



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0032006  
(43) 공개일자 2008년04월11일

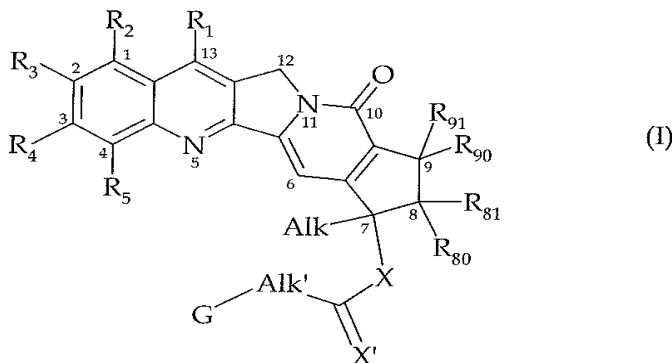
- |  |   |
|--|---|
| <p>(51) Int. Cl.<br/>C07D 471/14 (2006.01) C07D 491/22 (2006.01)<br/>A61K 31/4745 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2008-7005341<br/>(22) 출원일자 2008년03월04일<br/>심사청구일자 2008년03월04일<br/>번역문제출일자 2008년03월04일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/FR2006/001900<br/>국제출원일자 2006년08월04일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2007/017584<br/>국제공개일자 2007년02월15일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>0508365 2005년08월05일 프랑스(FR)</p> | <p>(71) 출원인<br/>르 라보레토레 쉐르비에르<br/>프랑스 꾸르베브와 세텍스 뵈라스 드 라 데팡스 12 (우:92415)</p> <p>(72) 발명자<br/>라비엘레, 길베르트<br/>프랑스 에프-78170 라 셀레 생트 클라우드 아베뉴 릴리 1<br/>하우테파예, 패트릭<br/>프랑스 에프-77170 세르본 브리에 콤테 로버트 튀 두 프레 아옥스모우톤스 9<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>남상선</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 신규의 캅토테신 유도체 화합물, 그들의 제조 방법 및 상기화합물을 포함하는 약제학적 조성물

(57) 요약

화학식(I)의 화합물:



여기서 :

여기서 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>80</sub>, R<sub>81</sub>, R<sub>90</sub> 및 R<sub>91</sub>, Alk, Alk', X, X' 및 G는 발명의 상세한 설명에서 정의한 바와 같다.

(72) 발명자

**피에르, 알랭**

프랑스 에프-78580 레스 올루에즈 레 로이 웨밍 데  
스 보이스자뉴데스 9

**익크맨, 존**

프랑스 에프-75017 파리 불러바드 페레이레 126

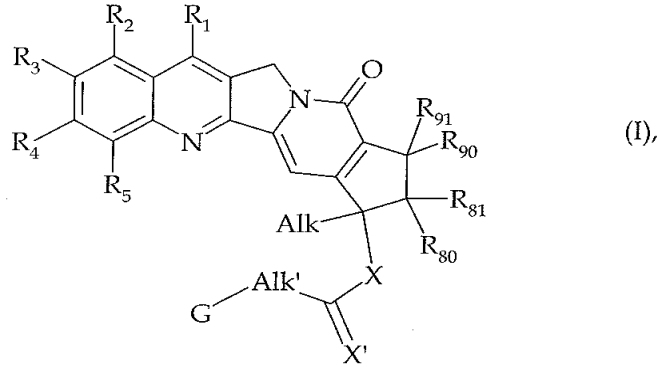
**레온스, 슈테판**

프랑스 에프-78000 베르자일레스 뒤 헨리 시몬 28  
체

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

화학식(I)의 화합물, 그들의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 그것의 약학적으로 수용가능한 산 또는 염기와의 부가염:



여기서:

- Alk는 알킬기를 나타내고,
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 폴리할로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 아릴기, 하이드록시기, 하이드록시알킬기, 알콕시기, 알콕시알킬기, 나이트로기, 시아노기, 아실옥시기, -C(O)-R기, 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> 및 -O-C(O)-N-R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>기들로부터 선택되고, 여기서 R은 알킬기, 알콕시기 또는 아미노기(하나 또는 두 개의 알킬기에 의해 질소 원자상에 치환되거나 치환되지 않은)를 나타내며, p는 0 내지 6의 정수이고, R<sub>a</sub> 및 R<sub>b</sub>는 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 시클로알킬알킬기, 아실기, 치환되거나 치환되지 않은 아릴기 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬기를 나타내거나, R<sub>a</sub> 및 R<sub>b</sub>는 질소 원자와 함께 그들이 피롤일, 피페리딜 또는 피페라진일기를 가지도록 형성되며, 각각의 그러한 고리형 기들은 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 또는 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>로부터 두 개의 인접한 기가 탄소 원자와 함께 그들이 -T-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>t</sub>-T'-기를 가지도록 형성되며, 여기서 T 및 T'는, 동일하거나 서로 다르고, 산소 원자, 황 원자 또는 N-R<sub>e</sub>기를 나타내며; R<sub>c</sub> 및 R<sub>d</sub>는, 동일하거나 서로 다르고, 수소 원자 또는 할로젠 원자를 나타내며; t는 1 내지 3의 정수이고; R<sub>e</sub>는 수소 원자, 알킬기 또는 벤질기이며,
- R<sub>80</sub> 및 R<sub>90</sub>은 독립적으로 수소 원자, 하이드록시기, 알킬기 또는 알콕시기를 나타내고,
- R<sub>81</sub> 및 R<sub>91</sub>은 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 알케닐기 또는 알키닐기를 나타내거나, 인접한 탄소 원자 상에서 두 개가 한 쌍이 되어, 함께 결합 또는 옥시레인 기를 형성하거나, 두 개의 제미날(geminal) 기(R<sub>80</sub> 및 R<sub>81</sub>) 및/또는 (R<sub>90</sub> 및 R<sub>91</sub>)가 함께 옥소기 또는 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t1</sub>-O 기를 형성하며, t<sub>1</sub>은 1 내지 3의 정수이고,
- X 및 X'은, 동일하거나 서로 다르고, 산소 원자, 황 원자, 아미노기 또는 알킬아미노기를 나타내며,
- Alk'는 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 사슬을 나타내고,
- G는 NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> 기를 나타내며, 여기서:

i) R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub> 어느 쪽이든, 각각 다른 것과 독립적으로, 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 아릴기, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬기를 나타내고,

ii) 또는 R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>이 질소 원자와 함께 5- 내지 8-원 단일 고리형 헤테로 시클로알킬기



또는 5-

내지 11-원 이중 고리형(bicyclic) 헤테로시클로알킬기



를 형성하며, 여기서:

■ Y는 질소 원자, 산소 원자 또는 CH<sub>2</sub>기를 나타내고,

■ R<sub>8</sub>은 수소 원자, 알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 아릴기, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬기를 나타내며,

여기서,

- 용어 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 사슬을 나타내고,
- 용어 알케닐은 1 내지 3개의 이중 결합을 포함하는 2 내지 6개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 사슬을 나타내며,
- 용어 알킬닐은 1 내지 3개의 삼중 결합을 포함하는 2 내지 6개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 사슬을 나타내고,
- 용어 알킬렌은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 2가 라디칼을 나타내며,
- 용어 알케닐렌은 2 내지 6개의 탄소 원자 및 1 내지 3개의 이중 결합을 포함하는 선형 또는 분지형 2가 라디칼을 나타내고,
- 용어 알킬닐렌은 2 내지 6개의 탄소 원자 및 1 내지 3개의 삼중 결합을 포함하는 선형 또는 분지형 2가 라디칼을 나타내며,
- 용어 아실은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 알킬-카보닐 라디칼을 나타내고,
- 용어 알콕시는 알킬-옥시 라디칼을 나타내며, 상기 알킬기는 선형 또는 분지형이고 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하며,
- 용어 아실옥시는 아실-옥시 라디칼을 나타내고, 상기 아실기는 선형 또는 분지형 알킬카보닐 라디칼이며,
- 용어 아릴옥시알킬은 아릴-옥시-알킬기를 나타내고, 상기 알킬기는 선형 또는 분지형이고 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하며,
- 용어 아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로아릴알킬 및 헤테로시클로알킬알킬은 아릴-알킬, 시클로알킬-알킬, 헤테로아릴-알킬 및 헤테로시클로알킬-알킬 라디칼을 나타내고, 상기 알킬기는 1 내지 6 탄소 원자의 선형 또는 분지형 사슬을 나타내며,
- 용어 폴리할로알킬은 1 내지 3개의 탄소 원자 및 1 내지 7개의 할로젠 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 탄소 사슬을 나타내고,
- 용어 할로젠은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 나타내며,
- 용어 아릴은 페닐, 나프틸, 인단일, 인덴일, 디하이드로나프틸 또는 테트라하이드로나프틸기를 나타내고,
- 용어 시클로알킬은 3 내지 11개의 탄소 원자를 포함하고 1 또는 2개의 불포화 결합으로 불포화되거나 불포화되지 않은 단일 고리형 또는 이중 고리형 탄화수소기를 나타내며,
- 용어 헤테로아릴은 단일 고리형 또는 이중 고리형 기를 나타내고 여기서 하나 이상의 고리는 방향족이며, 5 내지 11개의 고리 원자를 포함하고 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로 원자를 포함하며,
- 용어 헤테로시클로알킬은 1 또는 2개의 불포화 결합으로 포화되거나 불포화된 단일- 또는 이중-고리형 기를 나타내며, 4 내지 11개의 고리 원자를 포함하고 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로 원자

를 포함하며,

- 표현 "치환되거나 치환되지 않은"은 아릴 또는 아릴알킬, 시클로알킬 또는 시클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬, 및 헤테로시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬알킬기에 관해 사용될 때, 각각의 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬기가 할로겐 원자 및 알킬, 알콕시, 알킬티오, 알킬설퍼닐, 알킬설포닐, 하이드록시, 머캅토, 시아노, 나이트로, 아미노(하나 또는 두 개의 알킬기에 의해 치환되거나 치환되지 않은), 아실, 포밀, 아미노카보닐(질소 원자 상에 하나 또는 두 개의 알킬기에 의해 치환되거나 치환되지 않은), 아실아미노(질소 원자 상에 알킬기에 의해 치환되거나 치환되지 않은), 알콕시카보닐, 카복시 및 설포기들로부터 선택되는 1 내지 3개의 동일하거나 서로 다른 치환체로 치환될 수 있음을 의미하고,

- 표현 "치환되거나 치환되지 않은"은 피롤일, 피페리딜 또는 피페라진일에 관해 사용될 때, 관련된 기들이 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시 및 아릴옥시알킬로부터 선택되는 1 내지 3개의 동일하거나 서로 다른 기로 치환될 수 있음을 의미한다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 Alk가 에틸기를 나타내는 화학식(I)의 화합물, 그들의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 그것의 약학적으로 수용가능한 산 또는 염기와의 부가염.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 상기 R<sub>80</sub> 및 R<sub>81</sub>이 함께 옥소기를 형성하거나, 상기 R<sub>90</sub> 및 R<sub>91</sub>이 함께 옥소기를 형성하거나, 상기 R<sub>80</sub> 및 R<sub>81</sub>과 또한 R<sub>90</sub> 및 R<sub>91</sub>이 두 개의 옥소기를 형성하는 화학식(I)의 화합물, 그들의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 그것의 약학적으로 수용가능한 산 또는 염기와의 부가염.

**청구항 4**

제1항에 있어서, 상기 R<sub>5</sub>가 수소 원자를 나타내는 화학식(I)의 화합물, 그들의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 그것의 약학적으로 수용가능한 산 또는 염기와의 부가염.

**청구항 5**

제1항에 있어서, 상기 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 수소 원자, 할로겐 원자, 알킬기 및 알콕시기로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물, 그들의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 그것의 약학적으로 수용가능한 산 또는 염기와의 부가염.

**청구항 6**

제1항에 있어서, 상기 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 함께 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시기를 형성하는 화학식(I)의 화합물, 그들의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 그것의 약학적으로 수용가능한 산 또는 염기와의 부가염.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 상기 R<sub>2</sub>가 수소 원자를 나타내는 화학식(I)의 화합물, 그들의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 그것의 약학적으로 수용가능한 산 또는 염기와의 부가염.

**청구항 8**

제1항에 있어서, 상기 R<sub>1</sub>이 알킬, 시클로알킬 또는 시클로알킬알킬기를 나타내는 화학식(I)의 화합물, 그들의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 그것의 약학적으로 수용가능한 산 또는 염기와의 부가염.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 상기 R<sub>1</sub>이 치환되거나 치환되지 않은 아릴기를 나타내는 화학식(I)의 화합물, 그들의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 그것의 약학적으로 수용가능한 산 또는 염기와의 부가염.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 상기 G가 NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> 기를 나타내며, 여기서 R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>이 질소 원자와 함께 5- 내지 8-원 단일 고리형



헤테로 시클로알킬기 를 형성하며, 여기서 Y는 질소 원자, 산소 원자 또는 CH<sub>2</sub>기를 나타내고, R<sub>8</sub>은 수소 원자 또는 알킬기를 나타내는 화학식(I)의 화합물, 그들의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 그것의 약학적으로 수용가능한 산 또는 염기와의 부가염.

**청구항 11**

제1항에 있어서, 상기 Alk'가 알킬렌기를 나타내는 화학식(I)의 화합물, 그들의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 그것의 약학적으로 수용가능한 산 또는 염기와의 부가염.

**청구항 12**

제1항에 있어서, 상기 X 및 X'가, 동일하거나 서로 다르고, 산소 원자 또는 황 원자를 나타내는 화학식(I)의 화합물, 그들의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 그것의 약학적으로 수용가능한 산 또는 염기와의 부가염.

**청구항 13**

제1항에 있어서, 7-에틸-2,3-메틸렌디옥시-13-메틸-8,10-디옥소-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타[6,7]-인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-7-일 3-피페리디노프로파노에이트인 화학식(I)의 화합물, 그들의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 그것의 약학적으로 수용가능한 산 또는 염기와의 부가염.

**청구항 14**

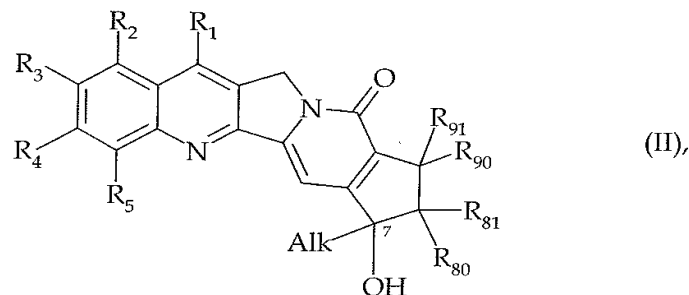
제1항에 있어서, 7-에틸-2,3-메틸렌디옥시-13-시클로부틸-8,10-디옥소-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-7-일 3-피페리디노프로파노에이트인 화학식(I)의 화합물, 그들의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 그것의 약학적으로 수용가능한 산 또는 염기와의 부가염.

**청구항 15**

제1항에 있어서, 7-에틸-2,3-메틸렌-디옥시-13-시클로부틸-8,10-디옥소-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-7-일 3-헥사하이드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-일프로파노에이트인 화학식(I)의 화합물, 그들의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 그것의 약학적으로 수용가능한 산 또는 염기와의 부가염.

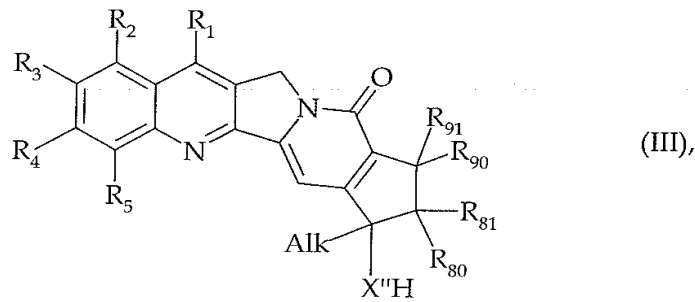
**청구항 16**

출발 물질로서 EP 1 101 765에 기재된 바와 같이 합성된 화학식(II)의 화합물을 사용하는 것을 특징으로 하는 제1항에 따른 화학식(I)의 화합물을 제조하는 방법:



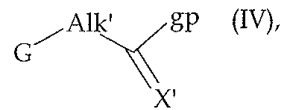
(여기서 Alk, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>80</sub>, R<sub>81</sub>, R<sub>90</sub> 및 R<sub>91</sub>은 화학식(I)에서 정의한 바와 같다),

여기서 C<sub>7</sub>에서의 하이드록시기를 X"H로 변환하여(여기서 X"은 SH, 아미노 또는 알킬아미노기를 나타낸다) 화학식(III)의 화합물을 얻으며,



(여기서 Alk, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>80</sub>, R<sub>81</sub>, R<sub>90</sub> 및 R<sub>91</sub>은 화학식(I)에서 정의한 바와 같고 X"은 앞에서 정의한 바와 같다),

화학식(II) 또는 (III)의 화합물들을 아래의 시약(IV)과 축합하여 화학식(I)의 화합물을 얻고,



(여기서 G, Alk' 및 X'는 화학식(I)에서 정의한 바와 같고 gp는 Hal, OH, SH, NR'R" 또는 OC(O)R'과 같은 이탈기이며 여기서 R' 및 R"은 알킬기를 나타낸다),

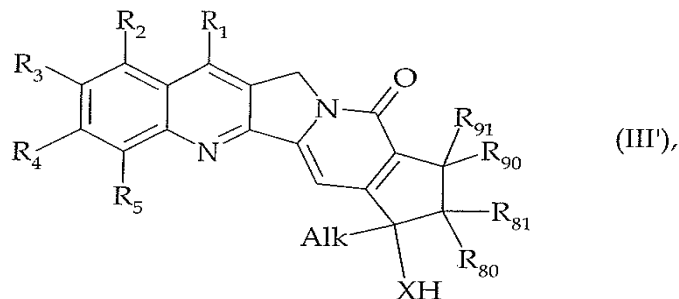
상기 방법을 간단하게 하기 위해서, R<sub>80</sub>, R<sub>81</sub>, R<sub>90</sub> 및 R<sub>91</sub>에 존재하는 반응성 기들은 일반적인 보호기에 의해 보호될 수 있으며 적당한 시점에 탈보호화되고, 같은 위치에 존재하는 하이드록시기는 일반적인 화학적 방법에 의해 옥소기로 산화되며, 반대로, 같은 위치에 존재하는 옥소기는 합성 동안 적당한 시점에서 일반적인 환원제에 의해 환원될 수 있고, 두 개의 이러한 기들이 함께 결합을 형성할 때, 후자는 반응을 촉진하기 위해 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 유용하다고 생각되는 적당한 시점에 도입될 수 있으며,

화학식(I)의 화합물은:

- 필요한 경우, 일반적인 정제 방법에 따라 정제될 수 있고
- 일반적인 분리 방법에 따라 그들의 입체이성질체로, 적당한 곳에서 분리되며,
- 필요한 경우, 약학적으로 수용가능한 산 또는 염기와 함께 그들의 부가염으로 변환된다.

### 청구항 17

화학식(III')의 화합물, 그들의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 그것의 약학적으로 수용가능한 산 또는 염기와의 부가염:



여기서:

- Alk는 알킬기를 나타내고,
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 폴리할로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬알킬기, 하이드록시기, 하이드록

시알킬기, 알콕시기, 알콕시알킬기, 나이트로기, 시아노기, 아실옥시기,  $-C(O)-R_1$  기, 및  $-(CH_2)_p-NR_aR_b$  및  $-O-C(O)-N-R_aR_b$  기들로부터 선택되고, 여기서 R은 알킬기, 알콕시기 또는 아미노기(하나 또는 두 개의 알킬기에 의해 질소 원자상에 치환되거나 치환되지 않은)를 나타내며, p는 0 내지 6의 정수이고,  $R_a$  및  $R_b$ 는 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 시클로알킬알킬기, 아실기, 치환되거나 치환되지 않은 아릴기 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬기를 나타내거나,  $R_a$  및  $R_b$ 는 질소 원자와 함께 그들이 피롤일, 피페리딜 또는 피페라진일기를 가지도록 형성되며, 각각의 그러한 고리형 기들은 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 또는  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_5$ 로부터 두 개의 인접한 기가 탄소 원자와 함께 그들이  $-T-(CR_cR_d)_t-T'$  기를 가지도록 형성되며, 여기서 T 및 T'는, 동일하거나 서로 다르고, 산소 원자, 황 원자 또는 N- $R_c$ 기를 나타내며;  $R_c$  및  $R_d$ 는, 동일하거나 서로 다르고, 수소 원자 또는 할로젠 원자를 나타내며; t는 1 내지 3의 정수이고;  $R_e$ 는 수소 원자, 알킬기 또는 벤질기이며, T 및 T'가 각각 산소 원자를 나타내고 X가 산소 원자를 나타낼 때, 하나 이상의 두 기  $R_c$  및  $R_d$ 는 할로젠 원자를 나타내며,

- $R_{80}$  및  $R_{90}$ 은 독립적으로 수소 원자, 하이드록시기, 알킬기 또는 알콕시기를 나타내고,
- $R_{81}$  및  $R_{91}$ 은 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 알케닐기 또는 알키닐기를 나타내거나, 인접한 탄소 원자 상에서 두 개가 한 쌍이 되어, 함께 결합 또는 옥시레인 기를 형성하거나, 두 개의 제미날 기( $R_{80}$  및  $R_{81}$ ) 및/또는 ( $R_{90}$  및  $R_{91}$ )가 함께 옥소기 또는  $-O-(CH_2)_{t_1}-O$  기를 형성하며,  $t_1$ 은 1 내지 3의 정수이고,
- X는 산소 원자, 황 원자, 아미노기 또는 알킬아미노기를 나타낸다.

**청구항 18**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화합물을 활성 성분으로 포함하는, 단독 또는 하나 이상의 불활성, 비독성, 약학적으로 수용가능한 부형제 또는 운반체와 조합된 약제학적 조성물.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 암 질병의 치료에 사용되는 약제의 제조에 사용하기 위한 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물.

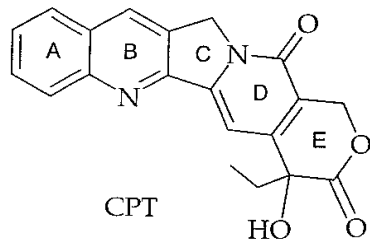
**명세서**

**기술분야**

<1> 본 발명은 아미노알킬카보닐옥시 치환체 또는 상기 치환체의 유도체를 가진 케토닉 E 고리를 가진 신규의 캄토테신 유도체 화합물, 그들의 제조 방법 및 그들을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

**배경기술**

<2> 캄토테카 어쿠미나타(*Camptotheca accuminata*)로부터 분리된 알칼로이드인 캄토테신(CPT)은 광범위한 활성 스펙트럼을 가진 항암제이다. 그것의 불용성 성질은 오랜 기간에 걸쳐 화합물의 가용성 염에 대하여 연구하게 하였으며, 그것은 불활성이고 독성인 것이 증명되었다.



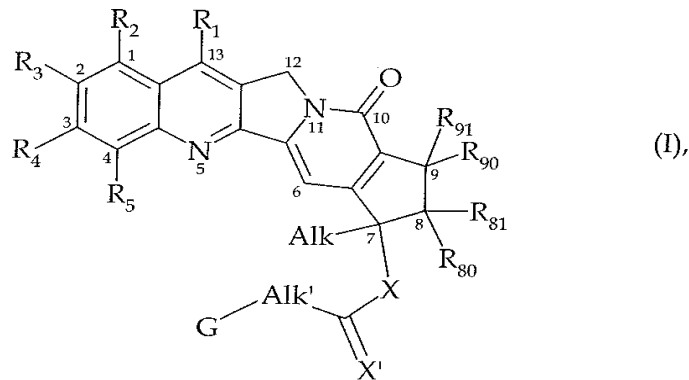
<3> <4> 다른 문제점은 E 고리의 안정성의 결여로부터 유래된다. 사실상, 생리적 환경에서, E 고리의 락톤 기능기는 열린 하이드록시-산과 평형이다. 후자의 것은 불활성이며 특히 내재된 독성을 지니는 것으로 보인다[Cancer

Research., 49, 1465 (1989); ibid, 49, 5077 (1989)]. 이러한 고리를 보다 안정화시키기 위한 변형이 시도되어왔다; 특히, 고리형 산소 원자를 질소나 황 원자로 대체하여 왔는데, 각각의 경우 약리학적 활성의 감소가 있어, 락톤의 중요성만을 확인하였다[Journal of Medicinal Chemistry, 32, 715 (1989)]. CPT의 E 고리의 다른 구조적 변형이 그 후에, 특히 EP 1 101 765의 특허 명세서에 기재되었다. 이러한 신규의 화합물들은 고리형 케톤 기능기에 의한 락톤의 대체를 특징으로 한다.

- <5> 본 발명은 5원 E 고리상에 케톤 기능기를 가지며 같은 고리에 아미노알킬카보닐옥시기 또는 그들의 유도체를 가지며, 하이드록실 기능기가 케톤의 알파 위치에 치환된 캄토테신 유도체에 관한 것이다.
- <6> 이러한 변형은 특히, 그들의 세포 독성에 관해 약리학적 활성이 증강된 본 발명의 화합물을 제공한다.
- <7> 따라서, 암질환의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서 그들을 사용할 수 있다.

**발명의 상세한 설명**

<8> 본 발명은 아래의 화학식(I)의 화합물, 그들의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 그것의 약학적으로 수용가능한 산 또는 염기와의 부가염에 관한 것이다:





- <9> 여기서:
- <10> ● Alk는 알킬기를 나타내고,
- <11> ● R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 폴리할로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 아릴기, 하이드록시기, 하이드록시알킬기, 알콕시기, 알콕시알킬기, 나이트로기, 시아노기, 아실옥시기, -C(O)-R기, 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> 및 -O-C(O)-N-R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>기들로부터 선택되고, 여기서 R은 알킬기, 알콕시기 또는 아미노기(하나 또는 두 개의 알킬기에 의해 질소 원자상에 치환되거나 치환되지 않은)를 나타내며, p는 0 내지 6의 정수이고, R<sub>a</sub> 및 R<sub>b</sub>는 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 시클로알킬알킬기, 아실기, 치환되거나 치환되지 않은 아릴기 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬기를 나타내거나, R<sub>a</sub> 및 R<sub>b</sub>는 질소 원자와 함께 그들이 피롤일, 피페리딜 또는 피페라진일기를 가지도록 형성되며, 각각의 그러한 고리형 기들은 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 또는 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>로부터 두 개의 인접한 기가 탄소 원자와 함께 그들이 -T-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>t</sub>-T'-기를 가지도록 형성되며, 여기서 T 및 T'는, 동일하거나 서로 다르고, 산소 원자, 황 원자 또는 N-R<sub>c</sub>기를 나타내며; R<sub>c</sub> 및 R<sub>d</sub>는, 동일하거나 서로 다르고, 수소 원자 또는 할로겐 원자를 나타내며; t는 1 내지 3의 정수이고; R<sub>c</sub>는 수소 원자, 알킬기 또는 벤질기이며,
- <12> ● R<sub>80</sub> 및 R<sub>90</sub>은 독립적으로 수소 원자, 하이드록시기, 알킬기 또는 알콕시기를 나타내고,
- <13> ● R<sub>81</sub> 및 R<sub>91</sub>은 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 알케닐기 또는 알키닐기를 나타내거나, 인접한 탄소 원자 상에서 두 개가 한 쌍이 되어, 함께 결합 또는 옥시레인 기를 형성하거나, 두 개의 제미날(geminal) 기(R<sub>80</sub> 및 R<sub>81</sub>) 및/또는 (R<sub>90</sub> 및 R<sub>91</sub>)가 함께 옥소기 또는 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t1</sub>-O 기를 형성하며, t<sub>1</sub>은 1 내지 3의 정수이고,
- <14> ● X 및 X'은, 동일하거나 서로 다르고, 산소 원자, 황 원자, 아미노기 또는 알킬아미노기를 나타내며,

<16> ● Alk'는 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 사슬을 나타내고,

<17> ● G는 NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> 기를 나타내며, 여기서:

<18> i) R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub> 어느 쪽이든, 각각 다른 것과 독립적으로, 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 아릴기, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬기를 나타내고,

<19> ii) 또는 R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>이 질소 원자와 함께 5- 내지 8-원 단일 고리형 헤테로 시클로알킬기  또는 5- 내

지 11-원 이중 고리형(bicyclic) 헤테로시클로알킬기  를 형성하며, 여기서:

<20> ■ Y는 질소 원자, 산소 원자 또는 CH<sub>2</sub>기를 나타내고

<21> ■ R<sub>8</sub>은 수소 원자, 알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 아릴기, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬기를 나타내며,

<22> 여기서,

<23> - 용어 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 사슬을 나타내고,

<24> - 용어 알케닐은 1 내지 3개의 이중 결합을 포함하는 2 내지 6개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 사슬을 나타내며,

<25> - 용어 알키닐은 1 내지 3개의 삼중 결합을 포함하는 2 내지 6개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 사슬을 나타내고,

<26> - 용어 알킬렌은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 2가 라디칼을 나타내며,

<27> - 용어 알케닐렌은 2 내지 6개의 탄소 원자 및 1 내지 3개의 이중 결합을 포함하는 선형 또는 분지형 2가 라디칼을 나타내고,

<28> - 용어 알키닐렌은 2 내지 6개의 탄소 원자 및 1 내지 3개의 삼중 결합을 포함하는 선형 또는 분지형 2가 라디칼을 나타내며,

<29> - 용어 아실은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 알킬-카보닐 라디칼을 나타내고,

<30> - 용어 알콕시는 알킬-옥시 라디칼을 나타내며, 상기 알킬기는 선형 또는 분지형이고 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하며,

<31> - 용어 아실옥시는 아실-옥시 라디칼을 나타내고, 상기 아실기는 선형 또는 분지형 알킬카보닐 라디칼이며,

<32> - 용어 아릴옥시알킬은 아릴-옥시-알킬기를 나타내고, 상기 알킬기는 선형 또는 분지형이고 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하며,

<33> - 용어 아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로아릴알킬 및 헤테로시클로알킬알킬은 아릴-알킬, 시클로알킬-알킬, 헤테로아릴-알킬 및 헤테로시클로알킬-알킬 라디칼을 나타내고, 상기 알킬기는 1 내지 6 탄소 원자의 선형 또는 분지형 사슬을 나타내며,

<34> - 용어 폴리할로알킬은 1 내지 3개의 탄소 원자 및 1 내지 7개의 할로겐 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 탄소 사슬을 나타내고,

<35> - 용어 할로젠은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 나타내며,

<36> - 용어 아릴은 페닐, 나프틸, 인단일, 인텐일, 디하이드로나프틸 또는 테트라하이드로나프틸기를 나타내고,

- <37> - 용어 시클로알킬은 3 내지 11개의 탄소 원자를 포함하고 1 또는 2개의 불포화 결합으로 불포화되거나 불포화되지 않은 단일 고리형 또는 이중 고리형 탄화수소를 나타내며,
- <38> - 용어 헤테로아릴은 단일 고리형 또는 이중 고리형 기를 나타내고 여기서 하나 이상의 고리는 방향족이며, 5 내지 11개의 고리 원자를 포함하고 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로 원자를 포함하며,
- <39> - 용어 헤테로시클로알킬은 1 또는 2개의 불포화 결합으로 포화되거나 불포화된 단일- 또는 이중-고리형 기를 나타내며, 4 내지 11개의 고리 원자를 포함하고 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로 원자를 포함하며,
- <40> - 표현 "치환되거나 치환되지 않은"은 아릴 또는 아릴알킬, 시클로알킬 또는 시클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬, 및 헤테로시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬알킬기에 관해 사용될 때, 각각의 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬기가 할로젠 원자 및 알킬, 알콕시, 알킬티오, 알킬설퍼닐, 알킬설포닐, 하이드록시, 머캅토, 시아노, 나이트로, 아미노(하나 또는 두 개의 알킬기에 의해 치환되거나 치환되지 않은), 아실, 포밀, 아미노카보닐(질소 원자 상에 하나 또는 두 개의 알킬기에 의해 치환되거나 치환되지 않은), 아실아미노(질소 원자 상에 알킬기에 의해 치환되거나 치환되지 않은), 알콕시카보닐, 카복시 및 설포기들로부터 선택되는 1 내지 3개의 동일하거나 서로 다른 치환체로 치환될 수 있음을 의미하고,
- <41> - 표현 "치환되거나 치환되지 않은"은 피롤일, 피페리딜 또는 피페라진일에 관해 사용될 때, 관련된 기들이 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시 및 아릴옥시알킬로부터 선택되는 1 내지 3개의 동일하거나 서로 다른 기로 치환될 수 있음을 의미한다.
- <42> 본 발명의 장점은 화학식(I)의 화합물에 관한 것이며, 여기서 Alk는 에틸기를 나타낸다.
- <43> 본 발명의 다른 장점은 측면은 화학식(I)의 화합물에 관한 것이며, 여기서 R<sub>80</sub> 및 R<sub>81</sub>이 함께 옥소기를 형성하거나, 여기서 R<sub>90</sub> 및 R<sub>91</sub>이 함께 옥소기를 형성하거나, 여기서 R<sub>80</sub> 및 R<sub>81</sub>과 또한 R<sub>90</sub> 및 R<sub>91</sub>이 두 개의 옥소기를 형성한다. 보다 유리하게는, R<sub>80</sub> 및 R<sub>81</sub>이 함께 옥소기를 형성하고 R<sub>90</sub> 및 R<sub>91</sub>이 각각 수소원자를 나타낸다.
- <44> 바람직한 화학식(I)의 화합물은, R<sub>5</sub>가 수소 원자를 나타내는 것들이다.
- <45> 다른 바람직한 화학식(I)의 화합물은, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 수소 원자, 할로젠 원자, 알킬기 및 알콕시기로부터 선택되는 것들이다.
- <46> 다른 바람직한 화학식(I)의 화합물은, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 함께 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시(바람직하게는 메틸렌디옥시)기를 형성하는 것들이다.
- <47> 유리한 화학식(I)의 화합물은, R<sub>2</sub>가 수소 원자를 나타내는 것들이다.
- <48> 본 발명의 특히 유리한 측면은 화학식(I)의 화합물에 관한 것이며, 여기서 R<sub>1</sub>은 알킬, 시클로알킬 또는 시클로알킬알킬(바람직하게는 시클로알킬)기를 나타낸다.
- <49> 본 발명의 다른 유리한 측면은 화학식(I)의 화합물에 관한 것이며, 여기서 R<sub>1</sub>은 치환되거나 치환되지 않은 아릴(바람직하게는 페닐)기를 나타낸다.
- <50> 마찬가지로 본 발명의 다른 유리한 측면은 화학식(I)의 화합물에 관한 것이며, 여기서 G는 NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> 기를 나타내며, 여기서 R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>는 질소 원자와 함께 5- 내지 8-원(좀더 유리하게는 6-원), 단일 고리형(유리하게는 포화된) 헤테로시클로알킬기를 형성한다:

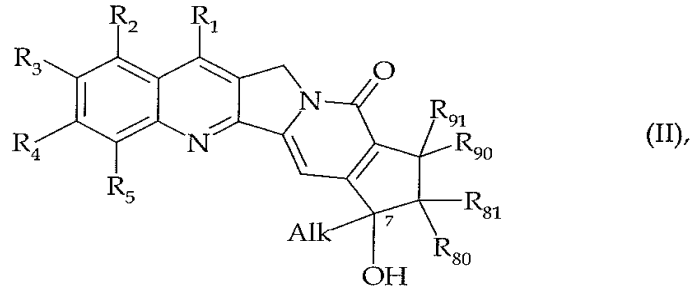


- <51> , 여기서 Y는 질소 원자, 산소 원자 또는 CH<sub>2</sub> 기(좀더 유리하게는 CH<sub>2</sub>)를 나타내고 R<sub>8</sub>은 수소 원자 또는 알킬기(좀더 유리하게는 수소)를 나타낸다.
- <52> 다른 바람직한 화합물은 일반적 화학식(I)을 포함하는 것들이며, 여기서 Alk'는 알킬렌기(좀더 유리하게는 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)를 나타낸다.
- <53> 본 발명의 다른 바람직한 화합물은, X 및 X'가, 동일하거나 서로 다르고, 산소 원자 또는 황 원자(좀더 유리하

게는 산소)를 나타내는 것들이다.

<54> 특히 흥미있는 본 발명의 화합물은 7-에틸-2,3-메틸렌디옥시-13-메틸-8,10-디옥소-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-7-일 3-피페리디노프로파노에이트; 7-에틸-2,3-메틸렌디옥시-13-시클로부틸-8,10-디옥소-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-7-일 3-피페리디노프로파노에이트; 및 7-에틸-2,3-메틸렌디옥시-13-시클로부틸-8,10-디옥소-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로-펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-7-일 3-헥사하이드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-일-프로파노에이트이다.

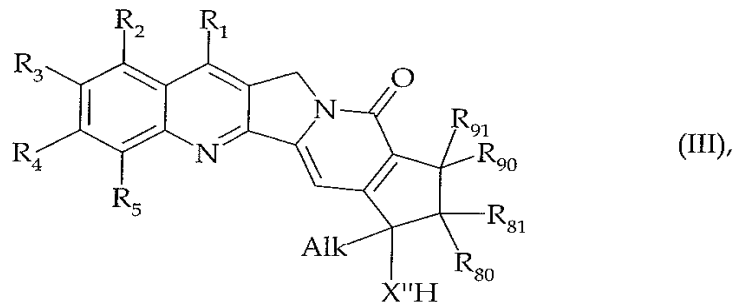
<55> 본 발명은 또한 화학식(I)의 화합물을 제조하기 위한 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 출발 물질로서 EP 1 101 765에 기재된 바와 같이 합성된 화학식(II)의 화합물을 사용하는 것을 특징으로 한다:



<56>

<57> (여기서 Alk, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>80</sub>, R<sub>81</sub>, R<sub>90</sub> 및 R<sub>91</sub>은 화학식(I)에서 정의한 바와 같다),

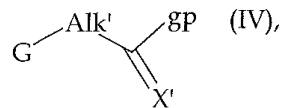
<58> 여기서 C<sub>7</sub>에서의 하이드록시기를 X''H로 변환하여(여기서 X''은 SH, 아미노 또는 알킬아미노기를 나타낸다) 화학식(III)의 화합물을 얻으며,



<59>

<60> (여기서 Alk, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>80</sub>, R<sub>81</sub>, R<sub>90</sub> 및 R<sub>91</sub>은 화학식(I)에서 정의한 바와 같고 X''은 앞에서 정의한 바와 같다),

<61> 화학식(II) 또는 (III)의 화합물들을 아래의 시약(IV)과 축합하여 화학식(I)의 화합물을 얻고,



<62>

<63> (여기서 G, Alk' 및 X'는 화학식(I)에서 정의한 바와 같고 gp는 Hal, OH, SH, NR'R'' 또는 OC(O)R'과 같은 이탈기이며 여기서 R' 및 R''은 알킬기를 나타낸다),

<64> 상기 방법을 간단하게 하기 위해서, R<sub>80</sub>, R<sub>81</sub>, R<sub>90</sub> 및 R<sub>91</sub>에 존재하는 반응성 기들은 일반적인 보호기에 의해 보호될 수 있으며 적당한 시점에 탈보호화되고, 같은 위치에 존재하는 하이드록시기는 일반적인 화학적 방법에 의해 옥소기로 산화되며, 반대로, 같은 위치에 존재하는 옥소기는 합성 동안 적당한 시점에서 일반적인 환원제에 의해 환원될 수 있고, 두 개의 이러한 기들이 함께 결합을 형성할 때, 후자는 반응을 촉진하기 위해 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 유용하다고 생각되는 적당한 시점에 도입될 수 있으며,

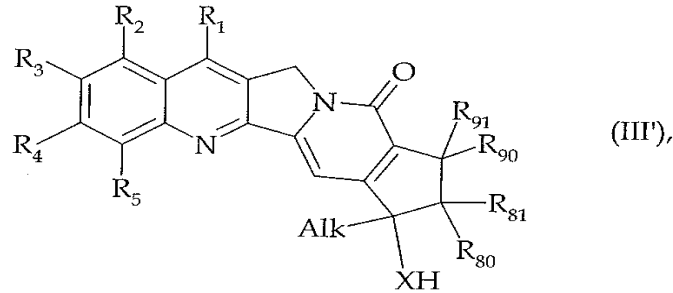
<65> 화학식(I)의 화합물은:

<66> - 필요한 경우, 일반적인 정제 방법에 따라 정제될 수 있고

<67> - 일반적인 분리 방법에 따라 그들의 입체이성질체로, 적당한 곳에서 분리되며,

<68> - 필요한 경우, 약학적으로 수용가능한 산 또는 염기와 함께 그들의 부가염으로 변환된다.

<69> 본 발명은 또한 합성 중간체(III'), 그들의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 그것의 약학적으로 수용가능한 산 또는 염기와 부가염에 관한 것이다:



<70>

<71> 여기서:

<72> ● Alk는 알킬기를 나타내고,

<73> ● R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 폴리할로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬알킬기, 하이드록시기, 하이드록시알킬기, 알콕시기, 알콕시알킬기, 나이트로기, 시아노기, 아실옥시기, -C(O)-R기, 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> 및 -O-C(O)-N-R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>기들로부터 선택되고, 여기서 R은 알킬기, 알콕시기 또는 아미노기(하나 또는 두 개의 알킬기에 의해 질소 원자상에 치환되거나 치환되지 않은)를 나타내며, p는 0 내지 6의 정수이고, R<sub>a</sub> 및 R<sub>b</sub>는 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 시클로알킬알킬기, 아실기, 치환되거나 치환되지 않은 아릴기 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬기를 나타내거나, R<sub>a</sub> 및 R<sub>b</sub>는 질소 원자와 함께 그들이 피롤일, 피페리딜 또는 피페라진일기를 가지도록 형성되며, 각각의 그러한 고리형 기들은 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 또는 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>로부터 두 개의 인접한 기가 탄소 원자와 함께 그들이 -T-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>t</sub>-T'-기를 가지도록 형성되며, 여기서 T 및 T'는, 동일하거나 서로 다르고, 산소 원자, 황 원자 또는 N-R<sub>e</sub>기를 나타내며; R<sub>c</sub> 및 R<sub>d</sub>는, 동일하거나 서로 다르고, 수소 원자 또는 할로젠 원자를 나타내며; t는 1 내지 3의 정수이고; R<sub>e</sub>는 수소 원자, 알킬기 또는 벤질기이며, T 및 T'가 각각 산소 원자를 나타내고 X가 산소 원자를 나타낼 때, 하나 이상의 두 기 R<sub>c</sub> 및 R<sub>d</sub>는 할로젠 원자를 나타내며,

<74> ● R<sub>80</sub> 및 R<sub>90</sub>은 독립적으로 수소 원자, 하이드록시기, 알킬기 또는 알콕시기를 나타내고,

<75> ● R<sub>81</sub> 및 R<sub>91</sub>은 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 알케닐기 또는 알키닐기를 나타내거나, 인접한 탄소 원자 상에서 두 개가 한 쌍이 되어, 함께 결합 또는 옥시레인 기를 형성하거나, 두 개의 제미날 기(R<sub>80</sub> 및 R<sub>81</sub>) 및/또는 (R<sub>90</sub> 및 R<sub>91</sub>)가 함께 옥소기 또는 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t1</sub>-O 기를 형성하며, t<sub>1</sub>은 1 내지 3의 정수이고,

<76> ● X는 산소 원자, 황 원자, 아미노기 또는 알킬아미노기를 나타낸다.

<77> 본 발명에 따른 약제학적 조성물 중에서, 경구, 비경구 또는 비강 투여에 적당한, 정제 또는 당의정, 설하정, 캡슐, 정제(마름모꼴), 좌약, 크림, 연고, 피부 겔 등이 좀더 언급될 수 있다.

<78> 유용한 복용량은 환자의 나이 및 몸무게, 성질 및 질병의 심각성 및 경구, 비강, 직장 또는 비경구(특히 정맥)가 될 수 있는 투여의 경로에 따라 변한다. 단일 용량은 일반적으로 1 내지 3회 투여의 치료에 있어서 24시간 당 0.1 내지 500 mg의 범위이다.

<79> 아래의 실시예들은 본 발명을 설명하지만, 어떠한 방법으로든 그것을 제한하는 것은 아니다.

**실시예**

<80> 화합물의 구조들은 실시예에 기재하였으며, 제조는 일반적인 분광 광도계 기술(적외선, NMR, 질량 분석기 등)에 따라 결정하였다.

<81> X가 산소 원자를 나타내는 화학식 (II) 및 (III')의 출발 화합물은 EP 1 101 765 특허 명세서에 기재된 실험 조건하에서 당업자에게 공지된 중전 기술을 사용하여 합성되며 본 발명의 화합물에 동화된다. 실시예를 통해, 어떠한 방법으로 제한하려는 의도 없이, EP 1 101 765 특허 명세서에 기재된 합성 방법을 설명하는데 도움이 되는 제조 1 내지 6은 본 발명의 화합물에 동화된다.

<82> **제조 1 : 7-에틸-7-하이드록시-2,3-메틸렌디옥시-13-메틸-9,12-디하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-8,10-디온**

<83> 표제 화합물을, 2-브로모-3-브로모메틸-6,7-메틸렌-디옥시퀴놀린을 2-브로모-3-브로모메틸-4-메틸-6,7-메틸렌디옥시퀴놀린으로 대체한 EP 1 101 765 특허 명세서의 실시예 11에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<84> **제조 2 : 7-에틸-7-하이드록시-2,3-메틸렌디옥시-13-시클로부틸-9,12-디하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-8,10-디온**

<85> 표제 화합물을, 2-브로모-3-브로모메틸-6,7-메틸렌디옥시퀴놀린을 2-브로모-3-브로모메틸-4-시클로부틸-6,7-메틸렌디옥시퀴놀린으로 대체한 EP 1 101 765 특허 명세서의 실시예 11에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<86> **제조 3 : 7-에틸-2,3-디플루오로메틸렌디옥시-7-하이드록시-13-[3-피페리디노프로필]-9,12-디하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-8,10-디온**

<87> 표제 화합물을, 2-브로모-3-브로모메틸-6,7-메틸렌디옥시퀴놀린을 2-브로모-3-브로모메틸-4-피페리디노프로필-6,7-디플루오로메틸렌디옥시퀴놀린으로 대체한 EP 1 101 765 특허 명세서의 실시예 11에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<88> 원소 미량 분석:

<89>	C %	H %	N %
<90> 이론치:	64.80	5.44	7.82
<91> 측정치:	64.29	4.48	7.70

<92> **제조 4 : 7-에틸-7-하이드록시-2,3-디플루오로메틸렌디옥시-13-시클로부틸-9,12-디하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-8,10-디온**

<93> 표제 화합물을, 2-브로모-3-브로모메틸-6,7-메틸렌 디옥시퀴놀린을 2-브로모-3-브로모메틸-4-시클로부틸-6,7-디플루오로메틸렌디옥시 퀴놀린으로 대체한 EP 1 101 765 특허 명세서의 실시예 11에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<94> 원소 미량 분석:

<95>	C %	H %	N %
<96> 이론치:	64.38	4.32	6.01
<97> 측정치:	63.15	4.46	5.76

<98> **제조 5 : 7-에틸-7-하이드록시-2,3-디플루오로메틸렌디옥시-13-이소프로필-9,12-디하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-8,10-디온**

<99> 표제 화합물을, 2-브로모-3-브로모메틸-6,7-메틸렌디옥시퀴놀린을 2-브로모-3-브로모메틸-4-이소프로필-6,7-디플루오로메틸렌디옥시퀴놀린으로 대체한 EP 1 101 765 특허 명세서의 실시예 11에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<100> 원소 미량 분석:

- <101> C % H % N %
- <102> 이론치: 64.43 4.44 6.16
- <103> 측정치: 63.50 4.70 6.29
- <104> **제조 6 : 7-에틸-7-하이드록시-2,3-디플루오로메틸렌디옥시-9,12-디하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-8,10-디온**
- <105> 표제 화합물을, 2-브로모-3-브로모메틸-6,7-메틸렌디옥시퀴놀린을 2-브로모-3-브로모메틸-6,7-디플루오로메틸렌디옥시퀴놀린으로 대체한 EP 1 101 765 특허 명세서의 실시예 11에 기재된 방법에 따라 제조하였다.
- <106> 원소 미량 분석:
- <107> C % H % N %
- <108> 이론치: 61.17 3.42 6.79
- <109> 측정치: 59.78 3.30 6.58
- <110> **실시예 1 : 7-에틸-2,3-메틸렌디옥시-13-메틸-8,10-디옥소-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-7-일 3-피페리디노프로파노에이트 하이드로클로라이드**
- <111> 150 ml의 디클로로메탄 내 0.8 g(2 mmol)의 제조 1의 화합물 1의 서스펜션에, 연속하여 1.13 g(7.2 mmol)의 3-피페리딘-1-일프로파노익 산, 2.28 g(12.7 mmol)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 및 0.34 g(2.78 mmol)의 4-디메틸아미노피리딘을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 다음 여과하였다. 여과액을 소듐 비카보네이트 용액으로 세척한 다음 물로 세척하고 마그네슘 설페이트로 건조하였다. 상기 용액을 진공하에서 농축한 후, 잔여물을 30 % 에탄올을 포함하는 디클로로메탄의 용액에 용해하였다. 0.57 ml의 1N 염산을 첨가하고 형성된 침전물을 여과하고 아세토니트릴로 재결정하여 예측한 화합물을 얻었다.
- <112> **실시예 2 : 7-에틸-2,3-메틸렌디옥시-13-시클로부틸-8,10-디옥소-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-7-일 3-피페리디노프로파노에이트 하이드로클로라이드**
- <113> 표제 화합물을, 출발 물질을 제조 1의 화합물에서 제조 2의 화합물로 대체한 실시예 1에 기재된 방법에 따라 합성하였다.
- <114> 질량 스펙트럼 : (MH<sup>+</sup>) m/z = 570.3
- <115> **실시예 3 : 2,3-디플루오로메틸렌디옥시-7-에틸-8,10-디옥소-13-[3-(1-피페리딜)-프로필]-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]-퀴놀린-7-일 3-피페리디노프로파노에이트**
- <116> 표제 화합물을, 출발 물질을 제조 1의 화합물에서 제조 3의 화합물로 대체한 실시예 1에 기재된 방법에 따라 합성하였다.
- <117> **실시예 4 : 2,3-디플루오로메틸렌디옥시-7-에틸-8,10-디옥소-13-시클로부틸-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-7-일 3-피페리디노프로파노에이트**
- <118> 표제 화합물을, 출발 물질을 제조 1의 화합물에서 제조 4의 화합물로 대체한 실시예 1에 기재된 방법에 따라 합성하였다.
- <119> **실시예 5 : 2,3-디플루오로메틸렌디옥시-7-에틸-8,10-디옥소-13-이소프로필-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-7-일 3-피페리디노프로파노에이트**
- <120> 표제 화합물을, 출발 물질을 제조 1의 화합물에서 제조 5의 화합물로 대체한 실시예 1에 기재된 방법에 따라 합성하였다.
- <121> **실시예 6 : 2,3-디플루오로메틸렌디옥시-7-에틸-8,10-디옥소-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-7-일 3-피페리디노부타노에이트**
- <122> 표제 화합물을, 3-피페리디노프로파노익 산을 4-피페리디노부타노익 산으로 대체하고, 출발 물질을 제조 1의 화합물에서 제조 6의 화합물로 대체한 실시예 1에 기재된 방법에 따라 합성하였다.

- <123> 실시예 7 내지 21의 화합물들을(아래에 보인), 적당한 기질을 사용한 실험 방법 1 내지 6의 개조에 의해 얻었다.
- <124> 실시예 7 : 7-에틸-2,3-디플루오로-13-이소프로필-8,10-디옥소-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-7-일 3-피페리디노-프로파노에이트
- <125> 실시예 8 : 7-에틸-2,3-디플루오로-8-[2-(1,3-디옥소란)일]-13-이소프로필-10-옥소-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-7-일 3-피페리디노프로파노에이트
- <126> 실시예 9 : 13-{3-[벤질(메틸)아미노]프로필}-7-에틸-2,3-디플루오로-8,10-디옥소-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]-퀴놀린-7-일 3-모포리노프로파노에이트
- <127> 실시예 10 : 2,3-(디플루오로메틸렌디옥시)-7-에틸-8,10-디옥소-13-시클로부틸-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-7-일 3-디메틸아미노프로파노에이트
- <128> 실시예 11 : 2,3-에틸렌디옥시-7-에틸-8,10-디옥소-13-메톡시에틸-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-7-일 3-피페리디노부타노에이트
- <129> 실시예 12 : 2,3-에틸렌디옥시-7-에틸-8,10-디옥소-13-디메틸아미노메틸-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-7-일 3-피페리디노프로파노에이트
- <130> 실시예 13 : 2,3-메틸렌디옥시-7-에틸-8,10-디옥소-13-메틸-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-7-일 3-피페리디노프로파노에이트
- <131> 실시예 14 : 3-클로로-7-에틸-2-플루오로-8,9,10-트리옥소-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-7-일 3-(4-메틸-피페라지노)프로파노에이트
- <132> 실시예 15 : 3-클로로-7-에틸-2-플루오로-8,9,10-트리옥소-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-7-일 3-(4-메틸-피페라지노)프로파노에이트
- <133> 실시예 16 : 2,3-메틸렌디옥시-7-에틸-8,10-디옥소-13-시클로헥실-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-7-일 3-피페리디노프로파노에이트
- <134> 실시예 17 : 13-시클로부틸-7-에틸-2-플루오로-8,10-디옥소-3-(1-피페리딜)-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-7-일 3-(4-메틸피페라지노)프로파노에이트
- <135> 실시예 18 : 13-(4-메틸피페라지노메틸)-7-에틸-2,3-에틸렌디옥시-8,10-디옥소-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]-퀴놀린-7-일 3-(4-메틸피페라지노)프로파노에이트
- <136> 실시예 19 : 3-클로로-7-에틸-2-메틸-8,9,10-트리옥소-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-7-일 3-피페리디노-프로파노에이트
- <137> 실시예 20 : 7-에틸-2-하이드록시-8,10-디옥소-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타-[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-7-일 3-피페리디노프로파노에이트
- <138> 실시예 21 : 7-에틸-2,3-메틸렌디옥시-13-(2-메틸-1-프로페닐)-8,10-디옥소-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-7-일 3-피페리디노프로파노에이트
- <139> 실시예 22 : 7-에틸-2,3-메틸렌디옥시-13-시클로부틸-8,10-디옥소-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-7-일 3-헥사하이드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-일프로파노에이트 하이드로클로라이드
- <140> 표제 화합물을, 3-피페리디노프로파노의 산을 3-헥사하이드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-일프로파노의 산으로 대체하고, 출발 물질을 제조 1의 화합물에서 제조 2의 화합물로 대체한 실시예 1에 기재된 방법에 따라 합성하였다.
- <141> 실시예 23 : 7-에틸-2,3-메틸렌디옥시-13-시클로부틸-8,10-디옥소-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타[6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-7-일 3-[(4aR,8aS)-옥타하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일]프로파노에이트 하이드로클로라이드
- <142> 표제 화합물을, 3-피페리딘-1-일프로파노의 산을 3-[(4aR,8aS)-옥타하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일]프로파노의 산으로 대체하고, 출발 물질을 제조 1의 화합물에서 제조 2의 화합물로 대체한 실시예 1에 기재된 방법에 따라 합

성하였다.

<143> **실시예 24** : 7-에틸-2,3-메틸렌디옥시-13-시클로부틸-8,10-디옥소-8,9,10,12-테트라하이드로-7H-시클로펜타 [6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-7-일 3-[(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일]프로파노에이트 하이 드로클로라이드

<144> 표제 화합물을, 3-피페리딘-1-일프로파노익 산을 3-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)프로파노 익 산으로 대체하고, 출발 물질을 제조 1의 화합물에서 제조 2의 화합물로 대체한 실시예 1에 기재된 방법에 따 라 합성하였다.

<145> **약리적 연구**

<146> **실시예 A : 시험관내 활성**

<147> 마우스 백혈병 L1210 및 사람 결장 암종 HCT116 및 HT29를 시험관내에서 사용하였다. 세포를 10% 송아지 혈청, 2 mM 글루타민, 50 units/ml의 페니실린, 50 µg/ml의 스트렙토마이신 및 10 mM 헤페스를 포함하고 pH = 7.4인 RPMI 1640 완전배지에서 배양하였다. 세포를 마이크로플레이트 상에 배치하고 두 배가 되는 기간의 4회, 즉 48 시간(L1210) 또는 96시간(HCT116 및 HT29) 동안 세포독성 화합물에 노출시켰다. 다음에 생존한 세포의 수를 비 색 분석(colorimetric assay), 마이크로컬처 테트라졸륨 분석(J. Carmichael et al., *Cancer Res.* ; 47, 936-942, (1987))에 의해 정량화하였다. 결과를 IC<sub>50</sub>(50%까지 치료된 셀의 증식을 억제하는 세포독성제의 농도)에 관해 표현하였다.

<148> 본 발명의 화합물은 강력한 세포독성제로 나타났으며, IC<sub>50</sub>값은 실질적으로 1µM 미만이다.

	생체내 활성		
	IC <sub>50</sub> (nM)		
	L1210	HCT116	HT29
실시예 1	4.2	-	-
실시예 2	-	1.5	3.7
실시예 23	7.3	1.1	2.4
실시예 24	7.9	0.7	2.6

<149>

<150> **실시예 B : 생체내 독성**

<151> 화합물을 트윈(Tween)/물 혼합물에서 제형화하고 약 20 g의 몸무게의 nude 마우스(이파 크레도(Iffa Credo)에 의해 공급되는 bab/c)에 정맥(i.v.) 경로를 통해 투여(6.25, 12.5, 25 및 50 mg/kg의 증가되는 화합물의 용량 에서 0.2 ml/mouse가 되는 주사 부피로, 주당 한 번씩 3주에 걸친 투여)하였다. 죽지않을만큼의 최대허용치 (maximum tolerated dose)(MTD)는 죽지않고 20% 초과 몸무게 손실을 일으키지 않는 최대 용량이다.

<152> 실시예를 통해, 실시예 2의 화합물은 25 mg/kg의 MTD(3주간 주당 1회 정맥 투여) 또는 HCT116에 관한 동일한 생 체내 활성에서 그것의 "에스테르화되지 않은" 가까운 구조적 유도체(제조 2의 화합물)보다 2배 미만의 독성을 가진다.

<153> **실시예 C : 약제학적 조성물**

<154> 각각 10 mg의 활성 성분을 포함하는 1000개 정제에 대한 제조식:

- <155> 실시예 2의 화합물.....10 g
- <156> 하이드록시프로필셀룰로오스.....2 g
- <157> 밀 전분.....10 g
- <158> 락토오스.....100 g
- <159> 마그네슘 스테아레이트.....3 g
- <160> 탈크.....3 g