



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0135820
(43) 공개일자 2017년12월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 307/38 (2006.01) A61K 31/341 (2006.01)
A61K 31/36 (2006.01) A61K 31/401 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
C07D 207/14 (2006.01) C07D 317/64 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 307/38 (2013.01)
A61K 31/341 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7019639
(22) 출원일자(국제) 2015년12월16일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년07월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/066146
(87) 국제공개번호 WO 2016/100542
국제공개일자 2016년06월23일
(30) 우선권주장
14/571,647 2014년12월16일 미국(US)
- (71) 출원인
에이디티 파마슈티컬스, 엘엘씨
미국 36561 알라바마주 오렌지 비치 솔 워터 드라이브 31691
(72) 발명자
피아자, 개리 에이.
미국 36526 알라바마주 다프네 보우 웬즈 코트 28487
첸, 시
미국 35226 알라바마주 후버 매첵 드라이브 441
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

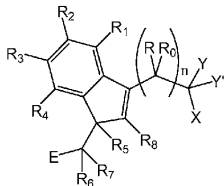
전체 청구항 수 : 총 37 항

(54) 발명의 명칭 인데닐 화합물, 제약 조성물 및 그의 의학적 용도

(57) 요약

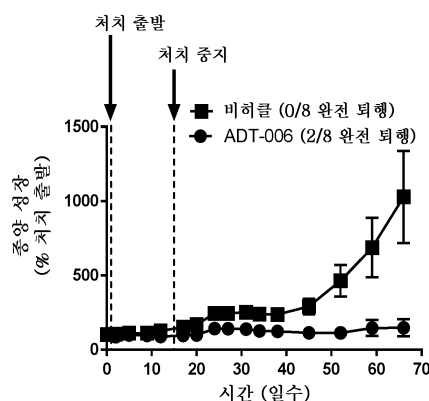
본원에는 화합물, 예를 들면 하기 화학식 I의 화합물, 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물 및, 질환 또는 병태, 예를 들면 암의 치료 또는 예방 방법이 개시되어 있다:

<화학식 I>



(상기 식에서, R, R₀, R₁-R₈, n, X, Y, Y' 및 E는 본원에 기재된 바와 같음).

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/36 (2013.01)
A61K 31/401 (2013.01)
A61K 31/445 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
C07D 207/14 (2013.01)
C07D 317/64 (2013.01)
C07D 405/12 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

키톤, 아담 비.

미국 35071 알라바마주 가든데일 편 애비뉴 316

보이드, 마이클 알.

미국 36561 알라바마주 오렌지 비치 슐 워터 드라
이브 31691

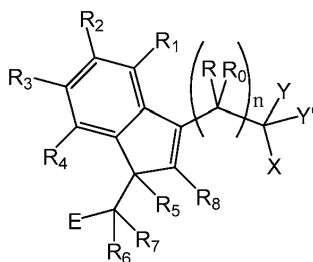
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 전구약물:

<화학식 I>



상기 식에서,

R 및 R₀은 수소, 히드록실, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 알케닐, 알케닐알킬, 알키닐, 알키닐알킬, 시아노, 시아노알킬, 할로젠, 아지도, 알콕시, 할로알킬 및, 하기로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기: 아미노카르보닐, 아미노카르보닐알킬, 아미노술포닐, 아미노술포닐알킬, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카르보닐알킬아미노 및 카르보시클릴아미노, 카르보시클릴알킬아미노, 헤테로시클릴아미노 및 헤테로시클릴알킬아미노로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 고리 구조는 포화 또는 불포화이거나; 또는 R 및 R₀는 함께 이중-결합된 산소 또는 이중-결합된 황이거나 또는, R 및 R₀는 함께 수소, 히드록실, 알킬 또는 할로알킬 중 하나에 결합된 이중-결합된 질소이거나 또는, R 및 R₀는 함께 수소, 히드록실, 알킬 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 2개의 치환기에 결합된 이중-결합된 탄소이거나 또는, R₀는 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리의 일부인 질소이거나; 또는 R 및 R₀는 함께 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리이며;

n은 0, 1 또는 2이며;

R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 수소, 할로젠, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 히드록실, 카르복실, 알콕시, 포르밀옥시, 알킬 카르보닐옥시, 히드록시알킬, 알데히도, 아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 시아노, 시아노알킬, 니트로, 아지도 및, 알킬술폰옥시, 알킬술폰옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시알킬옥시, 아미노카르보닐옥시알킬옥시, 아릴카르보닐옥시, 아릴알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 헤테로시클릴알킬카르보닐옥시, 포스포노옥시, 포스포노알킬옥시 및 술폰아미도로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되며;

R₅, R₆, R₇ 및 R₈은 수소, 알킬, 할로알킬 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R₅ 및 R₆은 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며;

Y는 수소, 알킬 또는 할로알킬이며, Y'는 수소, 알킬, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노 또는 알콕시이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소 또는 이중-결합된 황이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 수소, 히드록실, 알킬 또는 할로알킬에 결합된 이중-결합된 질소이며;

X는 수소, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬머캅토 및 히드록실로부터 선택되지만, 단 R₅ 및 R₆이 함께 탄소-탄소 결합인 화학식 I의 화합물에서 Y 및 Y'가 함께 산소인 경우 X는 히드록실이 아니거나 또는, X는 NR'R''이며, 여기서 R'는 수소, 히드록실, 알킬, 아릴옥시, 시아노알킬, 할로알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴

리히드록시알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴시클로알킬, 아릴시클로알케닐, 카르보시클릴 및 카르보시클릴알킬 (여기서 카르보시클릴 및 카르보시클릴알킬의 카르보사이클은 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 함유하는 7-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 함유하는 6-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 5-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1개의 이중 결합을 함유하는 4-원 카르보시클릭 고리 및 이중 결합을 갖지 않는 3-원 카르보시클릭 고리로부터 선택됨), 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬 (여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 7-원 헤테로시클릭 고리, 6-원 헤테로시클릭 고리 및 5-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 상기 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬레닐, 아릴시클로알킬 또는 아릴시클로알케닐 구조의 아릴 또는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 구조는 할로, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복스아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시, 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되며; R"는 수소, 알킬, 히드록시알킬, 알킬아미노, 디알킬아미노알킬, 시아노알킬, 할로알킬, 알킬카르보닐알킬카르보닐옥시, 피리딜 및 COR₁₁로부터 선택되며, 여기서 R₁₁은 수소, 아미노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬머캅토 및 아릴로부터 선택되거나; 또는 R' 및 R"는 함께 적어도 1개의 질소 및 임의로 산소 또는 황을 함유하는 5-, 6- 또는 7-원, 포화 또는 불포화, 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 상기 헤테로시클릭 고리는 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복스아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되며;

E는 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화, 7-원, 6-원, 5-원, 4-원 또는 3-원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이지만;

단 E가 치환된 아릴 또는 헤테로아릴인 경우, 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상의 치환기는 알킬술폰에닐 또는 알킬술폰에닐 수 없으며, R'가 디알킬아미노알킬인 경우 아릴 고리 상의 치환기는 알킬머캅토 또는 p-할로일 수 없거나; 또는

R₅ 및 R₆이 함께 탄소-탄소 결합이며, R"는 수소이며, R'는 치환된 아릴알킬인 경우, E는 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 이미다졸릴, 트리아지닐, 티오펜릴, 푸라닐, 티아졸릴, 피라졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 아지닐, 트라트라졸릴, 피리다지닐 및 피롤릴로 이루어진 군으로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭 고리일 수 없거나; 또는

n이 1 또는 2이며, R₅ 및 R₆이 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며, Y 및 Y'가 수소이거나 또는 Y 및 Y'가 함께 산소이며, E가 치환된 페닐인 경우, X는 수소, 알킬, 할로알킬, 알킬머캅토 또는 NR'R" (여기서 R'는 수소, 히드록실 또는 알킬이며, R"는 수소, 알킬 또는 할로알킬임)일 수 없거나; 또는

R₅ 및 R₆이 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R₅ 및 R₆이 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며, E가 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이며, X가 NR'R" (여기서 R'가 수소 또는 히드록실임)이며, R"가 COR₁₁인 경우, R₁₁은 알킬, 알콕시 또는 아미노일 수 없거나; 또는

R₅, R₆, R₇ 및 R₈이 수소, 알킬 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R₅ 및 R₆이 탄소-탄소 결합을 형성하며, R₇이 수소이며, R₈이 수소, 알콕시 또는 알킬이며, E가 적어도 2개의 히드록실 기 또는 적어도 2개의 알콕시 기로 치환된 페닐이며, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소인 경우, X는 치환된 알콕시 또는 NR'R" (여기서 R'는 수소, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 아릴알킬, 페닐, 인다닐, 카르보시클릴알킬 (여기서 카르보사이클은 3-원임), 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬 (여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐 및 N-모르폴리노로부터 선택됨)로부터 선택되며, 여기서 R'의 임의의 시클릭 구조는 비치환되거나 또는 할로, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 치환되며; R"는 수소, 알킬, 알킬아미노, 시아노알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 알킬카르보닐알킬 카르보닐옥시 및 피리디닐로부터 선택됨)일 수 없거나; 또는

R 및 R₀가 수소이며, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 적어도 하나는 할로젠이며, Y 및 Y'가 함께 이중-결합된 산소이며, X가 NR'R" (여기서 R'는 푸라닐알킬이며, R"는 수소 및 COR₁₁로부터 선택되며, 여기서 R₁₁은 수소, 아미노, 알킬, 할

로알킬, 알콕시, 알킬머캅토 및 아릴로부터 선택됨)인 경우, E는 3,4,5-트리메톡시페닐일 수 없거나; 또는

R'가 할로페닐알킬이며, R"가 수소인 경우, E는 할로페닐일 수 없거나; 또는

n이 0이며, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소인 경우, X는 알콕시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시 또는 NR'R" (여기서 R"는 수소이며, R'는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬임)일 수 없다.

청구항 2

제1항에 있어서, R'에서, 7-원 헤테로시클릭 고리가 아제파닐, 옥사제파닐, 티아제파닐, 아제피닐, 옥세피닐, 티에파닐, 호모피페라지닐, 디아제피닐 및 티아제피닐로부터 선택되며, 6-원 헤테로시클릭 고리가 피페리디닐, 옥사닐, 티아닐, 피리디닐, 피라닐, 티오피라닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 디티아닐, 디아지닐, 옥사지닐, 티아지닐, 디옥시닐, 디티이닐, 트리옥사닐, 트리티아닐, 트리아지닐 및 테트라지닐로부터 선택되며, 5-원 헤테로시클릭 고리가 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티아페닐, 피롤릴, 푸라닐, 티오펜, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 디옥솔라닐, 디티올라닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 푸라자닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 디티아졸릴 및 테트라졸릴로부터 선택되는 것인 화합물, 염 또는 전구약물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

E가

히드록실, 카르복실, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 시아노, 시아노알킬, 니트로, 옥소, 알콕시, 포르밀옥시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 히드록시알킬, 알데히도, 머캅토, 알킬머캅토, 아지도; 및, 알킬술포닐, 알킬술피닐, 알킬술피닐옥시, 알킬술포닐옥시, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시알킬옥시, 아미노카르보닐옥시알킬옥시, 아릴카르보닐옥시, 아릴알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 헤테로시클릭카르보닐옥시, 헤테로시클릭알킬카르보닐옥시, 포스포노옥시, 포스포알킬옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 술폰아미도 및 2개의 치환기 위치에 걸쳐 있는 알킬렌디옥시로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 선택된 치환기 1개 이상으로 임의로 치환된 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리인 화합물, 염 또는 전구약물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

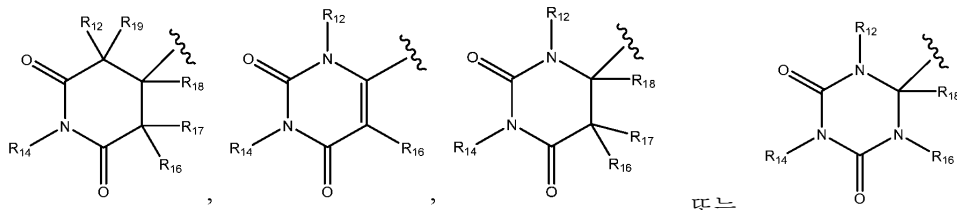
E가

각각 치환된 또는 비치환된 시클로헵타닐, 시클로헵테닐, 시클로헵타디에닐, 시클로헵타트리에닐, 시클로헥사닐, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 페닐, 시클로펜타닐, 시클로펜테닐, 시클로펜타디에닐, 시클로프로파닐, 시클로부타닐, 아제파닐, 옥사제파닐, 티아제파닐, 아제피닐, 옥세피닐, 티에파닐, 호모피페라지닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 피페리디닐, 옥사닐, 티아닐, 피리디닐, 피라닐, 티오피라닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 디티아닐, 디아지닐, 옥사지닐, 티아지닐, 디옥시닐, 디티이닐, 트리옥사닐, 트리티아닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티아페닐, 피롤릴, 푸라닐, 티오펜, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 디옥솔라닐, 디티올라닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 푸라자닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 디티아졸릴 및 테트라졸릴로부터 선택되는 것인 화합물, 전구약물 또는 염.

청구항 5

제4항에 있어서,

E가



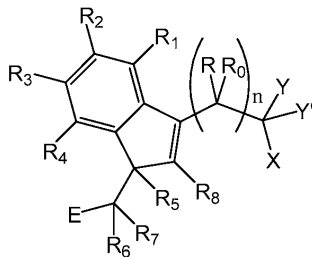
또는, 여기서 R_{12} , R_{14} ,

R_{16} , R_{17} , R_{18} 및 R_{19} 는 수소, 히드록실, 카르복실, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 히드록시알킬, 알데히도, 머캅토, 알킬머캅토, 아지도, 시아노, 시아노알킬, 니트로 및, 알킬술포닐, 알킬술피닐, 알킬술피닐옥시, 알킬술포닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시알킬옥시, 아미노카르보닐옥시알킬옥시, 아릴카르보닐옥시, 아릴알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 헤테로시클릴알킬카르보닐옥시, 포스포노옥시, 포스포노알킬옥시 및 술폰아미도로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물, 전구약물 또는 염.

청구항 6

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

<화학식 I>



상기 식에서,

R 및 R_0 은 수소, 히드록실, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 알케닐, 알케닐알킬, 알키닐, 알키닐알킬, 시아노, 시아노알킬, 할로젠, 아지도, 알콕시, 할로알킬 및, 하기로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기: 아미노카르보닐, 아미노카르보닐알킬, 아미노술포닐, 아미노술포닐알킬, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카르보닐알킬아미노 및 카르보시클릴아미노, 카르보시클릴알킬아미노, 헤테로시클릴아미노 및 헤테로시클릴알킬아미노로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 고리 구조는 포화 또는 불포화이거나; 또는 R 및 R_0 는 함께 이중-결합된 산소 또는 이중-결합된 황이거나 또는, R 및 R_0 는 함께 수소, 히드록실, 알킬 또는 할로알킬 중 하나에 결합된 이중-결합된 질소이거나 또는, R 및 R_0 는 함께 수소, 히드록실, 알킬 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 2개의 치환기에 결합된 이중-결합된 탄소이거나 또는, R_0 는 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리의 일부인 질소이거나; 또는 R 및 R_0 는 함께 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리이며;

n 은 0, 1 또는 2이며;

R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 카르복실, 알콕시, 포르밀옥시, 히드록시알킬, 알데히도, 아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 시아노, 시아노알킬, 니트로, 아지도 및, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시알킬옥시, 알킬술포닐옥시, 알킬술포닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 아미노카르보닐옥시알킬옥시, 아릴카르보닐옥시, 아릴알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 헤테로시클릴알킬카르보닐옥시, 포스포노옥시, 포스포노알킬옥시 및 술폰아미도로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되며;

R_5 , R_6 , R_7 및 R_8 은 수소, 알킬 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R_5 및 R_6 은 탄소-탄소 결합을 형성하며, R_7 은 수소이며, R_8 은 수소, 알콕시 또는 알킬이며;

E가 적어도 2개의 히드록실 기 또는 적어도 2개의 알콕시 기로 치환되고, 그리고 포스포노옥시, 포스포노알킬옥시, 포르밀옥시, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시알킬옥시, 아미노카르보닐옥시알킬옥시, 알킬술피닐옥시, 알킬술폰닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 아릴카르보닐옥시, 아릴알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시 및 헤테로시클릴알킬카르보닐옥시로부터 선택된 적어도 하나의 치환된 또는 비치환된 기로 치환된 페닐이며;

Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소이며;

X는 치환된 알콕시 또는 $NR'R''$ 이며, 여기서 R'는 수소, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 아릴알킬, 페닐, 인다닐, 카르보시클로알킬 (여기서 카르보사이클이 3-원임), 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬 (여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐 및 N-모르폴리노로부터 선택됨)로부터 선택되며, 여기서 R'의 임의의 시클릭 구조는 비치환되거나 또는 할로, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 치환되며; R''는 수소, 알킬, 알킬아미노, 시아노알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 알킬카르보닐알킬카르보닐옥시 및 피리디닐로부터 선택된다.

청구항 7

제6항에 있어서, R 및 R_0 이 수소, 히드록실, 알킬, 알콕시, 알킬아미노 및 아미노로부터 독립적으로 선택되며; n이 0, 1 또는 2이며;

R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중 적어도 하나가 수소이며, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중 3개가 수소, 히드록실, 할로젠, 알콕시, 알킬 및 알킬머캡토로부터 독립적으로 선택되며;

R_5 및 R_6 이 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며, R_7 이 수소이며, R_8 이 수소, 알킬 및 알콕시로부터 선택되며;

E가 적어도 2개의 히드록실 기 또는 적어도 2개의 알콕시 기로 치환되고, 그리고 포스포노옥시, 포스포노알킬옥시, 포르밀옥시, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시알킬옥시, 아미노카르보닐옥시알킬옥시, 알킬술피닐옥시, 알킬술폰닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 아릴카르보닐옥시, 아릴알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시 및 헤테로시클릴알킬카르보닐옥시로부터 선택된 적어도 하나의 치환된 또는 비치환된 기로 치환된 페닐이며;

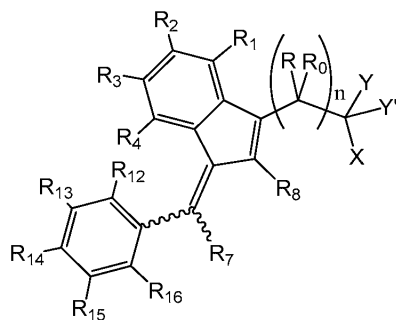
Y 및 Y'가 함께 이중-결합된 산소이며;

X가 치환된 알콕시 또는 $NR'R''$ 이며, 여기서 R'가 수소, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 아릴알킬, 페닐, 인다닐, 카르보시클로알킬 (여기서 카르보사이클이 3-원임), 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬 (여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클이 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐 및 N-모르폴리노로부터 선택됨)로부터 선택되며, 여기서 R'의 임의의 시클릭 구조는 비치환되거나 또는 할로, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 치환되며; R''는 수소, 알킬, 알킬아미노, 시아노알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 알킬카르보닐알킬카르보닐옥시 및 피리디닐로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제1항에 있어서, 하기 화학식 II를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 전구약물:

<화학식 II>



상기 식에서,

R 및 R₀은 수소, 히드록실, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 알케닐, 알케닐알킬, 알키닐, 알키닐알킬, 시아노, 시아노알킬, 할로젠, 아지도, 알콕시, 할로알킬 및, 하기로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기: 아미노카르보닐, 아미노카르보닐알킬, 아미노술포닐, 아미노술포닐알킬, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카르보닐알킬아미노 및 카르보시클릴아미노, 카르보시클릴알킬아미노, 헤테로시클릴아미노 및 헤테로시클릴알킬아미노로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 고리 구조는 포화 또는 불포화이거나; 또는 R 및 R₀는 함께 이중-결합된 산소 또는 이중-결합된 황이거나 또는, R 및 R₀는 함께 수소, 히드록실, 알킬 또는 할로알킬 중 하나에 결합된 이중-결합된 질소이거나 또는, R 및 R₀는 함께 수소, 히드록실, 알킬 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 2개의 치환기에 결합된 이중-결합된 탄소이거나 또는, R₀는 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리의 일부인 질소이거나; 또는 R 및 R₀는 함께 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리이며;

n은 0, 1 또는 2이며;

Y는 수소, 알킬 또는 할로알킬이며, Y'는 수소, 알킬, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노 또는 알콕시이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소 또는 이중-결합된 황이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 수소, 히드록실, 알킬 또는 할로알킬에 결합된 이중-결합된 질소이며;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆은 수소, 할로젠, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 히드록실, 카르복실, 알콕시, 포르밀옥시, 히드록시알킬, 알데히도, 아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 시아노, 시아노알킬, 니트로, 아지도 및, 알킬술포닐옥시, 알킬술포닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시알킬옥시, 아미노카르보닐옥시알킬옥시, 아릴카르보닐옥시, 아릴알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 헤테로시클릴알킬카르보닐옥시, 포스포노옥시, 포스포노알킬옥시 및 술폰아미도로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 임의의 2개는 알킬렌디옥시 기를 형성하며;

R₇ 및 R₈은 수소, 알킬, 할로알킬 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되며;

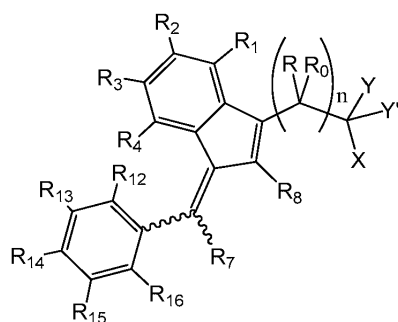
X는 수소, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬머캅토 및 히드록실로부터 선택되지만, 단 Y 및 Y'가 함께 산소인 경우, X는 히드록실이 아니거나 또는 X는 NR'R"이며, 여기서 R'는 수소, 히드록실, 알킬, 아릴옥시, 시아노알킬, 할로알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴시클로알킬, 아릴시클로알케닐, 아릴, 카르보시클릴 및 카르보시클릴알킬 (여기서 카르보시클릴 및 카르보시클릴알킬의 카르보사이클은 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 함유하는 7-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 함유하는 6-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 5-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1개의 이중 결합을 함유하는 4-원 카르보시클릭 고리 및 이중 결합을 갖지 않는 3-원 카르보시클릭 고리로부터 선택됨), 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬 (여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 7-원 헤테로시클릭 고리, 6-원 헤테로시클릭 고리 및

5-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬레닐, 아릴시클로알킬 또는 아릴시클로알케닐 구조의 아릴 또는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 구조는 할로, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복스아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되며; R'는 수소, 알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 시아노알킬, 할로알킬, 알킬카르보닐알킬카르보닐옥시, 피리딜 및 COR₁₁로부터 선택되며, 여기서 R₁₁은 수소, 아미노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬머캅토 및 아릴로부터 선택되거나; 또는 R' 및 R''는 함께 적어도 하나의 질소 및 임의로 산소 및/또는 황을 함유하는 5-, 6- 또는 7-원, 포화 또는 불포화, 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 상기 헤테로시클릭 고리는 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복스아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환된다.

청구항 9

제1항에 있어서, 하기 화학식 II를 갖는 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 전구약물:

<화학식 II>



상기 식에서,

R 및 R₀은 수소, 히드록실, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 알케닐, 알케닐알킬, 알키닐, 알키닐알킬, 시아노, 시아노알킬, 할로젠, 아지도, 알콕시, 할로알킬 및, 하기로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기: 아미노카르보닐, 아미노카르보닐알킬, 아미노술폰, 아미노술폰알킬, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카르보닐알킬아미노 및 카르보시클릴아미노, 카르보시클릴알킬아미노, 헤테로시클릴아미노 및 헤테로시클릴알킬아미노로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 고리 구조는 포화 또는 불포화이거나; 또는 R 및 R₀는 함께 이중-결합된 산소 또는 이중-결합된 황이거나 또는, R 및 R₀는 함께 수소, 히드록실, 알킬 또는 할로알킬 중 하나에 결합된 이중-결합된 질소이거나 또는, R 및 R₀는 함께 수소, 히드록실, 알킬 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 2개의 치환기에 결합된 이중-결합된 탄소이거나 또는, R₀는 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리의 일부인 질소이거나; 또는 R 및 R₀는 함께 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리이며;

n은 0, 1 또는 2이며;

Y는 수소, 알킬 또는 할로알킬이며, Y'는 수소, 알킬, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노 또는 알콕시이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소 또는 이중-결합된 황이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 수소, 히드록실, 알킬 또는 할로알킬에 결합된 이중-결합된 질소이며;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆은 수소, 할로젠, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 히드록실, 카르복실, 알콕시, 포르밀옥시, 알킬카르보닐옥시, 히드록시알킬, 알데히도, 아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 시아노, 시아노알킬, 니트로, 아지도 및, 알킬술피닐옥시, 알킬술폰옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시알킬옥시, 아미노카르보닐옥시알킬옥시, 아릴카르보닐옥시, 아릴알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 헤테로시클릴알킬카르보닐옥시, 포스포노옥시, 포스포노알킬옥시 및 술폰아미도로부터

선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 중 임의의 2개는 알킬렌디옥시 기를 형성하며;

R_7 및 R_8 은 수소, 알킬, 할로알킬 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되며;

X는 수소, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬머캅토 및 히드록실로부터 선택되지만, 단 Y 및 Y'가 함께 산소인 경우 X는 히드록실이 아니거나 또는, X는 $NR'R''$ 이며, 여기서 R'는 수소, 히드록실, 알킬, 아릴옥시, 시아노알킬, 할로알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴시클로알킬, 아릴시클로알케닐, 아릴, 카르보시클릴 및 카르보시클릴알킬 (여기서 카르보시클릴 및 카르보시클릴알킬의 카르보사이클은 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 함유하는 7-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 함유하는 6-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 5-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1개의 이중 결합을 함유하는 4-원 카르보시클릭 고리 및 이중 결합을 갖지 않는 3-원 카르보시클릭 고리로부터 선택됨), 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬 (여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 7-원 헤테로시클릭 고리, 6-원 헤테로시클릭 고리 및 5-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬레닐, 아릴시클로알킬 또는 아릴시클로알케닐 구조의 아릴 또는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 구조는 할로, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복스아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되며; R''는 수소, 히드록시알킬, 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 시아노알킬, 할로알킬, 알킬카르보닐알킬카르보닐옥시, 페리딜 및 COR_{11} 로부터 선택되며, 여기서 R_{11} 은 수소, 아미노, 알킬, 할로알킬, 알킬머캅토 및 아릴로부터 선택되거나; 또는 R' 및 R''는 함께 적어도 하나의 질소 및 임의로 산소 및/또는 황을 함유하는 5-, 6- 또는 7-원, 포화 또는 불포화, 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 상기 헤테로시클릭 고리는 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복스아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환된다.

청구항 10

제9항에 있어서, X가 $NR'R''$ 이며, 여기서 R'가 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 페닐알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 아릴알킬, 인다닐, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택되며, 여기서 헤테로사이클은 푸라닐, 피롤릴, 티오펜릴 및 이미다졸릴로부터 선택되며, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 시클릭 구조는 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토 및 카르복스아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되며; R''는 수소, 알킬, 시아노알킬 및 디알킬아미노알킬로부터 선택되거나 또는, R' 및 R''는 함께 포화 또는 불포화, 치환된 또는 비치환된, 적어도 하나의 질소 및 임의로 산소를 함유하는 5, 6 또는 7-원 헤테로시클릭 고리를 형성하는 것인 화합물, 전구약물 또는 염.

청구항 11

제10항에 있어서, X가 $NR'R''$ 이며, 여기서 R'가 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아릴알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택되며, 여기서 헤테로사이클은 푸라닐, 피롤릴 및 티오펜릴로부터 선택되며, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 시클릭 구조는 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 중 하나 이상으로 임의로 치환되며; R''가 수소, 알킬 및 디알킬아미노알킬로부터 선택되거나 또는, R' 및 R''는 함께 포화 또는 불포화, 치환된 또는 비치환된, 적어도 하나의 질소 및 임의로 산소를 함유하는 5, 6 또는 7-원 헤테로시클릭 고리를 형성하는 것인 화합물, 전구약물 또는 염.

청구항 12

제11항에 있어서, X가 $NR'R''$ 이며, 여기서 R'가 디알킬아미노알킬, 아릴알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택되며, 여기서 헤테로사이클은 푸라닐 및 피롤릴로부터 선택되며, 시클릭 구조는 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬아미노 및 디알킬아미노 중 하나 이상으로 임의로 치환되며; R''가 수소, 알킬, 할로알킬 또는 디알킬아미노알킬로부터 선택되는 것인 화합물, 전구약물 또는 염.

청구항 13

제12항에 있어서, X가 NR'R"이며, 여기서 R'가 벤질이거나 또는, 2-푸르푸릴, 2-피롤릴메틸 및 (1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸로부터 선택된 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이며; R"가 수소인 화합물, 전구약물 또는 염.

청구항 14

제13항에 있어서, X가 NR'R"이며, 여기서 R'가 2-푸르푸릴, (1H-피롤-2-일)메틸 및 (1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸로부터 선택된 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이며; R"가 수소인 화합물, 전구약물 또는 염.

청구항 15

제8항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R 및 R₀가 수소 및 히드록실로부터 독립적으로 선택되며, R₁, R₂, R₃ 및 R₄가 할로젠, 알콕시, 알킬 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택되며; n이 1이며; R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆이 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 포르밀옥시, 알킬카르보닐옥시, 히드록시알킬, 알데히도, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노, 머캅토, 아지도 및, 알킬술폰닐옥시, 알킬술폰닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도 및 술폰아미도로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 임의의 2개는 알킬렌디옥시 기를 형성하는 것인 화합물, 전구약물 또는 염.

청구항 16

제15항에 있어서, R₁, R₂, R₃ 및 R₄가 할로젠, 알콕시, 알킬 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택되며; R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 3개가 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 포르밀옥시, 알킬카르보닐옥시, 히드록시알킬, 알데히도, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노, 머캅토, 아지도 및, 하기로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기: 알킬술폰닐옥시, 알킬술폰닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도 및 술폰아미도로부터 독립적으로 선택되며, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 하나가 히드록실, 히드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 머캅토로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물, 전구약물 또는 염.

청구항 17

제16항에 있어서, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 3개가 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노 및 머캅토로부터 독립적으로 선택되며, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 하나가 히드록실, 히드록시알킬, 알데히도, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 머캅토로부터 독립적으로 선택되며; R₈이 메틸인 화합물, 전구약물 또는 염.

청구항 18

제8항에 있어서, R₂가 할로젠, 알콕시 및 알킬머캅토로부터 선택되며, R₁ 및 R₃이 수소이며; R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 3개가 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 및 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택되며, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 하나는 히드록실, 히드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 머캅토로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물, 전구약물 또는 염.

청구항 19

제18항에 있어서, R₂가 할로젠 및 알콕시로부터 선택되며, R₁ 및 R₃이 수소인 화합물, 전구약물 또는 염.

청구항 20

제19항에 있어서, R₂가 플루오로 및 메톡시로부터 선택되는 것인 화합물, 전구약물 또는 염.

청구항 21

제1항 또는 제6항에 있어서,

(Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메틸벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드

(001),

(Z)-2-(5-플루오로-1-(4-포름옥시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (002),

(Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (006),

(Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (007),

(Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-5,6-디메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (008),

(Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(4-히드록시-3-메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (012),

(Z)-2-(1-(3-브로모-4-히드록시-5-메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (013),

(Z)-2-(1-(3-클로로-4-히드록시-5-메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (014),

(Z)-2-(1-(3-플루오로-4-히드록시-5-메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (016),

(Z)-2-(5-플루오로-1-((7-히드록시벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메틸렌)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (017),

(Z)-N-((1H-피롤-2-일)메틸)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (018),

(Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아세트아미드 (019),

(Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(3-히드록시-4-메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (020),

(Z)-2-(5-플루오로-1-(4-(히드록시메틸)-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (021),

(Z)-N-((1H-피롤-2-일)메틸)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (022),

(Z)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-(5-플루오로-1-(푸란-2-일메틸렌)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (026),

(Z)-2-(5-플루오로-1-(4-메실옥시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (029),

(Z)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드 (030),

(Z)-2-(5-플루오로-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드 (031),

(Z)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드 (032) 및

(Z)-2-(5-플루오로-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드 (033),

(Z)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(5-메틸피리딘-3-일)아세트아미드 (063),

(Z)-2-(1-(4-아미노카르보닐-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아세트아미드 (065),

(Z)-메틸 2,6-디메톡시-4-((5-메톡시-2-메틸-3-(2-((1-메틸피롤리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)벤조에이트 (066),

(Z)-2-(1-(3,5-디메톡시-4-술폰모일벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드 (067),

(Z)-2-(1-(3,5-디메톡시-4-우레이도벤질리덴)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((4-메틸피리딘-3-일)메틸)아세트아미드 (069),

(Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(4-메톡시카르보닐-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (095),

(Z)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아세트아미드 (096),

(Z)-N-((1H-피롤-2-일)메틸)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (097),

(Z)-2-(1-(3,5-디메톡시-4-술폰모일벤질리덴)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((6-메틸피리딘-2-일)메틸)아세트아미드 (098),

(Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 2-(디메틸아미노)에틸)카르바메이트 (099),

(Z)-2-(5-플루오로-1-(4-머캅토-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아세트아미드 (100),

(Z)-2-(1-((6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)메틸렌)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (130),

(Z)-2-(1-((2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일)메틸렌)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (131),

(Z)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-(5-플루오로-1-(푸란-2-일메틸렌)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (132),

(Z)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(피리딘-4-일메틸렌)-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (133),

(Z)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-(1-((2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일)메틸렌)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (134),

(Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-메틸아세트아미드 (135),

(Z)-2-(1-(4-(디메틸아미노)벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-N-메틸아세트아미드 (138),

(R,Z)-1-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)에타논 히드로클로라이드 (139),

(S,Z)-1-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)에타논 히드로클로라이드 (141),

(Z)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-1-(4-메틸피페라진-1-일)에타논 히드로클로라이드 (143),

(R,Z)-2-(2,5-디메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-1-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)에타논 히드로클로라이드 (144),

(S,Z)-2-(5,6-디메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드 히드로클로라이드 (145),

- (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-펜옥시아세트아미드 (151),
- (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)-N-(트리플루오로메틸)아세트아미드 (152),
- (Z)-2-(5-시아노-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (154),
- (Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (155),
- (Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 벤조에이트 (214),
- (Z)-4-((3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (300),
- (Z)-4-((3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 벤조에이트 (301),
- (Z)-4-((3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 니코티네이트 (302),
- (Z)-4-((3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (2-(디메틸아미노)에틸)카르바메이트 (303),
- (Z)-4-((3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 모르폴린-4-카르복실레이트 (304),
- (Z)-4-((3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (1-메틸피페리딘-4-일)카르바메이트 (305),
- (Z)-4-((3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 4-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (306),
- (Z)-4-((3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (307),
- (Z)-4-((3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 디히드로젠 포스페이트 (308),
- (Z)-4-((3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시펜옥시)메틸 디히드로젠 포스페이트 (309),
- (Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 니코티네이트 (311),
- (Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (312),
- (Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (2-(디메틸아미노)에틸)카르바메이트 (313),
- (Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 모르폴린-4-카르복실레이트 (314),
- (Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (1-메틸피페리딘-4-일)카르바메이트 (315),
- (Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 4-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (316),
- (Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시

페닐 4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (317),

(Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 디히드로젠 포스페이트 (318),

(Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 디히드로젠 포스페이트 (319),

(Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 벤조에이트 (320),

(Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 니코티네이트 (321),

(Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (322),

(Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (2-(디메틸아미노)에틸)카르바메이트 (323),

(Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 모르폴린-4-카르복실레이트 (324),

(Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (1-메틸피페리딘-4-일)카르바메이트 (325),

(Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 4-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (326),

(Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (327),

(Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 디히드로젠 포스페이트 (328),

(Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 디히드로젠 포스페이트 (329),

(Z)-4-((3-(2-(벤질아미노)-2-옥소에틸)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 벤조에이트 (330),

(Z)-4-((3-(2-(벤질아미노)-2-옥소에틸)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 니코티네이트 (331),

(Z)-4-((3-(2-(벤질아미노)-2-옥소에틸)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (332),

(Z)-4-((3-(2-(벤질아미노)-2-옥소에틸)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (2-(디메틸아미노)에틸)카르바메이트 (333),

(Z)-4-((3-(2-(벤질아미노)-2-옥소에틸)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 모르폴린-4-카르복실레이트 (334),

(Z)-4-((3-(2-(벤질아미노)-2-옥소에틸)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (1-메틸피페리딘-4-일)카르바메이트 (335),

(Z)-4-((3-(2-(벤질아미노)-2-옥소에틸)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 4-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (336),

(Z)-4-((3-(2-(벤질아미노)-2-옥소에틸)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 디히드로젠 포스페이트 (338),

(Z)-4-((3-(2-(벤질아미노)-2-옥소에틸)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 디히드로젠 포스페이트 (339),

디히드로젠 포스페이트 (339),

(Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-(((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 벤조에이트 (340),

(Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-(((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 니코티네이트 (341),

(Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-(((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (342),

(Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-(((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (2-(디메틸아미노)에틸)카르바메이트 (343),

(Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-(((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 모르폴린-4-카르복실레이트 (344),

(Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-(((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (1-메틸피페리딘-4-일)카르바메이트 (345),

(Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-(((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 4-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (346),

(Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-(((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (347),

(Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-(((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 디히드로젠 포스페이트 (348),

(Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-(((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 옥시)메틸 디히드로젠 포스페이트 (349),

(Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-(페닐아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (350),

(Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-(페닐아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 4-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (351),

(Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((3-메톡시페닐)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (352),

(Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((3-메톡시페닐)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 4-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (353),

(Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-(피리딘-2-일메틸)아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (354),

(Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-(피리딘-2-일메틸)아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 4-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (355),

(Z)-2-(벤질아미노)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (202),

(Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(피리딘-4-일메틸)아미노)아세트아미드 (203),

(Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-2-(1H-이미다졸-1-일)아세트아미드 (401),

(Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-2-(푸란-2-일메틸)아미노)아세트아미드 (404),

(Z)-2-(시클로프로필아미노)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸

란-2-일메틸)아세트아미드 (410),

(Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)-2-(피롤리딘-1-일)아세트아미드 (412),

(Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)-2-(피리딘-3-일메틸)아미노)아세트아미드 (413),

(Z)-2-(디메틸아미노)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-페닐아세트아미드 (415),

(Z)-2-아지도-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-페닐아세트아미드 (416),

(Z)-2-(에틸아미노)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드 (420),

(Z)-2-(((1H-이미다졸-2-일)메틸)아미노)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(피리딘-3-일메틸)아세트아미드 (423),

(Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-2-((1-메틸피롤리딘-3-일)아미노)-N-(피리딘-3-일메틸)아세트아미드 (425),

(Z)-N-벤질-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-2-((옥사졸-2-일메틸)아미노)아세트아미드 (426),

(Z)-N-벤질-2-(시클로프로필아미노)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (427),

(Z)-N-벤질-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)아세트아미드 (428),

(Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)-2-((1-메틸피롤리딘-3-일)아미노)아세트아미드 (430),

(Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)-2-((옥사졸-2-일메틸)아미노)아세트아미드 (431),

(Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-2-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드 (433),

(Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(피리딘-2-일메틸)-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)아세트아미드 (434),

(Z)-2-시아노-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아세트아미드 (436)으로부터 선택된 화합물 또는 그의 해당 Z- 또는 E-이성질체, 그의 전구약물 또는 염.

청구항 22

제21항에 있어서, 화합물이

(Z)-2-(5-플루오로-1-(4-포름옥시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (002),

(Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (006),

(Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (007),

(Z)-N-((1H-피롤-2-일)메틸)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세

트아미드 (018),

(Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아세트아미드 (019),

(Z)-N-((1H-피롤-2-일)메틸)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (022),

(Z)-2-(5-플루오로-1-(4-메실옥시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (029),

(Z)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드 (030),

(Z)-4-((3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 벤조에이트 (301),

(Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 니코티네이트 (311),

(Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 디히드로젠 포스페이트 (318),

(Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 4-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (326),

(Z)-4-((3-(2-(벤질아미노)-2-옥소에틸)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 벤조에이트 (330),

(Z)-4-((3-(2-(벤질아미노)-2-옥소에틸)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 모르폴린-4-카르복실레이트 (334) 및

(Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (2-(디메틸아미노)에틸)카르바메이트 (343)로부터 선택된 화합물, 그의 Z- 또는 E-이성질체, 전구약물 또는 염.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 의한 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 화학식 I 또는 II의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이 아닌 적어도 하나의 치료제를 더 포함하는 제약 조성물.

청구항 25

암을 갖는 인간 또는 비인간 포유동물 환자에게 항암 유효량의 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 의한 적어도 하나의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 단독으로 또는 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 의한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이 아닌 적어도 하나의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료적 또는 예방적 치료 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 암이 췌장암, 폐암, 결장직장암, 흑색종, 난소암, 신장암, 전립선암, 두경부암, 내분비암, 자궁암, 유방암, 육종암, 위암, 간암, 식도암, 중추신경계암, 뇌암, 간암, 생식세포계열암, 림프종 및 백혈병으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 암이 췌장암, 결장직장암 및 폐암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 28

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 약물-내성 또는 방사선-내성인 방법.

청구항 29

하나 이상의 신생물 또는 암성 과정의 억제에 의하여 치료 가능한 질환 또는 병태를 가진 인간 또는 비인간 포유동물 환자에게 치료적 또는 예방적 유효량의 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 신생물 또는 암성 억제 화합물 또는, (001), (002), (006)-(008), (012)-(014), (016)-(022), (026), (029)-(033), (063), (065)-(067), (069), (095)-(100), (130)-(135), (138), (139), (141), (143), (144), (145), (151), (152), (154), (155), (214), (300)-(309), (311)-(336), (338)-(353), (355), (202), (203), (401), (404), (410), (412), (413), (415), (416), (420), (423), (425)-(428), (430), (431), (433), (434) 및 (436) 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물로부터 선택된 화합물을 단독으로 또는, 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 의한 화합물 또는, (001), (002), (006)-(008), (012)-(014), (016)-(022), (026), (029)-(033), (063), (065)-(067), (069), (095)-(100), (130)-(135), (138), (139), (141), (143), (144), (145), (151), (152), (154), (155), (214), (300)-(309), (311)-(336), (338)-(353), (355), (202), (203), (401), (404), (410), (412), (413), (415), (416), (420), (423), (425)-(428), (430), (431), (433), (434) 및 (436) 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물로부터 선택된 화합물이 아닌 적어도 하나의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료적 또는 예방적 치료 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 신생물 또는 암성 과정이 종양 세포의 성장, 증식, 생존, 전이, 약물 내성 및 방사선 내성으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 31

제25항 또는 제29항에 있어서, 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 화합물이 아닌 적어도 하나의 치료제가 항암 약물 또는 방사선으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 32

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 암을 가진 인간 또는 비인간 포유동물 환자의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 또는 제약 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, 암이 췌장암, 폐암, 결장직장암, 흑색종, 난소암, 신장암, 전립선암, 두경부암, 내분비암, 자궁암, 유방암, 육종암, 위암, 간암, 식도암, 중추신경계암, 뇌암, 간암, 생식세포계열암, 림프종 및 백혈병으로부터 선택되는 것인 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물.

청구항 34

제33항에 있어서, 암이 췌장암, 결장직장암 및 폐암으로부터 선택되는 것인 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물.

청구항 35

제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 약물 내성 또는 방사선 내성인 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물.

청구항 36

인간 또는 비인간 포유동물 환자에서 하나 이상의 신생물 또는 암성 과정의 억제에 의하여 치료 가능한 질환 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 의한 화합물 또는, (001), (002), (006)-(008), (012)-(014), (016)-(022), (026), (029)-(033), (063), (065)-(067), (069), (095)-(100), (130)-(135), (138), (139), (141), (143), (144), (145), (151), (152), (154), (155), (214),

(300)-(309), (311)-(336), (338)-(353), (355), (202), (203), (401), (404), (410), (412), (413), (415), (416), (420), (423), (425)-(428), (430), (431), (433), (434) 및 (436)으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 단독으로 또는, 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 의한 화합물 또는, (001), (002), (006)-(008), (012)-(014), (016)-(022), (026), (029)-(033), (063), (065)-(067), (069), (095)-(100), (130)-(135), (138), (139), (141), (143), (144), (145), (151), (152), (154), (155), (214), (300)-(309), (311)-(336), (338)-(353), (355), (202), (203), (401), (404), (410), (412), (413), (415), (416), (420), (423), (425)-(428), (430), (431), (433), (434) 및 (436) 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이 아닌 적어도 하나의 치료제와 조합된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물.

청구항 37

제36항에 있어서, 신생물 또는 암성 과정이 종양 세포의 성장, 증식, 생존, 전이, 약물 내성 및 방사선 내성으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 연방 정부 지원 연구 및 개발에 관한 설명

[0002] 본 발명은 NIH/NCI 허가 번호 CA 155638 및 CA 148817 하에 부분 지원으로 이루어졌다. 그러므로, 미국 연방정부의 본 발명에서 일부 권한을 갖는다.

[0003] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0004] 본원은 2014년 12월 16일자로 출원된 미국 특허 출원 번호 14/571,647을 우선권 주장하며, 그의 개시내용은 참조로 포함된다.

배경 기술

[0005] 발명의 배경

[0006] 암은 선진국에서 주된 사망 원인이 되며, 미국에서 한해 1백만명 이상이 진단받으며, 500,000명 넘게 사망한다. 전체적으로, 3명 중 적어도 1명은 그의 전 생애 동안 일부 형태의 암이 발생할 것으로 추정된다. 암의 각종 조직병리학적 유형에는 200종이 넘으며, 그중 4종 (유방, 폐, 결장직장 및 전립선)은 미국에서 모든 새로운 사례 중 절반이 넘는다 (Jemal et al., *Cancer J. Clin.*, 53, 5-26 (2003)).

[0007] 이들 종양 다수는 종양형성과 관련된 성장 및 기타 과정을 조절하는 임상적으로 중요한 세포 신호 경로를 제어하는, Ras 단백질을 활성화시키는 변이로부터 발생한다. 명칭 "Ras"는 Ras 단백질 패밀리의 제1의 구성원이 발견되는 방식을 반영하는 "레트 육종"의 약어이다. 명칭 "ras"는 또한 이들 단백질을 코딩하는 유전자의 패밀리를 지칭하는데 사용된다.

[0008] Ras-유도된 암은 어떠한 이용 가능한 치료에 대하여서도 가장 다루기 힘든 질환으로 남아 있다. 새로운 치료적 및 예방적 전략은 그러한 암에 대하여 시급하게 요구된다 (Stephen et al., *Cancer Cell*, 25, 272-281 (2014)). 세계적인 신약 개발 프로그램은 수년간 Ras-선택성 약물을 추구하였으나, 지금까지 소용이 없었다 (Spiegel, et al., *Nature Chem. Biol.*, 10, 613-622 (2014)). 환자의 종양에서 비정상 또는 변이 Ras 및/또는 Ras-매개된 병리학적 과정을 선택적으로 표적하는 신약은 정상 Ras 기능을 갖는 세포 및 조직에 대한 독성을 최소로 하면서 환자의 매우 효과적인 치료가 가능하게 될 것이다 (Stephen et al., 상동; Spiegel et al., 상동).

[0009] Ras 단백질은 세포 증식, 생존 및 침습, 종양 혈관신생 및 전이를 포함한 정상 세포 성장 및 악성 전환의 수개의 측면의 핵심 조절체이다 (Downward, *Nature Rev. Cancer*, 3, 11-22 (2003)). Ras 단백질은 ras 유전자 그 자체에서 또는 상류 또는 하류 Ras 경로 성분 또는 Ras 신호에서의 기타 변형에서의 변이로 인하여 대부분의 인간 종양에서 비정상적으로 활성화이다. 그러므로, Ras-매개된 경로를 억제하는 표적 요법은 활성화된 또는 변이 Ras를 갖는 종양 세포의 성장, 증식, 생존 및 확산을 억제하는 것으로 예상된다. 일부 상기 새로운 실험 치료제는 비록 인간 임상 시험에서 적당한 활성만을 갖기는 하더라도 전임상 연구에서 유망한 활성을 나타냈다.

[0010] ras 유전자에서의 유전자 변이는 30년 전에 인간 암에서 최초로 확인되었다. 그러한 변이는 제어되지 않은 세

포 성장 및 종양 발생을 초래하는 신호 경로를 작동시키는, H-Ras, N-Ras 또는 K-Ras를 포함한 3종의 주요한 Ras 단백질 이소형 중 하나 이상의 활성화를 초래한다. ras 유전자 변이의 활성화는 모든 인간 암의 대략 1/3에서 발생하며, 췌장, 결장직장 및 폐 종양에서 특히 일반적이다. Ras 변이는 또한 화학요법 및/또는 방사선뿐 아니라, 표적화된 요법, 예컨대 수용체 티로신 키나제 억제제에 대하여 내성을 갖게 되는 종양에서 발생한다 (Gysin et al., *Genes Cancer*, 2, 359-372 (2011)). ras 변이가 기타 종양 유형, 예를 들면 유방암에서 비교적 드물기는 하나, Ras는 Ras를 통하여 신호를 보내는 특정한 성장 요인 수용체에 의하여 병리학적으로 활성화될 수 있다.

[0011] ras 유전자 변이가 수년 동안 공지되어 있기는 하나, 통상적으로 활성화된 Ras에 의하여 유도된 종양의 성장을 선택적으로 억제하는 것으로 공지된 미국 식품의약국이 승인하는 입수 가능한 암 치료제는 존재하지 않는다. 사실상, Ras는 세포에서의 상대적 풍부 및 그의 기질, GTP에 대한 높은 친화성으로 인하여 "의약품 개발 대상이 될 수 없는" 것으로 기재되어 있다 (Takashima and Faller, *Expert Opin. Ther. Targets*, 17, 507-531 (2013)).

[0012] 암에서의 그의 역할 이외에, 활성화된 Ras는 "ras질환"으로서 총체적으로 지칭되는 각종 기타 질환에서 중요하다. 상기 질환인 매우 만연하는 보통염색체 우성 유전 질환인 신경섬유종증 타입 1 (NF1)은 Ras GAP (불활성화 단백질)인 뉴로피브로민에서의 변이에 의하여 야기되며, 이는 제2의 NF1 대립유전자 손실의 비교적 통상적인 사례에서의 Ras 과활성화를 초래한다. 그러한 변이는 1:3,000 생존 출생에 영향을 미치는 것으로 보고되었다. NF1과 관련된 가장 심각한 증상은 말초 신경계의 전구체 신경세포 및 슈반(Schwann) 세포로부터 야기되는 다수의 양성 종양 (신경섬유종증)을 포함한다. 그러한 종양은 청력 또는 시력 손실뿐 아니라, 가시 구역에서의 손상되는 덩어리와 같은 체내에서의 그의 위치에 의존하여 심각한 문제를 야기할 수 있다. 중추신경계 신경아교종이 발생하거나 또는 종상 신경섬유종증이 전환될 때 덜 흔하기는 하나 매우 심각한 합병증이 야기되어 전이 말초 신경초 종양의 발생을 초래할 수 있다 (Tidyman and Rauen, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 19, 230-236 (2009)). 과활성 H-Ras의 원인이 될 수 있는 또 다른 희귀 발달 질환은 코스텔로(Costello) 증후군이다. 그러한 병태는 다양한 발달 기형뿐 아니라, 각종 양성 및 악성 신생물에 대한 선행 환자를 야기한다 (Tidyman and Rauen, 상동).

[0013] ras 변이의 활성화로부터 야기되는 질환을 치료하는 수개의 접근법이 착수되었다. Ras 단백질의 완전 변이는 지질 변형을 필요로 하므로, 파르네실 트랜스퍼라제 및 게라닐게라닐트랜스퍼라제의 억제제를 사용하는 그와 같은 효소 과정을 표적하고자 하는 시도가 이루어져 왔으나, 제한된 성공 및 상당한 독성을 지닌다. 캐스캐이드 경로의 Raf/Mek/Erk 키나제 성분의 억제제를 사용한 Ras 신호의 하류 성분의 표적은 제약 연구의 매우 활발한 부위가 되지만, 또한 경로내에서 복잡한 피드백 시스템으로부터 야기되는 난점 및 역설이 따른다 (Takashima and Faller, 상동).

[0014] PI3K/Akt 경로 내에서 성분을 표적하는 억제제는 또한 단일 약제로서는 성공적이지 못하였으나, 아마도 Raf/Mek/Erk 경로 억제제와 상승작용하여 Ras-의존성 종양 성장 및 생존을 방해한다. 유사하게, 여러 개의 기타 분자 표적은 RNAi 스크리닝으로부터 확인되어 Ras-유도된 종양의 성장을 억제하는 새로운 기회를 제공하며; 상기 기타 잠재적 표적은 CDK4, 사이클린(Cyclin) D1, Tiam1, Myc, STK33 및 TBK뿐 아니라, 유사분열에 수반된 수개의 유전자를 포함한다 (Takashima and Faller, 상동).

[0015] 비스테로이드성 항염증 약물인 숄린닥 (도 1)은 ras 변이를 갖는 배양된 종양 세포의 증식을 선택적으로 억제하는 것으로 보고되었다 (Herrmann et al., *Oncogene*, 17, 1769-1776 (1998)). 숄린닥 및 관련 NSAID인 인도메타신의 대규모 화학적 변형은 항암 활성을 개선시키면서 시클로옥시게나제-억제 활성을 제거하는 것을 목표로 한다 (Gurpinar et al., *Mol. Cancer Ther.*, 12, 663-674 (2013); Romeiro et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 1959-1971 (2009); Chennamaneni et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 56, 17-29 (2012)). 매우 효과적인 항증식성 유도체의 예는 숄린닥의 히드록시-치환된 인텐 유도체인 OSIP-487703 (도 1)이며, 이는 미세관 해중합을 야기하여 유사분열에서의 결장암 세포를 정지시키는 것으로 보고되었다 (Xiao et al., *Mol. Cancer Ther.*, 5, 60-67 (2006)). OSIP-487703은 또한 인간 SW480 결장암 세포의 성장을 억제하며, 그의 아포토시스를 유도하는 것으로 보고되었다. 유사분열 정지 및 미세관 분열의 성질은 피리딘 (CP461) 및 트리메톡시 (CP248) 치환된 변형체 (도 1)를 포함한 수개의 추가의 관련 화합물에 의하여 공유된다 (Lim et al., *Clin. Cancer Res*, 9, 4972-4982 (2003); Yoon, et al., *Mol. Cancer Ther.*, 1, 393-404 (2002)). 그러나, Ras 작용을 갖는 이들 화합물 (도 1)의 항암 성질과의 관계는 보고되지 않았지만, 그보다는 상기 성질은 미세관 서브유닛인 튜불린에 직접 결합하여 유사분열 정지를 야기하며, 세포 분열을 차단하는 원인이 되었다. 여전히 기타의 보고는 cGMP 포스포디에스테라제의 억제에 의한 아포토시스를 유도하는 능력이 기재되어 있다 (Thompson et al., *Cancer Research*, 60,

3338-3342 (2000)).

- [0016] 기타 연구자들은 술린탁 술피드 (도 1)가 가능하게는 비-공유 방식으로 ras 유전자 산물 p21로의 직접 결합으로 인하여 그의 주요 이펙터, c-Raf-1키나제에 대한 활성화된 Ras의 효과를 감소시켜 Ras-유도된 악성 전환을 억제할 수 있는 것으로 보고하였다 (Herrmann et al., 상동). 술린탁 술피드는 또한 기타 전환 경로에 의하여서가 아니라 강제 Ras 발현에 의한 래트 또는 마우스 섬유모세포에 의하여 악성 전환의 마커인 초점 형성을 억제할 수 있다 (Gala et al., *Cancer Lett.*, 175, 89-94 (2002); Herrmann et al., 상동). 술린탁 술피드는 또한 Ras를 직접 결합시키며, 뉴클레오티드 교환을 방해하는 것으로 보고되었다. 수개의 기는 술린탁이 하류 신호 키나제 c-Raf로의 Ras 결합을 방해하며, 하류 신호 또는 전사의 활성화를 차단하는 것으로 추가로 보고되었다 (Herrmann et al., 상동; Pan et al., *Cell Signal.*, 20, 1134-1141 (2008)).
- [0017] 진술한 발견은 화학적 변형을 통한 술린탁 술피드의 Ras 억제 활성을 개선시키고자 하는 노력을 초래하였다 (Karaguni et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12, 709-713 (2002)). 수개의 유도체는 종양 세포 증식의 더욱 효과적인 억제제인 것으로 확인되었으며, 4종의 관련 화합물 (도 2)이 부모 세포주에 비하여 Ras-트랜스펙션된 MDCK 세포주에 대한 선택성을 나타냈다. 그러한 화합물 중 3종은 또한 Ras-Raf 상호작용을 잠재적으로 방해한다. 그러나, 이들이 Erk 인산화를 억제하며, H-Ras의 G-도메인에 대하여 약하게 결합되기는 하나, 4종 중 어느 것도 변이 K-Ras를 갖는 SW-480 세포주에 대하여 더욱 효과적이지 않았다 (Waldmann et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 43, 454-458 (2004)).
- [0018] 술린탁 술피드 이외에, 술린탁의 비-COX 억제 술폰 대사산물은 변이 Ras를 갖는 종양 세포에 대한 선택적 효과를 갖는 것으로 보고되었다. 예를 들면 활성화된 K-Ras 종양유전자를 사용한 Caco-2 결장 종양 세포의 트랜스펙션은 세포가 술린탁 술피드 또는 술폰으로 처리되게 하여 트랜스펙션 처리되지 않은 세포보다 더 이르게 아포토시스를 초래한다 (Lawson et al., *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 9, 1155-62 (2000)). 기타의 연구자들은 술린탁 술폰이 래트에서 포유동물 종양발생을 억제할 수 있으며, 그 효과는 변이 H-Ras 유전형을 갖는 종양에 대하여 더 큰 것으로 보고되었다 (Thompson et al., *Cancer Research* 57, 267-271 (1997)). 그러나, 기타 연구자들은 술린탁 또는 술린탁 술폰에 의한 래트에서의 결장 종양발생의 억제가 K-Ras 변이와 무관하게 발생하는 것으로 보고하였다 (de Jong et al., *Amer. J. Physio. Gastro and Liver Phys.* 278, 266-272 (2000)). 기타 연구자들은 K-Ras 종양유전자가 래트 장세포에서 술린탁-유도된 아포토시스에 대한 저항을 증가시키는 것으로 보고하였다 (Arber et al., *Gastroenterology*, 113, 1892-1900 (1997)). 그래서, 술린탁 및 그의 대사산물의 항암 활성에 대한 Ras 변이의 영향은 논란의 여지가 있으며, 해결되지 않았으며, 항암 효력 또는 선택성을 개선시키는데 이용되지 않았다.
- [0019] 특정한 기타 화합물은 활성화된 Ras를 발현시키는 세포에 대한 선택적 독성을 갖는 것으로 기재되어 있다. 300,000종이 넘는 화합물의 고-처리량 표현형 스크린은 종양발생 H-Ras를 발현시키는 세포에 대하여 합성적으로 치사적인 화합물을 확인하는 NIH 분자 라이브러리 라이브러리 스크리닝 센터(Molecular Libraries Screening Center) 프로그램으로 수행하였다. 선두 화합물인 ML210 (도 3)은 71 nM의 IC₅₀을 갖는 변이 Ras를 발현시키는 세포의 성장을 억제하며, 종양발생 Ras가 결핍된 세포에 대하여 4배 선택성이었다. ML210의 특이성 분자 표적이 알려져 있지 않은, 화합물은 반응성 기를 제거하며, 약리적 성질을 개선시키는데 있어서 화학적으로 최적화되었다 (ML210, 12/12/2011 업데이트, NIH 분자 라이브러리 프로그램으로부터의 프로브 보고, 베테스다 (Bethesda), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98919/>).
- [0020] 별도의 고-처리량 스크린은 비-아포토시스, Mek-의존성, 산화성 세포 사멸을 유도하는 2종의 화합물인 RSL3 및 RSL5 (도 3)를 확인하였다 (Yang and Stockwell, *Chem. Biol.*, 15, 234-245 (2008)). 종래 확인된 Ras 합성 치사 화합물인 에라스틴과 같은 RSL5 (도 3)는 전압-의존성 음이온 채널 (VDAC)을 결합시킨다 (Dolma et al., *Cancer Cell*, 3, 285-296 (2003)). 또 다른 소 분자 스크린은 K-Ras 변이 세포주에 대하여 선택적 활성 화합물인 온크라신을 확인하였다 (Guo et al., *Cancer Res.*, 68, 7403-7408 (2008)). 한 유사체인 NSC-743380 (도 3)은 높은 효력을 가지며, K-Ras 유도된 신장암의 전임상 모델에서 항종양 활성을 갖는다 (Guo et al., *PLoS One*, 6, e28487 (2011)). 전구약물 접근은 최근 안정성, 약동학 및 안전성을 개선시키기 위하여 온크라신 유도체에 대하여 기재되었다 (Wu et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 22, 5234-5240 (2014)). 종양발생 K-Ras (G12D)를 발현시키는 마우스로부터 유도된 배아 섬유모세포를 사용한 합성 치사 스크린은 산화성 스트레스를 수반한 기전에 의한 비-아포토시스 세포사를 유도하는 화합물인 란페리손 (도 3)을 확인하였다 (Shaw et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108, 8773-8778 (2011)). 합성 치사 접근법과는 반대로, 결정학 연구와 쌍을 이룬 분절계 스크리닝 접근법은 비교적 드문 G12C ras 유전자 변이를 갖는 폐 종양 세포에서 K-Ras에 비가역적으로 결합하여

이를 억제하는 화합물을 확인하는데 사용되어 왔다 (Ostrem et al., *Nature*, 503, 548-551 (2013)). 그러한 계열의 화합물이 공유 상호작용을 통하여 Ras를 효과적으로 억제하지만, 그러한 변이의 낮은 빈도는 상기 화합물의 유용성을 제한할 수 있다. 마지막으로, PDE δ 프레닐 결합 부위를 표적하는 벤즈이미다졸 억제제의 구조 안내된 설계 및 동적 분석을 포함한, 종양발생 Ras를 표적하기 위한 새로운 연구 전략이 기재되어 있다 (Zimmerman et al., *J. Med. Chem.*, 57, 5435-5448 (2014)).

[0021] WO 97/47303 및 WO 2014/047592, 미국 특허 공개 공보 번호 2003/0009033 및 2003/0194750, 미국 특허 6,063,818; 6,071,934, 5,965,619; 5,401,774; 6,538,029, 6,121,321, 및 영국 특허 번호 GB 1370028에는 특정한 항암 화합물이 개시되어 있으나, 이들 문헌에는 화합물이 임의의 Ras-특이성 활성을 갖는 것으로 개시되어 있지 않으며, 또한 사용의 선택적 Ras-수행 방법에 대한 어떠한 기초도 개시되어 있지 않다.

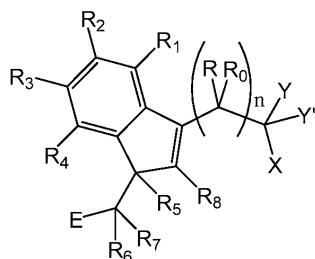
[0022] 상기는 암을 치료 또는 예방하는데 적절한 화합물에 대한 충족되지 않은 수요가 존재한다는 것을 나타낸다. Ras-의존성 질환 또는 바람직하지 않은 병태를 억제하는 화합물에 대한 충족되지 않은 수요가 추가로 존재한다.

발명의 내용

[0023] 발명의 간단한 개요

[0024] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 전구약물을 제공한다:

[0025] <화학식 I>



- [0031] R_5 , R_6 , R_7 및 R_8 은 수소, 알킬, 할로알킬 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R_5 및 R_6 은 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며;
- [0032] Y 는 수소, 알킬 또는 할로알킬이며, Y' 는 수소, 알킬, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노 또는 알콕시이거나 또는, Y 및 Y' 는 함께 이중-결합된 산소 또는 이중-결합된 황이거나 또는, Y 및 Y' 는 함께 수소, 히드록실, 알킬 또는 할로알킬에 결합된 이중-결합된 질소이며;
- [0033] X 는 수소, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬머캅토 및 히드록실로부터 선택되지만, 단 R_5 및 R_6 이 함께 탄소-탄소 결합인 화학식 I의 화합물에서 Y 및 Y' 가 함께 산소인 경우 X 는 히드록실이 아니거나 또는, X 는 $NR'R''$ 이며, 여기서 R' 및 R'' 는 수소, 히드록실, 알킬, 아릴옥시, 시아노알킬, 할로알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴시클로알킬, 아릴시클로알케닐, 카르보시클릴 및 카르보시클릴알킬 (여기서 카르보시클릴 및 카르보시클릴알킬의 카르보사이클은 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 함유하는 7-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 함유하는 6-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 5-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1개의 이중 결합을 함유하는 4-원 카르보시클릭 고리 및 이중 결합을 갖지 않는 3-원 카르보시클릭 고리로부터 선택됨), 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬 (여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 7-원 헤테로시클릭 고리, 6-원 헤테로시클릭 고리 및 5-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 상기 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬레닐, 아릴시클로알킬 또는 아릴시클로알케닐 구조의 아릴 또는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 구조는 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복시아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시, 술폰아미도 및 COR_{11} 중 하나 이상으로 임의로 치환되며, 여기서 R_{11} 은 수소, 아미노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬머캅토 및 아릴로부터 선택되거나; 또는 R' 및 R'' 는 함께 적어도 1개의 질소 및 임의로 산소 또는 황을 함유하는 5-, 6- 또는 7-원, 포화 또는 불포화, 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 여기서 헤테로시클릭 고리는 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복시아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되며;
- [0034] E 는 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화, 7-원, 6-원, 5-원, 4-원 또는 3-원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이거나; 또는
- [0035] 단 E 가 치환된 아릴 또는 헤테로아릴인 경우, 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상의 치환기는 알킬술폰피닐 또는 알킬술폰닐일 수 없으며, R' 가 디알킬아미노알킬인 경우 아릴 고리 상의 치환기는 알킬머캅토 또는 p-할로일 수 없거나; 또는
- [0036] R_5 및 R_6 이 함께 탄소-탄소 결합이며, R'' 는 수소이며, R' 는 치환된 아릴알킬인 경우, E 는 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 이미다졸릴, 트리아지닐, 티오펜릴, 푸라닐, 티아졸릴, 피라졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 아지닐, 트라트라졸릴, 피리다지닐 및 피롤릴로 이루어진 군으로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭 고리일 수 없거나; 또는
- [0037] n 이 1 또는 2이며, R_5 및 R_6 이 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며, Y 및 Y' 가 수소이거나 또는 Y 및 Y' 가 함께 산소이며, E 가 치환된 페닐인 경우, X 는 수소, 알킬, 할로알킬, 알킬머캅토 또는 $NR'R''$ (여기서 R' 는 수소, 히드록실 또는 알킬이며, R'' 는 수소, 알킬 또는 할로알킬임)일 수 없거나; 또는
- [0038] R_5 및 R_6 은 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R_5 및 R_6 은 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며, E 가 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이며, X 가 $NR'R''$ (여기서 R' 가 수소 또는 히드록실임)이며, R'' 가 COR_{11} 인 경우, R_{11} 은 알킬, 알콕시 또는 아미노일 수 없거나; 또는
- [0039] R_5 , R_6 , R_7 및 R_8 은 수소, 알킬 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R_5 및 R_6 은 탄소-탄소 결합을 형성하며, R_7 은 수소이며, R_8 은 수소, 알콕시 또는 알킬이며, E 는 적어도 2개의 히드록실 기 또는 적어도 2개의 알콕시 기로 치환된 페닐이며, Y 및 Y' 는 함께 이중-결합된 산소인 경우, X 는 치환된 알콕시 또는 $NR'R''$ (여기서 R' 는 수소, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 아릴알킬, 페닐, 인다닐, 카르보시클로알킬 (여기서 카르보사이클은 3-원임), 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬 (여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디

닐 및 N-모르폴리노로부터 선택됨)로부터 선택되며, 여기서 R'의 임의의 시클릭 구조는 비치환되거나 또는 할로, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 술포아미노 중 하나 이상으로 치환되며; R"는 수소, 알킬, 알킬아미노, 시아노알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 알킬카르보닐알킬 카르보닐옥시 및 피리디닐로부터 선택됨)일 수 없거나; 또는

[0040] R 및 R₀가 수소이며, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 적어도 하나는 할로젠이며, Y 및 Y'가 함께 이중-결합된 산소이며, X가 NR'R" (여기서 R'는 푸라닐알킬이며, R"는 수소 및 COR₁₁로부터 선택되며, 여기서 R₁₁은 수소, 아미노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬머캅토 및 아릴로부터 선택됨)인 경우, E는 3,4,5-트리메톡시페닐일 수 없거나; 또는

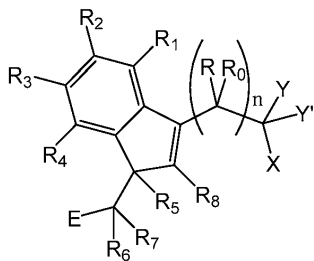
[0041] R'가 할로페닐알킬이며, R"가 수소인 경우, E는 할로페닐일 수 없거나; 또는

[0042] n이 0이며, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소인 경우, X는 알콕시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시 또는 NR'R" (여기서 R"는 수소이며, R'는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬임)일 수 없다.

[0043] 한 실시양태에서, R 및 R₀가 수소이며, n은 1이며, R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 중 3개가 수소이며, 1개가 할로젠, 알킬 또는 알콕시이거나 또는 R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 2개가 수소이며, 2개가 알콕시이며, R₅ 및 R₆이 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며, R₇은 수소이고, R₈은 알킬이며, Y 및 Y'는 함께 산소이며, X는 NR'R"이며, 여기서 R"는 수소이며, R'는 치환된 아릴인 경우, E는 치환된 아릴일 수 없다. 예를 들면 R 및 R₀가 수소이며, n은 1이며, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 3개가 수소이며, 1개가 할로젠, 알킬 또는 알콕시이거나 또는, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 2개가 수소이며, 2개가 알콕시이며, R₅ 및 R₆이 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며, R₇은 수소이고, R₈은 알킬이며, Y 및 Y'는 함께 산소이며, X는 NR'R"이며, 여기서 R"는 수소이며, R'가 임의의 할로, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 술포아미노로 치환된 아릴인 경우, E는 치환된 아릴일 수 없으며, 여기서 2개의 치환기는 히드록실 및 알콕시로부터 동일하게 선택된다.

[0044] 본 발명은 추가로 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

[0045] <화학식 I>



[0046]

[0047] (상기 식에서,

[0048] R 및 R₀은 수소, 히드록실, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 알케닐, 알케닐알킬, 알키닐, 알키닐알킬, 시아노, 시아노알킬, 할로젠, 아지도, 알콕시, 할로알킬 및, 하기로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기: 아미노카르보닐, 아미노카르보닐알킬, 아미노술포닐, 아미노술포닐알킬, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카르보닐알킬아미노 및 카르보시클릴아미노, 카르보시클릴알킬아미노, 헤테로시클릴아미노 및 헤테로시클릴알킬아미노로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 고리 구조는 포화 또는 불포화이거나; 또는 R 및 R₀는 함께 이중-결합된 산소 또는 이중-결합된 황이거나 또는, R 및 R₀는 함께 수소, 히드록실, 알킬 또는 할로알킬 중 하나에 결합된 이중-결합된 질소이거나 또는, R 및 R₀는 함께 수소, 히드록실, 알킬 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 2개의 치환기에 결합된 이중-결합된 탄소이거나 또는, R₀는 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리의 일부인 질소이거나; 또는 R 및 R₀는 함께 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리이며;

[0049] n은 0, 1 또는 2이며;

[0050] R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 카르복실, 알콕시, 포르밀옥시, 히드록시알킬, 알

데히도, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 시아노, 시아노알킬, 니트로, 아지도 및, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시알킬옥시, 알킬술폰닐옥시, 알킬술폰닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 아미노카르보닐옥시알킬옥시, 아릴카르보닐옥시, 아릴알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 헤테로시클릴알킬카르보닐옥시, 포스포노옥시, 포스포노알킬옥시 및 술폰미도로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중 임의의 2개는 알킬렌디옥시 기를 형성하며;

[0051] R_5 , R_6 , R_7 및 R_8 은 수소, 알킬 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R_5 및 R_6 은 탄소-탄소 결합을 형성하며, R_7 은 수소이고, R_8 은 수소, 알콕시 또는 알킬이며,

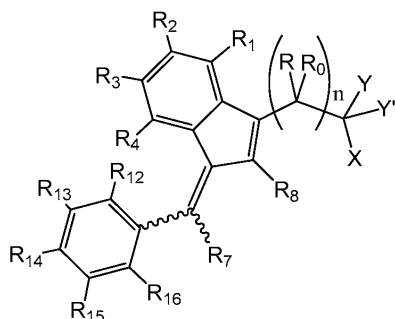
[0052] E가 적어도 2개의 히드록실 기 또는 적어도 2개의 알콕시 기로 치환되고, 그리고 포스포노옥시, 포스포노알킬옥시, 포르밀옥시, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시알킬옥시, 아미노카르보닐옥시알킬옥시, 알킬술폰닐옥시, 알킬술폰닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 아릴카르보닐옥시, 아릴알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시 및 헤테로시클릴알킬카르보닐옥시로부터 선택된 적어도 하나의 치환된 또는 비치환된 기로 치환된 페닐이며;

[0053] Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소이며;

[0054] X는 치환된 알콕시 또는 $NR''R'$ 이며, 여기서 R'는 수소, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 아릴알킬, 페닐, 인다닐, 카르보시클릴알킬 (여기서 카르보사이클은 3-원임), 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬 (여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐 및 N-모르폴리노로부터 선택됨)로부터 선택되며, 여기서 R'의 임의의 시클릭 구조는 비치환되거나 또는 할로, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 치환되며; R''는 수소, 알킬, 알킬아미노, 시아노알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 알킬카르보닐알킬카르보닐옥시 및 피리디닐로부터 선택된다.

[0055] 본 발명은 추가로 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 전구약물을 제공한다:

[0056] <화학식 II>



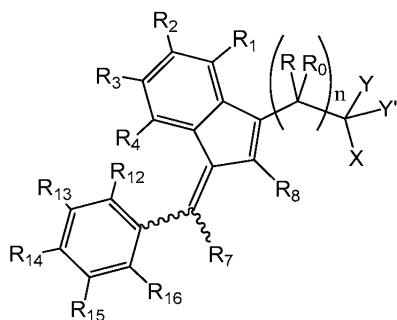
[0057]

[0058] (상기 식에서,

[0059] R 및 R_0 은 수소, 히드록실, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 알케닐, 알케닐알킬, 알키닐, 알키닐알킬, 시아노, 시아노알킬, 할로젠, 아지도, 알콕시, 할로알킬 및, 하기로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기: 아미노카르보닐, 아미노카르보닐알킬, 아미노술폰닐, 아미노술폰닐알킬, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카르보닐알킬아미노 및 카르보시클릴아미노, 카르보시클릴알킬아미노, 헤테로시클릴아미노 및 헤테로시클릴알킬아미노로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 고리 구조는 포화 또는 불포화이거나; 또는 R 및 R_0 는 함께 이중-결합된 산소 또는 이중-결합된 황이거나 또는, R 및 R_0 는 함께 수소, 히드록실, 알킬 또는 할로알킬 중 하나에 결합된 이중-결합된 질소이거나 또는, R 및 R_0 는 함께 수소, 히드록실, 알킬 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 2개의 치환기에 결합된 이중-결합된 탄소이거나 또는, R_0 는 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리의 일부인 질소이거나; 또는 R 및 R_0 는 함께 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리이며;

- [0060] n 은 0, 1 또는 2이며;
- [0061] Y 는 수소, 알킬 또는 할로알킬이며, Y' 는 수소, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노 또는 알콕시이거나 또는, Y 및 Y' 는 함께 이중-결합된 산소 또는 이중-결합된 황이거나 또는, Y 및 Y' 는 함께 수소, 히드록실, 알킬 또는 할로알킬에 결합된 이중-결합된 질소이며;
- [0062] R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 은 수소, 할로젠, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 히드록실, 카르복실, 알콕시, 포르밀옥시, 알킬카르보닐옥시, 히드록시알킬, 알데히도, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 시아노, 시아노알킬, 니트로, 아지도 및, 알킬술피닐옥시, 알킬술포닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시알킬옥시, 아미노카르보닐옥시알킬옥시, 아릴카르보닐옥시, 아릴알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 헤테로시클릴알킬카르보닐옥시, 포스포노옥시, 포스포알킬옥시 및 술폰아미도로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중 임의의 2개 또는 R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 중 임의의 2개는 알킬렌디옥시 기를 형성하며;
- [0063] R_7 및 R_8 은 수소, 알킬, 할로알킬 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되며;
- [0064] X 는 수소, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬머캅토 및 히드록실로부터 선택되지만, 단 Y 및 Y' 가 함께 산소인 경우 X 는 히드록실이 아니거나 또는, X 는 $NR'R''$ 이며, 여기서 R' 는 수소, 히드록실, 알킬, 아릴옥시, 시아노알킬, 할로알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴시클로알킬, 아릴시클로알케닐, 아릴, 카르보시클릴 및 카르보시클릴알킬 (여기서 카르보시클릴 및 카르보시클릴알킬의 카르보사이클은 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 함유하는 7-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 함유하는 6-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 5-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1개의 이중 결합을 함유하는 4-원 카르보시클릭 고리 및 이중 결합을 갖지 않는 3-원 카르보시클릭 고리로부터 선택됨), 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬 (여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 7-원 헤테로시클릭 고리, 6-원 헤테로시클릭 고리 및 5-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬레닐, 아릴시클로알킬 또는 아릴시클로알케닐 구조의 아릴 또는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 구조는 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복스아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되며; R'' 는 수소, 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 시아노알킬, 할로알킬, 알킬카르보닐알킬카르보닐옥시, 피리딜 및 COR_{11} 로부터 선택되며, 여기서 R_{11} 은 수소, 아미노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬머캅토 및 아릴로부터 선택되거나; 또는 R' 및 R'' 는 함께 적어도 하나의 질소 및 임의로 산소 및/또는 황을 함유하는 5-, 6- 또는 7-원, 포화 또는 불포화, 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 상기 헤테로시클릭 고리는 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복스아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되지만;
- [0065] 단, n 이 1 또는 2이며, Y 및 Y' 가 수소가거나 또는, Y 및 Y' 는 함께 이중-결합된 산소이며, R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 중 적어도 하나는 수소가 아닌 경우, X 는 수소, 알킬, 할로알킬, 알킬머캅토 또는 $NR'R''$ 일 수 없으며, 여기서 R' 는 수소, 히드록실 또는 알킬이며, R'' 는 수소, 알킬 또는 할로알킬이거나; 또는
- [0066] X 가 $NR'R''$ 이며, 여기서 R' 는 페닐알킬이며, R'' 가 수소인 경우, R_{12} 내지 R_{16} 중 2개는 히드록실 또는 알콕시로부터 동일하게 선택될 수 없거나; 또는
- [0067] X 가 $NR'R''$ 이며, 여기서 R' 가 수소 또는 히드록실이며, R'' 가 COR_{11} 인 경우, R_{11} 은 알킬, 알콕시 또는 아미노일 수 없거나; 또는
- [0068] R 및 R_0 가 수소이며, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중 적어도 하나는 할로젠이며, Y 및 Y' 가 함께 이중-결합된 산소이며, X 가 $NR'R''$ 이며, 여기서 R' 는 푸라닐알킬이며, R'' 는 수소 및 COR_{11} 로부터 선택되며, 여기서 R_{11} 은 수소, 아미노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬머캅토 및 아릴로부터 선택되는 경우, R_{13} , R_{14} 및 R_{15} 는 각각 메톡시일 수 없거나; 또는

- [0069] R 및 R₀는 함께 이중-결합된 산소이며, n은 1인 경우, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 푸라닐 또는 피롤릴이거나; 또는
- [0070] R'는 할로페닐알킬이며, R"는 수소인 경우, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 또는 R₁₆ 중 어느 것도 할로젠일 수 없거나; 또는
- [0071] n이 0이며, Y 및 Y'가 함께 이중 결합된 산소인 경우, X는 알콕시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시 또는 NR'R"일 수 없으며, 여기서 R"는 수소이며, R'는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬임).
- [0072] 한 실시양태에서, R 및 R₀가 수소이며, n은 1이며, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 3개가 수소이며, 1개가 할로젠, 알킬 또는 알콕시이거나 또는, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 2개가 수소이며, 2개가 알콕시이며, R₅ 및 R₆이 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며, R₇은 수소이고, R₈은 알킬이며, Y 및 Y'는 함께 산소이며, X는 NR'R"이며, 여기서 R"는 수소이며, R'가 치환된 아릴인 경우, 각각의 R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆은 수소이어야만 한다. 예를 들면 R 및 R₀가 수소이며, n은 1이며, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 3개가 수소이며, 1개가 할로젠, 알킬 또는 알콕시이거나 또는, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 2개가 수소이며, 2개가 알콕시이며, R₅ 및 R₆이 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며, R₇은 수소이고, R₈은 알킬이며, Y 및 Y'는 함께 산소이며, X는 NR'R"이며, 여기서 R"는 수소이며, R'가 임의의 할로, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 술포아미노로 치환된 아릴인 경우, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 2개는 히드록실 및 알콕시로부터 동일하게 선택될 수 없거나; 또는
- [0073] R₇이 수소이고, R₈이 수소, 알콕시 또는 알킬이며, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 적어도 2개는 히드록실 또는 알콕시로부터 동일하게 선택되며, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소인 경우, X는 치환된 알콕시 또는 NR'R" (여기서 R'는 수소, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 아릴알킬, 페닐, 인다닐, 카르보시클로알킬 (카르보사이클은 3-원임), 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬 (여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐 및 N-모르폴리노로부터 선택됨)로부터 선택되며, 여기서 R'의 임의의 시클릭 구조는 비치환되거나 또는 할로, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 술포아미노 중 하나 이상으로 치환되며; R"는 수소, 알킬, 알킬아미노, 시아노알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 알킬카르보닐알킬카르보닐옥시 및 피리디닐로부터 선택됨)일 수 없다. 예를 들면 R₇이 수소이며, R₈이 수소, 알킬 및 알콕시로부터 선택되며, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 적어도 2개는 히드록실 또는 알킬로부터 동일하게 선택되며, Y 및 Y'가 함께 산소이며, R"가 수소인 경우, R'는 페닐알킬일 수 없다.
- [0074] 본 발명은 또한 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 전구약물을 제공한다:
- [0075] <화학식 II>



[0076]

[0077] (상기 식에서,

[0078] R 및 R₀은 수소, 히드록실, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 알케닐, 알케닐알킬, 알키닐, 알키닐알킬, 시아노, 시아노알킬, 할로젠, 아지도, 알콕시, 할로알킬 및, 하기로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기: 아미노카르보닐, 아미노카르보닐알킬, 아미노술포닐, 아미노술포닐알킬, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카르보닐알킬아미노 및 카르보시클릴아미노, 카르보시클릴알킬아미노, 헤테로시클릴아미노 및 헤테로시클릴알킬아미노로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 고리 구조는 포화 또는 불포화이거나; 또는 R 및 R₀는 함께 이중-결합된 산소 또는 이중-결합된 황이거나 또는,

R 및 R₀는 함께 수소, 히드록실, 알킬 또는 할로알킬 중 하나에 결합된 이중-결합된 질소이거나 또는, R 및 R₀는 함께 수소, 히드록실, 알킬 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 2개의 치환기에 결합된 이중-결합된 탄소이거나 또는, R₀는 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리의 일부인 질소이거나; 또는 R 및 R₀는 함께 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리이며;

[0079] n은 0, 1 또는 2이며;

[0080] Y는 수소, 알킬 또는 할로알킬이며, Y'는 수소, 알킬, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노 또는 알콕시이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소 또는 이중-결합된 황이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 수소, 히드록실, 알킬 또는 할로알킬에 결합된 이중-결합된 질소이며;

[0081] R₁, R₂, R₃, R₄, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆은 수소, 할로젠, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 히드록실, 카르복실, 알콕시, 포르밀옥시, 히드록시알킬, 알데히도, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 시아노, 시아노알킬, 니트로, 아지도 및, 알킬술피닐옥시, 알킬술포닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시알킬옥시, 아미노카르보닐옥시알킬옥시, 아릴카르보닐옥시, 아릴알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 헤테로시클릴알킬카르보닐옥시, 포스포노옥시, 포스포노알킬옥시 및 술폰아미도로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 임의의 2개 또는 R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 임의의 2개는 알킬렌디옥시 기를 형성하며;

[0082] R₇ 및 R₈은 수소, 알킬, 할로알킬 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되며;

[0083] X는 수소, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬머캅토 및 히드록실로부터 선택되지만, 단 Y 및 Y'가 함께 산소인 경우 X는 히드록실이 아니거나 또는, X는 NR'R"이며, 여기서 R'는 수소, 히드록실, 알킬, 아릴옥시, 시아노알킬, 할로알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴시클로알킬, 아릴시클로알케닐, 아릴, 카르보시클릴 및 카르보시클릴알킬 (여기서 카르보시클릴 및 카르보시클릴알킬의 카르보사이클은 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 함유하는 7-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 함유하는 6-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 5-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1개의 이중 결합을 함유하는 4-원 카르보시클릭 고리 및 이중 결합을 갖지 않는 3-원 카르보시클릭 고리로부터 선택됨), 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬 (여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 7-원 헤테로시클릭 고리, 6-원 헤테로시클릭 고리 및 5-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬레닐, 아릴시클로알킬 또는 아릴시클로알케닐 구조의 아릴 또는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 구조는 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복시아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되며; R"는 수소, 히드록시알킬, 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 시아노알킬, 할로알킬, 알킬카르보닐알킬카르보닐옥시, 피리딜 및 COR₁₁로부터 선택되며, 여기서 R₁₁은 수소, 아미노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬머캅토 및 아릴로부터 선택되거나; 또는 R' 및 R"는 함께 적어도 하나의 질소 및 임의로 산소 및/또는 황을 함유하는 5-, 6- 또는 7-원, 포화 또는 불포화, 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 여기서 헤테로시클릭 고리는 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복시아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되지만;

[0084] 단 n이 1 또는 2이며, Y 및 Y'가 수소이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소이며, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 적어도 하나는 수소가 아닌 경우, X는 수소, 알킬, 할로알킬, 알킬머캅토 또는 NR'R"일 수 없으며, 여기서 R'는 수소, 히드록실 또는 알킬이며, R"는 수소, 알킬 또는 할로알킬이거나; 또는

[0085] X가 NR'R"이며, 여기서 R'는 페닐알킬이며, R"가 수소인 경우, R₁₂ 내지 R₁₆ 중 2개는 히드록실 또는 알콕시로부터 동일하게 선택될 수 없거나; 또는

[0086] X가 NR'R"이며, 여기서 R'가 수소 또는 히드록실이며, R"가 COR₁₁인 경우, R₁₁은 알킬, 알콕시 또는 아미노일 수

없거나; 또는

- [0087] R 및 R₀가 수소이며, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 적어도 하나는 할로젠이며, Y 및 Y'가 함께 이중-결합된 산소이며, X가 NR'R"이며, 여기서 R'는 푸라닐알킬이며, R"는 수소 및 COR₁₁로부터 선택되며, 여기서 R₁₁은 수소, 아미노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬머캡토 및 아틸로부터 선택되는 경우, R₁₃, R₁₄ 및 R₁₅는 각각 메톡시일 수 없거나; 또는
- [0088] R'는 할로페닐알킬이며, R"는 수소인 경우, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 또는 R₁₆ 중 어느 것도 할로젠일 수 없거나; 또는
- [0089] n이 0이며, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소인 경우, X는 알콕시, 아틸옥시, 아틸알킬옥시 또는 NR'R" (여기서 R"는 수소이며, R'는 알킬, 아틸 또는 아틸알킬임)일 수 없거나;
- [0090] R'의 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클이 7-원 헤테로시클릭 고리, 6-원 헤테로시클릭 고리 및 5-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되며, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소인 경우, R₇ 및 R₈은 수소, 알킬, 할로알킬 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되거나; 또는
- [0091] R'의 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클이 아제파닐, 옥사제파닐, 티아제파닐, 아제피닐, 옥세피닐, 티에파닐, 호모피페라지닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 옥사닐, 티아닐, 피라닐, 티오피라닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 디티아닐, 디아지닐, 옥사지닐, 티아지닐, 디옥시닐, 디티이닐, 트리옥사닐, 트리티아닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티아페닐, 피롤릴, 푸라닐, 티오펜, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 디옥솔라닐, 디티올라닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 푸라자닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 디티아졸릴 및 테트라졸릴로부터 선택될 경우, R₇ 및 R₈은 수소, 알킬, 할로알킬 및 알콕시로부터 독립적으로 선택된다.
- [0092] 한 실시양태에서, R 및 R₀가 수소이며, n은 1이며, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 3개가 수소이며, 1개가 할로젠, 알킬 또는 알콕시이거나 또는, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 2개가 수소이며, 2개가 알콕시이며, R₅ 및 R₆이 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며, R₇은 수소이고, R₈은 알킬이며, Y 및 Y'는 함께 산소이며, X는 NR'R"이며, 여기서 R"는 수소이며, R'가 치환된 아틸인 경우, 각각의 R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆은 수소이어야만 한다. 예를 들면 R 및 R₀가 수소이며, n은 1이며, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 3개가 수소이며, 1개가 할로젠, 알킬 또는 알콕시이거나 또는, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 2개가 수소이며, 2개가 알콕시이며, R₅ 및 R₆이 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며, R₇은 수소이고, R₈은 알킬이며, Y 및 Y'는 함께 산소이며, X는 NR'R"이며, 여기서 R"는 수소이며, R'가 임의의 할로, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 술폰아미도로 치환된 아틸인 경우, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 2개는 히드록실 및 알콕시로부터 동일하게 선택될 수 없거나; 또는
- [0093] R₇이 수소이며, R₈이 수소, 알콕시 또는 알킬이며, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 적어도 2개는 히드록실 또는 알콕시로부터 동일하게 선택되며, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소인 경우, X는 치환된 알콕시 또는 NR'R" (여기서 R'는 수소, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 아틸알킬, 페닐, 인다닐, 카르보시클로알킬 (여기서 카르보사이클은 3-원임), 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬 (여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐 및 N-모르폴리노로부터 선택됨)로부터 선택되며, 여기서 R'의 임의의 시클릭 구조는 비치환되거나 또는 할로, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 치환되며; R"는 수소, 알킬, 알킬아미노, 시아노알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 알킬카르보닐알킬 카르보닐옥시 및 피리디닐로부터 선택됨)일 수 없다. 예를 들면 R₇이 수소이며, R₈이 수소, 알킬 및 알콕시로부터 선택되며, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 적어도 2개는 히드록실 또는 알킬로부터 동일하게 선택되며, Y 및 Y'가 함께 산소이며, R"가 수소인 경우, R'는 페닐알킬일 수 없다.
- [0094] 본 발명의 화합물은 암의 치료 또는 예방에 적절하다.
- [0095] 본 발명은 추가로 상기 기재된 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0096] 본 발명은 추가로 암을 가진 인간 또는 비인간 포유동물 환자에게 항암 유효량의 화학식 I 또는 II의 적어도 하

나의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 단독으로 또는 본 발명의 화합물이 아닌 적어도 하나의 치료제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물, 예를 들면 항암 약물 또는 방사선과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료적 또는 예방적 치료 방법을 제공한다.

[0097]

한 실시양태에서, 본 발명은 하나 이상의 신생물 또는 암성 과정의 억제에 의하여 치료 가능한 질환 또는 병태를 갖는 인간 또는 비인간 포유동물 환자에게 치료적 또는 예방적 유효량의 상기 기재된 바와 같은 화학식 I 또는 II의 적어도 하나의 신생물 또는 암성 억제 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 단독으로 또는 상기 기재된 바와 같은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이 아닌 적어도 하나의 치료제, 예를 들면 항암 약물 또는 방사선과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료적 또는 예방적 치료 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0098]

도 1은 항암 활성을 갖는 것으로 보고된 술린닥 및 그의 특정한 유도체의 화학적 구조를 도시한다.

도 2는 Ras를 억제하는 것으로 보고된 특정한 기타 술린닥 유도체의 화학적 구조를 도시한다.

도 3은 합성 치사 스크리닝에 의하여 확인된 선택성 Ras-억제 화합물의 화학적 구조를 도시한다.

도 4는 결장직장암 세포주의 패널에서 Ras 활성화의 상대적 레벨을 나타내는 웨스턴 블롯과 쌍형성된 Ras 결합 도메인 (RBD) 폴다운 검정의 결과를 도시한다.

도 5a는 웨스턴 블롯 분석에 의하여 측정시 화합물 006에 대한 종양 세포의 민감성 및 세포의 Ras 활성화 상태 사이의 상관관계를 밝힌다.

도 5b는 웨스턴 블롯 분석에 의하여 측정시 화합물 007에 대한 종양 세포의 민감성 및 세포의 Ras 활성화 상태 사이의 상관관계를 밝힌다.

도 6a-6f는 야생형 Ras를 발현시키는 인간 HT-29 결장 종양 세포에 비하여 변이 Ras를 발현시키는 인간 HCT-116 결장 종양 세포에 대한 예시의 Ras-억제 화합물 006 (도 6a), 007 (도 6b), 010 (도 6c), 029 (도 6d), 002 (도 6e) 및 022 (도 6f)의 Ras-선택성 종양 세포 성장-억제 활성을 도시한다. 도 6g-6j는 도면에서 표지한 바와 같이, HT-29 세포에 비하여 HCT-116 및 A549 세포에 대한 화합물 202 및 203의 유사한 효과를 도시한다.

도 7a-7c는 본 발명의 화합물을 사용한 포유동물 환자의 치료를 도시한다. 도 7a는 실험 기간 동안 체중에 대한 화합물 030 (100 mg/kg)의 효과를 도시하며; 데이터 포인트는 평균±SE, n=9 (비히클), n=10 (처치군)이다. 도 7b는 부검시 종양 등급으로 전술한 실험의 결과를 도시하며; 등급 할당은 하기와 같다: 0 = 흉강 또는 폐에 종양 없음, 1 = 종양이 흉강에는 존재하나 폐에는 없음, 2 = 종양이 폐 및 흉강에 있음, 3 = 폐 및 흉강에 대한 종양 이외에 흉막 삼출 있음. 도 7c는 발광에 의하여 측정시 실험 기간에 걸쳐 살아있는 마우스에서 종양 성장에 대한 030 (100 mg/kg)을 사용한 처치의 효과를 도시하며; 데이터 포인트는 평균±SE, n=5이다.

도 8a는 활성화된 Ras로 트랜스펙션된 HT-29 세포가 개개의 대조용 세포에 비하여 테스트 약물 (007)에 대하여 과민감성이라는 것을 입증한다.

도 8b는 활성화된 Ras로 트랜스펙션된 H322 세포가 개개의 대조용 세포에 비하여 테스트 약물 (007)에 대하여 과민감성이라는 것을 입증한다.

도 9는 본 발명의 방법에 사용된 대표적인 Ras-억제 화합물 (006 및 007)이 고 친화도로 활성화된 Ras와 직접 상호작용하여 그의 정상 결합 파트너인 Raf와의 Ras 상호작용을 파괴한다는 것을 예시한다.

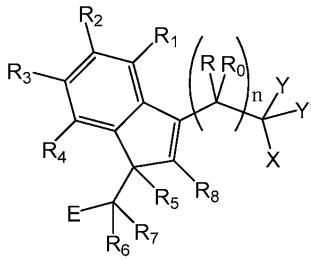
도 10은 본 발명에 사용된 바와 같은 대표적인 화합물 (006, 007, 011 및 019)의 항종양 치료적 또는 예방적 투여량의 투여가 시간 경과에 대한 동물 체중 이득에 의하여 평가시 생체내 동물 독성의 증거를 생성하지 않았다는 것을 나타낸다.

도 11a-11h는 본 발명에 사용된 예시의 Ras-억제 화합물 006, 007, 011 및 019 (도 11a 및 11e에서 ADT-006으로서, 도 11b 및 11f에서 ADT-007로서, 도 11c 및 11g에서 ADT-011로서 및 도 11d 및 11h에서 ADT-019로서 각각 명명함)를 사용한 대표적인 Ras-유도된 종양 (HCT-116 인간 결장 종양 이종이식편)의 생체내 효과적인 치료적 (도 11a-11d) 또는 예방적 (도 11e-11h) 항종양 처치를 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0099] 한 실시양태에 의하면, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 전구약물을 제공한다:

[0100] <화학식 I>



[0101]

[0102] (상기 식에서,

[0103] R 및 R₀은 수소, 히드록실, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 알케닐, 알케닐알킬, 알키닐, 알키닐알킬, 시아노, 시아노알킬, 할로젠, 아지도, 알콕시, 할로알킬 및, 하기로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기: 아미노카르보닐, 아미노카르보닐알킬, 아미노술포닐, 아미노술포닐알킬, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카르보닐알킬아미노 및 카르보시클릴아미노, 카르보시클릴알킬아미노, 헤테로시클릴아미노 및 헤테로시클릴알킬아미노로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 고리 구조는 포화 또는 불포화이거나; 또는 R 및 R₀는 함께 이중-결합된 산소 또는 이중-결합된 황이거나 또는, R 및 R₀는 함께 수소, 히드록실, 알킬 또는 할로알킬 중 하나에 결합된 이중-결합된 질소이거나 또는, R 및 R₀는 함께 수소, 히드록실, 알킬 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 2개의 치환기에 결합된 이중-결합된 탄소이거나 또는, R₀는 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리의 일부인 질소이거나; 또는 R 및 R₀는 함께 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리이며;

[0104] n은 0, 1 또는 2이며;

[0105] R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 카르복실, 알콕시, 포르밀옥시, 알킬카르보닐옥시, 히드록시알킬, 알데히도, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 시아노, 시아노알킬, 니트로, 아지도 및, 알킬술폰옥시, 알킬술폰옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시알킬옥시, 아미노카르보닐옥시알킬옥시, 아릴카르보닐옥시, 아릴알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 헤테로시클릴알킬카르보닐옥시, 포스포노옥시, 포스포노알킬옥시 및 술폰아미도로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 임의의 2개는 알킬렌디옥시기를 형성하며;

[0106] R₅, R₆, R₇ 및 R₈은 수소, 알킬, 할로알킬 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R₅ 및 R₆은 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며;

[0107] Y는 수소, 알킬 또는 할로알킬이며, Y'는 수소, 알킬, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노 또는 알콕시이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소 또는 이중-결합된 황이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 수소, 히드록실, 알킬 또는 할로알킬에 결합된 이중-결합된 질소이며;

[0108] X는 수소, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬머캅토 및 히드록실로부터 선택되지만, 단 R₅ 및 R₆이 함께 탄소-탄소 결합인 화학식 I의 화합물에서 Y 및 Y'가 함께 산소인 경우 X는 히드록실이 아니거나 또는, X는 NR'R''이며, 여기서 R' 및 R''는 수소, 히드록실, 알킬, 아릴옥시, 시아노알킬, 할로알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴시클로알킬, 아릴시클로알케닐, 카르보시클릴 및 카르보시클릴알킬 (여기서 카르보시클릴 및 카르보시클릴알킬의 카르보사이클은 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 함유하는 7-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 함유하는 6-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 5-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지

않거나 또는 1개의 이중 결합을 함유하는 4-원 카르보시클릭 고리 및 이중 결합을 갖지 않는 3-원 카르보시클릭 고리로부터 선택됨), 헤테로시클릭 및 헤테로시클릭알킬 (여기서 헤테로시클릭 및 헤테로시클릭알킬의 헤테로사이클은 7-원 헤테로시클릭 고리, 6-원 헤테로시클릭 고리 및 5-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 상기 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬레닐, 아릴시클로알킬 또는 아릴시클로알케닐 구조의 아릴 또는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 구조는 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복스아미노, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시, 술폰아미노 및 COR₁₁ 중 하나 이상으로 임의로 치환되며, 여기서 R₁₁은 수소, 아미노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬머캅토 및 아릴로부터 선택되거나; 또는 R' 및 R"는 함께 적어도 1개의 질소 및 임의로 산소 또는 황을 함유하는 5-, 6- 또는 7-원, 포화 또는 불포화, 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 상기 헤테로시클릭 고리는 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복스아미노, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미노 중 하나 이상으로 임의로 치환되며;

- [0109] E는 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화, 7-원, 6-원, 5-원, 4-원 또는 3-원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이며;
- [0110] 단 E가 치환된 아릴 또는 헤테로아릴인 경우, 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상의 치환기는 알킬술폰닐 또는 알킬술폰닐일 수 없으며, R'가 디알킬아미노알킬인 경우 아릴 고리 상의 치환기는 알킬머캅토 또는 p-할로일 수 없거나; 또는
- [0111] R₅ 및 R₆은 함께 탄소-탄소 결합이며, R"는 수소이며, R'는 치환된 아릴알킬인 경우, E는 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 이미다졸릴, 트리아지닐, 티오펜릴, 푸라닐, 티아졸릴, 피라졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 아지닐, 트라트라졸릴, 피리다지닐 및 피롤릴로 이루어진 군으로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭 고리일 수 없거나; 또는
- [0112] n이 1 또는 2이며, R₅ 및 R₆이 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며, Y 및 Y'가 수소이거나 또는 Y 및 Y'가 함께 산소이며, E가 치환된 페닐인 경우, X는 수소, 알킬, 할로알킬, 알킬머캅토 또는 NR'R" (여기서 R'는 수소, 히드록실 또는 알킬이며, R"는 수소, 알킬 또는 할로알킬임)일 수 없거나; 또는
- [0113] R₅ 및 R₆이 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R₅ 및 R₆이 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며, E가 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이며, X가 NR'R"이며, 여기서 R'가 수소 또는 히드록실이며, R"가 COR₁₁인 경우, R₁₁은 알킬, 알콕시 또는 아미노일 수 없거나; 또는
- [0114] R₅, R₆, R₇ 및 R₈이 수소, 알킬 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R₅ 및 R₆이 탄소-탄소 결합을 형성하며, R₇이 수소이며, R₈이 수소, 알콕시 또는 알킬이며, E가 적어도 2개의 히드록실 기 또는 적어도 2개의 알콕시 기로 치환된 페닐이며, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소인 경우, X는 치환된 알콕시 또는 NR'R" (여기서 R'는 수소, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 아릴알킬, 페닐, 인다닐, 카르보시클릭알킬 (여기서 카르보사이클은 3-원임), 헤테로시클릭 및 헤테로시클릭알킬 (여기서 헤테로시클릭 및 헤테로시클릭알킬의 헤테로사이클은 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐 및 N-모르폴리노로부터 선택됨)로부터 선택되며, 여기서 R'의 임의의 시클릭 구조는 비치환되거나 또는 할로, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 술폰아미노 중 하나 이상으로 치환되며; R"는 수소, 알킬, 알킬아미노, 시아노알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 알킬카르보닐알킬 카르보닐옥시 및 피리디닐로부터 선택됨)일 수 없거나; 또는
- [0115] R 및 R₀가 수소이며, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 적어도 하나는 할로젠이며, Y 및 Y'가 함께 이중-결합된 산소이며, X가 NR'R"이며, 여기서 R'는 푸라닐알킬이며, R"는 수소 및 COR₁₁로부터 선택되며, 여기서 R₁₁은 수소, 아미노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬머캅토 및 아릴로부터 선택되는 경우, E는 3,4,5-트리메톡시페닐일 수 없거나; 또는
- [0116] R'가 할로페닐알킬이며, R"가 수소인 경우, E는 할로페닐일 수 없거나; 또는
- [0117] n=0이며, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소인 경우, X는 알콕시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시 또는 NR'R" (여기서 R'는 수소이며, R"는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬임)일 수 없다.
- [0118] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 전구약물의 실시양태에서, R 및 R₀은 수소, 히드록

실, 알킬, 할로알킬, 아미노, 알콕시 및 알킬아미노로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R 및 R₀는 함께 산소 또는 황이거나 또는, R 및 R₀는 함께 수소, 히드록실, 알킬 또는 할로알킬에 결합된 이중-결합된 질소이며; n은 0, 1 또는 2이며;

[0119] R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 수소, 히드록실, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 알킬머캅토로부터 독립적으로 선택되며;

[0120] R₅, R₆, R₇, R₈은 수소, 알킬, 할로알킬 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R₅ 및 R₆은 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며;

[0121] Y는 수소, 알킬 또는 할로알킬이며, Y'는 수소, 알킬, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노 또는 알콕시이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 산소 또는 황이거나 또는 Y 및 Y'는 함께 수소, 히드록실, 알킬 또는 할로알킬에 결합된 이중-결합된 질소이며;

[0122] X는 수소, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬머캅토 및 히드록실로부터 선택되지만, 단 R₅ 및 R₆이 함께 탄소-탄소 결합인 화학식 I의 화합물에서 Y 및 Y'가 함께 산소인 경우 X는 히드록실이 아니거나 또는, X는 NR'R"이며, 여기서 R'는 수소, 히드록실, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴시클로알킬, 아릴시클로알케닐, 카르보시클릴 및 카르보시클릴알킬 (여기서 카르보시클릴 및 카르보시클릴알킬의 카르보사이클은 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 함유하는 7-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 6-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 5-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1개의 이중 결합을 함유하는 4-원 카르보시클릭 고리 및 이중 결합을 갖지 않는 3-원 카르보시클릭 고리로부터 선택됨), 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬 (여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 7-원 헤테로시클릭 고리, 6-원 헤테로시클릭 고리 및 5-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬레닐, 아릴시클로알킬 또는 아릴시클로알케닐 구조의 아릴 또는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 구조는 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복스아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되며; R"는 수소, 알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 시아노알킬, 할로알킬, 알킬카르보닐알킬카르보닐옥시, 피리디닐 및 COR₁₁로부터 선택되며, 여기서 R₁₁은 수소, 아미노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬머캅토 및 아릴로부터 선택되거나; 또는 R' 및 R"는 함께 적어도 하나의 질소 및 임의로 산소 및/또는 황을 함유하는 5-, 6- 또는 7-원, 포화 또는 불포화, 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 상기 헤테로시클릭 고리는 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복스아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되며;

[0123] E는 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화, 7-원, 6-원, 5-원, 4-원 또는 3-원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이지만;

[0124] 단 E가 치환된 아릴 또는 헤테로아릴인 경우, 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상의 치환기는 알킬술폰닐 또는 알킬술폰닐일 수 없으며, R'가 디알킬아미노알킬인 경우 아릴 고리 상의 치환기는 알킬머캅토 또는 p-할로일 수 없거나; 또는

[0125] R₅ 및 R₆이 함께 탄소-탄소 결합이며, R"는 수소이며, R'는 치환된 아릴알킬인 경우, E는 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 이미다졸릴, 트리아지닐, 티오펜릴, 푸라닐, 티아졸릴, 피라졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 아지닐, 트라트라졸릴, 피리다지닐 및 피롤릴로 이루어진 군으로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭 고리일 수 없거나; 또는

[0126] n이 1 또는 2이며, R₅ 및 R₆이 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며, Y 및 Y'가 수소이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소이며, E가 치환된 페닐인 경우, X는 수소, 알킬, 할로알킬, 알킬머캅토 또는 NR'R" (여기서 R'는 수소, 히드록실 또는 알킬이며, R"는 수소, 알킬 또는 할로알킬임)일 수 없거나; 또는

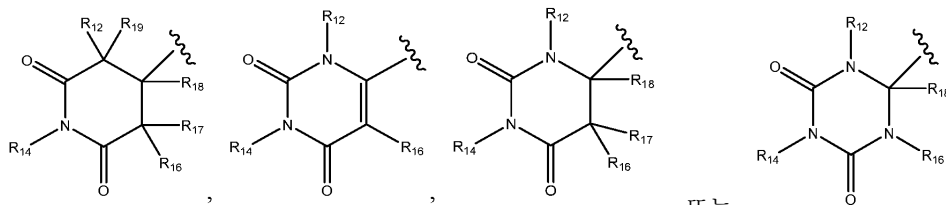
[0127] R₅ 및 R₆이 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R₅ 및 R₆이 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며, E가 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이며, X가 NR'R"이며, 여기서 R'가 수소 또는 히드록실이며, R"가 COR₁₁인 경우,

R_{11} 은 알킬, 알콕시 또는 아미노일 수 없거나; 또는

- [0128] R_5 , R_6 , R_7 및 R_8 이 수소, 알킬 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R_5 및 R_6 이 탄소-탄소 결합을 형성하며, R_7 이 수소이며, R_8 이 수소, 알콕시 또는 알킬이며, E가 적어도 2개의 히드록실 기 또는 적어도 2개의 알콕시 기로 치환된 페닐이며, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소인 경우, X는 치환된 알콕시 또는 NR'R" (여기서 R'는 수소, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 아릴알킬, 페닐, 인다닐, 카르보시클릴알킬 (여기서 카르보사이클은 3-원임), 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬 (여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐 및 N-모르폴리노로부터 선택됨)로부터 선택되며, 여기서 R'의 임의의 시클릭 구조는 비치환되거나 또는 할로, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 술폰아미노 중 하나 이상으로 치환되며; R"는 수소, 알킬, 알킬아미노, 시아노알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 알킬카르보닐알킬 카르보닐옥시 및 피리디닐로부터 선택됨)일 수 없거나; 또는
- [0129] R 및 R_0 가 수소이며, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중 적어도 하나는 할로젠이며, Y 및 Y'가 함께 이중-결합된 산소이며, X가 NR'R"이며, 여기서 R'는 푸라닐알킬이며, R"는 수소 및 COR₁₁로부터 선택되며, 여기서 R_{11} 은 수소, 아미노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬머캡토 및 아릴로부터 선택되는 경우, E는 3,4,5-트리메톡시페닐일 수 없거나; 또는
- [0130] R'가 할로페닐알킬이며, R"가 수소인 경우, E는 할로페닐일 수 없거나; 또는
- [0131] n이 0이며, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소인 경우, X는 알콕시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시 또는 NR'R" (여기서 R'는 수소이며, R"는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬임)일 수 없다.
- [0132] 한 실시양태에서, R'에서, 7-원 헤테로시클릭 고리는 아제파닐, 옥사제파닐, 티아제파닐, 아제피닐, 옥세피닐, 티에파닐, 호모피페라지닐, 디아제피닐 및 티아제피닐이며, 6-원 헤테로시클릭 고리는 피페리디닐, 옥사닐, 티아닐, 피리디닐, 피라닐, 티오피라닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 디티아닐, 디아지닐, 옥사지닐, 티아지닐, 디옥시닐, 디티이닐, 트리옥사닐, 트리티아닐, 트리아지닐 및 테트라지닐로부터 선택되며, 5-원 헤테로시클릭 고리는 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티아페닐, 피롤릴, 푸라닐, 티오페닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 디옥솔라닐, 디티올라닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 푸라자닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 디티아졸릴 및 테트라졸릴로부터 선택된다.
- [0133] 한 실시양태에서, R 및 R_0 가 수소이며, n은 1이며, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중 3개가 수소이며, 1개가 할로젠, 알킬 또는 알콕시이거나 또는, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중 2개가 수소이며, 2개가 알콕시이며, R_5 및 R_6 이 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며, R_7 은 수소이고, R_8 은 알킬이며, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소이며, X는 NR'R"이며, 여기서 R'는 수소이며, R'가 치환된 아릴인 경우, 각각의 R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 은 수소이어야만 한다. 예를 들면 R 및 R_0 가 수소이며, n은 1이며, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중 3개가 수소이며, 1개가 할로젠, 알킬 또는 알콕시이거나 또는, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중 2개가 수소이며, 2개가 알콕시이며, R_5 및 R_6 이 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며, R_7 은 수소이고, R_8 은 알킬이며, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소이며, X는 NR'R"이며, 여기서 R"는 수소이며, R'가 임의의 할로, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 술폰아미노로 치환된 아릴인 경우, R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 중 2개는 히드록실 및 알콕시로부터 동일하게 선택될 수 없다.
- [0134] 또 다른 실시양태에서, E는 히드록실, 카르복실, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 시아노, 시아노알킬, 니트로, 옥소, 알콕시, 포르밀옥시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 히드록시알킬, 알데히도, 머캡토, 알킬머캡토, 아지도 및, 알킬술폰, 알킬술폰, 알킬술폰옥시, 알킬술폰옥시, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시알킬옥시, 아미노카르보닐옥시알킬옥시, 아릴카르보닐옥시, 아릴알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 헤테로시클릴알킬카르보닐옥시, 포스포노옥시, 포스포알킬옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 술폰아미노 및 2개의 치환기 위치에 걸쳐 있는 알킬렌디옥시로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 선택된 치환기 1개 이상으로 임의로 치환된 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이다.
- [0135] 또 다른 실시양태에서, E는 각각 치환된 또는 비치환된, 시클로헥타닐, 시클로헥테닐, 시클로헥타디에닐, 시클

로헵타트리에닐, 시클로헥사닐, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 페닐, 시클로펜타닐, 시클로펜테닐, 시클로펜타디에닐, 시클로프로파닐, 시클로부타닐, 아제파닐, 옥사제파닐, 티아제파닐, 아제피닐, 옥세피닐, 티에파닐, 호모피페라지닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 피페리디닐, 옥사닐, 티아닐, 피리디닐, 피라닐, 티오피라닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 디티아닐, 디아지닐, 옥사지닐, 티아지닐, 디옥시닐, 디티이닐, 트리옥사닐, 트리티아닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티아페닐, 피롤릴, 푸라닐, 티오페닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 디옥솔라닐, 디티올라닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 푸라자닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 디티아졸릴 및 테트라졸릴로부터 선택된다.

[0136] 예를 들면 화학식 I의 화합물, 전구약물 또는 염은

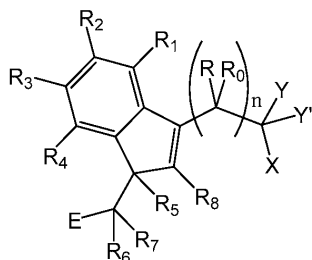


또는 R₁₂, R₁₄, R₁₆, R₁₇, R₁₈ 및 R₁₉는 수소, 히드록실, 카르복실, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 히드록시알킬, 알데히도, 머캅토, 알킬머캅토, 아지도, 시아노, 시아노알킬, 니트로 및, 알킬술포닐, 알킬술피닐, 알킬술피닐옥시, 알킬술포닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시알킬옥시, 아미노카르보닐옥시알킬옥시, 아릴카르보닐옥시, 아릴알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 헤테로시클릴알킬카르보닐옥시, 포스포노옥시, 포스포노알킬옥시 및 술폰아미도로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 독립적으로 선택된다.

[0137] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 전구약물은 R₁, R₂, R₃, R₄, R', R'' 중 임의의 하나 또는 E에서의 임의의 치환기가 화학식 Q-U-를 가지며, 여기서 U는 산소, 황, 질소, OCH₂, SCH₂ 및 NHCH₂로 이루어진 군으로부터 선택되며; Q가 수소, 알킬, PEG-CO, HCO, 아세틸, 아미노산, 치환된 벤조산 및 인산으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 Q-U-가 함께 포스포노옥시, 포스포노알킬옥시, 포르밀옥시, 알킬옥시, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시알킬옥시, 아미노카르보닐옥시알킬옥시, 알킬술피닐옥시, 알킬술포닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 아릴카르보닐옥시, 아릴알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시 및 헤테로시클릴알킬카르보닐옥시로부터 선택되는 화학식 I을 갖는다.

[0138] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

[0139] <화학식 I>



고리 구조는 포화 또는 불포화이거나; 또는 R 및 R₀는 함께 이중-결합된 산소 또는 이중-결합된 황이거나 또는, R 및 R₀는 함께 수소, 히드록실, 알킬 또는 할로알킬 중 하나에 결합된 이중-결합된 질소이거나 또는, R 및 R₀는 함께 수소, 히드록실, 알킬 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 2개의 치환기에 결합된 이중-결합된 탄소이거나 또는, R₀는 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리의 일부인 질소이거나; 또는 R 및 R₀는 함께 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리이며;

[0143] n은 0, 1 또는 2이며;

[0144] R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 카르복실, 알콕시, 포르밀옥시, 히드록시알킬, 알데히도, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 시아노, 시아노알킬, 니트로, 아지도 및, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시알킬옥시, 알킬술피닐옥시, 알킬술포닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 아미노카르보닐옥시알킬옥시, 아릴카르보닐옥시, 아릴알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 헤테로시클릴알킬카르보닐옥시, 포스포노옥시, 포스포노알킬옥시 및 술폰미도로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 임의의 2개는 알킬렌디옥시 기를 형성하며;

[0145] R₅, R₆, R₇ 및 R₈은 수소, 알킬 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R₅ 및 R₆은 탄소-탄소 결합을 형성하며, R₇이 수소이며, R₈이 수소, 알콕시 또는 알킬이며,

[0146] E가 적어도 2개의 히드록실 기 또는 적어도 2개의 알콕시 기로 치환되고, 그리고 포스포노옥시, 포스포노알킬옥시, 포르밀옥시, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시알킬옥시, 아미노카르보닐옥시알킬옥시, 알킬술피닐옥시, 알킬술포닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 아릴카르보닐옥시, 아릴알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시 및 헤테로시클릴알킬카르보닐옥시로부터 선택된 적어도 하나의 치환된 또는 비치환된 기로 치환된 페닐이며;

[0147] Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소이며;

[0148] X는 치환된 알콕시 또는 NR'R''이며, 여기서 R'는 수소, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 아릴알킬, 페닐, 인다닐, 카르보시클로알킬 (여기서 카르보사이클은 3-원임), 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬 (여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐 및 N-모르폴리노로부터 선택됨)로부터 선택되며, 여기서 R'의 임의의 시클릭 구조는 비치환되거나 또는 할로, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 치환되며; R''는 수소, 알킬, 알킬아미노, 시아노알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 알킬카르보닐알킬카르보닐옥시 및 피리디닐로부터 선택됨).

[0149] 화학식 I의 화합물의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R 및 R₀이 수소, 히드록실, 알킬, 알콕시, 알킬아미노 및 아미노로부터 독립적으로 선택되며;

[0150] R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 적어도 하나는 수소이며, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 3개는 수소, 히드록실, 할로젠, 알콕시, 알킬 및 알킬머캅토로부터 독립적으로 선택되며; n은 0, 1 또는 2이며;

[0151] R₅ 및 R₆이 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며, R₇은 수소이며, R₈은 수소, 알킬 및 알콕시로부터 선택되며;

[0152] E가 적어도 2개의 히드록실 기 또는 적어도 2개의 알콕시 기로 치환되고, 그리고 포스포노옥시, 포스포노알킬옥시, 포르밀옥시, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시알킬옥시, 아미노카르보닐옥시알킬옥시, 알킬술피닐옥시, 알킬술포닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 아릴카르보닐옥시, 아릴알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시 및 헤테로시클릴알킬카르보닐옥시로부터 선택된 적어도 하나의 치환된 또는 비치환된 기로 치환된 페닐이며;

[0153] Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소이며;

[0154] X는 치환된 알콕시 또는 NR'R''이며, 여기서 R'는 수소, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 아릴알킬, 페닐, 인다닐, 카르보시클로알킬 (여기서 카르보사이클은 3-원임), 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬 (여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 피리

디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐 및 N-모르폴리노로부터 선택됨)로부터 선택되며, 여기서 R'의 임의의 시클릭 구조는 비치환되거나 또는 할로, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 치환되며; R"는 수소, 알킬, 알킬아미노, 시아노알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 알킬카르보닐알킬카르보닐옥시 및 피리디닐로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0155] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R 및 R₀이 수소, 히드록실, 알킬, 알콕시, 알킬아미노 및 아미노로부터 독립적으로 선택되며;

[0156] R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 적어도 하나는 수소이며, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 3개는 수소, 히드록실, 할로젠, 알콕시, 알킬 및 알킬머캅토로부터 독립적으로 선택되며; n은 0, 1 또는 2이며;

[0157] R₅ 및 R₆이 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며, R₇은 수소이며, R₈은 수소, 알킬 및 알콕시로부터 선택되며;

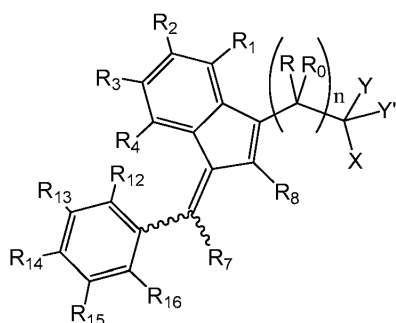
[0158] E가 적어도 2개의 히드록실 기 또는 적어도 2개의 알콕시 기로 치환되고, 그리고 포스포노옥시, 포스포노알킬옥시, 포르밀옥시, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시알킬옥시, 아미노카르보닐옥시알킬옥시, 알킬술피닐옥시, 알킬술폰닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 아릴카르보닐옥시, 아릴알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시 및 헤테로시클릴알킬카르보닐옥시로부터 선택된 적어도 하나의 치환된 또는 비치환된 기로 치환된 페닐이며;

[0159] Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소이며;

[0160] X는 치환된 알콕시 또는 NR'R"이며, 여기서 R'는 수소, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 아릴알킬, 페닐, 인다닐, 카르보시클로알킬 (여기서 카르보사이클은 3-원임), 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬 (여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐 및 N-모르폴리노로부터 선택됨)로부터 선택되며, 여기서 R'의 임의의 시클릭 구조는 비치환되거나 또는 할로, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 치환되며; R"는 수소, 알킬, 알킬아미노, 시아노알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 알킬카르보닐알킬카르보닐옥시 및 피리디닐로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0161] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 전구약물을 제공한다:

[0162] <화학식 II>



[0163]

[0164] (상기 식에서,

[0165] R 및 R₀이 수소, 히드록실, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 알케닐, 알케닐알킬, 알키닐, 알키닐알킬, 시아노, 시아노알킬, 할로젠, 아지도, 알콕시, 할로알킬 및, 하기로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기: 아미노카르보닐, 아미노카르보닐알킬, 아미노술폰닐, 아미노술폰닐알킬, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카르보닐알킬아미노 및 카르보시클릴아미노, 카르보시클릴알킬아미노, 헤테로시클릴아미노 및 헤테로시클릴알킬아미노로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 고리 구조는 포화 또는 불포화이거나; 또는 R 및 R₀는 함께 이중-결합된 산소 또는 이중-결합된 황이거나 또는, R 및 R₀는 함께 수소, 히드록실, 알킬 또는 할로알킬 중 하나에 결합된 이중-결합된 질소이거나 또는, R 및 R₀는

함께 수소, 히드록실, 알킬 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 2개의 치환기에 결합된 이중-결합된 탄소이거나 또는, R_0 는 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리의 일부인 질소이거나; 또는 R 및 R_0 는 함께 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리이며;

[0166] n 은 0, 1 또는 2이며;

[0167] Y는 수소, 알킬 또는 할로알킬이며, Y'는 수소, 알킬, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노 또는 알콕시이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소 또는 이중-결합된 황이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 수소, 히드록실, 알킬 또는 할로알킬에 결합된 이중-결합된 질소이며;

[0168] R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 은 수소, 할로젠, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 히드록실, 카르복실, 알콕시, 포르밀옥시, 히드록시알킬, 알데히도, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 시아노, 시아노알킬, 니트로, 아지도 및, 알킬술피닐옥시, 알킬술포닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시알킬옥시, 아미노카르보닐옥시알킬옥시, 아릴카르보닐옥시, 아릴알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 헤테로시클릭 카르보닐옥시, 헤테로시클릭알킬카르보닐옥시, 포스포노옥시, 포스포노알킬옥시 및 술폰아미도로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중 임의의 2개 또는 R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 중 임의의 2개는 알킬렌디옥시 기를 형성하며;

[0169] R_7 및 R_8 은 수소, 알킬, 할로알킬 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되며;

[0170] X는 수소, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬머캅토 및 히드록실로부터 선택되지만, 단 Y 및 Y'가 함께 산소인 경우 X는 히드록실이어 아니거나 또는, X는 NR'R"이며, 여기서 R'는 수소, 히드록실, 알킬, 아릴옥시, 시아노알킬, 할로알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴시클로알킬, 아릴시클로알케닐, 아릴, 카르보시클릴 및 카르보시클릴알킬 (여기서 카르보시클릴 및 카르보시클릴알킬의 카르보사이클은 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 함유하는 7-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 함유하는 6-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 5-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1개의 이중 결합을 함유하는 4-원 카르보시클릭 고리 및 이중 결합을 갖지 않는 3-원 카르보시클릭 고리로부터 선택됨), 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬 (여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 7-원 헤테로시클릭 고리, 6-원 헤테로시클릭 고리 및 5-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬레닐, 아릴시클로알킬 또는 아릴시클로알케닐 구조의 아릴 또는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 구조는 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복시아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되며; R"는 수소, 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 시아노알킬, 할로알킬, 알킬카르보닐알킬카르보닐옥시, 피리딜 및 COR₁₁로부터 선택되며, 여기서 R₁₁은 수소, 아미노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬머캅토 및 아릴로부터 선택되거나; 또는 R' 및 R"는 함께 적어도 하나의 질소 및 임의로 산소 및/또는 황을 함유하는 5-, 6- 또는 7-원, 포화 또는 불포화, 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 상기 헤테로시클릭 고리는 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복시아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환됨).

[0171] 상기 바람직한 실시양태에서, n 이 1 또는 2이며, Y 및 Y'가 수소이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소이며, R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 중 적어도 하나는 수소가 아닌 경우, X는 수소, 알킬, 할로알킬, 알킬머캅토 또는 NR'R"일 수 없으며, 여기서 R'는 수소, 히드록실 또는 알킬이며, R"는 수소, 알킬 또는 할로알킬이거나; 또는

[0172] X가 NR'R"이며, 여기서 R'는 페닐알킬이며, R"가 수소인 경우, R_{12} 내지 R_{16} 중 2개는 히드록실 또는 알콕시로부터 동일하게 선택될 수 없거나; 또는

[0173] X가 NR'R"이며, 여기서 R'가 수소 또는 히드록실이며, R"가 COR₁₁인 경우, R₁₁은 알킬, 알콕시 또는 아미노일 수

없거나; 또는

[0174] R 및 R₀가 수소이며, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 적어도 하나는 할로젠이며, Y 및 Y'가 함께 이중-결합된 산소이며, X가 NR'R"이며, 여기서 R'는 푸라닐알킬이며, R"는 수소 및 COR₁₁로부터 선택되며, 여기서 R₁₁은 수소, 아미노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬머캡토 및 아틸로부터 선택되는 경우, R₁₃, R₁₄ 및 R₁₅는 각각 메톡시일 수 없거나; 또는

[0175] R'는 할로페닐알킬이며, R"는 수소인 경우, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 또는 R₁₆ 중 어느 것도 할로젠일 수 없거나; 또는

[0176] n이 0이며, Y 및 Y'가 함께 이중 결합된 산소인 경우, X는 알콕시, 아틸옥시, 아틸알킬옥시 또는 NR'R" (여기서 R"는 수소이며, R'는 알킬, 아틸 또는 아틸알킬임)일 수 없거나; 또는

[0177] R 및 R₀는 함께 이중-결합된 산소이며, n은 1인 경우, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 푸라닐 또는 피롤릴이다.

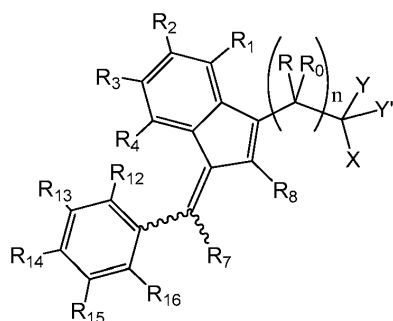
[0178] 한 실시양태에서, 화학식 II의 화합물의 전구약물은 R₁, R₂, R₃, R₄, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R' 또는 R" 중 임의의 하나가 화학식 Q-U를 가지며, 여기서 U는 산소, 황, 질소, OCH₂, SCH₂ 및 NHCH₂로 이루어진 군으로부터 선택되며, Q는 수소, 알킬, PEG-CO, HCO, 아세틸, 아미노산, 치환된 벤조산 및 인산으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 Q-U는 함께 포스포노옥시, 포스포노알킬옥시, 포르밀옥시, 알킬옥시, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시알킬옥시, 아미노카르보닐옥시알킬옥시, 알킬술폰닐옥시, 알킬술폰닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 아틸카르보닐옥시, 아틸알킬카르보닐옥시, 아틸옥시카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시 및 헤테로시클릴알킬카르보닐옥시로부터 선택되는 화학식 II의 화합물이다.

[0179] 한 실시양태에서, R 및 R₀가 수소이며, n은 1이며, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 3개가 수소이며, 1개가 할로젠, 알킬 또는 알콕시이거나 또는, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 2개가 수소이며, 2개가 알콕시이며, R₅ 및 R₆이 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며, R₇은 수소이고, R₈은 알킬이며, Y 및 Y'는 함께 산소이며, X는 NR'R"이며, 여기서 R"는 수소이며, R'가 치환된 아틸인 경우, 각각의 R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆은 수소이어야만 한다. 예를 들면 R 및 R₀가 수소이며, n은 1이며, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 3개가 수소이며, 1개가 할로젠, 알킬 또는 알콕시이거나 또는, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 2개가 수소이며, 2개가 알콕시이며, R₅ 및 R₆이 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며, R₇은 수소이고, R₈은 알킬이며, Y 및 Y'는 함께 산소이며, X는 NR'R"이며, 여기서 R"는 수소이며, R'가 임의의 할로, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 술폰아미도로 치환된 아틸인 경우, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 2개는 히드록실 및 알콕시로부터 동일하게 선택될 수 없거나; 또는

[0180] R₇이 수소이며, R₈이 수소, 알콕시 또는 알킬이며, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 적어도 2개는 히드록실 또는 알콕시로부터 동일하게 선택되며, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소인 경우, X는 치환된 알콕시 또는 NR'R" (여기서 R'는 수소, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 아틸알킬, 페닐, 인다닐, 카르보시클로알킬 (여기서 카르보사이클은 3-원임), 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬 (여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐 및 N-모르폴리노로부터 선택됨)로부터 선택되며, 여기서 R'의 임의의 시클릭 구조는 비치환되거나 또는 할로, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 치환되며; R"는 수소, 알킬, 알킬아미노, 시아노알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 알킬카르보닐알킬 카르보닐옥시 및 피리디닐로부터 선택됨)일 수 없다. 예를 들면 R₇이 수소이며, R₈이 수소, 알킬 및 알콕시로부터 선택되며, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 적어도 2개는 히드록실 또는 알킬로부터 동일하게 선택되며, Y 및 Y'가 함께 산소이며, R"가 수소인 경우, R'는 페닐알킬일 수 없다.

[0181] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 전구약물을 제공한다:

[0182] <화학식 II>



[0183]

[0184] (상기 식에서,

[0185] R 및 R₀은 수소, 히드록실, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 알케닐, 알케닐알킬, 알키닐, 알키닐알킬, 시아노, 시아노알킬, 할로젠, 아지도, 알콕시, 할로알킬 및, 하기로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기: 아미노카르보닐, 아미노카르보닐알킬, 아미노술포닐, 아미노술포닐알킬, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카르보닐알킬아미노 및 카르보시클릴아미노, 카르보시클릴알킬아미노, 헤테로시클릴아미노 및 헤테로시클릴알킬아미노로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 고리 구조는 포화 또는 불포화이거나; 또는 R 및 R₀는 함께 이중-결합된 산소 또는 이중-결합된 황이거나 또는, R 및 R₀는 함께 수소, 히드록실, 알킬 또는 할로알킬 중 하나에 결합된 이중-결합된 질소이거나 또는, R 및 R₀는 함께 수소, 히드록실, 알킬 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 2개의 치환기에 결합된 이중-결합된 탄소이거나 또는, R₀는 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리의 일부인 질소이거나; 또는 R 및 R₀는 함께 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리이며;

[0186] n은 0, 1 또는 2이며;

[0187] Y는 수소, 알킬 또는 할로알킬이며, Y'는 수소, 알킬, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노 또는 알콕시이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소 또는 이중-결합된 황이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 수소, 히드록실, 알킬 또는 할로알킬에 결합된 이중-결합된 질소이며;

[0188] R₁, R₂, R₃, R₄, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆은 수소, 할로젠, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 히드록실, 카르복실, 알콕시, 포르밀옥시, 히드록시알킬, 알데히도, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 시아노, 시아노알킬, 니트로, 아지도 및, 알킬술피닐옥시, 알킬술포닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시알킬옥시, 아미노카르보닐옥시알킬옥시, 아릴카르보닐옥시, 아릴알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 헤테로시클릴알킬카르보닐옥시, 포스포노옥시, 포스포알킬옥시 및 술폰아미도로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 임의의 2개 또는 R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 임의의 2개는 알킬렌디옥시 기를 형성하며;

[0189] R₇ 및 R₈은 수소, 알킬, 할로알킬 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되며;

[0190] X는 수소, 알킬, 아릴옥시, 시아노알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬머캅토 및 히드록실로부터 선택되지만, 단 Y 및 Y'가 함께 산소인 경우 X는 히드록실이 아니거나 또는, X는 NR'R"이며, 여기서 R'는 수소, 히드록실, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴시클로알킬, 아릴시클로알케닐, 아릴, 카르보시클릴 및 카르보시클릴알킬 (여기서 카르보시클릴 및 카르보시클릴알킬의 카르보사이클은 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 함유하는 7-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 함유하는 6-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 5-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1개의 이중 결합을 함유하는 4-원 카르보시클릭 고리 및 이중 결합을 갖지 않는 3-원 카르보시클릭 고리로부터 선택됨), 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬 (여기서

헥테로시클릴 및 헥테로시클릴알킬의 헥테로사이클은 7-원 헥테로시클릭 고리, 6-원 헥테로시클릭 고리 및 5-원 헥테로시클릭 고리로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬레닐, 아릴 시클로알킬 또는 아릴시클로알케닐 구조의 아릴 또는 카르보시클릭 또는 헥테로시클릭 구조는 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복시아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되며; R"는 수소, 히드록시알킬, 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 시아노알킬, 할로알킬, 알킬카르보닐알킬카르보닐옥시, 피리딜 및 COR₁₁로부터 선택되며, 여기서 R₁₁은 수소, 아미노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬머캅토 및 아릴로부터 선택되거나; 또는 R' 및 R"는 함께 적어도 하나의 질소 및 임의로 산소 및/또는 황을 함유하는 5-, 6- 또는 7-원, 포화 또는 불포화, 헥테로시클릭 고리를 형성하며, 상기 헥테로시클릭 고리는 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복시아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환됨).

- [0191] 상기 바람직한 실시양태에서, n이 1 또는 2이며, Y 및 Y'가 수소이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소이며, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 적어도 하나는 수소가 아닌 경우, X는 수소, 알킬, 할로알킬, 알킬머캅토 또는 NR'R"일 수 없으며, 여기서 R'는 수소, 히드록실 또는 알킬이며, R"는 수소, 알킬 또는 할로알킬이거나; 또는
- [0192] X가 NR'R"이며, 여기서 R'는 페닐알킬이며, R"가 수소인 경우, R₁₂ 내지 R₁₆ 중 2개는 히드록실 또는 알콕시로부터 동일하게 선택될 수 없거나; 또는
- [0193] X가 NR'R"이며, 여기서 R'가 수소 또는 히드록실이며, R"가 COR₁₁인 경우, R₁₁은 알킬, 알콕시 또는 아미노일 수 없거나; 또는
- [0194] R 및 R₀이 수소이며, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 적어도 하나는 할로젠이며, Y 및 Y'가 함께 이중-결합된 산소이며, X가 NR'R"이며, 여기서 R'는 푸라닐알킬이며, R"는 수소 및 COR₁₁로부터 선택되며, 여기서 R₁₁은 수소, 아미노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬머캅토 및 아릴로부터 선택되는 경우, R₁₃, R₁₄ 및 R₁₅는 각각 메톡시일 수 없거나; 또는
- [0195] R'는 할로페닐알킬이며, R"는 수소인 경우, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 또는 R₁₆ 중 어느 것도 할로젠일 수 없거나; 또는
- [0196] n이 0이며, Y 및 Y'가 함께 이중 결합된 산소인 경우, X는 알콕시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시 또는 NR'R" (여기서 R"는 수소이며, R'는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬임)일 수 없거나; 또는
- [0197] R'의 헥테로시클릴 및 헥테로시클릴알킬의 헥테로사이클이 7-원 헥테로시클릭 고리, 6-원 헥테로시클릭 고리 및 5-원 헥테로시클릭 고리로부터 선택되며, Y 및 Y'가 함께 산소인 경우, R₇ 및 R₈은 수소, 알킬, 할로알킬 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되지만;
- [0198] 단, R'의 헥테로시클릴 및 헥테로시클릴알킬의 헥테로사이클이 아제파닐, 옥사제파닐, 티아제파닐, 아제피닐, 옥세피닐, 티에파닐, 호모피페라지닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 옥사닐, 티아닐, 피라닐, 티오피라닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 디티아닐, 디아지닐, 옥사지닐, 티아지닐, 디옥시닐, 디티이닐, 트리옥사닐, 트리티아닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티아페닐, 피롤릴, 푸라닐, 티오페닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 디옥솔라닐, 디티올라닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 푸라자닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 디티아졸릴 및 테트라졸릴로부터 선택되는 경우, R₇ 및 R₈은 수소, 알킬, 할로알킬 및 알콕시로부터 독립적으로 선택된다.
- [0199] 한 실시양태에서, R 및 R₀가 수소이며, n은 1이며, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 3개가 수소이며, 1개가 할로젠, 알킬 또는 알콕시이거나 또는, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 2개가 수소이며, 2개가 알콕시이며, R₅ 및 R₆이 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며, R₇은 수소이고, R₈은 알킬이며, Y 및 Y'는 함께 산소이며, X는 NR'R"이며, 여기서 R"는 수소이며, R'가 치환된 아릴인 경우, 각각의 R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆은 수소이어야만 한다. 예를 들면 R 및 R₀가 수소이며, n은 1이며, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 3개가 수소이며, 1개가 할로젠, 알킬 또는 알콕시이거나 또는, R₁,

R_2 , R_3 및 R_4 중 2개가 수소이며, 2개가 알콕시이며, R_5 및 R_6 이 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며, R_7 은 수소이고, R_8 은 알킬이며, Y 및 Y'는 함께 산소이며, X는 NR'R"이며, 여기서 R"는 수소이며, R'가 임의의 할로, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 술폰아미도로 치환된 아릴인 경우, R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 중 2개는 히드록실 및 알콕시로부터 동일하게 선택될 수 없거나; 또는

[0200] R_7 이 수소이며, R_8 이 수소, 알콕시 또는 알킬이며, R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 중 적어도 2개는 히드록실 또는 알콕시로부터 동일하게 선택되며, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소인 경우, X는 치환된 알콕시 또는 NR'R" (여기서 R'는 수소, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 아릴알킬, 페닐, 인다닐, 카르보시클로알킬 (여기서 카르보사이클은 3-원임), 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬 (여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐 및 N-모르폴리노로부터 선택됨)로부터 선택되며, 여기서 R'의 임의의 시클릭 구조는 비치환되거나 또는 할로, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 치환되며; R"는 수소, 알킬, 알킬아미노, 시아노알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 알킬카르보닐알킬, 카르보닐옥시 및 피리디닐로부터 선택됨)일 수 없다. 예를 들면 R_7 이 수소이며, R_8 이 수소, 알킬 및 알콕시로부터 선택되며, R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 중 적어도 2개는 히드록실 또는 알킬로부터 동일하게 선택되며, Y 및 Y'가 함께 산소이며, R"가 수소인 경우, R'는 페닐알킬일 수 없다.

[0201] 화학식 II의 상기 실시양태에서, 특히 X는 NR'R"이며, 여기서 R'는 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 페닐알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 아릴알킬, 인다닐, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택되며, 여기서 헤테로사이클은 푸라닐, 피롤릴, 티오펜 및 이미다졸릴로부터 선택되며, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 시클릭 구조가 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토 및 카르복사미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되며; R"는 수소, 알킬, 할로알킬, 시아노알킬 및 디알킬아미노알킬로부터 선택되거나 또는, R' 및 R"는 함께 포화 또는 불포화, 치환된 또는 비치환된, 적어도 하나의 질소 및 임의로 산소를 함유하는 5, 6 또는 7-원 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

[0202] 상기 실시양태에서, 바람직하게는 X는 NR'R"이며, 여기서 R'는 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아릴알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택되며, 여기서 헤테로사이클은 푸라닐, 피롤릴 및 티오펜으로부터 선택되며, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 시클릭 구조는 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 중 하나 이상으로 임의로 치환되며; R"는 수소, 알킬, 할로알킬 또는 디알킬아미노알킬로부터 선택되거나 또는, R' 및 R"는 함께 포화 또는 불포화, 치환된 또는 비치환된, 적어도 하나의 질소 및 임의로 산소를 함유하는 5, 6 또는 7-원 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

[0203] 상기 실시양태에서, 더욱 바람직하게는 X는 NR'R"이며, 여기서 R'는 디알킬아미노알킬, 아릴알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택되며, 여기서 헤테로사이클은 푸라닐 및 피롤릴로부터 선택되며, 시클릭 구조는 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬아미노 및 디알킬아미노 중 하나 이상으로 임의로 치환되며; R"는 수소, 알킬, 할로알킬 또는 디알킬아미노알킬로부터 선택된다.

[0204] 상기 실시양태에서, X는 NR'R"이며, 여기서 R'는 벤질이거나 또는, 2-푸르푸릴, 2-피롤릴메틸 및 (1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸로부터 선택된 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이며; R"는 수소인 것이 추가로 바람직하다.

[0205] 상기 실시양태에서, X는 NR'R"이며, 여기서 R'는 2-푸르푸릴, (1H-피롤-2-일)메틸 및 (1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸로부터 선택된 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이며; R"는 수소인 것이 더욱 바람직하다.

[0206] 상기 화학식 II의 화합물의 임의의 실시양태에서, R 및 R_0 은 수소 및 히드록실로부터 독립적으로 선택되며, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 할로젠, 알콕시, 알킬 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택되며; n은 1이며; R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 은 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 포르밀옥시, 알킬카르보닐옥시, 히드록시알킬, 알데히도, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노, 머캅토, 아지도 및, 알킬술폰옥시, 알킬술폰옥시, 카르바메이트, 카르바미도 및 술폰아미도로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 중 임의의 2개는 알킬렌디옥시 기를 형성한다.

[0207] 상기 화학식 II의 화합물의 임의의 실시양태에서, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 할로젠, 알콕시, 알킬 및 할로알킬이며;

R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 3개가 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 포르밀옥시, 알킬카르보닐옥시, 히드록시알킬, 알데히도, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노, 머캅토, 아지도 및, 알킬술폰닐옥시, 알킬술폰닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도 및 술폰아미도로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되며, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 하나는 히드록실, 히드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 머캅토로부터 독립적으로 선택된다.

[0208] 상기 화학식 II의 화합물의 임의의 실시양태에서, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 3개는 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노 및 머캅토로부터 독립적으로 선택되며, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 하나는 히드록실, 히드록시알킬, 알데히도, 아미노 및 알킬아미노, 디알킬아미노 및 머캅토로부터 독립적으로 선택되며; R₈은 메틸이다.

[0209] 상기 화학식 II의 화합물의 실시양태에서, R₂는 할로젠, 알콕시 및 알킬머캅토로부터 선택되며, R₁ 및 R₃은 수소이며; R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 3개는 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알킬아미노알킬 및 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택되며, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 하나는 히드록실, 히드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 머캅토로부터 독립적으로 선택된다.

[0210] 상기 화합물의 특정한 실시양태에서, R₂는 할로젠 및 알콕시로부터 선택되며, R₁ 및 R₃은 수소이다.

[0211] 상기 실시양태에서, 바람직하게는 R₂는 플루오로 및 메톡시로부터 선택된다.

[0212] 화학식 II의 임의의 실시양태의 전구약물에서, 임의의 R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆은 포스포노옥시, 포스포노알킬옥시, 포르밀옥시, 알킬옥시, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시알킬옥시, 아미노카르보닐옥시알킬옥시, 알킬술폰닐옥시, 알킬술폰닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 아릴카르보닐옥시, 아릴알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시 및 헤테로시클릴알킬카르보닐옥시로부터 선택된다.

[0213] 본 발명의 화합물의 예는 하기를 포함한다:

[0214] (Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메틸벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (001),

[0215] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-포름옥시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (002),

[0216] (Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (006),

[0217] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (007),

[0218] (Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-5,6-디메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (008),

[0219] (Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(4-히드록시-3-메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (012),

[0220] (Z)-2-(1-(3-브로모-4-히드록시-5-메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (013),

[0221] (Z)-2-(1-(3-클로로-4-히드록시-5-메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (014),

[0222] (Z)-2-(1-(3-플루오로-4-히드록시-5-메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (016),

[0223] (Z)-2-(5-플루오로-1-((7-히드록시벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메틸렌)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (017),

- [0224] (Z)-N-((1H-피롤-2-일)메틸)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (018),
- [0225] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아세트아미드 (019),
- [0226] (Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(3-히드록시-4-메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (020),
- [0227] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-(히드록시메틸)-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (021),
- [0228] (Z)-N-((1H-피롤-2-일)메틸)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (022),
- [0229] (Z)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-(5-플루오로-1-(푸란-2-일메틸렌)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (026),
- [0230] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-메실옥시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (029),
- [0231] (Z)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드 (030),
- [0232] (Z)-2-(5-플루오로-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드 (031),
- [0233] (Z)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드 (032),
- [0234] (Z)-2-(5-플루오로-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드 (033),
- [0235] (Z)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(5-메틸피리딘-3-일)아세트아미드 (063),
- [0236] (Z)-2-(1-(4-아미노카르보닐-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아세트아미드 (065),
- [0237] (Z)-메틸 2,6-디메톡시-4-((5-메톡시-2-메틸-3-(2-((1-메틸피롤리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)벤조에이트 (066),
- [0238] (Z)-2-(1-(3,5-디메톡시-4-술폰모일벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드 (067),
- [0239] (Z)-2-(1-(3,5-디메톡시-4-우레이도벤질리덴)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((4-메틸피리딘-3-일)메틸)아세트아미드 (069),
- [0240] (Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(4-메톡시카르보닐-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (095),
- [0241] (Z)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아세트아미드 (096),
- [0242] (Z)-N-((1H-피롤-2-일)메틸)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (097),
- [0243] (Z)-2-(1-(3,5-디메톡시-4-술폰모일벤질리덴)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((6-메틸피리딘-2-일)메틸)아세트아미드 (098),
- [0244] (Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 2-(디메틸아미노)에틸)카르바메이트 (099),
- [0245] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-머캅토-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)

아세트아미드 (100),

- [0246] (Z)-2-(1-((6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)메틸렌)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (130),
- [0247] (Z)-2-(1-((2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일)메틸렌)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (131),
- [0248] (Z)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-(5-플루오로-1-(푸란-2-일메틸렌)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (132),
- [0249] (Z)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(피리딘-4-일메틸렌)-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (133),
- [0250] (Z)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-(1-((2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일)메틸렌)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (134),
- [0251] (Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-메틸아세트아미드 (135),
- [0252] (Z)-2-(1-(4-(디메틸아미노)벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-N-메틸아세트아미드 (138),
- [0253] (R,Z)-1-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)에타논 히드로클로라이드 (139),
- [0254] (S,Z)-1-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)에타논 히드로클로라이드 (141),
- [0255] (Z)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-1-(4-메틸피페라진-1-일)에타논 히드로클로라이드 (143),
- [0256] (R,Z)-2-(2,5-디메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-1-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)에타논 히드로클로라이드 (144),
- [0257] (S,Z)-2-(5,6-디메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드 히드로클로라이드 (145),
- [0258] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-펜옥시아세트아미드 (151),
- [0259] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)-N-(트리플루오로메틸)아세트아미드 (152),
- [0260] (Z)-2-(5-시아노-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (154),
- [0261] (Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (155) 또는
- [0262] 그의 해당 Z- 또는 E-이성질체, 그의 전구약물 또는 염.
- [0263] 화합물의 바람직한 예는 하기를 포함한다:
- [0264] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-포름옥시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (002),
- [0265] (Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (006),
- [0266] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (007),
- [0267] (Z)-N-((1H-피롤-2-일)메틸)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (018),
- [0268] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메

틸)아세트아미드 (019),

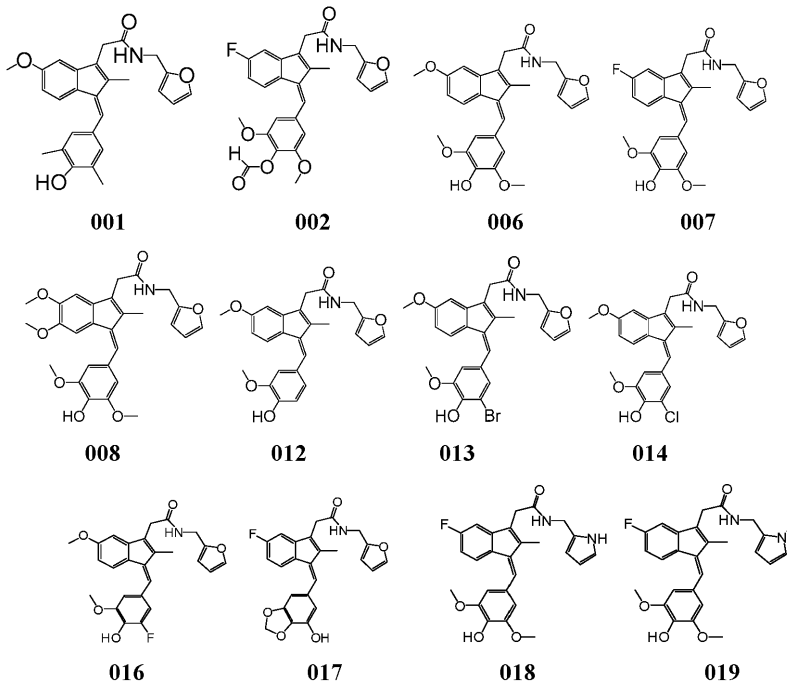
[0269] (Z)-N-((1H-피롤-2-일)메틸)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (022),

[0270] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-메실옥시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (029) 및

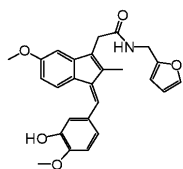
[0271] (Z)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드 (030) 또는

[0272] 그의 해당 Z- 또는 E-이성질체, 그의 전구약물 또는 염.

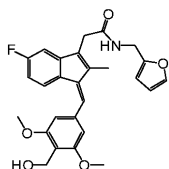
[0273] 상기 화합물의 구조 화학식은 하기와 같다:



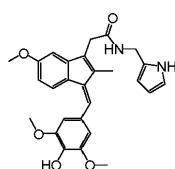
[0274]



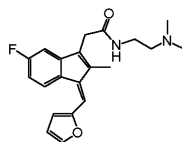
020



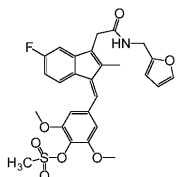
021



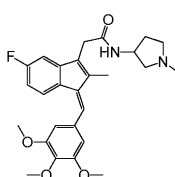
022



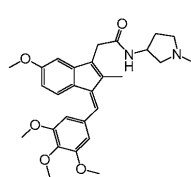
026



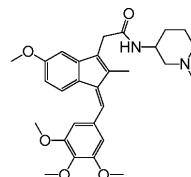
029



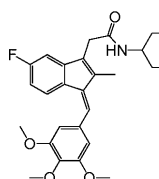
030



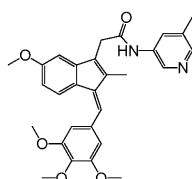
031



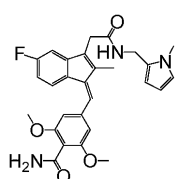
032



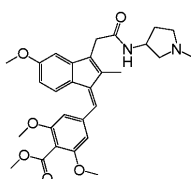
033



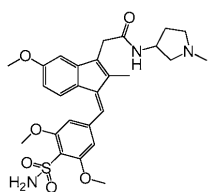
063



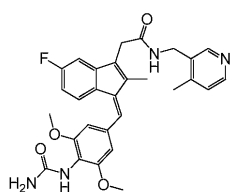
065



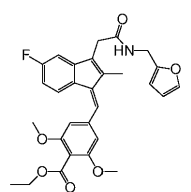
066



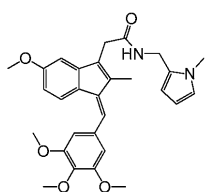
067



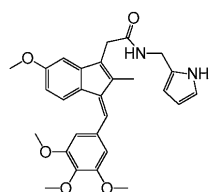
069



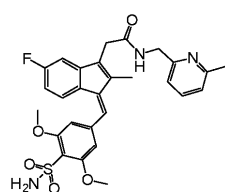
095



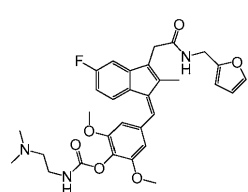
096



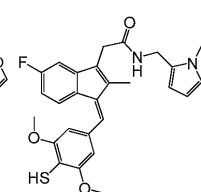
097



098

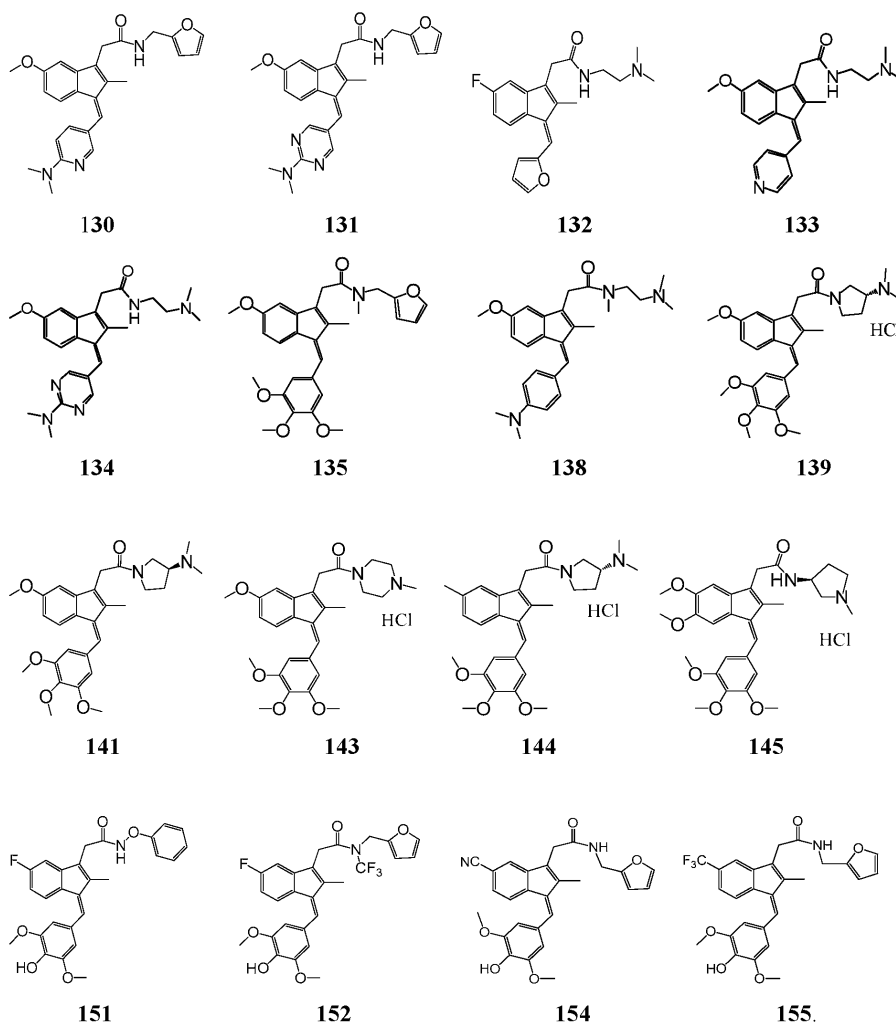


099



100

[0275]



[0276]

[0277] R 또는 R₀이 수소가 아닌 본 발명의 추가의 화합물의 예는 하기와 같다:

[0278] (Z)-2-(벤질아미노)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일 메틸)아세트아미드 (202),

[0279] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)-2-((피리딘-4-일메틸)아미노)아세트아미드 (203),

[0280] (Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-2-(1H-이미다졸-1-일)아세트아미드 (401),

[0281] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-2-((푸란-2-일메틸)아미노)아세트아미드 (404),

[0282] (Z)-2-(시클로프로필아미노)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (410),

[0283] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)-2-(피롤리딘-1-일)아세트아미드 (412),

[0284] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)아세트아미드 (413),

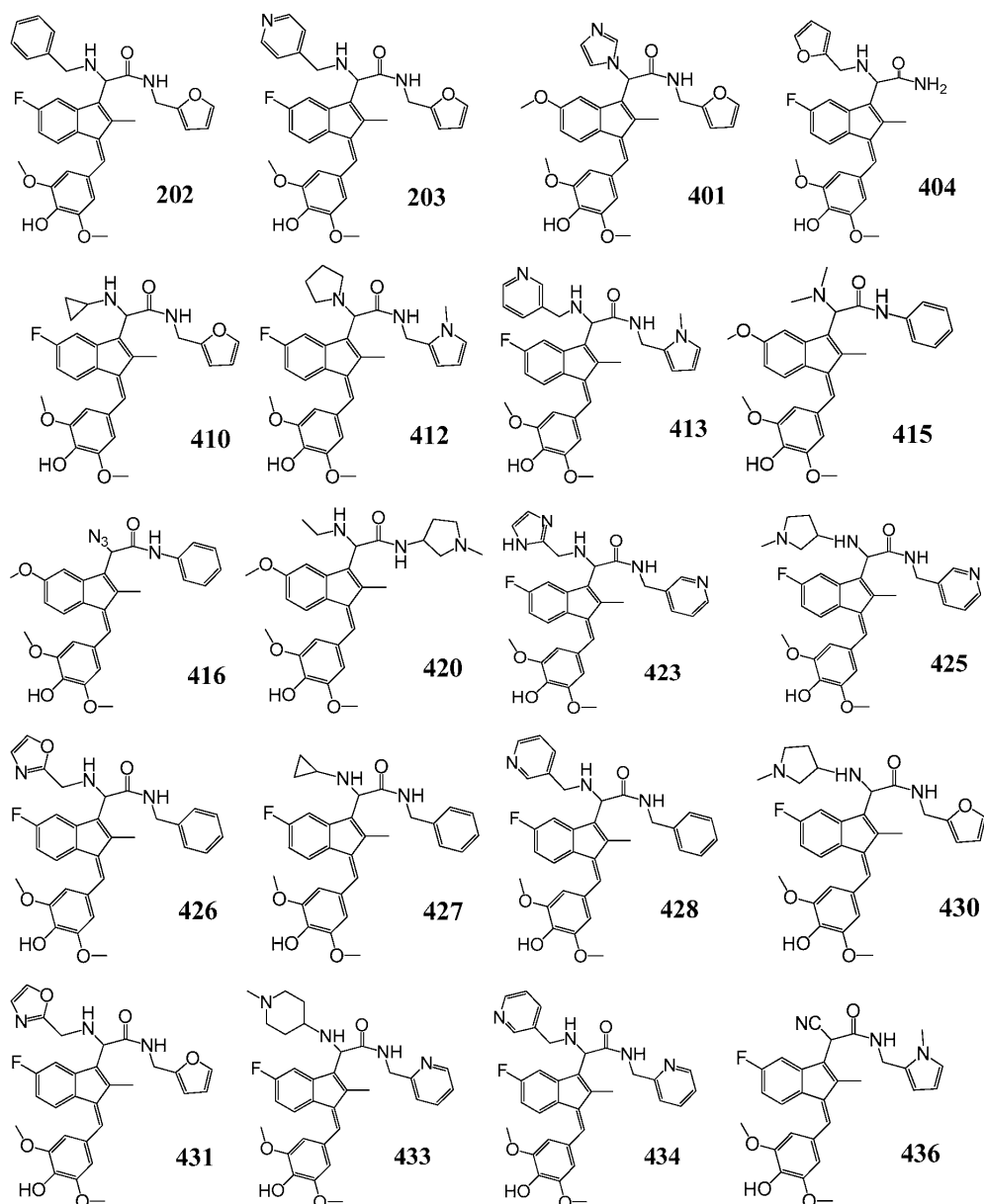
[0285] (Z)-2-(디메틸아미노)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-페닐아세트아미드 (415),

[0286] (Z)-2-아지도-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-페닐아세트아미드

(416),

- [0287] (Z)-2-(에틸아미노)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드 (420),
- [0288] (Z)-2-(((1H-이미다졸-2-일)메틸)아미노)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(피리딘-3-일메틸)아세트아미드 (423),
- [0289] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-2-(((1-메틸피롤리딘-3-일)아미노)-N-(피리딘-3-일메틸)아세트아미드 (425),
- [0290] (Z)-N-벤질-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-2-((옥사졸-2-일메틸)아미노)아세트아미드 (426),
- [0291] (Z)-N-벤질-2-(시클로프로필아미노)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (427),
- [0292] (Z)-N-벤질-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)아세트아미드 (428),
- [0293] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)-2-((1-메틸피롤리딘-3-일)아미노)아세트아미드 (430),
- [0294] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)-2-((옥사졸-2-일메틸)아미노)아세트아미드 (431),
- [0295] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-2-(((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드 (433),
- [0296] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(피리딘-2-일메틸)-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)아세트아미드 (434) 및
- [0297] (Z)-2-시아노-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아세트아미드 (436) 또는
- [0298] 그의 해당 Z- 또는 E-이성질체, 그의 전구약물 또는 염.

[0299] 상기 화합물의 구조 화학식은 하기와 같다:



[0300]

[0301] 본 발명의 전구약물의 예는 하기를 포함한다:

[0302] (Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 벤조에이트 (214);

[0303] (Z)-4-((3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (300);

[0304] (Z)-4-((3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 벤조에이트 (301);

[0305] (Z)-4-((3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 니코티네이트 (302);

[0306] (Z)-4-((3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (2-(디메틸아미노)에틸)카르바메이트 (303);

[0307] (Z)-4-((3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐

모르폴린-4-카르복실레이트 (304);

- [0308] (Z)-4-((3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (1-메틸피페리딘-4-일)카르바메이트 (305);
- [0309] (Z)-4-((3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 4-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (306);
- [0310] (Z)-4-((3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (307);
- [0311] (Z)-4-((3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 디히드로젠 포스페이트 (308);
- [0312] (Z)-4-((3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시펜옥시)메틸 디히드로젠 포스페이트 (309);
- [0313] (Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 니코티네이트 (311);
- [0314] (Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (312);
- [0315] (Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (2-(디메틸아미노)에틸)카르바메이트 (313);
- [0316] (Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 모르폴린-4-카르복실레이트 (314);
- [0317] (Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (1-메틸피페리딘-4-일)카르바메이트 (315);
- [0318] (Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 4-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (316);
- [0319] (Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (317);
- [0320] (Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 디히드로젠 포스페이트 (318);
- [0321] (Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시펜옥시)메틸 디히드로젠 포스페이트 (319);
- [0322] (Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 벤조에이트 (320);
- [0323] (Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 니코티네이트 (321);
- [0324] (Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (322);
- [0325] (Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (2-(디메틸아미노)에틸)카르바메이트 (323);
- [0326] (Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 모르폴린-4-카르복실레이트 (324);
- [0327] (Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (1-메틸피페리딘-4-일)카르바메이트 (325);
- [0328] (Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡

시페닐 4-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (326);

- [0329] (Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (327);
- [0330] (Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 디히드로젠 포스페이트 (328);
- [0331] (Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 디히드로젠 포스페이트 (329);
- [0332] (Z)-4-((3-(2-(벤질아미노)-2-옥소에틸)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 벤조에이트 (330);
- [0333] (Z)-4-((3-(2-(벤질아미노)-2-옥소에틸)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 니코티네이트 (331);
- [0334] (Z)-4-((3-(2-(벤질아미노)-2-옥소에틸)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (332);
- [0335] (Z)-4-((3-(2-(벤질아미노)-2-옥소에틸)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (2-(디메틸아미노)에틸)카르바메이트 (333);
- [0336] (Z)-4-((3-(2-(벤질아미노)-2-옥소에틸)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 모르폴린-4-카르복실레이트 (334);
- [0337] (Z)-4-((3-(2-(벤질아미노)-2-옥소에틸)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (1-메틸피페리딘-4-일)카르바메이트 (335);
- [0338] (Z)-4-((3-(2-(벤질아미노)-2-옥소에틸)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 4-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (336);
- [0339] (Z)-4-((3-(2-(벤질아미노)-2-옥소에틸)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 디히드로젠 포스페이트 (338);
- [0340] (Z)-4-((3-(2-(벤질아미노)-2-옥소에틸)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 디히드로젠 포스페이트 (339);
- [0341] (Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 벤조에이트 (340);
- [0342] (Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 니코티네이트 (341);
- [0343] (Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (342);
- [0344] (Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (2-(디메틸아미노)에틸)카르바메이트 (343);
- [0345] (Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 모르폴린-4-카르복실레이트 (344);
- [0346] (Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (1-메틸피페리딘-4-일)카르바메이트 (345);
- [0347] (Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 4-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (346);
- [0348] (Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (347);
- [0349] (Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-

2,6-디메톡시페닐 디히드로젠 포스페이트 (348);

[0350] (Z)-(4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-(((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1H-인덴-1-일리텐)메틸)-2,6-디메톡시페녹시)메틸 디히드로젠 포스페이트 (349);

[0351] (Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-(페닐아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리텐)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (350);

[0352] (Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-(페닐아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리텐)메틸)-2,6-디메톡시페닐 4-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (351);

[0353] (Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((3-메톡시페닐)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리텐)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (352);

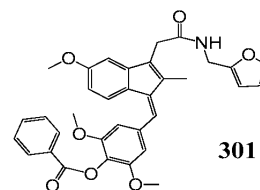
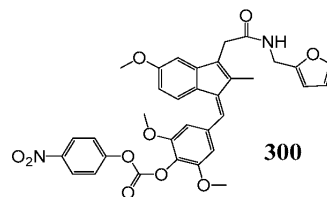
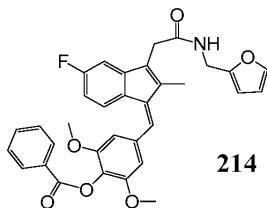
[0354] (Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((3-메톡시페닐)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리텐)메틸)-2,6-디메톡시페닐 4-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (353);

[0355] (Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-((피리딘-2-일메틸)아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리텐)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (354);

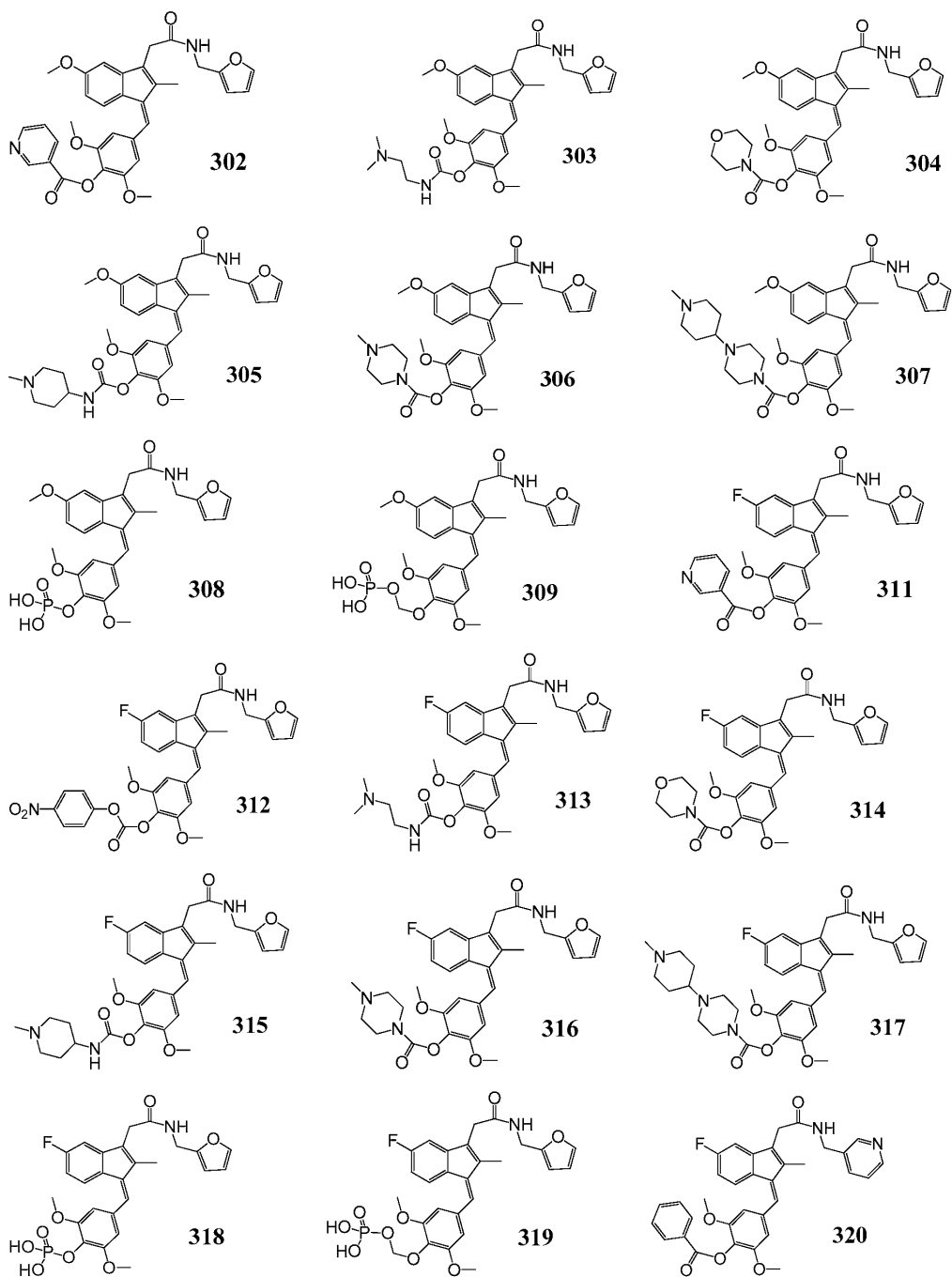
[0356] (Z)-4-((5-플루오로-2-메틸-3-(2-옥소-2-((피리딘-2-일메틸)아미노)에틸)-1H-인덴-1-일리텐)메틸)-2,6-디메톡시페닐 4-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (355) 또는

[0357] 그의 해당 Z- 또는 E-이성질체 또는 그의 제약상 허용되는 염.

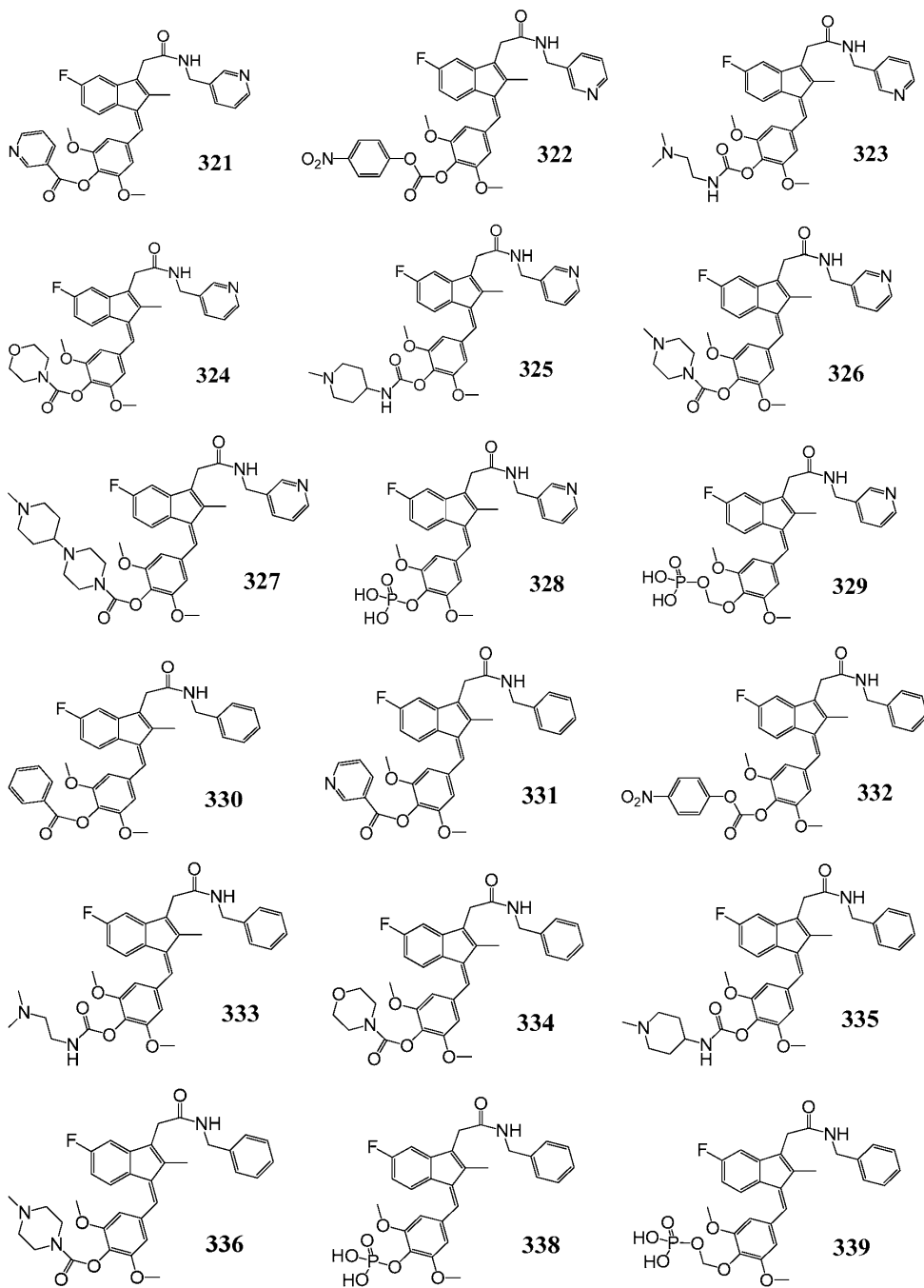
[0358] 상기 전구약물의 구조 화학식은 하기와 같다:



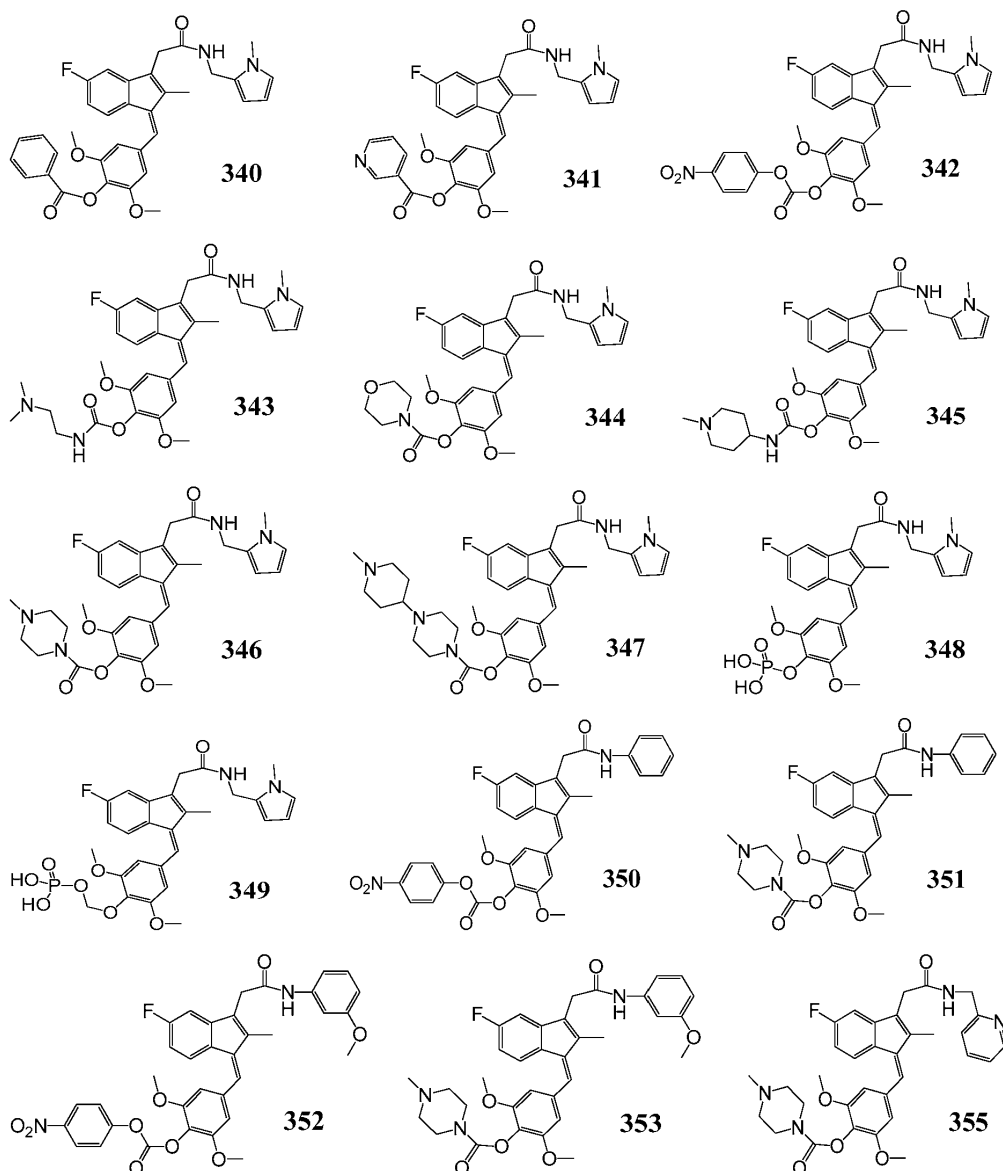
[0359]



[0360]



[0361]



[0362]

[0363]

본 발명은 추가로 하나 이상의 신생물 또는 암성 과정의 억제에 의하여 치료 가능한 질환 또는 병태를 갖는 인간 또는 비인간 포유동물 환자에게 치료적 또는 예방적 유효량의 화학식 I 또는 II의 적어도 하나의 신생물 또는 암성 억제 화합물 또는 (001), (002), (006)-(008), (012)-(014), (016)-(022), (026), (029)-(033), (063), (065)-(067), (069), (095)-(100), (130)-(135), (138), (139), (141), (143), (144), (145), (151), (152), (154), (155), (214), (300)-(309), (311)-(336), (338)-(353), (355), (202), (203), (401), (404), (410), (412), (413), (415), (416), (420), (423), (425)-(428), (430), (431), (433), (434) 및 (436)으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 단독으로 또는, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 (001), (002), (006)-(008), (012)-(014), (016)-(022), (026), (029)-(033), (063), (065)-(067), (069), (095)-(100), (130)-(135), (138), (139), (141), (143), (144), (145), (151), (152), (154), (155), (214), (300)-(309), (311)-(336), (338)-(353), (355), (202), (203), (401), (404), (410), (412), (413), (415), (416), (420), (423), (425)-(428), (430), (431), (433), (434) 및 (436)으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제외한 적어도 하나의 치료제, 예를 들면 항암 약물 또는 방사선과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자를 치료적 또는 예방적으로 치료하는 방법을 제공한다.

[0364]

한 실시양태에서, 신생물 또는 암성 과정은 종양 세포의 성장, 증식, 생존, 전이, 약물 내성 및 방사선 내성으로부터 선택된다.

[0365]

본 발명은 암을 가진 인간 또는 비인간 포유동물 환자의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 상기 기재된 바와 같은 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 또는 제약 조성물을 제공한다.

[0366] 한 실시양태에서, 상기 암은 췌장암, 폐암, 결장직장암, 흑색종, 난소암, 신장암, 전립선암, 두경부암, 내분비암, 자궁암, 유방암, 육종암, 위암, 간암, 식도암, 중추신경계암, 뇌암, 간암, 생식세포계열암, 림프종 및 백혈병으로부터 선택되며, 특히 췌장암, 결장직장암 및 폐암이다.

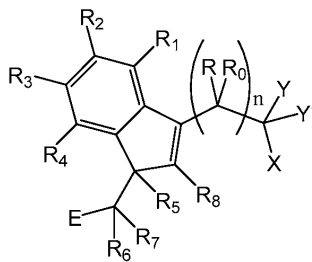
[0367] 상기 치료 또는 용도의 실시양태에서, 암은 약물-내성 또는 방사선-내성을 갖는다.

[0368] 한 실시양태에서, 화학식 II의 화합물의 전구약물은 임의의 R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 이 포스포노옥시, 포스포노알킬옥시, 포르밀옥시, 알킬옥시, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시알킬옥시, 아미노카르보닐옥시알킬옥시, 알킬술피닐옥시, 알킬술폰닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 아릴카르보닐옥시, 아릴알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시 및 헤테로시클릴알킬카르보닐옥시로부터 선택된 것을 포함한다.

[0369] 또한, 본 발명은 하기 측면을 포함한다:

[0370] 1. 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 전구약물:

[0371] <화학식 I>



[0372]

[0373] (상기 식에서,

[0374] R 및 R_0 은 수소, 히드록실, 알킬, 트리플루오로메틸, 아미노, 알콕시 및 알킬아미노로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R 및 R_0 는 함께 산소 또는 황이거나 또는, R 및 R_0 는 함께 수소, 히드록실, 알킬 및 트리플루오로메틸 중 하나 이상에 결합된 단일-결합된 또는 이중-결합된 질소이며; n 은 0, 1 또는 2이며;

[0375] R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 수소, 히드록실, 할로젠, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시 및 알킬머캅토로부터 독립적으로 선택되며;

[0376] R_5 , R_6 , R_7 , R_8 은 수소, 알킬, 트리플루오로메틸 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R_5 및 R_6 은 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며;

[0377] Y 는 수소, 알킬 또는 트리플루오로메틸이며, Y' 는 수소, 알킬, 트리플루오로메틸, 아미노, 알킬아미노 또는 알콕시이거나 또는, Y 및 Y' 는 함께 산소 또는 황이거나 또는, Y 및 Y' 는 함께 수소, 히드록실, 알킬 및 트리플루오로메틸 중 하나 이상에 결합된 단일-결합된 또는 이중-결합된 질소이며;

[0378] X 는 수소, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시, 알킬머캅토 및 히드록실로부터 선택되지만, 단 R_5 및 R_6 이 함께 탄소-탄소 결합인 화학식 I의 화합물에서 Y 및 Y' 가 함께 산소인 경우 X 는 히드록실이 아니거나 또는, X 는 $NR'R''$ 이며, 여기서 R' 는 수소, 히드록실, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴시클로알킬, 아릴시클로알케닐, 카르보시클릴 및 카르보시클릴알킬 (여기서 카르보시클릴 및 카르보시클릴알킬의 카르보사이클은 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 함유하는 7-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 6-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 5-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1개의 이중 결합을 함유하는 4-원 카르보시클릭 고리 및 이중 결합을 갖지 않는 3-원 카르보시클릭 고리로부터 선택됨), 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬 (여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 7-원 헤테로시클릭 고리, 6-원 헤테로시클릭 고리 및 5-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬레닐, 아릴시클로알킬 또는 아릴시클로알케닐 구조의 아릴 또는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 구조는 할로, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅

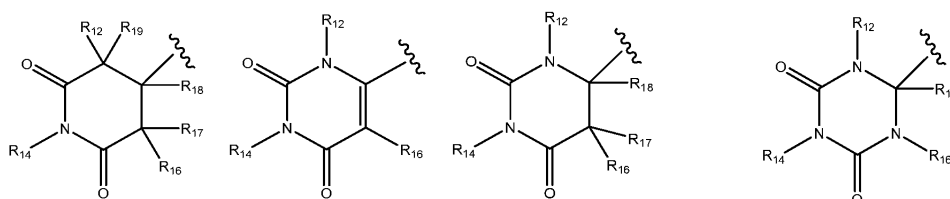
토, 알킬머캅토, 카르복스아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되며; R"는 수소, 알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 시아노알킬, 할로알킬, 알킬 카르보닐알킬카르보닐옥시, 피리딜 및 COR₁₁로부터 선택되며, 여기서 R₁₁은 수소, 아미노, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시, 알킬머캅토 및 아릴로부터 선택되거나; 또는 R' 및 R"는 함께 적어도 하나의 질소 및 임의로 산소 및/또는 황을 함유하는 5-, 6- 또는 7-원, 포화 또는 불포화, 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 상기 헤테로시클릭 고리는 할로, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복스아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되며;

- [0379] E는 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화, 7-원, 6-원, 5-원, 4-원 또는 3-원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이거나;
- [0380] 단 E가 치환된 아릴 또는 헤테로아릴인 경우, 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상의 치환기는 알킬술폰피닐 또는 알킬술폰닐일 수 없으며, R'가 디알킬아미노알킬인 경우 아릴 고리 상의 치환기는 알킬머캅토 또는 p-할로일 수 없거나; 또는
- [0381] R₅ 및 R₆이 함께 탄소-탄소 결합이며, R"는 수소이며, R'는 치환된 아릴알킬인 경우, E는 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 이미다졸릴, 트리아지닐, 티오펜릴, 푸라닐, 티아졸릴, 피라졸릴 및 피롤릴로 이루어진 군으로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭 고리일 수 없거나; 또는
- [0382] n이 1 또는 2이며, R₅ 및 R₆이 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며, Y 및 Y'가 수소이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 산소이며, E는 치환된 페닐인 경우, X는 수소, 알킬, 트리플루오로메틸, 알킬머캅토 또는 NR'R"일 수 없으며, 여기서 R'는 수소 히드록실 또는 알킬이며, R"는 수소, 알킬 또는 할로알킬이거나; 또는
- [0383] R₅ 및 R₆은 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R₅ 및 R₆은 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며, E가 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이며, X가 NR'R"이며, 여기서 R'가 수소 또는 히드록실이며, R"가 COR₁₁인 경우, R₁₁은 알킬, 알콕시 또는 아미노일 수 없거나; 또는
- [0384] R₅, R₆, R₇ 및 R₈은 수소, 알킬 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R₅ 및 R₆이 탄소-탄소 결합을 형성하며, R₇이 수소이며, R₈이 수소, 알콕시 또는 알킬이며, E가 적어도 2개의 히드록실 기 또는 적어도 2개의 알콕시 기로 치환된 페닐이며, Y 및 Y'는 함께 산소인 경우 X는 치환된 알콕시 또는 NR'R"일 수 없으며, 여기서 R'는 수소, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 아릴알킬, 페닐, 인다닐, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택되며, 여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐 및 N-모르폴리노로부터 선택되며, 여기서 R'의 임의의 시클릭 구조는 할로, 알콕시, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 비치환되거나 또는 치환되며; R"는 수소, 알킬, 알킬아미노, 시아노알킬, 할로알킬, 디알킬아미노알킬, 알킬카르보닐알킬카르보닐옥시 및 피리디닐로부터 선택됨).
- [0385] 2. R'에서, 7-원 헤테로시클릭 고리는 아제파닐, 옥사제파닐, 티아제파닐, 아제피닐, 옥세피닐, 티에파닐, 호모피페라지닐, 디아제피닐 및 티아제피닐로부터 선택되며, 6-원 헤테로시클릭 고리는 피페리디닐, 옥사닐, 티아닐, 피리디닐, 피라닐, 티오피라닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 디티아닐, 디아지닐, 옥사지닐, 티아지닐, 디옥시닐, 디티이닐, 트리옥사닐, 트리티아닐, 트리아지닐 및 테트라지닐로부터 선택되며, 5-원 헤테로시클릭 고리는 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티아페닐, 피롤릴, 푸라닐, 티오펜릴, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 디옥솔라닐, 디티올라닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 푸라자닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 디티아졸릴 및 테트라졸릴로부터 선택되는 측면 1의 화합물, 염 또는 전구약물.
- [0386] 3. E는 히드록실, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 시아노, 시아노알킬, 니트로, 옥소, 알콕시, 포르밀옥시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 히드록시알킬, 알데히도, 머캅토, 및 알킬머캅토, 아지도 및, 알킬술폰닐, 알킬술폰피닐, 알킬술폰피닐옥시, 알킬술폰닐옥시, 알킬카르보닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 술폰아미도 및 2개의 치환기 위치에 걸쳐 있는 알킬렌디옥시로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 선택된 치환기 1개 이상으로 임의로 치환된 카르보시

클릭 또는 헤테로시클릭 고리인 측면 1 또는 2의 화합물, 염, 전구약물.

[0387]

4. E가 각각 치환된 또는 비치환된, 시클로헥타닐, 시클로헥테닐, 시클로헥타디에닐, 시클로헥타트리에닐, 시클로헥사닐, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 페닐, 시클로펜타닐, 시클로펜테닐, 시클로펜타디에닐, 시클로프로파닐, 시클로부타닐, 아제파닐, 옥사제파닐, 티아제파닐, 아제피닐, 옥세피닐, 티에파닐, 호모피페라지닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 피페리디닐, 옥사닐, 티아닐, 피리디닐, 피라닐, 티오피라닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 디티아닐, 디아지닐, 옥사지닐, 티아지닐, 디옥시닐, 디티이닐, 트리옥사닐, 트리티아닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티아페닐, 피롤릴, 푸라닐, 티오펜, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 디옥솔라닐, 디티올라닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 푸라자닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 디티아졸릴 및 테트라졸릴로부터 선택되는 측면 1 내지 3 중 어느 하나의 화합물, 그의 전구약물 또는 염.



[0388]

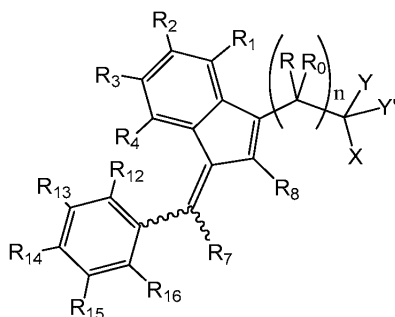
5. E가 R_{12} , R_{14} , R_{16} , R_{17} , R_{18} 및 R_{19} 는 수소, 히드록실, 할로젠, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 히드록시알킬, 알데히도, 머캅토, 알킬머캅토, 아지도 및, 알킬술폰, 알킬술폰, 알킬술폰옥시, 알킬술폰옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐 및 술폰아미도로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되는 측면 4의 화합물, 전구약물 또는 염.

[0389]

6. 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 전구약물:

[0390]

<화학식 II>



[0391]

[0392]

(상기 식에서,

[0393]

R 및 R_0 은 수소, 히드록실, 알킬, 트리플루오로메틸, 아미노, 알콕시 및 알킬아미노로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R 및 R_0 는 함께 산소 또는 황이거나 또는, R 및 R_0 는 함께 수소, 히드록실, 알킬 및 트리플루오로메틸 중 하나 이상에 결합된 단일-결합된 또는 이중-결합된 질소이며; n은 0, 1 또는 2이며;

[0394]

Y는 수소, 알킬 또는 트리플루오로메틸이며, Y'는 수소, 알킬, 트리플루오로메틸, 아미노, 알킬아미노 또는 알콕시이거나 또는 Y 및 Y'는 함께 산소 또는 황이거나 또는 Y 및 Y'는 함께 수소, 히드록실, 알킬 및 트리플루오로메틸 중 하나 이상에 결합된 단일-결합된 또는 이중-결합된 질소이며;

[0395]

R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 수소, 히드록실, 할로젠, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시 및 알킬머캅토로부터 독립적으로 선택되며;

[0396]

R_7 및 R_8 은 수소, 알킬, 트리플루오로메틸 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되며;

[0397]

R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 은 수소, 할로젠, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록실, 알콕시, 포르밀옥시, 알킬카르보

닐옥시, 히드록시알킬, 알데히도, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노, 머캅토, 아지도 및, 알킬술폰닐옥시, 알킬술폰닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐 및 술폰아미도로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 중 임의의 2개는 알킬렌디옥시 기를 형성하며;

[0398] X는 수소, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시, 알킬머캅토 및 히드록실로부터 선택되지만, 단 Y 및 Y'가 함께 산소인 경우 X는 히드록실이 아니거나 또는, X는 $NR'R''$ 이며, 여기서 R'는 수소, 히드록실, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴시클로알킬, 아릴시클로알케닐, 아릴, 카르보시클릴 및 카르보시클릴알킬 (여기서 카르보시클릴 및 카르보시클릴알킬의 카르보사이클은 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 함유하는 7-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 6-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 5-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1개의 이중 결합을 함유하는 4-원 카르보시클릭 고리 및 이중 결합을 갖지 않는 3-원 카르보시클릭 고리로부터 선택됨), 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬 (여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 7-원 헤테로시클릭 고리, 6-원 헤테로시클릭 고리 및 5-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬레닐, 아릴시클로알킬 또는 아릴시클로알케닐 구조의 아릴 또는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 구조는 할로, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복스아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되며; R"는 수소, 알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 시아노알킬, 할로알킬, 알킬카르보닐알킬카르보닐옥시, 피리딜 및 COR_{11} 로부터 선택되며, 여기서 R_{11} 은 수소, 아미노, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시, 알킬머캅토 및 아릴로부터 선택되거나; 또는 R' 및 R"는 함께 적어도 하나의 질소 및 임의로 산소 및/또는 황을 함유하는 5-, 6- 또는 7-원, 포화 또는 불포화, 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 상기 헤테로시클릭 고리는 할로, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복스아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되지만;

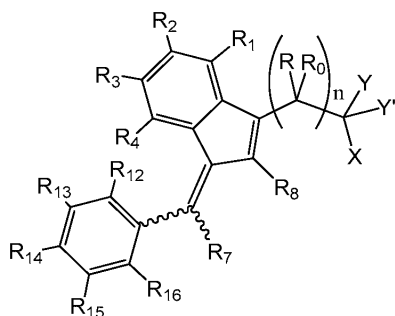
[0399] 단 n이 1 또는 2이며, Y 및 Y'가 수소이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 산소이며, R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 중 적어도 하나는 수소가 아닌 경우, X는 수소, 알킬, 트리플루오로메틸, 알킬머캅토 또는 $NR'R''$ 일 수 없으며, 여기서 R'는 수소 히드록실 또는 알킬이며, R"는 수소, 알킬 또는 할로알킬이거나; 또는

[0400] R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 중 적어도 하나는 수소가 아니며, X가 $NR'R''$ 이며, 여기서 R'는 수소 또는 히드록실이며, R"가 COR_{11} 인 경우, R_{11} 은 알킬, 알콕시 또는 아미노일 수 없거나; 또는

[0401] R 및 R_0 는 함께 산소이며, n은 1인 경우 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 푸라닐 또는 피롤릴임).

[0402] 7. 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 전구약물:

[0403] <화학식 II>



[0404]

[0405] (상기 식에서,

[0406] R 및 R_0 은 수소, 히드록실, 알킬, 트리플루오로메틸, 아미노, 알콕시 및 알킬아미노로부터 독립적으로 선택되거나

나 또는, R 및 R₀는 함께 산소 또는 황이거나 또는, R 및 R₀는 함께 수소, 히드록실, 알킬 및 트리플루오로메틸 중 하나 이상에 결합된 단일-결합된 또는 이중-결합된 질소이며; n은 0, 1 또는 2이며;

- [0407] Y는 수소, 알킬 또는 트리플루오로메틸이며, Y'는 수소, 알킬, 트리플루오로메틸, 아미노, 알킬아미노 또는 알콕시이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 산소 또는 황이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 수소, 히드록실, 알킬 및 트리플루오로메틸 중 하나 이상에 결합된 단일-결합된 또는 이중-결합된 질소이며;
- [0408] R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 수소, 히드록실, 할로젠, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시 및 알킬머캅토로부터 독립적으로 선택되며;
- [0409] R₇ 및 R₈은 수소, 알킬, 트리플루오로메틸 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되며;
- [0410] R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆은 수소, 할로젠, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록실, 알콕시, 포르밀옥시, 알킬카르보닐옥시, 히드록시알킬, 알데히도, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노, 머캅토, 아지도 및, 알킬술폰닐옥시, 알킬술폰닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐 및 술폰아미도로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 임의의 2개는 알킬렌디옥시 기를 형성하며;
- [0411] X는 수소, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시, 알킬머캅토 및 히드록실로부터 선택되지만, 단 Y 및 Y'가 함께 산소인 경우 X는 히드록실이 아니거나 또는, X는 NR'R"이며, 여기서 R'는 수소, 히드록실, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴시클로알킬, 아릴시클로알케닐, 아릴, 카르보시클릴 및 카르보시클릴알킬 (여기서 카르보시클릴 및 카르보시클릴알킬의 카르보사이클은 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 함유하는 7-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 6-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 5-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1개의 이중 결합을 함유하는 4-원 카르보시클릭 고리 및 이중 결합을 갖지 않는 3-원 카르보시클릭 고리로부터 선택됨), 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬 (여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 7-원 헤테로시클릭 고리, 6-원 헤테로시클릭 고리 및 5-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬레닐, 아릴시클로알킬 또는 아릴시클로알케닐 구조의 아릴 또는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 구조는 할로, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복시아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되며; R"는 수소, 알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 시아노알킬, 할로알킬, 알킬카르보닐알킬카르보닐옥시, 피리딜 및 COR₁₁로부터 선택되며, 여기서 R₁₁은 수소, 아미노, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시, 알킬머캅토 및 아릴로부터 선택되거나; 또는 R' 및 R"는 함께 적어도 하나의 질소 및 임의로 산소 및/또는 황을 함유하는 5-, 6- 또는 7-원, 포화 또는 불포화, 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 상기 헤테로시클릭 고리는 할로, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복시아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되지만;
- [0412] 단 n이 1 또는 2이며, Y 및 Y'가 수소이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 산소이며, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 적어도 하나는 수소가 아닌 경우, X는 수소, 알킬, 트리플루오로메틸, 알킬머캅토 또는 NR'R"일 수 없으며, 여기서 R'는 수소, 히드록실 또는 알킬이며, R"는 수소, 알킬 또는 할로알킬이거나; 또는
- [0413] R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 적어도 하나는 수소가 아니며, X가 NR'R"이며, 여기서 R'는 수소 또는 히드록실이며, R"가 COR₁₁인 경우, R₁₁은 알킬, 알콕시 또는 아미노일 수 없거나; 또는
- [0414] R'의 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 7-원 헤테로시클릭 고리, 6-원 헤테로시클릭 고리 및 5-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되며, Y 및 Y'는 함께 산소인 경우, R₇ 및 R₈은 트리플루오로메틸 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되며;
- [0415] 단, R'의 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 아제파닐, 옥사제파닐, 티아제파닐, 아제피닐, 옥세피닐, 티에파닐, 호모피페라지닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 옥사닐, 티아닐, 피라닐, 티오피라닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 디티아닐, 디아지닐, 옥사지닐, 티아지닐, 디옥시닐, 디티이닐, 트리옥사닐, 트리티아닐, 트

리아지닐, 테트라지닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티아페닐, 피롤릴, 푸라닐, 티오페닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 디옥솔라닐, 디티올라닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 푸라자닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 디티아졸릴 및 테트라졸릴로부터 선택되는 경우, R_7 및 R_8 은 수소, 알킬, 트리플루오로메틸 및 알콕시로부터 독립적으로 선택됨).

- [0416] 8. X는 $NR'R''$ 이며, 여기서 R' 는 알킬, 트리플루오로메틸, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 벤질, 페닐알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 아릴알킬, 인다닐, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택되며, 여기서 헤테로사이클은 푸라닐, 피롤릴, 티오페닐 및 이미다졸릴로부터 선택되며, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 시클릭 구조가 할로, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토 및 카르복스아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되며; R'' 는 수소, 알킬, 시아노알킬 및 디알킬아미노알킬로부터 선택되거나 또는, R' 및 R'' 는 함께 포화 또는 불포화, 치환된 또는 비치환된, 적어도 하나의 질소 및 임의로 산소를 함유하는 5, 6 또는 7-원 헤테로시클릭 고리를 형성하는 측면 7의 화합물, 전구약물 또는 염.
- [0417] 9. X는 $NR'R''$ 이며, 여기서 R' 는 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아릴알킬, 벤질, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택되며, 여기서 헤테로사이클은 푸라닐, 피롤릴 및 티오페닐로부터 선택되며, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 시클릭 구조가 할로, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노 중 하나 이상으로 임의로 치환되며; R'' 는 수소, 알킬 및 디알킬아미노알킬로부터 선택되거나 또는, R' 및 R'' 는 함께 포화 또는 불포화, 치환된 또는 비치환된, 적어도 하나의 질소 및 임의로 산소를 함유하는 5, 6 또는 7-원 헤테로시클릭 고리를 형성하는 측면 8의 화합물, 전구약물 또는 염.
- [0418] 10. X는 $NR'R''$ 이며, 여기서 R' 는 디알킬아미노알킬, 아릴알킬, 벤질, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택되며, 여기서 헤테로사이클은 푸라닐 및 피롤릴로부터 선택되며, 시클릭 구조는 할로, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시, 알킬아미노 및 디알킬아미노 중 하나 이상으로 임의로 치환되며; R'' 는 수소, 알킬, 트리플루오로메틸 또는 디알킬아미노알킬로부터 선택되는 측면 9의 화합물, 전구약물 또는 염.
- [0419] 11. X는 $NR'R''$ 이며, 여기서 R' 는 벤질이거나 또는, 2-푸르푸릴, 2-피롤릴메틸 및 (1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸로부터 선택된 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이며; R'' 는 수소인 측면 10의 화합물, 전구약물 또는 염.
- [0420] 12. X는 $NR'R''$ 이며, 여기서 R' 는 2-푸르푸릴, (1H-피롤-2-일)메틸 및 (1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸로부터 선택된 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이며; R'' 는 수소인 측면 11의 화합물, 전구약물 또는 염.
- [0421] 13. R 및 R_0 은 수소 및 히드록실로부터 독립적으로 선택되며, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 할로젠, 알콕시, 알킬 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택되며; n 은 1이며; R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 은 수소, 할로젠, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록실, 알콕시, 포르밀옥시, 알킬카르보닐옥시, 히드록시알킬, 알데히도, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노, 머캅토, 아지도 및, 알킬술피닐옥시, 알킬술포닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도 및 술폰아미도로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 중 임의의 2개는 알킬렌디옥시 기를 형성하는 측면 6-12 중 어느 하나의 화합물, 전구약물 또는 염.
- [0422] 14. R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 할로젠, 알콕시, 알킬 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택되며; R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 중 3개가 수소, 할로젠, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록실, 알콕시, 포르밀옥시, 알킬카르보닐옥시, 히드록시알킬, 알데히도, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노, 머캅토, 아지도 및, 알킬술피닐옥시, 알킬술포닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도 및 술폰아미도로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되며, R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 중 하나는 히드록실, 히드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 머캅토로부터 독립적으로 선택되는 측면 13의 화합물, 전구약물 또는 염.
- [0423] 15. R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 중 3개가 할로젠, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노 및 머캅토로부터 독립적으로 선택되며, R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 중 하나는 히드록실, 히드록시알킬, 알데히도, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 머캅토로부터 독립적으로 선택되며; R_8 은 메틸인 측면 14의 화합물, 전구약물 또는 염.

- [0424] 16. R₂는 할로젠, 알콕시 및 알킬머캅토로부터 선택되며, R₁ 및 R₃은 수소이며; R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 3개가 수소, 할로젠, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시, 알킬아미노, 알킬아미노알킬 및 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택되며, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 하나는 히드록실, 히드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 머캅토로부터 독립적으로 선택되는 측면 6의 화합물, 전구약물 또는 염.
- [0425] 17. R₂는 할로젠 및 알콕시로부터 선택되며, R₁ 및 R₃은 수소인 측면 16의 화합물, 전구약물 또는 염.
- [0426] 18. R₂가 플루오로 및 메톡시로부터 선택되는 측면 17의 화합물, 전구약물 또는 염.
- [0427] 19. 하기로부터 선택되는 화합물:
- [0428] (Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메틸벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (001),
- [0429] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-포름옥시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (002),
- [0430] (Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (006),
- [0431] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (007),
- [0432] (Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-5,6-디메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (008),
- [0433] (Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(4-히드록시-3-메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (012),
- [0434] (Z)-2-(1-(3-브로모-4-히드록시-5-메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (013),
- [0435] (Z)-2-(1-(3-클로로-4-히드록시-5-메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (014),
- [0436] (Z)-2-(1-(3-플루오로-4-히드록시-5-메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (016),
- [0437] (Z)-2-(5-플루오로-1-((7-히드록시벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메틸렌)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (017),
- [0438] (Z)-N-((1H-피롤-2-일)메틸)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (018),
- [0439] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아세트아미드 (019),
- [0440] (Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(3-히드록시-4-메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (020),
- [0441] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-(히드록시메틸)-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (021),
- [0442] (Z)-N-((1H-피롤-2-일)메틸)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (022),
- [0443] (Z)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-(5-플루오로-1-(푸란-2-일메틸렌)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (026),
- [0444] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-메실옥시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (029),
- [0445] (Z)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드

(030),

[0446] (Z)-2-(5-플루오로-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드 (031),

[0447] (Z)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드 (032) 및

[0448] (Z)-2-(5-플루오로-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드 (033),

[0449] (Z)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(5-메틸피리딘-3-일)아세트아미드 (063),

[0450] (Z)-2-(1-(4-아미노카르보닐-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아세트아미드 (065),

[0451] (Z)-메틸 2,6-디메톡시-4-((5-메톡시-2-메틸-3-(2-((1-메틸피롤리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)벤조에이트 (066),

[0452] (Z)-2-(1-(3,5-디메톡시-4-술폰모일벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드 (067),

[0453] (Z)-2-(1-(3,5-디메톡시-4-우레이도벤질리덴)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((4-메틸피리딘-3-일)메틸)아세트아미드 (069),

[0454] (Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(4-메톡시카르보닐-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (095),

[0455] (Z)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아세트아미드 (096),

[0456] (Z)-N-((1H-피롤-2-일)메틸)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (097),

[0457] (Z)-2-(1-(3,5-디메톡시-4-술폰모일벤질리덴)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((6-메틸피리딘-2-일)메틸)아세트아미드 (098),

[0458] (Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 2-(디메틸아미노)에틸)카르바메이트 (099),

[0459] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-머캅토-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아세트아미드 (100) 또는

[0460] 그의 해당 Z- 또는 E-이성질체, 그의 전구약물 또는 염.

[0461] 20. 화합물이 하기로부터 선택되는 측면 19의 화합물, Z- 또는 E-이성질체 전구약물 또는 염:

[0462] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-포르옥시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (002),

[0463] (Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (006),

[0464] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (007),

[0465] (Z)-N-((1H-피롤-2-일)메틸)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (018),

[0466] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아세트아미드 (019),

[0467] (Z)-N-((1H-피롤-2-일)메틸)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트

아미드 (022),

[0468] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-메실옥시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (029) 및

[0469] (Z)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드 (030).

[0470] 21. 측면 1 내지 20 중 어느 하나의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

[0471] 22. 화학식 I 및 II의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제외한 적어도 하나의 추가의 치료제를 더 포함하는 측면 21의 제약 조성물.

[0472] 23. 암을 가진 인간 또는 비인간 포유동물 환자에게 항암 유효량의 측면 1 내지 20 중 어느 하나의 적어도 하나의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는 상기 환자의 치료적 또는 예방적 치료 방법.

[0473] 24. 암이 췌장암, 폐암, 결장직장암, 흑색종, 난소암, 신장암, 전립선암, 두경부암, 내분비암, 자궁암, 유방암, 육종암, 위암, 간암, 식도암, 중추신경계암, 뇌암, 간암, 생식세포계열암, 림프종 및 백혈병으로부터 선택되는 측면 23의 방법.

[0474] 25. 암이 췌장암, 결장직장암 및 폐암으로부터 선택되는 측면 24의 방법.

[0475] 26. 암이 약물-내성 또는 방사선-내성을 갖는 측면 23 내지 25 중 어느 하나의 방법.

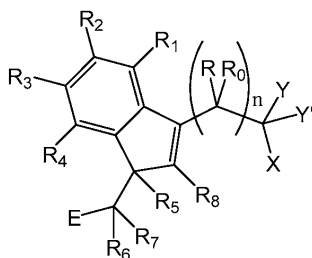
[0476] 27. 하나 이상의 신생물 또는 암성 과정의 억제에 의하여 치료 가능한 질환 또는 병태를 갖는 인간 또는 비인간 포유동물 환자에게 치료적 또는 예방적 유효량의 측면 1 내지 20 중 어느 하나의 적어도 하나의 신생물 또는 암성 억제 화합물 또는 (001), (002), (006)-(008), (012)-(014), (016)-(022), (026), (029)-(033), (063), (065)-(067), (069) 및 (095)-(100)으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 단독으로 또는, 측면 1 내지 20 중 어느 하나의 화합물 또는 (001), (002), (006)-(008), (012)-(014), (016)-(022), (026), (029)-(033), (063), (065)-(067), (069) 및 (095)-(100)으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제외한 하나의 기타 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료적 또는 예방적 치료 방법.

[0477] 28. 신생물 또는 암성 과정이 종양 세포의 성장, 증식, 생존, 전이, 약물 내성 및 방사선 내성으로부터 선택되는 측면 27의 방법.

[0478] 본 발명은 추가로 하기 바람직한 측면을 제공한다:

[0479] 1. 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 전구약물:

[0480] <화학식 I>



[0481]
[0482] (상기 식에서,

[0483] R 및 R₀은 수소, 히드록실, 알킬, 트리플루오로메틸, 아미노, 알콕시 및 알킬아미노로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R 및 R₀는 함께 이중-결합된 산소 또는 이중-결합된 황이거나 또는, R 및 R₀는 함께 수소, 히드록실, 알킬 또는 트리플루오로메틸에 결합된 이중-결합된 질소이며;

[0484] n은 1 또는 2이며;

- [0485] R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 수소, 히드록실, 할로젠, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시 및 알킬머캅토로부터 독립적으로 선택되며;
- [0486] R_5 , R_6 , R_7 , R_8 은 수소, 알킬, 트리플루오로메틸 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R_5 및 R_6 은 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며;
- [0487] Y는 수소, 알킬 또는 트리플루오로메틸이며, Y'는 수소, 알킬, 트리플루오로메틸, 아미노, 알킬아미노 또는 알콕시이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소 또는 이중-결합된 황이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 수소, 히드록실, 알킬 또는 트리플루오로메틸에 결합된 이중-결합된 질소이며;
- [0488] X는 수소, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시, 알킬머캅토 및 히드록실로부터 선택되지만, 단 R_5 및 R_6 이 함께 탄소-탄소 결합인 화학식 I의 화합물에서 Y 및 Y'가 함께 이중-결합된 산소인 경우 X는 히드록실이 아니거나 또는, X는 $NR'R''$ 이며, 여기서 R'는 수소, 히드록실, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 아릴, 아릴알케닐, 아릴시클로알킬, 아릴시클로알케닐, 카르보시클릴 및 카르보시클릴알킬 (여기서 카르보시클릴 및 카르보시클릴알킬의 카르보사이클은 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 함유하는 7-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 6-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 5-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1개의 이중 결합을 함유하는 4-원 카르보시클릭 고리로부터 선택됨), 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬 (여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 아제파닐, 옥사제파닐, 티아제파닐, 아제피닐, 옥세피닐, 티에파닐, 호모피페라지닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 피페리디닐, 옥사닐, 티아닐, 피리디닐, 피라닐, 티오피라닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 디티아닐, 디아지닐, 옥사지닐, 티아지닐, 디옥시닐, 디티이닐, 트리옥사닐, 트리티아닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티아페닐, 피롤릴, 티오페닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 디옥솔라닐, 디티올라닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 푸라자닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 디티아졸릴 및 테트라졸릴로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴시클로알킬 또는 아릴시클로알케닐 구조의 아릴 또는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 구조는 할로, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복사미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되며; R''는 수소, 알킬, 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 시아노알킬, 할로알킬, 알킬카르보닐알킬카르보닐옥시, 피리딜 및 COR_{11} 로부터 선택되며, 여기서 R_{11} 은 수소, 트리플루오로메틸, 알킬머캅토 및 아릴로부터 선택되거나; 또는 R' 및 R''는 함께 적어도 하나의 질소 및 임의로 산소 및/또는 황을 함유하는 5-, 6- 또는 7-원, 포화 또는 불포화, 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 상기 헤테로시클릭 고리는 할로, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복사미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되며;
- [0489] E는 치환된 또는 비치환된 페닐 또는 치환된 또는 비치환된 푸라닐 고리이지만,
- [0490] 단 E의 페닐고리 상의 치환기는 알킬술폰닐 또는 알킬술폰닐일 수 없으며, R'가 디알킬아미노알킬인 경우 E의 페닐 고리 상의 치환기는 알킬머캅토일 수 없거나 또는 p-할로일 수 없거나; 또는
- [0491] R_5 및 R_6 이 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며, Y 및 Y'가 수소이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소인 경우, X는 수소, 알킬, 트리플루오로메틸, 알킬머캅토 또는 $NR'R''$ (여기서 R'는 수소, 히드록실 또는 알킬이며, R''는 수소, 알킬 또는 할로알킬임)일 수 없거나; 또는
- [0492] R_5 및 R_6 이 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R_5 및 R_6 이 함께 탄소-탄소 결합을 형성하며, E는 치환된 또는 비치환된 페닐 또는 치환된 또는 비치환된 푸라닐이며, X는 $NR'R''$ 이며, 여기서 R'는 수소 또는 히드록실이며, R''가 COR_{11} 인 경우, R_{11} 은 알킬, 알콕시 또는 아미노일 수 없거나; 또는
- [0493] R_5 , R_6 , R_7 및 R_8 이 수소, 알킬 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R_5 및 R_6 이 탄소-탄소 결합을 형성하며, R_7 이 수소이며, R_8 이 수소, 알콕시 또는 알킬이며, E가 적어도 2개의 히드록실 기 또는 적어도 2개의 알콕시 기로 치환된 페닐이며, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소인 경우, X는 알콕시 또는 $NR'R''$ (여기서 R'는 수소, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 페닐,

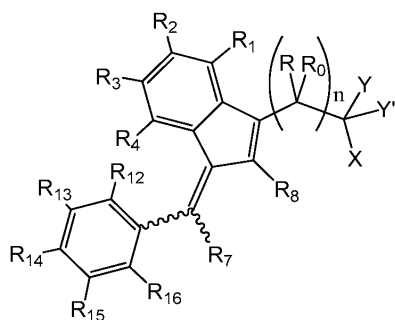
인다닐, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택되며, 여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐 및 N-모르폴리노로부터 선택되며, 여기서 R'의 임의의 시클릭 구조는 할로, 트리플루오로메틸, 알콕시, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 비치환되거나 또는 치환되며; R"는 수소, 알킬, 시아노알킬, 할로알킬, 디알킬아미노알킬, 알킬카르보닐알킬카르보닐옥시 및 피리딜로부터 선택됨)일 수 없거나; 또는

[0494] R 및 R₀가 수소이며, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 적어도 하나는 할로젠이며, Y 및 Y'가 함께 이중-결합된 산소이며, X가 NR'R"이며, 여기서 R'는 푸라닐알킬이며, R"는 수소, 알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 시아노알킬, 할로알킬, 알킬카르보닐알킬카르보닐옥시, 피리딜 및 COR₁₁로부터 선택되며, 여기서 R₁₁은 수소, 아미노, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시, 알킬머캅토 및 아틸로부터 선택되는 경우, E는 3,4,5-트리메톡시페닐일 수 없음).

[0495] 2. E가 히드록실, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 시아노, 시아노알킬, 니트로, 옥소, 알콕시, 포르밀옥시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 히드록시알킬, 알데히도, 머캅토, 알킬머캅토, 아지도 및, 알킬술피닐옥시, 알킬술포닐옥시, 알킬카르보닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 술폰아미도 및 2개의 치환기 위치에 걸쳐 있는 알킬렌디옥시로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 페닐 고리인 바람직한 측면 1의 화합물, 염, 전구약물.

[0496] 3. 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 전구약물:

[0497] <화학식 II>



[0498]

[0499] (상기 식에서,

[0500] R 및 R₀는 수소, 히드록실, 알킬, 트리플루오로메틸, 아미노, 알콕시 및 알킬아미노로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R 및 R₀는 함께 이중-결합된 산소 또는 이중-결합된 황이거나 또는, R 및 R₀는 함께 수소, 히드록실, 알킬 또는 트리플루오로메틸에 결합된 이중-결합된 질소이며;

[0501] n은 0, 1 또는 2이며;

[0502] Y는 수소, 알킬 또는 트리플루오로메틸이며, Y'는 수소, 알킬, 트리플루오로메틸, 아미노, 알킬아미노 또는 알콕시이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소 또는 이중-결합된 황이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 수소, 히드록실, 알킬 또는 트리플루오로메틸에 결합된 이중-결합된 질소이며;

[0503] R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 수소, 히드록실, 할로젠, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시 및 알킬머캅토로부터 독립적으로 선택되며;

[0504] R₇ 및 R₈은 수소, 알킬, 트리플루오로메틸 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되며;

[0505] R₁₄는 수소, 할로젠, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록실, 포르밀옥시, 알킬카르보닐옥시, 히드록시알킬, 알데히도, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노, 머캅토, 아지도 및, 알킬술피닐옥시, 알킬술포닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 및 술폰아미도로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 임의의 2개는 알킬렌디옥시 기를 형성하며;

[0506] R_{12} , R_{13} , R_{15} 및 R_{16} 은 수소, 할로젠, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록실, 알콕시, 포르밀옥시, 알킬카르보닐옥시, 히드록시알킬, 알데히도, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노, 머캅토, 아지도 및, 알킬술피닐옥시, 알킬술포닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노 카르보닐, 아미노카르보닐 및 술폰아미도로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 중 임의의 2개는 알킬렌디옥시 기를 형성하며;

[0507] X는 $NR'R''$ 이며, 여기서 R' 는 푸라닐 또는 푸라닐알킬이며, 여기서 푸라닐 또는 푸라닐알킬의 푸라닐은 할로, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복사미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되며; R'' 는 수소, 알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 시아노알킬, 할로알킬, 알킬카르보닐알킬카르보닐옥시, 피리딜 및 COR_{11} 로부터 선택되며, 여기서 R_{11} 은 수소, 트리플루오로메틸, 알킬머캅토 및 아릴로부터 선택되지만;

[0508] 단, n 이 1 또는 2이며, Y 및 Y'가 수소이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소이며, R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 중 적어도 하나는 수소가 아닌 경우, X는 수소, 알킬, 트리플루오로메틸, 알킬머캅토 또는 $NR'R''$ 일 수 없으며, 여기서 R' 는 수소, 히드록실 또는 알킬이며, X가 $NR'R''$ 이며, 여기서 R' 는 수소, 알킬 또는 할로알킬이거나; 또는

[0509] X가 $NR'R''$ 이며, 여기서 R' 가 수소 또는 히드록실이며, R'' 가 COR_{11} 인 경우, R_{11} 은 알킬, 알콕시 또는 아미노일 수 없거나; 또는

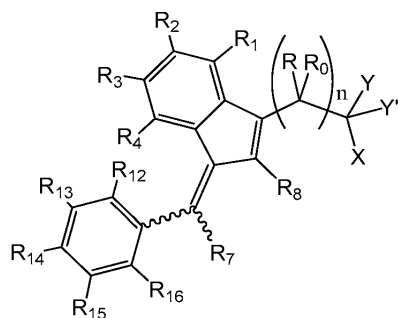
[0510] X가 $NR'R''$ 이며, 여기서 R' 는 페닐알킬이며, R'' 가 수소인 경우, R_{12} 내지 R_{16} 중 2개는 히드록실 또는 알콕시로부 터 동일하게 선택될 수 없거나; 또는

[0511] R 및 R_0 는 함께 이중-결합된 산소이며, n 은 1인 경우, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 푸라닐 또는 피롤릴이거나; 또는

[0512] R 및 R_0 가 수소이며, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중 적어도 하나는 할로젠이며, Y 및 Y'가 함께 이중-결합된 산소이며, X가 $NR'R''$ 이며, 여기서 R' 는 푸라닐알킬이며, R'' 는 수소, 알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 시아노알킬, 할로알킬, 알킬카르보닐알킬카르보닐옥시, 피리딜 및 COR_{11} 로부터 선택되며, 여기서 R_{11} 은 수소, 아미노, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시, 알킬머캅토 및 아릴로부터 선택되는 경우, R_{13} , R_{14} 및 R_{15} 는 각각 메톡시일 수 없음).

[0513] 4. 하기 화학식 II를 갖는 바람직한 측면 1의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 전구약물:

[0514] <화학식 II>



[0515]

[0516] (상기 식에서,

[0517] R 및 R_0 은 수소, 히드록실, 알킬, 트리플루오로메틸, 아미노, 알콕시 및 알킬아미노로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R 및 R_0 는 함께 이중-결합된 산소 또는 이중-결합된 황이거나 또는, R 및 R_0 는 함께 수소, 히드록실, 알킬 또는 트리플루오로메틸에 결합된 이중-결합된 질소이며;

[0518] n 은 1 또는 2이며;

- [0519] Y는 수소, 알킬 또는 트리플루오로메틸이며, Y'는 수소, 알킬, 트리플루오로메틸, 아미노, 알킬아미노 또는 알콕시이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소 또는 이중-결합된 황이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 수소, 히드록실, 알킬 또는 트리플루오로메틸에 결합된 이중-결합된 질소이며;
- [0520] R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 수소, 히드록실, 할로젠, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시 및 알킬머캅토로부터 독립적으로 선택되며;
- [0521] R₇ 및 R₈은 수소, 알킬, 트리플루오로메틸 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되며;
- [0522] R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆은 수소, 할로젠, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록실, 알콕시, 포르밀옥시, 알킬카르보닐옥시, 히드록시알킬, 알데히도, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노, 머캅토, 아지도 및, 알킬술피닐옥시, 알킬술포닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐 및 술폰아미도로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 임의의 2개는 알킬렌디옥시 기를 형성하며;
- [0523] X는 수소, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시, 알킬머캅토 및 히드록실로부터 선택되지만, 단 Y 및 Y'가 함께 이중-결합된 산소인 경우 X는 히드록실이 아니거나 또는, X는 NR'R"이며, 여기서 R'는 수소, 히드록실, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시, 알케닐, 알킬닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 아릴알케닐, 아릴시클로알킬, 아릴시클로알케닐, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 아제파닐, 옥사제파닐, 티아제파닐, 아제피닐, 옥세피닐, 티에파닐, 호모피페라지닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 옥사닐, 티아닐, 피라닐, 티오피라닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 디티아닐, 디아지닐, 옥사지닐, 티아지닐, 디옥시닐, 디티이닐, 트리옥사닐, 트리티아닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티아페닐, 피롤릴, 티오펜릴, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 디옥솔라닐, 디티올라닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 푸라자닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 디티아졸릴 및 테트라졸릴로부터 선택되며, 아릴, 아릴알케닐, 아릴시클로알킬 또는 아릴시클로알케닐의 아릴 또는 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 할로, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복스아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되며; R"는 수소, 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 시아노알킬, 할로알킬, 알킬카르보닐알킬카르보닐옥시, 피리딜 및 COR₁₁로부터 선택되며, 여기서 R₁₁은 수소, 트리플루오로메틸, 알킬머캅토 및 아릴로부터 선택되거나; 또는 R' 및 R"는 함께 적어도 하나의 질소 및 임의로 산소 및/또는 황을 함유하는 5-, 6- 또는 7-원, 포화 또는 불포화, 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 상기 헤테로시클릭 고리는 할로, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복스아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되지만;
- [0524] 단 Y 및 Y'가 수소이거나 또는, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소인 경우, X는 수소, 알킬, 트리플루오로메틸, 알킬머캅토 또는 NR'R" (여기서 R'는 수소, 히드록실 또는 알킬이며, R"는 수소, 알킬 또는 할로알킬임)일 수 없거나; 또는
- [0525] R'의 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클이 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택되며, Y 및 Y'는 함께 이중-결합된 산소인 경우, R₇ 및 R₈은 트리플루오로메틸 및 알콕시로부터 독립적으로 선택됨).
- [0526] 5. X는 NR'R"이며, 여기서 R'는 알킬, 트리플루오로메틸, 알케닐, 알킬닐, 히드록시알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬이며, 여기서 헤테로사이클은 피롤릴, 티오펜릴 및 이미다졸릴로부터 선택되며 및 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 시클릭 구조는 할로, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토 및 카르복스아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되며; R"는 수소, 시아노알킬 및 디알킬아미노알킬로부터 선택되거나 또는 R' 및 R"는 함께 적어도 하나의 질소 및 임의로 산소를 함유하는 5-, 6- 또는 7-원, 포화 또는 불포화, 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 상기 헤테로시클릭 고리는 할로, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복스아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되는 바람직한 측면 4의 화합물, 전구약물 또는 염.

- [0527] 6. X는 NR'R"이며, 여기서 R'는 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택되며, 여기서 헤테로사이클은 피롤릴 및 티오펜릴로부터 선택되며, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 시클릭 구조는 할로, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노중 하나 이상으로 임의로 치환되며; R"는 수소 및 디알킬아미노알킬로부터 선택되거나 또는 R' 및 R"는 함께 적어도 하나의 질소 및 임의로 산소를 함유하는 5-, 6- 또는 7-원, 포화 또는 불포화, 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 상기 헤테로시클릭 고리는 할로, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복시아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되는 바람직한 측면 5의 화합물, 전구약물 또는 염.
- [0528] 7. X는 NR'R"이며, 여기서 R'는 디알킬아미노알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택되며, 여기서 헤테로사이클은 할로, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시, 알킬아미노 및 디알킬아미노 중 하나 이상으로 임의로 치환되는 피롤릴이며; R"는 수소 또는 디알킬아미노알킬인 바람직한 측면 6의 화합물, 전구약물 또는 염.
- [0529] 8. X는 NR'R"이며, 여기서 R'는 2-피롤릴메틸 및 (1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸로부터 선택되는 헤테로시클릴알킬이며; R"는 수소인 바람직한 측면 7의 화합물, 전구약물 또는 염.
- [0530] 9. X는 NR'R"이며, 여기서 R'는 (1H-피롤-2-일)메틸 및 (1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸로부터 선택된 헤테로시클릴알킬이며; R"는 수소인 바람직한 측면 8의 화합물, 전구약물 또는 염.
- [0531] 10. R 및 R₀은 수소 및 히드록실로부터 독립적으로 선택되며, R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 수소, 할로젠, 알콕시, 알킬 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택되며; n은 1이며; R₁₂, R₁₃, R₁₅ 및 R₁₆은 수소, 할로젠, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록실, 알콕시, 포르밀옥시, 알킬카르보닐옥시, 히드록시알킬, 알데히도, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노, 머캅토, 아지도 및, 알킬술피닐옥시, 알킬술포닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도 및 술폰아미도로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 임의의 2개는 알킬렌디옥시 기를 형성하는 바람직한 측면 3의 화합물, 전구약물 또는 염.
- [0532] 11. R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 할로젠, 알콕시, 알킬 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택되며; R₁₂, R₁₃, R₁₅ 및 R₁₆ 중 3개는 수소, 할로젠, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록실, 알콕시, 포르밀옥시, 알킬카르보닐옥시, 히드록시알킬, 알데히도, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노, 머캅토, 아지도 및, 알킬술피닐옥시, 알킬술포닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도 및 술폰아미도로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되며, R₁₄는 히드록실, 히드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 머캅토로부터 선택되는 바람직한 측면 10의 화합물, 전구약물 또는 염.
- [0533] 12. R₁₂, R₁₃, R₁₅ 및 R₁₆ 중 3개가 할로젠, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노 및 머캅토로부터 독립적으로 선택되며, R₁₄는 히드록실, 히드록시알킬, 알데히도, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 머캅토로부터 선택되며; R₈이 메틸인 바람직한 측면 11의 화합물, 전구약물 또는 염.
- [0534] 13. R₂는 할로젠, 알콕시 및 알킬머캅토로부터 선택되며, R₁ 및 R₃은 수소이며; R₁₂, R₁₃, R₁₅ 및 R₁₆ 중 3개는 수소, 할로젠, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시, 알킬아미노, 알킬아미노알킬 및 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택되며, R₁₄는 히드록실, 히드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 머캅토로부터 선택되는 바람직한 측면 3의 화합물, 전구약물 또는 염.
- [0535] 14. R₂는 할로젠 및 알콕시로부터 선택되며, R₁ 및 R₃은 수소인 바람직한 측면 13의 화합물, 전구약물 또는 염.
- [0536] 15. R₂는 플루오로 및 메톡시로부터 선택되는 바람직한 측면 14의 화합물, 전구약물 또는 염.
- [0537] 16. 화합물이 하기로부터 선택되는 바람직한 측면 1의 화합물, 해당 E-이성질체, 전구약물 또는 염:
- [0538] (Z)-N-((1H-피롤-2-일)메틸)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (018),
- [0539] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아세트아미드 (019),

- [0540] (Z)-N-((1H-피롤-2-일)메틸)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (022),
- [0541] (Z)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드 (030),
- [0542] (Z)-2-(5-플루오로-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드 (031),
- [0543] (Z)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드 (032),
- [0544] (Z)-2-(5-플루오로-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드 (033),
- [0545] (Z)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(5-메틸피리딘-3-일)아세트아미드 (063),
- [0546] (Z)-2-(1-(4-아미노카르보닐-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아세트아미드 (065),
- [0547] (Z)-메틸 2,6-디메톡시-4-((5-메톡시-2-메틸-3-(2-((1-메틸피롤리딘-3-일)아미노)-2-옥소에틸)-1H-인덴-1-일리덴)메틸)벤조에이트 (066),
- [0548] (Z)-2-(1-(3,5-디메톡시-4-술폰모일벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드 (067),
- [0549] (Z)-2-(1-(3,5-디메톡시-4-우레이도벤질리덴)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((4-메틸피리딘-3-일)메틸)아세트아미드 (069),
- [0550] (Z)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아세트아미드 (096),
- [0551] (Z)-N-((1H-피롤-2-일)메틸)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (097),
- [0552] (Z)-2-(1-(3,5-디메톡시-4-술폰모일벤질리덴)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((6-메틸피리딘-2-일)메틸)아세트아미드 (098),
- [0553] (Z)-4-((5-플루오로-3-(2-((푸란-2-일메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸-1H-인덴-1-일리덴)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (2-(디메틸아미노)에틸)카르바메이트 (099) 및
- [0554] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-머캅토-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아세트아미드 (100).
- [0555] 17. 바람직한 측면 1의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.
- [0556] 18. 화학식 I 또는 II의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이 아닌 적어도 하나의 치료제를 더 포함하는 바람직한 측면 17의 제약 조성물.
- [0557] 19. 암을 가진 인간 또는 비인간 포유동물 환자에게 항암 유효량의 바람직한 측면 1의 적어도 하나의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료적 또는 예방적 치료 방법.
- [0558] 20. 암이 췌장암, 폐암, 결장직장암, 흑색종, 난소암, 신장암, 전립선암, 두경부암, 내분비암, 자궁암, 유방암, 육종암, 위암, 간암, 식도암, 중추신경계암, 뇌암, 간암, 생식세포계열암, 림프종 및 백혈병으로부터 선택되는 바람직한 측면 19의 방법.
- [0559] 21. 하나 이상의 신생물 또는 암성 과정의 억제에 의하여 치료 가능한 질환 또는 병태를 갖는 인간 또는 비인간 포유동물 환자에게 치료적 또는 예방적 유효량의 바람직한 측면 1의 적어도 하나의 신생물 또는 암성 억제 화합물 또는, (001), (002), (006)-(008), (012)-(014), (016)-(022), (026), (029)-(033), (063), (065)-(067),

(069) 및 (095)-(100)으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 단독으로 또는, 바람직한 측면 1의 화합물 또는 (001), (002), (006)-(008), (012)-(014), (016)-(022), (026), (029)-(033), (063), (065)-(067), (069) 및 (095)-(100)으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제외한 하나의 기타 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료적 또는 예방적 치료 방법.

- [0560] 22. R 및 R₀은 수소 및 히드록실로부터 독립적으로 선택되며, R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 할로젠, 알콕시, 알킬 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택되며; n은 1이며; R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆은 수소, 할로젠, 알킬, 트리플루오로메틸, 히드록실, 알콕시, 포르밀옥시, 알킬카르보닐옥시, 히드록시알킬, 알데히도, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노, 머캅토, 아지도 및, 알킬술피닐옥시, 알킬술폰닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도 및 술폰아미도로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 임의의 2개는 알킬렌디옥시 기를 형성하는 바람직한 측면 3의 화합물, 전구약물 또는 염.
- [0561] 23. 바람직한 측면 16의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.
- [0562] 24. 바람직한 측면 3의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.
- [0563] 25. 화학식 I 또는 II의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이 아닌 적어도 하나의 치료제 및 제약상 허용되는 담체를 더 포함하는 바람직한 측면 24의 제약 조성물.
- [0564] 26. 암을 가진 인간 또는 비인간 포유동물 환자에게 항암 유효량의 바람직한 측면 3의 적어도 하나의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는 상기 환자의 치료적 또는 예방적 치료 방법.
- [0565] 27. 하나 이상의 신생물 또는 암성 과정의 억제에 의하여 치료 가능한 질환 또는 병태를 갖는 인간 또는 비인간 포유동물 환자에게 치료적 또는 예방적 유효량의 바람직한 측면 3의 적어도 하나의 신생물 또는 암성 억제 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 단독으로 또는, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이 아닌 적어도 하나의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료적 또는 예방적 치료 방법.
- [0566] 28. 하나 이상의 신생물 또는 암성 과정의 억제에 의하여 치료 가능한 질환 또는 병태를 갖는 인간 또는 비인간 포유동물 환자에게 치료적 또는 예방적 유효량의 바람직한 측면 1의 적어도 하나의 신생물 또는 암성 억제 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 단독으로 또는, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이 아닌 적어도 하나의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료적 또는 예방적 치료 방법.
- [0567] 29. 화합물이 하기로부터 선택되는 바람직한 측면 3의 화합물, 해당 E-이성질체, 전구약물 또는 염:
- [0568] (Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메틸벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (001),
- [0569] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-포르옥시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (002),
- [0570] (Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (006),
- [0571] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (007),
- [0572] (Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-5,6-디메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (008),
- [0573] (Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(4-히드록시-3-메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (012),
- [0574] (Z)-2-(1-(3-브로모-4-히드록시-5-메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아

미드 (013),

[0575] (Z)-2-(1-(3-클로로-4-히드록시-5-메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (014),

[0576] (Z)-2-(1-(3-플루오로-4-히드록시-5-메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (016),

[0577] (Z)-2-(5-플루오로-1-((7-히드록시벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메틸렌)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (017),

[0578] (Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(3-히드록시-4-메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (020),

[0579] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-(히드록시메틸)-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (021),

[0580] (Z)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-(5-플루오로-1-(푸란-2-일메틸렌)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (026),

[0581] (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-메실옥시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (029) 및

[0582] (Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(4-에톡시카르보닐-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (095).

[0583] 30. 바람직한 측면 29의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

[0584] 본 발명은 추가로 상기 기재된 바와 같은 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0585] 한 실시양태에 의하면, 제약 조성물은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 염 또는 전구약물이 아닌 적어도 하나의 치료제를 추가로 포함할 수 있다.

[0586] 한 실시양태에서, 본 발명은 암을 가진 인간 또는 비인간 포유동물 환자에게 치료적 또는 예방적 유효량의 화학식 I 또는 II의 적어도 하나의 화합물을 단독으로 또는, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이 아닌 적어도 하나의 치료제, 예를 들면 항암 약물 또는 방사선과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료적 또는 예방적 치료 방법을 제공한다.

[0587] 한 실시양태에서, 암은 췌장암, 폐암, 결장직장암, 흑색종, 난소암, 신장암, 전립선암, 두경부암, 내분비암, 자궁암, 유방암, 육종암, 위암, 간암, 식도암, 중추신경계암, 뇌암, 간암, 생식세포계열암, 림프종 및 백혈병으로부터 선택되며, 바람직하게는 췌장암, 결장직장암 또는 폐암이다. 한 실시양태에서, 암은 약물-내성 또는 방사선-내성을 갖는다.

[0588] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 하나 이상의 신생물 또는 암성 과정의 억제에 의하여 치료 가능한 질환 또는 병태를 갖는 인간 또는 비인간 포유동물 환자에게 치료적 또는 예방적 유효량의 화학식 I 또는 II의 적어도 하나의 신생물 또는 암성 억제 화합물 또는, (001), (002), (006)-(008), (012)-(014), (016)-(022), (026), (029)-(033), (063), (065)-(067), (069), (095)-(100), (130)-(135), (138), (139), (141), (143), (144), (145), (151), (152), (154), (155), (214), (300)-(309), (311)-(336), (338)-(353), (355), (202), (203), (401), (404), (410), (412), (413), (415), (416), (420), (423), (425)-(428), (430), (431), (433), (434) 및 (436)으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 단독으로 또는, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 염 또는 전구약물 또는, (001), (002), (006)-(008), (012)-(014), (016)-(022), (026), (029)-(033), (063), (065)-(067), (069), (095)-(100), (130)-(135), (138), (139), (141), (143), (144), (145), (151), (152), (154), (155), (214), (300)-(309), (311)-(336), (338)-(353), (355), (202), (203), (401), (404), (410), (412), (413), (415), (416), (420), (423), (425)-(428), (430), (431), (433), (434) 및 (436)으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이 아닌 적어도 하나의 치료제, 예를 들면 항암 약물 또는 방사선을 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료적 또는 예방적 치료 방법을 제공한다.

- [0589] 상기 방법의 바람직한 실시양태에서, 신생물 또는 암성 과정은 종양 세포의 성장, 증식, 생존, 전이, 약물 내성 및 방사선 내성으로부터 선택된다.
- [0590] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 Ras-억제 화합물을 포함한다. Ras-억제 화합물은 Ras 억제의 검정에 의한 화학식 I-II의 하나 이상의 화합물로부터 확인될 수 있다. 선택성 Ras 억제의 몇몇 대표적인 검정은 본원의 하기 실시예에서 예시된다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 선택성 "Ras 억제"는 정상 또는 비-이상 Ras 및 Ras-매개 과정을 갖는 세포 또는 조직에서 이들 과정에 대한 이상 Ras-매개 세포성 과정, 예를 들면 가속 또는 이상 세포 성장, 증식, 생존 및 침습의 선택성, 차별성 또는 특이성 억제를 의미한다. 실험에 의하면, 선택성 Ras 억제는 예를 들면 변이된 및/또는 활성화된 Ras를 갖는 세포의 성장 (분모)에 대한 "정상" 또는 "야생형" Ras의 세포의 성장 (분자)을 억제하는 주어진 화합물의 효력 (예, IC₅₀)의 비 (분자/분모)를 결정하여 나타낼 수 있다. 실험에 의하여 결정된 비에 대한 본원에 사용된 용어는 수치 비를 결정하는데 사용된 각각의 세포 유형 (예, HT-29/A549; Caco-2/SW-480; HT-29/SW-480; HT-29/CCT-116)을 나타내어 추가로 의미하는 "선택성" 또는 "선택성 지수"이다. 주어진 화합물의 경우, 1 (일) 초과, 바람직하게는 10 (일십) 초과, 더욱 바람직하게는 100 (일백) 초과, 더욱 바람직하게는 1,000 (일천) 초과,의 "선택성" 값 또는 "선택성 지수"는 상기 화합물이 과활성 Ras 및/또는 Ras-매개 세포성 작용, 예컨대 암 세포 성장, 증식, 전이, 약물 또는 방사선에 대한 내성 등을 유도 또는 가속시킬 수 있는 것을 선택적으로 억제한다는 것을 나타낸다.
- [0591] 본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태에서, Ras 억제의 전술한 검정은 하나 이상의 동종 세포주 쌍(들)을 사용하며, 여기서 상기 세포주 둘다는 상기 세포주 중 하나 ("변이주")가 하나 이상의 변이된 또는 과활성 ras 유전자(들), Ras 단백질(들) 및/또는 이상 Ras-매개 생물학적 과정(들)을 함유하며, 기타 세포주 ("정상주")는 상기 변이(들) 또는 이상 작용(들)이 결핍되어 있다는 것을 제외하고, 동일한 유전적 배경을 공유한다.
- [0592] 본 발명의 추가로 바람직한 실시양태에서, 동종 세포주(들)를 사용하는 전술한 검정은 Ras-억제성 특이성 지수 (RISI)의 측정 및 계산을 가능케 한다. 상기 RISI의 측정에 대한 한 실험적 접근법은 예를 들면 명시된 기간 내에 정상주에 대한 명시된 효과, 예를 들면 50% 성장 억제를 생성하는 화합물의 농도를 변이주에 대한 동일한 명시된 효과를 생성하는 동일한 화합물의 농도 (예, 동일한 명시된 시간 내의 50% 성장 억제)의 비를 결정하는 것을 포함할 수 있다.
- [0593] 전술한 접근법에서, 50% 성장 억제 값은 명시된 농도 범위, 예를 들면 10 nM-10,000 nM에 대한 복수의 농도에서 정상 및 변이 세포주 둘다에 대한 화합물을 테스트하여 얻을 수 있는 반면, RISI 값을 결정하는 대안의 간소한 접근법은 정상 세포주 (분모)에 대한 변이 (분자)에 대하여 광범위한 농도, 예를 들면 10 nM-10,000 nM 범위내로부터 선택된 화합물의 명시된 단일 농도, 예를 들면 250 nM에 의하여 주어진 기간 내에 퍼센트 성장 억제의 비를 측정하는 것을 포함한다. 그러한 접근법은 일반적으로 RISI의 예비 또는 스크리닝을 얻기 위한 개개의 화합물 또는 그의 혼합물의 기를 대규모 또는 예비 스크리닝하기 위하여 더욱 적용 가능할 수 있는 반면, 50% 성장 억제 값을 측정하는 농도 범위를 사용하여 결정된 RISI가 더욱 정확할 수 있다. 어느 한 접근법에 의하여 주어진 화합물에 대하여 얻은 RISI 값은 1 (일) 미만 또는 1 (일) 또는 1 (일) 초과일 수 있으며, 1 (일) 초과,의 RISI 값은 상기 화합물이 Ras 또는 Ras-매개 세포성 작용을 선택적으로 억제한다는 것을 나타낸다.
- [0594] 본 발명의 매우 바람직한 실시양태에서, Ras 억제의 사용된 검정은 1 초과, 바람직하게는 10 초과, 더욱 바람직하게는 100 초과, 더 더욱 바람직하게는 1,000 초과,의 RISI를 갖는 화학식 I 내지 화학식 II의 하나 이상의 화합물로부터 한 화합물을 확인할 수 있다.
- [0595] 본 발명은 추가로 화학식 I-II의 하나 이상의 Ras-억제 화합물(들) 또는 그의 제약상 허용되는 염(들) 또는 전구약물(들)로부터의 치료적 유효량의 Ras-억제 활성을 단독으로 또는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 염 또는 전구약물이 아닌 적어도 하나의 치료제와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 치료적 유효량은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 Ras-억제 및/또는 질환-과정 억제 유효량, 예컨대 항암 유효량에 의하여 제공하는 양일 수 있다.
- [0596] 게다가, 본 발명은 예를 들면 종양 세포 성장, 증식, 생존, 침습 및 전이를 포함한 Ras-매개 생물학적 과정의 억제뿐 아니라, 화학요법, 기타 분자 표적된 치료제 및 방사선에 대한 내성에 의하여 치료 가능한 병태의 치료적 또는 예방적 치료 방법 및 과활성 또는 변이 Ras를 품는 암의 치료적 또는 예방적 치료 방법을 제공한다. 그러한 방법은 화학식 I-II의 적어도 하나의 Ras-억제 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물로부터의 Ras-억제 활성의 치료적 또는 예방적 유효량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0597] 예를 들면 하나 이상의 Ras-매개 생물학적 과정의 억제에 의하여 치료 가능한 질환 또는 병태는 암, 신경섬유종

증 또는 코스텔로 증후군이다. 한 실시양태에서, Ras-매개 생물학적 과정은 종양 세포의 성장, 증식, 생존, 전이, 약물 내성 및 방사선 내성으로부터 선택된다.

[0598] 상기 방법의 실시양태에서, 환자는 비정상, 변이 또는 과활성 ras 유전자 또는 Ras 단백질 또는 이상 Ras-매개 생물학적 과정에 대하여 환자의 조직, 혈액 또는 종양의 검정을 사용하여 사전선택한다.

[0599] 한 실시양태에서, 환자의 조직, 혈액 또는 종양은 비정상, 변이 또는 과활성 ras 유전자 또는 Ras 단백질 또는 이상 Ras-매개 생물학적 과정을 함유한다.

[0600] 본 발명에서 화합물은 예를 들면 하나 이상의 산성 치환기의 염 (예, 카르복실산 염, 술폰산 염 등) 및 하나 이상의 염기성 치환기의 염 (예, 아민의 염 등)을 포함할 수 있는 제약상 허용되는 염의 형태로 존재할 수 있다. 산성 치환기의 적절한 염은 예를 들면 금속 염 (예, 나트륨 염, 칼륨 염, 마그네슘 염, 아연 염 등) 및 암모늄 염 (예, NH_4^+ 염, 알킬암모늄 염, 4급 암모늄 염 등)을 포함한다. 염기성 치환기의 적절한 염은 예를 들면 산부가 염 (예, 히드로클로라이드 염, 히드로브로마이드 염, 카르복실레이트 염 (예, 아세테이트 염), 술페이트 염, 술포네이트 염 (예, 메실레이트 염), 포스페이트 염, 4급 암모늄 염 등을 포함한다.

[0601] 본 발명의 화합물은 또한 체내에서 정상 대사 과정, 예를 들면 약물의 에스테르 또는 아마이드 형태의 활성 약물의 가수분해를 통하여 전환될 때까지 통상적으로 불활성이거나 또는 완전 활성보다는 더 적은 활성인 약물 유도체 또는 약물 전구체 화합물인 전구약물로서 제공될 수 있다. 전구약물은 예를 들면 그의 전구약물 형태로 덜 독성이므로 모 약물 대신에 전구약물을 선택 및 사용할 수 있으며 및/또는 모 약물보다 더 우수한 흡수, 분배, 대사 및 배출 (ADME) 특성 등을 가질 수 있다. 전구약물은 약물이 또한 그의 의도한 표적이 아닌 세포 또는 과정과 상호작용하는 선택적 방법을 개선시키는데 사용될 수 있다. 그러한 접근법은 특히 예를 들면 심각한 의도하지 않은 및 바람직하지 않은 부작용을 갖기 쉬운 수 있는 암 치료에서 부작용을 예방 또는 감소시키는데 사용될 수 있다.

[0602] 용어 "전구약물"은 유도체가 온혈 동물, 예를 들면 인간에게 투여시 화합물 (약물)로 전환되는 화합물의 유도체를 나타낸다. 예를 들면 본 발명의 유도체 화합물의 효소 및/또는 화학적 가수분해 분열은 증명된 약물 형태가 방출되고, 분할된 모이머티 또는 모이머티들이 비독성으로 남아 있거나 또는 대사되는 방식으로 발생하여 비독성 대사산물이 생성된다. 예를 들면 카르복실산 기는 예를 들면 메틸 기 또는 에틸 기를 에스테르화시켜 에스테르를 산출할 수 있다. 에스테르를 대상체에게 투여시, 에스테르는 효소 또는 비-효소, 환원, 산화 또는 가수분해 분해되어 음이온성 기를 생성한다. 음이온성 기는 모이머티 (예, 아실옥시메틸에스테르)로 에스테르화되고, 분해되어 중간체 화합물을 생성하며, 이는 차후에 분해되어 활성 화합물을 산출할 수 있다.

[0603] 전구약물은 계내에서 화합물의 단리 및 정제 중에 또는 정제된 화합물을 적절한 유도체화제와 별도로 반응하여 생성될 수 있다. 예를 들면 히드록시 기는 촉매의 존재하에서 카르복실산으로 처리하여 에스테르로 전환될 수 있다. 분해 가능한 알콜 전구약물 모이머티의 예는 치환된 또는 비치환된, 분지된 또는 비분지된 알킬 에스테르 모이머티, 예를 들면 에틸 에스테르, 알케닐 에스테르, 디알킬아미노 알킬 에스테르, 예를 들면 디메틸아미노에틸 에스테르, 아실아미노 알킬 에스테르, 아실옥시 알킬 에스테르 (예, 피발로일옥시메틸 에스테르), 아릴 에스테르, 예를 들면 페닐 에스테르, 아릴-알킬 에스테르, 예를 들면 메틸, 할로 또는 메톡시 치환기로 임의로 치환된 벤질 에스테르, 아릴 및 아릴-알킬 에스테르, 아마이드, 알킬 아마이드, 디알킬 아마이드 및 히드록시 아마이드를 포함한다. 또 다른 예로서, 알킬옥시 기는 히드록실 기의 경우 전구약물 모이머티로서 작용할 수 있으며; 예를 들면 페닐 고리 상의 알콕시 기는 생체내 효소 탈메틸화되어 페놀성 히드록실 모이머티를 산출할 수 있다.

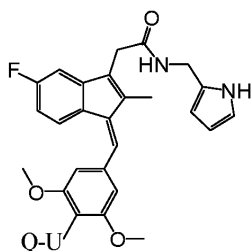
[0604] 본원의 기술내용을 숙지하면, 또한, 본 발명의 화합물은 전구약물의 형태로 존재할 수 있으며, 그러한 전구약물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 시약 및 합성 전환을 사용하여 생성될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 특정한 전구약물의 효능은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 하나 이상의 분석 방법 (예, 약동학, 생물학적 검정, 생체내 효능 실험 등)을 사용하여 측정될 수 있다.

[0605] 보다 구체적으로, 화학식 I 또는 II를 갖는 전구약물은 통상의 화학적 절차, 예컨대 본원에 기재된 예시의 절차를 사용하여 생성될 수 있다. 예를 들면 화학식 I의 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R' , R'' 중 임의의 하나 또는 E 상의 임의



의 치환기는 화학식 Q-U-, 예를 들면 $\text{Q}-\text{U}$ 을 가질 수 있으며, 여기서 U는 산소, 황, 질소, OCH_2 , SCH_2 및 NHCH_2 로 이루어진 군으로부터 선택되며; Q는 수소, 알킬, PEG-CO, HCO, 아세틸, 아미노산, 치환된 벤조산 및 인

[0607] 적절한 전구약물은 화학식 II의 화합물에 대하여 하기 예시된 바와 같은 것, 구체적으로 화합물 018의 예시의



[0608] 본원에서 사용된 바와 같이, 예를 들면 알킬, 알킬아미노, 알킬머캅토, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 알킬아미노알킬, 아미노알킬, 아릴알킬, 아릴시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴알킬레닐, 아릴시클로알킬, 디알킬아미노, 알킬카르보닐옥시, 디알킬아미노알킬, 시아노알킬, 할로알킬, 알킬카르보닐알킬카르보닐옥시, 디알킬알킬아미노알킬, 알킬술포닐, 알킬술피닐, 알킬술피닐옥시, 알킬술포닐옥시, 알킬렌디옥시, 카르보시클릴알킬, 아릴알킬카르보닐옥시, 헤테로아릴카르보닐옥시 및 페닐알킬을 포함하나 이에 한정되지 않는 본원에 기재된 임의의 치환기의 "알킬" 부분은 1-20개의 탄소 원자, 예를 들면 1 내지 약 10개의 탄소 원자 또는 1 내지 약 8개의 탄소 원자 또는 바람직하게는 저급 알킬, 즉 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유할 수 있는 직쇄형 또는 분지쇄형 포화 알킬을 의미한다. 본원에서 달리 명시하지 않는다면, "알킬"은 저급 알킬을 의미하는 것으로 추정한다.

[0611] 용어 "알킬닐"은 하나 이상의 삼중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬닐을 의미한다. 달리 명시하지 않는다면, 알킬닐은 2 내지 약 10개의 탄소 원자, 예를 들면 2 내지 약 8개의 탄소 원자 또는 바람직하게는 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 알킬닐의 예는 에틸닐, 프로피닐 (프로파르길), 부틸닐 등을 포함한다. 알케닐 또는 알킬닐 치환기는 예를 들면 할로젠, 니트로, 아미노, 히드록실, 티오, 아실, 알킬 및 시아노로 이

루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 치환기로 비치환되거나 또는 치환될 수 있다.

[0612] 용어 "아릴"은 관련 기술분야에서 통상적으로 이해되는 바와 같은 방향족 카르보시클릭 라디칼을 의미하며, 모노시클릭 및 폴리시클릭 방향족, 예를 들면 페닐 및 나프틸 고리를 포함한다. 바람직하게는, 아릴은 예를 들면 페닐, 나프틸, 비페닐 등을 포함한 하나 이상의 6-원 고리를 포함한다. 통상적으로, 아릴은 그의 고리 골격에서 6개 이상의 탄소 원자 (예, 고리를 생성하는 6 내지 약 10개의 탄소 원자)를 포함한다. 달리 명시하지 않는다면, "아릴" 그 자체는 비치환된 아릴 기를 지칭하며, 치환된 아릴 기는 포함하지 않는다. 치환된 아릴은 예를 들면 할로젠, 니트로, 아미노, 히드록실, 티오, 아실 및 알킬 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 치환기로 치환된 아릴일 수 있다. 아릴알킬, 벤질 또는 헤테로아릴 기는 본 발명에 따른 "아릴"을 고려하지 않는다는 점에 유의한다.

[0613] 본 발명에 따르면, 용어 "헤테로아릴"은 적어도 하나의 원자가 O, S 또는 N이며, 나머지 원자는 탄소인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 시클릭 방향족 라디칼을 지칭한다. 헤테로아릴 라디칼의 예는 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 티오펜릴, 푸라닐, 퀴놀리닐 및 이소퀴놀리닐을 포함한다. 달리 명시하지 않는다면, "헤테로아릴"은 비치환된 헤테로아릴을 지칭한다.

[0614] 추가로, 본 발명에 의하면, 용어 "헤테로시클릭"은 탄소 원자 및 질소, 황 및/또는 산소로부터 선택된 기타 원자의 3 내지 7 고리계를 함유하는 안정한, 포화, 부분 불포화 또는 불포화 모노시클릭, 비시클릭 또는 스피로 고리계를 지칭한다. 용어 "헤테로시클릭"은 "헤테로아릴 기"를 포함한다. 바람직하게는, 헤테로시클릭은 5, 6 또는 7-원 모노시클릭 고리이며, 질소, 산소 및/또는 황으로부터 선택된 헤테로원자 1, 2 또는 3개를 함유한다. 헤테로시클릭은 단독으로 결합되거나 또는 안정한 구조를 생성하는, 탄소 원자를 통하여 또는 헤테로시클릭의 임의의 헤테로원자를 통하여 모 구조에 알킬 링커를 통하여 결합될 수 있다 (그리하여 "헤테로시클릭알킬"이 됨). 상기 헤테로시클릭 고리의 예는 이소옥사졸릴, 티아졸리닐, 이미다졸리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 피롤릴, 피롤리닐, 피라졸릴, 피라닐, 피페리딜, 옥사졸릴 및 모르폴리닐이다.

[0615] 추가로, 본 발명에 따르면, 달리 명시하지 않는다면, 용어 "헤테로시클릭"은 3-7개의 원자로 이루어진 포화 또는 불포화, 비치환된 고리를 지칭하며, 그의 적어도 하나는 탄소 원자가 아니며, 예컨대 산소, 질소 또는 황 원자이다.

[0616] 구체적으로, 구조에서 원자의 개수의 범위를 나타낼 때 (예, C₁₋₁₂, C₁₋₈, C₁₋₆ 또는 C₁₋₄ 알킬, 알킬아미노 등), 특히 나타난 범위내에 속하는 탄소 원자의 임의의 하위범위 또는 개개의 개수를 사용할 수 있는 것으로 고려된다. 그래서, 예를 들면 본원에서 지칭된 임의의 화학 기 (예, 알킬, 알킬아미노 등)에 관하여 사용되는 바와 같이 1-8개의 탄소 원자 (예, C₁-C₈), 1-6개의 탄소 원자 (예, C₁-C₆), 1-4개의 탄소 원자 (예, C₁-C₄), 1-3개의 탄소 원자 (예, C₁-C₃) 또는 2-8개의 탄소 원자 (예, C₂-C₈)의 범위의 언급을 포함하며, 구체적으로 적절하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 및/또는 12개의 탄소 원자뿐 아니라, 적절하게는 그의 하위범위 (예, 1-2개의 탄소 원자, 1-3개의 탄소 원자, 1-4개의 탄소 원자, 1-5개의 탄소 원자, 1-6개의 탄소 원자, 1-7개의 탄소 원자, 1-8개의 탄소 원자, 1-9개의 탄소 원자, 1-10개의 탄소 원자, 1-11개의 탄소 원자, 1-12개의 탄소 원자, 2-3개의 탄소 원자, 2-4개의 탄소 원자, 2-5개의 탄소 원자, 2-6개의 탄소 원자, 2-7개의 탄소 원자, 2-8개의 탄소 원자, 2-9개의 탄소 원자, 2-10개의 탄소 원자, 2-11개의 탄소 원자, 2-12개의 탄소 원자, 3-4개의 탄소 원자, 3-5개의 탄소 원자, 3-6개의 탄소 원자, 3-7개의 탄소 원자, 3-8개의 탄소 원자, 3-9개의 탄소 원자, 3-10개의 탄소 원자, 3-11개의 탄소 원자, 3-12개의 탄소 원자, 4-5개의 탄소 원자, 4-6개의 탄소 원자, 4-7개의 탄소 원자, 4-8개의 탄소 원자, 4-9개의 탄소 원자, 4-10개의 탄소 원자, 4-11개의 탄소 원자 및/또는 4-12개의 탄소 원자도 기재한다.

[0617] 본 발명의 개시내용에 비추어, 본 발명의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법에 의하여, 예를 들면 주어진 화합물을 구조 변경시켜 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 통상의 합성 전환을 사용하는 이용 가능한 빌딩 블록으로부터의 직접 합성에 의하여 생성될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 예를 들면 (Sperl et al., 미국 특허 출원 공개 공보 번호 US 2003/0009033 A1, Jan. 9, 2003; Sperl et al., 미국 특허 번호 6,071,934, June 6, 2000; Sperl et al., 국제 공개 공보 번호 WO 97/47303, Dec. 18, 1997; Whitehead et al., 미국 특허 출원 공개 공보 번호 US 2003/0176316 A1, Sept. 18, 2003; Thompson et al., 미국 특허 번호 6,538,029 B1, March 25, 2003; Li et al., 미국 특허 출원 공개 공보 번호 US 2003/0194750 A1, Oct. 16, 2003; and Shen et al., 미국 특허 번호 3,888,902, June 10, 1975; Alcalde, et al., *Org. Biomol. Chem.*,

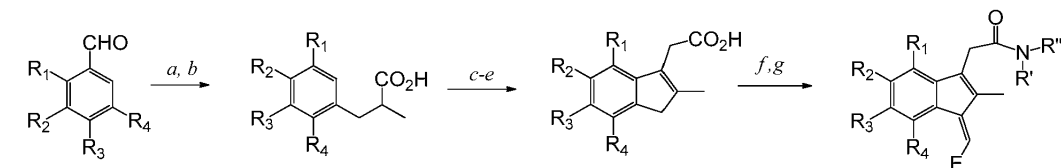
6, 3795-3810 (2008); Magar and Lee, *Org. Lett.*, 15, 4288-4291 (2013))을 참조한다.

[0618] 예를 들면 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 I에 도시된 일반적인 접근에 따라 합성될 수 있다:

[0619] <반응식 I>

[0620]

[0621]



a. $(\text{EtCO})_2\text{O}$, EtCO_2Na , 환류; b. H_2 , Pd-C; c. PPA, 50-80°C; d. $\text{NCCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, AcOH, AcONH_4 , 톨루엔, 딤-스타크; e. KOH, H_2O ; f. NaOCH_3 , CH_3OH , E-CHO; g. (1) CDI, CH_2Cl_2 , (2) $\text{R}'\text{R}''\text{NH}$, 피리딘, 가온

[0622]

원하는 치환된 또는 비치환된 인덴 유도체를 생성하기 위한 반응식 I에 제시된 합성 단계 모두를 달성하는 상세한 방법은 공개된 문헌에서 광범위하게 보고된다 (예, Sperl, et al., 1997, 2000, 2003, 상동; Li, et. el., 2003, 상동; Thompson, et. al., 2003, 상동; Whitehead, et. al., 2003, 상동); Alcatel, et al., 2008, 상동; Magar and Lee, 2013, 상동; Shen et al., 1975, 상동). 반응식 I에서, 단계 a에 사용된 벤즈알데히드 빌딩 블록 및/또는 단계 f에 사용된 알데히드 빌딩 블록 (E-CHO) 및/또는 단계 g에 사용된 1급 또는 2급 아민 ($\text{R}'\text{R}''\text{NH}$) 빌딩 블록은 비치환되거나 또는 본 발명의 화학식 I 또는 II의 원하는 최종 생성물을 산출하는데 필요한 임의의 원하는 치환기(들)로 독립적으로 치환될 수 있다.

[0623]

예를 들면 반응식 I에서 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 에서 원하는 치환기를 갖는 벤즈알데히드 빌딩 블록은 상업적으로 구입 가능하며 및/또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법에 의하여 통상적으로 생성될 수 있다. 예를 들면 반응식 I에서 독립적으로 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 에서 그러한 임의적인 치환기(들)는 수소, 할로젠, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 히드록실, 카르복실, 알콕시, 포르밀옥시, 히드록시알킬, 알데히드, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 시아노, 시아노알킬, 니트로, 아지도 및, 알킬술피닐옥시, 알킬술포닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시알킬옥시, 아미노카르보닐옥시알킬옥시, 아릴카르보닐옥시, 아릴알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 헤테로시클릴알킬카르보닐옥시, 포스포노옥시, 포스포노알킬옥시 및 술폰아미도로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기를 포함하나 이에 제한되지는 않거나 또는 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중 임의의 2개는 알킬렌디옥시 기를 형성한다.

[0624]

마찬가지로, 반응식 I에서 E에서 임의의 원하는 기를 갖는 것으로 제시된 알데히드 빌딩 블록 (E-CHO)는 구입할 수 있으며 및/또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법에 의하여 생성될 수 있다. 예를 들면 반응식 I의 E에서 상기 임의적인 기는 임의의 원하는 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화, 7-원, 6-원, 5-원, 4-원 또는 3-원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 상기 고리 상의 치환기는 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 카르복실, 알콕시, 포르밀옥시, 히드록시알킬, 알데히드, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 시아노, 시아노알킬, 니트로, 아지도 및, 알킬술피닐옥시, 알킬술포닐옥시, 카르바메이트, 카르바미도, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시알킬옥시, 아미노카르보닐옥시알킬옥시, 아릴카르보닐옥시, 아릴알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 헤테로시클릴알킬카르보닐옥시, 포스포노옥시, 포스포노알킬옥시 및 술폰아미도로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 기 중 하나 이상을 포함할 수 있거나 또는, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 중 임의의 2개는 알킬렌디옥시 기를 형성한다.

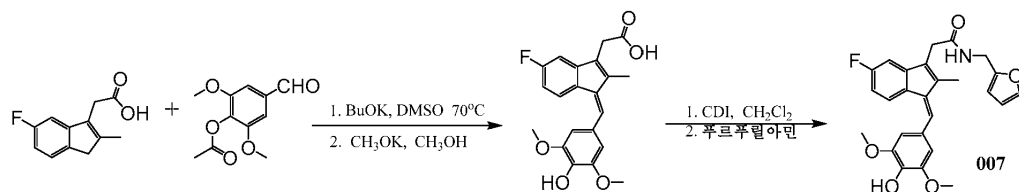
[0625]

게다가, 반응식 I에 제시된 바와 같은 1급 또는 2급 아민 빌딩 블록 ($\text{R}'\text{R}''\text{NH}$)은 상업적으로 구입될 수 있으며 및/또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법에 의하여 통상적으로 생성될 수 있다. 예를 들면 독립적으로 반응식 I의 R' 및 R'' 에서 상기 임의적인 치환기는 수소, 히드록실, 알킬, 아릴옥시, 시아노알킬, 할로알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 히드록시알킬, 폴리히드록시알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴시클로알킬, 아릴시클로알케닐, 카르보시클릭 및 카르보시클릴알킬 (여기서 카르보시클릭 및 카르보시클릴알킬의 카르보사이클은 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 함유하는 7-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1 또는 2개의 이중 결합을 함유

하는 6-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 5-원 카르보시클릭 고리, 이중 결합을 갖지 않거나 또는 1개의 이중 결합을 함유하는 4-원 카르보시클릭 고리 및 이중 결합을 갖지 않는 3-원 카르보시클릭 고리로부터 선택됨), 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬 (여기서 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로사이클은 7-원 헤테로시클릭 고리, 6-원 헤테로시클릭 고리 및 5-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택됨)을 포함하지만 이에 제한되지는 않으며, 상기 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬레닐, 아릴시클로알킬 또는 아릴시클로알케닐 구조의 아릴 또는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 구조는 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복사아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미도 중 하나 이상으로 임의로 치환되며; R"는 수소, 알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 시아노알킬, 할로알킬, 알킬카르보닐알킬카르보닐옥시, 피리딜 및 COR₁₁로부터 선택되며, 여기서 R₁₁은 수소, 아미노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬머캅토 및 아릴로부터 선택되거나; 또는 R' 및 R"는 함께 적어도 하나의 질소 및 임의로 산소 및/또는 황을 함유하는 5-, 6- 또는 7-원, 포화 또는 불포화, 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 상기 헤테로시클릭 고리는 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬머캅토, 카르복사아미도, 알데히도, 시아노, 옥소, 알킬카르보닐옥시 및 술폰아미드 중 하나 이상으로 임의로 치환된다.

[0626] 보다 구체적인 예로서, 화학식 II의 특정한 화합물은 핵심 중간체인 치환된 인데닐 아세트산을 포함하는 하기 반응식 II에 도시된 일반적인 접근법에 따라 합성될 수 있다.

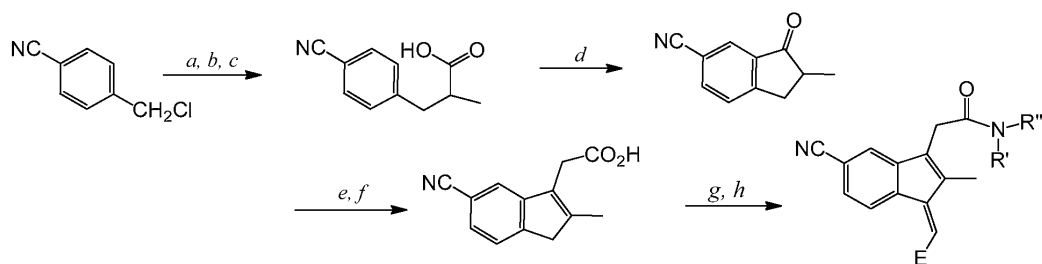
[0627] <반응식 II>



[0628]

[0629] R_1 , R_2 , R_3 또는 R_4 에서의 특정한 치환기 (예, 상기 반응식 II에서, R_2 는 플루오로임)의 경우, 치환된 인데닐 아세트산 중간체의 제조를 위한 출발 물질은 중간체 및 최종 생성물에서 요구되는 치환기(들)의 성질 및 추구되는 최적의 반응 조건에 의존하여 반응식 I 및 II에 도시된 것과는 임의로 상이하다. 예를 들면 R_2 에서의 시아노기의 부착은 하기 반응식 III에서 예시된 바와 같이 출발 물질로서 시아노-치환된 벤질 할라이드를 사용하여 달성될 수 있다 (예, Shen, et al., 1975로부터 변형된 바와 같음):

[0630] <반응식 III>

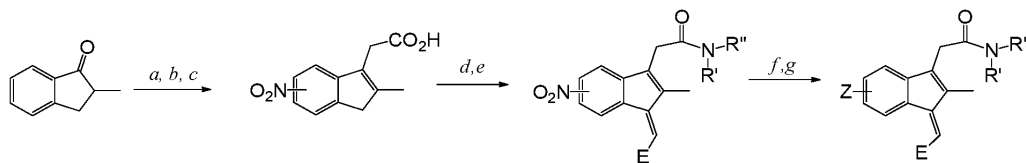


[0631]

[0632] a. $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$, Na, EtOH; b. NaOH, EtOH; c. H_2SO_4 , aq.; d. PPA, 83–90°C, 2h; e. $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $\text{Zn}(\text{Hg})$, I_2 , 벤젠; f. NaOH, 에탄올, 가운; g. NaOCH_3 , CH_3OH , E-CHO; h. (1) CDI, CH_2Cl_2 ; (2) R'R''NH, 피리딘, 가운

[0633] 다양한 치환기는 합성 과정에서 화학식 I 또는 II의 화합물의 R₁, R₂, R₃ 및 R₄에 도입될 수 있다. 상기 기재된 반응식 I-III 이외에, 하기 반응식 IV는 R₁-R₄에서의 치환기의 변동에 대한 또 다른 접근법을 예시한다.

[0634] <반응식 IV>

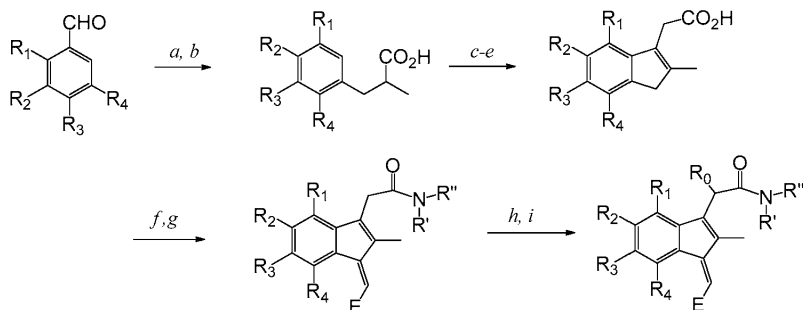


[0635]

[0636] a. KNO_3 , H_2SO_4 , 46%; b. $\text{NCCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, AcOH , AcONH_4 , 톨루엔, 딘-스타크; c. (1) KOH , EtOH , H_2O , (2) HOAc ; d. NaOCH_3 , CH_3OH , E-CHO ; e. (1) CDI , CH_2Cl_2 , (2) $\text{R}'\text{R}''\text{NH}$, 피리딘, 가온; f. Zn , HOAc ; g. 표준 절차 $\text{Z}=\text{NR}'\text{R}''$, NHSO_2R , 이소시아니드, NHCOR , 아지드, 우레아, 카르바메이트, 할로젠, OH , 시프 염기 등.

[0637] 또한, 본 발명의 화학식 I 또는 II의 의학적으로 유용한 화합물에서 R 및/또는 R_0 에서는 광범위한 변동이 이루어질 수 있다. 예를 들면 통상의 기술자는 필요할 경우 하기 반응식 V에 의하여 예시된 일반적인 합성 접근예를 사용하거나 또는 채택할 수 있다.

[0638] <반응식 V>

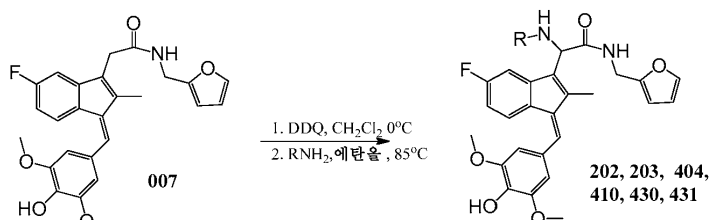


[0639]

[0640] a. $(\text{EtCO})_2\text{O}$, EtCO_2Na , 환류; b. H_2 , Pd-C ; c. PPA , $50-80^\circ\text{C}$; d. $\text{NCCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, AcOH , AcONH_4 , 톨루엔, 딘-스타크; e. KOH , H_2O ; f. NaOCH_3 , CH_3OH , E-CHO ; g. (1) CDI , CH_2Cl_2 , (2) $\text{R}'\text{R}''\text{NH}$, 피리딘, 가온; h. DCM , -15°C , DDQ ; i. R_0^- , 에탄올, 85°C

[0641] 하기 반응식 VI에서 예시된 보다 구체적인 실시예에서, 본 발명의 화합물, 예컨대 화합물 007은 R 및/또는 R_0 에서 각종 상이한 치환기를 갖는 그의 기타 의학적 유용한 유도체, 예컨대 화합물 202, 203, 404, 410, 430 및 431을 생성하기 위한 출발점으로서 작용할 수 있다.

[0642] <반응식 VI>



[0643]

[0644] 게다가, 화학식 I 또는 II의 화합물에서 측쇄 링커의 길이에서의 변동은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의하여 공지된 방법을 채택하여 도입될 수 있다. 예를 들면 문헌(Magar and Lee 2013, 상동)의 방법의 변형은 $n=0$ 인 화학식 I 및 II의 화합물을 생성하는데 사용될 수 있다.

[0645] 이들 일반적인 합성 접근법을 사용한 보다 구체적인 및 상세한 예시는 하기의 특정한 실시예에서 제공된다. 게다가, 본 발명의 개시내용을 숙지하는 관련 기술분야의 통상의 기술자는 화학식 I 또는 II의 임의의 화합물이 최종 생성물에서 요구되는 바와 같은 상이한 치환기로 변형될 수 있으며 및/또는 합성, 예를 들면 반응식 I, II, III, IV, V 또는 VI에 따른 합성의 최종 생성물이 원하는 바와 같이 상이한 치환기로 변형될 수 있다는 것

을 숙지할 것이다. 화학식 I 및 II의 전구체, 빌딩 블록, 중간체 또는 끝에서 두번째 생성물 화합물에 대한 원하는 치환기의 배치, 제거 및/또는 상호전환은 하기에서 간략하게 검토되는 바와 같이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 통상의 방법에 의하여 달성될 수 있다.

[0646] 하나 이상의 히드록실 기는 예를 들면 임의의 공지된 방법, 예를 들면 스원(Swern) 산화를 사용하여 달성될 수 있는 직접 산화에 의하여 또는, 금속 산화제, 예컨대 산화크로뮴 (예, 삼산화크로뮴), 산화망가니즈 (예, 이산화망가니즈 또는 과망가니즈산염) 등과의 반응에 의하여 옥소 유도체로 전환될 수 있다. 1급 알콜은 예를 들면 스원 산화에 의하여 알데히드로 산화될 수 있거나 또는 이들은 예를 들면 금속 산화제와의 반응에 의하여 카르복실산 (예, $-CO_2H$)으로 산화될 수 있다. 유사하게는, 티올 (예, $-SR$, $-SH$ 등)은 적절한 산화제와의 반응에 의하여 산화된 황 유도체 (예, $-SO_2R$ 등)로 전환될 수 있다.

[0647] 하나 이상의 히드록실 기는 예를 들면 적절한 에스테르화제, 예컨대 무수물 (예, $(R(CO))_2O$) 또는 산 클로라이드 (예, $R(CO)Cl$) 등과의 반응에 의하여 에스테르 (예, $-CO_2R$)로 전환될 수 있다. 하나 이상의 히드록실 기는 적절한 술폰화제, 예를 들면 술폰닐 클로라이드 (예, RSO_2Cl) 등과의 반응에 의하여 술폰네이트 (예, $-SO_2R$)로 전환될 수 있으며, 여기서 R은 예를 들면 본원에 기재된 유기 치환기를 포함한 임의의 적절한 치환기이다. 에스테르 유도체는 또한 예를 들면 하나 이상의 카르복실산 치환기 (예, $-CO_2H$)를 알킬화제, 예를 들면 디아조알칸 (예, 디아조메탄), 알킬 또는 아릴 아이오다이드 등과 반응시켜 얻을 수 있다. 하나 이상의 아미드는 예를 들면 카르복실산의 활성화 (예, 산 클로라이드로의 전환에 의하여 또는 카르보디이미드 시약과의 반응에 의하여)를 포함한 적절한 아미드-형성 조건 하에서 하나 이상의 카르복실산과 아민의 반응에 이어서 활성화된 종을 적절한 아민으로 커플링시켜 얻을 수 있다.

[0648] 하나 이상의 히드록실 기는 적절한 활성화제 (예, 포스핀 등)의 존재하에서 할로겐화제, 예를 들면 N-할로숙신아미드, 예컨대 N-아이오도숙신아미드, N-브로모숙신아미드, N-클로로숙신아미드 등을 사용하여 할로겐으로 전환될 수 있다. 하나 이상의 히드록실 기는 또한 적절한 염기의 존재하에서 하나 이상의 히드록실을 예를 들면 알킬화제와 반응시켜 에테르로 전환될 수 있다. 적절한 알킬화제는 예를 들면 알킬 또는 아릴 술폰네이트, 알킬 또는 아릴 할라이드 등을 포함할 수 있다. 하나 이상의 적절하게 활성화된 히드록실, 예를 들면 술폰네이트 에스테르 및/또는 하나 이상의 적절하게는 활성화된 할라이드는 예를 들면 티올, 시아노, 할라이드 이온 또는 아민 (예, H_2NR , 여기서 R은 원하는 치환기임) 등을 포함할 수 있는 친핵체를 사용한 치환에 의하여 해당 시아노, 할로 또는 아미노 유도체로 전환될 수 있다.

[0649] 아민은 관련 기술분야에 공지된 각종 방법, 예를 들면 하나 이상의 아미드 기의 가수분해에 의하여 얻을 수 있다. 아민은 또한 적절한 조건, 예를 들면 환원성 아미도화 조건 등의 하에서 하나 이상의 적절한 옥소 기 (예, 알데히드 또는 케톤)을 하나 이상의 적절한 아민과 반응시켜 얻을 수 있다. 하나 이상의 아민은 다시 다수의 기타 유용한 유도체, 예를 들면 아미드, 술폰아미드 등으로 전환될 수 있다.

[0650] 화학식 I 또는 II의 화합물의 특정한 화학적 변형은 하기와 같은 신규한 또는 변형된 생물학적 성질을 갖는 유용한 신규한 변형예를 얻고자 할 경우 도입될 수 있다: Ras-매개 생물학적 과정을 억제하기 위한 신규하거나 또는 개선된 효력 및/또는 선택성, 종양 세포 성장, 증식, 생존, 침습 및 전이와 같은 (이에 제한되지 않음) 질환 과정에 대한 개선된 효능뿐 아니라, 화학요법에 대한 내성, 기타 분자 표적화된 요법 및, 방사선뿐 아니라, 개선된 경구 생체이용률, 특히 숙주 포유동물에서의 더 적은 독성, 주어진 숙주 포유동물에서의 더욱 이로운 약동학 및/또는 조직 분포 등. 그러므로, 본 발명은 하나 이상의 널리 공지된 화학 반응을 주어진 화합물에 적용하여 예를 들면 하나 이상의 페놀성 히드록실 기(들)가 에스테르, 술폰네이트 에스테르 또는 에테르 기에 의하여 대신에 대체될 수 있으며; 하나 이상의 메틸 에테르 기(들)가 페놀성 히드록실 기에 의하여 대신 대체될 수 있으며; 하나 이상의 페놀성 히드록실 기(들)는 방향족 탄화수소 치환기에 의하여 대신 대체될 수 있으며; 2급 아민 부위는 아미드, 술폰아미드, 3급 아민 또는 알킬 4급 암모늄 염에 의하여 대신 대체될 수 있으며; 3급 아민 부위는 2급 아민에 의하여 대신 대체될 수 있으며; 하나 이상의 방향족 수소 치환기(들)는 할로젠, 니트로, 아미노, 히드록실, 티올 또는 시아노 치환기에 의하여 대신 대체될 수 있는 유도체를 얻어서 화학식 I-II의 유용한 신규한 화합물을 얻는 방법을 사용한다.

[0651] 화학량론적 양의 특정한 반응물에 의존하여 화학식 I 또는 II의 화합물은 각각의 이용 가능한 위치 중 하나, 일부 또는 전부에서 치환될 수 있다. 예를 들면 상기 화합물을 특정량의 CH_3COCl 과 반응시킬 경우, 아세테이트 치환기는 예를 들면 에테르 또는 아미노 위치를 포함할 수 있는 이용 가능한 위치 중 하나, 일부 또는 전부를

도입할 수 있다.

[0652]

기타의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: (1) 화학식 I 및 II의 화합물에서 하나 이상의 페놀성 히드록실 위치에서 에스테르, 술포네이트 에스테르 및 에테르 치환기로의 전환: 예를 들면 에스테르 또는 술포네이트 에스테르의 제조의 경우 주어진 화합물은 무수 피리딘 또는 트리에틸아민 중에서 산 할라이드 (예, RCOX 또는 RSO_2X , 여기서 X는 Cl, Br 또는 I이며, R은 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 지방족 또는 방향족 라디칼임)와 반응시킬 수 있으며; 대안으로 주어진 화합물은 트리에틸아민 중에서 산 (RCO_2H 또는 RSO_3H) (여기서 R은 지방족 또는 방향족 라디칼임) 및 디시클로헥실카르보다이미드와 반응하여 에스테르 또는 술포네이트 에스테르를 생성할 수 있으며; 에테르의 제조의 경우, 주어진 화합물은 무수 아세톤 중에서 무수 탄산칼륨과 함께 유기 할라이드 (예, RX 또는 RCH_2X , 여기서 X는 Cl, Br 또는 I이며, R은 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 지방족 또는 방향족 라디칼임)와 반응하며; (2) 에테르 메틸 기(들)의 제거에 의한 페놀성 히드록실 작용기의 제공 및/또는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 유도체에서 에스테르, 술포네이트 또는 기타 에테르로의 모이어티의 전환: 예를 들면 메틸 에테르 치환기의 가수분해 분해 및 페놀성 히드록실 모이어티로의 전환의 경우, 주어진 화합물을 CH_2Cl_2 중에서 BBr_3 또는 $\text{BX}_3 \cdot (\text{CH}_3)_2\text{S}$ (여기서 X는 F, Cl 또는 Br임)와 반응시키며; 생성된 페놀은 상기 기재된 바와 같이 에스테르, 술포네이트 에스테르 또는 에테르로 전환될 수 있으며; (3) 화학식 I 또는 II의 화합물에서 아민 부위에서 아미드 또는 술폰아미드 유도체의 제조: 예를 들면 아미드 또는 술폰아미드 유도체의 제조의 경우, (1)에서 상기 기재된 동일한 일반적인 절차가 적용되며; 어느 한 경우 (절차 (1) 또는 (3))에서, 적절한 작용기 보호 전략 (선택된 기(들)의 차단/차단해제)을 적용하여야만 할 수 있으며; (4) 화학식 I 또는 II의 화합물에서 2급 아민 작용기의 3급 아민으로의 전환: 예를 들면 3급 아민의 제조의 경우, 주어진 화합물을 알데히드와 반응시킨 후, 생성된 생성물을 NaBH_4 로 환원시키고; 대안으로 알킬 암모늄 염의 제조의 경우, 주어진 화합물을 무수 비양성자성 용매 중에서 알킬 할라이드 (RX , 여기서 X는 Cl, Br 또는 I이며, R은 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 지방족 라디칼임)와 반응시키며; (5) 화학식 I 또는 II의 화합물에서의 3급 아민 작용기의 2급 아민으로의 전환: 예를 들면 2급 아민의 제조의 경우, 주어진 화합물을 브로민화시아노젠과 반응시켜 시안아미드 유도체를 생성한 후, LiAlH_4 로 처리하며; (6) 화학식 I 또는 II의 주어진 화합물에서의 하나 이상의 페놀성 히드록실 기의 방향족 수소 치환기로의 전환: 예를 들면 주어진 화합물을 (필요할 경우 임의의 아민 치환기(들)의 적절한 보호 후) 트리플레이트 에스테르로 전환시켜 해당 데옥시 화합물을 얻으며; (7) 화학식 I 또는 II의 화합물에서 아릴계(들)에서의 하나 이상의 수소 치환기(들)의 할로젠, 니트로, 아미노, 히드록실, 티올 또는 시아노 기에 의한 치환: 예를 들면 브로민-치환된 유도체의 제조의 경우, 주어진 화합물을 H_2O 중의 Br_2 과 반응시키며; 기타 치환된 유도체의 제조의 경우, 주어진 화합물을 HNO_3/HOAc 로 처리하여 니트로-치환된 ($-\text{NO}_2$) 유도체를 제공하며; 다시 니트로-유도체를 아미노 유도체로 환원시킬 수 있으며, 아미노 유도체는 널리 공지되며, 수행되는 디아조늄 치환 반응에 의하여 클로로, 아이오도, 시아노, 티올 및 히드록실 치환의 기원점이 된다. 화학식 I 및 II에 의하여 나타난 화합물 및 그의 유도체의 패밀리의 임의의 원하는 구성원에 접근하는데 사용될 수 있는 합성 및 유도체화 절차의 보다 상세한 구체적인 예시는 하기와 같은 실시예에서 제공된다.

[0653]

화학식 I 또는 II의 특정한 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소(들)를 가질 수 있으며, 그리하여 그러한 화합물은 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 존재할 수 있는 것으로 이해될 것이다. 달리 명시하지 않는다면, 본 발명은 그의 임의의 라세메이트를 포함한 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 포함한다. 필요할 경우, 별도의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체는 적절한 키랄 출발 물질로부터 합성될 수 있거나 또는 라세메이트는 관련 기술분야에 널리 공지된 통상의 절차, 예컨대 부분입체이성질체 또는 부분입체이성질체염 등의 키랄 크로마토그래피, 분별 결정화에 의하여 분해될 수 있다. 특정한 화합물은 기하 이성질체, 예를 들면 기하이성질체 Z 및 E를 갖는 이중-결합된 치환기를 갖는 화합물로서 존재할 수 있으며, 본 발명은 특정한 이성질체, 예를 들면 바람직한 Z 이성질체를 포함한 모든 상기 이성질체를 포함한다. 또한, 특정한 화합물은 제한된 회전이 존재하며 및/또는 기타 기하 이성질체가 가능한 치환기를 포함할 수 있다. 예를 들면 특정한 옥심 치환기는 신(syn) 또는 안티(anti) 구성으로 존재할 수 있다. 본 발명은 모든 가능한 힌더드 회전 이성질체를 포함한 모든 기타 구조 및 기타 기하 이성질체를 포함한다.

[0654]

관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명에 의하여 제공되거나 또는 사용되는 화합물의 화학 구조의 증거 또는 확인이 예를 들면 양성자 및/또는 탄소 NMR 분광학, 질량 분광학, X선 결정학, 화학적 분해 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 적어도 하나 이상의 널리 공지되고 확립되고, 검증된 방법을 사용하여 입증될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

- [0655] 화학식 I 또는 II의 하나 이상의 화합물(들) 또는 그의 제약상 허용되는 염(들) 또는 전구약물(들)은 조성물, 예를 들면 제약 조성물에 포함될 수 있다. 그러한 점에서, 본 발명은 추가로 그의 제약상 허용되는 염(들) 또는 전구약물(들)의 형태로 존재할 수 있는 화학식 I 또는 II의 적어도 하나의 화합물의 유효량 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물은 바람직하게는 화학식 I 또는 II의 적어도 하나의 Ras-억제 화합물의 치료적 또는 예방적 유효량을 포함한다. 치료적 또는 예방적 유효량은 본 발명의 화합물 또는 조성물을 투여하는 환자에서 치료적 또는 예방적 반응을 생성하는 양을 포함할 수 있다. 치료적 또는 예방적 유효량은 예를 들면 Ras-억제 및/또는 항암 유효량을 포함할 수 있다.
- [0656] 본 발명의 조성물은 또 다른 Ras-억제 화합물일 수 있거나 또는 아닐 수 있으며, 항암 화합물일 수 있는 화학식 I 또는 II의 화합물을 제외한 치료적 또는 예방적 유효량의 적어도 하나의 추가의 화합물을 추가로 포함할 수 있다. 추가의 화합물이 화학식 I 또는 II의 화합물을 제외한 Ras-억제 화합물인 경우, 바람직하게는 조성물 중에서 Ras-억제량으로 존재한다. 추가의 화합물이 일반적으로 항암 화합물인 경우, 바람직하게는 조성물 중에서 항암 유효량으로 존재한다.
- [0657] 본 발명의 조성물은 화학식 I 또는 II의 하나 이상의 화합물(들)을 적절한 제약상 허용되는 담체와 조합하여 생성될 수 있으며, 예를 들면 고체, 반고체, 액체 또는 기체 형태로 제제를 포함할 수 있는 적절한 제제, 예컨대 정제, 캡슐, 분말, 그라눌, 연고, 액제, 좌제, 주사액, 흡입제 및 에어로졸 및, 투여의 개개의 경로에 대하여 관련 기술분야에 공지된 기타 제제로 제제화될 수 있다. 제약상 투여 형태에서, 화학식 I 또는 II의 화합물은 단독으로 사용될 수 있거나 또는, 본원에 기재된 바와 같이 기타 화합물, 예를 들면 기타 Ras-억제 화합물과 적절한 연관뿐 아니라, 조합하여 사용될 수 있다.
- [0658] 임의의 적절한 약리학상 또는 생리학상 허용되는 담체가 사용될 수 있다. 하기 방법 및 담체는 단지 예시를 위한 것이며, 어떠한 방식으로든 제한하지 않는다. 경구 제제의 경우, 화학식 I 또는 II의 화합물은 단독으로 또는 치료적 또는 예방적 유효량의 적어도 하나의 기타 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 활성 성분(들)은 필요할 경우 정제, 분말, 그라눌, 캡슐 등을 생성하기에 적절하게 조합될 수 있다.
- [0659] 적절한 첨가제는 예를 들면 락토스, 만니톨, 옥수수 전분 또는 감자 전분을 포함할 수 있다. 적절한 첨가제는 또한 결합제, 예를 들면 결정질 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 아카시아 또는 젤라틴; 붕해제, 예를 들면 옥수수 전분, 감자 전분 또는 나트륨 카르복시메틸셀룰로스; 또는 윤활제, 예컨대 탈크 또는 스테아르산마그네슘을 포함할 수 있다. 필요할 경우, 기타 첨가제, 예를 들면 희석제, 완충제, 습윤화제, 방부제 및/또는 풍미제 등이 조성물에 포함될 수 있다.
- [0660] 본 발명에 따라 사용되는 Ras-억제 화합물은 수성 또는 비수성 용매, 예컨대 식물성 유, 합성 지방족 산 글리세리드, 고급 지방족 산 또는 프로필렌 글리콜의 에스테르 (필요할 경우, 통상의 첨가제, 예컨대 가용화제, 등장화제, 현탁제, 유화제, 안정화제 및 방부제와 함께) 중에서 용해, 현탁 또는 유화에 의하여 주사 또는 주입을 위한 제제로 제제화될 수 있다.
- [0661] 화학식 I 및 II의 화합물은 또한 흡입에 의하여 투여하고자 하는 에어로졸 제제로 생성될 수 있다. 그러한 에어로졸 제제는 가압된 허용되는 추진제, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 프로판, 질소 등에 배치될 수 있다.
- [0662] 화합물은 다양한 염기, 예컨대 유화 염기 또는 수용성 염기와의 혼합에 의하여 좌제로 제제화될 수 있다. 좌제 제제는 직장 투여될 수 있으며, 체온에서는 용융되지만, 실온에서는 고체인 비히클, 예컨대 코코아 버터, 카르보왁스 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함할 수 있다.
- [0663] 각각의 투여 단위, 예를 들면 티스푼 가득, 정제 또는 좌제가 화학식 I 또는 II의 화합물을 함유하는 조성물의 미리 결정된 양을 함유하는, 경구 또는 직장 투여를 위한 단위 투여 형태, 예컨대 시럽, 엘릭시르 및 현탁액이 제공될 수 있다. 유사하게는, 주사 또는 정맥내 투여를 위한 단위 투여 형태는 무균수, 정상 염수 또는 기타 제약상 허용되는 담체 중의 액제로서 조성물을 포함할 수 있다.
- [0664] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "단위 투여 형태"는 인간 및 동물 대상체에게 단일 투여로서 적절한 물리적 불연속 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 미리 결정된 양의 화학식 I 또는 II의 적어도 하나의 화합물(들) (단독 또는 필요할 경우 또 다른 치료적 또는 예방적 약제와 함께)을 함유한다. 단위 투여량은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의하여, 예를 들면 제약상 허용되는 담체와 연관하여 원하는 효과를 생성하기에 충분한 활성 성분의 양을 계산하여 결정될 수 있다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 단위 투여 형태에 대한 세부사항은 개개의 숙주에서 달성하고자 하는 특정한 효과 및 화합물(들)과 연관된 특정한 약물력학에 의존한다.

- [0665] 제약상 허용되는 담체, 예를 들면 비히클, 아주반트, 부형제 또는 희석제는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 접근 가능하며, 통상적으로 상업적으로 입수 가능하다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 사용되는 조성물의 정확한 배합을 위한 투여의 적절한 방법을 용이하게 결정할 수 있다. 투여량에서의 임의의 필수 조절은 통상적으로 숙련의에 의하여 용이하게 결정되어 치료되는 병태의 성질 및 경중도를 설명할 수 있다. 투여량에서의 조절은 또한 기타의 인자, 예를 들면 개개의 환자의 전체적인 신체적 건강, 성별, 연령, 이전의 의학적 이력에 기초하여 이루어질 수 있다.
- [0666] 화학식 I 및 II의 화합물은 각종 치료적 및 예방적 (질환 예방) 적용예에 사용될 수 있으며, 또한 비-치료적 또는 비-예방적 적용예에 사용될 수 있다. 이들 화합물 중 하나 이상은 예를 들면 진단 키트, 생물학적 검정 등에서의 조절로서 사용될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 예를 들면 암의 치료 또는 예방에 대하여 또는 Ras-매개 생물학적 과정(들)의 억제에 의하여 치료 가능한 병태 (예, 비정상적 병태 또는 질환)의 치료 또는 예방에 대하여 치료적 또는 예방적으로 적용된다. 화학식 I 및 II의 화합물은 단독으로 투여될 수 있거나 또는, 화학식 I 또는 II의 화합물을 제외한 적어도 하나의 추가의 화합물의 치료적 또는 예방적 유효량과 조합하여 투여될 수 있다.
- [0667] 따라서, 본 발명은 추가로 환자에게 화학식 I 또는 II의 적어도 하나의 Ras-억제 화합물의 Ras-억제량을 투여하는 것을 포함하는, 하나 이상의 Ras-매개 생물학적 과정의 억제에 의하여 치료 가능한 병태의 치료적 또는 예방적 치료 방법을 제공한다. 보다 구체적으로, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 적어도 하나의 화합물의 Ras-억제 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 하나 이상의 Ras-매개 생물학적 과정의 억제에 의하여 치료 가능한 병태의 치료적 또는 예방적 치료 방법을 제공한다.
- [0668] 다수의 병태는 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있다. 화학식 I 및 II의 화합물 및 그의 조성물은 화학요법, 기타 분자 표적된 요법 및 방사선에 대한 내성뿐 아니라, 종양 세포 성장, 증식, 생존, 침습 및 전이로서 Ras-조절된 과정을 포함하나 이에 제한되지는 않는 생물학적 현상을 조절하기 위하여 의학적으로 사용될 수 있다. 그러므로, 화학식 I 및 II의 화합물은 Ras-매개 세포성 작용의 억제에 의하여 조절될 수 있는 질환 및 병태의 치료에서 유용하다. 그러한 질환은 예를 들면 과활성 Ras (예, 변이 Ras 포함)가 연루되어 있는 질환을 포함하며; 그러한 질환은 주로 무엇보다도 암을 포함한다. 화학식 I 또는 II의 화합물은 암을 갖는 환자, 특히 암이 화학식 I 또는 II의 화합물(들)에 의하여 억제되는 근본적인 과활성, 과발현되거나 또는 변이 Ras-매개 병리학 적 과정을 갖는 환자에서 유효한 작용을 갖는 것으로 예상될 수 있다. 화학식 I 또는 II의 화합물(들)의 Ras-억제량의 투여에 의하여 치료 가능하거나 또는 예방 가능한 것으로 예상되는 기타 이상 Ras-매개 질환 또는 병태는 예를 들면 신경섬유종증 및 코스텔로 증후군을 포함한다. 특히 암의 경우에서, 화학식 I 또는 II의 화합물(들)은 암 세포가 그러한 약물 및/또는 방사선에 대한 내성을 생성하거나 또는 나타내는 능력을 억제하여 암의 유효한 화학요법 및/또는 방사선요법 치료를 가능케 하는 기타 약물 및/또는 방사선 요법에 대하여 암의 더 넓은 민감성을 촉진할 수 있다.
- [0669] 본 발명의 방법의 실시양태에 의하면, Ras-억제 유효량을 사용하는 것이 바람직하다. 그와 관련하여, Ras-억제량은 종양 세포 성장, 증식, 생존, 침습 및 전이로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 병태뿐 아니라, 화학요법, 기타 분자 표적된 요법 및 방사선에 대한 내성을 억제하는데 효과적인 것이 바람직하다.
- [0670] 본 발명의 방법은 추가로 화학식 I 또는 II의 화합물 이외에 Ras-억제 유효량의 적어도 하나의 추가의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에서, 본 발명의 방법은 화학식 I 또는 II의 화합물과 함께 하나 이상의 기타 Ras-억제 화합물(들)을 투여하여 더욱 효과적이게 될 수 있다. 또한, 화학식 I 또는 II의 하나 이상의 Ras-억제 화합물(들)은 예를 들면 항암 화학요법-내성 및/또는 방사선-내성 종양 세포가 화학요법-민감성 및/또는 방사선-민감성이 되게 하며 및/또는 항암제에 대하여 내성인 암 세포 및/또는 방사선 처치에 대하여 내성인 암 세포의 새로운 발생을 억제하기 위하여 화학식 I 또는 II의 화합물을 제외한 항암제와 조합하여 동시-투여될 수 있다.
- [0671] 그러한 방법의 실시양태에 의하면, 환자는 비정상, 변이 또는 과활성 ras 유전자 또는 Ras 단백질 또는 이상 Ras-매개 생물학적 과정에 대한 환자의 조직, 혈액 또는 종양의 검정을 사용하여 사전-선택된다.
- [0672] 본 발명의 방법에 의하면, 화학식 I 또는 II의 하나 이상의 화합물은 예를 들면 정맥내, 피하, 동맥내, 복강내, 안구, 근육내, 협측, 직장, 질, 안와내, 뇌내, 두개내, 척수강내, 심실내, 경막내, 수조내, 관절낭내, 폐내, 비내, 점막내, 피내를 포함한 경구 또는 비경구를 포함한 경로에 의하여 또는 흡입에 의하여 투여될 수 있다. 예를 들면 화학식 I 또는 II의 하나 이상의 화합물(들)은 정맥내 주사 또는 주입에 적절한 액체로서 투여될 수 있거나 또는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 기타 적절한 조성물 또는 제제 중에서 정제, 캡슐 등으로서 투여될

수 있다. 따라서, 본 발명의 제약 조성물의 각종 적절한 제제가 존재한다. 제제는 또한 국소 적용될 수 있다.

[0673] 본 발명의 조성물 및 방법의 실시양태에 따라 사용되는 바와 같은 Ras-"억제 유효량"은 개개의 환자에서 활성 화합물의 Ras-"억제 유효 레벨"을 달성하는데 필요한 투여량을 포함한다. Ras-억제 유효량은 예를 들면 원하는 의학적 처치를 야기하기 위하여 개개의 환자에서 화학식 I 또는 II의 화합물의 Ras-억제 유효 혈액 또는 조직 레벨 및/또는 세포내 표적-억제 레벨을 달성하도록 상기 환자에게 투여하는데 필요한 양으로서 정의될 수 있다.

[0674] 본 발명을 제한하는 것이 아닌 예로서, 질환 또는 질병의 예방 또는 치료 방법에 대하여 본원에 기재된 제약상 활성제(들)의 투여량은 한 실시양태에서 처치되는 대상체의 1일당 체중 1 kg당 약 0.001 내지 약 1 mg, 예를 들면 약 0.001 mg, 0.002 mg, 0.005 mg, 0.010 mg, 0.015 mg, 0.020 mg, 0.025 mg, 0.050 mg, 0.075 mg, 0.1 mg, 0.15 mg, 0.2 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg 또는 1 mg일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 제약상 활성제(들)의 투여량은 1일당 처치되는 대상체의 체중 1 kg당 약 1 내지 약 1,000 mg, 예를 들면 약 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg 또는 1,000 mg일 수 있다.

[0675] 용어 "치료하다", "예방하다", "향상되다" 및 "억제하다"뿐 아니라, 그로부터 파생하는 용어는 본원에서 사용된 바와 같이 100% 또는 완전한 치료, 예방, 향상 또는 억제를 반드시 함축하지 않는다. 그보다는, 관련 기술분야의 통상의 기술자가 잠재적 이득 또는 치료적 효과를 갖는 것으로 인지하는 다양한 정도의 치료, 예방, 향상 및 억제가 존재한다. 그러한 관점에서, 본 발명의 방법은 포유동물에서 질병의 임의의 레벨의 치료, 예방, 향상 또는 억제의 임의의 양을 제공할 수 있다. 예를 들면 그의 증상 또는 병태를 포함한 질병은 예를 들면 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20% 또는 10% 감소될 수 있다. 게다가, 본 발명의 방법에 의하여 제공된 치료, 예방, 향상 또는 억제는 질병, 예를 들면 암의 하나 이상의 병태 또는 증상의 치료, 예방, 향상 또는 억제를 포함할 수 있다. 또한, 본원을 위하여, "치료", "예방", "향상" 또는 "억제"는 질병, 그의 증상 또는 병태의 개시를 지연시키는 것을 포함할 수 있다.

[0676] 유효한 레벨이 투여를 위한 바람직한 중점으로서 사용될 경우, 실제의 투여량 및 스케줄은 예를 들면 약동학, 약물 분포, 대사 등에서의 개체간 차이에 의존하여 변동될 수 있다. 유효한 레벨은 또한 화학식 I 또는 II의 하나 이상의 화합물(들)이 기타 치료제, 예를 들면 하나 이상의 추가의 항암 화합물(들)과 조합하거나 또는 그의 조합으로 사용되는 경우 변동될 수 있다. 게다가, 유효 레벨은 특정한 질환 (예, 암 또는 신경섬유종증) 또는 생물학적 과정 (예, 종양 세포 성장, 증식, 생존, 침습 및 전이뿐 아니라, 치료를 원하는 화학요법, 기타 분자적 표적된 요법 및 방사선에 대한 내성)에 의존하여 변동될 수 있다. 유사하게, 유효 레벨은 치료가 특정한 질환, 예를 들면 암의 요법 또는 예방을 위한 것인지의 여부에 의존하여 변동될 수 있다.

[0677] 화학식 I 및 II의 화합물은 인간 고형 종양뿐 아니라, 비-고형 암, 예컨대 백혈병 및 특정한 림프종을 억제 또는 파괴하는 광범위하게 유효한 항암제가 되는 것으로 예상될 수 있다. 고형 종양은 특히 ras 유전자 변이가 크게 만연하는 종양, 예컨대 췌장암, 폐암 및 결장암뿐 아니라, 다양한 기타 고형 종양, 예를 들면 흑색종, 난소암, 신장암, 전립선암, 두경부암, 내분비 종양, 자궁암, 유방암, 육종, 위암, 간암, 식도암, 중추신경계 (예, 뇌) 암, 간암, 생식세포계열암 등인 종양을 포함할 수 있다.

[0678] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 화학식 I 또는 II의 Ras-억제 화합물에 대한 바람직한 반응을 가질 가능성이 큰 환자는 상기 화합물을 사용한 처치 이전에 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 검정 절차 (시판 중인 검정 키트의 사용 포함)를 사용하여 ras 유전자 변이 및/또는 비정상 Ras 단백질 및/또는 이상 Ras-매개 생물학적 작용(들)의 존재에 대하여 상기 환자의 혈액, 조직 또는 종양을 검정하여 미리 결정될 수 있다.

[0679] 따라서, 본 발명은 추가로 치료를 필요로 하는 환자에게 화학식 I 또는 II의 적어도 하나의 Ras-억제 화합물(들)의 항암 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료적 또는 예방적 치료 방법을 제공한다. 예를 들면 Ras-억제 유효 혈액 또는 조직 레벨 및/또는 세포내 표적-억제 "유효 레벨"을 대상체 환자에서 생성하기에 효과적인 투여되는 양을 결정하여 항암 유효량을 결정할 수 있다. 유효 레벨은 예를 들면 스크리닝 검정에서 종양 세포의 증식을 억제하는데 효과적인 혈액 및/또는 조직 레벨 (예, 하기와 같은 실시예로부터 10^{-12} - 10^{-6} M)로서 선택될 수 있다. 유사하게는, 유효 레벨은 항암 활성의 임상적 예측성인 임의의 검정에서 인간 암의 성장을 효과적으로 억제시키는 치료제의 농도에 해당하는 환자에서의 혈액, 조직 또는 종양 레벨에 기초하여 결정될 수 있다. 추가로, 유효 레벨은 예를 들면 환자의 혈액 또는 종양 조직에서 암의 특정한 마커 (예, 변이 또는 과활성 ras 유전자(들) 및/또는 Ras 단백질(들) 및/또는 이상 Ras-매개 생물학적 경로(들))가 암을 억제하는 특정한 화합물에 의하여 억제되는 농도에 기초하여 결정될 수 있다. 대안으로, 유효 레벨은 예를 들면 환자의 암의 성장을 지연 또는 중지시키거나 또는 환자의 암이 퇴행되거나 또는 소실되게 하거나 또는 환자가 특정한

암에 대하여 무증상이 되게 하거나 또는 병태에 대한 암 환자의 주관적인 감각을 개선시킬 수 있는데 효과적인 농도에 기초하여 결정될 수 있다. 그리하여, 항암 유효 레벨은 (예, 외삽에 의하여) 근사치를 구하거나 또는, 심지어 원하는 의학적 처치를 야기하는 Ras-억제 유효 혈액, 조직, 종양 및/또는 세포내 레벨을 달성하기 위하여 임상적으로 요구되는 레벨을 결정하기 위하여 사용될 수 있다. Ras-매개 과정을 효과적으로 억제하는데 임상적으로 필요한 치료적 유효량의 결정은 또한 본원에서 논의된 바와 같이 유효 레벨에 영향을 미칠 수 있는 기타 변수의 고려를 필요로 한다는 것을 이해할 것이다. 고정된 유효량을 투여에 바람직한 중점으로서 사용할 경우, 약물 투여를 위한 실제의 투여량 및 투여 스케줄은 예를 들면 약동학, 약물 흡수, 약물 성향 및 조직 분포, 약물 대사, 약물 배출, 기타 약물이 조합되어 사용되는 지의 여부에서의 개체별 차이를 포함한 요인 또는 유효 레벨에 영향을 미치는 본원에 기재된 기타 요인에 의존하여 각각의 환자에 대하여 변경될 수 있다.

[0680] 본 발명의 개시내용을 인지 및 이해하는 관련 기술분야의 통상의 기술자는 개개의 환자에서 원하는 유효 레벨을 달성하기 위하여 특정한 제제를 투여하는 적절한 투여량, 스케줄 또는 방법을 용이하게 결정할 수 있다. 본원의 개시내용에 의하면, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 또한 화학식 I 및 II의 화합물(들)의 유효 레벨의 적절한 지표를 용이하게 결정 및 사용할 수 있다. 예를 들면 유효 레벨은 적절한 환자 샘플 (예, 혈액 및/또는 조직)의 직접적 분석 (예, 분석 화학)에 의하여 또는 간접적 분석 (예, 임상적 화학 지표를 사용함)에 의하여 결정될 수 있다. 유효 레벨은 또한 예를 들면 문제의 화합물이 항종양 활성을 가질 경우, 직접적 또는 간접적 관찰에 의하여, 예를 들면 암 환자에서 종양의 수축, 성장 또는 퍼짐의 지연 또는 중지를 관찰하여 결정될 수 있다. 치료를 필요로 하는 환자에서 활성 화합물의 투여 및 그에 대한 반응의 모니터링에 사용되는 프로토콜을 기재하는 관련 기술분야에 대한 다수의 문헌이 존재한다. 예를 들면 환자에게 상이한 유형의 항암제의 투여에 사용되는 약물-적절한 프로토콜은 문헌("Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice" eds. Chabner and Longo, Lippincott, Williams and Wilkins (2011)) 및 그의 인용에 기재되어 있다.

[0681] 본 발명의 암의 치료적 또는 예방적 치료 방법은 화학식 I 또는 II의 화합물을 제외한 적어도 하나의 추가의 화합물의 항암 유효량을 투여하는 것을 더 포함한다. 예를 들면 화학식 I 또는 II의 하나 이상의 화합물(들)은 항암제와 동시투여될 수 있거나 및/또는 유효 레벨은 암이 각각 항암제 및/또는 방사선 요법 각각에 대한 내성을 발생시키는 능력을 억제 또는 역전시키는데 필요한 레벨이 되는 방사선 요법과 함께 동시 투여될 수 있다.

[0682] 항암 화합물의 예는 가역적 DNA 결합제, DNA 알킬화제 및 DNA 가닥 분해제를 포함한다. 적절한 가역적 DNA 결합제의 예는 토포테칸 히드로클로라이드, 이리노테칸 (CPT11 - 캄프토사르(Camptosar)), 루비테칸, 엑사테칸, 날리딕산, TAS-103, 에토포시드, 아크리딘 (예, 암사크린, 아미노크린), 악티노마이신 (예, 악티노마이신 D), 안트라사이클린 (예, 독소루비신, 다우노루비신), 벤조페나인스, XR 11576/MLN 576, 벤조피리도인들, 미톡산트론, AQ4, 에토포시드, 네티포시드, (에피도필로톡신) 및 비스중격제, 예컨대 트리오스틴 A 및 에키노마이신을 포함한다.

[0683] 적절한 DNA 알킬화제의 예는 황 머스타드, 질소 머스타드 (예, 메클로레타민), 클로람부실, 멜팔란, 에틸렌이민 (예, 트리에틸멜라민, 카르보쿰, 디아지쿰), 메틸 메탄술포네이트, 부술판, CC-1065, 듀오카르마이신 (예, 듀오카르마이신 A, 듀오카르마이신 SA), 대사 활성화된 알킬화제, 예컨대 니트로소우레아 (예, 카르무스틴, 로무스틴, (2-클로로에틸)니트로소우레아), 트리아진 항종양 약물, 예컨대 트리아제노미다졸 (예, 다카르바진), 미토마이신 C, 레이나마이신 등을 포함한다.

[0684] 적절한 DNA 가닥 분해제의 예는 독소루비신 및 다우노루비신 (또한 가역적 DNA 결합제임), 기타 안트라사이클린, 블레오마이신, 티라파자민, 에네딘 항종양 항생제, 예컨대 네오키노스타틴, 에스페라미신, 칼리케아미신, 디네미신 A, 헤다르시딘, C-1027, N1999A2, 에스페라미신, 지노스타틴 등을 포함한다.

[0685] 항암제의 예는 아바렐릭스, 알데스류킨, 알렘투주맙, 알트레타민, 아미포스틴, 아미노글루테티미드, 아나스트라졸, 삼산화비소, 아스파라기나제, 아자시딘, 아자티오프린, BCG 백신, 베바시주맙, 백사로텐, 비칼루타미드, 블레오마이신 술페이트, 브르데조립, 브로모크립틴, 부술판, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카르무스틴, 세톡시맙, 클로람부실, 클로로퀸, 포스페이트, 클라드리빈, 시클로포스파미드, 시클로스포린, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신 히드로클로라이드, 다우노루비신 시트레이트 리포소말, 텍스라족산, 도세탁셀, 독소루비신 히드로클로라이드, 독소루비신 히드로클로라이드 리포소말, 에피루비신 히드로클로라이드, 에스트라무스틴 포스페이트 소듐, 에토포시드, 에스트레티네이트, 엑세메스탄, 플록수리딘, 플루다라빈 포스페이트, 플루오로우라실, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 플베스트란트, 게피티닙, 겐시타빈 히드로클로라이드, 겐투주맙 오조가미신, 고세렐린 아세테이트, 히드록시우레아, 이다루비신 히드로클로라이드, 이포스파미드, 임티닙 메실레이트, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 이리노테칸 히드로클로라이드 삼수화물, 레트로졸, 류코보린 칼슘, 류프

몰리드 아세테이트, 레바미솔 히드로클로라이드, 로무스틴, 림프구 면역 항흉선세포 글로불린 (말), 메클로레타민 히드로클로라이드, 메독시프로게스톤 아세테이트, 멜팔란, 머캅토프린, 메스나, 메토타렉세이트, 미토마이신, 미토탄, 미복산트론 히드로클로라이드, 닐루타미드, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페가스파르게제, 펜토스타틴, 플리카마이신, 포르피머 소듐, 프로카르바진 히드로클로라이드, 스트렙토조신, 타목시펜 시트레이트, 테모졸로미드, 테니포시드, 테스톨락톤, 테스트스테론 프로피오네이트, 티오구아인, 티오테파, 토포테칸 히드로클로라이드, 트레티노인, 우라실 머스타드, 발루비신, 빈블라스틴 술페이트, 빈크리스틴 술페이트 및 비노렐빈을 포함한다.

[0686] 방사선 요법의 적절한 형태는 예를 들면 미국에서 통상적인 사용에 대하여 승인된 방사선 요법의 모든 형태 및, 그에 대한 방사선 내성이 화학식 I 또는 II의 Ras-억제 화합물에 의하여 제어될 수 있는 미래에 승인될 형태를 포함한다.

[0687] 본 발명의 방법의 실시양태에 의하면, 예방은 본원에 기재된 바와 같은 억제, 예를 들면 암 세포의 성장 또는 증식의 억제 또는 예를 들면 이상 Ras-매개 세포성 작용의 억제를 포함한다. 억제는 예방적으로 유효하도록 100% 억제될 수는 있으나, 반드시 그러한 것은 아니며, 임상적으로 바람직한 이득은 100% 미만의 억제로 실현될 수 있다.

[0688] 본 발명에 의하여 사용되는 화학식 I 또는 II의 특정한 Ras-억제 화합물(들)은 시험관내 또는 생체내 검정에 의하여 평가시 및/또는 기타 약리적, 독물학적, 제약상 또는, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 기타 관련 고려사항에 기초하여 Ras-매개 세포성 과정을 억제하기 위한 효력 및/또는 선택성에 기초하여 선택될 수 있다. 다양한 조직, 세포, 소기관 및 기타 체제에서의 화학식 I 및 II의 화합물의 Ras-억제 및 기타 생물학적 활성 및 성질뿐 아니라, 동물에서의 생체내 테스트의 특정한 생체검정, 정량화 및 비교를 위한 통상의 방법은 문헌에 보고되어 있다 (예, 문헌(Teicher and Andrews (eds.), *Anticancer Drug Development Guide*, Humana (2004)) 및 그의 다양한 저자 및 챕터를 참조한다). 그의 보다 구체적인 예시 및, 본 발명의 권한에 관한 기타 세부사항은 하기와 같은 실시예에서 제공된다.

[0689] 하기 실시예는 본 발명을 추가로 예시하지만, 물론 이는 임의의 방식으로 그의 범주를 제한하는 것으로 간주하여서는 안된다.

[0690] 실시예 1

[0691] 본 실시예는 본 발명의 실시양태에 따른 화합물의 합성을 예시한다: (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (007).

[0692] (A) p-플루오로- α -메틸신남산: 1 l 3목 플라스크 내에서 아르곤의 대기 중에서 p-플루오로벤즈알데히드 (200 g, 1.61 mol), 프로피온산 무수물 (315 g, 2.42 mol) 및 프로피온산나트륨 (155 g, 1.61 mol)을 오일 배쓰 내에서 140°C로 36 시간 동안 교반하였다. 맑은 용액을 100°C로 냉각시키고, 8 l의 물에 부었다. 침전물을 수집하고, 수산화칼륨을 2 l의 빙수에 첨가하여 pH 12로 용해시켰다. 수용액을 에테르로 추출하고, 추출액을 수산화칼륨 용액 (200 ml $\times$ 2)으로 세정하였다. 합한 수용액을 진한 HCl로 산성화시켰다. 침전물을 여과에 의하여 수집하고, 물, 에탄올 및 헥산으로 세정하고, 대기 중에서 건조시켜 p-플루오로- α -메틸신남산을 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계 반응에 사용하였다.

[0693] (B) p-플루오로- α -메틸히드로신남산: p-플루오로- α -메틸신남산 (180 g, 0.987 mol), 5%-Pd/C (1.2 g) 및 1.2 l 에탄올을 함유하는 2 l 촉매 수소화 플라스크를 아르곤으로 플러쉬하고, 65-70°C로 가온시켰다. 혼합물을 수소 흡입이 중지될 때까지 (약 30 분) 수소 (40 psi)로 처리하였다. 촉매를 여과하고, 여과액을 진공 하에서 농축시켜 p-플루오로- α -메틸히드로신남산을 오일로서 얻었다.

[0694] (C) 5-플루오로-2-메틸인단논: 폴리인산 (PPA 85%, 650 g)을 80°C 수조 내에서 1 시간 동안 가온시킨 후, 기계 교반기, 적하 깔때기 및 온도계가 장착된 1 l 3목 플라스크로 옮겼다. 플라스크를 70°C 오일 배쓰 내에서 가온시키고, p-플루오로- α -메틸히드로신남산 (93.2 g, 0.5 mol)을 교반하면서 약 5 분 이내에 첨가하였다. 온도를 서서히 90°C로 승온시키고, 약 30 분 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 2 l의 빙수에 붓고, 수성층을 에테르로 추출하고, 용액을 포화 염화나트륨 용액, 5% Na₂CO₃ 용액, 물로 2회 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 후, 농축시켜 유백색 오일을 얻었다. 오일을 100 ml의 메틸렌 클로라이드 및 200 ml의 헥산 중에 용해시키고, 용액을 5% 에테르-헥산으로 용리시키는 건조-팩킹된 실리카 겔 플래쉬 칼럼 (2 l 프릿 깔때기 내에 조밀하게 팩킹된 800 g의 TLC 등급의 실리카 겔, 진공)에 로딩시켜 5-플루오로-2-메틸인단논을 맑은 오일로서 얻었다.

[0695] (D) 5-플루오로-2-메틸인데닐-3-아세트산: 무수 톨루엔 (약 600 ml) 중의 5-플루오로-2-메틸인다는 (184 g, 1.12 mol), 시아노아세트산 (105 g, 1.23 mol), 아세트산 (130 g) 및 아세트산암모늄 (34 g)의 혼합물을 48 내지 72 시간 동안 환류시키고, 배출된 물/아세트산을 딥 스타크 트랩으로 수집하였다. 냉각된 반응 혼합물에 600 ml의 메틸렌 클로라이드를 첨가하고, 용액을 물 (200 ml×3)로 세정하고, 유기층을 농축시키고, 잔류물을 300 ml의 에탄올 및 200 ml의 물 중의 150 g의 수산화칼륨으로 처리하였다. 혼합물을 밤새 질소 하에서 환류시키고, 에탄올을 진공 하에서 제거하고, 500 ml 물을 첨가하고, 수용액을 에테르로 잘 세정한 후, 차콜과 함께 비등시켰다. 수성 여과액을 50% 염산을 사용하여 pH 2로 산성화하고, 메틸렌 클로라이드 (300 ml×3)로 추출하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 침전물이 형성될 때까지 음과처리기 내에서 아세톤으로 처리하였다. 혼합물을 -20℃ 냉동기 내에서 밤새 보관하고, 침전물을 여과에 의하여 수집하였다. 그러한 절차에 의하여 5-플루오로-2-메틸인데닐-3-아세트산을 무색 고체로서 얻었다 (mp 164-166℃).

[0696] (E) (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트산: DMSO (6 ml) 중의 5-플루오로-2-메틸-3-인데닐아세트산 (0.54 g, 2.62 mmol), 4-아세톡시-3,5-디메톡시벤즈알데히드 (0.60 g, 2.67 mmol) 및 칼륨 부톡사이드 (0.69 g, 7.7 mmol)를 마이크로파 합성기 내에서 75℃에서 아르곤 하에서 2 시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 50 ml의 빙수에 붓고, 2N 염산으로 산성화시켰다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드 (25 ml×2)로 추출하고, 합한 유기층을 물 (25 ml×2)로 세정하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 상에서 3회 정제하여 표제 화합물 (E, 117 mg)을 황색/오렌지색 고체로서 정제하였다.

[0697] (F) (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (007): 5 ml의 무수 메틸렌 클로라이드 중의 (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트산 (120 mg, 0.324 mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸 (100 mg, 0.61 mmol)을 30 분 동안 실온에서 교반하였다. 푸르푸릴 아민 (100 μl, 1.13 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하고, 1 ml의 30% 수산화칼륨 용액으로 켄칭시키고, 이를 25 ml의 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 2 ml의 아세트산으로 중화시키고, 물 (20 ml×3)로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시킨 후, 농축시켰다. 잔류물을 헥산/아세톤으로 용리시키는 실리카 겔 칼럼으로 정제하였다. 주요 황색 분획을 수집하고, 농축 후 잔류물 (120 mg)을 아르곤 하에서 냉동기 내에 보관하고, 2 주후 결정이 형성되었다. 결정을 함유하는 혼합물을 2 ml의 에틸 에테르 및 3 ml의 헥산 중에 현탁시키고, 음과 처리기로 1 시간 동안 처리한 후, -20℃ 냉동기 내에서 밤새 보관하였다. 침전물을 여과에 의하여 수집하고, 표제 화합물 (007)을 황색 고체 (41 mg)로서 얻었다.

[0698] 실시예 2

[0699] 본 실시예는 본 발명의 실시양태에 따른 또 다른 화합물의 합성을 예시한다: (Z)-2-(5-메톡시-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (006).

[0700] (A) p-메톡시-α-메틸신남산: 1 ℓ 3목 플라스크 내의 p-메톡시벤즈알데히드 (219 g, 1.61 mol), 프로피온산 무수물 (315 g, 2.42 mol) 및 프로피온산나트륨 (155 g, 1.61 mol)을 아르곤의 대기 중에서 오일 배쓰 내에서 140℃에서 36 시간 동안 교반하였다. 맑은 용액을 100℃로 냉각시키고, 8 ℓ의 물에 붓고, 침전물을 수집하고, 수산화칼륨을 2 ℓ의 빙수에 부어 pH 12로 용해시켰다. 수용액을 에테르로 추출하고, 추출물을 수산화칼륨 용액 (200 ml×2)으로 세정하고, 합한 수용액을 진한 HCl로 산성화하였다. 침전물을 여과에 의하여 수집하고, 물, 에탄올 및 헥산으로 세정한 후, 공기 중에서 건조시켜 p-메톡시-α-메틸신남산 (235 g)을 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계 반응에 사용하였다.

[0701] (B) p-메톡시-α-메틸히드로신남산: p-메톡시-α-메틸신남산 (192 g, 1.00 mol), 5%-Pd/C (1.2 g) 및 1.2 ℓ 에탄올을 함유하는 2 ℓ 촉매 수소화 플라스크를 아르곤으로 플러쉬하고, 70℃로 가온시켰다. 수소 흡입이 중지될 때까지 (약 30 분) 혼합물을 수소 (40 psi)로 처리하였다. 촉매를 여과하고, 여과액을 진공 하에서 농축시켜 p-메톡시-α-메틸히드로신남산을 오일로서 얻었다.

[0702] (C) 5-메톡시-2-메틸인다는: 폴리인산 (PPA 85%, 650 g)을 60℃ 수조 내에서 1 시간 동안 가온시키고, 기계적 교반기, 적하 깔때기 및 온도계가 장착된 1 ℓ 3목 플라스크에 옮겼다. 플라스크를 오일 배쓰 내에서 50℃로 가온시키고, p-메톡시-α-메틸히드로신남산 (96 g, 0.50 mol)을 약 5 분 이내에 교반하면서 첨가하였다. 온도를 서서히 70℃로 약 15 분 동안 서서히 승온시키고, 용액을 2 ℓ의 빙수에 부었다. 수성층을 에테르로 추출하고, 용액을 포화 염화나트륨 용액, 5% Na₂CO₃ 용액, 물로 2회 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 후, 농축시켜 유백색 오일을 얻었다. 오일을 100 ml의 메틸렌 클로라이드 및 200 ml의 헥산 중에 용해시키고, 5% 에테르-석유 에테르로 용리시키는 건조-팩킹된 실리카 겔 플래쉬 칼럼 (2 ℓ 프릿 깔때기 내에서 조밀하게 팩킹된 800 g의 TLC

등급의 실리카 겔, 진공)에 가하여 6-메톡시-2-메틸인다논을 맑은 오일로서 얻었다.

[0703] (D) 5-메톡시-2-메틸인데닐-3-아세트산: 무수 톨루엔 (약 600 ml) 중의 6-메톡시-2-메틸인다논 (197 g, 1.12 mol), 시아노아세트산 (105 g, 1.23 mol), 아세트산 (130 g) 및 아세트산암모늄 (34 g)의 혼합물을 배출된 물이 된 스타크 트랩 내에서 수집이 중지될 때까지 48 내지 72 시간 동안 환류시켰다. 냉각된 톨루엔 반응 혼합물에 600 ml의 메틸렌 클로라이드를 첨가하였다. 용액을 물 (200 ml×3)로 세정하고, 유기 층을 농축시키고, 잔류물을 300 ml의 에탄올 및 200 ml의 물 중의 150 g의 수산화칼륨으로 처리하였다. 혼합물을 밤새 질소 하에서 환류시키고, 에탄올을 진공 하에서 제거하고, 500 ml 물을 첨가하고, 수용액을 에테르로 잘 세정한 후, 차콜과 함께 비등시켰다. 수성 여과액을 50% 염산으로 pH 2로 산성화시키고, 메틸렌 클로라이드 (300 ml×3)로 추출하고, 용매를 증발시키고, 잔류물을 음파처리기 배스 내에서 침전물이 형성될 때까지 아세톤으로 처리하였다. 혼합물을 -20℃에서 밤새 보관하고, 침전물을 여과에 의하여 수집하였다. 절차에 의하여 5-메톡시-2-메틸인데닐-3-아세트산을 무색 고체로서 얻었다 (mp 164-166℃).

[0704] (E) (Z)-2-(5-메톡시-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트산: 무수 DMSO (5 ml) 및 피리딘 (10 ml) 중의 5-메톡시-2-메틸-3-인데닐아세트산 (0.50 g, 2.29 mmol), 4-아세톡시-3,5-디메톡시벤즈알데히드 (0.60 g, 2.67 mmol) 및 칼륨 부톡사이드 (1.0 g, 8.9 mmol)를 95℃에서 아르곤 하에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 65℃로 냉각시켰다. 1.0 ml의 메탄올을 첨가하고, 30 분 동안 교반하였다. 냉각 후, 혼합물을 50 ml의 빙수에 붓고, 2N 염산으로 산성화시키고, 메틸렌 클로라이드 (25 ml×2)로 추출하고, 합한 유기층을 물 (25 ml×2)로 세정하고, 농축시켰다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드/메탄올로 1차 용리시키는 실리카 겔 칼럼 상에서 2회 정제한 후, 헥산, 아세톤/아세트산으로 세정하여 표제 화합물 (E, 152 mg)을 황색/오렌지색 고체로서 생성하였다.

[0705] (F) (Z)-2-(5-메톡시-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (006): 5 ml의 무수 메틸렌 클로라이드 중의 (Z)-2-(5-메톡시-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트산 (123 mg, 0.324 mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸 (100 mg, 0.61 mmol)을 30 분 동안 실온에서 교반하고, 푸르푸릴 아민 (100 μl, 1.13 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반한 후, 1 ml의 30% 수산화칼륨 용액으로 켄칭시켰다. 용액을 25 ml의 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 2 ml의 아세트산으로 중화시키고, 물 (20 ml×3)로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 헥산/아세톤으로 용리시키는 실리카 겔 상에서 정제하여 주요한 황색 분획을 수집하였다. 농축 후, 잔류물을 결정이 형성될 때까지 (~2 주) 냉동기 내에서 아르곤 하에서 보관하였다. 혼합물을 2 ml의 에틸 에테르 및 3 ml의 헥산 중에 현탁시키고, 음파처리기로 1 시간 동안 처리한 후, -20℃ 냉동기 내에서 밤새 보관하였다. 침전물을 여과에 의하여 수집하였다. 표제 화합물 (006)을 황색 고체 (36 mg)로서 얻었다.

[0706] 실시예 3

[0707] 본 실시예는 화합물 (019)의 합성을 예시한다: (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아세트아미드 (019).

[0708] 5 ml의 무수 메틸렌 클로라이드 중의 (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트산 (120 mg, 0.324 mmol) (상기 실시예 1의 (E) 참조) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸 (100 mg, 0.61 mmol)을 30 분 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물에 (1-메틸-1H-피롤-2-일)메탄아민 (110 μl, 1.0 mmol) 및 0.5 ml의 피리딘을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반하고, 1 ml의 30% 수산화칼륨 용액으로 켄칭시키고, 25 ml의 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 2 ml의 아세트산으로 중화시키고, 물 (20 ml×3)로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기층을 농축시키고, 잔류물을 헥산/아세톤으로 용리시키는 실리카 겔 칼럼으로 정제하였다. 주요한 황색 분획을 수집하고, 농축시킨 후, 잔류물을 아세톤/헥산으로 처리하고, 1 시간 동안 음파처리하고, -20℃ 냉동기 내에서 2 시간 동안 보관하였다. 침전물을 여과에 의하여 수집하고, 표제 화합물 (019)을 황색 고체 (75 mg)로서 얻었다.

[0709] 실시예 4

[0710] 본 실시예는 화학식 I의 다양한 기타 예시의 화합물의 합성을 예시한다. 아세트아미드-형성 단계 (F)에서 적절한 전구체를 사용하는 것을 제외하고, 동일한 합성 접근법 (예, 반응식 I)을 실시예 1-2에 예시된 바와 같이 사용하면 아세트산 유도체를 하기 아민 중 하나와 반응시켜 해당 아미드 (괄호 안에 지정함)를 생성하였다: 푸르푸릴 아민 (001, 008, 012, 013, 014, 016, 017, 020, 021); (1H-피롤-2-일)메탄아민 (018, 022); 및 (1-메틸-1H-피롤-2-일)메탄아민 (019).

- [0711] 실시예 5
- [0712] 본 실시예는 화합물 (029)의 합성을 예시한다: (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-메실옥시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (029).
- [0713] 3 ml의 무수 피리딘 중의 (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (007) (139 mg, 0.31 mmol), 메탄술폰산 무수물 (80 mg, 0.46 mmol)을 50℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭시키고, 20 ml의 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 유기 용액을 10 ml 물로 3회 세정하고, 농축시켰다. 잔류물을 헥산/아세톤으로 용리시키는 실리카 겔 칼럼 상에서 정제하였다. 주요한 황색 분획을 수집하고, 디클로로메탄 및 헥산으로부터 재결정시켜 표제 화합물 (029)을 황색 고체 (78 mg)로서 얻었다.
- [0714] 실시예 6
- [0715] 본 실시예는 화학식 I의 또 다른 예시의 화합물, 구체적으로 (Z)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-(5-플루오로-1-(푸란-2-일메틸렌)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (026)의 합성을 예시한다.
- [0716] (A) (Z)-2-(5-플루오로-1-(푸란-2-일메틸렌)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트산: 5 ml의 무수 메탄올 중의 5-플루오로-2-메틸-3-인덴일아세트산 (0.50 g, 2.29 mmol), 2-푸르알데히드 (256 mg, 2.67 mmol) 및 나트륨 메톡사이드 (0.40 g)를 마이크로 합성기 내에서 85℃에서 아르곤 하에서 1 시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 아세트산으로 산성화하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드 (35 ml) 중에 용해시키고, 물 (25 ml×2)로 세정하고, 농축시켰다. 잔류물을 헥산 및 아세톤/아세트산으로 용리시키는 실리카 겔 칼럼 상에서 정제하였다. 표제 화합물 (A, 463 mg)을 에틸 아세테이트/헥산으로부터의 재결정화시킨 후 황색 고체로서 얻었다.
- [0717] (B) (Z)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-(5-플루오로-1-(푸란-2-일메틸렌)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (026). 5 ml의 무수 메틸렌 클로라이드 중의 (Z)-2-(5-플루오로-1-(푸란-2-일메틸렌)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트산 (142 mg, 0.500 mmol) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸 (100 mg, 0.61 mmol)을 30 분 동안 실온에서 교반하였다. 상기 용액에 2-N,N-디메틸아미노에틸아민 (100 μl, 1.13 mmol)을 첨가한 후, 45 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 ml의 30% 수산화칼륨 용액으로 켄칭시키고, 25 ml의 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 물 (20 ml×3)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드/메탄올로 용리시키는 실리카 겔 상에서 정제하였다. 주요한 황색 분획을 수집하고, 아세톤/에틸 에테르로부터 재결정화시켰다. 표제 화합물 (026)을 황색 고체 (152 mg)로서 얻었다.
- [0718] 실시예 7
- [0719] 본 실시예는 본 발명의 화합물의 예시의 전구약물, 구체적으로 (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-포름옥시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (002, 007의 전구약물임)의 합성을 예시한다.
- [0720] 밀봉된 25 ml 둥근 바닥 플라스크에 (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)-N-(푸란-2-일메틸)아세트아미드 (007) (90 mg, 0.2 mmol)를 4 ml의 피리딘 중에 용해시켰다. 아세트산 무수물 (0.2 ml)을 첨가하였다. 용액을 50℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에탄올로 켄칭시키고, 농축시키고, 잔류물을 헥산/아세톤으로 용리시키는 실리카 겔 칼럼 상에서 정제하였다. 주요한 황색 분획을 수집하고, 아세톤/헥산으로부터 재결정하여 표제 화합물 (002)을 황색 고체로서 얻었다.
- [0721] 실시예 8
- [0722] 본 실시예는 본 발명의 실시양태에 따른 화합물 030의 합성을 예시한다: (S) 및 (R) (Z)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드.
- [0723] (A) (Z)-2-(5-메톡시-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트산. 5-메톡시-2-메틸인덴-3-아세트산 (실시예 2D) (18.0 g, 0.083 mmol), 3,4,5-트리메톡시벤즈알데히드 (22 g, 0.112 몰), 나트륨 메톡사이드 (14 g, 0.259 몰)을 함유하는 500 ml 둥근 바닥 플라스크에 300 ml의 무수 메탄올을 첨가하였다. 플라스크를 격막으로 단단히 밀봉시키고, 반응 혼합물을 오일 배쓰 내에서 80-85℃에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉동기에서 2 시간 동안 냉각시키고, 침전물을 여과에 의하여 수집하고, 아세톤으로 세정하여 황색 고체를 얻은 후, 500 ml의 디클로로메탄 중에 현탁시키고, 염산으로 중화시키고, 물 (200 ml×3)로 세정하였다. 유기층을 농축시키고, 잔류물을 100 ml의 아세톤 중에 용해시킨 후, 300 ml의 헥산을 첨가하였다. 현탁액을 침전물이 형성될 때까지 음파 처리로 처리한 후, 냉동기 내에서 2 시간 동안 보관하고, 침전물을 여과에 의하여

수집하고, 헥산으로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물을 담황색 고체 (22.5 g)로서 얻었다. 재결정화 절차를 반복하여 제2의 수득물 (2.2 g)을 얻었다.

[0724]

(B) (S)-(Z)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드 (S-030). 150 ml의 무수 메틸렌 클로라이드 중의 (Z)-2-(5-메톡시-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트산 (20.90 g, 50 mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸 (10.0 g, 61 mmol)을 30 분 동안 실온에서 교반하고, (S)-1-메틸피롤리딘-3-아민 (5.0 ml, 50 mmol)을 60 ml의 무수 피리딘과 함께 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반한 후, 온도가 45℃가 되도록 하고, 5 시간 동안 교반하였다. 반응을 15 ml의 30% 수산화칼륨 용액으로 켄칭시키고, 혼합물을 200 ml의 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 아세트산으로 pH 5로 중화시키고, 물 (150 ml×3)로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 헥산/아세톤/메탄올로 용리시키는 실리카 겔 상에서 정제하고, 주요한 황색 분획을 수집하고, 1.1 당량의 염화수소 (디옥산 중의 4M)로 처리한 후, 농축시켰다. 5 mg 샘플을 아세톤/에탄올 중에서 희석하고, 결정이 유리 벽 상에 형성될 때까지 공기 중에 방치하였다. 결정 씨드를 아세톤/에탄올의 농축된 용액에 -20℃에서 첨가하고, 48 시간 동안 보관하고, 침전물을 여과에 의하여 수집하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. 절차를 반복하여 제2의 및 제3의 수득물 (14.5 g)을 얻었다.

[0725]

(C) (R)-(Z)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드 (R-030). 8 ml의 무수 메틸렌 클로라이드 중의 (Z)-2-(5-메톡시-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트산 (418 mg, 1.00 mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸 (100 mg, 1.21 mmol)을 30 분 동안 실온에서 교반하고, (R)-1-메틸피롤리딘-3-아민 (0.11 ml, 1.1 mmol)을 1 ml의 무수 피리딘과 함께 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반한 후, 온도가 45℃가 되도록 하고, 3 시간 동안 교반하였다. 반응을 1.5 ml의 30% 수산화칼륨 용액으로 켄칭시키고, 20 ml의 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 아세트산으로 pH 5로 중화시키고, 물 (15 ml×3)로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 헥산/아세톤/메탄올로 용리시키는 실리카 겔 상에서 정제하고, 주요한 황색 분획을 수집하였다. 주요한 분획을 1.1 당량의 염화수소 (디옥산 중의 4M)로 처리한 후, 농축시켰다. 잔류물을 아세톤/에탄올로부터 결정화시키고, -20℃에서 48 시간 동안 보관하였다. 침전물을 여과에 의하여 수집하여 표제 화합물을 황색 고체 (65 mg)로서 얻었다.

[0726]

실시예 9

[0727]

본 실시예는 본 발명의 실시양태에 따라 화합물 031의 합성을 예시한다: (RS)-(Z)-2-(5-플루오로-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드.

[0728]

(A) (Z)-2-(5-플루오로-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트산. 5-플루오로-2-메틸인덴-3-아세트산 (실시예 1D) (18.0 g, 0.087 mmol)을 함유하는 500 ml 둥근 바닥 플라스크에 3,4,5-트리메톡시벤즈알데히드 (22 g, 0.112 mol), 나트륨 메톡사이드 (14 g, 0.259 mol) 및 300 ml의 무수 메탄올을 첨가하였다. 플라스크를 격막으로 조심스럽게 밀봉시키고, 반응 혼합물을 오일 배쓰 내에서 80-85℃에서 5 시간 동안 교반하고, 냉동기에서 2 시간 동안 냉각시켰다. 침전물을 여과에 의하여 수집하고, 아세톤으로 세정하여 황색 고체를 얻은 후, 500 ml의 디클로로메탄 중에 현탁시키고, 염산으로 중화시키고, 물 (200 ml×3)로 세정하였다. 유기층을 농축시키고, 잔류물을 100 ml의 아세톤 중에 용해시킨 후, 300 ml의 헥산을 첨가하였다. 현탁액을 음파처리로 처리하여 침전물 형성을 개시하고, 냉동기 내에서 2 시간 동안 보관하고, 침전물을 여과에 의하여 수집하고, 헥산으로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물을 담황색 고체 (21.5 g)로서 얻었다.

[0729]

(B) (RS)-(Z)-2-(5-플루오로-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드 (031). 150 ml의 무수 메틸렌 클로라이드 중의 (Z)-2-(5-플루오로-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트산 (20.40 g, 50 mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸 (10.0 g, 61 mmol)을 30 분 동안 실온에서 교반한 후, 1-메틸피롤리딘-3-아민 (5.0 ml, 50 mmol)을 60 ml의 무수 피리딘과 함께 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반한 후, 온도를 45℃가 되게 하고, 혼합물을 5 시간 동안 교반하였다. 반응을 15 ml의 30% 수산화칼륨 용액으로 켄칭시킨 후, 용액을 200 ml의 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 아세트산을 사용하여 pH 5로 중화시키고, 물 (150 ml×3)로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 헥산/아세톤/메탄올로 용리시키는 실리카 겔 상에서 정제하고, 주요한 황색 분획을 수집하고, 1.1 당량의 염화수소 (디옥산 중의 4M)로 처리하고, 농축시켰다. 잔류물을 아세톤/에탄올로부터 재결정화시켜 표제 화합물을 황색 고체 (13.6 g)로서 얻었다.

[0730]

실시예 10

[0731] 본 실시예는 본 발명의 실시양태에 따라 화합물 032의 합성을 예시한다: (RS)-(Z)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드.

[0732] 10 ml의 무수 메틸렌 클로라이드 중의 (Z)-2-(5-메톡시-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트산 (상기 030의 합성의 (A) 참조) (209 mg, 0.50 mmol) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸 (100 mg, 0.61 mmol)을 30 분 동안 실온에서 교반한 후, 1-메틸피페리딘-3-아민 (0.6 mmol)을 1.0 ml의 무수 피리딘과 함께 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반한 후, 온도가 45℃가 되게 하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 반응을 1 ml의 30% 수산화칼륨 용액으로 켄칭시키고, 용액을 20 ml의 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 아세트산으로 pH 5로 중화시키고, 물 (10 ml×3)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 헥산/아세톤/메탄올로 용리시키는 실리카 겔 상에서 정제하고, 주요한 황색 분획을 수집하고, 0.2 ml의 염화수소 (디옥산 중의 4M)로 처리하고, 농축시켰다. 잔류물을 아세톤/에탄올로부터 재결정화시켜 표제 화합물을 황색 고체 (101 mg)로서 얻었다.

[0733] 실시예 11

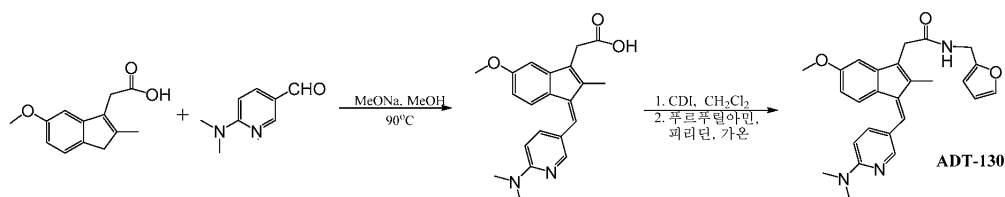
[0734] 본 실시예는 본 발명에 따른 화합물 033의 합성을 예시한다: (RS)-(Z)-2-(5-플루오로-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드.

[0735] 10 ml의 무수 메틸렌 클로라이드 중의 (Z)-2-(5-플루오로-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트산 (상기 031의 합성의 (A) 참조) (204 mg, 0.50 mmol) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸 (100 mg, 0.61 mmol)을 30 분 동안 실온에서 교반한 후, 1-메틸피페리딘-3-아민 (0.6 mmol)을 1.0 ml의 무수 피리딘과 함께 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반한 후, 온도가 45℃가 되게 하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 반응을 1 ml의 30% 수산화칼륨 용액으로 켄칭시키고, 용액을 20 ml의 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 아세트산으로 pH 5로 중화시키고, 물 (10 ml×3)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 헥산/아세톤/메탄올로 용리시키는 실리카 겔 상에서 정제하고, 주요한 황색 분획을 수집하고, 0.2 ml의 염화수소 (디옥산 중의 4M)로 처리하고, 농축시켰다. 잔류물을 아세톤/에탄올로부터 재결정화시켜 표제 화합물을 황색 고체 (86 mg)로서 얻었다.

[0736] 실시예 12

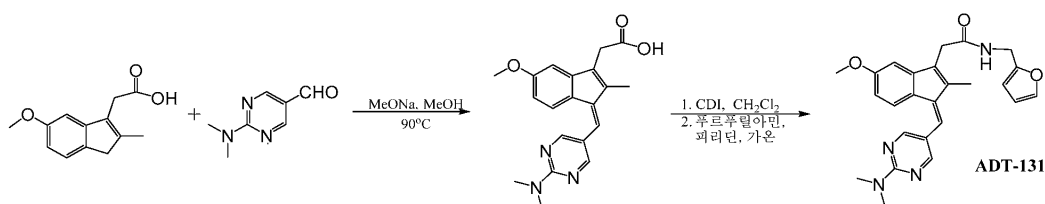
[0737] 본 실시예는 본 발명의 추가의 예시의 화합물, 특히 화합물 130, 131, 132, 133, 134, 135, 138, 139, 141, 143, 144, 145, 151, 152 및 155의 합성을 예시한다 (154의 합성은 본원에서 반응식 III 하에서 이미 예시함). 그러한 화합물은 아릴 및 헤테로아릴 고리 상의 치환기에서의 광범위한 변동 및 E, R' 및 R''의 변동은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법을 사용하여 용이하게 달성될 수 있다는 것을 추가로 예시 및 보강하도록 선택하였다. 하기 합성 반응식 모두는 핵심 중간체, 원하는 치환된 또는 비치환된 인데닐 아세트산을 출발 물질로 하며, 그의 합성은 본원의 상기 실시예에서 상세하게 예시된다.

[0738] 화합물 130의 합성:



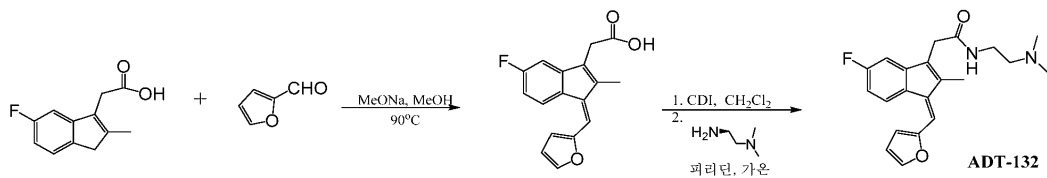
[0739]

[0740] 화합물 131의 합성:



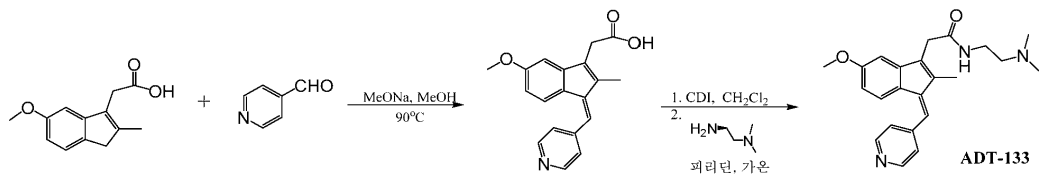
[0741]

[0742] 화합물 132의 합성:



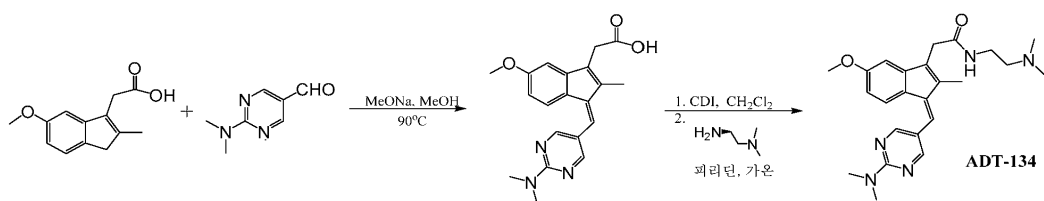
[0743]

[0744] 화합물 133의 합성:



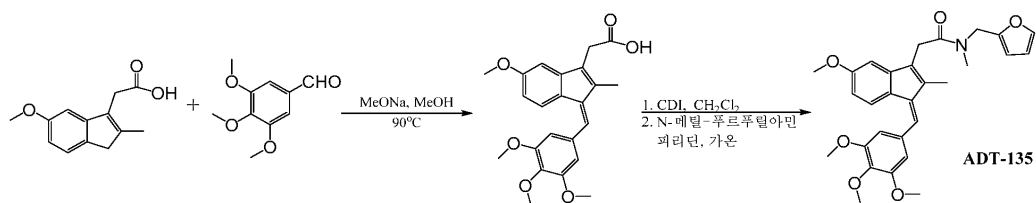
[0745]

[0746] 화합물 134의 합성:



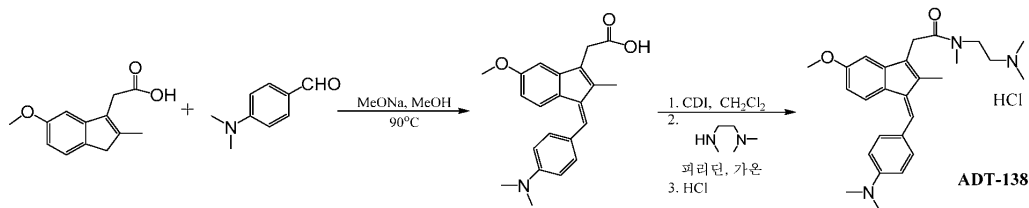
[0747]

[0748] 화합물 135의 합성:



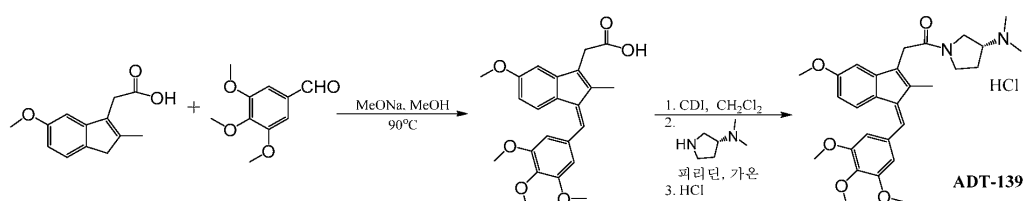
[0749]

[0750] 화합물 138의 합성:



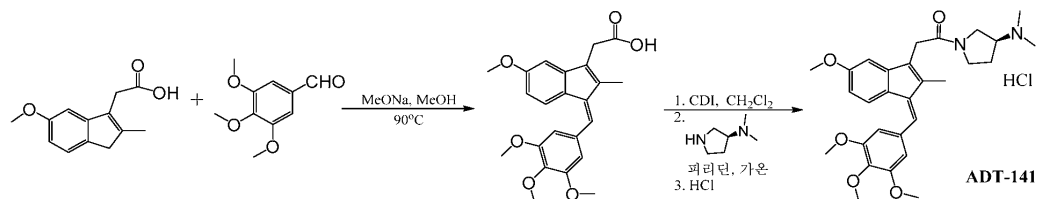
[0751]

[0752] 화합물 139의 합성:



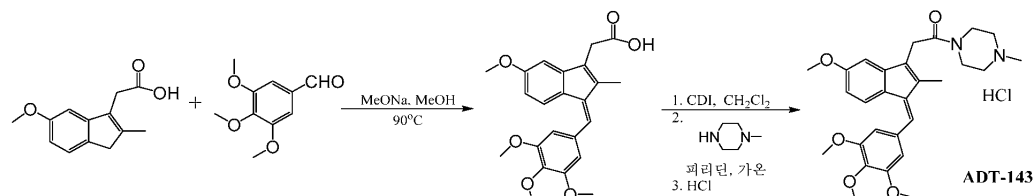
[0753]

[0754] 화합물 141의 합성:



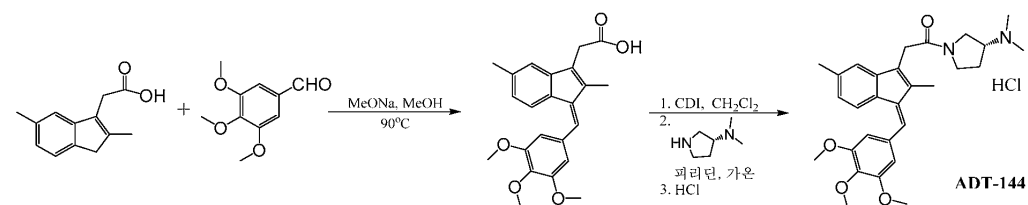
[0755]

[0756] 화합물 143의 합성:



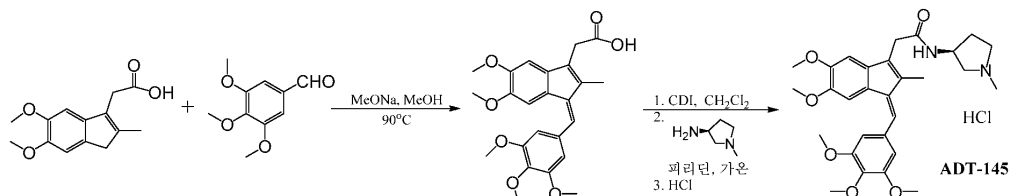
[0757]

[0758] 화합물 144의 합성:



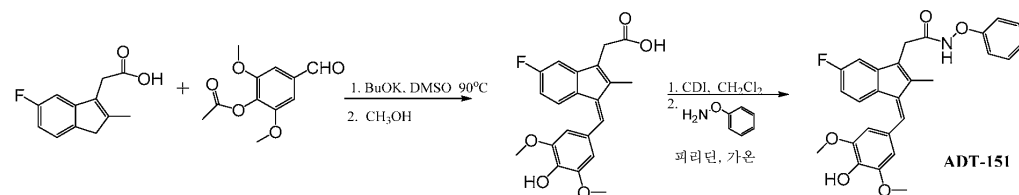
[0759]

[0760] 화합물 145의 합성:



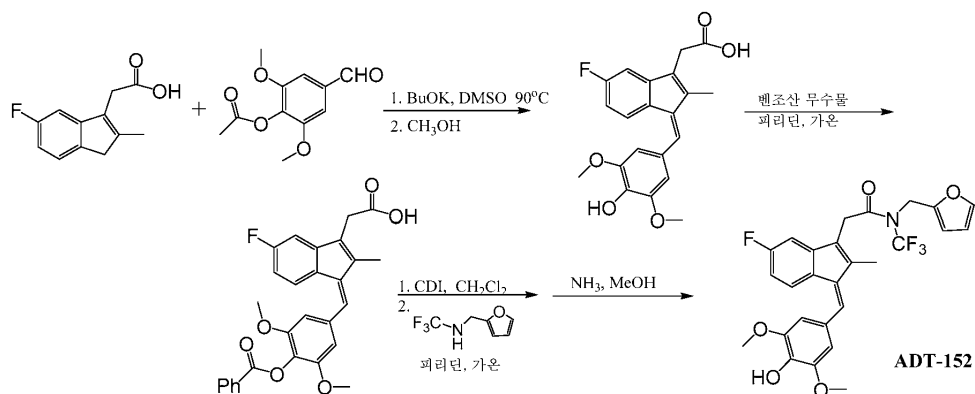
[0761]

[0762] 화합물 151의 합성:



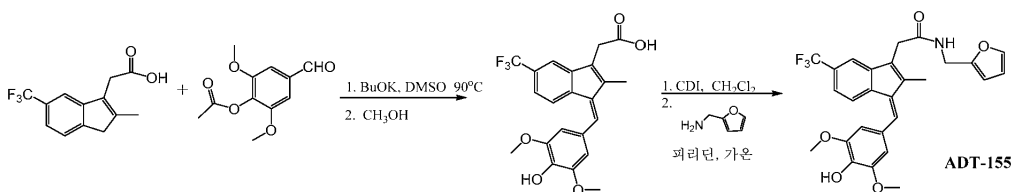
[0763]

[0764] 화합물 152의 합성:



[0765]

[0766] 화합물 155의 합성:



[0767]

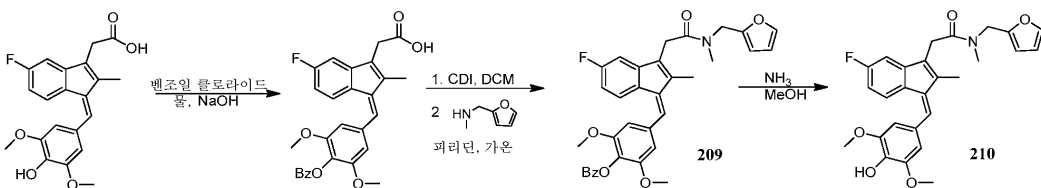
[0768] 실시예 13

[0769] 본 실시예는 아마이드 질소 상에 수소 치환기를 갖지 않는 화학식 I 또는 II의 각각의 화합물 (210)의 합성을 예시하며; 이는 또한 210의 전구약물의 예인 벤조일 에스테르 유도체 화합물 (209)을 예시한다.

[0770] (A) (Z)-2-(5-플루오로-1-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트산 (370 mg, 1 mmol), 수산화나트륨 (160 mg, 4 mmol) 및 H₂O (10 ml)의 교반된 혼합물에 벤조일 클로라이드 (1 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하고, 산성화하고, 여과하고, 침전물을 20 ml 고온수로 추출하고, 불용성 부분을 에틸아세테이트-헥산으로부터 재결정화시켜 (Z)-2-(1-(4-(벤조일옥시)-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트산을 70% 수율로 얻었다.

[0771] (B) 디클로로메탄 (5 ml) 중의 (Z)-2-(1-(4-(벤조일옥시)-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-플루오로-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트산 (100 mg, 0.21 mmol)의 교반된 용액에 1,1'-카르보닐 디이미다졸 (38 mg, 0.23mmol)을 한번에 첨가하여 CO₂ 기체를 발생시켰다. 용액을 20 분 동안 교반한 후, N-메틸 푸르푸릴아민 (28 mg, 0.25 mmol) 및 피리딘 (3 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 45°C로 3 시간 동안 가열하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄으로 추출한 후, 유기층을 물, 염수로 세정하고, 건조시켰다 (무수 MgSO₄). 여과된 유기층을 진공 하에서 증발시키고, 잔류물을 헥산-아세톤 (1:1)으로 용리시키는 실리카 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 생성물 (209)을 EtOAc-헥산으로부터 65% 수율로 재결정화시켜 황색 고체를 얻었다.

[0772] (C) 화합물 209 (35 mg)를 메탄올성 암모니아 (12 ml, 7N) 중에 용해시키고, 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에서 증발시키고, 잔류물을 헥산-아세톤 (1:1)으로 용리시키는 실리카 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 생성물 화합물 (210)을 에틸 아세테이트-헥산으로부터 재결정화시켜 황색 고체 (55% 수율)를 얻었다.

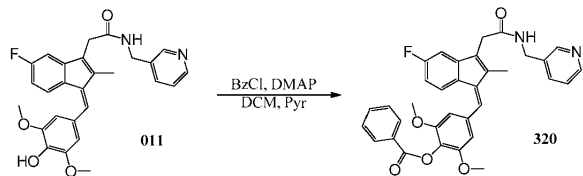


[0773]

[0774] 실시예 14

[0775] 본 실시예는 화학식 I 또는 II를 갖는 각종 예시의 전구약물 화합물을 생성하기 위한 통상적인 합성 반응식을 예시한다. 본 발명의 개시내용을 고려하면, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 화학식 I 또는 II를 갖는 특정한 원하는 전구약물 또는 기타 유도체 화합물을 생성하기 위하여 하기 제시된 바와 같은 반응식을 필요에 따라 사용 또는 채택할 수 있다.

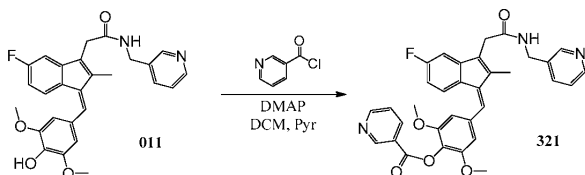
[0776] 화합물 320의 합성:



[0777]

[0778] 화합물 320에 사용된 바와 같은 반응식은 화학식 I 또는 II를 갖는 기타 예시의 화합물, 예컨대 214, 301, 330 및 340을 생성하기 위하여 변형될 수 있다.

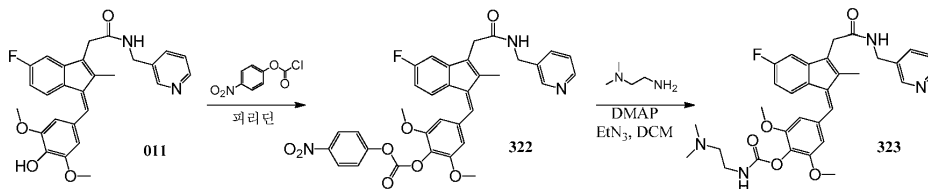
[0779] 화합물 321의 합성:



[0780]

[0781] 화합물 321에 사용된 바와 같은 반응식은 화학식 I 또는 II를 갖는 기타 예시의 화합물, 예컨대 302, 311, 331 및 341을 생성하기 위하여 변형될 수 있다.

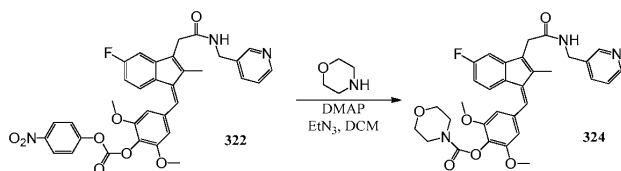
[0782] 화합물 323의 합성:



[0783]

[0784] 화합물 323에 사용된 바와 같은 반응식은 화학식 I 또는 II를 갖는 기타 예시의 화합물, 예컨대 300, 312, 332, 342, 350, 352, 303, 313, 333 및 343을 생성하기 위하여 변형될 수 있다.

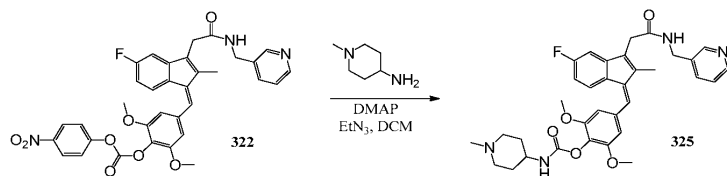
[0785] 화합물 324의 합성:



[0786]

[0787] 화합물 324에 사용된 바와 같은 반응식은 화학식 I 또는 II를 갖는 기타 예시의 화합물, 예컨대 304, 314, 334 및 344를 생성하기 위하여 변형될 수 있다.

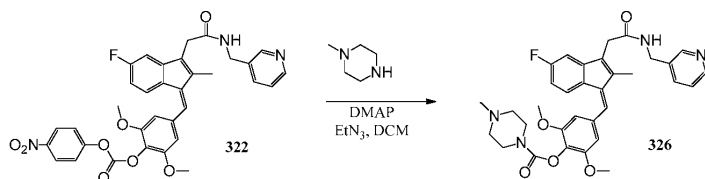
[0788] 화합물 325의 합성:



[0789]

[0790] 화합물 325에 사용된 바와 같은 반응식은 화학식 I 또는 II를 갖는 기타 예시의 화합물, 예컨대 305, 315, 335 및 345를 생성하기 위하여 변형될 수 있다.

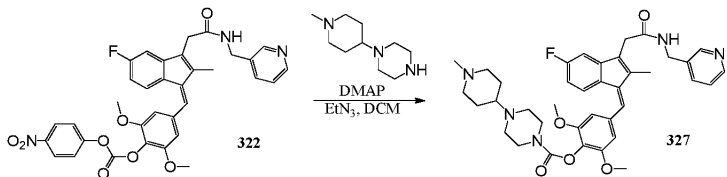
[0791] 화합물 326의 합성:



[0792]

[0793] 화합물 326에 사용된 바와 같은 반응식은 화학식 I 또는 II를 갖는 기타 예시의 화합물, 예컨대 306, 316, 336, 346, 351, 353 및 355를 생성하기 위하여 변형될 수 있다.

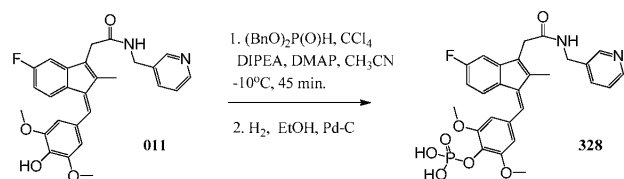
[0794] 화합물 327의 합성:



[0795]

[0796] 화합물 327에 사용된 바와 같은 반응식은 화학식 I 또는 II를 갖는 기타 예시의 화합물, 예컨대 307, 317 및 347을 생성하기 위하여 변형될 수 있다.

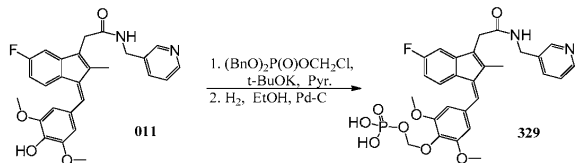
[0797] 화합물 328의 합성:



[0798]

[0799] 화합물 328에 사용된 바와 같은 반응식은 화학식 I 또는 II를 갖는 기타 예시의 화합물, 예컨대 308, 318, 338 및 348을 생성하기 위하여 변형될 수 있다.

[0800] 화합물 329의 합성:



[0801]

[0802] 화합물 329에 사용된 바와 같은 반응식은 화학식 I 또는 II를 갖는 기타 예시의 화합물, 예컨대 309, 319, 339 및 349를 생성하기 위하여 변형될 수 있다.

[0803] 실시예 15

- [0804] 본 실시예는 본 발명의 추가의 예시의 화합물, 특히 화합물 095, 096 및 097의 합성을 예시한다.
- [0805] (Z)-N-(푸란-2-일메틸)-2-(1-(4-에톡시카르보닐-3,5-디메톡시벤질리덴)-5-메톡시-2-플루오로-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (095)의 합성은 하기와 같다. 무수 THF (5 ml) 중의 3,4,5-트리메톡시벤즈알데히드 디메틸 케탈 (4 mmol)의 용액을 무수 THF (30ml) 중의 새로 자른 나트륨 (0.0012 g-원자)의 현탁액에 무수 Ar 하에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반한 후, -40℃로 냉각시켰다. 3 ml의 THF 중의 에틸 클로로포르메이트 (4.2 mmol)를 적가하고, 5 시간 동안 교반한 후, 1 ml 물을 서서히 첨가하여 켄칭시켰다. 혼합물을 2 ml의 아세트산으로 중화시키고, 농축시키고, 잔류물을 메틸렌 클로라이드 (100 ml) 중에 용해시키고, 물 (50 ml×2)로 세정하고, 농축시켰다. 잔류물을 아세톤/헥산으로 용리시키는 실리카 겔 상에서 정제하고, 아세톤/헥산으로부터 재결정화시켜 3,5-디메톡시-4-메톡시카르보닐-벤즈알데히드 디메틸 케탈을 무색 결정으로서 얻고, 6M HCl으로 처리하여 3,5-디메톡시-4-메톡시카르보닐-벤즈알데히드를 무색 고체로서 얻었다. 그러한 알데히드 (0.60 g)를 8 ml의 무수 메탄올 중의 5-플루오로-2-메틸인덴-3-아세트산 (0.54 g) 및 나트륨 메톡사이드 (0.42 g)와 함께 마이크로파 합성기 내에서 85℃에서 2 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 15 ml 아세톤 및 15 ml의 에틸 에테르를 함유하는 비이커에 옮기고, 침전물을 수집하고, 아세트산으로 중화시키고, 헥산 및 아세톤으로 용리시키는 실리카 겔 상에서 정제하고, 아세톤/헥산으로부터 재결정화시켜 (Z)-2-(5-플루오로-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트산을 황색 고체 (0.62 g)로서 얻었다. 6 ml의 무수 메틸렌 클로라이드 중의 상기 산 (120 mg) 및 카르보닐다이미다졸 (100 mg)의 용액을 30 분 동안 교반한 후, 푸르푸릴 아민 (150 μl)을 첨가하고, 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 재결정화시킨 후, 126 mg의 095를 황색 고체로서 얻었다.
- [0806] (Z)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)-N-((1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)아세트아미드 (096)의 합성은 하기와 같다. 6 ml의 무수 메틸렌 클로라이드 중의 (Z)-2-(5-메톡시-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트산 (120 mg) 및 카르보닐다이미다졸 (100 mg)의 용액을 30 분 동안 교반한 후, 1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸아민 (50 μl) 및 2 ml의 무수 피리딘을 첨가하였다. 반응 용액을 50℃에서 2 시간 동안 교반하고, 물로 켄칭시키고, 50 ml의 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 물 (20 ml×3)로 세정하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 상에 정제하고, 아세톤/에틸 에테르로부터 재결정화시켜 47 mg의 096을 황색 고체로서 얻었다.
- [0807] (Z)-N-((1H-피롤-2-일)메틸)-2-(5-메톡시-2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-1H-인덴-3-일)아세트아미드 (097)의 합성은 하기와 같다. 6 ml의 무수 메틸렌 클로라이드 중의 (Z)-2-(5-메톡시-1-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)-2-메틸-1H-인덴-3-일)아세트산 (120 mg) 및 카르보닐다이미다졸 (100 mg)의 용액을 30 분 동안 교반한 후, (1H-피롤-2-일) 메틸아민 (50 μl) 및 2 ml의 무수 피리딘을 첨가하였다. 반응 용액을 50℃에서 2 시간 동안 교반하고, 물로 켄칭시키고, 50 ml의 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 물 (20 ml×3)로 세정하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 상에서 정제하고, 아세톤/에틸 에테르로부터 재결정화시켜 47 mg의 097을 황색 고체로서 얻었다.
- [0808] 실시예 16
- [0809] 본 실시예는 화학식 I 또는 II의 존재하는 화합물의 R 및/또는 R₀에서 치환이 이루어지는 화학식 I 또는 II의 의학적으로 유용한 화합물의 합성을 예시한다. 여기서, 예를 들면 새로운 치환기는 화합물 007의 R 또는 R₀에서 도입되었다. 디클로로메탄 (20 ml) 중의 007 (120 mg, 0.27 mmol)의 용액에 -15℃에서 DDQ의 디클로로메탄 용액 (30 mg, 0.14 mmol, 12 ml)을 아르곤 하에서 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0-4℃에서 10 분 동안 교반한 후, 헥산으로 희석하고, 헥산-아세톤 (1:1)으로 용리시키는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의하여 처리하였다. 주요한 분획을 아세톤-헥산으로부터 오렌지색 고체로서 재결정화시키고, 50 mg의 상기 물질을 에탄올 (2 ml) 중에 용해시킨 후, 벤질아민 (18 mg, 0.16 mmol) 및 아세트산 (0.01 ml)을 첨가하였다. 반응을 85℃에서 6 시간 동안 교반하고, 용매를 진공 하에서 제거하였다. 잔류물을 헥산-아세톤 (1:1) 및 메틸렌 클로라이드-메탄올로 용리시키는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 202를 황색 고체로서 총 40% 수율로 얻었다.
- [0810] 또 다른 예시에서, 디클로로메탄 (20 ml) 중의 007 (120 mg, 0.27 mmol)의 용액에 15℃에서 DDQ의 디클로로메탄 용액 (30 mg, 0.14 mmol, 12 ml)을 아르곤 하에서 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0-4℃에서 10 분 동안 교반한 후, 헥산으로 희석하고, 헥산-아세톤 (1:1)으로 용리시키는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의하여 처리하였다. 오렌지색 고체를 아세톤-헥산으로부터 재결정화시키고, 50 mg의 상기 물질을 에탄올 (2 ml) 중에 용해시킨 후, 피리딘-4-일메탄아민 (21 mg, 0.2 mmol)을 촉매량의 아세트산 (0.01 ml)과 함께 첨가하였다. 반응을 85-90℃에서 밤새 가열하고, 용매를 진공 하에서 제거하였다. 잔류물을 헥산-아세톤 (1:1.5)으로 용리시키는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하고, 디클로로메탄-메탄올로 용리시켜 추가로 정제하고, 디클로로메

탄 및 헥산으로부터 재결정화시켜 203을 황색으로서 총 35% 수율로 얻었다.

[0811] 실시예 17

하기 표 1은 본 발명의 예시의 화합물의 구조를 확인하는 $^1\text{H-NMR}$ 데이터를 제공한다. 모든 스펙트럼은 모든 화합물에 대하여 400 MHz에서 CHCl_3 을 사용한 화합물 030 (DMSO 중에서 불안정함)을 제외하고, 500 MHz를 사용한 화합물 030 및 032를 제외하고, 용매로서 DMSO-d_6 을 사용하여 기록하였다.

[0813] <표 1>

[0814] 본 발명의 예시의 화합물의 $^1\text{H-NMR}$ 데이터

화합물 번호	NMR (δ ppm)
002	8.603 (t br, 1H, J= 5.62Hz, CONH), 8.521(s, 1H, HCO), 7.550 (d, 1H, 7.57Hz, 푸란H), 7.549 (s, 1H, IndH), 7.383 (dd, 1H, J1=8.30 Hz, J2=5.37Hz, indH), 7.285 (s, 1H, 푸란H), 7.099 (dd, 1H, J1=9.68Hz, J2=2.20Hz, indH), 6.945 (s, 2H, PhH), 6.910 (s, 1H, =CH), 6.763 (m, 1H, 푸란H), 4.267 (d, 1H, J=5.61Hz, NCH ₂), 3.767 (s, 6H, OCH ₃), 3.460 (s, 2H, CH ₂), 2.182 (s, 3H, CH ₃)
006	8.714 (s br, 1H, OH), 8.549 (t, 1H, NH), 7.480 (d, 1H, J = 8.54Hz, 푸란H), 7.071 (s, 1H, indH), 6.857 (d, 1H, J=7.08 Hz, indH), 6.833 (s, 2H, PhH), 6.48(d, 1H, indH), 6.371 (m, 1H, 푸란H), 6.122 (m, 1H, 푸란H), 6.175 (d, 1H, J=2.93 Hz, =CH), 4.261 (d, 2H, J = 5.37Hz, NCH ₂), 3.745 (s, 6H, CH ₃ O), 3.707 (s, 3H, CH ₃ O), 3.429 (s, 2H, CH ₂), 2.162 (s, 3H, CH ₃)
007	8.792(s br, 1H, OH), 8.574 (t, 1H, J=5.62Hz, NH), 7.559 (d, 1H, J=4.88Hz, 푸란H), 7.233 (s, 1H, indH), 7.084 (dd, 1H, J1 = 9.22 Hz, J2 = 2.20 Hz, indH), 6.841(s, 2H, PhH), 6.752(1H, m, indH), 6.481(m, 1H, 푸란H), 6.322 (m, 1H, 푸란H), 6.205 (d, 1H, J=2.93 Hz, =CH), 4.264 (d, 2H, J =6.17Hz, NCH ₂), 3.747 (s, 6H, MeO), 3.448 (s, 2H, COCH ₂), 2.16 (s, 3H, CH ₃)
008	8.68 (s br, 1H, OH), 8.556 (t, 1H, J=5.37Hz, NH), 7.539 (d, 1H, J=4.88Hz, 푸란H), 7.196 (s, 1H, indH), 7.088 (s, 1H, indH), 6.915 (s, 1H, =CH), 6.846 (s, 2H, PhH), 6.37 (m, 1H, 푸란H), 6.198 (d, 1H, J=2.93 Hz, 푸란H), 4.264 (d, 2H, J =5.38Hz, NCH ₂), 3.752(s, 6H, OCH ₃), 3.713 (s, 3H, OCH ₃), 3.493 (s, 3H, OCH ₃), 3.414 (s, 2H, COCH ₂), 2.16 (s, 3H, CH ₃)
012	9.335 (s br, 1H, OH), 8.541 (t br, 1H, J= 5.61Hz, CONH), 7.552 (d, 1H, J = 0.97Hz), 7.423 (d, 1H, J = 8.55Hz, PhH), 7.106 (d, 1H, J=1.72 Hz), 7.064 (s, 1H), 6.986 (dd, 1H, J1=8.30 Hz, J2 =1.47Hz), 6.851 (s, 1H, PhH), 6.841(d, 1H, J=8.02Hz), 6.480 (d, 1H, J1=8.58 Hz, J2= 2.44Hz), 6.372 (dd, 1H, J1=2.93Hz, J2= 1.83 Hz), 6.197(d, 1H, J=2.69 Hz), 4.254(d, 2H, J = 5.62Hz, NCH ₂), 3.748 (s, 3H, CH ₃ O), 3.703 (s, 3H, CH ₃ O), 3.424 (s, 2H, CH ₂), 2.162 (s, 3H, CH ₃)
018	10.575 (s br, 1H, NH), 9.740 (s br, 1H, OH), 8.342 (t br, 1H, J=5.37Hz, CONH), 7.332 (d, 1H, J=8.30Hz, indH), 7.108(s, 2H, PhH), 7.029 (s, 1H, IndH), 6.874 (d, 1H, J=2.27Hz, =CH)), 6.616 (m, 1H, 피롤H), 6.496(dd, 1H, J1=8.30Hz, J2=2.20Hz, IndH), 5.906 (dd, 1H, 피롤H), 5.871(s, 1H, 피롤H), 4.188 (d, 1H, J = 5.12Hz, CONH), 3.805 (s, 3H, OCH ₃), 3.703 (s, 3H, OCH ₃), 3.418 (s, 2H, CH ₂), 2.18 (s, 3H, CH ₃)
022	10.582 (s br, 1H, NH), 8.520 (s br, 1H, OH), 8.342 (t br, 1H, CONH), 7.820 (s, 1H, indH), 7.276 (d, 1H, J=8.30Hz, IndH), 6.995 (s, 2H, PhH), 6.889 (d, 1H, 피롤H), 6.620 (s, 1H, =CH), 6.519 (d, 1H, J =8.30Hz, IndH), 5.911 (d, 1H, 피롤H), 5.878 (d, 1H, 피롤H), 4.197 (d, 1H, J = 4.87Hz, CONH), 3.795 (s, 6H, OCH ₃), 3.706(s, 3H, OCH ₃), 3.438(s, 2H, CH ₂), 2.18 (s, 3H, CH ₃)

030	(CDCl ₃ , 500MHz) 7.4603 (d, 1H, J = 8.6Hz, IndH), 7.0755 (s, 1H, IndH), 6.7990 (s, 2H, PhH), 6.7051 (d, 1H, J = 2.3Hz, =CH), 6.57(dd, 1H, IndH), 5.97 (d, br, CONH), 4.51 (m, 1H, 피롤린H), 3.9337(s, 3H, MeO), 3.8667(s, 6H, MeO), 3.7963(s, 3H, MeO), 3.5066(s, 2H, CH ₂ CO), 2.765 (m, 1H,, 피롤린H), 2.4844(m, 1H, 피롤린H), 2.479 (m, 1H, 피롤린H), 2.2686 (s, 3H, NCH ₃), 2.260(m, 1H, 피롤린H), 2.1770(s, 3H, CH ₃), 2.131 (m, 1H, 피롤린H), 1.461 (m, 1H, 피롤린H)
032	(500Hz), 9.89 (br, 1H, NH+Cl-), 8.189(d, br, 1H, J = 7.45Hz, CONH), 7.3759 (d, 1H, J = 8.6Hz, IndH), 7.0682 (s, 1H, IndH), 6.8174 (s, 2H, PhH), 6.8170 (s, 1H, =CH), 6.57(dd, 1H, J1=8.0Hz, J2=2.3Hz, IndH), 3.853(m, 1H, CH), 3.7346(s, 3H, MeO), 3.7048(s, 6H, MeO), 3.6936(s, 3H, MeO), 3.344(m, 1H, CH), 3.3693(s, 2H, CH ₂ CO), 2.80 (m, 1H, CH), 2.7314 (s, 3H, NCH ₃), 2.61 (m, 1H, CH), 2.1187 (s, 3H, CH ₃), 1.8-1.9 (m, 2H, CH ₂), 1.67 (m, 1H, CH) 1.35(m, 1H, CH)
095	8.86 (br t, 1H, CONH), 7.56 (d, 1H, 푸란H), 7.32 (dd, 1H, indH), 7.28 (s, 1H, =CH), 7.10 (dd, 1H, indH), 6.86 (s, 2H, PhH), 6.78 (td, 1H, indH), 6.38 (dd, 1H, 푸란H), 6.21 (d, 1H, 푸란), 4.26 (q, 2H, CH ₂ Me), 4.23 (d, 2H, CH ₂ N), 3.77 (s, 6H, CH ₃ O), 2.15 (s, 3H, CH ₃), 1.26 (s, 3H, CH ₃)
202	2.06 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 4.25 (s, 1H), 4.37 (d, 2H), 6.14(d, 1H, J = 3.0), 6.36 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.86 (s, 2H), 7.18-7.36 (m, 7H), 7.55 (1H), 8.53(1H)
203	2.06 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 4.25 (s, 1H), 4.37 (d, 2H), 6.14(d, 1H, J = 3.0), 6.36 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.86 (s, 2H), 7.18-7.36 (m, 7H), 7.55 (1H), 8.53(1H)

[0816]

[0817]

실시예 18

[0818]

본 실시예는 본 발명에 사용된 세포 성장 검정을 예시한다. 그러한 검정에 사용된 세포는 미국 미생물 보존 센터(American Type Culture Collection) (ATCC)로부터 얻은 A-549, HT-29, MDA-MB-231, Colo-205, Caco2, HCT-116, SW-480 및 DLD-1 인간 암 세포를 포함하였다. 인간 종양 세포를 표준 방법을 사용하여 5% 태아 소 혈청 (FBS)이 보충된 RPMI-1640 성장 배지 중에서 배양하였다. 정상의 래트 신장 (NRK) 및 Ki-Ras 전환된 NRK 세포 (K-NRK)는 ATCC로부터 입수하였으며, 공급업자의 추천사항에 따라 배양하였다. 셀타이터-글로(CellTiter-Glo) ATP 세포 성장 검정 시약은 프로메가(Promega)로부터 얻었으며, 제조업자의 프로토콜에 따라 사용하였다. EGFR, Raf 및 MEK의 억제제는 셀렉 케미칼즈(Selleck Chemicals)로부터 입수하였다. 세포를 웰당 5,000개의 세포의 밀도로 96-웰 마이크로플레이트 내에서 또는 웰당 1,250개의 세포의 밀도로 384-웰 플레이트 내에서 플레이트하고, 적어도 4 시간 동안 부착되도록 하였다. 테스트 화합물을 디메틸 술폭시드 (DMSO) 중에서 용해시키고, 그러한 작업 스톱을 세포 배양물로의 첨가를 위하여 성장 배지 중에서 추가로 희석하였다. 테스트 화합물의 연속 희석은 0.2% 최종 농도를 초과하지 않는 동량의 DMSO를 함유하는 성장 배지 중에서 생성하였다. 각각의 화합물 농도는 세포주당 적어도 3개의 별도의 샘플 중에서 테스트하였다. 3-일 처리 기간의 종료시, 제조업자의 프로토콜에 따라 ATP 농도 (프로메가 셀타이터-글로)의 생물발광 검정을 사용하여 성장 억제를 분석하였다. 생성된 발광은 분광학 디바이스 스펙트럼랙스 패러다임(Molecular Devices Spectramax Paradigm) 마이크로플레이트 판독기의 발광 카트리지를 사용하여 측정하였다. 각각의 샘플의 상대적 성장 억제는 비히클 처리된 대조 샘플에 대하여 얻은 값과 비교하여 측정하였다. 성장 억제 값을, 4-모수 로지스틱 피트를 사용하는 그라프패드 프리즘(GraphPad Prism)5 소프트웨어로 플롯하여 화합물의 성장 억제 효력에 해당하는 IC₅₀ 값을 얻었다.

[0819]

실시예 19

[0820]

화학식 I 및 II의 선택된 화합물은 종양 세포 성장 억제에 대하여 실시예 15에 기재된 방법을 사용하여 초기에 스크리닝하였다. 화합물 130, 131, 132, 133, 134, 135, 138, 139, 141, 143, 144 및 145에 대하여 측정된 HT-29 종양 세포 성장 억제 IC₅₀ 값 (마이크로몰)은 각각 4.3, 2.7, 4.1, 9.3, 8.2, 0.26, 3.0, 0.49, 2.2, 1.3, 7.4 및 17.6이었다.

[0821]

실시예 20

[0822] 본 실시예는 Ras 활성화 상태를 측정하기 위하여 본 발명의 실시양태에 사용된 Ras 결합 도메인 검정을 예시한다. 세포주에서의 Ras의 활성화 상태는 액티브 라스 풀-다운(Active Ras Pull-Down) 및 검출 키트 (써모 사이언티픽(Thermo Scientific))를 사용하여 검정하였다. 세포주는 상기 기재된 바와 같이 배양하였다. 세포를 비-이온성 세제로 분해하고, 활성 (GTP-결합된) Ras는 세포로스-결합된 GST-Raf 융합 단백질을 사용한 침전물에 의하여 Raf에 대한 그의 높은 친화성에 의하여 분리되었다. 그 후, 침전된 활성 Ras를 폴리아크릴아미드 겔 전기영동 (PAGE)으로 처리하고, 니트로셀룰로스 막에 전달하였다 (웨스턴 블롯). 검출은 항-Ras 마우스 1차 항체 및 항-마우스-호스래디쉬 퍼옥시다제 접합된 2차 항체를 사용하여 달성하였다. 전 세포 용해액의 쌍을 이룬 샘플을 총 Ras 단백질에 대한 웨스턴 블롯뿐 아니라 겔 로딩 대조군, 글리세르알데히드 3-포스페이트 탈히드로게나제 (GAPDH)에 의하여 분석하였다. 생성된 웨스턴 블롯의 디지털 향상된 화학발광 영상화는 신진(Syngene) G:박스(Box)를 사용하여 수행하였다. 각각의 세포주로부터의 Ras 밴드 및 해당 GAPDH 밴드의 강도는 NIH 이미지 제이(ImageJ)를 사용하여 정량화하고, "상대적 Ras 활성화"로서 나타냈다.

[0823] 실시예 21

[0824] 본 실시예는 야생형 (WT) Ras에 비하여 활성화된 또는 변이된 Ras를 갖는 암 세포에 대한 본 발명의 예시의 화합물의 효과를 예시한다. 화합물은 불활성 Ras를 갖는 세포에 비하여 구성적으로 활성인 K-Ras 종양유전자를 발현시키는 세포의 성장을 억제하는 그의 능력에 대하여 테스트하였다. K-Ras 종양유전자에서 변이를 품는 A549 폐암 세포는 3 일 동안 상기 화합물로 처리하였다. 하기 표 2에 나타난 바와 같이, 상기 화합물의 IC₅₀ 값은 변이된 Ras를 갖는 세포에서 <1 nM 내지 5,900 nM 초과 범위내이었다. 반대로, 그러한 화합물을 야생형 Ras 단백질 (HT29)을 갖는 결장암 세포의 성장을 억제하는 그의 능력에 대하여 테스트할 경우, 상기 화합물은 상당히 덜 효과적이며, IC₅₀ 값은 280 nM 내지 8,000 nM 범위내이다. 변이된 또는 활성화된 Ras를 갖는 세포 (A549)에 대한 활성화된 Ras가 결합된 세포 (HT-29)의 성장을 억제하는 주어진 화합물의 효력 (IC₅₀)의 비는 Ras-변이-함유 세포에 대한 선택성을 입증한다.

[0825] <표 2>

[0826] 변이 Ras를 갖는 세포의 성장 억제

화합물 #	A549 (Ras-활성화됨) IC ₅₀ (nM)	HT-29 (WT Ras) IC ₅₀ (nM)	선택성 HT-29/A549
001	716	6,280	9
006	11	8,130	739
007	0.86	280	326
008	167	1,540	9
012	170	900	5
013	300	730	2
014	110	500	5

[0827]

[0828] 실시예 22

[0829] 본 실시예는 각종 결장직장암 세포에서 Ras 활성화의 레벨을 예시한다. 특히, 인간 결장직장암 세포주의 패널을 선택하여 활성화된 Ras를 갖는 세포에 대한 화합물의 선택성을 추가로 기재하였다. 패널에서 세포주 중 3종은 ras 변이를 품는 것으로 보고되었다: HCT-116, DLD-1 및 SW-480 (Stoneman and Morris, *Clin Mol Pathol.*, 48, M326-332 (1995)). 세포주 중 3종은 야생형 Ras를 발현시키는 것으로 보고되었다: HT-29, Caco-2 및 Colo-205 (Stoneman and Morris, 상동; Shirasawa et al., *Science*, 260, 85-88 (1993)). 세포주에서 Ras의 활성화 상태는 액티브 라스 풀-다운 및 검출 키트를 사용하여 검정하였다. GAPDH 밴드에 대한 Ras의 강도의 비는 도 4에서 각각의 레인의 위에 제시된, 상대적 Ras 활성화로서 나타냈다. 본 실험은 Ras 활성화의 레벨이 HCT-116 > DLD-1 ≈ SW-480 > Caco2 > HT-29 > Colo205인 것으로 입증되었다.

[0830] 실시예 23

[0831] 본 실시예는 활성화된 Ras 또는 야생형 Ras를 구성적으로 함유하는 결장직장 세포주에서의 선택성 성장 억제를

예시한다. 화합물의 성장 억제 활성은 셀타이터-글로 검정을 사용하여 테스트하였다. 세포를 384-웰 플레이트 내에서 씨딩하고, 부착되도록 한 후, 화합물의 10배 연속 희석을 테스트하였다. 각각의 농도는 세포주당 적어도 3개의 별도의 샘플에서 테스트하였다. 하기 표 3에 나타난 바와 같이, 화합물의 효력은 Ras 활성화를 갖는 세포에서 <1 nM 범위 내지 WT Ras를 갖는 세포에서 1,300 nM 초과 범위내이다. 활성화된 Ras를 갖는 세포 (SW-480)에 대한 야생형 Ras를 갖는 세포 (Caco-2)의 성장을 억제하는 주어진 화합물의 효력 (IC_{50})의 비는 Ras-변이-함유-세포에 대한 선택성을 입증하였다.

[0832] <표 3>

[0833] 결장직장암 세포주의 패널에서 활성 Ras에 대한 선택성 성장 억제

화합물 #	SW-480 (Ras 활성화됨) IC_{50} (nM)	Caco-2 (WT Ras) IC_{50} (nM)	선택성 Caco-2/SW-480
001	435	1,100	3
006	2.85	428	150
007	0.37	1.97	5
008	139	1,330	10

[0834]

[0835] 실시예 24

[0836] 본 실시예는 상기 화합물에 대한 민감성 및 Ras 활성화 상태 사이의 상관관계를 예시한다. 4종의 활성이 큰 화합물의 IC_{50} 값의 로그는 그래프에서 y축에 플롯하고, Ras 활성화의 상대적 레벨 (예, 실시예 8에 기재된 바와 같음)의 로그는 x축에 플롯하였다. 생성된 좌표의 선형 회귀 분석은 도 6a-6f에 도시된 바와 같이 세포주의 Ras 활성화 및 민감성 사이의 통계적 유의성 역상관관계를 입증하며, 여기서 HCT-116, DLD-1 및 SW-480 세포는 Ras 변이를 품으며, 한편 HT-29, Caco-2 및 Colo-205는 야생형 Ras를 발현시킨다. 상관 계수 (r^2)는 각각의 플롯에 제시한다.

[0837] 실시예 25

[0838] 본 실시예는 본 발명의 예시의 화합물에 대한 선택성 값을 측정하는 크게 발산되는 Ras 활성화 상태를 갖는 널리 설정된 인간 결장 종양 세포주의 용도를 예시한다. 그리하여 본 실시예에 사용된 세포주는 변이 Ras를 발현시키는 높은 Ras-유도된 세포주인 HCT-116 및, 야생형, 비-변이된 Ras를 발현시키는 비-Ras-유도된 세포주 HT-29이었다. 세포를 5,000 세포/웰로 96-웰 플레이트 내에서 플레이팅하고, 생존성 세포 개수는 셀 타이터 글로 ATP 발광 검정 (프로메가)을 사용하여 측정하였다. 도 6a-6f는 예시의 화합물 006, 007, 019, 029, 002 및 022 각각에 대한 연구의 결과를 도시한다. 전술한 화합물에 대한 계산된 HT-29/HCT-116 선택성 값은 각각 142, 290, 185, 35, 116 및 117이었다. 이들 선택성 값은 활성화된 Ras를 갖는 세포 (HCT-116)에 대한 활성화된 Ras가 결핍된 세포 (HT-29)의 성장을 억제시키는 각각의 화합물의 효력 (IC_{50})의 비이며, 이는 Ras-변이-함유 세포에 대한 선택성을 입증한다. 도 6g-6j에 예시된 바와 같이 화합물 202 및 203의 경우 유사한 결과가 나타났다.

[0839] 본 실시예는 개개의 세포주, 예컨대 HT-29 또는 SW-480을 사용하는 종래 기술 연구 (예, 미국 특허 6,063,818 및 6,121,321)는 Ras-수행된 의학적 치료 또는 예방에 유용한 Ras-선택성 활성을 갖는 화합물을 밝혀내지는 못하였다는 것을 나타낸다. 종양 세포 성장 억제의 비교용 검정에서 과활성 또는 변이 Ras를 갖는 적어도 하나 이상의 세포주(들) (예, HCT-116 및/또는 SW-480)와 동시에 정상의 비-변이 Ras를 갖는 세포주 (예, HT-29)의 사용은 Ras-선택성을 입증하며 그리고 본 발명에 개시된 신규한 방법에 필요한 Ras-억제 화합물의 선택을 가능케 하는데 필요하다.

[0840] 실시예 26

[0841] 본 실시예는 본 발명의 화합물이 아닌 공지된 Ras 경로 억제제를 사용한 비-선택성 성장 억제제를 예시한다. 특히, Ras 신호 전달에서 활성인 시판 중인 화합물의 성장 억제 활성은 세포주의 동일한 패널에서 셀타이터-글로 검정을 사용하여 테스트하였다. 세포를 384-웰 플레이트 내에 씨딩하고, 부착되도록 하였다. 화합물의 10배 연속 희석을 테스트하였다. 각각의 화합물 농도는 세포주당 적어도 3개의 별도의 샘플에서 테스트하였다. 하기 표 4에 나타난 바와 같이, EGF 수용체 억제제 화합물의 효력은 4 μ M 내지 >20 μ M 범위내이며, Ras 활성화와 관련한 선택성의 패턴은 없다. 마찬가지로, C-Raf 억제제인 GW5074는 활성화된 Ras를 발현시키는 세포주에 대한 선택성을 나타내지 않았다. 테스트한 B-Raf 억제제는 일반적으로 낮은 마이크로몰 범위내에서 활성이지만, 최저 레벨의 활성 Ras를 갖는 Colo-205 세포에서는 상당히 더 효력이 컸다. MEK 억제제인 셀루메티닙은 또한 있을 경우 본 발명의 화합물에 비하여 불활성 Ras에 대한 "역" 선택성을 나타내는 COLO-205 및 HT-29 세포주에 대하여 가장 효력이 컸다.

[0842] <표 4>

[0843] 공지의 Ras 경로 억제제를 사용한 비 Ras-선택성 성장 억제

화합물	표적	HCT-116 IC ₅₀ (nM)	DLD-1 IC ₅₀ (nM)	SW-480 IC ₅₀ (nM)	Caco-2 IC ₅₀ (nM)	HT-29 IC ₅₀ (nM)	COLO-205 IC ₅₀ (nM)
게피티닙	EGFR	12,600	7,550	8,630	8,920	6,370	8,200
GW5074	C-Raf	15,800	7,750	8,070	>20,000	19,100	7,100
GDC0879	B-Raf	8,140	7,640	>20,000	>20,000	23,600	75.8
베무라페닙	B-Raf	5,990	5,620	6,860	5,200	5,100	151
셀루메티닙	MEK	4,110	20,400	>20,000	>20,000	854	4.60

[0844]

[0845] 함께, 상기 데이터는 본 발명의 화합물의 활성화된 Ras 선택성 성장 억제 활성을 입증한다. 이는 활성화된 Ras가 결핍된 세포에 대한 선택성을 나타내지 않거나 또는 선택성을 나타내는 Ras 신호 캐스케이드 내에서 단백질의 통상의 임상적으로 사용되는 억제제와는 대조적이다.

[0846] 실시예 27

[0847] 본 실시예는 본 발명의 화합물을 사용한 포유동물 환자의 치료를 예시한다. 화합물 030 (구체적으로 그의 S-거울상이성질체)의 항종양 활성은 인간 A549 폐 선암종 세포를 사용한 폐암의 동소 마우스 모델에서 평가하였다. 독성 및 효능은 체중 증가에 대한 처치 효과를 측정하고, 부검 관찰에 의하여 평가하였다. 살아있는 마우스에서 종양 성장에 대한 처치 효과는 또한 생체내 영상화 시스템 (IVIS)을 사용한 루시페라제 발현 벡터를 함유하도록 조작한 인간 A549 폐 선암종 세포를 사용하여 측정하였다. 간략하게, 6-7 주령 무형선 누드-Foxn1tm 마우스 암컷을 2개의 군으로 무작위로 나누어 비히클 (말록스(Maalox)®) 또는 화합물 030 (100 mg/kg)으로 처치하였다. 각각의 군은 15 마리의 마우스를 포함하며, 10 마리는 비-루시페라제 A549 세포로 이식하고, 5마리는 루시페라제 A549 세포로 이식하였다. 처치는 종양 세포 이식 5 일전 개시하였으며, 두개의 군 둘다에게 위 위관 영양에 의하여 1일 2회 투여하였다. 종양 세포 이식의 경우, 배양된 루시페라제 또는 비-루시페라제 인간 A549 폐 종양 세포를 수집하고, 동일한 부피의 매트릭겔(Matrigel)과 0.250 mg/ml의 최종 농도로 혼합하였다. 마우스의 체중을 측정하고, 마취하고, 견갑골의 아래쪽 경계 바로 아래에서 하부 늑골 라인의 대략 1.5 cm 위에서의 측면 등쪽 라인의 피부에 마크를 표시하였다. 영구 부착된 28G 바늘을 사용하는 사전-냉각된 0.5 ml 인슐린 주사를 1백만개의 세포를 함유하는 세포 현탁액 75 마이크로리터와 함께 로딩하고, 마크에서 대략 5 mm 깊이로 삽입하였다. 체중을 주당 2회 측정하고, IVIS 영상화를 주당 1회 수행하였다. 화합물 030으로 처치한 마우스 전부는 시험 기간 동안 생존하였으며, 비히클 군에서는 1 마리의 마우스가 죽었다.

[0848] 도 7a는 실험 기간 동안 체중에 대한 처치의 효과를 도시한다. 비히클 군으로 처치한 마우스에 비하여, 화합물 030으로 처치한 마우스는 증가된 체중 이득을 나타냈으며, 이는 화합물이 명백하게 독성이 아니며, 030으로 처치한 마우스가 비히클 단독으로 처치한 마우스에 비하여 더 건강하다는 것을 입증하였다. 도 7b는 030으로 처치한 10 마리 마우스 중 2 마리가 폐 또는 흉강에서 종양이 없는 것으로 나타났으며, 10 마리 중 7 마리는 폐에

는 종양이 없으나, 흉강 내에 종양을 가지며, 1 마리는 폐 및 흉강 내에 종양이 있는 것으로 부검에서의 등급으로부터의 결과를 도시한다. 비교에 의하면, 비히클로 처리한 10 마리의 마우스 중 9 마리는 폐 삼출물을 갖는 2마리를 포함하여 폐 및 흉강에서 종양을 나타냈다. 도 7c는 발광에 의하여 측정시 실험 기간에 걸쳐 살아있는 마우스에서 종양 성장에 대하여 화합물 030을 사용한 처리 효과를 나타냈다.

[0849] 실시예 28

본 실시예는 유전자 조작된 동종 종양 세포주를 사용하는 조사를 기재하는데, 이는 본 발명의 예시의 화합물의 Ras 선택성의 확인을 나타낸다. 한 연구에서, 인간 결장 HT29 종양 세포를 레트로바이러스 변이 H-Ras-G12V (H-Ras^m) 또는 레트로바이러스 대조군 (레트로)으로 트랜스펙션 처리하고, 안정한 클론은 푸로마이신에 의하여 선택되었다. 부모 라인 (Par)을 포함한 세포주를 화합물 007 (ADT-007)로 72 시간 동안 처리하고, 생존성 세포 개수는 셀 타이터 글로 검정을 사용하여 측정하였다. Ras 풀-다운은 세포 추출 후 GST-RBD-C-Raf 키트 (써모 사이언티픽)를 사용하여 수행하고, Ras 항체에 의하여 웨스턴-블롯 상에서 활성 GTP-Ras의 양에 대하여 검출하였다. 이들 세포 추출 중에서 총 Ras 레벨은 동일한 Ras 항체에 의하여 검출하였다. 도 8a에 제시된 결과는 활성화된 Ras로 트랜스펙션 처리한 세포가 각각의 대조군 세포에 비하여 테스트 약물 (007)에 대하여 과민성이라는 것을 입증하였다. 또 다른 실험에서, 인간 폐 H322 종양 세포는 레트로바이러스 변이 H-Ras-G12V (H-Ras^m) 또는 레트로바이러스 대조군 (레트로)으로 안정하게 트랜스펙션 처리되었다. 부모 라인 (Par)을 포함한 세포주를 화합물 007 (ADT-007)로 72 시간 동안 처리하고, 생존성 세포 개수는 셀 타이터 글로 검정을 사용하여 측정하였다. Ras 풀-다운은 세포 추출 후 GST-RBD-C-Raf 키트 (써모 사이언티픽)를 사용하여 수행하고, Ras 항체에 의하여 웨스턴-블롯 상에서 활성 GTP-Ras의 양에 대하여 검출하였다. 이들 세포 추출 중에 총 Ras 레벨은 동일한 Ras 항체에 의하여 검출하였다. 도 8b에 제시된 결과는 활성화된 Ras로 트랜스펙션된 세포가 각각의 대조군 세포에 비하여 테스트 약물 (007)에 대하여 과민성이라는 것을 입증한다.

[0851] 실시예 29

본 실시예는 본 발명의 대표적인 Ras-억제 화합물이 활성화된 Ras와 직접적으로 높은 친화성으로 상호작용하여 정상적 결합 파트너와의 Ras 상호작용을 파열시킨다는 것을 예시한다. 특히, 본 연구 (도 9)는 화합물 007 (ADT-007) 및 화합물 006 (ADT-006)에 의한 Ras-Raf 결합의 파열을 나타낸다. Raf 풀-다운 검정을 사용하는 Ras 억제제를 사용한 처리에 의한 Raf로의 Ras 결합의 억제 연구는 시험관내에서 세포 용해물 (도 9, 상부 패널) 또는 무상해 세포 (도 9, 하부 패널) 중에서 수행하였다. 시험관내 실험의 경우, 활성화된 (변이) H-Ras로 트랜스펙션 처리한 인간 H322 폐 종양 세포로부터의 전체 세포 용해물을 30 분 동안 실온에서 007 또는 006으로 지정된 농도에서 인큐베이션 처리하였다. GTP-결합된 (활성) Ras는 GST-Raf1-RBD/GSH 세파로스 (써모 사이언티픽)와 함께 침전시키고, 웨스턴 블롯팅에 의하여 검출하였다. 블롯 미만의 수치 값은 밀도측정에 의한 Ras 단백질의 정량화를 나타낸다. 양성 대조군으로서, 용해물을 5 mM GDP로 인큐베이션 처리하여 Ras를 탈활성화시켰다. 무상해 세포를 포함한 실험의 경우, 무상해 H322 폐 종양 세포를 Raf 풀-다운 검정 이전에 1 시간 동안 37°C에서 007과 함께 인큐베이션한 것을 제외하고, 상기 기재된 바와 동일한 방법을 사용하였다.

[0853] 실시예 30

본 실시예는 본 발명에 사용된 대표적인 화합물의 치료적 또는 예방적 투여량의 투여가 시간 경과에 따른 동물 체중 이득에 의하여 평가시 생체내 동물 독성의 증거가 생성되지 않았다는 것을 예시한다. 6-7주령 무흉선 누드-Foxn1tm 마우스 암컷을 할란(Harlan)으로부터 구입하고, 1 주 동안 적응시켰다. 마우스에게 실험 기간 동안 물과 음식을 자유로이 접근하도록 하였다. HCT-116 세포를 최적의 조건 (RPMI 배지, 5% 태아 소 혈청, 항생제, 글루타메이트, 5% CO₂ 및 36°C에서) 하에서 배양하였다. 집중 당일에 세포를 플라스크로부터 70-80% 전면생장으로 수집하였다. 마우스를 오른쪽 옆구리에 5×10⁶ 세포/100 μl 및 왼쪽 옆구리에 10×10⁶ 세포/100 μl로 접종하였다. 화합물 006, 011 및 019 (도 10에서 ADT-006, ADT-011 및 ADT-019로 각각 확인함)를 1일 2회로 복강내 주사에 의하여 14 일 동안 5 mg/kg의 투여량으로 투여하였다. 화합물 007 (도 10에서 ADT-007로서 확인함)을 투여량 2.5 mg/kg을 제외하고 유사한 방식으로 투여하였다. 모든 화합물에 대한 비히클은 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜-300 및 물을 5:75:20의 비로 함유하였다. 처치전 마우스의 체중에 대한 비히클 단독으로 또는 테스트 화합물과 함께 비히클로 처리한 마우스의 퍼센트 체중 변화를 나타낸다. 체중의 변화 없음은 100%로 나타낸다. 오차 바이는 평균의 표준 오차를 나타낸다. 실험에서 조기에 동물 체중에서의 약간의 작은 차이가 존재하며, 약물-처리된 동물 체중은 실험 기간 동안 대조군과는 통계적으로 구별 불가하였으며, 이는 상당한 체중 변

화로서 나타나는 임의의 테스트 약물의 임의의 독성 효과가 거의 없다는 것을 나타낸다.

[0855] 실시예 31

[0856] 본 실시예는 본 발명의 예시의 Ras-억제 화합물을 사용한 대표적인 Ras-유도된 종양의 생체내 유효한 치료적 항 종양 처치 (도 11a-d)를 예시한다. 6-7주령의 무흉선 누드-Foxn1tm 마우스 암컷을 할란으로부터 구입하고, 1 주 동안 적응시켰다. 마우스에게 실험 기간 동안 물과 음식을 자유로이 접근하도록 하였다. HCT-116 세포를 최적의 조건 (RPMI 배지, 5% 태아 소 혈청, 항생제, 글루타메이트, 5% CO₂ 및 36°C에서) 하에서 배양하였다. 접종 당일에 세포를 플라스크로부터 70-80% 전면성장물로 수집하였다. 마우스를 오른쪽 옆구리에 5×10⁶ 세포/100 μl로 접종하였다. 종양의 평균 크기가 50 mm³에 도달하면 처치를 개시하였다. 화합물 006, 011 및 019 (도 11a, 11c 및 11d에서 ADT-006, ADT-011 및 ADT-019로 각각 확인함)를 1일 2회로 복강내 주사에 의하여 14 일 동안 5 mg/kg의 투여량으로 투여하였다. 화합물 007 (도 11b에서 ADT-007로서 확인함)을 투여량 2.5 mg/kg을 제외하고 유사한 방식으로 투여하였다. 모든 화합물에 대한 비히클은 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜-300 및 물을 5:75:20의 비로 함유하였다. 오차 바아는 각각의 시점에서 평균의 표준 오차를 나타내며, 분산의 분석은 약물-처치된 동물 대 비히클 단독 대조군 동물의 성장 곡선이 통계적으로 매우 상이하다는 것을 나타낸다. 이른바, 도 11a-d에 제시된 결과는 4종의 화합물 모두 종양 성장을 크게 억제한다는 것을 입증하며; 사실상, 본 연구에서, 각각의 약물-처치된 군에서 복수의 "치유"가 존재하였다 (즉, 동물을 실험 종료시 거시적으로 보이는 종양이 전혀 없음). 도 11e-h에 도시된 결과의 또 다른 실험은 "치료적" 프로토콜보다는 "예방적" 프로토콜을 사용하였다. 6-7주령의 무흉선 누드-Foxn1tm 마우스 암컷을 할란으로부터 구입하고, 1 주 동안 적응시켰다. 마우스에게 실험 기간 동안 물과 음식을 자유로이 접근하도록 하였다. HCT-116 세포를 최적의 조건 (RPMI 배지, 5% 태아 소 혈청, 항생제, 글루타메이트, 5% CO₂ 및 36°C에서) 하에서 배양하였다. 접종 당일에 세포를 플라스크로부터 70-80% 전면성장물로 수집하였다. 마우스를 왼쪽 옆구리에 10×10⁶ 세포/100 μl로 접종하고, 종양 이식 1일 후 처치를 개시하였다. 화합물 006, 011 및 019 (도 11e, 11g 및 11h에서 ADT-006, ADT-011 및 ADT-019로 각각 확인함)를 1일 2회로 복강내 주사에 의하여 14 일 동안 5 mg/kg의 투여량으로 투여하였다. 화합물 007 (도 11f에서 ADT-007로서 확인함)을 투여량 2.5 mg/kg을 제외하고 유사한 방식으로 투여하였다. 모든 화합물에 대한 비히클은 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜-300 및 물을 5:75:20의 비로 함유하였다. 종양 이식 1일 후 처치를 개시하였다. 오차 바아는 각각의 시점에서 평균의 표준 오차를 나타내며, P-값은 분산의 분석으로부터 유도되며, 이는 약물-처치된 동물 대 비히클-단독 동물의 성장 곡선이 통계적으로 매우 상이하다는 것을 나타낸다. 이른바, 도 11e-h에 제시된 결과는 4종의 화합물 모두 종양 성장을 크게 억제한다는 것을 입증하였다.

[0857] 본원에 언급된 공보, 특허 출원 및 특허를 포함한 모든 문헌은 각각의 문헌이 참조로 포함되는 것으로 개별적으로 및 구체적으로 나타내며, 그 전문이 본원에 명시되는 바와 동일한 정도로 참조로 포함된다.

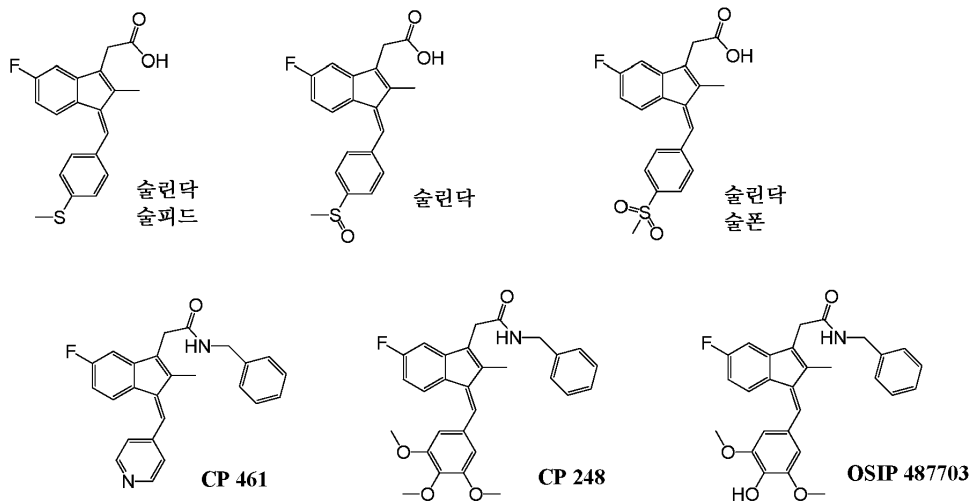
[0858] 본 발명을 기재하는 문맥에서 (특히 하기 청구범위의 문맥에서) 용어 "하나의" 및 "상기" 및 "적어도 하나의" 및 유사한 지시대상의 사용은 달리 본원에서 나타내거나 또는 명백하게 문맥에 의하여 반박되지 않는다면 단수형 및 복수형 둘다를 포함하는 것으로 고려하여야 한다. 용어 "적어도 하나의"에 이어서 하나 이상의 항목의 리스트 (예를 들면 "A 및 B 중 적어도 하나")의 사용은 달리 본원에서 나타내거나 또는 명백하게 문맥에 의하여 반박되지 않는다면 제시된 항목으로부터 선택된 하나의 항목 (A 또는 B) 또는, 제시된 항목 중 2개 이상의 임의의 조합 (A 및 B)을 의미하는 것으로 간주하여야 한다. 용어 "포함하는(comprising)", "갖는(having)", "포함하는(including)" 및 "함유하는(containing)"은 달리 나타내지 않는다면 개방형 용어로 간주되어야 한다 (즉, "포함하나 이에 제한되지는 않는다"는 것을 의미한다). 본원에서의 값의 범위의 언급은 단지 본원에서 달리 나타내지 않는다면 그러한 범위내에 포함되는 각각의 별도의 값을 개별적으로 지칭하는 약칭 방법으로서 작용하고자 하며, 각각의 별도의 값은 마치 개별적으로 본원에서 언급되는 바와 같이 명세서에 포함된다. 본원에 기재된 모든 방법은 달리 본원에서 나타내지 않거나 또는 문맥에 의하여 명백하게 반박하지 않는다면 임의의 적절한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 및 모든 실시예 또는 예시의 언어 (예, "예컨대")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 예시하고자 하며, 달리 청구되지 않는다면 본 발명의 범주에 대한 제한을 가하지 않는다. 본 명세서에서의 언어는 본 발명의 실시예 대하여 필수적인 바와 같이 임의의 청구되지 않은 부재를 나타내는 것으로 간주되어야 한다.

[0859] 본 발명을 실시하기 위하여 본 발명자에게 공지된 최선의 방식을 포함한 본 발명의 바람직한 실시양태가 본원에 기재되어 있다. 바람직한 실시양태의 변형은 상기 기재된 숙독시 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 자명하게 될 것이다. 본 발명자들은 통상의 기술자들이 적절하게 그러한 변형을 사용할 것을 예상하며, 본 발명자들은

본 발명이 본원에 구체적으로 기재된 것 이외에도 실시하고자 한다. 따라서, 본 발명은 적용 가능한 법에 의하여 허용되는 바와 같이 본원에 첨부된 청구범위에서 언급되는 주제의 모든 변형예 및 균등예를 포함한다. 게다가, 그의 모든 가능한 변형예에서 상기 기재된 부재의 임의의 조합은 본원에서 달리 나타내지 않거나 또는 문맥에 의하여 명백하게 반박하지 않는다면 본 발명에 의하여 포함된다.

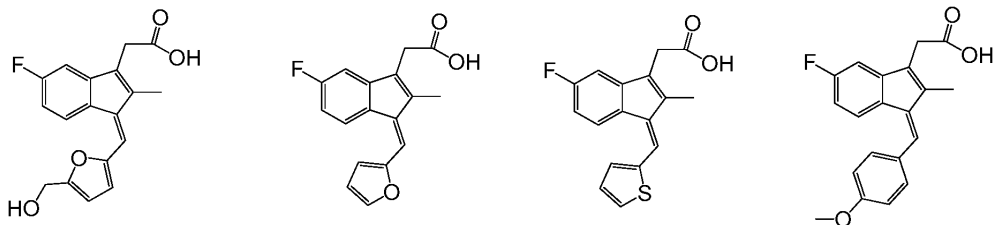
도면

도면1



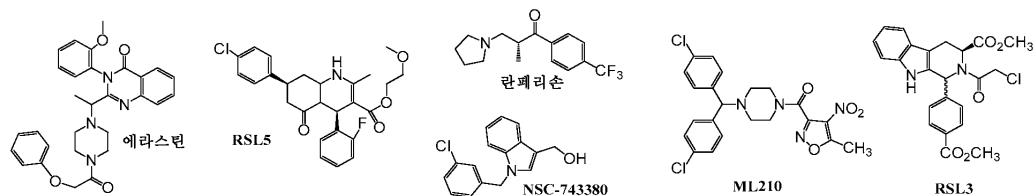
종래 기술

도면2



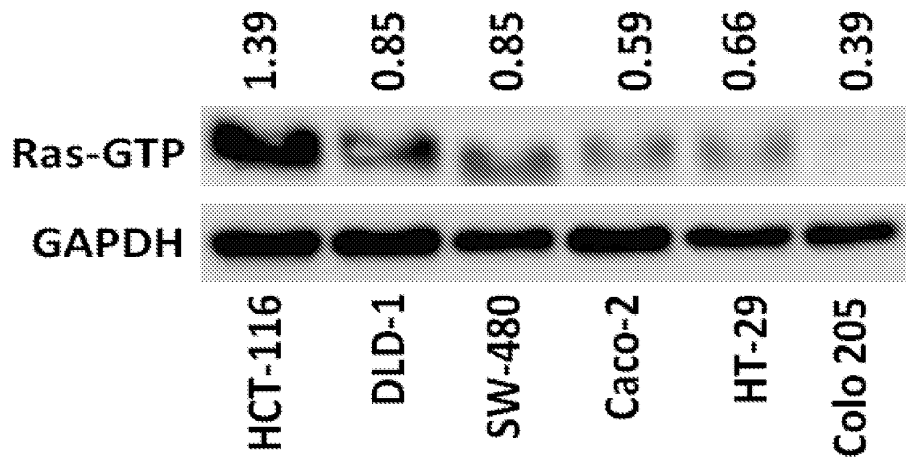
종래 기술

도면3

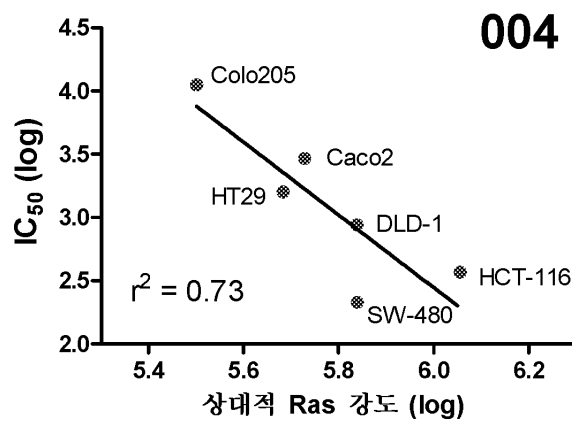


종래 기술

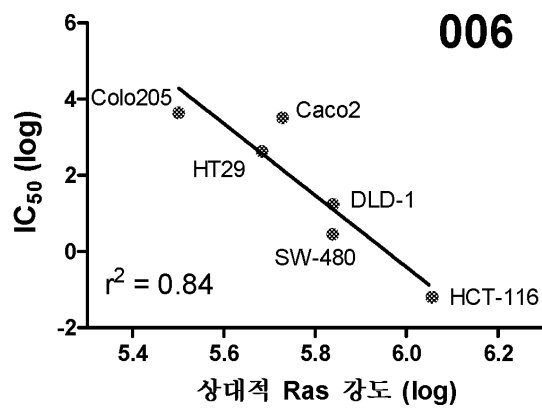
도면4



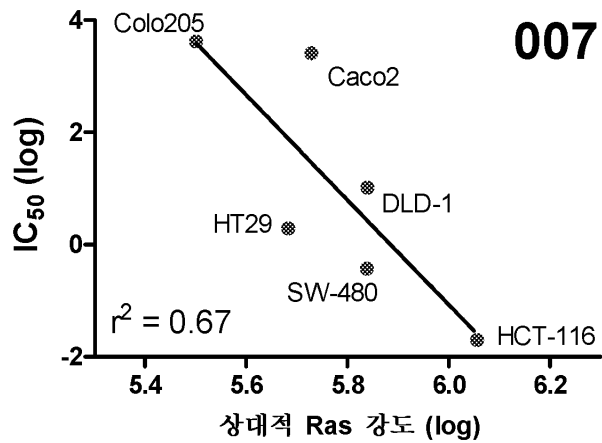
도면5a



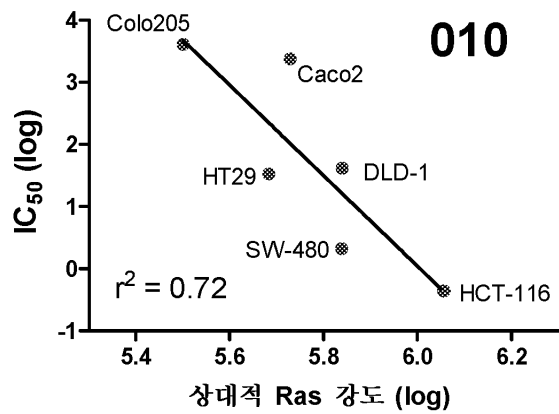
도면5b



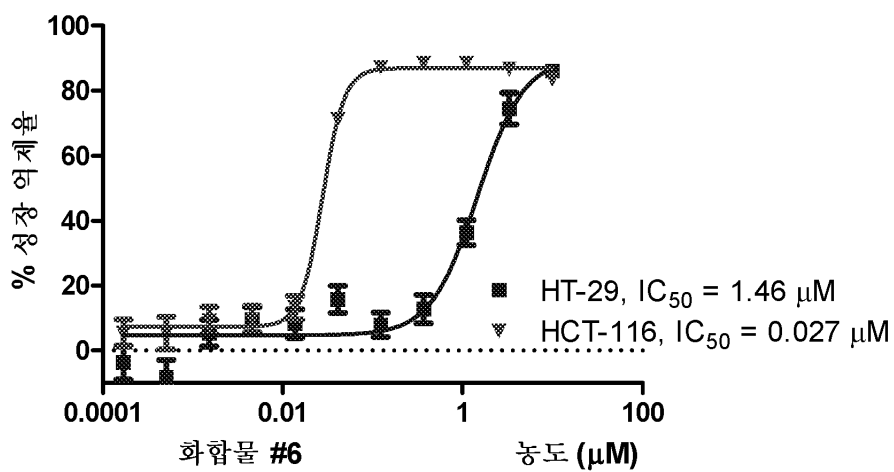
도면5c



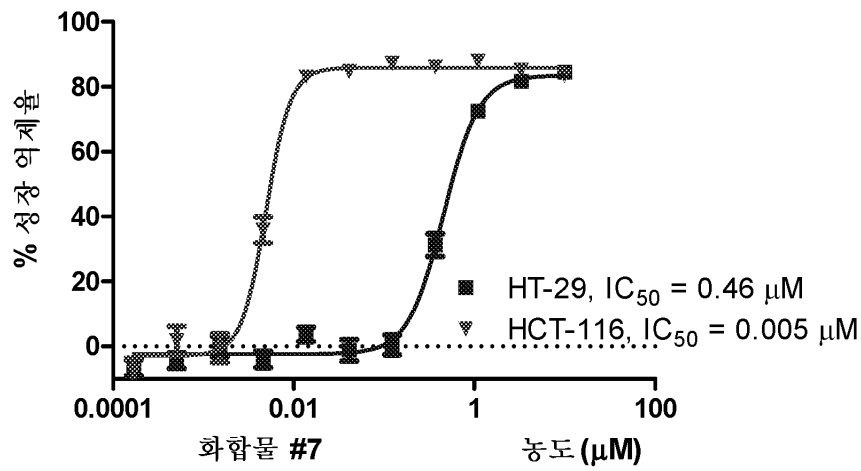
도면5d



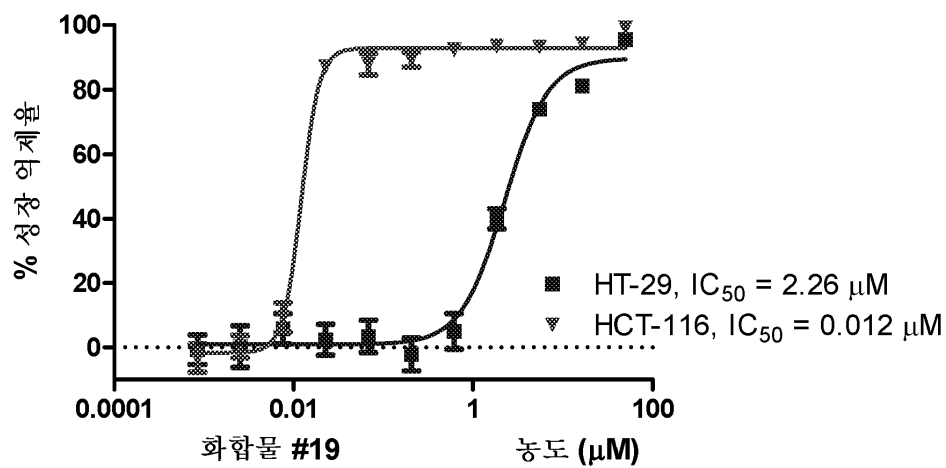
도면6a



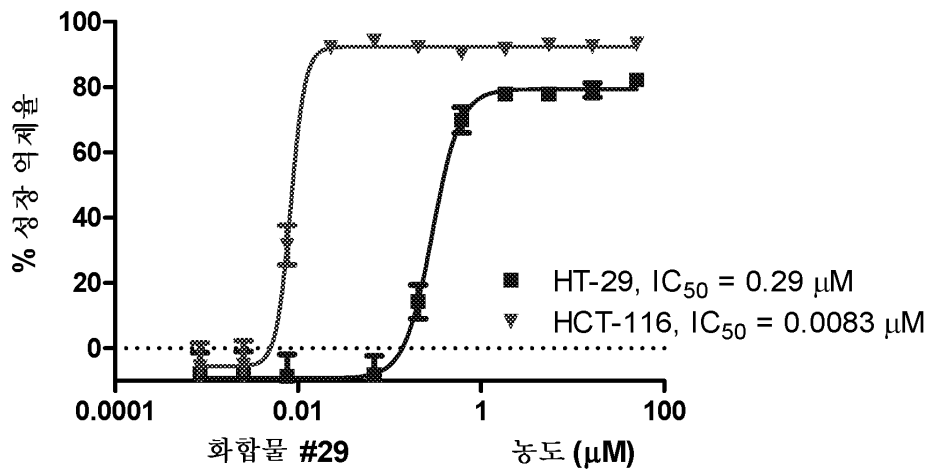
도면6b



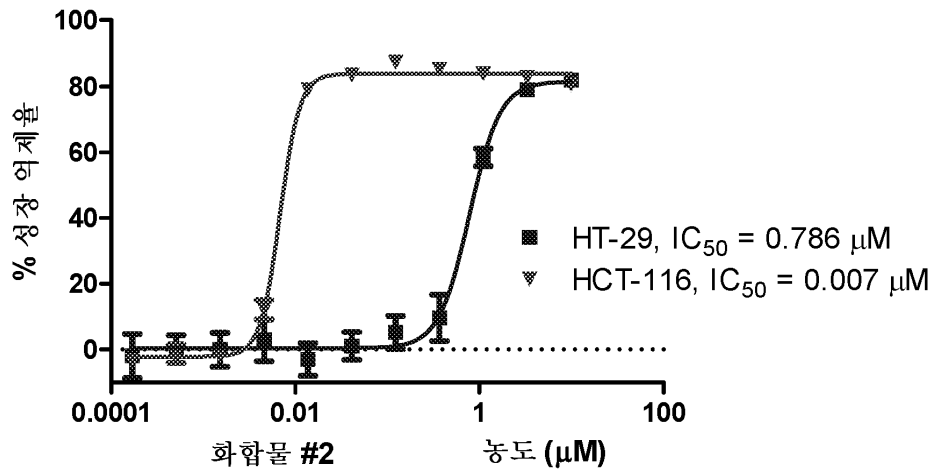
도면6c



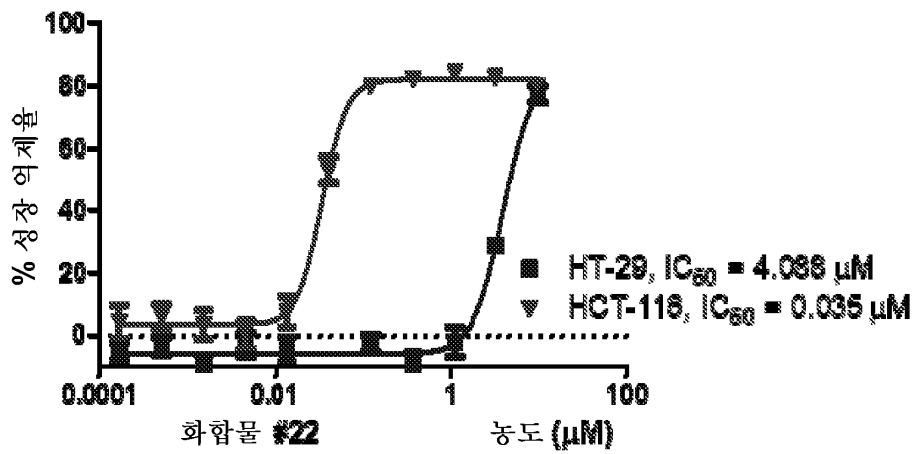
도면6d



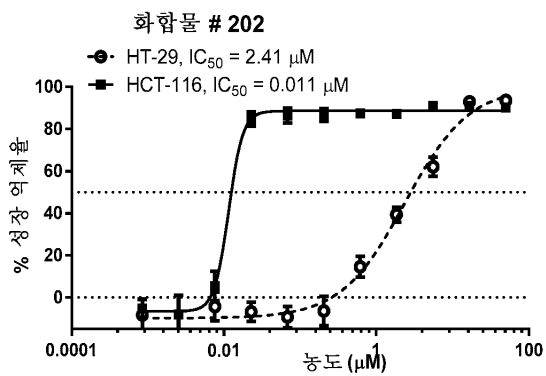
도면6e



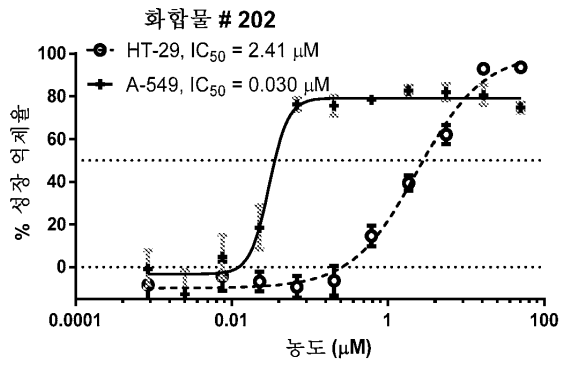
도면6f



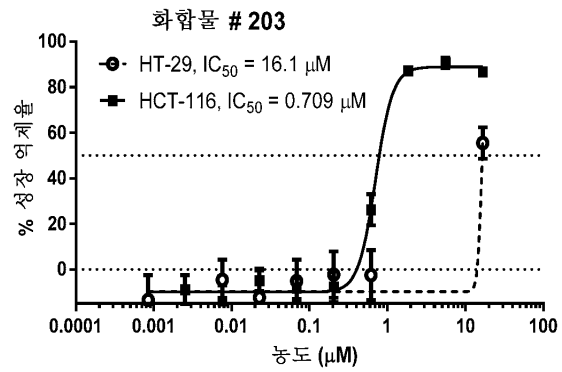
도면6g



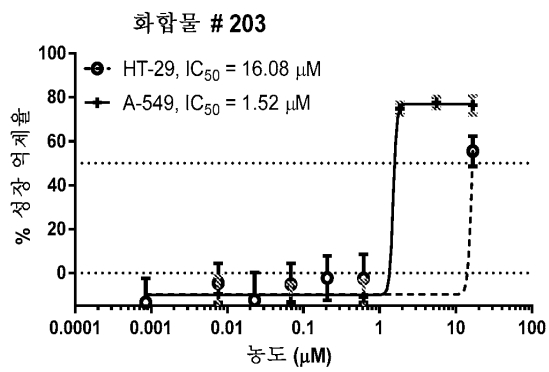
도면6h



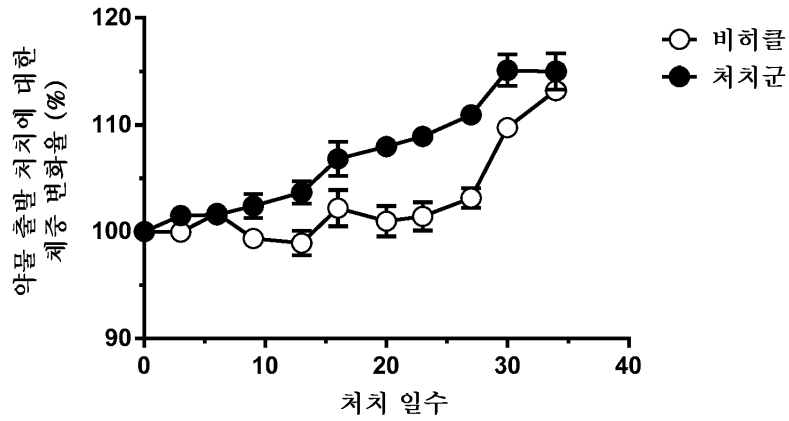
도면6i



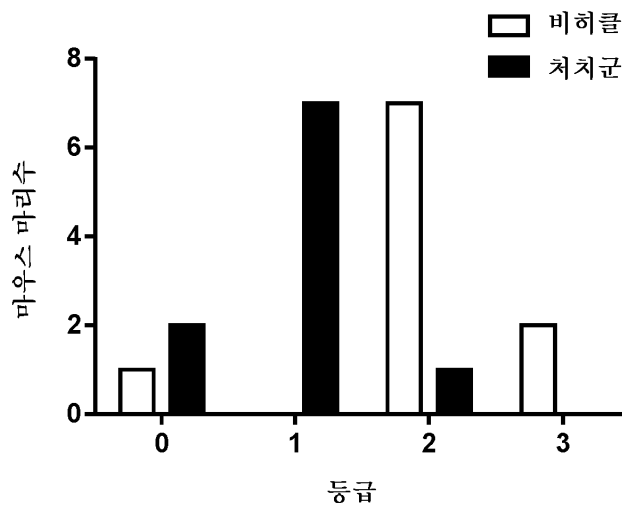
도면6j



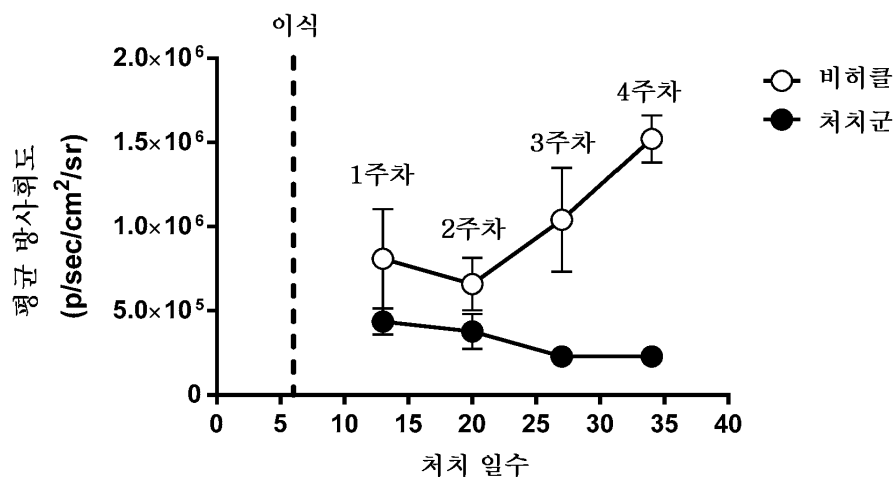
도면7a



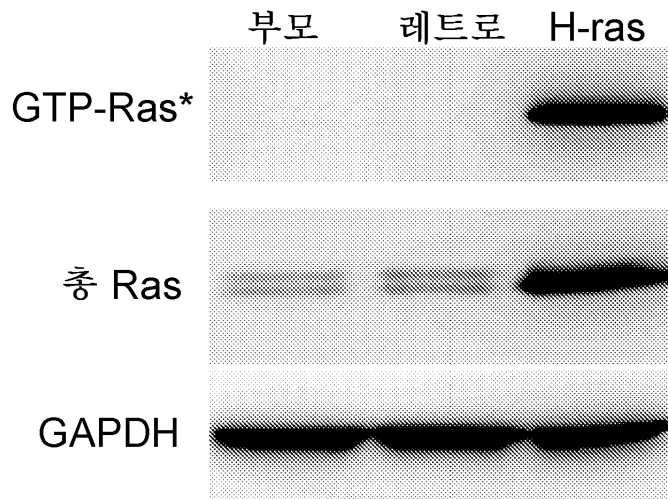
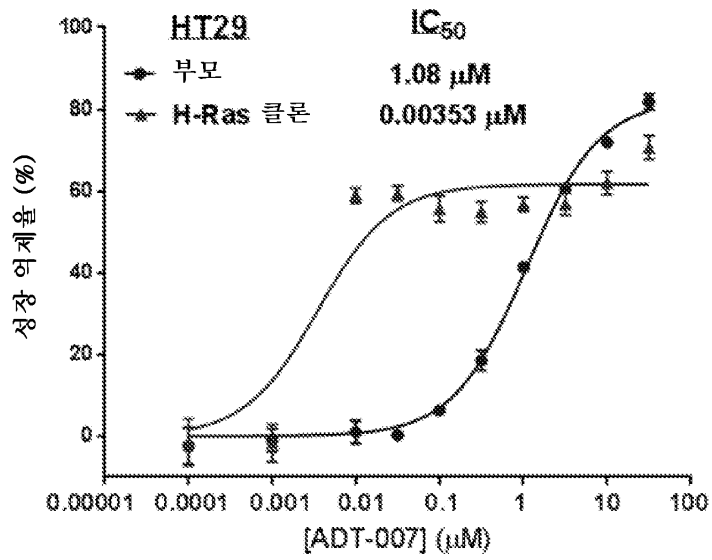
도면7b



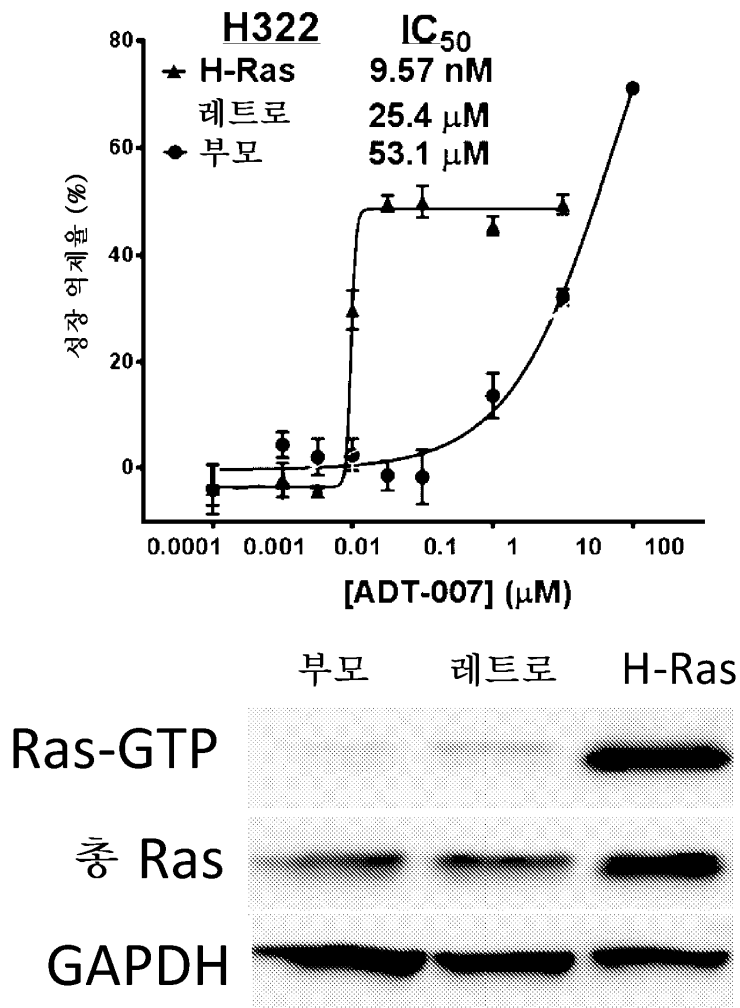
도면7c



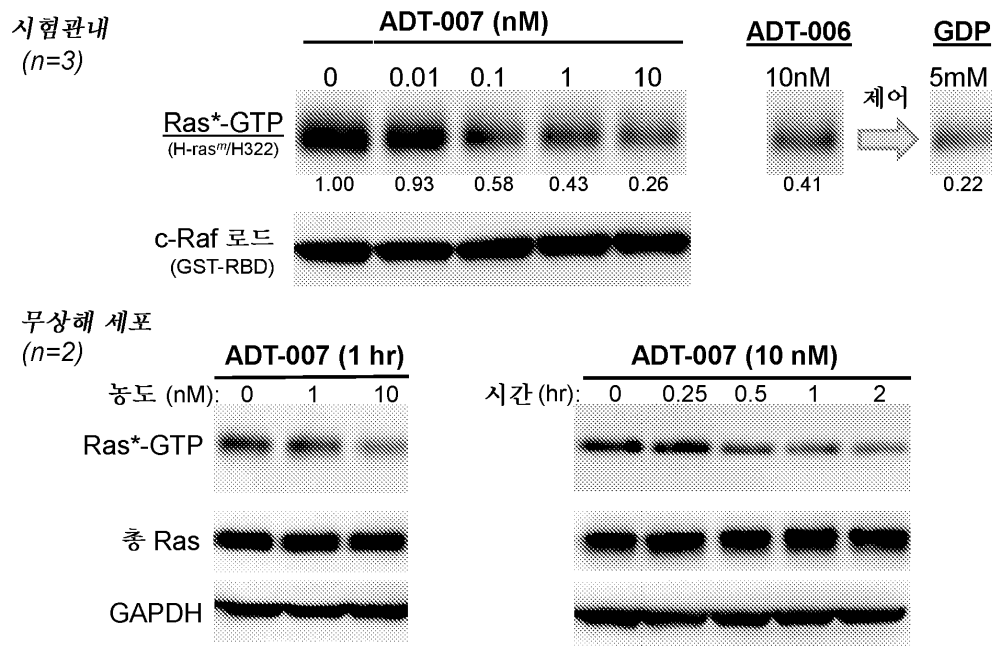
도면8a



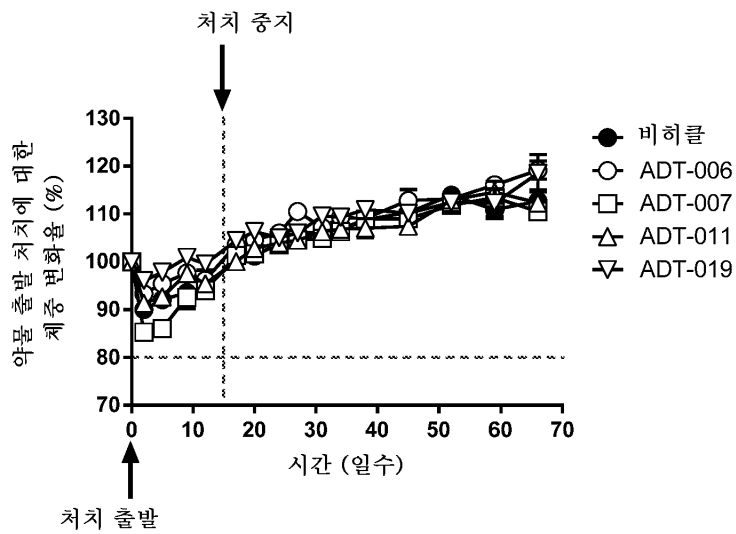
도면8b



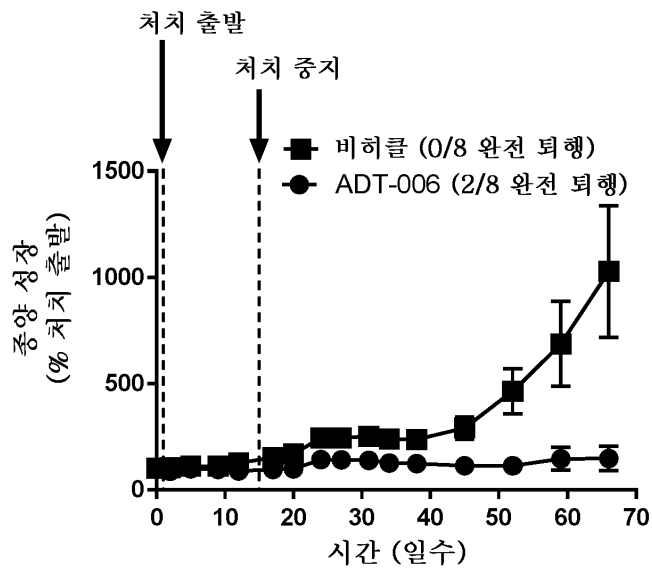
도면9



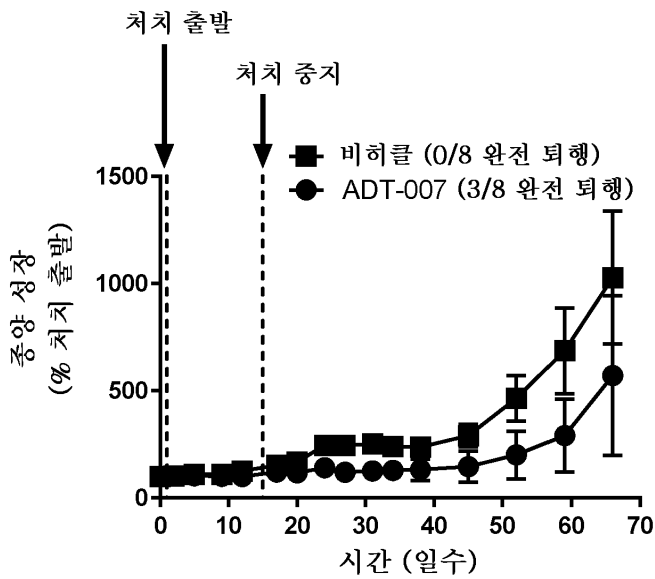
도면10



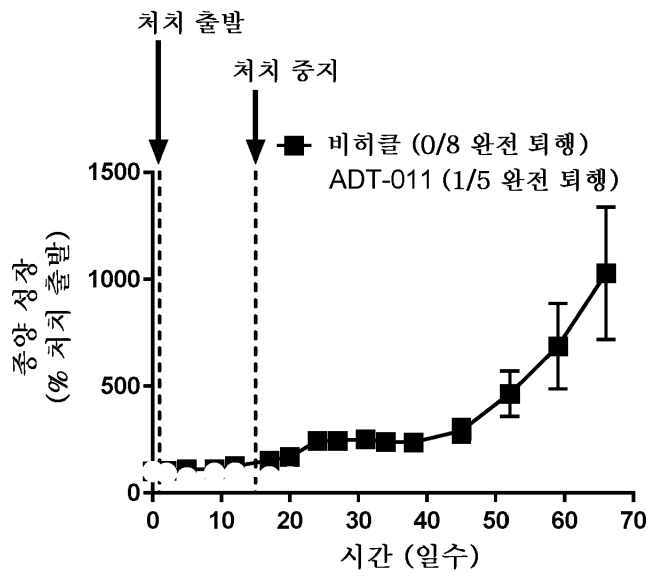
도면11a



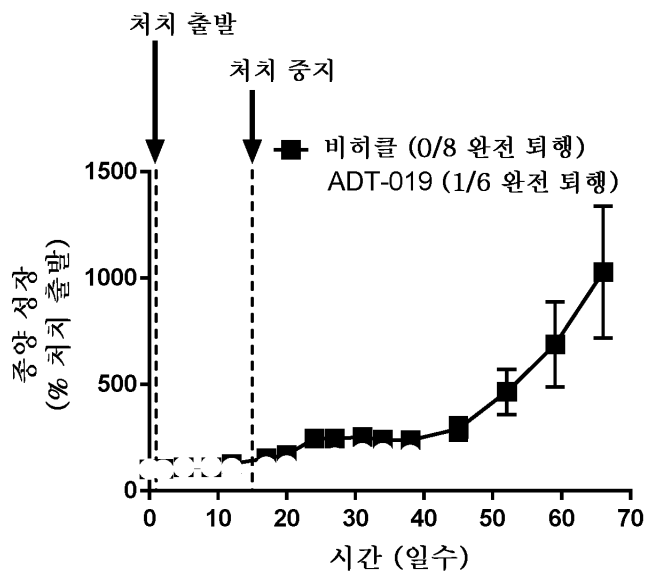
도면11b



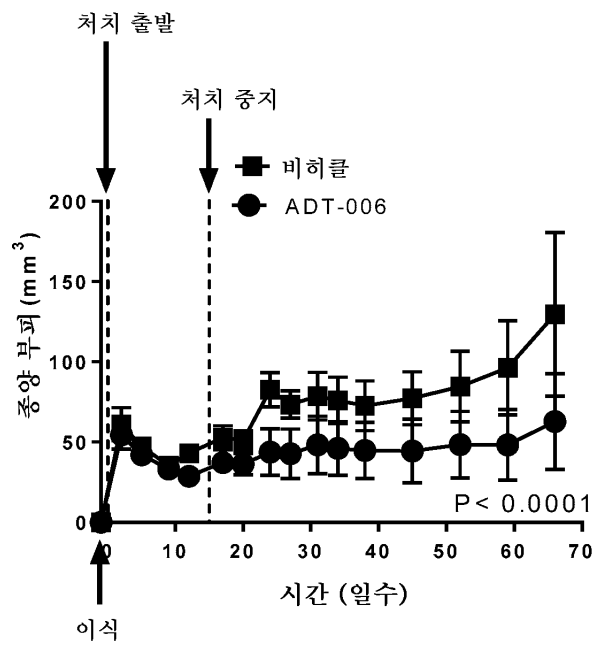
도면11c



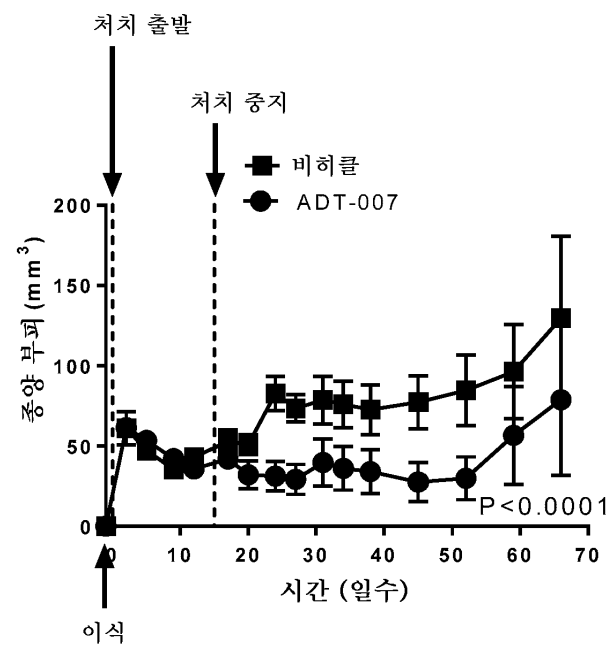
도면11d



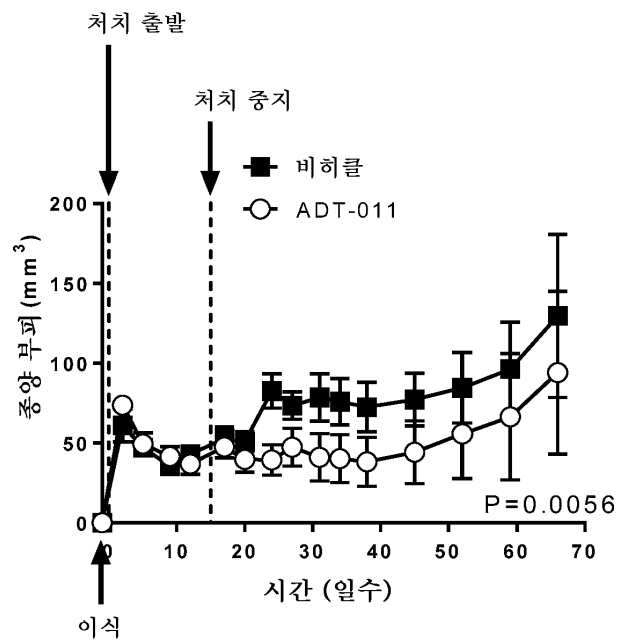
도면11e



도면11f



도면11g



도면11h

