



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2012년10월10일  
(11) 등록번호 10-1189693  
(24) 등록일자 2012년10월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/519 (2006.01) A61K 31/7068 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2011-7012373(분할)  
(22) 출원일자(국제) 2005년05월31일  
심사청구일자 2011년06월23일  
(85) 번역문제출일자 2011년05월30일  
(65) 공개번호 10-2011-0081327  
(43) 공개일자 2011년07월13일  
(62) 원출원 특허 10-2006-7024620  
원출원일자(국제) 2005년05월31일  
심사청구일자 2010년05월06일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/019169  
(87) 국제공개번호 WO 2005/117891  
국제공개일자 2005년12월15일  
(30) 우선권주장  
60/521,593 2004년05월30일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
Leukemia and Lymphoma, Vol 44, pages 1027-1035 (2003)\*  
J. Clin. Oncol., Vol. 21, pages 1556-1561 (2003)\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
슬로안-케테링인스티튜트퍼캔서리서치  
미합중국, 뉴욕10021, 뉴욕, 요크애버뉴1275  
(72) 발명자  
오코너 오웬 에이.  
미국 뉴욕 10583 스킨스데일 몽고메리 로드 2  
시로트낙 프란시스  
미국 뉴욕 11946 햄프턴 베이즈 베이뷰 드라이브  
웨스트 2  
(74) 대리인  
리앤목특허법인

전체 청구항 수 : 총 19 항

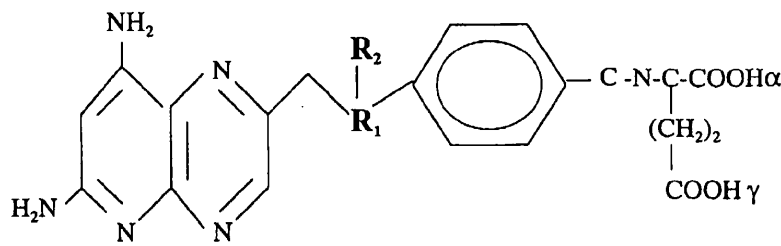
심사관 : 이수정

(54) 발명의 명칭 10-프로파르질-10-테아자아미노프테린을 사용하는 T-세포 림프종의 치료

**(57) 요약**

T 세포 림프종은 T 세포 림프종으로 고통받는 환자들에게 치료학적으로 유효한 양의 10-프로파르질-10-테아자아미노프테린을 투여함으로써 치료된다. 사람 환자들에게 완화가 관찰되었으며, 심지어 약물에 내성이 있는 T 세포 림프종에 대해서도 주당 30 mg/m<sup>2</sup>만큼 낮은 용량에서 완화가 관찰되었다. 일반적으로, 상기 10-프로파르질-10-테아자아미노프테린은 1회 투여 당 30-275 mg/m<sup>2</sup>의 양으로 투여된다.

대표도 - 도1



MTX	R <sub>1</sub> =N <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> =CH <sub>3</sub>
PDX	R <sub>1</sub> =CH, R <sub>2</sub> =H <sub>2</sub> C-C≡CH

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

10-프로파르질-10-테아자아미노프테린의 약제학적으로 허용가능한 염기 부가염을 포함하는, T 세포 림프종의 치료용 약제학적 조성물.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 10-프로파르질-10-테아자아미노프테린의 염은 10-테아자아미노프테린을 포함하지 않는 것인 약제학적 조성물.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 상기 염기 부가염은 소듐 염인 것인 약제학적 조성물.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 10-프로파르질-10-테아자아미노프테린의 염을 투여당 30 내지 275 mg/m<sup>2</sup>의 양으로 투여하기 위해 제제화된 것인 약제학적 조성물.

**청구항 5**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 T 세포 림프종은 말초 T 세포 림프종인 것인 약제학적 조성물.

**청구항 6**

제1항에 있어서, 상기 T 세포 림프종은 재발성 또는 난치성 말초 T 세포 림프종인 것인 약제학적 조성물.

**청구항 7**

제5항에 있어서, 상기 T 세포 림프종은 균상 식육종(mycoses fungoides)을 제외한 말초 T 세포 림프종인 것인 약제학적 조성물.

**청구항 8**

제7항에 있어서, 상기 말초 T 세포 림프종은 T 세포 전림프구성 백혈병(T cell prolymphocytic leukemia); T-세포 과립 림프구성 백혈병(T-cell granular lymphocytic leukemia); 공격성 NK-세포 백혈병(aggressive NK-cell leukemia); 균상 식육종을 제외한 피부 T 세포 림프종; T 세포형 대세포 역형성 림프종(anaplastic large cell lymphoma, T cell type); 장병증형 T 세포 림프종(enteropathy-type T cell lymphoma); 성인 T-세포 백혈병/림프종; 혈관면역모세포형 T 세포 림프종(angioimmunoblastic T cell lymphoma); 피하조직 지방층염 T 세포 림프종(subcutaneous panniculitic T cell lymphoma); 및 최초에는 림프절 가슴샘 의존층(lymph node paracortex)을 포함하나, 전형적인 여포성 형태로는 결코 진행되지 않는 말초 T 세포 림프종으로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물.

**청구항 9**

제8항에 있어서, 상기 말초 T 세포 림프종은 피하조직 지방층염 T-세포 림프종인 것인 약제학적 조성물.

**청구항 10**

제8항에 있어서, 상기 말초 T 세포 림프종은 세자리 증후군(Sezary syndrome)인 것인 약제학적 조성물.

**청구항 11**

제8항에 있어서, 상기 성인 T-세포 백혈병/림프종은 인간 T-세포 림프영양성 바이러스-1(Human T-lymphotropic virus-1, HTLV-1) 연관 T-세포 림프종/백혈병인 것인 약제학적 조성물.

**청구항 12**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 10-프로파르질-10-데아자아미노프테린의 염을 주별로(weekly) 투여하기 위해 제제화되는 것인 약제학적 조성물.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 10-프로파르질-10-데아자아미노프테린의 염을 1회 투여 당 30 mg/m<sup>2</sup>의 양으로 투여하기 위해 제제화되는 것인 약제학적 조성물.

**청구항 14**

제12항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 10-프로파르질-10-데아자아미노프테린의 염을 1회 투여 당 30 내지 150 mg/m<sup>2</sup>의 양으로 투여하기 위해 제제화되는 것인 약제학적 조성물.

**청구항 15**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 10-프로파르질-10-데아자아미노프테린의 염을 격주로 투여하기 위해 제제화되는 것인 약제학적 조성물.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 10-프로파르질-10-데아자아미노프테린의 염을 1회 투여 당 135 내지 275 mg/m<sup>2</sup>의 양으로 투여하기 위해 제제화되는 것인 약제학적 조성물.

**청구항 17**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 10-프로파르질-10-데아자아미노프테린의 염을 1회 이상의 7주-순환(cycle)으로 투여하기 위해 제제화되며, 각 순환은 투여 당 30 내지 150 mg/m<sup>2</sup>의 함량으로 6주 동안 주 1회로 투여한 다음 1주 동안 정지시키는 것인 약제학적 조성물.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 10-프로파르질-10-데아자아미노프테린의 염을 1회 투여 당 30 mg/m<sup>2</sup>의 양으로 투여하기 위해 제제화되는 것인 약제학적 조성물.

**청구항 19**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 엽산 및 비타민 B<sub>12</sub>를 더 포함하고, 상기 약제학적 조성물은 10-프로파르질-10-데아자아미노프테린의 염과 엽산과 비타민 B<sub>12</sub>의 개별적 투여, 순차적 투여 또는 동시 투여를 위해 제제화되는 것인 약제학적 조성물.

**청구항 20**

삭제

**명세서**

**기술분야**

[0001] 이 출원은 2004년 5월 30일자로 제출된 미국 정규 출원 No. 60/521,593을 우선권으로 주장하고 있으며, 상기 정규 출원은 참조 문헌으로서 여기에 편입되어 있다.

[0002] 본원발명에 따르면, T 세포 비호즈킨림프종(Non-Hodgkin's Lymphoma)은 PDX(10-Propargyl-10-Deazaaminopterin)를 사용하여 치료된다. 따라서, 본원발명의 한 면에 따르면, 림프종으로 고통받는 환자들에게 치료학적으로 유효한 양의 PDX를 투여하는 것으로 이루어지는 T 세포 비호즈킨림프종의 치료를 위한 방법이 제공된다. 사람에게 대한 예비 임상 결과는 이러한 치료가 특히 효과적임을 보여주고 있으며, 심지어 다른 치료 양

식에 대하여 난치였던 림프종에 대해서도 효과적임을 보여주고 있다.

**배경 기술**

[0003] 이 출원은 T-세포 림프종의 치료에 있어서, 및 10-프로파르질-10-테아자아미노프테린 조합물의 용도에 관한 것이다.

[0004] 10-프로파르질-10-테아자아미노프테린(10-Propargyl-10-Deazaaminopterin, "PDX" 또는 "10-프로파르질-10dAM")은 암 종 치료에 있어서 시험되고 있고, 어떤 경우에는 유용하다고 발견되고 있는 다수의 화합물 중 한 일원이다. 도면 1에서 보여지는 구조를 가지고 있는 이 화합물은 DeGraw et al.에 의한 "10-프로파르질-10-테아자아미노프테린의 합성 및 항암활성"(*J. Medical Chem.* 36: 2228-2231(1993))에서 개시되어 있고, 쥐과의 동물 L1210 세포 라인에서 성장 억제제로 작용하며, 효소인 디하이드로폴레이트 환원효소(dihydrofolate reductase, "DHFR")에 대하여 약하게 작용하는 것으로 보여졌다. 추가로, E0771 쥐과의 유방암 모델을 사용하였을 때에는, 상기 화합물의 항암 특성을 위한 어떤 결과도 제시되어 있다. 실험에서 사용된 소수의 쥐(투여량 당 세마리), 결과의 신뢰성을 정할 수 있는 어떤 표준 편차 정보의 부재함, 및 사용된 최고 투여량이 실제로는 쥐에게 유독하였다는 사실 때문에, 이러한 결과는 분명치 않은 것이었다. 그럼에도 불구하고, 이 결과가 사람의 암을 치료함에 있어 약의 효능을 위하여 어떠한 예상치를 가지고 있음을 가정한다면, 내성과 동일한 값으로는 아마도 메소트렉세이트(methotrexate)보다 약간 더 좋거나 또는 비교할 만한 특징을 가지고 있는 약을 예상하기에는 최적 이 될 것 같다.

[0005] PCT 공개번호 No. W098/02163은 사람의 암에 대한 효능을 위하여 더 높은 수준으로 정제된 PDX 조성물이 이종이식 모델에서 시험되었을 때 메소트렉세이트("MTX")보다 훨씬 뛰어났고, 심지어는 보다 최근의 임상 후보물질인 에다트렉세이트(edatrexate, "ETX")보다 뛰어났다는 놀랄만한 발견을 개시하고 있다. 게다가, 10-프로파르질-10dAM은 치료를 중지한 후에도 수 주 동안 암이 성장하였다는 증거가 없을 정도로, 암을 치료함에 놀랄만한 능력을 보여주었다. 따라서, 10-프로파르질-10dAM을 포함하고 있는 매우 정제된 조성물은 고형암과 백혈병 모두를 포함하여 암을 치료하기 위한 본원발명에 따라 사용될 수 있다. 상기 조성물은 사람의 유방암과 사람의 폐암 치료에 있어서의 용도를 위하여 설명된다.

[0006] PDX에 대한 그 후의 연구는 PDX 자체로, 및 다른 치료제와의 조합으로서도 유용함을 보여주었다. 예를 들면, Sirotnak et al.(*Clinical Cancer Research* Vol. 6, 3705-3712(2000))은 원형질막 ATP아제와 같은 cMOAT/MRP의 저해제인 프로베네시드(probenecid)와 PDX의 병용 투여는 *in vivo*에서 사람의 고형암에 대한 PDX의 효능을 매우 증가시킴을 보고하고 있다. PDX, 및 화학적 치료요법 약품에 기초한 백금과 PDX의 조합물은 중피증(mesothelioma)에 대하여 효과적인 것으로 보여졌다(Khokar et al., *Clin. Cancer Res.* 7: 3199-3205(2001)).

[0007] "림프종(lymphomas)"이라는 용어는 비호즈킨림프종(Non-Hodgkins Lymphoma, NHL); 확산성 거대 B-세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL); 소포 림프종(follicular lymphoma, FL); 호즈킨병(Hodgkin's Disease); 버킷 림프종(Burkitt's Lymphoma); 피부 T 세포 림프종(cutaneous T cell lymphoma); 주요 중추신경계 림프종(primary central nervous system lymphoma) 및 림프종 전이(lymphomatous metastases)를 포함하는 다수의 질병 상태를 지시한다. 대부분의 경우에, 림프종은 암에 걸린 B 세포의 존재에 의해 특징지어진다. 그러나, T 세포 림프종에 있어서는, 그러한 질병 상태는 암에 걸린 T 림프구에 의해 특징지어진다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0008] 이 출원은 T-세포 림프종의 치료에 있어서 10-프로파르질-10-테아자아미노프테린의 용도에 관한 것이다.

**과제의 해결 수단**

[0009] T-세포 림프종은 환자의 T 세포가 암에 걸린 것으로 판명되는 림프종이다. T 세포 림프종은 하기의 제한 없이 다양한 조건을 포함한다.

[0010] (a) 가슴샘으로부터 나오는 원시 림프성 전구에서 악성이 나타나는 림프모구 림프종(lymphoblastic lymphomas)

[0011] (b) T 세포 전림프구성 백혈병(T cell prolymphocytic leukemia), T-세포 과립성 림프성 백혈병(T-cell granular lymphocytic leukemia), 공격성 NK-세포 백혈병(aggressive NK-cell leukemia), 피부 T 세포 림프종(균상 식육종/세자리 증후군), 대세포 역형성 림프종(anaplastic large cell lymphoma), T 세포 병형(T cell

type), 장병증형 T 세포 림프종(enteropathy-type T cell lymphoma), HTLV-1과 관련되는 것을 포함하는 성인 T 세포 백혈병/림프종, 혈관면역모세포의 T-세포 림프종(angioimmunoblastic T cell lymphoma), 및 피하조직 지방층염 T 세포 림프종(subcutaneous panniculitic T cell lymphoma)을 포함하는, 성숙한 또는 말초 T 세포 종양

- [0012] (c) 최초에는 림프절 가슴샘 의존층을 포함하지만, 전형적인 여포성 형태로는 결코 성장하지 않는 말초 T 세포 림프종(peripheral T cell lymphoma).
- [0013] 본원발명의 한 실시예에서, 조성물은 "매우 정제된" PDX로 이루어진다. 본원 발명의 명세서 및 청구항에서 사용되는 바와 같이, "매우 정제된" 조성물은 실질적으로 다른 염산 유도체, 구체적으로는 PDX의 항암 활성을 방해할 수 있는 10-데아자아미노프테린(10-deazaaminopterin)이 없는 PDX를 포함한다. 본원발명의 범위 내에서 조성물은 추가적인, 비 염산성 치료용 약품뿐만 아니라, 치료 용도를 위하여 PDX를 적당한 투여 단위 형태로 제형화하기 위한 전달제 또는 부형제를 포함해도 좋다.
- [0014] PDX는 상기 DeGraw 논문 또는 미국 특허 No. 5,353,751의 실시예 7에서 개시된 방법을 사용하여 합성될 수 있으며, 상기 특허는 참조 문헌으로서 여기에 편입되어 있다. 이 방법에 의해 제조된 생성물의 HPLC 평가는 10-데아자아미노프테린과 일치된 정제 시간을 가지고 있는 불순물 A가 상당한 양(~4.6%)으로 존재하고 있음을 보여준다 (도면 2). 따라서, 이러한 합성 접근법이 적용된다면, DeGraw et al 논문에서 개시되어 있는 것 이상으로 추가적인 정제가 필요하다. 10-데아자아미노프테린 및 존재할지도 모르는 다른 염산 유도체를 제거하기 위하여 그러한 정제는 추가적인 HPLC 또는 결정화에 의해 수행될 수 있다.
- [0015] 도면 3은 실시예 1에서 개시된 방법을 사용하여 제조되는 본원발명에 따른 본질적으로 10-프로파르질-10dAM으로 이루어지는 매우 정제된 제조물의 HPLC를 보여주고 있다. 이 경우에, PDX의 양(HPLC 피크 면적에 따라 결정된 바와 같이)이 98%에 인접하고 있으며, 비록 이 면적에 있어서 소수의 기준선에 변동이 있었지만, 10-데아자아미노프테린에 상응하는 피크는 진행된 소프트웨어에 의해 검출되지 않았다.
- [0016] 약제에 내성이 있는 T 세포 림프종에 걸린 세 명의 환자를 포함하여 공격성 림프종으로 병적에 넣어진 환자에 대하여 PDX는 단계 I/II 연구에서 사용되었다. 하기에 대상물에 대한 요약이 얻어졌다. 또한, 이 환자들 각각에 대하여 염산(PDX 처리에 앞서 시작하는 1주에 매일  $1\text{mg}/\text{m}^2$ ) 및 B12(한 달에 한번  $1\text{mg}/\text{m}^2$ ) 보충물을 처리하였다.
- [0017] 환자 1.
- [0018] 진단: 말초 T 세포 림프종, 단계 IV
- [0019] 인구동향: 48세 남성
- [0020] 이전 치료: CHOP 4회 순환(2002년 7월-2002년 11월)-난치
- [0021] ICE 2회 순환(2002년 12월)-난치
- [0022] Campath(2003년 3월-2003년 6월)-혼합된 반응
- [0023] 전치리 병기: 광범위한 질병 피부 질병
- [0024] 연구를 위한 치료: PDX  $135\text{mg}/\text{m}^2$  1회 용량
- [0025] 독성: 등급 3의 구내염; 등급 3의 호중성 백혈구 감소증; 패혈증
- [0026] 반응: PET 스캔에 의하면 본질적으로 완전히 완화
- [0027] 의견: 궁극적으로 이 환자는 그람 양성 박테리아에 대한 노출된 피부 병변으로부터 세균혈증과 패혈증이 발병된 후에 사망하였다.
- [0028] 환자 2.
- [0029] 진단: 림프모구 림프종, 전구체 T-세포, 단계 IV
- [0030] 인구동향: 65세 여성

- [0031] 이전 치료: 2002년 5월 이래로 L20 - 복합체 조합물의 화학적 치료, 2년 이상 투여됨. 2002년 5월부터 2004년 2월을 걸쳐 MTX를 받음. 2004년 12월 병이 재발됨.
- [0032] 전 처리 병기: 광범위한 재발
- [0033] 연구를 위한 치료: 4주마다 PDX  $30\text{mg}/\text{m}^2$  3주
- [0034] 3회 순환으로 완료됨
- [0035] 독성: 없음
- [0036] 반응: PET와 CT 스캔에 의하면 완전히 완화
- [0037] 의견: 본질적으로 메소트렉세이트에 내성이 있는 질병과 질병에 기초한 방대한 시누스(sinus)를 가진 환자는 PDX 1회 투여 후에 치유되기 시작하였다.
- [0038] 환자 3.
- [0039] 진단: HTLV와 관련된 T-세포 림프종
- [0040] 인구 동향: 38세 남성
- [0041] 이전 치료: EPOCH-주입식의 조합물 화학적치료
- [0042] 2003년 10월부터 2004년 2월까지
- [0043] 전 처리 병기: 좌측 겨드랑이에 발병
- [0044] 연구를 위한 치료: 주당 PDX  $30\text{mg}/\text{m}^2$ , 4주마다 3번, 2회 순환
- [0045] 독성: 없음
- [0046] 반응: 완전히 완화
- [0047] 의견: 첫번째 순환 말엽에 임상적으로 명백하게 질병이 완전히 사라짐, 매우 잘 참아냄, 독성이 없음
- [0048] 환자 4:
- [0049] 진단: 지방층염 T-세포 림프종
- [0050] 인구 동향: 25세 남성
- [0051] 이전 치료: Ontak(난치); 9/02-11/02; Targretin 및 IFN  $\alpha$ 1/03-10/03(내성이 있고 부분적으로 완화); CHOP 4/04-6/04; ICE 6/04, CyPen 7/04-8/04, Targretin/MTX 9/04 부터 2/05
- [0052] 연구를 위한 치료: 주당 PDX  $30\text{mg}/\text{m}^2$  4회
- [0053] 반응: PET에 의하면 임상으로 완전히 완화
- [0054] 독성: 없음
- [0055] 의견: 피하조직의 병변을 치료, 너무 많아서 셀수 없음, 다수의 궤양 과립성 병변
- [0056] 지금까지, T-세포 림프종을 가진 단지 네 명의 환자가 PDX로 치료되었으며, 모든 네 명의 환자가 완전히 완화를 위한 기준을 충족하였고, 심지어 고감도의 PET 이미지 테크닉에 기초하여서도 완전히 완화를 위한 기준을 충족하였다. 흥미롭게도,  $135\text{mg}/\text{m}^2$ 에서 치료된 환자는 단지 한 번의 약제 용량을 받고 치료에 대한 극적인 반응을 보였는데 반하여, 나머지 환자들은 주당 계획표에 따라 단지 소량의 절제된 투여량을 받았다.
- [0057] 본원발명에 따른 용도를 위하여, PDX는 약제학적인 제조물의 부분으로서 편리하게 제형화된다. 특정 조제 형태는 투여 방법에 따라 달라질 것이나, 정제, 캡슐제, 경구용 액제, 정맥내, 근육내, 또는 복강내 투여를 위한 주

입식 용액을 포함해도 좋다. 하나의 적당한 투여 계획표는 2주마다 150mg/m<sup>2</sup>을 투여하는 것을 포함한다. 물론, 개별 환자의 내성에 따라, 또는 더 빈번한 투여가 채택된다면, 더 낮은 수준으로 사용될 것이 지시되어도 좋다. 예를 들면, 신체 표면적/일(day)에 대하여 40~120mg/m<sup>2</sup>와 비슷한 수준이 적합하다. 3 주동안 주당 30mg/m<sup>2</sup>의 용량으로 투여하고 한 주 동안 정지시키고, 주당 30mg/m<sup>2</sup>의 용량으로 6 주동안 투여하고 한 주동안 정지시키고, 또는 점차적으로 주당 PDX의 용량을 6주 계획으로 증가시키는 것도 적합하다. 만약 더 낮은 빈도의 투여가 사용되어야만 한다면, 더 높은 수준이 사용될 수도 있다. 따라서, 일반적인 의미에서는, 다양한 투여 계획표에 따라 30~275mg/m<sup>2</sup>의 투여량, 예를 들면 격주 투여량이 135~275mg/m<sup>2</sup>, 1주 투여량이 30~150mg/m<sup>2</sup> 이 되도록 적당하게 사용될 수 있다. 여기에서 참조문헌으로서 편입되어 있는 미국 특허 No. 6,323,205에서 개시된 것과 유사한 실험 계획안을 사용하여, 적당한 투여량을 결정하는 것은 당업자의 기술 범위 내에 있다.

[0058] PDX는 빈블라스틴(vinblastine), 나벨빈(navelbine) 및 빈데신(vindesine)과 같은 빈카 알칼로이드(vinca alkaloid); 프로베니시드(probenicid), 겐시타빈(gemcitabine), 5-플로오로우라실(5-fluorouracil) 및 시타라빈(cytarabine)과 같은 핵산 유사물질; 시클로포스파미드(cyclophosphamide) 또는 이포스파미드(ifosfamide)와 같은 알킬화제(alkylating agent); 시스플라틴(cisplatin) 또는 카르보플라틴(carboplatin); 류코보린(leucovorin); 파클리탁셀(paclitaxel) 또는 도케탁셀(docetaxel)과 같은 택산(taxane); 방사성 동위원소를 포함하는 또는 포함하지 않는 항-CD20 모노클로날 항체(anti-CD20 monoclonal antibodies); 및 독소루비신(doxorubicin) 및 미토마이신(mitomycin)과 같은 항생제를 포함하는, 다른 세포독성 또는 항암 화합물과 조합하여 사용되어도 좋다. 이러한 다른 항암제 중 여러 개와 함께 또는 성장 인자 저해제 및 항-혈관생성제(anti-angiogenic agent)와 함께 PDX를 조합하여 또한 사용되어도 좋다.

[0059] PDX와 다른 약품들은 동시에 투여되어도 좋고 또는 통상적인 치료 처방의 일부로서 조합하여 사용되어도 좋으며, PDX와 다른 약품이 다른 시간대에 투여된다. 예를 들면, 다른 약품은 PDX 투여에 대하여 전에, 즉시 이후에 또는 일정시간(예를 들면 24시간) 이후에 투여되어도 좋다. 따라서, 이러한 적용상의 목적을 위하여, 투여라는 용어는 일반적으로 약물의 동시 투여 또는 달리 특정되지 않았다면 약물들 간에 시간적으로 별개로 또는 시간적으로 구분없이 병행하는 치료 처방에서 어느 하나의 순서로 약물을 연속적으로 투여하는 것을 나타낸다.

[0060] 치료의 부작용을 감소시키기 위하여, PDX는 엽산 및 비타민 B12 보충물과 조합하여 적당하게 사용된다. 예를 들면, 환자에게 엽산(PDX 치료에 앞서 시작하는 1주에 매일 1mg/m<sup>2</sup>) 및 B12(한 달에 한 번 1mg/m<sup>2</sup>)와 함께 처리한다.

### 도면의 간단한 설명

[0061] 도면 1은 PDX와 메소트렉세이트의 구조를 보여주고 있다.

도면 2는 종래 기술에 따라 제조된 순수하지 않은 10-프로파르질-10dAM 제조물의 HPLC를 보여주고 있다.

도면 3은 본원발명에 따른 매우 정제된 PDX 제조물의 HPLC를 보여주고 있다.

도면 4는 본원발명에 따른 화합물을 제조에 있어서 유용한 합성 개요도를 보여주고 있다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0062] 실시예 1

[0063] 도면 4는 본원발명에 따른 10-프로파르질-10-dAM을 제조할 때 유용한 합성 개요도를 보여준다. 시브(sieve)로 수분을 제거한 THF 18 ml에 오일 분산용액에 있는 60% NaH(1.06 g, 26.5 mmol)를 넣은 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 상기 냉각된 혼합물은 건조된 THF(7 ml)에 있는 호모테레프탈릭산 디메틸 에스테르(5.0 g, 24 mmol, 도면 4의 화합물 1) 용액으로 처리하였고, 상기 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 프로파르질 브로마이드(26.4 mmol)를 첨가하였고, 혼합물을 0℃에서 추가로 1 시간동안 교반하였으며, 그리고 나서 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 결과로 생성된 혼합물을 50% 아세트산 2.4 ml로 처리하였고, 그리고 나서 물 240 ml에 부었다. 혼합물은 에테르(150ml 2회)로 추출되었다. 에테르 추출물을 조합하였고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰으며, 오렌지색-노란색 오일로 농축시켰다. 시클로헥산-EtOAc(8:1)의 용출액으로 실리카겔(230-400 메쉬, 600ml) 크로마토그래피하여 TLC(시클로헥산-EtOAc, 3:1)에서 균일하게 보여지는 생성물 α-프로파르질호모테레프탈릭산 디메틸 에스테르(화합물 2)를 흰색 고체(4.66)로 얻었다. 그러나, 이 생성물에 대한 질량 스펙트럼 분석 결과는 목적하

고자 하는 화합물 2와 디프로파르질레이션화(dipropargylated)된 화합물의 혼합물인 것으로 보여주었다. 출발물질 1은 검출되지 않았다. HPLC는 모노-프로파르질레이션화(mono-propargylated)된 생성물과 디-프로파르질레이션화(di-propargylated)된 화합물의 비율이 약 3:1인 것으로 보여주었다. 디프로파르질레이션화된 생성물은 화합물 1과는 달리 반응의 다음 단계에서 원하지 않는 부산물을 생성할 수 없으며, 이 물질은 화합물 3으로 전환하는데 적합하였다. 합성을 진행하기 위한 생성물에서 출발물질 1이 없다는 것은 최종 생성물로 이끄는 전환 과정 동안에 10-dAM이 연속적으로 생성되는 것을 피하기 위해서 매우 중요한 것인데, 왜냐하면 10-프로파르질-10-dAM으로부터 완전히 제거하는 것은 매우 어렵기 때문이다.

[0064] 오일 분산용액에 있는 60% NaH 0.36g(9 mmol)를 수분을 제거한 THF 10ml에 넣어 혼합물을 형성하였고, 상기 혼합물을 0-5℃로 냉각시켰다. 냉각된 혼합물에 수분을 제거한 DMF 10ml에 넣은 첫 번째 반응의 생성물(화합물 2)(2.94g, 12 mmol)의 용액을 적가하여 처리하였고, 그리고 나서 30분 동안 0℃에서 교반하였다. -25℃로 냉각시킨 후에, 수분을 제거한 DMF 10ml에 넣은 2,4,디아미노-6-(브로모메틸)-프테리딘 하이드로브로마이드-0.2.2.-프로판올(1.00g, 2.9 mmol)을 온도가 -25℃ 근처에 되도록 유지시키면서 적가하였다. 교반된 혼합물의 온도는 2시간의 기간동안 -10℃까지 상승하도록 하였다. -10℃에서 추가로 2시간 경과시킨 후에, 온도를 20℃까지 상승하도록 하여하였고; 상온에서 2 시간 보다 더 길게 교반을 계속하였다. 그리고 나서, 반응물은 고체형 CO<sub>2</sub>를 첨가하여 pH를 7로 맞추었다. 용매를 제거하기 위하여 진공에서 농축시킨 후에, 잔여물을 디에틸 에테르와 교반시켰고, 에테르에 불용성인 물질을 포집하였으며, 물로 세척하였고, 진공에서 수분을 제거하여 조 생성물 1.49g을 얻었다. 실리카 겔 컬럼을 적용하기 위하여 상기 조 생성물을 CHCl<sub>3</sub>-MeOH(10:1)에 용해시켰다. 동일한 용매 시스템에 의한 용출에 의하여, TLC에서 균일하게 나타났으며 40% 수득율로 10-프로파르질-10-카르보메톡시-4-데옥시-4-아미노-10-테아자프테로익 산 메틸 에스테르(화합물 3)를 얻었다(485 mg).

[0065] 2-메톡시에탄올(5 ml)에 넣은 화합물 3(400 mg, 0.95 mmol)의 교반 현탁액을 물(5 ml)로 처리하였고, 그리고 나서 10% 소듐 히드록사이드 용액(3.9 ml)으로 처리하였다. 혼합물을 상온에서 4시간 동안 교반시켰고, 그 동안에 시간에 따른 용액이 나타났다. 용액을 아세트산으로 pH 8이 되도록 조정하였고, 고압 진공하에서 농축시켰다. 결과로 생성된 잔여물을 물 15 ml에 용해시켰고, pH 5.5-5.8로 산성화시켜 침전물을 형성하도록 하였다. 상기 침전물을 포집하였고, 물로 세척하였으며, 진공 상태에서 수분을 건조시켜 340 mg의 화합물 4(91% 수득율)를 회수하였다. HPLC 분석은 생성물의 순도가 90%가 되었음을 지시하였다.

[0066] 화합물 4(330 mg)는 DMSO 15 ml에 넣고 115-120℃에서 10분 동안 가열시킴으로써 카르복시기를 제거시켰다. 10분 후에 HPLC에 의한 분석은 그러한 변환이 본질적으로 완벽하였음을 확인시켜 주었다. 진공 상태에서 증류시킴으로써(배쓰의 온도는 40℃) DMSO를 제거하였다. 잔여물을 0.5 NaOH와 교반하여 투명한 용액을 얻었다. 1N HCl로 pH 5.0까지 산성화시켜 10-프로파르질-4-데옥시-4-아미노-10-테아자프테로익 산(화합물 5)을 노란색 고체형으로, 70% 수득율로 얻었다. HPLC는 이 단계에서 생성물의 순도를 90%로 지시하였다.

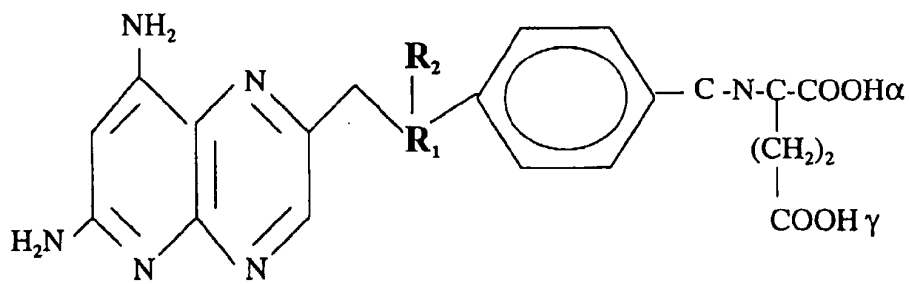
[0067] 트리에틸아민(148 mg, 1.46 mmol)을 포함하는 DMF(10ml)에 넣은 BOP(벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포니움 헥사플로오로포스페이트)(287 mg, 0.65 mmol, 알드리치 케미칼) 반응물을 사용하여, 화합물 5(225 mg, 0.65 mmol)와 디메틸 L-글루타메이트 하이드로클로라이드(137 mg, 0.65 mmol)를 커플링 반응시켰다. 혼합물을 20-25℃에서 3 시간 동안 교반시켰고, 그리고 나서 증류시켜 수분을 제거하였다. 잔여물은 물과 교반시켰고, 물에 불용성인 조 생성물을 포집하였으며, 진공 상태에서 수분을 제거하였다. 상기 조 생성물(350 mg)을 트리에틸아민(부피로 0.25%)을 포함하고 있는 CHCl<sub>3</sub>-MeOH(10:1)의 용출액에 의한 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 TLC(CHCl<sub>3</sub>-MeOH, 5:1)에서 균일한 10-프로파르질-10-테아자아미노프테린 디메틸 에스테르 165 mg(화합물 6, 50% 수득율)을 회수하였다.

[0068] 화합물 6(165, 0.326 mmol)을 1N NaOH 0.72ml(0.72 meq)가 첨가된 교반된 MeOH 10 ml에 현탁시켰다. 상온에서 교반을 계속하여, 몇 시간 후에 용액 상태로 되도록 하였다. 상기 용액을 8 시간 동안 20-25℃에서 유지시켰으며, 그리고 나서 물 10 ml로 희석시켰다. 감압 하에서 증발시켜 메탄올을 제거하였고, 그리고 농축된 수용액을 24 시간 동안 20-25℃에서 유지시켰다. 그리고 나서, HPLC는 에스테르 가수분해가 완벽히 일어났음을 보여주었다. 투명한 수용액을 아세트 산으로 pH 4.0까지 산성화시켜, 10-프로파르질-10-테아자아미노프테린을 옅은 노란색 고체로 침전시켰다. 포집하였고, 물로 세척하였으며, 진공에서 수분을 제거시킨 생성물은 122 mg의 무게가 나갔다(수득율 79%). 원소 분석, 수소 NMR 및 질량 분광기에 의한 분석은 전적으로 지정된 구조와 일치하였다. HPLC 분석은 98% 순도를 지시하였고, 생성물에 10-테아자아미노프테린이 없었음을 확인시켜 주었다.



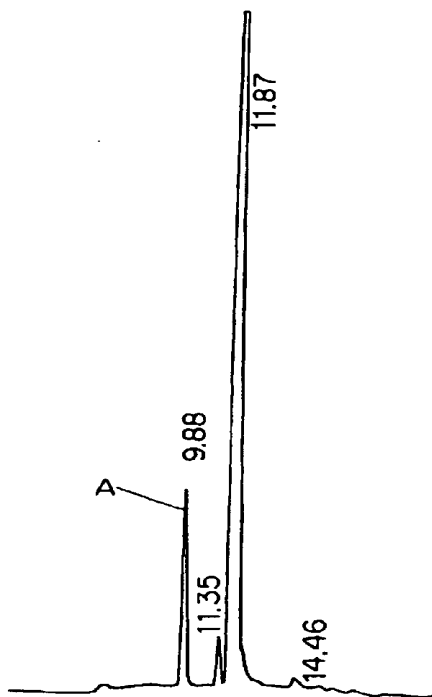
도면

도면1

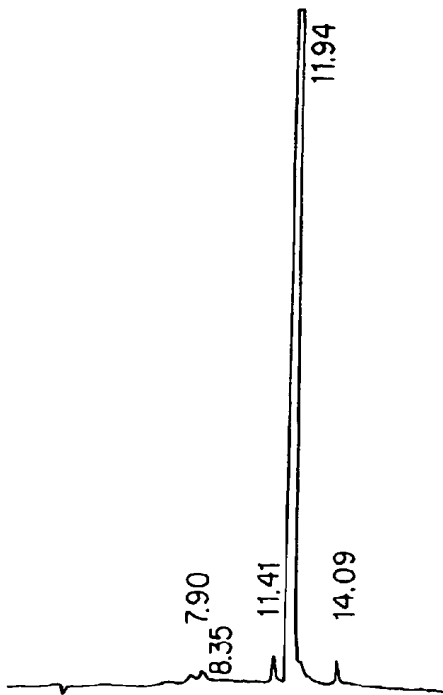


MTX	$R_1=N_1, R_2=CH_3$
PDX	$R_1=CH, R_2=H_2C-C\equiv CH$

도면2



도면3



도면4

