



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0051837
(43) 공개일자 2010년05월18일

(51) Int. Cl.

A61K 31/4745 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7004521

(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년07월03일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년02월26일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2008/058601

(87) 국제공개번호 WO 2009/015981
국제공개일자 2009년02월05일

(30) 우선권주장

07113603.0 2007년08월01일

유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

시구마-토우인더스트리에파아마슈우티히리유니트
에스.피이.에이.

이탈리아공화국로움바이알샤크스피이어47

(72) 별명자

피사노 클라우디오

이탈리아 아이-04011 아프릴리아(엘티) 60/비 비
아 체루비니

베스치 로레다나

이탈리아 아이-00128 로마 3 비아 엘리오 페트리

카르미나티 파올로

이탈리아 아이-20121 밀란 19 비아 아그넬로

(74) 대리인

김성기, 강승옥

전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 소아 종양의 치료

(57) 요 약

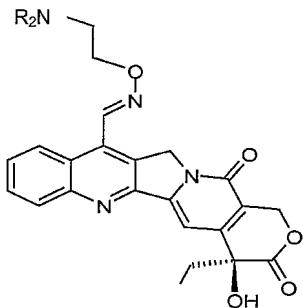
예를 들어, 횡문근육종, 원시 신경외배엽성 종양(PNET) 및 신경모세포종 등의 소아 종양 치료를 위한 약제를 제조하는데 유용한 캠프토텐신 유도체의 하위부류를 개시한다.

특허청구의 범위

청구항 1

소아 종양 치료용 약제를 제조하기 위한, 하기 화학식 I의 화합물의 용도:

[화학식 I]



(상기 식에서, R은 수소 또는 C₁-C₄ 알킬임)

청구항 2

제1항에 있어서, R은 수소 또는 메틸인 용도.

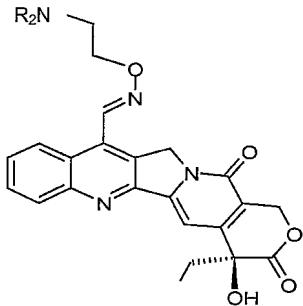
청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 소아 종양은 횡문근육종, 원시 신경외배엽성 종양(PNET) 및 신경모세포종을 포함하는 군에서 선택된 두경부 암종인 용도.

청구항 4

하기 화학식 I의 화합물을 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제와 혼합하는 단계를 포함하는, 소아 종양 치료용 약학 조성물의 제조 방법:

[화학식 I]

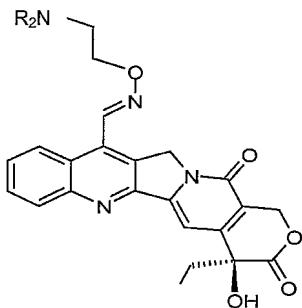


(상기 식에서, R은 수소 또는 C₁-C₄ 알킬임)

청구항 5

하기 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 함유하는 약학 조성물의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 횡문근육종, 원시 신경외배엽성 종양(PNET) 및 신경모세포종으로 이루어진 군에서 선택된 소아 종양 병변을 앓고 있는 포유 동물을 치료하는 방법:

[화학식 I]

(상기 식에서, R은 수소 또는 C₁-C₄ 알킬임)

명세서

기술 분야

[0001]

본 발명은 소아 종양, 예를 들어, 횡문근육종, 원시 신경외배엽성 종양(PNET) 및 신경모세포종의 치료용 약제를 제조하기 위한 캠프토테신 유도체의 하위부류의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

캠프토테신 유도체는 탁월한 항암제 종류로 알려진 DNA-토포이소머라제 I 억제제이다. 탁산과 함께, 이 토포이소머라제 I 억제제가 아마도 임상 환자에게 사용되는 가장 중요한 신규 항암제 부류일 것이다. 전임상 시험에서, 광범위한 종양에 대한, 토포이소머라제 I 억제제, 예컨대 캠프토테신 및 이의 유도체의 유의한 시험 판 내 및 생체 내 활성이 증명되었다. 이러한 임상 시험 결과는 여러 유럽 국가 및 USA에서, 2 토포이소머라제 억제제, 즉 각각 난소 및 직결장 암을 앓는 환자의 치료를 위한, 토포테칸 및 이리노테칸(CPT-11이라고도 함)의 등록으로 확인된 바와 같이, 전도유망하다. 다른 유도체도 현재 다양한 임상 시험 단계 중에 있다.

[0003]

특히 출원 EP1044977 및 *J. Med. Chem.* 2001, 44, 3264-3274에서, 캠프토테신 7 위치에서 0 치환된 알킬옥심을 보유하고 참조 토포테칸 화합물 보다 높은 항종양 활성을 갖는 캠프토테신 유도체가 개시되어 있다. 또한, 이러한 위치 7에 이미노 기를 보유하는 캠프토테신은 또한 향상된 치료 지수를 나타낸다. 이들 화합물 중에서, 바람직한 분자 중 하나는 7-t-부톡시이미노메틸캠프토테신(CPT 184, 또한 ST1481 또는 기마테칸이라고도 함)이다.

[0004]

소아 암에 의한 연간 사망률이 지난 20여년간 감소되었지만, 동일 집단내 중추 신경계 종양으로 인한 사망률은 18%에서 30%로 증가되었다. 어린이 뇌종양 원인은 대부분 알려지지 않았다. 방사선 노출이 뇌종양의 위험 인자로 알려져 있지만, 어린이에서 다른 환경 독소의 역할은 분명하지 않다. 소아 뇌종양의 5% 이하는 기지의 유전 질환, 예컨대, 신경 조직상의 양성 종양 성장과 관련된 공통 유전 병태인 신경섬유종과 연관이 있다(*Serletis D, Parkin β Bouffet E, Shroff M, Drake JM, Rutka JT J Neurosurg.* 2007 106: 363-7).

[0005]

어린의 뇌종양의 1%만이 출생시 또는 생후 처음 수 개월내에 발견되지만, 상당한 수는 발육 결함을 나타내면서, 5세 전에 진단된다. 사실, 발육 성장 신호전달 경로의 결함은 최근 배아 종양에서 확인되었다.

[0006]

역사적으로, 뇌암 진단은 현미경 상에서 조직 샘플을 관찰하는 병리학자가 수행하였다. 뇌 세포(조직학)의 육안 검사시에, 병리학자가 종양 유형을 분류할 수 있다(*Miller CR, Perry A Arch Pathol Lab Med.* 2007 131: 397-406). 이러한 실시 과정의 한계는 수많은 뇌종양이 상당히 다르게, 요법에 대한 반응 및 예후를 나타내는 매우 상이한 종양인 경우에도 유사한 조직을 갖는다는 것이다. 하나의 요법에 대해 반응을 잘 하지만, 다른 것에는 반응하지 않는 수질아세포종으로 진단받은 어린이가 일부 존재한다. 따라서, 종양 분류화는 종양 조직을 보다 정밀하게 분류하고 등급화하기 위하여 분자 서명을 사용하는 방향으로 전개되고 있다(*Sardi I, Cavalieri D, Massimino M Paediatr Drugs.* 20079:81-96).

[0007]

종양 분류화가 용이하지 않다는 것이외에도, 과거에는, 소아 종양이 성인 종양과 유사한 것으로 여겨졌다. 그러나, 최근 연구는 소아 뇌종양이 성인의 그것과는 생물학적으로 매우 다르다는 것이 밝혀졌다. 일례로는 성인과 어린이 둘 모두에서 발생하는 원섬유성 성상세포종이라 불리는 종양이 존재한다(*Collins Nat Chn Pract*

Oncol. 2007; 362-74).

[0008] 이러한 종양은 현미경 하에서는 동일하게 보일지라도 상당히 상이하게 작용한다. 어린이에서 이 질환은 어린 시절 동안에는 고등급 종양으로 거의 진행되지 않지만, 성인이 되어서는 고등급 종양으로 변할 수 있다.

[0009] 이러한 관찰은 또한 최근의 분자 마커 실험으로 뒷받침된다. 성인에서 질환을 유발하는 특정 유전자의 돌연변이가 어린이에서 이 질환을 유발시키지 않았다. 향후 실험은 약물 표적 발견을 위한 풍부한 기회와 관련 분자 표적 요법을 제공할 수 있어야 한다.

[0010] 소아 뇌종양 치료에서 수술 사용이 잘 확립되어 있지만, 보다 효율적인 치료가 요구되고 있다. 영상기법을 사용하여 어린이에서 비침윤적으로 종양 상태 및 치료를 평가하여, 동일 종양의 반복적인 생검 횟수를 피할 수 있다. 개선된 뇌종양의 수술적 절제로 얻는 잇점도 역시 향상된 영상 기법에 의한 것이다(*Khatua S, Jaijai R Pediatr Hematol Oncol.* 2005; 22: 361-71). 이제 외과의는 보다 양호하게 종양 위치를 찾고 그 경계를 판단하여, 정상 뇌 조직을 덜 제거할 수 있게 되었다. 소아 환자의 일부 뇌종양 유형에서 종양 절제 정도와 생존율간에 직접적인 상관관계가 존재하기 때문에 이러한 기법은 상당히 개선된 방법이다. 개선된 영상기법은 또한 방사선 치료법의 급격한 진보를 가져왔다(*Greco C, Wolden S. Cancer.* 2007; 109: 1227-38). 종양의 위치와 크기에 대한 정보를 제공할 뿐만 아니라, 영상기법은 또한 종양의 생화학적 프로파일을 평가하기 위한 데이터를 제공한다. 연구들은 종양의 일정 생물화학 성분 비율 변화가, 종양이 활성적으로 증식하는지 확인하려는 종양학자에게 도움이 될 수 있다는 것을 보여준다(*Chen L, Madura K. Cancer Res.* 2005; 65:5599-606; *Chung TD, Broaddus WC MoI Interv.* 2005; 5:15-9). 이러한 결과들은 공격적이거나 덜 엄격한 치료 계획의 선택을 뒷받침할 수 있다.

[0011] 뇌에서 종양 및 조직으로의 혈류도 영상기법을 통해 조사한다. 뇌에서 조직으로의 혈류량 변화를 측정하는 것은 항혈관생성 약제의 효능을 평가하기 위해 필수적이다. 이러한 약물은 종양을 직접 표적화하지 않지만, 종양 증식을 지탱하는 혈관내막 세포를 공격한다. 종양 크기가 줄어들지는 않지만, 종양 주변의 혈관수 감소는 상당한 진척이다(*Kieran MW J Neurooncol.* 2005; 75: 327-34; *Kibble A. IDrugs.* 2007; 10: 5-7). 항혈관생성 약물은 종양을 직접적으로 표적화하는 다른 제제와 배합할 수 있다. 현재, 이러한 제제들은 단독으로 안정성 시험중이다.

[0012] 신경모세포종은 이의 진행 시기 동안 예후가 좋지 않은, 어린이에서 가장 일반적인 두개외 고형 종양 중 하나이다. 치료 실패는 종종 약물 내성 발생과 관련된다. 지금까지, 소아 신경모세포종의 치료법은 여전히 부족하며, 따라서 신규한 유효 약물이 요구되고 있다(*Gutierrez JC, Fischer AC, Sola JE, Perez EA, Koniaris LG Pediatr Surg Int.* 2007; 23: 637-46). 횡문근육종은 전체 어린이 암의 5%를 차지하는, 가장 일반적인 어린이 연질 육종이다(*M. Beth McCarville, Sheri L. Spunt and Alberto S. Pappo AJR* 2001; 176:1563-1569). 이 육종은 골격근 분화를 책임지는 원시 간엽성 세포에서 발생하는 것으로 여겨지고 있으며 횡문근이 결여된 조직을 포함하여, 다양한 조직과 장기에서 발생할 수 있다.

[0013] 원시 신경외배엽성 종양(PNET)은 신경계의 초기 발생에서 유래하는 미분화 신경상피 세포 또는 원시 세포로부터 발생된다. 후와의 PNET, 또는 수질아세포종이 어린이에서 가장 일반적인 뇌종양이다. 사례의 80%에서, PNET가 존재하는 환자는 심각한 두통 및 구토 증상을 수반하는 급성 뇌수종이 발생되고, 급박한 다량 절제술이 요구된다(*de Bont JM, den Boer ML, Kros JM, Passier MM, Reddingius RE, Smitt PA, Luider TM, Pieters R. J Neuropathol Exp Neurol.* 2007; 66: 505-516).

발명의 내용

해결하려는 과제

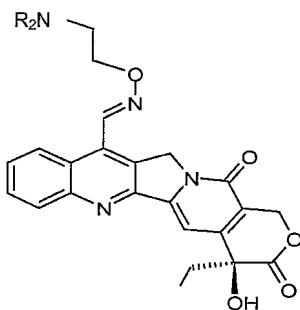
[0014] 놀랍게도, 2종의 캠프토테신 유도체가 생체 내에서 광범위한 소아 종양 이종이식편에 대하여, 종양 부피 억제(TVI%) 관점에서, 기준 화합물(이리노테칸)보다 우수한 효능을 나타낸다는 것을 발견하였다. 또한, 대체로 급성 또는 지연 독성 징후없이, 동물들이 이 치료법에 잘 견디었다.

과제의 해결 수단

[0015] 구체적으로, 본 발명의 주목적은 소아 종양, 예컨대 횡문근육종, 원시 신경외배엽성 종양(PNET) 및 신경모세포종을 치료하기 위한 약제를 제조하기 위한, 하기 화학식 I호 화합물의 용도를 제공하는 것이다:

[0016]

[화학식 I]



[0017]

[0018]

상기 식에서, R은 수소 또는 C₁-C₄알킬이다.

[0019]

화학식 I의 화합물은 또한 이 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 비롯하여, 호변체, 기하이성질체, 라세미 화합물, 부분입체 이성질체, 거울상 이성질체 형태로서의 광학 활성형을 포함한다.

[0020]

바람직한 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 약학적으로 허용되는 산 예컨대 염화수소산염, 브롬화수소산염, 황산염 또는 이황산염, 인산염 또는 인산수소, 아세트산염, 벤조산염, 숙신산염, 푸마르산염, 말레산염, 락트산염, 시트르산염, 타르타르산염, 글루콘산염, 메탄설폰산염, 벤젠설폰산염 및 파라-톨루엔설폰산염 등으로 형성된 산부가염이다.

[0021]

바람직하게, R은 수소 또는 메틸이다. 바람직한 화학식 I의 화합물은 7-(2-아미노)에톡시이미노메틸캡프토테신(ST1968, 또한, CPT188이라고함) 및 7-(2-디메틸아미노)에톡시이미노메틸캡프토테신(ST1969)이다.

[0022]

화학식 I의 화합물은 하기의 일반 방법 및 과정을 사용하여 용이하게 입수가능한 출발 물질로부터 제조할 수 있다. 전형적이거나 바람직한 실험 조건(즉, 반응 온도, 시간, 시약의 몰 농도, 용매 등)이 주어진 경우, 달리 언급하지 않으면, 다른 실험 조건도 사용할 수 있는 것으로 이해한다. 최적 반응 조건은 사용되는 특정 반응물 또는 용매에 따라 다양할 수 있지만, 이러한 조건은 통상의 최적화 과정을 통해 당분야의 당업자가 결정할 수 있다. 특히 출원 EP1044977 및 J. Med. Chem. 2001, 44, 3264-3274에 기술된 방법을 특히 참조한다.

[0023]

상기 기술한 바와 같은 화학식 I의 화합물의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 횡문근육종, 원시 신경외배엽성 종양(PNET) 및 신경모세포종으로 이루어진 군에서 선택된 종양 병변을 앓고 있는 환자를 치료하는 방법이 본 발명의 측면 중 하나이다.

[0024]

본 명세서에서 사용되는 용어 "치료 유효량"은 표적 질환 또는 병태를 치료, 완화하거나, 또는 검출가능한 치료 효과를 나타내는데 필요한 치료제의 양을 의미한다.

[0025]

임의 화합물에 대해, 치료 유효량은 예를 들어, 신생물 세포의 세포 배양 분석, 또는 일반적인 동물 모델, 예컨대 마우스 또는 래트를 사용하여 초기에 측정할 수 있다.

[0026]

동물 모델을 또한 적절한 투여 농도 범위 및 경로를 결정하는데 사용할 수 있다. 이러한 정보를 사용하여 인간에서 유용한 투여 경로 및 용량을 결정할 수 있다.

[0027]

인간 피험체를 위한 정확한 유효량은 질환 상태의 중증도, 피험체의 일반적인 건강 상태, 피험체의 연령, 체중 및 성별, 섭식, 투여 빈도 및 시기, 약물 조합물(들), 반응 감응성, 및 요법에 대한 내성/반응 등에 따라 좌우된다. 이러한 양은 통상의 실험으로 측정할 수 있고 임상의의 판단에 맡길 수 있다. 대체로, 유효량은 0.01 mg/kg~100 mg/kg, 바람직하게 0.05 mg/kg~50 mg/kg이다. 조성물은 환자에게 개별 투여하거나 또는 다른 제제, 약물 또는 호르몬과 조합하여 투여할 수 있다.

[0028]

상기 약제도 치료제의 투여를 위해, 약학적으로 허용되는 담체를 함유할 수 있다. 이러한 담체는 항체 및 다른 폴리펩티드, 유전자 및 다른 치료제 예컨대 리포솜을 포함하며, 단 상기 담체는 그 자체가 조성물을 투약받는 개체에게 유해한 항체의 생성을 유도할 수 없고, 과도한 독성없이 투여될 수 있는 것을 조건으로 한다.

[0029]

적절한 담체는, 크고, 서서히 대사되는 거대분자, 예컨대 단백질, 다당류, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 중합성 아미노산, 아미노산 공중합체 및 불활성 바이러스 입자일 수 있다. 약학적으로 허용되는 담체에 대한 상세한 설명은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., N. J. 1991)]을 참조한다.

[0030] 치료 조성물 중 약학적으로 허용되는 담체는 추가적으로 액체 예컨대 물, 염수, 글리세롤 및 에탄올을 함유할 수 있다. 부가적으로, 보조 물질 예컨대, 습윤제 또는 유화제, pH 완충 물질 등이 이러한 조성물에 존재할 수 있다. 이러한 담체는 약학 조성물을 환자가 섭취하기 위한, 정제, 알약, 당의정, 캡슐, 액제, 젤, 시럽, 슬러리, 혼탁제 등으로 제형화될 수 있게 한다.

[0031] 제형화하는 경우, 본 발명의 조성물을 직접 피험체에게 투여할 수 있다. 치료되는 피험체는 동물일 수 있고, 구체적으로는 인간 소아 피험체를 치료할 수 있다.

[0032] 본 발명의 약제는 이에 제한되는 것은 아니고, 경구, 정맥내, 근육내, 동맥내, 수질내, 수장내, 뇌실내, 경피, 피하, 복막내, 비내, 장, 국소, 척하, 질내, 직장 투여 수단 또는 외과 수술 후 질환 조직 상에 국소적 경로를 포함하는 임의 수의 투여 경로로 투여될 수 있다. 투약 치료는 단일 용량 스케줄 또는 다수 용량 스케줄일 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 본 발명을 이하 비제한적인 실시예를 통해 보다 구체적으로 설명한다.

실시예

상이한 소아 종양 이종이식 모델에 대한 생체 내 항종양 활성

[0036] 상이한 인간 소아 종양 모델: SK-ND-AS(신경모세포종); PSFK(원시 신경외배엽성 종양/PNET); TE-671(횡문근육종)에 대한 항종양 효과를 평가하였다. q4dx4 스케줄에 따라서, 30 mg/10 ml/kg의 ST1968, 및 50 mg/10 ml/kg의 CPT-11을 정맥 내 전달하여 ST 1968을 CPT-11(이리노테칸)과 비교 평가하였다.

방법

[0038] 기하 급수적으로 성장하는 종양 세포를 누드 무흉선 마우스에게 s.c. 주사하였다. 종양 세포의 수는 미리 성장 곡선을 통해 선택하였다. 마우스를 스테인레스강 덮개 사료공급부 및 멸균된 무진 깔짚이 있는 마크를론 케이지 (33.2 x 15 x 13 cm)에서 사육하였다. 동물들을 명암 주기에서, 온도와 습도를 일정하게 유지시켜 사육하였다. 동물 사육실의 변수들은 다음과 같이 하였다: 22±2°C 온도, 55±10% 상대 습도, 약 15-20 여과 공기 변화/시간 및 12시간의 인공광 일주기(7 a.m., 7 p.m.). 필요시에, 환경 조건을 모니터링하고 동물 사육 문서에 수록하였다. 음용수를 임의로 공급하였다. 실험 전반에 걸쳐 각 마우스에게 매일 완전 고형 사료(GLP 4RF21, Mucedola)를 제공하였다. 동물 사료 및 음용수의 분석 증명서는 Sigma-Tau premises에 보관하였다. 실험 시작전에 모든 동물의 체중을 재고 다양한 용량군으로 하위분류하였다. 각 케이지를 케이지 번호, 군, 종양 주입일, 치료 개시일, 시험 항목, 투여 용량 및 경로, 희생 날짜를 표시한 종이 태그로 구분하였다.

[0039] 종양 증식은 베니어 캘리퍼스를 사용하여 종양 직경을 격주로 측정하여 수행하였다. 종양 부피(TV, m^3)는 [길이 (mm) x 너비(mm^2)]/2로 계산하였고, 여기서 너비와 길이는 각각, 각 종양의 최단 및 최장 직경이다.

[0040] 약물 치료 효능은 100-[(처리 동물의 평균 종양 부피/대조군 동물의 평균 종양 부피)x100]로 계산한, 대조군 마우스 대비 처리 마우스의 종양 부피 억제율(TVI%)로 평가하였다.

[0041] 약물 치료 독성은 체중 손실 비율(% BWL max) = 100-(평균 BW_x / 평균 BW₁ x 100)로 결정하였고, 여기서, BW_x는 처리 동안 최대 손실 일의 평균 BW이고, BW₁은 치료 1일째의 평균 BW이다.

결과

[0043] 생체 내 실험에서, ST1968은 CPT-11과 비교하여, 모든 모델에서 뚜렷한 완전 종양 회귀 비율을 갖는 놀라운 항종양 활성을 나타내었다. 가장 인상적인 항종양 효능은, PNET 및 횡문근육종 모델에서 관찰되었는데, 이는 높은 비율의 완전한 반응성으로 검증되었으며, 종양 부피 억제율(TVI)은 각각 99% 또는 100%였다(표 1). 흥미롭게도, 급성 또는 지연 독성 징후가 없는 마우스는 대체로 ST1968 치료를 잘 견디었다.

표 1

인간 소아 종양 이종이식 모델에 대한 ST1968의 항종양 활성					
종양	세포주	화합물	용량(mg/kg)	투여 방법	TVI%
횡문근육종	TE-671	ST1968	30	q4dx4	99
		이리노테칸	50	q4dx4	73

원시 신경외배엽성 종양(PNET)	PFSK	ST1968	30	q4dx4	100
		이리노테칸	50	q4dx4	95
신경모세포종	SK-N-AS	ST1968	30	q4dx4	98
		이리노테칸	50	q4dx4	91