

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2017-0056430 (43) 공개일자 2017년05월23일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01) C07D 401/06 (2006.01)	(71) 출원인 영남대학교 산학협력단 경상북도 경산시 대학로 280 (대동)	
(52) CPC특허분류 C07D 471/04 (2013.01) A61K 31/437 (2013.01)	(72) 발명자 정병선 대구광역시 수성구 달구벌대로 3304-1 204동 120 5호 (신매동, 사월화성파크드림2단지)	
(21) 출원번호 10-2016-0143677	김정애 대구광역시 수성구 달구벌대로 3280, 104동 160 4호	
(22) 출원일자 2016년10월31일 심사청구일자 없음	남태규 경기도 수원시 권선구 임북로77번길 62, 102동 1601호	
(30) 우선권주장 1020150158695 2015년11월12일 대한민국(KR)	(74) 대리인 특허법인다나	

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 7-아자인돌린-2-온 유도체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 약학 조성물

(57) 요약

본 발명은 7-아자인돌린-2-온 유도체 또는 이의 약제학적 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 7-아자인돌린-2-온 유도체 또는 이의 약제학적 허용 가능한 염은 암 성장 억제 및 암 전이 억제용 약제로서 유용하게 사용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4439 (2013.01)

C07D 401/06 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 NRF - 2014R1A2A2A01006833

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 기초연구사업

연구과제명 NADPH Oxidase의 압전이 매개 분자 조절 역할 및 그 작용기전 규명

기 여 율 2/10

주관기관 영남대학교 산학협력단

연구기간 2014.05.01 ~ 2015.04.30이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 D11418414H480000140

부처명 해양수산부

연구관리전문기관 한국해양과학기술진흥원

연구사업명 해양과학R&D사업

연구과제명 코스레 해역의 미생물 배양액을 활용한 추출 라이브러리 제조와 해양천연물 및 합성 유도

체 개발

기 여 율 3/10

주관기관 영남대학교 산학협력단

연구기간 2014.12.18 ~ 2015.10.17이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 NRF - 2014R1A2A2A01006833

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 기초연구사업

연구과제명 NADPH Oxidase의 압전이 매개 분자 조절 역할 및 그 작용기전 규명

기 여 율 2/10

주관기관 영남대학교 산학협력단

연구기간 2015.05.01 ~ 2016.04.30이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 HI15C0542

부처명 보건복지부

연구관리전문기관 한국보건산업진흥원

연구사업명 보건의료연구개발사업

연구과제명 경구용 염증성 장질환 치료제 후보물질 발굴

기 여 율 3/10

주관기관 영남대학교 산학협력단

연구기간 2015.09.07 ~ 2016.09.06

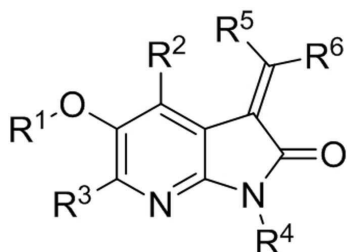
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적 허용가능한 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R^1 , R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소; 할로젠; 및 탄소수 1 내지 4의 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나이고,

R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 4의 알킬이며,

R^6 은 수소; 탄소수 1 내지 12의 알킬; 탄소수 2 내지 12의 알케닐; 탄소수 6 내지 12의 아릴; 및 헤테로 원자가 1 내지 3개 포함된 탄소수 3 내지 12의 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나이고,

여기서, 상기 탄소수 1 내지 12의 알킬 또는 탄소수 2 내지 12의 알케닐은 탄소수 6 내지 12의 아릴로 치환되거나 비치환되며,

상기 탄소수 6 내지 12의 아릴은 할로젠; $-NO_2$; 탄소수 1 내지 4의 알킬; $-OR^{11}$; 및 $-NR^{20}R^{21}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환되고,

상기 탄소수 3 내지 12의 헤테로아릴은 탄소수 1 내지 4의 알킬; $-C(O)R^{14}$; $-C(O)OR^{15}$; 및 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환되며,

상기 R^{11} , R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립적으로 수소; 및 탄소수 1 내지 4의 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나이고,

상기 R^{20} 내지 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소; 및 탄소수 1 내지 6의 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나이거나,

상기 R^{22} 및 R^{23} 은 함께 헤테로 원자가 1 내지 3개 포함된 탄소수 3 내지 8의 헤테로아릴을 형성하며,

여기서 R^{11} , R^{14} , R^{15} , 및 R^{20} 내지 R^{23} 의 탄소수 1 내지 4의 알킬; 및 탄소수 3 내지 8의 헤테로아릴은 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 4의 알킬; 및 $-NR^{24}R^{25}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환되고,

R^{24} 및 R^{25} 는 각각 독립적으로 수소; 및 탄소수 1 내지 4의 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나이거나,

R^{24} 및 R^{25} 는 함께 헤테로 원자가 1 내지 3개 포함된 탄소수 3 내지 8의 헤테로아릴을 형성한다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R^1 , R^4 및 R^5 는 수소이고,

R^2 및 R^3 은 메틸인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

R^6 은 수소;

OH 및 메톡시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환되는 탄소수 6 내지 12의 아틸로 치환 또는 비치환된 탄소수 1 내지 12의 알킬 또는 탄소수 2 내지 12의 알케닐;

할로젠, $-NO_2$, OH, 메톡시, 메틸, 에틸, 프로필, 메틸아민, 에틸아민, 디메틸아민 및 디에틸아민으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환된 탄소수 6 내지 12의 아틸; 또는

메틸; 에틸; $-C(O)OR^{15}$; 및 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환되고 헤테로 원자가 1 내지 3개 포함된 탄소수 3 내지 12의 헤테로아틸을 나타내고,

상기 R^{15} 는 수소, 메틸 또는 에틸을 나타내며,

상기 R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소; 또는 메틸아민, 에틸아민, 디메틸아민, 디에틸아민 및 피페리딘으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환된 메틸 또는 에틸을 나타내거나,

상기 R^{22} 및 R^{23} 은 함께 메틸로 치환되거나 비치환된 사이클로헥산, 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 또는 모르폴린을 형성하는

화합물 또는 이의 약제학적 허용가능한 염.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

R^6 은

하나 이상의 페닐로 치환 또는 비치환된 탄소수 1 내지 8의 알킬;

OH 및 메톡시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환된 페닐로 치환 또는 비치환된 또는 탄소수 2 내지 8의 알케닐;

할로젠, $-NO_2$, OH, 메톡시, 메틸, 에틸, 디메틸아민, 디에틸아민으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환된 탄소수 6 내지 10의 아틸; 또는

메틸; 에틸; $-C(O)OR^{15}$; 및 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환되고 헤테로 원자가 1 내지 3개 포함된 탄소수 3 내지 10의 헤테로아틸을 나타내고,

상기 R^{15} 는 수소, 메틸 또는 에틸을 나타내며,

상기 R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소; 또는 메틸아민, 에틸아민, 디메틸아민, 디에틸아민 및 피페리딘으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환된 메틸 또는 에틸을 나타내거나,

상기 R²² 및 R²³은 함께 메틸로 치환되거나 비치환된 사이클로헥산, 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 또는 모르폴린을 형성하는

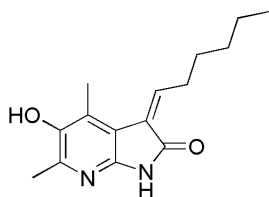
화합물 또는 이의 약제학적 허용가능한 염.

청구항 5

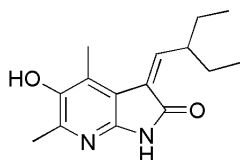
제 1 항에 있어서,

화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 I-01 내지 I-46으로 표시되는 화합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 화합물 또는 이의 약제학적 허용가능한 염:

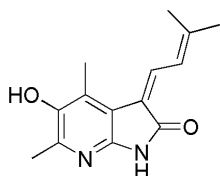
[화학식 I-01]



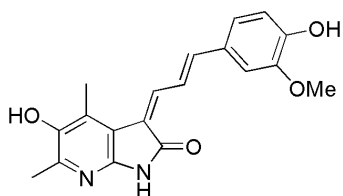
[화학식 I-02]



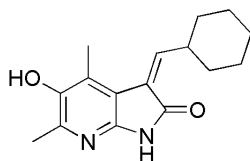
[화학식 I-03]



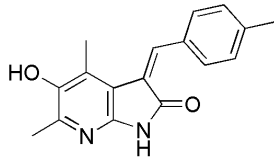
[화학식 I-04]



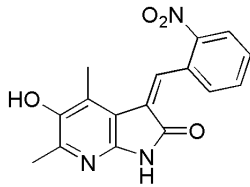
[화학식 I-05]



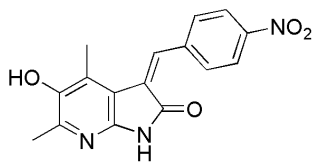
[화학식 I-06]



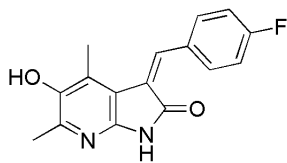
[화학식 I-07]



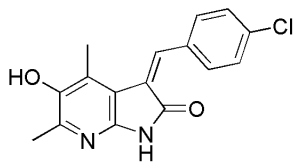
[화학식 I-08]



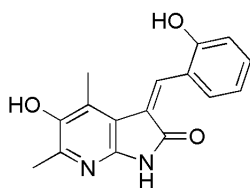
[화학식 I-09]



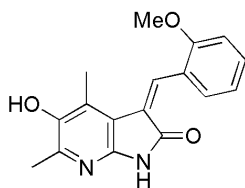
[화학식 I-10]



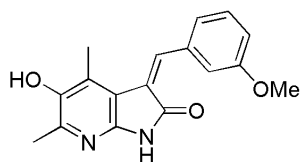
[화학식 I-11]



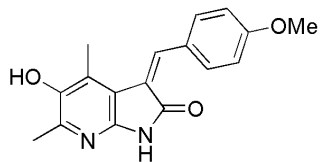
[화학식 I-12]



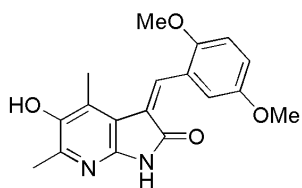
[화학식 I-13]



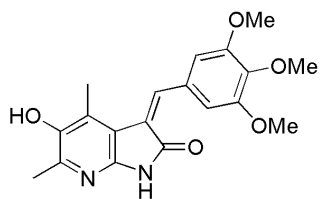
[화학식 I-14]



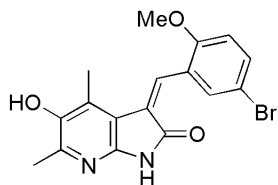
[화학식 I-15]



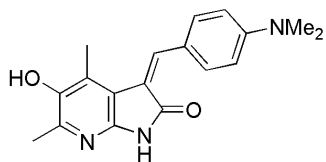
[화학식 I-16]



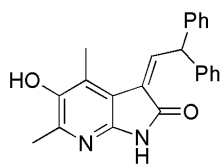
[화학식 I-17]



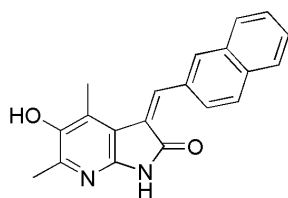
[화학식 I-18]



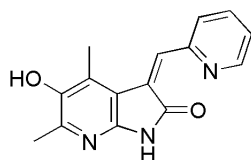
[화학식 I-19]



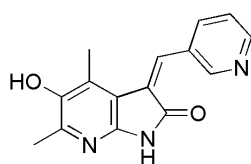
[화학식 I-20]



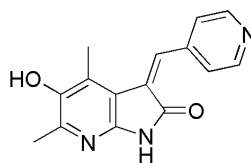
[화학식 I-21]



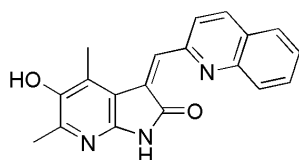
[화학식 I-22]



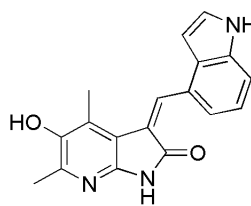
[화학식 I-23]



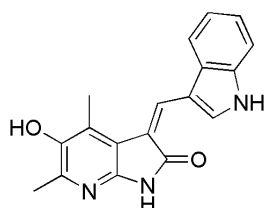
[화학식 I-24]



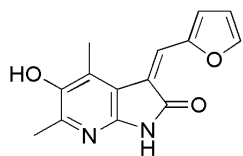
[화학식 I-25]



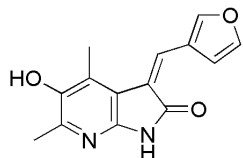
[화학식 I-26]



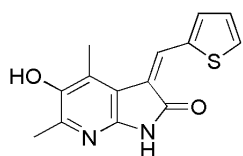
[화학식 I-27]



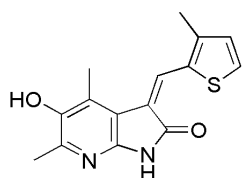
[화학식 I-28]



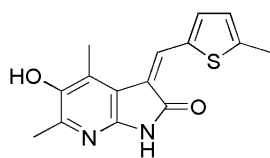
[화학식 I-29]



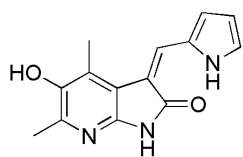
[화학식 I-30]



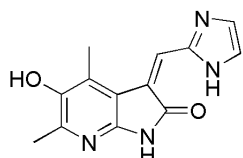
[화학식 I-31]



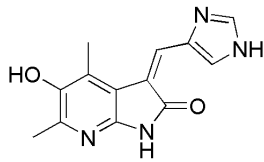
[화학식 I-32]



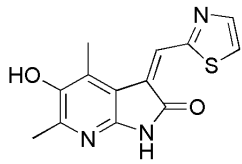
[화학식 I-33]



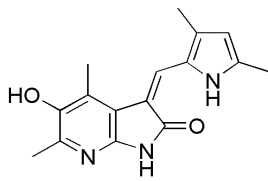
[화학식 I-34]



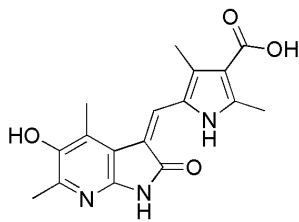
[화학식 I-35]



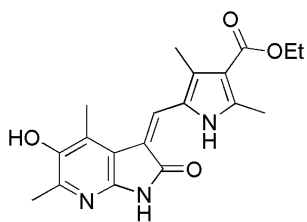
[화학식 I-36]



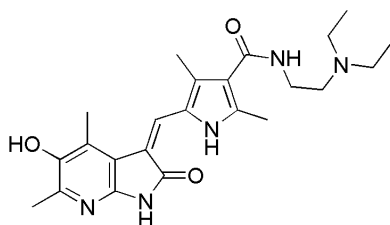
[화학식 I-37]



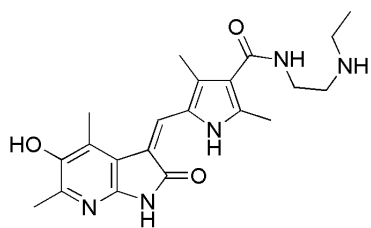
[화학식 I-38]



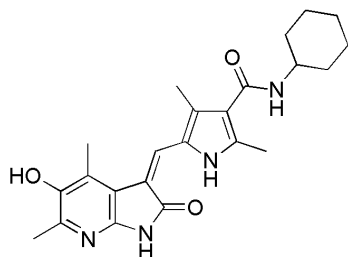
[화학식 I-39]



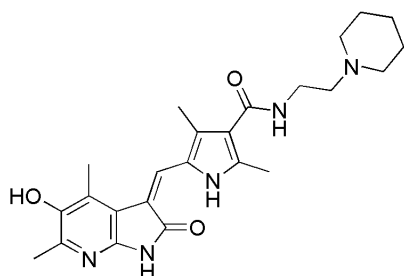
[화학식 I-40]



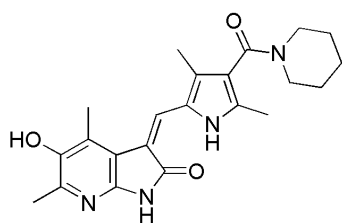
[화학식 I-41]



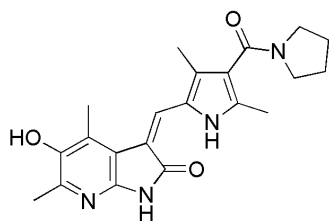
[화학식 I-42]



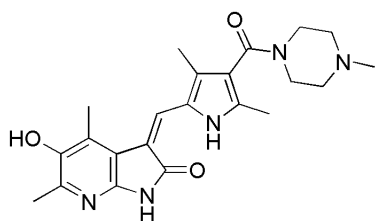
[화학식 I-43]



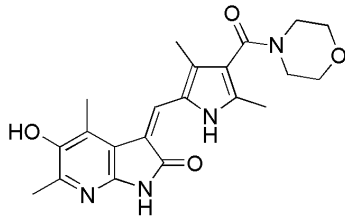
[화학식 I-44]



[화학식 I-45]



[화학식 I-46]



청구항 6

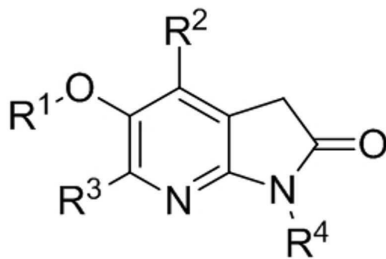
제 1 항에 있어서,

약제학적 허용가능한 염은 옥살산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산 및 벤조산으로 이루어진 군에서 선택된 유기산이거나, 또는 염산, 황산, 인산 및 브롬화수소산으로 이루어진 군에서 선택된 무기산에 의해 형성되는 산부가염의 형태인 화합물 또는 이의 약제학적 허용가능한 염.

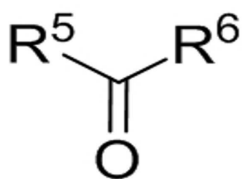
청구항 7

하기 화학식 2의 화합물과 하기 화학식 3의 화합물을 반응시켜 하기 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법:

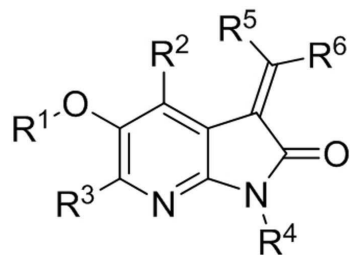
[화학식 2]



[화학식 3]



[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R¹, R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소; 할로젠; 및 탄소수 1 내지 4의 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나이고,

R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 4의 알킬이며,

R^6 은 수소; 탄소수 1 내지 12의 알킬; 탄소수 2 내지 12의 알케닐; 탄소수 6 내지 12의 아릴; 및 헤테로 원자가 1 내지 3개 포함된 탄소수 3 내지 12의 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나이고,

여기서, 상기 탄소수 1 내지 12의 알킬 또는 탄소수 2 내지 12의 알케닐은 탄소수 6 내지 12의 아릴로 치환되거나 비치환되며,

상기 탄소수 6 내지 12의 아릴은 할로젠; $-NO_2$; 탄소수 1 내지 4의 알킬; $-OR^{11}$; 및 $-NR^{20}R^{21}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환되고,

상기 탄소수 3 내지 12의 헤테로아릴은 탄소수 1 내지 4의 알킬; $-C(O)R^{14}$; $-C(O)OR^{15}$; 및 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환되며,

상기 R^{11} , R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립적으로 수소; 및 탄소수 1 내지 4의 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나이고,

상기 R^{20} 내지 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소; 및 탄소수 1 내지 6의 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나이거나,

상기 R^{22} 및 R^{23} 은 함께 헤테로 원자가 1 내지 3개 포함된 탄소수 3 내지 8의 헤테로아릴을 형성하며,

여기서 R^{11} , R^{14} , R^{15} , 및 R^{20} 내지 R^{23} 의 탄소수 1 내지 4의 알킬; 및 탄소수 3 내지 8의 헤테로아릴은 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 4의 알킬; 및 $-NR^{24}R^{25}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환되고,

R^{24} 및 R^{25} 는 각각 독립적으로 수소; 및 탄소수 1 내지 4의 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나이거나,

R^{24} 및 R^{25} 는 함께 헤테로 원자가 1 내지 3개 포함된 탄소수 3 내지 8의 헤테로아릴을 형성한다.

청구항 8

제 1 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암질환 예방 또는 치료용 약학조성물.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

암은 폐암, 유방암, 방광암, 뼈암, 갑상선암, 부갑상선암, 직장암, 전립선암, 신장암, 인후암, 후두암, 식도암, 췌장암, 대장암, 위암, 설암, 피부암, 뇌종양, 자궁암, 두부 또는 경부암, 담낭암, 구강암, 결장암, 항문 부근암, 중추신경계 종양, 간암 및 대장암으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나인 암질환의 예방 또는 치료용 약학조성물.

청구항 10

제 1 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 침윤 또는 암 전이 예방 또는 억제용 약학조성물.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

암은 폐암, 유방암, 방광암, 뼈암, 갑상선암, 부갑상선암, 직장암, 전립선암, 신장암, 인후암, 후두암, 식도암, 췌장암, 대장암, 위암, 설암, 피부암, 뇌종양, 자궁암, 두부 또는 경부암, 담낭암, 구강암, 결장암, 항문 부근 암, 중추신경계 종양, 간암 및 대장암으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나인 암 침윤 또는 암 전이 예방 또는 억제용 약학조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 7-아자인돌린-2-온 유도체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암질환의 예방 또는 치료용 약학조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 암 환자가 사망하는 주요 원인 중 하나는 전이(metastasis)이며, 현재 임상에서 사용되는 화학요법이나 면역요법들이 암 환자의 생존율을 높이는데 크게 기여하지 못하고 있는 이유 또한 바로 암의 전이 때문이다.

[0004] 대부분의 고형암 전이 과정을 살펴보면, 암세포가 처음 발생한 장소에서 증식이 이루어지고 암 덩어리가 점점 커지면 종양은 신생혈관을 통하여 성장과 증식에 필요한 영양과 산소를 공급받는다. 그 후 암세포는 다른 장소로 이동하기 위하여 암 덩어리에서 떨어져 나와서 혈관을 통하여 이동한 후, 2차 장소에 정착하여 다시 세포 증식이 이루어진다. 즉, 종양까지 침투한 신생 혈관들은 전이하는 암세포가 혈액순환계로 들어가는 기회를 줌으로써 암세포가 전이하는데 결정적인 도움을 준다(비특허문헌 1).

[0005] 혈관신생(angiogenesis)은 물론 암의 성장과 전이에 핵심적인 역할을 하는 신호 분자는 VEGF(vascular endothelial growth factor)를 비롯한 성장 인자들과 그 수용체들이다. 성장 인자 수용체의 핵심 부분인 receptor tyrosine kinase(RTK)는 세포의 생존, 분화, 이주, 증식 등 여러 가지 세포 활성화에 관여하고 있다. 이와 같은 RTK가 여러 종류의 암세포에서 비정상적인 조절 및 과활성화 되어 암의 성장과 악성진행에 핵심적인 역할을 수행한다. VEGF receptor2 (KDR) tyrosine kinase를 비롯한 여러 종류의 RTK가 암세포의 생존, 증식을 조절함은 물론 혈관 내피세포의 증식, 이주, 및 관 형성을 촉진하여 혈관신생을 유도한다. 암의 경우는 VEGF 이외에도 여러 종류의 성장 인자를 분비하여 암세포 및 혈관 내피의 RTK를 자극하여 종양의 성장 및 혈관을 통한 전이 등이 이루어지므로, KDR tyrosine kinase만 억제할 경우 암세포는 이에 대한 내성이 나타나 억제되던 암의 성장이 다시 계속된다. 따라서 여러 종류의 성장인자에 대한 수용체 RTK를 억제하는 것이 효율적인 항암제 개발 전략이 되며, 다중표적 RTK 억제제인 수니티닙(sunitinib)(상품명: Sutent (sunitinib malate))이 대표적인 예이다.

[0006] 암세포가 혈관을 통하여 다른 장소로 이동하기 위해서는 암세포 침윤(invasion) 과정을 반드시 거쳐야 한다. 이때, 암세포는 세포외 기질성분을 분해하기 위하여 단백질 분해 효소를 과발현하여 분비한다. 이러한 분해 효소로는 매트릭스 메탈로프로테아제(matrix metalloproteinases; MMPs), 카텝신(cathepsins), 각종 단백질 분해 효소(proteinases) 등이 있다. 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)의 종류는 매우 다양하며, 암세포는 물론 암의 주변 조직에 있는 섬유모세포와 대식세포 등의 세포에서도 분비되어 암의 침윤 및 전이를 매개하는 가장 중요한 효소군 중의 하나이다. VEGFR2에 대한 VEGF의 결합에 의한 세포내 신호는 MMP 발현을 억제하며(비특허문헌 2), 뿐만아니라 MMP는 VEGF 또는 VEGFR2의 발현 조절에도 관여하고 있다(비특허문헌 3,4).

[0007] 암의 성장과 혈관신생 및 전이 과정을 통합적으로 조절하는 것이 궁극적으로 암의 치료 및 암의 전이로 인한 사망률을 감소시키는 효율적인 방안이 될 것이다. 또한, 타겟 분자 또한 암의 성장, 혈관신생, 및 암세포 침윤/전이 과정 전체에 걸쳐 작용을 나타내는 RTK와 같은 표적분자를 선택함이 효율적이다. 이와 더불어, 종래 암의 성장을 억제하는 항암제들이 장기 투여에 따른 독성 문제 등이 야기되었던 점은, 효율적인 전이억제 항암제이면서 독성이 적은 약제의 개발을 요구한다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0009] (비특허문헌 0001) 1. Folkman and Tyler, Cancer Invasion and metastasis, Biologic mechanisms and Therapy (S.B. Day ed.) Raven press, New York, pp94-103, 1977; Polverini PJ, Crit. Rev. Oral. Biol. Med., 1995, 6, 230-247.
- (비특허문헌 0002) 2. Ugarte-Berzal E. et al., Blood 2010, 115(4):846-849.
- (비특허문헌 0003) 3. Mazor R. et al., The Journal of Biological Chemistry 2013, 288, 598-607.
- (비특허문헌 0004) 4. Eisenach P.A. et al., Journal of Cell Science 2013, 123: 4182-4193.

발명의 내용

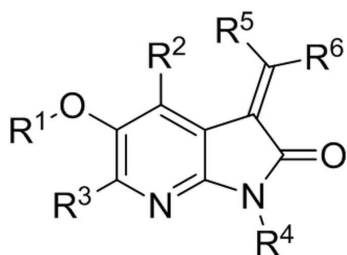
해결하려는 과제

- [0010] 이에, 본 발명자들은 특정 구조의 7-아자인돌린-2-온 유도체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염이 우수한 암 성장 억제 효과를 가짐을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.
- [0012] 따라서, 본 발명의 목적은 7-아자인돌린-2-온 유도체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암질환의 예방 또는 치료를 위한 약학조성물을 제공하는 데에 있다.

과제의 해결 수단

- [0014] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적 허용 가능한 염을 제공한다.

- [0016] [화학식 1]

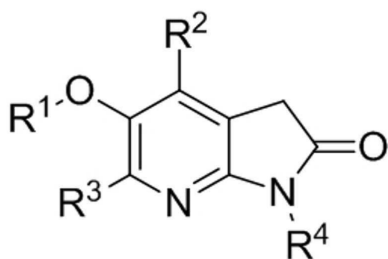


- [0017]
- [0018] 상기 화학식 1에서,
- [0019] R¹, R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소; 할로젠; 및 탄소수 1 내지 4의 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나이고,
- [0020] R² 및 R³는 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 4의 알킬이며,
- [0021] R⁶은 수소; 탄소수 1 내지 12의 알킬; 탄소수 2 내지 12의 알케닐; 탄소수 6 내지 12의 아릴; 및 헤테로 원자가 1 내지 3개 포함된 탄소수 3 내지 12의 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나이고,
- [0022] 여기서, 상기 탄소수 1 내지 12의 알킬 또는 탄소수 2 내지 12의 알케닐은 탄소수 6 내지 12의 아릴로 치환되거나 비치환되며,

- [0023] 상기 탄소수 6 내지 12의 아릴은 할로젠; $-\text{NO}_2$; 탄소수 1 내지 4의 알킬; $-\text{OR}^{11}$; 및 $-\text{NR}^{20,21}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환되고,
- [0024] 상기 탄소수 3 내지 12의 헤테로아릴은 탄소수 1 내지 4의 알킬; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$; $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$; 및 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{22,23}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환되며,
- [0025] 상기 R^{11} , R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립적으로 수소; 및 탄소수 1 내지 4의 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나이고,
- [0026] 상기 R^{20} 내지 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소; 및 탄소수 1 내지 6의 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나이거나,
- [0027] 상기 R^{22} 및 R^{23} 은 함께 헤테로 원자가 1 내지 3개 포함된 탄소수 3 내지 8의 헤테로아릴을 형성하며,
- [0028] 여기서 R^{11} , R^{14} , R^{15} , 및 R^{20} 내지 R^{23} 의 탄소수 1 내지 4의 알킬; 및 탄소수 3 내지 8의 헤테로아릴은 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 4의 알킬; 및 $-\text{NR}^{24,25}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환되고,
- [0029] R^{24} 및 R^{25} 는 각각 독립적으로 수소; 및 탄소수 1 내지 4의 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나이거나,
- [0030] R^{24} 및 R^{25} 는 함께 헤테로 원자가 1 내지 3개 포함된 탄소수 3 내지 8의 헤테로아릴을 형성한다.

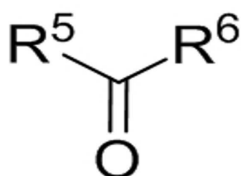
[0032] 또한, 본 발명은 하기 화학식 2의 화합물과 하기 화학식 3의 화합물을 반응시켜 하기 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0033] [화학식 2]



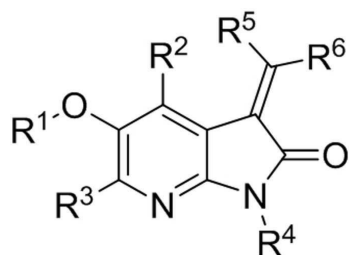
[0034]

[0035] [화학식 3]



[0036]

[0037] [화학식 1]



[0038]

[0040] 또한, 본 발명은 전술한 화합물 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암질환 예방 또는 치료용 약학조성물을 제공한다.

[0042] 또한, 본 발명은 전술한 화합물 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 침윤 또는 암 전이 예방 또는 억제용 약학조성물을 제공한다.

발명의 효과

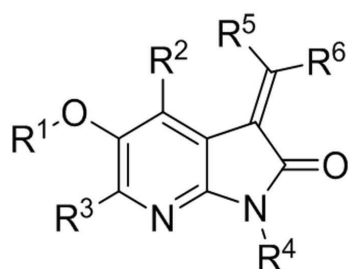
[0044] 본 발명에 따른 7-아자인돌린-2-온 유도체 또는 이의 약제학적 허용 가능한 염은 암 성장 억제 및 암 전이 억제 용 약제로서 유용하게 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] 이하, 본 발명의 구성을 구체적으로 설명한다.

[0047] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물(이하, 화학식 1의 화합물) 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 제공한다.

[0049] [화학식 1]



[0050]

[0051] 상기 화학식 1에서,

[0052] R¹, R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소; 할로젠; 및 탄소수 1 내지 4의 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나이고,

[0053] R² 및 R³는 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 4의 알킬이며,

[0054] R⁶은 수소; 탄소수 1 내지 12의 알킬; 탄소수 2 내지 12의 알케닐; 탄소수 6 내지 12의 아릴; 및 헤테로 원자가 1 내지 3개 포함된 탄소수 3 내지 12의 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나이고,

[0055] 여기서, 상기 탄소수 1 내지 12의 알킬 또는 탄소수 2 내지 12의 알케닐은 탄소수 6 내지 12의 아릴로 치환되거나

나 비치환되며,

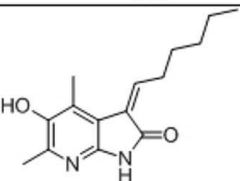
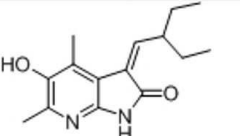
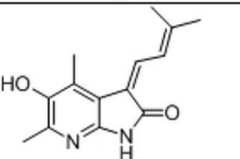
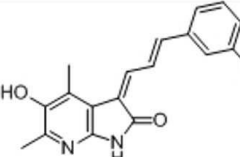
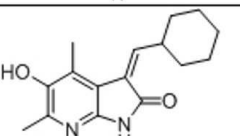
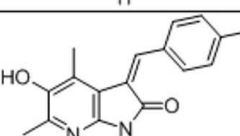
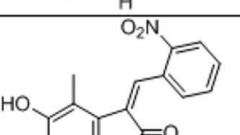
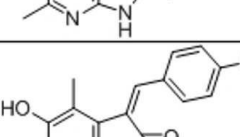
- [0056] 상기 탄소수 6 내지 12의 아릴은 할로젠; $-NO_2$; 탄소수 1 내지 4의 알킬; $-OR^{11}$; 및 $-NR^{20}R^{21}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환되고,
- [0057] 상기 탄소수 3 내지 12의 헤테로아릴은 탄소수 1 내지 4의 알킬; $-C(O)R^{14}$; $-C(O)OR^{15}$; 및 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환되며,
- [0058] 상기 R^{11} , R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립적으로 수소; 및 탄소수 1 내지 4의 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나이고,
- [0059] 상기 R^{20} 내지 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소; 및 탄소수 1 내지 6의 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나이거나,
- [0060] 상기 R^{22} 및 R^{23} 은 함께 헤테로 원자가 1 내지 3개 포함된 탄소수 3 내지 8의 헤테로아릴을 형성하며,
- [0061] 여기서 R^{11} , R^{14} , R^{15} , 및 R^{20} 내지 R^{23} 의 탄소수 1 내지 4의 알킬; 및 탄소수 3 내지 8의 헤테로아릴은 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 4의 알킬; 및 $-NR^{24}R^{25}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환되고,
- [0062] R^{24} 및 R^{25} 는 각각 독립적으로 수소; 및 탄소수 1 내지 4의 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나이거나,
- [0063] R^{24} 및 R^{25} 는 함께 헤테로 원자가 1 내지 3개 포함된 탄소수 3 내지 8의 헤테로아릴을 형성할 수 있다.
- [0065] 본 발명에서 화학식 1의 화합물은 7-아자인돌린-2-온 유도체라 명명할 수 있다.
- [0066] 또한, 본 발명의 화합물의 치환체 정의에 사용된 용어는 하기와 같다.
- [0067] "알킬"은 다른 기재가 없는 한 명시된 수의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 또는 고리형의 포화 탄화수소를 가리킨다.
- [0068] "알케닐"은 다른 기재가 없는 한 명시된 수의 탄소원자수를 가지며, 적어도 두 개의 탄소원자와 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합을 가지는 탄화수소를 가리킨다.
- [0069] "할로젠"은 플루오로(F), 클로로(Cl), 브로모(Br) 또는 요오도(I)를 나타낸다.
- [0070] "헤테로사이클"은 다른 기재가 없는 한 산소(O), 질소(N) 및 황(S)의 헤테로 원자를 포함하는 비방향족 포화 탄화 수소고리, 또는 방향족 고리로서 단일고리 및 융합고리를 포함한다.
- [0071] "아릴"은 다른 기재가 없는 한, 각각 5원 및 6원의 일환의 방향족 기를 포함하는 일가 및 이가 방향족 기를 나타낸다.
- [0072] "헤테로아릴"은 질소(N), 산소(O) 및 황(S)으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 및 6-원 일환 방향족 기를 포함한 각각 일가 및 이가 방향족 기를 말한다. 헤테로아릴의 예는 제한없이 퓨란일, 피롤일, 티오펜일, 티아졸일, 이소티아졸일, 이미다졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 피라졸일, 옥사졸일, 이소옥사졸일, 피리딘일, 피라진일, 피리다진일, 피리미딘일, 이소퀴놀린일, 카바졸일, 벤조옥사졸일, 벤조디옥사졸일, 벤조티아졸일, 벤조이미다졸일, 벤조티오펜일, 트리아지닐, 프탈라지닐, 퀴놀리닐, 인돌일, 벤조퓨란일, 푸린일 및 인돌리진일을 포함한다.
- [0073] "약학 조성물(pharmaceutical composition)"은 생리학적/약학적으로 허용가능한 운반체 및 부형제와 같은 다른 화학 성분과, 본 발명에 따른 화합물 또는 생리학적/약학적으로 허용가능한 염들 또는 이들의 전구약물의 혼합물을 말한다. 약학 조성물의 목적은 화합물을 생물에 용이하게 투여하는 것이다.
- [0074] 또한, 화학식 1의 화합물은 전구약물로 작용할 수 있다. "전구약물"은 체내에서 모 약물(parent drug)로 전환되는 물질을 말한다. 전구약물은 몇 가지 경우 모 약물보다 투여하기가 쉽기 때문에, 종종 유용하다. 예를 들면,

모 약물이 경구 투여시 생체이용가능(bioavailable)하지 아니하더라도, 전구약물은 경구 투여시 생체이용 가능할 수 있다. 또한, 전구약물은 약학 조성물에서 모 약물보다 개선된 용해도를 나타낼 수 있다.

- [0075] "생리적/약학적으로 허용가능한 운반체"는 생물에 유의성 있는 자극을 야기하지 아니하고, 투여된 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 제거하지 아니하는 운반체 또는 희석제를 말한다.
- [0076] "생리적/약학적으로 허용가능한 부형제"는 화합물의 투여를 보다 용이하게 하기 위하여 첨가되는 안정한 물질을 말한다. 부형제의 예로는 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트, 다양한 당 및 전분 종류들, 셀룰로스 유도체들, 젤라틴, 식물성 기름 및 폴리에틸렌 글리콜을 등을 들 수 있다.
- [0077] "치료하다(treat)", "치료하는 것(treating)" 및 "치료(treatment)"는 본 발명에 따른 질환 또는 이에 수반되는 증상들을 경감 또는 제거하는 방법을 말한다. 특히 암에 대하여, 이러한 용어들은 단지 암에 걸린 개체의 생존율을 증가시키거나 질병의 하나 또는 그 이상의 증상들을 감소시키는 것을 의미한다.
- [0078] "생물체(Organism)"는 적어도 하나 이상의 세포로 이루어진 모든 살아있는 것을 의미한다. 살아 있는 생물체는 진핵 단세포 정도로 간단한 것이나, 인간을 포함한 포유동물로 복잡한 것일 수 있다.
- [0079] "치료 유효량(Therapeutically effective amount)"은 치료되는 질환의 하나 또는 그 이상의 증상을 어느 정도까지 경감시키는 투여 화합물의 양을 말한다. 암의 치료에 대하여는, 치료 유효량은 다음의 효과를 갖는 양을 말한다:
- [0080] (1) 종양의 크기 감소;
- [0081] (2) 종양의 전이 억제(즉, 어느 정도까지 늦추거나, 바람직하게는 중단시키는 것);
- [0082] (3) 종양의 성장을 어느 정도까지 억제(즉, 어느 정도까지 늦추거나, 바람직하게는 중단시키는 것); 및/또는
- [0083] (4) 암과 관련된 하나 또는 그 이상의 증상을 어느 정도까지 경감(또는, 바람직하게는 제거).
- [0085] 본 발명의 일 구체예에서 화학식 1의 화합물의 R^1 , R^4 및 R^5 는 수소이고,
- [0086] R^2 및 R^3 은 메틸일 수 있다.
- [0087] 또한, 일 구체예에서 화학식 1의 화합물의 R^6 은 수소;
- [0088] OH 및 메톡시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환되는 탄소수 6 내지 12의 아릴로 치환 또는 비치환된 탄소수 1 내지 12의 알킬 또는 탄소수 2 내지 12의 알케닐;
- [0089] 할로젠, $-NO_2$, OH, 메톡시, 메틸, 에틸, 프로필, 메틸아민, 에틸아민, 디메틸아민 및 디에틸아민으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환된 탄소수 6 내지 12의 아릴; 또는
- [0090] 메틸; 에틸; $-C(O)OR^{15}$; 및 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환되고 헤테로 원자가 1 내지 3개 포함된 탄소수 3 내지 12의 헤테로아릴을 나타내고,
- [0091] 상기 R^{15} 는 수소, 메틸 또는 에틸을 나타내며,
- [0092] 상기 R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소; 또는 메틸아민, 에틸아민, 디메틸아민, 디에틸아민 및 피페리딘으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환된 메틸 또는 에틸을 나타내거나,
- [0093] 상기 R^{22} 및 R^{23} 은 함께 메틸로 치환되거나 비치환된 사이클로헥산, 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 또는 모르폴린을 형성할 수 있다.
- [0094] 또한, 일 구체예에서 화학식 1의 화합물의 R^6 은
- [0095] 하나 이상의 페닐로 치환 또는 비치환된 탄소수 1 내지 8의 알킬;
- [0096] OH 및 메톡시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환된 페닐로 치환 또는 비치환된 또는 탄소수 2 내지 8의 알케닐;

- [0097] 할로젠, $-\text{NO}_2$, OH, 메톡시, 메틸, 에틸, 디메틸아민, 디에틸아민으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환된 탄소수 6 내지 10의 아릴; 또는
- [0098] 메틸; 에틸; $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$; 및 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환되고 헤테로 원자가 1 내지 3개 포함된 탄소수 3 내지 10의 헤테로아릴을 나타내고,
- [0099] 상기 R^{15} 는 수소, 메틸 또는 에틸을 나타내며,
- [0100] 상기 R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소; 또는 메틸아민, 에틸아민, 디메틸아민, 디에틸아민 및 피페리딘으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환된 메틸 또는 에틸을 나타내거나,
- [0101] 상기 R^{22} 및 R^{23} 은 함께 메틸로 치환되거나 비치환된 사이클로헥산, 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 또는 모르폴린을 형성할 수 있다.
- [0103] 보다 구체적으로, 본 발명의 화학식 1의 화합물은 3-알킬리덴-5-하이드록시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 (3-Alkylidene-5-hydroxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2(3H)-ones) 유도체일 수 있다.
- [0104] 상기 유도체는 하기 표 1과 같이 화학식 I-01 내지 I-46으로 표시되는 화합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

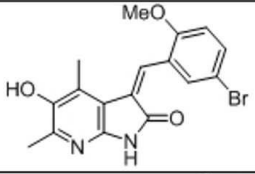
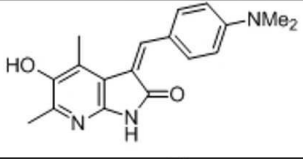
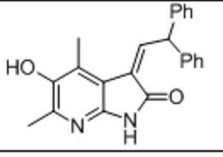
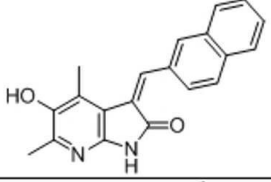
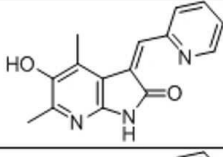
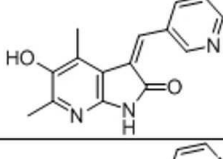
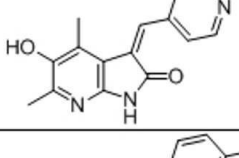
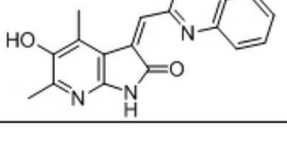
표 1

예	구조	명칭
I-01		(Z)-3-헥실리덴-5-하이드록시-4,6-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((Z)-3-Hexylidene-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-02		(Z)-3-(2-에틸부틸리덴)-5-하이드록시-4,6-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((Z)-3-(2-Ethylbutylidene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-03		(Z)-5-하이드록시-4,6-디메틸-3-(3-메틸-2-부텐일리덴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((Z)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-(3-methylbut-2-enylidene)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-04		(Z)-5-하이드록시-3-((E)-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)알릴리덴)-4,6-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((Z)-5-Hydroxy-3-((E)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)allylidene)-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-05		(Z)-3-(시클로헥실메틸리덴)-5-하이드록시-4,6-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((Z)-3-(Cyclohexylmethylidene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-06		(Z)-5-하이드록시-4,6-디메틸-3-(4-메틸벤질리덴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((Z)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-(4-methylbenzylidene)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-07		(Z)-5-하이드록시-4,6-디메틸-3-(2-니트로벤질리덴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((Z)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-(2-nitrobenzylidene)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-08		(Z)-5-하이드록시-4,6-디메틸-3-(4-니트로벤질리덴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((Z)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-(4-nitrobenzylidene)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)

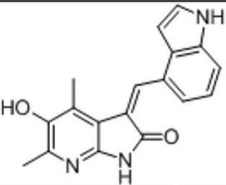
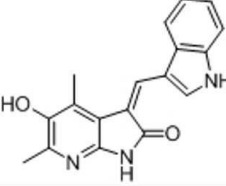
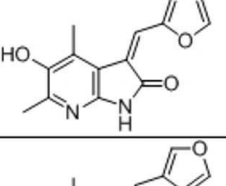
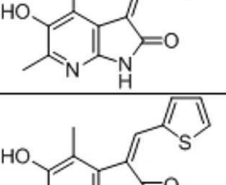
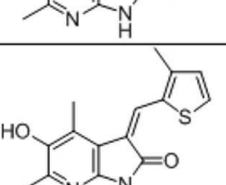
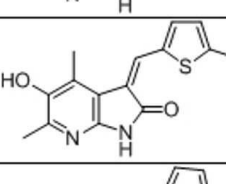
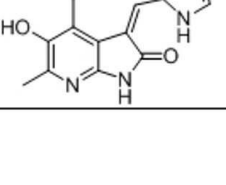
[0106]

I-09		(Z)-3-(4-플루오로벤질리덴)-5-하이드록시-4,6-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((Z)-3-(4-Fluorobenzylidene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-10		(Z)-3-(4-클로로벤질리덴)-5-하이드록시-4,6-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((Z)-3-(4-Chlorobenzylidene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-11		(Z)-5-하이드록시-3-(2-하이드록시벤질리덴)-4,6-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((Z)-5-Hydroxy-3-(2-hydroxybenzylidene)-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-12		(Z)-5-하이드록시-3-(2-메톡시벤질리덴)-4,6-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((Z)-5-hydroxy-3-(2-methoxybenzylidene)-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-13		(Z)-5-하이드록시-3-(3-메톡시벤질리덴)-4,6-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((Z)-5-Hydroxy-3-(3-methoxybenzylidene)-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-14		(Z)-5-하이드록시-3-(4-메톡시벤질리덴)-4,6-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((Z)-5-Hydroxy-3-(4-methoxybenzylidene)-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-15		(Z)-3-(2,5-디메톡시벤질리덴)-5-하이드록시-4,6-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((Z)-3-(2,5-Dimethoxybenzylidene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-16		(Z)-5-하이드록시-4,6-디메틸-3-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((Z)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)

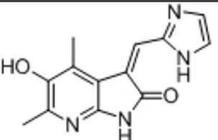
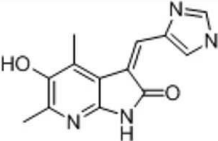
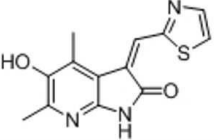
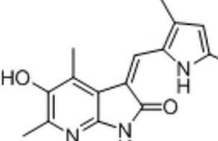
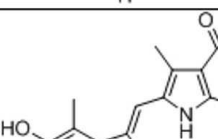
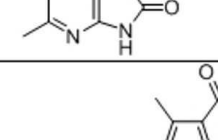
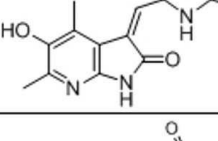
[0107]

I-17		(2)-3-(5-브로모-2-메톡시벤질리덴)-5-하이드록시-4,6-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((2)-3-(5-bromo-2-methoxybenzylidene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-18		(2)-3-(4-(디메틸아미노)벤질리덴)-5-하이드록시-4,6-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((2)-3-(4-(Dimethylamino)benzylidene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-19		(2)-3-(2,2-디페닐에틸리덴)-5-하이드록시-4,6-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((2)-3-(2,2-Diphenylethylidene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-20		(2)-5-하이드록시-4,6-디메틸-3-(나프탈렌-2-일메틸리덴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((2)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-(naphthalen-2-ylmethylene)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-21		(2)-5-하이드록시-4,6-디메틸-3-(피리딘-2-일메틸리덴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((2)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-(pyridin-2-ylmethylene)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-22		(2)-5-하이드록시-4,6-디메틸-3-(피리딘-3-일메틸리덴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((2)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-(pyridin-3-ylmethylene)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-23		(2)-5-하이드록시-4,6-디메틸-3-(피리딘-4-일메틸리덴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((2)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-(pyridin-4-ylmethylene)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-24		(2)-5-하이드록시-4,6-디메틸-3-(퀴놀린-2-일메틸리덴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((2)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-(quinolin-2-ylmethylene)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)

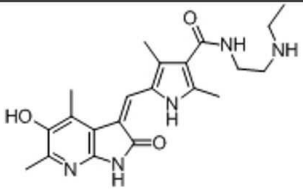
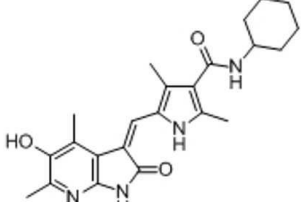
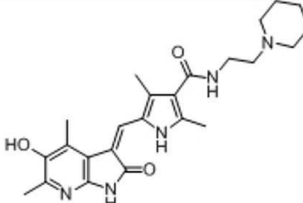
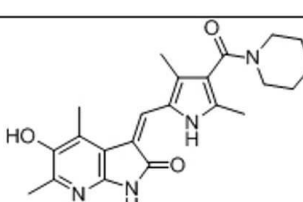
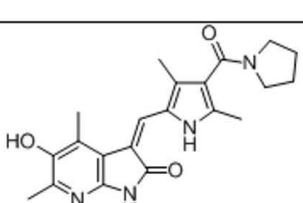
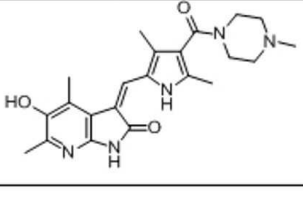
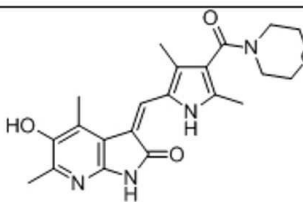
[0108]

I-25		(2)-3-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-5-하이드록시-4,6-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((2)-3-((1H-Indol-4-yl)methylene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-26		(2)-3-((1H-인돌-3-일)메틸렌)-5-하이드록시-4,6-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((2)-3-((1H-Indol-3-yl)methylene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-27		(2)-3-(furan-2-일메틸렌)-5-하이드록시-4,6-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((2)-3-(Furan-2-ylmethylene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-28		(2)-3-(퓨란-3-일메틸렌)-5-하이드록시-4,6-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((2)-3-(Furan-3-ylmethylene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-29		(2)-5-하이드록시-4,6-디메틸-3-(티오펜-2-일메틸렌)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((2)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-(thiophen-2-ylmethylene)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-30		(2)-5-하이드록시-4,6-디메틸-3-((3-메틸티오펜-2-일)메틸렌)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((2)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-((3-methylthiophen-2-yl)methylene)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-31		(2)-5-하이드록시-4,6-디메틸-3-(티오펜-2-일메틸렌)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((2)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-(thiophen-2-ylmethylene)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-32		(2)-3-((1H-피롤-3-일)메틸렌)-5-하이드록시-4,6-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((2)-3-((1H-Pyrrol-3-yl)methylene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)

[0109]

I-33		(Z)-3-((1H-이미다졸-2-일)메틸렌)-5-하이드록시-4,6-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((Z)-3-((1H-Imidazol-2-yl)methylene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-34		(Z)-3-((1H-이미다졸-4-일)메틸렌)-5-하이드록시-4,6-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((Z)-3-((1H-Imidazol-4-yl)methylene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-35		(Z)-5-하이드록시-4,6-디메틸-3-(티아졸-2-일메틸렌)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((Z)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-(thiazol-2-ylmethylene)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-36		(Z)-3-((3,5-디메틸-1H-피롤-2-일)메틸렌)-5-하이드록시-4,6-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((Z)-3-((3,5-Dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)methylene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-37		(Z)-5-((5-하이드록시-4,6-디메틸-2-옥소-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3(2H)-일리덴)메틸)-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복시 산 ((Z)-5-((5-Hydroxy-4,6-dimethyl-2-oxo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3(2H)-ylidene)methyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid)
I-38		(Z)-에틸-5-((5-하이드록시-4,6-디메틸-2-옥소-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3(2H)-일리덴)메틸)-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복시레이트 ((Z)-Ethyl-5-((5-hydroxy-4,6-dimethyl-2-oxo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3(2H)-ylidene)methyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylate)
I-39		(Z)-N-(2-(디에틸아미노)에틸)-5-((5-하이드록시-4,6-디메틸-2-옥소-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3(2H)-일리덴)메틸)-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복사마이드 ((Z)-N-(2-(Diethylamino)ethyl)-5-((5-hydroxy-4,6-dimethyl-2-oxo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3(2H)-ylidene)methyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide)

[0110]

I-40		(Z)-N-(2-(에틸아미노)에틸)-5-((5-하이드록시-4,6-디메틸-2-옥소-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3(2H)-일리덴)메틸)-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복사아마이드 ((Z)-N-(2-(Ethylamino)ethyl)-5-((5-hydroxy-4,6-dimethyl-2-oxo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3(2H)-ylidene)methyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide)
I-41		(Z)-N-사이클로헥실-5-((5-하이드록시-4,6-디메틸-2-옥소-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3(2H)-일리덴)메틸)-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복사아마이드 ((Z)-N-Cyclohexyl-5-((5-hydroxy-4,6-dimethyl-2-oxo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3(2H)-ylidene)methyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide)
I-42		(Z)-5-((5-하이드록시-4,6-디메틸-2-옥소-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3(2H)-일리덴)메틸)-2,4-디메틸-N-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-1H-피롤-3-카르복사아마이드 ((Z)-5-((5-Hydroxy-4,6-dimethyl-2-oxo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3(2H)-ylidene)methyl)-2,4-dimethyl-N-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)-1H-pyrrole-3-carboxamide)
I-43		(Z)-3-((3,5-디메틸-4-(피페리딘-1-카르보닐)-1H-피롤-2-일)메틸렌)-5-하이드록시-4,6-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((Z)-3-((3,5-Dimethyl-4-(piperidine-1-carbonyl)-1H-pyrrol-2-yl)methylene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-44		(Z)-3-((3,5-디메틸-4-(피롤리딘-1-카르보닐)-1H-피롤-2-일)메틸렌)-5-하이드록시-4,6-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((Z)-3-((3,5-Dimethyl-4-(pyrrolidine-1-carbonyl)-1H-pyrrol-2-yl)methylene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-45		(Z)-3-((3,5-디메틸-4-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)-1H-피롤-2-일)메틸렌)-5-하이드록시-4,6-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((Z)-3-((3,5-Dimethyl-4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)-1H-pyrrol-2-yl)methylene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)
I-46		(Z)-3-((3,5-디메틸-4-(모르폴린-4-카르보닐)-1H-피롤-2-일)메틸렌)-5-하이드록시-4,6-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온 ((Z)-3-((3,5-Dimethyl-4-(morpholine-4-carbonyl)-1H-pyrrol-2-yl)methylene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one)

[0111]

[0112]

[0114]

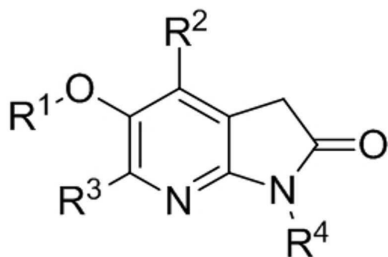
본 발명에서 억제학적 허용가능한 염은 옥살산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산 및 벤조산으로 이루어진 군에서 선택된 유기산이거나, 또는 염산, 황산, 인산 및 브롬화수소산으로 이루어진 군에서 선택된 무기산에 의해 형성되는 산부가염의 형태일 수 있다.

[0116]

또한, 본 발명은 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다. 상기 제조는 예를 들어, 하기 화학식 2의 화

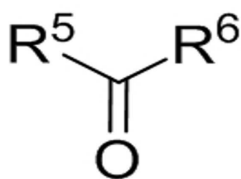
합물과 하기 화학식 3의 화합물을 반응시켜 하기 화학식 1의 화합물을 제조할 수 있다.

[0118] [화학식 2]



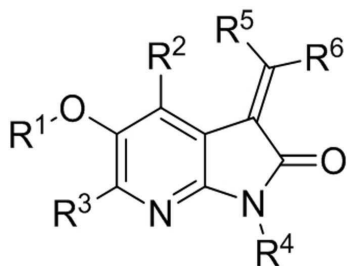
[0119]

[0120] [화학식 3]



[0121]

[0122] [화학식 1]



[0123]

[0125] 상기 화학식 1에서,

[0126] R^1 , R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소; 할로겐; 및 탄소수 1 내지 4의 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나이고,

[0127] R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 4의 알킬이며,

[0128] R^6 은 수소; 탄소수 1 내지 12의 알킬; 탄소수 2 내지 12의 알케닐; 탄소수 6 내지 12의 아릴; 및 헤테로 원자가 1 내지 3개 포함된 탄소수 3 내지 12의 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나이고,

[0129] 여기서, 상기 탄소수 1 내지 12의 알킬은 탄소수 6 내지 12의 아릴로 치환되거나 비치환되며,

[0130] 상기 탄소수 6 내지 12의 아릴은 할로겐; $-NO_2$; 탄소수 1 내지 4의 알킬; $-OR^{11}$; 및 $-NR^{20}R^{21}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환되고,

[0131] 상기 탄소수 3 내지 12의 헤테로아릴은 탄소수 1 내지 4의 알킬; $-C(O)R^{14}$; $-C(O)OR^{15}$; 및 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환되며,

[0132] 상기 R^{11} , R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립적으로 수소; 및 탄소수 1 내지 4의 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나이고,

[0133] 상기 R^{20} 내지 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소; 및 탄소수 1 내지 6의 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하

나이거나,

[0134] 상기 R^{22} 및 R^{23} 은 함께 헤테로 원자가 1 내지 3개 포함된 탄소수 3 내지 8의 헤테로사이클을 형성하며,

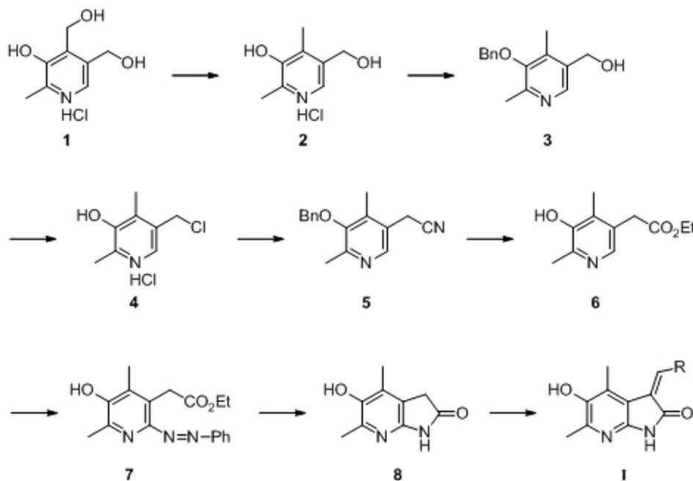
[0135] 여기서 R^{11} , R^{14} , R^{15} , 및 R^{20} 내지 R^{23} 의 탄소수 1 내지 4의 알킬; 및 탄소수 3 내지 8의 헤테로사이클은 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 4의 알킬; 및 $-NR^{24}R^{25}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환되고,

[0136] R^{24} 및 R^{25} 는 각각 독립적으로 수소; 및 탄소수 1 내지 4의 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어느 하나이거나,

[0137] R^{24} 및 R^{25} 는 함께 헤테로 원자가 1 내지 3개 포함된 탄소수 3 내지 8의 헤테로사이클을 형성할 수 있다.

[0139] 일 구체예에서 상기 화학식 1의 화합물은 하기 반응식 1과 같은 제조방법에 의해 제조될 수 있다:

[0141] [반응식 1]



[0142]

[0144] 상기 반응식 1은 실시예 1 내지 7에 따른 제조 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0146] 또한, 본 발명은 전술한 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0147] 또한, 전술한 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암 침윤 또는 암 전이 예방 또는 억제용 약학 조성물을 제공한다.

[0148] 상기 암은 폐암, 유방암, 방광암, 췌암, 갑상선암, 부갑상선암, 직장암, 전립선암, 신장암, 인후암, 후두암, 식도암, 췌장암, 대장암, 위암, 설암, 피부암, 뇌종양, 자궁암, 두부 또는 경부암, 담낭암, 구강암, 결장암, 항문부근암, 중추신경계 종양, 간암 및 대장암으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나일 수 있다.

[0150] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적 허용가능한 염은 환자에게 그 자체로 투여될 수 있거나, 적당한 담체 또는 부형제와 혼합된 약학 조성물로 투여될 수 있다. 약물의 제형과 투여의 기술들은 "Remington's Pharmacological Science," Mack Publishing Co., Easton, PA, 최신판에서 찾을 수 있다.

[0151] 상기 문헌에 따르면, "투여" 또는 "투여한다"는 전술한 질환의 치료 또는 예방을 위하여, 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 화학식 1의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 생물체에 전달하는 것을

말한다.

- [0152] 투여의 적당한 경로는 구강, 직장, 점막 또는 장관 투여 또는 근육 내, 피하, 수질 내, 포막 내, 직접적인 심실 내, 혈관 내, 안구의 유리체내, 복막 내, 비강 내, 또는 눈으로의 주입 등일 수 있다. 상기 투여의 바람직한 경로는 구강 및 비경구 투여일 수 있다.
- [0153] 대안으로, 전신투여보다는 국소투여로 화합물을 투여할 수 있는데, 예를 들면, 종종 데포(depo) 또는 서방제형으로 고형암에 직접 화합물을 주입할 수 있다.
- [0154] 또한, 종양 특이적 항체로 피복된 리포솜과 같은 표적 약물 송달 시스템(targeted drug delivery system)으로 약물을 투여할 수 있다. 리포솜은 종양을 표적으로 하여 종양에 의해서 선택적으로 받아들여질 수 있다.
- [0155] 본 발명의 약학 조성물은 이 분야의 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정화(dragee-making), 분말화(levigating), 유제화, 캡슐화, 인트래핑(entraping)과 동결건조 공정 등의 잘 알려진 공정으로 제조할 수 있다.
- [0156] 본 발명에 따른 약학 조성물은 활성 화합물을 약학적으로 사용될 수 있는 제제로 제형화할 수 있다. 적합한 제제는 투여 경로의 선택에 따라 달라질 수 있다.
- [0157] 주사로 사용하기 위하여, 본 발명의 화합물은 수용액, 바람직하게는 행크스 용액(Hank's solution), 링거 용액이나 생리 식염수 같은 생리학적으로 적합한 완충액으로 제제화될 수 있다.
- [0158] 비점막을 통하여 투여하기 위해서, 장벽을 투과할 수 있게 하는 표면투과제가 제제 내에 사용될 수 있다. 이러한 표면투과제는 이 분야에서 일반적으로 알려진 것을 사용할 수 있다.
- [0159] 경구 투여를 위해서, 화합물은 약학으로 허용되는 담체와 결합하여 제제화할 수 있다. 담체는 환자가 구강을 통하여 복용할 수 있도록, 본 발명의 화합물을 정제, 필(pills), 함당정제(lozenge), 당의정, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리(slurries), 현탁액 등으로 제제화할 수 있다. 경구투여를 위한 약학 제제는 정제 또는 함당 정제의 중심부를 만들기 위하여, 필요하다면 다른 적당한 보조제를 첨가한 후, 고형 부형제를 사용하여 제조할 수 있다. 이때, 선택적으로는 만들어진 혼합물을 분쇄하고 혼합물을 과립으로 만들 수도 있다. 유용한 부형제로는 젖당(lactose), 설탕(sucrose), 만니톨(mannitol)이나 솔비톨(solbitol)을 포함하는 당류; 옥수수 전분, 밀전분, 쌀전분과 감자전분 같은 섬유질 제제; 젤라틴, 검류, 고무수액, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 및/또는 폴리비닐-피롤리돈(PVP)과 같은 충전제들을 들 수 있다. 필요하다면, 가교결합한 폴리비닐-피롤리돈, 한천 혹은 알긴산 같은 분해제를 첨가할 수도 있다. 또한, 알긴산 나트륨같은 염을 첨가할 수도 있다.
- [0160] 당의정의 중심 부위는 적절히 코팅하여 만들 수 있다. 이를 위해, 선택적으로 아라비안 검, 폴리비닐 피롤리돈, 카보폴 젤, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 티타늄 디옥사이드, 라커 용액을 함유하는 농축한 당용액을 사용할 수 있다.
- [0161] 경구적으로 사용할 수 있는 약학 조성물은 젤라틴과 글리세롤이나 솔비톨 같은 가소제로 만든 연질 밀봉캡슐뿐만 아니라, 젤라틴으로 만든 푸쉬-피트(push-fit)캡슐을 포함할 수 있다. 연질 캡슐에서 활성 화합물은 패티 오일(fatty oil), 액체 파라핀이나 액체 폴리에틸렌 글리콜 같은 적절한 용액에 용해되거나 현탁될 수 있다. 또한, 안정제가 조성물에 첨가될 수 있다.
- [0162] 사용될 수 있는 약학 조성물은 경질 젤라틴 캡슐을 포함할 수 있다.
- [0163] 캡슐들은 광선으로부터 활성 화합물을 보호하기 위하여, 갈색 유리 또는 플라스틱 병에 충전될 수 있다. 활성 화합물 캡슐 제제를 담은 용기는 조절된 실온(15-30℃)에서 보관될 수 있다.
- [0164] 흡입으로 투여되기 위하여, 본 발명에 따른 화합물은 압축 용기, 네블라이저(nebulizer) 및 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라-플루오로에탄과 이산화탄소와 같은 적절한 추진제(propellant)를 사용한 에어로졸 스프레이의 형태로 용이하게 투여될 수 있다.
- [0165] 또한, 화합물은 예를 들어, 일시 주입(bolus injection) 또는 연속적 정맥 주입에 의하여 비경구적으로 투여되도록 제제화 될 수 있다. 주입하기 위한 제제는, 예를 들면 앰플(ampoules) 또는 다용량 용기와 같은 보존제가 첨가된 단위 투여 용량의 형태로 제공될 수 있다. 조성물은 유상이나 수상인 담체(vehicles)로서 현탁액, 용액 또는 에멀전의 형태를 취하고, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제제화 물질을 포함할 수 있다.
- [0166] 비경구 투여를 위한 약학 조성물은 수용성의 수용액 형태를 포함하는데, 예를 들어 염과 같은 활성 화합물의 수

용성의 수용액 형태를 포함할 수 있다. 또한, 활성 화합물의 현탁액은 친유성 담체로 조제될 수 있다. 적절한 친유성 담체는 패티 오일(fatty oil), 에틸 올레이트 및 트리글세라이드와 같은 합성 지방산 에스테르, 리포솜과 같은 물질을 포함할 수 있다. 수용성 주사 현탁액은 소듐 카르복시 메틸 셀룰로스, 솔비톨 혹은 텍스트란과 같은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 또한, 선택적으로, 현탁액은 적절한 안정제 및/또는 화합물의 용해도를 증가시켜 고농도의 용액을 조제할 수 있도록 하는 물질을 함유할 수 있다.

[0167] 또한, 화합물은 코코아 버터나 다른 글리세리드와 같이 통상적인 좌약의 베이스를 사용한 좌약 또는 보유 관장제와 같은 직장 투여 화합물로 제제화될 수 있다.

[0168] 또한, 전술한 제제에 추가하여, 화합물은 데포(depot)제제의 형태로 제제화될 수 있다. 이러한 장시간 작용하는 제제는 이식(예를 들어, 피하나 근육내로) 또는 근육 주사로 투여한다. 본 발명의 화합물은 적절한 중합성 또는 소수성 물질(예를 들어, 약학적으로 허용가능한 오일로 만든 에멀전), 이온 교환 수지 또는 물에 아주 녹지 않는 염(이에 한정되지는 아니함)과 같은 물에 아주 녹지 않는 유도체로 이러한 경로의 투여를 위하여 제제화할 수 있다.

[0169] 본 발명에 따른 약학 조성물은, 전술한 질환, 예를 들면, 폐암, 유방암, 방광암, 뼈암, 갑상선암, 부갑상선암, 직장암, 전립선암, 신장암, 인후암, 후두암, 식도암, 췌장암, 대장암, 위암, 설암, 피부암, 뇌종양, 자궁암, 두부 또는 경부암, 담낭암, 구강암, 결장암, 항문 부근암, 중추신경계 종양, 간암 및 대장암으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나의 질환의 예방 또는 치료와 같은 의도한 목적을 달성하기에 충분한 양의 활성 화합물이 포함된 조성물을 의미한다.

[0170] 이때, 치료 유효량이란 질병의 증후를 예방, 완화 또는 개선하거나, 처방된 환자의 생존을 연장할 수 있는 용량을 의미한다.

[0171] 본 발명에 따른 약학 조성물은, 조성물 총 중량에 대하여 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 0.1 내지 50 중량%로 포함할 수 있다.

[0172] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적 허용 가능한 염의 사용량은 환자의 나이, 성별, 체중에 따라 달라질 수 있으나, 0.01 내지 100 mg/kg, 바람직하게는 0.1 내지 10 mg/kg의 양을 일일 1회 내지 수회 투여할 수 있다. 또한, 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적 허용 가능한 염의 투여량은 투여경로, 질병의 정도, 성별, 체중, 나이 등에 따라서 증감될 수 있다. 따라서, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0173] 상기 약학 조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다.

[0174] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적 허용가능한 염은 50% 치사량(LD₅₀)이 2 g/kg 이상으로 안정성이 확보된 것으로서, 본 발명의 약학 조성물에 사용할 수 있다.

[0175] 또한 본 발명의 화학식 1의 화합물 또는 이의 염 또는 전구약물은 전술한 질병 및 질환의 치료를 위하여 다른 화학요법제와 조합될 수 있다. 다른 화학요법제는 예를 들어 폐암, 유방암, 방광암, 뼈암, 갑상선암, 부갑상선암, 직장암, 전립선암, 신장암, 인후암, 후두암, 식도암, 췌장암, 대장암, 위암, 설암, 피부암, 뇌종양, 자궁암, 두부 또는 경부암, 담낭암, 구강암, 결장암, 항문 부근암, 중추신경계 종양, 간암 및/또는 대장암 치료제 일 수 있다.

[0177] 실시예

[0178] <실시예 1> 5-(Hydroxymethyl)-2,4-dimethylpyridin-3-ol hydrochloride (2)의 제조

[0179] 피리독신염산염(PyridoxineHCl, 1, 10.0 g, 48.6 mmol)의 아세트산(40 mL) 용액에 아연(Zn) 분말(12.7 g, 0.195 mol)을 소량씩 가한 후 24시간 환류 교반하였다. 반응액을 실온으로 냉각한 후 감압 여과하고 아세토나이트릴(CH₃CN, 50 mL)으로 세척한 후, 과량의 염산-메탄올 용액(150 mL)을 여액에 가하였다. 빙냉 하에서 2시간 교반한 후 얻은 현탁액을 감압여과하여 목적화합물 2(8.7 g, 94%)를 흰색 고체로 얻었다.

[0180] ¹H-NMR ((CD₃)₂SO) δ 10.62 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 5.70 (br s, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

[0182] <실시예 2> (5-(Benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methanol (3)의 제조

[0183] 화합물 2(8.6 g, 45.7 mmol)의 DMF(N,N-dimethylformamide, 450 mL) 용액에 탄산포타슘(potassium carbonate, 107 g, 0.776 mol)와 염화벤질(benzyl chloride, 26.2 mL, 0.228 mol)를 가한 후 실온에서 24시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 뒤 아세트산에틸(EtOAc, 1 L)로 희석하고 물(3×100 mL)로 세척하였다. 아세트산에틸 용액을 포화소금물로 세척하고 무수 황산마그네슘(MgSO₄)으로 건조, 여과하여 감압농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(CH₂Cl₂:MeOH=20:1)로 정제하여 목적화합물 3(8.2 g, 74%)을 갈색 고체로 얻었다.

[0184] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.38-7.47 (m, 5H), 4.80 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

[0186] <실시예 3> 3-Benzyloxy-5-chloromethyl-2,4-dimethylpyridine hydrochloride (4)의 제조

[0187] 화합물 3(2.85 g, 11.71 mmol)의 1,2-다이클로로에테인(1,2-dichloroethane, 35 mL) 용액에 DMF(0.09 mL, 23.43 mmol)와 염화티오닐(thionyl chloride, 1.7 mL, 23.43 mmol)을 가하고 80 ° C에서 1시간 교반하였다. 반응액을 실온으로 식힌 뒤 에틸에터(ethyl ether, 150 mL)를 반응액에 가하고 빙냉 하에서 1시간 교반하였다. 석출된 고체를 감압 여과하여 걸러진 고체를 에틸에터로 세척한 후 건조시켜 목적화합물 4(3 g, 86%)를 갈색의 고체로 얻었다.

[0188] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 7.34-7.44 (m, 5H), 4.81 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

[0190] <실시예 4> 2-(5-Benzyloxy-4,6-dimethylpyridin-3-yl)acetonitrile (5)의 제조

[0191] 화합물 4(9.95 g, 38.01 mmol)의 DMF (500 mL) 용액에 시안화포타슘(KCN, 7.42 g, 114.04 mmol)을 가하고 30~40 ° C 에서 2일간 교반하였다. 반응액을 농축시킨 후 잔사를 아세트산에틸(2 L)로 희석하고 물(4×200 mL)로 세척하였다. 아세트산에틸 용액을 무수 황산마그네슘으로 건조, 여과하여 감압농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(CHCl₃:MeOH=50:1→20:1)로 정제하여 목적화합물 5(8.06 g, 95%)를 갈색의 고체로 얻었다.

[0192] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 7.35-7.43 (m, 5H), 4.80 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

[0194] <실시예 5> Ethyl 2-(5-hydroxy-4,6-dimethylpyridin-3-yl)acetate (6)의 제조

[0195] 화합물 5(500 mg, 1.98 mmol)의 에탄올(20 mL) 용액에 진한 황산(3.7 mL, 69.36 mmol)을 가하고 24시간 환류 교반하였다. 반응액을 실온으로 식히고 에탄올(150 mL)을 넣어 희석하였다. 탄산소듐(Na₂CO₃, 7.35 g, 69.36 mmol)을 반응액에 소량씩 나누어 가하고 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액을 농축하고 잔사를 아세트산에틸(150 mL)에 희석한 뒤 감압여과 하여 고체를 걸러내고 아세트산에틸로 세척하였다. 여액을 감압농축한 뒤 잔사를 관크로마토그래피(CHCl₃:MeOH=70:1→20:1)로 정제하여 목적화합물 6(366 mg, 88%)을 노란색의 고체로 얻었다.

[0196] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.80 (s, 1H), 6.96 (br s, 1H), 4.11 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.21 (t, J=7.1 Hz, 3H).

[0198] <실시예 6> Ethyl 2-(5-hydroxy-4,6-dimethyl-2-(phenyldiazenyl)pyridin-3-yl)acetate (7)의 제조

[0199] 비커에 화합물 6(1 g, 4.78 mmol)을 물-THF(테트라하이드로퓨란) 혼합용매 (1:1, 30 mL)에 녹이고 교반기와 pH 미터기를 장착한 뒤 빙냉 하에서 냉각시켰다. 별도의 삼각 플라스크에 아닐린(aniline, 0.48 mL, 5.26 mmol)을

6M-염산(5 mL)에 녹인 후 빙냉 하에서 냉각시키고, 차가운 NaNO_2 (아질산나트륨, 363 mg, 5.26 mmol)의 물(2 mL) 용액을 위의 아닐린-염산 용액에 소량씩 나누어 넣어주어 디아조화아닐린 용액을 제조하였다. 이 디아조화아닐린 용액을 차가운 6의 용액에 소량씩 나누어 넣어주었다. 동시에 10M-수산화소듐 용액으로 반응액을 pH 8로 유지했다. 디아조화아닐린 용액을 모두 넣은 후 반응액을 실온에서 2시간 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸(3×150 mL)로 추출하고 아세트산에틸 용액을 포화소금물로 세척한 후 무수 황산마그네슘으로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 판크로마토그래피($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=80:1 \rightarrow 20:1$)로 정제하여 목적화합물 7(1.3 g, 87%)을 적색의 고체로 얻었다.

[0200] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.32-7.37 (m, 4H), 7.08-7.13 (m, 1H), 4.14 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.22 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

[0202] <실시예 7> 5-Hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (8)의 제조

[0203] 화합물 7(550 mg, 1.75 mmol)의 아세트산(35 mL)용액에 아연(Zn) 분말(344 mg, 5.26 mmol)을 소량씩 나누어 넣고 12시간 환류 교반하였다. 반응액을 실온으로 냉각한 후 감압 여과하여 고체를 걸러내고 아세토나이트릴(CH_3CN)로 세척하였다. 여액을 농축한 후 잔사를 판크로마토그래피($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=80:1 \rightarrow 10:1$)로 정제하여 목적화합물 8(273 mg, 87%)을 갈색의 고체로 얻었다.

[0204] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.4 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

[0206] <실시예 8-1> (Z)-3-Hexylidene-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-01)의 제조

[0207] 화합물 8(20 mg, 0.112 mmol)의 메탄올(1 mL) 용액에 1-헥산알(1-hexanal, 20.7 μL , 0.168 mmol)과 피페리딘(piperidine, 22.3 μL , 0.224 mmol)을 가하고 실온에서 2시간 교반하였다. 반응액 중의 고체를 감압여과한 후, 걸러진 고체를 아세트산에틸로 세척하고 건조하여 목적화합물 I-01(26 mg, 88%)을 황색의 고체로 얻었다.

[0208] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.59 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.90 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 2.93 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.30 (s, 6H), 1.52-1.48 (m, 2H), 1.35-1.31 (m, 4H), 0.88 (t, $J=6.9$ Hz, 3H).

[0210] <실시예 8-2 내지 8-46>

[0211] 상기 실시예 8-1에서 사용한 1-헥산알 및 피페리딘 대신에 목적 화합물에 상응하는 화합물을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 8-1과 동일한 방법을 사용하여 하기 실시예 8-2 내지 8-46의 목적 화합물을 제조하였다.

[0213] <실시예 8-2> (Z)-3-(2-Ethylbutylidene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-02)의 제조

[0214] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11.07 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 2.35 (d, $J = 1.6$ Hz, 6H), 1.62-1.49 (m, 2H), 1.42-1.29 (m, 2H), 0.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H).

[0216] <실시예 8-3> (Z)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-(3-methylbut-2-enylidene)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-03)의 제조

[0217] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7.86 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.07 (s, 6H).

[0219] <실시예 8-4> (Z)-5-Hydroxy-3-((E)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)allylidene)-4,6-dimethyl-1H-

pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-04)의 제조

- [0220] $^1\text{H-NMR}$ ((CD₃)₂SO) δ 11.05 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 15.5, 11.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).
- [0222] <실시예 8-5> (Z)-3-(Cyclohexylmethylene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-05)의 제조
- [0223] $^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) δ 6.80 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 1.8 Hz, 6H), 1.80 (d, J = 11.4 Hz, 4H), 1.34 (dt, J = 20.7, 11.4 Hz, 6H).
- [0225] <실시예 8-6> (Z)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-(4-methylbenzylidene)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-06)의 제조
- [0226] $^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) δ 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).
- [0228] <실시예 8-7> (Z)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-(2-nitrobenzylidene)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-07)의 제조
- [0229] $^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) δ 8.40 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78-7.62 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).
- [0231] <실시예 8-8> (Z)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-(4-nitrobenzylidene)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-08)의 제조
- [0232] $^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) δ 8.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).
- [0234] <실시예 8-9> (Z)-3-(4-Fluorobenzylidene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-09)의 제조
- [0235] $^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) δ 8.31-8.20 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.24-7.14 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).
- [0237] <실시예 8-10> (Z)-3-(4-Chlorobenzylidene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-10)의 제조
- [0238] $^1\text{H-NMR}$ ((CD₃)₂SO) δ 11.27 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).
- [0240] <실시예 8-11> (Z)-5-Hydroxy-3-(2-hydroxybenzylidene)-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-11)의 제조
- [0241] $^1\text{H-NMR}$ ((CD₃)₂SO) δ 11.06 (s, 1H), 10.55-10.04 (m, 1H), 8.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

- [0243] <실시예 8-12> (Z)-5-hydroxy-3-(2-methoxybenzylidene)-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-12)의 제조
- [0244] $^1\text{H-NMR}$ ((CD₃)₂SO) δ 10.80 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).
- [0246] <실시예 8-13> (Z)-5-Hydroxy-3-(3-methoxybenzylidene)-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-13)의 제조
- [0247] $^1\text{H-NMR}$ ((CD₃)₂SO) δ 11.21 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).
- [0249] <실시예 8-14> (Z)-5-Hydroxy-3-(4-methoxybenzylidene)-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-14)의 제조
- [0250] $^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) δ 8.32 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.02 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).
- [0252] <실시예 8-15> (Z)-3-(2,5-Dimethoxybenzylidene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-15)의 제조
- [0253] $^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.13-6.94 (m, 2H), 3.91-3.87 (m, 3H), 3.82-3.77 (m, 3H), 2.69-2.60 (m, 3H), 2.56-2.51 (m, 3H).
- [0255] <실시예 8-16> (Z)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-16)의 제조
- [0256] $^1\text{H-NMR}$ ((CD₃)₂SO) δ 11.20 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).
- [0258] <실시예 8-17> (Z)-3-(5-bromo-2-methoxybenzylidene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-17)의 제조
- [0259] $^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) δ 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).
- [0261] <실시예 8-18> (Z)-3-(4-(Dimethylamino)benzylidene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-18)의 제조
- [0262] $^1\text{H-NMR}$ ((CD₃)₂SO) δ 10.45 (s, 1H), 8.28 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.94 (br s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.03 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
- [0264] <실시예 8-19> (Z)-3-(2,2-Diphenylethylidene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-19)의 제조

- [0265] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7.72 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.35-7.24 (m, 11H), 6.78 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).
- [0267] <실시예 8-20> (Z)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-(naphthalen-2-ylmethylene)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-20)의 제조
- [0268] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11.33 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.99-7.83 (m, 4H), 7.56 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).
- [0270] <실시예 8-21> (Z)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-(pyridin-2-ylmethylene)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-21)의 제조
- [0271] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 9.07 (dd, J = 5.8, 1.3 Hz, 1H), 8.75 (td, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.22-8.14 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).
- [0273] <실시예 8-22> (Z)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-(pyridin-3-ylmethylene)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-22)의 제조
- [0274] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 9.45 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.0, 5.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).
- [0276] <실시예 8-23> (Z)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-(pyridin-4-ylmethylene)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-23)의 제조
- [0277] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8.83 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.41 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).
- [0279] <실시예 8-24> (Z)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-(quinolin-2-ylmethylene)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-24)의 제조
- [0280] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 9.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43-8.20 (m, 5H), 8.06 (dd, J = 11.1, 4.1 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).
- [0282] <실시예 8-25> (Z)-3-((1H-Indol-4-yl)methylene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-25)의 제조
- [0283] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11.38 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).
- [0285] <실시예 8-26> (Z)-3-((1H-Indol-3-yl)methylene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-26)의 제조
- [0286] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 11.64 (s, 1H), 9.37 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 6.4, 2.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 6.2, 2.8 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

- [0288] <실시예 8-27> (Z)-3-(Furan-2-ylmethylene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-27)의 제조
- [0289] ¹H-NMR ((CD₃)₂SO) δ 10.74 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.73 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
- [0291] <실시예 8-28> (Z)-3-(Furan-3-ylmethylene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-28)의 제조
- [0292] ¹H-NMR (CD₃OD) δ 10.77 (s, 1H), 8.78-8.64 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.76 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).
- [0294] <실시예 8-29> (Z)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-(thiophen-2-ylmethylene)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-29)의 제조
- [0295] ¹H-NMR ((CD₃)₂SO) δ 10.82 (s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
- [0297] <실시예 8-30> (Z)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-((3-methylthiophen-2-yl)methylene)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-30)의 제조
- [0298] ¹H-NMR (CD₃OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J=5.1 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.54 (s, 6H).
- [0300] <실시예 8-31> (Z)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-(thiophen-2-ylmethylene)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-31)의 제조
- [0301] ¹H-NMR (CD₃OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.78 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 3.8, 0.9 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).
- [0303] <실시예 8-32> (Z)-3-((1H-Pyrrol-3-yl)methylene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-32)의 제조
- [0304] ¹H-NMR ((CD₃)₂SO) δ 13.18 (s, 1H), 11.53 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.40-6.34 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).
- [0306] <실시예 8-33> (Z)-3-((1H-Imidazol-2-yl)methylene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-33)의 제조
- [0307] ¹H-NMR ((CD₃)₂SO) δ 14.91 (br s, 1H), 11.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.85 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).
- [0309] <실시예 8-34> (Z)-3-((1H-Imidazol-4-yl)methylene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-34)의 제조

- [0310] $^1\text{H-NMR}$ ((CD₃)₂SO) δ 13.67 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
- [0312] <실시예 8-35> (Z)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-(thiazol-2-ylmethylene)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-35)의 제조
- [0313] $^1\text{H-NMR}$ ((CD₃)₂SO) δ 10.99 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).
- [0315] <실시예 8-36> (Z)-3-(((3,5-Dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)methylene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-36)의 제조
- [0316] $^1\text{H-NMR}$ ((CD₃)₂SO) δ 13.26 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
- [0318] <실시예 8-37> (Z)-5-((5-Hydroxy-4,6-dimethyl-2-oxo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3(2H)-ylidene)methyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (I-37)의 제조
- [0319] $^1\text{H-NMR}$ ((CD₃)₂SO) δ 13.72 (s, 1H), 12.08 (br s, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.49 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
- [0321] <실시예 8-38> ((Z)-Ethyl-5-((5-hydroxy-4,6-dimethyl-2-oxo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3(2H)-ylidene)methyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (I-38)의 제조
- [0322] $^1\text{H-NMR}$ ((CD₃)₂SO) δ 13.8 (s, 1H), 11.19 (br s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.25-4.13 (m, 2H), 2.50-2.46 (m, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.33-1.25 (m, 3H).
- [0324] <실시예 8-39> (Z)-N-(2-(Diethylamino)ethyl)-5-((5-hydroxy-4,6-dimethyl-2-oxo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3(2H)-ylidene)methyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide (I-39)의 제조
- [0325] $^1\text{H-NMR}$ ((CD₃)₂SO) δ 13.50 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.30-3.21 (m, 2H), 2.50-2.37 (m, 12H), 2.30 (s, 6H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 6H).
- [0327] <실시예 8-40> (Z)-N-(2-(Ethylamino)ethyl)-5-((5-hydroxy-4,6-dimethyl-2-oxo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3(2H)-ylidene)methyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide (I-40)의 제조
- [0328] $^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) δ 13.30 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.56-2.38 (m, 9H), 1.35 (s, 3H).
- [0330] <실시예 8-41> (Z)-N-Cyclohexyl-5-((5-hydroxy-4,6-dimethyl-2-oxo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3(2H)-ylidene)methyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide (I-41)의 제조
- [0331] $^1\text{H-NMR}$ ((CD₃)₂SO) δ 13.49 (s, 1H), 11.08 (br s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.78-3.62 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.85-1.66 (m, 4H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.36-1.07 (m, 5H).

- [0333] <실시예 8-42> (Z)-5-((5-Hydroxy-4,6-dimethyl-2-oxo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3(2H)-ylidene)methyl)-2,4-dimethyl-N-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)-1H-pyrrole-3-carboxamide (I-42)의 제조
- [0334] ¹H-NMR ((CD₃)₂SO) δ 13.54 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.40-2.24 (m, 12H), 1.55-1.27 (m, 6H).
- [0336] <실시예 8-43> (Z)-3-((3,5-Dimethyl-4-(piperidine-1-carbonyl)-1H-pyrrol-2-yl)methylene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-43)의 제조
- [0337] ¹H-NMR ((CD₃)₂SO) δ 13.46 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.60-3.40 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.65-1.36 (m, 6H).
- [0339] <실시예 8-44> (Z)-3-((3,5-Dimethyl-4-(pyrrolidine-1-carbonyl)-1H-pyrrol-2-yl)methylene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-44)의 제조
- [0340] ¹H-NMR ((CD₃)₂SO) δ 13.43 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.92-1.74 (m, 4H).
- [0342] <실시예 8-45> (Z)-3-((3,5-Dimethyl-4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)-1H-pyrrol-2-yl)methylene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-45)의 제조
- [0343] ¹H-NMR ((CD₃)₂SO) δ 13.49 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.49-3.35 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.31-2.27 (m, 7H), 2.21-2.17 (m, 6H).
- [0345] <실시예 8-46> (Z)-3-((3,5-Dimethyl-4-(morpholine-4-carbonyl)-1H-pyrrol-2-yl)methylene)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (I-46)의 제조
- [0346] ¹H-NMR ((CD₃)₂SO) δ 13.49 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.62-3.54 (m, 4H), 3.53-3.39 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).
- [0348] <실험예 1> 세포 독성 실험
- [0349] 세포독성 시험은 MTT assay 방법을 통해 측정되었다. 각 세포주를 대상으로 96 웰 플레이트에 1×10⁴ cells/well 밀도로 배양하여, 24시간 후 1% FBS (fetal bovine serum)가 함유된 배양 배지에 화합물 또는 화합물 용액을 처리하여 48 시간 동안 반응시켰다.
- [0350] MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) 용액(5 mg/mL)을 각 well에 넣고 인큐베이터에서 4 시간 반응시켰다. 마지막으로 MTT 용액이 포함된 배지를 버리고 세포 내에 형성된 포르마잔(5-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-1,3-diphenylformazan)을 녹이기 위해서 DMSO를 첨가하였다. 30 분 인큐베이터에서 반응시킨 후 흡광도 540 nm에서 포르마잔 형성 정도를 마이크로플레이트 리더(microplate reader)를 이용해 정량하였다.
- [0351] 화합물의 암세포 사멸 유효 화합물 검색을 위해 먼저 MCF-7(Human breast cancer cell line) 및 PANC-1(human pancreatic cancer cell line)을 이용하여 각 화합물을 30 μM 농도로 처리하여 세포 독성을 조사하였다. 이때, 대조군으로 수니티닙(sunitinib)을 사용하였다. 독성 조사 결과 각각을 하기 표 2 및 3에 나타내었다.
- [0352] MCF-7 세포에 70% 이상의 세포독성을 보이는 화합물, 수니티닙(sunitinib)보다 더 나은 억제 활성을 보이는 화합물, 및 화학구조적으로 특별히 의미 있는 화합물들을 선별하여 8개 종류의 사람 암세포주들에서 화합물의 세

포도독성 IC₅₀를 측정하였다. 여기에 사용된 사람 암세포주는 MCF-7(breast cancer), MDA-MB-231(breast cancer), HT-29(colon cancer), DU145(prostate cancer), U937(myeloid leukemia), A549(lung cancer), PANC-1(pancreatic cancer) 및 MIA PaCa-2(pancreatic cancer)이었다. 측정 결과를 하기 표 4 내지 11에 나타내었다.

[0353] 각각의 암세포주에서 대조약물인 수니티닙(sunitinib)에 비해서 동등 이상의 세포독성을 보인 화합물들은 MCF-7에서 I-19, I-24, I-39, I-40 및 I-41이었고, MDA-MB-231에서 I-24, I-39, I-40 및 I-41이었으며, HT-29에서 I-24, I-40 및 I-41이었고, DU-145에서 I-15, I-17, I-18, I-22, I-24, I-39, I-40 및 I-41이었으며, U937에서 I-24와 I-41이었고, A-549에서 I-24, I-40 및 I-41이었다. 췌장암 세포주인 PANC-1과 MIA PaCa-2 세포주들은 하기 표 9와 표 10과 같이 겐시타빈(gemcitabine)에 저항성을 보유하고 있음이 확인되었으며, 이들 세포주에서 수니티닙(sunitinib)에 비해서 동등 이상의 세포독성을 보인 화합물들은 PANC-1에서 I-18, I-19, I-24, I-39, I-40, I-41 및 I-46이었고, MIA PaCa-2에서 I-39, I-40 및 I-41이었다. 이상의 화합물들을 포함한 20종의 화합물을 대상으로 정상세포주인 HEK293(사람 배아 신장세포주) 및 CHO-K1(비단털쥐 난소세포)에 대한 세포독성 IC₅₀를 측정하였다. 측정 결과를 하기 표 13 및 표 13에 나타내었다.

[0354] HEK293 및 CHO-K1 세포에서 20종의 화합물 모두 수니티닙(sunitinib) 보다 IC₅₀ 값이 큰 것으로 나타나 수니티닙(sunitinib) 보다 안전한 화합물임을 확인하였다.

표 2

Cytotoxicity against MCF-7 at 30 μ M (48 h)			
Compounds	Cell viability (% inhibition)	Compounds	Cell viability (% inhibition)
Sunitinib	92.6	I-23	63.2
I-01	76.9	I-24	82.3
I-02	30.5	I-25	14.5
I-03	6.6	I-26	2.4
I-04	6.9	I-27	31.5
I-05	10.0	I-28	66.3
I-06	32.3	I-29	57.8
I-07	23.9	I-30	59.0
I-08	16.3	I-31	53.4
I-09	48.3	I-32	27.0
I-10	51.7	I-33	2.6
I-11	29.2	I-34	4.1
I-12	30.7	I-35	5.6
I-13	29.6	I-36	47.3
I-14	23.9	I-37	60.4
I-15	67.5	I-38	41.7
I-16	41.2	I-39	62.7
I-17	74.7	I-41	78.1
I-18	62.5	I-42	63.4
I-19	78.1	I-43	50.5
I-20	30.5	I-44	47.7
I-21	28.1	I-45	60.7
I-22	78.0	I-46	71.2

[0356]

표 3

Cytotoxicity against PANC-1 at 30 μ M (48 h)			
Compounds	Cell viability (% inhibition)	Compounds	Cell viability (% inhibition)
Sunitinib	64.5	I-23	65.4
I-01	77.4	I-24	82.2
I-02	44.9	I-25	32.3
I-03	37.5	I-26	17.1
I-04	24.4	I-27	16.4
I-05	49.0	I-28	26.1
I-06	29.1	I-29	42.2
I-07	27.8	I-30	47.2
I-08	32.5	I-31	30.1
I-09	51.8	I-32	16.9
I-10	44.9	I-33	7.2
I-11	42.0	I-34	4.5
I-12	10.2	I-35	9.0
I-13	46.4	I-36	44.7
I-14	36.3	I-37	55.8
I-15	69.2	I-38	35.7
I-16	40.6	I-39	69.6
I-17	71.7	I-41	78.3
I-18	66.3	I-42	70.7
I-19	81.4	I-43	38.5
I-20	28.9	I-44	31.8
I-21	29.2	I-45	48.7
I-22	72.7	I-46	71.1

[0357]

표 4

Cytotoxicity against MCF-7 (IC ₅₀ , 48 h)			
Compounds	IC ₅₀ (μ M)	Compounds	IC ₅₀ (μ M)
Sunitinib	7.30	I-37	14.79
I-01	13.85	I-38	39.81
I-15	20.88	I-39	6.09
I-17	11.02	I-40	1.32
I-18	13.23	I-41	6.90
I-19	6.37	I-42	8.70
I-22	17.40	I-43	26.91
I-23	19.05	I-44	34.67
I-24	2.04	I-45	10.23
I-28	22.87	I-46	12.64
I-36	31.62		

[0358]

표 5

Cytotoxicity against MBA-MB-231 (IC ₅₀ , 48 h)			
Compounds	IC ₅₀ (μM)	Compounds	IC ₅₀ (μM)
Sunitinib	6.09	I-38	24.54
I-01	12.63	I-39	5.31
I-15	22.87	I-40	1.47
I-17	10.53	I-41	3.52
I-18	12.07	I-42	8.12
I-19	22.87	I-43	14.79
I-22	9.61	I-44	43.65
I-24	2.81	I-45	16.21
I-36	10.23	I-46	14.49
I-37	19.49		

[0359]

표 6

Cytotoxicity against HT-29 (IC ₅₀ , 48 h)			
Compounds	IC ₅₀ (μM)	Compounds	IC ₅₀ (μM)
Sunitinib	4.89	I-37	26.24
I-01	12.88	I-38	22.88
I-15	16.62	I-39	20.89
I-17	25.12	I-40	1.45
I-18	36.30	I-41	4.47
I-19	11.53	I-42	15.17
I-22	19.95	I-43	16.62
I-23	30.08	I-44	43.35
I-24	4.57	I-45	36.12
I-36	16.62	I-46	57.54

[0360]

표 7

Cytotoxicity against DU145 (IC ₅₀ , 48 h)			
Compounds	IC ₅₀ (μM)	Compounds	IC ₅₀ (μM)
Sunitinib	5.88	I-23	30.08
I-01	10.97	I-24	1.07
I-15	5.55	I-28	22.87
I-17	4.57	I-39	2.88
I-18	1.14	I-40	0.26
I-19	8.77	I-41	<1.00
I-22	1.18	I-46	22.90

[0361]

표 8

Cytotoxicity against U937 (IC ₅₀ , 48 h)			
Compounds	IC ₅₀ (μM)	Compounds	IC ₅₀ (μM)
Sunitinib	6.98	I-36	33.88
I-01	11.54	I-37	14.79
I-15	32.96	I-38	12.88
I-17	12.64	I-39	8.01
I-19	16.62	I-41	3.21
I-22	14.49	I-42	14.79
I-23	34.50	I-43	9.77
I-24	6.67	I-44	52.48
I-28	31.49	I-45	26.24

[0362]

표 9

Cytotoxicity against A549 (IC ₅₀ , 48 h)			
Compounds	IC ₅₀ (μM)	Compounds	IC ₅₀ (μM)
Sunitinib	6.98	I-37	19.95
I-01	7.60	I-38	18.19
I-15	47.49	I-39	19.95
I-17	10.05	I-40	1.47
I-18	13.22	I-41	6.08
I-19	31.47	I-42	13.24
I-22	13.84	I-43	12.07
I-23	30.08	I-44	50.11
I-24	4.20	I-45	26.30

[0363]

표 10

Cytotoxicity against PANC-1 (IC ₅₀ , 48 h)			
Compounds	IC ₅₀ (μM)	Compounds	IC ₅₀ (μM)
Sunitinib	15.48	I-24	4.26
Gemcitabine	>1000	I-39	15.13
I-15	19.49	I-40	1.02
I-18	13.8	I-41	5.88
I-19	7.41	I-46	11.48
I-23	19.05		

[0364]

표 11

Cytotoxicity against MIA PaCa-2 (IC ₅₀ , 48 h)			
Compounds	IC ₅₀ (μM)	Compounds	IC ₅₀ (μM)
Sunitinib	8.51	I-39	7.94
Gemcitabine	>1000	I-40	1.58
I-18	11.48	I-41	5.01

[0365]

표 12

Cytotoxicity against HEK293 (IC ₅₀ , 48 h)			
Compounds	IC ₅₀ (μM)	Compounds	IC ₅₀ (μM)
Sunitinib	7.30	I-36	>90
Doxorubicin	0.32	I-37	38.01
I-01	>90	I-38	>90
I-15	37.80	I-39	40.73
I-17	32.96	I-40	19.05
I-18	>90	I-41	37.15
I-19	26.23	I-42	21.37
I-22	>90	I-43	>90
I-23	45.70	I-44	>90
I-24	46.77	I-45	38.01
I-28	19.95	I-46	>90

[0366]

표 13

Cytotoxicity against CHO-K1 (IC ₅₀ , 48 h)			
Compounds	IC ₅₀ (μM)	Compounds	IC ₅₀ (μM)
Sunitinib	20.87	I-36	50.11
Doxorubicin	12.07	I-37	33.11
I-01	20.88	I-38	23.98
I-15	47.49	I-39	>90
I-17	30.08	I-40	40.73
I-18	>90	I-41	43.35
I-19	30.08	I-42	51.28
I-22	78.48	I-43	14.79
I-23	57.01	I-44	58.88
I-24	54.46	I-45	23.44
I-28	>90	I-46	>90

[0367]