

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. ⁶ A61K 31/53	(11) 공개번호 특 1995-0007853	(43) 공개일자 1995년 04월 15일
(21) 출원번호 특 1994-0023493	(22) 출원일자 1994년 09월 16일	
(30) 우선권주장 8/125,609 1993년 09월 22일 미국(US)	(71) 출원인 더 보드 오브 트루스티즈 오브 더 헬란드 스탠포드 유니버스티 캐서린 구	
(72) 발명자 제이 마르틴 브라운	미합중국 캘리포니아 94304-1850 팔로 알토 슈트 350 웰치 로드 900	
(74) 대리인 김창세, 김영, 장성구	미합중국 캘리포니아 94061 레드우드 시티 아브리안 웨이 2010	
심사청구 : 없음		

(54) 종양 치료 방법

요약

화학요법제 투여한지 약 1시간-약2시간 후에 또는 화학요법제 투여보다 약1시간 30분-약24시간 전에 세포독성-증대량의 식 I 화합물을 종양을 갖는 포유류에 투여하는 것을 특징으로 하는, 화학요법제 치료에 감수성을 갖는 조직 종양에 대하여 화학요법제의 세포독성을 증가시키는 방법이 제공된다. 본 발명은 또한 화학요법제와 세포독성-증대량의 식 I에 정의된 1, 2, 4-벤조트리아진 옥사이드로 이루어진 상기 종양 치료용 키트를 제공한다. 또한 암종양에 치료효과를 갖는 식 I 화합물의, 상기 종양의 화학요법제 치료 이전에 상기 종양을 갖는 포유류에 치료 투여하기 위한 약물제조에의 용도가 제공된다.

명세서

[발명의 명칭]

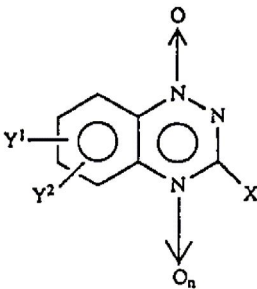
종양 치료 방법

본 내용은 요구공개 건이므로 전문 내용을 수록하지 않았음.

(57) 청구의 범위

청구항 1

화학요법제치료에 감수성을 갖는 조직종양에 대한 화학요법제의 세포독성을 증가시키는 방법에 있어서, 세포독성-증대량의 하기 일반식 화합물 또는 약리학적으로 허용되는 그의 염을 상기 종양을 갖는 포유동물에 화학요법제 투여 약1시간 내지 약2시간 후에 또는 화학요법제 투여 약1시간 30분 내지 약 24시간 전에 투여하는것을 특징으로 하는 방법 :



상기식에서, X는 H; 탄화수소기(탄소수 1-4); OH, NH₂, NHR 또는 NRR으로 치환된 탄화수소기(탄소수 1-4); 할로겐; OH; 알콕시(탄소수 1-4); NH₂; NNR 또는 NRR이며; 여기에서 각각의 R기는 저급알킬(탄소수 1-4) 및 저급 아실(탄소수 1-4)중에서 독립적으로 선택되며(R은 그 자체가 OH, NH₂, 알킬(탄소수 1-4) 2차 아미노 및 디알킬(탄소수 1-4) 3차 암노기, 알콕시(탄소수 1-4) 또는 할로겐으로 치환될 수 있다); X가 NRR이 경우, 2개의 R은 직접 또는 산소 다리를 통해 서로 연결됨으로써 모르폴리노 고리, 피롤리디노 고리 또는 피페리디노 고리를 형성할 수 있으며; n은 0 또는 1이고; Y¹ 및 Y²는 각각 H; 니트로; 할로겐; 히드록시, 에폭시, 알콕시(탄소수 1-4), 알킬티오(탄소수 1-4); 1차 아미노(NH₂), 알킬(탄소수 1-4) 2차 아미노, 디알킬(탄소수 1-4) 3차 아미노, 디알킬(탄소수 1-4) 3차 아미노(여기에서 2개의 알킬은 서로 연결되어 모르폴리노, 필롤리디노 또는 피페리디노를 형성함), 아실옥시(탄소수 1-4), 아실아미도(탄소수

1-4) 및 그의 티오 유사체 아세틸아미노알킬(탄소수 1-4), 카르복시, 알콕시 카르보닐(탄소수 1-4), 카르바밀, 알킬카르바밀(탄소수 1-4), 알킬술포닐(탄소수 1-4) 또는 알킬포스포닐(탄소수 1 내지 4)로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2치환기로 임의적으로 치환된 고리형 및 불포화 탄화수소기를 포함하는 탄화수소기(탄소수 1-4) (여기에서 탄화수소기는 임의적으로 단일 에테르(-O-) 결합에 의해 중단될 수 있음)이거나; 또는 상기식에서 Y¹ 및 Y²는 독립적으로 모르폴리노, 피롤리디노, 피페리디노, NH₂, NHR', NR'R'O(CO)R', NH(CO)R', O(SO)R', 또는 O(POP')R' [여기에서, R'는 OH, NH₂, 알킬(수 1-4) 2차 아미노, 디알킬(탄소수 1-4) 3차 아미노, 모르폴리노, 피롤리디노, 피페리디노, 알콕시(탄소수 1-4) 또는 할로겐 치환기로 치환될 수 있는 탄화수소기(탄소수 1-4)이다]이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물이 1, 2, 4-벤조트리아진 1, 4-디옥사이드, 3-암노-1, 2, 4-벤조트리아진 1, 4-디옥사이드 3-에틸-1, 2, 4-벤조트리아진 1, 4-디옥사이드 3-프로필-1, 2, 4-벤조트리아진 1, 4-디옥사이드 및 3-(1-히드록시에틸)-1, 2, 4-벤조트리아진 1, 4-디옥사이드로 구성되는 군에서 선택되는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 화합물이 3-아미노-1, 2, 4-벤조트리아진 1, 4-디옥사이드인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 화학요법제가 DNA 알킬화성 화학요법제인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 DNA 알킬화성화학요법제가 시스플라틴인 방법.

청구항 6

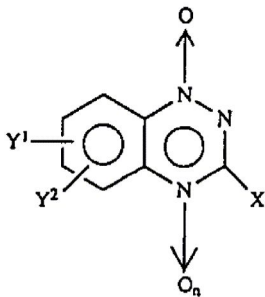
제1항에 있어서, 상기 화학요법제 투여보다 약1시간 내지 약8시간 전에 상기 화합물을 투여하는 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 화학요법제 투여보다 약2시간 내지 약 5시간 30분전에 상기 화합물을 투여하는 방법.

청구항 8

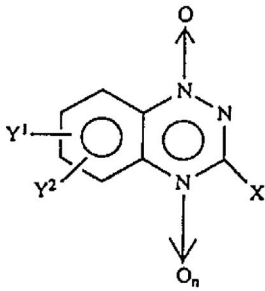
화학요법제와 세포독성-증대량의 하기 일반식 화합물 또는 약리학적으로 허용되는 그의 염을 이루어지는 포유동물의 종양치료용 키트 :



상기식에서, X는 H; 탄화수소기(탄소수 1-4); OH, NH₂, NHR 또는 NRR으로 치환된 탄화수소기(탄소수 1-4); 할로겐; OH; 알콕시(탄소수 1-4); NH₂; NMR 또는 NRR이며; 여기에서 각각의 R기는 저급알킬(탄소수 1-4) 및 저급 아실(탄소수 1-4)중에서 독립적으로 선택되며 (R은 그 자체가 OH, NH₂, 알킬(탄소수 1-4) 또는 할로겐으로 치환될 수 있다); X가 NRR인 경우, 2개의 R은 직접 또는 산소 다리를 통해 서로 연결됨으로써 모르폴리노 고리, 피롤리디노고리 또는 피페리디노 고리를 형성할 수 있으며; n은 0 또는 1이고; Y¹ 및 Y²는 각각 H; 니트로; 히드록시, 에폭시, 알콕시(탄소수 1-4), 알킬티오(탄소수 1-4); 1차 아미노(NH₂), 알킬(탄소수 1-4) 2차 아미노, 디알킬(탄소수 1-4) 3차 아미노(여기에서 2개의 알킬은 서로 연결되어 모르폴리노, 피롤리디노 또는 피페리디노를 형성함), 아실옥시(탄소수 1-4), 아실아미도(탄소수 1-4) 및 그의 티오 유사체, 아세틸아미노알킬(탄소수 1-4), 카르복시, 알콕시 카르보닐(탄소수 1-4), 카르바밀, 알킬카르바밀(탄소수 1-4), 알킬술포닐(탄소수 1-4) 또는 알킬포스포닐(탄소수 1 내지 4)로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2치환기로 임의적으로 치환된 고리형 및 불포화 탄화수소기를 포함하는 탄화수소기(탄소수 1-14) (여기에서 탄화수소기는 임의적으로 단일 에테르(-O-)결합에 의해 중단될 수 있음)이거나; 또는 상기식에서 Y¹ 및 Y²는 독립적으로 모르폴리노, 피롤리디노, 피페리디노, NH₂, NHR', NR'R'O(CO)R', NH(CO)R', O(SO)R', 또는 O(POP')R' [여기에서 R'는 OH, NH₂, 알킬(탄소수 1-4) 2차 아미노, 디알킬(탄소수 1-4) 3차 아미노, 모르폴리노, 피롤리디노, 피페리디노, 알콕시(탄소수 1-4) 또는 할로겐 치환기로 치환될 수 있는 탄화수소기(탄소수 1-4)이다]이다.

청구항 9

중양의 화학요법제 치료전에 상기 중양을 갖는 포유동물에 치료학적으로 투여하기 위한 약물을 제조하는 데 있어서, 중양에 치료효과를 갖는 일반식 화합물 또는 약리학적으로 허용되는 그의 염의 용도.



상기식에서, X는 H; 탄화수소기(탄소수 1-4); OH, NH₂, NHR 또는 NRR으로 치환된 탄화수소기(탄소수 1-4); 할로겐; OH; 알콕시(탄소수 1-4); NH₂;NMR 또는 NRR이며; 여기에서 각각의 R기는 저급알킬(탄소수 1-4) 및 저급 아실(탄소수 1-4) 중에서 독립 적으로 선택되며 (R은 그 자체가 OH, NH₂, 알킬(탄소수 1-4) 또는 할로겐으로 치환될 수 있다); X가 NRR인 경우, 2개의 R은 직접 또는 산소 다리를 통해 서로 연결됨으로써 모르폴리노 고리, 피롤리디노고리 또는 피페리디노 고리를 형성할 수 있으며; n은 0 또는 1 이고; Y¹ 및 Y²는 각각 H; 니트로; 히드록시, 에폭시, 알콕시(탄소수 1-4), 알킬티오(탄소수 1-4); 1차 아미노(NH₂), 알킬(탄소수 1-4) 2차 아미노, 디알킬(탄소수 1-4)3차 아미노(여기에서 2개의 알킬은 서로 연결되어 모르폴리노, 피롤리디노 또는 피페리디노를 형성함), 아실옥시(탄소수 1-4), 아실아미도(탄소수 1-4) 및 그의 티오 유사체, 아세틸아미노알킬(탄소수 1-4), 카르복시, 알콕시 카르보닐(탄소수 1-4), 카르바밀, 알킬카르바밀(탄소수 1-4), 알킬술포닐(탄소수 1-4) 또는 알킬포스포닐(탄소수 1 내지 4)로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2치환기로 임의적으로 치환된 고리형 및 불포화 탄화수소기를 포함하는 탄화수소기(탄소수 1-14) (여기에서 탄화수소기는 임의적으로 단일 에테르(-O-) 결합에 의해 중단될 수 있음) 이거나; 또는 상기식에서 Y¹ 및 Y²는 독립적으로 모르폴리노, 피롤리디노, 피페리디노, NH₂, NHR', NR'R'O(CO)R', NH(CO)R', O(SO)R', 또는 O(POR')R'[여기에서 R'는 OH, NH₂, 알킬(탄소수 1-4)2차 아미노, 디알킬(탄소수 1-4)3차 아미노, 모르폴리노, 피롤리디노, 피페리디노, 알콕시(탄소수 1-4) 또는 할로겐 치환기로 치환될 수 있는 탄화수소기(탄소수 1-4)이다]이다.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 화합물이 1, 2, 4-벤조트리아진 1, 4-디옥사이드, 3-암노-1, 2, 4-벤조트리아진 1, 4-디옥사이드 3-에틸-1, 2, 4-벤조트리아진 1, 4-디옥사이드 3-프로필-1, 2, 4-벤조트리아진 1, 4-디옥사이드 및 3-(1-히드록시에틸)-1, 2, 4-벤조트리아진 1, 4-디옥사이드로 구성되는 군에서 선택되는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 화합물이 3-아미노-1, 2, 4-벤조트리아진-1, 4-디옥사이드인 용도.

청구항 12

제9항에 있어서, 상기 화학요법제가 DNA알킬화성 화학요법제인 용도.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 DNA 알킬화성 화학요법제가 시스플라틴인 용도.

청구항 14

제9항에 있어서, 상기 화학요법제 투여보다 약 1시간 내지 약 18시간 전에 상기 화합물을 투여하는 용도.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 화학요법제 투여보다 약2시간 내지 약 5시간 30분전에 상기 화합물을 투여하는 용도

※ 참고사항 : 최초출원 내용에 의하여 공개하는 것임.