\text{CH}_2)_t(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y\text{NH--},$

[0148] $-\text{[C(=O)]}_v\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_t(\text{CH}_2)_y\text{O}-$,

[0149] $-\text{[C(=O)]}_v\text{NH}(\text{CH}_2)_t(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y-$,

[0150] $-\text{[C(=O)]}_v\text{NH}(\text{CH}_2)_t(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y\text{NH}-$,



[0155] 를 포함할 수 있고,

[0156] 상기 식들에서 (t), (t'), 및 (y)는 독립적으로 0 또는 양의 정수, 바람직하게는 약 1 내지 약 10으로부터 선택되고; 및

[0157] (v)는 0 또는 1이다.

[0158] 본 발명의 다른 바람직한 일면에서, 화합물은 10 단위(unit) 까지의 이중기능성 링커를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 이중기능성 링커 1 단위가 포함되고, 따라서, v 은 1이다.

[0159] 부가적인 링커들은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된 Greenwald et al. (*Bio유기 & Medicinal Chemistry*, 1998, 6:551-562)의 표 1에서 찾을 수 있다.

C. 전구약물의 합성

[0161] 일반적으로, 치료에 이용되는 본 발명의 전구약물은 아미노기가 고분자의 카르복실산과 효과적으로 반응하여 링크를 형성하기에 충분한 조건 하에서, 1당량 이상의 활성 다분자형 고분자와 예를 들어, 7-에틸-10-히드록시캄토테신-아미노산 접합체의 활성부위 1당량 이상을 반응시킴에 의하여 제조된다.

[0162] 보다 구체적으로, 상기 방법은:

[0163] 1) 가능한 20-히드록시기를 포함하는 7-에틸-10-히드록시캄토테신 1당량 및 가능한 카르복실산 기를 포함하는 이중기능성 링커 1당량 이상을 제공하는 단계;

[0164] 2) DCM(또는 DMF, 클로로폼, 톨루엔 또는 이의 혼합물)과 같은 불활성 용매에서, 1,(3-디메틸 아미노프로필) 3-에틸 카르보디이미드(1,(3-dimethyl aminopropyl) 3-ethyl carbodiimide)(EDC), (또는 1,3-디이소프로필카르보디이미드(1,3-diisopropylcarbodiimide)(DIPC), 다른 적절한 디알킬 카르보디이미드, 무카이야마 시약(Mukaiyama reagents)(예를 들어, 2-할로-1-알킬-피리디늄 할라이드(2-halo-1-alkyl-pyridinium halides)) 또는 프로판 포스포늄 산 고리형 무수물(propane phosphonic acid cyclic anhydride)(PPACA), 등)과 같은 커플링 시약 및 DMAP와 같은 적절한 염기의 존재하에서, 7-에틸-10-히드록시캄토테신-이중기능성 링커 중간체를 형성하기 위하여 상기 두 반응물들을 반응시키는 단계; 및

[0165] 3) 0 °C 내지 22 °C의 실온에서, 시그마 케미컬(Sigma Chemical)과 같은 상업적 제조업자로부터 이용가능하거나

알려진 기술을 이용하여 합성되는 1,(3-디메틸 아미노프로필) 3-에틸 카르보디이미드(EDC) 또는 PPAC(또는 1,3-디이소프로필카르보디이미드(DIPC), 적절한 디알킬 카르보이미드, 무카이야마 시약(예를 들어, 2-할로-1-알킬-파리디늄 할라이드) 또는 프로판 포스포늄산 고리형 무수물(PPACA) 등)과 같은 커플링 시약, 및 DMAP와 같은 적절한 염기의 존재하에, DCM(또는 DMF, 클로로포름, 톨루엔 또는 이의 혼합물)과 같은 불활성 용매에서, PEG-산과 같은 활성화된 고분자 1 당량과 아민기를 가지는 상기 2)의 결과물인 중간체의 각각의 활성 부위 1 당량 이상(실시예에서, 2 당량이 사용됨)을 반응시키는 단계

[0166] 를 포함할 수 있다.

[0167] 바람직한 일 구체예에서, 7-에틸-10-히드록시캄토테신의 10-히드록시기는 단계 1) 이전에 보호된다.

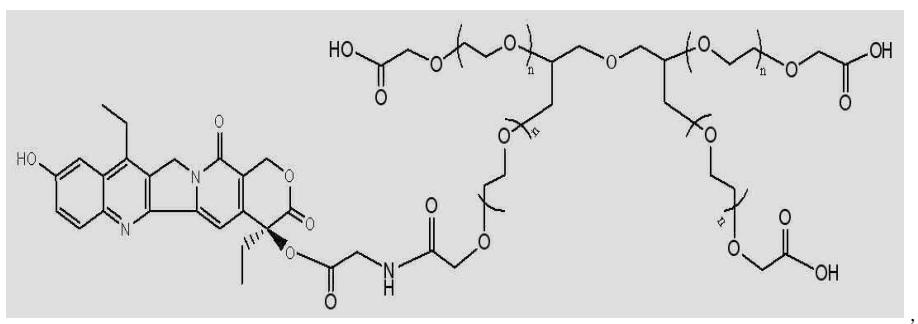
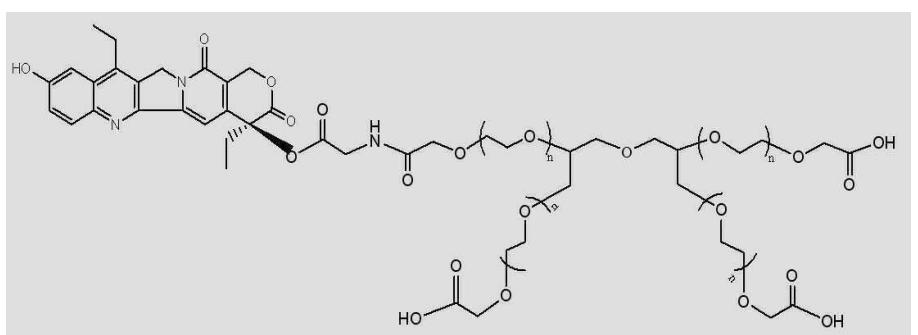
[0168] 7-에틸-10-히드록시캄토테신 중간체는 보다 나은 용해도를 갖고, 효율적 및 효과적으로 고순도로 정제될 수 있기 때문에 7-에틸-10-히드록시캄토테신 내의 10-히드록시기를 위한 방향성 보호기가 제조된다. 예를 들어, TBDPSC1, TBDMSC1 및 TMSC1을 포함하는 실릴-포함 보호기는 7-에틸-10-히드록시캄토테신 내의 10-히드록시기를 보호하기 위하여 사용될 수 있다.

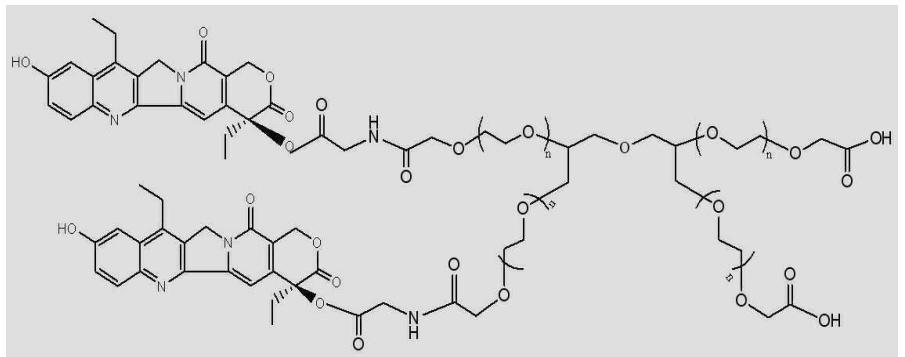
[0169] 당업자에게 잘 알려진 표준적인 기술을 사용하여 NOF Sunbright형 또는 다른 말단 OH기를 갖는 분지된 고분자를 이에 상응하는 카르복실산 유도체로 전환함에 의하여 1-4 말단 카르복실산기를 포함하는 고분자와 같은 활성 고분자가 제조될 수 있다. 이는 예를 들어, 본 발명의 참고문현으로 통합된, 미국 등록특허 제 5,605,976호뿐만 아니라 본 발명의 실시예 1-2에 기재되어 있다.

[0170] 제 1 및 제 2의 커플링 시약들은 동일할 수 도 있고 상이할 수 도 있다.

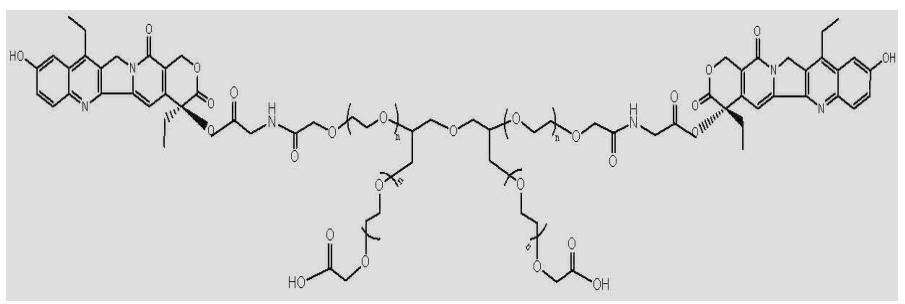
[0171] 바람직한 이중기능성 링커기의 예는 글리신, 알라닌, 메티오닌, 사르코신 등을 포함한다. 대안적인 합성들이 과도한 실험 없이도 사용될 수 있다.

[0172] 본 발명에 따르면, 적용되는 화합물들은:

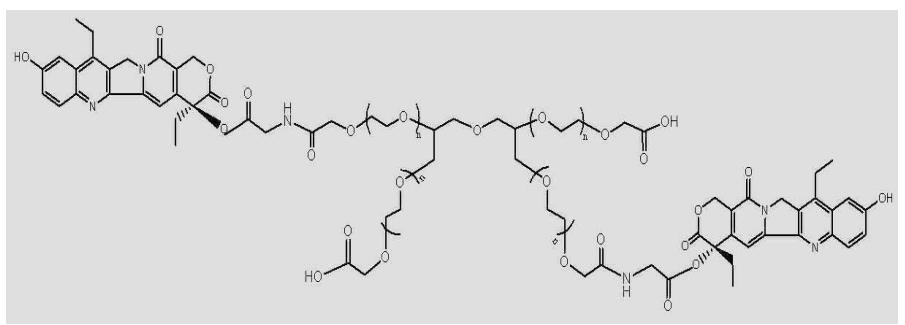




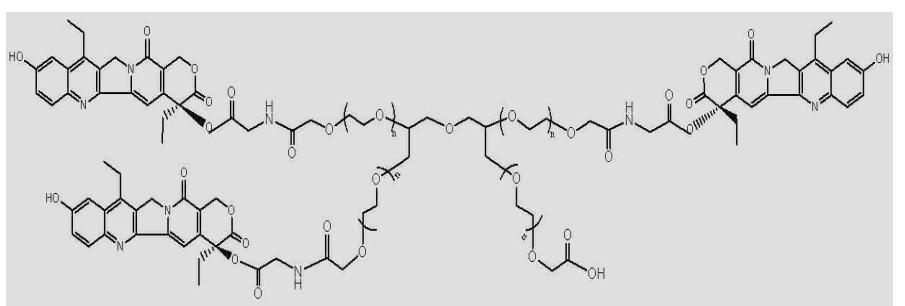
[0175]



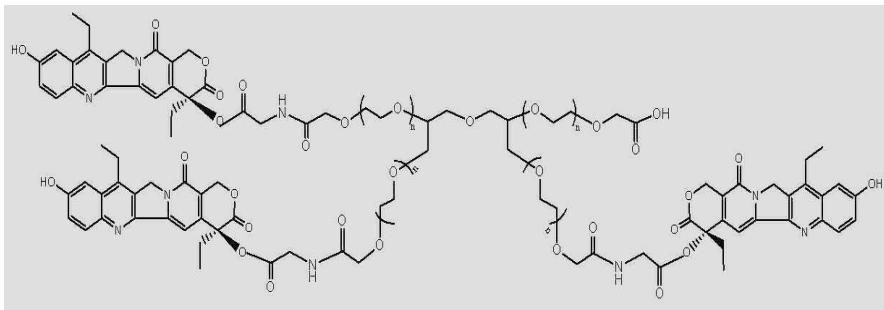
[0176]



[0177]

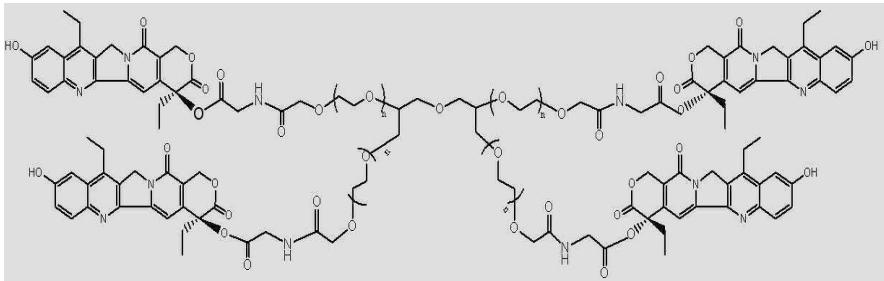


[0178]



[0179]

, 및

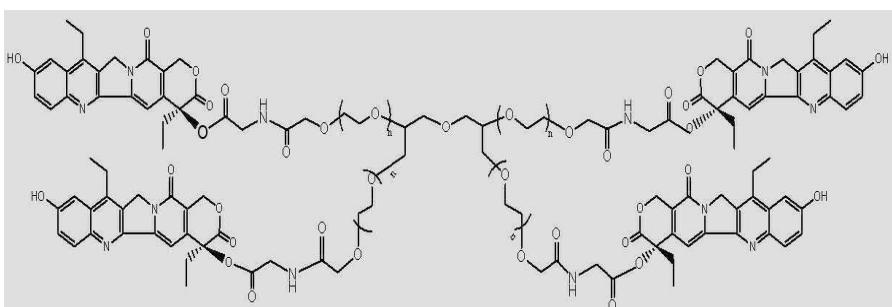


[0180]

를 포함한다.

[0182]

특히 바람직한 치료방법은



[0183]

(상기 화학식에서, 모든 4 개의 고분자 분자들은 글리신을 통하여 7-에틸-10-히드록시캄토테신에 접합되며, 고분자 부분은 약 40,000 달톤의 분자량을 가짐)

[0185]

의 구조를 갖는 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

D. 조성물/제형

본 발명의 고분자 접합체를 포함하는 약학적 조성물은 예를 들어, 당업자에게 잘 알려진 혼합(mixing), 용해(dissolving), 과립화(granulating), 갈기(levigating), 유화(emulsifying), 캡슐화(encapsulating), 포획화(entrapting) 또는 감압하 동결건조화(lyophilizing) 공정과 같은 당업계에 잘 알려진 공정에 의해 제조될 수 있다. 상기 조성물은 활성 화합물을 약학적으로 이용될 수 있는 것으로 제조하는 공정을 촉진하는 첨가제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용가능한 담체와 함께 제형될 수 있다. 적합한 제형은 선택한 투여 경로에 의존한다. 비경구 투여가 본 발명의 많은 측면에서 바람직하다.

정맥, 근육 내 및 피하 주사를 포함하나 이에 한정되지 않는 주사의 경우, 본 발명의 화합물은 수용액으로, 바람직하게 생리 식염수 완충용액 또는 피롤리딘(pyrrolidone) 또는 디메틸суль포사이드(dimethylsulfoxide)를 포함하나 이에 한정되지 않는 극성 용매와 같은 생리학적으로 호환가능한 완충 용액으로 제형될 수 있다.

[0189]

본 명세서에서 기술된 화합물들은 또한 예를 들어, 볼루스(bolus) 주사 또는 연속적인 인퓨전(infusion) 등의 비경구 투여용으로 제형될 수 있다. 주사용 제형은 예를 들어, 앰플(ampoule) 또는 수회 사용 가능 용기(multi-dose container) 등의 단위 투여량 형태로 존재된다. 유용한 조성물은 유성 또는 수성 부형제에서 혼탁액, 용액 또는 에멀젼(emulsion)를 포함하나 이에 한정되지 않으며, 침전 방지제, 안정제 및/또는 분산제와 같은 부가물이 포함될 수 있다. 비경구 투여용 약학적 조성물은 활성 화합물의 염(바람직함)과 같은 수용성 형태의 수성 용액을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 추가적으로, 상기 활성 화합물의 혼탁액은 지방 친화성 부형제로 제조될 수 있다. 적절한 지방 친화성 부형제는 참기름과 같은 지방성 오일, 에틸올레이트(Ethyl Oleate) 및 트리글리세리드(triglyceride)와 같은 합성 지방산 에스테르 또는 리포좀과 같은 물질을 포함한다. 수성 주사 혼탁액은 카르복시메틸셀룰로오스나트륨(sodium carboxymethyl cellulose), 솔비톨 또는 텍스트란과 같은 혼탁액의 점성(viscosity)을 증가시키는 물질을 포함할 수 있다. 또한, 선택적으로 혼탁액은 적절한 안정제 및/또는 고농도의 용액을 제조하기 위해 화합물의 용해도를 증가시키는 물질을 포함할 수 있다. 대안으로, 활성 성분은 사용 전에 살균한 멸균발열성 물질제거증류수(pyrogen-free water) 등의 적절한 부형제와 함께 구성되는 분말 형태일 수 있다.

[0190]

경구 투여용으로, 화합물은 당업계에 잘 알려진 약학적으로 허용가능한 담체와 활성 화합물을 결합함으로써 제형될 수 있다. 상기 담체는 본 발명의 화합물이 환자에 의한 경구 섭취용으로, 정제(tablet), 환약(pill), 마름모꼴 정제(lozenge), 당의정(dragee), 캡슐(capsule), 액제(liquid), 젤(gel), 시럽(syrup), 페이스트(paste), 슬러리(slurry), 용액, 혼탁액, 농축액, 및 환자의 음료수에 희석하기 위한 혼탁액으로 제형될 수 있다. 경구용 약학적 조성물은 타블렛 또는 드라제 코어(dragee core)를 획득하기 위하여, 필요한 경우 다른 적절한 보조제를 첨가한 후, 고형 첨가제의 사용, 선택적으로 결과 혼합물(grinding resulting mixture)의 분쇄 및 미립(granule)의 혼합 공정에 의하여 제조될 수 있다. 유용한 첨가제는 락토오즈(lactose), 슈크로즈(sucrose), 만니톨(mannitol) 또는 솔비톨(sorbitol)을 포함하는 당과 같은 충전제(filler), 옥수수 전분, 밀가루 전분, 쌀 전분 및 감자 전분과 같은 셀룰로오즈 조제품(cellulose preparation), 및 젤라틴(gelatin), 검트래거캔스(gum tragacanth), 메틸 셀룰로오즈(methyl cellulose), 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈(hydroxypropyl methylcellulose), 나트륨 카르복시 메틸셀룰로오즈(sodium carboxy methylcellulose) 및/또는 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone; PVP)과 같은 기타 물질을 포함한다. 필요한 경우, 가교결합된(cross-linked) 폴리비닐피롤리돈, 아가(agar), 또는 알긴산(alginic acid)과 같은 봉해제(disintegrating agent)가 첨가될 수 있다. 또한, 알긴산나트륨(sodium alginate)과 같은 염이 사용될 수 있다.

[0191]

흡입(inhalation)에 의한 투여를 위해, 본 발명의 화합물은 가압된 팩(pressurized pack)을 이용하여 에어로졸스프레이(aerosol spray), 분무기(nebulizer) 및 적절한 추진제(propellant)의 형태로 용이하게 전달될 수 있다.

[0192]

또한, 화합물은 코코아 버터(cocoa butter) 또는 기타 글리세리드(glyceride) 등을 이용한 좌약(suppository) 또는 관장약(retention enema)과 같은 직장 투여 조성물로 제형될 수 있다.

[0193]

상기 기재된 제형에 추가적으로, 화합물은 데포(depot) 제제로서 제형될 수 있다. 이런 장시간 활성 제형(long acting formulation)은 이식(예를 들어, 피하로 또는 근육 내로) 또는 근육 내 주사에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 예를 들어 약리학적으로 허용가능한 오일을 포함한 유제에서 고분자(polymeric) 또는 소수성(hydrophobic) 물질로, 이온 교환 수지로, 또는 약간의 용해성 염과 같은 약간의 용해성 유도체로서 상기 투여 경로용으로 제형될 수 있다.

[0194]

또한, 리포솜(liposome) 및 유제(emulsion)와 같은 다른 전달 시스템이 이용될 수 있다.

[0195] 추가적으로, 화합물은 치료제를 포함하는 고형 소수성 고분자(solid hydrophobic polymer)의 반영구적 매트릭스(semi-permeable matrix)와 같은 서방형 시스템(sustained release system)을 이용하여 전달될 수 있다. 다양한 서방형 물질은 공지되어 있고, 당업자에게 잘 알려져 있다. 서방형 캡슐은 이들의 화학적 특성에 의존하고, 몇 주 내지 100 일에 걸친 기간동안 화합물을 분리할 수 있다. 특정 화합물의 화학적 특성 및 생물학적 안정성에 따라, 추가적인 안정성 전략이 적용될 수 있다.

E. 투약량

[0196] 치료학적으로 유효한 양은 본 발명의 화합물이 캄토테신 또는 관련 유도체인 7-에틸-10-히드록시캄토테신의 영향을 받기 쉬운 상태를 경감 또는 개선하기에 유효한 양을 의미한다. 치료학적으로 유효한 양을 결정하는 것은 특히 본 발명과 관련된 당업자에게 있어서 용이하다.

[0198] 본 발명의 방법에 사용된 화합물에 관하여, 치료학적으로 유효한 양은 생체 외(*in vitro*) 분석으로부터 추정될 수 있다. 그 후, 투약량은 유효한 투약량을 포함하는 순환 농도 범위(circulating concentration range)를 획득하기 위하여 동물 모델에서의 사용을 위해 제형될 수 있다. 상기 정보는 환자에서 유용한 투약량을 정확하게 결정하는데 사용될 수 있다.

[0199] 본 발명에 기재된 화합물의 독성 및 치료학적 효능은 당업계에 잘 알려진 방법을 이용하여 세포 배양 또는 실험동물에서 표준 약학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 물론, 투약량은 투약 형태 및 투약 경로에 따라 다양할 수 있다. 정확한 제형, 투약 경로 및 투약량은 환자의 상태에 비추어서 각 의사에 의해 선택될 수 있다. 그러나, 일반적으로, 본 발명의 화합물의 전신 전달(systemic delivery)을 위한 현재 바람직한 투여량 범위는 약 1 내지 100 mg/kg/주 일 수 있으며, 바람직하게 약 2 내지 60 mg/kg/주 일 수 있다.

[0200] 일 구체예에서, 본 발명의 치료방법은 본 명세서에서 기술된 화합물을 약 $0.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ 체면적/1회 투여 내지 약 $90 \text{ mg}/\text{m}^2$ 체면적/1회 투여의 양으로 투여하는 것을 포함한다. 더욱 바람직하게는, 본 명세서에서 기술된 화합물의 양은 약 $0.9 \text{ mg}/\text{m}^2$ 체면적/1회 투여 내지 약 $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ 체면적/1회 투여의 범위이다.

[0201] 치료 프로토콜은 매일 일회 투여되는 단일 투여량에 기초할 수도 있고, 수 주간의 치료 프로토콜의 일부로서 주어질 수 있는 복수회의 투여로 나누어질 수도 있다. 정확한 투약량은 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 건강 상태의 단계 및 심각성, 고분자 전구약물 조성물에 대한 종양의 민감성 및 치료받는 환자의 개별 특성에 의존할 것이다.

[0202] 또한, 바람직한 임상 결과가 얻어질 때까지 치료가 하루 이상 수행될 수 있음을 예상할 수 있다.

[0203] 바람직한 일 구체예에서, 치료 프로토콜은 1 주일에 약 $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ 체면적/1회 투여 내지 약 $16 \text{ mg}/\text{m}^2$ 체면적/1회 투여의 양을 3 주간 투여하고, 치료를 1 주일간 하지 않으며, 이러한 사이클을 약 3 회 반복하는 방법을 포함한다. 매 3 주당 투여되는 양은 약 $1.25 \text{ mg}/\text{m}^2$ 체면적/1회 투여 내지 약 $45 \text{ mg}/\text{m}^2$ 체면적/1회 투여의 범위일 수 있다.

[0204] 대안으로, 투여되는 화합물은 체중에 따라 다를 수 있다. 따라서, 양은 약 $0.1 \text{ mg}/\text{kg}$ 체중/1회 투여 내지 약 $30 \text{ mg}/\text{kg}$ 체중/1회 투여의 범위일 수 있고, 바람직하게는 약 $0.3 \text{ mg}/\text{kg}$ 내지 약 $10 \text{ mg}/\text{kg}$ 의 범위이다. q2d x 5 섭생(복수회 투여)에서 $10 \text{ mg}/\text{kg}$ 또는 단일 투여에서 $30 \text{ mg}/\text{kg}$ 와 같은 특정 투여량이 투여될 수 있다.

[0205] 고분자 접합체가 투여되는 본 발명의 모든 경우에 있어서, 상기된 투여량은 투여된 고분자 접합체의 양보다는 7-에틸-10-히드록시캄토테신의 양에 기초한다.

[0206] 본 발명의 또 다른 면은 상승적 또는 부가적 효과를 위하여 상기한 화합물들을 다른 항암 치료와 조합하는 것을 포함한다.

F. 비호치킨성 림프종의 치료

[0208] 본 발명은 림프종의 치료방법을 제공한다. 바람직한 일 구체예에서, 본 발명은 비호치킨성 림프종 환자의 치료방법을 제공한다. 본 발명의 목적을 위하여, "치료"라는 표현은 치료의 완료 이후에 환자에게 있어서, 종양 성장, 종양 존재량 및 전이의 억제, 감소, 개선 및 방지, 종양의 완화 또는 종양의 재발 방지 및/또는 신생 종양의 성장 방지를 의미하는 것을 이해될 수 있다.

[0209] 치료되는 비호치킨성 림프종은 활동적인(fast-growing) 형태 및 더딘(slow-growing) 형태를 포함할 수 있다. 대안으로, 비호치킨성 림프종은 B세포 또는 T세포 NHL을 포함할 수 있다. B세포 NHL의 종류는 버킷트 림프종, 비만성 대세포 B-cell 림프종, 여포성 림프종, 면역아세포성 대세포 림프종, 전구체 B-림프구성 림프종, 멘틀 세포 림프종, 만성 림프성 백혈병(CLL)/소림프구성 림프종(SLL), 점막 관련 림프조직의 변연부 B 세포 림프종(extranodal marginal zone B-cell lymphoma-mucosa-associated lymphoid tissue(MALT) lymphoma), 림프절 변연부 B세포 림프종(nodal marginal zone B-cell lymphoma), 비장 변연부 B세포 림프종(splenic marginal zone B-cell lymphoma), 주 종격동 B세포 림프종(primary mediastinal B-cell lymphoma), 림프형질성 림프종(lymphoplasmocytic lymphoma), 모발성 세포 백혈병(hairy cell leukemia) 및 뇌 임파종(CNS) 림프종(primary central nervous system lymphoma)을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. T세포 NHL은 균상 식육종, 악성 대세포 림프종, 혈관면역아세포성 T세포 림프종, 림프절외 천연 킬러/T세포 림프종(extranodal natural killer/T-cell lymphoma), 장성 T세포 림프종(enteropathy type T-cell lymphoma), 피하지방층양 T세포 림프종(subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma), 전구체 T림프구성 림프종을 포함한다. 부가적인 비호치킨성 림프종은 본 발명의 범주내에 포함되며, 당업자들에게 자명하다.

[0210] 대안적인 면에서, 치료는 B세포 NHL과 같이 골수 또는 줄기세포 이식이 따르는 림프증식 질환과 관련된 림프종을 포함한다.

[실시예]

[0212] 이하의 실시예들은 본 발명의 보다 나은 이해를 제공하기 위한 것이고, 어떠한 방법으로도 본 발명의 효과적 범위를 제한하지는 않는다. 각 실시예들에서 기재된 굵은 글씨체의 숫자들은 도 1 또는 2에서 표시된 숫자들과 상응한다.

[0213] 일반 절차

[0214] 모든 반응들은 건조 질소 또는 아르곤의 환경에서 수행되었다. 상업적 시약들은 부가적인 정제 단계 없이 사용되었다. 모든 PEG 화합물들은 사용되기 전에 진공건조되거나 또는 톨루엔으로부터 공비중류(azeotropic distillation)에 의하여 건조되었다. ^{13}C NMR 스펙트럼은 달리 기술되지 않는 한, Varian Mercury[®] 300 NMR 분광계를 사용하고, 용매로서 중수소화된 클로로폼 및 메탄올을 사용하여 75.46 MHz에서 계측되었다. 화학적 이동(d)은 테트라메틸실란(TMS)로부터 다운필드된 파트퍼밀리언(ppm)으로 표시된다.

[0215]

HPLC 방법

[0216]

반응 혼합물 및 중간체 순도 및 최종 생성물은 Beckman Coulter System Gold[®] HPLC 장치에 의하여 모니터되었다. 상기 장치는 다중파장 UV 검출기를 구비하는 ZOBAX[®] 300SB C8 역상컬럼 (150 x 4.6 mm) 또는 Phenomenex Jupiter[®] 300A C18 역상컬럼 (150 x 4.6 mm)을 사용하고, 유속 1 mL/분에서 0.05 % 트리플로로 아세트산(TFA) 내에서 10~90 %의 아세토 니트릴 구배를 사용한다.

[0217]

<실시예 1>

[0218]

^{40k} 4분지형-PEG-tBu 에스테르 (화합물 2):

[0219]

^{40k} 4분지형-PEG-OH (12.5 g, 1 eq.)는 톨루엔/물 35 mL를 제거하기 위하여 톤루엔 220 mL와 함께 공비혼합되었다. 상기 혼합물은 30 °C에서 냉각되었고, 부탄올(3.75 mL, 3eq x 4 = 12 eq.) 상의 1.0 M t-부톡시 칼륨(potassium t-butoxide)이 첨가되었다. 상기 혼합물은 30 °C에서 30 분간 교반되었고, 그 후, 브로모아세트산 t-부틸(t-butyl bromoacetate)(0.975 g, 4 eq. x 4 = 16 eq.)이 첨가되었다. 반응은 30 °C에서 1 시간동안 유지되었고, 그 후, 25 °C로 냉각되었다. 생성물을 침전시키기 위하여 150 mL의 에테르가 천천히 첨가되었다. 생성 혼탁액은 17 °C에서 냉각되었고, 30 분동안 17 °C에서 유지되었다. 경제전 생성물은 여과되었고, 웨트 케이크(wet cake)는 에테르에 의하여 2 회 세척되었다(2 x 125 mL). 분리된 웨트 케이크는 50 mL DCM에서 용해되었고, 생성물은 350 mL의 에테르에서 침전된 후 여과되었다. 웨트 케이크는 에테르에 의하여 2 회 세척되었다(2 x 125 mL). 생성물은 40 °C에서 진공건조되었다(수율: 98%, 12.25 g). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 27.71, 68.48–70.71 (PEG), 80.94, 168.97.

[0220]

<실시예 2>

[0221]

^{40k} 4분지형-PEG 산 (화합물 3):

[0222]

^{40k} 4분지형-PEG-tBu 에스테르 (화합물 2, 12 g)는 120 mL의 DCM에서 용해되었고, 그 후, 60 mL의 TFA가 첨가되었다. 혼합물은 상온에서 3 시간동안 교반되었고, 그 후, 용매는 35 °C에서 진공건조에서 제거되었다. 생성된 기름 내지는 37.5 mL의 DCM에서 용해되었다. 경제전 생성물은 375 mL의 에테르에서 침전되었다. 웨트 케이크는 30 mL의 0.5 % NaHCO₃에서 용해되었다. 생성물은 DCM으로 2 회 추출되었다(2 x 150mL). 조합된 유기 층은 2.5 g의 MgSO₄ 하에서 건조되었다. 용매는 상온에서 진공환경에서 제거되었다. 생성된 잔기는 37.5 mL의 DCM에서 용해되었고, 생성물은 300 mL의 에테르에서 침전되고 여과되었다. 웨트 케이크는 에테르로 2 회 세척되었다(2 x 125mL). 생성물은 40 °C에서 진공 건조되었다(수율: 90%, 10.75 g). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 67.93 –71.6 (PEG), 170.83.

[0223]

<실시예 3>

[0224]

TBDPS-(10)-(7-에틸-10-히드록시캄토테신) (화합물 5):

[0225]

100 mL의 무수 DCM 내의 7-에틸-10-히드록시캄토테신(화합물 4, 2.0 g, 5.10 mmol, 1 eq.) 혼탁액에 대하여 Et₃N (4.3 mL, 30.58 mmol, 6 eq.) 및 TBDPSCl (7.8 mL, 30.58 mmol, 6 eq.)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 밤새 가열하여 환류시켰고, 그 후, 0.2 N HCl 용액 (2 x 50 mL), 농축 NaHCO₃ 용액 (100 mL) 및 식염수 (100 mL)로 세척되었다. 유기층은 MgSO₄하에서 건조되고, 여과된 후 진공환경에서 증발되었다. 잔기는 무수 DCM에서 용해되었고, 헥산 추가에 의하여 침전되었다. DCM/헥산의 침전은 과도한 TBDPSCl을 제거하기 위하여 반복되었다. 고형물은 여과되고 진공건조되어 2.09 g의 생성물이 제조되었다(65 % 수율). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (3 H, t, J = 7.6 Hz), 1.01 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 1.17 (9H, s), 1.83–1.92 (2H, m), 2.64

(2H, q, 6.9 Hz), 3.89 (1 H, s, OH), 5.11 (2H, s), 5.27 (1H, d, J = 16.1 Hz), 5.72 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.07 (2 H, d, J = 2.63 Hz), 7.36–7.49 (7 H, m), 7.58 (1 H, s), 7.75–7.79 (4H, m), 8.05 (1 H, d, J = 9.4 Hz). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): d 7.82, 13.28, 19.52, 22.86, 26.48, 31.52, 49.23, 66.25, 72.69, 97.25, 110.09, 117.57, 125.67, 126.57, 127.65, 127.81, 130.02, 131.69, 131.97, 135.26, 143.51, 145.05, 147.12, 149.55, 149.92, 154.73, 157.43, 173.72.

[0226] <실시 예 4>

TBDPS-(10)-(7-에틸-10-히드록시캄토테신)-(20)-Gly-Boc (화합물 6):

TBDPS-(10)-(7-에틸-10-히드록시캄토테신) (화합물 5, 3.78 g, 5.99 mmol, 1 eq.) 및 100 mL 무수 DCM 내의 Boc-Gly-OH (1.57 g, 8.99 mmol, 1.5 eq.)의 0 °C 용액에 (1.72 g, 8.99 mmol, 1.5 eq.) 및 DMAP (329 mg, 2.69 mmol, 0.45 eq.)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 HPLC가 개시 물질의 완전한 소실을 보여줄 때까지(약 1 시간 45분) 0 °C에서 교반되었다. 유기층은 0.5% NaHCO_3 용액(2 x 50 mL), 물 (1 x 50 mL), 0.1 N HC1 용액 (2 x 50 mL) 및 식염수 (1 x 50 mL)로 세척되었고; 및 MgSO_4 하에서 건조되었다. 여과 및 진공 증발 이후에, 4.94 g의 정제된 생성물이 얻어졌다(정량적 수율). 정제된 고형물은 더이상의 정제과정 없이 다음 단계의 반응에 사용되었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): d 0.89 (3 H, t, J = 7.6 Hz), 0.96 (3 H, t, J = 7.5 Hz), 1.18 (9H, s), 1.40 (9H, s), 2.07–2.29 (3H, m), 2.64 (2H, q, 7.5 Hz), 4.01–4.22 (2H, m), 5.00 (1 H, br s), 5.01 (2H, s), 5.37 (1H, d, J = 17.0 Hz), 5.66 (1H, d, J = 17.0 Hz), 7.08 (1 H, d, J = 2.34 Hz), 7.16 (1H, s), 7.37–7.50 (7 H, m), 7.77 (4H, d, J = 7.6 Hz), 8.05 (1 H, d, J = 9.4 Hz). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): d 7.52, 13.30, 19.50, 22.86, 26.45, 28.21, 31.64, 42.28, 49.14, 67.00, 76.65, 79.96, 95.31, 110.13, 118.98, 125.75, 126.45, 127.68, 127.81, 130.03, 131.54, 131.92, 135.25, 143.65, 144.91, 145.19, 147.08, 149.27, 154.75, 155.14, 157.10, 166.98, 169.17.

[0229] <실시 예 5>

TBDPS-(10)-(7-에틸-10-히드록시캄토테신)-(20)-Gly · HC1 (화합물 7):

5 mL 무수 디옥산 내의 TBDPS-(10)-(7-에틸-10-히드록시캄토테신)-(20)-Gly-Boc (화합물 6, 1 g, 1.27 mmol)의 용액에 디옥산 내의 HC1 4 M 용액 5 mL가 첨가되었다. 반응 혼합물은 HPLC가 개시 물질의 완전한 소실을 보여줄 때까지(1 시간) 상온에서 교반되었다. 반응 혼합물은 50 mL의 에틸 에테르에 첨가되었고, 생성 고형물은 여과되었다. 상기 고형물은 50 mL DCM에 용해되었고, 식염수(pH는 농축 NaHCO_3 용액을 첨가함에 의하여 2.5로 조절되었음)에 의하여 세척되었다. 유기층은 MgSO_4 하에서 건조되었고, 여과 후 진공환경에서 증발되었다. 잔기는 5 mL의 DCM에 용해되었고, 50 mL 에틸 에테르의 첨가에 의하여 침전되었다. 여과는 770 mg(84 % 수율)의 최종 생성물을 제공한다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): d 0.84 (3 H, t, J = 7.6 Hz), 1.05 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 1.16 (9H, s), 2.15–2.30 (3H, m), 2.59 (2H, q, 7.6 Hz), 4.16 (1H, d, J = 17.9 Hz), 4.26 (1H, d, J = 17.9 Hz), 5.13 (2H, s), 5.46 (1H, d, J = 17.0 Hz), 5.60 (1H, d, J = 17.0 Hz), 7.11 (1 H, d, J = 2.34 Hz), 7.30 (1H, s), 7.40–7.51 (6 H, m), 7.56 (1H, dd, J = 2.34, 9.4 Hz), 7.77 (4H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.98 (1 H, d, J = 9.1 Hz). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): d 8.09, 13.72, 20.26, 23.61, 26.94, 31.83, 41.01, 50.71, 67.62, 79.51, 97.03, 111.65, 119.69, 127.13, 128.97, 128.99, 129.11, 131.43, 131.96, 133.00, 133.03, 136.51, 145.62, 145.81, 147.24, 148.29, 150.58, 156.27, 158.68, 167.81, 168.34.

[0232] <실시 예 6>

^{40k} 4분지형-PEG-Gly-(20)-(7-에틸-10-히드록시캄토테신)-(10)-TBDPS (화합물 8):

14 mL의 무수 DCM 내의 ^{40k} 4분지형-PEGCOOH (화합물 3, 1.4 g, 0.036 mmol, 1 eq.) 용액에 TBDPS-(10)-(7-에틸

-10-히드록시캄토테신)-(20)-Gly · HCl (**화합물 7**, 207 mg, 0.29 mmol, 2.0 eq. 활성 부위당), DMAP (175 mg, 1.44 mmol, 10 eq.) 및 PPAC (EtOAc 내의 0.85 mL 인 50% 용액, 1.44 mmol, 10 eq.)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 밤새 상온에서 교반되었고, 그 후, 진공환경에서 증발되었다. 생성된 잔기들은 DCM에서 용해되었고, 생성물은 에테르에서 침전된 후 여과되었다. 잔기들은 DMF/IPA에서 재결정되어 생성물(1.25 g)이 생성되었다.

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 7.45, 13.20, 19.39, 22.73, 26.42, 31.67, 40.21, 49.01, 66.83, 95.16, 110.02, 118.83, 125.58, 126.40, 127.53, 127.73, 129.96, 131.49, 131.76, 131.82, 135.12, 143.51, 144.78, 145.13, 146.95, 149.21, 154.61, 156.92, 166.70, 168.46, 170.30.

[0235] <실시예 7>

[0236] ^{40k} 4분지형-PEG-Gly(20)-(7-에틸-10-히드록시캄토테신) (**화합물 9**):

[0237] ^{40k} 4분지형-PEG-Gly-(20)-(7-에틸-10-히드록시캄토테신)-(10)-TBDPS (**화합물 8**, 1.25 g) 화합물에 THF와 0.05 M HCl 용액 (12.5 mL)의 1:1 혼합물 내의 TBAF (122 mg, 0.46 mmol, 4 eq.) 용액이 첨가되었다. 반응 혼합물은 4 시간동안 상온에서 교반되었고, 그 후, DCM에서 2 회 추출되었다. 조합된 유기상은 MgSO₄ 하에서 건조되었고, 여과된 후 진공환경에서 증발되었다. 잔기들은 7 mL의 DMF에 용해되었고, 37 mL의 IPA에서 침전되었다. 고형물은 여과되고 IPA로 세척되었다. DMF/IPA에서의 침전이 반복되었다. 최종적으로, 잔기는 2.5 mL의 DCM에서 용해되었고, 25 mL의 에테르를 첨가함에 의하여 침전되었다. 고형물은 여과되고, 밤새 진공 환경 및 40 °C에서 건조되었다(860 mg). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 7.48, 13.52, 22.91, 31.67, 40.22, 49.12, 66.95, 94.82, 105.03, 118.68, 122.54, 126.37, 128.20, 131.36, 142.92, 144.20, 144.98, 147.25, 148.29, 156.44, 156.98, 166.82, 168.49, 170.39. 상기 NMR 데이터는 PEG-COOH 피크를 보이지 않으며, 이는 모든 COOH가 반응되었음을 나타낸다. 형광검출(fluorescence detection)에 의하여 결정되는 바와 같이, 로딩은 3.9로 나타났고, 이는 고분자의 4 분지 각각의 7-에틸-10-히드록시캄토테신의 모든 로딩과 상응한다. 보다 큰 스케일에서 수행된 동일한 실험의 반복은 상응하는 결과를 보여주었다.

[0238] 생물학적 데이터

[0239] <실시예 8>

[0240] 독성 데이터

[0241] 4-분지형 PEG를 접합하는 7-에틸-10-히드록시캄토테신의 최대 내성 용량(maximum tolerated dose; MTD)을 누두 마우스를 이용하여 연구하였다. 마우스를 사망 및 병의 징후에 대해 14일 동안 모니터하였고, 체중 감량이 차리 전 체중의 >20%일 때 희생시켰다.

[0242] 표 1은 1회 및 수 회 투약량 투여 모두에 대해서 **화합물 9**의 최대 내성 용량을 보여준다. 수 회 투약량 투여를 위한 각 투약량을 10 일 동안 격일로 마우스에 제공하였고, 상기 마우스를 또 다른 4 일 동안 관찰하였으므로, 총 14 일 걸렸다.

표 1

[0243] 누드 마우스에서 MTD 데이터

화합물	투여 수준(mg/kg)	생존 수/총 수	설명
화합물 9 1회 투약량	25	5/5	
	30	5/5	
	35	4/5	마우스는 체중 감소율이 >20%일 때 안락사시켰다.

화합물 9 수 회 투약량	10	5/5	
	15	3/5	마우스는 체중 감소율이 >20%일 때 안락사시켰다.
	20	0/5	마우스는 체중 감소율이 >20%일 때 안락사시켰다.

[0244] 4분지 형-PEG-Gly-(7-에틸-10-히드록시캄토테신)(**화합물 9**)에 대한 MTD는 1회 투약량으로 제공되었을 때 30 mg/kg^a이고, 수 회 투약량(q2d x 5)으로 제공되었을 때 10 mg/kg인 것을 발견하였다.

<실시 예 9>

비호치킨성 림프종 세포에서의 세포독성

[0247] 세포독성은 각 화합물의 생체 외(*in vitro*) 항종양 가능성의 표시를 제공한다. PEG-Gly-(7-에틸-10-히드록시캄토테신) (**화합물 9**) 및 CPT-11의 생체 외 세포독성은 MTS 분석을 사용하여 결정되었다. 세포들은 37 °C에서 72 시간동안 약물로 배양되었다. 배양 후, MTS 염료가 첨가되었고, 염색된 생성물(formazan)은 490 nm에서 측정되었다.

[0248] **화합물 9** 및 CPT-11의 IC₅₀ 값에 따르면, **화합물 9**가 CPT-11과 비교하여 테스트된 NHL 세포들에서 보다 높은 생체 외 억제력이 있음을 알 수 있다. **화합물 9**의 IC₅₀은 Raji 및 Daudi 버켓트 림프종 세포들에서 2 내지 20 nM의 범위를 갖고 CPT-11보다 약 30 내지 50 배의 가능성을 보였다.

<실시 예 10>

생체 외 대사작용

[0251] PEG-Gly-(7-에틸-10-히드록시캄토테신) 접합체(**화합물 9**)의 생체 외 대사작용은 랫트의 간세포에서 관찰되었다. **화합물 9**는 pH 7.5 및 37 °C 환경에서 2 시간동안 랫트의 간세포와 함께 배양되었다. 도 3에서 도시된 바와 같이, 7-에틸-10-히드록시캄토테신 및 7-에틸-10-히드록시캄토테신 글루크로니드(7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin-G)가 관찰된 주 대사물질이었고, 이는 생체 외에서 7-에틸-10-히드록시캄토테신의 알려진 대상경로와 상응하는 결과이다.

<실시 예 11>

PEG 접합체의 특성

[0254] 표 2는 수용성 식염수 용액 내에서의 PEG-(7-에틸-10-히드록시캄토테신) 접합체의 용해도를 나타낸다. **화합물 9**는 7-에틸-10-히드록시캄토테신의 4 mg/mL 당량까지의 좋은 용해도를 보였다. 혈장에서, 7-에틸-10-히드록시캄토테신은 22 내지 52 분의 배가 시간(doubling time)으로 PEG 접합체로부터 점차적으로 분리되었고, 이하 실시예 12에서 기술된 바와 같이, 상기 분리는 pH 및 농도에 의존하는 것으로 보였다.

표 2

PEG-7-에틸-10-히드록시캄토테신 접합체의 특성

화합물	식염수에서 용해도 (mg/mL) ^a	인간 혈장에서 $t_{1/2}(\text{min})^b$	혈장에서 배가 시간(min) ^c		
			인간	마우스	랫트
화합물 9 (Gly)	180	12.3	31.4	49.5	570

[0256] a: 7-에틸-10-히드록시캄토테신은 식염수에 용해성이 없다.

[0257] b: PEG 접합체 반감기.

[0258] c: 접합체로부터 7-에틸-10-히드록시캄토테신 형성 속도.

[0259] PEG-Gly-7-에틸-10-히드록시캄토테신 접합체는 상온에서 24 시간까지 식염수 및 다른 수용성 매질에서 좋은 안정성을 보인다.

[0260] <실시 예 12>

[0261] 농도와 pH가 안정성에 미치는 영향

[0262] 랫트와 혈장에서의 수용성 안정성 및 가수분해 특성들은 UV 기초 HPLC 방법에 의하여 관찰되었다. 4분지형 PEG-Gly-(7-에틸-10-히드록시캄토테신) 접합체 (**화합물 9**)는 각 샘플들이 상온에서 5 분동안 배양되었다.

[0263] 벼파 내의 PEG-7-에틸-10-히드록시캄토테신 접합체의 안정성은 pH에 의존하였다. 도 4는 다양한 샘플에서 4분지형 PEG-Gly-(7-에틸-10-히드록시캄토테신)의 안정성을 보여준다. 도 5는 PEG-Gly-(7-에틸-10-히드록시캄토테신)으로부터의 7-에틸-10-히드록시캄토테신의 분리 속도가 pH의 증가에 따라 증가함을 보여준다.

[0264] <실시 예 13>

[0265] 약물 동력학

[0266] 종양이 없는 Balb/C 마우스에 1회 주사의 20 mg/kg 양의 4분지형 PEG-Gly-(7-에틸-10-히드록시캄토테신) 접합체를 주입하였다. 다양한 시점에서, 마우스를 희생시켰고, 혈장을 HPLC에 의해 기준의 접합체 및 분리된 7-에틸-10-히드록시캄토테신에 관해 분석하였다. 약물동력학적 분석은 비구분적 분석(non-compartmental analysis) (WinNonlin)을 이용하여 수행하였다. 상세한 것은 표 7에서 설명한다.

표 3

약물 동력학 데이터

매개변수	화합물 9	화합물 9로부터 분리된 7-에틸-10-히드록시캄토테신
AUC(h * μ g/mL)	124,000	98.3
최종 $t_{1/2}$ (Hr)	19.3	14.2
C_{max} (μ g/mL)	20,500	13.2
CL(mL/hr/kg)	5.3	202
V_{ss} (mL/kg)	131	3094

[0268] 도 6에 나타난 바와 같이, 7-에틸-10-히드록시캄토테신의 페그화(pegylation)로 인하여 장시간의 순환 반감기 (circulation half life) 및 기존 약물인 7-에틸-10-히드록시캄토테신에 대한 높은 노출도가 가능하다. 4분지형 PEG-Gly-(7-에틸-10-히드록시캄토테신) 접합체의 장간순환(enterohepatic circulation)이 관찰되었다. 마우스에서 PEG-Gly-(7-에틸-10-히드록시캄토테신)의 약물동력학적 프로파일은 초기 2시간 동안 이상성 급성 플라즈마 분배상(biphasic showing rapid plasma distribution phase)이었고, 뒤이어 18 내지 22시간 정도의 접합체에 대한 말단 소실 반감기(terminal elimination half-life), 및 동시에 18 내지 26시간 정도의 7-에틸-10-히드록시캄토테신에 대한 말단 소실 반감기가 따랐다.

[0269] 부가적으로, 4분지형 PEG-Gly-(7-에틸-10-히드록시캄토테신)의 약물 동력학적 프로파일은 랫트에서 조사되었다. 랫트에 있어서, 3, 10 및 30 mg/kg(7-에틸-10-히드록시캄토테신 당량)의 투약량 수준이 사용되었다. 랫트에서 약물 동력학적 프로파일은 마우스의 프로파일과 일치하였다.

[0270] 랫트에 있어서, 4분지형 PEG-Gly-(7-에틸-10-히드록시캄토테신)는 랫트에서 12 내지 18 시간의 소실 반감기를 가지는 순환으로부터 이상성 제거(biphasic clearance)를 보였다. 4분지형 PEG-Gly-7-에틸-10-히드록시캄토테신 접합체로부터 분해된 7-에틸-10-히드록시캄토테신은 21 내지 22 시간의 소실 반감기를 나타내었다. 랫트에서 최대 혈장 농도(maximum plasma concentration; C_{max}) 및 곡선 아래 면적(area under curve; AUC)은 투약량의존적 방식으로 증가하였다. 마우스 또는 랫트에서 4분지형 PEG-Gly 접합체로부터 분리된 7-에틸-10-히드록시캄토테신의 명백한 반감기는 CPT-11로부터 분리된 7-에틸-10-히드록시캄토테신의 보고된 명백한 반감기 보다 분명히 더 길고, 4분지형 PEG-Gly-(7-에틸-10-히드록시캄토테신)로부터 분리된 7-에틸-10-히드록시캄토테신의 노출은 CPT-11로부터 분리된 7-에틸-10-히드록시캄토테신의 보고된 노출보다 분명히 더 높다. 랫트에서 모(parent) 화합물의 소실은 0.35 mL/hr/kg이었다. 랫트에서 모 화합물의 정상상태에서 추산된 분배 체적(volume of distribution at steady state; V_{ss})은 5.49 mL/kg이었다. 랫트에서 분리된 7-에틸-10-히드록시캄토테신의 소실은 131 mL/hr/kg이었다. 랫트에서 분리된 7-에틸-10-히드록시캄토테신의 장간순환(Enterohepatic circulation)은 마우스 및 랫트 모두에서 관찰되었다.

<실시예 14>

[0272] 생체 외 데이터- Raji 인간 버킷트 림프종이 이종이식된 마우스 모델에서의 효능

[0273] 실시예 7의 화합물 9가 갖는 항종양성 효능은 Raji 버킷트 림프종이 이종이식된 마우스에서 측정되었다. 산재성 이종이식된 종양은 2.5×10^6 인간 버킷트 림프종 세포(Raji)를 SCID CB17 마우스에 정맥주사함에 의하여 주입되었다. 그 후, 상기 마우스는 무작위로 각 실험군에 할당되었다(군당 10 마리의 마우스). 화합물 9가 적용되는 군에 대하여 하루에 단일 투여로서 30 mg/kg(체중)의 화합물 9가 정맥 주사로 주입되었다. CPT-11로 치료되는 마우스에서, 60 mg/kg(체중)의 CPT-11이 주사되었다. 치료는 세포의 주사 후 1 일이 경과되고 나서 개시되었다.

[0274] 복수회 투여 섭식 치료에서, 10 mg/kg의 화합물 9 및 40 mg/kg의 CPT-11이 각 군들에 대하여 q2d x 5에서 정맥주사되었다. 대조군에 대하여는 식염수가 주사되었다.

[0275] 모든 면에서, 투여된 화합물 9의 양은 7-에틸-10-히드록시캄토테신의 양에 기초한 것이고, 투여된 고분자 접합체의 양에 기초한 것이 아니다.

[0276] 모든 동물들은 병에 대한 증상, 일반적 행동의 변화 및 생존성에 관하여 매일 관찰되었다. 체중 또한 관찰되었다. 개방된 괴사반점을 보여주는 종양을 갖는 마우스는 희생시켰다. 20 %를 초과하는 체중 감소를 보이는 마우스도 인도적 차원에서 희생시켰다. 모든 치료군들에 대하여, 마우스들은 종양 성장 및 생존성에 대하여 관찰되었다. 모든 마우스들은 연구 최종시점에서 CO₂ 흡입을 통하여 안락사시켰다. 치료율 및 증가된 수명(ILS)은 표 4에 나타내었다.

[0277]

치료상의 효율

군	단일 투여 치료		복수회 투여 치료	
	치료 (%)	ILS (%)	치료 (%)	ILS (%)
화합물 9	50	500	90	-
CPT-11	0	19	0	63

[0278]

상기 결과에 따르면, **화합물 9**로 치료된 마우스는 단일 투여 치료에서 50 %의 치료율을 보여준다. **화합물 9**로 치료된 마우스는 복수회 투여 치료에서는 90 %의 치료율을 보여준다. CPT-11로 치료된 경우, 단일 투여 치료 및 복수회 투여 치료에서 마우스는 전혀 치료되지 않았다. 실시예의 목적을 위하여, "치료"라는 용어는 치료 완료 후 100 일 이후에 어떠한 종양 성장의 징후도 보이지 않는 것을 의미하는 것으로 이해된다.

[0279]

상기 결과는 본 명세서에서 기술된 화합물들이 비켓트 립프종과 같은 비호치킨성 립프종을 갖는 환자를 치료하기 위하여 유용함을 보여준다. 또한, 상기 결과는 본 명세서에서 기술된 화합물들이 CPT-11에 기초한 치료의 대안이 될 수 있음을 나타낸다.

[0280]

<실시예 15>

[0281]

생체 외 테이터 - Daudi 인간 버켓트 립프종 이종이식된 마우스 모델에 대한 효능

[0282]

화합물 9의 항종양성 효능은 Daudi 버켓트 립프종 이종이식된 마우스에 대하여도 측정되었다. 산재성 이종이식된 종양은 SCID CB17 마우스에 대하여 2.5×10^6 인간 버켓트 립프종 세포(Daudi)를 정맥 주사하여 주입되었다. 그 후, 마우스는 무작위로 각 실험군에 할당되었다(군당 10 마리 마우스). 초기 치료가 종양 세포의 주입 후 1 일 이후에 개시되었다. 지연된 치료는 종양 세포 주입 후 7 일 이후에 개시되었다.

[0283]

화합물 9로 치료되는 군에 대하여, 30 mg/kg(체중)의 **화합물 9**가 1 일째에(초기 치료) 또는 7 일째에(지연 치료) 단일 투여로 정맥 주사되었다. CPT-11로 치료되는 마우스에 대하여, 60 mg/kg(체중)의 CPT-11이 주사되었다. 대조군의 마우스에는 식염수가 주사되었다.

[0284]

동물들은 병의 증상, 일반적 활동의 변화 및 생존성에 관하여 매일 관찰되었다. 체중 또한 관찰되었다. 개방된 괴사반점과 보이는 종양을 갖는 마우스는 희생시켰다. 20 %를 초과하는 중량이 감소된 마우스도 인도적 차원에서 희생시켰다. 모든 치료 군들을 위하여, 마우스는 종양의 성장 및 생존성에 관하여 관찰되었다. 모든 마우스들은 연구의 최종단계에서 CO₂ 흡입에 의하여 안락사시켰다. 치료율 및 증가된 수명(ILS)의 결과를 표 5에 나타내었다.

표 5

치료상의 효율

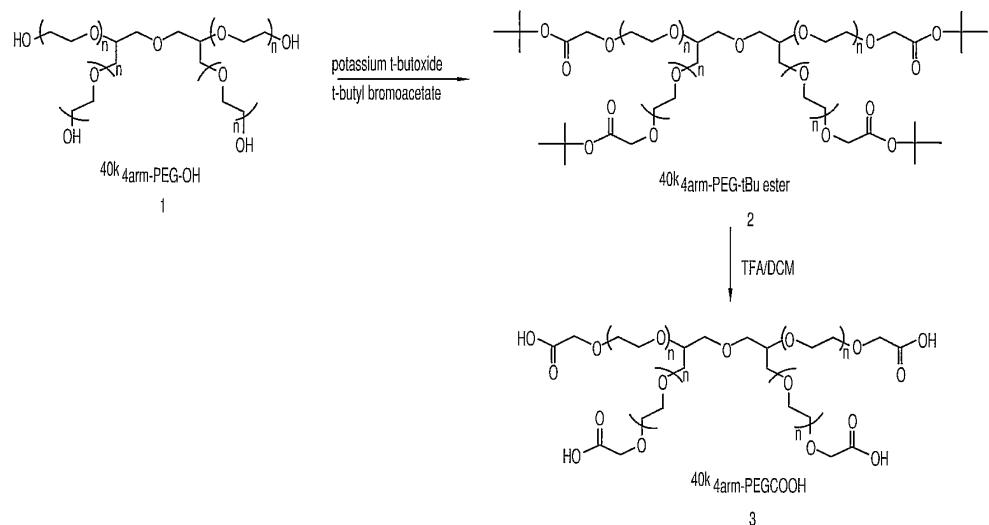
군	단일 투여 - 초기 치료		단일 투여 - 지연 치료	
	치료 (%)	ILS (%)	치료 (%)	ILS (%)
화합물 9	100	-	90	-
CPT-11	0	66	0	0

[0286]

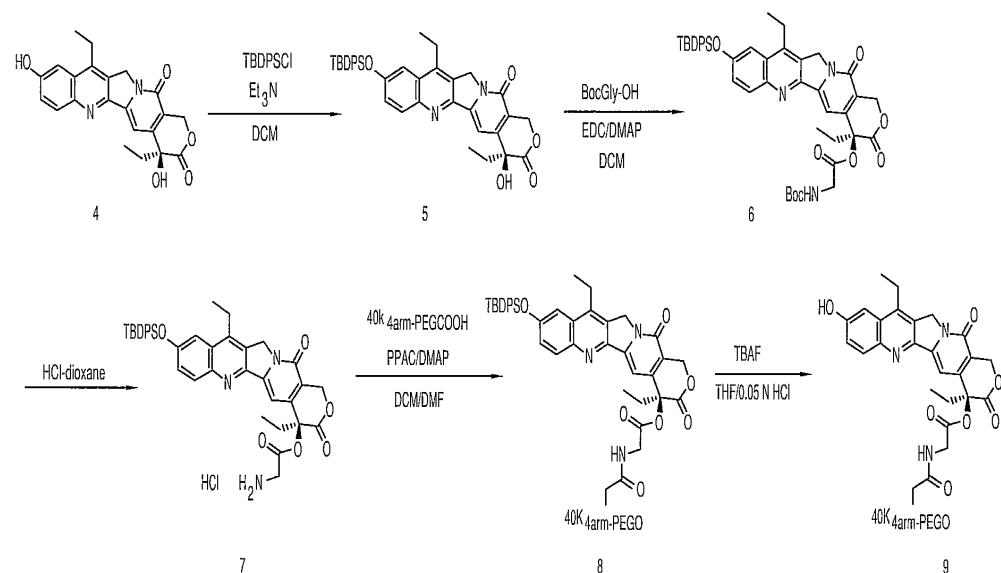
단일 투여-초기 치료 군에 있어서, **화합물 9**로 치료된 마우스는 100 %의 치료율을 보여주었다. 또한, 지연 치료-단일 투여의 경우에도 **화합물 9**로 치료된 마우스는 90 %의 치료율을 보여주었다. CPT-11로 치료된 경우, 어떠한 마우스도 치료되지 않았다. 상기 결과는 본 명세서에서 기술된 화합물들이 비호치킨성 립프종을 갖는 환자들을 비호치킨성 립프종의 다양한 단계에서 치료하는 데 유용함을 보여준다.

도면

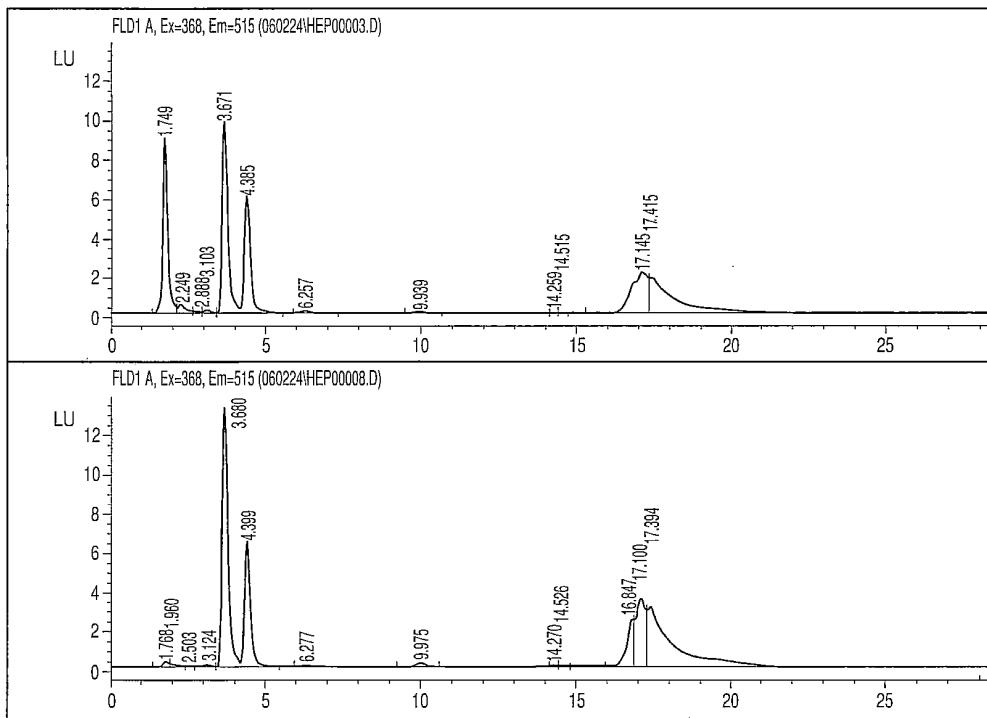
도면1



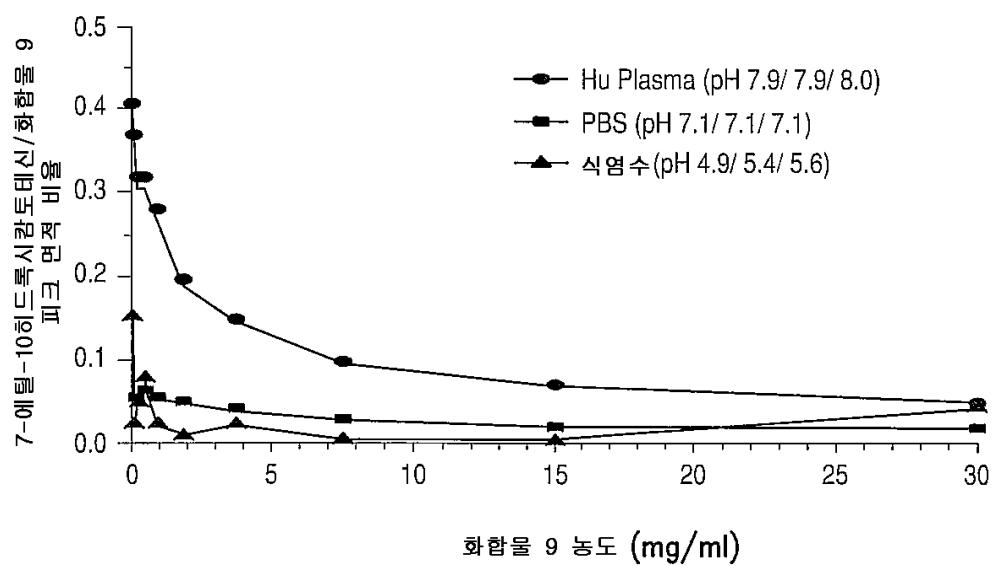
도면2



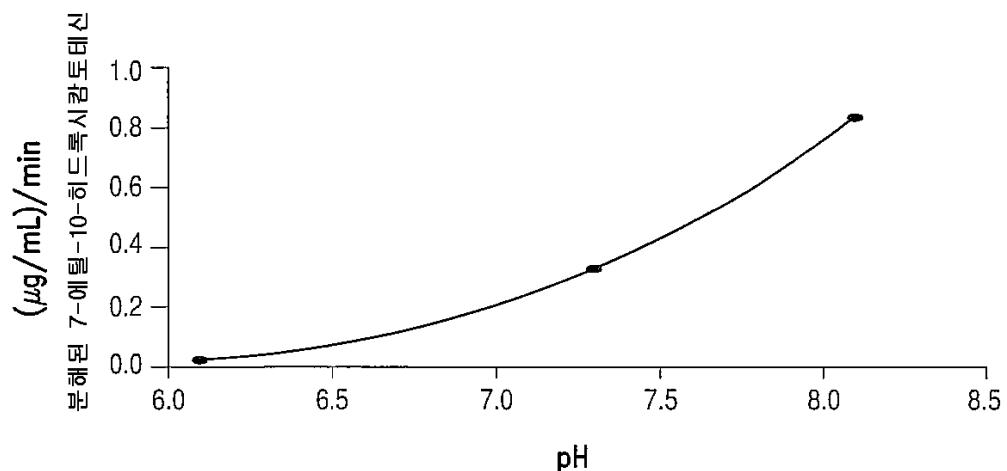
도면3



도면4



도면5



도면6

