



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년03월17일

(11) 등록번호 10-1374553

(24) 등록일자 2014년03월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 249/12 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7013728

(22) 출원일자(국제) 2005년11월17일

심사청구일자 2010년11월17일

(85) 번역문제출일자 2007년06월18일

(65) 공개번호 10-2007-0086353

(43) 공개일자 2007년08월27일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/041779

(87) 국제공개번호 WO 2006/055760

국제공개일자 2006년05월26일

(30) 우선권주장

60/628,979 2004년11월18일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

W02003055860 A1

US5489598 A

전체 청구항 수 : 총 42 항

(73) 특허권자

신타 파마슈티칼스 코프.

미국 매사추세츠 렉싱턴 하트웰 애브뉴 45 (우:02421)

(72) 발명자

잉, 웨이웬

미국 01432 매사추세츠 아이어 유니트 29비 리틀
톤 로드 55

제임스, 데이비드

미국 02139 매사추세츠 캠브리지 넘버 2 웨스턴
애브뉴 229

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 남앤드남

심사관 : 정명주

(54) 발명의 명칭 H S P 90 활성을 조절하는 트리아졸 화합물

(57) 요약

본 발명은 치환된 트리아졸 화합물 및 치환된 트리아졸 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 본 발명의 치환된 트리아졸 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 피검체에 투여하는 것을 포함하여, 이를 필요로 하는 피검체에서 Hsp90 활성을 억제하는 방법 및 이를 필요로 하는 피검체에서 암과 같은 증식성 질병을 예방하거나 치료하는 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

창, 쉬지에

미국 03062 뉴햄프셔 내슈아 로지코 드라이브 27

피르체블로카, 테레사

미국 01876 매사추세츠 튜크스버리 메리맥 메도우즈 레인 23

채, 정현

미국 02474 매사추세츠 알링턴 넘버 10 브래틀 드라이브 3

침마나마다, 디네쉬, 유.

미국 02452 매사추세츠 왈탐 리버티 스트리트 26-비

이, 치완

미국 01519 매사추세츠 그래프톤 마길 드라이브 240

코스틱, 엘레나

미국 02474 매사추세츠 알링턴 파크 테라스 비 10

엔지, 하워드, 피.

미국 02478 매사추세츠 벨몬트 넘버 1 위체스터 스트리트 17

포레이, 케빈

미국 02140 매사추세츠 캠브리지 넘버 4109 캠브리지 파크드라이브 30

두, 첸지안

미국 01532 매사추세츠 노쓰보로우 오버록 드라이브 18

바소움, 제임스

미국 02421 매사추세츠 렉싱턴 모어랜드 애브뉴 6

(30) 우선권주장

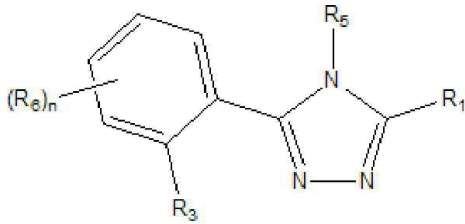
60/709,358 2005년08월18일 미국(US)

60/725,044 2005년10월06일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식으로 표시되는 화합물, 또는 이의 토포머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트 (clathrate):



상기 식에서,

R_1 및 R_3 는 독립적으로 -OH, -SH, $-NR_7H$, $-OR_{26}$, $-SR_{26}$, $-NHR_{26}$, $-O(CH_2)_mOH$, $-O(CH_2)_mSH$, $-O(CH_2)_mNR_7H$, $-S(CH_2)_mOH$, $-S(CH_2)_mSH$, $-S(CH_2)_mNR_7H$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)R_7$, $-SC(O)R_7$, $-NR_7C(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SC(O)OR_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-OCH_2C(O)R_7$, $-NR_7CH_2C(O)R_7$, $-OCH_2C(O)OR_7$, $-NR_7CH_2C(O)OR_7$, $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_7S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-NR_7S(O)_pOR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-OC(S)OR_7$, $-SC(S)OR_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-OP(O)(OR_7)_2$, 또는 $-SP(O)(OR_7)_2$ 이고;

R_5 는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 8 내지 14원 아릴이고;

R_6 은 각각의 경우에 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬, 할로, 시아노, 니트로, 구아니디노, 할로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 할로알콕시, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-C(S)R_7$, $-C(O)SR_7$, $-C(S)SR_7$, $-C(S)OR_7$, $-C(S)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)OR_7$, $-C(NR_8)R_7$, $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)SR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-OC(S)OR_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(O)R_7$, $-SC(O)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-SC(S)OR_7$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(O)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-OS(O)_pOR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pOR_7$, $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OP(O)(OR_7)_2$, 또는 $-SP(O)(OR_7)_2$ 이고;

R_7 및 R_8 는 각각의 경우에 독립적으로 -H, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬이고;

R_{10} 및 R_{11} 은 각각의 경우에 독립적으로 -H, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬이거나; R_{10} 및

R_{11} 은 이들이 부착된 질소와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴을 형성하고;

R_{26} 은 C_1-C_6 알킬이고;

p 는 각각의 경우에 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

m 은 각각의 경우에 독립적으로 1, 2, 3, 또는 4이고;

n 은 0, 또는 1 내지 4의 정수이고;

여기서, 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬에 대한 치환되거나 치환되지 않은 치환기는, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 할로알킬, $-C(O)NR_{28}R_{29}$, $-C(S)NR_{28}R_{29}$, $-C(NR_{32})NR_{28}R_{29}$, $-NR_{30}C(O)R_{31}$, $-NR_{30}C(S)R_{31}$, $-NR_{30}C(NR_{32})R_{31}$, 할로, $-OR_{30}$, 시아노, 니트로, 할로알콕시, $-C(O)R_{30}$, $-C(S)R_{30}$, $-C(NR_{32})R_{30}$, $-NR_{28}R_{29}$, $-C(O)OR_{30}$, $-C(S)OR_{30}$, $-C(NR_{32})OR_{30}$, $-OC(O)R_{30}$, $-OC(S)R_{30}$, $-OC(NR_{32})R_{30}$, $-NR_{30}C(O)NR_{28}R_{29}$, $-NR_{30}C(S)NR_{28}R_{29}$, $-NR_{30}C(NR_{32})NR_{28}R_{29}$, $-OC(O)NR_{28}R_{29}$, $-OC(S)NR_{28}R_{29}$, $-OC(NR_{32})NR_{28}R_{29}$, $-NR_{30}C(O)OR_{31}$, $-NR_{30}C(S)OR_{31}$, $-NR_{30}C(NR_{32})OR_{31}$, $-S(O)_hR_{30}$, $-OS(O)_{p'}R_{30}$, $-NR_{30}S(O)_{p'}R_{30}$, $-S(O)_{p'}NR_{28}R_{29}$, $-OS(O)_{p'}NR_{28}R_{29}$, 또는 $-NR_{30}S(O)_{p'}NR_{28}R_{29}$ 를 포함하고,

여기서 R_{28} 및 R_{29} 는 각각의 경우에 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 또는 헤테로아르알킬이거나; R_{28} 및 R_{29} 는 이들이 부착된 질소와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이고;

R_{30} 및 R_{31} 은 각각의 경우에 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 또는 헤테로아르알킬이고;

R_{32} 는 각각의 경우에 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, $-C(O)R_{30}$, $-C(O)NR_{28}R_{29}$, $-S(O)_{p'}R_{30}$, 또는 $-S(O)_{p'}NR_{28}R_{29}$ 이고;

p' 는 각각의 경우에 독립적으로 1 또는 2이고;

h 는 0, 1 또는 2이고;

알킬, 시클로알킬, 알킬렌, 헤테로시클릴, 및 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 아르알킬, 및 헤테로아르알킬기의 임의의 포화된 부분은 =O, =S, 또는 =N- R_{32} 로 치환될 수도 있고;

여기서, "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 포화된 직쇄 또는 분지된 비시클릭(non-cyclic) 탄화수소이고;

"알케닐"은 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖고 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 포화된 직쇄 또는 분지된 비시클릭 탄화수소이고;

"알키닐"은 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖고 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 포화된 직쇄 또는 분지된 비시클릭 탄화수소이고;

"알콕시"는 산소 링커에 의해 또 다른 부분에 부착된 알킬기이고;

"시클로알킬"은 3 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 포화된 모노- 또는 폴리-시클릭 알킬 라디칼이고;

"시클로알케닐"은 시클릭계(cyclic system)에 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고 3 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 모노- 또는 폴리-시클릭 비방향족 알킬 라디칼이고;

"아릴"은 하나 이상의 고리가 방향족인 탄화수소 모노시클릭 또는 폴리시클릭 라디칼이고;

"아르알킬"은 (C_1-C_6) 알킬렌기에 의해 또 다른 기에 부착된 아릴기이고;

"헤테로시클릭"은 포화된 고리 또는 불포화된 비방향족 고리인 모노시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로시클릭 고리계이고 [여기서 헤테로사이클은 하나 이상의 탄소 원자 고리원을 가지며, 3-원 내지 10-원 헤테로사이클은 5개

이하의 헤테로원자를 함유할 수 있고 7-원 내지 20-원 헤테로사이클은 7개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있다];

"헤테로아르알킬"은 (C_1-C_6)알킬렌에 의해 또 다른 기에 부착된 헤테로아릴기이고;

"헤테로아릴"은 탄소 원자 고리원 및 하나 이상의 헤테로원자 고리원을 포함하는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로방향족 고리이고;

각각의 헤테로원자는 독립적으로 산화되거나 4차화될 수 있는 질소; 산소; 황, 설폭사이드 또는 설포노로부터 선택되고;

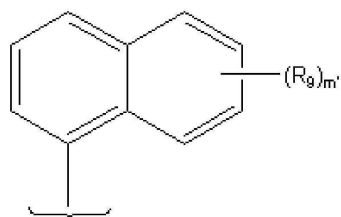
모노시클릭 고리는 3원 내지 10원을 갖고;

폴리시클릭 고리는 7원 내지 20원을 갖고;

단, 화합물은 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸이 아니다.

청구항 2

제 1항에 있어서, R_5 가 하기 화학식으로 표시되는 화합물, 또는 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트:



상기 식에서,

R_9 는 각각의 경우에 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬, 히드록시아alkyl, 알콕시아alkyl, 할로, 시아노, 니트로, 구아니디노, 할로알킬, 헤테로알킬, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OP(O)(OR_7)_2$, 및 $-SP(O)(OR_7)_2$ 로 구성된 군으로부터 선택된 치환기이거나;

두 개의 R_9 기는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 융합된 고리를 형성하고;

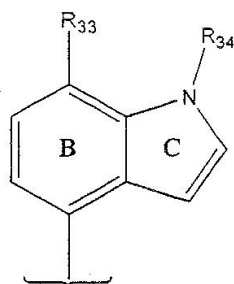
m' 는 0, 또는 1 내지 7의 정수이다.

청구항 3

삭제

청구항 4

제 1항에 있어서, R_5 가 하기 화학식으로 표시되는 화합물, 또는 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트:



상기 식에서,

R₃₃은 할로, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, (C₁-C₄)할로알킬, (C₁-C₄)할로알콕시, 또는 (C₁-C₄)알킬 설파닐이고;

R₃₄는 H, (C₁-C₄)알킬, 또는 (C₁-C₄)알킬카르보닐이고;

고리 B 및 고리 C는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않는다.

청구항 5

삭제

청구항 6

제 1항에 있어서, R₅가 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 벤조이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 3H-인다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌리지닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 벤조[1,3]디옥솔릴, 치환되거나 치환되지 않은 벤조푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 벤조[d]이속사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 벤조[d]이소티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[4,5-c]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-c]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[4,5-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸로[4,5-c]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸로[5,4-c]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸로[4,5-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아디아졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 벤조트리아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 테트라히드로인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 아자인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 퀴나졸리닐, 치환되거나 치환되지 않은 푸리닐, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-a]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-a]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 3H-이미다조[4,5-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-이미다조[4,5-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-이미다조[4,5-c]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 3H-이미다조[4,5-c]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3]피리미딜, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[3,4]피리미딜, 치환되거나 치환되지 않은 시클로펜타이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 시클로펜타트리아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로트리아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 벤조(b)티에닐임을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 토포머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트.

청구항 7

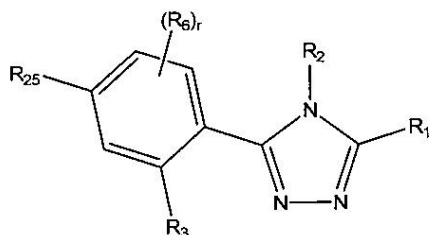
삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

하기 화학식으로 표시되는 화합물, 또는 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트:



상기 식에서,

R_1 및 R_3 는 독립적으로 $-OH$, $-SH$, $-NR_7H$, $-OR_{26}$, $-SR_{26}$, $-NHR_{26}$, $-O(CH_2)_mOH$, $-O(CH_2)_mSH$, $-O(CH_2)_mNR_7H$, $-S(CH_2)_mOH$, $-S(CH_2)_mSH$, $-S(CH_2)_mNR_7H$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)R_7$, $-SC(O)R_7$, $-NR_7C(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SC(O)OR_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-OCH_2C(O)R_7$, $-SCH_2C(O)R_7$, $-NR_7CH_2C(O)R_7$, $-OCH_2C(O)OR_7$, $-SCH_2C(O)OR_7$, $-NR_7CH_2C(O)OR_7$, $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_7S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-NR_7S(O)_pOR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-OC(S)OR_7$, $-SC(S)OR_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-OP(O)(OR_7)_2$, 또는 $-SP(O)(OR_7)_2$ 이고;

R_2 는 치환된 페닐이고, 여기서 페닐기는

i) 니트로, 시아노, 할로알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬, 히드록실알킬, 알콕시알킬, 구아니디노, $-NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_{20}$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pOR_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, 또는 $-SP(O)(OR_7)_2$ 로부터 선택된 하나의 치환기; 또는

ii) 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, $-Br$, $-I$, 시아노, 니트로, 구아니디노, 할로알킬, 헤테로알킬, $-NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OP(O)(OR_7)_2$, $-SP(O)(OR_7)_2$, 및 $-S(O)_pOR_7$ 로 구성된 군으로부터 선택된 2개 내지 5개의 치환기로 치환되며;

R_7 및 R_8 는 각각의 경우에 독립적으로 $-H$, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬이고;

R_{10} 및 R_{11} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-H$, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬이거나; R_{10} 및 R_{11} 은 이들이 부착된 질소와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴을 형성하고;

R₂₆은 C₁-C₆ 알킬이고;

p는 각각의 경우에 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

m은 각각의 경우에 독립적으로 1, 2, 3, 또는 4이고;

R₂₀은 각각의 경우에 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬이고;

R₂₅는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬, 할로, 시아노, 니트로, 구아니디노, 할로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 할로알콕시, -NR₁₀R₁₁, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -C(S)R₇, -C(O)SR₇, -C(S)SR₇, -C(S)OR₇, -C(S)NR₁₀R₁₁, -C(NR₈)OR₇, -C(NR₈)R₇, -C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -C(NR₈)SR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -OC(S)OR₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(O)R₇, -SC(O)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -SC(S)OR₇, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -NR₇C(S)R₇, -NR₇C(S)OR₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -NR₇C(O)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -OS(O)_pOR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pOR₇, -S(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pR₇, -SS(O)_pOR₇, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -OP(O)(OR₇)₂, 또는 -SP(O)(OR₇)₂이고;

R₆은 각각의 경우에 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬, 할로, 시아노, 니트로, 구아니디노, 할로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 할로알콕시, -NR₁₀R₁₁, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -C(S)R₇, -C(O)SR₇, -C(S)SR₇, -C(S)OR₇, -C(S)NR₁₀R₁₁, -C(NR₈)OR₇, -C(NR₈)R₇, -C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -C(NR₈)SR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -OC(S)OR₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(O)R₇, -SC(O)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -SC(S)OR₇, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -NR₇C(S)R₇, -NR₇C(S)OR₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -NR₇C(O)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -OS(O)_pOR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pOR₇, -S(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pR₇, -SS(O)_pOR₇, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -OP(O)(OR₇)₂, 또는 -SP(O)(OR₇)₂이고;

r은 1 내지 3의 정수이고;

여기서, 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬에 대한 치환되거나 치환되지 않은 치환기는, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 할로알킬, -C(O)NR₂₈R₂₉, -C(S)NR₂₈R₂₉, -C(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(O)R₃₁, -NR₃₀C(S)R₃₁, -NR₃₀C(NR₃₂)R₃₁, 할로, -OR₃₀, 시아노, 니트로, 할로알콕시, -C(O)R₃₀, -C(S)R₃₀, -C(NR₃₂)R₃₀, -NR₂₈R₂₉, -C(O)OR₃₀, -C(S)OR₃₀, -C(NR₃₂)OR₃₀, -OC(O)R₃₀, -OC(S)R₃₀, -OC(NR₃₂)R₃₀, -NR₃₀C(O)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(S)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -OC(O)NR₂₈R₂₉, -OC(S)NR₂₈R₂₉, -OC(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(O)OR₃₁, -NR₃₀C(S)OR₃₁, -NR₃₀C(NR₃₂)OR₃₁, -S(O)_hR₃₀, -OS(O)_pR₃₀, -NR₃₀S(O)_pR₃₀, -S(O)_pNR₂₈R₂₉, -OS(O)_pNR₂₈R₂₉, 또는 -NR₃₀S(O)_pNR₂₈R₂₉를 포함하고,

여기서 R_{28} 및 R_{29} 는 각각의 경우에 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 또는 헤테로아르알킬이거나; R_{28} 및 R_{29} 는 이들이 부착된 질소와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이고;

R_{30} 및 R_{31} 은 각각의 경우에 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 또는 헤테로아르알킬이고;

R_{32} 는 각각의 경우에 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, $-C(O)R_{30}$, $-C(O)NR_{28}R_{29}$, $-S(O)_pR_{30}$, 또는 $-S(O)_pNR_{28}R_{29}$ 이고;

p' 는 각각의 경우에 독립적으로 1 또는 2이고;

h 는 0, 1 또는 2이고;

알킬, 시클로알킬, 알킬렌, 헤테로시클릴, 및 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 아르알킬, 및 헤테로아르알킬기의 임의의 포화된 부분은 $=O$, $=S$, 또는 $=N-R_{32}$ 로 치환될 수도 있고;

여기서, "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 포화된 직쇄 또는 분지된 비시클릭 탄화수소이고;

"알케닐"은 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖고 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 포화된 직쇄 또는 분지된 비시클릭 탄화수소이고;

"알키닐"은 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖고 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 포화된 직쇄 또는 분지된 비시클릭 탄화수소이고;

"알콕시"는 산소 링커에 의해 또 다른 부분에 부착된 알킬기이고;

"시클로알킬"은 3 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 포화된 모노- 또는 폴리-시클릭 알킬 라디칼이고;

"시클로알케닐"은 시클릭계에 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고 3 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 모노- 또는 폴리-시클릭 비방향족 알킬 라디칼이고;

"아릴"은 하나 이상의 고리가 방향족인 탄화수소 모노시클릭 또는 폴리시클릭 라디칼이고;

"아르알킬"은 (C_1-C_6) 알킬렌기에 의해 또 다른 기에 부착된 아릴기이고;

"헤테로시클릴"은 포화된 고리 또는 불포화된 비방향족 고리인 모노시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로시클릭 고리계이고 [여기서 헤테로사이클은 하나 이상의 탄소 원자 고리원을 가지며, 3-원 내지 10-원 헤테로사이클은 5개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있고 7-원 내지 20-원 헤테로사이클은 7개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있다];

"헤테로아르알킬"은 (C_1-C_6) 알킬렌에 의해 또 다른 기에 부착된 헤테로아릴기이고;

"헤테로아릴"은 탄소 원자 고리원 및 하나 이상의 헤테로원자 고리원을 포함하는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로방향족 고리이고;

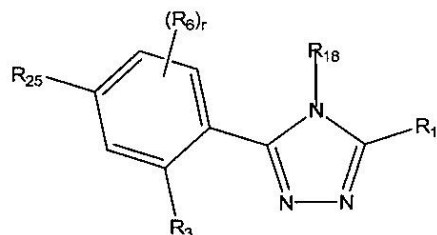
각각의 헤테로원자는 독립적으로 산화되거나 4차화될 수 있는 질소; 산소; 황, 설펍사이드 또는 설펍으로부터 선택되고;

모노시클릭 고리는 3원 내지 10원을 갖고;

폴리시클릭 고리는 7원 내지 20원을 갖는다.

청구항 10

하기 화학식으로 표시되는 화합물, 또는 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트:



상기 식에서,

R_1 및 R_3 는 독립적으로, $-OH$, $-SH$, $-NR_7H$, $-OR_{26}$, $-SR_{26}$, $-NHR_{26}$, $-O(CH_2)_mOH$, $-O(CH_2)_mSH$, $-O(CH_2)_mNR_7H$, $-S(CH_2)_mOH$, $-S(CH_2)_mSH$, $-S(CH_2)_mNR_7H$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)R_7$, $-SC(O)R_7$, $-NR_7C(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SC(O)OR_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-OCH_2C(O)R_7$, $-NR_7CH_2C(O)R_7$, $-OCH_2C(O)OR_7$, $-NR_7CH_2C(O)OR_7$, $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_7S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-NR_7S(O)_pOR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-OC(S)OR_7$, $-SC(S)OR_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-OP(O)(OR_7)_2$, 또는 $-SP(O)(OR_7)_2$ 이고;

R_7 및 R_8 는 각각의 경우에 독립적으로, $-H$, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬이고;

R_{10} 및 R_{11} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-H$, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬이거나; R_{10} 및 R_{11} 은 이들이 부착된 질소와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴을 형성하고;

R_{18} 은 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 및 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 또는 치환된 알킬이고, 이 때 알킬기는 치환되거나 치환되지 않은 알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬, 할로, 시아노, 니트로, 구아니디노, 할로알킬, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OP(O)(OR_7)_2$, 및 $-SP(O)(OR_7)_2$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되며;

R_{26} 은 C_1 - C_6 알킬이고;

p 는 각각의 경우에 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

m 은 각각의 경우에 독립적으로 1, 2, 3, 또는 4이고;

R_{25} 는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은

아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬, 할로, 시아노, 니트로, 구아니디노, 할로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 할로알콕시, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-C(S)R_7$, $-C(O)SR_7$, $-C(S)SR_7$, $-C(S)OR_7$, $-C(S)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)OR_7$, $-C(NR_8)R_7$, $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)SR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-OC(S)OR_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(O)R_7$, $-SC(O)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-SC(S)OR_7$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-OS(O)_pOR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pOR_7$, $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OP(O)(OR_7)_2$, 또는 $-SP(O)(OR_7)_2$ 이고;

R_6 은 각각의 경우에 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬, 할로, 시아노, 니트로, 구아니디노, 할로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 할로알콕시, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-C(S)R_7$, $-C(O)SR_7$, $-C(S)SR_7$, $-C(S)OR_7$, $-C(S)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)OR_7$, $-C(NR_8)R_7$, $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)SR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-OC(S)OR_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(O)R_7$, $-SC(O)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-SC(S)OR_7$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-OS(O)_pOR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pOR_7$, $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OP(O)(OR_7)_2$, 또는 $-SP(O)(OR_7)_2$ 이고;

r 은 1 내지 3의 정수이고;

단, R_{18} 은 시클로헥실이 아니고;

여기서, 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬에 대한 치환되거나 치환되지 않은 치환기는, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 할로알킬, $-C(O)NR_{28}R_{29}$, $-C(S)NR_{28}R_{29}$, $-C(NR_{32})NR_{28}R_{29}$, $-NR_{30}C(O)R_{31}$, $-NR_{30}C(S)R_{31}$, $-NR_{30}C(NR_{32})R_{31}$, 할로, $-OR_{30}$, 시아노, 니트로, 할로알콕시, $-C(O)R_{30}$, $-C(S)R_{30}$, $-C(NR_{32})R_{30}$, $-NR_{28}R_{29}$, $-C(O)OR_{30}$, $-C(S)OR_{30}$, $-C(NR_{32})OR_{30}$, $-OC(O)R_{30}$, $-OC(S)R_{30}$, $-OC(NR_{32})R_{30}$, $-NR_{30}C(O)NR_{28}R_{29}$, $-NR_{30}C(S)NR_{28}R_{29}$, $-NR_{30}C(NR_{32})NR_{28}R_{29}$, $-OC(O)NR_{28}R_{29}$, $-OC(S)NR_{28}R_{29}$, $-OC(NR_{32})NR_{28}R_{29}$, $-NR_{30}C(O)OR_{31}$, $-NR_{30}C(S)OR_{31}$, $-NR_{30}C(NR_{32})OR_{31}$, $-S(O)_hR_{30}$, $-OS(O)_pR_{30}$, $-NR_{30}S(O)_pR_{30}$, $-S(O)_pNR_{28}R_{29}$, $-OS(O)_pNR_{28}R_{29}$, 또는 $-NR_{30}S(O)_pNR_{28}R_{29}$ 를 포함하고,

여기서 R_{28} 및 R_{29} 는 각각의 경우에 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 또는 헤테로아르알킬이거나; R_{28} 및 R_{29} 는 이들이 부착된 질소와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이고;

R_{30} 및 R_{31} 은 각각의 경우에 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 또는 헤테로아르알킬이고;

R_{32} 는 각각의 경우에 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, $-C(O)R_{30}$, $-C(O)NR_{28}R_{29}$, $-S(O)_pR_{30}$, 또는 $-S(O)_pNR_{28}R_{29}$ 이고;

p' 는 각각의 경우에 독립적으로 1 또는 2이고;

h는 0, 1 또는 2이고;

알킬, 시클로알킬, 알킬렌, 헤테로시클릴, 및 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 아르알킬, 및 헤테로아르알킬기의 임의의 포화된 부분은 =O, =S, 또는 =N-R₃₂로 치환될 수도 있고;

여기서, "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 포화된 직쇄 또는 분지된 비시클릭 탄화수소이고;

"알케닐"은 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖고 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 포화된 직쇄 또는 분지된 비시클릭 탄화수소이고;

"알키닐"은 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖고 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 포화된 직쇄 또는 분지된 비시클릭 탄화수소이고;

"알콕시"는 산소 링커에 의해 또 다른 부분에 부착된 알킬기이고;

"시클로알킬"은 3 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 포화된 모노- 또는 폴리-시클릭 알킬 라디칼이고;

"시클로알케닐"은 시클릭계에 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고 3 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 모노- 또는 폴리-시클릭 비방향족 알킬 라디칼이고;

"아릴"은 하나 이상의 고리가 방향족인 탄화수소 모노시클릭 또는 폴리시클릭 라디칼이고;

"아르알킬"은 (C₁-C₆)알킬렌기에 의해 또 다른 기에 부착된 아릴기이고;

"헤테로시클릴"은 포화된 고리 또는 불포화된 비방향족 고리인 모노시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로시클릭 고리 계이고 [여기서 헤테로사이클은 하나 이상의 탄소 원자 고리원을 가지며, 3-원 내지 10-원 헤테로사이클은 5개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있고 7-원 내지 20-원 헤테로사이클은 7개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있다];

"헤테로아르알킬"은 (C₁-C₆)알킬렌에 의해 또 다른 기에 부착된 헤테로아릴기이고;

"헤테로아릴"은 탄소 원자 고리원 및 하나 이상의 헤테로원자 고리원을 포함하는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로방향족 고리이고;

각각의 헤테로원자는 독립적으로 산화되거나 4차화될 수 있는 질소; 산소; 황, 설폰사이드 또는 설포노로부터 선택되고;

모노시클릭 고리는 3원 내지 10원을 갖고;

폴리시클릭 고리는 7원 내지 20원을 갖는다.

청구항 11

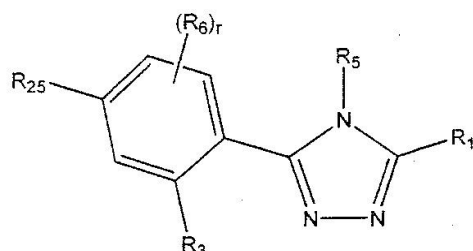
삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

제 1항에 있어서, 화합물이 하기 화학식으로 표시되는 화합물, 또는 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트:



상기 식에서,

R_{25} 는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬, 할로, 시아노, 니트로, 구아니디노, 할로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 할로알콕시, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-C(S)R_7$, $-C(O)SR_7$, $-C(S)SR_7$, $-C(S)OR_7$, $-C(S)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)OR_7$, $-C(NR_8)R_7$, $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)SR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-OC(S)OR_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(O)R_7$, $-SC(O)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-SC(S)OR_7$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-OS(O)_pOR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pOR_7$, $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OP(O)(OR_7)_2$, 또는 $-SP(O)(OR_7)_2$ 이고;

r 은 0, 또는 1 내지 3의 정수이다.

청구항 14

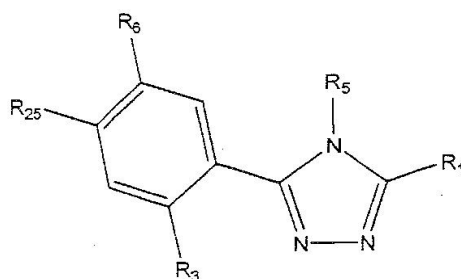
제 13항에 있어서, R_1 , R_3 및 R_{25} 가 각각 독립적으로 $-OH$, $-SH$, $-NHR_7$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)R_7$, $-SC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SC(O)OR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pR_7$, $-OS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-OC(S)OR_7$, $-SC(S)OR_7$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$ 또는 $-SP(O)(OR_7)_2$ 임을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 토포머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트.

청구항 15

제 1항에 있어서, R_1 및 R_3 이 각각 독립적으로 $-OH$, $-SH$, 또는 $-NHR_7$ 임을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 토포머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트.

청구항 16

제 15항에 있어서, 화합물이 하기 화학식으로 표시되는 화합물, 또는 이의 토포머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트:



상기 식에서,

R_6 은 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 시아노, 할로, 니트로, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 할로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬, $-OR_7$, $-SR_7$, $-NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)R_7$, $-SC(O)R_7$, $-NR_7C(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SC(O)OR_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pR_7$, $-NR_7S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-NR_7S(O)_pOR_7$, $-OC(S)R_7$,

$-SC(S)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-OC(S)OR_7$, $-SC(S)OR_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$,
 $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$,
 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-C(O)SR_7$, $-C(S)R_7$, $-C(S)OR_7$, $-C(S)NR_{10}R_{11}$,
 $-C(S)SR_7$, $-C(NR_8)OR_7$, $-C(NR_8)R_7$, $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)SR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, 또는 $-S(O)_pR_7$ 이고;

R_{25} 는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬, 할로, 시아노, 니트로, 구아니디노, 할로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 할로알콕시, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-C(S)R_7$, $-C(O)SR_7$, $-C(S)SR_7$, $-C(S)OR_7$, $-C(S)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)OR_7$, $-C(NR_8)R_7$, $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)SR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-OC(S)OR_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(O)R_7$, $-SC(O)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-SC(S)OR_7$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-OS(O)_pOR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pOR_7$, $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OP(O)(OR_7)_2$, 또는 $-SP(O)(OR_7)_2$ 이다.

청구항 17

제 16항에 있어서,

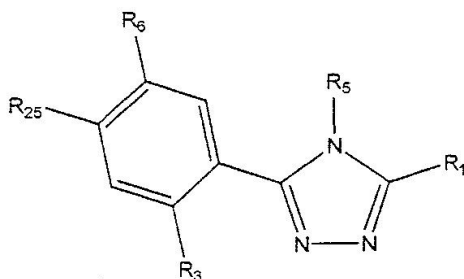
R_1 이 $-SH$ 또는 $-OH$ 이고;

R_3 및 R_{25} 가 $-OH$ 이고;

R_6 이 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, (C_1-C_4) 알킬 설퍼닐, 또는 $-NR_{10}R_{11}$ 인 화합물, 또는 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트.

청구항 18

제 14항에 있어서, 화합물이 하기 화학식으로 표시되는 화합물, 또는 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트:



청구항 19

제 18항에 있어서, R_6 이 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 또는 C_1-C_6 알킬 설퍼닐이고, R_1 및 R_3 가 각각 독립적으로 $-OH$, $-SH$ 또는 $-NHR_7$ 인 화합물, 또는 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트.

청구항 20

삭제

청구항 21

제 18항에 있어서,

R₁이 -SH 또는 -OH이고;

R₃ 및 R₂₅가 -OH이고;

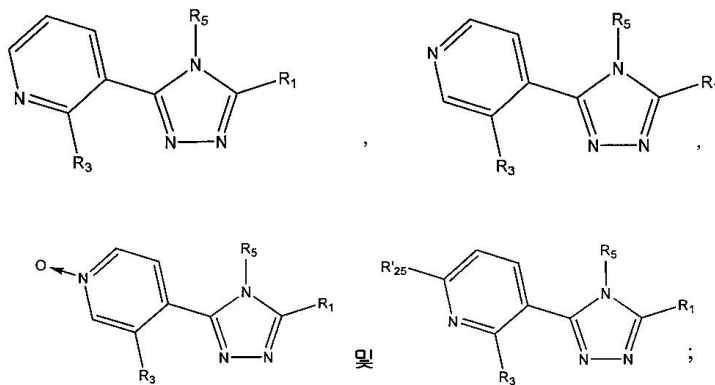
R₆이 (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, (C₁-C₄)알킬 설퍼닐, 또는 -NR₁₀R₁₁인 화합물, 또는 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트.

청구항 22

삭제

청구항 23

하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트:



상기 식에서,

R₁ 및 R₃는 독립적으로 -OH, -SH, -NR₇H, -OR₂₆, -SR₂₆, -NHR₂₆, -O(CH₂)_mOH, -O(CH₂)_mSH, -O(CH₂)_mNR₇H, -S(CH₂)_mOH, -S(CH₂)_mSH, -S(CH₂)_mNR₇H, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₇, -SC(O)R₇, -NR₇C(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SC(O)OR₇, -NR₇C(O)OR₇, -OCH₂C(O)R₇, -NR₇CH₂C(O)R₇, -OCH₂C(O)OR₇, -NR₇CH₂C(O)OR₇, -OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇CH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -OS(O)_pR₇, -SS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -OS(O)_pOR₇, -SS(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pOR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -NR₇C(S)R₇, -OC(S)OR₇, -SC(S)OR₇, -NR₇C(S)OR₇, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -OP(O)(OR₇)₂, 또는 -SP(O)(OR₇)₂이고;

R₅는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 8 내지 14원 아릴이고;

R₇ 및 R₈은 각각의 경우에 독립적으로 -H, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬이고;

R₁₀ 및 R₁₁은 각각의 경우에 독립적으로 -H, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬이고;

테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬이거나; R_{10} 및 R_{11} 은 이들이 부착된 질소와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴을 형성하고;

R_{26} 은 C_1 - C_6 알킬이고;

R'_{25} 는 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, -OH, -SH, -NHR₇, $-(CH_2)_kOH$, $-(CH_2)_kSH$, $-(CH_2)_kNR_7H$, -OCH₃, -SCH₃, -NHCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂SH, -OCH₂CH₂NR₇H, -SCH₂CH₂OH, -SCH₂CH₂SH, -SCH₂CH₂NR₇H, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₇, -SC(O)R₇, -NR₇C(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SC(O)OR₇, -NR₇C(O)OR₇, -OCH₂C(O)R₇, -SCH₂C(O)R₇, -NR₇CH₂C(O)R₇, -OCH₂C(O)OR₇, -SCH₂C(O)OR₇, -NR₇CH₂C(O)OR₇, -OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇CH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -OS(O)_pR₇, -SS(O)_pR₇, -NR₇S(O)_pR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -OS(O)_pOR₇, -SS(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pOR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -NR₇C(S)R₇, -OC(S)OR₇, -SC(S)OR₇, -NR₇C(S)OR₇, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -C(O)SR₇, -C(S)R₇, -C(S)OR₇, -C(S)NR₁₀R₁₁, -C(S)SR₇, -C(NR₈)OR₇, -C(NR₈)R₇, -C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -C(NR₈)SR₇, -S(O)_pOR₇, -S(O)_pNR₁₀R₁₁, 또는 -S(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -OP(O)(OR₇)₂, 또는 -SP(O)(OR₇)₂이고;

k는 1, 2, 3, 또는 4이고;

p는 각각의 경우에 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

m은 각각의 경우에 독립적으로 1, 2, 3, 또는 4이고;

여기서, 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬에 대한 치환되거나 치환되지 않은 치환기는, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 할로알킬, -C(O)NR₂₈R₂₉, -C(S)NR₂₈R₂₉, -C(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(O)R₃₁, -NR₃₀C(S)R₃₁, -NR₃₀C(NR₃₂)R₃₁, 할로, -OR₃₀, 시아노, 니트로, 할로알콕시, -C(O)R₃₀, -C(S)R₃₀, -C(NR₃₂)R₃₀, -NR₂₈R₂₉, -C(O)OR₃₀, -C(S)OR₃₀, -C(NR₃₂)OR₃₀, -OC(O)R₃₀, -OC(S)R₃₀, -OC(NR₃₂)R₃₀, -NR₃₀C(O)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(S)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -OC(O)NR₂₈R₂₉, -OC(S)NR₂₈R₂₉, -OC(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(O)OR₃₁, -NR₃₀C(S)OR₃₁, -NR₃₀C(NR₃₂)OR₃₁, -S(O)_hR₃₀, -OS(O)_pR₃₀, -NR₃₀S(O)_pR₃₀, -S(O)_pNR₂₈R₂₉, -OS(O)_pNR₂₈R₂₉, 또는 -NR₃₀S(O)_pNR₂₈R₂₉를 포함하고,

여기서 R_{28} 및 R_{29} 는 각각의 경우에 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 또는 헤테로아르알킬이거나; R_{28} 및 R_{29} 는 이들이 부착된 질소와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이고;

R_{30} 및 R_{31} 은 각각의 경우에 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 또는 헤테로아르알킬이고;

R_{32} 는 각각의 경우에 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, -C(O)R₃₀, -C(O)NR₂₈R₂₉, -S(O)_pR₃₀, 또는 -S(O)_pNR₂₈R₂₉이고;

p'는 각각의 경우에 독립적으로 1 또는 2이고;

h는 0, 1 또는 2이고;

알킬, 시클로알킬, 알킬렌, 헤테로시클릴, 및 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 아르알킬, 및 헤테로아르알킬기의 임의의 포화된 부분은 =O, =S, 또는 =N-R₃₂로 치환될 수도 있고;

여기서, "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 포화된 직쇄 또는 분지된 비시클릭 탄화수소이고;

"알케닐"은 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖고 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 포화된 직쇄 또는 분지된

비시클릭 탄화수소이고;

"알킬닐"은 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖고 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 포화된 직쇄 또는 분지된 비시클릭 탄화수소이고;

"알콕시"는 산소 링커에 의해 또 다른 부분에 부착된 알킬기이고;

"시클로알킬"은 3 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 포화된 모노- 또는 폴리-시클릭 알킬 라디칼이고;

"시클로알케닐"은 시클릭계에 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고 3 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 모노- 또는 폴리-시클릭 비방향족 알킬 라디칼이고;

"아릴"은 하나 이상의 고리가 방향족인 탄화수소 모노시클릭 또는 폴리시클릭 라디칼이고;

"아르알킬"은 (C_1-C_6)알킬렌기에 의해 또 다른 기에 부착된 아릴기이고;

"헤테로시클릭"은 포화된 고리 또는 불포화된 비방향족 고리인 모노시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로시클릭 고리 계이고 [여기서 헤테로사이클은 하나 이상의 탄소 원자 고리원을 가지며, 3-원 내지 10-원 헤테로사이클은 5개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있고 7-원 내지 20-원 헤테로사이클은 7개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있다];

"헤테로아르알킬"은 (C_1-C_6)알킬렌에 의해 또 다른 기에 부착된 헤테로아릴기이고;

"헤테로아릴"은 탄소 원자 고리원 및 하나 이상의 헤테로원자 고리원을 포함하는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로방향족 고리이고;

각각의 헤테로원자는 독립적으로 산화되거나 4차화될 수 있는 질소; 산소; 황, 설폰사이드 또는 설폰으로부터 선택되고;

모노시클릭 고리는 3원 내지 10원을 갖고;

폴리시클릭 고리는 7원 내지 20원을 갖는다.

청구항 24

제 1항에 있어서, 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트;

3-(2-히드록시페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;

3-(2,4-디히드록시페닐)-4-[4-(2-메톡시에톡시)-나프탈렌-1-일]-5-메르캅토-트리아졸;

3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(5-메톡시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;

3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(1-에틸-인돌-4-일)-5-메르캅토-트리아졸;

3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-5-메르캅토-트리아졸;

3-(2-히드록시-4-플루오로페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;

3-(2-히드록시-4-아미노페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;

3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(나프탈렌-2-일)-5-메르캅토-트리아졸;

3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(아세나프탈렌-5-일)-5-메르캅토-트리아졸;

3-(2-히드록시-4-메톡시-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;

3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(5-메톡시나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;

3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(퀴놀린-5-일)-5-메르캅토-트리아졸;

3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-5-일)-5-메르캅토-트리아졸;

3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(안트라센-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;

3-(2,4-디히드록시-6-메틸-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(4-클로로나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(7-카르복시메톡시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2-히드록시-4-아세틸아미노-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(2,3-디메틸-1H-인돌-4-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-3-프로필-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-메틸-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(4-카르복시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-[4-(N,N-디메틸카르바모일)-나프탈렌-1-일]-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(4-프로폭시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(4-이소프로폭시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(5-이소프로폭시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(이소퀴놀린-5-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(5-프로폭시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2-히드록시-4-메탄설폰아미노-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-3,6-디메틸-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-[7-(2-메톡시에톡시)-나프탈렌-1-일]-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-헥실-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(4-메톡시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(6-메톡시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-3-클로로-5-에틸-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(7-이소프로폭시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(7-에톡시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(7-프로폭시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2-히드록시-4-메톡시메티옥시-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-[2-히드록시-4-(2-히드록시-에톡시)-페닐]-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(7-메톡시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(5-메톡시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(4-히드록시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(1-이소프로필-인돌-4-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-차-부틸-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-프로필-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;

3-(2,4-디히드록시-3-메틸-5-에틸-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-이소부틸-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(인돌-4-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-[1-(2-메톡시에톡시)-인돌-4-일]-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-히드록시-트리아졸;
 3-(2,5-디히드록시-4-카르복시-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-이소프로필-인돌-4-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-[1-(디메틸-카르바모일)-인돌-4-일]-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-에틸-벤조이미다졸-4-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1,2,3-트리메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,5-디히드록시-4-히드록시메틸-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2-히드록시-4-아미노-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2-히드록시-4-아세틸아미노-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-3-클로로-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-히드록시-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-이소프로필-인돌-3-일)-5-히드록시-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-이소프로필-인돌-4-일)-5-아미노-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-아미노-트리아졸;
 3-(2-히드록시-5-에틸옥시-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-히드록시-트리아졸;
 3-(2-히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-히드록시-트리아졸;
 3-(2-디히드록시-페닐)-4-(7-플루오로-나프탈렌-1-일)-5-히드록시-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(벤조티아졸-4-일)-5-히드록시-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(9H-푸린-6-일)-5-히드록시-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-메톡시-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-우레이도-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-이소프로필-인돌-4-일)-5-우레이도-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(퀴놀린-5-일)-5-우레이도-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-메톡시-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-카르바모일옥시-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-메틸-인돌-4-일)-5-카르바모일옥시-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-메톡시-페닐)-4-(8-메톡시-퀴놀린-5-일)-5-카르바모일옥시-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(3-메틸-퀴놀린-5-일)-5-카르복시아미노-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(1-메틸-2-클로로-인돌-4-일)-5-카르바모일옥시-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-메톡시-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-(설파모일아미노)-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-메톡시-페닐)-4-(1-이소프로필-벤조이미다졸-4-일)-5-(설파모일아미노)-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-메톡시-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-(설파모일옥시)-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-메톡시-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(5-히드록시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;

3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(나프탈렌-1-일메틸)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2-히드록시-4-메톡시페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(1-디메틸카르바모일-인돌-4-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4,5-트리히드록시-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(2,3-디메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-에틸-1H-벤조이미다졸-4-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-이소프로필-7-메톡시-인돌-4-일)-5-메르캅토-트리아졸; 및
 3-(2,4-디히드록시-5-시클로프로필-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸.

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

제 1항에 있어서, 화합물이 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 토포머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트:

3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(2-메틸-7-메톡시-벤조푸란-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,

3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(벤조푸란-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸, 및

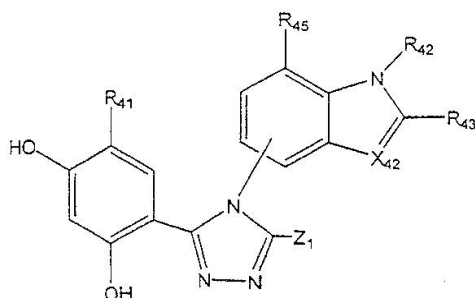
3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(2-메틸-1,3-벤즈옥사즈-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸.

청구항 39

삭제

청구항 40

하기 화학식으로 표시되는 화합물, 또는 이의 토포머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트:



상기 식에서,

Z₁은 -OH 또는 -SH이고;

X₄₂는 CR₄₄ 또는 N이고;

R₄₁은 -H, -OH, -SH, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬, 할로, 시아노, 니트로, 구아니디노, 할로알킬, 헤테로알킬, 알콕시 또는 시클로알콕시, 할로알콕시, -NR₁₀R₁₁, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -C(S)R₇, -C(O)SR₇, -C(S)SR₇, -C(S)OR₇, -C(S)NR₁₀R₁₁, -C(NR₈)OR₇, -C(NR₈)R₇, -C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -C(NR₈)SR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -OC(S)OR₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(O)R₇, -SC(O)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -SC(S)OR₇, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -NR₇C(S)R₇, -NR₇C(S)OR₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -NR₇C(O)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -OS(O)_pOR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pOR₇, -S(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pR₇, -SS(O)_pOR₇, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -OP(O)(OR₇)₂, 또는 -SP(O)(OR₇)₂이고;

R₄₂는 -H, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, -C(O)R₇, -(CH₂)_nC(O)OR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, 또는 -S(O)_pNR₁₀R₁₁이고;

R₄₃ 및 R₄₄는 독립적으로 -H, -OH, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 할로, 시아노, 니트로, 구아니디노, 할로알킬, 헤테로알킬, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, 또는 -S(O)_pNR₁₀R₁₁이거나, R₄₃ 및 R₄₄는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴을 형성하고;

R₄₅는 -H, -OH, -SH, -NR₇H, -OR₂₆, -SR₂₆, -NHR₂₆, -O(CH₂)_mOH, -O(CH₂)_mSH, -O(CH₂)_mNR₇H, -S(CH₂)_mOH, -S(CH₂)_mSH, -S(CH₂)_mNR₇H, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₇, -SC(O)R₇, -NR₇C(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SC(O)OR₇, -NR₇C(O)OR₇, -OCH₂C(O)R₇, -SCH₂C(O)R₇, -NR₇CH₂C(O)R₇, -OCH₂C(O)OR₇, -SCH₂C(O)OR₇, -NR₇CH₂C(O)OR₇, -OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇CH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -OS(O)_pR₇, -SS(O)_pR₇, -NR₇S(O)_pR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -OS(O)_pOR₇, -SS(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pOR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -NR₇C(S)R₇, -OC(S)OR₇, -SC(S)OR₇, -NR₇C(S)OR₇, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, 또는 -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁이고;

R₇ 및 R₈은 각각의 경우에 독립적으로 -H, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬이고;

R₁₀ 및 R₁₁은 각각의 경우에 독립적으로 -H, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬이거나; R₁₀ 및 R₁₁은 이들이 부착된 질소와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴을 형성하고;

m은 각각의 경우에 독립적으로 1, 2, 3, 또는 4이고;

p는 각각의 경우에 독립적으로 1 또는 2이고;

여기서, 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬에 대한 치환되거나 치환되지 않은 치환기는, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 할로알킬, -C(O)NR₂₈R₂₉, -C(S)NR₂₈R₂₉, -C(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(O)R₃₁, -NR₃₀C(S)R₃₁, -NR₃₀C(NR₃₂)R₃₁, 할로, -OR₃₀, 시아노, 니트로, 할로알콕시, -C(O)R₃₀, -C(S)R₃₀, -C(NR₃₂)R₃₀, -NR₂₈R₂₉, -C(O)OR₃₀, -C(S)OR₃₀, -C(NR₃₂)OR₃₀, -OC(O)R₃₀, -OC(S)R₃₀, -OC(NR₃₂)R₃₀, -NR₃₀C(O)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(S)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -OC(O)NR₂₈R₂₉, -OC(S)NR₂₈R₂₉, -OC(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(O)OR₃₁, -NR₃₀C(S)OR₃₁, -NR₃₀C(NR₃₂)OR₃₁, -S(O)_hR₃₀, -OS(O)_pR₃₀, -NR₃₀S(O)_pR₃₀, -S(O)_pNR₂₈R₂₉, -OS(O)_pNR₂₈R₂₉, 또는 -NR₃₀S(O)_pNR₂₈R₂₉를 포함하고,

여기서 R₂₈ 및 R₂₉는 각각의 경우에 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 또는 헤테로아르알킬이거나; R₂₈ 및 R₂₉는 이들이 부착된 질소와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이고;

R₃₀ 및 R₃₁은 각각의 경우에 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 또는 헤테로아르알킬이고;

R_{32} 는 각각의 경우에 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, $-C(O)R_{30}$, $-C(O)NR_{28}R_{29}$, $-S(O)_pR_{30}$, 또는 $-S(O)_pNR_{28}R_{29}$ 이고;

p' 는 각각의 경우에 독립적으로 1 또는 2이고;

h 는 0, 1 또는 2이고;

알킬, 시클로알킬, 알킬렌, 헤테로시클릴, 및 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 아르알킬, 및 헤테로아르알킬기의 임의의 포화된 부분은 $=O$, $=S$, 또는 $=N-R_{32}$ 로 치환될 수도 있고;

여기서, "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 포화된 직쇄 또는 분지된 비시클릭 탄화수소이고;

"알케닐"은 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖고 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 포화된 직쇄 또는 분지된 비시클릭 탄화수소이고;

"알키닐"은 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖고 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 포화된 직쇄 또는 분지된 비시클릭 탄화수소이고;

"알콕시"는 산소 링커에 의해 또 다른 부분에 부착된 알킬기이고;

"시클로알킬"은 3 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 포화된 모노- 또는 폴리-시클릭 알킬 라디칼이고;

"시클로알케닐"은 시클릭계에 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고 3 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 모노- 또는 폴리-시클릭 비방향족 알킬 라디칼이고;

"아릴"은 하나 이상의 고리가 방향족인 탄화수소 모노시클릭 또는 폴리시클릭 라디칼이고;

"아르알킬"은 (C_1-C_6) 알킬렌기에 의해 또 다른 기에 부착된 아릴기이고;

"헤테로시클릴"은 포화된 고리 또는 불포화된 비방향족 고리인 모노시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로시클릭 고리계이고 [여기서 헤테로사이클은 하나 이상의 탄소 원자 고리원을 가지며, 3-원 내지 10-원 헤테로사이클은 5개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있고 7-원 내지 20-원 헤테로사이클은 7개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있다];

"헤테로아르알킬"은 (C_1-C_6) 알킬렌에 의해 또 다른 기에 부착된 헤테로아릴기이고;

"헤테로아릴"은 탄소 원자 고리원 및 하나 이상의 헤테로원자 고리원을 포함하는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로방향족 고리이고;

각각의 헤테로원자는 독립적으로 산화되거나 4차화될 수 있는 질소; 산소; 황, 설폰사이드 또는 설폰으로부터 선택되고;

모노시클릭 고리는 3원 내지 10원을 갖고;

폴리시클릭 고리는 7원 내지 20원을 갖는다.

청구항 41

제 40항에 있어서, X_{42} 가 CR_{44} 이고, R_{43} 및 R_{44} 가 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 시클로프로필로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택됨을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 토포머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트.

청구항 42

제 40항에 있어서, X_{42} 가 CR_{44} 이고, R_{43} 및 R_{44} 가 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 시클로알케닐, 아릴, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴 고리를 형성함을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 토포머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트.

청구항 43

제 42항에 있어서, R_{43} 및 R_{44} 가 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_5-C_8 시클로알케닐 또는 C_5-C_8 아릴을 형성함을

특징으로 하는 화합물, 또는 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트.

청구항 44

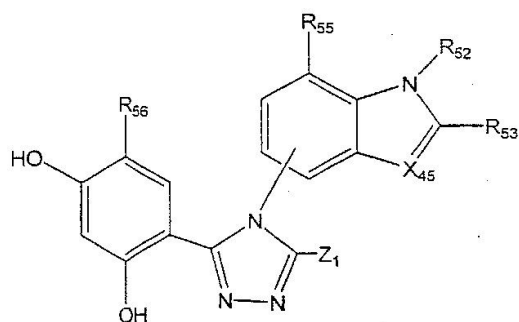
제 40항에 있어서, X_{42} 가 CR_{44} 임을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트.

청구항 45

제 40항에 있어서, X_{42} 가 N임을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트.

청구항 46

제 40항에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 화합물, 또는 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트:



상기 식에서,

X_{45} 는 CR_{54} 또는 N이고;

Z_1 은 -OH 또는 -SH이고;

R_{56} 은 -H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 및 시클로프로필로 구성된 군으로부터 선택되고;

R_{52} 는 -H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2C(O)OH$, 및 $-C(O)N(CH_3)_2$ 로 구성된 군으로부터 선택되며;

R_{53} 및 R_{54} 는 각각 독립적으로, -H, 메틸, 에틸, 또는 이소프로필이거나; R_{53} 및 R_{54} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 페닐, 시클로헥세닐, 또는 시클로옥테닐 고리를 형성하고;

R_{55} 는 -H, -OH, $-OCH_3$, 및 $-OCH_2CH_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 47

제 1항에 있어서, 화합물이 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트:

3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1,3-디메틸-인돌-5-일)-5-히드록시-[1,2,4]트리아졸,

3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1,3-디메틸-인돌-5-일)-5-히드록시-[1,2,4]트리아졸,

3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1-메틸-인돌-5-일)-5-히드록시-[1,2,4]트리아졸,

3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1-이소프로필-인돌-4-일)-5-히드록시-[1,2,4]트리아졸,

3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1-메틸-인다졸-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,

3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1-메틸-인다졸-6-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,

3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(1-에틸-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(1-이소프로필-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(1-메톡시에틸-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-이소프로필-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(1-디메틸카르바모일-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-프로필-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1,2,3-트리메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(2,3-디메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-아세틸-2,3-디메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-이소프로필-7-메톡시-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-프로필-2,3-디메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(N-메틸-테트라히드로카르바졸-7-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(N-메틸-시클로노난[a]인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-n-부틸-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-n-펜틸-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-n-헥실-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-시클로프로필-페닐)-4-(1-(1-메틸시클로프로필)-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-시클로프로필-페닐)-4-(1-이소프로필-7-메톡시-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-시클로프로필-페닐)-4-(1,2,3-트리메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-이소프로필-7-메톡시-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-3차-부틸-페닐)-4-(1-이소프로필-7-메톡시-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-시클로프로필-페닐)-4-(1-프로필-7-메톡시-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-메틸-3-에틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1,3-디메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1-이소프로필-7-메톡시-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-메틸-3-이소프로필-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(N-에틸-카르바졸-7-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-이소프로필-7-히드록시-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-이소프로필-7-메톡시-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1,2-디메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(N-메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1,3-디메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-시클로프로필-페닐)-4-(1,3-디메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-시클로프로필-페닐)-4-(1-메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1H-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,

3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1,2-디메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1-에틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1-프로필-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-에틸-벤즈이미다졸-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(2-메틸-3-에틸-벤즈이미다졸-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-에틸-2-메틸-벤즈이미다졸-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸, 및
 3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1-메틸-2-트리플루오로메틸-벤즈이미다졸-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸.

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

제 1항에 있어서, 화합물이 3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(N-메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸인 화합물, 또는 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트.

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

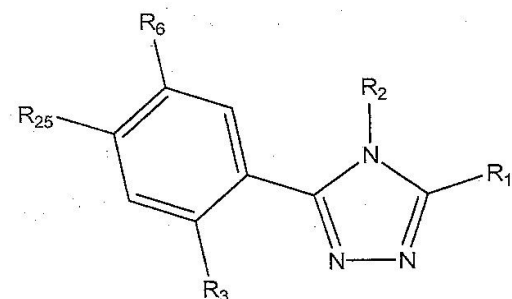
제 9항에 있어서, R_1 , R_3 및 R_{25} 가 각각 독립적으로 $-OH$, $-SH$, $-NHR_7$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)R_7$, $-SC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SC(O)OR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pR_7$, $-OS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-OC(S)OR_7$, $-SC(S)OR_7$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$ 또는 $-SP(O)(OR_7)_2$ 임을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 토포머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트.

청구항 63

제 62항에 있어서, R_1 및 R_3 가 각각 독립적으로 $-OH$, $-SH$, 또는 $-NHR_7$ 임을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 토포머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트.

청구항 64

제 63항에 있어서, 화합물이 하기 화학식으로 표시되는 화합물, 또는 이의 토포머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트:



상기 식에서,

R_6 은 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 시아노, 할로, 니트로, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 할로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬, $-OR_7$, $-SR_7$, $-NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)R_7$, $-SC(O)R_7$, $-NR_7C(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SC(O)OR_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pR_7$, $-NR_7S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-NR_7S(O)_pOR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-OC(S)OR_7$, $-SC(S)OR_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-C(O)SR_7$, $-C(S)R_7$, $-C(S)OR_7$, $-C(S)NR_{10}R_{11}$, $-C(S)SR_7$, $-C(NR_8)OR_7$, $-C(NR_8)R_7$, $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)SR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, 또는 $-S(O)_pR_7$ 이고;

R_1 은 $-SH$ 또는 $-OH$ 이고;

R_3 및 R_{25} 는 $-OH$ 이다.

청구항 65

삭제

청구항 66

제 64항에 있어서, R_6 이 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 또는 C_1-C_6 알킬 설��팜인 화합물, 또는 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트.

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

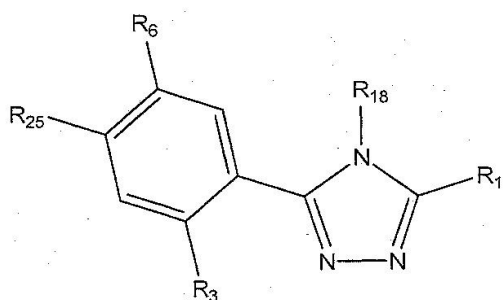
제 10항에 있어서, R_1 , R_3 및 R_{25} 가 각각 독립적으로 $-OH$, $-SH$, $-NHR_7$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)R_7$, $-SC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SC(O)OR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pR_7$, $-OS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-OC(S)OR_7$, $-SC(S)OR_7$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$ 또는 $-SP(O)(OR_7)_2$ 임을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트.

청구항 73

제 72항에 있어서, R_1 및 R_3 이 각각 독립적으로 $-OH$, $-SH$, 또는 $-NHR_7$ 임을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트.

청구항 74

제 73항에 있어서, 화합물이 하기 화학식으로 표시되는 화합물, 또는 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트:



상기 식에서,

R_6 은 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 시아노, 할로, 니트로, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 할로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않

은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬, $-OR_7$, $-SR_7$, $-NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)R_7$, $-SC(O)R_7$, $-NR_7C(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SC(O)OR_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pR_7$, $-NR_7S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-NR_7S(O)_pOR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-OC(S)OR_7$, $-SC(S)OR_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-C(O)SR_7$, $-C(S)R_7$, $-C(S)OR_7$, $-C(S)NR_{10}R_{11}$, $-C(S)SR_7$, $-C(NR_8)OR_7$, $-C(NR_8)R_7$, $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)SR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, 또는 $-S(O)_pR_7$ 이다.

청구항 75

제 74항에 있어서,

R_1 이 $-SH$ 또는 $-OH$ 이고;

R_3 및 R_{25} 가 $-OH$ 이고;

R_6 이 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, (C_1-C_4) 알킬 설퍼닐, 또는 $-NR_{10}R_{11}$ 인 화합물, 또는 이의 토포머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트.

청구항 76

제 74항에 있어서, R_6 이 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시 또는 C_1-C_6 알킬 설퍼닐임을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 토포머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트.

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

제 9항에 있어서, 화합물이 3-(2,4-디히드록시-5-메톡시-페닐)-4-[3,5-디-(트리플루오로메틸)-페닐]-5-카르바모일옥시-트리아졸인 화합물, 또는 이의 토포머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트.

청구항 81

삭제

청구항 82

하기로 구성된 군으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 토포머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트:

3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(3-메틸페닐)-5-메르캅토-트리아졸;

3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(4-메틸페닐)-5-메르캅토-트리아졸;

3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(2-클로로페닐)-5-메르캅토-트리아졸;

3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(3-클로로페닐)-5-메르캅토-트리아졸;

3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(4-클로로페닐)-5-메르캅토-트리아졸;

3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(3-플루오로페닐)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(2-에틸페닐)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(4-플루오로페닐)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(2-메틸실파닐페닐)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(2,3-디클로로페닐)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(2-메톡시-3-클로로-페닐)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-페닐-5-(실파모일아미노)-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-5-카르바모일옥시-트리아졸;
 3-(2,4-디히드록시-5-메톡시-페닐)-4-(3-이소프로필페닐)-5-(티오키아복시아미노)-트리아졸; 및
 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-시클로펜틸-5-히드록시-트리아졸.

청구항 83

제 1항에 있어서, 화합물이 3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1-메틸-인돌-5-일)-5-히드록시-[1,2,4]트리아졸인 화합물, 또는 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트.

청구항 84

제 23항에 있어서, 화합물이 하기로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트:

3-(3-히드록시피리딘-4-일)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(4,6-디히드록시-1-에틸-피리딘-3-일)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(4,6-디히드록시-1-메틸-피리딘-3-일)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸;
 3-(2,6-디히드록시-5-플루오로-피리딘-3-일)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸; 또는
 3-(1-옥소-3-히드록시-피리딘-4-일)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸.

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

유효량의 제 1항, 제 2항, 제 4항, 제 6항, 제 9항, 제 10항, 제 13항 내지 제 19항, 제 21항, 제 23항, 제 24항, 제 38항, 제 40항 내지 제 47항, 제 51항, 제 62항 내지 제 64항, 제 66항, 제 72항 내지 제 76항, 제 80항, 및 제 82항 내지 제 84항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트를 포함하는, 포유류의 암을 치료하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 88

삭제

청구항 89

유효량의 제 1항, 제 2항, 제 4항, 제 6항, 제 9항, 제 10항, 제 13항 내지 제 19항, 제 21항, 제 23항, 제 24항, 제 38항, 제 40항 내지 제 47항, 제 51항, 제 62항 내지 제 64항, 제 66항, 제 72항 내지 제 76항, 제 80항, 및 제 82항 내지 제 84항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트를 포함하는, 포유동물의 c-키트 관련 암을 치료하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 90

삭제

청구항 91

유효량의 제 1항, 제 2항, 제 4항, 제 6항, 제 9항, 제 10항, 제 13항 내지 제 19항, 제 21항, 제 23항, 제 24항, 제 38항, 제 40항 내지 제 47항, 제 51항, 제 62항 내지 제 64항, 제 66항, 제 72항 내지 제 76항, 제 80항, 및 제 82항 내지 제 84항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라트레이트를 포함하는, 포유동물의 c-met 관련 암을 치료하기 위한, 약제학적 조성물.

명세서

배경기술

- [0001] 악성 암 세포를 야기하는 게놈 이상을 밝히는데 엄청난 진보가 이루어져 왔으나, 현재 사용되고 있는 화학요법은 여전히 불만족스러우며, 암으로 진단된 대다수의 환자에 대한 예후는 좋지 않다. 대부분의 화학요법제는 악성 표현형의 발생에 수반되는 것으로 여겨지는 특정분자 표적에 작용한다. 그러나, 시그널링 경로의 복잡한 네트워크가 세포 증식을 조절하고, 악성 암의 대다수가 이러한 경로에서 다수의 유전자 이상에 의해 촉진된다. 따라서, 하나의 분자 표적에 작용하는 치료제는 암에 걸린 환자를 치료하는데 충분히 효과적일 것 같지 않다.
- [0002] 열 쇼크 단백질 (HSP)은 상승된 온도 및 자외선, 영양소 박탈, 및 산소 박탈과 같은 다른 환경적 스트레스에 반응하여 상향-조절되는 보호 단백질의 부류이다. HSP는 다른 세포 단백질 (의외 단백질이라 불림)에 대한 보호자로서 작용하여 이들의 폴딩 및 수복을 촉진시키고, 잘못 폴딩된 의외 단백질의 재폴딩을 돕는다. 수 개의 HSP 패밀리가 공지되어 있고, 각각은 그 자체의 의외 단백질의 세트를 지닌다. Hsp90 패밀리는 가장 풍부한 HSP 패밀리 중 하나이며, 스트레스 하에 있지 않은 세포 중 약 1-2%의 단백질을 차지하고 스트레스 하에 있는 세포에서 약 4-6%로 증가한다. Hsp90의 역제는 유비퀴틴 프로테아솜 경로를 통해 이의 의외 단백질의 분해를 초래한다. 다른 보호 단백질과 달리, Hsp90의 의외 단백질은 대부분 단백질 키나아제이거나 시그널 형질도입에 관련된 전사 인자이며, 이의 다수의 의외 단백질은 암의 진행과 관련된 것으로 나타났다. 암의 진행과 관련된 Hsp90 의외 단백질의 예가 하기에 기술된다.
- [0003] Her-2는 정상 상피 세포에서 발현되는 트랜스막 티로신 키나아제 세포 표면 성장 인자 수용체이다. Her2는 세포의 성장 인자와 상호작용하는 세포의 도메인 및 외부 성장 시그널을 세포의 핵으로 보내는 내부 티로신 키나아제 부분을 지닌다. Her2는 유방암, 난소암, 전립선암 및 위암과 같은 상당한 비율의 악성도에서 과발현되며, 통상적으로 불충분한 예후와 관련된다.
- [0004] c-Kit는 줄기 세포 인자 (SCF)를 이의 세포의 도메인에 결합시키는 막 수용체 단백질 티로신 키나아제이다. c-Kit는 흑색종, 비만세포, 종자세포 및 조혈세포의 발생과 관련되며, 백혈병, 비만세포 증양, 소세포폐암, 고환암, 위장관의 암 및 중추신경계 암을 포함하는 수 개 유형의 암에서 역할을 담당하는 것으로 입증된다.
- [0005] c-Met는 Met 원발암유전자에 의해 엔코딩되며, 산란 인자 (SF)로서도 언급되는 간세포 성장 인자 (HGF)의 생물학적 효과를 형질도입시키는 수용체 티로신 키나아제이다. 문헌[Jiang et al., Crit. Rev. Oncol. Hemtol. 29: 209-248 (1999), 이의 전체 교시가 본원에 참조로서 포함됨]. c-Met 및 HGF는 비록 이들의 발현이 정상적으로 각각 상피 세포 및 중간엽 기원에 현저하게 제한되나, 수많은 조직에서 발현된다. c-Met 및 HGF는 정상적인 포유동물 발생에 요구되며 세포 이동, 세포 증식 및 생존, 형태발생 분화, 및 3차원 관상 구조의 체제 (예컨대, 신장 관상 세포, 샘 형성 등)에서 중요한 것으로 발견되었다. c-Met 수용체는 다수의 사람암에서 발현되는 것으로 나타났다. c-Met 및 이의 리간드인 HGF는 다양한 사람암 (특히 육종)에서 상승된 수준으로 공동 발현되는 것으로 나타났다. 그러나, 수용체 및 리간드가 일반적으로 상이한 세포 유형에 의해 발현되므로, c-Met 시그널링은 종양-기질 (종양-숙주) 상호작용에 의해 대개 일반적으로 조절된다. 더욱이, c-Met 유전자 증폭, 변이, 및 재배열이 사람암의 서브세트에서 관찰되었다. c-Met 키나아제를 활성화시키는 배아 변이를 지니는 패밀리가 다중 신장 종양 및 다른 조직에서 암이 되기 쉽다. 많은 연구가 c-Met 및/또는 HGF/SF의 발현을 상이한 유형의 암 (폐, 결장, 유방, 전립선, 간, 췌장, 뇌, 신장, 난소, 위, 피부, 및 뼈 암을 포함)의 질병 진행성 상태와 연관시켰다. 또한, c-Met 또는 HGF의 과발현은 폐, 간, 위 및 유방을 포함하는 다수의 주요 사람 암에서 불충분한 예후 및 질병 성과와 관련되는 것으로 나타났다.

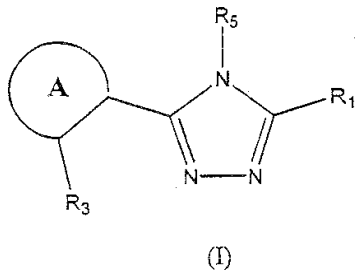
- [0006] Akt 키나아제는 포스포이노시티드 3-키나아제의 다운스트림 이펙터 분자이며 세포를 아포토시스로부터 보호하는 것과 관련된 세린/트레오닌 키나아제이다. Akt 키나아제는 세포 증식을 자극하고 아포토시스를 억제하기 때문에 암의 진행에 관련되는 것으로 여겨진다.
- [0007] Cdk4/시클린 D 복합체는 세포 주기의 G1 기를 통해 세포의 발달에서의 필수적인 단계인 망막모세포종 단백질의 인산화에 수반된다. Hsp90 활성의 분열은 새롭게 합성된 Cdk4의 반감기를 감소시키는 것으로 나타났다.
- [0008] Raf-1는 활성화시에 세린/트레오닌 특이적 단백질 키나아제 ERK1 및 ERK2을 인산화하고 활성화시킬 수 있는 MAP 3-키나아제 (MAP3K)이다. 활성화된 ERK는 세포 분열 주기, 아포토시스, 세포 증식 및 세포 이동에 수반되는 유전자 발현의 조절에 있어서 중요한 역할을 한다.
- [0009] 로우스 육종 바이러스, v-src의 형질변환 단백질은 비조절된 키나아제 활성화에 의해 세포 형질변환 (즉, 종양발생)을 유도하는 종양유전자 패밀리의 원형이다. Hsp90은 v-src과 복합체화되어 이의 분해를 억제하는 것으로 나타났다.
- [0010] BCR-ABL 융합 단백질은 만성 골수백혈병과 관련되며, 환자의 서브세트에서 급성 림프모구 백혈병과 관련된다. 융합 단백질은 염색체 9 및 22의 긴 아암으로부터 유전자 물질의 교환의 결과이며 비조절된 티로신 키나아제 활성을 야기한다. BCR-ABL은 Hsp90과 복합체로서 존재하고 Hsp90의 작용이 억제되면 급속하게 분해된다.
- [0011] Hsp90은 높은 친화력으로 호르몬을 결합시킬 수 있는 구조로 스테로이드 호르몬 수용체를 유지하기 위해 요구된다. 따라서 Hsp90의 작용을 억제하는 것이 유방암과 같은 호르몬-관련 암을 치료하는데 유용할 것으로 예상된다.
- [0012] p53은 세포 주기 정지 및 아포토시스를 야기하는 종양 억제 단백질이다. p53 유전자의 변이는 이것을 암성 세포에서 발견되는 가장 일반적인 유전자 변화 중의 하나로 만드는 모든 사람암의 약 절반에서 발견된다. 또한, p53 변이는 불충분한 예후와 관련된다. 야생형 p53은 Hsp90과 상호작용하나, 변이된 p53은 이의 잘못 폴딩된 구조로 인해 야생형 p53 보다 더 안정한 연합을 형성하는 것으로 나타났다. Hsp90과의 보다 강한 상호작용은 변이된 단백질 형태의 정상적인 단백질분해를 보호하고 이의 반감기를 연장시킨다. 변이된 p53 및 야생형 p53에 대해 이형접합인 세포에서, Hsp90의 안정화 효과의 억제는 분해되는 변이체 p52를 야기하고 야생형 p53의 정상적인 전사 활성을 복원한다.
- [0013] Hif-1 α 는 저 산소 조건하에 상향-조절되는 저산소증-유도가능한 전사 인자이다. 정상적인 산소 조건하에, Hif-1 α 는 본 히펠-린다우(Von Hippel-Lindau) (VHL) 종양 억제 단백질과 연합되며 분해된다. 저 산소 조건은 이의 연합을 억제하고, Hif-1 α 를 축적하고 Hif-1 β 와 연합시켜 혈관 내피 성장 인자(VEGF)의 전사를 활성화시키는 저산소증-반응 엘리먼트를 연합시키는 활성 전사 복합체를 형성할 수 있게 한다. 증가된 Hif-1 α 는 증가된 전이 및 불충분한 예후와 관련된다.
- [0014] Hsp90은 정상적인 진행 세포의 생존에 필수적인 변이 분석에 의해 제시되었다. 그러나, Hsp90은 다수의 종양 유형에서 과발현되며, 이는 이것이 암 세포의 생존에 중요한 역할을 담당할 수 있고, 암 세포가 정상적인 세포보다 Hsp90의 억제에 더 민감할 수 있음을 시사한다. 예를 들어, 암 세포는 통상적으로 폴딩을 위해 Hsp90에 의존적인 많은 수의 변이되고 과발현된 종양단백질을 지닌다. 또한, 종양의 환경이 전형적으로 저산소증, 영양 박탈, 산증 등으로 인해 호의적이 아니므로, 종양 세포는 특히 생존을 위해 Hsp90에 의존적일 수 있다. 더욱이, Hsp90의 억제는 수많은 종양단백질 뿐만 아니라 이것이 항암제에 대해 매력적인 표적이 되게 하는 호르몬 수용체 및 전사 인자의 동시 억제를 야기한다. 실제로, Hsp90을 억제하는 천연 생성물의 패밀리에 벤조퀴논 안사마이신이 임상적 시도에서 치료적 활성을 지니고 입증되었다.
- [0015] 유망하긴 하나, 벤조퀴논 안사마이신 및 이의 유도체는 많은 제약을 지닌다. 예를 들어, 이들은 낮은 경구 생체이용성을 지니며, 이들의 제한된 수용성은 제형화를 어렵게 한다. 또한, 이들은 다형 시토크롬 P450 CYP3A4에 의해 대사되며 다중약물 내성의 발생과 관련된 P-당단백질 수출 펌프에 대한 기질이다. 따라서, 암 환자의 예후를 증진시키고 현재 사용되는 항암제의 제약을 감소시키거나 극복한 새로운 치료제에 대한 요구가 존재한다.

발명의 상세한 설명

- [0016] 발명의 개요
- [0017] 본 발명은 Hsp90의 활성을 억제하고, 암과 같은 증식성 질병의 치료에 유용한 신규한 화합물을 제공한다. 본

발명은 또한 앞서 기술된 화합물의 신규한 용도를 제공한다.

[0018] 본 발명은 하기 화학식 (I)을 지니는 화합물 및 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트, 및 전구약물을 제공한다:



[0019]

[0020] 화학식 (I)에서, 고리 A는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기에서 아릴 또는 헤테로아릴은 R₃에 추가하여 하나 이상의 치환기로 추가로 치환되거나 치환되지 않고;

[0021] R₁은 -OH, -SH, -NR₇H, -OR₂₆, -SR₂₆, -NHR₂₆, -O(CH₂)_mOH, -O(CH₂)_mSH, -O(CH₂)_mNR₇H, -S(CH₂)_mOH, -S(CH₂)_mSH, -S(CH₂)_mNR₇H, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₇, -SC(O)R₇, -NR₇C(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SC(O)OR₇, -NR₇C(O)OR₇, -OCH₂C(O)R₇, -SCH₂C(O)R₇, -NR₇CH₂C(O)R₇, -OCH₂C(O)OR₇, -SCH₂C(O)OR₇, -NR₇CH₂C(O)OR₇, -OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇CH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -OS(O)_pR₇, -SS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -OS(O)_pOR₇, -SS(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pOR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -NR₇C(S)R₇, -OC(S)OR₇, -SC(S)OR₇, -NR₇C(S)OR₇, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -OP(O)(OR₇)₂, 또는 -SP(O)(OR₇)₂이고;

[0022] R₃은 -OH, -SH, -NR₇H, -OR₂₆, -SR₂₆, -NHR₂₆, -O(CH₂)_mOH, -O(CH₂)_mSH, -O(CH₂)_mNR₇H, -S(CH₂)_mOH, -S(CH₂)_mSH, -S(CH₂)_mNR₇H, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₇, -SC(O)R₇, -NR₇C(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SC(O)OR₇, -NR₇C(O)OR₇, -OCH₂C(O)R₇, -SCH₂C(O)R₇, -NR₇CH₂C(O)R₇, -OCH₂C(O)OR₇, -SCH₂C(O)OR₇, -NR₇CH₂C(O)OR₇, -OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇CH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -OS(O)_pR₇, -SS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -OS(O)_pOR₇, -SS(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pOR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -NR₇C(S)R₇, -OC(S)OR₇, -SC(S)OR₇, -NR₇C(S)OR₇, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -OP(O)(OR₇)₂, 또는 -SP(O)(OR₇)₂이고;

[0023] R₅는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 8 내지 14원 아릴이고;

[0024] R₇ 및 R₈는 각각의 경우에 독립적으로 -H, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬이고;

[0025] R₁₀ 및 R₁₁는 각각의 경우에 독립적으로 -H, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬이거나; R₁₀ 및 R₁₁는 이들이 부착된 질소와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴을 형성하고;

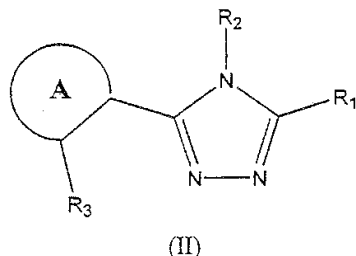
[0026] R₂₆은 저급 알킬이고;

[0027] p는 각각의 경우에 독립적으로 1 또는 2이고;

[0028] m은 각각의 경우에 독립적으로 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0029] 일 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물의 고리 A는 치환된 [1,2,3]트리아졸이고 아니고/거나, 화학식 (I)로 표시된 화합물은 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(7-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸을 포함하지 않는다.

[0030] 본 발명은 또한 하기 화학식 (II)를 지니는 화합물 및 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트 및 전구약물을 제공한다:



[0031]

[0032] 화학식 (II)에서, 고리 A, R₁, 및 R₃은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같고;

[0033] R₂는 치환된 페닐이고, 여기서 페닐기는 하기로 치환되며:

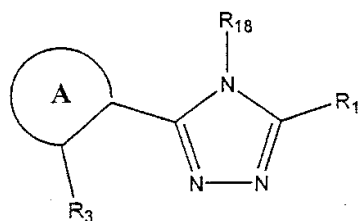
[0034] i) 니트로, 시아노, 할로알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬, 히드록실알킬, 알콕시알킬, 구아나디노, -NR₁₀R₁₁, -O-R₂₀, -C(O)R₇, -C(O)OR₂₀, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, 또는 -S(O)_pNR₁₀R₁₁로부터 선택된 하나의 치환기, 또는

[0035] ii) 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, -F, -Br, -I, 시아노, 니트로, 구아나디노, 할로알킬, 헤테로알킬, -NR₁₀R₁₁, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, 또는 -S(O)_pNR₁₀R₁₁로 구성된 군으로부터 선택된 2개 내지 5개의 치환기;

[0036] R₂₀은 각각의 경우에 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬이다.

[0037] 일 구체예에서, 화학식 (II)로 표시되는 화합물은 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(7-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸, 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(2,5-디메톡시페닐)-5-메르캅토-트리아졸, 3-(1-페닐-5-아미노-피라졸-4-일)-4-(2,4-디클로로페닐)-5-메르캅토-트리아졸, 또는 3-(2-히드록시-페닐)-4-(2,4-디메틸페닐)-5-메르캅토-트리아졸을 포함하지 않는다.

[0038] 본 발명은 또한 하기 화학식 (III)을 지니는 화합물 및 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트 및 전구약물을 제공한다:



(III)

[0039]

[0040]

화학식 (III)에서, 고리 A, R₁, 및 R₃은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같고;

[0041]

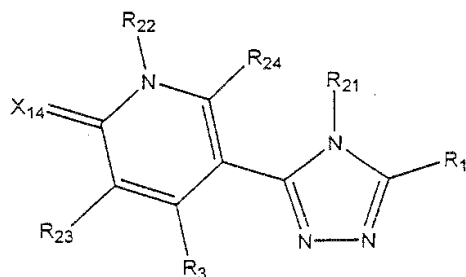
R₁₈은 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 및 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 또는 치환된 알킬이고, 여기에서 알킬기는 치환되거나 치환되지 않은 알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬, 할로, 시아노, 니트로, 구아나디노, 할로알킬, -NR₁₀R₁₁, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, 또는 -S(O)_pNR₁₀R₁₁, -S(O)_pOR₇, -OP(O)(OR₇)₂, 또는 -SP(O)(OR₇)₂로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다.

[0042]

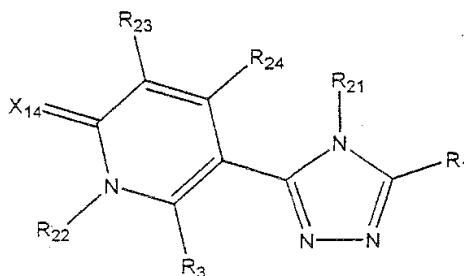
일 구체예에서, 화학식 (III)으로 표시되는 화합물은 R₁₈이 시클로헥실인 화합물을 포함하지 않는다.

[0043]

본 발명은 하기 화학식 (IV) 또는 화학식 (V)로 표시되는 화합물 및 이의 토포머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트 및 전구약물을 제공한다:



(IV)



(V)

[0044]

[0045]

화학식 (IV) 및 (V)에서, R₁ 및 R₃는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같고;

[0046]

X₁₄는 O, S, 또는 NR₇이고;

[0047]

R₂₁은 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬이고;

[0048]

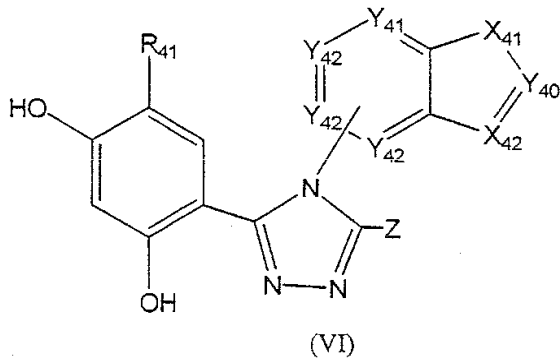
R₂₂는 각각의 경우에 독립적으로 -H이거나, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬, 할로알킬, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -S(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, 또는 -S(O)_pNR₁₀R₁₁로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0049]

R₂₃ 및 R₂₄는 각각의 경우에 독립적으로 -H이거나, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알

케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬, 할로, 시아노, 니트로, 구아나디노, 할로알킬, 헤테로알킬, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, 또는 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0050] 본 발명은 하기 화학식 (VI)로 표시되는 화합물 및 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트 및 전구약물을 제공한다:



[0051]

[0052] 상기 식에서, X_{41} 은 O, S, 또는 NR_{42} 이고;

[0053] X_{42} 는 CR_{44} 또는 N이고;

[0054] Y_{40} 은 N 또는 CR_{43} 이고;

[0055] Y_{41} 은 N 또는 CR_{45} 이고;

[0056] Y_{42} 는 각각의 경우에 독립적으로 N, C 또는 CR_{46} 이고;

[0057] Z는 OH, SH, 또는 NHR_7 이고;

[0058] R_{41} 은 -H, -OH, -SH, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬, 할로, 시아노, 니트로, 구아나디노, 할로알킬, 헤테로알킬, 알콕시 또는 시클로알콕시, 할로알콕시, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-C(S)R_7$, $-C(O)SR_7$, $-C(S)SR_7$, $-C(S)OR_7$, $-C(S)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)OR_7$, $-C(NR_8)R_7$, $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)SR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-OC(S)OR_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(O)R_7$, $-SC(O)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-SC(S)OR_7$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-OS(O)_pOR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pOR_7$, $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OP(O)(OR_7)_2$, 또는 $-SP(O)(OR_7)_2$ 이고;

[0059] R_{42} 는 -H, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, $-C(O)R_7$, $-(CH_2)_mC(O)OR_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, 또는 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 이고;

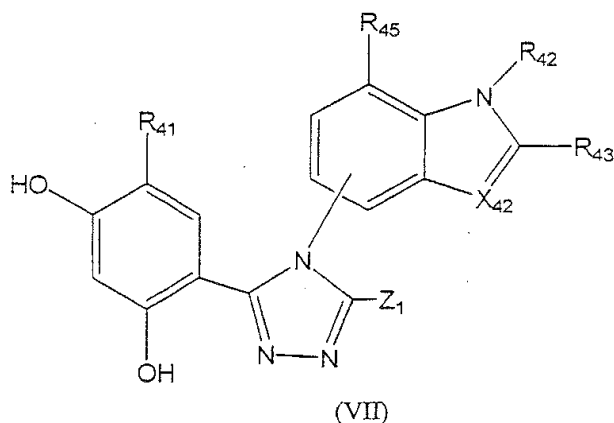
[0060] R_{43} 및 R_{44} 는 독립적으로 -H, -OH, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 할로, 시아노, 니트로, 구아나디노, 할로알킬, 헤테로알킬, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 이거나, R_{43} 및 R_{44} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴을 형성하고;

[0061] R_{45} 는 -H, -OH, -SH, $-NR_7H$, $-OR_{26}$, $-SR_{26}$, $-NHR_{26}$, $-O(CH_2)_mOH$, $-O(CH_2)_mSH$, $-O(CH_2)_mNR_7H$, $-S(CH_2)_mOH$, $-S(CH_2)_mSH$, $-S(CH_2)_mNR_7H$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)R_7$, $-SC(O)R_7$, $-NR_7C(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SC(O)OR_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-OCH_2C(O)R_7$, $-SCH_2C(O)R_7$, $-NR_7CH_2C(O)R_7$, $-OCH_2C(O)OR_7$, $-SCH_2C(O)OR_7$, $-NR_7CH_2C(O)OR_7$, $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pR_7$, $-NR_7S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-NR_7S(O)_pOR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-OC(S)OR_7$, $-SC(S)OR_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, 또는 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 이고;

[0062] R_{46} 는 각각의 경우에 독립적으로 H, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬, 할로, 시아노, 니트로, 구아나디노, 할로알킬, 헤테로알킬, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, 또는 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 이고;

[0063] R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} , R_{26} , p , 및 m 은 상기에서 정의된 바와 같다.

[0064] 본 발명은 또한 하기 화학식 (VII)로 표시되는 화합물 및 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트 및 전구약물을 제공한다:

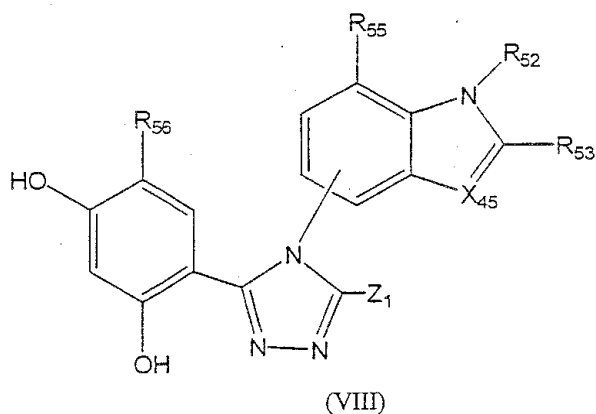


[0065]

[0066] 상기 식에서, Z_1 는 -OH 또는 -SH이고;

[0067] X_{42} , R_{41} , R_{42} , R_{43} , 및 R_{45} 는 상기에서 정의된 바와 같다.

[0068] 본 발명은 또한 하기 화학식 (VIII)를 지니는 화합물 및 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트 및 전구약물을 제공한다:



[0069]

[0070] 상기 식에서, X_{45} 는 CR_{54} 또는 N이고;

[0071] Z_1 은 -OH 또는 -SH이고;

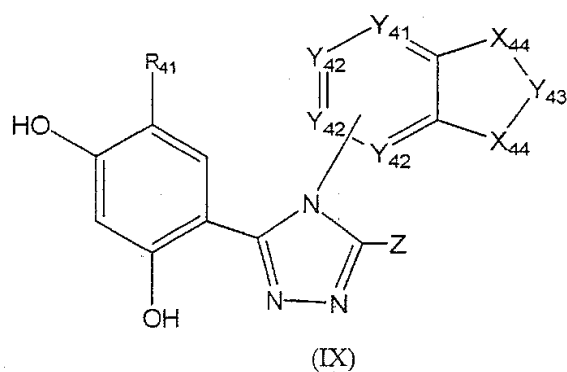
[0072] R_{52} 는 -H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2C(O)OH$, 및 $-C(O)N(CH_3)_2$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0073] R_{53} 및 R_{54} 는 각각 독립적으로 -H, 메틸, 에틸, 또는 이소프로필이거나; R_{53} 및 R_{54} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 페닐, 시클로헥세닐, 또는 시클로옥테닐 고리를 형성하고;

[0074] R_{55} 는 -H, -OH, $-OCH_3$, 및 $-OCH_2CH_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0075] R_{56} 은 -H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 및 시클로프로필로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0076] 본 발명은 하기 화학식 (IX)를 지니는 화합물 및 이의 토포머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트 및 전구약물을 제공한다:



[0077]

[0078] 상기 식에서, X_{44} 는 각각의 경우에 독립적으로 O, S, NR_{42} 또는 $C(R_{46})_2$ 이고;

[0079] Y_{43} 은 NR_{42} , $C(R_{46})_2$, $C(R_{46})_2$, $-C(R_{46})_2$, C(O), C(S), $C(R_{46})_2C(O)$, 또는 $C(R_{46})_2C(S)$ 이고;

[0080] Y_{41} , Y_{42} , Z, R_{41} , R_{42} , 및 R_{46} 은 상기에서 정의된 바와 같다.

[0081] 일 구체예에서, 화학식 (IX)에서, R_{41} 은 -H, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 시클로알킬, 및 저급 시클로알콕시로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0082] 또 다른 구체예에서, 화학식 (IX)에서, R_{41} 은 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 및 시클로프로폭시로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0083] 또 다른 구체예에서, 화학식 (IX)에서, R_{42} 는 -H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, n-부틸, 2-차-부틸, 3-차-부틸, n-펜틸, n-헥실, $-C(O)OH$, $-(CH_2)_n C(O)OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, 및 $-C(O)N(CH_3)_2$ 로 구성된

군으로부터 선택된다.

[0084] 또 다른 구체예에서, 화학식 (IX)에서, Y_{41} 은 CR_{45} 이다. 바람직하게는 R_{45} 가 H, 저급 알콕시, 또는 -OH이다.

[0085] 또 다른 구체예에서, 화학식 (IX)에서, Y_{42} 가 CH이다.

[0086] 또 다른 구체예에서, 화학식 (IX)에서, Y_{43} 이 CH_2 이다.

[0087] 또 다른 구체예에서, 화학식 (IX)에서, Y_{43} 이 NR_{42} 이고, 여기서 R_{42} 는 H 또는 저급 알킬이다.

[0088] 또 다른 구체예에서, 화학식 (IX)에서, X_{44} 중 하나는 NR_{42} 이고 다른 하나는 CH_2 또는 $C(R_6)_2$ 이다. 바람직하게는, X_{44} 중 하나가 NR_{42} 이고 다른 하나가 CH_2 이다.

[0089] 또 다른 구체예에서, 화학식 (VI)에서, Z가 -OH이다.

[0090] 또 다른 구체예에서, Z가 -SH이다.

[0091] 또 다른 구체예에서, 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:

[0092] 3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1,3-벤조디아졸-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸;

[0093] 3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(인단-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸;

[0094] 4-에틸-6-[5-메르캅토-4-(1-메틸-2,3-디히드로-1H-인돌-5-일)-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤젠-1,3-디올;

[0095] 5-(3-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-메르캅토-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)인돌린-2-온;

[0096] 5-(3-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-메르캅토-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온;

[0097] 5-(3-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-메르캅토-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1-메틸인돌린-2-온;

[0098] 4-이소프로필-6-(5-메르캅토-4-(4-프로필-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올;

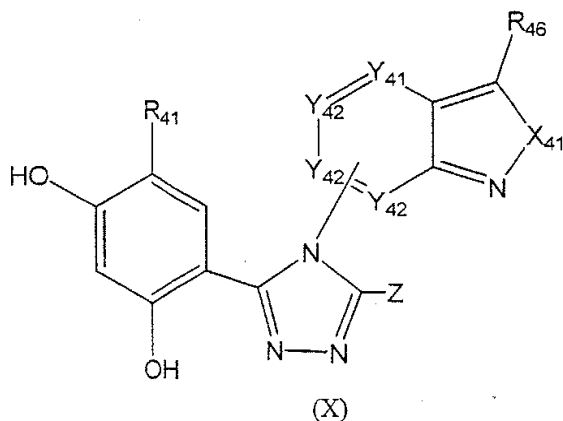
[0099] 6-(3-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-메르캅토-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;

[0100] 6-(3-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-메르캅토-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-3-메틸벤조[d]티아졸-2(3H)-온;

[0101] 6-(3-(5-에틸-2,4-디히드록시페닐)-5-메르캅토-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤조[d]티아졸-2(3H)-온; 및 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트 및 전구약물.

[0102] 화학식 (IX)의 화합물은 Hsp90의 활성을 억제하며 증식성 질병, 예컨대 암을 치료 또는 예방하는데 특히 유용하다. 또한, 화학식 (IX)의 화합물은 다른 항암제와 함께 제공될 때 암을 치료하는데 특히 유용하다.

[0103] 본 발명은 또한 하기 화학식 (X)를 지니는 화합물 및 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트 및 전구약물을 제공한다:



[0104] 상기 식에서, X_{41} , Y_{41} , Y_{42} , Z, R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} , R_{41} , R_{46} 및 p는 상기에서 정의된 바와 같다.

[0106] 표 1에 제시된 화합물 또는 본원의 임의의 화학식의 화합물, 또는 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용

매화물, 클라트레이트, 수화물, 다형태 또는 전구약물은 Hsp90 활성을 억제하므로 Hsp90 의뢰 단백질의 분해를 촉진시킨다. Hsp90은 정상 진행 세포의 생존에 필수적이다. 그러나, Hsp90은 많은 종양 유형에서 과발현되며, 이는 이것이 암 세포의 생존에 중요한 역할을 담당할 수 있고 암 세포가 Hsp90의 억제에 대해 정상 세포 보다 더 민감할 수 있음을 나타낸다. 따라서, 표 1에 제시된 화합물 또는 본원의 임의의 화학식의 화합물, 또는 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 다형태 또는 전구약물은 암과 같은 증식성 질병을 치료하는데 유용하다.

- [0107] 화학요법제가 초기에 종양 퇴화를 야기하나, 현재 암을 치료하기 위해 사용되는 대부분의 작용제는 종양 진행의 한 경로만을 표적으로 한다. 따라서, 많은 경우에, 하나 이상의 화학요법제로 치료한 이후에, 종양이 다중약물 내성으로 발전하고 치료에 더 이상 긍정적으로 반응하지 않는다. Hsp90 활성을 억제하는 이점 중 하나는, 시그널 형질도입에 관련된 단백질 키나아제 또는 전사 인자가 대부분인 이의 의뢰 단백질 중 여러 개가 암의 진행과 관련이 있는 것으로 나타났다는 것이다. 따라서, Hsp90의 억제는 종양 진행에 대한 수 개의 경로를 동시에 단기 순회하는 방법을 제공한다. 이에 따라, 본 발명의 Hsp90 억제제를 단독으로 또는 다른 화학요법제와 함께 이용한 종양의 치료는 종양의 퇴화 또는 제거를 더욱 초래할 수 있고, 현재 사용되는 다른 치료제 보다 공격적인 다중약물 내성 종양의 발생을 덜 초래할 것이다.
- [0108] 도면의 간단한 설명
- [0109] 본 발명의 상기 및 기타 목적, 특징 및 이점이 첨부된 도면에 도시된 대로 하기 본 발명의 바람직한 구체예의 보다 상세한 설명으로부터 명백해질 것이며, 동일한 참조 부호는 상이한 도면에 걸쳐서 동일 부분을 나타낸다. 도면은 반드시 일정한 비례는 아니며, 강조라기 보다는 본 발명의 원리를 설명하기 위해 제시된 것이다.
- [0110] 도 1은 비처리된 경우, 포지티브 대조군으로서 공지된 Hsp90 억제제인 40 mM의 겔다나마이신으로 처리된 경우, 및 40 μ M 또는 4 μ M의 본 발명의 화합물 108로 처리된 경우, Hsp90의 ATPase 활성을 도시하는 그래프이다.
- [0111] 도 2는 비처리된 세포, 공지된 Hsp90 억제제인 0.5 μ M, 2 μ M 또는 5 μ M의 17AAG로 처리된 세포, 및 0.5 μ M, 2 μ M 또는 5 μ M의 화합물 108 또는 화합물 49로 처리된 세포에서 Hsp90 의뢰 단백질인 Her2의 양을 나타내는 겔이다.
- [0112] 도 3은 본 발명의 Hsp90 억제제 또는 17AAG (포지티브 대조군)로 처리된 HEL92.1.7 세포의 c-키트 포지티브 개체군의 FACSCalibur 흐름 세포측정 분석을 도시하는 그래프이다. 결과는 본 발명의 Hsp90 억제제가 현재 상 II 임상 시험 중에 있는 Hsp90 억제제인 17AAG 보다 낮은 농도에서 c-키트 분해를 유도하였음을 나타낸다.
- [0113] 도 4는 본 발명의 Hsp90 억제제 또는 17AAG (포지티브 대조군)로 처리된 카수미-1 세포의 c-키트 포지티브 개체군의 FACSCalibur 흐름 세포측정 분석을 도시하는 그래프이다. 결과는 본 발명의 Hsp90 억제제가 현재 상 II 임상 시험 중에 있는 Hsp90 억제제인 17AAG 보다 낮은 농도에서 c-키트 분해를 유도하였음을 나타낸다.
- [0114] 도 5는 본 발명의 Hsp90 억제제 또는 17AAG (포지티브 대조군)로 처리된 카수미-1 세포로부터의 c-키트의 웨스턴 블롯 분석이다.
- [0115] 도 6은 본 발명의 Hsp90 억제제 또는 17AAG (포지티브 대조군)로 처리된 NCI-H1193 세포로부터의 c-키트의 웨스턴 블롯 분석이다.
- [0116] 도 7은 사람 종양 세포주 MDA-MB-435S의 생체내 성장 속도에 대한 화합물 49의 효과를 결정하는 누드 마우스 이종이식 연구의 결과를 나타낸다. 종양을 함유하는 동물 (8 마우스/군)에게 1주일에 5회씩 3주 동안 복막내(IP) 주사하였고 (선이 그어진 바) 각 군에 대한 평균 종양 부피를 (+/- SEM) 3-5일 마다 측정하였다. 300 mg/체중 kg 용량의 화합물 49로 처리하여 누드 마우스에서 MDA-MB-435S 세포의 성장 속도를 100 mg/체중 kg 용량의 Hsp90 억제제 17-알릴아미노-17-테메톡시겔다나마이신(17-AAG) 보다 더 높은 정도로 감소시켰다.
- [0117] 도 8은 화합물 49를 이용한 처리가 사람 종양 세포주 MDA-MB-435S를 이용하여 누드 마우스 이종이식 모델에서 독성을 야기하지 않았음을 입증한다 (동일한 연구로부터 종양 성장 데이터가 도 3에 제시됨). 종양을 함유하는 동물 (8 마우스/군)에게 1주일에 5회씩 3주 동안 복막내(IP) 주사하였고 (선이 그어진 바) 각 군에서 복용 개시 시점과 비교하여 체중의 평균 변화%를 1-3일 마다 측정하였다 (에러 바가 명확하게 제시되지 않음; 평균 편차 계수 = 18%). 300 mg/체중 kg 용량의 화합물 49를 이용한 처리는 무독성이고, 이는 화합물 49로 처리된 동물 대비히를 처리된 동물의 체중에 대한 이의 효과의 결여에 의해 표시된다.
- [0118] 도 9는 RERF-LC-AI^{IVP} 사람 폐 종양 세포의 생체내 성장 속도에 대한 화합물 188의 효과를 결정하는 누드 마우스

이종이식 연구의 결과를 나타낸다. 종양을 함유하는 동물 (8 마우스/군)에게 1주일에 5회씩 총 15회 복용 동안 i.p. 주사하였고 (선이 그어진 바) 각 군에서 평균 종양 부피를 3-4일 마다 측정하였다 (예러 바가 SEM을 나타냄). 200 mg/체중kg 용량의 화합물 188을 이용한 처리에 의해 75 mg/체중kg 용량의 17-AAG와 같이 종양 성장을 억제하였다 (두 화합물 모두는 누드 마우스에서 대략 이들의 최대 내성 용량으로 투여되었다).

[0119] 도 10은 화합물 188을 이용한 치료가 RERF-LC-AI^{IVP} 사람 폐 종양 세포를 이용한 누드 마우스 이종이식 모델에서 명백하게 독성을 야기하지 않음을 입증한다 (동일한 연구로부터의 데이터가 도 5에 제시된다). 종양을 함유하는 동물 (8마우스/군)에게 1주일에 5회씩 총 15회 복용 동안 i.p. 주사하였고 (선이 그어진 바) 각 군에서 복용 개시 시점과 비교하여 체중의 평균 누적 변화%를 2-3일 마다 측정하였다. 200 mg/체중kg 용량의 화합물 188을 이용한 처리는 명백하게 유독하지 않았고, 이는 시험-물질 처리군 대 비히클-처리군에서 동물 체중에 대한 최소의 효과에 의해 표시된다.

[0120] 발명의 상세한 설명

[0121] 본 발명의 바람직한 구체예의 설명은 다음과 같다.

[0122] 본 발명은 화합물 및 상기 화합물의 용도를 제공한다. 본 발명은 Hsp90 활성을 억제하고 암과 같은 증식성 질병을 치료하기 위한 본 발명의 화합물의 용도를 포함한다. 특히, 본 발명은 암성 세포의 성장을 늦추거나 정지시키거나 포유동물에서 암성 세포를 감소 또는 제거시키는 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[0123] 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 다른 화합요법제와 함께 사용될 수 있고 포유동물에서 다중약물 내성인 암성 세포의 발생을 예방하거나 감소시키는데 도움이 될 수 있다. 이러한 구체예에서, 본 발명의 화합물은 포유동물에게 감소된 유효량의 제2 화합요법제가 제공되도록 할 수 있는데, 그 이유는 본 발명의 화합물이 다중약물 내성인 암성 세포의 발생을 억제하기 때문이다.

[0124] A. 용어

[0125] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 사용된 하기 용어들은 다음과 같이 정의된다:

[0126] 본원에 사용된 "알킬"이란 용어는 1 내지 10개의 탄소 원자를 지니는 포화된 직쇄 또는 분지된 비시클릭 탄화수소를 의미한다. 대표적인 포화된 직쇄 알킬로는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐 및 n-데실이 있고; 포화된 분지된 알킬로는 이소프로필, 2-~~차~~-부틸, 이소부틸, 3-~~차~~-부틸, 이소펜틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 4-메틸헥실, 5-메틸헥실, 2,3-디메틸부틸, 2,3-디메틸펜틸, 2,4-디메틸펜틸, 2,3-디메틸헥실, 2,4-디메틸헥실, 2,5-디메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,2-디메틸헥실, 3,3-디메틸펜틸, 3,3-디메틸헥실, 4,4-디메틸헥실, 2-에틸펜틸, 3-에틸펜틸, 2-에틸헥실, 3-에틸헥실, 4-에틸헥실, 2-메틸-2-에틸펜틸, 2-메틸-3-에틸펜틸, 2-메틸-4-에틸펜틸, 2-메틸-2-에틸헥실, 2-메틸-3-에틸헥실, 2-메틸-4-에틸헥실, 2,2-디에틸펜틸, 3,3-디에틸헥실, 2,2-디에틸헥실, 3,3-디에틸헥실 등이 있다. "(C₁-C₆)알킬"이란 용어는 1 내지 6개의 탄소 원자를 지니는 직쇄 또는 분지된 비시클릭 탄화수소를 의미한다. 대표적인 (C₁-C₆)알킬기로는 1 내지 6개의 탄소 원자를 지니는 상기에 제시된 것들이 있다. 본 발명의 화합물에 포함된 알킬기는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0127] 본원에 사용된 "알케닐"이라는 용어는 2 내지 10개의 탄소 원자를 지니고 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 지니는 포화된 직쇄 또는 분지된 비시클릭 탄화수소를 의미한다. 대표적인 직쇄 및 분지된 (C₂-C₁₀)알케닐로는 비닐, 알릴, 1-부테닐, 2-부테닐, 이소부테닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-메틸-1-부테닐, 2-메틸-2-부테닐, 2,3-디메틸-2-부테닐, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 1-헵테닐, 2-헵테닐, 3-헵테닐, 1-옥테닐, 2-옥테닐, 3-옥테닐, 1-노네닐, 2-노네닐, 3-노네닐, 1-데세닐, 2-데세닐, 3-데세닐 등이 있다. 알케닐기는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0128] 본원에 사용된 "알킬닐"이라는 용어는 2 내지 10개의 탄소 원자를 지니며 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 지니는 포화된 직쇄 또는 분지된 비시클릭 탄화수소를 의미한다. 대표적인 직쇄 및 분지된 알킬닐로는 아세틸레닐, 프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-메틸-1-부티닐, 4-펜티닐, 1-헥시닐, 2-헥시닐, 5-헥시닐, 1-헵티닐, 2-헵티닐, 6-헵티닐, 1-옥티닐, 2-옥티닐, 7-옥티닐, 1-노니닐, 2-노니닐, 8-노니닐, 1-데시닐, 2-데시닐, 9-데시닐 등이 있다. 알킬닐기는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0129] 본원에 사용된 "시클로알킬"이라는 용어는 3 내지 20개의 탄소 원자를 지니는 포화된 모노- 또는 폴리시클릭 알킬 라디칼을 의미한다. 대표적인 시클로알킬로는 시클로프로필, 1-메틸시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸,

시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로노닐, -시클로데실, 옥타히드로-펜탈레닐 등이 있다. 시클로알킬기는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0130] 본원에서 사용된 "시클로알케닐"이라는 용어는 시클릭계에 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 지니고 3 내지 20개의 탄소 원자를 지니는 모노- 또는 폴리시클릭 비방향족 알킬 라디칼을 의미한다. 대표적인 시클로알케닐로는 시클로펜테닐, 시클로펜타디에닐, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헵테닐, 시클로헵타디에닐, 시클로헵타트리에닐, 시클로옥테닐, 시클로옥타디에닐, 시클로옥타트리에닐, 시클로옥타테트라에닐, 시클로노네닐, 시클로노나디에닐, 시클로데세닐, 시클로데카디에닐, 1,2,3,4,5,8-헥사히드로나프탈레닐 등이 있다. 시클로알케닐기는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0131] 본원에서 사용된 "할로알킬"이란 용어는 하나 이상 (모두 포함)의 수소 라디칼이 할로기로 교체된 알킬기를 의미하고, 여기서 각 할로기는 -F, -Cl, -Br, 및 -I로부터 독립적으로 선택된다. "할로메틸"이란 용어는 1 내지 3개의 수소 라디칼(들)이 할로기로 교체된 메틸을 의미한다. 대표적인 할로알킬기로는 트리플루오로메틸, 브로모메틸, 1,2-디클로로에틸, 4-요오도부틸, 2-플루오로펜틸 등이 있다.

[0132] 본원에서 사용된 "알콕시"는 산소 링커에 의해 또 다른 부분에 부착된 알킬기이다.

[0133] 본원에서 사용된 "할로알콕시"는 산소 링커에 의해 또 다른 부분에 부착된 할로알킬기이다.

[0134] 본원에서 사용된 "방향족 고리" 또는 "아릴"이라는 용어는 하나 이상의 고리가 방향족인 탄화수소 모노시클릭 또는 폴리시클릭 라디칼을 의미한다. 적합한 아릴기의 예로는 페닐, 톨릴, 안트라세닐, 플루오레닐, 인데닐, 아줄레닐, 및 나프틸 뿐만 아니라 벤조-융합된 카르보시클릭 부분, 예컨대 5,6,7,8-테트라히드로나프틸이 있으나, 이로 제한되지 않는다. 아릴기는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 일 구체예에서, 아릴기는 모노시클릭 고리이고, 여기서 고리는 본원에서 "(C₆)아릴"로서 언급되는 6개의 탄소 원자를 포함한다.

[0135] 본원에서 사용된 "아르알킬"이라는 용어는 (C₁-C₆)알킬렌기에 의해 또 다른 기에 부착된 아릴기를 의미한다. 대표적인 아르알킬기로는 벤질, 2-페닐-에틸, 나프트-3-일-메틸 등이 있다. 아르알킬기는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0136] 본원에서 사용된 "아릴렌"이라는 용어는 두 부착점을 지니는 알킬기를 언급한다. "(C₁-C₆)알킬렌"이란 용어는 1 내지 6개의 탄소 원자를 지니는 알킬렌기를 언급한다. 직쇄 (C₁-C₆)알킬렌기가 바람직하다. 알킬렌기의 비제한적인 예로는 메틸렌 (-CH₂-), 에틸렌 (-CH₂CH₂-), n-프로필렌 (-CH₂CH₂CH₂-), 이소프로필렌 (-CH₂CH(CH₃)-) 등이 있다. 알킬렌기는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0137] 본원에서 사용된 "헤테로시클릭"이라는 용어는 포화된 고리 또는 불포화된 비방향족 고리인 모노시클릭 (통상적으로 3 내지 10원) 또는 폴리시클릭 (통상적으로 7 내지 20원) 헤테로시클릭 고리계를 의미한다. 3 내지 10원 헤테로사이클은 5개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있고 7 내지 20원 헤테로사이클은 7개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 통상적으로, 헤테로사이클은 하나 이상의 탄소 원자 고리원을 지닌다. 각 헤테로원자는 산화되거나 (예컨대, N(O)) 4차화될 수 있는 질소; 산소; 및 설폭사이드 및 설폰을 포함하는 황으로부터 독립적으로 선택된다. 헤테로사이클은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자를 통해 부착될 수 있다. 대표적인 헤테로사이클로는 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 히단토이닐, 발레로락타미드, 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로피리미디닐, 테트라히드로티오페닐, 테트라히드로티오피라닐 등이 있다. 헤테로원자는 당업자에게 공지된 보호기로 치환될 수 있고, 예를 들어 질소 상의 수소는 3차-부톡시카르보닐기로 치환될 수 있다. 또한, 헤테로시클릭은 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 상기 치환된 헤테로시클릭기의 안정한 이성질체만이 본 정의에서 고려된다.

[0138] 본원에서 사용된 "헤테로방향족", "헤테로아릴" 등의 용어는 탄소 원자 고리원 및 하나 이상의 헤테로원자 고리원을 포함하는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로방향족 고리를 의미한다. 각 헤테로원자는 산화되거나 (예컨대, N(O)) 4차화될 수 있는 질소; 산소; 및 설폭사이드 및 설폰을 포함하는 황으로부터 독립적으로 선택된다. 대표적인 헤테로아릴기로는 피리디닐, 1-옥소-피리디닐, 푸라닐, 벤조[1,3]디옥솔릴, 벤조[1,4]디옥시닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 퀴놀리닐, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 이소퀴놀리닐, 인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조푸릴, 인돌리지닐, 이미다조피리디닐, 테트라졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤즈옥사디아졸릴,

인돌릴, 테트라히드로인돌릴, 아자인돌릴, 이미다조피리딜, 퀴나졸리닐, 푸리닐, 피롤로[2,3]피리미디닐, 피라졸로[3,4]피리미디닐, 이미다조[1,2-a]피리딜, 및 벤조티에닐이 있다. 일 구체예에서, 헤테로방향족 고리는 5-8원 모노시클릭 헤테로아릴 고리로부터 선택된다. 헤테로방향족 또는 헤테로아릴 고리의 또 다른 기로의 부착 점은 헤테로방향족 또는 헤테로아릴 고리의 탄소 원자 또는 헤테로원자일 수 있다. 헤테로아릴기는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0139] 본원에서 사용된 "(C₅)헤테로아릴"이라는 용어는 5원의 방향족 헤테로시클릭 고리를 의미하며, 여기서 고리의 하나 이상의 탄소 원자는 산소, 황 또는 질소와 같은 헤테로원자로 교체된다. 대표적인 (C₅)헤테로아릴로는 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 피라지닐, 트리아졸릴, 티아디아졸릴 등이 있다.

[0140] 본원에서 사용된 "(C₆)헤테로아릴"이라는 용어는 6원의 방향족 헤테로시클릭 고리를 의미하며, 여기서 고리의 하나 이상의 탄소 원자는 산소, 질소 또는 황과 같은 헤테로원자로 교체된다. 대표적인 (C₆)헤테로아릴로는 피리딜, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐 등이 있다.

[0141] 본원에서 사용된 "헤테로아르알킬"이라는 용어는 (C₁-C₆)알킬렌에 의해 또 다른 기에 부착된 헤테로아릴기를 의미한다. 대표적인 헤테로아르알킬로는 2-(피리딘-4-일)-프로필, 2-(티엔-3-일)-에틸, 이미다졸-4-일-메틸 등이 있다. 헤테로아르알킬기는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0142] 본원에서 사용된 "할로젠" 또는 "할로"라는 용어는 -F, -Cl, -Br 또는 -I를 의미한다.

[0143] 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로아르알킬기에 대한 적합한 치환기는 안정한 본 발명의 화합물을 형성할 임의의 치환기를 포함한다. 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬에 대한 치환기의 예로는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬, 할로알킬, -C(O)NR₂₈R₂₉, -C(S)NR₂₈R₂₉, -C(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(O)R₃₁, -NR₃₀C(S)R₃₁, -NR₃₀C(NR₃₂)R₃₁, 할로, -OR₃₀, 시아노, 니트로, 할로알콕시, -C(O)R₃₀, -C(S)R₃₀, -C(NR₃₂)R₃₀, -NR₂₈R₂₉, -C(O)OR₃₀, -C(S)OR₃₀, -C(NR₃₂)OR₃₀, -OC(O)R₃₀, -OC(S)R₃₀, -OC(NR₃₂)R₃₀, -NR₃₀C(O)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(S)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -OC(O)NR₂₈R₂₉, -OC(S)NR₂₈R₂₉, -OC(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(O)OR₃₁, -NR₃₀C(S)OR₃₁, -NR₃₀C(NR₃₂)OR₃₁, -S(O)_hR₃₀, -OS(O)_pR₃₀, -NR₃₀S(O)_pR₃₀, -S(O)_pNR₂₈R₂₉, -OS(O)_pNR₂₈R₂₉, 또는 -NR₃₀S(O)_pNR₂₈R₂₉가 있고, 여기서 R₂₈ 및 R₂₉는 각각의 경우에 독립적으로 H, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬이거나; R₂₈ 및 R₂₉는 이들이 부착된 질소와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고;

[0144] R₃₀ 및 R₃₁은 각각의 경우에 독립적으로 H, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬이고;

[0145] R₃₂는 각각의 경우에 독립적으로 H, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬, -C(O)R₃₀, -C(O)NR₂₈R₂₉, -S(O)_pR₃₀, 또는 -S(O)_pNR₂₈R₂₉이고;

[0146] p는 각각의 경우에 독립적으로 1 또는 2이고;

- [0147] h는 0, 1 또는 2이다.
- [0148] 또한, 알킬, 시클로알킬, 알킬렌, 헤테로시클릴, 및 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 아르알킬, 및 헤테로아르알킬기의 임의의 포화된 부분은 =O, =S, =N-R₃₂로 치환될 수도 있다.
- [0149] 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로아르알킬기가 질소 원자를 함유하는 경우에, 이것은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 헤테로아릴기의 방향족 고리 중의 질소 원자가 치환기를 지니는 경우, 질소는 3차 질소일 수 있다.
- [0150] 본원에 사용된 "피검체", "환자" 및 "포유동물"이라는 용어는 상호교환적으로 사용된다. "피검체" 및 "환자"라는 용어는 동물 (예컨대, 닭, 메추라기 또는 칠면조와 같은 새, 또는 포유동물), 바람직하게는 비영장류 (예컨대, 소, 돼지, 말, 양, 토끼, 기니아 피그, 래트, 고양이, 개 및 마우스) 및 영장류 (예컨대, 원숭이, 침팬지 및 사람)를 포함하는 포유동물, 및 보다 바람직하게는 사람을 언급한다. 일 구체예에서, 피검체는 사육 동물 (예컨대, 말, 소, 돼지 또는 양) 또는 애완 동물 (예컨대, 개, 고양이, 기니아 피그 또는 토끼)와 같은 사람이 아닌 동물이다. 바람직한 구체예에서, 피검체는 사람이다.
- [0151] 본원에서 사용된 "저급"이라는 용어는 4개 이하의 원자를 지니는 기를 언급한다. 예를 들어, "저급 알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 지니는 알킬 라디칼이고, "저급 알콕시"는 "-O-(C₁-C₄)알킬"을 의미하며, "저급 알케닐" 또는 "저급 알키닐"은 각각 2 내지 4개의 탄소 원자를 지니는 알케닐 또는 알키닐 라디칼이다.
- [0152] 달리 언급되지 않는 한, 반응성 작용기 (예컨대 (제한없이) 카르복시, 히드록시, 티올, 및 아미노 부분)를 함유하는 본 발명의 화합물은 이의 보호된 유도체를 포함한다. "보호된 유도체"는 반응성 부위 또는 부위들이 하나 이상의 보호기로 차단된 화합물이다. 히드록실기에 대한 적합한 보호기의 예로는 벤질, 메톡시메틸, 알릴, 트리메틸실릴, 3차-부틸디메틸실릴, 아세테이트 등이 있다. 적합한 아민 보호기의 예로는 벤질옥시카르보닐, 3차-부톡시카르보닐, 3차-부틸, 벤질 및 플루오레닐메틸옥시-카르보닐 (Fmoc)이 있다. 적합한 티올 보호기의 예로는 벤질, 3차-부틸, 아세틸, 메톡시메틸 등이 있다. 다른 적합한 보호기가 당업자에게 널리 공지되어 있고 문헌[T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1981]에 개시된 것들을 포함한다.
- [0153] 본원에서 사용된 "본 발명의 화합물(들)" 및 유사한 용어는 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 다형태 또는 전구약물을 언급한다.
- [0154] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 함유할 수 있어서, 이중-결합 이성질체 (즉, 기하 이성질체), 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체와 같은 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명에 따라, 이러한 본 발명의 화합물을 포함하는 본원에 도시된 화학적 구조는 상응하는 화합물의 모든 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 기하 이성질체, 즉 입체화학적으로 순수한 형태 (예컨대, 기하학적으로 순수, 거울상이성질체적으로 순수, 또는 부분입체이성질체적으로 순수) 및 이성질체 혼합물 (예컨대 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 기하 이성질체 혼합물)을 포함한다. 몇몇 경우에, 하나의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하 이성질체가 다른 이성질체에 비해 우수한 활성 또는 개선된 독성 또는 역학적 프로필을 소유할 것이다. 그러한 경우에, 본 발명의 화합물의 상기 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 기하 이성질체가 바람직하다.
- [0155] 본원에서 사용된 "다형태"라는 용어는 본 발명의 화합물의 고체 결정질 형태 또는 이의 복합체를 의미한다. 동일한 화합물의 상이한 다형태는 다른 물리적, 화학적 및/또는 분광학적 특성을 나타낼 수 있다. 다른 물리적 특성이란 안정성 (예컨대, 열 또는 광에 대한), 압축성 및 밀도 (제형 및 생성물 제조에서 중요함), 및 용해 속도 (생체이용성에 영향을 미칠 수 있음)를 말하며, 이로 제한되지 않는다. 안정성의 차이는 화학적 반응성 (예컨대, 용량이 하나의 다형태로 구성될 때 또 다른 다형태로 구성될 때 보다 더 빠르게 변색되도록 하는 차별적 산화) 또는 기계적 특성 (예컨대, 역학적으로 유리한 다형태로서 저장시 정제 크럼블이 열역학적으로 보다 안정한 다형태로 전환됨) 또는 둘 모두 (예컨대, 하나의 다형태의 정제가 높은 습도에서 보다 와해되기 쉬움)의 변화로부터 초래될 수 있다. 다형태의 상이한 물리적 특성은 이의 가공에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 하나의 다형태는 용매화물을 더 잘 생성할 수 있거나, 예를 들어 그 입자의 형상 또는 크기 분포로 인해 다른 것들 보다 여과 또는 불순물이 없도록 세척되기가 더 어려울 수 있다.
- [0156] 본원에서 사용된 "수화물"이라는 용어는 비공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 물을 추가로 포함하는 본 발명의 화합물 또는 이의 염을 의미한다.

- [0157] 본원에서 사용된 "클라트레이트"라는 용어는 나그네 분자 (예컨대, 용매 또는 물)가 갇힌 공간 (예컨대, 채널)을 함유하는 결정 격자 형태의 본 발명의 화합물 또는 이의 염을 의미한다.
- [0158] 달리 언급되지 않는 한 본원에서 사용된 "전구약물"이라는 용어는 가수분해되거나, 산화되거나, 또는 생물학적 조건 (시험관내 또는 생체내)하에 반응하여 본 발명의 화합물을 생성할 수 있는 화합물의 유도체를 의미한다. 전구약물은 생물학적 조건하에 상기 반응에 대해 활성화될 수 있거나, 이들은 이의 미반응된 상태에서 활성을 지닐 수 있다. 본 발명에서 고려되는 전구약물의 예로는 생체가수분해될 수 있는 부분, 예컨대 생체가수분해가능한 아미드, 생체가수분해가능한 에스테르, 생체가수분해가능한 카르바메이트, 생체가수분해가능한 카르보네이트, 생체가수분해가능한 우레이드, 및 생체가수분해가능한 포스페이트 유사체를 포함하는 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), 또는 표 1의 화합물의 유사체 또는 유도체가 있으며, 이로 제한되지 않는다. 전구약물의 다른 예로는 $-NO$, $-NO_2$, $-ONO$, 또는 $-ONO_2$ 부분을 포함하는 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), 또는 표 1의 화합물의 유도체가 있다. 전구약물은 문헌[1 Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed)]에 기술된 것과 같은 널리 공지된 방법을 이용하여 전형적으로 제조될 수 있다.
- [0159] 달리 언급되지 않는 한 본원에서 사용된 "생체가수분해가능한 아미드", "생체가수분해가능한 에스테르", "생체가수분해가능한 카르바메이트", "생체가수분해가능한 카르보네이트", "생체가수분해가능한 우레이드" 및 "생체가수분해가능한 포스페이트 유사체"라는 용어는 각각 1) 화합물의 생물학적 활성을 파괴하지 않고 상기 화합물에 개선된 수 가용성, 개선된 혈내 순환 반감기 (예컨대, 전구약물의 감소된 대사로 인해), 개선된 흡수, 개선된 작용 지속기간 또는 개선된 작용 개시와 같은 바람직한 생체내 특성을 제공하거나 2) 자체적으로 생물학적으로 비활성이나 생체내에서 생물학적으로 활성인 화합물로 전환되는 아미드, 에스테르, 카르바메이트, 카르보네이트, 우레이드 또는 포스페이트 유사체를 의미한다. 생체가수분해가능한 아미드의 예로는 저급 알킬 아미드, α -아미노산 아미드, 알콕시아실 아미드 및 알킬아미노알킬카르보닐 아미드가 있으나, 이로 제한되지 않는다. 생체가수분해가능한 에스테르의 예로는 저급 알킬 에스테르, 알콕시아실옥시 에스테르, 알킬 아실아미노 알킬 에스테르, 및 폴린 에스테르가 있으나, 이로 제한되지 않는다. 생체가수분해가능한 카르바메이트의 예로는 저급 알킬아민, 치환된 에틸렌디아민, 아미노산, 히드록시아민, 헤테로시클릭 및 헤테로방향족 아민, 및 폴리에테르 아민이 있으나, 이로 제한되지 않는다.
- [0160] 본원에서 사용된 "Hsp90"은 약 90 킬로달톤의 질량을 지니는 열 쇼크 단백질 패밀리의 각각의 멤버를 포함한다. 예를 들어, 사람에서 고도로 보존된 Hsp90 패밀리는 세포질 Hsp90 α 및 Hsp90 β 이소형 뿐만 아니라 세포질세망에서 발견된 GRP94 및 미토콘드리아 매트릭스에서 발견된 HSP75/TRAP1이 있다.
- [0161] "c-키트" 및 "c-키트 키나아제"라는 용어는 줄기 세포 인자 (SCF)를 세포의 도메인에 결합시 바람직하게 활성화되는 막 수용체 단백질 티로신 키나아제를 언급한다 (Yarden 등, 1987; Qiu 등, 1988). c-키트 키나아제의 전장 아미노산 서열이 바람직하게 문헌[Yarden 등, 1987, *EMBO J.*, 11:3341-3351; and Qiu 등, 1988, *EMBO J.*, 7:1003-1011, 모든 도면을 포함하는 이의 전체가 본원에 참조로서 포함된다]에 개시되어 있다. c-키트 키나아제의 변이 버전이 "c-키트 키나아제"라는 용어에 포함되며 (1) 사람 c-키트 키나아제의 코돈 816 또는 다른 중의 등가 위치에 단일 아미노산 치환을 지니는 것들 (Ma 등, 1999, *J. Invest Dermatol.*, 112:165-170) 및 (2) 단백질의 추정상의 결막 α -헬릭스를 포함하는 변이를 지니는 것들 (Ma 등, 1999, *J. Biol. Chem.*, 274:13399-13402)의 두 부류에 속하는 것들을 포함한다. 상기 간행물 둘 모두의 모든 도면을 포함하는 전체가 본원에 참조로서 포함된다.
- [0162] 본원에서 사용된 "증식성 질병" 또는 "과증식성 질병" 및 다른 등가의 용어는 세포의 병리학적 성장을 포함하는 질병 또는 의학적 소견을 의미한다. 증식성 질병에는 암, 평활근 세포 증식, 전신 경화증, 간경화, 성인 호흡곤란증후군, 특발 심근병증, 홍반 루푸스, 망막병증, 예컨대 당뇨병 망막병증 또는 다른 망막병증, 심장 세포과다형성, 생식계 관련 질병, 예컨대 양성 전립선 증식증 및 난소낭, 폐 섬유증, 자궁내막증, 섬유증증, 하마토마스(haratomas), 림프혈관증증, 사르코이드증, 테스모이드 종양이 있다.
- [0163] 평활근 세포 증식은 맥관구조 세포의 과증식, 예를 들어 내막 평활근 세포 증식증, 재협착 및 혈관 폐색, 특히 혈관성형술과 관련된 혈관 손상과 같은 생물학적 또는 기계적으로 매개된 혈관 손상 이후의 협착증을 포함한다. 또한, 내막 평활근 세포 증식증은 맥관구조 이외의 평활근에서의 증식증을 포함할 수 있고, 예컨대 담관 차단, 천식 환자의 폐의 기관지 기도, 신장 사이질 섬유증 환자의 신장 등이 있다.
- [0164] 비-암성 증식성 질병으로는 건선과 같은 피부 세포의 과증식 및 이의 변화된 임상적 형태, 레이터 증후군, 홍색

털 잔비늘증 및 각질화 질병의 과증식성 변형 (예컨대, 광선 각화증, 노인 각화증), 피부경화증 등이 있다.

[0165] 바람직한 구체예에서, 증식성 질병은 암이다. 본 발명의 방법에 의해 치료되거나 예방될 수 있는 암으로는 사람 육종 및 암종, 예컨대 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성 육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프혈관육종, 림프혈관내피육종, 윤활막종, 중간상피종, 어빙(Ewing's) 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 결장암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 편평 세포 암종, 기저 세포 암종, 샘암종, 당샘 암종, 피지샘 암종, 유두 암종, 유두샘암종, 낭샘암종, 속질 암종, 기관지유래 암종, 신장 세포 암종, 간암, 담관 암종, 용모막암종, 고환증, 배아 암종, 윌름(Wilms') 종양, 경부암, 고환 종양, 폐 암종, 소세포 폐암종, 방광암, 상피 암종, 신경아교종, 별아교세포종, 속질모세포종, 머리인두종, 뇌실막세포종, 술방울샘종, 혈관모세포종, 속귀신경집종, 희소돌기아교세포종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종, 망막모세포종; 백혈병, 예컨대 급성 림프구 백혈병 및 급성 골수구 백혈병 (골수모구, 전골수구, 골수단핵구, 단핵구 및 적혈구백혈병); 만성 백혈병 (만성 골수구 (과립구) 백혈병 및 만성 림프구 백혈병); 및 진성적혈구증가증, 림프종 (호지킨 질병 및 비호지킨 질병), 다발성 골수종, 월덴스트롬 (Waldenstrom's) 매크로글로불린혈증, 및 중쇄 질병이 있으나, 이로 제한되지 않는다.

[0166] 백혈병의 다른 예로는 급성 및/또는 만성 백혈병, 예컨대 림프구 백혈병 (예컨대 p388 (뮤린) 세포주에 의해 예시됨), 거대 과립 림프구 백혈병 및 림프모구 백혈병; T-세포 백혈병, 예컨대 T-세포 백혈병 (예컨대, CEM, 주르캣(Jurkat), 및 HSB-2 (급성), YAC-1(뮤린) 세포주에 의해 예시됨), T-림프구 백혈병, 및 T-림프모구 백혈병; B 세포 백혈병 (예컨대, SB (급성) 세포주에 의해 예시됨), 및 B-림프구 백혈병; 혼합된 세포 백혈병, 예컨대 B 및 T 세포 백혈병 및 B 및 T 림프구 백혈병; 골수 백혈병, 예컨대 과립구 백혈병, 골수구 백혈병 (예컨대, HL-60 (전골수구) 세포주에 의해 예시됨), 및 골수 백혈병 (예컨대 K562(만성) 세포주에 의해 예시됨); 호중성 백혈병; 호산성 백혈병; 단핵구 백혈병 (예컨대 THP-1(급성) 세포주에 의해 예시됨); 골수단핵구 백혈병; 나에겔리(Naegeli)-유형 골수 백혈병; 및 비림프구 백혈병이 있다. 백혈병의 다른 예가 문헌[Chapter 60 of *The Chemotherapy Sourcebook*, Michael C. Perry Ed., Williams & Williams (1992) and Section 36 of *Holland Frie Cancer Medicine* 5th Ed., Bast et al. Eds., B.C. Decker Inc. (2000)]에 개시되어 있다. 전술한 참조 문헌의 모든 교시가 본원에 참조로서 포함된다.

[0167] 일 구체예에서, 기술된 방법은 다발성 골수종과 같은 비고형암에 걸린 피검체를 치료하는데 특히 효과적인 것으로 여겨진다. 또 다른 구체예에서, 기술된 방법은 T-백혈병 (예컨대, 주르캣 및 CEM 세포주에 의해 예시됨); B-백혈병 (예컨대, SB 세포주에 의해 예시됨); 전골수구 (예컨대, HL-60 세포주에 의해 예시됨); 자궁 육종 (예컨대, MES-SA 세포주에 의해 예시됨); 단핵구 백혈병 (예컨대, THP-1(급성) 세포주에 의해 예시됨); 및 림프종 (예컨대, U937 세포주에 의해 예시됨)에 특히 효과적인 것으로 여겨진다. .

[0168] 기술된 방법 중 몇몇은 암이 "다중약물 내성"이 된 피검체를 치료하는데 특히 효과적일 수 있다. 항암 약물에 초기에 반응하는 암은 항암 약물이 암에 걸린 피검체를 치료하는데 더 이상 효과가 없을 때 항암 약물에 내성이 된다. 예를 들어, 많은 종양은 크기 감소 또는 심지어 소실됨에 의해 항암 약물을 이용한 치료에 초기에 반응할 것이나, 약물에 대한 내성을 발생시킬 뿐이다. 약물 내성 종양은 외관상 소실된 후에도, 증가된 용량의 항암 약물의 투여에도 불구하고 성장 및/또는 재발의 속행을 특징으로 한다. 둘 이상의 항암 약물에 내성이 생긴 암을 "다중약물 내성"이라 일컫는다. 예를 들어, 암이 셋 이상의 항암제에 내성이 되는 것이 일반적이고, 종종 다섯 이상의 항암제 및 때때로 열 이상의 항암제에 내성이 된다.

[0169] 본원에서 사용된 "c-키트 관련 암"이라는 용어는 c-키트의 비정상 발현 및/또는 활성화를 지닌 암을 언급한다. c-키트 관련 암에는 백혈병, 비만 세포 종양, 소세포폐암, 고환암, 위장관 및 다소의 중추신경계의 몇몇 암이 있다. 또한, c-키트는 여성 생식관 (Inoue, *et al.*, 1994, *Cancer Res.*, 54(11):3049-3053), 신경외배엽 기원의 육종 (Ricotti, *et al.*, 1998, *Blood*, 91:2397-2405), 및 슈반(Schwann) 세포 신생물 관련 신경섬유종증 (Ryan, *et al.*, 1994, *J. Neuro. Res.*, 37:415-432)의 암종발생에서 역할을 담당하는 것으로 고려된다.

[0170] 본원에서 사용된 "약제학적으로 허용되는 염"이라는 용어는 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), 또는 표 1의 화합물 중 하나의 예를 들어 산 및 염기성 기로부터 형성된 염이다. 예시적인 염으로는 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 비설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레이트, 탄네이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레이트, 베실레이트, 겐티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트 및 파모에이

트 (즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트)) 염이 있으나 이로 제한되지 않는다. "약제학적으로 허용되는 염"이란 용어는 카르복실산 작용기와 같은 산성 작용기, 및 약제학적으로 허용되는 무기 또는 유기 염기를 지니는 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), 또는 표 1의 화합물로부터 제조된 염이다. 적합한 염기로는 나트륨, 칼륨 및 리튬과 같은 알칼리 금속의 히드록사이드; 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리 토류 금속의 히드록사이드; 알루미늄 및 아연과 같은 다른 금속의 히드록사이드; 암모니아, 및 유기 아민, 예컨대 비치환되거나 히드록시-치환된 모노-, 디-, 또는 트리알킬아민; 디시클로헥실아민; 트리부틸 아민; 피리딘; N-메틸,N-에틸아민; 디에틸아민; 트리에틸아민; 모노-, 비스-, 또는 트리스-(2-히드록시-저급 알킬 아민), 예컨대 모노-, 비스- 또는 트리스-(2-히드록시에틸)아민, 2-히드록시-3차-부틸아민, 또는 트리스-(히드록시메틸)메틸아민, N, N,-디-저급 알킬-N-(히드록시 저급 알킬)-아민, 예컨대 N,N-디메틸-N-(2-히드록시에틸)아민, 또는 트리-(2-히드록시에틸)아민; N-메틸-D-글루카민; 및 아르기닌과 같은 아미노산 등이 있으며, 이로 제한되지 않는다. "약제학적으로 허용되는 염"이라는 용어는 아민 작용기와 같은 염기성 작용기 및 약제학적으로 허용되는 무기 또는 유기산을 지니는 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), 또는 표 1의 화합물로부터 제조된 염을 언급한다. 적합한 산으로는 수소 설페이트, 시트르산, 아세트산, 옥살산, 염산(HCl), 수소 브로마이드(HBr), 수소 요오다이드(HI), 질산, 수소 바이설파이드, 인산, 락트산, 살리실산, 타르타르산, 바이타르타르산, 아스코르브산, 숙신산, 말레산, 베실산, 푸마르산, 글루콘산, 글루카론산, 포름산, 벤조산, 글루탐산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 및 p-톨루엔설폰산이 있으나, 이로 제한되지 않는다.

[0171] 본원에서 사용된 "약제학적으로 허용되는 용매화물"이라는 용어는 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), 또는 표 1의 화합물 중 하나에 대한 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 용매 분자의 연합으로부터 형성된 용매화물이다. 용매화물이라는 용어는 수화물을 포함한다 (예컨대, 반수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 사수화물 등).

[0172] 약제학적으로 허용되는 담체는 화합물의 생물학적 활성을 부적절하게 억제하지 않는 비활성 성분을 함유할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 생체적합성이어야 하며, 즉 피검체에게 투여시 무독성, 비염증성, 비면역원성 및 다른 요망되지 않는 반응을 일으키지 않는다. 레밍턴의 약제 과학(ibid)에 기술된 것들과 같은 표준 약제학적 제형화 기술을 이용할 수 있다. 경구 투여에 적합한 약제학적 담체로는 예를 들어 살균수, 생리염수, 정균 염수 (약 0.9% mg/ml 벤질 알코올을 함유하는 염수), 포스페이트-완충된 염수, 행크(Hank's) 용액, 링거-락테이트 등이 있다. 조성물을 캡슐화하는 방법 (예컨대 경질 젤라틴 또는 시클로텍스트란의 코팅)은 당 분야에 공지되어 있다 (Baker, *et al.*, "Controlled Release of Biological Active Agents", John Wiley and Sons, 1986).

[0173] 본원에서 사용된 "유효량"이란 용어는 증식성 질병의 중증도, 지속기간, 진행 또는 개시를 감소 또는 개선시키거나, 증식성 질병의 발달을 억제하거나, 증식성 질병의 소실을 야기하거나, 증식성 질병과 관련된 징후의 재발, 발생, 개시 또는 진행을 예방하거나, 또 다른 치료의 예방 또는 치료 효과(들)를 향상시키거나 개선시키기에 충분한 본 발명의 화합물의 양을 언급한다. 피검체에게 투여된 화합물의 정확한 양은 투여 방법, 질병 또는 질환의 유형 및 중증도, 및 일반적인 건강상태, 연령, 성별, 체중 및 약물에 대한 내성과 같은 피검체의 특징에 의존적일 것이다. 이것은 또한 세포 증식의 정도, 심각성 및 유형 및 투여 방법에도 의존적일 것이다. 당업자는 상기 및 기타 인자에 따라 적합한 용량을 결정할 수 있을 것이다. 다른 작용제와 공동 투여되는 경우, 예컨대 항암제와 공동 투여되는 경우, 두번째 작용제의 "유효량"은 사용된 약물의 유형에 따라 달라질 것이다. 적합한 용량이 승인된 작용제에 대해 공지되어 있으며, 피검체의 상태, 치료되는 질환(들)의 유형 및 사용된 본 발명의 화합물의 양에 따라 당업자에 의해 조정될 수 있다. 양이 명백하게 지시되지 않은 경우, 유효량은 추정되어야 한다.

[0174] 본 발명의 화합물의 비제한적인 유효량의 예가 하기 본원에 제공된다. 특정 구체예에서, 본 발명은 증식성 질병 또는 이의 하나 이상의 징후를 예방, 치료, 처리 또는 경감시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 용량이 150 $\mu\text{g/kg}$ 이상, 바람직하게는 250 $\mu\text{g/kg}$ 이상, 500 $\mu\text{g/kg}$ 이상, 1 mg/kg 이상, 5 mg/kg 이상, 10 mg/kg 이상, 25 mg/kg 이상, 50 mg/kg 이상, 75 mg/kg 이상, 100 mg/kg 이상, 125 mg/kg 이상, 150 mg/kg 이상, 또는 200 mg/kg 이상인 본 발명의 하나 이상의 화합물을 매일 1회, 2일 마다 1회, 3일 마다 1회, 4일 마다 1회, 5일 마다 1회, 6일 마다 1회, 7일 마다 1회, 8일 마다 1회, 10일 마다 1회, 2주 마다 1회, 3주 마다 1회, 또는 한 달에 1회로 이를 필요로 하는 피검체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0175] 증식성 질병 또는 이의 하나 이상의 징후를 예방, 치료, 처리 또는 경감시키기 위해 사용되었거나 현재 사용되고 있는, 본 발명의 화합물 이외의 화학요법제의 복용이 본 발명의 병용 요법에 사용될 수 있다.

바람직하게는, 증식성 질병 또는 이의 하나 이상의 징후를 예방, 치료, 처리 또는 경감시키기 위해 사용되었거나 현재 사용되고 있는 것들 보다 낮은 용량이 본 발명의 병용 요법에 사용된다. 증식성 질병 또는 이의 하나 이상의 징후를 예방, 치료, 처리 또는 경감시키기 위해 현재 사용되는 작용제의 추천 용량은 문헌[Hardman *et al.*, eds., 1996, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics 9th Ed, Mc-Graw-Hill, New York; Physician's Desk Reference (PDR) 57th Ed., 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ, 이의 전체가 본원에 참조로서 포함됨]을 포함하나 이로 제한되지 않는 당 분야의 임의의 참조문헌으로부터 취득될 수 있다.

[0176] 본원에서 사용된 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"이라는 용어는 증식성 질병의 진행, 중증도 및/또는 지속기간의 감소 또는 개선, 또는 하나 이상의 치료제의 투여로부터 초래된 (즉, 본 발명의 화합물과 같은 하나 이상의 치료제) 증식성 질병의 하나 이상의 징후 (바람직하게는 하나 이상의 인식할 수 있는 징후)의 개선을 언급한다. 특정 구체예에서, "치료하다", "치료" 및 "치료하는"이라는 용어는 종양 성장과 같은 환자에 의해 반드시 인식될 필요는 없는 증식성 질병의 하나 이상의 측정가능한 물리적 파라미터의 개선을 언급한다. 다른 구체예에서, "치료하다", "치료" 및 "치료하는"이라는 용어는 예컨대 인식가능한 징후의 안정화에 의해 물리적으로, 예컨대 물리적 파라미터의 안정화에 의해 생리학적으로, 또는 둘 모두에 의해 증식성 질병의 진행을 억제하는 것을 언급한다. 다른 구체예에서, "치료하다", "치료" 및 "치료하는"이라는 용어는 종양 크기 또는 암성 세포수의 감소 또는 안정화를 언급한다.

[0177] 본원에서 사용된 "예방하다", "예방" 및 "예방하는"이라는 용어는 제시된 증식성 질병의 발병 또는 발생 위험의 감소, 또는 증식성 질병의 재발의 감소 또는 억제를 언급한다. 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 본원에 기술된 임의의 질병에 대해 유전적 소인을 지니는 환자, 바람직하게는 사람에게 예방적 용량으로 투여된다.

[0178] 본원에서 사용된 "치료제" 및 "치료제들"이라는 용어는 증식성 질병 또는 이의 하나 이상의 징후의 치료, 처리 또는 개선에 사용될 수 있는 임의의 작용제(들)를 언급한다. 특정 구체예에서, "치료제"라는 용어는 본 발명의 화합물을 일컫는다. 다른 특정 구체예에서, "치료제"라는 용어는 본 발명의 화합물을 의미하지 않는다. 바람직하게는, 치료제가 증식성 질병 또는 이의 하나 이상의 징후의 치료, 처리, 예방 또는 개선에 유용한 것으로 공지되었거나, 사용되었거나, 현재 사용되고 있는 작용제이다.

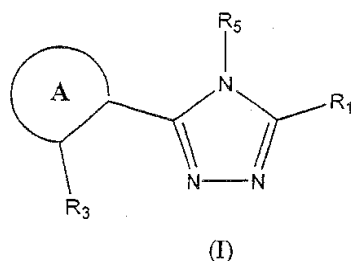
[0179] 본원에서 사용된 "상승적"이라는 용어는 치료제의 부가 효과 보다 더 효과적인 본 발명의 화합물과 또 다른 치료제 (예컨대, 예방 또는 치료제)의 조합을 의미한다. 치료제의 조합물 (예컨대 예방 또는 치료제의 조합)의 상승적 효과는 증식성 질병에 걸린 피검체에게 더 낮은 용량의 하나 이상의 치료제의 사용 및/또는 상기 치료제의 덜 빈번한 투여를 가능하게 한다. 보다 낮은 용량의 치료제 (예컨대 예방 또는 치료제)를 사용하고/거나 상기 치료제를 덜 빈번하게 투여하는 능력은 증식성 질병을 예방, 처리 또는 치료하는데 있어서 상기 치료제의 효능을 감소시키지 않으며 피검체에 대해 상기 치료제의 투여와 관련된 독성을 감소시킨다. 또한, 상승적 효과는 증식성 질병의 예방, 처리 또는 치료에 있어서 작용제의 개선된 효능을 초래할 수 있다. 마지막으로, 치료제의 조합물 (예컨대 예방 또는 치료제의 조합물)의 상승적 효과는 치료제를 단독으로 사용하는 것과 관련된 불리한 원하지 않는 부작용을 회피하거나 감소시킬 수 있다.

[0180] 본원에서 사용된 "부작용"이란 표현은 치료제(예컨대, 예방 또는 치료제)의 원치 않는 불리한 효과를 포함한다. 부작용은 항상 불필요하나, 불필요한 효과가 반드시 불리한 것은 아니다. 치료제 (예컨대, 예방 또는 치료제)로부터의 불리한 효과는 유해하거나 불쾌하거나 위험할 수 있다. 부작용으로는 열, 한기, 혼수, 위장관 독성 (위 및 장 궤양 및 미란 포함), 오심, 구토, 신경독성, 신독성, 신장 독성 (유두 괴사 및 만성 사이질 신장염과 같은 상태 포함), 간 독성 (상승된 혈청 간 효소 수준 포함), 골수독성 (백혈구감소증, 골수억제, 저혈소판증 및 빈혈 포함), 구강 건조, 금속 미각, 임신 유예, 쇠약, 졸립, 동통 (근육통, 뼈 통증 및 두통 포함), 탈모, 무력증, 현기증, 추체외로 증후군, 가만못앉기증, 심혈관 장애 및 성 기능부전이 있으나 이로 제한되지 않는다.

[0181] 본원에서 사용된 "함께"라는 용어는 하나 이상의 치료제 (예컨대, 하나 이상의 예방 및/또는 치료제)의 사용을 언급한다. "함께"라는 용어의 사용은 치료제 (예컨대 예방 및/또는 치료제)가 증식성 질병에 걸린 피검체에 투여되는 순서를 제한하지 않는다. 제1 치료제 (예컨대 본 발명의 화합물과 같은 예방 또는 치료제)가 제2 치료제 (예컨대 항암제와 같은 예방 또는 치료제)의 투여에 앞서 (예컨대, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 또는 12주 전에), 동시에, 또는 이후에 (예컨대, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 후에) 암과 같은 증식성 질병에 걸린 피

검체에게 투여될 수 있다.

- [0182] 본원에서 사용된 "치료제들" 및 "치료제"라는 용어는 증식성 질병 또는 이의 하나 이상의 징후의 예방, 치료, 처리 또는 개선에 사용될 수 있는 임의의 프로토콜(들), 방법(들), 및/또는 작용제(들)를 언급할 수 있다.
- [0183] 본원에서 사용된 "프로토콜"이란 용량 스케줄 및 용량 섭생을 포함한다. 본원의 프로토콜은 사용방법이며 예방 및 치료 프로토콜을 포함한다.
- [0184] 본원에서 사용된 "처리하다", "처리하는" 및 "처리"라는 용어는 질병의 치유를 초래하지 않는, 치료제 (예컨대, 예방 또는 치료제)로부터 유래된 유리한 효과를 언급한다. 특정 구체예에서, 피검체는 질병의 진행 또는 악화를 예방하기 위해 질병을 "처리"라는 하나 이상의 치료제 (예컨대, 하나 이상의 예방 또는 치료제)를 투여 받는다.
- [0185] 본원에서 사용된 화합물을 "실질적으로" 포함하는 조성물은 약 80 중량% 초과, 보다 바람직하게는 약 90 중량% 초과, 심지어 보다 바람직하게는 약 95 중량% 초과, 및 가장 바람직하게는 약 97 중량% 초과,의 화합물을 함유하는 조성물을 의미한다.
- [0186] 본원에서 사용된 "실질적으로 완전한" 반응은 반응이 약 80 중량% 초과,의 요망되는 생성물, 보다 바람직하게는 약 90 중량% 초과,의 요망되는 생성물, 심지어 보다 바람직하게는 약 95 중량% 초과,의 요망되는 생성물, 및 가장 바람직하게는 약 97 중량% 초과,의 요망되는 생성물을 함유함을 의미한다.
- [0187] 본원에서 사용된 라세미 혼합물은 약 50%의 하나의 거울상이성질체 및 분자의 키랄 중심에 대해 약 50%의 상응하는 거울상이성질체를 의미한다. 본 발명은 본 발명의 모든 거울상이성질체적으로 순수한, 거울상이성질체적으로 부화된, 입체이성질체적으로 순수한, 입체이성질체적으로 부화된, 및 라세미 혼합물을 포함한다.
- [0188] 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 혼합물을 키랄-상 가스 크로마토그래피, 키랄-상 고성능 액체 크로마토그래피, 키랄 염 복합체로서 화합물의 결정화 또는 키랄 용매 중 화합물의 결정화와 같은 널리 공지된 방법에 의해 이들의 성분 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로 분해될 수 있다. 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 부분입체이성질체적으로- 또는 거울상이성질체적으로-순수한 중간체, 시약 및 촉매로부터 널리 공지된 비대칭 합성 방법에 의해 수득될 수도 있다.
- [0189] 본 발명의 화합물은 이들의 화학적 구조 및/또는 화학적 명칭으로서 본원에 정의된다. 화합물이 화학적 구조 및 화학적 명칭, 및 대립되는 화학적 구조 및 화학적 명칭 둘 모두에 의해 언급된 경우, 화합물을 규명하는데 화학적 구조가 더 우선이다.
- [0190] 수의용 또는 가축의 개선을 위해 사람이 아닌 동물이나, 임상용으로 사람과 같은 환자에게 투여되는 경우, 본 발명의 화합물은 분리된 형태 또는 약제학적 조성물 중 분리된 형태로서 투여된다. 본원에서 사용된 "분리된"이란 본 발명의 화합물이 (a) 식물 또는 세포와 같은 천연원, 바람직하게는 세균 배양액, 또는 (b) 합성 유기 화학적 반응 혼합물의 다른 성분들로부터 구별됨을 의미한다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물이 통상적인 기술을 통해 정제된다. 본원에서 사용된 "정제된"이란 분리시, 분리물이 입체이성질체의 혼합물로서 또는 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체의 순수한 분리물로서 본 발명의 화합물을 분리물의 95 중량% 이상, 바람직하게는 98 중량% 이상으로 함유하는 것을 의미한다.
- [0191] 본원에서 사용된 화합물이 "실질적으로 없는" 조성물이란 조성물이 약 20 중량% 미만, 보다 바람직하게는 약 10 중량% 미만, 심지어 보다 바람직하게는 약 5 중량% 미만, 및 가장 바람직하게는 약 3 중량% 미만의 화합물을 함유하는 것을 의미한다.
- [0192] 안정한 구조를 초래하는 치환기의 선택 및 조합만이 고려된다. 이러한 선택 및 조합은 당업자에게 자명할 것이고 과도한 실험없이 결정될 수 있다.
- [0193] 본 발명은 하기 상세한 설명 및 실시예를 참조로 하여 보다 완전히 이해될 수 있고, 이들은 본 발명의 비제한적인 구체예를 예시하기 위해 의도된 것이다.
- [0194] B. 본 발명의 화합물
- [0195] 본 발명은 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) 및 표 1에 기술된 화합물 및 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 다형태 및 전구약물을 포함한다. 일 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 및 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트 및 전구약물을 제공한다:



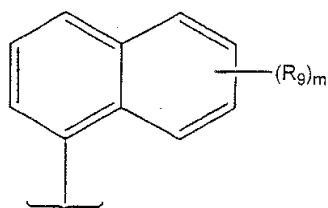
[0196]

[0197] 상기 식에서, A, R₁, R₃ 및 R₅는 상기에서 정의된 바와 같다.

[0198] 화학식 (I)의 화합물은 Hsp90의 활성을 억제하며, 암과 같은 증식성 질병을 치료하거나 예방하는데 특히 유용하다. 또한, 화학식 (I)의 화합물은 다른 항암제와 함께 제공될 때 암을 치료하는데 특히 유용하다.

[0199] 일 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물에서, R₅는 치환되거나 치환되지 않은 나프틸이다.

[0200] 또 다른 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물에서, R₅는 하기 화학식으로 표시된다:



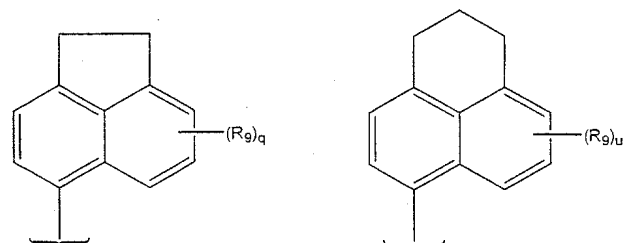
[0201]

[0202] 상기 식에서, R₉는 각각의 경우에 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 할로, 시아노, 니트로, 구아나디노, 할로알킬, 헤테로알킬, -NR₁₀R₁₁, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, 또는 -S(O)_pNR₁₀R₁₁, -S(O)_pOR₇, -OP(O)(OR₇)₂, 또는 -SP(O)(OR₇)₂로 구성된 군으로부터 선택된 치환기이거나;

[0203] 두 개의 R₉ 기가 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 융합된 고리를 형성하고;

[0204] m은 0 또는 1 내지 7의 정수이고, 여기에서, R₇, R₈, R₁₀, R₁₁, 및 p는 상기에서 정의된 바와 같다.

[0205] 또 다른 구체예에서, 화학식 (I)로 표시된 화합물에서, R₅는 하기 화학식 중 하나에 의해 표시된다:



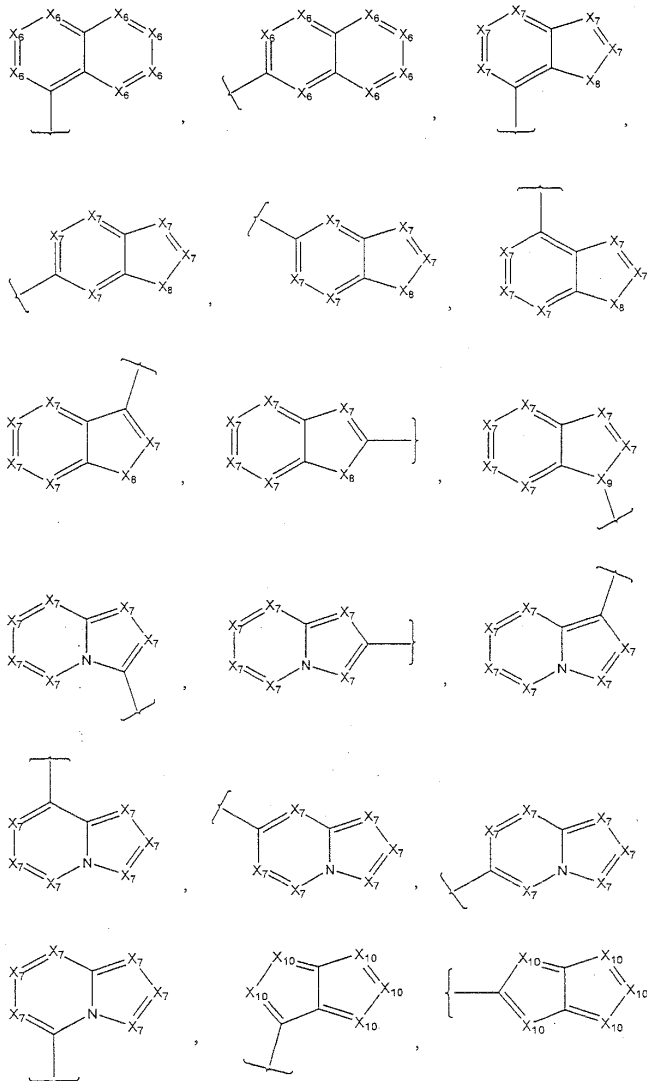
[0206]

[0207] 상기 식에서, R₉는 상기에서 정의된 바와 같고;

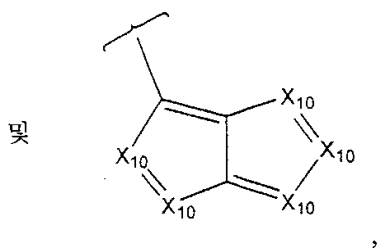
[0208] q는 0 또는 1 내지 7의 정수이고;

[0209] u는 0 또는 1 내지 8의 정수이다.

[0210] 또 다른 구체예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물에서, R_5 는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:



[0212]



[0213]

[0214] 상기 식에서, X_6 은 각각의 경우에 독립적으로 CH , CR_9 , N , $N(O)$, $N^+(R_{17})$ 이고, 단 3개 이상의 X_6 기가 CH 및 CR_9 로부터 독립적으로 선택되며;

[0215] X_7 은 각각의 경우에 독립적으로 CH , CR_9 , N , $N(O)$, $N^+(R_{17})$ 이고, 단 3개 이상의 X_7 기가 CH 및 CR_9 로부터 독립적으로 선택되며;

[0216] X_8 은 각각의 경우에 독립적으로 CH_2 , CHR_9 , CR_9R_9 , O , S , $S(O)_p$, NR_7 , 또는 NR_{17} 이고;

[0217] X_9 는 각각의 경우에 독립적으로 N 또는 CH 이고;

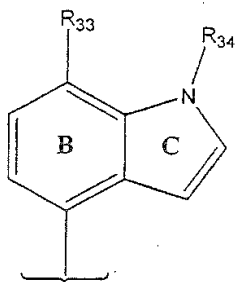
[0218] X_{10} 은 각각의 경우에 독립적으로 CH , CR_9 , N , $N(O)$, $N^+(R_{17})$ 이고, 단 하나 이상의 X_{10} 이 CH 및 CR_9 로부터

선택되며;

[0219] R_{17} 은 각각의 경우에 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, 또는 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 이고; 여기서 R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} 및 p 는 상기에서 정의된 바와 같다.

[0220] 또 다른 구체예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물에서, R_5 는 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 벤조이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 3H-인다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌리지닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 벤조[1,3]디옥솔릴, 치환되거나 치환되지 않은 벤조푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 벤조[d]이속사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 벤조[d]이소티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[4,5-c]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-c]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[4,5-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸로[4,5-c]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸로[5,4-c]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸로[4,5-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아디아졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 벤조트리아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 테트라히드로인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 아자인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 퀴나졸리닐, 치환되거나 치환되지 않은 푸리닐, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-a]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-a]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 3H-이미다조[4,5-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-이미다조[4,5-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-이미다조[4,5-c]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 3H-이미다조[4,5-c]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도피리다지닐, 및 치환되거나 치환되지 않은 피리도피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3]피리미딜, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[3,4]피리미딜 치환되거나 치환되지 않은 시클로펜타이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 시클로펜타트리아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로트리아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 벤조(b)티에닐이다.

[0221] 또 다른 구체예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물에서, R_5 는 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴이다. 바람직하게는, R_5 가 하기 화학식으로 표시되는 인돌릴이다:



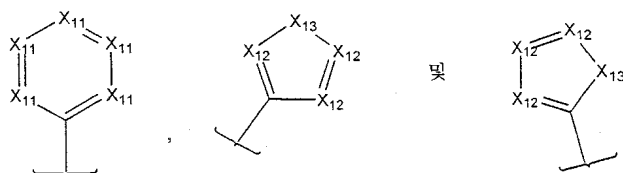
[0222]

[0223] 상기 식에서, R_{33} 은 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알킬, 저급 할로알콕시, 및 저급 알킬 설파닐이고;

[0224] R_{34} 는 H, 저급 알킬, 또는 저급 알킬카르보닐이고;

[0225] 고리 B 및 고리 C는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않는다.

[0226] 또 다른 구체예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물에서, R_5 는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:



[0227]

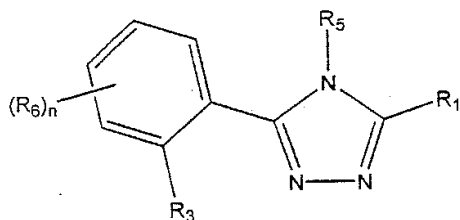
[0228] 상기 식에서, X_{11} 은 각각의 경우에 독립적으로 CH, CR_9 , N, $N(O)$, 또는 $N^+(R_{17})$ 이고, 단 하나 이상의 X_{11} 이 N,

N(O), 또는 $N^+(R_{17})$ 이고 둘 이상의 X_{11} 기가 CH 및 CR_9 로부터 독립적으로 선택되며;

[0229] X_{12} 는 각각의 경우에 독립적으로 CH, CR_9 , N, N(O), $N^+(R_{17})$ 이고, 단 하나 이상의 X_{12} 기가 CH 및 CR_9 로부터 독립적으로 선택되며;

[0230] X_{13} 은 각각의 경우에 독립적으로 O, S, S(O)_p, NR_7 , 또는 NR_{17} 이고; 여기서 R_7 , R_9 and R_{17} 은 상기에서 정의된 바와 같다.

[0231] 또 다른 구체예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 특징기가 기술된 화학식 (I)의 임의의 구체예에서, 화합물은 하기 화학식으로 표시된다:



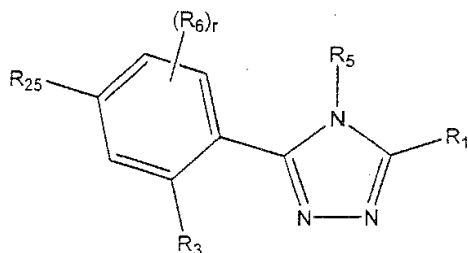
[0232] 상기 식에서, R_1 , R_3 , 및 R_5 는 상기에서 정의된 바와 같고;

[0233]

[0234] R_6 은 각각의 경우에 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬, 할로, 시아노, 니트로, 구아나디노, 할로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 할로알콕시, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-C(S)R_7$, $-C(O)SR_7$, $-C(S)SR_7$, $-C(S)OR_7$, $-C(S)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)OR_7$, $-C(NR_8)R_7$, $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)SR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-OC(S)OR_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(O)R_7$, $-SC(O)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-SC(S)OR_7$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-OS(O)_pOR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pOR_7$, $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OP(O)(OR_7)_2$, 또는 $-SP(O)(OR_7)_2$ 이고;

[0235] n 은 0 또는 1 내지 4의 정수이고, 여기서 R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} , 및 p 는 상기에서 정의된 바와 같다.

[0236] 또 다른 구체예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 특징기가 기술된 화학식 (I)의 임의의 구체예에서, 화합물은 하기 화학식으로 표시된다:



[0237] 상기 식에서, R_1 , R_3 , R_5 , 및 R_6 은 상기에서 정의된 바와 같고;

[0238]

[0239] R_{25} 는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은

아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬, 할로, 시아노, 니트로, 구아나디노, 할로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 할로알콕시, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-C(S)R_7$, $-C(O)SR_7$, $-C(S)SR_7$, $-C(S)OR_7$, $-C(S)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)OR_7$, $-C(NR_8)R_7$, $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)SR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-OC(S)OR_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(O)R_7$, $-SC(O)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-SC(S)OR_7$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-OS(O)_pOR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pOR_7$, $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OP(O)(OR_7)_2$, 또는 $-SP(O)(OR_7)_2$ 이고;

[0240] k는 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0241] r는 0 또는 1 내지 3의 정수이고, 여기서 R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} , 및 p는 상기에서 정의된 바와 같다.

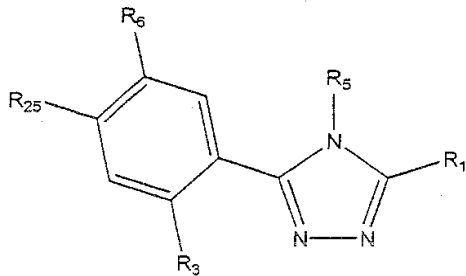
[0242] 상기 화학식으로 표시된 화합물의 또 다른 구체예에서, R_1 , R_3 및 R_{25} 는 각각 독립적으로 $-OH$, $-SH$, $-NHR_7$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)R_7$, $-SC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SC(O)OR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pR_7$, $-OS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-OC(S)OR_7$, $-SC(S)OR_7$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$ 또는 $-SP(O)(OR_7)_2$ 이다.

[0243] 상기 화학식으로 표시되는 화합물의 또 다른 구체예에서, R_1 및 R_3 는 각각 독립적으로 $-OH$, $-SH$, 또는 $-NHR_7$ 이다. 이 경우에, R_6 은 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 시아노, 할로, 니트로, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 할로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬, $-OR_7$, $-SR_7$, $-NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)R_7$, $-SC(O)R_7$, $-NR_7C(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SC(O)OR_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-OCH_2C(O)R_7$, $-SCH_2C(O)R_7$, $-NR_7CH_2C(O)R_7$, $-OCH_2C(O)OR_7$, $-SCH_2C(O)OR_7$, $-NR_7CH_2C(O)OR_7$, $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pR_7$, $-NR_7S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-NR_7S(O)_pOR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-OC(S)OR_7$, $-SC(S)OR_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-C(O)SR_7$, $-C(S)R_7$, $-C(S)OR_7$, $-C(S)NR_{10}R_{11}$, $-C(S)SR_7$, $-C(NR_8)OR_7$, $-C(NR_8)R_7$, $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)SR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, 또는 $-S(O)_pR_7$ 일 수 있다.

[0244] 상기 화합물의 또 다른 구체예에서, R_1 은 $-SH$ 또는 $-OH$ 이고; R_3 및 R_{25} 는 $-OH$ 이고; R_6 은 저급 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬 설파닐, 또는 $-NR_{10}R_{11}$ 이고; R_9 는 각각의 경우에 독립적으로 $-OH$, $-SH$, 할로, 저급 할로알킬, 시아노, 저급 알킬, 저급 알콕시, 및 저급 알킬 설파닐로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0245] 또 다른 구체예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 특정기가 기술된 화학식 (I)의 임의의 구체예에서, R_1 및 R_3 는 각각 독립적으로 $-OH$, $-SH$, 또는 $-NHR_7$ 이다.

[0246] 또 다른 구체예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 특정기가 기술된 화학식 (I)의 임의의 구체예에서, 화합물은 하기 화학식으로 표시된다:



[0247]

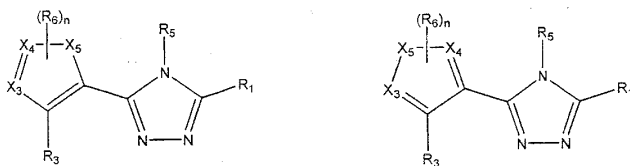
[0248] 상기 식에서, R_1 , R_3 , R_5 , 및 R_{25} 는 상기에서 정의된 바와 같고;

[0249]

R_6 은 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 시아노, 할로, 니트로, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 할로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아르알킬, $-OR_7$, $-SR_7$, $-NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)R_7$, $-SC(O)R_7$, $-NR_7C(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SC(O)OR_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-OCH_2C(O)R_7$, $-SCH_2C(O)R_7$, $-NR_7CH_2C(O)R_7$, $-OCH_2C(O)OR_7$, $-SCH_2C(O)OR_7$, $-NR_7CH_2C(O)OR_7$, $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pR_7$, $-NR_7S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-NR_7S(O)_pOR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-OC(S)OR_7$, $-SC(S)OR_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-C(O)SR_7$, $-C(S)R_7$, $-C(S)OR_7$, $-C(S)NR_{10}R_{11}$, $-C(S)SR_7$, $-C(NR_8)OR_7$, $-C(NR_8)R_7$, $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)SR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, 또는 $-S(O)_pR_7$ 이고, 여기서 R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} , 및 p 는 상기에서 정의된 바와 같다. 바람직한 구체예에서, R_1 은 $-SH$ 또는 $-OH$ 이고; R_3 및 R_{25} 는 $-OH$ 이고; R_{12} 는 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬 설퍼닐, 또는 $-NR_{10}R_{11}$ 이고; R_9 는 각각의 경우에 독립적으로 $-OH$, $-SH$, 할로, 저급 할로알킬, 시아노, 저급 알킬, 저급 알콕시, 및 저급 알킬 설퍼닐로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0250]

또 다른 구체예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 특징기가 기술된 화학식 (I)의 임의의 구체예에서, 화합물은 하기 화학식 중 하나에 의해 표시된다:



[0251]

[0252] 상기 식에서, R_1 , R_3 , R_5 , R_6 및 n 은 상기에서 정의된 바와 같고;

[0253]

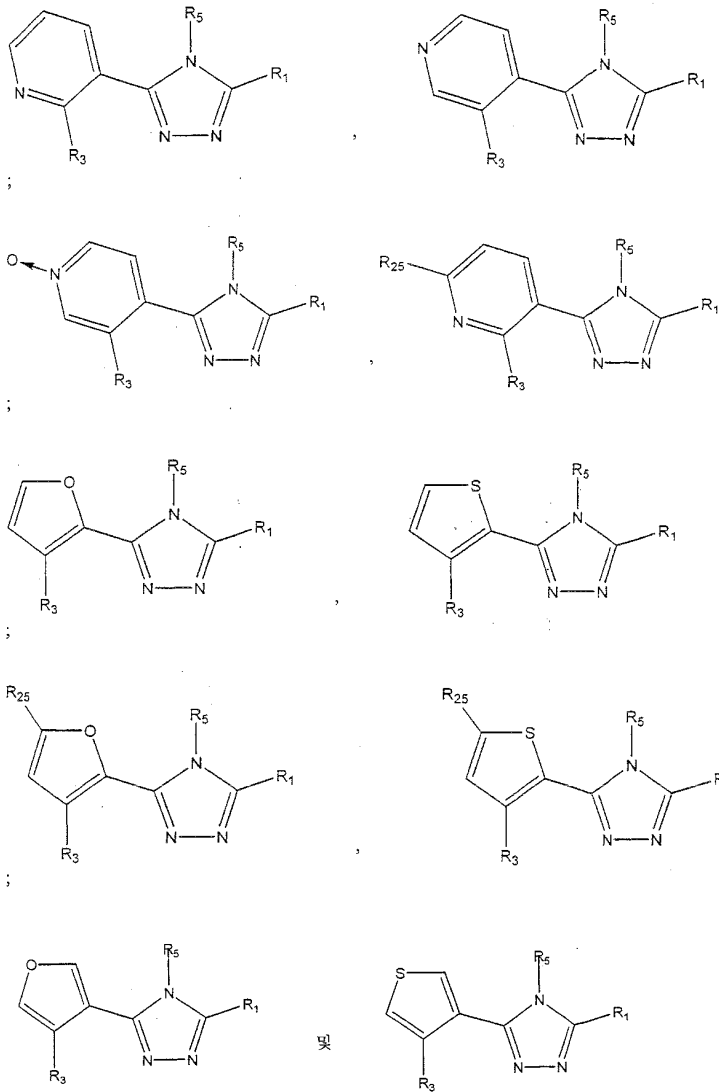
X_3 및 X_4 는 각각 독립적으로 N , $N(O)$, $N^+(R_{17})$, CH 또는 CR_6 이고;

[0254]

X_5 는 O , S , NR_{17} , $CH=CH$, $CH=CR_6$, $CR_6=CH$, $CR_6=CR_6$, $CH=N$, $CR_6=N$, $CH=N(O)$, $CR_6=N(O)$, $N=CH$, $N=CR_6$, $N(O)=CH$, $N(O)=CR_6$, $N^+(R_{17})=CH$, $N^+(R_{17})=CR_6$, $CH=N^+(R_{17})$, $CR_6=N^+(R_{17})$, 또는 $N=N$ 이고; 여기서 R_{17} 은 상기에서 정의된 바와 같다.

[0255]

또 다른 구체예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 특징기가 기술된 화학식 (I)의 임의의 구체예에서, 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:

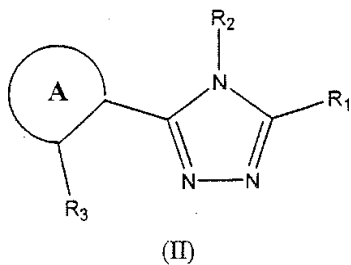


[0256]

[0257]

[0258] 상기 식에서, R₁, R₃, R₅, 및 R₂₅는 상기에서 정의된 바와 같다.

[0259] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (II)의 화합물 및 그의 토포머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트 및 전구약물을 제공한다:



[0260]

[0261] 상기 식에서, 고리 A, R₁ 및 R₃은 상기에서 정의된 바와 같고;

[0262] R₂는 치환된 페닐이고, 여기서 페닐기는 하기로 치환되며:

[0263] i) 니트로, 시아노, 할로알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르

알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬, 히드록실알킬, 알콕시알킬, 구아나디노, $-NR_{10}R_{11}$, $-O-R_{20}$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_{20}$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, 또는 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 로부터 선택된 하나의 치환기, 또는

[0264] ii) 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, $-F$, $-Br$, $-I$, 시아노, 니트로, 구아나디노, 할로알킬, 헤테로알킬, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, 또는 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택된 2개 내지 5개의 치환기;

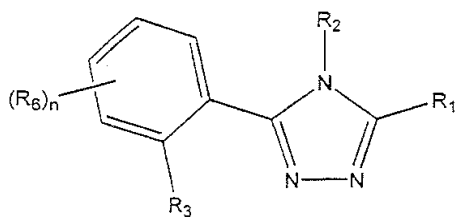
[0265] R_{20} 은 각각의 경우에 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬이고;

[0266] p 는 각각의 경우에 독립적으로 1 또는 2이다.

[0267] 화학식 (II)의 화합물은 Hsp90 활성을 억제하며 암과 같은 증식성 질병을 치료하거나 예방하는데 특히 유용하다. 또한, 화학식 (II)의 화합물은 다른 항암제와 함께 제공될 때 암을 치료하는데 특히 유용하다.

[0268] 일 구체예에서, 화학식 (II)로 표시되는 화합물은 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(7-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-트리아졸, 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(2,5-디메톡시페닐)-5-메르캅토-트리아졸, 3-(1-페닐-5-아미노-피라졸-4-일)-4-(2,4-디클로로페니)-5-메르캅토-트리아졸, 및 3-(2-히드록시-페닐)-4-(2,4-디메틸페닐)-5-메르캅토-트리아졸을 포함하지 않는다.

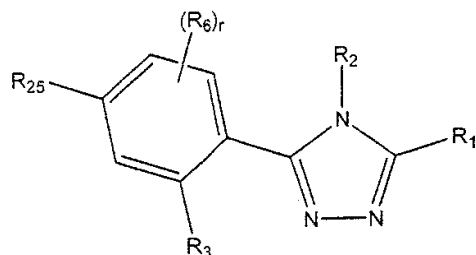
[0269] 또 다른 구체예에서, 화학식 (II)로 표시되는 화합물 또는 특정기가 기술된 화학식 (II)의 임의의 구체예에서, 화합물은 하기 화학식으로 표시된다:



[0270]

[0271] 상기 식에서, R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , 및 n 은 상기에서 정의된 바와 같다.

[0272] 또 다른 구체예에서, 화학식 (II)로 표시되는 화합물 또는 특정기가 기술된 화학식 (II)의 임의의 구체예에서, 화합물은 하기 화학식으로 표시된다:

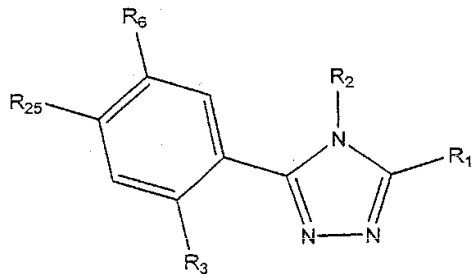


[0273]

[0274] 상기 식에서, R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_{25} 및 r 은 상기에서 정의된 바와 같다.

[0275] 또 다른 구체예에서, 화학식 (II)로 표시되는 화합물 또는 특정기가 기술된 화학식 (II)의 임의의 구체예에서, R_1 및 R_3 는 각각 독립적으로 $-OH$, $-SH$, 또는 $-NHR_7$ 이다.

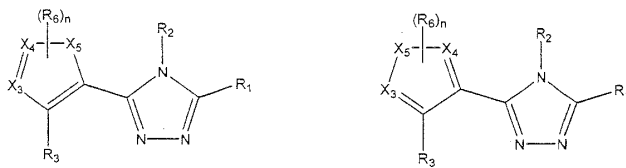
[0276] 또 다른 구체예에서, 화학식 (II)로 표시되는 화합물 또는 특정기가 기술된 화학식 (II)의 임의의 구체예에서, 화합물은 하기 화학식으로 표시된다:



[0277]

[0278] 상기 식에서, R₁, R₂, R₃, R₆ 및 R₂₅는 상기에서 정의된 바와 같다. 바람직한 구체예에서, R₁은 -SH 또는 -OH이고; R₃ 및 R₂₅는 -OH이고; R₁₂는 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬 설퍼닐, 또는 -NR₁₀R₁₁이고; R₉는 각각의 경우에 -OH, -SH, 할로, 저급 할로알킬, 시아노, 저급 알킬, 저급 알콕시, 및 저급 알킬 설퍼닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

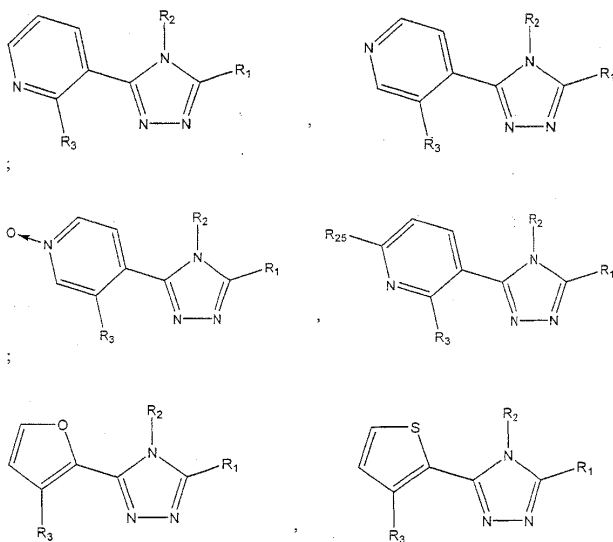
[0279] 또 다른 구체예에서, 화학식 (II)로 표시된 화합물 또는 특정기가 기술된 화학식 (II)의 임의의 구체예에서, 화합물은 하기 화학식으로 표시된다:



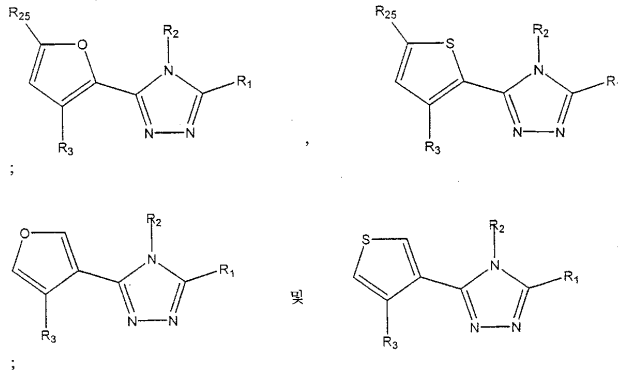
[0280]

[0281] 상기 식에서, R₁, R₂, R₃, R₆, X₃, X₄, X₅ 및 n은 상기에서 정의된 바와 같다.

[0282] 또 다른 구체예에서, 화학식 (II)로 표시된 화합물 또는 특정기가 기술된 화학식 (II)의 임의의 구체예에서, 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:



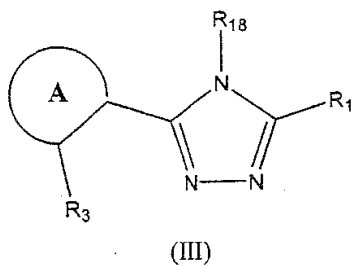
[0283]



[0284]

[0285] 상기 식에서, R_1 , R_2 , R_3 , 및 R_{25} 는 상기에서 정의된 바와 같다.

[0286] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (III)의 화합물 및 그의 토포머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트 및 전구약물을 제공한다:



[0287]

[0288] 화학식 (III)에서, 고리 A, R_1 , 및 R_3 는 상기에서 정의된 바와 같고;

[0289] R_{18} 은 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 및 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 또는 치환된 알킬이고, 여기서 알킬기는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬, 할로, 시아노, 니트로, 구아나디노, 할로알킬, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, 또는 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되며, 이 때 R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} , 및 p는 상기에서 정의된 바와 같다.

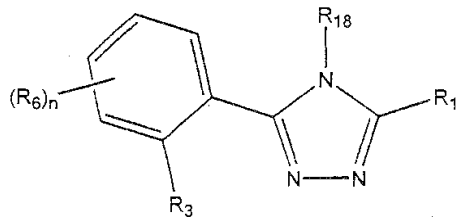
[0290] 화학식 (III)의 화합물은 Hsp90 활성을 억제하며 암과 같은 증식성 질병을 치료 또는 예방하는데 특히 유용하다. 또한 화학식 (III)의 화합물은 다른 항암제와 함께 제공될 때 암을 치료하는데 특히 유용하다.

[0291] 일 구체예에서, 화학식 (III)에서, R_{18} 은 시클로헥실이다.

[0292] 또 다른 구체예에서, 화학식 (III)에서, R_{18} 은 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐이다.

[0293] 또 다른 구체예에서, 화학식 (III)에서, R_{18} 은 치환된 알킬이다.

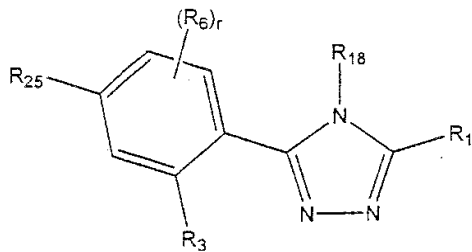
[0294] 또 다른 구체예에서, 화학식 (III)으로 표시된 화합물 또는 특정기가 기술된 화학식 (III)의 임의의 구체예에서, 화합물은 하기 화학식으로 표시된다:



[0295]

[0296] 상기 식에서, R_1 , R_3 , R_6 , R_{18} , 및 n 은 상기에서 정의된 바와 같다.

[0297] 또 다른 구체예에서, 화학식 (III)으로 표시된 화합물 또는 특정기가 기술된 화학식 (III)의 임의의 구체예에서, 화합물은 하기 화학식으로 표시된다:

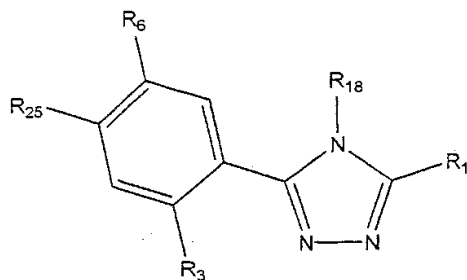


[0298]

[0299] 상기 식에서, R_1 , R_3 , R_6 , R_{18} , R_{25} 및 r 은 상기에서 정의된 바와 같다.

[0300] 또 다른 구체예에서, 화학식 (III)으로 표시된 화합물 또는 특정기가 기술된 화학식 (III)의 임의의 구체예에서, R_1 및 R_3 은 각각 독립적으로 $-OH$, $-SH$, 또는 $-NHR_7$ 이다.

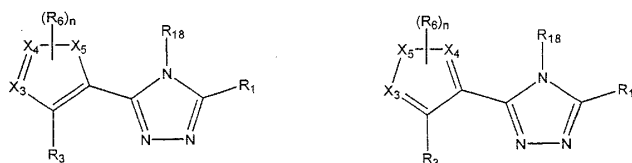
[0301] 또 다른 구체예에서, 화학식 (III)으로 표시된 화합물 또는 특정기가 기술된 화학식 (III)의 임의의 구체예에서, 화합물은 하기 화학식으로 표시된다:



[0302]

[0303] 상기 식에서, R_1 , R_3 , R_6 , R_{18} , 및 R_{25} 는 상기에서 정의된 바와 같다. 바람직한 구체예에서, R_1 은 $-SH$ 또는 $-OH$ 이고; R_3 및 R_{25} 는 $-OH$ 이고; R_{12} 는 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬 설퍼닐, 또는 $-NR_{10}R_{11}$ 이다.

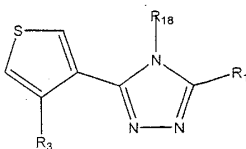
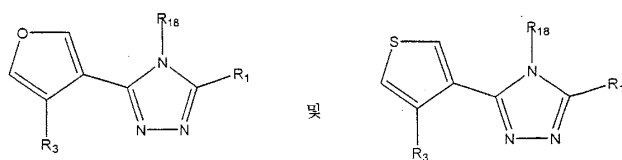
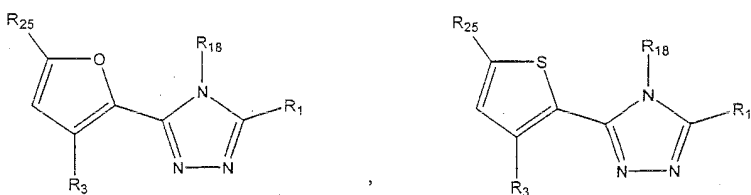
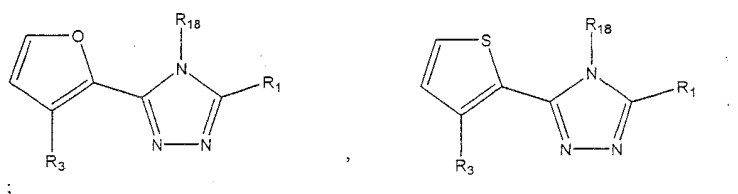
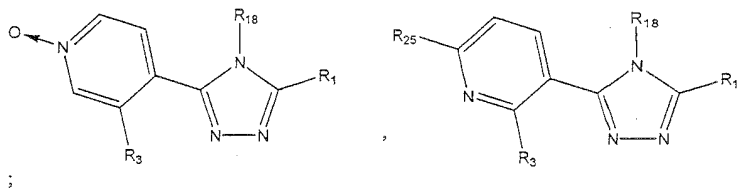
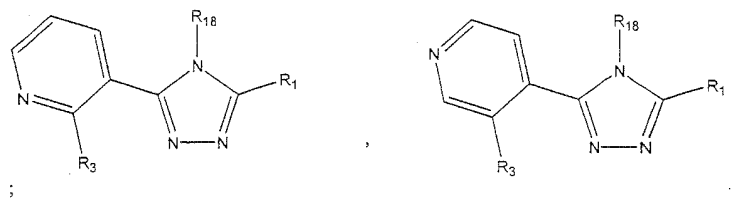
[0304] 또 다른 구체예에서, 화학식 (III)으로 표시된 화합물 또는 특정기가 기술된 화학식 (III)의 임의의 구체예에서, 화합물은 하기 화학식 중 하나에 의해 표시된다:



[0305]

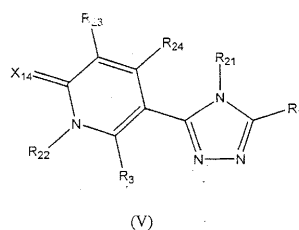
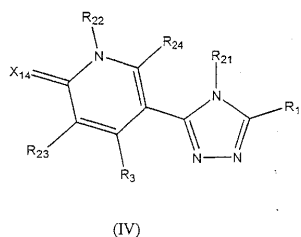
[0306] 상기 식에서, R_1 , R_3 , R_6 , R_{18} , X_3 , X_4 , X_5 , 및 n 은 상기에서 정의된 바와 같다.

[0307] 또 다른 구체예에서, 화학식 (III)으로 표시된 화합물 또는 특정기가 기술된 화학식 (III)의 임의의 구체예에서, 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:



상기 식에서, R_1 , R_3 , R_{18} , 및 R_{25} 는 상기에서 정의된 바와 같다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (IV) 또는 (V)의 화합물 및 이의 토포머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트 및 전구약물을 제공한다:

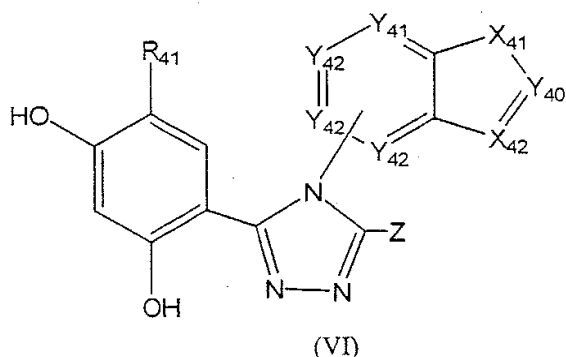


화학식 (IV) 및 (V)에서, R_1 및 R_3 는 상기에서 정의된 바와 같고;

X_{14} 는 O, S, 또는 NR_7 이고;

R_{21} 은 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬이고;

- [0316] R_{22} 는 각각의 경우에 독립적으로 -H이거나, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬, 할로알킬, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-S(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, 또는 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0317] R_{23} 및 R_{24} 는 각각의 경우에 독립적으로 -H이거나, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬, 할로, 시아노, 니트로, 구아나디노, 할로알킬, 헤테로알킬, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, 또는 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0318] 여기서 R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} 및 p 는 상기에서 정의된 바와 같다.
- [0319] 일 구체예에서, 화학식 (IV) 및 (V)에서, R_{21} 은 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다.
- [0320] 또 다른 구체예에서, 화학식 (IV) 및 (V)에서, R_1 은 -OH, -SH, 또는 -NHR₇이다.
- [0321] 또 다른 구체예에서, 화학식 (IV) 및 (V)에서, R_{22} 는 -H, 알킬, 아르알킬, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, 또는 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 이다.
- [0322] 또 다른 구체예에서, 화학식 (IV) 및 (V)에서, X_{14} 는 O이다.
- [0323] 화학식 (IV) 또는 (V)의 화합물은 Hsp90 활성을 억제하며 암과 같은 증식성 질병을 치료하거나 예방하는데 특히 유용하다. 또한, 화학식 (IV) 또는 (V)의 화합물은 다른 항암제와 함께 제공될 때 암을 치료하는데 특히 유용하다.
- [0324] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (VI)로 표시되는 화합물 및 이의 토포머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매 화물, 클라트레이트 및 전구약물을 제공한다:



- [0325]
- [0326] 상기 식에서, X_{41} 은 O, S, 또는 NR_{42} 이고;
- [0327] X_{42} 는 CR_{44} 또는 N이고;
- [0328] Y_{40} 은 N 또는 CR_{43} 이고;
- [0329] Y_{41} 은 N 또는 CR_{45} 이고;

[0330] Y_{42} 는 각각의 경우에 독립적으로 N, C 또는 CR_{46} 이고;

[0331] Z는 OH, SH, 또는 NHR_7 이고;

[0332] R_{41} 은 -H, -OH, -SH, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬, 할로, 시아노, 니트로, 구아나디노, 할로알킬, 헤테로알킬, 알콕시 또는 시클로알콕시, 할로알콕시, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-C(S)R_7$, $-C(O)SR_7$, $-C(S)SR_7$, $-C(S)OR_7$, $-C(S)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)OR_7$, $-C(NR_8)R_7$, $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)SR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-OC(S)OR_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(O)R_7$, $-SC(O)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-SC(S)OR_7$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-OS(O)_pOR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pOR_7$, $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OP(O)(OR_7)_2$, 또는 $-SP(O)(OR_7)_2$ 이고;

[0333] R_{42} 는 -H, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, $-C(O)R_7$, $-(CH_2)_mC(O)OR_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, 또는 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 이고;

[0334] R_{43} 및 R_{44} 는 독립적으로 -H, -OH, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 할로, 시아노, 니트로, 구아나디노, 할로알킬, 헤테로알킬, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 이거나, R_{43} 및 R_{44} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴을 형성하고;

[0335] R_{45} 는 -H, -OH, -SH, $-NR_7H$, $-OR_{26}$, $-SR_{26}$, $-NHR_{26}$, $-O(CH_2)_mOH$, $-O(CH_2)_mSH$, $-O(CH_2)_mNR_7H$, $-S(CH_2)_mOH$, $-S(CH_2)_mSH$, $-S(CH_2)_mNR_7H$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)R_7$, $-SC(O)R_7$, $-NR_7C(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SC(O)OR_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-OCH_2C(O)R_7$, $-SCH_2C(O)R_7$, $-NR_7CH_2C(O)R_7$, $-OCH_2C(O)OR_7$, $-SCH_2C(O)OR_7$, $-NR_7CH_2C(O)OR_7$, $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pR_7$, $-NR_7S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-NR_7S(O)_pOR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-OC(S)OR_7$, $-SC(S)OR_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, 또는 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 이고;

[0336] R_{46} 는 각각의 경우에 독립적으로 H, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테르아르알킬, 할로, 시아노, 니트로, 구아나디노, 할로알킬, 헤테로알킬, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, 또는 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;

- [0337] R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} , R_{26} , p , 및 m 은 상기에서 정의된 바와 같다.
- [0338] 일 구체예에서, 화학식 (VI)에서, X_{41} 은 NR_{42} 이고 X_{42} 는 CR_{44} 이다.
- [0339] 또 다른 구체예에서, 화학식 (VI)에서, X_{41} 은 NR_{42} 이고 X_{42} 는 N 이다.
- [0340] 또 다른 구체예에서, 화학식 (VI)에서, R_{41} 은 $-H$, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 시클로알킬, 및 저급 시클로알콕시로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0341] 또 다른 구체예에서, 화학식 (VI)에서, R_{41} 은 $-H$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 및 시클로프로폭시로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0342] 또 다른 구체예에서, 화학식 (VI)에서, X_{41} 은 NR_{42} 이고, R_{42} 는 $-H$, 저급 알킬, 저급 시클로알킬, $-C(O)N(R_{27})_2$, 및 $-C(O)OH$ 로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 R_{27} 은 $-H$ 또는 저급 알킬이다.
- [0343] 또 다른 구체예에서, 화학식 (VI)에서, X_{41} 은 NR_{42} 이고, R_{42} 는 $-H$, 메틸, 에틸, n -프로필, 이소프로필, 시클로프로필, n -부틸, 2차-부틸, 3차-부틸, n -펜틸, n -헥실, $-C(O)OH$, $-(CH_2)_mC(O)OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, 및 $-C(O)N(CH_3)_2$ 로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0344] 일 구체예에서, Y_{40} 은 CR_{43} 이다. 바람직하게는, Y_{40} 이 CR_{43} 이고, R_{43} 이 H 또는 저급 알킬이다.
- [0345] 또 다른 구체예에서, 화학식 (VI)에서, R_{43} 및 R_{44} 는 독립적으로 $-H$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 및 시클로프로폭시로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0346] 또 다른 구체예에서, 화학식 (VI)에서, X_{42} 는 CR_{44} 이고; Y 는 CR_{43} 이고; R_{43} 및 R_{44} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 시클로알케닐, 아릴, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다. 상기 구체예의 일 측면에서, R_{43} 및 R_{44} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_5 - C_8 시클로알케닐 또는 C_5 - C_8 아릴을 형성한다.
- [0347] 또 다른 구체예에서, 화학식 (VI)에서, R_{45} 는 $-H$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, 저급 알콕시, 저급 알킬 아미노, 및 저급 디알킬 아미노로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0348] 또 다른 구체예에서, 화학식 (VI)에서, R_{45} 는 $-H$, $-OH$, 메톡시 및 에톡시로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0349] 또 다른 구체예에서, 화학식 (VI)에서, X_{41} 은 O 이다.
- [0350] 또 다른 구체예에서, 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:
- [0351] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(2-메틸-7-메톡시-벤조푸란-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0352] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(벤조푸란-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0353] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(2-메틸-1,3-벤즈옥사즈-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸, 및 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트 및 전구약물.
- [0354] 또 다른 구체예에서, 화학식 (VI)에서, Z 는 $-OH$ 이다.
- [0355] 또 다른 구체예에서, 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:
- [0356] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1,3-디메틸-인돌-5-일)-5-히드록시-[1,2,4]트리아졸,
- [0357] 3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1,3-디메틸-인돌-5-일)-5-히드록시-[1,2,4]트리아졸,
- [0358] 3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1-메틸-인돌-5-일)-5-히드록시-[1,2,4]트리아졸,
- [0359] 3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1-이소프로필-인돌-4-일)-5-히드록시-[1,2,4]트리아졸, 및 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 클라트레이트 및 전구약물.
- [0360] 또 다른 구체예에서, Z 는 $-SH$ 이다.

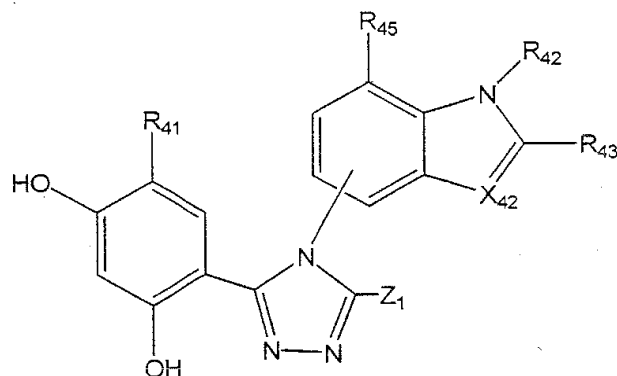
[0361] 또 다른 구체예에서, 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:

[0362] 3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1-메틸-인다졸-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,

[0363] 3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1-메틸-인다졸-6-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸, 및 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 클라트레이트 및 전구약물.

[0364] 화학식 (VI)의 화합물은 Hsp90 활성을 억제하며 암과 같은 증식성 질병을 치료하거나 예방하는데 특히 유용하다. 또한, 화학식 (VI)의 화합물은 다른 항암제와 함께 제공될 때 암을 치료하는데 특히 유용하다.

[0365] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (VII)로 표시되는 화합물 및 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트 및 전구약물을 제공한다:



(VII)

[0366]

[0367] 상기 식에서, Z₁은 -OH 또는 -SH이고;

[0368] X₄₂, R₄₁, R₄₂, R₄₃, 및 R₄₅는 상기에서 정의된 바와 같다.

[0369] 일 구체예에서, 화학식 (VII)에서, Z₁은 -OH이다.

[0370] 또 다른 구체예에서, 화학식 (VII)에서, Z₁은 -SH이다.

[0371] 또다른 구체예에서, 화학식 (VII)에서, R₄₁은 -H, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 시클로알킬, 및 저급 시클로알콕시로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0372] 또 다른 구체예에서, 화학식 (VII)에서, R₄₁은 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 및 시클로프로폭시로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0373] 또 다른 구체예에서, 화학식 (VII)에서, R₄₂는 저급 알킬, 저급 시클로알킬, -C(O)N(R₂₇)₂, 또는 -C(O)OH로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 R₂₇은 -H 또는 저급 알킬이다.

[0374] 또 다른 구체예에서, 화학식 (VII)에서, R₄₂는 -H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, n-부틸, 2차-부틸, 3차-부틸, n-펜틸, n-헥실, -C(O)OH, -(CH₂)_nC(O)OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, 및 -C(O)N(CH₃)₂로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0375] 또 다른 구체예에서, R₄₃은 H 또는 저급 알킬이다.

[0376] 또 다른 구체예에서, 화학식 (VII)에서, X₄₂는 CR₄₄이고, R₄₃ 및 R₄₄는 독립적으로 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 및 시클로프로폭시로 구성된 군으로부터 선택된다.

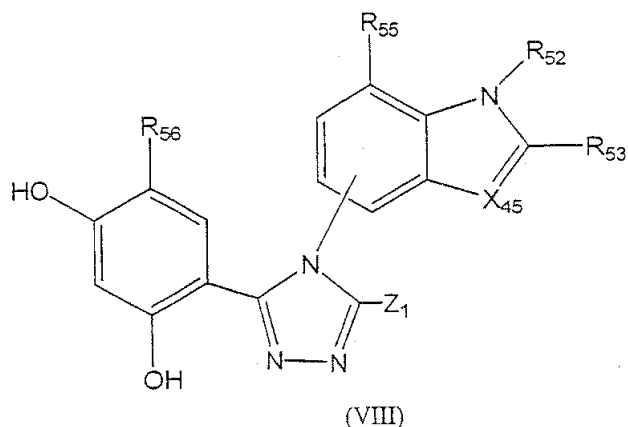
[0377] 또 다른 구체예에서, 화학식 (VII)에서, X₄₂는 CR₄₄이고, R₄₃ 및 R₄₄는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 시클로알케닐, 아릴, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다. 바람직하게는, 상기 구체예에서, R₄₃ 및 R₄₄는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C₅-C₈ 시클로알케닐 또는 C₅-C₈ 아릴을 형성한다.

[0378] 또 다른 구체예에서, 화학식 (VII)에서, R₄₅는 -H, -OH, -SH, -NH₂, 저급 알콕시, 저급 알킬 아미노, 및 저급 디

알킬 아미노로 구성된 군으로부터 선택된다.

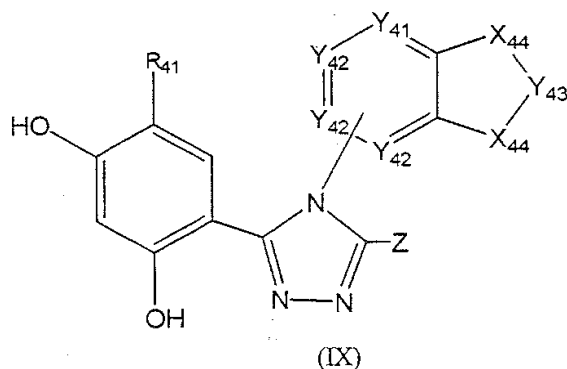
- [0379] 또 다른 구체예에서, 화학식 (VII)에서, R_{45} 는 -H, -OH, 메톡시, 및 에톡시로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0380] 또 다른 구체예에서, 화학식 (VII)에서, X_{43} 은 CR_{44} 이다.
- [0381] 또 다른 구체예에서, 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:
- [0382] 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(1-에틸-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0383] 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(1-이소프로필-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0384] 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0385] 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(1-메톡시에틸-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0386] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-이소프로필-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0387] 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(1-디메틸카르바모일-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0388] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-프로필-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0389] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1,2,3-트리메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0390] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(2,3-디메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0391] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-아세틸-2,3-디메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0392] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-이소프로필-7-메톡시-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0393] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-프로필-2,3-디메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0394] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(N-메틸-테트라히드로카르보졸-7-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0395] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(N-메틸-시클로노난[a]인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0396] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-n-부틸-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0397] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-n-펜틸-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0398] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-n-헥실-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0399] 3-(2,4-디히드록시-5-시클로프로필-페닐)-4-(1-(1-메틸시클로프로필)-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0400] 3-(2,4-디히드록시-5-시클로프로필-페닐)-4-(1-이소프로필-7-메톡시-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0401] 3-(2,4-디히드록시-5-시클로프로필-페닐)-4-(1,2,3-트리메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0402] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-이소프로필-7-메톡시-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸 이나트륨 염,
- [0403] 3-(2,4-디히드록시-5-3차-부틸-페닐)-4-(1-이소프로필-7-메톡시-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0404] 3-(2,4-디히드록시-5-시클로프로필-페닐)-4-(1-프로필-7-메톡시-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0405] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-메틸-3-에틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0406] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1,3-디메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0407] 3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1-이소프로필-7-메톡시-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0408] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-메틸-3-이소프로필-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0409] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(N-에틸-카르보졸-7-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0410] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-이소프로필-7-히드록시-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0411] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-이소프로필-7-에톡시-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0412] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1,2-디메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,

- [0413] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(N-메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0414] 3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1,3-디메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0415] 3-(2,4-디히드록시-5-시클로프로필-페닐)-4-(1,3-디메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0416] 3-(2,4-디히드록시-5-시클로프로필-페닐)-4-(1-메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0417] 3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1H-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0418] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1,2-디메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0419] 3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1-에틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0420] 3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1-프로필-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸, 및 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트 및 전구약물.
- [0421] 또 다른 구체예에서, 화학식 (VII)에서, X_{42} 는 N이다.
- [0422] 또 다른 구체예에서, 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:
- [0423] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-에틸-벤즈이미다졸-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0424] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-에틸-벤즈이미다졸-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸 HCl 염,
- [0425] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(2-메틸-3-에틸-벤즈이미다졸-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0426] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-에틸-2-메틸-벤즈이미다졸-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸,
- [0427] 3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1-메틸-2-트리플루오로메틸-벤즈이미다졸-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸, 및 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트 및 전구약물,
- [0428] 화학식 (VII)의 화합물은 Hsp90 활성을 억제하며 암과 같은 증식성 질병을 치료하거나 예방하는데 특히 유용하다. 또한, 화학식 (VII)의 화합물은 다른 항암제와 함께 제공될 때 암을 치료하는데 특히 유용하다.
- [0429] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (VIII)로 표시되는 화합물 및 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트 및 전구약물을 제공한다:



- [0430]
- [0431] 상기 식에서, X_{45} 는 CR_{54} 또는 N이고;
- [0432] Z_1 은 -OH 또는 -SH이고;
- [0433] R_{52} 는 -H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2C(O)OH$, 및 $-C(O)N(CH_3)_2$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0434] R_{53} 및 R_{54} 는 각각 독립적으로 -H, 메틸, 에틸, 또는 이소프로필이거나; R_{53} 및 R_{54} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 페닐, 시클로헥세닐, 또는 시클로옥테닐 고리를 형성하며;

- [0435] R_{55} 는 -H, -OH, -OCH₃, 및 -OCH₂CH₃으로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0436] R_{56} 은 -H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 및 시클로프로필로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0437] 일 구체예에서, 화학식 (VIII)에서, Z_1 은 -OH이다.
- [0438] 또 다른 구체예에서, 화학식 (VIII)에서, Z_1 은 -SH이다.
- [0439] 또 다른 구체예, 화학식 (VIII)에서, R_{53} 은 H 또는 저급 알킬이다.
- [0440] 또 다른 구체예에서, 화학식 (VIII)에서, X_{45} 는 CR₅₄이다. 바람직하게는, R_{54} 가 H 또는 저급 알킬이다.
- [0441] 또 다른 구체예에서, X_{45} 가 N이다.
- [0442] 또 다른 구체예에서, 화합물은 3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(N-메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸이다.
- [0443] 화학식 (VIII)의 화합물은 Hsp90의 활성을 억제하며 암과 같은 증식성 질병을 치료하거나 예방하는데 특히 유용하다. 또한, 화학식 (VIII)의 화합물은 다른 항암제와 함께 제공될 때 암을 치료하는데 특히 유용하다.
- [0444] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (IX)로 표시되는 화합물 및 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트 및 전구약물을 제공한다:



- [0445]
- [0446] 상기 식에서, X_{44} 는 각각의 경우에 독립적으로 O, NR₄₂ 또는 C(R₄₆)₂이고;
- [0447] Y_{43} 은 NR₄₂ 또는 C(R₄₆)₂이고;
- [0448] Y_{41} , Y_{42} , Z, R_{41} , R_{42} , 및 R_{46} 은 상기에서 정의된 바와 같다.
- [0449] 일 구체예에서, 화학식 (IX)에서, R_{41} 은 -H, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 시클로알킬, 및 저급 시클로알콕시로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0450] 또 다른 구체예에서, 화학식 (IX)에서, R_{41} 은 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 및 시클로프로폭시로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0451] 또 다른 구체예에서, 화학식 (IX)에서, R_{42} 는 -H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, n-부틸, 2차-부틸, 3차-부틸, n-헥실, n-옥틸, -C(O)OH, -(CH₂)_mC(O)OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, 및 -C(O)N(CH₃)₂로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0452] 또 다른 구체예에서, 화학식 (IX)에서, Y_{41} 은 CR₄₅이다. 바람직하게는, R_{45} 가 H, 저급 알콕시, 또는 -OH이다.
- [0453] 또 다른 구체예에서, 화학식 (IX)에서, Y_{42} 는 CH이다.
- [0454] 또 다른 구체예에서, 화학식 (IX)에서, Y_{43} 은 CH₂이다.
- [0455] 또 다른 구체예에서, 화학식 (IX)에서, Y_{43} 은 NR₄₂이고, 여기서 R_{42} 는 H 또는 저급 알킬이다.

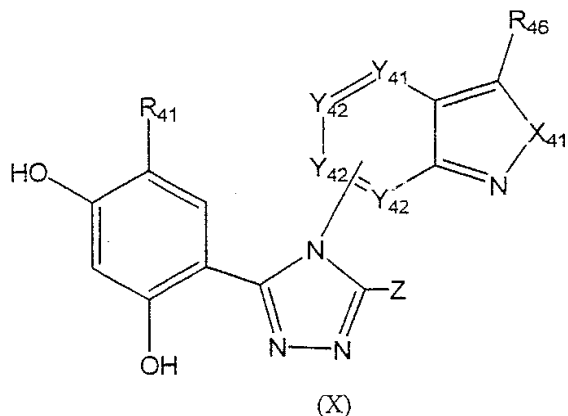
[0456] 또 다른 구체예에서, 화학식 (IX)에서, X_{44} 중 하나는 NR_{42} 이고 다른 하나는 CH_2 또는 $C(R_6)_2$ 이다. 바람직하게는, X_{44} 중 하나가 NR_{42} 이고 다른 하나가 CH_2 이다.

[0457] 또 다른 구체예에서, 화학식 (VI)에서, Z는 $-OH$ 이다.

[0458] 또 다른 구체예에서, Z는 $-SH$ 이다.

[0459] 화학식 (IX)의 화합물은 Hsp90의 활성을 억제하며 암과 같은 증식성 질병을 치료하거나 예방하는데 특히 유용하다. 또한, 화학식 (IX)의 화합물은 다른 항암제와 함께 제공될 때 암을 치료하는데 특히 유용하다.

[0460] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (X)로 표시되는 화합물 및 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트 및 전구약물을 제공한다:



[0461]

[0462] 상기 식에서, X_{41} , Y_{41} , Y_{42} , Z, R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} , R_{41} , R_{46} , 및 p는 상기에서 정의된 바와 같다.

[0463] 일 구체예에서, 화학식 (X)에서, R_{41} 은 $-H$, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 시클로알킬, 및 저급 시클로알콕시로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0464] 또 다른 구체예에서, 화학식 (X)에서, R_{41} 은 $-H$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 및 시클로프로폭시로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0465] 또 다른 구체예에서, 화학식 (X)에서, X_{41} 은 NR_{42} 이다. 특히, R_{42} 는 $-H$, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, n-부틸, 2차-부틸, 3차-부틸, n-헵틸, n-옥틸, $-C(O)OH$, $-(CH_2)_n C(O)OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, 및 $-C(O)N(CH_3)_2$ 로 구성된 군으로부터 선택된다. 보다 바람직하게는, R_{42} 가 H 또는 저급 알킬이다.

[0466] 또 다른 구체예에서, 화학식 (X)에서, X_{41} 은 O이다.

[0467] 또 다른 구체예에서, 화학식 (X)에서, X_{41} 은 S이다.

[0468] 또 다른 구체예에서, 화학식 (X)에서, Y_{41} 은 CR_{45} 이다. 바람직하게는, R_{45} 가 H, 저급 알콕시, 또는 $-OH$ 이다.

[0469] 또 다른 구체예에서, 화학식 (X)에서, Y_{42} 는 CH이다.

[0470] 또 다른 구체예에서, 화학식 (X)에서, R_{46} 는 H 또는 저급 알킬이다.

[0471] 일 구체예에서, 화합물은 3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(2-메틸-인다졸-6-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸이다.

[0472] 화학식 (X)의 화합물은 Hsp90의 활성을 억제하며 암과 같은 증식성 질병을 치료하거나 예방하는데 특히 유용하다. 또한, 화학식 (X)의 화합물은 다른 항암제와 함께 제공될 때 암을 치료하는데 특히 유용하다.

[0473] **i) 예시적인 본 발명의 화합물**

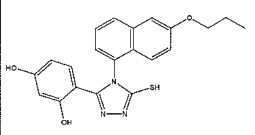
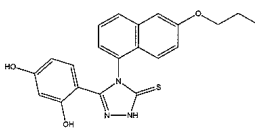
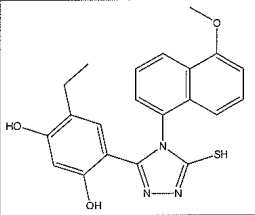
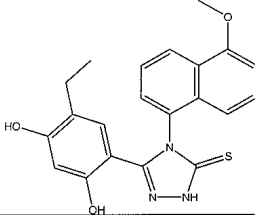
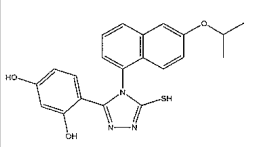
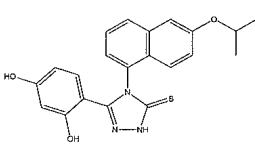
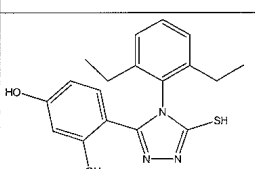
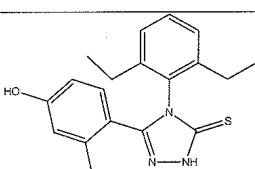
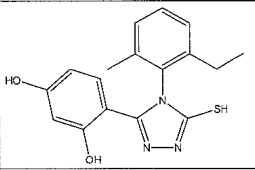
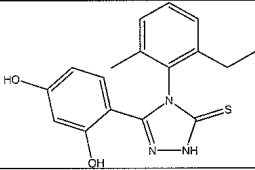
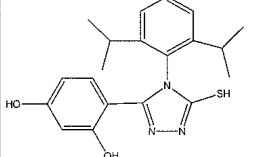
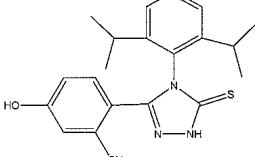
[0474] 예시적인 본 발명의 화합물을 이의 토토머, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 다형체 또는 전구약물을 포함시켜 하기 표 1에 도시한다.

[0475]

표 1

번호	구조	토토머 구조	명칭
1			3-(2-히드록시페닐)- 4-(나프탈렌-1-일)-5- 메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
2			3-(2,4- 디히드록시페닐)-4-[4- (2-메톡시에톡시)- 나프탈렌-1-일]-5- 메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
3			3-(2,4- 디히드록시페닐)-4-(2- 메틸-4-브로모페닐)- 5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
4			3-(2,4- 디히드록시페닐)-4-(4- 브로모페닐)-5- 메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
5			3-(3,4- 디히드록시페닐)-4-(6- 메톡시-나프탈렌-1- 일)-5-메르캅토- [1,2,4] 트리아졸
6			3-(3,4- 디히드록시페닐)-4-(6- 에톡시-나프탈렌-1- 일)-5-메르캅토- [1,2,4] 트리아졸

[0476]

7			3-(3,4- 다히드록시페닐)-4-(6- 프로폭시-나프탈렌-1- 일)-5-메르캅토- [1,2,4] 트리아졸
8			3-(2,4-다히드록시-5- 에틸-페닐)-4-(5- 메톡시-나프탈렌-1- 일)-5-메르캅토- [1,2,4] 트리아졸
9			3-(3,4- 다히드록시페닐)-4-(6- 이소프로폭시- 나프탈렌-1-일)-5- 메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
10			3-(2,4- 다히드록시페닐)-4- (2,6-다이틸페닐)-5- 메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
11			3-(2,4- 다히드록시페닐)-4-(2- 메틸-6-에틸페닐)-5- 메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
12			3-(2,4- 다히드록시페닐)-4- (2,6- 다이소프로필페닐)-5- 메르캅토-[1,2,4] 트리아졸

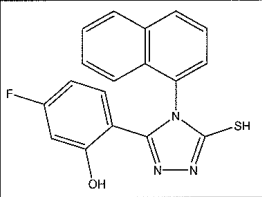
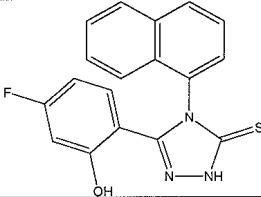
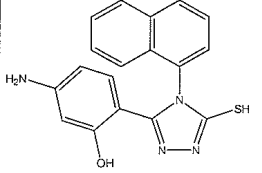
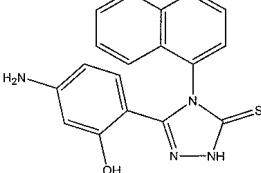
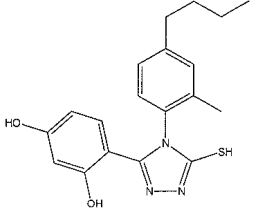
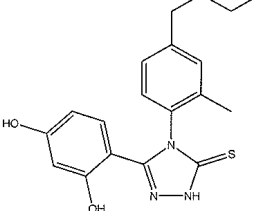
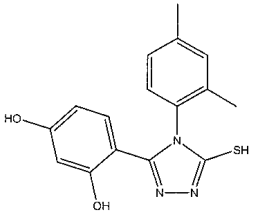
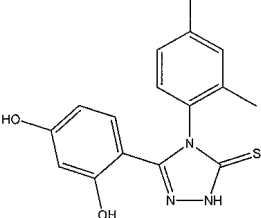
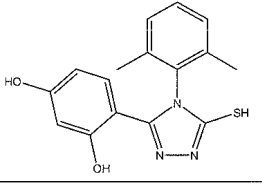
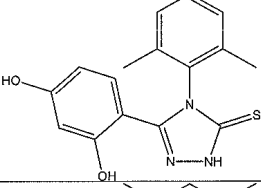
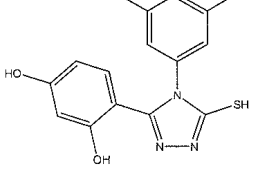
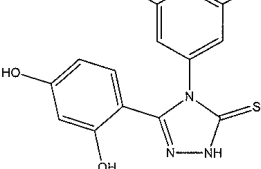
[0477]

13			3-(2,4- 디히드록시페닐)-4-(1- 에틸-인돌-4-일)-5- 메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
14			3-(2,4- 디히드록시페닐)-4- (2,3-디히드로- 벤조[1,4]디옥신-5- 일)-5-메르캅토- [1,2,4] 트리아졸
15			3-(2,4- 디히드록시페닐)-4-(3- 메틸페닐)-5-메르캅토- [1,2,4] 트리아졸
16			3-(2,4- 디히드록시페닐)-4-(4- 메틸페닐)-5-메르캅토- [1,2,4] 트리아졸
17			3-(2,4- 디히드록시페닐)-4-(2- 클로로페닐)-5- 메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
18			3-(2,4- 디히드록시페닐)-4-(3- 클로로페닐)-5- 메르캅토-[1,2,4] 트리아졸

[0478]

19			3-(2,4- 디히드록시페닐)-4-(4- 클로로페닐)-5- 메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
20			3-(2,4- 디히드록시페닐)-4-(2- 메톡시페닐)-5- 메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
21			3-(2,4- 디히드록시페닐)-4-(3- 메톡시페닐)-5- 메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
22			3-(2,4- 디히드록시페닐)-4-(4- 메톡시페닐)-5- 메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
23			3-(2,4- 디히드록시페닐)-4-(3- 플루오로페닐)-5- 메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
24			3-(2,4- 디히드록시페닐)-4-(2- 에틸페닐)-5-메르캅토- [1,2,4] 트리아졸

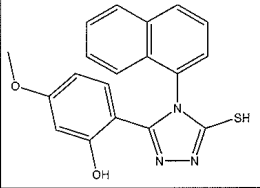
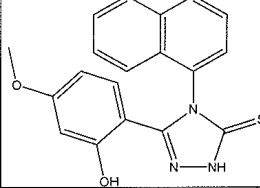
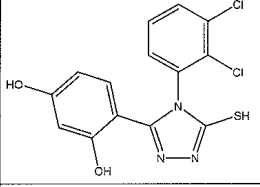
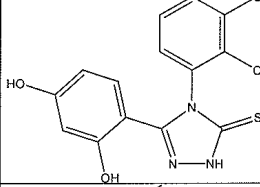
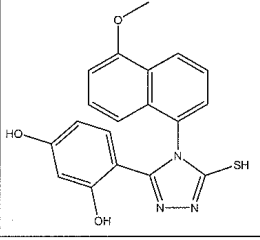
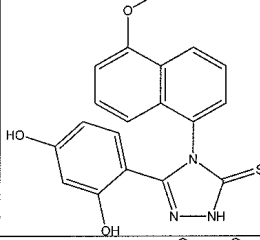
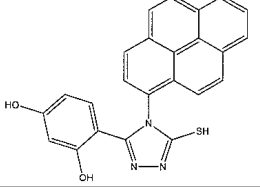
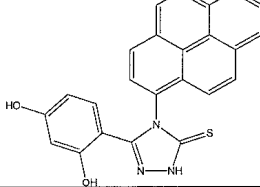
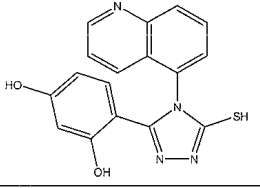
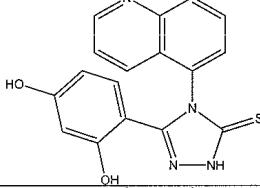
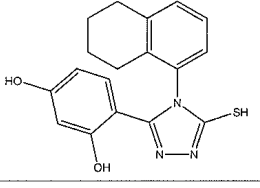
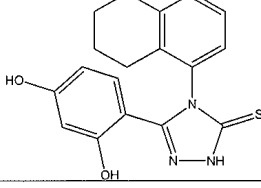
[0479]

25			3-(2-히드록시-4-플루오로페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
26			3-(2-히드록시-4-아미노페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
27			3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(2-메틸-4-부틸-페닐)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
28			3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(2,4-디메틸-페닐)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
29			3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(2,6-디메틸-페닐)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
30			3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(2,6-디메틸-페닐)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸

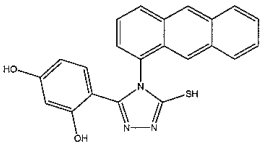
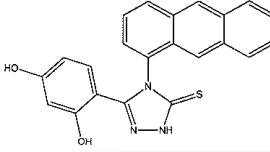
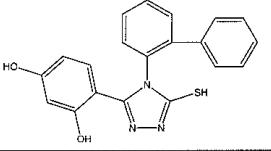
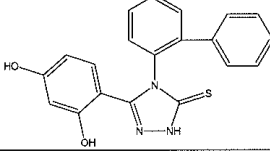
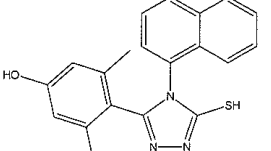
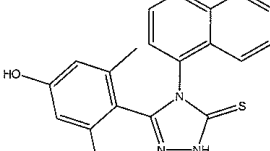
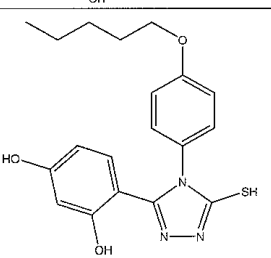
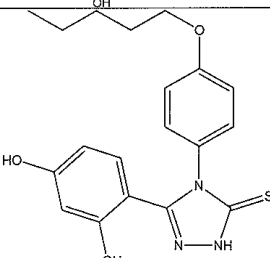
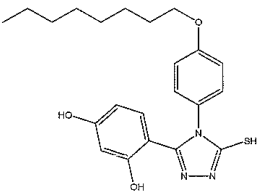
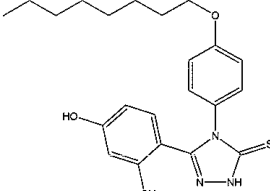
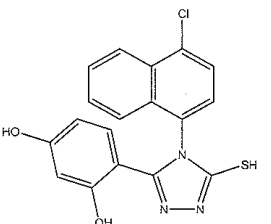
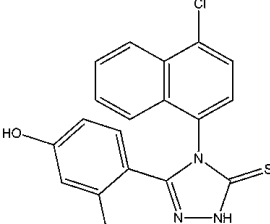
[0480]

31		3-(2,4- 디히드록시페닐)-4-(4- 플루오로페닐)-5- 메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
32		3-(2,4- 디히드록시페닐)-4-(2- 메틸페닐)-5- 메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
33		3-(2,4- 디히드록시페닐)-4- (나프탈렌-2-일)-5- 메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
34		3-(2,4- 디히드록시페닐)-4- (2,3-디메틸페닐)-5- 메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
35		3-(2,4- 디히드록시페닐)-4-(2- 메틸-4-플루오로페닐)- 5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
36		3-(2,4- 디히드록시페닐)-4- (아세나프탈렌-5-일)- 5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸

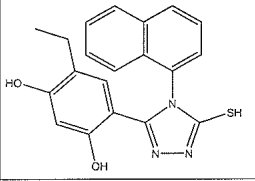
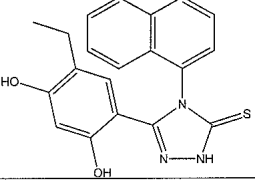
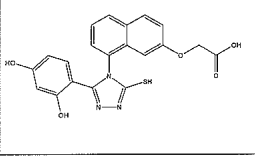
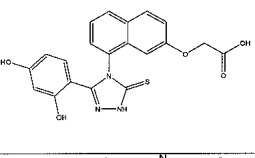
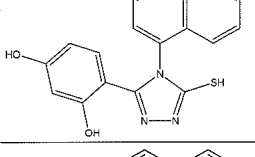
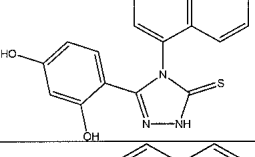
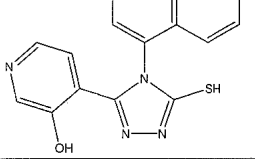
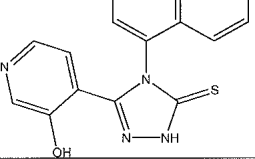
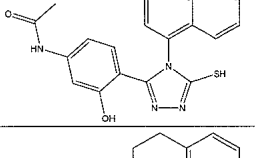
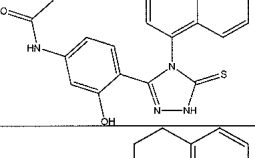
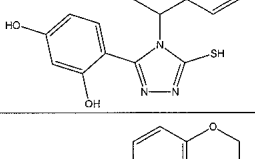
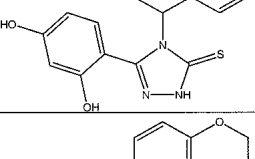
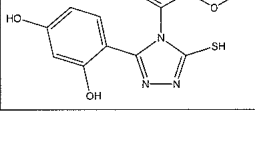
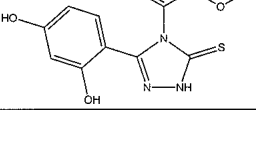
[0481]

37			3-(2-히드록시-4-메톡시-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
38			3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(2,3-디클로로페닐)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
39			3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(5-메톡시나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
40			3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(피렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
41			3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(퀴놀린-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
42			3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸

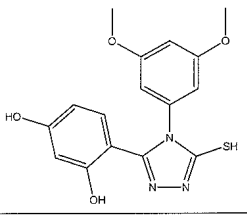
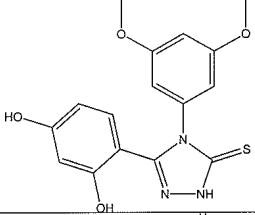
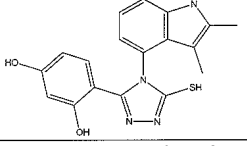
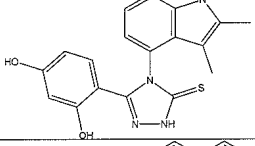
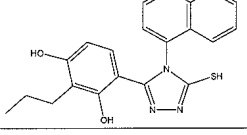
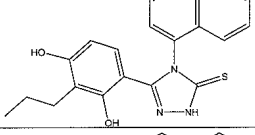
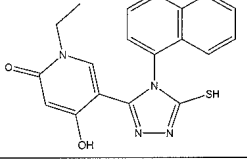
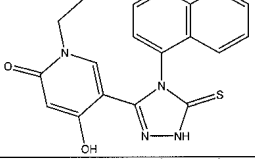
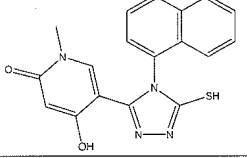
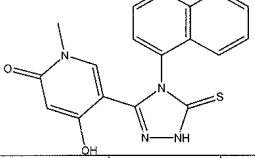
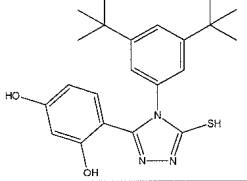
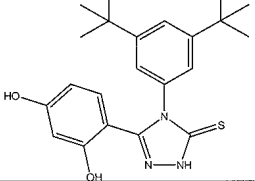
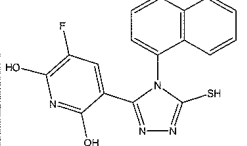
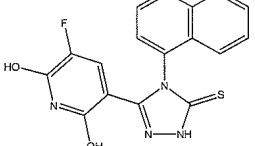
[0482]

43			3-(2,4- 디히드록시페닐)-4- (안트라센-1-일)-5- 메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
44			3-(2,4- 디히드록시페닐)-4- (바이페닐-2-일)-5- 메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
45			3-(2,4-디히드록시-6- 메틸-페닐)-4- (나프탈렌-1-일)-5- 메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
46			3-(2,4- 디히드록시페닐)-4-(4- 옥틸옥시페닐)-5- 메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
47			3-(2,4- 디히드록시페닐)-4-(4- 옥틸옥시페닐)-5- 메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
48			3-(2,4- 디히드록시페닐)-4-(4- 클로로나프탈렌-1-일)- 5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸

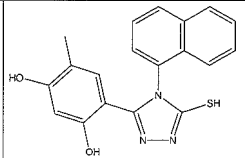
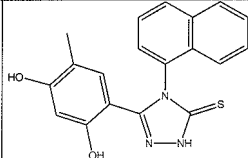
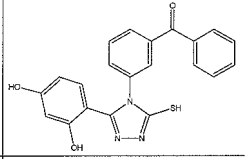
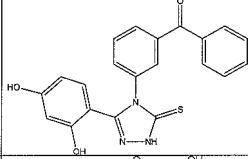
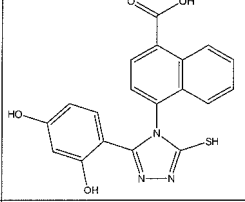
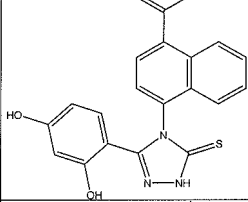
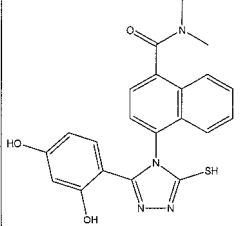
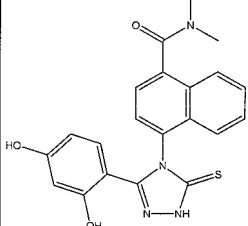
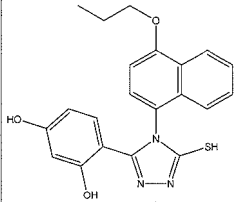
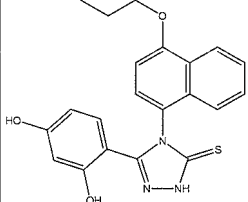
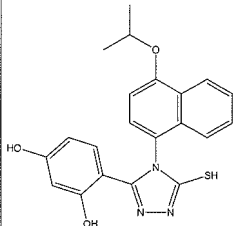
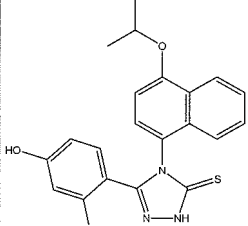
[0483]

49			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
50			3-(2,4-디히드록시-5-(7-카르복시메톡시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
51			3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
52			3-(3-히드록시피리딘-4-일)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
53			3-(2-히드록시-4-아세틸아미노-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
54			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
55			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(2,3-다히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸

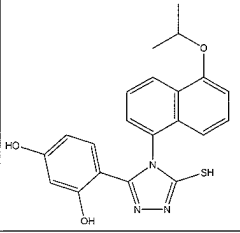
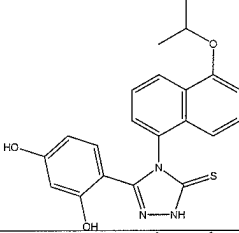
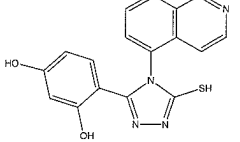
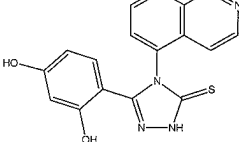
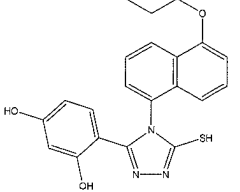
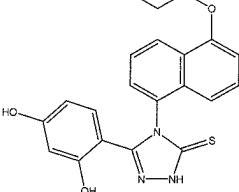
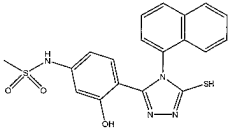
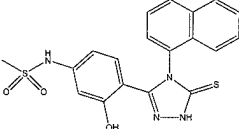
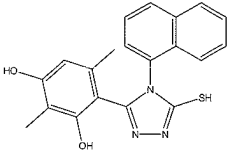
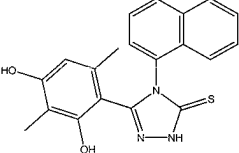
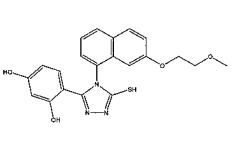
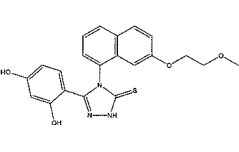
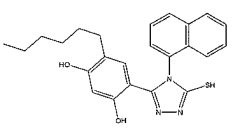
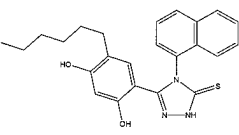
[0484]

56			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(3,5-디메톡시페닐)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
57			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(2,3-디메틸-1H-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
58			3-(2,4-디히드록시-3-프로필-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
59			3-(1-에틸-4-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
60			3-(4-히드록시-6-옥소-피리딘-3-일)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
61			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(3,5-디- <i>tert</i> -부틸페닐)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
62			3-(2,6-디히드록시 5-플루오로-피리딘-3-일)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸

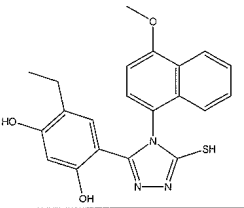
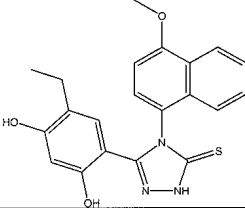
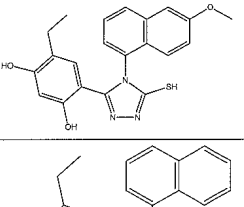
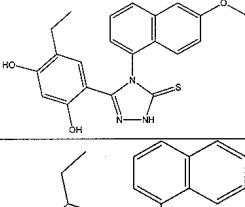
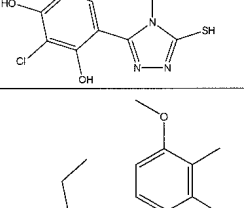
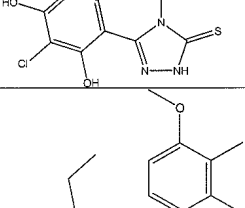
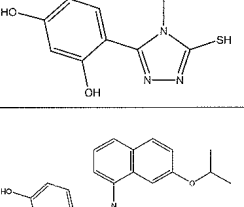
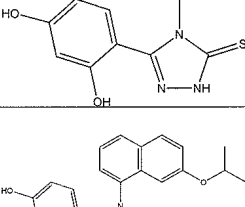
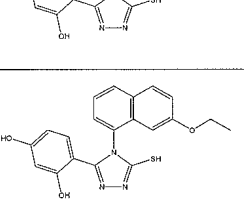
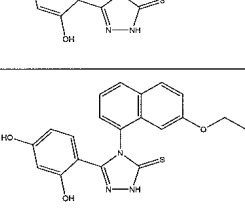
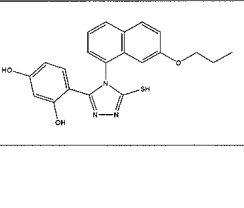
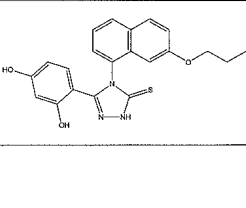


[0485]

63			3-(2,4-디히드록시-5-메틸-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
64			3-[2,4-디히드록시-페닐]-4-(3-벤조일페닐)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
65			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(4-카르복시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
66			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-[4-(N,N-디메틸카르바모일)-나프탈렌-1-일]-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
67			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(4-프로폭시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
68			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(4-이소프로폭시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸

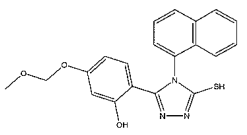
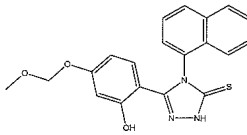
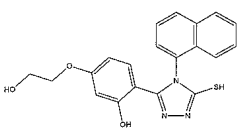
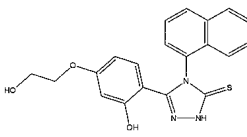
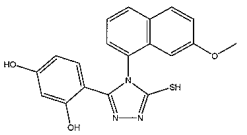
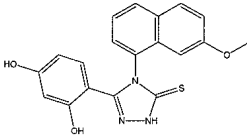
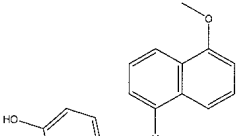
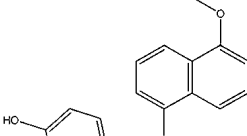
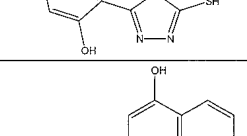
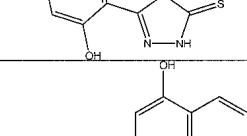
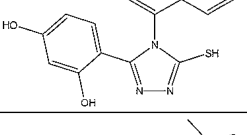
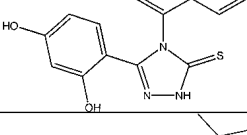
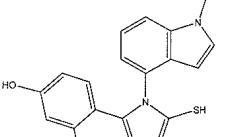
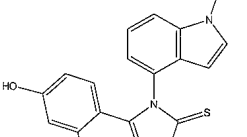
[0486]

69			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(5-이소프로폭시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
70			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(이소퀴놀린-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
71			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(5-프로폭시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
72			3-(2-히드록시-4-메탄설폰아미노-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
73			3-(2,4-디히드록시-3,6-디메틸-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
74			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-[7-(2-메톡시에톡시)-나프탈렌-1-일]-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
75			3-(2,4-디히드록시-5-헥실-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸

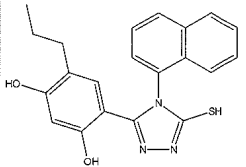
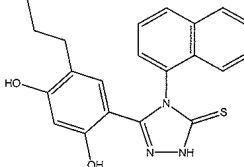
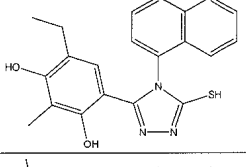
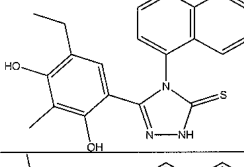
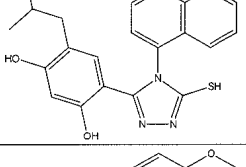
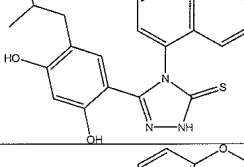
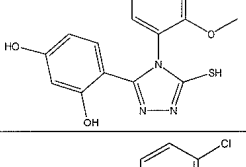
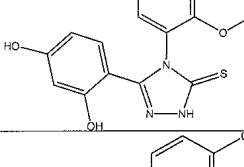
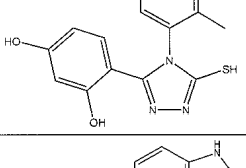
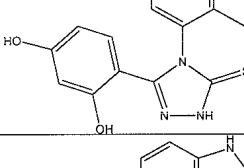
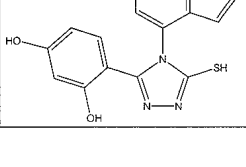
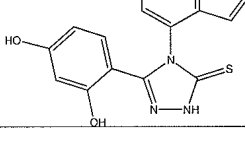
[0487]

76			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(4-메톡시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
77			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(6-메톡시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
78			3-(2,4-디히드록시-3-클로로-5-에틸-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
79			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(2,3-디메틸-4-메톡시-페닐)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
80			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(7-이소프로폭시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
81			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(7-에톡시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
82			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(7-프로폭시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸

[0488]

83			3-(2-히드록시-4-메톡시메티옥시-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
84			3-[2-히드록시-4-(2-히드록시-에톡시)-페닐]-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
85			3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(7-메톡시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
86			3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(5-메톡시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
87			3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(4-히드록시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
88			3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(1-이소프로필-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
89			3-(2,4-디히드록시-5-3차-부틸-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸

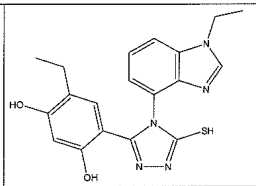
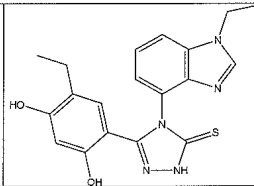
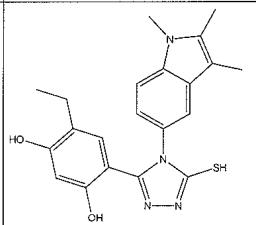
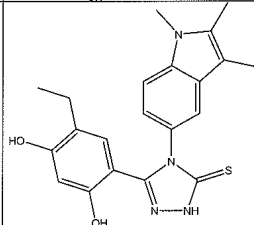
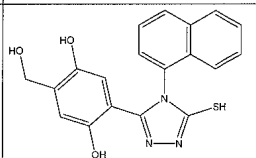
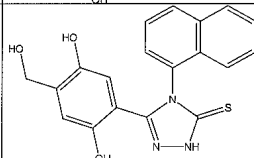
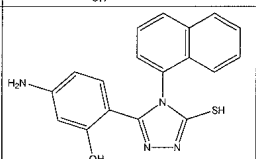
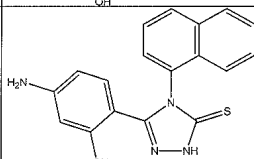
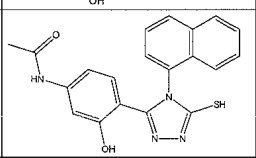
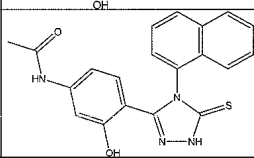
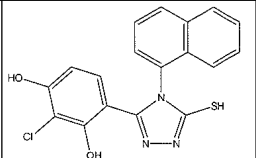
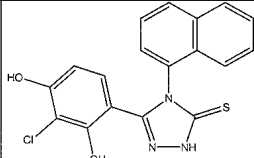
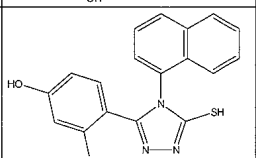
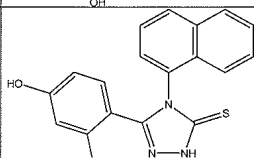
[0489]

90			3-(2,4-디히드록시-5-프로필-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
91			3-(2,4-디히드록시-3-메틸-5-에틸-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
92			3-(2,4-디히드록시-5-이소부틸-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
93			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(2,3-디메톡시-페닐)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
94			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(2-메톡시-3-클로로-페닐)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
95			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸

[0490]

96		3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-[1-(2-메톡시에톡시)-인돌-4-일]-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
97		3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-히드록시-[1,2,4] 트리아졸
98		3-(1-옥소-3-히드록시-피리딘-4-일)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
99		3-(2,5-디히드록시-4-카르복시)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
100		3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-이소프로필-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
101		3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-[1-(디메틸-카르바모일)-인돌-4-일]-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸

[0491]

102			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-에틸-벤조이미다졸-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
103			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1,2,3-트리메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
104			3-(2,5-디히드록시-4-히드록시메틸-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
105			3-(2-히드록시-4-아미노-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
106			3-(2-히드록시-4-아세틸아미노-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
107			3-(2,4-디히드록시-3-클로로-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
108			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸

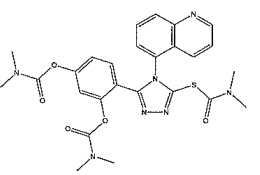
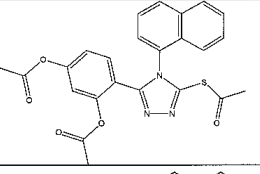
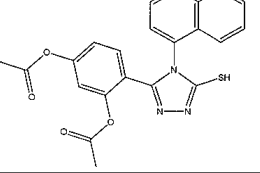
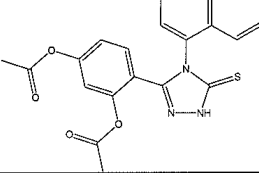
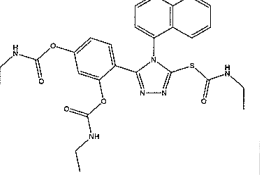
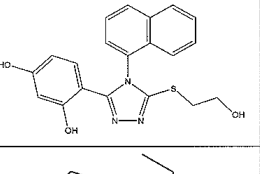
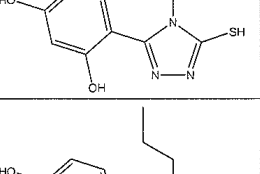
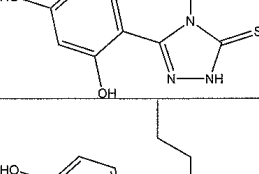
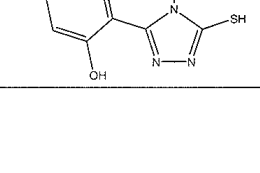
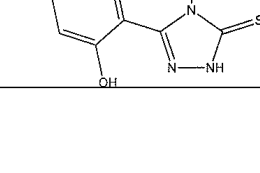
[0492]

109			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(2-메틸-페닐)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
110			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(2,5-디메톡시-페닐)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
111			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-페닐-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
112			3-(2-히드록시-페닐)-4-(2-메톡시-페닐)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
113			3-(2-히드록시-페닐)-4-(4-메틸-페닐)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸

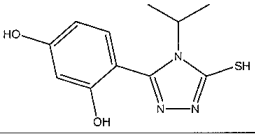
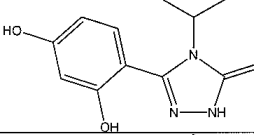
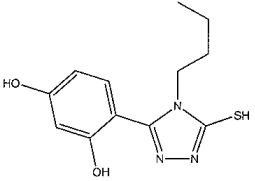
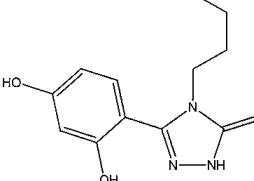
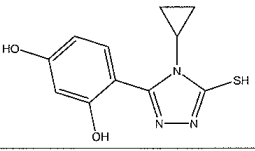
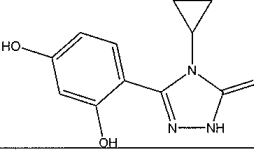
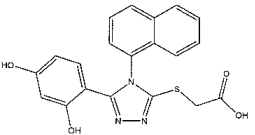
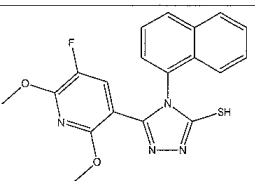
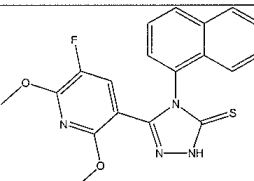
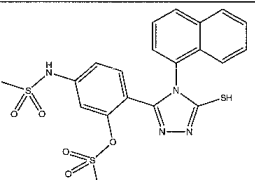
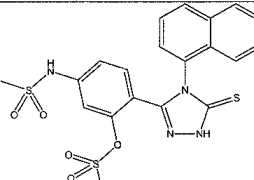
[0493]

114			3-(2-히드록시-페닐)- 4-(4-브로모-페닐)-5- 메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
115			3-(2,4-디히드록시- 페닐)-4-(나프탈렌-1- 일)-5-(메틸 설파닐)- [1,2,4] 트리아졸
116			3-(2,4-디메톡시- 페닐)-4-(나프탈렌-1- 일)-5-메르캅토- [1,2,4] 트리아졸
117			3-[2,4-디-(디메틸- 카르바모일옥시)- 페닐]-4-(나프탈렌-1- 일)-5-(디메틸- 카르바모일설파닐)- [1,2,4] 트리아졸
118			3-(2,4-디히드록시- 페닐)-4-(나프탈렌-1- 일)-5- (디메틸카르바모일설파 닐)- [1,2,4] 트리아졸
119			3-(2,4- 디에톡시카르보닐옥시- 페닐)-4-(나프탈렌-1- 일)-5- (에톡시카르보닐설파닐) - [1,2,4] 트리아졸
120			3-(2,4-디- 이소부티릴옥시-페닐)- 4-(나프탈렌-1-일)-5- (이소부티릴설파닐)- [1,2,4] 트리아졸

[0494]

121			3-[2,4-디-(디메틸- 카르바모일옥시)- 페닐]-4-(퀴놀린-5- 일)-5-(디메틸- 카르바모일설펜)- [1,2,4] 트리아졸
122			3-(2,4-디아세톡시- 페닐)-4-(나프탈렌-1- 일)-5-(아세틸설펜)- [1,2,4] 트리아졸
123			3-(2,4-디아세톡시- 페닐)-4-(나프탈렌-1- 일)-5-메르캅토- [1,2,4] 트리아졸
124			3-(2,4- 다에틸카르바모일옥시- 페닐)-4-(나프탈렌-1- 일)-5- (에틸카르바모일설펜)- [1,2,4] 트리아졸
125			3-(2,4-디히드록시- 페닐)-4-(나프탈렌-1- 일)-5-(2- 히드록시에틸설펜)- [1,2,4] 트리아졸
126			3-(2,4-디히드록시- 페닐)-4-에틸-5- 메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
127			3-(2,4-디히드록시- 페닐)-4-프로필-5- 메르캅토-[1,2,4] 트리아졸

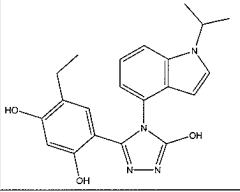
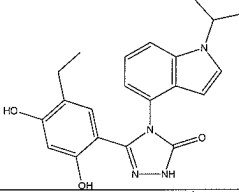
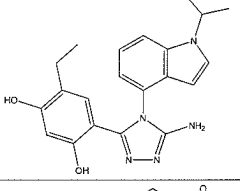
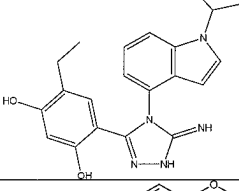
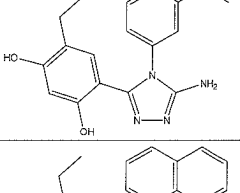
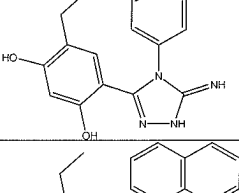
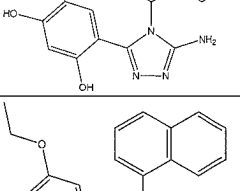
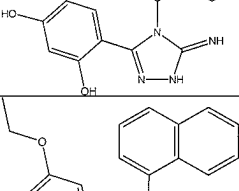
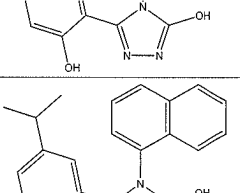
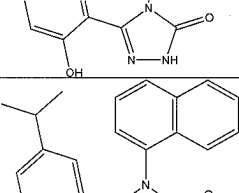
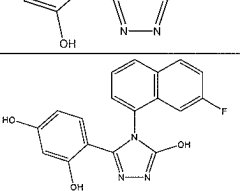
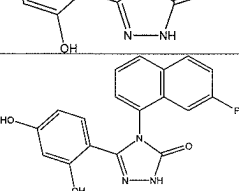


[0495]

128			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-이소프로필-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
129			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-부틸-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
130			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-시클로프로필-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
131			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-(카르복시에틸설파닐)-[1,2,4] 트리아졸
132			3-(2,6-디메톡시-5-플루오로-피리딘-3-일)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
133			3-(2-메탄설폰닐옥시-4-메탄설폰닐아미노-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸

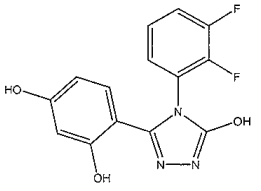
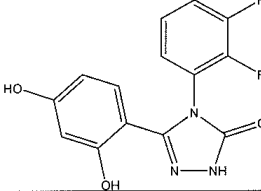
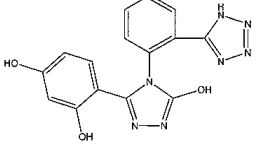
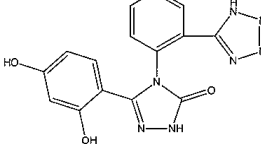
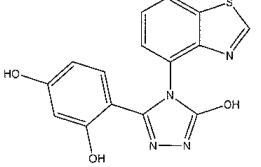
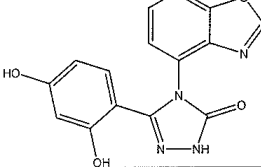
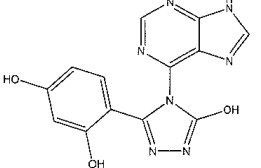
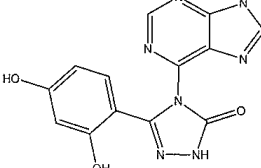
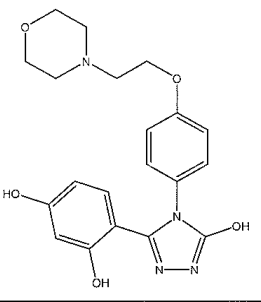
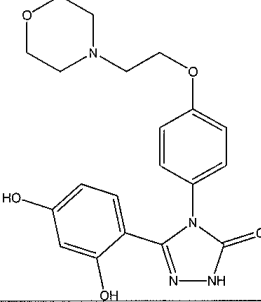
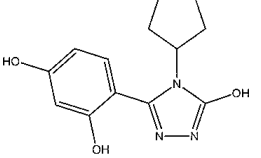
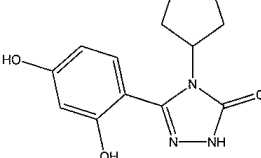
[0496]

134			3-(2-메톡시-페닐)-4-(4-메톡시-페닐)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
135			3-(3-히드록시-나프탈렌-2-일)-4-페닐-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
136			3-(2-메톡시-페닐)-4-(4-메틸-페닐)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
137			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(3-메톡스-페닐)-5-히드록시-[1,2,4] 트리아졸
138			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-히드록시-[1,2,4] 트리아졸

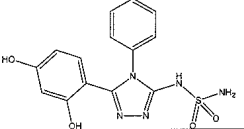
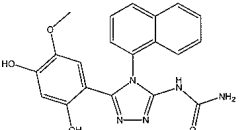
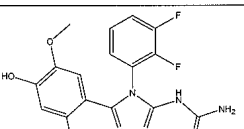
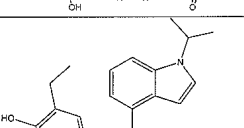
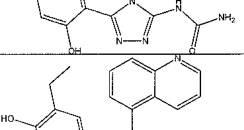
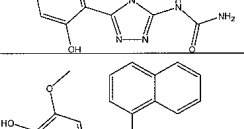
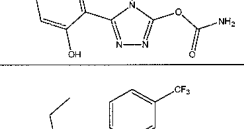
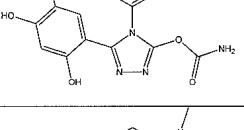
[0497]

139			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-이소프로필-인돌-3-일)-5-히드록시-[1,2,4] 트리아졸
140			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-이소프로필-인돌-4-일)-5-아미노-[1,2,4] 트리아졸
141			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(3-메톡시-페닐)-5-아미노-[1,2,4] 트리아졸
142			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-아미노-[1,2,4] 트리아졸
143			3-(2-히드록시-5-에틸옥시-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-히드록시-[1,2,4] 트리아졸
144			3-(2-히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-히드록시-[1,2,4] 트리아졸
145			3-(2-디히드록시-페닐)-4-(7-플루오로-나프탈렌-1-일)-5-히드록시-[1,2,4] 트리아졸

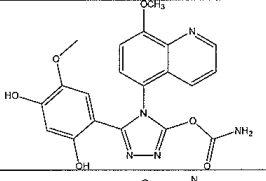
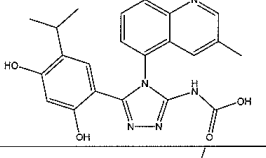
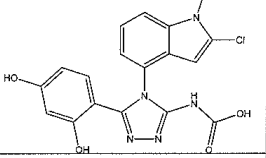
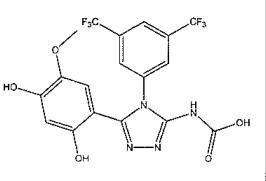
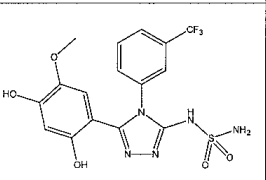
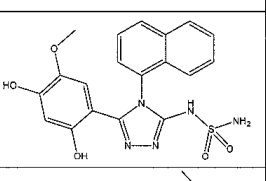
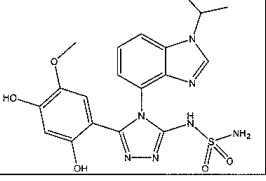
[0498]

146			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(2,3-디플루오로페닐)-5-히드록시-[1,2,4] 트리아졸
147			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-[2-(1H-테트라졸-5-일)-페닐]-5-히드록시-[1,2,4] 트리아졸
148			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(벤조티아졸-4-일)-5-히드록시-[1,2,4] 트리아졸
149			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(9H-푸린-6-일)-5-히드록시-[1,2,4] 트리아졸
150			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-{4-[2-(모르폴린-1-일)-에톡시]-페닐}-5-히드록시-[1,2,4] 트리아졸
151			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-시클로펜틸-5-히드록시-[1,2,4] 트리아졸

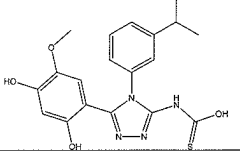
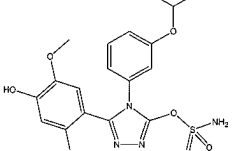
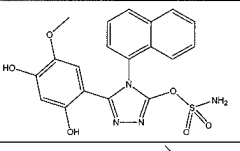
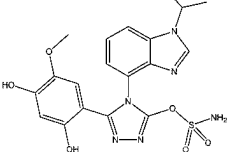
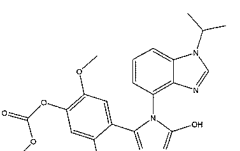
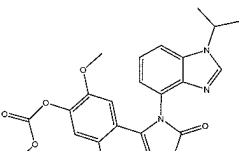
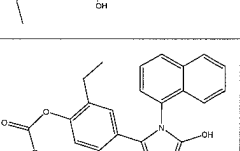
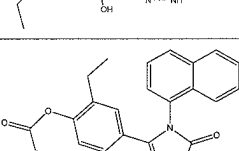
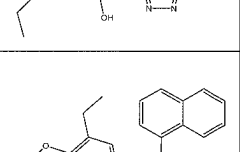
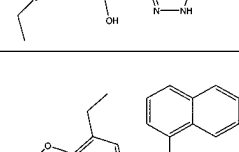
[0499]

152			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-페닐-5-(설파모일아미노)-[1,2,4] 트리아졸
153			3-(2,4-디히드록시-5-메톡시-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-우레이도-[1,2,4] 트리아졸
154			3-(2,4-디히드록시-5-메톡시-페닐)-4-(2,3-디플루오로페닐)-5-우레이도-[1,2,4] 트리아졸
155			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-이소프로필-인돌-4-일)-5-우레이도-[1,2,4] 트리아졸
156			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(퀴놀린-5-일)-5-우레이도-[1,2,4] 트리아졸
157			3-(2,4-디히드록시-5-메톡시-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-카르바모일옥시-[1,2,4] 트리아졸
158			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-5-카르바모일옥시-[1,2,4] 트리아졸
159			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-메틸-인돌-4-일)-5-카르바모일옥시-[1,2,4] 트리아졸

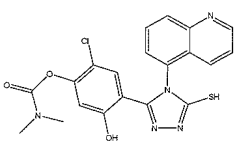
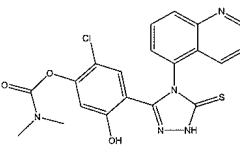
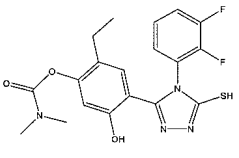
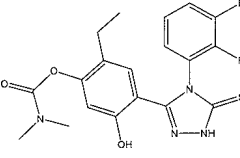
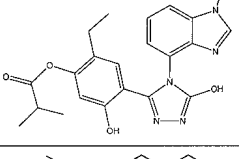
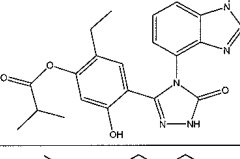
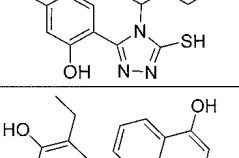
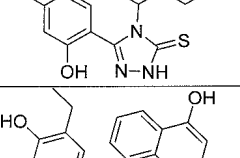
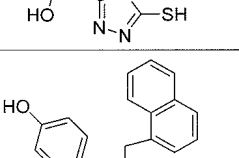
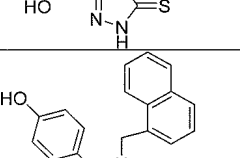
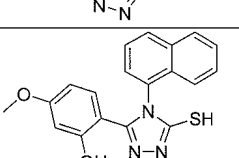
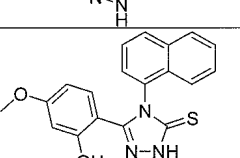


[0500]

160			3-(2,4-디히드록시-5-메톡시-페닐)-4-(8-메톡시-퀴놀린-5-일)-5-카르바모일옥시-[1,2,4] 트리아졸
161			3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(3-에틸-퀴놀린-5-일)-5-카르복시아미노-[1,2,4] 트리아졸
162			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(1-메틸-2-클로로-인돌-4-일)-5-카르바모일옥시-[1,2,4] 트리아졸
163			3-(2,4-디히드록시-5-메톡시-페닐)-4-[3,5-디-(트리플루오로메틸)-페닐]-5-카르바모일옥시-[1,2,4] 트리아졸
164			3-(2,4-디히드록시-5-메톡시-페닐)-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-5-(설파모일아미노)-[1,2,4] 트리아졸
165			3-(2,4-디히드록시-5-메톡시-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-(설파모일아미노)-[1,2,4] 트리아졸
166			3-(2,4-디히드록시-5-메톡시-페닐)-4-(1-이소프로필-벤조이미다졸-4-일)-5-(설파모일아미노)-[1,2,4] 트리아졸

[0501]

167			3-(2,4-디히드록시-5-메톡시-페닐)-4-(3-이소프로필페닐)-5-(티오펜아미노)-[1,2,4] 트리아졸
168			3-(2,4-디히드록시-5-메톡시-페닐)-4-(3-이소프로필옥시-페닐)-5-(설파모일옥시)-[1,2,4] 트리아졸
169			3-(2,4-디히드록시-5-메톡시-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-(설파모일옥시)-[1,2,4] 트리아졸
170			3-(2,4-디히드록시-5-메톡시-페닐)-4-(1-이소프로필-벤조이미다졸-4-일)-5-(설파모일옥시)-[1,2,4] 트리아졸
171			3-(2-히드록시-4-에톡시카르보니옥시-5-메톡시-페닐)-4-(1-이소프로필-벤조이미다졸-4-일)-5-히드록시-[1,2,4] 트리아졸
172			3-(2-히드록시-4-에톡시카르보니옥시-5-메톡시-페닐)-4-(나프탈렌-2-일)-5-히드록시-[1,2,4] 트리아졸
173			3-[2-히드록시-4-(디메틸-카르바모이옥시)-5-에틸-페닐]-4-(나프탈렌-2-일)-5-히드록시-[1,2,4] 트리아졸

[0502]

174			3-[2-히드록시-4-(디메틸-카르바모이옥시)-5-클로로-페닐]-4-(퀴놀린-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
175			3-[2-히드록시-4-(디메틸-카르바모이옥시)-5-에틸-페닐]-4-(2,3-디플루오로-페닐)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
176			3-[2-히드록시-4-이소부틸릴옥시-5-에틸-페닐]-4-(1-메틸-벤조-이미다졸-4-일)-5-히드록시-[1,2,4] 트리아졸
177			3-(2,4-디히드록시-5-메톡시-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
178			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(5-히드록시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
179			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(나프탈렌-1-일메틸)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
180			3-(2-히드록시-4-메톡시페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸

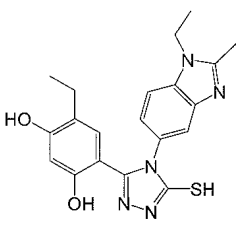
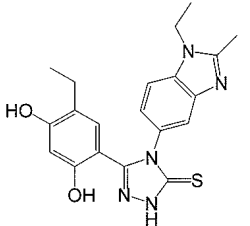
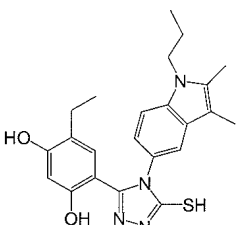
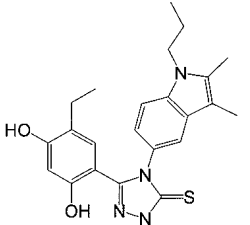
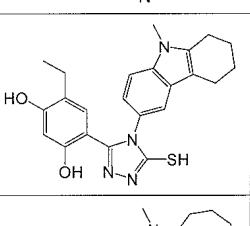
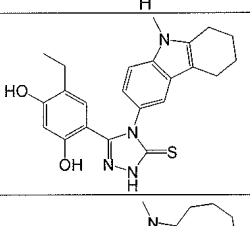
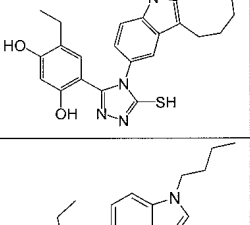
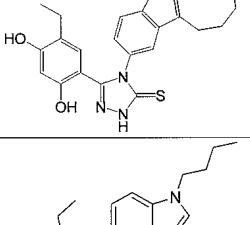
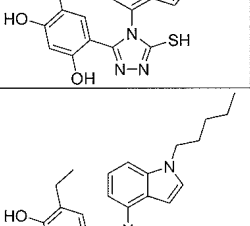
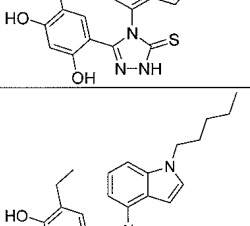
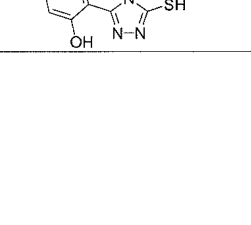
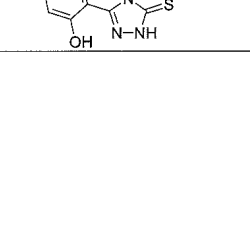
[0503]

181			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(바이페닐-3-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
182			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(2-메틸-5-히드록시메틸-페닐)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
183			3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(1-디메틸카르바모일-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
184			3-(2,4,5-트리히드록시-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
185			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(2,3-디메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
186			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(3-t-부틸-4-메톡시-페닐)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸

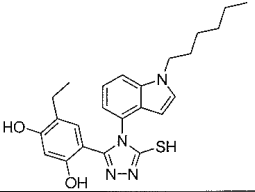
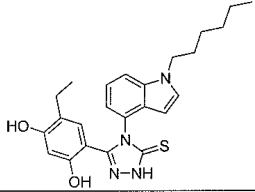
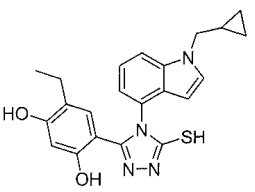
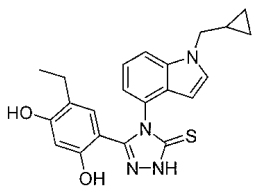
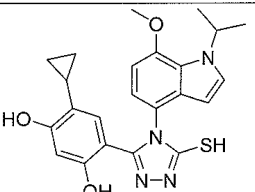
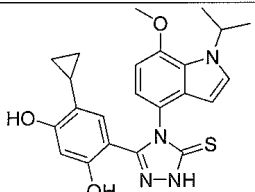
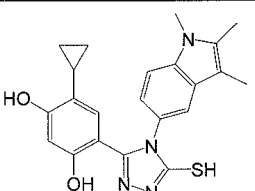
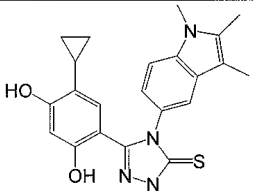
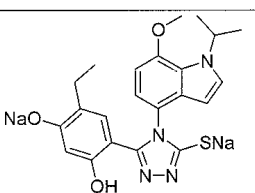
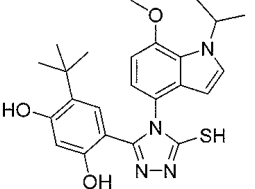
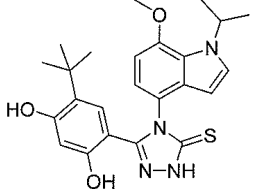
[0504]

187		3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-에틸-1H-벤조이미다졸-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸, HCl 염
188		3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-이소프로필-7-메톡시-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
189		3-(2,4-디히드록시-5-시클로프로필-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
190		3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-프로필-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
191		3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-아세틸-2,3-디메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
192		3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(2-메틸-3-에틸-벤조이미다졸-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸

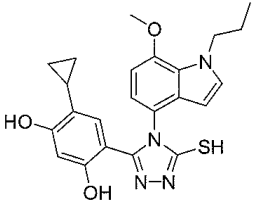
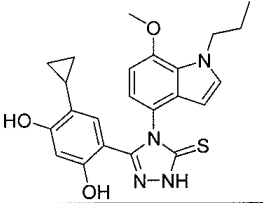
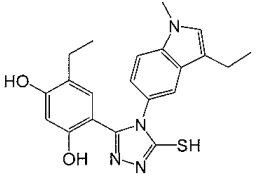
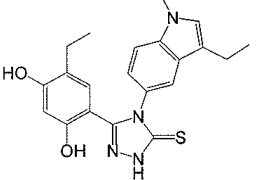
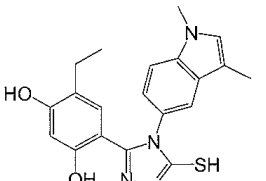
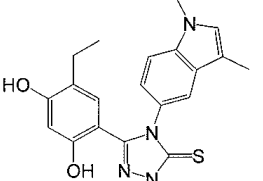
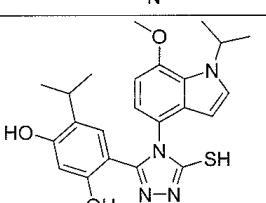
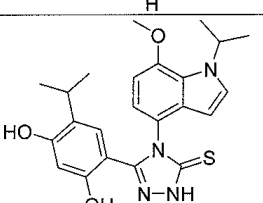
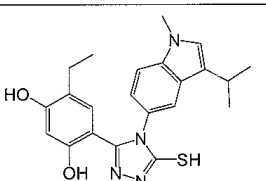
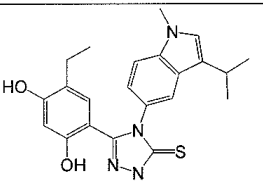
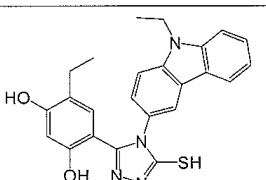
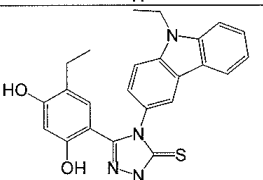
[0505]

193			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-에틸-2-메틸-벤즈이미다졸-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
194			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-프로필-2,3-디메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
195			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(N-메틸-테트라히드로카르보졸-7-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
196			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(N-메틸-시클로노난[a]인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
197			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-n-부틸-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
198			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-n-펜틸-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸

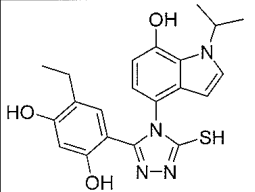
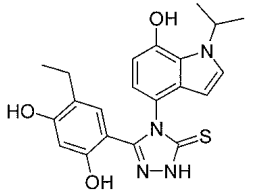
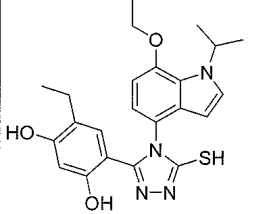
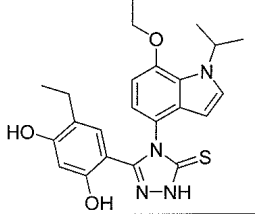
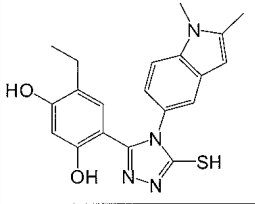
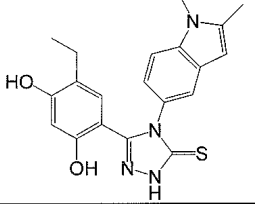
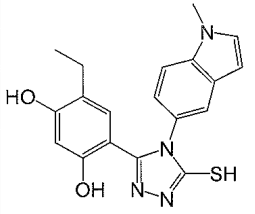
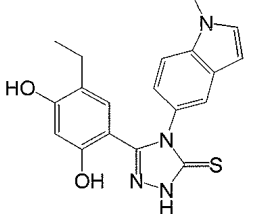
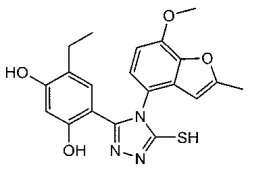
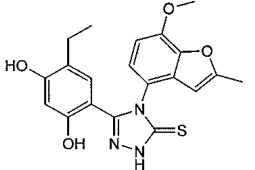
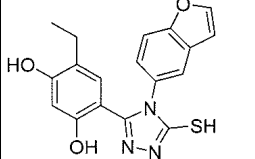
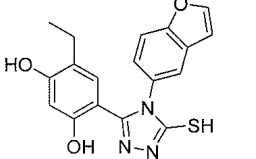
[0506]

199			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-n-헥실-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
200			3-(2,4-디히드록시-5-시클로프로필-페닐)-4-(1-(1-메틸시클로프로필)-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
201			3-(2,4-디히드록시-5-시클로프로필-페닐)-4-(1-이소프로필-7-메톡시-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
202			3-(2,4-디히드록시-5-시클로프로필-페닐)-4-(1,2,3-트리메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
203			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-이소프로필-7-메톡시-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸 이나트륨 염
204			3-(2,4-디히드록시-5-3-tert-부틸-페닐)-4-(1-이소프로필-7-메톡시-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸

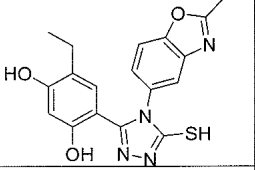
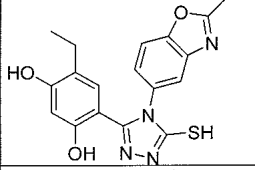
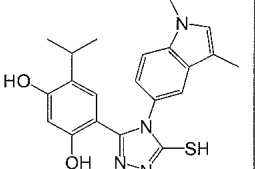
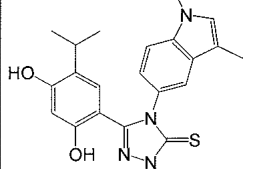
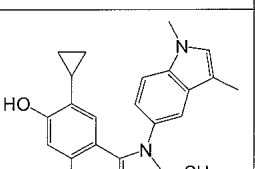
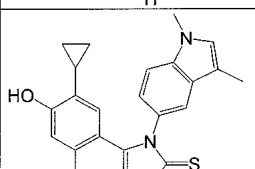
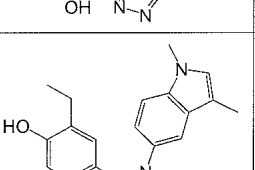
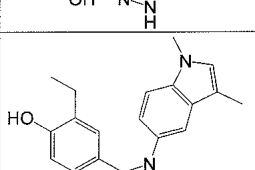
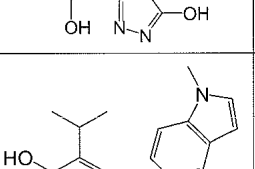
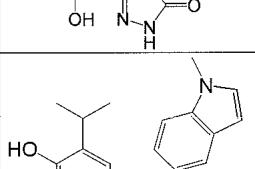
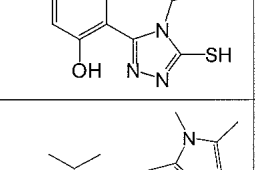
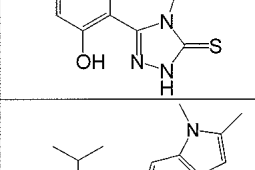
[0507]

205			3-(2,4-디히드록시-5-시클로프로필-페닐)-4-(1-(3-(2,4-디히드록시-5-(시클로프로필-7-메톡시-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
206			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-메틸-3-에틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
207			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1,3-디메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
208			3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1-(3-(2,4-디히드록시-5-(이소프로필-7-메톡시-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
209			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-메틸-3-이소프로필-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
210			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(N-에틸-카르보줄-7-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸

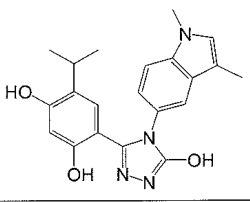
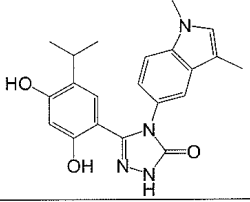
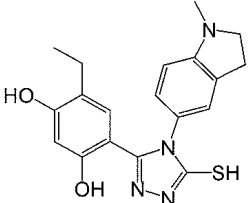
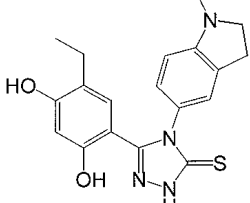
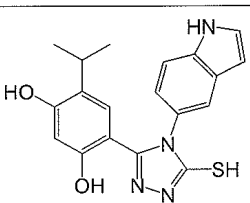
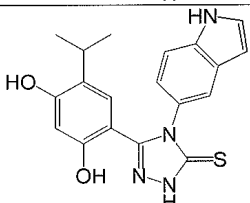
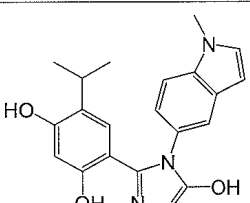
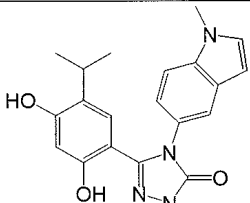
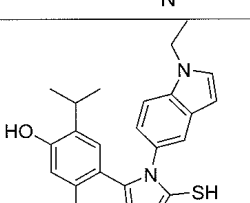
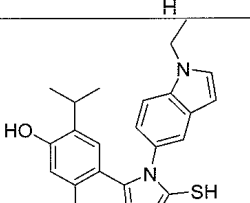
[0508]

211			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-이소프로필-7-히드록시-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
212			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-이소프로필-7-메톡시-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
213			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1,2-디메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
214			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(N-메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
215			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(2-메틸-7-메톡시-벤조푸란-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸
216			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(벤조푸란-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4]트리아졸

[0509]

217			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(2-메틸-1,3-벤즈옥사즈-5-일)-5-메르캅토-1,2,4] 트리아졸
218			3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1,3-디메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-1,2,4] 트리아졸
219			3-(2,4-디히드록시-5-시클로프로필-페닐)-4-(1,3-디메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-1,2,4] 트리아졸
220			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1,3-디메틸-인돌-5-일)-5-히드록시-1,2,4] 트리아졸
221			3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(N-메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-1,2,4] 트리아졸
222			3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1,2-디메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-1,2,4] 트리아졸

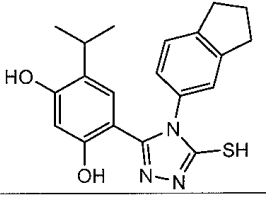
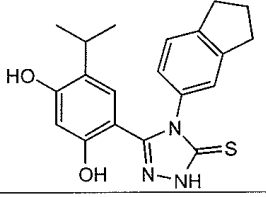
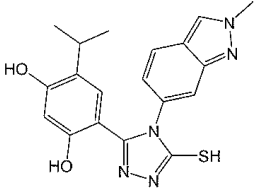
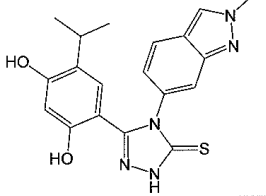
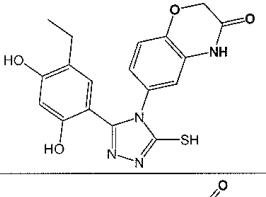
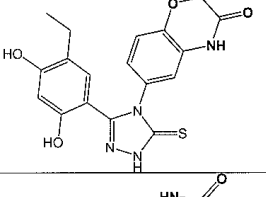
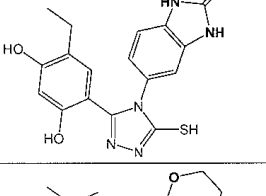
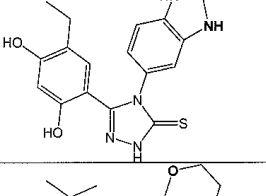
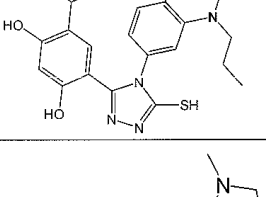
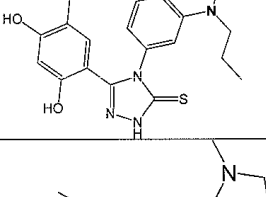
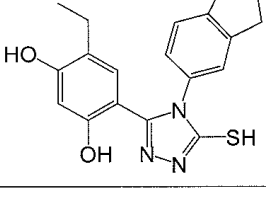
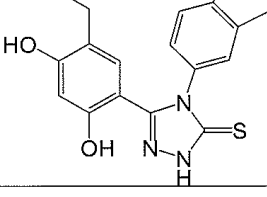
[0510]

223			3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1,3-디메틸-인돌-5-일)-5-히드록시-[1,2,4] 트리아졸
224			3-(2,4-디히드록시-5-시클로프로필-페닐)-4-(1-메틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
225			3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1H-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
226			3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1-메틸-인돌-5-일)-5-히드록시-[1,2,4] 트리아졸
227			3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1-에틸-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸

[0511]

228		3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1-프로필-인돌-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
229		3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1-메틸-2-트리플루오로메틸-벤즈이미다졸-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
230		3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1-메틸-인다졸-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
231		3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1-메틸-인다졸-6-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
232		3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1-이소프로필-인돌-4-일)-5-히드록시-[1,2,4] 트리아졸
233		3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸

[0512]

234			3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(인단-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
235			3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(2-메틸-인다졸-6-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
236			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(3-옥소-벤조[1,4]옥사진-6-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
237			3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(2-옥소-1,3-디히드로-벤조이미다졸-5-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
238			3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(2H-벤조[1,4]옥사진-6-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸
239			4-에틸-6-[5-메르캅토-4-(1-메틸-2,3-디히드로-1H-인돌-5-일)-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤젠-1,3-디올

[0513]

240			5-(3-(5-에틸-2,4- 디히드록시페닐)-5- 메르캅토-4H-1,2,4- 트리아졸-4-일)인돌린- 2-온
241			5-(3-(5-에틸-2,4- 디히드록시페닐)-5- 메르캅토-4H-1,2,4- 트리아졸-4-일)-1H- 벤조[d]이미다졸- 2(3H)-온
242			5-(3-(5-에틸-2,4- 디히드록시페닐)-5- 메르캅토-4H-1,2,4- 트리아졸-4-일)-1- 메틸인돌린-2-온
243			4-이소프로필-6-(5- 메르캅토-4-(4- 프로필-3,4-디히드로- 2H- 벤조[b][1,4]옥사진-6- 일)-4H-1,2,4- 트리아졸-3-일)벤젠- 1,3-디올
244			6-(3-(5-에틸-2,4- 디히드록시페닐)-5- 메르캅토-4H-1,2,4- 트리아졸-4-일)-2H- 벤조[b][1,4]옥사진- 3(4H)-온
245			6-(3-(5-에틸-2,4- 디히드록시페닐)-5- 메르캅토-4H-1,2,4- 트리아졸-4-일)-3- 메틸벤조[d]티아졸- 2(3H)-온

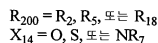
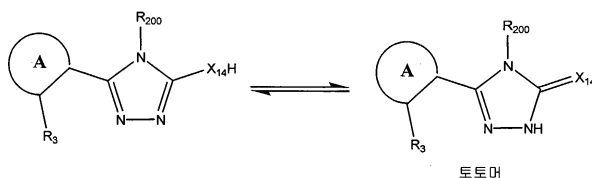
[0514]

246			6-(3-(5-에틸-2,4- 디히드록시페닐)-5- 메르캅토-4H-1,2,4- 트리아졸-4- 일)벤조[d]티아졸- 2(3H)-온
-----	--	--	---------------------------------------------------------------------------------------

[0515]

[0516]

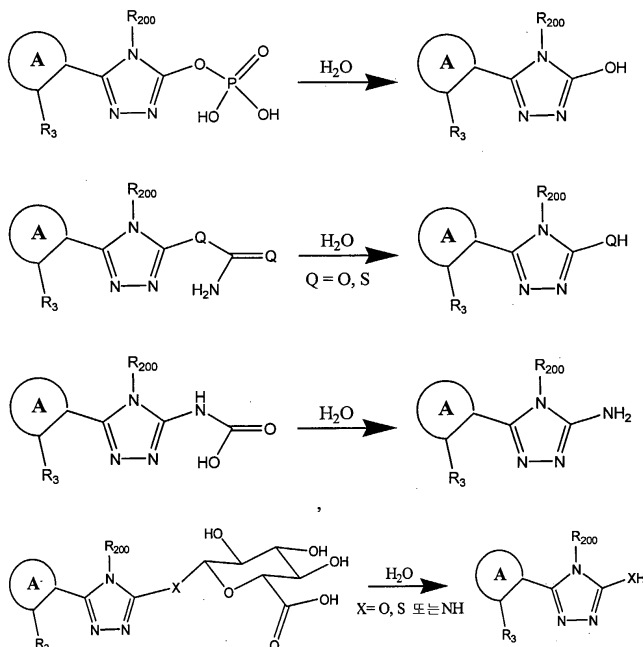
본 발명의 바람직한 화합물은 하기 나타낸 바와 같이 토토머 구조를 형성할 수 있고, 표 1에 나타낸 토토머 구조로 예시될 수 있는 화합물이다.



[0517]

[0518]

유사하게, 전구약물, 즉 생체내에서 본 발명의 화합물로 대사되거나 가수분해될 수 있는 화합물이 본 설명에 포함된다. 예를들어, 본 발명의 화합물의 하기 구체예가 하기의 반응으로 생체내에서 생성될 수 있다:



[0519]

[0520]

상기 식에서, R_{200} 은 R_2 , R_5 또는 R_{18} 이다.

[0521]

당업자는 본 설명에 포함되는 전구약물을 수득하기 위해 기타 가수분해가능한 보호기가 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있음을 이해할 것이다.

[0522]

임의의 이론으로 한정하고자 하는 바는 아니지만, 본 발명의 화합물은 상기 나타낸 토토머 형태에서 Hsp90에 우선적으로 결합하여, Hsp90의 활성을 억제하는 것으로 생각된다.

[0523]

C. 본 발명의 화합물을 제조하는 방법

[0524]

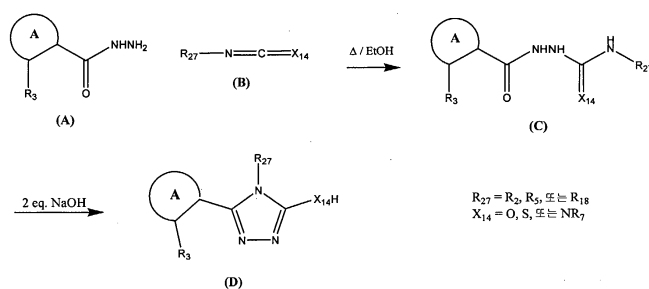
본 발명의 화합물은 널리 공지된 표준적인 합성 방법, 예를들어 문헌[March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure, 4th ed., 1992]의 방법을 통해 수득될 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 히드라지드 (A)를 알코올 중에서 이소시아네이트 ($XH = O$), 이소티오시아네이트 ($X_{14} = S$) 또는 카르보디이미드 ($X_{14} = NR_7$) (B)와 함께 가열하여 중간체 (C)를 형성함으로써 수득될 수 있다. 중간체 (C)는 이를 약 2 몰 당량의 NaOH를 포함하는 수용액에서 가열 (하기 반응식 I 참조)함으로써 고리화되어 트리아졸 코어 (D)가 형성될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물 및 중간체를 제조하는데 유용한 출발 물질은 시판되거나, 공지된 합성 방법 및 시약을 이용하여 시판되는 물질로부터 제조될 수 있다. 예를들어, 히드라지드는 에스테르 (예를들어, 2,4-디히드록시벤조산 메틸 에스테르) 또는 산 클로라이드를 히드라진과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이소시아네이트 및 이소티오시아네이트 (X_{14} 는 각각 O 또는 S임)는 일차 아민기를 지니는 화합물로부터 다수의 방법으로 형성될 수 있다. 예를들어, 일차 아민은 포스젠 또는 티오포스젠과 반응되어 각각 이소시아네이트 또는 이소티오시아네이트를 형성할 수 있다. 대안적으로, 시아네이트 또는 티오시아네이트 이온은 알킬 할라이드와 반응되어 알킬 이소시아네이트 또는 알킬 이소티오시아네이트를 형성할 수 있다. 또한, 이소티오시아네이트는 디아조늄 염과 티오시아네이트 이온을 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 카르보디이미드 (X_{14} 는 NR_7 임)는

탈수제, 예를들어 피리딘 중의 토실 클로라이드, POCl_3 , PCl_5 , P_2O_5 -피리딘 및 $\text{Ph}_3\text{PBr}_2\text{-Et}_3\text{N}$ 을 이용하여 우레아의 탈수에 의해 제조될 수 있다. 이소시아네이트, 티오이소시아네이트 및 카르보디이미드를 제조하는 기타 방법은 전체 교시가 참조로서 본원에 포함된 문헌[March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure, 4th ed., 1992]에서 발견될 수 있다.

[0525] 화학식 (IV) 및 (V)로 나타낸 화합물은 반응식 I에 도시된 화합물과 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[0526] 반응성의 작용기는 하나 이상의 반응 단계 동안 보호된 후, 탈보호되어 본래의 기능을 회복할 수 있다. 히드록실기에 대한 적절한 보호기의 예는 벤질, 메톡시메틸, 알릴, 트리메틸실릴, 3차-부틸디메틸실릴, 아세테이트 등을 포함한다. 적절한 아민 보호기의 예는 벤질옥시카르보닐, 3차-부톡시카르보닐, 3차-부틸, 벤질 및 플루오레닐메틸옥시-카르보닐(Fmoc)을 포함한다. 적절한 티올 보호기의 예는 벤질, 3차-부틸, 아세틸, 메톡시메틸 등을 포함한다. 기타 적절한 보호기는 당업자에게 널리 공지되어 있고, 문헌[T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1981]에서 발견된 것을 포함한다.

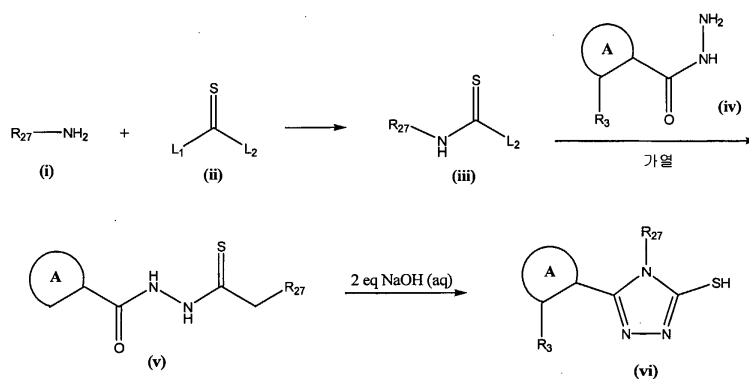
[0527] 반응식 I: 본 발명의 트리아졸 화합물의 합성



[0528]

[0529] 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 대안적 방법은 반응식 II에 제시되어 있다. 이러한 방법에서, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 알킬 아민 화합물 (i)은 두개의 이탈기인 L1 및 L2, 예를들어 이미다졸-1-일기를 지니는 티오펜 (ii)과 함께 대략 실온에서 교반되어, 화합물 (iii)을 형성한다. 통상적으로, 티오펜 화합물은 화합물 (i)과 비교하여, 약 1.05 당량 내지 약 1.3 당량의 약간의 몰과량으로 존재한다. 이후, 화합물 (iii)은 용매중에서 히드라지드 화합물 (iv)와 조합되고, 약 0.5 내지 5 시간 동안 약 50°C 내지 약 500°C로 가열되어, 화합물 (v)를 형성한다. 통상적으로, 화합물 (iii) 및 화합물 (iv)는 화합물 (iv)와 비교하여, 대략 등몰비 또는 약간의 과량의 화합물 (iii), 예를들어 약 1.01 내지 약 1.1 몰당량의 화합물 (iii)로 존재할 수 있다. 이후, 화합물 (v)는 이를 약 2 몰당량의 NaOH를 함유하는 수용액 중에 현탁시켜, 이러한 수용액을 약 0.5 시간 내지 약 2 시간 동안 약 75°C 내지 약 110°C로 가열함으로써 고리화되어 본 발명의 트리아졸 화합물 (vi)이 형성될 수 있다. 통상적으로, 화합물 (v)를 함유하는 NaOH 용액은 비활성 가스, 예를들어 질소 또는 아르곤을 버블링(bubbling)시키고, 이에 통과시킴으로써 가열 전에 가스가 제거된다.

[0530] 반응식 II: 본 발명의 트리아졸 화합물의 대안적 합성법

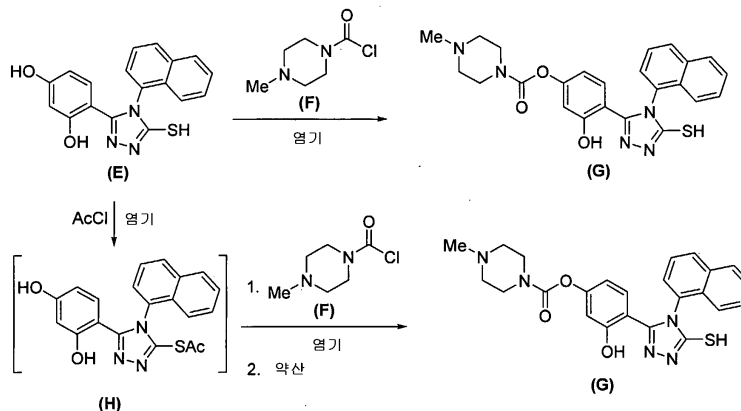


[0531]

[0532] 한 구체예에서, 본 발명의 화합물의 고리 A는 2,4-디히드록시페닐기이다. 이러한 구체예에서, 4-히드록시기를 생체내에서 가수분해될 수 있는 부분을 이용하여 보호시킴으로써 전구약물을 제조하는 것이 때때로 바람직하다. 4-히드록시기의 보호는 본 발명의 화합물의 순환 반감기를 개선시키는 것으로 예상된다. 또한, 4-히드록시기로 첨가되는기가 본 발명의 화합물의 가용성을 증가시키는 것이 바람직하다. 한 구체예에서, 4-메틸-피페리딘-1-

카르바모일기가 4-히드록시기를 보호하기 위해 사용된다 (반응식 III 참조). 이러한 구체예에서, 본 발명의 화합물, 예를 들어 화합물 (E)는 염기의 존재하에서 약 1 몰당량의 4-메틸-피페리딘-1-카르보닐 클로라이드 (F)로 처리되어 4-히드록시기가 보호된 화합물 (G)를 형성한다. 대안적으로, 머캅토기가 우선 염기의 존재하에서 약 1 몰당량의 아실 클로라이드와 반응시켜 중간체 (H)를 형성시킴으로써 보호될 수 있다. 중간체 (H)는 염기의 존재하에서 약 1 몰당량의 4-메틸-피페리딘-1-카르보닐 클로라이드 (F)와 반응된 후, 약산으로 처리되어 아세틸기가 제거됨으로써 화합물 (G)를 형성할 수 있다.

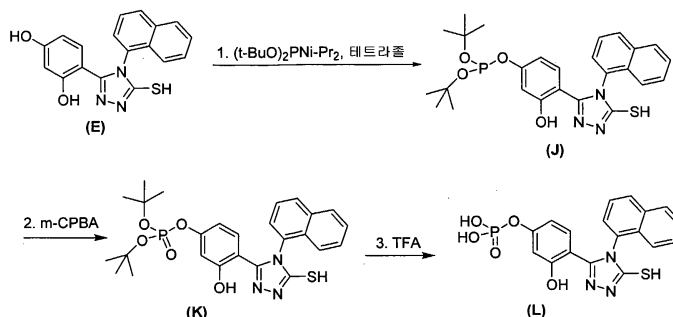
[0533] 반응식 III: 본 발명의 화합물의 4-히드록시기가 4-메틸-피페리딘-1-카르바모일로 보호된 전구약물의 제조



[0534]

[0535] 본 발명의 화합물의 또 다른 전구약물은 4-히드록시기에 포스페이트기를 첨가함으로써 형성될 수 있다 (반응식 IV). 이러한 구체예에서, 본 발명의 화합물, 예를 들어 화합물 (E)는 테트라졸의 존재하에서 약 1 몰당량의 디이소프로필 포스포라미도스(phosphoramidous) 산 디-t-부틸 에스테르로 처리하여 화합물 (J)가 생성된다. 이후, 포스포러스기는 m-CPBA로 산화되어 화학식 K의 인산 디-t-부틸 에스테르기를 형성한다. 이후, t-부틸기는 트리플루오로아세트산 (TFA)으로 가수분해되어 인산기 또는 화합물 L을 생성시킨다.

[0536] 반응식 IV: 본 발명의 화합물의 4-히드록시기가 포스페이트기로 보호된 전구약물의 제조



[0537]

[0538] D. 본 발명의 화합물의 용도

[0539] 본 발명은 본 발명의 하나 이상의 화합물, 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 피검체, 바람직하게는 인간 피검체에 투여하여 Hsp90의 활성을 억제하거나, 증식 장애, 예를 들어 암, 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방하거나, 치료하거나, 관리하거나, 개선시키는 것을 포함하는 치료법에 관한 것이다. 한 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 하나 이상의 화합물을 투여함으로써 c-키트의 비정상적 발현 및/또는 활성화가 신생물성 병리에 기여하는 암을 치료하는 것에 관한 것이다.

[0540] 한 양태에서, 본 발명은 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), 또는 이의 임의의 구체예로 나타낸 화합물, 또는 표 1에 나타낸 화합물의 유효량을 세포에 투여하는 것을 포함하여, 세포 내에서 Hsp90의 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 화합물은 피검체, 바람직하게는 포유동물, 더욱 바람직하게는 인간의 세포로 투여된다.

[0541] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), 또는 이의 임의의 구체예로 나타낸 화합물, 또는 표 1에 나타낸 화합물의 유효량을 포유동물에 투여하는 것을 포함하여, 포유동물의 증식성 장애를 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 화합물은 증식성

장애를 치료하거나 예방하기 위해 사람에게 투여된다. 또 다른 구체예에서, 증식성 장애는 암이다. 또 다른 구체예에서, 화합물은 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 투여된다. 한 바람직한 구체예에서, 추가의 치료제는 항암제이다.

[0542] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), 또는 이의 임의의 구체예로 나타낸 화합물, 또는 표 1에 나타낸 화합물의 유효량을 포유동물에 투여하는 것을 포함하여, 포유동물의 암을 치료하는 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 화합물은 암을 치료하거나 예방하기 위해 인간에게 투여된다. 또 다른 구체예에서, 화합물은 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 투여된다. 한 바람직한 구체예에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 항암제이다.

[0543] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), 또는 이의 임의의 구체예로 나타낸 화합물, 또는 표 1에 나타낸 화합물의 유효량을 포유동물에 투여하는 것을 포함하여, 포유동물의 c-Kit 관련 암을 치료하는 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 화합물은 c-Kit 관련 암을 치료하거나 예방하기 위해 인간에게 투여된다. 또 다른 구체예에서, 화합물은 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여된다. 한 바람직한 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 항암제이다.

[0544] 1. c-Kit 관련 암

[0545] c-Kit에 대한 SCF 결합은 조혈 줄기세포 및 전구세포를 아포토시스로부터 보호함으로써 (Lee, et al., 1997, J. Immunol., 159:3211-3219), 콜로니 형성 및 조혈에 기여한다. c-Kit의 발현은 급성 골수구성 백혈병 (AML)에서 빈번히 관찰되고, 때때로 급성 림프구성 백혈병 (ALL)에서 관찰된다 (참조: Sperling, et al., 1997, Haemat., 82:617-621; Escribano, et al., 1998, Leuk. Lymph., 30:459-466). c-Kit는 대부분 AML 세포에서 발현되지만, 이의 발현은 질병 진행의 예후인 것으로 보이지는 않는다 (Sperling, et al., 1997, Haemat., 82:617-621). 그러나, SCF는 AML 세포를 화학치료제에 의해 유도되는 아포토시스로부터 보호한다 (Hassan, et al., 1996, Acta. Hem., 95:251-262). 따라서, 본 발명의 화합물에 의한 Hsp90의 억제에 의해 야기된 c-Kit의 분해는 상기 작용제의 효능을 향상시킬 것이고, AML 세포의 아포토시스를 유도할 수 있다.

[0546] 골수형성이상 증후군 (Sawada, et al., 1996, Blood, 88:319-327) 또는 만성 골수 백혈병 (CML) (Sawai, et al., 1996, Exp. Hem., 2:116-122)을 지닌 환자로부터의 세포의 클론 성장이 기타 사이토키인과 조합된 SCF에 의해 현저하게 향상되는 것으로 밝혀졌다. CML은 골수의 필라델피아 염색체 양성 세포의 확장을 특징으로 하는데 (Verfaillie, et al., 1998, Leuk., 72:136-138), 이는 주로 아포토시스 사멸의 억제로부터 기인되는 듯 하다 (Jones, 1997, Curr. Opin. One, 9:3-7). 필라델피아 염색체의 생성물인 p210.sup.BCR-ABL는 아포토시스의 억제를 매개하는 것으로 보고되었다 (Bedi, et al., 1995, Blood, 56:1148-1158). p210.sup.BCR-ABL 및 c-Kit RTK 둘 모두는 아포토시스를 억제하고, p62.sup.dok은 기질인 것으로 제시되었으므로 (Carpino, et al., 1997, Cell, 55:197-204), 상기 키나아제에 의해 매개된 클론 확장이 통상적인 신호전달 경로를 통해 발생하는 것이 가능하다. 그러나, c-Kit는 또한 p210.sup.BCR-ABL과 직접적으로 상호작용하는 것이 보고되었는데 (Hallek, et al., 1996, Brit. J. Haem., 94:5-16), 이는 c-Kit가 CML 병리에서 보다 원인이 되는 역할을 지닐 수 있다는 것을 암시한다. 따라서, 본 발명의 화합물에 의한 Hsp90의 억제에 의해 야기된 c-Kit의 분해는 CML의 치료에 유용한 것으로 입증될 것이다.

[0547] 정상적인 직장결장 점막층은 c-Kit를 발현하지 않는다 (Bellone, et al., 1997, J. Cell Physiol, 172: 1-11). 그러나, c-Kit는 직장결장 암종에서는 빈번히 발현되고 (Bellone, et al., 1997, J. Cell Physiol., 172: 1-11), SCF 및 c-Kit의 자가분비 고리가 여러 결장 암종세포주에서 관찰되었다 (Toyota, et al., 1993, Turn. Biol, 74:295-302; Lahm, et al, 1995, Cell Growth & Differ., 6:1111-1118; Bellone, et al, 1997, J. Cell Physiol, 772:1-11). 더욱이, 중화 항체의 사용에 의한 자가분비 고리의 방해 (Lahm, et al, 1995, Cell Growth & Differ., 6:1111-1118), 및 c-Kit 및/또는 SCF의 하향조절은 세포 증식을 현저하게 억제한다 (Lahm, et al, 1995, Cell Growth & Differ., 6:1111-1118; Bellone, et al, 1997, J. Cell Physiol, 772:1-11).

[0548] SCF/c-Kit 자가분비 고리는 위 암종세포주에서 관찰되었고 (Turner, et al, 1992, Blood, 50:374-381; Hassan, et al, 1998, Digest. Dis. Science, 43:8-14), 구성 c-Kit 활성화가 또한 위장관 기질 종양 (GIST)에 중요한 듯 하다. GIST는 소화계의 가장 흔한 중간엽 종양이다. GIST의 90% 이상이 c-Kit를 발현하고, 이는 카잘(Cajal)의 간질 세포 (ICC)로부터의 상기 종양 세포의 추정적 기원과 일치된다 (Hirota, et al, 1998, Science, 279:511-580). 여러 다양한 환자로부터의 GIST에서 발현된 c-Kit는 구성 활성화를 인도하는 세포내 근처막 도메인 내에 돌연변이를 지니는 것으로 관찰되었다 (Hirota, et al., 1998, Science 279:577-580). 따

라서, 본 발명의 화합물에 의한 Hsp90의 억제에 의해 야기된 c-키트의 분해는 상기 암을 치료하기 위한 효능적인 방법이 될 것이다.

[0549] 남성 생식세포 종양은 조직학적으로 생식 세포 특성을 보유하는 정상피종, 및 배아 분화의 특징을 나타낼 수 있는 비정상피종으로 분류되었다. 정상피종 및 비정상피종 둘 모두는 상피내암종 (CIS)으로 명명된 침습전 단계로부터 개시되는 것으로 생각된다 (Murty, et al, 1998, Sem. Oncol, 25:133-144). c-키트 및 SCF 둘 모두는 배아형성 동안 정상적인 생식샘 발달에 필수적인 것으로 보고되었다 (Loveland, et al, 1997, J. Endocrinol, 755:337-344). 수용체 도는 리간드의 손실은 생식 세포가 결여된 동물을 야기시킨다. 생후 시험에서, c-키트는 레이디히 (Leydig) 세포에서 발현되는 반면, SCF는 세르톨리 (Sertoli) 세포에서 발현되는 것으로 밝혀졌다 (Loveland, et al, 1997, J. Endocrinol, 153:337-344). 고환 종양은 인간 유두종 바이러스 16 (HPV 16) E6 및 E7 종양유전자를 발현하는 트랜스제닉 마우스에서 레이디히 세포로부터 높은 빈도로 발달한다 (Kondoh, et al, 1991, J. Virol, 65:3335-3339; Kondoh, et al, 1994, J. Urol, 752:2151-2154). 이들 종양은 c-키트 및 SCF 둘 모두를 발현하고, 자가분비 루프는 E6 및 E7와의 회합에 의한 기능성 p53 및 망막모세포종 유전자 생성물의 세포 손실과 관련된 종양형성 (Kondoh, et al, 1995, Oncogene, 70:341-347)에 기여할 수 있다 (Dyson, et al, 1989, Science, 243:934-937; Werness, et al, 1990, Science, 248:16-19; Scheffher, et al, 1990, Cell, (53:1129-1136). SCF (Kondoh, et al, 1995, Oncogene, 70:341-347) 또는 c-키트 (Li, et al, 1996, Cane. Res., 5(5:4343-4346)의 불완전한 신호전달 돌연변이는 HPV16 E6 및 E7를 발현하는 마우스에서 고환 종양의 형성을 억제하였다. c-키트 키나아제 활성화는 상기 동물에서 종양형성에 중요하므로, Hsp90를 억제함으로써 c-키트의 분해를 야기시키는 본 발명의 화합물은 인간 유두종 바이러스와 관련된 고환 종양을 예방하거나 치료하는데 유용할 것이다.

[0550] 생식 세포 종양에서의 c-키트의 발현은 수용체가 대부분의 상피내암종 및 정상피종에 의해 발현되지만, c-키트는 주로 소수의 비정상피종에서 발현되는 것을 나타낸다 (Strohmeyer, et al, 1991, Cane. Res., 57:181 1-1816; Rajpert-de Meyts, et al, 1994, Int. J. Androl, 77:85-92; Izquierdo, et al, 1995, J. Pathol, 777:253-258; Strohmeyer, et al, 1995, J. Urol, 755:511-515; Bokenmeyer, et al, 1996, J. Came. Res., Clin. Oncol, 722:301-306; Sandlow, et al, 1996, J. Androl, 77:403-408). 따라서, 본 발명의 화합물에 의한 Hsp90의 억제에 의해 야기된 c-키트의 분해는 상기 암의 치료를 위한 효능적인 방법이 될 것이다.

[0551] SCF 및 c-키트는 발달하는 설치류의 중추신경계를 통해 발현되고, 발현 패턴은 신경외배엽 세포의 성장, 이동 및 분화에서의 역할을 암시한다. SCF 및 c-키트의 발현이 또한 성인 뇌에서 보고되었다 (Hamel, et al., 1997, J. Neuro-Onc, 35:327-333). c-키트의 발현은 또한 정상적인 인간 뇌 조직에서 관찰되었다 (Tada, et al. 1994, J. Neuro., 50: 1063-1073). 대부분 두개내 종양으로 정의되는 교모세포종 및 성상세포종은 성상세포의 신생물 전환으로부터 발생한다 (Levin, et al, 1997, Principles & Practice of Oncology, 2022-2082). c-키트의 발현은 교모세포종 세포주 및 조직에서 관찰되었다 (Berdel, et al, 1992, Cane. Res., 52:3498-3502; Tada, et al, 1994, J. Neuro., 50:1063-1073; Stanulla, et al, 1995, Act. Neuropath., 59:158-165).

[0552] c-키트와 성상세포종 병리와의 관계는 덜 명백하다. 정상 성상세포에서의 c-키트의 발현이 보고되었으나 (Natali, et al, 1992, Int. J. Cane, 52:197-201), (Tada, et al 1994, J. Neuro., 50:1063-1073), 기타 보고에서는 발현되지 않았다 (Kristt, et al, 1993, Neuro., 35:106-115). 전자의 경우, 높은 정도의 종양에서 높은 수준의 c-키트 발현이 관찰 (Kristt, et al, 1993, Neuro., 33:106-115)된 반면, 후자의 경우, 연구자들은 성상세포종에서 어떠한 발현도 검출할 수 없었다. 또한, 신경모세포종에서의 c-키트 및 SCF 발현의 모순적인 보고가 존재한다. 한 연구에서는 신경모세포종 세포주가 종종 SCF를 발현하지만, c-키트를 드물게 발현하는 것이 밝혀졌다. 원발성 종양에서, c-키트는 약 8%의 신경모세포종에서 검출되는 반면, SCF는 18%의 종양에서 발견되었다 (Beck, et al., 1995, Blood, 55:3132-3138). 대조적으로, 기타 연구 (Cohen, et al, 1994, Blood, 84:3465-3472)에서는 시험된 모든 14개의 신경모세포종 세포주가 c-키트/SCF 자가분비 루프를 함유하였고, 수용체 및 리간드 둘 모두의 발현이 시험된 종양 샘플의 45%에서 관찰된 것이 보고되었다. 두개의 세포주에서, 항-c-키트 항체는 세포 증식을 억제하였는데, 이는 SCF/c-키트 자가분비 루프가 성장에 기여한 것을 암시한다 (Cohen, et al., 1994, Blood, 84:3465-3412). 따라서, 본 발명의 화합물의 Hsp90의 억제에 의해 야기된 c-키트의 분해는 중추신경계의 일부 종양을 치료하기 위한 효능적인 방법이 될 것이다.

[0553] 2. 난치성 암의 복합 요법 및 치료

[0554] 본 발명은 또한 본 발명의 하나 이상의 화합물 및 하나 이상의 기타 치료제 (예를들어, 증식성 장애, 예를들어 암, 또는 이러한 증식성 장애와 관련된 하나 이상의 증상을 예방하거나, 치료하거나, 개선시키기 위해 현재 사

용되거나, 사용되었거나, 이에 유용하거나 이에 사용하기 위해 개발된 하나 이상의 예방제 또는 치료제)를 이를 필요로 하는 피검체에 투여하는 것을 포함하여, 증식성 장애, 예를 들어 암, 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방하거나, 치료하거나, 관리하거나, 개선시키는 방법을 제공한다.

[0555] 본 발명의 복합 요법의 예방제 또는 치료제는 연속적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 한 특정 구체예에서, 본 발명의 복합 요법은 하나 이상의 화합물 및 상기 화합물과 동일한 작용 메커니즘을 지니는 하나 이상의 기타 기타 치료제 (예를 들어, 또 다른 예방제 또는 치료제)를 포함한다. 또 다른 특정 구체예에서, 본 발명의 복합 요법은 본 발명의 하나 이상의 화합물 및 상기 화합물과 상이한 작용 메커니즘을 지니는 하나 이상의 기타 치료제 (예를 들어, 또 다른 예방제 또는 치료제)를 포함한다. 특정 구체예에서, 본 발명의 복합 요법은 추가 또는 상승작용적 효과를 지니는 화합물과 함께 작용함으로써 본 발명의 하나 이상의 화합물의 예방 효과 또는 치료 효과를 개선시킨다. 특정 구체예에서, 본 발명의 복합 요법은 치료제 (예를 들어, 예방제 또는 치료제)와 관련된 부작용을 감소시킨다. 특정 구체예에서, 본 발명의 복합 요법은 하나 이상의 치료제의 유효량을 감소시킨다.

[0556] 복합 요법의 예방제 또는 치료제는 동일한 약제 조성물로 피검체, 바람직하게는 인간 피검체에 투여될 수 있다. 대안적 구체예에서, 복합 요법의 예방제 또는 치료제는 별개의 약제 조성물로 피검체에 동시에 투여될 수 있다. 예방제 또는 치료제는 동일하거나 상이한 투여 경로로 피검체에 투여될 수 있다.

[0557] 한 특정 구체예에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제 조성물은 증식성 장애, 예를 들어 암, 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방하거나, 치료하거나, 관리하거나, 개선시키기 위해 피검체, 바람직하게는 인간에 투여된다. 본 발명에 따라서, 본 발명의 약제 조성물은 또한 하나 이상의 기타 작용제 (예를 들어, 증식성 장애 또는 이의 증상을 예방하거나, 치료하거나, 개선시키기 위해 현재 사용되거나, 사용되었거나, 이에 유용한 것으로 공지된 예방제 또는 치료제)를 포함할 수 있다.

[0558] 본 발명은 현존하는 작용 요법으로는 (완전하거나 부분적으로) 난치성인 피검체의 증식성 장애, 예를 들어 암, 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방하거나, 관리하거나, 치료하거나, 개선시키기 위한 방법을 제공하고, 이러한 방법은 본 발명의 하나 이상의 화합물의 유효량 및 하나 이상의 치료제 (예를 들어, 증식성 장애 또는 이의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 개선에 유용한 하나 이상의 예방제 또는 치료제)의 유효량을 피검체에 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 또한 임의의 기타 치료제(들)과 조합된 본 발명의 하나 이상의 화합물을 기타 치료제에 대해 난치성인 것으로 증명되고 상기 요법에 대해 더 이상 효과적이지 않은 환자에게 투여함으로써 증식성 장애 또는 이의 증상을 예방하거나, 치료하거나, 관리하거나, 개선시키는 방법을 제공한다.

[0559] 본 발명의 화합물 및/또는 기타 치료제는 당업자에게 공지된 임의의 경로에 의해 피검체에 투여될 수 있다. 투여 경로의 예는 비경구, 예를 들어 정맥내, 피내, 피하, 경구 (예를 들어, 흡입), 비내, 경폐 (국소), 점막 관통, 및 직장 투여를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0560] 3. 본 발명의 화합물과의 조합에 유용한 작용제

[0561] 임의의 이론으로 제한하고자 하는 바는 아니지만, 본 발명의 화합물은 암이 다중약물 내성이 된 피검체의 치료에 특히 유효할 수 있는 것으로 생각된다. 비록 화학치료제가 최초로 종양 퇴행을 야기시키지만, 현재 암을 치료하는데 사용되는 대부분의 작용제는 종양 퇴행에 대한 단지 하나의 경로를 표적으로 한다. 따라서, 다수의 경우에서, 하나 이상의 화학치료제를 이용한 치료 후에, 종양은 다중약물 내성이 발달하고, 더 이상 치료에 대해 긍정적으로 반응하지 않는다. Hsp90을 억제하는 장점중 하나는 대부분 신호 전달과 관련된 단백질 키나아제 또는 전사 인자인 Hsp90의 여러 내담자 단백질이 암의 발달과 관련된 것으로 밝혀진 것이다. 따라서, Hsp90의 억제는 종양 발달에 대한 여러 경로를 동시에 단락화(short circuiting)시키는 방법을 제공한다. 따라서, 단독 또는 기타 화학치료제와 조합된 본 발명의 Hsp90 억제제를 이용한 암의 치료가 현재 이용가능한 치료제에 비해 보다 양호한 종양의 퇴행 또는 제거를 야기시키고, 보다 호전적인 다중약물 내성의 발달을 덜 야기시킬 것이다.

[0562] 본 발명의 화합물과 공동 투여될 수 있는 항암제는 미세소관 형성을 향상시키고 안정화시키는 것으로 작용하는 널리 공지된 항암제인 "파클리탁셀"로도 언급되는 탁솔(Taxol™), 및 탁솔™의 유사체, 예를 들어 탁소텔(Taxotere™)을 포함한다. 공통적인 구조적 특징과 같은 기본 탁산 골격을 지니는 화합물이 또한 미세소관의 안정화 또는 억제로 인해 G2-M기에서 세포를 정지시키는 능력을 지니는 것으로 밝혀졌다.

[0563] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 기타 항암제는 아바스틴(Avastin), 아드리아마이신(Adriamycin), 닥티노마이신(Dactinomycin), 블레오마이신(Bleomycin), 빈블라스틴(Vinblastine), 시스플라틴(Cisplatin), 액티비신(acivicin); 아클라루비신(acclarubicin); 아코다졸 히드로클로라이드(acodazole hydrochloride); 아크로

닌(acronine); 아도젤레신(adozelesin); 알데스루킨(aldesleukin); 알트레타민(altretamine); 암보마이신(ambomycin); 아메탄트론 아세테이트(ametantone acetate); 아미노글루테티미드(aminogluthetimid); 암사크린(amsacrine); 아나스트로졸(anastrozole); 안트라마이신(anthracycline); 아스파라기나아제(asparaginase); 아스펠린(asperlin); 아자시티딘(azacitidine); 아제테파(azetepa); 아조토마이신(azotomycin); 바티마스탯(batimastat); 벤조테파(benzodepa); 비칼루타미드(bicalutamide); 비산트렌(bisantrene); 히드로클로라이드(hydrochloride); 비스나피드 디메실레이트(bisnafide dimesylate); 비젤레신(bizelesin); 블레오마이신 설페이트(bleomycin sulfate); 브레퀴나르 나트륨(brequinar sodium); 브로피리민(bropiridine); 부숴판(busulfan); 캅티노마이신(cactinomycin); 칼루스테론(calusterone); 카라세미드(caracemide); 카르베티머(carbetimer); 카르보플라틴(carboplatin); 카르무스틴(carmustine); 카루비신 히드로클로라이드(carubicin hydrochloride); 카르젤레신(carzelesin); 세데핑골(cedefingol); 클로람부실(chlorambucil); 키롤레마이신(cirolemycin); 클라드리빈(cladribine); 크리스나톨 메실레이트(crisnatol mesylate); 시클로포스파미드(cyclophosphamide); 시타라빈(cytarabine); 데카르바진(dacarbazine); 다우노루비신 히드로클로라이드(daunorubicin hydrochloride); 데시타빈(decitabine); 텍소르마플라틴(dexormaplatin); 데자구아닌(dezaguanine); 데자구아닌 메실레이트(dezaguanine mesylate); 디아지쿠온(diaziquone); 독소루비신(doxorubicin); 독소루비신 히드로클로라이드(doxorubicin hydrochloride); 드록시펜(droxifen); 드록시펜 시트레이트(droxifen citrate); 드로모스타놀론 프로피오네이트(dromostanolone propionate); 두아조마이신(duazomycin); 에다트렉세이트(edatrexate); 에플로르니틴 히드로클로라이드(eflornithine hydrochloride); 엘사미트루신(elsamitrucin); 엔로플라틴(enloplatin); 엔프로메이트(enpromate); 에피프로피딘(epipropidine); 에피루비신 히드로클로라이드(epirubicin hydrochloride); 에르부로졸(erbulozole); 에소루비신 히드로클로라이드(esorubicin hydrochloride); 에스트라무스틴(estramustine); 에스트라무스틴 포스페이트 나트륨(estramustine phosphate sodium); 에타니다졸(etanidazole); 에토포시드(etoposide); 에토포시드 포스페이트(etoposide phosphate); 에토프린(etoprine); 파드로졸 히드로클로라이드(fadrozole hydrochloride); 파자라빈(fazarabine); 펜레티나이드(fenretinide); 플록스우리딘(floxuridine); 플루다라빈 포스페이트(fludarabine phosphate); 플루오로우라실(fluorouracil); 플루오로시타빈(flurocitabine); 포스퀴돈(fosquidone); 포스트리엔 나트륨(fostriecin sodium); 겐시타빈(gemcitabine); 겐시타빈 히드로클로라이드(gemcitabine hydrochloride); 히드록시우레아(hydroxyurea); 이다루비신 히드로클로라이드(idarubicin hydrochloride); 이포스파미드(ifosfamide); 일모포신(ilmofofosine); 인터루킨 II (재조합 인터루킨 II, 또는 rIL2를 포함함), 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-1a; 인터페론 감마-1b; 이프로플라틴(iproplatin); 이리노테칸 히드로클로라이드(irinotecan hydrochloride); 란레오티드 아세테이트(lanreotide acetate); 레트로졸(letrozole); 루프롤리드 아세테이트(leuprolide acetate); 리아로졸 히드로클로라이드(liarozole hydrochloride); 로메트렉솔 나트륨(lometrexol sodium); 로무스틴(lomustine); 로속산트론 히드로클로라이드(losoxantrone hydrochloride); 마소프로콜(masoprocol); 마이탄신(maytansine); 메클로레타민 히드로클로라이드(mechlorethamine hydrochloride); 메게스트롤 아세테이트(megestrol acetate); 멜렌제스트롤 아세테이트(melengestrol acetate); 멜팔란(melphalan); 메노가릴(menogaril); 머캅토피린(mercaptopyrine); 메토포트렉세이트(methotrexate); 메토포트렉세이트 나트륨; 메토프린(metoprine); 메투레데파(meturedopa); 미틴도미드(mitindomide); 미토카르신(mitocarcin); 미토크로민(mitocromin); 미토길린(mitogillin); 미토말신(mitomalcin); 미토마이신(mitomycin); 미토스퍼(mitosper); 미토탄(mitotane); 미톡산트론 히드로클로라이드(mitoxantrone hydrochloride); 미코페놀산(mycophenolic acid); 노코다졸(nocodazole); 노갈라마이신(nogalamycin); 오르마플라틴(ormaplatin); 옥시수란(oxisuran); 페가스파라가아제(pegaspargase); 펠리오마이신(peliomycin); 펜타무스틴(pentamustine); 페플로마이신 설페이트(peplomycin sulfate); 퍼포스파미드(perfosfamide); 피포브로만(pipobroman); 피포숴판(piposulfan); 피록산트론 히드로클로라이드(piroxantrone hydrochloride); 플리카마이신(plicamycin); 플로메스탄(plomestane); 프로피머 나트륨(porfimer sodium); 프로피로마이신(porfiromycin); 프레드니무스틴(prednimustine); 프로카르바진 히드로클로라이드(procarbazine hydrochloride); 퓨로마이신(puromycin); 퓨로마이신 히드로클로라이드(puromycin hydrochloride); 피라조푸린(pyrazofurin); 리보프린(ribofrine); 로글레티미드(rogletimide); 사핑골(safingol); 사핑골 히드로클로라이드(safingol hydrochloride); 세무스틴(semustine); 심트라젠(simtrazene); 스파르포세이트 나트륨(sparfosate sodium); 스파르소마이신(sparsomycin); 스피로게르마늄 히드로클로라이드(spirogermanium hydrochloride); 스피로무스틴(spiromustine); 스피로플라틴(spiroplatin); 스트렙토니그린(streptonigrin); 스트렙토조신(streptozocin); 술로페누르(sulofenur); 탈리소마이신(talisomycin); 테코갈란 나트륨(tecogalan sodium); 테가푸르(tegafur); 텔록산트론 히드로클로라이드(teloxantrone hydrochloride); 테모포르핀(temoporphin); 테니포시드(teniposide); 테록시론(teroxirone); 테

스토락톤(testolactone); 티아미프린(thiamiprine); 티오구아닌(thioguanine); 티오테파(thiotepa); 티아조푸린(tiazofurin); 티라파자민(tirapazamine); 토레미펜 시트레이트(toremifene citrate); 트레스톨론 아세테이트(trestolone acetate); 트리스리빈 포스페이트(triciribine phosphate); 트리메트렉세이트(trimetrexate); 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트(trimetrexate glucuronate); 트리프트렐린(triptorelin); 투볼로졸 히드로클로라이드(tubulozole hydrochloride); 우라실 머스타드(uracil mustard); 우레데파(uredepa); 바프레오티드(vapreotide); 베르테포핀(verteporfin); 빈블라스틴 설페이트; 빈크리스틴 설페이트(vincristine sulfate); 빈데신(vindesine); 빈데신 설페이트; 비네피딘 설페이트(vinepidine sulfate); 빈글리시네이트 설페이트(vinglycinate sulfate); 빈루로신 설페이트(vinleurosine sulfate); 비노렐빈 타르트레이트(vinorelbine tartrate); 빈로시딘 설페이트(vinrosidine sulfate); 빈졸리딘 설페이트(vinzolidine sulfate); 보로졸(vorozole); 제니플라틴(zeniplatin); 지노스타틴(zinostatin); 조루비신 히드로클로라이드(zorubicin hydrochloride)를 포함한다.

[0564]

본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 기타 항암제는 20-epi-1,25 디히드록시비타민 D3; 5-에틸닐우라실; 아비라테론(abiraterone); 아클라루비신(aclarubicin); 아실풀벤(acylfulvene); 아데시페놀(adecyphenol); 아도젤레신(adozelesin); 알데스루킨(aldesleukin); ALL-TK 길항제; 알트레타민(altretamine); 암바무스틴(ambamustine); 아마독스(amidox); 아마포스틴(amifostine); 아미노레불린산(aminolevulinic acid); 암루비신(amrubicin); 암사크린(amsacrine); 아나그렐리드(anagrelide); 아나스트로졸(anastrozole); 안드로그라폴리드(andrographolide); 혈관신생 억제제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐릭스(antarelix); 항-도살라이징 형태형성(anti-dorsalizing morphogenetic) 단백질-1; 항안드로겐, 전립선 암종; 항에스트로겐; 항네오플라스톤; 안티센스 올리고뉴클레오티드; 아피디콜린 글리시네이트; 아포토시스 유전자 조절인자; 아포토시스 조절인자; 아퓨린산(apurinic acid); 아라-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 데아미나아제; 아술라크린(asulacriner); 아타메스탄(atamestane); 아트리무스틴(atrimustine); 악시나스타틴(axinastatin) 1; 악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론(azasetron); 아자톡신(azatoxin); 아자티로신(azatyrosine); 바카틴(baccatin) III 유도체; 발라놀(balanol); 바티마스탯(batimastat); BCR/ABL 길항제; 벤조클로린(benzochlorin); 벤조일스타우로스포르린(benzoylstaurosporine); 베타 락탐 유도체; 베타-알레틴(beta-alethine); 베타클라마이신(betaclamycin) B; 베툴린산(betulinic acid); bFGF 억제제; 비칼루타미드(bicalutamide); 비산트렌(bisantrene); 비스아지리디닐스퍼민(bisaziridinylspermine); 비스나피드(bisnafide); 비스트라텐(bistratene) A; 비젤레신(bizelesin); 브레플레이트(breflate); 브로피리민(bropirime); 부도티탄(budotitan); 부티오닌 설폭시민(buthionine sulfoximine); 칼시포트리올(calcipotriol); 칼포스틴(calphostin) C; 캄프토테신(camptothecin) 유도체; 카나리폭스(canarypox) IL-2; 카페시타빈(capecitabine); 카르복사미드-아미노-트리아졸; 카르복시아미도트리아졸; CaRest M3; CARN 700; 연골 유래의 억제제; 카르젤레신(carzelesin); 카세인 키나아제 억제제 (ICOS); 카스타노스퍼민(castanospermine); 셰크로핀(cecropin) B; 세트로렐릭스(cetorelix); 클로린(chlorin); 클로로퀴놀 살린 설포아미드(chloroquinoxaline sulfonamide); 시카프로스트(cicaprost); 시스-포르피린; 클라드리빈(cladribine); 클로미펜(clomifene) 유사체; 클로트리마졸(clotrimazole); 콜리스마이신(collismycin) A; 콜리스마이신 B; 콤브레타스타틴(combretastatin) A4; 콤브레타스타틴 유사체; 코나게닌(conagenin); 크람베시딘(crambesidin) 816; 크리나톨(crisnatol); 크립토파이신(cryptophycin) 8; 크립토파이신 A 유도체; 쿠라신(curacin) A; 시클로펜탄트라퀴논(cyclopentantraquinone); 시클로플라탐(cycloplatam); 시페마이신(cypemycin); 시타라빈 옥토스페이트(cytarabine octofosphate); 세포용해 인자; 사이토스타틴(cytostatin); 다클릭시맵(dacliximab); 데시타빈(decitabine); 데히드로디데민(dehydridemnin) B; 데슬로렐린(deslorelin); 덱사메타손(dexamethasone); 덱스포스파미드(dexfosfamide); 덱스라족산(dexrazoxane); 덱스베라파밀(dexverapamil); 디아지쿠온(diaziquone); 디데민(didemnin) B; 디독스(didox); 디에틸노르스퍼민(diethylnorspermine); 디히드로-5-아자시티딘; 9-디옥사마이신; 디페닐 스피로무스틴(spiromustine); 도코사놀(docosanol); 도라세트론(dolasetron); 독시플루리딘(doxifluridine); 드록시펜(droxifen); 드로나비놀(dronabinol); 두오카르마이신(duocarmycin) SA; 엡셀렌(ebselen); 에코무스틴(ecomustine); 에델포신(edelfosine); 에드레콜로맵(edrecolomab); 에플로르니틴(eflornithine); 엘레멘(elemene); 에미테푸르(emitefur); 에피루비신(epirubicin); 에프리스테리드(epristeride); 에스트라무스틴(estrामustine) 유사체; 에스트로겐 효능제; 에스트로겐 길항제; 에타니다졸(etanidazole); 에토포시드(etoposide) 포스페이트; 엑세메스탄(exemestane); 파드로졸(fadrozole); 파자라빈(fazarabine); 펜레티나이드(fenretinide); 필그라스티ם(filgrastim); 피나스테리드(finasteride); 플라보피리돌(flavopiridol); 플레젤라스틴(flezelastine); 플루아테론(flusterone); 플루다라빈(fludarabine); 플루오로다우노루니신(fluorodaunorubicin) 히드로클로라이드; 포르페니멕스(forfenimex); 포르메스탄(formestane); 포스트리에신(fostriecin); 포테무스틴(fotemustine); 가

돌리늄 텍사피린(gadolinium texaphyrin); 갈륨 니트레이트; 갈로시타빈(galocitabine); 가니렐릭스(ganirelix); 젤라티나아제(gelatinase) 억제제; 겐시타빈(gemcitabine); 글루타티온 억제제; 헵수팜(hepsulfam); 헤레굴린(heregulin); 헥사메틸렌 비스아세트아미드; 하이페리신(hypericin); 이반드론산(ibandronic acid); 이다루비신(idarubicin); 이독시펜(idoxifene); 이드라만톤(idramantone); 일모포신(ilmofofosine); 일로마스탯(ilomastat); 이미다조아크리돈(imidazoacridone); 이미퀴모드(imiquimod); 면역 자극 펩티드; 인슐린 유사 성장 인자-1 수용체 억제제; 인터페론 효능제; 인터페론; 인터루킨; 이오벤구안(iobenguane); 요오도독소루비신(iododoxorubicin); 이포메아놀(ipomeanol), 4-; 이로플라크트(iroplact); 이르소글라딘(irsogladine); 이소벤가졸(isobengazole); 이소호모할리콘드린(isohomohalicondrin) B; 이타세트론(itasetron); 자스플라키놀리드(jasplakinolide); 카할라리드(kahalalide) F; 라멜라린(lamellarin)-N 트리아 세테이트; 란레오티드(lanreotide); 레이나마이신(leinamycin); 레노그라스티름(lenograstim); 렌티난 설페이트(lentinan sulfate); 랩톨스타틴(leptolstatin); 레트로졸(letrozole); 백혈병 억제 인자; 백혈구 알파 인터페 론; 루프로리드(leuprolide)+에스트로겐+프로게스테론; 루프로렐린(leuprorelin); 레바미솔(levamisole); 리아 로졸(liarozole); 선형 폴리아민 유사체; 친지질성 이당류 펩티드; 친지질성 백금 화합물; 리소클리나미드(lissoclinamide) 7; 로바플라틴(lobaplatin); 롬브리신(lombricine); 로메트렉솔(lometrexol); 로니다민(lonidamine); 로속산트론(losoxantrone); 로바스타틴(lovastatin); 록소리빈(loxoribine); 루르토테칸(lurtotecan); 루테튬 텍사피린(lutetium texaphyrin); 리소필린(lysofylline); 용해 펩티드; 마이탄신(maitansine); 만노스타틴(mannostatine) A; 마리마스탯(marimastat); 마소프로콜(masoprocol); 마스핀(maspin); 매트릴리신(matrilysin) 억제제; 기질 메탈로프로테이나아제 억제제; 메노가릴(menogaril); 메르바론(merbarone); 메테렐린(meterelin); 메티오니나아제; 메토클로프라미드(metoclopramide); MIF 억제제; 미페프 리스톤(mifepristone); 밀테포신(miltefosine); 미리모스틴(mirimostim); 미스매치된 이중가닥 RNA; 미토구아 존(mitoguanzone); 미토락톨(mitolactol); 미토마이신(mitomycin) 유사체; 미토나피드(mitonafide); 모토톡신 섬유모세포 성장 인자-사포린(saporin); 미톡산트론(mitoxantrone); 모파로텐(mofarotene); 몰그라모스틴(molgramostim); 모노클로날 항체, 인간 융모막 성선자극 호르몬; 모노포스포릴 지질 A+미오박테리아(myobacterium) 세포벽 sk; 모피다몰(mopidamol); 다중약물 내성 유전자 억제제; 다발성 종양 억제제 1-기제 치 료제; 머스터드 항암제; 미카퍼옥시드(mycaperoxide) B; 미코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론(myriaporone); N-아세틸디날린(아세틸dinaline); N-치환된 벤즈아미드; 나파렐린(nafarelin); 나그레스티프(nagrestip); 날록손(naloxone)+펜타조신(pentazocine); 나파빈(napavin); 나프테르핀(naphterpin); 나르토그 라스틴(nartograstim); 네다플라틴(nedaplatin); 네모루비신(nemorubicin); 네리드론산(neridronic acid); 중 성 엔도펩티다아제; 닐루타미드(nilutamide); 니사마이신(nisamycin); 산화질소 조절인자; 니트록시드 항산화제; 니트룰린(nitruillyn); O6-벤질구아닌; 옥트레오티드(octreotide); 오키세논(okicenone); 올리고뉴클 레오티드; 오나프리스톤(onapristone); 온단세트론(ondansetron); 온단세트론; 오라신(oracin); 경구 사이토카 인 유도제; 오르마플라틴(ormaplatin); 오사테론(osaterone); 옥살리플라틴(oxaliplatin); 옥사우노마이신(oxaunomycin); 팔라우아민(palauamine); 팔미토일리족신(palmitoylrhizoxin); 파미드론산(pamidronic acid); 파낙시트리올(panaxytriol); 파노미펜(panomifene); 파라박틴(parabactin); 파젤리프틴(pazelliptine); 페가스 파르가아제(pegaspargase); 펠데신(peldesine); 펜토산 폴리설페이트 나트륨; 펜토스타틴(pentostatine); 펜트 로졸(pentrozole); 퍼플루브론(perflubron); 퍼포스파미드(perfosfamide); 페릴릴 알코올(perillyl alcohol); 페나지노마이신(phenazinomycin); 페닐아세테이트(phenylacetate); 포스파타아제 억제제; 피시바닐(picibanil); 필로카르핀(pilocarpine) 히드로클로라이드; 피라루비신(pirarubicin); 피리트렉심(piritrexim); 플라세틴(placetin) A; 플라세틴 B; 플라스미노젠 활성화인자 억제제; 백금 착물; 백금 화합물; 백금-트리아민 착 물; 포르피머(porfimer) 나트륨; 포르피로마이신(porfiromycin); 프레드니손(prednisone); 프로필 비스-아크리 돈(bis-acridone); 프로스타글란딘 J2; 프로테아솜(proteasome) 억제제; 단백질 A-기제 면역 조절인자; 단백질 키나아제 C 억제제; 단백질 키나아제 C 억제제, 미소조류(microalgal); 단백질 티로신 포스파타아제 억제제; 퓨 린 뉴클레오시드 포스포릴라아제 억제제; 푸르푸린(purpurin); 피라졸로아크리딘(pyrazoloacridine); 피리독실 화된 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 컨주게이트; raf 길항제; 랄티트렉세드(raltitrexed); 라모세트론(ramosetron); ras 파르네실 단백질 트랜스페라아제 억제제; ras 억제제; ras-GAP 억제제; 메틸이 제거된(demethylated) 레텔립틴(retelliptine); 레늄(rhenium) Re 186 에티드로네이트(etidronate); 리족신(rhizoxin); 리보자임; RII 레틴아미드; 로글레티미드(rogletimide); 로히투카인(rohitukine); 로무르티드(romurtide); 로퀴니멕스(roquinimex); 루비기논(rubiginone) B1; 루복실(ruboxyl); 사핑골(safingol); 사인토 핀(saintopin); SarCNU; 사르코파이톨(sarcophytol) A; 사르그라모스틴(sargramostim); Sdi 1 모방체(mimetic); 세무스틴(semustine); 노화 유래의 억제제 1; 센스 올리고뉴클레오티드; 신호전달 억제제; 신호전달 조절인자; 단일 사슬 항원 결합 단백질; 시조피란(sizofiran); 소부죽산(sobuzoxane); 나트륨 보로캡테이트

(sodium borocaptate); 나트륨 페닐아세테이트; 솔베롤(solverol); 소마토메딘(somatomedin) 결합 단백질; 소네르민(sonermin); 스파르포스산(sparfosic acid); 스피카마이신(splicamycin) D; 스피로무스틴(spiromustine); 스플레노펜틴(splenopentin); 스폰지스타틴(spongistatin) 1; 스쿠알아민(squalamine); 줄기세포 억제제; 줄기세포 분열 억제제; 스티피아미드(stipiamide); 스트로멜리신(stromelysin) 억제제; 술피노신(sulfinosine); 과활성의 혈관작용 장 펩티드 길항제; 수라디스타(suradista); 수라민(suramin); 스와인소닌(swainsonine); 합성 글리코사미노글리칸; 탈리무스틴(tallimustine); 타목시펜 메티오다이드(tamoxifen methiodide); 타우로무스틴(tauromustine); 타자로텐(tazarotene); 테코갈란(tecogalan) 나트륨; 테가푸르(tegafur); 텔루라피릴륨(tellurapyrylium); 텔로머라아제 억제제; 테모포르핀(temoporfin); 테모졸로미드(temozolomide); 테니포시드(teniposide); 테트라클로로데카옥사이드(tetrachlorodecaoxide); 테트라조민(tetrazomine); 탈리블라스틴(thaliblastine); 티오코랄린(thiocoraline); 트롬보포이어틴(thrombopoietin); 트롬보포이어틴 모방제; 티말파신(thymalfasin); 티모포이어틴(thymopoietin) 수용체 효능제; 티모트리난(thymotrinan); 갑상선 자극 호르몬; 주석 에틸 에티오푸르푸린(etiopurpurin); 티라파자민(tirapazamine); 티타노센 비클로라이드(titanocene bichloride); 톱센틴(topsentin); 토레미펜(toremifene); 전능성 줄기세포 인자; 번역 억제제; 트레티노인(tretinoin); 트리아세틸우리딘(트리아세틸우리딘); 트리시리빈(triciribine); 트리메트렉세이트; 트립토렐린(triptorelin); 트로피세트론(tropisetron); 투로스테라이드(turosteride); 티로신 키나아제 억제제; 티르포스틴(tryphostin); UBC 억제제; 유베니멕스(ubenimex); 비노생식동 유래의 성장 억제 인자; 우로키나아제 수용체 길항제; 바프레오티드(vapreotide); 바리올린(variolin) B; 벡터 시스템, 적혈구 유전자 치료제; 벨라레솔(velaresol); 베라민(veramine); 베르딘(verdin); 베르테포르핀(verteporfin); 비노렐빈(vinorelbine); 빈크살틴(vinxaltine); 비탁신(vitaxin); 보로졸(vorozole); 자노테론(zanoterone); 제니플라틴(zeniplatin); 질라스코르브(zilascorb); 및 지노스타틴 스티말라머(zinostatin stimalamer)를 포함한다. 바람직한 항암 약물은 5-플루오로우라실 및 루코보린이다.

[0565] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 기타 화학치료제는 알킬화제, 항대사물질, 천연 생성물, 또는 호르몬을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 방법 및 조성물에서 T 세포 악성종양의 치료 또는 예방에 유용한 알킬화제의 예는 질소 머스타드 (예를들어, 메클로로에타민(mechloroethamine), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 클로람부실(chlorambucil) 등), 알킬 술포네이트 (예를들어, 부술피판(busulfan)), 니트로소우레아 (예를들어, 카르무스틴(carmustine), 로무스틴(lomustine) 등), 또는 트리아젠 (데카르바진(decarbazine) 등)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 방법 및 조성물에서 T 세포 악성종양의 치료 또는 예방에 유용한 항대사물질의 예는 엽산 유사체 (예를들어, 메토평렉세이트), 또는 피리미딘 유사체 (예를들어, 시타라빈(Cytarabine)), 퓨린 유사체 (예를들어, 머캅토피린, 티오구아닌, 펜토스타틴(pentostatin))을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 방법 및 조성물에서 T 세포 악성종양의 치료 또는 예방에 유용한 천연 생성물의 예는 알칼로이드 (예를들어, 빈블라스틴, 빈크리스틴), 에피포도필로톡신(epipodophyllotoxin) (예를들어, 에토평시드(etoposide)), 항생제 (예를들어, 다우노루비신(daunorubicin), 독소루비신(doxorubicin), 블레오마이신(bleomycin)), 효소 (예를들어, L-아스파라기나아제), 또는 생물학적 반응 개질제 (예를들어, 인터페론 알파)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0566] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 알킬화제의 예는 질소 머스타드 (예를들어, 메클로로에타민(mechloroethamine), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 클로람부실(chlorambucil), 멜팔란(melphalan) 등), 에틸렌이민 및 메틸멜라민 (예를들어, 핵사메틸멜라민, 티오테파(thiotepa)), 알킬 설포네이트 (예를들어, 부술피판), 니트로소우레아 (예를들어, 카르무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 스트렙토조신(streptozocin) 등), 또는 트리아젠 (데카르바진 등)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 방법 및 조성물에서 암의 치료 또는 예방에 유용한 항대사물질의 예는 엽산 유사체 (예를들어, 메토평렉세이트), 또는 피리미딘 유사체 (예를들어, 플루오로우라실, 플록소우리딘, 시타라빈), 퓨린 유사체 (예를들어, 머캅토피린, 티오구아닌, 펜토스타틴)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 방법 및 조성물에서 암의 치료 또는 예방에 유용한 천연 생성물의 예는 빈카 알칼로이드 (예를들어, 빈블라스틴, 빈크리스틴), 에피포도필로톡신 (예를들어, 에토평시드, 테니포시드(teniposide)), 항생제 (예를들어, 액티노마이신 D, 다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이신, 플리카마이신, 미토마이신), 효소 (예를들어, L-아스파라기나아제), 또는 생물학적 반응 개질제 (예를들어, 인터페론 알파)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 방법 및 조성물에서 암의 치료 또는 예방에 유용한 호르몬 및 길항제의 예는 아드레노코르티코스테로이드 (예를들어, 프레드니손), 프로게스테론 (예를들어, 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 메게스트롤 아세테이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트), 에스트로겐 (예를들어, 디에틸stilbestrol(diethylstilbestrol), 에티닐 에스트라디올), 항에스트로겐 (예를들어, 타목시펜), 안드로겐 (예를들어, 테스토스테론 프로피오네이트, 플루옥시메스테론), 항안드로겐 (예를들어, 플루타미드), 성

선자극 호르몬 방출 호르몬 유사체 (예를들어, 루프롤리드)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 암의 치료 또는 예방을 위한 본 발명의 방법 및 조성물에 사용될 수 있는 기타 작용제는 백금 배위결합 착물 (예를들어, 시스플라틴, 카르보플라틴), 안트라센디온 (예를들어, 미복산트론), 치환된 우레아 (예를들어, 히드록시우레아), 메틸 히드라진 유도체 (예를들어, 프로카르바진), 부신피질 억제제 (예를들어, 미토탄, 아미노글루테티미드)를 포함한다.

[0567] 미세소관의 안정화 또는 억제에 기인하여 G2-M기에서 세포를 정지시키고, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 항암제의 예는 하기의 시판되는 약물 및 개발중인 약물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: 에르불로졸(Erbulazole) (R-55104로도 공지됨), 둘라스타틴(Dolastatin) 10 (DLS-10 및 NSC-376128로도 공지됨), 미보불린 이세티오네이트(Mivobulin isethionate) (CI-980으로도 공지됨), 빈크리스틴, NSC-639829, 디스코더몰리드(Discodermolide) (NVP-XX-A-296으로도 공지됨), ABT-751 (Abbott, E-7010으로도 공지됨), 알토르히르틴(Altorhyrtin) (예를들어, 알토르히르틴 A 및 알토르히르틴 C), 스폰지스타틴 (예를들어, 스폰지스타틴 1, 스폰지스타틴 2, 스폰지스타틴 3, 스폰지스타틴 4, 스폰지스타틴 5, 스폰지스타틴 6, 스폰지스타틴 7, 스폰지스타틴 8, 및 스폰지스타틴 9), 세마도틴(Cemadotin) 히드로클로라이드 (LU-103793 및 NSC-D-669356으로도 공지됨), 에포틸론(Epothilone) (예를들어, 에포틸론 A, 에포틸론 B, 에포틸론 C 데속시에포틸론 A 또는 dEpoA로도 공지됨), 에포틸론 D (KOS-862, dEpoB, 및 데속시에포틸론 B로도 언급됨), 에포틸론 E, 에포틸론 F, 에포틸론 B N-옥시드, 에포틸론 A N-옥시드, 16-아자-에포틸론 B, 21-아미노에포틸론 B (BMS-310705로도 공지됨), 21-히드록시에포틸론 D (데속시에포틸론 F 및 dEpoF로도 공지됨), 26-플루오로에포틸론, 오리스타틴(Auristatin) PE (NSC-654663으로도 공지됨), 소블리도틴(Soblidotin) (TZT-1027로도 공지됨), LS-4559-P (Pharmacia, LS-4577로도 공지됨), LS-4578 (Pharmacia, LS-477-P로도 공지됨), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), 빈크리스틴 설페이트, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, WS-9885B로도 공지됨), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651 (BASF, ILX-651 및 LU-223651로도 공지됨), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), 크립토파이신(Cryptophycin) 52 (LY-355703으로도 공지됨), AC-7739 (Ajinomoto, AVE-8063A 및 CS-39.HCl로도 공지됨), AC-7700 (Ajinomoto, AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl, 및 RPR-258062A로도 공지됨), 비틸레부아미드(Vitilevuamide), 튜블리신(Tubulysin) A, 카나덴솔(Canadensol), 센타우레이딘(Centaureidin) (NSC-106969로도 공지됨), T-138067 (Tularik, T-67, TL-138067 및 TI-138067로도 공지됨), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, DDE-261 및 WHI-261로도 공지됨), H10 (Kansas State University), H1 6 (Kansas State University), 온코시딘(Oncocidin) A1 (BTO-956 및 DIME로도 공지됨), DDE-313 (Parker Hughes Institute), 피지아놀리드(Fijianolide) B, 라우리말리드(Laulimalide), SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, SPIKET-P로도 공지됨), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, MF-569로도 공지됨), 나르코신(Narcosine) (NSC-5366로도 공지됨), 나스카핀(Nascapine), D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), 헤미아스텔린(Hemiasterlin), 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, MF-191로도 공지됨), TMPN (Arizona State University), 바나도센(Vanadocene) 아세틸아세토네이트, T-138026 (Tularik), 몬사트롤(Monsatrol), 이나노신(Inanocine) (NSC-698666로도 공지됨), 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, T-900607로도 공지됨), RPR-115781 (Aventis), 엘루테로빈(Elleutherobin) (예를들어, 데스메틸엘루테로빈(Des메틸elleutherobin), 데스아에틸엘루테로빈(Desaetylleutherobin), 이소엘루테로빈(Isoelleutherobin) A, 및 Z-엘루테로빈), 카리바에소시드(Caribaeoside), 카리바에올린(Caribaeolin), 할리콘드린(Halichondrin) B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), 디아조나미드(Diazonamide) A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), 타칼로놀리드(Taccalonolide) A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), 디오조스타틴(Diozostatin), (-)-페닐라히스틴(phenylahistin) (NSCL-96F037로도 공지됨), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), 미오세베린(Myoseverin) B, D-43411 (Zentaris, D-81862로도 공지됨), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (SPA-110, 트리플루오로아세테이트염으로도 공지됨) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), 레스베라스타틴(Resverastatin) 포스페이트 나트륨, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes), 및 SSR-250411 (Sanofi).

[0568] E. 치료제 투여를 위한 조성물 및 그 방법

[0569] 본 발명은 암과 같은 증식 질환의 치료, 예방 및 완화를 위한 조성물을 제공한다. 특정의 일 구체예에서, 조성물은 본 발명의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물 또는 전구약물을 포함한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 조성물은 본 발명의 화합물 이외의 하나 이상의 예방 또

는 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물 또는 전구약물을 포함한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 조성물은 본 발명의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물 또는 전구약물, 및 하나 이상의 기타 예방 또는 치료제를 포함한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 조성물은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물 또는 전구약물, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다.

[0570] 바람직한 일 구체예에서, 본 발명의 조성물은 약제 조성물 또는 단일 단위 투여 형태이다. 본 발명의 약제 조성물 및 투여 형태는 하나 이상의 활성 성분을 상대적 양으로 포함하며, 또한 이러한 약제 조성물 또는 투여 형태는 암과 같은 증식 질환을 치료 또는 예방하는 데 사용할 수 있도록 하는 방식으로 제형화된다. 바람직한 약제 조성물 및 투여 형태는 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물 또는 전구약물을, 선택적으로 하나 이상의 추가 활성제와 함께 포함한다.

[0571] 본 발명의 약제 조성물은 의도된 투여 경로와 조화되도록 제형화된다. 투여 경로의 예에는, 비경구, 예를 들어 정맥내, 피내, 피하, 경구 (예를 들어, 흡입), 비내, 경피 (국소), 경점막, 및 직장 투여가 포함되나, 이들에 제한되는 것은 아니다. 특정의 일 구체예에서, 본 발명의 조성물은 사람으로의 정맥내, 피하, 근육내, 경구, 비내 또는 국소 투여를 위한 약제 조성물로서 일반적인 과정에 따라 제형화된다. 바람직한 일 구체예에서, 본 발명의 약제 조성물은 사람으로의 피하 투여를 위해 일반적인 과정에 따라 제형화된다.

[0572] 본 발명의 단일 단위 투여 형태는, 사람으로의 경구, 점막 (예를 들어, 비내, 설하, 질내, 협측, 또는 직장), 비경구 (예를 들어, 피하, 정맥내, 일시 주사, 근육내, 또는 동맥내) 또는 경피 투여에 적합하다. 투여 형태의 예에는, 정제; 캡슐; 캡슐, 예컨대 연질의 탄성 젤라틴 캡슐; 사세; 트로키; 로젠지; 분산제; 좌제; 연고; 찜질약 (cataplasms or poultices); 페이스트; 분말; 드레싱; 크림; 고약; 용액; 패치; 에어로졸 (예를 들어, 비내 스프레이 또는 흡입제); 겔; 현탁액 (예를 들어, 수성 또는 비수성 액체 현탁액, 수중유형 에멀전 또는 유중수형 에멀션), 용액 및 엘릭서를 포함하여, 환자로의 경구 또는 점막 투여에 적합한 액체 투여 형태; 환자로의 비경구 투여에 대해 적합한 액체 투여 형태; 및 환자로의 비경구 투여에 적합한 액체 투여 형태를 제공하도록 재구성될 수 있는 멸균성 고체 (예를 들어, 결정성 또는 비결정성 고체)가 포함되나, 상기한 것들에 제한되는 것은 아니다.

[0573] 본 발명의 조성물, 형태 및 투여 형태의 유형은 전형적으로 이들의 용도에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 점막 투여에 대해 적합한 투여 형태는 동일한 징후를 치료하는 데 사용된 경구 투여 형태보다 더 적은 양의 활성 성분을 함유할 수 있다. 본 발명의 이러한 특징은 당업자에게 용이하게 이해될 것이다 [참조: 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Science (1990) 18th ed., Mack Publishing, Easton PA].

[0574] 전형적인 약제 조성물 및 투여 형태는 하나 이상의 부형제를 포함한다. 적합한 부형제는 약학 분야의 당업자에게 널리 공지되어 있으며, 적합한 부형제의 비한적인 예가 본원에 제공되어 있다. 약제 조성물 또는 투여 형태의 혼입을 위해 적합한 특정 부형제는, 투여 형태가 환자에게 투여되는 방식을 포함하나 이에 제한되지 않는 당업계에 공지된 다양한 인자에 따라 달라진다. 예를 들어, 정제와 같은 경구 투여 형태는 비경구 투여 형태에 사용하기에 적합하지 않은 부형제를 함유할 수 있다.

[0575] 특정 부형제의 적합성은 또한 투여 형태 내의 특정 활성 성분과 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 일부 활성 성분의 분해는 락토오스와 같은 일부 부형제에 의해, 또는 물에 노출되는 경우에 가속화될 수 있다. 1차 또는 2차 아민 (예를 들어, N-데스메틸벤라파신 및 N,N-디데스메틸벤라파신)을 포함하는 활성 성분은 특히 그러한 가속화된 분해에 민감하다. 결론적으로, 본 발명은 존재하는 경우 락토오스를 거의 함유하지 않는 약제 조성물 및 투여 형태를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "락토오스-비함유"는, 존재하는 경우에 락토오스의 양이 활성 성분의 분해 속도를 사실상 증가시키지 않는 불충분함을 의미한다. 본 발명의 락토오스 비함유 조성물은 당업계에 널리 공지되어 있으며, 예를 들어 미국 약전 SP (XXI)/NF (XVI)에 기재된 부형제를 포함할 수 있다. 일반적으로, 락토오스 비함유 조성물은 활성 성분, 결합제/충진제, 및 윤활제를 약제학적으로 상용성이고 약제학적으로 허용되는 양으로 포함한다. 바람직한 락토오스 비함유 투여 형태는 활성 성분, 미세결정성 셀룰로오스, 사전 젤라틴화된 전분, 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.

[0576] 본 발명은 또한 활성 성분을 포함하는 무수 약제 조성물 및 투여 형태를 추가로 포함하는 데, 그 이유는 물이 일부 화합물의 분해를 촉진할 수 있기 때문이다. 예를 들어, 물의 첨가 (예를 들어, 5%)는 보관 기간 또는 시간에 따른 제형의 안정성과 같은 특성을 측정하기 위해서 장기간 저장성을 시뮬레이션하는 수단으로서 약제 분야에서 널리 허용되고 있다 [참조: 예를 들어, Jens T. Carstensen (1995) Drug Stability: Principles &

Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 379-80]. 실제로, 물 및 열은 일부 화합물의 분해를 가속화한다. 따라서, 제형에 대한 물의 효과는, 물 및/또는 습기가 제형의 제조, 취급, 포장, 저장, 선적 및 사용 동안에 일반적으로 직면되기 쉽기 때문에, 상당히 중요할 수 있다.

[0577] 본 발명의 무수 약제 조성물 및 투여 형태는 무수 또는 저수분 함유 성분, 및 저수분 또는 저습도 조건을 이용하여 제조될 수 있다. 락토오스, 및 1차 또는 2차 아민을 포함하는 하나 이상의 활성 성분을 포함하는 약제 조성물 및 투여 형태는, 제조, 포장 및/또는 저장 동안에 수분 및/또는 습기와의 실질적인 접촉이 예측되는 경우에는 무수인 것이 바람직하다.

[0578] 무수 약제 조성물은 이의 무수 성질이 유지되도록 제조되고 보관되어야 한다. 따라서, 무수 조성물은 바람직하게는 이들 조성물을 적합한 제형화 키트 내에 포함시켜서 물에 대한 노출이 방지되도록 공지된 물질을 사용하여 포장된다. 적합한 포장의 예에는, 밀폐된 호일, 플라스틱, 단위 용량 용기 (예를 들어, 바이알), 블리스터 팩, 및 스트립 팩이 포함되나 이들에 제한되는 것은 아니다.

[0579] 본 발명은 활성 성분이 분해되는 속도를 감소시키는 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제 조성물 및 투여 형태를 추가로 포함한다. 본원에서 "안정화제"로서 지칭되는 그러한 화합물은 아스코르빈산, pH 완충제 또는 염 완충제와 같은 항산화제를 포함하나 이들에 제한되는 것은 아니다.

[0580] 1) 경구 투여 형태

[0581] 경구 투여에 적합한 본 발명의 약제 조성물은, 정제 (예를 들어, 씹어먹을 수 있는 정제), 캡슐, 및 액체 (예를 들어, 풍미나는 시럽)와 같은 개별 투여 형태로서 존재할 수 있으나, 상기한 형태에 한정되는 것은 아니다. 그러한 투여 형태는 소정량의 활성 성분을 함유하며, 이는 당업자에게 널리 공지된 조제 방법에 의해 제조할 수 있다 [참조: Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) 18th ed., Mack Publishing, Easton, PA].

[0582] 본 발명의 전형적인 경구 투여 형태는, 활성 성분을 통상의 약제 혼합 기술에 따라 하나 이상의 부형제와의 혼합물로 배합함으로써 제조된다. 부형제는 투여를 위해 요구되는 제제 형태에 따라 달라지긴 하나 다양한 형태일 수 있다. 예를 들어, 경구 액체 또는 에어로졸 투여 형태로 사용하기에 적합한 부형제에는 물, 글리콜, 오일, 알코올, 풍미제, 보존제 및 착색제가 포함되나 이들에 제한되는 것은 아니다. 고체 경구 투여 형태 (예를 들어, 분말, 정제, 캡슐 및 캡슐)에 사용하기에 적합한 부형제의 예에는 전분, 당, 미세결정성 셀룰로오스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 및 붕해제가 포함되나 이들에 제한되는 것은 아니다.

[0583] 투여의 용이함의 측면에서, 정제 및 캡슐이 가장 유리한 경구 투약 단위 제형인 데, 이 경우 고체 부형제가 사용된다. 필요에 따라, 정제는 표준의 수성 또는 비수성 기술에 의해 코팅될 수 있다. 그러한 투여 형태는 임의의 조제 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 약제 조성물 및 투여 형태는 활성 성분을 액체 담체, 고체 담체 분말, 또는 이들 모두와 균일하게 그리고 친밀하게 혼합시킨 후에, 생성물을 필요에 따라 목적하는 형태로 형상화함으로써 제조된다.

[0584] 예를 들어, 정제는 압축 또는 몰딩에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는, 부형제와 선택적으로 혼합된, 자유롭게 유동하는 형태의 분말 또는 과립과 같은 활성 성분을 적합한 기계로 압축시킴에 의해 제조될 수 있다. 몰딩된 정제는 분말화된 화합물 혼합물을 적합한 기계 중에서 몰딩시키고, 불활성 액체 희석제로 습윤화시킴에 의해 제조될 수 있다.

[0585] 본 발명의 경구 투여 형태에 사용할 수 있는 부형제의 예에는 결합제, 충전제, 붕해제 및 윤활제가 포함되나 이들에 한정되는 것은 아니다. 약제 조성물 및 투여 형태에 사용하기에 적합한 결합제에는 옥수수 전분, 감자 전분 또는 다른 전분, 젤라틴, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 나트륨 알기네이트, 알긴산, 다른 알기네이트, 분말화된 트라가칸쓰, 구아르 검, 셀룰로오스 및 이의 유도체 (예를 들어, 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로오스 칼슘, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 미리 젤라틴화시킨 전분, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, (예를 들어, 2208, 2906, 2910번), 미세결정성 셀룰로오스, 및 이들의 혼합물이 포함되나, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0586] 적합한 형태의 미세결정성 셀룰로오스에는, AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 [펜실베이니아 마르쿠스 훅에 소재한 FMC 코포레이션의 어메리칸 비스코스 디비전, 아비셀 판매부 (FMC Corporation, Americal Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA)로부터 입수가능함]로서 시판되는 물질이 포함되나 이들에 제한되는 것은 아니다. 하나의 특정 결합제는 AVICEL RC-581로서 판매되는 미세결정성 셀룰로오스와 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스의 혼합물이다. 적합한 무수 또는 저수분 함량의 부형제 또는 첨가제에는

AVICEL-PH-103J 및 전분 1500 LM이 포함된다.

- [0587] 본원에 개시된 약제 조성물 및 투여 형태에 사용하기에 적합한 충전제의 예에는 탭크, 탄산칼슘 (예를 들어, 과립 또는 분말), 미세결정성 셀룰로오스, 분말화된 셀룰로오스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 실리실산, 소르비톨, 전분, 미리 젤라틴화시킨 전분, 및 이들의 혼합물이 포함되나 이들에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 약제 조성물 중의 결합제 또는 충전제는 전형적으로 약제 조성물 또는 투여 형태의 약 50 내지 약 99중량%로 존재한다.
- [0588] 봉해제는 수성 환경에 노출되는 경우에 봉해되는 정제를 제공하도록 본 발명의 조성물에 사용된다. 지나치게 많은 봉해제를 함유하는 정제는 저장 시에 봉해될 수 있는 반면, 너무 적은 양의 봉해제를 함유하는 정제는 목적하는 조건 하에서 또는 목적하는 속도에서 봉해되지 않을 수 있다. 따라서, 활성 성분의 방출을 유해하게 변경시키는 너무 많거나 너무 적은 양이 아닌 충분량의 봉해제가 본 발명의 고체 경구 투여 형태를 형성시키는 데 사용되어야 한다. 사용된 봉해제의 양은 제형의 유형에 기초하여 달라지나, 이는 당업자에게 용이하게 인식가능하다. 전형적인 약제 조성물은 약 0.5 내지 약 15중량%의 봉해제, 바람직하게는 약 1 내지 약 5중량%의 봉해제를 포함한다.
- [0589] 본 발명의 약제 조성물 및 투여 형태에 사용될 수 있는 봉해제에는 한천, 알긴산, 탄산칼슘, 미세결정성 셀룰로오스, 크로스카멜로오스 나트륨, 크로스포비돈, 폴라크틸린 칼륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 감자 또는 트로피카 전분, 기타 전분, 미리 젤라틴화시킨 전분, 기타 전분, 점토, 기타 알긴, 기타 셀룰로오스, 검, 및 이들의 혼합물이 포함되나, 상기한 것들에 제한되는 것은 아니다.
- [0590] 본 발명의 약제 조성물 및 투여 형태에 사용될 수 있는 봉해제에는 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 광유, 경질 광유, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 기타 글리콜, 스테아린산, 나트륨 라우릴 설페이트, 탭크, 수소첨가한 식물성 유 (예를 들어, 땅콩 유, 면실 유, 해바라기씨 유, 참깨 유, 올리브유, 옥수수 유, 및 대두 유), 아연 스테아레이트, 에틸렌 올레이트, 에틸렌 라우레이트, 한천 및 이들의 혼합물이 포함되나, 상기한 것들에 제한되는 것은 아니다. 부가적인 윤활제에는, 예를 들어 실로이드(siloid) 실리카 겔 [AEROSIL 200, 메릴랜드 발티모어에 소재한 더블유.알. 그레이스 코퍼레이션 (W.R. Grace Corporation, Baltimore, MD)으로부터 제조됨], 합성 실리카의 응집형 에어로졸 [텍사스 플라노에 소재한 데구사 코퍼레이션 (Degussa, Co.: Plano, TX)로부터 제조됨], CAB-O-SIL (메사추세츠 보스턴에 소재한 캐보트 코퍼레이션 (Cabot Co.: Boston, MA)으로부터 시판되는 발열성 이산화실리콘), 및 이들의 혼합물이 포함된다. 반드시 사용되는 경우에, 윤활제는 전형적으로 혼합되는 약제 조성물 또는 투여 형태의 약 1 중량% 미만의 양으로 사용된다.
- [0591] 2) 방출조절형 (controlled-release) 투여 형태
- [0592] 본 발명의 활성 성분은 당업자에게 널리 공지된 전달 장치에 의해 또는 방출 조절 수단에 의해 투여될 수 있다. 이의 예에는 미국 특허 제 3,845,770호; 3,916,899호; 3,536,809호; 3,598,123호 및 4,008,719호; 5,674,533호, 5,059,595호, 5,591,767호, 5,120,548호, 5,073,543호, 5,639,476호, 5,354,556호 및 5,733,566호에 기술된 것들이 포함되나 이들에 제한되는 것은 아니며, 상기한 특허 문헌 각각은 그 내용이 본원에 참고로 포함된다. 상기 투여 형태는, 다양한 비율로 목적하는 방출 프로파일을 제공하기 위해, 예를 들어 히드로프로필메틸 셀룰로오스, 기타 중합체 매트릭스, 겔, 투과성 멤브레인, 삼투압 시스템, 다층 코팅, 미세입자, 리포솜, 미소구체, 또는 이들의 조합을 이용하여 하나 이상의 활성 성분의 느리거나 조절된 방출을 제공하는 데 사용될 수 있다. 본원에 기술된 것들을 포함하여 당업자에게 공지된 적합한 방출 조절형 제형은 본 발명의 활성 성분과 함께 사용하도록 용이하게 선택될 수 있다. 따라서, 본 발명은 조절된 방출을 위해 채택된 정제, 캡슐, 겔캡(gelcap) 및 캐플릿과 같은 경구 투여에 적합한 단일의 단위 투여 형태를 포함한다.
- [0593] 모든 방출 조절형 약제 생성물은 비조절형의 상응물에 의해 달성되는 것에 비해 약물 치료를 개선시키는 공통의 목적을 지닌다. 이상적으로, 의학적인 치료에서 최적으로 설계된 방출 조절형 제제의 사용은 최소의 시간에 증상을 치유하거나 조절하는 데 사용되는 최소량의 약물에 의해 특징된다. 방출 조절형 제형의 이점에는, 약물의 연장된 활성, 감소된 투약 빈도, 및 증가된 환자 순응성이 포함된다.
- [0594] 대부분의 방출 조절형 제형은 목적하는 치료 효과를 신속하게 나타내고, 연장된 기간에 걸쳐 이러한 수준의 치료 또는 예방 효과를 유지하도록 다른 양의 약물을 느리고 연속적으로 방출되게 하는 약물 (활성 성분)의 양을 초기에 방출하도록 설계된다. 신체 내에서 이렇게 일정한 수준의 약물을 유지하기 위해서는, 약물은, 대사되고 신체로부터 배설되는 약물의 양을 대체하게 하는 속도로 투여 형태로부터 방출되어야 한다. 활성 성분의 조절된 방출은 pH, 온도, 효소, 물, 또는 기타 생리학적 조건 또는 화합물을 포함하나 이들에 제한되지 않는 다양한

조건에 의해 자극될 수 있다.

[0595] 본 발명의 특정의 서방성 제형은, 치료학적 또는 예방학적 유효량의 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 클라트레이트, 또는 전구약물을, 미세결정성 셀룰로오스, 및 선택적으로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 추가로 포함하며 에틸 셀룰로오스와 히드록시프로필메틸셀룰로오스로 코팅된 스페로이드(spheroid)로 포함한다. 상기한 서방성 제형은 그 내용이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 제 6,274,171호에 따라 제조될 수 있다.

[0596] 본 발명의 특정의 방출 조절형 제형은 약 6중량% 내지 약 40중량%의 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 클라트레이트 또는 전구약물, 약 50중량% 내지 약 94중량%의 미세결정성 셀룰로오스, NF 및 선택적으로 약 0.25중량% 내지 약 1중량%의 히드록시프로필-메틸셀룰로오스, USP를 포함하며, 여기서 스페로이드는 에틸 셀룰로오스와 히드록시프로필메틸셀룰로오스로 구성된 막 코팅 조성물로 코팅된다.

[0597] 3) 비경구 투여 형태

[0598] 비경구 투여 형태는 피하, 정맥내 (일시 주사를 포함하는), 근육내 및 동맥내를 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 경로에 의해 환자에게 투여될 수 있다. 이들의 투여는 전형적으로 오염물에 대한 환자의 자연 방어를 바이패스하기 때문에, 비경구 투여 형태는 바람직하게는 멸균성이거나 환자에게 투여되기 전에 멸균처리될 수 있다. 비경구 투여 형태의 예에는 주사 용액, 주사를 위한 약제학적으로 허용되는 비히클 내에 용해되거나 현탁된 건조 생성물, 주사용 현탁액, 및 에멀전이 포함되나 이들에 제한되는 것은 아니다.

[0599] 본 발명의 비경구 투여 형태를 제공하는 데 사용될 수 있는 적합한 비히클은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 그 예에는 하기한 것들이 포함되나 이들에 제한되는 것은 아니다: USP에 따른 주사용수; 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 텍스트로오스 주사액, 텍스트로오스 및 염화나트륨 주사액, 및 락테이트 함유 링거 주사액을 포함하나 이들에 제한되지 않는 수성 비히클; 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 및 폴리프로필렌 글리콜을 포함하나 이들에 제한되지 않는 수-혼화성 비히클; 옥수수 유, 면실 유, 땅콩 유, 참깨 유, 에틸 올레이트, 이소프로필 미리스테이트, 및 벤질 벤조에이트를 포함하나 이들에 제한되지 않는 비-수성 비히클.

[0600] 본원에 기술된 하나 이상의 활성 성분의 용해도를 증가시키는 화합물이 또한 본 발명의 비경구 투여 형태 내로 혼입될 수 있다.

[0601] 4) 경피, 국소, 및 점막 투여 형태

[0602] 본 발명의 경피, 국소 및 점막 투여 형태에는 안과적 용액, 스프레이, 에어로졸, 크림, 로션, 연고, 젤, 용액, 에멀션, 현탁액 또는 기타 당업자에게 공지된 형태의 것이 포함되나, 이들에 제한되지 않는다 [참조: 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences (1980 & 1990) 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms (1985) 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia]. 구강 내의 점막 조직을 치료하는 데 적합한 투여 형태는 구강청정제 또는 오랄 젤(oral gel)로서 제형화될 수 있다. 또한, 경피 투여 형태는 "저장소 유형" 또는 "매트릭스 유형" 패치를 포함하며, 이는 목적하는 양의 활성 성분이 침투하도록 피부에 도포되거나 특정 시간 동안 착용될 수 있다.

[0603] 본 발명에 의해 포함된 경피, 국소 및 점막 투여 형태를 제공하는 데 사용될 수 있는 적합한 부형제 (예를 들어, 담체 및 희석제) 및 기타 물질은 약제 분야의 당업자에게 널리 공지되어 있으며, 이는 소정 약제 조성물 또는 투여 형태가 적용될 환자의 조직에 따라 달라진다. 상기한 사실을 감안하여, 전형적인 부형제에는, 비독성이며 약제학적으로 허용되는, 로션, 톱크제, 크림, 에멀션, 젤 또는 연고를 형성시키는 물, 아세톤, 에탄올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부탄-1,3-디올, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 광유, 및 이들의 혼합물이 포함되나, 상기한 것에 제한되지 않는다. 습윤화제 또는 보습제가 또한 필요에 따라 약제 조성물 및 투여 형태에 첨가될 수 있다. 그러한 부가적인 성분의 예는 당업계에 공지되어 있다 [참조: Remington's Pharmaceutical Sciences (1980 & 1990) 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA].

[0604] 치료할 특정 조직에 따라 달라지나, 부가 성분은, 본 발명의 활성 성분을 사용한 치료 전에, 치료와 동시에, 또는 치료 후에 사용될 수 있다. 예를 들어, 침투 증강제가 활성 성분을 조직 내로 전달하는 것을 보조하는 데 사용될 수 있다. 적합한 침투 증강제에는 하기한 것들이 포함되나 이들에 제한되는 것은 아니다: 아세톤; 다양한 알코올, 예컨대 에탄올, 올레일, 및 테트라히드로푸릴; 알킬 설펍사이드, 예컨대 디메틸 설펍사이드; 디메틸 아세트아미드; 디메틸 포름아미드; 폴리에틸렌 글리콜; 피롤리돈, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 콜리돈 등급 (포비돈, 폴리비돈); 우레아; 및 다양한 수용성 또는 수 불용성 당 에스테르, 예컨대 트윈 80 (폴리소르베이트 80)

및 스팬 60 (소르비탄 모노스테아레이트).

- [0605] 약제 조성물 또는 투여 형태의 pH, 또는 약제 조성물 또는 투여 형태가 적용되는 조직의 pH는 하나 이상의 활성 성분의 전달을 개선시키도록 조절될 수 있다. 마찬가지로, 용매 캐리어의 극성, 이의 이온 강도, 또는 등장성이 전달을 개선시키도록 조절될 수 있다. 스테아레이트와 같은 화합물은 또한 하나 이상의 활성 성분의 친수성 또는 친지질성을 유리하게 개질시켜 전달을 개선시키도록 약제 조성물 또는 투여 형태에 첨가될 수 있다. 이러한 측면에서, 스테아레이트는 제형용의 지질 비히클로서, 에멀션화제 또는 계면활성제로서, 그리고 전달 증강제 또는 침투 증강제로서 작용할 수 있다. 활성 성분의 상이한 염, 수화물 또는 용매화물이 생성되는 조성물의 특성을 추가로 조절하기 위해 사용될 수 있다.
- [0606] 5) 투여 용량 & 빈도
- [0607] 증식 질환, 예컨대 암, 또는 이의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화에 효과적인 본 발명의 화합물 또는 조성물의 양은 질환 또는 증상의 특징 및 중증도, 및 활성 성분이 투여되는 경로에 따라 달라질 것이다. 빈도 및 용량은 투여된 특정 치료제 (예를 들어, 치료 또는 예방제), 장애, 질환 또는 증상의 중증도, 투여 경로, 및 환자의 연령, 체중, 신체, 반응 및 과거 병력에 따라 각각의 환자에 대해 특정한 인자에 따라 달라질 것이다. 효과적인 용량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 도출된 용량-반응 곡선으로부터 외삽될 수 있다. 적합한 요법은 상기한 인자를 고려하고, 예를 들어 문헌 (Physician's Desk Reference (57th ed., 2003)에서 보고되고 권장된 용량을 따름으로써 당업자에 의해 선택될 수 있다.
- [0608] 소분자의 예시적 용량에는 피검체 킬로그램 또는 샘플 중량 당 밀리그램 또는 마이크로그램 양의 소분자 (예를 들어, 약 1 마이크로그램/kg 내지 약 500 밀리그램/kg, 약 100 마이크로그램/kg 내지 약 5 밀리그램/kg, 또는 약 1 마이크로그램/kg 내지 약 50 마이크로그램/kg)가 포함된다.
- [0609] 일반적으로, 본원에 기술된 증상에 대한 본 발명의 화합물의 권장된 일일 용량 범위는, 하루 단 1회의 용량으로 또는 바람직하게는 하루 동안의 수회 분할된 용량으로 일당 약 0.01 mg 내지 약 1000 mg의 범위 내에 있다. 일 구체예에서, 일일 용량은 동일하게 분할된 용량으로 일일 2회 투여된다. 구체적으로, 일일 용량 범위는 일당 약 5 mg 내지 약 500 mg, 더욱 구체적으로는 일당 약 10 mg 내지 약 200 mg의 범위이어야 한다. 환자를 관리함에 있어, 치료는 더욱 낮은 용량, 아마도 약 1 mg 내지 약 25 mg에서 개시되어, 필요에 따라 일당 약 200 mg 내지 약 1000 mg으로 증가되어야 하는 데, 상기 용량은 환자의 전체적인 반응에 따라 달라지지만 단일 용량이거나 분할된 용량이다. 일부 경우에는 본원에 기술된 범위를 벗어난 활성 성분의 용량을 사용해야 하는 데, 이러한 경우는 당업자에게 자명할 것이다. 또한, 임상의 또는 주치의는 개별 환자 반응과 함께 치료를 중단, 조절 또는 종결하는 시점, 및 그렇게 중단, 조절 또는 종결하는 방법을 알고 있음을 주지하길 바란다.
- [0610] 상이한 치료학적 유효량은 다양한 증식 질환을 위해 적용될 수 있으며, 상기한 증식 질환은 당업자에 의해 용이하게 이해될 것이다. 마찬가지로, 그러한 증식 질환을 예방, 관리, 치료 또는 완화시키기에 충분한 양 그러나 본 발명의 화합물과 관련된 부작용을 일으키기에 불충분하거나 상기한 부작용을 감소시키는 데 충분한 양은 상기 기술된 용량 및 용량 빈도 계획에 의해 포함된다. 또한, 환자가 본 발명의 화합물을 다중 용량으로 투여하는 경우에, 매회 투여 용량이 모두 동일할 필요는 없다. 예를 들어, 환자에게 투여된 용량은, 상기 화합물의 예방 또는 치료 효과를 개선시키기 위해 증가될 수 있거나, 특정 환자가 경험하는 하나 이상의 부작용을 줄이도록 감소될 수 있다.
- [0611] 특정 구체예에서, 환자에서 암과 같은 증식 질환, 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 또는 완화시키기 위해 투여되는 본 발명의 조성물 또는 본 발명의 화합물의 용량은 환자 체중의 150 μ g/kg, 바람직하게는 250 μ g/kg, 500 μ g/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg, 70 mg/kg, 100 mg/kg, 125 mg/kg, 150 mg/kg 또는 200 mg/kg 이상이다. 다른 구체예에서, 환자에서 암과 같은 증식 질환, 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 또는 완화시키기 위해 투여되는 본 발명의 조성물 또는 본 발명의 화합물의 용량은 0.1 mg 내지 20 mg, 0.1 mg 내지 15 mg, 0.1 mg 내지 12 mg, 0.1 mg 내지 10 mg, 0.1 mg 내지 8 mg, 0.1 mg 내지 7 mg, 0.1 mg 내지 5 mg, 0.1 mg 내지 2.5 mg, 0.25 mg 내지 20 mg, 0.25 mg 내지 15 mg, 0.25 mg 내지 12 mg, 0.25 mg 내지 10 mg, 0.25 mg 내지 8 mg, 0.25 mg 내지 7 mg, 0.25 mg 내지 5 mg, 0.5 mg 내지 2.5 mg, 1 mg 내지 20 mg, 1 mg 내지 15 mg, 1 mg 내지 12 mg, 1 mg 내지 10 mg, 1 mg 내지 8 mg, 1 mg 내지 7 mg, 1 mg 내지 5 mg, 또는 1 mg 내지 2.5 mg의 단위 용량이다.
- [0612] 암과 같은 증식 질환, 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 또는 완화시키는 데 사용되었거나 현재 사용중인, 본 발명의 화합물 이외의 예방 또는 치료제의 용량이 본 발명의 병용 치료에 사용될 수 있다. 바람

직하게는, 암과 같은 증식 질환, 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 또는 완화시키는 데 사용되었거나 현재 사용중인 용량보다 적은 용량이 본 발명의 병용 치료에 사용된다. 암과 같은 증식 질환, 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 또는 완화시키기 위해 현재 사용되고 있는 제제의 권장 용량은 하기한 참고문헌을 포함하나 이들에 제한되지 않는 임의의 참고문헌으로부터 입수할 수 있다 [Hardman et al., eds., 1996, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics 9th Ed, Mc-Graw-Hill, New York; Physician's Desk Reference (PDR) 57th Ed., 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ, 상기 모든 문헌의 내용은 본원에 참고로 포함됨].

[0613] 본 발명의 화합물이 다른 치료제와 함께 병용 투여되는 특정 구체예에서, 치료제 (예를 들어, 예방 또는 치료제)는 5분 미만의 간격, 30분 미만의 간격, 약 1시간의 간격, 약 1 내지 약 2시간의 간격, 약 2시간 내지 약 3시간의 간격, 약 3시간 내지 약 4시간의 간격, 약 4시간 내지 약 5시간의 간격, 약 5시간 내지 약 6시간의 간격, 약 6시간 내지 약 7시간의 간격, 약 7시간 내지 약 8시간의 간격, 약 8시간 내지 약 9시간의 간격, 약 9시간 내지 약 10시간의 간격, 약 10시간 내지 약 11시간의 간격, 약 11시간 내지 약 12시간의 간격, 약 12시간 내지 18시간의 간격, 18시간 내지 24시간의 간격, 24시간 내지 36시간의 간격, 36시간 내지 48시간의 간격, 48시간 내지 52시간의 간격, 52시간 내지 60시간의 간격, 60시간 내지 72시간의 간격, 72시간 내지 84시간의 간격, 84시간 내지 96시간의 간격, 또는 96시간 내지 120시간의 간격으로 투여된다. 일 구체예에서, 둘 이상의 치료제 (예를 들어, 예방 또는 치료제)가 동일한 환자에게 투여된다.

[0614] 특정 구체예에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물 및 하나 이상의 기타 치료제 (예를 들어, 예방 또는 치료제)가 주기적으로 투여된다. 주기적 치료제에는 소정 기간 동안 제 1의 치료제 (예를 들어, 예방 또는 치료제)를 투여한 후에, 소정 기간 동안 제 2의 치료제 (예를 들어, 예방 또는 치료제)를 투여하고, 소정 기간 동안 제 3의 치료제 (예를 들어, 예방 또는 치료제) 등을 투여한 후에, 이러한 연속적인 투여를 반복, 즉 어느 하나의 제제에 대한 내성의 진행을 감소시키고, 어느 하나의 제제의 부작용을 방지하거나 감소시키고, 및/또는 치료 효능을 개선시키기 위한 주기를 포함한다.

[0615] 특정 구체예에서, 본 발명의 동일 화합물의 투여는 반복될 수 있으며, 상기 투여는 적어도 1일, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월, 또는 6개월만큼 분리될 수 있다. 다른 구체예에서, 동일한 예방 또는 치료제의 투여는 반복될 수 있으며, 상기 투여는 적어도 1일, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월, 또는 6개월만큼 분리될 수 있다.

[0616] 특정 구체예에서, 본 발명은, 필요로 하는 피검체에게 적어도 150 $\mu\text{g/kg}$, 바람직하게는 적어도 250 $\mu\text{g/kg}$, 적어도 500 $\mu\text{g/kg}$, 적어도 1 mg/kg, 적어도 5 mg/kg, 적어도 10 mg/kg, 적어도 25 mg/kg, 적어도 50 mg/kg, 적어도 75 mg/kg, 적어도 100 mg/kg, 적어도 125 mg/kg, 적어도 150 mg/kg, 또는 적어도 200 mg/kg 이상의 본 발명의 하나 이상의 화합물을, 격일에 한번, 바람직하게는 2일에 한번, 3일에 한번, 4일에 한번, 5일에 한번, 6일에 한번, 7일에 한번, 8일에 한번, 10일에 한번, 2주에 한번, 3주에 한번, 또는 한달에 한번의 용량으로 투여하는 것을 포함하여, 암과 같은 증식 질환 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 또는 완화시키는 방법을 제공한다.

[0617] F. 기타 구체예

[0618] 본 발명의 화합물은 검색 도구 (예를 들어, 신규 약물 제제의 작용 메커니즘을 평가하기 위한, 친화도 크로마토그래피를 사용하여 신규 약물 전달 표적을 분리시키기 위한, ELISA 또는 ELISA-유사 검정에서의 항원으로서, 또는 시험관내 또는 생체내 검정에서 표준으로서)로서 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물의 이러한 및 그 밖의 용도 및 구체예는 당업자에게 자명할 것이다.

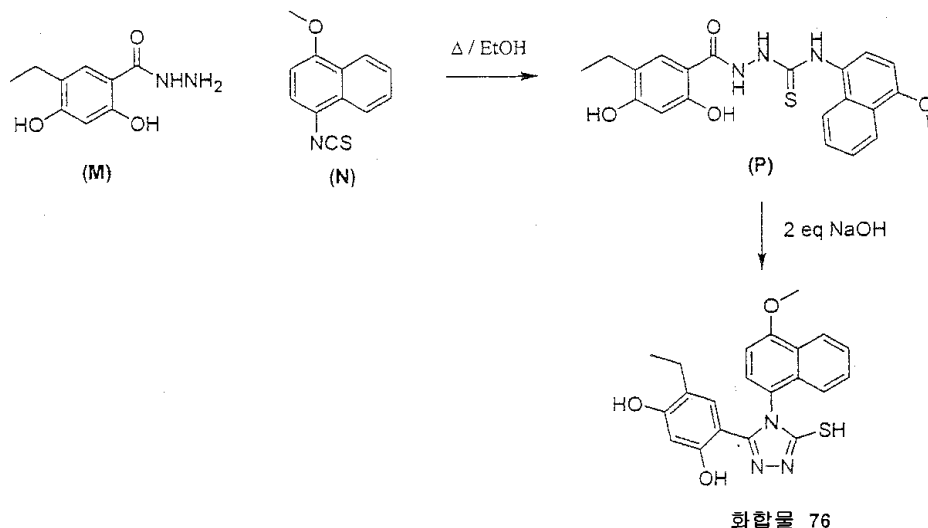
[0619] 본 발명은 본 발명의 화합물의 제법을 상세히 설명하는 하기 실시예를 참조로 추가로 규정된다. 물질 및 방법 모두에 대한 다양한 변형이 본 발명의 목적 및 관심사를 벗어나지 않고 이루어질 수 있음이 당업자에게는 자명할 것이다. 하기 실시예는 본원의 이해를 돕기 위해 제공된 것으로, 본원에서 설명되고 청구된 발명을 구체적으로 제한하는 것으로 이해되어서는 안 된다. 현재 공지되고 후에 개발될 모든 등가물의 치환을 포함하는 본원의 그러한 변형은 당업자의 권한 내에 있으며, 실험 설계에서 약간의 변형 또는 제형에서의 변형은 본원에 포함된 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주되어야 한다.

실시예

[0620] 삭제

[0621] 이하에서 사용된 시약 및 용매는 알드리히 케미컬 코퍼레이션 (Aldrich Chemical Co.; Milwaukee, Wisconsin, USA)과 같은 판매처로부터 입수될 수 있다. ^1H -NMR 및 ^{13}C -NMR 스펙트럼은 버라이언 300 MHz NMR 분광계 상에서 기록되었다. 중요한 피크를 분류하여 요약하였다: δ (ppm): 화학적 이동, 멀티플리시티 (s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; m, 다중선; br s, 넓은 단일선), 결합 상수 (Hertz (Hz)) 및 양자 수.

실시예 1: 화합물 76의 합성



[0622]

[0623] 히드라지드 (M) (1.45 g, 7.39 mmol) 및 이소티오시아네이트 (N) (1.59 g, 7.39 mmol)를 가열하면서 에탄올 (20 ml)에 용해하였다. 출발 물질이 용해되면, 용액을 실온으로 냉각시켜 침전물을 형성시켰다. 이 침전물을 여과해내고, 에테르로 세척하여 중간체 (P)를 백색 고형물 (2.85 g, 97%)로서 수득하였다. 중간체 (VII)(1.89 g, 4.77 mmol)를 110°C에서 2시간 동안 물 (20 ml) 중의 수산화나트륨 (0.38 g, 9.54 mmol)의 용액에서 가열하였다. 이 용액을 실온으로 냉각시킨 후에 진한 HCl로 산성화시켰다. 생성되는 침전물을 여과하고 나서 물 (100 ml)로 세척하고 건조하였다. 미정제 생성물을 에탄올로부터 결정화시켜 화합물 76을 백색 고형물 (1.4 g, 75%)로서 수득하였다.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.43-9.53 (bs, 2H), 8.11-8.16 (m, 1H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.38 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 6.98 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.17 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 0.73 (t, $J=7.5$ Hz, 3H);

[0624]

[0625] $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 ESMS 계산치 393.11; 실측치 394.1 ($\text{M} + 1$) $^+$.

실시예 2: 화합물 124의 합성

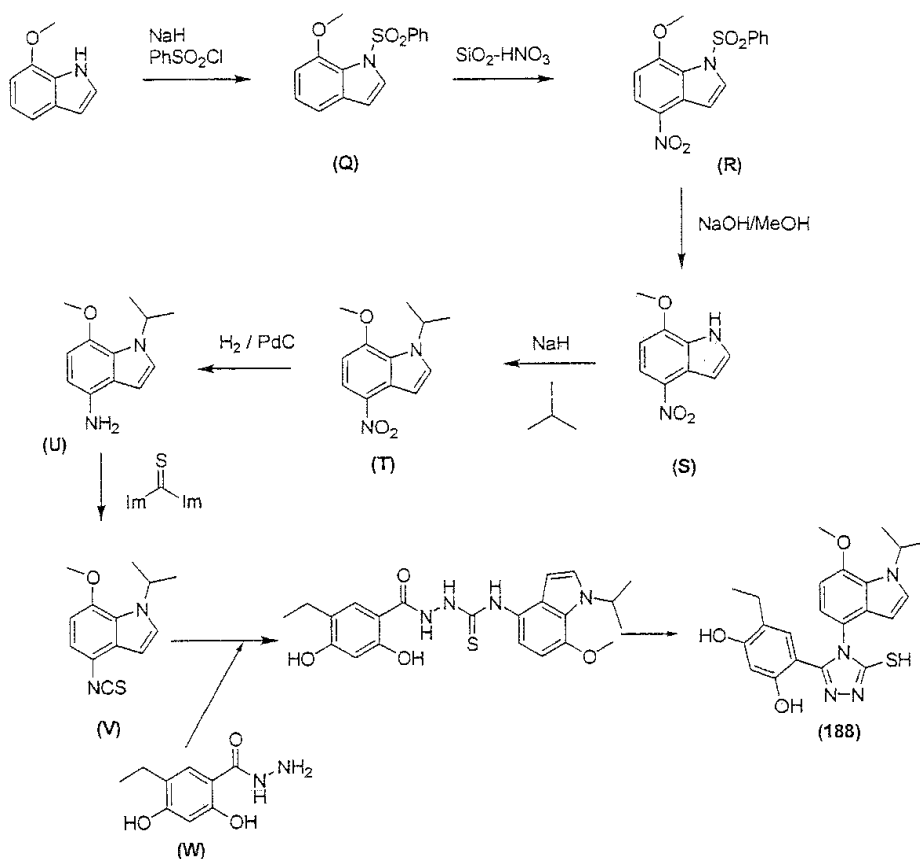
[0627] 뉴햄프셔 센터 오시페에 소재한 사이언티픽 익스체인지, 인코퍼레이티드 (Scientific Exchange, Inc.: Center Ossipee, NH 03814)로부터 상업적으로 입수가능한 3-(2,4-디히드록시-페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-머캅토-트리아졸 (505 mg, 1.5 mmol) 및 15 ml의 CH_2Cl_2 중의 Et_3N (0.84 ml, 6.0 mmol)을 0°C에서 에틸 이소시아네이트 (360 mg, 5.0 mmol)로 적가 처리하였다. 이후, 상기 혼합물을 실온으로 가온시키고 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석시키고, 물 및 포화 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (헥산/ EtOAc 3/1)시켜, 화합물 124를 백색 고형물 (480 mg, 58%)로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.13 (s, 1H), 7.96 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.61-7.57 (m, 3H), 7.49-7.36(m, 2H), 7.01(s, 1H), 6.88 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.98-4.96(m, 2H), 3.56(q, $J=7.2$ Hz, $J=12.6$ Hz, 2H), 3.28-3.10(m, 4H), 1.33(t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.13 (q, $J=15.0$ Hz, $J=7.2$ Hz, 6H);

[0628]

[0629] $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ 에 대한 ESMS 계산치 548.18; 실측치 594.1 ($\text{M} + 1$) $^+$.

[0630] **실시예 3: 화합물 188의 합성**



[0631]

[0632] **1-벤젠설폰닐-7-메톡시-1H-인돌 (Q)**

[0633] 얼음조에서 냉각된 DMF 중 7-메톡시인돌 (1 당량)의 용액에 NaH (오일 중 60% 분산액, 1.2 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후 얼음조에 다시 냉각시켰다. 벤젠설폰닐 클로라이드 (1.1 당량)을 첨가한 후 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 물/에틸 아세테이트를 첨가하고, 에틸 아세테이트층을 물로 (3×) 반복하여 세척하였다. 에틸 아세테이트층을 농축하고, 건조상태로 증발시켰다.

[0634] **1-벤젠설폰닐-7-메톡시-4-니트로-1H-인돌 (R)**

[0635] 얼음조에 냉각된 디클로로메탄 중 1-벤젠설폰닐-7-메톡시-1H-인돌 (Q) (1당량)의 용액에 $\text{SiO}_2\text{-HNO}_3$ (2 중량 당량)을 조금씩 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 활성탄 (2 중량 당량)을 첨가한 후 전체 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 이후 여과하고, 건조상태로 증발시켰다. 이성질체의 분리를 컬럼 크로마토그래피로 달성하였다.

[0636] **7-메톡시-4-니트로-1H-인돌 (S)**

[0637] 메탄올 중 1-벤젠설폰닐-7-메톡시-4-니트로-1H-인돌 (R) (1당량)의 용액에 수증 나트륨 히드록시드 (5 당량)의 용액을 첨가하였다. 용액을 환류하에서 3 시간 동안 가열하였다. 메탄올을 감압하에서 제거한 후 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 에틸 아세테이트층을 분리하고, 물로 (3×) 반복적으로 세척하였다. 에틸 아세테이트층을 농축하고 건조상태로 농축하여 요망되는 생성물을 수득하였다.

[0638] 1-이소프로필-7-메톡시-4-니트로-1H-인돌 (T)

[0639] 얼음조에 냉각된 DMF 중 7-메톡시-4-니트로-1H-인돌 (S) (1 당량)의 용액에 NaH (오일 중 60% 분산액, 1.2 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후 얼음조에 다시 냉각하였다. 2-요오도프로판 (1.1 당량)을 첨가한 후 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 에틸 아세테이트층을 분리하고, 물로 (3×) 반복적으로 세척하였다. 에틸 아세테이트층을 농축한 후 건조상태로 증발시켰다. 추가로 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 순수한 요망되는 생성물을 수득하였다.

[0640] 1-이소프로필-7-메톡시-1H-인돌-4-일아민 (U)

[0641] 메탄올/에틸 아세테이트(1:1) 중 1-이소프로필-7-메톡시-4-니트로-1H-인돌 (T) (1당량) 및 활성탄상 팔라듐 10% (0.1 중량 당량)의 용액을 수소하에서 Parr 수소첨가 장치 상에서 1 시간 동안 흔들었다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 건조상태로 증발시켜 요망되는 생성물을 수득하였다.

[0642] 1-이소프로필-4-이소티오시아나토-7-메톡시-1H-인돌 (V)

[0643] 디클로로메탄 중 1-이소프로필-7-메톡시-1H-인돌-4-일아민 (U) (1당량)의 용액에 1,1'-티오카르보닐디이미다졸 (1.2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 후 건조상태로 증발시켰다. 추가로 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 순수한 요망되는 생성물을 수득하였다.

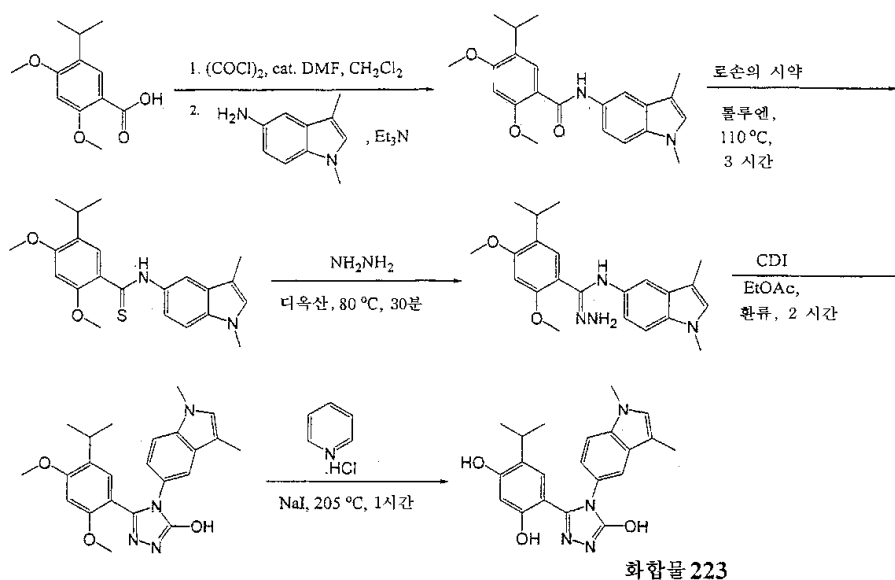
[0644] 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(1-이소프로필-7-메톡시-인돌-4-일)-5-메르캅토-[1,2,4] 트리아졸 (화합물 188)

[0645] 5-에틸-2,4-디히드록시-벤조산 히드라지드 (W) (1당량) 및 1-이소프로필-4-이소티오시아나토-7-메톡시-1H-인돌 (V) (1.01 당량)을 에탄올 (이소티오시아네이트를 기준으로 0.02 M)에서 80℃로 1 시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 하룻밤 동안 냉각하였다. 얻어진 침전물을 여과하고, 에테르로 세척하고, 건조하고, 추가 정제없이 사용하였다 (수율 80%). 침전물을 수성 NaOH 용액(2 당량 NaOH)에 현탁시키고, 질소를 이러한 현탁액을 통해 10 분 동안 버블링하였다. 반응물을 질소 분위기 하에서 110℃에서 1 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 진한 HCl로 중화시켜 백색 침전물을 수득하였으며, 이를 여과하고, 물로 세척하였다. EtOH/물로부터 반복된 재결정화하여 요망되는 생성물을 수득하였다(순도>95%, 수율 50 내지 70%)

[0646] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm), 9.52 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.40 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.05 (d, J=3.3 Hz, 1H), 5.30 (qn, J=6.6Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.14 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.41-1.47 (m, 6H), 0.68 (t, J=7.5Hz, 3H);

[0647] $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 ESMS 계산치: 424.16; 실측치: 425.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

[0648] 실시예 4: 화합물 223의 합성



[0649]

- [0650] 실온에서 50 mL CH_2Cl_2 중 2,4-디메톡시-5-이소프로필벤조산 (2.24 g, 10.0 mmol, 1.00 당량)을 $(\text{COCl})_2$ (1.40 g, 11.0 mmol, 1.10 당량) 및 촉매량의 DMF (0.1 mL)로 1 시간 동안 처리하였다. 용매 및 과량의 $(\text{COCl})_2$ 를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 100 mL CH_2Cl_2 에 용해시키고, 1,3-디메틸-5-아미노인돌 (1.60 g, 10.0 mmol, 1.00 당량) 및 트리에틸아민 (1.55 g, 15.0 mmol, 1.50 당량)으로 0°C에서 1 시간 동안 처리하였다. 수층을 워크업(workup)하고, 용매를 제거하여 옅은 갈색 고형물을 수득하고, 이를 에테르로 세척하여 오프-화이트(off-white) 고형물(2.28g, 6.22 mmol, 62%)을 수득하였다.
- [0651] ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 9.78 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.7 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.26 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
- [0652] 상기에서 수득된 오프-화이트 고형물을 50 ml의 톨루엔 중 로손의 시약(Lawesson's reagent) (1.51 g, 3.74 mmol, 0.6 당량)에서 100°C로 3 시간 동안 처리하였다. 톨루엔을 회전 증발기 및 진공 펌프 상에서 제거하고, 잔류물을 20 ml 디옥산 중 히드라진 (수성, 3.0 g, 94 mmol, 15.0 당량)에서 80°C로 30 분 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 추출하여 과량의 히드라진을 제거하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 카르보다이미다졸 (CDI)(3.02 g, 18.7 mmol, 3.00 당량)을 용액에 첨가하고, 용액을 2 시간 동안 환류(65°C)시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 20 mL THF 및 10 mL NaOH (2M)로 처리하여 과량의 CDI를 파괴하였다. 에틸 아세테이트 (EtOAc) 및 물로 추출한 후 크로마토그래피로 정제하여 요망되는 생성물, 3-(2,4-메톡시-5-이소프로필-페닐)-4-(1,3-디메틸-인돌-5-일)-5-히드록시-[1,2,4] 트리아졸을 옅은 갈색 고형물 (2.20 g, 5.42 mmol, 87%)로 수득하였다.
- [0653] ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 9.63 (br s, 1H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.4 Hz, 2.1 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.15 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
- [0654] 상기에서 수득된 3-(2,4-메톡시-5-이소프로필-페닐)-4-(1,3-디메틸-인돌-5-일)-5-히드록시-[1,2,4]트리아졸을 피리딘 히드로클로라이드 (12.53 g, 108.3 mmol, 20.0 당량), NaI (0.812 g, 5.42 mmol, 1.0 당량) 및 0.5 mL 물로 205°C, 질소 보호 하에서 1 시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 200 mL 물로 처리하였다. 고형물을 여과하여 수집하고, 3 x 20 mL 물로 세척하고, 50 mL 2M NaOH 용액에 용해시켰다. 수용액을 100 mL EtOAc로 추출하고, EtOAc층을 2 x 20 mL 0.5M NaOH로 추출하였다. EtOAc층을 폐기하였다. 수층을 합치고, HCl로 대략 5로 중성화시키고, 3 x 100 mL EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 EtOAc층을 50 mL THF로 희석시키고, MgSO_4 로 건조시키고 실리카 겔 플러그를 통해 여과하였다. 대부분의 용매를 제거하여 대략 2 ml 용매를 갖는 슬러리를 형성시켰다. 고형물을 여과하여 수집하고, 2 mL EtOAc로 세척하고 건조하였다. 요망되는 생성물 3-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(1,3-디메틸-인돌-5-일)-5-히드록시-[1,2,4] 트리아졸 (화합물 223)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다 (1.75g, 4.63mmol, 85%).
- [0655] ^1H NMR (CD_3OD) δ (ppm) 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.4 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.88 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 0.62 (d, J = 6.9 Hz, 6H);
- [0656] $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3$ 에 대한 ESMS 계산치: 378.1; 실측치: 379.1 ($\text{M} + 1$)⁺.
- [0657] 하기 화합물을 "본 발명의 화합물을 제조하는 방법"이라는 제목의 섹션에서 상술된 바와 같이 제조하였으며, 실시예 1 내지 4에 대표적으로 기재되어 있다.
- [0658] **실시예 5: 화합물 1**
- [0659] $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$ 에 대한 ESMS 계산치: 319.1; 실측치: 320.0 ($\text{M}+1$)⁺.
- [0660] **실시예 6: 화합물 2**
- [0661] $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 ESMS 계산치: 409.11; 실측치: 410.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

- [0662] **실시예 7: 화합물 5**
- [0663] $C_{19}H_{15}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 365.08; 실측치: 266.0 (M+H)⁺.
- [0664] **실시예 8: 화합물 6**
- [0665] $C_{20}H_{17}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 379.10; 실측치: 380.0 (M+H)⁺.
- [0666] **실시예 9: 화합물 7**
- [0667] $C_{21}H_{19}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 393.11; 실측치: 394.0 (M+H)⁺.
- [0668] **실시예 10: 화합물 8**
- [0669] $C_{21}H_{19}N_3O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 393.11; 실측치: 394.0(M+H)⁺.
- [0670] **실시예 11: 화합물 9**
- [0671] $C_{21}H_{19}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 393.11; 실측치: 394.0 (M+H)⁺.
- [0672] **실시예 12: 화합물 13**
- [0673] 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 9.65 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.35 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.09-6.11 (m, 2H), 6.01 (dd, J_1 =2.1 Hz, J_2 =8.1 Hz, 1H), 4.13-4.22 (m, 2H), 1.36 (t, J=7.2Hz, 3H);
- [0674] $C_{18}H_{16}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 352.10; 실측치: 353.1 (M+1)⁺.
- [0675] **실시예 13: 화합물 14**
- [0676] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.72(s, 1H), 9.67(s, 1H), 7.04-7.01(m, 1H), 6.83-6.78(m, 2H), 6.66-6.63(m, 1H), 6.20-6.19(m, 2H), 4.22(s, 4H);
- [0677] $C_{16}H_{13}N_3O_4S$ 에 대한 ESMS 계산치: 343.06; 실측치: 344.0 (M+1)⁺.
- [0678] **실시예 14: 화합물 15**
- [0679] $C_{15}H_{13}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 299.07; 실측치: 300.0 (M+H)⁺.
- [0680] **실시예 15: 화합물 16**
- [0681] $C_{15}H_{13}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 299.07; 실측치: 300.0 (M+H)⁺.
- [0682] **실시예 16: 화합물 17**
- [0683] $C_{14}H_{10}ClN_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 319.02; 실측치: 320.0 (M+H)⁺.
- [0684] **실시예 17: 화합물 18**
- [0685] $C_{14}H_{10}ClN_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 319.02; 실측치: 320.0 (M+H)⁺.
- [0686] **실시예 18: 화합물 19**
- [0687] $C_{14}H_{10}ClN_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 319.02; 실측치: 320.1 (M+H)⁺.
- [0688] **실시예 19: 화합물 20**

- [0689] $C_{15}H_{13}N_3O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 315.07; 실측치: 316.0 (M+H)⁺.
- [0690] **실시예 20: 화합물 21**
- [0691] $C_{15}H_{13}N_3O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 315.07; 실측치: 316.0 (M+H)⁺.
- [0692] **실시예 21: 화합물 22**
- [0693] $C_{15}H_{13}N_3O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 315.07; 실측치: 316.0 (M+H)⁺.
- [0694] **실시예 22: 화합물 23**
- [0695] $C_{14}H_{10}FN_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 303.05; 실측치: 304.0 (M+H)⁺.
- [0696] **실시예 23: 화합물 23**
- [0697] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.69 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.16 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.05 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.11-6.16 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.89 (s, 3H);
- [0698] $C_{16}H_{13}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 313.09, 실측치 314.1(M+1)⁺.
- [0699] **실시예 24: 화합물 24**
- [0700] $C_{16}H_{13}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 313.09; 실측치: 314.0 (M+H)⁺.
- [0701] **실시예 25: 화합물 25**
- [0702] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.44 (m, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.55-7.37 (m, 5H), 6.61 (d, J = 7.8 및 1.8 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.41(d, J = 10.8 Hz, 1H);
- [0703] $C_{18}H_{12}FN_3OS$ 에 대한 ESMS 계산치: 337.07; 실측치: 338.0 (M+1)⁺.
- [0704] **실시예 26: 화합물 26**
- [0705] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.57 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.55-7.37 (m, 5H), 6.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.73(dd, J = 8.1 및 1.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H);
- [0706] $C_{18}H_{14}N_4OS$ 에 대한 ESMS 계산치: 334.09; 실측치: 335.0 (M+1)⁺.
- [0707] **실시예 27: 화합물 27**
- [0708] $C_{18}H_{19}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 341.12; 실측치: 342.0 (M+H)⁺.
- [0709] **실시예 28: 화합물 28**
- [0710] $C_{16}H_{15}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 313.09; 실측치: 314.0 (M+H)⁺.
- [0711] **실시예 29: 화합물 29**
- [0712] $C_{16}H_{15}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 313.09; 실측치: 314.0 (M+H)⁺.
- [0713] **실시예 30: 화합물 30**
- [0714] $C_{16}H_{15}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 313.09; 실측치: 314.0 (M+H)⁺.

[0715] **실시예 31: 화합물 31**

[0716] $C_{14}H_{10}FN_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 303.05; 실측치: 304.0 (M+H)⁺.

[0717] **실시예 32: 화합물 32**

[0718] $C_{15}H_{13}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 331.04; 실측치: 332.0 (M+H)⁺.

[0719] **실시예 33: 화합물 33**

[0720] $C_{18}H_{13}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 335.07; 실측치: 336.0 (M+H)⁺.

[0721] **실시예 34: 화합물 34**

[0722] $C_{16}H_{15}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 313.09; 실측치: 314.0 (M+H)⁺.

[0723] **실시예 35: 화합물 35**

[0724] $C_{15}H_{12}FN_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 317.06; 실측치: 317.0 (M+H)⁺.

[0725] **실시예 36: 화합물 36**

[0726] $C_{20}H_{15}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 361.1; 실측치: 362.0 (M+1)⁺.

[0727] **실시예 37: 화합물 37**

[0728] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.03 (s, 1H), 8.00-7.96 (m, 2H), 7.55-7.37 (m, 5H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.20 (m, 2H), 3.57 (s, 3H);

[0729] $C_{19}H_{15}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 349.09; 실측치: 350.0 (M+1)⁺.

[0730] **실시예 38: 화합물 38**

[0731] $C_{14}H_9Cl_2N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 352.98; 실측치: 353.9 (M+H)⁺.

[0732] **실시예 39: 화합물 39**

[0733] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.74 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.96 (d, = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (d, = 8.4 Hz, 1H), 6.08 (d, = 1.9 Hz, 1H), 6.01 (d, = 8.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H);

[0734] $C_{19}H_{15}N_3O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 365.08; 실측치: 366.0 (M+1)⁺.

[0735] **실시예 40: 화합물 40**

[0736] $C_{25}H_{16}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 409.09; 실측치: 410.0 (M+1)⁺.

[0737] **실시예 41: 화합물 42**

[0738] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.75(s, 1H), 9.67(s, 1H), 7.08(s, 2H), 6.96-6.94(m, 2H), 6.18-6.13(m, 2H), 2.72-2.50(m, 3H), 2.35-2.28(m, 1H), 1.64-1.60(m, 4H);

[0739] $C_{18}H_{17}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 339.10; 실측치: 340.0 (M+1)⁺.

[0740] **실시예 42: 화합물 43**

- [0741] $C_{22}H_{15}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 385.09; 실측치: 386.0 (M+1)⁺.
- [0742] **실시예 43: 화합물 44**
- [0743] $C_{20}H_{15}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 361.09; 실측치: 362.0 (M+1)⁺.
- [0744] **실시예 44: 화합물 45**
- [0745] $C_{19}H_{15}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 349.09; 실측치: 350.0 (M+1)⁺.
- [0746] **실시예 45: 화합물 46**
- [0747] $C_{19}H_{21}N_3O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 371.13; 실측치: 372.0 (M+1)⁺.
- [0748] **실시예 46: 화합물 47**
- [0749] $C_{22}H_{27}N_3O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 413.18; 실측치: 414.1 (M+1)⁺.
- [0750] **실시예 47: 화합물 48**
- [0751] $C_{18}H_{12}CIN_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 369.03; 실측치: 370.0 (M+H)⁺.
- [0752] **실시예 48: 화합물 49**
- [0753] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.49 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.94-7.99 (m, 2H), 7.38-7.56 (m, 5H), 6.70 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 2.12 (q, J=7.2 Hz, 2H), 0.71 (t, J=7.2Hz, 3H);
- [0754] $C_{20}H_{17}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 363.10, 실측치 364.1(M+1)⁺.
- [0755] **실시예 49: 화합물 50**
- [0756] $C_{20}H_{15}N_3O_5S$ 에 대한 ESMS 계산치: 409.07; 실측치: 410.0 (M+H)⁺.
- [0757] **실시예 50: 화합물 51**
- [0758] $C_{18}H_{14}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 350.08; 실측치: 351.0 (M+H)⁺.
- [0759] **실시예 51: 화합물 52**
- [0760] $C_{17}H_{12}N_4OS$ 에 대한 ESMS 계산치: 320.07; 실측치: 320.9 (M+H)⁺.
- [0761] **실시예 52: 화합물 53**
- [0762] 1H NMR (CDCl₃) δ 12.0 (br s, 1H), 9.87 (br s, 1H), 9.83 (br s, 1H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41-7.56 (m, 5H), 7.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 1.8 Hz, 8.1 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H);
- [0763] $C_{20}H_{17}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 376.1; 실측치: 377.0(M+1)⁺.
- [0764] **실시예 53: 화합물 56**
- [0765] $C_{16}H_{15}N_3O_4S$ 에 대한 ESMS 계산치: 345.08; 실측치: 346.0 (M+1)⁺.
- [0766] **실시예 54: 화합물 57**
- [0767] $C_{18}H_{16}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 352.10; 실측치: 353.0 (M+1)⁺.

[0768] **실시예 55: 화합물 61**

[0769] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.66(s, 1H), 9.60(s, 1H), 7.29-7.27(m, 1H), 7.12-7-10(m, 2H), 7.03-7.00(m, 1H), 6.19-6.17(m, 2H), 1.18(s, 18H);

[0770] $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 ESMS 계산치: 397.18; 실측치: 398.1 (M+1) $^+$.

[0771] **실시예 56: 화합물 64**

[0772] $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 ESMS 계산치: 389.08; 실측치: 390.0 (M+H) $^+$.

[0773] **실시예 57: 화합물 65**

[0774] $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 ESMS 계산치: 379.06; 실측치: 380.0 (M+1) $^+$.

[0775] **실시예 58: 화합물 66**

[0776] $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 ESMS 계산치: 406.11; 실측치: 407.0 (M+1) $^+$.

[0777] **실시예 59: 화합물 67**

[0778] $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 ESMS 계산치: 393.11; 실측치: 394.0 (M+1) $^+$.

[0779] **실시예 60: 화합물 68**

[0780] $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 ESMS 계산치: 393.11; 실측치: 394.0 (M+1) $^+$.

[0781] **실시예 61: 화합물 69**

[0782] $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 ESMS 계산치: 393.11; 실측치: 394.0 (M+1) $^+$.

[0783] **실시예 62: 화합물 70**

[0784] $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 ESMS 계산치: 336.07; 실측치: 337.0 (M+H) $^+$.

[0785] **실시예 63: 화합물 71**

[0786] $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 ESMS 계산치: 393.11; 실측치: 394.0 (M+1) $^+$.

[0787] **실시예 64: 화합물 72**

[0788] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.3 (br s, 1H), 7.95-8.19 (m, 2H), 7.48-7.72 (m, 5H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 2.1 Hz, 8.4 Hz, 1H), 5.47 (br s, 1H), 3.62 (s, 3H);

[0789] $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$: 412.1; 실측치: 413.0(M+1) $^+$.

[0790] **실시예 65: 화합물 73**

[0791] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.94-7.98 (m, 2H), 7.43-7.60 (m, 5H), 5.97 (s, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.81 (s, 3H);

[0792] $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 ESMS 계산치: 363.1; 실측치: 364.0(M+1) $^+$.

[0793] **실시예 66: 화합물 74**

- [0794] $C_{21}H_{19}N_3O_4S$ 에 대한 ESMS 계산치: 409.11; 실측치: 410.0 (M+H)⁺.
- [0795] **실시예 67: 화합물 75**
- [0796] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.46 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.95-8.00 (m, 2H), 7.38-7.56 (m, 5H), 6.65 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 2.07-2.14 (m, 2H), 0.81-1.18 (m, 11H);
- [0797] $C_{24}H_{26}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 419.1; 실측치: 420.1(M+1)⁺.
- [0798] **실시예 68: 화합물 76**
- [0799] $C_{21}H_{19}N_3O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 393.11; 실측치: 394.0 (M+H)⁺.
- [0800] **실시예 69: 화합물 77**
- [0801] $C_{21}H_{19}N_3O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 393.11; 실측치: 394.0 (M+H)⁺.
- [0802] **실시예 70: 화합물 78**
- [0803] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.71 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 7.98-8.04 (m, 2H), 7.50-7.62 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 2.15 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 0.58 (t, J = 7.5 Hz, 3H);
- [0804] $C_{20}H_{17}ClN_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 397.0; 실측치: 398.0(M+1)⁺.
- [0805] **실시예 71: 화합물 79**
- [0806] $C_{19}H_{21}N_3O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 371.13; 실측치: 372.0 (M+H)⁺.
- [0807] **실시예 72: 화합물 80**
- [0808] $C_{21}H_{19}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 393.11; 실측치: 394.0 (M+H)⁺.
- [0809] **실시예 73: 화합물 81**
- [0810] $C_{20}H_{17}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 379.10; 실측치: 380.0 (M+H)⁺.
- [0811] **실시예 74: 화합물 82**
- [0812] $C_{21}H_{19}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 393.11; 실측치: 394.0 (M+H)⁺.
- [0813] **실시예 75: 화합물 83**
- [0814] $C_{20}H_{17}N_3O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 379.10; 실측치: 380.0 (M+H)⁺.
- [0815] **실시예 76: 화합물 84**
- [0816] $C_{20}H_{17}N_3O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 379.10; 실측치: 380.0 (M+H)⁺.
- [0817] **실시예 77: 화합물 85**
- [0818] $C_{19}H_{15}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 365.08; 실측치: 266.0 (M+H)⁺.
- [0819] **실시예 78: 화합물 86**
- [0820] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.68 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.2 (dd, J = 7.0 및 2.4 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (tr, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H),

6.08 (d, = 2.1 Hz, 1H), 6.0 (dd, = 7.4 및 2.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H);

[0821] $C_{19}H_{15}N_3O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 365.08; 실측치: 366.0 (M+1)⁺.

[0822] **실시예 79: 화합물 87**

[0823] 1H NMR (MeOH- d_4) δ 8.25 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 8.4 및 2.4 Hz, 1H);

[0824] $C_{18}H_{13}N_3O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 351.07; 실측치: 352.0 (M+1)⁺.

[0825] **실시예 80: 화합물 88**

[0826] 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 9.69 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.46 (d, J=3Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.12-6.13 (m, 2H), 6.02 (dd, J_1 =2.4 Hz, J_2 =8.4 Hz, 1H), 4.74 (qn, J=6.6Hz, 1H), 1.40-1.46 (m, 6H);

[0827] $C_{19}H_{18}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 366.12; 실측치: 367.1 (M+1)⁺.

[0828] **실시예 81: 화합물 89**

[0829] $C_{22}H_{21}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 391.14; 실측치: 392.0 (M+H)⁺.

[0830] **실시예 82: 화합물 90**

[0831] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.47 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 7.94-8.00 (m, 2H), 7.39-7.57 (m, 5H), 6.68 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 2.05-2.15 (m, 2H), 1.05-1.17 (m, 2H), 0.50 (t, J = 7.5 Hz, 3H); $C_{21}H_{20}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 377.1; 실측치: 378.0(M+1)⁺.

[0832] **실시예 83: 화합물 91**

[0833] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.00 -8.07 (m, 2H), 7.47-7.63 (m, 5H), 6.27 (s, 1H), 2.06 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 0.45 (t, J = 7.5 Hz, 3H);

[0834] $C_{21}H_{20}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 377.1; 실측치: 378.0(M+1)⁺.

[0835] **실시예 84: 화합물 93**

[0836] $C_{16}H_{15}N_3O_4S$ 에 대한 ESMS 계산치: 345.08; 실측치: 346.0 (M+H)⁺.

[0837] **실시예 85: 화합물 95**

[0838] $C_{16}H_{12}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 324.07; 실측치: 325.0 (M+H)⁺.

[0839] **실시예 86: 화합물 96**

[0840] $C_{19}H_{18}N_4O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 382.11; 실측치: 383.0 (M+H)⁺.

[0841] **실시예 87: 화합물 98**

[0842] $C_{17}H_{12}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 336.07; 실측치: 337.0 (M+H)⁺.

[0843] **실시예 88: 화합물 99**

- [0844] $C_{19}H_{13}N_3O_4S$ 에 대한 ESMS 계산치: 379.06; 실측치: $379.9 (M+H)^+$.
- [0845] **실시예 89: 화합물 100**
- [0846] 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 9.52 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.49 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.14 (dd, J=3.3Hz, 1H), 4.76 (qn, J=6.6Hz, 1H), 2.14 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.41-1.47 (m, 6H), 0.66 (t, J=7.5Hz, 3H);
- [0847] $C_{21}H_{22}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 394.15; 실측치: $395.1 (M+1)^+$.
- [0848] **실시예 90: 화합물 101**
- [0849] $C_{19}H_{17}N_5O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 395.11; 실측치: $396.0 (M+H)^+$.
- [0850] **실시예 91: 화합물 102**
- [0851] $C_{19}H_{20}N_5O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 381.1; 실측치: $382.0 (M + 1)^+$.
- [0852] **실시예 92: 화합물 103**
- [0853] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.48 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.29(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25(d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.85-6.89 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.29 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H);
- [0854] $C_{21}H_{23}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 394.1; 실측치: $395.0(M+1)^+$.
- [0855] **실시예 93: 화합물 104**
- [0856] $C_{19}H_{15}N_3O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 365.08; 실측치: $366.0 (M+H)^+$.
- [0857] **실시예 94: 화합물 106**
- [0858] $C_{20}H_{17}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 377.1; 실측치: $378.0(M+H)^+$.
- [0859] **실시예 95: 화합물 107**
- [0860] $C_{18}H_{13}ClN_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 369.0; 실측치: $370.0(M+H)^+$.
- [0861] **실시예 96: 화합물 116**
- [0862] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.98-7.56 (m, 2H), 7.55-7.30 (m, 6H), 6.43 (dd, J = 8.1 및 1.8 Hz, 1H), 6.29 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.16 (s, 3H);
- [0863] $C_{20}H_{17}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 363.10; 실측치: $364.0 (M+1)^+$.
- [0864] **실시예 97: 화합물 117**
- [0865] 1H -NMR (CDCl $_3$) δ 7.83(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.48-7.34(m, 4H), 7.28-7.20(m, 1H), 6.99 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.80(d, J=8.7Hz, 1H), 6.62-6.58(m, 1H), 2.94(s, 3H), 2.89(s, 3H), 2.84(s, 3H), 2.81(s, 3H), 2.75-2.69(m, 6H);
- [0866] $C_{27}H_{28}N_6O_5S$ 에 대한 ESMS 계산치: 548.18; 실측치: $549.2 (M+1)^+$.
- [0867] **실시예 98: 화합물 122**

- [0868] ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.98(m, 2H), 7.60-7.55(m, 3H), 7.51-7.45(m, 1H), 7.36-7.33(m, 1H), 6.98-6.97(m, 1H), 6.86(d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 6.70-6.67(m, 1H), 2.86(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.21(s, 3H);
- [0869] $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 에 대한 ESMS 계산치: 461.10; 실측치: 462.0 ($\text{M}+1$) $^+$.
- [0870] **실시예 99: 화합물 125**
- [0871] $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 ESMS 계산치: 379.10; 실측치: 380.0 ($\text{M}+1$) $^+$.
- [0872] **실시예 100: 화합물 126**
- [0873] $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 ESMS 계산치: 237.06; 실측치: 238.0 ($\text{M}+1$) $^+$.
- [0874] **실시예 101: 화합물 127**
- [0875] $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 ESMS 계산치: 251.07; 실측치: 252.0 ($\text{M}+1$) $^+$.
- [0876] **실시예 102: 화합물 128**
- [0877] $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 ESMS 계산치: 251.07; 실측치: 252.0 ($\text{M}+1$) $^+$.
- [0878] **실시예 103: 화합물 129**
- [0879] $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 ESMS 계산치: 249.06; 실측치: 250.0 ($\text{M}+1$) $^+$.
- [0880] **실시예 104: 화합물 130**
- [0881] $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 ESMS 계산치: 265.09; 실측치: 266.0 ($\text{M}+1$) $^+$.
- [0882] **실시예 105: 화합물 131**
- [0883] $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 ESMS 계산치: 393.08; 실측치: 394.1 ($\text{M}+1$) $^+$.
- [0884] **실시예 106: 화합물 177**
- [0885] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.34(s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.58-7.44 (m, 5H), 6.56 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.29 (s, 3H);
- [0886] $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 ESMS 계산치: 365.08; 실측치: 366.0($\text{M}+1$) $^+$.
- [0887] **실시예 107: 화합물 178**
- [0888] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10.29 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.16 (t, $J = 5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.26 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 2.12 (q, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 0.70 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H);
- [0889] $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 ESMS 계산치: 379.10; 실측치: 379.9 ($\text{M}+1$) $^+$.
- [0890] **실시예 108: 화합물 179**
- [0891] $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 ESMS 계산치: 349.09; 실측치: 350.0 ($\text{M}+1$) $^+$.
- [0892] **실시예 109: 화합물 180**
- [0893] $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 ESMS 계산치: 349.09; 실측치: 350.0 ($\text{M}+1$) $^+$.

- [0894] 실시예 110: 화합물 181
- [0895] $C_{20}H_{15}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 361.09; 실측치: $362.0 (M+H)^+$.
- [0896] 실시예 111: 화합물 182
- [0897] $C_{16}H_{15}N_3O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 329.08; 실측치: $330.0 (M+H)^+$.
- [0898] 실시예 112: 화합물 183
- [0899] $C_{20}H_{17}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 363.10; 실측치: $364.0 (M+H)^+$.
- [0900] 실시예 113: 화합물 184
- [0901] $C_{18}H_{13}N_3O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 350.38; 실측치: $351.9(M+H)^+$.
- [0902] 실시예 114: 화합물 185
- [0903] $C_{20}H_{21}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 380.1; 실측치: $381.0 (M + 1)^+$.
- [0904] 실시예 115: 화합물 187
- [0905] $C_{19}H_{20}N_5O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 381.1; 실측치: $382.0 (M + 1)^+$.
- [0906] 실시예 116: 화합물 190
- [0907] $C_{21}H_{22}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 394.15; 실측치: $395.0 (M+1)^+$.
- [0908] 실시예 117: 화합물 191
- [0909] $C_{22}H_{23}N_4O_4S$ 에 대한 ESMS 계산치: 438.1; 실측치: $439.0 (M + 1)^+$.
- [0910] 실시예 118: 화합물 192
- [0911] $C_{20}H_{22}N_5O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 395.1; 실측치: $396.0 (M + 1)^+$.
- [0912] 실시예 119: 화합물 193
- [0913] $C_{20}H_{22}N_5O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 395.1; 실측치: $396.0 (M + 1)^+$.
- [0914] 실시예 120: 화합물 194
- [0915] $C_{23}H_{27}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 422.1; 실측치: $423.0 (M + 1)^+$.
- [0916] 실시예 121: 화합물 195
- [0917] $C_{23}H_{25}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 420.1; 실측치: $421.0 (M + 1)^+$.
- [0918] 실시예 122: 화합물 196
- [0919] $C_{25}H_{29}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 448.1; 실측치: $449.3 (M + 1)^+$.
- [0920] 실시예 123: 화합물 197
- [0921] $C_{22}H_{24}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 408.16; 실측치: $409.2 (M+1)^+$.
- [0922] 실시예 124: 화합물 198

- [0923] $C_{23}H_{26}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 422.18; 실측치: $423.3 (M+1)^+$.
- [0924] **실시예 125: 화합물 199**
- [0925] $C_{24}H_{28}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 436.19; 실측치: $437.3 (M+1)^+$.
- [0926] **실시예 126: 화합물 200**
- [0927] $C_{22}H_{22}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: .406.15; 실측치: $407.2 (M+1)^+$.
- [0928] **실시예 127: 화합물 201**
- [0929] $C_{23}H_{24}N_4O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 436.16; 실측치: $437.3 (M+1)^+$.
- [0930] **실시예 128: 화합물 202**
- [0931] $C_{22}H_{23}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 406.1; 실측치: $407.0 (M + H)^+$.
- [0932] **실시예 129: 화합물 204**
- [0933] $C_{24}H_{28}N_4O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: .452.19; 실측치: $453.2 (M+1)^+$.
- [0934] **실시예 130: 화합물 205**
- [0935] $C_{23}H_{24}N_4O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 436.16; 실측치: $437.1 (M+1)^+$.
- [0936] **실시예 131: 화합물 206**
- [0937] $C_{21}H_{23}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 394.1; 실측치: $395.1 (M + 1)^+$.
- [0938] **실시예 132: 화합물 207**
- [0939] $C_{20}H_{21}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 380.1; 실측치: $381.1 (M + 1)^+$.
- [0940] **실시예 133: 화합물 208**
- [0941] $C_{23}H_{26}N_4O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 438.17; 실측치: $439.1 (M+1)^+$.
- [0942] **실시예 134: 화합물 209**
- [0943] $C_{22}H_{24}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 408.1; 실측치: $409.1 (M + 1)^+$.
- [0944] **실시예 135: 화합물 210**
- [0945] $C_{24}H_{23}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 430.1; 실측치: $431.1 (M + 1)^+$.
- [0946] **실시예 136: 화합물 211**
- [0947] $C_{21}H_{22}N_4O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 410.14; 실측치: $411.1 (M+1)^+$.
- [0948] **실시예 137: 화합물 212**
- [0949] $C_{23}H_{26}N_4O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 438.17; 실측치: $439.1 (M+1)^+$.
- [0950] **실시예 138: 화합물 213**
- [0951] $C_{20}H_{21}N_4O_2S$: 380.1; 실측치: $381.1 (M + 1)^+$.

- [0952] **실시예 139: 화합물 214**
- [0953] $C_{19}H_{19}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 366.1; 실측치: $367.1 (M + 1)^+$.
- [0954] **실시예 140: 화합물 215**
- [0955] $C_{20}H_{19}N_3O_4S$ 에 대한 ESMS 계산치: 397.1; 실측치: $398.1 (M+1)^+$.
- [0956] **실시예 141: 화합물 216**
- [0957] 1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 9.56 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 2.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H);
- [0958] $C_{18}H_{15}N_3O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 353.08; 실측치: $354.0 (M+1)^+$.
- [0959] **실시예 142: 화합물 217**
- [0960] 1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 9.59 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.34 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H);
- [0961] $C_{18}H_{16}N_4O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 368.09; 실측치: $369.0 (M+1)^+$.
- [0962] **실시예 143: 화합물 218**
- [0963] $C_{21}H_{23}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 394.1; 실측치: $395.1 (M + 1)^+$.
- [0964] **실시예 144: 화합물 219**
- [0965] $C_{21}H_{21}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 392.1; 실측치: $393.1 (M + 1)^+$.
- [0966] **실시예 145: 화합물 220**
- [0967] $C_{20}H_{21}N_4O_3$ 에 대한 ESMS 계산치: 364.1; 실측치: $365.1 (M + 1)^+$.
- [0968] **실시예 146: 화합물 221**
- [0969] $C_{20}H_{21}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 379.1; 실측치: $381.1 (M + 1)^+$.
- [0970] **실시예 147: 화합물 222**
- [0971] $C_{21}H_{23}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 394.1; 실측치: $395.1 (M + 1)^+$.
- [0972] **실시예 148: 화합물 224**
- [0973] $C_{19}H_{21}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 368.1; 실측치: $369.1 (M + 1)^+$.
- [0974] **실시예 149: 화합물 225**
- [0975] $C_{19}H_{19}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 366.1; 실측치: $367.1 (M + 1)^+$.
- [0976] **실시예 150: 화합물 226**
- [0977] $C_{20}H_{21}N_4O_3$ 에 대한 ESMS 계산치: 364.1; 실측치: $365.1 (M + 1)^+$.

- [0978] 실시예 151: 화합물 227
- [0979] $C_{21}H_{22}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 394.15; 실측치: $395.1 (M+1)^+$.
- [0980] 실시예 152: 화합물 228
- [0981] $C_{22}H_{24}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 408.16; 실측치: $409.1 (M+1)^+$.
- [0982] 실시예 153: 화합물 229
- [0983] $C_{20}H_{18}F_3N_5O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 449.11; 실측치: $450.1 (M+1)^+$.
- [0984] 실시예 154: 화합물 230
- [0985] $C_{19}H_{19}N_5O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 381.13; 실측치: $382.1 (M+1)^+$.
- [0986] 실시예 155: 화합물 231
- [0987] $C_{19}H_{19}N_5O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 381.13; 실측치: $382.1 (M+1)^+$.
- [0988] 실시예 156: 화합물 232
- [0989] $C_{22}H_{24}N_4O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 392.18; 실측치: $393.1 (M+1)^+$.
- [0990] 실시예 157: 화합물 233
- [0991] $C_{18}H_{17}N_3O_4S$ 에 대한 ESMS 계산치: 371.09; 실측치: $372.1 (M+1)^+$.
- [0992] 실시예 158: 화합물 234
- [0993] $C_{20}H_{21}N_3O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 367.14; 실측치: $368.1 (M+1)^+$.
- [0994] 실시예 159: 화합물 235
- [0995] $C_{19}H_{19}N_5O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 381.13; 실측치: $382.1 (M+1)^+$.
- [0996] 실시예 160: 화합물 239
- [0997] $C_{19}H_{21}N_4O_2S$ 에 대한 ESMS 계산치: 368.1; 실측치: $369.1 (M + H)^+$.
- [0998] 실시예 161: 화합물 240
- [0999] $C_{18}H_{16}N_4O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 368.09.10; 실측치: $369.1 (M+H)^+$.
- [1000] 실시예 162: 화합물 241
- [1001] $C_{17}H_{15}N_5O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 369.09; 실측치: $370.1 (M+H)^+$.
- [1002] 실시예 163: 화합물 242
- [1003] $C_{19}H_{18}N_4O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 382.11; 실측치: $383.1 (M+H)^+$.
- [1004] 실시예 164: 화합물 243
- [1005] $C_{22}H_{26}N_4O_3S$ 에 대한 ESMS 계산치: 426.17; 실측치: $427.1 (M+H)^+$.
- [1006] 실시예 165: 화합물 244

- [1007] $C_{18}H_{16}N_4O_4S$ 에 대한 ESMS 계산치: 384.09; 실측치: 385.1 (M+H)⁺
- [1008] **실시예 166: 화합물 245**
- [1009] $C_{18}H_{16}N_4O_3S_2$ 에 대한 ESMS 계산치: 400.07; 실측치: 401.1 (M+H)⁺
- [1010] **실시예 167: 화합물 245**
- [1011] $C_{17}H_{14}N_4O_3S_2$ 에 대한 ESMS 계산치: 386.05; 실측치: 387.0 (M+H)⁺.
- [1012] **실시예 168: Hsp90의 억제**
- [1013] Hsp90 단백질을 스트레스겐(Stressgen, Cat#SPP-770)로부터 수득하였다. 검정 완충액: 100 mM 트리스-HCl, pH 7.4, 20 mM KCl, 6 mM MgCl₂. 말라키트 그린(Malachite green, 0.0812% w/v) (M9636) 및 폴리비닐 알코올 USP (2.32% w/v) (P1097)를 시그마로부터 수득하였다. 말라키트 그린 검정(Malachite Green Assay, 참조: Methods Mol Med, 2003, 85:149 방법에 대한 상세한 설명)을 Hsp90 단백질을 ATPase 활성 실험을 위해 사용하였다. 상세하게는, 검정 완충액 (100 mM 트리스-HCl, pH 7.4, 20 mM KCl, 6 mM MgCl₂) 중 Hsp90 단백질을 96-웰 플레이트에서 ATP 단독(네가티브 대조군)과 혼합하거나, 겔다나마이신(Geldanamycin; 포지티브 대조군) 또는 화합물 108과 조합하여 혼합하였다. 말라키트 그린을 반응물에 첨가하였다. 혼합물을 37°C에서 4 시간 동안 인큐베이션하고, 나트륨 시트레이트 완충액 (34% w/v 나트륨 시트레이트)을 반응물에 첨가하였다. 플레이트를 ELISA 판독기로 620 nm의 흡광도에서 판독하였다.
- [1014] 도 1에 나타난 바와 같이, 40 μ M의 겔다나마이신, Hsp90 활성, Hsp90의 ATPase 활성을 억제하는 것으로 공지된 천연 산물은 백그라운드 보다 약간 높았다. 40 μ M의 화합물 108은 겔다나마이신 보다 매우 큰 Hsp90의 ATPase 활성의 억제를 나타내었고, 심지어 42 μ M의 화합물 108은 Hsp90 단백질의 ATPase 활성의 현저한 억제를 나타내었다.
- [1015] **실시예 169: Hsp90 활성의 억제에 의한 Hsp90 의뢰 단백질의 퇴화**
- [1016] **A. 세포 및 세포 배양**
- [1017] 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(American Type Culture Collection, VA, USA)으로부터의 인간 고-Her2 유방암 BT474(HTB-20), SK-BR-3(HTB-30), 및 MCF-7 유방암(HTB-2)을 4 mM L-글루타민 및 항생제(100 IU/ml 페니실린 및 100 μ g/ml 스트렙토마이신; GibcoBRL)를 구비한 둘베코스 개질 이글의 매질에서 성장시켰다. 실험적인 세포 성장을 수득하기 위해, 세포를 트립신화하고, 계수하고, 3일 마다 정기적으로 0.5×10^6 세포/ml의 세포 밀도로 시딩하였다. 모든 실험을 세포 계대 후 1일 째에 수행하였다.
- [1018] **B. 본 발명의 화합물로 처리 후 세포 중 Her2의 분해**
- [1019] BT-474 세포를 DMEM 매질에서 0.5 μ M, 2 μ M, 또는 5 μ M의 17AAG(포지티브 대조군) 또는 0.5 μ M, 2 μ M, 또는 5 μ M의 화합물 108 또는 화합물 49로 하룻밤 동안 처리하였다. 처리한 후, 각 세포질 샘플을 1×10^6 세포로부터 얼음 위에서 세포 용해 완충액(#9803, cell Signaling Technology)으로 제조하였다. 시토졸 분획물로서 사용되는 얻어진 상층액을 SDS-PAGE용 샘플 완충액으로 용해시키고, 반-건식 이송을 이용하여 니트로셀룰로즈 막으로 염색된 SDS-PAGE 겔에서 수행하였다. 니트로셀룰로즈에 대한 비특이적 결합을 0.5% 트윈을 구비한 TBS에서 5% 탈지 우유로 실온에서 1 시간 동안 차단한 후, 하우스키핑 대조군 단백질로서 안티-Her2/ErB2 mAb(래빗 IgG, #2242, Cell Signaling) 및 안티-투블린(T9026, Sigma)로 프로빙하였다. HRP-콘주게이트 염소 안티-래빗 IgG(H+L) 및 HRP-콘주게이트 말 안티-마우스 IgG(H+L)를 2차 Ab(#7074, #7076, Cell Signaling)로서 사용하였으며, LumiGLO 시약, 20 \times 과산화물(#7003, Cell Signaling)을 시각화를 위하여 사용하였다.
- [1020] 도 2로 알 수 있는 바와 같이, Her2, Hsp90 의뢰 단백질은, 세포가 5 μ M의 화합물 108로 처리되는 경우 거의 완전하게 퇴화되었으며, 세포가 2 μ M 및 0.5 μ M의 화합물 108로 처리되는 경우 일부 퇴화되었다. 화합물 108 보다 더욱 활성인 화합물 49는 세포가 2 μ M 및 5 μ M로 처리되는 경우 Her2의 완전한 퇴화를 야기하며, 세포가 0.5 μ M로 처리되는 경우 일부 퇴화를 야기하였다. 17AAG는 공지된 Hsp90 억제제이며, 포지티브 대조군으로 사용된다.

[1021] C. 본 발명의 화합물로 처리된 세포의 표면 상에 Her2의 형광 염색

[1022] 본 발명의 화합물로 처리한 후, 세포를 1×PBS/1% FBS로 2회 세척한 후, 안티-Her2-FITC(#340553, BD)로 4℃에서 30 분 동안 염색하였다. 이후, 0.5 ml 1% 파라포름알데히드에 고정시키기 전에 세포를 FACS 완충액에서 세 차례 세척하였다. 데이터를 FACSCalibur 시스템으로 획득하였다. 이소타입-매칭된 대조군을 사용하여 샘플의 비특이적 염색을 정하고 형광 마커를 셋팅하였다. 총 10,000 결과를 각 샘플로부터 기록하였다. 데이터를 CellQuest 소프트웨어(BD Biosciences)를 사용하여 분석하였다. 본 발명의 화합물에 의한 Hsp90 억제를 위한 IC₅₀ 범위는 하기 표 2에 기술한 바와 같다.

[1023] 표 2. Hsp90 억제를 위한 본 발명의 화합물의 IC₅₀ 범위

IC ₅₀ 범위	화합물 번호
< 3 μM	8, 13, 39, 49, 63, 76, 77, 79, 87, 88, 95, 96, 100, 103, 177, 178, 185, 188, 189, 195, 197, 198, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 218, 219, 220, 221, 222, 223
3μM 내지 10μM	2, 5, 6, 7, 9, 14, 27, 28, 34, 36, 38, 42, 48, 64, 70, 93, 97, 108, 122, 183, 184, 194, 196, 217
10μM 내지 100μM	21, 22, 30, 51, 59, 60, 61, 62, 94, 98, 99, 102, 104, 123, 181, 182, 186, 187, 191, 192, 193, 199, 210

[1024]

[1025] D. 아포토시스 분석

[1026] 본 발명의 화합물로 처리한 후, 세포를 1×PBS/1% FBS로 한번 세척한 후 결합 완충액에서 FITC-콘주게이트 안넥신 V(Annexin V) 및 프로피듐 요오드(PI)(모두 BD Biosciences로부터 수득됨)로 4℃에서 30 분 동안 염색하였다. 유세포분석을 FACSCalibur(BD Biosciences)로 수행하고, 총 10,000 결과를 각 샘플로부터 기록하였다. 데이터를 CellQuest 소프트웨어(BD Biosciences)를 사용하여 분석하였다. 대조군의 형광을 뺀 후에 상대적 형광을 계산하였다.

[1027] E. 본 발명의 화합물로 처리한 후 세포 중 c-키트의 퇴화

[1028] 두개의 백혈구 세포주, HEL92.1.7 및 카수미-1을 본 발명의 Hsp90 억제제에 의해 유도된 c-키트 퇴화를 시험하기 위해 사용하였다. 세포(한개의 웰당 3×10^5)를 17AAG(0.5 μM), 화합물 188 또는 화합물 221로 약 18 시간 동안 처리하였다(참조, 농도에 대해 도 3 및 4). 세포를 수집하고, 1200 rpm에서 5 분 동안 원심분리하였다(SORVALL RT 6000D). 상청액을 폐기하고, 세포를 1X PBS로 한번 세척하였다. 원심분리 후에, 세포를 100 ml 1X PBS에서 FITC 콘주게이트 c-키트 항체(MBL International, Cat# K0105-4)로 4℃에서 1 시간 동안 염색하였다. 샘플을 FACSCalibur 유세포분석기(Becton Dickinson)로 판독하고 분석하였다.

[1029] c-키트, 티로신 키나아제 수용체 및 Hsp90 의외 단백질 중 하나를 선택하고, FACS-계열 퇴화 검정에서 사용하였다. 검정 결과는, 화합물 188 및 화합물 221리 투약-의존 방식으로 0.5 및 0.05 μM에서 c-키트 퇴화를 유도하는 것으로 나타났다. 놀랍게도, 강력한 Hsp90 억제제이고 2상 임상시험에 있는 17-AAG는 두개의 백혈구 세포주, HEL92.1.7(도 3) 및 카수미-1(도 4) 중 0.5 μM에서 c-키트 퇴화를 유도하지 못하였다. 본 발명의 화합물이 Hsp90 억제제 보다 더욱 효과적으로 c-키트 퇴화를 야기시키기 때문에, 본 발명의 화합물은 c-키트 관련 종양, 예를 들어, 백혈병, 비만 세포 종양, 소세포 폐암, 고환암, 위장관 및 중추신경계의 몇몇 암(GIST 포함)을 치료하는데 더욱 효과적일 것으로 예상된다.

[1030] FACS 분석 결과는 웨스턴 블롯 분석으로 확인되었다(도 5). 카수미-1 세포(골수성 백혈병)에서, 화합물 221(100 nM 및 400 nM)은 c-키트의 퇴화를 유도하였다. 반대로, 17-AAG는 c-키트 단백질 수준에 어떠한 영향도 미치지 않았다.

[1031] F. 본 발명의 화합물로 처리한 후 세포 중 c-Met의 퇴화

[1032] 본 출원인은 높은 수준으로 여러 타입의 비-소세포 폐암에서 발현되는 c-Met, Hsp90 의외 단백질의 퇴화를 유도하기 위해 본 발명의 Hsp90 억제제의 능력을 시험하였다. NCI-H1993(ATCC, cat# CRL-5909)을 6-웰 플레이트를 5

$\times 10^5$ 세포/웰로 시딩하였다. 세포를 17AAG(100 nM 또는 400 nM) 또는 화합물 221(100 nM 또는 400 nM)로 처리하고, 세포 용해물을 처리하고 24 시간 후에 제조하였다. 동량의 단백질을 웨스턴 블롯 분석을 위해 사용하였다. 본 발명의 화합물은 Hsp90의 억제에 의해 이러한 세포주에서 c-Met의 퇴화를 강력하게 유도하였다(도 6).

[1033] **실시예 170: 화합물 49는 누드 마우스 이종이식 모델에서 인간 종양 세포주 MDA-MB-435S에 대한 항종양 활성을 나타낸다.**

[1034] 인간 종양 세포주, MDA-MB-435S(ATCC #HTB-129; G. Ellison, et al., Mol. Pathol. 55:94-299, 2002)를 아메리칸 타입 배양 수집소(Manassus, Virginia, USA)로부터 수득하였다. 세포주를 50% 둘베코의 개질된 이글 매질(고 글루코즈), 50% RPMI 매질 1640, 10% 우태아 혈청(FBS), 1% 100X L-글루타민, 1% 100X 페니실린-스트렙토마이신, 1% 100X 나트륨 피루베이트 및 1% 100X MEM 비필수 아미노산으로부터 제조된 성장 매질에서 배양하였다. FBS를 시그마-알드리치사(St. Louis, Missouri, USA)로부터 수득하였으며, 모든 기타 시약을 인비트로젠 코프(Carlsbad, California, USA)로부터 수득하였다. 액체 질소에 냉동보관된 대략 $4-5 \times 10^6$ 세포를 37°C 로 빠르게 해동시키고, 50 ml의 성장 매질을 함유한 175 cm² 조직 배양 플라스크로 옮긴 후 5% CO₂ 인큐베이터에서 37°C 에서 배양하였다. 성장 매질을, 플라스크가 90% 융합이 될때까지 2 내지 3일 마다, 통상적으로 5 내지 7일 마다 교체하였다. 세포주를 계대시키고 팽창시키기 위해, 90% 융합 플라스크를 10 ml의 실온 포스페이이트 완충된 살린(PBS)로 세척하고, 세포를, 5 ml 1X 티로신-EDTA(이비트로젠)를 첨가하고 세포가 플라스크의 표면으로부터 분리될 때까지 37°C 에서 인큐베이션시켜 분리시켰다. 트립신을 비활성화시키기 위해, 5 ml의 성장 매질을 첨가한 후, 플라스크의 내용물을 원심분리하여 세포를 펠렛화하였다. 상청액을 흡입하고, 세포 펠렛을 10 ml의 성장 매질에 다시 현탁시키고, 세포 수를 혈구계산기를 사용하여 결정하였다. 플라스크 당 대략 $1-3 \times 10^6$ 세포를 50 ml의 성장 매질을 함유한 175 cm² 플라스크에 시딩하고, 5% CO₂ 인큐베이터에서 37°C 에서 인큐베이션하였다. 플라스크가 90% 융합에 도달할 때, 상기 계대 공정을, 충분한 세포가 마우스에 이식하기 위해 수득될 때까지 반복하였다.

[1035] 6 내지 8주령 암컷 Cr1:CD-1-nuBR(누드) 마우스를 찰스 리버 라보라토리스(Wilmington, Massachusetts, USA)로부터 수득하였다. 동물들을 마이크로-격리체에서 12 시간/12 시간 낮/밤 주기로 4-5/케이지를 하우징하고, 사육하기 전에 적어도 1 주일 동안 순응시키고, 정상 실험 먹이를 자유롭게 공급하였다. 이식시에 7주 내지 12주령의 동물에서 연구를 수행하였다. 종양 세포를 누드 마우스에 이식시키기 위해, 세포를 상기와 같이 트립신화시키고, PBS에서 세척하고, PBS 1 ml 당 50×10^6 세포의 농도로 다시 현탁시켰다. 27 게이지 니들 및 1 cc 시린지를 사용하여, 0.1 ml의 세포 현탁액을 누드 마우스의 코퍼스 아디포섬(corpus adiposum)에 주사하였다. 코퍼스 아디포섬은 측관골(골반뼈) 및 대퇴골(대퇴부)의 접합에서 복부의 오른쪽 위에 복부 내장에 위치한 체지방이다. 이후 종양을 대략 150 mm³ 부피로 도달될 때까지 생체내에서 발달시키고, 통상적으로 이식 후 2 내지 3주가 요구된다. 종양 부피(V)를 화학식 : $V=0.5326 \times (L \times W \times T)$ 을 사용하여 종양의 폭(W), 길이(L), 및 두께(T)의 캘리퍼스 측정으로 계산하였다. 각 군의 평균 종양 부피가 투약 개시에서 유사하게 하도록 동물을 치료군에서 무작위로 선정하였다.

[1036] 시험 화합물의 저장용액을, 디메틸 술폰(DMSO)에 적당한 양의 각 화합물을 초음파 수조에서 초음파처리하여 용해시켜 제조하였다. 저장 용액을 연구 개시시에 제조하고, -20°C 에서 저장하고, 투약을 위해 각 일자에 새롭게 희석시켰다. 80% D5W(5% 수중 텍스트로즈; Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, USA) 중 20% 크레모포어 RH40(폴리올실 40 수소첨가된 캐스터 오일; BASF Corp. Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Germany)의 용액을 또한, 먼저 100% 크레모포어 RH40을 액화되고 맑아질 때까지 50 내지 60°C 에서 가열시키고, 100% D5W와 1:5로 희석시키고, 맑아질 때까지 다시 가열시키고, 잘 혼합하여 제조하였다. 이러한 용액을 사용하기 전에 실온에서 3 개월 이상 동안 저장하였다. 일일 투약을 위한 제형을 제조하기 위해, DMSO 저장 용액을 20% 크레모포어 RH40으로 1:10으로 희석시켰다. 투약을 위한 최종 제형은 10% DMSO, 18% 크레모포어 RH40, 3.6% 텍스트로즈 및 68.4% 물 및 적절한 양의 시험 물품을 함유하였다. 동물을 주당 5 일의 스케줄(월요일에서 금요일, 토요일 및 일요일은 투약하지 않음)로 3 주 동안 체중 1kg 당 10 ml의 용액을 복막내(IP) 주사하였다.

[1037] 도 7에 나타낸 바와 같이, 체중 1 kg 당 300 mg의 화합물 49로의 치료는 누드 마우스에서 MDA-MB-435S 세포의 성장 속도를 체중 1 kg 당 100 mg의 Hsp90 억제제 17-AAG의 투약에서 보다 큰 범위로 감소하였다. 이러한 효과는 체중에 대한 효과의 부족으로 나타내는 바와 같이, 현저한 독성과 관련되지 않았다(도 8).

[1038] **실시예 171: 화합물 188은 누드 마우스 이종이식 모델에서 인간 종양 세포에 대한 항종양 활성을 나타낸다.**

[1039] 인간 편평상피 비-소세포 폐암 세포주, RERF-LC-AI(RCB0444; S. Kyoizumim, et al., Cancer. Res. 45:3274-

3281, 1985)를 Riken Cell Bank(Tsukuba, Ibaraki, Japan)으로부터 수득하였다. 세포주를 50% 들베코의 개질된 이글 매질(고 글루코즈), 50% RPMI 매질 1640, 10% 우태아 혈청(FBS), 1% 100X L-글루타민, 1% 100X 페니실린-스트렙토마이신, 1% 100X 나트륨 피루베이트 및 1% 100X MEM 비필수 아미노산으로부터 제조된 성장 매질에서 배양하였다. FBS를 아메리칸 타입 배양 수집소(Manassas, Virginia, USA)로부터 수득하였으며, 모든 기타 시약을 인비트로젠 코프(Carlsbad, California, USA)로부터 수득하였다. 액체 질소에 냉동보관된 대략 4-5×10(6) 세포를 37℃로 빠르게 해동시키고, 50 ml의 성장 매질을 함유한 175 cm² 조직 배양 플라스크로 옮긴 후 5% CO₂ 인큐베이터에서 37℃에서 배양하였다.

[1040] 성장 매질을, 플라스크가 90% 용합이 될때까지 2 내지 3일 마다, 통상적으로 5 내지 7일 마다 교체하였다. 세포주를 계대시키고 팽창시키기 위해, 90% 용합 플라스크를 10 ml의 실온 포스페이트 완충된 살린(PBS)로 세척하고, 세포를, 5 ml 1X 티로신-EDTA(이비트로젠)를 첨가하고 세포가 플라스크의 표면으로부터 분리될 때까지 37℃에서 인큐베이션시켜 분리시켰다. 트립신을 비활성화시키기 위해, 5 ml의 성장 매질을 첨가한 후, 플라스크의 내용물을 원심분리하여 세포를 펠렛화하였다. 상청액을 흡입하고, 세포 펠렛을 10 ml의 성장 매질에 다시 현탁시키고, 세포 수를 혈구계산기를 사용하여 결정하였다. 플라스크 당 대략 1-3×10(6) 세포를 50 ml의 성장 매질을 함유한 175 cm² 플라스크에 시딩하고, 5% CO₂ 인큐베이터에서 37℃에서 인큐베이션하였다. 플라스크가 90% 용합에 도달할 때, 상기 계대 공정을, 충분한 세포가 마우스에 이식하기 위해 수득될 때까지 반복하였다.

[1041] 6 내지 8주령 암컷 Cr1:CD-1-nuBR(누드) 마우스를 찰스 리버 라보라토리스(Wilmington, Massachusetts, USA)로부터 수득하였다. 동물들을 마이크로-격리체에서 12 시간/12 시간 낮/밤 주기로 4-5/케이지를 하우징하고, 사용하기 전에 적어도 1 주일 동안 순응시키고, 정상 실험 먹이를 자유롭게 공급하였다. 이식시에 8주 내지 12주령의 동물에서 연구를 수행하였다. 종양 세포를 누드 마우스에 RERF-LC-AI 종양 세포를 이식시키기 위해, 세포를 상기와 같이 트립신화시키고, PBS에서 세척하고, 50% 비-보충된 RPMI 매질 1640 및 50% Matrigel Basement Membrane Matrix(#354234; BD Biosciences; Bedford, Massachusetts, USA)에서 50×10(6) 세포/ml의 농도로 다시 현탁시켰다. 27 게이지 니들 및 1 cc 시린지를 사용하여, 0.1 ml의 세포 현탁액을 각 누드 마우스의 옆구리에 피하적으로 주사하였다. 종양 부피(V)를 화학식 : $V=0.5326 \times (L \times W \times T)$ 을 사용하여 종양의 폭(W), 길이(L), 및 두께(T)의 캘리퍼스 측정으로 계산하였다.

[1042] 생체내 계대된 RERF-LC-AI 종양 세포(RERF-LC-AI^{IVP})를 분리하여 누드 마우스에서 모세포주에 비해 종양 이식물을 향상시켰다. RERF-LC-AI 종양을 대략 250 mm² 부피에 도달 할때까지 생체내 발달시키고, 이식 후에 대략 3주가 요구된다. 마우스를 CO₂ 질식으로 안락사시키고, 이들의 외부를 라미나 유동 후드에서 70% 에탄올로 소독하였다. 소독 기술을 사용하여, 종양을 절제하고, 외과용 칼을 이용하여 50 ml PBS에서 주사위꼴로 잘랐다. 단일 세포 현탁액을 55 ml Wheaton Safe-Grind 조직 분쇄기(catalog #62400-358; VWR International, West Chester, Pennsylvania, USA)를 이용하여, 트위스팅 없이 4 내지 5 차례 막자를 위아래로 떨어뜨려 제조하였다. 현탁액을 70 μM 나일론 세포 여과기를 통해 여과하고, 원심분리하여 세포를 펠렛화하였다. 얻어진 펠렛을 0.1 M NH₄Cl에 다시 현탁시켜 오염 적혈구 세포를 용해시키고, 즉시 원심분리하여 세포를 펠렛화하였다. 세포 펠렛을 성장 매질에 다시 현탁시키고, 플라스크 당 대략 1-3 종양, 또는 대략 10×10(6) 세포로 50 ml의 성장 매질을 함유한 175 cm² 플라스크에 시딩하였다. 5% CO₂ 인큐베이터에서 37℃에서 하룻밤 동안 인큐베이션한 후에, 비-점착성 세포를, PBS와 함께 두차례 린싱하여 제거하고, 배양물을 새로운 성장 매질에 공급하였다. 플라스크가 90% 용합에 도달할 때, 상기 계대 공정을, 충분한 세포가 마우스에 이식하기 위해 수득될 때까지 반복하였다.

[1043] RERF-LC-AI^{IVP} 세포를 상기와 같이 이식하고, 종양을, 대부분이 평균 100 내지 200 mm²의 종양 부피에 도달할 때까지 생체내에서 발달시키고, 통상적으로 이식 후 2 내지 3 주가 요구되었다. 타원형 또는 매우 작은 또는 큰 종양을 갖는 동물을 폐기하고, 일정한 성장속도를 나타내는 종양을 수반하는 동물만을 연구를 위해 선택하였다. 각 군의 평균 종양 부피가 투약 개시시에 유사하도록 동물을 치료 군에서 무작위로 선정하였다.

[1044] HSP90 억제제, 17-알릴아미노-17-데메톡시젤다나마이신(17-AAG)을 포지티브 대조군으로서 사용하였다(Albany Molecular Research, Albany, New York, USA). 시험 물품의 저장용액을, 디메틸 술폭시드(DMSO)에 적당한 양의 각 화합물을 초음파 수조에서 초음파처리하여 용해시켜 제조하였다. 저장 용액을 연구 개시시에 제조하고, -20℃에서 저장하고, 투약을 위해 각 일자에 새롭게 희석시켰다. 80% D5W(5% 수증 텍스트로즈; Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, USA) 중 20% 크레모포어 RH40(폴리올실 40 수소첨가된 캐스터 오일; BASF Corp. Aktiengesellschaft, Lduwigshafen, Germany)의 용액을 또한, 먼저 100% 크레모포어 RH40을 액화되

고 맑아질 때까지 50 내지 60℃에서 가열시키고, 100% D5W와 1:5로 희석시키고, 맑아질 때까지 다시 가열시키고, 잘 혼합하여 제조하였다. 이러한 용액을 사용하기 전에 실온에서 3 개월 이상 동안 저장하였다. 일일 투약을 위한 제형을 제조하기 위해, DMSO 저장 용액을 20% 크레모포어 RH40으로 1:10으로 희석시켰다. 투약을 위한 최종 제형은 10% DMSO, 18% 크레모포어 RH40, 3.6% 텍스트로즈 및 68.4% 물 및 적절한 양의 시험 물품을 함유하였다. 동물을 총 15번의 투약을 위해 주당 5 일의 스케줄(월요일에서 금요일, 토요일 및 일요일은 투약하지 않음)로 체중 1kg 당 10 ml의 용액을 복막내(IP) 주사하였다.

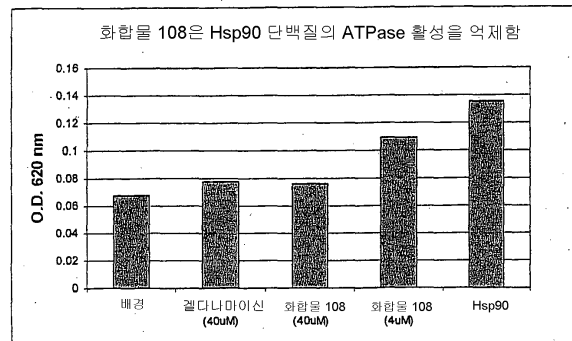
[1045] 도 9에 나타난 바와 같이, 체중 1 kg 당 200 mg의 화합물 188로의 치료는 누드 마우스에서 RERF-LC-AI^{IVP} 인간 폐종양 세포의 성장 속도를 체중 1 kg 당 75 mg의 17-AAG(관련되지 않은 HSP90 억제제)의 투약과 같이 감소하였다. 이러한 효과는 도 10에 나타난 체중에 대한 최소 효과로 나타난 바와 같이, 명백한 독성과 관련이 없다.

[1046] 본원에 인용된 모든 출판물, 특허출원, 특허 및 기타 문헌은 전체적으로 참고문헌으로 포함된다. 상충되는 경우, 정의를 포함하는 명세서는 조정될 수 있다. 추가로, 물질, 방법 및 실시예는 단지 예시하는 것으로 제한하려고 의도된 것은 아니다.

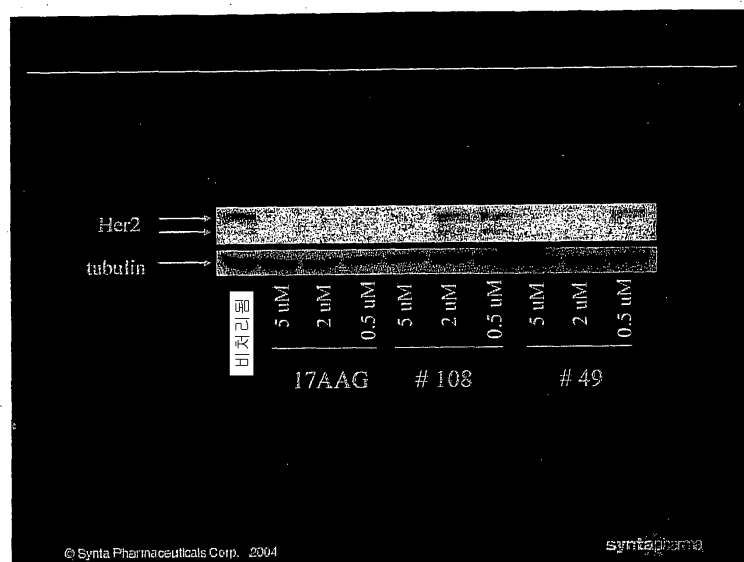
[1047] 본 발명은 구체적으로 이의 바람직한 구체예와 관련하여 나타내고 기술된 것이지만, 당업자는 다양한 형태 및 설명의 변경이 첨부된 청구범위에 의해 포함되는 본 발명의 범위로부터 벗어나지 않고 이루어질 수 있는 것으로 이해될 것이다.

도면

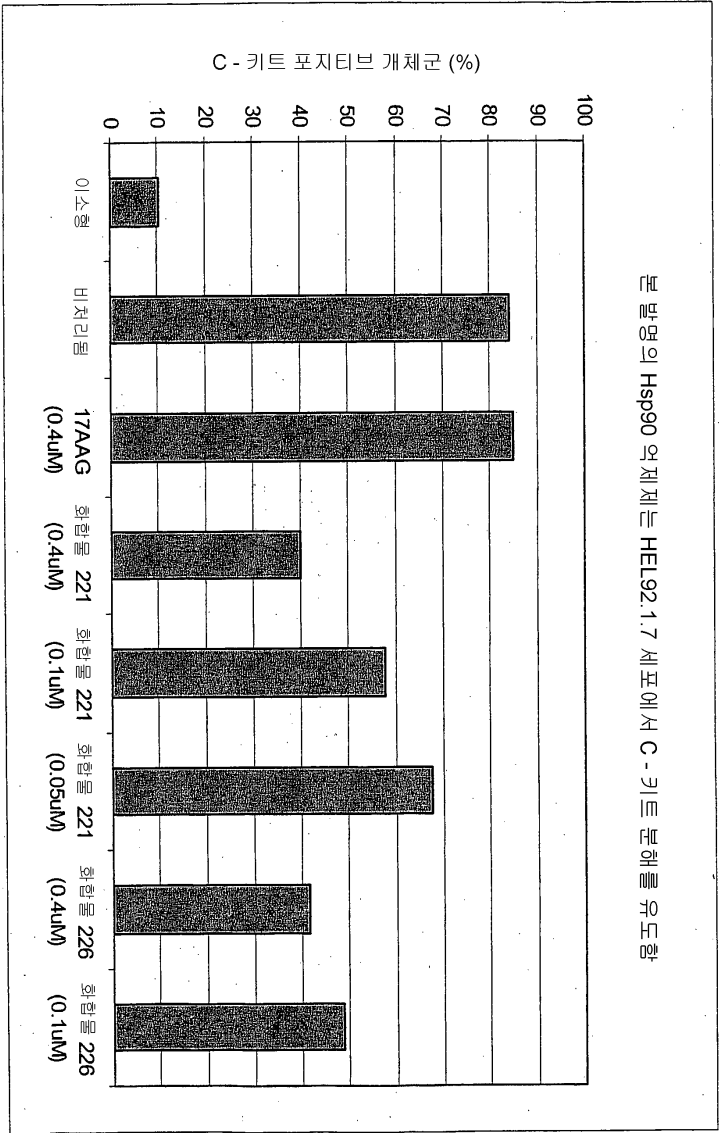
도면1



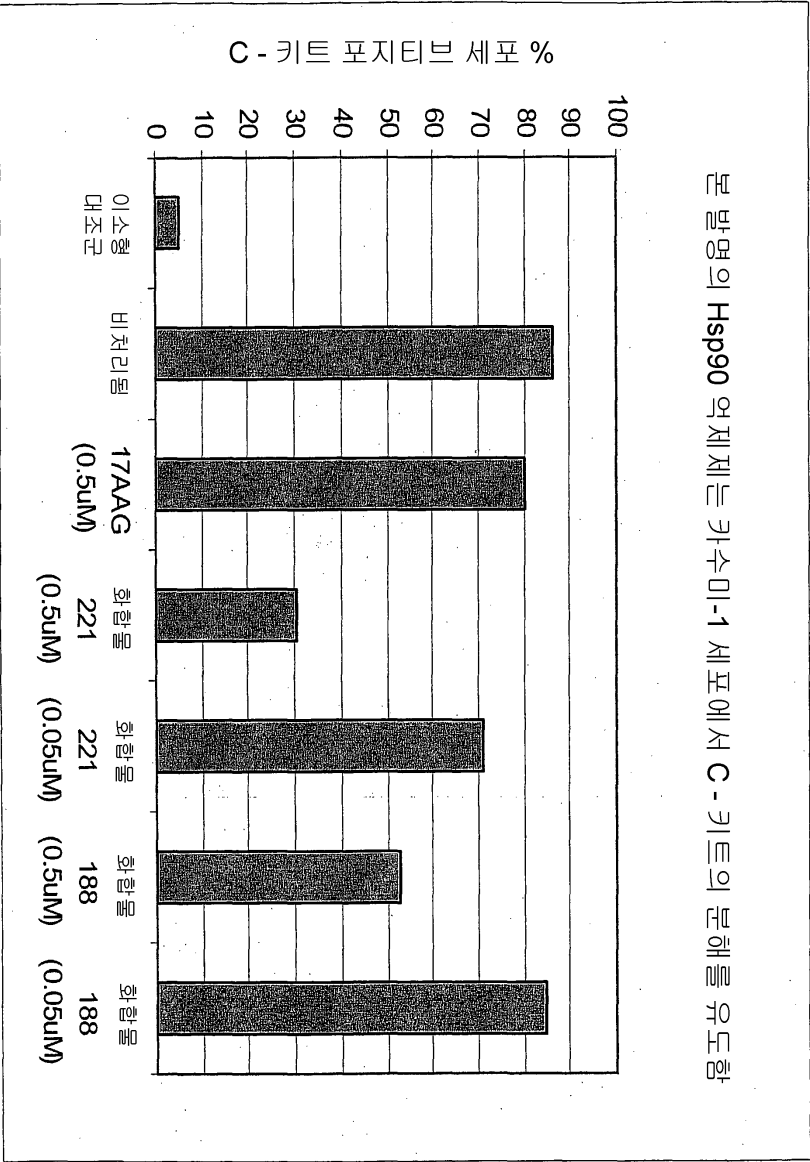
도면2



도면3

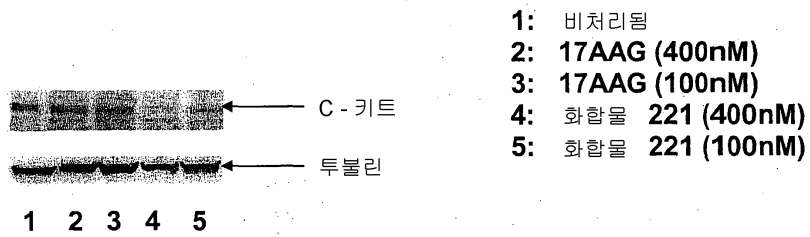


도면4



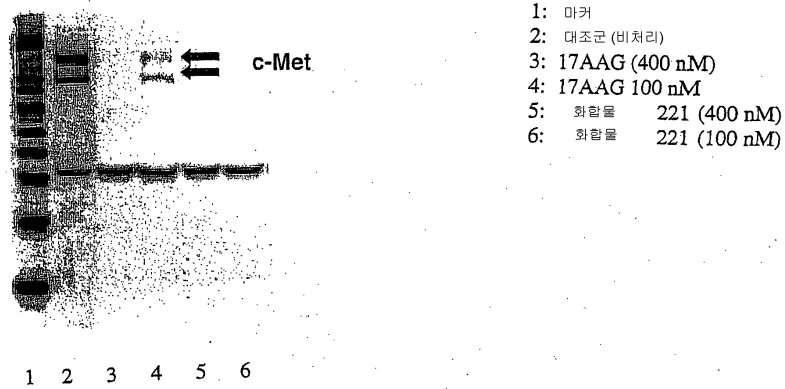
도면5

Hsp90은 카수미-1 세포에서 C - 키트의 분해를 유도함

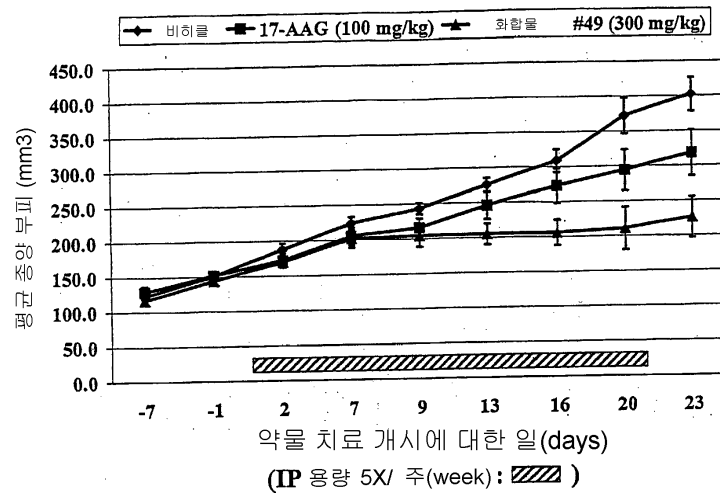


도면6

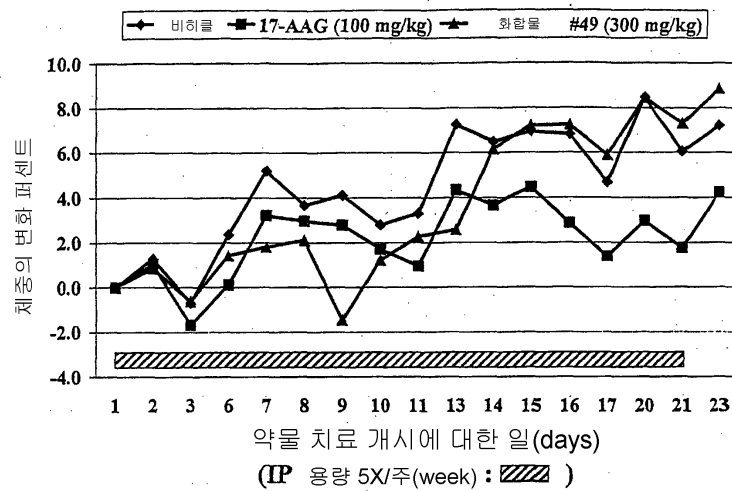
NCI - H1193 세포에서 Hsp90 억제제에 의해 유도된 C - Met 분해



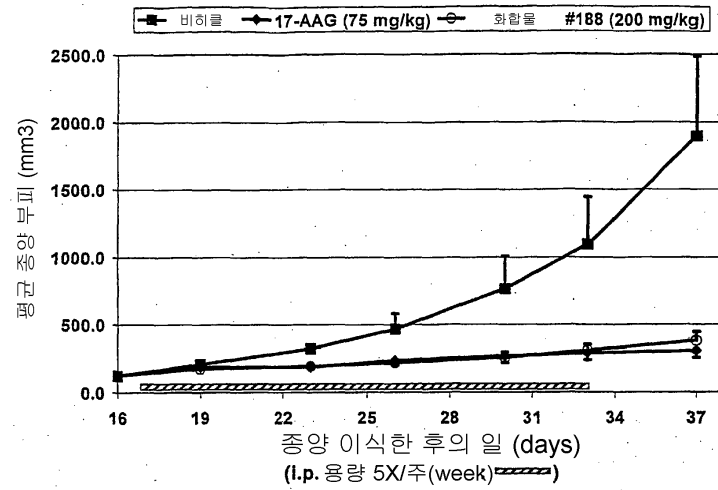
도면7



도면8



도면9



도면10

