

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2012 년 9 월 27 일 (27.09.2012)



(10) 국제공개번호
WO 2012/128530 A2

- (51) 국제특허분류:
C07D 311/04 (2006.01) *A61K 31/353* (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2012/001971
- (22) 국제출원일: 2012 년 3 월 20 일 (20.03.2012)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2011-0025075 2011 년 3 월 21 일 (21.03.2011) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): **동국대학교 산학협력단 (DONGGUK UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION)** [KR/KR]; 서울특별시 중구 필동로 1 길 30, 100-715 Seoul (KR).
- (72) 발명자: **경**
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): **공영대 (GONG, Young Dae)** [KR/KR]; 서울특별시 서대문구 홍은 2 동 풍림아 이원 아파트 102 동 602 호, 120-102 Seoul (KR). **김정엽 (KIM, Jeong Yeup)** [KR/KR]; 서울특별시 강남구 대치 동 우성 2 차 아파트 201 동 707 호, 135-280 Seoul (KR).
- (74) 대리인: **한라특허법인 (HALLA PATENT&LAW FIRM)**; 서울시 강남구 도곡동 949-3 캠프양재타워 9 층, 135-270 Seoul (KR).

- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

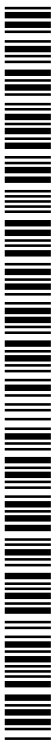
- 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

(54) Title: 2-METHYL-2-ALKYL-6-AMIDO-2H-BENZOPYRAN DERIVATIVES HAVING ANTI-CANCER ACTIVITY

(54) 발명의 명칭 : 항암 활성을 가지는 2-메틸-2-알킬-6-아미도-2 H-벤조피란 유도체

(57) Abstract: The present invention relates to novel 2-methyl-2-alkyl-6-amido-2H-benzopyran derivatives having an excellent NF- κ B target gene expression inhibitory activity and pharmaceutically acceptable salts thereof, a preparation method of the compound, and the use of the compound as an anti-cancer agent.

(57) 요약서: 본 발명은 우수한 NF- κ B 표적유전자 발현 억제 활성을 가지는 신규 2-메틸-2-알킬-6-아미도-2H-벤조피란 유도체와 약제학적으로 허용 가능한 이의 염, 이 화합물의 제조방법, 그리고 이 화합물의 항암제로서의 용도에 관한 것이다.



WO 2012/128530 A2

명세서

발명의 명칭: 항암 활성을 가지는

2-메틸-2-알킬-6-아미도-2H-벤조피란 유도체

기술분야

[0001] 본 발명은 우수한 NF- κ B 표적유전자 발현 억제 활성을 가지는 신규 2-메틸-2-알킬-6-아미도-2H-벤조피란 유도체와 약제학적으로 허용 가능한 이의 염, 이 화합물의 제조방법, 그리고 이 화합물을 유효활성 성분으로 포함하는 항암제에 관한 것이다.

[0002]

배경기술

[0003] '항암제'라 함은 악성종양을 치료하기 위해 사용하는 방법들 중 수술이나 방사선 요법을 제외한 화학요법제를 총칭하는 것으로, 주로 핵산의 합성을 저해하여 항암활성을 나타내는 물질이 대부분이다. 화학요법제는 크게 대사길항제 (antimetabolites), 알킬화제 (alkylating agents), 유사분열억제제 (antimitotic drugs), 호르몬제 (hormones) 등으로 분류된다. 암세포의 증식에 필요한 대사과정을 저해하는 대사길항제로는 엽산 유도체 (methotrexate), 퓨린 유도체 (6-mercaptopurine, 6-thioguanine), 피리미딘 유도체 (5-fluorouracil, Cytarabine) 등이 있다. DNA의 구아닌 등에 알킬기를 도입하여 DNA의 구조를 변형시키고 사슬을 절단시켜 항암효과를 나타내는 알킬화제로는 니트로젠 머스타드계 화합물 (chlorambucil, cyclophosphamide), 에틸렌이민계 화합물 (thiotepa), 알킬설포네이트계 화합물 (busulfan), 니트로소우레아계 화합물 (carmustine), 트리아젠계 화합물 (dacarbazine)이 있다. 분열시기 특이성 약물로서 유사분열을 차단하여 세포분열을 억제하는 유사분열억제제에는 악티노마이신 D (actinomycin D), 독소루비신, 블레오마이신, 미토마이신과 같은 항암성항암제, 빈크리스틴, 빈블라스틴과 같은 식물알칼로이드, 탁산환을 포함하는 유사분열 저해제인 탁소이드 등이 포함된다. 이외에 부신피질호르몬이나 프로게스테론과 같은 호르몬제와 시스플라틴 같은 백금함유 화합물이 항암제로서 사용되고 있다.

[0004] 일반적으로 항암제로 사용되는 물질들은 상당한 독성을 지니고 있으며, 암 세포만을 선택적으로 제거하지 못하므로, 암의 발생 후 이의 치료뿐 아니라, 암의 발생을 예방하기 위한 독성이 적고 효과적인 항암제의 개발이 절실히 필요하다. 또한 화학요법제의 가장 큰 문제 중 하나는 약제 내성으로, 항암제에 의한 초기의 성공적인 반응에도 불구하고 결국에는 치료가 실패하게 되는 주요 요인이다.

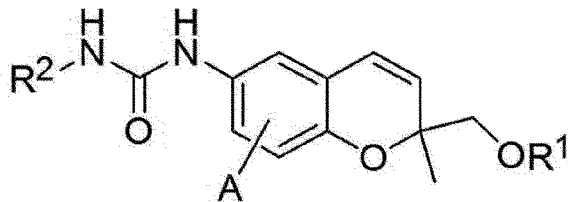
[0005] 이러한 맥락에서 최근에 NF- κ B 는 효과적이고 안전한 항암제 개발 및 약제 내성 극복을 위한 표적으로서 많은 주목을 받아왔으며, NF- κ B 표적유전자의

발현을 억제하는 효과적인 유기저분자의 발굴, 및 암 예방 및 치료를 위한 항암제로서의 개발을 위한 노력들이 진행되어 왔다. [M. Karin et al., *Nature Reviews Cancer* 2002, 2, 301-310; B. Haefner, *Drug Discovery Today* 2002, 7, 653-663; C. Nakanishi et al., *Nature Reviews Cancer* 2005, 5, 297-309; S. Olivier et al., *Biochemical Pharmacology* 2006, 1054-1068; J. Adams, *Drug Discovery Today* 2003, 8, 307-315; A. Albini et al., *Nature Reviews Cancer* 2007, 7, 139-147]

[0006] 본 발명과 관련된 선행발명으로서 NF- κ B 표적유전자 발현억제 활성을 가지는 2-메틸-2-(옥시메틸)-6-(우레이도)-2H-벤조피란 화합물이 본 발명자들에 의해 합성되어 발표된 바 있다. [대한민국 특허등록 제954,611호]

[0007] [화학식 A]

[0008]



[0009] 상기 화학식 A에서, R¹은 수소원자 또는 C₁-C₆의 알킬기를 나타내고; R²는 페닐, 피리디닐, 아이속사졸릴, 싸이아졸릴, 트라이아졸릴, 벤조싸이아졸릴, 벤즈아이소싸이아졸릴, 및 싸이아다리아졸릴 중에서 선택된 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내고, A는 수소원자, 할로겐원자, C₁-C₆의 알킬기, 또는 C₁-C₆의 알콕시기를 나타낸다.

[0010] 본 발명의 화합물과 상기한 선행발명에 개시된 화합물이 2-메틸-2H-벤조피란 골격구조를 가지는 점에서 유사한 점도 있지만, C2 및 C6 위치에 치환기가 서로 상이하여 전체적인 화학구조는 전혀 상이한 것입니다.

[0011] 따라서, 본 발명이 특징으로 하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 관련된 선행 문헌에서 공개된 바 없는 신규 구조의 화합물로서, 우수한 NF- κ B 표적유전자 발현억제 활성을 가지므로 암 예방 및 치료를 위한 항암제로서 활용될 수 있다.

발명의 요약

기술적 과제

[0012] 본 발명은 신규의 2-메틸-2-알킬-6-아미도-2H-벤조피란 유도체를 제공하는데 그 목적이 있다.

[0013] 또한, 본 발명은 상기한 신규 화합물을 제조하는 방법을 제공하는데 다른 목적이 있다.

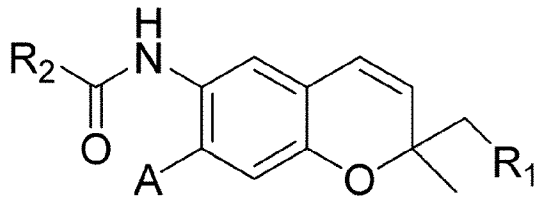
[0014] 또한, 본 발명은 상기한 신규 화합물이 NF- κ B 표적유전자 발현 억제 활성을 가지므로, 이 신규 화합물을 항암제로 사용하는 의약적 용도를 제공하는데 또 다른 목적이 있다.

과제 해결 수단

[0015] 본 발명은 우수한 NF- κ B 표적유전자 발현 억제 활성을 가지는 하기 화학식 1로 표시되는 2-메틸-2-알킬-6-아미도-2H-벤조피란 유도체를 그 특징으로 한다.

[0016] [화학식 1]

[0017]



[0018] 상기 화학식 1에서,

[0019] A는 수소원자; 할로젠원자; C₁-C₅ 알킬기; 또는 C₁-C₅ 알콕시기를 나타내고, R₁은 수소원자; 아세틸기; C₁-C₅ 알킬기; 또는 C₆-C₁₀ 아릴 C₁-C₅ 알킬기를 나타내고, R₂는 C₁-C₅ 알킬기; C₃-C₈ 사이클로알킬기; C₂-C₅ 알케닐기; C₆-C₁₀ 아릴기; 또는 산소 또는 황 중에서 선택된 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 7원의 헤테로아릴기를 나타내고, 상기 R₁ 및 R₂ 정의에 사용된 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 할로, 니트로, 아미노, 하이드록시, 아세트아미도, 모노(C₁-C₅ 알킬)아미노, 디(C₁-C₅ 알킬)아미노, C₂-C₅ 아실, C₁-C₅ 알킬, C₁-C₅ 할로알킬, C₁-C₅ 알콕시, C₁-C₅ 할로알콕시, C₁-C₅ 알킬싸이오 중에서 선택된 치환체가 0 내지 3개 치환될 수 있다. 다만, A가 수소원자이고, R₁이 수소원자이면서, 동시에 R₂가 C₁-C₅ 알킬기인 화합물은 제외한다.

[0020] 또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 용매화물(예를 들면 수화물)의 형태로도 존재할 수 있다.

[0021] 또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하나 또는 그 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있고, 이러한 화합물의 경우 거울상 이성질체 또는 부분 입체 이성질체가 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명은 각 이성질체 또는 이들 이성질체 혼합물을 포함한다.

발명의 효과

[0022] 본 발명에 따른 신규 화합물들은 우수한 NF- κ B 표적유전자 발현 억제 활성을 가지므로, 암 예방 및 치료를 위한 신규 항암제 개발에 유용하다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[0023] 본 발명에 따른 화합물 정의에 사용된 각 치환기에 대해 좀 더 구체적으로 설명하면 하기와 같다.

[0024] 본 발명에서의 ‘할로젠 원자’라 함은 불소, 염소, 브롬, 요오드원자를 의미한다.

[0025] 본 발명에서의 ‘C₁-C₅의 알킬기’라 함은 메틸, 에틸, *n*-프로필, *i*-프로필, *n*-부틸, *i*-부틸, *t*-부틸, *n*-펜틸, *i*-펜틸, 네오펀틸, *t*-펜틸 등을 포함하는 1개에서 5개까지의 탄소원자를 가지는 지방족 포화 탄화수소기를 의미한다.

[0026] 본 발명에서의 ‘C₃-C₈ 사이클로알킬기’라 함은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로프로필메틸, 사이클로펜틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로헥실 등을 포함하는 3개에서 8개까지의 탄소원자를 가지는 지방족 포화 탄화수소기를

의미한다.

- [0027] 본 발명에서의 'C₁-C₅의 할로알킬기'라 함은 트라이플루오르메틸기와 같이 한개 이상의 할로겐 원자에 의해 수소원자가 치환된 C₁-C₅의 알킬기를 의미한다.
- [0028] 본 발명에서의 'C₁-C₅의 알콕시기'라 함은 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, *i*-프로폭시, *n*-부톡시, *i*-부톡시, *t*-부톡시를 포함하는, C₁-C₅의 알킬기에서 선택된 치환체에 의해 수소원자가 치환된 하이드록시기를 의미한다.
- [0029] 본 발명에서의 'C₁-C₅의 할로알콕시기'라 함은 다이플루오르메톡시기와 같이 한개 이상의 할로겐 원자에 의해 수소원자가 치환된 C₁-C₅의 알콕시기를 의미한다.
- [0030] 본 발명에서의 'C₁-C₅의 알킬싸이오기'라 함은 C₁-C₅의 알킬기에서 선택된 치환체에 의해 수소원자가 치환된 메르캡토기를 의미한다.
- [0031] 본 발명에서의 '아릴기'라 함은 페닐, 나프틸, 안트라니릴, 페난트리닐 등을 포함하는 단일고리, 두고리, 또는 세고리 방향족 탄화수소기를 의미한다. 또한, 상기 아릴기는 치환기에 의해 치환 또는 비치환될 수 있으며, 치환된 아릴기는 할로, 니트로, 아미노, 하이드록시, 아세트아미도, 모노(C₁-C₅ 알킬)아미노, 디(C₁-C₅ 알킬)아미노, C₂-C₅ 아실, C₁-C₅ 알킬, C₁-C₅ 할로알킬, C₁-C₅ 알콕시, C₁-C₅ 할로알콕시, C₁-C₅ 알킬싸이오 등 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환될 수 있다.
- [0032] 본 발명에서의 '헤테로아릴기'라 함은 피롤릴, 퓨라닐, 싸이오펜일, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 싸이아졸릴, 아이소타이아졸릴, 트리아졸릴, 옥사다리아졸릴, 싸이아다리아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 인돌릴, 아이소인돌릴, 벤조퓨라닐, 벤조퓨라자닐, 다이벤조퓨라닐, 아이소벤조퓨라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈아이속사졸릴, 벤조싸이아졸릴, 다이벤조싸이오펜일, 나프티리딜, 벤즈아이소싸이아졸릴, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 치놀리닐, 퀴나졸리닐 등을 포함하는 단일고리, 두고리, 또는 세고리 방향족 헤테로탄화수소기를 의미한다. 또한, 상기 헤테로아릴기는 치환기에 의해 치환 또는 비치환될 수 있으며, 치환된 헤테로아릴기는 할로, 니트로, 아미노, 하이드록시, 아세트아미도, 모노(C₁-C₅ 알킬)아미노, 디(C₁-C₅ 알킬)아미노, C₂-C₅ 아실, C₁-C₅ 알킬, C₁-C₅ 할로알킬, C₁-C₅ 알콕시, C₁-C₅ 할로알콕시, C₁-C₅ 알킬싸이오 등 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환될 수 있다.
- [0033] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 있어, 보다 바람직하기로는 상기 A는 수소원자; 또는 C₁-C₅의 알킬기를 나타내고, 상기 R₁은 수소원자; C₁-C₅의 알킬기; 벤질기; 또는 C₁-C₅의 알킬 및 C₁-C₅의 알콕시 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 벤질기를 나타내고, 상기 R₂는 C₁-C₅ 알킬기; C₃-C₈ 싸이클로알킬기; C₂-C₅ 알케닐기; 페닐기; 할로, 니트로, 아미노, 아세트아미도, 모노(C₁-C₅ 알킬)아미노, 디(C₁-C₅ 알킬)아미노, C₂-C₅ 아실, C₁-C₅ 알킬, C₁-C₅

할로알킬, 및 C_1-C_5 알콕시 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐기; 나프틸기; 퓨라닐기; 싸이오펜일기; 또는 벤조[d][1,3]디옥솔기를 나타내는 화합물이다. 다만, A가 수소원자이고, R_1 이 수소원자이면서, 동시에 R_2 가 C_1-C_5 알킬기인 화합물은 제외한다.

[0034] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 있어, 특히 바람직하기로는 상기 A는 수소원자, 메틸기, 에틸기, 또는 프로필기를 나타내고, 상기 R_1 은 수소원자, 메틸기, 에틸기, 벤질기, 2-메톡시벤질기, 3-메톡시벤질기, 또는 4-메톡시벤질기를 나타내고, 상기 R_2 는 메틸기, 에틸기, 프로필기, *t*-부틸기, 싸이클로프로필기, 싸이클로헥실기, 비닐기, 알릴기, 페닐기, 2-클로로페닐기, 3-클로로페닐기, 4-클로로페닐기, 2-플루오로페닐기, 3-플루오로페닐기, 4-플루오로페닐기, 2,4-디클로로페닐기, 2,4-디플루오로페닐기, 2,4,6-트리클로로페닐기, 2-트리플루오로메틸페닐기, 3-트리플루오로메틸페닐기, 4-트리플루오로메틸페닐기, 4-니트로페닐기, 2-메틸페닐기, 3-메틸페닐기, 4-메틸페닐기, 2-메톡시페닐기, 3-메톡시페닐기, 4-메톡시페닐기, 2-아세틸페닐기, 3-아세틸페닐기, 4-아세틸페닐기, 2-아미노페닐기, 3-아미노페닐기, 4-아미노페닐기, 2-디메틸아미노페닐기, 3-디메틸아미노페닐기, 4-디메틸아미노페닐기, 2-아세트아미도페닐기, 3-아세트아미도페닐기, 4-아세트아미도페닐기, 나프틸기, 나프틸기, 퓨라닐기, 싸이오펜일기, 또는 벤조[d][1,3]디옥솔기를 나타내는 화합물이다. 다만, A가 수소원자이고, R_1 이 수소원자이면서, 동시에 R_2 가 메틸기, 에틸기, 프로필기, 또는 *t*-부틸기인 화합물은 제외한다.

[0035] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 좀 더 구체적으로 예시하면 하기와 같다:

- [0036] 2-프로필-2-메틸-6-(*t*-부틸아미도)-2*H*-벤조피란,
- [0037] 2-프로필-2-메틸-6-싸이클로프로필아미도-2*H*-벤조피란,
- [0038] 2-프로필-2-메틸-6-(*t*-부틸아미도)-7-메틸-2*H*-벤조피란,
- [0039] 2-프로필-2-메틸-6-싸이클로프로필아미도-7-메틸-2*H*-벤조피란,
- [0040] 2-페닐에틸-2-메틸-6-싸이클로프로필아미도-2*H*-벤조피란,
- [0041] 2-페닐에틸-2-메틸-6-(*t*-부틸아미도)-2*H*-벤조피란,
- [0042] 2-페닐에틸-2-메틸-6-싸이클로프로필아미도-7-메틸-2*H*-벤조피란,
- [0043] 2-페닐에틸-2-메틸-6-싸이클로헥실아미도-2*H*-벤조피란,
- [0044] 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-싸이클로프로필아미도-2*H*-벤조피란,
- [0045] 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-(*t*-부틸아미도)-2*H*-벤조피란,
- [0046] 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-싸이클로헥실아미도-2*H*-벤조피란,
- [0047] 2-프로필-2-메틸-6-(퓨란-2-일아미도)-2*H*-벤조피란,
- [0048] 2-페닐에틸-2-메틸-6-(퓨란-2-일아미도)-2*H*-벤조피란,
- [0049] 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-(퓨란-2-일아미도)-2*H*-벤조피란,
- [0050] 2-프로필-2-메틸-6-(퓨란-2-일아미도)-7-메틸-2*H*-벤조피란,

- [0051] 2-페닐에틸-2-메틸-6-(푸란-2-일아미도)-7-메틸-2H-벤조피란,
 - [0052] 2-페닐에틸-2-메틸-6-(싸이오펜-2-일아미도)-7-메틸-2H-벤조피란,
 - [0053] 2-프로필-2-메틸-6-(4-플루오로페닐)아미도-2H-벤조피란,
 - [0054] 2-프로필-2-메틸-6-(4-클로로페닐)아미도-2H-벤조피란
 - [0055] 2-프로필-2-메틸-6-(4-니트로페닐)아미도-2H-벤조피란,
 - [0056] 2-프로필-2-메틸-6-(4-메틸페닐)아미도-2H-벤조피란,
 - [0057] 2-프로필-2-메틸-6-(2-트리플루오로메틸페닐)아미도-2H-벤조피란,
 - [0058] 2-프로필-2-메틸-6-(2,4,6-트리클로로메틸페닐)아미도-2H-벤조피란,
 - [0059] 2-프로필-2-메틸-6-(나프탈렌-1-일)아미도-2H-벤조피란,
 - [0060] 2-페닐에틸-2-메틸-6-페닐아미도-2H-벤조피란,
 - [0061] 2-페닐에틸-2-메틸-6-(2-플루오로페닐)아미도-2H-벤조피란,
 - [0062] 2-페닐에틸-2-메틸-6-(2-클로로페닐)아미도-2H-벤조피란,
 - [0063] 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-플루오로페닐)아미도-2H-벤조피란,
 - [0064] 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-클로로페닐)아미도-2H-벤조피란,
 - [0065] 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-니트로페닐)아미도-2H-벤조피란,
 - [0066] 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-메틸페닐)아미도-2H-벤조피란,
 - [0067] 2-페닐에틸-2-메틸-6-(나프탈렌-1-일)아미도-2H-벤조피란,
 - [0068] 2-페닐에틸-2-메틸-6-(2-트리플루오로메틸페닐)아미도-2H-벤조피란,
 - [0069] 2-페닐에틸-2-메틸-6-(2,4,6-클로로페닐)아미도-2H-벤조피란,
 - [0070] 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-(2-클로로페닐)아미도-2H-벤조피란,
 - [0071] 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-(4-클로로페닐)아미도-2H-벤조피란,
 - [0072] 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-(2-플루오로페닐)아미도-2H-벤조피란,
 - [0073] 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-(4-니트로페닐)아미도-2H-벤조피란,
 - [0074] 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-(4-메틸페닐)아미도-2H-벤조피란,
 - [0075] 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-(2-트리플루오로메틸페닐)아미도-2H-벤조피란
- ,
- [0076] 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-(나프탈렌-1-일)아미도-2H-벤조피란,
 - [0077] 2-프로필-2-메틸-6-(4-아세틸페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란,
 - [0078] 2-프로필-2-메틸-6-(4-플루오로페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란,
 - [0079] 2-프로필-2-메틸-6-(4-클로로페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란,
 - [0080] 2-프로필-2-메틸-6-(2,4,6-트리클로로페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란,
 - [0081] 2-프로필-2-메틸-6-(4-니트로페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란,
 - [0082] 2-프로필-2-메틸-6-(4-메틸페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란,
 - [0083] 2-프로필-2-메틸-6-(3-에틸페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란,
 - [0084] 2-프로필-2-메틸-6-(2-트리플루오로메틸페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란,
 - [0085] 2-프로필-2-메틸-6-(4-메톡시페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란,
 - [0086] 2-프로필-2-메틸-6-(벤조[d][1,3]디옥소란-5-일)아미도-7-메틸-2H-벤조피란,
 - [0087] 2-프로필-2-메틸-6-(4-아세트아미도페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란,

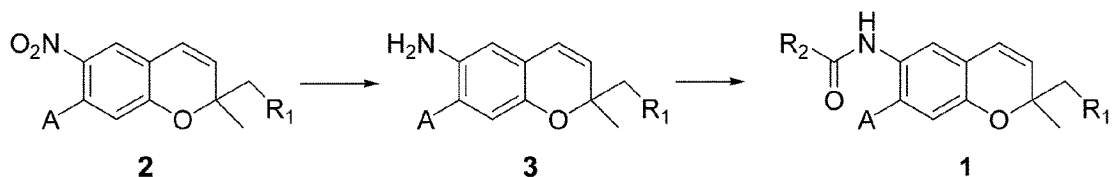
- [0088] 2-프로필-2-메틸-6-(3-*N,N*-디메틸아미노페닐)아미도-7-메틸-2*H*-벤조피란,
 [0089] 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-플루오로페닐)아미도-7-메틸-2*H*-벤조피란,
 [0090] 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-클로로페닐)아미도-7-메틸-2*H*-벤조피란,
 [0091] 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-아세틸페닐)아미도-7-메틸-2*H*-벤조피란,
 [0092] 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-메틸페닐)아미도-7-메틸-2*H*-벤조피란,
 [0093] 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-(*t*-부틸페닐)아미도-7-메틸-2*H*-벤조피란,
 [0094] 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-트리플루오로메틸페닐)아미도-7-메틸-2*H*-벤조피란,
 [0095] 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-*N,N*-디메틸아미노페닐)아미도-7-메틸-2*H*-벤조피란.

[0096]

- [0097] 한편, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 포함한다. 본 발명에 따른 제조방법은 다음 반응식 1에 나타낸 바와 같은 총 2 단계의 제조과정을 포함하여 이루어진다 :

[0098] [반응식 1]

[0099]



- [0100] 상기 반응식 1에서, A, R₁, 및 R₂는 각각 상기에서 정의한 바와 같다.
- [0101] 상기 반응식 1에 따른 제조방법에서의 제 1단계 반응과정은, 상기 화학식 2로 표시되는 니트로 화합물을 환원 반응시켜 상기 화학식 3으로 표시되는 아민 화합물을 제조하는 과정이다.
- [0102] 상기 환원반응에서 원료물질로 사용된 상기 화학식 2로 표시되는 니트로 화합물은 *J. Med. Chem.* 2001, 44, 4207-4215에 개시된 방법 또는 일반적인 유기합성법을 이용하여 제조할 수 있다. 상기 환원반응은 틴 클로라이드 (SnCl₂) 또는 틴 클로라이드 이수화물 (SnCl₂·2H₂O) 등과 같은 틴(Sn) 화합물의 존재 하에서 수행한다. 환원반응 용매는 통상적인 유기용매로서 예를 들면 에틸 아세테이트, 다이클로로메탄, 톨루엔, 메탄올, 에탄올, 테트라하이드로퓨란, 아세트니트릴, 다이메틸포름아마이드 등을 사용할 수 있다. 환원반응 온도는 실온 내지 용매의 비점 범위에서, 구체적으로는 20°C 내지 150°C 온도 범위를 유지하며, 바람직하게는 용매의 비점에서 환류 반응시키는 것이 좋다. 환원반응 시간은 대체로 5 내지 24시간이며, 바람직하게는 15 내지 24시간 동안 반응시킨다.
- [0103] 제 2단계 반응과정은 상기 제조된 화학식 3으로 표시되는 아민 화합물을 R₂-C(O)X (이때, X는 할로겐이다)로 표시되는 아실 할라이드와 아실화 반응시켜 목적하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조방법 과정이다.
- [0104] 상기 아실화제는 아실 클로라이드 화합물로서 예를 들면 피바로일 클로라이드, 씨이클로프로포일 클로라이드, 2-푸라노일 클로라이드, 4-플루오로벤조일

클로라이드 등을 사용한다. 또한, 아실화 반응은 통상의 유기염기 존재하에서 수행할 수 있으며, 유기염기로는 예를 들면 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, 피리딘, 4-다이에틸아미노피리딘 (DMAP), 2,6-루티딘, 1,8-다이아자바이싸이클로[5.4.0]-운데쓰-7-엔 (DBU) 등을 사용할 수 있다. 아실화 반응용매로는 통상의 유기용매로서 예를 들면 다이클로로메탄, 톨루엔, 메탄올, 에탄올, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴, 다이에틸포름아마이드 등 내에서 수행한다. 아실화 반응 온도는 0 °C 내지 용매의 비점 범위에서, 바람직하게는 20 °C 내지 150 °C 온도 범위를 유지하며, 바람직하게는 50 °C 내지 150 °C 온도 범위를 유지하는 것이 좋다. 환원반응 시간은 대체로 5 내지 24시간이며, 바람직하게는 10 내지 24시간 동안 반응시킨다.

- [0105] 상기 반응식 1에 따른 제조방법을 통해 제조된 중간체 화합물 또는 목적 화합물의 생성여부를 확인하기 위하여 다중 컬럼크로마토그래피 장비 (Quad³⁺; 미국 Biotage사 제품)로 분리 정제하였으며, NMR 및 Mass 스펙트럼으로 구조를 분석하였다.
- [0106] 한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물이 우수한 NF- κ B 표적유전자 발현 억제 활성을 가지므로 항암제로 유용하게 사용될 수 있다.
- [0107] 따라서, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염이 유효성분으로 함유되어 있어 세포의 이상성장으로 유발되는 각종 암의 예방 및 치료제로 유효한 약제조성물을 포함한다.
- [0108] 본 발명에서의 약제학적으로 허용 가능한 염은 당해 기술 분야에서 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 염산, 브롬산, 황산, 황산수소나트륨, 인산, 질산, 탄산 등과 같은 무기산과의 염; 개미산, 초산, 프로피온산, 옥살산, 석신산, 벤조산, 시트르산, 말레인산, 말론산, 타르타르산, 글루콘산, 락트산, 게스티스산, 푸마르산, 락토비온산, 살리실릭산, 또는 아세틸살리실릭산(아스피린)과 같은 유기산과의 염; 글리신, 알라닌, 바닐린, 이소루신, 세린, 시스테인, 시스틴, 아스파라진산, 글루타민, 리진, 아르기닌, 타이로신, 프롤린 등과 같은 아미노산과의 염; 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산 등과 같은 설폰산과의 염; 나트륨, 칼륨 등의 알칼리금속과의 반응에 의한 금속염; 또는 암모늄 이온과의 염 등을 포함한다.
- [0109] 또한, 본 발명의 약제 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염에 통상의 무독성 약제학적으로 허용 가능한 담체, 보강제 및 부형제 등을 첨가하여 약제학적 분야에서 통상적인 제제로 제형화할 수 있다. 예를 들면 정제, 캡셀제, 트로키제, 액제, 현탁제 등의 경구 투여용 제제 또는 비경구 투여용 제제로 제조하여, 여러 종류의 종양 예방과 치료에 사용될 수 있다.
- [0110] 본 발명의 약제 조성물에 사용될 수 있는 부형제로는 감미제, 결합제, 용해제, 용해보조제, 습윤제, 유화제, 등장화제, 흡착제, 붕해제, 산화방지제, 방부제,

활탁제, 충전제, 방향제 등이 포함될 수 있다. 예를 들면 락토스, 덱스트로스, 슈크로스, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로오스, 글라이신, 실리카, 탈크, 스테아린산, 스테린, 마그네슘 스테아린산염, 마그네슘 알루미늄 규산염, 녹말, 젤라틴, 트라가칸트 고무, 알지닌산, 소듐 알진산염, 메틸셀룰로오스, 소듐 카르복실메틸셀룰로오스, 아가, 물, 에탄올, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 염화나트륨, 염화칼슘, 오렌지 엷센스, 딸기 엷센스, 바닐라 향 등을 들 수 있다.

[0111] 또한, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 인체에 대한 투여용량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질병정도에 따라 달라질 수 있으며, 몸무게가 70 kg인 성인환자를 기준으로 할 때 일반적으로 1일 0.01 mg 내지 5000 mg이며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정 시간간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

[0112] 이상에서 설명한 바와 같은 본 발명은 다음의 실시예 및 실험예에 의거하여 더욱 상세히 설명하겠는 바, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0113]

[0114] [실시예] 화합물의 합성

[0115]

[0116] 실시예 1. 2-프로필-2-메틸-6-(*t*-부틸아미도)-2*H*-벤조피란

[0117] a) 2-프로필-2-메틸-6-아미노-2*H*-벤조피란 (화학식 3)

[0118] 2-프로필-2-메틸-6-니트로-2*H*-벤조피란 (3.10 g, 13.3 mmol)를 에틸 아세테이트(40 mL)에 녹인 후, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (6.00 g, 26.6 mmol)을 더한 뒤 3시간동안 환류시키고 반응이 종결되면, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물로 씻어주었다. 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과한 후 감압 증발시킨 뒤, 실리카 겔 관 크로마토그래피 (*n*-헥산:에틸 아세테이트, 5:1 v/v)로 정제하여 2-프로필-6-아미노-2-메틸-2*H*-벤조피란 (2.57 g, 95%)을 얻었다.

[0119] MS(ESI) 202 [M+H]⁺.

[0120]

[0121] b) 2-프로필-2-메틸-6-(*t*-부틸아미도)-2*H*-벤조피란 (화학식 1)

[0122] 2-프로필-6-아미노-2-메틸-2*H*-벤조피란 (2.18 g, 10.7 mmol)을 다이클로로메탄(30 mL)에 녹인 후, 피바로일 클로라이드 (1.54 g, 12.8 mmol)와 피리딘 (1.27 g, 16.1 mmol)를 넣고, 2시간동안 상온에서 교반시켰다. 반응 종결되면 물로 씻어주고 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과한 후 감압 증발시킨 뒤, 실리카 겔 관 크로마토그래피 (*n*-헥산:에틸 아세테이트, 6:1 v/v)로 정제하여 목적하는 2-프로필-2-메틸-6-(*t*-부틸아미도)-2*H*-벤조피란 (2.40 g, 78%)을 얻었다.

[0123] MS(ESI) 288 [M+H]⁺.

[0124]

[0125] 실시예 2. 2-프로필-2-메틸-6-싸이클로프로필아미도-2*H*-벤조피란

- [0126] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-프로필-2-메틸-6-아미노-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 싸이클로프로포일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.
- [0127]
- [0128] 실시예 3. 2-프로필-2-메틸-6-(*t*-부틸아미도)-7-메틸-2*H*-벤조피란
- [0129] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-프로필-2-메틸-6-아미노-7-메틸-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 피바로일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.
- [0130]
- [0131] 실시예 4. 2-프로필-2-메틸-6-싸이클로프로필아미도-7-메틸-2*H*-벤조피란
- [0132] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-프로필-2-메틸-6-아미노-7-메틸-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 싸이클로프로포일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.
- [0133]
- [0134] 실시예 5. 2-페닐에틸-2-메틸-6-싸이클로프로필아미도-2*H*-벤조피란
- [0135] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-페닐에틸-2-메틸-6-아미노-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 싸이클로프로포일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.
- [0136]
- [0137] 실시예 6. 2-페닐에틸-2-메틸-6-(*t*-부틸아미도)-2*H*-벤조피란
- [0138] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-페닐에틸-2-메틸-6-아미노-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 피바로일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.
- [0139]
- [0140] 실시예 7. 2-페닐에틸-2-메틸-6-싸이클로프로필아미도-7-메틸-2*H*-벤조피란
- [0141] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-페닐에틸-2-메틸-6-아미노-7-메틸-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 싸이클로프로포일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.
- [0142]
- [0143] 실시예 8. 2-페닐에틸-2-메틸-6-싸이클로헥실아미도-2*H*-벤조피란
- [0144] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-페닐에틸-2-메틸-6-아미노-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 싸이클로헥소일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.
- [0145]
- [0146] 실시예 9. 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-싸이클로프로필아미도-2*H*-벤조피란
- [0147] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-아미노-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 싸이클로프로포일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0148]

[0149] 실시예 10. 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-(*t*-부틸아미도)-2*H*-벤조피란

[0150] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-아미노-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 피바로일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0151]

[0152] 실시예 11. 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-싸이클로헥실아미도-2*H*-벤조피란

[0153] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-아미노-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 싸이클로헥소일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0154]

[0155] 실시예 12. 2-프로필-2-메틸-6-(피란-2-일아미도)-2*H*-벤조피란

[0156] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-프로필-2-메틸-6-아미노-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 2-피라노일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0157]

[0158] 실시예 13. 2-페닐에틸-2-메틸-6-(피란-2-일아미도)-2*H*-벤조피란

[0159] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-페닐에틸-2-메틸-6-아미노-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 2-피라노일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0160]

[0161] 실시예 14. 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-(피란-2-일아미도)-2*H*-벤조피란

[0162] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-아미노-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 2-피라노일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0163]

[0164] 실시예 15. 2-프로필-2-메틸-6-(피란-2-일아미도)-7-메틸-2*H*-벤조피란

[0165] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-프로필-2-메틸-6-아미노-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 2-피라노일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0166]

[0167] 실시예 16. 2-페닐에틸-2-메틸-6-(피란-2-일아미도)-7-메틸-2*H*-벤조피란

[0168] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-페닐에틸-2-메틸-6-아미노-7-메틸-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 2-피라노일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0169]

[0170] 실시예 17. 2-페닐에틸-2-메틸-6-(싸이오펜-2-일아미도)-7-메틸-2*H*-벤조피란

[0171] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-페닐에틸-2-메틸-6-아미노-7-메틸-2*H*

-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 2-싸이오페노일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0172]

[0173] 실시예 18. 2-프로필-2-메틸-6-(4-플루오로페닐)아미도-2H-벤조피란

[0174] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-프로필-2-메틸-6-아미노-2H-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 4-플루오로벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0175]

[0176] 실시예 19. 2-프로필-2-메틸-6-(4-클로로페닐)아미도-2H-벤조피란

[0177] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-프로필-2-메틸-6-아미노-2H-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 4-클로로벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0178]

[0179] 실시예 20. 2-프로필-2-메틸-6-(4-니트로페닐)아미도-2H-벤조피란

[0180] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-프로필-2-메틸-6-아미노-2H-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 4-니트로벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0181]

[0182] 실시예 21. 2-프로필-2-메틸-6-(4-메틸페닐)아미도-2H-벤조피란

[0183] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-프로필-2-메틸-6-아미노-2H-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 4-메틸벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0184]

[0185] 실시예 22. 2-프로필-2-메틸-6-(2-트리플루오로메틸페닐)아미도-2H-벤조피란

[0186] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-프로필-2-메틸-6-아미노-2H-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 2-트리플루오로메틸벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0187]

[0188] 실시예 23. 2-프로필-2-메틸-6-(2,4,6-트리클로로메틸페닐)아미도-2H-벤조피란

[0189] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-프로필-2-메틸-6-아미노-2H-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 2,4,6-트리클로로메틸벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0190]

[0191] 실시예 24. 2-프로필-2-메틸-6-(나프탈렌-1-일)아미도-2H-벤조피란

[0192] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-프로필-2-메틸-6-아미노-2H-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 1-나프틸로일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0193]

- [0194] 실시예 25. 2-페닐에틸-2-메틸-6-페닐아미도-2*H*-벤조피란
- [0195] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-페닐에틸-2-메틸-6-아미노-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.
- [0196]
- [0197] 실시예 26. 2-페닐에틸-2-메틸-6-(2-플루오로페닐)아미도-2*H*-벤조피란
- [0198] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-페닐에틸-2-메틸-6-아미노-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 2-플루오로벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.
- [0199]
- [0200] 실시예 27. 2-페닐에틸-2-메틸-6-(2-클로로페닐)아미도-2*H*-벤조피란
- [0201] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-페닐에틸-2-메틸-6-아미노-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 2-클로로벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.
- [0202]
- [0203] 실시예 28. 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-플루오로페닐)아미도-2*H*-벤조피란
- [0204] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-페닐에틸-2-메틸-6-아미노-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 4-플루오로벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.
- [0205]
- [0206] 실시예 29. 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-클로로페닐)아미도-2*H*-벤조피란
- [0207] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-페닐에틸-2-메틸-6-아미노-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 4-클로로벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.
- [0208]
- [0209] 실시예 30. 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-니트로페닐)아미도-2*H*-벤조피란
- [0210] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-페닐에틸-2-메틸-6-아미노-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 4-니트로벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.
- [0211]
- [0212] 실시예 31. 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-메틸페닐)아미도-2*H*-벤조피란
- [0213] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-페닐에틸-2-메틸-6-아미노-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 4-메틸벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.
- [0214]
- [0215] 실시예 32. 2-페닐에틸-2-메틸-6-(나프탈렌-1-일)아미도-2*H*-벤조피란
- [0216] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-페닐에틸-2-메틸-6-아미노-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 1-나프틸로일 클로라이드와

반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0217]

[0218] 실시예 33. 2-페닐에틸-2-메틸-6-(2-트리플루오로메틸페닐)아미도-2H-벤조피란

[0219] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-페닐에틸-2-메틸-6-아미노-2H-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 2-트리플루오로메틸벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0220]

[0221] 실시예 34. 2-페닐에틸-2-메틸-6-(2,4,6-클로로페닐)아미도-2H-벤조피란

[0222] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-페닐에틸-2-메틸-6-아미노-2H-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 2,4,6-클로로벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0223]

[0224] 실시예 35. 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-(2-클로로페닐)아미도-2H-벤조피란

[0225] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-아미노-2H-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 2-클로로벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0226]

[0227] 실시예 36. 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-(4-클로로페닐)아미도-2H-벤조피란

[0228] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-아미노-2H-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 4-클로로벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0229]

[0230] 실시예 37. 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-(2-플루오로페닐)아미도-2H-벤조피란

[0231] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-아미노-2H-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 2-플루오로벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0232]

[0233] 실시예 38. 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-(4-니트로페닐)아미도-2H-벤조피란

[0234] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-아미노-2H-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 4-니트로벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0235]

[0236] 실시예 39. 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-(4-메틸페닐)아미도-2H-벤조피란

[0237] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-아미노-2H-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 4-메틸벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0238]

[0239] 실시예 40. 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-(2-트리플루오로메틸페닐)아미도-2H-벤조피란

[0240] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-아미노-2H-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 2-트리플루오로메틸벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0241]

[0242] 실시예 41. 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-(나프탈렌-1-일)아미도-2H-벤조피란

[0243] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-아미노-2H-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 2-나프틸로일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0244]

[0245] 실시예 42. 2-프로필-2-메틸-6-(4-아세틸페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란

[0246] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-프로필-2-메틸-6-아미노-7-메틸-2H-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 4-아세틸벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0247]

[0248] 실시예 43. 2-프로필-2-메틸-6-(4-플루오로페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란

[0249] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-프로필-2-메틸-6-아미노-7-메틸-2H-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 4-플루오로벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0250]

[0251] 실시예 44. 2-프로필-2-메틸-6-(4-클로로페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란

[0252] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-프로필-2-메틸-6-아미노-7-메틸-2H-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 4-클로로벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0253]

[0254] 실시예 45. 2-프로필-2-메틸-6-(2,4,6-트리클로로페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란

[0255] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-프로필-2-메틸-6-아미노-7-메틸-2H-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 2,4,6-트리클로로벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0256]

[0257] 실시예 46. 2-프로필-2-메틸-6-(4-니트로페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란

[0258] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-프로필-2-메틸-6-아미노-7-메틸-2H-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 4-니트로벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0259]

- [0260] 실시예 47. 2-프로필-2-메틸-6-(4-메틸페닐)아미도-7-메틸-2*H*-벤조피란
- [0261] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-프로필-2-메틸-6-아미노-7-메틸-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 4-메틸벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.
- [0262]
- [0263] 실시예 48. 2-프로필-2-메틸-6-(3-에티닐페닐)아미도-7-메틸-2*H*-벤조피란
- [0264] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-프로필-2-메틸-6-아미노-7-메틸-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 4-에티닐벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다³
- [0265]
- [0266] 실시예 49. 2-프로필-2-메틸-6-(2-트리플루오로메틸페닐)아미도-7-메틸-2*H*-벤조피란
- [0267] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-프로필-2-메틸-6-아미노-7-메틸-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 2-트리플루오로메틸벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.
- [0268]
- [0269] 실시예 50. 2-프로필-2-메틸-6-(4-메톡시페닐)아미도-7-메틸-2*H*-벤조피란
- [0270] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-프로필-2-메틸-6-아미노-7-메틸-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 4-메톡시벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.
- [0271]
- [0272] 실시예 51. 2-프로필-2-메틸-6-(벤조[d][1,3]디옥소란-5-일)아미도-7-메틸-2*H*-벤조피란
- [0273] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-프로필-2-메틸-6-아미노-7-메틸-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 3,4-디하이프로푸라노벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.
- [0274]
- [0275] 실시예 52. 2-프로필-2-메틸-6-(4-아세트아미도페닐)아미도-7-메틸-2*H*-벤조피란
- [0276] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-프로필-2-메틸-6-아미노-7-메틸-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 4-아세트아미도벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.
- [0277]
- [0278] 실시예 53. 2-프로필-2-메틸-6-(3-*N,N*-디메틸아미노페닐)아미도-7-메틸-2*H*-벤조피란
- [0279] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-프로필-2-메틸-6-아미노-7-메틸-2*H*-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 3-*N,N*-디메틸아미노벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0280]

[0281] 실시예 54. 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-플루오로페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란

[0282] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-페닐에틸-2-메틸-6-아미노-7-메틸-2H-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 4-플루오벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0283]

[0284] 실시예 55. 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-클로로페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란

[0285] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-페닐에틸-2-메틸-6-아미노-7-메틸-2H-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 4-클로로벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0286]

[0287] 실시예 56. 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-아세틸페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란

[0288] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-페닐에틸-2-메틸-6-아미노-7-메틸-2H-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 4-아세틸벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0289]

[0290] 실시예 57. 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-메틸페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란

[0291] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-페닐에틸-2-메틸-6-아미노-7-메틸-2H-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 4-메틸벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0292]

[0293] 실시예 58. 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-(*t*-부틸페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란

[0294] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-페닐에틸-2-메틸-6-아미노-7-메틸-2H-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 4-(*t*-부틸)벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0295]

[0296] 실시예 59. 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-트리플루오로메틸페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란

[0297] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-페닐에틸-2-메틸-6-아미노-7-메틸-2H-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 4-트리플루오로메틸벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0298]

[0299] 실시예 60. 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-*N,N*-디메틸아미노페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란

[0300] 실시예 1(a)와 동일한 방법으로 얻은 2-페닐에틸-2-메틸-6-아미노-7-메틸-2H-벤조피란을, 실시예 1(b)와 동일한 방법으로 4-*N,N*-디메틸아미노벤조일 클로라이드와 반응시켜 상기 화합물을 얻었다.

[0301]

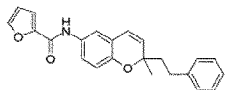
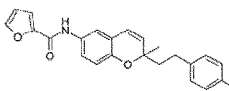
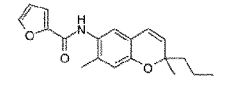
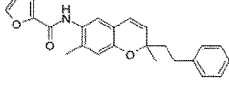
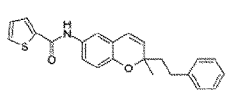
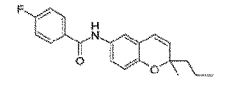
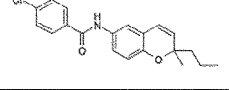
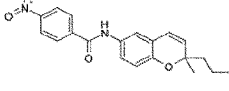
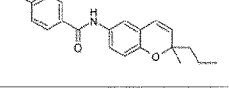
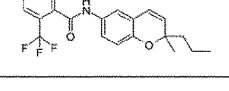
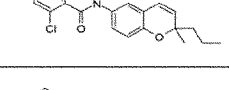
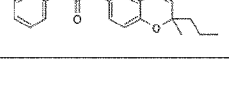
- [0302] 상기 실시예에 따른 제조방법으로 합성된 화합물들의 구조와 분석 데이터를 다음 표 1에 정리하여 나타내었다.
- [0303] ^1H NMR 스펙트럼은 Bruker Avance 500 MHz에 기록되었고 화학적 시프트(δ)는 내부 표준으로써 TMS와 관계 있는 ppm 으로 기록되었다. MS 데이터는 Micromass사의 Quattro Micro 모델에서 기록되었다.
- [0304]

[Table 1]

실시예	구조	분자량	MS [M+H] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) (δ, ppm)
1		287.4	288	
2		271.4	272	
3		301.4	302	
4		285.4	286	
5		333.4	334	
6		349.5	350	
7		347.5	348	
8		375.5	376	7.36-7.07 (m, 7H), 7.73 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 6.36 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 5.62 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 2.81-2.71 (m, 2H), 2.27-2.04 (m, 1H), 2.01-1.72 (m, 6H), 1.56-1.46 (m, 4H), 1.43 (s, 3H), 1.35-1.30 (m, 2H)
9		363.5	365	
10		379.5	380	
11		405.5	406	
12		297.4	298	

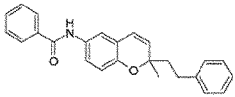
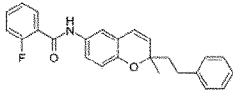
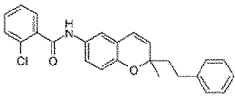
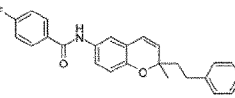
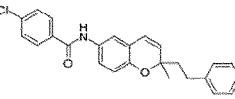
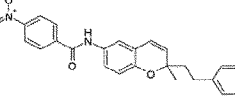
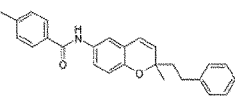
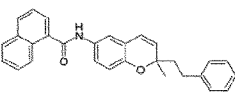
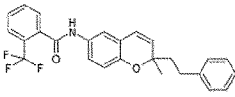
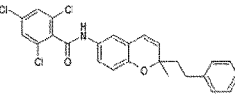
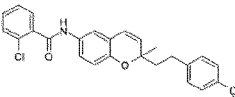
[0305]

[Table 2]

13		359.4	360	
14		389.5	390	
15		311.4	312	
16		373.5	374	
17		404.82	405	7.60 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 7.59 (br-s, 1H, NH), 7.51 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 4H), 7.10 (dd, 1H, $J = 4.8$ Hz, $J = 3.9$ Hz), 6.76 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.37 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz), 5.63 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.44 (s, 3H)
18		325.4	326	
19		341.8	342	
20		352.4	353	
21		321.4	322	
22		375.4	376	
23		410.7	411	
24		357.5	358	

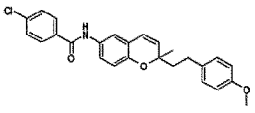
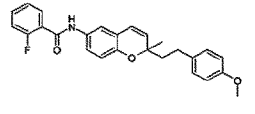
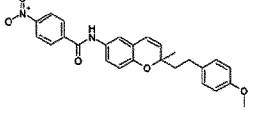
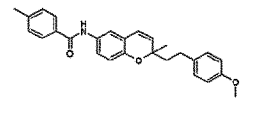
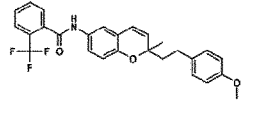
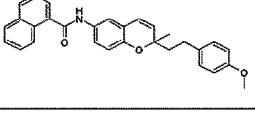
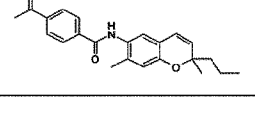
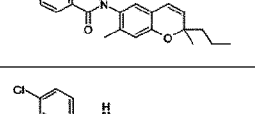
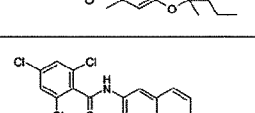
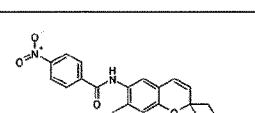
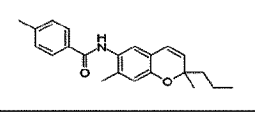
[0306]

[Table 3]

25		369.5	370	7.84 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.78 (s, 1H), 7.52–7.45 (m, 3H), 7.42 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.25–7.23 (m, 2H), 7.20–7.16 (m, 3H), 6.77 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.37 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz), 5.63 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz), 2.78–2.74 (m, 2H), 2.03–1.99 (m, 2H), 1.44 (s, 3H)
26		387.5	388	8.34 (br-s, 1H, NH), 8.17–8.14 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.44 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.30–7.23 (m, 4H), 7.20–7.13 (m, 4H), 6.78 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.40 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz), 5.64 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz), 2.81–2.72 (m, 2H), 2.08–1.94 (m, 2H), 1.45 (s, 3H)
27		403.9	413	
28		387.5	388	
29		403.9	404	
30		414.5	415	
31		383.5	384	
32		419.5	429	
33		437.5	438	
34		472.8	473	
35		433.9	434	

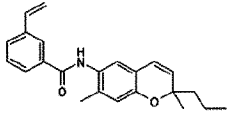
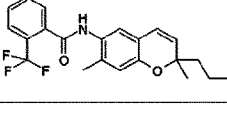
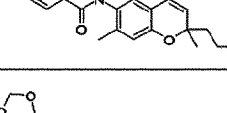
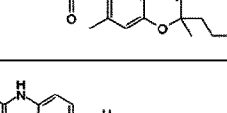
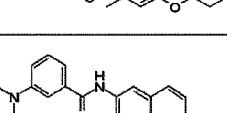
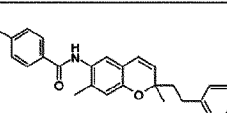
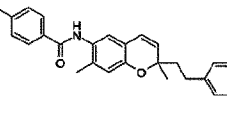
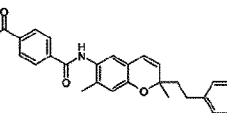
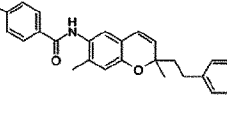
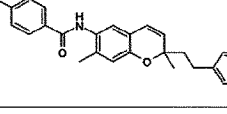
[0307]

[Table 4]

36		433.9	434	
37		417.5	418	
38		444.5	445	
39		413.5	414	
40		467.5	468	
41		449.6	450	
42		363.5	364	
43		339.4	340	
44		355.9	356	
45		424.8	425	
46		366.4	367	
47		335.5	336	

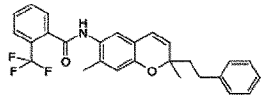
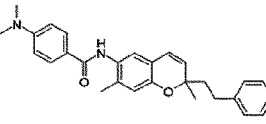
[0308]

[Table 5]

48		347.5	348	
49		389.4	390	
50		351.4	352	
51		365.5	366	
52		378.5	379	
53		364.5	365	
54		401.5	402	
55		417.9	428	
56		425.5	426	8.05 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.97(d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 5H), 6.69 (s, 1H) 6.38 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 5.60 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.44 (s, 3H)
57		397.5	398	
58		439.6	440	

[0309]

[Table 6]

59		451.5	452	
60		426.6	427	7.84 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.44 (s, 2H), 7.26-7.16 (m, 5H), 6.80 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.67 (s, 1H), 6.38 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 5.58 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 3.05 (s, 6H), 2.82-2.69 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.44 (s, 3H)

[0310] [실험예] 약리활성 확인 실험

[0311]

[0312] 또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 신규 화합물들의 약리 활성을 다음의 실험예의 방법으로 실험하였다.

[0313]

[0314] 실험예 1. NF- κ B 표적유전자 발현 억제 활성

[0315] 시험 화합물의 NF- κ B 전사 조절 활성을 다음과 같은 방법으로 측정하였다. NF- κ B/A549 세포를 10% FBS가 포함된 RPMI 배지에 hygromycin 100 ug/mL을 처리하여 배양하였다. 96 well 플레이트(10⁴/well)에 세포를 분주하여 24시간 배양한 후, 화합물을 처리한 뒤 1시간 후에 PMA 10 ng/mL을 첨가한 후 6시간 동안 37°C, 5% 이산화탄소 조건이 유지되는 세포배양기에 배양하였다. 이를 인산염완충용액(PBS)으로 씻어준 후, 인산염완충용액을 첨가하여 Dual Glo Luciferase Assay System(Promega사)을 이용하여 루시퍼라제 (luciferase)의 활성도를 평가하였다. 측정에는 luminometer (Victor II)를 사용하였다.

[0316] 상기 실험예 1에 따른 약리 활성 결과의 일부를 하기 표 2에 나타내었다.

[0317]

[Table 7]

실험화합물	NF-κB 표적유전자발현억제활성 (% inhibition at 2.5 uM)
실시예 2	92.6
실시예 4	102.34
실시예 12	101.24
실시예 17	102.22
실시예 26	100.18
실시예 32	101.23
실시예 42	101.89
실시예 43	103.35
실시예 44	105.27
실시예 52	102.06
실시예 60	102.08

[0318]

[0319] 실험예 2. 시험관내 암세포증식억제활성

[0320] 암세포에 대한 시험관내 활성을 다음과 같은 방법으로 평가하였다. 완전배지에 희석된 세포 현탁액을 96 well 플레이트에 100 μL (1x10⁵/mL)씩 넣고, DMSO 용액에 녹인 시험화합물을 넣고 48 내지 96시간 동안 가습된 37°C, CO₂ 배양기에서 배양하였다. 시험화합물을 포함하지 않고 암세포만이 배양된 well을 대조군으로 하고, 100 μL의 페나진메토설페이트에 2 mL의 MTS [3-(4,5-디메틸싸이아졸-2-일)-5-(3-카복시메톡시페닐)-3-(4-설포페닐)-2H-테트라졸리움] 용액을 혼합하고 각 well의 490/650 nm에서 반응 생성물인 포마잔의 흡광도를 측정하여 암세포에 대한 시험화합물의 암세포성장 억제율(%)로 표현하였다.

[0321] [수학식 1]

[0322] 암세포성장 억제율(%) = $1 - \left[\frac{\text{시험군의 평균 흡광도}}{\text{DMSO 대조군의 평균 흡광도}} \right] \times 100$

[0323] 상기 실험예 2에 따른 약리 활성 결과의 일부를 다음 표 3에 나타내었다.

[0324]

[Table 8]

실험화합물	암세포증식억제활성 (IC ₅₀ , μ M)
실시예 2	0.20
실시예 4	0.32
실시예 12	1.23
실시예 43	0.11
실시예 44	0.09
실시예 52	2.27

[0325]

[0326] [제제화에]

[0327] 한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 신규 화합물은 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 다음은 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0328]

[0329] 제제 1. 정제(직접 가압)

[0330] 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 14.1 mg, 크로스포비돈 USNF 0.8 mg 및 마그네슘 스테아레이트 0.1 mg을 혼합하고 가압하여 정제로 만들었다.

[0331]

[0332] 제제 2. 정제(습식 조립)

[0333] 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 16.0 mg과 녹말 4.0 mg을 섞었다. 폴리솔베이트 80 0.3 mg을 순수한 물에 녹인 후 이 용액의 적당량을 첨가한 다음, 미립화하였다. 건조 후에 미립을 체질한 후 콜로이달 실리콘 디옥사이드 2.7 mg 및 마그네슘 스테아레이트 2.0 mg과 섞었다. 미립을 가압하여 정제로 만들었다.

[0334]

[0335] 제제 3. 분말과 캡슐제

[0336] 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후에, 락토스 14.8 mg, 폴리비닐 피롤리돈 10.0 mg, 마그네슘 스테아레이트 0.2 mg와 함께 섞었다. 혼합물을 적당한 장치를 사용하여 단단한 No. 5 젤라틴 캡슐에 채웠다.

[0337]

[0338] 제제 4. 주사제

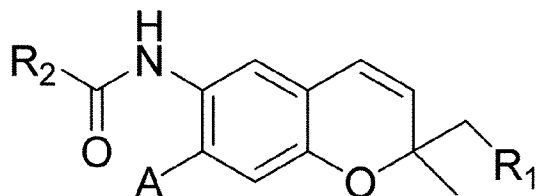
[0339] 활성성분 100 mg을 함유시키고, 그 밖에도 만니톨 180 mg, Na₂HPO₄12H₂O 26 mg 및 증류수 2974 mg를 함유시켜 주사제를 제조하였다.

청구범위

[청구항 1]

하기 화학식 1로 표시되는 2-메틸-2-알킬-6-아미도-2*H*-벤조피란 유도체 및 그 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 화합물 :

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

A는 수소원자; 할로젠원자; C₁-C₅ 알킬기; 또는 C₁-C₅ 알콕시기를 나타내고,

R₁은 수소원자; 아세틸기; C₁-C₅ 알킬기; 또는 C₆-C₁₀ 아릴 C₁-C₅ 알킬기를 나타내고,

R₂는 C₁-C₅ 알킬기; C₃-C₈ 사이클로알킬기; C₂-C₅ 알케닐기; C₆-C₁₀ 아릴기; 또는 산소 또는 황 중에서 선택된 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 7원의 헤테로아릴기를 나타내고,

상기 R₁ 및 R₂ 정의에 사용된 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 할로, 니트로, 아미노, 하이드록시, 아세트아미도, 모노(C₁-C₅

알킬)아미노, 디(C₁-C₅ 알킬)아미노, C₂-C₅ 아실, C₁-C₅ 알킬, C₁-C₅ 할로알킬, C₁-C₅ 알콕시, C₁-C₅ 할로알콕시, C₁-C₅ 알킬사이오 중에서 선택된 치환체가 0 내지 3개 치환될 수 있고,

다만, A가 수소원자이고, R₁이 수소원자이면서, 동시에 R₂가 C₁-C₅ 알킬기인 화합물은 제외한다.

[청구항 2]

청구항 1에 있어서,

상기 A는 수소원자; 또는 C₁-C₅의 알킬기를 나타내고,

상기 R₁은 수소원자; C₁-C₅의 알킬기; 벤질기; 또는 C₁-C₅의 알킬 및 C₁-C₅의 알콕시 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 벤질기를 나타내고,

상기 R₂는 C₁-C₅ 알킬기; C₃-C₈ 사이클로알킬기; C₂-C₅ 알케닐기;

페닐기; 할로, 니트로, 아미노, 아세트아미도, 모노(C₁-C₅

알킬)아미노, 디(C₁-C₅ 알킬)아미노, C₂-C₅ 아실, C₁-C₅ 알킬, C₁-C₅ 할로알킬, 및 C₁-C₅ 알콕시 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐기; 나프틸기; 퓨라닐기; 싸이오펜일기; 또는 벤조[d][1,3]디옥솔기를 나타내고,

다만, A가 수소원자이고, R₁이 수소원자이면서, 동시에 R₂가 C₁-C₅

[청구항 3]

알킬기인 화합물은 제외하는 것을 특징으로 하는 화합물.
 청구항 1에 있어서,
 상기 A는 수소원자, 메틸기, 에틸기, 또는 프로필기를 나타내고,
 상기 R₁은 수소원자, 메틸기, 에틸기, 벤질기, 2-메톡시벤질기,
 3-메톡시벤질기, 또는 4-메톡시벤질기를 나타내고,
 상기 R₂는 메틸기, 에틸기, 프로필기, *t*-부틸기, 싸이클로프로필기,
 싸이클로헥실기, 비닐기, 알릴기, 페닐기, 2-클로로페닐기,
 3-클로로페닐기, 4-클로로페닐기, 2-플루오로페닐기,
 3-플루오로페닐기, 4-플루오로페닐기, 2,4-디클로로페닐기,
 2,4-디플루오로페닐기, 2,4,6-트리클로로페닐기,
 2-트리플루오로메틸페닐기, 3-트리플루오로메틸페닐기,
 4-트리플루오로메틸페닐기, 4-니트로페닐기, 2-메틸페닐기,
 3-메틸페닐기, 4-메틸페닐기, 2-메톡시페닐기, 3-메톡시페닐기,
 4-메톡시페닐기, 2-아세틸페닐기, 3-아세틸페닐기,
 4-아세틸페닐기, 2-아미노페닐기, 3-아미노페닐기,
 4-아미노페닐기, 2-디메틸아미노페닐기, 3-디메틸아미노페닐기,
 4-디메틸아미노페닐기, 2-아세트아미도페닐기,
 3-아세트아미도페닐기, 4-아세트아미도페닐기, 나프틸기,
 나프틸기, 퓨라닐기, 싸이오펜일기, 또는 벤조[d][1,3]디옥솔기를
 나타내고,
 다만, A가 수소원자이고, R₁이 수소원자이면서, 동시에 R₂가
 메틸기, 에틸기, 프로필기, 또는 *t*-부틸기인 화합물은 제외하는
 것을 특징으로 하는 화합물.

[청구항 4]

청구항 1에 있어서,
 2-프로필-2-메틸-6-(*t*-부틸아미도)-2*H*-벤조피란,
 2-프로필-2-메틸-6-싸이클로프로필아미도-2*H*-벤조피란,
 2-프로필-2-메틸-6-(*t*-부틸아미도)-7-메틸-2*H*-벤조피란,
 2-프로필-2-메틸-6-싸이클로프로필아미도-7-메틸-2*H*-벤조피란,
 2-페닐에틸-2-메틸-6-싸이클로프로필아미도-2*H*-벤조피란,
 2-페닐에틸-2-메틸-6-(*t*-부틸아미도)-2*H*-벤조피란,
 2-페닐에틸-2-메틸-6-싸이클로프로필아미도-7-메틸-2*H*-벤조피란,
 2-페닐에틸-2-메틸-6-싸이클로헥실아미도-2*H*-벤조피란,
 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-싸이클로프로필아미도-2*H*-벤조피
 란,
 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-(*t*-부틸아미도)-2*H*-벤조피란,
 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-싸이클로헥실아미도-2*H*-벤조피란
 ,
 2-프로필-2-메틸-6-(퓨란-2-일아미도)-2*H*-벤조피란,

2-페닐에틸-2-메틸-6-(푸란-2-일아미도)-2H-벤조피란,
 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-(푸란-2-일아미도)-2H-벤조피란,
 2-프로필-2-메틸-6-(푸란-2-일아미도)-7-메틸-2H-벤조피란,
 2-페닐에틸-2-메틸-6-(푸란-2-일아미도)-7-메틸-2H-벤조피란,
 2-페닐에틸-2-메틸-6-(싸이오펜-2-일아미도)-7-메틸-2H-벤조피란,
 2-프로필-2-메틸-6-(4-플루오로페닐)아미도-2H-벤조피란,
 2-프로필-2-메틸-6-(4-클로로페닐)아미도-2H-벤조피란,
 2-프로필-2-메틸-6-(4-니트로페닐)아미도-2H-벤조피란,
 2-프로필-2-메틸-6-(4-메틸페닐)아미도-2H-벤조피란,
 2-프로필-2-메틸-6-(2-트리플루오로메틸페닐)아미도-2H-벤조피란
 ,
 2-프로필-2-메틸-6-(2,4,6-트리클로로메틸페닐)아미도-2H-벤조피란,
 2-프로필-2-메틸-6-(나프탈렌-1-일)아미도-2H-벤조피란,
 2-페닐에틸-2-메틸-6-페닐아미도-2H-벤조피란,
 2-페닐에틸-2-메틸-6-(2-플루오로페닐)아미도-2H-벤조피란,
 2-페닐에틸-2-메틸-6-(2-클로로페닐)아미도-2H-벤조피란,
 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-플루오로페닐)아미도-2H-벤조피란,
 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-클로로페닐)아미도-2H-벤조피란,
 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-니트로페닐)아미도-2H-벤조피란,
 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-메틸페닐)아미도-2H-벤조피란,
 2-페닐에틸-2-메틸-6-(나프탈렌-1-일)아미도-2H-벤조피란,
 2-페닐에틸-2-메틸-6-(2-트리플루오로메틸페닐)아미도-2H-벤조피란,
 2-페닐에틸-2-메틸-6-(2,4,6-클로로페닐)아미도-2H-벤조피란,
 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-(2-클로로페닐)아미도-2H-벤조피란,
 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-(4-클로로페닐)아미도-2H-벤조피란,
 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-(2-플루오로페닐)아미도-2H-벤조피란,
 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-(4-니트로페닐)아미도-2H-벤조피란,
 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-(4-메틸페닐)아미도-2H-벤조피란,
 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-(2-트리플루오로메틸페닐)아미도-2H-벤조피란,
 2-(4-메톡시페닐에틸)-2-메틸-6-(나프탈렌-1-일)아미도-2H-벤조피란,

2-프로필-2-메틸-6-(4-아세틸페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란,
 2-프로필-2-메틸-6-(4-플루오로페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란,
 2-프로필-2-메틸-6-(4-클로로페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란,
 2-프로필-2-메틸-6-(2,4,6-트리클로로페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란,
 2-프로필-2-메틸-6-(4-니트로페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란,
 2-프로필-2-메틸-6-(4-메틸페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란,
 2-프로필-2-메틸-6-(3-에틸페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란,
 2-프로필-2-메틸-6-(2-트리플루오로메틸페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란,
 2-프로필-2-메틸-6-(4-메톡시페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란,
 2-프로필-2-메틸-6-(벤조[*d*][1,3]디옥소란-5-일)아미도-7-메틸-2H-벤조피란,
 2-프로필-2-메틸-6-(4-아세트아미도페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란,
 2-프로필-2-메틸-6-(3-*N,N*-디메틸아미노페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란,
 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-플루오로페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란,
 ,
 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-클로로페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란,
 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-아세틸페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란,
 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-메틸페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란,
 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-(*t*-부틸페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란,
 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-트리플루오로메틸페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란, 및
 2-페닐에틸-2-메틸-6-(4-*N,N*-디메틸아미노페닐)아미도-7-메틸-2H-벤조피란

중에서 선택된 것을 특징으로 하는 화합물.

[청구항 5]

유효성분으로서 상기 청구항 1 내지 4항 중에서 선택된 어느 한 항의 화합물을 함유하는 것을 특징으로 하는 암 치료 및 예방용 약제 조성물.

[청구항 6]

상기 청구항 1 내지 4항 중에서 선택된 어느 한 항의 화합물을 함유하는 것을 특징으로 하는 항암제.