



(19) 대한민국특허청(KR)  
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년08월20일  
 (11) 등록번호 10-0853141  
 (24) 등록일자 2008년08월13일

(51) Int. C1.

C07D 491/22 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2003-7011466  
 (22) 출원일자 2003년09월01일  
     심사청구일자 2007년02월05일  
     번역문제출일자 2003년09월01일  
 (65) 공개번호 10-2004-0002872  
 (43) 공개일자 2004년01월07일  
 (86) 국제출원번호 PCT/US2002/003798  
     국제출원일자 2002년02월06일  
 (87) 국제공개번호 WO 2002/70525  
     국제공개일자 2002년09월12일  
 (30) 우선권주장  
     09/797,765 2001년03월01일 미국(US)  
 (56) 선행기술조사문헌  
     US 4943579 A

(73) 특허권자

캘리포니아 퍼시픽 메디컬 센터

미국 94115 캘리포니아주 샌프란시스코 웨스터 스트리트 2200 스위트 514  
 카톨릭 헬스케어 웨스트, 두잉 비지니스 애즈 세 인트 메리스 메디컬 센터  
 미국 94107-1739 캘리포니아주 샌프란시스코 베리 스트리트 185 스위트 300

(72) 별명자

양리시

미국 94132 캘리포니아주 샌프란시스코 코스프링 필드드 라이브 15

판센다오

중국 100077 베이징 평타이취자오먼 베이루 83-104

왕후이쥐안

미국 94132 캘리포니아주 샌프란시스코 코스프링 필드드 라이브 15

(74) 대리인

특허법인 코리아나

전체 청구항 수 : 총 31 항

심사관 : 고태옥

(54) 질소계 캄토테신 유도체

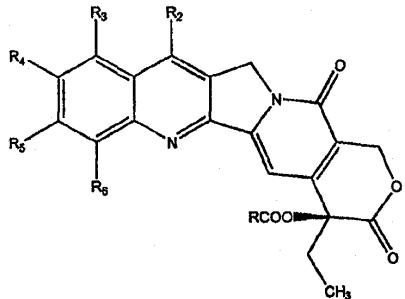
**(57) 요약**

캄토테신 유사체의 (20S) 에스테르가 제공된다. 상기 화합물은 캄토테신 고리의 7, 9, 10, 11, 및 12 위치에서 임의 치환된 캄토테신 및 아미노알카노산 또는 이미도알카노산의 (20S) 에스테르이다. 상기 화합물은 암 치료 용으로 유용하다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 화학식의 화합물:



(식 중, R은  $R_aR_bN-(CH_2)_m$ 이고, m은 1 ~ 10의 정수이며, 각각의  $R_a$  및  $R_b$ 는 독립적으로

할로, 탄소수 1~6의 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로 및 아미노로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 ~ 5개 치환기로 치환되는 탄소수 1~6의 알킬;

할로; 탄소수 1~6의 알킬; 탄소수 1~6의 알콕시; 히드록시; 시아노; 니트로; 아미노; 탄소수 1~6의 할로겐화 알킬; 탄소수 1~6의 할로겐화 알콕시; 포르밀; 탄소수 1~6의 알킬 카르보닐; 히드록시카르보닐; 탄소수 1~6의 알킬카르보닐옥시; 벤질옥시; 할로, 탄소수 1~6의 알킬, 탄소수 1~6의 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 탄소수 1~6의 할로겐화 알킬, 탄소수 1~6의 할로겐화 알콕시, 히드록시카르보닐, 탄소수 1~6의 알콕시카르보닐, 탄소수 1~6의 알킬카르보닐옥시 및 탄소수 1~6의 알킬카르보닐아미노로 이루어지는 군으로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 치환될 수 있는 피페리디노; 탄소수 1~6의 알콕시카르보닐; 및 탄소수 1~6의 알킬카르보닐아미노로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 ~ 5개 치환기로 치환될 수 있는 폐닐;

할로, 탄소수 1~6의 알킬, 탄소수 1~6의 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 탄소수 1~6의 할로겐화 알킬, 탄소수 1~6의 할로겐화 알콕시, 히드록시카르보닐, 탄소수 1~6의 알콕시카르보닐, 탄소수 1~6의 알킬카르보닐옥시 및 탄소수 1~6의 알킬카르보닐아미노로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 ~ 5개 치환기로 치환될 수 있는 탄소수 3 ~ 7의 시클로알킬;

탄소수 1~6의 알콕시이거나; 또는

N과 함께  $R_aR_b$ 는 환형 아민 또는 이미드 고리를 형성하고;

$R_2$ 는 수소, 할로, 탄소수 1~6의 알킬, 탄소수 1~6의 알콕시, 히드록시,  $RC(0)O$  ( $R$ 은 이전에 정의되었음), 시아노, 니트로, 아미노, 탄소수 1~6의 할로겐화 알킬, 탄소수 1~6의 할로겐화 알콕시, 히드록시카르보닐, 포르밀, 탄소수 1~6의 알콕시카르보닐, 트리 탄소수 1~6의 알킬실릴, 탄소수 1~6의 알킬카르보닐옥시, 탄소수 1~6의 알킬카르보닐아미노, 탄소수 1~6의 알킬카르보닐옥시메틸, 치환된 비닐, 1-히드록시-2-니트로에틸, 알콕시카르보닐에틸, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐메틸, 벤조일메틸, 벤질카르보닐옥시메틸, 또는 모노- 또는 디- 탄소수 1~6의 알콕시메틸이며,

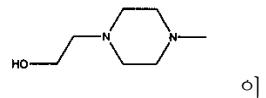
$R_3$ 은 수소, 할로, 탄소수 1~6의 알킬, 탄소수 1~6의 알콕시, 히드록시,  $RC(0)O$  ( $R$ 은 이전에 정의되었음), 시아노, 니트로, 아미노, 탄소수 1~6의 할로겐화 알킬, 탄소수 1~6의 할로겐화 알콕시, 히드록시카르보닐, 포르밀, 탄소수 1~6의 알콕시카르보닐,  $CH_2NR_7R_8$  (여기서, 각각의  $R_7$  및  $R_8$ 은 독립적으로  $H$ -, 탄소수 1~6의 알킬, 상기  $R_a$  및  $R_b$ 에 대하여 정의된 치환될 수 있는 폐닐, 히드록시 탄소수 1~6의 알킬, 아미노 탄소수 1~6의 알킬, 또는 모노- 또는 디-알킬아미노 탄소수 1~6의 알킬이거나, 또는 -N-과 함께 취해진  $R_7$ 과  $R_8$ 은 환형 아미노-를 나타냄),  $CH_2R_9$  (여기서,  $R_9$ 는 탄소수 1~6의 알콕시, CN, 아미노 탄소수 1~6의 알콕시, 모노- 또는 디-탄소수 1~6의 알킬아미노 탄소수 1~6의 알콕시, 탄소수 1~6의 알킬티오, 아미노 탄소수 1~6의 알킬티오, 또는 모노- 또는 디-탄소수 1~6의 알킬아미노 탄소수 1~6의 알킬티오임), 또는  $NR_{10}R_{11}$  (여기서, 각각의  $R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 독립적으로 수소, 탄소수 1~6의 알킬, 폐닐, 히드록시 탄소수 1~6의 알킬, 아미노 탄소수 1~6의 알킬, 또는 모

노- 또는 디-탄소수 1~6의 알킬이거나, 또는 -N- 과 함께 취해진 R<sub>10</sub> 및 R<sub>11</sub> 은 환형 아미노를 나타냄), 디알킬 아미노 알킬, 탄소수 1~6의 알킬카르보닐옥시, 또는 탄소수 1~6의 알킬카르보닐아미노이고;

R<sub>4</sub> 는 수소, 할로, 탄소수 1~6의 알킬, 탄소수 1~6의 알콕시, 히드록시, RC(O)O (R 은 이전에 정의되었음), 시아노, 니트로, 아미노, 아미노 탄소수 1~6의 알킬, 탄소수 1~6의 할로겐화 알킬, 탄소수 1~6의 할로겐화 알콕시, 히드록시카르보닐, 포르밀, 탄소수 1~6의 알콕시카르보닐, 카르바모일옥시, 탄소수 1~6의 알킬카르보닐옥시, 또는 탄소수 1~6의 알킬카르보닐아미노이거나, 또는 R<sub>5</sub> 과 함께의 R<sub>4</sub> 는 메틸렌디옥시이며;

R<sub>5</sub> 는 수소, 할로, 탄소수 1~6의 알킬, 탄소수 1~6의 알콕시, 히드록시, RC(O)O (R 은 이전에 정의되었음), 시아노, 니트로, 아미노, 탄소수 1~6의 할로겐화 알킬, 탄소수 1~6의 할로겐화 알콕시, 히드록시카르보닐, 포르밀, 탄소수 1~6의 알콕시카르보닐, 탄소수 1~6의 알킬카르보닐옥시, 또는 탄소수 1~6의 알킬카르보닐아미노이고;

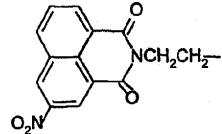
R<sub>6</sub> 는 수소, 할로, 탄소수 1~6의 알킬, 탄소수 1~6의 알콕시, 히드록시, RC(O)O (R 은 이전에 정의되었음), 시아노, 니트로, 아미노, 탄소수 1~6의 할로겐화 알킬, 탄소수 1~6의 할로겐화 알콕시, 히드록시카르보닐, 포르밀, 탄소수 1~6의 알콕시카르보닐, 탄소수 1~6의 알킬카르보닐옥시, 또는 탄소수 1~6의 알킬카르보닐아미노이다;



단, m = 1 인 경우, R<sub>a</sub> 및 R<sub>b</sub> 는 탄소수 1~6의 알킬이 아니며, N 과 함께의 R<sub>a</sub> 및 R<sub>b</sub> 는 아니다).

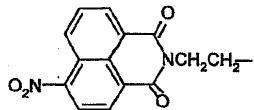
## 청구항 2

제 1 항에 있어서, 각 R<sub>2</sub> ~ R<sub>6</sub> 가 H 이고, m 이 2 이며, R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> 이 하기인 것을 특징으로 하는 화합물:



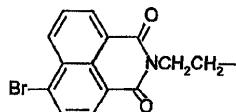
## 청구항 3

제 1 항에 있어서, 각 R<sub>2</sub> ~ R<sub>6</sub> 가 H 이고, R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> 이 하기인 것을 특징으로 하는 화합물:



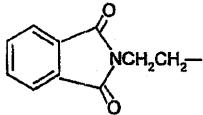
## 청구항 4

제 1 항에 있어서, 각 R<sub>2</sub> ~ R<sub>6</sub> 가 H 이고, R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> 이 하기인 것을 특징으로 하는 화합물:



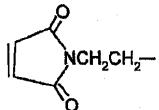
## 청구항 5

제 1 항에 있어서, 각 R<sub>2</sub> ~ R<sub>6</sub> 가 H 이고, R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> 이 하기인 것을 특징으로 하는 화합물:



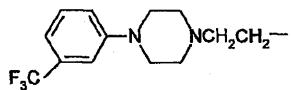
## 청구항 6

제 1 항에 있어서, 각 R<sub>2</sub> ~ R<sub>6</sub> 가 H 이고, R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> 이 하기인 것을 특징으로 하는 화합물:



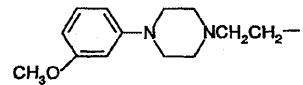
## 청구항 7

제 1 항에 있어서, 각 R<sub>2</sub> ~ R<sub>6</sub> 가 H 이고, R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> 이 하기인 것을 특징으로 하는 화합물:



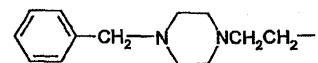
## 청구항 8

제 1 항에 있어서, 각 R<sub>2</sub> ~ R<sub>6</sub> 가 H 이고, R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> 이 하기인 것을 특징으로 하는 화합물:



## 청구항 9

제 1 항에 있어서, 각 R<sub>2</sub> ~ R<sub>6</sub> 가 H 이고, R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> 이 하기인 것을 특징으로 하는 화합물:



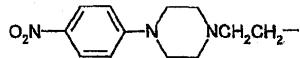
## 청구항 10

제 1 항에 있어서, 각 R<sub>2</sub> ~ R<sub>6</sub> 가 H 이고, R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> 이 하기인 것을 특징으로 하는 화합물:



## 청구항 11

제 1 항에 있어서, 각  $R_2 \sim R_6$  가 H 이고,  $R_aR_bN-(CH_2)_m$  이 하기인 것을 특징으로 하는 화합물:



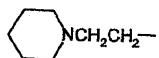
## 청구항 12

제 1 항에 있어서, 각  $R_2 \sim R_6$  가 H 이고,  $R_aR_bN-(CH_2)_m$  이 하기인 것을 특징으로 하는 화합물:



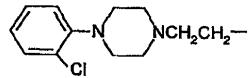
## 청구항 13

제 1 항에 있어서, 각  $R_2 \sim R_6$  가 H 이고,  $R_aR_bN-(CH_2)_m$  이 하기인 것을 특징으로 하는 화합물:



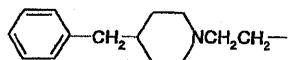
## 청구항 14

제 1 항에 있어서, 각  $R_2 \sim R_6$  가 H 이고,  $R_aR_bN-(CH_2)_m$  이 하기인 것을 특징으로 하는 화합물:



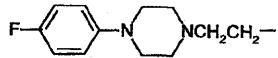
## 청구항 15

제 1 항에 있어서, 각  $R_2 \sim R_6$  가 H 이고,  $R_aR_bN-(CH_2)_m$  이 하기인 것을 특징으로 하는 화합물:



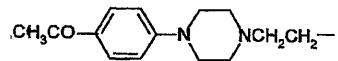
## 청구항 16

제 1 항에 있어서, 각  $R_2 \sim R_6$  가 H 이고,  $R_aR_bN-(CH_2)_m$  이 하기인 것을 특징으로 하는 화합물:



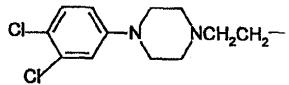
## 청구항 17

제 1 항에 있어서, 각  $R_2 \sim R_6$  가 H 이고,  $R_aR_bN-CH_2-CH_2-$  이 하기인 것을 특징으로 하는 화합물:



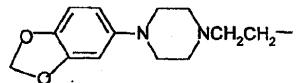
## 청구항 18

제 1 항에 있어서, 각 R<sub>2</sub> ~ R<sub>6</sub> 가 H 이고, R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> 이 하기인 것을 특징으로 하는 화합물:



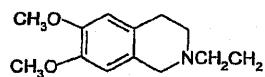
### 청구항 19

제 1 항에 있어서, 각 R<sub>2</sub> ~ R<sub>6</sub> 가 H 이고, R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> 이 하기인 것을 특징으로 하는 화합물:



### 청구항 20

제 1 항에 있어서, 각 R<sub>2</sub> ~ R<sub>6</sub> 가 H 이고, R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> 이 하기인 것을 특징으로 하는 화합물:



### 청구항 21

제 1 항에 있어서, m 이 2 이고; 각각의 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, 및 R<sub>6</sub> 가 수소이며; R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>N 이 환형 아미노 또는 이미도 고리인 것을 특징으로 하는 화합물.

### 청구항 22

제 21 항에 있어서, R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>N 이 환형 아미노인 것을 특징으로 하는 화합물.

### 청구항 23

제 21 항에 있어서, R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>N 이 이미도 고리인 것을 특징으로 하는 화합물.

### 청구항 24

온혈 동물에서의 암 치료용으로 유용한 약제학적 조성물로서, 제 1 항에 따른 화합물을 약제학적으로 허용가능한 부형제와 조합하여 함유하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

### 청구항 25

제 24 항에 있어서, 경구 투여용으로 적합한 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

### 청구항 26

제 24 항에 있어서, 정맥 내 투여용으로 적합한 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

### 청구항 27

제 24 항에 있어서, 근육 내 투여용으로 적합한 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

### 청구항 28

삭제

### 청구항 29

제 24 항에 있어서, 상기 온혈 동물이 인간인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

**청구항 30**

삭제

**청구항 31**

삭제

**청구항 32**

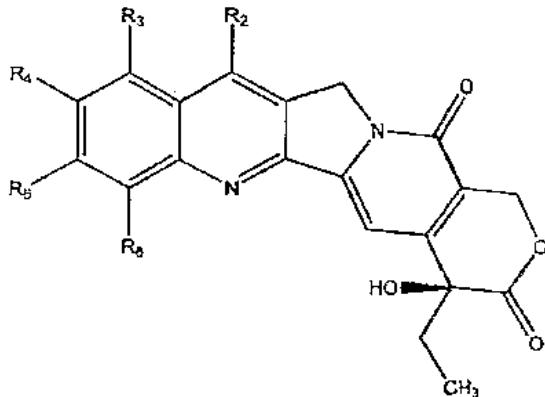
제 24 항에 있어서, 비경구 투여에 적합한 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

**청구항 33**

제 1 항에 따른 화합물의 제조 방법으로서,

(a) 화학식  $R-C(O)X$  {여기서, R은 제 1 항에서 정의한 바와 같은  $R_aR_bN(CH_2)_2$ 이고, X는 히드록시, 클로라이드, 또는  $R-C(O)-O$  (여기서, R은 상기 정의되었음)이다}의 화합물을,

(b) 하기 화학식의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는 방법:



(식 중,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , 및  $R_6$ 는 제 1 항에서 정의된 바와 같음).

**청구항 34**

제 33 항에 있어서, 커플링제, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드, 히드로클로라이드, 및 촉매, 4-(디메틸아미노)페리딘의 존재 하에 반응이 일어나는 것을 특징으로 하는 방법.

**명세서****기술 분야**

<1> 본 발명은 각종의 암 치료에 유용한 신규한 캄토테신(camptothecin) 유도체에 관한 것이다.

**배경 기술**

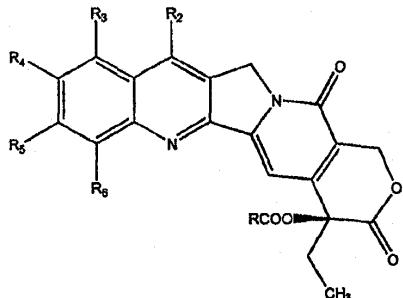
<2> 1966년에 Wall과 그의 동료들에 의해 회수(Camptotheca acuminata) (낫사과 (Nyssaceae))의 목질부 및 껍질에서 처음으로 단리된 식물독성 알칼로이드인 캄토테신 (이하, 종종 "CPT"로 약칭함)은 마우스 백혈병 L1210 체계에 대한 항종양 활성을 가지는 것으로 나타났다. 상기 화합물은 20S 배열을 갖는 E 고리에 비대칭 중심이 있는 5환 고리계를 갖는다. 상기 5환 고리계는 피롤로[3,4-b]퀴놀린 (A, B 및 C 고리), 공액 피리돈 (D 고리), 및 20S-히드록실기를 갖는 6원 락톤 (E 고리)을 포함한다. 캄토테신 그 자체는 본질적으로 수 불용성이다. 따라서, 캄토테신은 초기 단계에서는 수용성 나트륨 카르복실레이트 염으로서 임상 평가되었다. 상기 카르복실레이트 염은 실제로는 E 고리가 개방되어 나트륨 염을 형성하고 있는 화합물이라고 여겨진다. 상기 나트륨 염은 심각한 독성을 일으켰고, 항암 활성을 거의 갖지 않았다. 이에, 캄토테신에 대한 초기의 연구는 전기 2상 시험 이후에 중단되었다. 그러나, 상기 화합물에 대한 관심은, 복제 및 전사와 같은 분자 사건 동안에 DNA

의 고임과 풀림에 필요한 효소인 토포아이소머라아제를 그것이 저해하는 것으로 발견되었을 때에 되살아났다. 상기 화합물에 대한 다수의 합성과 개질이 문헌에 보고되었으며, 새로운 유도체가 수년에 걸쳐 제조되었다. 예를 들어, 토포테칸 (9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT) 및 이리노테칸 (7-에틸-10[4-(1-페페리디노)-1-페페리디노]카르보닐옥시 CPT)이 임상적으로 유용한 활성을 나타낸다. 본 발명은 각종의 암에 대한 치료에 유용한 새로운 계열의 20 S 에스테르를 정의한다. 상기 신규 화합물은, CPT 및 기타 CPT 유도체보다 역기가 높으며, 독성이 낮다.

### <3> 발명의 개요

<4> 본 발명의 한 양태는 하기 화학식 (I)의 화합물이다:

#### 화학식 I



<5>

<6> [식 중, R은  $R_aR_bN(CH_2)_m$ 이고, m은 1 ~ 10의 정수 (바람직하게는 2)이며, 각각의  $R_a$  및  $R_b$ 는 독립적으로

<7>

할로, 저급 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 또는 아미노로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 ~ 5개 치환기로 치환되는 저급 알킬;

<8>

할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 포르밀, 저급 알킬 카르보닐, 히드록시카르보닐, 저급 알킬카르보닐옥시, 벤질옥시, 임의 치환된 피페리디노, 저급 알콕시카르보닐, 및 저급 알킬카르보닐아미노로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 ~ 5개 치환기로 임의 치환된 폐닐;

<9>

할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알킬카르보닐옥시, 및 저급 알킬카르보닐아미노로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 ~ 5개 치환기로 임의 치환되는 탄소수 3 ~ 7의 시클로알킬;

<10>

저급 알콕시이거나; 또는

<11>

N과 함께  $R_aR_b$ 는 환형 아민 또는 이미드 고리를 형성하고;

<12>

$R_2$ 는 수소, 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시,  $RC(O)O$  ( $R$ 은 이전에 정의되었음), 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐,  $-C(O)H$ , 저급 알콕시카르보닐, 트리 저급 알킬실릴, 저급 알킬카르보닐옥시, 저급 알킬카르보닐아미노, 저급 알킬카르보닐옥시메틸, 치환된 비닐, 1-히드록시-2-니트로에틸, 알콕시카르보닐에틸, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐옥시메틸, 벤조일메틸, 벤질카르보닐옥시메틸, 또는 모노- 또는 디- 저급 알콕시메틸이며,

<13>

$R_3$ 은 수소, 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시,  $RC(O)O$  ( $R$ 은 이전에 정의되었음), 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐,  $CH_2NR_7R_8$  (여기서, 각각의  $R_7$  및  $R_8$ 은 독립적으로  $H-$ , 탄소수 1~6의 알킬, 임의 치환된 폐닐, 히드록시 저급 알킬, 아미노 저급 알킬, 또는 모노- 또는 디알킬아미노 저급 알킬이거나, 또는  $-N-$ 과 함께 취해진  $R_7$ 과  $R_8$ 은 환형 아미노-를 나타냄),  $-C(O)H$ ,  $CH_2R_9$  (여기서,  $R_9$ 는 저급 알콕시, CN, 아미노 저급 알콕시, 모노- 또는 디-저급 알킬아미노 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 아미노 저급 알킬티오, 또는 모노- 또는 디-저급 알킬아미노 저급 알킬티오임), 또는  $NR_{10}R_{11}$  (여기서, 각각의  $R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 폐닐, 히드록시 저급 알킬, 아미노 저급 알킬, 또는 모노- 또는 디-저급 알킬이거나, 또는  $-N-$ 과 함께 취해진  $R_{10}$ 과  $R_{11}$ 은 환형 아미노를 나타냄), 디

알킬아미노 알킬, 저급 알킬카르보닐옥시, 또는 저급 알킬카르보닐아미노이고;

- <14>  $R_4$  는 수소, 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시,  $RC(O)O$  ( $R$  은 이전에 정의되었음), 시아노, 니트로, 아미노, 아미노 저급 알킬, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일옥시, 저급 알킬카르보닐옥시, 또는 저급 알킬카르보닐아미노이거나, 또는  $R_5$  과 함께의  $R_4$  는 메틸렌디옥시이며;
- <15>  $R_5$  는 수소, 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시,  $RC(O)O$  ( $R$  은 이전에 정의되었음), 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알킬카르보닐옥시, 또는 저급 알킬카르보닐아미노이고;
- <16>  $R_6$  는 수소, 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시,  $RC(O)O$  ( $R$  은 이전에 정의되었음), 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알킬카르보닐옥시, 또는 저급 알킬카르보닐아미노이다].
- <17> 본 발명의 다른 양상은 온혈 동물에서 암 치료용으로 유용한 약제학적 조성물로서, 본원에 정의한 바와 같은 본 발명의 화합물을 약제학적으로 허용가능한 부형제와 조합하여 함유하는 조성물이다.
- <18> 본 발명의 다른 양상은 온혈 동물에서의 암 치료 방법으로서, 치료적 유효량의 본원에 정의한 바와 같은 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법이다. 상기 화합물은 적절한 투여, 예컨대 경구, 국소, 또는 비경구 투여에 의하여 치료적 유효 투여량으로 투여된다.
- <19> 본 발명의 다른 양상은 캄토테신 (CPT) 또는 CPT 유사체를 화학식  $R-C(O)X$  (여기서,  $R$  은  $R_aR_bN(CH_2)_2$  이고,  $R_a$  및  $R_b$  는 상기 정의한 바와 같으며,  $X$  는 예를 들어 브로마이드, 클로라이드, 히드록시, 탄소수 1 ~ 11의 알콕시이다)의 화합물과 반응시키는 것에 의한 본 발명의 화합물의 제조 방법이다.
- <20> 본 발명의 다른 양상들은 다음의 명세서를 검토함으로써 당업자들에게 명백할 것이다.

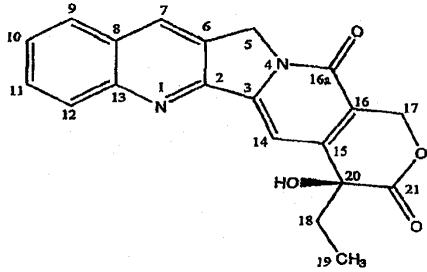
### 발명의 상세한 설명

#### 개관

- <21> 일반적으로 본 발명은 CPT 또는 CPT 유사체의 (20S) 에스테르로서 간주될 수 있다. 상기에 언급된 CPT는 20 위치에서 히드록시를 갖는 (S) 입체이성질체이다. 상기 히드록시기는 본 발명의 방법에 따라 에스테르화되어 입체특이적 전환에서 대응하는 (20S) 에스테르를 양호한 수율로 형성한다. 생성되는 에스테르는 사슬 중에서 전자음성체를 가진다는 점에서 독특하며, 이는 캄토테신 분자의 E 고리의 안정화를 돋는 것으로 생각된다. 본 발명의 신규 화합물은 마우스들에서의 종양에 대해 작용하며, 일반적으로 잘 용인된다. 이들은 각종의 암을 치료하는데 유용하며, 제형화되어, 예로서 경구, 국소 또는 비경구 투여용 약제학적 제제를 제조할 수 있다.
- <22> 상기 화합물이 어떻게 작용하는지에 대한 어떤 특정 활성 메카니즘 또는 이론적 설명에 의해 구속하고자 하는 것은 아니지만, 20S 에스테르가 CPT 분자의 E 고리를 안정화함에 의해 부분적으로 그들의 효과가 발현되는 것으로 생각된다. 상기 에스테르는 E 고리에 대한 효소의 접근을 방지함에 의한 입체 장애를 통하여, 에스테르 사슬 중의 전자 인출기, 즉 질소 원자의 존재를 통하여, 그리고 CPT 분자의 E 고리 말단과 효소의 수소 결합 또는 반데르 발스 힘을 용이하게 하는 것을 통하여, 결합 및 이에 따라 E 고리에 제공되는 효소 활성을 저해함으로써 이를 달성할 수 있다.

#### 정의

- <23> "CPT"라는 용어는 (S)-4-에틸-4-히드록시-1H-피라노-[3',4':6,7] 인돌리지놀[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H, 12H)-디온으로서도 알려진, 캄토테신에 대한 약자이다. 이 화합물은 여러 공급원, 예로서 Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo로부터 쉽게 입수 가능하다. 캄토테신의 화학식 및 그의 번호매김 (numbering) 체계는 하기와 같다:



&lt;26&gt;

이 화합물은 20 위치에서 히드록시를 가지며, 이는 에스테르화되어 본 발명의 화합물로 된다.

&lt;27&gt;

"알킬"이라는 용어는 지정된 탄소 원자수를 갖는 1가의, 포화 지방족 탄화수소 라디칼을 칭한다. 예로서, "C 1-6 알킬" 또는 "탄소수 1-6 의 알킬" 또는 "Alk 1-6"은 구조 내에 1 내지 6 개의 탄소를 함유하는 임의의 알킬기를 말하는 것이다. "C 1-20 알킬"은 1 내지 20 개의 탄소를 갖는 임의의 알킬기를 의미한다. 알킬은 직쇄(즉, 선형) 또는 분지쇄일 수 있다. 저급 알킬은 탄소수 1-6 의 알킬을 의미한다. 저급 알킬 라디칼의 대표적인 예들은 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, 이소프로필, 이소부틸, 이소펜틸, 아밀, sec-부틸, tert-부틸, tert-펜틸 등을 포함한다. 고급 알킬은 7 개 이상 탄소의 알킬을 의미한다. 이들은 n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-도데실, n-테트라데실, n-헥사데실, n-옥타데실, n-에이코실 등을 포함하며, 이들의 분지화된 변형체들도 포함한다. 상기 라디칼은 본 발명의 범주에 속하는 화합물의 제조를 현저히 방해하지 않고, 화합물의 효능을 현저히 감소시키지 않는 위치에서 치환기로 임의 치환될 수 있다. 상기 알킬은 할로, 저급 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로 또는 아미노로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 임의 치환될 수 있다.

&lt;28&gt;

"알콕시"라는 용어는 화학식 RO-의 1가 라디칼을 의미하며, 여기에서 R은 본 명세서에서 정의된 것과 같은 알킬이다. 저급 알콕시는 탄소 원자수 1-6 의 알콕시이며, 고급 알콕시는 탄소 원자수 7 이상의 알콕시를 의미한다. 대표적인 저급 알콕시 라디칼은 메톡시, 에톡시, n-프로포록시, n-부톡시, n-펜틸옥시, n-헥실옥시, 이소프로포록시, 이소부톡시, 이소펜틸옥시, 아밀옥시, sec-부톡시, tert-부톡시, tert-펜틸옥시 등을 포함한다. 고급 알콕시 라디칼은 명세서 중에서 설명된 고급 알킬 라디칼에 대응하는 것들을 포함한다. 상기 라디칼은 본 발명의 범주에 속하는 화합물의 제조를 현저히 방해하지 않고, 화합물의 효능을 현저히 감소시키지 않는 위치에서 치환기로 임의 치환될 수 있다. 상기 라디칼은 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로 또는 아미노로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 임의 치환될 수 있다.

&lt;29&gt;

"시클로알킬"이라는 용어는 고리를 형성하는 3 개 이상의 탄소를 갖는, 1가의 지환족, 포화 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알려진 시클로알킬 화합물들은 30 개에 이르는 또는 그 이상의 탄소 원자를 가질 수 있지만, 일반적으로는 고리 중에 3 내지 7 개의 탄소가 존재할 것이다. 후자의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸이 포함된다. 상기 라디칼은 본 발명의 범주에 속하는 화합물의 제조를 현저히 방해하지 않고, 화합물의 효능을 현저히 감소시키지 않는 위치에서 치환기로 임의 치환될 수 있다. 상기 시클로알킬은 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알킬카르보닐옥시 및 저급 알킬카르보닐아미노로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 임의 치환될 수 있다.

&lt;30&gt;

"히드록시카르보닐"이라는 용어는 화학식 -C(O)OH를 갖는 1 가의 라디칼이다.

&lt;31&gt;

"저급 알콕시카르보닐"이라는 용어는 화학식 -C(O)OAlk을 갖는 1 가의 라디칼로, 여기에서 Alk는 저급 알킬이다.

&lt;32&gt;

"저급 알킬카르복실옥시"라는 용어는 화학식 -OC(O)Alk을 갖는 1 가의 라디칼로, 여기에서 Alk는 저급 알킬이다.

&lt;33&gt;

"저급 알킬카르보닐아미노"라는 용어는 화학식 -NHC(O)Alk을 갖는 1 가의 라디칼로, 여기에서 Alk는 저급 알킬이다.

&lt;34&gt;

"할로"는 클로로, 브로모, 요오도 및 플루오로로부터 선택된 1 가의 할로겐 라디칼이다. "할로겐화" 화합물은 하나 이상의 할로 치환기로 치환된 것이다.

&lt;35&gt;

"페닐"은 벤젠 고리로부터의 수소 제거에 의해 형성된 라디칼이다. 페닐은 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 카르보닐, 히드록시카르보닐,

저급 알킬카르보닐옥시, 벤질옥시, 임의 치환된 피페리디노, 저급 알콕시카르보닐, 및 저급 알콕시카르보닐아미노로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 임의 치환된다.

<37> "카르바모일옥시" 는 화학식  $R_{13}R_{14}NC(O)O-$  (즉, 아미노카르보닐옥시) 을 갖는 1 가 라디칼로,  $R_{13}$  및  $R_{14}$  는 질소 원자와 환형 아미노를 함께 형성하거나, 또는  $R_{13}$  및  $R_{14}$  는 각각 독립적으로 수소, 저급 알킬, 히드록시 저급 알킬, 히드록시 저급 알킬, 아미노 저급 알킬, 저급 시클로알킬, 페닐 (치환 또는 비치환됨), 또는 벤질 (치환 또는 비치환됨)이다. 예들은 아미노카르보닐옥시, 메틸아미노카르보닐옥시, 디메틸 아미노카르보닐옥시, [4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시, 1-모르폴리노카르보닐옥시, 1-피롤리디닐, 1-피페라진카르보닐옥시, 및 기타 여기에 기술된 것들을 포함한다.

<38> "5원 복소환 고리" 는 탄소 및 하나 이상의 다른 원소, 일반적으로 질소, 산소 또는 황을 함유하는 5원 폐쇄 고리의 1 가의 라디칼로, 완전 포화, 부분 포화 또는 불포화 (즉, 사실상 방향족)될 수 있다. 일반적으로, 복소환은 2 이하의 복소 원자를 함유할 것이다. 단지 하나의 복소 원자를 갖는 불포화 5원 복소환의 대표적인 예들은 2- 또는 3-피롤릴, 2- 또는 3-푸라닐, 및 2- 또는 3-티오페닐을 포함한다. 대응하는 부분 포화 또는 완전 포화 라디칼들은 3-피롤린-2-일, 2- 또는 3-피롤리디닐, 2- 또는 3-테트라히드로푸라닐, 및 2- 또는 3-테트라히드로티오페닐을 포함한다. 2 개의 복소 원자를 갖는 대표적인 불포화 5원 복소환 라디칼들은 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴 등을 포함한다. 대응하는 완전 포화 및 부분 포화 라디칼들도 포함된다. 상기 복소환 라디칼은 복소환 고리 중의 사용가능한 탄소 원자를 통해 결합된다. 상기 라디칼은 본 발명의 범주에 속하는 화합물의 제조를 현저히 방해하지 않고, 화합물의 효능을 현저히 감소시키지 않는 위치에서 치환기들로 임의 치환될 수 있다. 상기 고리는 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알킬카르보닐옥시 및 저급 알킬카르보닐아미노로 이루어지는 군으로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된다.

<39> "6원 복소환 고리" 는 탄소 및 하나 이상의 다른 원소, 일반적으로 질소, 산소 또는 황을 함유하는 6원 폐쇄 고리의 1 가의 라디칼로, 완전 포화, 부분 포화 또는 불포화 (즉, 사실상 방향족)될 수 있다. 일반적으로, 복소환은 2 이하의 복소 원자를 함유할 것이다. 단지 하나의 복소 원자를 갖는 불포화 6원 복소환의 대표적인 예들은 2-, 3- 또는 4-피리디닐, 2H-피라닐 및 4H-피라닐을 포함한다. 대응하는 부분 포화 또는 완전 포화 라디칼들은 2-, 3-, 또는 4-피페리디닐, 2-, 3-, 또는 4-테트라히드로피라닐 등을 포함한다. 2 개의 복소 원자를 갖는 대표적인 불포화 6원 복소환 라디칼들은 3- 또는 4- 피리다지닐, 2-, 4-, 또는 5- 피리미디닐, 2-피라지닐 등을 포함한다. 대응하는 완전 포화 및 부분 포화 라디칼들은 예로서, 2-피페라진도 포함한다. 상기 복소환 라디칼은 복소환 고리 중의 사용가능한 탄소 원자를 통해 결합된다. 상기 라디칼은 본 발명의 범주에 속하는 화합물의 제조를 현저히 방해하지 않고, 화합물의 효능을 현저히 감소시키지 않는 위치에서 치환기로 임의 치환될 수 있다. 상기 고리는 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알킬카르보닐옥시 및 저급 알킬카르보닐아미노로 이루어지는 군으로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된다.

<40> "환형 아미노" 는 1 이하의 추가의 복소 원자, 예로서 질소, 산소 또는 황을 갖는 포화 5, 6, 또는 7원 환형 아민 고리, 또는 다른 탄소환 고리 또는 고리들에 융합된 5, 6, 또는 7원 환형 아민의 1 가 라디칼이다. 대표적인 예들은 예로서, 1-피롤리디노, 1-피페리디노, 모르폴리노, 피페라지노, 3-벤조피페리디노 등을 포함한다. 이들은 치환 또는 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 일반적으로 이는 저급 알킬, 저급 시클로알킬, 히드록시 저급 알킬, 페닐 (치환 또는 비치환됨), 벤질 (치환 또는 비치환됨), 아미노카르보닐메틸, 저급 알킬아미노카르보닐메틸, 아미노, 모노- 또는 디-저급 알킬아미노, 환형 아미노, 또는 5 또는 6원 복소환 고리로부터 선택된 2 이하의 치환기를 가질 것이다.

<41> "이미드 고리" 는 환형 구조의 질소가 카르보닐기의 각 측면상에 결합된 환형 이미드로, 이는 다시 탄소 원자에 결합해서 고리를 형성한다. 이미드 고리는 예로서, 프탈이미드 (벤젠 고리 상에 치환될 수 있음), 말레이이미드, 1,8-나프탈이미드 (나프탈 고리 상에 치환될 수 있음, 예로서 3-니트로-1,8-나프탈이미드, 4-니트로나프탈이미드, 4-브로모-나프탈이미드 등)을 포함할 수 있다. 다른 것들은 당업자에게 명백할 것이다.

<42> 기타 화학 용어는 표준 교과서 및 사전을 참조하여 본 기술분야의 당업자에 의해 이해되는 것과 같은 표준적인 의미로 제공된다.

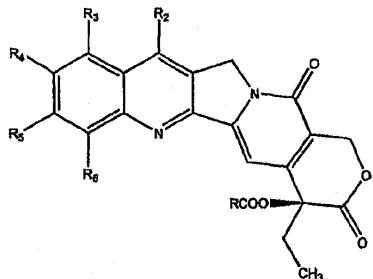
<43> "MTD" 라는 용어는 최대 내량 (maximum tolerated dose)에 대한 약자이다.

<44> "nM" 이라는 용어는 나노몰의 약자이다.

<45> "ip" 라는 용어는 복강 내에 대한 약자이다.

#### 본 발명의 화합물

<47> 본 발명의 한 양상은 하기 화학식의 화합물이다:



<48>

<49> [식 중, R은  $R_aR_bN(CH_2)_m$ 이고, m은 1 ~ 10의 정수(바람직하게는 2)이며, 각각의  $R_a$  및  $R_b$ 는 독립적으로

<50> 할로, 저급 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 또는 아미노로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 ~ 5개 치환기로 치환되는 저급 알킬;

<51> 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 포르밀, 저급 알킬 카르보닐, 히드록시카르보닐, 저급 알킬 카르보닐옥시, 벤질옥시, 임의 치환된 피페리디노, 저급 알콕시카르보닐, 및 저급 알킬카르보닐아미노로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 ~ 5개 치환기로 임의 치환된 폐닐;

<52> 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알킬카르보닐옥시, 및 저급 알킬카르보닐아미노로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 ~ 5개 치환기로 임의 치환되는 탄소수 3 ~ 7의 시클로알킬;

<53> 저급 알콕시이거나; 또는

<54> N과 함께  $R_aR_b$ 는 환형 아민 또는 이미드 고리를 형성하고;

<55>  $R_2$ 는 수소, 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시,  $RC(O)O$  ( $R$ 은 이전에 정의되었음), 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐,  $-C(O)H$ , 저급 알콕시카르보닐, 트리 저급 알킬실릴, 저급 알킬카르보닐옥시, 저급 알킬카르보닐아미노, 저급 알킬카르보닐옥시메틸, 치환된 비닐, 1-히드록시-2-니트로에틸, 알콕시카르보닐에틸, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐메틸, 벤조일메틸, 벤질카르보닐옥시메틸, 또는 모노- 또는 디- 저급 알콕시메틸이며;

<56>  $R_3$ 은 수소, 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시,  $RC(O)O$  ( $R$ 은 이전에 정의되었음), 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐,  $CH_2NR_7R_8$  (여기서, 각각의  $R_7$  및  $R_8$ 은 독립적으로  $H$ -, 탄소수 1~6의 알킬, 임의 치환된 폐닐, 히드록시 저급 알킬, 아미노 저급 알킬, 또는 모노- 또는 디-알킬아미노 저급 알킬이거나, 또는  $-N-$ 과 함께 취해진  $R_7$ 과  $R_8$ 은 환형 아미노-를 나타냄),  $-C(O)H$ ,  $CH_2R_9$  (여기서,  $R_9$ 는 저급 알콕시,  $CN$ , 아미노 저급 알콕시, 모노- 또는 디-저급 알킬아미노 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 아미노 저급 알킬티오, 또는 모노- 또는 디-저급 알킬아미노 저급 알킬티오임), 또는  $NR_{10}R_{11}$  (여기서, 각각의  $R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 폐닐, 히드록시 저급 알킬, 아미노 저급 알킬, 또는 모노- 또는 디-저급 알킬이거나, 또는  $-N-$ 과 함께 취해진  $R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 환형 아미노를 나타냄), 디알킬아미노 알킬, 저급 알킬카르보닐옥시, 또는 저급 알킬카르보닐아미노이고;

<57>  $R_4$ 는 수소, 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시,  $RC(O)O$  ( $R$ 은 이전에 정의되었음), 시아노, 니트로, 아미노, 아미노 저급 알킬, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일옥시, 저급 알킬카르보닐옥시, 또는 저급 알킬카르보닐아미노이거나, 또는  $R_5$ 과 함께의  $R_4$ 는 메틸렌디옥시이며;

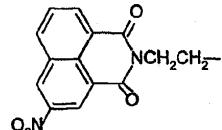
<58>  $R_5$ 는 수소, 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시,  $RC(O)O$  ( $R$ 은 이전에 정의되었음), 시아노, 니트로, 아

미노, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐 옥시, 또는 저급 알킬카르보닐아미노이고;

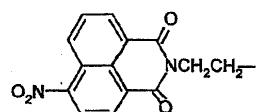
<59>  $R_6$  는 수소, 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시,  $RC(O)O$  ( $R$  은 이전에 정의되었음), 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알킬카르보닐 옥시, 또는 저급 알킬카르보닐아미노이다].

<60> 바람직한 양상은 각  $R_2 \sim R_6$  가 H (또는 하기에 주어진 바람직한 것들)이고,  $m$  이 2 이고,  $R_aR_bN$  이 환형 아미노 또는 환형 이미도 라디칼인 화학식 (I)의 화합물이다.

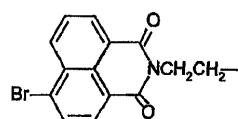
<61> 다른 바람직한 양상은 각  $R_2 \sim R_6$  가 H (또는 하기에 주어진 바람직한 것들)이고,  $m$  이 2 이고,  $R_aR_bNCH_2-CH_2$  가 하기의 환형 아미노 에틸 또는 환형 이미도 에틸 라디칼 중 하나인 화학식 (I)의 화합물이다:



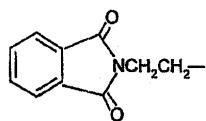
&lt;62&gt;



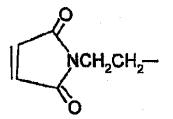
&lt;63&gt;



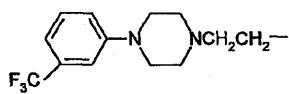
&lt;64&gt;



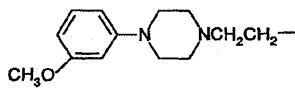
&lt;65&gt;



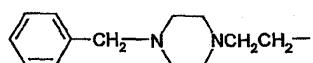
&lt;66&gt;



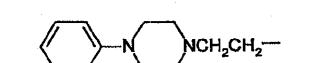
&lt;67&gt;



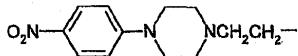
&lt;68&gt;



&lt;69&gt;



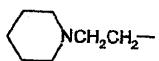
&lt;70&gt;



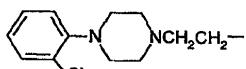
<71>



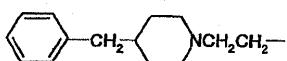
<72>



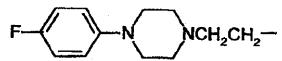
<73>



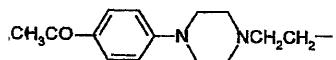
<74>



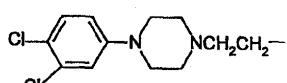
<75>



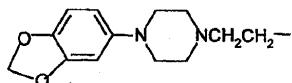
<76>



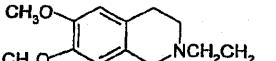
177



<78>



<79>



<80>

본 발명의 다른 양상은, 상기 기재한 바와 같으나  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , 및  $R_6$  각각이 오직 수소 이외의 치환기일 수 있는 화합물을 포함한다. 이들로는 예를 들어, 이하 설명하는 바람직한 하위 군이 포함된다:

<82>

$R_6$  이 수소인 화학식 (I)의 화합물, 특히  $R_4$  및  $R_5$  가 함께 메틸렌디옥시이고  $R_2$  가 수소인 화합물. 이들 중에서, 특히 흥미있는 화합물은  $R_3$  이 니트로, 아미노, 메틸, 클로로, 시아노, 아세톡시, 또는 아세틸아미노인 것 들이다.

<83>

각각의 R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub> 가 수소인 화학식 (I)의 화합물, 특히 R<sub>3</sub> 이 수소이고; R<sub>2</sub>가 (3-클로로-n-프로필)디메틸실릴, tert-부틸디메틸실릴, 아세톡시메틸, 시아노, 포르밀에테닐, 에톡시카르보닐-에테닐, 시아노에테닐, 2,2-디시아노에테닐, (2-시아노-2-에톡시카르보닐)에테닐, 에톡시카르보닐에틸, 메틸, 에틸, 또는 n-프로필이며; R<sub>4</sub> 가 히드록시, 아세톡시, 아미노, 니트로, 시아노, 클로로, 브로모, 플루오로, 저급 알킬, 고급 알킬, 저급 알콕시, 카르바모일옥시, 또는 포르밀인 것들. 이들 중에서, R<sub>2</sub> 가 에틸이고 R<sub>4</sub> 가 카르바모일옥시인 화합물이 더욱 흥미있다. 바람직한 카르바모일옥시 치환기로는 1-피라지닐카르보닐옥시, 4-(i-프로필아미노카르보닐메틸)-1-피라지닐-카르보닐옥시, 또는 [4-(1-페페리디오)-1-페페리디노카르보닐옥시]가 포함된다.

<84>

각각의  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  가 수소인 화학식 (I)의 화합물, 예를 들어,  $R_3$  이 아미노, 니트로, 시아노, 할로, OH,

저급 알킬아미노, 디-저급 알킬아미노, 저급 알킬, 저급 알콕시, 1-피페리디노, 1-모르폴리노, 아미노메틸, 저급 알킬아미노메틸, 시클로알킬아미노메틸, 디-저급 알킬아미노메틸, 환형 아미노메틸, 아세톡시, 아세틸아미노, 저급 알콕시메틸, 오메가 히드록시 저급 알킬아미노메틸, 시아노메틸이며 R<sub>4</sub> 가 히드록시, 아세톡시, 시아노, 나트로, 아미노, 할로, 포르밀, 저급 알콕시, 카르바모일옥시인 것들.

<85> 각각의 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, 및 R<sub>6</sub> 가 수소이고, R<sub>4</sub> 가 -OC(O)알킬<sub>1~20</sub> 인 화합물.

#### 본 발명의 약제학적 조성물

<87> 본 발명의 이 양상은 온혈 동물에서 암 치료에 유용한 약제학적 조성물로서, 본원에서 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물을 약제학적으로 허용가능한 부형제와 조합하여 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 이 조성물은 공지된 제형 기술에 따라 제조되어, 경구, 국소, 경피, 직장, 흡입, 비경구 (정맥 내, 근육 내, 또는 복강 내) 투여 등에 적합한 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물의 제조를 위한 상세한 지침은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18 또는 19 판, Mack Publishing Co., Easton, PA. 18040 출판]에서 찾을 수 있다. 관련 부분은 본원에서 참고문헌으로 포함된다.

<88> 단위 투여량 또는 다중 투여량형이 포함되며, 각각은 특정한 임상적 설정에서 이익을 제공한다. 단위 투여량은 암 치료의 설정에서 요구되는 효과(들)을 일으키기 위해 계산된 활성 화합물의 소정량을 함유할 것이다. 다중 투여량형은 여러 개별 투여량, 또는 분할 투여량이 목적하는 결과를 수득하기 위해 필요한 경우 특히 유용할 수 있을 것이다. 상기 투여형의 어느 것도 특정 화합물의 독특한 성질, 달성되어야 될 특정한 치료적 효과 및 암 치료용 특정 화합물의 제조 분야에 내재적인 임의의 한계에 의해 지시되거나 직접적으로 의존하는 상술을 가질 수 있다.

<89> 단위 투여량은 대상체에서 암을 치료하기 위해 충분한 치료적 유효량을 함유할 것이며, 약 1.0 내지 1000 mg, 예를 들어 약 50 내지 500 mg 의 화합물을 함유할 수 있다.

<90> 화합물은 바람직하게는 섭취가능한 정제, 협측 정제, 캡슐, 캐플릿, 엘릭서, 혼탁액, 시럽, 트로키, 웨이퍼, 마름모꼴 정제 등과 같이 적합한 제형으로 경구 투여될 것이다. 일반적으로, 대부분의 간단한 제형은 정제 또는 캡슐이다 (개별적으로 또는 종합적으로 "경구 투여 단위"로 불림). 적합한 제형은 적절한 조성물의 제형화에 이용가능한 부형제에 대해 화합물의 특징을 매치시키는데 이용가능한 표준 제형화 기술에 따라 제조된다. 정제 또는 캡슐은 바람직하게는 약 50 내지 약 500 mg 의 화학식 I 의 화합물을 함유할 것이다.

<91> 상기 형태는 화합물을 신속하게 전달할 수 있고, 또는 서방형 제제일 수 있다. 화합물은 경질 또는 연질 캡슐 중에 봉입되거나, 정제로 압축되거나, 음료, 식품 또는 이와는 달리 식사 내로 혼입될 수 있다. 최종 조성물 및 제제의 백분율은 물론 변할 수 있고, 편리하게는 최종 형태, 예컨대 정제의 1 내지 90 중량% 범위일 수 있다. 상기 치료적으로 유용한 조성물의 양은 적합한 투여가 수득될 수 있는 정도이다. 본 발명에 따라 바람직한 조성물은 경구 투여 단위형이 5 내지 1000 mg 중량의 투여 단위 중 약 5.0 내지 약 50 중량% (% w)로 함유되도록 제조된다.

<92> 경구 투여 단위의 적합한 제형은 또한 하기를 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대 트래거캔스 고무, 아카시아, 옥수수 전분, 젤라틴; 감미제, 예컨대 락토오스 또는 수크로오스; 봉해제, 예컨대 옥수수 전분, 알긴산 등; 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘; 또는 향료, 예컨대 박하, 노루발풀 오일 등. 다양한 기타 물질이 코팅으로서, 또는 이와는 달리 경구 투여 단위의 물리적 형태를 개질하기 위해 존재할 수 있다. 경구 투여 단위는 셀락, 당 또는 둘 다로 코팅될 수 있다. 시럽 또는 엘릭서는 상기 화합물, 감미제로서 수크로오스, 방부제로서 메틸 및 프로필파라벤, 염료 및 향료를 함유할 수 있다. 사용되는 임의 재료는 약제학적으로 허용가능하며 실질적으로 무독성이어야 한다. 유용한 부형제 유형의 상세한 사항은 문헌 ["Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 19 판, Mack Printing Company, Easton, PA]에서 찾아볼 수 있다. 특히 더 충분한 논의를 위해서는 91-93 장을 참고하라.

<93> 화합물은 비경구적으로, 예컨대 정맥내, 근육내, 정맥내, 피하 또는 복강내 투여될 수 있다. 담체 또는 부형제, 또는 부형제 혼합물은, 예를 들어 다양한 극성 또는 무극성 용매, 이의 적합한 혼합물 또는 오일을 함유하는 용매 또는 분산성 매질일 수 있다. 본원에서 사용되는 "담체" 또는 "부형제"는 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 의미하며, 임의의 모든 용매, 분산제 또는 분산성 매질, 코팅(들), 항균제, 등장성/저장성/고장성 제제, 흡수 개질제 등을 포함한다. 상기 물질의 용도 및 약제학적 활성 물질용 제제는 당분야에 널리 공지되어 있다. 임의의 종래 매질 또는 제제가 활성 성분과 불용성인 경우를 제외하고, 치료적 조성물의 용

도가 포함된다. 또한, 기타 또는 보조 활성 성분이 최종 조성물 내로 혼입될 수 있다.

<94> 화합물 용액은 적합한 희석제, 예컨대 물, 에탄올, 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜(들), 다양한 오일, 및/또는 이들의 혼합물 및 당업자에게 공지된 기타물 중에 제조될 수 있다.

<95> 주사용으로 적합한 약제학적 형태에는 멸균 용액, 분산액, 에멀젼 및 멸균 분말이 포함된다. 최종 형태는 제조 및 저장 조건 하에서 안정해야 한다. 또한, 최종 약제학적 형태는 오염으로부터 보호되어야 하며, 따라서 미생물, 예컨대 박테리아 또는 진균의 성장을 억제할 수 있어야 한다. 개별 정맥내 또는 복강내 투여량이 투여될 수 있다. 대안적으로, 느린 장기 주입 또는 전형적으로 1 내지 8 일 지속되는 다중 단기 1 일 주입이 이용될 수 있다. 또한 격일 또는 수일 당 1 회 투여가 이용될 수 있다.

<96> 멸균 주사가능 용액은 상기 열거되거나 당업자에게 공지된 기타 성분이 필요에 따라 첨가될 수 있는 하나 이상의 적절한 용매 내로 필요한 양의 화합물을 혼입하여 제조된다. 멸균 주사가능 용액은 필요에 따라 다양한 기타 성분과 함께 적절한 용매 내로 필요한 양의 화합물을 혼입하여 제조된다. 이어서, 멸균 절차, 예컨대 여과가 뒤따른다. 전형적으로, 분산액은 분산 매질 및 상기 나타낸 필요한 기타 성분을 또한 함유하는 멸균 비허클 내로 화합물을 혼입하여 제조된다. 멸균 분말의 경우, 바람직한 방법에는 임의의 필요한 성분이 첨가되는 진공 건조 또는 동결 건조가 포함된다.

<97> 모든 경우, 나타낸 바와 같이 최종 형태는 멸균되어야 하며, 또한 중공 주사바늘과 같은 주사 장치를 통해 쉽게 통과될 수 있어야 한다. 적절한 점도는 용매 또는 부형제의 적절한 선택에 의해 달성되고 유지될 수 있다. 또한, 문자 또는 입상 코팅, 예컨대 레시틴의 사용, 분산액 중 입자 크기의 적절한 선택 또는 계면활성제 성질을 갖는 물질의 사용이 이용될 수 있다.

<98> 미생물 성장의 예방 또는 억제는 하나 이상의 항균제, 예컨대 클로로부탄올, 아스코르브산, 파라벤, 테르메로살 등의 첨가에 의해 달성될 수 있다. 또한, 등장성을 변화시키는 제제, 예컨대 당 또는 염을 포함하는 것이 바람직할 수 있다.

<99> 본 발명의 화합물은 수용성인 경향을 나타내지만, 일부 경우, 예컨대 본 발명의 화합물이 덜 수용성인 경우, 리포좀 전달을 제공하는 것이 유용할 수 있다. 상기 시스템은 지질 소포 또는 리포좀, 또는 마이셀 중에, 상에, 또는 이들에 의해 본 발명의 화합물을 혼입, 캡슐화, 포획 또는 트랩핑함으로써 본 발명의 화합물을 구속한다.

<100> 리포좀은 암 환자에 대한 의약 투여를 위해 성공적으로 이용되어 왔고, 항암제, 예컨대 독소루비신, 다우노루비신 및 시스백금 치료의 전달에 임상적으로 유용한 것으로 나타났다 [Forssen 등, Cancer Res. 1992, 52: 3255~3261; Perex-Soler 등, Cancer Res. 1990, 50: 4260~4266; 및 Khokhar 등, J. Med. Chem. 1991, 34: 325~329, 이들 모두 본원에 그 전문이 참고문헌으로 포함됨].

<101> 유사하게, 마이셀도 또한 환자에게 의약을 전달하기 위해 사용되어 왔으며 (Broden 등, Acta Pharm Suec. 19: 267~284 (1982)), 마이셀은 암 투약 (Fung 등, Biomater. Artif. Cells. Artif. Organs 16: 439 et seq. (1988); 및 Yokoyama 등, Cancer Res. 51: 3229~3236 (1991)) 을 포함하여, 약물 담체로서 및 표적화 약물 전달을 위해 사용되어 왔고 (D. D. Lasic, Nature 335: 279~280 (1992); 및 Supersaxo 등, Pharm Res. 8: 1280~1291 (1991)), 이들 모두 본원에 그 전문이 참고문헌으로 포함된다.

<102> 본 발명의 화합물을 포함하는 리포좀 및/또는 마이셀은 전형적으로 정맥내로 암 환자에게 투여될 수 있다. 본 발명에 유용한 리포좀 조성물의 제조를 위한 추가 지침은 미국 특허 제 6,096,336 호에서 찾아볼 수 있고, 이는 본원에 참고문헌으로 도입된다.

### 본 발명의 치료 방법

<104> 본 발명의 또 다른 양상은 온혈 동물에서의 암 치료 방법이며, 상기 방법에는 본원에서 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것이 포함된다. 본 발명에서 유용한 화합물은 의약적으로 허용 가능한 투여 경로, 예컨대 경구, 비경구 (예컨대, 근육내, 정맥내, 피하, 복강내), 경피, 직장, 흡입 등에 의해 치료적 유효 투여량으로, 상기 화합물을 필요로 하는 적절한 대상체에 투여된다.

<105> 암이라는 용어는 그 성장이 정상 조직의 성장과 조화되지 못하고 변화를 일으킨 자극의 중단 후에도 동일하게 과도한 방식으로 유지되는, 조직의 비정상적 물질인 악성 신생물의 가장 넓은 일반적 정의로 간주된다. 비정상적 물질이 무의미하고 속주를 착취하며, 실제로 자율적이라는 것이 부가될 수 있다. 암도 또한 악성 종양으로 간주될 수 있다. 신생물에 대한 추가 논의는 문헌 ["Robbins Pathologic Basis of Disease," 6 판, R. S. Cotran, V. Kumar, 및 T. Collins, 8 장 (W. B. Saunders Company)]에서 찾아볼 수 있다. 8 장의 상기 정보

는 본원에서 참고문헌으로 포함된다. 하기 표 A 는 본 발명의 화합물 투여에 의해 치료될 수 있는 암, 즉 악성 종양 또는 신생물 유형의 예를 제공한다.

표 A

&lt;106&gt;

조직 기원	악성
<b>1 종의 실질 세포 유형으로 이루어짐</b>	
<b>간엽성 종양</b>	
연결 조직 및 유도물	섬유 육종 지방 육종 연골 육종 골원성 육종
<b>내피세포 및 관련 조직</b>	
혈관	혈관 육종
림프관	림프관 육종
활막	활막 육종
중피	중피종
뇌 피복	침입성 수막종
<b>뇌세포 및 관련 세포</b>	
조혈 세포	백혈병
림프계 조직	악성 림프종
근육	
평활근	평활근 육종
횡문근	횡문근 육종
<b>상피 종양</b>	
중층 편평 상피	편평 상피 세포 또는 표피양 암종
피부 또는 부속기의 기저 세포	기저 세포 암종
상피 라이닝	
샘 또는 선	선암종 유두상 암종 낭선암종
호흡기	기관지 암종 기관지 육종 (유암종)
신경외배엽	악성 흑색종
신장 상피	신장 세포 암종
간 세포	간세포 암종
뇨도 상피 (이행성)	이행성 세포 암종
태반 상피 (영양모세포)	융모막 암종
정소 상피 (배아 세포)	정상피종 배아 암종
<b>1 종 초과의 신생물 세포 - 혼합 종양, 통상적으로 1 개의 배엽에서 유래됨</b>	
침샘	침샘 유래의 악성 혼합 종양
유방	악성 엽상 낭육종
신장 원기	Wilms 종양
<b>1 개 초과 배엽에서 유래된 1 개 초과의 신생 세포 유형 - 기형</b>	
성선 또는 배아 잔여물 중의 만능 세포	미성숙 기형종, 기형암종

&lt;107&gt;

따라서 본 발명의 화합물은 백혈병 및 고형 종양, 예컨대 결장, 결장-직장, 난소, 유방, 전립선, 폐, 신장 및 또한 흑색종 종양의 치료에 유용하다. 채택되는 투여 범위는 투여 경로 및 치료되는 환자의 연령, 체중 및 증상에 따를 것이다. 화합물은, 예를 들어 비경구 경로로, 예를 들어 근육내, 정맥내 또는 볼루스 주입에 의해 투여될 수 있다.

&lt;108&gt;

본원에서 사용되는, 본 발명의 CPT 유도체의 "치료적 유효량" 은 암의 성장을 억제하거나 자연시키고, 또는 악

성 세포를 죽이고, 악성 종양의 퇴화 및 완화를 유도하는, 즉 상기 종양의 부피 또는 크기를 감소시키거나 종양을 완전히 제거시키는 화합물의 양을 나타내고자 하는 것이다.

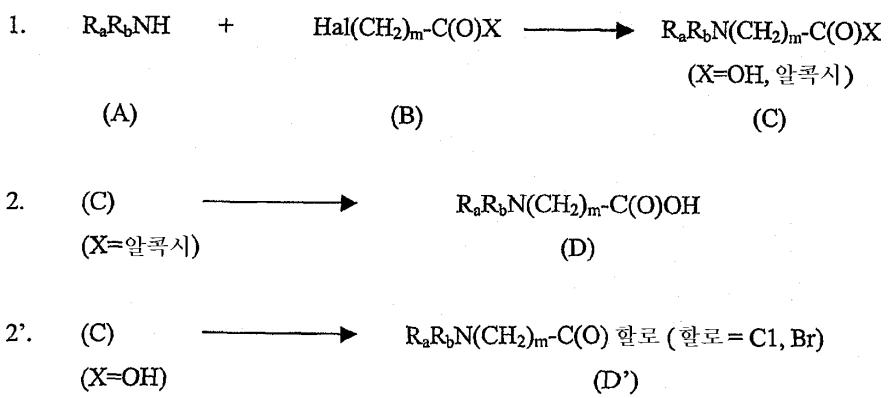
<109> 인간을 포함하는 포유류에 있어서, 유효량은 체표면적을 기준으로 투여될 수 있다. 투여의 상호 상관관계는 다양한 크기 및 종의 동물에 대해 다양하며, 인간에 대해 ( $\text{mg}/\text{체표면 } \text{m}^2$  기준) 문헌 [E. J. Freireich 등, Cancer Chemother. Rep., 50(4):219 (1966)]에 기재되어 있다. 체표면적은 개체의 신장 및 체중으로부터 대략 결정될 수 있다 (예컨대, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y. pp. 537~538 (1970) 참고). 적합한 투여량 범위는 본 발명의 화합물의, 체표면적  $\text{m}^2$ 에 대한 당량 1 내지 1000  $\text{mg}$ , 예를 들어 50 내지 500  $\text{mg}/\text{m}^2$ 이다.

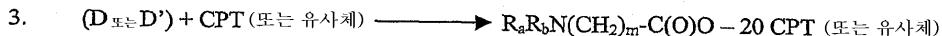
<110> 모든 투여 경로에 대해서, 용량의 정확한 투여 시점은 최적 결과를 달성하기 위해 변화될 수 있다. 일반적으로, CPT 유도체를 위한 담체로서 Intralipid 20을 사용하는 경우, 환자에 도달하는 CPT 유도체의 실제 용량은 더 적을 것이다. 이는 주사기, 주사 바늘 및 제제 용기 벽 상에서의 CPT 유도체의 일부 소실 때문이며, 이는 Intralipid 20 혼탁액에서 현저하다. 면설유와 같은 담체가 사용되는 경우, CPT 유도체가 주사기 등의 표면에 많이 부착하지 않으므로, 상술된 소실이 그렇게 현저하지는 않다.

<111> 본 발명에 의해 제공되는 방법의 또 다른 중요한 특징은 본원의 교시에 따라 투여되는 CPT 유도체의 비교적 낮은 외견 전체 독성에 관한 것이다. 전체 독성은 다양한 기준을 이용하여 판단될 수 있다. 예를 들어, 초기 기록된 체중 (즉, 치료 전)의 10%를 초과하는 대상체에서의 체중 소실은 독성의 한 징후로 간주될 수 있다. 또한, 대상체에서 전체 이동성 및 활동성의 소실 및 설사 또는 방광염의 징후도 또한 독성의 증거로 해석될 수 있다.

#### 본 발명의 방법

<113> 본 발명의 또 다른 양상은 캡토데신(CPT) 또는 CPT 유사체와 화학식  $R-C(O)X$  (여기에서, R은  $R_aR_bN(CH_2)_m$  (여기에서  $R_a$  및  $R_b$ 는 본원에 정의된 바와 같다)이고, X는 예를 들어, 브로마이드, 클로라이드, 히드록시, 탄소수 1~11의 알콕시 (예를 들어,  $-O(CH_2)_nCH_3$  (여기에서 n은 1~10의 정수이다) 또는  $R-C(O)O-$  (여기에서 R은 상기 정의된 바와 같다)이다)의 화합물과의 반응에 의한 본 발명의 화합물의 제조 방법이다. 바람직하게는 X는 OH이다.  $R_aR_bN(CH_2)_mC(O)X$ 로 나타내는 화합물을 아미노알카노산 또는 아미노알카노산 유도체로서 참조할 수 있고, 예를 들어, m이 2인 경우, 이는 "아미노프로파온산" 또는 "아미노프로파온산 유도체"이다. 상기 아미노알칸산(예를 들어 아미노프로파온산)을 수득하는 한가지 방법은 적당한 아미노  $R_aR_bNH$  또는 이미도  $R_aR_bNH$  (또는 이들의 산부가염)와 오메가-할로치환 알카노산(예를 들어 3-할로프로파온산 에스테르)과 반응시키고, 그 다음 에스테르를 가수분해시켜 산을 형성하는 것이다. 바람직한 할로프로파온산 에스테르의 예는 3-브로모프로파온산, 3-클로로프로파온산 또는 3-요오도프로파온산의 에틸 에스테르를 포함한다. 기타 대응 알킬 에스테르 (예를 들어, 메틸, 프로필 등이 유용하지만 에틸이 바람직하다). 3-브로모프로파온산의 에틸 에스테르가 바람직하다. 일부 경우, 대응 아미노프로파온산으로부터 산 할라이드를 제조하는 것이 유용할 수 있다. 산 할라이드는 대응 아미노프로파온산과 할로젠헤제(예컨대  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{PBr}_3$  등)와의 반응으로 수득된다. 산 클로라이드가 바람직하다. 일단 산 또는 이의 유도체를 제조하면, CPT와 반응하여 CPT의 (S)-20-에스테르, 즉 본 발명의 화합물을 형성한다. 상기 반응 순서를 하기와 같이 일반화시킬 수 있다:





(I)

&lt;115&gt;

단계 1에서, 반응 조건은 사용된 정확한 반응물에 따라 다양할 것이다. 일반적으로, 반응에 유용한 용매는 수성 또는 비수성일 수 있다. 바람직하게는, 용매는 물과 혼화성인 극성 유기 용매, 예컨대 저급 알카놀일 것이다 (에탄올이 바람직하다). 기타 유용한 극성 용매의 예는 메탄올, 프로판올, 아세톤, 및 디메틸포름아미드 (DMF)를 포함한다. 반응은 일반적으로 알칼리 염, 예컨대 중탄산나트륨의 존재하에 발생할 것이다. 반응 온도는 반응물 및 용매에 따라 다양할 것이고, 약 20°C 내지 약 180°C 범위일 것이고, 바람직하게는 유리 아민이 사라질 때, 즉 더 이상 검출되지 않을 때까지 환류 온도이다. 반응을 완결시키는데 필요한 시간은 일반적으로 약 20 시간 이하, 바람직하게는 약 6 시간 이하이다.

&lt;117&gt;

단계 2에서, 화학식 (C)의 화합물을, 일반적으로 2 단계로 수행되는, 가수분해 반응으로 화학식 (D)의 화합물로 전환시킨다. 상기 단계용 반응 조건은 반응되는 화합물에 따라 다양할 것이다. 일반적으로, 전환에 유용한 용매는 수성일 것이고, 바람직하게는, 용매는 물 단독으로 또는 수혼화성 유기 용매와 함께일 것이다. 특히 유용한 용매의 예는 물과 디옥산의 혼합물이다. 반응의 제 1 단계의 pH는 염기성, 예를 들어, 10 내지 14, 바람직하게는 약 12 내지 14 범위일 것이다. 적합한 무기 염기, 예컨대 알칼리토 헤드록시드, 예를 들어, 수산화나트륨이 유용하다. 반응 온도는 약 0°C 내지 약 60°C, 바람직하게는 약 20°C 내지 약 25°C 범위일 것이다. 반응을 완결시키는데 필요한 시간은 일반적으로 10 시간 이하, 바람직하게는 약 4 시간 이하일 것이다. 그 다음 혼합물을 적당한 산, 예컨대 염산으로 pH 4 미만, 예를 들어 3으로 산성화시키고, 필요하면, 표준 화학 합성 방법에 따라 적합한 용매, 예컨대 에틸 아세테이트로 추출시킨다. 종종 생성된 프로피온산이 고체로서 침전되고 여과제거된다.

&lt;118&gt;

단계 2'에서, 화학식 C의 화합물 (즉, 아미노프로피온산)을 할로겐화제, 예컨대  $SOCl_2$ ,  $PCl_3$ ,  $POCl_3$ ,  $PCl_5$ ,  $PBr_3$  등과 적당한 조건 하에서 반응시킴으로써 대응 산 할라이드로 전환시킨다.

&lt;119&gt;

본 방법의 단계 3에서 화학식 (D) 또는 (D')의 화합물을 20-(S) 임체이성질체로서의 본 발명의 화합물의 형성에 적합한 조건 하에서 CPT 또는 CPT 유사체와 대략 등몰량으로 반응시킨다. 상기 반응을 적합한 커플링제, 예컨대 카르보디이미드 화합물, 예를 들어, 디이소프로필카르보디이미드, 그러나 바람직하게는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카르보디이미드 헤드로클로라이드 (EDCI) 및 4-(디메틸아미노) 피리딘 (DMAP)의 존재 하에 적합한 용매, 바람직하게는 비수성 비극성 용매의 존재 하에 발생시킨다. 상기 단계에서 유용한 용매의 예는 할로겐화 알칸, 예를 들어, 디클로로메탄 또는 트리클로로메탄 및 DMF를 포함한다. 디클로로메탄이 특히 유용하다. 반응 온도는 약 20°C 내지 약 40°C, 바람직하게는 약 20°C 내지 약 25°C 범위일 것이다. 반응을 완결시키는데 필요한 시간은 일반적으로 약 20 시간 이하, 통상 약 10 시간 미만일 것이다.  $R_2 \sim R_6$  중 하나가  $R_aR_bN(CH_2)-C(O)O-$ 이고 R이  $R_aR_bN(CH_2)_2$ 인 화학식 (I)의 화합물이  $R_2 \sim R_6$  중 하나(특히  $R_4$ )가 헤드록시인 CPT 유사체와의 반응으로 수득됨을 주목해야 한다. 상기 경우, 화합물 (예를 들어, 10 헤드록시 CPT)를 2 몰 당량의 아미노프로피온산과 반응시켜 비(非)치환 CPT 유도체를 제공한다.

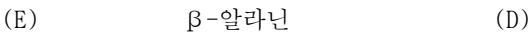
&lt;120&gt;

본 발명의 바람직한 화합물의 대안적 제조 방법은 적합한 무수물로 출발하고 이미도프로피온산으로 전환시키고, 이것을 다시 CPT 또는 CPT 유사체와 반응시켜 상기 반응 순서의 단계 3에 따라 본 발명의 화합물을 제공하는 것을 포함한다. 상기 무수물 전환을 하기와 같이 시작화시킬 수 있다:

&lt;121&gt;



&lt;122&gt;



&lt;123&gt;

통상 무수물을 적합한 용매 및 촉매의 존재 하에  $\beta$ -알라닌과 반응시킨다. 적합한 용매는 극성 수(水)혼화성 용매, 예컨대 알콜, 아세톤, 디옥산 등을 포함한다. 에탄올이 바람직하다. 적합한 촉매는 디메틸아미노피리딘 (DMAP)이다. 통상, 반응을 환류 온도에서 10 시간 미만, 예를 들어 약 3 시간 동안 수행한다. 물의 첨가로 화합물을 침전시키고, 그 다음 이것을 건조시켜 (D)로 나타낸 생성 이미도프로피온산을 제공한다. 그 다음, 상기 화합물을 CPT 또는 CPT 유사체와 반응시켜 본 발명의 화합물을 제공한다.

&lt;124&gt;

상기 반응 순서의 단계 1에서, 화학식 (A)로 나타낸 적합한 아민으로는 하기가 포함된다:

&lt;125&gt;

1-(3-트리플루오로메틸)페닐페페라진;

- <126> 1-(4-벤질)피페라진;
- <127> 1-[4-(3-메톡시페닐)]피페라진;
- <128> 1-[4-(4-나트로페닐)]피페라진;
- <129> 1-(4-페닐)피페라진;
- <130> 1-[4-(2-클로로페닐)]피페라진 (HC1 염으로서);
- <131> 1-[4-(4-플루오로페닐)]피페라진;
- <132> 3-[4-(4-아세틸페닐)]피페라진;
- <133> 4-벤질피페리딘;
- <134> 피페리딘;
- <135> 피페라진;
- <136> 모르풀린; 등.
- <137> 당업자는 본 명세서를 지침으로 하여 기타 대표적인 아민을 인식할 것이다.
- <138> 단계 2에서, 화학식 (C)로 나타내는 적합한 3-시클리아미노프로파온산 에스테르로는 하기가 포함된다:
- <139> 에틸 3-[4-(3-트리플루오로메틸페닐)-1-피페라지닐]프로파오네이트;
- <140> 에틸 3-(4-벤질-1-피페라지닐)프로파오네이트;
- <141> 에틸 3-[4-(4-나트로페닐)-1-피페라지닐]프로파오네이트;
- <142> 에틸 3-(4-페닐-1-피페라지닐)프로파오네이트;
- <143> 에틸 3-[4-(2-클로로페닐)-1-피페라지닐]프로파오네이트;
- <144> 에틸 3-[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]프로파오네이트;
- <145> 에틸 3-(4-벤질-1-피페리디노)프로파오네이트;
- <146> 에틸 3-[4-(4-아세틸페닐)-1-피페라지닐]프로파오네이트; 등.
- <147> 단계 3에서, 적합한 CPT 유사체는 본 문서에서 기재된 바와 같이 7, 9, 10, 11, 또는 12 위치에서 치환된 CPT인 화합물이다. CPT 유사체는 당업계에 공지되거나 본원에서 기술하는 당업계의 당업자에 의해 제조될 수 있는 치환체로 치환될 수 있다. 상기 유사체의 제조 방법 또는 상기 유사체의 획득 장소를 교시하는 대표적인 기사는 하기 저널에서 발견된다(본원에서 참조문헌으로 포함됨):
- <148> 1. J. Med. Chem. 1998, 41, 31-37
- <149> 2. J. Med. Chem. 2000, 43, 3970-3980
- <150> 3. J. Med. Chem. 1993, 36, 2689-2700
- <151> 4. J. Med. Chem. 1991, 34, 98-107
- <152> 5. J. Med. Chem. 2000, 43, 3963-3969
- <153> 6. Chem. Pharm. Bull. 39(10) 2574-2580 (1991)
- <154> 7. Chem. Pharm. Bull. 39(6) 1446-1454 (1991)
- <155> 8. ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Dec. 1999, p. 2862- 2868
- <156> 9. European Journal of Cancer, Vol. 34, No. 10, pp. 1500-1503, 1998
- <157> 10. CANCER RESEARCH 55, 753-760, February 15, 1995
- <158> 11. Anti-Cancer Drug Design (1998), 13, 145-157

- <159> 12. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 8 (1998) 415-418
- <160> 적합한 CPT 유사체로는 하기가 포함되고, 여기에서 명칭 뒤의 괄호내 숫자는 상기 나열된 저널 기사를 참조한다:
- <161> 칼토테신 (CPT);
- <162> (20S)-7-에틸-10-[4-(1-페리디노)-1-페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA-이리노테칸);
- <163> (20S)-9-나트로 CPT (1);
- <164> (20S)-7-클로로-n-프로필디메틸실릴 CPT (2);
- <165> (20S)-10-히드록시-7-클로로-n-프로필디메틸실릴 CPT (2);
- <166> (20S)-10-아세톡시-7-클로로-n-프로필디메틸실릴 CPT (2);
- <167> (20S)-7-tert-부틸디메틸실릴 CPT (2);
- <168> (20S)-10-히드록시-7-tert-부틸디메틸실릴 CPT (2);
- <169> (20S)-10-아세톡시-7-tert-부틸디메틸실릴 CPT (2);
- <170> (20S)-9-히드록시 CPT (3);
- <171> (20S)-9-아미노 CPT (3);
- <172> (20S)-10-아미노 CPT (3);
- <173> (20S)-9-아미노-10-히드록시 CPT (3);
- <174> (20S)-9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT (3);
- <175> (20S)-9-메틸아미노 CPT;
- <176> (20S)-9-메틸 CPT (3);
- <177> (20S)-9-디메틸아미노 CPT;
- <178> (20S)-9-클로로 CPT (3);
- <179> (20S)-9-디메틸아미노-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);
- <180> (20S)-9-플루오로 CPT (3);
- <181> (20S)-9-페리디노 CPT;
- <182> (20S)-9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (3);
- <183> (20S)-9-모르폴리노메틸 CPT (4);
- <184> (20S)-10-히드록시 CPT (3);
- <185> (20S)-9,10-디클로로 CPT (3);
- <186> (20S)-10-브로모 CPT (3);
- <187> (20S)-10-클로로 CPT (3);
- <188> (20S)-10-메틸 CPT (3);
- <189> (20S)-10-플루오로 CPT (3);
- <190> (20S)-10-나트로 CPT (3);
- <191> (20S)-10,11-메틸렌디옥시 CPT (3);
- <192> (20S)-10-포르밀 CPT (3);
- <193> (20S)-10-노닐카르보닐옥시 CPT (12);

- <194> (20S)-10-운데실카르보닐옥시 CPT (12);
- <195> (20S)-10-펜타데실카르보닐옥시 CPT (12);
- <196> (20S)-10-헵타데실카르보닐옥시 CPT (12);
- <197> (20S)-10-노나데실카르보닐옥시 CPT (12);
- <198> (20S)-9-나트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT (3);
- <199> (20S)-9-(4-메틸페페라지닐메틸)-10-하드록시 (CPT) (4);
- <200> (20S)-9-[4-(1-페페리디노)-1-페페리디노메틸]-10-하드록시 CPT (4);
- <201> (20S)-9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <202> (20S)-9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT (3);
- <203> (20S)-9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <204> (20S)-9-아세톡시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <205> (20S)-9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <206> (20S)-9-아미노메틸-10-하드록시 CPT;
- <207> (20S)-9-에톡시메틸-10-하드록시 CPT (4);
- <208> (20S)-9-메틸아미노메틸-10-하드록시 CPT;
- <209> (20S)-9-n-프로필아미노메틸-10-하드록시 CPT (4);
- <210> (20S)-9-디메틸아미노메틸-10-하드록시 CPT (4);
- <211> (20S)-9-시클로헥실아미노메틸-10-하드록시 CPT (4);
- <212> (20S)-9-(2-하드록시에틸) 아미노메틸-10-하드록시 CPT (4);
- <213> (20S)-9-(트리메틸암모니오)메틸-10-하드록시 CPT, 메탄술포네이트 (4);
- <214> (20S)-9-모르폴리노메틸-10-하드록시 CPT (4);
- <215> (20S)-9-시아노메틸-10-하드록시 CPT (4);
- <216> (20S)-CPT-7-알데히드 (5);
- <217> (20S)-10-메톡시 CPT-7-알데히드 (5);
- <218> (20S)-7-아세톡시메틸 CPT (5);
- <219> (20S)-7-아세톡시메틸-10-메틸 CPT (5);
- <220> (20S)-7-시아노-10-메톡시 CPT (5);
- <221> (20S)-7-시아노 CPT (5);
- <222> (20S)-7-포르밀에테닐 CPT (5);
- <223> (20S)-7-에톡시카르보닐에테닐 CPT (5);
- <224> (20S)-7-시아노에테닐 CPT (5);
- <225> (20S)-7-(2,2-디시아노에테닐) CPT (5);
- <226> (20S)-7-(2-시아노-2-에톡시카르보닐) 에테닐 CPT (5);
- <227> (20S)-7-에톡시카르보닐에틸 CPT (5);
- <228> (20S)-7-에틸 CPT (6);
- <229> (20S)-7-n-프로필 CPT (6);

- <230> (20S)-7-아세톡시메틸 CPT (6);
- <231> (20S)-7-n-프로필카르보닐옥시메틸 CPT (6);
- <232> (20S)-7-에톡시카르보닐 CPT (6);
- <233> (20S)-7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <234> (20S)-7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <235> (20S)-7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <236> (20S)-7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <237> (20S)-7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 및  
CPT 의 (20S)-7-에틸-10-카르바모일옥시 유도체, 예컨대
- <239> (20S)-7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-피페리디노 카르보닐옥시 CPT (7);
- <240> (20S)-7-에틸-10-(1-피페라진) 카르보닐옥시 CPT (7);
- <241> (20S)-7-에틸-10-(4-i-프로필아미노카르보닐메틸피페라진) 카르보닐옥시 CPT (7);
- <242> (20S)-7-에틸-10-[4(1-피롤리디닐)피페라진]카르보닐옥시 CPT (7);
- <243> (20S)-7-에틸-10-[(4-(디메틸아미노)-1-피페리디노]카르보닐옥시 CPT (7);
- <244> (20S)-7-에틸-10-[4-(디-n-프로필아미노)-1-피페리디노]카르보닐옥시 CPT (7);
- <245> (20S)-7-에틸-10-[(4-(디-n-부틸아미노)-1-피페리디노)카르보닐옥시 CPT (7);
- <246> (20S)-7-에틸-10-[4-(1-피롤리디노)-1-피페리디노)]카르보닐옥시 CPT (7);
- <247> (20S)-7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시 CPT (7);
- <248> (20S)-7-에틸-10-[N-메틸-N-2-(디메틸아미노)에틸아미노]카르보닐옥시 CPT (7) 등.
- <249> 상기 기사에 설명된 교시에 따라 그리고 기술 인식된 적당한 단계로 변형시킴으로써 기타 유사 화합물을 제조할 수 있다는 것이 당업자에게 인식될 것이다.
- <250> 단계 3에서, 화학식 (D)의 적합한 3-아미노프로피온산으로는 하기가 포함된다:
- <251> 3-프탈이미도프로피온산;
- <252> 3-말레이이미도프로피온산;
- <253> 3-(3-니트로-1,8-나프탈이미드)프로피온산;
- <254> 3-(4-니트로-1,8-나프탈이미드)프로피온산;
- <255> 3-(4-브로모-1,8-나프탈이미도)프로피온산;
- <256> 3-[4-(3-트리플루오로메틸페닐)-1-피페라지닐]-프로피온산;
- <257> 3-[(4-벤질)-1-피페라지닐]프로피온산;
- <258> 3-[4-(3-메톡시페닐)-1-피페라지닐]프로피온산;
- <259> 3-[4-(4-니트로페닐)-1-피페라지닐]프로피온산;
- <260> 3-(4-페닐-1-피페라지닐)프로피온산;
- <261> 3-[4-(2-클로로페닐)-1-피페라지닐]프로피온산;
- <262> 3-[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]프로피온산;
- <263> 3-(1-피페리디노)프로피온산;
- <264> 3-[1-(4-벤질)피페리디노]프로피온산;

- <265> 3-[4-[4-아세틸페닐-1-피페라지닐]프로피온산;
- <266> 3-[4-(3,4-디클로로페닐)-1-피페라지닐]프로피온산;
- <267> 3-[4-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-1-피페라지닐]프로피온산;
- <268> 3-[4-(4-클로로페닐)-1-피페리디닐]프로피온산;
- <269> 3-(4-포르밀-1-피페라지닐)프로피온산;
- <270> 3-(4-에틸-1-피페라지닐)프로피온산;
- <271> 3-[4-(4-클로로페닐)페닐메틸-1-피페라지닐]프로피온산;
- <272> 3-(4-시아노-4-페닐-1-피페리디닐) 프로피온산;
- <273> 3-트랜스-(4-신나밀-1-피페라지닐) 프로피온산;
- <274> 3-[4-(2-메틸페닐)-1-피페라지닐] 프로피온산;
- <275> 3-[4-(2,3-디메틸페닐)-1-피페라지닐] 프로피온산;
- <276> 3-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]프로피온산;
- <277> 3-[4-(2-피리미디닐)-1-피페라지닐] 프로피온산;
- <278> 3-(4-시클로헥실-1-피페라지닐) 프로피온산;
- <279> 3-[4-(a-(2-피리딜)벤질-1-피페라지닐) 프로피온산;
- <280> 3-(4-모르폴리노)프로피온산;
- <281> 3-(1-피롤리닐)프로피온산;
- <282> 4-[4-(3-트리플루오로메틸페닐)-1-피페라지닐] 부티르산;
- <283> 5-[4-(3-트리플루오로메틸페닐)-1-피페라지닐] 발레르산; 등.

<284> 당업자는 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 기타 유사한 3-아미노프로피온산이 상업용 공급원으로부터 수득될 수 있거나 단계 3에서 사용되는 기술 인식된 절차에 의해 제조될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 반응 조건에 대한 지침에 따라 CPT 유사체의 열거에 나타낸 화합물과 화학식 (D)의 화합물의 열거에 나타낸 화합물과의 반응으로, 본 발명의 화합물을 수득할 것이다. 상기 화합물은 상당한 정도의 목적 특성을 나타낼 것이다. 상기 페밀리내에서 화합물의 바람직한 하위군에 관하여 지침이 본원에 제공된다.

### 실시예

<285> 하기 실시예는 본 발명의 일부로서 포함되는 대표적인 화합물을 제공하기 위해 주어진다. 실시예는 또한 화합물의 유용성의 결정시에 일조하기 위해 시험판내 및 생체내 분석에 대한 설명을 제공한다. 실시예 1 ~ 15의 캄토테신 에스테르는 대응 아미노프로피온산과 캄토테신에 의해 제조되었다. 실시예 전반에 걸쳐 적절하게 화합물을 명명하기 위해(예를 들어,  $\text{NaHCO}_3$ 는 중탄산나트륨) 화학식을 사용할 것이다. 화합물의 명명시, 통상 두 가지의 접근법을 사용한다. 각 실시예의 머리 부분에서 사용되는 한가지 접근법은 화합물을 프로피온산의 캄토테신 20S-에스테르로서 참조하는 것이다. 사용되는 기타 접근법은 화합물을 캄토테신-20-0-3-프로피오네이트로서 참조하는 것이다. 각 접근법은 동일 화합물을 명명하는 것으로 의미하고, 예를 들어, 실시예 1에서, 3-프탈이미도프로피온산의 캄토테신-20S-에스테르는 캄토테신-20-0-3-프탈이미도프로피오네이트와 동일 화합물이다.

#### 실시예 1

<286> 상기 실시예는 2-프탈이미도프로피온산의 비치환 및 치환 캄토테신-20S-에스테르의 제조 방법을 설명한다.

#### A. 3-프탈이미도프로피온산의 캄토테신-20S-에스테르 (000503)

<287> 캄토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 3-프탈이미도프로피온산 (12.7 mg, 0.058 mmol), EDCI (25 mg, 0.13 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 ml)의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반시키고, 그 다음 디클

로로메탄 (20 ml) 을 용액에 첨가시켰다. 유기층을 물 (20 ml), 포화  $\text{NaHCO}_3$  수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척하고, 그 다음  $\text{MgSO}_4$  로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거시킨 후, 생성 고체를 칼럼 크로마토그래피 (용출액:  $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$  9:1) 로 분리시켜 12 mg 의 캄토테신-20-0-3-프탈이미도프로파이트를 수득하였다. mp 158~161°C.

<290> 화학 구조 분석을 수행하였다:

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600MHz):  $\delta$  8.39 (s, 1H, Ar-H), 8.23 (d, 1H, Ar-H), 7.95 (d, 1H, Ar-H), 7.84 (t, 1H, Ar-H), 7.80 (s, 2H, Ar-H), 7.69 (t, 1H, Ar-H), 7.63 (s, 2H, Ar-H), 7.24 (s, 1H, Ar-H), 5.67 (d, 1H, H17), 5.40 (d, 1H, H17), 5.28 (s, 2H, H5), 4.00 (t, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.98 (m, 2H,  $\text{COCH}_2$ ), 2.25 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.97 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

<291> <292> B. 본 실시예의 A 부분에서 캄토테신(CPT)에 대하여 기타 캄토테신 유사체로 치환함으로써 본 발명의 기타 화합물을 제조한다. 캄토테신 유사체의 명명시, "CPT" 를 캄토테신용 약어로 사용하여 캄토테신에 대한 표준 번호매김 체계가 이용될 것이다. 기타 캄토테신 유사체에는 하기가 포함된다:

<293> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<294> 9-니트로 CPT;

<295> 9-아미노 CPT;

<296> 9-아미노-10-히드록시 CPT;

<297> 9-메틸아미노 CPT;

<298> 9-디메틸아미노 CPT;

<299> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);

<300> 9-페페리디노 CPT;

<301> 9-모르폴리노 CPT;

<302> 7-에틸-10-[4-(1-페페리디노)-1-페페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);

<303> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;

<304> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;

<305> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<306> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<307> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<308> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<309> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<310> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<311> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<312> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;

<313> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;

<314> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;

<315> 9-(2-히드록시에틸)아미노메틸-10-히드록시 CPT;

<316> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;

<317> 7-에틸-10-히드록시 CPT;

- <318> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <319> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <320> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <321> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 등.

실시예 2

<323> 상기 실시예는 3-말레이미도프로파온산의 비치환 및 치환 캄토테신-20S-에스테르의 제조 방법을 설명한다.

**A. 3-말레이미도프로파온산의 캄토테신-20S-에스테르 (010104)**

<325> 캄토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 3-말레이미도프로파온산 (10 mg, 0.059 mmol), EDCI (25 mg, 0.13 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 ml) 의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반시키고, 그 다음 디클로로메탄 (20 ml) 을 용액에 첨가시켰다. 유기층을 물 (20 ml), 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척하고, 그 다음 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거시킨 후, 생성 고체를 칼럼 크로마토그래피 (용출액: CHCl<sub>3</sub>: CH<sub>3</sub>OH 9:1)로 분리시켜 6 mg 의 캄토테신-20-0-3-말레이미도프로파오네이트를 수득하였다. mp 243-245 °C.

<326> 화학 구조 분석을 수행하였다:

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz): δ 8.40 (s, 1H, Ar-H), 8.24 (d, 1H, Ar-H), 7.96 (d, 1H, Ar-H), 7.85 (t, 1H, Ar-H), 7.68 (t, 1H, Ar-H), 7.26 (s, 1H, Ar-H), 7.18 (s, 1H, Ar-H), 6.67 (s, 1H, Ar-H), 5.65 (d, 1H, H17), 5.41 (d, 1H, H17), 5.30 (s, 2H, H5), 3.84 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.93 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>), 2.25 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.97 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

<327>

<328> B. 본 실시예의 A 부분에서 캄토테신(CPT)에 대하여 기타 캄토테신 유사체로 치환함으로써 본 발명의 기타 화합물을 제조한다. 캄토테신 유사체의 명명식, "CPT" 를 캄토테신용 약어로 사용하여 캄토테신에 대한 표준 번호매김 체계가 이용될 것이다. 기타 캄토테신 유사체에는 하기가 포함된다::

- <329> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <330> 9-니트로 CPT;
- <331> 9-아미노 CPT;
- <332> 9-아미노-10-히드록시 CPT;
- <333> 9-메틸아미노 CPT;
- <334> 9-디메틸아미노 CPT;
- <335> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);
- <336> 9-피페리디노 CPT;
- <337> 9-모르폴리노 CPT
- <338> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);
- <339> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;
- <340> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;
- <341> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <342> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <343> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <344> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

- <345> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <346> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <347> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <348> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <349> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <350> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <351> 9-(2-히드록시에틸)아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <352> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <353> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <354> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <355> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <356> 7-n-프로필-10-페페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <357> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노)에틸 CPT; 등.

### 실시예 3

<358> 본 실시예는 3-(3-니트로-1,8-나프탈이미드)프로피온산의 비치환 및 치환 캄토테신-20S-에스테르의 제조 방법을 설명한다.

#### A. 3-(3-니트로-1,8-나프탈이미드)프로피온산의 캄토테신-20S-에스테르 (001117)

##### 1. 3-(3-니트로-1,8-나프탈이미드)프로피온산의 합성

3-니트로-1,8-나프탈산 무수물 (243 mg, 1.0 mol),  $\beta$ -알라닌 (90 mg, 1.0 mol), DMAP (10 mg, 0.1 mmol) 및 에탄올 (15 mL)의 반응 혼합물을 3 시간 동안 환류시켰다. 이어서, 15 mL의 물을 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 물로 세척한 후, 오븐에서 건조시켜 224 mg의 3-(3-니트로-1,8-나프탈이미드)프로피온산을 회색 고체로서 수득하였고, 용점은 250 ~ 255°C 였다.

<363> 화학적 구조 분석을 수행하였다:

$^1\text{H}$ NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600MHz):  $\delta$  9.39 (d, 1H, Ar-H), 8.85 (d, 1H, Ar-H), 8.70 (d, 1H, Ar-H), 8.61 (d, 1H, Ar-H), 8.00 (t, 1H, Ar-H), 4.25 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.62 (t, 2H, COCH<sub>2</sub>).

##### 2. 캄토테신-20-O-[3-(3-니트로-1,8-나프탈이미드)프로피오네이트]의 합성

캄토테신 (10 mg, 0.027 mmol), 3-(3-니트로-1,8-나프탈이미드)프로피온산 (18 mg, 0.058 mmol), EDCI (25 mg, 0.13 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol), 및 디클로로메탄 (3 mL)의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 mL)을 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 mL), 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (10 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척한 후, MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 감압 하에 용매를 제거한 후, 생성된 고체를 칼럼 크로마토그래피 (용출액: CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH; 9:1)에 의해 분리시켜 12 mg의 표제 화합물을 수득하였고, 용점은 225 ~ 227°C 였다.

B. 본 실시예의 A 부분에서 캄토테신(CPT)에 대하여 기타 캄토테신 유사체로 치환함으로써 본 발명의 기타 화합물을 제조한다. 캄토테신 유사체의 명명식, "CPT"를 캄토테신용 약어로 사용하여 캄토테신에 대한 표준 번호매김 체계가 이용될 것이다. 기타 캄토테신 유사체에는 하기가 포함된다::

<368> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<369> 9-니트로 CPT;

<370> 9-아미노 CPT;

<371> 9-아미노-10-히드록시 CPT;

- <372> 9-메틸아미노 CPT;
- <373> 9-디메틸아미노 CPT;
- <374> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);
- <375> 9-피페리디노 CPT;
- <376> 9-모르폴리노 CPT
- <377> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);
- <378> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;
- <379> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;
- <380> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <381> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <382> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <383> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <384> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <385> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <386> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <387> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <388> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <389> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <390> 9-(2-히드록시에틸)아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <391> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <392> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <393> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <394> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <395> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <396> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노)에틸 CPT; 등.

#### 실시예 4

<398> 본 실시예는 3-(4-니트로-1,8-나프탈이미드)프로피온산의 비치환 및 치환 캄토테신-20S-에스테르의 제조 방법을 설명한다.

##### A. 3-(4-니트로-1,8-나프탈이미드)프로피온산의 캄토테신-20S-에스테르 (001128)

###### 1. 3-(4-니트로-1,8-나프탈이미드)프로피온산의 합성

<401> 4-니트로-1,8-나프탈산 무수물 (243 mg, 1.0 mol),  $\beta$ -알라닌 (125 mg, 1.4 mol), DMAP (10 mg, 0.1 mmol) 및 에탄올 (15 mL) 의 반응 혼합물을 3 시간 동안 환류시켰다. 이어서, 15 mL 의 물을 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 물로 세척한 후, 오븐에서 건조시켜 227 mg 의 3-(4-니트로-1,8-나프탈이미드)프로피온산을 회색 고체로서 수득하였고, 용점은 220 ~ 222°C 였다.

<402> 화학적 구조 분석을 수행하였다:

$^1\text{H}\text{NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 600MHz):  $\delta$  8.69 (t, 1H, Ar-H), 8.60 (m, 2H, Ar-H), 8.54 (d, 1H, Ar-H), 8.08 (t, 1H, Ar-H), 4.25 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.62 (t, 2H, COCH<sub>2</sub>).

<404> 2. 캄토테신-20-0-[3-(4-나트로-1,8-나프탈이미드)프로페오네이트]의 합성

<405> 캄토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 3-(4-나트로-1,8-나프탈이미드)프로페온산 (13 mg, 0.041 mmol), EDCI (25 mg, 0.13 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 mL)의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 mL) 을 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 mL), 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (10 mL) 및 염수 (20 mL) 로 세척한 후, MgSO<sub>4</sub> 로 건조시켰다. 감압 하에 용매를 제거한 후, 생성된 고체를 칼럼 크로마토그래피 (용출액: CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH 9:1) 에 의해 분리시켜 10 mg 의 캄토테신-20-0-[3-(4-나트로-1,8-나프탈이미드)프로페오네이트]를 수득하였고, 용점은 263 ~ 265°C 였다.

<406> 화학적 구조 분석을 수행하였다:

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz): δ 8.76 (d, 1H, Ar-H), 8.69 (d, 1H, Ar-H), 8.63 (d, 1H, Ar-H), 8.40 (s, 1H, Ar-H), 8.24 (d, 1H, Ar-H), 8.18 (d, 1H, Ar-H), 7.96 (d, 1H, Ar-H), 7.89 (t, 1H, Ar-H), 7.84 (t, 1H, Ar-H), 7.69 (t, 1H, Ar-H), 7.27 (d, 1H, Ar-H), 5.65 (d, 1H, H17), 5.42 (d, 1H, H17), 5.28 (s, 2H, H5), 4.52 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.96 (dm, 2H, COCH<sub>2</sub>), 2.25 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.93 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

<407>

<408> B. 본 실시예의 A 부분에서 캄토테신(CPT)에 대하여 기타 캄토테신 유사체로 치환함으로써 본 발명의 기타 화합물을 제조한다. 캄토테신 유사체의 명명식, "CPT" 를 캄토테신용 약어로 사용하여 캄토테신에 대한 표준 번호매김 체계가 이용될 것이다. 기타 캄토테신 유사체에는 하기가 포함된다:

<409> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<410> 9-나트로 CPT;

<411> 9-아미노 CPT;

<412> 9-아미노-10-하이드록시 CPT;

<413> 9-메틸아미노 CPT;

<414> 9-디메틸아미노 CPT;

<415> 9-디메틸아미노메틸-10-하이드록시 CPT (AKA 토포테칸);

<416> 9-피페리디노 CPT;

<417> 9-모르폴리노 CPT

<418> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);

<419> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;

<420> 7-t-부틸디메틸실릴-10-하이드록시 CPT;

<421> 9-나트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<422> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<423> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<424> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<425> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<426> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<427> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<428> 9-아미노메틸-10-하이드록시 CPT;

<429> 9-메틸아미노메틸-10-하이드록시 CPT;

<430> 9-디메틸아미노메틸-10-하이드록시 CPT;

- <431> 9-(2-히드록시에틸)아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <432> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <433> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <434> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <435> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <436> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <437> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노)에틸 CPT; 등.

실시예 5

<439> 본 실시예는 3-(4-브로모-1,8-나프탈이미드)프로피온산의 비치환 및 치환 캄토테신-20S-에스테르의 제조 방법을 설명한다.

## A. 3-(4-브로모-1,8-나프탈이미드)프로피온산의 캄토테신-20S-에스테르 (001220)

## 1. 3-(4-브로모-1,8-나프탈이미드)프로피온산의 합성

4-브로모-1,8-나프탈산 무수물 (277 mg, 1.0 mol),  $\beta$ -알라닌 (120 mg, 1.3 mol), DMAP (10 mg, 0.1 mmol) 및 에탄올 (15 mL)의 반응 혼합물을 4 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 여과하고, 고체를 에탄올로 세척한 후, 오븐에서 건조시켜 300 mg의 3-(4-브로모-1,8-나프탈이미드)프로피온산을 회색 고체로서 수득하였다. 용점은 220 ~ 225°C 였다.

화학적 구조 분석을 수행하였다:

$^1\text{H}\text{NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 600MHz):  $\delta$  8.58 (t, 2H, Ar-H), 8.35 (d, 1H, Ar-H), 8.24 (d, 1H, Ar-H), 8.01 (t, 1H, Ar-H), 4.25 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.59 (t, 2H, COCH<sub>2</sub>).

## 2. 캄토테신-20-O-[3-(4-브로모-1,8-나프탈이미드)프로피오네이트]의 합성

캄토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 3-(4-브로모-1,8-나프탈이미드)프로피온산 (19 mg, 0.056 mmol), EDCI (25 mg, 0.13 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 mL)의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 mL)을 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 mL), 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (10 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척한 후, MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 감압 하에 용매를 제거한 후, 생성된 고체를 칼럼 크로마토그래피 (용출액: CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH 9:1)에 의해 분리시켜 12.3 mg의 캄토테신-20-O-[3-(4-브로모-1,8-나프탈이미드)프로피오네이트]를 수득하였다. 용점은 250 ~ 252°C (분해) 였다.

화학적 구조 분석을 수행하였다:

$^1\text{H}\text{NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz):  $\delta$  8.61 (d, 1H, Ar-H), 8.49 (d, 1H, Ar-H), 8.38 (s, 1H, Ar-H), 8.36 (d, 1H, Ar-H), 8.19 (d, 1H, Ar-H), 7.94 (m, 2H, Ar-H), 7.84 (t, 1H, Ar-H), 7.75 (t, 1H, Ar-H), 7.68 (t, 1H, Ar-H), 7.29 (s, 1H, Ar-H), 5.65 (d, 1H, H17), 5.43 (d, 1H, H17), 5.28 (s, 2H, H5), 4.50 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.00 (dm, 2H, COCH<sub>2</sub>), 2.25 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.94 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

B. 본 실시예의 A 부분에서 캄토테신(CPT)에 대하여 기타 캄토테신 유사체로 치환함으로써 본 발명의 기타 화합물을 제조한다. 캄토테신 유사체의 명명시, "CPT"를 캄토테신용 약어로 사용하여 캄토테신에 대한 표준 번호매김 체계가 이용될 것이다. 기타 캄토테신 유사체에는 하기가 포함된다:

10,11-메틸렌디옥시 CPT;

9-니트로 CPT;

9-아미노 CPT;

9-아미노-10-히드록시 CPT;

- <454> 9-메틸아미노 CPT;
- <455> 9-디메틸아미노 CPT;
- <456> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);
- <457> 9-피페리디노 CPT;
- <458> 9-모르폴리노 CPT;
- <459> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);
- <460> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;
- <461> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;
- <462> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <463> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <464> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <465> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <466> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <467> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <468> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <469> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <470> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <471> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <472> 9-(2-히드록시에틸)아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <473> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <474> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <475> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <476> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <477> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <478> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노)에틸 CPT; 등.

#### 실시예 6

- <480> 본 실시예는 3-[4-(3-트리플루오로메틸페닐)-1-피페라지닐]프로피온산의 비치환 및 치환 캄토테신-20S-에스테르의 제조 방법을 설명한다.
- <481> A. 3-[4-(3-트리플루오로메틸페닐)-1-피페라지닐]프로피온산의 캄토테신-20S-에스테르 (001101)
- <482> 1. 3-[4-(3-트리플루오로메틸페닐)-1-피페라지닐]프로피온산의 합성
- <483> 1-(3-트리플루오로메틸페닐)피페라진 (510 mg, 2.2 mmol), 에틸 3-브로모프로파이드 (500 mg, 2.7 mmol), 중탄산나트륨 (300 mg, 3.5 mmol) 및 에탄올 (15 mL)의 반응 혼합물을, 아민이 완전히 사라질 때까지 3 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 여과한 후, 생성된 고체를 5 mL 디옥산 및 14 mL 5% 수산화나트륨 용액에 용해시켰다. 고체를 여과하고, 물로 세척한 후, 건조시켜 500 mg 의 3-[4-(3-트리플루오로메틸페닐)-1-피페라지닐]프로피온산을 백색 고체로서 수득하였고, 용점은 228 ~ 230°C 였다.

<484> 화학적 구조 분석을 수행하였다:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600MHz): δ 7.47 (t, 1H, Ar-H), 7.29 (t, 2H, Ar-H), 7.15 (d, 1H, Ar-H), 3.36 (m, 10H, NCH<sub>2</sub>), 2.89 (t, 2H, COCH<sub>2</sub>).

<485>

## 2. 캄토테신-20-0-3-[4-(3-트리플루오로메틸페닐)-1-피페라지닐]프로피오네이트의 합성

캄토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 3-[4-(3-트리플루오로메틸페닐)-1-피페라지닐]프로피온산 (19 mg, 0.063 mmol), EDCI (25 mg, 0.13 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 mL)의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 mL)을 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 mL), 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (10 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척한 후, MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 감압 하에 용매를 제거한 후, 생성된 고체를 칼럼 크로마토그래피 (용출액: CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH 9:1)에 의해 분리시켜 11.4 mg

캄토테신-20-0-3-[4-(3-트리플루오로메틸페닐)-1-피페라지닐]프로피오네이트를 수득하였고, 용점은 87 ~ 90°C 였다.

<486>

화학적 구조 분석을 수행하였다:

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz): δ 8.35 (s, 1H, Ar-H), 7.99 (d, 1H, Ar-H), 7.89 (d, 1H, Ar-H), 7.64 (dt, 2H, Ar-H), 7.30 (s, 1H, Ar-H), 7.17 (t, 1H, Ar-H), 6.99 (d, 1H, Ar-H), 6.93 (s, 1H, Ar-H), 6.85 (d, 1H, Ar-H), 5.69 (d, 1H, H17), 5.42 (d, 1H, H17), 5.28 (s, 2H, H5), 3.22 (m, 6H, NCH<sub>2</sub>), 2.71 (m, 6H, NCH<sub>2</sub> 및 COCH<sub>2</sub>), 2.25 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.99 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

<487>

B. 본 실시예의 A 부분에서 캄토테신(CPT)에 대하여 기타 캄토테신 유사체로 치환함으로써 본 발명의 기타 화합물을 제조한다. 캄토테신 유사체의 명명식, "CPT"를 캄토테신용 약어로 사용하여 캄토테신에 대한 표준 번호매김 체계가 이용될 것이다. 기타 캄토테신 유사체에는 하기가 포함된다:

<488> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<489> 9-나트로 CPT;

<490> 9-아미노 CPT;

<491> 9-아미노-10-히드록시 CPT;

<492> 9-메틸아미노 CPT;

<493> 9-디메틸아미노 CPT;

<494> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);

<495> 9-피페리디노 CPT;

<496> 9-모르폴리노 CPT;

<497> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);

<498> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;

<499> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;

<500> 9-나트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<501> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<502> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<503> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<504> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<505> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<506> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<507> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<508> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<509> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

- <510> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <511> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <512> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <513> 9-(2-히드록시에틸)아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <514> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <515> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <516> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <517> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <518> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <519> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노)에틸 CPT; 등.

실시예 7

<521> 본 실시예는 3-[(4-벤질)피페라진-1-일]프로피온산의 비치환 및 치환 캄토테신-20S-에스테르의 제조 방법을 설명한다.

## A. 3-[(4-벤질)-1-피페라지닐]프로피온산의 캄토테신-20S-에스테르 (001204)

## 1. 3-[(4-벤질)-1-피페라지닐]프로피온산의 합성

<524> 1-(4-벤질)피페라진 (380 mg, 2.16 mmol), 에틸 3-브로모프로피오네이트 (500 mg, 2.7 mmol), 중탄산나트륨 (300 mg, 3.5 mmol) 및 에탄올 (15 mL)의 반응 혼합물을, 아민이 완전히 사라질 때까지 6 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 여과한 후, 생성된 고체를 5 mL 디옥산 및 14 mL 5% 수산화나트륨 용액에 용해시켰다. 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반한 후, 진한 염화수소로 산성화시켰다. 고체를 여과하고, 물로 세척한 후, 건조시켜 265 mg의 3-[(4-벤질)-1-피페라지닐]프로피온산을 수득하였고, 융점은 165 ~ 166°C 였다.

<525> 화학적 구조 분석을 수행하였다:

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600MHz): δ 7.38 (m, 4H, Ar-H), 3.40-2.60 (m, 14H, NCH<sub>2</sub> 및 COCH<sub>2</sub>).

## 2. 캄토테신-20-0-3-[(4-벤질)-1-피페라지닐]프로피오네이트의 합성

<528> 캄토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 3-[(4-벤질)피페라진-1-일]프로피온산 (14.3 mg, 0.058 mmol), EDCI (25 mg, 0.13 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 mL)의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 mL)을 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 mL), 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (10 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척한 후, MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 감압 하에 용매를 제거한 후, 생성된 고체를 칼럼 크로마토그래피 (용출액: CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH 9:1)에 의해 분리시켜 8 mg 캄토테신-20-0-3-[(4-벤질)-1-피페라지닐]프로피오네이트를 수득하였고, 융점은 206 ~ 208°C (분해) 였다.

<529> 화학적 구조 분석을 수행하였다:

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz): δ 8.40 (s, 1H, Ar-H), 8.20 (d, 1H, Ar-H), 7.95 (d, 1H, Ar-H), 7.83 (t, 1H, Ar-H), 7.68 (t, 1H, Ar-H), 7.23 (m, 6H, Ar-H), 5.67 (d, 1H, H17), 5.42 (d, 1H, H17), 5.29 (q, 2H, H5), 3.40 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ar), 2.73 (d, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2.52 (bs, 8H, NCH<sub>2</sub>), 2.25 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.98 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

<531> B. 본 실시예의 A 부분에서 캄토테신(CPT)에 대하여 기타 캄토테신 유사체로 치환함으로써 본 발명의 기타 화합물을 제조한다. 캄토테신 유사체의 명명식, "CPT"를 캄토테신용 약어로 사용하여 캄토테신에 대한 표준 번호매김 체계가 이용될 것이다. 기타 캄토테신 유사체에는 하기가 포함된다:

<532> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;

- <533> 9-니트로 CPT;
- <534> 9-아미노 CPT;
- <535> 9-아미노-10-히드록시 CPT;
- <536> 9-메틸아미노 CPT;
- <537> 9-디메틸아미노 CPT;
- <538> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);
- <539> 9-피페리디노 CPT;
- <540> 9-모르폴리노 CPT;
- <541> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);
- <542> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;
- <543> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;
- <544> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <545> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <546> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <547> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <548> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <549> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <550> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <551> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <552> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <553> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <554> 9-(2-히드록시에틸)아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <555> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <556> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <557> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <558> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <559> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <560> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노)에틸 CPT; 등.

#### 실시예 8

- <562> 본 실시예는 3-[4-(3-메톡시페닐)-1-피페라지닐]프로피온산의 비치환 및 치환 캄토테신-20S-에스테르의 제조 방법을 설명한다.
- <563> A. 3-[4-(3-메톡시페닐)-1-피페라지닐]프로피온산의 캄토테신-20S-에스테르 (001129)
- <564> 1. 3-[4-(3-메톡시페닐)-1-피페라지닐]프로피온산의 합성
- <565> 1-(4-(3-메톡시페닐)피페라진 (384 mg, 2 mmol), 에틸 3-브로모프로피오네이트 (500 mg, 2.7 mmol), 중탄산나트륨 (300 mg, 3.5 mmol) 및 에탄올 (15 ml)의 반응 혼합물을, 아민이 완전히 사라질 때까지 6 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 여과한 후, 생성된 고체를 5 ml 디옥산 및 14 ml 5% 수산화나트륨 용액에 용해시켰다. 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반한 후, 진한 염화수소로 산성화시켰다. 고체를 여과하고, 물로 세척한

후, 건조시켜 191 mg 의 3-[4-(3-메톡시페닐)-1-피페라지닐]프로피온산을 수득하였고, 용점은 180 ~ 183°C 였다.

<566> 화학적 구조 분석을 수행하였다:

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600MHz): δ 10.75 (bs, 1H, COOH), 7.15 (t, 1H, Ar-H), 6.58 (d, 1H, Ar-H), 6.53 (s, 1H, Ar-H), 6.44 (d, 1H, Ar-H), 4.00-3.00 (m, 10H, NCH<sub>2</sub> ), 2.88 (t, 2H, COCH<sub>2</sub>).

## 2. 캄토테신-20-0-3-[4-(3-메톡시페닐)-1-피페라지닐]프로피오네이트의 합성

캄토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 3-[4-(3-메톡시페닐)-1-피페라진-1-일]프로피온산 (15.3 mg, 0.058 mmol), EDCI (25 mg, 0.13 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 mL) 의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 mL) 을 용액에 침가하였다. 유기층을 물 (20 mL), 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (10 mL) 및 염수 (20 mL) 로 세척한 후, MgSO<sub>4</sub> 로 건조시켰다. 감압 하에 용매를 제거한 후, 생성된 고체를 칼럼 크로마토그래피 (용출액: CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH 9:1) 에 의해 분리시켜 16 mg 의 캄토테신-20-0-3-[4-(3-메톡시페닐)-1-피페라진-1-일]프로피오네이트를 수득했고, 용점은 98 ~ 100°C 였다.

<570> 화학적 구조 분석을 수행하였다:

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz): δ 8.35 (s, 1H, Ar-H), 8.06 (d, 1H, Ar-H), 7.91 (d, 1H, Ar-H), 7.71 (t, 1H, Ar-H), 7.64 (t, 1H, Ar-H), 7.31 (s, 1H, Ar-H), 7.05 (t, 1H, Ar-H), 6.60-6.30 (m, 3H, Ar-H), 5.68 (d, 1H, H17), 5.41 (d, 1H, H17), 5.28 (q, 2H, H5), 3.79 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.20 (t, 4H, NCH<sub>2</sub>), 2.80-2.60 (m, 6H, NCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO), 2.25 (dm, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.00 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

B. 본 실시예의 A 부분에서 캄토테신(CPT)에 대하여 기타 캄토테신 유사체로 치환함으로써 본 발명의 기타 화합물을 제조한다. 캄토테신 유사체의 명명식, "CPT" 를 캄토테신용 약어로 사용하여 캄토테신에 대한 표준 번호매김 체계가 이용될 것이다. 기타 캄토테신 유사체에는 하기가 포함된다:

<573> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<574> 9-나트로 CPT;

<575> 9-아미노 CPT;

<576> 9-아미노-10-하이드록시 CPT;

<577> 9-메틸아미노 CPT;

<578> 9-디메틸아미노 CPT;

<579> 9-디메틸아미노메틸-10-하이드록시 CPT (AKA 토포테칸);

<580> 9-피페리디노 CPT;

<581> 9-모르폴리노 CPT;

<582> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);

<583> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;

<584> 7-t-부틸디메틸실릴-10-하이드록시 CPT;

<585> 9-나트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<586> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<587> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<588> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

- <589> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <590> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <591> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <592> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <593> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <594> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <595> 9-(2-히드록시에틸)아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <596> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <597> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <598> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <599> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <600> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <601> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노)에틸 CPT; 등.

실시예 9

<603> 본 실시예는 3-[4-(4-나트로페닐)-1-피페라지닐]프로피온산의 비치환 및 치환 캄토테신-20S-에스테르의 제조 방법을 설명한다.

## A. 3-[4-(4-나트로페닐)-1-피페라지닐]프로피온산의 캄토테신-20S-에스테르 (010105)

## 1. 3-[4-(4-나트로페닐)-1-피페라지닐]프로피온산의 합성

<606> 1-[4-(4-나트로페닐)]피페라진 (414 mg, 2 mmol), 에틸 3-브로모프로피오네이트 (500 mg, 2.7 mmol), 중탄산나트륨 (300 mg, 3.5 mmol) 및 에탄올 (15 mL)의 반응 혼합물을, 아민이 완전히 사라질 때까지 6 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 여과한 후, 생성된 고체를 5 mL 디옥산 및 14 mL 5% 수산화나트륨 용액에 용해시켰다. 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반한 후, 진한 염화수소로 산성화시켰다. 고체를 여과하고, 물로 세척한 후, 건조시켜 300 mg의 3-[4-(4-나트로페닐)-1-피페라지닐]프로피온산을 수득하였다. 융점은 250 ~ 252°C 였다.

<607> 화학적 구조 분석을 수행하였다:

<608>  $^1\text{H}\text{NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 600MHz):  $\delta$  11.90 (bs, 1H, COOH), 8.11 (d, 2H, Ar-H), 7.14 (d, 2H, Ar-H), 3.34 (t, 10H, NCH<sub>2</sub>), 2.88 (t, 2H, COCH<sub>2</sub>).

## 2. 캄토테신-20-0-3-[4-(4-나트로페닐)-1-피페라지닐]프로피오네이트의 합성

<610> 캄토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 3-[4-(4-나트로페닐)-1-피페라지닐]프로피온산 (16 mg, 0.058 mmol), EDCI (25 mg, 0.13 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 mL)의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 mL)을 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 mL), 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (10 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척한 후, MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 감압 하에 용매를 제거한 후, 생성된 고체를 칼럼 크로마토그래피 (용출액: CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH 9:1)에 의해 분리시켜 9.4 mg의 캄토테신-20-0-3-[4-(4-나트로페닐)-1-피페라지닐]프로피오네이트를 수득했고, 융점은 255 ~ 257°C (분해) 였다.

<611> 화학적 구조 분석을 수행하였다:

<612>  $^1\text{H}\text{NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz):  $\delta$  8.34 (s, 1H, Ar-H), 7.98 (d, 1H, Ar-H), 7.91 (d, 2H, Ar-H), 7.88 (d, 1H, Ar-H), 7.63 (m, 2H, Ar-H), 7.30 (s, 1H, Ar-H), 6.56 (d, 2H, Ar-H), 5.69 (d, 1H, H17), 5.43 (d, 1H, H17), 5.28 (q, 2H, H5), 3.39, 3.33 (d, 4H, NCH<sub>2</sub>), 2.76-2.56 (t, 8H, NCH<sub>2</sub>), 2.25 (dm, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.00 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

<613> B. 본 실시예의 A 부분에서 캄토테신(CPT)에 대하여 기타 캄토테신 유사체로 치환함으로써 본 발명의 기타 화합물을 제조한다. 캄토테신 유사체의 명명식, "CPT" 를 캄토테신용 약어로 사용하여 캄토테신에 대한 표준 번호매김 체계가 이용될 것이다. 기타 캄토테신 유사체에는 하기가 포함된다:

<614> 10, 11-메틸렌디옥시 CPT;

<615> 9-나트로 CPT;

<616> 9-아미노 CPT;

<617> 9-아미노-10-하이드록시 CPT;

<618> 9-메틸아미노 CPT;

<619> 9-디메틸아미노 CPT;

<620> 9-디메틸아미노메틸-10-하이드록시 CPT (AKA 토포테칸);

<621> 9-피페리디노 CPT;

<622> 9-모르폴리노 CPT;

<623> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);

<624> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;

<625> 7-t-부틸디메틸실릴-10-하이드록시 CPT;

<626> 9-나트로-10, 11-메틸렌디옥시 CPT;

<627> 9-아미노-10, 11-메틸렌디옥시 CPT;

<628> 9-메틸-10, 11-메틸렌디옥시 CPT;

<629> 9-클로로-10, 11-메틸렌디옥시 CPT;

<630> 9-시아노-10, 11-메틸렌디옥시 CPT;

<631> 9-아세틸옥시-10, 11-메틸렌디옥시 CPT;

<632> 9-아세틸아미노-10, 11-메틸렌디옥시 CPT;

<633> 9-아미노메틸-10-하이드록시 CPT;

<634> 9-메틸아미노메틸-10-하이드록시 CPT;

<635> 9-디메틸아미노메틸-10-하이드록시 CPT;

<636> 9-(2-하이드록시에틸)아미노메틸-10-하이드록시 CPT;

<637> 9-모르폴리노메틸-10-하이드록시 CPT;

<638> 7-에틸-10-하이드록시 CPT;

<639> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;

<640> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;

<641> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;

<642> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노)에틸 CPT; 등.

#### 실시예 10

<644> 본 실시예는 3-(4-페닐-1-피페라지닐)프로피온산의 비치환 및 치환 캄토테신-20S-에스테르의 제조 방법을 설명 한다.

<645> A. 3-(4-페닐-1-피페라지닐)프로피온산의 캄토테신-20S-에스테르 (010108)

## &lt;646&gt; 1. 3-(4-페닐-1-피페라지닐)프로파온산의 합성

<647> 1-(4-페닐)피페라진 (324 mg, 2 mmol), 에틸 3-브로모프로파오네이트 (500 mg, 2.7 mmol), 중탄산나트륨 (300 mg, 3.5 mmol) 및 에탄올 (15 mL) 의 반응 혼합물을, 아민이 완전히 사라질 때까지 6 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 여과한 후, 생성된 고체를 5 mL 디옥산 및 14 mL 5% 수산화나트륨 용액에 용해시켰다. 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반한 후, 진한 염화수소로 산성화시켰다. 고체를 여과하고, 물로 세척한 후, 건조시켜 246 mg 의 3-(4-페닐-1-피페라지닐)프로파온산을 수득하였다고, 융점은 213 ~ 215°C 였다.

<648> 화학적 구조 분석을 수행하였다:

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600MHz): δ 7.26 (t, 2H, Ar-H), 7.00 (d, 2H, Ar-H), 6.87 (t, 1H, Ar-H), 3.37 (t, 10H, NCH<sub>2</sub>), 2.83 (t, 2H, COCH<sub>2</sub>).

## &lt;649&gt; 2. 캄토테신-20-0-3-(4-페닐-1-피페라지닐)프로파오네이트의 합성

<650> 캄토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 3-(4-페닐피페라진-1-일)프로파온산 (13.4 mg, 0.058 mmol), EDCI (25 mg, 0.13 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 mL) 의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 mL) 을 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 mL), 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (10 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척한 후, MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 감압 하에 용매를 제거한 후, 생성된 고체를 칼럼 크로마토그래피 (용출액: CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH 9:1) 에 의해 분리시켜 10.4 mg 의 캄토테신-20-0-3-(4-페닐-1-피페라지닐)프로파오네이트를 수득했고, 융점은 200 ~ 202°C 였다.

<651> 화학적 구조 분석을 수행하였다:

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz): δ 8.34 (s, 1H, Ar-H), 7.98 (d, 1H, Ar-H), 7.91 (d, 2H, Ar-H), 7.88 (d, 1H, Ar-H), 7.63 (m, 2H, Ar-H), 7.30 (s, 1H, Ar-H), 6.56 (d, 2H, Ar-H), 5.69 (d, 1H, H17), 5.43 (d, 1H, H17), 5.28 (q, 2H, H5), 3.39, 3.33 (d, 4H, NCH<sub>2</sub>), 2.76- 2.56 (t, 8H, NCH<sub>2</sub>), 2.25 (dm, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.00 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

<652> B. 본 실시예의 A 부분에서 캄토테신(CPT)에 대하여 기타 캄토테신 유사체로 치환함으로써 본 발명의 기타 화합물을 제조한다. 캄토테신 유사체의 명명시, "CPT" 를 캄토테신용 약어로 사용하여 캄토테신에 대한 표준 번호매김 체계가 이용될 것이다. 기타 캄토테신 유사체에는 하기가 포함된다:

<653> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<654> 9-니트로 CPT;

<655> 9-아미노 CPT;

<656> 9-아미노-10-하이드록시 CPT;

<657> 9-메틸아미노 CPT;

<658> 9-디메틸아미노 CPT;

<659> 9-디메틸아미노메틸-10-하이드록시 CPT (AKA 토포테칸);

<660> 9-페리디노 CPT;

<661> 9-모르폴리노 CPT;

<662> 7-에틸-10-[4-(1-페리디노)-1-페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);

<663> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;

<664> 7-t-부틸디메틸실릴-10-하이드록시 CPT;

<665> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<666> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<667> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<668> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<669> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

- <670> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <671> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <672> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <673> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <674> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <675> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <676> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <677> 9-(2-히드록시에틸)아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <678> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <679> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <680> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <681> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <682> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <683> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노)에틸 CPT; 등.

#### 실시예 11

<685> 본 실시예는 3-[4-(2-클로로페닐)-1-피페라지닐]프로피온산의 비치환 및 치환 캄토테신-20S-에스테르의 제조 방법을 설명한다.

##### A. 3-[4-(2-클로로페닐)-1-피페라지닐]프로피온산의 캄토테신-20S-에스테르 (010117)

###### 1. 3-[4-(2-클로로페닐)-1-피페라지닐]프로피온산의 합성

1-[4-(2-클로로페닐)]피페라진 모노히드로클로라이드 (466 mg, 2 mmol), 에틸 3-브로모프로피오네이트 (500 mg, 2.7 mmol), 중탄산나트륨 (300 mg, 3.5 mmol) 및 에탄올 (15 mL)의 반응 혼합물을, 아민이 완전히 사라질 때까지 6 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 여과한 후, 생성된 고체를 5 mL 디옥산 및 14 mL 5% 수산화나트륨 용액에 용해시켰다. 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반한 후, 진한 염화수소로 산성화시켰다. 고체를 여과하고, 물로 세척한 후, 건조시켜 246 mg의 3-[4-(2-클로로페닐)-1-피페라지닐]프로피온산을 수득하였다. 융점은 210 ~ 213°C 였다.

<689> 화학적 구조 분석을 수행하였다:

<sup>1</sup>HNMR (D<sub>2</sub>O, 600MHz): δ 7.44 (d, 1H, Ar-H), 7.29 (t, 1H, Ar-H), 7.18 (d, 1H, Ar-H),

7.10 (t, 1H, Ar-H), 3.64-3.08 (m, 10H, NCH<sub>2</sub>), 2.85 (t, 2H, COCH<sub>2</sub>).

###### 2. 캄토테신-20-0-3-[4-(2-클로로페닐)-1-피페라지닐]프로피오네이트의 합성

캄토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 3-[4-(2-클로로페닐)-1-피페라지닐]프로피온산 (15 mg, 0.056 mmol), EDCI (25 mg, 0.13 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 mL)의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 mL)을 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 mL), 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (10 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척한 후, MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 감압 하에 용매를 제거한 후, 생성된 고체를 칼럼 크로마토그래피 (용출액: CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH 9:1)에 의해 분리시켜 14 mg의 캄토테신-20-0-3-[4-(2-클로로페닐)-1-피페라지닐]프로피오네이트를 수득했고, 융점은 190 ~ 192°C 였다.

<693> 화학적 구조 분석을 수행하였다:

<sup>1</sup>HNMR (CDC1<sub>3</sub>, 600MHz): δ 8.38 (s, 1H, Ar-H), 8.07 (d, 1H, Ar-H), 7.91 (d, 1H, Ar-H), 7.71 (t, 1H, Ar-H), 7.64 (t, 1H, Ar-H), 7.30 (s, 1H, Ar-H), 7.28 (d, 1H, Ar-H), 6.98 (t, 1H, Ar-H), 6.88 (t, 1H, Ar-H), 6.70 (d, 1H, Ar-H), 5.68 (d, 1H, H17), 5.42 (d, 1H, H17), 5.28 (q, 2H, H5), 3.06 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>), 2.76- 2.56 (t, 8H, NCH<sub>2</sub>), 2.25 (dm, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.00 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

<694>

B. 본 실시예의 A 부분에서 캄토테신(CPT)에 대하여 기타 캄토테신 유사체로 치환함으로써 본 발명의 기타 화합물을 제조한다. 캄토테신 유사체의 명명식, "CPT"를 캄토테신용 약어로 사용하여 캄토테신에 대한 표준 번호매김 체계가 이용될 것이다. 기타 캄토테신 유사체에는 하기가 포함된다:

<696> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<697> 9-나트로 CPT;

<698> 9-아미노 CPT;

<699> 9-아미노-10-하이드록시 CPT;

<700> 9-메틸아미노 CPT;

<701> 9-디메틸아미노 CPT;

<702> 9-디메틸아미노메틸-10-하이드록시 CPT (AKA 토포테칸);

<703> 9-페페리디노 CPT;

<704> 9-모르폴리노 CPT;

<705> 7-에틸-10-[4-(1-페페리디노)-1-페페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);

<706> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;

<707> 7-t-부틸디메틸실릴-10-하이드록시 CPT;

<708> 9-나트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<709> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<710> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<711> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<712> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<713> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<714> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<715> 9-아미노메틸-10-하이드록시 CPT;

<716> 9-메틸아미노메틸-10-하이드록시 CPT;

<717> 9-디메틸아미노메틸-10-하이드록시 CPT;

<718> 9-(2-하이드록시에틸)아미노메틸-10-하이드록시 CPT;

<719> 9-모르폴리노메틸-10-하이드록시 CPT;

<720> 7-에틸-10-하이드록시 CPT;

<721> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;

<722> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;

<723> 7-n-프로필-10-페페리디노카르보닐옥시 CPT;

<724> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노)에틸 CPT; 등.

### 실시예 12

<726> 본 실시예는 3-[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]프로피온산의 비치환 및 치환 캄토테신-20S-에스테르의 제조 방법을 설명한다.

<727> A. 3-[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]프로피온산의 캄토테신-20S-에스테르 (010124)

#### 1. 3-[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]프로피온산의 합성

<729> 1-[4-(4-플루오로페닐)]피페라진 (360 mg, 2.0 mmol), 에틸 3-브로모프로파이트 (500 mg, 2.7 mmol), 중탄산 나트륨 (300 mg, 3.5 mmol) 및 에탄올 (15 mL)의 반응 혼합물을, 아민이 완전히 사라질 때까지 6 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 여과한 후, 생성된 고체를 5 mL 디옥산 및 14 mL 5% 수산화나트륨 용액에 용해시켰다. 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반한 후, 진한 염화수소로 산성화시켰다. 고체를 여과하고, 물로 세척한 후, 건조시켜 482 mg 의 3-[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]프로피온산을 수득하였다고, 융점은 178 ~ 180°C 였다.

<730> 화학적 구조 분석을 수행하였다:

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600MHz): δ 7.09 (d, 2H, Ar-H), 7.04 (t, 2H, Ar-H), 3.40-3.32 (m, 10H, NCH<sub>2</sub>), 2.91 (t, 2H, COCH<sub>2</sub>).

#### 2. 캄토테신-20-0-3-[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]프로파이트의 합성

<733> 캄토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 3-[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]프로피온산 (15 mg, 0.056 mmol), EDCI (25 mg, 0.13 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 mL)의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 mL)을 용액에 첨가하였다. 유기증을 물 (20 mL), 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (10 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척한 후, MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 감압 하에 용매를 제거한 후, 생성된 고체를 칼럼 크로마토그래피 (용출액: CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH 9:1)에 의해 분리시켜 12 mg 의 캄토테신-20-0-3-[4-(플루오로페닐)-1-피페라지닐]프로파이트를 수득했고, 융점은 162 ~ 165°C 였다.

<734> 화학적 구조 분석을 수행하였다:

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz): δ 8.36 (s, 1H, Ar-H), 8.05 (d, 1H, Ar-H), 7.92 (d, 2H, Ar-H), 7.72 (t, 1H, Ar-H), 7.65 (t, 2H, Ar-H), 7.28 (s, 1H, Ar-H), 6.79 (m, 2H, Ar-H), 6.65 (m, 2H, Ar-H), 5.71 (d, 1H, H17), 5.43 (d, 1H, H17), 5.27 (q, 2H, H5), 3.11 (t, 4H, NCH<sub>2</sub>), 2.83-2.50 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 2.25 (dm, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.98 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

<736> B. 본 실시예의 A 부분에서 캄토테신(CPT)에 대하여 기타 캄토테신 유사체로 치환함으로써 본 발명의 기타 화합물을 제조한다. 캄토테신 유사체의 명명식, "CPT"를 캄토테신용 약어로 사용하여 캄토테신에 대한 표준 번호매김 체계가 이용될 것이다. 기타 캄토테신 유사체에는 하기가 포함된다:

<737> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<738> 9-니트로 CPT;

<739> 9-아미노 CPT;

<740> 9-아미노-10-히드록시 CPT;

<741> 9-메틸아미노 CPT;

<742> 9-디메틸아미노 CPT;

<743> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);

<744> 9-피페리디노 CPT;

<745> 9-모르폴리노 CPT;

- <746> 7-에틸-10-[4-(1-페리디노)-1-페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);
- <747> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;
- <748> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;
- <749> 9-니트로-10, 11-메틸렌디옥시 CPT;
- <750> 9-아미노-10, 11-메틸렌디옥시 CPT;
- <751> 9-메틸-10, 11-메틸렌디옥시 CPT;
- <752> 9-클로로-10, 11-메틸렌디옥시 CPT;
- <753> 9-시아노-10, 11-메틸렌디옥시 CPT;
- <754> 9-아세틸옥시-10, 11-메틸렌디옥시 CPT;
- <755> 9-아세틸아미노-10, 11-메틸렌디옥시 CPT;
- <756> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <757> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <758> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <759> 9-(2-히드록시에틸)아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <760> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <761> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <762> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <763> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <764> 7-n-프로필-10-페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <765> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노)에틸 CPT; 등.

실시예 13

<766> 본 실시예는 비치환 및 치환 캄토테신-20-0-3-(1-페리디노)프로피오네이트의 제조 방법을 설명한다.

**A. 캄토테신-20-0-3(1-페리디노)프로피오네이트 (001124)**

<767> 캄토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 3-(1-페리디노)프로파온산 (10 mg, 0.063 mmol), EDCI (25 mg, 0.13 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 ml)의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml)을 용액에 첨가했다. 유기층을 물 (20 ml), 포화  $\text{NaHCO}_3$  수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척한 후,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 생성된 고체를 칼럼 크로마토그래피 (용출액:  $\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH}$  9 : 1)으로 분리하여 5 mg 캄토테신-20-0-3(1-페리디노)프로피오네이트 (mp 175–177°C)를 수득했다.

<770> 화학 구조 분석을 수행했다:

<sup>1</sup>HNMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600MHz):  $\delta$  8.39 (s, 1H, Ar-H), 8.20 (d, 1H, Ar-H), 7.94 (d, 1H, Ar-H), 7.83 (t, 1H, Ar-H), 7.67 (t, 1H, Ar-H), 7.26 (s, 1H, Ar-H), 5.70 (d, 1H, H17), 5.41 (d, 1H, H17), 5.29 (s, 2H, H5), 2.79 (d, 4H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.52 (bs, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.25 (d, 2H, H18), 1.62 (6H,  $\text{CH}_2$ ), 1.00 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

<771> <772> B. 본 실시예의 A 부분에서 캄토테신(CPT)에 대하여 기타 캄토테신 유사체로 치환함으로써 본 발명의 기타 화합물을 제조한다. 캄토테신 유사체의 명명식, "CPT"를 캄토테신용 약어로 사용하여 캄토테신에 대한 표준 번호매김 체계가 이용될 것이다. 기타 캄토테신 유사체에는 하기가 포함된다:

- <773> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <774> 9-나트로 CPT;
- <775> 9-아미노 CPT;
- <776> 9-아미노-10-하드록시 CPT;
- <777> 9-메틸아미노 CPT;
- <778> 9-디메틸아미노 CPT;
- <779> 9-디메틸아미노메틸-10-하드록시 CPT (AKA 토포테칸);
- <780> 9-페페리디노 CPT;
- <781> 9-모르폴리노 CPT;
- <782> 7-에틸-10-[4-(1-페페리디노)-1-페페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);
- <783> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;
- <784> 7-t-부틸디메틸실릴-10-하드록시 CPT;
- <785> 9-나트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <786> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <787> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <788> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <789> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <790> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <791> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <792> 9-아미노메틸-10-하드록시 CPT;
- <793> 9-메틸아미노메틸-10-하드록시 CPT;
- <794> 9-디메틸아미노메틸-10-하드록시 CPT;
- <795> 9-(2-하드록시에틸)아미노메틸-10-하드록시 CPT;
- <796> 9-모르폴리노메틸-10-하드록시 CPT;
- <797> 7-에틸-10-하드록시 CPT;
- <798> 7-에틸-10-아세틸옥시 CFT;
- <799> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <800> 7-n-프로필-10-페페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <801> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 등.

#### 실시예 14

<803> 본 실시예는 3-[1-(4-벤질)페페리디노]프로페오네이트의 비치환 및 치환 캄토테신-20S-에스테르 제조 방법을 설명한다.

<804> A. 3-[1-(4-벤질)페페리디노]프로페오네이트의 캄토테신-20S-에스테르 (010122)

#### 1. 3-[1-(4-벤질)페페리디노]프로페온산의 합성

<806> 4-벤질페페리딘 (350 mg, 2.0 mmol), 에틸 3-브로모프로페오네이트 (500 mg, 2.7 mmol), 중탄산나트륨 (300 mg, 3.5 mmol) 및 에탄올 (15 ml)의 반응 혼합물을, 아민이 완전히 사라질 때까지 6 시간 동안 환류했다. 혼합물을 여과한 후, 생성된 고체를 5 ml 디옥산 및 14 ml 5% 수산화나트륨 용액에 용해시켰다. 혼합물을 실온

에서 하룻밤동안 교반한 후, 진한 염산으로 산성화시켰다. 고체를 여과하고, 물로 세척한후, 건조시켜 346 mg의 3-[1-(4-벤질)페페리디노]프로페온산 ( $mp$  214~215°C)을 수득했다.

<807> 화학 구조 분석을 수행했다:

$^1\text{H}\text{NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 600MHz):  $\delta$  7.29 (t, 2H, Ar-H), 7.19 (m, 3H, Ar-H), 3.40 (d,, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.22 (d, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.86 (m, 5H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO 및 H4), 2.56 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 1.74 (m, 5H, CH<sub>2</sub>).

<808>

## 2. 캄토테신-20-0-3-[1-(4-벤질)페페리디노]프로페오네이트의 합성

캄토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 3-[1-(4-벤질)페페리디노] 프로페온산 (14 mg, 0.056 mmol), EDCI (25 mg, 0.13 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 ml) 의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml) 을 용액에 첨가했다. 유기증을 물 (20 ml), 포화  $\text{NaHCO}_3$  수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml) 로 세척한 후,  $\text{MgSO}_4$  로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 생성된 고체를 칼럼 크로마토그래피 (용출액:  $\text{CHCl}_3$  :  $\text{CH}_3\text{OH}$  9:1) 로 분리하여 10 mg 의 캄토테신-20-0-3-[1-(4-벤질)페페리디노]프로페오네이트 ( $mp$  195~197°C) 를 수득했다.

<809> 화학 구조 분석을 수행했다:

$^1\text{H}\text{NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600MHz):  $\delta$  8.39 (s, 1H, Ar-H), 8.22 (d, 1H, Ar-H), 7.95 (d, 1H, Ar-H), 7.83 (t, 1H, Ar-H), 7.67 (t, 1H, Ar-H), 7.22 (m, 3H, Ar-H), 7.15 (d, 1H, Ar-H), 7.04 (d, 2H, Ar-H), 5.69 (d, 1H, H17), 5.42 (d, 1H, H17), 5.29 (q, 2H, H5), 2.90 (d, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.79 (d, 4H, NCH<sub>2</sub>), 2.42 (d, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 2.25 (dm, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.94-1.20 (m, 5H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1.00 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

<810>

B. 본 실시예의 A 부분에서 캄토테신(CPT)에 대하여 기타 캄토테신 유사체로 치환함으로써 본 발명의 기타 화합물을 제조한다. 캄토테신 유사체의 명명식, "CPT" 를 캄토테신용 약어로 사용하여 캄토테신에 대한 표준 번호매김 체계가 이용될 것이다. 기타 캄토테신 유사체에는 하기가 포함된다:

<811> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<812> 9-나트로 CPT;

<813> 9-아미노 CPT;

<814> 9-아미노-10-히드록시 CPT;

<815> 9-메틸아미노 CPT;

<816> 9-디메틸아미노 CPT;

<817> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);

<818> 9-페페리디노 CPT;

<819> 9-모르폴리노 CPT;

<820> 7-에틸-10-[4-(1-페페리디노)-1-페페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);

<821> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;

<822> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;

<823> 9-나트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<824> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<825> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<826> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

- <830> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <831> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <832> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <833> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <834> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <835> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <836> 9-(2-히드록시에틸) 아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <837> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <838> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <839> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <840> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <841> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <842> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 등.

실시예 15

<844> 본 실시예는 3-[4-(4-아세틸페닐)-1-피페라지닐]프로피온산의 비치환 및 치환 캄토테신-20S-에스테르의 제조 방법을 설명한다.

## A. 3-[4-(4-아세틸페닐)-1-피페라지닐]프로피온산의 캄토테신-20S-에스테르 (010201)

## 1. 3-[4-(4-아세틸페닐)-1-피페라지닐]프로피온산의 합성

<847> 1-[4-(4-아세틸페닐)]피페라진 (408 mg, 2.0 mmol), 에틸 3-브로모프로피오네이트 (500 mg, 2.7 mmol), 중탄산나트륨 (300 mg, 3.5 mmol) 및 에탄올 (15 ml)의 반응 혼합물을, 아민이 완전히 사라질 때까지 6 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 여과한 후, 생성된 고체를 5 ml 디옥산 및 14 ml 5% 수산화나트륨 용액에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 교반한 후, 진한 염화수소로 산성화시켰다. 고체를 여과하고 물로 세척한 후, 건조시켜 330 mg의 3-[4-(4-아세틸페닐)-1-피페라지닐]프로피온산 (mp 204-206°C)을 수득했다.

<848> 화학 구조 분석을 수행했다:

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600MHz): δ 7.86 (d, 2H, Ar-H), 7.07 (d, 2H, Ar-H), 3.40-3.32 (m, 10H, NCH<sub>2</sub>), 2.82 (t, 2H, COCH<sub>2</sub>), 2.48 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

## 2. 캄토테신-20-0-3-[4-(4-아세틸페닐)-1-피페라지닐]프로피오네이트의 합성

<851> 캄토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 3-[4-(4-아세틸페닐)-1-피페라지닐]프로피온산 (16 mg, 0.058 mmol), EDCI (25 mg, 0.13 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 ml)의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml)을 용액에 첨가했다. 유기층을 물 (20 ml), 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척한 후, MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 생성된 고체를 칼럼 크로마토그래피 (용출액: CHCl<sub>3</sub> : CH<sub>3</sub>OH 9 : 1)로 분리하여 8.7 mg의 캄토테신-20-0-3-[4-(4-아세틸페닐)-1-피페라지닐]프로피오네이트 (mp. 218~220°C, 분해)를 수득했다.

<852> 화학 구조 분석을 수행했다:

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz): δ 8.34 (s, 1H, Ar-H), 8.02 (d, 1H, Ar-H), 7.88 (d, 1H, Ar-H), 7.72 (d, 2H, Ar-H), 7.62 (m, 2H, Ar-H), 7.31 (s, 1H, Ar-H), 6.66 (d, 2H, Ar-H), 5.69 (d, 1H, H17), 5.42 (d, 1H, H17), 5.28 (q, 2H, H5), 3.35 (d, 4H, NCH<sub>2</sub>), 2.79-2.60 (t, 8H, NCH<sub>2</sub>), 2.50 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.25 (dm, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.00 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

<854> B. 본 실시예의 A 부분에서 캄토테신(CPT)에 대하여 기타 캄토테신 유사체로 치환함으로써 본 발명의 기타 화합물을 제조한다. 캄토테신 유사체의 명명식, "CPT" 를 캄토테신용 약어로 사용하여 캄토테신에 대한 표준 번호매김 체계가 이용될 것이다. 기타 캄토테신 유사체에는 하기가 포함된다:

<855> 10, 11-메틸렌디옥시 CPT;

<856> 9-나트로 CPT;

<857> 9-아미노 CPT;

<858> 9-아미노-10-하이드록시 CPT;

<859> 9-메틸아미노 CPT;

<860> 9-디메틸아미노 CPT;

<861> 9-디메틸아미노메틸-10-하이드록시 CPT (AKA 토포테칸);

<862> 9-피페리디노 CPT;

<863> 9-모르폴리노 CPT;

<864> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시]-CPT (AKA 이리노테칸);

<865> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;

<866> 7-t-부틸디메틸실릴-10-하이드록시 CPT;

<867> 9-나트로-10, 11-메틸렌디옥시 CPT;

<868> 9-아미노-10, 11-메틸렌디옥시 CPT;

<869> 9-메틸-10, 11-메틸렌디옥시 CPT;

<870> 9-클로로-10, 11-메틸렌디옥시 CPT;

<871> 9-시아노-10, 11-메틸렌디옥시 CPT;

<872> 9-아세틸옥시-10, 11-메틸렌디옥시 CPT;

<873> 9-아세틸아미노-10, 11-메틸렌디옥시 CPT;

<874> 9-아미노메틸-10-하이드록시 CPT;

<875> 9-메틸아미노메틸-10-하이드록시 CPT;

<876> 9-디메틸아미노메틸-10-하이드록시 CPT;

<877> 9-(2-하이드록시에틸) 아미노메틸-10-하이드록시 CPT;

<878> 9-모르폴리노메틸-10-하이드록시 CPT;

<879> 7-에틸-10-하이드록시 CPT;

<880> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;

<881> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;

<882> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;

<883> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 등.

#### 실시예 16

<885> 본 실시예는 세포 배양 지침, 및 세포 성장에 대한 본 발명의 화합물의 영향에 대한 시험을 제공한다. 모든 세포는 DCTDC Tumor Repository, NCI, NIH로부터 구매했다.

<886> 세포 콜로니 형성 검정

<887> 400 세포 (HCT 116, PC-3) 또는 500 세포 (VM46)를, 10% 소태아 혈청 및 100 단위/ml 페니실린 및 100 mg/ml

스트렙토마이신을 함유하는 2.7 ml 의 배지 (개질된 McCoy's 5a 배지)를 포함하는 60 mm 페트리 디쉬에 플레이팅했다. 세포를 페트리 디쉬의 바닥에 부착시키기 위해 37°C에서 5 시간 동안 CO<sub>2</sub> 인큐베이터에서 인큐ベ이션했다. 약물을 최종 농도의 10 배로 배지 중에 새로 만든 후, 0.3 ml 의 상기 원액 용액을 디쉬 중의 2.7 ml 의 배지에 첨가했다. 이어서, 세포를 약물과 함께 37°C에서 72 시간 동안 인큐ベ이션했다. 인큐ベ이션 종료 시, 약물 함유 배지를 제거하고, 디쉬를 4 ml 의 Hank's Balance Salt Solution (HBSS)로 행구어내고, 5 ml 의 새로운 배지를 첨가하고, 콜로니 형성을 위해 디쉬를 인큐ベ이터에 다시 뒀다. HCT116 세포 및 PC-3 세포에 대해서는 7 일 동안, VM46 세포에 대해서는 8 일 동안 각각 인큐ベ이션한 후, 콜로니 계수기를 사용해 세포 콜로니를 계수했다. HCT 116 세포에 대해 표 I에 나타낸 바와 같이 세포 생존율 (%)을 계산했다.

<888> ID50 값 (콜로니 형성을 50% 저해하는 약물 농도) 이 각각의 시험 화합물에 대해 결정될 수 있다. 본 실시예에서 기재된 지침은 DU-145 와 같은 다른 세포에도 사용될 수 있다.

### 표 I

<889> 본 표는 세포주 HCT116에 대해 실시예 16에서 수행된 시험관 내 효능 시험의 결과를 제공한다.

화합물 (실시예 번호)	HCT116 의 세포 생존율 %			MTD (mg/kg)
	100 nM	10 nM	1 nM 70.82	
캄토테신	0	73.72		12
이리노테칸	90.52			
000503 (1)	0	95.24		150
001117 (3)	0	100		
001128 (4)	0	100		150
010104 (2)	0	95.54		
001101 (6)	0	0	100	150
001129 (8)	0	0	73.26	150
001204 (7)	0	0	64.04	
001124 (13)	0	0	64.76	
010105 (9)	0	0	94.14	
010108 (10)	0	0	100	
010117 (11)	0	0	100	
010122 (14)	0	0	100	
010124 (12)	0	0		

### 실시예 17

<890> 본 실시예는 본 발명의 화합물의 C3H/HeJ 마우스에 대한 생체내 독성 시험을 수행하기 위한 지침을 제공한다.

<891> 본 발명의 화합물의 급성 독성은 C3H/HeJ 마우스 (체중 18~22 g) 상에서 평가된다. MTD40 (40 일째에서의 최대 내량) 값은 Gad 및 Chengelis (참고, 예를 들어, "Acute Toxicology Testing", 제 2 판, Shayne O. Gad 및 Christopher P. Chengelis, pp. 186-195 (Academic Press))에 의해 기재된 표준 방법으로 결정된다. 일관된 유형의 연구에서, 2 마리의 마우스에 낮은 투여량 및 보통의 투여량 40 및 100 mg/kg 로 투여했다. 심한 비가역적 독성 (안락사 필요함)이 상기 투여량에서 나타나지 않는 경우, 새로운 쌍의 동물로 100 mg/kg 보다 1.8 배 더 높은 180 mg/kg 로 시작한다. 심한 비가역적 독성 (안락사 필요함)이 나타날 때까지, 순차적인 투여량 (대략 3 쌍의 동물에서 3 가지 투여량, 즉, 각각의 약물 투여량에 대해 2 마리의 마우스) 을 1.8 의 인자로 증가시킨다. 이어서, 또다른 쌍의 동물은 가장 높은 비살상 투여량으로 시작해, 연속하여 투여량을 1.15의 인자로 증가시켰다. 상기 시험의 결과는, 각각 1.15의 인자만큼 구별되는, 하나는 심한 비가역적 독성이 일어나고 안락사가 필요한 경우의 살상적 투여량이고, 다른 하나는 명백하게 비살상적 투여량인, 2 가지의 투여량이었다. 6 마리의 마우스를 각각의 투여량으로 투여했다. 더 낮은 투여량에서 심한 비가역적인 독성이 나타나지 않고, 더 높은 투여량에서 한 마리 이상에서 심한 비가역적 독성이 나타나는 경우, 더 낮은 투여량을 MTD로 간주한다. 본 발명의 화합물을 복강내 주사로 C3H/HeJ 마우스에 투여했다. 약물 독성은 45 일 동안 매일 마우스 상에서 평가했다. 보고된 독성 파라미터는 MTD40 일 것이다. MTD는 하나의 처리군에서 심한 비가역적인 독성을 야기하지 않는 가장 높은 투여량으로서 정의되며, 상기 다음으로 더 높은 투여량에서는 하나

이상의 동물이 심한 비가역적 독성을 나타내어 안락사되는 투여량이다.

&lt;893&gt;

실시예 18

&lt;894&gt;

본 실시예는 MTG-B 종양을 가진 C3H/HeJ 상에서 본 발명의 화합물의 생체내 효능 시험을 수행하는 지침을 제공한다.

&lt;895&gt;

본 발명의 화합물에 대한 연구는 MTG-B 종양을 가진 C3H/HeJ 마우스 상에서 수행된다. 마우스의 옆구리에 이식한 후 종양은 기하급수적으로 성장하여, 7 내지 10 일째에 직경 8 mm (268.08 mm<sup>2</sup>)에 이르렀다. 이때 치료를 개시하여, 치료 첫째날을 계산 및 플롯에서 0 일째로 정한다. 마우스는 마우스를 3 가지의 약물 투여량 수준 (1/3, 1/2, 1 ×MTD)으로 단독 주사 및 Q2D ×3 (매 2일 1/3 MTD로 총 3 회 처리)의 일정을 모두 이용하여 i.p. 주사했다. 직경 8 mm의 종양을 가진 마우스의 대조군은 비히클로만 처리했다. 약물 처리 후, 마우스를 1 일 2 회 관찰했다. 종양이 1.5 g에 이르면, 종양이 있는 마우스는 안락사시켰다. 항암약 (T)로 처리되는 마우스에 대해 0 일째로부터 측정된 생존 일수 및 대조군에 대해 0 일째로부터 측정된 생존 일수를 기록했다. 종양 성장 저해값 (T/C %)을 수학식  $T/C \% = (\text{항암약 } T \text{로 처리한 마우스의 생존 일수} / \text{대조군 마우스 } C \text{의 생존 일수}) \times 100\%$ 을 사용하여 계산했다.

&lt;896&gt;

종양 크기는 매일 칼리퍼로 측정할 수 있다. 2 차원적인 고체 종양 (길이 L 및 너비 W)의 1 일 측정치 (mm)를 사용하여,  $1\text{mm}^3 = 1\text{mg}$  인 환산치를 기준으로 종양 중량 [종양 중량 = (길이 × 너비<sup>2</sup>)/2]을 계산했다. 종양 성장 자연 (T-C 값)은 처리군 및 대조군 종양이 1,000 mg에 이르는데 필요한 중앙(median) 시간 (날짜 수)의 계산으로 결정한다. 종양 배가 시간 (Td)을 측정하고, 종양 세포 살상은 수학식  $\log \text{세포 살상} = (T - C \text{ 값})/(3.32 \times Td)$ 에 의해 계산된다. 처리 후 회귀 효과가 관찰 및 기록될 수 있다 (완전 회귀: 촉진(觸診)의 한계 미만의 회귀: 부분 회귀: 종양 질량 50% 감소 초과의 회귀).

&lt;897&gt;

일반적으로, 대조군 마우스의 생존 시간은 6 일이다. 본 발명의 화합물로 처리된 마우스의 잉여 생존 일수 (대조군과 비교) 대 택솔로 처리된 마우스의 잉여 생존 일수 (대조군과 비교)의 비가 계산될 수 있다. 예를 들어, 택솔 처리 마우스가 9 일인 것에 비해 마우스가 18 일 생존하는 경우, CD/택솔 비는  $18-6 / 9-6 = 12/3 = 4$  가 된다.

&lt;898&gt;

실시예 19

&lt;899&gt;

본 실시예는 상이한 혈액 성분의 존재 하에 캄토테신 유도체의 락톤 고리 (E)의 가수분해 동역학을 결정하기 위한 지침을 제공한다. 정량적인 C<sub>18</sub> 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 검정이 사용될 수 있다. 상세한 설명은 하기 참고 문헌에서 찾을 수 있다:

&lt;900&gt;

*J. Med. Chem.* 2000, 43, 3970-3980;

&lt;901&gt;

*Anal. Biochem.* 1993, 212, 285-287; 및

&lt;902&gt;

*Biochemistry* 1994, 33, 10325-10336.

&lt;903&gt;

또한, *J. Med. Chem.* 1998, 41, 31-37 참조.

실시예 20

&lt;904&gt;

본 실시예에서는 토포아이소머라아제 I의 저해를 결정하기 위한 안내를 제공한다. 본 과정은 완전한 세포 검정 (intact cell assay)이며, 문헌 [Cancer Res. 1986, 46, 2021-2026]에 있는 출간된 과정의 변형이다. 더욱 최근의 출간물은 문헌 [J. Med. Chem. 1993, 36, 2689-2700, 2699]에서 찾을 수 있다. 완전한 세포에서의 토포아이소머라아제 I 매개 DNA 절단량을 정량하기 위해 본원에서 기존 방법의 변형된 것이 사용되었다. 배양에서 성장하는 HL-60 세포 중 DNA는 [<sup>3</sup>H] 티미딘 혼입으로 표지되었다. 세포를 시험될 화합물에 노출시키고, 분해하여, 단백질을 침전시켰다. 토포아이소머라아제 I로 절단가능한 복합체 형성물 중에서의 방사성 DNA는 단백질과 함께 침전한다. 절단가능한 복합체 형성량은 액체 신틸레이션 계수기를 사용해 펠렛을 계수하여 정량된다.