



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07F 15/00 (2006.01)

A61K 31/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0060091

(43) 공개일자 2007년06월12일

(21) 출원번호 10-2007-7006364

(22) 출원일자 2007년03월20일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년03월20일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2005/003242

(87) 국제공개번호 WO 2006/018649

국제출원일자 2005년08월19일

국제공개일자 2006년02월23일

(30) 우선권주장 0418643.3 2004년08월20일 영국(GB)

(71) 출원인 유니버시티 오브 코트 오브 더 유니버시티 오브 에딘버그
영국 이에이치8 9와이엘 에딘버그, 사우쓰 브리짓, 올드 칼리지

(72) 발명자 해브테마리엄 아브라하
영국 로티안 이에이치9 3제이제이 에딘버그 웨스트 마인스 로드유니버
시티 오브 에딘버그 스쿨 오브 케미스트리
새들러 피터 존
영국 로티안 이에이치9 3제이제이 에딘버그 웨스트 마인스 로드유니버
시티 오브 에딘버그 스쿨 오브 케미스트리

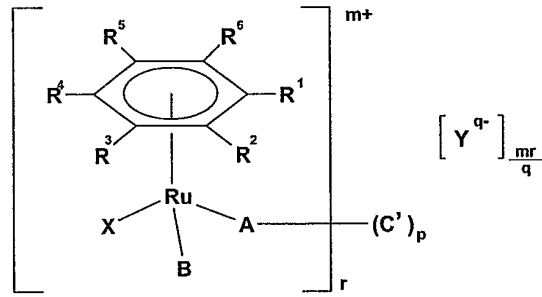
(74) 대리인 김진희
강승욱

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 아렌 루테늄(II) 화합물 및 암 요법에서의 그 용도

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 (I)의 루테늄(II) 화합물, 또는 이것의 용매화물 또는 프로드러그에 관한 것이다:



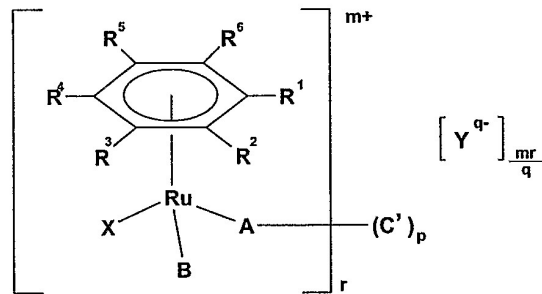
(I)

식 중, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 H, C₁₋₇ 알킬, C₅₋₂₀ 아릴, C₃₋₂₀ 헤테로사이클릴, 할로, 에스테르, 아미도, 아실, 설포, 설포아미도, 에테르, 티오에테르, 아조, 아미노로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R¹과 R²는 이들이 부착되는 고리와 함께 3-원 내지 8-원 탄소환 또는 복소환 고리를 3개까지 함유하는 포화 또는 불포화 탄소환 또는 복소환 기를 형성하고, 여기서 탄소환 또는 복소환 고리는 각각 1개 이상의 다른 탄소환 또는 복소환 고리에 융합될 수 있으며; X는 중성 또는 음하전의 N- 또는 S-도너 리간드이고; Y는 카운터이온이며; m은 0 또는 1이고; q는 1, 2 또는 3이며; C'는 2개의 A기에 결합된 C₁₋₁₂ 알킬렌이고; p는 0 또는 1이며, p가 0일 경우 r은 1이고, p가 1일 경우 r은 2이며; A 및 B는 각각 독립적으로 O-도너, N-도너 또는 S-도너 리간드이고, 서로 결합될 수 있다. 상기 화합물은 암 요법에 이용된다.

특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 (I)의 루테늄(II) 화합물, 또는 이것의 용매화물 또는 프로드러그:



(I)

식 중,

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 H, C₁₋₇ 알킬, C₅₋₂₀ 아릴, C₃₋₂₀ 헤테로사이클릴, 할로, 에스테르, 아미도, 아실, 설포, 설포아미도, 에테르, 티오에테르, 아조, 아미노로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R¹과 R²는 이들이 부착되는 고리와 함께 3-원 내지 8-원 탄소환 또는 복소환 고리를 3개까지 함유하는 포화 또는 불포화 탄소환 또는 복소환 기를 형성하고, 여기서 탄소환 또는 복소환 고리는 각각 1개 이상의 다른 탄소환 또는 복소환 고리에 융합될 수 있으며;

X는 중성 또는 음하전의 N- 또는 S-도너 리간드이고;

Y는 카운터이온이며;

m은 0 또는 1이고;

q는 1, 2 또는 3이며;

C는 2개의 A기에 결합된 C₁₋₁₂ 알킬렌이고;

p는 0 또는 1이며, p가 0일 경우 r은 1이고, p가 1일 경우 r은 2이며;

A 및 B는 각각 독립적으로 O-도너, N-도너 또는 S-도너 리간드이고, 서로 결합될 수 있다.

청구항 2.

제1항에 있어서, X는 아자이드, 이소티오시아네이트 및 임의로 치환된 피리딘 리간드로부터 선택하는 것인 화합물, 또는 이것의 용매화물 또는 프로드러그.

청구항 3.

제1항에 있어서, X는 티올레이트 리간드인 것인 화합물, 또는 이것의 용매화물 또는 프로드러그.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, A 및 B는 함께 $NR^{N4}R^{N5}-(CR^{C1}R^{C2})_n-NR^{N6}R^{N7}$ (식 중, R^{C1} 및 R^{C2}는 H 및 C₁₋₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되고, R^{N4}, R^{N5}, R^{N6} 및 R^{N7}은 H 및 C₁₋₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되며, n은 1 내지 4의 정수임)을 나타내는 것인 화합물, 또는 이것의 용매화물 또는 프로드러그.

청구항 5.

제4항에 있어서, R¹⁴ 및 R¹⁵는 모두 수소인 것인 화합물, 또는 이것의 용매화물 또는 프로드러그.

청구항 6.

제4항 또는 제5항에 있어서, n은 2인 것인 화합물, 또는 이것의 용매화물 또는 프로드러그.

청구항 7.

제4항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^{N4}, R^{N5}, R^{N6} 및 R^{N7}은 H인 것인 화합물, 또는 이것의 용매화물 또는 프로드러그.

청구항 8.

제1항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 있어서, R¹ 및 R²는 이들이 부착되는 고리와 함께 3-원 내지 8-원 탄소환 또는 복소환 고리를 함유하는 포화 또는 불포화 탄소환 또는 복소환 기를 형성하고, 여기서 탄소환 또는 복소환 고리는 각각 하나 이상의 다른 탄소환 또는 복소환 고리에 융합될 수 있는 것인 화합물, 또는 이것의 용매화물 또는 프로드러그.

청구항 9.

제8항에 있어서, R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 H인 것인 화합물, 또는 이것의 용매화물 또는 프로드러그.

청구항 10.

제1항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 있어서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 C₁₋₇ 알킬, C₅₋₂₀ 아릴, C₃₋₂₀ 헤테로사이클릴, 할로, 에스테르, 아미도, 아실, 설포, 설포아미도, 에테르, 티오에테르, 아조 및 아미노로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물, 또는 이것의 용매화물 또는 프로드러그.

청구항 11.

제10항에 있어서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 H 및 C₁₋₇ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물, 또는 이것의 용매화물 또는 프로드러그.

청구항 12.

제10항 또는 제11항에 있어서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 중 적어도 4개는 수소인 것인 화합물, 또는 이것의 용매화물 또는 프로드러그.

청구항 13.

제1항 내지 제12항 중 어느 하나의 항에 의한 화합물, 또는 이것의 용매화물 또는 프로드러그 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 조성물.

청구항 14.

치료 방법에 있어서의 제1항 내지 제12항 중 어느 하나의 항에 의한 화합물, 또는 이것의 용매화물 또는 프로드러그의 용도.

청구항 15.

암 치료용 약제의 제조에 있어서의 제1항 내지 제12항 중 어느 하나의 항에 의한 화합물, 또는 이것의 용매화물 또는 프로드러그의 용도.

청구항 16.

암을 앓고 있는 대상자의 치료 방법으로서,

상기 대상자에게 치료상 유효량의 제1항 내지 제12항 중 어느 하나의 항에 의한 화합물, 또는 이것의 용매화물 또는 프로드러그를 투여하는 단계

를 포함하는 방법.

명세서

기술분야

본 발명은 루테튬(II) 화합물, 특히 암의 치료 및/또는 예방을 위한 약제에서의 그들의 용도 및 그들의 제조방법에 관한 것이다.

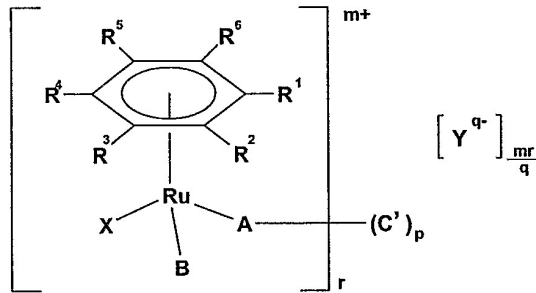
배경기술

WO 01/30790호 및 WO 02/02572호에는 암의 치료에 이용하기 위한 루테튬(II) 화합물이 개시되어 있다. 이들 화합물은 루테튬에 결합된 아렌 고리와, 기타 비아렌(non-arene) 리간드를 지닌 하프-샌드위치(half-sandwich) 화합물로서 설명될 수 있다. 이들 출원에 예시된 화합물은 리간드의 하나로서 할로 원자를 지닌다. 이론에 의해 한정하고자 하는 것은 아니지만, 할로 원자의 가수분해는 작용을 활성화시키고 그 작용을 DNA에 결합시키는 것으로 여겨진다.

발명의 상세한 설명

본 발명자들은 할로를 포함하는 많은 상이한 리간드의 가수분해 속도를 연구해왔으며, 경이롭게도 보다 긴 가수분해시간을 지닌 리간드를 함유하는 작용이 항종양 활성을 여전히 발휘하는 것을 발견하였다.

본 발명에 의하면, 하기 화학식 (I)의 루테튬(II) 화합물, 또는 이것의 용매화물 또는 프로드러그(prodrug)가 제공된다:



(I)

식 중,

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 H, C₁₋₇ 알킬, C₅₋₂₀ 아릴, C₃₋₂₀ 헤테로사이클릴, 할로, 에스테르, 아마이드, 아실, 설포, 설포아미도, 에테르, 티오에테르, 아조, 아미노로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R¹과 R²는 이들이 부착되는 고리와 함께 3-원 내지 8-원 탄소환 또는 복소환 고리를 3개까지 함유하는 포화되거나 불포화된 탄소환 또는 복소환 기를 형성하고, 여기서 탄소환 또는 복소환 고리는 각각 1개 이상의 다른 탄소환 또는 복소환 고리에 융합될 수 있으며;

X는 중성 또는 음하전의 N- 또는 S-도너 리간드이고;

Y는 카운터이온이며;

m은 0 또는 1이고;

q는 1, 2 또는 3이며;

C'는 2개의 A기에 결합된 C₁₋₁₂ 알킬렌이고;

p는 0 또는 1이며, p가 0일 경우 r은 1이고, p가 1일 경우 r은 2이며;

A 및 B는 각각 독립적으로 O-도너, N-도너 또는 S-도너 리간드이다.

p가 1일 경우, 리간드 A는 상기 화합물이 두 개의 루테튬 원자를 포함하도록 다른 리간드 A에 결합된다. 이러한 착물은 이핵 착물(dinuclear complex)이라 불린다.

리간드 A 및 B는 서로 연결될 수 있지만, 이들은 리간드 X에 결합될 수는 없다.

본 발명의 제2 양태는 상기 제1 양태의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 조성물을 제공한다.

본 발명의 제3 양태는 치료방법에 있어서의 상기 제1 양태의 화합물의 용도를 제공한다.

본 발명의 제4 양태는 암 치료용 약제의 제조에 있어서의 상기 제1 양태의 화합물의 용도를 제공한다.

본 발명의 제5 양태는 암을 앓고 있는 대상자의 치료 방법으로서 상기 대상자에게 치료상 유효량의 상기 제1 양태의 화합물을 바람직하게는 약제학적 조성물의 형태로 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

정의

N-도너 리간드: N-도너 리간드는 질소원자를 개재해서 금속원자에 결합하는 리간드이다. 이들은 당업계에서 잘 알려져 있으며, 니트릴 리간드류($N\equiv C-R$); 아조 리간드류($N=N-R$); 방향족 N-도너 리간드류; 아민 리간드류($NR^{N1}R^{N2}R^{N3}$); 아자이드(N_3^-); 시아나이드($N\equiv C^-$); 이소티오시아네이트(NCS^-)를 포함한다.

니트릴 및 아조 리간드 모두에 있어서, R은 C_{1-7} 알킬 및 C_{5-20} 아릴로부터 선택될 수 있다. 방향족 N-도너 리간드는 임의로 치환된 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 퓨린 및 피라진을 포함한다. 임의의 치환체는 시아노, 할로 및 C_{1-7} 알킬로부터 선택될 수 있다.

R^{N1} , R^{N2} 및 R^{N3} 는 H 및 C_{1-7} 알킬로부터 독립적으로 선택될 수 있고, 또는 A 및 B가 모두 아민 리간드인 경우, 각 리간드 상의 R^{N1} 은 함께 결합해서 C_{1-7} 알킬렌 사슬을 형성한다.

p가 1인 경우, 각 A 리간드 상의 R^{N2} 는 함께 결합해서 C_{1-12} 알킬렌인 C'기를 형성한다.

S-도너 리간드: S-도너 리간드는 황원자를 개재해서 금속원자에 결합되는 리간드이다. 이들은 당업계에서 잘 알려져 있으며, 티오설페이트($S_2O_3^{2-}$); 이소티오시아네이트(NCS^-); 티오시아네이트(CNS^-); 설펡사이드 리간드류($R^{S1}R^{S2}SO$); 티오에테르 리간드류($R^{S1}R^{S2}S$); 티올레이트 리간드류($R^{S1}S^-$); 설펡네이트 리간드류($R^{S1}SO_2^-$); 및 설펡네이트 리간드류($R^{S1}SO^-$)를 포함하고, 여기서 R^{S1} 및 R^{S2} 는 C_{1-7} 알킬 및 C_{5-20} 아릴로부터 독립적으로 선택되며, 이들 기는 임의로 치환되어 있을 수 있다.

O-도너 리간드: O-도너 리간드는 산소원자를 개재해서 금속원자에 결합되는 리간드이다. 이들은 당업계에서 잘 알려져 있으며, 카보네이트(CO_3^-); 카복실레이트 리간드($R^C CO_2^-$); 나이트레이트(NO_3^-); 설펡네이트(SO_4^{2-}) 및 설펡네이트($R^{S1}O_3^-$)를 포함하고, 여기서 R^C 는 C_{1-7} 알킬 및 C_{5-20} 아릴로부터 선택되며, R^{S1} 은 상기 정의된 바와 같다.

C₁₋₇ 알킬: 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "C₁₋₇ 알킬"이란 탄소 원자수가 1 내지 7개인 탄화수소 화합물의 탄소 원자로부터 수소원자를 제거함으로써 얻어진 1가 부분에 해당하는 것으로, 이것은 포화 또는 불포화(예를 들어, 부분 불포화, 완전 불포화)되어 있을 수 있다. 따라서, 용어 "알킬"은 후술하는 바와 같은 하위부류인 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐 등을 포함한다.

포화 C₁₋₇ 알킬기의 예로는 메틸(C₁), 에틸(C₂), 프로필(C₃), 부틸(C₄), 펜틸(C₅), 헥실(C₆) 및 헵틸(C₇)을 들 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

포화 직쇄 C₁₋₇ 알킬기의 예로는 메틸(C₁), 에틸(C₂), n-프로필(C₃), n-부틸(C₄), n-펜틸(아밀)(C₅), n-헥실(C₆) 및 n-헵틸(C₇)을 들 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 포화 분지쇄의 C₁₋₇알킬기의 예로는 이소-프로필(C₃), 이소-부틸(C₄), sec-부틸(C₄), tert-부틸(C₄), 이소-펜틸(C₅) 및 네오-펜틸(C₅)을 들 수 있다.

C₂₋₇ 알케닐: 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "C₂₋₇ 알케닐"은 탄소-탄소 이중결합을 1개 이상 지닌 알킬기에 해당하는 것이다. C₂₋₇ 알케닐기의 예로는 에테닐(비닐, -CH=CH₂), 1-프로페닐(-CH=CH-CH₃), 2-프로페닐(알릴, -CH=CH=CH₂), 이소프로페닐(1-메틸비닐, -C(CH₃)=CH₂), 부테닐(C₄), 펜테닐(C₅) 및 헥세닐(C₆)을 들 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

C₂₋₇ 알키닐: 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "C₂₋₇ 알키닐"은 탄소-탄소 삼중결합을 1개 이상 지닌 알킬기에 해당하는 것이다. C₂₋₇ 알키닐기의 예로는 에티닐(-C≡CH) 및 2-프로피닐(프로파길, -CH₂-C≡CH)을 들 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

C₃₋₇ 사이클로알킬: 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "C₃₋₇ 사이클로알킬"은 사이클릴기이기도 한 알킬기; 즉, 탄소환 화합물의 탄소환 고리의 치환식 고리 원자로부터 수소원자를 제거함으로써 얻어진 1가 부분에 해당하며, 여기서 탄소환 고리는 포화 또는 불포화(예를 들어, 부분 불포화, 완전 불포화)되어 있을 수 있고, 이 부분은 3 내지 7개의 탄소원자를 지닌다. 따라서, 용어 "C₃₋₇ 사이클로알킬"은 하위부류인 사이클로알케닐 및 사이클로알키닐을 포함한다. 사이클로알킬기의 예로는 포화 탄화수소 화합물[즉, 사이클로프로판(C₃), 사이클로부탄(C₄), 사이클로펜탄(C₅), 사이클로헥산(C₆), 사이클로헵탄(C₇), 메틸사이클로프로판(C₄), 디메틸사이클로프로판(C₅), 메틸사이클로부탄(C₅), 디메틸사이클로부탄(C₆), 메틸사이클로펜탄(C₆), 디메틸사이클로펜탄(C₇), 메틸사이클로헥산(C₇)]; 및 불포화 탄화수소 화합물[즉, 사이클로프로펜(C₃), 사이클로부텐(C₄), 사이클로펜텐(C₅), 사이클로헥센(C₆), 메틸사이클로프로펜(C₄), 디메틸사이클로프로펜(C₅), 메틸사이클로부텐(C₅), 디메틸사이클로부텐(C₆), 메틸사이클로펜텐(C₆), 디메틸사이클로펜텐(C₇)]로부터 유도된 것들을 들 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

본 발명의 화합물에 있어서의 알킬기는 임의로 치환되어 있을 수 있다. 치환체는 1개 이상의 추가의 알킬기 및/또는 1개 이상의 추가의 치환체, 예를 들어, C₅₋₂₀ 아릴(예를 들어, 벤질), C₃₋₂₀ 헤테로사이클릴, 시아노(-CN), 니트로(-NO₂), 하이드록실(-OH), 에스테르, 할로, 티올(-SH), 티오에테르 및 설포네이트(-S(=O)₂OR(식 중, R은 설포네이트 치환체, 예를 들어, C₁₋₇ 알킬기, C₃₋₂₀ 헤테로사이클릴기 또는 C₅₋₂₀ 아릴기, 바람직하게는 C₁₋₇ 알킬기임)) 등을 포함한다.

C₂₋₁₂ 알킬렌: 용어 "C₂₋₁₂ 알킬렌"이란 용어 "알킬"의 정의와 유사하게 정의되지만, C₂ 내지 C₁₂기를 포함하며, 사슬에 연결된 2개 이상(예를 들어, 2 내지 12개)의 탄소원자에 의해 분리된 라디칼을 지닌 2가 종이다. 바람직하게는, 알킬렌기는 직쇄 기이다. C₂₋₁₂ 알킬렌기는 알킬렌 사슬에 있어서 바람직하게는 1개 이상의 페닐렌(예를 들어, 1,4-페닐렌) 및/또는 -CONR^{1a}-기 및/또는 -NR^{2a}-기에 의해서 임의로 치환되어 있고, 여기서 R^{1a} 및 R^{2a}는 H, C₁₋₇ 알킬, C₃₋₂₀ 헤테로사이클릴 또는 C₅₋₂₀ 아릴을 독립적으로 나타낸다. 바람직하게는, R^{1a} 및 R^{2a}는 H 또는 C₁ 내지 C₃ 알킬이다.

C₅₋₂₀ 아릴: 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "C₅₋₂₀ 아릴"은 방향족 화합물의 방향족 고리 원자로부터 수소원자를 제거함으로써 얻어진 1가 부분에 해당하며, 이 부분은 3 내지 20개의 고리 원자를 지닌다. 바람직하게는 각 고리 원자는 5 내지 7개의 고리 원자를 지닌다.

본 명세서의 내용에 있어서, 접두사(예를 들어, C₃₋₂₀, C₅₋₇, C₅₋₆ 등)는 탄소원자든지 또는 헤테로원자든지 간에 고리 원자의 개수 또는 고리 원자의 개수의 범위를 의미한다. 예를 들어, 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "C₅₋₆ 아릴"은 5 또는 6개의 고리 원자를 지닌 아릴기에 해당한다.

고리 원자는 "카보아릴기"에서처럼 모두 탄소원자일 수 있다. 카보아릴기의 예로는 C₃₋₂₀ 카보아릴, C₅₋₂₀ 카보아릴, C₅₋₁₅ 카보아릴, C₅₋₁₂ 카보아릴, C₅₋₁₀ 카보아릴, C₅₋₇ 카보아릴, C₅₋₆ 카보아릴, C₅ 카보아릴 및 C₆ 카보아릴을 들 수 있다.

카보아릴기의 예로는 벤젠(즉, 페닐)(C₆), 나프탈렌(C₁₀), 아줄렌(C₁₀), 안트라센(C₁₄), 페난트렌(C₁₄), 나프타센(C₁₈) 및 피렌(C₁₆)으로부터 유래된 것을 들 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

융합된 고리를 포함하고 이중 적어도 하나가 방향족 고리인 아릴기의 예로는 인단(예를 들어, 2,3-디하이드로-1H-인덴)(C₉), 인덴(C₉), 이소인덴(C₉), 테트라린(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌(C₁₀), 아세나프텐(C₁₂), 플루오렌(C₁₃), 페날렌(C₁₃), 아세페난트렌(C₁₅) 및 아세안트렌(C₁₆)을 들 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

대안으로, 고리 원자는 "헤테로아릴기"에서처럼 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 헤테로아릴기의 예로는 C₃₋₂₀ 헤테로아릴, C₅₋₂₀ 헤테로아릴, C₅₋₁₅ 헤테로아릴, C₅₋₁₂ 헤테로아릴, C₅₋₁₀ 헤테로아릴, C₅₋₇ 헤테로아릴, C₅₋₆ 헤테로아릴, C₅ 헤테로아릴 및 C₆ 헤테로아릴을 들 수 있다.

단환식 헤테로아릴기의 예로는

N₁: 피롤(아졸)(C₅), 피리딘(아진)(C₆);

O₁: 퓨란(옥솔)(C₅);

S₁: 티오펜(티올)(C₅);

N₁O₁: 옥사졸(C₅), 이소옥사졸(C₅), 이소옥사진(C₆);

N₂O₁: 옥사디아졸(퓨라잔)(C₅);

N₃O₁: 옥사트리아졸(C₅);

N₁S₁: 티아졸(C₅), 이소티아졸(C₅);

N₂: 이미다졸(1,3-디아졸)(C₅), 피라졸(1,2-디아졸)(C₅), 피리다진(1,2-디아진)(C₆), 피리미딘(1,3-디아진)(C₆)(예를 들어, 시토신, 티민, 우라실), 피라진(1,4-디아진)(C₆);

N₃: 트리아졸(C₅), 트리아진(C₆); 및

N₄: 테트라졸(C₅)

로부터 유도된 것을 들 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

융합 고리를 포함하는 헤테로아릴기의 예로는

벤조퓨란(O₁), 이소벤조퓨란(O₁), 인돌(N₁), 이소인돌(N₁), 인돌리진(N₁), 인돌린(N₁), 이소인돌린(N₁), 퓨린(N₄)(예를 들어, 아데닌, 구아닌), 벤즈이미다졸(N₂), 인다졸(N₂), 벤즈옥사졸(N₁O₁), 벤즈이소옥사졸(N₁O₁), 벤조디옥솔(O₂), 벤조푸라잔(N₂O₁), 벤조트리아졸(N₃), 벤조티오퍼란(S₁), 벤조티아졸(N₁S₁), 벤조티아디아졸(N₂S)로부터 유도된 C₉ 헤테로아릴기(2개의 융합 고리를 지님);

크로멘(O₁), 이소크로멘(O₁), 크로만(O₁), 이소크로만(O₁), 벤조디옥산(O₂), 퀴놀린(N₁), 이소퀴놀린(N₁), 퀴놀리진(N₁), 벤조옥사진(N₁O₁), 벤조디아진(N₂), 피리도피리딘(N₂), 퀴녹살린(N₂), 퀴나졸린(N₂), 신놀린(N₂), 프탈아진(N₂), 나프티리딘(N₂), 테리딘(N₄)으로부터 유도된 C₁₀ 헤테로아릴기(2개의 융합 고리를 지님);

벤조디아제핀(N₂)으로부터 유도된 C₁₁ 헤테로아릴기(2개의 융합 고리를 지님);

카바졸(N₁), 디벤조퓨란(O₁), 디벤조티오펜(S₁), 카볼린(N₂), 페리미딘(N₂), 피리도인돌(N₂)로부터 유도된 C₁₃ 헤테로아릴기(3개의 융합 고리를 지님); 및

아크리딘(N₁), 크산텐(O₁), 티옥산텐(S₁), 옥산트렌(O₂), 페녹사티인(O₁S₁), 페나진(N₂), 페녹사진(N₁O₁), 페노티아진(N₁S₁), 티안트렌(S₂), 페난트리딘(N₁), 페난트롤린(N₂), 페나진(N₂)으로부터 유도된 C₁₄ 헤테로아릴기(3개의 융합 고리를 지님)

를 들 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

C₅₋₂₀ 아릴기는 예를 들어 C₁₋₇ 알킬, C₅₋₂₀ 아릴, C₃₋₂₀ 헤테로사이클릴, 시아노, 니트로, 하이드록실, 에스테르, 할로, 티올, 티오에테르 및 설포네이트를 포함한 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있다.

C₃₋₂₀ 헤테로사이클릴: 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "C₃₋₂₀ 헤테로사이클릴"은 복소환 화합물의 고리 원자로부터 수소원자를 제거함으로써 얻어진 1가 부분에 해당하고, 이 부분은 3 내지 20개의 고리 원자를 지니며, 이 중 1 내지 10개는 고리 헤테로원자이다. 바람직하게는, 각 고리는 3 내지 7개의 고리 원자를 지니고, 이 중 1 내지 4개는 고리 헤테로원자이다.

본 명세서의 내용에 있어서, 접두사(예를 들어, C₃₋₂₀, C₃₋₇, C₅₋₆ 등)는 탄소원자 또는 헤테로원자든지 간에 고리 원자의 개수 또는 고리 원자들의 개수의 범위를 의미한다. 예를 들어, 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "C₅₋₆ 헤테로사이클릴"은 5 또는 6개의 고리 원자를 지닌 헤테로사이클릴기에 해당한다. 헤테로사이클릴기의 예로는 C₃₋₂₀ 헤테로사이클릴, C₅₋₂₀ 헤테로사이클릴, C₃₋₁₅ 헤테로사이클릴, C₅₋₁₅ 헤테로사이클릴, C₃₋₁₂ 헤테로사이클릴, C₅₋₁₂ 헤테로사이클릴, C₃₋₁₀ 헤테로사이클릴, C₅₋₁₀ 헤테로사이클릴, C₃₋₇ 헤테로사이클릴, C₅₋₇ 헤테로사이클릴 및 C₅₋₆ 헤테로사이클릴을 들 수 있다.

단환식 헤테로사이클릴기의 예로는

N₁: 아지리딘(C₃), 아제티딘(C₄), 피롤리딘(테트라하이드로피롤)(C₅), 피롤린(예를 들어, 3-피롤린, 2,5-디하이드로피롤)(C₅), 2H-피롤 또는 3H-피롤(이소피롤, 이소아졸)(C₅), 피페리딘(C₆), 디하이드로피리딘(C₆), 테트라하이드로피리딘(C₆), 아제핀(C₇);

O₁: 옥시란(C₃), 옥세탄(C₄), 옥솔란(테트라하이드로퓨란)(C₅), 옥솔(디하이드로퓨란)(C₅), 옥산(테트라하이드로피란)(C₆), 디하이드로피란(C₆), 피란(C₆), 옥세핀(C₇);

S₁: 티란(thiirane)(C₃), 티에탄(C₄), 티올란(테트라하이드로티오펜)(C₅), 티안(테트라하이드로티오피란)(C₆), 티에판(C₇);

O₂: 디옥솔란(C₅), 디옥산(C₆) 및 디옥세판(C₇);

O₃: 트리옥산(C₆);

N₂: 이미다졸리딘(C₅), 피라졸리딘(디아졸리딘)(C₅), 이미다졸린(C₅), 피라졸린(디하이드로피라졸)(C₅), 피페라진(C₆);

N₁O₁: 테트라하이드로옥사졸(C₅), 디하이드로옥사졸(C₅), 테트라하이드로이소옥사졸(C₅), 디하이드로이소옥사졸(C₅), 모르폴린(C₆), 테트라하이드로옥사진(C₆), 디하이드로옥사진(C₆), 옥사진(C₆);

N₁S₁: 티아졸린(C₅), 티아졸리딘(C₅), 티오모르폴린(C₆);

N₂O₁: 옥사디아진(C₆);

O₁S₁: 옥사티올(C₅) 및 옥사티안(티옥산)(C₆); 및

N₁O₁S₁: 옥사티아진(C₆)

으로부터 유도된 것들을 들 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

C₃₋₂₀ 헤테로사이클릴기는 예를 들어, C₁₋₇ 알킬, C₅₋₂₀ 아릴, C₃₋₂₀ 헤테로사이클릴, 시아노, 니트로, 하이드록실, 에스테르, 할로, 티올, 티오에테르 및 설포네이트를 포함하는 1개 이상의 치환체에 의해서 임의로 치환될 수 있다.

할로: -F, -Cl, -Br 및 -I.

에스테르(카복실레이트, 카복실산 에스테르, 옥시카보닐): -C(=O)OR(식 중, R은 에스테르 치환체, 예를 들어, C₁₋₇ 알킬기, C₃₋₂₀ 헤테로사이클릴기 또는 C₅₋₂₀ 아릴기, 바람직하게는 C₁₋₇ 알킬기임). 다른 에스테르기의 예로는 -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OC(CH₃)₃ 및 -C(=O)OPh를 들 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

아미노: -NR¹R²(식 중, R¹ 및 R²는 독립적으로 아미노 치환체, 예를 들어, 수소, C₁₋₇ 알킬기(C₁₋₇알킬아미노 또는 디-C₁₋₇알킬아미노라고도 칭함), C₃₋₂₀ 헤테로사이클릴기 또는 C₅₋₂₀ 아릴기, 바람직하게는 H 또는 C₁₋₇ 알킬기이거나, 또는, "환식" 아미노기인 경우, R¹과 R²는 이들이 부착되는 질소원자와 함께 4 내지 8개의 고리 원자를 지닌 복소환을 형성함). 아미노기는 1차(-NH₂), 2차(-NHR¹) 또는 3차(-NHR¹R²)일 수 있고, 양이온 형태에 있어서, 4차(-⁺NR¹R²R³)일 수 있다. 아미노기의 예로는 -NH₂, -NHCH₃, -NHC(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -NHCH₂Ph 및 -NHPh를 들 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

환식 아미노기의 예로는 아지리디노, 아제티디노, 피롤리디노, 피페리디노, 피페라지노, 모르폴리노 및 티오모르폴리노를 들 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

아미도(카바모일, 카바밀, 아미노카보닐, 카복사미드): -C(=O)NR¹R²(식 중, R¹ 및 R²는 독립적으로 아미노기에 대해서 정의된 바와 같은 아미노 치환체임). 아미도기의 예로는 R¹과 R²가 이들이 부착되는 질소원자와 함께 예를 들어, 피페리디노카보닐, 모르폴리노카보닐, 티오모르폴리노카보닐 및 피페라지노카보닐에서처럼 복소환 구조를 형성하는 아미도기뿐만 아니라, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₂CH₃ 및 -C(=O)N(CH₂CH₃)₂를 들 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

아실(케토): $-C(=O)R$ [식 중, R은 아실 치환체, 예를 들어, C_{1-7} 알킬기(C_{1-7} 알킬아실 또는 C_{1-7} 알카노일이라고도 칭함), C_{3-20} 헤테로사이클릴기(C_{3-20} 헤테로사이클릴아실이라고도 칭함) 또는 C_{5-20} 아릴기(C_{5-20} 아릴아실이라고도 칭함), 바람직하게는 C_{1-7} 알킬기임]. 아실기의 예로는 $-C(=O)CH_3$ (아세트), $-C(=O)CH_2CH_3$ (프로피오닐), $-C(=O)C(CH_3)_3$ (t-부틸) 및 $-C(=O)Ph$ (벤조일, 페논)를 들 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

설포: $-S(=O)_2OH$, $-SO_3H$.

설포아미도(설피아모일; 설포산 아미드; 설포아미드): $-S(=O)_2NR^1R^2$ [식 중, R^1 및 R^2 는 독립적으로 아미노기에 대해서 정의된 것과 마찬가지로 아미도 치환체임]. 설포아미도기의 예로는 $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(CH_3)$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-S(=O)_2NH(CH_2CH_3)$, $-S(=O)_2N(CH_2CH_3)_2$ 및 $-S(=O)_2NHPH$ 를 들 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

에테르: $-OR$ [식 중, R은 에테르 치환체, 예를 들어, C_{1-7} 알킬기(C_{1-7} 알콕시기라고도 칭함), C_{3-20} 헤테로사이클릴기(C_{3-20} 헤테로사이클릴옥시기라고도 칭함) 또는 C_{5-20} 아릴기(C_{5-20} 아릴옥시기라고도 칭함), 바람직하게는 C_{1-7} 알킬기임].

티오에테르(설피아이드): $-SR$ [식 중, R은 티오에테르 치환체, 예를 들어, C_{1-7} 알킬기(C_{1-7} 알킬티오기라고도 칭함), C_{3-20} 헤테로사이클릴기 또는 C_{5-20} 아릴기, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬기임]. C_{1-7} 알킬티오기의 예로는 $-SCH_3$ 및 $-SCH_2CH_3$ 를 들 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

아조: $-N=N-R$ [식 중, R은 아조 치환체, 예를 들어, C_{1-7} 알킬기, C_{3-20} 헤테로사이클릴기 또는 C_{5-20} 아릴기, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬기임]. 아조기의 예로는 $-N=N-CH_3$ 및 $-N=N-Ph$ 를 들 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

복소환 고리: 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "복소환 고리"란 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-(바람직하게는 5-, 6- 또는 7-)원 포화되거나 불포화된 고리를 의미하며, 이것은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 방향족 또는 비방향족, 예를 들어, 인돌일 수 있다(전술한 내용 참조).

탄소환 고리: 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "탄소환 고리"란 포화되거나 불포화된 고리를 의미하며, 이것은 3 내지 8개의 탄소원자(바람직하게는 5 내지 7개의 탄소원자)를 함유하는 방향족 또는 비방향족일 수 있고, 예를 들어, 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산 및 사이클로헵탄을 포함한다(전술한 내용 참조).

기타 형태를 포함하는 것

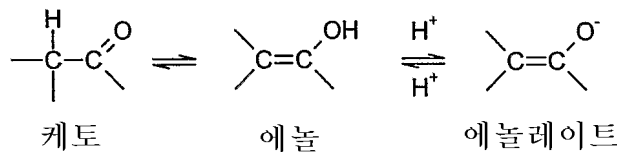
다른 언급이 없는 한, 상기에 포함되는 것은 이들 치환체의 잘 알려진 이온성, 용매화물 및 보호된 형태이다. 예를 들어, 카복실산($-COOH$)에 관한 것은 통상의 보호된 형태뿐만 아니라 그의 음이온(카복실레이트) 형태($-COO^-$) 또는 용매화물도 포함한다. 마찬가지로, 아미노기에 관한 것은 아미노기의 통상의 보호된 형태뿐만 아니라 아미노기의 양자화 형태($-N^+HR^1R^2$) 또는 용매화물을 포함한다. 마찬가지로, 하이드록실기에 관한 것은 통상의 보호된 형태뿐만 아니라 그의 음이온 형태($-O^-$)도 포함한다.

이성질체

임의의 화합물은 시스- 및 트랜스-형태; E- 및 Z-형태; c-, t- 및 r-형태; 엔도- 및 엑소-형태; R-, S- 및 메조-형태; D- 및 L-형태; d- 및 l-형태; (+) 및 (-)형태; 케토-, 에놀- 및 에놀레이트-형태; syn- 및 anti-형태; 향사상(synclinal)-배사(anticlinal)-형태; α - 및 β -형태; 축상 및 수평방향 형태; 보트-, 의자-, 비틀림(twist)-, 엔빌로프(envelope)- 및 반의자(halfchair)-형태; 및 이들의 조합 형태(이에 국한되는 것은 아님)를 비롯한 하나 이상의 특정 기하 이성질체, 광학 이성질체, 거울상이성질체, 부분입체 이성질체, 에피머 이성질체, 아트로픽(atropic) 이성질체, 입체 이성질체, 호변 이성질체, 형태 이성질체(conformational) 또는 아노머 이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 이들은 이하 일괄적으로 "이성질체"(또는 "이성질체 형태")라 칭한다.

호변 이성질체 형태에 대해 이하에 설명하는 것을 제외하고, 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "이성질체"로부터 구체적으로 배제되는 것은 구조(또는 구성) 이성질체(즉, 단지 공간에서 원자의 위치에 의한 것보다는 오히려 원자간의 관계가 다른 이성질체)임에 유의해야 한다. 예를 들어, 메톡시기 -OCH₃에 관한 것은 그의 구조 이성질체인 하이드록시메틸기 -CH₂OH에 관한 것으로 추론해서는 안된다. 마찬가지로, 오르토-클로로페닐에 관한 것은 그의 구조 이성질체인 메타-클로로페닐에 관한 것으로 추론해서는 안된다. 하지만, 구조의 부류에 관한 것은 그 부류에 속하는 구조적 이성질체 형태를 잘 포함하는 것일 수 있다(예를 들어, C₁₋₇알킬은 n-프로필 및 이소-프로필을 포함하고; 부틸은 n-, 이소-, sec- 및 tert-부틸을 포함하며; 메톡시페닐은 오르토-, 메타- 및 파라-메톡시페닐을 포함한다).

상기 예외는 호변 이성질체 형태, 예를 들어, 이하의 호변 이성질체 쌍, 즉, 케토/에놀(이하에 예시됨), 이민/엔아민, 아미드/이미노 알코올, 아미딘/아미딘, 니트로소/옥심, 티오케톤/엔에티올, N-니트로소/하이드록시아조 및 니트로/aci-니트로에서처럼, 예를 들어, 케토-, 에놀- 및 에놀레이트-형태에 해당하는 것은 아니다.



단, 용어 "이성질체"에 구체적으로 포함되는 것은 1개 이상의 동위원소 치환에 의한 화합물이다. 예를 들어, H는 ¹H, ²H (D) 및 ³H(T)를 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있고; C는 ¹²C, ¹³C 및 ¹⁴C를 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있으며; O는 ¹⁶O 및 ¹⁸O를 포함하는 임의의 동위원소 형태 동일 수 있다.

다른 언급이 없는 한, 특정 화합물에 관한 것은 그의 라세미 및 기타 혼합물, 예를 들어, 하나의 거울상 이성질체 내에 풍부한 혼합물을 (전체적으로 또는 부분적으로) 포함하는 이러한 모든 이성질체 형태를 포함한다. 이러한 이성질체 형태의 제조(예를 들어, 비대칭 합성) 및 분리(예를 들어, 분별 결정 및 크로마토그래피 수단) 방법은 당업계에 공지되어 있거나 또는 공지된 방식에서 본 명세서에 기재된 방법 또는 공지의 방법을 적용시킴으로써 용이하게 얻어진다.

용매화물

활성 화합물의 대응하는 용매화물을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것은 편리하고 바람직할 수 있다. 용어 "용매화물"은 본 명세서에서는 통상의 의미에 있어서 용질(예를 들어, 활성 화합물, 활성 화합물의 염)과 용매의 복합체를 의미하는 것으로 이용된다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 통상 수화물, 예를 들어, 1-수화물, 2-수화물, 3-수화물 등을 의미할 수 있다.

다른 언급이 없는 한, 특정 화합물에 관한 것도 그의 용매화물 형태를 포함한다.

화학적으로 보호된 형태

화학적으로 보호된 형태의 활성 화합물을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것은 편리하거나 바람직할 수 있다. 용어 "화학적으로 보호된 형태"는 본 명세서에서는 통상의 화학적 의미로 사용되며, 1개 이상의 반응성 작용기가 특정 조건(예를 들어, pH, 온도, 방사선, 용매 등)하에서 바람직하지 않은 화학 반응으로부터 보호되는 화합물에 해당한다. 실제로, 잘 알려진 화학적 방법은 특정 조건하에서 반응성일 수 있는 작용기에 역으로 비반응성을 부여하는 데 이용된다. 화학적으로 보호된 형태에 있어서, 1개 이상의 반응성 작용기는 보호되거나 보호중인 기의 형태(은폐되거나 은폐중인 기 또는 차단되거나 차단 중인 기로서도 알려짐)이다. 반응성 작용기를 보호함으로써, 다른 비보호된 반응성 작용기를 포함하는 반응이 해당 보호된 기에 악영향을 미치는 일 없이 수행될 수 있고; 보호중인 기는 분자의 나머지에 실질적으로 악영향을 미치는 일 없이 통상 후속의 단계에서 제거될 수 있다. 이에 대해서는 예를 들어, 문헌[*Protective Groups in Organic Synthesis*(T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999)]을 참조하면 된다.

다른 언급이 없는 한, 특정 화합물에 관한 것도 그의 화학적으로 보호된 형태를 포함한다.

이러한 광범위한 각종 "보호", "차단" 또는 "은폐" 방법은 널리 이용되며 유기합성에서 잘 알려져 있다. 예를 들어, 모두 특정 조건하에서 반응성일 수 있는 2개의 비등가 반응성 작용기는 작용기 중 하나를 "보호", 따라서 특정 조건하에서 비반응

성이 되도록 유도될 수 있고; 그와 같이 보호된 화합물은 단지 하나의 반응성 작용기를 효과적으로 지니는 반응물로서 사용될 수 있다. 원하는 반응(다른 작용기를 포함하는)이 종결된 후, 보호된 기는 "탈보호"되어 그의 원래의 작용성을 회복할 수 있다.

예를 들어, 하이드록시기는 에테르(-OR) 또는 에스테르(-OC(=O)R)로서, 예를 들어, t-부틸 에테르; 벤질, 벤즈하이드릴(디페닐메틸) 또는 트리틸(트리페닐메틸) 에테르; 트리메틸실릴 또는 t-부틸디메틸실릴 에테르; 또는 아세틸 에스테르(-OC(=O)CH₃, -OAc)로서 보호될 수 있다.

예를 들어, 알데하이드 또는 케톤기는 각각 아세탈(R-CH(OR)₂) 또는 케탈(R₂C(OR)₂)로서 보호될 수 있고, 이때 카보닐기(>C=O)는 예를 들어, 1차 알코올과의 반응에 의해 디에테르(>C(OR)₂)로 전환된다. 알데하이드 또는 케톤기는 산의 존재 하에 대과잉의 물을 이용해서 가수분해에 의해 용이하게 재생된다.

예를 들면, 아민기는 예를 들어, 아마이드(-NRCO-R) 또는 우레탄(-NRCO-OR)으로서, 예를 들어, 메틸 아마이드(-NHCO-CH₃); 벤질옥시 아마이드(-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz)로서; t-부톡시 아마이드(-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc)로서; 2-비페닐-2-프로폭시 아마이드(-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), 9-플루오레닐메톡시 아마이드(-NH-Fmoc)로서, 6-니트로페라트릴옥시 아마이드(-NH-Nvoc)로서, 2-트리메틸실릴에틸옥시 아마이드(-NH-Teoc)로서, 2,2,2-트리클로로에틸옥시 아마이드(-NH-Troc)로서, 알릴옥시 아마이드(-NH-Alloc)로서, 2-(페닐설폰닐)에틸옥시 아마이드(-NH-Psec)로서; 또는 적절한 경우(예를 들어, 환식 아민), 니트로사이드 라디칼(>N-O·)로서 보호될 수 있다.

예를 들면, 카복실산기는 에스테르로서, 예를 들어, C₁₋₇알킬 에스테르(예를 들어, 메틸 에스테르; t-부틸 에스테르); C₁₋₇할로알킬 에스테르(예를 들어, C₁₋₇트리할로알킬 에스테르); 트리C₁₋₇알킬실릴-C₁₋₇알킬 에스테르; 또는 C₅₋₂₀아릴-C₁₋₇알킬 에스테르(예를 들어, 벤질 에스테르; 니트로벤질 에스테르)로서; 또는 아마이드로서, 예를 들어, 메틸 아마이드로서 보호될 수 있다.

예를 들면, 티올기는 티오에테르(-SR)로서, 예를 들어, 벤질 티오에테르; 아세트아미도메틸 에테르(-S-CH₂NHC(=O)CH₃)로서 보호될 수 있다.

프로드러그

프로드러그 형태의 활성 화합물을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것은 편리하거나 바람직할 수 있다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "프로드러그"는 대사된 경우(예를 들어, 생체내) 원하는 활성 화합물을 수득하는 화합물에 해당한다. 전형적으로, 프로드러그는 비활성이거나, 또는 활성 화합물보다 덜 활성이지만, 유리한 취급성, 투여 또는 대사특성을 제공할 수 있다.

다른 언급이 없는 한, 특정 화합물에 관한 것은 그의 프로드러그도 포함한다.

예를 들어, 일부의 프로드러그는 활성 화합물의 에스테르(예를 들어, 생리학상 허용가능한 대사 불안정성 에스테르)이다. 대사 동안, 에스테르기(-C(=O)OR)는 분열되어 활성 약물을 수득한다. 이러한 에스테르는 적절하다면 모 화합물(parent compound) 중에 존재하는 다른 어떠한 반응성 기의 보호 전에 모 화합물에 있어서의 카복실산기(-C(=O)OH)의 어느 것의 에스테르화에 의해 형성될 수 있고, 그 후, 필요에 따라 탈보호할 수 있다.

이러한 대사적으로 불안정한 에스테르의 예로는 식 -C(=O)OR인 것을 들 수 있고, 여기서 R은

C₁₋₇알킬

(예를 들어, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu);

C₁₋₇아미노알킬

(예를 들어, 아미노에틸; 2-(N,N-디에틸아미노)에틸; 2-(4-모르폴리노)에틸); 및

아실옥시-C₁₋₇알킬

(예를 들어, 아실옥시메틸; 아실옥시에틸; 피발로일옥시메틸; 아세톡시메틸;

1-아세톡시에틸; 1-(1-메톡시-1-메틸)에틸-카보닐옥시에틸; 1-(벤조일옥시)에틸;

이소프로폭시-카보닐옥시메틸; 1-이소프로폭시-카보닐옥시에틸;

사이클로헥실-카보닐옥시메틸; 1-사이클로헥실-카보닐옥시에틸;

사이클로헥실옥시-카보닐옥시메틸; 1-사이클로헥실옥시-카보닐옥시에틸;

(4-테트라하이드로피라닐옥시)카보닐옥시메틸;

1-(4-테트라하이드로피라닐옥시)카보닐옥시에틸;

(4-테트라하이드로피라닐)카보닐옥시메틸; 및

1-(4-테트라하이드로피라닐)카보닐옥시에틸)이다.

또한, 일부의 프로드러그는 효소적으로 활성화되어 활성 화합물을 수득하거나, 또는 추가의 화학 반응시 활성 화합물(예를 들어, ADEPT, GDEPT, LIDEPT 등으로서)을 수득한다. 예를 들어, 프로드러그는 당 유도체 또는 기타 글리코사이드 컨쥬게이트일 수 있거나, 또는 아미노산 에스테르 유도체일 수 있다.

본 발명의 화합물의 용도

본 발명은 동물 또는 인간의 신체의 치료 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 용매화물 또는 프로드러그("활성 화합물")를 제공한다. 이러한 방법은 치료상 유효량의 활성 화합물을 바람직하게는 약제학적 조성물의 형태로 이러한 대상자에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.

병상을 치료하는 내용에 있어서 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "치료"는 일반적으로 인간이든 동물(예를 들어, 수의학적 적용에 있어서)이든지에 관계없이 예를 들어, 병상의 진행의 억제와 같은 소정의 원하는 치료효과가 얻어지는 치료 및 요법에 해당하며, 진행 속도의 감소, 진행 속도의 중지, 병상의 개선 및 병상의 치유를 포함한다. 예방법(즉, 예방)으로서의 치료도 포함된다.

본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "치료상 유효량"은 적당한 이익/유해 비율(benefit/risk ratio)에 상응하는 소정의 원하는 치료 효과를 내는 데 유효한 활성 화합물, 또는 활성 화합물을 포함하는 물질, 조성물 또는 제형의 그러한 양에 해당한다.

투여

활성 화합물 또는 상기 활성 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은, 전신/말초 또는 원하는 작용의 부위에 상관없이, 경구(예를 들어, 섭취에 의한); 국소(예를 들어, 경피, 비강내, 안구내, 구강내 및 설하를 포함함); 폐(예를 들면, 에어로졸을 이용하거나, 예를 들어 입 또는 코를 통한 흡입 또는 통기 요법에 의해); 직장; 질; 예를 들어, 피하, 피내, 근육내, 정맥내, 동맥내, 심장내, 초내, 척수내, 낭내(intracapsular), 낭하(subcapsular), 안와내, 복막내, 기관내, 표피하, 관절내, 지주막하 및 흉골내를 포함하는 주입에 의한 비경구; 예를 들어, 피하 또는 근육내에 데포(depot)의 이식에 의한 비경구를 포함하지만 이들로 한정되지 않는 임의의 편리한 투여 경로에 의해 대상자에게 투여될 수 있다.

대상자는 진핵생물, 동물, 척추 동물, 포유동물, 설치류(예를 들어, 기니아 피그, 햄스터, 래트, 마우스), 쥐과 동물(예를 들어, 마우스), 개과 동물(예를 들어, 개), 고양이과 동물(예를 들어, 고양이), 말과 동물(예를 들어, 말), 영장류, 유인원(예를 들어, 몽키(monkey) 또는 꼬리 없는 원숭이(ape)), 몽키(예를 들어, 비단털 원숭이과의 작은 원숭이(marmoset), 비비(baboon)), 꼬리 없는 원숭이(예를 들어, 고릴라, 침팬치, 오랑우탄, 기번(gibbon)) 또는 인간일 수 있다.

제제(formulations)

활성 화합물은 단독으로 투여되는 것이 가능하지만, 상기 정의된 바와 같은 적어도 1종의 활성 화합물을 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체, 아쥘반트(adjutant), 부형제, 희석제, 충전제, 완충액, 안정화제, 보존제, 활택제 또는 당업자에게 충분히 공지된 기타 물질 및 임의의 다른 치료제 또는 예방제와 함께 포함하는 약제학적 조성물(예를 들어, 제제)로서 존재하는 것이 바람직하다.

따라서, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 약제학적 조성물, 및 상기 정의된 바와 같은 적어도 1종의 활성 화합물을 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 완충액, 아쥘반트, 안정화제 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 기타 물질과 함께 혼합하는 것을 포함하는 약제학적 조성물의 제조방법을 추가로 제공한다.

본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용가능한"은 정상의 의학적 판단의 범위 내에서 과잉의 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 문제 또는 병발 없이 적당한 유익/유해 비율에 상응하는 대상자(예를 들어, 인간)의 조직과 접촉해서 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 제형(dosage form)에 해당한다. 각 담체, 부형제 등도 제제의 기타 성분과 상용가능한 의미에서 "허용가능한"이어야만 한다.

적절한 담체, 부형제 등은 표준 약제학적 교과서, 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990]에서 확인할 수 있다.

제제는 통상 단위 제형(unit dosage form)으로 제공될 수 있고, 또한, 약제학의 분야에서 잘 알려진 어떠한 방법에 의해서도 제조될 수 있다. 이러한 방법은 활성 화합물을 1종 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 혼합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제제는 활성 화합물을 담체와 균일하고 친밀하게 혼합시키거나 또는 고형 담체 또는 이들 모두를 미분하고, 이어서 필요시 제품을 정형화함으로써 제조된다.

제제는 리퀴드(liquids), 액제(solutions), 현탁제, 유제(emulsions), 엘릭실제, 시럽제, 정제, 로젠지제, 과립제, 산제, 캡슐제, 카세제, 환제, 앰플제, 좌제, 질좌제, 연고제, 젤제, 파스타제, 크림제, 스프레이제(sprays), 분무제(mists), 발포제, 로션제, 오일(oils), 거환제(boluses), 지제(electuaries) 또는 에어로졸제의 형태일 수 있다.

경구 투여(예를 들어, 섭취에 의한)에 적합한 제제는 소정량의 활성 화합물을 각각 함유하는 캡슐제, 카세제 또는 정제 등의 불연속 단위로서; 산제 또는 과립제로서; 수성 또는 비수성 액체 중의 액제 또는 현탁제로서; 또는 수중유(oil-in-water) 액체 에멀션 또는 유중수(water-in-oil) 액체 에멀션으로서; 거환제로서; 지제로서; 또는 파스타제로서 제공될 수 있다.

정제는 통상의 수단, 예를 들어, 임의로 1종 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 1종 이상의 결합제(예를 들어, 포비돈, 젤라틴, 아카시아, 소르비톨, 트래거캔스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스); 충전제 또는 희석제(예를 들어, 락토오스, 미세결정성 셀룰로오스, 인산수소칼슘); 활택제(예를 들어, 스테아르산마그네슘, 탈크, 실리카); 붕해제(예를 들어, 글리콜산 전분 나트륨, 가교 포비돈, 가교 카복시메틸셀룰로오스나트륨); 계면활성제 또는 분산제 또는 습윤제(예를 들어, 라우릴황산나트륨); 및 보존제(예를 들어, 메틸 p-하이드록시벤조에이트, 프로필 p-하이드록시벤조에이트, 소르브산)와 임의로 혼합된 분말 또는 과립 등의 자유 유동(free-flowing) 형태의 활성 화합물을 적당한 기계에서 압축함으로써 제조될 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제에 의해 습윤화된 분말 화합물의 혼합물을 적절한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다. 정제는 임의로 코팅되거나 또는 스코어링(scoring)될 수 있고, 또한, 원하는 방출 프로파일을 제공하기 위해 예를 들어, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스를 다양한 비율로 이용해서 활성 화합물의 서방성 또는 제어된 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다. 정제는 위 이외의 창자의 부분에 방출되도록 임의로 장용 코팅이 형성되어 있을 수 있다.

국소 투여(예를 들어, 경피, 비강내, 안구내, 구강내 및 설하)에 적합한 제제는 연고제, 크림제, 현탁제, 로션제, 산제, 액제, 파스타제, 젤제, 스프레이제, 에어로졸제 또는 오일로서 제제화될 수 있다. 대안적으로, 제제는 활성 화합물 및 임의로 1종 이상의 부형제 또는 희석제가 함유된 봉대 또는 반창고 등의 패치 또는 드레싱을 포함할 수 있다.

구강 내의 국소 투여에 적합한 제제는 향신료 기제, 통상의 슈크로오스 및 아카시아 또는 트래거캔스 중에 활성 화합물을 포함하는 로젠지제; 젤라틴 및 글리세린, 또는 슈크로오스 및 아카시아 등의 불활성 기제 중에 활성 화합물을 포함하는 파스틸제(pastille); 및 적절한 액체 담체 중에 활성 화합물을 포함하는 구강 세정제를 포함한다.

안구에 대한 국소 투여에 적합한 제제는 활성 화합물이 적절한 담체, 특히 활성 화합물용의 수성 용매에 용해 또는 현탁되어 있는 점안제를 포함한다.

담체가 고체인 비강 투여에 적합한 제제는 코로 들이마시는 방법, 즉 코까지 밀접하게 유지된 분말의 용기로부터 비강 경로를 통해 신속한 흡입에 의해 투여되는 예를 들어 약 20 내지 약 500 μm 범위의 입자크기를 지닌 굵은 분말(coarse powder)을 포함한다. 담체가 예를 들어 비강내 스프레이제, 점비제, 또는 흡입기(nebulizer)에 의한 에어로졸 투여에 의한 것과 같은 투여용의 액체인 적합한 제제는 활성 화합물의 수성 또는 유성 액체를 포함한다.

흡입에 의한 투여에 적합한 제제는 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로-테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적절한 기체 등의 적절한 분사제를 이용해서 가압 팩으로부터의 에어로졸 스프레이제로서 제공되는 것들을 포함한다.

피부를 통한 국소 투여에 적합한 제제는 연고제, 크림제 및 유제를 포함한다. 연고제로 제제화된 경우, 활성 화합물은 임의로 파라핀성 또는 수산화성 연고 기재와 함께 이용될 수 있다. 대안적으로, 활성 화합물은 수중유 크림 기재와 함께 크림으로 제제화될 수 있다. 필요한 경우, 크림 기재의 수상은 예를 들어 다가 알코올, 즉, 프로필렌 글리콜, 부탄-1,3-디올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜 등의 2개 이상의 수산기를 지닌 알코올 및 그의 혼합물을 적어도 30% w/w 포함할 수 있다. 국소 제제는 피부 또는 기타 영향을 받는 영역을 통한 활성 화합물의 흡수 또는 침투를 증강시키는 화합물을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 피부 침투 증강제의 예로는 디메틸설폭사이드 및 관련된 유사물을 들 수 있다.

국소 유제로서 제제화된 경우, 유상은 단지 유화제(또는 에멀젼트(emulgent)로서도 알려짐)를 임의로 포함할 수 있거나, 또는 적어도 1종의 유화제와 지방 또는 오일, 또는 지방과 오일 양쪽 모두와의 혼합물을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 친수성 유화제가 안정화제로서 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함된다. 또한 오일과 지방을 모두 포함하는 것도 바람직하다. 안정화제(들)와 함께 또는 안정화제(들) 없이 유화제(들)는 소위 유화 왁스를 형성하고, 오일 및/또는 지방과 함께 왁스는 크림제의 오일 분산상을 형성하는 소위 유화 연고 기제를 형성한다.

적합한 에멀젼트 및 유제 안정화제로는 트윈(Tween) 60, 스팬(Span) 80, 세토스테아릴 알코올, 미리스틸 알코올, 글리세롤 모노스테아레이트 및 라우릴황산나트륨을 들 수 있다. 제제를 위한 적합한 오일 또는 지방의 선택은, 약제학적 유제에서 사용되기 쉬운 대부분의 오일 중에서의 활성 화합물의 용해도가 매우 낮을 수 있기 때문에 원하는 화장용 성질을 얻는 것에 기초하고 있다. 따라서, 크림제는 바람직하게는 튜브 또는 기타 용기로부터 누설되지 않도록 적당한 점조도(consistency)를 가진, 기름기 없고 오염이 없으며 수세가능한 제품일 필요가 있다. 디-이소아디페이트, 이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌글리콜 디에스테르, 이소프로필 미리스테이트, 데실 올레에이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트 또는 크로다몰(Crodamol) CAP으로서 공지된 분지쇄 에스테르의 블랜드 등의 직쇄 또는 분지쇄의 일염기성 또는 이염기성 알킬 에스테르가 이용될 수 있고, 이들 중 마지막 세 가지가 바람직하다. 이들은 단독으로 또는 필요한 성질에 따라 배합해서 사용될 수 있다.

대안적으로, 백색 연질(soft) 파라핀 및/또는 유동 파라핀 및 기타 광유 등의 고융점 지질이 사용될 수 있다.

직장 투여에 적합한 제제는 예를 들어 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적절한 기제를 지닌 좌제로서 제공될 수 있다.

질 투여에 적합한 제제는 활성 화합물 이외에 당업계에 있어서 적합한 것으로 공지된 그러한 담체를 함유하는 질좌제, 탐폰, 크림제, 젤제, 파스타제, 발포제 또는 스프레이제로서 제공될 수 있다.

비경구 투여(예를 들어, 피부, 피하, 근육내, 정맥내 및 피내를 포함하는 주사에 의한)에 적합한 제제는 목적으로 하는 수용자의 혈액과 제제를 등장화하는 용질, 산화방지제, 완충액, 보존제, 안정화제 및 정균제를 함유할 수 있는 수성 또는 비수성의 등장성, 피로겐 무함유 멸균 주사 액제; 및 상기 화합물이 혈액 성분 또는 하나 이상의 기관으로 표적화되도록 설계한 리포솜 또는 기타 미립자계, 현탁화제 및 점증제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁제를 포함한다. 이러한 제제에 이용하기 위한 적절한 등장성 비히클(vehicle)의 예로는 염화나트륨 주사액, 링거액 또는 유산 링거액(Lactated Ringer's Injection)을 들 수 있다. 전형적으로, 상기 용액 중의 활성 화합물의 농도는 약 1 ng/ml 내지 약 10 $\mu\text{g/ml}$, 예를 들어, 약 10 ng/ml 내지 약 1 $\mu\text{g/ml}$ 이다. 상기 제제는 단위 용량 또는 다회 용량 봉합 용기, 예를 들어, 앰플 또는 바이알(vial)으로 존재할 수 있고, 또한, 사용 직전에 멸균 용액 담체, 예를 들어, 주사용수의 첨가만을 필요로 하는 냉동건조(동결건조) 상태로

보관되어 있을 수 있다. 즉석의(extemporaneous) 주사 액제 및 현탁제는 멸균된 산제, 과립제 및 정제로부터 조제될 수 있다. 제제는 혈액 성분 또는 1개 이상의 기관에 대해 활성 화합물을 목표로 해서 설계된 리포솜 또는 기타 미립자 기제의 형태일 수 있다.

용량

활성 화합물, 및 이러한 활성 화합물을 포함하는 조성물의 적절한 용량이 대상자에 따라 다를 수 있음은 이해할 수 있을 것이다. 최적 용량을 결정하는 것은 일반적으로 본 발명의 치료의 어떠한 위험이나 해로운 부작용에 대한 치료적 이득의 레벨과 균형을 이루는 것을 포함할 것이다. 선택된 용량 레벨은 특정 화합물의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 화합물의 배설 속도, 치료 기간, 병용해서 이용되는 기타 약물, 화합물 및/또는 물질, 그리고 대상자의 연령, 성별, 체중, 병상, 일반적인 건강 상태 및 이전의 병력 등을 포함하지만 이들로 한정되지 않는 각종 인자에 의존할 것이다. 일반적으로 용량은 실질적인 유효하거나 해로운 부작용을 일으키는 일 없이 바람직한 효과를 달성하는 작용 부위에서 국소적인 집중을 달성하게 될 것이지만, 화합물의 투여량 및 투여경로는 궁극적으로는 의사의 판단에 의할 것이다.

생체내 투여는 1 용량으로 치료과정을 통해서 연속적으로 또는 간헐적으로(예를 들어, 적절한 간격으로 분할된 용량으로) 유효할 수 있다. 가장 유효한 수단 및 투여 용량을 결정하는 방법은 당업자에게 잘 알려져 있고, 치료에 사용되는 제제, 치료 목적, 처치중인 표적 세포 및 처치중인 대상자에 따라 다양할 것이다. 단일 또는 다회 투여는 치료하는 의사에 의해 선택되는 용량 레벨 및 패턴으로 수행될 수 있다.

일반적으로, 활성 화합물의 적절한 용량은 약 100 µg 내지 약 250 mg/대상자의 체중/1일의 범위이다. 활성 화합물이 염, 에스테르, 프로드러그 등인 경우, 투여량은 모 화합물을 기초로 해서 산출되므로, 사용되는 실제의 중량은 비례적으로 증가된다.

암

활성 화합물에 의해 치료될 수 있는 암의 예로는 방광 암종, 유방 암종, 대장 암종(예를 들어, 대장 선암종 및 대장 선암종과 같은 결장직장 암종), 신장 암종, 표피 암종, 간 암종, 폐 암종, 예를 들어, 선암종, 소세포 폐 암종 및 비소세포 폐 암종, 식도 암종, 담낭 암종, 난소 암종, 췌장 암종, 예를 들어, 외분비 췌장 암종, 위 암종, 자궁경부 암종, 갑상선 암종, 전립선 암종, 또는 피부 암종, 예를 들어, 편평 세포 암종 등의 암종; 림프구 계통의 조혈성 종양, 예를 들어, 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 털모양 세포(hairy cell) 림프종 또는 버킷 림프종(Burkett's lymphoma); 골수 계통의 조혈성 종양, 예를 들어, 급성 및 만성 골수 백혈병, 골수형성이상증후군 또는 전골수구성 백혈병; 갑상선 소포암; 중간엽 유래 종양, 예를 들어, 섬유육종 또는 횡문근육종; 중추 또는 말초 신경계의 종양, 예를 들어, 별아교세포종, 신경모세포종, 신경아교종 또는 신경집종(schwannoma); 흑색종; 고환종; 기형암종; 골육종; 색소성 건피증(xenoderoma pigmentoum); 각화극세포종(keratocanthoma); 갑상선 소포암 또는 카포시 육종 등을 들 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

화학식 (I)의 화합물과 함께 투여될 수 있는(동시 또는 상이한 시간 간격이든 상관없이) 기타 치료제의 예로는 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 독소루비신, 이리노테칸, 플루다라빈, 5FU, 탁산류, 미토마이신 C 또는 방사선 치료제 등의 국소이성화효소 저해제, 알킬화제, 항대사제, DNA 결합제 및 미세관 저해제(튜불린 표적제)를 들 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 다른 요법과 병용되는 활성 화합물의 경우를 위해서 2개 이상의 치료는 개별적으로 변화하는 용량 스케줄로 상이한 경로를 통해 부여될 수 있다.

본 발명의 화합물과 상기 열거한 각종 약물과의 병용은 당업자에게 알려진 용량 요법 및 보편적으로 알고 있는 상식을 이용하여 용량을 선택하는 의사의 재량에 의할 것이다.

화학식 (I)의 화합물이 1, 2, 3, 4종 또는 그 이상, 바람직하게는 1 또는 2종, 더욱 바람직하게는 1종의 다른 치료제와 병용해서 투여될 경우, 상기 화합물은 동시에 또는 순차 투여될 수 있다. 순차 투여될 경우, 이들은 가까운 공간적인 간격(예를 들어, 5 내지 10분의 기간에 걸쳐)으로 또는 보다 긴 간격(예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 그 이상의 시간간격 또는 필요한 경우 그보다 훨씬 더 긴 간격)으로 투여될 수 있고, 정확한 용량 요법은 치료제(들)의 성질에 따라 대응될 수 있다.

본 발명의 화합물은 방사선 요법, 광선역학 요법, 유전자 요법 등의 비화학요법 치료; 수술 및 식이 조절과 관련해서 투여될 수도 있다.

바람직한 형태

R^1-R^6

본 발명의 하나의 실시형태 군에 있어서, R^1 과 R^2 는 이들이 부착되는 고리와 함께 3- 내지 8-원 탄소환 또는 복소환 고리를 함유하는 포화 또는 불포화 탄소환 또는 복소환 기를 형성하며, 여기서 탄소환 또는 복소환 고리는 각각 1개 이상의 다른 탄소환 또는 복소환 고리에 융합될 수 있다.

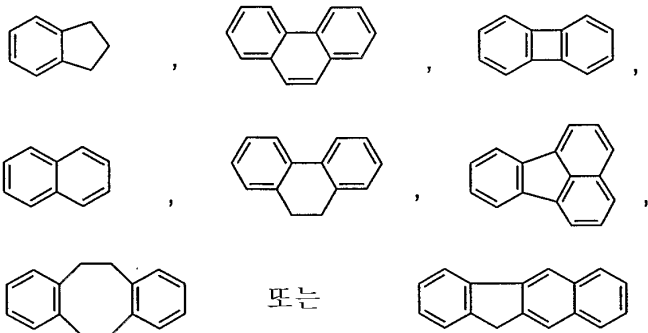
이 실시형태 군에 있어서, R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 H인 것이 바람직하다.

R^1 과 R^2 는 화학식 (I)의 화합물에 있어서 이들이 결합되는 고리와 함께 오르토(ortho)- 또는 페리(peri)-융합된 탄소환 또는 복소환 고리계를 나타낼 수 있다.

R^1 과 R^2 는 이들이 결합되는 고리와 함께 예를 들어, 임의로 치환된, 임의로수소화된 나프탈렌 또는 안트라센 등의 2 또는 3개의 융합 탄소환 고리를 함유하는 고리계와 같은 전체적으로 탄소환 융합된 고리계를 나타낼 수 있다.

대안적으로, R^1 과 R^2 는 화학식 (I)의 화합물에 있어서 이들이 결합되는 고리와 함께 안트라센 또는 안트라센의 모노, 디, 트리, 테트라 또는 그 이상의 수소화된 유도체 등의 융합 삼환고리를 나타낼 수 있다. 예를 들어, R^1 과 R^2 는 화학식 (I)에 있어서 이들이 결합되는 고리와 함께 안트라센, 1,4-디하이드로안트라센 또는 1,4,9,10-테트라하이드로안트라센을 나타낼 수 있다.

R^1 과 R^2 는 화학식 (I)에 있어서 이들이 결합되는 고리와 함께 이하의 화학 구조식으로 표현될 수도 있다:



다른 실시형태 군에 있어서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 H, C_{1-7} 알킬, C_{5-20} 아릴, C_{3-20} 헤테로사이클릴, 할로, 에스테르, 아마이드, 아실, 설폰, 설폰아미도, 에테르, 티오에테르, 아조 및 아미노로부터 독립적으로 선택된다. 이 실시형태 군에 있어서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 H, C_{1-7} 알킬, C_{5-20} 아릴 및 에스테르로부터 독립적으로 선택되는 것이 바람직하다. 이들 중, H 및 C_{1-7} 알킬(특히 C_{1-3} 알킬)이 가장 바람직하다.

본 실시형태 군에 있어서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 4개, 5개 또는 6개는 바람직하게는 수소이고, 나머지 기(존재할 경우)는 C_{1-7} 알킬, C_{5-20} 아릴, C_{3-20} 헤테로사이클릴, 할로, 에스테르, 아마이드, 아실, 설폰, 설폰아미도, 에테르, 티오에테르, 아조 및 아미노, 또는 더욱 바람직하게는 C_{1-7} 알킬, C_{5-20} 아릴 및 에스테르, 가장 바람직하게는 C_{1-7} 알킬(특히 C_{1-3} 알킬)로부터 선택된다. R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 2개가 H가 아닌 경우, 이들 기는 바람직하게는 서로에 대하여 메타 또는 파라 위치이며, 더욱 바람직하게는 다른 것에 대해서 파라위치이다.

특히 바람직한 치환체 패턴의 예로는 페닐; 1-메틸; 및 4-이소-프로필을 들 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

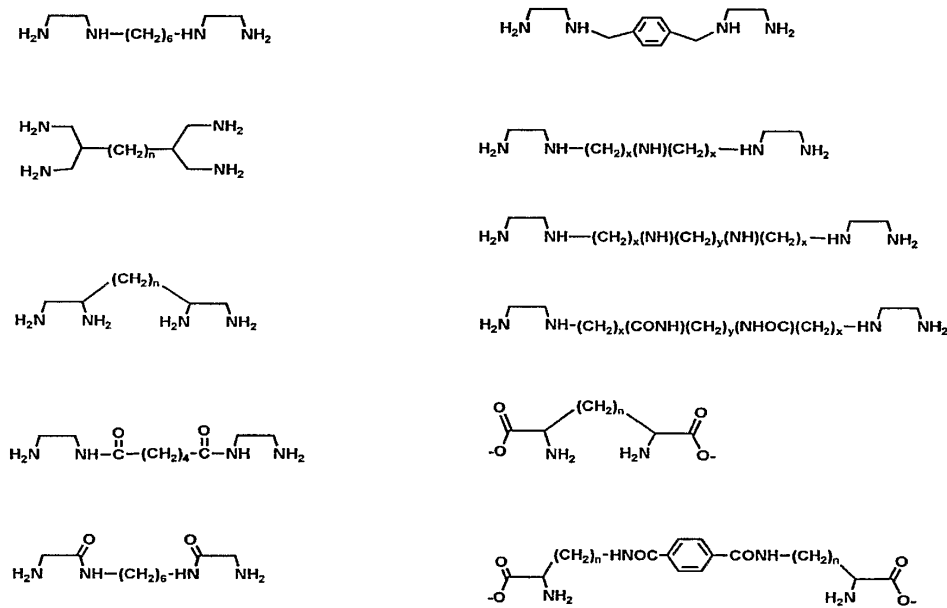
A 및 B

A 및 B는 함께 $NR^{N4}R^{N5}-(CR^{C1}R^{C2})_n-NR^{N6}R^{N7}$ 을 나타내고, 여기서 R^{C1} 및 R^{C2} 는 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, R^{N4} , R^{N5} , R^{N6} 및 R^{N7} 은 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되며, n은 1 내지 4의 정수인 것이 바람직하다.

바람직하게는, R^{14} 및 R^{15} 은 모두 수소이다. 바람직하게는 n은 2 또는 3, 더욱 바람직하게는 2이다. R^{N4} , R^{N5} , R^{N6} 및 R^{N7} 은 바람직하게는 H 또는 메틸, 더욱 바람직하게는 R^{N4} , R^{N5} , R^{N6} 및 R^{N7} 은 모두 H이다.

R^{N4} 가 A에 존재할 경우, p는 0이다. R^{N4} 가 존재하지 않을 경우, p는 1이고 C'가 R^{N4} 를 대신한다. 하나의 실시형태 군에 있어서, R^{N4} 가 A로부터 존재하지 않을 경우, p는 1이고, 바람직하게는 C'는 치환체(예를 들어, 헥실렌)를 지니지 않는 C_{4-10} 알킬렌이다.

본 실시형태 군의 이해 착물의 예로는 A 및 B의 쌍이 링커 C'와 함께 다음의 화학 구조식과 같이 표시되는 것들이 있다:



식 중, n', n'', x', x'' 및 y'는 각각 독립적으로 1 내지 12, 바람직하게는 1 내지 6의 정수를 나타낸다.

X

X가 N-도너 리간드인 경우, 아자이드, 이소티오시아네이트 및 임의로 치환된 피리딘 리간드로부터 선택되는 것이 바람직하다. 이들 중, 아자이드 및 이소티오시아네이트가 바람직하다.

X가 임의로 치환된 피리딘 리간드인 경우, 이 리간드는 적어도 일치환되어 있는 것이 바람직하고, 이치환되어 있을 수도 있다. 이들 치환체는 바람직하게는 할로(예를 들어, 클로로, 플루오로), 시아노 및 저급 알킬(예를 들어, 메틸)로부터 선택된다. 이들 중, 클로로, 시아노 및 메틸이 바람직하다. 바람직한 치환체 패턴으로는 3-, 5-디클로로, 4-시아노 및 3-메틸을 들 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

일부의 실시형태에 있어서, X는 니트릴 리간드류($N=C-R$); 아조 리간드류($N=N-R$); 아민 리간드류($NR^{N1}R^{N2}R^{N3}$); 아자이드(N_3^-); 시아나이드($N\equiv C^-$); 및 이소티오시아네이트(NCS^-)로부터 선택된다.

X가 S-도너 리간드이면, 티올레이트 리간드, 예를 들어, PhS^- 인 것이 바람직하다.

Y^{q-}

화학식 (I)의 화합물 중의 Y^{q-} 는 카운터이온이고, 금속 이온을 함유하는 착물이 대전되어 있는 경우에만 상기 화합물에 존재한다. Y^{q-} 는 바람직하게는 예를 들어, PF_6^- , BF_4^- , BPh_4^- 또는 $CF_3O_2SO^-$ 등의 비친핵성 음이온이다.

일반적인 합성 방법

본 발명은 단량체 또는 이량체의 형태일 수 있는 화학식 $[(\eta^6-C_6(R^1)(R^2)(R^3)(R^4)(R^5)(R^6))RuABC] [Y^{q-}]$ 의 화합물을 반응에 적합한 용매 중에서 $AgNO_3$ 와 반응시키고, 이어서 $AgCl$ 을 제거하며, 반응에 적합한 용매의 존재 중에서, 임의로 Y^{q-} 의 존재 하에, 또는 Y^{q-} 를 후속 첨가하면서 MX 와 반응시키는 것을 포함하는 본 발명의 화합물의 제조 방법도 제공하며, 상기 식 중에서 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, X, A, B$ 및 Y 는 본 발명의 상기 화합물에 대해서 상기 정의된 것과 마찬가지로이며, M 은 적절한 양이온, 예를 들어, Na^+ 이다.

바람직한 반응 조건으로는 이하의 단계를 포함한다:

- (a) MeOH 및 H_2O 의 1:1 혼합액을 용매로 해서 전술한 바와 같은 출발용 루테늄 착물을 $AgNO_3$ 와 함께 교반하는 단계;
- (b) 형성된 $AgCl$ 침전물을 여과제거하는 단계;
- (c) MX (필요한 경우 가열에 의해 용해시킬 수 있음)를 첨가하여, 반응시키는 단계;
- (d) 화학식 $(NH_4^+)Y^{q-}$ 의 화합물, 예를 들어, NH_4PF_6 와 같은 Y^{q-} 의 공급원을 첨가하고, 상기 여과액을 증발시켜 생성물을 수득하는 단계.

여과액은 예를 들어, 아세톤으로부터의 재결정에 의해 정제될 수 있다.

실시예

이하의 비제한적인 실시예는 본 발명을 예시한다.

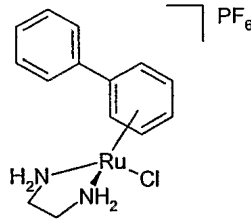
일반적인 방법

전기분무 이온화 질량분광법(ESI-MS: Electrospray Ionisation Mass Spectrometry): 양이온 전기분무이온화 질량 스펙트럼은 플랫폼 II 질량분광계(Micromass, 영국 맨체스터 소재)에 의해 얻었다. 오프라인 ESI-MS 분석을 위해서, 샘플은 50% $CH_3CN/50\% H_2O(v/v)$ 중에 제조하고 $6 \mu l \text{ min}^{-1}$ 에서 상기 질량분광계 속에 직접 주입하였다. 대기압 이온화(API: atmospheric pressure ionisation)/ESI 이온 소스 중에서 이온이 생성되었다. 온라인 LC-ESI-MS 분석을 위해서, 유량 1.0 ml min^{-1} 및 분배율 1/5로 HPLC 분석에 대한 전술한 바와 같은 컬럼 및 구배를 이용해서 질량 분광계에 워터스(Waters) 2690 HPLC 시스템을 연결하였다. 스프레이 전압은 3.50 내지 3.68 kV였다. 콘 전압은 필요에 따라 15 내지 30 V의 범위에 걸쳐서 변경하였다. 질소건조가스를 450 l h^{-1} 로 흘리는 상태에서, 모세관 온도는 직접 주입에 대해서는 338 K였고, HPLC 샘플링에 대해서는 413 K였다. 2×10^{-5} Torr의 바탕 압력에서 작동되는 사중극 분석기는 직접 주입에 대해서는 300 Da s^{-1} 에서 스캔되고, HPLC 샘플링에 대해서는 750 Da s^{-1} 에서 스캔되었다. 데이터를 수집하여(직접 주입 분석 동안 10 스캔에 대해서), Max Ent 전기분무 소프트웨어 알고리즘을 이용해서 Mass Lynx(ver. 2.3) Windows NT PC 데이터 시스템상에서 분석하고 NaI 검정 파일에 대해 검정하였다. 모든 측정치의 질량 정확도는 0.1 m/z 유닛 이내였다.

X-선 결정학: 모든 데이터는 옥스포드 크리오시스템즈(Oxford Cryosystems) 저온장치가 장착된 Bruker Smart Apex CCD 회절분석기상에서 150 K에서 수집하였다. 멀티-스캔 흡수 보정(SADABS)(Sheldrick, G. M., SADABS, Program for carrying-out multiscan absorption corrections, University of Gottingen, Germany, 1998)의 적용 후, 직접법(Shelxs, SIR92, Dirdif)(Sheldrick, G. M., SHELXS and SHELXL. Programs for the solution and refinement of crystal structures, University of Gottingen, Germany, 1998; Altomare, A., et al., A. J. Appl. Crystallogr., 26, 343-

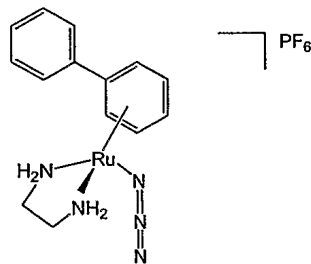
350 (1993); Beurskens, P.T., et al., The DIRDIF96 Program System, Technical Report of the Crystallography Laboratory, University of Nijmegen, The Netherlands (1996))에 의해 구조를 모두 해석하고, 모든 데이터를 이용해서 F²에 대해서 검증하였다(SHELXL)(Betteridge, P.W., et al., J. Appl. Cryst, 36, 1487 (2003)).

비교예 1: [(η⁶-C₆H₅C₆H₅)Ru(en)Cl][PF₆](C1)의 합성



이 화합물은 문헌[Morris, R.E., et al., *J. Med. Chem.*, 44, 3616-3621 (2001)-화합물 9]에 기재된 바와 같이 합성하였다.

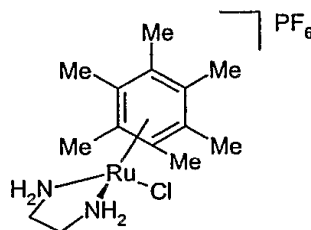
실시예 1: [(η⁶-C₆H₅C₆H₅)Ru(en)N₃][PF₆](1)의 합성



이 착물은 MeOH 및 H₂O의 1:1 혼합액 2.5 ml 중 착물 C1(25.0 mg, 0.0496 mmol) 및 AgNO₃(8.4 mg, 0.0494 mmol)를 1 시간 환류시킴으로써 제조하였다. AgCl은 여과에 의해 제거하였다. NaN₃(163 mg, 2.51 mmol)를 첨가하고, 가열에 의해 용해시키고 나서, 하룻밤 방치하였다. NH₄PF₆(250 mg)를 첨가하여 미세결정성 황색 침전물을 얻었다. 이 침전물을 아세톤으로부터 재결정하여 황색 결정성 생성물을 수득하였다. 화합물의 1의 수율: 8.6 mg(34%).

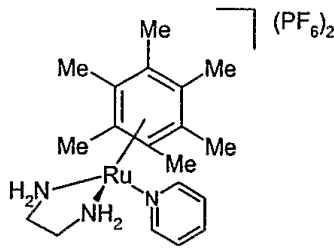
C₁₄F₆H₁₈N₅PRu에 대한 분석 계산치: C 33.47, H 3.61, N 13.94. 확인치: C 33.37, H 3.46, N 13.68. MS: [M-PF₆]⁺에 대한 m/z 357.7 (계산치: 357.1).

비교예 2: [(η⁶-C₆(CH₃)₆)Ru(en)Cl][PF₆](C2)의 합성



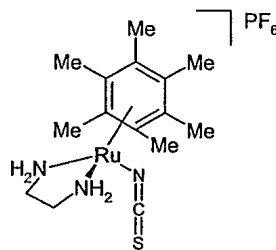
이 착물은 [(η⁶-C₆(CH₃)₆)RuCl₂]₂로부터 비교예 1에서의 화합물 C1과 유사한 방법으로 제조하였다. 화합물 C2의 수율: 68%. C₁₄F₆H₁₂N₂ClPRu에 대한 분석 계산치: C 33.59, H 4.43, N 5.60. 확인치: C 33.55, H 4.57, N 5.54.

실시예 2: [(η⁶-C₆(CH₃)₆)Ru(en)(피리딘)][PF₆]₂(2)의 합성



이 착물은 MeOH 및 H₂O의 1:1 혼합액 2.5 ml 중 착물 **C2**(25.0 mg, 0.0496 mmol) 및 AgNO₃(8.4 mg, 0.0494 mmol)를 1 시간 환류시킴으로써 제조하였다. AgCl은 여과에 의해 제거하였다. 피리딘(101 μ l, 1.25 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 하룻밤 방치하였다. 회전 증발에 의해 체적을 약 1.5 ml로 감소시키고, NH₄PF₆ 100 mg을 첨가하였다. 황색 침전물을 아세톤에 용해시켰다. 다음에, 이 용액을 여과하고, 아세톤을 서서히 증발시켜 미세결정성의 황색 생성물을 수득하였다. **2**의 수율: 19.3 mg(56%). C₁₉F₁₂H₃₁N₃P₂Ru에 대한 분석치: C 32.96, H 4.51, N 6.07. 확인치: C 33.47, H 4.50, N 6.24.

실시예 3: [(η^6 -C₆(CH₃)₆)Ru(en)(SCN)][PF₆]₂ (3**)의 합성**



이 착물은 MeOH 및 H₂O의 1:1 혼합액 2.5 ml 중 착물 **C2**(25.0 mg, 0.0496 mmol) 및 AgNO₃(7.0 mg, 0.0412 mmol)를 1 시간 환류시킴으로써 제조하였다. AgCl은 여과에 의해 제거하였다. KSCN(243 mg, 2.50 mmol)을 첨가하고, 이 용액을 1 일간 교반하였다. KPF₆ 150 mg을 첨가하고, 충분한량의 아세톤을 첨가하여 얻어진 침전물을 용해시켰다. 아세톤을 서서히 증발시켜 황색 결정을 수득하였고, 이것은 X-선 결정학 연구에 적합하였다. 수율: 6.9 mg(26 %).

X-선 결정 구조 결정은 이하에 표시된 결과를 얻었고, 이것으로부터 이소티오시아네이트가 질소원자를 통해서 결합되어 있는 것을 알 수 있다.

화합물 **3**의 결정 데이터 및 구조 검증

X-선 데이터:

결정 데이터

실험식 C₁₅ H₂₆ F₆ N₃ O P Ru S

화학식량 542.49

결정계 사방정계

공간 군 Pca21

단위 셀 치수 a = 14.7411(12)Å α = 90°.

b = 9.0154(7)Å β = 90°.

c = 15.6070(12)Å γ = 90°.

체적 2074.1(3) Å³

Z 4

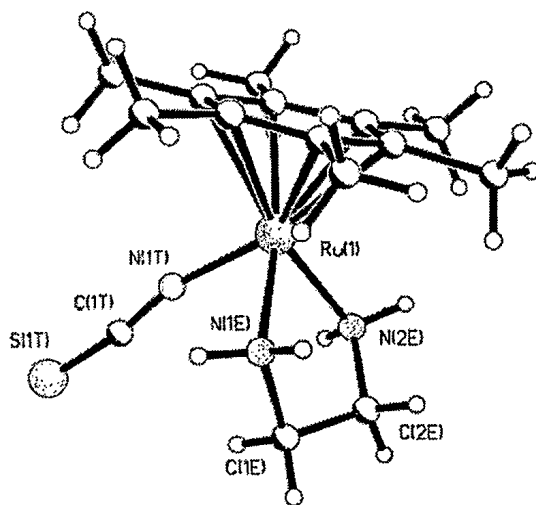
데이터 수집

기기 Bruker Smart Apex CCD

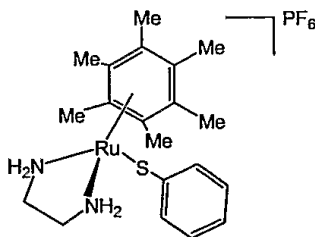
해석 및 검증

해석 패턴슨(Patterson)(Dirdif)

R1 =0.0619 [5064 데이터]

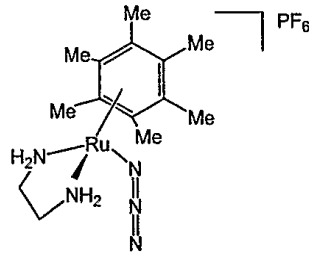


실시예 4: [(η⁶-C₆(CH₃)₆)Ru(en)(SPh)][PF₆] (4)의 합성



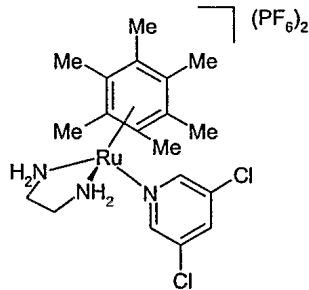
이 착물은 MeOH 및 H₂O의 1:1 혼합액 2.5 ml 중 착물 **C2**(25.0 mg, 0.0496 mmol) 및 AgNO₃(8.4 mg, 0.0494 mmol)를 1 시간 환류시킴으로써 제조하였다. AgCl은 여과에 의해 제거하였다. NaSPh(7.9 mg, 0.0595 mmol)를 첨가하고, 이 용액을 하룻밤 방치하였다. NH₄PF₆를 첨가하여 오렌지색 침전물을 얻었다. 침전물의 아세톤 용액을 서서히 증발시켜, 결정성의 오렌지색 생성물과 황색 분말을 수득하였고, 이들은 모두 질량분석기에 의해 표제의 화합물인 것으로 여겨졌다. 수율: 10.2 mg(36 %). MS: [M-PF₆]⁺에 대해서 m/z 433.0(계산치: 433.1).

실시예 5: [(η⁶-C₆(CH₃)₆)Ru(en)N₃][PF₆] (5)의 합성



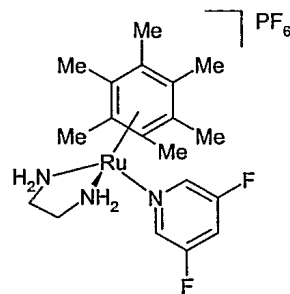
이 착물은 MeOH 및 H₂O의 1:1 혼합액 2.5 ml 중 착물 **C2**(25.0 mg, 0.0496 mmol) 및 AgNO₃(8.4 mg, 0.0494 mmol)를 1 시간 환류시킴으로써 제조하였다. AgCl은 여과에 의해 제거하였다. NaN₃(163 mg, 2.51 mmol)를 첨가하고, 가열에 의해 용해시키고 나서, 하룻밤 방치하였다. NH₄PF₆(250 mg)를 첨가하여 미세결정성의 황색 침전물을 얻었다. 이 침전물을 아세톤으로부터 재결정시켜 결정성 생성물을 수득하였다. 화합물 **5**의 수율: 16.4 mg(65%). C₁₄F₆H₂₆N₅PRu에 대한 분석치: C 32.94, H 5.13, N 13.72. 확인치: C 32.32, H 4.45, N 12.63.

실시예 6: [(η⁶-C₆(CH₃)₆)Ru(en)(3,5-디클로로피리딘)][PF₆]₂ (**6**)의 합성



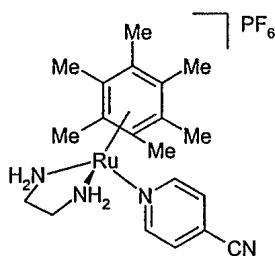
이 착물은 실시예 2에 있어서의 화합물 **2**와 유사한 방법으로 제조하였다. MS: [6-PF₆]⁺에 대해서 m/z 616.0(계산치: 616.0).

실시예 7: [(η⁶-C₆(CH₃)₆)Ru(en)(3,5-디플루오로피리딘)][PF₆]₂ (**7**)의 합성



이 착물은 실시예 2에 있어서의 화합물 **2**와 유사한 방법으로 제조하였다. MS: [7-PF₆]⁺에 대해서 m/z 583.9(계산치: 584.1).

실시예 8: [(η⁶-C₆(CH₃)₆)Ru(en)(p-시아노피리딘)][PF₆]₂ (**8**)의 합성



이 착물은 실시예 2에 있어서의 화합물 2와 유사한 방법으로 제조하였다. MS: $[8-PF_6]^+$ 에 대해서 m/z 572.9(계산치: 573.1).

X-선 데이터:

결정 데이터

실험식 C₂₀ H₃₀ F₁₂ N₄ P₂ Ru

화학식량 717.49

결정계 단사정계

공간 군 P2(1)/n

단위 셀 치수 $a = 8.6230(2) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$

$b = 34.7990(10) \text{ \AA}$ $\beta = 114.4360(10)^\circ$

$c = 9.8620(3) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$

체적 $2694.22(13) \text{ \AA}^3$

Z 4

데이터 수집

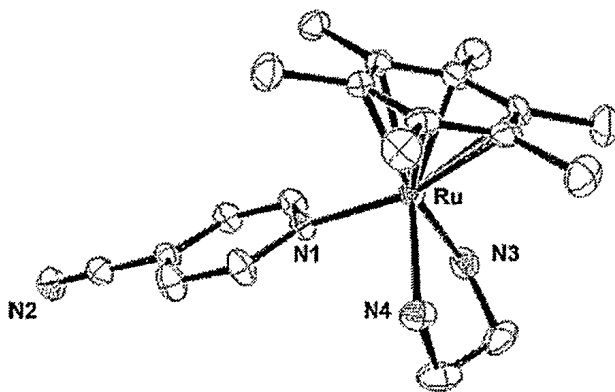
흡수 보정 SADABS

해석 및 검증

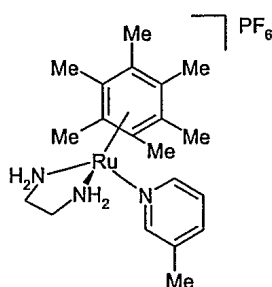
해석 직접(SHELXS-97)

검증에 사용된 프로그램 SHELXL-97

$R1 = 0.0575$ [4950 데이터]



실시예 9: $[(\eta^6\text{-C}_6(\text{CH}_3)_6)\text{Ru}(\text{en})(3\text{-메틸피리딘})][\text{PF}_6]_2$ (9)의 합성



이 착물은 실시예 2에 있어서의 화합물 2와 유사한 방법으로 제조하였다. MS: $[\text{9-PF}_6]^+$ 에 대해서 m/z 562.1(계산치: 562.1).

X-선 데이터:

결정 데이터

실험식 C₂₀ H₂₇ F₁₂ N₃ P₂ Ru₁

화학식량 700.45

결정계 사방정계

공간 군 P n a 21

단위 셀 치수 $a = 21.3199(6)\text{Å}$ $\alpha = 90^\circ$

$b = 7.7155(2)\text{Å}$ $\beta = 90^\circ$

$c = 16.1809(5)\text{Å}$ $\gamma = 90^\circ$

체적 2661.66Å^3

Z 4

데이터 수집

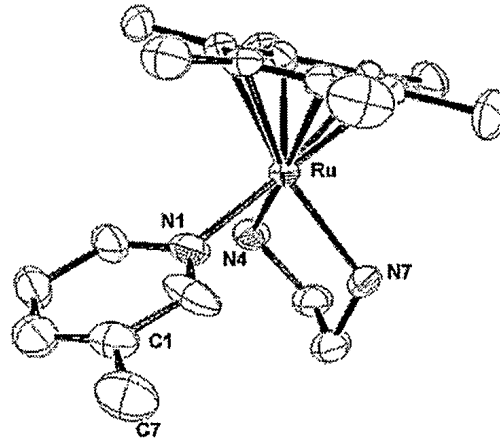
흡수 보정 SADABS

해석 및 검증

해석 직접(SHELXS-97)

검증에 사용된 프로그램 SHELXL-97

R1 = 0.0444



실시에 10: 화합물의 분석

방법

자외-가시선(UV-Vis) 분광계: Perkin-Elmer Lambda-16 UV-Vis 분광광도계는 1-cm 통로 길이의 석영 큐벳(0.5 ml) 및 PTP1 Peltier 온도 조절기와 함께 사용하였다. 스펙트럼은 윈도우 95용의 UVWinlab 소프트웨어를 이용해서 처리하였다.

속도론적 연구: 메탄올 중의 피검 착물의 원액(4 - 10 mM)의 일부를 물 500 μ l로 희석시키고, 다음에, 선택된 파장에서의 흡광도(물과 메탄올의 19:1 혼합액 중에서의 가수분해에 의해 구함- 표 1(λ) 참조)는 298 K에서 각 착물의 가수분해 속도에 따라 6 내지 20초 간격으로 기록하였다. 각 착물에 대한 가수분해 속도 상수 k_{H_2O} 는 이하의 1차 속도방정식(식 (1))으로 각 착물에 대한 흡광도/시간 데이터의 컴퓨터 적합화(computer fit)에 의해 구하고, 그 결과는 하기 표 1에 반감기($t_{1/2}$)로서 기록하였다:

$$A = C_0 + C_1 e^{-kt} \dots\dots \text{식 (1)}$$

(식 중, C_0 및 C_1 은 컴퓨터 적합화 상수이고, A는 시간 t에 대응하는 흡광도임).

세포독성 연구

A2780(제1 방법): A2780 세포를 당일에 이식하고, 피검 착물을 3일째에 첨가하였다. 이 착물을 4일째(즉, 24시간 세포 폭로) 제거하고, 약물의 부재시 신선한 배지에서 증식시킨 후, 세포를 7일째에 계수하였다. 상기 착물을 광화학적 분해에 대한 사전대책으로서 277K에서 어두운 곳에 보관하였다. IC_{50} (세포 증식의 50% 저해를 일으키는 데 필요한 화합물의 용량)값은 하기 표 1에 표시되어 있다.

A2780(제2 방법) 및 A549: 세포주 A2780(인간 난소 암종, ECACC 93112519)을 T-75 플라스크(Costar) 내에서 5% 태아 소 혈청(Fetal Bovine Serum)(Invitrogen), 2mM L-글루타민(Sigma) 및 1% 페니실린/스트렙토마이신(Invitrogen)을 지닌 RPMI-1640(Sigma)을 포함하는 배지에 유지시켰다. 세포는 0.25% 트립신/EDTA(Invitrogen)를 이용하여 대략 75-90% 컨플루언스(1:8 희석)로 계대 배양하였다.

세포주 A549(인간 폐 암종, ECACC 86012804)를 T-75 플라스크(Costar) 내에서 10% 태아 소 혈청(Invitrogen), 2mM L-글루타민(Invitrogen) 및 1% 페니실린/스트렙토마이신(Invitrogen)을 지닌 DMEM(Sigma)을 포함하는 배지에 유지시켰다. 세포들은 0.25% 트립신/EDTA(Invitrogen)를 이용하여 대략 70-90% 컨플루언스(1:8 희석)로 계대 배양하였다.

상기 두 세포주는 모두 고습 중 37°C, 5% CO₂에서 배양하였다.

A2780 암종 세포를 웰당 세포수 5000(±10%)개로 96 웰 플레이트(Nunc Maxisorp)에 접종하고(150μl), 고습 중 37°C, 5% CO₂에서 배양하였다. A549 암종 세포를 웰당 세포수 2000(±10%)개로 96 웰 플레이트(Nunc Maxisorp)에 접종하고(150μl), 고습 중 37°C, 5% CO₂에서 24시간 배양하였다.

피검체 화합물을 DMSO(Fisher Scientific) 중에 초음파에 의해 가용화시켜 20mM 용액을 제공하였다. 세포 배지 중에서 희석시키기 전에 화합물을 DMSO에 의해 연속적으로 희석시켜 분석에 필요한 최종 농도보다 4배 높은 농도를 얻었다. 배지 중의 화합물의 희석액(50μl)을 셀 플레이트에 3회 첨가하여 100μM, 50μM, 10μM, 5μM, 1μM 및 0.1 μM의 최종 농도를 얻었다. 각 웰 내의 최종 DMSO 농도는 0.5%(v/v)였다. 플레이트를 고습 중 37°C, 5% CO₂에서 24시간 배양하였다.

24 시간 배양 후, 세포를 멸균 인산 완충액 식염수(Sigma)(200μl)에 의해 2회 세척하고, 세포배지(200μl)를 보충하였다. 플레이트는 고습 중 37°C, 5% CO₂에서 96시간 배양하였다. 배양후 살아있는 세포를 50%(w/v) 트리클로로아세트산(50 μl)의 첨가에 의해 고정하고, 4°C에서 1시간 배양하였다. 플레이트를 과잉의 수돗물로 3회 세척하고 공기건조시켰다.

플레이트에 0.4% 설포로다민 B(Sigma) 용액(100μl)을 첨가하여 세포를 염색시키고, 1% 아세트산 용액(200μl)으로 5회 세척하여 과잉의 염료를 제거하고 나서 공기 건조시켰다. 염료를 10mM 트리스 완충액(Fisher Scientific)(200μl) 중에 재용해시키고 BMG 플루오로스타 마이크로플레이트 리더(Fluorostar microplate reader)를 사용해서 565 nm 및 690 nm 에서 각 웰의 흡광도를 판독하였다. 690 nm에서의 판독값은 565 nm에서의 판독값으로부터 감산하고, IC₅₀ 값은 보정된 흡광도 값 대 웰 내의 화합물 농도를 플롯함으로써 결정되었다(XLfit version 4.0, ID Business Solutions Ltd). 이들은 하기 표 1에 표시되어 있다.

결과

상기 분석 결과는 하기 표 1에 표시되어 있다.

[표 1]

화합물	λ (nm)	t _{1/2} (min)	IC ₅₀ (μM)		
			A2780 (제1방법)	A2780 (제2방법)	A549
C1	260	5.0	8	6.5	11
1	270	367	4	14	8.5
C2	254	0.44	9		
2	- ^a	- ^a			
3				24	
4	- ^a	- ^a	23	23	38
5	270	21.3	18	7.9	
6	270	537	23	18	
7	270	555			
8	270	43.9	6		
9	254	- ^a	50	50	

^a - UV-VIS에 의해 관찰된 가수분해가 없음