

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.⁷
A61K 31/425

(11) 공개번호 10-2004-0106422
(43) 공개일자 2004년12월17일

(21) 출원번호	10-2004-7017468		
(22) 출원일자	2004년10월29일		
번역문 제출일자	2004년10월29일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2003/004581	(87) 국제공개번호	WO 2003/092683
(86) 국제출원출원일자	2003년04월30일	(87) 국제공개일자	2003년11월13일

(30) 우선권주장 60/377,063 2002년05월01일 미국(US)

(71) 출원인 노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자 로터멜,존,데이비드
미국 07869 뉴저지주 랜돌프 스쿨 하우스 로드 46

(74) 대리인 장수길
김영

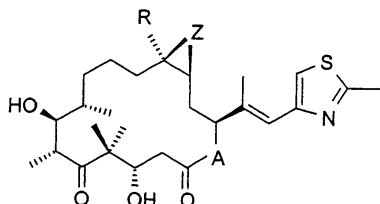
심사청구 : 없음

(54) 간암 및 다른 암 질병 치료용 에포틸론 유도체

요약

본 발명은 간암, 원발성 난관암, 원발성 복막암, 호르몬제 치료 또는 방사선요법 후에 진행된 유방암, 사이토킨 치료, 방사선요법 및(또는) 신장절제술 후에 진행된 신장 세포 암종, 방사선요법 후에 진행된 흑색종, 고환절제술 후에 진행된 전립선암, 백금 화합물 치료 또는 방사선요법 후에 진행된 난소암, 및 방사선 요법 및(또는) 옥살리플라틴 (oxaliplatin) 또는 이리노테칸 (irinotecan) 치료 후에 진행된 결장직장암, 및 이들의 전이 중에서 선택된 암 질병에 걸린 온혈 동물, 특히 사람에게 하기 화학식 I의 에포틸론 유도체의 치료상 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물을 치료하는 방법에 관한 것이다.

<화학식 I>



색인어

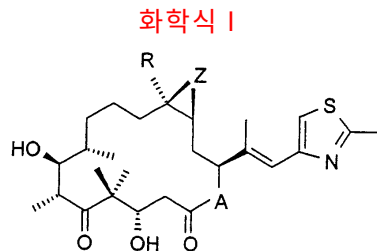
에포틸론, 에포틸론 유도체, 간암, 암 치료

명세서

본 발명은 간암, 원발성 난관암, 원발성 복막암, 호르몬제 치료 또는 방사선요법 후에 진행된 유방암, 사이토킨 치료, 방사선요법 및(또는) 신장절제술 후에 진행된 신장 세포 암종, 방사선요법 후에 진행된 흑색종, 고환절제술 후에 진행된 전립선암, 백금 화합물 치료 또는 방사선요법 후에 진행된 난소암 및 방사선 요법 및(또는) 옥살리플라틴 (oxaliplatin) 또는 이리노테칸 (irinotecan) 치료 후에 진행된 결장직장암, 및 이들의 전이 중에서 선택된 암 질병에 걸린 온혈 동물, 특히 사람에게 하기 정의한 화학식 I의 에포틸론 유도체의 치료상 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물을 치료하는 방법에 관한 것이다.

에포틸론, 특히 에포틸론 A, B 및 D는 새로운 종류의 미세관 (microtubule)안정화 세포독성제 (cytotoxic agent)이다 (문헌 (Gerth, K. et al., J. Antibiot. 49, 560-3 (1996) 또는 독일특허 제41 38 042호 (Hoeftle et al.)를 참조할 것).

놀랍게도, 본 발명에 이르러, 하기 화학식 I의 에포틸론 유도체가 간암, 원발성 난관암, 원발성 복막암, 호르몬제 치료 또는 방사선요법 후에 진행된 유방암, 사이토킨 치료, 방사선요법 및(또는) 신장절제술 후에 진행된 신장 세포 암종, 방사선요법 후에 진행된 흑색종, 고환절제술 후에 진행된 전립선암, 백금 화합물 치료 또는 방사선요법 후에 진행된 난소암 및 방사선 요법 및(또는) 옥살리플라틴 또는 이리노테칸 치료 후에 진행된 결장직장암, 및 이들의 전이 중에서 선택된 암 질병의 치료에서 유익한 효과를 나타냄이 밝혀졌다.



식 중, A는 O 또는 NR_N (여기서 R_N 은 수소 또는 저급 알킬임)이고, R은 수소 또는 저급 알킬이며, Z는 O 또는 결합이다.

따라서, 본 발명은 A가 O 또는 NR_N (여기서 R_N 은 수소 또는 저급 알킬임)이고, R이 수소 또는 저급 알킬이며, Z가 O 또는 결합인 화학식 I의 에포틸론 유도체 또는 이의 제약상 허용되는 염의 치료상 유효량을 이를 필요로 하는 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기한 암 질병에 걸린, 온혈 동물, 바람직하게는 사람을 치료하는 방법에 관한 것이다.

명세서에서 사용된 용어 '간암'이란 악성 간세포로부터 발생한 하나 이상의 간 종양을 특징으로 하는 간 질병을 의미한다. 간암은 아프리카 및 동남아시아의 일정 지역에서 사망의 주요한 원인이다. 이 질병의 증상은 복통, 체중 감소, 우상복부 덩이 (right upper quadrant mass) 및 경화증을 앓는 이미 안정한 환자에서의 설명되지 않은 황폐 (deterioration)이다. 때때로, 저혈당증, 적혈구증가증, 고칼슘혈증 및 고지질혈증을 비롯한 전신적 대사 징후가 일어난다. 상승된 알파-태아단백질 (fetoprotein) 양은 진단에 사용되는 다른 표식이다. 복부 US, CT 및 MRI는 중요한 진단 보조기구이며, 때때로 무증상 암종을 검출할 수 있다. 간암의 치료는 일반적으로 만족스럽지 못하는데, 이는 종양이 방사성감수성이 없고 화학요법도 통상 성공적이지 못하기 때문이다.

이 명세서에 사용된 용어 '원발성 난관암'이란 골반 확장이 있거나 없는 난관 하나 또는 둘 모두에 제한될 수 있는 암 질병 뿐 아니라, 골반 외부에서 복막 삽입물을 수반하는 암 및(또는) 전이를 포함하나, 이것으로 한정되는 것은 아니다.

본 명세서에서 사용된 용어 '방사선요법'으로는 이온화 방사선에 의한 질병의 치료가 있으나, 이것으로 한정되는 것은 아니다.

본 명세서에서 사용된 용어 '사이토킨'에는 IL-2 및 IFN- α 가 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.

본 명세서에서 사용된 용어 '고환절제술'은 고환 둘 중 하나의 절제를 의미한다.

본 명세서에서 사용된 용어 '백금 화합물'은 카르보플라틴, 시스플라틴 및 옥살리플라틴을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

본 명세서에서 사용된 용어 '치료' 또는 '치료하다'란, 간암을 앓고 있거나 간암의 전단계에 있거나 간 종양의 외과 절제술을 받은 환자의 치료를 포함하며, 이 치료는 상기 환자에게서 완전한 반응, 부분적 반응 또는 안정된 질병에 영향을 준다.

본 명세서에서 사용된 용어 '완전한 반응'이란 특히, 측정가능하거나 평가가능한 질병 전부의 해결을 의미한다.

본 명세서에서 사용된 용어 '부분적 반응'이란 특정 질병 부위에서 진행이 없는 측정가능하거나 평가가능한 질병의 50 % 또는 그 이상의 감소를 의미한다.

본 명세서에서 사용된 용어 '안정한 질병'은 측정가능하거나 평가가능한 질병에서 50 % 미만의 감소 또는 25 % 미만의 증가를 의미한다.

본 명세서에서 사용된 용어 '표준적 지사제'에는 천연 오피오이드 (아편 톱크제, 진정제 및 코데인 등), 합성 오피오이드 (디페녹실레이트, 디페녹신 및 로페라미드 등), 비스무트 서브살리실레이트, 옥트레오티드 (특히 상표 산도스타틴 라(SANDOSTATIN LAR™)로 시판되는 형태), 모틸린 길항제 및 전통적인 지사제 치료 (카올린, 펙틴, 베르베린 및 무스카린계 제제 등)가 포함되나, 이것으로 한정되는 것은 아니다. 지사제는 설사가 있을 때 필요에 따라 또는 치료 사이클 내내 예방 조치로서 투여된다. 지사제는 에포틸론, 특히 에포틸론 B의 투여에 종종 수반되는 설사를 예방, 조절 또는 제거하기 위해 투여된다.

달리 언급이 없다면, 이 명세서의 설명에서 '저급 (lower)'으로 지칭되는 유기 라디칼 및 화합물은 탄소 원자수가 7 이하, 바람직하게는 4 이하인 것을 포함한다.

A가 O, R이 수소, Z가 O인 화학식 I의 화합물은 에포틸론 A로 알려져 있고, A가 O, R이 메틸, Z가 O인 화학식 I의 화합물은 에포틸론 B로 알려져 있으며, A가 O, R이 수소, Z가 결합인 화학식 I의 화합물은 에포틸론 C로 알려져 있고, A가 O, R이 메틸, Z가 결합인 화학식 I의 화합물은 에포틸론 D로 알려져 있다.

A가 O 또는 NR_N (여기서 R_N 은 수소 또는 저급 알킬임)이고, R이 수소 또는 저급 알킬이며, Z가 O 또는 결합인 화학식 I의 에포틸론 유도체 및 이들 에포틸론 유도체의 제조 방법은 특히 특허 및 특허출원인 국제출원공개 제WO 93/10121호, 미국 특허 제6,194,181호, 국제출원공개 제WO 98/25929호, 국제출원공개 제WO 98/08849호, 국제출원공개 제WO 99/43653호, 국제출원공개 제WO 99/39694호, 국제출원공개 제WO 98/22461호 및 국제출원공개 제WO 00/31247호에서 각 경우에 특허 화합물 청구범위 및 실시예의 최종 생성물에서, 일반적으로, 구체적으로 개시되어 있다. 이들 특허 및 특허출원을 구성하는, 최종 생성물, 제약 제제 및 청구범위의 내용은 이들 문헌을 언급함으로써 본 출원에 도입된다. 또한, 상응하는 입체이성질체는 물론 그 문헌에 개시되어 있는 상응하는 결정성 변형체, 예를 들면 용매화물 및 다형체도 포함된다. 화학식 I의 에포틸론 유도체는 상기한 문헌에 기재된 바와 같이 투여될 수 있는데, 예를 들면, 에포틸론 B는 국제출원공개 제WO 99/39694호에 개시된 제약 조성물의 일부로서 투여될 수 있고, 특히 에포틸론 B는 폴리에틸렌 글리콜 300 (PEG 300) 중에 제제화될 수 있는데, 이 조성물은 1 mg/ml의 농도를 얻도록 0.9 % 염화나트륨 용액 중에서 예비희석되어야 한다.

에포틸론 B를 상응하는 락탐으로 변형시키는 것은 국제출원공개 제WO 99/02514호의 개략도 21 (31, 32쪽) 및 실시예 3 (48-50 쪽)에 개시되어 있다. 에포틸론 B와 상이한 화학식 I의 화합물을 상응하는 락탐으로 변형하는 것도 이와 유사하게 수행할 수 있다. R_N 이 저급 알킬인 화학식 I의 상응하는 에포틸론 유도체는 R_N 이 수소인 에포틸론 유도체로부터 시작하여 환원성 알킬화 반응 등의 당분야에 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

방법에 대한 설명에서, 활성 성분의 언급은 제약상 허용되는 염을 또한 포함하는 의미임이 이해될 것이다. 이들 활성 성분이 예를 들어 적어도 하나의 염기성 중심을 갖는다면, 이들은 산 부가염을 형성할 수 있다. 상응하는 산 부가염은 또한 필요하다면 추가로 존재하는 염기성 중심을 갖도록 형성될 수도 있다. 또한, 산 기 (예를 들면 COOH)가 있는 활성 성분은 염기와 염을 형성할 수 있다. 활성 성분 또는 이의 제약상 허용되는 염은 수화물의 형태일 수 있거나 결정화에 사용되는 다른 용매를 포함할 수도 있다.

본 발명은 또한, 간암, 원발성 난관암, 원발성 복막암, 호르몬제 치료 또는 방사선요법 후에 진행된 유방암, 사이토킨 치료, 방사선요법 및(또는) 신장절제술 후에 진행된 신장 세포 암종, 방사선요법 후에 진행된 흑색종, 고환절제술 후에 진행된 전립선암, 백금 화합물 치료 또는 방사선요법 후에 진행된 난소암, 및 방사선 요법 및(또는) 옥살리플라틴 또는 이리노테칸 치료 후에 진행된 결장직장암, 및 이들의 전이 중에서 선택된 암 질병의 치료용 의약 제조에 있어서, 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.

본 발명의 한 바람직한 구체예에서는, A가 O이고, R이 저급 알킬 (특히 메틸, 에틸 또는 n-프로필) 또는 수소이고, Z가 O 또는 결합인 화학식 I의 에포틸론 유도체가 사용된다. 더 바람직하게는 A가 O이고, R이 메틸이고, Z가 O인 화학식 I의 에포틸론 유도체가 사용되며, 이는 에포틸론 B로도 알려져 있다.

특히, 본 발명은 화학식 I의 에포틸론 유도체 또는 이의 제약상 허용되는 염의 치료상 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 간암, 특히 방사선요법 후에 진행하고(거나) 외과 절제술에 의해 통제될 수 없는 간암을 앓는 온혈 동물을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 한 구체예는 호르몬제 치료 또는 방사선요법 후에 진행된 유방암의 치료에 관한 것이다.

본 발명의 한 구체예는 백금 화합물 치료 또는 방사선요법 후에 진행된 난소암의 치료에 관한 것이다.

본 발명의 한 구체예는 원발성 난관암, 특히 백금 화합물, 탁세인 치료 또는 방사선요법 후에 진행되는 원발성 난관암, 바람직하게는 장액성 유두상 샘암종 (papillary serous adenocarcinoma)인 난관암의 치료에 관한 것이다.

본 발명의 한 구체예는 백금 화합물, 탁세인 치료 또는 방사선요법 후에 진행되는 원발성 복막암의 치료에 관한 것이다.

본 발명의 한 구체예는 사이토킨 치료, 방사선요법 및(또는) 신장절제술 후에 진행된 신장 세포 암종의 치료에 관한 것이다.

본 발명의 한 구체예는 방사선요법 후에 진행된 흑색종의 치료에 관한 것이다.

본 발명의 한 구체예는 고환절제술 후에 진행된 전립선암의 치료에 관한 것이다.

본 발명의 한 구체예는 옥살리플라틴 또는 이리노테칸 치료 후에 진행된 결장직장암의 치료에 관한 것이다.

본 발명의 한 구체예는 방사선요법 후에 진행된 결장직장암의 치료에 관한 것이다.

본 명세서에 개시된 바와 같이 암 질병에 걸린 온혈 동물을 치료하는 방법은 단독요법의 형태로 또는 다른 치료법 형태에 더하여 (예를 들면, 방사선, 또는 특히 표준 지사제의 투여와 함께) 사용될 수 있다.

코드 번호, 일반명 또는 상표명에 의해 확인되는 활성 성분의 구조는 표준 개론서인 머크 인덱스 (The Merck Index)의 현행판에서 또는 데이터베이스, 예를 들면 페턴츠 인터네셔널 (Patents International, 예를 들면, IMS World Publications)에서 얻을 수 있다. 이의 상응하는 내용은 언급에 의하여 본 명세서에 도입된다. 당분야의 숙련자라면 활성 성분을 충분히 확인할 수 있을 것이며, 이들 참고자료에 기초하여 시험관내 및 생체내 양자의 표준 시험 모델에서 제약적 징후 및 성질을 시험 및 제조할 수 있을 것이다.

관련 분야의 숙련자라면, 화학식 I의 화합물의 간암에 대한 상기한 유익한 효과 및 후술하는 유익한 효과를 입증하기 위하여 관련 시험 모델을 충분히 선택할 수 있을 것이다.

화학식 I의 화합물, 특히 에포틸론 B의 약리 활성은 예를 들어, 간암을 앓고 있는 환자를 질병 진행이나 허용될 수 없는 부작용이 발생할 때까지 에포틸론 B의 연속 4주 사이클 (3주 투여/1주 쉼)로 치료하는 연구를 통해 입증할 수 있다. 처음에는 첫 2 사이클 후에 반응을 평가할 수 있으며, 예를 들어 상기 언급한 진단 방법 중 하나 및(또는) 임상 증상에서의 안정화 또는 개선을 통해 반응을 결정할 수 있다. 반응에 대한 평가는 예를 들어 그 후 매 2 사이클마다 수행할 수 있다.

본 발명은 또한, 활성 성분으로서 화학식 I의 화합물을 포함하며 특히 상기 언급한 질병 치료에 사용될 수 있는 제약 제제에 관한 것이다. 온혈 동물, 특히 사람에게로의 경비, 협측, 직장 또는 특히 경구 투여 등의 장 투여용 제제 및 정맥내, 근육내 또는 피하 투여 등의 비경구 투여용 제제가 특히 바람직하다. 이들 제제는 활성 성분을 단독으로 포함하거나 또는 바람직하게는 제약상 허용되는 담체와 함께 포함한다. 활성 성분의 투여량은 치료되는 질병에 따라서, 그리고 종, 그 연령, 체중 및 개별 상태, 개별 약물동력학적 데이터 및 투여 방식에 따라 달라진다.

본 발명은 또한 사람 또는 동물 신체의 예방적 처리 또는 특히 치료 방법에 사용하기 위한 제약 제제, 이 제제의 (특히 종양 치료용 조성물의 형태로의) 제조 방법 및 상기한 질병, 원발성 신생물 (neoplastic) 질병, 특히 상기한 것들을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 또한, 화학식 I의 화합물을 활성 구성성분 (활성 성분)으로서 포함하는 제약 제제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물의 용도 및 제조 방법에 관한 것이다.

바람직한 것은 화학식 I의 화합물 또는 염 형성기가 존재하는 경우 이의 제약상 허용되는 염의 상응하는 유효량을 1 종 이상의 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는, 미세관 탈중합화의 억제에 반응하는 질병, 예를 들면 건선 또는 특

히 신생물 질병을 앓고 있는 온혈 동물, 특히 사람 또는 상업적으로 유용한 포유동물에게 투여하기에 적합한 제약 조성물이다.

화학식 I의 신규 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염을 활성 성분으로서, 신생물 질병 및 기타 증식성 질병에 대해 예방적으로 또는 특히 치료적으로 활성인 양으로 포함하는, 신생물 질병 및 기타 증식성 질병의 예방적 처리 또는 특히 치료를 필요로 하는, 특히 그러한 질병을 앓고 있는 온혈 동물, 특히 사람 또는 상업적으로 유용한 포유동물의 신생물 질병 및 기타 증식성 질병의 예방적 처리 또는 특히 치료용 제약 조성물도 바람직하다.

제약 제제는 활성 성분 약 0.000001 % 내지 95 %를 포함함으로써, 단일용량 투여형태는 바람직하게는 대략 0.00001 % 내지 90 %를 가지며, 다용량 투여형태는 바람직하게는 비경구 투여용 제제의 경우 활성 성분 대략 0.0001 내지 0.5 %를, 장 투여용 제제의 경우 1 % 내지 20 %를 갖는다. 단위용량 형태는 예를 들어 코팅정 및 비코팅정, 앰플제, 바이알, 좌제 또는 캡슐제이다. 추가의 투여 형태는 예를 들면, 연고제, 크림제, 페이스트제, 포움제, 팅크제, 림스틱, 드롭제, 스프레이제, 분산액제 등이 있다. 예를 들면, 활성 성분 약 0.0002 g 내지 약 1.0 g을 포함하는 캡슐제가 있다.

본 발명의 제약 제제는 그 자체로 공지된 방법, 예컨대 통상적인 혼합, 과립화, 코팅, 용해 또는 동결건조 방법을 통하여 제조할 수 있다.

바람직한 것은, 활성 성분의 용액제, 및 또한 현탁액제 또는 분산액제, 특히, 등장성 수성 용액제, 분산액제 또는 현탁액제 (예를 들어, 활성 성분을 그 자체로 또는 만니톨 등의 담체와 함께 포함하는 동결건조된 제제의 경우, 사용전에 만들어질 수 있음)을 사용하는 것이다. 제약 제제는 멸균될 수 있고(거나) 부형제, 예를 들면 방부제, 안정화제, 습윤제 및(또는) 유화제, 가용화제, 삼투압 조절용 염 및(또는) 완충제를 포함할 수 있으며, 그 자체로 공지된 방법, 예를 들면 통상적인 용해 또는 동결건조 방법을 통해 제조될 수 있다. 상기 용액제 또는 현탁액제는 증점제 (전형적으로는 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 덱스트란, 폴리비닐피롤리돈, 또는 겔라틴) 또는 안정화제 (예를 들면, 등록상표 트윈(Tween) 80 (폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레에이트, 미국 아이씨아이 아메리카스, 인크.(ICI Americas, Inc.)의 상표)) 역시 포함할 수 있다.

유중 현탁액제는 오일 성분으로서, 주사용으로 통상적인 식물성, 합성 또는 반합성 오일을 포함한다. 이들 각각에 대하여, 탄소 원자 8 내지 22개, 특히 12 내지 22개가 있는 장쇄 지방산, 예를 들면 라우르산, 트리데실산, 미리스트산, 펜타데실산, 팔미트산, 마르가르산, 스테아르산, 아라키드산, 베헨산 또는 상응하는 불포화 산, 예를 들면, 올레산, 엘라이드산, 에루칸산, 브라시드산 또는 리놀레산을 산 성분으로서 포함하며 필요하다면 비타민 E, β -카로틴 또는 3,5-디-tert-부틸-4-히드록시톨루엔 등의 산화방지제가 첨가되는 액체 지방산 에스테르를 특별히 언급할 수 있다. 이들 지방산 에스테르의 알코올 성분은 탄소 원자 최대 6개를 가지며, 일가 또는 다가 알코올, 예를 들면 일가, 2가 또는 3가 알코올, 예컨대 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 또는 펜탄올 또는 이들의 이성질체 (특히 글리콜 및 글리세롤)이다. 그러므로, 지방산 에스테르로서는, 에틸 올레에이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, '라브라필 (Labrafil) M 2375' (폴리옥시에틸렌 글리세롤 트리올레에이트, 프랑스 파리 소재의 가테포쉐(Gattefosse) 제품), '라브라필 M 1944 CS' (불포화 폴리글리콜화 글리세리드, 살구씨 오일의 알코올분해에 의해 제조되며, 글리세리드 및 폴리에틸렌 글리콜 에스테르로 이루어짐, 프랑스 파리 소재의 가테포쉐 제품), '라브라졸 (Labrasol)' (포화 폴리글리콜화 글리세리드, TCM의 알코올분해에 의하여 제조되며 글리세리드 및 폴리에틸렌 글리콜 에스테르로 이루어짐, 프랑스 파리 소재의 가테포쉐 제품) 및(또는) '미글리올 (Miglyol) 812' (쇄 길이가 C₈ 내지 C₁₂ 인 포화 지방산의 트리글리세리드, 독일 뢰스 아게(Huels AG) 제품), 그러나 특히 올리브유, 목화씨유, 아몬드유, 피마자유, 참기름, 대두유 및 더 특별하게는 땅콩유 등의 식물성 오일이 언급된다.

주사가 가능한 제제의 제조는 예를 들면 앰풀이나 바이알 내로 충전하고 그 용기를 밀봉하는 것과 같은 멸균 상태에서 통상 수행된다.

경구 투여용 제약 조성물은 예를 들면, 활성 성분을 1 종 이상의 고체 담체와 함께 합하고, 필요하다면 생성된 혼합물을 과립화하고, 필요하다면 혼합물 또는 과립물을 가공하여 정제 또는 (추가 부형제를 포함시킬 필요가 있다면) 정제 코어를 형성함으로써, 얻어질 수 있다.

적합한 담체는 특히 당 (예를 들면, 락토오스, 사카로오스, 만니톨 또는 소르비톨), 셀룰로오스 제제 및(또는) 인산칼슘 (예를 들면 인산3칼슘 또는 인산수소 칼슘) 등의 충전제, 및 추가로, 전분 (예를 들면, 옥수수, 밀, 쌀 또는 감자 전분), 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 및(또는) 폴리비닐피롤리돈 등의 결합제, 및(또는) 필요하다면, 상기한 전분, 추가로 카르복시메틸 전분, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 알긴산 또는 이의 염 (알긴산나트륨) 등의 붕해제이다. 추가의 부형제는 특히 유동조절제 및 윤활제, 예를 들면 규산, 활석, 스테아르산 또는 그의 염 (스테아르산마그네슘 또는 스테아르산칼슘 등) 및(또는) 폴리에틸렌 글리콜 또는 이의 유도체이다.

정제 코어에는 특히 농축된 당 용액 (아라비아검, 활석, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및(또는) 이산화티탄을 포함할 수 있음), 또는 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물 중의 코팅 용액, 또는 장 코팅 제조용으로, 아세틸셀룰로오스 프탈레이트 또는 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트 등의 적합한 셀룰로오스 제제의 용액을 사용하여 적합한 코팅, 필요하다면 장코팅이 제공될 수 있다. 염료 또는 안료가 예를 들면 확인 목적으로 또는 활성 성분의 상이한 용량을 표시하기 위하여 정제 또는 정제 코팅에 첨가될 수 있다.

경구 투여가능한 제약 조성물로는 젤라틴으로 이루어진 경질 캡슐제 및 또한 젤라틴 및 가소제 (글리세롤 또는 소르비톨 등)로 이루어진 연질의 밀봉 캡슐제도 있다. 경질 캡슐제는 과립 형태의 활성 성분을 예를 들면 충전제 (옥수수 전분 등), 결합체 및(또는) 활택제 (glidant) (활석 또는 스테아르산마그네슘), 필요하다면 안정화제와의 부과혼합물로 포함할 수 있다. 연질 캡슐제에서는 활성 성분이 적합한 액체 부형제, 예를 들면 지방 오일, 파라핀 오일 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 또는 에틸렌 글리콜 또는 프로필렌 글리콜의 지방산 에스테르 중에 용해되거나 현탁되는 것이 바람직하며, 여기에 안정화제 및 세정제, 예를 들면 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 타입도 첨가될 수 있다.

적합한 직장 투여가능한 제약 제제는 예를 들면, 활성 성분 및 좌제 기제의 조합물로 이루어진 좌제이다. 적합한 좌제 기제는 예를 들면 천연 또는 합성 트리글리세리드, 파라핀 탄화수소, 폴리에틸렌 글리콜 또는 고급 알칸올이 있다.

비경구 투여에 적합한 제제는 주로, 수용성 형태 (예를 들면, 수용성 염)의 활성 성분의 수용액제 (또는 예를 들면 생리염수 중의 수용액제, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 300 또는 PEG 400 등의 폴리에틸렌 글리콜 중에 용액을 희석시켜 얻을 수 있음), 또는 증점제 (예를 들면, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨 및(또는) 덱스트란) 및 적합하다면 안정화제를 포함하는 수성 주사용 현탁액제이다. 활성 성분은 필요하다면 부형제와 함께 동결건조물질의 형태이어서 비경구 투여 전에 적합한 용매를 첨가하여 용액으로 만들 수도 있다.

예를 들어 비경구 투여에 사용되는 것들과 같은 용액제는 주입 용액으로서 사용될 수도 있다.

바람직한 방부제는 예를 들면, 아스코르브산 등의 산화방지제, 또는 소르브산이나 벤조산 등의 살균제이다.

화학식 I의 화합물의 유효 투여량은 사용되는 특정한 화합물이나 제약 조성물, 투여 방식, 치료될 간암의 중세에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 투여량 체계는 투여 경로 및 환자의 신장과 간 기능을 포함하는 여러 요인에 따라서 선택된다. 통상의 숙련된 의사, 임상사 또는 수의사는 상태의 진행을 예방, 억제 또는 저지하는 데에 필요한 화학식 I의 화합물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 독성 없이 효능을 보이는 범위 내에서 활성 성분의 농도를 맞추는 데 있어서 최적의 정확함은 표적 부위에서 활성 성분의 이용성 (availability)의 역학에 기초한 체계를 요구한다.

온혈 동물이 사람이라면, 화학식 I의 화합물의 투여량은 바람직하게는 성인의 경우 2 내지 4주 (예를 들면 3주) 동안 매주 한 차례 투여 후 6 내지 8일간 투약하지 않고 쉬는 방식으로 투여되는, 약 0.1 내지 75 mg/m², 바람직하게는 0.25 내지 50 mg/m², 예를 들면 2.5 또는 6 mg/m²이다.

에포틸론 B는 본 명세서에 언급된 암 질병 치료에 허용되며 하기 수학식 I에 따라 계산된 용량으로 투여하는 것이 바람직하다.

수학식 I

$$\text{단일용량(mg/m}^2\text{)} = (0.1\text{ 내지 } y) \times N$$

식 중, N은 치료 간격의 주 수이며, y는 6이다.

여기서, 에포틸론 B는 이전의 치료 후 1 내지 6 주의 간격 후에 1회 이상의 치료 사이클로 투여된다.

본 발명의 한 구체예에서, 에포틸론 B는 이전의 치료 후 1 내지 6주 간격, 특히 1주 간격 후에 3주 동안 매주 약 0.1 내지 6 mg/m², 바람직하게는 0.1 내지 3 mg/m², 예를 들면 2.5 또는 3.0 mg/m²인 용량으로 투여된다. 본 발명의 또다른 구체예에서는 상기 에포틸론 B가 약 0.3 내지 12 mg/m²의 용량으로 매 18 내지 24일 마다 사람에게 투여하는 것이 바람직하다.

본 발명은 또한, 본 명세서에 언급된 바와 같은 암 질병의 치료를 위한 상기 정의된 화학식 I의 화합물의 용도 및 이러한 암 질병의 치료를 위한 의약의 제조 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 활성 성분으로서 화학식 I의 화합물을, 암 질병 치료에서 이를 사용하기 위한 지시서와 함께 포함하는 상업적 포장을 제공한다.

<실시에>

<실시에 1>

난소암, 원발성 난관암 또는 원발성 복막암이 있는 환자에게 3주 동안 매주 반복된 5분 급속주입 (bolus infusion) 후 1주 쉬는 방식으로 2.5 mg/m²로 정맥내 투여된 7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-티아졸-4-일)-비닐]-4,17-디옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온의 효능을 조사하는 개방표지 (open-label), 한팔 (single-arm), 2단계 다중심 연구. 환자들은 이전의 제1선 (first-line)의 탁세인/백금 요법에 반응하지 않았거나 이러한 요법을 끝낸지 6월내에 재발한 환자일 것이다. 탁세인/백금 이외의 화학요법 또는 이러한 요법에 추가의 제제는 허용되지 않을 것이다. 이 시험의 연구 집단은 제1선의 탁세인/백금 요법 (또는 이들 제제를 사용하는 조합물)에 반응하지 않았거나, 또는 처음에는 반응했으나 요법을 끝낸지 6월내에 재발한, 난소암, 원발성 난관암 또는 원발성 복막암 환자로 이루어진다. 탁세인/백금 요법의 일부로서 투여된 제3의 치료제는 모든 다른 기준이 만족된다면 난치병에 허용된다.

이 연구는 진행중이다. 여러 환자들이 이 연구에서 양성 반응을 보였다.

<실시에 2>

진행된 신장암을 앓는 환자에게 3주 동안 매주 반복된 5분 급속주입 후 1주 쉬는 방식으로 2.5 mg/m²로 정맥내 투여된 7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-티아졸-4-일)-비닐]-4,17-디옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온의 효능을 조사하는 개방표지, 한팔, 2단계 다중심 연구. 7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-티아졸-4-일)-비닐]-4,17-디옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온은 질병의 진행이나 허용될 수 없는 독성이 발생할 때까지, 3주 동안 매주 한 차례 투여한 후 1주간 투약하지 않고 쉬었다. 각 4주 주기를 한 사이클로 생각했다. 환자들을 사이클 2로 시작하여 매 다른 사이클의 마지막 투여 1주 후 종양 반응에 대해 평가하였다. 환자들은 연구자의 소견상 본래 용량이 어떤 소정의 환자에게 견딜 수 없거나 불안정하다면 언제라도 2.0 mg/m²로 용량을 감소시킬 수 있었으며, 이러한 용량 감소가 없다면, 환자들은 연구에서 배제되도록 하였다. 모든 용량 변경은 용량 투여 기록 CRF 상에 포착된다. 효능 평가를 위한 연구 주기는 최대 6 사이클이다. 이 연구는 조직학적으로 신장의 전이 세포 암종이 확인된 환자들을 병적에 넣었다. 전이 세포 암종 성분과 함께 혼합된 조직학이 허용된다. 환자들은 진행성 국소 질병 또는 전이 질병을 앓을 수 있다.

이 연구는 현재 진행중이다. 여러 환자들이 이 연구에서 양성 반응을 보였다.

<실시에 3>

진행된 결장직장암을 앓는 환자에게 3주 동안 매주 반복된 5분 급속주입을 반복한 후 1주 쉬는 방식으로 2.5 mg/m²로 정맥내 투여된 7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-티아졸-4-일)-비닐]-4,17-디옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온의 효능을 조사하는 개방표지, 한팔, 2단계 다중심 연구. 7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-티아졸-4-일)-비닐]-4,17-디옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온은 질병의 진행이나 허용될 수 없는 독성이 발생할 때까지, 3주 동안 매주 한 차례 투여한 후 1주간 투약하지 않고 쉬었다. 각 4주 주기를 한 사이클로 생각했다. 환자들을 사이클 2로 시작하여 매 다른 사이클의 마지막 투여 1주 후 종양 반응에 대해 평가하였다. 환자들은 연구자의 소견상 본래 용량이 어떤 소정의 환자에게 견딜 수 없거나 불안정하다면 언제라도 2.0 mg/m²로 용량을 감소시킬 수 있었으며, 이러한 용량 감소가 없다면, 환자들은 연구에서 배제되도록 하였다. 모든 용량 변경은 용량 투여 기록 CRF 상에 포착된다. 효능 평가를 위한 연구 주기는 최대 6 사이클이다. 이 시험의 연구 집단은 조합물로 투여되거나 또는 순차적으로 투여되는 이리노테칸과 옥살리플라틴 중 하나 (한 요법은 5-플루로우라실을 포함하며 다음 요법이 이리노테칸과 옥살리플라틴 중 하나를 포함함) 및 플루오로피리미딘 (5-FU 및 크셀로다 (Xeloda) 등)을 포함하는 이전의 화학요법을 실패한 결장직장암 환자로 이루어진다. 이전의 화학요법은 전이 질병의 치료로서 또는 보조요법으로서 투여되었을 수도 있다. 이들 질병에 대한 보조요법만 받은 환자들은 이들이 그러한 요법을 끝낸 지 6월내에 재발하는 한 적격이며, 그 요법은 연구 프로토콜의 일부로서 조합하여 투여되는 이리노테칸 또는 옥살리플라틴 및 5-FU를 포함하였다.

이 연구는 진행중이다. 여러 환자들이 이 연구에서 양성 반응을 보였다.

<실시에 4>

진행된 결장직장암을 앓는 환자에게 매 3주마다 한 차례 반복된 5분 급속주입으로서 6.0 mg/m²로 정맥내 투여된 7,1

1-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-티아졸-4-일)-비닐]-4,17-디옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온의 효능을 조사하는 개방표지, 한팔, 2단계 다중심 연구. 7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-티아졸-4-일)-비닐]-4,17-디옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온은 질병의 진행이나 허용될 수 없는 독성이 발생할 때까지, 매 3주마다 한 차례 투여했다. 각 3주 주기를 한 사이클로 생각했다. 환자들을 사이클 3으로 시작하여 매 제3 사이클의 마지막 투여 1주 후 종양 반응에 대해 평가하였다. 환자들은 연구자의 소견상 본래 용량이 어떤 소정의 환자에게 견딜 수 없거나 불안전하다면 언제라도 5.4 mg/m² 또는 4.8 mg/m²로 용량을 감소시킬 수 있었으며, 이러한 용량 감소가 없다면, 환자들은 연구에서 배제되도록 하였다. 모든 용량 변경은 용량 투여 기록 CRF 상에 포착된다. 효능 평가를 위한 연구 주기는 최대 9 사이클이다. 이 시험의 연구 집단은 조합물로 투여되거나 또는 순차적으로 투여되는 이리노테칸과 옥살리플라틴 중 하나 (한 요법은 5-플루로우라실을 포함하며 다음 요법이 이리노테칸과 옥살리플라틴 중 하나를 포함함) 및 플루오로피리미딘 (5-FU 및 크셀로다 등)을 포함하는 이전의 화학요법을 실패한 결장직장암 환자로 이루어진다. 이전의 화학요법은 전이 질병의 치료로서 또는 보조요법으로서 투여되었을 수도 있다. 이들 질병에 대한 보조요법만 받은 환자들은 이들이 그러한 요법을 끝낸지 6월내에 재발하는 한 적격이며, 그 요법은 연구 프로토콜의 일부로서 조합하여 투여되는 이리노테칸 또는 옥살리플라틴 및 5-FU를 포함하였다.

이 연구는 진행중이다. 여러 환자들이 이 연구에서 양성 반응을 보였다.

<실시예 5>

화학요법 경험이 없거나 이전의 화학요법에 한번 실패한, 안드로겐-비의존성 전립선암을 앓는 환자에게 3주 동안 매주 한 차례 5분 급속주입 후 1주 쉬는 방식으로 2.5 mg/m²로 정맥내 투여된 EPO906의 효능을 조사하는 개방표지, 한팔, 2단계 다중심 연구. 7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-티아졸-4-일)-비닐]-4,17-디옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온은 질병의 진행이나 허용될 수 없는 독성이 발생할 때까지, 3주 동안 매주 한 차례 투여한 후 1주간 투약하지 않고 쉬었다. 각 4 주 주기를 한 사이클로 생각했다. 환자들을 사이클 2로 시작하여 매 다른 사이클의 마지막 용량 투여 1주 후 종양 반응에 대해 평가하였다. 환자들은 연구자의 소견상 본래 용량이 어떤 소정의 환자에게 견딜 수 없거나 불안전하다면 언제라도 2.0 mg/m²로 용량을 감소시킬 수 있었으며, 이러한 용량 감소가 없다면, 환자들은 연구에서 배제되도록 하였다. 모든 용량 변경은 용량 투여 기록 CRF 상에 포착된다. 효능 평가를 위한 연구 주기는 최대 6 사이클이다.

이 시험의 연구 집단은 진행성 질병의 증거가 입증된 안드로겐-비의존성 전 림선암 환자로 이루어진다.

- 측정가능한 전이성 질병 또는 PSA 진행이 처음 호르몬 요법 후에 20 ng/ml 초과인 임의의 조직학적으로 입증된 전립선암을 앓는 환자가 적격이다.

- 환자들은 LHRH 아고니스트를 이용한 안드로겐 절제 요법으로 유지되거나 고환절제술을 경험했어야 한다.

- 비칼루타미드 또는 플루타미드를 최근 끊은 환자로서 질병의 진행이 입증되었어야 하고 이러한 약제를 중단한지 각기 6주 이상 및 4주 이상이어야 한다. PC-SPES를 복용한 환자는 최소 4주 동안 요법을 중단하여야 한다.

- PSA 증가에 의해서만 정의되는 질병 진행이 있는 환자의 경우: 4주 주기 (각 주기가 이전 주기와 2주 간격)에 걸쳐 PSA 측정에서 2회 연속적 상승. 마지막 측정은 최종적인 치료 조작 (maneuver) 후에 달성된 나디어 PSA보다 적어도 50 %가 커야 한다. 연구에 들어가기 전에 비칼루타미드 요법을 중단한 환자의 경우, 제3의 상승하는 PSA 측정이 제2 PSA 측정으로부터 2주 후에 요구된다 (즉, 6 주 주기에 걸쳐).

이 연구는 진행중이다. 여러 환자들이 이 연구에서 양성 반응을 보였다.

<실시예 6: 연질 캡슐제>

각기 활성 성분으로서 화학식 I의 화합물 중 하나를 0.05 g 포함하는 5000 연질 젤라틴 캡슐제를 다음과 같이 제조하였다:

조성

활성 성분 250 g

라우로글리콜 2리터

제조 방법: 제분된 활성 성분을 라우로글리콜 (등록상표) (Lauroglykol, 프로필렌 글리콜 라우레이트, 프랑스 세인트 프리스트 소재의 가테포쉐 에스. 에이. 제품) 중에 현탁하고 습윤 제분기에서 입자 크기 대략 1 내지 3 μm 으로 분쇄하였다. 그 다음, 각기 혼합물 0.419 g을 포함하는 일부를 캡슐 충전기에 의해 연질 젤라틴 캡슐내로 충전하였다.

<실시에 7: 주입 용액제>

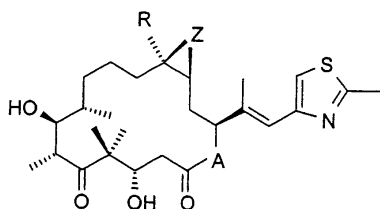
실시에 1, 2, 3 또는 4의 화합물을 폴리에틸렌 글리콜 300 (PEG 300) 중에 1 mg/ml의 농도로 용해하고 2 ml 바이알 내에 충전하였다. 주입을 위하여, 이 용액은 미국 약전에 따라 0.9 % 염수 50 내지 100 ml를 써서 희석한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

간암, 원발성 난관암, 원발성 복막암, 호르몬제 치료 또는 방사선요법 후에 진행된 유방암, 사이토킨 치료, 방사선요법 및(또는) 신장절제술 후에 진행된 신장 세포 암종, 방사선요법 후에 진행된 흑색종, 고환절제술 후에 진행된 전립선암, 백금 화합물 치료 또는 방사선요법 후에 진행된 난소암, 및 방사선 요법 및(또는) 옥살리플라틴 (oxaliplatin) 또는 이리노테칸 (irinotecan) 치료 후에 진행된 결장직장암, 및 이들의 전이 중에서 선택된 암 질병 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 필요하다면 이의 제약상 허용되는 염의 용도.

<화학식 I>

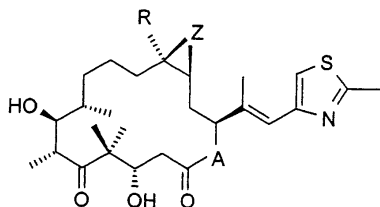


식 중, A는 O 또는 NR_N (여기서 R_N 은 수소 또는 저급 알킬임)이고, R은 수소 또는 저급 알킬이며, Z는 O 또는 결합이다.

청구항 2.

화학식 I의 에포틸론 유도체 또는 필요하다면 이의 제약상 허용되는 염의 치료상 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 간암, 원발성 난관암, 원발성 복막암, 호르몬제 치료 또는 방사선요법 후에 진행된 유방암, 사이토킨 치료, 방사선요법 및(또는) 신장절제술 후에 진행된 신장 세포 암종, 방사선요법 후에 진행된 흑색종, 고환절제술 후에 진행된 전립선암, 백금 화합물 치료 또는 방사선요법 후에 진행된 난소암, 및 방사선 요법 및(또는) 옥살리플라틴 또는 이리노테칸 치료 후에 진행된 결장직장암, 및 이들의 전이 중에서 선택된 암 질병에 걸린 온혈 동물을 치료하는 방법.

<화학식 I>



식 중, A는 O 또는 NR_N (여기서 R_N 은 수소 또는 저급 알킬임)이고, R은 수소 또는 저급 알킬이며, Z는 O 또는 결합이다.

청구항 3.

제2항에 있어서, 온혈 동물이 사람인 방법.

청구항 4.

제2항에 있어서, A가 O이고 R이 메틸이고 Z가 O인 화학식 I의 에포틸론 유도체 또는 이의 제약상 허용되는 염이 투여되는 방법.

청구항 5.

제4항에 있어서, 상기 에포틸론 유도체를 치료가 필요한 사람에게 상기 질병의 치료에 허용되며 하기 수학식 I에 따라 계산된 용량으로 투여하는 것을 포함하며, 상기 에포틸론이 이전의 치료 후 1 내지 6 주의 간격 후에 1회 이상의 치료 사이클로 투여되는 방법.

<수학식 I>

$$\text{단일용량}(\text{mg}/\text{m}^2) = (0.1 \text{ 내지 } y) \times N$$

식 중, N은 치료 간격의 주 수이며, y는 6이다.

청구항 6.

제5항에 있어서, 상기 에포틸론 유도체를 약 0.1 내지 6 mg/m²인 용량으로 매주 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 7.

제5항에 있어서, 상기 에포틸론 유도체를 이전의 치료 후 1 내지 6주의 간격 후에 3주 동안 약 0.1 내지 6 mg/m²의 용량으로 매주 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 8.

제5항에 있어서, 상기 에포틸론 유도체를 약 0.3 내지 12 mg/m²의 용량으로 매 제3주마다 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 9.

제2항에 있어서, 암 질병이 간암인 방법.

청구항 10.

제9항에 있어서, 암 질병이 방사선요법 후에 진행된 간암인 방법.

청구항 11.

제2항에 있어서, 암 질병이 호르몬제 치료 후에 진행된 유방암인 방법.

청구항 12.

제2항에 있어서, 암 질병이 방사선요법 후에 진행된 유방암인 방법.

청구항 13.

제2항에 있어서, 암 질병이 백금 화합물 치료 또는 방사선요법 후에 진행된 난소암인 방법.

청구항 14.

제2항에 있어서, 암 질병이 원발성 난관암인 방법.

청구항 15.

제2항에 있어서, 암 질병이 백금 화합물, 탁세인 치료 또는 방사선요법 후에 진행된 원발성 난관암인 방법.

청구항 16.

제14항 또는 제15항에 있어서, 난관암이 장액성 유두상 샘암종 (papillary serous adenocarcinoma)인 방법.

청구항 17.

제2항에 있어서, 암 질병이 백금 화합물, 탁세인 치료 또는 방사선요법 후에 진행된 원발성 복막암인 방법.

청구항 18.

제2항에 있어서, 암 질병이 사이토킨 치료, 방사선요법 및(또는) 신장절제술 후에 진행된 신장 세포 암종인 방법.

청구항 19.

제2항에 있어서, 암 질병이 방사선요법 후에 진행된 흑색종인 방법.

청구항 20.

제2항에 있어서, 암 질병이 고환절제술 후에 진행된 전립선암인 방법.

청구항 21.

제2항에 있어서, 암 질병이 옥살리플라틴 또는 이리노테칸 치료 후에 진행된 결장직장암인 방법.

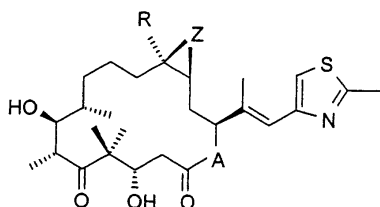
청구항 22.

제2항에 있어서, 암 질병이 방사선요법 후에 진행된 결장직장암인 방법.

청구항 23.

간암, 방사선요법 후에 진행된 간암, 호르몬제 치료 후에 진행된 유방암, 방사선요법 후에 진행된 유방암, 백금 화합물 치료 또는 방사선요법 후에 진행된 난소암, 원발성 난관암, 백금 화합물, 탁세인 치료 또는 방사선요법 후에 진행된 원발성 난관암, 장액성 유두상 샘암종인 원발성 난관암, 백금 화합물, 탁세인 치료 또는 방사선요법 후에 진행된 원발성 복막암, 사이토킨 치료, 방사선요법 및(또는) 신장절제술 후에 진행된 신장 세포 암종, 방사선요법 후에 진행된 흑색종, 고환절제술 후에 진행된 전립선암, 또는 방사선 요법 및(또는) 옥살리플라틴 또는 이리노테칸 치료 후에 진행된 결장직장암, 및 이들의 전이에 대해 치료상 유효한 양의 화학식 I의 화합물 또는 필요하다면 이의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물.

<화학식 I>

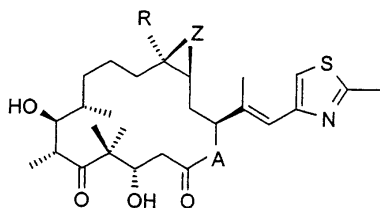


식 중, A는 O 또는 NR_N (여기서 R_N 은 수소 또는 저급 알킬임)이고, R은 수소 또는 저급 알킬이며, Z는 O 또는 결합이다.

청구항 24.

화학식 I의 화합물 및 임의로는 표준 지사제를, 간암, 원발성 난관암, 원발성 복막암, 호르몬제 치료 또는 방사선요법 후에 진행된 유방암, 사이토킨 치료, 방사선요법 및(또는) 신장절제술 후에 진행된 신장 세포 암종, 방사선요법 후에 진행된 흑색종, 고환절제술 후에 진행된 전립선암, 백금 화합물 치료 또는 방사선요법 후에 진행된 난소암, 및 방사선요법 및(또는) 옥살리플라틴 또는 이리노테칸 치료 후에 진행된 결장직장암, 및 이들의 전이 중에서 선택된 암 질병의 치료에 그의 사용을 위한 지시서와 함께 포함하는 상업적 포장.

<화학식 I>



식 중, A는 O 또는 NR_N (여기서 R_N 은 수소 또는 저급 알킬임)이고, R은 수소 또는 저급 알킬이며, Z는 O 또는 결합이다.