



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0108082
(43) 공개일자 2009년10월14일

(51) Int. Cl.

A61K 47/48 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7016812

(22) 출원일자 2008년02월08일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2009년08월12일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/053438

(87) 국제공개번호 WO 2008/098178

국제공개일자 2008년08월14일

(30) 우선권주장

60/900,592 2007년02월09일 미국(US)

(71) 출원인

엔존 파마슈티컬즈, 인코포레이티드

미합중국 뉴저지주 08854 피스카터웨이 킹스브릿지 로드 20

(72) 발명자

짜오, 홍

미합중국, 뉴저지주 08820, 에디슨, 벨라 비스타 코트 34

사프라, 푸자

미합중국, 뉴저지주 08820, 에디슨, 몬머스 에비뉴 19

(74) 대리인

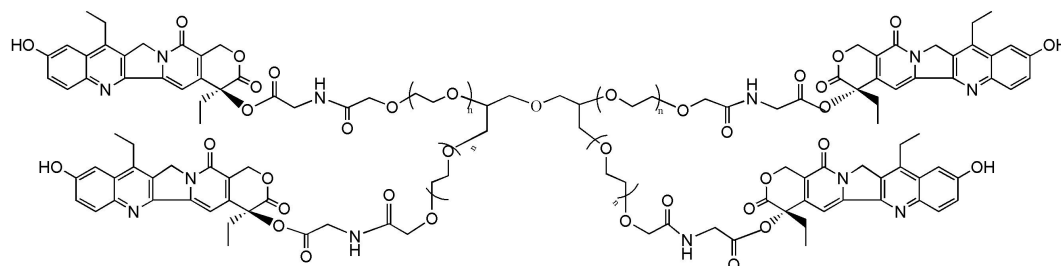
이원희

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 7-에틸-10-하이드록시캄토테신 다분지형 고분자 접합체를 이용한 내성 또는 불응성 암의 치료방법

(57) 요약

본 발명은 하기의 화합물을 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 내성 또는 불응성 암의 치료방법에 관한 것이다. 바람직한 면에서, 상기 암은 CPT-11 또는 CPT 치료에 내성 또는 불응이다.

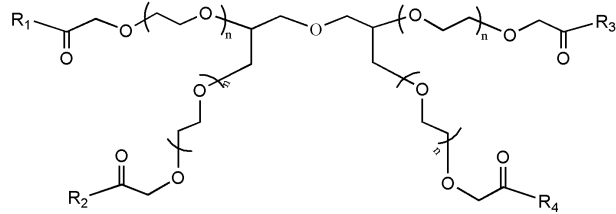


특허청구의 범위

청구항 1

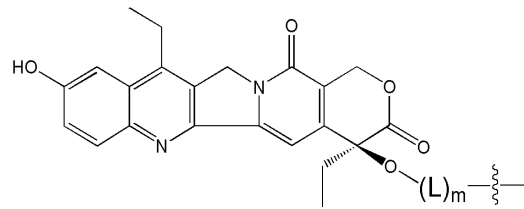
하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 내성 또는 불응성 암의 치료방법:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 OH 또는



(L은 이중작용기 링커이고, m은 0 또는 양의 정수임)이고,

n은 양의 정수이며,

이때, 상기 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 은 동시에 모두 OH는 아니다).

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 내성 또는 불응성 암은 고형종양(solid tumors), 림프종(lymphomas), 폐암(lung cancer), 소세포폐암(small cell lung cancer), 급성 림프성 백혈병(acute lymphocytic leukemia, ALL), 유방암(breast cancer), 결장암(colorectal cancer), 췌장암(pancreatic cancer), 신경교아 세포종(glioblastoma), 난소암(ovarian cancer) 및 위암(gastric cancer)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 내성 또는 불응성 암의 치료방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 내성 또는 불응성 암은 결장암(colorectal cancer)인 것을 특징으로 하는 내성 또는 불응성 암의 치료방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 내성 또는 불응성 암은 고형종양(solid tumors)을 포함하는 것을 특징으로 하는 내성 또는 불응성 암의 치료방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 내성 또는 불응성 암은 전이암(metastatic cancer)을 포함하는 것을 특징으로 하는 내성 또는 불응성 암의 치료방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 암은 캄토테신(camptothecin) 또는 캄토테신 유사체(camptothecin analog) 요법에 내성

또는 불응인 것을 특징으로 하는 내성 또는 불응성 암의 치료방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 암은 CPT-11 요법에 내성 또는 불응인 것을 특징으로 하는 내성 또는 불응성 암의 치료방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 암은 캄토테신(camptothecin) 요법에 내성 또는 불응인 것을 특징으로 하는 내성 또는 불응성 암의 치료방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 L은 아미노산 또는 아미노산 유도체의 잔기이며, 상기 아미노산 유도체는 2-아미노아디프산(2-aminoadipic acid), 3-아미노아디프산(3-aminoadipic acid), β -알라닌(beta-alanine), β -아미노프로피온산(beta-aminopropionic acid), 2-아미노부틸산(2-aminobutyric acid), 4-아미노부틸산(4-aminobutyric acid), 피페리딘산(piperidinic acid), 6-아미노카프로산(6-aminocaproic acid), 2-아미노헵탄산(2-aminoheptanoic acid), 2-아미노이소부틸산(2-aminoisobutyric acid), 3-아미노이소부틸산(3-aminoisobutyric acid), 2-아미노피메린산(2-aminopimelic acid), 2,4-아미노부틸산(2,4-aminobutyric acid), 데스모신(desmosine), 2,2-디아미노피메린산(2,2-diaminopimelic acid), 2,3-디아미노프로피온산(2,3-diaminopropionic acid), n-에틸글리신(n-ethylglycine), N-에틸아스파라긴(N-ethylasparagine), 3-하이드록시프롤린(3-hydroxyproline), 4-하이드록시프롤린(4-hydroxyproline), 이소데스모신(isodesmosine), 알로-이소류신(allo-isoleucine), N-메틸글리신(N-methylglycine), 사르코신(sarcosine), N-메틸-이소류신(N-methyl-isoleucine), 6-메틸-라이신(6-N-methyl-lysine), N-메틸발린(N-methylvaline), 노르발린(norvaline), 노류신(norleucine) 및 오르니틴(ornithine)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 내성 또는 불응성 암의 치료방법.

청구항 10

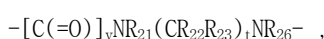
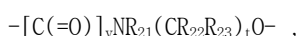
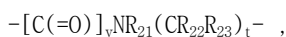
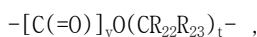
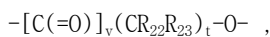
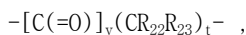
제9항에 있어서, 상기 L은 글리신, 알라닌, 메티오닌 또는 사르코신 잔기인 것을 특징으로 하는 내성 또는 불응성 암의 치료방법.

청구항 11

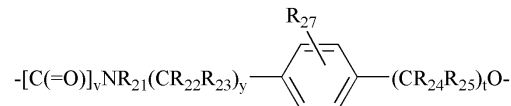
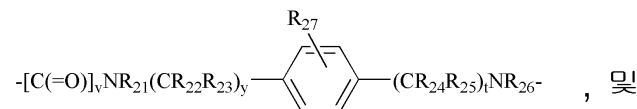
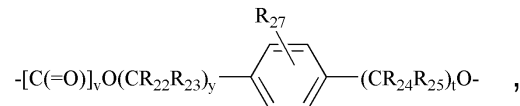
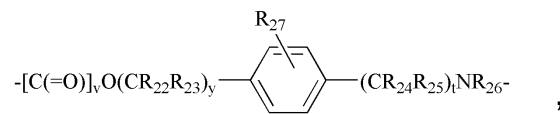
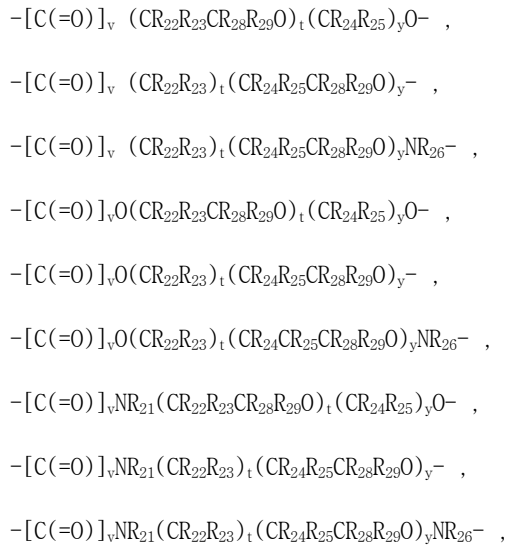
제9항에 있어서, 상기 L은 글리신 잔기인 것을 특징으로 하는 내성 또는 불응성 암의 치료방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 L은 하기의 화학식으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 내성 또는 불응성 암의 치료방법:



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



(R₂₁ 내지 R₂₉는 독립적으로 수소, 아미노, 치환된 아미노, 아지도, 카르복시카르복시노, 할로, 하이드록실, 니트로, 실릴 에테르, 설포닐, 머캡토, C₁-C₆의 알킬머캡토, 아릴머캡토, 치환된 아릴머캡토, 치환된 C₁-C₆의 알킬티오, C₁-C₆의 알킬, C₂-C₆의 알케닐, C₂-C₆의 알키닐, C₃-C₁₉의 측쇄 알킬, C₃-C₈의 시클로알킬, C₁-C₆의 치환된 알킬, C₂-C₆의 치환된 알케닐, C₂-C₆의 치환된 알키닐, C₃-C₈의 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, C₁-C₆의 헤테로알킬, C₁-C₆의 치환된 헤테로알킬, C₁-C₆의 알콕시, 아릴옥시, C₁-C₆의 헤테로알콕시, 헤테로아릴옥시, C₂-C₆의 알카노일, 아릴카르보닐, C₂-C₆의 알콕시카르보닐, 아릴콕시카르보닐, C₂-C₆의 알카노일옥시, 아릴카르보닐옥시, C₂-C₆의 치환된 알카노일, 치환된 아릴카르보닐, C₂-C₆의 치환된 알카노일옥시, 치환된 아릴콕시카르보닐 및 치환된 아릴카르보닐옥시로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

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

(v)는 0 또는 1이다).

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 m은 약 1 내지 약 10인 것을 특징으로 하는 내성 또는 불응성 암의 치료방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 m은 약 1인 것을 특징으로 하는 내성 또는 불응성 암의 치료방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 n은 약 28 내지 약 341인 것을 특징으로 하는 내성 또는 불응성 암의 치료방법.

청구항 16

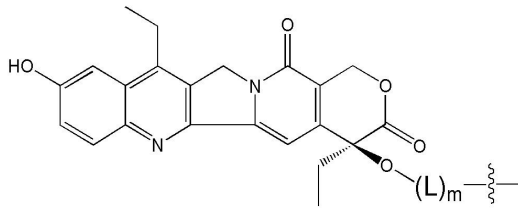
제1항에 있어서, 상기 n은 약 114 내지 약 227인 것을 특징으로 하는 내성 또는 불응성 암의 치료방법.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 n은 약 227인 것을 특징으로 하는 내성 또는 불응성 암의 치료방법.

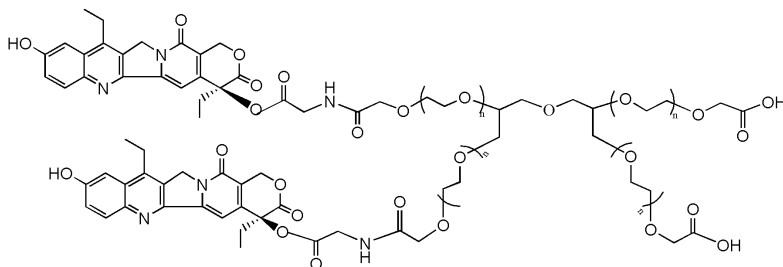
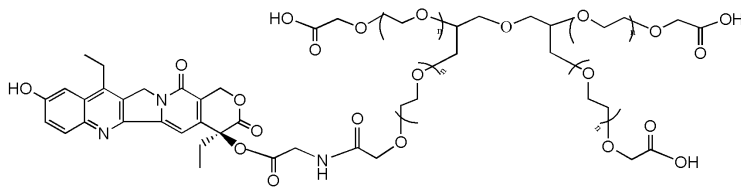
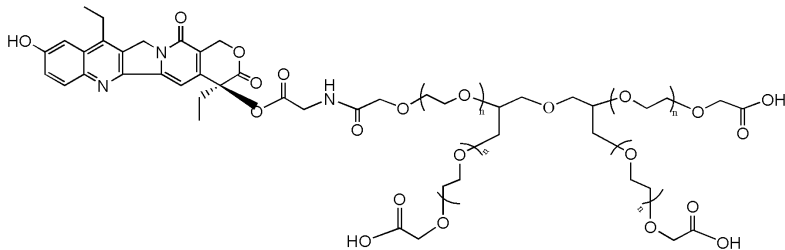
청구항 18

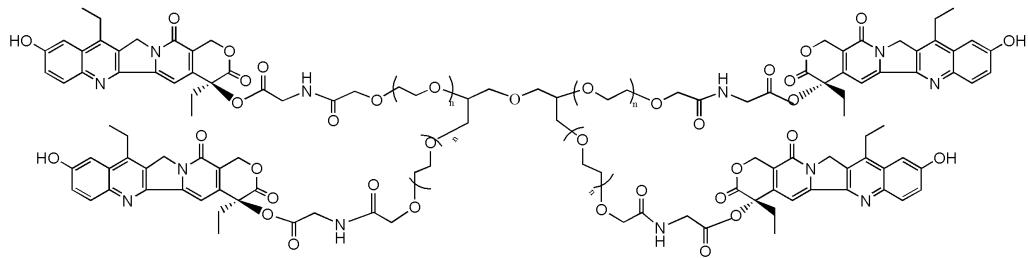
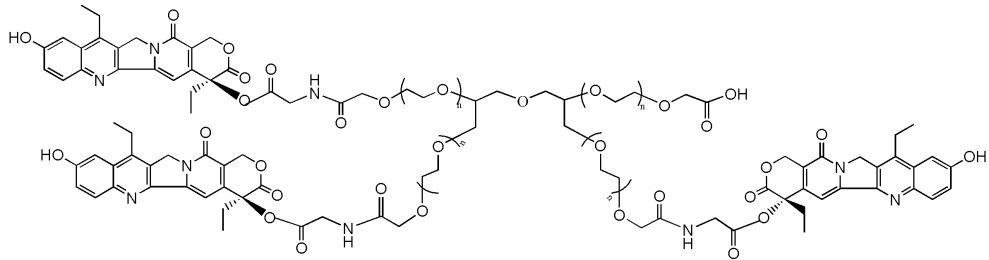
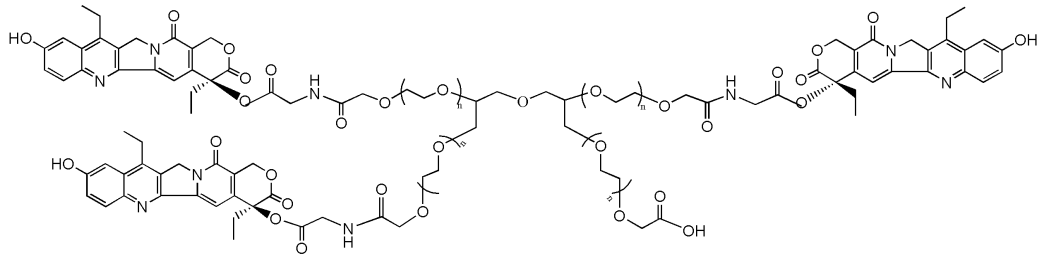
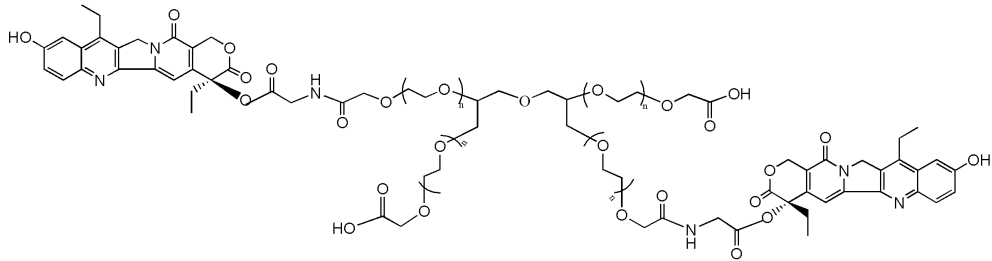
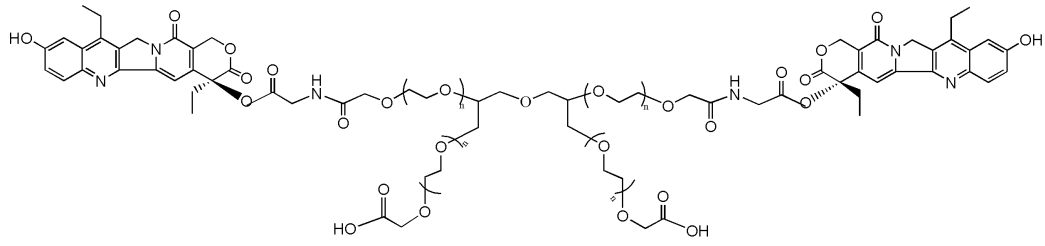
제1항에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물은 약학적 조성물의 일부이며, 상기 화학식 1의 화합물은 하기 화합물을 약 3.9 유닛(units) 포함하는 것을 특징으로 하는 내성 또는 불응성 암의 치료방법:



청구항 19

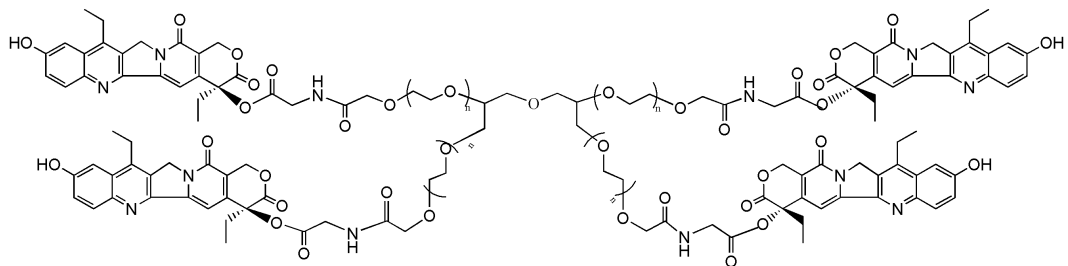
제1항에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물은 하기의 화학식으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 내성 또는 불응성 암의 치료방법:





청구항 20

제1항에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물은



로 하는 내성 또는 불응성 암의 치료방법.

인 것을 특징으

청구항 21

제1항에 있어서, 상기 화합물은 약 0.1 내지 약 45 mg/m²/dose의 양으로 투여되는 것을 특징으로 하는 내성 또는 불응성 암의 치료방법.

청구항 22

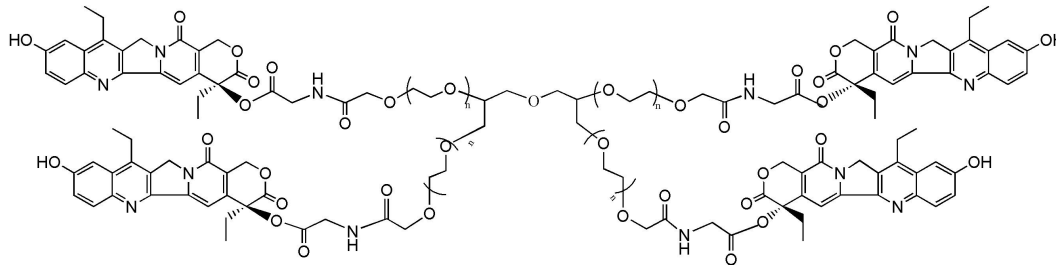
제1항에 있어서, 상기 화합물은 약 1.25 내지 약 16.5 mg/m²/dose의 양으로 투여되는 것을 특징으로 하는 내성 또는 불응성 암의 치료방법.

청구항 23

제1항에 있어서, 상기 화합물은 2차 화합요법제와 병용하여 동시에 또는 순차적으로 투여되는 것을 특징으로 하는 내성 또는 불응성 암의 치료방법.

청구항 24

하기의 화학식의 화합물을 약 1.25 내지 약 16.5 mg/m²/dose의 양으로 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 내성 또는 불응성 암의 치료방법:



(상기 화학식에서 n은 약 28 내지 약 341이다).

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 암은 캄토테신(camptothecin) 또는 CPT-11에 내성 또는 불응이며, 상기 n은 약 227인 것을 특징으로 하는 내성 또는 불응성 암의 치료방법.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 내성 또는 불응성 암의 치료방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 7-에틸-10-하이드록시캄토테신 폴리에틸렌 글리콜 접합체를 이용한 캄토테신(camptothecin) 또는 CPT-11에 내성 또는 불응인 암의 치료방법에 관한 것이다.

배경기술

<2> 본 출원 청구항은 2007년 2월 9일 제출된 미국 가출원 번호 60/900,592의 우선권을 이용하며, 이들의 내용은 참고로 본 명세서에 포함되어 있다.

<3> 지난 수십 년 동안 많은 일반적인 암들이 암 완전제거를 위한 치료(curative therapies)에 내성 또는 불응 현상을 보인다고 보고되어 왔다. 몇몇 암들은 요법에 반응하지 않거나 또는 처음에는 반응하나 곧 반응하지 않고 내성을 나타낸다. 다른 암들은 초기의 성공적인 치료 후에 이어지는 치료를 포함하는 치료요법에는 반응하지 않는다. 다른 경우에, 암은 효과적인 치료를 마치고 몇 년이 지난 후에 재발한다. 화학요법, 방사선 요법 또는 다른 암 요법에 대한 내성 또는 불응현상이 예방 또는 극복된다면, 이는 의학에 있어서 커다란 진보가 될 것이다.

<4> 암을 치료하기 위해 다양한 항암제가 개발되어 왔다. 불행하게도 이러한 잠재적인 항암제의 많은 수가 다양한 메커니즘을 통해 약물 내성을 나타내었다. 몇몇 종양들은 어떤 유형의 항암제에는 초기의 짧은 치료 반응을 나타낸 후에는 반응하지 않는다. 몇몇 경우에는 암이 처음에는 항암제에 반응함에도 불구하고, 종양 감소는

역행하여 종양은 다시 성장하기 시작한다.

<5> 하나의 유력한 항암제는 캄토테신(camptothecin)이다. 캄토테신(camptothecin) 및 캄토테신과 관련된 유도체들은 DNA 토포아이소머라제 I 저해제(topoisomerase I inhibitor)로 알려져 있다. 현재 이리노테칸(irinotecan, CPT-11, camptosar®)은 약간의 항암 활성을 갖는 DNA 토포아이소머라제 I 저해제(topoisomerase I inhibitor)로 판매되고 있다. 비록 현재 판매되고 있지 않으나, CPT-11의 활성대사산물인 7-에틸-10-하이드록시캄토테신 또한 약간의 항암 활성을 가지는 것으로 생각된다. 다른 항암제와 마찬가지로, 캄토테신 및 캄토테신 유도체를 사용하는 경우에 약물 내성이 관찰되어 왔다. 예를 들어, 일반적인 암에서 9-아미노 또는 9-니트로로 치환된 캄토테신에 대한 내성이 보고되었다(미국특허 No.6,914,579).

<6> 항암제와 관련된 약물 내성 또는 불응 현상을 극복하기 위해 다양한 제안들이 고안되어왔다. 캄토테신 또는 캄토테신 유사체와 관련된 상기 장벽을 극복하기 위한 초기의 시도는 독성이 약한 CPT 유도체들을 개발하는 쪽으로 기울었었다. 다른 시도는 상피세포 성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR) 길항제 및 Na^+/K^+ ATP분해효소 저해제(ATPase inhibitor)와 같은 잠재적인 약물 내성 차단제의 사용을 포함한다(미국등록특허 Nos.2002/0012663 및 2006/0135468).

<7> 상기와 같은 시도와 진보에도 불구하고, 내성 또는 불응성 암의 치료방법에 대한 요구는 계속되고 있다. 본 발명은 이러한 요구를 다루고 있다.

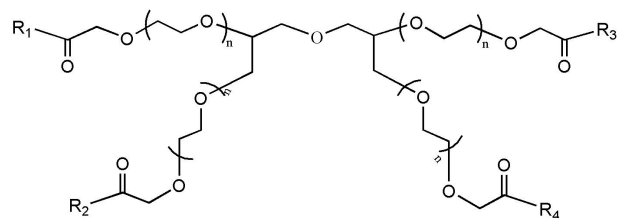
발명의 상세한 설명

<8> 본 발명의 요약

<9> 본 발명은 상기와 같은 문제점들을 극복하고 암의 치료를 위한 치료요법을 발달시키기 위해 포유동물의 내성 또는 불응성 암의 치료방법을 제공한다.

<10> 본 발명의 일면에서, 본 발명은 포유동물에 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 내성 또는 불응성 암의 치료방법을 제공한다:

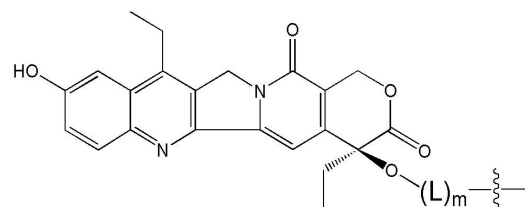
<11> [화학식 1]



<12>

<13> (상기 화학식 1에서,

<14> R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 OH 또는



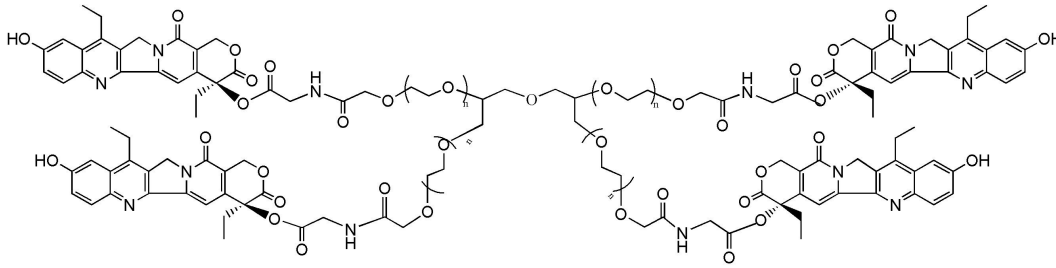
<15>

<16> (L은 이중작용기이고, m은 0 또는 양의 정수임)이고,

<17> n은 양의 정수이며,

<18> 이때, 상기 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 은 동시에 모두 OH는 아니다).

<19> 본 발명의 상세한 일면에서, 내성 또는 불응성 암의 치료를 위한 7-에틸-10-하이드록시캄토테신의 고분자 전구 약물(polymeric prodrug)은 하기와 같은 구조를 갖는 4 분지형 PEG-7-에틸-10-하이드록시캄토테신 접합체를 사용한다:



<20>

<21>

(여기서 n은 약 28 내지 약 341이며, 바람직하게는 약 114 내지 약 227이며, 더욱 바람직하게는 약 227이다).

<22>

본 발명에 기재된 방법으로 치료할 수 있는 상기 내성 또는 불응성 암은 고형종양(solid tumors), 림프종(lymphomas), 폐암(lung cancer), 소세포폐암(small cell lung cancer), 급성 림프성 백혈병(acute lymphocytic leukemia, ALL), 유방암(breast cancer), 결장암(colorectal cancer), 췌장암(pancreatic cancer), 신경교아 세포종(glioblastoma), 난소암(ovarian cancer), 위암(gastric cancer) 등을 포함한다. 물론, 상기에 없는 목록은 배제되는 것을 의미하는 것이 아니며, 특히 본 발명에서 언급된 다른 내성 또는 불응성 암이 세포 함유물을 의도하는 것을 알게 될 것이다.

<23>

본 발명의 일면은 화학요법에 내성 또는 불응인 암의 치료방법을 제공한다. 상세한 일면에서, 상기 치료는 캠프토테신(CPT) 또는 CPT-11과 관련된 요법에 내성 또는 불응인 암에 효과적이다. 대안으로, 본 발명은 토포아이소머라제 I(topoisomerase I)가 내성 또는 불응 현상을 조정하는 것을 보여주는 암의 치료방법을 제공한다.

<24>

<25>

다른 일면에서, 본 발명은 CPT 또는 CPT-11의 폴리에틸렌 글리콜 접합체와 같은 CPT 또는 CPT-11 고분자 전구약물(polymeric prodrug) 제형의 투여와 관련된 요법에 내성 또는 불응인 암의 치료방법을 제공한다.

<26>

본 발명에 따른 7-에틸-10-하이드록시캠프토테신 고분자 전구약물은 치료의 개시 또는 이후의 요법에서 내성 또는 불응성 암에 효과적이다. 본 발명은 CPT-11에 민감하게 반응하는 불응성 암, 예를 들어 1차 치료에서 저해되는 듯 보이나, 두 번째 또는 이후의 요법에서 내성을 나타내는 암이 치료되도록 한다. 상기 7-에틸-10-하이드록시캠프토테신 고분자 전구약물은 치료가 중단된 후에 재발하는 암의 치료에 한층 더 효과적일 수 있다.

<27>

본 발명의 또 다른 일면에서, 상기 7-에틸-10-하이드록시캠프토테신 고분자 전구약물은 상기 접합체의 고분자가 아닌 부분에 근거하여 약 0.1 내지 약 45 mg/m²/dose의 양으로 투여된다. 본 발명에 기재된 상기 고분자 전구약물은 원하는 결과가 관찰될 때까지 각 치료주기(treatment cycle) 동안 3주에 한 번 투여하거나 또는 3주 동안 주 1회 투여한 후, 각 주기 동안 1주 휴식한다.

<28>

본 발명의 장점은 환자가 상승되는 이익을 위해 유효량(effective amount)의 7-에틸-10-하이드록시캠프토테신의 고분자 전구약물을 다른 항암치료제와 함께 사용하여 동시에 또는 순차적으로 치료받을 수 있다는 것이다.

<29>

본 발명의 다른 장점은 본 발명에 기재된 전구약물 제형이 독성을 감소하고/또는 이전의 약학적 제조방법과 비교했을 때 당면한 문제점을 극복할 수 있다는 것이다.

<30>

본 발명의 또 다른 장점은 하기의 상세한 설명과 도면에서 명백하게 나타날 것이다.

<31>

본 발명의 목적을 위해서, 상기 용어 "잔기(residue)"는 다른 화합물과 치환반응이 진행된 후 남는 7-에틸-10-하이드록시캠프토테신, 아미노산 등과 같은 화합물의 일부를 의미하는 것으로 이해될 수 있다.

<32>

본 발명의 목적을 위해서, 상기 용어 "잔기 함유 고분자(polymeric containing residue)" 또는 "PEG 잔기"는 7-에틸-10-하이드록시캠프토테신-포함 화합물과 반응이 진행된 후에 남는 고분자 또는 PEG의 일부를 의미하는 것으로 이해될 수 있다.

<33>

본 발명의 목적을 위해서, 본 발명에 사용된 용어 "알킬(alkyl)"은 직쇄 사슬, 측쇄 사슬 및 시클로 알킬기를 포함하는 포화지방성 하이드로카본을 나타낸다. 또한, 상기 용어 "알킬"은 알킬-디오-알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, C₁ 내지 C₆의 하이드로카르보닐기를 포함한다. 바람직하게는, 상기 알킬기는 1 내지 12 개의 탄소 원자를 갖는다. 더욱 바람직하게는, 상기 알킬기는 약 1 내지 7 개의 탄소 원자를 갖고, 가장 바람직하게는 약 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는다. 상기 알킬기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 상기 알킬기가 치환될 때, 치환되는 기는 바람직하게는 할로, 옥시, 아지도, 니트로, 시아노, 알킬, 알콕시, 알킬

-티오, 알킬-티오-알킬, 알콕시알킬, 알킬아미노, 트리할로메틸, 하이드록실, 머캅토, 하이드록시, 시아노, 알킬실릴, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, C₁₋₆의 하이드로카르보닐, 아릴 및 아미노기를 포함한다.

<34> 본 발명의 목적을 위해서, 본 발명에 사용된 용어 "치환된(substituted)"은 하나의 작용기 또는 화합물 내에 포함된 하나 이상의 원자를 할로, 옥시, 아지도, 니트로, 시아노, 알킬, 알콕시, 알킬-티오, 알킬-티오-알킬, 알콕시알킬, 알킬아미노, 트리할로메틸, 하이드록실, 머캅토, 하이드록시, 시아노, 알킬실릴, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, C₁₋₆의 하이드로카르보닐, 아릴 및 아미노기의 일부 중의 하나로 추가 또는 교체하는 것을 나타낸다.

<35> 본 발명에 사용된 용어 "알케닐(alkenyl)"은 직쇄 사슬, 측쇄 사슬 및 시클로기를 포함하는, 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합을 포함하는 기를 나타낸다. 바람직하게는 상기 알케닐기는 약 2 내지 12 개의 탄소 원자를 갖는다. 더욱 바람직하게는, 상기 알케닐기는 약 2 내지 7 개의 탄소 원자를 갖고, 가장 바람직하게는 약 2 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는다. 상기 알케닐기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 상기 알케닐기가 치환될 때, 치환되는 기는 바람직하게는 할로, 옥시, 아지도, 니트로, 시아노, 알킬, 알콕시, 알킬-티오, 알킬-티오-알킬, 알콕시알킬, 알킬아미노, 트리할로메틸, 하이드록실, 머캅토, 하이드록시, 시아노, 알킬실릴, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, C₁ 내지 C₆의 하이드로카르보닐, 아릴 및 아미노기를 포함한다.

<36> 본 발명에 사용된 용어 "알키닐(alkynyl)"은 직쇄 사슬, 측쇄 사슬 및 시클로기를 포함하는, 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중결합을 포함하는 기를 나타낸다. 바람직하게는 상기 알키닐기는 약 2 내지 12 개의 탄소 원자를 갖는다. 더욱 바람직하게는, 상기 알키닐기는 약 2 내지 7 개의 탄소 원자를 갖고, 가장 바람직하게는 약 2 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는다. 상기 알키닐기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 상기 알키닐기가 치환될 때, 치환되는 기는 바람직하게는 할로, 옥시, 아지도, 니트로, 시아노, 알킬, 알콕시, 알킬-티오, 알킬-티오-알킬, 알콕시알킬, 알킬아미노, 트리할로메틸, 하이드록실, 머캅토, 하이드록시, 시아노, 알킬실릴, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, C₁ 내지 C₆의 하이드로카르보닐, 아릴 및 아미노기를 포함한다. "알키닐"의 예로 프로파길(propargyl), 프로핀(propyne) 및 3-헥신(3-hexyne)을 포함한다.

<37> 본 발명에 사용된 용어 "아릴(aryl)"은 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 방향족 탄화수소 고리계를 나타낸다. 상기 방향족 고리는 임의로 축합되거나 그렇지 않으면 다른 방향족 탄화수소 고리 또는 비방향족 탄화수소 고리에 접합될 수 있다. 아릴기는 예를 들어, 페닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌 및 바이페닐을 포함한다. 바람직한 아릴기의 예는 페닐 및 나프틸을 포함한다.

<38> 본 발명에 사용된 용어 "시클로알킬(cycloalkyl)"은 C₃₋₈의 시클로 탄화수소를 나타낸다. 시클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함한다.

<39> 본 발명에 사용된 용어 "시클로알케닐(cycloalkenyl)"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 C₃₋₈의 시클로 탄화수소를 나타낸다. 시클로알케닐의 예는 시클로펜테닐, 시클로펜타디에닐, 시클로헥세닐, 1,3-시클로헥사디에닐, 시클로헵테닐, 시클로헵타트리에닐 및 시클로옥테닐을 포함한다.

<40> 본 발명에 사용된 용어 "시클로알킬알킬(cycloalkylalkyl)"은 C₃₋₈의 시클로알킬기로 치환된 알킬기를 나타낸다. 시클로알킬알킬기의 예는 시클로프로필메틸 및 시클로펜틸에틸을 포함한다.

<41>

<42> 본 발명에 사용된 용어 "알콕시(alkoxy)"는 산소 다리를 통해 모분자의 일부분에 결합하는 지시된 수의 탄소 원자의 알킬기를 나타낸다. 알콕시기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로톡시 및 이소프로톡시를 포함한다.

<43> 본 발명에 사용된 용어 "알킬아릴(alkylaryl)"기는 알킬기로 치환된 아릴기를 나타낸다.

<44> 본 발명에 사용된 용어 "아르알킬(aralkyl)"기는 아릴기로 치환된 알킬기를 나타낸다.

<45> 본 발명에 사용된 용어 "알콕시알킬(alkoxyalkyl)"기는 알콕시기로 치환된 알킬기를 나타낸다.

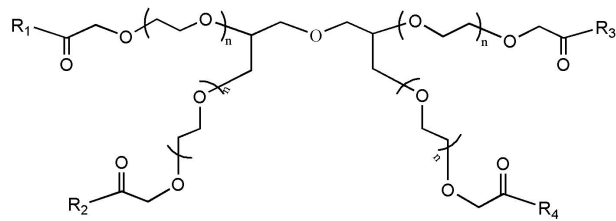
<46>

<47> 본 발명에 사용된 용어 "알킬-티오-알킬(alkyl-thio-alkyl)"은 알킬-S-알킬 티오에테르를 나타내며, 예를 들어

메틸티오메틸 또는 메틸티오에틸이다.

- <48> 본 발명에 사용된 용어 "아미노(amino)"는 당업계에서 유기 라디칼에 의해서 하나 이상의 수소 라디칼이 교체되어 암모니아로부터 나오는 것으로 알려진 기를 포함하는 질소를 나타낸다. 예를 들어, 상기 용어 "아실아미노(acylamino)" 및 "알킬아미노(alkylamino)"는 각각 아실 및 알킬 치환기를 갖는 특정한 N-치환된 유기 라디칼을 나타낸다.
- <49> 본 발명에 사용된 용어 "알킬카르보닐(alkylcarbonyl)"은 알킬기로 치환된 카르보닐기를 나타낸다.
- <50> 본 발명에 사용된 용어 "할로젠(halogen)" 또는 "할로(halo)"는 플루오로, 염소, 브롬 및 요오드를 나타낸다.
- <51> 본 발명에 사용된 용어 "헤테로시클로알킬(heterocycloalkyl)"은 질소, 산소 및 황에서 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 비방향족 고리계를 나타낸다. 상기 헤테로시클로알킬 고리는 임의로 축합되거나 그렇지 않으면 다른 헤테로시클로알킬 고리 및/또는 비방향족 탄화수소 고리에 접합될 수 있다. 바람직하게는 상기 헤테로시클로알킬기는 3 내지 7원이다. 헤테로시클로알킬기의 예는 피페라진(piperazine), 몰포린(morpholine), 페페리딘(piperidine), 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran), 피롤리딘(pyrrolidine) 및 피라졸(pyrazole)을 포함한다. 바람직한 헤테로시클로알킬기는 페페리디닐, 피페라지닐, 몰포리닐 및 피롤리디닐을 포함한다.
- <52> 본 발명에 사용된 용어 "헤테로아릴(heteroaryl)"은 질소, 산소 및 황에서 선택되는 적어도 하나의 이종원자를 포함하는 방향족 고리계를 나타낸다. 상기 헤테로아릴 고리는 임의로 축합되거나 그렇지 않으면 하나 이상의 헤테로아릴 고리, 방향족 또는 비방향족 탄화수소 고리 또는 헤테로시클로알킬 고리에 접합될 수 있다. 헤테로아릴기의 예는 피리딘, 퓨란, 티오펜, 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린 및 피리미딘을 포함한다. 헤테로아릴기의 바람직한 예는 싸이예닐, 벤조싸이예닐, 피리디닐, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 퓨라닐, 벤조퓨라닐, 티아졸릴, 벤조티아졸릴, 이소사졸릴(isoxazolyl), 옥사디아졸릴(oxadiazolyl), 이소티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 피라졸릴 및 벤조피라졸릴을 포함한다.
- <53> 본 발명에서 사용된 용어 "헤테로원자(heteroatom)"는 질소, 산소 및 황을 나타낸다.
- <54> 일실시예에서, 치환된 알킬은 카르복시알킬, 아미노알킬, 디알킬아미노, 하이드록시알킬 및 머캅토알킬을 포함하며; 치환된 알케닐은 카르복시알케닐, 아미노알케닐, 디알케닐아미노, 하이드록시알케닐 및 머캅토알케닐을 포함하고; 치환된 알킬닐은 카르복시알킬닐, 아미노알킬닐, 디알킬닐아미노, 하이드록시알킬닐 및 머캅토알킬닐을 포함하고; 치환된 시클로알킬은 4-클로로시클로헥실과 같은 부분을 포함하고; 아릴은 나프틸과 같은 부분을 포함하고; 치환된 아릴은 3-브로모 페닐과 같은 부분을 포함하며, 아르알킬은 톨릴과 같은 부분을 포함하고; 헤테로알킬은 에틸티오펜과 같은 부분을 포함하고; 치환된 헤테로알킬은 3-메톡시-티오펜과 같은 부분을 포함하고; 알콕시는 메톡시와 같은 부분을 포함하며; 및 페녹시는 3-니트로페녹시와 같은 부분을 포함한다.
- <55> 본 발명의 목적을 위해서, "양의 정수"는 1과 같은 정수 또는 1보다 큰 정수를 포함하는 것을 의미하는 것으로 이해될 수 있으며, 당업자에 의해 적당한 범위 내에서 일반적으로 알려진 기술에 의해 이해될 것이다.
- <56> 본 발명의 목적을 위해서, 용어 "유효량(effective amount)" 및 "충분한 양(sufficient amount)"은 당업계에서 일반적으로 알려진 기술에 의해 이해되는 효과와 같이 원하는 효과 또는 치료 효과를 나타내는 양을 의미하는 것으로 이해될 수 있다.
- <57> 발명의 상세한 설명
- <58> A. 개요
- <59> 본 발명의 일면에서, 포유동물에 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 내성 또는 불응성 암의 치료방법이 제공된다.

화학식 1



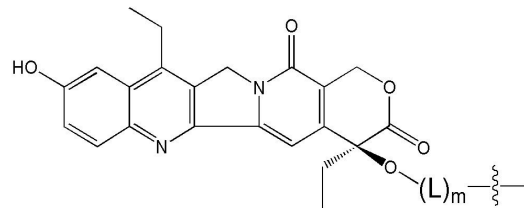
<60>

<61>

상기 화학식 1에서,

<62>

R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 OH 또는



<63>

<64>

(L은 이중작용기이고, m은 0 또는 양의 정수이고, 바람직하게는 m은 1임)이고,

<65>

n은 양의 정수이며,

<66>

이때, 상기 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 은 동시에 모두 OH는 아니다.

<67>

대안적인 실시예에서, 상기 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 의 하나, 둘 또는 세 개는 메틸일 수 있다.

<68>

<69>

본 발명의 목적을 위해서, 내성 또는 불응성 암은 공지된 항암요법 또는 항암치료에 반응하지 않는 암으로 한정된다. 바람직한 면에서, 상기 암은 CPT-11 치료에 내성 또는 불응하는 암이다. 상기 암은 치료 초기에 내성 또는 불응현상을 나타내거나, 또는 치료하는 동안에 내성 또는 불응현상을 나타낼 수 있다. 상기 불응성 암은 치료의 개시 단계에서 반응하지 않는 종양 또는 초기단계의 짧은 기간에는 반응하나 이후의 치료에는 반응하지 않는 종양을 포함한다. 또한, 상기 불응성 암은 또한 항암요법 치료에는 반응하나, 그 후의 요법에서는 반응하지 않는 종양을 포함한다. 또한, 본 발명의 목적을 위해서, 불응성 암은 항암요법 치료에 의해 저해되는 것처럼 보이거나 치료가 중단된 후 5년, 때때로 10년 또는 그 이상의 기간 이내에 재발하는 종양을 포함한다. 상기 항암요법은 화학요법제만 단독으로 사용할 수 있으며, 방사선만 단독으로 사용할 수 있고 또는 화학요법제와 함께 사용할 수 있다. 불응성 암은 내성 암과 호환되는 것으로 이해될 수 있으며, 이는 본 발명을 쉽게 설명하기 위한 목적이며, 제한하기 위한 의도는 아니다.

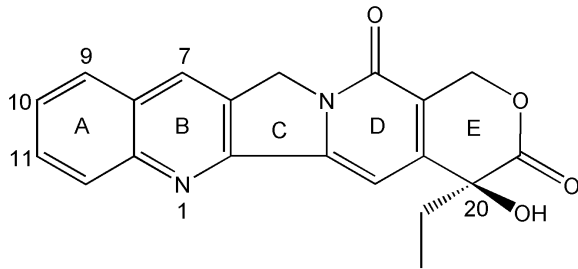
<70>

본 발명의 목적을 위해서, 내성 또는 불응성 암의 성공적인 치료는 본 발명에 기재된 치료를 하지 않은 경우에 관찰된 것과 비교하여 항암치료 동안 및/또는 항암치료 후에 내성 또는 불응 증상 또는 상태가 예방, 최소화 또는 약화되는 것을 의미하는 것으로 이해될 수 있다. 상기 불응성 상태의 최소화, 약화 또는 예방은 당업자에 의해 예상되는 임상 마커들(clinical markers)에 의해서 확인할 수 있다. 일례로, 내성 또는 불응성 암의 성공적인 치료는 본 발명에 기재된 치료를 하지 않은 경우에 관찰된 것과 비교하여 당업자에 의해 예상되는 다른 임상 마커들을 포함하여 종양 성장 및/또는 재발의 저해 또는 감소가 적어도 5% 또는 바람직하게는 1%, 더욱 바람직하게는 20% 또는 더 높을 때(예를 들면, 30, 40, 50% 또는 이상)에 발생하는 것으로 사료된다. 상기 내성 또는 불응성 암의 심각한 정도(severity) 및 크기에 변화를 나타내는 임상 마커들이 임상의학자들에 의해 결정될 수 있다. 다른 면에서, 상기 내성 또는 불응성 암은 고형종양(solid tumors), 림프종(lymphomas), 소세포폐암(small cell lung cancer), 급성 림프성 백혈병(acute lymphocytic leukemia, ALL), 췌장암(pancreatic cancer), 신경교아 세포종(glioblastoma), 난소암(ovarian cancer), 위암(gastric cancer) 등으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있다. 상기 방법들은 그중에서도 특히, 포유동물에서 신생물 질환(neoplastic disease)의 치료, 종양적하중량(tumor burden)의 감소, 신생물 전이(metastasis of neoplasms)의 예방 및 종양/신생물 성장의 재발을 예방하는데 유용하다. 어떤 면에서, 상기 내성 또는 불응성 암은 고형종양(solid tumors) 또는

전이암(metastatic cancers)이다. 특정한 면에서, 상기 내성 또는 불응성 암은 결장암(colorectal cancer)이다.

<71> 본 발명은 화학요법에 내성 또는 불응성인 암의 치료방법을 제공한다. 바람직한 일면에서, 본 발명은 캄토테신(CPT) 또는 캄토테신 유사체 요법에 내성 또는 불응성인 암의 치료방법을 제공한다. 대안적으로, 본 발명에 기재된 상기 방법들은 CPT 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 고분자가 결합된 CPT 유사체에 내성 또는 불응성인 암을 치료하는데 효과적일 수 있다. 더욱 바람직한 면에서, 본 발명은 캄토테신 또는 CPT-11 요법에 내성 또는 불응성인 암의 치료방법을 제공한다.

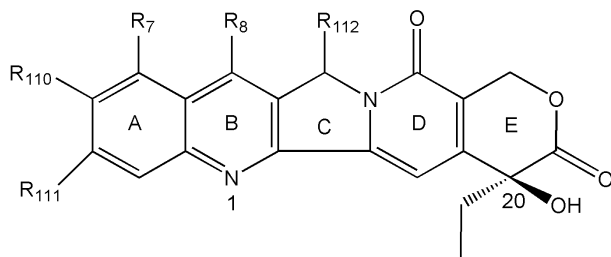
<72> 캄토테신 및 특정 관련된 유사체들은 하기의 구조를 공유한다:



<73>

<74> 상기 코어(core) 구조로부터, 몇 개의 공지된 유도체들을 제조하였다. 예를 들어, A 고리에 10- 및 11- 위치 중 어느 하나 또는 둘 모두가 하이드록시로 치환될 수 있다. 또한, A 고리는 C₁₋₃₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 C₁₋₁₇의 알콕시로 치환될 수 있으며, 선택적으로 산소 또는 황 등의 헤테로원자에 의해 고리에 연결될 수 있다. B 고리는 7- 위치에 C₁₋₃₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬(바람직하게는 C₂의 알킬), C₅₋₈의 시클로알킬, C₁₋₃₀의 알콕시, 페닐알킬, 알킬 카바메이트(alkyl carbamate), 알킬 카르바지드(alkyl carbazide), 페닐 하이드라진 유도체 등으로 치환될 수 있다. 다른 치환들이 C, D 및 E 고리에서 가능하다. 예를 들어, 미국 특허 5,004,758; 4,943,579; 4,473,692; RE 32,518에서 보는 바와 같고, 이는 본 발명의 참고문헌으로 통합된다. 10-하이드록시캄토테신, 11-하이드록시캄토테신 및 상기 10,11-디하이드록시캄토테신 유사체는 캄포테카 아큐미나타(*C. Acuminata*) 및 이의 동족체에서 최소의 성분 중 하나로서 자연적으로 발생한다. 상기 화합물에 7-알킬-, 7-치환된 알킬-, 7-아미노-, 7-아미노알킬-, 7-아르알킬-, 9-알킬-, 9-아르알킬- 캄토테신 유도체 등의 추가적인 치환은 알려진 합성기술을 이용하여 수행된다. 일부 캄포테카 알칼로이드(camptotheca alkaloids)는 하기 화학식 2의 구조를 가진다:

화학식 2



<75>

<76> 상기 화학식 2에 있어서, R₇은 -NO₂, -NH₂, -N₃, -H, -할로젠(-F, -Cl, -Br, -I), -COOH, -OH, O-C₁₋₈ 알킬, -SH, S-C₁₋₃ 알킬, -CN, -CH₂NH₂, NH-C₁₋₃ 알킬, CH₂-NH-C₁₋₃ 알킬, N(C₁₋₃ 알킬)₂, CH₂N(C₁₋₃알킬), -O-, -NH 및 -S-CH₂CH₂N(CH₂CH₂OH)₂, -O-, -NH 및 -S-CH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂OH)₂, -O-, -NH 및 -S-CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂OH)₂, -O-, -NH 및 -S-CH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂OH)₂, -O-, -NH 및 -S-CH₂CH₂N(C₁₋₃ 알킬)₂, -O-, -NH 및 -S-CH₂CH₂CH₂N(C₁₋₃ 알킬)₂, -CHO 또는 C₁₋₃ 알킬 중의 어느 하나이다.

<77> 상기 화학식 2에 있어서, R₈은 수소 또는 C₁₋₈ 알킬(바람직하게는 C₂의 알킬) 또는 CH₂NR₉R₁₀ 일 수 있으며, 이때,

<78> (a) 상기 R₉ 및 R₁₀은 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇의 시클로알킬-C₁₋₆의 알킬, C₂₋₆ 알케닐,

OH-C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬이다; 대안으로

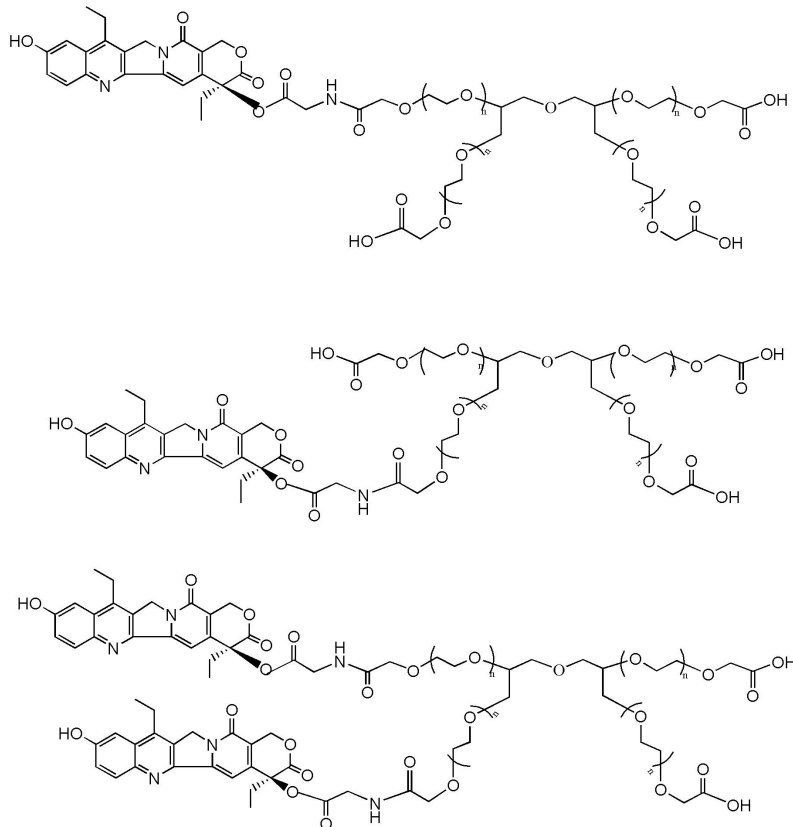
- <79> (b) 상기 R₉은 수소, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, OH-C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬일 수 있으며, 상기 R₁₀은 -COR₁₁일 수 있으며, 이때 상기 R₁₁은 수소, C₁₋₆ 알킬, 퍼할로-C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, OH-C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬일 수 있다; 또는
- <80> (c) 상기 R₉ 및 R₁₀은 질소 원자와 함께 산소, 황 또는 NR₁₂를 포함하는 포화된 3원 내지 7원의 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 이때, 상기 R₁₂는 수소, C₁₋₆ 알킬, 퍼할로-C₁₋₆ 알킬, 아릴, C₁₋₆ 알킬, 할로젠, 니트로, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, 퍼할로-C₁₋₆ 알킬, OH-C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬 및 -COR₁₃으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환되는 아릴이며, 이때, 상기 R₁₃는 수소, C₁₋₆ 알킬, 퍼할로-C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 아릴 및 C₁₋₆ 알킬, 퍼할로-C₁₋₆ 알킬, OH-C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 작용기로 치환되는 아릴이다;
- <81> 상기 R₁₁₀ 및 R₁₁₁은 독립적으로 수소, 할로, 아실, 알킬(예를 들어, C₁₋₆ 알킬), 치환된 알킬, 알콕시(예를 들어, C₁₋₆ 알콕시), 치환된 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 하이드록실, 시아노, 니트로, 아지도, 아미도, 히드라진, 아미노, 치환된 아미노(예를 들어, 모노알킬아미노 및 디알킬아미노), 하이드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 카바모일옥시, 아릴설폰일옥시, 알킬설폰일옥시, -C(R₁₁₇)=N-(O)_j-R₁₁₈ 및 R₁₁₉C(O)O-으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이다. 이때, 상기 R₁₁₇은 수소, 알킬, 알케닐, 시클로알킬 또는 아릴이고, j는 0 또는 1이며, R₁₁₈은 수소, 알킬, 알케닐, 시클로알킬 또는 헤테로고리이며, 상기 R₁₁₉은 할로젠, 아미노, 치환된 아미노, 헤테로고리, 치환된 헤테로고리 또는 R₁₂₀-O-(CH₂)_k-이다. 이때, k는 1 내지 10의 정수이며, R₁₂₀은 알킬, 페닐, 치환된 페닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로고리 또는 치환된 헤테로고리이다; 또는
- <82> 상기 R₇과 R₁₁₀이 함께, 또는 R₁₁₀과 R₁₁₁이 함께 치환 또는 비치환된 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 또는 에틸렌옥시를 형성한다; 및
- <83> R₁₁₂는 수소 또는 -OR'이며, 이때 R'은 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 할로알킬, 또는 하이드록시알킬이다.
- <84> 아릴기는 페닐 및 나프틸일 수 있다. R₉ 및 R₁₀이 질소 원자와 함께 적합한 헤테로고리환을 형성할 때, 이는 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 헥사메틸렌이민, 이미다졸린, 피라졸리딘, 이속사졸리딘, 피페라진, N-메틸피페라진, 테트라하이드로아제핀, N-메틸-테트라하이드로아제핀, 티아졸리딘 등을 포함한다.
- <85> 본 발명의 대안적인 면에서, 본 발명의 치료는 토포아이스머라제 I(topoisomerase I)가 내성 또는 불응 현상을 조정하는 내성 또는 불응성 암을 갖는 포유동물에 본 발명에서 기재된 화합물을 유효량으로 투여하는 것을 포함한다.
- <86> 본 발명의 다른 대안적인 면에서, 본 발명은 단독 방사선 요법 또는 2차 화학요법과 검용과 관련되는 내성 또는 불응성 암의 치료방법을 제공한다. 방사선 요법의 표준 프로토콜은 당업계에 잘 알려져 있으므로, 본 발명에 기재된 화합물을 이용하는 병합요법은 과도한 실험 없이 수행될 수 있다.
- <87> 본 발명의 또 다른 면에서, 본 발명은 본 발명에 기재된 화합물을 단독으로 또는 2차 화학요법제와 동시에 또는 순차적으로 병용하여 유효량으로 투여하는 것을 포함한다. 상기 7-에틸-10-하이드록시캄토테신 다분지형 고분자 전구약물은 화학요법제와 동시에 또는 화학요법제를 투여한 후에 투여될 수 있다. 그러므로, 상기 본 발명에 사용된 화합물들은 2차 화학요법제 치료 동안에 또는 치료 후에 투여될 수 있다.
- <88> 예를 들면, 2차 화학요법제로는 하기와 같은 약물을 포함한다:
- <89> (i) DNA 토포아이스머라아제 : 아드리아마이신(adriamycin), 암사크린(amsacrine), 캄토테신(camptothecin), CPT-11, 도노루비신(daunorubicin), 닥티노마이신(dactinomycin), 독소루비신(doxorubicin), 에니포시드(eniposide), 에피루비신(epirubicin), 에토포사이드(etoposide), 아이다루비신(idarubicin), 또는 미토잔트론(mitoxantrone);

- <90> (ii) 파클리탁셀(paclitaxel), 도세탁셀(docetaxel), 빈크리스틴(vincristin), 빈블라스틴(vinblastin), 노코다졸(nocodazole), 에포틸론(epothilones) 및 나벨빈(navelbine)을 포함하는 타산(taxane)과 같은 미세소관 저해 약물;
- <91> (iii) DNA 손상제 : 악티노마이신(actinomycin, 암사크린(amsacrine), 안트라사이클린(anthracyclines), 블레오마이신(bleomycin), 부설판(busulfan), 캄토테신(camptothecin), 카보플라틴(carboplatin), 클로람부실(chlorambucil), 시스플라틴(cisplatin), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 싸이톡산(cytoxan), 닥티노마이신(dactinomycin), 도노루비신(daunorubicin), 도세탁셀(docetaxel), 독소루비신(doxorubicin), 에피루비신(epirubicin), 헥사메틸멜라민옥살리플라틴(hexamethylmelamineoxaliplatin), 이포스파미드(iphosphamide), 멜파란(melphalan), 메클로에탄민(merchlorehtamine), 마이토마이신(mitomycin), 마이토잔트론(mitoxantrone), 나이트로소우레아(nitrosourea), 플리카마이신(plicamycin), 프로카바진(procarbazine), 택솔(taxol), 택소텔(taxotere), 테니포사이드(teniposide), 트리에틸렌티오포스포아미드(triethylenethiophosphoramid) 또는 에토포사이드(etoposide, VP16);
- <92> (iv) 대사길항물질 : 엽산길항제; 및
- <93> (v) 뉴클레오사이드유도체 : 5-플루로우라실(5-fluorouracil); 시토신 아라비노시드(cytosine arabinoside), 아자싸이티딘(azacitidine), 6-머캅토피린(6-mercaptopurine), 아자티오프린(azathioprine); 5-아이오도-2'-디옥시우리딘(5-iodo-2'-deoxyuridine); 6-티오구아닌(6-thioguanine), 2-디옥시코포르마이신(2-deoxycoformycin), 클라드리빈(cladribine), 사이타라빈(cytarabine), 플루다라빈(fludarabine), 머캅토피린(mercaptopurine), 티오구아닌(thioguanine), 펜토스타틴(pentostatin), AZT(zidovudine), ACV, 발라발라시클로비어(valacyclovir), 팜시클로비어(famciclovir), 아시클로비어(acyclovir), 시도포비르(cidofovir), 펜시클로비어(penciclovir), 간시클로비어(ganciclovir), 리바비린(리바비린), ddC, ddI (잘시타빈), 라무비딘(lamivudine), 아바카비어(Abacavir), 아데포비어(Adefovir), 디다노신(Didanosine), 스타부딘(stavudine, d4T), 3TC, BW 1592, PMEA/bis-POM PMEA, ddT, HPMP, HPMPG, HPMPA, PMEA, PMEG, dOTC; DAPD, Ara-AC, 펜토스타틴(pentostatin), 디하이드로-5-아자싸이티딘(dihydro-5-azacytidine), 티아조푸린(tiazofurin), 상기바마이신(sangivamycin), 비다라빈(vidarabine, Ara-A), 6-MMPR, 플록수리딘(floxuridine, 5-FUDR), 사이타라빈(cytarabine, Ara-C; 시토신 아라비노사이드), 5-아자싸이티딘(5-azacytidine, azacitidine), HBG[9-(4-하이드록시부틸)구아닌], (1S,4R)-4-[2-아미노-6-시클로프로필-아미노]-9H-퓨린-9-일]-2-시클로펜텐-1-에탄올 숙식산("159U89"), 우리딘, 티미딘, 아이독수리딘(idoxuridine), 3-테자우리딘(3-deazauridine), 시클로시티딘(cyclocytidine), 디하이드로-5-아자싸이티딘(dihydro-5-azacytidine), 트리시리빈(triciribine), 리바비린(ribavirin), 플루다라빈(fludrabine), 아시클로비어 (Acyclovir), 1-베타D-아라비노푸라노실-E-5-(2-브로모비닐)우라실, 2'-플루오로카보시클릭-2'-디옥시구아노신; 6'-플루오로카보시클릭-2'-디옥시구아노신; 1-(베타-D-아라비노푸라노실)-5(E)-(2-아이오도비닐)우라실; {(1r-1a, 2β, 3a)-2-아미노-9-(2,3-비스(하이드록시메틸)시클로부트-일)-6H-퓨린-6-온}로부카비어, 9H-퓨린-2-아민, 9-((2-(1-메틸에톡시)-1-((1-메틸에톡시)-메틸)에톡시)메틸)-(9C1); 트리플루오로티미딘, 9-(1,3-디하이드록시-2-프로폭시)-메틸구아닌(간시클로비어), 5-에틸-2'-디옥시우리딘; E-5-(2-브로모비닐)-2'-디옥시우리딘; 5-(2-클로로에틸)-2'-디옥시우리딘, 부시클로비어(buciclovir), 6-디옥시아시클로이버(6-deoxyacyclovir); 9-(4-하이드록시-3-하이드록시메틸부트-1-일)구아닌, E-5-(2-아이오도비닐)-2'-디옥시우리딘, 5-비닐-1-β-D-아라비노푸라노실우라실, 1-β-D-아라비노푸라노실티민; 2'-노르-2'-디옥시구아노신(2'-nor-2'-deoxyguanosine); 및 1-β-D-아라비노푸라노실아데닌.
- <94> 다른 잠재적인 항암제는 헥사메틸멜라민(altretamine), 아미노글루테티미드(aminogluthetimide), 암사크린(amsacrine), 아나스트로졸(anastrozole), 아스파라기나제(asparaginase), bcg, 비칼루타마이드(bicalutamide), 블레오마이신(bleomycin), 부세렐린(buserelin), 부설판(busulfan), 칼슘 폴리네이트(calcium folinate), 캄토테신(camptothecin), 카페시타빈(capecitabine), 카보플라틴(carboplatin), 카무스틴(carmustine), 클로람부실(chlorambucil), 시스플라틴(cisplatin), 클라드리빈(cladribine), 클로드론산(clodronate), 콜히친(colchicine), 크리스탄타스파제(crisantaspase), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 시프로테론(cyproterone), 사이타라빈(cytarabine), 다카바진(dacarbazine), 닥티노마이신(dactinomycin), 도노루비신(daunorubicin), 디엔스트롤(dienestrol), 디에틸stil베스트롤(diethylstilbestrol), 도세탁셀(docetaxel), 독소루비신(doxorubicin), 에피루비신(epirubicin), 에스트라디올(estradiol), 에스트라머스틴(estramustine), 에토포시드(etoposide), 엑세메스탄(exemestane), 필그라스티(filgrastim), 플루다라빈(fludarabine), 플루드로코티손(fludrocortisone), 플루로우라실(fluorouracil), 플루옥시메스테론(flouxmesterone), 플루타미드(flutamide), 겐시타빈(gemcitabine), 제니스테인(genistein), 고세렐린

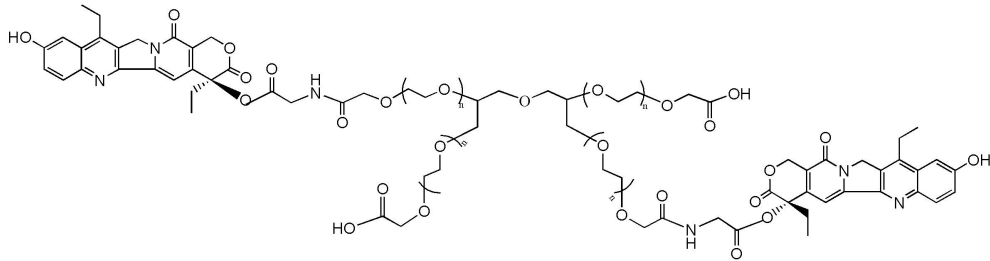
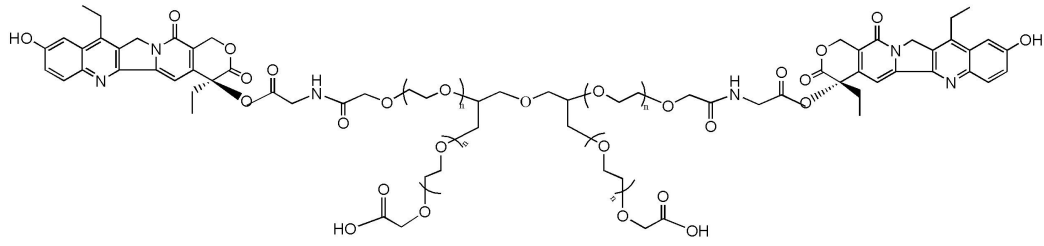
(goserelin), 수산화요소(hydroxyurea), 아이다루비신(idarubicin), 아이포스파마이드(ifosfamide), 이매티닙(imatinib), 인터페론(interferon), 이리노테칸(irinotecan), 이리노테칸(ironotecan), 레트로졸(letrozole), 류코보린(leucovorin), 루프롤라이드(leuprolide), 레바미솔(levamisole), 로무스틴(lomustine), 메클로에탄민(mechlorethamine), 메드록시프로게스테론(medroxyprogesterone), 메게스테롤(megestrol), 멜파란(melphalan), 머캅토피린(mercaptopurine), 메스나(mesna), 메토트렉사(methotrexate), 마이토마이신(mitomycin), 마이토테인(mitotane), 미토잔트론(mitoxantrone), 닐루타미드(nilutamide), 노코다졸(nocodazole), 옥트레오타이드(octreotide), 옥사플라틴(oxaliplatin), 파클리탁셀(paclitaxel), 파미드론산염(pamidronate), 펜토스타틴(pentostatin), 플리카마이신(plicamycin), 포르피머(porfimer), 프로카바진(procarbazine), 랠티트렉세드(raltitrexed), 리툽시맵(rituximab), 스트렙토 조토신(streptozocin), 수라민(suramin), 타목시펜(tamoxifen), 테모졸로마이드(temozolomide), 테니포사이드(teniposide), 테스토스테론(testosterone), 티오구아닌(thioguanine), 티오테파(thiotepa), 티타노센 디염화물(titanocene dichloride), 토폠테칸(topotecan), 트라스투주맵(trastuzumab), 트레티노인(tretinoin), 빈블라스틴(vinblastine), 빈크리스틴(vincristine), 빈데신(vindesine) 및 비노렐빈(vinorelbine)으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 또 다른 많은 항암제가 미국특허 공개번호 제2006/0135468호에 기재되어 있으며, 이는 본 발명의 참고문헌으로 통합된다. 이러한 일반적인 기술에 의해 평가될 것이므로, 2차 화학요법제 전달을 위한 양 및 프로토콜은 치료되는 상태 및 공식적으로 인정되는 2차 화학요법제의 허용가능한 양 및 복용량에 의존하여 크게 변경할 수 있다. 이러한 2차 약품의 1회 투여량의 범위는 성공적인 이행을 위해 당업자의 과도한 실험을 필요로 하지 않는다.

<95>

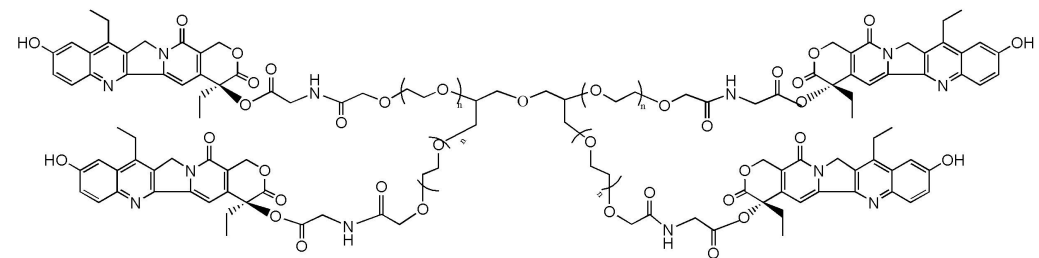
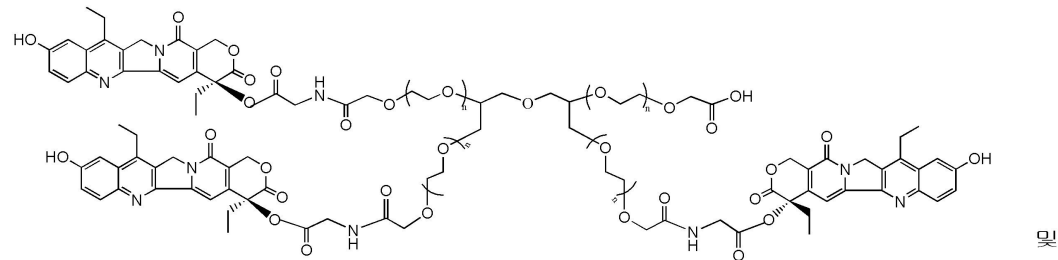
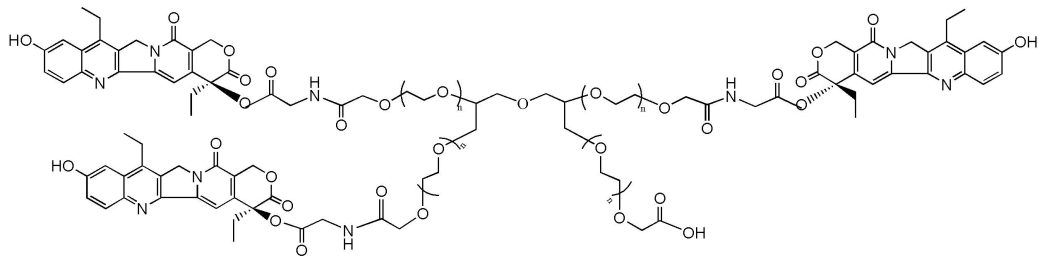
본 발명의 특정 실시예에서, 내성 또는 불응성 암의 치료는 하기와 같은 화합물을 사용한다:



<96>



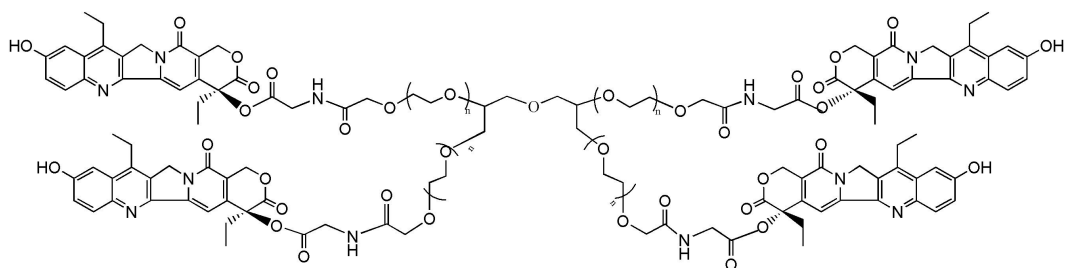
<97>



<98>

<99>

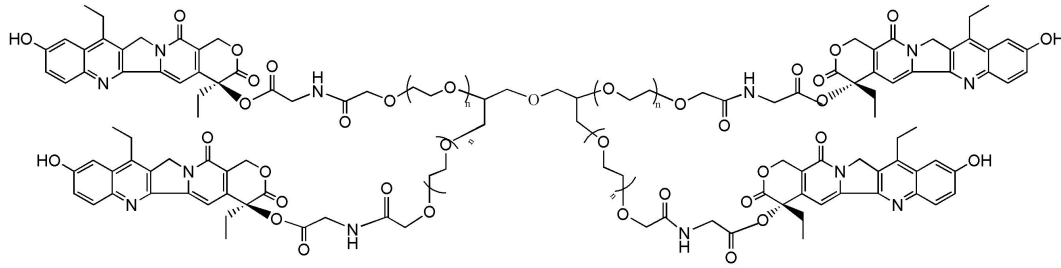
바람직한 화합물은 하기와 같다:



<100>

<101>

여기서, 4 분지형 고분자는 모두 글리신을 통해 7-에틸-10-하이드록시캄토테신에 접합되며, 상기 n은 약 28 내지 약 341이고, 바람직하게는 약 114 내지 약 227이며, 가장 바람직하게는 약 227이다. 본 발명의 바람직한 실시예(화합물 9)의 분자량은 약 40,000 달톤이며, 하기와 같은 구조이다.



<102>

<103>

어떠한 이론에도 제한되는 것 없이, 본 발명에 기재된 CPT-11에 내성을 나타내는 종양 치료방법의 예상치 못한 효능은 적어도 일부분에서 본 발명에 기재된 고분자 화합물의 우수한 약물역학적 특성 및 생체분포 특성에서 기인하는 것일 수 있다. 또한, 본 발명에 기재된 화합물의 예상치 못한 효능은 부분적으로 생체 내에서 상기 약물의 새로운 작용 메커니즘에 기반한 것일 수 있다. 또 다른 TOP1 저해제인 토폠테칸(topotecan)은 혈관신생(angiogenesis)의 현저한 감소 및 현저한 종양 성장 저해를 유도하는 저산소 상태 유도인자(hypoxia-inducible factor, HIF)-1 α 를 저해하는 것으로 보고되어 왔다. 이러한 의견과 일관되게, 상기 독창적인 치료는 HIF-1 α 의 감소를 유도하며, 이후에 CPT-11에 불응하는(또는 민감하게 반응하는) 종양의 EPR 효과로 인해서 본 발명에 기재된 화합물을 축적하는 것으로 여겨진다. 그러나, CPT-11 불응성 종양에서 CPT-11은 HIF-1 α 의 감소를 유도하지 못하며, 보다 많은 혈관신생을 유도하는 것으로 여겨진다. 이러한 면에서, 고혈관종양(highly vascular tumors)의 치료는 EPR 효과가 높아지기 때문에 본 발명에 기재된 독창적인 화합물의 축적으로부터 이득을 얻을 수 있다.

<104>

또한, 조직배양에서 낮은 TOP1 농도는 CPT-11 내성으로 연결되므로 CPT-11 불응성 종양은 낮은 TOP1 농도를 가진다고 여겨진다. 또한, 본 발명에 기재된 요법에 따른 상기 7-에틸-10-하이드록시캄토테신 고분자 에스테르 유도체는 생체 내에서 CPT-11보다 더 높은 7-에틸-10-하이드록시캄토테신의 세포에의 노출을 제공한다. 약물 농도는 TOP1 농도가 낮더라도 세포를 사멸시키는 정도면 충분할 수 있다. 대안으로, 다양한 농도의 카르복시 에스테라아제(carboxylesterase)가 CPT-11 불응에 원인이 되는 또 다른 요소일 수 있으며, 상기 카르복시 에스테라아제는 본 발명에 기재된 7-에틸-10-하이드록시캄토테신 고분자 에스테르 유도체로부터 7-에틸-10-하이드록시 캄토테신의 방출이 필요하지 않다.

<105>

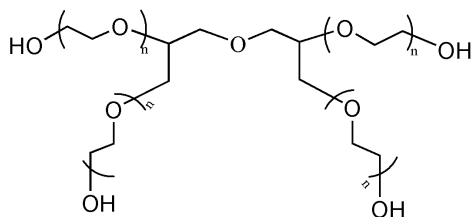
B. 7-에틸-10-하이드록시캄토테신 다분지형 고분자 접합체

<106>

1. 다분지형 고분자

<107>

7-에틸-10-하이드록시캄토테신 고분자 전구약물은 이중작용기 링커(bifunctional linker)를 통해 7-에틸-10-하이드록시캄토테신의 20-OH기에 접합되는 4 분지형 PEG를 포함한다. 본 발명의 일면에서, 상기 7-에틸-10-하이드록시캄토테신 고분자 전구약물은 결합하기 이전에 하기의 구조를 가지는 4 분지형 PEG를 포함한다.



<108>

<109>

여기서 n은 양의 정수이다.

<110>

상기 고분자들은 NOF Corp. Drug Delivery System catalog, Ver. 8, April 2006에 기재되어 있고, 상기 기재는 본 발명의 참고문헌으로 통합된다.

<111>

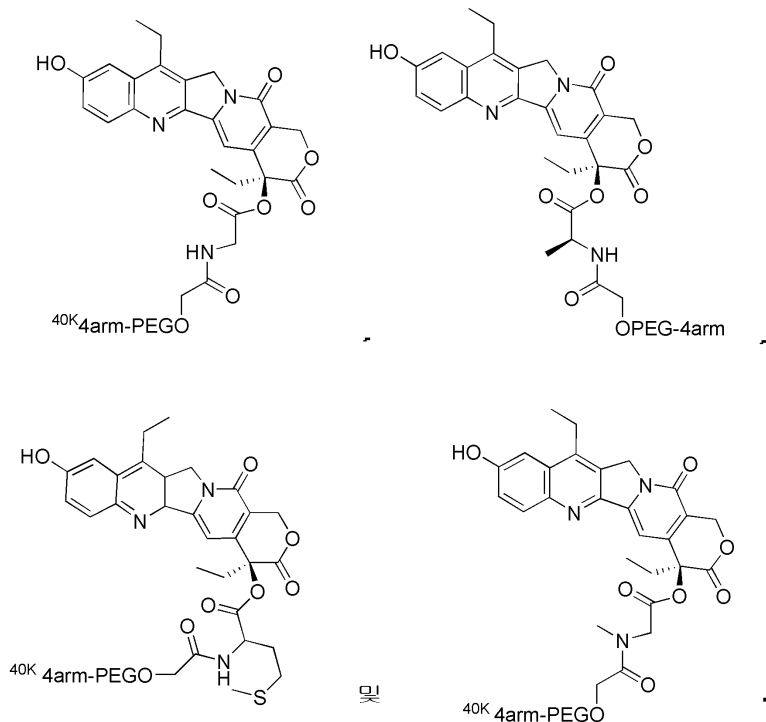
본 발명의 바람직한 실시예에 있어서, 상기 고분자에 대한 중합도(n)는 약 총 분자량이 약 5,000 내지 약 60,000 달톤인 고분자를 제공하기 위해 약 28 내지 약 341이고, 바람직하게는 총 분자량이 20,000 내지 40,000 달톤인 고분자를 제공하기 위해 약 114 내지 227이다. 고분자에 대한 중합도(n)는 고분자 사슬에서 반복되는 단위의 수를 나타내고, 고분자의 분자량에 의존한다. 본 발명의 특히 바람직한 실시예에 있어서, 상기 고분자에 대한 중합도(n)는 총 분자량이 약 40,000 달톤인 고분자 부분을 제공하기 위해 약 227이다.

<112>

2. 이중작용기 링커

<113> 본 발명의 특정 면에 있어서, L은 아미노산의 잔기이다. 상기 아미노산은 자연 발생적인 L-아미노산으로부터 선택될 수 있다. 상기 L-아미노산은 예를 들어 알라닌(alanine), 발린(valine), 류신(leucine), 이소류신(isoleucine), 글리신(glycine), 세린(serine), 트레오닌(threonine), 메티오닌(methionine), 시스테인(cysteine), 페닐알라닌(phenylalanine), 티로신(tyrosine), 트립토판(tryptophan), 아스파르트산(aspartic acid), 글루탐산(glutamic acid), 라이신(lysine), 아르기닌(arginine), 히스티딘(histidine), 프롤린(proline) 및/또는 이들의 조합이다. 대안적인 면에서, L은 펩티드 잔기가 될 수 있다. 상기 펩티드의 크기는 예를 들어 약 2 내지 약 10개의 아미노산 잔기의 범위일 수 있다.

<114> 당업계에서 알려진 다양한 비-자연 발생적인 아미노산(D 또는 L), 소수성 또는 비-소수성뿐만 아니라, 자연 발생적인 아미노산의 유도체 및 유사체 역시 본 발명의 범위일 수 있다. 간단한 예시로서, 아미노산 유사체 및 유도체는 2-아미노아디프산(2-aminoadipic acid), 3-아미노아디프산(3-aminoadipic acid), 베타-알라닌(beta-alanine), 베타-아미노프로피온산(beta-aminopropionic acid), 2-아미노부티르산(2-aminobutyric acid), 4-아미노부티르산(4-aminobutyric acid), 피페리딘산(piperidinic acid), 6-아미노카프로산(6-aminocaproic acid), 2-아미노헵타논산(2-aminoheptanoic acid), 2-아미노이소부티르산(2-aminoisobutyric acid), 3-아미노이소부티르산(3-aminoisobutyric acid), 2-아미노피멜릭산(2-aminopimelic acid), 2,4-아미노부티르산(2,4-aminobutyric acid), 데스모신(desmosine), 2,2-디아미노피멜릭산(2,2-diaminopimelic acid), 2,3-디아미노프로피온산(2,3-diaminopropionic acid), n-에틸글리신(n-ethylglycine), N-에틸아스파라긴(N-ethylasparagine), 3-하이드록시프롤린(3-hydroxyproline), 4-하이드록시프롤린(4-hydroxyproline), 이소데스모신(isodesmosine), 알로-이소류신(allo-isoleucine), N-메틸글리신(N-methylglycine) 또는 사르코신(sarcosine), N-메틸-이소류신(N-methyl-isoleucine), 6-N-메틸라이신(6-N-methyllysine), N-메틸발린(N-methylvaline), 노르발린(norvaline), 노르류신(norleucine), 오르니틴(ornithine), 및 본 발명의 참고문헌으로 통합된 63 Fed. Reg., 29620, 29622에 기재된 다른 많은 것들을 포함한다. 바람직한 L기는 글리신(glycine), 알라닌(alanine), 메티오닌(methionine) 또는 사르코신(sarcosine) 잔기들을 포함한다. 예를 들어, 상기 화합물들은 하기의 균일 수 있다.



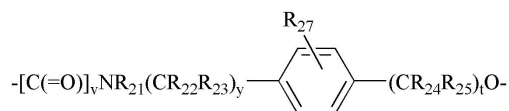
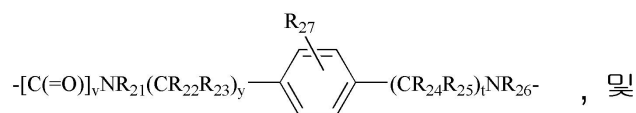
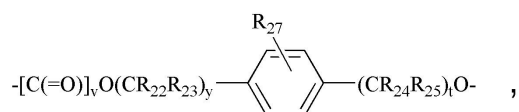
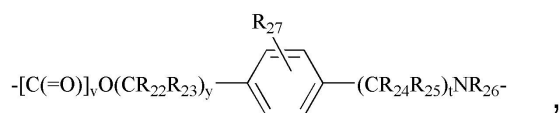
<115> 4 분지형 PEG 중의 하나의 분지가 하기에 기재되며, 이는 본 발명을 쉽게 설명하기 위한 목적이며, 제한하기 위한 의도는 아니다. 4 분지형 PEG의 4개의 분지에서 하나의 분지는 7-에틸-10-하이드록시캄토테신과 접합될 수 있다.

<117> 더욱 바람직하게, 본 발명의 화합물은 링커(L)로서 글리신(glycine) 잔기를 포함한다.

<118> 대안으로, 캄토테신 유사체 및 고분자 사이에서 접합한 후 L은 하기로 이루어지는 군으로부터 선택된다:

- <119> $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23})_t^-$,
- <120> $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23})_t-O^-$,
- <121> $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23})_t-NR_{26}^-$,
- <122> $-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23})_t^-$,
- <123> $-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23})_tO^-$,
- <124> $-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23})_tNR_{26}^-$,
- <125> $-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23})_t^-$,
- <126> $-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23})_tO^-$,
- <127> $-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23})_tNR_{26}^-$,
- <128> $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23}O)_t^-$,
- <129> $-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23}O)_t^-$,
- <130> $-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23}O)_t^-$,
- <131> $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23}O)_t(CR_{24}R_{25})_y^-$,
- <132> $-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23}O)_t(CR_{24}R_{25})_y^-$,
- <133> $-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23}O)_t(CR_{24}R_{25})_y^-$,
- <134> $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23}O)_t(CR_{24}R_{25})_yO^-$,
- <135> $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23})_t(CR_{24}R_{25}O)_y^-$,
- <136> $-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23}O)_t(CR_{24}R_{25})_yO^-$,
- <137> $-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23})_t(CR_{24}R_{25}O)_y^-$,
- <138> $-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23}O)_t(CR_{24}R_{25})_yO^-$,
- <139> $-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23})_t(CR_{24}R_{25}O)_y^-$,
- <140> $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23})_tO-(CR_{28}R_{29})_{t'}$,
- <141> $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23})_tNR_{26}-(CR_{28}R_{29})_{t'}$,
- <142> $-[C(=O)]_v(CR_{22}R_{23})_tS-(CR_{28}R_{29})_{t'}$,
- <143> $-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23})_tO-(CR_{28}R_{29})_{t'}$,
- <144> $-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23})_tNR_{26}-(CR_{28}R_{29})_{t'}$,
- <145> $-[C(=O)]_vO(CR_{22}R_{23})_tS-(CR_{28}R_{29})_{t'}$,
- <146> $-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23})_tO-(CR_{28}R_{29})_{t'}$,
- <147> $-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23})_tNR_{26}-(CR_{28}R_{29})_{t'}$,
- <148> $-[C(=O)]_vNR_{21}(CR_{22}R_{23})_tS-(CR_{28}R_{29})_{t'}$,

- <149> $-[C(=O)]_y(CR_{22}R_{23}CR_{28}R_{29}O)_tNR_{26}^-$,
- <150> $-[C(=O)]_y(CR_{22}R_{23}CR_{28}R_{29}O)_t^-$,
- <151> $-[C(=O)]_yO(CR_{22}R_{23}CR_{28}R_{29}O)_tNR_{26}^-$,
- <152> $-[C(=O)]_yO(CR_{22}R_{23}CR_{28}R_{29}O)_t^-$,
- <153> $-[C(=O)]_yNR_{21}(CR_{22}R_{23}CR_{28}R_{29}O)_tNR_{26}^-$,
- <154> $-[C(=O)]_yNR_{21}(CR_{22}R_{23}CR_{28}R_{29}O)_t^-$,
- <155> $-[C(=O)]_y(CR_{22}R_{23}CR_{28}R_{29}O)_t(CR_{24}R_{25})_y^-$,
- <156> $-[C(=O)]_yO(CR_{22}R_{23}CR_{28}R_{29}O)_t(CR_{24}R_{25})_y^-$,
- <157> $-[C(=O)]_yNR_{21}(CR_{22}R_{23}CR_{28}R_{29}O)_t(CR_{24}R_{25})_y^-$,
- <158> $-[C(=O)]_y(CR_{22}R_{23}CR_{28}R_{29}O)_t(CR_{24}R_{25})_yO^-$,
- <159> $-[C(=O)]_y(CR_{22}R_{23})_t(CR_{24}R_{25}CR_{28}R_{29}O)_y^-$,
- <160> $-[C(=O)]_y(CR_{22}R_{23})_t(CR_{24}R_{25}CR_{28}R_{29}O)_yNR_{26}^-$,
- <161> $-[C(=O)]_yO(CR_{22}R_{23}CR_{28}R_{29}O)_t(CR_{24}R_{25})_yO^-$,
- <162> $-[C(=O)]_yO(CR_{22}R_{23})_t(CR_{24}R_{25}CR_{28}R_{29}O)_y^-$,
- <163> $-[C(=O)]_yO(CR_{22}R_{23})_t(CR_{24}R_{25}CR_{28}R_{29}O)_yNR_{26}^-$,
- <164> $-[C(=O)]_yNR_{21}(CR_{22}R_{23}CR_{28}R_{29}O)_t(CR_{24}R_{25})_yO^-$,
- <165> $-[C(=O)]_yNR_{21}(CR_{22}R_{23})_t(CR_{24}R_{25}CR_{28}R_{29}O)_y^-$,
- <166> $-[C(=O)]_yNR_{21}(CR_{22}R_{23})_t(CR_{24}R_{25}CR_{28}R_{29}O)_yNR_{26}^-$,



<167>

<168> 여기서:

<169> R_{21} 내지 R_{29} 는 독립적으로 수소, 아미노, 치환된 아미노, 아지도, 카르복시, 시아노, 할로, 하이드록실, 니트로, 실릴 에테르, 설포닐, 머캅토, C_1 - C_6 의 알킬머캅토, 아릴머캅토, 치환된 아릴머캅토, 치환된 C_1 - C_6 의 알킬티오, C_1 - C_6 의 알킬, C_2 - C_6 의 알케닐, C_2 - C_6 의 알키닐, C_3 - C_{19} 의 측쇄 알킬, C_3 - C_8 의 시클로알킬, C_1 - C_6 의 치환된

알킬, C₂-C₆의 치환된 알케닐, C₂-C₆의 치환된 알키닐, C₃-C₈의 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, C₁-C₆의 헤테로알킬, C₁-C₆의 치환된 헤테로알킬, C₁-C₆의 알콕시, 아릴옥시, C₁-C₆의 헤테로알콕시, 헤테로아릴옥시, C₂-C₆의 알카노일, 아릴카르보닐, C₂-C₆의 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, C₂-C₆의 알카노일옥시, 아릴카르보닐옥시, C₂-C₆의 치환된 알카노일, 치환된 아릴카르보닐, C₂-C₆의 치환된 알카노일옥시, 치환된 아릴옥시카르보닐, C₂-C₆의 치환된 알카노일옥시 및 치환된 아릴카르보닐옥시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이다;

<170> (t), (t') 및 (y)는 독립적으로 0 또는 양의 정수로부터 선택되며, 바람직하게는 약 1 내지 10으로부터 선택되며; 및

<171> (v)는 0 또는 1이다.

<172>

<173> 몇 개의 바람직한 실시예에 있어서, L은 하기로 이루어지는 군을 포함할 수 있다.

<174> $-[C(=O)]_v(CH_2)_t-$,

<175> $-[C(=O)]_v(CH_2)_tO-$,

<176> $-[C(=O)]_v(CH_2)_tNR_{26}^-$,

<177> $-[C(=O)]_vO(CH_2)_t-$,

<178> $-[C(=O)]_vO(CH_2)_tO-$,

<179> $-[C(=O)]_vO(CH_2)_tNH-$,

<180> $-[C(=O)]_vNH(CH_2)_t-$,

<181> $-[C(=O)]_vNH(CH_2)_tO-$,

<182> $-[C(=O)]_vNH(CH_2)_tNH-$,

<183> $-[C(=O)]_v(CH_2O)_t-$,

<184> $-[C(=O)]_vO(CH_2O)_t-$,

<185> $-[C(=O)]_vNH(CH_2O)_t-$,

<186> $-[C(=O)]_v(CH_2O)_t(CH_2)_y-$,

<187> $-[C(=O)]_vO(CH_2O)_tH_2)_y-$,

<188> $-[C(=O)]_vNH(CH_2O)_t(CH_2)_{25})_y-$,

<189> $-[C(=O)]_v(CH_2O)_t(CH_2)_yO-$,

<190> $-[C(=O)]_v(CH_2)_t(CH_2O)_y-$,

<191> $-[C(=O)]_vO(CH_2O)_t(CH_2)_yO-$,

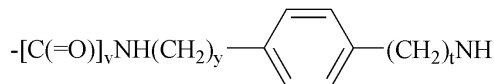
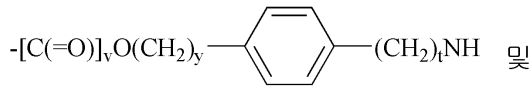
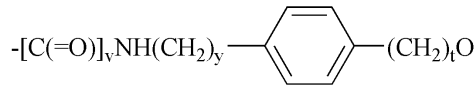
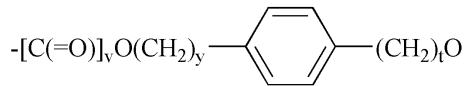
<192> $-[C(=O)]_vO(CH_2)_t(CH_2O)_y-$,

<193> $-[C(=O)]_vNH(CH_2O)_t(CH_2)_yO-$,

<194> $-[C(=O)]_vNH(CR_{22}R_{23})_t(CH_2O)_y-$,

- <195> $-[C(=O)]_v(CH_2)_tO-(CH_2)_{t'}$,
- <196> $-[C(=O)]_v(CH_2)_tNH-(CH_2)_{t'}$,
- <197> $-[C(=O)]_v(CH_2)_tS-(CH_2)_{t'}$,
- <198> $-[C(=O)]_vO(CH_2)_tO-(CH_2)_{t'}$,
- <199> $-[C(=O)]_vO(CH_2)_tNH-(CH_2)_{t'}$,
- <200> $-[C(=O)]_vO(CH_2)_tS-(CH_2)_{t'}$,
- <201> $-[C(=O)]_vNH(CR_{22}R_{23})_tO-(CH_2)_{t'}$,
- <202> $-[C(=O)]_vNH(CH_2)_tNH-(CH_2)_{t'}$,
- <203> $-[C(=O)]_vNH(CH_2)_tS-(CH_2)_{t'}$,
- <204> $-[C(=O)]_v(CH_2CH_2O)_tNR_{26}^-$,
- <205> $-[C(=O)]_v(CH_2CH_2O)_t^-$,
- <206> $-[C(=O)]_vO(CH_2CH_2O)_tNH^-$,
- <207> $-[C(=O)]_vO(CH_2CH_2O)_t^-$,
- <208> $-[C(=O)]_vNH(CH_2CH_2O)_tNH^-$,
- <209> $-[C(=O)]_vNH(CH_2CH_2O)_t^-$,
- <210> $-[C(=O)]_v(CH_2CH_2O)_t(CH_2)_y^-$,
- <211> $-[C(=O)]_vO(CH_2CH_2O)_t(CH_2)_y^-$,
- <212> $-[C(=O)]_vNH(CH_2CH_2O)_t(CH_2)_y^-$,
- <213> $-[C(=O)]_v(CH_2CH_2O)_t(CH_2)_yO^-$,
- <214> $-[C(=O)]_v(CH_2)_t(CH_2CH_2O)_y^-$,
- <215> $-[C(=O)]_v(CH_2)_t(CH_2CH_2O)_yNH^-$,
- <216> $-[C(=O)]_vO(CH_2CH_2O)_t(CH_2)_yO^-$,
- <217> $-[C(=O)]_vO(CH_2)_t(CH_2CH_2O)_y^-$,
- <218> $-[C(=O)]_vO(CH_2)_t(CH_2CH_2O)_yNH^-$,
- <219> $-[C(=O)]_vNH(CH_2CH_2O)_t(CH_2)_yO^-$,
- <220> $-[C(=O)]_vNH(CH_2)_t(CH_2CH_2O)_y^-$,

<221> $-[C(=O)]_vNH(CH_2)_t(CH_2CH_2O)_yNH-$,



<222>

<223> 여기서, (t), (t') 및 (y)는 독립적으로 0 또는 양의 정수로부터 선택되며, 바람직하게는 약 1 내지 10으로부터 선택되며; 및

<224> (v)는 0 또는 1이다.

<225>

<226> 본 발명의 다른 면에 있어서, 상기 화합물은 약 1 내지 약 10 단위의 이중작용기 링커를 포함한다. 본 발명의 다른 바람직한 면에 있어서, 상기 화합물은 한 단위의 이중작용기 링커를 포함하고, 따라서 m은 1이다.

<227> 추가적인 링커들은 Greenwald 등(*ioorganic & Medicinal Chemistry*, 1998, 6:551-562)의 표 1에서 발견되며, 상기 내용은 본 발명의 참고문헌으로 통합된다.

<228> C. 전구약물의 합성

<229> 일반적으로, 본 발명의 고분자 7-에틸-10-하이드록시캅토테신 전구약물은 아미노기가 고분자의 카르복시산과 반응하여 연쇄(linkage)를 형성하는 것을 효율적으로 유발시키기 위해 충분한 조건 하에서, 활성화된 다분지형 고분자 1 당량 이상과 예를 들어, 아미노산-(20)-7-에틸-10-하이드록시캅토테신 화합물의 활성 부위 1 당량 이상을 반응시킴으로써 제조된다. 상기 합성의 상세한 내용은 "유방암, 결장암, 췌장암, 난소암 및 폐암 치료용 7-에틸-10-하이드록시캅토테신의 다분지형 고분자 접합체"이라는 표제가 붙여진 미국특허 공개번호 제11/704,607 기재되어 있으며, 상기 내용은 완전하게 본 발명의 참고문헌으로 통합된다. 상기 특허에 기재된 합성방법에 따라서 제조된 화합물의 HPLC 분석결과는 평균적으로, 7-에틸-10-하이드록시캅토테신 분자들이 4 분지형 PEG 분자에 1개가 4%의 무게로 접합됨을 나타내었다.

<230> D. 조성물/제형

<231> 본 발명의 고분자 접합체를 포함하는 약학적 조성물은 예를 들어, 잘 알려진 다양한 혼합(mixing), 용해(dissolving), 과립화(granulating), 갈기(levigating), 유화(emulsifying), 캡슐화(encapsulating), 포획화(entrapping) 또는 감압하 동결(lyophilizing) 공정과 같은 당 업계에서 잘 알려진 공정에 의해 제조될 수 있다. 상기 조성물은 활성 화합물을 약학적으로 이용될 수 있는 것으로 제조하는 공정을 촉진하는 첨가제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용가능한 담체와 함께 제형화될 수 있다. 적합한 제형은 선택한 투여 경로에 의존한다. 비경구 투여는 본 발명의 많은 측면에서 바람직하다.

<232> 정맥, 근육 내 및 피하 주사를 포함하나 이에 한정되지 않는 주사의 경우, 본 발명의 화합물은 수용액으로, 바람직하게는 생리 식염수 완충용액 또는 피롤리돈 또는 디메틸설폭사이드를 포함하나 이에 한정되지 않는 극성 용매와 같은 생리학적으로 호환가능한 완충용액으로 제형화될 수 있다.

<233> 상기 화합물은 바람직하게는 예를 들어, 볼루스(bolus) 주사 또는 연속적인 인퓨전(infusion) 등의 비경구 투여 용으로 제형화될 수 있다. 주사형 제형은 예를 들어, 앰플(ampoules) 또는 수회 사용 가능 용기(multi-dose containers) 등의 단위 투여량 형태로 존재한다. 유용한 조성물은 유성 또는 수성 부형제에서 현탁액, 용액 또는 에멀전을 포함하나 이에 한정되지 않으며, 침전 방지제, 안정제 및/또는 분산제와 같은 부가물을 포함한다.

다. 비경구 투여용 약학적 조성물은 활성 화합물의 염과 같은 수용성 형태의 수성 용액을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 추가적으로, 상기 활성 화합물의 현탁액은 지방 친화성 부형제로 제조될 수 있다. 적절한 지방 친화성 부형제는 참기름과 같은 지방성 오일, 에틸 올레이트(ethyl oleate) 및 트리글리세리드(triglyceride)와 같은 합성 지방산 에스테르 또는 리포솜(liposomes)과 같은 물질을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨(sodium carboxymethyl cellulose), 솔비톨 또는 텍스트란과 같은 현탁액의 점성(viscosity)을 증가시키는 물질을 포함할 수 있다. 또한, 선택적으로 현탁액은 적절한 안정제 및/또는 고농도의 용액을 제조하기 위해 화합물의 용해도를 증가시키는 물질을 포함할 수 있다. 대안으로, 상기 활성 성분은 예를 들어, 살균, 발열성 물질 무함유 물(pyrogen-free water) 등의 적절한 부형제와 함께 구성되는 분말형태일 수 있다.

<234>

<235> 경구 투여용으로, 상기 화합물은 활성 화합물을 당업계에 잘 알려진 약학적으로 허용가능한 담체와 결합함으로써 제형화될 수 있다. 상기 담체는 본 발명의 화합물이 환자에 의한 경구 섭취용으로, 정제(tablet), 환약(pill), 마름모꼴 정제(lozenge), 당의정(dragee), 캡슐(capsule), 액체(liquid), 젤(gel), 시럽(syrup), 페이스트(paste), 슬러리(slurry), 용액, 현탁액, 농축액, 환자의 음료수에 희석하기 위한 현탁액 및 환자의 식사에 희석하기 위한 프리믹스로 제형될 수 있게 한다. 경구용 약학적 조성물은 타블렛 또는 드라제 코어(dragee core)를 획득하기 위해, 원하면 다른 적절한 보조제를 첨가한 후, 고형 첨가제, 선택적으로 분쇄 결과 혼합물(grinding resulting mixture), 및 미립(granule)의 공정 혼합물을 사용하여 제조될 수 있다. 특히, 유용한 첨가제는 락토오스(lactose), 슈크로즈(sucrose), 만니톨(mannitol) 또는 솔비톨(sorbitol)을 포함하는 당과 같은 충전제(filler), 옥수수 전분, 밀가루 전분, 쌀 전분 및 감자 전분과 같은 셀룰로오스 조제품(cellulose preparation) 및 젤라틴(gelatin), 껌트래거캔스(gum tragacanth), 메틸 셀룰로오스(methyl cellulose), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(hydroxypropyl-methylcellulose), 나트륨 카르복시 메틸셀룰로오스(sodium carboxy-methylcellulose), 및/또는 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone, PVP)과 같은 기타 물질이다. 원한다면, 가교결합된(cross-linked) 폴리비닐피롤리돈, 아가(agar), 또는 알긴산(alginic acid)과 같은 붕해제(disintegrating agent)가 첨가될 수 있다. 또한, 알기산나트륨(Sodium Alginate)과 같은 염이 사용될 수 있다.

<236> 흡입(inhalation)에 의한 투여를 위해, 본 발명의 화합물은 가압된 팩(pressurized pack)을 이용하여 에어로졸 스프레이(aerosol spray), 분무기(nebulizer) 및 적절한 추진제(propellant)의 형태로 용이하게 전달될 수 있다.

<237> 또한, 상기 화합물은 코코아 버터(cocoa butter) 또는 기타 글리세리드(glyceride) 등을 이용한 좌약(suppository) 또는 관장약(retention enema)와 같은 직장 투여 조성물로 제형화될 수 있다.

<238> 상기 기재된 제형에 추가적으로, 상기 화합물은 데포(depot) 제제로서 제형화될 수 있다. 이런 장시간 활성 제형(long acting formulation)은 이식(예를 들어, 피하로 또는 근육 내로) 또는 근육 내 주사에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 예를 들어 약리학적으로 허용가능한 오일을 포함한 유제에서 적절한 고분자(polymeric) 또는 소수성(hydrophobic) 물질로, 이온 교환 수지로, 또는 약간의 용해성 염과 같은 약간의 용해성 유도체로서 상기 투여 경로용으로 제형화될 수 있다.

<239> 추가적으로, 상기 화합물은 치료제를 포함하는 고형 소수성 고분자(solid hydrophobic polymer)의 반영구적 매트릭스(semi-permeable matrix)와 같은 서방형 시스템(sustained release system)을 이용하여 전달될 수 있다. 다양한 서방형 물질은 공지되어 있고, 당업자에게 잘 알려져 있다. 서방형 캡슐은 이들의 화학적 특성에 의존하고, 몇 주 내지 100일에 걸친 동안 화합물을 분비할 수 있다. 특정 화합물의 화학적 특성 및 생물학적 안정성에 따라, 추가적인 안정성 전략이 적용될 수 있다.

<240> 또한, 리포솜(liposome) 및 유제(emulsion)와 같은 다른 전달 시스템이 이용될 수 있다.

<241> E. 투약량

<242> 치료학적으로 유효한 양은 본 발명의 화합물이 예를 들면, CPT-11 등의 캄토테신 또는 관련 유사체와 같은 항암제에 나타내는 내성 또는 불응 현상을 예방, 경감 또는 개선하기에 유효한 양을 의미한다. 치료학적으로 유효한 양의 결정은 특히 본 발명과 관련된 당업자의 능력 내에서 능숙하다.

<243> 본 발명의 방법에 사용된 화합물에 관하여, 치료학적으로 유효한 양은 생체 외(in vitro) 분석으로부터 추정될 수 있다. 그때, 투약량은 유효한 투약량을 포함하는 순환 농도 범위(circulating concentration range)를 확

특하기 위하여 동물 모델에서의 사용을 위해 제형화될 수 있다. 상기 정보는 환자에서 유용한 투약량을 정확하게 결정하는데 사용될 수 있다.

<244> 예를 들어 투여되는 전구약물로 사용된 상기 조성물의 치료학적으로 유효한 양은 본 발명에 포함된 모분자에 의존할 것이다. 일반적으로, 본 발명의 치료방법에서 사용되는 전구약물의 치료학적으로 유효한 양은 포유동물에서 의도한 치료학적인 결과를 달성하는 양이다. 물론, 상기 다양한 전구약물 화합물의 투약량은 투약 형태 및 투여 경로에 따라 다소 다양할 수 있다.

<245>

<246> 그러나, 일반적으로, 본 발명에 기재된 7-에틸-10-하이드록시캄토테신의 고분자 에스테르 유도체의 전신 전달(systemic delivery)을 위한 투여량 범위는 약 0.1 내지 30 mg/kg/dose 일 수 있으며, 바람직하게는 약 0.2 내지 약 10 mg/kg/dose 일 수 있고, 더욱 바람직하게는 약 0.6 내지 약 6 mg/kg/dose 일 수 있다.

<247>

<248> 상기에서 설명된 범위는 예시적이며, 당업계에서 숙련자들이 임상경험 및 치료 징후에 기반하여 선택된 전구약물의 최적 투약량을 결정할 것이다. 게다가, 정확한 제형, 투약 경로 및 투약량은 환자의 상태에 비추어서 의사에 의해 선택될 수 있다. 추가적으로, 본 발명에 기재된 화합물의 독성 및 치료학적 효능은 당업계에 잘 알려진 방법을 이용하여 세포 배양 또는 실험 동물에서 표준 약학적 절차에 의해 결정될 수 있다.

<249> 일실시예에서, 본 발명의 치료는 CPT 및 CPT-11 치료에 내성 또는 불응인 암에 걸린 포유동물에 본 발명에 기재된 화합물을 약 0.3 내지 6 mg/kg/dose의 양으로 투여하는 것을 포함한다.

<250> 대안적으로 및 바람직하게, 투여되는 화합물의 양은 인간 또는 다른 포유동물의 체표(body surface)를 근거로 할 수 있다. 따라서, 본 발명의 치료는 본 발명에 기재된 화합물을 약 0.1 내지 약 45 mg/m² 체표/투여량의 양으로 투여하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 기재된 화합물은 약 0.2 내지 약 25 mg/m² 체표/투여량의 양으로, 1.25, 2.0, 2.5, 3.3, 5, 10 및 16 mg/m² 체표/투여량의 양으로 포함하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 투여되는 양은 약 1.25 내지 약 16.5 mg/m² 체표/투여량이다. 대안적으로, 약 2.5 내지 약 13 mg/m² 체표/투여량 또는 약 2.5 내지 약 5 mg/m² 체표/투여량일 수 있다.

<251> 상기 치료 프로토콜은 3주에 한번 1회 투약에 기반할 수 있으며, 또는 여러 주 치료 프로토콜(multi-week treatment protocol)의 일부로서 주어질 수 있는 수 회 투약으로 나누어질 수 있다. 따라서, 상기 치료 투약 계획(treatment regimen)은 각 치료 주기(treatment cycle) 동안 3주에 1회 투약하는 것을 포함하고, 대안적으로 각 주기 동안 3주에 1회 투약하고 1주 쉬는 것을 포함한다.

<252> 정확한 복용량은 건강 상태의 단계와 심각성, 및 치료받는 환자의 개별 특성에 달려있을 것이며, 당업계에서 임상적인 기술중의 하나로 인정될 것이다. 또한, 만족스러운 결과가 관찰될 때까지 상기 치료를 지속하는 것이 예상되며, 이것은 비록 약 3 내지 6 주기 또는 더 많은 주기가 필요할 수도 있지만, 1 주기가 지나자마자일 수 있다.

<253> 일부 바람직한 실시예에서, 상기 치료 프로토콜은 3 주기 또는 그 이상 동안 반복하여 3주마다 약 1.25 내지 약 16.5 mg/m² 체표/투여량을 투여하는 것을 포함한다. 각 주기마다 투여되는 양은 바람직하게는 약 2.5 내지 약 16.5 mg/m² 체표/투여량일 수 있다. 대안적으로, 본 발명에서 기재된 화합물은 3주 동안 주 1회씩 투여된 후 아무런 처치 없이 1주 동안 쉬 후, 원하는 결과가 관찰될 때까지 약 3주기 동안 또는 그 이상 동안 반복할 수 있다.

<254> 특정한 실시예에서, 상기 7-에틸-10-하이드록시캄토테신 고분자 에스테르 유도체들은 결장암(colon cancer)의 치료에서 3주마다 10 mg/m²의 양으로 1회 투여될 수 있다. 상기 치료 주기의 투여량은 2개 이상의 치료 주기가 적용될 때 상승용량 투약 계획(escalating dose regimen)으로 설계될 수 있다. 상기 고분자 약물은 바람직하게는 정맥주입(IV infusion)을 통해 투여될 수 있다.

<255> 고분자 접합체가 투여되는 본 발명의 모든 면에서, 상기 투여량은 투여되는 고분자 접합체의 양보다 7-에틸-10-하이드록시캄토테신의 양에 달려있다. 상기 치료는 원하는 임상 결과가 얻어질 때까지 하나 이상의 주기로 행해져야 한다. 본 발명의 화합물의 정확한 투여량, 투여 횟수 및 투여기간은 담당 임상 의사에 의해 결정되는 질병의 심각성뿐만 아니라 환자의 성별, 연령 및 의학적인 건강 상태에 달려있는 것은 물론이고, 다양할 것이다.

<256> 나아가, 본 발명의 다른 면은 시너지 또는 부가적인 이득을 위해 본 발명에 기재된 요법을 항암요법과 조합하는 것을 포함한다. 특정한 실시예에서, 본 발명에 기재된 화합물은 Erbitux®(cetuximab)과 조합하여 투여될 수 있다. 초기 용량(initial dose)으로 본 발명에 기재된 화합물에 더해진 400 mg/m²의 Erbitux®이 투여될 수 있으며, 이후 질병이 진행될 때까지 주 1회씩 250 mg/m²의 용량으로 투여될 수 있다. 상세한 Erbitux® 복용 정보는 삽입된 패키지에 기재되어 있으며, 이는 본 발명의 참고문헌으로 통합된다.

실시예

<261> 하기의 실시예는 본 발명의 더 나은 이해를 위해 제공되나 본 발명의 유효한 범위를 한정하는 것은 아니다.

<262> **실시예 1. 인간 결장 종양이 이종이식된 CPT-11에 불응인 마우스에서 4 분지형 PEG-Gly-(7-에틸-10-하이드록시캄토테신)의 치료 효능**

<263> 누드 마우스에서 성장한 불응성 인간 HT-29 결장 종양에 대한 4 분지형 PEG-Gly-(7-에틸-10-하이드록시캄토테신)의 치료 효능을 다음과 같이 결정하였다. 인간 HT-29 결장 종양을 1×10^6 세포/마우스로 누드 마우스의 오른쪽 옆구리(auxiliary flank)에 피하주사함으로써 종양을 확립시켰다. 종양이 대략 100 mm³의 평균 크기에 도달했을 때, 마우스에 CPT-11(40 mg/kg/dose; q2d \times 4)을 처리하였다. 마우스의 종양 성장을 관찰하였다. 15일째에, CPT-11 요법에 반응하지 않는 종양을 갖는 마우스(CPT-11 요법 시작시 초기 종양 크기의 3배 이상인 종양을 갖는 마우스)를 CPT-11에 불응으로 간주하였다. 이러한 마우스를 선별, 무작위화하여 2개의 군으로 분류하였다. 16일째에, 하나의 군은 최대 내성 용량(maximum tolerated dose, MTD)의 CPT-11(40 mg/kg/dose; q2d \times 4)을 처리하였고, 다른 군은 최대 내성 용량의 4 분지형 ^{40K} PEG-Gly-(7-에틸-10-하이드록시캄토테신)(화합물 9, 40 mg/kg/dose; q2d \times 4)을 처리하였다. 상기 약물을 꼬리 정맥을 통해 정맥 내로 투여하였다.

<264> 결과를 도 1에 나타내었다. CPT-11 불응성 마우스에서 계속 성장하는 종양에 CPT-11을 처리하였다. 42일째에, 종양 크기가 15일째에 비하여 225% 증가하였다. 4 분지형 ^{40K} PEG-Gly-(7-에틸-10-하이드록시캄토테신)(화합물 9)을 처리한 마우스에서 42일째에 종양 크기가 15일째에 비하여 25%까지 감소하였다. CPT-11을 처리한 군의 마우스는 과도한 종양적하량(tumor burden)($> 1650 \text{ mm}^3$)으로 인하여 42일까지 29%, 54일까지 100% 희생되었다. 4 분지형 ^{40K} PEG-Gly-(7-에틸-10-하이드록시캄토테신)을 처리한 군의 마우스는 63일째에 7분이 1의 마우스만 희생되었다. 4 분지형 ^{40K} PEG-Gly-(7-에틸-10-하이드록시캄토테신)을 처리한 군의 마우스의 58%는 72일까지 1650 mm³ 이하의 종양 크기를 가졌다. 이와 같은 결과는 CPT-11 불응성 암의 치료에서 4 분지형 ^{40K} PEG-Gly-(7-에틸-10-하이드록시캄토테신)이 치료 활성을 갖는 것을 나타낸다. 도 1의 데이터는 평균 \pm 표준편차(n=7)를 나타낸다.

<265> 어떠한 이론에도 제한되는 것 없이, 본 발명에 기재된 화합물을 이용하는 요법은 예상외로 CPT-11 요법과 관련된 불응성을 회피한다. 본 발명에 기재된 상기 요법은 잠재적인 약물 저항을 회피 또는 감소시킴으로써 암을 더 효과적으로 치료하는 방법을 제공한다. 환자와 임상시험의 암 치료에서 CPT-11을 기반으로 하는 요법과 비교할 때 본 발명에 기재된 화합물에서의 불응의 결여로부터 이익을 얻을 수 있다.

<266> **실시예 2. 2차 치료에서 인간 결장 종양이 이종이식된 CPT-11에 불응인 마우스에서 4 분지형 PEG-Gly-(7-에틸-10-하이드록시캄토테신)의 치료 효능**

<267> 인간 HT-29 결장 종양을 1×10^6 세포/마우스로 누드 마우스의 오른쪽 옆구리에 피하주사함으로써 종양을 확립시켰다. 종양이 대략 100 mm³의 평균 크기에 도달했을 때, 마우스에 CPT-11(40 mg/kg/dose, q2d \times 4)을 처리하였다. 마우스의 종양 성장을 관찰하였다. 15일째에, CPT-11 요법에 반응하지 않는 마우스(CPT-11 요법 시작시 초기 종양 크기의 3배 미만인 종양을 갖는 마우스, 바꿔 말하면 CPT-민감한 것으로 간주되는 마우스)를 선별, 무작위화하여 2개의 군으로 분류하였다. 16일째에 하나의 군은 이후에 최대 내성 용량의 CPT-11(40 mg/kg/dose; q2d \times 5)을 처리하였고, 다른 군은 최대 내성 용량의 4 분지형 ^{40K} PEG-Gly-(7-에틸-10-하이드록시캄토테신)(10 mg/kg/dose; q2d \times 5)을 처리하였다. 상기 약물을 꼬리 정맥을 통해 정맥 내로 투여하였다.

<268> 결과를 도 2에 나타내었다. 54일째에, CPT-11을 처리한 마우스에서 종양 크기가 1일째에 비하여 1298%까지 증

가하였다. 4 분지형 ^{40K} PEG-Gly-(7-에틸-10-하이드록시캄토테신)을 처리한 마우스에서 종양 크기가 193%까지 감소하였다. 부가적으로, CPT-11을 처리한 군에서 과도한 종양적하증량으로 인하여 61일째에 60%의 마우스가 희생되었다. 4 분지형 ^{40K} PEG-Gly-(7-에틸-10-하이드록시캄토테신)(화합물 9)을 처리한 군에서 61일째에 아무런 희생이 기록되지 않았다. 이와 같은 결과는 CPT-11 불응성 암의 치료에서 4 분지형 ^{40K} PEG-Gly-(7-에틸-10-하이드록시캄토테신)이 CPT-11의 치료 활성을 능가하며, 2차 및 이후의 요법에서 상당히 효과적임을 나타낸다. 도 2의 데이터는 평균±표준편차(n=10)을 나타낸다.

<269> 실시예 3. CPT 불응성 세포주에서 4 분지형 PEG-Gly-(7-에틸-10-하이드록시캄토테신)의 생체 외 세포 독성

<270> CPT 불응성 세포주(CEM/C2) 및 비불응성 세포주(CEM)에 PEG-Gly-(7-에틸-10-하이드록시캄토테신), 7-에틸-10-하이드록시캄토테신 및 CPT-11을 처리하였다. 상기 CEM/C2 및 CEM은 NCI로부터 얻었다. CEM 세포주는 급성 림프성 백혈병(acute lymphocytic leukemia) 세포주이다. PEG-Gly-(7-에틸-10-하이드록시캄토테신), 7-에틸-10-하이드록시캄토테신 및 CPT-11의 생체 외 세포 독성을 MTS 분석을 이용하여 결정하였다. 간단히 말해서, 세포를 96 웰 플레이트에 웰 당 8×10^4 의 세포수로 배양하고 4 분지형 ^{40K} PEG-Gly-(7-에틸-10-하이드록시캄토테신)(화합물 9), CPT 또는 자유 7-에틸-10-하이드록시캄토테신을 연속 희석으로 처리하고 37 °C에서 2일 동안 배양하였다. 배양한 다음, MTS 염료를 첨가한 후, 37°C에서 2 내지 3시간 동안 배양하고, 염색된 산물(formazan)의 형성을 490 nm에서 측정하였다. 각 약물 농도에서 % 생존능력을 [OD실험군-백그라운드]/[OD 대조군(무처리군)-백그라운드]로 계산하였다. % 생존능력의 함수로서 log 곡선을 그려 S자형의 용량 반응 곡선(dose response curve)이 생성되었고, IC₅₀ 값을 GraphPad Prism 프로그램을 이용하여 계산하였다.

<271> 결과를 도 3 및 도 4에 나타내었다. 세포 독성(IC₅₀값으로 나타나는 각 화합물의 μ M 농도)은 각 화합물의 생체 외 항종양 효능을 나타낸다. 이와 같은 연구는 CPT 불응성 암에서 4 분지형 PEG-Gly-(7-에틸-10-하이드록시캄토테신)의 치료 효과를 결정하는데 사용되었다. 도 3에 나타난 바와 같이, CPT에 불응인 급성 림프성 백혈병 세포주에서 상기 4 분지형 PEG-Gly-(7-에틸-10-하이드록시캄토테신)은 CPT-11보다 약 10배 이상 효능이 있었다. 게다가, 도 4에서 나타난 바와 같이, 4 분지형 PEG-Gly-(7-에틸-10-하이드록시캄토테신), CPT-11 및 7-에틸-10-하이드록시캄토테신은 모두 모세포주(CEM)에서 모두 비슷한 효능을 나타내었다. 이와 같은 결과는 4 분지형 PEG-Gly-(7-에틸-10-하이드록시캄토테신)이 CPT와 같은 토포아이소머라제 I에 내성을 나타내는 암을 치료하는데 효능을 가짐을 보여준다.

도면의 간단한 설명

<257> 도 1은 실시예 1에 기재된 CPT-11 불응성 결장암의 치료에서 4 분지형 PEG-Gly-7-에틸-10-하이드록시캄토테신의 항암 활성을 나타낸다.

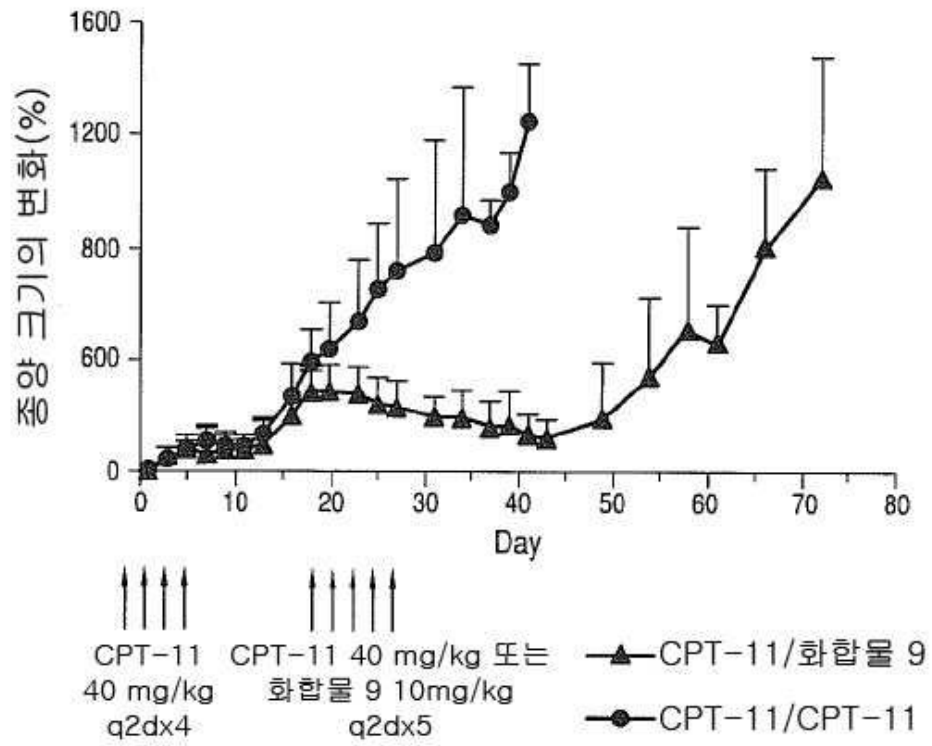
<258> 도 2는 실시예 2에 기재된 CPT-11 불응성 결장암의 치료에서 4 분지형 PEG-Gly-7-에틸-10-하이드록시캄토테신의 항암 활성을 나타낸다.

<259> 도 3은 실시예 3에 기재된 CPT에 불응성인 세포에서 4 분지형 PEG-Gly-7-에틸-10-하이드록시캄토테신의 생체 외 세포 독성을 나타낸다.

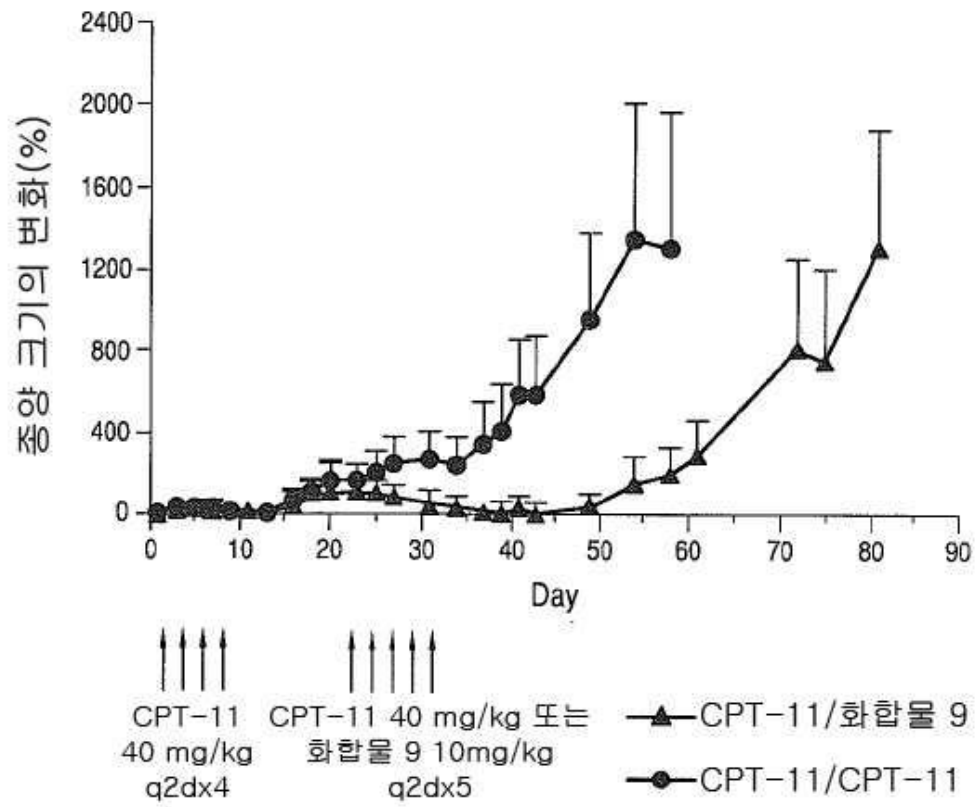
<260> 도 4는 실시예 3에 기재된 CPT에 비불응성인 세포에서 4 분지형 PEG-Gly-7-에틸-10-하이드록시캄토테신의 생체 외 세포 독성을 나타낸다.

도면

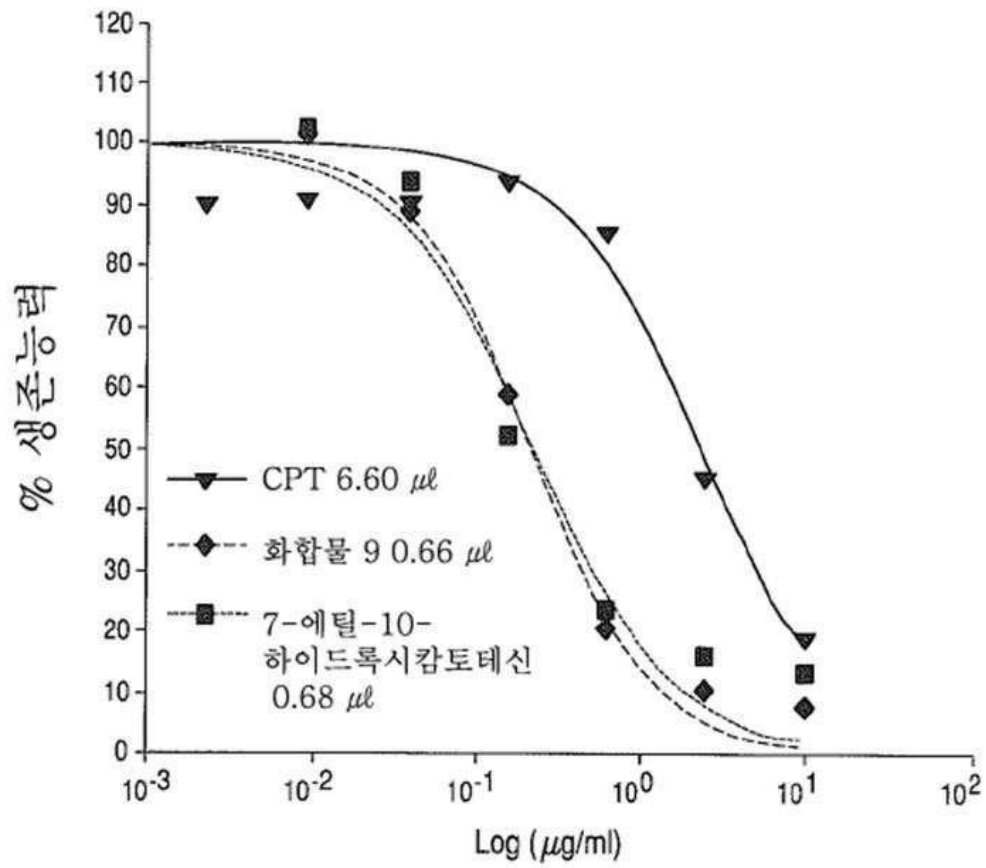
도면1



도면2



도면3



도면4

