

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷ (11) 공개번호 10-2005-0118169
C07D 471/04 (43) 공개일자 2005년12월15일

(21) 출원번호 10-2005-7016126
(22) 출원일자 2005년08월29일
 번역문 제출일자 2005년08월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/005737 (87) 국제공개번호 WO 2005/009398
 국제출원일자 2004년02월26일 국제공개일자 2005년02월03일

(30) 우선권주장 60/450,925 2003년02월28일 미국(US)

(71) 출원인 이노텍 파마슈티컬스 코포레이션
미국 (우편번호: 01915) 매사츄세츠 비버리 스위트 412지 커밍스 센터 100

(72) 발명자 자그렘 프라카쉬
미국 매사츄세츠주 01915 비벌리 브릿지 스트리트 198
 윌리엄스 윌리엄
미국 매사츄세츠주 01938 입스위치 뉴마치 스트리트 14
 니보로즈킨 알렉산더
미국 매사츄세츠주 02132 웨스트 록스버리 덴트 스트리트 118
 스자보 크사바
미국 매사츄세츠주 01930 글루체스터 스타크노우트 하이츠 20

(74) 대리인 강승옥
김성기

심사청구 : 없음

(54) 사환식 벤즈아미드 유도체 및 이것의 사용 방법

요약

본 발명은 사환식 벤즈아미드 유도체; 사환식 벤즈아미드 유도체를 포함하는 조성물; 유효량의 사환식 벤즈아미드 유도체를 임증성 질환, 재관류 질환, 허혈 증상, 신부전, 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 혈관 질환 또는 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 상기 증상의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

명세서

기술분야

본 발명은 2003년 2월 28일 출원된 미국 가출원 제60/450,925호의 우선권 주장 출원이며, 이것의 전체 개시 내용을 본 명세서에서 참조로 인용한다.

본 발명은 미국 국립 보건원(NIH)에 의해 부여된 승인 번호 R44 DK54099-03 및 승인 번호 1R43 CA90016-01A1 하에 정부 지원으로 이루어진 것이다. 정부는 본 발명에 특정 권리를 가진다.

발명의 분야

본 발명은 사환식 벤즈아미드 유도체; 유효량의 사환식 벤즈아미드 유도체를 포함하는 조성물; 유효량의 사환식 벤즈아미드 유도체를 염증성 질환, 재관류 질환, 허혈 증상, 신부전, 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 혈관 질환 또는 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 상기 증상의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

배경기술

관절염, 대장염 및 자가면역 당뇨병과 같은 염증성 질환은 통상적으로 재관류 질환, 예컨대, 졸중 및 심장 발작과 관련된 질환과는 상이한 질환으로서 그 자체가 명백하고, 임상적으로 상이한 본질로서 그 자체가 명백해질 수 있다. 그러나, 이들 두가지 유형의 질환 사이에는 공통적인 근본적 기전이 존재할 수 있다. 특히, 염증성 질환 및 재관류 질환은 산화질소 및 과산화물과 같은 세포독성 자유 라디칼을 결과적으로 생성시킬 수 있는 프로염증성 시토카인 및 케모카인 합성을 유도할 수 있다. 산화질소 및 과산화물은 반응하여 퍼옥시니트라이트(ONOO⁻)를 형성할 수 있다[Szabo et al., *Shock* 6: 79-88, 1996].

염증성 질환 및 재관류 질환에서 관찰되는 ONOO⁻ 유도 세포 괴사는 폴리(ADP-리보오스) 중합 효소(PARP)로도 알려진 핵 효소 폴리(ADP-리보오스) 합성 효소(PARS)의 활성화를 수반한다. PARP의 활성화는 염증성 질환 및 재관류 질환에서 관찰되는 세포 매개 치사에 있어 중요한 단계인 것으로 간주된다[Szabo et al., *Trends Pharmacol. Sci.* 19: 287-98, 1998].

다수의 PARP 억제제가 당업계에서 알려져 있다. 예를 들면 문헌[Banasik et al., *J. Biol. Chem.*, 267: 1569-75, 1992, 및 Banasik et al., *Mol. Cell. Biochem.*, 138: 185-97, 1994; WO 00/39104; WO 00/39070; WO 99/59975; WO 99/59973; WO 99/11649; WO 99/11645; WO 99/11644; WO 99/11628; WO 99/11623; WO 99/11311; WO 00/42040; Zhang et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 278: 590-98, 2000; White et al., *J. Med. Chem.*, 43: 4084-4097, 2000; Griffin et al., *J. Med. Chem.*, 41: 5247-5256, 1998; Shinkwin et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 7: 297-308, 1999; 및 Soriano et al., *Nature Medicine*, 7: 108-113, 2001]을 참조할 수 있다. PARP 억제제의 투여와 관련된 역효과는 문헌(Milan et al., *Science*, 223: 589-591, 1984)에 논의되어 있다.

문헌[S.P. Hiremath et al., *Oriental Journal of Chemistry* 13(2): 173-176(1997)]에서는 주장하는 바에 의하면 항진균제, 항균제 또는 구충제로서 유용한 이소퀴놀린 화합물을 개시한다.

문헌[S.P. Hiremath et al., *Journal of the Indian Chemical Society* 72(10): 735-738(1995)]에서는 이소퀴놀린 화합물을 개시한다.

문헌[S.P. Hiremath et al., *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry* 3(1): 37-42(1993)]에서는 주장하는 바에 의하면 항진균제, 항균제, 급속분만제 또는 구충제로서 유용한 이소퀴놀린티온 화합물을 개시한다.

문헌[S.P. Hiremath et al., *Indian Journal of Chemistry, Section B* 24B(12): 1235-1238(1985)]에서는 인돌로이소퀴놀린 화합물을 개시한다.

미국 특허 제4,623,304호(Ishizumi et al.)에서는 주장하는 바에 의하면 항종양 활성을 갖는 인돌로이소퀴놀린 화합물을 개시한다.

영국 특허 GB 2025932 B2(스미토모 케미컬 컴퍼니)에서는 주장하는 바에 의하면 살균 또는 살진균 활성을 갖는 인돌로이소퀴놀린 화합물을 개시한다.

문헌[G. Winters et al., *Farmaco. Ed. Sci.* 34(6): 507-517(1979)]에서는 주장하는 바에 의하면 항균 또는 살진균 활성을 갖는 인돌로이소퀴놀린을 개시한다.

미국 특허 제4,113,731호(G. Winters et al.)에서는 인돌로이소퀴놀린을 개시한다.

미국 특허 제5,733,918호, 제5,710,162호 및 제6,028,079호(Okazaki et al.)에서는 주장하는 바에 의하면 항종양제로서 유용한 인데노퀴놀린을 개시한다.

문헌[S. Srivastava et al., *Journal of the Indian Chemical Society* 66 (4): 276-81(1989)]에서는 인데노이소쿠마린 및 인데노이소퀴놀린의 합성을 개시한다.

문헌[G. Jha et al., *Indian Journal of Chemistry, Section B* 24B(4): 440-444(1985)]에서는 인데노이소쿠마린 및 인데노이소퀴놀린의 합성을 개시한다.

문헌[J.N. Chatterjea et al., *J. Indian Chem. Soc.* 44(11): 911-919(1967)]에서는 디히드로이소쿠마린의 합성을 개시한다.

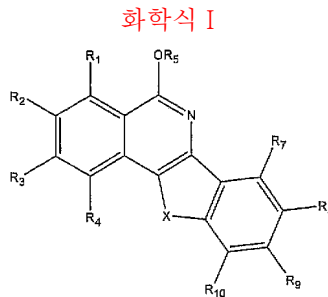
그러나, 염증성 질환, 재관류 질환, 허혈 증상, 신부전, 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 혈관 질환 또는 암의 치료 또는 예방에 유용한 화합물에 대한 수요가 당업계에 여전히 존재한다.

본 출원의 '배경기술'에서 임의의 참고문헌에 대한 기재는 상기 참조문헌을 종래의 기술로서 인정한다는 것은 아니다.

발명의 상세한 설명

발명의 개요

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물을 포함한다:



상기 화학식에서,

R₅는 -C₁-C₁₀ 알킬, 할로 치환된 (C₁-C₅ 알킬), HO 치환된 (C₁-C₅ 알킬), 카르복시 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C(O)-C₁-C₁₀ 알킬, -C(O)-아릴, -C(O)-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)-(7원 내지 10원 이환식 복소환) 또는 -글리코시드이고;

X는 -C(O)-, -CH₂-, -CH(할로)-, -(C(OH)((CH₂)_nCH₃))-, -(C(OH)(아릴))-, -O-, -NH-, -S-, -CH(NR₁₁R₁₂)- 또는 -N(SO₂Y)-이고, 여기서 Y는 -OH, -NH₂, -(C₁-C₅ 알킬)-(3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(C₁-C₅ 알킬)-(7원 내지 10원 이환식 복소환)이고, n은 0~5의 정수이며;

R₁₁ 및 R₁₂는 독립적으로 -수소 또는 -C₁-C₉ 알킬이거나, 또는 N, R₁₁ 및 R₁₂는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하고;

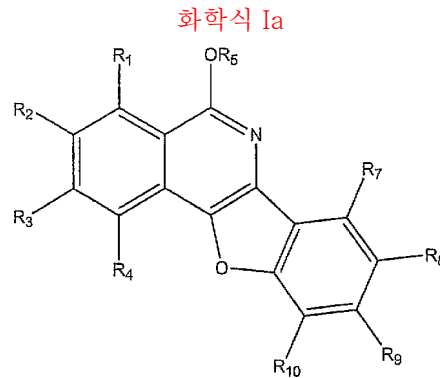
R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₀은 독립적으로 -수소, -할로, -히드록시, -O-(C₁-C₅ 알킬), -C₁-C₁₀ 알킬, 할로 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C₂-C₁₀ 알케닐, -C₃-C₈-시클로알킬, -아릴, -NH₂, 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₅ 알킬), -OC(O)(C₁-C₅ 알킬), NO₂ 또는 -A-B이며;

A는 $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHCO-$, $-NHCONH-$, $-O-$, $-CO-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-CONH-$, $-CON(C_1-C_4 \text{ 알킬})-$, $-NH-$, $-CH_2-$, $-S-$ 또는 $-C(S)-$ 이고;

B는 $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-C_2-C_{10}$ 알케닐, $-(\text{질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환})$, $-(\text{질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환})$, $-(3\text{원 내지 7원 단환식 복소환})$, $-(7\text{원 내지 10원 이환식 복소환})$, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, $-아릴$, $-NZ_1Z_2$, $-(C_1-C_5 \text{ 알킬렌})-NZ_1Z_2$, 아미노 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-N(C_1-C_5 \text{ 알킬})(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-(C_1-C_5 \text{ 알킬})-(3\text{원 내지 7원 단환식 복소환})$ 또는 $-(C_1-C_5 \text{ 알킬})-(7\text{원 내지 10원 이환식 복소환})$, $-(H_2NC(O))$ 치환된 아릴, $-(H_2NC(O))$ 치환된 피리딜, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-C(O)O-$ 페닐 또는 $-C(NH)NH_2$ 이고, 이들 각각은 하나 이상의 $-O-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-할로$, 할로 치환된 (C_1-C_5 알킬), HO 치환된 (C_1-C_5 알킬), 아미노 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-히드록시$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-NH(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_5 \text{ 알킬})(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-(\text{질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환})$, 7원 내지 10원 이환식(bicycloheterocyclic) 아민, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-C_2-C_{10}$ 알케닐, $-C_2-C_{10}$ 알키닐, $-아릴$, $-벤질$, $-(C(O)NH_2)$ 치환된 (C_1-C_5 알킬), 카르복시 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-C(O)OH$, $-C_1-C_5$ -알킬렌- $C(O)O-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$ 또는 $-C_1-C_5$ 알킬렌- $OC(O)-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$ 로 비치환 또는 치환되고;

Z_1 및 Z_2 는 독립적으로 $-H$ 또는 $-C_1-C_{10}$ 알킬이며, 이는 하나 이상의 $-할로$, $-OH$ 또는 $-N(Z_3)(Z_4)$ 로 비치환 또는 치환되고, 여기서 Z_3 및 Z_4 는 독립적으로 $-H$ 또는 $-C_1-C_5$ 알킬이며, 이는 하나 이상의 $-할로$, $-히드록시$ 또는 $-NH_2$ 로 비치환 또는 치환되거나; 또는 N, Z_3 및 Z_4 는 함께 $-(\text{질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환})$ 또는 $-(\text{질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환})$ 을 형성하거나; 또는 N, Z_1 및 Z_2 는 함께 $-(\text{질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환})$ 또는 $-(\text{질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환})$ 을 형성한다.

본 발명은 또한 하기 화학식 Ia의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물을 포함한다:



상기 화학식에서,

R_5 는 $-C_1-C_{10}$ 알킬, 할로 치환된 (C_1-C_5 알킬), HO 치환된 (C_1-C_5 알킬), 카르복시 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-C(O)-C_1-C_{10}$ 알킬, $-C(O)-아릴$, $-C(O)-(3\text{원 내지 7원 단환식 복소환})$, $-C(O)-(7\text{원 내지 10원 이환식 복소환})$ 또는 $-글리코시드$ 이고;

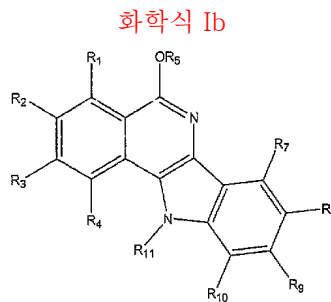
$R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9$ 및 R_{10} 은 독립적으로 $-수소$, $-할로$, $-히드록시$, $-O-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-C_1-C_{10}$ 알킬, 할로 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-C_2-C_{10}$ 알케닐, $-C_3-C_8$ -시클로알킬, $-아릴$, $-NH_2$, 아미노 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, NO_2 또는 $-A-B$ 이며;

A는 $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHCO-$, $-NHCONH-$, $-O-$, $-CO-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-CONH-$, $-CON(C_1-C_4 \text{ 알킬})-$, $-NH-$, $-CH_2-$, $-S-$ 또는 $-C(S)-$ 이고;

B는 $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-C_2-C_{10}$ 알케닐, -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환), -(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(7원 내지 10원 이환식 복소환), $-C_3-C_8$ 시클로알킬, -아릴, $-NZ_1Z_2$, $-(C_1-C_5)$ 알킬렌)- NZ_1Z_2 , 아미노 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-N(C_1-C_5)$ 알킬)(C_1-C_5 알킬), $-(C_1-C_5)$ 알킬)-(3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 $-(C_1-C_5)$ 알킬)-(7원 내지 10원 이환식 복소환), $-(H_2NC(O))$ 치환된 아릴, $-(H_2NC(O))$ 치환된 피리딜, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_5)$ 알킬, $-C(O)O-$ 페닐 또는 $-C(NH)NH_2$ 이고, 이들 각각은 하나 이상의 $-O-(C_1-C_5)$ 알킬, -할로, 할로 치환된 (C_1-C_5 알킬), HO 치환된 (C_1-C_5 알킬), 아미노 치환된 (C_1-C_5 알킬), -히드록시, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-NH(C_1-C_5)$ 알킬, $-N(C_1-C_5)$ 알킬)(C_1-C_5 알킬), -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), 7원 내지 10원 이환식 복소환 아민, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-C_2-C_{10}$ 알케닐, $-C_2-C_{10}$ 알킬닐, -아릴, -벤질, $-(H_2NC(O))$ 치환된 (C_1-C_5 알킬), 카르복시 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-C(O)OH$, $-C_1-C_5$ -알킬렌- $C(O)O-(C_1-C_5)$ 알킬) 또는 $-C_1-C_5$ 알킬렌- $OC(O)-(C_1-C_5)$ 알킬)로 비치환 또는 치환되고;

Z_1 및 Z_2 는 독립적으로 $-H$ 또는 $-C_1-C_{10}$ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, $-OH$ 또는 $-N(Z_3)(Z_4)$ 로 비치환 또는 치환되고, 여기서 Z_3 및 Z_4 는 독립적으로 $-H$ 또는 $-C_1-C_5$ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -히드록시 또는 $-NH_2$ 로 비치환 또는 치환되거나; 또는 N , Z_3 및 Z_4 는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하거나; 또는 N , Z_1 및 Z_2 는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성한다.

본 발명은 또한 하기 화학식 Ib의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물에 관한 것이다:



상기 화학식에서,

R_5 는 $-C_1-C_{10}$ 알킬, 할로 치환된 (C_1-C_5 알킬), HO 치환된 (C_1-C_5 알킬), 카르복시 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-C(O)-C_1-C_{10}$ 알킬, $-C(O)-$ 아릴, $-C(O)-(3원 내지 7원 단환식 복소환)$, $-C(O)-(7원 내지 10원 이환식 복소환)$ 또는 -글리코시드 이고;

R_{11} 은 $-H$, $-C_1-C_5$ 알킬, -아릴, $-C(O)-C_1-C_5$ 알킬 또는 $-SO_2Y$ 이고, 여기서 Y는 $-OH$, $-NH_2$ 또는 $-(C_1-C_5)$ 알킬)-(3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 $-(C_1-C_5)$ 알킬)-(7원 내지 10원 이환식 복소환)이며;

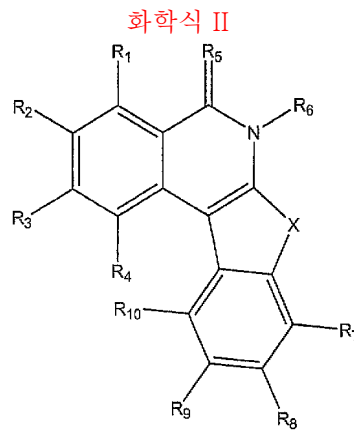
$R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9$ 및 R_{10} 은 독립적으로 -수소, -할로, -히드록시, $-O-(C_1-C_5)$ 알킬, $-C_1-C_{10}$ 알킬, 할로 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-C_2-C_{10}$ 알케닐, $-C_3-C_8$ -시클로알킬, -아릴, $-NH_2$, 아미노 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_5)$ 알킬, $-OC(O)(C_1-C_5)$ 알킬, NO_2 또는 $-A-B$ 이고;

A는 $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHCO-$, $-NHCONH-$, $-O-$, $-CO-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-CONH-$, $-CON(C_1-C_4)$ 알킬)-, $-NH-$, $-CH_2-$, $-S-$ 또는 $-C(S)-$ 이고;

B는 $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-C_2-C_{10}$ 알케닐, -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환), -(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(7원 내지 10원 이환식 복소환), $-C_3-C_8$ 시클로알킬, -아릴, $-NZ_1Z_2$, $-(C_1-C_5)$ 알킬렌)- NZ_1Z_2 , 아미노 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-N(C_1-C_5)$ 알킬)(C_1-C_5 알킬), $-(C_1-C_5)$ 알킬)-(3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 $-(C_1-C_5)$ 알킬)-(7원 내지 10원 이환식 복소환), $-(H_2NC(O))$ 치환된 아릴, $-(H_2NC(O))$ 치환된 피리딜, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_5)$ 알킬, $-C(O)O-$ 페닐 또는 $-C(NH)NH_2$ 이고, 이들 각각은 하나 이상의 $-O-(C_1-C_5)$ 알킬, -할로, 할로 치환된 (C_1-C_5 알킬), HO 치환된 (C_1-C_5 알킬), 아미노 치환된 (C_1-C_5 알킬), -히드록시, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-NH(C_1-C_5)$ 알킬, $-N(C_1-C_5)$ 알킬)(C_1-C_5 알킬), -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), 7원 내지 10원 이환식 복소환 아민, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-C_2-C_{10}$ 알케닐, $-C_2-C_{10}$ 알킬닐, -아릴, -벤질, $-(H_2NC(O))$ 치환된 (C_1-C_5 알킬), 카르복시 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-C(O)OH$, $-C_1-C_5$ -알킬렌- $C(O)O-(C_1-C_5)$ 알킬) 또는 $-C_1-C_5$ 알킬렌- $OC(O)-(C_1-C_5)$ 알킬)로 비치환 또는 치환되고;

Z_1 및 Z_2 는 독립적으로 $-H$ 또는 $-C_1-C_{10}$ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, $-OH$ 또는 $-N(Z_3)(Z_4)$ 로 비치환 또는 치환되고, 여기서 Z_3 및 Z_4 는 독립적으로 $-H$ 또는 $-C_1-C_5$ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -히드록시 또는 $-NH_2$ 로 비치환 또는 치환되거나; 또는 N, Z_3 및 Z_4 는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하거나; 또는 N, Z_1 및 Z_2 는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성한다.

본 발명은 또한 하기 화학식 II의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물에 관한 것이다:



상기 화학식에서,

R_5 는 O, NH 또는 S이고;

R_6 은 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬이며;

X는 $-C(O)-$, $-CH_2-$, $-CH(\text{할로})-$, $-(C(OH)((CH_2)_nCH_3))-$, $-(C(OH)(\text{아릴}))-$, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-CH(NR_{11}R_{12})-$ 또는 $-N(SO_2Y)-$ 이고, 여기서 Y는 $-OH$, $-NH_2$, $-(C_1-C_5)$ 알킬)-(3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 $-(C_1-C_5)$ 알킬)-(7원 내지 10원 이환식 복소환)이고, n은 0~5의 정수이고;

R_{11} 및 R_{12} 는 독립적으로 $-H$ 또는 $-C_1-C_9$ 알킬이거나, 또는 N, R_{11} 및 R_{12} 는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하며;

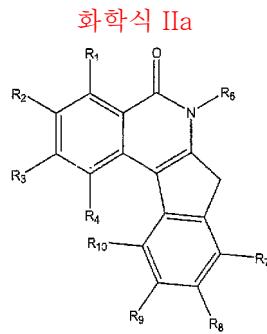
R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₀은 독립적으로 -수소, -할로, -히드록시, -O-(C₁-C₅ 알킬), -C₁-C₁₀ 알킬, 할로 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C₂-C₁₀ 알케닐, -C₃-C₈-시클로알킬, -아릴, -NH₂, 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₅ 알킬), -OC(O)(C₁-C₅ 알킬), NO₂ 또는 -A-B이고;

A는 -SO₂-, -SO₂NH-, -NHCO-, -NHCONH-, -O-, -CO-, -OC(O)-, -C(O)O-, -CONH-, -CON(C₁-C₄ 알킬)-, -NH-, -CH₂-, -S- 또는 -C(S)-이며;

B는 -C₁-C₁₀ 알킬, -C₂-C₁₀ 알케닐, -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환), -(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C₃-C₈ 시클로알킬, -아릴, -NZ₁Z₂, -(C₁-C₅ 알킬렌)-NZ₁Z₂, 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -N(C₁-C₅ 알킬)(C₁-C₅ 알킬), -(C₁-C₅ 알킬)-(3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(C₁-C₅ 알킬)-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -(H₂NC(O)) 치환된 아릴, -(H₂NC(O)) 치환된 피리딜, -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₅ 알킬), -C(O)O-페닐 또는 -C(NH)NH₂이고, 이들 각각은 하나 이상의 -O-(C₁-C₅ 알킬), -할로, 할로 치환된 (C₁-C₅ 알킬), HO 치환된 (C₁-C₅ 알킬), 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -히드록시, -NO₂, -NH₂, -CN, -NH(C₁-C₅ 알킬), -N(C₁-C₅ 알킬)(C₁-C₅ 알킬), -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), 7원 내지 10원 이환식 복소환 아민, -C₁-C₁₀ 알킬, -C₂-C₁₀ 알케닐, -C₂-C₁₀ 알키닐, -아릴, -벤질, -(H₂NC(O)) 치환된 (C₁-C₅ 알킬), 카르복시 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C(O)OH, -C₁-C₅-알킬렌-C(O)O-(C₁-C₅ 알킬) 또는 -C₁-C₅ 알킬렌-OC(O)-(C₁-C₅ 알킬)로 비치환 또는 치환되고;

Z₁ 및 Z₂는 독립적으로 -H 또는 -C₁-C₁₀ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -OH 또는 -N(Z₃)(Z₄)로 비치환 또는 치환되고, 여기서 Z₃ 및 Z₄는 독립적으로 -H 또는 -C₁-C₅ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -히드록시 또는 -NH₂로 비치환 또는 치환되거나; 또는 N, Z₃ 및 Z₄는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하거나; 또는 N, Z₁ 및 Z₂는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성한다.

본 발명은 또한 하기 화학식 IIa의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물에 관한 것이다:



상기 화학식에서,

R₆은 -H 또는 C₁-C₄ 알킬이며;

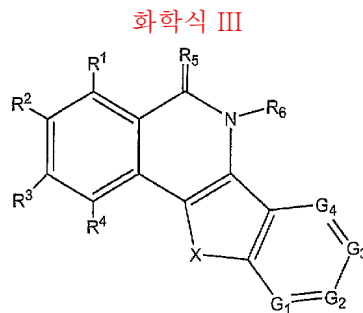
R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₀은 독립적으로 -수소, -할로, -히드록시, -O-(C₁-C₅ 알킬), -C₁-C₁₀ 알킬, 할로 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C₂-C₁₀ 알케닐, -C₃-C₈-시클로알킬, -아릴, -NH₂, 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₅ 알킬), -OC(O)(C₁-C₅ 알킬), NO₂ 또는 -A-B이고;

A는 -SO₂-, -SO₂NH-, -NHCO-, -NHCONH-, -O-, -CO-, -OC(O)-, -C(O)O-, -CONH-, -CON(C₁-C₄ 알킬)-, -NH-, -CH₂-, -S- 또는 -C(S)-이며;

B는 $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-C_2-C_{10}$ 알케닐, -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환), -(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(7원 내지 10원 이환식 복소환), $-C_3-C_8$ 시클로알킬, -아릴, $-NZ_1Z_2$, $-(C_1-C_5)$ 알킬렌- NZ_1Z_2 , 아미노 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-N(C_1-C_5)$ 알킬(C_1-C_5 알킬), $-(C_1-C_5)$ 알킬-(3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 $-(C_1-C_5)$ 알킬-(7원 내지 10원 이환식 복소환), $-(H_2NC(O))$ 치환된 아릴, $-(H_2NC(O))$ 치환된 피리딜, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_5)$ 알킬, $-C(O)O-$ 페닐 또는 $-C(NH)NH_2$ 이고, 이들 각각은 하나 이상의 $-O-(C_1-C_5)$ 알킬, -할로, 할로 치환된 (C_1-C_5 알킬), HO 치환된 (C_1-C_5 알킬), 아미노 치환된 (C_1-C_5 알킬), -히드록시, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-NH(C_1-C_5)$ 알킬, $-N(C_1-C_5)$ 알킬(C_1-C_5 알킬), -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), 7원 내지 10원 이환식 복소환 아민, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-C_2-C_{10}$ 알케닐, $-C_2-C_{10}$ 알킬닐, -아릴, -벤질, $-(H_2NC(O))$ 치환된 (C_1-C_5 알킬), 카르복시 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-C(O)OH$, $-C_1-C_5$ -알킬렌- $C(O)O-(C_1-C_5)$ 알킬 또는 $-C_1-C_5$ 알킬렌- $OC(O)-(C_1-C_5)$ 알킬)로 비치환 또는 치환되고;

Z_1 및 Z_2 는 독립적으로 $-H$ 또는 $-C_1-C_{10}$ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, $-OH$ 또는 $-N(Z_3)(Z_4)$ 로 비치환 또는 치환되고, 여기서 Z_3 및 Z_4 는 독립적으로 $-H$ 또는 $-C_1-C_5$ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -히드록시 또는 $-NH_2$ 로 비치환 또는 치환되거나; 또는 N, Z_3 및 Z_4 는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하거나; 또는 N, Z_1 및 Z_2 는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성한다.

본 발명은 또한 하기 화학식 III의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물에 관한 것이다:



상기 화학식에서,

R_5 는 O, NH 또는 S이고;

R_6 은 $-H$ 또는 $-C_1-C_4$ 알킬이며;

X는 $-C(O)-$, $-CH_2-$, $-CH(\text{할로})-$, $-(C(OH)((CH_2)_nCH_3))-$, $-(C(OH)(\text{아릴}))-$, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-CH(NR_{11}R_{12})-$ 또는 $N(SO_2Y)-$ 이고, 여기서 Y는 $-OH$, $-NH_2$, $-(C_1-C_5)$ 알킬-(3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 $-(C_1-C_5)$ 알킬-(7원 내지 10원 이환식 복소환)이고, n은 0~5의 정수이고;

R_{11} 및 R_{12} 는 독립적으로 -수소 또는 $-C_1-C_9$ 알킬이거나, 또는 N, R_{11} 및 R_{12} 는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하며;

G_1-G_4 중 하나는 C- R_7 이고, 나머지 G_1-G_4 는 독립적으로 N 또는 C- R_7 이고;

R_1, R_2, R_3 및 R_4 는 독립적으로 -수소, -할로, -히드록시, $-O-(C_1-C_5)$ 알킬, $-C_1-C_{10}$ 알킬, 할로 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-C_2-C_{10}$ 알케닐, $-C_3-C_8$ -시클로알킬, -아릴, $-NH_2$, 아미노 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_5)$ 알킬, $-OC(O)(C_1-C_5)$ 알킬, NO_2 또는 -A-B이며;

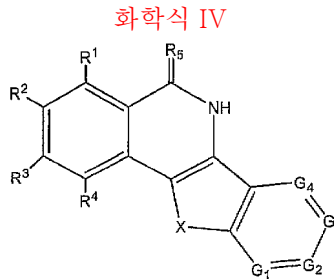
A는 $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHCO-$, $-NHCONH-$, $-O-$, $-CO-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-CONH-$, $-CON(C_1-C_4 \text{ 알킬})-$, $-NH-$, $-CH_2-$, $-S-$ 또는 $-C(S)-$ 이고;

B는 $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-C_2-C_{10}$ 알케닐, $-(\text{질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환})$, $-(\text{질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환})$, $-(3\text{원 내지 7원 단환식 복소환})$, $-(7\text{원 내지 10원 이환식 복소환})$, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, $-아릴$, $-NZ_1Z_2$, $-(C_1-C_5 \text{ 알킬렌})-NZ_1Z_2$, 아미노 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-N(C_1-C_5 \text{ 알킬})(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-(C_1-C_5 \text{ 알킬})-(3\text{원 내지 7원 단환식 복소환})$ 또는 $-(C_1-C_5 \text{ 알킬})-(7\text{원 내지 10원 이환식 복소환})$, $-(H_2NC(O))$ 치환된 아릴, $-(H_2NC(O))$ 치환된 피리딜, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-C(O)O-$ 페닐 또는 $-C(NH)NH_2$ 이고, 이들 각각은 하나 이상의 $-O-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-할로$, 할로 치환된 (C_1-C_5 알킬), HO 치환된 (C_1-C_5 알킬), 아미노 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-히드록시$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-NH(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_5 \text{ 알킬})(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-(\text{질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환})$, 7원 내지 10원 이환식 복소환식 아민, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-C_2-C_{10}$ 알케닐, $-C_2-C_{10}$ 알킬닐, $-아릴$, $-벤질$, $-(H_2NC(O))$ 치환된 (C_1-C_5 알킬), 카르복시 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-C(O)OH$, $-C_1-C_5$ -알킬렌- $C(O)O-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$ 또는 $-C_1-C_5$ 알킬렌- $OC(O)-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$ 로 비치환 또는 치환되고;

Z_1 및 Z_2 는 독립적으로 $-H$ 또는 $-C_1-C_{10}$ 알킬이며, 이는 하나 이상의 $-할로$, $-OH$ 또는 $-N(Z_3)(Z_4)$ 로 비치환 또는 치환되고, 여기서 Z_3 및 Z_4 는 독립적으로 $-H$ 또는 $-C_1-C_5$ 알킬이며, 이는 하나 이상의 $-할로$, $-히드록시$ 또는 $-NH_2$ 로 비치환 또는 치환되거나; 또는 N, Z_3 및 Z_4 는 함께 $-(\text{질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환})$ 또는 $-(\text{질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환})$ 을 형성하거나; 또는 N, Z_1 및 Z_2 는 함께 $-(\text{질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환})$ 또는 $-(\text{질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환})$ 을 형성하며;

각 R_7 은 독립적으로 $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-O-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-S-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-SO_2NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 또는 $C(O)NH-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다.

본 발명은 또한 하기 화학식 IV의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물에 관한 것이다:



상기 화학식에서,

R_5 는 O, NH 또는 S이고;

X는 $-C(O)-$, $-CH_2-$, $-CH(\text{할로})-$, $-CH(OH)-$, $-(C(OH)((CH_2)_mCH_3))-$, $-(C(OH)(아릴))-$, $-O-$, $-N(Z_5)-$, $-S-$, $-CH(NR_{11}R_{12})-$ 또는 $-N(SO_2Y)-$ 이고, 여기서 Y는 $-OH$, $-NH_2$, $-(C_1-C_5 \text{ 알킬})-(3\text{원 내지 7원 단환식 복소환})$ 또는 $-(C_1-C_5 \text{ 알킬})-(7\text{원 내지 10원 이환식 복소환})$ 이고, m은 0~5의 정수이며;

R_{11} 및 R_{12} 는 독립적으로 $-수소$ 또는 $-C_1-C_9$ 알킬이거나, 또는 N, R_{11} 및 R_{12} 는 함께 $-(\text{질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환})$ 또는 $-(\text{질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환})$ 을 형성하고;

G_1-G_4 중 하나는 $C-R_7$ 이고, 나머지 G_1-G_4 는 독립적으로 N 또는 $C-R_7$ 이며;

R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 독립적으로 -수소, -할로, -히드록시, -O-(C₁-C₅ 알킬), -C₁-C₁₀ 알킬, 할로 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C₂-C₁₀ 알케닐, -C₃-C₈-시클로알킬, -아릴, -NH₂, 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₅ 알킬), -OC(O)(C₁-C₅ 알킬), NO₂ 또는 -A-B이고;

A는 -SO₂-, -SO₂NH-, -NHCO-, -NHCONH-, -O-, -CO-, -OC(O)-, -C(O)O-, -CONH-, -CON(C₁-C₄ 알킬)-, -NH-, -CH₂-, -S- 또는 -C(S)-이고;

B는 -C₁-C₁₀ 알킬, -C₂-C₁₀ 알케닐, -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환), -(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C₃-C₈ 시클로알킬, -아릴, -NZ₁Z₂, -(C₁-C₅ 알킬렌)-NZ₁Z₂, 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -N(C₁-C₅ 알킬)(C₁-C₅ 알킬), -(C₁-C₅ 알킬)-(3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(C₁-C₅ 알킬)-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -(H₂NC(O)) 치환된 아릴, -(H₂NC(O)) 치환된 피리딜, -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₅ 알킬), -C(O)O-페닐 또는 -C(NH)NH₂이고, 이들 각각은 하나 이상의 -O-(C₁-C₅ 알킬), -할로, 할로 치환된 (C₁-C₅ 알킬), HO 치환된 (C₁-C₅ 알킬), 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -히드록시, -NO₂, -NH₂, -CN, -NH(C₁-C₅ 알킬), -N(C₁-C₅ 알킬)(C₁-C₅ 알킬), -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), 7원 내지 10원 이환식 복소환 아민, -C₁-C₁₀ 알킬, -C₂-C₁₀ 알케닐, -C₂-C₁₀ 알키닐, -아릴, -벤질, -(H₂NC(O)) 치환된 (C₁-C₅ 알킬), 카르복시 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C(O)OH, -C₁-C₅-알킬렌-C(O)O-(C₁-C₅ 알킬) 또는 -C₁-C₅ 알킬렌-OC(O)-(C₁-C₅ 알킬)로 비치환 또는 치환되고;

Z₁ 및 Z₂는 독립적으로 -H 또는 -C₁-C₁₀ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -OH 또는 -N(Z₃)(Z₄)로 비치환 또는 치환되고, 여기서 Z₃ 및 Z₄는 독립적으로 -H 또는 -C₁-C₅ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -히드록시 또는 -NH₂로 비치환 또는 치환되거나; 또는 N, Z₃ 및 Z₄는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하거나; 또는 N, Z₁ 및 Z₂는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하며;

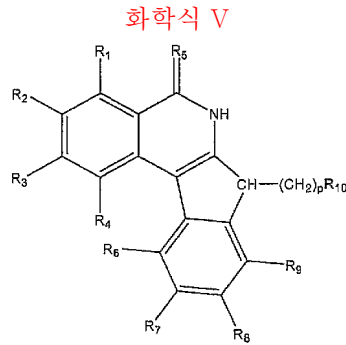
각 R₇은 독립적으로 -H, -C₁-C₆ 알킬, -O-(C₁-C₆ 알킬), -S-(C₁-C₆ 알킬), -SO₂NH(C₁-C₆ 알킬) 또는 C(O)NH-(C₁-C₆ 알킬)이고;

Z₅는 -H, -C₁-C₅ 알킬, -(CH₂)_n-CN, -(CH₂)_n-아릴, -(CH₂)_n-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(CH₂)_n-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -(CH₂)_n-COO-(C₁-C₅ 알킬), -(CH₂)_n-COO-아릴, -(CH₂)_n-COOH, -CONH-(CH₂)_n-COOH, -CONH-(CH₂)_n-COO-(C₁-C₅ 알킬), -CONH-(CH₂)_n-아릴, -CONHNH-(C₁-C₅ 알킬), -CONHNH-아릴, -(CH₂)_n-CONH₂, -(CH₂)_n-CONH-(C₁-C₅ 알킬), -(CH₂)_n-CONH-아릴, -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-아릴, -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CONH₂, -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CONH-(C₁-C₅ 알킬), -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CON(C₁-C₅ 알킬)₂, -C(O)(CH₂)_n-(C₁-C₅ 알킬), -C(O)(CH₂)_n-아릴, -C(O)(CH₂)_n-COOH, -C(O)(CH₂)_n-COO-(C₁-C₅ 알킬), -C(O)(CH₂)_n-COO-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)(CH₂)_n-COO-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C(O)(CH₂)_n-페닐, -C(O)(CH₂)_n-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)(CH₂)_n-페닐, -C(O)(CH₂)_n-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C(O)O(CH₂)_n-페닐, -C(O)O(CH₂)_n-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)(CH₂)_n-페닐, -C(O)(CH₂)_n-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C(O)N((CH₂)_n-페닐)₂, -C(O)N((CH₂)_n-페닐)((CH₂)_q-3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)N((CH₂)_n-페닐)((CH₂)_q-7원 내지 10원 이환식 복소환), -C(O)N((CH₂)_n-(3원 내지 7원 단환식 복소환))₂, -C(O)N((CH₂)_n-7원 내지 10원 이환식 복소환)₂ 또는 -SO₂NH₂이며;

각 n은 0~10의 정수이고;

q는 0~10의 정수이다.

본 발명은 또한 하기 화학식 V의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물에 관한 것이다:



상기 화학식에서,

R₅는 O, S 또는 NH이고;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈ 및 R₉는 독립적으로 -수소, -할로, -히드록시, -NH₂NO₂ 또는 -A-B이며;

A는 -SO₂-, -SO₂NH-, -NHCO-, -NHCONH-, -O-, -CO-, -OC(O)-, -C(O)O-, -CONH-, -CON(C₁-C₄ 알킬)-, -NH-, -CH₂-, -S- 또는 -C(S)-이고;

B는 -C₁-C₁₀ 알킬, -C₂-C₁₀ 알케닐, -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환), -(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C₃-C₈ 시클로알킬, -아릴, -NZ₁Z₂, -(C₁-C₅ 알킬렌)-NZ₁Z₂, 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -N(C₁-C₅ 알킬)(C₁-C₅ 알킬), -(C₁-C₅ 알킬)-(3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(C₁-C₅ 알킬)-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -(H₂NC(O)) 치환된 아릴, -(H₂NC(O)) 치환된 피리딜, -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₅ 알킬), -C(O)O-페닐 또는 -C(NH)NH₂이고, 이들 각각은 하나 이상의 -O-(C₁-C₅ 알킬), -할로, 할로 치환된 (C₁-C₅ 알킬), HO 치환된 (C₁-C₅ 알킬), 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -히드록시, -NO₂, -NH₂, -CN, -NH(C₁-C₅ 알킬), -N(C₁-C₅ 알킬)(C₁-C₅ 알킬), -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), 7원 내지 10원 이환식 복소환 아민, -C₁-C₁₀ 알킬, -C₂-C₁₀ 알케닐, -C₂-C₁₀ 알키닐, -아릴, -벤질, -(H₂NC(O)) 치환된 (C₁-C₅ 알킬), 카르복시 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C(O)OH, -C₁-C₅-알킬렌-C(O)O-(C₁-C₅ 알킬) 또는 -C₁-C₅ 알킬렌-OC(O)-(C₁-C₅ 알킬)로 비치환 또는 치환되고;

Z₁ 및 Z₂는 독립적으로 -H 또는 -C₁-C₁₀ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -OH 또는 -N(Z₃)(Z₄)로 비치환 또는 치환되고, 여기서 Z₃ 및 Z₄는 독립적으로 -H 또는 -C₁-C₅ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -히드록시 또는 -NH₂로 비치환 또는 치환되거나; 또는 N, Z₃ 및 Z₄는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하거나; 또는 N, Z₁ 및 Z₂는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하며;

R₁₀은 -H, -C₁-C₅ 알킬, -(CH₂)_n-CN, -(CH₂)_n-아릴, -(CH₂)_n-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(CH₂)_n-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -(CH₂)_n-COO-(C₁-C₅ 알킬), -(CH₂)_n-COO-아릴, -(CH₂)_n-COOH, -CONH-(CH₂)_n-COOH, -CONH-(CH₂)_n-COO-(C₁-C₅ 알킬), -CONH-(CH₂)_n-아릴, -CONHNH-(C₁-C₅ 알킬), -CONHNH-아릴, -(CH₂)_n-CONH₂, -(CH₂)_n-CONH-(C₁-C₅ 알킬), -(CH₂)_n-CONH-아릴, -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-아릴, -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CONH₂, -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CONH-(C₁-C₅ 알킬), -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CON(C₁-C₅ 알킬)₂, -

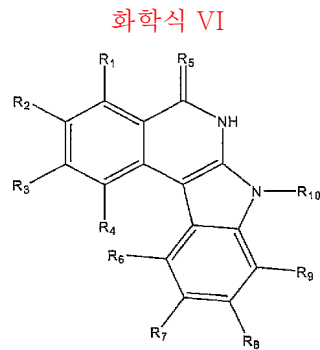
$C(O)(CH_2)_n-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-C(O)(CH_2)_n\text{-아릴}$, $-C(O)(CH_2)_n\text{-COOH}$, $-C(O)(CH_2)_n\text{-COO-}(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-C(O)(CH_2)_n\text{-COO-}(3\text{원 내지 } 7\text{원 단환식 복소환})$, $-C(O)(CH_2)_n\text{-COO-}(7\text{원 내지 } 10\text{원 이환식 복소환})$, $-C(O)(CH_2)_n\text{-페닐}$, $-C(O)(CH_2)_n\text{-}(3\text{원 내지 } 7\text{원 단환식 복소환})$, $-C(O)(CH_2)_n\text{-페닐}$, $-C(O)(CH_2)_n\text{-}(7\text{원 내지 } 10\text{원 이환식 복소환})$, $-C(O)O(CH_2)_n\text{-페닐}$, $-C(O)O(CH_2)_n\text{-}(3\text{원 내지 } 7\text{원 단환식 복소환})$, $-C(O)(CH_2)_n\text{-페닐}$, $-C(O)(CH_2)_n\text{-}(7\text{원 내지 } 10\text{원 이환식 복소환})$, $-C(O)N((CH_2)_n\text{-페닐})_2$, $-C(O)N((CH_2)_n\text{-페닐})((CH_2)_q\text{-}3\text{원 내지 } 7\text{원 단환식 복소환})$, $-C(O)N((CH_2)_n\text{-페닐})((CH_2)_q\text{-}7\text{원 내지 } 10\text{원 이환식 복소환})$, $-C(O)N((CH_2)_n\text{-}(3\text{원 내지 } 7\text{원 단환식 복소환}))_2$, $-C(O)N((CH_2)_n\text{-}7\text{원 내지 } 10\text{원 이환식 복소환})_2$ 또는 $-SO_2NH_2$ 이며;

각 n은 0~10의 정수이고;

p는 0~5의 정수로서, R_{10} 이 -H일 경우, p는 0 이외의 정수이며;

q는 0~10의 정수이다.

본 발명은 또한 하기 화학식 VI의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물에 관한 것이다:



상기 화학식에서,

R_5 는 O, S 또는 NH이고;

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8$ 및 R_9 는 독립적으로 -수소, -할로, -히드록시, $-NH_2NO_2$ 또는 -A-B이며;

A는 $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHCO-$, $-NHCONH-$, $-O-$, $-CO-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-CONH-$, $-CON(C_1-C_4 \text{ 알킬})-$, $-NH-$, $-CH_2-$, $-S-$ 또는 $-C(S)-$ 이고;

B는 $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-C_2-C_{10}$ 알케닐, $-(\text{질소 함유 } 3\text{원 내지 } 7\text{원 단환식 복소환})$, $-(\text{질소 함유 } 7\text{원 내지 } 10\text{원 이환식 복소환})$, $-(3\text{원 내지 } 7\text{원 단환식 복소환})$, $-(7\text{원 내지 } 10\text{원 이환식 복소환})$, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, -아릴, $-NZ_1Z_2$, $-(C_1-C_5 \text{ 알킬렌})-NZ_1Z_2$, 아미노 치환된 $(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_5 \text{ 알킬})(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-(C_1-C_5 \text{ 알킬})-(3\text{원 내지 } 7\text{원 단환식 복소환})$ 또는 $-(C_1-C_5 \text{ 알킬})-(7\text{원 내지 } 10\text{원 이환식 복소환})$, $-(H_2NC(O))$ 치환된 아릴, $-(H_2NC(O))$ 치환된 피리딜, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-C(O)O\text{-페닐}$ 또는 $-C(NH)NH_2$ 이고, 이들 각각은 하나 이상의 $-O-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, -할로, 할로 치환된 $(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, HO 치환된 $(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, 아미노 치환된 $(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, -히드록시, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-NH(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_5 \text{ 알킬})(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-(\text{질소 함유 } 3\text{원 내지 } 7\text{원 단환식 복소환})$, 7원 내지 10원 이환식 복소환식 아민, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-C_2-C_{10}$ 알케닐, $-C_2-C_{10}$ 알키닐, -아릴, -벤질, $-(H_2NC(O))$ 치환된 $(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, 카르복시 치환된 $(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-C(O)OH$, $-C_1-C_5\text{-알킬렌-}C(O)O-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$ 또는 $-C_1-C_5 \text{ 알킬렌-}OC(O)-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$ 로 비치환 또는 치환되고;

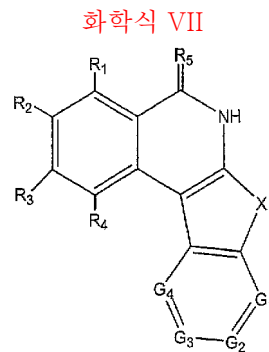
Z₁ 및 Z₂는 독립적으로 -H 또는 -C₁-C₁₀ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -OH 또는 -N(Z₃)(Z₄)로 비치환 또는 치환되고, 여기서 Z₃ 및 Z₄는 독립적으로 -H 또는 -C₁-C₅ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -히드록시 또는 -NH₂로 비치환 또는 치환되거나; 또는 N, Z₃ 및 Z₄는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하거나; 또는 N, Z₁ 및 Z₂는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하며;

R₁₀은 -H, -C₁-C₅ 알킬, -(CH₂)_n-CN, -(CH₂)_n-아릴, -(CH₂)_n-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(CH₂)_n-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -(CH₂)_n-COO-(C₁-C₅ 알킬), -(CH₂)_n-COO-아릴, -(CH₂)_n-COOH, -CONH-(CH₂)_n-COOH, -CONH-(CH₂)_n-COO-(C₁-C₅ 알킬), -CONH-(CH₂)_n-아릴, -CONHNH-(C₁-C₅ 알킬), -CONHNH-아릴, -(CH₂)_n-CONH₂, -(CH₂)_n-CONH-(C₁-C₅ 알킬), -(CH₂)_n-CONH-아릴, -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-아릴, -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CONH₂, -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CONH-(C₁-C₅ 알킬), -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CON(C₁-C₅ 알킬)₂, -C(O)(CH₂)_n-(C₁-C₅ 알킬), -C(O)(CH₂)_n-아릴, -C(O)(CH₂)_n-COOH, -C(O)(CH₂)_n-COO-(C₁-C₅ 알킬), -C(O)(CH₂)_n-COO-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)(CH₂)_n-COO-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C(O)(CH₂)_n-페닐, -C(O)(CH₂)_n-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)(CH₂)_n-페닐, -C(O)(CH₂)_n-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C(O)O(CH₂)_n-페닐, -C(O)O(CH₂)_n-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)(CH₂)_n-페닐, -C(O)(CH₂)_n-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C(O)N((CH₂)_n-페닐)₂, -C(O)N((CH₂)_n-페닐)((CH₂)_q-3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)N((CH₂)_n-페닐)((CH₂)_q-7원 내지 10원 이환식 복소환), -C(O)N((CH₂)_n-(3원 내지 7원 단환식 복소환))₂, -C(O)N((CH₂)_n-7원 내지 10원 이환식 복소환)₂ 또는 -SO₂NH₂이며;

각 n은 0~10의 정수이고;

q는 0~10의 정수이다.

본 발명은 또한 하기 화학식 VII의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물에 관한 것이다:



상기 화학식에서,

R₅는 O, NH 또는 S이고;

X는 -C(O)-, -CH₂-, -CH(할로)-, -CH(OH)-, -(C(OH)((CH₂)_mCH₃))-, -(C(OH)(아릴))-, -O-, -N(Z₅)-, -S-, -CH(NR₁₁R₁₂)- 또는 -N(SO₂Y)-이고, 여기서 Y는 -OH, -NH₂, -(C₁-C₅ 알킬)-(3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(C₁-C₅ 알킬)-(7원 내지 10원 이환식 복소환)이고, m은 0~5의 정수이며;

R₁₁ 및 R₁₂는 독립적으로 -수소 또는 -C₁-C₉ 알킬이거나, 또는 N, R₁₁ 및 R₁₂는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하고;

G_1 - G_4 중 하나는 C- R_7 이고, 나머지 G_1 - G_4 는 독립적으로 N 또는 C- R_7 이며;

R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 독립적으로 -수소, -할로, -히드록시, -O-(C_1 - C_5 알킬), - C_1 - C_{10} 알킬, 할로 치환된 (C_1 - C_5 알킬), - C_2 - C_{10} 알케닐, - C_3 - C_8 -시클로알킬, -아릴, - NH_2 , 아미노 치환된 (C_1 - C_5 알킬), -C(O)OH, -C(O)O(C_1 - C_5 알킬), -OC(O)(C_1 - C_5 알킬), NO_2 또는 -A-B이고;

A는 - SO_2 -, - SO_2NH -, - $NHCO$ -, - $NHCONH$ -, -O-, -CO-, -OC(O)-, -C(O)O-, -CONH-, -CON(C_1 - C_4 알킬)-, -NH-, - CH_2 -, -S- 또는 -C(S)-이고;

B는 - C_1 - C_{10} 알킬, - C_2 - C_{10} 알케닐, -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환), -(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(7원 내지 10원 이환식 복소환), - C_3 - C_8 시클로알킬, -아릴, - NZ_1Z_2 , -(C_1 - C_5 알킬렌)- NZ_1Z_2 , 아미노 치환된 (C_1 - C_5 알킬), -N(C_1 - C_5 알킬)(C_1 - C_5 알킬), -(C_1 - C_5 알킬)-(3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(C_1 - C_5 알킬)-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -($H_2NC(O)$) 치환된 아릴, -($H_2NC(O)$) 치환된 피리딜, -C(O)OH, -C(O)O-(C_1 - C_5 알킬), -C(O)O-페닐 또는 -C(NH) NH_2 이고, 이들 각각은 하나 이상의 -O-(C_1 - C_5 알킬), -할로, 할로 치환된 (C_1 - C_5 알킬), HO 치환된 (C_1 - C_5 알킬), 아미노 치환된 (C_1 - C_5 알킬), -히드록시, - NO_2 , - NH_2 , -CN, -NH(C_1 - C_5 알킬), -N(C_1 - C_5 알킬)(C_1 - C_5 알킬), -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), 7원 내지 10원 이환식 복소환식 아민, - C_1 - C_{10} 알킬, - C_2 - C_{10} 알케닐, - C_2 - C_{10} 알킬렌, -아릴, -벤질, -($H_2NC(O)$) 치환된 (C_1 - C_5 알킬), 카르복시 치환된 (C_1 - C_5 알킬), -C(O)OH, - C_1 - C_5 -알킬렌-C(O)O-(C_1 - C_5 알킬) 또는 - C_1 - C_5 알킬렌-OC(O)-(C_1 - C_5 알킬)로 비치환 또는 치환되고;

Z_1 및 Z_2 는 독립적으로 -H 또는 - C_1 - C_{10} 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -OH 또는 -N(Z_3)(Z_4)로 비치환 또는 치환되고, 여기서 Z_3 및 Z_4 는 독립적으로 -H 또는 - C_1 - C_5 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -히드록시 또는 - NH_2 로 비치환 또는 치환되거나; 또는 N, Z_3 및 Z_4 는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하거나; 또는 N, Z_1 및 Z_2 는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하며;

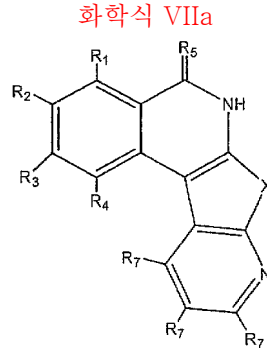
각 R_7 은 독립적으로 -H, - C_1 - C_6 알킬, -O-(C_1 - C_6 알킬), -S-(C_1 - C_6 알킬), - SO_2NH (C_1 - C_6 알킬) 또는 C(O)NH-(C_1 - C_6 알킬)이고;

Z_5 는 -H, - C_1 - C_5 알킬, -(CH_2) $_n$ -CN, -(CH_2) $_n$ -아릴, -(CH_2) $_n$ -(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(CH_2) $_n$ -(7원 내지 10원 이환식 복소환), -(CH_2) $_n$ -COO-(C_1 - C_5 알킬), -(CH_2) $_n$ -COO-아릴, -(CH_2) $_n$ -COOH, -CONH-(CH_2) $_n$ -COOH, -CONH-(CH_2) $_n$ -COO-(C_1 - C_5 알킬), -CONH-(CH_2) $_n$ -아릴, -CONHNH-(C_1 - C_5 알킬), -CONHNH-아릴, -(CH_2) $_n$ -CONH $_2$, -(CH_2) $_n$ -CONH-(C_1 - C_5 알킬), -(CH_2) $_n$ -CONH-아릴, -(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -아릴, -(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -CONH $_2$, -(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -CONH-(C_1 - C_5 알킬), -(CH_2) $_n$ -CONH-(CH_2) $_q$ -CON(C_1 - C_5 알킬) $_2$, -C(O)(CH_2) $_n$ -(C_1 - C_5 알킬), -C(O)(CH_2) $_n$ -아릴, -C(O)(CH_2) $_n$ -COOH, -C(O)(CH_2) $_n$ -COO-(C_1 - C_5 알킬), -C(O)(CH_2) $_n$ -COO-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)(CH_2) $_n$ -COO-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C(O)(CH_2) $_n$ -페닐, -C(O)(CH_2) $_n$ -(3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)(CH_2) $_n$ -페닐, -C(O)(CH_2) $_n$ -(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C(O)O(CH_2) $_n$ -페닐, -C(O)O(CH_2) $_n$ -(3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)(CH_2) $_n$ -페닐, -C(O)(CH_2) $_n$ -(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C(O)N((CH_2) $_n$ -페닐) $_2$, -C(O)N((CH_2) $_n$ -페닐)((CH_2) $_q$ -3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)N((CH_2) $_n$ -페닐)((CH_2) $_q$ -7원 내지 10원 이환식 복소환), -C(O)N((CH_2) $_n$ -(3원 내지 7원 단환식 복소환)) $_2$, -C(O)N((CH_2) $_n$ -7원 내지 10원 이환식 복소환) $_2$ 또는 - SO_2NH_2 이며;

각 n은 0~10의 정수이고;

q는 0~10의 정수이다.

본 발명은 또한 하기 화학식 VIIa의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물에 관한 것이다:



상기 화학식에서,

R₅는 0, NH 또는 S이고;

X는 -C(O)-, -CH₂-, -CH(할로)-, -CH(OH)-, -(C(OH)((CH₂)_mCH₃))-, -(C(OH)(아릴))-, -O-, -N(Z₅)-, -S-, -CH(NR₁₁R₁₂)- 또는 -N(SO₂Y)-이고, 여기서 Y는 -OH, -NH₂, -(C₁-C₅ 알킬)-(3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(C₁-C₅ 알킬)-(7원 내지 10원 이환식 복소환)이고, m은 0~5의 정수이며;

R₁₁ 및 R₁₂는 독립적으로 -수소 또는 -C₁-C₉ 알킬이거나, 또는 N, R₁₁ 및 R₁₂는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하고;

R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 독립적으로 -수소, -할로, -히드록시, -O-(C₁-C₅ 알킬), -C₁-C₁₀ 알킬, 할로 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C₂-C₁₀ 알케닐, -C₃-C₈-시클로알킬, -아릴, -NH₂, 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₅ 알킬), -OC(O)(C₁-C₅ 알킬), NO₂ 또는 -A-B이고;

A는 -SO₂-, -SO₂NH-, -NHCO-, -NHCONH-, -O-, -CO-, -OC(O)-, -C(O)O-, -CONH-, -CON(C₁-C₄ 알킬)-, -NH-, -CH₂-, -S- 또는 -C(S)-이고;

B는 -C₁-C₁₀ 알킬, -C₂-C₁₀ 알케닐, -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환), -(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C₃-C₈ 시클로알킬, -아릴, -NZ₁Z₂, -(C₁-C₅ 알킬렌)-NZ₁Z₂, 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -N(C₁-C₅ 알킬)(C₁-C₅ 알킬), -(C₁-C₅ 알킬)-(3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(C₁-C₅ 알킬)-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -(H₂NC(O)) 치환된 아릴, -(H₂NC(O)) 치환된 피리딜, -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₅ 알킬), -C(O)O-페닐 또는 -C(NH)NH₂이고, 이들 각각은 하나 이상의 -O-(C₁-C₅ 알킬), -할로, 할로 치환된 (C₁-C₅ 알킬), HO 치환된 (C₁-C₅ 알킬), 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -히드록시, -NO₂, -NH₂, -CN, -NH(C₁-C₅ 알킬), -N(C₁-C₅ 알킬)(C₁-C₅ 알킬), -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), 7원 내지 10원 이환식 복소환, -C₁-C₁₀ 알킬, -C₂-C₁₀ 알케닐, -C₂-C₁₀ 알키닐, -아릴, -벤질, -(H₂NC(O)) 치환된 (C₁-C₅ 알킬), 카르복시 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C(O)OH, -C₁-C₅-알킬렌-C(O)O-(C₁-C₅ 알킬) 또는 -C₁-C₅ 알킬렌-OC(O)-(C₁-C₅ 알킬)로 비치환 또는 치환되고;

Z₁ 및 Z₂는 독립적으로 -H 또는 -C₁-C₁₀ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -OH 또는 -N(Z₃)(Z₄)로 비치환 또는 치환되고, 여기서 Z₃ 및 Z₄는 독립적으로 -H 또는 -C₁-C₅ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -히드록시 또는 -NH₂로 비치환 또는 치환되거나; 또는 N, Z₃ 및 Z₄는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하거나; 또는 N, Z₁ 및 Z₂는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하며;

각 R₇은 독립적으로 -H, -C₁-C₆ 알킬, -O-(C₁-C₆ 알킬), -S-(C₁-C₆ 알킬), -SO₂NH(C₁-C₆ 알킬) 또는 C(O)NH-(C₁-C₆ 알킬)이고;

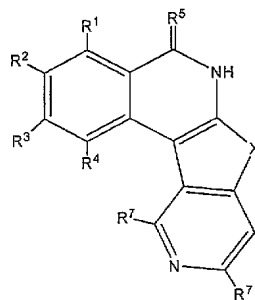
Z₅는 -H, -C₁-C₅ 알킬, -(CH₂)_n-CN, -(CH₂)_n-아릴, -(CH₂)_n-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(CH₂)_n-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -(CH₂)_n-COO-(C₁-C₅ 알킬), -(CH₂)_n-COO-아릴, -(CH₂)_n-COOH, -CONH-(CH₂)_n-COOH, -CONH-(CH₂)_n-COO-(C₁-C₅ 알킬), -CONH-(CH₂)_n-아릴, -CONHNH-(C₁-C₅ 알킬), -CONHNH-아릴, -(CH₂)_n-CONH₂, -(CH₂)_n-CONH-(C₁-C₅ 알킬), -(CH₂)_n-CONH-아릴, -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-아릴, -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CONH₂, -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CONH-(C₁-C₅ 알킬), -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CON(C₁-C₅ 알킬)₂, -C(O)(CH₂)_n-(C₁-C₅ 알킬), -C(O)(CH₂)_n-아릴, -C(O)(CH₂)_n-COOH, -C(O)(CH₂)_n-COO-(C₁-C₅ 알킬), -C(O)(CH₂)_n-COO-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)(CH₂)_n-COO-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C(O)(CH₂)_n-페닐, -C(O)(CH₂)_n-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)(CH₂)_n-페닐, -C(O)(CH₂)_n-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C(O)O(CH₂)_n-페닐, -C(O)O(CH₂)_n-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)(CH₂)_n-페닐, -C(O)(CH₂)_n-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C(O)N((CH₂)_n-페닐)₂, -C(O)N((CH₂)_n-페닐)((CH₂)_q-3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)N((CH₂)_n-페닐)((CH₂)_q-7원 내지 10원 이환식 복소환), -C(O)N((CH₂)_n-(3원 내지 7원 단환식 복소환))₂, -C(O)N((CH₂)_n-7원 내지 10원 이환식 복소환)₂ 또는 -SO₂NH₂이며;

각 n은 0~10의 정수이고;

q는 0~10의 정수이다.

본 발명은 또한 하기 화학식 VIIb의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물에 관한 것이다:

화학식 VIIb



상기 화학식에서,

R₅는 O, NH 또는 S이고;

X는 -C(O)-, -CH₂-, -CH(할로)-, -CH(OH)-, -(C(OH)((CH₂)_mCH₃))-, -(C(OH)(아릴))-, -O-, -N(Z₅)-, -S-, -CH(NR₁₁R₁₂)- 또는 -N(SO₂Y)-이고, 여기서 Y는 -OH, -NH₂, -(C₁-C₅ 알킬)-(3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(C₁-C₅ 알킬)-(7원 내지 10원 이환식 복소환)이고, m은 0~5의 정수이며;

R₁₁ 및 R₁₂는 독립적으로 -수소 또는 -C₁-C₉ 알킬이거나, 또는 N, R₁₁ 및 R₁₂는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하고;

R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 독립적으로 -수소, -할로, -히드록시, -O-(C₁-C₅ 알킬), -C₁-C₁₀ 알킬, 할로 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C₂-C₁₀ 알케닐, -C₃-C₈-시클로알킬, -아릴, -NH₂, 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₅ 알킬), -OC(O)(C₁-C₅ 알킬), NO₂ 또는 -A-B이고;

A는 -SO₂-, -SO₂NH-, -NHCO-, -NHCONH-, -O-, -CO-, -OC(O)-, -C(O)O-, -CONH-, -CON(C₁-C₄ 알킬)-, -NH-, -CH₂-, -S- 또는 -C(S)-이고;

B는 -C₁-C₁₀ 알킬, -C₂-C₁₀ 알케닐, -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환), -(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C₃-C₈ 시클로알킬, -아릴, -NZ₁Z₂, -(C₁-C₅ 알킬렌)-NZ₁Z₂, 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -N(C₁-C₅ 알킬)(C₁-C₅ 알킬), -(C₁-C₅ 알킬)-(3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(C₁-C₅ 알킬)-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -(H₂NC(O)) 치환된 아릴, -(H₂NC(O)) 치환된 피리딜, -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₅ 알킬), -C(O)O-페닐 또는 -C(NH)NH₂이고, 이들 각각은 하나 이상의 -O-(C₁-C₅ 알킬), -할로, 할로 치환된 (C₁-C₅ 알킬), HO 치환된 (C₁-C₅ 알킬), 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -히드록시, -NO₂, -NH₂, -CN, -NH(C₁-C₅ 알킬), -N(C₁-C₅ 알킬)(C₁-C₅ 알킬), -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), 7원 내지 10원 이환식 복소환 아민, -C₁-C₁₀ 알킬, -C₂-C₁₀ 알케닐, -C₂-C₁₀ 알키닐, -아릴, -벤질, -(H₂NC(O)) 치환된 (C₁-C₅ 알킬), 카르복시 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C(O)OH, -C₁-C₅-알킬렌-C(O)O-(C₁-C₅ 알킬) 또는 -C₁-C₅ 알킬렌-OC(O)-(C₁-C₅ 알킬)로 비치환 또는 치환되고;

Z₁ 및 Z₂는 독립적으로 -H 또는 -C₁-C₁₀ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -OH 또는 -N(Z₃)(Z₄)로 비치환 또는 치환되고, 여기서 Z₃ 및 Z₄는 독립적으로 -H 또는 -C₁-C₅ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -히드록시 또는 -NH₂로 비치환 또는 치환되거나; 또는 N, Z₃ 및 Z₄는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하거나; 또는 N, Z₁ 및 Z₂는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하며;

각 R₇은 독립적으로 -H, -C₁-C₆ 알킬, -O-(C₁-C₆ 알킬), -S-(C₁-C₆ 알킬), -SO₂NH(C₁-C₆ 알킬) 또는 C(O)NH-(C₁-C₆ 알킬)이고;

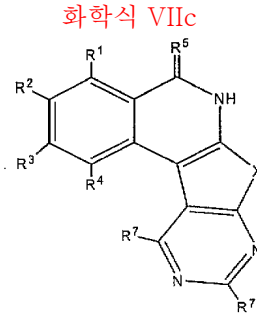
Z₅는 -H, -C₁-C₅ 알킬, -(CH₂)_n-CN, -(CH₂)_n-아릴, -(CH₂)_n-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(CH₂)_n-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -(CH₂)_n-COO-(C₁-C₅ 알킬), -(CH₂)_n-COO-아릴, -(CH₂)_n-COOH, -CONH-(CH₂)_n-COOH, -CONH-(CH₂)_n-COO-(C₁-C₅ 알킬), -CONH-(CH₂)_n-아릴, -CONHNH-(C₁-C₅ 알킬), -CONHNH-아릴, -(CH₂)_n-CONH₂, -(CH₂)_n-CONH-(C₁-C₅ 알킬), -(CH₂)_n-CONH-아릴, -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-아릴, -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CONH₂, -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CONH-(C₁-C₅ 알킬), -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CON(C₁-C₅ 알킬)₂, -C(O)(CH₂)_n-(C₁-C₅ 알킬), -C(O)(CH₂)_n-아릴, -C(O)(CH₂)_n-COOH, -C(O)(CH₂)_n-COO-(C₁-C₅ 알킬), -C(O)(CH₂)_n-COO-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)(CH₂)_n-COO-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C(O)(CH₂)_n-페닐, -C(O)(CH₂)_n-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)(CH₂)_n-페닐, -C(O)(CH₂)_n-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -

$C(O)O(CH_2)_n$ -페닐, $-C(O)O(CH_2)_n$ -(3원 내지 7원 단환식 복소환), $-C(O)(CH_2)_n$ -페닐, $-C(O)(CH_2)_n$ -(7원 내지 10원 이환식 복소환), $-C(O)N((CH_2)_n$ -페닐)₂, $-C(O)N((CH_2)_n$ -페닐)((CH₂)_q-3원 내지 7원 단환식 복소환), $-C(O)N((CH_2)_n$ -페닐)((CH₂)_q-7원 내지 10원 이환식 복소환), $-C(O)N((CH_2)_n$ -(3원 내지 7원 단환식 복소환))₂, $-C(O)N((CH_2)_n$ -7원 내지 10원 이환식 복소환)₂ 또는 $-SO_2NH_2$ 이며;

각 n은 0~10의 정수이고;

q는 0~10의 정수이다.

본 발명은 또한 하기 화학식 VIIc의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물에 관한 것이다:



상기 화학식에서,

R₅는 O, NH 또는 S이고;

X는 $-C(O)-$, $-CH_2-$, $-CH$ (할로)-, $-CH(OH)-$, $-(C(OH)((CH_2)_mCH_3))-$, $-(C(OH)(아릴))-$, $-O-$, $-N(Z_5)-$, $-S-$, $-CH(NR_{11}R_{12})-$ 또는 $-N(SO_2Y)-$ 이고, 여기서 Y는 $-OH$, $-NH_2$, $-(C_1-C_5$ 알킬)- (3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 $-(C_1-C_5$ 알킬)- (7원 내지 10원 이환식 복소환)이고, m은 0~5의 정수이며;

R₁₁ 및 R₁₂는 독립적으로 -수소 또는 $-C_1-C_9$ 알킬이거나, 또는 N, R₁₁ 및 R₁₂는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하고;

R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 독립적으로 -수소, -할로, -히드록시, $-O-(C_1-C_5$ 알킬), $-C_1-C_{10}$ 알킬, 할로 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-C_2-C_{10}$ 알케닐, $-C_3-C_8$ -시클로알킬, -아릴, $-NH_2$, 아미노 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_5$ 알킬), $-OC(O)(C_1-C_5$ 알킬), NO_2 또는 -A-B이고;

A는 $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHCO-$, $-NHCONH-$, $-O-$, $-CO-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-CONH-$, $-CON(C_1-C_4$ 알킬)-, $-NH-$, $-CH_2-$, $-S-$ 또는 $-C(S)-$ 이고;

B는 $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-C_2-C_{10}$ 알케닐, -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환), -(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(7원 내지 10원 이환식 복소환), $-C_3-C_8$ 시클로알킬, -아릴, $-NZ_1Z_2$, $-(C_1-C_5$ 알킬렌)- NZ_1Z_2 , 아미노 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-N(C_1-C_5$ 알킬)(C_1-C_5 알킬), $-(C_1-C_5$ 알킬)-(3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 $-(C_1-C_5$ 알킬)-(7원 내지 10원 이환식 복소환), $-(H_2NC(O))$ 치환된 아릴, $-(H_2NC(O))$ 치환된 피리딜, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_5$ 알킬), $-C(O)O$ -페닐 또는 $-C(NH)NH_2$ 이고, 이들 각각은 하나 이상의 $-O-(C_1-C_5$ 알킬), -할로, 할로 치환된 (C_1-C_5 알킬), HO 치환된 (C_1-C_5 알킬), 아미노 치환된 (C_1-C_5 알킬), -히드록시, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-NH(C_1-C_5$ 알킬), $-N(C_1-C_5$ 알킬)(C_1-C_5 알킬), -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), 7원 내지 10원 이환식 복소환

식 아민, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-C_2-C_{10}$ 알케닐, $-C_2-C_{10}$ 알키닐, -아릴, -벤질, $-(H_2NC(O))$ 치환된 (C_1-C_5 알킬), 카르복시 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-C(O)OH$, $-C_1-C_5$ -알킬렌- $C(O)O$ -(C_1-C_5 알킬) 또는 $-C_1-C_5$ 알킬렌- $OC(O)$ -(C_1-C_5 알킬)로 비치환 또는 치환되고;

Z_1 및 Z_2 는 독립적으로 $-H$ 또는 $-C_1-C_{10}$ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, $-OH$ 또는 $-N(Z_3)(Z_4)$ 로 비치환 또는 치환되고, 여기서 Z_3 및 Z_4 는 독립적으로 $-H$ 또는 $-C_1-C_5$ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -히드록시 또는 $-NH_2$ 로 비치환 또는 치환되거나; 또는 N , Z_3 및 Z_4 는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하거나; 또는 N , Z_1 및 Z_2 는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하며;

각 R_7 은 독립적으로 $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-O$ -(C_1-C_6 알킬), $-S$ -(C_1-C_6 알킬), $-SO_2NH$ (C_1-C_6 알킬) 또는 $C(O)NH$ -(C_1-C_6 알킬)이고;

Z_5 는 $-H$, $-C_1-C_5$ 알킬, $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ -(3원 내지 7원 단환식 복소환), $-(CH_2)_n$ -(7원 내지 10원 이환식 복소환), $-(CH_2)_n-COO$ -(C_1-C_5 알킬), $-(CH_2)_n-COO$ -아릴, $-(CH_2)_n-COOH$, $-CONH$ -(CH_2) $_n$ - $COOH$, $-CONH$ -(CH_2) $_n$ - COO -(C_1-C_5 알킬), $-CONH$ -(CH_2) $_n$ -아릴, $-CONHNH$ -(C_1-C_5 알킬), $-CONHNH$ -아릴, $-(CH_2)_n-CONH_2$, $-(CH_2)_n-CONH$ -(C_1-C_5 알킬), $-(CH_2)_n-CONH$ -아릴, $-(CH_2)_n-CONH$ -(CH_2) $_q$ -아릴, $-(CH_2)_n-CONH$ -(CH_2) $_q$ -(3원 내지 7원 단환식 복소환), $-(CH_2)_n-CONH$ -(CH_2) $_q$ -(3원 내지 7원 단환식 복소환), $-(CH_2)_n-CONH$ -(CH_2) $_q$ - $CONH_2$, $-(CH_2)_n-CONH$ -(CH_2) $_q$ - $CONH$ -(C_1-C_5 알킬), $-(CH_2)_n-CONH$ -(CH_2) $_q$ - CON (C_1-C_5 알킬) $_2$, $-C(O)(CH_2)_n$ -(C_1-C_5 알킬), $-C(O)(CH_2)_n$ -아릴, $-C(O)(CH_2)_n-COOH$, $-C(O)(CH_2)_n-COO$ -(C_1-C_5 알킬), $-C(O)(CH_2)_n-COO$ -(3원 내지 7원 단환식 복소환), $-C(O)(CH_2)_n-COO$ -(7원 내지 10원 이환식 복소환), $-C(O)(CH_2)_n$ -페닐, $-C(O)(CH_2)_n$ -(3원 내지 7원 단환식 복소환), $-C(O)(CH_2)_n$ -페닐, $-C(O)(CH_2)_n$ -(7원 내지 10원 이환식 복소환), $-C(O)O$ (CH_2) $_n$ -페닐, $-C(O)O$ (CH_2) $_n$ -(3원 내지 7원 단환식 복소환), $-C(O)(CH_2)_n$ -페닐, $-C(O)(CH_2)_n$ -(7원 내지 10원 이환식 복소환), $-C(O)N$ ((CH_2) $_n$ -페닐) $_2$, $-C(O)N$ ((CH_2) $_n$ -페닐)((CH_2) $_q$ -3원 내지 7원 단환식 복소환), $-C(O)N$ ((CH_2) $_n$ -페닐)((CH_2) $_q$ -7원 내지 10원 이환식 복소환), $-C(O)N$ ((CH_2) $_n$ -(3원 내지 7원 단환식 복소환)) $_2$, $-C(O)N$ ((CH_2) $_n$ -7원 내지 10원 이환식 복소환) $_2$ 또는 $-SO_2NH_2$ 이며;

각 n 은 0~10의 정수이고;

q 는 0~10의 정수이다.

화학식 I, Ia, Ib, II, IIa, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb 또는 VIIc의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물("사환식 벤즈아미드 유도체")은 환자의 염증성 질환, 재관류 질환, 허혈 증상, 신부전, 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 혈관 질환 또는 암(이들 각각은 "증상"일 수 있음)을 치료 또는 예방하는 데 유용하다.

본 발명은 또한 상기 증상을 치료 또는 예방하는 데 유효한 양의 사환식 벤즈아미드 유도체, 및 약학적 허용 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 상기 조성물은 환자의 증상을 치료 또는 예방하는 데 유용하다.

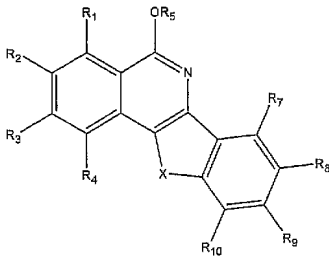
본 발명은 또한 상기 증상을 치료 또는 예방하는 데 유효한 양의 사환식 벤즈아미드 유도체를 상기 증상의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 그러한 증상의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

본 발명은 하기 상세한 설명 및 예시적인 실시예를 참조로 하여 더욱 상세히 이해될 수 있지만, 이는 본 발명의 비제한적인 구체예를 예시하려는 것이다.

4.1 화학식 I의 사환식 벤즈아미드 유도체

상술한 바와 같이, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물을 포함한다:

화학식 I



상기 화학식에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₉, R₁₀ 및 X는 화학식 I의 사환식 벤즈아미드 유도체에 대해 상기 정의한 바와 같다.

한 구체예에서, X는 O이다.

한 구체예에서, R₁-R₄, R₇ 및 R₁₀은 수소이다.

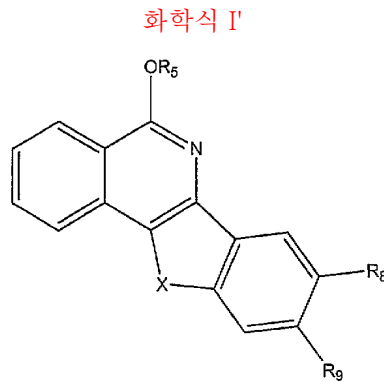
다른 구체예에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₀ 중 하나 이상은 수소 이외의 것이다.

한 구체예에서, R₅는 -C₂-C₁₀ 알킬이다.

다른 구체예에서, R₅는 -C₄-C₁₀ 알킬이다.

다른 구체예에서, R₅는 -C₆-C₁₀ 알킬이다.

다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I'의 구조를 갖는다:

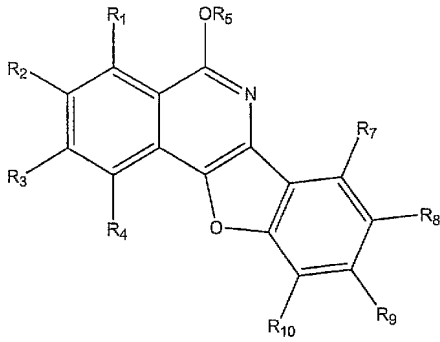


상기 화학식에서, X, R₅, R₈ 및 R₉는 화학식 I의 사환식 벤즈아미드 유도체에 대해 상기 정의한 바와 같다.

4.2 화학식 Ia의 사환식 벤즈아미드 유도체

상술한 바와 같이, 본 발명은 또한 하기 화학식 Ia의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물을 포함한다:

화학식 Ia



상기 화학식에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₀은 화학식 Ia의 사환식 벤즈아미드 유도체에 대해 상기 정의한 바와 같다.

한 구체예에서, R₁-R₄, R₇ 및 R₁₀은 수소이다.

다른 구체예에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉ 또는 R₁₀ 중 하나 이상은 수소 이외의 것이다.

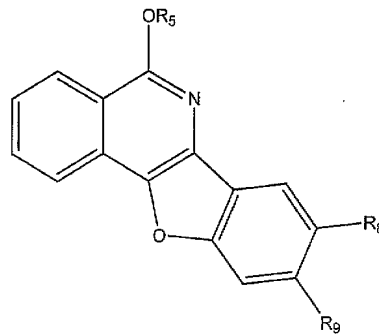
한 구체예에서, R₅는 -C₂-C₁₀ 알킬이다.

다른 구체예에서, R₅는 -C₄-C₁₀ 알킬이다.

다른 구체예에서, R₅는 -C₆-C₁₀ 알킬이다.

다른 구체예에서, 화학식 Ia의 화합물은 하기 화학식 Ia'의 구조를 갖는다:

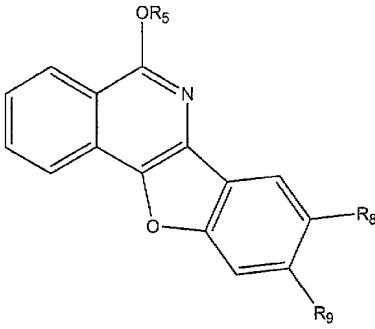
화학식 Ia'



상기 화학식에서, R₅, R₈ 및 R₉는 화학식 Ia의 화합물에 대해 상기 정의한 바와 같다.

화학식 Ia'의 예시적인 화합물은 하기 기재한 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물이다:

화학식 Ia'



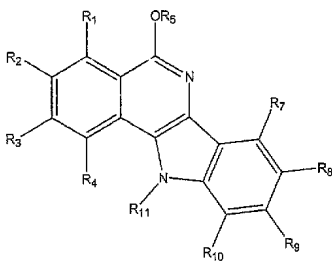
| 화합물 번호 | R ₅ | R ₈ | R ₉ |
|--------|---------------------------------------|--|----------------|
| 16a | -CH ₂ COOH | -OCH ₂ COOH | -H |
| 16b | -(CH ₂) ₃ OH | -O(CH ₂) ₃ OH | -H |
| 16c | -(CH ₂) ₅ OH | -O(CH ₂) ₅ OH | -H |
| 16d | -(CH ₂) ₆ OH | -O(CH ₂) ₆ OH | -H |
| 16e | -(CH ₂) ₄ COOH | -O(CH ₂) ₄ COOH | -H |

| | | | |
|-----|-------------------------------------|----|--------------------------------------|
| 16f | -CH ₃ | -H | -H |
| 16g | -C(O)CH ₃ | -H | -H |
| 16h | - 글루쿠로나이드 | -H | -H |
| 16i | -CH ₃ | -H | -OCH ₃ |
| 16j | -(CH ₂) ₃ OH | -H | -O(CH ₂) ₃ OH |
| 16k | -(CH ₂) ₆ OH | -H | -O(CH ₂) ₆ OH |

4.3 화학식 Ib의 사환식 벤즈아미드 유도체

본 발명은 또한 하기 화학식 Ib의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물에 관한 것이다:

화학식 Ib



상기 화학식에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₉, R₁₀ 및 R₁₁은 화학식 Ib의 사환식 벤즈아미드 유도체에 대해 상기 정의한 바와 같다.

한 구체예에서, R₁-R₄, R₇ 및 R₁₀은 수소이다.

다른 구체예에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₀ 중 하나 이상은 수소 이외의 것이다.

한 구체예에서, R₅는 -C₂-C₁₀ 알킬이다.

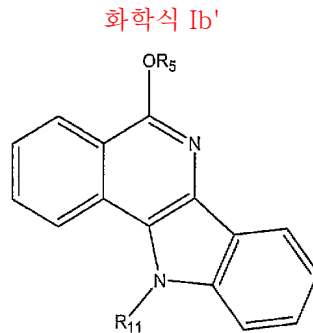
다른 구체예에서, R₅는 -C₄-C₁₀ 알킬이다.

다른 구체예에서, R₅는 -C₆-C₁₀ 알킬이다.

다른 구체예에서, R₅는 -C(O)(C₁-C₅ 알킬)이다.

또 다른 구체예에서, R₁₁은 -C(O)(C₁-C₅ 알킬)이다.

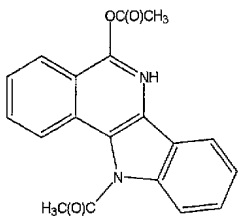
다른 구체예에서, 화학식 Ib의 화합물은 하기 화학식 Ib'의 구조를 갖는다:



상기 화학식에서, R₅ 및 R₁₁은 화학식 Ib에 대해 상기 정의한 바와 같다.

화학식 Ib의 예시적인 화합물은 하기에 기재한 화학식 21a의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물이다.

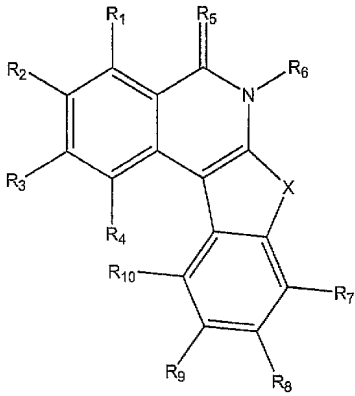
화학식 21a



4.4 화학식 II의 사환식 벤즈아미드 유도체

상술한 바와 같이, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물을 포함한다:

화학식 II



상기 화학식에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ 및 X는 화학식 II의 사환식 벤즈아미드 유도체에 대해 상기 정의한 바와 같다.

한 구체예에서, R₁-R₄, R₇ 및 R₁₀은 수소이다.

다른 구체예에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₀ 중 하나 이상은 수소 이외의 것이다.

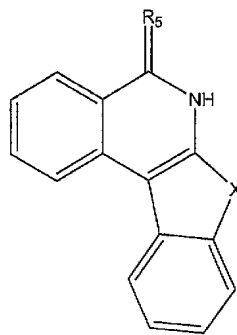
다른 구체예에서, R₇-R₁₀은 수소이다.

또 다른 구체예에서, R₆은 수소이다.

한 구체예에서, R₁-R₄ 및 R₇-R₁₀은 -O-(C₁-C₅ 알킬) 이외의 것이고, -A-B는 -O-(C₁-C₁₀ 알킬) 이외의 것이다.

다른 구체예에서, 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 II'의 구조를 갖는다:

화학식 II'



상기 화학식에서, X 및 R₅는 화학식 II에 대해 상기 정의한 바와 같다.

다른 예시적인 구체예에서, 화학식 II'의 R₅ 및 X는 하기 기재한 것 및 이의 약학적 허용염 및 수화물이다:

| R_5 | X |
|-------|------------------------|
| NH | -C(O)- |
| NH | -S- |
| NH | -NH- |
| NH | -CH ₂ - |
| NH | -N(SO ₂ Y)- |

| R_5 | X |
|-------|------------------------|
| S | -C(O)- |
| S | -S- |
| S | -NH- |
| S | -CH ₂ - |
| S | -N(SO ₂ Y)- |

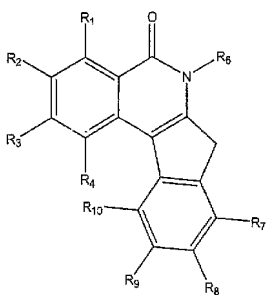
| R_5 | X |
|-------|--------|
| O | -C(O)- |

| | |
|---|------------------------|
| O | -S- |
| O | -NH- |
| O | -CH ₂ - |
| O | -N(SO ₂ Y)- |

4.5 화학식 IIa의 사환식 벤즈아미드 유도체

상술한 바와 같이, 본 발명은 하기 화학식 IIa의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물을 포함한다:

화학식 IIa



상기 화학식에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₀은 화학식 IIa의 사환식 벤즈아미드 유도체에 대해 상기 정의한 바와 같다.

한 구체예에서, R₁-R₄는 수소이다.

한 구체예에서, R₁-R₄, R₇, R₉ 및 R₁₀은 수소이다.

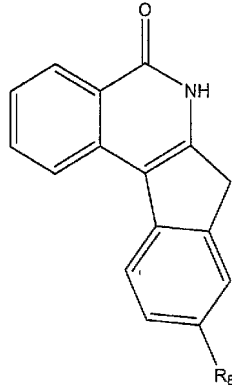
다른 구체예에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₀ 중 하나 이상은 수소 이외의 것이다.

또 다른 구체예에서, R₆은 수소이다.

한 구체예에서, R₁-R₄ 및 R₇-R₁₀은 -O-(C₁-C₅ 알킬) 이외의 것이고, -A-B는 -O-(C₁-C₁₀ 알킬) 이외의 것이다.

다른 구체예에서, 화학식 IIa의 화합물은 하기 화학식 IIa'의 구조를 갖는다:

화학식 IIa'

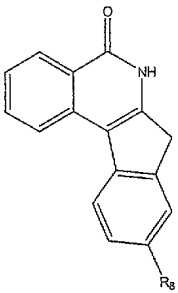


상기 화학식에서, R₈은 화학식 IIa에 대해 상기 정의한 바와 같다.

한 구체예에서, R₈은 -A-B(여기서, -A-은 -SO₂-이고, -B-은 -NZ₁Z₂ 또는 -(C₁-C₅ 알킬렌)-NZ₁Z₂임)이다.

화학식 IIa'의 예시적인 화합물은 하기에 기재한 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물이다:

화학식 IIa'

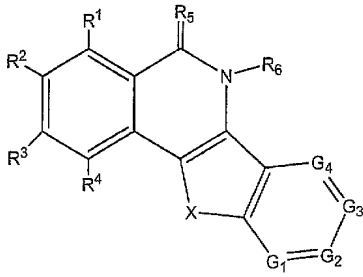


| 화합물 번호 | R ₈ |
|--------|--|
| 9a | -H |
| 11a | -SO ₂ NH ₂ (CH ₂) ₃ -(N- 물폴리닐) |

4.6 화학식 III의 사환식 벤즈아미드 유도체

상술한 바와 같이, 본 발명은 하기 화학식 III의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물을 포함한다:

화학식 III



상기 화학식에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, G₁, G₂, G₃, G₄ 및 X는 화학식 III의 사환식 벤즈아미드 유도체에 대해 상기 정의한 바와 같다.

한 구체예에서, R₁-R₄는 수소이다.

다른 구체예에서, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₇ 중 하나 이상은 수소 이외의 것이다.

또 다른 구체예에서, R₅는 산소이다.

또 다른 구체예에서, G₁-G₄ 중 하나는 N이다.

다른 구체예에서, G₁은 N이고, G₂-G₄는 C-R₇이다.

다른 구체예에서, G₂는 N이고, G₁, G₃ 및 G₄는 C-R₇이다.

다른 구체예에서, G₃은 N이고, G₁, G₂ 및 G₄는 C-R₇이다.

다른 구체예에서, G₄는 N이고, G₁, G₂ 및 G₃은 C-R₇이다.

다른 구체예에서, G₁ 및 G₂는 N이고, G₃ 및 G₄는 C-R₇이다.

다른 구체예에서, G₁ 및 G₃은 N이고, G₂ 및 G₄는 C-R₇이다.

다른 구체예에서, G₁ 및 G₄는 N이고, G₂ 및 G₃은 C-R₇이다.

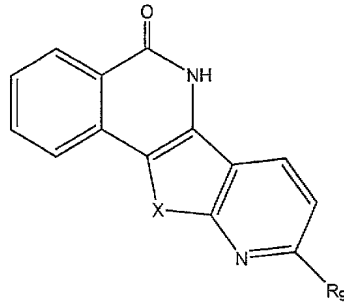
다른 구체예에서, G₂ 및 G₃은 N이고, G₁ 및 G₄는 C-R₇이다.

다른 구체예에서, G₂ 및 G₄는 N이고, G₁ 및 G₃은 C-R₇이다.

다른 구체예에서, G₃ 및 G₄는 N이고, G₁ 및 G₂는 C-R₇이다.

다른 구체예에서, 화학식 III의 화합물은 하기 화학식 III'의 구조를 갖는다:

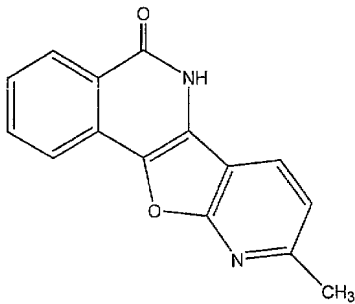
화학식 III'



상기 화학식에서, X 및 R₉는 화학식 III에 대해 상기 정의한 바와 같다.

화학식 III'의 화합물의 예시적인 예는 하기 화학식의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물이다:

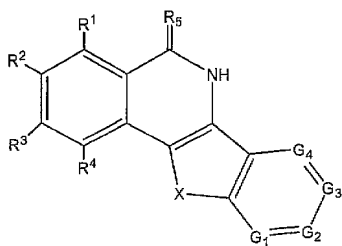
화학식 26a



4.7 화학식 IV의 사환식 벤즈아미드 유도체

상술한 바와 같이, 본 발명은 하기 화학식 IV의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물을 포함한다:

화학식 IV



상기 화학식에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, G₁, G₂, G₃, G₄ 및 X는 화학식 IV의 사환식 벤즈아미드 유도체에 대해 상기 정의한 바와 같다.

한 구체예에서, R₁-R₄는 수소이다.

다른 구체예에서, R₁, R₂, R₃, R₄ 또는 R₅ 중 하나 이상은 수소 이외의 것이다.

또 다른 구체예에서, R₅는 산소이다.

또 다른 구체예에서, R₆은 수소이다.

또 다른 구체예에서, G_1-G_4 중 하나는 N이다.

다른 구체예에서, G_1 은 N이고, G_2-G_4 는 C- R_7 이다.

다른 구체예에서, G_2 는 N이고, G_1, G_3, G_4 는 C- R_7 이다.

다른 구체예에서, G_3 은 N이고, G_1, G_2, G_4 는 C- R_7 이다.

다른 구체예에서, G_4 는 N이고, G_1, G_2 및 G_3 은 C- R_7 이다.

다른 구체예에서, G_1 및 G_2 는 N이고, G_3 및 G_4 는 C- R_7 이다.

다른 구체예에서, G_1 및 G_3 은 N이고, G_2 및 G_4 는 C- R_7 이다.

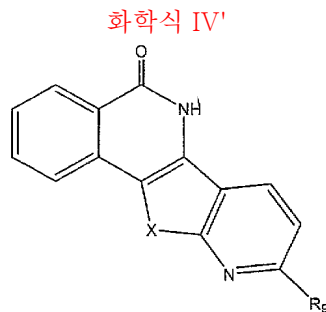
다른 구체예에서, G_1 및 G_4 는 N이고, G_2 및 G_3 은 C- R_7 이다.

다른 구체예에서, G_2 및 G_3 은 N이고, G_1 및 G_4 는 C- R_7 이다.

다른 구체예에서, G_2 및 G_4 는 N이고, G_1 및 G_3 은 C- R_7 이다.

다른 구체예에서, G_3 및 G_4 는 N이고, G_1 및 G_2 는 C- R_7 이다.

다른 구체예에서, 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식 IV'의 구조를 갖는다:

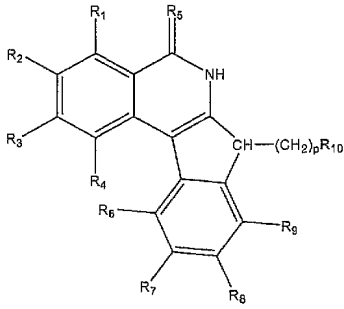


상기 화학식에서, X, R_9 및 R_{10} 은 화학식 IV에 대해 상기 정의한 바와 같다.

4.8 화학식 V의 사환식 벤즈아미드 유도체

상술한 바와 같이, 본 발명은 하기 화학식 V의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물을 포함한다:

화학식 V

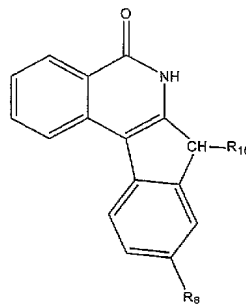


상기 화학식에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ 및 p는 화학식 V의 사환식 벤즈아미드 유도체에 대해 상기 정의한 바와 같다.

한 구체예에서, R₁-R₄는 수소이다. 다른 구체예에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈ 및 R₉ 중 하나 이상은 수소 이외의 것이다. 또 다른 구체예에서, R₁-R₄ 및 R₆-R₉는 -O-(C₁-C₅ 알킬) 이외의 것이고, -A-B는 -O-(C₁-C₁₀ 알킬) 이외의 것이다. 한 구체예에서, R₅는 O이다. 다른 구체예에서, R₅는 NH이다. 다른 구체예에서, R₅는 S이다.

다른 구체예에서, 화학식 V의 화합물은 하기 화학식 V'의 구조를 갖는다:

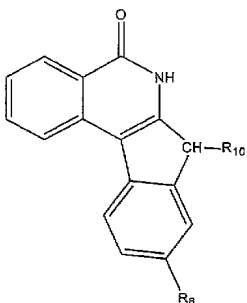
화학식 V'



상기 화학식에서, R₈ 및 R₁₀은 화학식 V에 대해 상기 정의한 바와 같다.

화학식 V의 예시적인 화합물은 하기 기재한 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물이다:

화학식 V'



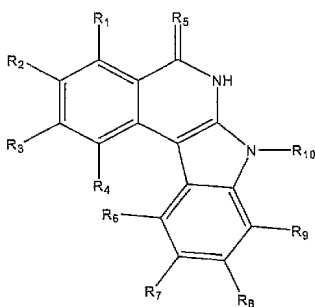
| 화합물 | R ₈ | R ₁₀ |
|------|---|---|
| V'1 | -H | -CH ₃ |
| V'2 | -H | -CH ₂ CH ₃ |
| V'3 | -H | -CH ₂ Ph |
| V'4 | -H | -COOCH ₃ |
| V'5 | -H | -COCH ₂ COOMe |
| V'6 | -H | -COCH ₂ COOH |
| V'7 | -H | -COCH ₃ |
| V'8 | -H | -CONH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ |
| V'9 | -H | -CONH(CH ₂) ₂ -(N-물폴리닐) |
| V'10 | -H | -CONH(CH ₂) ₃ -(N-물폴리닐) |
| V'11 | -H | -CONH(CH ₂) ₂ COOCH ₂ CH ₃ |
| V'12 | -H | -CONH(CH ₂) ₂ COOH |
| V'13 | -H | -CONH(CH ₂) ₂ CONHCH ₃ |
| V'14 | -H | -CONH- III 페리딘-1-일 |
| V'15 | -H | -CONH-(N-물폴리닐) |
| V'16 | -H | -CO(CH ₂) ₂ - 테트라졸-5-일 |
| V'17 | -NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂ | -COOCH ₂ CH ₃ |

| 화합물 | R ₈ | R ₁₀ |
|------|--|---|
| V'18 | -SO ₂ NH(CH ₂) ₃ -(N-물폴리닐) | -COOCH ₂ CH ₃ |
| V'19 | -NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂ | -COOH |
| V'20 | -SO ₂ NH(CH ₂) ₃ -(N-물폴리닐) | -COOH |
| V'21 | -NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂ | -CONHCH ₃ |
| V'22 | -SO ₂ NH(CH ₂) ₃ -(N-물폴리닐) | -CONHCH ₃ |
| V'23 | -NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂ | -CONH(CH ₂) ₂ -(N-물폴리닐) |
| V'24 | -SO ₂ NH(CH ₂) ₃ -(N-물폴리닐) | -CONH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ |
| V'25 | -NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂ | -CONH(CH ₂) ₂ -(N-물폴리닐) |
| V'26 | -SO ₂ NH(CH ₂) ₃ -(N-물폴리닐) | -CONH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ |

4.9 화학식 VI의 사환식 벤즈아미드 유도체

상술한 바와 같이, 본 발명은 하기 화학식 VI의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물을 포함한다:

화학식 VI



상기 화학식에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₀은 화학식 VI의 사환식 벤즈아미드 유도체에 대해 상기 정의한 바와 같다.

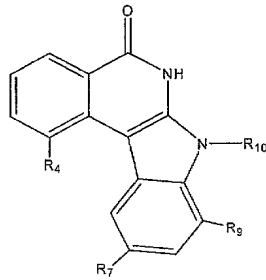
한 구체예에서, R₁-R₄는 수소이다. 다른 구체예에서, R₆, R₇ 및 R₉는 수소이다. 다른 구체예에서, R₆-R₉는 수소이다.

다른 구체예에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈ 및 R₉ 중 하나 이상은 수소 이외의 것이다.

한 구체예에서, R₁-R₄ 및 R₆-R₉는 -O-(C₁-C₅ 알킬) 이외의 것이고, -A-B는 -O-(C₁-C₁₀ 알킬) 이외의 것이다.

다른 구체예에서, 화학식 VI의 화합물은 하기 화학식 VI'의 구조를 갖는다:

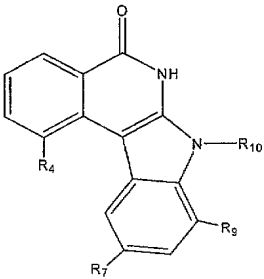
화학식 VI'



상기 화학식에서, R₄, R₇, R₉ 및 R₁₀은 화학식 VI에 대해 상기 정의한 바와 같다.

화학식 VI'의 예시적인 화합물은 하기 기재한 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물이다:

화학식 VI'



| 화합물 | R ₄ | R ₇ | R ₉ | R ₁₀ |
|-------|----------------|----------------|----------------|--|
| VI'-1 | -H | -H | -H | -H |
| VI'-2 | -H | -H | -H | -CH ₃ |
| VI'-3 | -H | -H | -H | -CH ₂ CH ₃ |
| VI'-4 | -H | -H | -H | -CH ₂ COO CH ₂ CH ₃ |
| VI'-5 | -H | -H | -H | -CH ₂ COOH |
| VI'-6 | -H | -H | -H | -CH ₂ CONHCH ₃ |
| VI'-7 | -H | -H | -H | -CH ₂ Ph |

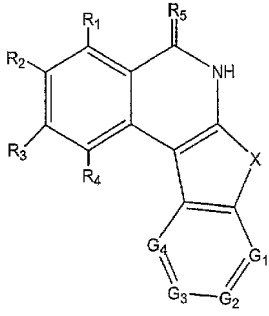
| 화합물 | R ₄ | R ₇ | R ₉ | R ₁₀ |
|--------|------------------|---|---|--|
| VI'-8 | -H | -H | -H | -COOCH ₃ |
| VI'-9 | -H | -H | -H | -SO ₂ NH ₂ |
| VI'-10 | -H | -H | -H | -COOtBu |
| VI'-11 | -H | -H | -H | -COO CH ₂ CH ₃ |
| VI'-12 | -H | -H | -H | -COCH ₃ |
| VI'-13 | -H | -H | -H | -CONHCH ₃ |
| VI'-14 | -H | -H | -H | -CONH CH ₂ CH ₃ |
| VI'-15 | -H | -H | -H | -CONH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ |
| VI'-16 | -H | -H | -H | -CONH(CH ₂) ₂ -(<i>N</i> -몰폴리닐) |
| VI'-17 | -H | -H | -H | -CONH(CH ₂) ₃ -(<i>N</i> -몰폴리닐) |
| VI'-18 | -H | -H | -H | -CONH(CH ₂) ₂ COO CH ₂ CH ₃ |
| VI'-19 | -H | -H | -H | -CONH(CH ₂) ₂ COOH |
| VI'-20 | -H | -H | -H | -CONH(CH ₂) ₂ CONHCH ₃ |
| VI'-21 | -H | -H | -H | -CONH-피페리딘-1-일 |
| VI'-22 | -H | -H | -H | -CONH-(<i>N</i> -몰폴리닐) |
| VI'-23 | -H | -H | -H | -CO(CH ₂) ₂ -테트라졸-5-일 |
| VI'-24 | -H | -H | -NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂ | -H |
| VI'-25 | -H | -H | -SO ₂ NH(CH ₂) ₃ -(<i>N</i> -몰폴리닐) | -H |
| VI'-26 | -H | -NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂ | -H | -COOCH ₃ |
| VI'-27 | -H | -SO ₂ NH(CH ₂) ₃ -(<i>N</i> -몰폴리닐) | -H | -COOCH ₃ |
| VI'-28 | -H | -H | -NHCOCH ₂ NMe ₂ | -CONHCH ₃ |
| VI'-29 | -H | -H | -SO ₂ NH(CH ₂) ₃ -(<i>N</i> -몰폴리닐) | -CONHCH ₃ |
| VI'-30 | -NH ₂ | -H | -NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂ | -CONHCH ₃ |
| VI'-31 | -OH | -SO ₂ NH(CH ₂) ₃ -(<i>N</i> -몰폴리닐) | -H | -CONHCH ₃ |
| VI'-32 | -F | -NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂ | -H | -CONHCH ₃ |

| 화합물 | R ₄ | R ₇ | R ₉ | R ₁₀ |
|--------|----------------|----------------|---|----------------------|
| VI'-33 | -OMe | -H | -SO ₂ NH(CH ₂) ₃ -(<i>N</i> -몰폴리닐) | -CONHCH ₃ |

4.10 화학식 VII의 사환식 벤즈아미드 유도체

상술한 바와 같이, 본 발명은 하기 화학식 VII의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물을 포함한다:

화학식 VII



상기 화학식에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, G₁, G₂, G₃, G₄ 및 X는 화학식 VII의 사환식 벤즈아미드 유도체에 대해 상기 정의한 바와 같다.

한 구체예에서, R₁-R₄는 수소이다.

다른 구체예에서, R₅는 O이다.

다른 구체예에서, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 중 하나는 수소 이외의 것이다.

한 구체예에서, R₁-R₄은 -O-(C₁-C₅ 알킬) 이외의 것이고, -A-B는 -O-(C₁-C₁₀ 알킬) 이외의 것이다.

다른 구체예에서, X는 NH이다. 또 다른 구체예에서, X는 O이다.

다른 구체예에서, X는 S이다. 다른 구체예에서, R₄는 NH₂, OCH₃ 또는 NO₂이다.

또 다른 구체예에서, G₁-G₄ 중 하나는 N이다.

다른 구체예에서, G₁은 N이고, G₂-G₄는 C-R₇이다.

다른 구체예에서, G₂는 N이고, G₁, G₃ 및 G₄는 C-R₇이다.

다른 구체예에서, G₃는 N이고, G₁, G₂ 및 G₄는 C-R₇이다.

다른 구체예에서, G₄는 N이고, G₁, G₂ 및 G₃는 C-R₇이다.

다른 구체예에서, G₁ 및 G₂는 N이고, G₃ 및 G₄는 C-R₇이다.

다른 구체예에서, G₁ 및 G₃은 N이고, G₂ 및 G₄는 C-R₇이다.

다른 구체예에서, G₁ 및 G₄는 N이고, G₂ 및 G₃은 C-R₇이다.

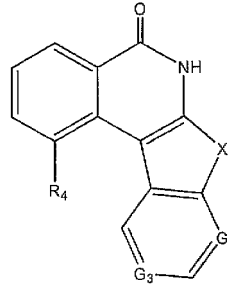
다른 구체예에서, G₂ 및 G₃는 N이고, G₁ 및 G₄는 C-R₇이다.

다른 구체예에서, G₂ 및 G₄는 N이고, G₁ 및 G₃은 C-R₇이다.

다른 구체예에서, G₃ 및 G₄는 N이고, G₁ 및 G₂는 C-R₇이다.

다른 구체예에서, 화학식 VII의 화합물은 하기 화학식 VII'의 구조를 갖는다:

화학식 VII'

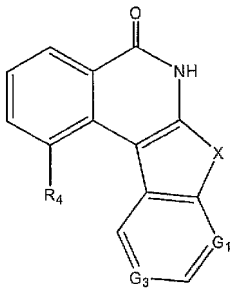


상기 화학식에서, X, G₁, G₃ 및 R₄는 화학식 VII'에 대해 정의한 바와 같다.

| 화합물 | R ₄ | G ₁ | G ₃ | X |
|--------|----------------|----------------|----------------|-----------------------|
| VII'-1 | -H | -CH | -N | -NH- |
| VII'-2 | -H | -N | -CH | -NH- |
| VII'-3 | -H | -CH | -N | -N(CH ₃)- |

화학식 VII'의 예시적인 화합물은 하기 기재한 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물이다:

화학식 VII'



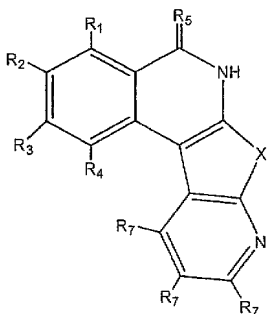
| 화합물 | R ₄ | G ₁ | G ₃ | X |
|--------|----------------|----------------|----------------|-----------------------|
| VII'-1 | -H | -CH | -N | -NH- |
| VII'-2 | -H | -N | -CH | -NH- |
| VII'-3 | -H | -CH | -N | -N(CH ₃)- |

| 화합물 | R ₄ | G ₁ | G ₃ | X |
|---------|-------------------|----------------|----------------|---|
| VII'-4 | -H | -N | -CH | -N(CH ₃)- |
| VII'-5 | -H | -CH | -N | -C(H)(CH ₂ COOH)- |
| VII'-6 | -H | -N | -CH | -C(H)(CH ₂ CONHCH ₃)- |
| VII'-7 | -H | -CH | -N | -O- |
| VII'-8 | -H | -N | -CH | -O- |
| VII'-9 | -H | -CH | -N | -S- |
| VII'-10 | -H | -N | -CH | -S- |
| VII'-11 | -H | -CH | -N | -N(CONHCH ₃)- |
| VII'-12 | -H | -N | -CH | -N(CONHCH ₂ CH ₃)- |
| VII'-13 | -H | -CH | -N | -N(CONH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂)- |
| VII'-14 | -H | -N | -CH | -N(CONH(CH ₂) ₂ -(<i>N</i> -몰폴리닐))- |
| VII'-15 | -H | -CH | -N | -C(H)(CONH(CH ₂) ₂ COOCH ₂ CH ₃)- |
| VII'-16 | -H | -N | -CH | -C(H)CONH(CH ₂) ₂ COOH- |
| VII'-17 | -H | -CH | -N | -C(H)(CONH(CH ₂) ₂ CONHCH ₃)- |
| VII'-18 | -H | -N | -CH | -C(H)CONH-피페리딘-1-일- |
| VII'-19 | -H | -CH | -N | -C(H)(CONH-(<i>N</i> -몰폴리닐))- |
| VII'-20 | -H | -N | -CH | -C(H)(CO(CH ₂) ₂ -테트라졸-5-일)- |
| VII'-21 | -NH ₂ | -CH | -N | -NH- |
| VII'-22 | -OCH ₃ | -N | -CH | -NH- |

4.11 화학식 VIIa의 사환식 벤즈아미드 유도체

상술한 바와 같이, 본 발명은 하기 화학식 VIIa의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물을 포함한다:

화학식 VIIa

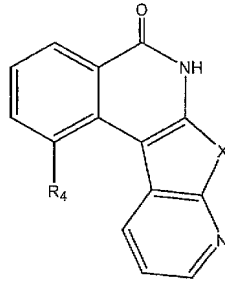


상기 화학식에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇ 및 X는 화학식 VIIa의 사환식 벤즈아미드 유도체에 대해 상기 정의한 바와 같다.

한 구체예에서, R₁-R₄는 수소이다. 다른 구체예에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₇ 중 하나 이상은 수소 이외의 것이다. 한 구체예에서, R₁-R₄ 및 R₇은 -O-(C₁-C₅ 알킬) 이외의 것이고, -A-B는 -O-(C₁-C₁₀ 알킬) 이외의 것이다. 다른 구체예에서, X는 NH이다. 또 다른 구체예에서, X는 O이다. 다른 구체예에서, X는 S이다. 다른 구체예에서, R₄는 -NH₂, -OCH₃, 또는 -NO₂이다.

다른 구체예에서, 화학식 VIIa의 화합물은 하기 화학식 VIIa'의 구조를 갖는다:

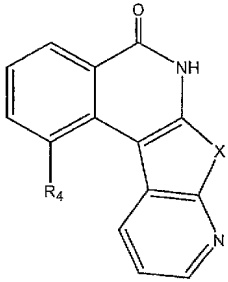
화학식 VIIa'



상기 화학식에서, R₄ 및 X는 화학식 VIIa에 대해 상기 정의한 바와 같다.

화학식 VIIa'의 예시적인 화합물은 하기 기재한 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물이다:

화학식 VIIa'

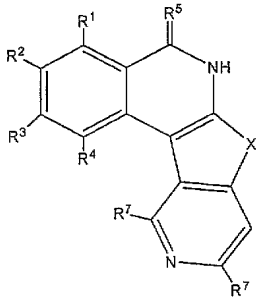


| 화합물 | R ₄ | X |
|----------|------------------|---|
| VIIa'-1 | -H | -NH- |
| VIIa'-2 | -H | -NCH ₃ - |
| VIIa'-3 | -H | -C(H)(CH ₂ COOH)- |
| VIIa'-4 | -H | -O- |
| VIIa'-5 | -H | -S- |
| VIIa'-6 | -H | -N(CONHCH ₃)- |
| VIIa'-7 | -H | -N(CONH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂)- |
| VIIa'-8 | -H | -C(H)(CONH(CH ₂) ₂ COOCH ₂ CH ₃)- |
| VIIa'-9 | -H | -C(H)(CONH(CH ₂) ₂ CONHCH ₃)- |
| VIIa'-10 | -H | -C(H)(CONH-(N-물폴리닐))- |
| VIIa'-11 | -NH ₂ | -NH- |

4.12 화학식 VIIb의 사화식 벤즈아미드 유도체

상술한 바와 같이, 본 발명은 하기 화학식 VIIb의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물을 포함한다:

화학식 VIIb



상기 화학식에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇ 및 X는 화학식 VIIb의 사환식 벤즈아미드 유도체에 대해 상기 정의한 바와 같다.

한 구체예에서, R₁-R₄는 수소이다.

다른 구체예에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₆ 또는 R₇ 중 하나 이상은 수소 이외의 것이다.

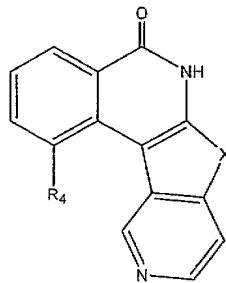
한 구체예에서, R₁-R₄ 및 R₇은 -O-(C₁-C₅ 알킬) 이외의 것이고, -A-B는 -O-(C₁-C₁₀ 알킬) 이외의 것이다.

다른 구체예에서, X는 NH이다. 또 다른 구체예에서, X는 O이다.

다른 구체예에서, X는 S이다. 다른 구체예에서, R₄는 NH₂, OCH₃ 또는 NO₂이다.

다른 구체예에서, 화학식 VIIb의 화합물은 하기 화학식 VIIb'의 구조를 갖는다:

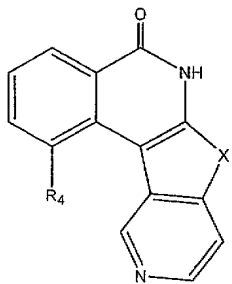
화학식 VIIb'



상기 화학식에서, X 및 R₄는 화학식 VIIb에 대해 정의한 바와 같다.

화학식 VIIb'의 예시적인 화합물은 하기 기재한 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물이다:

화학식 VIIb'

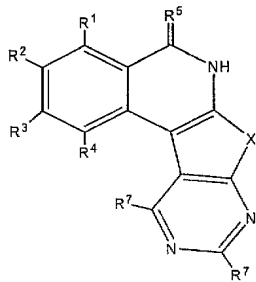


| 화합물 | R ₄ | X |
|----------|-------------------|---|
| VIIb'-1 | -H | -NH- |
| VIIb'-2 | -H | -NCH ₃ - |
| VIIb'-3 | -H | -C(H)(CH ₂ CONHCH ₃)- |
| VIIb'-4 | -H | -O- |
| VIIb'-5 | -H | -S- |
| VIIb'-6 | -H | -N(CONHCH ₂ CH ₃)- |
| VIIb'-7 | -H | -N(CONH(CH ₂) ₂ -(N-물폴리닐))- |
| VIIb'-8 | -H | -C(H)(CONH(CH ₂) ₂ COOH)- |
| VIIb'-9 | -H | -C(H)(CONH-피페리딘-1-일)- |
| VIIb'-10 | -H | -C(H)(CO(CH ₂) ₂ -테트라졸-5-일)- |
| VIIb'-11 | -OCH ₃ | -NH- |

4.13 화학식 VIIc의 사환식 벤즈아미드 유도체

상술한 바와 같이, 본 발명은 하기 화학식 VIIc의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물을 포함한다:

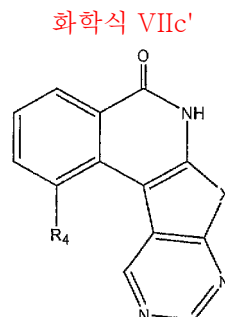
화학식 VIIc



상기 화학식에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇ 및 X는 화학식 VIIc의 사환식 벤즈아미드 유도체에 대해 상기 정의한 바와 같다.

한 구체예에서, R₁-R₄는 수소이다. 다른 구체예에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₆ 또는 R₇ 중 하나 이상은 수소 이외의 것이다. 한 구체예에서, R₁-R₄ 및 R₇은 -O-(C₁-C₅ 알킬) 이외의 것이고, -A-B는 -O-(C₁-C₁₀ 알킬) 이외의 것이다. 다른 구체예에서, X는 NH이다. 또 다른 구체예에서, X는 O이다. 다른 구체예에서, X는 S이다. 다른 구체예에서, R₄는 -NH₂, -OCH₃ 또는 -NO₂이다.

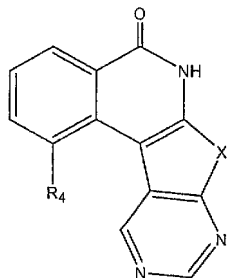
다른 구체예에서, 화학식 VIIc의 화합물은 하기 화학식 VIIc'의 구조를 갖는다:



상기 화학식에서, X 및 R₄는 화학식 VIIc에 대해 상기 정의한 바와 같다.

화학식 VIIc의 예시적 화합물은 하기 기재한 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 수화물이다:

화학식 VIIc'



| 화합물 | R ₄ | X |
|----------|----------------|---|
| VIIc'-1 | -H | -NH- |
| VIIc'-2 | -H | -NH- |
| VIIc'-3 | -H | -NCH ₃ - |
| VIIc'-4 | -H | -NCH ₃ - |
| VIIc'-5 | -H | -C(H)(CH ₂ COOH) |
| VIIc'-6 | -H | -C(H)(CH ₂ CONHCH ₃)- |
| VIIc'-7 | -H | -O- |
| VIIc'-8 | -H | -O- |
| VIIc'-9 | -H | -S- |
| VIIc'-10 | -H | -S- |
| VIIc'-11 | -H | -N(CONHCH ₃)- |
| VIIc'-12 | -H | -N(CONHCH ₂ CH ₃)- |
| VIIc'-13 | -H | -N(CONH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂)- |
| VIIc'-14 | -H | -N(CONH(CH ₂) ₂ -(<i>N</i> -물폴리닐))- |
| VIIc'-15 | -H | -C(H)(CONH(CH ₂) ₂ COOCH ₂ CH ₃)- |
| VIIc'-16 | -H | -C(H)(CONH(CH ₂) ₂ COOH)- |
| VIIc'-17 | -H | -C(H)(CONH(CH ₂) ₂ CONHCH ₃)- |

| | | |
|----------|-------------------|---|
| VIIc'-18 | -H | -C(H)(CONH-피페리딘-1-일)- |
| VIIc'-19 | -H | -C(H)(CONH-(<i>N</i> -물폴리닐))- |
| VIIc'-20 | -H | -C(H)(CO(CH ₂) ₂ -테트라졸-5-일)- |
| VIIc'-22 | -NH ₂ | -NH- |
| VIIc'-22 | -OCH ₃ | -NH- |

4.14 화학식 I, Ia, Ib, II, IIa, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb 및 VIIc의 사화식 벤즈아미드 유도체

사환식 벤즈아미드 유도체는 케토 또는 에놀 호변체형으로 존재할 수 있다. 본 발명은 케토 및 에놀형의 사환식 벤즈아미드 유도체를 포함한다. 따라서, 화학식 I, Ia, Ib, II, IIa, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb 및 VIIc는 케토형 사환식 벤즈아미드 유도체로 나타내도 케토 및 에놀형 둘다를 포함하는 것이다.

본 발명은 또한 하나 이상의 수소, 탄소 또는 다른 원자들이 이의 동위 원소로 치환된 사환식 벤즈아미드 유도체를 포함한다. 이러한 화합물은 대사 약동학 연구 및 결합 분석에서 연구 또는 진단 도구로서 유용하다.

4.15 정의

본원에서 사용되는 " $-(C_1-C_{10})$ 알킬"은 1 내지 10 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 비환식 탄화수소를 의미한다. 대표적인 직쇄형 $-(C_1-C_{10})$ 알킬은 -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-부틸, -n-펜틸, -n-헥실, -n-헵틸, -n-옥틸, -n-노닐 및 -n-데실을 포함한다. 대표적인 분지형 $-(C_1-C_{10})$ 알킬은 -이소프로필, -sec-부틸, -이소부틸, -tert-부틸, -이소펜틸, -네오펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 1-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 1-에틸부틸, 2-에틸부틸, 3-에틸부틸, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸 및 3,3-디메틸부틸, -이소프로필, -sec-부틸, -이소부틸, 1-메틸헥실, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 4-메틸헥실, 5-메틸헥실, 1,2-디메틸펜틸, 1,3-디메틸펜틸, 1,2-디메틸헥실, 1,3-디메틸헥실, 3,3-디메틸헥실, 1,2-디메틸헵틸, 1,3-디메틸헵틸, 및 3,3-디메틸헵틸을 포함한다.

본원에서 사용되는 " $-(C_1-C_9)$ 알킬"은 1 내지 9 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 비환식 탄화수소를 의미한다. 대표적인 직쇄형 $-(C_1-C_9)$ 알킬은 -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-부틸, -n-펜틸, -n-헥실, -n-헵틸, -n-옥틸 및 -n-노닐을 포함한다. 대표적인 분지형 $-(C_1-C_9)$ 알킬은 -이소프로필, -sec-부틸, -이소부틸, -tert-부틸, -이소펜틸, -네오펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 1-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 1-에틸부틸, 2-에틸부틸, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸 및 3,3-디메틸부틸, -이소프로필, -sec-부틸, -이소부틸, 1-메틸헥실, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 5-메틸헥실, 1,2-디메틸펜틸, 1,3-디메틸펜틸, 1,2-디메틸헥실, 1,3-디메틸헥실, 3,3-디메틸헥실, 1,2-디메틸헵틸, 1,3-디메틸헵틸 및 3,3-디메틸헵틸을 포함한다.

본원에서 사용되는 " $-(C_1-C_5)$ 알킬"은 1 내지 5 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 비환식 탄화수소를 의미한다. 대표적인 직쇄형 $-(C_1-C_5)$ 알킬은 -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-부틸 및 -n-펜틸을 포함한다. 대표적인 분지형 $-(C_1-C_5)$ 알킬은 -이소프로필, -sec-부틸, -이소부틸, -tert-부틸, -이소펜틸, -네오펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 1,1-디메틸프로필 및 1,2-디메틸프로필을 포함한다.

본원에서 사용되는 " $-(C_2-C_{10})$ 알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하고 2 내지 10 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 비환식 탄화수소를 의미한다. 대표적인 직쇄형 및 분지형 $-(C_2-C_{10})$ 알케닐은 -비닐, -알릴, -1-부테닐, -2-부테닐, -이소부틸레닐, -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 등을 포함한다.

본원에서 사용되는 " $-(C_3-C_8)$ 시클로알킬"은 3 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 포화 환식 탄화수소를 의미한다. 대표적인 $-(C_3-C_8)$ 시클로알킬은 -시클로프로필, -시클로부틸, -시클로펜틸, -시클로헥실, -시클로헵틸 및 -시클로옥틸을 포함한다.

본원에서 사용되는 " $-(C_8-C_{14})$ 비시클로알킬"은 하나 이상의 포화 환식 알킬 고리 및 8 내지 14 개의 탄소 원자를 갖는 이환식 탄화수소 고리계를 의미한다. 대표적인 $-(C_8-C_{14})$ 비시클로알킬은 -인다닐, -1,2,3,4-테트라히드로나프틸, -5,6,7,8-테트라히드로나프틸, -퍼히드로나프틸 등을 포함한다.

"3원 내지 7원 단환식 복소환"은 1~4 개의 고리 탄소 원자가 독립적으로 N, O 또는 S 원자로 치환된 3원 내지 7원 방향족 또는 비방향족 단환식 시클로알킬을 의미한다. 3원 내지 7원 단환식 복소환은 질소, 황 또는 탄소 원자를 통하여 결합될 수

있다. 3원 내지 7원 단환식 복소환 기의 대표적인 예는 피페리딘, 피페라지, 몰폴리닐(morpholinyl), 피롤, 옥사지, 티아지, 디아지, 트리아지, 테트라지, 이미다졸, 테트라졸, 피놀리디, 이속사졸, 푸라, 푸라자, 피리디, 옥사졸, 티아졸, 티오펜, 피라졸, 트리아졸 및 피리미디를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

"7 내지 10원 이환식 복소환"은 1~4 개의 고리 탄소 원자가 독립적으로 N, O 또는 S 원자로 치환된 7 내지 10원 방향족 또는 비방향족 이환식 시클로알킬을 의미한다. 7 내지 10원 이환식 복소환은 질소, 황 또는 탄소 원자를 통하여 결합될 수 있다. 7 내지 10원 이환식 복소환 기의 대표적인 예는 벤즈이미다졸, 인돌, 이소퀴놀리, 인다졸, 퀴놀리, 퀴나졸리, 푸리, 벤즈이속사졸, 벤족사졸, 벤즈티아졸, 벤조디아졸, 벤조트리아졸, 이소인돌 및 인다졸을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

"질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환"은 하나 이상의 고리 질소 원자를 함유하는, 상기 정의된 3원 내지 7원 단환식 복소환을 의미한다. 질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환은 질소, 황 또는 탄소 원자를 통하여 결합될 수 있다. 질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환의 대표적인 예는 피페리딘, 피페라지, 피롤, 옥사지, 티아지, 디아지, 트리아지, 테트라지, 이미다졸, 테트라졸, 피놀리디, 이속사졸, 피리디, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 트리아졸, 피리미디 및 몰폴리닐을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

"질소 함유 7 내지 10원 이환식 복소환"은 하나 이상의 고리 질소 원자를 함유하는, 상기 정의된 7 내지 10원 이환식 복소환을 의미한다. 질소 함유 7 내지 10원 이환식 복소환은 질소, 황 또는 탄소 원자를 통하여 결합될 수 있다. 대표적인 질소 함유 7 내지 10원 이환식 복소환은 -퀴놀리, -이소퀴놀리, -크로모, -인돌, -이소인돌, -인돌리, -인다졸, -푸리, -4H-퀴놀리, -이소퀴놀, -퀴놀, -프탈라지, -나프티리디, -카르바졸, -β-카르볼리 등을 포함한다.

본원에서 사용되는 "-아릴"은 페닐 또는 나프틸 기를 의미한다.

"할로 치환된 (C₁-C₅ 알킬)"은 C₁-C₅ 알킬 기의 하나 이상의 수소 원자가 -F, -Cl, -Br 또는 -I로 치환된 상기 정의된 바와 같은 C₁-C₅ 알킬 기를 의미한다. 알킬할로 기의 대표적인 예는 -CH₂F, -CCl₃, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂I, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂CH₂CH₂I, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂I, -CH₂CH(Br)CH₃, -CH₂CH(Cl)CH₂CH₃, -CH(F)CH₂CH₃ 및 -C(CH₃)₂(CH₂Cl)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

"아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬)"은 C₁-C₅ 알킬 기의 하나 이상의 수소 원자가 -NH₂로 치환된 상기 정의된 바와 같은 C₁-C₅ 알킬 기를 의미한다. 알킬 아미노 기의 대표적인 예는 -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH(NH₂)CH₃, -CH₂CH(NH₂)CH₂CH₃, -CH(NH₂)CH₂CH₃, -C(CH₃)₂(CH₂NH₂), -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH(NH₂)CH₃, -CH₂CH(NH₂)CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(NH₂)CH₂CH₃ 및 -CH₂C(CH₃)₂(CH₂NH₂)를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

"-(NH(C₁-C₅ 알킬))"은 -NH기를 의미하며, 상기 기의 질소 원자는 상기 정의된 바와 같은 C₁-C₅ 알킬 기에 결합된다. 아미노알킬 기의 대표적인 예는 -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NHCH₂CH₂CH₃, -NHCH₂CH₂CH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHCH₂(CH₃)CH₂CH₃, -NH-CH₂CH₂C(CH₃)₃, -NHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂CH(CH₃)₂, -NHCH₂CH(CH₃)CH₂CH₃ 및 -NH-CH₂C(CH₃)₃을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

"-N(C₁-C₅ 알킬)(C₁-C₅ 알킬)"은 질소 원자가 상기 정의한 바와 같은 2 개의 C₁-C₅ 알킬 기에 결합된 것을 의미한다. 아미노디알킬 기의 대표적인 예는 -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)(CH₃), -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂, -N(CH(CH₃)₂)₂, -N(CH(CH₃)₂)(CH₃), -N(CH₂CH(CH₃)₂)₂, -NH(CH(CH₃)CH₂CH₃)₂, -N(C(CH₃)₃)₂ 및 -N(C(CH₃)₃)(CH₃)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

"-(H₂NC(O)) 치환된 아릴"은 아릴 기의 수소 원자 중 하나가 하나 이상의 -C(O)NH₂ 기로 치환된 상기 정의된 바와 같은 아릴 기를 의미한다. 아릴아미도 기의 대표적인 예는 2-C(O)NH₂-페닐, 3-C(O)NH₂-페닐, 4-C(O)NH₂-페닐을 포함한다.

"-(H₂NC(O)) 치환된 피리딜"은 피리딜 기의 수소 원자 중 하나가 하나 이상의 -C(O)NH₂ 기로 치환된 피리딜 기를 의미한다. 아릴아미도 기의 대표적인 예는 2-C(O)NH₂-피리딜, 3-C(O)NH₂-피리딜 및 4-C(O)NH₂-피리딜을 포함한다.

"-(H₂NC(O)) 치환된 (C₁-C₅ 알킬)"은 C₁-C₅ 알킬 기의 수소 원자 중 하나가 -C(O)NH₂ 기로 치환된 상기 정의된 바와 같은 C₁-C₅ 알킬 기를 의미한다. 알킬아미도 기의 대표적인 예는 -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH(C(O)NH₂)CH₃, -CH₂CH(C(O)NH₂)CH₂CH₃, -CH(C(O)NH₂)CH₂CH₃ 및 -C(CH₃)₂CH₂C(O)NH₂를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

"HO 치환된 (C₁-C₅ 알킬)"은 C₁-C₅ 알킬 기의 수소 원자 중 하나가 히드록실기로 치환된 상기 정의된 바와 같은 C₁-C₅ 알킬 기를 의미한다. 알칸올 기의 대표적인 예는 -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH(OH)CH₃, -CH₂CH(OH)CH₂CH₃, -CH(OH)CH₂CH₃ 및 -C(CH₃)₂CH₂OH를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

"카르복시 치환된 (C₁-C₅ 알킬)"은 C₁-C₅ 알킬 기의 수소 원자 중 하나가 -COOH 기로 치환된 상기 정의된 바와 같은 C₁-C₅ 알킬 기를 의미한다. 알킬카르복실 기의 대표적인 예는 -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂CH₂COOH, -CH₂CH(COOH)CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂COOH, -CH₂CH(COOH)CH₂CH₃, -CH(COOH)CH₂CH₃ 및 -C(CH₃)₂CH₂COOH를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

본원에서 사용되는 "글리코시드" α- 또는 β-글리코시드 결합을 형성하는 헥소스 또는 펜토스를 의미한다. 글리코시드의 대표적인 예는 리보스, 데옥시리보스, 프룩토스, 갈락토스, 글루쿠론산 및 글루코스를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

"환자"는 예컨대 인간, 마우스, 래트, 기니아 피그, 개, 고양이, 말, 소, 돼지와 같은 포유동물, 또는 원숭이 침팬지 또는 비비와 같은 비인간 영장류이다.

본원에서 사용되는 "약학적으로 허용가능한 염"이란, 사환식 벤즈아미드 유도체 중 하나의 염기성 질소기 및 산으로부터 형성된 염이다. 염은 예컨대 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 비설페이트, 포스페이트, 산 설페이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레이트, 탄네이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아소코르베이트, 숙시네이트, 말레이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트 및 파모에이트(즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-OH-3-나프토에이트))염을 포함하나 이에 한정되지 않는다. "약학적으로 허용가능한 염"은 또한 예컨대 카르복실산 작용기 또는 설포산 작용기와 같은 산성 작용기를 갖는 사환식 벤즈아미드 및 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 염기로부터 제조된 염을 의미한다. 적당한 염기는 나트륨, 칼륨 및 리튬과 같은 알칼리 금속의 수산화염; 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리 토금속의 수산화염; 알루미늄 및 아연과 같은 기타 금속의 수산화염; 암모니아 및 유기 아민, 예컨대 치환되지 않은 또는 히드록시 치환된 모노-, 디- 또는 트리-알킬아민, 디시클로헥실아민; 트리부틸 아민; 피리딘; N-메틸, N-에틸아민; 디에틸아민; 트리에틸아민; 모노-, 비스- 또는 트리스-(2-OH-저급 알킬아민), 예컨대 모노-, 비스- 또는 트리스-(2-OH에틸)아민, 2-OH tert-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-OH에틸)아민; N-메틸-D-글루카민; 및 아미노산, 예컨대 아르기닌, 리신 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

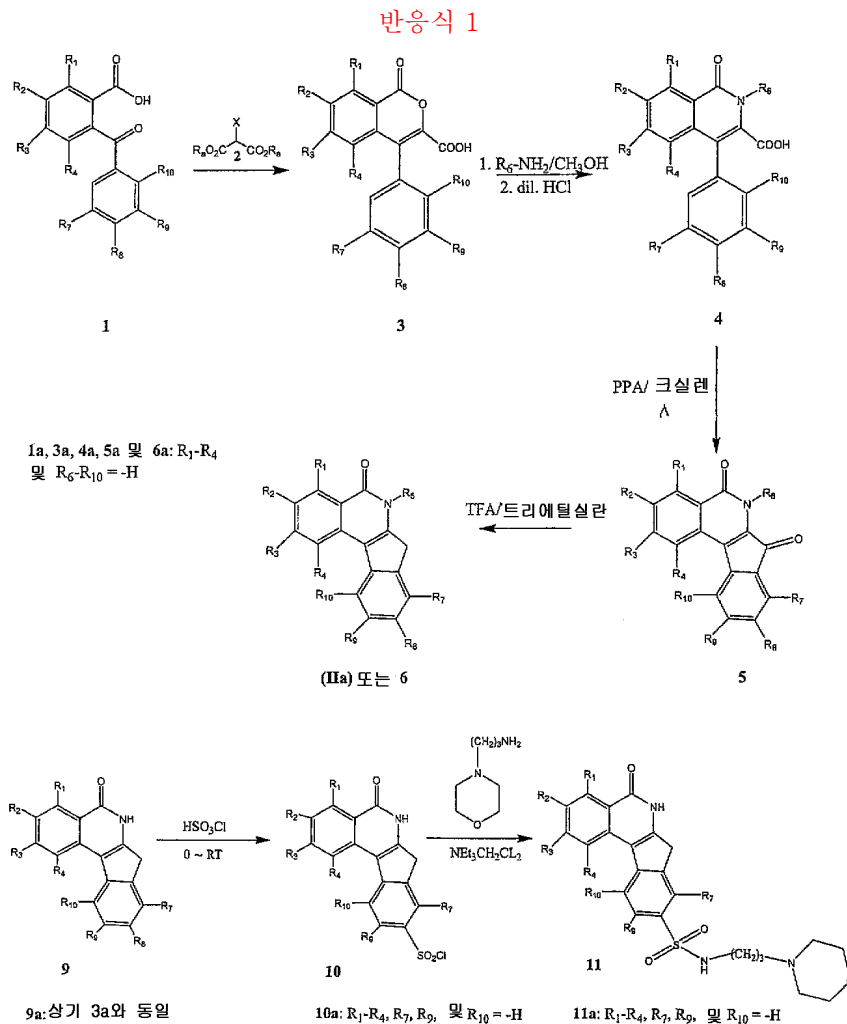
사환식 벤즈아미드 유도체와 관련하여 사용되는 "유효량"은 (a) 병태를 치료 또는 예방하거나 또는 (b) 생체 또는 시험관 세포에서 PARP를 억제하기에 효과적인 양이다.

본원에서는 하기 약어가 사용되며 하기와 같이 정의된다: AcOH는 아세트산이고, CEP는 맹장 결찰 및 천자이며, DMEM은 돌베코의 개질된 이글 배지이고, DMF는 N,N-디메틸포름아미드이며, DMSO는 디메틸설폭사이드이고, Et는 에틸이며, EtOAc는 에틸 아세테이트이고, EtOH는 에탄올이며, HEPES는 4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진에탄설폰산이고, HPLC는 고성능 액체 크로마토그래피이며, LPS는 리포폴리사카라이드이고, MeCN은 아크릴로니트릴이며, MeOH는 메탄올이고, MS는 질량 크로마토그래피이며, Ms는 메실(메탄설폰)이고, NaBH₄는 수소화붕소나트륨이며, NEt₃은 트리에틸아민이고, NMR은 핵 자기 공명이며, PBS는 포스페이트-완충된 염수(pH 7.4)이고, PARP는 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제이며, PPA는 폴리인산이고, Py는 피리딘이며, SDS는 도데실 설페이트(나트륨염)이고, STZ는 스트렙토조토신이며, TCA는 트리클로로아세트산이고, Tf는 트리플릴(트리플루오로메탄설폰)이며, TFA는 트리플루오로아세트산이고, THF는 테트라히드로퓨란이며; TLC는 박층 크로마토그래피이고, TNF는 종양 괴사 인자이며, TRIS는 트리스(히드록시메틸)아미노메탄이고, Ts는 토실(p-톨루엔설폰)이다.

4.16 사환식 벤즈아미드 유도체를 제조하는 방법

사환식 벤즈아미드 유도체의 유용한 합성 경로의 예는 하기 실시예에 개시하였고 반응식 1~6에서 일반화하였다.

반응식 1은 사환식 벤즈아미드 유도체(IIa)를 제조하는 유용한 방법을 예시하며, 여기에서 R₁-R₄ 및 R₆-R₁₀은 화학식 IIa에 대하여 정의된 바와 같다.



상기에서,

R₁-R₄ 및 R₆-R₁₀은 화학식 IIa에 대하여 정의된 바와 같고; 각각의 R_a는 독립적으로 C₁-C₃ 알킬이며; X는 -Cl, -Br, -I, -OTf, -OMs 또는 -OTs이다.

화학식 II 및 화학식 IIa의 사환식 벤즈아미드 유도체는 상기 반응식 1의 단계를 포함하는 방법으로 제조할 수 있다.

화학식 3의 화합물은 화학식 3의 화합물을 제조하기에 충분한 온도에서 충분한 시간 동안 염기 존재하에 화학식 1의 화합물을 화학식 2의 화합물과 접촉하는 단계를 포함하는 방법으로 제조할 수 있다.

한 구체예에서, R_a는 메틸이고 X는 -Br이다.

한 구체예에서는, 화학식 1의 화합물 약 1 당량당 약 0.1 ~ 약 10 당량의 화학식 2의 화합물을 사용한다.

또 다른 구체예에서는, 화학식 1의 화합물 약 1 당량당 약 0.5 ~ 약 5 당량의 화학식 2의 화합물을 사용한다.

또 다른 구체예에서는, 화학식 1의 화합물 약 1 당량당 약 1 ~ 약 2 당량의 화학식 2의 화합물을 사용한다.

한 구체예에서는, 화학식 1의 화합물 약 1 당량당 약 1 ~ 약 5 당량의 염기를 사용한다.

또 다른 구체예에서는, 화학식 1의 화합물 약 1 당량당 약 2 ~ 약 3 당량의 염기를 사용한다.

본 방법에 사용하기 적당한 염기는 유기 염기, 예컨대 트리에틸아민, 디소프로필아민, 디소프로필에틸아민, 피리딘, 루티딘 및 이미다졸; 및 무기 염기, 예컨대 탄산나트륨, 탄산칼륨 및 탄산세슘을 비롯한 알칼리 금속 탄산염이다.

또 다른 구체예에서, 염기는 탄산칼륨이다.

본 방법은 용매, 예컨대 아크릴로니트릴, 염화메틸렌, 클로로포름, THF, DMF, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세톤, 벤젠, 디에틸 에테르, 물 또는 이의 혼합물의 존재하에 실시할 수 있다.

또 다른 구체예에서, 용매는 DMF이다.

또 다른 구체예에서, 용매는 실질적으로 무수, 즉 약 1% 미만의 물을 포함한다.

또 다른 구체예에서, 본 방법은 약 2 시간 ~ 약 36 시간 동안 실시한다.

또 다른 구체예에서, 반응식 1의 방법은 약 8 시간 ~ 약 24 시간 동안 실시한다.

또 다른 구체예에서, 반응식 1의 방법은 약 12 시간 ~ 약 18 시간 동안 실시한다.

또 다른 구체예에서, 반응식 1의 방법은 약 0°C ~ 약 100°C의 온도에서 실시한다.

또 다른 구체예에서, 반응식 1의 방법은 약 35°C ~ 약 70°C의 온도에서 실시한다.

또 다른 구체예에서, 반응식 1의 방법은 약 25°C의 온도에서 실시한다.

화학식 4의 화합물은 (a)화학식 3의 화합물을 메탄올중 암모니아와 접촉시키는 단계; 및 (b) 단계 (a)의 생성물을 화학식 4의 화합물을 제조하기에 충분한 온도에서 충분한 시간 동안 희석 산과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법으로 제조할 수 있다.

한 구체예에서는, 화학식 3의 화합물 약 1 당량당 약 1 ~ 약 1000 당량의 메탄올중 암모니아 용액을 사용한다.

또 다른 구체예에서는, 화학식 3의 화합물 약 1 당량당 약 5 ~ 약 500 당량의 메탄올중 암모니아를 사용한다.

또 다른 구체예에서는, 화학식 3의 화합물 약 1 당량당 약 10 ~ 약 100 당량의 메탄올중 암모니아를 사용한다.

또 다른 구체예에서는, 화학식 3의 화합물 약 1 당량당 약 20 ~ 약 50 당량의 메탄올중 암모니아를 사용한다.

한 구체예에서, 메탄올중 암모니아는 약 1 N ~ 약 10 N이다.

또 다른 구체예에서, 메탄올중 암모니아는 약 3 N ~ 약 7 N이다.

한 구체예에서, 희석 산은 약 0.01 N ~ 약 3 N이다.

또 다른 구체예에서, 희석 산은 약 0.1 N ~ 약 1 N이다.

또 다른 구체예에서, 산은 HCl이다.

한 구체예에서, 본 방법은 약 1 시간 ~ 약 48 시간 동안 실시한다.

또 다른 구체예에서는, 본 방법은 약 8 시간 ~ 약 36 시간 동안 실시한다.

또 다른 구체예에서는, 본 방법은 약 12 시간 ~ 약 24 시간 동안 실시한다.

한 구체예에서, 본 방법은 약 0°C ~ 약 100°C의 온도에서 실시한다.

또 다른 구체예에서, 본 방법은 약 25°C ~ 약 75°C의 온도에서 실시한다.

또 다른 구체예에서는, 본 방법은 약 40°C ~ 약 60°C의 온도에서 실시한다.

화학식 5의 화합물은 화학식 5의 화합물을 제조하기에 충분한 온도에서 충분한 시간 동안 화학식 4의 화합물을 탈수제와 접촉시키는 단계를 포함하는 방법으로 제조할 수 있다.

한 구체예에서는, 화학식 4의 화합물 약 1 당량당 약 0.1 ~ 약 10 당량의 탈수제를 사용한다.

또 다른 구체예에서는, 화학식 4의 화합물 약 1 당량당 약 0.5 ~ 약 5 당량의 탈수제를 사용한다.

또 다른 구체예에서는, 화학식 4의 화합물 약 1 당량당 약 1 ~ 약 2 당량의 탈수제를 사용한다.

적당한 탈수제는 PPA, 황산, 클로로술폰산, 질푸릴 클로라이드 및 티오닐 클로라이드를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

또 다른 구체예에서, 탈수제는 PPA이다.

본 방법은 크실렌을 포함하나 이에 한정되지 않는 용매의 존재하에 실시할 수 있다.

한 구체예에서, 용매는 크실렌이다.

또 다른 구체예에서, 용매는 실질적으로 무수, 즉 약 1% 미만의 물을 포함한다.

한 구체예에서, 본 방법은 약 1 시간 ~ 약 24 시간 동안 실시한다.

또 다른 구체예에서, 본 방법은 약 4 시간 ~ 약 18 시간 동안 실시한다.

또 다른 구체예에서, 본 방법은 약 6 시간 ~ 약 12 시간 동안 실시한다.

한 구체예에서, 본 방법은 약 25°C ~ 약 200°C의 온도에서 실시한다.

또 다른 구체예에서, 본 방법은 약 100°C ~ 약 160°C의 온도에서 실시한다.

화학식 IIa의 화합물은 화학식 IIa의 화합물을 제조하기에 충분한 온도에서 충분한 시간 동안 화학식 5의 화합물을 환원제(예컨대, Wolff-Kishner 시약)와 접촉시키는 단계를 포함하는 방법으로 제조할 수 있다.

한 구체예에서는, 화학식 5의 화합물 약 1 당량당 약 0.1 ~ 약 10 당량의 환원제를 사용한다.

또 다른 구체예에서는, 화학식 5의 화합물 약 1 당량당 약 0.5 ~ 약 5 당량의 환원제를 사용한다.

또 다른 구체예에서는, 화학식 5의 화합물 약 1 당량당 약 1 ~ 약 2 당량의 환원제를 사용한다.

이러한 카르보닐 반응에 대한 적당한 환원제는 수소화붕소나트륨, 디이소부틸암모늄 수소화물, 알핀보란 및 TFA/트리에틸실란을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

한 구체예에서, 환원제는 수소화물 환원제이다.

또 다른 구체예에서, 환원제는 수소화붕소나트륨이다.

또 다른 구체예에서, 환원제는 TFA/트리에틸실란이다.

본 방법은 메탄올, 에탄올, THF 및 벤젠을 포함하나 이에 한정되지 않는 용매의 존재하에 실시할 수 있다. 대안적으로, 본 방법은 용매 없이 실시할 수 있다.

한 구체예에서, 용매는 메탄올이다.

또 다른 구체예에서, 용매는 실질적으로 무수, 즉 약 1% 미만의 물을 포함한다.

한 구체예에서, 본 방법은 약 1 분 내지 약 12 시간 동안 실시한다.

또 다른 구체예에서, 본 방법은 약 5 분 내지 약 6 시간 동안 실시한다.

또 다른 구체예에서, 본 방법은 약 15 분 내지 약 2 시간 동안 실시한다.

한 구체예에서, 본 방법은 약 -20°C ~ 약 40°C 의 온도에서 실시한다.

또 다른 구체예에서, 본 방법은 약 10°C ~ 약 30°C 의 온도에서 실시한다.

또 다른 구체예에서, 본 방법은 약 25°C 의 온도에서 실시한다.

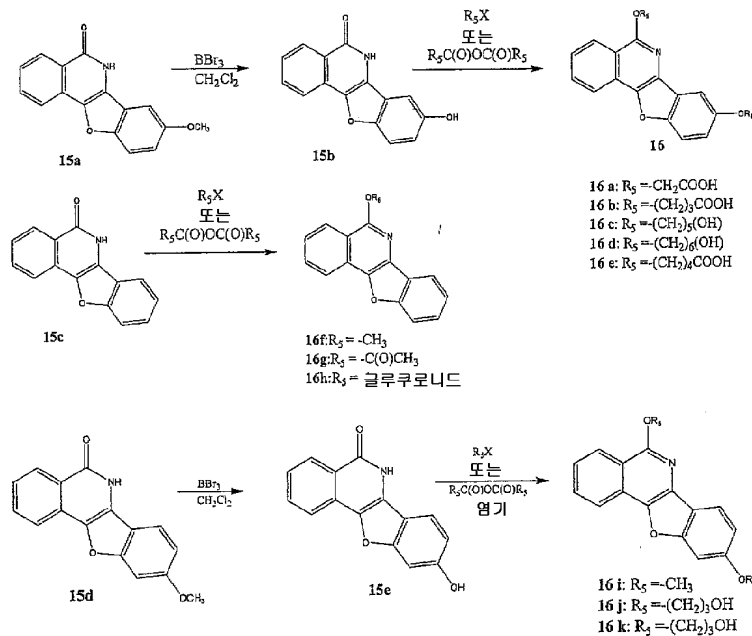
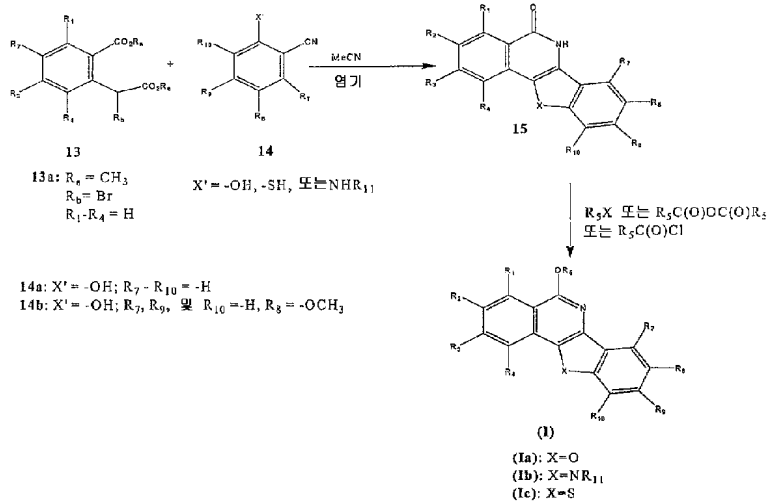
화학식 9의 사환식 벤즈아미드 유도체는 하나 이상의 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 및 R_{10} 에서 여러가지 치환체를 갖는 화학식 II 및 화학식 IIa의 여러가지 유사체를 제조하는 유기 합성 업계의 숙련자에게 익숙한 방법으로 더 유도될 수 있다. 유용한 유도 방법은 방향족 친핵 치환 반응 및 방향족 친전자 치환 반응, 에컨대 질화, 요오드화, 브롬화, 염소화, 설폰화, 설폰염소화, 알킬화 및 아실화를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 문헌[M. B. Smith 및 J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* 675-758 및 850-893(2001년 5판)을 참조하기 바란다.

한 구체예에서, 화학식 9의 사환식 벤즈아미드 유도체는 클로로설폰산을 사용하여 화학식 10의 클로로설폰화 화합물로 변환된다.

화학식 10의 클로로설폰화 화합물은 이후 트리에틸아민의 존재하에 화학식 10의 클로로설폰화 화합물을 3-(N-몰폴리닐)-프로필아민과 반응시킴으로써 화학식 11의 해당 3-(N-몰폴리닐)-프로필설폰아미드 유도체로 유도된다.

하기 반응식 2는 화학식 I, 화학식 Ia 및 화학식 Ib의 화합물을 제조하는 유용한 방법을 예시하며, 여기서 R_1 - R_4 및 R_7 - R_{11} 은 화학식 I, 화학식 Ia 및 화학식 Ib에 대하여 상기 정의된 바와 같고, X'는 -OH, -NHR₁₁ 또는 -SH이며, X는 -O-, -N(H)- 또는 -S-이고, 각각의 R_a는 독립적으로 C₁-C₃ 알킬이며, R_b는 -Cl, -Br, -I, -OTs, -OMs 또는 -OTf이다.

반응식 2



화학식 15의 사환식 이소퀴놀린 화합물은 염기, 예컨대 트리에틸아민, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨의 존재하에, 용매, 예컨대 아세트니트릴, 아세톤 또는 디메틸포름아미드(DMF) 중에서 화학식 13의 호모프탈레이트를 화학식 14의 시아노페놀과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 15의 화합물은 알킬화제, 아실화제 또는 글루쿠로니드화제로 처리하고 필요에 따라 더 유도하여 화학식 1의 사환식 벤즈아미드 유도체로 변환시킬 수 있다.

적당한 알킬화제 및 아실화제는 알킬할라이드, 예컨대 요오도메탄, 요오도에탄, 1-요오도프로판 및 2-브로모프로판, 1-브로모프로판, 1-브로모부탄, 1-브로모펜탄 및 1-브로모헥산을 포함하나 이에 한정되지 않으며, 이 중 알킬기는 -OH 또는 -C(O)OH; 아실 할라이드, 예컨대 아세틸 클로라이드 및 프로피오닐 클로라이드; 및 무수물, 예컨대 아세트산 무수물, 프로피온산 무수물로 임의 치환될 수 있다.

한 구체예에서, 알킬화제는 요오드화메틸이다.

또 다른 구체예에서, 알킬화제는 히드록시 치환된 알킬할라이드이다.

또 다른 구체예에서, 알킬화제는 카르복시 치환된 알킬할라이드이다.

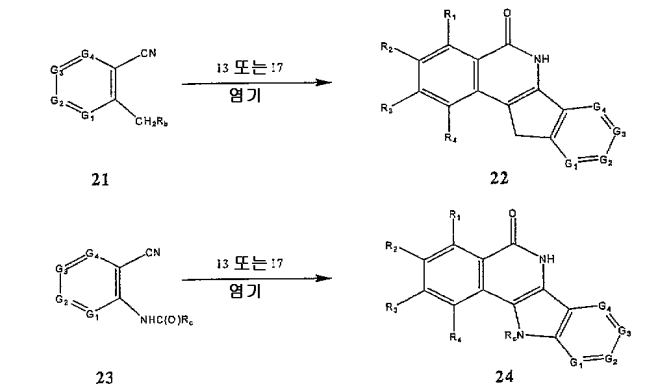
한 구체예에서, 아실화제는 염화세틸이다.

또 다른 구체예에서, 아실화제는 아세트산 무수물이다.

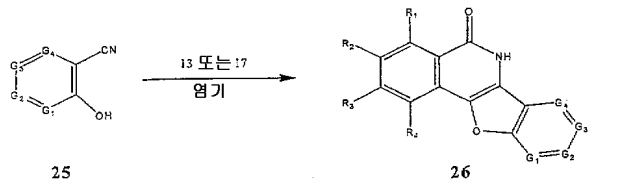
또 다른 구체예에서, R₅는 글루쿠로니딜이고 글루쿠로니드화제는 아세토브로모- α -D-글루쿠론산 메틸 에스테르이다.

하기의 반응식 3은 화학식 III의 사환식 벤즈아미드 유도체를 제조하기에 유용한 방법을 예시하며, 여기서 R₁-R₄ 및 G₁-G₄는 화학식 III의 화합물에 대하여 상기 정의된 바와 같고; R_b는 -Cl, -Br, -I, -OTs, -OMs 또는 -OTf이며; R은 -C₁-C₃ 알킬이다.

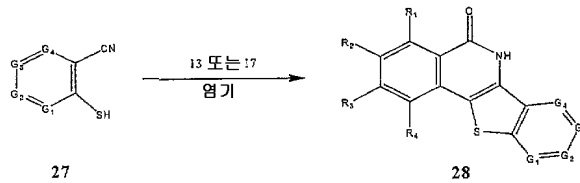
반응식 3



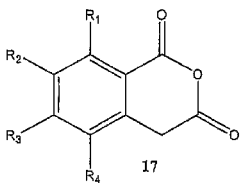
R_a = -H, C₁-C₅알킬, -O(C₁-C₅알킬),
NH(C₁-C₅알킬 또는 N(C₁-C₅알킬)(C₁-C₅알킬)



26a: R₁-R₄ = H; G₂-G₄ = CH; G₁ = N



화학식 22, 24, 26 및 28의 사환식 벤즈아미드 유도체는 각각 염기 존재하에 하기 화학식 17의 호모프탈산 무수물을 화학식 21, 23, 25 또는 27과 반응시킴으로써 제조할 수 있다:



대안적인 구체예에서, 화학식 22, 24, 26 및 28의 사환식 벤즈아미드 유도체는 각각 염기 존재하에 하기 화학식 13의 호모프탈레이트를 화학식 21, 23, 25 또는 27과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

반응식 5의 방법에 사용하기 적당한 염기는 유기 염기, 예컨대 트리에틸아민, 디이소프로필아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 루티딘 나트륨 부톡사이드, 나트륨 메톡사이드 및 이미다졸; 및 무기 염기, 예컨대 수소화나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨 및 탄산세슘을 비롯한 알칼리 금속 탄산염이다.

한 구체예에서, 염기는 트리에틸아민이다.

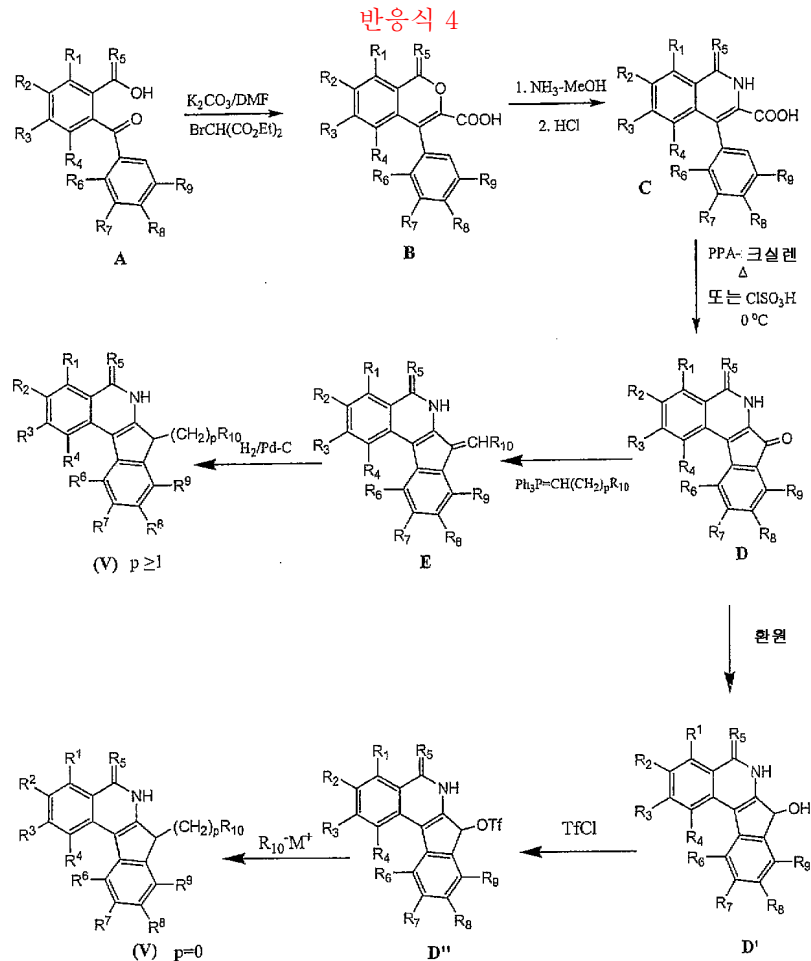
또 다른 구체예에서, 염기는 탄산칼륨이다.

본 방법은 아세토니트릴, 염화메틸렌, 클로로포름, THF, DMF, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세톤, 벤젠, 디에틸 에테르, 물 또는 이의 혼합물과 같은 용매 존재하에 실시할 수 있다.

한 구체예에서, 용매는 아세토니트릴이다.

또 다른 구체예에서, 용매는 DMF이다.

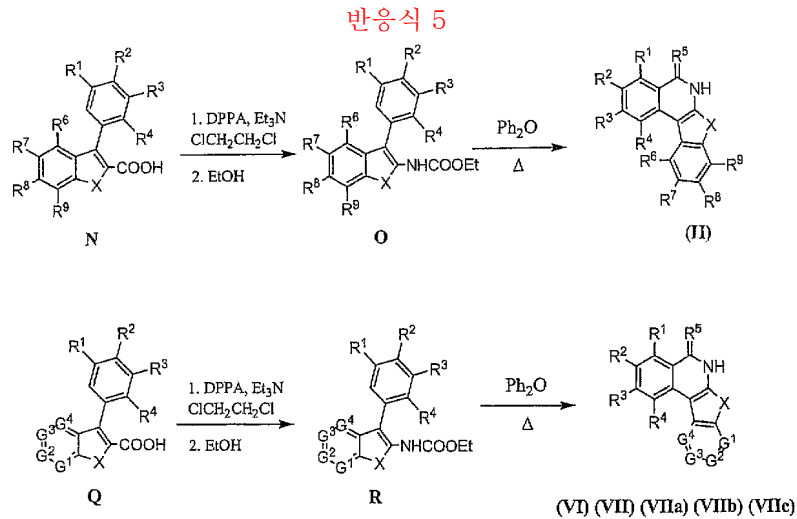
하기 반응식 4는 화학식 V의 화합물을 제조하기에 유용한 방법을 예시하며, 여기서 R₁-R₄ 및 R₇-R₁₀은 화학식 V의 화합물에 대하여 상기 정의한 바와 같다.



화학식 A의 케톤은 탄산칼륨의 존재하에 브로모 에틸 말로네이트를 사용하여 화학식 B의 이환식 중간체로 고리화시킬 수 있다. 화학식 B의 중간체는 이후 메탄올중 암모니아의 존재하에 화학식 C의 락탐 중간체로 전환시킬 수 있다. Friedel-Crafts 매개된 C의 폐환 반응은 화학식 D의 사환식 케토 중간체를 제공하며, 이것은 포스포네이트 또는 포스포러스 일리드와 반응하여 Wittig-Horner 절차를 거쳐 화학식 E의 사환식 벤즈아미드 유도체를 제공하는데, 이의 고리밖 이중 결합은 차후 접촉 수소화로 환원되어 화학식 V(여기서, p는 2 이상임)의 화합물을 제공할 수 있다.

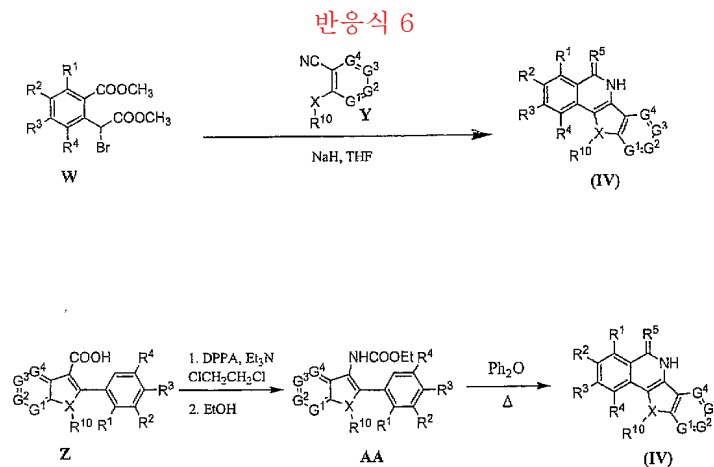
대안적인 구체예에서, 화학식 V(여기서, p는 0임)의 화합물은 화학식 D의 중간체를 통하여 합성될 수 있다. 화학식 D의 케토 중간체는 화학식 D'의 해당 알콜 중간체로 환원될 수 있으며, 알콜은 이후 화학식 D''의 트리플레이트 중간체로 전환되어 양호한 이탈기를 생성시킨다. 상기 트리플레이트 중간체는 이후 화학식 R₁₀⁻M⁺(여기서, M⁺는 Na⁺ 또는 K⁺와 같은 알칼리 금속임)의 친핵체와 반응함으로써 화학식 V(여기서, p는 0임)의 사환식 벤즈아미드 유도체를 생성시킬 수 있다. 화학식 A의 화합물은 유기 합성 업계 숙련자에 공지된 기술을 사용하여 시판 출발 물질로부터 제조할 수 있다.

하기의 반응식 5는 화학식 II, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIIa, 화학식 VIIb 및 화학식 VIIc의 화합물을 제조하기에 유용한 방법을 예시하며, 여기서 R₁-R₄, R₇-R₁₀, G₁-G₄ 및 X는 화학식 II, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIIa, 화학식 VIIb 및 화학식 VIIc의 화합물에 대하여 상기 정의한 바와 같다.



화학식 N의 화합물의 카르복실산 기는 DPPA와 커플링되어 화학식 O의 해당 카르바메이트 중간체를 제공할 수 있으며, 이것은 이후 열적으로 고리화되어 화학식 II의 사환식 벤즈아미드 유도체를 제공할 수 있다. 동일한 합성 방법을 사용하여, 화학식 Q(화학식 Q의 화합물의 유용한 제조 방법에 대해서는 Wacker 등의 *Tet. Lett.*, 43:5189-5191, 2002; 및 Bourdais 등의 *J. Het. Chem.*, 12:1111-1115, 1975)의 이환식 카르복실산은 화학식 R의 카르바메이트의 중개로 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIIa, 화학식 VIIb 및 화학식 VIIc의 사환식 벤즈아미드 유도체로 전환될 수 있다.

하기 반응식 6은 화학식 IV의 화합물을 제조하기에 유용한 방법을 예시하며, 여기서 R₁-R₄, R₇-R₁₀, G₁-G₄ 및 X는 화학식 IV의 화합물에 대하여 상기 정의한 바와 같다.



화학식 IV의 사환식 벤즈아미드 유도체는 수소화나트륨의 존재하에 화학식 W의 중간체를 화학식 Y의 방향족 니트릴과 반응시켜 윈 포트 커플링/고리화를 사용하여 제조할 수 있다.

대안적으로, 화학식 Z의 화합물(화학식 Z의 화합물의 유용한 제조 방법에 대해서는 Wacker 등의 Tet.Lett., 43: 5189-5191, 2002; 및 Bourdais 등의 J. Het. Chem., 12:1111-1115, 1975 참조)의 카르복실산 기를 DPPA와 커플링시켜 화학식 AA의 해당 탄산염 중간체를 제공하고, 이것을 다시 열적으로 고리화하여 화학식 IV의 사환식 벤즈아미드 유도체를 제공할 수 있다.

4.17 사환식 벤즈아미드 유도체의 치료적 용도

본 발명은 또한 사환식 벤즈아미드 유도체의 유효량 및 약학적 허용 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 포함한다. 본 발명은 약학적 허용 프로드럭, 수화된 염, 예컨대 약학적 허용 염 또는 이의 혼합물로 제공되는 사환식 벤즈아미드 유도체를 포함한다.

본 발명에 따르면, 사환식 벤즈아미드 유도체는 병태의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 투여된다.

사환식 벤즈아미드 유도체는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 데 사용할 수 있다. 염증성 질환은 신체 조직의 염증이 존재하는 경우 발생할 수 있다. 이것은 국소적 염증 반응 및 전신적 염증을 포함한다. 사환식 벤즈아미드 유도체를 사용하여 치료 또는 예방할 수 있는 염증성 질환의 예는 기관 이식 거부 반응; 관절의 만성 염증성 질환, 예컨대 관절염, 류머티스성 관절염, 골관절염, 및 골흡수 증가와 관련된 골 질환; 염증성 장 질환, 예컨대 회장염, 궤양성 대장염, 바레트 증후군 및 크론씨병; 염증성 폐 질환, 예컨대 천식, 성인 호흡 부전 증후군 및 만성 폐쇄성 기도 질환; 눈의 염증성 질환, 예컨대 각막이영양증, 트라코마, 회선사상충증, 포도막염, 교감성 안구염 및 눈속염증; 잇몸의 만성 염증성 질환, 예컨대 치육염 및 치주염; 결핵; 한센병; 신장의 염증성 질환, 예컨대 요독 합병증, 사구체신염 및 신증; 피부의 염증성 질환, 예컨대 피부염, 경피성 피부염, 건선 및 습진; 중추 신경계의 염증성 질환, 예컨대 신경계의 만성 탈수초성 질환, 다발성 경화증, AIDS-관련 신경 퇴화 및 알츠하이머 병, 감염성 뇌수막염, 뇌척수염, 파킨슨씨병, 헌팅톤 무도증, 근위축성 측삭 경화증 및 바이러스성 또는 자가 면역 뇌염; 면역-복합체 혈관염; 전신성 홍반성 루프스(SLE); 심장의 염증성 질환, 예컨대 심근증, 허혈성 심질환, 과다콜레스테롤 및 아테롬성 경화증; 및 유의적인 염증 증상을 갖는 기타 여러 질환, 예컨대 전자간증, 만성 간부전, 및 뇌 및 척수 외상을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 염증성 질환은 또한, 예컨대 그람 양성 또는 그람 음성 쇼크, 출혈성 또는 과민성 쇼크 또는 전염증성 시토키인에 대한 반응에서 암 치료로 유발된 쇼크(예컨대, 전염증성 시토키인 관련 쇼크)와 같은 신체의 전신성 염증일 수 있다. 이러한 쇼크는 예컨대 암 치료제로서 투여되는 화학요법에 의하여 유도될 수 있다.

한 구체예에서, 염증성 질환은 관절염이다. 또 다른 구체예에서, 염증성 질환은 대장염이다.

사환식 벤즈아미드 유도체는 재관류 질환의 치료 또는 예방에 사용할 수 있다. 재관류는 혈관중 혈류가 허혈, 예컨대 혈관의 협색 또는 폐색 후에 일어나는 과정을 의미한다. 재관류 질환은 심근 경색, 졸중과 같이 자연 발생적 병발 후에 또는 혈관중 혈류가 의도적으로 또는 비의도적으로 차단되는 수술 절차 동안 일어날 수 있다. 사환식 벤즈아미드 유도체를 사용하여 치료 또는 예방할 수 있는 재관류 손상의 예는 장의 재관류 질환, 심근 재관류 질환 및 심폐 바이패스 수술로 인한 재관류 질환, 흉동맥류 복구 수술, 경동맥 내막절제술 또는 출혈성 쇼크를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

한 구체예에서, 재관류 질환은 심폐 바이패스 수술, 흉동맥류 복구 수술, 경동맥 내막절제술 또는 출혈성 쇼크로부터 유발된다.

한 구체예에서, 재관류 질환은 특히 기관 이식 관련 수술로부터 유발되는 재산소화 손상이다.

사환식 벤즈아미드 유도체는 특히 기관 이식 관련 수술로부터 유발되는 재산소화 손상의 치료 또는 예방에 사용할 수 있다. 사환식 벤즈아미드 유도체를 사용하여 치료 또는 예방할 수 있는 재산소화 손상의 예는 심장, 폐, 간 및 신장의 이식을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

한 구체예에서, 기관 이식으로부터 유발되는 재산소화 손상은 기관 이식 동안 일어난다.

사환식 벤즈아미드 유도체는 허혈 증상의 치료 또는 예방에 사용할 수 있다. 사환식 벤즈아미드 유도체를 사용하여 치료 또는 예방할 수 있는 허혈 증상의 예는 안정성 협심증, 불안정성 협심증, 심근 허혈, 간 허혈, 간막동맥 허혈, 장 허혈, 심한 허혈, 만성 심한 허혈, 대뇌 허혈, 급성 심장 허혈, 및 중추 신경계의 허혈성 질환, 예컨대 졸중 또는 뇌허혈증을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

한 구체예에서, 허혈 증상은 심근 허혈, 안정성 협심증, 불안정성 협심증, 졸중, 허혈성 심장 질환 또는 뇌허혈증이다.

사환식 벤즈아미드 유도체는 만성 신부전의 치료 또는 예방에 사용할 수 있다. 한 구체예에서, 신부전은 만성 신부전이다. 또 다른 구체예에서, 신부전은 급성 신부전이다.

사환식 벤즈아미드 유도체는 혈관 질환의 치료 또는 예방에 사용할 수 있다. 사환식 벤즈아미드 유도체를 사용하여 치료 또는 예방할 수 있는 혈관 질환의 예는 말초 동맥 폐색, 폐쇄성 혈전혈관염, 레이노병 및 현상, 말단청색증, 지단홍통증, 정맥 혈전증, 정맥류, 동정맥류, 림프수종 및 지방부종을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

한 구체예에서, 혈관 질환은 심혈관 질환이다. 사환식 벤즈아미드 유도체는 심혈관 질환의 치료 또는 예방에 사용할 수 있다. 사환식 벤즈아미드 유도체를 사용하여 치료 또는 예방할 수 있는 심혈관 질환의 예는 유효량의 사환식 벤즈아미드 유도체를 투여함으로써 치료 또는 예방할 수 있는 심혈관 질환, 예컨대, 만성 심부전, 아테롬성 경화증, 울혈성 심부전증, 순환성 쇼크, 심근증, 심장 이식, 심근 경색 및 심장 부정맥, 예컨대 심방섬유성연축, 재귀성 상실성 빈맥, 심방 조동 및 발작성 심방 빈맥을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

한 구체예에서, 심혈관 질환은 만성 심부전이다.

또 다른 구체예에서, 심혈관 질환은 심장 부정맥이다.

또 다른 구체예에서, 심장 부정맥은 심방섬유성연축, 재귀성 상실성 빈맥, 심방 조동 또는 발작성 심방 빈맥이다.

사환식 벤즈아미드 유도체는 당뇨병의 치료 또는 예방에 사용할 수 있다. 사환식 벤즈아미드 유도체를 사용하여 치료 또는 예방할 수 있는 당뇨병의 예는 I형 당뇨병(인슐린 의존성 당뇨병), II형 당뇨병(인슐린 비의존성 당뇨병), 임신성 당뇨, 인슐린 이상증, 췌장 질환으로 인한 당뇨, 다른 내분비 질환과 관련된 당뇨(예컨대, 쿠싱 증후군, 선단거대증, 갈색세포종, 글루카곤종, 원발성 알도스테론증 또는 소마토스타티노마), A형 인슐린 저항성 증후군, B형 인슐린 저항성 증후군, 리파트로픽 당뇨 및 β -세포 독에 의하여 유도된 당뇨를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

사환식 벤즈아미드 유도체는 당뇨병성 합병증의 치료 또는 예방에 사용할 수 있다. 사환식 벤즈아미드 유도체를 사용하여 치료 또는 예방할 수 있는 당뇨병성 합병증의 예는 당뇨 백내장, 녹내장, 망막증, 신증(예컨대, 마이크로알루미누리아(microalbuminuria) 및 진행성 당뇨병성 신증), 다발 신경병증, 발의 괴저, 동맥경화성 관상동맥질환, 말초성 동맥 질환, 비케톤성 고혈당-고삼투압성 혼수, 단신경병증, 자율 신경병증, 족궤양, 관절 문제, 및 피부 또는 점막의 합병증(예컨대, 감염, 신 반점, 칸디다 감염 또는 당뇨병성 유지방성 괴사 비만), 고지혈증, 고혈압, 인슐린 저항성 증후군, 관상 동맥 질환, 망막증, 당뇨병성 신증, 다발 신경병증, 단신경병증, 자율 신경병증, 족궤양, 관절 문제, 균 감염 및 박테리아 감염을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

4.17.1 암의 치료 또는 예방

사환식 벤즈아미드 유도체는 암의 치료 또는 예방에 사용할 수 있다. 사환식 벤즈아미드 유도체를 사용하여 치료 또는 예방할 수 있는 암의 예는 하기 표 1에 개시한 암 및 이의 전이를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[표 1]

섬유 육종, 점액 육종, 지방 육종, 연골 육종, 골원성 육종, 척삭종, 혈관 육종, 내피세포 육종, 림프관 육종, 림프관내피세포 육종, 활막종, 중피세포암, 유잉 종양, 평활근 육종, 횡문근 육종, 결장암, 결장직장암, 신장암, 췌장암, 골암, 유방암, 난소암, 전립선암, 식도암, 위암, 구강암, 비암, 후두암, 편평상피세포암, 기저세포암, 선암, 땀샘암, 지방 분비샘의 악성 종양, 유두암, 유두 선암, 낭선암, 수질성 암종, 기관지원성 암종, 신세포암, 간암, 담관암, 용모상피암, 정상피종, 태생 암종, 윌름스 종양, 경부암, 자궁체부암, 고환암, 소세포 폐암, 방광암, 폐암, 상피암, 신경교종, 다형성교아종, 별아교세포종, 수모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청 신경종, 회소돌기아교세포종, 수막종, 피부암, 흑색종, 신경모세포종, 망막모세포종을 포함하나 이에 한정되지 않는 고형암;

급성 림프모구성 백혈병("ALL"), 급성 림프모구성 B-세포 백혈병, 급성 림프모구성 T-세포 백혈병, 급성 골수아구성 백혈병("AML"), 급성 골수구성 백혈병("APL"), 급성 단핵구성 백혈병, 급성 적백혈병성 백혈병, 급성 거핵아구성 백혈병, 급성 구성 백혈병, 급성 비림프성 백혈병, 급성 미분화 백혈병, 만성 골수성 백혈병("CML"), 만성 림프성 백혈병("CLL"), 모상세포백혈병, 다발성 골수종을 포함하나 이에 한정되지 않는 혈액계 암;

림프모구성, 골수성, 림프성, 골수성 백혈병과 같은 급성 및 만성 백혈병;

호지킨병, 비호지킨 림프종, 다발성 경화증, 발덴슈트롬 글로부린 과잉혈증, 중쇄 질환, 적혈구증가증과 같은 림프종.

한 구체예에서, 암은 췌장암, 결장직장암, 중피세포암, 악성 흉막삼출증, 복막내 암종증, 복막내 육종증, 신세포암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 고환암, 방광암, 유방암, 두부 및 경부 암 또는 난소암이다.

또 다른 구체예에서, 치료가 필요한 환자는 전에 암 치료를 거친 환자이다. 이러한 전 치료는 화학 요법, 방사선 요법, 수술 또는 면역 요법, 예컨대 암 백신을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

사환식 벤즈아미드 유도체는 또한 바이러스에 의하여 유발된 암의 치료 또는 예방에 유용하다. 예컨대, 인간의 유두종 바이러스는 경부암을 유발할 수 있고(예컨대, Hernandez-Avila 등의 *Archives of Medical Research* (1997) 28: 265-271 참조), 엡스타인-바르 바이러스(EBV)는 림프종을 유발할 수 있으며(예컨대, Herrmann 등의 *J Pathol* (2003) 199(2): 140-5 참조), B 또는 C형 간염 바이러스는 폐암을 유발할 수 있고(예컨대, El-Serag, *J Clin Gastroenterol* (2002) 35(5 Suppl 2):S72-8 참조), 인간 T 세포 백혈병 바이러스(HTLV)-I는 T-세포 백혈병을 유발할 수 있으며(예컨대, Mortreux 등의 *Leukemia* (2003) 17(1): 26-38 참조), 인간 헤르페스 바이러스-8 감염은 카포시 육종을 유발할 수 있고(예컨대, Kadow 등의 *Curr Opin Investig Drugs* (2002) 3 (11): 1574-9 참조), 인간 면역 결핍 바이러스(HIV) 감염은 면역결핍의 결과 암을 발병시킨다(예컨대, Dal Maso 등의 *Lancet Oncol* (2003) 4 (2): 110-9 참조).

4.17.1.1 예방법

본 발명의 사환식 벤즈아미드 유도체는 또한, 표 1에 열거한 암을 포함하나 이에 제한되지 않는 암의 진행을 예방하기 위하여 투여할 수 있다. 이러한 예방적 용도는 종양 또는 암으로 진행되거나 또는 진행될 것이 의심되는 병태에서, 특히, 증식증, 화생 또는 가장 특별하게는 흔하게는 이형성증으로 이루어지는 비종양성 세포 성장이 일어나는 경우 제시된다(이러한 비정상적인 성장 병태의 경우는 Robbins 및 Angell의, 1976, *Basic Pathology*, 2판, W. B. Saunders Co., Philadelphia, pp. 68-79 참조). 증식증은 구조 또는 기능 상의 유의적인 변화 없이 조직 또는 기관에서의 세포수 증가와 관계되는 세포 증식이 조절된 형태이다. 예컨대, 자궁내막 증식증은 종종 자궁내막암으로 발전하며 전암성 결장 용종은 종종 암성 병변으로 변화된다. 화생은 하나의 유형의 성숙 또는 완전 분화된 세포가 또 다른 유형의 성숙 세포를 대체하는 세포 성장이 조절된 형태이다. 화생은 상피 조직 세포 또는 연결 조직 세포에서 발생할 수 있다. 일반적인 화생은 다소 규칙적인 화생성 상피를 포함한다. 이형성증은 암의 전조인 경우가 흔하며, 주로 상피에서 발견되고, 세포의 구성적 배향성과 개별적인 세포 균일성의 손실을 동반하는 비종양성 세포 성장의 다소 규칙적인 형태이다. 이형성증 세포는 종종 비정상적으로 크며, 깊이 착색된 핵이고, 다형태성을 보인다. 이형성증은 만성 과민증 또는 염증이 존재하는 경우 특징적으로 발생하며 경부, 호흡기도, 구강 및 담낭에서 흔히 발견된다.

증식증, 화생 또는 이형성증이 특징인 비정상적인 세포 성장의 존재 외에 또는 대안적으로, 환자로부터의 세포 샘플에 의하여 생체 또는 시험관내에서 관찰되는 변형된 표현형 또는 악성 표현형의 하나 이상의 특징의 존재는 본 발명 조성물의 예방적/치료적 투여의 바람직함을 나타낼 수 있다. 이러한 변형 표현형의 특징은 모폴로지 변화, 기층 부착 완화, 접촉 억제 손실, 고정 의존성 손실, 프로테아제 방출, 당운반 증가, 혈청 필요량 감소, 태아 항원의 발현, 250,000 달톤의 세포 표면 단백질 소실 등을 포함한다(변형된 또는 악성 표현형 관련 특징에 대하여는 id., pp. 84-90 참조).

특정 구체예에서, 백관증, 상피의 양성 증식성 또는 이형성 병변 또는 보웬병, 발생부위 암종이 예방적 개입이 바람직함을 나타내는 발암전 병변이다.

또 다른 구체예에서, 섬유낭성 질환[낭증식증, 유방 이상형성증, 특히 선증(양성 상피 증식증)]은 예방적 개입이 바람직함을 나타낸다.

다른 구체예에서, 악성 종양과 관련 있는 염색체 전위[예컨대, 여포성 림프종에 대해서는 *the Philadelphia chromosome for chronic myelogenous leukemia*, t(14;18)], 가족성 용종증 또는 가드너 증후군(결장암의 전조 가능성), 양성 단일클론 감마병증(다발성 경화증의 전조 가능성), 멘델의 (유전자) 유전 양식을 보이는 암 또는 전암성 질환을 갖는 사람과의 1촌 관계(예컨대, 결장의 가족성 용종증, 가드너 증후군, 유전성 외골증, 폴리엔도크린 선종증, 갈색세포종과 아밀로이드 생성을 동반하는 수질성 갑상선암, 포이즈-예거 증후군, 폰 레클링하우젠의 신경섬유종증, 망막모세포종, 경동맥 체중양, 피부의 흑색종, 안내 흑색종, 색소성 건피증, 혈관확장성 운동실조증, 세디아크-히가시 증후군, 백색증, 판코니 재생불량성

빈혈 및 블록 증후군; Robbins 및 Angell의, 1976, *Basic Pathology*, 2판, W. B. Saunders Co., Philadelphia, pp. 112-113 등 참조), 및 발암성 물질에의 노출(예컨대, 흡연 및 특정 화학물질의 흡인 또는 접촉) 중 하나 이상의 악성 종양 인자를 나타내는 환자는 암을 치료 또는 예방하는 데 효과적인 양의 사환식 벤즈아미드 유도체로 치료할 수 있다.

또 다른 구체예에서, 사환식 벤즈아미드 유도체는 유방, 결장, 난소 또는 경부암으로의 진행을 예방하기 위하여 인간 환자에게 투여한다.

4.17.2 치료/예방 투여 및 본 발명의 조성물

사환식 벤즈아미드 유도체는, 그 활성으로 인하여 수의 및 인간 의약에서 유용하다. 전술한 바와 같이, 사환식 벤즈아미드 유도체는 필요한 피험체의 병태를 치료 또는 예방하는 데 유용하다.

피험체에게 투여하는 경우, 약학적으로 허용가능한 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물의 성분으로서 사환식 벤즈아미드 유도체를 투여할 수 있다. 사환식 벤즈아미드 유도체를 포함하는 본 발명의 조성물을 경구 투여할 수 있다. 본 발명의 사환식 벤즈아미드 유도체는, 임의의 다른 편리한 경로, 예컨대 주입 또는 환피 주사에 의해서 투여하거나, 내피 또는 점막피부 내막(예, 경구, 직장 및 내장 점막 등)을 통해 투여할 수 있으며, 다른 생물학적 활성제와 함께 투여할 수도 있다. 투여는 전신 또는 국소 투여일 수 있다. 각종 전달 시스템, 예컨대 리포솜 내에서의 캡슐화, 마이크로입자, 마이크로캡슐, 캡슐 등이 알려져 있으며, 상기 시스템을 투여할 수 있다.

투여 방법은, 피내, 점막내, 복강내, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외, 경구, 설하, 뇌내, 질내, 경피, 직장 투여, 흡입에 의한 투여, 또는 구체적으로 귀, 코, 눈 또는 피부에의 국소 투여 등을 포함하나, 이에 국한되는 것은 아니다. 일부 경우에, 투여 결과 사환식 벤즈아미드 유도체의 혈류로의 방출이 일어난다. 실시자의 재량으로 투여 방식을 정한다.

일부 구체예에서, 사환식 벤즈아미드 유도체를 경구 투여한다.

다른 구체예에서, 바람직하게는 사환식 벤즈아미드 유도체를 국소 투여할 수 있다. 비제한적인 예로, 수술 도중의 국소 주입, 국소 적용, 예컨대 수술 후에 상처 드레싱과 함께 국소 적용, 주사, 카테터, 좌약 또는 관장제, 또는 이식체로 국소 투여할 수 있으며, 상기 이식체는 시알라스틱 막(sialastic membrane)과 같은 막 또는 섬유를 비롯하여, 다공성, 비다공성 또는 젤라탄성 물질로 이루어진다.

일부 구체예에서, 뇌실내, 초내 및 경막외 주사와 관장을 비롯한 임의의 적절한 경로로 사환식 벤즈아미드 유도체를 중추 신경계 또는 위장관으로 도입하는 것이 바람직할 수 있다. 뇌실내 주사는, 예컨대 저장기(예, Ommaya 저장기)에 부착된 뇌실내 카테터로 용이하게 실시할 수 있다.

예컨대, 에어로졸화제를 이용한 조제물을 네블라이저 흡입기로 투여하거나, 플루오로카본, 합성 폐 계면활성제에서의 관류를 통해, 폐 투여할 수 있다. 일부 구체예에서, 사환식 벤즈아미드 유도체를 전형적인 결합제 및 부형제(예, 트리글리세라이드)와 함께 좌약으로서 제형화할 수 있다.

또 다른 구체예에서, 사환식 벤즈아미드 유도체를 비히클, 특히 리포솜 내에서 전달할 수 있다(Langer, Science 249: 1527-1533 (1990) and Treat or prevent et al., Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer 317-327 and 353-365(1989) 참조).

또 다른 구체예에서, 제어형 방출계 또는 지속형 방출계로 사환식 벤즈아미드 유도체를 전달할 수 있다(예컨대, Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984) 참조). Langer의 리뷰 문헌 [Science 249: 1527-1533 (1990)]에 논의된 다른 제어형 또는 지속형 방출계를 사용할 수 있다. 다른 구체예에서, 펌프를 사용할 수 있다(Langer, Science 249: 1527-1533 (1990); Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88: 507 (1980); 및 Saudek et al., N. Engl. J Med. 321: 574 (1989)). 또 다른 구체예에서 중합체 물질을 사용할 수 있다(Medical Applications of Controlled Release(Langer and Wise eds., 1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen and Ball eds., 1984); Ranger and Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 2: 61 (1983); Levy et al., Science 228: 190 (1935); During et al., Ann. Neurols 25: 351 (1989); 및 Howard et al., J. Neurosurg 71: 105 (1989) 참조).

또 다른 구체예에서, 사환식 벤즈아미드 유도체의 표적, 예컨대 척주, 뇌, 피부, 폐 또는 위장관에 근접하게 제어형 또는 지속형 방출계를 배치함으로써, 전신 투약량의 일정 비율만을 필요로 할 수 있다.

본 발명의 조성물은 동물에게 적당한 투여 제형을 제공할 수 있도록 약학적 허용 부형제 적량을 임의로 포함할 수 있다.

그러한 약학적 부형제는 수용성 오일, 예컨대 석유, 동물성, 식물성 또는 합성 기원의 것, 예컨대 땅콩유, 대두유, 광유, 참깨유 등의 지질일 수 있다. 약학적 부형제는 염수, 아카시아 검, 젤라틴, 전분 페이스트, 활석, 케라틴, 콜로이드성 실리카, 우레아 등일 수 있다. 또한, 보조제, 안정화제, 증점제, 율활제 및 착색제를 사용할 수 있다. 일 구체예에서, 피험체에게 투여하는 경우 약학적 허용 부형제는 멸균 상태이다. 사환식 벤즈아미드 유도체를 정맥내 투여하는 경우 물은 특히 유용한 부형제이다. 염수 용액과 수성 텍스트로스 및 글리세롤 용액은, 특히 주사용의 액체 부형제로서 사용할 수 있다. 적절한 약학적 부형제는 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카겔, 스테아르산나트륨, 글레시톨 모노스테아레이트, 활석, 염화나트륨, 건조 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 본 발명의 조성물은, 필요에 따라 소량의 습윤제 및 유화제, 또는 pH 완충제를 포함할 수 있다.

본 발명의 조성물은 용액, 현탁액, 에멀전, 정제, 환제, 펠릿, 캡슐, 지질 함유 캡슐, 산제, 지속 방출형 조제물, 좌약, 에멀션, 에어로졸, 스프레이, 현탁액 또는 사용하기 적절한 임의의 다른 형태를 취할 수 있다. 일 구체예에서, 조성물은 캡슐의 형태로 존재한다(예컨대, 미국 특허 5,698,155호 참조). 적절한 약학적 부형제의 다른 예는 참고 인용한 Remington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro eds., 19th ed. 1995)에 개시되어 있다.

일 구체예에서, 사환식 벤즈아미드 유도체를, 인간에게 경구 투여하기에 적합한 조성물로서 통상적인 절차에 따라 제형화한다. 경구 전달용 조성물은 정제, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 과립, 산제, 에멀전, 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르의 형태로 존재할 수 있다. 경구 투여 조성물은 하나 이상의 제제, 예컨대 프럭토스, 아스파탐 또는 사카린 등의 감미제; 페퍼민트, 노루발폴 오일 또는 체리 등의 착향제; 착색제; 및 보존제를 포함하여 먹기 편한 약학적 제제를 제공할 수 있다. 또한, 정제 또는 환제 형태인 경우, 조성물을 코팅하여 위장관에서의 분해 및 흡수 속도를 늦추어, 장기간 동안 지속적으로 작용하게 할 수 있다. 사환식 벤즈아미드 유도체를 추진시키는 삼투 활성을 갖는 선택적으로 침투가능한 막도 경구 투여 조성물용으로 적합하다. 후자의 환경에서는, 캡슐 주변의 환경으로부터 나오는 액체를 추진(driving) 화합물이 흡수하고, 이에 의해 팽윤되어 그 틈으로 제제 또는 제제 조성물이 배출된다. 이들 전달 환경은 즉방형 제제의 스파이크(spiked) 프로필과는 대조적으로 거의 0차 전달 프로필을 제공할 수 있다. 글리세롤 모노스테아레이트 또는 글리세롤 스테아레이트와 같은 시간 지연 물질을 사용할 수 있다. 경구용 조성물은 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산마그네슘, 나트륨 사카린, 셀룰로스 및 탄산마그네슘과 같은 표준 부형제를 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 부형제는 약제 등급이다.

또 다른 구체예에서, 사환식 벤즈아미드 유도체를 정맥 투여용으로 제형화할 수 있다. 통상적으로, 정맥 투여용 조성물은 멸균 등장성 수성 완충액을 포함한다. 필요에 따라서, 조성물은 가용화제를 포함할 수도 있다. 정맥 투여용 조성물은 주사 부위의 통증을 경감시키기 위해서 리그노카이엔과 같은 국소 마취제를 임의로 포함할 수 있다. 일반적으로, 성분들은 별도로 또는 단위 제형으로서 함께 혼합하여, 예를 들어 활성제의 양을 나타내는 사케트 또는 앰플과 같은 밀폐형 용기 중에서 동결건조 산제 또는 수분 무함유 농축물로서 제공된다. 사환식 벤즈아미드 유도체를 주입으로 투여하고자 하는 경우, 예를 들어 멸균 약제 등급의 물 또는 염수를 포함하는 주입 병으로 이들 유도체를 분배할 수 있다. 사환식 벤즈아미드 유도체를 주사로 투여하는 경우, 주사용 멸균수 또는 염수의 앰플을 제공하여 투여 전에 성분들을 혼합할 수 있다.

사환식 벤즈아미드 유도체는 제어 방출형 또는 지속 방출형 수단이나, 또는 당업자들에게 공지된 전달 장치로 투여할 수 있다. 예를 들면, 참고 인용된 미국 특허 3,845,770호; 3,916,899호; 3,536,809호; 3,598,123호; 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 5,733,556호에 개시된 것들을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 그러한 제형을, 예컨대 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 다른 중합체 매트릭스, 겔, 투과성 막, 삼투계, 다층 코팅, 미립자, 리포솜, 미소구 또는 이의 조합을 사용하여 하나 이상의 활성 성분의 제어 방출 또는 지속 방출을 제공하기 위해 사용하여, 각종 비율로 목적하는 방출 프로필을 제공할 수 있다. 본 명세서에 개시된 것들을 비롯하여, 당업계에 공지된 적절한 제어 방출 또는 지속 방출형 제제를, 본 발명의 활성 성분들과 함께 사용하기 위해 쉽게 선택할 수 있다. 따라서, 본 발명은 경구 투여용으로 적절한 단일 단위 제형, 비제한적인 예로서 제어 방출 또는 지속 방출형으로 적합한 정제, 캡슐, 겔캡 및 캐플릿을 포함한다.

제어 방출 또는 지속 방출형의 약학적 조성물은 비제어형 또는 비지속형 대응부에 의해 실현되는 것보다 약물 요법의 효능을 개선시키기 위한 공동의 목표를 가질 수 있다. 일 구체예에서, 제어 방출형 또는 지속 방출형 조성물은 최소량의 사환식 벤즈아미드 유도체를 포함하여 최소 시간에 병태를 치유 또는 조절한다. 제어 방출형 또는 지속 방출형 조성물의 장점은, 약물의 활성 기간 연장, 투약 빈도 감소 및 환자 순응도 증가 등이 있다. 또한, 제어 방출형 또는 지속 방출형 조성물은 작용의 개시 시간 또는 사환식 벤즈아미드 유도체의 혈중 농도와 같은 다른 특성에 바람직한 영향을 주어, 부작용 발생을 감소시킬 수 있다.

제어 방출형 또는 지속 방출형 조성물은, 목적하는 치료 또는 예방 효과를 신속하게 생성하는 일정량의 사환식 벤즈아미드 유도체는 초기에 방출하고, 연장된 기간 동안 그러한 치료 또는 예방 효과 수준을 유지하기 위해 나머지 양의 사환식 벤즈아미드 유도체를 점차로 연속 방출할 수 있다. 체내에서 일정 농도의 사환식 벤즈아미드 유도체를 유지하기 위해서, 체내에서 대사되어 배설되는 사환식 벤즈아미드 유도체의 양을 대체하는 속도로 사환식 벤즈아미드 유도체를 제형으로부터 방출시킬 수 있다. 활성 성분의 제어 방출 또는 지속 방출은, 각종 조건, 비제한적인 예로서 pH 변화, 온도 변화, 효소의 농도 또는 이용가능성, 물의 농도 또는 이용가능성, 또는 다른 생물학적 조건 또는 화합물에 의해 자극받을 수 있다.

병태의 치료 또는 예방에 효과적인 사환식 벤즈아미드 유도체의 양은 표준 임상 방법으로 결정할 수 있다. 또한, 최적 투약 범위의 확인을 돕기 위해서 시험관내 또는 생체내 분석법을 임의로 사용할 수 있다. 사용하고자 하는 정확한 양은 투여 경로, 치료할 병태의 심각도에 따라 달라지며, 공개된 임상 연구를 참고하여 의사와 각 환자의 주변인물의 판단에 따라 결정해야 한다. 본 발명의 유효 투약량은, 상기 지정된 효과를 위해 사용되는 경우, 1일 사환식 벤즈아미드 유도체 약 0.05~약 1000 mg 범위이다. 생체내 또는 시험관내 사용을 위한 조성물은 사환식 벤즈아미드 유도체 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100.0, 250.0, 500.0 또는 1000.0 mg을 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 조성물은 새긴 금을 포함할 수 있는 정제의 형태이다. 사환식 벤즈아미드 유도체의 유효 혈장 농도는 1일 체중 1 kg당 약 0.002~약 50 mg 범위일 수 있다.

사환식 벤즈아미드 유도체를 매일 1회 투약량으로 투여하거나, 또는 1일 전체 투약량을 1일 2회, 3회 또는 4회의 분할 투약량으로 투여할 수 있다. 또한, 적절한 비강 비히클의 국소 사용에 의해 비강내로, 또는 당업자에게 공지된 경피용 피부 패치의 형태를 사용한 경피 경로로 사환식 벤즈아미드 유도체를 투여할 수 있다. 경피 전달계의 형태로 투여하기 위해서, 투약법에 따라 투약량을 간헐적으로 투여하기보다는 연속적으로 투여할 수 있다. 다른 예시적인 국소 제제는 크림, 연고, 로션, 에어로졸 스프레이 및 젤을 포함하며, 이 때 사환식 벤즈아미드 유도체의 농도는 약 0.1~약 15%, w/w 또는 w/v 범위이다.

인간에게 사용하기 전에 목적하는 치료 또는 예방 활성을 위해서 사환식 벤즈아미드 유도체를 시험관내 또는 생체내 분석할 수 있다. 동물 모델계를 사용하여 안전성 및 효능을 입증할 수 있다.

병태의 치료 또는 예방이 필요한 피험체에서 그러한 병태를 치료 또는 예방하는 본 발명의 방법은, 사환식 벤즈아미드 유도체를 투여한 피험체에게 또 다른 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 다른 치료제를 유효량으로 투여한다.

다른 치료제의 유효량은 당업자에게 공지되어 있다. 그러나, 다른 치료제의 최적 유효량 범위를 결정하는 것은 당업자의 권한 내에 있다. 본 발명의 일 구체예에서, 또 다른 치료제를 피험체에게 투여하는 경우 사환식 벤즈아미드 유도체의 유효량은, 다른 치료제를 투여하지 않는 경우의 유효량보다 적다. 이 경우, 이론에 구애받고자 하는 것은 아니지만, 사환식 벤즈아미드 유도체 및 다른 치료제는 상승 작용하여 병태를 치료 또는 예방할 수 있을 것으로 판단된다.

일 구체예에서, 다른 치료제는 소염제이다. 소염제는 아드레노코르티코스테로이드, 예컨대 코르티졸, 코르티손, 플루드로코르티손, 프레드니손, 프레드니솔론, 6 α -메틸프레드니솔론, 트리암시놀론, 베타메타손, 및 텍사메타손; 비스테로이드성 소염제 (NSAID), 예컨대 아스피린, 아세트아미노펜, 인도메타신, 설린당, 톨메틴, 디클로페낙, 케토폴락, 이부프로펜, 나프록센, 플루르비프로펜, 케토프로펜, 페노프로펜, 옥사프로진, 메페남산, 메클로페남산, 피록시감, 멜록시감, 나부메톤, 로페콕시브, 셀레콕시브, 에토돌락 및 니메실리드 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

또 다른 구체예에서, 다른 치료제는 신부전 억제제이다. 신부전 억제제는 ACE (안지오텐신-전환 효소) 억제제, 예컨대 캡토프릴, 에날라프릴라트, 리시노프릴, 베나제프릴, 포시노프릴, 트란돌라프릴, 퀴나프릴 및 라미프릴; 이뇨제, 예컨대 만니톨, 글리세린, 푸로세미드, 토레세미드, 트리파미드, 클로로티아지드, 메티클로티아졸, 인다파미드, 아밀로리드 및 스피로노락톤; 피브르산 제제, 예컨대 클로피브레이트, 겐피브로질, 페노피브레이트, 시프로피브레이트, 및 베자피브레이트 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

일 구체예에서, 다른 치료제는 항당뇨병제이다. 항당뇨병제는 글루카곤; 소마토스타틴; 디아족시드; 설폰닐우레아, 예컨대 톨부타미드, 아세트헥사미드, 톨라자미드, 클로로프로파미드, 글리벤클라미드, 글리피지드, 글리클라지드 및 글림에피리드; 인슐린 분비촉진제, 예컨대 라파글린드 및 네이트글린드; 비구아니드, 예컨대 메트포르민 및 펜포르민; 티아졸리딘디온, 예컨대 피오글리타존, 로시글리타존 및 트로글리타존; 및 α -글루코시다제 억제제, 예컨대 아카르보스 및 미글리톨을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

일 구체예에서, 다른 치료제는 심혈관질환 억제제이다. 심혈관질환 억제제는 카르니틴; 티아민; 및 무스카린 수용체 길항제, 예컨대 아트로핀, 스코폴라민, 호마트로핀, 트로피카미드, 피렌지핀, 이프라트로피움, 티오프로피움 및 톨테로딘을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

다른 치료제는 사환식 벤즈아미드 유도체의 임의의 가능한 부작용을 줄이는 데 유용한 제제일 수 있다. 예를 들어, 다른 치료제는 구토억제제일 수 있다. 유용한 구토억제제의 예는 메토클로프로미드, 돔페리돈, 프로클로페라진, 프로메타진, 클로프로마진, 트리메토벤자미드, 온단세트론, 그라니세트론, 히드록시진, 아세틸류신 모노에탄올아민, 알리자프리드, 아자세트론, 벤즈퀴나미드, 비에타나우틴, 브로모프리드, 부클리진, 클레보프리드, 시클리진, 디멘히드리네이트, 디페니돌, 돌라세트론, 메클리진, 메탈라탈, 메토프마진, 나빌론, 옥시페넨딜, 피파마진, 스코폴라민, 설프리드, 테트라히드로칸나비놀, 티에틸페라진, 티오프로페라진, 트로피세트론 및 이의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

본 발명의 암의 치료 또는 예방 방법은 또 다른 항암제를 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 이 방법은 사환식 벤즈아미드 유도체와 또 다른 항암제를 순차 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 이 방법은 약학적 허용 담체, 사환식 벤즈아미드 유도체 및 또 다른 항암제를 포함하는 조성물의 투여를 포함한다.

사환식 벤즈아미드 유도체와 다른 항암제는 부가적으로 또는 상승적으로 작용할 수 있다. 사환식 벤즈아미드 유도체와 또 다른 항암제의 상승적 사용은, 암 피험체에 대한 이들 제제 중 하나 이상의 제제의 투약량을 낮추고/또는 투약 빈도를 줄일 수 있다. 사환식 벤즈아미드 유도체 및/또는 추가의 항암제의 투약량을 낮추고/또는 상기 제제의 투여 빈도를 줄임으로써, 암 치료에 있어서의 상기 제제의 효능 감소 없이 피험체에의 제제의 투여와 관련된 독성을 감소시킬 수 있다. 또한, 상승 효과는 암 치료에 있어서의 이들 제제의 효능을 개선하고/또는 제제를 단독으로 사용하는 것과 관련된 불리하거나 원하지 않는 부작용을 감소시킬 수 있다.

일 구체예에서, 사환식 벤즈아미드 유도체와 항암제를, 이들 제제를 암 치료를 위한 단일 요법으로서 사용하는 경우 통상적으로 이용되는 투약량으로 투여할 때 상승적으로 작용할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 사환식 벤즈아미드 유도체와 항암제는, 이들 제제를 암 치료를 위한 단일요법으로서 사용하는 경우 통상적으로 이용되는 투약량보다 적은 투약량으로 투여할 때 상승적으로 작용할 수 있다.

본 발명의 방법 및 조성물에 유용한 적절한 추가 항암제는 겐시타빈, 카페시타빈, 메토평렉세이트, 탁솔, 타소테레, 머캅토프린, 티오구아닌, 히드록시우레아, 시트라빈, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 니트로소우레아, 시스플라틴, 카르보플라틴, 미토마이신, 다카르바진, 프로카르비진, 에토평시드, 테니포시드, 캄파테신, 블레오마이신, 독소루비신, 이다루비신, 다우노루비신, 닥티노마이신, 플리카마이신, 미톡산트론, L-아스파라기나제, 독소루비신, 에피루비신, 5-플루오로우라실, 탁산, 예컨대 도세탁셀 및 파클리탁셀, 류코보린, 레바미솔, 이리노테칸, 에스트라무스틴, 에토평시드, 질소 머스타드, BCNU, 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴 및 로무스틴, 빈카 알카로이드, 예컨대 빈블라스틴, 빈크리스틴 및 비노렐빈, 백금 착체, 예컨대 시스플라틴, 카르보플라틴 및 옥살리플라틴, 이마티닙 메실레이트, 헥사메틸멜라민, 토평테칸, 티로신 키나제 억제제, 티르포스틴 헤르비마이신 A, 게니스테인, 에르브스타틴 및 라벤두스틴 A를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

일 구체예에서, 추가의 항암제는 표 2에 제시된 약물일 수 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다.

[표 2]

알킬화제

질소 머스타드: 시클로포스파미드

이포스파미드

트로포스파미드

클로람부실

니트로소우레아: 카르무스틴 (BCNU)

로무스틴 (CCNU)

알킬설포네이트: 부설판

트레오설판

트리아젠: 다카르바진

백금 함유 착체: 시스플라틴

카르보플라틴

아로플라틴

옥살리플라틴

식물 알칼로이드류

빈카 알칼로이드: 빈크리스틴

빈블라스틴

빈데신

빈오렐빈

톡소이드: 파클리탁셀

도세탁셀

DNA 토포이소머라제 억제제

에피포도필린: 에토포시드

테니포시드

토포테칸

9-아미노캄토테신

캄토테신

크리스나톨

미토마이신: 미토마이신 C

항대사약

항엽산제

DHFR 억제제: 메토틱렉세이트

트리메트렉세이트

IMP 탈수소효소 억제제: 마이코페놀산

티아조푸린

리바비린

EICAR

리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제:

히드록시우레아

테퍼록사민

피리미딘 유사체

우라실 유사체: 5-플루오로우라실

플루옥스우리딘

독시플루리딘

랄리트렉시드

시토신 유사체: 시타라빈 (ara C)

시토신 아라비노시드

플루다라빈

젬시타빈

카페시타빈

푸린 유사체: 머캅토프린

티오구아닌

DNA 항대사물질: 3-HP

2'-데옥시-5-플루오로우리딘

5-HP

알파-TGDR

알피디콜린 글리시네이트

ara-C

5-아자-2'-데옥시시티딘

베타-TGDR

시클로시티딘

구아나졸

이노신 클리코디알데히드

마세베신 II

피라졸로이미다졸

호르몬 요법

수용체 길항제:

항-에스트로겐: 타목시펜

랄록시펜

메게스트롤

LHRH 작용제: 고스크르클린

류프로리드 아세테이트

항-안드로겐: 플루타미드

비칼루타미드

레티노이드/렐티노이드

비타민 A 유도체: 시스-렌틴산

모든-트랜스 렌틴산 (ATRA-IV)

비타민 D3 유사체: EB 1089

CB 1093

KH 1060

광역학 요법: 베르노포르핀 (BPD-MA)

프탈로시아닌

감광제 Pc4

탈메톡시-히포크렐린 A

(2BA-2-DMHA)

시토킨: 인터페론- α

인터페론- β

인터페론- γ

중양 피사 인자

혈관형성 억제제: 안지오테틴(플라스미노겐 단편)

항혈관형성 항트롬빈 III

안지오테임

ABT-627

Bay 12-9566

베네핀

베바시주맵

BMS-275291

연골-유도 억제제 (CDI)

CAI

CD59 보체 단편

CEP-7055

Col 3

콤브레스타틴 A-4

엔도스타틴 (콜라겐 XVIII 단편)

피브로넥틴 단편

Gro-베타

할로푸지논

헤파리나제

헤파린 헥사사카라이드 단편

HMV833

인간 융모성 성선자극호르몬 (hCG)

IM-862

인터페론 알파/베타/감마

인터페론 유도성 단백질 (IP-10)

인터루킨-12

크링글 5 (플라스미노겐 단편)

마리마스탯

메탈로프로테이나제 억제제

(TIMPs)

2-메톡시에스트라디올

MMI 270 (CGS 27023A)

MoAb IMC-1C11

네오바스탯

NM-3

판셉

PI-88

태반 리보뉴클레아제 억제제

플라스미노겐 활성화인자 억제제

혈소판 인자-4 (PF4)

프리노마스탯

프로락틴 16kD 단편

프로리페린-관련 단백질 (PRP)

PTK 787/ZK 222594

레티노이드

솔리마스탯

스쿠알아민

SS 3304

SU 5416

SU6668

SU11248

테트라히드로코르티솔-S

테트라티오폴리데이트

탈리도미드

트롬보스폰딘-1 (TSP-1)

TNP-470

트랜스포밍 성장 인자-베타 (TGF- β)

바스쿨로스타틴

바소스타틴 (칼레티쿨린 단편)

ZD 6126

ZD 6474

파르네실 트랜스퍼라제 억제제 (FTI)

비스포스포네이트

유사분열억제제: 알로콜치신

할리콘드린 B

콜치신

콜치신 유도체

돌스타틴 10

메이탄신

리족신

티오펴콜치신

트리틸 시스테인

기타:

이소프레닐화 억제제:

도파민성 신경독소: 1-메틸-4-페닐피리디늄 이온

세포 주기 억제제: 스타우로스포린

액티노마이신류: 액티노마이신 D

닥티노마이신

블레오마이신류: 블레오마이신 A2

블레오마이신 B2

페플로마이신

안트라사이클린류: 다우노루비신

독소루비신 (아드리아마이신)

이다루비신

에피루비신

피라루비신

조루비신

미톡산트론

MDR 억제제: 베라파밀

Ca²⁺ ATPase 억제제: 탭시가르긴

본 발명의 조성물 및 방법에 사용할 수 있는 다른 추가의 항암제의 비제한적인 예로는, 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 히드로클로라이드; 아크로닌; 아도젤레신; 알데스류킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 아미노글루테트 이מיד; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나제; 아스피린; 아자시티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스텐; 벤조데파; 비칼루타미드; 비산트렌 히드로클로라이드; 비스나피드디메실레이트; 비젤레신; 블레오마이신 설페이트; 브레퀴나르 소듐; 브로피리민; 부설판; 각티노마이신; 칼루스테론; 카라세미드; 카르베티머; 카르보플라틴; 카르무스틴; 카루비신 히드로클로라이드; 카르젤레신; 세데핀골; 클로람부실; 시플레마이신; 시스플라틴; 클라드리빈; 크리스나톨 메실레이트; 시클로포스파미드; 시트라빈; 다카르바진; 닥티노마이신; 다우노루비신 히드로클로라이드; 데시타빈; 텍소마플라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지퀴논; 도세탁셀; 독소루비신; 독소루비신 히드로클로라이드; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로르니틴 히드로클로라이드; 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 히드로클로라이드; 에르블로졸; 에스루비신 히드로클로라이드; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 포스페이트 소듐; 에타니다졸; 에토포시드; 에토포시드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 히드로클로라이드; 파자라빈; 펜레티니드; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루오로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리에신 소듐; 껌시타빈히드로클로라이드; 히드록시우레아; 이다루비신 히드로클로라이드; 이포스파미드; 일리모포신; 인터류킨 II (재조합 인터루킨 II, 즉 rIL2 포함), 인터페론 알파-2α; 인터페론 알파-2β; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-1α; 인터페론 감마-1β; 이프로플라틴; 이리노테칸 히드로클로라이드; 란레오티드 아세테이트; 레트로졸; 류프롤리드 아세테이트; 리아로졸 히드로클로라이드; 로메트렉솔 소듐; 로무스틴; 로속산트론 히드로클로라이드; 마소프로콜; 마이탄신; 메클로에타민 히드로클로라이드; 메게스트롤 아세테이트; 메렌게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가릴; 머캅토프린; 메토포트렉세이트; 메토포트렉세이트 소듐; 메토프린; 메투레데파; 미틴도미드; 미토카르신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신; 미토스피; 미토탄; 미톡산트론 히드로클로라이드; 마이코페놀산; 노코다졸; 노갈라마이신; 오르마플라틴; 옥시수란; 파클리탁셀; 페가스파르가제; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 페플로마이신 설페이트; 피포스파미드; 피보브로만; 피포설판; 피록산트론 히드로클로라이드; 폴리카마이신; 플로메스탄; 포피머 소듐; 포피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카르바진 히드로클로라이드; 푸로마이신; 푸로마이신 히드로클로라이드; 피라조푸린; 리보프린; 로클레티미드; 사핀골; 사핀골 히드로클로라이드; 세무스틴; 심트라젠; 스파르포세이트 소듐; 스파르소마이신; 스피로게르마늄 히드로클로라이드; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그란; 스트렙토조신; 설로페누르; 탈리소마이신; 테코갈란 소듐; 테가푸르; 텔록산트론 히드로클로라이드; 테모포르핀; 테니포시드; 테록시론; 테스트라톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오테파; 티아조푸린; 티라과자민; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트리시리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트립토텔린; 투블로졸 히드로클로라이드; 우라실 머스타드; 우레테파; 바프레오티드; 베르테포르핀; 빈블라스틴 설페이트; 빈크리스틴 설페이트; 빈데신; 빈데신 설페이트; 빈에피딘 설페이트; 빈글리시네이트 설페이트; 빈류로신 설페이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈로시딘 설페이트; 빈줄리딘 설페이트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 조루비신 히드로클로라이드 등이 있다.

본 발명의 방법 및 조성물에 사용할 수 있는 추가의 항암제의 비제한적인 예로는 20-에피-1,25 디히드록시비타민 D3; 5-에티닐우라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실폴벤; 아데시페놀; 아도젤레신; 알데스류킨; ALL-TK 길항제; 알트레타민; 암바무스틴; 아미독스; 아미포스핀; 아미노레볼린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐리드; 아나스트로졸; 안드로그래폴리드; 혈관형성 억제제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐릭스; 항-등쪽(dorsalizing) 형태발생 단백질-1; 항안드로겐 전립선암; 항에스트로겐; 안티네오플라스톤; 안티센스 올리고뉴클레오티드; 아피디콜린 글리시네이트; 아포토시스 유전자 조절인자; 아포토시스 조절인자; 아푸린산; ara-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 데아미나제; 아수라크린; 아타메스탄; 아트리무스틴; 액시나스타틴 1; 액시나스타틴 2; 액시나스타틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자티로신; 박카틴 III 유도체; 발라놀; 바티마스 탯; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린; 벤조일스타우로스포린; 베타 락탐 유도체; 베타-알레틴; 베타클라마이신 B; 베타롤린산; bFGF 억제제; 비칼루타미드; 비산트렌; 비사지리디닐스퍼민; 비스나피드; 비스트라텐 A; 비젤레신; 브레플레이트; 브로피리민; 부도타탄; 부티오닌 설폭시민; 칼시포트리올; 칼포스틴 C; 캄프토테신 유도체; 카나리폭스 II-2; 카르복사미드-아미노-트리아졸; 카르복시아미도트리아졸; CaRest M3; CARN 700; 연골 유도 억제제; 카르젤레신; 카제인 키나제 억제제 (ICOS); 카스타노스퍼민; 셰크로핀 B; 세트로렐릭스; 클로론스; 클로로퀴놀살린 설폰아미드; 시카프로스트; 시스-포피린; 클라드리빈; 클로미펜 유사체; 클로트리마졸; 콜리스마이신 A; 콜리스마이신 B; 콤브레타스타틴 A4; 콤브레타스타틴 유사체; 코나게닌; 크람베시딘 816; 크리스나톨; 크립토피신 8; 크립토피신 A 유도체; 쿠라신 A; 시클로펜안트라퀴논; 시클로플라탐; 시페마이신; 시타라빈 옥스포스페이트; 세포용해 인자; 시토스타틴, 다클릭시맵; 데시타빈; 데히드로디텐닌 B; 데스롤렐린; 텍사메타손; 데시포스파미드; 텍스라죽산; 텍스베라과필; 디아지퀴온; 디텐닌 B; 디독스; 디에틸노르스퍼민; 디히드로-5-아시티딘; 디히드로탁술; 디옥사마이신; 디페닐 스피로무스틴; 도세탁셀; 도쿄사놀; 둘라세트론; 독시플루리딘; 드롤록시펜; 드로나비놀; 듀오카르마이신 SA; 엡셀렌; 에코무스틴; 에델포신; 에드레콜로맵; 에플로르니틴; 엘레멘; 에미테푸르; 에피루비신; 에프리스테리드; 에스트라무스틴 유사체; 에스트로겐 작용제; 에스트로겐 길항제; 에타니다졸; 에토포시드 포스페이트; 엑세메스탄; 파드로졸; 파자라빈; 펜레티니드; 필그라스티م; 피나스테리드; 플라보피리돌; 플레젤라스틴; 플루아스테론; 플루다라빈; 플루오로다우노루니신 히드로클로라이드; 포르페니맥스; 포르메스탄; 포스트리에신; 포테무스틴; 가돌리늄 텍사피린; 갈륨 니트레이트; 갈로시타빈; 가니렐릭스; 젤라티나제 억제제; 겐시타빈; 글루타티온 억제제; 헬설팜; 헤레굴린; 핵사메틸렌 비사세타미드; 하이퍼리신; 이반드론산; 이다루비신; 이독시펜; 이다라만톤; 일로포신; 일로마스 탯; 이미다조아크리돈; 이미퀴모드; 면역자극성 펩티드; 인슐린 유사 성장 인자-1 수용체 억제제; 인터페론 작용제; 인터페론; 인터루킨; 이오벤구안; 요오도독소루비신; 이포메아놀, 4-; 이로플라트; 이르소글라딘; 이소벤가졸; 이소호모할리콘 드린 B; 이타세트론; 자스플라키놀리드; 카할라리드 F; 라멜라린-N 트리아세테이트; 란레오티드; 레이나마이신; 레노그라스티م; 렌티난 설페이트; 렘톨스타틴; 레트로졸; 백혈병 억제 인자; 백혈구 알파 인터페론; 류프롤리드 + 에스트로겐 + 프로게스테론; 류프로렐린; 레바미솔; 리아로졸; 직쇄 폴리아민 유사체; 친지성 이당류 펩티드; 친지성 백금 착체; 리소클리나미드 7; 로바플라틴; 롬브리신; 로메트렉솔; 로니다민; 로속산트론; 로바스타틴; 록소리빈; 루르토테칸; 루테티움 텍사피린; 리소필린; 용해성 펩티드; 마이탄신; 만노스타틴 A; 마리마스 탯; 마소프로콜; 마스핀; 마트릴리신 억제제; 기질 메탈로 프로테이나제 억제제; 메노가릴; 메르바론; 메테렐린; 메티오나제; 메토클로프라미드; MIF 억제제; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스탐; 미스매치 이중 가닥 RNA; 미토구아존; 미토락톨; 미토마이신 유사체; 미토나피드; 미토톡신 섬유모세포 성장 인자-사포린; 미톡산트론; 모파로텐; 몰그라모스탐; 모노클로날 항체, 인간 용모성 성선자극호르몬; 모노포스포릴 지질 A + 마이오박테리아 세포벽 sk; 모피다몰; 다약물 내성 유전자 억제제; 다발성 종양 억제제-1에 기초한 요법; 머스타드 항암제; 마이카페록시드 B; 마이코박테리아 세포벽 추출물; 마이리아포론; N-아세틸디날린; N-치환 벤즈아미드; 나파렐린; 나그레스티م; 날록손 + 펜타조신; 나파빈; 나프테르핀; 나르토그라스티م; 네다플라틴; 네모루비신; 네리드론산; 중성 엔도펩티다제; 닐루타미드; 니사마이신; 산화질소 조절인자; 니트록시드 항산화제; 니트롤린; O6-벤질구아닌; 옥트레오티드; 오키세논; 올리고뉴클레오티드; 오나프리스톤; 온단세트론; 온단세트론; 오라신; 경구용 시토킨 유도체; 오르마플라틴; 오사테론; 옥살리플라틴; 옥사우노마이신; 파클리탁셀; 파클리탁셀 유사체; 파클리탁셀 유도체; 팔라우아민; 팔미토일리족신; 파미드론산; 파낙시트리올; 파노미펜; 파라박틴; 파렐리프틴; 페가스파르가제; 펠레신; 펜토산 폴리설페이트 소듐; 펜토스타틴; 펜트로졸; 퍼플루브론; 퍼포스파미드; 페릴릴 알콜; 페나지노마이신; 페닐아세테이트; 포스파타제 억제제; 피시바닐; 필로카핀 히드로클로라이드; 피라루비신; 피리트렉시드; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 플라스미노겐 활성화인자 억제제; 백금 착체; 백금 착체; 백금-트리아민 착체; 포퍼머 소듐; 포피로마이신; 프레드니손; 프로필 비스-아크리돈; 프로스타글란딘 J2; 프로테아솜 억제제; 단백질 A-계 면역 조절인자; 단백질 키나제 C 억제제; 단백질 키나제 C 억제제, 미세조류 (microalgal); 단백질 티로신 포스파타제 억제제; 푸린 뉴클레오시드 포스포릴라제 억제제; 푸르푸린; 피라졸로아크리딘; 피리독실화 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 접합체; raf 길항제; 랄티트렉시드; 라모세트론; ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제; ras 억제제; ras-GAP 억제제; 레틸립틴 디메틸화형; 레늄 Re 186 에티드로네이트; 리족신; 리보자임; RII 레틴아미드; 로글레티미드; 로히투킨; 로무르티드; 로퀴니맥스; 루비기논 B1; 루복실; 사핀골; 사인토펜; SarCNU; 사르코피놀 A; 사그라모스탐; Sdi 1 모사체; 세무스틴; 노화(senescence) 유도된 억제제 1; 센스 올리고뉴클레오티드; 신호 전달 억제제; 신호 전환 조절인자; 단일쇄 항원 결합 단백질; 시조피란; 소부죽산; 소듐 보로캡테이트; 소듐 페닐아세테이트; 술베롤; 소마토메딘 결합 단백질; 소너민; 스파르포스산; 스피카마이신 D; 스피로무스틴; 스플레노펜틴; 스포지스타틴 1; 스퀴알아민; 줄기 세포 억제제; 줄기 세포 분열 억제제; 스티피아미드; 스트로멜리신 억제제; 설피노신; 슈퍼활성의 혈관활성화 간질 펩티드 길항제; 수라디스타; 수라민; 스완소닌; 합성 글리코사미노글리칸; 탈리무스틴; 타목시펜 메티오디드; 타우로

무스틴; 타자로텐; 테코갈란 소듐; 테가푸르; 텔루라피릴륨; 텔로머라제 억제제; 테모포르핀; 테모졸로미드; 테니포시드; 테트라클로로데카옥시드; 테트라조민; 탈리블라스틴; 티오코랄린; 트롬보포이에틴; 트롬보포이에틴 모사제; 티말파신; 티모포이에틴 수용체 작동제; 티모트리난; 갑상선 자극 호르몬; 주석 에틸 에티푸르푸린; 티라파자민; 티타노센 비클로라이드; 톱세틴; 토레미펜; 전능성 줄기 세포 인자; 번역 억제제; 트레티노인; 트리아세틸우리딘; 트리시리빈; 트리메트렉세이트; 트립토텔린; 트로피세트론; 투로스테리드; 티로신 키나제 억제제; 티르포스틴; UBC 억제제; 우베니맥스; 비노생식동 유도 성장 억제성 인자; 우로키나제 수용체 길항제; 바프레오티드; 바리올린 B; 벡터계, 적혈구 유전자 요법; 베라레솔; 베라민; 베르딘; 베르테포르핀; 비노렐빈; 빈살틴; 비탁신; 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질라스코르브; 및 지노스타틴 스티 말라머 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

4.17.1.3 암 치료를 위한 다방면 요법(Multi-Modality Therapy)

비제한적인 예로서 수술, 방사선요법 또는 암 백신 등의 면역요법을 비롯한 하나 이상의 추가의 항암 치료를 받았거나, 또는 현재 받고 있는 피험체에게 사환식 벤즈아미드 유도체를 투여할 수 있다.

일 구체예에서, 본 발명은 (a) 암을 치료 또는 예방하기 위한 유효량의 사환식 벤즈아미드 유도체를 필요한 피험체에게 투여하는 단계; 및 (b) 상기 피험체에게, 비제한적인 예로서 수술, 방사선요법 또는 암 백신과 같은 면역요법을 비롯한 하나 이상의 추가의 항암 치료를 실시하는 단계를 포함하는 암 치료 방법을 제공한다.

일 구체예에서, 추가의 항암 치료법은 방사선요법이다.

또 다른 구체예에서, 추가의 항암 치료법은 수술이다.

또 다른 구체예에서, 추가의 항암 치료법은 면역요법이다.

특정 구체예에서, 방사선 요법과 병행하여 사환식 벤즈아미드 유도체를 투여한다. 또 다른 특정 구체예에서, 추가의 항암 치료법은 사환식 벤즈아미드 유도체를 투여하기 전 또는 후, 바람직하게는 사환식 벤즈아미드 유도체를 투여하기 전 또는 후 적어도 1 시간, 5 시간, 12 시간, 1 일, 1 주, 1 개월. 더욱 바람직하게는 수 개월(예, 최대 3 개월)에 실시한다.

추가의 항암 치료법이 방사선 요법인 경우, 치료하고자 하는 암의 종류에 따라서 임의의 방사선 요법 프로토콜을 사용할 수 있다. 제한하려는 의도는 아니고, 예를 들자면 X선 방사선을 조사할 수 있으며; 특히, 고에너지 메가볼트(1 MeV 에너지 이상의 방사선)를 심재성 종양을 위해 사용할 수 있으며, 전자선 및 정전압 X-선 방사선을 피부암을 위해 사용할 수 있다. 감마선 방출 방사성동위원소, 액티네 라듐, 코발트 및 다른 원소의 방사성 동위원소를 사용할 수 있다.

또한, 화학요법 또는 방사선요법으로 부정적인 부작용이 생기는 경우 화학요법 또는 방사선요법의 대안법으로서 치료할 피험체에서 사환식 벤즈아미드 유도체를 사용하여 암을 치료하는 방법을 제공한다. 치료할 피험체는, 경우에 따라서, 어떤 치료가 허용가능하거나 관용되는 것으로 밝혀졌는지에 따라서 수술, 방사선요법 또는 면역요법과 같은 또 다른 항암 치료법으로 치료할 수 있다.

특정 암, 비제한적인 예로서 백혈병 및 림프종의 치료를 위해서와 같은 목적으로, 사환식 벤즈아미드 유도체를 시험관내 또는 생체의 방식으로 사용할 수 있으며, 상기 치료는 자가 줄기 세포 이식을 포함한다. 이 방법은, 동물의 자가 조혈 줄기 세포를 수거하여 모든 암세포를 제거하고, 고 용량의 사환식 벤즈아미드 유도체 및/또는 고 선량의 방사선요법을 실시하여 환자의 남은 골수 세포군을 제거하고, 줄기 세포 이식편을 다시 동물 내에 주입하는, 다단계 과정을 포함할 수 있다. 골수 작용이 복구되고 피험체가 회복되는 동안 보완적인 관리가 필요하다.

사환식 벤즈아미드 유도체와 다른 치료제는 부가적으로, 또는 일 구체예에서는 상승적으로 작용할 수 있다. 일 구체예에서, 사환식 벤즈아미드 유도체를 또 다른 치료제와 동시에 투여한다. 일 구체예에서, 사환식 벤즈아미드 유도체 유효량과 또 다른 치료제 유효량을 포함하는 조성물을 투여할 수 있다. 대안적으로, 사환식 벤즈아미드 유도체 유효량을 포함하는 조성물과 또 다른 치료제 유효량을 포함하는 상이한 조성물을 동시에 투여할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 사환식 벤즈아미드 유도체 유효량을, 또 다른 치료제 유효량의 투여 전 또는 후에 투여한다. 본 구체예에서, 다른 치료제가 치료 효과를 발휘하는 동안 사환식 벤즈아미드 유도체를 투여하거나, 또는, 사환식 벤즈아미드 유도체가 병태의 치료 또는 예방을 위한 예방 또는 치료 효과를 발휘하는 동안 다른 치료제를 투여한다.

본 발명의 조성물은 사환식 벤즈아미드 유도체 또는 약학적 허용염과 약학적 허용 담체 또는 비히클의 혼합을 포함하는 방법으로 제조한다. 화합물(또는 염)과 약학적 허용 담체 또는 비히클을 혼합하기 위해 공지된 방법을 사용하여 혼합을 실시할 수 있다. 일 구체예에서, 사환식 벤즈아미드 유도체 또는 이 화합물의 약학적 허용염이 조성물 내에 유효량으로 존재한다.

4.17.3 키트

본 발명은 피험체에의 사환식 벤즈아미드 유도체의 투여를 간편하게 할 수 있는 키트를 포함한다.

본 발명의 전형적인 키트는 사환식 벤즈아미드 유도체의 단위 제형을 포함한다. 일 구체예에서, 단위 제형은, 유효량의 사환식 벤즈아미드 유도체 및 약학적 허용 담체 또는 비히클을 포함하는, 멸균 상태일 수 있는 용기이다. 키트는 병태의 치료 또는 예방을 위한 사환식 벤즈아미드 유도체의 용도를 지시한 라벨 또는 인쇄된 설명서를 추가로 포함할 수 있다. 또한, 키트는 또 다른 치료제의 단위 제형, 예컨대 다른 치료제 유효량을 포함하는 용기를 추가로 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 키트는 사환식 벤즈아미드 유도체 유효량과 또 다른 치료제 유효량을 함유하는 용기를 포함한다. 다른 치료제의 예는 상기 언급한 것들을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

본 발명의 키트는 단위 제형을 투여하는 데 유용한 장치를 추가로 포함할 수 있다. 그러한 장치의 예는 주사기, 점적 주입 용 백(drip bag), 패치, 흡입기 및 관장 백을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

실시예

하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위한 것으로서, 본 명세서에 개시되어 청구되는 본 발명을 특별히 제한하는 것으로 해석하면 안되는 것은 당연하다. 당업자의 지식 범위 내에 있는, 이미 알려져 있거나 또는 나중에 개발될 모든 등가의 치환과 조제물의 변화 또는 실험 디자인의 약간의 변화를 비롯한 본 발명의 변형은 통합된 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 이해해야 한다.

5. 실시예

5.1.1 실시예 1: 예시적인 사환식 벤즈아미드 유도체의 제조

5.1.2 일반 방법

Varian 300 MHz 분광기를 사용하여 양성자 NMR 스펙트럼을 얻고, 화학 변동값(chemical shift values) (δ)을 ppm 단위로 보고한다. 실리카겔 60 F-254로 사전코팅된 TLC 플레이트를 사용하여 TLC를 실시하고, 사전코팅된 Whatman 60A TLC 플레이트를 사용하여 분취용(preparative) TLC를 실시하였다. 모든 중간체 및 최종 화합물을, ^1H NMR 및 MS 데이터를 기초로 특성 규명하였다.

a) 4-페닐-3-이소쿠마린카르복실산 (3a)의 제조:

Natsugary 등의 문헌[J Med. Chem. 38, 3106-3120 (1995)]에 개시된 절차에 따라서, 화합물 **3a** (반응식 1)를 합성하였다. DMF (250 ml) 중 **1a** (33.9 g, 0.15 mol) (반응식 1), 탄산칼륨 (41.4 g, 0.3 mol) 및 디에틸 브로모말로네이트 (28.17 ml, 0.165 mol) 현탁액을 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 그 다음, 냉수를 사용하여 반응 혼합물을 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트층을 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공에서 농축하여 미정제 잔류물을 얻었으며, 여기에 빙초산 (1.0 l) 및 진한 HCl (800 ml)을 첨가하였다. 생성된 용액을 6 시간 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 얼음물에 부었다. 고형 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공을 이용하여 건조하여 백색 고체로서 화합물 **3a**를 얻었다. 수율 = 32.6 g (84%).

b) 4-페닐-3-이소퀴놀린카르복실산 (4a)의 제조 (반응식 1):

암모니아-메탄올 (7 N, 125 ml) 중 **3a** (1.4 g, 0.0052 mol)의 교반된 현탁액을 23 시간 동안 가열 환류시킨 다음, 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축하고, 얻어진 잔류물을 10% 수성 HCl로 산성화하였다. 생성된 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조하여 화합물 **4a**를 얻었다. 수율 = 1.225 g (89%).

c) 6H,7-옥소인데노[2,1-c]이소퀴놀린 (5a)의 제조 (반응식 1):*PPA를 사용한 경우:*

크실렌 (20 ml) 중 화합물 **4a** (0.225 g, 0.85 mmol)의 교반 현탁액에 인산 (0.600 g)을 첨가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 6 시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 진공에서 농축하여 미정제 잔류물을 얻었으며, 이를 얼음에 부었다. 생성되는 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조하여 화합물 **5a**를 얻었다. 수율 = 155 mg (74%).

클로로설포산을 이용한 경우:

유사하게, 화합물 **4a** (500 mg, 0.0019 mol)를 0°C에서 5분간 클로로설포산 (2.5 ml) 중에 현탁시키고, 반응 혼합물을 5 분간 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물이 균질해지면, 얼음 위에 서서히 부었다. 생성되는 적색 고체 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조하여 화합물 **5a**를 얻었다. 수율 = 395 mg(85%).

d) (5a)의 6H,7H-히드록시인데노[2,1-c]이소퀴놀린-5-온 (6a) (화학식 IIa의 화합물)로의 환원 (반응식 1):

메탄올 (25 ml) 중 **5a** (1.0 g, 4.0 mmol)의 교반 현탁액에 고체 수소화붕소나트륨 (385 mg)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 15 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 냉각된 1N HCl 용액에 붓고, 생성되는 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조하여 화합물 **6a** (화학식 IIa)를 얻었다. 수율 = 0.940 g (93%).

e) 5-옥소-5,7-디히드로-6H-인데노[2,1-c]이소퀴놀린-9-설포닐 클로라이드 (10a)의 제조 (반응식 1):

화합물 **9a** (210 mg, 0.9 mmol)를, 0°C에서 5분 및 실온에서 5분간 클로로설포산 용액(2.0 ml)에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물이 균질해지면, 얼음에 서서히 부었다. 침전된 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 건조하여 화합물 **10a** (180 mg, 60%)를 얻었다.

f) 5-옥소-5,7-디히드로-6H-인데노[2,1-c]이소퀴놀린-9-설포산 (3-모르폴린-4-일-프로필)-아미드 (11a) (반응식 1):

염화메틸렌 (10 ml) 중 **10a** (110 mg, 0.33 mmol)의 현탁액을, 4-(3-모르폴리노)-1-프로필아민 (240 mg, 1.66 mmol) 및 트리에틸아민 (1 당량)으로 처리하고, 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성되는 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 침전된 고체를 여과하고, 에테르로 세척하고, 건조하여 화합물 **11a**를 얻었다. 수율 = 65 mg (45%).

g) 2-(브로모-메톡시카르보닐-메틸)-벤조산 메틸 에스테르(α -브로모디메틸호모프탈레이트) (13a)의 제조 (반응식 2):

디메틸호모프탈레이트 (83.1 g, 알드리치 케미칼 캄파니)를 디클로로메탄 (2 l) 중에 용해시키고, N-브로모숙신이미드 (121 g, 1.7 당량)를 첨가하였다. 생성되는 현탁액을 500 wt 석영-할로젠 램프로 18 시간 동안 조사하고, 반응 혼합물을 환류시켰다. 반응 혼합물을 포화된 수성 중탄산나트륨 (4 l), 포화된 수성 중아황산나트륨 (2 l), 및 포화된 수성 염화나트륨 (2 l)으로 순차 세척하였다. 유기상은, 극성 불순물을 제거하기 위해 첨가된 소량의 실리카와 함께 황산나트륨을 사용하여 건조하였다. 유기상을 여과하고, 진공에서 농축하여 화합물 **13a** (반응식 2)를 진한 오렌지색 오일로서 얻었다. 수율 = 120.3 g (100%).

h) 8-메톡시-6H-11-옥사-6-아자-벤조[a]플루오렌-5-온 (15a)의 제조 (반응식 2):

α -브로모디메틸호모프탈레이트 (**13a**) (1.16 g) 및 2-히드록시-5-메톡시-벤조니트릴 (**14b**) (0.6 g, 4 mmol, 1.0 당량)의 혼합물을 가온하여 아세트니트릴 (6 ml) 중에 용해시켰다. 이후 트리에틸아민 (5.6 ml, 10 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 비활성 대기 하에서 48 시간 동안 가열 환류시킨 다음, 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 포화된 중탄산나트륨 (40 ml)으로 희석하고, 생성되는 현탁액을 2 시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 생성되는 필터케이크를 1N HCl (2 x 50 ml), 아세트니트릴 (2 x 50 ml) 및 디클로로메탄 (50 ml)으로 차례로 세척한 다음, 50°C의 진공 오븐에서 3일간 건조하여 백색 고체로서 화합물 **15a**를 얻었다. 수율 = 0.81 mg (76%).

i) 8-히드록시-6H-11-옥사-6-아자-벤조[a]플루오렌-5-온 (15b)의 제조 (반응식 2):

얼음 베스를 사용하여 8-메톡시-6H-11-옥사-6-아자-벤조[a]플루오렌-5-온 (15a) (5.0 g)을 냉각하고, 삼브롬화붕소 (염화메틸렌 중 1 M, 95 ml, 95 mmol, 5 당량)를 질소 하에 정상 스트림으로 첨가하였다. 2 시간 동안 비활성 대기 하에 반응을 가열 환류시킨 다음, 실온으로 냉각하고 물(150 ml)에 부었다. 생성되는 현탁액을 1 시간 동안 교반하고, 여과하고, 고체를 물(2 x 200 ml)로 세척하였다. 그 다음 고체를 5 N 수산화나트륨(600 ml)에 현탁시키고 가열하였다. 얼음 베스를 이용하여 생성되는 용액을 0°C로 냉각하고, 진한 HCl을 사용하여 용액의 pH를 1로 산성화하였다. 생성된 침전물을 진공 여과하고, 고체를 물(3 x 300 ml), 및 디에틸 에테르 (300 ml)로 순차 세척한 다음, 50°C의 진공 오븐에서 밤새 건조하여 화합물 15b를 회색 고체로서 얻었다. 수율 = 4.74 g (100%).

j) 6H-11-옥사-6-아자-벤조[a]플루오렌-5-온 (15c)의 제조:

실시에 h의 방법을 사용하고 화합물 14b 대신에 2-히드록시-벤조니트릴 (14a)을 사용하여, 화합물 15c를 제조하였다.

k) 9-메톡시-6H-11-옥사-6-아자-벤조[a]플루오렌-5-온 (15d)의 제조:

실시에 h의 방법을 사용하고 화합물 14b 대신에 2-히드록시-4-메톡시-벤조니트릴 (14c)을 사용하여, 화합물 15d를 제조하였다.

l) 9-히드록시-6H-11-옥사-6-아자-벤조[a]플루오렌-5-온 (15e)의 제조:

실시에 i의 방법을 사용하고 화합물 15a 대신에 화합물 15d를 사용하여, 화합물 15e를 제조하였다.

m) 화합물 16a의 제조 (반응식 2):

아세톤 (4 ml) 중 화합물 15b (0.755 mmol) 용액에 2-브로모아세트산 (2.1 당량) 및 탄산칼륨 (1.04 g, 10 당량)을 첨가하였다. 생성되는 혼합물은 질소 대기 하에 15 시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 1N 수산화나트륨 20 ml에 붓고, 0.5 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 고체를 10 ml 부피의 물로 2회 세척한 다음, 20 ml의 1N 수성 염산 중에서 1 시간 동안 교반하였다. 고체를 진공 여과하고, 10 ml의 물로 2회, 10 ml의 에테르로 2회 세척하고, 진공에서 건조하여 화합물 16a를 75% 수율로 얻었다.

n) 화합물 16b의 제조:

실시에 m의 방법을 사용하고 2-브로모아세트산 대신에 3-브로모-1-프로판올을 사용하여, 화합물 15b로부터 화합물 16b를 제조하였다.

o) 화합물 16c의 제조:

실시에 m의 방법을 사용하고 2-브로모아세트산 대신에 5-브로모-1-펜탄올을 사용하여, 화합물 15b로부터 화합물 16c를 제조하였다.

p) 화합물 16d의 제조:

실시에 m의 방법을 사용하고 2-브로모아세트산 대신에 6-브로모-1-헥산올을 사용하여, 화합물 15b로부터 화합물 16d를 제조하였다.

q) 화합물 16e의 제조:

실시에 m의 방법을 사용하고 2-브로모아세트산 대신에 5-브로모-1-펜탄산을 사용하여, 화합물 15b로부터 화합물 16e를 제조하였다.

r) 화합물 16f의 제조:

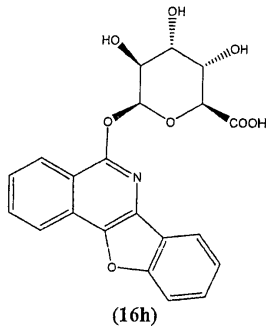
아세톤 (4 ml) 중 화합물 15c (0.755 mmol) 용액에 요오도메탄 (52 μ l, 1.1 당량) 및 탄산칼륨 (1.04 g, 10 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 15 시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 1N 수성 수산화나트륨 20 ml에 붓

고, 0.5 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 생성된 고체를 10 ml의 물로 2회 세척하고, 20 ml의 1N 수성 염산 중에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 진공 여과하고, 10 ml의 물로 2회, 10 ml의 에테르로 2회 세척하고, 진공에서 건조하여 화합물 **16f** 165 mg(78%)을 얻었다.

s) 아세트산 11-옥사-6-아자-벤조[a]플루오렌-5-일 에스테르 (16g)의 제조:

피리딘 (10 ml) 중 화합물 **15c** (500 mg, 2.13 mmol) 용액에 아세트산 무수물 (4 ml)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 9 시간 동안 100°C에서 가열한 다음, 밤새 실온으로 서서히 냉각하였다. 회전식 증발기에서 용매를 제거하고, 잔여 오일을 50 ml 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 1N 수성 염산으로 세척하고, 건조(황산나트륨)하고, 용매를 진공에서 제거하여 백색 분말로서 화합물 **16g** 308 mg (52% 수율)을 얻었다.

t) 1-(11-옥사-6-아자-벤조[a]플루오렌-5-일옥시)-β-D-글루쿠론산 (16h) 의 제조:



메틸 에스테르 중간체의 제조:

6H-11-옥사-6-아자 벤조[a]플루오렌-5-온 (**15c**) (500 mg, 2.13 mmol) (반응식 2), 탄산은 (2.35 g, 4 당량), 4 옹스트롬 분자체 (1.8 g), 및 100 ml 톨루엔을, dean-stark 트랩, 응축기 및 첨가 깔때기가 구비된 500 ml의 3목 플라스크에서 혼합하였다. 혼합물을 질소 대기 하에서 환류시키고, 증류물 30 ml를 1 시간 동안 수거하였다. 첨가 깔때기에, 25 ml 톨루엔 중에 용해된 아세트브로모-α-D-글루쿠론산 메틸 에스테르(930 mg, 1.1 당량)를 투입하고, 이 용액을 환류 반응 혼합물에 0.5 시간 동안 적하하였다. 반응 혼합물을 6시간 더 가열 환류시키고, 밤새 실온으로 서서히 냉각하였다. 생성된 현탁액을 진공 여과하여 고체를 제거하고, 필터 케이크를 100 ml의 에틸 아세테이트로 3회 세척하였다. 여과물을 회전식 증발기에서 오일로 농축하였다. 30 g의 실리카 컬럼에 오일을 직접 적재하고, 19:1 디클로로메탄:에틸 아세테이트로 용출시킨 플래시 크로마토그래피로 정제하여 중간체 화합물인 1-(11-옥사-6-아자-벤조[a]플루오렌-5-일옥시)-2,3,4-트리-O-아세틸-β-D-글루쿠론산 메틸 에스테르를 백색 분말로서 얻었다.

화합물 16h를 제공하기 위한 에스테르 가수분해:

1-(11-옥사-6-아자-벤조[a]플루오렌-5-일옥시)-2,3,4-트리-O-아세틸-β-D-글루쿠론산 메틸 에스테르 (779 mg, 1.81 mmol)를 30 ml 아세톤 중에 용해시키고, 1N 수성 수산화나트륨 8 ml와 물 12 ml를 차례로 적하하였다. 생성되는 혼합물을 0.5 시간 동안 교반하였으며, 그 동안 침전물이 형성되었다. 1N 수성 염산을 사용하여 반응 혼합물을 pH5로 적정하고 진공 여과하였다. 생성된 고체를 아세톤 30 ml로 세척하고 진공에서 건조하여 백색 분말로서 화합물 **16h** 288 mg (50%)을 얻었다.

u) 5,9-디메톡시-11-옥사-6-아자-벤조[a]플루오린 (16i):

9-메톡시-6H-11-옥사-6-아자-벤조[a]플루오린-5-온 (200 mg, 0.755 mmol)을 아세톤 4 ml 중에 현탁시키고, 이 현탁액에 요오드화메틸 (52 μl, 1.1 당량) 및 탄산칼륨 (1.04 g, 10 당량)을 첨가하였다. 질소 대기 하에 혼합물을 밤새 환류시켰다. 추가의 요오드화메틸 (25 μl, 0.5 당량) 및 아세톤 (4 ml)을 첨가하고, 질소 하에서 혼합물을 밤새 환류시켰다. 반응 혼합물을 1N 수성 수산화나트륨 20 ml에 붓고, 0.5 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 생성된 고체를 물 10 ml로 2회 세척하고, 1N 수성 염산 20 ml 중에서 1 시간 동안 교반하였다. 고체를 진공 여과하고, 물 10 ml로 2회 세척한 다음, 에테르 10 ml 부피로 2회 세척하였다. 고체를 진공에서 건조하여 백색 분말로서 화합물 **16i** 165 mg (78%)을 얻었다.

v) 화합물 16j의 제조:

실시에 **m**의 방법을 이용하고, 1) 2-브로모아세트산 대신에 3-브로모-1-프로판올을, 2) 화합물 **15b** 대신에 화합물 **15c**를 사용하여 화합물 **16j**를 제조하였다.

w) 화합물 16k의 제조:

실시에 **m**의 방법을 이용하고, 1) 2-브로모아세트산 대신에 6-브로모-1-헥산올을, 2) 화합물 **15b** 대신에 화합물 **15c**를 사용하여 화합물 **16k**를 제조하였다.

x) 9-메틸-6H-11-옥사-6,10-디아자-벤조[a]플루오렌-5-온 (26a)의 제조

DMF (15 ml) 중 α -브로모디메틸호모프탈레이트 (2.00 g, 6.97 mmol) 용액에 3-시아노-2-히드록시-6-메틸피리딘 (1.03 g, 1.1 당량) 및 탄산칼륨 (4.82 g, 5 당량)을 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 비활성 대기 하에 4 시간 동안 100°C에서 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각하고 진공에서 농축하였다. 생성되는 고체 잔류물을 1N 수성 HCl(60 ml)로 희석하고, 30분 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 고체를 물로 세척하였다. 수성 여과물을 EtOAc(2 x 50 ml)로 추출하였다. 수거한 고체를 합해진 EtOAc 추출물에 첨가하고, 생성된 용액을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하여 미정제 잔류물을 얻었다. 미정제 잔류물을 톨루엔으로부터 -20°C에서 18 시간 동안 재결정화하고, 진공 여과하고, 건조하여 백색 고체로서 화합물 **26a**를 얻었다. 수율 = 500 mg (29%).

5.1.3 실시예 2

전세포계 분석 및 정제된 효소 분석을 이용한, 배양된 대식세포에서의 PARP 활성화에 대한 예시적인 사환식 벤즈아미드 유도체의 효과

PARP를 억제하고 퍼옥시니트라이트 유도된 세포독성을 예방하는 예시적 사환식 벤즈아미드 유도체의 능력은, Virag 등의 문헌[Br. J. Pharmacol., 1999, 126(3): 769-77; and Immunology 1998, 94(3): 345-55]에 개시된 방법을 이용하여 입증하였다. RAW 마우스 대식세포는 글루코스 함량이 높고 10% 태아 소 혈청이 보충된 DMEM 배지에서 배양하였다. 12웰 플레이트에서 80% 융합성(confluence)으로 세포를 이용하였다. 다양한 농도(100 nM~1 μ M)의 사환식 벤즈아미드 유도체로 10분 동안 세포를 전처리하였다. DNA 단일 가닥 파괴를 유도하는 전형적 산화제인 퍼옥시니트라이트를 사용하여 PARP 활성화를 유도하였다. 인산염 완충 염수 (PBS) (pH 11.0)에서 퍼옥시니트라이트를 희석하고, 50 μ l 환괴로 세포에 부가하였다. 그 다음 20분 동안 세포를 항온처리하였다. pH 7.0에서 30분 동안 항온처리하여 퍼옥시니트라이트를 분해하고, 대조군으로서 사용하였으며, 이는 연구된 파라미터에 영향을 주지는 못하였다. 20분 항온처리 후에, 세포를 회전시키고, 배지를 흡인하고, 세포를 0.5 ml 분석 완충액(56 mM HEPES pH 7.5, 28 mM KCl, 28 mM NaCl, 2 mM MgCl₂, 0.01% w/v 디지토닌 및 0.125 μ M NAD⁺ 및 0.5 μ Ci/ml ³H-NAD⁺)에 재현탁시켰다. 분석 완충액에서 항온처리(37°C에서 10분) 후에, 다음과 같이 PARP 활성을 측정하였다: 200 μ l 얼음 냉각된 50% w/v TCA를 첨가하고 4°C에서 4 시간 동안 샘플을 항온처리하였다. 그 다음 샘플을 회전시키고(10,000 g에서 10분), 펠릿을 얼음 냉각된 5% w/v TCA로 2회 세척하고, 2% w/v SDS/0.1N NaOH 250 μ l 중에서 37°C에서 밤새 용해시켰다. 튜브 내의 내용물을 6.5 ml ScintiSafe Plus 신틸레이션 액체(Fisher Scientific)에 첨가하였으며, 액체 신틸레이션 계수기(미국 매릴랜드주 게더스버그 소재의 Wallac)를 사용하여 방사성을 측정하였다. 표 3에 제시된 결과는 예시적인 사환식 벤즈아미드 유도체가 대식세포 분석에서 PARP의 활성화를 용량 의존적 방식으로 유의적으로 억제한다는 것을 입증한다.

[표 3]

배양된 쥐 대식세포에서 PARP 활성화에 대한 신규한 각종 치환 사환식 벤즈아미드 유도체의 억제 효과

| 화합물 번호 | 1 μM에서의 PARP억제율(%) | 300 μM에서의 PARP억제율(%) | 100 μM에서의 PARP억제율(%) |
|--------|--------------------|----------------------|----------------------|
| 9a | 70 | 56 | NT |
| 11 | 70 | 9 | NT |
| 16a | 56 | 64 | 47 |
| 16b | 29 | 26 | 25 |
| 16c | 68 | 47 | 39 |
| 16d | NT | 38 | 3 |
| 16e | 57 | 56 | 33 |
| 16f | 56 | 59 | 40 |
| 16g | 67 | 66 | 40 |
| 16h | NT | 56 | 32 |
| 26a | 61 | 54 | 36 |

NT-테스트하지 않음

이어서, 선택된 사환식 벤즈아미드 유도체의 정제된 PARP 효소에 대한 억제 효능을 측정하고, 그 효능을 전형적인 기준 PARP 억제제인 3-아미노벤즈아미드의 효능과 비교하였다. 시판되는 PARP 억제 분석 키트(미국 매릴랜드주 게터스버그 소재의 Trevigen)와 함께 제공된 설명서에 따라서 96 웰 ELISA 플레이트에서 분석을 실시하였다. 간단히 요약하면, 밤새 4°C에서 웰을 1 mg/ml 히스톤(50 μl/웰)으로 코팅하였다. 플레이트를 PBS로 4회 세척한 후, Strep-Diluent (키트와 함께 공급됨) 50 μl를 첨가하여 차단하였다. 항온처리(1시간, 실온) 후에, 플레이트를 PBS로 4회 세척하였다. PARP 억제제의 적당한 희석액을, 50 μl 부피의 고 특이적 활성의 PARP 효소 및 2 x PARP 각테일 (1.95 mM NAD⁺, 50 mM 트리스 pH 8.0 중 50 μM 비오틴일화된 NAD⁺, 25 mM MgCl₂)(양자는 모두 키트와 함께 제공됨)과 합하였다. 실온에서 30분 동안 반응을 진행시켰다. PBS에서 4회 세척한 후에, 삽입된 비오틴을 퍼옥시다제-접합된 스트렙타비딘(1:500 희석액) 및 TACS 사파이어 기질로 검출하였다. 이 분석으로 대식세포계 PARP 분석 결과를 확인하였다. 예를 들어, PARP 억제제 16a는 이 분석에서 1 μM 농도에서의 PARP 활성의 억제율이 56%였으며, 따라서 이 농도에서 기준 화합물 3-아미노벤즈아미드보다 효능이 약 56,000배 더 강력하였다. 이들 결과는, 예시적인 사환식 벤즈아미드 유도체인 화합물 9a, 11, 16a-16h, 및 26a가 병태의 치료 또는 예방에 유용함을 나타내는 것이다.

본 발명의 일부 측면을 예시하기 위한 실시예에 개시된 특정 구체예에 의해 그 범위가 제한되는 것은 아니며, 기능적으로 등가인 임의의 구체예도 본 발명의 범위 내에 속한다. 실제로, 본 명세서에 제시 및 기재된 내용 외에, 본 발명의 각종 변형예가 당업자에게는 자명할 것이며, 이는 특허청구범위 내에 속하는 것이다.

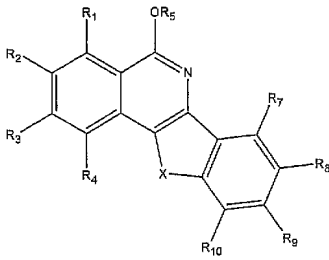
다수의 참조 문헌을 인용하였으며, 본 명세서에서 이들의 전문이 참고 인용된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물:

화학식 I



상기 화학식에서,

R₅는 -C₁-C₁₀ 알킬, 할로 치환된 (C₁-C₅ 알킬), HO 치환된 (C₁-C₅ 알킬), 카르복시 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C(O)-C₁-C₁₀ 알킬, -C(O)-아릴, -C(O)-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)-(7원 내지 10원 이환식 복소환) 또는 -글리코시드 이고;

X는 -C(O)-, -CH₂-, -CH(할로)-, -(C(OH)((CH₂)_nCH₃))-, -(C(OH)(아릴))-, -O-, -NH-, -S-, -CH(NR₁₁R₁₂)- 또는 -N(SO₂Y)-이고, 여기서 Y는 -OH, -NH₂, -(C₁-C₅ 알킬)-(3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(C₁-C₅ 알킬)-(7원 내지 10원 이환식 복소환)이고, n은 0~5의 정수이며;

R₁₁ 및 R₁₂는 독립적으로 -수소 또는 -C₁-C₉ 알킬이거나, 또는 N, R₁₁ 및 R₁₂는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하고;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₀은 독립적으로 -수소, -할로, -히드록시, -O-(C₁-C₅ 알킬), -C₁-C₁₀ 알킬, 할로 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C₂-C₁₀ 알케닐, -C₃-C₈-시클로알킬, -아릴, -NH₂, 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₅ 알킬), -OC(O)(C₁-C₅ 알킬), NO₂ 또는 -A-B이며;

A는 -SO₂-, -SO₂NH-, -NHCO-, -NHCONH-, -O-, -CO-, -OC(O)-, -C(O)O-, -CONH-, -CON(C₁-C₄ 알킬)-, -NH-, -CH₂-, -S- 또는 -C(S)-이고;

B는 -C₁-C₁₀ 알킬, -C₂-C₁₀ 알케닐, -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환), -(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C₃-C₈ 시클로알킬, -아릴, -NZ₁Z₂, -(C₁-C₅ 알킬렌)-NZ₁Z₂, 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -N(C₁-C₅ 알킬)(C₁-C₅ 알킬), -(C₁-C₅ 알킬)-(3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(C₁-C₅ 알킬)-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -(H₂NC(O)) 치환된 아릴, -(H₂NC(O)) 치환된 피리딜, -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₅ 알킬), -C(O)O-페닐 또는 -C(NH)NH₂이고, 이들 각각은 하나 이상의 -O-(C₁-C₅ 알킬), -할로, 할로 치환된 (C₁-C₅ 알킬), HO 치환된 (C₁-C₅ 알킬), 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -히드록시, -NO₂, -NH₂, -CN, -NH(C₁-C₅ 알킬), -N(C₁-C₅ 알킬)(C₁-C₅ 알킬), -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), 7원 내지 10원 이환식(bicycloheterocyclic) 아민, -C₁-C₁₀ 알킬, -C₂-C₁₀ 알케닐, -C₂-C₁₀ 알키닐, -아릴, -벤질, -(C(O)NH₂) 치환된 (C₁-C₅ 알킬), 카르복시 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C(O)OH, -C₁-C₅-알킬렌-C(O)O-(C₁-C₅ 알킬) 또는 -C₁-C₅ 알킬렌-OC(O)-(C₁-C₅ 알킬)로 비치환 또는 치환되고;

Z₁ 및 Z₂는 독립적으로 -H 또는 -C₁-C₁₀ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -OH 또는 -N(Z₃)(Z₄)로 비치환 또는 치환되고, 여기서 Z₃ 및 Z₄는 독립적으로 -H 또는 -C₁-C₅ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -히드록시 또는 -NH₂로 비치환 또는 치환되거나; 또는 N, Z₃ 및 Z₄는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하거나; 또는 N, Z₁ 및 Z₂는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성한다.

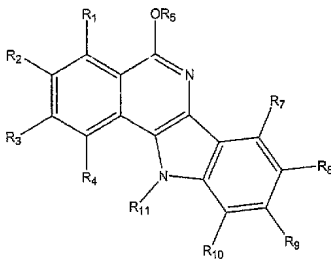
청구항 2.

제1항에 있어서, X는 -O-인 것인 화합물 또는 이의 약학적 허용염.

청구항 3.

하기 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물:

화학식 Ib



상기 화학식에서,

R₅는 -C₁-C₁₀ 알킬, 할로 치환된 (C₁-C₅ 알킬), HO 치환된 (C₁-C₅ 알킬), 카르복시 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C(O)-C₁-C₁₀ 알킬, -C(O)-아릴, -C(O)-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)-(7원 내지 10원 이환식 복소환) 또는 -글리코시드 이고;

R₁₁은 -H, -C₁-C₅ 알킬, -아릴, -C(O)-C₁-C₅ 알킬 또는 -SO₂Y이고, 여기서 Y는 -OH, -NH₂ 또는 -(C₁-C₅ 알킬)-(3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(C₁-C₅ 알킬)-(7원 내지 10원 이환식 복소환)이며;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₀은 독립적으로 -수소, -할로, -히드록시, -O-(C₁-C₅ 알킬), -C₁-C₁₀ 알킬, 할로 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C₂-C₁₀ 알케닐, -C₃-C₈-시클로알킬, -아릴, -NH₂, 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₅ 알킬), -OC(O)(C₁-C₅ 알킬), NO₂ 또는 -A-B이고;

A는 -SO₂-, -SO₂NH-, -NHCO-, -NHCONH-, -O-, -CO-, -OC(O)-, -C(O)O-, -CONH-, -CON(C₁-C₄ 알킬)-, -NH-, -CH₂-, -S- 또는 -C(S)-이고;

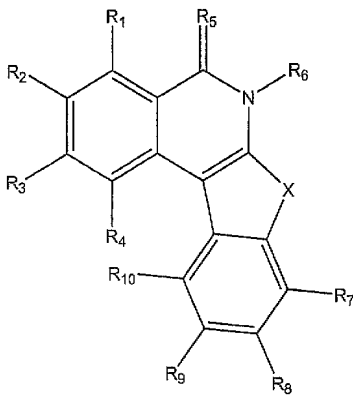
B는 -C₁-C₁₀ 알킬, -C₂-C₁₀ 알케닐, -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환), -(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C₃-C₈ 시클로알킬, -아릴, -NZ₁Z₂, -(C₁-C₅ 알킬렌)-NZ₁Z₂, 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -N(C₁-C₅ 알킬)(C₁-C₅ 알킬), -(C₁-C₅ 알킬)-(3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(C₁-C₅ 알킬)-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -(H₂NC(O)) 치환된 아릴, -(H₂NC(O)) 치환된 피리딜, -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₅ 알킬), -C(O)O-페닐 또는 -C(NH)NH₂이고, 이들 각각은 하나 이상의 -O-(C₁-C₅ 알킬), -할로, 할로 치환된 (C₁-C₅ 알킬), HO 치환된 (C₁-C₅ 알킬), 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -히드록시, -NO₂, -NH₂, -CN, -NH(C₁-C₅ 알킬), -N(C₁-C₅ 알킬)(C₁-C₅ 알킬), -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), 7원 내지 10원 이환식 복소환 아민, -C₁-C₁₀ 알킬, -C₂-C₁₀ 알케닐, -C₂-C₁₀ 알키닐, -아릴, -벤질, -(H₂NC(O)) 치환된 (C₁-C₅ 알킬), 카르복시 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C(O)OH, -C₁-C₅-알킬렌-C(O)O-(C₁-C₅ 알킬) 또는 -C₁-C₅ 알킬렌-OC(O)-(C₁-C₅ 알킬)로 비치환 또는 치환되고;

Z₁ 및 Z₂는 독립적으로 -H 또는 -C₁-C₁₀ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -OH 또는 -N(Z₃)(Z₄)로 비치환 또는 치환되고, 여기서 Z₃ 및 Z₄는 독립적으로 -H 또는 -C₁-C₅ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -히드록시 또는 -NH₂로 비치환 또는 치환되거나; 또는 N, Z₃ 및 Z₄는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하거나; 또는 N, Z₁ 및 Z₂는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성한다.

청구항 4.

하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물:

화학식 II



상기 화학식에서,

R₅는 O, NH 또는 S이고;

R₆은 -H 또는 C₁-C₄ 알킬이며;

X는 -C(O)-, -CH₂-, -CH(할로)-, -(C(OH)((CH₂)_nCH₃))-, -(C(OH)(아릴))-, -O-, -NH-, -S-, -CH(NR₁₁R₁₂)- 또는 -N(SO₂Y)-이고, 여기서 Y는 -OH, -NH₂, -(C₁-C₅ 알킬)-(3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(C₁-C₅ 알킬)-(7원 내지 10원 이환식 복소환)이고, n은 0~5의 정수이고;

R₁₁ 및 R₁₂는 독립적으로 -수소 또는 -C₁-C₉ 알킬이거나, 또는 N, R₁₁ 및 R₁₂는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하며;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₀은 독립적으로 -수소, -할로, -히드록시, -O-(C₁-C₅ 알킬), -C₁-C₁₀ 알킬, 할로 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C₂-C₁₀ 알케닐, -C₃-C₈-시클로알킬, -아릴, -NH₂, 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₅ 알킬), -OC(O)(C₁-C₅ 알킬), NO₂ 또는 -A-B이고;

A는 -SO₂-, -SO₂NH-, -NHCO-, -NHCONH-, -O-, -CO-, -OC(O)-, -C(O)O-, -CONH-, -CON(C₁-C₄ 알킬)-, -NH-, -CH₂-, -S- 또는 -C(S)-이며;

B는 -C₁-C₁₀ 알킬, -C₂-C₁₀ 알케닐, -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환), -(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C₃-C₈ 시클로알킬, -아릴, -NZ₁Z₂, -(C₁-C₅ 알킬)-NZ₁Z₂, 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -N(C₁-C₅ 알킬)(C₁-C₅ 알킬), -(C₁-C₅ 알킬)-(3원 내지 7원 단환식 복소환)

환) 또는 $-(C_1-C_5 \text{ 알킬})-(7\text{원 내지 } 10\text{원 이환식 복소환})$, $-(H_2NC(O))$ 치환된 아릴, $-(H_2NC(O))$ 치환된 피리딜, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-C(O)O-$ 페닐 또는 $-C(NH)NH_2$ 이고, 이들 각각은 하나 이상의 $-O-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-할로$, $할로$ 치환된 $(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, HO 치환된 $(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $아미노$ 치환된 $(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-히드록시$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-NH(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_5 \text{ 알킬})(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환)$, $7\text{원 내지 } 10\text{원 이환 복소환식 아민}$, $-C_1-C_{10} \text{ 알킬}$, $-C_2-C_{10} \text{ 알케닐}$, $-C_2-C_{10} \text{ 알키닐}$, $-아릴$, $-벤질$, $-(H_2NC(O))$ 치환된 $(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $카르복시$ 치환된 $(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-C(O)OH$, $-C_1-C_5\text{-알킬렌}-C(O)O-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$ 또는 $-C_1-C_5 \text{ 알킬렌}-OC(O)-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$ 로 비치환 또는 치환되고;

Z_1 및 Z_2 는 독립적으로 $-H$ 또는 $-C_1-C_{10} \text{ 알킬}$ 이며, 이는 하나 이상의 $-할로$, $-OH$ 또는 $-N(Z_3)(Z_4)$ 로 비치환 또는 치환되고, 여기서 Z_3 및 Z_4 는 독립적으로 $-H$ 또는 $-C_1-C_5 \text{ 알킬}$ 이며, 이는 하나 이상의 $-할로$, $-히드록시$ 또는 $-NH_2$ 로 비치환 또는 치환되거나; 또는 N , Z_3 및 Z_4 는 함께 $-(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환)$ 또는 $-(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)$ 을 형성하거나; 또는 N , Z_1 및 Z_2 는 함께 $-(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환)$ 또는 $-(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)$ 을 형성한다.

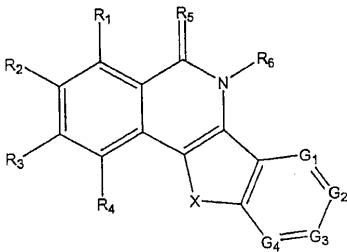
청구항 5.

제4항에 있어서, X는 CH_2- 이고, R_5 는 $-O-$ 인 것인 화합물 또는 이의 약학적 허용염.

청구항 6.

하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물:

화학식 III



상기 화학식에서,

R_5 는 O, NH 또는 S이고;

R_6 은 $-H$ 또는 $-C_1-C_4 \text{ 알킬}$ 이며;

X는 $-C(O)-$, $-CH_2-$, $-CH(할로)-$, $-(C(OH)((CH_2)_nCH_3))-$, $-(C(OH)(아릴))-$, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-CH(NR_{11}R_{12})-$ 또는 $N(SO_2Y)-$ 이고, 여기서 Y는 $-OH$, $-NH_2$, $-(C_1-C_5 \text{ 알킬})-(3\text{원 내지 } 7\text{원 단환식 복소환})$ 또는 $-(C_1-C_5 \text{ 알킬})-(7\text{원 내지 } 10\text{원 이환식 복소환})$ 이고, n은 0~5의 정수이고;

R_{11} 및 R_{12} 는 독립적으로 $-수소$ 또는 $-C_1-C_9 \text{ 알킬}$ 이거나, 또는 N , R_{11} 및 R_{12} 는 함께 $-(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환)$ 또는 $-(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)$ 을 형성하며;

G_1-G_4 중 하나는 C- R_7 이고, 나머지 G_1-G_4 는 독립적으로 N 또는 C- R_7 이고;

R_1, R_2, R_3 및 R_4 는 독립적으로 -수소, -할로, -히드록시, $-O-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-C_1-C_{10}$ 알킬, 할로 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-C_2-C_{10}$ 알케닐, $-C_3-C_8$ -시클로알킬, -아릴, $-NH_2$, 아미노 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, NO_2 또는 -A-B이며;

A는 $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHCO-$, $-NHCONH-$, $-O-$, $-CO-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-CONH-$, $-CON(C_1-C_4 \text{ 알킬})-$, $-NH-$, $-CH_2-$, $-S-$ 또는 $-C(S)-$ 이고;

B는 $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-C_2-C_{10}$ 알케닐, -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환), -(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(7원 내지 10원 이환식 복소환), $-C_3-C_8$ 시클로알킬, -아릴, $-NZ_1Z_2$, $-(C_1-C_5 \text{ 알킬렌})-NZ_1Z_2$, 아미노 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-N(C_1-C_5 \text{ 알킬})(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-(C_1-C_5 \text{ 알킬})-(3원 내지 7원 단환식 복소환)$ 또는 $-(C_1-C_5 \text{ 알킬})-(7원 내지 10원 이환식 복소환)$, $-(H_2NC(O))$ 치환된 아릴, $-(H_2NC(O))$ 치환된 피리딜, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-C(O)O-$ 페닐 또는 $-C(NH)NH_2$ 이고, 이들 각각은 하나 이상의 $-O-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, -할로, 할로 치환된 (C_1-C_5 알킬), HO 치환된 (C_1-C_5 알킬), 아미노 치환된 (C_1-C_5 알킬), -히드록시, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-NH(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_5 \text{ 알킬})(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), 7원 내지 10원 이환식 복소환 아민, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-C_2-C_{10}$ 알케닐, $-C_2-C_{10}$ 알키닐, -아릴, -벤질, $-(H_2NC(O))$ 치환된 (C_1-C_5 알킬), 카르복시 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-C(O)OH$, $-C_1-C_5$ -알킬렌- $-C(O)O-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$ 또는 $-C_1-C_5$ 알킬렌- $-OC(O)-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$ 로 비치환 또는 치환되고;

Z_1 및 Z_2 는 독립적으로 -H 또는 $-C_1-C_{10}$ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -OH 또는 $-N(Z_3)(Z_4)$ 로 비치환 또는 치환되고, 여기서 Z_3 및 Z_4 는 독립적으로 -H 또는 $-C_1-C_5$ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -히드록시 또는 $-NH_2$ 로 비치환 또는 치환되거나; 또는 N, Z_3 및 Z_4 는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하거나; 또는 N, Z_1 및 Z_2 는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하며;

각 R_7 은 독립적으로 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-O-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-S-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-SO_2NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 또는 $C(O)NH-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다.

청구항 7.

제6항에 있어서, R_6 은 수소인 것인 화합물.

청구항 8.

제6항에 있어서, R_5 는 O인 것인 화합물.

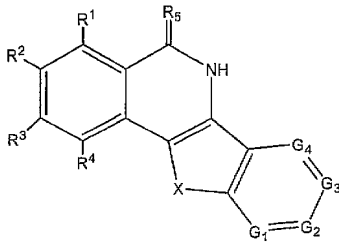
청구항 9.

제6항에 있어서, G_4 는 N인 것인 화합물.

청구항 10.

하기 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물:

화학식 IV



상기 화학식에서,

R₅는 O, NH 또는 S이고;

X는 -C(O)-, -CH₂-, -CH(할로)-, -CH(OH)-, -(C(OH)((CH₂)_mCH₃))-, -(C(OH)(아릴))-, -O-, -N(Z₅)-, -S-, -CH(NR₁₁R₁₂)- 또는 -N(SO₂Y)-이고, 여기서 Y는 -OH, -NH₂, -(C₁-C₅ 알킬)-(3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(C₁-C₅ 알킬)-(7원 내지 10원 이환식 복소환)이고, m은 0~5의 정수이며;

R₁₁ 및 R₁₂는 독립적으로 -수소 또는 -C₁-C₉ 알킬이거나, 또는 N, R₁₁ 및 R₁₂는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하고;

G₁-G₄ 중 하나는 C-R₇이고, 나머지 G₁-G₄는 독립적으로 N 또는 C-R₇이며;

R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 독립적으로 -수소, -할로, -히드록시, -O-(C₁-C₅ 알킬), -C₁-C₁₀ 알킬, 할로 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C₂-C₁₀ 알케닐, -C₃-C₈-시클로알킬, -아릴, -NH₂, 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₅ 알킬), -OC(O)(C₁-C₅ 알킬), NO₂ 또는 -A-B이고;

A는 -SO₂-, -SO₂NH-, -NHCO-, -NHCONH-, -O-, -CO-, -OC(O)-, -C(O)O-, -CONH-, -CON(C₁-C₄ 알킬)-, -NH-, -CH₂-, -S- 또는 -C(S)-이고;

B는 -C₁-C₁₀ 알킬, -C₂-C₁₀ 알케닐, -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환), -(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C₃-C₈ 시클로알킬, -아릴, -NZ₁Z₂, -(C₁-C₅ 알킬렌)-NZ₁Z₂, 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -N(C₁-C₅ 알킬)(C₁-C₅ 알킬), -(C₁-C₅ 알킬)-(3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(C₁-C₅ 알킬)-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -(H₂NC(O)) 치환된 아릴, -(H₂NC(O)) 치환된 피리딜, -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₅ 알킬), -C(O)O-페닐 또는 -C(NH)NH₂이고, 이들 각각은 하나 이상의 -O-(C₁-C₅ 알킬), -할로, 할로 치환된 (C₁-C₅ 알킬), HO 치환된 (C₁-C₅ 알킬), 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -히드록시, -NO₂, -NH₂, -CN, -NH(C₁-C₅ 알킬), -N(C₁-C₅ 알킬)(C₁-C₅ 알킬), -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), 7원 내지 10원 이환식 복소환 아민, -C₁-C₁₀ 알킬, -C₂-C₁₀ 알케닐, -C₂-C₁₀ 알킬, -아릴, -벤질, -(H₂NC(O)) 치환된 (C₁-C₅ 알킬), 카르복시 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C(O)OH, -C₁-C₅-알킬렌-C(O)O-(C₁-C₅ 알킬) 또는 -C₁-C₅ 알킬렌-OC(O)-(C₁-C₅ 알킬)로 비치환 또는 치환되고;

Z₁ 및 Z₂는 독립적으로 -H 또는 -C₁-C₁₀ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -OH 또는 -N(Z₃)(Z₄)로 비치환 또는 치환되고, 여기서 Z₃ 및 Z₄는 독립적으로 -H 또는 -C₁-C₅ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -히드록시 또는 -NH₂로 비치환

또는 치환되거나; 또는 N, Z₃ 및 Z₄는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하거나; 또는 N, Z₁ 및 Z₂는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하며;

각 R₇은 독립적으로 -H, -C₁-C₆ 알킬, -O-(C₁-C₆ 알킬), -S-(C₁-C₆ 알킬), -SO₂NH(C₁-C₆ 알킬) 또는 C(O)NH-(C₁-C₆ 알킬)이고;

Z₅는 -H, -C₁-C₅ 알킬, -(CH₂)_n-CN, -(CH₂)_n-아릴, -(CH₂)_n-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(CH₂)_n-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -(CH₂)_n-COO-(C₁-C₅ 알킬), -(CH₂)_n-COO-아릴, -(CH₂)_n-COOH, -CONH-(CH₂)_n-COOH, -CONH-(CH₂)_n-COO-(C₁-C₅ 알킬), -CONH-(CH₂)_n-아릴, -CONHNH-(C₁-C₅ 알킬), -CONHNH-아릴, -(CH₂)_n-CONH₂, -(CH₂)_n-CONH-(C₁-C₅ 알킬), -(CH₂)_n-CONH-아릴, -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-아릴, -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CONH₂, -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CONH-(C₁-C₅ 알킬), -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CON(C₁-C₅ 알킬)₂, -C(O)(CH₂)_n-(C₁-C₅ 알킬), -C(O)(CH₂)_n-아릴, -C(O)(CH₂)_n-COOH, -C(O)(CH₂)_n-COO-(C₁-C₅ 알킬), -C(O)(CH₂)_n-COO-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)(CH₂)_n-COO-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C(O)(CH₂)_n-페닐, -C(O)(CH₂)_n-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)(CH₂)_n-페닐, -C(O)(CH₂)_n-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C(O)O(CH₂)_n-페닐, -C(O)O(CH₂)_n-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)(CH₂)_n-페닐, -C(O)(CH₂)_n-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C(O)N((CH₂)_n-페닐)₂, -C(O)N((CH₂)_n-페닐)((CH₂)_q-3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)N((CH₂)_n-페닐)((CH₂)_q-7원 내지 10원 이환식 복소환), -C(O)N((CH₂)_n-(3원 내지 7원 단환식 복소환))₂, -C(O)N((CH₂)_n-7원 내지 10원 이환식 복소환)₂ 또는 -SO₂NH₂이며;

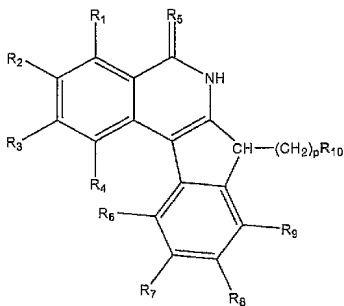
각 n은 0~10의 정수이고;

q는 0~10의 정수이다.

청구항 11.

하기 화학식 V의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물:

화학식 V



상기 화학식에서,

R₅는 O, S 또는 NH이고;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈ 및 R₉는 독립적으로 -수소, -할로, -히드록시, -NH₂NO₂ 또는 -A-B이며;

A는 $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHCO-$, $-NHCONH-$, $-O-$, $-CO-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-CONH-$, $-CON(C_1-C_4 \text{ 알킬})-$, $-NH-$, $-CH_2-$, $-S-$ 또는 $-C(S)-$ 이고;

B는 $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-C_2-C_{10}$ 알케닐, $-(\text{질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환})$, $-(\text{질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환})$, $-(3\text{원 내지 7원 단환식 복소환})$, $-(7\text{원 내지 10원 이환식 복소환})$, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, $-아릴$, $-NZ_1Z_2$, $-(C_1-C_5 \text{ 알킬렌})-NZ_1Z_2$, 아미노 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-N(C_1-C_5 \text{ 알킬})(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-(C_1-C_5 \text{ 알킬})-(3\text{원 내지 7원 단환식 복소환})$ 또는 $-(C_1-C_5 \text{ 알킬})-(7\text{원 내지 10원 이환식 복소환})$, $-(H_2NC(O))$ 치환된 아릴, $-(H_2NC(O))$ 치환된 피리딜, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-C(O)O-$ 페닐 또는 $-C(NH)NH_2$ 이고, 이들 각각은 하나 이상의 $-O-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-할로$, $할로$ 치환된 (C_1-C_5 알킬), HO 치환된 (C_1-C_5 알킬), 아미노 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-히드록시$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-NH(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_5 \text{ 알킬})(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-(\text{질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환})$, 7원 내지 10원 이환식 복소환 식 아민, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-C_2-C_{10}$ 알케닐, $-C_2-C_{10}$ 알키닐, $-아릴$, $-벤질$, $-(H_2NC(O))$ 치환된 (C_1-C_5 알킬), 카르복시 치환된 (C_1-C_5 알킬), $-C(O)OH$, $-C_1-C_5$ -알킬렌- $C(O)O-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$ 또는 $-C_1-C_5$ 알킬렌- $OC(O)-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$ 로 비치환 또는 치환되고;

Z_1 및 Z_2 는 독립적으로 $-H$ 또는 $-C_1-C_{10}$ 알킬이며, 이는 하나 이상의 $-할로$, $-OH$ 또는 $-N(Z_3)(Z_4)$ 로 비치환 또는 치환되고, 여기서 Z_3 및 Z_4 는 독립적으로 $-H$ 또는 $-C_1-C_5$ 알킬이며, 이는 하나 이상의 $-할로$, $-히드록시$ 또는 $-NH_2$ 로 비치환 또는 치환되거나; 또는 N , Z_3 및 Z_4 는 함께 $-(\text{질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환})$ 또는 $-(\text{질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환})$ 을 형성하거나; 또는 N , Z_1 및 Z_2 는 함께 $-(\text{질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환})$ 또는 $-(\text{질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환})$ 을 형성하며;

R_{10} 은 $-H$, $-C_1-C_5$ 알킬, $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n-아릴$, $-(CH_2)_n-(3\text{원 내지 7원 단환식 복소환})$, $-(CH_2)_n-(7\text{원 내지 10원 이환식 복소환})$, $-(CH_2)_n-COO-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-(CH_2)_n-COO-아릴$, $-(CH_2)_n-COOH$, $-CONH-(CH_2)_n-COOH$, $-CONH-(CH_2)_n-COO-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-CONH-(CH_2)_n-아릴$, $-CONHNH-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-CONHNH-아릴$, $-(CH_2)_n-CONH_2$, $-(CH_2)_n-CONH-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-(CH_2)_n-CONH-아릴$, $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q-아릴$, $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q-(3\text{원 내지 7원 단환식 복소환})$, $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q-(3\text{원 내지 7원 단환식 복소환})$, $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q-CONH_2$, $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q-CONH-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-(CH_2)_n-CONH-(CH_2)_q-CON(C_1-C_5 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)(CH_2)_n-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-C(O)(CH_2)_n-아릴$, $-C(O)(CH_2)_n-COOH$, $-C(O)(CH_2)_n-COO-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-C(O)(CH_2)_n-COO-(3\text{원 내지 7원 단환식 복소환})$, $-C(O)(CH_2)_n-COO-(7\text{원 내지 10원 이환식 복소환})$, $-C(O)(CH_2)_n-페닐$, $-C(O)(CH_2)_n-(3\text{원 내지 7원 단환식 복소환})$, $-C(O)(CH_2)_n-페닐$, $-C(O)(CH_2)_n-(7\text{원 내지 10원 이환식 복소환})$, $-C(O)O(CH_2)_n-페닐$, $-C(O)O(CH_2)_n-(3\text{원 내지 7원 단환식 복소환})$, $-C(O)(CH_2)_n-페닐$, $-C(O)(CH_2)_n-(7\text{원 내지 10원 이환식 복소환})$, $-C(O)N((CH_2)_n-페닐)_2$, $-C(O)N((CH_2)_n-페닐)((CH_2)_q-3\text{원 내지 7원 단환식 복소환})$, $-C(O)N((CH_2)_n-페닐)((CH_2)_q-7\text{원 내지 10원 이환식 복소환})$, $-C(O)N((CH_2)_n-(3\text{원 내지 7원 단환식 복소환}))_2$, $-C(O)N((CH_2)_n-7\text{원 내지 10원 이환식 복소환})_2$ 또는 $-SO_2NH_2$ 이며;

각 n 은 0~10의 정수이고;

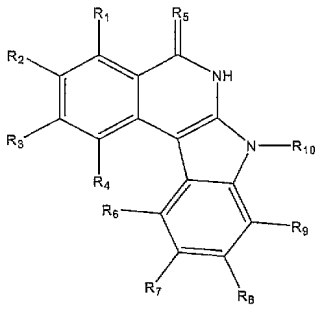
p 는 0~5의 정수로서, R_{10} 이 $-H$ 일 경우, p 는 0 이외의 정수이며;

q 는 0~10의 정수이다.

청구항 12.

하기 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물:

화학식 VI



상기 화학식에서,

R₅는 O, S 또는 NH이고;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈ 및 R₉는 독립적으로 -수소, -할로, -히드록시, -NH₂NO₂ 또는 -A-B이며;

A는 -SO₂-, -SO₂NH-, -NHCO-, -NHCONH-, -O-, -CO-, -OC(O)-, -C(O)O-, -CONH-, -CON(C₁-C₄ 알킬)-, -NH-, -CH₂-, -S- 또는 -C(S)-이고;

B는 -C₁-C₁₀ 알킬, -C₂-C₁₀ 알케닐, -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환), -(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C₃-C₈ 시클로알킬, -아릴, -NZ₁Z₂, -(C₁-C₅ 알킬렌)-NZ₁Z₂, 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -N(C₁-C₅ 알킬)(C₁-C₅ 알킬), -(C₁-C₅ 알킬)-(3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(C₁-C₅ 알킬)-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -(H₂NC(O)) 치환된 아릴, -(H₂NC(O)) 치환된 피리딜, -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₅ 알킬), -C(O)O-페닐 또는 -C(NH)NH₂이고, 이들 각각은 하나 이상의 -O-(C₁-C₅ 알킬), -할로, 할로 치환된 (C₁-C₅ 알킬), HO 치환된 (C₁-C₅ 알킬), 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -히드록시, -NO₂, -NH₂, -CN, -NH(C₁-C₅ 알킬), -N(C₁-C₅ 알킬)(C₁-C₅ 알킬), -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), 7원 내지 10원 이환식 복소환 아민, -C₁-C₁₀ 알킬, -C₂-C₁₀ 알케닐, -C₂-C₁₀ 알키닐, -아릴, -벤질, -(H₂NC(O)) 치환된 (C₁-C₅ 알킬), 카르복시 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C(O)OH, -C₁-C₅-알킬렌-C(O)O-(C₁-C₅ 알킬) 또는 -C₁-C₅ 알킬렌-OC(O)-(C₁-C₅ 알킬)로 비치환 또는 치환되고;

Z₁ 및 Z₂는 독립적으로 -H 또는 -C₁-C₁₀ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -OH 또는 -N(Z₃)(Z₄)로 비치환 또는 치환되고, 여기서 Z₃ 및 Z₄는 독립적으로 -H 또는 -C₁-C₅ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -히드록시 또는 -NH₂로 비치환 또는 치환되거나; 또는 N, Z₃ 및 Z₄는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하거나; 또는 N, Z₁ 및 Z₂는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하며;

R₁₀은 -H, -C₁-C₅ 알킬, -(CH₂)_n-CN, -(CH₂)_n-아릴, -(CH₂)_n-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(CH₂)_n-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -(CH₂)_n-COO-(C₁-C₅ 알킬), -(CH₂)_n-COO-아릴, -(CH₂)_n-COOH, -CONH-(CH₂)_n-COOH, -CONH-(CH₂)_n-COO-(C₁-C₅ 알킬), -CONH-(CH₂)_n-아릴, -CONHNH-(C₁-C₅ 알킬), -CONHNH-아릴, -(CH₂)_n-CONH₂, -(CH₂)_n-CONH-(C₁-C₅ 알킬), -(CH₂)_n-CONH-아릴, -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-아릴, -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CONH₂, -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CONH-(C₁-C₅ 알킬), -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CON(C₁-C₅ 알킬)₂, -C(O)(CH₂)_n-(C₁-C₅ 알킬), -C(O)(CH₂)_n-아릴, -C(O)(CH₂)_n-COOH, -C(O)(CH₂)_n-COO-(C₁-C₅ 알킬), -C(O)(CH₂)_n-COO-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)(CH₂)_n-COO-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C(O)(CH₂)_n-페

닐, $-C(O)(CH_2)_n$ - (3원 내지 7원 단환식 복소환), $-C(O)(CH_2)_n$ -페닐, $-C(O)(CH_2)_n$ - (7원 내지 10원 이환식 복소환), $-C(O)O(CH_2)_n$ -페닐, $-C(O)O(CH_2)_n$ - (3원 내지 7원 단환식 복소환), $-C(O)(CH_2)_n$ -페닐, $-C(O)(CH_2)_n$ - (7원 내지 10원 이환식 복소환), $-C(O)N((CH_2)_n$ -페닐)₂, $-C(O)N((CH_2)_n$ -페닐)((CH₂)_q-3원 내지 7원 단환식 복소환), $-C(O)N((CH_2)_n$ -페닐)((CH₂)_q-7원 내지 10원 이환식 복소환), $-C(O)N((CH_2)_n$ - (3원 내지 7원 단환식 복소환)₂, $-C(O)N((CH_2)_n$ -7원 내지 10원 이환식 복소환)₂ 또는 $-SO_2NH_2$ 이며;

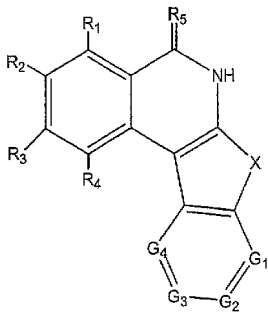
각 n은 0~10의 정수이고;

q는 0~10의 정수이다.

청구항 13.

하기 화학식 VII의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물:

화학식 VII



상기 화학식에서,

R₅는 0, NH 또는 S이고;

X는 $-C(O)-$, $-CH_2-$, $-CH(\text{할로})-$, $-CH(OH)-$, $-(C(OH)((CH_2)_mCH_3))-$, $-(C(OH)(\text{아릴})-$, $-O-$, $-N(Z_5)-$, $-S-$, $-CH(NR_{11}R_{12})-$ 또는 $-N(SO_2Y)-$ 이고, 여기서 Y는 $-OH$, $-NH_2$, $-(C_1-C_5 \text{ 알킬})-$ (3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 $-(C_1-C_5 \text{ 알킬})-$ (7원 내지 10원 이환식 복소환)이고, m은 0~5의 정수이며;

R₁₁ 및 R₁₂는 독립적으로 -수소 또는 $-C_1-C_9$ 알킬이거나, 또는 N, R₁₁ 및 R₁₂는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하고;

G₁-G₄ 중 하나는 C-R₇이고, 나머지 G₁-G₄는 독립적으로 N 또는 C-R₇이며;

R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 독립적으로 -수소, -할로, -히드록시, $-O-(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-C_1-C_{10}$ 알킬, 할로 치환된 (C₁-C₅ 알킬), $-C_2-C_{10}$ 알케닐, $-C_3-C_8$ -시클로알킬, -아릴, $-NH_2$, 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_5 \text{ 알킬})$, NO₂ 또는 -A-B이고;

A는 $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHCO-$, $-NHCONH-$, $-O-$, $-CO-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-CONH-$, $-CON(C_1-C_4 \text{ 알킬})-$, $-NH-$, $-CH_2-$, $-S-$ 또는 $-C(S)-$ 이고;

B는 $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-C_2-C_{10}$ 알케닐, -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환), -(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(7원 내지 10원 이환식 복소환), $-C_3-C_8$ 시클로알킬, -아릴, $-NZ_1Z_2$, $-(C_1-C_5 \text{ 알$

킬렌)-NZ₁Z₂, 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -N(C₁-C₅ 알킬)(C₁-C₅ 알킬), -(C₁-C₅ 알킬)-(3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(C₁-C₅ 알킬)-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -(H₂NC(O)) 치환된 아릴, -(H₂NC(O)) 치환된 피리딜, -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₅ 알킬), -C(O)O-페닐 또는 -C(NH)NH₂이고, 이들 각각은 하나 이상의 -O-(C₁-C₅ 알킬), -할로, 할로 치환된 (C₁-C₅ 알킬), HO 치환된 (C₁-C₅ 알킬), 아미노 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -히드록시, -NO₂, -NH₂, -CN, -NH(C₁-C₅ 알킬), -N(C₁-C₅ 알킬)(C₁-C₅ 알킬), -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환), 7원 내지 10원 이환식 복소환식 아민, -C₁-C₁₀ 알킬, -C₂-C₁₀ 알케닐, -C₂-C₁₀ 알키닐, -아릴, -벤질, -(H₂NC(O)) 치환된 (C₁-C₅ 알킬), 카르복시 치환된 (C₁-C₅ 알킬), -C(O)OH, -C₁-C₅-알킬렌-C(O)O-(C₁-C₅ 알킬) 또는 -C₁-C₅ 알킬렌-OC(O)-(C₁-C₅ 알킬)로 비치환 또는 치환되고;

Z₁ 및 Z₂는 독립적으로 -H 또는 -C₁-C₁₀ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -OH 또는 -N(Z₃)(Z₄)로 비치환 또는 치환되고, 여기서 Z₃ 및 Z₄는 독립적으로 -H 또는 -C₁-C₅ 알킬이며, 이는 하나 이상의 -할로, -히드록시 또는 -NH₂로 비치환 또는 치환되거나; 또는 N, Z₃ 및 Z₄는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하거나; 또는 N, Z₁ 및 Z₂는 함께 -(질소 함유 3원 내지 7원 단환식 복소환) 또는 -(질소 함유 7원 내지 10원 이환식 복소환)을 형성하며;

각 R₇은 독립적으로 -H, -C₁-C₆ 알킬, -O-(C₁-C₆ 알킬), -S-(C₁-C₆ 알킬), -SO₂NH(C₁-C₆ 알킬) 또는 C(O)NH-(C₁-C₆ 알킬)이고;

Z₅는 -H, -C₁-C₅ 알킬, -(CH₂)_n-CN, -(CH₂)_n-아릴, -(CH₂)_n-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(CH₂)_n-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -(CH₂)_n-COO-(C₁-C₅ 알킬), -(CH₂)_n-COO-아릴, -(CH₂)_n-COOH, -CONH-(CH₂)_n-COOH, -CONH-(CH₂)_n-COO-(C₁-C₅ 알킬), -CONH-(CH₂)_n-아릴, -CONHNH-(C₁-C₅ 알킬), -CONHNH-아릴, -(CH₂)_n-CONH₂, -(CH₂)_n-CONH-(C₁-C₅ 알킬), -(CH₂)_n-CONH-아릴, -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-아릴, -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CONH₂, -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CONH-(C₁-C₅ 알킬), -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_q-CON(C₁-C₅ 알킬)₂, -C(O)(CH₂)_n-(C₁-C₅ 알킬), -C(O)(CH₂)_n-아릴, -C(O)(CH₂)_n-COOH, -C(O)(CH₂)_n-COO-(C₁-C₅ 알킬), -C(O)(CH₂)_n-COO-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)(CH₂)_n-COO-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C(O)(CH₂)_n-페닐, -C(O)(CH₂)_n-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)(CH₂)_n-페닐, -C(O)(CH₂)_n-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C(O)O(CH₂)_n-페닐, -C(O)O(CH₂)_n-(3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)(CH₂)_n-페닐, -C(O)(CH₂)_n-(7원 내지 10원 이환식 복소환), -C(O)N((CH₂)_n-페닐)₂, -C(O)N((CH₂)_n-페닐)((CH₂)_q-3원 내지 7원 단환식 복소환), -C(O)N((CH₂)_n-페닐)((CH₂)_q-7원 내지 10원 이환식 복소환), -C(O)N((CH₂)_n-(3원 내지 7원 단환식 복소환))₂, -C(O)N((CH₂)_n-7원 내지 10원 이환식 복소환)₂ 또는 -SO₂NH₂이며;

각 n은 0~10의 정수이고;

q는 0~10의 정수이다.

청구항 14.

제13항에 있어서, G₁은 -N-인 것인 화합물 또는 이의 약학적 허용염.

청구항 15.

제13항에 있어서, G₁은 -C-R₇이고; R₇은 H이며; G₁은 -N-인 것인 화합물 또는 이의 약학적 허용염.

청구항 16.

제13항에 있어서, G_1 및 G_3 은 -N-인 것인 화합물 또는 이의 약학적 허용염.

청구항 17.

제13항에 있어서, R_5 는 산소인 것인 화합물 또는 이의 약학적 허용염.

청구항 18.

유효한 양의 제1항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물, 및 약학적 허용 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물.

청구항 19.

유효한 양의 제3항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물, 및 약학적 허용 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물.

청구항 20.

유효한 양의 제4항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물, 및 약학적 허용 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물.

청구항 21.

유효한 양의 제6항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물, 및 약학적 허용 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물.

청구항 22.

유효한 양의 제10항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물, 및 약학적 허용 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물.

청구항 23.

유효한 양의 제11항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물, 및 약학적 허용 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물.

청구항 24.

유효한 양의 제12항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물, 및 약학적 허용 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물.

청구항 25.

유효한 양의 제13항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물, 및 약학적 허용 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물.

청구항 26.

염증성 질환의 치료 방법으로서, 상기 염증성 질환을 치료하기에 유효한 양의 제1항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 27.

염증성 질환의 치료 방법으로서, 상기 염증성 질환을 치료하기에 유효한 양의 제3항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 28.

염증성 질환의 치료 방법으로서, 상기 염증성 질환을 치료하기에 유효한 양의 제4항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 29.

염증성 질환의 치료 방법으로서, 상기 염증성 질환을 치료하기에 유효한 양의 제6항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 30.

염증성 질환의 치료 방법으로서, 상기 염증성 질환을 치료하기에 유효한 양의 제10항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 31.

염증성 질환의 치료 방법으로서, 상기 염증성 질환을 치료하기에 유효한 양의 제11항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 32.

염증성 질환의 치료 방법으로서, 상기 염증성 질환을 치료하기에 유효한 양의 제12항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 33.

염증성 질환의 치료 방법으로서, 상기 염증성 질환을 치료하기에 유효한 양의 제13항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 34.

재관류 질환의 치료 방법으로서, 상기 재관류 질환을 치료하기에 유효한 양의 제1항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 재관류 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 35.

재관류 질환의 치료 방법으로서, 상기 재관류 질환을 치료하기에 유효한 양의 제3항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 재관류 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 36.

재관류 질환의 치료 방법으로서, 상기 재관류 질환을 치료하기에 유효한 양의 제4항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 재관류 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 37.

재관류 질환의 치료 방법으로서, 상기 재관류 질환을 치료하기에 유효한 양의 제6항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 재관류 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 38.

재관류 질환의 치료 방법으로서, 상기 재관류 질환을 치료하기에 유효한 양의 제10항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 재관류 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 39.

재관류 질환의 치료 방법으로서, 상기 재관류 질환을 치료하기에 유효한 양의 제11항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 재관류 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 40.

재관류 질환의 치료 방법으로서, 상기 재관류 질환을 치료하기에 유효한 양의 제12항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 재관류 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 41.

재관류 질환의 치료 방법으로서, 상기 재관류 질환을 치료하기에 유효한 양의 제13항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 재관류 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 42.

당뇨병 또는 당뇨병성 합병증의 치료 방법으로서, 상기 당뇨병 또는 당뇨병성 합병증을 치료하기에 유효한 양의 제1항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 당뇨병 또는 당뇨병성 합병증의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 43.

당뇨병 또는 당뇨병성 합병증의 치료 방법으로서, 상기 당뇨병 또는 당뇨병성 합병증을 치료하기에 유효한 양의 제3항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 당뇨병 또는 당뇨병성 합병증의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 44.

당뇨병 또는 당뇨병성 합병증의 치료 방법으로서, 상기 당뇨병 또는 당뇨병성 합병증을 치료하기에 유효한 양의 제4항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 당뇨병 또는 당뇨병성 합병증의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 45.

당뇨병 또는 당뇨병성 합병증의 치료 방법으로서, 상기 당뇨병 또는 당뇨병성 합병증을 치료하기에 유효한 양의 제6항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 당뇨병 또는 당뇨병성 합병증의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 46.

당뇨병 또는 당뇨병성 합병증의 치료 방법으로서, 상기 당뇨병 또는 당뇨병성 합병증을 치료하기에 유효한 양의 제10항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 당뇨병 또는 당뇨병성 합병증의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 47.

당뇨병 또는 당뇨병성 합병증의 치료 방법으로서, 상기 당뇨병 또는 당뇨병성 합병증을 치료하기에 유효한 양의 제11항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 당뇨병 또는 당뇨병성 합병증의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 48.

당뇨병 또는 당뇨병성 합병증의 치료 방법으로서, 상기 당뇨병 또는 당뇨병성 합병증을 치료하기에 유효한 양의 제12항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 당뇨병 또는 당뇨병성 합병증의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 49.

당뇨병 또는 당뇨병성 합병증의 치료 방법으로서, 상기 당뇨병 또는 당뇨병성 합병증을 치료하기에 유효한 양의 제13항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 당뇨병 또는 당뇨병성 합병증의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 50.

암의 치료 방법으로서, 상기 암을 치료하기에 유효한 양의 제1항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 51.

암의 치료 방법으로서, 상기 암을 치료하기에 유효한 양의 제3항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 52.

암의 치료 방법으로서, 상기 암을 치료하기에 유효한 양의 제4항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 53.

암의 치료 방법으로서, 상기 암을 치료하기에 유효한 양의 제6항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 54.

암의 치료 방법으로서, 상기 암을 치료하기에 유효한 양의 제10항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 55.

암의 치료 방법으로서, 상기 암을 치료하기에 유효한 양의 제11항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 56.

암의 치료 방법으로서, 상기 암을 치료하기에 유효한 양의 제12항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 57.

암의 치료 방법으로서, 상기 암을 치료하기에 유효한 양의 제13항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 58.

신부전의 치료 방법으로서, 상기 만성 신부전을 치료하기에 유효한 양의 제1항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 만성 신부전의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 59.

신부전의 치료 방법으로서, 상기 만성 신부전을 치료하기에 유효한 양의 제3항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 만성 신부전의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 60.

신부전의 치료 방법으로서, 상기 만성 신부전을 치료하기에 유효한 양의 제4항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 만성 신부전의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 61.

신부전의 치료 방법으로서, 상기 만성 신부전을 치료하기에 유효한 양의 제6항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 만성 신부전의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 62.

신부전의 치료 방법으로서, 상기 만성 신부전을 치료하기에 유효한 양의 제10항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 만성 신부전의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 63.

신부전의 치료 방법으로서, 상기 만성 신부전을 치료하기에 유효한 양의 제11항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 만성 신부전의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 64.

신부전의 치료 방법으로서, 상기 만성 신부전을 치료하기에 유효한 양의 제12항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 만성 신부전의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 65.

신부전의 치료 방법으로서, 상기 만성 신부전을 치료하기에 유효한 양의 제13항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 만성 신부전의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 66.

혈관 질환의 치료 방법으로서, 상기 혈관 질환을 치료하기에 유효한 양의 제1항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 혈관 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 67.

혈관 질환의 치료 방법으로서, 상기 혈관 질환을 치료하기에 유효한 양의 제3항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 혈관 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 68.

혈관 질환의 치료 방법으로서, 상기 혈관 질환을 치료하기에 유효한 양의 제4항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 혈관 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 69.

혈관 질환의 치료 방법으로서, 상기 혈관 질환을 치료하기에 유효한 양의 제6항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 혈관 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 70.

혈관 질환의 치료 방법으로서, 상기 혈관 질환을 치료하기에 유효한 양의 제10항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 혈관 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 71.

혈관 질환의 치료 방법으로서, 상기 혈관 질환을 치료하기에 유효한 양의 제11항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 혈관 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 72.

혈관 질환의 치료 방법으로서, 상기 혈관 질환을 치료하기에 유효한 양의 제12항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 혈관 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 73.

혈관 질환의 치료 방법으로서, 상기 혈관 질환을 치료하기에 유효한 양의 제13항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 혈관 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 74.

허혈 증상의 치료 방법으로서, 상기 허혈 증상을 치료하기에 유효한 양의 제1항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 허혈 증상의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 75.

허혈 증상의 치료 방법으로서, 상기 허혈 증상을 치료하기에 유효한 양의 제3항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 허혈 증상의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 76.

허혈 증상의 치료 방법으로서, 상기 허혈 증상을 치료하기에 유효한 양의 제4항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 허혈 증상의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 77.

허혈 증상의 치료 방법으로서, 상기 허혈 증상을 치료하기에 유효한 양의 제6항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 허혈 증상의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 78.

허혈 증상의 치료 방법으로서, 상기 허혈 증상을 치료하기에 유효한 양의 제10항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 허혈 증상의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 79.

허혈 증상의 치료 방법으로서, 상기 허혈 증상을 치료하기에 유효한 양의 제11항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 허혈 증상의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 80.

허혈 증상의 치료 방법으로서, 상기 허혈 증상을 치료하기에 유효한 양의 제12항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 허혈 증상의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 81.

허혈 증상의 치료 방법으로서, 상기 허혈 증상을 치료하기에 유효한 양의 제13항의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 수화물을 그러한 허혈 증상의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.