



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0115108
(43) 공개일자 2013년10월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 217/66 (2006.01) *C07C 205/06* (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7033981
- (22) 출원일자(국제) 2011년05월27일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2012년12월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2011/038395
- (87) 국제공개번호 WO 2011/150360
국제공개일자 2011년12월01일
- (30) 우선권주장
61/349,555 2010년05월28일 미국(US)
- (71) 출원인
더 보드 오브 리전츠 오브 더 유니버시티 오브 텍사스 시스템
미국 78701 텍사스주 오스틴 웨스트 7번 스트리트 201
- (72) 발명자
안 정모
미국 텍사스주 75082 리처드슨 키드라 씨클 4001 라즈 가네쉬
미국 텍사스주 75093 플라노 베밀리온 드라이브 3005
- (74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 67 항

(54) 발명의 명칭 **올리고-벤즈아미드 화합물 및 이의 용도**

(57) 요 약

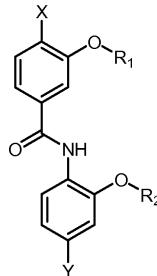
본 발명은 AR 시그널 전달을 차단하고 항암 활성을 갖는 비스- 및 트리스-벤즈아미드 화합물을 포함한다. 상기 화합물 및 이를 함유하는 약제학적 조성물의 용도가 또한 제공된다.

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 A 또는 B의 화합물.

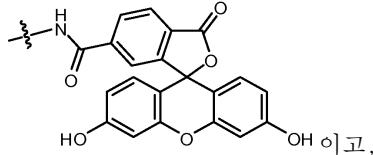
화학식 A



상기 화학식 A에서,

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알케닐, C₁-C₁₀ 알키닐, 임의로 치환된 C₁-C₁₅ 아릴알킬, -(CH₂)_n-COOR, -(CH₂)_n-CONRR', -(CH₂)_n-NRR', -(CH₂)_n-NH(C=NH)NRR', -(CH₂)_n-NRCOR', -(CH₂)_n-NRCOOR', -(CH₂)_n-OR, -(CH₂)_n-SR, -(CH₂)_n-SO_mR, -(CH₂)_n-PO_mR^o이고, 여기서, n 및 m은 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R'는 H, C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알케닐, C₁-C₁₀ 알키닐, 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₅ 아릴알킬 그룹이고;

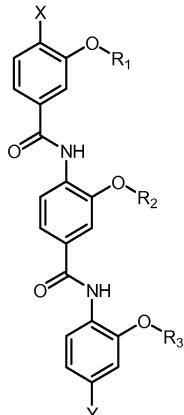
X는 -NO₂ 또는 -NHC(O)CH₂R₃이고, 여기서, R₃은 -NO₂, -Z, C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알케닐, C₁-C₁₀ 알키닐, 또는 C₁-C₁₅ 아릴알킬(이들 각각은 -COOR로 임의로 치환된다), -CONRR', -NRR', -NH(C=NH)NRR', -NRCOR', -NRCOOR', -OR, -SR, -SO_nR, 또는 -PO_nR^o이고, 여기서, n은 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R'는 H, C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알케닐, C₁-C₁₀ 알키닐, 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₅ 아릴알킬 그룹일 수 있고, 여기서, Z는



Y는 -(CH₂)_nCOOR₄, -(CH₂)_nCONR₄R₅, -(CH₂)_nNR₄R₅, -(CH₂)_n-NR₄R₅, -(CH₂)_n-NH(C=NH)NR₄R₅, -(CH₂)_n-NR₄COR₅, -(CH₂)_n-NR₄COOR₅, -(CH₂)_n-OR₄, -(CH₂)_n-SR₄, -(CH₂)_n-SO_mR₄, -(CH₂)_n-PO_mR₄이고, 여기서, n 및 m은 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고,

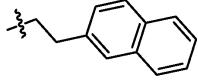
R₄ 및 R₅는 -H, C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알케닐, C₁-C₁₀ 알키닐, 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₅ 아릴알킬 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

화학식 B



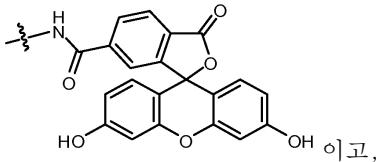
상기 화학식 B에서,

R_1 , R_2 및 R_3 은 각각 독립적으로 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬, $-(CH_2)_n-COOR$, $-(CH_2)_n-CONRR'$, $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$, $-(CH_2)_n-NRCOR'$, $-(CH_2)_n-NRCOOR'$, $-(CH_2)_n-OR$, $-(CH_2)_n-SR$, $-(CH_2)_n-SO_mR$, 또는 $-(CH_2)_n-PO_mR$ 이고, 여기서, n 및 m 은 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R' 는 H, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_{10} 알키닐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬 그룹, 또는



일 수 있고,

X' 는 $-NO_2$ 또는 $-NHC(O)CH_2R_3$ 이고, 여기서, R_3 은 $-NO_2$, $-Z'$, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, 또는 C_1-C_{15} 아릴알킬(이들 각각은 $-COOR$ 로 임의로 치환된다), $-CONRR'$, $-NRR'$, $-NH(C=NH)NRR'$, $-NRCOR'$, $-NRCOOR'$, $-OR$, $-SR$, $-SO_mR$, 또는 $-PO_mR$ 이고, 여기서, n 은 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R' 는 H, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_{10} 알키닐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬 그룹일 수 있고, 여기서, Z' 는



Y' 는 $-(CH_2)_nCOOR_4$, $-(CH_2)_nCONR_4R_5$, $-(CH_2)_nNR_4R_5$, $-(CH_2)_n-NR_4R_5$, $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NR_4R_5$, $-(CH_2)_n-NR_4COR_5$, $-(CH_2)_n-NR_4COOR_5$, $-(CH_2)_n-OR_4$, $-(CH_2)_n-SR_4$, $-(CH_2)_n-SO_mR_4$, $-(CH_2)_n-PO_mR_4$ 이고, 여기서, n 및 m 은 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고,

R_4 및 R_5 는 H, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_{10} 알키닐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 A의 화합물로서 추가로 정의되는, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 화학식 B의 화합물로서 추가의 정의되는 화합물.

청구항 4

제2항에 있어서, X가 $-NO_2$ 인, 화합물.

청구항 5

제3항에 있어서, X'가 $-NO_2$ 인, 화합물.

청구항 6

제4항에 있어서, R_1 및 R_2 가 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐 또는 C_1-C_{10} 알키닐인, 화합물.

청구항 7

제4항에 있어서, R_1 및 R_2 가 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬인, 화합물.

청구항 8

제4항에 있어서, R_1 및 R_2 가 $-(CH_2)_n-NRR'$ 또는 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$ 그룹이고, 여기서, n 이 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R' 가 H, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_{10} 알키닐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬일

수 있는, 화합물.

청구항 9

제4항에 있어서, R_1 및 R_2 가 $-(CH_2)_n-COOR$, $-(CH_2)_n-CONRR'$, $-(CH_2)_n-NRCOR'$, $-(CH_2)_n-NRCOOR'$, $-(CH_2)_n-SO_mR$, $-(CH_2)_n-PO_mR$ 이고, 여기서, n 및 m 이 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R' 가 H, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_{10} 알키닐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬일 수 있는, 화합물.

청구항 10

제4항에 있어서, R_1 및 R_2 가 $-(CH_2)_n-OR$, 또는 $-(CH_2)_n-SR$ 이고, 여기서, R 이 H, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_{10} 알키닐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬일 수 있는, 화합물.

청구항 11

제4항에 있어서, R_1 이 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬이고, R_2 가 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, 또는 C_1-C_{10} 알키닐인, 화합물.

청구항 12

제4항에 있어서, R_1 이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, 또는 C_1-C_{10} 알키닐이고, R_2 가 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬인, 화합물.

청구항 13

제4항에 있어서, R_1 이 $-(CH_2)_n-NRR'$ 또는 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$ 이고, R_2 가 $-(CH_2)_n-COOR$, $-(CH_2)_n-SO_mR$, $-(CH_2)_n-PO_mR$ 이고, 여기서, n 및 m 이 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R' 가 H, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_{10} 알키닐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬 그룹일 수 있는, 화합물.

청구항 14

제4항에 있어서, R_1 이 $-(CH_2)_n-COOR$, $-(CH_2)_n-SO_mR$, $-(CH_2)_n-PO_mR$ 이고, R_2 가 $-(CH_2)_n-NRR'$ 또는 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$ 이고, 여기서, n 및 m 이 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R' 가 H, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_{10} 알키닐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬 그룹일 수 있는, 화합물.

청구항 15

제5항에 있어서, R_1 , R_2 및 R_3 이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, 또는 C_1-C_{10} 알키닐인, 화합물.

청구항 16

제5항에 있어서, R_1 , R_2 및 R_3 이 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬인, 화합물.

청구항 17

제5항에 있어서, R_1 , R_2 및 R_3 이 $-(CH_2)_n-NRR'$ 또는 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$ 그룹이고, 여기서, n 이 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R' 가 H, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_{10} 알키닐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬일 수 있는, 화합물.

청구항 18

제5항에 있어서, R_1 , R_2 및 R_3 이 $-(CH_2)_n-COOR$, $-(CH_2)_n-CONRR'$, $-(CH_2)_n-NRCOR'$, $-(CH_2)_n-NRCOOR'$, $-(CH_2)_n-SO_mR$, $-(CH_2)_n-PO_mR$ 이고, 여기서, n 및 m 이 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R' 가 H, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_{10} 알키닐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬일 수 있는, 화합물.

청구항 19

제5항에 있어서, R_1 , R_2 및 R_3 이 $-(CH_2)_n-OR$, 또는 $-(CH_2)_n-SR$ 이고, 여기서, R 이 H , C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_{10} 알키닐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬일 수 있는, 화합물.

청구항 20

제5항에 있어서, R_1 이 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬이고, R_2 및 R_3 이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, 또는 C_1-C_{10} 알키닐인, 화합물.

청구항 21

제5항에 있어서, R_1 및 R_2 가 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, 또는 C_1-C_{10} 알키닐이고, R_3 이 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬인, 화합물.

청구항 22

제5항에 있어서, R_1 이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, 또는 C_1-C_{10} 알키닐이고, R_2 및 R_3 이 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬인, 화합물.

청구항 23

제5항에 있어서, R_1 및 R_2 가 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬이고, R_3 이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, 또는 C_1-C_{10} 알키닐인, 화합물.

청구항 24

제5항에 있어서, R_1 및 R_3 이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, 또는 C_1-C_{10} 알키닐이고, R_2 가 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬인, 화합물.

청구항 25

제5항에 있어서, R_1 및 R_3 이 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬이고, R_2 가 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, 또는 C_1-C_{10} 알키닐인, 화합물.

청구항 26

제5항에 있어서, R_1 및 R_2 가 $-(CH_2)_n-NRR'$ 또는 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$ 이고, R_3 이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, 또는 C_1-C_{10} 알키닐이고, 여기서, n 이 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R' 가 H , C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_{10} 알키닐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬일 수 있는, 화합물.

청구항 27

제5항에 있어서, R_1 이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, 또는 C_1-C_{10} 알키닐이고, R_2 및 R_3 이 $-(CH_2)_n-NRR'$ 또는 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$ 이고, 여기서, n 이 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R' 가 H , C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_{10} 알키닐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬일 수 있는, 화합물.

청구항 28

제5항에 있어서, R_1 및 R_2 가 $-(CH_2)_n-NRR'$ 또는 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$ 이고, R_3 이 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬이고, 여기서, n 이 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R' 가 H , C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_{10} 알키닐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬일 수 있는, 화합물.

청구항 29

제5항에 있어서, R_1 이 임의로 치환된 $C_{1-C_{15}}$ 아릴알킬이고, R_2 및 R_3 이 $-(CH_2)_n-NRR'$ 또는 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$ 이고, 여기서, $n \leq 0$ 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R' 가 H, $C_{1-C_{10}}$ 알킬, $C_{1-C_{10}}$ 알케닐, $C_{1-C_{10}}$ 알키닐, 또는 임의로 치환된 $C_{1-C_{15}}$ 아릴알킬일 수 있는, 화합물.

청구항 30

제5항에 있어서, R_1 및 R_2 가 $-(CH_2)_n-COOR$, $-(CH_2)_n-CONRR'$, $-(CH_2)_n-NRCOR'$, $-(CH_2)_n-NRCOOR'$, $-(CH_2)_n-SO_mR$, 또는 $-(CH_2)_n-PO_mR$ 이고, R_3 이 $C_{1-C_{10}}$ 알킬, $C_{1-C_{10}}$ 알케닐, 또는 $C_{1-C_{10}}$ 알키닐이고, 여기서, n 및 $m \leq 0$ 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R' 가 H, $C_{1-C_{10}}$ 알킬, $C_{1-C_{10}}$ 알케닐, $C_{1-C_{10}}$ 알키닐, 또는 임의로 치환된 $C_{1-C_{15}}$ 아릴알킬일 수 있는, 화합물.

청구항 31

제5항에 있어서, R_1 이 $C_{1-C_{10}}$ 알킬, $C_{1-C_{10}}$ 알케닐, 또는 $C_{1-C_{10}}$ 알키닐이고, R_2 및 R_3 이 $-(CH_2)_n-COOR$, $-(CH_2)_n-CONRR'$, $-(CH_2)_n-NRCOR'$, $-(CH_2)_n-NRCOOR'$, $-(CH_2)_n-SO_mR$, $-(CH_2)_n-PO_mR$ 이고, 여기서, n 및 $m \leq 0$ 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R' 가 H, $C_{1-C_{10}}$ 알킬, $C_{1-C_{10}}$ 알케닐, $C_{1-C_{10}}$ 알키닐, 또는 임의로 치환된 $C_{1-C_{15}}$ 아릴알킬일 수 있는, 화합물.

청구항 32

제5항에 있어서, R_1 및 R_2 가 $-(CH_2)_n-COOR$, $-(CH_2)_n-CONRR'$, $-(CH_2)_n-NRCOR'$, $-(CH_2)_n-NRCOOR'$, $-(CH_2)_n-SO_mR$, $-(CH_2)_n-PO_mR$ 이고, R_3 이 임의로 치환된 $C_{1-C_{15}}$ 아릴알킬이고, 여기서, n 및 $m \leq 0$ 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R' 가 H, $C_{1-C_{10}}$ 알킬, $C_{1-C_{10}}$ 알케닐, $C_{1-C_{10}}$ 알키닐, 또는 임의로 치환된 $C_{1-C_{15}}$ 아릴알킬 수 있는, 화합물.

청구항 33

제5항에 있어서, R_1 이 임의로 치환된 $C_{1-C_{15}}$ 아릴알킬이고, R_2 및 R_3 이 $-(CH_2)_n-COOR$, $-(CH_2)_n-CONRR'$, $-(CH_2)_n-NRCOR'$, $-(CH_2)_n-NRCOOR'$, $-(CH_2)_n-SO_mR$, $-(CH_2)_n-PO_mR$ 이고, 여기서, n 및 $m \leq 0$ 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R' 가 H, $C_{1-C_{10}}$ 알킬, $C_{1-C_{10}}$ 알케닐, $C_{1-C_{10}}$ 알키닐, 또는 임의로 치환된 $C_{1-C_{15}}$ 아릴알킬일 수 있는, 화합물.

청구항 34

제5항에 있어서, R_1 및 R_3 이 $-(CH_2)_n-NRR'$ 또는 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$ 이고, R_2 가 $-(CH_2)_n-COOR$, $-(CH_2)_n-CONRR'$, $-(CH_2)_n-NRCOR'$, $-(CH_2)_n-NRCOOR'$, $-(CH_2)_n-SO_mR$, $-(CH_2)_n-PO_mR$ 이고, 여기서, n 및 $m \leq 0$ 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R' 가 H, $C_{1-C_{10}}$ 알킬, $C_{1-C_{10}}$ 알케닐, $C_{1-C_{10}}$ 알키닐, 또는 임의로 치환된 $C_{1-C_{15}}$ 아릴알킬일 수 있는, 화합물.

청구항 35

제5항에 있어서, R_1 및 R_3 이 $-(CH_2)_n-COOR$, $-(CH_2)_n-CONRR'$, $-(CH_2)_n-NRCOR'$, $-(CH_2)_n-NRCOOR'$, $-(CH_2)_n-SO_mR$, $-(CH_2)_n-PO_mR$ 이고, R_2 는 $-(CH_2)_n-NRR'$ 또는 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$ 이고, 여기서, n 및 $m \leq 0$ 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R' 가 H, $C_{1-C_{10}}$ 알킬, $C_{1-C_{10}}$ 알케닐, $C_{1-C_{10}}$ 알키닐, 또는 임의로 치환된 $C_{1-C_{15}}$ 아릴알킬일 수 있는, 화합물.

청구항 36

제2항에 있어서, X가 $-NHC(O)CH_2R_3$ 이고, R_3 이 $-NH_2$ 거나 또는 $-COOH$ 로 임의로 치환된 $C_{1-C_{10}}$ 알킬인, 화합물.

청구항 37

제3항에 있어서, X'가 $-\text{NHC(O)CH}_2\text{NH}_2$ 인, 화합물.

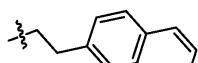
청구항 38

제2항에 있어서, R₁ 또는 R₂가 이소프로필, 이소부틸, n-부틸, 2급-부틸 또는 n-펜틸로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 39

제3항에 있어서, R₁, R₂ 또는 R₃이 이소프로필, 이소부틸, n-부틸, 2급-부틸 또는 n-펜틸로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 40



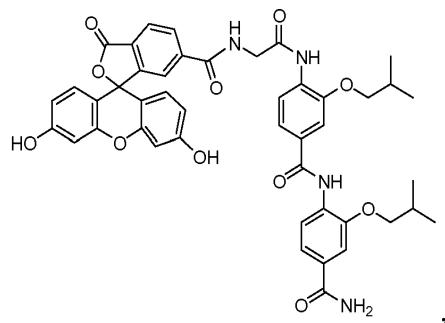
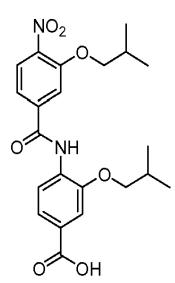
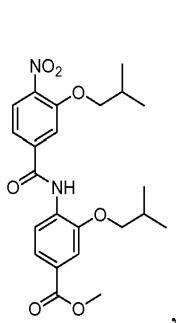
제3항에 있어서, R₁, R₂ 또는 R₃이 [인, 화합물.

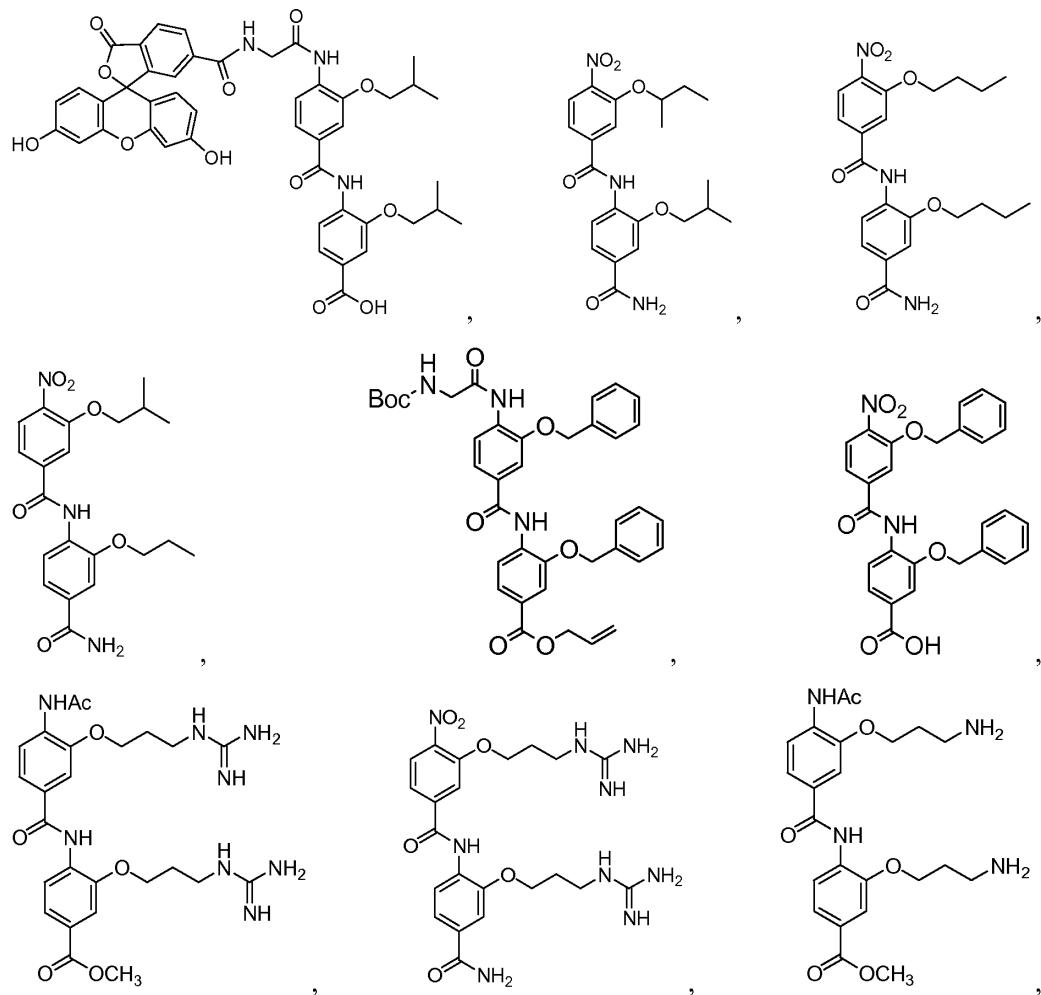
청구항 41

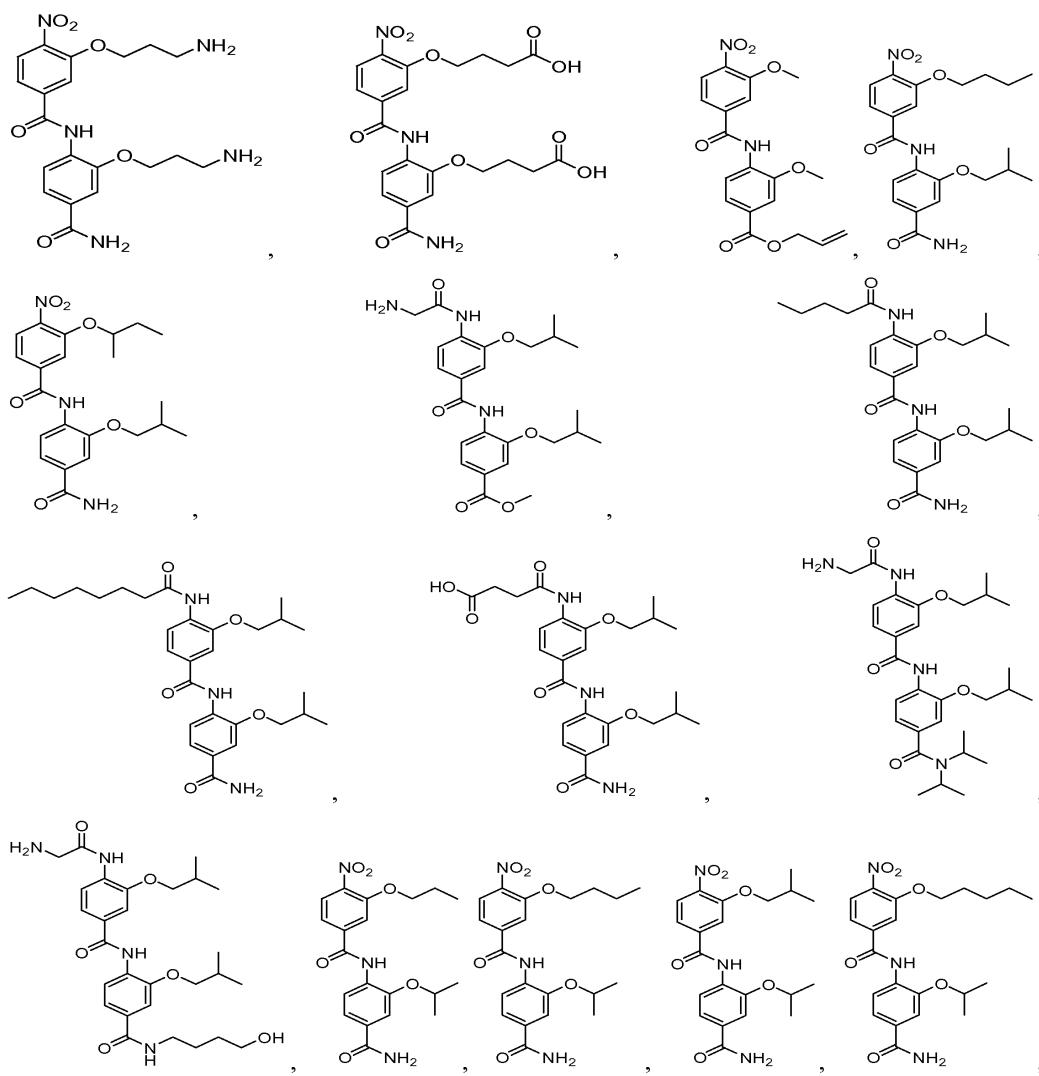
제1항에 있어서, Y 또는 Y'가 $-\text{NH}_2$ 인, 화합물.

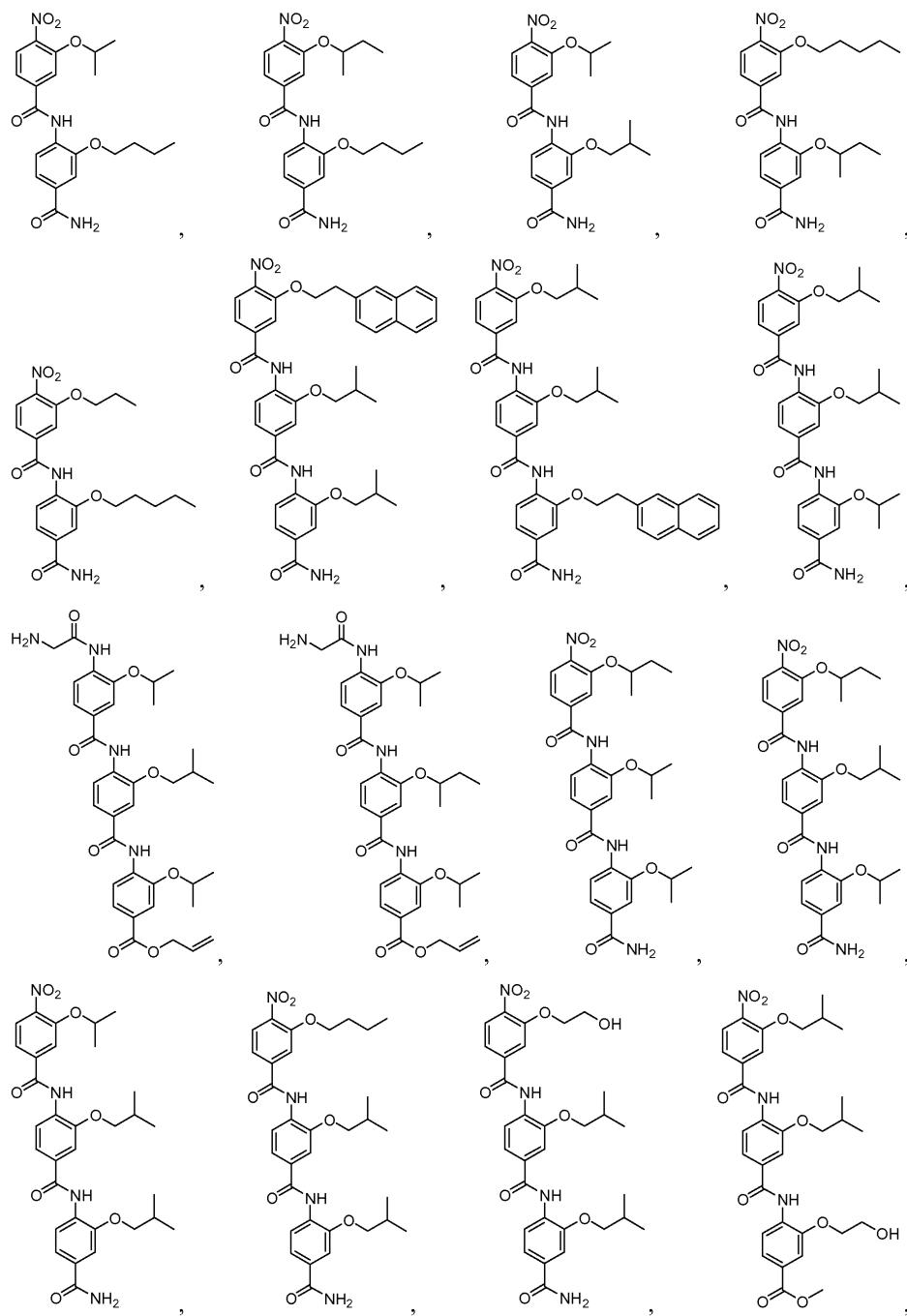
청구항 42

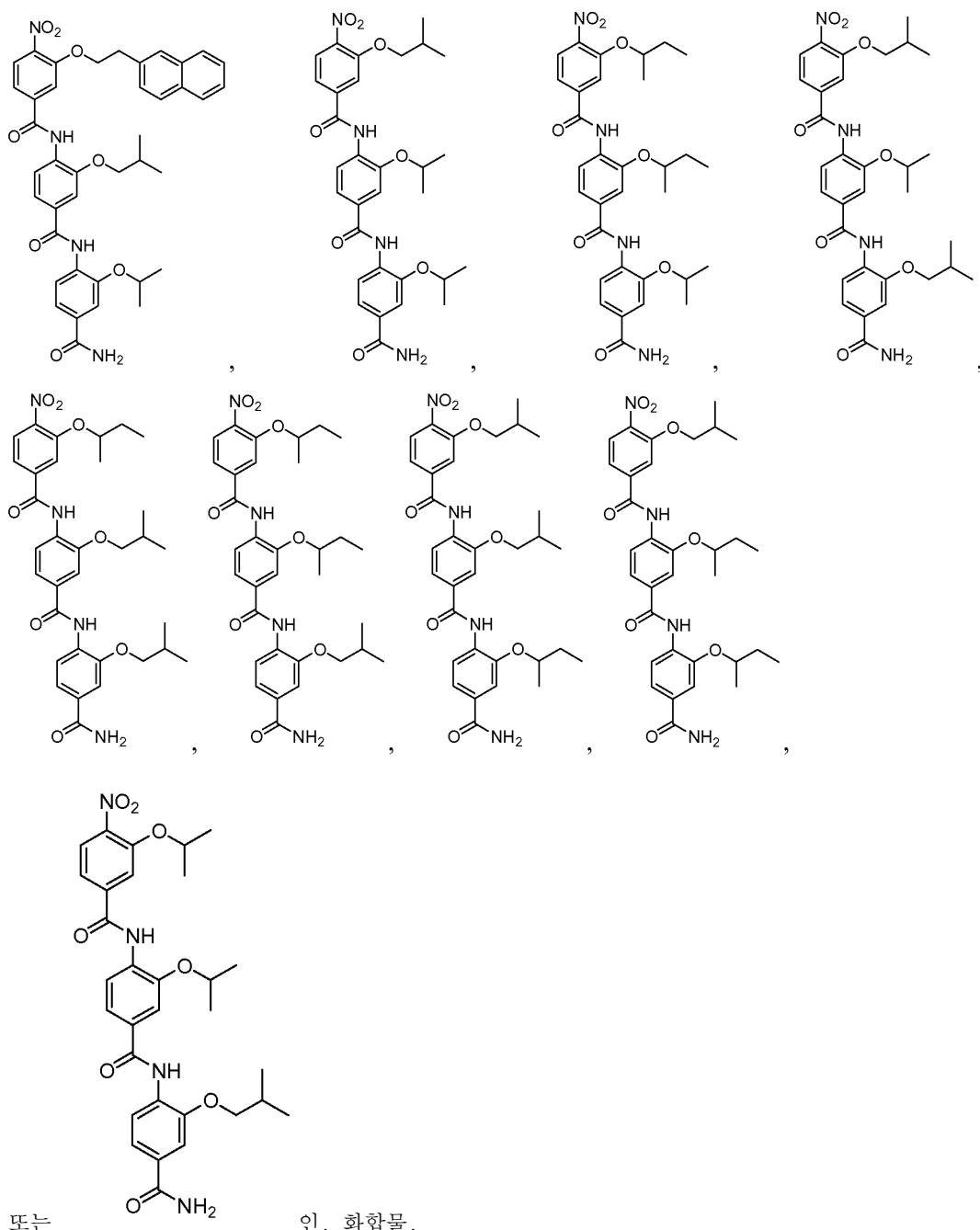
제1항에 있어서, 상기 화합물이,









**청구항 43**

제1항에 따른 치료학적 충분량의 올리고-벤즈아미드 펩티도미메틱 화합물을 피검체에게 투여함을 포함하는, 피검체에서 안드로겐 수용체(AR)-양성 종양 세포를 억제하는 방법.

청구항 44

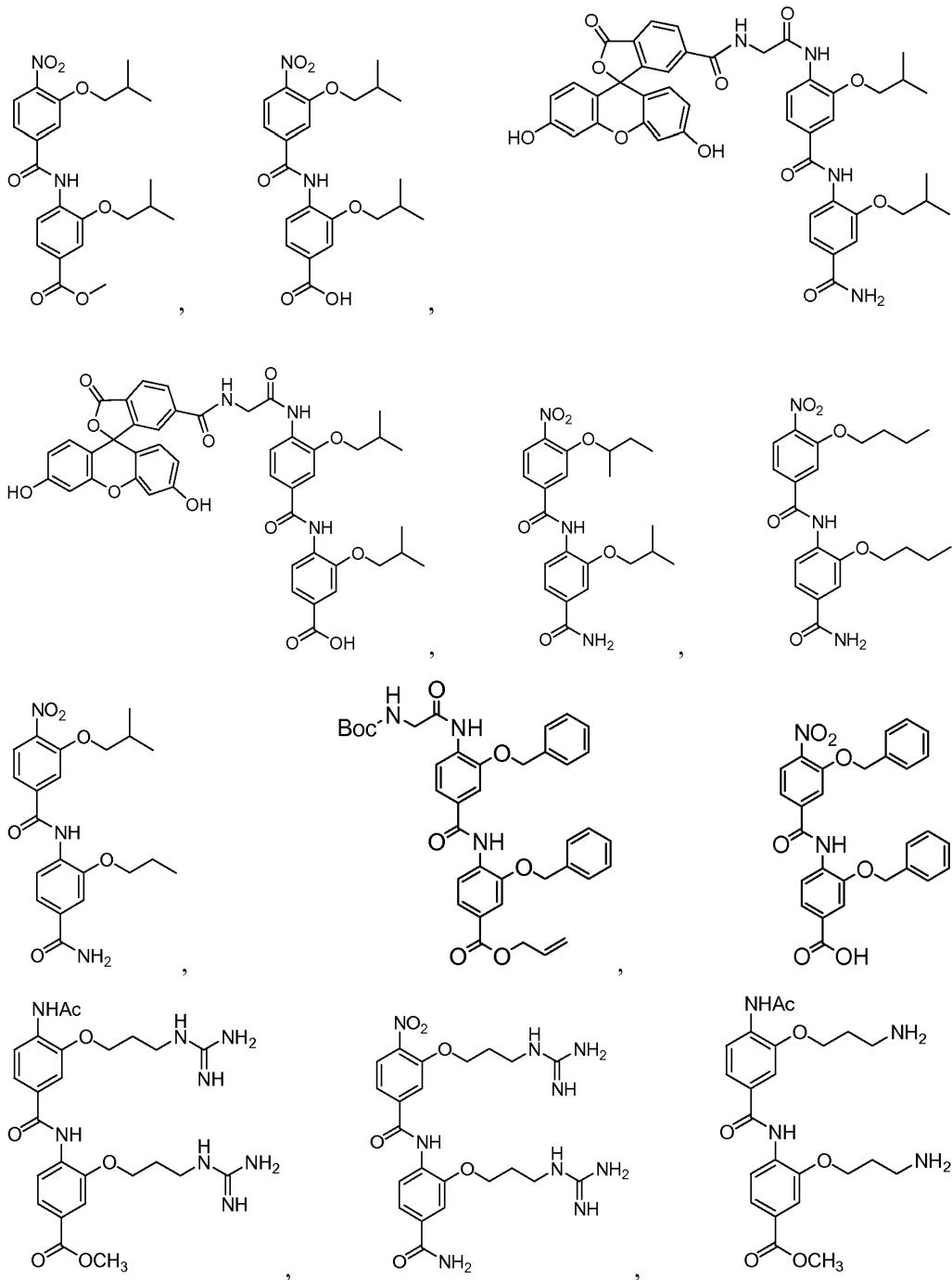
제43항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 A의 화합물인, 방법.

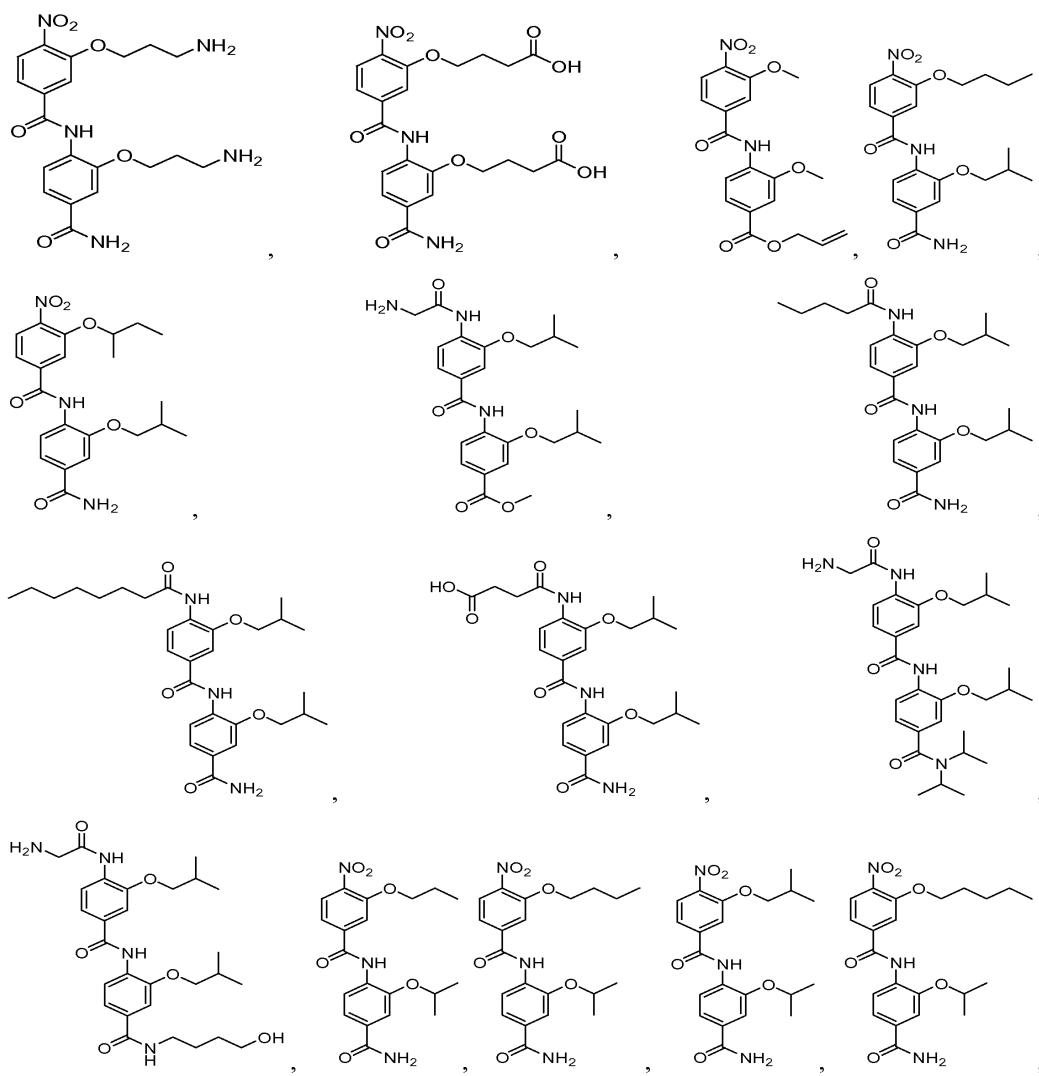
청구항 45

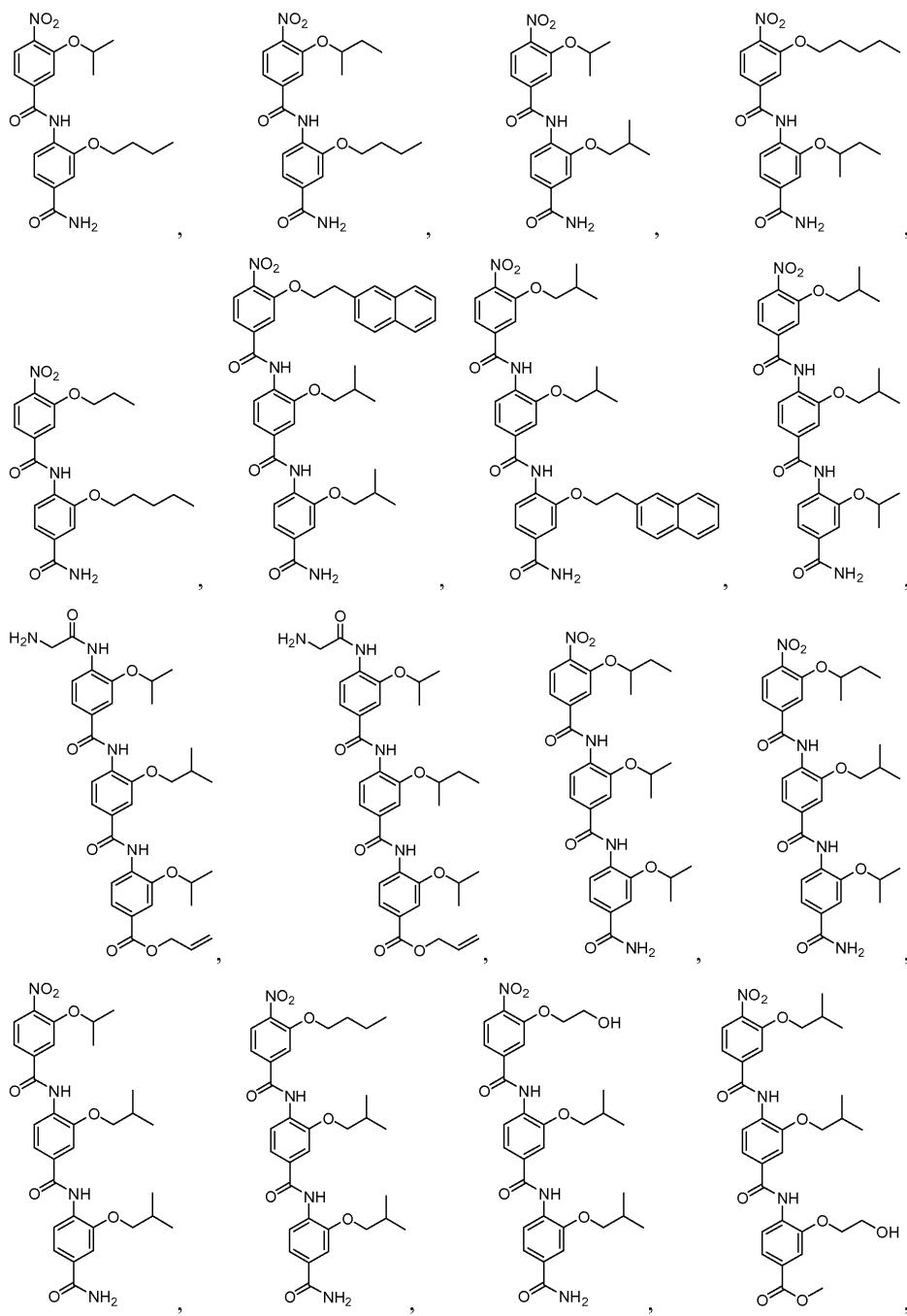
제43항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 B의 화합물인, 방법.

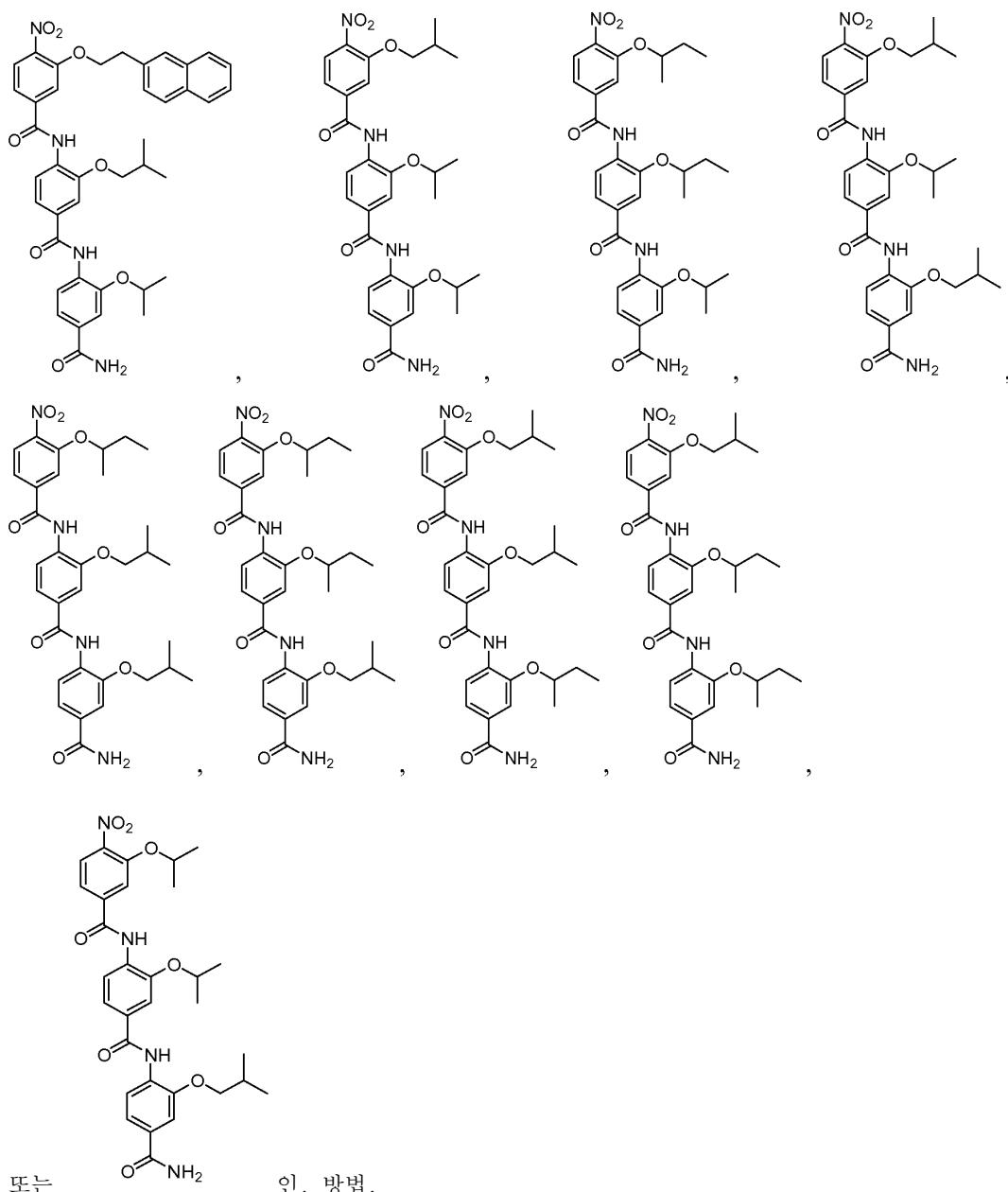
청구항 46

제43항에 있어서, 상기 화합물이,









청구항 47

제43항에 있어서, 상기 AR-양성 종양 세포가 암종 세포, 백혈병 세포 또는 골수종 세포인, 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 암종 세포가 전립선 또는 유방 암종 세포인, 방법.

첨구항 49

제43항에 있어서, 상기 패티도미메틱이 세포 전달 도메인에 융합되는, 방법.

청구항 50

제43형에 있어서, 상기 투여가, 정맥내, 동맥내, 종양내, 피하, 국소적 또는 복강내 투여를 포함하는, 방법.

청구항 51

제43항에 있어서, 상기 투여가, 국부적, 지역적, 전신성 또는 연속 투여를 포함하는, 방법.

청구항 52

제43항에 있어서, 상기 억제가 상기 종양 세포의 성장 억제, 상기 종양 세포의 아폽토시스 및/또는 상기 종양 세포를 포함하는 조양 조직의 괴사를 유도함을 포함하는, 방법.

청구항 53

제43항에 있어서, 상기 피검체에게 제2 항암 치료요법을 제공함을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 제2 항암 치료요법이 수술, 화학치료요법, 방사선치료요법, 호르몬 치료요법, 독소 치료요법, 면역치료요법 및 냉동치료요법인, 방법.

청구항 55

제53항에 있어서, 상기 제2 항암 치료요법이 상기 화합물을 투여하기 전에 제공되는, 방법.

청구항 56

제53항에 있어서, 상기 제2 항암 치료요법이 상기 화합물을 투여한 후에 제공되는, 방법.

청구항 57

제53항에 있어서, 상기 제2 항암 치료요법이 상기 화합물과 동시에 제공되는, 방법.

청구항 58

제43항에 있어서, 상기 피검체가 사람인, 방법.

청구항 59

제43항에 있어서, 상기 화합물이 약 0.1 내지 약 100mg/kg으로 투여되는, 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 화합물이 약 1 내지 약 50mg/kg으로 투여되는, 방법.

청구항 61

제43항에 있어서, 상기 화합물이 매일 투여되는, 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 화합물이 7일, 2주, 3주, 4주, 1개월, 6주, 8주, 2개월, 12주 또는 3개월 동안 매일 투여되는, 방법.

청구항 63

제43항에 있어서, 상기 화합물이 매주 투여되는, 방법.

청구항 64

제43항에 있어서, 상기 화합물이 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 10주, 또는 12주 동안 매주 투여되는, 방법.

청구항 65

제43항에 있어서, 상기 화합물을 투여하기 전에 상기 피검체의 상기 종양 세포내 AR-구동 유전자 발현을 평가함을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 66

제43항에 있어서, 상기 화합물을 투여한 후에 상기 피검체의 상기 종양 세포내 AR-구동 유전자 발현을 평가함을

추가로 포함하는, 방법.

청구항 67

약제학적으로 허용되는 담체, 완충제 또는 희석제 중에 분산되어 있는, 제1항에 따른 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

명세서

기술분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2010년 5월 28일자로 출원된 미국 가출원 번호 제61/349,555호에 대한 우선권을 주장하고 이의 전문은 본원에 참조로서 인용된다.
- [0003] 기술 분야
- [0004] 본 발명은 일반적으로 펩티도미메틱 분야 및 특히, 이의 조성물, 키트, 올리고-벤즈아미드 펩티도미메틱 화합물의 제조 방법, 및 암과 같은 의학적 증상에서의 이의 사용 방법에 관한 것이다.

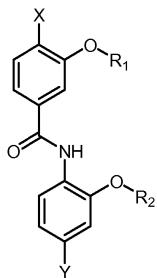
배경기술

- [0005] 안드로겐 수용체(AR) 시그널 전달은 질환의 모든 단계에서 전립선 암 발육, 성장 및 진행에 필수적이다. AR 시 그날 전달은 게놈 및 비-게놈 경로 둘다를 통해 발생하고 스캐폴딩 단백질 PELP-1을 포함하는 조인자(cofactor)와 AR의 상호작용에 의해 매개된다. 최근에, 본 발명자는 PELP-1이 AR과 상호작용하고 상기 상호작용이 AR-매개된 게놈 및 비-게놈 시그널 전달 둘다를 위해 중요함을 발견하였다. 따라서, 이들은 AR과 PELP-1의 상호작용의 불교가 AR-시그널 전달에 영향을 미칠 수 있을 것으로 추정한다.
- [0006] 펩티도미메틱(또한 펩타이드 모방체로서 공지됨)은 작은 유기 분자로서 펩타이드 골격 구조를 갖고 있지 않지만, 단백질내 결합 포켓에 상보적이기 위해 필수 기능성 그룹(즉, 약물분자단)을 요구되는 3차원 패턴으로 배열함에 의해 동일한 표적 단백질과 상호작용하는 능력을 여전히 보유하고 있다. 펩타이드 및 단백질은 2차 구조(예를 들어, α -나선구조, β -쉬트 구조 및 역전환 구조)를 채택하고 사용하여 이들의 구형을 형성하여 이들의 결합 파트너를 인지하기 때문에, 2차 구조 모방체의 이상적인 디자인은, 화학적 라이브러리의 통상적인 고속 대량 스크리닝에 비해, 단백질 복합체 형성을 위한 작은 분자 조절제를 개발하는데 있어서 중요한 전략이다.
- [0007] 현재, PELP-1과 AR의 상호작용을 특이적으로 억제하는 화합물은 공지되어 있지 않다. 따라서, 상기 화합물의 동정, 및 항암제로서의 이들의 용도에 대한 평가는 고도로 요망되고 있다.

발명의 내용

- [0008] 발명의 요약
- [0009] 본 발명자는 펩타이드 구조의 제한 없이 AR 시그널 전달을 조절하는 능력을 갖는 안정한 작은 분자에 대한 필요성을 인지하였다. 본 발명은 안정하고 AR 시그널 전달에 관여하는 분자와 상호작용할 수 있지만 펩타이드 구조의 제한이 없는 작은 분자 부류를 제공한다. 이를 작은 분자는 상기 표적 분자내 나선형 분절을 나타내는 α -나선구조 모방체를 포함한다.
- [0010] 상기 올리고-벤즈아미드 펩티도미메틱 화합물은 적어도 2개의 임의로 치환된 벤즈아미드를 포함하고, 상기 치환된 벤즈아미드 각각은 벤젠 환상에 하나의 치환체를 갖는다. 상기 올리고-벤즈아미드 펩티도미메틱 화합물은 단백질-단백질, 단백질-펩타이드, 또는 단백질-약물 상호작용을 조절하여 다양한 생리학적 반응 결과를 나타낸다.
- [0011] 본 발명의 또 다른 양태는 적어도 2개의 임의로 치환된 벤즈아미드 중 하나에 결합된 제3의 임의로 치환된 벤즈아미드를 부가하는 것이고, 상기 제3의 임의로 치환된 벤즈아미드는 벤젠 환상에 하나의 치환체를 포함할 수 있다. 본 발명은 또한 벤젠 환상에 하나의 치환체를 갖는 적어도 2개의 임의로 치환된 벤즈아미드를 포함하는 올리고-벤즈아미드 펩티도미메틱 화합물을 제공한다.
- [0012] 본 발명은 하나의 측면에서 화학식 A 또는 B의 화합물을 제공한다:

[0013] [화학식 A]

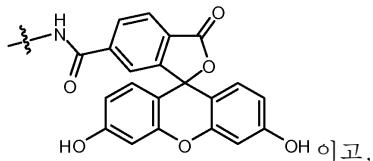


[0014]

[0015] 상기 화학식 A에서,

[0016] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알케닐, C₁-C₁₀ 알키닐, 임의로 치환된 C₁-C₁₅ 아릴알킬, -(CH₂)_n-COOR, -(CH₂)_n-CONRR', -(CH₂)_n-NRR', -(CH₂)_n-NH(C=NH)NRR', -(CH₂)_n-NRCOR', -(CH₂)_n-NRCOOR', -(CH₂)_n-OR, -(CH₂)_n-SR, -(CH₂)_n-SO_mR, -(CH₂)_n-PO_mR이고, 여기서, n 및 m은 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R'는 H, C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알케닐, C₁-C₁₀ 알키닐, 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₅ 아릴알킬 그룹이고;

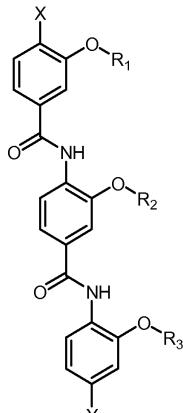
[0017] X는 -NO₂ 또는 -NHC(O)CH₂R₃이고, 여기서, R₃은 -NO₂, -Z, C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알케닐, C₁-C₁₀ 알키닐, 또는 C₁-C₁₅ 아릴알킬(이들 각각은 -COOR로 임의로 치환된다), -CONRR', -NRR', -NH(C=NH)NRR', -NRCOR', -NRCOOR', -OR, -SR, -SO_nR, 또는 -PO_nR이고, 여기서, n은 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R'는 H, C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알케닐, C₁-C₁₀ 알키닐, 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₅ 아릴알킬 그룹일 수 있고, 여기서, Z는



[0018] Y는 -(CH₂)_nCOOR₄, -(CH₂)_nCONR₄R₅, -(CH₂)_nNR₄R₅, -(CH₂)_n-NR₄R₅, -(CH₂)_n-NH(C=NH)NR₄R₅, -(CH₂)_n-NR₄COR₅, -(CH₂)_n-NR₄COOR₅, -(CH₂)_n-OR₄, -(CH₂)_n-SR₄, -(CH₂)_n-SO_mR₄, 또는 -(CH₂)_n-PO_mR₄이고, 여기서, n 및 m은 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고,

[0019] R₄ 및 R₅는 -H, C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알케닐, C₁-C₁₀ 알키닐, 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₅ 아릴알킬 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0020] [화학식 B]

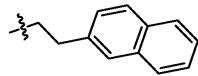


[0021]

[0022] 상기 화학식 B에서,

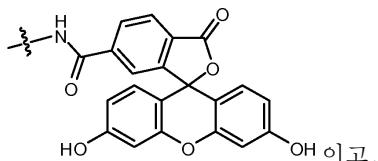
[0023] R₁, R₂ 및 R₃은 각각 독립적으로 C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알케닐, C₁-C₁₀ 알키닐, 임의로 치환된 C₁-C₁₅ 아릴알킬, -(CH₂)_n-COOR, -(CH₂)_n-CONRR', -(CH₂)_n-NRR', -(CH₂)_n-NH(C=NH)NRR', -(CH₂)_n-NRCOR', -(CH₂)_n-NRCOOR', -(CH₂)_n-

OR, $-(CH_2)_n-SR$, $-(CH_2)_n-SO_mR$, 또는 $-(CH_2)_n-PO_mR$ 이고, 여기서, n 및 m은 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R'는 H, C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알케닐, C₁-C₁₀ 알키닐, 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₅ 아릴알킬 그룹, 또는



일 수 있고,

- [0024] X'는 $-NO_2$ 또는 $-NHC(O)CH_2R_3$ 이고, 여기서, R₃은 $-NO_2$, $-Z'$, C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알케닐, C₁-C₁₀ 알키닐, 또는 C₁-C₁₅ 아릴알킬(이들 각각은 -COOR로 임의로 치환된다), $-CONRR'$, $-NRR'$, $-NH(C=NH)NRR'$, $-NRCOR'$, $-NRCOOR'$, $-OR$, $-SR$, $-SO_nR$, 또는 $-PO_mR$ 이고, 여기서, n은 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R'는 H, C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알케닐, C₁-C₁₀ 알키닐, 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₅ 아릴알킬 그룹일 수 있고, 여기서, Z'는



- [0025] Y'는 $-(CH_2)_nCOOR_4$, $-(CH_2)_nCONRR_4R_5$, $-(CH_2)_nNR_4R_5$, $-(CH_2)_n-NR_4R_5$, $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NR_4R_5$, $-(CH_2)_n-NR_4COR_5$, $-(CH_2)_n-NR_4COOR_5$, $-(CH_2)_n-OR_4$, $-(CH_2)_n-SR_4$, $-(CH_2)_n-SO_mR_4$, $-(CH_2)_n-PO_mR_4$ 이고, 여기서, n 및 m은 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고,

- [0026] R₄ 및 R₅는 H, C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알케닐, C₁-C₁₀ 알키닐, 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₅ 아릴알킬 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

- [0027] 특히, X는 $-NO_2$ 일 수 있고, 추가로 다음과 같이 정의될 수 있다:

- [0028] R₁ 및 R₂는 C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알케닐, 또는 C₁-C₁₀ 알키닐이거나;

- [0029] R₁ 및 R₂는 임의로 치환된 C₁-C₁₅ 아릴알킬이거나;

- [0030] R₁ 및 R₂는 $-(CH_2)_n-NRR'$ 또는 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$ 그룹(여기서, n은 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R'는 H, C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알케닐, C₁-C₁₀ 알키닐, 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₅ 아릴알킬일 수 있다)이거나;

- [0031] R₁ 및 R₂는 $-(CH_2)_n-COOR$, $-(CH_2)_n-CONRR'$, $-(CH_2)_n-NRCOR'$, $-(CH_2)_n-NRCOOR'$, $-(CH_2)_n-SO_mR$, $-(CH_2)_n-PO_mR$ (여기서, n 및 m은 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R'는 H, C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알케닐, C₁-C₁₀ 알키닐, 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₅ 아릴알킬일 수 있다)이거나;

- [0032] R₁ 및 R₂는 $-(CH_2)_n-OR$, 또는 $-(CH_2)_n-SR$ (여기서, R은 H, C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알케닐, C₁-C₁₀ 알키닐, 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₅ 아릴알킬일 수 있다)이거나;

- [0033] R₁은 임의로 치환된 C₁-C₁₅ 아릴알킬이고, R₂는 C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알케닐, 또는 C₁-C₁₀ 알키닐이거나;

- [0034] R₁은 C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알케닐, 또는 C₁-C₁₀ 알키닐이고, R₂는 임의로 치환된 C₁-C₁₅ 아릴알킬이거나;

- [0035] R₁은 $-(CH_2)_n-NRR'$ 또는 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$ 이고, R₂는 $-(CH_2)_n-COOR$, $-(CH_2)_n-SO_mR$, $-(CH_2)_n-PO_mR$ 이고, 여기서, n 및 m은 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R'는 H, C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알케닐, C₁-C₁₀ 알키닐, 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₅ 아릴알킬 그룹이거나;

- [0036] R₁은 $-(CH_2)_n-COOR$, $-(CH_2)_n-SO_mR$, $-(CH_2)_n-PO_mR$ 이고, R₂는 $-(CH_2)_n-NRR'$ 또는 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$ 이고, 여기서, n 및 m은 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R'는 H, C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알케닐, C₁-C₁₀ 알키닐, 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₅ 아릴알킬 그룹이거나;

- [0037] R₁ 또는 R₂는 이소프로필, 이소부틸, n-부틸, 2급-부틸 또는 n-펜틸로부터 독립적으로 선택된다.

- [0038] 특히, X'는 $-NO_2$ 일 수 있고 다음과 같이 추가로 정의될 수 있다:
- [0039] R_1 , R_2 및 R_3 은 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, 또는 C_1-C_{10} 알키닐이거나;
- [0040] R_1 , R_2 및 R_3 은 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬이거나;
- [0041] R_1 , R_2 및 R_3 은 $-(CH_2)_nNRR'$ 또는 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$ 그룹(여기서, n은 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R'은 H, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_{10} 알키닐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬일 수 있다)이거나;
- [0042] R_1 , R_2 및 R_3 은 $-(CH_2)_n-COOR$, $-(CH_2)_n-CONRR'$, $-(CH_2)_n-NRCOR'$, $-(CH_2)_n-NRCOOR'$, $-(CH_2)_n-SO_mR$, $-(CH_2)_n-PO_mR$ (여기서, n 및 m은 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R'은 H, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_{10} 알키닐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬이다)이거나;
- [0043] R_1 , R_2 및 R_3 은 $-(CH_2)_n-OR$, $-(CH_2)_n-SR$ (여기서, R은 H, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_{10} 알키닐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬일 수 있다)이거나;
- [0044] R_1 은 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬이고, R_2 및 R_3 은 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, 또는 C_1-C_{10} 알키닐이거나;
- [0045] R_1 및 R_2 는 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, 또는 C_1-C_{10} 알키닐이고, R_3 은 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬이거나;
- [0046] R_1 은 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, 또는 C_1-C_{10} 알키닐이고, R_2 및 R_3 은 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬이거나;
- [0047] R_1 및 R_2 는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬이고, R_3 은 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, 또는 C_1-C_{10} 알키닐이거나;
- [0048] R_1 및 R_3 은 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, 또는 C_1-C_{10} 알키닐이고, R_2 는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬이거나;
- [0049] R_1 및 R_3 은 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬이고, R_2 는 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, 또는 C_1-C_{10} 알키닐이거나;
- [0050] R_1 및 R_2 는 $-(CH_2)_n-NRR'$ 또는 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$ 이고, R_3 은 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, 또는 C_1-C_{10} 알키닐이고, 여기서, n은 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R'은 H, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_{10} 알키닐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬일 수 있거나;
- [0051] R_1 은 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, 또는 C_1-C_{10} 알키닐이고, R_2 및 R_3 은 $-(CH_2)_n-NRR'$ 또는 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$ 이고, 여기서, n은 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R'은 H, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_{10} 알키닐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬이거나;
- [0052] R_1 및 R_2 는 $-(CH_2)_n-NRR'$ 또는 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$ 이고, R_3 은 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬이고, 여기서, n은 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R'은 H, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_{10} 알키닐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬이거나;
- [0053] R_1 은 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬이고, R_2 및 R_3 은 $-(CH_2)_n-NRR'$ 또는 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$ 이고, 여기서, n은 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R'은 H, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_{10} 알키닐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬이거나;
- [0054] R_1 및 R_2 는 $-(CH_2)_n-COOR$, $-(CH_2)_n-CONRR'$, $-(CH_2)_n-NRCOR'$, $-(CH_2)_n-NRCOOR'$, $-(CH_2)_n-SO_mR$, $-(CH_2)_n-PO_mR$ 이고, R_3 은 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, 또는 C_1-C_{10} 알키닐이고, 여기서, n 및 m은 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R'은 H, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_{10} 알키닐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬일 수 있거나;
- [0055] R_1 은 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, 또는 C_1-C_{10} 알키닐이고, R_2 및 R_3 은 $-(CH_2)_n-COOR$, $-(CH_2)_n-CONRR'$, $-(CH_2)_n-NRCOR'$, $-(CH_2)_n-NRCOOR'$, $-(CH_2)_n-SO_mR$, 또는 $-(CH_2)_n-PO_mR$ 이고, 여기서, n 및 m은 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R'은 H, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_{10} 알키닐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬일 수

있거나;

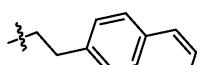
[0056] R_1 및 R_2 는 $-(CH_2)_n-COOR$, $-(CH_2)_n-CONRR'$, $-(CH_2)_n-NRCOR'$, $-(CH_2)_n-NRCOOR'$, $-(CH_2)_n-SO_mR$, $-(CH_2)_n-PO_mR\ominus$ 고, R_3 은 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬이고, 여기서, n 및 m 은 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R' 은 H, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_{10} 알카닐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬 수 있거나;

[0057] R_1 은 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬이고, R_2 및 R_3 은 $-(CH_2)_n-COOR$, $-(CH_2)_n-CONRR'$, $-(CH_2)_n-NRCOR'$, $-(CH_2)_n-NRCOOR'$, $-(CH_2)_n-SO_mR$, $-(CH_2)_n-PO_mR\ominus$ 고, 여기서, n 및 m 은 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R' 은 H, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_{10} 알카닐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬일 수 있거나;

[0058] R_1 및 R_3 은 $-(CH_2)_n-NRR'$ 또는 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$ 이고, R_2 는 $-(CH_2)_n-COOR$, $-(CH_2)_n-CONRR'$, $-(CH_2)_n-NRCOR'$, $-(CH_2)_n-NRCOOR'$, $-(CH_2)_n-SO_mR$, $-(CH_2)_n-PO_mR\ominus$ 고, 여기서, n 및 m 은 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R' 은 H, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_{10} 알카닐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬일 수 있거나;

[0059] R_1 및 R_3 은 $-(CH_2)_n-COOR$, $-(CH_2)_n-CONRR'$, $-(CH_2)_n-NRCOR'$, $-(CH_2)_n-NRCOOR'$, $-(CH_2)_n-SO_mR$, $-(CH_2)_n-PO_mR\ominus$ 고, R_2 는 $-(CH_2)_n-NRR'$ 또는 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$ 이고, 여기서, n 및 m 은 0 내지 6의 임의의 수일 수 있고, R 및 R' 은 H, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_{10} 알카닐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{15} 아릴알킬일 수 있거나;

[0060] R_1 , R_2 또는 R_3 은 이소프로필, 이소부틸, n-부틸, 2급-부틸 또는 n-펜틸로부터 독립적으로 선택되거나;

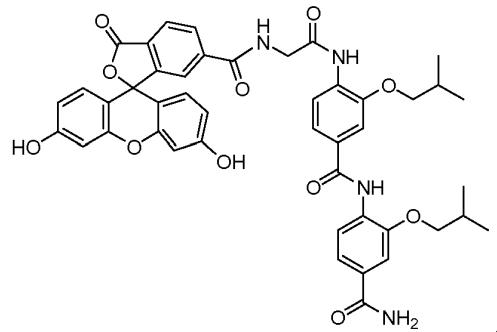
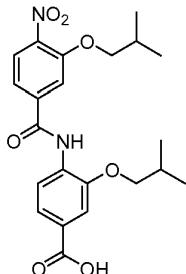
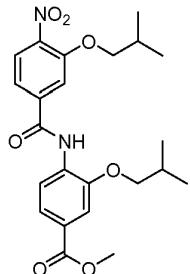


[0061] R_1 , R_2 또는 R_3 은 이다.

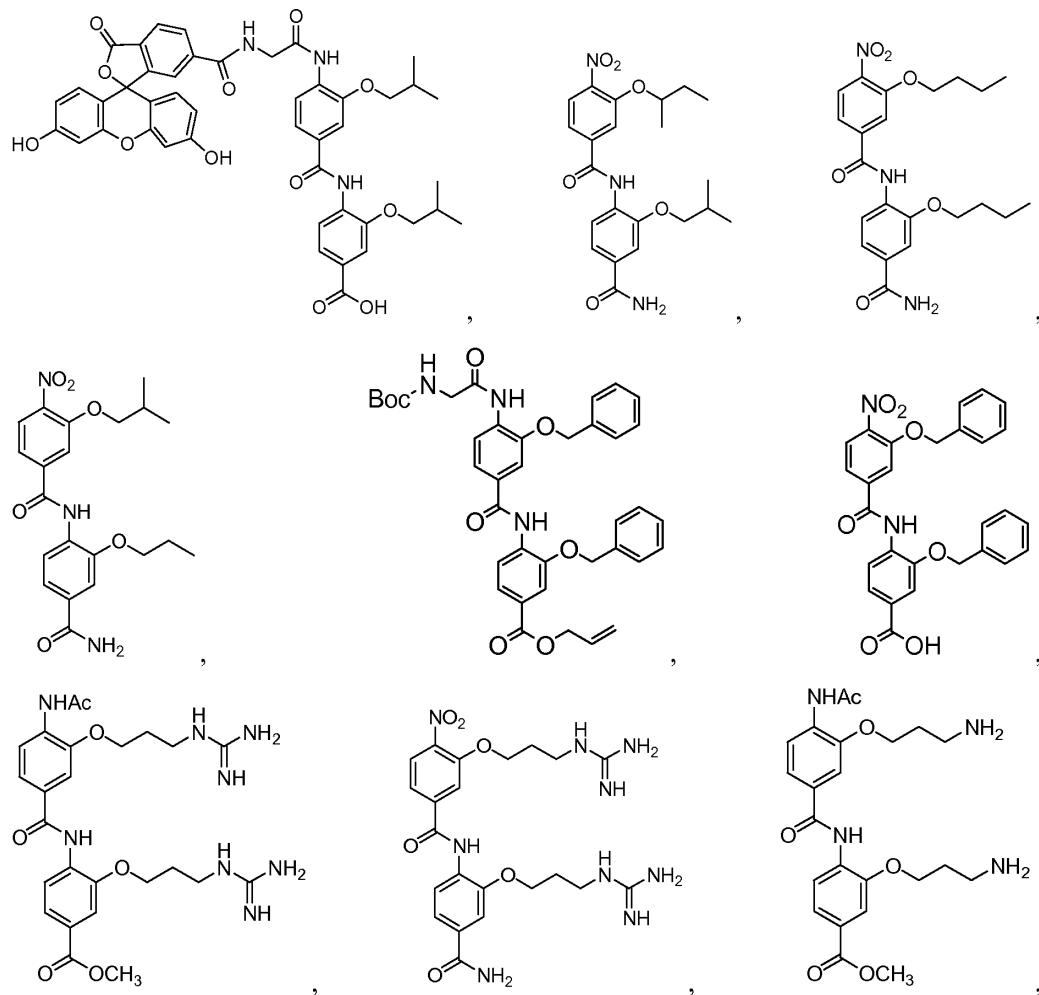
[0062] 또한, X 는 $-NHC(0)CH_2R_3\ominus$ 이고, R_3 은 $-NH_2$ 이거나 또는 $-COOH$ 로 임의로 치환된 C_1-C_{10} 알킬이다. 또한, X' 는 $-NHC(0)CH_2NH_2$ 일 수 있다.

[0063] Y 또는 Y' 는 특히 $-NH_2$ 일 수 있다.

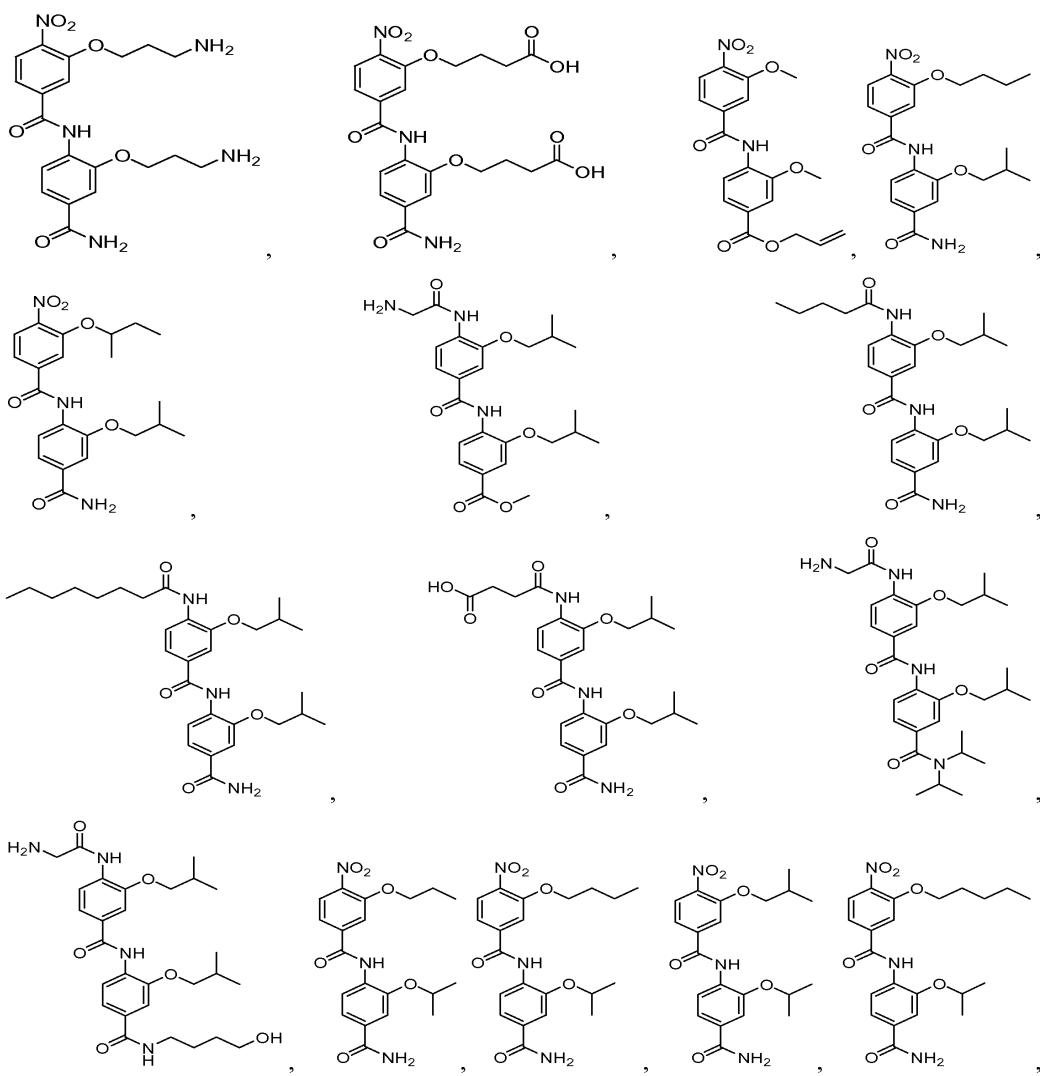
[0064] 본 발명에 따른 특정 화합물은 다음을 포함한다:



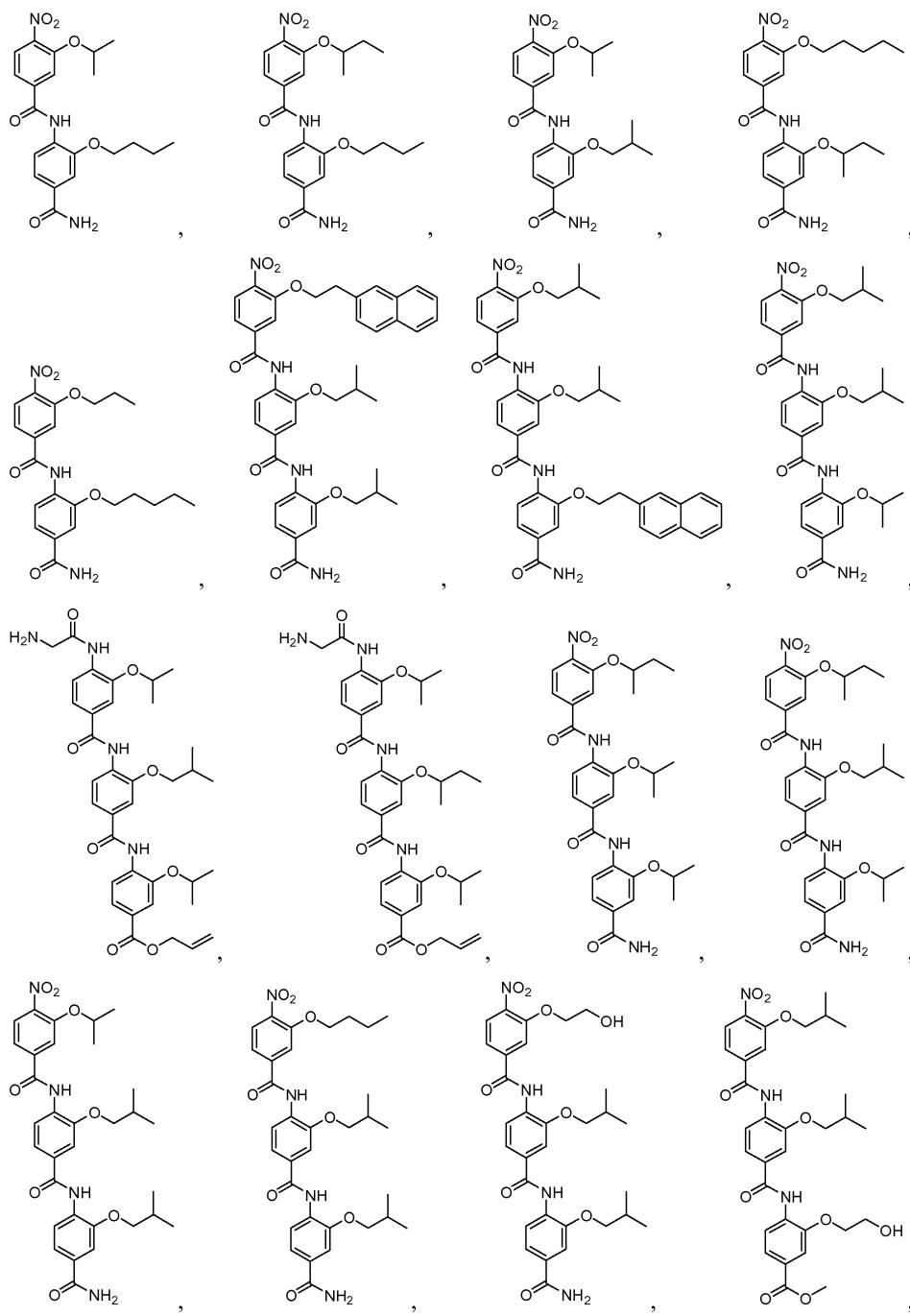
[0065]



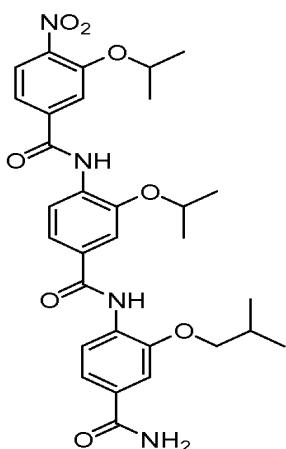
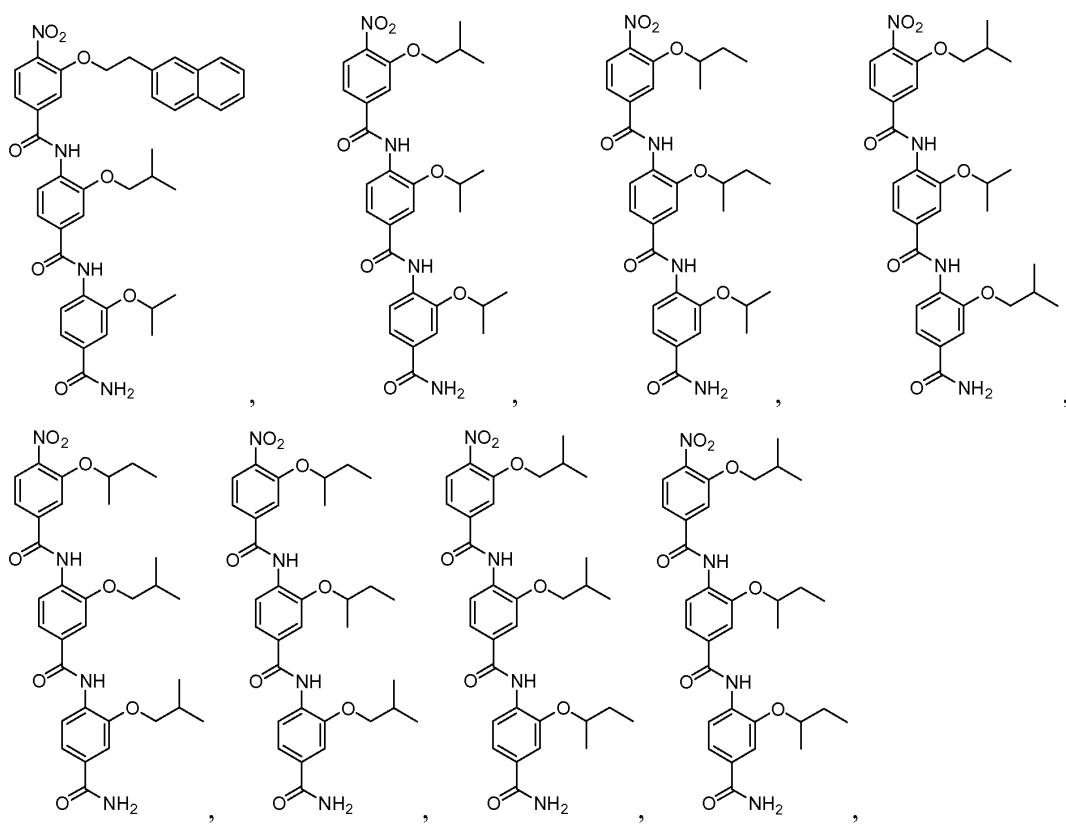
[0066]



[0067]



[0068]



- [0071] 약제학적으로 허용되는 담체, 완충액 또는 희석제중에 분산된, 상기된 화합물중 어느 하나를 포함하는 약제학적 조성물이 또한 제공된다.
- [0072] 또 다른 양태에서, 상기된 치료학적 충분량의 올리고-벤즈아미드 웨პ티도미메틱 화합물을 피검체에게 투여함을 포함하는, 피검체에서 안드로겐 수용체(AR)-양성 종양 세포를 억제하는 방법이 제공된다.
- [0073] 상기 AR-양성 종양 세포는 암종 세포, 백혈병 세포 또는 골수종 세포일 수 있다. 상기 암종 세포는 전립선 또는 유방 암종 세포일 수 있다. 상기 웨პ티도미메틱은 세포 전달 도메인에 융합될 수 있다. 투여는 정맥내, 동맥내, 종양내, 피하, 국소적 또는 복강내 투여, 또는 국부적, 지역적, 전신성 또는 연속 투여를 포함할 수 있다. 억제는 상기 종양 세포의 성장 억제, 상기 종양 세포의 아폽토시스 및/또는 상기 종양 세포를 포함하는 조양 조직의 괴사를 유도함을 포함할 수 있다.
- [0074] 투여는 추가로 제2 항암 치료요법, 예를 들어, 수술, 화학치료요법, 방사선치료요법, 호르몬 치료요법, 독소 치료요법, 면역치료요법 및 냉동치료요법을 제공함을 포함할 수 있다. 상기 치료요법들은 상기 화합물의 투여 전, 상기 화합물의 투여 후 또는 상기 화합물과 동시에 제공될 수 있다.
- [0075] 상기 피검체는 사람일 수 있다. 상기 화합물은 약 0.1 내지 100 mg/kg 또는 약 1 내지 약 50 mg/kg, 또는 약 10

mg/kg으로 투여될 수 있다. 상기 화합물은 매일 예를 들어, 7일 동안, 2주 동안, 3주 동안, 4주 동안, 1개월 동안, 6주 동안, 8주 동안, 2개월 동안, 12주 동안, 또는 3개월 동안 투여될 수 있다. 상기 화합물은 매주, 예를 들어, 2주 동안, 3주 동안, 4주 동안, 6주 동안, 8주 동안, 10주 동안 또는 12주 동안 투여될 수 있다.

[0076] 상기 방법은 상기 화합물의 투여 전에 상기 피검체의 상기 종양 세포에서 AR-구동된 유전자 발현을 평가함을 추가로 포함하거나 상기 화합물을 투여한 후 상기 피검체의 상기 종양 세포에서 AR-구동된 유전자 발현을 평가함을 추가로 포함한다.

[0077] 본 발명은 치료학적 유효량의 올리고-벤즈아미드 화합물 또는 이의 염, 용매화물 또는 올리고-벤즈아미드 화합물을 갖는 이의 유도체 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 상기 올리고-벤즈아미드 화합물은 2개 또는 3개의 임의로 치환된 벤즈아미드(예를 들어, 치환되고/되거나 비치환된 벤즈아미드), 및 에테르, 티오에테르, 아민, 아미드, 카바메이트, 우레아 및 탄소-탄소(단일, 이중 및 삼중) 결합을 포함하는 화학적 결합에 의해 개별적으로 치환된 벤즈아미드 각각에 부착된 하나의 치환체 그룹을 포함한다.

[0078] 청구항 및/또는 명세서내 용어 "포함하는"과 연계하여 사용되는 경우 용어 "a" 또는 "an"의 사용은 "하나"를 의미할 수 있지만 또한 "하나 이상", "적어도 하나" 및 "하나 또는 그 이상"의 의미와 상통한다.

[0079] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "또는 이의 조합"은 상기 용어 앞에 열거된 항목들의 모든 순열 및 조합을 언급한다. 예를 들어, "A, B, C, 또는 이의 조합"은 A, B, C, AB, AC, BC, 또는 ABC 중 적어도 하나, 및 순서가 특정 설명에서 중요한 경우, BA, CA, CB, CBA, ACB, BAC, 또는 CAB를 포함하는 것으로 의도된다. 당업자는 달리 본원으로부터 명백하지 않은 경우, 항목들 또는 임의의 조합의 상기 용어들의 수에 제한이 없음을 이해할 것이다.

[0080] 상기 명세서 및 청구항(들)에 사용된 바와 같이, 용어 "포함하는" (및 포함하는의 임의의 형태, 예를 들어, "포함하다(comprise)" 및 "포함하다(comprises)"), "갖는"(및 갖는의 임의의 형태, 예를 들어, "갖는(have)" 및 "갖는(has)"), "포함하는(including)"(및 포함하는의 임의의 형태, 예를 들어, "포함하는.includes)" 및 "포함하는(include)") 또는 "함유하는(containing)"(및 함유하는의 임의의 형태, 예를 들어, "함유하는.contains)" 및 "함유하는(contain)")은 포괄적이거나 개방형이고 추가의 언급되지 않는 요소들 또는 방법 단계들을 배제하지 않는다.

[0081] 이들 본 발명의 양태 및 다른 양태는 하기의 상세한 설명 및 첨부된 도면과 연계하여 고려되는 경우 보다 잘 인지되고 이해될 것이다. 그러나, 본 발명의 다양한 양태 및 이의 다수의 특정 세부사항들을 지적하는 하기의 상세한 설명은 설명을 위해 주어진 것이지 제한하려 하는 것이 아님을 이해해야만 한다. 많은 치환, 변형, 부가 및/또는 재배열이 본 발명의 취지를 벗어나지 않고 본 발명의 범위내에서 이루어질 수 있고 본 발명은 모든 상기 치환, 변형, 부가 및/또는 재배열을 포함한다. 본원에 기재된 임의의 방법 또는 조성물은 본원에 기재된 임의의 방법 또는 조성물과 관련하여 수행될 수 있는 것으로 고려된다.

도면의 간단한 설명

[0082] 본 발명의 특징 및 이점을 보다 완전하게 이해하기 위해, 첨부된 도면과 함께 본 발명의 상세한 설명을 참조하고 여기서, 도면은 다음과 같다:

도 1은 AR PELP1 상호작용의 차단은 AR-매개된 게놈 시그널 전달을 차단해야만 하고 AR-매개된 비-게놈성 시그널 전달에 영향을 미칠 수 있다는 것을 도시한다.

도 2는 AR-PELP1 상호작용을 모델링한 것이다.

도 3은 PELP1의 구조 및 아미노산 서열을 도시한다.

도 4a 내지 도 4f: (도 4a) 비스-벤즈아미드의 화학적 구조(D2)를 도시한다. (도 4b) D2의 최저-에너지 형태를 도시한다. (도 4c) 나선 회전상에 D2의 겹침을 입체적으로 도시한 것이다. (도 4d) PELP1 LXXLL 모티프 및 나선 PELP1 LXXLL 모티프상에 D2의 겹침을 입체적으로 도시한 것이다. (도 4e) HPLC상에서 단일 피크를 보여주는 배양에서 D2의 안정성을 도시한다. (도 4f) 특정된 바와 같이 수일 동안 37°C에서 세포 용해물과의 항온처리시 시간 경과에 따른 D2의 안정성을 도시한다.

도 5는 LXXLL 모티프의 i 및 i+4 위치에서 2개의 류신의 측쇄를 모방하도록 비스-벤즈아미드 D2의 2개의 이소부틸 그룹을 디자인한 AR 상호작용에 대한 소수성 표면의 구성을 도시한다. 다른 한편, 2개의 벤질 그룹을 함유하

는 비스-벤즈아미드(D1)을 대조군으로서 합성하였다.

도 6은 LNCaP 세포내에서 DHT 유도된 AR-PELP1 동시-면역침전에 대한 D1 및 D2의 효과를 도시한다.

도 7a 내지 도 7c: LNCaP 세포에서 DHT 유도된 AR-PELP1 동시 면역침전에 대한 D1 및 D2의 효과를 도시한다. (도 7a) 모델은 Hsp27 및 PELP1과 같은 AR 및 NR 박스 단백질간의 상호작용을 봉괴시키는데 있어서 D2에 대한 제안된 역할을 도시한다. (도 7b) AR(상부 패널) 및 PELP1(하부 패널)과의 면역침전에서 보여지는 바와 같이, Hsp27 및 PELP1과 같은 AR 및 NR 박스 단백질간의 복합체 형성에 대한 증가하는 농도의 D2의 효과를 도시한다. 투입된 용해물은 바닥에 보인다. (도 7c) AR-PELP1 복합체 형성의 D2-유도된 억제의 구체를 도시한다: 증가하는 농도의 AR(좌측 패널) 또는 증가하는 농도의 PELP1(우측 패널)으로 일시적 형질감염 후, LnCAP 세포는 D2 또는 대조군 D1과 예비 항온처리한 후 24시간 동안 10nM DHT로 처리하였다. 추출물은 AR과 면역침전시키고 PELP1, AR 또는 임포틴으로 면역블로팅시켰다.

도 8은 DHT-유도된 전사에 대한 D2의 효과를 도시한다: D2의 존재 또는 부재하에 처리되지 않거나 DHT로 처리된 LNCaP 세포 기원의 RNA는 DHT-조절된 전사체에 대해 일루미나 플랫폼(Illumina platform)에 의해 평가하였다. 상기 열 지도(heat map)는 기본 수준의 발현(담회색) 및 DHT에 의해 비조절된 유전자(암회색)를 보여준다. AR-조절된 유전자 및 세포 종식에 관여하는 유전자들을 포함하는, 선택된 유전자의 발현 수준은 우측 패널에 도시한다.

도 9는 D2는 DHT-유도된 유전자 발현을 차단시킬 수 있음을 도시한다. DHT-유도된 유전자 발현을 차단하는 D1이 아닌 D2의 능력은 ARE-루시퍼라제 리포터(상부 중간 패널) 기원의 PSA-루시퍼라제 프로모터(상부 좌측 패널)로부터의 전사에 의해 주지되었다. D2는 CHIP 검사에서 PSA 프로모터상의 이의 동족 DNA 서열로의 AR 결합을 차단시켰다(상부 우측 패널). D2의 상기 효과는 AR (하부 좌측 패널) 또는 PELP1 (하부 우측 패널)의 과발현에 의해 구체될 수 있다.

도 10a 내지 도 10e: D2는 시험관내 및 생체내에서 전립선 암 세포의 종식을 차단한다. (a) MTT 검사에서 다중 전립선 암 세포 주에서 DHT-유도된 종식에 대한 100nM의 D1 및 D2의 예비처리 효과를 도시한다. 수치는 100의 기준선으로 표준화하고, 이는 비처리된 종식율을 나타낸다. (b) Cyquant 검사에서 LNCaP 세포내 DHT-유도된 종식에 대한 100nM의 D1 및 D2의 예비처리 효과를 도시한다. (c) LAPC4 세포의 종식에 대한 D2의 용량 의존적 곡선을 도시한다. (d) 100nM의 D2를 사용한 DHT 유도된 종식의 억제 후 PELP1의 과발현에 의한 DHT 유도된 종식의 구체를 도시한다. (e) 동물 모델에서 전립선 암 이종이식체의 종식에 대한 D1 및 D2의 직접적인 종양내 주사 효과를 도시한다: 동물 모델에서 피하 이종이식체의 확립 후, D1 및 D2의 매일 직접적인 종양내 주사를 수행하였다. 생발광 이미지화를 사용하여 종양의 성장을 추적하고 D1 및 D2의 효과는 그래프에 나타낸 바와 같이 정량화한다. 이들 종양 기원의 단백질 추출물의 평가는 이종이식체 종양에서 AR-PELP1 복합체 형성을 차단시킬 수 있었다.

도 11은 종식에 대한 D2 효과의 특이성을 도시한다: D2는 전립선 암 세포의 EGF 또는 LPA 매개된 종식에 영향을 미치지 않았다. D2는 전립선 암 세포의 DHT- 유도된 종식을 차단한다.

도 12는, D2는 DHT에 의한 erk의 비-개�性 활성화를 차단시키지 못함을 도시한다.

도 13은 AR로 일시적으로 형질감염된 LNCaP 세포에서 외인성 AR-GFP의 DHT-유도된 핵 전위에 대한 효과를 도시한다. 청색 염색은 DAPI(핵에 대해)이고 녹색은 AR (GFP)이다. 기준선의 비처리된 LNCaP 세포는 상부 좌측 패널에 나타낸다. 세포는 DMSO (좌측 패널), 100 nM D1 (중간 패널) 및 100 nM의 D2 (우측 패널)로 예비처리하고 이어서 1nM의 DHT로 처리하였다. AR 핵 전위는 DHT 처리 후 4시간째에 가시화되었다. 핵 및 세포질 추출물은 유사한 세포로부터 수거하고 웨스턴 분석에 적용하였다(b).

도 14a 내지 도 14c는 4시간째에 LnCaP 세포에 의한 취득(도 14b) 및 PCa 세포의 DHT-유도된 종식(도 14c)에 대한 아미노 및 카복시 말단에서 플루레세인의 D2로의 화학적 공액(도 14a)의 효과를 도시한다.

도 15는 CF2D2는 세포로 진입할 수 있음을 도시한다. 공초점 현미경에 의해 수득된 증거는 CF2D2가 처리시 세포에 광범위하게 진입할 수 있음을 밝힌다. C4-2 세포에서 배경 자가형광은 비처리 그룹에 의해 입증된 바와 같이 극소이다.

도 16은 erk 인산화를 차단하는데 있어서 보다 고농도의 D1의 활용에 대한 증거를 도시한다: 혈청 고갈 후, 세포는 D1 또는 D2로 처리하고 erk 인산화를 차단시키는 이들의 능력에 대해 평가하였다. D1은 erk 인산화를 차단하다.

도 17은 전립선 암 세포의 DHT 유도된 증식에 대한 웨티도미메틱의 활용에 대한 평가를 도시한다. 상기 화합물이 보다 효과적일수록 전립선 암 세포의 증식에 영향을 미치는 농도는 보다 낮다. 이상적인 화합물(***)은 3개의 결정 별표로 나타내고 최저의 농도에서 최고의 효능을 갖고 하기 화합물에서 나타난다. 도 19a 내지 도 19n에서 유도체 각각에 대해 상기 그라프는 각각의 화합물의 효과를 나타낸다.

도 18은 D2 웨티도미메틱의 변형을 도시한다.

도 19a 내지 도 19n은 웨티도미메틱 유사체의 구조-기능 관계를 도시한다.

도 20은 최고 활성 화합물을 도시한다.

도 21은 전립선 암 세포에서 ARE-루시퍼라제 기원의 DHT 유도된 전사에 대한 웨티도미메틱 활용의 평가를 도시한다.

도 22는 전립선 암 세포에서 동시-면역침전 검사에서 DHT 유도된 AR-PELP1 복합체 형성에 대한 웨티도미메틱 활용의 평가를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0083] 상기 논의된 바와 같이, PELP-1과 AR의 상호작용은 암발생에 작용하는 것으로 사료된다. PELP-1은 이의 LXXLL 모티프를 통해 AR에 결합하는 것으로 사료되기 때문에, 본 발명자들은 AR과 PELP-1 상호작용을 경쟁적으로 파괴시키기 위해 이상적인 디자인 방법으로 비스-벤즈아미드계 웨티도미메틱을 개발하고자 하였다.
- [0084] 상기 비스-벤즈아미드는 나선구조의 i 및 i+4 위치에 상응하는 2개의 알킬 그룹(R_{1-2})을 함유한다. D2로 지정된 상기 비스-벤즈아미드는 2개의 이소부틸 그룹을 갖고 LXXLL 모티프의 i 및 i+4 위치에서의 2개의 류신의 측쇄 그룹을 모방하고 나선 회전에 의해 이격되어 있는 류신을 제공한다. 웨타이드 및 웨티도미메틱을 사용하여 LXXLL 모티프를 표적화하기 위한 이전의 시도는 류신간의 공간이 생체내 기능성 활성을 위해 최적화되지 못함으로써 성공적이지 못하였다.
- [0085] 본 발명의 웨티도미메틱은 시험관내 및 생체내 조건하에서 비독성이다. 상기 웨티도미메틱의 개발은 AR 시그널 전달을 표적화하기 위한 약물의 전달에서 비약적인 발전이다. 흥미롭게도, 상기 합성 분자는 AR의 핵으로의 안드로겐-유도된 전위를 방해하고 AR 핵 전위를 차단하는 최초의 웨티도미메틱 제제 중 하나를 나타낼 것이다. 류신의 나선 접지면 및 제공에 있어서의 개선 뿐만 아니라, 본 발명자는 시험관내 및 생체내 둘다에서 전립선 암 세포 증식에 대한 상기 시스템의 효능을 입증하였다. 따라서, 기존의 기술과는 대조적으로, 본 발명자는 전립선 암 및 암에 관여하는 다른 안드로겐 수용체에 대한 활성 웨티도미메틱을 개발하고 시험하였다.
- [0086] 특정 웨티도미메틱인 D2는 전립선 암 세포에 대해 비독성이고 전립선 암 세포에 진입하여 게놈 경로를 통한 안드로겐 수용체 시그널 전달을 선택적으로 표적화한다. 이들은 상기 합성 웨티도미메틱 D2가 AR-PELP-1 상호작용, AR의 핵 전위, AR 매개된 게놈 시그널 전달 및 시험관내 전립선 암 세포의 DHT-매개된 증식을 차단시킬 수 있음을 보여주었다. D2의 IC₅₀은 약 40nM인 것으로 나타난다. D2 웨티도미메틱의 효과는 AR-PELP-1 상호작용을 차단시키는데 특이적인 것으로 나타나고 AR 또는 PELP-1의 과발현은 D2-매개된 차단을 극복할 수 있다. 최종적으로, 본 발명자는 D2의 종양내 또는 복강내 투여가 누드 마우스로 피하 이식된 전립선 암 세포의 성장을 상당히 억제시킬 수 있음을 보여주었다. 대조적으로, 대조군 웨티도미메틱 또는 대조군 용제의 투여는 시험관내 또는 생체내에서 전립선 암 세포의 성장에 대해 어떠한 효과를 갖지 않았다. 추가로, 본 발명자는 수백개의 D2의 변이체를 제조하고 시험하였고 유사하거나 동등한 효능을 갖는 관련된 웨티도미메틱을 동정하였다.
- [0087] 이들 발견은 흥분된 일이고 전립선 암에서 AR 시그널 전달 경로를 표적화하는 잠재적으로 실현가능한 방법이다. 이들 웨티도미메틱은 웨타이드(예를 들어, 높은 효능 및 선택성, 낮은 부작용) 및 작은 유기 분자(예를 들어, 높은 효소 안정성, 경구 생물유용성, 효과적인 세포 침투능) 둘다의 이점을 갖는다. 추가로, 강성올리고-벤즈아미드 골격을 갖는 웨티도미메틱을 사용한 신규한 플랫폼은 최적의 AR 상호작용을 위해 중요한 적당한 나선 구조에서의 선택된 아미노산 측쇄의 제공을 가능하게 한다.
- [0088] I. 정의
- [0089] 본 발명의 이해를 촉진시키기 위해, 다수의 용어가 하기에 정의된다. 본원에 정의된 용어는 본 발명이 속하는 분야의 당업자가 통상적으로 이해하는 바와 같은 의미를 갖는다. "a", "an" 및 "the"와 같은 용어는 단지 단수의 실체를 언급하는 것이 아니라 특정 예가 설명을 위해 사용될 수 있는 일반적인 부류를 포함한다. 본원의 용

어는 본 발명의 특정 양태를 설명하기 위해 사용되지만 이들의 사용은 청구항에 명시된 바를 제외하고 본 발명을 제한하지 않는다.

- [0090] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알킬"은 탄소원자수가 약 1 내지 20인 측쇄 또는 비측쇄 탄화수소 쇄를 지칭하고 "저급 알킬"은 탄소원자수 약 1 내지 10인 측쇄 또는 비측쇄 탄화수소 쇄를 지칭한다. 비제한적인 예는 메틸, 에틸, 프로필, n-프로필, 이소프로필, 부틸, n-부틸, 2-부틸, 이소부틸, t-부틸, 1-메틸프로필, 펜틸, 이소펜틸, 2-펜틸, 2-메틸펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 테실, 옥사데실 등을 포함한다. 알킬은 사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다. 달리 특정되지 않는 경우, 이들 그룹은 상기 쇄에 통상적으로 부착되는 하나 이상의 기능성 그룹, 예를 들어, 하이드록실, 브로모, 플루오로, 클로로, 요오도, 머캅토 또는 티오, 시아노, 알킬티오, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 카복실, 카브알코일, 카복스아미딜, 알콕시카보닐, 카바모일, 알킬, 알케닐, 알키닐, 니트로, 아미노, 알콕시, 아미도, 이미노, 이미도, 구아니디노, 하이드라지도, 아미녹시, 알콕시아미노 등으로 임의로 치환되어 트리플루오로메틸, 3-하이드록시헥실, 2-카복시프로필, 2-플루오로에틸, 카복시메틸, 시아노부틸 등과 같은 알킬 그룹을 형성할 수 있다.
- [0091] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "아릴"은 탄소원자수가 약 4 내지 20인 적어도 하나의 방향족 환, 예를 들어, 임의로 치환될 수 있는, 페닐, 나프틸, 바이페닐, 안트라세닐, 피레닐, 테트라하이드로나프틸 등을 형성하는 탄소원자 쇄를 지칭한다. 아릴은 또한 벤질, 펜에틸 및 페닐프로필과 같은 아릴알킬 그룹을 포함한다. 아릴은 임의로 치환된 5 또는 6원 카보사이클릭 방향족 환을 함유하는 환 시스템을 포함하고, 상기 시스템은 바이사이클릭, 폴리사이클릭, 브릿지일 수 있고/있거나 융합될 수 있다. 상기 시스템은 방향족이거나 부분적으로 또는 완전히 포화된 환을 포함할 수 있다. 환 시스템의 예는 페닐, 나프틸, 바이페닐, 안트라세닐, 피레닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 티오페닐, 피리딜, 피롤릴, 푸라닐, 퀴놀릴, 퀴놀리닐, 인데닐, 펜탈레닐, 1,4-디하이드로나프틸, 인다닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티오페닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 이소퀴놀리닐 등을 포함한다. 달리 특정되지 않는 경우, 상기 그룹은 상기 쇄에 통상적으로 부착되는 하나 이상의 기능성 그룹, 예를 들어, 하이드록실, 브로모, 플루오로, 클로로, 요오도, 머캅토 또는 티오, 시아노, 시아노아미도, 알킬티오, 헤�테로사이클, 아릴, 헤�테로아릴, 카복실, 카브알코일, 카복스아미딜, 알콕시카보닐, 카바밀, 알킬, 알케닐, 알키닐, 니트로, 아미노, 알콕시, 아미도, 이미노, 이미도, 구아니디노, 하이드라지도, 아미녹시, 알콕시아미노 등으로 치환되어 바이페닐, 요오도바이페닐, 메톡시바이페닐, 안트릴, 브로모페닐, 요오도페닐, 클로로페닐, 하이드록시페닐, 메톡시페닐, 포밀페닐, 아세틸페닐, 트리플루오로메틸티오페닐, 트리플루오로메톡시페닐, 알킬티오페닐, 트리알킬암모늄페닐, 아미노페닐, 아미도페닐, 티아졸릴페닐, 옥사졸릴페닐, 이미다졸릴페닐, 이미다졸릴메틸페닐 등과 같은 아릴 그룹을 형성할 수 있다.
- [0092] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알케닐"은 상기와 같이 탄소수가 약 1 내지 50인 임의로 치환된 직쇄 및 측쇄 탄화수소를 포함하고, 이는 하나 이상의 탄소-탄소 결합(sp²)을 갖는다. 알케닐은 에테닐(또는 비닐), 프로프-1-에닐, 프로프-2-에닐 (또는 알릴), 이소프로페닐(또는 1-메틸비닐), 부트-1-에닐, 부트-2-에닐, 부타디에닐, 펜테닐, 헥사-2,4-디에닐 등을 포함한다. 이중 결합 및 삼중 결합이 혼합된 탄화수소, 예를 들어, 2-펜텐-4-이닐은 본원의 알키닐로서 분류된다. 알케닐은 사이클로알케닐을 포함한다. 시스 및 트랜스 또는 (E) 및 (Z) 형태가 본 발명에 포함된다. 달리 특정되지 않는 경우, 이들 그룹은 상기 쇄에 통상적으로 부착되는 하나 이상의 기능성 그룹, 예를 들어, 하이드록실, 브로모, 플루오로, 클로로, 요오도, 머캅토 또는 티오, 시아노, 알킬티오, 헤�테로사이클릴, 아릴, 헤�테로아릴, 카복실, 카브알콕실, 카복스아미딜, 알콕시카보닐, 카바모일, 알케닐, 알키닐, 니트로, 아미노, 알콕시, 아미도, 이미노, 이미도, 구아니디노, 하이드라지도, 아미녹시, 알콕시아미노 등으로 임의로 치환되어 트리플루오로메틸, 3-하이드록시헥실, 2-카복시프로필, 2-플루오로에틸, 카복시메틸, 시아노부틸 등과 같은 알킬 그룹을 형성할 수 있다.
- [0093] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알키닐"은 상기와 같이 탄소수 약 1 내지 50인 임의로 치환된 직쇄 및 측쇄 탄화수소를 포함하고, 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합(sp)을 갖는다. 알키닐은 에티닐, 프로피닐, 부티닐 및 펜티닐을 포함한다. 이중 결합 및 삼중 결합이 혼합된 탄화수소, 예를 들어, 2-펜텐-4-이닐은 본원에서 알키닐로 분류된다. 알키닐은 사이클로알키닐을 포함하지 않는다. 달리 특정되지 않는 경우, 이들 그룹은 상기 쇄에 통상적으로 부착되는 하나 이상의 기능성 그룹, 예를 들어, 하이드록실, 브로모, 플루오로, 클로로, 요오도, 머캅토 또는 티오, 시아노, 알킬티오, 헤�테로사이클릴, 아릴, 헤�테로아릴, 카복실, 카브알코일, 카복스아미딜, 알콕시카보닐, 카바모일, 알킬, 알케닐, 알키닐, 니트로, 아미노, 알콕시, 아미도, 이미노, 이미도, 구아니디노, 하이드라지도, 아미녹시, 알콕시아미노 등으로 임의로 치환되어 트리플루오로메틸, 3-하이드록시헥실, 2-카복

시프로필, 2-플루오로에틸, 카복시메틸, 시아노부틸 등과 같은 알킬 그룹을 형성할 수 있다.

- [0094] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알콕시"는 탄소수 약 1 내지 50인 임의로 치환된 칙쇄 또는 측쇄 알킬 그룹을 포함하고 알킬 그룹을 상기 분자의 나머지 부분에 결합시키는 말단 산소를 갖는다. 알콕시는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, t-부톡시, 펜톡시 등을 포함한다. 달리 특정되지 않는 경우, 알콕시는 에테르 연결에 의해 연결된 임의의 치환된 알킬 그룹을 포함하고, 예를 들어, 아미노부톡시, 카복시에톡시, 하이드록시에톡시 등이 있다. "아미노알킬", "티오알킬", 및 "설포닐알킬"은 알콕시와 유사하고 알콕시의 말단 산소 원자가 각각 NH(또는 NR), S, 및 SO₂로 대체된 것이다. 헤테로알킬은 알콕시, 아미노알킬, 티오알킬 등을 포함한다.
- [0095] 상기 임의의 그룹에 대해, 상기 변형제 Cn-Cn'는 상기 그룹에 대한 최소 및 최대수의 탄소 원자 둘다를 정의한다. 예를 들어, "C₂-C₁₀ 알킬"은 탄소원자수가 2 내지 10(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개, 또는 여기에서 가변적인 임의의 범위, 예를 들어, 3 내지 10개의 탄소 원자)인 상기 알킬 그룹을 나타낸다.
- [0096] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용되는"은 일반적으로 안전하고, 비독성이고 생물학적으로 바람직한 약제학적 조성물을 제조하는데 유용한 것을 의미하고 사람 약제학적 용도 뿐만 아니라 수의 용도를 위해 허용되는 것을 포함한다.
- [0097] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 상기 정의된 바와 같이 약제학적으로 허용되고 목적하는 악리학적 활성을 갖는 본 발명의 화합물의 염을 의미한다. 상기 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산; 또는 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 햅탄산, 사이클로펜тан프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, o-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄올디설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, p-톨루엔설폰산, 캄포르설폰산, 4-메틸바이사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵تون산, 4,4'-메틸렌비스(3-하이드록시-2-엔-1-카복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 설푸르산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 무콘산 등과 같은 무기산과 형성된 산 부가염을 포함한다.
- [0098] 약제학적으로 허용되는 염은 또한 존재하는 산성 양성자가 무기 또는 유기 염기와 반응할 수 있는 경우 형성될 수 있는 염기 부가염을 포함한다. 허용되는 무기염기는 수산화나트륨, 탄산나트륨, 수산화칼륨, 수산화알루미늄 및 수산화칼슘을 포함한다. 허용되는 유기 염기는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등을 포함한다.
- [0099] II. 올리고-벤즈아미드 및 합성 방법
- [0100] 본 발명은 특이적 단백질 상호작용을 가능하게 하여 단백질 매개된 기능의 자극 또는 억제를 유도하는 적당한 3차원 배향으로 상응하는 웨타이드 리간드의 필수 기능을 제공하는 합성 분자를 제공한다.
- [0101] 웨티도미메틱(또한 웨타이드 모방체로서 공지된)은 본래의 웨타이드의 웨타이드 골격이 부재인 작은 유기 화합물이다. 상기 변형에도 불구하고, 이들은, 상기 표적 단백질에 상보적인 특징적인 3차원 패턴으로 필수 화학적 기능(즉, 약물특이분자단)을 제공함에 의해 상응하는 수용체 또는 효소와 상호작용하는 능력을 여전히 보유한다(문현참조: Marshall, 1993; Ahn et al., 2002). 이로써, 웨티도미메틱은 잠재적으로 웨타이드의 이점(예를 들어, 높은 효율 및 선택성, 낮은 부작용) 및 작은 유기 분자의 이점(예를 들어, 높은 효소적 안정성 및 경구 생물유용성)을 조합한다.
- [0102] α-나선구조를 모방하기 위해, 본 발명은 α-나선구조에서와 같이 구조가 강성이고 치환체를 위치시키고 배향하는 올리고-벤즈아미드 스캐폴드를 제공한다. 강성의 트리스-벤즈아미드상의 치환은 예를 들어, 이상적인 α-나선구조의 i, i+4 및 i+7 위치에서 발견되는 아미노산 측쇄에 상응하는 3개의 기능성 그룹(R₁₋₃)이 용이하게 위치되도록 한다. 추가로, 본 발명은 표적 단백질의 α-나선 분절을 대신하는 다수의 트리스-벤즈아미드를 제조하기 위한 용이한 합성 경로를 개발하였다. 미국 특히 공개공보 제2009/0012141호는 본원에 참조로서 인용되고 다양한 올리고-벤즈아미드 화합물 및 이의 합성 방법을 기재한다.
- [0103] 보다 구체적으로, 본 발명은 설명된 바와 같이 소위 "비스" 및 "트리스" 벤즈아미드로 불리우는 2 또는 3개의 임의로 치환된 벤즈아미드를 포함하는 올리고-벤즈아미드 웨티도미메틱 화합물을 제공한다. 추가로, 임의로 치환된 벤즈아미드간의 연결은 필요에 따라 다양할 수 있고, 에스테르, 티오에스테르, 티오아미드, 트랜스-에틸렌, 에틸, 메틸옥시, 메틸아미노, 하이드록시에틸, 카바메이트, 우레아, 이미드, 하이드로지도, 아미녹시 또는 당업자에게 공지된 다른 연결을 포함한다. 그리고, 상기 올리고-벤즈아미드 웨티도미메틱 화합물은

아미노산, 올리고펩타이드, 임의로 치환된 알킬 또는 당업자에게 공지된 다른 구조체에 부착될 수 있다.

[0104] 상기 치환된 벤즈아미드상의 치환은 일반적으로 벤젠 환상에 존재하고 벤젠 환 각각의 2, 3, 4, 5, 또는 6번 위치에 존재할 수 있다. 상기 치환은 각각의 벤즈아미드 환상에서 동일한 위치에 존재할 수 있지만 또한 각각의 벤젠 환상에서 상이한 위치에 존재할 수 있다. 예를 들어, 상기 치환은 에테르, 티오에테르, 아민, 아미드, 카바메이트, 우레아 및 탄소-탄소(단일-, 이중- 및 삼중-) 결합을 포함하는 화학적 연결에 의해 벤즈아미드 환에 연결되고 상기 치환은 임의로 치환된 알킬 그룹, 저급 알킬 그룹, 알콕시 그룹, 알콕시알킬 그룹, 하이드록시 그룹, 하이드록시알킬 그룹, 알케닐 그룹, 아미노 그룹, 이미노 그룹, 니트레이트 그룹, 알킬아미노 그룹, 니트로소 그룹, 아릴 그룹, 바이아릴 그룹, 브릿지된 아릴 그룹, 융합된 아릴 그룹, 알킬아릴 그룹, 아릴알킬 그룹, 아릴알콕시 그룹, 아릴알킬아미노 그룹, 사이클로알킬 그룹, 브릿지된 사이클로알킬 그룹, 사이클로알콕시 그룹, 사이클로알킬-알킬 그룹, 아릴티오 그룹, 알킬티오 그룹, 알킬설파닐 그룹, 알킬설포닐 그룹, 아릴설포닐 그룹, 아릴설파닐 그룹, 카복스아미도 그룹, 카바모일 그룹, 카복실 그룹, 카보닐 그룹, 알콕시카보닐 그룹, 할로겐 그룹, 할로알킬 그룹, 할로알콕시 그룹, 헤테로아릴, 헤테로사이클릭 환, 아릴헤테로사이클릭 환, 헤테로사이클릭 화합물, 아미도, 이미도, 구아니디노, 하이드라지도, 아미녹시, 알콕시아미노, 알킬아미도, 카복실 에스테르 그룹, 티오에테르 그룹, 카복실산, 포스포릴 그룹 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0105] 본 발명은 또한 적어도 2개의 임의로 치환된 벤즈아미드를 포함하는 올리고-벤즈아미드 웨터도미메틱 화합물을 제공하고 상기 치환된 벤즈아미드 각각은 벤젠 환상에 하나의 치환을 갖는다. 상기 치환은 에테르, 티오에테르, 아민, 아미드, 카바메이트, 우레아 및 탄소-탄소(단일-, 이중- 및 삼중-) 결합을 포함하는 화학적 연결에 의해 올리고-벤즈아미드 웨터도미메틱 화합물의 벤젠 환상에 개별적으로 부착된다. 상기 치환은 일반적으로 임의로 치환된 알킬 그룹, 저급 알킬 그룹, 알콕시 그룹, 알콕시알킬 그룹, 하이드록시 그룹, 하이드록시알킬 그룹, 알케닐 그룹, 아미노 그룹, 이미노 그룹, 니트레이트 그룹, 알킬아미노 그룹, 니트로소 그룹, 아릴 그룹, 바이아릴 그룹, 브릿지된 아릴 그룹, 융합된 아릴 그룹, 알킬아릴 그룹, 아릴알킬 그룹, 아릴알콕시 그룹, 아릴알킬아미노 그룹, 사이클로알킬 그룹, 브릿지된 사이클로알킬 그룹, 사이클로알콕시 그룹, 사이클로알킬-알킬 그룹, 아릴티오 그룹, 알킬티오 그룹, 알킬설파닐 그룹, 알킬설포닐 그룹, 아릴설포닐 그룹, 아릴설파닐 그룹, 카복스아미도 그룹, 카바모일 그룹, 카복실 그룹, 카보닐 그룹, 알콕시카보닐 그룹, 할로겐 그룹, 할로알킬 그룹, 할로알콕시 그룹, 헤테로아릴, 헤�테로사이클릭 환, 아릴헤테로사이클릭 환, 헤테로사이클릭 화합물, 아미도, 이미도, 구아니디노, 하이드라지도, 아미녹시, 알콕시아미노, 알킬아미도, 카복실릭 에스테르 그룹, 티오에테르 그룹, 카복실산, 포스포릴 그룹 또는 이의 조합을 포함한다.

[0106] 미국 특허 공개공보 제2009/0012141호는 예를 들어, 본원의 도 2에서 본 발명의 α -나선구조 모방체 화합물을 제조하기 위한 합성 계획을 제공한다. 상기 문헌에서 특정 예는 N-Ac 보호된 메틸 에스테르 화합물 8로 전환되는 4-아미노-3-하이드록시벤조산 화합물 7로 개시하여 제조된 15개의 α -나선구조 모방체 화합물을 제공한다. 다양한 알킬 그룹은 당업자에게 공지된 다양한 알킬 할라이드 및 염기(예를 들어, NaOH)를 사용하여 하이드록실 그룹으로 도입된다. 알킬화 반응 후, 상기 메틸 에스테르 화합물 9는 염기(LiOH와 같은)를 사용하여 가수분해시키고 메틸 4-아미노-3-하이드록시벤조에이트 화합물 10은 커플링 시약(BOP와 같은)을 사용하여 유리 벤조산에 커플링시켜 α -나선구조의 i 위치에 상응하는 하나의 알킬 그룹을 함유하는 벤즈아미드 화합물 11을 수득하였다. 이들 단계는 올리고-벤즈아미드 화합물을 합성하기 위해 반복하였다. 당업자는 본원에 기재된 것들과 같은 화합물의 합성에서 상기 방법들의 광범위한 응용성을 이해할 수 있다.

0107] II. 약제학적 제형 및 치료 방법

0108] A. 제형

[0109] 본 발명의 활성 조성물은 전형적인 약제학적 제제를 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 상기 조성물의 투여는 표적 조직이 경로를 통해 접근가능한 이상, 임의의 통상적인 경로를 통해 수행될 것이다. 이것은 경구, 비강, 협측, 직장, 질 또는 국소적 투여를 포함한다. 또한, 투여는, 피내, 피하, 근육내, 복강내 또는 정맥내 주사에 의해 수행될 수 있다. 상기 조성물은 정상적으로 상기된 약제학적으로 허용되는 조성물로서 투여될 수 있다. 직접적인 종양내 투여, 종양의 관류 또는 예를 들어, 국소 또는 지역적 혈관계 또는 림프계에서, 또는 절제된 종양 베드에서 종양으로의 국소적 또는 지역적인 투여(예를 들어, 수술후 카테터)가 특정 관심 대상이다. 실제로 임의의 종양에 대해, 전신 투여가 또한 고려된다. 이것은 미시적 또는 전이성 암을 공격하기 위해 특별히 중요한 것임을 입증할 것이다.

[0110] 상기 활성 화합물은 또한 유리 염기로서 투여될 수 있거나 약리학적으로 허용되는 염이 하이드록시프로필셀룰로스와 같은 계면활성제와 적합하게 혼합된 물에서 제조될 수 있다. 분산제는 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글

리콜 및 이의 혼합물 및 오일중에서 제조될 수 있다. 통상적인 저장 및 사용 조건하에서, 이들 제제는 미생물의 성장을 예방하기 위한 방부제를 함유한다.

- [0111] 주사용으로 적합한 약제학적 형태는 멸균 수성 용제 또는 분산제 및 멸균 주사가능한 용제 또는 분산제의 즉석 제조를 위한 멸균 산체를 포함한다. 모든 경우에, 상기 형태는 멸균되어야 하고 용이한 주사가 가능할 정도로 유동성이 있어야만 한다. 이것은 제조 및 저장 조건하에서 안정해야만 하고 세균 및 진균류와 같은 미생물의 오염 작용으로부터 보존되어야만 한다. 상기 담체는 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 적합한 이의 혼합물 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 상기 적당한 유동성은 예를 들어, 레시틴과 같은 피복에 의해, 분산제의 경우에 요구되는 입자 크기의 유지 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 예방은 다양한 항세균제 또는 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등에 의해 수행될 수 있다. 많은 경우에, 등장성 제제, 예를 들어, 슈가 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 주사가능한 조성물의 자연 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 조성으로 사용함에 의해 수행될 수 있다.
- [0112] 멸균성 주사가능한 용제는 요구되는 바와 같이 상기 열거된 다양한 다른 성분들과 적용한 용매중에서 요구되는 양으로 활성 화합물을 혼입시키고 여과 멸균시킴에 의해 제조된다. 일반적으로, 분산제는 다양한 멸균 활성 성분을, 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 것들로부터의 요구되는 다른 성분을 함유하는 멸균 비허클내로 혼입시킴에 의해 제조된다. 멸균 주사가능한 용액의 제조를 위한 멸균 산체의 경우에, 바람직한 제조 방법은 전공 건조 및 동결 건조 기술이고, 이는 상기 활성 성분 및 이전에 이의 멸균 여과된 용제로부터 임의의 추가의 목적하는 성분의 산체를 생성시킨다.
- [0113] 본원에 사용된 바와 같이, "약제학적으로 허용되는 담체"는 임의의 모든 용매, 분산 매질, 피복물, 항세균제 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 약제학적 활성 물질에 대한 상기 매질 및 제제의 사용은 당업계에 널리 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 제제가 활성 성분과 비혼화성인 경우를 제외하고는 치료학적 조성물중에 이의 사용이 고려된다. 보충 활성 성분은 또한 상기 조성물중에 혼입될 수 있다.
- [0114] 본 발명의 조성물은 중성 또는 염 형태로 제형화될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염은 산 부가염(상기 단백질의 유리 아미노 그룹과 형성됨)을 포함하고 이는 무기산, 예를 들어, 염산 또는 인산, 또는 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 만델산 등과 같은 유기산과 함께 형성된다. 유리 카복실 그룹과 형성되는 염은 또한 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘 또는 수산화철과 같은 무기 염기, 및 이소프로필아민, 트리메틸아민, 히스티딘, 프로카인 등과 같은 상기 유기 염기로부터 유래될 수 있다.
- [0115] 제형화시, 용액은 투여 제형과 혼화성인 방식으로 및 치료학적 유효량으로 투여된다. 환자 또는 피검체에게 투여되는 본 발명의 실제 투여량의 조성물은 체중, 중상의 중증도, 치료될 질환의 유형, 이전의 또는 공존하는 치료학적 종재, 환자의 특발성 질환 및 투여 경로와 같은 물리적 및 생리학적 인자에 의해 결정될 수 있다. 투여 담당자는 임의의 경우 개별 피검체에 대한 조성물 및 적당한 용량(들)의 활성 성분 농도를 결정한다.
- [0116] 약제학적 웨티도미메틱 조성물은 치료학적 유효량의 올리고-벤즈아미드 웨티도미메틱 화합물을 또는 염, 용매, 또는 올리고-벤즈아미드 웨티도미메틱 화합물을 기본으로 하는 이의 유도체, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 예를 들어, 상기 비스- 또는 트리스-벤즈아미드 웨티도미메틱 조성물은 또한 하나 이상의 추가의 활성 성분, 희석제, 부형제, 활성제, 윤활제, 방부제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 주는 염, 완충제, 착색제, 향제, 방향 물질, 침투 증진제, 계면활성제, 지방산, 담즙염, 퀼레이팅제, 콜로이드 및 이의 조합을 포함할 수 있다. 상기 약제학적 웨티도미메틱 화합물은 용제, 에멀젼, 리포좀-함유 제형, 정제, 캡슐제, 젤 캡슐제, 액체 시럽, 연질 젤, 좌제, 관장제, 패취제, 연고제, 로션, 크림, 젤, 적하제, 스프레이, 액제 또는 산체 형태로 경구, 피부학적, 경피 또는 비경구 투여를 위해 채택될 수 있다.
- [0117] B. 전립선 암
- [0118] 전립선 암은 남성 생식계내 분비샘인 전립선에서 암이 발생한 질환이다. 2007년에, 거의 220,000건의 새로운 사례가 보고되었고 27,000명이 이상이 상기 악성 종양으로 인해 사망하였다. 이것은 전립선 세포가 돌연변이되고 조절 불능으로 증식하기 시작하는 경우에 발생한다. 이들 세포는 전립선에서 신체의 다른 부분, 특히 골 및 림프절로 퍼질수 있다(전이할 수 있다). 전립선 암은 소변시 통증, 소변의 어려움, 발기 부전 및 기타 증상을 유발할 수 있다.
- [0119] 전립선 암의 발생율은 전세계적으로 광범위하게 다양하다. 상기 발생율이 나라마다 광범위하게 다양하지만 남아

시아 및 동아시아에서는 드물게 발생하고 유럽에서는 보다 흔하게 발생하고 미국에서는 가장 흔하게 발생한다. 미국 암 학회(American Cancer Society)에 따르면, 전립선 암은 아시아 남성에서는 드물게 발생하고 흑인에서 가장 흔하게 발생하며 백인 남자는 이의 중간 정도로 발생한다. 그러나, 이들 높은 발생율은 검출 증가 비율에 의해 영향받을 수 있다.

- [0120] 전립선 암은 50세 이상의 남성에게서 가장 흔하게 발생한다. 상기 암은 전립선이 전적으로 남성 생식 기관이기 때문에 오직 남성에서만 발생할 수 있다. 이것은 미국의 남성에서는 가장 흔한 유형의 암이고 이는 폐암을 제외한 임의의 다른 암 보다 많은 남성의 사망을 유발한다. 그러나, 전립선암이 발생된 많은 남성은 결코 증상을 나타내지 않고 어떠한 치료요법도 받지 못하고 결국 다른 원인으로 사망한다. 유전학적 요법 및 식이요법을 포함하는 많은 인자가 전립선 암의 발생에 연루되어 있다.
- [0121] 전립선 암 스크리닝은 예상치 않은 암을 발견하기 위한 시도이다. 스크리닝 시험은 생검과 같은 보다 구체적인 후속 시험으로 진행될 수 있고 여기서, 전립선의 작은 조각이 세밀한 연구를 위해 제거된다. 2006년부터 전립선 암 스크리닝 옵션은 디지털 직장 검사 및 전립성 특이적 항원(PSA) 혈액 시험을 포함한다. 전립선암에 대한 스크리닝은 스크리닝의 이득이 후속적 진단 시험 및 암 치료의 위험 부담을 능가하는지가 명백하지 않기 때문에 논란이 되고 있다.
- [0122] 전립선 암은 보다 고령의 남성중에서 매우 흔한 느리게 진행하는 암이다. 사실, 대부분의 전립선 암은 이들이 증상을 유발할 지점까지 결코 진행하지 않고 전립선 암을 갖는 대부분의 남성은 전립선 암이 이들의 생명에 영향을 미치기 전에 다른 원인으로 사망한다. PSA 스크리닝 시험은 결코 생명에 위협적이지 않은 이들 작은 암을 검출할 수 있다. 상기 남성에서 PSA 시험을 수행하는 것은 추가의 시험 및 치료를 포함하는 과다진단을 유발할 수 있다. 전립선 생검과 같은 후속적 시험은 통증, 출혈 및 감염을 유발할 수 있다. 전립선 암 치료는 요실금 및 발기부전을 유발할 수 있다. 따라서, 진단 과정 및 치료의 위험 및 이득이 PSA 스크리닝 전에 주의깊게 고려되어야만 함은 필수적이다.
- [0123] 전립선 암 스크리닝은 일반적으로 50세 이후에 개시되지만 이것은 인종 배경으로 인해 다양할 수 있다. 따라서, 기관[the American Academy of Family Physicians and American College of Physicians]에서는 담당 의사가 스크리닝의 위험 및 이득을 논의하여 개별 환자의 기호에 따라 결정할 것을 추천한다. 어떠한 공식적으로 추천되는 컷오프는 없지만 많은 건강 케어 제공자는 전립선암 치료요법이 고령화에 따른 유익성 보다 해로울 수 있고 수명이 감소되기 때문에 75세 이상인 남성에서 PSA를 모니터링하는 것을 중지한다.
- [0124] 디지털 직장 검사(DRE)는 검사자가 장갑을 착용한 윤활된 손가락을 직장으로 삽입하여 전립선의 크기, 형태 및 조직을 검사하는 과정이다. 불규칙하거나 단단하거나 덩어리진 영역은 추가의 평가가 요구되는데 그 이유는 이들이 암을 함유할 수 있기 때문이다. DRE가 유일하게 전립선의 뒷편을 평가하는 것이지만 전립선 암의 85%는 전립선의 상기의 부분에 발생한다. DRE에서 감지될 수 있는 전립선 암은 일반적으로 보다 진행성이다. DRE의 사용은 단지 스크리닝 시험으로서 사용되는 경우 전립선 암으로 인한 사망을 막기 위한 것으로 나타나지 않았다.
- [0125] 상기 PSA 시험은 전립선에 의해 생성되는 효소인 전립선-특이적 항원의 혈액 수준을 평가한다. 구체적으로, PSA는 칼리크레인과 유사한 세린 프로테아제이다. 이의 정상적인 기능은 사정 후 젤라틴성 정액을 액화시켜 정자가 보다 용이하게 자궁을 거쳐 이동하게 하는 것이다.
- [0126] 4ng/mL(1ml당 ng) 미만의 PSA 수준은 일반적으로 정상적인 것으로 고려되지만 50세 미만의 개체에서, 흔히 2.5의 컷오프가 정상의 상한치로 사용되고 4ng/ml 이상의 수준은 비정상적인 것으로 고려된다(65세 이상의 남성에서는 각각 연구소 표준 범위에 의존하여 6.5ng/ml까지의 수준은 허용될 수 있다). 4 내지 10ng/ml의 PSA 수준은 정상 보다 높은 전립선 암의 위험을 지적하지만 상기 위험은 상기 6점 범위내에서 발생하는 것으로 보이지 않는다. 상기 PSA 수준이 10ng/ml을 초과하는 경우, 암과의 관련성이 보다 농후해진다. 그러나, PSA는 완벽한 시험이 아니다. 전립선 암을 갖는 일부 남성은 상승된 PSA를 갖지 않고 상승된 PSA를 갖는 대부분의 남성이 전립선 암을 갖지 않는다.
- [0127] PSA 수준은 암 이외의 많은 이유 때문에 변화할 수 있다. 높은 PSA 수준의 두 가지 통상적인 원인은 전립선의 비대(양성 전립선 비대증 (BPH)) 및 전립선내 감염(전립선염)이다. 이것은 또한 사정 후 24시간 동안 및 카테터 삽입 후 몇 일 동안 상승될 수 있다. PSA 수준은 BPH 또는 대머리 치료에 사용되는 약물을 사용하는 남성에서 저하된다. 이들 약물치료, 피나스테리드(Proscar 또는 Propecia로서 시판됨) 및 두타스테리드(Avodart로서 시판됨)는 PSA 수준을 50% 이상 감소시킬 수 있다.
- [0128] 상기 PSA를 평가하는 여러 다른 방법은 단순한 PSA 스크리닝의 단점을 회피하기 위해 개발되었다. 연령-특이적

표준 범위의 사용은 시험의 민감성 및 특이성을 개선시킨다. 시간 경과에 따른 PSA의 상승율(PSA 속도로 불리움)을 사용하여 4 내지 10ng/ml 범위의 PSA 수준을 갖는 남성을 평가하였지만 2006년 부터 이것은 효과적인 스크리닝 시험인 것으로 입증되지 않았다. 초음파 또는 자기 공명 이미지화에 의한 측정시 상기 PSA 수준과 전립선 크기의 비교가 또한 연구되었다. PSA 밀도로 불리우는 상기 비교는 고가이면서 2006년부터는 효과적인 스크리닝 시험인 것으로 입증되지 않았다. 혈중 PSA는 유리된 것일 수 있거나 다른 단백질과 결합된 것일 수 있다. 유리되거나 결합된 PSA 양의 측정은 추가의 스크리닝 정보를 제공할 수 있지만 2006년 부터 이들 측정의 유용성에 관한 의문이 이들의 광범위한 사용을 제한한다.

- [0129] 남성이 전립선 암 증상을 갖거나 스크리닝 시험이 암에 대해 증가된 위험을 지적하는 경우, 보다 공격적인 평가가 제공된다. 전립선 암의 진단을 완전하게 확인할 수 있는 유일한 시험은 혈미경 검사를 위해 전립선의 작은 조각을 제거하는 생검이다. 그러나, 생검 전에, 여러 다른 도구를 사용하여 전립선 및 뇨관에 대한 보다 많은 정보를 수집할 수 있다. 요도를 따라 삽입되는 얇고 유연한 카메라 투브를 사용하는 방광경 검사는 방광 내부로부터 뇨관을 보여준다. 직장을 통과하는 초음파 검사는 직장내 프로브로부터 음파를 사용한 전립선 사진을 생성한다.
- [0130] 암이 의심되는 경우, 생검이 제공된다. 생검 동안에, 비뇨기과 전문의사는 직장을 통해 전립선으로부터 조직 샘플을 수득한다. 생검 총(gun)은 1초 미만에 특수 중공-코어 바늘들(일반적으로 전립선의 각각의 측면상에 3개 내지 6개)을 삽입했다 제거한다. 전립선 생검은 통상적으로 외래 환자를 기초로 수행되고 드물게는 입원을 요한다. 남성의 55%는 전립선 생검 동안에 불쾌감을 호소한다.
- [0131] 이어서 상기 조직 샘플을 혈미경하에 검사하여 암 세포가 존재하는지의 여부를 측정하고 발견된 임의의 암의 혈미경적 특징을 평가한다. 암이 존재하는 경우, 병리학자는 종양의 등급을 보고한다. 상기 등급은 얼마나 많은 종양 조직이 정상 전립선 조직과 상이한지를 지적하고 종양이 얼마나 신속하게 성장할 가능성이 있는지를 시사한다. 상기 글리슨 시스템(Gleason system)을 사용하여 전립선 종양을 2 내지 10으로 등급화하고, 여기서, 10의 글리슨 스코어는 가장 비정상적임을 지적한다. 병리학자는 혈미경하에 관찰된 가장 공통된 패턴에 대해 1 내지 5의 수를 할당하고 이어서 제2의 가장 공통된 패턴에 대해서도 동일하게 수행한다. 상기 2개 수의 합이 글리슨 스코어이다. 휘트모어-제웨트 단계(Whitmore-Jewett stage)는 때로 사용되는 또 다른 방법이다. 상기 종양의 적당한 등급화는 중요한데 그 이유는 종양의 등급이 치료 추천을 결정하기 위해 사용되는 주요 인자들 중 하나이기 때문이다.
- [0132] 전립선 암을 평가하는 중요한 부분은 상기 단계를 결정하거나 암이 얼마나 더 퍼졌는지를 결정한다. 상기 단계의 인지는 예후를 정의하는 것을 도와주고 치료요법을 선택하는 경우 유용하다. 가장 흔한 시스템은 4-단계 TNM 시스템(종양/결절/전이)(Tumor/Nodes/Metastases)의 약어)이다. 이의 요소들은 종양의 크기, 관여된 림프절의 수 및 임의의 다른 전이의 존재를 포함한다.
- [0133] 임의의 단계 결정 시스템에 의해 수행된 가장 중요한 구분은 암이 여전히 전립선에 국한되어 있는지의 여부이다. TNM 시스템에서, 임상적 T1 및 T2 암은 전립선에서만 발견되고 T3 및 T4 암은 다른 지역으로 퍼졌다. 여러 시험을 사용하여 전이의 증거를 찾을 수 있다. 이들은 골반내 전이를 평가하기 위한 컴퓨터 단층 촬영, 골로의 전이를 찾기 위한 골 스캔, 및 전립선 캡슐 및 정낭을 세밀하게 평가하기 위한 내장 코일 자기 공명 이미지화를 포함한다. 골 스캔은 전이하는 많은 다른 암에서 발견되는 것과는 반대로, 골 전이 영역에서의 증가된 골 밀도로 인한 골모세포 출현을 밝혀야만 한다.
- [0134] 전립선 암은 수술, 방사선 치료요법, 호르몬 치료요법, 때로는 화학치료요법, 양성자 치료요법 또는 이들의 일부 조합으로 치료될 수 있다. 전이의 정도, 혈미경하에서의 모양 및 초기 치료에 대한 암의 반응 뿐만 아니라 남성의 연령 및 기본 건강이 질환의 결과를 결정하는데 중요하다. 전립선 암은 고령의 남성 질환이기 때문에 많은 사람들은 느리게 진행하는 전립선 암이 전이하거나 증상을 유발할 수 있기 전에 다른 원인으로 사망한다. 이것은 치료 선택을 어렵게 한다. 치유를 위한 의도로 국소 전립선 암(전립선내에 함유된 종양)을 치료할 것인지의 결정은 환자의 생존 및 질적 생활의 측면에서 예상되는 이로운 효과와 해로운 효과간의 환자 상반관계이다.
- [0135] 또한 "능동적 감시"로 불리우는 감시 대기는 공격적 치료가 없는 관찰 및 정규적 모니터링을 언급한다. 감시 대기는 흔히 초기 단계의 서서히 성장하는 전립선 암이 고령의 남성에서 언제 발견되는지를 알기위해 사용된다. 감시 대기는 또한 수술, 방사선 치료요법 또는 호르몬 치료요법의 위험이 언제 가능한 이득을 능가하는지를 알기위해 제안될 수 있다. 다른 치료는 증상이 나타나거나 암 성장을 가속화시키는 징후(예를 들어, 신속하게 상승하는 PSA, 반복적 생검시 글리슨 스코어의 증가 등)가 있는 경우 개시될 수 있다. 초기 단계 종양에 대한 감시 대기를 선택한 대부분의 남성은 종양 진행의 징후를 갖고 이들은 3년 이내에 치료를 개시할 필요가 있다. 감

시 대기를 선택한 남성이 수술 및 방사선의 위험을 회피하지만 전이의 위험(암의 전이)은 증가될 수 있다. 보다 젊은 남성에 대하여, 능동 감시 시도는 함께 치료를 회피함을 의미할 수 없고, 활동적 치료의 질적 생활에 대한 영향이 회피될 수 있는 몇년 이상 동안을 합당히 지연시킬 수 있다. 지금까지 공개된 데이터는 주의깊게 선택된 남성이 상기 방법으로 치유를 위한 원도우를 놓치지 않았을 것임을 시사한다. 관찰 기간동안에 고령화와 함께 나타나는 추가의 건강 문제는 또한 수술 및 방사선 치료요법을 진행시키기를 곤란하게 할 수 있다.

[0136] 임상적으로 사소한 전립선 종양은 흔히 의사가 추천된 지침에 따르지 않고 부정확하게 생검을 지시하는 경우 우연히 발견된다(비정상적인 DRE 및 상승된 PSA). 비뇨기과 전문의사는 상기 PSA가 전립선염 등과 같은 다른 이유로 상승되지 않았음을 검사해야 한다. 매년 생검은 흔히 종양이 임상적으로 사소한 경우(비정상적인 DRE 또는 PSA가 없음) 감시 대기를 선택한 환자에 대해 비뇨기과 전문의사가 추천한다. 작은 크기의 종양은 상기와 같이 모니터링될 수 있고 상기 환자는 종양의 크기가 커지는 경우(몇년 걸릴 수 도 있거나 결코 일어나지 않음)에만 수술할지를 결정할 수 있다.

[0137] 전립선의 수술적 제거 또는 전립선 절제는 초기 단계의 전립선 암에 대해 또는 방사선 치료요법에 반응하는데 실패한 암에 대한 혼한 치료이다. 가장 혼한 유형은 상기 수술자가 복부 절제를 통해 전립선을 제거하는 경우, 근치적 치료 후 전립선 적출술이다. 또 다른 유형은 수술자가, 음낭과 항문 사이의 피부인 회음에 절제를 통해 전립선을 제거하는 경우, 근치적 회음부 전립선 적출술이다. 근치적 전립선 적출술은 또한 수술 로봇의 원조 또는 비원조하에 복부에서 일련의 작은 (1cm) 절제를 통해 복강경 검사로 수행할 수 있다.

[0138] 근치적 전립선 적출술은 전립선을 넘어 폐지지 않는 종양에 대해 효과적이고; 치유율은 PSA 수준 및 클리슨 등급과 같은 위험 인자에 의존한다. 그러나, 이것은 전립선암 생존자의 질적 생활을 상당히 변형시키는 손상을 결코 유발할 수 없다. 가장 혼한 심각한 합병증은 소변 조절의 상실 및 발기부전이다. 2개 합병증의 보고된 비율은 이들이 어떻게, 누구에 의해 수술 후 얼마나 오랫동안 평가되는지에 따라, 및 세팅(예를 들어, 아카데믹 시리즈 대, 사회 기반 또는 인구 기반 데이터)에 따라 다양하다. 음경 감각 및 오르가즘을 성취하는 능력이 대개는 온전하게 유지되지만, 발기 및 사정은 흔히 손상된다. 실테나필(Viagra), 타달라필(Cialis) 또는 바르데나필(Levitra)과 같은 약물치료는 효능의 일부 정도를 회복시킬 수 있다. 기관-국한된 질환을 갖는 대부분의 남성을 위해, 보다 제한된 "신경-회피" 기술은 요실금 및 발기부전을 회피하는 것을 도와줄 수 있다.

[0139] 근치적 전립선 적출술은 통상적으로 암이 작은 경우에만 사용되었다. 병리학적으로 발견되는 양성 여백 또는 국소적으로 진전된 질환의 경우에, 보조 방사선 치료요법은 개선된 생존을 제공할 수 있다. 수술은 또한 암이 방사선 치료요법에 반응하지 않는 경우 제공될 수 있다. 그러나, 방사선 치료요법은 조직을 변화시키기 때문에, 방사선 후 전립선 적출술은 보다 높은 합병증의 위험을 갖는다.

[0140] 통상적으로 "TURP"로 불리우는 전립선의 요도 관통 절제는 방광으로부터 성기(요도)로의 관이 전립선 비대에 의해 차단되는 경우 수행되는 수술적 과정이다. TURP는 일반적으로 양성 질환에 대한 것이고 전립선 암에 대한 확정적인 치료로서 의미되지는 않는다. TURP 동안에, 작은 튜브(방광경)는 성기에 위치시키고 차단 전립선을 절단 제거한다.

[0141] 암이 전립선 외로 퍼진 전이성 질환에서, 고환의 제거(고환절제술로 불리우는)는 테스토스테론 수준을 감소시키고 암 성장을 억제하기 위해 수행될 수 있다.

[0142] 또한, 방사선 치료요법으로서 공지된 방사선 치료요법은 이온화 방사선을 사용하여 전립선 암 세포를 사멸시키는 것이다. 조직에 흡수된 경우, γ 및 x -선과 같은 이온화 방사선은 아폽토시스의 가능성을 증가시키는, 세포내 DNA를 손상시킨다. 2개의 상이한 종류의 방사선 치료요법은 전립선 암 치료, 즉 외부 빔 방사선 치료요법 및 근접 치료요법에 사용된다.

[0143] 외부 빔 방사선 치료요법은 전립선 방향으로 빔으로 지시되는 고-에너지 x -선을 생성하는 선형 가속화기를 사용한다. 강도 조절된 방사선 치료요법(IMRT)으로 불리우는 기술을 사용하여 방사선 빔을 조정하여 종양의 형태에 맞게 하여 보다 높은 용량이, 방광 및 직장에 적은 손상을 주면서 전립선 및 정낭에 주사되도록 한다. 외부 빔 방사선 치료요법은 일반적으로 방사선 치료 센터에 매일 방문하면서 수주에 걸쳐 수행된다. 새로운 유형의 방사선 치료요법은 통상적인 치료(이들 중 하나는 토모테라피(Tomotherapy)이다)보다 적은 부작용을 가질 수 있다.

[0144] 영구 이식 근접 치료는 낮거나 중간정도의 위험 특징을 갖는 환자를 위해 인기있는 치료적 선택이고 외래 기반으로 수행될 수 있고 비교적 낮은 사망률과 함께 우수한 10년 성과와 관련된다. 척추 마취 또는 일반적인 마취 하에 방사능 물질(예를 들어, 요오드¹²⁵ 또는 팔라듐¹⁰³)을 함유하는 약 100개의 작은 "씨드(seed)"를, 바늘을 사용하여 회음의 피부를 통해 직접 종양에 주입함을 포함한다. 이들 씨드는 단지 단거리를 이동할 수 있는 보다

낮은-에너지 X선을 방출한다. 상기 씨드는 결국에 불활성화되긴 하지만 이들은 전립선에 영구적으로 잔류한다. 이식된 씨드를 갖는 남성으로부터 다른 남성으로의 노출 위험은 일반적으로 사소한 것으로 받아들여지고 있다.

[0145] 방사선 치료요법은 통상적으로 전립선 암 치료에 사용된다. 이것은 조기 암에 대한 수술을 대신하여 사용될 수 있고 또한 전립선 암의 진행된 단계에서 사용하여 고통스런 골 전이를 치료할 수 있다. 방사선 치료는 또한 방사선 치료요법이 단독으로 암을 치유할 가능성이 적은 경우, 중간 위험 정도의 질환에 대한 호르몬 치료요법과 조합될 수 있다. 일부 방사선 종양학자는 중간 내지 고위험 상황에 대비하여 외부 빔 방사선 및 근접 치료를 조합한다. 하나의 연구에서 외부 빔 방사선과 안드로겐 억제 치료요법을 6개월 조합했을 때, 국소화된 전립선 암을 갖는 환자에서 단독의 방사선과 비교하여 생존성을 개선시키는 것으로 밝혀졌다. 다른 연구는 외부 빔 방사선 치료요법, 근접 치료요법 및 호르몬 치료요법의 "삼중 양태"를 사용한다.

[0146] 방사선치료요법에 대해 덜 일반적인 적용은 암이 척주를 압착하거나 때로는 수술 후, 예를 들어, 암이 정낭에서, 림프절에서, 전립선 캡슐 외부에서 또는 생검 가장자리에서 발견되는 경우이다.

[0147] 방사선 치료요법은 흔히 의학적 문제로 수술이 더 위험한 남성에게 제공된다. 수술 뿐만 아니라 방사선 치료요법은 단지 전립선에 국한된 작은 종양을 치유하는 것으로 나타난다. 그러나, 2006년 부터, 예를 들어, 방사선이 콜반 나머지에 주어져야만 하는지, 흡수된 용량이 얼마나 많아야 하는지 및 호르몬 치료요법이 동시에 주어져야만 하는지와 같은 몇몇 문제점이 미해결된 상태로 남아있다.

[0148] 방사선 치료요법의 부작용은 치료한지 몇주 후에 발생할 수 있다. 2개 유형의 방사선 치료요법은 요실금 및 발기부전 뿐만 아니라, 방사선 직장염으로 인한 설사 및 직장 출혈을 유발할 수 있다. 증상은 시간 경과에 따라 개선되는 경향이 있다. 외부 빔 방사선 치료요법을 받은 남성은 이후에 결장암 및 방광암을 발병할 보다 높은 위험을 갖게 될 것이다.

[0149] 냉동수술은 전립선 암을 치료하는 또 다른 방법이다. 이것은 근치적 전립선적출술보다 덜 공격적이고 일반적인 마취가 통상적으로 덜 사용된다. 초음파 유도하에, 금속 막대가 회음 피부를 통해 전립선으로 삽입된다. 고도로 정제된 아르곤 가스를 사용하여 상기 막대를 냉각시켜 주위 조직을 -196°C (-320° F)로 동결시킨다. 전립선 세포 내 물은 동결함으로써 세포를 사멸시킨다. 상기 요도는 따뜻한 액체로 채워진 카테터에 의해 동결로부터 보호된다. 냉동수술은 일반적으로 다른 치료 보다 소변 조절에 대해 보다 적은 문제점을 유발하지만 발기부전이 상기 시간의 90%까지 발생한다. 전립선 암에 대한 초기 치료로서 사용되고 경험있는 냉동수술자의 순으로 사용되는 경우, 냉동수술은 근치적 전립선적출술을 포함하는 모든 다른 치료 보다 우수한 10년 생화학적 질환 제거율을 갖고 임의의 형태의 방사선 냉동수술은 또한 방사선 치료요법 후 재발된 암에 대해 근치적 전립선적출술보다 우수한 것으로 입증되었다.

[0150] 호르몬 치료요법은 의약치료 또는 수술을 사용하여 전립선에서 생성되고 대부분의 전립선 암 세포의 성장 및 전이를 위해 요구되는 호르몬인 디하이드로테스토스테론(DHT)를 전립선 암 세포가 수득하지 못하게 차단한다. DHT의 차단은 흔히 전립선 암이 성장을 못하게하고 심지어 수축시킨다. 그러나, 초기에 호르몬 치료요법에 반응하는 암들은 일반적으로 1년 내지 2년 후 내성이 되기 때문에 전립선 암을 드물게 치유한다. 따라서, 호르몬 치료요법은 일반적으로 암이 전립선으로부터 전이된 경우에 사용된다. 또한 남성의 암의 재발을 막는 것을 돋기 위해 방사선 치료요법 또는 수술을 받은 특정 남성에게 주어질 수 있다.

[0151] 전립선 암에 대한 호르몬 치료요법은 신체가 DHT를 제조하기 위해 사용하는 경로를 표적화한다. 고환, 시상하부 및 뇌하수체, 부신 및 전립선을 포함하는 피드백 루프는 DHT의 혈액 수준을 조절한다. 먼저, 낮은 혈액 수준의 DHT는 시상하부를 자극하여 고나도트로핀 방출 호르몬(GnRH)을 생성시킨다. 이어서 GnRH는 뇌하수체를 자극하여 황체 호르몬(LH)를 생성시키고 LH는 고환을 자극하여 테스토스테론을 생성시킨다. 최종적으로, 고환 기원의 테스토스테론 및 부신 기원의 데하이드로에피안드로스테론은 전립선을 자극하여 보다 많은 DHT를 생성시킨다. 호르몬 치료요법은 임의의 시점에서 상기 경로를 차단하여 DHT의 수준을 감소시킬 수 있다.

[0152] 여러 형태의 호르몬 치료요법이 있다. 고환절제술은 고환을 제거하는 수술이다. 고환은 신체의 테스토스테론 대부분을 만들기 때문에, 고환절제술 후 테스토스테론 수준은 저하된다. 현재, 전립선은 DHT를 생성하기 위한 테스토스테론 자극이 결여되어 있을 뿐만 아니라 DHT로 전환하기에 충분한 테스토스테론을 갖고 있지 않다.

[0153] 항-안드로겐은 플루타미드, 바이칼루타미드, 닐루타미드 및 시프로테론 아세테이트와 같이 전립선 암 세포내에서 테스토스테론 및 DHT의 작용을 직접적으로 차단하는 의약치료이다.

[0154] DHEA와 같은 부신 안드로겐의 생성을 차단하는 의약치료는 케토코나졸 및 아미노글루테티미드를 포함한다. 상기 부신은 신체 안드로겐의 약 5%만을 만들기 때문에, 이들 의약치료는 단지, 알반적으로 고환에 의해 제조되는 안

드로겐의 95%를 차단시킬 수 있는 다른 방법과 조합하여 사용된다. 이를 조합된 방법은 총 안드로겐차단(TAB)으로 불리운다. TAB는 또한 항안드로겐을 사용하여 성취될 수 있다.

- [0155] GnRH 작용은 2개 방법중 하나로 차단될 수 있다. GnRH 길항제는 직접적으로 LH의 생성을 억제하고 GnRH 작용제는 초기 자극 효과 후 하향조절 공정을 통해 LH를 억제한다. 아바렐릭스는 GnRH 길항제의 예이고, 상기 GnRH 작용제는 류프롤리드, 고세렐린, 트리프토렐린 및 부세렐린을 포함한다. 초기에, GnRH 작용제는 LH 생성을 증가시킨다. 그러나, 의약치료의 지속적인 공급은 신체의 천연 생산 리듬과 일치하지 않기 때문에 LH 및 GnRH 둘다의 생성은 몇주 후에 감소한다.
- [0156] 2006년 부터, 가장 성공적인 호르몬 치료는 고환절제술 및 GnRH 작용제이다. 이들이 고가임에도 불구하고, GnRH 작용제는 흔히 화장 및 감정적인 이유때문에 고환절제술 보다 더 선택된다. 궁극적으로, 총 안드로겐 차단이 단독으로 사용되는 고환절제술 또는 GnRH 작용제 보다 우수하다는 것이 입증될 수 있다.
- [0157] 각각의 치료는 특정 상황에서 이의 사용을 제한하는 단점을 갖는다. 고환절제술이 저위험의 수술이긴 하지만 고환을 제거한다는 심리적 충격이 상당할 수 있다. 테스토스테론의 상실은 또한 일과성 열감, 체중 증가, 성욕 상실, 유방 비대(여성형 비대), 발기부전 및 골다공증을 유발한다. GnRH 작용제는 궁극적으로 고환절제술과 동일한 부작용을 유발하지만 치료 초기에 악한 증상을 유발할 수 있다. GnRH 작용제가 처음 사용되는 경우, 테스토스테론 수술은 전이성 암으로부터 증가된 골통증을 유발할 수 있어, 항안드로겐 또는 아바렐릭스가 흔히 이를 부작용을 무디게 하기 위해 첨가된다. 에스트로겐은 이들이 심혈관 질환 및 혈액 응고에 대한 위험을 증가시키기 때문에 일반적으로 사용되지 않는다. 상기 항안드로겐은 일반적으로 발기부전을 유발하지 않고 일반적으로 골 및 근육 질량의 손실이 덜 유발된다. 케토코나졸은 지속적인 사용으로 간 손상을 유발할 수 있고, 아미노글루테티미드는 피부 발진을 유발할 수 있다.
- [0158] 진행된 단계의 전립선 암에 대한 일시적 처방은 수명을 연장하고 전이 질환의 증상을 경감시키는 것에 치중한다. 화학치료요법은 질환 진행을 느리게하고 증상을 지연시키기 위해 제공될 수 있다. 가장 흔하게 사용되는 치료계획은 화학치료 약물 도세택셀을 프레드니손과 같은 코르티코스테로이드와 조합하는 것이다. 콜레드론산과 같은 비스포스포네이트는 골절과 같은 골격 합병증을 지연시키거나 호르몬-난치성 전이 전립선 암을 앓는 환자에서 방사선 치료요법에 대한 필요를 지연시키는 것으로 나타났다.
- [0159] 전이성 질환으로 인한 골 통증은 모르핀 및 옥시코돈과 같은 오피오이드 통증 경감제로 치료한다. 골 전이에 대한 외부 빔 방사선 치료요법은 통증 경감을 제공할 수 있다. 특정 방사능동위원소, 예를 들어, 스트론튬⁸⁹, 인³² 또는 사마륨¹⁵³의 주사는 또한 골 전이를 표적화하고 통증의 경감을 도와줄 수 있다.
- [0160] 전립선암에 대한 고강도 초점 초음파(HIFU)는 초음파를 사용하여 전립선의 조직을 제거하고/파괴시키는 것이다. HIFU 과정동안에, 음파를 사용하여 전립선 조직을 가열하고 암 세포를 파괴한다. 근본적으로, 초음파는 전립선의 특정 영역에 정확하게 조준되어 전립선 암을 제거하여 다른 조직 또는 기관에 영향을 줄 위험성이 최소화된다. 음파 조준 지점에서의 온도는 100°C를 초과할 수 있다. 초음파를 조준시키는 능력은 요실금 및 발기부전 둘다의 발생율을 상대적으로 저하시켰다(각각 0.6% 및 0-20%). 국제 연구에 따르면, 다른 과정과 비교하여, HIFU가 감소된 부작용 위험성과 함께 높은 성공율을 갖는다. 손나블레이트 500 HIFU 기계를 사용한 연구는 10g/ml 미만의 예비처리 PSA(전립선 특이적 항원)를 갖는 환자의 94%는 3년 후 암이 완전히 제거되었다. 그러나, HIFU의 많은 연구는 HIFU 장치 제조업자 또는 제조업자의 자문 위원에 의해 수행되었다.
- [0161] HIFU는 중추 신경계에서의 종양을 파괴시키기 위한 노력의 일환으로 1940년 및 1950년에 처음 사용되었다. 그 이후, HIFU는 뇌, 전립선, 비장, 간, 신장, 유방 및 골에서 악성 조직을 파괴시키는데 효과적인 것으로 나타났다. 오늘날, 전립선 암에 대한 HIFU 과정은 직장 통과 프로브를 사용하여 수행된다. 상기 과정은 수십년동안 수행되어 왔고 현재 일본, 유럽, 캐나다 및 중남미의 일부 국가에서의 사용이 승인되었다.
- [0162] 아직 미국에서는 사용 승인되지는 않았지만, 많은 환자들은 캐나다 및 중남미의 시설에서 HIFU 과정을 받고 있다. 현재, 치료요법은 손나블레이트 500 또는 애블라텀을 사용하여 가용하다. 상기 손나블레이트 500은 기관 [Focus Surgery of Indianapolis, Indiana]에 의해 디자인되었고 전세계적으로 국제 HIFU 센터에서 사용되고 있다.
- [0163] 수개의 의약치료제 및 비타민은 또한 전립선암의 예방을 도와줄 수 있다. 2개의 식이 보충물인 비타민 E 및 셀레늄은 매일 섭취하는 경우 전립선암의 예방을 도와줄 수 있다. 발효된 대두 및 기타 식물 공급원(식물에스트로겐으로 불리운다) 기원의 에스트로겐은 또한 전립선 암의 예방을 도와줄 수 있다. 상기 선택적 에스트로겐 수용

체 조절제 약물 토레미펜은 초기 시험에서 전망있는 것으로 나타났다. 테스토스테론의 디하이드로테스토스테론으로의 전환을 차단하는 2개의 의약치료제인 피나스테리드 및 두타스테리드는 또한 일부 가능성을 나타냈다. 2006년부터, 주요 예방을 위한 이들 의약치료제의 사용은 여전히 시험 단계에 있고 이들은 상기 목적을 위해 광범위하게 사용되고 있지 않다. 상기 의학치료제의 문제점은 이들이 보다 낮은 등급의 전립선 종양의 발육을 우선적으로 차단할 수 있어 보다 높은 등급의 암으로의 상대적으로 보다 큰 기회를 유도하여 임의의 전체 생존 개선을 무력화시킨다는 것이다. 녹차가 이의 폴리페놀 함량으로 인해 보호작용을 할 수 있으나 상기 데이터는 엇갈린다. 녹차 유도체의 2006년 연구는 상기 질환에 대해 고위험에 있는 환자에서 전립선 암의 예방에 전망있음을 입증하였다. 2003년에, 호주 암 위원회 그램 가일스(Graham Giles)가 이끈 호주 연구 팀은 남성의 빈번한 자위행위가 전립선 암 발병의 예방을 도와주는 것으로 결론지었다. 기관 [Journal of the National Cancer Institute]에서 발표된 최근 연구는 1주 7회 이상 복합비타민의 섭취가 상기 질환을 발병시킬 위험성을 증가시킬 수 있음을 시사한다. 상기 연구는 상기 증가(거의 2배)에 정확히 비타민이 관련된 것으로 설명할 수 없지만 상기 연구자들은 비타민 A, 비타민 E 및 베타-카로틴이 중요한 역할을 하고 있음을 제안한다. 복합비타민을 복용하는 자들은 라벨상에 진술된 하루 용량을 결코 초과해서는 안됨을 충고하고 있다. 과학자는 섬유가 풍부한, 건강한 잘 조절된 식이를 섭취할 것과 고기의 섭취를 줄일 것을 추천하고 있다. 기관[Journal of the National Cancer Institute]에서 발표된 2007년 연구는 꽃양배추, 브로콜리 또는 다른 싱자화과 야채중 하나를 1주일에 1회 이상 섭취하는 남성은 상기 야채를 드물게 섭취하는 남성 보다 전립선 암을 발병할 가능성이 40% 이하임을 밝혔다. 과학자는 상기 현상에 대한 이유가 항-안드로겐성 및 면역 조절 특성을 갖는 상기 야채내 딘돌리메탄으로 불리우는 식물화학물질이 관여하는 것으로 믿고 있다. 상기 화합물은 현재 전립선 암에 대한 천연 치료제로서 국제 암 연구소에서 연구중에 있다.

- [0164] C. 유방암
- [0165] 유방암은 가장 통상적으로 수유관 또는 수관에 우유를 공급하는 소엽의 내벽의 유방 조직으로부터 기원하는 암을 언급한다. 수유관으로부터 기원하는 암은 유관 암종으로서 공지되어 있고, 소엽으로부터 기원하는 암은 소엽 암종으로서 공지되어 있다. 상이한 단계들(전이), 공격성 및 유전자 구성과 함께 많은 상이한 유형의 유방암이 존재하고 생존율은 크게 상기 인자들에 따라 다양하다. 컴퓨터 모델은 생존율을 예측하기 위해 가용하다. 최상의 치료 및 단계에 의존하여, 10년의 질환 부재 생존율은 98%에서 10%까지 다양하다. 치료는 수술, 약물(호르몬 치료요법 및 화학치료요법) 및 방사선을 포함한다.
- [0166] 전세계적으로 유방암은 여성중에서 모든 암 발생율의 10.4%를 차지하고 이는 비-피부 암(폐암 이후)중에서 2번째로 가장 흔한 유형의 암이고 5번째로 가장 흔한 암 사망 원인이다. 2004년에, 유방암은 전세계적으로 519,000명의 사망을 유발하였다(암 사망의 7%; 모든 사망의 거의 1%). 유방암은 남성 보다 여성에서 약 100배 더 흔하지만 남성도 진단 지연으로 인해 더 안좋은 결과를 나타내는 경향이 있다.
- [0167] 일부 유방암은 성장하기 위해 에스트로겐 및 프로게스테론 호르몬을 필요로 하고 상기 호르몬에 대한 수용체를 갖고 있다. 수술 후, 상기 암들은 상기 호르몬을 차단하는 약물, 통상적으로 타목시펜으로 치료되고 난소 또는 그밖의 지역에서 에스트로겐의 생성을 차단하는 약물로 치료된다. 이것은 난소를 손상시킬 수 있고 불임을 유도한다. 수술 후, 저위험의 호르몬-민감성 유방암은 단독의 호르몬 치료요법 및 방사선 단독으로 치료될 수 있다. 호르몬 수용체가 없거나 겨드랑이 림프절로 전이되거나 특정 유전학적 특성을 발현하는 유방암은 보다 위험하고 보다 공격적으로 치료된다. 미국에서 인기있는 한가지 표준 치료계획은 CA로서 공지된 사이클로포스파미드 + 독소루비신(아드리아마이신)이다. 이들 약물은 암에서 DNA를 손상시킬 뿐만 아니라 급속하게 성장하는 정상 세포내 DNA를 손상시켜 이들은 심각한 부작용을 유발한다. 때로는, 도세탁셀과 같은 탁산 약물이 부가되고 이어서 상기 치료계획은 CAT로서 공지되어 있고, 탁산은 암 세포에서 미소관을 공격한다. 유럽에서 인기있는 동등한 치료는 사이클로포스파미드, 메토트렉세이트 및 플루오로우라실(CMF)이다. 트라스투주맙(Herceptin)과 같은 단클론 항체는 HER2 돌연변이를 갖는 암 세포에 대해 사용된다. 통상적으로 방사선이 수술 베드에 부가되어 수술에 의해 간파된 암 세포를 억제하고 이것은 통상적으로 생존기간을 연장시키지만 심장으로의 방사선 노출은 다음 해에 손상 및 심부전증을 유발할 수 있다.
- [0168] 스크리닝 기술(하기에서 추가로 논의됨)이 암의 가능성을 결정하는데 유용하지만 스크리닝상에 검출된 덩어리가 단순한 낭종과 같은 양성 암과는 반대되는 암인지의 여부를 확인하기 위한 추가의 시험이 필요하다.
- [0169] 임상 셋팅에서, 유방암은 통상적으로 임상적 유방 검사(전문의에 의한 유방 검사), 유방조영술 및 미세 바늘 흡인 세포학의 "삼중 시험"을 사용하여 진단된다. 또한 스크리닝을 위해 사용되는 유방조영술 및 임상적 유방 검사는 덩어리가 암일 가능성을 대략적으로 지적할 수 있고 또한 임의의 다른 병변을 동정할 수 있다. 미세 바늘

흡인 및 세포학(FNAC)는 요구되는 경우 국부 마취를 사용하여 의사 진료실에서 수행될 수 있고 덩어리로부터 소분획의 유체를 추출시키는 시도를 포함한다. 투명한 유체는 상기 덩어리가 암일 가능성이 없는 것이지만 출혈 유체는 암 세포에 대한 현미경 검사를 위해 보내질 수 있다. 상기 3개의 도구들을 함께 사용하여 양호한 정확도로 유방암을 진단할 수 있다.

- [0170] 생검에 대한 다른 옵션은 코어 생검(여기서, 유방 덩어리의 절편이 제거된다) 및 절제 생검(여기서, 전체 덩어리가 제거된다)를 포함한다.
- [0171] 추가로, 진공 보조의 유방 생검(VAB)는 전신성 검토에 따라 여성에서 유방조영술로 검출된 유방을 갖는 환자들 중에서 유방암의 진단을 도와줄 수 있다. 상기 연구에서, 유방암의 진단에서 진공 보조 유방 생검에 대한 간략한 평가는 다음과 같다: 민감성은 95% CI=0.972-0.987과 함께 98.1%이고 특이성은 95% CI = 0.997-0.999와 함께 100%이다. 그러나, 비전형적인 도관 과형성(ADH) 및 원위치의 도관 암종(DCIS)의 과소평가율은 각각 95% CI = 0.177-0.245와 함께 20.9% 및 95% CI = 0.098-0.128와 함께 11.2%이다.
- [0172] 유방암 스크리닝은 조기 진단을 성취하기 위한 시도로 유방암에 대해 달리 건강한 여성을 시험함을 언급한다. 상기 추정은 조기 검출이 결과를 개선시킬 것임을 바탕으로 한다. 다수의 스크리닝 시험이 사용되었고 임상적 및 자가 유방 검사, 유방조영술, 유전학적 스크리닝, 초음파 및 자기 공명 이미지화를 포함한다.
- [0173] 임상적 또는 자가 유방 검사는 덩어리 또는 다른 비정상적인 증상에 대해 유방을 인지함을 포함한다. 연구에 대한 증거들은, 수년동안 성장할 가능성 있고 검사 없이 곧 발견되기에 충분히 커질 수 있어 상기 시점에 덩어리가 발견될 정도로 충분히 크지 않을 수 있기 때문에 유방 검사 유형의 효과를 지지하지 않는다. 유방암에 대한 유방조영술 스크리닝은 x-선을 사용하여 임의의 비특징적인 매쓰 또는 덩어리를 검사하는 것이다. 암에 대해 강한 가족력을 갖는 여성들과 같은 고위험에 처한 여성에서, 유방조영술 스크리닝은 이른 나이에 추천되고 추가의 시험은 BRCA 유전자 및/또는 자기 공명 이미지화에 대해 시험하는 유전학적 스크리닝을 포함할 수 있다.
- [0174] 유방암은 때로는 처음에 수술로 치료하고 이어서 화학치료요법, 방사선 또는 이 둘다로 치료한다. 치료는 예후 및 재발 위험성에 따라 증가하는 공격으로 수행한다. 단계 1의 암(및 DCIS)은 우수한 예후를 나타내고 일반적으로 화학치료요법 또는 방사선 치료와 함께 또는 상기 치료 없이 덩어리절제술로 치료한다. 공격적인 HER2+ 암은 또한 트라스투주맙(Herceptin) 치료계획으로 치료되어야 하지만, 점진적으로 보다 불량한 예후 및 재발의 보다 큰 위험성을 갖는 단계 2 및 3의 암은 일반적으로 수술(림프절 제거와 함께 또는 제거 없이 덩어리절제술 또는 유방절제술), 방사선(때때로) 및 화학적치료요법(및 HER2+ 암에 대한 트라스투주맙)으로 치료된다. 단계 4의 전이성 암(즉, 원거리 부위로의 전이)은 치유될 수 없고 수술, 방사선, 화학치료요법 및 표적화된 치료요법으로부터 모든 치료의 다양한 조합에 의해 취급된다. 상기 치료는 단계 4의 유방암의 평균 생존 시간을 약 6개월까지 증가시킨다.
- [0175] D. 난소암
- [0176] 난소암은 난소의 상이한 부분으로부터 발생하는 암 성장이다. 대부분 (>90%)의 난소암은 "상피"로 분류되고 난소의 표면(상피)로부터 발생하는 것으로 사료된다. 그러나, 최근 증거는 난관이 또한 일부 난소암의 공급원일 수 있음을 제안한다. 난소 및 관은 서로 밀접하게 관련되어 있기 때문에, 이를 세포는 난소암을 모방할 수 있는 것으로 추정된다. 다른 유형은 난 세포로부터 기원하거나(생식 세포 종양) 또는 지지 세포로부터 기원한다(성색/기질).
- [0177] 2004년에 미국에서, 25,580건의 새로운 사례가 진단되었고 16,090명의 여성이 난소암으로 사망하였다. 상기 위험성은 나이와 함께 증가하고 임신과 함께 감소한다. 수명 위험도는 약 1.6%이지만 1촌 관계인이 영향을 받은 여성은 5% 위험성을 갖는다. 돌연변이된 BRCA1 또는 BRCA2 유전자를 갖는 여성은 특정 돌연변이에 의존하여 25% 내지 60%의 위험성을 갖는다. 난소암은 여성에서 암으로부터 5번째로 사망을 주도하는 원인이고 부인과학암으로부터 사망을 유발하는 원인이다.
- [0178] 난소암은 비-특이적 증상을 유발한다. 조기 진단은 단계 I 및 II의 암이 단계 III 및 IV의 암으로 진행한다는 가정하에 보다 양호한 생존을 유도한다(그러나 이것은 입증되지 않았다). 난소암을 갖는 대부분의 여성은 복부 통증 또는 불쾌감, 복부 종괴, 복부 팽창, 요통, 소변조급증, 변비, 피로도와 같은 하나 이상의 증상 및 특정 범위의 다른 비특이적 증상, 골반 통증, 복부 질 출혈 또는 비자발적 체중 감소와 같은 보다 특이적인 증상을 보고한다. 복강에 유체(복수)가 증가될 수 있다.
- [0179] 난소암의 진단은 신체 검사(골반 검사를 포함함), 혈액 시험(CA-125에 대해서 및 때로는 다른 마커) 및 질식 초음파(transvaginal ultrasound)로 시작한다. 상기 진단은 복강을 검사하여 생검(현미경 분석을 위한 조직 샘

플)을 채취하고 복부 유체내 암세포를 검색하기 위해 수술로 확인되어야만 한다. 치료는 일반적으로 화학치료요법 및 수술, 및 때로는 방사선치료요법을 포함한다.

[0180] 대부분의 경우, 난소암의 원인은 밝혀지지 않았다. 노령의 여성 및 1촌 또는 2촌의 관계자가 질환을 갖는 여성은 증가된 위험을 갖는다. 유전적 형태의 난소암은 특정 유전자 (가장 두드러지게는 BRCA1 및 BRCA2, 및 유전적 비-융종증 직장암에 대한 유전자)에서의 돌연변이가 원인일 수 있다. 불임 여성 및 자궁내막증으로 불리우는 상태를 갖는 여성, 결코 임신한적이 없는 여성 및 폐경후 에스트로겐 대체 치료요법을 사용한 여성들은 증가된 위험에 처해 있다. 복합 경구 피임약의 사용은 보호 인자이다. 상기 위험은 또한 수술로 봉합된(난관결찰술) 자궁관을 갖는 여성에서 보다 낮다.

[0181] 난소암은 병리 보고서에서 수득된, 종양의 조직학에 따라 분류된다. 조직학은 임상적 치료, 관리 및 예후의 많은 측면을 지시한다. 표면 상피-기질 종양은 또한 난소 상피 암종으로 공지되어 있고 가장 흔한 유형의 난소암이다. 이것은 정액성 종양, 자궁내막모양 종양 및 점소양 낭종암을 포함한다. 에스트로겐 생성 과립막 세포 종양 및 남성화 세르톨리-레이디그(Sertoli-Leydig) 세포 종양 또는 남화모세포종을 포함하는 성기삭간질성난소종양은 난소암의 8%를 차지한다. 생식 세포 종양은 난소 종양의 대략 30%를 차지할 뿐만 아니라 난소암의 단지 5%를 차지하는데 그 이유는 대부분의 생식 세포 종양이 기형종이고 대부분의 기형종은 양성(기때문이다)이다(기형종을 참조). 생식 세포 종양은 젊은 여성 및 소녀에서 발생하는 경향이 있다. 상기 예후는 생식 세포 조양의 특정 조직학에 의존하지만 총체적으로 우호적이다. 복합 종양은 상기 부류의 종양 조직학 중 하나 이상의 요소들을 함유한다.

[0182] 난소암은 또한 신체내 여러 지역의 1차 암으로부터 전이된 결과인 2차 암일 수 있다. 난소암의 7%는 전이로 인한 것이고 나머지는 1차 암이다. 통상적인 1차 암은 유방암 및 위장암(통상의 오류는 모든 임의의 위장암 기원의 모든 복강 전이를 쿠르켄버그 암으로서 명명하는 것이지만 이것은 이것이 1차 위암으로부터 기원하는 유일한 경우이다)이다. 표면 상피-기질 종양은 복막(복강의 내벽)에서 유래할 수 있고, 이 경우에, 난소암은 1차 복막암의 후속암이지만 치료는 복막을 포함하는 표면 상피-기질 종양과 기본적으로 동일하다.

[0183] 난소암 단계 결정은 FIGO 단계 결정 시스템으로 수행하고 복식자궁적출술, (일반적으로) 난소 및 나팔관 둘다의 제거, (일반적으로) 세포병리학을 위한 장막 및 골반(복막) 세척을 포함할 수 있는 수술 후 수득된 정보를 사용한다. AJCC 단계는 FIGO 단계와 동일하다. AJCC 단계 결정 시스템은 1차 종양(T)의 정도, 인근 림프절(N)로의 전이의 존재 또는 부재 및 원거리 전이(M)의 존재 또는 부재를 기재한다.

[0184] AJCC/TNM 단계 결정 시스템은 난소암에 대해 3개의 카테고리 T, N 및 M을 포함한다. 상기 T 카테고리는 3개의 다른 서브카테고리 T1, T2 및 T3을 포함하고, 이를 각각은 종양이 발병한 위치(하나 또는 둘다의 난소에서, 난소의 내부 또는 외부)에 따라 분류된다. 난소암의 T1 카테고리는 난소에 국한되고 이를 중 하나 또는 둘다에 영향을 줄 수 있는 난소 종양을 기재한다. 서브-서브카테고리 T1a는 캡슐이 온전하게 있고 골반으로부터 채취한 유체에서 발견될 수 없는 하나의 난소에서만 발견되는 암의 단계를 결정하기 위해 사용된다. 캡슐에 영향을 주지 않고 난소의 내부에 국한되어 있으며 골반으로부터 채취한 유체에서는 발견될 수 없지만 2개의 난소에 영향을 주는 암은 T1b로서 단계를 결정한다. T1c 카테고리는 하나의 난소 또는 난소 둘다에 영향을 줄 수 있고 난소의 캡슐을 통해 성장하며 골반으로부터 채취한 유체에 존재하는 종양 유형을 기재한다. T2는 암의 보다 진행된 단계이다. 이 경우에, 상기 종양은 1개 또는 2개의 난소에서 성장하고 자궁, 나팔관 또는 다른 골반 조직으로 전이한다. 단계 T2a는 자궁 또는 나팔관(또는 이 둘다)로 전이하지만 골반으로부터 채취한 유체에는 존재하지 않는 암성 종양을 기재하기 위해 사용된다. 단계 T2b 및 T2c는 자궁 및 나팔관 보다는 다른 골반 조직으로 전이되고 골반으로부터 채취한 유체에서는 나타나지 않을 수 있는 암, 각각 임의의 골반 조직(자궁 및 나팔관을 포함하는)으로 전이하지만 또한 골반으로부터 채취한 유체에서 발견될 수 있는 종양을 지적한다. T3은 복막으로 전이한 암을 기재하기 위해 사용되는 단계이다. 상기 단계는 전이 종양(신체의 다른 영역에 위치하지만 난소암으로 인해 유발되는 종양)의 크기에 대한 정보를 제공한다. 이들 종양은 매우 작을 수 있고 단지 현미경하에서만 가시화될 수 있고(T3a), 가시적이지만 2cm 보다 크지 않고(T3b) 2cm 보다 큰(T3c) 것일 수 있다.

[0185] 상기 단계 결정 시스템은 또한 인근 림프절로 전이되거나 전이되지 않는 암을 기재하기 위해 N 카테고리를 사용한다. 단지 2개의 N 카테고리가 있는데, N0는 암성 종양이 림프절에 영향을 주지 않는 것을 지적하고 N1은 종양에 인접한 림프절의 관여를 지적한다. AJCC/TNM 단계 결정 시스템에서 M 카테고리는 난소암이 간 또는 폐와 같은 원거리 기관으로 전이될 것인지에 대한 정보를 제공한다. M0는 암이 원거리 기관으로 전이되지 않았음을 지적하고 M1 카테고리는 신체의 다른 기관으로 전이된 암에 대해 사용된다. AJCC/TNM 단계 결정 시스템은 Tx 및 Nx 서브-카테고리를 또한 함유하고 이는 종양의 정도가 불충분한 데이터 때문에 기재될 수 없고 동일한 이유로

림프절의 관여가 각각 기재될 수 없음을 지적한다.

- [0186] 임의의 다른 유형의 암 뿐만 아니라 난소암은 또한 단계 결정과는 별도로 등급화된다. 종양의 조직학적 등급은 현미경하에서 관찰되는 세포가 얼마나 비정상적이거나 악성인지를 측정한다. 암이 전이할 가능성을 지적하는 4개의 등급이 있고 등급이 높을 수록 이것이 발병할 가능성이 크다. 등급 0을 사용하여 비공격적 종양을 기재한다. 등급 0의 암은 또한 경계선 종양으로서 언급된다. 등급 1의 종양은 잘 분화된 세포(정상 조직과 매우 유사하게 보임)를 갖고 최상의 예후를 갖는 세포이다. 등급 2의 종양은 또한 적당히 잘 분화된 것으로 불리우고 이들은 정상 조직과 유사한 세포로 구성된다. 등급 3의 종양은 최악의 예후를 갖고 이들의 세포는 비정상적이고 이는 불량하게 분화된 것으로 언급된다.
- [0187] 난소암은 대부분의 시간동안 징후 및 증상이 없지만 이들이 존재하는 경우 이들은 비특이적이다. 대부분의 경우에, 상기 증상은 환자가 진단될때까지 수개월동안 지속적이다.
- [0188] 1차 케어 클리닉에 참여한 1709명의 여성의 전망있는 사례-통제 연구는 복부팽창, 증가된 복부 크기 및 뇨 증상의 조합이 난소암을 갖는 여성들의 43%에서 발견되지만 1차 케어 클리닉에 참여한 여성들의 8%에서만 발견되는 것으로 밝혀졌다.
- [0189] 상기 정확한 원인은 알반적으로 알려져 있지 않다. 난소암 발병 위험은 여러 인자에 의해 영향받는 것으로 나타난다. 여성이 자식을 많이 가질 수록 그녀의 난소암에 대한 위험성은 보다 저하된다. 첫 임신에서의 이른 나이, 최종 임신에서의 많은 나이 및 저용량 호르몬 피임의 사용은 또한 보호 효과를 갖는 것으로 나타났다. 난소암은 난관결찰술 후 여성에서 감소한다.
- [0190] 경구 피임의 사용과 난소암간의 관계는 45개 사례의 대조군 및 전망 연구 결과에 요약하였다. 점증적으로 이들 연구는 난소암에 대해 보호 효과를 보여준다. 10년 동안 경구 피임약을 사용한 여성은 난소암의 위험이 약 60% 감소하였다(위험 비가 0.42이고, 통계학적으로 유의적인 신뢰 구간은 대형 연구 크기로 나타내고 예측되지 않는다). 이것은 250명의 여성의 10년동안 경구 피임약을 복용한 경우, 1명의 난소암이 예방됨을 의미한다. 이것은 지금까지 상기 피검체(난소암을 갖는 20,000명의 여성 및 약 80,000 대조군에 대한 45개 연구)에 대한 최대 상피학적 연구이다.
- [0191] 클로미펜 시트레이트와 같은 생식력 약물 치료제의 사용으로의 연계는 논란이 되고 있다. 1991년 분석은 약물의 사용이 난소암의 위험을 증가시킬 수 있다는 가능성을 제기하였다. 수개의 집단 연구 및 사례-대조군 연구는 그 이후 수행되어 왔으나 상기 연계성에 대한 결정적인 증거를 입증하지 못했다. 이것은 불임 집단이 "정상적인" 집단과는 부분적으로 상이하므로 연구에 대한 복잡한 과제로서 남아 있다.
- [0192] 몇몇 여성에서, 유전학적 인자가 중요하다는 양호한 증거가 있다. BRCA1 또는 BRCA2 유전자의 특정 돌연변이를 갖는 보유자는 상당한 위험에 처해있다. BRCA1 및 BRCA2 유전자는 난소암의 5% 내지 13%를 차지하고 특정 집단(예를 들어, 아쉬켄자이 유대인 여성)은 흔히 일반 집단보다 이른 나이에 유방암 및 난소암 둘다에 대해 보다 높은 위험에 처해있다. 유방암의 개인 병력 또는 유방 및/또는 난소암의 가족력을 갖는 환자는 특히 어린 나이에 진단된 경우 상승된 위험을 가질 수 있다.
- [0193] 자궁암, 결장암 또는 다른 위장암의 강한 가족력은 유전적 비-융종증 결장직장암(HNPCC, 또한 린치 증후군으로서 공지됨)으로서 공지된 증후군의 존재를 지적할 수 있고 이는 난소암이 발병할 보다 큰 위험을 부여한다. 난소암에 대해 강한 유전학적 위험을 갖는 환자들은 출산 완료 후 예방적, 즉, 예방학적 난소 절제술의 사용을 고려할 수 있다. 〔인용 요구됨〕 국제 암 게놈 컨소시엄의 구성원인 호주는 난소암의 완전한 게놈을 맵핑하기 위한 노력을 이끌고 있다.
- [0194] 난소암의 초기 단계(I/II)에서 난소암은 이것이 전이되고 후기 단계(III/IV) 까지 진행될때까지는 진단하기 어렵다. 이것은 대부분의 증상이 비특이적이고 따라서 진단에 거의 소용이 없기 때문이다.
- [0195] 난소 악성 종양이 진단 가능성의 목록에 포함되는 경우, 제한된 수의 연구소 시험이 지적된다. 완전한 혈액 카운트 (CBC) 및 혈청 전해질 시험이 모든 환자에서 수득되어야만 한다.
- [0196] 상기 혈청의 BHCG 수준은 임신이 가능한 임의의 여성에서 측정되어야만 한다. 추가로, 혈청 알파-페토단백질 (AFP) 및 락테이트 데하이드로게나제(LDH)는 난소 종양으로 의심되는 어린 소녀 및 청년기에서 측정되어야만 하는데 이는 환자가 짚을 수록 악성 생식 세포 종양일 가능성이 크기 때문이다.
- [0197] CA-125로 불리우는 혈액 시험은 차등적 진단 및 상기 질환의 후속적 질환에서 유용하지만 이 자체는 이의 수용

불가능한 낮은 민감성 및 특이성으로 인해 조기 단계의 난소암에 대해 효과적인 스크리닝 방법인 것으로 보이지 않았다. 그러나 이것은 현재 유일하게 광범위하게 사용되는 가용한 마커이다.

- [0198] 현재 연구는 정확도를 개선하기 위해, 질환의 다른 지시계(즉, 방사선학 및/또는 종상)와 함께 종양 마커 단백질체를 조합하는 방법을 모색하고 있다. 상기 방법에서의 도전은 난소암의 매우 낮은 집단 만연성이 매우 높은 민감성 및 특이성으로 시험해도(즉, 암이 내부 수술적으로 발견되지 않는 수술적 과정을 수행하는) 여전히 다수의 잘못된 양성 결과를 나타낼 것임을 의미한다는 것이다. 그러나, 단백질체의 기여는 조기 단계에서는 여전하고 추가의 정밀성을 요구한다. 단백질체에 대한 현재 연구는 개별적으로 조정된 치료요법에 대한 패러다임 전환의 개시를 징표한다.
- [0199] CT 스캔 및 질경유 초음파를 포함하는 골반 검사 및 이미지화는 필수이다. 신체 검사는 증가된 복부 둘레 및/또는 복수(복강내 유체)를 밝힐 수 있다. 골반 검사는 난소 또는 복부 질량을 밝힐 수 있다. 상기 골반 검사는 난소의 보다 양호한 촉진을 위한 직장질 성분을 포함할 수 있다. 매우 어린 환자에 대해 자기 공명 이미지화는 직장 및 질 검사에 바람직할 수 있다.
- [0200] 난소암을 명확하게 진단하기 위해, 복부를 관찰하기 위한 수술적 과정이 요구된다. 이것은 절개 과정(개복술, 복부벽을 통한 절단) 또는 키홀 수술(복강경 검사)일 수 있다. 상기 과정동안에 의심되는 영역은 제거되고 현미경 분석을 위해 보내질 것이다. 복강 기원의 유체는 또한 암 세포에 대해 분석될 수 있다. 암이 있는 경우, 상기 과정은 또한 이의 전이를 결정할 수 있다(종양 단계 결정의 한 형태).
- [0201] 아이를 가진 여성은 갖지 않은 여성 보다 난소암을 발병할 가능성이 낮고 모유수유는 또한 특정 유형의 난소암의 위험을 감소시킬 수 있다. 난관결찰술 및 자궁절제술은 상기 위험을 감소시키고 난관 및 난소 둘다의 제거(양쪽 난관난소절제술)는 난소암 뿐만 아니라 또한 유방암의 위험을 급격히 감소시킨다. 5년 이상 동안 경구 피임약(출생 억제 환약)의 사용은 이후 생활에서 난소암의 위험성을 50%까지 감소시킨다.
- [0202] 난관결찰술은 난소암을 발병할 기회를 67%까지 감소시키는 것으로 사료되고 자궁절제술은 난소암이 될 위험을 약 3분의 1로 감소시킬 수 있다. 더욱이, 일부 연구에 따르면, 아세트아미노펜 및 아스피린과 같은 진통제는 난소암 발병 위험성을 감소시키는 것으로 나타난다. 그러나, 상기 정보는 일관되지 않고 보다 많은 연구가 상기와 관련하여 수행될 필요가 있다.
- [0203] 난소암에 대한 여성의 통상적인 스크리닝은 임의의 전문 사회 기관에 의해 추천되지 않는다 - 이것은 기관[U.S. Preventive Services Task Force, the American Cancer Society, the American College of Obstetricians and Gynecologists, and the National Comprehensive Cancer Network]을 포함한다. 이것은 그 어느 시험도 스크리닝을 진행한 여성의 생존율을 개선시키지 않는 것으로 나타났기 때문이다. 임의의 유형의 암에 대한 스크리닝은 정확하고 믿을 수 있어야만 한다 - 이것은 정확하게 상기 질환을 검출할 필요성이 있고 암을 갖지 않는 사람들에서 거짓된 양성 결과를 제공하지 말아야 한다. 여전히 상기 기준을 충족하는 것으로 나타나는 난소 스크리닝에 대한 기술이 없다. 그러나, UK와 같은 일부 국가에서는, 난소암의 증가된 위험을 가질 가능성이 있는 여성(예를 들어, 이들이 상기 질환의 가족력을 갖는 경우)은 이들의 담당 의사를 통한 개별 스크리닝이 제공될 수 있지만 이것은 조기 단계에서 상기 질환을 필수적으로 검출하지는 못할 것이다.
- [0204] 연구자는 난소암을 스크리닝하기 위한 상이한 방법을 평가하고 있다. 잠재적으로 단독으로 또는 통상적인 스크리닝과 조합하여 사용될 수 있는 스크리닝 시험은 CA-125 마커 및 질경유 초음파를 포함한다. 의사는 여성의 혈액에서 CA-125 단백질의 수준을 측정할 수 있다 - 고수준은 난소암의 정후일 수 있지만 이것이 항상 그러한 경우는 아니다. 그리고 난소암을 갖는 모든 여성의 높은 CA-125 수준을 갖는 것은 아니다. 질경유 초음파는 질 내부로부터 난소를 스캐닝하기 위한 초음파 프로브를 사용하여 복부의 스캐닝 보다 더 명확한 이미지를 제공함을 포함한다. 난소암 스크리닝에 대한 UK 협력 시험단은 CA-125 혈액 시험을 질경유 초음파와 조합하는 스크리닝 기술을 시험하고 있다.
- [0205] 상기 스크리닝 목적은 성공적으로 치료할 가능성이 높은 경우 조기 단계에서 난소암을 진단하는 것이다. 그러나, 상기 질환의 발병은 완전히 이해되고 있지 않지만 이것은 조기 단계의 암이 항상 후기 단계의 질환으로 진행할 수는 없는 것으로 주장되고 있다. 임의의 스크리닝 기술을 사용하여 위험 및 이득이 주의깊게 고려될 필요가 있고 건강 기관은 임의의 난소암 스크리닝 프로그램을 도입하기 전에 이들을 평가할 필요가 있다.
- [0206] 난소암 스크리닝의 목표는 단계 I에서 상기 질환을 발견하는 것이다. 여러 대형 연구가 진행되고는 있지만 어떠한 것도 효과적인 기술을 동정하지 못했다. 그러나, 2009년도에 난소암 스크리닝(UKCTOCS)의 UK 협력 시험단은 연간 단위로 초음파 이미지화와 CA-125 시험을 조합한 기술이 조기 단계에서 상기 질환의 발견을 도와줄 것을 밝혔다.

다. 그러나, 이러한 연구가 실제로 생명을 구하는데 도움이 될 수 있는지는 아직 명백하지 않고 상기 시험의 완전한 결과는 2015년에 발표될 것이다.

- [0207] 수술 치료는 난소로 잘 분화되고 국한되는 악성 종양에 대해 충분할 수 있다. 화학치료요법의 부가는 난소에 국한된 보다 공격적인 종양을 위해 요구될 수 있다. 진행된 질환을 갖는 환자에 대해, 조합 화학치료요법 치료계획과 수술적 감소의 조합은 기본 치료이다. 경계선 종양은 심지어 난소 외부로 전이된 후에도 수술로 잘 관리되고 화학치료요법은 유용한 것으로 나타나지 않는다.
- [0208] 수술은 바람직한 치료이고, 흔히 이의 조직검사를 통해 차별적 진단을 위해서는 조직 표본을 수득할 필요가 있다. 부인과 종양학의 전문가에 의해 수행되는 수술은 일반적으로 개선된 결과를 유도한다. 개선된 생존율은 일반적인 부인과 학자 및 일반 수술의와는 반대로 부인과 종양학자에 의한 보다 정확한 단계 결정 및 보다 높은 비율의 공격적인 종양의 수술 절제에 기인한다.
- [0209] 수술 유형은 암의 추정 유형 및 등급 뿐만 아니라 상기 암이 진단된 경우(암 단계) 얼마나 전이되었는지에 의존 한다. 상기 수술자는 하나의 난소(일방 난소절제술) 또는 2개의 난소(쌍방 난소절제술), 나팔관(난관절제술), 및 자궁(자궁절제술)을 제거할 수 있다. 일부 매우 조기의 종양(단계 1, 낮은 등급 또는 낮은 위험 질환)에 대해, 특히 이들의 생식력을 유지하고 싶은 젊은 여성에서 단지 관련된 난소 및 나팔관이 제거될 것이다("일방 난관-난소 절제술"(USO)로 불리움).
- [0210] 완전한 절제가 가능하지 않은 진행된 악성 종양에서 가능한한 많은 종양이 제거된다(디벌킹 수술(debulking surgery)). 상기 유형의 수술이 성공적인 경우(즉, 1cm 미만의 종양의 직경이 잔류하는 경우["최적의 디벌킹"])에, 상기 예후는 대형 종양 매쓰(직경 1cm 초과)가 잔류하는 환자에 비해 개선된다. 최소로 공격적인 수술 기술은 수술 합병증을 거의 갖지 않는 매우 큰(10cm 초과) 종양의 안전한 제거를 용이하게 할 수 있다.
- [0211] 화학치료요법은 고도로 다양한 프로토콜이지만 수십년동안 난소암에 대한 일반적인 기본 케어였다. 화학치료요법은 경우에 따라 수술 후 임의의 잔류하는 질환을 치료하기 위해 사용된다. 이것은 종양 조직학에 의존하고 일부 종류의 종양(특히 기형종)은 화학치료요법에 민감하지 않다. 일부 경우에, 화학치료요법을 먼저 수행하고 수술하는 이유가 있을 수 있다.
- [0212] 성공적인 최적의 디벌킹을 진행한 IIIC 단계의 상피 난소 선암종을 갖는 환자에 대해, 최근 임상 시험은 중간 생존 시간이 복강내(IP) 화학치료요법을 받은 환자에서 상당히 연장됨을 입증했다. 상기 임상 시험에서 환자는 IP 화학치료요법에 덜 순응하는 것으로 보고되었고 환자의 절반 미만이 모든 6회의 IP 화학치료요법을 받았다. 상기 높은 "드랍-아웃" 비율에도 불구하고, 상기 그룹(완전한 IP 화학치료요법을 받지 않은 환자를 포함하는) 전체는 단독의 정맥내 화학치료요법을 받은 환자보다 평균적으로 보다 긴 생존성을 나타낸다.
- [0213] 일부 전문가는 IP 화학치료요법의 독성 및 다른 합병증이 현재 개발중인 개선된 IV 화학치료요법 약물에서는 불필요할 것으로 믿는다.
- [0214] IP 화학치료요법이 난소암의 제1선 치료에 대한 표준 케어로서 추천되었지만 상기 추천의 기본이 도전받고 있다.
- [0215] 방사선 치료요법은 진행된 단계에 대해서는 효과적이지 않은데 그 이유는 중요 기관이 방사선 영역에 있는 경우, 높은 용량이 안전하게 전달될 수 없기 때문이다. 방사선 치료요법은 통상적으로 중요 기관이 난소암 치료와 관련된 문제점을 겪여낼 수 없으므로 상기 단계에서는 회피된다.
- [0216] 난소암은 일반적으로 불량한 예후를 갖는다. 이것은 임의의 명백한 조기 검출 또는 스크리닝 시험이 부재이기 때문에 상당히 치명적인데 이는 대부분의 사례가 이들이 진행된 단계로 도달할때까지 진단되지 않음을 의미한다. 상기 암을 갖는 60% 초과의 여성은, 이것이 난소 외로 이미 전이된 경우, 단계 III 또는 단계 IV암을 이미 갖는다. 난소암은 복강내 천연 유체내로 세포를 방출한다. 이를 세포는 이어서, 암이 의심되기도 전에 새로운 종양 성장을 형성하는 자궁, 방광, 장 및 장벽의 내부 장막을 포함하는 다른 복부 (복강) 구조체에 이식 할 수 있다.
- [0217] 난소암의 모든 단계 동안 5년 생존율은 45.5%이다. 진단이 상기 질환에서 조기에 수행된 경우에 상기 암이 여전히 1차 부위에 국한되어 있는 경우 5년 생존율은 92.7%이다.
- [0218] E. 뇌 암
- [0219] 뇌 종양은 두개내의 고형 신생물, 즉 뇌 내부 또는 중추 척추관내 종양(세포의 비정상적인 성장으로서 정의됨)

이다. 뇌 종양은 두개골 또는 중추 척추관내 모든 종양을 포함한다. 이들은 뇌 자체(신경 세포, 신경교 세포(별아교 세포, 회돌기교세포, 상의세포, 미엘린 생산 슈완 세포), 림프 조직, 혈관), 뇌신경, 뇌 엔벨로프(뇌막), 두개골, 뇌하수체 및 솔방울샘내에서 비정상적이고 조절되지 않는 세포 분열에 의해 생성되거나 주로 원래 다른 기관에 위치한 암(전이성 종양)으로부터 전이된 것이다.

- [0220] 임의의 뇌 종양은 뇌강의 제한된 공간에서의 이의 공격적이고 침투성 때문에 본래 심각하고 생명 위협적이다. 그러나, 뇌종양(심지어 악성 종양인 경우에도)이 항상 치명적인 것은 아니다. 뇌 종양 또는 뇌 신생물은 암성(악성) 또는 비-암성(양성)일 수 있지만 악성 또는 양성 신생물의 정의는 신체내 다른 유형의 암성 또는 비암성 신생물에 통상적으로 사용되는 것들과는 상이하다. 이의 위협 수준은 종양 유형, 이의 위치, 이의 크기 및 발병 상태와 같은 요인들의 조합에 의존한다. 상기 뇌는 두개골에 의해 잘 보호되고 있기 때문에 뇌 종양의 초기 검출은 단지 진단 도구가 뇌강내로 지시되는 경우에만 나타난다. 일반적으로 검출은 종양의 존재가 설명되지 않는 증상을 유발하는 경우인 진행된 단계에서 나타난다.
- [0221] 1차(진정한) 뇌 종양은 통상적으로 어린이에서 척수후기등 및 성인에서 뇌 반구의 전방 3분의 2에 위치하지만 이들은 뇌의 임의의 부분에 영향을 미칠 수 있다.
- [0222] 뇌 암의 예후는 암의 유형을 기준으로 다양하다. 수모세포종은 화학치료요법, 방사선치료요법 및 수술 절제와 함께 양호한 예후를 갖지만 다형성 교모세포종은 심지어 공격적인 화학치료요법 및 수술에도 단지 12개월의 중간 생존을 갖는다. 뇌간 교종은 임의의 형태의 뇌암종에서 가장 불량한 예후를 갖고 대부분의 환자는 전형적으로 코르티코스테로이드와 함께 종양으로의 방사선 치료로 이루어진 치료요법에도 불구하고 1년 이내에 사망한다. 그러나, 1개 유형의 뇌간 교종인 병소^[5]는 예외적인 예후를 나타내는 것으로 보이고 장기 생존율이 흔하게 보고되었다.
- [0223] 다형성 교모세포종은 가장 치명적이고 가장 흔한 형태의 악성 뇌종양이다. 방사선 치료요법, 화학 치료요법 및 수술 절제로 이루어지는 공격적인 다양한 치료요법이 사용됨에도 불구하고 중간 생존은 단지 12 내지 17개월이다. 다형성 교모세포종에 대한 기본 치료요법은 종양의 최대 수술 절제에 이어서 암을 제거하기 위한 수술 과정 후 2 내지 4주간의 방사선 치료요법으로 이루어진다. 이어서 화학치료요법이 수행된다. 교모세포종을 갖는 대부분의 환자들은 이들의 병 진행동안에 증상을 완화시키기 위해 코르티코스테로이드, 전형적으로 텍사메타손을 복용한다. 실험적 치료는 감마-나이프 방사선술, 봉소 뉴트론 포획 치료요법 및 유전자 전달을 포함한다.
- [0224] 회돌기신경교종은 치유불가능하지만 느리게 진행하는 악성 뇌 종양이다. 이들은 수술적 절제, 화학치료요법 및/또는 방사선치료요법을 사용하여 치료될 수 있다. 선택된 환자에서 의심되는 저등급 회돌기신경교종에 대해, 일부 신경-종양학자는 단지 대증 치료요법을 사용하여 치료결과를 지켜보는 과정을 선택한다. 1p/19q 동시 결실을 갖는 종양은 특히 화학민감성인 것으로 밝혀졌고 한 소식통은 회돌기신경교종이 사람 고령 악성종양중에서 가장 화학민감성인 것으로 보고한다. 16.7년까지의 중간 생존이 저등급의 회돌기신경교종에 대해 보고되었다.
- [0225] 임의의 뇌 종양에 대해 어떠한 특이적이거나 특수한 임상적 증상 또는 징후가 없다 하더라도 조합된 증상의 존재 및 감염 또는 기타 원인의 상응하는 임상적 지표의 부재는 두개내 신생물의 가능성에 대한 진단적 검사를 재지시하는 지시제일 수 있다.
- [0226] 상기 진단은 흔히 이의 과거의 의료 병력 및 현재 증상의 명백한 견해를 얻기 위해 환자에게 질문하는 것으로 시작할 것이다. 임상적 및 연구실 검사는 증상의 원인으로 감염을 배제하는 작용을 할 것이다. 상기 단계에서의 검사는 안과적, 이비인후과적(또는 ENT) 및/또는 전기생리학적 검사를 포함할 수 있다. 뇌파검사(EEG)의 사용이 흔히 뇌종양의 진단에서 역할을 수행한다.
- [0227] 뇌로부터의 뇌척수액(CSF)의 전달경로의 팽윤 또는 폐쇄는 임상적으로 두통, 구토 또는 변화된 인식 상태로 전환하는 증가된 두개내 압력의 (조기) 징후를 유발할 수 있고 어린이에서는 두개골의 직경 및 설상골의 볼록한 형태로 변화한다. 보다 복잡한 증상, 예를 들어, 내분비 기능부전이 뇌 종양을 배제하지 말것을 의사에게 경고해야 한다.
- [0228] 쌍방의 일시적 시야의 결손(시신경의 압착으로 인해) 또는 동공의 팽창 및 느리게 진행하거나 갑작스런 국소적 신경 증상, 예를 들어, 인지 및 행동 장애(손상된 판단, 기억 상실, 재인지 능력 부재, 공간적 배향 장애를 포함함)의 발생 개시, 성격 또는 감정적 변화, 편측부전마비, 촉각감성장애, 실어증, 운동실조, 시야 손상, 손상된 후각, 손상된 청력, 안면 마비, 이중 시야 또는 보다 심각한 증상, 예를 들어, 진전, 반신 불수 또는 뇌전증에 대한 부정 병력을 갖는 환자에서 (간질성) 발작은 뇌 종양일 가능성이 높다.

- [0229] 이미지화는 뇌 종양의 진단에 중요한 역할을 한다. 조기 이미지화 방법 - 공격적이고 때로는 위험한 방법, 예를 들어, 공기내촬영 및 뇌혈관 촬영은 컴퓨터 단층촬영(CT)-스캔 및 특히 자기 공명 이미지화(MRI)와 같은 비공격적인 고해상도 기술을 선호하여 최근에는 포기되었다. 신생물은 흔히 CT 또는 MRI 결과에서 차등적인 색상의 매쓰(또한 프로세스로 언급됨)로서 나타날 것이다.
- [0230] 양성 뇌 종양은 흔히 두개골 CT-스캔에 대한 저밀도(뇌 조직 보다 어두움) 매쓰 병변으로서 나타난다. MRI 상에서, 이들은 T1-중량 스캔상에서 저-(뇌조직 보다 어두움) 또는 동일강도(뇌 조직과 동일한 강도) 또는 T2 중량 MRI상에서 고강도(뇌 조직 보다 밝음)으로 나타나지만 상기 모양은 다양할 수 있다.
- [0231] 때로는 특징적 패턴으로 조영제의 섭취는 대부분의 악성 1차 및 전이성 뇌 종양이 CT 또는 MRI 스캔상에서 업증될 수 있다. 복수주위 부종 또는 압력 영역 또는 뇌 조직이 공격적 과정에 의해 압착되는 영역은 또한 T2-중량 MRI상에서 고강도로 나타나고 이는 확산 신생물(명백하지 않은 경계선)의 존재를 지적한다. 이것은 상기 종양이 뇌혈관의 정상적인 기능을 파괴하여 이의 침투성을 증가시키기 때문이다. 그러나, 증진 패턴만을 기준으로 고등급 대 저등급 교종을 진단할 수는 없다.
- [0232] 다형성 교모세포종 및 역형성 성상세포종은 약물 난치성 발작과 관련된 양성 시험을 포함하는, 유전학적 급성 간 포피리아종 (PCT, AIP, HCP 및 VP)과 관련되어 있다. 이들 종양에 대한 약물 치료와 관련된 설명되지 않는 합병증은 담당의에게 진단되지 않은 신경학적 포피리아증임을 경고하는 것이 되어야만 한다.
- [0233] 뇌 종양의 명확한 진단은 뇌 생검 또는 개방 수술을 수단으로 수득된 종양 조직 샘플의 조직학적 검사에 의해서만 확인될 수 있다. 상기 조직학적 검사는 적당한 치료 및 올바른 예후를 결정하기 위해 필수적이다. 병리학자에 의해 수행되는 상기 검사는 전형적으로 3개의 단계를 갖는다: 새로운 조직의 수술중 검사, 준비된 조직의 예비 현미경 검사 및 면역조직화학적 염색 또는 유전자 분석 후 준비된 조직의 후속 검사.
- [0234] 뇌 종양이 진단되는 경우, 의료 팀을 형성하여 주치의에 의해 환자 및 이의 가족에게 제공되는 치료 선택을 평가할 것이다. 대부분의 경우에 뇌의 1차 고형 신생물의 위치가 밝혀진 경우 "방관적(do-nothing)" 선택은 일반적으로 제공되지 않는다. 신경외과의사는 환자 및 이의 가족에게 관리 계획을 제안하기 전에 신생물의 진행을 관찰할 시간을 갖는다. 이들 다양한 치료 유형은 신생물 유형 및 위치에 따라 적용하고 조합하여 생존율을 위한 최상의 기회; 수술; 가능한한 많은 종양 세포를 제거할 목적으로 종양의 완전하거나 부분적인 절제; 방사선치료요법; 및 수술 후 잔류하는 암성 세포를 가능한한 많이 사멸시키고 잔류하는 종양 세포를 가능한한 장기간동안 비분열의 휴지기로 변화시킬 목적으로 화학치료요법을 부여할 수 있다.
- [0235] 1차 뇌 종양에서의 생존율은 종양 유형, 환자의 나이, 기능적 상태, 수술적 종양 제거 정도 및 각각의 경우에 특이적인 다른 요인에 의존한다.
- [0236] 의료 문헌에 기재된 1차 및 가장 목적하는 작용 과정은 개두술을 통한 수술적 제거(절제)이다. 최소로 공격적인 기술이 연구되었지만 일반적인 관행과는 거리가 멀다. 수술의 주요 치료 목적은 많은 종양 세포를 가능한한 많이 제거하는 것이고, 완전한 제거는 최상의 결과이고 종양 세포 감소("디벌킹")이다. 일부 경우에, 종양으로의 접근은 불가능하고 수술을 방해하거나 못하게 한다.
- [0237] 두개골 기저에 위치하는 일부 종양을 제외한 많은 수막종은 수술에 의해 성공적으로 제거될 수 있다. 대부분의 뇌하수체 선암종은 흔히 비강 및 두개골 기저(비강 경유, 설상골 경유 방법)를 통한 최소로 공격적인 방법을 사용하여 수술로 제거될 수 있다. 대형 뇌하수체 선암종은 이들의 제거를 위해 두개골절제(두개골의 절개)를 필요로 한다. 정위기능 방법을 포함하는 방사선 치료요법은 절개할 수 없는 경우를 위해 대비한다.
- [0238] 수개의 현재 연구는 종양 세포에 이들을 형광시키는 화학물질(5-아미노레불린산)로 표지시킴에 의해 뇌종양의 수술적 제거를 개선시키는 것을 목적으로 한다. 수술 후 방사선 치료요법 및 화학치료요법은 악성 종양에 대한 치료학적 표준의 통합된 부분이다. 방사선 치료요법은 또한 상당한 종양 부담 감소가 수술적으로 성취될 수 없는 경우 "저등급"의 교종의 경우에 투여될 수 있다.
- [0239] 뇌 수술을 받은 임의의 사람은 뇌전증 발작으로 고통받을 수 있다. 발작은 무증상 내지 심한 강직 간대성 발작에 이르기까지 다양할 수 있다. 약물이 발작의 발생을 최소화거나 제거하기 위해 처방되고 투여된다.
- [0240] 다발성 전이 종양은 일반적으로 수술 보다는 차라리 방사선치료요법 및 화학치료요법으로 치료되고 상기 경우에 예후는 1차 종양에 의해 결정되지만 일반적으로 불량하다.
- [0241] 방사선치료요법의 목표는 남아있는 정상적인 뇌 조직을 손상시키지 않으면서 종양 세포를 선택적으로 사멸시키는 것이다. 표준 외부 빔 방사선 치료요법에서, 방사선의 표준-용량 "분획"의 다중 치료가 뇌에 적용된다. 상기

과정은 종양의 유형에 따라 총 10회 내지 30회 치료를 위해 반복된다. 상기 추가의 치료는 일부 환자에게 개선된 결과를 제공하고 생존율을 연장시킨다.

[0242] 방사선수술은 주변 뇌로의 방사선량을 최소화하면서 방사선을 종양 부위에 집중시키기 위해 컴퓨터 계산을 사용하는 치료 방법이다. 방사선 수술은 다른 치료에 대한 보조치료일 수 있거나 일부 종양에 대해서는 주요 치료 기술일 수 있다.

[0243] 방사선치료는 종양의 절제 후에 또는 일부 경우에 이를 대신하여 사용될 수 있다. 뇌 암을 위해 사용되는 방사선 치료요법의 형태는 외부 빔 방사선 치료요법, 근접치료요법 및 보다 어려운 경우에는 정위기능 방사선 수술, 예를 들어, 감마 나이프, 사이버나이프 또는 노발리스 Tx 방사선수술을 포함한다.

[0244] 방사선치료는 2차 뇌종양에 대해 가장 흔한 치료이다. 방사선치료요법의 양은 암에 의해 영향받은 뇌 영역의 크기에 의존한다. 통상적인 외부 빔 "전혈 방사선치료요법 치료" (WBRT) 또는 "전혈 방사선검사"는 다른 2차 종양이 향후 발병할 위험이 있는 경우 제안될 수 있다. 정위기능성 방사선치료요법은 일반적으로 3개 미만의 작은 2차 뇌 종양을 포함하는 경우에 추천된다.

[0245] 화학치료요법을 받는 환자는 종양 세포를 사멸시키도록 디자인된 약물이 투여된다. 화학치료요법이 대부분의 악성 1차 뇌 종양을 갖는 환자에서 전체 생존을 개선시킬 수 있지만 이것은 단지 환자의 약 20%에서만 발생한다. 흔히 방사선이 발달하는 뇌에 부정적인 영향을 나타낼 수 있기 때문에 화학치료요법은 방사선 대신 어린 아이에게서 사용된다. 상기 치료를 처방하기 위한 결정은 환자의 전체적인 건강 상태, 종양 유형 및 암의 정도를 기준으로 한다. 뇌 종양에서 약물의 독성 및 많은 부작용 및 화학치료의 불확실한 결과는 상기 치료를 치료적 선택 선상에서 포기시키고 수술 및 방사선 치료가 바람직하다.

[0246] 단락술(shunt)은 치유제로서가 아니라 뇌척수액의 차단에 의해 유발되는 뇌수종을 감소시킴에 의해 증상을 경감시키기 위해 사용된다.

[0247] 연구자는 현재 유전자 치료요법, 고도로 집중된 방사선 치료요법, 면역치료요법 및 신규 화학치료요법을 포함하는 다수의 전망있는 신규한 치료들을 연구하고 있다. 다양한 신규한 치료들이 뇌 종양 치료요법을 전문으로 하는 기관에서 연구적 기반에서 가용화되고 있다.

[0248] F. 결장직장 암

[0249] 공식적으로 장 암으로서 덜 공지된 결장직장 암은 결장, 직장 또는 충수에서 신생물을 특징으로 하는 암이다. 결장직장 암은 임상적으로 항문에 영향을 주는 항문암과는 명백히 구분된다.

[0250] 결장직장 암은 장 내벽에서 개시한다. 치료되지 않는채로 유지되는 경우 이것은 하부의 근육층으로 성장하여 이어서 장벽을 통과할 수 있다. 대부분은 장벽상에서의 작은 성장(결장직장 폴립 또는 선종)으로서 시작한다. 이들 벼섯모양의 성장은 일반적으로 양성이지만 일부는 시간 경과에 따라 암으로 발전한다. 국소화된 장암은 일반적으로 결장내시경을 통해 진단된다.

[0251] 결장의 벽내에 국한되는 공격성 암(TNM 단계 I 및 II)은 흔히 수술로 치유될 수 있으며, 예를 들어, 영국 및 웨일즈에서 상기 단계로 진단된 환자중 90% 이상이 5년 이상 상기 질환으로부터 생존할 것이다. 치료되지 않고 방치되는 경우, 이들은 인접한 림프절로 전이한다(단계 III). 영국 및 웨일즈에서 상기 단계로 진단된 환자중 약 48%는 5년 이상 상기 질환으로부터 생존한다. 원거리 부위로 전이하는 암(단계 IV)은 일반적으로 치유될 수 없고 영국 및 웨일즈에서 상기 단계로 진단된 환자중 대략 7%가 5년 이상 생존한다.

[0252] 결장직장 암은 세계에서 3번째로 가장 흔하게 진단되는 암이지만 이것은 선진국가에서 보다 흔하다. 결장직장 암으로 사망하는 사람들의 절반 이상은 세계의 선진국가에서 산다. GLOBOCAN은 2008년도에 123만명중에 새로운 사례의 결장직장암이 임상적으로 진단되고 상기 유형의 암이 600,000명 이상의 사람들을 사망시키는 것으로 평가했다.

[0253] 결장직장 암의 증상은 장내 종야의 위치 및 이것이 신체의 다른 부위로 퍼졌는지의 여부(전이)에 의존한다. 증상의 대부분은 또한 다른 질환중에서 발생할 수 있고 따라서 본원에 언급된 증상중 어떠한 것도 결장직장 암으로 진단되지 않는다. 증상 및 정후는 국소적, 구성적(전신에 영향을 줌) 및 전이성(다른 기관으로 퍼짐에 의해 유발되는)으로 분류된다.

[0254] 결장직장 암은 위장관의 결장 또는 직장 내벽에 있는 상피 세포로부터 기원하는 질환이고 가장 흔하게는 인공적으로 시그날 전달 활성을 증가시키는 Wnt 시그날 전달 경로에서 돌연변이의 결과로서 나타난다. 상기 돌연변이

는 유전될 수 있거나 후천적일 수 있으며 짐작컨대 장 크립트(crypt) 출기 세포에서 발생해야만 한다. 모든 결장직장 암에서 가장 흔하게 돌연변이되는 유전자는 APC 유전자이고, 상기 유전자는 APC 단백질을 생성한다. 상기 APC 단백질은 β -카테닌 단백질의 축적에 대한 "제동장치"이고; APC 부재하에서 β -카테닌은 고수준으로 축적되고 핵으로 전위(이동)되어 DNA와 결합하여 출기 세포의 교체 및 분화를 위해 정상적으로 중요한 유전자의 전사를 활성화시키지만 고수준에서 부적절하게 발현되는 경우 암을 유발할 수 있다. APC가 대부분의 결장암에서 돌연변이되지만 일부 암은 이의 분해를 차단하는 β -카네닌(CTNNB1)내의 돌연변이 때문에 증가된 β -카테닌을 갖거나 이들은 AXIN1, AXIN2, TCF7L2, 또는 노출된 표피(Nkd) 유전자 NKD1과 같이, APC와 유사하게 기능하는 돌연변이체 또는 다른 유전자를 갖는다.

- [0255] 세포가 암성이 되기 위해서는 Wnt-APC-베타-카테닌 시그널 전달 경로에서의 결점 외에 다른 돌연변이가 발생해야만 한다. TP 53 유전자에 의해 생성되는 p53 단백질은 정상적으로 세포분열을 모니터링하고 이들이 Wnt 경로 결점을 갖는 경우 세포를 사멸시킨다. 궁극적으로, 세포주는 TP53 유전자에서 돌연변이를 획득하고 상기 조직을 선종으로부터 공격적 암종으로 전환시킨다.
- [0256] 통상적으로 결장직장 암에서 불활성화되는 다른 아폽토시스 단백질은 TGF- β 및 DCC (결장직장 암에서 결실됨)이다. TGF- β 는 결장직장 암의 적어도 절반에서 불활성화 돌연변이를 갖는다. 때로는 TGF- β 는 불활성화되지는 않지만 SMAD로 불리우는 다운스트림 단백질이 불활성화된다. DCC는 통상적으로 결장직장 암에서 이의 염색체 분절의 결실을 갖는다.
- [0257] 일부 유전자는 발암유전자이고, 이들은 결장직장 암에서 과발현된다. 예를 들어, 성장 인자에 응답하여 세포가 분열하도록 정상적으로 자극하는 단백질 KRAS, RAF, 및 PI3K을 암호화하는 유전자들은 돌연변이를 획득하여 세포 증식의 과활성화를 유도할 수 있다. 종양 억제유전자는 PTEN은 정상적으로 PI3K를 억제하지만 때로는 돌연변이되어 불활성화된다.
- [0258] 결장직장 암은 발병하는데 수년 걸릴 수 있고 결장직장 암의 초기 검출은 치료 기회를 크게 개선시킨다. 기관(The National Cancer Policy Board of the Institute of Medicine)에서는 2003년에 결장직장 암 스크리닝 방법을 수행하기 위한 보다 적절한 노력이 20년 후 암 사망을 29% 저하시킬 수 있을 것으로 추정하였다. 상기에도 불구하고, 결장직장 암 스크리닝 비율은 낮게 유지되고 있다. 따라서, 상기 질환에 대한 스크리닝은 증가된 위험에 처해있는 개체에서 추천된다. 상기 목적을 위해 사용한 여러 상이한 시험들이 있다.
- [0259] 디지털 직장 검사(DRE): 의사는 윤활유를 바른 장갑을 낀 손가락을 직장에 집어넣어 비정상적인 영역을 감지한다. 이것은 단지 직장의 원거리 부분에서 감지되기에 충분히 큰 종양을 검출하지만 초기 스크리닝 시험으로서 유용하다.
- [0260] 대변 잠혈 시험(FOBT): 대변내 혈액에 대한 시험. 2개 유형의 시험은 대변내 잠혈을 검출(즉, 구아이악(Guaiaac) 기반 (화학적 시험) 및 면역화학 물질)하기 위해 사용될 수 있다. 면역화학물질 시험의 민감성은 특이성에 대해 허용되지 않는 감소 없이 화학물질 시험의 민감성 보다 우수하다.
- [0261] S자결장경 검사, 또는 빛을 발산하는 프로브(S자결장경 검사)는 직장 및 하부 결장으로 삽입되어 폴립 및 다른 비정상에 대해 조사하거나 대장 내시경으로 불리우는 빛을 발산하는 프로브의 사용인 대장 내시경 검사를 포함하는 내시경 진단을 직장 및 전체 결장으로 삽입하여 암에 의해 유발될 수 있는 폴립 또는 다른 비정상을 모색한다. 대장 내시경 검사는 폴립이 상기 과정 동안에 발견되는 경우 이들이 즉시 제거될 수 있다는 이점을 갖는다. 조직은 또한 생검을 위해 채취될 수 있다. 미국에서 대장 내시경 검사 또는 FOBT 및 S자결장경 검사는 바람직한 스크리닝 선택이다.
- [0262] 결장 암 단계 결정은 특정 암의 침투량에 대한 평가이다. 이것은 진단 및 연구 목적을 위해 수행되고 최상의 치료 방법을 결정하기 위해 수행된다. 결장직장 암의 단계를 결정하기 위한 시스템은 국소적 공격 정도, 림프절 관여도 및 원거리 전이가 있는지의 여부에 따라 다양하다.
- [0263] 명확한 단계 결정은 수술이 수행되고 병리학적 보고서가 검토된 후에만 수행될 수 있다. 상기 원칙의 예외는 최소의 공격으로 악성의 유경성 폴립의 대장 내시경 폴립절제술 후일 수 있다. 직장 암의 수술전 결정 단계는 내시경 초음파로 수행될 수 있다. 전이의 부가적 단계 결정은 복부 초음파, CT, PET 스캐닝 및 다른 이미지화 연구를 포함한다.
- [0264] 가장 일반적인 단계 결정 시스템은 TNM (종양/결절/전이) 시스템이고 이는 암에 대한 미국 공동 위원회(the American Joint Committee on Cancer (AJCC))로부터 기원한다. 상기 TNM 시스템은 3개의 카테고리를 기준으로 숫자를 할당한다. "T"는 장벽의 침입 정도를 나타내고, "N"은 림프절 내포 정도를 나타내고 "M"은 전이 정도를

나타낸다. 암의 가장 광범위한 단계는 일반적으로 예후에 의해 그룹화된 TNM 값으로부터 유래된 숫자 I, II, III, IV로서 호칭되고; 보다 높은 숫자는 보다 진행된 암 및 가능하게는 악한 결과를 지적한다.

- [0265] 상기 치료는 암의 단계에 의존한다. 결장직장 암이 조기 단계(거의 전이되지 않음)에서 발견된 경우, 이것은 치유될 수 있다. 그러나, 이것이 후기 단계(원거리 전이가 존재하는 경우)에서 검출되는 경우, 치유될 가능성성이 적다.
- [0266] 수술은 1차 치료를 유지하고 화학치료요법 및/또는 방사선 치료요법은 개별 환자의 단계 결정 및 다른 의학적 요인에 따라 추천될 수 있다.
- [0267] 결장암은 주로 고령자에게 영향을 주기 때문에 이것은 특히 수술 후에 특정 환자를 어떻게 공격적으로 치료할 것인가를 결정하는 것이 과제일 수 있다. 임상 시험은 이들이 수술 후 보조 화학치료요법을 갖는 경우 고령 환자들의 안녕을 위해 "대안적 적응(otherwise fit)"을 제안하고 따라서 생활 연령만이 공격적 관리에 대한 금기가 아니어야 한다.
- [0268] 수술은 치유적, 완화적, 우회, 대변경로 전환술 또는 개방 및 폐쇄로 분류될 수 있다. 치유적 수술 치료는 종양이 국소화되어 있는 경우 제공될 수 있다. 폴립내에 발병하는 매우 조기의 암은 흔히 대장 내시경 검사시 폴립을 제거함에 의해(즉, 폴립절제술)에 의해 치유될 수 있다.
- [0269] 결장암에서, 보다 진행된 종양은 전형적으로 충분한 여분을 갖는 종양 함유 결장 부분을 수술적으로 제거하고 창자간막 및 림프절의 신속한 일괄적 제거(즉, 결장절제술)로 국소적 재발을 감소시킬 필요가 있다. 가능하다면, 결장의 잔류 부분을 문합하여 기능하는 결장을 생성시키는 것이다. 문합이 가능하지 않는 경우에, 기공(인위적 구멍)을 생성시킨다. 직장암에 대한 치유적 수술은 전체 직장간막 절제(하부 전방 절제) 또는 복부 복강 절제를 포함한다.
- [0270] 다발성 전이의 경우에, 1차 종양의 완화적(비치유적) 절제가 종양 출혈, 침입 및 이의 이화작용 효과에 의해 유발되는 추가의 치사율을 감소시키기 위해 여전히 제공된다. 그러나 분리된 간 전이의 수술적 제거는 통상적이고 선택된 환자에서 치유적일 수 있으며; 개선된 화학치료요법은 분리된 간 전이의 수술 제거가 제공된 환자의 수를 증가시켰다.
- [0271] 종양이 인접한 중요한 구조체에 침입되는 경우 이는 기술적으로 절제하기가 어려워지고 수술자는 상기 종양을 우회(회장관통 우회술)하거나 기공을 통해 인접한 대변경로 전환술을 수행하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0272] 최악의 경우는 수술자가 종양이 절제할 수 없고 소장이 포함되어 있음을 발견했을 때 "개방 및 폐쇄" 수술일 것이고; 임의의 보다 많은 과정들이 환자에게 이익 보다는 해로움을 끼치는 것으로 사료된다. 이것은 복강경검사 및 보다 우수한 방사선학적 이미지화의 도래로 드문일이다. 이전에는 "개방 및 폐쇄" 과정에 적용되었던 이들 대부분의 경우는 현재 미리 진단되고 수술이 회피된다.
- [0273] 복강경 지원 결장절제술은 절개의 크기를 감소시키고 수술 후 통증을 감소시킬 수 있는 최소 공격적 기술이다.
- [0274] 임의의 수술적 과정에 관하여, 결장직장 수술은 상처 감염, 열개(상처의 터짐) 또는 탈장, 문합 분해를 포함하는 합병증을 유발하여 종기 또는 누관 형성 및/또는 복강염을 유발하고 혈종 형성 부재 또는 존재와 함께 출혈, 장 폐색을 유발하는 접착을 유도한다. 1997년에 수술된 환자의 5년 연구는 병원 재입원의 위험성이 범보호결장 적제술 후 15%, 전체 결장적제술 후 9% 및 회장절제술, 소장, 요관, 비장 또는 방광에 대한 가장 공통된 인접 기관 손상, 심폐 합병증, 예를 들어, 심근 경색, 폐렴증, 부정맥 및 폐 색전증 후 11% 인것으로 밝혀졌다.
- [0275] 화학치료요법을 사용하여 전이의 발병 가능성을 감소시키거나 종양 크기를 축소시키거나 성장 성장을 지연시킨다. 화학치료요법은 흔히 수술 후(보조제), 수술 전(신규보조제) 또는 1차 치료요법(완화제)으로서 적용된다. 본원에서 열거된 치료는 임상 시험에서 생존율을 개선시키고/시키거나 사망률을 감소시키는 것으로 나타났고 미국 식품 및 약물 투여용으로 승인되었다. 결장 암에서, 수술 후 화학치료요법은 일반적으로 암이 림프절로 전이된 경우(단계 III)에만 적용된다.
- [0276] 전이성 질환에 대한 화학치료요법. 통상적으로 사용되는 제1선의 화학치료요법 치료계획은 KRAS 야생형 종양에서 주입용 5-플루오로우라실, 류코보린 및 옥살리플라틴(FOLFOX)과 베바시주맙의 조합 또는 주입용 5-플루오로우라실, 류코보린 및 이리노테칸(FOLFIRI)과 베바시주맙의 조합 또는 세툭시맙과 상기 동일한 화학치료요법 약물의 조합을 포함한다.
- [0277] 기관(the American Society of Clinical Oncology)의 2008년 연례 모임에서, 연구자들은 KRAS 유전자내 돌연변

이를 갖는 결장직장 암 환자는 특정 치료제, 즉, 상피 성장 인자 수용체(EGFR)--즉 에르비톡스(세툭시맙) 및 벡티빅스(파니투무맙)을 억제하는 치료제에 반응하지 않음을 발표했다. ASCO에 의한 추천 후, 환자들은 현재 상기 EGFR 억제 약물이 제공되기 전에 KRAS 유전자 돌연변이에 대해 시험되어야만 한다. 2009년 7월에, 미국 식품의약국(FDA)은 KRAS 돌연변이에 대한 정보를 포함하도록 전이성 결장직장 암의 치료용으로 나타낸 2개의 항-EGFR 단클론 항체 약물(파니투무맙(벡티빅스) 및 세툭시맙(에르비톡스))의 표지를 개신하였다. 그러나, 정상적인 KRAS 버전을 갖는 것은 이들 약물이 환자에게 유익할 것임을 보장하지 않는다.

- [0278] 방사선 치료요법은 이것이 방사선 장염을 유발할 수 있고 결장의 특정 부분을 표적화하기가 어려워서 통상적으로 결장암에 사용되지 않는다. 직장은 결장 만큼 이동하지 않아 표적화하기가 용이하기 때문에 방사선이 직장암에 사용되는 것은 보다 일반적이다.
- [0279] 2006년에 미국 암 학회 통계에 따르면, 진단시 전이성(단계 IV) 결장직장 암을 갖는 환자의 20% 이상 및 상기 그룹 중 25%까지는 잠재적으로 절제가능한 분리된 간 전이를 가질 것이다. 치유적으로 절제된 병변은 현재 50%를 초과하는 5년 생존 결과를 입증하였다.
- [0280] 간 전이의 절제가능성은 수술전 이미지화 연구(CT 또는 MRI), 수술중 초음파를 사용하고 직접적인 촉진 및 절제 동안에 가시화에 의해 결정된다. 우측 엽에 국한된 병변은 우측 간절제(간 절제) 수술로 일괄적으로 제거하기가 용이하다. 중앙 또는 좌측 간엽의 보다 작은 병변은 때로는 세부적 "분절"에서 절제될 수 있고 좌측 간엽의 큰 병변은 간의 3구역절제술로 불리우는 과정에 의해 절제된다. 보다 작은 비세부적 "웨지(wedge)" 절제에 의한 병변 치료는 보다 높은 재발율과 관련된다. 일부 병변은 처음에는 수술적 절제하기가 용이하지 않으나 이들이 수술전 화학치료요법 또는 면역치료요법 계획에 대한 상당한 반응을 갖는 경우 후보가 될 수 있다. 치유를 위해 수술적 절제가 용이하지 않은 병변은 방사선 고주파 절제(RFA), 냉동 절제 및 화학색전술을 포함하는 방식으로 치료될 수 있다.
- [0281] 결장암 및 간으로의 전이성 질환을 갖는 환자들은 지속적인 수술 동안 환자의 적응도에 따라 단일 수술 또는 결정된 단계에 따른 수술(먼저 결장 종양은 통상적으로 제거된다)에서 치료될 수 있고 결장 또는 간 절제를 사용한 과정 및 잠재적으로 복합한 간 수술을 수행하는 수술의 위안감과 함께 어려움이 예상된다.
- [0282] 2009년에 발표된 연구는 아스피린이 무작위 시험에서 결장직장 신생물의 위험을 감소시키고 동물 모델에서 종양 성장 및 전이를 억제함을 밝혔다. 결장직장암의 진단 후 생존에 대한 아스피린의 영향은 공지되어 있지 않다. 단계 I-III(비-전이성) 결장직장 암으로 진단된 1279명의 사람들의 잔망있는 집단을 포함하는 수개의 연구는 아스피린을 사용한 환자 서브세트의 암-특이적 생존이 상당히 개선됨을 제안했다.
- [0283] 시메티딘은 일본에서 과발현된 시알릴 루이스 X 및 A 에피토프로 바이오마크된 단계 III 및 단계 IV의 결장직장 암을 포함하는, 선암종에 대한 보조제로서 연구되고 있다. 다수의 소규모 시험은 여러 기작을 통해 수술기주위에 시메티딘 치료를 받은 sLeX 및 sLeA 바이오마커를 갖는 환자의 서브세트에서 상당한 생존 개선을 제안한다.
- [0284] 암 진단은 매우 흔히 환자의 생리학적 복지에 거대한 변화를 유도한다. 다양한 지원이 병원 및 다른 기관으로부터 가용하고 상기 기관은 카운슬링, 사회 서비스 지원, 암 지원 그룹 및 기타 서비스를 제공한다. 상기 서비스는 환자의 의학적 복잡성을 이들의 삶의 다른 부분으로 접목시키는데 어려움의 일부를 완화시키는 것을 도와준다.
- [0285] G. 양성 전립선 과형성
- [0286] 양성 전립선 과형성(BPH)은 또한 양성 전립선 비대증(기술적으로 그릇된 명칭), 전립선의 양성 비대(BEP) 및 선암섬유근종(adenofibromomatous) 과형성으로서 공지되어 있고 전립선의 크기 증가를 언급한다.
- [0287] 정확히 말해서, 상기 과정은 비대증 보다는 과형성중 하나이지만 상기 명칭은 흔히 심지어 비뇨기과 전문의간에도 혼용된다. 이것은 전립선 간질 및 상피 세포의 과형성을 특징으로 하여 전립선의 요도주변 영역에서 대형의 상당히 구분되는 결절의 형성을 유도한다. 충분히 큰 경우, 상기 결절은 요도관을 압착하여 요도의 부분적 또는 때로는 완전한 폐쇄를 유발하여 뇌의 정상적인 흐름을 방해한다. 이것은 배뇨지연 증상, 빈뇨, 배뇨통(소변시통증), 뇌관 감염의 증가된 위험 및 소변 지연 증상을 유도한다. 증가된 기관 용적 및 요도관 감염으로 인한 염증 때문에 상기 환자에서 전립선 특이적 항원 수준이 상승될 수 있지만 BPH는 악성전 병변인것으로 고려되지 않는다.
- [0288] 선암성 전립선 성장은 대략 30세에 개시하는 것으로 사료된다. 남성의 평가된 50%는 50세까지 BPH에 대한 조직학적 증거를 갖고 75%는 80세까지 조직학적 증거를 갖는다. 이들 환자의 40-50%에서, BPH는 임상적으로 유의적

인 것으로 된다.

- [0289] 양성 전립선 과형성 증상은 저장 또는 배뇨로서 분류된다. 저장 증상은 빈뇨, 소변의 급함(지체될 수 없는 강박에 따른 배뇨의 필요성), 요실금 및 밤새 배뇨(야간뇨)를 포함한다. 배뇨 증상은 뇨 스트림, 배뇨 지연(배뇨 개시까지 대기할 필요가 있음), 간헐적(배뇨가 개시되었을 때 간헐적으로 멈춤), 비우기 및 적하의 어려움을 포함한다. 통증 및 배뇨통은 일반적으로 존재하지 않는다. 상기 저장 및 배뇨 증상은 BPH의 중증도를 평가하도록 디자인된 국제 전립선 증상 스코어(IPSS) 설문을 사용하여 평가한다.
- [0290] BPH는 특히, 치료되지 않는 채 방치되는 경우 진행성 질환일 수 있다. 불완전 배뇨 결과는 방광 잔류물에 세균의 정체를 유발하고 요도관 감염의 위험을 증가시킨다. 뇨 방광 결석은 잔류 뇨의 염의 결정화로부터 형성된다. 급성 또는 만성으로 호칭되는 뇨 체류는 또 다른 형태의 진행이다. 급성 뇨 체류는 배뇨하지 못하는 능력이고 만성 뇨 체류에서 잔류 뇨 용적은 점차 증가하고 방광은 팽창한다. 만성 뇨 체류를 앓는 일부 환자는 궁극적으로 신부전증으로 진행될 수 있고 이러한 상태는 폐색성 요로 병증으로 호칭된다.
- [0291] 안드로겐(테스토스테론 및 관련 호르몬)은 대부분의 전문가에 의해 BPH에서 허용되는 역할을 수행하는 것으로 고려된다. 이것은 안드로겐이 BPH를 나타내기 위해서는 존재해야만 함을 의미하지만 필연적으로 상기 상태를 직접적으로 유발하지 않는다. 이것은 거세된 소년이 이들이 나이를 먹음에 따라 BPH를 별명하지 않는다는 사실에 의해 지지된다. 반면, 외부 테스토스테론의 투여는 BPH 증상의 위험성이 상당히 증가되는 것과 관련이 없다. 테스토스테론의 대사물인 디하이드로테스토스테론(DHT)은 전립선 성장의 중요한 매개인자이다. DHT는 효소 5α-리덕타제 2형의 작용에 의해 순환계 테스토스테론으로부터 전립선에서 합성된다. 상기 효소는 주로 간질 세포에 위치하고 따라서 상기 세포는 DHT 합성을 위한 주요 부위이다.
- [0292] DHT는 간질 세포상에서 오토크린 방식 또는 인근 상피 세포로 확산함에 의한 파라크린 방식으로 작용할 수 있다. 이들 세포 유형의 둘다에서, DHT는 핵 안드로겐 수용체에 결합하고 상피 및 간질 세포에 대해 유사분열촉진성인 성장 인자의 전사에 대한 시그널을 전달한다. DHT는 이것이 보다 서서히 안드로겐 수용체로부터 해리되기 때문에 테스토스테론 보다 10배 더 강력하다. 결절성 과형성을 유발하는데 있어서의 DHT의 중요성은 5α-리덕타제의 억제제가 상기 상태를 갖는 남성에 투여되는 임상적 관찰에 의해 지지된다. 5α-리덕타제 억제제를 사용한 치료요법은 전립선의 DHT 함량을 현저히 감소시키고 이어서 전립선 용적을 감소시키며 많은 경우에 BPH 증상을 감소시킨다.
- [0293] 테스토스테론은 전립선 세포 증식을 촉진시키지만 상대적 저수준의 혈청 테스트스테론이 BPH를 갖는 환자에서 발견된다. 하나의 작은 규모의 연구는 의학적 거세가 상기 혈청 및 전립선 호르몬 수준을 불균등하게 저하시키고 전립선에서 테스토스테론 및 디하이드로테스토스테론 수준에 대해 적은 효과를 나타냄을 보여주었다.
- [0294] 에스트로겐이 BPH의 병인에서 역할을 수행할 수 있는 일부 증거가 있지만 상기 효과는 에스트로겐 자체의 직접적인 효과 보다는 전립선 조직에서 에스트로겐의 안드로겐으로의 국소적 전환을 통해 주로 매개되는 것으로 나타난다. 개의 생체내 연구에서, 안드로겐 수준을 상당히 감소시키지만 에스트로겐 수준은 변화없이 유지시키는 거세가 전립선의 상당한 위축을 유발하였다. 사람에서 전립선 과형성과 혈청 에스트로겐 수준간의 상호관련성을 모색하는 연구는 일반적으로 어떠한 것도 보여주지 못했다.
- [0295] 미시적 수준상에서, BPH는 전세계적으로 대다수의 남성이 나이를 먹음에 따라 특히 70세 이상의 나이에서 관찰될 수 있다. 그러나, 임상적으로 유의적인 증상적 BPH의 비율은 생활양식에 따라 급격히 변화한다. 서구 생활양식을 따르는 남성은 전통적이거나 지방의 생활양식을 따르는 남성 보다 훨씬 높은 증상적 BPH의 빈도율을 갖는다. 이것은 중국에서의 연구에 의해 확인되고 지방의 남성은 매우 낮은 비율의 임상적 BPH를 갖고 서구 생활양식을 채택한 도시에 사는 남성은 매우 높은 상기 상태의 빈도율을 갖지만 이는 여전히 서구에서 관찰되는 비율 미만이다.
- [0296] 직장 검사(직장을 통한 전립선의 감지)는 일반적으로 중간엽에 영향을 주는 현저히 커진 전립선을 밝힐 수 있다. 흔히 혈액 시험을 수행하여 전립선 악성종양을 배제한다. 상승된 전립선 특이적 항원(PSA) 수준은 PSA 밀도 및 유리된 PSA %, 직장 검사 및 직장 경유 초음파 검사의 측면에서 PSA 결과의 재해석과 같은 추가의 조사를 필요로 한다. 이들 조합된 측정은 조기 검출을 제공할 수 있다. 고환, 전립선 및 신장의 초음파 검사가 흔히 수행되어 악성 종양 및 수신증을 배제한다. BPH에 대한 스크리닝 및 진단 과정은 전립선암에 대해 사용되는 것들과 유사하다.
- [0297] 약물 치료는 흔히 제1 치료 옵션으로서 처방되고 상기 치료로 성공하지 못한 많은 환자들이 있다. 상기 환자들은 증상에서 지속적인 개선을 성취할 수 없거나 이들은 부작용 때문에 약물 치료를 중지할 수 있다. 수술을 하

기 전에 비뇨기과 집무실에서 치료를 위한 옵션들이 있다. 2개의 가장 일반적인 형태의 집무실 기반 치료요법은 요도 경유 마이크로파 열치료요법(TUMT) 및 요도 경유 바늘 절제(TUNA)이다. 이들 과정 둘다 전립선에서 세포사(괴사)를 유도하기에 충분한 열을 생성시키기에 충분한 에너지를 전달하는데 의존한다. 치료요법 목표는 충분한 괴사를 유발하여 죽은 조직이 신체에 의해 재흡수되는 경우 전립선이 수축하여 요도의 폐색을 완화시키는 것이다. 이들 과정은 전형적으로 국소 마취로 수행되고 상기 환자는 당일에 귀가한다. 일부 비뇨기학자는 이를 과정의 결과에 대한 장기 데이터를 연구하고 공개하였고 상기 데이터는 5년동안의 결과이다. 2003년에 BPH의 치료를 위한 가장 최근의 미국 비뇨기과학의 협회(AUA) 지침은 BPH를 갖는 특정 환자에 대한 허용되는 대체요법으로서 TUMT 및 TUNA를 포함하는 최소 공격적 치료요법을 열거하고 있다.

[0298] 요도 경유 마이크로파 치료요법(TUMT)은 본래 1996년에 FDA에 의해 승인되었고 이는 제조사(EDAP Technomed)에 의한 제1 세대 시스템이다. 1996년 이후에, 다른 회사가 TUMT 장치에 대한 FDA 승인을 받았고 이는 다음을 포함한다: Urologix, Dornier, Thermatrix, Celsion, 및 Prostalund. 다중 임상 연구는 TUMT에 대해 공개되었다. 모든 장치를 지배하는 일반적인 원리는 요도 카테터에 있는 마이크로파 안테나가 요도의 내부전립선 영역에 위치된다는 것이다. 상기 카테터는 환자 신체 외부의 조절 박스에 연결되고 마이크로파 방사선이 전립선으로 방출되도록 가동되어 조직을 가열하고 괴사를 유도한다. 이것은 사용되는 시스템에 따라, 대략 30분 내지 1시간 소요되는 1회용 치료이다. 손상된 조직이 환자의 신체내로 재흡수되는데는 대략 4 내지 6주 소요된다. 장치의 일부는 요도를 보존할 목적으로 치료 영역을 통해 냉각제를 순환시키고 마이크로파 에너지는 요도 주변의 전립선 조직을 가열한다.

[0299] 요도 경유 바늘 절제(TUNA)는 상이한 유형의 에너지인 방사선주파수(RF) 에너지로 작동하지만 TUMT 장치와 동일한 논리에 따라 디자인되어 상기 장치가 생성시키는 열은 전립선 조직의 괴사를 유발하고 전립선을 수축시킬 것이다. 상기 TUNA 장치는 방광경과 같이 견고한 스크로프를 사용하여 요도로 삽입한다. 상기 에너지는 상기 장치의 측면으로부터 나타나는 2개의 바늘을 사용하여 요도 벽을 통해 전립선으로 전달된다. 바늘 기반 절제 장치는 괴사를 유발하기에 충분히 높은 온도로 국소 영역을 가열시키는데 매우 효과적이다. 상기 치료는 전형적으로 하나의 부분에서 수행되지만 전립선의 크기에 의존하여 다수의 바늘 스틱을 필요로 할 수 있다.

[0300] 의학적 치료가 실패한 경우 및 환자가 집무실 기반 치료요법을 받으려고 하지 않거나 담당의가 상기 환자가 전립선의 요도 경유 절제(TURP)를 위해 양호한 후보라고 결정한 경우, 수술이 수행될 필요가 있을 수 있다. 일반적으로, TURP은 여전히 과정을 필요로 하는 환자에 대한 전립선 중재의 금본위제로서 고려된다. 이것은 요도를 통해 전립선(이의 일부)을 제거함을 포함한다. 또한, 확대된 전립선의 크기를 감소시키는 다수의 새로운 방법이 있고 이의 일부 방법은 이들의 안전성 또는 부작용을 완전히 확립하기에 충분히 오래되지 못하였다. 이들은 잔류하는 것을 손상시키는 것을 회피하면서 과도한 조직의 일부를 파괴하거나 제거하기 위한 다양한 방법을 포함한다. 전립선의 요도 경유 전기 증발(TVP), 레이저 TURP, 가시적 레이저 절제(VLAP), 에탄올 주사 및 기타 대체요법으로 연구되고 있다.

[0301] 비뇨기과학에서 레이저를 포함하는 보다 새로운 기술은 지난 5년 내지 10년전에 출현하였고 전립선 조직상에 접촉하는 Nd:YAG 레이저를 포함하는 VLAP 기술로 시작되었다. 녹색광(KTP) 레이저를 사용한 전립선(PVP)의 광선택적 증발로 불리우는 유사한 기술이 매우 최근에 출현하였다. 상기 과정은 550-마이크로미터 레이저 섬유가 전립선으로 삽입되는 고전력의 80와트 KTP 레이저를 포함한다. 상기 섬유는 70도 굴절각을 갖는 내부 굴절을 갖는다. 이것은 조직을 전립선 캡슐로 증발시키기 위해 사용된다. KTP 레이저는 발색단으로서 해모글로빈을 표적화하고 전형적으로 2.0mm의 침투 깊이(홀뮴 보다 4배 깊음)를 갖는다.

[0302] 전립선의 홀뮴 레이저 절제(HoLAP)로 호칭되는 또 다른 과정은 또한 전세계적으로 수용되고 있다. KTP와 같이 HoLAP 과정을 위한 전달 장치는 섬유 축으로부터 70도 각도에서 고전력 100-와트 레이저로부터 빔을 지시하는 550um의 1회용 측면 발화 섬유이다. 상기 홀뮴 파장은 2,140 nm이고 이는 스펙트럼의 적외선 부분에 해당하고 육안으로는 보이지 않는다. KTP가 발색단으로서 해모글로빈에 의존하는 반면 표적 조직내 물은 홀뮴 레이저에 대한 발색단이다. 홀뮴 레이저의 침투 깊이는 <0.5 mm 이어서 KTP의 보다 깊은 침투 및 보다 낮은 최대 전력과 함께 흔히 발견되는 조직 괴사와 관련된 합병증을 회피한다.

[0303] 전립선의 홀뮴 레이저 핵제거 HoLEP는 TURP 또는 개방된 전립선적출술과 비교하여 보다 적은 위험을 수반하는 것으로 보고된 또 다른 홀뮴 레이저 과정이다. HoLEP는 대체로 HoLAP 과정과 유사하고 주요 차이는 상기 과정이 전형적으로 보다 큰 전립선에 대해 수행된다는 것이다. 상기 조직을 절제하는 대신 레이저는 전립선의 일부를 절단하는 것이고 이어서 이는 소조각으로 절단되고 관개 유체로 세척된다. HoLAP 과정과 관련하여, 상기 과정동안에 또는 상기 과정 후에 거의 출혈이 없다.

- [0304] 2개의 과장 KTP 및 홀뮴은 분당 대략 1 내지 2g의 조직을 절제한다.
- [0305] III. 실시예
- [0306] 하기의 실시예는 본 발명의 바람직한 양태를 입증하기 위해 포함된다. 당업자는 하기 실시예에 기재된 기술이 본 발명자가 본 발명을 수행하기 위해 잘 기능하는 것을 발견된 기술을 대표하는 것이고 따라서 상기 수행을 위한 바람직한 양상을 구성하는 것으로 고려될 수 있음을 인지해야 한다. 그러나 당업자는 본 발명의 기재 측면에서 많은 변화가 기재된 특정 양태에서 가해질 수 있고 본 발명의 취지 및 범위를 벗어남이 없이 동일하거나 유사한 결과를 수득할 수 있음을 인지해야 한다.
- [0307] 결과
- [0308] AR 시그널 전달은 LXXLL 구조적 모티프를 필요로 할 수 있기 때문에, 본 발명자는 처음에 잠재적 표적으로서 PELP1에 대한 LXXLL 구조적 모티프를 평가하였다. PELP1은 이것이 핵 수용체에 결합하는 경우 나선 구조체를 취하는 10개의 상기 LXXLL 모티프를 함유한다. 트리스-벤즈아미드의 강성의 예비-구성된 구조체가 α -나선구조의 i, i+4, 및 i+7 위치에서 발견되는 아미노산에 상응하는 3개의 기능성 그룹의 배치를 촉진시킨다. 역으로, 비스-벤즈아미드 스캐폴드는 이의 2개의 치환체(R_{1-2})를 사용함에 의해 i 및 i+4 위치에서 발견되는 아미노산의 2개의 측쇄를 제공할 수 있다. 본 발명자는 모든 10개의 PELP1 LXXLL 모티프를 잠재적으로 표적화하는 일반적인 LXXXL 웨티도미메틱으로서 이들의 초기 웨티도미메틱을 디자인하기로 결정하였다. 초기 웨티도미메틱의 디자인은 소프트웨어로 실행되는 MM3 힘의 장을 사용한 몬테 카플로 형태적 검색(5,000 단계)을 사용였고 최저 에너지 형태의 2개의 기능성 그룹(R_{1-2})이 나선구조의 상응하는 측쇄상에 잘 오버레이됨을 보여주었다. 나선구조의 하나의 측쇄상에 상기 류신의 기능적 구성 및 제공이 MacroModel(버전 9, Schroedinger, New York, NY)을 사용하는 문자 모델링에 의해 확인되었다.
- [0309] AR에 결합된 LXXLL 서열로부터 유래된 단쇄 웨타이드의 X-선 결정 구조체가 LXXLL 모티프가 α -나선구조를 취하고 i, i+3, 및 i+4 위치에서의 3개의 류신의 측쇄가 AR의 AF2 도메인에서 소수성 포켓과 상호작용함을 보여주었다(도 4a). 비스-벤즈아미드 스캐폴드의 강성의 예비-구성된 구조체는 나선구조의 i 및 i+4 위치에서의 아미노산 잔기의 측쇄가 나타나 2개의 치환체를 배치시킬 수 있기 때문에, 본 발명자는 PELP1에서 모든 10개의 LXXLL 모티프를 잠재적으로 표적화하는 비스-벤즈아미드계 웨티도미메틱을 디자인하였다. LXXL 웨티도미메틱의 디자인은 또한 AR과, 이의 핵 수용체 박스를 통해 AR과 상호작용하는 다른 조인자 단백질의 상호작용을 차단한다.
- [0310] 비스-벤즈아미드 D2의 2개의 이소부틸 그룹은 LXXLL 모티프의 i 및 i+4 위치에서 2개의 류신의 측쇄를 모방하도록 디자인하고 이는 AR 상호작용에 대한 소수성 표면을 구성한다. 도 4d에 나타낸 바와 같이, 최저 에너지 형태는 D2내 2개의 이소부틸 그룹이 2개의 류신의 측쇄상에 잘 오버레이됨을 입증하였다. 초기 화합물은 LXXLL 모티프의 i 및 i+4 위치에서 2개의 Leu의 측쇄 그룹을 모방하도록 2개의 이소부틸 그룹을 갖는 비스-벤즈아미드 D2 인 반면에 대조군 D1은 2개의 벤질 그룹을 함유한다(도 5). 반면, 2개의 벤질 그룹(D1)을 함유하는 비스-벤즈아미드는 대조군으로서 합성하였다(도 5). 비스-벤즈아미드 D2의 2개의 이소부틸 그룹은 LXXLL 모티프의 i 및 i+4 위치에서 2개의 류신의 측쇄를 모방하도록 디자인하여 AR 상호작용을 위한 소수성 표면을 구성한다. 반면, 2개의 벤질 그룹(D1)을 함유하는 비스-벤즈아미드는 대조군으로서 합성되었다(도 5).
- [0311] LXXLL 웨티도미메틱 D2는 저장의 장기간(60일)에 걸쳐 실온 및 -70°C에서 DMSO중에서 안정하였다. 장기 저장 수명 뿐만 아니라, D2는 7일에 걸쳐 LNCaP의 세포 용해물중에서 현저히 안정한 것으로 밝혀졌다(도 4e 내지 도 4f).
- [0312] 도 6은 D2가 LXXLL 모티프에 대해 지시되고 생체내 AR과 PELP1 상호작용을 차단할 수 있는 형태를 제공하고 이는 LnCaP PCa 세포내 동시면역침전 실험으로부터 수득되었다. D1이 아닌 100nM의 D2를 사용한 PCa 세포의 예비 항온처리는 물리적으로 서로 상호작용하는 DHT-유도된 AR과 PELP1의 능력을 차단하였다.
- [0313] 도 7은 D2가 용량 의존적 방식으로 AR-PELP1 상호작용을 차단시킴을 보여준다. D2는 또한 LAPC4, C4-2, VCAP 및 CWR22v1 세포에서 PELP1과 AR의 DHT- 및 E2-유도된 상호작용을 차단시킬 수 있었다. D2는 AR 또는 PELP1의 안정성에 역효과를 나타내지 않았다. D2는 AR과, 1차 구조상에 LXXLL 모티프가 없는 단백질인 hsp90의 상호작용에 영향을 줄 수 없었다. D2가 AR-PELP1 상호작용을 차단시키는 능력은 용량 의존적 방식으로 PELP1의 일시적 과발현에 의해 극복될 수 있다.
- [0314] 도 8은 LNCaP 세포(좌측 기저 패널)에서 RNA 수준에서의 DHT-유도된 TMPRSS 및 PSA 유전자 발현에 대한 D1 및 D2의 효과를 평가하는 QPCR 실험 및 단백질 수준에서 LAPC4 세포에서 PSA, 안드로겐 수용체와 액틴의 발현에 대

한 D1 및 D2의 효과에 의해 평가되는 바와 같은 웨스턴 블롯 분석에 의해 상기 발견을 확인한다. DHT에 의해 상당히 상향조절되는 341개의 전사체중에, D2를 사용한 예비처리가 219개 유전자의 발현 수준이 기본 수준으로 복귀되도록 상기 수준을 감소시켰다. 이들 발견의 확인은 QPCR 및 웨스턴 블롯 분석에 의해 수득되었다.

[0315] 도 9는 D2가 LAPC4 세포내 PSA-루시퍼라제 프로모터로부터 기원하거나 LNCaP, CWR22v1 및 LAPC4 세포주내 최소 ARE-루시퍼라제리포터로부터 기원하는 DHT 유도된 전사를 차단시킬 수 있음을 입증한다. ARE 구동된 프로모터 기원의 DHT-유도된 전사를 차단시키는 D2의 능력은 PSA 및 TMPRSS 프로모터 둘다의 QPCR 평가를 사용하여 RNA 수준에서 확인되었다. 추가로, D2는 ChIP 분석에 의해 입증된 바와 같이 PSA 프로모터에 대한 DHT-유도된 AR 결합을 차단시켰다. 단백질 수준에서 D1이 아닌 D2가 PSA 단백질의 DHT 유도된 발현을 차단시킬 수 있었다. 다시 ARE 기원의 DHT 유도된 전사의 억제는 AR 또는 PELP1의 과발현에 의해 극복될 수 있다(도 4). PELP1의 과발현은 DHT 유도된 전사의 D2 매개된 억제를 거의 기본 수준으로 복귀시킬 수 있었다. 상기 데이터는 D2가 AR-PELP1 상호작용을 차단시킴에 의해 적어도 부분적으로 AR 계놈 시그널 전달을 차단시킬 수 있음을 지적하였다.

[0316] D2를 사용한 예비처리가 LNCaP, LAPC4, C4-2, RWPE-1, CWR22v1, VCaP, MDAPCa 2b와 같은 AR을 함유하는 다양한 PCa 세포주의 DHT-유도된 증식을 차단시켰지만 DU145 또는 PC3과 같은 AR 음성 PCa 세포주의 증식을 차단시키지 못한 반면 대조군 D1은 임의의 활성을 나타내지 않았다(도 10). 이들 데이터는 BrdU 검사(CyQuant)를 사용하여 확인되었다. D2는 MTT 검사에서 용량 의존적 방식(IC_{50} ~40 nM)으로 시험관내 PCa 세포의 DHT 매개된 증식을 상당히 감소시킬 수 있었다. 전립선 암 세포의 DHT-매개된 증식에 대한 PELP1과 AR 상호작용의 중요성은 구제 실험을 사용하여 확인되었고, 여기서 DHT 매개된 증식의 D2 억제는 LNCaP PCa 세포에서 PELP1의 과발현에 의해 극복되었다. 최종적으로, 이종이식체내 상기 효과는 D2가 심지어 생체내 모델에서 AR-PELP1 상호작용을 차단시키는데 생물학적으로 활성임을 보여주었다.

[0317] 도 11에 나타낸 바와 같이, 스테로이드 유도된 증식 경로에 대한 D2의 효과는 D2가 PCa 세포의 EGF 또는 LPA-유도된 증식에 대해 효과를 갖지 않기 때문에 특이적인 것으로 나타난다. 상기 실험에서, 세포를 96웰 플레이트에 (2- 10X103/웰)로 분주하고 페놀-레드 부재 RPMI 및 1% 쟈콜 제거된 태아 소 혈청(CSF)과 함께 48시간동안 안드로겐 고갈에 적용하였다. 이어서 세포를 48시간동안 양성 대조군으로서 에탄올, EGF 또는 DHT로 처리하였다. 웨프티도미메틱을 처리 2시간 전에 첨가하였다. MTT 비색측정 검사를 사용하여 세포 증식을 측정하였다. 모든 실험은 3회 수행하였고 실험의 평균값을 나타냈다.

[0318] 도 12는 D2가 erk의 DHT 매개된 비계놈 활성을 대해 어떠한 효과를 나타내지 않으므로 DHT-유도된 계놈 활성화에 대한 D2의 효과가 특이적임을 보여준다. 도 13은 D2를 사용한 예비처리가 대조군 D1 또는 DMSO와 비교하여 LnCaP 세포에서 AR-GFP의 핵으로의 DHT 유도된 이동을 차단시킴을 보여준다. 이들 발견은 LnCaP 세포 기원의 핵 및 세포질 추출물의 생화학적 분석으로 확인하였고 이는 D1 또는 DMSO가 아닌 D2로의 예비처리가 DHT의 부가시 AR 핵 이동을 차단시킴을 밝힌다. 이들 데이터는 LAPC4 세포에서 내인성 AR의 평가에 의해 추가로 확증되었다.

[0319] 도 14에서, D2의 2개의 형광 유사체중 하나는 플루오레세인 모이어티(moiety)를 D2의 C-말단(CF1-D2)으로 도입함에 의해 제조하였고 다른 하나는 이를 N-말단(CF2-D2)에 위치시킴에 의해 제조하였다. 이들 형광성 유사체를 사용한 항온처리 후, CF1-D2가 아닌 CF2-D2가 LNCaP 세포에 진입하는 것으로 나타났다. 결과로서, CF1-D2가 아닌 CF2-D2는 PCa 세포의 DHT 유도된 증식을 차단시킬 수 있었다. 상기 데이터는 웨프티도미메틱 D2가 PCa 세포로 진입함에 의해 가능하고 상기 웨프티도미메틱이 세포로 진입하지 않는 경우 이것은 AR 시그널 전달을 차단시키는 능력을 갖지 않음을 확인시켜 준다. 도 15는 웨프티도미메틱 CF2-D2가 PCa 세포로 진입함에 의해 가능하고 세포내에서 광범위하게 국소화되어 있음을 확인시켜주는 공초점 연구를 보여준다.

[0320] 도 16에서는, 보다 고농도(500nM)에서, D1이 웨스턴 블롯 분석에서 erk 활성화를 차단시키고 D2가 보다 저농도에서 차단시킴을 보여준다. D2, 및 보다 덜한 정도로 D1은 전립선 암에서 입증된 표적체를 표적화하고 AR 선택적 조절제일 잠재력을 갖고 신규한 작용 메카니즘을 제공하고 치료요법의 관점에서 지속적인 효과를 제공할 가능성이 높다.

[0321] 도 17은 도 19a 내지 도 19n에서 유도체 각각에 대한 증식 검사를 보여준다. 이러한 그래프는 각각의 화합물의 효과를 나타낸다. 세포는 96웰 플레이트에서 ($2-10 \times 10^3$ /웰)로 분주하고 페놀-레드 유리된 RPMI 및 1% 쟈콜 제거된 태아 소 혈청(CSF)과 함께 48시간동안 안드로겐 고갈에 적용하였다. 이어서 세포는 48시간동안 양성 대조군으로서 에탄올 또는 DHT로 처리하였다. 웨프티도미메틱은 처리 2시간 전에 첨가하였다. 세포 증식은 MTT 비색측정 검사를 사용하여 측정하였다. 모든 실험은 3회 수행하였고 실험의 평균을 나타내었다.

[0322] 도 18은 D2 웨프티도미메틱의 잠재적 변형을 보여준다. 도 19a 내지 도 19n는 다양한 시험된 화합물을 보여준다.

도 19a는 x 및 y 위치의 변형이, D2-4 및 D2-5와 같은 치환이 생체내에서 전립선 암 세포의 증식에 대해 최대 활성을 갖는 것으로 밝힘을 보여준다. 도 19b는 x 및 y 위치의 변형이 D2-4와 같은 치환이 생체내에서 전립선 암 세포의 증식에 대해 최대 활성을 가지는 것으로 밝힘을 보여준다. 도 19b는 x 및 y 위치의 변형이 D2-4와 같은 치환이 생체내에서 전립선 암 세포의 증식에 대해 최대 활성을 가지는 것으로 밝힘을 보여준다. 도 19c는 x 및 y 위치의 변형이 D2-CF2 및 D2-5와 같은 치환이 생체내에서 전립선 암 세포의 증식에 대해 월등한 활성을 가지는 것으로 밝힘을 보여준다. 도 19d는 D2-11, D2-12 및 D2-26와 같은 치환이 생체내에서 전립선 암 세포의 증식에 대해 양호한 활성을 가짐을 보여준다. 도 19E는 D2-11, D2-23 및 D2-26과 같은 치환이 생체내에서 전립선 암 세포의 증식에 대해 양호한 활성을 가지는 것을 밝히는 변형을 보여준다. 도 19f는 D2, D2-30 및 D2R11N과 같은 치환이 생체내에서 전립선 암 세포의 증식에 대해 양호한 활성을 가짐을 밝히는 변형을 보여준다(D2R11N은 수용성이다). 도 19g는 D2, D5-1, JHL05 및 JHL04와 같은 치환이 생체내에서 전립선 암 세포의 증식에 대해 양호한 활성을 가짐을 밝히는 변형을 보여준다. 도 19h는 TK6, TK6-R, TK-8, TK8R, TK9, TK9R, TK11 및 TK11R과 같은 치환이 생체내에서 전립선 암 세포의 증식에 대해 양호한 활성을 가짐을 밝히는 변형을 제공한다. 도 19i는 TK-ABA, TK-L2-AAC, TK-L2-AAB, TK-L2-ABB, TK-L2-ABC, TK-L2-BAA, TK-L2-BAB, TK-L2-CBB 및 TK-L2-CCB와 같은 치환이 생체내에서 전립선 암 세포의 증식에 대해 양호한 활성을 가짐을 밝히는 변형을 설명한다. 도 19j는 TK-ABA, TK-L2-ACA, TK-L2-ABB, TK-L2-ABC, TK-L2-BAA, TK-L2-AAC, 및 TK-L2-ABC와 같은 치환이 생체내에서 전립선 암 세포의 증식에 대해 양호한 활성을 가짐을 보여준다. 도 19k는 R1 = n부틸, 및 R2 = n부틸, 및 R1 = 이소부틸 및 R2 = 2급 부틸 및 R1 = n프로필 및 R2 = 이소부틸과 같은 치환이 생체내에서 전립선 암 세포의 증식에 대해 D2 보다 우수한 활성을 가짐을 보여준다. 이들 3개의 실험은 D2보다 낮은 농도에서 수행한다. 도 19l은 D29와 같은 치환이 생체내에서 전립선 암 세포의 증식에 대해 양호한 활성을 가짐을 밝히는 변형을 보여준다. 도 19m은 D2와 같은 변형이 생체내에서 전립선 암 세포의 증식에 대해 양호한 활성을 가짐을 설명한다. 도 19n은 D2 및 D2-47와 같은 치환이 생체내에서 전립선 암 세포의 증식에 대해 양호한 활성을 가짐을 보여준다.

[0323] 도 20은 최고 활성 화합물의 일부를 보여주고 도 21 내지 22는 상기 동일한 구성에 대한 다양한 활성을 보여준다.

[0324] 함께 종합했을 때, 이들 결과는 AR 및 PELP1의 기능적 상호작용이 AR 시그널 전달을 위해 중요하고 이상적으로 디자인된 LXXLL 펩티도미메틱을 사용한 상기 상호작용을 차단시킴에 의해 AR 핵 전위, AR 매개된 게놈 시그널 전달 및 PCa 세포 증식이 영향받을 수 있음을 지적한다. 따라서 상기 상호작용에 영향을 주는 펩티도미메틱은 AR 시그널 전달을 조절하는데 유용하다.

[0325] *****

[0326] 본원에 기재되고 청구된 조성물 및/또는 방법 모두는 본 발명의 기재 측면에서 과도한 실험 없이 수행될 수 있다. 본 발명의 조성물 및 방법은 바람직한 양태 측면에서 기재되었고 변형이 본 발명의 개념, 취지 및 범위로부터 벗어나는 것 없이 본원에 기재된 조성물 및/또는 방법 및 단계 또는 상기 방법의 단계의 순서에 변형이 적용될 수 있음이 당업자에게 자명할 것이다. 당업자에게 자명한 모든 그러한 유사한 치환 및 변형은 첨부된 청구항에 의해 정의된 바와 같은 발명의 취지, 범위 및 개념내에 있는 것으로 간주된다.

[0327] 참조문헌

[0328] 하기의 참조문헌은, 이들이 본원에 제시된 것들에 보충적인 예시적인 과정 또는 다른 세부사항을 제공하는 정도로 본원에서 구체적으로 참조문헌으로서 인용된다.

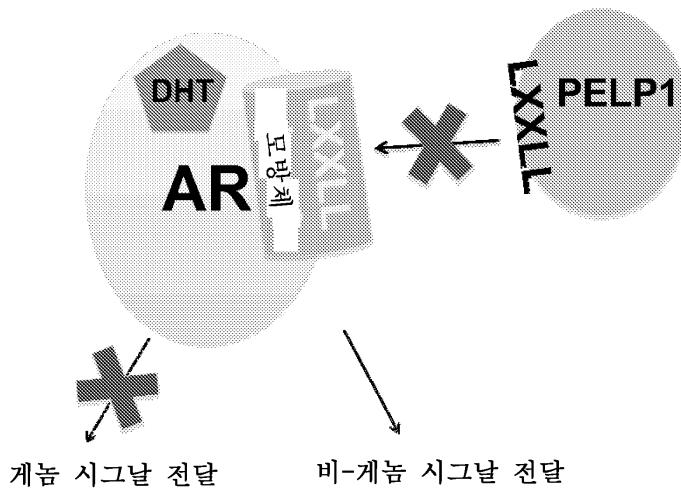
[0329] U.S. Patent Publn. 2009/0012141

[0330] Ahn et al., Mini-Rev. Med. Chem., 2:463-473, 2002.

[0331] Marshall, Tetrahedron, 49:3547-3558, 1993.

도면

도면1

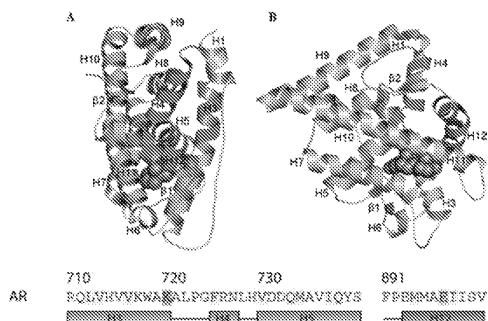


도면2

□ DHT와 결합된 야생형 AR 리간드-결합 도메인의 결정 구조:

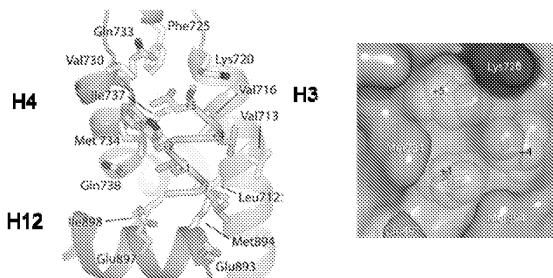
(A) 정면;

(B) 리간드 측면



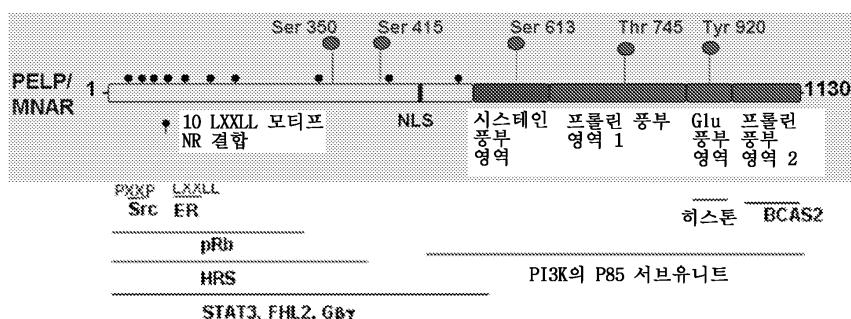
* 활성화 기능 2(AF2) 영역(나선구조 3, 4, 및 12)는 녹색으로 나타낸다.
→ "핵 수용체 박스"(LXXLL 모티프)와의 상호작용

□ LXXLL 모티프 결합도니 AF-2 계면의 결정 구조(사람 AR)



- * LXXLL-펩타이드 : **SSRGILLWDLLTKDSR** (K_d 1.8 μ M)
- * 플랭킹 잔기는 크게 정돈되어 있지 않고, N에 2개의 잔기 및 C에 1개의 잔기가 보인다.
- * Met734는 Leu(+1)이 H3을 향하여 H12로부터 떨어져 배치되도록 한다.
- * Lys720 - 골격 , Glu897 - H₂O - 골격
- * PLoS Biology, 2004, 2, e274

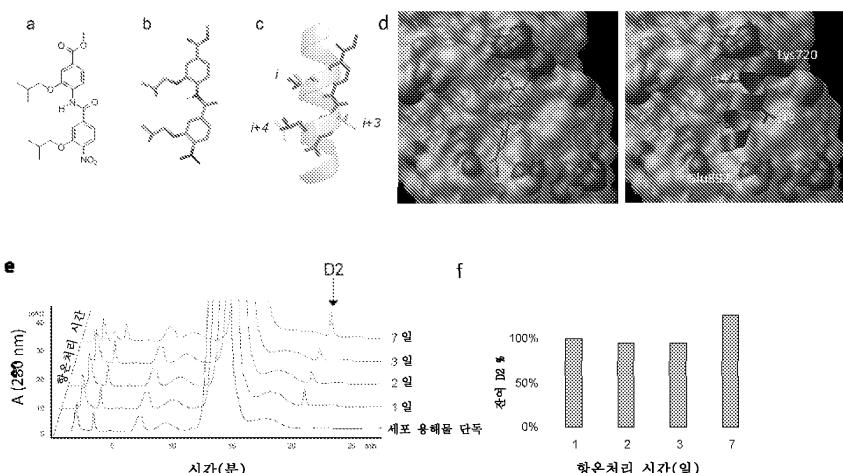
도면3



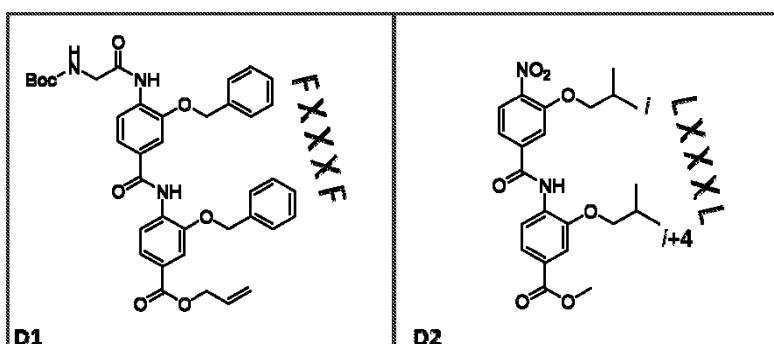
* 핵 수용체(NR)-상호작용 박스: LXXLL 모티프

#	LXXLL의 위치				-4	-3		-2	-1	-7																
1	33-37	G	L	S	A	V	S	S	G	P	R	I	R	I	L	I	Q	P								
2	69-73	P	N	R	S	A	P	H	L	P	G	E	M	C	L	R	L	H	G	S	V	G	G	A	Q	
3	111-115	S	I	K	T	R	P	E	G	L	C	L	L	S	L	E	V	G	E	S	P	T	E	L	F	Q
4	155-159	P	A	T	M	E	L	A	V	A	V	L	R	D	L	L	R	Y	A	A	Q	L	P	A	L	F
5	181-185	D	I	S	M	N	H	L	P	G	L	E	T	S	L	L	G	L	R	P	E	C	E	Q	S	A
6	264-268	L	K	H	T	E	S	W	E	Q	E	I	H	S	L	E	A	S	L	H	T	L	L	G	A	L
7	271-275	E	Q	E	L	H	S	L	L	A	S	I	H	T	L	L	G	A	L	Y	E	G	A	E	T	A
8	364-368	K	N	I	S	L	H	G	D	G	P	I	R	L	L	I	L	P	S	I	H	L	E	A	L	D
9	459-463	L	Q	G	G	A	S	G	E	A	L	I	T	H	L	E	S	D	I	S	P	P	A	D	A	L
10	579-583	P	Y	T	S	S	R	C	R	R	E	I	Y	C	L	L	L	A	L	L	L	A	P	S	P	R

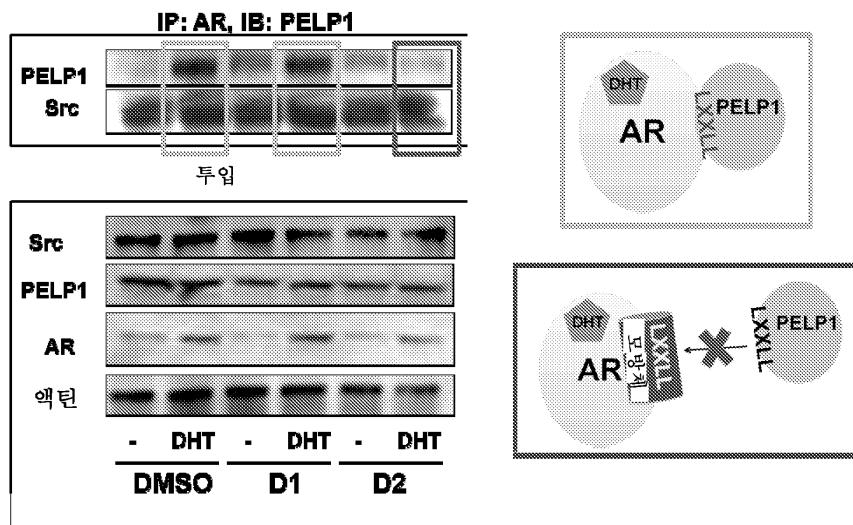
도면4



도면5



도면6



도면7

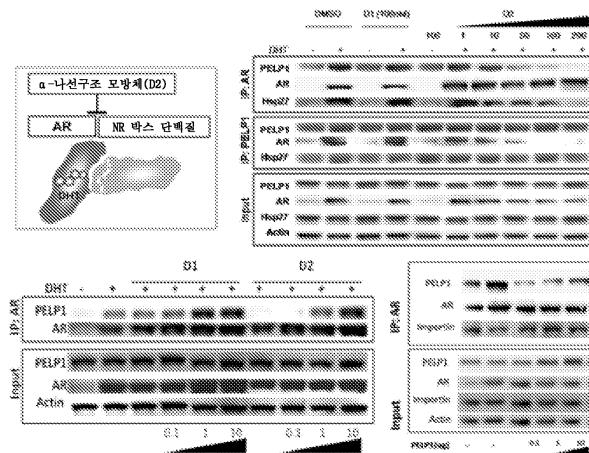
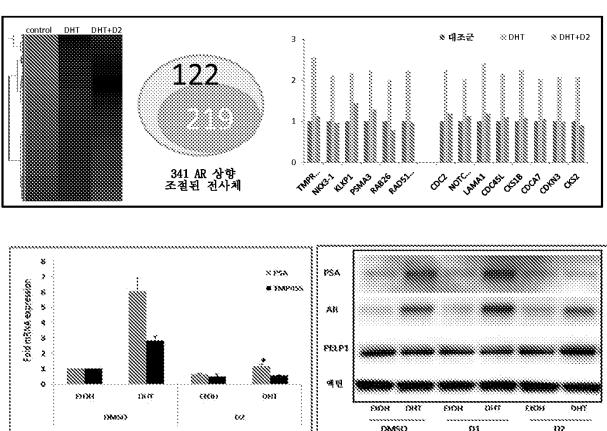
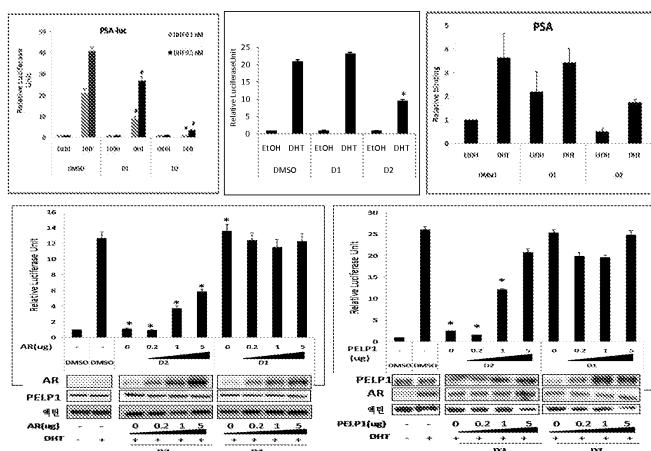


Fig. 2

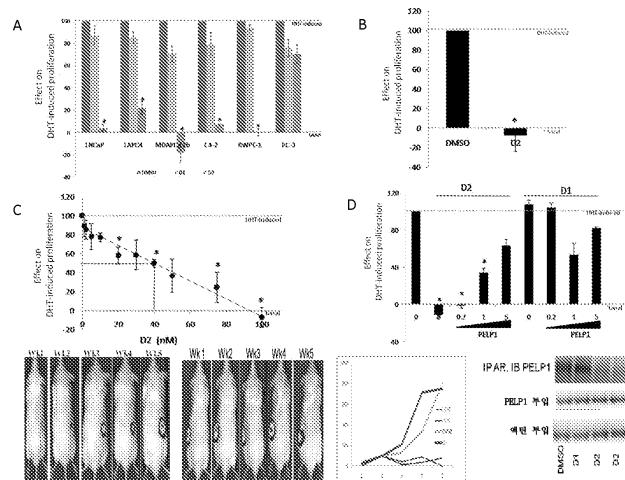
도면8



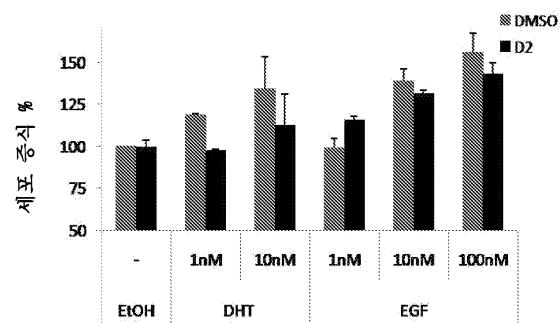
도면9



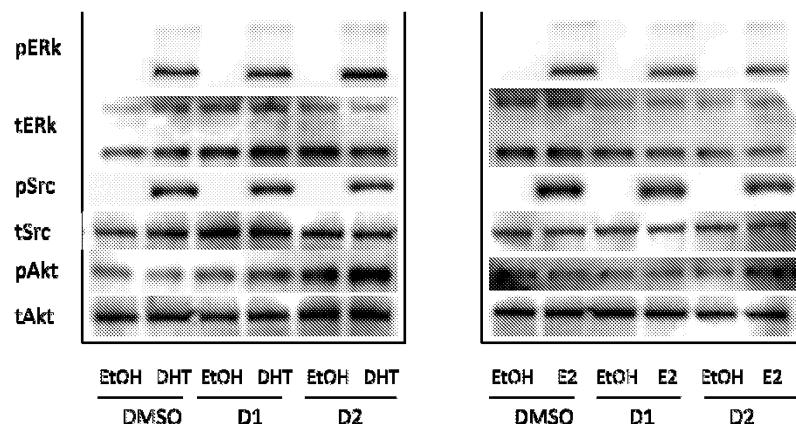
도면10



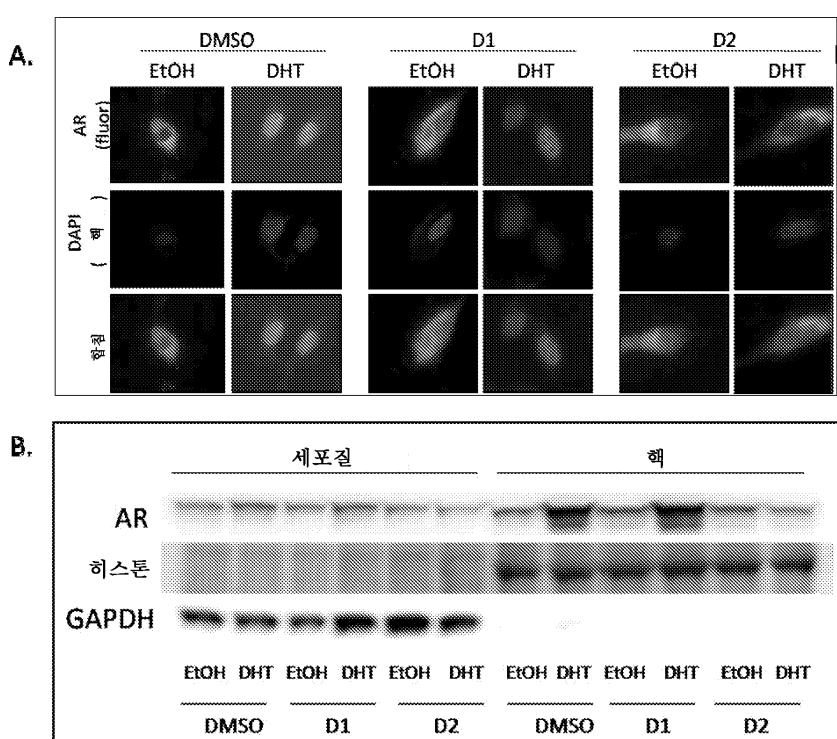
도면11



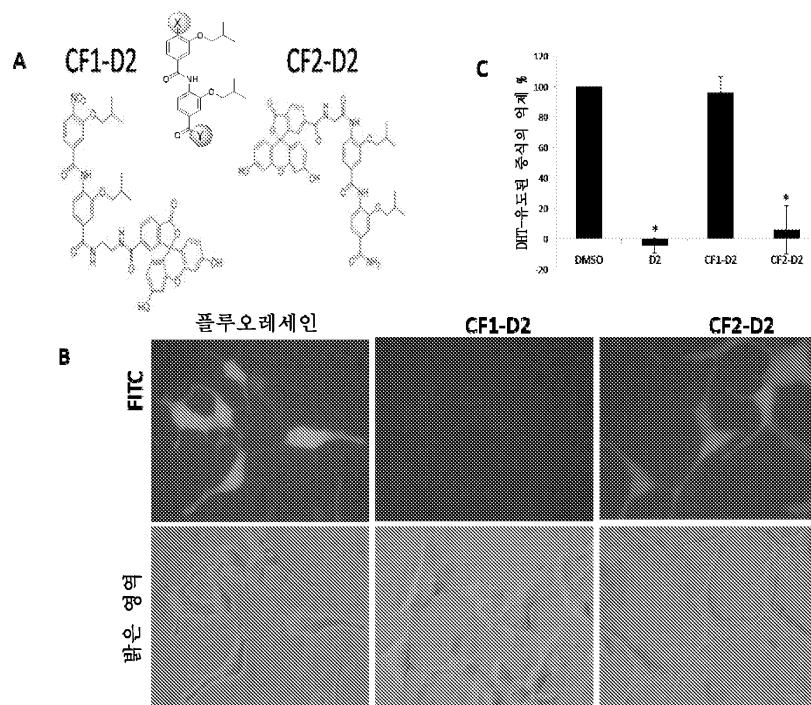
도면12



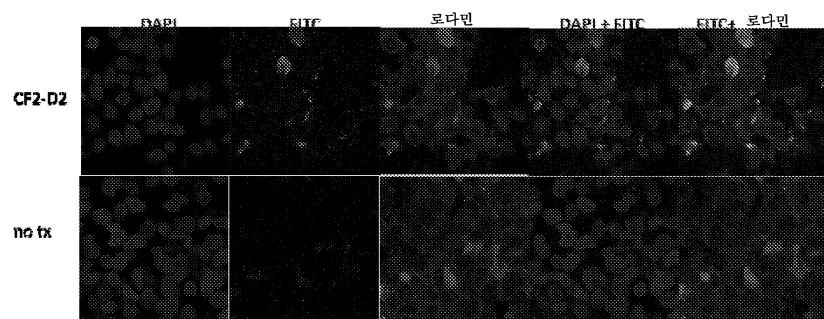
도면13



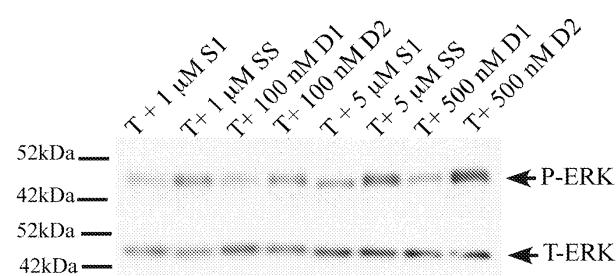
도면14



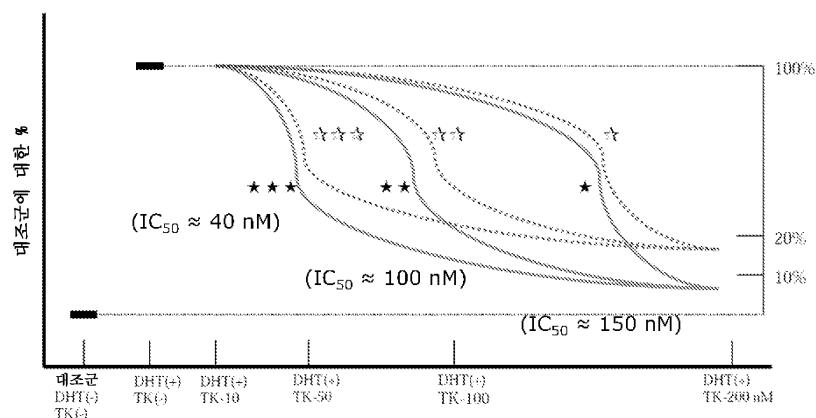
도면15



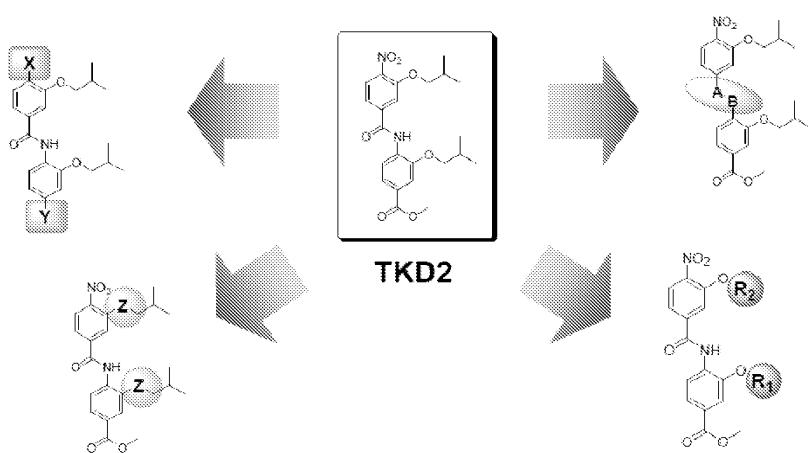
도면16



도면17



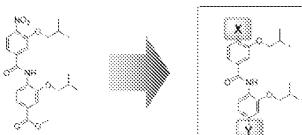
도면18



도면19a

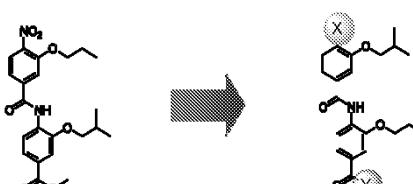
TKD2-1		TKD2-2		TKD2-3		TKD2-4		TKD2-4 CPZ		TKD2-4 BRO	
	x		x		x		*		***		*
TKD2-5		TKD2-7		TKD2-6		TKD2-8		TKD2-CF		TKD2-8 BRO	
	***		(*)		*		x		x		x

도면19b



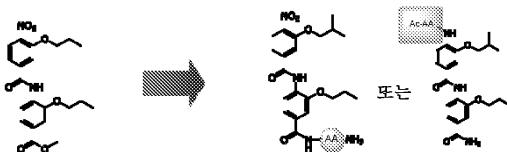
TKD2-T	TKD2-L	TKD2-K	TKD2-E	TKD2-32	
	*		x		x
D2-T2		D2-L2	*	TKD2-K2	
	x		*		x
D2-H		D2-W		D2-M	
	x		x		x
				TKD2-48	
					x

도면19c

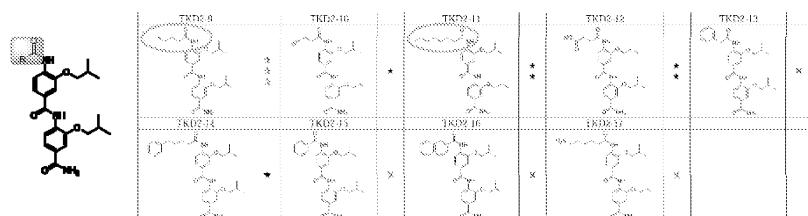


TKD2	TKD2-1	TKD2-2	TKD2-3	TKD2-4	
	*		x		x
TKD2-5		TKD2-6		TKD2-7	
	*		x		(*)
TKD2-4-BD		TKD2-8-BD		TKD2-11-DD	
	*		x		
				TKD14	
					x
				TKD15	
					x

도면19d



TKD2-T1	TKD2-T2	TKD2-K	TKD2-K2	TKD2-S	TKD2-L
*	x		x	x	x



TKD2-18	TKD2-19	TKD2-20	TKD2-21	TKD2-22	TKD2-23
*	x	*	*	x	x

도면19e

TKD2-9	TKD2-43	TKD2-11	TKD2-44
x	x	*	x
(100nM)			

TKD2-46	TKD2-45	TKD2-50	TKD2-49
x	x	x	x
(100nM)	(100nM)		

TKD2-23	TKD2-49	TKD2-26	TKD2-41
*	x	*	*
(100nM)			

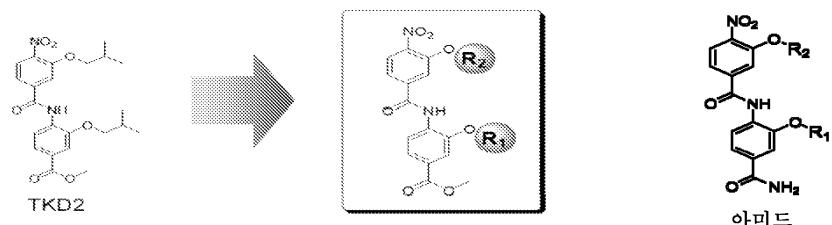
도면19f

TKD2

TKD2	TKD2-30	TKD2-38	TKD2-39				
	★ ★ ★		★ ★ (10/100nM)		×		×

TKD2-R11	TKD2-R11-2	TKD2-R11-N			
	×		×		★ ★

도면19g



R2 n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, s-Bu, n- 펜틸, i- 펜틸

R1 n-Pr, I-Pr, n-Bu, I-Bu, s-Bu, n- 펜틸, I- 펜틸

도면19h

TK5	×	TK6	***	TK6-R	***	TK7	×	TK7-R	×
TK8	**	TK8R	***	TK9	**	TK9R	*	TK10	×
TK10P	×	TK11	**	TK11P	**	TK12	×	TK12R	×

도면19i

TK-AAB	TK-ABA	TK-ACA	TK-ABB	TK-ABC	TK-ACC	TK-ADD	TK-ADD	TK-ADD
	x		x		*		***	
	x		x		x		***	
	x		x		x		x	

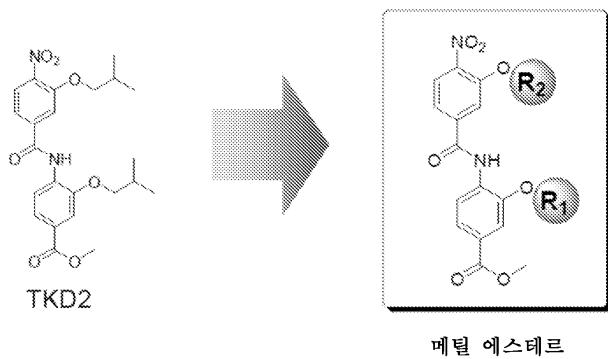
도면19j

TK-AAB	TK-ABA	TK-ACA	TK-ABB	TK-ABC	TK-ACC	TK-ADD	TK-ADD	TK-ADD
	x		***		***			
	x		x		x		x	
	x		x		x		x	
TK-L2-BAA	TK-L2-ABA	TK-L2-ACA	TK-L2-ABB	TK-L2-AAC	TK-L2-ABC			
	★ ★ ★ ★		x		★		★ ★ ★	
							★ ★ ★	

도면19k

IC_{50} (nM)		R_2						
		nPr	iPr	nBu	iBu	sBu	nPen	iPen
R_1	nPr	116.1	97.7	49.9	16.9*	95.4*	no	80.6*
	iPr	65.1	161.2*	80.5	83.8	105.3*	71.8	70.9*
	nBu	80.8	67.6	56	137.8	57.2	82.9	91.2*
	iBu	131.0*	70.7	45.2	125.1*	200.4	100.4	56.8
	sBu	-	-	-	-	-	76.9	92.9
	nPen	72.7	-	-	132.8*	-	-	123.9*
	iPen							

* 부분 길항제, (-): 활성 없음



R2 n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, s-Bu, n-펜틸, i-펜틸

R1 n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, s-Bu, n-펜틸, i-펜틸

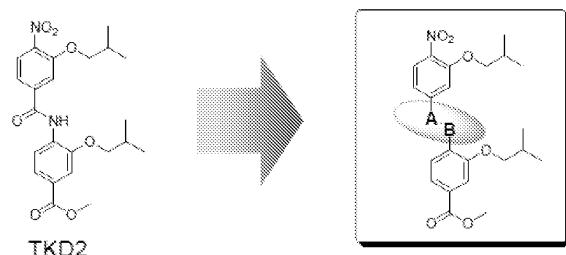
도면19l

TKD2

TKD29

TKD2-51		TKD29	
	X		★ ★
(100nM)		(100nM)	

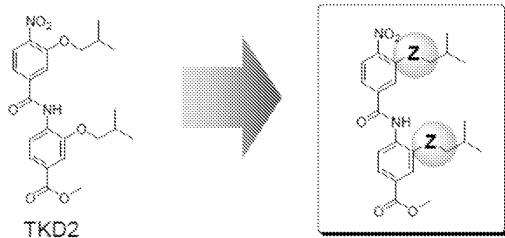
도면19m



TKD2

TKD2		TKD17		TKD18	
	★ ★ ★	 (100nM)	×	 (100nM)	×

도면19n



TKD2		TKD2-42		TKD2-47	
	★ ★ ★	 (100nM)	★ ★	 (100nM)	★ ★

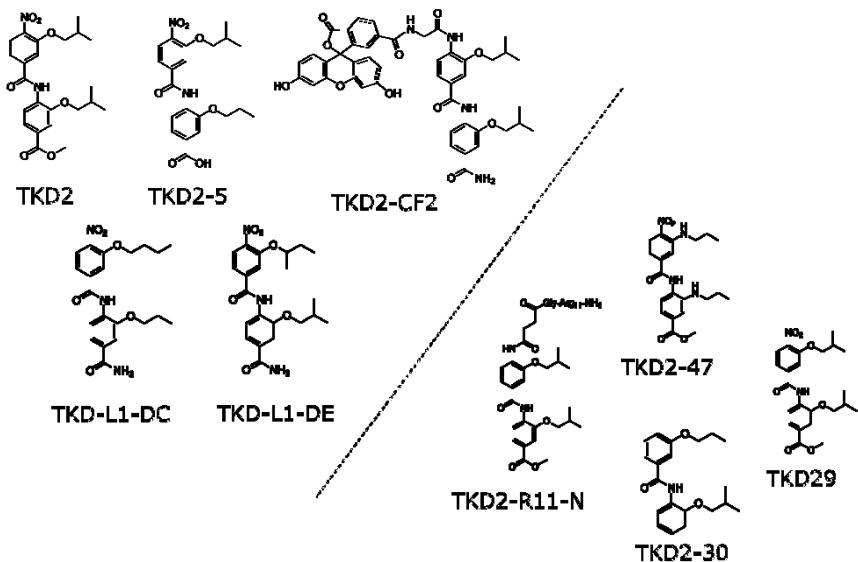
20.8 분

HPLC에서의 체류 시간 (5010_25M)

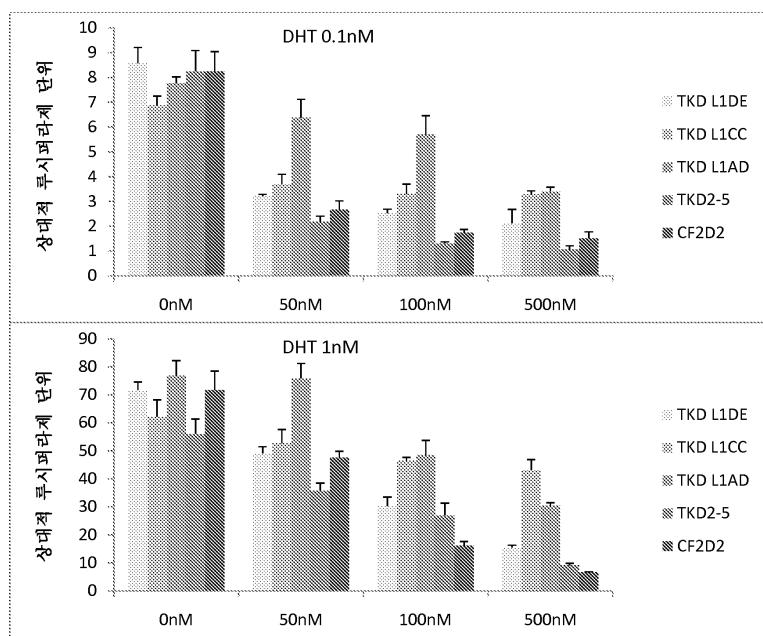
19.6 분

16.8 분

도면20

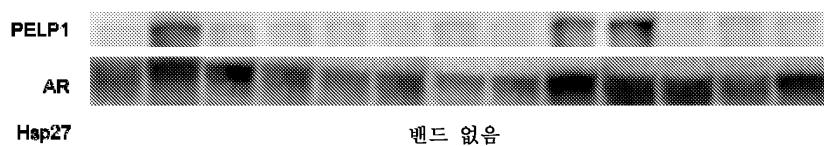


도면21



도면22

IP: AR



투입

