

(19) (KR)  
(12) (A)

(51) 。 Int. Cl.7  
C07D 215/227

(11)  
(43)

10-2004-0055774  
2004 06 26

(21) 10-2004-7001559

(22) 2004 01 31

2004 01 31

(86) PCT/US2002/024442

(87)

WO 2003/011832

(86) 2002 07 31

(87)

2003 02 13

(30) 60/309,144 2001 07 31 (US)

(71) 48202 656 424  
9

48334-1158 #118 14 31935

48180-4632 14459

48230 1259

48237 23021

(72) 48334-1158 #118 14 31935

48180-4632 14459

48230 1259

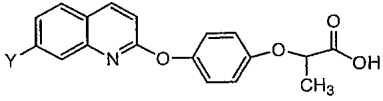
48237 23021

(74)

:

(54)

I ( I )  
 , I )  
 < I >



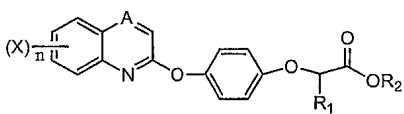
, Y F, Cl, Br,

1

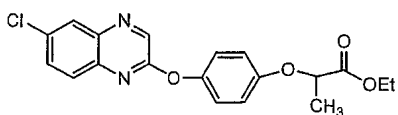
< >  
 35 U.S.C. § 119(e) , 2001 7 31 가 60/309,144

< >  
 NCI-NIH CA82341

4,629,493



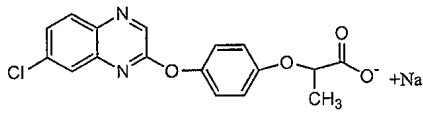
2 , A -CH- -N- , X , n 0, 1 2 , R 1 , R  
 -OH 가 (broadleaf)



(Corbett)

[Investigational New Drugs, 16 129-139 (1998)]

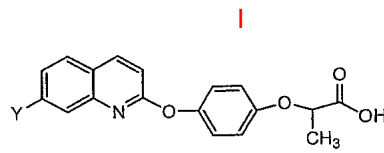
가 (XK469 ) 가



가 , , (paralytic ileus), GI-

가 가

< >



, Y F, Cl, Br,

1 250 nm  
H<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> 1 mL/

(Chirobiotic) T250 ×4.6 mm, 65% H<sub>2</sub>O, 35% CH<sub>3</sub>OH, 20 mM N  
**21b** ( II) **21b** R- HPLC

(polymorphism)

, ( , , , , )

Y

Y



가,

가

( , ) .

(DMSO), - /

가 가

(Smith) (Jacquet) 4,559,157 4,608,392 (Wortzman) (Geria) 4,820,508 4,992,478

(extrapolation)

4,938,949

1,000 mg/m<sup>2</sup> , 10 mg/m<sup>2</sup> 750 mg/m<sup>2</sup> , 가 50 mg/m<sup>2</sup> 500 mg/m<sup>2</sup> 5 mg/m<sup>2</sup>

2 , 3 , 4

(catabolic) (R) XK469 , XK469 가 ( ) (가 ) XK469

가, 가

A H

C -03, B16- , -16/C/Adr, -17/Adr, -26 -16/  
 C57B1/6 (Panc03, B16 ), Balb/c (Colon 26 ) C<sub>3</sub>H ( )  
 (BDF1 = C57B1/6 ×DBA/2 )  
 17 g 5 g

(pool) , 0 12 (trocar) 30 mg 60 mg  
 , 1 3 , ( 10<sup>7</sup> 10<sup>8</sup>  
 ). 2 가 : 5 (caliper)  
 1,500 mg 2-

$$(mg) = (a \times b^2) / 2$$

, a b (mm) (mm) .

가

가 :

a) (T-C )  
 T ( , 1,000 mg) ( ) (median) , C  
 (cure) ( ) .

b) (SC)

log<sub>10</sub> ( ) :

$$\log_{10} ( (gross) ) = [T-C ( )] / (3.32)(Td)$$

00 mg , T-C 800 mg ) , Td 가 2 가 ( ) (1  
 (Rx) Td (fit)

, T-C log<sub>10</sub> ( )

(T-C ) log( ) 5가 )

0 mg ) . ++++ log( ) 가  
 (partial regression; PR) (complete regression; CR) 100 mg 30  
 . PR , + ++ 50% . CR  
 ( , 0 가 ) .

log <sub>10</sub> ( )	Rx
	5 20
	log <sub>10</sub> (gross)
++++	>2.8
+++	2.0-2.8
++	1.3-1.9
+	0.7-1.2
-	<0.7

700 mg 1,200 mg ( ) , T/C  
 (%) , T/C가 0% , T/C가 100% , T/C  
 (Division of Cancer Treatment) 가 (Drug Evaluation Branch) , T/C가 42% NCI  
 . T/C 10% , NCI  
 (DN-2 ) .  
 20% ( ) 20%

A-H 22b ( ) 1% , dH<sub>2</sub>O (PBS)  
 , HCl pH 7.0 7.5 , 0.2 ml (IV) (PO)

A

03 가

03 ( +++), VP-16, CisDDPt ( +++).  
 ( +). BDF1 ( NCI Raleigh ) ( ++), 5-FU  
 000 3 27 ; ( , D.O.A.) 2000 4 9 ) ( , D.O.B.) 2  
 , D.O.T.) 2000 3 17 ), 03 ( )  
 22b (IV). A 1 , 3 9

B

B16 가

B16 (SC) VP-16, Ara-C  
 ( (-) ), ( + +/- )  
 ), 5-FU, CisDDPt ( ++). BCNU ( )  
 +++++).

BDF1 NCI-CRL-Ral (D.O.B. 2000 1 24 , D.O.A. 2000 2 29 ).  
 21.6 gm 138 B16 (D.O.T. 2000 4 17 ).  
 Td ( 가 2 가 ) 1 . 3 ( 1 )

1 7 1,000 mg (Td 1.0 ),  
 /kg 2 , 22b ( ) 1 4 1 1 40 mg/kg/ . 320 mg  
 , 1/5 ( 7 ) 가

11 )). -20% N.C.I. (-20.8%; 7  
 22b ( ) . 50 mg/kg  
 1 20 4 8 , 80 mg/kg , 20  
 2  
 , R- S-  
 3 , 22b 1 5 50 mg/kg/ 250 mg/kg  
 . (%) -13% ( 7 , 11  
 4 ). (T/C = 0, 2.6, +++).  
 4 , 22b 180 mg/kg 1 6 30 mg/kg/  
 7.4% ( 5 , 9 ).  
 (T/C = 15.6%, 1.8, ++).

B 2 .

C

-16/C/Adr 가

-16/C/Adr p- . C3H NCI-Kingston  
 -CRL (D.O.B. 2000 4 3 ; D.O.A. 2000 5 16 ). 26.3 gm  
 183 -16/C/Adr ( 1) 2  
 ( 2 3)(D.O.T. = 2000 6 22 ). ( 1)  
 22b ( ) :

2	42 mg/kg	22b; 1	3	11	13	4	2
3	27 mg/kg	22b; 1	3	11	13	4	2

1 7 1,000 mg (Td 1.0 ),  
 2 , 22b 504 mg/kg 10  
 가 가 2 가 , 12 ).  
 -15% 가 가 ( 7 , 12 ).  
 2 ( 11 13 ) 가 . ( T/C = 0%, 2.0, +++).  
 3 , 22b 324 mg/kg 가 가  
 , 3 -1.1% 가 ( 7 , 8  
 ). (T/C = 53%, 0.6).

C 3 .

D

-17/Adr 22c 가

**22c** ( ) - (Mam-17/Adr) 가 .  
 C3H/HeN (MTV-neg) N.C.I. Frederick (D.O.B. 2000 10 9 ; D.O.A. 2000 11 14 ).  
 29.3 gm . Mam-17/Adr/ 220 (p- (D. O. T. 2001 1 2 ; Td = 1.0 ). **22c** ( ) 5% , 1% POE-80 1% , P.B.S. 가 , HCl pH 7 0.2 ml .  
 1 , 7 1,000 mg ( : 7 9 )(Td = 1.0 ).  
 3 **22c** 352.5 mg/kg 1 50 mg/kg/ ; 2 62.5 mg/kg; 3 , 6 , 7 , 8 60 mg/kg/ , 60 62.5 mg/kg 10 가 -5.5% (T/C = 0, 4.2, + + + +). 21 1,000 mg ( : 19 42 ).  
 4 **22c** 211.5 mg/kg 1 30 mg/kg/ ; 2 37.5 mg/kg; 3 , 6 , 7 , 8 36 mg/kg/ ( 3.0). 17 1,000 mg ( : 14 21 ).  
**22c** , **22b** ( B ).  
 4 .

E

-17/Adr

**22b** R- , **22a** 가  
**22b** R- Mam17/Adr , **22a** ( ) p- N.C.I.-Frederi  
 ck (D.O.B. 2000 11 20 ; D.O.A. 2001 1 2 ). 25.9 gm .  
 Mam-17/Adr/ -223 (D.O.T. 2001 2 12 ; Td = 1.2 ),  
**22a** 3% , 1% POE-80 0.25% 0.2 ml , P.B.S. 가 , HCl pH 7 .  
**22b** R- 3% , 1% POE-80 0.5% 0.2 ml , P.B.S. 가 , HCl pH 7 .  
 1 , 9.0 (8.5 10 ) 1,000 mg (Td 1.2 ).  
 3 **22a** 324 mg/kg 1 36 mg/kg 2 7 48 mg/kg/ ( 15 , **22b** (T/C = 14%, 1.5, ++). , **22c** 가  
 4 5 3 **22a** .  
**22b** 6 **22b** R- , S- 가 **22b** B ,

50 mg/kg/ 1 4 83 mg/kg/ 6 22b R- 80 mg/kg/ 332 m  
 가 ( 7 , 7 , 8 , 9 , 10 ) 가 가 GI- 가 GI  
 - 3 가 가 가

7 22b R- 220 mg/kg 1 4 55 mg/kg/  
 -23.4% 14 ). , 1/5 ( ) GI- ( 9  
 1,000 mg (18 23 ). (T/C = 0, 3.3, +++++). 22

8 가  
 22b R- 1 124.5 mg/kg  
 (T/C = 35%, 0.8, +).  
 22a 가 ( 2). 22b R-  
 . S-

5

F

-16/C

22b R- 22c R- 가

22c 22b R-  
 (GI R- ).

C3H N.C.I. (D.O.B. 2001 1 22 ; D.O.A. 2001 1 27 ).  
 19.2 gm (D.O.T. 2001 3 8 ; Td 1.2 ). -16/C ( -1  
 70)

22c 22b R- 3% , 1% POE-80, 0.5 %  
 P.B.S. 가 , HCl pH 7 ( )  
 ADRIA; 20338c) dH 2 0 , pH 6.0 .  
 0.2 ml

1 . 9.5 , 1,000 mg  
 ( : 7 12 )(Td = 1.0 ).

2 22c R- 260 mg/kg 1 4 65 mg/kg/  
 가 G.I. 2 3

3 22c R- 260 mg/kg ( 1 , 3 , 5 , 7 1  
 ) 65 mg/kg/ -8.3% ( 9 , 12 ),  
 (T/C = 4%; 1.7; ++).

4 3 22c R- 가  
 160 mg/kg 40 mg/kg/ ( , 1 , 3 , 5 , 7 )  
 (+6.4% 가). (T/C = 9%; 1.4; 1/5 ;

++). 155 가 Mam16/C  
 5 22b R- 250 mg/kg 1 5 50 mg/kg/  
 5 ( 8 -22.9% 13 (T/C = 0%; 2.1;  
 +++).  
 6 22b R- 200 mg/kg 1, 3, 5, 7 50 mg/kg/  
 5%; 1.7; ++). 가 (T/C =  
 7 6 22b R- 120 mg/kg 30 mg/kg/  
 8; +). 가 (T/C = 32%; 0.  
 11 7.5 mg/kg/ 15 mg/kg 1, 5  
 가 가 11 가 (T  
 /C = 0%; 3.6, +++++ ).  
 10% 가 22b R- 22c R- 22  
 b R- (200 mg/kg- 6 22c R- 1.7 ( 3 6 ). 22c R- 4 )  
 6 (260 mg/kg- 4 )

**G**

-03

22c 22b R- 가  
 22c 22b R  
 BDF1 N.C.I., CRL -Ral (D.O.B. 2001 2 26 ; D.O.A. 2001 3 10 ).  
 ; Td 2.3 22.5 gm 143 -03 (D.O.T. 2001 5 29 )  
 22c R- 3% , 1% POE-80, 0.25 % 0.2 ml  
 , dH 2.0 가 , HCl pH 7  
 22b R- 3% , 1% POE-80, 0.5 % 0.2 ml  
 , dH 2.0 가 , HCl pH 7.5  
 ( ADRIA; 2033BC) dH 2.0  
 , pH 6.0 0.2 ml  
 가 ( : 126 mg)가 6 (18 ).  
 1 16.5 1,000 mg  
 ( : 15 21 ; Td = 2.3 ).  
 2 22b (R- ) 560 mg/kg ( 6 , 9 , 12 , 15  
 , 18 , 21 , 24 1x/ ) 80 mg/kg/



2/12/01; DOA 3/27/01; DOT 8/8/01). Rx 141 24.7 grams Balb/c (DOB  
 ( 8/8/01). 1 Rx 6 26 , 30 60 mg  
 63 171 mg .

1: : , Td 1.7 .

3: **22b** : 50 mg/kg/ 6 , 8 , 10 , 13 15 250 mg/kg  
 1/6 1.4 ( ++)

5: **22c** : 50 mg/kg/ 6 , 8 , 10 , 13 15 250 mg/kg  
 55 3/6 3/6  
 가 가 156 -26 30 mg  
 가 ( ++++).

6: **XK469-R** : 80 mg/kg/ 6 , 8 , 10 , 14 16 400 mg/kg  
 ( MTD 400 450 mg/kg ). 0.9 ( +)

7: **XK469-R** : 50 mg/kg/ 6 , 8 , 10 , 13 15 250 mg/kg

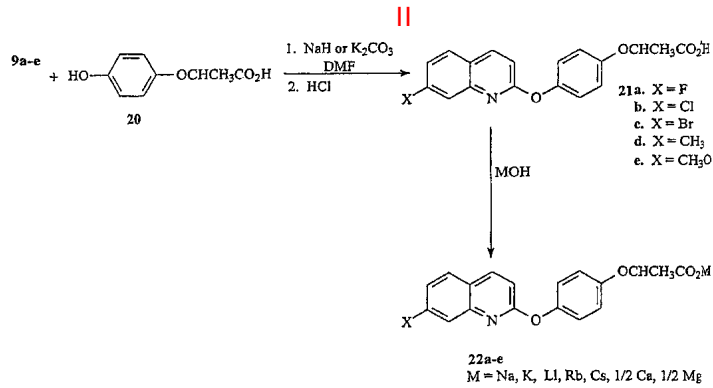
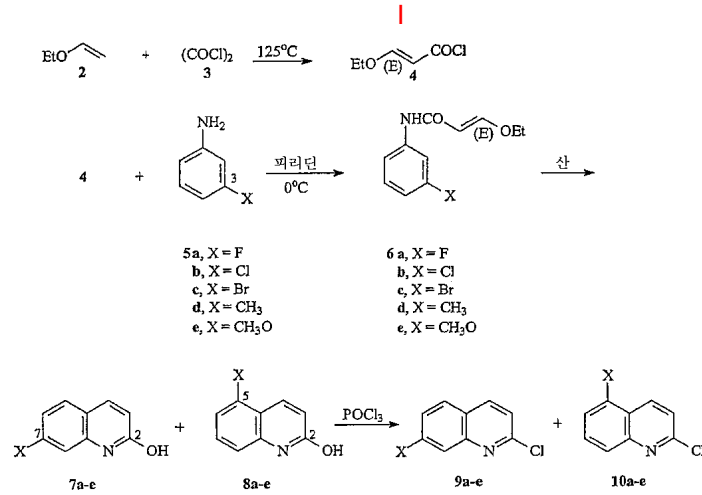
8: 110 mg/kg 6 10 220 mg/kg  
 1 ( )

8

1

[4-[(7- -2- ) ] ]- ( I III)

I ( 2 ) ( 3 )  
 -3- , [Tietze et al., Synthesis, 1079-1  
 080 (1993)] ( 4 ) 1 가 , **6a-e** -N-(4-  
 -3- )-3- ( 5a-e ) 4 (Campbell) (Roberts) 4,710  
 ,507 -N-(4- -3- )-3- 5-  
 -2- ( 8a-e ) 7- -2- ( 7a-e )  
 ( ) 2-  
 ( 9a-e ) ( 10a-e ) ( ) 7- ( 9a-e )  
 ( 10a-e ) 가 9a-c



II, NaH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 2-, 9a-e  
 2-(4- ) (20) (21a-e)  
 (22a-e)  
 XK469  
 9b 9c 21b 21c R-(+)  
 HPLC > 99% ee (2).  
 1c R- 가

250 nm ASTEC T250 x 4.6 mm, 65% H<sub>2</sub>O, 35% CH<sub>3</sub>OH, 20 mM NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>  
 1 mL/ R 21b HPLC

DMF (5 mL/mmol) 7- -2- 2-(4- ) (1 )  
 60% NaH (3 ) 가 , 2 가 . ,  
 , 1 M HCl 가 , pH 3-4 . ,  
 AcOEt . , AcOEt-

, NaH K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.5 eq) , 12 가

2-[4-[(7- -2- ) ] ] 21a (0.14 g, 43%, NaH ).

mp 135-137°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.08 (bs, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, *Π* = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.94-6.89 (m, 2H), 4.82 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 173.9, 163.6 (d, *J* = 245.5 Hz), 163.2, 155.2, 147.6 (d, *J* = 12.7 Hz), 147.3, 141.0, 130.8 (d, *J* = 10.4 Hz), 123.4, 123.2, 116.1, 115.1, (d, *J* = 24.5 Hz), 112.71, 111.7 (d, *J* = 20.8 Hz), 72.5, 19.0. <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 76.33 (m). MS (EI) *m/z* (%) 327 (M<sup>+</sup>, 59), 282 (15), 268 (15), 254 (67), 238 (8), 226 (4), 209 (4), 198 (3), 151 (5), 146 (100), 126 (12), 119 (7), 91 (7). HRMS (EI) *m/z* 327.0910 (M<sup>+</sup>, C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>NFO<sub>4</sub>에 대한 계산치 327.0907).

2-[4-[(7- -2- ) ] ] **21b** (84%, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ).

mp 149-150°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.05 (bs, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.94-6.89 (m, 2H), 4.82 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 173.6, 162.8, 155.0, 147.1, 146.6, 140.6, 135.0, 129.9, 126.1, 125.6, 124.3, 123.0, 116.0, 113.5, 72.4, 18.7. MS (EI) *m/z* (%) 343 (M<sup>+</sup>, 46), 298 (15), 284 (16), 270 (71), 254 (8), 236 (6), 167 (19), 162 (100), 155 (8), 127 (22), 114 (10), 97 (11), 91 (24), 83 (16), 81 (12), 73 (19), 71 (14), 69 (23), 67 (12), 63 (12), 60 (17), 57 (27), 55 (35), 45 (18). HRMS (EI) *m/z* 343.0609 (M<sup>+</sup>, C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>NCIO<sub>4</sub>에 대한 계산치 343.0611). C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>NCIO<sub>4</sub>에 대한 분석 계산치 : C, 62.89; H, 4.10; N, 4.08. 실측치 : C, 63.00; H, 4.18; N, 4.12.

R-(+)-2-[4-[(7- -2- ) ] ]

가 R-(+)-2-(4- )  
[ ]<sup>25</sup> + 19° (C 0.5, 0.1 N

NaOH)

2-[4-[(7- -2- ) ] ] **21c** (0.69 g, 70%, NaH ).

mp 160-161°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.09 (bs, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.94-6.89 (m, 2H), 4.82 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 173.9, 163.0, 155.3, 147.2, 147.1, 141.0, 130.3, 129.6, 128.5, 124.9, 124.0, 123.3, 116.1, 114.0, 72.5, 19.1. MS (EI) *m/z* (%) 387 (M<sup>+</sup>, 42), 342 (10), 328 (10), 314 (31), 300 (6), 285 (7), 256 (22), 236 (13), 206 (53), 199 (18), 185 (10), 171 (8), 157 (8), 127 (44), 115 (15), 111 (13), 97 (27), 91 (28), 83 (33), 73 (57), 69 (45), 60 (58), 57 (56), 55 (69), 43 (100), 41 (66). HRMS (EI) *m/z* 387.0107 (M<sup>+</sup>, C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>NBrO<sub>4</sub>에 대한 계산치 387.0106). C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>NBrO<sub>4</sub>에 대한 분석 계산치 : C, 55.69; H, 3.63; N, 3.61. 실측치 : C, 55.52; H, 3.89; N, 3.56.

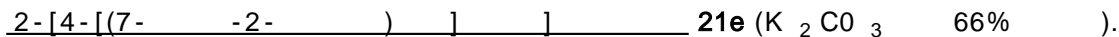
R-(+)-2-[4-[(7- -2- ) ] ]

가 R-(+)-2-(4- )  
[ ]<sup>25</sup> + 22.0° (C 0.5, 0.1

N NaOH)

2-[4-[(7- -2- ) ] ] **21d** (NaH 32% ).

mp 183-185 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.03 (bs, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 3H), 6.93-6.89 (m, 2H), 4.82 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 173.9, 162.4, 155.1, 147.6, 146.6, 140.6 (2C), 128.0, 127.4, 127.0, 124.0, 123.4, 116.1, 112.3, 72.5, 21.9, 19.1. MS (EI) *m/z* (%) 323 (*M*<sup>+</sup>, 57), 305 (6), 278 (9), 276 (7), 264 (13), 250 (60), 236 (10), 234 (6), 222 (5), 142 (100), 115 (17), 105 (6), 77 (6). HRMS (EI) *m/z* 323.1164 (*M*<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> 에 대한 계산치 323.1158).



mp 164-166 C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.06 (bs, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 4.82 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 174.0, 162.9, 161.5, 155.1, 148.3, 147.7, 140.5, 129.5, 123.4, 120.9, 117.5, 116.1, 110.5, 107.0, 72.5, 56.1, 19.1. MS (EI) *m/z* (%) 339 (*M*<sup>+</sup>, 62), 323 (10), 294 (8), 280 (13), 266 (35), 250 (13), 175 (7), 158 (100), 142 (18), 115 (10), 77 (6). HRMS (EI) *m/z* 339.1105 (*M*<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> 에 대한 계산치 339.1107).

2

I (' X')

(i)	1	mg/
'	X'	100.0
		77.5
		15.0
		12.0
		92.5
		3.0
		300.0

(ii)	2	mg/
'	X'	20.0
		410.0
		50.0
		15.0
		5.0
		500.0

(iii)		mg/
'	X'	10.0

	1.5
	465.5
	120.0
	3.0
	600.0

(iv)	1 (1 mg/ml)	mg/ml
'	X' ( )	1.0
		12.0
		0.7
		4.5
1.0 N	(pH 7.0-7.5 )	
		1 mL

(v)	2 (10 mg/ml)	mg/ml
'	X' ( )	10.0
		0.3
		1.1
	400	200.0
1 N	(pH 7.0-7.5 )	
		1 mL

(vi)		m/can
'	X'	20.0
		10.0
		5,000.0
		10,000.0
		5,000.0

[ 1 ]

주기 단계의 확장된 선암종 03에 대한 평가												
페이지 번호	약물 IV	조사 횟수	총 투여량 mg/kg	최저점에서의 체중 감소율(%)	최저점 (인)	약물 사망	제 14일의 종양 질량의 중앙값(범위)	% T/C 질량	성장 지연 일수	시멸 문고 값	종양 무관유 개체수 (제37일)	활성 등급
1	없음	0	0	+12%	10	-	1513 (681-2149)	-	-	-	0/5	-
7	22b	7	336	-8.9%	11	0/5	0 (0-126)	0%	17.5	2.6	0/5	+++

[ 2 ]

초기 단계의 B16 골색종에 대한 평가												
케이지 번호	약물	주사 횟수	총 부어양 mg/kg	최저점에서의 체중 감소율(%)	최저점 (일)	약물 사망	계 9일의 종양 질량의 중앙값(범위)	% T/C 질량	성장 지연율수	사멸 도그 값	종양 무함유 개체수 (제24일)	활성 등급
1	없음	0	0	+7.4%	8	-	1415 (648-2224)	-	-	-	0/5	-
2	22b	8	320	-20.8%	7	1/5	0 (모두 0일)	0%	12.5	3.8	0.5	++++ 독성
3	22b	5	250	-13.2%	8	0/5	0 (모두 0일)	0%	8.5	2.6	0/5	+++
4	22b	6	180	-7.4%	5	0/5	221 (63-334)	15.6 %	6.0	1.8	0/5	++

[ 3 ]

초기 단계의 유방-선암종-16/C/Adf에 대한 평가												
케이지 번호	약물	주사 횟수	종 투여량 mg/kg	최저점에서의 체중 감소율(%)	최저점 (일)	약물 사망	제 11일의 종양 질량의 중앙값(범위)	% T/C 질량	성장 지연 일수	사멸 로그 값	종양 무염유 개체수 (제18일)	활성 등급
1	없음	0	0	-2.7%	7	-	1410 (447-3052)	-	-	-	0/6	-
2	22b	12	504	-15.0%	7	0/6	0 (0-308)	0%	8.0	2.0	0/6	+++
3	22b	12	324	-1.1%	7	0/6	741 (516-1199)	53%	2.25	0.6	0/6	-

[ 4 ]

암컷 C3H 마우스의 초기 단계의 유방 선암종-17/Adf에 대한 라세미 화합물 22c의 평가												
케이지 번호	약물 IV	주사 횟수	총 투여량 mg/kg	최적점에서의 체중 감소율(%)	최적점 (일)	약물 사망	제 10일의 중앙 절량의 중앙값(범위)	% T/C 절량	성장 지연 일수	사멸 도그 값 (제42일)	중앙 유 개체수 (제42일)	활성 등급
1	Rx 없음	0	0	+1.4%	9	-	3044 (2385-3402)	-	-	-	0/5	-
3	라세미 22c	6	352.5	-5.59%	11	0/5	0 (0-63)	0%	14	4.2	0/5	++++
4	라세미 22c	6	211.5	-4.1%	13	0/5	172 (0-344)	5.6%	10	3.0	0/5	++++

[ 5 ]

암컷 C3H 마우스의 초기 단계의 유방 선암종-17/Adr에 대한 화합물 22a, 및 화합물 22b의 R-기울상이성질체의 평가												
케이지 번호	약물 IV	주사 횟수	종 부여량 mg/kg	최저점에서의 체중 감소율(%)	최저점 (일)	약물 시험	계 9일의 중앙 질량의 중앙값(범위)	% T/C 질량	성장 지연 일수	사멸 문고 (제23일)	중앙 유 계체수 (제23일)	활성 등급
1	Rx 없음	0	0	-2.3%	6	-	960 (828-1357)	-	-	-	0/5	-
3	22a	7	324	-1.6%	5	0/5	138 (63-207)	14%	5	1.5	0/5	++
4	22a	7	162	-1.5%	5	0/5	975 (252-1836)	>100%	1	0.3	0/5	—
5	22a	7	81	-3.0%	5	0/5	743 (725-1413)	77%	1	0.3	0/5	—
6	R-22b	4	332	-17.5%	6	5/5	독성	독성	-	-	0/5	독성
7	R-22b	4	220	-23.4%	9	1/5	0 (모두 0일)	0%	13	3.3	0/5	++++
8	R-22b	1	124.5	0	9	0/1	340(마우스 1마리)	35%	3	0.8	0/1	+

[ 6 ]

조기 단계의 유방 선암종-16/C에 대한 화합물 22b의 R-기울상이성질체 및 화합물 22c의 R-기울상이성질체의 평가													
케이지 번호	약물 IV	주사 예정인	총 투여량 mg/kg	최적점에서의 체중 감소율(%)	최적점 (일)	약물 사망 (일)	제10일의 종양 질량 및 중앙값 (범위)	% T/C 절량	종양이 1000mg에 도달하는데 걸리는 시간의 중앙값(범위)	상장 지연 일수	사별 로그 값	종양 무함유 개체수 (개)	혈성 등급
1	Rx 없음	-	0	+10.4%	8	-	1533 (334-3043)	-	9.5 (7-12)	-	-	0/5	-
2	R-22c	qd 1-4	260	-22.9%	6	5/5 (6,6,7, 7,7)	독성	독성	독성	독성	독성	0/5	독성
3	R-22c	1,3,5,7	260	-8.3%	9	0/5	63 (0-75)	4%	15.3 (14-21.5)	5.8	1.7	0/5	++
4	R-22c	1,3,5,7	160	+6.4%	8	0/5	138 (0-396)	9%	14.2 (12.5-16.7)	4.7	1.4	1/5	++
5	R-22b	qd 1-5	250	-22.9%	8	0/5	0 (0-138)	0%	16.5 (13.5-18)	7.0	2.1	0/5	+++
6	R-22b	1,3,5,7	200	0%	8	0/5	75 (0-171)	5%	15.3 (14-17)	5.8	1.7	0/5	++
7	R-22b	1,3,5,7	120	+6.1%	8	0/5	486 (63-509)	32%	12 (11.5-14)	2.5	0.8	0/5	+
11	아드리아 마이신	1,5	15	0%	8	1/5 (60)	0 (모두 0일)	0%	21.5 (17-27.5)	12.0	3.6	0/5	++++ 독성

[ 7 ]

암컷 BDF1 마우스의 진행 단계의 해당관 선암종-03에 대한 화합물 22c의 R-기울상이성질체 및 화합물 22b의 R-기울상이성질체의 평가														
케이지 번호	약물	주사 예정일 (경로)	총 투여량 mg/kg	6일에서 24일사이의 체중 변화율 (%)	약물 사망 (인)	제24일의 중앙 질량 의 중앙값 (범위)	% T/C 절량	종양의 1000mg에 도달하는데 걸리는 시간의 중앙값(범위)	성장 지연 일수	사멸 로그 값	PR's	CR's	종양 무함유 개체수 (예 157일)	활성 등급
1	Rx 없음	-	0	+14.1%	-	2259 (1500-3919)	-	16.5 (15-21)	-	-	0/6	0/6	0/6	-
2	R-22b	6,9,12,15,18, 21,24 (IV)	560	+3.7%	0/7	320 (183-523)	14.1%	34 (26-36)	17.5	2.3	2/7	0/7	0/7	+++
3	R-22b	6,9,12,15,18, 21,24 (IV)	350	+8.8%	0/6	658 (235-867)	29.1%	28 (23-34)	11.5	1.5	1/6	1/6	0/6	++
4	R-22b	6,9,12,15,18, 21,24 (IV)	217	+10.4%	0/6	1722 (905-2355)	76.2%	20 (16-24.5)	3.5	0.5	0/6	0/6	0/6	—
5	R-22b	6,9,12,15,18, 21,24 (IV)	592.8	+3.5%	0/5	1105 (0-1323)	48.9%	23 (23->43)	6.5	0.9	1/5	1/5	1/5	+
12	R-22b	6,9,12,15,18, 21,24 (IV)	370.5	+10.3%	0/5	1868 (0-2148)	82.7%	19.5 (17.5->43)	3.0	0.4	0/5	0/5	0/5	—
13	R-22c	6,9,12,15,18, 21,24 (IV)	480	+5.9%	0/4	63 (0-196)	2.8%	40 (35.5->43)	23.5	3.1	3/4	3/4	0/4	++++
8	아드리아 마이신	6,14	15	+5.4%	0/5	383 (189-400)	17.0%	34 (28-35)	17.5	2.3	1/5	1/5	0/5	+++

[ 8 ]

암컷 Balb/c 마우스의 진전 단계의 결장 암종 26에 대한  
XK-469의 R-기울상이성질체와 화합물 22c의 R-기울상이성질체 및 화합물 22b의 R-기울상이성질체의 평가

계 역 번 호	약물	주사 예정인 (모두 IV 경로인)	총 투여량 mg/kg	최저점에서의 체중 변화율(%) (최저점(일))	약물 사망	종양이 700mg에 도달하는데 걸리는 시간의 중양값(범위)	성장 지연 일수	사멸 문그 값	PR's	CR's	중양 유 무 개 체 수 (계 156일)	활성 등급
1	Rx 없음	----	0	-9.0% (11)*	-	13 (11.5-16.5)	-	-	0/6	0/6	0/6	-
3	22b (R)	6,8,10,13,15	250	-6.2% (16)	0/6	21 (15.5-48)	8	1.4	1/6	1/6	0/6	++
5	22c (R)	6,8,10,13,15	250	-8.1% (17)	0/6	중양 무함유	3/6 중양 무함유	>3.5	3/6	3/6	3/6	++++
6	XK469-R	6,8,10,14,16	400	-8.1% (13)	0/6	18 (15-20)	5	0.9	0/6	0/6	0/6	+
7	XK469-R	6,8,10,13,15	250	-4.0% (13)	0/6	13 (11.5-20)	없음	없음	0/6	0/6	0/6	-
8	시복진	6,10	220	-9.4% (12)	0/5	14 (12-15)	1	0.2	0/5	0/5	0/5	-

(57)

1.



, Y F, Cl, Br,

2.

1 , Y가 F

3.

1 , Y가 Cl

- 1 4. , Y가 Br .
- 1 5. , Y가 -OMe .
- 1 6. , Y가 .
- 1 7. 6 , 가 (R) .
- 1 8. 6 , 가 (S) .
- 1 9. , 2-[4-(7- -2- ) ] .
- 1 10. , (R) 2-[4-(7- -2- ) ] .
- 1 11. 10 .
12. , 1 10 .
- 1 13. 10 .
14. 1 10 , .

1

