(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년10월07일
(11) 등록번호 10-0861668
(24) 등록일자 2008년09월29일

(51) Int. Cl.
A61K 31/155 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2002-7017409
(22) 출원일자 2002년12월20일
심사청구일자 2006년06월20일
번역문제출일자 2002년12월20일
(65) 공개번호 10-2003-0014721
(43) 공개일자 2003년02월19일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2001/007060
국제출원일자 2001년06월20일
(87) 국제공개번호 WO 2001/97618
국제공개일자 2001년12월27일
(30) 우선권주장
0015446.8 2000년06월23일 영국(GB)
(56) 선행기술조사문헌
WO1998004524 A1*
WO1999050266 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
네르비아노 메디칼 사이언시스 에스.알.엘.
이탈리아 20014 네르비아노(밀라노) 10 비알레 파스테르
(72) 발명자
제로니마리아크리스티나로사
이탈리아아이-20149밀라노비아코레지오48
코치파올로
이탈리아아이-20133밀라노비아차넬라48/5
베리아이탈로
이탈리아아이-20014네르비아노비아에스.안나16
(74) 대리인
장훈

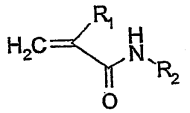
전체 청구항 수 : 총 4 항 심사관 : 김성길

(54) 치환된 아크릴로일 디스타마이신 유도체, 탁산 및/또는 항대사물질을 포함하는, 항종양 배합 치료제

(57) 요 약

본 발명은 아크릴로일 디스타마이신 유도체, 특히 본 명세서에 기재되어 있는 α-브로모- 및 α-클로로-아크릴로일 디스타마이신 유도체, 항미세관제 및/또는 항대사물질의 병용을 제공한다. 또한, 혈관신생 억제에 의한 종양 치료 또는 전이의 치료나 예방에 있어서의 상기 배합물의 용도를 제공한다.

화학식 I



(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 안티구와바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리즈, 캐나다, 스위스, 중국, 콜롬비아, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 알제리, 에쿠아도르, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 일본, 케냐, 키르키즈스탐, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크맨, 터어키, 트리니아드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨, 아이슬랜드

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 모잠비크, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탐, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 터어키

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고

특허청구의 범위

청구항 1

약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와, 활성 성분으로서 N-(5-{[(5-{[(5-{[(2-{[아미노(이미노)메틸]아미노}에틸)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)-4-[(2-브로모아크릴로일)아미노]-1-메틸-1H-피롤-2-카복스아미드 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 겜시타빈을 포함하는, 종양 치료용 약제학적 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

N-(5-{[(5-{[(5-{[(2-{[아미노(이미노)메틸]아미노}에틸)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)-4-[(2-브로모아크릴로일)아미노]-1-메틸-1H-피롤-2-카복스아미드 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 겜시타빈을 종양 치료시에 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 사용하기 위한 배합 제제로서 포함하는 제품.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

제1항에 있어서, 종양이 유방암, 난소암, 폐암, 결장암, 신장암, 위암, 췌장암, 간암, 흑색종, 백혈병 및 뇌종양으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 21

제1항에 있어서, 종양이 혈관신생 억제에 의해 치료되는 약제학적 조성물.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

명 세 서

<1> 본 발명은 암 치료분야에 관한 것으로, 치환된 아크릴로일 디스타마이신 유도체, 보다 구체적으로 α-브로모- 또는 α-클로로-아크릴로일 디스타마이신 유도체, 항미세관제(antimicrotubule agent) 및/또는 항대사물질(antimetabolite)을 포함하는, 항종양성 상승효과를 지닌 항종양성 조성물을 제공한다.

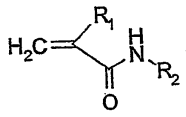
<2> 디스타마이신 A와 이의 동족체(이후, 디스타마이신 및 디스타마이신계 유도체라고 칭함)는 항종양 치료에 유용한 세포독성제로서 당해 기술분야에 알려져 있다.

<3> 디스타마이신 A는 항바이러스성 및 항원충성 활성을 지닌, 폴리피롤 구조의 항생물질이다[참조: Nature 203:1064 (1964); J. Med. Chem. 32:774-778 (1989)]. 본건 출원인명으로 본원에 참조 인용되어 있는 국제 공개특허공보 제WO 90/11277호, 제WO 98/04524호, 제WO 98/21202호, 제WO 99/50265호, 제WO 99/50266호 및 제WO 01/40181호(영국 특허원 제9928703.9호를 우선권으로 주장함)에는, 디스타마이신의 아미디노 잔기가 질소 함유 말단 그룹(예: 시아나미디노, N-메틸아미디노, 구아니디노, 카바모일, 아미독심, 시아노 등)에 의해 임의로 대체되고/되거나 디스타마이신의 폴리피롤 구조물 또는 이의 일부가 카보사이클릭 잔기 또는 헤테로사이클릭 잔기

를 변경시킴으로써 대체된 아크릴로일 디스타마이신 유도체가 기재되어 있다.

<4> 본 발명은 제1 양상에서, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제, 화학식 I의 아크릴로일 디스타마이신 유도체 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 및 항미세관제 및/또는 항대사물질을 포함하는, 사람을 포함한 포유동물에서의 항종양 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

화학식 I



<5>

<6> 위의 화학식 I에서,

<7> R_1은 브롬 또는 염소 원자이고,

<8> R_2는 디스타마이신 또는 디스타마이신계 구조물이다.

<9> 본 발명은 이의 범주내에, 화학식 I의 화합물의 대사물질 및 약제학적으로 허용되는 생전구체[달리, 프로드럭(pro-drug)이라고 알려져 있음] 뿐만 아니라, 화학식 I의 화합물에 포함되는 임의의 가능한 이성체를 단독으로 또는 혼합물로 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.

<10> 본원에서, 달리 구체화되지 않는 한, 디스타마이신 또는 디스타마이신계 구조물(R_2)은, 예를 들면 디스타마이신의 말단 아미디노 잔기 및/또는 이의 폴리피롤 구조물, 또는 이의 일부를 임의로 대체시킴으로써 디스타마이신 그 자체에 구조적으로 밀접하게 관련된 임의의 잔기를 의미한다.

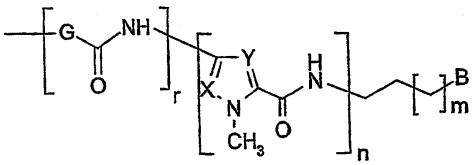
<11> 항미세관제 및 항대사물질은 당해 기술분야에서 항종양제로서 널리 알려져 있다[참조: Cancer, Principles and Practice of Oncology, Lippincott-Raven Ed. (1997), 432-452 and 467-483].

<12> 본 발명의 바람직한 양태에 따라, 예를 들어, 탁산(예: 파클리탁셀 또는 도세탁셀), 빈카 알칼로이드(예: 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 또는 빈오렐빈) 및 에스트라무스틴, 또는 리포좀내에 캡슐화되어 있는 에스트라무스틴인 항미세관제가 약제학적 조성물이 제공된다.

<13> 바람직한 항대사물질의 예로는, 안티폴레이트(예: 메토트렉세이트, 트리메트렉세이트, 토무덱스), 5-플루오로피리미딘 유도체(예: 5-플루오로우라실, 플록스우리딘, 프토라푸르 및 카페시타빈), 사이티딘 동족체(예: 사이타라빈, 아자시티딘 및 겜시타빈)가 있다. 특히 바람직한 항미세관제는 파클리탁셀 및 에스트라무스틴이며, 바람직한 항대사물질은 5-플루오로우라실 또는 겜시타빈이다.

<14> 본 발명의 또 다른 바람직한 양태에 따라, 화학식 I의 아크릴로일 디스타마이신 유도체에서 R_1이 위에서 정의된 바와 같고 R_2가 화학식 II의 그룹인 약제학적 조성물이 제공된다.

화학식 II



<15>

<16> 위의 화학식 II에서,

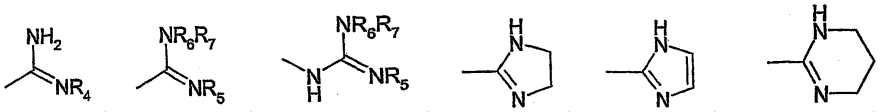
<17> m은 0 내지 2의 정수이고,

<18> n은 2 내지 5의 정수이고,

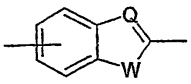
<19> r은 0 또는 1이고,

<20> X 및 Y는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 헤테로사이클릭 환 상에서 질소원자 또는 CH이고,

<21> G는 페닐렌; N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 5 또는 6원의 포화되거나 불포화된 헤테로사이클릭 환이거나, 화학식 III의 그룹이고,

<22> B는 , -CN, $-NR_5R_6$, $-CONR_5R_6$ 및 $-NHCONR_5R_6$으로 이루어진 그룹(여기서, R_4는 시아노, 아미노, 하이드록시 또는 C_1-C_4 알콕시이고, R_5, R_6 및 R_7은 동일하거나 상이하고, 수소 또는 C_1-C_4 알킬이다)으로부터 선택된다.

화학식 III

<23> 

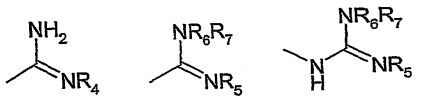
<24> 위의 화학식 III에서,

<25> Q는 질소원자 또는 CH이고,

<26> W는 산소 또는 황 원자이거나, NR_3 그룹(여기서, R_3은 수소 또는 C_1-C_4 알킬이다)이다.

<27> 본원에서, 달리 구체화되지 않는 한, C_1-C_4 알킬 또는 알콕시 그룹은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, 2급-부톡시 및 3급-부톡시로부터 선택된 직쇄 또는 측쇄 그룹을 의미한다.

<28> R_1이 브롬 또는 염소이고 R_2가 화학식 II의 그룹(이때, r은 0이고, m은 0 또는 1이고, n은 4이고, B는 위에서 정의된 바와 같다)인 화학식 I의 아크릴로일 디스타마이신 유도체를 포함하는, 본 발명의 약제학적 조성물이 보다 더 바람직하다.

<29> 본 부류내에서, R_1이 브롬 또는 염소이고 R_2가 화학식 II의 그룹[이때, r은 0이고, m은 0 또는 1이고, n은 4이고, X 및 Y는 둘 다 CH이고, B는 , -CN, $-CONR_5R_6$ 및 $-NHCONR_5R_6$(이때, R_4는 시아노 또는 하이드록시이고, R_5, R_6 및 R_7은 동일하거나 상이하고, 수소 또는 C_1-C_4 알킬이다)으로부터 선택된다]인 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 보다 더 바람직하다.

<30> 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산, 예를 들어, 염산, 브롬산, 황산, 질산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 말론산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산 등과의 염이다.

<31> 본 발명의 조성물내에서, 바람직하게는 염산과의 임의로 약제학적으로 허용되는 염 형태인 화학식 I의 바람직한 아크릴로일 디스타마이신 유도체의 예로는,

<32> 1. N-(5-{[(5-{[(5-{[(2-{[아미노(이미노)메틸]아미노}에틸)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)-4-[(2-브로모아크릴로일)아미노]-1-메틸-1H-피롤-2-카복스아미드 하이드로클로라이드;

<33> 2. N-(5-{[(5-{[(5-{[(2-{[아미노(이미노)메틸]아미노}프로필)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)-4-[(2-브로모아크릴로일)아미노]-1-메틸-1H-피롤-2-카복스아미드 하이드로클로라이드;

<34> 3. N-(5-{[(5-{[(5-{[(3-아미노-3-이미노프로필)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)-4-[(2-브로모아크릴로일)아미노]-1-메틸-1H-피롤-2-카복스아미드 하이드로클로라이드;

<35> 4. N-(5-{[(5-{[(5-{[(3-아미노-3-이미노프로필)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)-4-[(2-브로모아크릴로일)아미노]-1-메틸-1H-이미다졸-2-카복스아미드 하이드로클로라이드;

<36> 5. N-(5-{[(5-{[(5-{[(3-아미노-3-이미노프로필)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)-3-[(2-브로모아크릴로일)아미노]-1-메틸-1H-피라졸-5-카복스아미드 하이드로클로라이드;

<37> 6. N-(5-{[(5-{[(5-{[(3-아미노-3-옥소프로필)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)-3-[(2-브로모아크릴로일)아미노]-1-메틸-1H-피라졸-5-카복스아미드;

<38> 7. N-(5-{[(5-{[(5-{[(2-{[아미노(이미노)메틸]아미노}에틸)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)-4-[(2-클로로아크릴로일)아미노]-1-메틸-1H-피롤-2-카복스아미드 하이드로클로라이드;

<39> 8. N-(5-{[(5-{[(3-{[아미노(이미노)메틸]아미노}프로필)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)-4-[(2-브로모아크릴로일)아미노]-1-메틸-1H-피롤-2-카복스아미드 하이드로클로라이드;

<40> 9. N-(5-{[(5-{[(3-아미노-3-이미노프로필)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)-4-[(2-브로모아크릴로일)아미노]-1-메틸-1H-피롤-2-카복스아미드 하이드로클로라이드 및

<41> 10. N-{5-[({5-[({3-[(아미노카보닐)아미노]프로필}아미노)카보닐]-1-메틸-1H-피롤-3-일}아미노)카보닐]-1-메틸-1H-피롤-3-일}아미노)카보닐]-1-메틸-1H-피롤-3-일}-4-[(2-브로모아크릴로일)아미노]-1-메틸-1H-피롤-2-카복스아미드가 있다.

<42> 상기와 같이 구체적으로 확인되거나 화학식으로 확인되는 화학식 I의 화합물은 공지되어 있거나, 예를 들어, 상기된 국제 공개특허공보 제WO 90/11277호, 제WO 98/04524호, 제WO 98/21202호, 제WO 99/50265호, 제WO 99/50266호 및 제WO 01/40181호에 기재되어 있는 바와 같은 공지된 방법에 따라 용이하게 제조된다.

<43> 본 발명은 상기된 화학식 I의 아크릴로일 디스타마이신 유도체, 항미세관제 및/또는 항대사물질을 항종양 치료시에 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 사용하기 위한 배합 제제로서 포함하는 제품을 추가로 제공한다.

<44> 이와 관련하여, N-(5-{[(5-{[(5-{[(2-{[아미노(이미노)메틸]아미노}에틸)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)-4-[(2-브로모아크릴로일)아미노]-1-메틸-1H-피롤-2-카복스아미드 하이드로클로라이드(내부 코드 PNU 166196) 및 겜시타빈을 항종양 치료시에 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 사용하기 위한 배합 제제로서 포함하는 제품이 특히 바람직하다.

<45> 본 발명의 추가의 양상은 종양성 질환을 겪고 있는 사람을 포함한 포유동물에게 화학식 I의 아크릴로일 디스타마이신 유도체, 항미세관제 및/또는 항대사물질을 항종양성 상승효과를 일으키기에 효과적인 양으로 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 치료방법을 제공하는 것이다.

<46> 본 발명은 또한, 항종양제를 사용한 항종양 치료로 유발된 역효과를 감소시킬 필요가 있는 사람을 포함한 포유동물에게 화학식 I의 아크릴로일 디스타마이신 유도체, 항미세관제 및/또는 항대사물질을 포함하는 배합 제제를 항종양성 상승효과를 일으키기에 효과적인 양으로 투여함을 포함하는, 상기 포유동물에 있어 항종양제를 사용한 항종양 치료로 유발된 역효과를 감소시키는 방법을 제공한다.

<47> 본원에서 사용되는 용어 "항종양성 상승효과"는 사람을 포함한 포유동물에게 화학식 I의 아크릴로일 디스타마이신 유도체, 항미세관제 및/또는 항대사물질을 포함하는 배합물을 유효량 투여함에 의한, 종양 성장의 억제, 바람직하게는 종양의 완전 퇴화를 의미한다.

<48> 본원에서 사용되는 용어 "투여"는 비경구 및/또는 경구 투여를 의미하고, 용어 "비경구"는 정맥내, 피하 및 근육내 투여를 의미한다.

<49> 본 발명의 방법에서, 아크릴로일 디스타마이신 유도체는 항미세관제 또는 항대사물질과 동시에 투여될 수 있다. 또는, 두 가지 제제가 어떠한 순서로든 순차적으로 투여될 수 있다. 아크릴로일 디스타마이신 유도체가 항미세관제 및 항대사물질 둘 다와 함께 투여될 경우, 본 발명에 따라 당해 제제는 바람직하게는 임의의 순서로 순차

적으로 투여된다.

<50> 이와 관련하여, 투여의 바람직한 실제 방법 및 순서는 특히 사용될 화학식 I의 아크릴로일 디스타마이신의 특정 제형, 사용될 항미세관제 및/또는 항대사물질의 특정 제형, 치료될 특정 종양 모델 뿐만 아니라 치료될 특정 숙주에 따라 다양할 수 있음을 인지할 것이다.

<51> 본 발명의 방법에 따라 화학식 I의 아크릴로일 디스타마이신 유도체를 투여하기 위해, 통상적으로 사용되는 치료 경로는 체표면적 $1m^2$당 약 0.05 내지 약 100mg, 보다 바람직하게는 체표면적 $1m^2$당 약 0.1 내지 약 50mg을 투여함을 포함한다.

<52> 본 발명의 방법에 따라 탁산을 투여할 경우, 통상적으로 사용되는 치료 경로는 체표면적 $1m^2$당 약 1 내지 약 1000mg, 보다 바람직하게는 체표면적 $1m^2$당 약 10 내지 약 500mg을 투여함을 포함한다.

<53> 본 발명의 방법에 따라 빈카 알칼로이드를 투여할 경우, 통상적으로 사용되는 치료 경로는 체표면적 $1m^2$당 약 0.1 내지 약 1000mg, 보다 바람직하게는 체표면적 $1m^2$당 약 0.5 내지 약 100mg을 투여함을 포함한다.

<54> 본 발명에 따른 항대사물질을 투여할 경우, 통상적으로 사용되는 치료 경로는 체표면적 $1m^2$당 약 0.1 내지 약 10g, 보다 바람직하게는 체표면적 $1m^2$당 약 1 내지 약 5g을 투여함을 포함한다.

<55> 본 발명의 항종양 치료는 사람을 포함한 포유동물에서 유방암, 난소암, 폐암, 결장암, 신장암, 위암, 췌장암, 간암, 흑색종, 백혈병 및 뇌종양을 치료하는 데 특히 적합하다.

<56> 추가의 양상에서, 본 발명은 혈관신생 억제에 의한 종양 치료 또는 전이의 예방이나 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어, 상기된 화학식 I의 아크릴로일 디스타마이신 유도체, 항미세관제 및/또는 항대사물질을 유효량 포함하는 조성물에 관련된다.

<57> 상기된 바와 같이, 화학식 I의 아크릴로일 디스타마이신 유도체와 항미세관제 및/또는 항대사물질과의 병용 효과는, 독성이 대등하게 증가되지 않으면서 현저하게 증가된다. 즉, 본 발명의 배합 치료제는 아크릴로일 디스타마이신 유도체의 항종양 효과 및 항미세관제, 항대사물질 또는 이들의 배합물 중의 하나인 기타 제제의 항종양 효과를 강화시켜서 최대한 효과적이고 독성이 최소인 종양 치료제를 제공한다.

<58> 본 발명의 배합 제제의 초부가적 효과는, 예를 들어, 다음의 생체내 항종양 활성 데이타에 의해 제시되며, 이는 본 발명을 예시하기 위함이지 이에 한정되지 않는다.

<59> 표 1은 화학식 I의 대표 화합물로서의 N-(5-{[(5-{[(5-{[(2-{[아미노(이미노)메틸]아미노}에틸)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)아미노]카보닐}-1-메틸-1H-피롤-3-일)-4-[(2-브로모아크릴로일)아미노]-1-메틸-1H-피롤-2-카복스아미드 하이드로클로라이드(내부 코드 PNU 166196)를 겜시타빈과 배합시킴으로써 수득된 다발성 L1210 뮤린 백혈병에 대한 항백혈병 활성을 나타낸다. 겜시타민 단독 투여량 15mg/kg(일수 + 종양 주사 1일 후, PNU 166196 투여 2시간 후) 및 PNU 166196 단독 투여량 0.7mg/kg(일수 + 1, 6)에서 독성 없이 ILS% 값은 각각 50 및 58이다. 동일한 일정하에 동일한 투여량으로 겜시타빈과 PNU 166196을 배합시키면 ILS% 값은 127로서 활성 증가가 관찰되며, 따라서 이는 상승효과를 나타낸다.

표 1

<60> 겜시타빈과 화학식 I의 아크릴로일 디스타마이신 유도체와의 배합물의, 다발성 L1210[1] 뮤린 백혈병에 대한 항백혈병 활성

화합물	치료 일정	투여량[2] (mg/kg/일)	ILS%[3]	독성[4]
PNU 166196	정맥내+1, 6	0.78	58	0/10
겜시타빈	정맥내+1(*)	15	50	0/10
PNU 166196 + 겜시타빈	정맥내+1, 6 정맥내+1(*)	0.78+15	127	0/10

1) L1210 백혈병 세포(마우스 1마리당 10^5개)를 0일째 정맥내 주사한다.
2) 종양을 이식(0일째)한 지 1일째에 치료를 시작한다.
3) 생명 기간 증가율: [(치료된 마우스의 평균 생존시간/대조군의 평균 생존시간)×100]-100.
4) 독성 치사 수/마우스 수
(*) PNU 166196 투여 2시간 후 치료