

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
C07H 15/252  
A61K 31/70

(45) 공고일자 2002년11월11일  
(11) 등록번호 10-0341166  
(24) 등록일자 2002년06월05일

(21) 출원번호	10-1996-0701668	(65) 공개번호	특 1996-0704905
(22) 출원일자	1996년03월30일	(43) 공개일자	1996년10월09일
번역문제출일자	1996년03월30일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP1994/03201	(87) 국제공개번호	WO 1995/09173
(86) 국제출원일자	1994년09월26일	(87) 국제공개일자	1995년04월06일
(81) 지정국	국내특허 : 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 체코 트리니다드토바고 에스토니아 그루지야 헝가리 일본 대한민국 스리랑카 라트비아 마다가스카르 몽고 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루 마니아 슬로베니아 슬로바키아 우크라이나 미국 우즈베키스탄 베트남 AP ARIPO특허 : 말라위 수단 EA 유라시아특허 : 아르메니아 벨라루스 타지키스탄 카자흐스탄 몰도바 러시아 EP 유럽특허 : 핀란드 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부와르 카 메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고		

(30) 우선권주장	F193A000187	1993년09월30일	이탈리아(IT)
(73) 특허권자	브리스톨-마이어스 스쿼브 에스.피.에이 이탈리아 세르모니타 04010 비아 델 유릴로 케이엠 2,800에이. 메나리니 인 더스트리 파마세우티케 리우니테 에스.알.엘		
(72) 발명자	이탈리아 플로렌스 50131 3 비아 세테 산티 파비오 아니마티 이탈리아 로마 00143 25 비아 몬테베데 파올로 롬바르디 이탈리아 세사테 20020 22 16에이 스트라다 페데리코 아카모네 이탈리아 네비아노 20014 26 비아 4 노뎀브레 아말리아 시폴로네 이탈리아 로마 00128 31 비아 아이. 오토		
(74) 대리인	박영순		

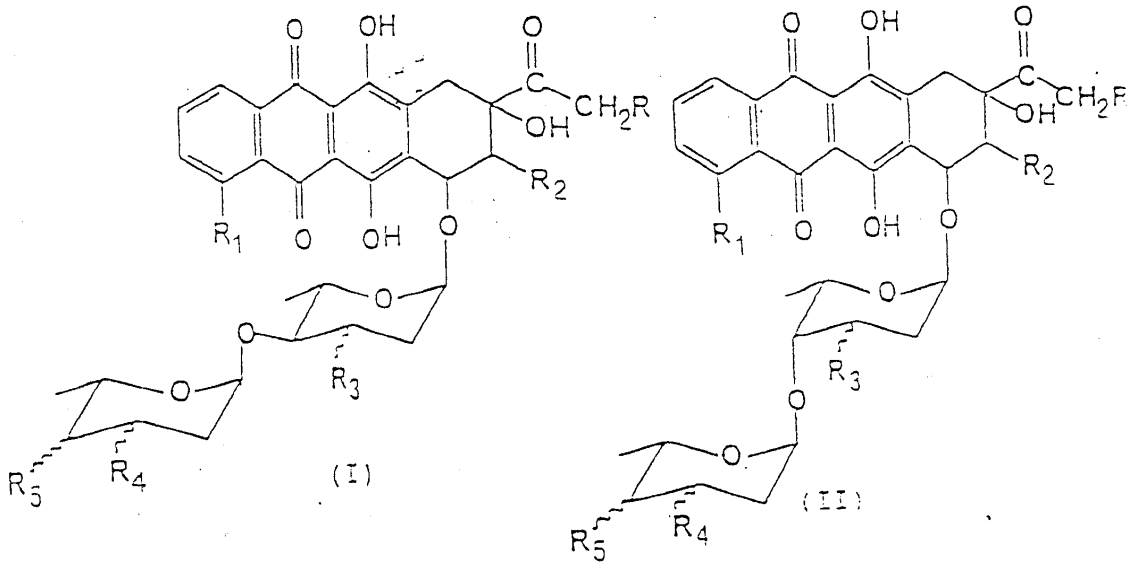
심사관 : 이재정

(54) 안트라사이클린디사카라이드, 이의제조방법및이를함유하는약학조성물

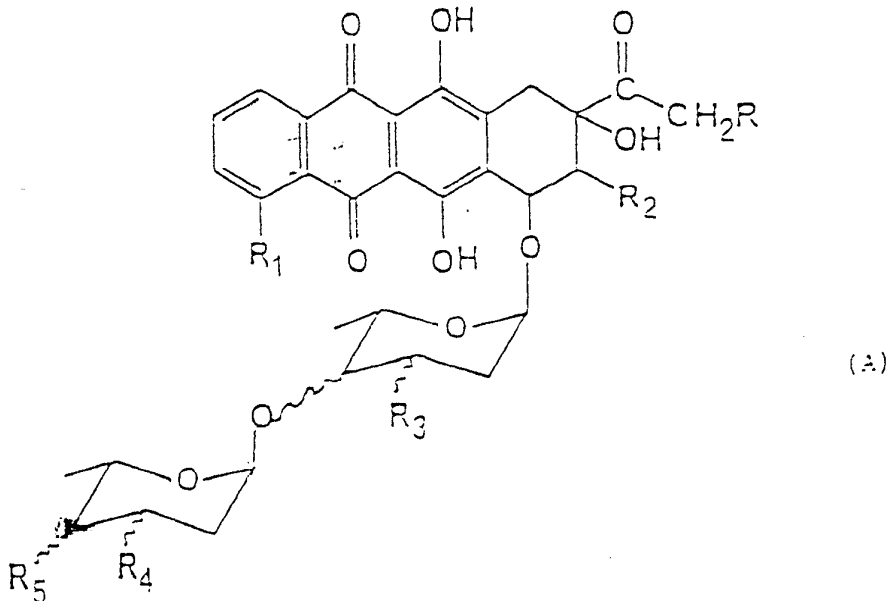
명세서

기술분야

<1> 본 발명은 각기 하기 일반식 (I)과 (II)의 화합물 및 향암특성을 가지는 이들의 약학 허용염에 관한 것이다.



- <3> 상기 식에서,  
 <4> R은 H, OH 또는 OR<sub>7</sub> 기이고 여기서 R<sub>7</sub>은 CHO, COCH<sub>3</sub> 또는 6개 탄소 원자까지를 포함하는 카르복실산의 아크릴 잔기이며;  
 <5> R<sub>1</sub>은 H, OH 또는 OCH<sub>3</sub>이고;  
 <6> R<sub>2</sub>는 H 또는 F이고;  
 <7> R<sub>3</sub>은 H 또는 OH이고;  
 <8> R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 서로 같거나 다를 수 있으며, 각각 H, OH 또는 NH<sub>2</sub> 이고; 및  
 <9> 결합 표시 (~~~)는 치환체 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>가 수직 또는 수평 위치에 놓여 있는 것을 나타낸다.  
 <10> 상기 식에서 나타난 바와 같이, 식(I) 및 (II)는 글리코시드 기의 공간 배역에 있어서 배타적으로 상이하며, 따라서 하기식 (A)로 표시될 수 있다.



- <12> 상기 식에서 결합 표시 (~~~)는 두 번째 탄수화물 잔기가 첫 번째 당의 탄소원자 4' 위치에서 수직 또는 수평 방향으로 결합할 수 있다는 것을 나타낸다.  
 <13> 본 발명은 또한 상기 화합물, 이들의 약학적 허용 염의 제조 방법에 관한 것이다.

### 배경기술

- <14> 다우노비신 및 독소루비신은 현재 다양한 고형 종양 및 백혈병의 치료에 임상적으로 사용되는 잘 알려진 항생제이다 (F. Arcamone의 "Doxorubicin: Anticancer Antibiotics", 뉴욕 소재 아카데미 프레스에 1981년에 간행, A.C Sartorelli 편집).  
 <15> 본 출원에 설명되어 있는 것과 유사한 구조를 가진 그러나 하나의 글리코시드 기만을 나타내는

화합물이, EP-457215, WO 80/00305 및 WO 90/07519에 기술되어 있다. 아글리콘 부분체에 직접 연결되어 있는 당이 아민 치환된 둘 이상의 당 부분체를 가진 화합물이 예를 들어 The Journal of Antibiotics, p 1720-1730, Nov. 93; Tetrahedron Vol. 37, No. 24, 4219-4228 (1981); DE 27 51 359; Carbohydrate Research. 228, 171-90 (1992) 및 DE-3641883에 설명되어 있다.

- <16> 세계의 글리코시드 부분체를 가지는 화합물이 WO 92/07862에 설명되어 있으나, 이에 대한 활성 데이터가 기재되어 있지 않다.
- <17> 주지된 바와 같이, 현재 사용되고 있는 항암제에 의해 야기되는 심각한 부작용들로 인하여 별수 없이 그 치료의 혜택을 받는 수많은 환자에서 항암제를 사용하는 것이 제한된다. 더욱이 현재의 치료법에 적절히 반응하지 않는 몇몇 중요한 고형 종양, 예를 들어, 폐암 및 난소암의 치료에는 상당한 발전이 필요하다.
- <18> 정상적인 세포와 비교하여 병든 세포의 증식에 대하여 저해 작용을 하는데 매우 선택적인 의약품 시장의 도래에 대하여 시급히 필요한 것이 있다.

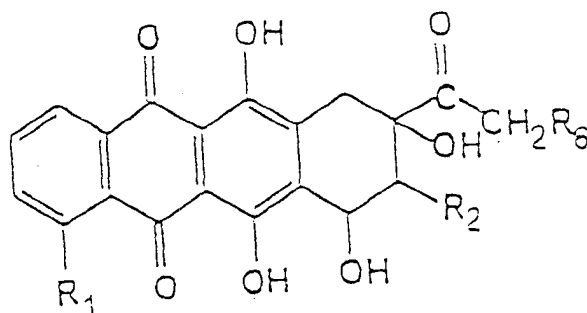
### 발명의 상세한 설명

- <19> 본 발명의 목적은 탄수화물 부분이 디사카라이드 잔기로 구성되는, 신규의 항암 화합물, 특히 안트라사이클린 유사체를 제공하는 것이다.
- <20> 아글리콘에 직접적으로 결합된 당은 전혀 아미노기를 함유하지 않는, 청구된 안트라사이클린 디사카라이드 류는 지금까지 알려진 안트라사이클린보다 더 높은 항암 활성 및 선택성을 나타낸다는 놀라운 발견을 하였다. 유사한 구조를 가지며 두개의 탄수화물 잔기를 포함하는 공지된 안트라사이클린에서, 아글리콜에 결합된 당은 언제나 미치환 또는 치환된 아미노산을 함유하는 것은 주목할 만한 것이다.
- <21> 본 발명에 따른 화합물은 상술한 일반식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 이의 약학 허용 염으로서, 상기 식에서 R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 상기에서 정의한 바와 같다.
- <22> 본 발명은 또한 상기 화합물 또는 약학 허용 산, 바람직하게는 염산과의 염을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- <23> 특히 바람직한 것은 하기 화합물이다:
- <24> a) 7-0-[2,6-디데옥시-4-0-(2,3,6-트리데옥시-3-아미노- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실]다우노루비신 클로르하이드레이트:
- <25> b) 7-0-[2,6-디데옥시-4-0-(2,3,6-트리데옥시-3-아미노- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-아라비노-엑소피라노실]다우노루비신 클로르하이드레이트:
- <26> c) 7-0-[2,6-디데옥시-4-0-(2,3,6-트리데옥시-3-아미노- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실]독소루비신 클로르하이드레이트:
- <27> d) 7-0-[2,6-디데옥시-4-0-(2,3,6-트리데옥시-3-아미노- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-아라비노-엑소피라노실]독소루비신 클로르하이드레이트:
- <28> e) 7-0-[2,6-디데옥시-4-0-(2,3,6-트리데옥시-3-아미노- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-아라비노-엑소피라노실]-4-데메톡시-다우노루비신 클로르하이드레이트:
- <29> f) 7-0-[2,6-디데옥시-4-0-(2,3,6-트리데옥시-3-아미노- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실]-4-데메톡시-다우노루비신 클로르하이드레이트:
- <30> g) 7-0-[2,6-디데옥시-4-0-(2,3,6-트리데옥시-3-아미노- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실]-4-데메톡시-독소루비신 클로르하이드레이트:
- <31> h) 7-0-[2,6-디데옥시-4-0-(2,3,6-트리데옥시-3-아미노- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-아라비노-엑소피라노실]-4-데메톡시-독소루비신 클로르하이드레이트:
- <32> i) 7-0-[2,6-디데옥시-4-0-(2,3,4,6-테트라데옥시-4-아미노- $\alpha$ -L-에리트르-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실]다우노루비신 클로르하이드레이트:
- <33> j) 7-0-[2,6-디데옥시-4-0-(2,3,4,6-테트라데옥시-4-아미노- $\alpha$ -L-에리트르-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실]-4-데메톡시-다우노루비신 클로르하이드레이트:
- <34> k) 7-0-[2,6-디데옥시-4-0-(2,3,4,6-테트라데옥시-4-아미노- $\alpha$ -L-에리트르-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실]독소루비신 클로르하이드레이트:
- <35> l) 7-0-[2,6-디데옥시-4-0-(2,3,4,6-테트라데옥시-4-아미노- $\alpha$ -L-에리트르-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실]-4-데메톡시-독소루비신 클로르하이드레이트:
- <36> m) 7-0-[2,6-디데옥시-4-0-(2,3,6-트리데옥시-3-아미노- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실]-4-데메톡시-8-플루오로-다우노루비신 클로르하이드레이트:
- <37> n) 7-0-[2,6-디데옥시-4-0-(2,3,6-트리데옥시-3-아미노- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실]-4-데메톡시-8-플루오로-독소루비신 클로르하이드레이트.
- <38> 일반식 (I) 및 (II)의 화합물은 하기 단계로 구성되는 방법으로 제조될 수 있다:

<39>

a) 일반식 (III)의 화합물의 축합

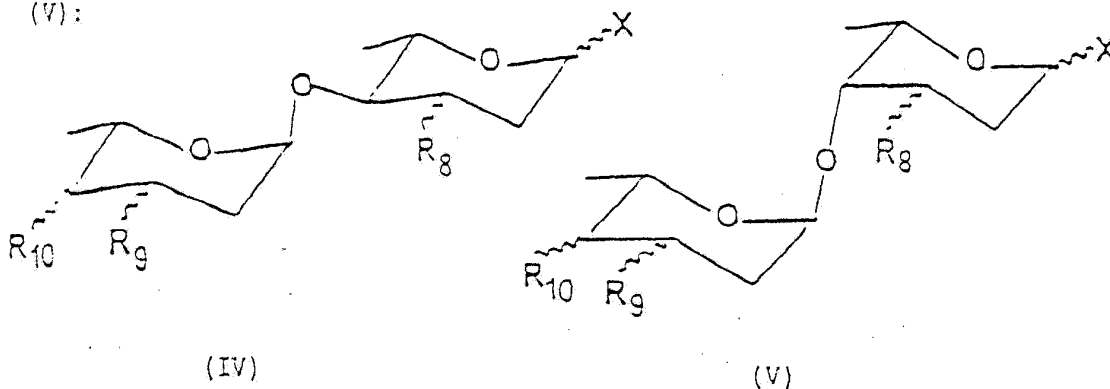
(III)



<41>

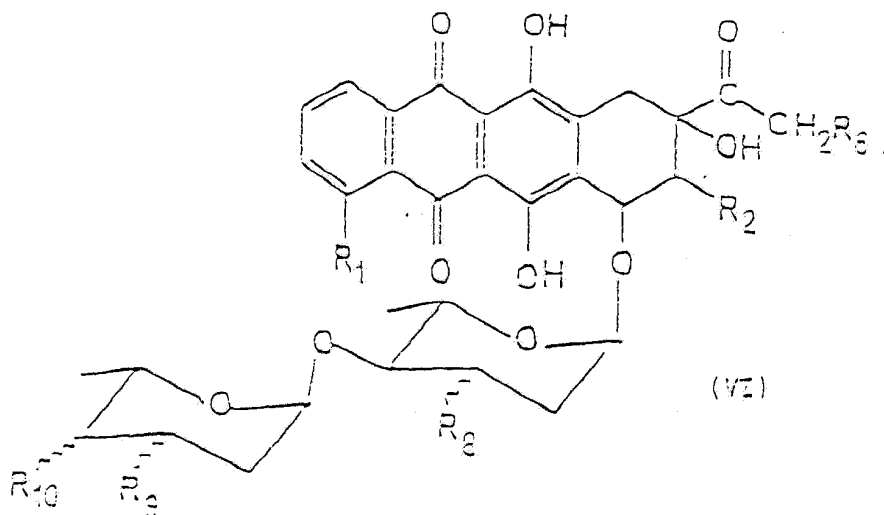
상기 식에서 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 는 상기에서 정의한 바와 같고, R<sub>6</sub>은 H 또는 OR<sub>7</sub> 이고 여기서 R<sub>7</sub>은 바람직하게는 아세틸-, 디메틸테르부틸실릴- 또는 p-메톡시페닐디페닐메틸 기에서 선택되는 하기식 식 (IV) 또는 (V)와의 알콜성 작용을 위한 보호기이며,

(V):



<43>

상기 식에서, R<sub>8</sub>은 H 또는 보호된 -OH기, 바람직하게는 p-니트로벤조에이트이고; R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>은 동일하거나 상이하하며, 각각 H 또는 보호된 OH 기, 바람직하게는 p-니트로벤조에이트 또는 보호된 NH<sub>2</sub> 기, 바람직하게는 트리플루오르아세트아미드 또는 아릴카보시아미드이고 및 X는 축합 조건 하에서, 그 자신을 식 (III)의 화합물의 C-7 위치에 있는 하이드록실 기에 결합시키는 안정한 카르보 양이온을 발생할 수 있는 기로서, X는 글리코시드에 사용되는 기, 예를 들어, 염소 또는 브롬과 같은 할로겐, 바람직하게는 염소, 또는 p-니트로벤조일옥시 기 중에서 통상적으로 선택된다. 식 (VI) 또는 (VII)의 화합물이 따라서 얻어진다:



<45>

상기 식에서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, 및 결합 표시 (~~~)는 상기에서 정의한 바와 같다;

<46>

b) 식 (VI) 및 (VII)의 화합물로부터 OH 및/또는 NH<sub>2</sub> 작용기의 보호 기를 제거하여 식 (I) 및 (II)의 화합물을 생성하는 하나 이상의 반응 단계, 상기 식에서, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, 및 결합 표시 (~~~)는 상기에서 정의한 바와 같다;

<47>

c) 존재한다면, 식 (I) 및 (II)의 전술한 글리코시드를 약학 허용염, 바람직하게는 클로르하이드레이트로 전환하는 단계.

<48>

식(III)의 화합물을 식(IV) 또는 (V)의 화합물과 반응시켜 식(VI) 또는 (VII)의 화합물로 글리코시

드화 시키는 반응 조건은 식 (IV) 또는 (V)의 화합물에 존재하는 치환체의 형태에 따라 변할 수 있다.

- <49> 글리코시드화는 촉합제의 존재 하에서 불활성 유기용매에서 수행된다.
- <50> 사용된 촉합제는 예를 들어, 실버 트리플루오로메탄 설포네이트, 실버 퍼클로레이트, 산화 수은 및 취화 수은의 혼합물, 할로겐화 보론, 티타늄 또는 티타테트라클로라이드 또는 Amberlite<sup>®</sup>와 같은 이온 교환 수지, 실버 트피플레이트, 트리메틸실릴트리플레이트, p-톨루엔설폰 산, 트리플루오로아세트 산이다.
- <51> 글리코시드화는 바람직하게는 불활성 유기 용제, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 에틸 에테르, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 클로로포름, 염화 메틸렌 또는 디클로로에탄 및 이의 혼합물에서 1:1 또는 1:3의 몰비로 수행된다.
- <52> 반응 온도는 -40°C 내지 40°C, 바람직하게는 -20°C 내지 20°C이고, 반응시간은 15 분 내지 3 시간이다.
- <53> 반응 혼합물은 활성화된 분자체와 같은 탈수물질을 포함할 수 있다.
- <54> 반응 중에 또는 반응 종결시에, 반응 혼합물에 피리딘, 콜리딘, N,N-디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민 또는 1,8-비스-(디메틸아미노)나프탈렌과 같은 유기 염기를 첨가할 수 있다.
- <55> 본 발명에 따라서, 식 (VI) 및 (VII)의 화합물로부터 애 및/또는 NH<sub>2</sub> 용 보호기를 제거하여 식 (I)의 화합물을 생성하는 반응은 사용된 보호기의 종류에 따라서 상이한 조건하에서 수행될 수 있다.
- <56> 동일하거나 또는 상이한, R<sub>9</sub> 및/또는 R<sub>10</sub>이 각각 트리플루오로아세트아미드와 같은 보호된 NH<sub>2</sub> 기 또는 p-니트로벤조에이트와 같은 보호된 애기이고, 및/또는 R<sub>8</sub>은 p-니트로벤조에이트와 같은 보호된 애기이고, 및/또는 R<sub>6</sub>이 아세테이트와 같은 보호된 애기일 때, 물, 메탄올, 에탄올, 피리딘, 디메틸포름아미드 또는 이의 혼합물과 같은 극성 용매에서 그리고 화학양론적 양 또는 과량의 나트륨, 칼륨, 리튬 또는 바륨 히드록사이드 또는 카보네이트와 같은 무기염기 존재 하에서, 탈보호 반응을 수행한다.
- <57> 반응온도는 0°C 내지 50°C의 범위이고 반응 시간은 3시간 내지 48시간이다.
- <58> R<sub>9</sub> 및/또는 R<sub>10</sub> 이 각각, 알킬카르복시아미드와 같은 보호된 NH<sub>2</sub> 일 때, 불활성 용매에서, Tetrahedron Letters, 30, 3773 (1989)에서 개시된 바와 같은 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 또는 J. Org. Chem., 38, 3233 (1973)에서 개시된 바와 같은 테트라카르보닐 니켈과 같은 금속 착물의 존재하에서 탈보호 반응을 수행한다.
- <59> R<sub>6</sub>이 디메틸테르부틸실릴에테르와 같은 보호된 애일 때, 불활성 용매에서 그리고 J of Antibiot, 37, 853 (1984)에서 개구된 바와 같은 테트라부틸암모늄의 존재하에서 탈보호 반응을 실시한다.
- <60> R<sub>6</sub>이 p-메톡시페닐디페닐메틸에테르와 같은 보호된 애일 때, 산성 매체, 예를 들어 J Org. Chem., 42, 3653 (1984)에서 개시된 바와 수성 아세트 산에서 탈보호 반응을 실시한다.
- <61> 식 (III)의 화합물은 공지되거나 또는 예를 들어, Gazz. Chim. Ital., 114, 517 (1984), Bull. Chem. Soc. Jpn., 59, 423 (1986), 및 본 발명에 참조 문헌으로 기입되는 본 출원인에 의한 전술한 이태리 특허 출원에서 개시된 바와 같이, 유기화학 분야에 공지된 방법과 공정에 따라서 제조될 수 있다.
- <62> 식 (IV) 또는 (V)의 화합물은 공지되거나, 유기화학 분야에서 공지된 이탄당의 합성 방법과 공정 [J. Carbohydr. Chem, 10, 833 (1991); Carbohydr. Res., 74, 199 (1979); Carbohydr. Res., 208, 111 (1980); Tetrahedron, 46, 103 (1990)]에 따라서 제조될 수 있다.
- <63> 선택적으로, 바람직하게는, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, 및 R<sub>5</sub>가 상기에서 정의한바와 같고 및 R<sub>0</sub>이 애인 식 (I) 및 (II)의 안트라사이클린 글리코시드는 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, 및 결합표시 (~~~)는 상기 정의한 바와 같고 및 R<sub>0</sub>이 H인 식 (I) 및 (II)의 글리코시드로부터 14위치의 탄소를 브롬으로 클로로포름에서 치환시킨 후 포름산 나트륨으로 수득한 14-브로모유도체를 48 시간 동안 실온에서 가수분해함으로써 제조될 수 있다.
- <64> 바람직하게는, 식 (I) 및 (II)의 글리코시드는 메틸 알코올에서 염산으로 처리하여 약학적 허용염, 예를 들어, 클로르하이드레이트로 전환된다.
- <65> 본 발명은 또한, 활성 물질로서 식 (I) 또는 (II)의 화합물, 또는 약학적 허용 희석액 또는 담체와 결합된 약학 허용염을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- <66> 본 발명에 따르면, 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 치료적 유효량은 불활성 담체와 연관된다. 조성물은 통상의 담체를 이용하는 통상적인 방법으로 배합될 수 있다.
- <67> 청구된 화합물은 인체 및 다른 포유 동물의 치료적 치료에 유용하다. 특히, 전술한 화합물들은 치료적 유효 양으로 투여되었을 때, 양호한 항암제이다.
- <68> 하기 실시예들은 본 발명을 더욱 상세히 설명할 것이다.

### 실시에

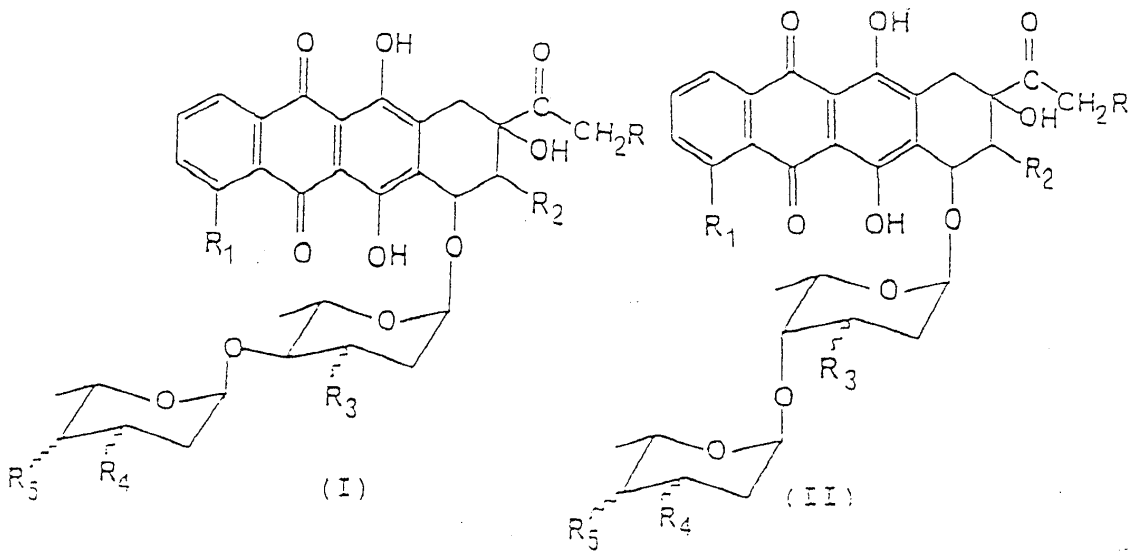
- <69> 실시예 1
- <70> 7-0-[2,6-디데옥시-4-0-(2,3,6-트리데옥시-3-아미노- $\alpha$ -L-라익소-옥소피라노실)-4-데메톡시-다우노루비신 클로르하이드레이트 (식 II의 화합물, R=R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H R<sub>3</sub>=R<sub>5</sub>=OH, R=NH<sub>2</sub>)

- <71> 4-데메톡시다우노루비신 (식 III의 화합물,  $R_1=R_2=R_6=H$ ) (300 mg, 0.81 mmol) 및 2,6-디데옥시-4-0-(2,3,6-트리데옥시-4-0-p-니트로벤조일-3-트리플루오로아세트아미도- $\alpha$ -L-라이소-엑소피라노실)-3-0-p-니트로벤조일- $\alpha$ -L-라이소-엑소피라노실-p-니트로벤조에이트 (식 IV의 화합물,  $R_3=R_5=p$ -니트로벤조일-옥시-,  $R_4$  =트리플루오로아세트아미도-,  $X=p$ -니트로벤조일옥시-) (600 mg, 0.72mmol)의 혼합물을 분자체(A 4)를 함유하는 메틸 클로라이드(72ml) 및 에틸 에테르(24 ml)에 넣고 -20℃를 유지한 다음 트리메틸실리트리플레이트 (266  $\mu$ l; 1.44mmol)로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 1 시간 교반한 후, 메칠렌 클로라이드로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하고 및 증발 건조시켰다. 잔사물을 실리카 겔상의 크로마토그래피(용출물  $CH_2Cl_2$ -EtOH, 99/1)로 처리하여, 360 mg의 7-0-[2,6-디데옥시-4-0-(2,3,6-트리데옥시-4-0-p-니트로벤조일-3-플루오로아세트아미도- $\alpha$ -L-라이소-엑소피라노실)-3-0-p-니트로벤조일- $\alpha$ -라이소-엑소피라노실]-4-데메톡시다우노루비콘 (식 VII의 화합물,  $R_1=R_2=R_6=H$ ,  $R_8=R_{10}=p$ -니트로벤조일옥시-,  $R_9$ =트리플루오로아세트아미도-)을 산출하였다.
- <72>  $Ba(OH)_2$ 를 함유하는  $H_2O/MeOH$  1/1 0.1M 용액 17.6 ml에 식 VII의 화합물 ( $R_1=R_2=R_6=H$ ,  $R_8=R_{10}=p$ -니트로벤조일옥시-,  $R_9$  =트리플루오로아세트아미도-)을 현탁한 보호된 디글리코시드 현탁액을 3 시간 동안 상온에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0.2 M 이황산 칼륨 용액으로 중화시키고 클로로포름으로 추출하였다: 유기 추출물을 수집하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 증발 건조하고 및 0.002M HCl 용액을 사용하여 취하였다. 산 수성용액을 클로로포름으로 세척하고 동결 건조시켜 62 mg의 바람직한 생성물을 산출하였다 (식 II의 화합물,  $R=R_1=R_2=H$ ,  $R_3=R_5=OH$ ,  $R_4=NH_2$ ). 수율 39%.
- <73> NMR 데이터는 아래와 같다:
- <74>  $^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ ),  $\delta$  1.05 (d, 3H), 1.15 (d,3H), 1.5-1.95 (m, 4H), 2.1(m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.95 (dd, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.15 (q, 1H), 4.35 (q, 1H), 4.6 (d, 1H), 4.9 (bs, 2H), 5.25 (bs, 1H), 5.35 (d, 1H), 5.55 (s, 1H), 7.95 (bs, 1H), 8.25 (bs, 2H).
- <75> 유사한 방법에 따라서, 식 (I) 및 (II)의 하기 화합물을 수득하였다:
- <76> 7-0-[2,6-디데옥시-4-0-(2,3,6-트리데옥시-3-아미노- $\alpha$ -L-라이소-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-라이소-엑소피라노실]다우노루비콘 클로르하이드레이트 (식 II의 화합물,  $R=R_2=H$ ,  $R_1=OCH_3$ ,  $R_3=R_5=OH$ ,  $R_4=NH_2$ )
- <77>  $^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ ),  $\delta$  1.05 (d, 3H), 1.15 (d,3H), 1.35-2.15 (m, 6H), 2.25 (s,3H), 2.95 (dd, 2H), 3.55 (bs, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.05-4.2 (m+q, 2H), 4.35 (q, 1H), 4.9 (bs, 2H), 5.25 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.9 (d,2H).
- <78> 7-0-[2,6-디데옥시-4-0-(2,3,6-트리데옥시-3-아미노- $\alpha$ -L-라이소-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-아라비노-엑소피라노실]다우노루비콘 클로르하이드레이트 (식 I의 화합물,  $R=R_2=H$ ,  $R_1=OCH_3$ ,  $R_3=R_5=OH$ ,  $R_4=NH_2$ )
- <79>  $^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ ),  $\delta$  1.15 (d, 3H), 1.15 (d,3H), 1.45-1.85(m, 4H), 2.05 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.87 (dd, 2H), 2.98 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.85 (q, 1H), 3.9(q, 1H), 3.9 (s, 3H), 4.84 (m, 2H), 5.13 (bs, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.32 (d, 1H), 5.55 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.8 (m, 2H).
- <80> 7-0-[2,6-디데옥시-4-0-(2,3,6-트리데옥시-3-아미노- $\alpha$ -L-라이소-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-아라비노-엑소피라노실]-4-데메톡시-다우노루비콘 클로르하이드레이트 (식 I의 화합물,  $R=R_1=R_2=H$ ,  $R_3=R_5=OH$ ,  $R_4=NH_2$ )
- <81>  $^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ ),  $\delta$  1.1 (d, 3H), 1.2 (d, 3H), 1.5-1.95 (m, 4H), 2.05-2.2 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.95 (dd, 2H), 3.1 (t, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.6 (bs, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.85-4.00 (q+q, 2H), 3.9 (m, 1H), 4.95 (d, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.4 (bs, 2H), 5.7 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.25 (m, 2H).

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

일반식 (I) 및 (II)의 각 화합물 및 이의 약학적 허용 염.



R은 H, OH 또는 OR<sub>7</sub> 기이고 여기서 R<sub>7</sub>은 CHO, COCH<sub>3</sub> 또는 6개 탄소 원자까지를 포함하는 카르복실산의 아크릴 잔기이며;

R<sub>1</sub>은 H, OH 또는 OCH<sub>3</sub>이고;

R<sub>2</sub>는 H 또는 F이고;

R<sub>3</sub>은 H 또는 OH이고;

R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 서로 같거나 다를 수 있으며, 각각 H, OH 또는 NH<sub>2</sub> 이고; 및

결합 표시 (~~~)는 치환체 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>가 수직 또는 수평 위치에 놓여 있는 것을 나타낸다.

## 청구항 2

제 1 항에 있어서, 하기 군에 속하는 식 (I) 및 (II)의 화합물:

a) 7-O-[2,6-디데옥시-4-O-(2,3,6-트리데옥시-3-아미노- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실]다우노루비신 클로르하이드레이트;

b) 7-O-[2,6-디데옥시-4-O-(2,3,6-트리데옥시-3-아미노- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-아라비노-엑소피라노실]다우노루비신 클로르하이드레이트;

c) 7-O-[2,6-디데옥시-4-O-(2,3,6-트리데옥시-3-아미노- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실]독소루비신 클로르하이드레이트;

d) 7-O-[2,6-디데옥시-4-O-(2,3,6-트리데옥시-3-아미노- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-아라비노-엑소피라노실]독소루비신 클로르하이드레이트;

e) 7-O-[2,6-디데옥시-4-O-(2,3,6-트리데옥시-3-아미노- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-아라비노-엑소피라노실]-4-데메톡시-다우노루비신 클로르하이드레이트;

f) 7-O-[2,6-디데옥시-4-O-(2,3,6-트리데옥시-3-아미노- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실]-4-데메톡시-다우노루비신 클로르하이드레이트;

g) 7-O-[2,6-디데옥시-4-O-(2,3,6-트리데옥시-3-아미노- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실]-4-데메톡시-독소루비신 클로르하이드레이트;

h) 7-O-[2,6-디데옥시-4-O-(2,3,6-트리데옥시-3-아미노- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-아라비노-엑소피라노실]-4-데메톡시-독소루비신 클로르하이드레이트;

i) 7-O-[2,6-디데옥시-4-O-(2,3,4,6-테트라데옥시-4-아미노- $\alpha$ -L-에리트로-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실]다우노루비신 클로르하이드레이트;

j) 7-O-[2,6-디데옥시-4-O-(2,3,4,6-테트라데옥시-4-아미노- $\alpha$ -L-에리트로-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실]-4-데메톡시-다우노루비신 클로르하이드레이트;

k) 7-O-[2,6-디데옥시-4-O-(2,3,4,6-테트라데옥시-4-아미노- $\alpha$ -L-에리트로-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실]독소루비신 클로르하이드레이트;

l) 7-O-[2,6-디데옥시-4-O-(2,3,4,6-테트라데옥시-4-아미노- $\alpha$ -L-에리트로-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실]-4-데메톡시-독소루비신 클로르하이드레이트;

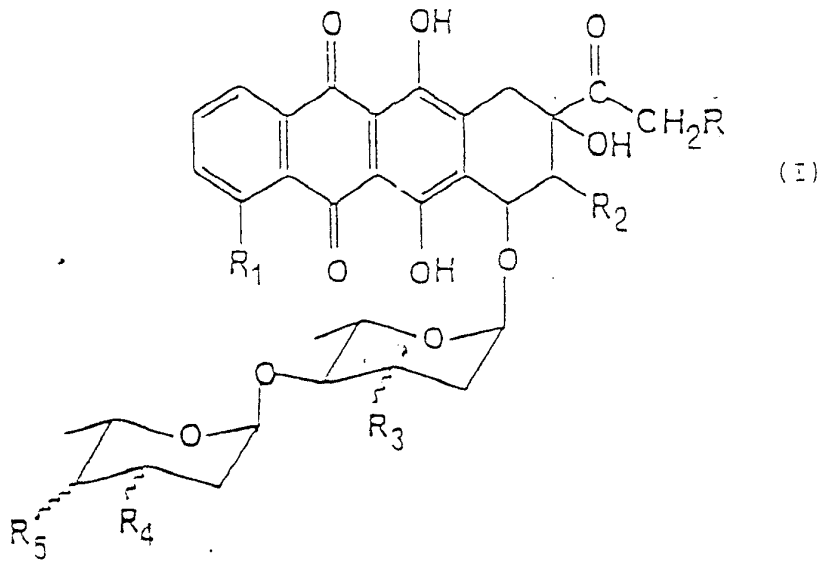
m) 7-O-[2,6-디데옥시-4-O-(2,3,6-트리데옥시-3-아미노- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-라익소-엑소피라노실]-4-데메톡시-8-플루오로-다우노루비신 클로르하이드레이트;

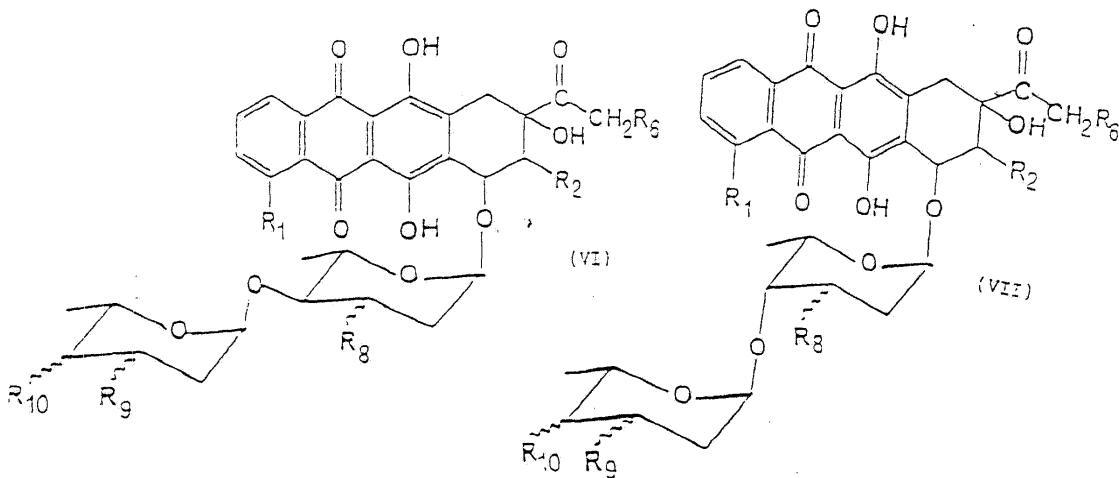
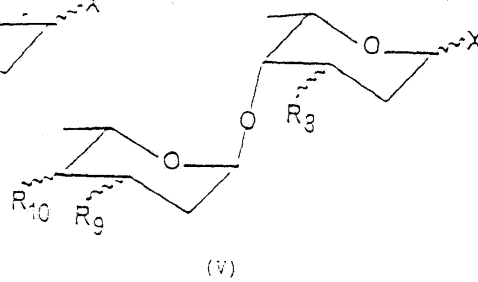
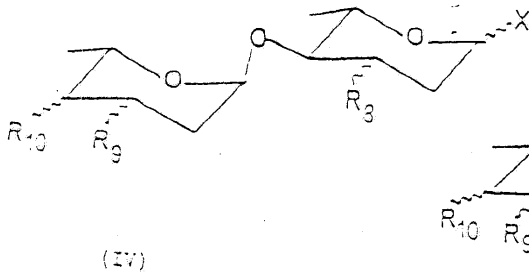
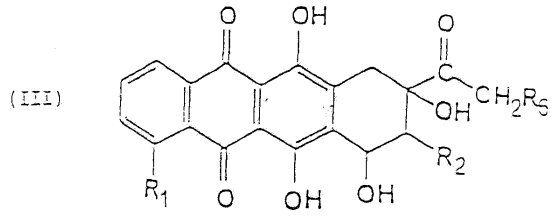
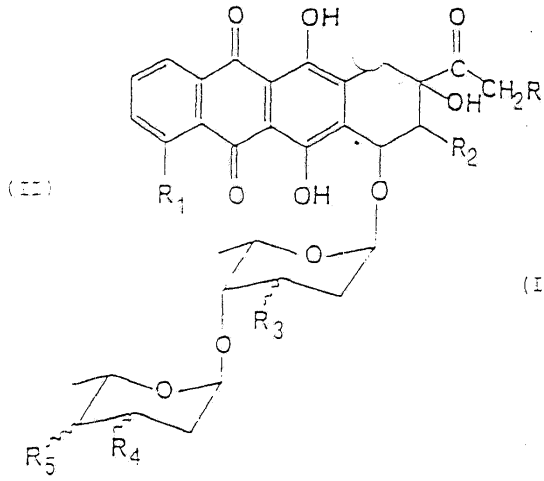
n)7-0-[2,6-디메톡시-4-0-(2,3,6-트리데옥시-3-아미노- $\alpha$ -L-라이소-엑소피라노실)- $\alpha$ -L-라이소-엑소피라노실]-4-데메톡시-8-플루오로-독소루비시논 클로르하이드레이트.

### 청구항 3

- i) 식 (III)의 화합물을 식 (IV) 또는 (V)의 화합물과 축합하여 식(VI) 또는 (VII)을 생성하고;
- ii) 식 (VI) 및 (VII)의 화합물로부터 애 및/또는 NH<sub>2</sub> 작용기에 대한 보호기를 하나 이상의 반응으로 제거하여 식 (I) 및 (II)의 화합물을 생성하고;
- iii) 존재한다면, 식 (I) 및 (II)의 화합물을 약학적 허용염으로 전환하는 단계로 구성되는 일반 식 (I) 및 (II)의 각 화합물 또는 이의 약학적 허용염을 제조하는 방법.







상기식에서,

R은 H, OH 또는 OR<sub>7</sub> 기이고 여기서 R<sub>7</sub>은 CHO, COCH<sub>3</sub> 또는 6개 탄소 원자까지를 포함하는 카르복실산의 아크릴 잔기이며;

R<sub>1</sub>은 H, OH 또는 OCH<sub>3</sub>이고;

R<sub>2</sub>은 H 또는 F이고;

R<sub>3</sub>은 H 또는 OH이고;

R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 서로 같거나 다를 수 있으며, 각각 H, OH 또는 NH<sub>2</sub> 이고;

결합 표시 (~~~)는 치환체 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub> 가 수직 또는 수평 위치에 놓여 있는 것을 나타내며;

R<sub>6</sub>은 H 또는 OR<sub>7</sub> 기이고, 여기서 R<sub>7</sub>은 아세틸-, 디메틸테르부틸실릴-, 또는 p-메톡시페닐디페닐메틸- 기에서 선택된, 알코올 관능기용 보호기이고;

R<sub>8</sub>은 H 또는 p-니트로벤조에이트와 같은 보호된 애이고;

R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>은 서로 동일하거나 상이하며, 각각 H 또는 p-니트로벤조일과 같은 보호된 애, 또는 트리플루오로아세틸- 또는 알릴옥시카르보닐 기에 의해 보호된 NH<sub>2</sub>기이고;

X는 할로겐 또는 p-니트로벤조일옥시 기에서 선택된 기이다.

#### 청구항 4

제 1 항의 화합물에서 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>는 상기에서 정의한 바와 같고, R이 애기인 식 (I) 및 (II)의 화합물 또는 이의 약학적 허용염을 제조하는 방법에 있어서,

i) R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 결합표시(~~~)는 상기에서 정의된 바와 같고, R은 H인 식 (I) 및 (II)의 화합물 또는 이의 약학적 허용염에서 14 위치의 탄소를 치환하고;

ii) 결과된 14-브로모 유도체를 가수분해하여 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>는 상기에서 정의된 바와 같고, R은 애인 식 (I) 및 (II)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 5

제 3 항에 있어서, 단계 i는 실버 트리플레이트, 실버 퍼클로레이트, 산화 수은과 취화 수은의 혼합물, 트리메틸실리트리플레이트, p-톨루엔설폰 산, 트리플루오로아세트 산, 보론 할라이드, 틴 테트라클로라이드, 티타늄 테트라클로라이드 또는 Amberlite<sup>®</sup> 형과 같은 이온 교환 수지로 구성되는 군으로부터 선택된 촉합제의 존재하에서 수행되는 방법.

#### 청구항 6

제 3 항 또는 제 5 항에 있어서, 식 (III)의 화합물은 불활성 유기용매에서 용해되고, 촉합은 탈수 물질과 같은 분자체의 존재하에서 수행되는 방법.

#### 청구항 7

제 5 항에 있어서, 반응 혼합물은 피리딘, 콜리딘, N,N-디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민 또는 1,8-비스-(디메틸아미노)-나프탈렌으로 구성되는 군으로부터 선택된 유기 염기와의 촉합 반응 동안 첨가되는 방법.

#### 청구항 8

제 3 항에 있어서, 단계 i)에서의 할로겐은 염소 또는 브로민인 방법.

#### 청구항 9

제 3 항에 있어서, 단계 ii)에서의 NH<sub>2</sub>관능기를 보호하는 트리플루오로아세틸 기 및/또는 애 관능기를 보호하는 p-니트로벤조일- 및/또는 아세틸-기를 수산 또는 탄산 나트륨, 칼륨, 리튬 또는 바륨으로 구성되는 기로부터 선택된 무기 염기의 작용으로 제거하는 방법.

#### 청구항 10

제 3 항에 있어서, 단계 ii)에서의 NH<sub>2</sub>관능기를 보호하는 알릴옥시카르보닐 기를 니켈 또는 팔라듐 유기 착체의 작용으로 제거하는 방법.

#### 청구항 11

제 3 항에 있어서, 단계 ii)에서의 애 관능기를 보호하는 메톡시페닐메틸기를 유기산의 작용으로 제거하는 방법.

#### 청구항 12

제 11 항에 있어서, 상기 유기산은 아세트 산인 방법.

#### 청구항 13

제 3 항에 있어서, 단계 ii)에서의 애 관능기를 보호하는 디메틸테르부틸실릴 기를 테트라부틸암모늄 플루오라이드 존재하에서 제거하는 방법.

#### 청구항 14

제 3 항에 있어서, 단계 iii)에서의 식 (I) 및 (II)의 화합물을 약학적 허용가능한 클로르하이드레이트로 전환하는 방법.

#### 청구항 15

제 4 항에 있어서, 단계 i)에서의 브롬화는 클로로포름에서 브롬을 사용하여 수행되는 방법.

#### 청구항 16

제 4 항에 있어서, 단계 ii)에서의 가수분해는 포름산 나트륨을 사용하여 수행되는 방법.

### 요약

본 발명은 각각 일반식 (I) 및 (II)의 화합물, 이의 약학적 허용염, 및 이를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

### 대표도

