



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년01월20일
(11) 등록번호 10-0879489
(24) 등록일자 2009년01월13일

(51) Int. Cl.⁹
C07D 491/22 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2003-7009586
(22) 출원일자 2003년07월18일
심사청구일자 2006년12월19일
번역문제출일자 2003년07월18일
(65) 공개번호 10-2004-0035588
(43) 공개일자 2004년04월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2001/050288
국제출원일자 2001년12월20일
(87) 국제공개번호 WO 2002/56885
국제공개일자 2002년07월25일
(30) 우선권주장
60/263,040 2001년01월18일 미국(US)
09/797,769 2001년03월01일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US5965566 A
WO200067801 A2

(73) 특허권자
캘리포니아 퍼시픽 메디컬 센터
미국 94115 캘리포니아주 샌프란시스코 웨스트 스트리트 2200 스위트 514
카톨릭 헬스케어 웨스트, 두잉 비즈니스 애즈 세인트 메리스 메디컬 센터
미국 94107-1739 캘리포니아주 샌프란시스코 베리 스트리트 185 스위트 300
(72) 발명자
양리시
미국94132캘리포니아주샌프란시스코스프링필드드라이브15
판샌다오
중국100077베이징핑타이취자오먼베이루83-104
왕후이취안
미국94132캘리포니아주샌프란시스코스프링필드드라이브15
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 54 항

심사관 : 이종국

(54) 캄프토테신 유도체

(57) 요약

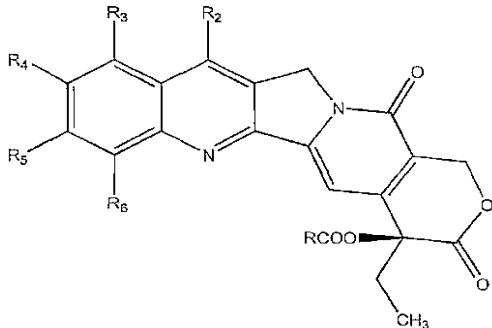
캄프토테신 유사체의 (20S) 에스테르가 제공된다. 본 화합물은 옥시알칸산 및 캄프토테신의 (20S) 에스테르이며, 캄프토테신 고리의 7, 9, 10, 11 및 12 위치에서 임의로 치환된다. 본 화합물은 암 치료에 유용하다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I 의 화합물:

[화학식 I]



[식중, R 은 $R_1-O-(CH_2)_m-$ 이고, m 은 1 내지 10 의 정수이며; R_1 은 하기의 기이고:

할로, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로젠화 C1-C6 알킬, 할로젠화 C1-C6 알콕시, 포르밀, C1-C6 알킬 카르보닐, 히드록시카르보닐, C1-C6 알킬카르보닐옥시, 벤질옥시, 임의 치환된 피페리디노, C1-C6 알콕시카르보닐 및 C1-C6 알킬카르보닐아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 임의 치환된 페닐;

할로, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로젠화 C1-C6 알킬, 할로젠화 C1-C6 알콕시, 히드록시카르보닐, C1-C6 알콕시카르보닐, C1-C6 알킬카르보닐옥시 및 C1-C6 알킬카르보닐아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환된, 접합 2-, 3- 또는 4-고리 헤테로시클릭계;

할로, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로젠화 C1-C6 알킬, 할로젠화 C1-C6 알콕시, 히드록시카르보닐, C1-C6 알콕시카르보닐, C1-C6 알킬카르보닐옥시 및 C1-C6 알킬카르보닐아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환기로 임의로 치환된 1- 또는 2-나프틸;

고리가 할로, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로젠화 C1-C6 알킬, 할로젠화 C1-C6 알콕시, 히드록시카르보닐, C1-C6 알콕시카르보닐, C1-C6 알킬카르보닐옥시 및 C1-C6 알킬카르보닐아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 임의로 치환된, 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리;

R_2 는, 수소, 할로, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 히드록시, $RC(O)O$ (R 은 상기에 정의되어 있음), 시아노, 니트로, 아미노, 할로젠화 C1-C6 알킬, 할로젠화 C1-C6 알콕시, 히드록시카르보닐, 포르밀, C1-C6 알콕시카르보닐, 트리 C1-C6 알킬실릴, C1-C6 알킬카르보닐옥시, C1-C6 알킬카르보닐아미노, C1-C6 알킬카르보닐옥시메틸, 치환된 비닐, 1-히드록시-2-니트로에틸, 알콕시카르보닐에틸, 아미노카르보닐, 모노- 또는 디-알킬카르보닐, 알킬카르보닐옥시메틸, 벤조일메틸, 벤질카르보닐옥시메틸 또는 모노- 또는 디-C1-C6 알콕시메틸이고;

R_3 는 수소, 할로, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 히드록시, $RC(O)O$ (R 은 상기에 정의되어 있음), 시아노, 니트로, 아미노, 할로젠화 C1-C6 알킬, 할로젠화 C1-C6 알콕시, 히드록시카르보닐, 포르밀, C1-C6 알콕시카르보닐, $CH_2NR_7R_8$ (식중, R_7 및 R_8 은 각각 독립적으로 H, 탄소수 1 내지 6 의 알킬, 임의 치환된 페닐, 히드록시 C1-C6 알킬, 아미노 C1-C6 알킬, 또는 모노- 또는 디알킬아미노 C1-C6 알킬이거나, R_7 및 R_8 은 -N- 과 함께 시클릭 아미노- 를 나타냄), CH_2R_9 (식중, R_9 은 C1-C6 알콕시, CN, 아미노 C1-C6 알콕시, 모노- 또는 디-C1-C6 알킬아미노 C1-C6 알콕시, C1-C6 알킬티오, 아미노 C1-C6 알킬티오, 또는 모노- 또는 디-C1-C6 알킬아미노 C1-C6 알킬티오), 또는 $NR_{10}R_{11}$ (식중, R_{10} 및 R_{11} 은 각각 독립적으로 수소, C1-C6 알킬, 페닐, 히드록시 C1-C6 알킬, 아미노 C1-C6 알킬, 또는 모노- 또는 디-C1-C6 알킬이거나, R_{10} 및 R_{11} 은 -N- 과 함께 시클릭 아미노를 나

타냄), 디알킬아미노 알킬, C1-C6 알킬카르보닐옥시, 또는 C1-C6 알킬카르보닐아미노이고;

R₄ 는 수소, 할로, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 히드록시, RC(O)O (R 은 상기에 정의되어 있음), 시아노, 니트로, 아미노, 아미노 C1-C6 알킬, 할로겐화 C1-C6 알킬, 할로겐화 C1-C6 알콕시, 히드록시카르보닐, 포르밀, C1-C6 알콕시카르보닐, 카르바모일옥시, C1-C6 알킬카르보닐옥시 또는 C1-C6 알킬카르보닐아미노이거나, R₄ 는 R₅ 와 함께 메틸렌디옥시이며;

R₅ 는 수소, 할로, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 히드록시, RC(O)O (R 은 상기에 정의되어 있음), 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 C1-C6 알킬, 할로겐화 C1-C6 알콕시, 히드록시카르보닐, 포르밀, C1-C6 알콕시카르보닐, C1-C6 알킬카르보닐옥시 또는 C1-C6 알킬카르보닐아미노이고;

R₆ 는 수소, 할로, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 히드록시, RC(O)O (R 은 상기에 정의되어 있음), 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 C1-C6 알킬, 할로겐화 C1-C6 알콕시, 히드록시카르보닐, 포르밀, C1-C6 알콕시카르보닐, C1-C6 알킬카르보닐옥시 또는 C1-C6 알킬카르보닐아미노임].

청구항 2

제 1 항에 있어서, m 이 1 이고, R₂ 내지 R₆ 가 각각 H 이며, R₁ 이 할로, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 C1-C6 알킬, 할로겐화 C1-C6 알콕시, 히드록시카르보닐, C1-C6 알콕시카르보닐 및 벤조일옥시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환기로 임의 치환된 페닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제 2 항에 있어서, R₁ 이 C1-C6 알킬, 할로, 할로겐화 C1-C6 알콕시 및 C1-C6 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환기로 임의 치환된 페닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제 3 항에 있어서, R₁ 이 1 내지 3 개의 할로 치환기로 임의 치환된 페닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제 4 항에 있어서, R₁ 이 페닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제 4 항에 있어서, R₁ 이 4-할로페닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제 4 항에 있어서, R₁ 이 3-클로로페닐 또는 2-클로로페닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제 4 항에 있어서, R₁ 이 2,4-디클로로페닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제 4 항에 있어서, R₁ 이 4-플루오로페닐, 4-브로모페닐 또는 4-요오도페닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제 4 항에 있어서, R₁ 이 2,3-디클로로페닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

제 4 항에 있어서, R_1 이 2,6-디클로로-4-플루오로페닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12

제 4 항에 있어서, R_1 이 2-브로모-4-클로로페닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13

제 4 항에 있어서, R_1 이 3-클로로-4-플루오로페닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14

제 4 항에 있어서, R_1 이 2,3-디플루오로-5-브로모페닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15

제 4 항에 있어서, R_1 이 2-브로모-4-플루오로페닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16

제 3 항에 있어서, R_1 이 3-브로모메틸페닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17

제 2 항에 있어서, R_1 이 3,5-디메틸-4-클로로페닐; 2,5-디브로모-4-시아노페닐; 4-벤질옥시페닐; 4-트리플루오로메톡시페닐; 또는 4-히드록시카르보닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 18

제 3 항에 있어서, R_1 이 하나 또는 두 개의 C1-C6 알킬 치환기로 치환된 페닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 19

제 18 항에 있어서, R_1 이 4-알킬 치환 페닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 20

제 18 항에 있어서, R_1 이 2,4-디알킬 치환 페닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 21

제 2 항에 있어서, R_1 이 모노알콕시 치환 페닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 22

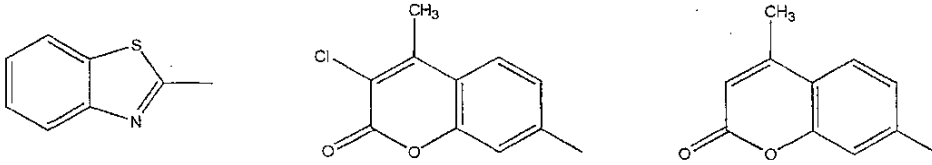
제 2 항에 있어서, R_1 이 3,4-메틸렌디옥시페닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 23

제 1 항에 있어서, m 이 1 이고, R_2 내지 R_6 가 각각 H 이며, R_1 이 집합 2-고리 헤테로시클릭계임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 24

제 23 항에 있어서, R₁ 이 하기 화학식에 의해 나타내어짐을 특징으로 하는 화합물.



청구항 25

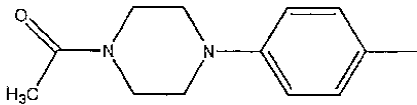
제 1 항에 있어서, m 이 1 이고, R₂ 내지 R₆ 가 각각 H 이며, R₁ 이 할로, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로젠화 C1-C6 알킬, 할로젠화 C1-C6 알콕시, 히드록시카르보닐, C1-C6 알콕시카르보닐, C1-C6 알킬카르보닐옥시 및 C1-C6 알킬카르보닐아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환기로 임의 치환된 1- 또는 2-나프틸임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 26

제 25 항에 있어서, R₁ 이 2-나프틸임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 27

제 1 항에 있어서, m 이 1 이며, R₂ 내지 R₆ 가 각각 H 이며, R₁ 이 하기의 기임을 특징으로 하는 화합물.



청구항 28

제 1 항에 있어서, m 이 1 이고, R₂ 내지 R₆ 가 각각 H 이며, R₁ 이 4-포르밀임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 29

제 1 항에 있어서, m 이 1 이고, R₂ 내지 R₆ 가 각각 H 이며, R₁ 이 4-니트로페닐, 2-니트로페닐 또는 3-트리플루오로메틸-4-니트로페닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 30

제 1 항에 있어서, m 이 2 내지 4 의 정수이고, R₂ 내지 R₆ 가 각각 H 이며, R₁ 이 할로, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로젠화 C1-C6 알킬, 할로젠화 C1-C6 알콕시, 카르보닐, 히드록시카르보닐, C1-C6 알콕시카르보닐, 벤질옥시, C1-C6 알킬카르보닐옥시 및 C1-C6 알킬카르보닐아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 임의 치환된 C1-C6 알킬 또는 페닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 31

제 1 항에 있어서, R₆ 가 수소임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 32

제 31 항에 있어서, R₄ 및 R₅ 가 함께 메틸렌디옥시임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 33

제 32 항에 있어서, R_2 가 수소임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 34

제 33 항에 있어서, R_3 가 니트로, 아미노, 메틸, 클로로, 시아노, 아세톡시 또는 아세틸아미노임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 35

제 31 항에 있어서, R_5 가 수소임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 36

제 35 항에 있어서, R_3 가 수소이고, R_2 가 (3-클로로-n-프로필)디메틸실릴, tert-부틸디메틸실릴, 아세톡시메틸, 시아노, 포르밀에테닐, 에톡시카르보닐-에테닐, 시아노에테닐, 2,2-디시아노에테닐(2-시아노-2-에톡시카르보닐)에테닐, 에토이카본(ethoycarbon) 에틸, 메틸, 에틸 또는 n-프로필이며; R_4 는 히드록시, 아세톡시, 아미노, 니트로, 시아노, 클로로, 브로모, 플루오로, C1-C6 알킬, 고급 알킬, C1-C6 알콕시, 카르바모일옥시 또는 포르밀임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 37

제 36 항에 있어서, R_2 가 에틸이고, R_4 가 카르바모일옥시임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 38

제 37 항에 있어서, 카르바모일옥시가 1-피라지닐카르보닐옥시, 4(-i-프로필아미노카르보닐메틸)-1-피라지닐-카르보닐옥시, 또는 [4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]-카르보닐옥시임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 39

제 31 항에 있어서, R_2 및 R_5 가 수소임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 40

제 39 항에 있어서, R_3 가 아미노, 니트로, 시아노, 할로, OH, C1-C6 알킬아미노, 디-C1-C6 알킬아미노, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 1-피페리디노, 1-모르폴리노, 아미노메틸, C1-C6 알킬아미노메틸, 시클로알킬아미노메틸, 디-C1-C6 알킬아미노메틸, 시클릭 아미노메틸, 아세톡시, 아세틸아미노, C1-C6 알콕시메틸, 오메가-히드록시 C1-C6 알킬아미노메틸, 시아노메틸이고, R_4 가 히드록시, 아세톡시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로, 포르밀, C1-C6 알콕시, 카르바모일옥시임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 41

제 31 항에 있어서, R_2 , R_3 및 R_5 가 각각 수소이고, R_4 가 -OC(O)알킬₁₋₂₀ 임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 42

제 1 항에 있어서, m 이 1 내지 5 의 정수임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 43

제 1 항에 있어서, m 이 1 임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 44

제 1 항에 있어서, m 이 1 이고, R_2 , R_3 , R_5 및 R_6 가 수소이고, R_4 가 R_1 -OCH₂C(O)- 임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 45

약학적으로 수용가능한 부형제와 함께 제 1 항에서 정의된 화합물을 포함함을 특징으로 하는, 온혈동물의 암 치료에 유용한 약학적 조성물.

청구항 46

제 45 항에 있어서, 경구 투여에 적합함을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 47

제 45 항에 있어서, 정맥내 (intravenous) 투여에 적합함을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 48

제 45 항에 있어서, 근육내 (intramuscular) 투여에 적합함을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 49

온혈 동물의 암 치료에 유용한 약학적 조성물의 제조 방법에 있어서, 상기 방법이 제 1 항에서 정의된 화합물을 약학적으로 수용가능한 부형제에 조합시켜, 조성물내에 치료적으로 유효한 양의 화합물을 갖는 조성물을 형성하는 것을 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 50

제 49 항에 있어서, 상기 조성물이 경구 투여용임을 특징으로 하는 방법.

청구항 51

제 49 항에 있어서, 상기 조성물이 정맥내 투여용임을 특징으로 하는 방법.

청구항 52

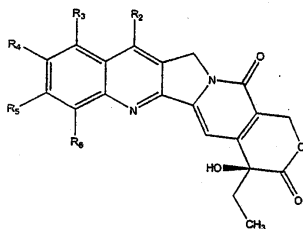
제 49 항에 있어서, 상기 조성물이 비경구 투여용임을 특징으로 하는 방법.

청구항 53

하기 성분들을 반응시키는 것을 포함함을 특징으로 하는 제 1 항에 따른 화합물의 제조 방법:

(a) 화학식 R-C(O)X 의 화합물 [식중, R 은 R₁-O-(CH₂)_m 이고, R₁ 및 m 은 제 1 항에서 정의된 바와 같으며, X 는 히드록시, 클로라이드 또는 R-C(O)O (식중, R 은 상기에 정의되어 있음)];

(b) 하기 화학식의 화합물:



[식중, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆ 는 제 1 항에서 정의된 바와 같음].

청구항 54

제 53 항에 있어서, 반응이 커플링제로서 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 및 촉매제로서 4-(디메틸아미노)피리딘의 존재하에 수행됨을 특징으로 하는 방법.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 다양한 형태의 암의 치료에 유용한 신규한 캄프토테신 유도체에 관한 것이다.

배경기술

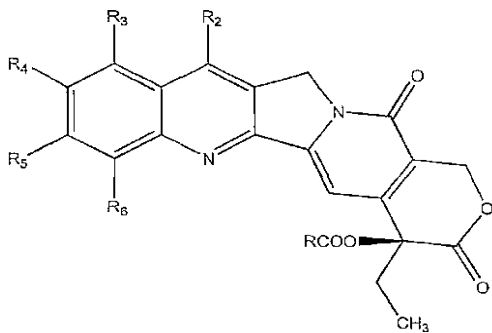
<2> 1996 년에 Wall 및 그의 공동 연구자에 의해 캄프토테카 아쿠미나타 (Nyssaceae) 의 목질부 및 수피(樹皮) 로부터 최초로 분리된 식물독성 알칼로이드인 캄프토테신 (이하 "CPT" 라 약함)은, 마우스 백혈병 세포주 L1210 계에 대한 항종양 활성을 갖는 것으로 보여졌다. 이 화합물은 20 S 배치와 함께 고리 E 내에 비대칭 중심을 갖는 펜타시클릭 고리계를 갖는다. 펜타시클릭 고리계는 피롤로[3,4-b]퀴놀린 (고리 A, B 및 C), 콘주게이트된 피리돈 (고리 D), 및 20 α-히드록실기를 갖는 6원 락톤 (고리 E)을 포함한다. 캄프토테신 그 자체는 본질적으로는 수불용성이다. 따라서, 캄프토테신은 초창기에는 수용성 나트륨 카르복실레이트로서 임상적으로 평가되었다. 상기 카르복실레이트 염은 실제적으로 E 고리가 개환되어 나트륨염을 형성한 화합물이었던 것으로 보인다. 상기 나트륨염은 심한 독성을 생성하고, 생체내 항암 활성은 거의 갖지 않았다. 따라서, 캄프토테신에 대한 초기 연구는 출발 단계 II 시도 (starting phase II trial) 이후로는 지속되지 못하였다. 그러나, 복제 및 전사와 같은 분자생물학적 사건 동안에 DNA 의 회전 (swiveling) 및 풀기 (relaxation)에 요구되는 효소인 토포이소머라아제를 억제하는 것으로 발견되었을 때, 상기 화합물에 대한 관심이 재조명되었다. 수많은 분자의 합성 및 변형이 문헌에 기재되어 있고, 새로운 유도체가 해마다 제조되고 있다. 예를 들면, 토포테칸 (9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT) 및 이리노테칸 (7-에틸-10[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시 CPT) 는 임상적으로 유용한 활성을 나타낸다. 본 발명은 다양한 형태의 암의 치료에 유용한 20 S 에스테르의 새로운 계열을 정의한다. 신규 화합물은 CPT 및 다른 CPT 유도체 보다 높은 효능과 낮은 독성을 갖는다.

발명의 상세한 설명

<3> 발명의 개요

<4> 본 발명의 하나의 양태는 하기 화학식 I 의 화합물이다:

화학식 I



<5> [식중, R 은 R₁-O-(CH₂)_m- 이고, m 은 1 내지 10 의 정수 (바람직하게는 1 내지 5)이며; R₁ 은 하기의 기이고:

<7> 저급 알킬;

<8> 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로젠화 저급 알킬, 할로젠화 저급 알콕시, 포르밀, 저급 알킬 카르보닐, 히드록시카르보닐, 저급 알킬카르보닐옥시, 벤질옥시, 임의 치환된 피페리디노, 저급 알콕시카르보닐 및 저급 알킬카르보닐아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 임의 치환된 페닐;

<9> 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로젠화 저급 알킬, 할로젠화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알킬카르보닐옥시 및 저급 알킬카르보닐아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환된 탄소수 3 내지 7 의 시클로알킬;

<10> 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로젠화 저급 알킬, 할로젠화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알킬카르보닐옥시 및 저급 알킬카르보닐아미노로 이

루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환된, 집합 2-, 3- 또는 4-고리 헤테로 시클릭계;

- <11> 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로젠화 저급 알킬, 할로젠화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알킬카르보닐옥시 및 저급 알킬카르보닐아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환기로 임의로 치환된 1- 또는 2-나프틸;
- <12> 고리가 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로젠화 저급 알킬, 할로젠화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알킬카르보닐옥시 및 저급 알킬카르보닐아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 임의로 치환된, 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리;
- <13> R₂ 는, 수소, 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, RC(O)O (R 은 상기에 정의되어 있음), 시아노, 니트로, 아미노, 할로젠화 저급 알킬, 할로젠화 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, 모노- 또는 디-알킬카르보닐, 알킬카르보닐로일 메틸, 벤조일메틸, 벤질카르보닐옥시메틸 또는 모노- 또는 디-저급 알콕시메틸이고;
- <14> R₃ 는 수소, 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, RC(O)O (R 은 상기에 정의되어 있음), 시아노, 니트로, 아미노, 할로젠화 저급 알킬, 할로젠화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, CH₂NR₇R₈ (식중, R₇ 및 R₈ 은 각각 독립적으로 H, 탄소수 1 내지 6 의 알킬, 임의 치환된 페닐, 히드록시 저급 알킬, 아미노 저급 알킬, 또는 모노- 또는 디알킬아미노 저급 알킬이거나, R₇ 및 R₈ 은 -N- 과 함께 시클릭 아미노- 를 나타냄), -C(O)H, CH₂R₉ (식중, R₉ 은 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 알킬티오), 또는 NR₁₀R₁₁ (식중, R₁₀ 및 R₁₁ 은 각각 독립적으로 수소, 저급 알킬, 페닐, 히드록시 저급 알킬, 아미노 저급 알킬, 또는 모노- 또는 디-저급 알킬이거나, R₁₀ 및 R₁₁ 은 -N- 과 함께 시클릭 아미노를 나타냄), 디알킬아미노 알킬, 저급 알킬카르보닐옥시, 또는 저급 알킬카르보닐아미노이고;
- <15> R₄ 는 수소, 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, RC(O)O (R 은 상기에 정의되어 있음), 시아노, 니트로, 아미노, 아미노 저급 알킬, 할로젠화 저급 알킬, 할로젠화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일옥시, 저급 알킬카르보닐옥시 또는 저급 알킬카르보닐아미노이거나, R₄ 는 R₃ 와 함께 메틸렌디옥 시이며;
- <16> R₅ 는 수소, 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, RC(O)O (R 은 상기에 정의되어 있음), 시아노, 니트로, 아미노, 할로젠화 저급 알킬, 할로젠화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알킬카르보닐옥시 또는 저급 알킬카르보닐아미노이고;
- <17> R₆ 는 수소, 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, RC(O)O (R 은 상기에 정의되어 있음), 시아노, 니트로, 아미노, 할로젠화 저급 알킬, 할로젠화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알킬카르보닐옥시 또는 저급 알킬카르보닐아미노임].
- <18> 본 발명의 또 다른 양태는 온혈 동물내의 암 치료에 유용한 약학적 조성물로서, 상기 조성물은 약학적으로 수용 가능한 부형제와 함께 본원에서 정의된 본 발명의 화합물을 포함한다.
- <19> 본 발명의 또 다른 양태는 온혈 동물에서의 암 치료 방법으로서, 상기 방법은 본원에 정의된 본 발명의 화합물의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 상기 화합물은 적당한 투약 경로, 예컨대 경구, 국소적 또는 비경구적으로 치료학적으로 유효한 투약량으로 투여된다.
- <20> 본 발명의 또 다른 양태는 화학식 R-C(O)X 의 화합물 [식중, R 은 R₁-O-(CH₂)_m 이고, R₁ 은 상기에서 정의된 바와 같으며, m 은 1 내지 10 의 정수이고, X 는 예컨대 브롬, 염소, 히드록시, 탄소수 1 내지 11 의 알콕시임 (예컨대, -O(CH₂)_mCH₃ (식중 m 은 1 내지 10 의 정수임) 또는 R-C(O)O- (R 은 상기에 정의되어 있음))] 과 캄프 토테신 (CPT) 또는 CPT 유사체와 반응시켜 본 발명의 화합물을 제조하는 방법이다.

<21> 본 발명의 다른 양태는 이후의 상세한 설명을 검토하는 것에 의해 당업자에게 자명할 것이다.

<22> 상세한 설명

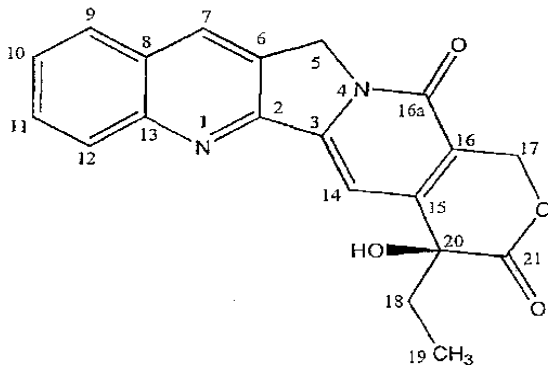
<23> 개요

<24> 일반적으로 본 발명은 CPT 또는 CPT 유사체의 (20S) 에스테르로 고려될 수 있다. 상기에 기술한 바와 같이, CPT 는 20 위치에 히드록시를 갖는 (S) 입체이성질체이다. 상기 히드록시기는 본 발명의 방법에 따라 에스테르화되어, 양호한 수용의 입체특이적 전환율로 대응 (20S) 에스테르를 형성한다. 생성된 에스테르는 사슬 내에 음전하 실체를 갖는다는 점에서 독특하며, 이는 캄프토테신 분자의 E 고리를 안정화시킴에 있어 도움이 되는 것으로 여겨진다. 본 발명의 신규 화합물은 마우스의 암에 대하여 활성이 있고, 일반적으로 또한 항독성이 있다. 이들은 다양한 형태의 암을 치료하는데 유용하며, 제형화되어 경구, 국소 또는 비경구 투여를 위한 약학적 제제로 제조될 수 있다.

<25> 상기 화합물이 어떻게 작용하는지에 대한 임의의 특정 작용 메커니즘 또는 이론적 설명에 의해 한정되기를 바라지는 않지만, 상기 20S 에스테르는 부분적으로는 CPT 분자의 E 고리를 안정화시킴에 있어 이들의 효과를 나타내는 것으로 여겨진다. 상기 에스테르는 하기를 통해 상기 효과를 성취할 수 있다: E 고리로의 효소적 접근을 억제하는 것에 의한 입체 장애 (steric hinderance)를 통해; 에스테르 사슬내에 전자 제거기 (electron-withdrawing group), 예컨대 산소 원자의 존재를 통해; 그리고 효소를 이용하여 CPT 분자의 E 고리 끝의 수소 결합 또는 반데르 발스 힘이 결합의 억제를 촉진하여 효소 활성이 E 고리를 제공하도록 하는 것을 통해.

<26> 정의

<27> 용어 "CPT"는 (S)-4-에틸-4-히드록시-1H-피라노-[3',4':6,7]인돌리지놀[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H,12H)-디온으로서 또한 알려진 캄프토테신에 대한 약자이다. 이 화합물은 수많은 공급처, 예컨대 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO)로부터 용이하게 입수가 가능하다. 캄프토테신의 화학식 및 그의 번호매김 체계는 하기와 같다:



<28>

<29> 이 화합물은 에스테르화되어 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 20-위치에 히드록시를 갖는다.

<30> 용어 "알킬" 은 지시된 수의 탄소 원자를 갖는 1가 포화 지방족 탄화수소 라디칼에 관한 것이다. 예컨대, "C1-6 알킬" 또는 "탄소수 1 내지 6 의 알킬" 또는 "알킬-6"은 구조 내에 1 내지 6 개의 탄소를 함유하는 임의의 알킬기에 관한 것이다. "C1-20" 은 1 내지 20 개의 탄소 원자를 갖는 임의의 알킬기에 관한 것이다. 알킬은 직쇄 (즉, 선형) 또는 분지쇄일 수 있다. 저급 알킬은 탄소수 1 내지 6 의 알킬기에 관한 것이다. 저급 알킬 라디칼의 대표적인 예는, 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 이상의 탄소를 갖는 알킬에 관한 것이다. 이들은 n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-도데실, n-테트라데실, n-헥사데실, n-옥타데실, n-에이코실 등과 함께, 이들의 분지형 변이체를 포함한다. 상기 라디칼은 본 발명의 범위내의 화합물의 제조를 현저하게 방해하지 않고, 본 화합물의 효능을 현저하게 감소시키지 않는 위치에서 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 알킬은 할로, 저급 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로젠화 저급 알킬, 할로젠화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알킬카르보닐옥시 및 저급 알킬카르보닐아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환된다.

<31> 용어 "알콕시" 는, 화학식 RO- 의 1가 라디칼 [식중, R 은 본원에 정의된 알킬임]에 관한 것이다. 저급 알콕시는 탄소수 1 내지 6 의 알콕시에 관한 것이고, 고급 알콕시는 탄소수 7 이상의 알콕시이다. 대표적인 저급 알콕시 라디칼은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, n-부톡시, n-펜틸옥시, n-헥실옥시, 이소프로폭시, 이소부톡시, 이

소펜틸옥시, 아밀옥시, sec-부톡시, tert-부톡시, tert-펜틸옥시 등을 포함한다. 고급 알콕시 라디칼은 본원에 기재된 고급 알킬 라디칼에 상응하는 것들을 포함한다. 상기 라디칼은 본 발명의 범위내의 화합물의 제조를 현저하게 방해하지 않고, 본 화합물의 효능을 현저하게 감소시키지 않는 위치에서 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 상기 알킬은 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알킬카르보닐옥시 및 저급 알킬카르보닐아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환된다.

- <32> 용어 "시클로알킬" 은 3 개 이상의 탄소를 함유하여 고리를 형성하는 1가 치환식 포화 탄화수소 라디칼에 관한 것이다. 공지된 시클로알킬 화합물은 30 개 이상의 탄소 원자까지를 가질 수 있지만, 일반적으로는 고리내에 3 내지 7 개의 탄소를 가질 것이다. 후자는, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸을 포함한다. 상기 라디칼은 본 발명의 범위내의 화합물의 제조를 현저하게 방해하지 않고, 본 화합물의 효능성을 현저하게 감소시키지 않는 위치에서 치환기로 임의로 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 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환된다.
- <33> 용어 "히드록시카르보닐" 은 화학식 -C(O)OH 를 갖는 1 가 라디칼이다.
- <34> 용어 "저급 알콕시카르보닐" 은 화학식 -C(O)OAlk [식중, Alk 는 저급 알킬임] 을 갖는 1가 라디칼 이다.
- <35> 용어 "저급 알킬카르복실옥시" 는 화학식 -OC(O)Alk [식중, Alk 는 저급 알킬임] 을 갖는 1가 라디칼이다.
- <36> 용어 "저급 알킬카르보닐아미노" 는 화학식 -NHC(O)Alk [식중, Alk 는 저급 알킬임] 을 갖는 1가 라디칼이다.
- <37> "할로" 치환기는 클로로, 브로모, 요오도 및 플루오로로부터 선택된 1가 할로겐 라디칼이다. "할로겐화" 화합물은 하나 이상의 할로 치환기로 치환된 것이다.
- <38> "1-나프틸" 또는 "2-나프틸" 은 1- 또는 2-위치의 나프탈렌 구조 각각으로부터 수소를 제거하는 것에 의해 형성된 라디칼이다. 이는 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 포르밀, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알킬카르보닐옥시 및 저급 알킬카르보닐아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환기로 임의로 치환된다.
- <39> "페닐" 은 벤젠 고리로부터 수소를 제거하는 것에 의해 형성된 라디칼이다. 페닐은 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 포르밀, 할로겐화 저급 알콕시, 카르보닐, 히드록시카르보닐, 저급 알킬카르보닐옥시, 벤질옥시, 임의 치환된 피페리디노, 저급 알콕시카르보닐 및 저급 알킬카르보닐아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환된다.
- <40> "시클릭 아미노" 는 질소, 산소 또는 황과 같은 추가적인 헤테로 원자를 하나 이하로 갖는 포화 5원, 6원 또는 7원 시클릭아민 고리의 1가 라디칼이다. 대표적인 예는, 예컨대 1-피롤리디노, 1-피페리디노, 모르폴리노, 피페라지노 등을 포함한다. 이들은 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환될 경우, 일반적으로 이들은 저급 알킬, 저급 시클로알킬, 히드록시 저급 알킬, 페닐 (치환 또는 비치환), 벤질 (치환 또는 비치환), 아미노카르보닐메틸, 저급 알킬아미노카르보닐메틸, 아미노, 모노- 또는 디-저급 알킬아미노 또는 시클릭 아미노로부터 선택된 2 개 이하의 치환기를 가질 것이다.
- <41> "카르바모일옥시" 는 화학식 R₁₃R₁₄NC(O)O- (즉, 아미노카르보닐옥시) 의 1가 라디칼이다 [식중, R₁₃ 및 R₁₄ 는 질소 원자와 함께 시클릭 아미노를 형성하거나, R₁₃ 및 R₁₄ 는 각각 독립적으로 수소, 저급 알킬, 히드록시 저급 알킬, 히드록시 저급 알킬, 아미노 저급 알킬, 저급 시클로알킬, 페닐 (치환 또는 비치환), 또는 벤질 (치환 또는 비치환)임]. 예로는, 아미노카르보닐옥시, 메틸아미노카르보닐옥시, 디메틸 아미노카르보닐옥시, [4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시, 1-모르폴리노카르보닐옥시, 1-피롤리디닐, 1-피페라진카르보닐옥시 및 본원에 기술된 다른 것들을 포함한다.
- <42> "5원 헤테로시클릭 고리" 는 탄소 원자 및 하나 이상의 다른 원소 (일반적으로는, 질소, 산소 또는 황)을 함유하는 5원 폐환 고리의 1가 라디칼이고, 완전히 포화이거나 부분적으로 포화이거나 불포화 (즉, 천연의 방향족) 일 수 있다. 일반적으로, 헤테로사이클은 둘 이하의 헤테로 원자를 함유할 것이다. 단지 하나의 헤테로 원자를 갖는 불포화 5원 헤테로사이클의 대표적인 예는 2- 또는 3-피롤릴, 2- 또는 3-푸라닐, 및 2- 또는 3-티오펜을 포함한다. 부분적으로 포화되거나 완전히 포화인 대응 라디칼은 3-피롤린-2-일, 2- 또는 3-피롤리디닐, 2- 또는 3-테트라히드로푸라닐, 및 2- 또는 3-테트라히드로티오펜을 포함한다. 2 개의 헤테로 원자를 갖는

대표적인 불포화 5원 헤테로시클릭 라디칼은 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴 등을 포함한다. 전체적으로 포화이거나 부분적으로 포화인 대응 라디칼이 또한 포함된다. 헤테로시클릭 라디칼은 헤테로시클릭 고리 내의 이용가능한 탄소 원자를 통해 결합된다. 상기 라디칼은 본 발명의 범위내의 화합물의 제조를 현저하게 방해하지 않고, 본 화합물의 효능성을 현저하게 감소시키지 않는 위치에서 치환기로 임의로 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 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 임의로 치환된다.

<43> "6원 헤테로시클릭 고리" 는 탄소 원자 및 하나 이상의 다른 원소 (일반적으로는 질소, 산소 또는 황)를 함유하는 6원 폐환 고리의 1가 라디칼이고, 전체적으로 포화이거나 부분적으로 포화이거나 불포화 (즉, 천연의 방향족)일 수 있다. 일반적으로 헤테로사이클은 둘 이하의 헤테로 원자를 함유한다. 단지 한 개의 헤테로 원자를 갖는 불포화 6원 헤테로사이클의 대표적인 예는 2-, 3- 또는 4-피리디닐, 2H-피라닐, 및 4H-피라닐을 포함한다. 부분적으로 포화이거나 전체적으로 포화인 대응 라디칼은 2-, 3- 또는 4-피페리디닐, 2-, 3- 또는 4-테트라히드로피라닐 등을 포함한다. 2 개의 헤테로원자를 갖는 대표적인 불포화 6원 헤테로시클릭 라디칼은 3- 또는 4-피리다지닐, 2-, 4- 또는 5-피리미디닐, 2-피라지닐 등을 포함한다. 전체적으로 포화이거나 부분적으로 포화인 대응 라디칼, 예컨대 2-피페라진도 또한 포함된다. 헤테로시클릭 라디칼은 헤테로시클릭 고리내 이용가능한 탄소원자를 통해 결합된다. 상기 라디칼은 본 발명의 범위내의 화합물의 제조를 현저하게 방해하지 않고, 본 화합물의 효능성을 현저하게 감소시키지 않는 위치에서 치환기로 임의로 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 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 임의로 치환된다.

<44> "접합 2-, 3- 또는 4-고리 헤테로시클릭 라디칼" 은 인접한 고리가 한 쌍의 원자, 일반적으로는 탄소원자를 공유하는 다핵성이다. 하나 이상의 고리는 질소, 산소 또는 황과 같은 비탄소 원자를 갖는 헤테로시클릭일 것이다. 고리계는 9 내지 18 개의 원자를 함유할 수 있다. 2-고리 헤테로시클릭 계는 일반적으로는 9 또는 10 개의 원자를 고리내에 포함할 것이다. 상기 2-고리계의 예는 퀴놀린, 이소퀴놀린, 푸린, 인돌리진, 4H-퀴놀리진, 3H-피롤리진, 쿠마란 (coumaran), 쿠마린, 이소쿠마린, 4-메틸쿠우마린, 3-클로로-H-메틸쿠마린, 크로몬, 벤조푸란, 벤조티오펜, 벤조티아졸, 인돌 등을 포함한다. 3-고리계는 일반적으로는 12 내지 14 개의 원자를 고리내에 포함할 것이다. 상기 3-고리계의 예는 카르바졸, 아크리딘 등을 포함한다. 4-고리 접합계는 일반적으로는 16 내지 18 개의 원자를 사슬내에 포함할 것이다. 상기 4-고리계의 예는 이소테바인 등을 포함한다. 상기 고리는 고리계 내의 탄소를 통해 결합된다. 상기 라디칼은 본 발명의 범위내의 화합물의 제조를 현저하게 방해하지 않고, 본 화합물의 효능성을 현저하게 감소시키지 않는 위치에서 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 상기 라디칼은 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알킬카르보닐옥시 및 저급 알킬카르보닐아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환된다.

<45> 다른 화학 용어는 표준 교과서 및 사전으로부터의 지침과 함께 당업자에 의해 이해되는 표준 의미로서 제공된다.

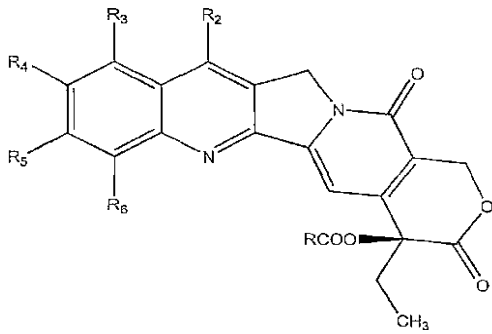
<46> 용어 "MTD" 는 최대 허용량의 약자이다.

<47> 용어 "nM" 은 나노몰의 약자이다.

<48> 용어 "ip" 는 복강내 (intraperitoneal) 의 약자이다.

<49> 본 발명의 화합물

<50> 본 발명의 하나의 양태는 하기 화학식의 화합물이다:



<51>

<52> [식중, R 은 $R_1-O-(CH_2)_m-$ 이고, m 은 1 내지 10 의 정수 (바람직하게는 1 내지 5)이며; R₁ 은 하기의 기이고:

<53> 저급 알킬;

<54> 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 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 임의 치환된 페닐;

<55> 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알킬카르보닐옥시 및 저급 알킬카르보닐아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환된 탄소수 3 내지 7 의 시클로알킬;

<56> 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알킬카르보닐옥시 및 저급 알킬카르보닐아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환된, 접합 2-, 3- 또는 4-고리 헤테로 시클릭계;

<57> 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알킬카르보닐옥시 및 저급 알킬카르보닐아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환기로 임의로 치환된 1- 또는 2-나프틸;

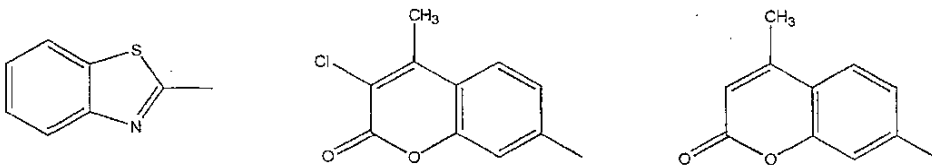
<58> 고리가 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알킬카르보닐옥시 및 저급 알킬카르보닐아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 임의로 치환된, 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리;

<59> R₂ 는, 수소, 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, RC(O)O (R 은 상기에 정의되어 있음), 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 포르밀, 저급 알콕시카르보닐, 트리 저급 알킬실릴, 저급 알킬카르보닐옥시, 저급 알킬카르보닐아미노, 저급 알킬카르보닐옥시메틸, 치환된 비닐, 1-히드록시-2-니트로에틸, 알콕시카르보닐에틸, 아미노카르보닐, 모노- 또는 디-알킬카르보닐, 알킬카르보닐옥시메틸, 벤조일메틸, 벤질카르보닐옥시메틸 또는 모노- 또는 디-저급 알콕시메틸이고;

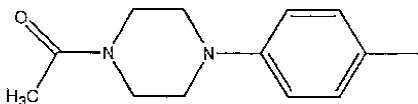
<60> R₃ 는 수소, 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, RC(O)O (R 은 상기에 정의되어 있음), 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, CH₂NR₇R₈ (식중, R₇ 및 R₈ 은 각각 독립적으로 H, 탄소수 1 내지 6 의 알킬, 임의 치환된 페닐, 히드록시 저급 알킬, 아미노 저급 알킬, 또는 모노- 또는 디알킬아미노 저급 알킬이거나, R₇ 및 R₈ 은 -N- 과 함께 시클릭 아미노- 를 나타냄), CH₂R₉ (식중, R₉ 은 저급 알콕시, CN, 아미노 저급 알콕시, 모노- 또는 디-저급 알킬아미노 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 아미노 저급 알킬티오, 또는 모노- 또는 디-저급 알킬아미노 저급 알킬티오), 또는 NR₁₀R₁₁ (식중, R₁₀ 및 R₁₁ 은 각각 독립적으로 수소, 저급 알킬, 페닐, 히드록시 저급 알킬, 아미노 저급 알킬, 또는 모노- 또는 디-저급 알킬이거나, R₁₀ 및 R₁₁ 은 -N- 과 함께 시클릭 아미노를 나타냄), 디알킬아미노 알킬, 저급 알킬카르보닐

옥시, 또는 저급 알킬카르보닐아미노이고;

- <61> R₄ 는 수소, 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, RC(O)O (R 은 상기에 정의되어 있음), 시아노, 니트로, 아미노, 아미노 저급 알킬, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일옥시, 저급 알킬카르보닐옥시 또는 저급 알킬카르보닐아미노이거나, R₄ 는 R₃ 와 함께 메틸렌디옥시이며;
- <62> R₅ 는 수소, 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, RC(O)O (R 은 상기에 정의되어 있음), 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알킬카르보닐옥시 또는 저급 알킬카르보닐아미노이고;
- <63> R₆ 는 수소, 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, RC(O)O (R 은 상기에 정의되어 있음), 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알킬카르보닐옥시 또는 저급 알킬카르보닐아미노임].
- <64> 바람직한 양태는 m 이 1 이고, R₁ 이 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐 및 벤질옥시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환기로 임의 치환된 페닐이며, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆ 가 각각 H 이거나, R₂ 내지 R₆ 가 하기에 기재된 바람직한 양태에 대한 추가적인 설명에 기재된 바와 같은 것인 화학식 I 의 화합물이다. 상기 화합물의 하위집단으로, 또 다른 바람직한 양태는 R₁ 이 저급 알킬, 할로, 할로겐화 저급 알콕시 및 저급 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환기로 임의 치환된 페닐, 특히 1 내지 3 개의 할로 치환기로 임의 치환된 페닐인 화합물이다. 상기 화합물의 약학적으로 수용가능한 염도 또한 포함된다. 약학적으로 수용가능한 염은, 반응성 염기 (예컨대 이용가능한 질소)의 존재하에, 화학식 I 로 나타내어지는 화합물과 유기산 또는 무기산의 반응에 의해 형성된 염이다. 적합한 염은 예컨대 아세테이트, 히드록로라이드, 술페이트, 포스페이트 등을 포함한다. 그외의 것들은 본원에 기재된 레밍톤스 (Remington's) 와 같은 표준 자료를 참고함으로써 당업자에게 자명할 것이다.
- <65> 또 다른 바람직한 양태는 m 이 1 이고, R₂ 내지 R₆ 가 각각 H (또는 본원에 기재된 바람직한 것들) 이며, R₁ 이 접합된 2-고리 헤테로시클릭 계인 화합물, 예컨대 R₁ 이 하기로 나타내어지는 화합물이다.



- <66>
- <67> 상기 라디칼의 명칭은 각각 2-벤조티아졸릴, 3-클로로-4-메틸쿠마린-7-일 및 4-메틸쿠마린-7-일이다.
- <68> 또 다른 양태는 m 이 1 이고, R₂ 내지 R₆ 가 각각 H (또는 본원에 기재된 바람직한 것들) 이며, R₁ 이 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알킬카르보닐옥시 및 저급 알킬카르보닐아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환기로 임의 치환된 1- 또는 2-나프틸인 화합물이다. 바람직하게는 R₁ 은 2-나프틸이다.
- <69> 또 다른 양태는 m 이 1 이고, R₂ 내지 R₆ 가 H (또는 본원에 기재된 바람직한 것들) 이며, R₁ 이 4-포르밀페닐 또는 하기의 기인 화합물이다.



<70>

- <71> 후자의 라디칼은 4-[4-아세틸피페라진-1-일]페닐이다.
- <72> 또 다른 양태는 m 이 2 내지 4 의 정수이고, R₂ 내지 R₆ 가 각각 H (또는 본원에 기재된 바람직한 것들) 이며, R₁ 이 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 카르보닐, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로젠화 저급 알킬, 할로젠화 저급 알콕시, 히드록시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐, 벤질옥시, 저급 알킬카르보닐옥시 및 저급 알킬카르보닐아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 임의 치환된 저급 알킬 또는 페닐인 화합물이다.
- <73> 본 발명의 다른 양태들은 상기에 기재된 화합물을 포함하지만, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆ 각각이 수소만이 아닌 다른 치환기일 수도 있다. 예를 들면, 본 발명의 다른 양태들은 하기에 기재된 바람직한 하위집단을 포함한다:
- <74> R₆ 가 수소인 화학식 I 의 화합물, 특히 R₄ 및 R₅ 가 함께 메틸렌디옥시이고 R₂ 는 수소인 화합물. 이들 중에서, 특히 관심있는 화합물은 R₃ 가 니트로, 아미노, 메틸, 클로로, 시아노, 아세톡시 또는 아세틸아미노인 것.
- <75> R₅ 및 R₆ 가 각각 수소인 화학식 I 의 화합물, 특히 R₃ 가 수소이고, R₂ 가 (3-클로로-n-프로필)디메틸실릴, tert-부틸디메틸실릴, 아세톡시메틸, 시아노, 포르말에테닐, 에톡시카르보닐-에테닐, 시아노에테닐, 2,2-디시아노에테닐, (2-시아노-2-에톡시카르보닐)에테닐, 에톡시카르보닐에틸, 메틸, 에틸 또는 n-프로필이고, R₄ 가 히드록시, 아세톡시, 아미노, 니트로, 시아노, 클로로, 브로모, 플루오로, 저급 알킬, 고급 알킬, 저급 알콕시, 카르바모일옥시 또는 포르밀인 것들. 이들 중에서, R₂ 가 에틸이고, R₄ 가 카르바모일옥시인 화합물이 또한 관심있다. 바람직한 카르바모일옥시 치환기는 1-피라지닐카르보닐옥시, 4-(i-프로필아미노카르보닐메틸) 피라진-1-일-카르보닐옥시 또는 4-(1-피페리디오)-1-피페리디노카르보닐옥시를 포함한다.
- <76> R₂, R₅ 및 R₆ 가 각각 수소인 화합물, 예컨대 R₃ 가 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, 시클릭 아미노메틸, 아세톡시, 아세틸아미노, 저급 알콕시메틸, 오메가 히드록시 저급 알킬아미노메틸, 시아노메틸이고 R₄ 가 히드록시, 아세톡시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로, 포르밀, 저급 알콕시, 카르바모일옥시인 것들.
- <77> R₂, R₃, R₅ 및 R₆ 가 각각 수소이고, R₄ 가 -OC(O)알킬₁₋₂₀ 인 화합물.
- <78> **발명의 약학적 조성물**
- <79> 본 발명의 양태는, 온혈 동물의 암 치료에 유용한 약학적 조성물로서, 상기 조성물은 약학적으로 허용되는 부형제와 여기에 정의된 본 발명의 화합물을 함유하는 조성물이다. 본 조성물은 경구, 국소, 경피, 향문, 흡입, 비경구 (정맥내 (intravenous), 근육내 (intramuscular), 또는 복강내 (intraperitoneal)) 투여 등에 적당한 조성물 제공을 위해 공지된 제제 기술에 따라 제조된다. 본 발명의 조성물 제조를 위한 자세한 내용은, 제 18 판 또는 제 19 판, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA 18040)을 참조한다. 해당 부분을 참고로 본원에 통합한다.
- <80> 단위 투여 또는 다중 투여 형태가 고려되며, 특정 임상 환경에서 각각 장점이 있다. 단위 투여는, 암 치료 환경에서 목적 효과(들)을 생산하기 위해 개선된 활성 화합물의 소정의 양을 함유할 수 있다. 다중 투여 형태는, 복수의 단일 투여 또는 일부 투여가 목적하는 바를 달성하기 위해 필요할 때 특히 유용할 수 있다. 이들 각각의 투여 형태들은 특정 화합물의 고유 특성, 달성하고자 하는 특정 치료 목적, 암 치료를 위한 특정 화합물의 제조에 대해 당업계에서 본질적으로 갖는 임의의 한계점으로 보고되거나 그에 의존하는 제약 사항을 가질 수 있다.
- <81> 단위 투여는, 대상의 암 치료에 충분한 치료적 유효량을 함유하며, 약 1.0 내지 1000 mg 의 화합물, 예컨대 약 50 내지 500 mg 을 함유할 수 있다.
- <82> 화합물은, 소화성 정제, 협착 정제, 캡슐, 캐플릿, 엘릭서, 현탁액, 시럽, 트로치, 웨이퍼, 로젠 등의 적절한 제형으로 바람직하게 경구 투여된다. 일반적으로, 가장 단순한 제형은 정제 또는 캡슐 (개별 또는 전체적으로 '경구 투여 단위'라 칭함)이다. 적절한 제형은 적절한 조성물의 제제화를 위해 사용되는 화합물의 특성과 부형제의 조화를 이루는 표준 제제화 기술에 의해 제조된다. 정제 또는 캡슐은, 화학식 I 의 화합물을 약 50 내지

약 500 mg 함유한다.

- <83> 상기 형태는, 화합물을 신속하게 전달하거나 또는 서방성인 제제일 수 있다. 화합물은 경질 또는 연질 캡슐로 감싸지며, 정제로 압착되거나, 음료, 음식 또 다른 다이어트로 혼입된다. 최종 조성물 및 제제의 백분율은 물론 다양하며, 간편하게는, 예컨대 정제인 최종 형태의 중량의 1 내지 90% 범위이다. 상기 치료학적으로 유용한 조성물의 양은 적절한 투여량이 얻어지도록 하는 양이다. 본 발명에 따른 바람직한 조성물을 제조하여, 경구 투여 단위 형태가 약 50 내지 1000 mg의 투여량 단위 중량으로, 투여 단위의 약 5 내지 약 50 중량% (%w)를 함유한다.
- <84> 경구 투여 단위의 적절한 제형은 또한 하기를 함유할 수 있다: 트라가칸쓰 검, 아카시아, 옥수수 전분, 젤라틴과 같은 결합제; 락토스 또는 슈크로스과 같은 감미제; 옥수수 전분, 알긴산 등의 분해제; 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제; 또는 페퍼민트, 윈터그린 등의 오일과 같은 향미제. 기타 다양한 물질이 코팅물로서 존재하거나, 경구 투여 단위의 물성 형태를 다르게 개질하기 위한 것일 수 있다. 경구 투여 단위는, 셀락, 당 또는 이들 모두로 코팅 가능하다. 시럽 또는 엘릭서는 화합물, 감미제로서 슈크로스, 보존제로서 메틸 및 프로필과 라벤, 염료 및 풍미제를 함유할 수 있다. 이용되는 임의의 물질은 약학적으로 허용되어야 하며, 실질적으로는 비독성이어야 한다. 유용한 부형제 형태에 대한 자세한 것은 하기를 참조한다: "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 19판, Mack Printing Company, Easton, PA. (보다 자세한 내용에 대해서는 상기 문헌의 챕터 91-93 참조).
- <85> 화합물은 예컨대 정맥내, 근육내, 정맥내, 피하, 또는 복강내로 비경구적으로 투여될 수 있다. 담체 또는 부형제, 또는 담체 혼합물은, 예컨대 각종 극성 또는 비극성 용매, 이들의 적절한 혼합물, 또는 오일을 함유하는 용매 또는 분산성 매질일 수 있다. 본원에서 사용된 '담체' 또는 '부형제'는, 약학적으로 수용가능한 담체 또는 부형제를 의미하며, 임의의 모든 용매, 분산제 또는 매질, 코팅제 (들), 향균제 (들), 이소/하이포/하이퍼토닉제, 흡수 개질제 등을 포함한다. 이러한 물질 및 약학적으로 활성인 물질을 위한 시약의 사용은, 당업계에 자명하게 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 작용제로서 제외되는 것은 활성 성분과 비상용성인 것으로, 치료 조성물의 사용에서 고려된다. 또한, 기타 또는 보조 활성 성분 또한 최종 조성물에 혼입될 수 있다.
- <86> 화합물의 용액은 물, 에탄올, 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 (들), 각종 오일, 및/또는 이들의 혼합물 및 당업자에게 공지된 것과 같은 적절한 희석제를 함유할 수 있다.
- <87> 주사 용도에 적절한 약학적 형태는, 멸균 용액, 분산액, 에멀전, 및 멸균 분말을 포함한다. 최종 형태는, 제조 및 저장 조건에서 안정하여야 한다. 또한, 최종 약학적 형태는, 오염으로부터 보호되고, 따라서 박테리아 또는 곰팡이와 같은 미생물의 성장을 억제할 수 있어야 한다. 단일 정맥내 또는 복강내 투여 형태가 투여될 수 있다. 다르게는, 느린 장기간 주입 또는 다중 단기간 매일 주입이 사용 가능하며, 일반적으로 1 내지 8 일간 지속된다. 격일 또는 며칠마다 한번의 투여 또한 사용될 수 있다.
- <88> 멸균 주사형 용액은, 당업계 공지이거나 상기에 나열한 다른 성분이 필요에 따라 첨가될 수 있는, 하나 이상의 적절한 용매로 필요량의 화합물을 혼입시키는 것에 의해 제조한다. 멸균 주사 용액은, 필요한 기타 각종 성분과 함께 적절한 용매 내에 필요량의 화합물을 혼입시켜 제조한다. 여과와 같은 멸균 절차를 이후에 실시한다. 일반적으로, 분산액은 상기한 기타 필요 성분 및 분산 매질을 또한 함유하는 멸균 담체 내에 혼합물을 혼입시켜 제조한다. 멸균 분말의 경우, 바람직한 방법은, 진공 건조 또는 동결 건조에 의해 임의의 필요 성분이 첨가된다.
- <89> 모든 경우에서, 상기한 바와 같은 최종 형태는 멸균된 것으로, 속이 빈 바늘과 같은 주사 기구에 용이하게 관통될 수 있어야 한다. 용매 또는 부형제의 적절한 선택에 의해 적절한 점도를 유지 또는 달성할 수 있다. 또한, 레시틴과 같은 분자 또는 입자 코팅물의 사용, 분산액 중의 입자 크기의 적절한 선택, 또는 계면활성제 특성을 갖는 물질의 사용이 이용될 수 있다.
- <90> 미생물 성장의 억제 또는 방해는, 클로로부탄올, 아스코르브산, 파라벤, 터메로살 등의 하나 이상의 항균제의 첨가에 의해 달성될 수 있다. 당 또는 염과 같이 등장도를 변형하는 작용제를 포함하는 것이 또한 바람직할 수 있다.
- <91> 일부 경우에, 예컨대 본 발명의 화합물이 매우 수용성인 경우, 리포솜 전달을 제공하는 것이 유용하다. 상기 계는 본 발명의 화합물을, 지질 운반체 또는 리포솜 또는 미셀 (micelle) 내에, 상에 또는 그에 의한 본 발명의 화합물의 혼합, 캡슐화, 감싸기 또는 포획 (trapping)으로 억류된다.
- <92> 유용하게는, 발명의 화합물은 리포솜 내에 용해화된다. 리포솜은, 예컨대 콜레스테롤, 인지질, 또는 예컨대 나

트립 도데실술페이트, 옥틸페놀폴리옥시에틸렌 글리콜 또는 소르비탄 모노올레이트와 같은 계면활성제로 구성된 미셀을 포함한다. 일반적으로 발명의 화합물은, 리포솜의 지질 이중층에 고친화도로 결합한다. 전구 약물이 결합된 리포솜은 지질의 아실쇄 사이에 바람직하게는 개입된다. 막 결합된 본 발명의 화합물인 캄프토테신 유도체의 락톤 고리는, 따라서 리포솜의 수성 내외부 환경으로부터 제거되어, 추가로 가수분해로부터 보호된다. 리포솜 결합 약물이 가수분해로부터 보호되므로, 약물의 항암 활성은 보존된다. 리포솜 막에 대해 친화도가 낮아 리포솜 막으로부터 분리되어 리포솜 내에 존재하는 본 발명의 화합물에 대해서는, 리포솜의 내부 pH 를 감소시켜 상기 본 발명의 화합물의 가수분해를 억제한다.

<93> 본 발명에 따라 사용될 수 있는 리포솜 전달계의 유용한 군은 미국 특허 5,552,156 및 5,736,156 에 기재된 것을 포함하며, 이들은 전체적으로 참고로 본원에 통합된다. 다른 리포솜 전달계로서 본 발명에서 이용될 수 있는 것은 미국 특허 5,827,533 및 5,882,679 에 기재된 지질 또는 계면활성제와 함께 응집된 활성 작용제 함유 리포솜; 미국 특허 5,874,105 에 개시된 알킬 암모늄 지방산으로 형성된 지질 운반체; 미국 특허 5,783,211 에 개시된 활성 작용제 건조 분말 조성물을 캡슐화시킨 리포솜; 미국 특허 5,718,914 에 개시된 국소 패치를 위한 리포솜 약물 전달계; 미국 특허 5,631,237 에 기재된 리포솜; 미국 특허 5,549,910 및 5,077,057 에 개시된 리포솜 및 지질 복합체 조성물; 미국 특허 5,043,165 에 기재된 스테로이드계 약물의 서방향 방출에 사용되는 리포솜; 미국 특허 5,013,556 에 개시된 리포솜; 및 미국 특허 4,663,161 에 개시된 리포솜을 포함하며, 이들 모두는 전체적으로 본원에 참고로 통합된다.

<94> 단일 박막층 운반체로도 불리는 단일 박막층(lamella) 리포솜은, 막힌 구획으로 경계지어지는 하나의 지질 이중층 막으로 구성된 원형 운반체이다. 이러한 이중층 막은 두 층의 지질로 구성된다: 내층 및 외층. 지질 분자의 외층은, 이들의 친수성 머리 부분이 외부 수성 환경을 향하며, 이들의 소수성 꼬리는 리포솜 내부로 향한다. 지질층의 내층은 외층 바로 아래 있고, 지질은 이들의 머리가 리포솜의 수성 내부로 향하고, 이들의 꼬리가 지질 외층의 꼬리로 향하게 되어 있다.

<95> 다중 박막층 운반체로도 불리는 다중박막층 리포솜은 하나 이상의 지질 이중막으로 구성되며, 이 막은 닫힌 구획으로 경계지어진다. 막은 중심성으로 배열되어, 상이한 막은 양과 겹칠처럼 구획에 의해 분리된다.

<96> 따라서, 본 발명의 일부 또는 모든 화합물은, 리포솜 또는 미셀의 하나 이상의 구획에 놓이거나, 또는 본 발명의 화합물은 리포솜의 막에 결합한다. 지질 막에 화합물이 결합한 경우, 발명의 화합물의 일부 또는 전부의 락톤 고리는 리포솜의 지질막에 결합하고, 하나 이상의 이중층 막을 함유한 리포솜의 경우, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 막에 결합한다. 이러한 막에 고친화도를 가지는 본 발명의 화합물은 막에 남아있는 경향을 가진다. 리포솜 막에 대해 저친화도를 가지는 본 발명의 화합물은 리포솜 막으로부터 적어도 일부가 분리되어, 리포솜 구획 내에 존재한다.

<97> 본원에 정의된 미셀은 닫힌 구획으로 경계지어지는 단독 단층막으로 구성된 구형 용기로서, 상기 막은 탄화수소 꼬리가 구획으로 향하고, 극성 머리부가 외부 수성 환경에 향하도록 되어 있는 계면활성제로 구성된다. 미셀과 결합되는 경우, 본 발명의 화합물은 구획내에, 미셀 막에, 또는 미셀 외부면에 결합된다.

<98> 리포솜은, 암환자에게 약물 투여를 위해 성공적으로 사용되어왔으며, 독소루비신, 다우노루비신, 및 시스플라틴 복합체와 같은 항암제의 전달에 임상으로 유용함이 입증되었다 (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 모두는 본원에 참고로 통합된다).

<99> 유사하게, 미셀 또한 환자에게로의 약물 전달에 이용되어 왔고 (Broden 등, Acta Pharm Suec. 19: 267-284 (1982)), 미셀은 약물 전달 담체 및 표적 약물 전달에 이용되어 왔으며 (D. D. Lasic, Nature 335: 279-280 (1992); 및 Supersaxo 등, Pharm. Res.8: 1280-1291 (1991)), 암 약물을 포함한다 (Fung 등, Biomater. Artif.Cells Artif.Organs 16:439 (1988); 및 Yokoyama 등, Cancer Res. 51:3229-3236 (1991), 이들 모두는 본원에 참고로 포함된다).

<100> 본 발명의 화합물을 함유한 리포솜 및/또는 미셀은, 암환자에게 일반적으로 정맥내로 투여한다. 리포솜 및/또는 미셀은, 암세포로 순환계에 의해 전달되며, 여기에서 운반체의 막이 암세포의 막과 융합하여, 본 발명의 화합물을 암세포에 전달하거나, 또는 리포솜 및/또는 미셀이 암세포에 의해 흡수되어, 본 발명의 화합물이 리포솜 및/또는 미셀로부터 확산되어 암 세포에 의해 흡수된다.

<101> 리포솜 및/또는 미셀을 형성하는 임의의 지질 혼합물이 본 발명의 용도에 적절하다. 예컨대, L-알파-디미리스 토일포스파티딜콜린(DMPC), 1-알파-디팔미토일포스파티딜콜린 (DPPC), 및 L-알파-디스테아로일포스파티딜콜린

(DSPC)을 포함하는 포스파티딜콜린이 적당하다. 또한, 예컨대 L-알파-디미리스토일포스파티딜글리세롤 (DMPG)을 포함하는 포스파티딜글리세롤이 적당하다. DMPC 및 DMPG는 37 °C에서 모두 유동상이며, DSPC는 37 °C에서 고체상이다. 리포솜 막내의 음전하 지질의 존재는, 리포솜 간의 상호 반발을 일으키므로, 디스테아로포스파티딜글리세롤 (DSPG)와 같은, 예컨대 약 10%의 소량의 음전하 지질을 DSPC 리포솜에 혼입할 수 있다. 기타 적절한 인지질은 하기를 포함한다: 라우릴, 미리스틸, 팔미틸, 팔미톨레일, 스테아릴, 올레일, 리놀레일, 아라키도닐, 베헤닐 및 리그노세틸 산을 함유하는 포스파티딜-에탄올아민, 포스파티딜이노시톨 및 포스파티딜산. 기타 적절한 지질은 콜레스테롤을 포함한다.

<102> 미국특허 6,096,336 은, 본 발명의 리포솜 조성물 제조에 유용한 추가의 지침을 제공하며, 본원에 참고로 통합된다.

<103> **발명의 치료 방법**

<104> 본 발명의 다른 양태는 본원에 정의된 본 발명의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 온혈 동물의 암치료 방법이다. 본 발명에 유용한 화합물은, 이들 화합물이 필요한 적절한 환자에 경구, 비경구 (예컨대 근육내, 정맥내, 피하, 복강내), 경피로, 직장으로, 흡입 등에 의해 의학적으로 수용가능한 투여 경로로 치료적 유효량으로 투여된다.

<105> 암이란 용어는, 악성 종양, 조직의 비정상과, 정상 조직을 넘어선 비조화인 성장 및 변화를 유발하는 자극의 종결 이후에도 동일하게 과도한 방식으로 지속되는 성장의 광의의 일반 정의로 고려된다. 비정상적인 덩어리는 목적 없이, 숙주를 공격하여, 실질적으로 자동화된다는 의미가 첨가될 수 있다. 암은 또한 악성 종양으로 고려된다. 암생성에 대한 추가의 논의는 하기를 참고한다; 'Robbins Pathologic Basis of Disease', 제 6 판, R.S. Cotran, V. Kumar, 및 T. Collins, Chapter 8 (W.B. Saunders Company). 하기의 표 A 는, 본 발명의 화합물 투여로 치유되는 형태의 암의 예, 즉 악성 종양 또는 신생 종양의 예를 제공한다.

표 A

<106>

기원 조직	악성
하나의 실질성 세포 형태로 구성된 것: 간엽 종양 연결 조직 및 유도체 내피 및 관련 조직 혈관 림프관 활액 중피 뇌외부 혈액 세포 및 관련 세포 조혈세포 림프 조직 근육 평활근 횡문근 상피종양 층상 인상 피부 또는 부속기의 기저 세포 상피 세포주 샘 또는 관 호흡통로 신경 외배엽 신상 상피 간세포 요관 상피 (전이성) 태반 상피 (영양 배엽) 고환 상피 (발생 세포)	육종 지방육종 연골육종 골원육종 혈관육종 림프혈관육종 활액육종 중피육종 공격성 수막염 백혈병 악성 림프종 평활근육종 횡문근육종 인상 세포 또는 상피 육종 기저세포육종 선암 유두암 낭선암 기관지 성암 기관지 선종 (암종) 악성 멜라노마 신장세포 암 간세포 암 전이성 세포암 용모암 정상피종 배아암
하나 이상의 종양 세포 - 하나의 발생층으로부터 일반적으로 유래된 혼합 종양 침샘 가슴 원기	침샘 기원의 악성 혼합 종양 악성 낭육종 엽상 윌름스 종양 (wilms tumor)
하나 이상의 종양 세포 - 하나 이상의 발생 층으로부터 유래된 혼합 종양 상선 또는 배아 잔유물 중의 전능성 세포	미성숙 기형종, 기형암

<107>

본 발명의 화합물은, 결장, 결장-직장, 난소, 유선, 전립선, 폐, 신장과 같은 고형 암 및 백혈병, 및 흑색종의 치료에 유용하다. 적용될 투여량 범위는, 투여 경로, 및 치료할 환자의 연령, 체중 및 상태에 따라 다양하다. 화합물은, 예를 들어 비경구 경로, 예컨대 근육내, 정맥내, 또는 볼루스 주입에 의해 투여될 수 있다.

<108>

본원에서 사용된 본 발명의 CPT 유도체의 '치료적 유효량'은 암의 성장을 억제하거나 지연하거나, 또는 악성 세포를 죽이고, 악성 종양의 퇴화 및 경감을 유도하는, 즉 종양의 크기 또는 부피를 줄이거나, 종양을 완전히 제거하는 화합물의 양을 말한다.

<109>

인간을 포함하는 포유류에서, 유효량은 체표면적에 기초하여 투여될 수 있다. 투여량의 상관 관계는, 다양한 크기와 종의 동물에 따라 다양하며, 인간에 대해서는 (mg/m²의 체표면적에 기초하여) 문헌에 기재되어 있다 (E.J. Freireich 등, Cancer Chemother. Rep., 50(4) : 219 (1966)). 체표면적은, 개인의 신장 및 체중에 의해 대략적으로 측정될 수 있다 (예컨대, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y. pp. 537-538 (1970)). 1m²의 체표면적 당 본 발명의 화합물의 적절한 투여 범위는 1 내지 1000 mg 의 당량, 예컨대 50

로 변환된다. 이 단계의 반응 조건은 반응 화합물에 따라 다양할 것이다. 일반적으로, 상기 전환에 유용한 용매는 수성 또는 비수성일 수 있으며, 바람직하게는 용매는 물, 수산화성 유기 용매 단독 또는 조합물일 것이다. 특히 유용한 용매의 예는, 물과 DMF 또는 물과 디옥산의 혼합물이다. 첫번째 단계의 pH는 염기성이다; 예컨대, 10 내지 14, 바람직하게는 약 12 내지 14 일 것이다. 적절한 무기 염기, 예컨대 알칼리 토금속 수산화물 (예컨대, 수산화나트륨)가 유용하다. 반응 온도는 약 0°C 내지 약 60°C 의 범위, 바람직하게는 약 20°C 내지 약 25°C 일 것이다. 반응 종결에 필요한 시간은 일반적으로 약 10 시간 이하, 바람직하게 약 4 시간 이하일 것이다. 이어서, 혼합물을 pH 4 미만으로 (예컨대, 3), 염산 등의 적절한 산으로 산성화하고, 표준 화학 합성법에 따라 에틸아세테이트와 같은 적절한 용매로 추출한다.

<117> 단계 2'에서, 화학식 C의 화합물 (즉, 옥시알칸산)은 적절 조건하에서, SOCl₂, PCl₃, POCl₃, PCl₅, PBr₃ 등과 같은 할로젠화제와 반응하여 대응 산 할라이드로 전환된다.

<118> 상기 공정의 단계 3 에서, 화학식 D의 화합물은, 20-(S) 입체이성질체로서 본 발명의 화합물의 형성에 적합한 조건하에서, 거의 동일물의 CPT 또는 CPT 유사체와 반응시킨다. 반응은 디이소프로필카르보디이미드와 같은 적합한 카르보디이미드 화합물 존재하에서, 바람직하게는 적절한 용매, 바람직하게는 비수성 비극성 용매하의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카르보디이미드 염산 (EDCI) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (DMAP)의 존재하에서 수행된다. 이 단계에서 유용한 용매의 예는, 할로젠화 알칸 (예컨대 디클로로메탄 또는 트리클로로메탄) 및 DMF 를 포함한다. 디클로로메탄이 특히 유용하다. 반응 온도는 약 20°C 내지 약 40°C 의 범위, 바람직하게는 약 20°C 내지 약 25°C 이다. 반응 종결에 필요한 시간은 일반적으로 약 20 시간 이하, 바람직하게 약 10 시간 일 것이다. R₂ 내지 R₆ 중의 하나는 R₁-O-(CH₂)_m-C(O)O 이고, R 은 R₁-O-(CH₂)_m 인 화학식 I 의 화합물은, R₂ 내지 R₆ 중 하나 (특히, R₄)가 히드록시인 경우, CPT 유사체와 반응시켜 수득한다. 이 경우, 예컨대 10 히드록시 CPT인 화합물은, 옥시알칸산의 2 몰량과 반응시켜, 2치환 CPT 유도체를 수득한다.

<119> 단계 1에서, 화학식 A 로 나타내어지는 적당한 알콜은 하기를 포함한다:

<120> 부타놀;

<121> 펜톨;

<122> 4-니트로페놀;

<123> 세사몰;

<124> 2-브로모-4-클로로페놀;

<125> 2,6-디클로로-4-플루오로페놀;

<126> 4-니트로-2-트리플루오로메틸페놀;

<127> 4-시아노-3,5-디브로모페놀;

<128> 6-요오도-2-피콜린-5-올;

<129> 4-(4'-아세틸피페라지노)페놀;

<130> 4-브로모-3-클로로페놀;

<131> 5-브로모-2,3-디플루오로페놀;

<132> 4-트리플루오로메톡시페놀;

<133> 2-브로모-4-플루오로페놀;

<134> 4-아세틸-2-플루오로페놀;

<135> 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페놀;

<136> 4-히드록시퀴놀린;

<137> 4-트리플루오로메틸페놀;

<138> 4-시아노페놀;

- <139> 4-시아노페놀;
- <140> 4-시아노-3,5-디요오도페놀;
- <141> 4-시아노-3-플루오로페놀;
- <142> 4-시아노-3-플루오로페놀;
- <143> 2-벤조티아졸롤; 등.
- <144> 당업자는, 본 명세서의 지침에 따라 다른 대표적인 알콜을 인식할 수 있다.
- <145> 단계 2에서, 화학식 C 로 나타내어지는 적당한 에스테르는 하기를 포함한다:
- <146> 에틸 4-니트로페녹시아세테이트;
- <147> 에틸 3,4-메틸렌디옥시페녹시아세테이트;
- <148> 에틸 2-브로모-4-클로로페녹시아세테이트;
- <149> 에틸 2,6-디클로로-4-플루오로페녹시아세테이트;
- <150> 에틸 4-니트로-2-트리플루오로메틸페녹시아세테이트;
- <151> 에틸 4-시아노-3,5-디브로모페녹시아세테이트;
- <152> 에틸 6-요오도-2-메틸피리딘-5-옥시아세테이트;
- <153> 에틸 4-(4'-아세틸피페라지노)페녹시아세테이트;
- <154> 에틸 4-브로모-3-클로로페녹시아세테이트;
- <155> 에틸 5-브로모-2,3-디플루오로페녹시아세테이트;
- <156> 에틸 4-트리플루오로메톡시페녹시아세테이트;
- <157> 에틸 2-브로모-4-플루오로페녹시아세테이트;
- <158> 에틸 4-아세틸-2-플루오로페녹시아세테이트;
- <159> 에틸 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페녹시아세테이트;
- <160> 에틸 퀴놀린-4-옥시아세테이트;
- <161> 에틸 4-트리플루오로메틸페녹시아세테이트;
- <162> 에틸 4-시아노페녹시아세테이트;
- <163> 에틸 4-시아노-3,5-디요오도페녹시아세테이트;
- <164> 에틸 4-시아노-3-플루오로페녹시아세테이트;
- <165> 벤조티아졸-2-옥시아세테이트; 등.
- <166> 당업자는, 본 명세서의 지침에 따라 다른 대표적인 에스테르를 인식할 수 있다.
- <167> 단계 3 에서, 적절한 CPT 유사체는, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 7, 9, 10, 11, 또는 12 위치에서 치환된 CPT 화합물이다. CPT 유사체는 당업자에게 공지되어 있고, 본원에 기재된 바에 따라 당업자에 의해 제조될 수 있는 치환체로 치환될 수 있다. 상기 유사체의 제조법을 알려주며, 상기 유사체가 입수될 수 있는 대표적인 문헌은 하기 논문에서 찾을 수 있다 (이는 본원에 참고로 통합됨).
- <168> 1. J. Med. Chem. **1998**, 41, 31-37
- <169> 2. J. Med. Chem. **2000**, 43, 3970-3980
- <170> 3. J. Med. Chem. **1993**, 36, 2689-2700
- <171> 4. J. Med. Chem. **1991**, 34, 98-107

- <172> 5. J. Med. Chem. **2000**, 43, 3963-3969
- <173> 6. Chem. Pharm. Bull. **39**(10) 2574-2580 (1991)
- <174> 7. Chem. Pharm. Bull. **39**(6) 1446-1454 (1991)
- <175> 8. ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Dec. 1999, p. 2862-2868
- <176> 9. European Journal of Cancer, Vol. 34, No. 1.0, pp. 1500-1503,1998
- <177> 10. CANCER RESEARCH 55, 753-760, February 15, 1995
- <178> 11. Anti-Cancer Drug Design (1998), 13, 145-157
- <179> 12. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 8 (1998) 415-418.
- <180> 적절한 CPT 유사체는 하기를 포함하며, 명칭 뒤의 괄호 내의 번호는 상기된 논문의 번호를 나타낸다:
- <181> 캄프토테신 (CPT);
- <182> (20S)-7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA-이리노테칸);
- <183> (20S)-9-니트로 CPT (1);
- <184> (20S)-7-클로로-n-프로필디메틸실릴 CPT (2);
- <185> (20S)-10-히드록시 클로로-n-프로필디메틸실릴 CPT (2);
- <186> (20S)-10-아세톡시-7-클로로-n-프로필디메틸실릴 CPT (2);
- <187> (20S)-7-tert-부틸디메틸실릴 CPT (2);
- <188> (20S)-10-히드록시-7-tert-부틸디메틸실릴 CPT (2);
- <189> (20S)-10-아세톡시-7-tert-부틸디메틸실릴 CPT (2);
- <190> (20S)-9-히드록시 CPT (3);
- <191> (20S)-9-아미노 CPT (3);
- <192> (20S)-10-아미노 CPT (3);
- <193> (20S)-9-아미노-10-히드록시 CPT (3);
- <194> (20S)-9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT (3);
- <195> (20S)-9-메틸아미노 CPT;
- <196> (20S)-9-메틸 CPT (3);
- <197> (20S)-9-디메틸아미노메틸 CPT;
- <198> (20S)-9-클로로 CPT (3);
- <199> (20S)-9-플루오로 CPT (3);
- <200> (20S)-9-피페리디노 CPT;
- <201> (20S)-9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (3)-(AKA-토포테칸);
- <202> (20S)-9-모르폴리노메틸 CPT (4);
- <203> (20S)-10-히드록시 CPT (3);
- <204> (20S)-9,10-디클로로 CPT (3);
- <205> (20S)-10-브로모 CPT (3);
- <206> (20S)-10-클로로 CPT (3);
- <207> (20S)-10-메틸 CPT (3);

- <208> (20S)-10-플루오로 CPT (3);
- <209> (20S)-10-니트로 CPT (3);
- <210> (20S)-10,11-메틸렌디옥시 CPT (3);
- <211> (20S)-10-포르밀 CPT (3);
- <212> (20S)-10-노닐카르보닐옥시 CPT (12);
- <213> (20S)-10-운데실카르보닐옥시 CPT (12);
- <214> (20S)-10-펜타데실카르보닐옥시 CPT (12);
- <215> (20S)-10-헵타데실카르보닐옥시 CPT (12);
- <216> (20S)-10-노나데실카르보닐옥시 CPT (12);
- <217> (20S)-9-니트로-10, 11-메틸렌디옥시 CPT (3);
- <218> (20S)-9-(4-메틸피페라지닐메틸)-10-히드록시 (CPT) (4);
- <219> (20S)-9-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노메틸]-10-히드록시 CPT (4);
- <220> (20S)-9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <221> (20S)-9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT (3);
- <222> (20S)-9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <223> (20S)-9-아세톡시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <224> (20S)-9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <225> (20S)-9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <226> (20S)-9-에톡시메틸-10-히드록시 CPT (4);
- <227> (20S)-9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <228> (20S)-9-n-프로필아미노메틸-10-히드록시 CPT (4);
- <229> (20S)-9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (4);
- <230> (20S)-9-시클로헥실아미노메틸-10-히드록시 CPT (4);
- <231> (20S)-9-(2-히드록시에틸) 아미노메틸-10-히드록시 CPT (4);
- <232> (20S)-9-(트리메틸암모니오)메틸-10-히드록시 CPT, 메탄술포네이트 (4);
- <233> (20S)-9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT (4);
- <234> (20S)-9-시아노메틸-10-히드록시 CPT (4);
- <235> (20S)-CPT-7-알데히드 (5);
- <236> (20S)-10-메톡시 CPT-7-알데히드 (5);
- <237> (20S)-7-아세톡시메틸 CPT (5);
- <238> (20S)-7-아세톡시메틸-10-메틸 CPT (5);
- <239> (20S)-7-시아노-10-메톡시 CPT (5);
- <240> (20S)-7-시아노 CPT (5);
- <241> (20S)-7-포르밀에테닐 CPT (5);
- <242> (20S)-7-에톡시카르보닐에테닐 CPT (5);
- <243> (20S)-7-시아노에테닐 CPT (5);

- <244> (20S)-7-(2,2-디시아노에테닐) CPT (5);
- <245> (20S)-7-(2-시아노-2-에톡시카르보닐) 에테닐 CPT (5);
- <246> (20S)-7-에톡시카르보닐에틸 CPT (5);
- <247> (20S)-7-에틸 CPT (6);
- <248> (20S)-7-n-프로필 CPT (6);
- <249> (20S)-7-아세톡시메틸 CPT (6);
- <250> (20S)-7-n-프로필카르보닐옥시메틸 CPT (6);
- <251> (20S)-7-에톡시카르보닐 CPT (6);
- <252> (20S)-7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <253> (20S)-7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <254> (20S)-7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <255> (20S)-7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <256> (20S)-7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 및
- <257> (20S)-7-에틸-10-카바모일옥시 CPT 유도체, 예컨대
- <258> (20S)-7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-피페리디노 카르보닐옥시 CPT (7);
- <259> (20S)-7-에틸-10-(1-피페라진) 카르보닐옥시 CPT (7);
- <260> (20S)-7-에틸 (4-i-프로필아미노카르보닐메틸피페라진) 카르보닐옥시 CPT (7);
- <261> (20S)-7-에틸-10-[4(1-피롤리딘) 피페라진] 카르보닐옥시 CPT (7);
- <262> (20S)-7-에틸-10-[(4-(디메틸아미노)-1-피페리디노)카르보닐옥시 CPT (7);
- <263> (20S)-7-에틸-10-[4-(디-n-프로필아미노)-1-피페리디노] 카르보닐옥시 CPT (7);
- <264> (20S)-7-에틸-10-[(4-(디-n-부틸아미노)-1-페리디노)카르보닐옥시 CPT (7);
- <265> (20S)-7-에틸-10-[4-(1-피롤리디노)-1-피페리디노] 카르보닐옥시 CPT (7);
- <266> (20S)-7-에틸-10-[4-(1-페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시 CPT (7);
- <267> (20S)-7-에틸-10-[N-메틸-N-2-(디메틸아미노)에틸아미노]카르보닐옥시 CPT (7) 등.
- <268> 상기 문헌에 기재된 지침에 따르면, 적절한 당업계에서 인식된 단계를 변형시키는 것에 의해 다른 유사한 화합물을 제조할 수 있다는 것이 당업자에게 인식될 것이다.
- <269> 단계 3 에서, 적절한 화학식 D의 옥시알칸산은 하기를 포함한다.
- <270> 페녹시 아세트산;
- <271> 4-플루오로페녹시아세트산;
- <272> 4-브로모페녹시아세트산;
- <273> 4-요오도페녹시아세트산;
- <274> 4-클로로페녹시아세트산;
- <275> 2,3-디클로로페녹시아세트산;
- <276> 4-메톡시페녹시아세트산;
- <277> 2-니트로페녹시아세트산;
- <278> 4-니트로-3-트리플루오로메틸페녹시아세트산;

- <279> 4-시아노-3-플루오로페녹시아세트산;
- <280> 4-메틸페녹시아세트산;
- <281> 4-클로로-2-메틸페녹시아세트산;
- <282> 3-브로모메틸페녹시아세트산;
- <283> 4-벤질옥시페녹시아세트산;
- <284> 4-이소프로필페녹시아세트산;
- <285> 4-포르밀페녹시아세트산;
- <286> 2,3,4,5,6-펜타플루오로페녹시아세트산;
- <287> 4-카르복시페녹시아세트산;
- <288> 2,6-디클로로-4-플루오로페녹시아세트산;
- <289> 3,4-메틸렌디옥시페녹시아세트산;
- <290> 6-요오도-2-메틸피리딘-5-옥시아세트산;
- <291> 퀴놀린-4-옥시아세트산;
- <292> (-)-멘톡시아세트산;
- <293> 7-(카르복시메톡시)-3-클로로-4-메틸쿠마린;
- <294> 7-(카르복시메톡시)-4-메틸쿠마린;
- <295> 2-나프톡시아세트산;
- <296> 벤조티아졸-2-옥시아세트산;
- <297> 에틸옥시아세트산;
- <298> 부틸옥시아세트산;
- <299> 시클로헥실옥시아세트산;
- <300> 페녹시프로판산;
- <301> 페녹시부티르산;
- <302> 4-아세틸-2-플루오로페녹시아세트산;
- <303> 4-(4'-아세틸피페라지노) 페녹시아세트산;
- <304> 2-브로모-4-클로로페녹시아세트산;
- <305> 2-브로모-4-플루오로페녹시아세트산;
- <306> 2-브로모-4-플루오로페녹시발레르산;
- <307> 4-브로모-3-클로로페녹시아세트산;
- <308> 2-클로로페녹시아세트산;
- <309> 3-클로로페녹시아세트산;
- <310> 4-클로로-3,5-디메틸페녹시아세트산;
- <311> 4-클로로-2-메틸페녹시부티르산;
- <312> 4-시아노페녹시아세트산;
- <313> 4-시아노-2,6-디브로모페녹시아세트산;
- <314> 4-시아노-2,6-디요오도페녹시아세트산;

- <315> 3,5-디트리플루오로메틸페녹시아세트산;
- <316> 2,3-디플루오로-5-브로모페녹시아세트산;
- <317> 2,4-디클로로페녹시아세트산;
- <318> 2,4-디클로로페녹시부티르산;
- <319> 2,4-디메틸페녹시아세트산;
- <320> 4-에틸페녹시아세트산;
- <321> 2-이소프로필-5-메틸페녹시아세트산;
- <322> 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페녹시아세트산;
- <323> 3-메톡시페녹시아세트산;
- <324> 4-메톡시페녹시아세트산;
- <325> 4-니트로페녹시아세트산;
- <326> 4-트리플루오로메톡시페녹시아세트산;
- <327> 4-트리플루오로메틸페녹시아세트산; 등.

<328> 당업자는, 다른 유사한 옥시알칸산을, 상업원에서 취득하거나, 당업계에 인식되는 방법에 따라 제조하여, 본 발명의 화합물의 제조를 위한 단계 3에서 사용될 수 있다는 것을 인식할 것이다. CPT 유사체의 나열에 나타난 화합물과 화학식 D 의 화합물의 나열에 나타난 화합물을 반응 조건에 대한 지침에 따라 반응시킴으로써, 본 발명의 화합물이 취득될 것이다. 이들 화합물은, 다소의 목적된 특성을 나타낼 것이다. 본 범위 내의 화합물의 바람직한 하부집단에 대한 지침이 본원에 제공된다.

실시예

<329> 하기의 실시예는, 발명의 일부로 포함된 대표 화합물을 나타내기 위해 제공된다. 실시예는 또한 생체외 및 생체내 검사에 관한 설명을 제공하며, 이는 화합물의 유용성을 검증하는데 도움이 된다. 실시예 1 내지 28의 캠프토테신 에스테르는, 대응 옥시아세트산 및 캠프토테신에 의해 제조되었다. 실시예 전반에서, 적절한 경우에는 화학식이 화합물을 명명하기 위해 사용되었다 (일례로, NaHCO₃ 는 중탄산나트륨을 나타냄).

<330> 실시예 1

<331> 본 실시예는, 4-플루오로페녹시아세트산의 비치환 또는 치환 캠프토테신-20-O-에스테르의 제조방법을 설명한다.

<332> A. 4-플루오로페녹시아세트산의 캠프토테신-20-에스테르 (000417)

<333> 캠프토테신 (30 mg, 0.086 mmol), 4-플루오로페녹시아세트산 (30 mg, 0.18 mmol), EDCI (60 mg, 0.31 mmol), DMAP (5 mg, 0.047 mmol) 및 디클로로메탄 (5 ml)의 혼합물을 실온에서 20 시간 (h) 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml)을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 ml), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척한 후, MgSO₄로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 고체를 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 (용리액: CHCl₃: CH₃OH 9:1) 33 mg 의 캠프토테신-20-O-4-플루오로페녹시아세테이트를 취득하였다 (수율: 76.7 %, mp 227-229°C (분해)).

<334> 화학구조 분석은 ¹HNMR (CDCl₃, 600MHz)에 의해 수행하였다: δ 8.41 (s, 1H, Ar-H), 8.25 (d, 1H, Ar-H), 7.96 (d, 1H, Ar-H), 7.86 (t, 1H, Ar-H), 7.69 (t, 1H, Ar-H), 7.19 (s, 1H, Ar-H), 6.97 (s, 2H, Ar-H), 6.88 (m, 2H, Ar-H), 5.68 (d, 1H, H17), 5.40 (d, 1H, H17), 5.29 (s, 2H, H5), 4.80 (q, 2H, OCH₂CO), 2.25 (d, 2H, CH₂), 0.97 (t, 3H, CH₃).

<335> B. 본 실시예의 A 파트에서 캠프토테신 (CPT)을 기타 캠프토테신 유사체로 대체함으로써, 본 발명의 다른 화합물을 제조하였다. 캠프토테신 유사체의 명명에 있어서, 캠프토테신에 대한 표준 번호매김 체계 (numbering system)는 캠프토테신에 대한 약어로서 사용된 "CPT" 를 사용할 것이다. 기타 캠프토테신 유사체는 하기를 포

함한다:

- <336> 10, 11-메틸렌디옥시 CPT;
- <337> 9-니트로 CPT;
- <338> 9-아미노 CPT;
- <339> 9-아미노-10-히드록시 CPT;
- <340> 9-메틸아미노 CPT;
- <341> 9-디메틸아미노 CPT;
- <342> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);
- <343> 9-피페리디노 CPT;
- <344> 9-모르폴리노 CPT;
- <345> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);
- <346> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;
- <347> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;
- <348> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <349> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <350> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <351> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <352> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <353> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <354> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <355> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <356> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <357> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <358> 9-(2-히드록시에틸)아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <359> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <360> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <361> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <362> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <363> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <364> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 등.

실시예 2

<366> 본 실시예는 4-브로모페녹시아세트산의 비치환 및 치환 캄프토테신-20-0-에스테르의 제조 방법을 설명한다.

A. 4-브로모페녹시아세트산의 캄프토테신-20-0-에스테르 (000315)

<368> 캄프토테신 (30 mg, 0.086 mmol), 4-브로모페녹시아세트산 (41 mg, mmol), EDCI (60 mg, 0.31 mmol), DMAP (5 mg, 0.047 mmol) 및 디클로로메탄 (5 ml)의 혼합물을 20 h 동안 실온에서 교반한 후, 이 용액에 디클로로메탄 (20 ml)을 첨가하였다. 유기층을 물 (20 ml), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척한 후,

MgSO₄ 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 고체를 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 42 mg 의 캠프토테신-20-0-4-브로모페녹시아세테이트를 수득하였다 (수율: 87.1 %, mp 232-234 °C (분해)).

- <369> 화학구조 분석은 ¹HNMR (CDCl₃, 600MHz)에 의해 수행하였다: δ 8.67 (s, 1H, Ar-H), 8.26 (d, 1H, Ar-H), 8.10 (d, 1H, Ar-H), 7.90 (t, 1H, Ar-H), 7.73 (t, 1H, Ar-H), 7.43 (d, 2H, Ar-H), 7.23 (s, 1H, Ar-H), 6.97 (d, 2H, Ar-H), 5.53 (d, 1H, H17), 5.45 (d, 1H, H17), 5.31 (s, 2H, H5), 5.15, 5.00 (dd, 2H, OCH₂CO), 2.08 (d, 2H, CH₂), 1.02 (t, 3H, CH₃).
- <370> B. 본 실시예의 A 파트에서 캠프토테신 (CPT)을 기타 캠프토테신 유사체로 대체함으로써, 본 발명의 다른 화합물을 제조하였다. 캠프토테신 유사체의 명명에 있어서, 캠프토테신에 대한 표준 번호매김 체계는 캠프토테신에 대한 약어로서 사용된 "CPT" 를 사용할 것이다. 기타 캠프토테신 유사체는 하기를 포함한다:
- <371> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <372> 9-니트로 CPT;
- <373> 9-아미노 CPT;
- <374> 9-아미노-10-히드록시 CPT;
- <375> 9-메틸아미노 CPT;
- <376> 9-디메틸아미노 CPT;
- <377> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);
- <378> 9-피페리디노 CPT;
- <379> 9-모르폴리노 CPT;
- <380> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);
- <381> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;
- <382> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;
- <383> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <384> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <385> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <386> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <387> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <388> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <389> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <390> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <391> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <392> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <393> 9-(2-히드록시에틸)아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <394> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <395> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <396> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <397> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;

- <398> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <399> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 등.
- <400> **실시예 3**
- <401> 본 실시예는 4-요오도페녹시아세트산의 비치환 및 치환된 캄프토테신-20-0-에스테르의 제조방법을 설명한다.
- <402> **A. 4-요오도페녹시아세트산의 캄프토테신-20-0-에스테르 (000413)**
- <403> 캄프토테신 (30 mg, 0.086 mmol), 4-요오도페녹시아세트산 (36 mg, 0.18 mmol), EDCI (60 mg, 0.31 mmol), DMAP (5 mg, 0.047 mmol) 및 디클로로메탄 (5 ml)의 혼합물을 실온에서 20 h 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml)을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 ml), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척한 후, MgSO₄ 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 고체를 컬럼 크로마토그래피로 분리하여(용리액: CHCl₃: CH₃OH 9:1) 46 mg 의 캄프토테신-20-0-4-플루오로페녹시아세테이트를 수득하였다 (수율: 88.0 %, mp 228-230 °C).
- <404> 화학구조 분석은 ¹HNMR (CDCl₃, 600MHz)에 의해 수행하였다: δ 8.41 (s, 1H, Ar-H), 8.29 (d, 1H, Ar-H), 7.98 (d, 1H, Ar-H), 7.88 (t, 1H, Ar-H), 7.70 (t, 1H, Ar-H), 7.56 (s, 2H, Ar-H), 7.22 (s, 1H, Ar-H), 6.71 (m, 2H, Ar-H), 5.68 (d, 1H, H17), 5.40 (d, 1H, H17), 5.29 (s, 2H, H5), 4.82 (q, 2H, OCH₂CO), 2.25 (d, 2H, CH₂), 0.97 (t, 3H, CH₃).
- <405> **B.** 본 실시예의 A 파트에서 캄프토테신 (CPT)을 기타 캄프토테신 유사체로 대체함으로써, 본 발명의 다른 화합물을 제조하였다. 캄프토테신 유사체의 명명에 있어서, 캄프토테신에 대한 표준 번호매김 체계는 캄프토테신에 대한 약어로서 사용된 "CPT" 를 사용할 것이다. 기타 캄프토테신 유사체는 하기를 포함한다:
- <406> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <407> 9-니트로 CPT;
- <408> 9-아미노 CPT;
- <409> 9-아미노-10-히드록시 CPT;
- <410> 9-메틸아미노 CPT;
- <411> 9-디메틸아미노 CPT;
- <412> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);
- <413> 9-피페리디노 CPT;
- <414> 9-모르폴리노 CPT;
- <415> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);
- <416> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;
- <417> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;
- <418> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <419> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <420> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <421> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <422> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <423> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <424> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

- <425> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <426> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <427> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <428> 9-(2-히드록시에틸)아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <429> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <430> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <431> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <432> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <433> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <434> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 등.
- <435> **실시예 4**
- <436> 본 실시예는 4-클로로페녹시아세트산의 비치환 및 치환된 캄프토테신-20-0-에스테르의 제조방법을 설명한다.
- <437> A. 4-클로로페녹시아세트산의 캄프토테신-20-0-에스테르 (000517)
- <438> 캄프토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 4-클로로페녹시아세트산 (12 mg, 0.064 mmol), EDCI (30 mg, 0.15 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 ml)의 혼합물을 실온에서 20 h 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml)을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 ml), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척한 후, MgSO₄ 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 고체를 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 (용리액: CHCl₃: CH₃OH 9:1) 12 mg 의 캄프토테신-20-0-4-클로로페녹시아세테이트를 수득하였다 (수율: 80.0 %, mp 199-202 °C (분해)).
- <439> 화학구조 분석은 ¹HNMR (CDCl₃, 600MHz)에 의해 수행하였다: δ 8.41 (s, 1H, Ar-H), 8.25 (d, 1H, Ar-H), 7.96 (d, 1H, Ar-H), 7.86 (t, 1H, Ar-H), 7.69 (t, 1H, Ar-H), 7.19 (m, 3H, Ar-H), 6.85 (d, 2H, Ar-H), 5.68 (d, 1H, H17), 5.40 (d, 1H, H17), 5.29 (s, 2H, H5), 4.81 (q, 2H, OCH₂CO), 2.25 (d, 2H, CH₂), 0.97 (t, 3H, CH₃).
- <440> B. 본 실시예의 A 파트에서 캄프토테신 (CPT)을 기타 캄프토테신 유사체로 대체함으로써, 본 발명의 다른 화합물을 제조하였다. 캄프토테신 유사체의 명명에 있어서, 캄프토테신에 대한 표준 번호매김 체계는 캄프토테신에 대한 약어로서 사용된 "CPT" 를 사용할 것이다. 기타 캄프토테신 유사체는 하기를 포함한다:
- <441> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <442> 9-니트로 CPT;
- <443> 9-아미노 CPT;
- <444> 9-아미노-10-히드록시 CPT;
- <445> 9-메틸아미노 CPT;
- <446> 9-디메틸아미노 CPT;
- <447> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);
- <448> 9-피페리디노 CPT;
- <449> 9-모르폴리노 CPT;
- <450> 7-에틸 [4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);
- <451> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;

- <452> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;
- <453> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <454> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <455> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <456> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <457> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <458> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <459> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <460> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <461> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <462> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <463> 9-(2-히드록시에틸)아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <464> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <465> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <466> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <467> 7-메틸-10-아미노-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <468> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <469> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노)에틸 CPT; 등.
- <470> **실시예 5**
- <471> 본 실시예는 2,3-디클로로페녹시아세트산의 비치환 및 치환된 캄프토테신-20-0-에스테르의 제조방법을 설명한다.
- <472> **A. 2,3-디클로로페녹시아세트산의 캄프토테신-20-0-에스테르 (000412)**
- <473> 캄프토테신 (30 mg, 0.086 mmol), 2,3-디클로로페녹시아세트산 (42 mg, 0.18 mmol), EDCI (60 mg, 0.31 mmol), DMAP (5 mg, 0.047 mmol) 및 디클로로메탄 (5 ml)의 혼합물을 실온에서 20 h 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml)을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 ml), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척한 후, MgSO₄ 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 고체를 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 (용리액: CHCl₃: CH₃OH 9:1) 41 mg 의 캄프토테신-20-0-2,3-디클로로플루오로페녹시아세테이트를 수득하였다 (수율: 86.5 %, mp 238-239 °C).
- <474> 화학구조 분석은 ¹HNMR (CDCl₃, 600MHz)에 의해 수행하였다: δ 8.41 (s, 1H, Ar-H), 8.25 (d, 1H, Ar-H), 7.96 (d, 1H, Ar-H), 7.86 (t, 1H, Ar-H), 7.69 (t, 1H, Ar-H), 7.21 (s, 1H, Ar-H), 7.14 (s, 1H, Ar-H), 7.10 (s, 1H, Ar-H), 6.85 (s, 1H, Ar-H), 5.68 (d, 1H, H17), 5.41 (d, 1H, H17), 5.29 (s, 2H, H5), 4.93 (q, 2H, OCH₂CO), 2.25 (d, 2H, CH₂), 0.98 (t, 3H, CH₃).
- <475> **B.** 본 실시예의 A 파트에서 캄프토테신 (CPT)을 기타 캄프토테신 유사체로 대체함으로써, 본 발명의 다른 화합물을 제조하였다. 캄프토테신 유사체의 명명에 있어서, 캄프토테신에 대한 표준 번호매김 체계는 캄프토테신에 대한 약어로서 사용된 "CPT" 를 사용할 것이다. 기타 캄프토테신 유사체는 하기를 포함한다:
- <476> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <477> 9-니트로 CPT;
- <478> 9-아미노 CPT;

- <479> 9-아미노-10-히드록시 CPT;
- <480> 9-메틸아미노 CPT;
- <481> 9-디메틸아미노 CPT;
- <482> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);
- <483> 9-피페리디노 CPT;
- <484> 9-모르폴리노 CPT;
- <485> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);
- <486> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;
- <487> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;
- <488> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <489> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <490> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <491> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <492> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <493> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <494> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <495> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <496> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <497> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <498> 9-(2-히드록시에틸)아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <499> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <500> 7-에틸 히드록시 CPT;
- <501> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <502> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <503> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <504> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 등.

<505> **실시예 6**

<506> 본 실시예는 4-메톡시페녹시아세트산의 비치환 및 치환된 캄프토테신-20-O-에스테르의 제조방법을 설명한다.

<507> **A. 4-메톡시페녹시아세트산의 캄프토테신-20-O-에스테르 (000314)**

<508> 캄프토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 4-메톡시페녹시아세트산 (11 mg, 0.060 mmol), EDCI (28 mg, 0.15 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 ml)의 혼합물을 실온에서 20 h 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml)을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 ml), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척한 후, MgSO₄ 로 건조하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 고체를 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 (용리액: CHCl₃:CH₃OH 9:1) 13 mg 의 캄프토테신-20-O-4-메톡시페녹시아세테이트를 수득하였다 (수율: 88.4 %, mp 242-245 °C).

<509> 화학구조 분석은 ¹HNMR (CDCl₃, 600MHz)에 의해 수행하였다: δ 8.40 (s, 1H, Ar-H), 8.26 (d, 1H, Ar-H), 7.95 (d, 1H, Ar-H), 7.85 (t, 1H, Ar-H), 7.68 (t, 1H, Ar-H), 7.22 (s, 1H, Ar-H), 6.86 (t, 2H, Ar-H), 6.78

(d, 2H, Ar-H), 5.67 (d, 1H, H17), 5.43 (d, 1H, H17), 5.29 (s, 2H, H5), 4.78 (q, 2H, OCH₂CO), 3.61 (s, 3H, OCH₃), 2.25 (d, 2H, CH₂), 0.97 (t, 3H, CH₃).

<510> B. 본 실시예의 A 파트에서 캄프토테신 (CPT)을 기타 캄프토테신 유사체로 대체함으로써, 본 발명의 다른 화합물을 제조하였다. 캄프토테신 유사체의 명명에 있어서, 캄프토테신에 대한 표준 번호매김 체계는 캄프토테신에 대한 약어로서 사용된 "CPT" 를 사용할 것이다. 기타 캄프토테신 유사체는 하기를 포함한다:

<511> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<512> 9-니트로 CPT;

<513> 9-아미노 CPT;

<514> 9-아미노-10-히드록시 CPT;

<515> 9-메틸아미노 CPT;

<516> 9-디메틸아미노 CPT;

<517> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);

<518> 9-피페리디노 CPT;

<519> 9-모르폴리노 CPT;

<520> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);

<521> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;

<522> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;

<523> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<524> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<525> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<526> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<527> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<528> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<529> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<530> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;

<531> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;

<532> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;

<533> 9-(2-히드록시에틸)아미노메틸-10-히드록시 CPT;

<534> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;

<535> 7-에틸-10-히드록시 CPT;

<536> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;

<537> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;

<538> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;

<539> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 등.

<540> **실시예 7**

<541> 본 실시예는 2-니트로페녹시아세트산의 비치환 및 치환된 캄프토테신-20-O-에스테르의 제조방법을 설명한다.

<542> **A. 2-니트로페녹시아세트산의 캄프토테신-20-0-에스테르 (000411)**

<543> 캄프토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 2-니트로페녹시아세트산 (8.2 mg, 0.042 mmol), EDCI (28 mg, 0.15 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 ml)의 혼합물을 실온에서 20 h 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml)을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 ml), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척한 후, MgSO₄ 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 고체를 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 (용리액: CHCl₃: CH₃OH 9:1) 8.0 mg 의 캄프토테신-20-0-4-메톡시페녹시아세테이트를 수득하였다 (수율: 52.3 %, mp 232-234 °C).

<544> 화학구조 분석은 ¹HNMR (CDCl₃, 600MHz)에 의해 수행하였다: δ 8.41 (s, 1H, Ar-H), 8.26 (d, 1H, Ar-H), 7.95 (d, 2H, Ar-H), 7.85 (m, 2H, Ar-H), 7.69 (t, 1H, Ar-H), 7.55 (t, 1H, Ar-H), 7.20 (s, 1H, Ar-H), 7.08 (m, 2H, Ar-H), 5.68 (d, 1H, H17), 5.41 (d, 1H, H17), 5.29 (s, 2H, H5), 4.99 (q, 2H, OCH₂CO), 2.25 (d, 2H, CH₂), 0.98 (t, 3H, CH₃).

<545> **B.** 본 실시예의 A 파트에서 캄프토테신 (CPT)을 기타 캄프토테신 유사체로 대체함으로써, 본 발명의 다른 화합물을 제조하였다. 캄프토테신 유사체의 명명에 있어서, 캄프토테신에 대한 표준 번호매김 체계는 캄프토테신에 대한 약어로서 사용된 "CPT" 를 사용할 것이다. 기타 캄프토테신 유사체는 하기를 포함한다:

- <546> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <547> 9-니트로 CPT;
- <548> 9-아미노 CPT;
- <549> 9-아미노-10-히드록시 CPT;
- <550> 9-메틸아미노 CPT;
- <551> 9-디메틸아미노 CPT;
- <552> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);
- <553> 9-피페리디노 CPT;
- <554> 9-모르폴리노 CPT;
- <555> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);
- <556> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;
- <557> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;
- <558> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <559> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <560> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <561> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <562> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <563> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <564> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <565> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <566> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <567> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <568> 9-(2-히드록시에틸)아미노메틸-10-히드록시 CPT;

- <569> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <570> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <571> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <572> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <573> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <574> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노)에틸 CPT; 등.
- <575> **실시예 8**
- <576> 본 실시예는 4-메틸페녹시아세트산의 비치환 및 치환된 캄프토테신-20-0-에스테르의 제조방법을 설명한다.
- <577> **A. 4-메틸페녹시아세트산의 캄프토테신-20-0-에스테르 (000518)**
- <578> 캄프토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 4-메틸페녹시아세트산 (10 mg, 0.63 mmol), EDCI (28 mg, 0.15 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 ml)의 혼합물을 실온에서 20 h 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml)을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 ml), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척한 후, MgSO₄ 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 고체를 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 (용리액: CHCl₃:CH₃OH 9:1) 12.5 mg 의 캄프토테신-20-0-4-메틸페녹시아세테이트를 수득하였다 (수율: 88.0 %, mp 229-233°C).
- <579> 화학구조 분석은 ¹HNMR (CDCl₃, 600MHz)에 의해 수행하였다: δ 8.42 (s, 1H, Ar-H), 8.28 (d, 1H, Ar-H), 8.20 (d, 2H, Ar-H), 7.96 (t, 1H, Ar-H), 7.72 (t, 1H, Ar-H), 7.19 (s, 1H, Ar-H), 7.02 (d, 2H, Ar-H), 5.71 (d, 1H, H17), 5.42 (d, 1H, H17), 5.30 (q, 2H, H5), 4.99 (q, 2H, OCH₂CO), 3.61 (s, 3H, OCH₃), 2.25 (d, 2H, CH₂), 0.97 (t, 3H, CH₃).
- <580> **B.** 본 실시예의 A 파트에서 캄프토테신 (CPT)을 기타 캄프토테신 유사체로 대체함으로써, 본 발명의 다른 화합물을 제조하였다. 캄프토테신 유사체의 명명에 있어서, 캄프토테신에 대한 표준 번호매김 체계는 캄프토테신에 대한 약어로서 사용된 "CPT" 를 사용할 것이다. 기타 캄프토테신 유사체는 하기를 포함한다:
- <581> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <582> 9-니트로 CPT;
- <583> 9-아미노 CPT;
- <584> 9-아미노-10-히드록시 CPT;
- <585> 9-메틸아미노 CPT;
- <586> 9-디메틸아미노 CPT;
- <587> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);
- <588> 9-피페리디노 CPT;
- <589> 9-모르폴리노 CPT;
- <590> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);
- <591> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;
- <592> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;
- <593> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <594> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <595> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

- <596> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <597> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <598> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <599> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <600> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <601> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <602> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <603> 9-(2-히드록시에틸)-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <604> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <605> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <606> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <607> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <608> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <609> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노)에틸 CPT; 등.
- <610> **실시예 9**
- <611> 본 실시예는 4-클로로-2-메틸페녹시아세트산의 비치환 및 치환된 캄프토테신-20-O-에스테르 제조방법을 설명한다.
- <612> **A. 4-클로로-2-메틸페녹시아세트산의 캄프토테신-20-O-에스테르 (000127)**
- <613> 캄프토테신 (30 mg, 0.086 mmol), 4-클로로-2-메틸페녹시아세트산 (30 mg, 0.15 mmol), EDCI (50 mg, 0.26 mmol), DMAP (5 mg, 0.05 mmol) 및 디클로로메탄 (4 ml)의 혼합물을 실온에서 20 h 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml)을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 ml), 포화 NaHCO₃ 수용액 (20 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척한 후, MgSO₄ 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 고체를 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 (용리액: CHCl₃:CH₃OH 9:1) 32 mg 의 캄프토테신-20-O-4-클로로-2-메틸페녹시아세테이트를 수득하였다 (수율: 70.2 %, mp 210-212 °C).
- <614> 화학구조 분석은 ¹HNMR (CDCl₃, 600MHz)에 의해 수행하였다: δ 8.41(s, 1H, Ar-H), 8.28 (d, 1H, Ar-H), 7.96 (d, 2H, Ar-H), 7.86 (t, 1H, Ar-H), 7.69 (t, 1H, Ar-H), 7.20 (s, 1H, Ar-H), 7.12 (d, 2H, Ar-H), 7.08 (s, 1H, Ar-H), 6.70 (d, 1H, Ar-H), 5.71 (d, 1H, H17), 5.42 (d, 1H, H17), 5.29 (q, 2H, H5), 4.85(q, 2H, OCH₂CO), 2.23 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.20 (d, 2H, CH₂), 0.98 (t, 3H, CH₃).
- <615> B. 본 실시예의 A 파트에서 캄프토테신 (CPT)을 기타 캄프토테신 유사체로 대체함으로써, 본 발명의 다른 화합물을 제조하였다. 캄프토테신 유사체의 명명에 있어서, 캄프토테신에 대한 표준 번호매김 체계는 캄프토테신에 대한 약어로서 사용된 "CPT" 를 사용할 것이다. 기타 캄프토테신 유사체는 하기를 포함한다:
- <616> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <617> 9-니트로 CPT;
- <618> 9-아미노 CPT;
- <619> 9-아미노-10-히드록시 CPT;
- <620> 9-메틸아미노 CPT;
- <621> 9-디메틸아미노 CPT;
- <622> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);

- <623> 9-피페리디노 CPT;
- <624> 9-모르폴리노 CPT;
- <625> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);
- <626> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;
- <627> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;
- <628> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <629> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <630> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <631> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <632> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <633> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <634> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <635> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <636> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <637> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <638> 9-(2-히드록시에틸)아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <639> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <640> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <641> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <642> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <643> 7-n-프로필 피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <644> 7-에틸 (2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 등.
- <645> **실시예 10**
- <646> 본 실시예는 7-(카르복시메톡시)-3-클로로-4-메틸쿠마린의 비치환 및 치환된캄프토테신-20-0-에스테르의 제조방법을 설명한다.
- <647> **A. 7-(카르복시메톡시)-3-클로로-4-메틸쿠마린의 캄프토테신-20-0-에스테르 (000129)**
- <648> 캄프토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 7-(카르복시메톡시)-3-클로로-4-메틸쿠마린 (11 mg, 0.042 mmol), EDCI (28 mg, 0.15 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 ml)의 혼합물을 실온에서 20 h 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml)을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 물(20 ml), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척한 후, MgSO₄ 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 고체를 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 (용리액: CHCl₃:CH₃OH 9:1) 12 mg 7-(카르복시메톡시)-3-클로로-4-메틸쿠마린의 캄프토테신-20-0-에스테르를 수득하였다 (수율: 69.8 %, mp 147-150 °C).
- <649> 화학구조 분석은 ¹HNMR (CDCl₃, 600MHz)에 의해 수행하였다: δ 8.42 (s, 1H, Ar-H), 8.18 (d, 1H, Ar-H), 7.97 (d, 1H, Ar-H), 7.86 (t, 1H, Ar-H), 7.68 (t, 1H, Ar-H), 7.48 (d, 1H, Ar-H), 7.15 (s, 1H, Ar-H), 6.86 (t, 1H, Ar-H), 6.75 (s, 1H, Ar-H), 5.69 (d, 1H, H17), 5.43 (d, 1H, H17), 5.42 (s, 2H, H5), 4.90 (q, 2H, OCH₂CO), 2.31 (s, 3H, ArCH₃), 2.25 (d, 2H, CH₂), 0.97 (t, 3H, CH₃).
- <650> **B.** 본 실시예의 A 파트에서 캄프토테신 (CPT)을 기타 캄프토테신 유사체로 대체함으로써, 본 발명의 다른 화합물을 제조하였다. 캄프토테신 유사체의 명명에 있어서, 캄프토테신에 대한 표준 번호매김 체계는 캄프토테신에

대한 약어로서 사용된 "CPT" 를 사용할 것이다. 기타 캄프토테신 유사체는 하기를 포함한다:

- <651> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <652> 9-니트로 CPT;
- <653> 9-아미노 CPT;
- <654> 9-아미노-10-히드록시 CPT;
- <655> 9-메틸아미노 CPT;
- <656> 9-디메틸아미노 CPT;
- <657> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);
- <658> 9-피페리디노 CPT;
- <659> 9-모르폴리노 CPT;
- <660> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);
- <661> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;
- <662> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;
- <663> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <664> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <665> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <666> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <667> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <668> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <669> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <670> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <671> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <672> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시CPT
- <673> 9-(2-히드록시에틸) 아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <674> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <675> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <676> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <677> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <678> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <679> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노)에틸 CPT; 등.

실시예 11

본 실시예는 2-나프톡시아세트산의 비치환 및 치환된 캄프토테신-20-O-에스테르의 제조방법을 설명한다.

A. 2-나프톡시아세트산의 캄프토테신 O-에스테르 (000224)

캄프토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 2-나프톡시아세트산 (8.5 mg, 0.042 mmol), EDCI (28 mg, 0.15 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 ml)의 혼합물을 실온에서 20 h 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml) 을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 물(20 ml), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척한 후,

MgSO₄ 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 고체를 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 (용리액: CHCl₃: CH₃OH 9:1) 12.5 mg 의 캄프토테신-20-0-2-나프톡시아세테이트를 수득하였다 (수율: 81.7 %, mp 250-253 °C).

- <684> 화학구조 분석은 ¹HNMR (CDCl₃, 600MHz)에 의해 수행하였다: δ 8.40 (s, 1H, Ar-H), 8.20 (d, 1H, Ar-H), 7.97 (d, 1H, Ar-H), 7.86 (t, 1H, Ar-H), 7.70 (m, 3H, Ar-H), 7.20 (m, 6H, Ar-H), 5.69 (d, 1H, H17), 5.44 (d, 1H, H17), 5.25 (d, 2H, H5), 4.96 (s, 2H, OCH₂CO), 2.25 (d, 2H, CH₂), 0.98 (t, 3H, CH₃).
- <685> B. 본 실시예의 A 파트에서 캄프토테신 (CPT)을 기타 캄프토테신 유사체로 대체함으로써, 본 발명의 다른 화합물을 제조하였다. 캄프토테신 유사체의 명명에 있어서, 캄프토테신에 대한 표준 번호매김 체계는 캄프토테신에 대한 약어로서 사용된 "CPT" 를 사용할 것이다. 기타 캄프토테신 유사체는 하기를 포함한다:
- <686> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <687> 9-니트로 CPT;
- <688> 9-아미노 CPT;
- <689> 9-아미노-10-히드록시 CPT;
- <690> 9-메틸아미노 CPT;
- <691> 9-디메틸아미노 CPT;
- <692> 9-디메틸아미노메틸 히드록시 CPT (AKA 토포테칸);
- <693> 9-피페리디노 CPT;
- <694> 9-모르폴리노 CPT;
- <695> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);
- <696> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;
- <697> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;
- <698> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <699> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <700> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <701> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <702> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <703> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <704> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <705> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <706> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <707> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <708> 9-(2-히드록시에틸)아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <709> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <710> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <711> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <712> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;

- <713> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <714> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 등.
- <715> **실시예 12**
- <716> 본 실시예는 3-브로모메틸페녹시아세트산의 비치환 및 치환된 캄프토테신-20-0-에스테르의 제조방법을 설명한다.
- <717> **A. 3-브로모메틸페녹시아세트산의 캄프토테신-20-0-에스테르 (000501)**
- <718> 캄프토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 3-브로모메틸페녹시아세트산 (15 mg, 0.63 mmol), EDCI (28 mg, 0.15 mmol), DMA-P (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 ml)의 혼합물을 실온에서 20 h 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml)을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 ml), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척한 후, MgSO₄ 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 고체를 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 (용리액: CHCl₃:CH₃OH 9:1) 12 mg 의 캄프토테신-20-0-3-브로모메틸페녹시아세테이트를 수득하였다 (수율: 72.7 %, mp 226-228 °C).
- <719> 화학구조 분석은 ¹HNMR (CDCl₃, 600MHz)에 의해 수행하였다: δ 8.41 (s, 1H, Ar-H), 8.24 (d, 1H, Ar-H), 7.95 (d, 2H, Ar-H), 7.86 (t, 1H, Ar-H), 7.69 (t, 1H, Ar-H), 7.40 (d, 1H, Ar-H), 7.22 (s, 1H, Ar-H), 6.81 (s, 1H, Ar-H), 6.64 (d, 1H, Ar-H), 5.67 (d, 1H, H17), 5.43 (d, 1H, H17), 5.29 (s, 2H, H5), 4.80 (d, 2H, OCH₂CO), 3.72 (s, 3H, ArCH₂Br), 2.25 (d, 2H, CH₂), 0.97 (t, 3H, CH₃).
- <720> **B.** 본 실시예의 A 파트에서 캄프토테신 (CPT)을 기타 캄프토테신 유사체로 대체함으로써, 본 발명의 다른 화합물을 제조하였다. 캄프토테신 유사체의 명명에 있어서, 캄프토테신에 대한 표준 번호매김 체계는 캄프토테신에 대한 약어로서 사용된 "CPT" 를 사용할 것이다. 기타 캄프토테신 유사체는 하기를 포함한다:
- <721> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <722> 9-니트로 CPT;
- <723> 9-아미노 CPT;
- <724> 9-아미노-10-히드록시 CPT;
- <725> 9-메틸아미노 CPT;
- <726> 9-디메틸아미노 CPT;
- <727> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);
- <728> 9-피페리디노 CPT;
- <729> 9-모르폴리노 CPT;
- <730> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);
- <731> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;
- <732> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;
- <733> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <734> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <735> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <736> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <737> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <738> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <739> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

- <740> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <741> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <742> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <743> 9-(2-히드록시에틸)아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <744> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <745> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <746> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <747> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <748> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <749> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 등.
- <750> **실시예 13**
- <751> 본 실시예는 4-벤질옥시페녹시아세트산의 비치환 및 치환 캄프토테신-20-O-에스테르의 제조 방법을 설명한다.
- <752> **A. 4-벤질옥시페녹시아세트산의 캄프토테신-20-O-에스테르 (000425)**
- <753> 캄프토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 4-벤질옥시페녹시아세트산 (16 mg, 0.063 mmol), EDCI (28 mg, 0.15 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 ml) 의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml)을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 ml), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml) 로 세척한 후, MgSO₄ 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 수득된 고체를 컬럼 크로마토그래피 (용리액 : CHCl₃ : CH₃OH 9:1) 로 분리하여, 12 mg 의 캄프토테신-20-O-4-벤질옥시페녹시아세테이트를 수득하였다 (수율 : 71.0 %, mp 218-220 °C).
- <754> 화학 구조 분석을 ¹HNMR (CDCl₃, 600MHz) 로 수행하였다 :

 δ 8.39 (s, 1H, Ar-H), 8.27 (d, 1H, Ar-H), 7.94 (d, 2H, Ar-H), 7.81 (t, 1H, Ar-H), 7.66 (t, 1H, Ar-H), 7.32 (m, 6H, Ar-H), 6.87 (s, 4H, Ar-H), 5.68 (d, 1H, H17), 5.43 (d, 1H, H17), 5.29 (q, 2H, H5), 4.84 (q, 2H, OCH₂CO), 4.79 (q, 2H, OCH₂Ar), 2.25 (d, 2H, CH₂), 0.98 (t, 3H, CH₃).
- <755>
- <756> **B.** 본 실시예의 A 파트에서 캄프토테신 유사체 (CPT)를 다른 캄프토테신 유사체로 대체함으로써, 본 발명의 다른 화합물을 제조하였다. 캄프토테신 유사체를 명명할 때, 캄프토테신을 위한 표준 번호매김 체계는 캄프토테신을 위한 약어로서 사용되는 "CPT" 를 이용한다. 기타 캄프토테신 유사체에는 하기 것들이 포함된다 :
- <757> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <758> 9-니트로 CPT;
- <759> 9-아미노 CPT;
- <760> 9-아미노-10-히드록시 CPT;
- <761> 9-메틸아미노 CPT;
- <762> 9-디메틸아미노 CPT;
- <763> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토폠테칸(topotecan));
- <764> 9-피페리디노 CPT;
- <765> 9-모르폴리노 CPT;
- <766> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);

- <767> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;
- <768> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;
- <769> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <770> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <771> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <772> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <773> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <774> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <775> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <776> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <777> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <778> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <779> 9-(2-히드록시에틸) 아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <780> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <781> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <782> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <783> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <784> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <785> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 등.

<786> **실시예 14**

<787> 본 실시예는 4-이소프로필페녹시아세트산의 비치환 및 치환 캄프토테신-20-0-에스테르의 제조 방법을 설명한다.

<788> **A. 4-이소프로필페녹시아세트산의 캄프토테신-20-0-에스테르 (000418)**

<789> 캄프토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 4-이소프로필페녹시아세트산 (8 mg, 0.42 mmol), EDCI (28 mg, 0.15 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 ml) 의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml) 을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 ml), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml) 로 세척한 후, MgSO₄ 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 수득된 고체를 컬럼 크로마토그래피 (용리액 : CHCl₃ : CH₃OH 9:1) 로 분리하여, 12 mg 의 캄프토테신-20-0-4-이소프로필페녹시아세테이트를 수득하였다 (수율 : 80.0 %, mp 208-210 °C).

<790> 화학 구조 분석을 ¹HNMR (CDCl₃, 600MHz) 로 수행하였다 :

δ 8.42 (s, 1H, Ar-H), 8.23 (d, 1H, Ar-H), 7.98 (d, 1H, Ar-H), 7.85 (t, 1H, Ar-H), 7.69 (t, 1H, Ar-H), 7.10 (s, 2H, Ar-H), 6.84 (d, 2H, Ar-H), 5.63 (d, 1H, H17), 5.63 (d, 1H, H17), 5.25 (q, 2H, H5), 4.84 (q, 2H, OCH₂CO), 2.72 (m, 1H, CHMe₂), 2.21 (dm, 2H, CH₂), 1.00 (m, 9H, CH₃).

<792> B. 본 실시예의 A 파트에서 캄프토테신 유사체 (CPT)를 다른 캄프토테신 유사체로 대체함으로써, 본 발명의 다른 화합물을 제조하였다. 캄프토테신 유사체를 명명할 때, 캄프토테신을 위한 표준 번호매김 체계는 캄프토테신을 위한 약어로서 사용되는 "CPT" 를 이용한다. 기타 캄프토테신 유사체에는 하기 것들이 포함된다 :

<793> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;

- <794> 9-니트로 CPT;
- <795> 9-아미노 CPT;
- <796> 9-아미노-10-히드록시 CPT;
- <797> 9-메틸아미노 CPT;
- <798> 9-디메틸아미노 CPT;
- <799> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);
- <800> 9-피페리디노 CPT;
- <801> 9-모르폴리노 CPT;
- <802> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);
- <803> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;
- <804> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;
- <805> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <806> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <807> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <808> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <809> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <810> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <811> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <812> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <813> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <814> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <815> 9-(2-히드록시에틸) 아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <816> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <817> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <818> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <819> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <820> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <821> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 등.

<822> **실시예 15**

<823> 본 실시예는 4-포르밀페녹시아세트산의 비치환 및 치환 캄프토테신-20-0-에스테르의 제조 방법을 설명한다.

<824> **A. 4-포르밀페녹시아세트산의 캄프토테신-20-0-에스테르 (000313)**

<825> 캄프토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 4-포르밀페녹시아세트산 (7.6 mg, 0.42 mmol), EDCI (28 mg, 0.15 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 ml) 의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml)을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 ml), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml) 로 세척한 후, MgSO₄ 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 수득된 고체를 컬럼 크로마토그래피 (용리액 : CHCl₃ : CH₃OH 9:1) 로 분리하여, 9.6 mg 의 캄프토테신-20-0-4-포르밀페녹시아세테이트를 수득하였다 (수율 :

65.8 %, mp 205-207 °C).

<826> 화학 구조 분석을 ¹HNMR (아세톤-d₆, 600MHz) 로 수행하였다 :

δ 9.78 (s, 1H, CHO), 8.70 (s, 1H, Ar-H), 8.28 (d, 1H, Ar-H), 8.14 (d, 1H, Ar-H), 7.93 (t, 1H, Ar-H), 7.89 (d, 2H, Ar-H), 7.75 (t, 1H, Ar-H), 7.20 (d, 2H, Ar-H), 5.58 (d, 1H, H17), 5.47 (d, 1H, H17), 5.33 (s, 2H, H5), 5.16 (d, 2H, OCH₂CO), 2.25 (m, 2H, CH₂), 1.00 (t, 3H, CH₃).

<827>
 <828> B. 본 실시예의 A 파트에서 캠프토테신 유사체 (CPT)를 다른 캠프토테신 유사체로 대체함으로써, 본 발명의 다른 화합물을 제조하였다. 캠프토테신 유사체를 명명할 때, 캠프토테신을 위한 표준 번호매김 체계는 캠프토테신을 위한 약어로서 사용되는 "CPT" 를 이용한다. 다른 캠프토테신 유사체에는 하기 것들이 포함된다 :

- <829> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <830> 9-니트로 CPT;
- <831> 9-아미노 CPT;
- <832> 9-아미노-10-히드록시 CPT;
- <833> 9-메틸아미노 CPT;
- <834> 9-디메틸아미노 CPT;
- <835> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);
- <836> 9-피페리디노 CPT;
- <837> 9-모르폴리노 CPT;
- <838> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);
- <839> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;
- <840> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;
- <841> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <842> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <843> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <844> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <845> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <846> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <847> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <848> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <849> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <850> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <851> 9-(2-히드록시에틸) 아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <852> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <853> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <854> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <855> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <856> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;

<857> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 등.

<858> **실시예 16**

<859> 본 실시예는 2,3,4,5,6-펜타플루오로페녹시아세트산의 비치환 및 치환 캄프토테신-20-O-에스테르의 제조 방법을 설명한다.

<860> **A. 2,3,4,5,6-펜타플루오로페녹시아세트산의 캄프토테신-20-O-에스테르 (000410)**

<861> 캄프토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 2,3,4,5,6-펜타플루오로페녹시아세트산 (10 mg, 0.042 mmol), EDCI (28 mg, 0.15 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 ml) 의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml)을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 ml), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml) 로 세척한 후, MgSO₄ 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 수득된 고체를 컬럼 크로마토그래피 (용리액 : CHCl₃ : CH₃OH 9:1) 로 분리하여, 5 mg 의 캄프토테신-20-O-2,3,4,5,6-펜타플루오로페녹시아세테이트를 수득하였다 (수율 : 30.5 %, mp 210-213 °C).

<862> 화학 구조 분석을 ¹HNMR (CDCl₃, 600MHz) 로 수행하였다 :

δ 8.41(s, 1H, Ar-H), 8.23 (d, 1H, Ar-H), 7.97 (d, 2H, Ar-H), 7.85 (t, 1H, Ar-H), 7.68 (t, 1H, Ar-H), 7.17 (d, 1H, Ar-H), 5.65 (d, 1H, H17), 5.40 (d, 1H, H17), 5.30 (s, 2H, H5) , 4.99 (s, 2H, OCH₂CO), 2.25 (d, 2H, CH₂), 0.98 (s, 3H, CH₃).

<863>

<864> B. 본 실시예의 A 파트에서 캄프토테신 유사체 (CPT)를 다른 캄프토테신 유사체로 대체함으로써, 본 발명의 다른 화합물을 제조하였다. 캄프토테신 유사체를 명명할 때, 캄프토테신을 위한 표준 번호매김 체계는 캄프토테신을 위한 약어로서 사용되는 "CPT" 를 이용한다. 기타 캄프토테신 유사체에는 하기 것들이 포함된다 :

<865> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<866> 9-니트로 CPT;

<867> 9-아미노 CPT;

<868> 9-아미노-10-히드록시 CPT;

<869> 9-메틸아미노 CPT;

<870> 9-디메틸아미노 CPT;

<871> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);

<872> 9-피페리디노 CPT;

<873> 9-모르폴리노 CPT;

<874> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);

<875> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;

<876> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;

<877> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<878> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<879> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<880> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<881> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<882> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<883> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

- <884> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <885> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <886> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <887> 9-(2-히드록시에틸) 아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <888> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <889> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <890> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <891> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <892> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <893> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 등.
- <894> **실시예 17**
- <895> 본 실시예는 4-카르복시페녹시아세트산의 비치환 및 치환 캄프토테신-20-O-에스테르의 제조 방법을 설명한다.
- <896> **A. 4-카르복시페녹시아세트산의 캄프토테신-20-O-에스테르 (000725)**
- <897> 캄프토테신 (30 mg, 0.086 mmol), 4-카르복시페녹시아세트산 (40 mg, 0.20 mmol), EDCI (65 mg, 0.34 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol), 디클로로메탄 (2 ml) 및 DMF (2 ml) 의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml) 을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 ml) 및 염수 (20 ml) 로 세척한 후, MgSO₄ 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 수득된 고체를 컬럼 크로마토그래피 (용리액 : CHCl₃ : CH₃OH 7:3) 로 분리하여, 27 mg 의 캄프토테신-20-O-4-카르복시페녹시아세테이트를 수득하였다 (수율 : 59.6 %, mp 243-245 °C (분해)).
- <898> 화학 구조 분석을 ¹HNMR (CDCl₃, 600MHz) 로 수행하였다 :
- δ 8.41(s, 1H, Ar-H), 8.29 (d, 1H, Ar-H), 8.03 (d, 2H, Ar-H), 7.96 (d, 1H, Ar-H), 7.86 (s, 1H, Ar-H), 7.68 (s, 1H, Ar-H), 7.23 (s, 1H, Ar-H), 6.98 (d, 2H, Ar-H), 5.69 (d, 1H, H17), 5.41 (d, 1H, H17), 5.31 (q, 2H, H5), 4.92 (q, 2H, OCH₂CO), 2.23 (d, 2H, CH₂), 0.98 (s, 3H, CH₃).
- <899>
- <900> **B.** 본 실시예의 A 파트에서 캄프토테신 유사체 (CPT)를 다른 캄프토테신 유사체로 대체함으로써, 본 발명의 다른 화합물을 제조하였다. 캄프토테신 유사체를 명명할 때, 캄프토테신을 위한 표준 번호매김 체계는 캄프토테신을 위한 약어로서 사용되는 "CPT" 를 이용한다. 기타 캄프토테신 유사체에는 하기 것들이 포함된다 :
- <901> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <902> 9-니트로 CPT;
- <903> 9-아미노 CPT;
- <904> 9-아미노-10-히드록시 CPT;
- <905> 9-메틸아미노 CPT;
- <906> 9-디메틸아미노 CPT;
- <907> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);
- <908> 9-피페리디노 CPT;
- <909> 9-모르폴리노 CPT;
- <910> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);

- <911> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;
- <912> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;
- <913> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <914> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <915> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <916> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <917> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <918> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <919> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <920> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <921> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <922> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <923> 9-(2-히드록시에틸) 아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <924> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <925> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <926> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <927> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <928> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <929> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 등.

<930> **실시예 18**

<931> 본 실시예는 에틸옥시아세트산의 비치환 및 치환 캄프토테신-20-O-에스테르의 제조 방법을 설명한다.

<932> **A. 에틸옥시아세트산의 캄프토테신-20-O-에스테르 (000627)**

<933> 캄프토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 에틸옥시아세트산 (10 mg, 0.10 mmol), EDCI (28 mg, 0.15 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 ml) 의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml) 을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 ml), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml) 로 세척한 후, MgSO₄ 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 수득된 고체를 컬럼 크로마토그래피 (용리액 : CHCl₃ : CH₃OH 9:1) 로 분리하여, 10.5 mg 의 캄프토테신-20-O-에틸옥시아세테이트를 수득하였다 (수율 : 84.7 %, mp 238-240 °C).

<934> 화학 구조 분석을 ¹HNMR (CDCl₃, 600MHz) 로 수행하였다 :

<935> δ 8.40 (s, 1H, Ar-H), 8.22 (d, 1H, Ar-H), 7.95 (d, 2H, Ar-H), 7.84 (t, 1H, Ar-H), 7.68 (t, 1H, Ar-H), 7.22 (s, 1H, Ar-H), 5.68 (d, 1H, H17), 5.44 (d, 1H, H17), 5.29 (q, 2H, OCH₂), 4.29 (q, 2H, OCH₂CO), 3.62 (m, 2H, OCH₂), 2.25 (dm, 2H, CH₂), 1.22 (t, 3H, CH₃), 0.99 (t, 3H, CH₃).

<936> **B.** 본 실시예의 A 파트에서 캄프토테신 유사체 (CPT)를 다른 캄프토테신 유사체로 대체함으로써, 본 발명의 다른 화합물을 제조하였다. 캄프토테신 유사체를 명명할 때, 캄프토테신을 위한 표준 번호매김 체계는 캄프토테신을 위한 약어로서 사용되는 "CPT" 를 이용한다. 기타 캄프토테신 유사체에는 하기 것들이 포함된다 :

<937> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;

- <938> 9-니트로 CPT;
- <939> 9-아미노 CPT;
- <940> 9-아미노-10-히드록시 CPT;
- <941> 9-메틸아미노 CPT;
- <942> 9-디메틸아미노 CPT;
- <943> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);
- <944> 9-피페리디노 CPT;
- <945> 9-모르폴리노 CPT;
- <946> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);
- <947> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;
- <948> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;
- <949> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <950> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <951> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <952> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <953> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <954> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <955> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <956> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <957> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <958> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <959> 9-(2-히드록시에틸) 아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <960> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <961> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <962> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <963> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <964> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <965> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 등.

<966> **실시예 19**

<967> 본 실시예는 부틸옥시아세트산의 비치환 및 치환 캄프토테신-20-0-에스테르의 제조 방법을 설명한다.

<968> **A. 부틸옥시아세트산의 캄프토테신-20-0-에스테르 (000316)**

<969> 캄프토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 부틸옥시아세트산 (15.5 mg, 0.12 mmol), EDCI (28 mg, 0.15 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 ml) 의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml) 을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 ml), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml) 로 세척한 후, MgSO₄ 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 수득된 고체를 컬럼 크로마토그래피 (용리액 : CHCl₃ : CH₃OH 9:1) 로 분리하여, 10 mg 의 캄프토테신-20-0-부틸옥시아세테이트를 수득하였다 (수율 : 75.8 %, mp 202-

204℃).

<970> 화학 구조 분석을 ¹HNMR (CDCl₃, 600MHz) 로 수행하였다 :

δ 8.40 (s, 1H, Ar-H), 8.22 (d, 1H, Ar-H), 7.95 (d, 2H, Ar-H), 7.84 (t, 1H, Ar-H), 7.68 (t, 1H, Ar-H), 7.22 (s, 1H, Ar-H), 5.68 (d, 1H), 5.44 (d, 1H), 5.29 (q, 2H, OCH₂), 4.28 (q, 2H, OCH₂CO), 3.53 (m, 2H, OCH₂), 2.25 (dm, 2H, CH₂), 1.57 (m, 2H, CH₂), 1.36 (m, 2H, CH₂), 0.98 (t, 3H, CH₃), 0.88 (t, 3H, CH₃).

<971>

<972> B. 본 실시예의 A 파트에서 캄프토테신 유사체 (CPT)를 다른 캄프토테신 유사체로 대체함으로써, 본 발명의 다른 화합물을 제조하였다. 캄프토테신 유사체를 명명할 때, 캄프토테신을 위한 표준 번호매김 체계는 캄프토테신을 위한 약어로서 사용되는 "CPT" 를 이용한다. 기타 캄프토테신 유사체에는 하기 것들이 포함된다 :

- <973> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <974> 9-니트로 CPT;
- <975> 9-아미노 CPT;
- <976> 9-아미노-10-히드록시 CPT;
- <977> 9-메틸아미노 CPT;
- <978> 9-디메틸아미노 CPT;
- <979> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);
- <980> 9-피페리디노 CPT;
- <981> 9-모르폴리노 CPT;
- <982> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);
- <983> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;
- <984> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;
- <985> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <986> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <987> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <988> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <989> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <990> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <991> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <992> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <993> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <994> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <995> 9-(2-히드록시에틸) 아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <996> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <997> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <998> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <999> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <1000> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;

<1001> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 등.

<1002> 실시예 20

<1003> 본 실시예는 (-)-멘톡시아세트산의 비치환 및 치환 캄프토테신-20-0-에스테르의 제조 방법을 설명한다.

<1004> A. (-)-멘톡시아세트산의 캄프토테신-20-0-에스테르 (0002031)

<1005> 캄프토테신 (10 mg, 0.029 mmol), (-)-멘톡시아세트산 (10.3 mg, 0.048 mmol), EDCI (28 mg, 0.15 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 ml) 의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml) 을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 ml), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml) 로 세척한 후, MgSO₄ 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 수득된 고체를 컬럼 크로마토그래피 (용리액 : CHCl₃ : CH₃OH 9:1) 로 분리하여, 10.7 mg 의 캄프토테신-20-0-(-)-멘톡시아세테이트를 수득하였다 (수율 : 68.6 %, mp 193-196 °C).

<1006> 화학 구조 분석을 ¹HNMR (CDCl₃, 600MHz) 로 수행하였다 :

δ 8.40 (s, 1H, Ar-H), 8.21 (d, 1H, Ar-H), 7.95 (d, 2H, Ar-H), 7.84 (t, 1H, Ar-H), 7.67 (t, 1H, Ar-H), 7.22 (s, 1H, Ar-H), 5.70 (d, 1H, H17), 5.44 (d, 1H, H17), 5.29 (q, 2H, H5), 4.33 (q, 2H, OCH₂CO), 3.20 (m, 1H, OCH), 2.40-2.00 (m, 4H), 2.00-0.60 (m, 19H).

<1008> B. 본 실시예의 A 파트에서 캄프토테신 유사체 (CPT)를 다른 캄프토테신 유사체로 대체함으로써, 본 발명의 다른 화합물을 제조하였다. 캄프토테신 유사체를 명명할 때, 캄프토테신을 위한 표준 번호매김 체계는 캄프토테신을 위한 약어로서 사용되는 "CPT" 를 이용한다. 기타 캄프토테신 유사체에는 하기 것들이 포함된다 :

<1009> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<1010> 9-니트로 CPT;

<1011> 9-아미노 CPT;

<1012> 9-아미노-10-히드록시 CPT;

<1013> 9-메틸아미노 CPT;

<1014> 9-디메틸아미노 CPT;

<1015> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);

<1016> 9-피페리디노 CPT;

<1017> 9-모르폴리노 CPT;

<1018> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);

<1019> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;

<1020> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;

<1021> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<1022> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<1023> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<1024> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<1025> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<1026> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<1027> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<1028> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;

- <1029> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1030> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1031> 9-(2-히드록시에틸) 아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1032> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1033> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <1034> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <1035> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <1036> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <1037> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 등.
- <1038> **실시예 21**
- <1039> 실시예 21-28 에서의 캠프토테신 에스테르는 먼저 옥시아세트산을 제조한 후, 에스테르 반응을 수행함으로써 제조된다.
- <1040> 본 실시예는 2,6-디클로로-4-플루오로페녹시아세트산의 비치환 및 치환 캠프토테신-20-0-에스테르의 제조 방법을 설명한다.
- <1041> **A. 2,6-디클로로-4-플루오로페녹시아세트산의 캠프토테신-20-0-에스테르 (000602)**
- <1042> 2,6-디클로로-4-플루오로페녹시아세트산의 합성
- <1043> 2,6-디클로로-4-플루오로페놀 (362 mg, 2.0 mmol), 탄산칼륨 (910 mg, 6.6 mmol), 에틸 브로모아세테이트 (500 mg, 3.0 mmol) 및 아세톤 (25 ml) 의 혼합물을 12 시간 동안 환류하였다. 냉각 후, 혼합물을 여과하여, 탄산칼륨을 제거하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 그 잔류물에, 10 ml 의 디옥산 및 14 ml 의 5 % 수산화나트륨 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 교반한 후, 이를 농축 염산으로 pH 2 로 산성화한 후, (각각 15 ml 의) 에틸 아세테이트로 3 회 추출하였다. 유기상을 조합하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키며, 여과한 후, 진공 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 석유 에테르로부터 재결정화하여, 348 mg 의 2,6-디클로로-4-플루오로페녹시아세트산을 백색 결정으로 수득하였다 (mp 155-158 °C, 수율 : 72.8 %).
- <1044> 화학 구조 분석을 ¹HNMR (아세톤-d₆, 600MHz) 로 수행하였다 :
- <1045> δ 7.36 (m, 2H, Ar-H), 4.67 (s, 2H, OCH₂CO).
- <1046> 2,6-디클로로-4-플루오로페녹시아세트산의 캠프토테신-20-0-에스테르의 합성
- <1047> 캠프토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 2,6-디클로로-4-플루오로페녹시아세트산 (13 mg, 0.058 mmol), EDCI (28 mg, 0.15 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 ml) 의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml) 을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 ml), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml) 로 세척한 후, MgSO₄ 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 수득된 고체를 컬럼 크로마토그래피 (용리액 : CHCl₃ : CH₃OH 9:1) 로 분리하여, 12.5 mg 의 캠프토테신-20-0-2,6-디클로로-4-플루오로페녹시아세테이트를 수득하였다 (수율 : 76.7 %, mp 201-204 °C).
- <1048> 화학 구조 분석을 ¹HNMR (CDCl₃, 600MHz) 로 수행하였다 :
- δ 8.41(s, 1H, Ar-H), 8.24 (d, 1H, Ar-H), 7.96 (d, 2H, Ar-H), 7.85 (t, 1H, Ar-H), 7.70 (t, 1H, Ar-H), 7.31 (s, 1H, Ar-H), 7.08 (d, 2H, Ar-H), 5.71 (d, 1H, H17), 5.45 (d, 1H, H17), 5.31 (s, 2H, H5), 4.82 (q, 2H, OCH₂CO), 2.25 (dm, 2H, CH₂), 1.02 (m, 3H, CH₃).
- <1049>
- <1050> B. 본 실시예의 A 파트에서 캠프토테신 유사체 (CPT)를 다른 캠프토테신 유사체로 대체함으로써, 본 발명의 다른 화합물을 제조하였다. 캠프토테신 유사체를 명명할 때, 캠프토테신을 위한 표준 번호매김 체계는 캠프토테

신을 위한 약어로서 사용되는 "CPT" 를 이용한다. 기타 캄프토테신 유사체에는 하기 것들이 포함된다 :

- <1051> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1052> 9-니트로 CPT;
- <1053> 9-아미노 CPT;
- <1054> 9-아미노-10-히드록시 CPT;
- <1055> 9-메틸아미노 CPT;
- <1056> 9-디메틸아미노 CPT;
- <1057> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);
- <1058> 9-피페리디노 CPT;
- <1059> 9-모르폴리노 CPT;
- <1060> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);
- <1061> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;
- <1062> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;
- <1063> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1064> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1065> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1066> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1067> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1068> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1069> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1070> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1071> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1072> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1073> 9-(2-히드록시에틸) 아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1074> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1075> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <1076> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <1077> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <1078> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <1079> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 등.
- <1080> **실시예 22**
- <1081> 본 실시예는 3,4-메틸렌디옥시페녹시아세트산의 비치환 및 치환 캄프토테신-20-0-에스테르의 제조 방법을 설명한다.
- <1082> **A. 3,4-메틸렌디옥시페녹시아세트산의 캄프토테신-20-0-에스테르(000419)**
- <1083> 3,4-메틸렌디옥시페녹시아세트산의 합성
- <1084> 세사몰 (270 mg, 2.0 mmol), 탄산칼륨 (910 mg, 6.6 mmol), 에틸 브로모아세테이트 (2.55 ml, 22.9 mmol) 및

아세톤 (25 ml) 의 혼합물을 21 시간 동안 환류하였다. 냉각 후, 혼합물을 여과하여, 탄산칼륨을 제거하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 그 잔류물에, 20 ml 의 디옥산 및 14 ml 의 5 % 수산화나트륨 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 교반한 후, 이를 농축 염산으로 pH 2 로 산성화한 후, (각각 20 ml 의) 에틸 아세테이트로 3 회 추출하였다. 유기상을 조합하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키며, 여과한 후, 진공 증발시켰다. 잔류물을 클로로포름 및 아세톤으로부터 재결정화하여, 45 mg 의 3,4-메틸렌 디옥시페녹시아세트산을 백색 결정으로 수득하였다 (mp 149-151 °C).

<1085> 화학 구조 분석을 ¹HNMR (아세톤-d₆, 600MHz) 로 수행하였다 :

<1086> δ 6.74 (d, 1H, Ar-H), 6.57 (d, 1H, Ar-H), 6.40 (d, 1H, Ar-H), 4.63 (s, 2H, OCH₂CO).

<1087> 3,4-메틸렌디옥시페녹시아세트산의 캄프토테신-20-0-에스테르의 합성

<1088> 캄프토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 3,4-메틸렌디옥시페녹시아세트산 (8 mg, 0.042 mmol), EDCI (28 mg, 0.15 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 ml) 의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml) 을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 ml), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml) 로 세척한 후, MgSO₄ 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 수득된 고체를 컬럼 크로마토그래피 (용리액 : CHCl₃ : CH₃OH 9:1) 로 분리하여, 8 mg 의 캄프토테신-20-0-3,4-메틸렌디옥시페녹시아세테이트를 수득하였다 (수율 : 53.0 %, mp).

<1089> 화학 구조 분석을 ¹HNMR (CD₂Cl₂, 600MHz) 로 수행하였다 :

<1090> δ 8.41 (s, 1H, Ar-H), 8.20 (d, 1H, Ar-H), 7.97(d, 2H, Ar-H), 7.84 (t, 1H, Ar-H), 7.68 (t, 1H, Ar-H), 7.17 (s, 1H, Ar-H), 6.68 (d, 2H, Ar-H), 6.53 (s, 1H, Ar-H), 6.34 (q, 1H, Ar-H), 5.83 (q, 2H, OCH₂O), 5.63 (d, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.26 (s, 2H, OCH₂), 4.76 (q, 2H, OCH₂CO), 2.25 (dm, 2H, CH₂), 0.99 (m, 3H, CH₃).

<1091> B. 본 실시예의 A 파트에서 캄프토테신 유사체 (CPT)를 다른 캄프토테신 유사체로 대체함으로써, 본 발명의 다른 화합물을 제조하였다. 캄프토테신 유사체를 명명할 때, 캄프토테신을 위한 표준 번호매김 체계는 캄프토테신을 위한 약어로서 사용되는 "CPT" 를 이용한다. 기타 캄프토테신 유사체에는 하기 것들이 포함된다 :

<1092> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<1093> 9-니트로 CPT;

<1094> 9-아미노 CPT;

<1095> 9-아미노-10-히드록시 CPT;

<1096> 9-메틸아미노 CPT;

<1097> 9-디메틸아미노 CPT;

<1098> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);

<1099> 9-피페리디노 CPT;

<1100> 9-모르폴리노 CPT;

<1101> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);

<1102> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;

<1103> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;

<1104> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<1105> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<1106> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

- <1107> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1108> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1109> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1110> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1111> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1112> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1113> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1114> 9-(2-히드록시에틸) 아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1115> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1116> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <1117> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <1118> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <1119> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <1120> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 등.
- <1121> **실시예 23**
- <1122> 본 실시예는 6-요오도-2-메틸피리딘-5-옥시아세트산의 비치환 및 치환 캠프토테신-20-0-에스테르의 제조 방법을 설명한다.
- <1123> **A. 6-요오도-2-메틸피리딘-5-옥시아세트산의 캠프토테신-20-0-에스테르 (000616)**
- <1124> 6-요오도-2-메틸피리딘-5-옥시아세트산의 합성
- <1125> 6-요오도-2-피콜린-5-올 (235 mg, 1.0 mmol), 탄산칼륨 (455 mg, 3.3 mmol), 에틸 브로모아세테이트 (250 mg, 1.49 mmol) 및 아세톤 (15 ml) 의 혼합물을 15 시간 동안 환류하였다. 냉각 후, 혼합물을 여과하여, 탄산칼륨을 제거하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 그 잔류물에, 10 ml 의 디옥산 및 14 ml 의 5 % 수산화나트륨 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 교반한 후, 이를 농축 염산으로 pH 3 로 산성화한 후, (각각 20 ml 의) 에틸 아세테이트로 3 회 추출하였다. 유기상을 조합하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키며, 여과한 후, 진공 증발시켰다. 잔류물을 에탄올 및 석유 에테르로부터 재결정화하여, 165 mg 의 6-요오도-2-메틸피리딘-5-옥시아세트산을 백색 결정으로 수득하였다 (mp 170-172 °C).
- <1126> 화학 구조 분석을 ¹HNMR (아세톤-d₆, 600MHz) 로 수행하였다 :
- <1127> δ 7.14 (s, 2H, Py-H), 4.83 (q, 2H, OCH₂CO), 2.39 (s, 3H, CH₃).
- <1128> 6-요오도-2-메틸피리딘-5-옥시아세트산의 캠프토테신-20-0-에스테르의 합성
- <1129> 캠프토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 6-요오도-2-메틸피리딘-5-옥시아세트산 (18 mg, 0.063 mmol), EDCI (28 mg, 0.15 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 ml) 의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml) 을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 ml), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml) 로 세척한 후, MgSO₄ 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 수득된 고체를 컬럼 크로마토그래피 (용리액 : CHCl₃ : CH₃OH 9:1) 로 분리하여, 14 mg 의 캠프토테신-20-0-6-요오도-2-메틸피리딘-5-옥시아세테이트를 수득하였다 (수율 : 78.7 %, mp 231-233°C).

<1130> 화학 구조 분석을 ^1H NMR (CD_2Cl_2 , 600MHz) 로 수행하였다 :

δ 8.41 (s, 1H, Ar-H), 8.25 (d, 1H, Ar-H), 7.96 (d, 2H, Ar-H), 7.86 (t, 1H, Ar-H), 7.69 (t, 1H, Ar-H), 7.27 (s, 1H, Ar-H), 7.02 (d, 1H, Ar-H), 6.97 (d, 1H, Ar-H), 5.68 (d, 1H, H17), 5.42 (d, 1H, H17), 5.30 (s, 2H, H5), 4.92 (q, 2H, OCH_2CO), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.25 (dm, 2H, CH_2), 1.00 (s, 3H, CH_3).

<1131>

<1132> B. 본 실시예의 A 파트에서 캄프토테신 유사체 (CPT)를 다른 캄프토테신 유사체로 대체함으로써, 본 발명의 다른 화합물을 제조하였다. 캄프토테신 유사체를 명명할 때, 캄프토테신을 위한 표준 번호매김 체계는 캄프토테신을 위한 약어로서 사용되는 "CPT" 를 이용한다. 기타 캄프토테신 유사체에는 하기 것들이 포함된다 :

- <1133> 10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1134> 9-니트로 CPT;
- <1135> 9-아미노 CPT;
- <1136> 9-아미노-10-히드록시 CPT;
- <1137> 9-메틸아미노 CPT;
- <1138> 9-디메틸아미노 CPT;
- <1139> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);
- <1140> 9-피페리디노 CPT;
- <1141> 9-모르폴리노 CPT;
- <1142> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);
- <1143> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;
- <1144> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;
- <1145> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1146> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1147> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1148> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1149> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1150> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1151> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1152> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1153> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1154> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1155> 9-(2-히드록시에틸) 아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1156> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1157> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <1158> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <1159> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <1160> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;

- <1161> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 등.
- <1162> **실시예 24**
- <1163> 본 실시예는 벤조티아졸-2-옥시아세트산의 비치환 및 치환 캄프토테신-20-0-에스테르의 제조 방법을 설명한다.
- <1164> **A. 벤조티아졸-2-옥시아세트산의 캄프토테신-20-0-에스테르 (000727)**
- <1165> 벤조티아졸-2-옥시아세트산의 합성
- <1166> 2-벤조티아졸롤 (320 mg, 2.1 mmol), 탄산칼륨 (910 mg, 6.6 mmol), 에틸 브로모아세테이트 (500 mg, 3.0 mmol) 및 아세톤 (25 ml) 의 혼합물을 15 h 동안 환류하였다. 냉각 후, 혼합물을 여과하여 탄산칼륨을 제거하였다. 여과액을 감압 농축하였다. 상기 잔류물에 10 ml 의 디옥산 및 14 ml 의 5% 수산화나트륨 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 후, 염산을 사용하여 pH 1 로 산성화한 후, (각각 20 ml 의) 에틸 아세테이트로 3 회 추출하였다. 유기 상을 조합하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과한 후, 진공 증발시켰다. 잔류물을 에탄올 및 석유 에테르로부터 재결정하여, 290 mg 의 벤조티아졸-2-옥시아세트산을 백색 결정으로서 수득하였다 (mp 168-170°C).
- <1167> 화학구조 분석은 ¹HNMR (아세톤-d₆, 600MHz)에 의해 수행하였다: δ 7.60 (s, 1H, Ar-H), 7.36 (s, 1H, Ar-H), 7.21 (s, 2H, Ar-H), 4.77 (q, 2H, OCH₂CO).
- <1168> 벤조티아졸-2-옥시아세트산의 캄프토테신-20-0-에스테르의 합성
- <1169> 캄프토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 벤조티아졸-2-옥시아세트산 (18 mg, 0.063 mmol), EDCI (28 mg, 0.15 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 ml)의 혼합물을 실온에서 20 h 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml)을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 ml), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척한 후, MgSO₄로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 고체를 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 (용리액: CHCl₃: CH₃OH 9:1) 3 mg 의 캄프토테신-20-0-벤조티아졸-2-옥시아세테이트를 수득하였다 (mp 186-189°C).
- <1170> 화학구조 분석은 ¹HNMR (CDCl₃, 600MHz)에 의해 수행하였다: δ 8.39 (s, 1H, Ar-H), 8.28 (d, 1H, Ar-H), 7.93 (d, 2H, Ar-H), 7.84 (t, 1H, Ar-H), 7.68 (t, 1H, Ar-H), 7.37 (d, 1H, Ar-H), 7.31 (s, 1H, Ar-H), 7.25 (s, 1H, Ar-H), 7.11 (t, 1H, Ar-H), 7.06 (d, 1H, Ar-H), 5.63 (d, 1H, H17), 5.39 (d, 1H, H17), 5.26 (s, 2H, H5), 4.90 (q, 2H, OCH₂CO), 2.27 (dm, 2H, CH₂), 0.97 (s, 3H, CH₃).
- <1171> **B.** 본 실시예의 A 파트에서 캄프토테신 (CPT)을 기타 캄프토테신 유사체로 대체함으로써, 본 발명의 다른 화합물을 제조하였다. 캄프토테신 유사체의 명명에 있어서, 캄프토테신에 대한 표준 번호매김 체계는 캄프토테신에 대한 약어로서 사용된 "CPT" 를 사용할 것이다. 기타 캄프토테신 유사체는 하기를 포함한다:
- <1172> 10, 11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1173> 9-니트로 CPT;
- <1174> 9-아미노 CPT;
- <1175> 9-아미노-10-히드록시 CPT;
- <1176> 9-메틸아미노 CPT;
- <1177> 9-디메틸아미노 CPT;
- <1178> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);
- <1179> 9-피페리디노 CPT;
- <1180> 9-모르폴리노 CPT;
- <1181> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);
- <1182> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;

- <1183> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;
- <1184> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1185> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1186> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1187> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1188> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1189> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1190> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1191> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1192> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1193> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1194> 9-(2-히드록시에틸)아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1195> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1196> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <1197> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <1198> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <1199> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <1200> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 등.

<1201> **실시예 25**

<1202> 본 실시예는 4-시아노-3-플루오로페녹시아세트산의 비치환 및 치환 캄프토테신-20-0-에스테르의 제조 방법을 설명한다.

<1203> **A. 4-시아노-3-플루오로페녹시아세트산의 캄프토테신-20-0-에스테르 (001030)**

<1204> 4-시아노-3-플루오로페녹시아세트산의 합성

<1205> 2-플루오로-4-히드록시벤조니트릴 (274 mg, 2.1 mmol), 탄산칼륨 (910 mg, 6.6 mmol), 에틸 브로모아세테이트 (500 mg, 3.0 mmol) 및 아세톤 (25 ml) 의 혼합물을 6 h 동안 환류하였다. 냉각 후, 혼합물을 여과하여 탄산칼륨을 제거하였다. 여과액을 감압 농축하였다. 상기 잔류물에 10 ml 의 디옥산 및 14 ml 의 5% 수산화나트륨 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 후, 진한 염산을 사용하여 pH 1 로 산성화한 후, (각각 20 ml 의) 에틸 아세테이트로 3 회 추출하였다. 유기 상을 조합하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과한 후, 진공 증발시켰다. 잔류물을 에탄올 및 석유 에테르로부터 재결정하여, 268 mg 의 4-시아노-3-플루오로페녹시아세트산을 백색 결정으로서 수득하였다 (mp 150-152°C).

<1206> 화학구조 분석은 ¹HNMR (아세톤-d₆, 600MHz)에 의해 수행하였다: δ 7.75 (m, 1H, Ar-H), 7.00 (m, 2H, Ar-H), 4.93 (s, 2H, OCH₂CO).

<1207> 4-시아노-3-플루오로페녹시아세트산의 캄프토테신-20-0-에스테르의 합성

<1208> 캄프토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 4-시아노-3-플루오로페녹시아세트산 (12 mg, 0.062 mmol), EDCI (28 mg, 0.15 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 ml)의 혼합물을 실온에서 20 h 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml)을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 ml), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척한 후, MgSO₄로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 고체를 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 (용리액: CHCl₃: CH₃OH 9:1) 14.9 mg 의 캄프토테신-20-0-4-시아노-3-플루오로페녹시아세테이트를 수득

하였다 (수율 : 98.7%, mp 238-240°C).

- <1209> 화학구조 분석은 ¹HNMR (CDCl₃, 600MHz)에 의해 수행하였다: δ 8.43 (s, 1H, Ar-H), 8.23 (d, 1H, Ar-H), 7.96 (d, 1H, Ar-H), 7.87 (t, 1H, Ar-H), 7.70 (t, 1H, Ar-H), 7.54 (t, 1H, Ar-H), 7.18 (s, 1H, Ar-H), 6.80 (m, 2H, Ar-H), 5.68 (d, 1H, H17), 5.42 (d, 1H, H17), 5.30 (q, 2H, H5), 4.91 (q, 2H, OCH₂CO), 2.27 (dm, 2H, CH₂), 0.99 (s, 3H, CH₃).
- <1210> B. 본 실시예의 A 파트에서 캄프토테신 (CPT)을 기타 캄프토테신 유사체로 대체함으로써, 본 발명의 다른 화합물을 제조하였다. 캄프토테신 유사체의 명명에 있어서, 캄프토테신에 대한 표준 번호매김 체계는 캄프토테신에 대한 약어로서 사용된 "CPT" 를 사용할 것이다. 기타 캄프토테신 유사체는 하기를 포함한다:
- <1211> 10, 11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1212> 9-니트로 CPT;
- <1213> 9-아미노 CPT;
- <1214> 9-아미노-10-히드록시 CPT;
- <1215> 9-메틸아미노 CPT;
- <1216> 9-디메틸아미노 CPT;
- <1217> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);
- <1218> 9-피페리디노 CPT;
- <1219> 9-모르폴리노 CPT;
- <1220> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);
- <1221> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;
- <1222> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;
- <1223> 9-니트로-10, 11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1224> 9-아미노-10, 11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1225> 9-메틸-10, 11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1226> 9-클로로-10, 11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1227> 9-시아노-10, 11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1228> 9-아세틸옥시-10, 11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1229> 9-아세틸아미노-10, 11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1230> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1231> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1232> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1233> 9-(2-히드록시에틸)아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1234> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1235> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <1236> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <1237> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <1238> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;

- <1239> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 등.
- <1240> **실시예 26**
- <1241> 본 실시예는 퀴놀린-4-옥시아세트산의 비치환 및 치환 캄프토테신-20-0-에스테르의 제조 방법을 설명한다.
- <1242> **A. 퀴놀린-4-옥시아세트산의 캄프토테신-20-0-에스테르 (001023)**
- <1243> 퀴놀린-4-옥시아세트산의 합성
- <1244> 4-히드록시퀴놀린 (290 mg, 2.0 mmol), 탄산칼륨 (910 mg, 6.6 mmol), 에틸 브로모아세테이트 (500 mg, 3.0 mmol) 및 아세톤 (25 ml) 의 혼합물을 8 h 동안 환류하였다. 냉각 후, 혼합물을 여과하여 탄산칼륨을 제거하였다. 여과액을 감압 농축하였다. 상기 잔류물에 10 ml 의 디옥산 및 14 ml 의 5% 수산화나트륨 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 후, 진한 염산을 사용하여 pH 3 으로 산성화한 후, (각각 20 ml 의) 에틸 아세테이트로 3 회 추출하였다. 수층을 냉장실에 놓고, 고체를 석출시켰다. 결정을 감압 여과하고, 물로 세척한 후, 건조시켜, 120 mg 의 퀴놀린-4-옥시아세트산을 회색 결정으로서 수득하였다 (mp 274-276°C).
- <1245> 화학구조 분석은 ¹HNMR (DMSO-d₆, 600MHz)에 의해 수행하였다: δ 8.17 (d, 1H, Ar-H), 7.94 (d, 1H, Ar-H), 7.69 (t, 1H, Ar-H), 7.46 (d, 1H, Ar-H), 7.38 (t, 1H, Ar-H), 6.08 (d, 1H, Ar-H), 5.08 (s, 2H, OCH₂CO).
- <1246> 퀴놀린-4-옥시아세트산의 캄프토테신-20-0-에스테르의 합성
- <1247> 캄프토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 퀴놀린-4-옥시아세트산 (12.8 mg, 0.063 mmol), EDCI (28 mg, 0.15 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 ml)의 혼합물을 실온에서 20 h 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml)을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 ml), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척한 후, MgSO₄로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 고체를 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 (용리액: CHCl₃: CH₃OH 9:1) 5.9 mg 의 캄프토테신-20-0-퀴놀린-4-옥시아세테이트를 수득하였다 (수율 : 38.6%, mp 258-260°C).
- <1248> 화학구조 분석은 ¹HNMR (CD₂Cl₂, 600MHz)에 의해 수행하였다: δ 8.44 (s, 1H, Ar-H), 8.31 (t, 2H, Ar-H), 8.00 (d, 1H, Ar-H), 7.71 (m, 2H, Ar-H), 7.60 (b, 1H, Ar-H), 7.37 (d, 1H, Ar-H), 7.28 (t, 1H, Ar-H), 7.15 (bs, 1H, Ar-H), 6.25 (bs, 1H, Ar-H), 5.59 (d, 1H, H17), 5.36 (d, 1H, H17), 5.25 (q, 2H, H5), 5.04 (q, 2H, OCH₂CO), 2.27 (dm, 2H, CH₂), 0.99 (s, 3H, CH₃).
- <1249> **B.** 본 실시예의 A 파트에서 캄프토테신 (CPT)을 기타 캄프토테신 유사체로 대체함으로써, 본 발명의 다른 화합물을 제조하였다. 캄프토테신 유사체의 명명에 있어서, 캄프토테신에 대한 표준 번호매김 체계는 캄프토테신에 대한 약어로서 사용된 "CPT" 를 사용할 것이다. 기타 캄프토테신 유사체는 하기를 포함한다:
- <1250> 10, 11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1251> 9-니트로 CPT;
- <1252> 9-아미노 CPT;
- <1253> 9-아미노-10-히드록시 CPT;
- <1254> 9-메틸아미노 CPT;
- <1255> 9-디메틸아미노 CPT;
- <1256> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);
- <1257> 9-피페리디노 CPT;
- <1258> 9-모르폴리노 CPT;
- <1259> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);
- <1260> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;

- <1261> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;
- <1262> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1263> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1264> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1265> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1266> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1267> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1268> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1269> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1270> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1271> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1272> 9-(2-히드록시에틸)아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1273> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1274> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <1275> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <1276> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <1277> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <1278> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 등.
- <1279> **실시예 27**
- <1280> 본 실시예는 4-니트로-3-트리플루오로메틸페녹시아세트산의 비치환 및 치환 캄프토테신-20-0-에스테르의 제조 방법을 설명한다.
- <1281> **A. 4-니트로-3-트리플루오로메틸페녹시아세트산의 캄프토테신-20-0-에스테르 (00605)**
- <1282> 4-니트로-3-트리플루오로메틸페녹시아세트산의 합성
- <1283> 4-니트로-3-트리플루오로메틸페놀 (414 mg, 2.0 mmol), 탄산칼륨 (910 mg, 6.6 mmol), 에틸 브로모아세테이트 (500 mg, 3.0 mmol) 및 아세톤 (25 ml) 의 혼합물을 8 h 동안 환류하였다. 냉각 후, 혼합물을 여과하여 탄산칼륨을 제거하였다. 여과액을 감압 농축하였다. 상기 잔류물에 10 ml 의 디옥산 및 14 ml 의 5% 수산화나트륨 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 후, 진한 염산을 사용하여 pH 2 로 산성화한 후, (각각 20 ml 의) 에틸 아세테이트로 3 회 추출하였다. 유기 상을 조합하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과한 후, 진공 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 (용리액: 에틸 아세테이트: EtOH 9:1) 35 mg 의 4-니트로-3-트리플루오로메틸페녹시아세트산을 백색 고체로서 수득하였다 (mp 92-95°C).
- <1284> 화학구조 분석은 ¹HNMR (DMSO-d₆, 600MHz)에 의해 수행하였다: δ 8.15 (d, 1H, Ar-H), 7.46 (m, 2H, Ar-H), 5.03 (s, 2H, OCH₂CO).
- <1285> 4-니트로-3-트리플루오로메틸페녹시아세트산의 캄프토테신-20-0-에스테르의 합성
- <1286> 캄프토테신 (15 mg, 0.043 mmol), 4-니트로-3-트리플루오로메틸페녹시아세트산 (20 mg, 0.075 mmol), EDCI (28 mg, 0.15 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 ml)의 혼합물을 실온에서 20 h 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml)을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 ml), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척한 후, MgSO₄로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 고체를 컬럼 크로마토그래피로

분리하여 (용리액: CHCl₃: CH₃OH 9:1) 17.1 mg 의 캄프토테신-20-0-4-니트로-3-트리플루오로메틸페녹시아세트산을 수득하였다 (수율:66.8%, mp 207-209°C).

<1287> 화학구조 분석은 ¹HNMR (CDCl₃, 600MHz)에 의해 수행하였다: δ 8.42 (s, 1H, Ar-H), 8.23 (d, 1H, Ar-H), 7.97 (m, 2H, Ar-H), 7.85 (t, 1H, Ar-H), 7.69 (t, 1H, Ar-H), 7.35 (s, 1H, Ar-H), 7.21 (s, 1H, Ar-H), 7.15 (d, 1H, Ar-H), 5.69 (d, 1H, H17), 5.42 (d, 1H, H17), 5.30 (s, 2H, H5), 4.99 (q, 2H, OCH₂CO), 2.27 (dm, 2H, CH₂), 1.00 (s, 3H, CH₃).

<1288> B. 본 실시예의 A 파트에서 캄프토테신 (CPT)을 기타 캄프토테신 유사체로 대체함으로써, 본 발명의 다른 화합물을 제조하였다. 캄프토테신 유사체의 명명에 있어서, 캄프토테신에 대한 표준 번호매김 체계는 캄프토테신에 대한 약어로서 사용된 "CPT" 를 사용할 것이다. 기타 캄프토테신 유사체는 하기를 포함한다:

<1289> 10, 11-메틸렌디옥시 CPT;

<1290> 9-니트로 CPT;

<1291> 9-아미노 CPT;

<1292> 9-아미노-10-히드록시 CPT;

<1293> 9-메틸아미노 CPT;

<1294> 9-디메틸아미노 CPT;

<1295> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);

<1296> 9-피페리디노 CPT;

<1297> 9-모르폴리노 CPT;

<1298> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);

<1299> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;

<1300> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;

<1301> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<1302> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<1303> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<1304> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<1305> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<1306> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<1307> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;

<1308> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;

<1309> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;

<1310> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;

<1311> 9-(2-히드록시에틸)아미노메틸-10-히드록시 CPT;

<1312> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;

<1313> 7-에틸-10-히드록시 CPT;

<1314> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;

<1315> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;

- <1316> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <1317> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 등.
- <1318> **실시예 28**
- <1319> 본 실시예는 에스트라-1,3,5(10)-트리엔-17-온-3-옥시아세트산의 비치환 및 치환 캄프토테신-20-0-에스테르의 제조 방법을 설명한다.
- <1320> **A. 에스트라-1,3,5(10)-트리엔-17-온-3-옥시아세트산의 캄프토테신-20-0-에스테르 (000531)**
- <1321> 에스트라-1,3,5(10)-트리엔-17-온-3-옥시아세트산의 합성
- <1322> 에스트론 (540 mg, 2.0 mmol), 탄산칼륨 (910 mg, 6.6 mmol), 에틸 브로모아세테이트 (500 mg, 3.0 mmol) 및 아세톤 (25 ml) 의 혼합물을 6 h 동안 환류하였다. 냉각 후, 혼합물을 여과하여 탄산칼륨을 제거하였다. 여과액을 감압 농축하였다. 상기 잔류물에 10 ml 의 디옥산 및 14 ml 의 5% 수산화나트륨 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 후, 진한 염산을 사용하여 pH 2 로 산성화한 후, (각각 15 ml 의) 에틸 아세테이트로 3 회 추출하였다. 유기 상을 조합하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과한 후, 진공 증발시켰다. 잔류물을 에탄올로부터 재결정하여 246 mg 의 에스트라-1,3,5(10)-트리엔-17-온-3-옥시아세트산을 백색 고체로서 수득하였다 (mp 205-208°C).
- <1323> 화학구조 분석은 ¹HNMR (아세톤-d₆, 600MHz)에 의해 수행하였다: δ 7.21 (d, 1H, Ar-H), 6.66 (d, 2H, Ar-H), 4.66 (s, 2H, OCH₂CO), 2.50-1.40 (m, 15H), 0.90 (s, 3H, CH₃),
- <1324> **에스트라-1,3,5(10)-트리엔-17-온-3-옥시아세트산의 캄프토테신-20-0-에스테르의 합성**
- <1325> 캄프토테신 (10 mg, 0.029 mmol), 에스트라-1,3,5(10)-트리엔-17-온-3-옥시아세트산 (20 mg, 0.061 mmol), EDCI (28 mg, 0.15 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 및 디클로로메탄 (3 ml)의 혼합물을 실온에서 20 h 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (20 ml)을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 물 (20 ml), 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척한 후, MgSO₄로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 고체를 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 (용리액: CHCl₃: CH₃OH 9:1) 14.5 mg 의 캄프토테신-20-0-2,6-디클로로-4-플루오로페녹시아세테이트를 수득하였다 (수율:77.1%).
- <1326> 화학구조 분석은 ¹HNMR (CDCl₃, 600MHz)에 의해 수행하였다: δ 8.40 (s, 1H, Ar-H), 8.24 (d, 1H, Ar-H), 7.95 (d, 2H, Ar-H), 7.85 (t, 1H, Ar-H), 7.70 (t, 1H, Ar-H), 7.27 (s, 1H, Ar-H), 7.07 (d, 2H, Ar-H), 6.72 (t, 1H, Ar-H), 6.61 (d, 1H, Ar-H), 5.65 (d, 1H,), 5.43 (d, 1H,), 5.29 (q, 2H, OCH₂), 4.82 (q, 2H, OCH₂CO), 2.80-0.83 (m, 21H).
- <1327> **B. 본 실시예의 A 파트에서 캄프토테신 (CPT)을 기타 캄프토테신 유사체로 대체함으로써, 본 발명의 다른 화합물을 제조하였다. 캄프토테신 유사체의 명명에 있어서, 캄프토테신에 대한 표준 번호매김 체계는 캄프토테신에 대한 약어로서 사용된 "CPT" 를 사용할 것이다. 기타 캄프토테신 유사체는 하기를 포함한다:**
- <1328> 10, 11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1329> 9-니트로 CPT;
- <1330> 9-아미노 CPT;
- <1331> 9-아미노-10-히드록시 CPT;
- <1332> 9-메틸아미노 CPT;
- <1333> 9-디메틸아미노 CPT;
- <1334> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT (AKA 토포테칸);
- <1335> 9-피페리디노 CPT;
- <1336> 9-모르폴리노 CPT;

- <1337> 7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시)-CPT (AKA 이리노테칸);
- <1338> 7-t-부틸디메틸실릴 CPT;
- <1339> 7-t-부틸디메틸실릴-10-히드록시 CPT;
- <1340> 9-니트로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1341> 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1342> 9-메틸-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1343> 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1344> 9-시아노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1345> 9-아세틸옥시-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1346> 9-아세틸아미노-10,11-메틸렌디옥시 CPT;
- <1347> 9-아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1348> 9-메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1349> 9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1350> 9-(2-히드록시에틸)아미노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1351> 9-모르폴리노메틸-10-히드록시 CPT;
- <1352> 7-에틸-10-히드록시 CPT;
- <1353> 7-에틸-10-아세틸옥시 CPT;
- <1354> 7-메틸-10-아미노카르보닐옥시 CPT;
- <1355> 7-n-프로필-10-피페리디노카르보닐옥시 CPT;
- <1356> 7-에틸-10-(2-디메틸아미노) 에틸 CPT; 등.

<1357> **실시예 29**

<1358> 본 실시예는 세포 성장, 및 세포 성장에 대한 본 발명의 화합물의 효과를 시험하기 위한 지침을 제공한다. 모든 세포는 DCTDC Tumor Repository, NCI, NIH 로부터 구입하였다.

<1359> 세포 콜로니 형성 분석

<1360> 4백개의 세포 (HCT 116, PC-3, NCI/ADR-RES: 인간 유방암 세포) 또는 5백개의 세포 (VM46) 을, 10% 의 우태아 혈청 및 100 단위/ml 의 페니실린 및 100 mg/ml 의 스트렙토마이신 함유 배지 (변형된 McCoy's 5a 배지)를 2.7 ml 함유하는 60 mm 페트리 디쉬에 플레이팅하였다. 페트리 디쉬의 바닥에 부착되도록 하기 위해, 세포를 37°C 의 CO₂ 인큐베이터에서 5 시간 동안 항온배양하였다. 약물을 최종 농도의 10 배로 배지 중에 신선하게 제조한 후, 이 모액의 0.3 ml 를 디쉬 내의 2.7 ml 배지에 첨가하였다. 이어서, 세포를 약물과 함께 37°C 에서 72 시간 동안 항온배양하였다. 항온배양 후, 약물 함유 배지를 경사분리하고, 디쉬를 4 ml 의 Hank's Balance Salt Solution (HBSS) 로 행구어내고, 5 ml 의 신선한 배지를 첨가하고, 콜로니 형성을 위해 디쉬를 인큐베이터에 재 위치시켰다. HCT116 세포 및 PC-3 세포에 대해서는 7 일 동안, VM46 세포에 대해서는 8 일 동안 각각 항온배양 후, 콜로니 계수기를 사용하여 세포 콜로니를 계수하였다. 세포 생존률 (%) 은 표 1 에 나타난 바와 같이 결정 되었다.

<1361> ID50 (콜로니 형성의 50% 억제를 제공하는 약물 농도) 를 각각의 시험 화합물에 대해 측정할 수 있다. 상기 실시예에 기재된 지침은 DU-145 와 같은 다른 세포에서도 사용될 수 있다.

표 1

본 표는 2가지 세포주 (VM46 및 PC-3) 에 대해 실시예 29 에서 수행된 시험관내 효능 시험의 결과를 제공한다

실시예 번호	화합물 명칭 또는 번호	시험관내 효능: 세포주의 생존률 (%)			
		VM46		PC-3	
		10 nM	1 nM	5 nM	1 nM
	CPT	0	77.64	33.09	93.85
	택솔(Taxol)	70.82	80.59	41.36	82.80
1	000417	0	83.50	61.85	97.65
2	000315	0	64.37	22.24	87.38
3	000413	0	73.61	33.64	89.51
4	000517				
5	000412	0	50.72	8.68	83.00
7	000411	0	76.87	33.09	90.09
8	000518				
9	00127	0	47.33	31.46	88.97
10	000129	0	28.15	10.31	88.04
11	000224	0	62.69	37.98	87.34
12	000501	0	86.60	41.77	96.02
13	000425	0	80.46	71.61	99.28
14	000418	0	79.17	78.12	100
15	000313	0	41.58	21.16	89.51
16	000410	0	68.75	23.33	93.31
19	000316	0	77.50	54.79	85.72
20	0002031	0	74.84	69.44	100
21	000602				
22	000419	0	75.46	43.94	88.43
	000727				

<1362> 실시예 30

<1364> 본 실시예는 C3H/HeJ 마우스에 대한 본 발명의 화합물의 생체내 독성 시험을 실시하기 위한 지침을 제공한다.

<1365> 본 발명의 화합물의 급성 독성을 C3H/HeJ 마우스 (체중 18-22 g) 에 대해 평가하였다. MTD40 (1일 최대 허용량 40) 값을 Gad 와 Chengelis 에 의해 기술된 표준 방법에 의해 측정하였다 (예를 들어, ["Acute Toxicology Testing," 제 2 판, Shayne O. Gad 및 Christopher P. Chengelis, pp. 186-195 (Academic Press)] 참조). 연속적 연구에서, 2마리의 마우스에 저 농도로 40 및 100 mg/kg 의 적당한 용량을 투여하였다. 상기 용량에서 심각하고 비가역적인 독성 (안락사가 필요함) 이 발생하지 않았다면, 새로운 한 쌍의 동물에 대해서는 100 mg/kg 보다 1.8 배 높은 180 mg/kg 으로 시작하였다. 순차적인 투여량 (3 쌍의 동물에 대해 약 3 가지의 용량, 즉, 각 투여량에 대해 2마리의 마우스) 을 심각하고 비가역적인 독성 (안락사가 필요함) 이 발생할 때까지 1.8 의 팩터로 증가시켰다. 이어서, 또다른 쌍의 동물에 대해서는 최대 비치명적 투여량에서 시작하여, 연속적인 투여량을 1.15 의 팩터로 증가시켰다. 상기 실험의 결과는 2가지의 투여량 (하나는 명백히 비치명적이고, 다른 하나는 심각하고 비가역적인 독성이 발생하는 경우 안락사가 필요할 정도로 치명적임)이 1.15 의 팩터로 구별되었다. 6 마리의 마우스에 각각의 투여량을 투약하였다. 더 낮은 투여량에서 심각하고 비가역적인 독성이 발생하지 않지만, 더 높은 투여량에서 심각하고 비가역적인 독성을 갖는 것이 한 마리 이상 발생하는 경우, 보다 낮은 투여량을 MTD 로서 간주하였다. 본 발명의 화합물을 복강내 주사에 의해 C3H/HeJ 에 투여하였다. 45 일 동안 매일 마우스에 대한 약물 독성을 평가하였다. 기록된 독성 파라미터는, 표 II, 실시예 31 에 나타난 MTD40 이다. MTD 는 하나의 처리군에서 심각하고 비가역적인 독성을 유발하지 않는 최대 용량으로 정의되지만, 조금 더 높은 용량에서 한마리 이상의 동물이 심각하고 비가역적인 독성을 나타내어, 안락사시켰다.

<1366> 실시예 31

<1367> 본 실시예는 MTG-B 종양을 갖고 있는 C3H/HeJ 마우스에 대한 본 발명의 화합물의 생체내 독성 효능 시험을 실시

하기 위한 지침을 제공한다.

<1368> 본 발명의 화합물에 대한 연구를 MTG-B 종양을 갖고 있는 C3H/HeJ 마우스에 대해 수행하였다. 종양은 마우스의 옆구리에의 이식 후 급격하게 성장하여, 7 내지 10 일쯤에 직경 8 mm (268.08 mm³) 에 도달하였다. 이 시점에서 처리를 시작했고, 처리의 최초일을 계산 및 도면작성을 위해 0 일로서 지정하였다. 마우스에 단일 주사 및 Q2D × 3 (1/3 MTD 로 총 3 회의 처리에 대해 2일 마다) 의 스케줄을 사용하여, 세가지 투약 농도 (1/3, 1/2, 1 × MTD) 를 복강내 주사하였다. 8 mm 직경의 종양을 갖는 마우스의 대조군을 비히클만으로 처리하였다. 약물 처리 후, 마우스를 1일 2회 관찰하였다. 종양이 1.5g 에 도달했을 때, 종양을 갖고 있는 마우스를 안락사시켰다. 항암 약물로 처리된 마우스에 대해 생존일 (T) 을 0 일 부터 산정했고, 대조군 마우스에 대해 생존일 (C) 을 0 일 부터 기록하였다. 종양 성장 저해 값 (T/C%) 은, 표 II 에 나타낸 바와 같이 식 T/C% = (항암 약물로 처리된 마우스 생존일 T/대조군 마우스의 생존일 C) × 100% 로 계산하였다.

<1369> 종양 크기는 캘리퍼로 매일 측정될 수 있다. 매일 고휘 종양의 2 방향에서의 측정치 (mm) (길이 L 및 폭 W) 를, 1 mm³ = 1 mg 의 호환성 있는 값을 기준으로하여 종양 중량 [종양 중량 = (길이 × 폭²)/2] 을 계산하는데 사용하였다. 종양 성장 지연 (T-C 값) 은 처리군 및 대조군 종양이 1,000 mg 에 도달하는데 필요한 종양 시간 (일) 을 계산함으로써 측정된다. 종양 배가 시간 (Td) 를 측정하고, 종양 세포 살해를 세포 살해 = (T-C 값)/(3.32 × Td) 의 로그 식으로 계산한다. 처리 후의 퇴행 효과를 관찰 및 기록할 수 있다 (완전한 퇴행: 측진 한계 미만의 퇴행; 부분 퇴행: 50% 초과와 종양 질량의 감소의 퇴행).

<1370> 표 II 는 실시예 29-30 에서 수행된 시험관내 효능, 생체내 독성, 및 생체내 효능의 결과를 제공한다.

<1371> 표 II 에서, 대조군 마우스의 생존 시간은 6 일이었다. 표 II 의 최우측 컬럼은, (대조군에 대한) 본 발명의 화합물로 처리된 마우스의 초과 생존일 : (대조군에 대한) 택솔로 처리된 마우스의 초과 생존일의 비를 제시한다. 예를 들어, 택솔 처리된 마우스가 9 일 생존하는 것과 비교하여, 화합물 1 에 대해 마우스가 18 일 생존하는 경우, CD/택솔 비는 18-6/9-6 = 12/3 = 4 가 될 것이다.

표 II-1

<1372>

화합물 코드 번호 (실시예 번호)	시험관내 효능: HCT116 의 생존률(%)			생체내 독성	생체내 효능		CD 택솔
	100 nM	10 nM	1 nM		T(C3H/HeJ 마우스에서의 MTG-B 마우스 유방 선암종의 처리 후 생존일)	T/C %	
CPT	-	73.72	100	<20**	-	-	-
CPT 11*	+0090.52	100	-	-	-	-	-
택솔	0	0	86.40	40.6	9	150	0
000417(1)	0	0	100	>150	18	300	4
000315(2)	0	0	100	>150	18	300	4
000413(3)	0	0	87.62	>150	18	300	4

표 II-2

<1373>

화합물 코드 번호 (실시예 번호)	시험관내 효능: HCT116 의 생존률(%)			생체내 독성	생체내 효능		CD 택솔
	100 nM	10 nM	1 nM		T(C3H/HeJ 마우스에서의 MTG-B 마우스 유방 선암종의 처리 후 생존일)	T/C %	
000517(4)	0	0	100	<150			-
000412(5)	0	0	81.36	100	17	283	3.7

000314(6)	0			>150			
000411(7)	0	0	95.13	>150	8	133	.7
000518(8)	0	0	97.31	<150			
000127(9)	0	0	86.48	>150	13	217	2.3
000129(10)	0	0	74.73	75	12	200	2.0
000224(11)	0	0	100	>150	7	117	.3
000501(12)	0	0	100	<150			
000425(13)	0	0	100	<150			
000418(14)	0	0	97.56	>150			
000313(15)	0	0	100	>150	9	150	1.0
000410(16)	0	0	88.96	45	12	200	2.0
000725(17)	0	0	100	>150			
000627(18)	0	0	70.44	<150			
000316(19)	0	0	100	<150			
0002031(20)	0	0	100	100	12	200	2.0
000602(21)	0	0	74.00	>150			
000419(22)	0	0	100	45	12	200	2.0
000616(23)	0	0	84.85	>150			
00103(25)	-	0	86.90	-	-		
000727(24)	0	0	96.81	-	-		
000605(27)	0	0	88.00	>150			
000531(28)	0	0	81.45	>150	-		
* CPT11= 이리노테칸							
** 몇몇 문헌 자료는 이 숫자를 12 로 나타내고 있음.							

<1374> **실시예 32**

<1375> 본 실시예는 상이한 혈액 성분의 존재 하에 캄프토테신 유도체의 락톤 고리 (E) 의 가수분해 동력학을 측정하기 위한 지침을 제공한다. 정량적 C₁₈ 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 분석이 사용될 수 있다. 상세한 설명은 하기 참고문헌에 나타나 있다:

<1376> J.Med.Chem. 2000, 43, 3970-3980;
 <1377> Anal.Biochem. 1993, 212, 285-287; 및
 <1378> Biochemistry 1994, 33, 10325-10336.
 <1379> 또한, J.Med.Chem. 1998, 41, 31-37 참조.

<1380> **실시예 33**

<1381> 본 실시예는 토포이소머라제 I 의 억제를 측정하기 위한 지침을 제공한다. 본 방법은 손상되지 않은 세포 분석이며, Cancer Res. 1986, 46, 2021-2026 에 나타나 있는 공개된 방법의 변형이다. 더욱 최근의 공보는 J.Med.Chem. 1993, 36 2689-2700, 2699 에서 찾을 수 있다. 여기서, 선행 방법의 변형이 사용되어, 손상되지 않은 셀에서 토포이소머라제 I 매개된 DNA 분열의 양을 정량하였다. 배지 중에서 성장하는 HL-60 세포의 DNA 는 [³H] 티미딘 혼입에 의해 표지되었다. 세포를 시험 화합물에 노출시키고 용해시켜, 단백질을 침전시켰다. 토포이소머라제 I 과의 분열 가능한 착물 형성에 있어서, 방사성 DNA 는 단백질과의 공침전되었다. 분열가능한 착체 형성은 액체 신틸레이션 계수기를 사용하여 펠릿을 계수함으로써 정량된다.