



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년11월06일
 (11) 등록번호 10-1198526
 (24) 등록일자 2012년10월31일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/415 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
C07D 233/02 (2006.01) *C07D 401/02* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7002215(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2004년03월29일
 심사청구일자 2012년02월24일
- (85) 번역문제출일자 2012년01월26일
- (65) 공개번호 10-2012-0035198
- (43) 공개일자 2012년04월13일
- (62) 원출원 특허 10-2005-7018367
 원출원일자(국제) 2004년03월29일
 심사청구일자 2009년03월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2004/009667
- (87) 국제공개번호 WO 2004/087075
 국제공개일자 2004년10월14일
- (30) 우선권주장
 60/458,845 2003년03월28일 미국(US)
 60/465,281 2003년04월21일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 JP08509727 A*
 JP2002543059 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 정명주

(54) 발명의 명칭 암 치료를 위한 조성물 및 방법

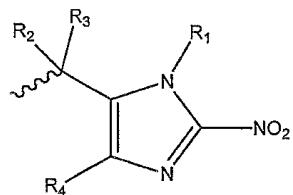
(57) 요약

저산소증 활성화된 프로드러그가 단독으로 또는 하나 이상의 항신생물제와 병용 투여되는 경우에 암을 치료하는데 사용될 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1

하나 이상의 보호될 수 있는 히드록실기를 포함하고, 상기 하나 이상의 보호될 수 있는 히드록실기는 Hyp-기에 의해 치환되는, 보호된 항신생물제로서, Hyp가 하기 화학식을 갖는 보호된 항신생물제:



상기 식에서,

R_1 은 C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이며;

R_2 는 수소이며;

R_3 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이며;

R_4 는 $-H$, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이다.

청구항 2

제 1항에 있어서, 항신생물제가 알킬화제(alkylating agent)인 보호된 항신생물제.

청구항 3

제 1항에 있어서, 항신생물제가 머스타드제(mustard agent)인 보호된 항신생물제.

청구항 4

제 1항에 있어서, R_1 이 메틸인, 보호된 항신생물제.

청구항 5

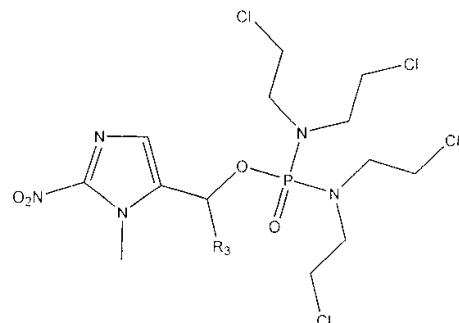
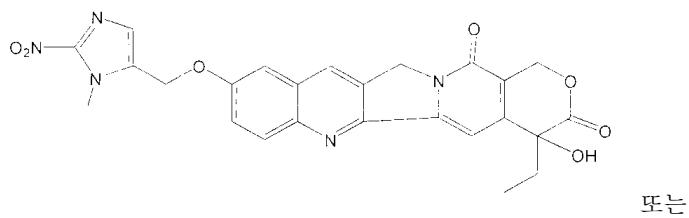
제 1항에 있어서, 알킬화제가 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 및 티오텐파로 구성된 군으로부터 선택되는 보호된 항신생물제.

청구항 6

제 1항에 있어서, 단지 하나의 보호될 수 있는 히드록실기가 Hyp-기에 의해 치환되는 보호된 항신생물제.

청구항 7

제 1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물인 보호된 항신생물제:



여기서, R_3 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다.

청구항 8

제 1항에 따른 치료적 유효량의 보호된 항신생물제를 동물에게 투여하는 것을 포함하여 인간을 제외한 동물에서 암을 치료하는 방법.

청구항 9

제 1항에 따른 치료적 유효량의 보호된 항신생물제를 포함하는 암을 치료하기 위한 조성물.

청구항 10

제 9항에 있어서, 암이 결장암(colon cancer), 전립선암(prostate cancer), 폐암(lung cancer), 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer), 췌장암(pancreatic cancer), 유방암(breast cancer) 및 두경부암(head and neck cancer)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

명세서

기술 분야

[0001]

본원에서 기술되는 방법은 암 치료에 유용한 방법, 화합물, 및 조성물을 제공한다.

배경 기술

[0002]

암은 일반적으로 고형 종양, 림프종, 및 백혈병과 같은 비고형 암의 형태를 갖을 수 있는 비조절된 성장 및 비정상 세포의 퍼짐에 의해 야기되는 100가지 이상의 질환의 군 중 하나를 칭하는 것이다. 성숙될 때까지 재생되고 이후 단지 교체를 필요로 하는 정상 세포와는 달리, 발달을 멈추지 않는 한, 암 세포는 끊임없이 성장하고 분화하여, 인근 세포를 밀어내고 실질적으로 신체의 다른 일부분으로 퍼진다. 암세포가 종양을 남김으로써 전이하는 즉시, 이들은 혈류 또는 림프계를 통해 신체의 다른 부분으로 이동될 것이며, 여기서 세포는 새로운 종양으로 증식하고 발달하기 시작한다. 이러한 종류의 종양 발달은 암을 위태롭고 치명적으로 만든다. 비록 진단, 일반적인 환자간호, 외과기술, 및 국소 및 전신 항원보강 요법이 크게 개선되었을지라도, 암에 의한 대부분의 사망은 여전히 전이, 및 방사선 및 화학요법을 포함하는 통상적인 요법에 대한 내성을 지닌 다른 암에 의한 것이다.

[0003]

방사선요법은, 암이 국소적인 경우, 암의 초기 및 중간 단계에서 암의 치료에 통상적으로 효과적이며, 질환이 전이되는 말기 단계에서는 효과적이지 않다. 화학요법은 질환의 모든 단계에서 효과적일 수 있으나, 방사선 요법 및 화학요법에 대해 심각한 부작용, 예를 들어, 구토, 낫은 백혈구 수, 탈모, 체중 감소 및 다른 독성을 나타낼 수 있다. 이러한 심각한 부작용으로 인해, 많은 암환자들은 화학치료요법을 성공적으로 마치거나 마칠 수 없다. 방사선 및 항암 약물의 부작용은 불량한 표적 특이성으로부터 초래하는 것으로 생각될 수 있다. 항암 약물은 통상적으로 정맥으로 또는 거의 드물게는 구강으로 환자의 대부분의 정상 조직 뿐만 아니라 표적 종양을 지나서 순환한다. 약물이 정상 세포에 독성을 갖는 경우, 이러한 순환은 부작용을 일으켜 정상 세포의 사멸을 초래할 것이며, 약물이 정상 세포에 보다 더 독성을 갖을수록, 더욱 심각한 부작용을 초래할 것이다. 이러한 문제 및 기타 문제들로 인해, 암세포에 대하여 나노몰 또는 서브-나노몰의 IC_{50} 값을 갖는 제제인 일부 고도의 세포독성 화학요법제가 입증된 약물로 성공적으로 개발되지 않았다.

[0004]

프로드러그(prodrug)는 효율성의 손실 없이 보다 낫은 원치 않는 독성 또는 일부 부정적인 특징에 대한 수단으로서 연구되었다. 프로드러그는 불활성을 제공하도록 화학적으로 개질되나, 투여 후에 대사되거나 그밖에 신체

에 약물의 활성형태로 전환되는 약물이다. 예를 들어, 약물 표적화(targeting)를 개선시키기 위해, 저산소 조건하에서 활성화되는 프로드러그가 개발되었다. 저산소증은 생활환경 환경을 생성시키며, 특정 항암제가 이러한 환경에서 활성화될 수 있도록 프로드러그를 변환시킨다 [참조: Naylor *et al.*, May 2001, *Mini. Rev. Med.* 1(1):17-29, and Denny, 2001, *Sure. J. Med. Client* 36: 577-595]. "저산소증(hypoxia)"은 산소 수준이 낮은 질환이며; 직경이 약 1 mm 이상인 대부분의 고형 종양은 저산소 영역을 함유한다 [참조: Coleman, 1988, *J. Nat. Canc. Inst.* 80: 310; 및 Vaupel *et al.*, *Cancer Res.* 49: 6449].

[0005] 종양이 성장함에 따라, 혈액 공급을 요구하며 따라서 신생 맥관구조의 성장을 요구한다. 종양 성장을 유지시키는 신생 맥관구조는 종종 매우 순서가 없어서, 하부 혈관성 종양의 상당한 부분이 남아 간헐적인 맥관 방해물을 수행된다. 종양의 맥관 구조는 두가지 이상의 상이한 방법으로, 약물 요법에서 생존하기 위한 암의 능력에 현저하게 기여할 수 있다. 첫째로, 약물이 혈류를 통해 암에 도달해야만 하는 경우, 많은 약물은 종양의 저-맥관성 저산소 영역에 도달하지 못할 것이다. 두번째로, 약물의 범위에 대해 효과적인 산소를 요망하며, 이후 약물은 종양의 저산소 영역에 덜 효과적일 것이다.

[0006] 그러나, 반대로 저산소의 환경은 다양한 화학기의 활성화된 유도체를 생성시키는데 사용될 수 있는 환원성 결과에 도움이 되며 [참조: Workman *et al.*, 1993, *Cancer and .14mletast. Rev.* 12: 73-82], 생활환경 프로드러그 화합물은 이러한 환경을 이용하여 개발되었다. 이들 프로드러그는 항생제인 미토마이신(Mitomycin) C (MMC) 및 포르피로마이신(Porfiromycin) (POR), 티라파자민(Tirapazamine)과 같은 N-산화물 (TRZ; 참조, Zeeman *et al.*, 1986, *Inst. J. Radiat. Oncol. Phys.* 12: 1239), 인돌로퀴논 E09과 같은 퀴논 (참조, Bailey *et al.*, 1992, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 22: 649), 시클로프로파미토젠 (EP-A-0868137), 및 시토크롬 P450 3A4에 의해 활성화되는 미톡산트론(Mitoxantron) (AQ4N)의 3차 아민-N-산화물 유도체(참조, Patterson, 1993, *Cancer Metast Rev.* 12: 119; 및 Patterson, 1994, *Biochem. Pharm. Oncol. Res.* 6: 533)를 포함한다.

[0007] 다른 생활환경 활성화된 프로드러그 화합물은 방사선-감작성 제제 (참조, 특허공개 EP312858 및 WO91/11440) 및 화학요법제의 효능제(photentiator) (참조, 미국특허 제4,921,963호)로서 암 방사선 요법에 사용된다고 보고된 니트로이미다졸 유도체를 포함한다. 니트로이미다졸은 또한 항암제인 PARP 5-브로모이소퀴놀리논과 콘쥬게이트된다 (참조, Parveen *et al.*, Jul. 1999, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9:2031-36). 그러나, 니트로이미다졸 부분 자체는 정상 세포에 다소의 세포독성을 갖는데, 이는 산화환원 순환을 수행하고 산화 조건하에서 수퍼옥사이드(superoxide)를 생성시키기 때문이다.

[0008] 다양한 항신생물제에 연결된 니트로이미다졸을 포함하는 생활환경적으로 활성화된 프로드러그 화합물은 문헌 [A 2-NITROIMIDAZOLE CARBAMATE PRODRUG OF 5-AMINO-1-(CHLOROMETHYL)-3-[5,6,7-TRIMETHOXYINDOL-2-YL)CARBONYL]-1,2-DDIHYDRO-3H-BENZ[E]INDOLE (AMINO-SECO-CBI-TMI) FOR USE WITH ADEPT AND GDEPT, M.P. Hay *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 9 (1999) 2237-2242, 및 PCT 공개 WO 00/64864]에 기술되어 있다. 이들 문헌에 기술된 모든 프로드러그 중, 니트로이미다졸은 카르바메이트 연결기(linker)에 직접 연결되며, 항신생물제는 카르바메이트를 통해 질소에서 보호되거나 에스테르 결합을 통해 탄소에서 보호된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

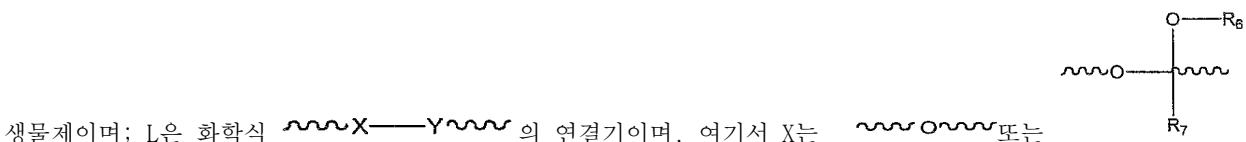
[0009] 따라서, 암을 치료하기 위한 약물을 제공할 필요가 있다. 이러한 약물은 암세포를 현재 약물보다 더욱 효과적으로 표적화하고, 보다 적은, 덜 심각한 부작용을 갖는 경우, 특히 유익할 것이다. 본 발명의 화합물 및 방법은 이러한 필요를 충족시키는데 도움이 된다.

과제의 해결 수단

[0010] 발명의 개요

[0011] 본 발명은 암을 치료하기 위한 화합물, 조성물 및 방법을 기술한 것이다.

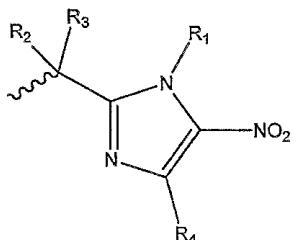
[0012] 화학식 Hyp-L-N 또는 Hyp-N의 보호된 항신생물제가 제공되며, 상기 식에서, Hyp는 저산소 활성제이며; N은 항신



로부터 선택되며 (여기서 R_6 는 비치환된 알킬 또는 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 치환된 알킬이며, R_7 은 수소, 비치환된 알킬 또는 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 치환된 알킬이다); Y 는 치환되거나 비치환된 $-(CH_2)_n-$ 사슬($n=1-4$), 탄소 주체 원자 중 하나가 헤테로 원자 함유기에 의해 치환되는, 치환되거나 비치환된 $-(CH_2)_n-$ 사슬($n=1-4$)로부터 선택된 스페이서(spacer)기, 및 방향족기를 포함하는 서방형기(delayed release group)이다.

[0013] 저산소 활성제는 전자 결핍 니트로벤젠 부분, 전자 결핍 니트로벤조산 아미드 부분, 니트로아졸 부분, 니트로이미다졸 부분, 니트로티오펜 부분, 니트로티아졸 부분, 니트로옥사졸 부분, 니트로푸란 부분, 및 니트로피를 부분일 수 있다. 하나의 양태에서, 저산소 활성제는 치환되거나 비치환된 니트로이미다졸 부분이다.

[0014] 하나의 양태에서, 저산소 활성제는 하기 화학식의 부분이다:

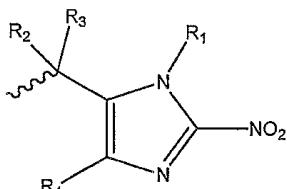


[0015]

[0016] 상기 식에서, R_2 는 수소이며; R_3 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이며; R_1 은 전자 끄는 기, 비치환된 C_1-C_6 알킬, 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 또는 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 치환된 C_1-C_6 알콕시이며; R_4 는 전자 끄는 기, $-H$, 비치환된 C_1-C_6 알킬, 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 또는 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 치환된 C_1-C_6 알콕시이다. 특정의 전자 끄는 기 및 알킬 및 알콕시에 대한 치환은 상세한 설명에서 상세히 기술하였다.

[0017]

다른 양태에서, 저산소 활성제는 하기 화학식의 부분이다:

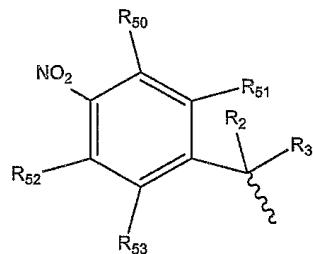


[0018]

[0019] 상기 식에서, R_2 는 수소이며; R_3 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이며; R_1 은 비치환된 C_1-C_6 알킬, 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 또는 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 치환된 C_1-C_6 알콕시이며; R_4 는 $-H$, 비치환된 C_1-C_6 알킬, 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 또는 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 치환된 C_1-C_6 알콕시이다. 알킬 및 알콕시에 대한 특정 치환은 상세한 설명에서 상세히 기술하였다.

[0020]

다른 양태에서, 저산소 활성제는 하기 화학식의 니트로벤젠이다:



[0021]

[0022] 상기 식에서, R_2 는 수소이며; R_3 는 $-H$, C_1-C_6 알킬이며; R_{50} , R_{51} , R_{52} , 및 R_{53} 은 전자 끄는 기, H , C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되며; 여기서, 알킬 및 알콕시는 임의적으로 하나 이상의 기로 독립적으로 치

환된다. 특정의 전자 끄는 기 및 알킬 및 알콕시에 대한 치환은 상세한 설명에서 상세히 기술하였다.

[0023] 하나의 양태에서, 항신생물제는 항신생물제 중의 히드록실의 산소 또는 아민의 질소를 통하여 저산소 활성제 (Hyp) 또는 연결기 (L)에 결합된다. 항신생물제가 -O-기에 의해 저산소 활성제 (Hyp) 또는 연결기 (L)에 결합되는 경우, -O-기는 항신생물제의 방향족기에 연결될 수 있으며, 이러한 방향족기는 치환되거나 비치환된 페닐일 수 있다.

[0024] 사용될 수 있으며, 이에 제한되지 않는 항신생물제의 예들로는 독소루비신, 다우노루비신, 두오카르마이신, 에토포시드, 두에토포시드, 콤브레타스타틴 A-4, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 캄프토테신, 토포테칸, 5-플루오로우라실, AQ4N, 히드록시우레이아, 마이탄신, 에네디엔, 디스코데르몰리드, 에포틸론, 탁산, 칼리케아마이신, 테다놀리드, 블레오마이신, 칼리케아마이신, 콜치신, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 디스코데르몰리드, 데피루비신, 데피루비신 유도체, 플루다라빈, 히드록시우레이아펜토스타틴, 6-메르캅토푸린, 메토트랙세이트, 미토마이신, 미톡산트론, 카르보플라틴, 시스플라틴, 프레드니손, 프로카르바진, 탁산, 도세탁센, 파클리탁센, 테다놀리드, 테니포시드, 6-티오구아닌, 빈카 알칼로이드, 시클로포스파미드, 백금 배위착물, 안트라센디온, 치환된 우레이, 및 메틸히드라진 유도체를 포함한다.

[0025] 저산소 활성제의 환원시 방출되는 화합물은 대략 100 nM 미만의 IC₅₀을 갖을 수 있다.

[0026] 하나의 양태에서, X는 에테르기이며, Y는 -(CR^cR^d)-이며, 여기서, R^c 및 R^d는 독립적으로, 수소, 비치환된 알킬, 또는 하나 이상의 혜테로원자 함유기로 치환된 알킬이다. 하나의 양태에서, R^c 및 R^d는 수소이다. 하나의 양태에서, R^c 및 R^d는 수소이며, Y는 항신생물제의 히드록실기의 산소를 통해 항신생물제에 부착된다.

[0027] 하나의 양태에서, X는 아세탈기이며, Y는 n이 3 또는 4인 비치환된 -(CH₂)_n- 사슬 또는 n이 3 또는 4인 하나 이상의 혜테로원자 함유기로 치환된 -(CH₂)_n- 사슬이다. 하나의 양태에서, X 및 Y는 상기 문장에서와 동일하며, Y는 항신생물제의 아민기의 질소를 통해 항신생물제에 부착된다.

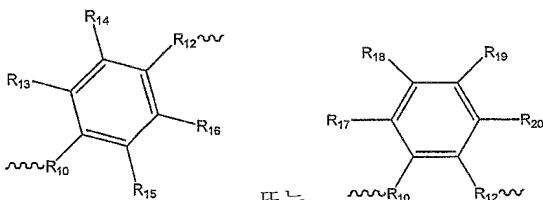
[0028] Y가 서방형기인 경우, Y는 화학식 $\sim\sim\sim R_{10}—R_{11}—R_{12}\sim\sim$ 이며, 여기서 R₁₀은 결합이며; R₁₁은 비치환되거나 치환된 아릴 또는 혜테로아릴기이며; R₁₂는 화학식 -(CR⁴⁰R⁴¹)-R⁴²- 또는 -(CR⁴⁰R⁴¹)-CR⁴³=CR⁴⁴-R⁴²-이며, 여기서, R⁴²는 결합이거나 -OC(=O)-이며, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², 및 R⁴³은 -H, 비치환된 C₁-C₁₀ 알킬, 및 하나 이상의 혜테로원자 함유기로 치환된 C₁-C₁₀ 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0029] 하나의 양태에서, R₁₁은 비치환된 아릴, 치환된 아릴, 비치환된 혜테로아릴, 또는 치환된 혜테로아릴이며, 여기서, 치환된 아릴 또는 치환된 혜테로아릴은 전자 끄는 기, 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환된 C₁-C₆ 알콕시, 및 치환된 C₁-C₆ 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 독립적으로 치환되며; 여기서 치환된 알킬 또는 알콕시는 에테르 (-OR²⁰), 아미노 (-NH₂), 모노-치환된 아미노 (-NR²⁰H), 디-치환된 아미노 (-NR²¹R²²), 시클릭 C₁₋₅ 알킬아미노, 이미다졸릴, C₁₋₆ 알킬페페라지닐, 모르폴리노, 티올 (-SH), 티오에테르 (-SR²⁰), 테트라졸, 카르복실산 (-COOH), 에스테르 (-COOR²⁰), 아미드 (-CONH₂), 모노-치환된 아미드 (-CONHR²⁰), 디치환된 아미드 (-CONR²¹R²²), N-연결된 아미드 (-NH₂-C(=O)-R²⁰), 모노-치환된 N-연결된 아미드 (-NHR²¹-C(=O)-R²⁰), 디치환된 N-연결된 아미드 (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), N-연결된 술폰아미드 (-NH₂-S(=O)₂-R²⁰), 모노-치환된 N-연결된 술폰아미드 (-NHR²¹-S(=O)₂-R²⁰), 디치환된 N-연결된 술폰아미드 (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), 술폭시 (-S(=O)₂OH), 술포네이트 (S(=O)₂OR²⁰), 술포닐 (S(=O)₂R²⁰), 술폭시 (S(=O)OH), 술피네이트 (S(=O)OR²⁰), 술피닐 (S(=O)R²⁰), 포스포노옥시 (OP(=O)(OH)₂), 포스페이트 (OP(=O)(OR²⁰)₂), 및 술폰아미드 (-S(=O)NH₂, -S(=O)₂NHR²¹, 또는 -S(=O)₂NR²¹R²²)로부터 선택된 하나 이상의 기로 독립적으로 치환되며; 여기서, R²⁰, R²¹, 및 R²²는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬기로부터 선택되며, 여기서, 전자 끄는 기는 할로, 시아노 (-CN), 할로알킬, 카르복사미드, 니트로, 알

데히도 (-CHO), 케토 (-COR²⁰), 알케닐, 알키닐, 4차 아미노 (-N⁺R²⁰R²¹R²²), 티올 (-SH), 티오에테르 (-SR²⁰), 카르복실산 (-COOH), 에스테르 (-COOR²⁰), 아미드 (-CONH₂), 모노-치환된 아미드 (-CONHR²⁰), 디치환된 아미드 (-CONR²¹R²²), N-연결된 아미드 (-NH₂-C(=O)-R₂₀), 모노-치환된 N-연결된 아미드 (-NHR²¹-C(=O)-R²⁰), 디치환된 N-연결된 아미드 (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), N-연결된 술폰아미드 (-NH₂-S(=O)₂-R²⁰), 모노-치환된 N-연결된 술폰아미드 (-NHR²¹-S(=O)₂-R²⁰), 디치환된 N-연결된 술폰아미드 (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), 술폴시 (-S(=O)₂OH), 술포네이트 (S(=O)₂OR²⁰), 술포닐 (S(=O)₂R²⁰), 및 술폰아미드 (-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR²¹, 또는 -S(=O)₂NR²¹R²²)로부터 선택되며, 여기서, R²⁰, R²¹, 및 R²²는 C₁-C₆ 알킬기로부터 독립적으로 선택된다.

[0030] 다른 양태에서, R₁₁은 비치환된 아릴, 치환된 아릴, 비치환된 헤테로아릴이며, 여기서, 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴은 -F, -Cl, -Br, -CN, -OCH₃, -NO₂, -NH₂, -NHR²⁰, -NR²⁰R²¹, -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, 술파미드 (-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR²⁰, 또는 -S(=O)₂NR²⁰R²¹), 카르복사미드 (-C(=O)NH₂, -C(=O)NRR²⁰, 또는 -C(=O)NR²⁰R²¹)으로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환되며, 여기서, R²⁰ 및 R²¹은 C₁-C₆ 알킬기로부터 독립적으로 선택된다.

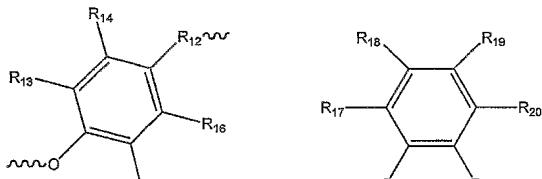
[0031] 하나의 양태에서, R₁₁은 치환되거나 비치환된 피리딜, 피리다지닐, 및 피리미디닐이다. 다른 양태에서, R₁₁은 치환되거나 비치환된 폐닐이다.



[0032] 하나의 양태에서, Y는 화학식

또는

을 가지며, 상기 식에서, R₁₃-R₂₀ 각각은 수소, 전자 끄는 기, 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환된 C₁-C₆ 알콕시, 및 치환된 C₁-C₆ 알콕시로부터 독립적으로 선택되며; 여기서, 치환된 알킬 또는 알콕시는 하나 이상의 기로 독립적으로 치환된다. 특정의 전자 끄는 기 및 알킬 및 알콕시에 대한 치환은 상세한 설명에서 상세히 기술하였다.



[0033] 하나의 양태에서, 연결기 L은 화학식

또는

을 갖는다.

[0034] 보호된 항신생물제는 치료학적 유효량의 보호된 항신생물제로 투여함으로써 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 이러한 방법에서, 보호된 항신생물제는 유효량의 하나 이상의 화학요법제, 유효량의 방사요법, 외과 수술, 상기의 임의의 조합으로 단독 또는 조합하여 투여될 수 있다. 사용될 수 있는 화학요법제는 상세한 설명에서 상세히 설명하였다.

[0035] 치료될 수 있는 암은 상세한 설명에서 상세히 기술하였으며, 폐암, 비소세포 폐암, 유방암, 직장암, 두경부암, 난소암, 췌장암, 및 전립선암을 포함한다.

발명의 효과

[0036] 본원에서 기술되는 방법은 암 치료에 유용한 방법, 화합물, 및 조성물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 본원 상세한 설명에서는 먼저 본 발명에서 기술되는 화합물, 조성물 및 방법을 이해하는데 유용한 정의를 제공하였다. 암을 치료하는데 사용될 수 있는 프로드러그 화합물의 일반적인 설명을 제공한 후에 (1) 저산소 활성제 기, (2) 항신생물제, 및 (3) 연결기를 포함하는 이들의 화합물에서 다양한 성분을 설명하였다. 이후 치료될 수 있는 암의 설명을 포함하여, 화합물을 사용하는 치료 방법의 설명을 포함시킨 후에, 본 발명에서 기술되는 화합물 및 방법으로 사용될 수 있는 제형, 투여 형태, 투여량 등을 설명하였다. 이후 화합물을 제조하는 방법을 기술한 후 치료법의 조합을 기술하였으며, 여기서 본 발명에서 기술되는 화합물이 다른 치료와 조합하여 사용되며, 마지막으로, 본 발명에서 기술되는 화합물, 조성물 및 방법의 실시예를 제공하였다.

정의

[0039] 본 발명에 기술되는 화합물, 조성물 및 방법의 이해를 용이하게 하기 위하여, 하기에 정의를 제공하였으며, 그밖에 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본원에서 기술되는 화합물 및 방법이 속하는 당업자에 의해 언급되는 의미를 갖는다.

[0040] 본원에서 기술되는, 단수 ("a" 또는 "an")은 "하나 이상" ("at least one" 또는 "one or more")을 의미한다.

[0041] 본원에서 기술되는, "알킬"은 달리 문맥에서 명확하게 언급하지 않는 한, 탄소 및 수소를 함유하는 임의의 지방족기를 포함하며, 칙쇄, 분지쇄, 환형, 및 카르보환형 함유 알킬기를 포함한다.

[0042] 본원에서 사용되는, "항신생물제(anti-neoplastic agent)", "항종양제(anti-tumor agent)", 또는 "항암제"는 일반적으로 암치료에 사용되는 임의의 제제를 칭한다. 이러한 제제는 단독 또는 다른 화합물과 조합하여 사용될 수 있으며, 신생물(neoplasm), 종양 또는 암과 관련된 의학적 증상 또는 진단 마커의 경감 상태로 경감시키거나, 감소시키거나, 개선시키거나, 예방하거나, 위치시키거나, 유지시킬 수 있다. 항신생물제는 항액관형성제(anti-angiogenic agent), 알킬화제, 대사길항물질, 미세소관 중합 섭동자(예를 들어, 탁솔), 특정 천연 산물, 백금 배위착물, 안트라센디온, 치환된 우레아, 메틸히드라진 유도체, 부신피질 억제제, 특정 호르몬 및 길항물질, 항암 다당류 및 특정 초본 또는 다른 식물 추출물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0043] 본원에서 사용되는, "항종양 치료", "암 요법", "암 치료" 또는 "암의 치료"는 체내 암세포의 수 또는 성장을 감소시킴으로써, 통상적으로 암세포의 성장 및 분화를 사명시키거나 정지시킴(그러나, 이에 제한되지 않음)으로써 신생물, 종양 또는 암의 증상을 개선시키거나 이의 발달을 지연시키기 위한 임의의 접근방식을 칭한다.

[0044] 본원에서 사용되는, "생환원성 화합물"은 산화-환원 반응에서 전자를 수용하는 화합물을 칭한다.

[0045] 본원에서 사용되는, "암"은 고형 종양, 림프종, 및 백혈병과 같은 비고형 암의 형태를 갖을 수 있는 비정상 세포의 조절되지 않는 성장 및 분포에 의해 야기되는 100 가지 이상의 질환의 군 중 하나를 칭한다.

[0046] 본원에서 사용되는, "악성"은 성장 및 위치 조절 둘 모두의 능력을 손실한 전이 능력을 갖은 세포를 칭한다.

[0047] 본원에서 사용되는, "신생물" (neoplasia) 또는 "종양"은 양성이거나 악성일 수 있는 비정상 신생 세포 또는 조직을 칭한다.

[0048] 본원에서 사용되는, "프로드러그"는 투여 후, 하나 이상의 성질과 관련하여 활성 형태 또는 보다 더 활성 형태로 신진대사되거나 그밖에 변환되는 화합물이다. 프로드러그를 제조하기 위하여, 약제학적으로 활성 화합물을 보다 덜 활성이거나 비활성을 제공하도록 화학적으로 개질시킬 수 있으나, 화학적 개질은 화합물의 활성 형태가 대사 공정 또는 다른 생물학적 공정에 의해 발생되도록 한다. 프로드러그는 약물과 비교하여 예를 들어, 변경된 대사 안정성 또는 이송 특징, 보다 낮은 부작용 또는 보다 낮은 독성, 또는 개선된 맛을 지닐 수 있다 [참조, Nogradiy, 1985, *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, pages 388-392]. 프로드러그는 또한 약물이 아닌 화합물을 사용하여 제조될 수 있다.

보호된 항신생물제

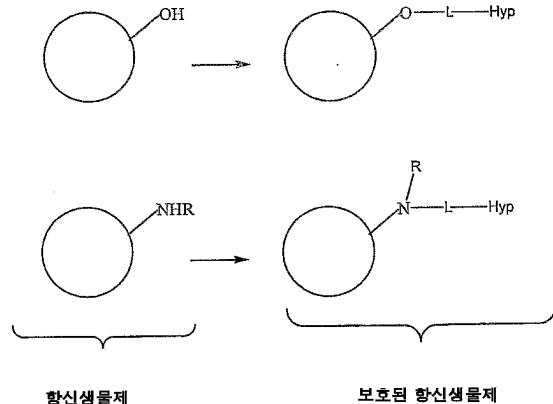
[0050] 암을 치료하기 위해 사용될 수 있는 본 발명에서 기술되는 특정 프로드러그는 "보호된 항신생물제"로 칭한다. 한 양태에서, 보호된 항신생물제는 화학식 Hyp-L-N 또는 Hyp-N을 가지며, 여기서, Hyp는 저산소 활성제이며; L은 연결기이며; N은 항신생물제이다. 이들 보호된 항신생물제에 사용될 수 있는 다양한 저산소 활성제, 연결기 및 항신생물제는 하기 저산소 활성제, 연결기, 및 항신생물제 영역에서 기술되었다.

[0051] 다른 양태에서, 보호된 항신생물제는 항신생물제에 존재하는 하나 이상의 히드록실 및/또는 아민기가 아민 또는 히드록실기에 각각 직접적으로 또는 연결기 L을 통하여 결합되는 저산소 활성제 기, Hyp에 의해 보호되는 항신생물제이다. 사용될 수 있는 항신생물제, 저산소 활성제 및 연결기는 하기 항신생물제, 저산소 활성제 및 연결

기 영역에서 기술하였다. 항신생물제의 아민 또는 히드록실기가 보호되면, 히드록시기는 히드록실기의 수소 또는 아민의 질소에 부착된 하나 이상의 부분이 보호기에 결합함으로써, 예를 들어 Hyp-기 또는 Hyp-L-기와 결합함으로써 치환된다. 한 양태에서, 아민은 1차 아민이며, 수소를 중 하나는 보호기에 의해 대체된다.

[0052]

하기 도식은 연결기, L을 통해 히드록실의 산소 및 아민의 질소에 저산소 활성제가 부착됨을 나타낸다:



[0053]

일반적으로, 항신생물제의 임의의 아민의 수 및 임의의 히드록실기의 수가 보호될 수 있다. 한 양태에서, 항신생물제의 하나의 아민기가 보호된다. 다른 양태에서, 항신생물제의 하나의 히드록실이 보호된다. 항신생물제 내 하나 이상의 히드록실 및/또는 아민기가 보호되는 경우, 보호기는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0055]

한 양태에서, 항신생물제의 보호기는 항신생물제에서 방향족 또는 헤테로방향족 고리에 부착된 히드록실기이다. 방향족 또는 헤테로방향족 고리는 치환되거나 비치환될 수 있고, 하나 이상의 부가적인 고리와 융합될 수 있으며, 방향족 또는 비방향족일 수 있고, 임의의 수의 헤테로 고리 원자를 함유할 수 있다. 한 양태에서, 보호된 히드록실기는 항신생물제의 폐닐 고리에 부착되며, 폐닐 고리는 치환되거나 비치환될 수 있고, 하나 이상의 부가적인 고리와 융합될 수 있으며, 방향족 또는 비방향족일 수 있고, 임의의 수의 헤테로 고리 원자를 함유할 수 있다.

[0056]

본 영역에서 기술되는 모든 양태에서, 보호된 아민 또는 보호된 히드록실은 임의의 저산소 활성제에 직접적으로 연결될 수 있거나 본 발명에서 기술되는 임의의 연결기를 통해 임의의 저산소 활성제에 연결될 수 있다.

[0057]

보호될 수 있는 항신생물제의 기의 특성: 상술된 바와 같이, 항신생물제의 히드록실 및 아민기는 직접적으로 또는 연결기를 통해 저산소 활성제에 부착될 수 있다. 보호될 수 있는 다른 기는 황계열 기, 알데히도기, 및 케토기를 포함한다.

[0058]

보호된 항신생물제가 "수퍼 독소(super toxin)"를 포함하는 항신생물제 또는 개질된 항신생물제를 방출시킬 수 있다: 항신생물제가 저산소 활성제에 직접적으로 결합됨에 따라 및 연결기를 통해 저산소 활성제에 결합되는 경우 연결기의 특성에 따라, 저산소 활성제의 환원시 방출되는 분자는 항신생물제에 부착된 일부 또는 모든 연결기를 포함하는 항신생물제 또는 개질된 항신생물제이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "개질된 항신생물제"는 보호된 항신생물제로부터 방출되고 항신생물제 자체와 상이한 종을 칭한다. 예를 들어, 화학식 Hyp-L-N을 지닌 보호된 항신생물제는 저산소 활성제의 환원시 화학식 L-N의 개질된 항신생물제를 수득할 수 있다. 저산소 활성제의 환원이 개질된 항신생물제를 유리시키면, 항신생물제에 부착된 연결기가 재배열 또는 분해를 수행하여 비개질된 항신생물제 또는 일부 다른 개질된 항신생물제를 수득할 수 있다.

[0059]

보호된 항신생물제의 본 양태의 일반적인 예는 연결기 영역에서 기술되었다.

[0060]

저산소 활성제의 환원시 방출되는 분자가 보호되는 항신생물제로부터 상이할 수 있다는 것은 당업자에 의해 이해될 것이다. 이는 하기 실시예에서 기술하였으며, 이중 하나는 보호된 항신생물제가 독소루비신을 저산소 활성제에 연결시켜 독소루비신보다 훨씬 더 독성인 이미늄 함유 독소루비신 유도체를 방출하는 보호된 항신생물제를 형성시킴으로써 합성될 수 있다.

[0061]

본원에서 기술되는 보호된 항신생물제는 일반적으로 종래 화합물보다 더욱 큰 효능 및/또는 보다 낮은 부작용을 나타낸다. 예를 들어, 본원에서 기술된 특정 보호된 항신생물제는 이에 콘쥬게이트되거나 저산소 조건에 의해 활성화되어 NCI 종양 세포주 폐널에서 대부분의 암세포주에 대해 100 nM 미만의 IC₅₀ 값을 갖는 매우 강력한 세포독성 제제, "수퍼 독소"를 방출한다. 보호된 항신생물제의 가능한 독성에 대하여, 보호된 항신생물제가 원치

않는 부작용을 야기시킬 수 있는 수퍼옥사이드를 발생시킴으로써, 이들 부작용은 종래 호합물의 효과와 비교하여 매우 감소되는데, 이는 물을 기초로 하여, 보호된 항신생물제에 의해 방출된 항암제의 고도의 세포독성 특성에 기인하여 보다 덜 보호된 항신생물제가 제공되기 때문이다. 일반적으로 (아마도 문헌[2-NITROIMIDAZOLE CARBAMATE PRODRUG OF 5-AMINO-1-(CHLOROMETHYL)-3-[5,6,7-TRIMETHOXYINDOL-2-YL)CARBONYL]-1,2-DIHYDRO-3H-BENZ[E]INDOLE (AMINO-SECO-CBI-TMI) FOR USE WITH ADEPT AND GDEPT, M.P. Hay et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 9 (1999) 2237-2242, 및 PCT 공개 WO 00/64864]에 기술되는 화합물을 제외함), "수퍼 독소"를 방출하는 본원에서 기술된 보호된 항신생물제는 지금까지 공지된 니트로이미다졸 프로드러그보다 매우 낮은 투여량으로 사용될 수 있다. 이들보다 낮은 투여량은 정상산소(normoxic) 조직에서 수퍼옥사이드(하기 기술 참조)를 보다 적게 생성한다.

[0062] 보호된 항신생물제는 본원의 항신생물제 영역에서 기술되는 바와 같이, 광범위한 항신생물제를 방출시키는데 사용될 수 있다.

[0063] **보호된 항신생물제는 독성을 감소시킬 수 있다:** 보호된 항신생물제는 생체내에서 변환되는 약물과 비교하여, 매우 보다 덜한 독성 (적어도 10배 내지 100만배 덜한 독성)을 갖는다. 감소된 독성은 (보호된 항신생물제의 활성이 약물의 합성에서 사용되는 동일한 세포독성을 방출하는 경우와 같이) 연결기 L의 부착 부위에서 개질로부터 기인하거나 저산소 활성제 (Hyp)의 제거에 의해 독성에 요구되는 부분의 생성으로부터 기인한다. 이러한 경우에, 보호된 항신생물제는 저산소 활성제 부분의 활성에 의해 저산소 조직에서 상응하는 독성 약물로 변환되어, 저산소 활성 부분의 제거 및 수반되는 항신생물제 또는 항신생물제의 개질된 양태의 방출 또는 생성을 초래한다.

[0064] 보호된 항신생물제에 도입하거나 이에 의해 방출하기 위해 선택된 항신생물제, N과 상관없이, 한 양태에서, 연결기 및 저산소 활성제 부분은 항신생물제의 세포독성 활성을 차폐하거나 감소시키는 방식으로 항신생물제, N에 부착된다. 이러한 차폐 작용은 다양할 수 있으며, 방출되어야 하는 항신생물제의 세포독성 활성에 따라 수 있다. 통상적으로, 보호된 항신생물제는 항신생물제보다 적어도 대략 10배 덜한 세포독성을 나타낼 것이고, 약 100 만배 이하 또는 이보다 많거나 적게 덜한 세포독성 활성을 나타낼 수 있다. 한 양태에서, 보호된 항신생물제의 세포독성 활성은 항신생물제의 세포독성 활성보다 약 100배 내지 약 10,000배 덜하다. 하나의 예로서, 1nM의 IC₅₀를 갖는 항신생물제에 대해, 보호된 항신생물제의 상응하는 IC₅₀은 1microM 이상일 수 있다.

[0065] 한 양태에서, 본원에서 기술된 보호된 항신생물제는 항신생물제 또는 저산소 조건하에서 보호된 항신생물제로부터 방출되는 개질된 항신생물제보다 세포독성 제제로서 적어도 약 10배 내지 약 1,000,000배, 통상적으로 약 100 내지 약 10,000배 덜 활성을 갖는 보호된 항신생물제를 수득하는 방식으로, 항신생물제, N으로서 저산소 활성제에 연결될 수 있는 임의의 제제를 포함한다.

[0066] **보호된 항신생물제 작용의 가능한 메카니즘:** 니트로이미다졸은 종래 PARP 억제제 [참조, Parveen et al., 1999, *Bioorganic and Medicinal Letters* 9: 2031- 2036], 니트로이미다졸에 의해 방출되지 않고 활성화되는 질소 머스타드 [참조, Lee et al., 1998, *Bioorganic and Medicinal Letters* 8: 1741-1744] 및 문헌 [2-NITROIMIDAZOLE CARBAMATE PRODRUG OF 5-AMINO-1-(CHLOROMETHYL)-3-[5,6,7-TRIMETHOXYINDOL-2-YL)CARBONYL]-1,2-DIHYDRO-3H-BENZ[E]INDOLE (AMINO-SSCO-CBI-TMI) FOR USE WITH ADEPT AND GDEPT, M.P. Hay et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 9 (1999) 2237-2242, 및 PCT 공개 WO 00/64864]의 제제를 포함하는, 일부 추정되는 항암제에 대한 프로드러그를 형성시키는 데 사용되었다. PARP 억제제는 화학적으로 방출되는 것으로 보여지나, 세포 배양 데이터는 제공되지 않았다. 질소 머스타드는 세포 배양 데이터에서 활성화되는 것으로 나타났으며, 정산산소와 저산소 독성 사이의 선택성은, 정확하게 측정되지 않았지만, 일반 DNA 복구 메카니즘을 갖는 세포에서 7배 이상 큰 것으로 명시되었다.

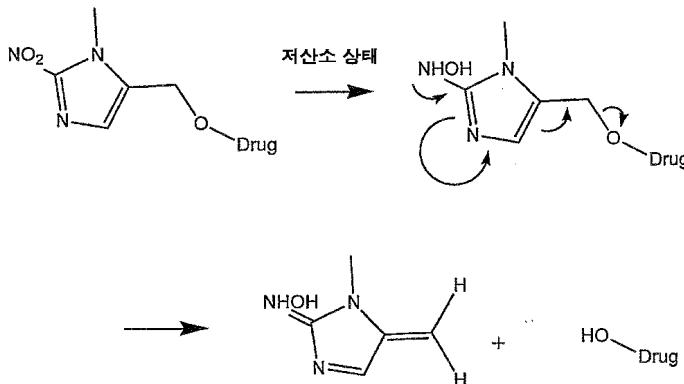
[0067] 본원에서 기술된 보호된 항신생물제는 방출되는 항신생물제의 특성, 저산소 활성제를 항신생물제에 연결하는 특성, 보다 높은 부작용 프로필, 하나 이상의 저산소 활성제 부분의 존재, 또는 이들 내재된 특성의 일부 조합을 포함하나, 이에 제한되지 않는 다양한 방식으로 이러한 공지된 프로드러그와 상이하다. 이론으로 제한하려 하지 않는 한, 이들 보호된 종양제의 잇점은 일반적으로 저산소증-활성화된 프로드러그 및 특히 본원에서 기술된 보호된 항신생물제의 약물동력학의 이해로 보다 더 잘 인지될 수 있다.

[0068] 한 양태에서, 보호된 항신생물제는 저산소 활성제로서 니트로이미다졸을 포함한다. 니트로이미다졸은 산소의 부재하에서, 시토크롬 P450 환원효소에 의해 자유 라디칼 함유 부분으로 변환된다. 니트로이미다졸이 다른 부분에 적절하게 공유결합되는 경우, 니트로이미다졸의 자유 라디칼 형태의 추가 환원은 이러한 부분의 방출을 초래할 수 있다. 그러나, 산소의 존재하에, 자유 라디칼은 산소와 반응하여 수퍼옥사이드 및 모 니트로이미다졸

을 형성시킨다. 수퍼옥사이드는 세포독이여서, 정상산소 조직에서의 수퍼옥사이드의 생성은 원치않는 부작용을 초래하는 것으로 여겨진다.

[0069] 특정 니트로이미다졸 함유 프로드러그는 또한 DT 디아포라제에 의한 산소 장력에도 불구하고 활성화될 수 있으며, 이는 정상산소 세포에서 활성을 초래하며, 따라서 원치않는 부작용에 기여할 수 있다. 그러나, 이러한 정상산소 활성 경로가 특정 보호된 항신생물체에 현저한 부작용을 생성시키는 경우, 하나 이상의 저산소증 활성 부분을 함유하는 다른 보호된 항신생물체를 선택하여 이러한 부작용을 감소시키거나 제거할 수 있다.

[0070] 이론으로 한정하려 하지 않는 한, 저산소 활성제가 니트로이미다졸인 보호된 항신생물제의 경우에, 저산소 활성제는 저산소 조건하에서 니트로기를 통해 활성화되어, 히드록실아민 또는 저산소 활성제가 부착되는 분자의 수반하는 방출 부분을 지닌 아민으로 환원된다. 이러한 활성 공정을 하기 반응식으로 나타내었다. 반응식이 저산소 활성제와 보호된 항신생물제의 잔부 사이의 에테르 연결을 나타내고 있지만, 유사한 메카니즘이 저산소 활성제가 부착되는 아세탈기에 적용될 것이다. 예를 들어, 저산소 활성제로서 니트로이미다졸을 함유한 보호된 항신생물제에 대해, 저산소 활성제의 환원은 저산소 활성제가 아세탈기에 부착되는 경우 적어도 초기에 알데히드를 방출할 것이고, 저산소 활성제가 에테르기에 부착되는 경우 적어도 초기에 알코올을 방출할 것이다. 이론으로 한정하려 하지 않는 한, 하기 반응식은 저산소 활성제의 한 양태로부터 방출에 대한 메카니즘을 나타낸다:



[0071]

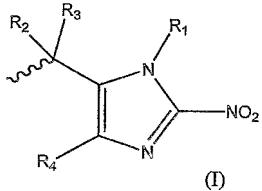
저산소 활성제

[0073] 일반적으로, 저산소 활성제는 저산소 활성제의 저산소 환원시 항신생물제 또는 항신생물제의 개질된 양태를 방출시킬 수 있는 임의의 군일 수 있다. 한 양태에서, 저산소 활성제는 저산소 조건 하에서 저산소 활성제의 환원시 항신생물제 또는 항신생물제의 개질된 양태를 방출시킬 수 있으나, 정산산조 조건하에서는 실질적으로 임의의 항신생물제 또는 항신생물제의 개질된 양태를 방출시키지 않는 군이다.

[0074] 저산소 활성제의 예로는 전자 결핍 니트로벤젠, 전자 결핍 니트로벤조산 아미드, 니트로아졸, 니트로이미다졸, 니트로티오펜, 니트로티아졸, 니트로옥사졸, 니트로푸란, 및 니트로피롤을 기초로 한 부분을 포함하며, 여기서 이들 부분 부류 각각은 치환되거나 비치환될 수 있다. 한 양태에서, 저산소 활성제는 치환된 니트로이미다졸이다. 한 양태에서, 저산소 활성제는 치환된 니트로벤젠이다. 당업자는 이들 및 다른 가능한 기를 치환하여 본원에서 기술된 저산소 조건에서 환원을 수행할 수 있는 범위의 기에 대해 가능한 산화환원반응을 제공하는 방법을 이해할 것이다. 예를 들어, 및 하기에 더욱 상세히 기술되는 바와 같이, 저산소 활성제의 한 양태는 다양한 기로 치환될 수 있는 니트로이미다졸이다. 추가 예로는, 요망되는 범위의 산화환원 전위를 달성하기 위하여 메틸 또는 메톡시 또는 아민기를 포함하거나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 전자공여기로 치환될 수 있다. 다른 예로는, 니트로피롤 부분이 요망되는 범위의 산화환원 전위를 달성하기 위하여 시아노, 카르복사미드, -CF₃ 및 술폰아미드기를 포함하나, 이에 제한되지 않는 전자 끄는 기의 치환을 필요로 할 수 있다. 일반적으로 당업자는 전자 끄는 기, 전자공여기 또는 이러한 기의 일부 조합을 치환함으로써 저산소 활성제의 산화환원 전위를 전환시키는 방법을 이해할 것이다. 비제한된 예로서, 강한 전자 끄는 기, 예를 들어, 시아노, 술폰, 술폰아미드, 카르복사미드, 또는 -CF₃ 가 사용될 수 있으며, 산화환원 전위는 중간정도의 전자 끄는 기, -CH₂, -F, -Cl, -Br를 이용하거나, 저산소 활성제와 강한 전자 끄는 기 사이에 메틸렌 스페이서를 부가하여 미세하게 조정될 수 있다.

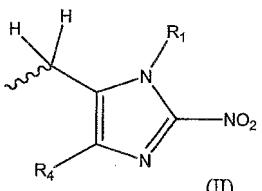
[0075]

저산소 활성제가 니트로이미다졸인 경우에, 한 양태에서 저산소 활성제는 하기 화학식을 갖는다:



[0076]

상기 식에서, 물결 모양의 결합은 연결기 또는 항신생물제로의 저산소 활성제의 부착 위치를 나타낸다. 다른 양태에서, 저산소 활성제는 하기 화학식을 갖는다:



[0078]

상기 식에서, 물결 모양의 결합은 연결기 또는 항신생물제로의 저산소 활성제의 부착 위치를 나타낸다.

[0080]

상기 저산소 활성제 (I 및 II)의 한 양태에서, R₂는 수소이며; R₃는 -H 또는 C₁-C₆ 알킬이며; R₁은 C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로부터 선택되며, 여기서, 알킬 또는 알콕시는 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 임의적으로 치환되며; R₄는 -H, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로부터 선택되며, 여기서, 알킬 또는 알콕시는 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 임의적으로 치환된다.

[0081]

상기 저산소 활성제 (I 및 II)의 한 양태에서, R₂는 수소이며; R₃는 -H 또는 C₁-C₆ 알킬이며; R₁은 C₁-C₆ 알킬이며, 여기서, 알킬은 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 임의적으로 치환되며; R₄는 -H, 또는 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되며, 여기서, 알킬은 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 임의적으로 치환된다.

[0082]

상기 저산소 활성제 (I 및 II)의 한 양태에서, R₂는 수소이며; R₃는 -H 또는 C₁-C₆ 알킬이며; R₁ 및 R₄은 각각 독립적으로 -H, 또는 C₁-C₆ 알킬이며; 여기서, 알킬은 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 술핀산 에스테르, 술폭시드, 술폰, 술폰산, 술폰산 에스테르, 술펜아미드, 술폰아미드, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노; 바람직하게는, 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 임의적으로 치환되며, 단, R₁이 수소가 아니다.

[0083]

한 양태에서, R₂는 수소이며; R₃는 -H 또는 C₁-C₆ 알킬이며; R₁ 및 R₄는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₆ 알콕시이며, 알킬 또는 알콕시는 에테르 (-OR²⁰), 아미노 (-NH₂), 모노-치환된 아미노 (-NR²⁰H), 디-치환된 아미노 (-NR²¹R²²), 시클릭 C₁-5 알킬아미노, 이미다졸릴, C₁-6 알킬페페라지닐, 모르폴리노, 티올 (-SH), 티오에테르 (-SR²⁰), 테트라졸, 카르복실산 (-COOH), 에스테르 (-COOR²⁰), 아미드 (-CONH₂), 모노-치환된 아미드 (-CONHR²⁰), 디치환된 아미드 (-CONR²¹R²²), N-연결된 아미드 (-NH₂-C(=O)-R²⁰), 모노-치환된 N-연결된 아미드 (-NHR²¹-C(=O)-R²⁰), 디치환된 N-연결된 아미드 (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), N-연결된 술폰아미드 (-NH₂-S(=O)₂-R²⁰), 모노-치환된 N-연결된 술폰아미드 (-NHR²¹-S(=O)₂-R²⁰), 디치환된 N-연결된 술폰아미드 (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), 술폭시 (-S(=O)₂OH), 술포네이트 (S(=O)₂OR²⁰), 술포닐 (S(=O)₂R₂₀), 술폭시 (S(=O)OH), 술피네이트 (S(=O)OR²⁰), 술피닐 (S(=O)R²⁰), 포스포노옥시 (OP(=O)(OH)₂), 포스페이트 (OP(=O)(OR²⁰)₂), 및 술폰아미드 (-S(=O)₂NH₂, S(=O)₂NHR²¹, 또는 -S(=O)₂NR²¹R²²) (여기서, R²⁰, R²¹, 및 R²²는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬기, C₃-C₂₀ 헤테로시클릭기, 또는 C₃-C₂₀ 아

릴기, 바람직하게는, C₁-C₆ 알킬기)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의적으로 치환되며, 단 R₁은 수소가 아니다.

[0084] 상기 저산소 활성제 (I 및 II)의 한 양태에서, R₂는 수소이며; R₃는 -H 또는 C₁-C₃ 알킬이며; R₁ 및 R₄는 각각 독립적으로 -H, 또는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, t-부틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 및 이소프로필로부터 선택된 알킬이며, 여기서, 알킬은 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 임의적으로 치환되며, 단 R₁은 수소가 아니다

[0085] 상기 저산소 활성제 (I 및 II)의 한 양태에서, R₂는 수소이며; R₃는 -H 또는 C₁-C₃ 알킬이며; R₁ 및 R₄는 각각 독립적으로 -H, 또는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, t-부틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 및 이소프로필로부터 선택된 알킬이며, 여기서, 알킬은 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 술핀산 에스테르, 술폭시드, 술폰, 술폰산, 술폰산 에스테르, 술펜아미드, 술폰아미드, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노; 바람직하게는, 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 임의적으로 치환되며, 단, R₁은 수소가 아니다.

[0086] 상기 저산소 활성제 (I 및 II)의 한 양태에서, R₂는 수소이며; R₃는 -H 또는 C₁-C₃ 알킬이며; R₁ 및 R₄는 각각 독립적으로 -H, 또는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, t-부틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 및 이소프로필로부터 선택된 알킬이며, 여기서, 알킬은 에테르 (-OR²⁰), 아미노 (-NH₂), 모노-치환된 아미노 (-NR²⁰H), 디-치환된 아미노 (-NR²¹R²²), 시클릭 C₁₋₅ 알킬아미노, 이미다졸릴, C₁₋₆ 알킬피페라지닐, 모르폴리노, 티올 (-SH), 티오에테르 (-SR²⁰), 테트라졸, 카르복실산 (-COOH), 에스테르 (-COOR²⁰), 아미드 (-CONH₂), 모노-치환된 아미드 (-CONHR²⁰), 디-치환된 아미드 (-CONR²¹R²²), N-연결된 아미드 (-NH₂-C(=O)-R²⁰), 모노-치환된 N-연결된 아미드 (-NHR²¹-C(=O)-R²⁰), 디-치환된 N-연결된 아미드 (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), N-연결된 술폰아미드 (-NH₂-S(=O)₂-R²⁰), 모노-치환된 N-연결된 술폰아미드 (-NHR²¹-S(=O)₂-R²⁰), 디-치환된 N-연결된 술폰아미드 (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), 술폭시 (-S(=O)₂OH), 술포네이트 (S(=O)₂OR²⁰), 술포닐 (S(=O)₂R²⁰), 술피시 (S(=O)OH), 술피네이트 (S(=O)OR²⁰), 술피닐 (S(=O)R²⁰), 포스포노옥시 (OP(=O)(OH)₂), 포스페이트 (OP(=O)(OR²⁰)₂), 및 술폰아미드 (-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR²¹ 또는 -S(=O)₂NR²¹R²²)로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 임의적으로 치환되며, 여기서, R²⁰, R²¹, 및 R²²는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬기, C₃-C₂₀ 헤테로시클릭기, 또는 C₃-C₂₀ 아릴기, 바람직하게는 C₁-C₆ 알킬기로부터 선택되며, 단, R₁은 수소이다.

[0087] 상기 저산소 활성제 (I 및 II)의 한 양태에서, R₂는 수소이며; R₃는 -H 또는 C₁-C₃ 알킬이며; R₁ 및 R₄는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 또는 n-부틸로부터 선택되며, 각각의 알킬은 헤테로원자 함유기, 특히 아민기, 카르복실산기 또는 아미드기에 의해 임의적으로 치환된다.

[0088] 상기 저산소 활성제 (I 및 II)의 한 양태에서, R₂는 수소이며, R₁ 및 R₃는 상술된 양태 중 어느 하나이며, R₄는 헤테로원자 함유기, 특히 아민기, 카르복실산기, 또는 아미드기로 임의적으로 치환된 C₁-C₃ 알킬이다.

[0089] 상기 저산소 활성제 (I 및 II)의 한 양태에서, R₂는 수소이며, R₁, R₃, 및 R₄는 각각 독립적으로 에틸, n-프로필, 또는 n-부틸이며, 각각은 헤�테로원자 함유기, 특히, 아민기, 카르복실산기, 또는 아미드기에 의해 임의적으로 치환된다.

[0090] 상기 저산소 활성제 (I 및 II)의 한 양태에서, R₂는 수소이며; R₃는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이며; R₁은 메틸, 메틸아세테이트, 또는 에틸, n-프로필, 또는 n-부틸이며, 각각은 아민기, 카르복실산기, 또는 아미드기로 임의적으

로 치환되며, R₄는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이다.

[0091] 상기 저산소 활성제 (I 및 II)의 한 양태에서, R₂는 수소이며; R₃는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이며; R₁은 메틸, 메틸아세테이트, 또는 에틸, n-프로필, 또는 n-부틸이며, 각각은 아민기, 카르복실산기, 또는 아미드기로 임의적으로 치환되며, R₄는 수소이다.

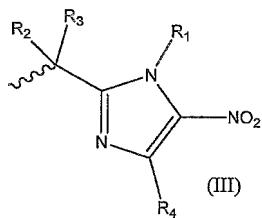
[0092] 상기 저산소 활성제 (I 및 II)의 한 양태에서, R₂는 수소이며, R₁은 입체적 장애를 지닌 알킬기이며, R₃, 및 R₄는 각각 독립적으로 -H 또는 하나 이상의 혜테로원자 함유기로 임의적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 한 양태에서, R₂는 수소이며, R₁은 메틸이며, R₃, 및 R₄는 각각 독립적으로 -H 또는 하나 이상의 혜테로원자 함유기로 임의적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 한 양태에서, R₂는 수소이며, R₁은 메틸아세테이트이며, R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 -H 또는 하나 이상의 혜테로원자 함유기로 임의적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.

[0093] 상기 저산소 활성제 (I 및 II)의 한 양태에서, R₁, R₃, 및 R₄는 상술된 양태 중 어느 하나이며, R₂는 -H 또는 하나 이상의 혜테로원자 함유기로 임의적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로부터 선택된다. 한 양태에서, R₁, R₃, 및 R₄는 상술된 양태 중 어느 하나이며, R₂는 -H, 메틸, n-펜틸, t-부틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 또는 이소프로필이며, 모두는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 술핀산 에스테르, 술폭시드, 술폰, 술폰산, 술폰산 에스테르, 술펜아미드, 술폰아미드, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노; 바람직하게는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노로부터 선택된 하나 이상의 혜테로원자 함유기로 임의적으로 치환된다. 한 양태에서, R₁, R₃, 및 R₄는 상술된 양태 중 어느 하나이며, R₂는 H, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₆ 알콕시이며, 알킬 또는 알콕시는 에테르 (-OR²⁰), 아미노 (-NH₂), 모노-치환된 아미노 (-NR²⁰H), 디-치환된 아미노 (-NR²¹R²²), 시클릭 C₁-5 알킬아미노, 이미다졸릴, C₁-6 알킬피페라지닐, 모르폴리노, 티올 (-SH), 티오에테르 (-SR²⁰), 테트라졸, 카르복실산 (-COOH), 에스테르 (-COOR²⁰), 아미드 (-CONH₂), 모노-치환된 아미드 (-CONHR²⁰), 디-치환된 아미드 (-CONR²¹R²²), N-연결된 아미드 (-NH₂-C(=O)-R²⁰), 모노-치환된 N-연결된 아미드 (-NHR²¹-C(=O)-R²⁰), 디-치환된 N-연결된 아미드 (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), N-연결된 술폰아미드 (-NH₂-S(=O)₂-R²⁰), 모노-치환된 N-연결된 술폰아미드 (-NHR²¹-S(=O)₂-R²⁰), 디-치환된 N-연결된 술폰아미드 (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), 술폭시 (-S(=O)₂OH), 술포네이트 (S(=O)₂OR²⁰), 술포닐 (S(=O)₂R₂₀), 술피시 (S(=O)OH), 술피네이트 (S(=O)OR²⁰), 술피닐 (S(=O)R²⁰), 포스포노옥시 (OP(=O)(OH)₂), 포스페이트 (OP(=O)(OR²⁰)₂), 및 술폰아미드 (-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR²¹, 또는 -S(=O)₂NR²¹R²²)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의적으로 치환되며, 여기서, R²⁰, R²¹, 및 R²²는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬기, C₃-C₂₀ 혜테로시클릭기, 또는 C₃-C₂₀ 아릴기, 바람직하게는, C₁-C₆ 알킬기로부터 선택된다.

[0094] 니트로이미다졸 저산소 활성제의 상기 양태 모두에서, 한 양태에서 R₁ 및 R₄에 대해 알킬기에 대한 혜테로원자의 치환은 알킬기의 베타 위치 상에 존재할 수 있다. 예를 들어, 에틸은 베타 위치에서 메톡시로 치환되어 -(CH₂)-CH₂-O-CH₃를 제공할 수 있으나 이로 제한되는 것은 아니다.

[0095]

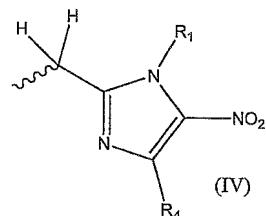
저산소 활성제가 니트로이미다졸인 경우, 다른 양태에서, 저산소 활성제는 하기 화학식을 갖는다:



[0096]

[0097]

상기 식에서, 물결 모양의 결합은 연결기 또는 항신생물제로의 저산소 활성제의 부착 위치를 나타낸다. 다른 양태에서 저산소 활성제는 하기 화학식을 갖는다:



[0098]

[0099]

상기 식에서, 물결 모양의 결합은 연결기 또는 항신생물제로의 저산소 활성제의 부착 위치를 나타낸다.

[0100]

상기 저산소 활성제 (III 및 IV)의 한 양태에서, R₂는 수소이며; R₃는 -H 또는 C₁-C₆ 알킬이며; R₁은 전자 끄는 기, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로부터 선택되며, 여기서, 알킬 또는 알콕시는 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 임의적으로 치환되며; R₄는 전자 끄는 기, -H, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로부터 선택되며, 여기서, 알킬 또는 알콕시는 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 임의적으로 치환된다. 본 문단에 기술된 저산소 활성제의 한 양태에서, R₁ 및 R₄ 중 하나 이상은 전자 끄는 기이다.

[0101]

상기 저산소 활성제 (III 및 IV)의 한 양태에서, R₂는 수소이며; R₃는 -H 또는 C₁-C₆ 알킬이며; R₁은 전자 끄는 기, 또는 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되며, 여기서, 알킬은 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 임의적으로 치환되며; R₄는 전자 끄는 기, -H, 또는 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되며, 여기서, 알킬은 하나 이상의 헤�테로원자 함유기로 임의적으로 치환된다. 본 문단에 기술된 저산소 활성제의 한 양태에서, R₁ 및 R₄ 중 하나 이상은 전자 끄는 기이다.

[0102]

상기 저산소 활성제 (III 및 IV)의 한 양태에서, R₂는 수소이며; R₃는 -H 또는 C₁-C₆ 알킬이며; R₁ 및 R₄는 각각 독립적으로 전자 끄는 기, -H, 또는 C₁-C₆ 알킬이며; 여기서, 알킬은 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 술펀산 에스테르, 술폭시드, 술폰, 술폰산, 술폰산 에스테르, 술펜아미드, 술폰아미드, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노; 바람직하게는, 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노로부터 선택된 하나 이상의 헤�테로원자 함유기로 임의적으로 치환되며; 여기서, 전자 끄는 기는 할로, 시아노 (-CN), 할로알킬, 카르복사미드, 니트로, 알데히도 (-CHO), 케토 (-COR²), 알케닐, 알키닐, 4차 아미노 (-N⁺R²⁰R²¹R²²), 에스테르 (-COOR²⁰), 아미드 (-CONH₂), 모노-치환된 아미드 (-CONHR²⁰), 디치환된 아미드 (-CONR²¹R²²), N-연결된 아미드 (-NH₂-C(=O)-R²⁰), 모노-치환된 N-연결된 아미드 (-NHR²¹-C(=O)-R²⁰), 디치환된 N-연결된 아미드 (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), N-연결된 술폰아미드 (-NH₂-S(=O)₂-R²⁰), 모노-치환된 N-연결된 술폰아미드 (-NHR²¹-S(=O)₂-R²⁰), 디치환된 N-연결된 술폰아미드 (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), 술폭시 (-S(=O)₂OH), 술포네이트 (S(=O)₂OR²⁰), 술포닐 (S(=O)₂R²⁰), 및 술폰아미드 (-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR²¹, 또는 -S(=O)₂NR²¹R²²)로부터 선택되며, 여기서, R²⁰, R²¹, 및 R²²는 C₁-C₆ 알킬기, C₃-C₂₀ 헤테로시클릭기, 또는 C₃-C₂₀ 아릴기, 바람직하게는 C₁-C₆ 알킬기로부터 독립적으로 선택되며; 단 R₁은 수소가 아니다. 본 문단에 기술된 저산소 활성제의 한 양태에서, R₁ 및 R₄ 중 하나 이상은

전자 끄는 기이다.

[0103]

상기 저산소 활성제 (III 및 IV)의 한 양태에서, R_2 는 수소이며; R_3 은 -H 또는 C_1-C_6 알킬이며; R_1 및 R_4 는 각각 독립적으로 전자 끄는 기, H, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시이며, 알킬 또는 알콕시는 에테르 ($-OR^{20}$), 아미노 (- NH_2), 모노-치환된 아미노 ($-NR^{20}H$), 디-치환된 아미노 ($-NR^{21}R^{22}$), 시클릭 C_{1-5} 알킬아미노, 이미다졸릴, C_{1-6} 알킬 피페라지닐, 모르폴리노, 티올 (-SH), 티오에테르 ($-SR^{20}$), 테트라졸, 카르복실산 (-COOH), 에스테르 ($-COOR^{20}$), 아미드 ($-CONH_2$), 모노-치환된 아미드 ($-CONHR^{20}$), 디치환된 아미드 ($-CONR^{21}R^{22}$), N-연결된 아미드 ($-NH_2-C(=O)-R^{20}$), 모노-치환된 N-연결된 아미드 ($-NHR^{21}-C(=O)-R^{20}$), 디치환된 N-연결된 아미드 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$), N-연결된 술폰아미드 ($-NH_2-S(=O)_2-R^{20}$), 모노-치환된 N-연결된 술폰아미드 ($-NHR^{21}-S(=O)_2-R^{20}$), 디치환된 N-연결된 술폰아미드 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$), 술폭시 ($-S(=O)_2OH$), 술포네이트 ($S(=O)_2OR^{20}$), 술포닐 ($S(=O)_2R^{20}$), 술폭시 ($S(=O)OH$), 술피네이트 ($S(=O)OR^{20}$), 술피닐 ($S(=O)R^{20}$), 포스포노옥시 ($OP(=O)(OH)_2$), 포스페이트 ($OP(=O)(OR^{20})_2$), 및 술폰아미드 ($-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{21}$, 또는 $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의적으로 치환되며, 여기서, R^{20} , R^{21} , 및 R^{22} 는 C_1-C_6 알킬기, C_3-C_{20} 헤테로시클릭기, 또는 C_3-C_{20} 아릴기, 바람직하게는 C_1-C_6 알킬기로부터 독립적으로 선택되며; 여기서, 전자 끄는 기는 할로, 시아노 (-CN), 할로알킬, 카르복사미드, 니트로, 알데히도 (-CHO), 케토 ($-COR^{20}$), 알케닐, 알키닐, 4차 아미노 ($-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$), 에스테르 ($-COOR^{20}$), 아미드 ($-CONH_2$), 모노-치환된 아미드 ($-CONHR^{20}$), 디치환된 아미드 ($-CONR^{21}R^{22}$), N-연결된 아미드 ($-NH_2-C(=O)-R^{20}$), 모노-치환된 N-연결된 아미드 ($-NHR^{21}-C(=O)-R^{20}$), 디치환된 N-연결된 아미드 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-$ R^{20}), N-연결된 술폰아미드 ($-NH_2-S(=O)_2-R^{20}$), 모노-치환된 N-연결된 술폰아미드 ($-NHR^{21}-S(=O)_2-R^{20}$), 디치환된 N-연결된 술폰아미드 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$), 술폭시 ($-S(=O)_2OH$), 술포네이트 ($S(=O)_2OR^{20}$), 술포닐 ($S(=O)_2R^{20}$), 및 술폰아미드 ($-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{21}$, 또는 $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$)로부터 선택되며, 여기서, R^{20} , R^{21} , 및 R^{22} 는 C_1-C_6 알킬기, C_3-C_{20} 헤�테로시클릭기, 또는 a C_3-C_{20} 아릴기, 바람직하게는 C_1-C_6 알킬기로부터 독립적으로 선택되며; 단, R_i 는 수소가 아니다. 본 문단에 기술된 저산소 활성제의 한 양태에서, R_1 및 R_4 중 하나 이상은 전자 끄는 기이다.

[0104]

상기 저산소 활성제 (III 및 IV)의 한 양태에서, R_2 수소이며; R_3 은 -H 또는 C_1-C_3 알킬이며; R_1 및 R_4 는 독립적으로 전자 끄는 기, -H, 또는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, t-부틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 및 이소프로필로부터 선택된 알킬이며, 여기서, 알킬은 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 임의적으로 치환되며; 여기서, 전자 끄는 기는 할로, 시아노 (-CN), 할로알킬, 카르복사미드, 니트로, 알데히도 (-CHO), 케토 ($-COR^{20}$), 알케닐, 알키닐, 4차 아미노 ($-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$), 에스테르 ($-COOR^{20}$), 아미드 ($-CONH_2$), 모노-치환된 아미드 ($-CONHR^{20}$), 디치환된 아미드 ($-CONR^{21}R^{22}$), N-연결된 아미드 ($-NH_2-C(=O)-R^{20}$), 모노-치환된 N-연결된 아미드 ($-NHR^{21}-C(=O)-R^{20}$), 디치환된 N-연결된 아미드 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$), 모노-치환된 N-연결된 술폰아미드 ($-NH_2-S(=O)_2-R^{20}$), 모노-치환된 N-연결된 술폰아미드 ($-NHR^{21}-S(=O)_2-R^{20}$), 디치환된 N-연결된 술폰아미드 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$), 술폭시 ($-S(=O)_2OH$), 술포네이트 ($S(=O)_2OR^{20}$), 술포닐 ($S(=O)_2R^{20}$), 및 술폰아미드 ($-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{21}$, 또는 $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$)로부터 선택되며, 여기서, R^{20} , R^{21} , 및 R^{22} 는 C_1-C_6 알킬기, C_3-C_{20} 헤�테로시클릭기, 또는 a C_3-C_{20} 아릴기, 바람직하게는 C_1-C_6 알킬기로부터 독립적으로 선택되며; 단 R_i 은 수소가 아니다. 본 문단에서 기술된 저산소 활성제의 한 양태에서, R_1 및 R_4 중 하나 이상은 전자 끄는 기이다.

[0105]

상기 저산소 활성제 (III 및 IV)의 한 양태에서, R₂는 수소이며; R₃는 -H 또는 C₁-C₃ 알킬이며; R₁ 및 R₄는 각각 독립적으로 전자 끄는 기, -H, 또는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, t-부틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 및 이소프로필로부터 선택된 알킬이며, 여기서, 알킬은 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 술펜산 에스테르, 술풍시드, 숀폰, 숀폰산, 숀폰산 에스테르, 숀펜아미드, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노; 바람직하게는, 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노로부터 선택된 하나 이상의 혜테로원자 함유기로 임의적으로 치환되며; 여기서, 전자 끄는 기는 할로, 시아노 (-CN), 할로알킬, 카르복사미드, 니트로, 알데히도 (-CHO), 케토 (-COR²), 알케닐, 알키닐, 4차 아미노 (-N⁺R²⁰R²¹R²²), 에스테르 (-COOR²⁰), 아미드 (-CONH₂), 모노-치환된 아미드 (-CONHR²⁰), 디치환된 아미드 (-CONR²¹R²²), N-연결된 아미드 (-NH₂-C(=O)-R²⁰), 모노-치환된 N-연결된 아미드 (-NHR²¹-C(=O)-R²⁰), 디치환된 N-연결된 아미드 (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), N-연결된 숀폰아미드 (-NH₂-S(=O)₂-R²⁰), 모노-치환된 N-연결된 숀폰아미드 (-NHR²¹-S(=O)₂-R²⁰), 디치환된 N-연결된 숀폰아미드 (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), 술풍시 (-S(=O)₂OH), 술포네이트 (S(=O)₂OR²⁰), 술포닐 (S(=O)₂R²⁰), 및 숀폰아미드 (-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR²¹, 또는 -S(=O)₂NR²¹R²²)로부터 선택되며, 여기서, R²⁰, R²¹, 및 R²²는 C₁-C₆ 알킬기, C₃-C₂₀ 혜테로시클릭기, 또는 C₃-C₂₀ 아릴기, 바람직하게는 C₁-C₆ 알킬기로부터 독립적으로 선택되며; 단 R₁은 수소가 아니다. 본 문단에 기술된 저산소 활성제의 한 양태에서, R₁ 및 R₄ 중 하나 이상은 전자 끄는 기이다.

[0106]

상기 저산소 활성제 (III 및 IV)의 한 양태에서, R₂는 수소이며; R₃는 -H 또는 C₁-C₃ 알킬이며; R₁ 및 R₄는 각각 독립적으로 전자 끄는 기, -H, 또는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, t-부틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 및 이소프로필로부터 선택된 알킬이며, 여기서, 알킬은 에테르 (-OR²⁰), 아미노 (-NH₂), 모노-치환된 아미노 (-NR²⁰H), 디-치환된 아미노 (-NR²¹R²²), 시클릭 C₁-5 알킬아미노, 이미다졸릴, C₁-6 알킬피페라지닐, 모르폴리노, 티올 (-SH), 티오에테르 (-SR²⁰), 테트라졸, 카르복실산 (-OOOH), 에스테르 (-COOR²⁰), 아미드 (-CONH₂), 모노-치환된 아미드 (-CONHR²⁰), 디치환된 아미드 (-CONR²¹R²²), N-연결된 아미드 (-NH₂-C(=O)-R²⁰), 모노-치환된 N-연결된 아미드 (-NHR²¹-C(=O)-R²⁰), 디치환된 N-연결된 아미드 (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), N-연결된 숀폰아미드 (-NH₂-S(=O)₂-R²⁰), 모노-치환된 N-연결된 숀폰아미드 (-NHR²¹-S(=O)₂-R²⁰), 디치환된 N-연결된 숀폰아미드 (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), 술풍시 (-S(=O)₂OH), 술포네이트 (S(=O)₂OR²⁰), 술포닐 (S(=O)₂R²⁰), 술픽시 (S(=O)OH), 술피네이트 (S(=O)OR²⁰), 술피닐 (S(=O)R²⁰), 포스포노옥시 (OP(=O)(OH)₂), 포스페이트 (OP(=O)(OR²⁰)₂), 및 숀폰아미드 (-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR²¹, 또는 -S(=O)₂NR²¹R²²)로부터 하나 이상의 혜테로원자 함유기로 임의적으로 치환되며, 여기서, R²⁰, R²¹, 및 R²²는 C₁-C₆ 알킬기, C₃-C₂₀ 혜테로시클릭기, 또는 C₃-C₂₀ 아릴기, 바람직하게는 C₁-C₆ 알킬기로부터 독립적으로 선택되며; 여기서, 전자 끄는 기는 할로, 시아노 (-CN), 할로알킬, 카르복사미드, 니트로, 알데히도 (-CHO), 케토 (-COR²), 알케닐, 알키닐, 4차 아미노 (-N⁺R²⁰R²¹R²²), 에스테르 (-COOR²⁰), 아미드 (-CONH₂), 모노-치환된 아미드 (-CONHR²⁰), 디치환된 아미드 (-CONR²¹R²²), N-연결된 아미드 (-NH₂-C(=O)-R²⁰), 모노-치환된 N-연결된 아미드 (-NHR²¹-C(=O)-R²⁰), 디치환된 N-연결된 아미드 (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), N-연결된 숀폰아미드 (-NH₂-S(=O)₂-R²⁰), 모노-치환된 N-연결된 숀폰아미드 (-NHR²¹-S(=O)₂-R²⁰), 디치환된 N-연결된 숀폰아미드 (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), 술풍시 (-S(=O)₂OH), 술포네이트 (S(=O)₂OR²⁰), 술포닐 (S(=O)₂R²⁰), 및 숀폰아미드 (-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR²¹, 또는 -S(=O)₂NR²¹R²²)로부터 독립적으로 선택되며, 여기서, R²⁰, R²¹, 및 R²²는 C₁-C₆ 알킬기, C₃-C₂₀ 혜테로시클릭기, 또는 C₃-C₂₀ 아릴기, 바람직하게는 C₁-C₆ 알킬로부터 독립적으로 선택되며, 단 R₁은

수소가 아니다. 본 문단에서 기술된 저산소 활성제의 한 형태에서, R₁ 및 R₄ 중 하나 이상은 전자 끄는 기이다.

[0107] 상기 저산소 활성제 (III 및 IV)의 한 형태에서, R₂는 수소이며; R₃는 -H 또는 C₁-C₃ 알킬이며; R₁ 및 R₄는 각각 독립적으로 시아노, 할로알킬, 카르복사미드, 메틸, 에틸, n-프로필, 또는 n-부틸로부터 선택되며, 각각은 혼화로원자 함유기, 특히, 아민기, 카르복실산기, 또는 아미드기에 의해 임의적으로 치환된다. 본 문단에서 기술된 저산소 활성제의 한 형태에서, R₁ 및 R₄ 중 하나 이상은 전자 끄는 기이다.

[0108] 상기 저산소 활성제 (III 및 IV)의 한 형태에서, R₂는 수소이며, R₁ 및 R₃은 상기 기술된 형태 중 어느 하나이며, R₄는 혼화로원자 함유기, 특히 아민기, 카르복실산기, 또는 아미드기로 임의적으로 치환된 C₁-C₃ 알킬이다.

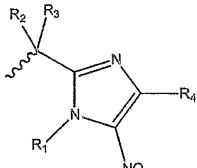
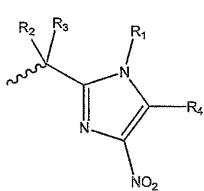
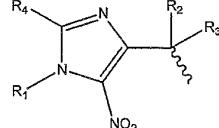
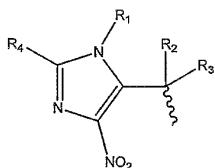
[0109] 상기 저산소 활성제 (III 및 IV)의 한 형태에서, R₂는 수소이며, R₁, R₃, 및 R₄는 각각 독립적으로 에틸, n-프로필, 또는 n-부틸이며, 각각은 혼화로원자 함유기, 특히 아민기, 카르복실산기, 또는 아미드기에 의해 임의적으로 치환된다.

[0110] 상기 저산소 활성제 (III 및 IV)의 한 형태에서, R₂는 수소이며; R₃는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이며; R₁는 메틸, 메틸아세테이트, 또는 에틸, n-프로필, 또는 n-부틸이며, 각각은 아민기, 카르복실산기, 또는 아미드기로 임의적으로 치환되며, R₄는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이다.

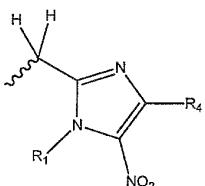
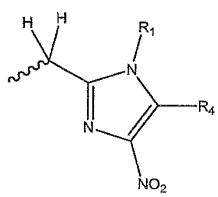
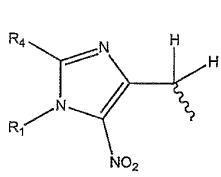
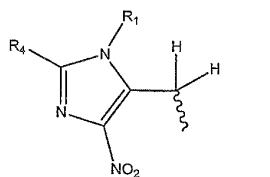
[0111] 상기 저산소 활성제 (III 및 IV)의 한 형태에서, R₂는 수소이며; R₃는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이며; R₁은 메틸, 메틸아세테이트, 또는 에틸, n-프로필, 또는 n-부틸이며, 각각은 아민기, 카르복실산기, 또는 아미드기로 임의적으로 치환되며, R₄는 수소이다.

[0112] 상기 저산소 활성제 (III 및 IV)의 한 형태에서, R₂는 수소이며; R₁은 입체적 장애를 지닌 알킬기이며; R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 -H 또는 하나 이상의 혼화로원자 함유기로 임의적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 한 형태에서, R₂는 수소이며, R₁은 메틸이며, R₃, 및 R₄는 각각 독립적으로 -H 또는 하나 이상의 혼화로원자 함유기로 임의적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 한 형태에서, R₂는 수소이며, R₁은 메틸아세테이트이며, R₃, 및 R₄는 각각 독립적으로 -H, 또는 하나 이상의 혼화로원자 함유기로 임의적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.

[0113] 니트로이미다졸 저산소 활성제의 다른 형태에서, 저산소 활성제는 하기 화학식 중 하나로부터 선택된다:



[0114]



[0115]

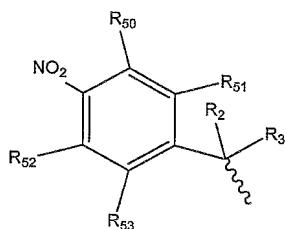
[0116] 니트로이미다졸 저산소 활성제의 한 형태에서, R_1 , R_2 , R_3 , 및 R_4 는 상기 형태 중 어느 하나에서 기술된 바와 같다.

[0117]

한 형태에서, R_1 , R_3 , 및 R_4 는 임의의 저산소 활성제에 대해 상술된 형태 중 어느 하나이며, R_2 는 $-H$, 또는 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다. 한 형태에서, R_1 , R_3 , 및 R_4 는 상술된 형태 중 어느 하나이며, R_2 는 $-H$, 메틸, n -펜틸, t -부틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 또는 이소프로필이며, 모두는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 술핀산 에스테르, 술폭시드, 술폰, 술폰산, 술폰산 에스테르, 술펜아미드, 술폰아미드, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노; 바람직하게는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 임의적으로 치환된다. 한 형태에서, R_1 , R_3 , 및 R_4 는 상술된 형태 중 어느 하나이며, R_2 는 H , C_{1-C_6} 알킬 또는 C_{1-C_6} 알콕시이며, 알킬 또는 알콕시는 에테르 ($-OR^{20}$), 아미노 ($-NH_2$), 모노-치환된 아미노 ($-NR^{20}H$), 디-치환된 아미노 ($-NR^{21}R^{22}$), 시클릭 C_{1-5} 알킬아미노, 이미다졸릴, C_{1-6} 알킬페페라지닐, 모르폴리노, 티올 ($-SH$), 티오에테르 ($-SR^{20}$), 테트라졸, 카르복실산 ($-COOH$), 에스테르 ($-COOR^{20}$), 아미드 ($-CONH_2$), 모노-치환된 아미드 ($-CONHR^{20}$), 디치환된 아미드 ($-CONR^{21}R^{22}$), N-연결된 아미드 ($-NH_2-C(O)-R^{20}$), 모노-치환된 N-연결된 아미드 ($-NHR^{21}-C(=O)-R^{20}$), 디치환된 N-연결된 아미드 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$), N-연결된 술폰아미드 ($-NH_2-S(=O)_2-R^{20}$), 모노-치환된 N-연결된 술폰아미드 ($-NHR^{21}-S(=O)_2-R^{20}$), 디치환된 N-연결된 술폰아미드 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$), 술폭시 ($-S(=O)_2OH$), 술포네이트 ($S(=O)_2OR^{20}$), 술포닐 ($S(=O)_2R^{20}$), 술피시 ($S(=O)OH$), 술피네이트 ($S(=O)OR^{20}$), 술피닐 ($S(O)R^{20}$), 포스포노옥시 ($OP(=O)(OH)_2$), 포스페이트 ($OP(=O)(OR^{20})_2$), 및 술폰아미드 ($-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{21}$, 또는 $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의적으로 치환되며, 여기서 R^{20} , R^{21} , 및 R^{22} 는 C_{1-C_6} 알킬기, $C_{3-C_{20}}$ 헤테로시클릭기, 또는 $C_{3-C_{20}}$ 아릴기, 바람직하게는 C_{1-C_6} 알킬기로부터 독립적으로 선택된다.

[0118]

저산소 활성제가 니트로벤젠인 경우, 한 형태에서 저산소 활성제는 하기식을 갖는다:



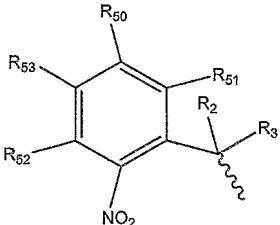
[0119]

[0120] 상기 식에서, R_2 및 R_3 는 상기 양태 중 어느 하나에서 정의된 바와 같으며, R_{50} , R_{51} , R_{52} , 및 R_{53} 은 독립적으로 전자 끄는 기, H , C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시이며, 상기 알킬 또는 알콕시는 에테르 ($-OR^{20}$), 아미노 ($-NH_2$), 모노-치환된 아미노 ($-NR^{20}H$), 디-치환된 아미노 ($-NR^{21}R^{22}$), 시클릭 C_{1-5} 알킬아미노, 이미다졸릴, C_{1-6} 알킬피페라지닐, 모르폴리노, 티올 ($-SH$), 티오에테르 ($-SR^{20}$), 테트라졸, 카르복실산 ($-COOH$), 에스테르 ($-COOR^{20}$), 아미드 ($-CONH_2$), 모노-치환된 아미드 ($-CONHR^{20}$), 디치환된 아미드 ($-CONR^{21}R^{22}$), N-연결된 아미드 ($-NH_2-C(=O)-R^{20}$), 모노-치환된 N-연결된 아미드 ($-NHR^{21}-C(=O)-R^{20}$), 디치환된 N-연결된 아미드 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$), N-연결된 술폰아미드 ($-NH_2-S(=O)_2-R^{20}$), 모노-치환된 N-연결된 술폰아미드 ($-NHR^{21}-S(=O)_2-R^{20}$), 디치환된 N-연결된 술폰아미드 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$), 술폭시 ($-S(=O)_2OH$), 술포네이트 ($S(=O)_2OR^{20}$), 술포닐 ($S(=O)_2R^{20}$), 술폭시 ($S(=O)OH$), 술피네이트 ($S(=O)OR^{20}$), 술피닐 ($S(=O)R^{20}$), 포스포노옥시 ($OP(=O)(OH)_2$), 포스페이트 ($OP(=O)(OR^{20})_2$), 및 술폰아미드 ($-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{21}$, 또는 $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의적으로 치환되며, 여기서, R^{20} , R^{21} , 및 R^{22} 는 C_1-C_6 알킬기, C_3-C_{20} 헤테로시클릭기, 또는 C_3-C_{20} 아릴기, 바람직하게는 C_1-C_6 알킬기로부터 독립적으로 선택되며, 여기서, 전자 끄는 기는 할로, 시아노 ($-CN$), 할로알킬, 카르복사미드, 니트로, 알데히도 ($-CHO$), 케토 ($-COR^{20}$), 알케닐, 알키닐, 4차 아미노 ($-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$), 에스테르 ($-COOR^{20}$), 아미드 ($-CONH_2$), 모노-치환된 아미드 ($-CONHR^{20}$), 디치환된 아미드 ($-CONR^{21}R^{22}$), N-연결된 아미드 ($-NH_2-C(=O)-R^{20}$), 모노-치환된 N-연결된 아미드 ($-NHR^{21}-C(=O)-R^{20}$), 디치환된 N-연결된 아미드 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$), N-연결된 술폰아미드 ($-NH_2-S(=O)_2-R^{20}$), 모노-치환된 N-연결된 술폰아미드 ($-NHR^{21}-S(=O)_2-R^{20}$), 디치환된 N-연결된 술폰아미드 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$), 술폭시 ($-S(=O)_2OH$), 술포네이트 ($S(=O)_2OR^{20}$), 술포닐 ($S(=O)_2R^{20}$), 및 술폰아미드 ($-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{21}$, 또는 $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$)로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 R^{20} , R^{21} , 및 R^{22} 는 C_1-C_6 알킬기, C_3-C_{20} 헤�테로시클릭기, 또는 C_3-C_{20} 아릴기, 바람직하게는 a C_1-C_6 알킬기로부터 독립적으로 선택된다.

[0121] 한 양태에서, R_{50} , R_{51} , R_{52} , 및 R_{53} 중 하나 이상은 전자 끄는 기이다. 한 양태에서, R_{50} 및 R_{52} 중 하나 이상은 전자 끄는 기이다.

[0122] 한 양태에서, 하나 이상의 페닐고리 탄소는 헤테로 원자로 대체된다. 한 양태에서, 탄소 고리 원자 중 하나는, 질소에 의해 대체되는 경우, 피리딜기를 제공한다.

[0123] 니트로벤젠 저산소 활성제의 다른 양태에서, 저산소 활성제는 하기 화학식을 갖는다:



[0124]

[0125] 니트로벤젠의 한 양태에서, R_2 , R_3 , R_{50} , R_{51} , R_{52} , 및 R_{53} 은 임의의 상기 양태에서 기술된 바와 같다. 한 양태에서, R_{50} , R_{51} , R_{52} , 및 R_{53} 중 하나 이상은 전자 끄는 기이다. 한 양태에서, R_{52} 는 전자 끄는 기이다. 한 양태에서, 하나 이상의 페닐고리 탄소가 헤테로 원자로 대체된다. 한 양태에서, 탄소고리 원자 중 하나가 질소로 대체되는 경우 피리딜기를 제공한다.

[0126]

연결기 (L)

[0127] 보호된 항신생물제에 존재하는 경우, 연결기, L은 저산소 활성제를 항신생물제에 연결시킨다. 즉, 보호된 항신

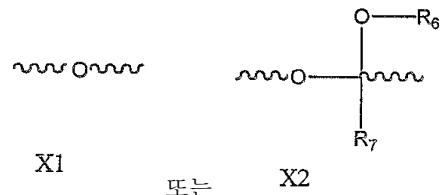
생물체는 화학식 Hyp-L-N를 갖는다.

[0128] 일반적으로, 연결기는 저산소 활성제의 환원시 저산소 활성제로부터 분해되어서 항생물제 자체이거나, 재배열, 분해 또는 다른 화학적 개질을 통해 항생물제를 생성하는 개질된 항생물제를 생성할 수 있는 기이다. 특정 예들로는 본원에서 저산소 활성제로부터 분열을 초래하는 개질된 항생물제의 재배열 및 분해를 포함한다.

[0129] 한 양태에서, 연결기는 화학식 $\sim\sim X - Y \sim\sim$ 의 기이며, 여기서 X는 에테르 또는 아세탈 기이며, Y는 하기에서 더욱 상세히 기술되는 바와 같은 스페이서 기이다. 화학식 $\sim\sim X - Y \sim\sim$ 에서, X기 상의 물결 모양의 결합은 저산소 활성제로의 X의 부착점을 나타내며, Y기 상의 물결 모양의 결합은 항생물제로의 Y기의 부착점을 나타낸다.

[0130] X 기:

[0131] 한 양태에서, X는 하기 에테르기 (X1) 또는 아세탈기 (X2) 중 하나이다:



[0132] [0133]

상기 식에서, X기의 좌측의 물결 모양의 라인은 저산소 활성제로의 부착점을 나타내며, X기의 우측의 물결 모양의 라인은 Y기로의 부착점을 나타낸다.

[0134] 한 양태에서, R₆은 비치환된 알킬 또는 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 치환된 알킬이며; R₇은 수소, 비치환된 알킬 또는 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 치환된 알킬이다.

[0135] 한 양태에서, R₆은 비치환된 C₁-C₁₀ 알킬 또는 C₁-C₁₀의 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 치환된 알킬이며, R₇은 수소, 비치환된 C₁-C₁₀ 알킬 또는 C₁-C₁₀의 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 치환된 알킬이며, 여기서, R₆ 및 R₇ 둘모두에 대해, 헤테로원자 함유기는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 술핀산 에스테르, 술폭시드, 술폰, 술폰산, 술폰산 에스테르, 술펜아미드, 술폰아미드, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노; 바람직하게는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노 중 하나 이상을 함유한다. 한 양태에서, R₆은 비치환된 C₁-C₁₀ 알킬이다.

[0136] 한 양태에서, R₆은 비치환된 C₁-C₃ 알킬 또는 C₁-C₃의 하나 이상의 헤�테로원자 함유기로 치환된 알킬이며, R₇은 수소, 비치환된 C₁-C₃ 알킬 또는 C₁-C₃의 하나 이상의 헤�테로원자 함유기로 치환된 알킬이며, 여기서, R₆ 및 R₇ 둘모두에 대해, 헤�테로원자 함유기는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 술핀산 에스테르, 술폭시드, 술폰, 술폰산, 술폰산 에스테르, 술펜아미드, 술폰아미드, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노; 바람직하게는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노 중 하나 이상을 함유한다. 한 양태에서, R₆은 비치환된 C₁-C₃ 알킬이다.

[0137] 한 양태에서, R₇은 수소이며, R₆은 비치환된 C₁-C₃ 알킬, 또는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 술핀산 에스테르, 술폭시드, 술폰, 술폰산, 술폰산 에스테르, 술펜아미드, 술폰아미드, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노; 바람직하게는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노로부터 선택된 하나 이상의 헤�테로원자 함유기로 치환된 C₁-C₃ 알킬이다.

[0138] 한 양태에서, R₆은 비치환된 C₁-C₁₀ 알킬이며, R₇은 수소 또는 비치환된 C₁-C₁₀ 알킬이다.

- [0139] 한 양태에서, R₆은 비치환된 C₁-C₃ 알킬이며, R₇은 수소 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬이다.
- [0140] 한 양태에서, R₆은 메틸이며, R₇은 수소이다.
- [0141] Y 기: 일반적으로 Y는 저산소 활성제의 환원시 방출되는 개질된 항생물체가 세포독성을 지니거나 방출되는 개질된 항생물체가 재배열, 분해 또는 다른 화학적 변형을 수행하여 세포독성 제제를 생성하도록 하는 임의의 기일 수 있다.
- [0142] 한 양태에서, Y는 n이 1 내지 4인 비치환된 -(CH₂)_n- 사슬, 또는 n이 1 내지 4인 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 치환된 -(CH₂)_n- 사슬이다. 한 양태에서, Y는 n이 1 내지 4인 비치환된 -(CH₂)_n- 사슬, 또는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 술판산 에스테르, 술풍시드, 술품, 술품산, 술품산 에스테르, 술펜아미드, 술품아미드, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노; 바람직하게는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 치환된 n이 1 내지 4인 -(CH₂)_n- 사슬이다.
- [0143] 한 양태에서, X는 에테르기 X1이며, Y는 -(CR^cR^d)-이며, 여기서, R^c 및 R^d는 독립적으로 수소, 비치환된 C₁-C₃ 알킬, 또는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 술판산 에스테르, 술풍시드, 술품, 술품산, 술품산 에스테르, 술펜아미드, 술품아미드, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노; 바람직하게는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노 중 하나 이상의 기로 치환된 C₁-C₃ 알킬이다. 한 양태에서, X 및 Y는 상기 문장에 기술된 바와 같으며, Y는 항생물제에서 히드록실의 산소를 통해 항생물제에 부착된다; 즉 보호된 항생물제는 포름아세탈기를 포함하며, 화학식 Hyp-O-(CH₂)-O-N'를 가지며, 여기서 항생물제 N은 N'-OH이다.
- [0144] 한 양태에서, X는 에테르기 X1이며, Y는 -(CH₂)-이다. 한 양태에서, X는 에테르기 X1이며, Y는 -(CH₂)-이며, Y는 항생물제에서 히드록실기의 산소를 통해 항생물제에 부착된다; 즉, 보호된 항생물제는 포름아세탈기를 포함하며, 화학식 Hyp-O-(CH₂)-O-N'를 가지며, 여기서, 항생물제 N은 N'-OH이다.
- [0145] 한 양태에서, X는 아세탈기 X2이며, Y는 비치환된 C₃-C₄ 알킬렌 사슬 또는 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 치환된 C₃-C₄ 알킬렌 사슬이다. 한 양태에서, X는 아세탈기 X2이며, Y는 비치환된 C₃-C₄ 알킬렌 사슬 또는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 술판산 에스테르, 술풍시드, 술품, 술품산, 술품산 에스테르, 술펜아미드, 술품아미드, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노; 바람직하게는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노로부터 선택된 하나 이상의 헤�테로원자 함유기로 치환된 C₃-C₄ 알킬렌 사슬이다. 한 양태에서, X는 아세탈기 X2이며, Y는 임의의 상기 문단에서 기술된 바와 같으며, Y는 항생물제에서 아민기의 질소를 통해 항생물제에 부착된다; 즉, 항생물제는 화학식 Hyp-O-(치환되거나 비치환된 C₃-C₄ 알킬렌)-NR-N'를 가지며, 여기서, 항생물제 N은 N'-NRR'이다.
- [0146] Y는 C₃ 알킬렌이다: 한 양태에서, X는 아세탈기 X2이며, Y는 -(CR^eR^f)-(CR^gR^h)-(CH₂)-이며, 여기서, R^e, R^f, R^g, 및 R^h는 독립적으로 수소, 비치환된 C₁-C₃ 알킬, 또는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 술판산 에스테르, 술풍시드, 술품, 술품산, 술품산 에스테르, 술펜아미드, 술품아미드, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노; 바람직하게는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노 중 하나 이상의 기로 치환된 C₁-C₃ 알킬이다. 한 양태에서, R^e 및 R^f는 함께 =0 기를 형성할 수 있다; 즉, -(CR^eR^f)-는 -C(0)-이다. 한 양태에서, R^g 및 R^h는 -H 및 -O-Rⁱ로부터 독립적으로 선택되며, 여기서, Rⁱ는 비치환된 C₁-C₅ 알킬이다. 한 양태에서, R^g 및 R^h는 -H 및 -O-Rⁱ로부터 독립적으로 선택되며, 여기서, Rⁱ는 비치환된 C₁-C₅ 알킬이다. 한 양태에서, X는 아세탈기 X2이며, Y

는 상기 입의의 문단에서 기술된 것과 같으며, Y는 항신생물제에서 아민기의 질소를 통해 항신생물제에 부착된다; 즉, 보호된 항신생물제는 화학식 Hyp-0-(치환되거나 비치환된 C₃-C₄ 알킬렌)-NR-N'를 포함하며, 여기서, 항신생물제 N은 N'-NRR'이다.

[0147] Y는 C₄ 알킬렌이다: 한 양태에서, X는 아세탈기 X2이며, Y는 -(CR^eR^f)-(CR^gR^h)-(CRⁱR^k)-(CH₂)-이며, 여기서, R^e, R^f, R^g, R^h, 및 R^k는 독립적으로 수소, 비치환된 C₁-C₃ 알킬, 또는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 술펜산 에스테르, 술폴시드, 숤품, 숤품산, 숤품산 에스테르, 술훠아미드, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노; 바람직하게는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노 중 하나 이상의 기로 치환된 C₁-C₃ 알킬이다. 한 양태에서, R^e 및 R^f 함께 =0기를 형성시킬 수 있으며; 즉, -(CR^eR^f)-는 -C(0)-이다. 한 양태에서, R^g 및 R^h은 함께 =0 기이며; 즉, -(CR^gR^h)-는 -C(0)-이다. 한 양태에서, Rⁱ 및 R^k는 함께 =0 기를 형성할 수 있으며; 즉, -(CRⁱR^k)-는 -C(0)-이다. 한 양태에서, R^e 및 R^f는 -H 및 -O-Rⁱ로부터 독립적으로 선택되며, 여기서, Rⁱ는 -H 또는 비치환된 C₁-C₅ 알킬이다. 한 양태에서, R^g 및 R^h는 -H 및 -O-Rⁱ로부터 독립적으로 선택되며, 여기서, Rⁱ는 -H 또는 비치환된 C₁-C₅ 알킬이다. 한 양태에서, R^j 및 R^k는 -H 및 -O-Rⁱ로부터 독립적으로 선택되며, 여기서, Rⁱ는 -H 또는 비치환된 C₁-C₅ 알킬이다. 한 양태에서, X는 아세탈기 X2이며, Y는 상기 문단에서 기술된 입의의 양태와 같으며, Y는 항신생물제에서 아민기의 질소를 통해 항신생물제에 부착된다; 즉 보호된 항신생물제는 화학식 Hyp-0-(치환되거나 비치환된 C₃-C₄ 알킬렌)-NR-N'을 가지며, 여기서 항신생물제 N은 N'-NRR'이다.

[0148] Y는 하나의 사슬 혜테로기로 치환된 C₄ 알킬렌이다: 한 양태에서, X는 아세탈기 X2이며, Y는 -(CR^eR^f)-R^m-(CR^jR^k)-(CH₂)-이며, 여기서, R^e, R^f, R^g, R^h, R^j, 및 R^k는 상기에서 정의된 바와 같으며, R^m은 -O-, -S-, -S(=O)₂-, -S(=O)O-, 및 -NR³⁰-으로부터 선택되며, 여기서, R₃₀은 -C(=O)R₃₁, -C(=O)NR³¹R³², -H, C₁-C₁₀ 알킬, 또는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 술펜산 에스테르, 술폴시드, 숤품, 숤품산, 숤품산 에스테르, 술훠아미드, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노; 바람직하게는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노로부터 선택된 하나 이상의 혜테로원자 함유기로 치환된 C₁-C₁₀ 알킬이다. 여기서, R³¹ 및 R³²은 C₁-C₁₀ 알킬, 또는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 술펜산 에스테르, 술폴시드, 숤품, 숤품산, 숤품산 에스테르, 술훠아미드, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노; 바람직하게는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노로부터 선택된 하나 이상의 혜테로원자 함유기로 치환된 C₁-C₁₀ 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0149] Y는 서방형기를 함유한다: 한 양태에서, Y기는 저산소 활성제의 환원시 방출되는 개질된 항신생물제가 방출 후에 항신생물제 또는 항신생물제의 일부 활성화된 유도체로 전환되도록 선택된다. 한 양태에서, 이러한 분해는 약 0.01초 내지 약 30초의 단분자 분리의 반감기를 갖는 단분자 분해에 의해 일어난다. 한 양태에서, 이러한 분해는 약 0.5초 내지 약 5초의 단분자 분리의 반감기를 갖는 단분자 분해에 의해 일어난다.

[0150] 이러한 Y의 서방형 양태에서, 항신생물제 또는 항신생물제의 일부 활성화된 유도체는 보호된 항신생물제의 저산소 환원 부위 및 주위 조직에 전달된다. 이는 저산소 활성제의 환원시 방출되는 개질된 항신생물제가 항신생물제 또는 항신생물제의 활성 유도체를 방출시키기 위해 분해되기 전에 주변 조직에 확산되는 시간을 갖기 때문에 일어난다.

[0151] 한 서방형 양태에서, Y는 화학식 $\sim\sim\sim R_{10} - R_{11} - R_{12} \sim\sim$ 을 가지며, 여기서, R₁₁은 비치환되거나 치환된 아릴 또는 혜테로아릴기이며, R₁₀은 연결기에서 X기에 R₁₁기를 부착시키는 기 또는 결합이며, R₁₂는 항신생물제에 R₁₁

기를 부착시키는 기 또는 결합이다.

[0152] 한 양태에서, X는 에테르기이며, Y는 화학식 $\sim\sim R_{10}-R_{11}-R_{12}\sim\sim$ 이며, 여기서, R_{10} , R_{11} , 및 R_{12} a는 본 영역의 임의의 양태에서 기술된 바와 같다.

[0153] 일반적으로, R_{11} 은 임의의 비치환된 또는 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기일 수 있으며, 아릴 또는 헤테로아릴기는 단일시클릭기일 수 있거나, 융합된 고리 시스템일 수 있다.

[0154] 사용될 수 있는 융합된 고리 시스템의 예로는 나프틸, 퀴놀린 또는 이소퀴놀린을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0155] 한 양태에서, 아릴 또는 헤테로아릴기는 단일시클릭 또는 융합된 고리 5원 방향족 고리 시스템이 아니다.

[0156] 한 양태에서, R_{10} 및 R_{12} 기에 대한 아릴 또는 헤테로아릴의 부착점은 일반적으로, 치환기가 부착될 수 있으며, R_{10} 및 R_{12} 기가 제거될 수 있는 임의의 고리 원자일 수 있다. 한 양태에서, 아릴 또는 헤테로아릴기는 1,6 또는 1,4 제거가 가능한 임의의 기이다.

[0157] 한 양태에서, 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기는 전자 끄는 기, 치환되거나 비치환된 알킬, 및 치환되거나 비치환된 알콕시부터 선택된 하나 이상의 기로 치환된다.

[0158] 한 양태에서, 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기는 전자 끄는 기, 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 및 치환된 C_1-C_6 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환되며, 여기서, 치환된 알킬 또는 알콕시는 에테르 ($-OR^{20}$), 아미노 ($-NH_2$), 모노-치환된 아미노 ($-NR^{20}H$), 디-치환된 아미노 ($-NR^{21}R^{22}$), 시클릭 C_{1-5} 알킬아미노, 이미다졸릴, C_{1-6} 알킬페페라지닐, 모르폴리노, 티올 ($-SH$), 티오에테르 ($-SR^{20}$), 테트라졸, 카르복실산 ($-COOH$), 에스테르 ($-COOR^{20}$), 아미드 ($-CONH_2$), 모노-치환된 아미드 ($-CONHR^{20}$), 디치환된 아미드 ($-CONR^{21}R^{22}$), N-연결된 아미드 ($-NH_2-C(=O)-R^{20}$), 모노-치환된 N-연결된 아미드 ($-NHR^{21}-C(=O)-R^{20}$), 디치환된 N-연결된 아미드 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$), N-연결된 술폰아미드 ($-NH_2-S(=O)_2-R^{20}$), 모노-치환된 N-연결된 술폰아미드 ($-NHR^{21}-S(=O)_2-R^{20}$), 디치환된 N-연결된 술폰아미드 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$), 술폭시 ($-S(=O)_2OH$), 술포네이트 ($S(=O)_2OR^{20}$), 술포닐 ($S(=O)_2R^{20}$), 술팎시 ($S(=O)OH$), 술피네이트 ($S(=O)OR^{20}$), 술피닐 ($S(O)R^{20}$), 포스포노옥시 ($OP(=O)(OH)_2$), 포스페이트 ($OP(=O)(OR^{20})_2$), 및 술폰아미드 ($-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{21}$, 또는 $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$)로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환되며, 여기서, R^{20} , R^{21} , 및 R^{22} 는 C_1-C_6 알킬기, C_3-C_{20} 헤테로시클릭기, 또는 C_3-C_{20} 아릴기, 바람직하게는 C_1-C_6 알킬기로부터 독립적으로 선택되며; 전자 끄는 기는 할로, 시아노 ($-CN$), 할로알킬, 카르복사미드, 니트로, 알데히도 ($-CHO$), 케토 ($-COR^{20}$), 알케닐, 알키닐, 4차 아미노 ($-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$), 에스테르 ($-COOR^{20}$), 아미드 ($-CONH_2$), 모노-치환된 아미드 ($-CONHR^{20}$), 디치환된 아미드 ($-CONR^{21}R^{22}$), N-연결된 아미드 ($-NH_2-C(=O)-R^{20}$), 모노-치환된 N-연결된 아미드 ($-NHR^{21}-C(=O)-R^{20}$), 디치환된 N-연결된 아미드 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$), N-연결된 술폰아미드 ($-NH_2-S(=O)_2-R^{20}$), 모노-치환된 N-연결된 술폰아미드 ($-NHR^{21}-S(=O)_2-R^{20}$), 디치환된 N-연결된 술폰아미드 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$), 술폭시 ($-S(=O)_2OH$), 술포네이트 ($S(=O)_2OR^{20}$), 술포닐 ($S(=O)_2R^{20}$), 및 술폰아미드 ($-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{21}$, 또는 $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$)로부터 선택되며, 여기서 R^{20} , R^{21} , 및 R^{22} 는 C_1-C_6 알킬기, C_3-C_{20} 헤테로시클릭기, 또는 C_3-C_{20} 아릴기, 바람직하게는 C_1-C_6 알킬기로부터 선택된다.

[0159] 한 양태에서, 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기는 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-OCH_3$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR_2O$, $-NR^{20}R^{21}$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, 술파미드 ($-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{20}$, 또는 $-S(=O)_2NR^{20}R^{21}$), 카르복사미드 ($-C(=O)NH_2$,

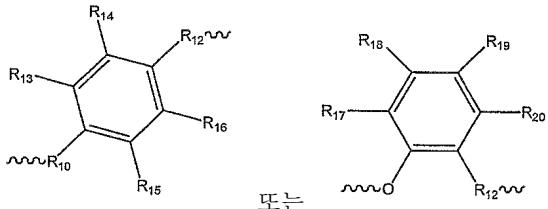
$-C(=O)NHR^{20}$, 또는 $-C(=O)NR^{20}R^{21}$)로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환되며, 여기서, R^{20} 및 R^{21} 은 C_1-C_6 알킬기, C_3-C_{20} 헤테로시클릭기, 또는 C_3-C_{20} 아릴기, 바람직하게는 C_1-C_6 알킬기로부터 독립적으로 선택된다.

[0160]

사용될 수 있는 모노시클릭 헤�테로아릴기의 예들로는 피리딜, 피리다지닐 및 피리미디닐을 포함하나, 이제 제한되는 것은 아니다. 모든 모노시클릭 헤�테로아릴기에서, R_{10} 및 R_{12} 기에 대한 헤�테로아릴기의 부착점은 일반적으로 치환기가 부착될 수 있고, R_{10} 및 R_{12} 기가 제거될 수 있는 임의의 고리 원자일 수 있다.

[0161]

한 양태에서, R_{11} 은 비치환된 또는 치환된 아릴, 특히 비치환된 또는 치환된 페닐이다. 한 양태에서, R_{11} 은 비치환된 또는 치환된 페닐이며, 여기서 R_{10} 및 R_{12} 기는 서로 오르토 또는 파라에 존재한다; 즉 Y는 하기 화학식을 갖는다:



[0162]

한 양태에서, $R_{13}-R_{20}$ 은 전자 끄는 기, 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 및 치환된 C_1-C_6 알콕시으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서, 치환된 알킬 또는 알콕시는 에테르 ($-OR^{20}$), 아미노 ($-NH_2$), 모노-치환된 아미노 ($-NR^{20}H$), 디-치환된 아미노 ($-NR^{21}R^{22}$), 시클릭 C_{1-5} 알킬아미노, 이미다졸릴, C_{1-6} 알킬피페라지닐, 모르폴리노, 티올 ($-SH$), 티오에테르 ($-SR^{20}$), 테트라졸, 카르복실산 ($-COOH$), 에스테르 ($-COOR^{20}$), 아미드 ($-CONH_2$), 모노-치환된 아미드 ($-CONHR^{20}$), 디치환된 아미드 ($-CONR^{21}R^{22}$), N-연결된 아미드 ($-NH_2-C(=O)-R^{20}$), 모노-치환된 N-연결된 아미드 ($-NHR^{21}-C(=O)-R^{20}$), 디치환된 N-연결된 아미드 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^2$), N-연결된 술품아미드 ($-NH_2-S(=O)_2-R^{20}$), 모노-치환된 N-연결된 술품아미드 ($-NHR^{21}-S(=O)_2-R^{20}$), 디치환된 N-연결된 술품아미드 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$), 술품시 ($-S(=O)_2OH$), 술포네이트 ($S(=O)_2OR^{20}$), 술포닐 ($S(=O)_2R^{20}$), 술피시 ($S(=O)OH$), 술피네이트 ($S(=O)OR^{20}$), 술피닐 ($S(=O)R^{20}$), 포스포노옥시 ($OP(=O)(OH)_2$), 포스페이트 ($OP(=O)(OR^{20})_2$), 및 술품아미드 ($-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{21}$, 또는 $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$)로부터 독립적으로 선택되며; 여기서, R^{20} , R^{21} , 및 R^{22} 는 C_1-C_6 알킬기, C_3-C_{20} 헤�테로시클릭기, 또는 C_3-C_{20} 아릴기, 바람직하게는 C_1-C_6 알킬기로부터 독립적으로 선택되며; 전자 끄는 기는 할로, 시아노 ($-CN$), 할로알킬, 카르복사미드, 니트로, 알데히도 ($-CHO$), 케토 ($-COR^{20}$), 알케닐, 알키닐, 4차 아미노 ($-N^{+}(R^{20}R^{21}R^{22})_4$), 에스테르 ($-COOR^{20}$), 아미드 ($-CONH_2$), 모노-치환된 아미드 ($-CONHR^{20}$), 디치환된 아미드 ($-CONR^{21}R^{22}$), N-연결된 아미드 ($-NH_2-C(=O)-R^{20}$), 모노-치환된 N-연결된 아미드 ($-NHR^{21}-C(=O)-R^{20}$), 디치환된 N-연결된 아미드 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$), N-연결된 술품아미드 ($-NH_2-S(=O)_2-R^{20}$), 모노-치환된 N-연결된 술품아미드 ($-NHR^{21}-S(=O)_2-R^{20}$), 디치환된 N-연결된 술품아미드 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$), 술품시 ($-S(=O)_2OH$), 술포네이트 ($S(=O)_2OR^{20}$), 술포닐 ($S(=O)_2R^{20}$), 및 술품아미드 ($-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{21}$ 또는 $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$)로부터 선택되며, 여기서, R^{20} , R^{21} , 및 R^{22} 는 C_1-C_6 알킬기, C_3-C_{20} 헤�테로시클릭기, 또는 C_3-C_{20} 아릴기, 바람직하게는 C_1-C_6 알킬기로부터 독립적으로 선택된다.

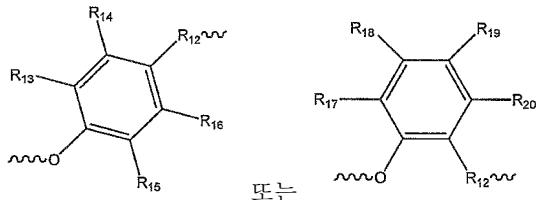
[0164]

한 양태에서, $R_{13}-R_{20}$ 는 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-OCH_3$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^{20}$, $-NR^{20}R^{21}$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, 술피드 ($-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{20}$, 또는 $-S(=O)_2NR^{20}R^{21}$), 카르복사미드 ($-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{20}$, 또는

$-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$)으로부터 독립적으로 선택되며; 여기서, R^{20} 및 R^{21} 은 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 알킬기, $\text{C}_3\text{-}\text{C}_{20}$ 헤테로시클릭기, 또는 $\text{C}_3\text{-}\text{C}_{20}$ 아릴기, 바람직하게는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 알킬기로부터 독립적으로 선택된다.

[0165] 한 양태에서, $\text{R}_{13}\text{-}\text{R}_{20}$ 은 $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{20}$, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, 술파미드 $(-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^{20}$, 또는 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$), 카르복사미드 $(-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{20}$, 또는 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$), 및 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{10}$ 알킬, 또는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 술핀산 에스테르, 술폭시드, 술폰, 술폰산, 술폰산 에스테르, 술펜아미드, 술폰아미드, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노; 바람직하게는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 치환된 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{10}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되며; 여기서, R^{20} , 및 R^{21} 은 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 알킬기, $\text{C}_3\text{-}\text{C}_{20}$ 헤테로시클릭기, 또는 $\text{C}_3\text{-}\text{C}_{20}$ 아릴기, 바람직하게는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 알킬기로부터 독립적으로 선택된다.

[0166] 한 양태에서, R_{10} 기는 결합이며, R_{11} 기는 X 연결기에 직접 부착된다. 한 양태에서, X는 에테르 X1이며, R_{10} 기는 결합이며, R_{11} 은 비치환된 또는 치환된 폐닐이며, R_{10} 및 R_{12} 기는 서로 오르토 또는 파라에 존재한다. 즉, 연결기 L는 하기 화학식을 가지며, $\text{R}_{13}\text{-}\text{R}_{20}$ 은 상기 임의의 양태에서 기술된 바와 같다:



[0167]

[0168] R_{12} 기]: R_{12} 는 일반적으로 항생물제에서 보호가능한 기에 아릴 또는 헤테로아릴기 R_{11} 을 연결시킬 수 있고, 저 산소 활성제의 환원시 방출되는 개질된 항생물제의 분해 시 항생물제 또는 항생물제의 세포독성 유도체를 생성시킬 수 있는 임의의 기이다.

[0169]

한 양태에서, R_{12} 는 화학식 $-(\text{CR}^{40}\text{R}^{41})\text{-R}^{42}$ 을 가지며, 여기서, R^{40} 및 R^{41} 은 $-\text{H}$, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{10}$ 알킬, 또는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 술핀산 에스테르, 술폭시드, 술폰, 술폰산, 술핀산 에스테르, 술펜아미드, 술폰아미드, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노; 바람직하게는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 치환된 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{10}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되며, R^{42} 는 결합이거나, $-\text{OC}(=\text{O})-$ 이다. 한 양태에서, R_{12} 는 화학식 $-(\text{CR}^{40}\text{R}^{41})\text{-R}^{42}$ 을 가지며, 여기서, R^{40} 은 $-\text{H}$ 이며, R^{41} 은 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{10}$ 알킬, 또는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 술핀산 에스테르, 술폭시드, 술폰, 술폰산, 술핀산 에스테르, 술펜아미드, 술폰아미드, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노; 바람직하게는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 및 시아노로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자 함유기로 치환된 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{10}$ 알킬로부터 선택되며; R^{42} 는 결합이거나, $-\text{OC}(=\text{O})-$ 이다. 한 양태에서, R^{40} , R^{41} , 및 R^{42} 는 본 문단에서 임의의 상기 문장에서 기술된 바와 같으며, 단, 항생물제가 항생물제에서 아민의 질소를 통해 연결기에 연결되는 경우, R^{42} 는 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 이다. 한 양태에서, R^{40} 및 R^{41} 은 수소이다.

[0170]

한 양태에서, R_{12} 는 $-\text{CH}_2-$ 이며, R_{12} 는 항생물제에서 히드록실기의 산소에 부착된다. 한 양태에서, R_{12} 는 $-\text{CH}_2-$ 이며, R_{12} 는 항생물제에서 아민의 질소에 부착된다. 한 양태에서, R_{12} 는 $-\text{CH}_2\text{-O-C}(=\text{O})-$ 이며, R_{12} 는 항생물제에서 아민기의 질소에 부착된다.

[0171]

한 양태에서, R_{12} 는 화학식 $-(\text{CR}^{40}\text{R}^{41})\text{-CR}^{43}=\text{CR}^{44}\text{-R}^{42}$ 을 가지며, 여기서, R^{40} , R^{41} 및 R^{42} 는 상술된 바와 같으며, R^{43}

및 R⁴⁴는 -H, C₁-C₁₀ 알킬, 또는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 술픽산 에스테르, 술폭시드, 숤품, 숤품산, 숤품산 에스테르, 숤펜아미드, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 염 시아노, 바람직하게는 히드록실, 에테르, 티올, 티오에테르, 카르복실산, 카르복실산 염, 에스테르, 아미드, 알데히도, 케토, 아미노, 할로, 염 시아노로부터 선택된 하나 이상의 헤テ로원자 함유기로 치환된 C₁-C₁₀ 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 한 양태에서, R₁₂는 화학식 -(CR^{40,41})_n-CR⁴³=CR⁴⁴-R⁴²-을 가지며, 여기서, R⁴⁰, R⁴¹ 및 R⁴²는 상술한 바와 같으며, R⁴³ 및 R⁴⁴는 -H이다.

[0172] 항신생물제 (N)

[0173] 일반적으로, 항신생물제 N은 상술된 저산소 활성제 및 연결기를 사용하여 보호될 수 있으며, 저산소 활성제의 환원 후 방출시 세포독성 항신생물제 또는 개질된 항신생물제를 생성시키는 임의의 제제일 수 있다.

[0174] 한 양태에서, N은 민감성 세포주의 24 시간 약물 처리 후에 IC₅₀으로서 NCI 스크린 검정에 의해 정의되는 바와 같이, 100 마이크로M 미만, 임의적으로는 1 마이크로M 미만의 IC₅₀을 갖는 세포독성 제제이다. 한 양태에서, 세포독성 제제는 10 나노몰 미만의 IC₅₀을 갖는다. 한 양태에서, N은 독소루비신이다. 한 양태에서, N은 연결기를 통해 저산소 활성제에 연결되어, 이는 저산소 활성제의 환원으로 낮은 나노몰 범위의 IC₅₀을 갖는 개질된 독소루비신을 방출시킨다.

[0175] 한 양태에서, N은 마이탄신, 에네디엔, 디스코데르몰리드, 에포틸론스, 탁산, 칼리케아마이신, 및 테다놀리드로 구성된 구으로부터 선택된다. 다른 양태에서, N은 에토포시드, 빈블라스틴, 빙크리스틴, 토포테칸, 5-플루오로우라실, AQ4N, 및 히드록시우레아로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0176] 보호된 항신생물제에 도입되거나 보호된 항신생물제로부터 방출될 수 있는 다른 항신생물제는 블레오마이신, 칼리케아마이신, 콜치신, 시클로포스파미드, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 디스코데르몰리드, 독소루비신 및 독소루비신-유사 화합물, 예를 들어, 에피루비신 및 유도체, 에네디엔, 에포틸론스, 에토포시드, 콤브레타스타틴 A-4, 플루다라빈, 5-플루오로우라실 또는 이의 프로드러그, 예를 들어, 로체(Roche)에 의해 판매되는 젤로다(Xeloda), 히드록시우레아, 히드록시우레아펜토스타틴, 마이탄신, 6-메르캅토푸린, 메토트렉세이트, 미토마이신, 미톡산트론, 카르보플라틴 및 시스플라틴을 포함하나 이에 제한되지 않는 백금함유 제제, 프레드니손, 프로카르바진, 도세탁센 및 파클리탁센을 포함하나 이에 제한되지 않는 탁산, 테다놀리드, 테니포시드, 6-티오구아닌, 토포테칸, 및 빈블라스틴 및 빙크리스틴을 포함하나 이에 제한되지 않는 빙카 알칼로이드를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0177] 보호된 항신생물제에 도입되거나 이로부터 방출되는 다른 항신생물제는 항맥관형성제, 알킬화제, 대사길항물질, 미세소관 중합 섭동자 (예를 들어, 탁솔), 특정 천연 산물, 백금 배위착물, 안트라센디온, 치환된 우레아, 메틸히드라진 유도체, 부신피질 억제제, 특정 호르몬 및 길항물질, 항암 다당류 및 특정 초본 또는 다른 식물 추출물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0178] 한 양태에서, 본원에서 기술된 저산소 활성제 및 연결기를 사용하여 보호될 수 있는 항신생물제는 안트라사이클린으로서 공지된 세포독성 항생제의 부류이다. 안트라사이클린은 아클라루비신(Aclarubicin), 다우노루비신(Daunorubicin), 독소루비신(Doxorubicin), 에피루비신(Epirubicin), 이다루비신(Idarubicin), 미톡산트론(Mitoxantrone), 피라루비신(Pirarubicin), 및 발루비신(Valrubicin), 및 이의 임의의 유사체를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 안트라사이클린 유사체는 당업계에 널리 공지되었으며, 본원에서 기술된 저산소 활성제 및 연결기를 이용하여 보호될 수 있는 안트라사이클린 부류에 포함된다.

[0179] 보호된 항신생물제에 도입되거나 이로부터 방출될 수 있는 다른 항신생물제는 본 영역에서 기술된 임의의 상기 제제의 유사체를 포함한다. 당업계의 지식과 본원의 교시를 따라, 당업자는 상기 유사체를 식별하고 합성하는 방법을 이해할 것이며, 본원에서 기술된 바와 같이 보호된 항신생물제를 제조하기 위해 상기 유사체를 보호하는 방법을 이해할 것이다.

[0180] **연결기 또는 저산소 활성제로의 항신생물제의 부착:** 항신생물제는 저산소 활성제 (Hyp)에 직접 부착되거나 연결기 (L)를 통해 부착된다; 보호된 항신생물제의 구조는 Hyp-N 또는 Hyp-L-N이다. 일반적으로, 저산소 활성제 또는 연결기는 부착가능한 항신생물제 중 임의의 부분에 부착되고 항신생물제의 프로드러그를 제공한다.

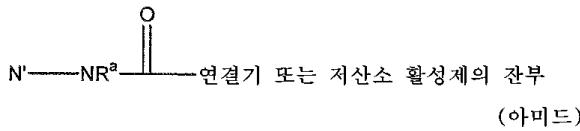
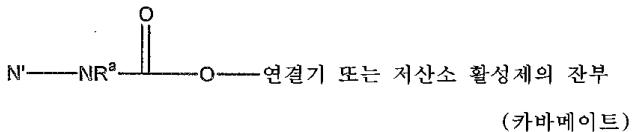
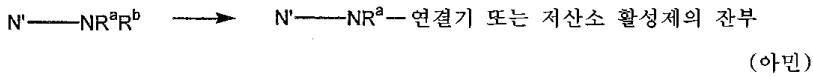
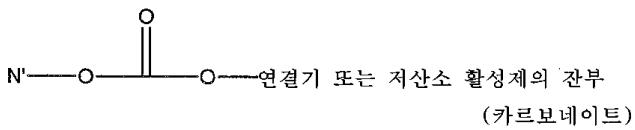
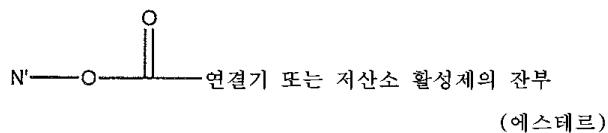
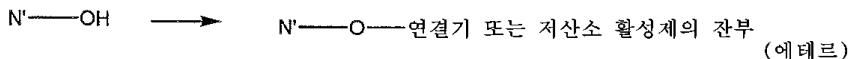
[0181] 한 양태에서, 저산소 활성제 또는 연결기는 항신생물제내 히드록실 또는 아민기에 부착된다. 한 양태에서, 히

드록실기 상의 수소 및 아민기 상의 하나 이상의 치환기는 저산소 활성제 또는 연결기의 부분에서 결합으로 대체된다. 이러한 방식에서, 항신생물제는 에테르, 카르바메이트, 카르보네이트, 에스테르, 아세탈, 아미드 및 아민을 포함하거나 이에 제한되지 않는 다양한 기를 통해 저산소 활성제 또는 연결기에 부착될 수 있다. 한 양태에서, 저산소 활성제 또는 연결기는 에테르, 아민 또는 카르바메이트를 통해 항신생물제에 부착된다.

[0182] 항신생물제 N은 N'-Z로서 표시될 수 있으며, 여기서, Z는 -OH 또는 $-NR^aR^b$ 이며, N'는 항신생물제의 잔부를 나타낸다. R^a 및 R^b 는 $-NR^aR^b$ 가 1차, 2차 또는 3차 아민기이도록 한다. 일반적으로, $-NR^aR^b$ 는 R^a 및 R^b 중 하나 또는 둘 모두의 치환에 의해 저산소 활성제 또는 연결기에 결합할 수 있는 임의의 아민 타입의 기이다. 한 양태에서, Z는 $-NH_2$ 이다. 한 양태에서, Z는 $-NHR^a$ 이다.

[0183] 한 양태에서, Z는 히드록실이며, 히드록실은 항신생물제내 방향족기에 결합되어 있다. 한 양태에서, 히드록실이 결합되는 방향족기는 폐닐 또는 치환된 폐닐이다. 치환된 폐닐은 융합된 고리 시스템의 일부일 수 있다.

[0184] 한 양태에서, 저산소 활성제 또는 연결기에 의한 보호시, 항신생물제는 하기 방법 중 하나로 저산소 활성제 또는 연결기에 부착된다.



[0185]

[0186] 한 양태에서, 저산소 활성제 또는 연결기에 의한 보호 하에서, 항신생물제는 상술된 바와 같이, 에테르 또는 카르바메이트를 통해 저산소 활성제 또는 연결기에 부착된다.

[0187]

아민의 질소 이외에, 항신생물제내 다른 질소도 본원에서 기술된 저산소 활성제 및 연결기를 사용하여 보호될 수 있다. 보호될 수 있는 질소 기의 예로는 아미드기, 헤테로시클릭 아민 (인돌, 이미다졸 및 벤즈이미다졸을 포함하나, 이에 제한되지 않음) 및 이소퀴놀린의 질소가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 아미드의 경우에, 기가 항신생물제에 직접 부착되는 한 양태에서, 질소는 카르바메이트가 아니다.

[0188]

한 양태에서, 항신생물제.

보호된 항신생물제를 사용한 치료 방법

[0189]

보호된 항신생물제는 암을 치료하기 위한 방법에 사용될 수 있다. 이러한 방법에서, 유효량의 보호된 항신생물제는 피검체에 투여된다. 일반적으로, 피검체는 임의의 인간 또는 인간이 아닌 포유동물일 수 있다. 바람직한 피검체는 인간 피검체이다. 다른 특정 피검체는 비인간 영장류 개, 고양이, 가축, 말을 포함하나, 이에 제한되

는 것은 아니다. 한 양태에서, 보호된 항신생물제는 단독으로 투여된다. 한 양태에서, 보호된 항신생물제는 하나 이상의 추가의 항암제와 조합하여 투여된다. 한 양태에서, 보호된 항신생물제는 외과수술 및 방사선을 포함하나, 이에 제한되지 않는 치료학적 암치료와 함께 투여된다. 보호된 항신생물제는 통상적으로 약제학적 조성물로 투여될 수 있다. 사용될 수 있는 다양한 약제학적 조성물은 본원의 제형 영역에서 기술되었다.

[0191] 보호된 항신생물제 및 이들의 약제학적 조성물은 사용되어 피검체, 특히 인간 피검체의 임의의 타입의 암을 치료할 수 있다. 치료될 수 있는 암은 백혈병, 유방암, 피부암, 골수암, 감암, 난암, 후두암, 담낭암, 췌장암, 직장암, 부갑상선암, 갑상선암, 부신암, 신경조직암, 두경부암, 위암, 기관지암, 신장암, 기저세포암종, 케양성 및 유두모양 타입 둘모두의 편평세포암종, 전이 피부 암종, 골육종, 이윙스 육종, 베티쿨룸(veticulum) 세포육종, 골수종, 거대 세포 종양, 소세포 폐 암, 담석, 섬세포 종양, 1차 뇌종양, 급성 및 만성 램프구 및 과립구 종양, 텔세포 종양, 샘종, 과다형성, 속질 암종, 크롬친화세포종, 점막 신경종, 창자 신경절신경종, 증식 각막 신경 종양, 마른판양 체질 종양, 월름 종양, 고환종, 평활근 종양, 자궁 형성이상 및 동일계 암종, 신경모세포종, 망막모세포종, 연조직 육종, 악성 유암종, 국소피부손상, 균상식육종, 횡문근육종, 카포시 육종, 골원성 및 기타 육종, 악성 고칼슘혈증, 신장세포암, 적혈구 증가, 샘암종, 아교모세포종 홍반, 백혈병, 램프종, 악성 흑색종, 및 편평세포암종을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0192] 보호된 항신생물제 및 이들의 약제학적 조성물은 특히 상당한 구역의 저산소 조직을 함유하는 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 이러한 암은 폐암, 특히, 비소세포 폐암, 유방암, 직장암, 두경부암, 난소암, 췌장암, 및 전립선암을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 이를 암 중 몇몇 암이 예시용으로 하기에서 논의된다. 당업자는 암 화학요법이 종종 다양한 항암제의 동시 또는 연속적인 투여를 포함하며, 또한 하기에 논의된 바와 같이, 보호된 항신생물제는 본원에서 기술된 방법에 의해 제공되는 조합 요법으로 사용될 수 있다. 따라서, 보호된 항신생물제로 치료할 수 있는 저산소 영역을 함유하는 서술된 암의 설명에서, 서술된 조합 요법이 또한 기술된다.

[0193] 폐암은 미국내에서 남성 100,000 명 및 여성 50,000 명 이상이 앓고 있으며, 진단 1년 이내에 암 사망을 초래하여 대부분 사망한다. 폐암을 치료하기 위한 현재의 프로토콜은 방사요법 또는 외과 수술과 함께 또는 없이 화학요법의 통합을 포함한다. 다양한 형태의 폐암을 치료하는데 현재 사용되는 화학요법제를 방출하는 것을 포함하는 보호된 항신생물제는 예를 들어, 조합으로 비-저산소증-활성화된 형태를 대체함으로써 폐암을 치료하는데 사용될 수 있으며, 다른 보호된 항신생물제는 기존의 조합 요법에 사용될 수 있다. 다양한 조합 화학요법 치료는 소세포 폐암에 대해 시클로포스파미드, 독소루비신 및 빙크리스틴(CAV); 에토포시드 및 시스플라틴(VP-16); 및 시클로포스파미드, 독소루비신 및 VP-16(CAVP-16)으로 구성된 조합을 포함하는 것으로 보고되었다. 조합 화학요법 (에토포시드 + 시스플라틴) 치료로부터 적당한 생존 이점이 비소세포 폐암에 대해 보고되었다. 본원에서 기술된 보호된 항신생물제는 상술된 각각의 화학요법제를 기초로 할 수 있다.

[0194] 마찬가지로, 수개의 상이한 세포독성 약물은 적어도 일시적인 난소암의 퇴행을 초래하였다. 난소암 치료에서 대부분의 활성 약물은 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 티오텐파, 시스플라틴, 및 카르보플라틴을 포함하는 알킬화제이다. 현재 난소암에 대한 조합 요법은 3 내지 4주 간격으로 6회 내지 8회의 주기로 시클로포스파미드와 조합되는 시스플라틴 또는 카르보플라틴을 포함한다. 본원에서 기술된 화합물 및 방법은 각각이 이를 제제의 프로드러그 형태 및 본원에서 기술된 바와 같이 보호된 항신생물제는 이러한 조합에 사용되어, 제제를 대체하거나 사용되는 제제에 추가되는, 난소암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0195] 전립선암은 미국에서 남성에게 있어서 가장 보편적인 암이고, 55세 이상의 남성에게 있어서 두번째로 가장 보편적인 암 사망의 원인이며, 이 암은 주로 저산소 조직으로 구성되는 것으로 보고되어 있다. 몇몇 화학요법 프로토콜은 호르몬 치료 후에 다시 재발한 말기 질환에 사용되는 것으로 보고되어 있다. 전립선암의 치료제에는 에스트라무스틴(estramustine) 포스페이트, 프레드니무스틴(prednimustine), 및 시스플라딘이 포함되며, 이러한 치료제의 각각의 프로드러그 형태는 본원에 기술되는 화합물 및 방법 뿐만 아니라 이러한 치료제를 사용하여 전립선암을 치료하는 방법에 의해 제공된다. 에스트라무스틴 포스페이트 플러스 프레드니무스틴 및 시스플라틴, 및 5-플루오로우라실, 멜팔란 및 히드록시우레아로의 치료를 포함하는 조합 요법이 또한 전립선암을 치료하는데 사용된다. 본원에서 기술된 화합물 및 방법은 이러한 각각의 치료제의 프로드러그 형태, 및 최근 사용된 치료제에 부가하거나 치료제를 대체하기 위해 보호된 항신생물제가 이러한 조합 치료에 사용되는 전립선 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0196] 대장암은 미국에서 암사망의 두번째 주요 원인이며, 유사하게 저산소 영역에 의해 특징화되는 암이다. 진행된 결장직장암이 있는 환자의 화학요법이 단지 약간 효과가 있는 것으로 입증되어 있고, 5-플루오로우라실은 이러

한 질병에 가장 효과적인 치료제이다. 5-플루오로우라실은 단독으로 또는 다른 약물과 병행하여 유용하나, 측정가능한 종양 뎁어리를 50% 이상 감소시키는 가능성은 단지 15 내지 20%인 것으로 간주된다. 따라서, 본원에 기술되는 화합물 및 방법을 사용하는 5-FU의 저산소증 활성화된 프로드러그 형태, 및 이러한 프로드러그를 사용하는 결장암을 치료하는 방법은 상당한 치료적 이점 및 이러한 질병에 대한 보다 우수한 치료 방법의 부합되지 않았던 요건을 부합시킬 가능성을 제공한다.

[0197] 치료 방법 중 일 형태에서, 보호된 항신생물제는 ADEPT("anti-body-directed enzyme produg therapy"), VDEPT("virus-directed enzyme prodrug therapy"), GDEPT("gene-directed enzyme prodrug therapy"), 및 BDEPT("bacteria-directed enzyme prodrug therapy")를 포함하나 이로 제한되는 것은 아닌 암 치료법에 대한 여러가지 공지의 방법에 사용될 수 있다. 보호된 항신생물제의 일반적인 용도가 상기 치료방법으로 제한되는 것은 아니다.

제형, 투여 형태, 용량 등

[0199] 보호된 항신생물제는 일반적으로 피검체에게 투여하기 위한 약제학적 제형으로 제형화될 것이다. 본 섹션에서는 본원에서 기술된 보호된 항신생물제를 사용하여 암을 치료하는 경우에 사용될 수 있는 투여 형태, 제형 및 용량이 기술된다.

[0200] 암을 치료하기 위한 보호된 항신생물제의 투여는 프로드러그를 작용 부위, 즉, 종양의 저산소 영역에 전달할 수 있는 임의의 방법에 의해 수행될 수 있다. 다수의 항암 약물은 정맥내 주입에 의해 투여되며, 보호된 항신생물제는 즉시 주입 제형, 및 주입전에 각각 재수화되거나 희석되어야 동결되거나 농축 제형을 포함하나 이로 제한되는 것은 아닌 제형으로 제형화될 수 있다. 이러한 제형 이외에, 보호된 항신생물제는 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주입(정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 또는 주입), 국소 경로 및 직장 경로에 의한 투여를 위해 제형화될 수 있다. 당업자들은, 항신생물제가 장내 세균에 의해 활성화될 수 있음을 인지할 것이다. 이러한 활성화가 바람직하지 않은 경우, 종사자들은 대장 또는 결장에 도입되기 전에 보호된 항신생물제를 흡수시키는 투여 경로 또는 제형을 사용할 수 있다. 보호된 항신생물제의 실제 투여 경로 및 상응하는 제형은 무엇보다도 치료되는 암의 유형, 투여를 위해 선택된 보호된 항신생물제, 암의 중증도, 환자의 연령, 체중 및 상태에 의존할 것이다.

[0201] 유사한 형태로, 투여되는 항신생물제의 양, 및 이에 따른 투여되는 용량에 함유되는 보호된 항신생물제의 양 및 이러한 용량을 포함하는 제품은 치료되는 피검체, 암의 중증도, 암의 편재, 투여율, 프로드러그의 성향(예를 들어, 용해도 및 세포독성), 보호된 항신생물제에 의해 방출되는 세포독성제, 및 처방 의사의 재량에 의존할 것이다. 그러나, 효과적인 용량은 일반적으로 단일 또는 분할 용량으로 체중 kg당 약 0.001 내지 약 100mg, 바람직하게는 약 1 내지 약 35mg/kg/일이다. 70kg인 사람에게 있어서, 이는 약 0.05 내지 약 7g/일, 바람직하게는 약 0.2 내지 약 2.5g/일이 될 것이다. 몇몇 예에 있어서, 상기 언급된 범위의 하한치 미만의 용량 수준이 충분 이상일 수 있고, 몇몇 경우에는 보다 큰 용량이 해로운 부작용을 일으키지 않으면서 사용될 수 있는데, 대용량은 투여일에 걸쳐 수개의 작은 용량으로 나눌 수 있다.

[0202] 보호된 항신생물제의 제형은 예를 들어 경구 투여에 적합한 형태로, 정제, 캡슐, 환, 분말, 서방형 제형, 용액 및 혼탁액으로서, 비경구 주입을 위해, 무균 용액, 혼탁액 또는 에멀젼으로서, 국부 투여를 위해, 연고 또는 크림으로서, 그리고, 직장 투여를 위해 좌제로서 존재할 수 있다. 항신생물제의 제형은 정확한 용량의 단일 투여에 적합한 단위 투여 형태로 존재할 수 있으며, 일반적으로 통상적인 약제학적 담체 또는 부형제를 포함할 것이다.

[0203] 적합한 약제학적 담체에는 희석제 또는 충전제, 물 및 여러 유기 용매를 포함한다. 약제학적 조성물은 경우에 따라 추가 성분, 예컨대, 향료, 결합제, 부형제 등을 함유할 수 있다. 따라서, 경구 투여를 위해, 시트르산과 같은 다양한 부형제를 함유하는 정제가 전분, 알긴산 및 특정 복합 실리케이트와 같은 여러 가지 봉해제와 함께, 그리고 수크로스, 젤라틴 및 아카시아와 같은 결합제와 함께 사용될 수 있다. 추가로, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 탈크와 같은 윤활제가 본원에 기술되는 보호된 항신생물제의 제형의 정제형을 제조하는 데 사용될 수 있다. 유사한 형태의 고체 조성물이 연질 및 경질 젤라틴 캡슐에 사용될 수 있다. 따라서, 바람직한 물질로는 락토오스 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다. 수성 혼탁액 또는 엘릭시르(elixir)가 경구 투여에 요망되는 경우, 본원의 프로드러그는 다양한 감미제 또는 향미제, 착색 물질 또는 염료 및 경우에 따라 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 또는 이들의 조합과 같은 희석제와 함께 에멀젼화제 또는 혼탁화제와 배합될 수 있다.

- [0204] 비경구 투여 형태의 예로는 수성 프로필렌 글리콜 또는 텍스트로스 용액과 같은 무균 수성 용액 중의 저산소증 활성화된 프로드러그의 용액 또는 혼탁액을 포함한다. 이러한 투여 형태는 경우에 따라 적합하게 버퍼링(buffering)될 수 있다.
- [0205] 특정량의 활성 약물을 갖는 다양한 약제학적 조성물을 제조하는 방법이 공지되어 있으며, 이에 대해서는 당업자들에게 자명할 것이다[참조: Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17th Edition(1984)].
- [0206] **보호된 항신생물제의 제조 방법**
- [0207] 본원에 기술되는 보호된 항신생물제는 여러 방법에 의해 제조될 수 있다. 제시된 하기 실시예에 기술되는 합성 방법 및 합성 의료 화학의 지식에 있어서, 당업자들은 직접적인 방식으로 보호된 항신생물제를 합성할 수 있을 것이다.
- [0208] 병용 치료
- [0209] 보호된 항신생물제를 사용하여 암을 치료하는 방법중 일 형태에 있어서, 보호된 항신생물제는, 유효량의 하나 이상의 화학치료제, 유효량의 방사선 치료, 적합한 수술 절차 또는 이러한 부가적인 치료의 임의의 조합과 병행하여 투여된다.
- [0210] 보호된 항신생물제가 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 사용되는 경우, 보호된 항신생물제 및 추가의 치료제는 동시에 투여되거나 개별적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 보호된 항신생물제가 추가의 화학치료제와 함께 투여되는 경우, 두가지 치료제는 동시에 투여되거나 어느 정도 투여 시간을 두고 연속해서 투여될 수 있다. 당업자들에게는 이러한 치료제를 동시에 투여하는 방법 및 연속해서 투여하는 방법과 투여간 가능한 시간 간격을 이해할 것이다.
- [0211] 치료제는 동일하거나 상이한 제형으로서 투여될 수 있으며, 동일하거나 상이한 경로를 통해 투여될 수 있다.
- [0212] 본원에서 기술된 항신생물제와 병용하여 사용될 수 있는 화학치료제에는 부설판, 임프로설판, 피포설판, 벤조데파, 카르보퀴온, 2-데옥시-D-글루코오스, 로니다민, 메투레데파, 우레데파, 알트레타민, 이마티니브, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포라미드, 트리에틸렌티오프스포라미드, 트리메틸올로멜라민, 클로람부실, 클로르나파진, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벰비킨, 폐네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 무스타르드, 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 니무스틴, 라니무스틴, 다카르바진, 만노무스틴, 미토브로니톨, 미톨락톨, 피포브로만, 아클라신마이신, 악틴마이신 F(1), 안트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 카크티노마이신, 카루비신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닉티노마이신, 다우노루비신, 다우노마이신, 6-디아조-5-옥소-1-노르류신, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 폐플로마이신, 필로카마이신, 포르피로마이신, 푸로마이신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신, 데노프테린, 프테로프테린, 트리메트렉세이트, 플루다라빈, 6-메르캅토푸린, 티아미프린, 티오구아닌, 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘, 5-플루오로우라실, 테가푸르, L-아스파라기나제, 풀모자임, 아세글라톤, 알도포스파미드 글리코사이드, 아미놀레불린산, 암사크린, 베스트라부실, 비산트렌, 카르보플라틴, 데포파미드, 데메콜신, 디아지퀴논, 엘포르니틴, 엘리프티늄 아세테이트, 에토글루시드, 풀루타미드, 갈륨 니트레이트, 히드록시우레아, 인터페론-알파, 인터페론-베타, 인터페론-감마, 인터류킨-2, 렌티난, 미토구아존, 미톡산트론, 모피다몰, 니트라크린, 펜토스타틴, 폐나메트, 피라루비신, 포도필린산, 2-에틸히드라지드, 프로카르바진, 라족산, 시조피란, 스피로게르마늄, 파클리탁셀, 타목시펜, 테니포시드, 테누아존산, 트리아지퀴논, 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민, 우레탄, 빈블라스틴, 시클로포스파미드 및 빙크리스틴을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 사용될 수 있는 다른 화학치료제로는 시스 백금, 카르보플라틴 및 옥소플라틴을 포함하나 이로 제한되는 것은 아닌 백금 유도체가 포함될 수 있다.
- [0213] 일 형태에서, 본원에서 기술된 보호된 항신생물제는 아바스틴 및 유사한 치료제를 포함하나, 이로 제한되는 것은 아닌 항신생혈관형성 억제제와 함께 사용될 수 있다. 병용 치료의 일 형태에 있어서, 피검체는 항신생혈관형성 억제제로 치료되고, 이어서 보호된 항신생물제로 치료된다. 병용 치료 방법의 일 형태에 있어서, 피검체는 항신생혈관 억제제로 치료되고, 이어서 보호된 항신생물제, 및 시스 백금을 포함하나 이로 제한되는 것은 아닌 다른 항신생혈관형성 억제제로 치료된다. 항신생혈관형성 억제제를 사용하는 이러한 병용 치료 방법의 일 형태에 있어서, 이러한 방법은 유방암을 치료하는 데 사용된다.

[0214]

또 다른 형태에 있어서, 보호된 항신생물제는 발현 또는 활성이 HIF1 α 수준 증가시 증가되는 글루코스 전달제 또는 VEGF과 같은 단백질 또는 효소를 억제하거나 저산소증 유도가능한 팩터 1 알파(HIFI α)를 억제하기 위해 직접적으로 또는 간접적으로 작용하는 항암제와 함께 투여된다. 이러한 형태의 본원에서 기술된 방법 및 조성물에 사용하기에 적합한 HIF1 α 억제제는 P13 키나아제 억제제; LY294002; 라파마이신; 히스톤 데아세틸라제 억제제, 예컨대, [(E)-(1S,4S,10S,21R)-7-[(Z)-에틸리덴]-4,21-디이소프로필-2-옥사-12,13-디티아-5,8,20,23-테트라아자비시클로-[8,7,6]-트리코스-16-엔-3,6,9,19,22-펜타논(FR901228, 데프시펩티드); 열쇼크 단백질 90(Hsp 90) 억제제, 예컨대, 젤다나마이신, 17-알릴아미노-젤다나마이신(17-AAG), 및 그 밖의 젤다나마이신 유사체, 및 라디시콜 및 라디시콜 유도체, 예컨대 KF58333; 게니스타인; 인다논; 스타우로스포린; 단백질 키나아제-1-(MEK-1) 억제제, 예컨대, PF98059(2'-아미노-3'-메톡시플라본); PX-12(1-메틸프로필 2-이미다졸릴 디설파이드); 플레우로틴 PX-478; 퀴녹살린 1,4-디옥시드; 나트륨 부티레이트(NaB); 나트륨 니트로푸루시드(SNP) 및 그 밖의 NO 도너; 미소관 억제제, 예컨대, 노보비오신, 판젠(2-메톡시에스트라디올 또는 2-ME2), 빙크리스틴, 탁산, 에포틸론, 디스코데르몰리드 및 이들의 유도체; 코우마린; 바르비투르산 및 티오바르비투르산 유사체; 캄프토데신; 및 본원에서 참고문헌으로 인용되는 문헌(Biochem. Pharmacol., 15 Apr 2001, 61(8):947-954)에 기술된 화합물인 YC-1 및 이의 유도체가 포함된다.

[0215]

또 다른 형태에서, 보호된 항신생물제는 항맥관형성제와 함께 투여되며, 항맥관형성제는 VEGF의 작용을 억제하거나, 다르게는 길항작용을 하는 작용제인 안지오스타틴; 바티마스타트, 카프토프릴, 카르틸리지 유래된 억제제, 게니스테인, 엔도스타틴, 인터류킨, 라벤두스틴 A, 메드록시프레제스테론 아세테이트, 재조합 사람 혈소판 인자 4, 탁솔, 테코갈란, 탈리도미드, 트롬보스폰딘, TNP-470, 및 아바스틴으로 이루어진 군으로부터 선택된 항맥관형성제를 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 본원에 개시된 본원 방법 및 조성물에 의해 제공되는 병용 요법의 목적에 유용한 다른 맥관형성 억제제에는 셀레콕시브(Celebrex), 디클로페낙(Voltaren), 에토돌락(Lodine), 폐노프로펜(Nalfon), 인도메타신(Indocin), 케토프로펜(Orudis, Oruvail), 케토랄락(Toradol), 옥사프로진(Daypro), 나부메톤(Relafen), 설린닥(Clinoril), 톨메틴(Tolectin), 로펙콕시브(Vioxx), 이부프로펜(Advil), 나프록센(Aleve, Naprosyn), 아스피린, 및 아세트아미노펜(Tylenol)과 같은 Cox-2 억제제가 포함된다. 또한, 피루브산이 맥관형성에서 중요한 역할을 하기 때문에, 비루베이트 모방체 및 브로모피루베이트를 포함하는 할로피루베이트와 같은 글리콜리틱 억제제가 암을 치료하는 위한 항맥관형성 화합물 및 보호된 항신생물제와 병용하여 사용될 수 있다. 또 다른 형태에서, 보호된 항신생물제는 항맥관형성제, 및 암을 치료하기 위한 알킬화제, 시스플라틴, 카르보플라틴, 및 미소관 집합체의 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 세포독성제를 포함하나 이로 제한되는 것은 다른 항암제와 함께 투여된다.

[0216]

보호된 항신생물제의 상기 기술된 치료제와의 병용 이외에, 본원에서 기술된 본원 발명 및 조성물은 보호된 항신생물제 및 그 밖의 항암 약물의 다양한 상승적 조합을 제공한다. 당업자들은 본원에서 기술된 바와 같은 보호된 항신생물제에 의해 "상승적"으로 작용하는 항암 약물을 용이하게 결정할 수 있을 것이다. 예를 들어, 본원에서 참고 문헌으로 인용되는 문헌(Vendetti, "Relevance of Transplantable Animal-Tumor Systems to the Selection of New Agents for Clinical Trial", Pharmacological Basis of Cancer Chemotherapy, Williams and Wilkins, Baltimore, 1975, 및 Simpson Herren et al., 1985, "Evaluation of In Vivo Tumor Models for Predicting Clinical Activity for Anticancer Drugs.", Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 26:330)은 두가지 약물이 상승적으로 작용하는지를 결정하는데 도움이 되는 방법을 기술하고 있다. 상승작용이 본원에서 기술된 방법에 따라 치료적 이점을 위해 요구되는 것은 아니지만, 상승작용은 치료 결과를 향상시킬 수 있다. 두가지 약물의 병용 투여 섭생이 최적 또는 최대 허용 용량에서 단일 치료제의 합계보다 상당히 우수한 종량 세포 치사율을 나타내는 경우 치료적 상승작용을 갖는다고 할 수 있다. "상승작용 정도"는 최적 병용 섭생에 의한 종양 세포 치사율의 네트(net) 로그값에서 가장 활성인 단일 작용제의 최적 용량에 의한 종양 세포 치사율의 네트 로그값을 공제한 것으로서 정의될 수 있다. 10배(1로그) 초과의 세포 치사율에서의 차이는 치료적 상승작용의 결정적인 징표로서 간주된다.

[0217]

보호된 항신생물제가 다른 항암제와 함께 사용되는 경우, 보호된 항신생물제는 적어도 몇몇 형태에서는 치료의 개시 전에 다른 약물 또는 약물들과 함께 투여될 것이고, 투여는 일반적으로 다른 약물 또는 약물들과 치료하는 과정에 걸쳐 계속될 것이다. 몇몇 형태에 있어서, 보호된 항신생물제와 함께 투여되는 약물은 보호된 항신생물제 투여가 부재한 경우에서보다 더 낮은 용량으로, 그리고 선택적으로 보다 오랜 기간 동안에 투여될 것이다. 이러한 "낮은 용량" 치료법은 예를 들어, 파클리탁셀, 도세탁셀, 독소루비신, 시스플라틴 또는 카르보플라틴을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아닌 항암제를, 본원에서 기술된 방법에 따라 투여되는 보호된 항신생물제와 함께 보다 오랜 기간 동안, 그리고 승인된 용량보다 낮은 용량으로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 이러한 방법

은 암세포를 보다 효과적으로 치사시키거나 암세포 성장을 정지시킬 뿐만 아니라 다른 치료법의 원치 않는 부작용을 감소시키므로써 최근 실시된 치료법에 비해 환자 결과를 향상시키는 데 사용될 수 있다. 다른 형태에 있어서, 다른 항암제 또는 치료제는, 보호된 항신생물제가 동시에 투여되지 않는 경우에 사용되는 동일한 용량 수준으로 투여될 것이다. 따라서, 보호된 항신생물제와 병용되어 사용되는 경우, 추가의 항암제(들)는, 보호된 항신생물제의 부재시에 사용되는 경우에 이러한 치료제에 대해 사용되는 표준 용량을 사용하거나 이러한 표준 용량보다 적게 사용하여 투여된다. 그러므로, 본원에서 기술된 방법에 따른 보호된 항신생물제의 투여는 의사가 (최근 사용되는 양에 비해) 보다 적은 양으로 혼준(또는 최근 승인된) 약물로 암을 치료가능하게 할 수 있고, 이에 따라 이러한 약물의 일부 또는 모든 독성 부작용을 개선시킨다. 정해지는 환자에 대한 정확한 용량은 환자 대 환자에 따라 달라지며, 사용되는 약물 조합, 치료되어야 하는 특정 질병, 및 환자의 상태 및 이력을 포함하는 다수의 인자에 의존할 것이며, 본원의 교시에 비추어 당업자들에 의해서만 결정될 수 있다.

[0218]

공지되어 있고 승인된 항신생물제에 대한 특이적 용량 섭생(즉, 권고되는 유효 용량)은 의사에게 공지되어 있으며, 예를 들어, 문헌(Physicians' Desk Reference 2003, (Physicians' Desk Reference, 57th Ed) Medical Economics Company, Inc., Oradell, N.J)에 있는 제품 설명에 제시되어 있고/있거나 FDA(Federal Drug Administration)으로부터 입수할 수 있다. 특정 항암제에 대한 예시적 용량 섭생은 하기에 기재된다.

[0219]

항암제는 일반적으로 알킬화제, 안트라클린, 항생제, 아로마타제 억제제, 비스포스포네이트, 시클로-옥시나아제 억제제, 에스트로겐 수용체 조절제, 플레이트 길항제, 무기 아래세네이트, 미소관 억제제, 개질제, 니트로소우레아스, 누클레오시드 유사체, 용골세포(osteoclast) 억제제, 백금 함유 화합물, 레티노이드, 토포이소머라아제 1 억제제, 토포이소머라아제 2 억제제, 및 티로신 키나아제 억제제로서 분류될 수 있다. 본원에서 기술된 방법에 따르면, 보호된 항신생물제는 이러한 류 중 어느 하나로부터의 임의의 항암제와 동시에 투여되거나, 이러한 임의의 항암제 또는 이러한 항암제의 조합으로 치료하기 전 또는 후에 투여될 수 있다. 또한, 보호된 항신생물제는 생물학적 요법(예를 들어, 인테페론, 인터류킨, 콜로니 자극 인자 및 단일클론성 항체로의 치료)과 병행하여 투여될 수 있다. 암 치료에 사용되는 생물제는 당해 공지되어 있으며, 예를 들어, 트라스투주맙(trastuzumab)(Herceptin), 토시투모맙(tositumomab) 및 ¹³¹I 토시투모맙(Bexxar), 리툭시맙(rituximab)(Rituxan)이 포함된다. 그러나, 일 형태에서, 보호된 항신생물제와 동시에 투여되는 항암제는 토포이소머라아제 억제제가 아니다.

[0220]

본원에 기재된 방법의 실시에 유용한 알킬화제는 부설판(Myleran, Busulfex), 클로르암부실(Leukeran), 이포스파미드(MESANA의 존재 또는 부재), 시클로포스파미드(Cytoxan, Neosar), 글루포스파미드, 멜팔란, L-PAM(Alkeran), 다카르바진(DTIC-Dome), 및 테모졸라미드(Temodar)가 포함되나, 이로 제한되는 것은 아니다. 본원에서 기술된 방법에 따르면, 보호된 항신생물제는 암을 치료하기 위한 알킬화제와 동시에 투여된다. 일 형태에서, 암은 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 및 역형성 성상세포종이다. 일례로서, 통상적으로 시클로포스파미드로서 공지되어 있는 화합물 2-비스[2-클로로에틸]아미노]테트라-히드로-2H-1,3,2-옥사자포스포린, 2-옥사이드가 단계 III 및 IV 악성 림프종, 다발성 골수종, 백혈병, 균상 식육종, 신경모세포종, 난소 선암종, 망막모세포종 및 유방암의 치료에 사용되는 알킬화제이다. 시클로포스파미드는 유도 요법을 위해 3일 내지 5일의 기간에 걸쳐 분할된 용량으로 정맥내 투여로 1500 내지 1800mg/m²으로 투여되고, 치료 지속을 위해, 7 내지 10일마다 350 내지 550mg/m²가 투여되거나 2주마다 정맥내 110 내지 185mg/m² 가 투여된다. 본원에 기재된 방법에 따르면, 보호된 항신생물제는 이러한 용량 또는 보다 낮은 용량으로, 및/또는 시클로포스파미드 단독 투여에 대해 보통인 것보다 오랜 기간 동안 투여되는 시클로포스파미드와 동시에 투여된다.

[0221]

본원에 기재된 방법을 실시하는 데 유용한 안트라시클린은 독소루비신(Adriamycin, Doxil, Rubex), 미톡산트론(Novantron), 이다루비신(Idamycin), 발루비신(Valstar) 및 에피루비신(Ellence)를 포함하나 이로 제한되는 것은 아니다. 본원에 기재된 방법에 따르면, 보호된 항신생물제는 암을 치료하기 위한 안트라시클린과 동시에 투여된다. 일 형태에서, 암은 급성 비림프구성 림프종, 카포시육종, 전립선암, 방광암, 전이성 난소암, 및 유방암이다. 일례로서, 화합물 (8S, 10S)-10-[(3-아미노-2,3,6-트리데옥시-알파-L-락소-헥소피라노실)옥시]-8-글리콜로일-7,8,9,10-테트라하이드로-6,8,11-트리히드록시-1-메톡시-5,12-나프타센디온(보다 일반적으로는 독소루비신으로서 공지되어 있음)가 스트렙토마이세스 류세티우스 바르. 카야시우스(*Streptomyces peucetius* var. *caesius*)의 배양물로부터 단리된 세포독성 안트라시클린 항생제이다. 독소루비신은 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수아구 세포성 백혈병, 월름 종양, 신경모세포종, 연질 조직 및 골조직 육종, 유방암, 난소암, 이행 세포방광암, 갑상선암, 호지킨씨 타입 및 비호지킨씨 타입의 림프종, 기관지암, 및 위암과 같은 과종성 신생물성 상태에서 퇴행을 유도하는 데 성공적으로 사용되어 왔다. 독소루비신은 일반적으로 21일 간격으로 투여되는 단일

정맥내 주입으로서 30 내지 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로 투여되거나, 매주 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로 정맥내 주입으로서 투여되거나, 매4주마다 반복하여 3일 연속으로 각각 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 으로 투여된다. 본원에 기재된 방법에 따르면, 보호된 항신생물제는 이러한 용량(또는 보다 낮은 용량)으로 독소루비신의 투여 전에 개시하여 투여 후에 계속해서 동시 투여된다.

- [0222] 본원에 기재된 방법의 실시에 유용한 항생제는 닥티노마이신, 악티노마이신 D(Cosmegen), 블레오마이신(Blenoxane), 다우노루비신 및 다우노마이신(Cerubidine, Danuoxome)을 포함하나 이로 제한되는 것은 아니다. 본원에 기재된 방법에 따르면, 항신생물제는 암을 치료하기 위한 항생제와 함께 동시 투여된다. 일 형태에서, 이러한 암은 급성 림프구성 백혈병, 그 밖의 백혈병 및 카포시 육종으로 이루어진 군으로부터 선택된 암이다.
- [0223] 본원에 기재된 방법의 실시에 유용한 아로마타아제 억제제는 아나스트로졸(Arimidex) 및 레트로아졸(Femara)을 포함하나 이로 제한되는 것은 아니다. 본원에 기재된 방법에 따르면, 보호된 항신생물제는 암을 치료하기 위한 아로마타아제 억제제와 함께 동시 투여된다. 일 형태에서, 암은 유방암이다.
- [0224] 본원에 기재된 방법의 실시에 유용한 비스포스포네이트 억제제는 콜레드로네이트(Zometa)를 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 본원에 기재된 방법에 따르면, 보호된 항신생물제는 암을 치료하기 위한 비스포스포네이트 억제제와 함께 동시 투여된다. 일 형태에서, 암은 다발성 골수종, 고형 종양으로부터의 골전이, 또는 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택된 암이다.
- [0225] 본원에 기재된 방법의 실시에 유용한 시클로-옥시게나아제 억제제는 셀레콕시브(Celebrex)를 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 본원에 기재된 방법에 따르면, 보호된 항신생물제는 암을 치료하기 위한 시클로-옥시게나아제 억제제와 함께 동시 투여된다. 일 형태에서, 암은 결장암 또는 가족성 용종증으로서 공지된 전암성 상태이다.
- [0226] 본원에 기재된 방법의 실시에 유용한 에스트로겐 수용체 조절제는 타목시펜(Nolvadex) 및 풀베스트란트(Faslodex)를 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 본원에 기재된 방법에 따르면, 보호된 항신생물제는 암을 치료하기 위한 에스트로겐 수용체 조절제와 함께 동시 투여된다. 일 형태에서, 암은 유방암이거나, 유방암의 발생 또는 재발을 예방하기 위해 치료제가 투여된다.
- [0227] 본원에 기재된 방법의 실시에 유용한 폴레이트 길항제는 메토트렉세이트 및 트레메트렉세이트를 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 본원에 기재된 방법에 따르면, 보호된 항신생물제는 암을 치료하기 위한 폴레이트 길항제와 함께 동시 투여된다. 일례로서, 화합물, N-[4-[(2,4-디아미노-6-프테리디닐)메틸 아미노]벤조일]-L-글루탐산(일반적으로, 메토트렉세이트로서 공지됨)은 임신성 용모상피암의 치료에, 그리고 파괴성 용모선종 및 포상 기태가 있는 환자의 치료에 사용되어 왔던 항염산염 약물이다. 또한, 진행된 파괴성 용모선종의 치료 및 진행된 균상식육종의 경우의 치료에 유용하다. 메토트렉세이트가 하기와 같이 투여된다. 용모선종에 있어서, 15 내지 30mg 의 근육내 주입 용량이 5일 과정 동안에 매일 투여되며, 이러한 과정은 치료 과정 사이에 삽입되는 1 이상의 주의 휴지 기간과 함께 필요에 따라 반복된다. 백혈병에 있어서, 2주마다 근육내 주입이 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로 투여된다. 균상식육종에 있어서, 매주 근육내 주입으로 50mg 의 용량이 투여되거나, 다르게는 25mg 이 2주마다 투여된다. 본원에 기재된 방법에 따르면, 보호된 항신생물제는 이러한 용량(또는 보다 낮은 용량)으로 투여되는 메토트렉세이트와 함께 동시 투여된다. 5-메틸-6-[(3,4,5-트리메톡시페닐)-아미노]메틸]-2,4-퀴나졸린디아민(일반적으로 트리메트렉세이트로서 공지됨)은 보호된 항신생물제와 동시에 투여될 수 있는 또 다른 항염산염 약물이다.
- [0228] 본원에 기재된 방법의 실시에 유용한 무기 아르세네이트는 삼산화비소(Trisenox)를 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 본원에 기재된 방법에 따르면, 보호된 항신생물제는 암을 치료하기 위한 무기 아르세네이트와 함께 동시 투여된다. 일 형태에서, 암은 내성 급성 전골수성 백혈병(APL)이다.
- [0229] 본원에 기재된 방법의 실시에 유용한 미소관 억제제(본원에서 "미소관 억제제"는 미소관의 집합 또는 해체를 방해하는 임의의 제제이다)는 빈크리스틴(Oncovin), 빈블라스틴(Velban), 팍클리탁셀(Taxol, Paxene), 비노렐빈(Navelbine), 도세탁셀(Taxotere), 에포ти론 B 또는 D, 또는 둘 중 하나의 유도체, 및 디스코데르몰리드 또는 이의 유도체를 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 본원에 기재된 방법에 따르면, 보호된 항신생물제는 암을 치료하기 위한 미소관 억제제와 함께 동시 투여된다. 일 형태에서, 암은 난소암, 유방암, 비소세포폐암, 카포시 육종 및 유방 또는 난소 기원의 전이암이다. 일례로서, 화합물 22-옥소-빈칼류코블라스틴(일반적으로 빈

크리스틴으로서 공지됨)은 빙카(perivinkle) 식물(Vinca rosea, Linn.)로부터 입수할 수 있는 알칼로이드이며, 급성 백혈병의 치료에 유용하다. 또한, 호지킨씨병, 림프육종, 세망세포육종, 횡문근육종, 신경모세포종, 및 월름 종양의 치료시 다른 종양용해제와 함께 유용한 것으로 나타났다. 빙크리스틴은 어린이들에 대해서는 매주 정맥내 $2\text{mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로 투여되고, 성인에 대해서는 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ 으로 투여된다. 본원에 기재된 방법에 따르면, 보호된 항신생물체는 이러한 용량으로 투여되는 빙크리스틴과 함께 동시 투여된다. 일 형태에서, 보호된 항신생물체는 탁산과 같은 미소관 억제제로 치료하기 전에 투여되기 보다는 미소관 억제제와 동시에 투여되거나 미소관 억제제로 치료를 개시한 후 수일 내지 일주일내에 투여된다.

[0230]

본원에 기재된 방법의 실시에 유용한 개질화제는 결장직장암을 치료하기 위한 5-플루오로우라실과 같은 다른 약물과 함께 사용되는 류코보린(Wellcovorin)을 포함하나 이로 제한되는 것은 아니다. 본원에 기재된 방법에 따르면, 보호된 항신생물체는 암을 치료하기 위한 개질화제 및 다른 항암제와 함께 동시 투여된다. 일 형태에서, 암은 결장암이다. 일 형태에서, 개질화제는 화합물 N-히드록시우레아를 포함하나 이로 제한되는 것은 아니나 글루코스를 흡수하는 세포의 능력을 증가시키는 화합물이다. N-히드록시우레아는 2-데옥시글루코오스를 흡수하는 세포의 능력을 증가시키는 것으로 보고되어 있으며(참조: Smith et al., 1999, Cancer Letters 141:85, 본원에서 참고 문헌으로 인용됨), 보호된 항신생물체 흡수를 증가시키거나 본원에서 기술된 바와 같은 보호된 항신생물체의 투여와 함께 백혈병을 치료하는 것으로 보고된 수준에서의 N-히드록시우레아의 투여는 본원에 기재된 치료 방법중 일 형태이다. 또 다른 이러한 형태에 있어서, 보호된 항신생물체는 암을 치료하기 위해 유기 니트리트 또는 스페르민NONO에이트(spermineNONOate)와 같은 산화질소 또는 산화질소 전구체와 함께 동시에 투여되며, 유기 니트리트 또는 스페르민NONO에이트 화합물은 글루코오스의 흡수를 촉진하고, 이에 따라 보호된 항신생물체의 흡수를 촉진한다.

[0231]

본원에 기재된 방법의 실시에 유용한 니트로소우레아는 프로카르바진(Matulane), 로무스틴, CCNU(CeeBU), 카르무스틴(BCNU, BiCNU, Gladiel Wafer), 및 에스트라무스틴(Emcyt)을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 본원에 기재된 방법에 따르면, 보호된 항신생물체는 암을 치료하기 위한 니트로우레아와 함께 동시 투여된다. 일 형태에서, 암은 전립선암 또는 재발성 다발성 교모세포종을 포함하는 교모세포종이다.

[0232]

본원에 기재된 방법의 실시에 유용한 누클레오시드 유사체는 메르캅토푸린, 6-MP(푸리네톨), 플루오로우라실, 5-FU(Adrucil), 티오구아닌, 6-TG(티오구아닌), 히드록시우레아(Hydrea), 시타라빈(Cytosar-U, DepoCyt), 플루옥수리딘(FUDR), 플루다라빈(Fludara), 펜토스타틴(Nipent), 클라드리빈(류스타틴, 2-CdA), 켐시타빈(Gemzar), 및 카페시타빈(Xeloda)을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 본원에 기재된 방법에 따르면, 보호된 항신생물체는 암을 치료하기 위한 누클레오시드 유사체와 함께 동시 투여된다. 일 형태에서, 암은 B 세포 림프구성 백혈병(CL), 모상세포 백혈병, 췌장 선암, 전이성 유방암, 비소세포폐암, 또는 전이성 결장직장 육종이다. 일례로서, 화합물 5-플루오로-2,4(1H,3H)-피리미딘디온(또한, 일반적으로 5-플루오로우라실로서 공지되어 있음)이 수술 또는 그 밖의 수단에 의해 치료가능한 것으로 간주되는 환자의 결장암, 직장암, 유방암, 위암 및 췌장암의 완화 치료에 효과적인 항대사 누클레오시드 유사체이다. 5-플루오로우라실은 개시 치료시 일일 용량이 800mg을 초과하지 않으면서 4일 연속해서 일일 1회 정맥내로 $12\text{mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로 투여된다. 상기 치료 기간 동안 어느 시점에서도 독성이 전혀 관찰되지 않을 경우, $6\text{mg}/\text{kg}$ 이 6일, 8일, 10일 및 12일째에 정맥내 투여된다. 5일, 7일, 9일 또는 11일째에는 치료가 전혀 없다. 빈약한 위험 환자 또는 충분한 영양 상태에 있지 않은 환자에게는 일일 용량이 400mg을 초과하지 않으면서 3일 동안 일일 $6\text{mg}/\text{kg}$ 의 용량으로 투여된다. 이 기간 동안 어떠한 시점에서 독성이 전혀 관찰되지 않을 경우, 5일, 7일, 및 9일째에 $3\text{mg}/\text{kg}$ 이 투여된다. 4일, 6일 또는 8일째에는 치료가 없다. 양 스케줄에 대한 일련의 주입이 치료 과정을 구성한다. 본원에서 기술된 방법에 따른 보호된 항신생물체는 이러한 용량으로 투여되는 5-FU와 함께 또는 상응하여 조절된 용량을 갖는 프로드러그 형태 크셀로다(Xeloda)와 함께 동시 투여된다. 또 다른 예로서, 화합물 2-아미노-1,7-디히드로-6H-푸린-6-티온(또한, 일반적으로 6-티오구아닌으로서 공지되어 있음)이 급성 비림프구성 백혈병의 치료에 효과적인 누클레오시드 유사체이다. 6-티오구아닌은 일당 $2\text{mg}/\text{체중 kg}$ 의 용량으로 경구 투여된다. 총 일일 용량이 한번에 투여될 수 있다. 이러한 용량에서 투여한 지 4주 후에 개선되는 바가 전혀 없을 경우, 투여량을 $3\text{mg}/\text{kg}/\text{일}$ 로 조심스럽게 증가시킬 수 있다. 본원에서 기술된 방법에 따르면, 보호된 항신생물체는 이러한 용량(또는 보다 낮은 용량)으로 투여되는 6-TG와 함께 동시 투여된다.

[0233]

본원에서 기술된 방법의 실시에 유용한 용골세포 억제제는 파미드로네이트(Aredia)를 포함하나 이로 제한되는 것은 아니다. 본원에서 기술된 방법에 따르면, 보호된 항신생물체는 암을 치료하기 위한 용골세포 억제제와 함께 동시에 투여된다. 일 형태에서, 암은 유방암의 용골세포 골전이이며, 하나 이상의 추가의 항암제 또한 보호된

항신생물제와 함께 동시 투여된다.

[0234]

본원에 기재된 방법의 실시에 유용한 백금 화합물은 시스플라틴(Platinol) 및 카르보플라틴(Paraplatin)을 포함하나 이로 제한되는 것은 아니다. 본원에서 기술된 방법에 따르면, 보호된 항신생물제는 암을 치료하기 위한 백금 화합물과 함께 동시 투여된다. 일 형태에서, 암은 전이성 고환암, 전이성 난소암, 난소암, 및 이행 세포 방광암이다. 일례로서, 화합물 시스-디아민디클로플라티늄(II)(일반적으로, 시스플라틴으로서 공지됨)이 전이성 고환 종양 및 난소 종양의 완화 치료에 유용하고, 수술 또는 방사선치료가 허용되지 않는 이행 세포 방광암의 치료에 유용하다. 진행된 방광암에 사용되는 경우, 시스플라틴은 3주 내지 4주에 1회 50 내지 $70\text{mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여된다. 본원에서 기술된 방법에 따르면, 보호된 항신생물제는 이러한 용량(또는 보다 낮은 용량)으로 투여되는 시스플라틴과 함께 동시 투여된다. 하나 이상의 추가 항암제가 백금 화합물 및 보호된 항신생물제와 함께 동시 투여될 수 있다. 일례로서, 플라티놀, 블레녹산, 및 벨밤이 보호된 항신생물제와 함께 동시 투여될 수 있다. 또 다른 예로서, 플라티놀 및 알드리아마이신이 보호된 항신생물제와 함께 동시 투여될 수 있다.

[0235]

본원에서 기술된 방법의 실시에 유용한 레티노이드는 트레티노인, ATRA(Vesanoid), 알리트레티노인(Panretin), 및 벡사로텐(Targretin)을 포함하나 이로 제한되는 것은 아니다. 본원에서 기술된 방법에 따르면, 보호된 항신생물제는 암을 치료하기 위한 레티노이드와 함께 동시 투여된다. 일 형태에서, 암은 APL, 카포시 육종, 및 T-세포 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된 암이다.

[0236]

본원에 기재된 방법의 실시에 유용한 토포이소머라아제 1 억제제는 토포테칸(Hycamtin) 및 이리노테칸(Camptostar)를 포함하나 이로 제한되는 것은 아니다. 본원에 기재된 방법에 따르면, 보호된 항신생물제는 암을 치료하기 위한 토포이소머라아제 1 억제제와 함께 동시 투여된다. 일 형태에서, 암은 난소, 결장 또는 직장의 전이성 암 또는 소세포 폐암이다. 그러나, 상기 기재된 바와 같이, 본원에 기재된 방법의 일 형태에 있어서, 보호된 항신생물제의 투여는 토포이소머라아제 1 억제제의 투여보다 먼저 수행되거나 후에 수행되거나, 또는 먼저 수행되고 후에도 수행되나, 동시에 수행되는 것은 아니다.

[0237]

본원에 기재된 방법의 실시에 유용한 토포이소머라아제 2 억제제는 에토포시드, VP-16(Vepesid), 테니포시드, VM-26(Vumon) 및 에토포시드 포스페이트(Etopophos)를 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 본원에 기재된 방법에 따르면, 보호된 항신생물제는 암을 치료하기 위한 토포이소머라아제 2 억제제와 함께 동시 투여된다. 일 형태에서, 암은 내성 고환 종양, 내성 급성 림프성 백혈병(ALL) 및 소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된 암이다. 그러나, 상기 기재된 바와 같이 본원에서 기술된 방법의 일 형태에 있어서, 보호된 항신생물제의 투여는 토포이소머라아제 2 억제제의 투여보다 먼저 수행되거나 후에 수행되거나, 또는 먼저 수행되고 후에도 수행되나, 동시에 수행되는 것은 아니다.

[0238]

본원에서 기재되는 방법의 실시에 유용한 티로신 키나아제 억제제는 이마티닙(Gleevec)을 포함하나 이로 제한되는 것은 아니다. 본원에 기재된 방법에 따르면, 보호된 항신생물제는 암을 치료하기 위한 티로신 키나아제 억제제와 함께 동시 투여된다. 일 형태에서, 암은 CML 또는 전이성 또는 잘라낼 수 없는 악성 위장관 기질 종양이다.

[0239]

따라서, 본원에서는 보호된 항신생물제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 하나 이상의 추가의 항암제가 환자에게 투여되는 암을 치료하는 방법이 기술된다. 이러한 다른 항암제의 특이적 형태로는 5-메틸-6-[(3,4,5-트리메톡시페닐)아미노]-메틸]-2,4-퀴나졸린디아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, (8S,10S)-10-(3-아미노-2,3,6-트리데옥시-알파-L-릭소-헥소파라노실)옥시]-8-글리콜로일-7,8,9,10-테트라히드로-6,8,11-트리히드록시-1-메톡시-5,12-나프타센티온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 5-플루오로-2,4(1H,3H)-페리미딘디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 2-아미노-1,7-디히드로-6H-푸린-6-티온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 22-옥소-빈카류코블라스틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 2-비스[(2-클로로에틸)아미노]테트라히드로-2H-1,3,2-옥사자포스포린, 2-옥사이드, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; N-[4-[(2,4-디아미노-6-프테리디닐)메틸]-메틸아미노]벤조일]-L-글루탐산, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 시스-디아민디클로로플라티늄(II)을 포함하나 이로 제한되는 것은 아니다. 본원에 기재된 방법은 일반적으로 모든 암에 적용될 수 있으나, 특히 광범위한 저산소 조직영역에 의해 특징되는 단단한 종양의 치료에 현저한 치료적 이점을 갖는다. 본원에서 기술된 방법에 의해 치료될 수 있는 특정 암은 하기 색션에서 논의될 것이다.

[0240]

하기 실시예는 본 발명에서 기술된 다양한 측면의 화합물, 조성물 및 방법을 예시하는 것이다. 이러한 실시예는 어떠한 식으로든 청구의 범위를 제한하지 않아야 한다.

[0241]

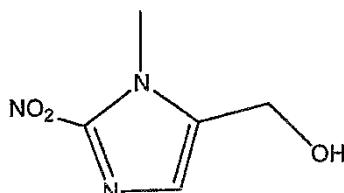
실시예 1

[0242]

니트로이미다졸-기재 저산소증 활성 부분의 합성

[0243]

본 실시예는 보호된 항신생물제를 합성하기 위해 본원에서 기술된 방법에 유용한 니트로이미다졸 기재 저산소증 활성 부분을 합성하기 위한 방법을 예시한다. 추가의 합성 방법은 실시예 7에 제시된다. 파트 A에서, 에틸 사르코신 히드로클로라이드로부터의 하기 물질을 합성하기 위한 예시적 방법이 제공된다:



[0244]

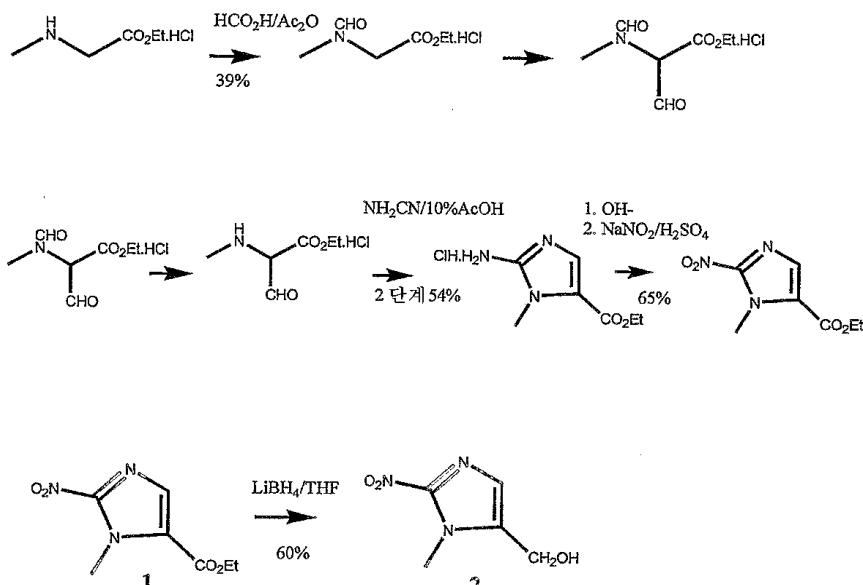
N-1-메틸-2-니트로-5-히드록시메틸 이미다졸

[0245]

(3-메틸-2-니트로-3H-이미다졸-4-일)-메탄올은 "니트로이미다졸 1차 알코올"로서 본원에서 언급되는 것의 예이다. 이러한 저산소증 활성물질을 함유하는 보호된 항신생물제가 일부 세포 중에서 글루타티온-S-트랜스퍼라제에 의한 알코올의 주요 탄소 공격으로 인해, 또는 이와 유사한 메카니즘을 통해 정산산소(normoxic) 조건 하에서도 활성될 수 있고, 이러한 탄소의 추가 치환이 이와 같은 원하지 않는 활성화를 감소시키거나 없앨 수 있기 때문에, "니트로이미다졸 2차 알코올"로서 언급되는 2차 알코올 형태가 또한 본원에 기술된다. 이러한 니트로아미다졸 2차 알코올의 합성은 본 실시예의 파트 B에 제시된다.

[0246]

파트 A. 니트로이미다졸 1차 알코올의 합성. 하기 반응식은 에틸 사르코신으로부터 니트로이미다졸 1차 알코올(반응식에서 화합물 2)을 합성하는 방법을 제공한다. 이 반응식에서, 에틸사르코신 히드로클로라이드가 먼저 에틸-N-포밀-C-포밀 사르코신 히드로클로라이드로 전환되는 데, 이러한 전환에 적합한 방법은 본원에 참고 문헌으로 인용되는 문헌(Jones, 1949, J. Am. Chem. Soc. 71:644)에 개시되어 있다. 에틸-N-포밀-C-포밀 사르코신 히드로클로라이드는 이후 반응식에서 "니트로이미다졸 에스테르"(반응식에서 화합물 1)로서 언급되는 화합물로 전환되며, 이러한 전환에 적합한 방법은 본원에서 참고 문헌으로 인용되는 문헌(Asato et al., 1972, J. Med. Chem. 15: 1086)에 개시되어 있다. 이후, 니트로이미다졸 에스테르는 니트로이미다졸 1차 알코올로 전환되며, 이러한 전환에 적합한 방법은 본원에서 참고 문헌으로 인용되는 문헌(Parveen et al., 1999, Bioorg. Med. Chem. Lett. 9: 2031)에 개시되어 있다.



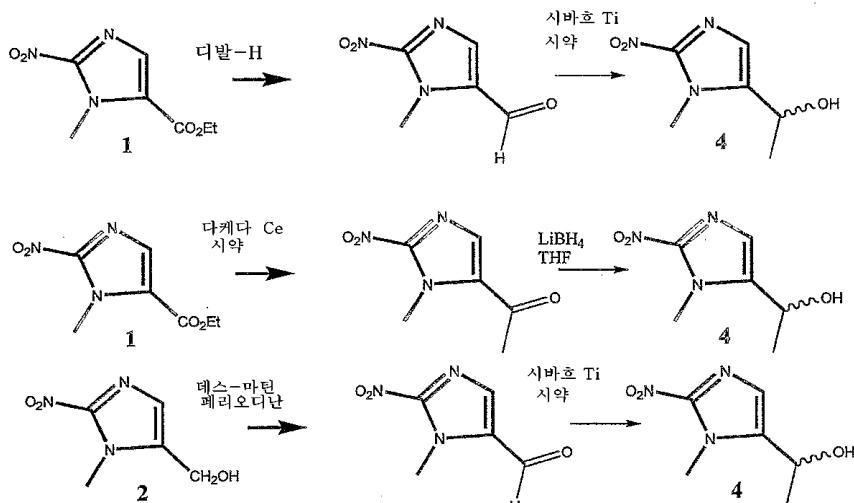
[0247]

하기에 기재된 모든 실시예는 1 위치에 메틸기를 지닌 니트로이미다졸 부분을 갖는다. 이러한 메틸기는 대안으로 입체 장애를 지닌 알킬기이거나 본원에 기재된 다른 기일 수 있다. 이러한 유사체는 DT 디아포라아제와 같은 산소 비감수성 효소에 의해 2 니트로기의 반응성을 생체내 2 전자 감소로 감소시키는 데 유용할 수 있다.

산소 비감수성 효소에 의해 활성화된 보호된 항신생물제의 능력을 감소시키므로써 저산소증 종양에 대한 감수성이 증대될 것이다. 이러한 장애된 유사체는 상기 반응식을 사용하고, N-메틸글리신 에스테르를 N-네오펜틸 글리신 에스테르와 같은 장애된 N-알킬 글리신에스테르로 치환하므로써 합성될 수 있다. t-부틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 이소프로필 또는 임의의 헤테로원자 치환된 변이체를 포함하나, 이로 제한되는 것은 아닌 다른 장애된 기도 있을 수 있다.

[0250]

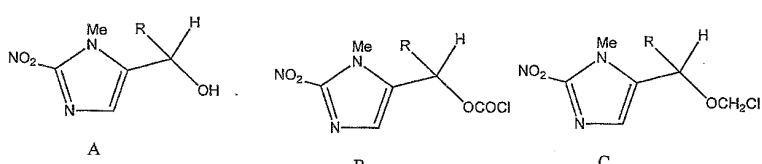
파트 B. 니트로이미다졸 2차 알코올의 합성. 상기 기재된 바와 같이, 본 섹션에서는 니트로이미다졸 2차 알코올 및 이의 합성 방법에 기재된다. 하기 반응식으로 보여지는 바와 같이, 상이한 세가지의 예시적 방법에서, 니트로이미다졸 에스테르(파트 A의 반응식 및 하기 반응식에서 화합물 1) 또는 니트로이미다졸 1차 알코올(파트 A의 반응식 및 하기 반응식에서 화합물 2)가 세륨 시약(하기 두번째 반응식)(본원에서 참고로 인용되는 문헌(Takeda et al., *Organic Syntheses*, Volume 76, page 228 et seq) 참조) 또는 티타늄 시약(하기 첫번째 및 세 번째 반응식)(본원에서 참고로 인용되는 문헌(Imwinkelried et al. *Organic Syntheses*, Volume CV 8, page 495 et seq.)을 사용하여 니트로이미다졸 2차 알코올로 전환된다.



[0251]

[0252]

이후, 니트로이미다졸 1차 및 2차 알코올(하기 화합물 A)는 하기 기재된 클로로포르메이트(하기 화합물 B) 및 클로로메틸 에테르(하기 화합물 C) 화합물로 전환된다.

 $R=H$ 또는 Me

[0253]

[0254]

상기 화합물 A, B 및 C는 저산소증 활성화된, 보호된 항신생물제의 합성에서 중간체로서 유용하며, 이러한 경우 이를 화합물은 보호된 항신생물제에서 히드록시, 아미노, 및 다른 기를 블록킹하는 역할을 한다.

[0255]

실시예 2

[0256]

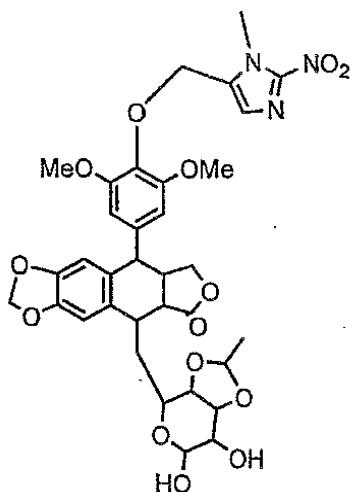
에토포시드(Etoposide)

[0257]

하기 실시예는 폐놀기를 함유하는 항신생물제의 예언적 실시예이다.

[0258]

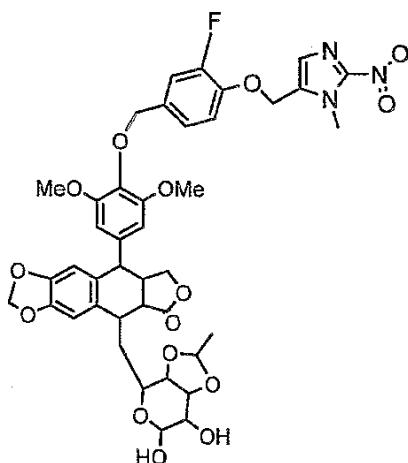
에토포시드 항암제는 DMF와 같은 무수 용매 중에서 탄산칼륨과 같은 적절한 염기의 온건한 조건 하에서 실시예 1에 기재된 1-메틸-2-니트로-5-브로모메틸-이미다졸 시약을 사용하여 폐놀 위치에서 특이적으로 알킬화될 수 있다. 다르게는 상기 알킬화는 DMF 중에서 트리페닐 포스핀 및 이소프로필 아조디카르복실레이트를 사용하여 메틸-2-니트로-5-히드록시메틸-이미다졸과 에토포시드 간의 미쿠노부(Mitsunobu) 조건 하에서 수행될 수 있다. 유사한 반응 및 실험이 문헌(Toki, et al., *Journal of Organic Chemistry*, 2002, 67, 1866-1872, 실시예 1)에 제시되어 있다. 하기 구조식은 이러한 구조식의 비제한적 예를 제공한다.



[0259]

[0260]

파라 또는 오르쏘 벤질 알코올을 지닌 니트로이미다졸 알킬 페놀 에테르는 상기 기재와 유사하게 에토포시드의 페놀기와 연결되어 에테르를 형성하는 데 사용될 수 있다. 파라 또는 오르쏘 벤질 알코올을 지닌 니트로이미다졸 알킬 페놀 에테르는, 먼저 벤질 알코올을 브로마이드로 전환시킨 다음, 상기 기재된 바와 같은 표준 알킬화 조건 하에서 반응하여 에토포시드와 바람직한 에테르 결합을 수행하므로써 에토포시드의 페놀에 대해 에테르를 형성하도록 커플링될 수 있다. 다르게는, 상기 기재된 미쭈노부 조건이 적용되어 목적하는 에테르를 형성할 수 있다. 하기 구조식은 이러한 구조식의 비제한적 예를 제공한다.



[0261]

[0262]

실시예 3

[0263]

콤브레타스타틴 A-4- 및 유사체

[0264]

하기는 페놀기를 함유하는 항신생물제의 예언적 실시예이다.

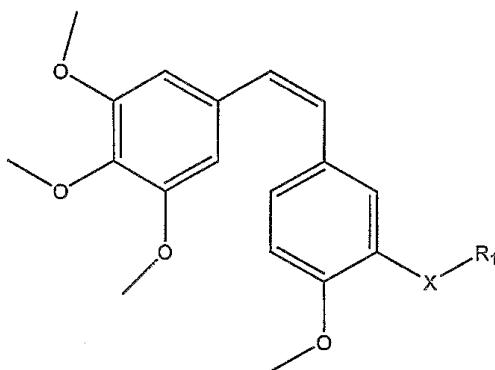
[0265]

콤브레타스타틴 A-4는 미소관의 효능있는 억제제이며, 화합물 세포독성 활성에 필수적인 것으로 여겨지는 단일 페놀기를 지닌다. 페놀기가 아미노기로 치환된 것에서만 차이가 있으며, 콤브레타스타틴 A-4보다 점증적으로 보다 효능있는 콤브레타스타틴 A-4 유사체가 존재한다. 이들 화합물 둘 모두는 개질되어 불활성화된 후, 본원에 기재된 보호된 항신생물제를 사용하여 저산소증에 의해 방출된다(콤브레타스타틴 유사체의 수거에 대한 고찰은 문헌(Nam, N, Current medicinal Chemistry, 2003, 10, 1697-1722)을 참조한다). 이러한 많은 활성 유사체는 하기에 기술되는 바와 유사한 형태로 보호될 수 있다.

[0266]

콤브레타스타틴 A-4 및 이의 아미노 유사체의 구조식은 하기에 기재된다(A-4: X = O, R₁ = H 및 아미노 유사체:

X = NH, R₁ = H):



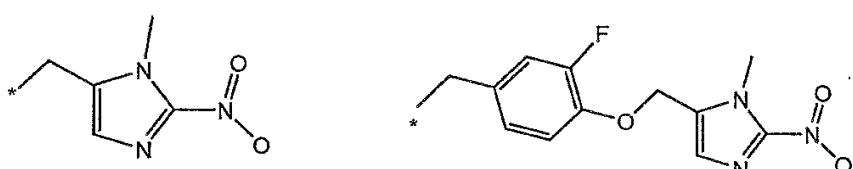
[0267]

[0268]

하기 보호기는 콤브레타스타틴 A-4 및 유사체에서 히드록실 또는 아민기를 보호하는 데 사용될 수 있으며, 여기에서 *는 결합 지점을 나타낸다.

[0269]

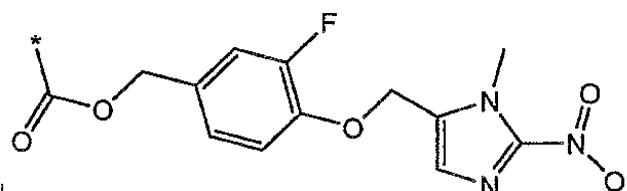
X가 O 또는 NH인 경우의 프로드러그:



[0270]

[0271]

X가 NH인 경우의 프로드러그:



[0272]

[0273]

또 콤브레타스타틴 A-4로의 세번째 니트로이미다졸 구조체의 연결은, 형성되는 카르보네이트가 일반적인 에스테라제로 인해 생체내 불안정할 수 있기 때문에, 덜 적합하다. 출발물질인 콤브레타스타틴 A-4는 구입가능하다. 아미노 유사체는 문현(Ohsumi, K, J. Med. Chem., 41 (16), 3022-3032, 1998)에 보고된 바와 같이 합성될 수 있다. 다른 유사체의 합성은 문현(Nam, N, Current Medicinal Chemistry, 2003, 10, 1697-1722)에서 기재된 것을 참조하여 알 수 있다.

[0274]

실시예 4

[0275]

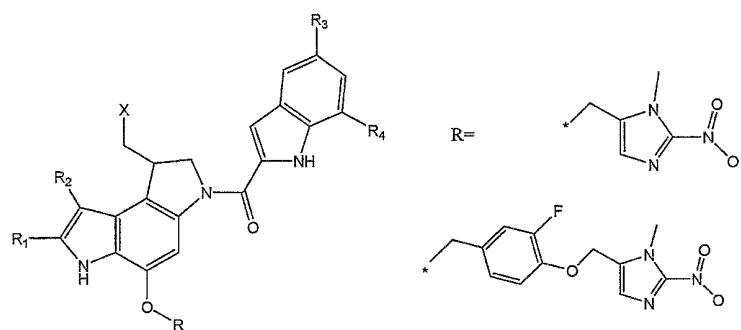
듀오카르마이신류

[0276]

본 실시예는 폐놀기를 함유하는 항신생물제의 예언적 실시예이다.

[0277]

또한, 본원에서 기재된 저산소증 활성화 기술이 듀오카르마이신 류에 적용될 수 있다. 간단한 알킬 연결이 본원에서 기재되며, 에토포시드에 대해 상기 기재된 방법에 의해 직접적으로 합성될 수 있다. 듀오카르마이신의 폐놀에 결합되는 저급 연결기는 에토포시드에 대해 상기 기재된 바와 같이 직접적으로 합성될 수 있다. 다수의 듀오카르마이신 유사체가 합성되었으며, 당업자들은, O-R로서 명명된 위치에서 유리 폐놀이 본원에서 기술된 보호된 항신생물제 기술을 사용하여 보호될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다(유사체 선택에 대한 참고문헌: Denny, W,A, Current Medicinal Chemistry, 2001, 533-44 및 Searcey, M, Current Pharm. Discovery, 2002, 8, 1375-89).



[0278]

X는 할로 및 설포놀레이트, 및 특히 -Cl을 포함하나 이로 제한되지 않는 다양한 기일 수 있다. 상기 기재된 저산소증 활성화된 프로드러그는 별표 부분이 듀오카르마이신의 페놀 또는 아민에 연결되는 경우에는 에토포시드에 대해 상기 기재된 시약을 사용하여, 직접적으로 합성될 수 있다.

[0280]

실시예 5

[0281]

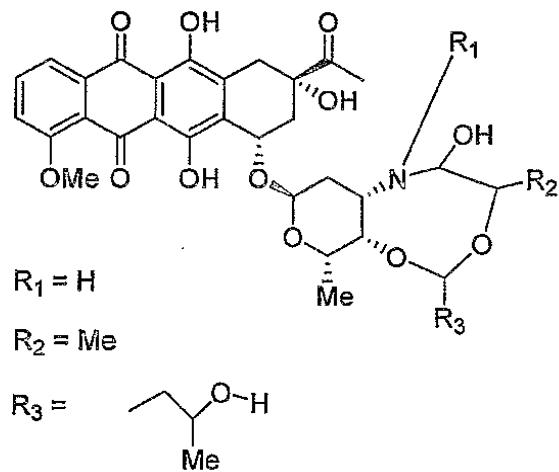
바르미노마이신 및 관련 유사체

[0282]

본 실시예는 헤미아미날(hemiaminal)기를 함유하는 항신생물제의 예언적 실시예이다.

[0283]

바르미노마이신은 다우노루비신과 관련된 천연 생성물이다. 이것은 평형 상태에서 물을 제거하면 활성 이민을 형성하는 헤미아미날 작용기를 지니므로써 다우노루비신의 사전활성화된 알킬화 유사체로서 작용한다[참조: Moufarij, M.A., et al., *Chemico-Biological Interactions*, 138, 2001, 137-153]. 이러한 부가된 작용기는 다우노루비신 또는 독소루비신에 대해 약 1000배 증가된 세포독성을 초래한다:

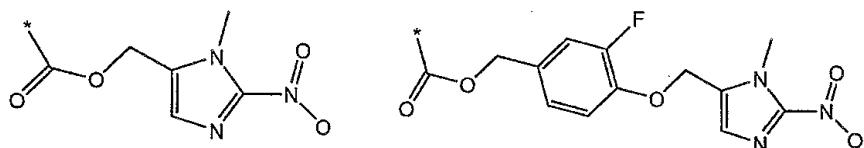


[0284]

이러한 독소는 바르미노마이신 및 특이적 항원의 이중 인식을 갖는 항원과 모호하게 기재된 방식으로 결합시키고 있는 특허 출원, JP4187096의 대상이다.

[0286]

바르미노마이신은 헤미아미날 작용기의 질소 상에서 1-메틸-2-나트로-5-히드록시메틸 이미다졸로부터 유래된 니트로페닐 카르보네이트로 레지오톡이적으로 개질되어 R_1 이 하기(좌측 구조)에 기재된 바와 같고, 별표가 질소에 결합되는 상기 기재된 생성물을 생성할 수 있다. 다르게는, 바르미노마이신의 헤미아미날의 질소는, 상기 기술된 바와 같은 파라 또는 오르쏘 벤질 알코올을 지닌 니트로이미다졸 알킬 페놀 에테르의 니트로페닐 카르보네이트와 반응하여 R_1 의 예가 하기(우측 구조)와 같고 별표가 질소에 연결되는 바르미노마이신 유사체를 생성할 수 있다:



[0287]

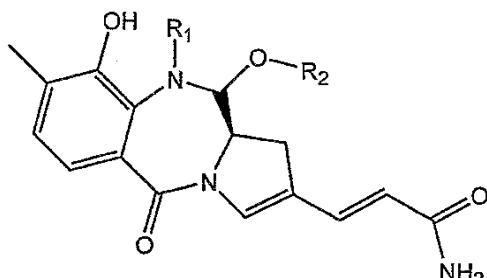
실시예 6

[0289] 안트라마이신 및 관련 유사체

[0290] 본 실시예는 헤미아미날기를 함유하는 항신생물제의 예언적 실시예이다.

[0291]

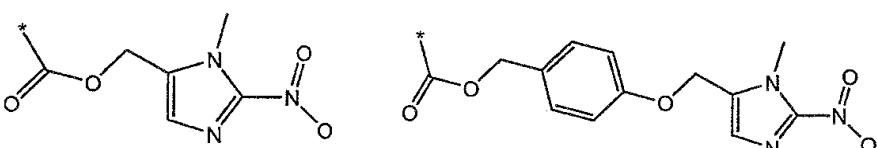
안트라마이신은 항암 천연 생성물이며, 이에 대해 무엇보다도 토마이마이신, 시비로마이신, 키카마이신 A, 네오프라마이신 A 및 B, 및 DC-81과 같은 다수의 천연 관련물질이 확인되었다. 다수의 합성 유사체는 이러한 천연 생성물을 기재로 하여 합성되었으며, 이들의 합성 방법은 문헌(Kamal A., et. al., Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents, 2002, 2, 215-254)에서 잘 고찰된다. 이러한 항암제는 헤미아미날(안트라마이신 구조에 대해 하기 기재된 구조에서 $R_1 = H$ 이고, $R_2 = H$ 이다)로서 수성 용매 중에서 존재하는 공통의 중요한 특성을 공유한다. 이것은 DNA의 미소한 그루브내 약물 결합시 DNA 중 구아닌의 N_2 에 가교결합할 수 있는 이민 형태와 평형을 이루는 헤미아미날 부분이다. 이러한 가교결합은 이를 화합물의 독성 및 이들의 항암 활성에 대해 원인이 된다.



[0292]

[0293]

헤미아미날의 N은 E.Coli 니트로리덕타제 효소에 의해 유발되는 프로드러그 형태를 제조하는 시도로 투르스톤(Thurston)에 의해 파라 니트로페닐 카바메이트로서 프로드러그 형태로 보호될 수 있다. 이러한 효소는 그것을 궁극적으로는 종양 특이적 항체에 친수적이며, 그 결과로써 종양 특이적 방식으로 전달된다. 이러한 방법은 ADEPT로서 일반적으로 공지되어 있다. 니트로벤질기는 그것의 낮은 환원 전위로 인해 포유동물 효소에 의해 환원될 수 없다. 저산소증 특이적 방출 메카니즘을 사용하여 종양의 저산소 영역을 표적화하는 것에 대해 저널지(Sagno, M.J., Bioorganic and Medicinal Letters, 2000, 10, 2082) 또는 특허 US 6608192B1 및 관련 문헌에서는 언급되는 바가 없다. 본 발명자들은 바르미노마이신에 대해 상기 기술된 동일한 시약을 사용하여 안트라마이신 계열을 프로드러그화하는 것을 구상하였다. 이러한 반응은 R_2 가 H 또는 안트라마이신의 용매 전처리(물, 메탄올 또는 다른 알코올)에 대해 의존하는 메틸과 같은 알코올이고, R_1 이 바르미노마이신 예에 유사한 형태로 하기와 같이 기재되고, 별표가 헤미아미날의 질소에 결합되는 안트라마이신 프로드러그를 생성할 것이다.

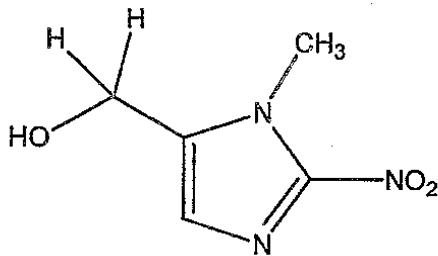


[0294]

실시예 7

[0296] N-1-메틸-2-니트로-5-히드록시메틸-이미다졸의 합성

[0297] 하기 합성 절차는 N-1-메틸-2-니트로-5-히드록시메틸-이미다졸을 합성하기 위해 수행된 것이다.



[0298]

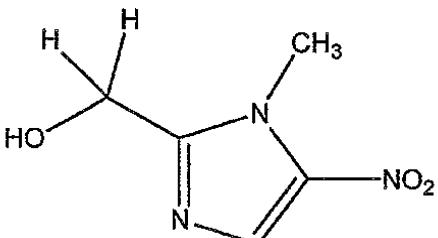
[0299] 에스테르: 문현(Asato G; Berkelhammer, G., J. Med. Chem. 1972, 15, 1086)에 기재된 방법에 따라 N-1-메틸-2-니트로-5-카르보에톡시이미다졸을 합성하였다. C-포밀화에 관련된 단계에서, 규정된 염기, KO^tBU를 NaH로 대체하였다. 생성물을 H1 NMR에 의해 특징화하였다.

[0300]

알코올: 에스테르 작용기의 1차 알코올로의 환원을 에스테르의 산으로의 가수분해에 따라 수행하였다. -10°C로 냉각된 THF(1500ml) 중의 산(49mmol)과 트리에틸아민(71mmol)의 혼합물에 이소부틸 클로로포르메이트(71mmol)를 적가하고, 30분 동안 교반하였다. 온도를 -5°C로 상승시키고, 30분 교반하였다. 출발물질이 사라지면, NaBH4(263mmol)을 반응 혼합물에 서서히 첨가한 후, 30분에 걸쳐 물(200ml)를 첨가하였다. 추가의 30분 후에, 반응 혼합물을 무수 Na2SO4의 패드 상에서 여과하여 회전 증발기에서 휘발물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 상에서 정제하여 실질적으로 순수한 고형물을 수득하고, 이를 EtOAc-헥산으로부터 재결정화시켜 순수한 생성물을 수득하였다. 생성물을 적합한 분자량에서 하나의 현저한 피크를 나타내는 LC-MS에 의해, 그리고 H1 NMR에 의해 특징화하였다.

[0301]

N-1-메틸-5-니트로-2-히드록시메틸-이미다졸의 합성



[0302]

[0303] 에스테르(구입가능한)(2g, 10mmol), THF(100ml)의 혼합물에 LiBH4(THF 중의 2M, 2ml)를 적가하였다. LiBH4 용액의 첨가 후에, 혼합물을 추가로 20시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 사라지면, 포화된 K2CO3 수용액(1ml)을 반응 혼합물에 첨가하고, 1시간 동안 혼합물을 교반한 후, 메탄올(10ml)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 여과 및 플래시 칼럼 정제 (용리액 EtOAc:헥산 = 1:1(v/v))에 의해 백색 고형물(1g, 65%)로서 순수한 알코올을 수득하였다. 생성물을 H1 NMR에 의해 특징화하였다.

[0304]

실시예 8

[0305]

브로마이드의 합성

[0306]

브로마이드는 실시예 7 및 1에 따라, 그리고 문현에 공지된 수개의 방법에 의해 제조된 상응하는 알코올로부터 용이하게 제조될 수 있다. 이러한 방법 중 하나에 있어서, 무수 CH2Cl2 중의 N-1-메틸-2-니트로-5-히드록시메틸-이미다졸(1당량, 1.8M) 및 디이소프로필에틸아민(2당량)의 용액을, 0°C로 유지하면서 PPh3-Br2 착물의 용액(시판용 또는 동일 반응계에서 제조된 용액으로, 3.5M)에 첨가하고, 반응 혼합물을, TLC 분석에 의해 출발 물질이 완전히 사라질 때까지 0°C에서 교반하였다. 휘발물질을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 브로마이드, 시약 B를 수득하였다. 생성물을 H1 NMR에 의해 특징화하였다.

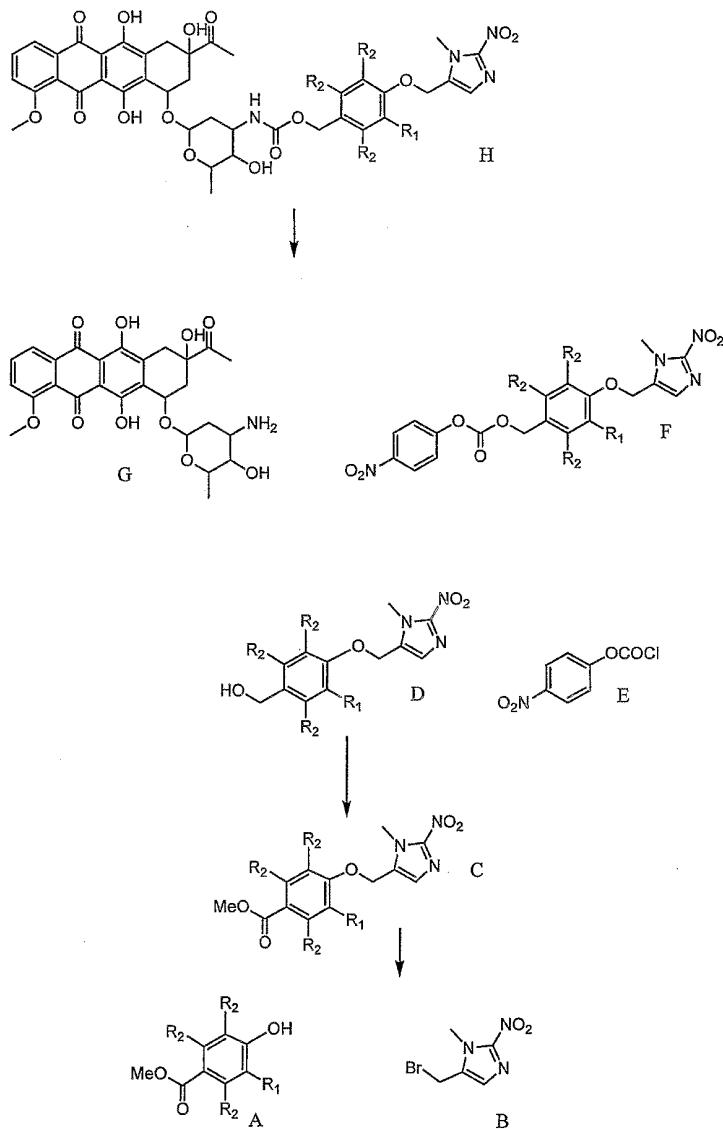
[0307]

상응하는 5-니트로이미다졸 유도체를 N-1-에틸-5-니트로-2-히드록시메틸-니트로이미다졸로부터 유사하게 합성하였다.

[0308] 실시예 9, 10 및 11의 합성을 위한 일반적인 역합성 반응식

[0309] 다양한 이탈 지연기를 통해 연결된 저산소증 활성제에 의해 보호된 다우노루비신

[0310] 본 실시예들은 하기 반응식에서 세가지 형태의 화합물 H를 합성하기 위한 합성 반응식을 제공한다.



[0311]

실시예 9

[0313] 상기 반응식에서 R_1 이 니트로이고, R_2 가 수소인 화합물 H의 합성

[0314] 1: R_1 이 니트로이고, R_2 가 수소인 중간체 C의 합성

[0315] 100ml의 등근 바닥 플라스크에, R_1 이 니트로이고, R_2 가 수소인 시약 A(구입가능한 시약, 100mg), B(110mg), K_2CO_3 (200mg) 및 아세톤(무수, 1ml)의 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 가열 환류시켰다. 반응이 종결된 후, 고형물을 여과지를 통해 여과하여 제거하고, 플래시 크로마토그래피(용리액 EtOAc:헥산(50:50(v/v)) 후에 순수한 생성물 C(145mg)를 수득하였다.

[0316] 2: 생성물 C의 환원 : R_1 이 니트로이고, R_2 가 수소인 중간체 D의 합성:

[0317] 100ml의 등근 바닥 플라스크에, 생성물 C(145mg), $LiBH_4$ (THF 중의 2M, 1ml) 및 무수 THF(5ml)의 혼합물을 첨가하였다. 이후, 용액을 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 종결된 후, 플래시 크로마토그래피 정제에

의해 순수한 알코올 D(87mg)을 수득하였다.

[0318] 3: R₁이 니트로이고, R₂가 수소인 카르보네이트 중간체 F의 합성

10ml의 등근 바닥 플라스크에, R₁이 니트로이고, R₂가 수소인 생성물 C(87mg), THF(2ml), 피리딘(0.1ml) 및 p-니트로페놀 클로로포르메이트(87mg)의 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 플래시 크로마토그래피에 의해 순수한 생성물(120mg)을 수득하였다.

[0320] 4: R₁이 니트로이고, R₂가 수소인 화합물 H의 합성

25ml의 등근 바닥 플라스크에, 중간체 F(20mg), DMF(1ml), 다우노루비신 HCl 염(25mg), 및 DIEA(디이소프로필 에틸아민)(0.1ml)의 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 종결된 후, 혼합물을 10ml의 디클로로메탄에 뺏고, 염수(3x5ml)로 세척하였다. 플래시 크로마토그래피에 의해 순수한 생성물(30mg)을 수득하였다.

[0322] 콜로니검정법(Clonogenic Assasy)

실시예 10

R₁이 플루오로이고, R₂가 플루오로인 화합물 H의 합성

[0325] 1: R₁이 플루오로이고, R₂가 플루오로인 중간체 C의 합성

100ml의 등근 바닥 플라스크에, R₁이 플루오로로이고, R₂가 플루오로인 시약 A(120mg), B(100mg), K₂CO₃(310mg) 및 아세톤(무수, 2ml)의 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 가열 환류시켰다. 반응이 종결된 후, 반응 혼합물을 EtOAc(20ml)로 희석하고, 고형물을 여과지를 통해 여과하여 제거하고, 유기 용액을 5% K₂CO₃(3x10ml)로 세척하였다. 증발시켜 R₁이 플루오로이고, R₂가 플루오로인 생성물 C를 백색 고형물로서 수득하였다.

[0327] 2: R₁이 플루오로이고, R₂가 플루오로인 생성물 C의 환원: R₁이 플루오로이고, R₂가 플루오로인 중간체 D의 합성

100ml의 등근 바닥 플라스크에, R₁이 플루오로이고, R₂가 플루오로인 생성물 C(상기 반응으로부터), LiBH₄(THF 중의 2M, 0.2ml) 및 무수 THF(10ml)의 혼합물을 첨가하였다. 이후, 용액을 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 종결된 후, 플래시 크로마토그래피 정제에 의해, R₁이 플루오로이고, R₂가 플루오로인 순수한 알코올 D을 수득하였다.

[0329] 3: R₁이 플루오로이고, R₂가 플루오로인 카르보네이트 중간체 F의 합성

10ml의 등근 바닥 플라스크에, R₁이 플루오로이고, R₂가 플루오로인 생성물 C(0.45mmol), THF(2ml), 피리딘(0.1ml) 및 p-니트로페놀 클로로포르메이트(0.54mg)의 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 플래시 크로마토그래피에 의해 순수한 생성물을 수득하였다.

[0331] 4: R₁이 플루오로이고, R₂가 플루오로인 화합물 H의 합성

25ml의 등근 바닥 플라스크에, R₁이 플루오로이고, R₂가 플루오로인 중간체 F(8.8mg), DMF(1ml), 다우노루비신 HCl 염(10mg), 및 DIEA(0.1ml)의 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 종결된 후, 혼합물을 10ml의 디클로로메탄에 뺏고, 염수(3x5ml)로 세척하였다. 플래시 크로마토그래피에 의해 순수한 생성물(6.6mg)을 수득하였다.

실시예 11

R₁이 플루오로이고, R₂가 수소인 화합물 H의 합성

[0335] 1: R₁이 플루오로이고, R₂가 수소인 중간체 C의 합성

100ml의 등근 바닥 플라스크에, 4-히드록시-2-플루오로벤조산(1g), 메탄올(10ml), 및 농축된 황산(98%, 0.1ml)을 첨가하였다. 혼합물을 10시간 동안 가열 환류시켰다. 반응이 종결된 후, 반응 혼합물을 100ml의 얼음물에

붓고, 여과하여 R₁이 플루오로이고, R₂가 수소인 순수한 생성물 A(1g)를 백색 고형물로서 수득하였다.

[0337] 100mL의 등근 바닥 플라스크에, R₁이 플루오로이고, R₂가 수소인 생성물 A(100mg), B(110mg), K₂CO₃(200mg) 및 아세톤(무수, 1ml)의 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 가열 환류시켰다. 반응이 종결된 후, 반응 혼합물을 물(10ml)에 붓고, EtOAc(3x15ml)로 추출하였다. 이후, 합한 유기 용액을 5% K₂CO₃(수용액, 3x10ml)로 세척하여 과잉의 생성물 A를 제거한 후, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 증발에 의해 R₁이 플루오로이고, R₂가 수소인 생성물(130mg)을 담황색 고형물로서 수득하였다.

[0338] 2: R₁이 플루오로이고, R₂가 수소인 중간체 C의 환원: R₁이 플루오로이고, R₂가 수소인 중간체 D의 합성

[0339] 100ml의 등근 바닥 플라스크에, R₁이 플루오로이고, R₂가 수소인 중간체 C(100mg), LiBH₄(THF 중의 2M, 1ml) 및 무수 THF(5ml)의 혼합물을 첨가하였다. 이후, 용액을 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 종결된 후, 플래시 크로마토그래피 정제에 의해 R₁이 플루오로이고, R₂가 수소인 순수한 알코올 D(60mg)을 수득하였다.

[0340] 3: R₁이 플루오로이고, R₂가 수소인 카르보네이트 중간체 F의 합성

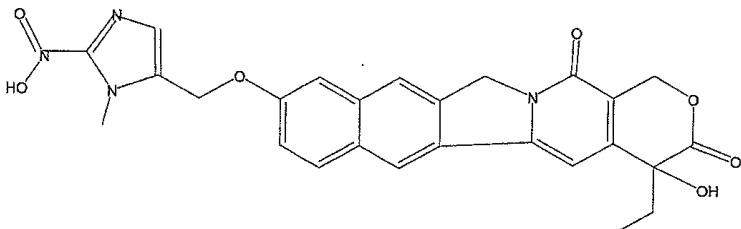
[0341] 10ml의 등근 바닥 플라스크에, R₁이 플루오로이고, R₂가 수소인 중간체 C(10mg), THF(2ml), 피리딘(0.1ml) 및 p-니트로페놀 클로로포르메이트(10mg)의 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 플래시 크로마토그래피에 의해 순수한 생성물(14mg)을 수득하였다.

[0342] 4: R₁이 플루오로이고, R₂가 수소인 화합물 H의 합성

[0343] 25ml의 등근 바닥 플라스크에, R₁이 플루오로이고, R₂가 수소인 중간체 F(8.5mg), DMF(1ml), 다우노루비신 HCl 염(10.7mg), 및 DIEA(0.1ml)의 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 종결된 후, 혼합물을 10ml의 디클로로메탄에 붓고, 염수(3x5ml)로 세척하였다. 플래시 크로마토그래피에 의해 순수한 생성물을 수득하였다.

[0344] 실시예 9, 10 및 11에서 합성된 생성물을 적합한 분자량의 주 피크를 나타내는 LC-MS에 의해 특징화하였다.

[0345] 실시예 12



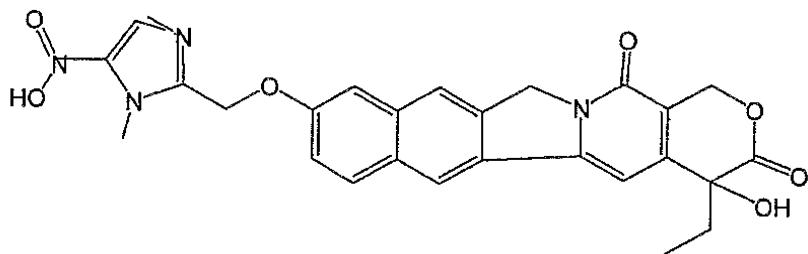
[0346]

[0347] N-1-메틸-2-니트로-5-(브로모메틸)-이미다졸에 의한 10-히드록시캄프토테신의

알킬화

[0349] 10-히드록시캄프토테신의 폐놀계 히드록실기의 알킬화를 문헌에서 알킬화를 위해 무수히 사용된 표준 조건 하에서 수행하였다. 10-히드록시캄프토테신의 폐놀 부분: 탈기된 무수 DMF 중의 10-히드록시캄프토테신(2당량, 0.1mmol), 무수 K₂CO₃(3당량) 및 관련된 니트로이미다졸 브로마이드(1당량)의 혼합물을 약 16시간 동안 실온에서 교반하고, 휘발물질을 회전 증발기에서 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 본 실시예 12(5-니트로)에서 제시되는 목적하는 에테르를 수득하였다. 화합물을 적합한 분자량의 주 피크를 나타내는 LC-MS에 의해 특징화하였다.

[0350]

실시예 13

[0351]

[0352] N-1-메틸-5-니트로-2-(브로모메틸)-이미다졸에 의한 10-히드록시캄프토신의[0353] 알킬화

[0354] 알킬화, 정제 및 특징화를 상기 실시예 12에 기술된 방법과 유사한 형태로 수행하였다.

실시예 14생물학적 시험

[0357] 본 생물학적 검정은 다양한 보호된 항신생물제를 특징화하기 위해 사용되었다.

[0358] A) 콜로니형성 독성 검정

[0359] 서론

약물이 효과적인 항암제인지를 측정하기 위해, 본 발명자들은 세포 생존에 대한 엄격한 시험으로서 콜로니형성 검정을 사용하였다. 콜로니형성 검정은 세포가 성장하여 50개 초파의 세포 콜로니를 형성할 수 있는지를 특이적으로 측정하므로써 생존 세포의 생식 능력을 측정하는 것이다. 요약하면, 세포를 급성 노출을 위한 약물로 처리한 후, 약물을 제거하는 것이다. 세포를 트립신 처리하여 단일 세포 혼탁액을 형성시키고, 기지의 수로 된 세포를 플레이팅시키고, 콜로니를 형성할 때까지 인큐베이팅시켰다. 콜로니를 계수하고, 비처리된 대조군에서 형성된 콜로니의 수와 비교하여 처리된 군에서 형성된 콜로니의 수를 기초하여 세포 생존율을 계산하였다. 약물이 무산소(anoxic) 조건 하에서 선택적으로 독성인지를 측정하기 위해, 세포를 공기의 존재(정산산소) 하에 또는 완전히 산소가 없는(무산소) 하에서 약물에 노출시켰다. 용어 호기성 및 정상산소는 서로 교체 가능하게 사용된다.

실험 방법

[0362] 기하급수적으로 성장하는 사람 H460세포(ATTC로부터 얻음)을 플레이트당 2.5 내지 5×10^5 세포로 60mm 노칭된 유리 플레이트에 시딩하고, 10% 우태아 혈청으로 보충된 RPMI 배지에서 처리를 시작하기 전 2일 동안 배양하였다. 실험 당일, 기지의 농도를 갖는 약물 스톡을 완전 배지에서 준비하고, 2ml를 각각의 플레이트에 첨가하였다. 유리 플레이트를 기체 흐름을 조절하는 밸브가 구비된 기밀 알루미늄 용기로 밀봉시켰다. 기체상과 액체상 간의 완전한 평형을 달성하기 위해, 진탕시키면서 일련의 가스 교환을 각각의 용기에서 수행하였다. 용기를 배기시키고, 인증된 무산소 기체 혼합물(95% 질소 및 5% 이산화탄소)로 또는 호기성 기체 혼합물(95% 공기 및 5% 이산화탄소)로 기체 처리하였다. 특히, 각각의 용기를 마이너스 26인치의 수온이 되도록 배기시키고, 20psi에서 기체 처리하기 전에 15초 동안 유지시키고, 다시 15초 동안 유지시켰다. 일련의 5회 배기 및 기체 처리를 한 후, 용기를 추가로 5분 동안 유지시킨 후, 각 용기의 배기 및 0.5psi 초파의 대기압에서 목적하는 기체 혼합물로의 재충전을 수행하였다. 세포를 37°C에서 2시간 동안 인큐베이팅시켰다. 처리 종료시에, 플레이트를 각 용기로부터 제거하고, 약물을 재빨리 세포로부터 제거하였다. 플레이트를 인산염 완충 염수 및 트립신-EDTA의 용액으로 세척한 다음 37°C에서 5분 동안 트립신 처리하였다. 탈착된 세포를 배지 플러스 혈청으로 중화시키고, 100xg에서 5분 동안 회전시켰다. 세포를 약 1×10^6 세포/ml으로 재현탁시키고, 10배 희석시켜 플레이팅을 위한 스톡 농도를 얻었다. 각 스톡의 정확한 농도를 코울터(Coulter) Z2 입자 계수기를 사용하여 계수하므로써 측정하였다. 기지 수의 세포를 플레이팅시키고, 7 내지 10일 동안 인큐베이터에서 방해받지 않게 방치하였다. 콜로니를 고정시키고, 0.25% 크리스탈 바이올렛 착색제를 함유한 95% 에탄올 용액으로 착색시켰다. 세포수가 50 초파인 콜로니를 계수하고 생존율을 측정하였다.

결과

[0363] 다우노루비신 대조군은 정상산소(공기) 및 무산소 조건 간에 상기 콜로니형성 검정(2시간 화합물 노출)에서 현저한 독성 차이를 전혀 나타내지 않았다. IC 90(콜로리 형성의 90% 억제율)은 다수회의 실험에 걸쳐 0.2 마이크로몰 내지 1 마이크로몰의 데이타 범위로 0.5마이크로몰이었다.

[0365] 실시예 9의 화합물은 동일한 저산소 조건 하에서 다수회의 실험에 걸쳐 2 마이크로몰 내지 5 마이크로몰의 데이타 범위로 4 마이크로몰의 IC 90을 나타내었다. 정상산소 데이타는 매우 극적으로 이러한 검정에 대한 세포 배지에서의 용해도 한계치인 20마이크로몰의 최고 농도에서 전혀 독성이 나타나지 않았다. 실시예 9의 화합물은 정상적인 공기 조건 하에서 현저한 독성 결핍을 나타냈으며, 이는 실시예 9의 화합물이 매우 선택적인 화합물임을 내포한다.

[0366] 실시예 10의 화합물은 동일한 저산소 조건 하에서 다수회의 실험에 걸쳐 0.5 마이크로몰 내지 2 마이크로몰의 데이타 범위로 1 마이크로몰의 IC 90을 나타내었다. 정상산소 데이타는 매우 극적으로 이러한 검정에 대한 세포 배지에서의 용해도 한계치인 10마이크로몰의 최고 농도에서 전혀 독성이 나타나지 않았다. 실시예 10의 화합물은 정상적인 공기 조건 하에서 현저한 독성 결핍을 나타냈으며, 이는 실시예 10의 화합물이 매우 선택적인 화합물임을 내포한다.

[0367] 실시예 11의 화합물은 동일한 저산소 조건 하에서의 어느 한 실험에서 1마이크로몰의 IC90를 나타내었다. 정상산소 조건 하에서, IC50은 어느 한 실험에서 대략 5마이크로몰이었다. 따라서, 실시예 11의 화합물은 무산소 조건과 정상산소 조건 간의 우수한 선택성이 입증되었다.

저산소 활성화된 프로드러그의 세포내 활성화

생물학적 검정

서론

[0371] 프로드러그 화합물이 세포 환원효소에 의해 환원되고, 이에 따라 활성 약물의 방출을 유도하는지를 측정하기 위해, 본 발명자들은 호기성 또는 무산소 조건 하에서 약물에 노출된 세포 배지 중에서 약물 대사를 검정하였다.

실험 방법

[0373] 10 히드록시 캄프토테신 및 실시예 12에서 기술된 화합물(2 니트로이미다졸 10 히드록시 캄프토테신) 스톡을 폐놀 레드 부재 하의 RPMI 배지에서 $30 \mu\text{M}$ 로 희석시키고, 10mM HEPES 및 10% 우태아 혈청으로 보충하였다. 기하급수적으로 성장하는 사람 H460세포를 수집하고, 1×10^7 개의 세포를 약물을 함유하는 1ml 배지에 직접 재현탁시켰다. 약물 만의 스톡 및 약물을 함유하는 세포를 60mm 노칭된 유리 플레이트에 놓아 앞서 기술된 바와 같이 무산소상태 또는 호기성 기체에 노출시켰다. 모든 그룹을 37°C에서 3시간 동안 인큐베이팅시켰다. 처리를 종료시키고, 배지로부터 약물을 추출하기 위해, 모든 그룹을 미세원침관(microfuge tube)에 옮기고, 15000xg로 3분간 회전시켜 세포를 펼럿화시켰다. 상청액을 제거하고, 빙초산(10% 최종 농도)으로 산성화시켰다. 동부피의 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합하고, 원심분리하여 상층의 유기상을 제거하므로써 RPMI 배지로부터 약물을 추출하였다. 모든 샘플을 회전 가속 진공 시스템(rotary speed vacuum system)으로 증발 조치시켰다. 건조된 샘플을 -20°C에서 저장하였다.

표 1

#	그룹	배지	노출
1	약물 없음	RPMI 배지 + 10% FBS	무산소
2	10-OH 캄프토테신 $\sim 30 \mu\text{M}$	RPMI 배지 + 10% FBS	무산소
3	실시예 12의 화합물 $\sim 30 \mu\text{M}$	RPMI 배지 + 10% FBS	무산소
4	세포와 함께 실시예 12의 화합물 $\sim 30 \mu\text{M}$	RPMI 배지 + 10% FBS	무산소

5	약물 없음	RPMI 배지 + 10% FBS	호기성
6	10-OH 캄프토테신 ~30 μM	RPMI 배지 + 10% FBS	호기성
7	실시예 12의 화합물 ~30 μM	RPMI 배지 + 10% FBS	호기성
8	세포와 함께 실시예 12의 화합물 ~30 μM	RPMI 배지 + 10% FBS	호기성

[0375]

해석

[0376]

하기 분석 보고서로부터 알 수 있드시, 실시예 12의 화합물은 단지 무산소 조건 하에서, 그리고 H460 세포의 존재 하에 모 10 히드록시-캄프토테신을 방출하도록 유발한다. 방출 정도(4번째 시도)는 실시예 12의 화합물의 절반 이상이 완전히 전환되었으므로 상당하였다. LC-MS 분석은 하기에서 정량화된 것들이 아닌 370nm의 10 히드록시캄프토테신 선택적 파장에서 LC 추적으로 다른 현저한 피크는 전혀 없을 보여주었다. 다른 모든 대조군 반응은 실시예 12의 화합물과 함께 H460 세포로 호기성 인큐베이션을 포함하여 10 히드록시캄프토테신의 검출 가능한 방출은 전혀 없었음을 보여주었다. 이들 결과는 실시예 12의 화합물에 대해 매우 선택적인(무산소 대 저 산소) 방출 메카니즘을 입증하였다.

[0377]

실시예 12 화합물의 세포 검정에 대한 분석 보고서

표 2

샘플 ID	10-히드록시 캄프토테신 UV 피크 영역 (370nm)	실시예 12 화합물 UV 피크 영역	(370nm) 10-히드록시 캄프토테신/실시예 12화합물의 비
약물 없음, 무산소	0	0	-
10-OH 캄프토테신, 무산소(~30 μM)	1280	0	-
실시예 12 화합물, 무산소(~30 μM)	~0	938.3	~0%
세포와 함께 실시예 12 화합물, 무산소(~30 μM)	733.3	829.8	88%
약물 없음, 호기성	0	0	-
10-OH 캄프토테신, 호기성(~30 μM)	820.4	0	-
실시예 12 화합물, 호기성(~30 μM)	~0	272.0	~0%
세포와 함께 실시예 12 화합물, 호기성(~30 μM)	~0	634.4	~0%

[0379]

실시예 15

[0380]

독소루비신의 프로드러그 및 관련 화합물

[0381]

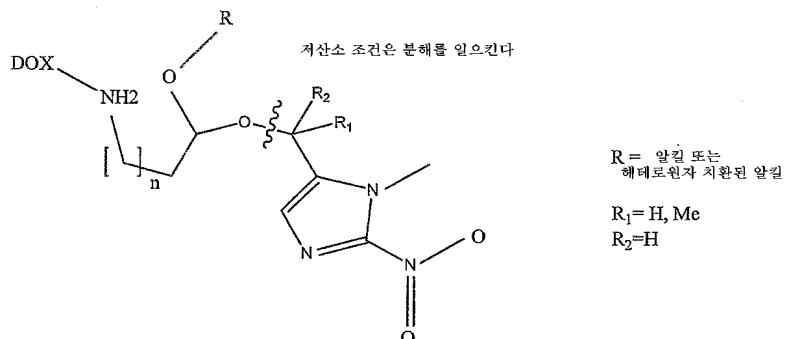
하기 실시예는 본원에서 기술된 바와 같은 보호된 항신생물제의 예언적 실시예이다.

[0382]

본 실시예는 독소루비신의 매우 세포독성인 유도체를 방출시키는, 예시적인 보호된 항신생물제를 기술하고 있다. 당업자들은, 독소루비신, 에피루비신 및 다우노마이신, 및 합성되었거나 합성되어야 하는 이들 화합물의 다수의 유사체 및 유도체가 본원의 교시에 근거하여 보호된 항신생물제로 용이하게 전환될 수 있는 부류의 화합물을 나타냄을 인지할 것이다. 본 실시예는 저산소 조건 하에서 매우 세포독성인 화합물을 방출시키는 이러한 보호된 항신생물제를 예시한다. 매우 세포독성인 다우노마이신 유도체는 본원에서 참고 문헌으로 인용되는 문

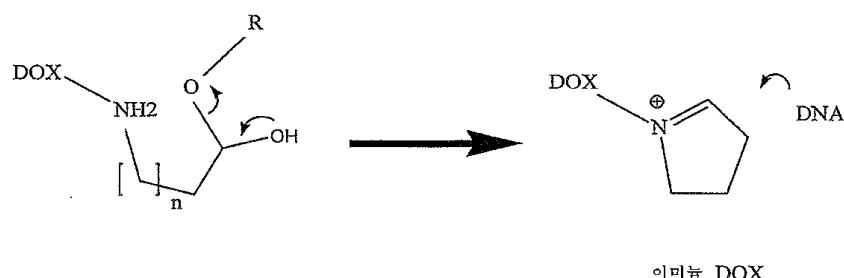
현(Bakina and Farquhar, 1999, Anti-cancer Drug Design 14:507)에 개시되어 있다. 본 실시예의 파트 A는 본원에서 독소루비신 유도체로서 언급되는 매우 세포독성인 유도체를 방출시키며, 하나의 저산소 활성 부분을 포함하는 보호된 항신생물제를 예시한다. 본 실시예의 파트 B는 이러한 부분을 하나 초과로 포함하는 프로드러그를 예시한다. 본 실시예의 파트 C는 신규한 2가 양이온 유도체를 방출하는 프로드러그를 예시한다.

[0383] 파트 A. 저산소증 활성화된 독소루비신 유도체 프로드러그. 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신의 단일 유리 아미노기, 및 이러한 단일 유리 아미노기 만을 갖는 이들의 유도체는 본원에서 기술된 바와 같은 저산소 활성제로 용이하게 개질되어 하기 구조식을 갖는 보호된 항신생물제를 수득할 수 있다(DOX는 독소루비신 또는 유리 아미노기 이외의 상기 언급된 관련 화합물 중 하나이다):



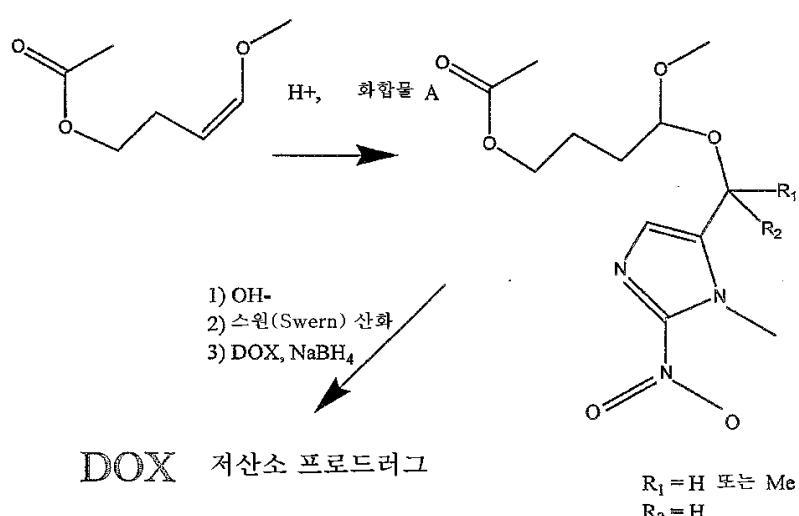
[0384]

[0385] 저산소 조건 하에서, 저산소증 활성화된 부분이 제거되어 하기와 같이 이미늄 DOX(또는 수퍼 Dox)와 같이 기재된 하기 매우 세포독성인 화합물을 방출시킨다.



[0386]

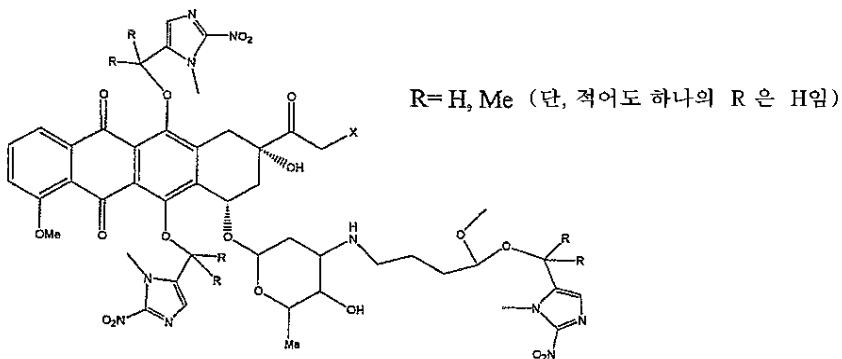
[0387] 본원에 기재된 보호된 항신생물제의 "수퍼 DOX" 유사체에 대한 또 다른 예시적인 프로드러그의 반응식이 하기에 기재된다:



[0388]

[0389] 파트 B. 다수개의 저산소증 활성 부분의 제거를 요하는 저산소증 활성화 독소루비신 유도체 전구물질. 본 실시예의 파트 A에서 기술된 방법론이 두개 이상의 저산소증 활성 부분을 갖는 보호된 항신생물제를 생성시키는 데 사용될 수 있다. 세개의 이러한 부분을 갖는 보호된 항신생물제의 일례가 하기에 기재된다(X는 파트 C에서 정

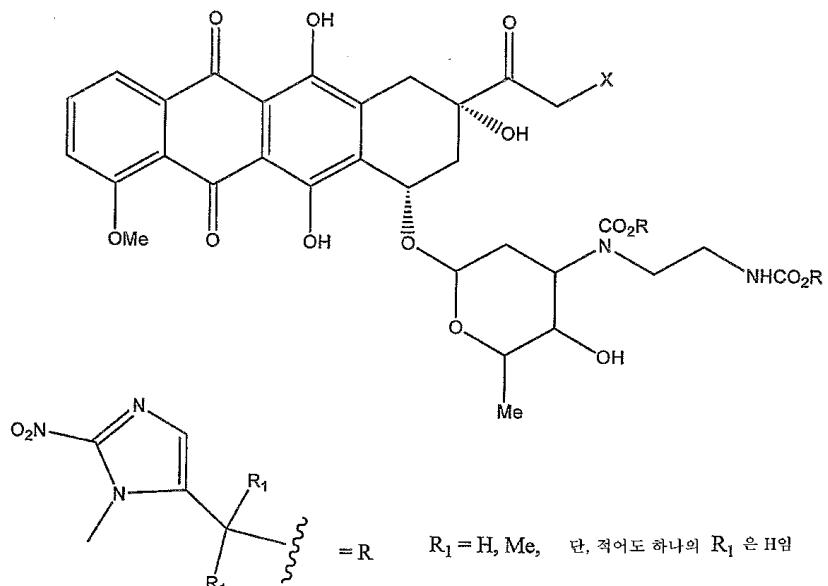
의된다):



[0390]

[0391]

파트 C. 저산소증 활성화된 독소루비신 디아민 유도체 프로드러그. 독소루비신은 아미노에틸 부분에 의해 본원에 기술된 바와 같은 합성 방법에 따라 유도체화되어 매우 세포독성이 있고, 독소루비신보다 DNA에 보다 강하게 결합하는 2가 양이온 독소루비신을 생성할 수 있다. 보호된 항신생물제의 일례는 하기 구조식을 갖는다(하기 구조식에서, X는 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신 및 이들의 천연 및 합성 유도체에 존재하는 임의의 서로 다른 부분을 나타낸다)



[0392]

[0393]

저산소증 활성화된 방출이 일어나면, 화합물은 양성자화되어 카르복사메이트를 상응하는 염으로 전환시킨다. 프로드러그는 독소루비신 또는 독소루비신 유도체를 먼저 $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ 의 존재하에서, 이후 $\text{R}'\text{CO}_2\text{Cl}$ (여기에서, R' 는 C_{1-6} 저급 알킬이다) 및 염기의 존재하에서 $\text{HC(O)CH}_2\text{NHCO}_2\text{R}$ (R 은 상기 정의된 바와 같다)과 반응시키므로써 형성된다.

[0394]

실시예 16

[0395]

에토포시드의 프로드러그

[0396]

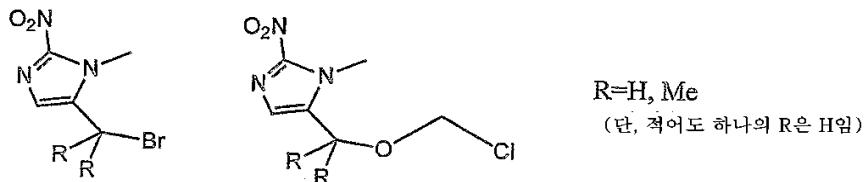
본 실시예는 본원에 기술된 바와 같은 보호된 항신생물제의 예언적 실시예이다.

[0397]

에토포시드는 효능있는 비인터칼레이팅(non-intercalating) DNA 토포이소머라제(topoisomerase) II 억제제이다. 본원에 기재된 합성 방법에 따르면, 하기와 같은 저산소 조건 하에서 에토포시드를 방출하는 보호된 항신생물제를 용이하게 형성할 수 있다. 저산소증 활성화된 부분은 에테르 연결기를 거쳐 폐놀성 히드록시 위치에서 에토포시드에 결합된다.

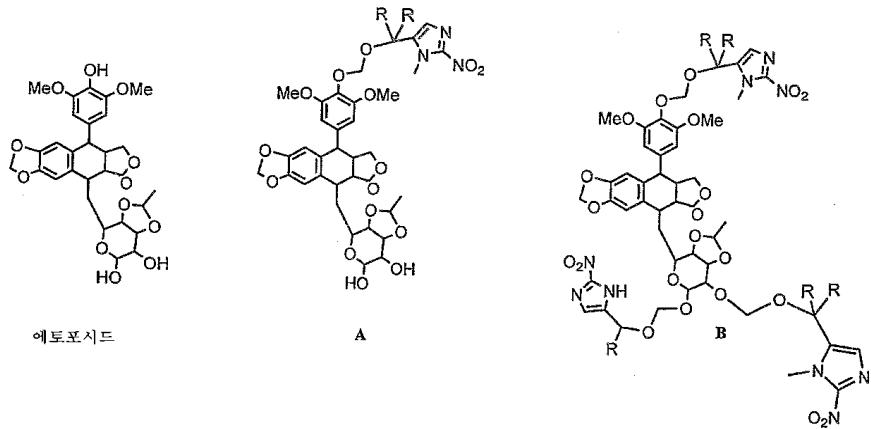
[0398]

이러한 연결기는 하기에 기재된 바와 같이 다른 유용한 중간체 시약에 의해 제공될 수 있다. 이러한 시약은 상용하는 알코올로부터 용이하게 제조될 수 있다.

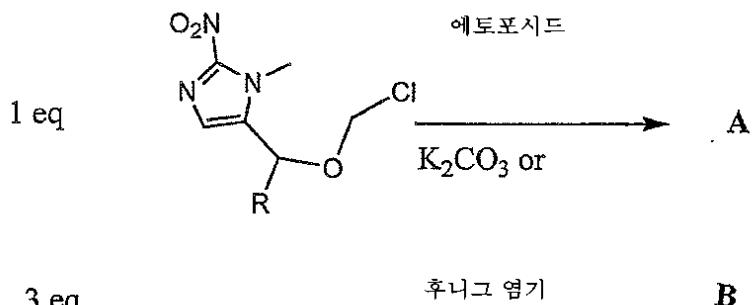


[0399]

[0400] 하기 A 및 B로 표시된 두개의 예시적 프로드리그 및 에토포시드로부터 이들을 형성하는 반응식이 하기에 기재된다:



[0401]



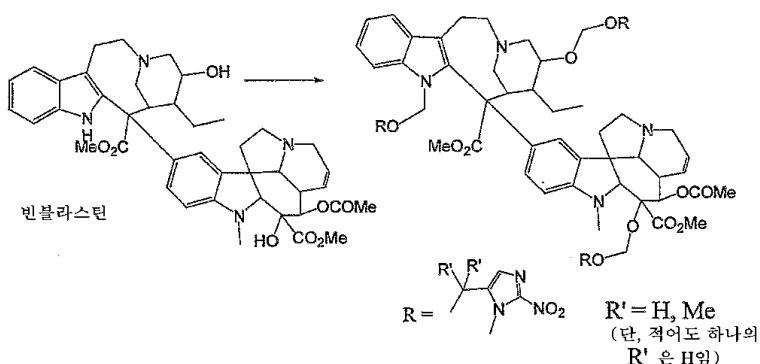
[0402]

[0403] 실시예 17

[0404] 빈카 알카로이드(Vinca Alkaloids)의 프로드리그

[0405] 하기는 본원에 기재된 바와 같은 보호된 항신생물제의 예언적 실시예이다.

[0406] 빈블라스틴(또는 다른 빈카 알카로이드)을 방출하는 보호된 항신생물제는 실시예 16에 기재된 것과 실질적으로 유사한 합성 방법론을 사용하여 하기 반응식(인돌 NH는 히드록실에서의 결합에 대해 선택적으로 저산소증 활성화된 부분에 결합될 수 있다)에 기재된 바와 같이 빈블라스틴(또는 다른 빈카 알카로이드)로부터 제조될 수 있다.



[0407]

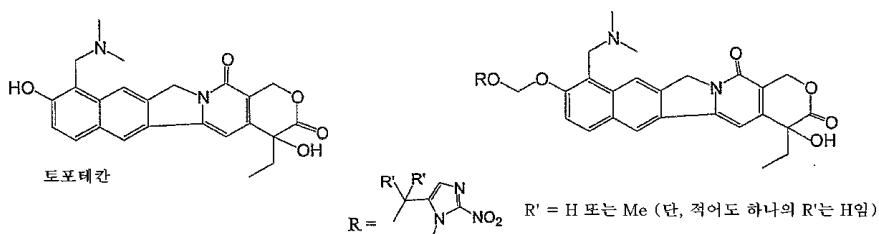
[0408] 빈크리스틴 방출 보호된 항신생물제는 빈크리스틴으로부터 출발하여 유사한 방법으로 제조된다.

[0409] 실시예 18

[0410] 토포테칸의 프로드러그

[0411] 하기는 본원에 기재된 바와 같은 보호된 항신생물제의 예언적 실시예이다.

[0412] 토포테칸을 방출하는 보호된 항신생물제는 실시예 16에서 기술된 것과 실질적으로 유사한 합성 방법론을 사용하여 하기 반응식에 기재된 바와 같이 포토페칸으로부터 제조될 수 있다.



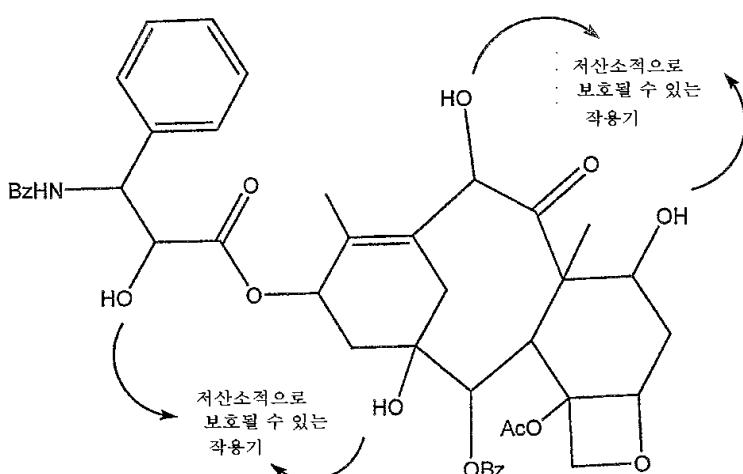
[0413]

[0414] 실시예 19

[0415] 탁산의 프로드러그

[0416] 하기는 본원에 기재된 바와 같은 보호된 항신생물제의 예언적 실시예이다.

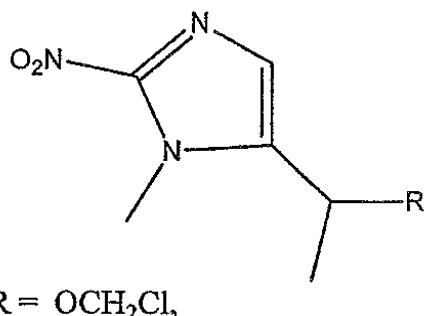
[0417] 파클리탁센, 도세탁센 또는 또 다른 탁산을 방출하는 보호된 항신생물제는 하기 기재된 구조와 유사한 구조식의 화합물을 제조하기 위해 실시예 16에서 기술된 것과 실질적으로 유사한 합성 방법론을 사용하여 파클리탁센(또는 도세탁센 또는 또 다른 탁산)으로부터 제조될 수 있다.



[0418]

[0419] 상기 구조에 기재된 바와 같이, 이러한 보호된 항신생물제는 하나, 두개, 세개 또는 네개의 저산소증 활성화된 부분을 가질 수 있다. 일부 변형에 있어서, 이러한 저산소증 활성화된 부분은 하기 기재된 것으로부터 선택된

다:



[0420]

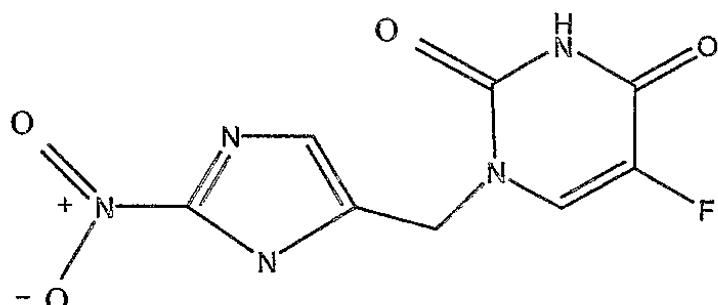
실시예 20[0422] 5-FU의 프로드러그

[0423]

하기는 본원에 기재된 바와 같은 보호된 항신생물제의 예언적 실시예이다.

[0424]

5-플루오로우라실(5-FU)을 방출하는 보호된 항신생물제는 실시예 16에서 기술된 것과 실질적으로 유사한 합성 방법론을 사용하여 5-FU로부터 제조될 수 있다. 이러한 프로드러그는 하기 기재된 구조식을 갖는다.



[0425]

또 다른 보호된 항신생물제는 결합된 두개의 저산소증 활성화된 부분을 가지며, 하나는 상기 구조식에 기재된 것과 같고, 다른 하나는 다른 고리 질소에 결합된다.

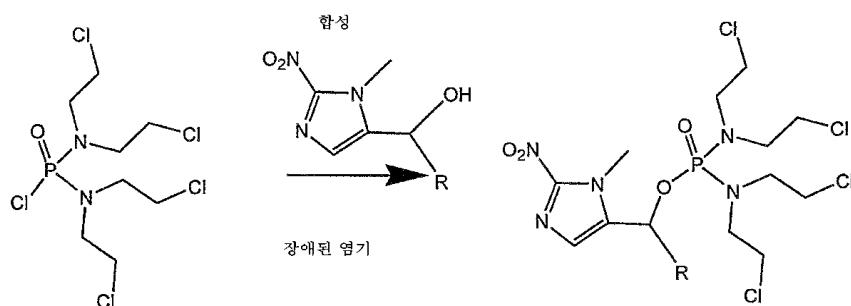
[0427] 실시예 21[0428] 알킬화제의 프로드러그

[0429]

하기는 본원에 기재된 바와 같은 보호된 항신생물제의 예언적 실시예이다.

[0430]

알킬화제를 방출하는 보호된 항신생물제는 실시예 16에서 기술된 것과 실질적으로 유사한 합성 방법론을 사용하여 하기 기재된 반응식에 기재된 것으로부터 제조될 수 있다. 시클로포스파미드의 보호된 항신생물제는 본원에 기재된 화합물 및 방법의 일면을 예시하는 데 사용된다. 이러한 보호된 항신생물제는 하기 예시적 합성 방법을 사용하여 본원에 기술된 방법에 따라 합성될 수 있다.



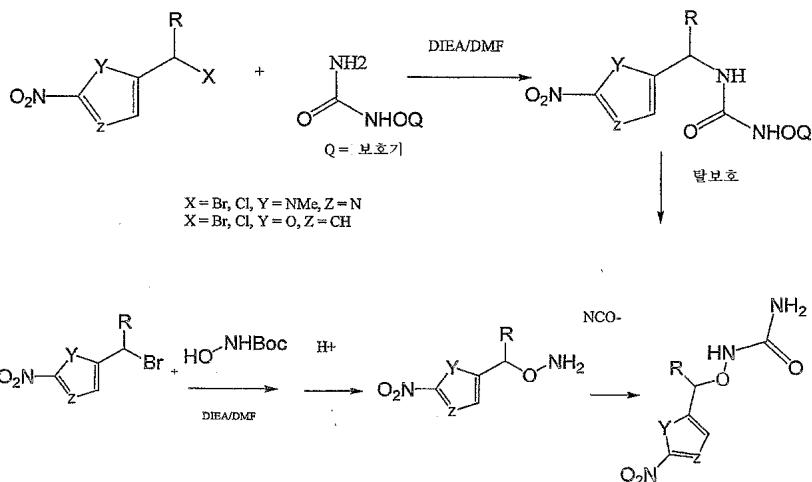
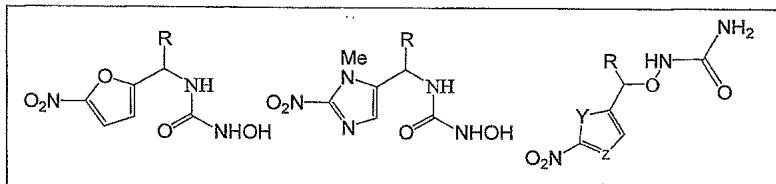
[0431]

실시예 22

[0433] 히드록시우레아의 프로드러그

[0434] 하기는 본원에 기재된 바와 같은 보호된 항신생물제의 예언적 실시예이다.

[0435] 히드록시우레아(HU)를 방출하는 보호된 항신생물제는 실시예 16에서 기술된 것과 실질적으로 유사한 합성 방법론을 사용하여 하기 기재된 반응식에 기재된 것으로부터 제조될 수 있다. HU(브리스톨-메이어스 스퀴브(Bristol-Myers Squibb)에 의해 하이드레아(Hydrea)로서 판매)는 DNA 합성 효소 리보누클레오시드 환원효소의 억제의 원인이 되는 작용 메카니즘을 갖는 항백혈병 약물이다. HU는 또한 뇌종양(수막종)에 효과적인 것으로 기재되어 있다.



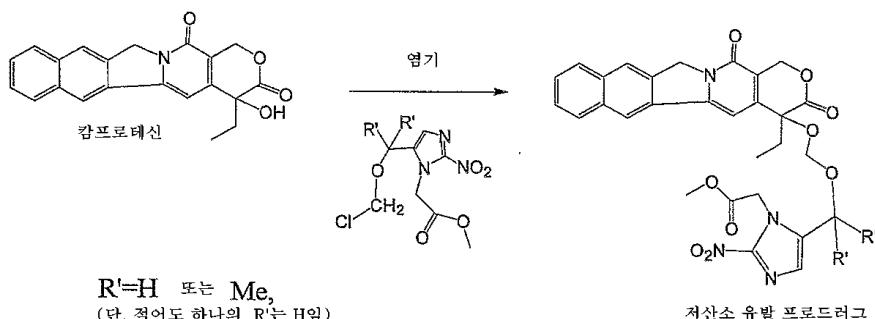
[0436]

[0437] 실시예 23

[0438] 니트로이미다졸-20-캄프토테신 프로드러그

[0439] 하기는 본원에 기재된 바와 같은 보호된 항신생물제의 예언적 실시예이다.

[0440] 예시적인 캄프토테신 보호된 항신생물제를 제조하는 방법의 대표적인 예가 하기에 기재된다.



[0441]

[0442] 이미다졸 상의 N 메틸아세테이트 부분은 히드록시메틸 이미다졸 유도체를 히드로요오드산으로 탈메틸화시키고, 이를 메틸 브로모아세테이트로 다시 알킬화시키므로써 합성될 수 있다. 프로드러그 형성시, 메톡시 에스테르는 임의로 수산화나트륨으로 제거되고, 이후 산처리되어 캄프토테신의 활성 락톤을 재생한다.

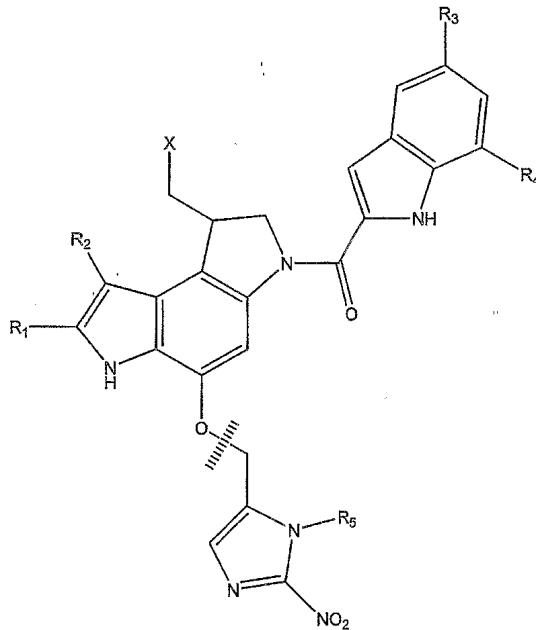
[0443] 다른게는 캄프토테신 락톤은 개방형으로 가수분해되고, 알코올 부분은 클로로메틸 니트로이미다졸 또는 클로로메톡시메틸 니트로이미다졸 유도체로 유도체화될 수 있다. 이러한 니트로이미다졸 유도체는 이미다졸 상의 1 위치로부터 카르복실산기를 지닐 필요는 없지만, 상기 논의되 바와 같이 입체 장애된 알킬기를 가지므로써 DT 디아포라제에 의한 두개의 전자 감소에 대해 안정하게 부여될 수 있다. 이러한 반응은 유리 카르복실산 및 알코올의 비스 알킬화에 이어 에스테르의 염기성 가수분해에 의해 수행되어, 가용성을 위한 유리 산, 및 필수적인 알코올 작용성을 마스킹하는 니트로이미다졸 프로드러그 부분을 남긴다. 생체내 저산소 조건 하에서 프로드러그 방출은 알코올의 방출을 초래할 것이다. 이후, 종양의 산성 조건 하에서 카르복실산에 의한 고리화가 활성 캄프토데신을 형성할 것이다. 이러한 캄프토데신의 유사체는 보호되어야 하는 약물로서 당해 공지된 수많은 임의의 캄프토데신 유사체를 사용하여 유사하게 제조되어 보호된 항신생물제를 수득할 수 있다.

[0444] 실시예 24

[0445] 두오카르마이신의 니트로이미다졸 프로드러그

[0446] 하기는 본원에 기재된 바와 같은 보호된 항신생물제의 예언적 실시예이다.

[0447] 많은 두오카르마이신 유사체 및 이들의 프로드러그는 공지되어 있다[참조: U.S. 특허 제 5,985,909호, PCT 국제 출원 번호 US02/17210호, 및 U.S. 특허 출원 공개 번호 2003/0050331 A1]. 이러한 유사체 또는 프로드러그는 그 어느 것도 두오카르마이신의 폐놀기와 연결되는 안정한 에테르를 사용하여 두오카르마이신의 방출을 유발하는 니트로이미다졸을 사용한 바 없다. 니트로이미다졸 두오카르마이신 보호된 항신생물제의 대표적인 예가 하기 기재되며, 여기에서 폐놀성 산소는 하기 기재되는 바와 같이 니트로이미다졸에 의해 에테르로서 보호된다. 일 형태에서, 합성은 에테르 연결에 대한 전구물질로서 브로모메틸 또는 클로로메틸기를 지닌 니트로이미다졸 유도체 및 유리 두오카르마이신으로 개시한다. R₁은 H, 메틸 또는 저급 알킬일 수 있고, R₂는 COOR, CN 또는 NO₂일 수 있으며, X는 Cl, Br, I 또는 술포네이트일 수 있고, R₃ 및 R₄는 PCT/US02/17210에 기재된 바와 같을 수 있다. 니트로이미다졸 상의 R₅기는 상기 기재된 바와 같이 메틸 또는 장애된 알킬일 수 있다.



[0448]

[0449] 본원에서 인용된 문헌, 특히 및 특허 출원은 각각의 문헌, 특히 및 특허 출원인 개별적으로 그 전부가 참고로 인용된 것이지만, 동일 내용에 대해 그 전부가 참고로 본원에 인용된다.