

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
C07D 401/14

(11) 공개번호 특2000-0036102  
(43) 공개일자 2000년06월26일

(21) 출원번호	10-1999-7002121
(22) 출원일자	1999년03월12일
번역문제출일자	1999년03월12일
(86) 국제출원번호	PCT/US1997/15902
(86) 국제출원출원일자	1997년09월11일
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 짐바브웨  EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐 스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄  EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투 칼 스웨덴 핀란드  OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카 메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고  국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 중국 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 키르기즈 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 리 투아니아 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 멕시코 노 르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키스탄 투르크메니스탄 터키 트리니다드토바고 우크라이나 우즈베키스탄 베트남 폴란드 루 마니아 러시아 싱가포르 유고슬라비아 시에라리온 인도네시아
(30) 우선권주장	8/713,705 1996년09월13일 미국(US)
(71) 출원인	쉐링 코포레이션 둘락 노먼 씨.
(72) 발명자	미국 뉴저지주 07033 케늘워어스시 개롭핑 힐 로드 2000 랜디나나쓰에프  미국뉴저지주07751모간빌헤이그라운드코트2 쿠퍼알란비  미국뉴저지주07006웨스트칼드웰나탈리에드라이브23 말람스알란케이  미국뉴저지주07840하켓츠타운킹스하이웨이147 돌로날드제이  미국뉴저지주07040메이플우드유니온애비뉴126 노로지에프조지  미국뉴저지주07083유니온줄리언플레이스2597 타버라스아씨지  미국뉴저지주07866록어웨이크레스트우드로드43 이병호
(74) 대리인	

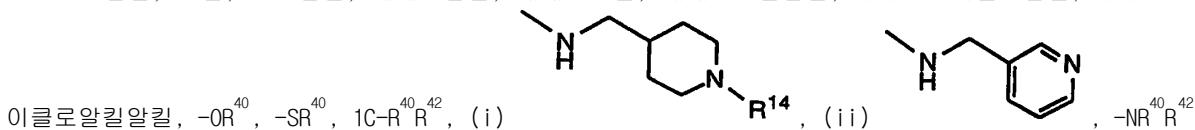
**심사청구 : 없음**

**(54) 파르네실-단백질 트랜스퍼라제 억제제로서 유용한 치환된 벤조사이클로헵타피리딘**

**요약**

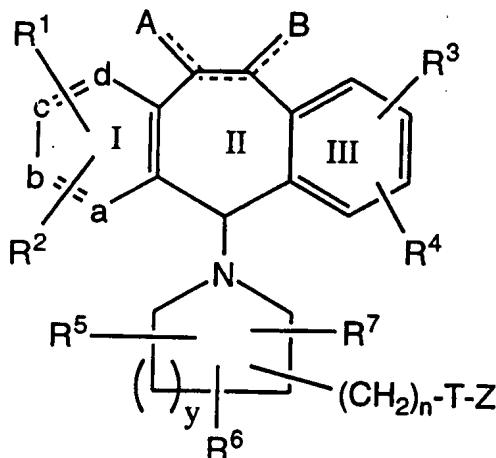
본 발명에는 a, b, c 및 c중 하나가 N 또는 NR<sup>9</sup>(여기서, R<sup>9</sup>는 O<sup>-</sup>, -CH<sub>3</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H이고, n은 1 내지 3이다)이고, 나머지 a, b, c 및 d 그룹은 CR<sup>1</sup> 또는 CR<sup>2</sup>를 나타내거나; 각각의 a, b, c 및 d가 독립적으로 CR<sup>1</sup> 또는 CR<sup>2</sup>중에서 선택되고; 각각의 R<sup>1</sup> 및 각각의 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, 할로, -CF<sub>3</sub>, -OR<sup>10</sup>, -COR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>11</sup>(여기서, t는 0, 1 또는 2이다), -SCN, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>10</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>,

-CN, -NHC(O)R<sup>10</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -CONHR<sup>10</sup>, -CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NR<sup>10</sup>COOR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>C(O)OR<sup>11</sup> 또는 -SR<sup>11</sup>N(R<sup>75</sup>)<sub>2</sub> 중에서 선택되며; y가 0 또는 1이고; n이 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이며; T가 -CO-; -SO-; -SO<sub>2</sub>- 또는 -CR<sup>30,31</sup>R<sup>1</sup>-O-이고; Z가 알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사



및 (iii) 인 신규의 하기 화학식 1.0의 트리사이클릭 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 용매화물이 기술되어 있다.

화학식 1.0



약제학적 조성물은 효소인 파르네실 단백질 트랜스퍼라제의 억제제인 것으로 기술되어 있다. 또한, Ras 작용을 억제함으로써 세포의 비정상적인 성장을 억제하는 방법이 기술되어 있다. 이 방법은 신규의 트리사이클릭 화합물을 생물학적 시스템에 투여함을 포함한다. 특히, 이 방법은 사람과 같은 포유 동물에서 세포의 비정상적인 성장을 억제한다.

### 색인어

치환된 벤조사이클로헵타피리딘, 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제

### 명세서

#### 기술분야

특허 협력 조약(PCT) 하에 1995년 1월 5일 공개된 특허원 제 WO 95/00497호는 효소인 파르네실-단백질 트랜스퍼라제(FTase) 및 옹코진 단백질(oncogene protein) Ras의 파르네실화(farnesylation)를 억제하는 화합물을 기술하고 있다. 옹코진은 주로 세포 성장 및 유사분열을 자극하는 시그널 형질도입 경로의 단백질 성분을 암호화한다. 조절된 세포내에서의 옹코진 발현은 연질 아가에서 성장하는 세포의 능력 및 형질전환되지 않은 세포에 의해 억제되는 접촉 억제를 상실하여 농후한 상태로의 세포 성장으로 특징화되는, 세포 형질전환을 초래한다. 특정 옹코진의 돌연변이 및/또는 과발현은 흔히 사람 암과 관련된다.

형질전환능을 획득하기 위해서는, Ras 옹코단백질의 전구체가 카복실-말단 테트라펩타이드내에 위치한 시스테인 잔기의 파르네실화(farnesylation)를 거쳐야만 한다. 따라서, 이러한 변형을 촉매하는 효소, 즉 파르네실 단백질 트랜스퍼라제의 억제제는 Ras가 형질전환에 기여하는 종양에 대한 항암제인 것으로 제안되어 왔다. 돌연변이된 옹코진 형태의 Ras는 많은 사람 암에서, 가장 특히는 결장 및 췌장 암종의 50% 이상에서 발견된다(참조: Kohl et al., Science, Vol. 260, 1834 to 1837, 1993).

파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제에 있어 현재의 관심 측면에서, 당해 분야에 대한 큰 기여는 파르네실 단백질 트랜스퍼라제의 억제에 유용한 추가의 화합물일 것이다. 이러한 기여는 본 발명에 의해 제공된다.

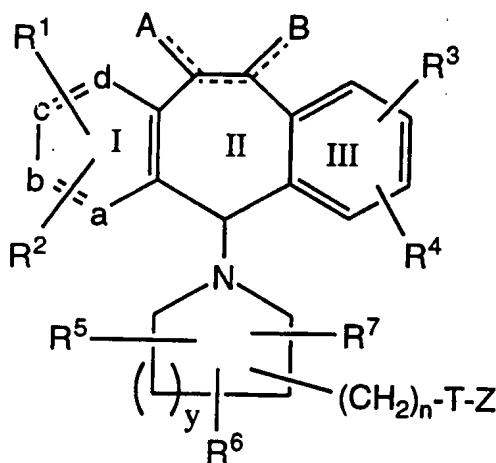
발명의 요약

본 발명의 트리사이클릭 화합물에 의한 파르네실 단백질 트랜스퍼라제의 억제는 지금까지 보고되어 있지 않다. 즉, 본 발명은 (i) 실험관내에서, 파르네실 단백질 트랜스퍼라제를 강력하게 억제하지만, 게라닐 게라닐 단백질 트랜스퍼라제 I은 억제하지 않으며; (ii) 파르네실 수용체인 형질전환 Ras의 형태에 의해서는 유도되지만 게라닐게라닐 수용체로 가공된 형질전환 Ras의 형태에 의해서는 유도되지 않는 표현형 변화를 차단하며; (iii) 파르네실 수용체인 Ras의 세포내 프로세싱을 차단하나 게라닐게라닐 수용체로 가공된 Ras의 세포내 프로세싱을 차단하지 못하고; (iv) 형질전환 Ras에 의해 유도된 배양물내 비정상적인 세포 성장을 차단하는, 본 발명의 트리사이클릭 화합물을 사용하여 파르네실 단백질 트랜스퍼라제를 억제하는 방법을 제공한다.

본 발명은 본 발명의 화합물 유효량을 투여함으로써 형질전환된 세포를 포함하는 세포의 비정상적인 성장을 억제하는 방법을 제공한다. 세포의 비정상적인 성장은 정상의 조절 기작(즉, 부착 억제의 상실)과는 독립된 세포 성장을 언급한다. 이는 (1) 활성화된 Ras 옹코진을 발현하는 종양 세포(종양); (2) Ras 단백질이 다른 유전자내 옹코진의 돌연변이 결과로써 활성화된 종양 세포 및 (3) 이상적인 Ras 활성화가 일어나는 기타 증식 질환의 양성 및 악성 세포의 비정상적 성장을 포함한다.

청구된 방법에 유용한 화합물은 화학식 1.0의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 용매화물이다:

### 화학식 1.0



상기 화학식에서,

a, b, c 및 d중 하나는 N 또는 NR<sup>9</sup>(여기서, R<sup>9</sup>는 O<sup>-</sup>, -CH<sub>3</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H이고, n은 1 내지 30이다)이고, 나머지 a, b, c 및 d 그룹은 CR<sup>1</sup> 또는 CR<sup>2</sup>를 나타내거나;

각각의 a, b, c 및 d는 독립적으로 CR<sup>1</sup> 또는 CR<sup>2</sup>중에서 선택되고;

각각의 R<sup>1</sup> 및 각각의 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, 할로, -CF<sub>3</sub>, -OR<sup>10</sup>(즉, -OCH<sub>3</sub>), -COR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>(즉, -SCH<sub>3</sub> 및 -SCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), -S(O)R<sup>11</sup>(여기서, t는 0, 1 또는 2이며, 예로 -SOCH<sub>3</sub> 및 -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>가 있다), -SCN, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>10</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -CN, -NHC(O)R<sup>10</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -CONHR<sup>10</sup>, -CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NR<sup>10</sup>COOR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>C(O)OR<sup>11</sup>(즉, -SCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -SR<sup>11</sup>N(R<sup>75</sup>)<sub>2</sub> [여기서, 각각의 R<sup>75</sup>는 독립적으로 H 및 -C(O)OR<sup>11</sup>(즉, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)O-t-부틸 및 -S(CH<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>), 벤조트리아졸-1-일옥시, 테트라졸-5-일티오 또는 치환된 테트라졸-5-일티오(즉, 1-메틸-테트라졸-5-일티오와 같이 알킬 치환된 테트라졸-5-일티오), 알킬, 알케닐 또는 알킬(여기서, 알킬 또는 알케닐 그룹은 할로, -OR<sup>10</sup> 또는 -CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>로 임의 치환된다)중에서 선택된다]중에서 선택되며;

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 H이고, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>의 치환체, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>의 치환체중 어느 것은 함께 벤젠 환(환 III)에 대해 포화되거나 불포화된 C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> 융합 환을 나타내고;

R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>(y는 0이다) 또는 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>(y는 1이다)은 각각 독립적으로 H, -CF<sub>3</sub>, -COR<sup>10</sup>, 알킬 또는 아릴을 나타내며, 이를 알킬 또는 아릴은 -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>11</sup>, -NR<sup>10</sup>COOR<sup>11</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -COR<sup>10</sup>, -OCOR<sup>10</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> 또는 OP(O)<sub>3</sub>R<sup>10</sup>로 임의 치환되거나, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>중 하나는 하기 정의한 R<sup>40</sup>과 함께 저급 알킬, 저급 알콕시, -CF<sub>3</sub> 또는 아릴로 치환될 수 있는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-(여기서, r은 1 내지 4이다)을 나타낼 수 있거나, R<sup>5</sup>는 R<sup>6</sup> 또는 R<sup>7</sup>과 함께 =O 또는 =S를 나타내고;

R<sup>10</sup>은 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로아릴, 아릴, 아르알킬 또는 -NR<sup>40</sup>R<sup>42</sup>

(여기서,  $R^{40}$  및  $R^{42}$ 은 독립적으로 H, 아릴, 알킬, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 알케닐 및 알키닐을 나타낸다)를 나타내며;

$R^{11}$ 는 알킬 또는 아릴을 나타내고;

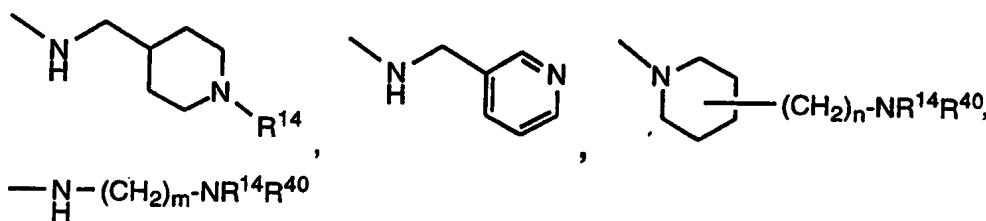
5번 및 6번 탄소 원자사이의 점선은 임의의 이중 결합을 나타냄으로써, 이중 결합이 존재하는 경우, A 및 B는 독립적으로  $-NO_2$ ,  $-R^{10}$ , 할로,  $-OR^{11}$ ,  $-OCO_2R^{11}$  또는  $-OC(O)R^{10}$ 를 나타내고, 5번 및 6번 탄소 원자 사이에 이중 결합이 존재하지 않는 경우, A 및 B는 각각 독립적으로  $H_2$ ,  $-(OR^{11})_2$ , H 및 할로, 디할로, 알킬 및 H,  $(알킬)_2$ , -H 및  $-OC(O)R^{10}$ , H 및  $-OR^{10}$ , 옥시, 아릴 및 H,  $=NOR^{10}$  또는  $-O-(CH_2)_p-O-$ (여기서, p는 2, 3 또는 4이다)를 나타내며;

y는 0 또는 1이고;

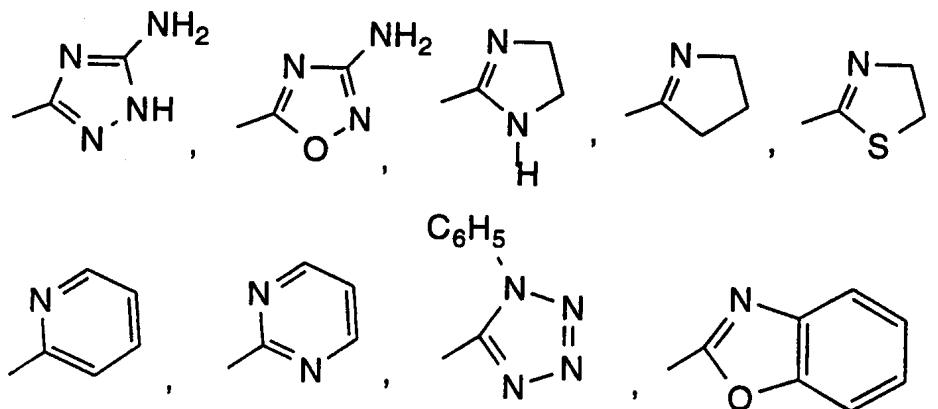
n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이며;

T는  $-CO-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  또는  $-CR^{30}R^{31}$ -(여기서,  $R^{30}$  및  $R^{31}$ 은 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬이다)이고;

Z는 알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬,  $-OR^{40}$ ,  $-SR^{40}$ ,  $-CR^{40}R^{42}$  또는  $-NR^{40}R^{42}$ (여기서,  $R^{40}$  및  $R^{42}$ 는 앞서 정의한 바와 같다),



(여기서, n,  $R^{40}$  및  $R^{42}$ 는 앞서 정의한 바와 같고, m는 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이며;  $R^{14}$ 는 H, C<sub>1-6</sub>알킬, 아르알킬, 아실, 카복스아미도, 시아노, 알콕시카보닐, 아르알킬옥시카보닐, 카복실 그룹을 통해 공유 결합된 D- 및 L-아미노산, 이미도, 이미드아미도, 살파모일, 살포닐, 디알킬포스핀, N-글리코실,



및  $-C(NHCH_3)=CHNO_2$ 를 나타낸다)를 나타내고, 단 T가  $-SO-$ 인 경우, Z는  $-NR^{40}R^{42}$ 이다.

화학식 1.0의 화합물에서, 바람직하게는 a는 N이고, b, c 및 d는 탄소이다. 바람직하게는 A 및 B는 각각 H<sub>2</sub>를 나타내고, 임의의 이중 결합은 존재하지 않는다. 또한, 바람직한 것은  $R^1$  및 R<sup>4</sup>가 H이고, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>가 할로, 바람직하게는 독립적으로 Br 또는 Cl인 화합물이다. 예를 들어, R<sup>2</sup>는 Br이고 R<sup>3</sup>는 Cl이다. 이들 화합물은 R<sup>2</sup>가 3-위치에 존재하고 R<sup>3</sup>가 8-위치에 존재하는, 즉 3-Br 및 8-Cl인 화합물을 포함한다.

또한, 화학식 1.0의 화합물은 바람직하게는 R<sup>1</sup>이 H이고, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 할로, 바람직하게는 독립적으로 Br 또는 Cl중에서 선택되는 화합물을 포함한다. 이들 화합물은 R<sup>2</sup>가 3-위치에 존재하고, R<sup>3</sup>가 7-위치에 존재하며, R<sup>4</sup>가 8-위치에 존재하는, 즉 3-Br, 7-Br, 8-Cl인 화합물을 포함한다. 또한, R<sup>2</sup>가 3-위치에 존재하고, R<sup>3</sup>가 8-위치에 존재하며, R<sup>4</sup>가 10-위치에 존재하는, 즉 3-Br, 8-Cl 및 10-Br인 화합물을 포함한다.

바람직하게는 n은 0이다. 또한, 잔기  $-(CH_2)_n-T-Z$ 가 피롤리딘 또는 아제티딘 환상의 2-위치에 결합된 것이 바람직하다. 또한, T가  $-CO-$ 이고 Z가  $-NR^{40}R^{42}$ , 더욱 바람직하게는 R<sup>40</sup> 또는 R<sup>42</sup> 중 하나가 H인 것이 바람직하다. 또한 R<sup>40</sup>이 H이고 R<sup>42</sup>가 3-피리딜메틸인 것이 바람직하다.

다른 양태에서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 유효량의 화학식 1.0의 화합물을 포함하는

세포의 비정상적인 성장을 억제하기 위한 약제학적 조성물에 관한 것이다.

다른 양태에서, 본 발명은 유효량의 화학식 1.0의 화합물을 세포의 비정상적인 성장을 억제하는 치료가 요구되는 포유 동물(예: 사람)에게 투여함을 포함하는, 형질전환된 세포를 포함하는 세포의 비정상적인 성장을 억제하는 방법에 관한 것이다. 세포의 비정상적인 성장은 정상적인 조절 기작(즉, 부착 억제의 상실)과는 독립적인 세포 성장을 말한다. 이는 (1) 활성화된 Ras 옹코진을 발현하는 종양 세포(종양); (2) Ras 단백질이 다른 유전자내 옹코진의 돌연변이 결과로써 활성화된 종양 세포; (3) 이상적인 Ras 활성화가 일어나는 기타 증식성 질환의 양성 및 악성 세포 및 (4) Ras 단백질이외에 다른 기작에 의해 활성화되는 양성 또는 악성 세포의 비정상적 성장을 포함한다. 이론에 억매이지 않고, 이들 화합물은 G-단백질 이소프레닐화를 차단함에 의해 ras p21과 같은 G-단백질 작용을 억제함으로써 이들이 종양 성장 또는 암과 같은 증식성 질환의 치료에 유용하도록 하거나, 또는 ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라제의 억제를 통해 이들이 ras 형질전환된 세포에 대한 항증식성 활성에 유용하도록 작용할 수 있다.

억제될 세포는 활성화된 ras 옹코진을 발현하는 종양 세포일 수 있다. 예를 들어, 억제될 수 있는 이러한 유형의 세포는 췌장 종양 세포, 폐암 세포, 골수 백혈병 종양 세포, 갑상선 포상 종양 세포, 척수이형성 종양 세포, 상피 암종 세포, 방광 암종 세포 또는 결장 종양 세포를 포함한다. 또한, 화학식 1.0의 화합물로 치료함에 의한 세포의 비정상적인 성장의 억제는 ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라제를 억제함으로써 이루어질 수 있다. 이러한 억제는 Ras 단백질이 Ras 유전자 이외의 유전자내 옹코진 돌연변이의 결과로써 활성화되는 종양 세포의 억제일 수 있다. 달리는, 화학식 1.0의 화합물은 Ras 단백질이외의 다른 단백질에 의해 활성화된 종양 세포를 억제할 수 있다.

본 발명은 또한 종양 성장을 억제하는 치료가 요구되는 포유 동물(즉, 사람)에게 화학식 1.0의 화합물 유효량을 투여함으로써 종양 성장을 억제하는 방법을 제공한다. 특히, 본 발명은 유효량의 상기 화합물을 투여함으로써 활성화된 Ras 옹코진을 발현하는 종양의 성장을 억제하는 방법을 제공한다. 억제될 수 있는 종양의 예는 폐암(즉, 폐 선암), 췌장암(즉, 예를 들어, 엑소크린 췌장암과 같은 췌장암), 결장암(즉, 결장 선암 및 결장 선종과 같은 결장직장암), 골수 백혈병[예: 급성 골수성 백혈병(AML)], 갑상선 포상암, 척수이형성 증후군(MDS), 방광암 및 상피암을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

본 발명은 또한 Ras 단백질이 다른 유전자내 옹코진 돌연변이의 결과로써, 즉 Ras 유전자 자체가 옹코진 형태에 대한 돌연변이에 의해 활성화되지 않는, 양성 및 악성인 증식성 질환을 억제하는 방법을 제공하며, 이러한 억제는 유효량의 본원에 기술된 바와 같은 화학식 1.0의 카보닐 피페라지닐 및 피페리디닐 화합물을 이러한 치료가 요구되는 포유 동물(즉, 사람)에게 투여함에 의해 달성된다. 예를 들어, 양성인 증식성 질환, 즉, 신경섬유종증, 또는 Ras가 타이로신 키나제 옹코진(즉, neo, src, abl, lck 및 fyn)의 돌연변이 또는 과발현에 의해 활성화되는 종양이 본원에 기술된 바와 같은 화학식 1.0의 카보닐 피페라지닐 및 피페리디닐 화합물에 의해 억제될 수 있다.

다른 양태에서, 본 발명은 유효량의 화학식 1.0의 화합물을 포유 동물, 특히 사람에게 투여함으로써 ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 및 옹코진 단백질 Ras의 파르네실화를 억제하는 방법에 관한 것이다. 환자에게 본 발명의 화합물을 투여함으로써 파르네실 단백질 트랜스퍼라제를 억제하는 것은 상술한 암의 치료에 유용하다.

### 발명의 상세한 설명

다음 용매 및 시약이 본원에서 나타낸 약자로 언급된다:

테트라하이드로푸란(THF);

에탄올(EtOH);

메탄올(MeOH);

에틸 아세테이트(EtOAc);

N,N-디메틸포름아이드(DMF);

트리플루오로아세트산(TFA);

1-하이드록시벤조트리아졸(HOBT);

1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카보디이미드 하이드로클로라이드(DEC);

디메틸설록사이드(DMSO);

아세트산(HOAc 또는 AcOH);

4-메틸모르폴린(NMM);

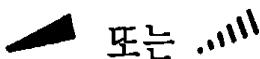
디메틸아미노피리딘(DMAP);

디메톡시에탄(DME);

t-부톡시카보닐(BOC) 및

아세틸(OAc).

본원에 사용된 것으로써, 하기 용어는 달리 제시하지 않는한, 하기에 정의된 바와 같이 사용된다:



는 순수한 이성체를 나타내고:

-는 (\*)로 표시된 탄소에 부착되는 경우, 입체화학이 확립되지 않은 분리된 이성체를 나타내며;

~~~~~는 라세믹 혼합물을 나타내고;

M<sup>+</sup>는 질량 스펙트럼에서 분자의 분자 이온을 나타내며;

MH<sup>+</sup>는 질량 스펙트럼내 분자의 분자 이온 및 수소를 나타내고;

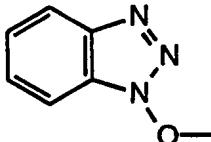
PMR 또는 NMR은 양성자 자기 공명 분광기 또는 핵 자기 공명 분광기를 나타내고, 이의 용어는 상호교환 가능하며;

Bu는 부틸을 나타내고;

Et는 에틸을 나타내며;

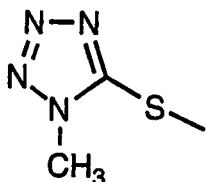
Me는 메틸을 나타내고;

Ph는 페닐을 나타내며;



벤조트리아졸-1-일옥시는 화학식

를 나타내고;



1-메틸-테트라졸-5-일티오는

를 나타낸다.

아실-은 화학식 -COR<sup>15</sup>(여기서, R<sup>15</sup>는 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴 알킬, 헤테로사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬알킬을 나타낸다)의 잔기를 나타낸다.

알킬-(알콕시, 알킬아미노 및 디알킬아미노의 알킬 부위를 포함하는)은 직쇄 및 측쇄 탄소 쇄를 나타내며 1 내지 20개의 탄소 원자를, 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하고(즉, C<sub>1-6</sub> 알킬); 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸 및 헥실 등이 있으며, 여기서, 상기 알킬 및 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬 그룹은 임의로 및 독립적으로 1, 2, 3 또는 그 이상의 할로, 알킬, 아릴, 알콕시, 아미노(-NH)<sub>2</sub>, 알킬아미노, 시아노(-CN), -CF<sub>3</sub>, 디알킬아미노, 하이드록시, 옥시(=O), 페녹시, -OCF<sub>3</sub>, 헤테로사이클로알킬, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -SOR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -NHSO<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NCOR<sup>10</sup> 또는 -COOR<sup>10</sup>으로 치환될 수 있다.

탄소수 1 내지 20의 알콕시-알킬 잔기는 산소 원자를 통해 인접한 구조 성분에 공유 결합되는데, 예를 들면, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 부톡시, 펜톡시 및 헥속시 등이 있으며, 상기 알콕시 그룹은 임의로 및 독립적으로 1, 2, 3 또는 그 이상의 할로, 알킬, 아릴, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 시아노, -CF<sub>3</sub>, 디알킬아미노, 하이드록시, 옥시, 페녹시, -OCF<sub>3</sub>, 헤테로사이클로알킬, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -SOR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -NHSO<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CONR<sup>10</sup>, -NCOR<sup>10</sup> 또는 -COOR<sup>10</sup>에 의해 치환될 수 있다.

알콕시카보닐-은 상기 정의한 바와 같이 산소 원자를 통해 카보닐 잔기(-CO-)에 공유 결합된 알콕시 잔기, 예를 들면, -COOCH<sub>3</sub>, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 및 -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>를 나타낸다.

알케닐-은 하나 이상의 탄소 대 탄소 이중 결합을 가지며 탄소수가 2 내지 12, 바람직하게는 2 내지 6 및 가장 바람직하게는 3 내지 6인 직쇄 및 측쇄 탄소 쇄를 나타내며, 여기서, 상기 알케닐 그룹은 임의로 및 독립적으로 1, 2, 3 또는 그 이상의 할로, 알킬, 아릴, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 시아노, -CF<sub>3</sub>, 디알킬아미노, 하이드록시, 옥시, 페녹시, -OCF<sub>3</sub>, 헤테로사이클로알킬, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -SOR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -NHSO<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CONR<sup>10</sup>, -NCOR<sup>10</sup> 또는 -COOR<sup>10</sup>에 의해 치환될 수 있다.

알키닐-은 하나 이상의 탄소 대 탄소 삼중 결합을 지니며 탄소수가 2 내지 12, 바람직하게는 2 내지 6인 직쇄 및 측쇄 탄소 쇄를 나타내고, 여기서, 알키닐 그룹은 임의로 및 독립적으로 1, 2, 3 또는 그 이상의 할로, 알킬, 아릴, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 시아노, -CF<sub>3</sub>, 디알킬아미노, 하이드록시, 옥시, 페녹시, -OCF<sub>3</sub>, 헤테로사이클로알킬, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -SOR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -NHSO<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CONR<sup>10</sup>, -NCOR<sup>10</sup> 또는 -COOR<sup>10</sup>에 의해 치환될 수 있다.

아미노산-은 아미노 그룹(-NH<sub>2</sub>) 및 카복실 그룹(-COOH) 모두를 갖는 유기 화합물을 말한다. 대표적인 아미노산은 글라이신, 세린, 알라닌, 페닐알라닌, 타이로신, S-메틸 메티오닌 및 히스티딘을 포함한다.

아릴-(아르알킬의 아릴 부위 포함)은 탄소수가 6 내지 15이며 하나 이상의 방향족 환(즉, 아릴은 페닐이

다)을 갖는 카보사이클릭 그룹을 나타내며, 여기서, 상기 아릴 그룹은 임의로 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 환과 융합될 수 있고; 상기 아릴 그룹 및/또는 상기 융합된 환중 유용하게 치환가능한 탄소 및 질소 원자중 하나는 임의로 및 독립적으로 1, 2, 3 또는 그 이상의 할로, 알킬, 아릴, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 시아노,  $-CF_3$ , 디알킬아미노, 하이드록시, 옥시, 페녹시,  $-OCF_3$ , 헤테로사이클로알킬,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHSO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NHR^{10}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SOR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-NHSO_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONR^{10}$ ,  $-NCOR^{10}$  또는  $-COOR^{10}$ 에 의해 치환될 수 있다.

아르알킬-은 알킬 잔기의 하나 이상의 수소 원자가 하나 이상의 아릴 그룹으로 치환된, 상기 정의한 바와 같은 알킬 그룹을 나타내고; 여기서, 아르알킬 그룹은 임의로 및 독립적으로 1, 2, 3 또는 그 이상의 할로, 알킬, 아릴, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 시아노,  $-CF_3$ , 디알킬아미노, 하이드록시, 옥시, 페녹시,  $-OCF_3$ , 헤테로사이클로알킬,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHSO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NHR^{10}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SOR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-NHSO_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONR^{10}$ ,  $-NCOR^{10}$  또는  $-COOR^{10}$ 에 의해 치환될 수 있다. 대표적인 아르알킬 그룹은 벤질 및 디페닐메틸을 포함한다.

아르알킬옥시-는 산소 원자를 통해 인접한 구조 성분에 공유 결합된, 상기 정의한 바와 같은 아르알킬 그룹, 예를 들면, 페닐메틸옥시 및 페닐에틸옥시를 나타낸다.

아르알킬옥시카보닐-은 산소 원자를 통해 카보닐 잔기(-CO-)에 공유결합된, 상기 정의한 바와 같은 아르알킬옥시 그룹, 예를 들면,  $-COOCH_2C_6H_5$  및  $-COOCH_2CH_2C_6H_5$ 를 나타낸다.

카복스아미도-는 화학식  $-CONH_2$  또는  $-CONR^{40}R^{42}$ 의 잔기를 나타낸다.

사이클로알킬-은 탄소수 3 내지 20, 바람직하게는 탄소수 3 내지 7의 측쇄되거나 측쇄되지 않은 포화된 카보사이클릭 환을 나타내며, 상기 사이클로알킬 그룹은 임의로 및 독립적으로 1, 2, 3 또는 그 이상의 할로, 알킬, 아릴, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 시아노,  $-CF_3$ , 디알킬아미노, 하이드록시, 옥시, 페녹시,  $-OCF_3$ , 헤테로사이클로알킬,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHSO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NHR^{10}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SOR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-NHSO_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONR^{10}$ ,  $-NCOR^{10}$  또는  $-COOR^{10}$ 에 의해 치환된다.

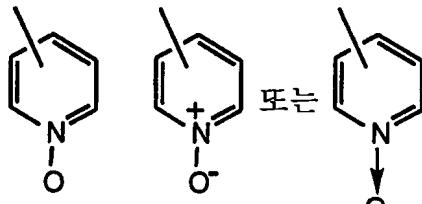
사이클로알킬알킬-은 알킬 잔기의 하나 이상의 수소 원자가 하나 이상의 사이클로알킬 그룹으로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 나타내며, 여기서, 사이클로알킬알킬 그룹은 임의로 및 독립적으로 1, 2, 3 또는 그 이상의 할로, 알킬, 아릴, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 시아노,  $-CF_3$ , 디알킬아미노, 하이드록시, 옥시, 페녹시,  $-OCF_3$ , 헤테로사이클로알킬,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHSO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NHR^{10}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SOR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-NHSO_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONR^{10}$ ,  $-NCOR^{10}$  또는  $-COOR^{10}$ 에 의해 치환될 수 있다.

할로-는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 나타낸다.

헤테로알킬-은 탄소수가 1 내지 20인, 바람직하게는 -O-, -S- 및 -N-중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자에 의해 차단된 탄소수 1 내지 6인 직쇄 및 측쇄 탄소 쇄를 나타내며, 여기서 상기 헤테로알킬 쇄중 이용가능하게 치환가능한 탄소 및 질소 원자중 어느 것도 임의로 및 독립적으로 1, 2, 3 또는 그 이상의 할로,  $C_1-C_6$  알킬, 아릴, 시아노, 하이드록시, 알콕시, 옥시, 페녹시,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ , 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 헤테로사이클로알킬,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHSO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NHR^{10}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SOR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ , 또는  $-NHSO_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONR^{10}$ ,  $-NCOR^{10}$  또는  $-COOR^{10}$ 로 치환될 수 있다.

헤테로아릴-은 O, S 및 N중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 사이클릭 그룹을 나타내고, 이러한 헤테로원자는 카보사이클릭 환 구조를 차단하며 충분한 수의 이탈한 pi 전자를 가짐으로써 2 내지 14 개의 탄소 원자를 함유하는 방향족 헤테로사이클릭 그룹과 함께 방향족 특성을 제공하며, 여기서, 상기 헤테로아릴 그룹은 임의로 하나 이상의 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 환과 융합될 수 있으며, 상기 헤테로아릴 그룹 및/또는 융합된 환중 유용하게 치환가능한 탄소 또는 질소 원자 중 어느 것도 임의로 및 독립적으로 1, 2, 3 또는 그 이상의 할로,  $C_1-C_6$  알킬, 아릴, 시아노, 하이드록시, 알콕시, 옥시, 페녹시,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ , 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,

헤테로사이클로알킬,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHSO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NHR^{10}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SOR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-NHSO_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONR^{10}$ ,  $-NCOR^{10}$  또는  $-COOR^{10}$ 에 의해 치환될 수 있다. 대표적인 헤테로아릴 그룹은 예를 들면, 푸라닐, 이미다조일, 피리미디닐, 트리아졸릴, 2-, 3- 또는 4-피리딜 또는 2-, 3-, 4-피리딜 N-옥사이드(여기서, 피리딜



N-옥사이드는 화학식

로 나타낼 수 있다)를 포함할 수 있다.

헤테로아릴알킬-은 하나 이상의 수소 원자가 하나 이상의 헤테로아릴 그룹으로 대체된, 상기 정의한 바와 같은 알킬 그룹을 나타내며; 여기서, 상기 헤테로아릴알킬 그룹은 2-, 3- 또는 4-피리딜메틸, 또는 2-, 3- 또는 4-피리딜메틸 N-옥사이드로 예시되는 바와 같이, 임의로 및 독립적으로 1, 2, 3 또는 그 이상의

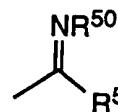
할로, 알킬, 아릴, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 시아노,  $-CF_3$ , 디알킬아미노, 하이드록시, 옥시, 페녹시,  $-OCF_3$ , 헤테로사이클로알킬,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHSO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NHR^{10}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SOR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-NHSO_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONR^{10}$ ,  $-NCOR^{10}$  또는  $-COOR^{10}$ 에 의해 치환될 수 있다.

헤테로사이클로알킬-은 탄소수 3 내지 15, 바람직하게는 탄소수 4 내지 6의 포화된, 측쇄 또는 직쇄 카보사이클릭 환을 나타내고, 이러한 카보사이클릭 환은  $-O-$ ,  $-S-$  및  $-N-$ 중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자에 의해 차단되며, 여기서, 임의로 상기 환은 환에 방향족 특성을 부여하지 않는 1 또는 2개의 불포화된 결합을 포함할 수 있고; 여기서 환중의 유용하게 치환가능한 탄소 및 질소원자중 어느 것도 임의로 및 독립적으로 1, 2, 3 또는 그 이상의 할로, 알킬, 아릴, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 시아노,  $-CF_3$ , 디알킬아미노, 하이드록시, 옥시, 페녹시,  $-OCF_3$ , 헤테로사이클로알킬,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHSO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NHR^{10}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-NHSO_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONR^{10}$ ,  $-NCOR^{10}$  또는  $-COOR^{10}$ 로 치환될 수 있다.

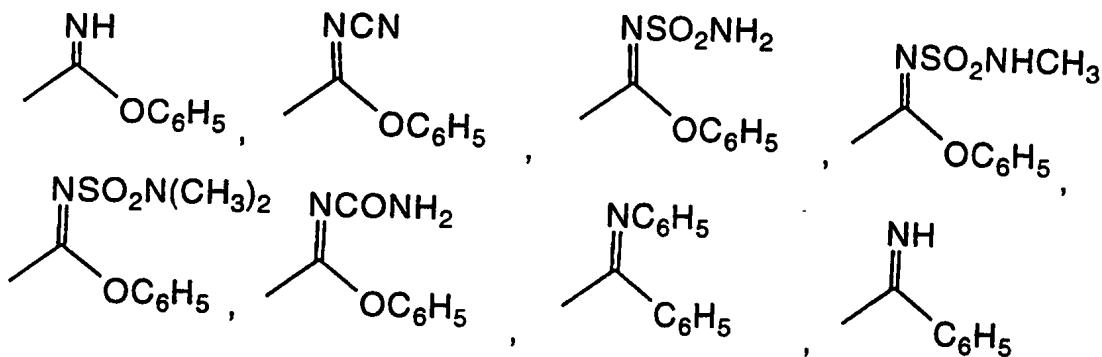
대표적인 헤테로사이클로알킬 그룹은 2- 또는 3-테트라하이드로푸라닐, 2- 또는 3-테트라하이드로로티에닐, 1-, 2-, 3- 또는 4-피페리디닐, 2- 또는 3-피롤리디닐, 1-, 2- 또는 3-피페리지닐, 2- 또는 4-디옥사닐,



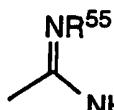
화학식 (여기서, t는 0, 1 또는 20이다)를 포함할 수 있고; 모르풀리닐, 헤테로사이클로알킬-은 하나 이상의 수소 원자가 하나 이상의 헤테로사이클로알킬 그룹으로 대체된, 상기 정의한 바와 같은 알킬 그룹을 나타내고, 여기서, 임의로, 상기 환은 환에 방향족 특성을 부여하지 않는 1 또는 2개의 불포화된 결합을 포함할 수 있으며; 여기서, 상기 헤테로사이클로알킬알킬 그룹은 임의로 및 독립적으로 1, 2, 3 또는 그 이상의 할로, 알킬, 아릴, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 시아노,  $-CF_3$ , 디알킬아미노, 하이드록시, 옥시, 페녹시,  $-OCF_3$ , 헤테로사이클로알킬,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHSO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NHR^{10}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-NHSO_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONR^{10}$ ,  $-NCOR^{10}$  또는  $-COOR^{10}$ 에 의해 치환될 수 있다.



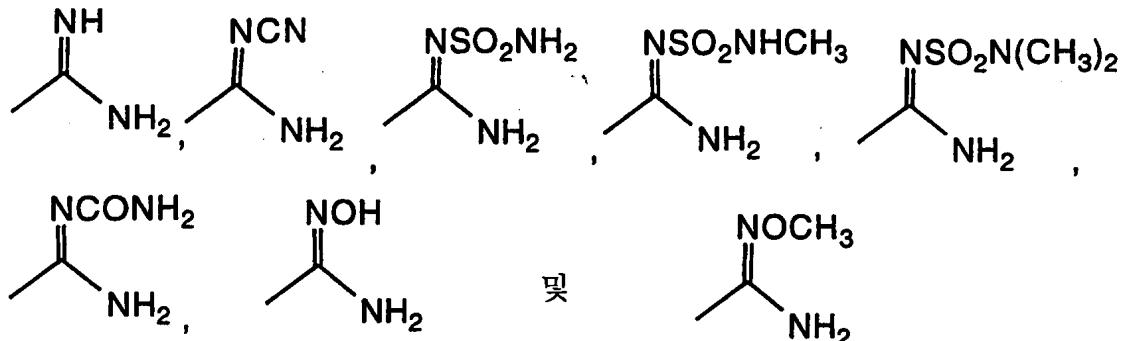
이미도-는 화학식  $R^{51}$ 의 잔기(여기서,  $R^{50}$ 은 H, 시아노, 아릴,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NR^{40}R^{42}$  및 카복스아미도를 나타내고,  $R^{51}$ 은 아릴 및 아릴옥시를 나타낸다)를 나타낸다. 대표적인 이미도 그룹은 예를 들면, 화학식



를 포함할 수 있다.

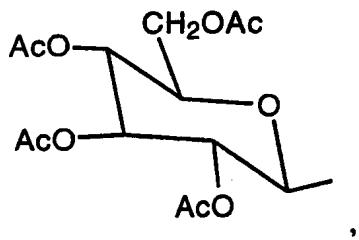


이미드아미도-는 화학식  $NH_2$ 의 잔기(여기서  $R^{55}$ 은 H, 시아노,  $-SO_2NH$ ,  $-SO_2NR^{40}R^{42}$ , 카복스아미도, 하이드록시 및 알콕시를 나타낸다)를 나타낸다. 대표적인 이미드아미도 그룹은 예를 들면, 화학식

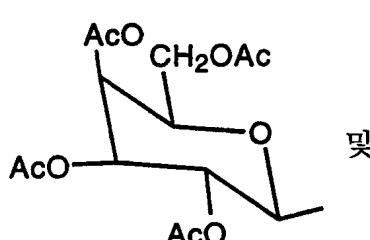


를 포함할 수 있다.

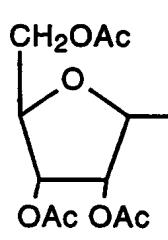
N-글리코실-은 피라노실 또는 푸라노실 모노사카라이드를 나타낸다. 대표적인 N-글리코실 그룹은 ( $N \rightarrow 1$ )-테트라-0-아세틸-D-글루코실, ( $N \rightarrow 1$ )-테트라-0-아세틸-D-갈락토실 및 ( $N \rightarrow 1$ )-트리-0-아세틸-D-리보실, 예를 들면,



D-글리코실



D-갈락토실



D-리보실

를 나타낸다.

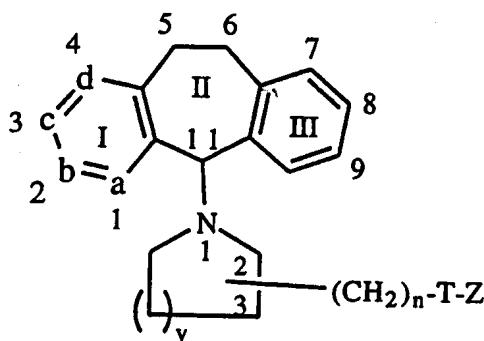
1-아미노-2-니트로에테닐은 화학식  $-C(NHCH_3)=CHNO_2$ 를 나타낸다.

디알킬포스피닐-은 2개의 알킬 그룹에 공유 결합된 포스핀(-PO) 잔기를 나타낸다. 대표적인 디알킬포스피닐 그룹은  $-PO(CH_3)_2$ 이다.

설파모일-은 화학식  $-SOR^{60}$ (여기서,  $R^{60}$ 은 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노를 나타낸다)의 잔기를 나타낸다. 대표적인 설파모일 그룹은 예를 들면,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NHCH_3$  및  $-SO_2N(CH_3)_2$ 를 포함할 수 있다.

설포닐-은 화학식  $-SO_2R^{60}$ (여기서,  $R^{60}$ 은 알킬, 아릴 및 아릴알킬을 나타낸다)를 나타낸다. 대표적인 설포닐 그룹은 예를 들면,  $-SO_2CH_3$ ,  $-SO_2C_6H_5$ ,  $-SO_2C_6H_4CH_3$  및  $-SO_2CH_2C_6H_5$ 를 포함할 수 있다.

치환체  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 의 위치에 대한 참조는 번호매겨진 환 구조



를 기준으로 한다.

본 발명의 특정 화합물은 상이한 입체이성체 형태(즉, 에난티오머 및 디아스테로이머)로 존재할 수 있다. 본 발명은 순수한 형태 및 라세믹 혼합물을 포함하는 혼합물 모두의 이러한 입체이성체 모두를 포함한다. 예를 들어, C-11 위치에서의 탄소 원자는 S 또는 R 입체배위내에 존재할 수 있다. 또한, 피롤리딘( $y=1$ )의 C-2 및 C-3 위치 또는 C-11에 결합된 아제티딘 잔기( $y=0$ )의 C-2 위치에서의 탄소 원자는 또한 S 또는 R 입체배위내에 존재할 수 있다.

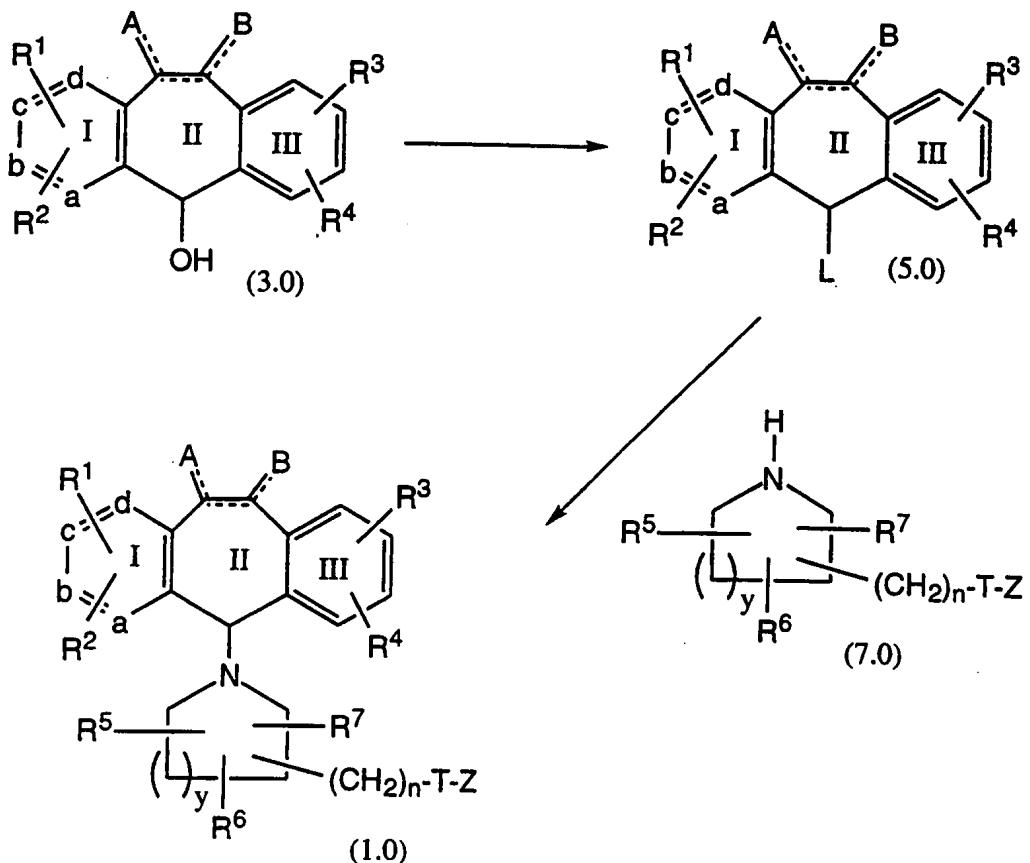
특정의 트리사이클릭 화합물은 천연에서 산성일 것이며, 즉 이들 화합물은 카복실 또는 페놀성 하이드록실 그룹을 포함한다. 이들 화합물은 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 금 및 음 염을 포함할 수 있다. 또한, 암모니아, 알킬 아민, 하이드록시알킬아민 및 N-메틸글루카민 등과 같은 약제학적으로 허용되는 아민과 함께 형성된 염이 포함된다.

특정의 염기성 트리사이클릭 화합물은 또한 약제학적으로 허용되는 염, 즉 산 부가 염을 형성한다. 예를 들어, 피리도-질소 원자는 강산과 함께 염을 형성할 수 있으나, 아미노 그룹과 같은 염기성 치환체를 갖는 화합물은 또한 약산과 함께 염을 형성한다. 염 형성에 적합한 산의 예는 염산, 황산, 인산, 아세트산, 시트르산, 욕살산, 말론산, 살리사이클산, 말산, 푸마르산, 석신산, 아스코르브산, 말레산, 메탄설폰산, 및 당해 분야에 잘 공지된 기타 광산 및 카복실산이다. 이 염은 유리 염기 형태를 충분량의 목적한 산과 접촉시켜 통상의 방식으로 염을 형성시킴에 의해 제조된다. 유리 염기 형태는 염을 히석된 수성 NaOH, 탄산칼륨, 암모니아 및 중탄산나트륨과 같은 적합한 히석된 수성 염기 용액으로 처리함으로써 재생성시킬 수 있다. 유리 염기 형태는 극성 용매중에서의 용해도와 같은 특정의 물리적 특성에 있어 이들의 각각의 염 형태와는 어느 정도 상이하나, 산 및 염기 염은 달리는 본 발명의 목적을 위한 이들 각각의 유리 염기 형태에 상응한다.

이러한 산 및 염기 염 모두는 본 발명의 영역내의 약제학적으로 허용되는 염으로 고려되며 모든 산 및 염기 염은 본 발명의 목적을 위한 상응하는 화합물의 유리 형태와 동등한 것으로 고려된다.

본 발명의 화합물은 다음 반응식 1에 따라 제조될 수 있다:

## 반응식 1



상기 반응식에서,

L은 할로, 바람직하게는 클로로와 같은 이탈 그룹 또는 o-토실 및 o-메실과 같은 이탈 그룹을 나타내며; 점선은 단일 또는 이중 결합을 나타내고; a, b, c, d, A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, m, n, T 및 Z는 앞에서 정의한 바와 같다.

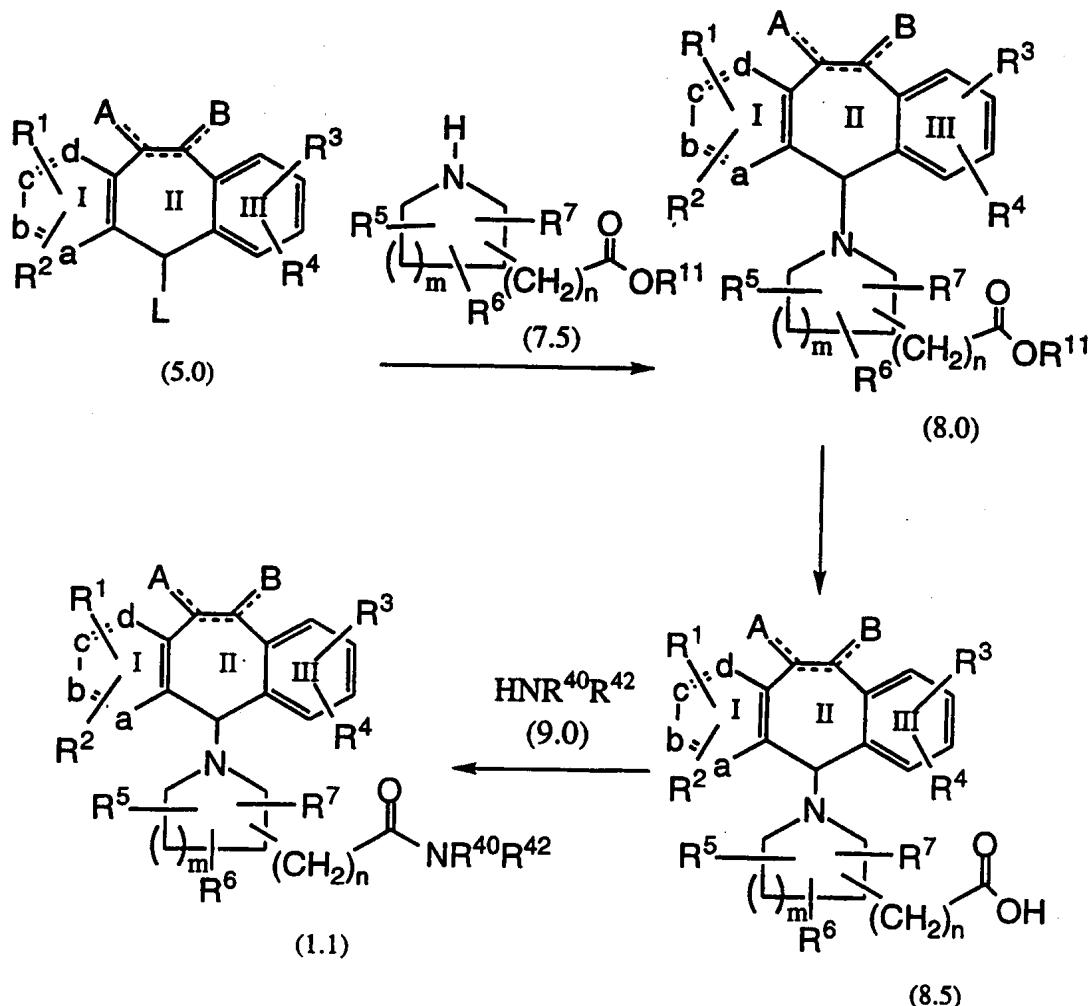
반응식 1을 참조로 하여, 화합물(5.0)은 화합물(3.0)을 적합한 염기의 존재하에, 및 임의의 비양성자성 용매중에서, 화합물(5.0)을 수득하기에 효과적인 양 및 조건하에 할로겐화제 또는 설포닐화제와 반응시켜 제조할 수 있다. 적합한 염기는 피리딘 및 트리에틸아민과 같은 유기 염기; 또는 나트륨, 리튬, 칼륨 및 세슘 카보네이트와 같은 카보네이트, 나트륨 및 칼륨 하이드록사이드와 같은 하이드록사이드, 나트륨 또는 칼륨 하이드라이드와 같은 하이드라이드와 같은 무기 염기; 및 나트륨 t-부톡사이드, 바람직하게는 나트륨 하이드라이드를 포함한다. 적합한 비양성자성 용매는 에테르, DMF, DMSO, THF, DME 및 이들의 혼합물, 바람직하게는 DMF를 포함한다. 바람직하게는, 할로겐화제는 디오닐 클로라이드와 같은 염소화제이다. 설포닐화제는 설포닐 클로라이드, 메탄 설포닐 클로라이드 또는 툴루엔 설포닐 클로라이드일 수 있다. 할로겐화제 또는 설포닐화제의 양은 화합물 (3.0)의 몰당 약 1 내지 약 10몰의 범위일 수 있다. 온도는 0 내지 50°C 또는 반응 혼합물의 환류 온도의 범위일 수 있다.

화학식 1.0의 목적한 트리사이클릭 피페리디닐 화합물은 화합물(5.0)을 적합하게 치환된 피롤리딘 또는 아제티딘 화합물(7.0)과 상술한 바와 같은, 적합한 염기 및 임의의 방향족 용매의 존재하에 반응시켜 화학식 1.0의 화합물을 수득함에 의해 제조할 수 있다. 치환된 피롤리딘 또는 아제티딘 화합물(7.0) 대 화합물(5.0)의 양은 화합물 (5.0) 몰당 약 1 내지 약 10몰의 범위일 수 있다. 온도는 약 실온 내지 약 80°C의 범위일 수 있다.

화학식 1.0의 트리사이클릭 화합물은 통상의 공정, 예를 들면, 물과 유기 용매로부터 반응 혼합물의 추출, 유기 용매의 증발에 이은 실리카겔 또는 기타 적합한 크로마토그래피적 매질에서의 크로마토그래피에 의해 분리할 수 있다.

T가 -CO-이고 Z가 -NR<sup>40</sup>R<sup>42</sup> [여기서, R<sup>40</sup> 및 R<sup>42</sup>는 앞서 정의한 바와 같다(즉, 아미드)]인 화학식 1.0의 화합물은 반응식 2에 따라 제조될 수 있다.

## 반응식 2



상기 반응식에서,

L은 이탈 그룹, 바람직하게는 클로로이고;

점선은 단일 또는 이중 결합을 나타내며;

a, b, c, d, A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>40</sup>, R<sup>42</sup>, m 및 n은 앞에서 정의한 바와 같다.

반응식 2를 참조로 하여, 화합물(8.0)은 화합물(5.0)을 적합한 염기 및 임의의 비양성자성 용매중에서, 화합물(8.0)을 수득하기에 효과적인 양 및 조건하에 피페리디닐 카복실산 에스테르(7.5)와 반응시켜 제조할 수 있다. 적합한 염기 및 비양성자성 용매는 앞에서 기술한 바와 같다. 화합물 (7.5)의 양은 화합물(5.0)의 몰당 약 1 내지 약 10몰의 범위일 수 있다. 온도는 실온 내지 약 80°C 범위일 수 있다. 화합물(8.0)은 앞서 기술한 바와 같이 분리할 수 있다.

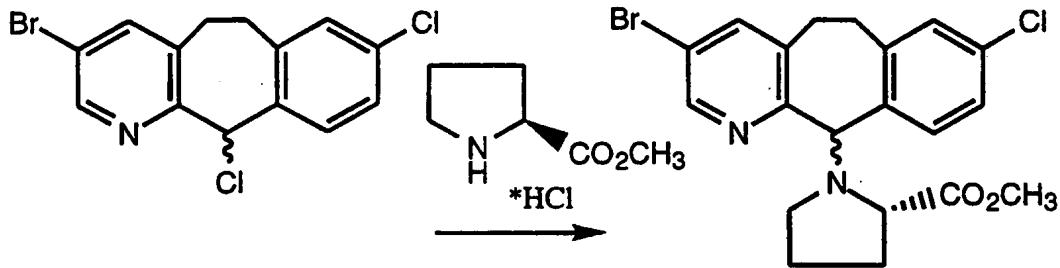
카복실산 화합물(8.5)은 카복실산 에스테르(8.0)를 과량의 산 또는 염기로 가수분해하여 제조할 수 있다. 적합한 산은 무기산, 유기산 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 무기산은 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 및 과염소산 등을 포함한다. 유기산은 아세트산, 시트르산, 포름산, 말레산, 타르타르산, 메탄솔폰산 및 아릴설폰산을 포함한다. 수성 알콜중 수산화나트륨 또는 수산화나트륨과 같은 적합한 염기는 앞서 기술되어 있다. 온도는 약 0°C 내지 약 100°C의 범위일 수 있다.

목적한 아미드 화합물(1.1)은 화합물(8.5)을 염기 및 아미드 화합물(1.1)을 수득하기에 효과적인 적합한 비양성자성 용매의 존재하에 적합한 아민(9.0)과 반응시켜 제조할 수 있다. 적합한 염기 및 비양성자성 용매는 앞서 기술되어 있다. 아민 (9.0)의 양은 카복실산 (8.5)의 몰당 약 1 내지 약 10몰의 범위일 수 있다. 온도는 0 내지 약 100°C 범위일 수 있다. 화합물 (1.1)은 앞서 기술한 바와 같이 분리할 수 있다.

본 발명의 화합물 및 이의 출발 제조물질은 하기 실시예에 의해 예시되며, 본 실시예가 기술된 범위를 한정하는 것으로 해석되어서는 안된다.

## 실시예 1

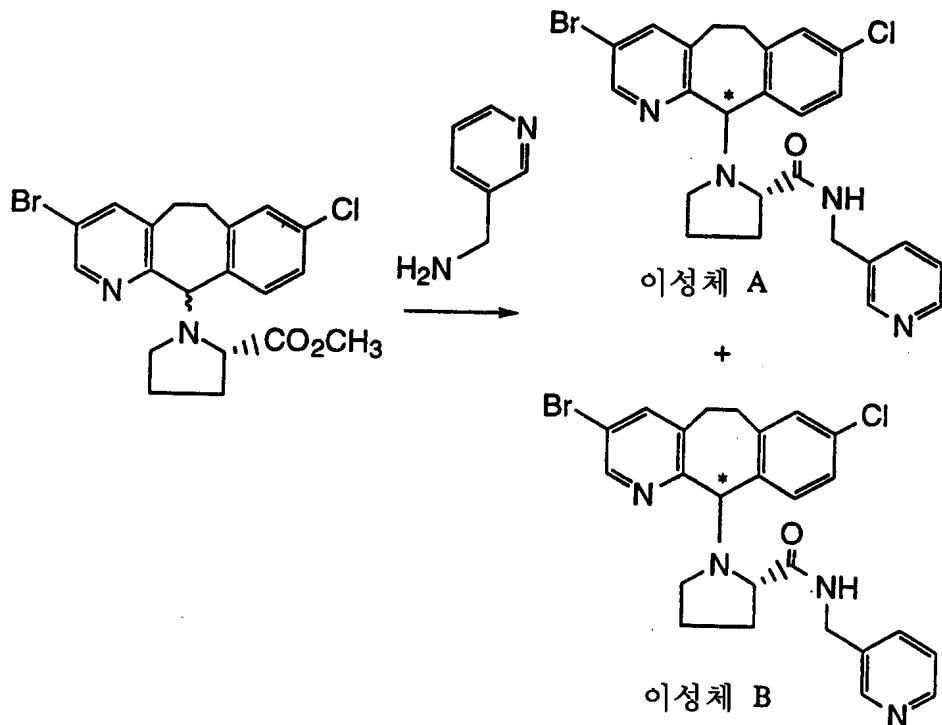
단계 A 1-(3-브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일)-N-2-피롤리딘 메틸 에스테르



DMF(15mL)중 3-브로모-8,11-디클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-b]피리딘(1.05g, 3.06mmol), 피롤린 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(1.52g, 9.18mmol) 및 N-메틸 모르풀린(1.85g, 18.32mmol)의 혼합물을 85°C에서 밤새 가열한다. 이 반응 혼합물을 증발 건조시키고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100mL)로 추출하며, 물(2x100mL)로 세척하고, 유기 추출물을  $\text{MgSO}_4$ 에서 건조시키고 용매를 증발시켜 오일성 잔사를 수득한다. 오일성 잔사를 헥산-15% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 컬럼상에서 섬광 크로마토그래피하여 포말 형태의 표제 화합물을 0.78g을 수득한다. 부분적 PMR( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz), 8.3(s, 1H), 7.5(d, 1H), 7-7.2(m, 3H), 4.5(s, 1H), 3.2(s, 3H).

## 단계 B

1-(3-브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일)-N-(3-피리디닐메틸)2-피롤리딘 카복스아미드



실시예 1, 단계 A의 표제 화합물(0.43g, 9.1mmol) 및 3-아미노메틸피리딘(0.196g, 18.12mmol)을 130°C에서 밤새 가열한다. 잔사를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -3%( $\text{CH}_3\text{OH}$ -10% 농  $\text{NH}_4\text{OH}$ )로 용출시키는 실리카겔 컬럼상에서 크로마토그래피하고 분리하여 표제 화합물을 수득한다.

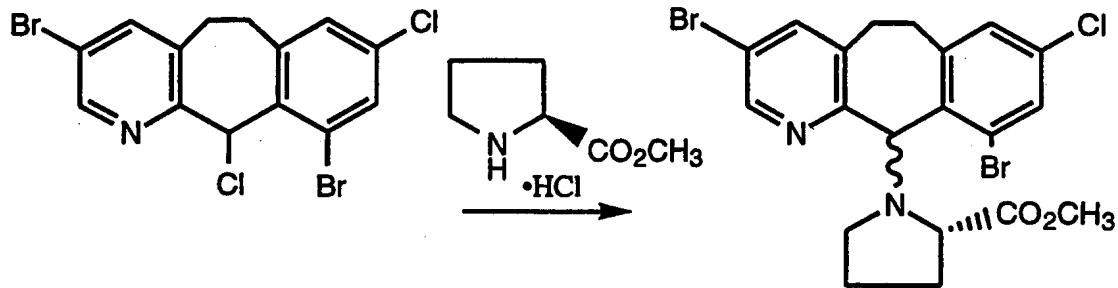
이성체 A, 0.062g, 질량 스펙트럼  $\text{MH}^+$  513(FAB); 부분적 PMR( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz), 8.45(d, 1H), 8.4(s, 1H), 8.3(s, 1H), 7-7.4(m, 6H), 4.68(s, 1H) FPT  $\text{IC}_{50}=0.059 \mu\text{M}$ .

이성체 B, 0.042g, 질량 스펙트럼  $\text{MH}^+$  513; 부분적 PMR( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz), 8.55(d, 1H), 8.4(s, 1H), 8.35(s, 1H), 6.8-7.6(m, 6H), FPT  $\text{IC}_{50}=0.14 \mu\text{M}$ .

## 실시예 2

## 단계 A

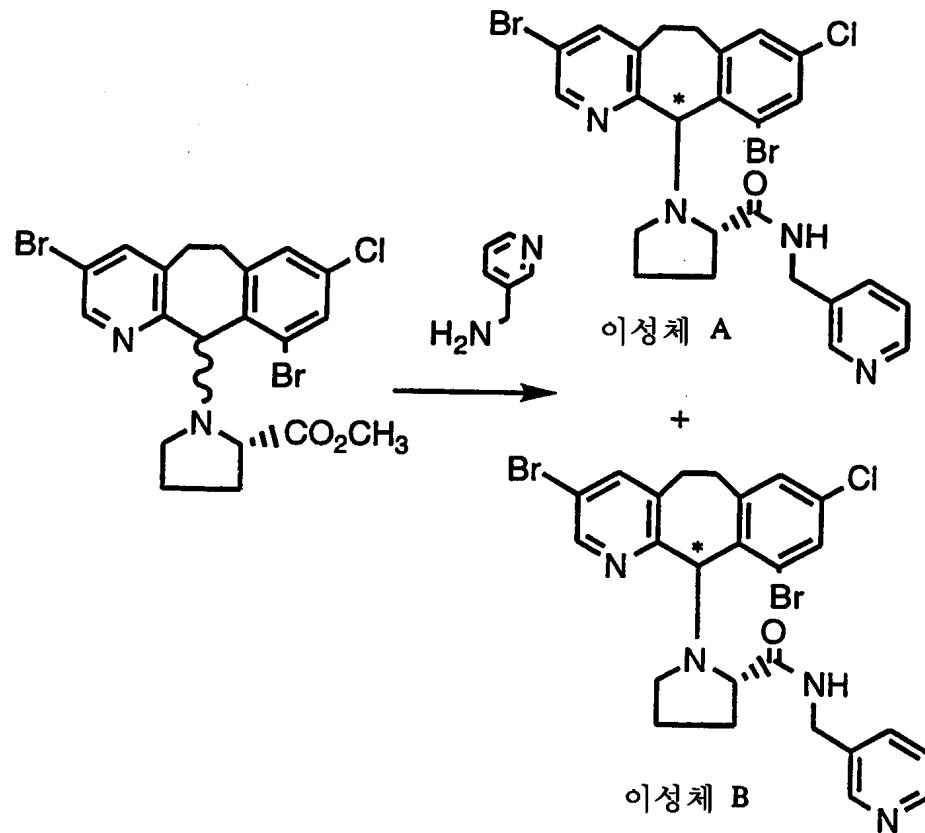
1-(3, 10-디브로모-8-클로로-6, 11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일)-N-2-피롤리딘 메틸 에스테르



DMF(10mL) 중 3, 10-디브로모-8, 11-디클로로-6, 11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-b]피리딘(0.5g, 1.18mmol), 프롤린 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(0.59g, 3.55mmol) 및 N-메틸 모르폴린(0.72g, 7.11mmol)의 혼합물을 85°C에서 1시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100mL)로 추출하여 물(2x100mL)로 세척한다. 유기 추출물을  $\text{MgSO}_4$  위에서 건조시키고, 용매를 증발 시키고, 잔류하는 오일성 잔사를 헥산-15% 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카 겔 컬럼상에서 섭광 크로마토그래피하여 포말 형태로서의 표제 화합물 0.43g을 수득한다. 부분적 PMR( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz), 8.4(d, 1H), 7.45(d, 1H), 7.4(d, 1H), 7.12(d, 1H), 5.56(s, 1H), 5.01(m, 1H), 3.55(m, 1H), 3.23(s, 3H).

## 단계 B

1-(3, 10-디브로모-8-클로로-6, 11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일)-N-(3-피리디닐메틸)-2-피롤리딘 카복스아미드



실시예 2, 단계 A의 화합물(0.36g)을 에탄올(10mL)중에 용해하고 1N LiOH(수성, 4mL)를 사용하여 80°C에서 밤새 가열한다. pH를 1N HCl을 사용하여 4로 조정하고 용액을 증발 건조시킨다. 생성물을 DMF(10mL) 및 NMM(0.32mL)중에 용해하고, HOBT(0.187g), DEC(0.265g) 및 3-아미노 메틸 피리딘(0.16mL)을 가한다. 반응 혼합물을 1주일에 걸쳐 교반하고, 증발 건조시키며, 잔사를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100mL)중에서 및 염수(2x100mL)로 추출한다. 유기 추출물을  $\text{MgSO}_4$  위에서 건조시키고, 증발 건조시키며, 용출 용매로서 80% 헥산/이소프로판

올(0.25% 디에틸아민을 함유)으로 용출시키는 키랄락(Chiralpak<sup>R</sup>) AD HPLC 분석 키랄 컬럼[10  $\mu\text{M}$  실리카-겔 매질상에 피복된 아밀로즈 트리스(3,5-디메틸페닐 카바메이트), Pennsylvania소재의 Chiral Technologies, Exton의 상표명]상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득한다.

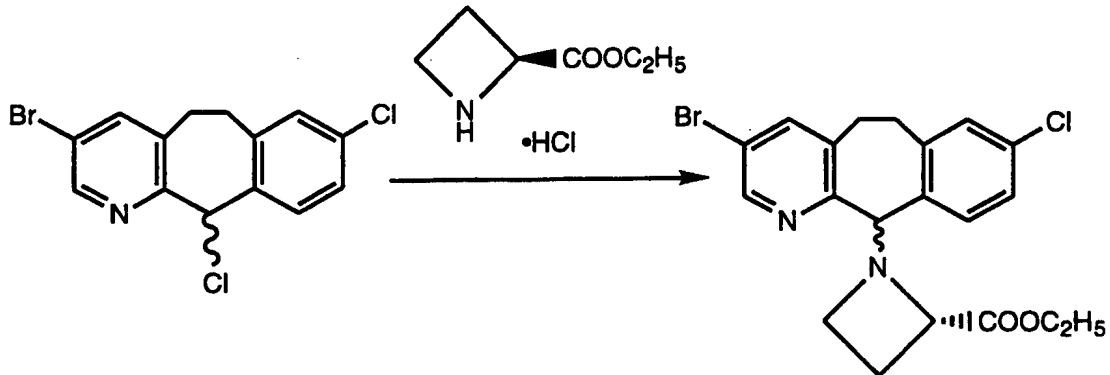
포말 형태로서의 이성체 A(0.124g), 질량 스펙트럼  $MH^+$  591(FAB); 부분 PMR( $CDCl_3$ , 400MHz), 8.58(d, 1H), 8.45(s, 2H), 8.3(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.45(m, 2H), 7.28(m, 2H), 6.82(s, 1H), 6.81(t, 1H), 5.72(s, 1H) FPT 억제: 15% @0.3  $\mu M$ .

이성체 B, 0.165g, 질량 스펙트럼  $MH^+$  591, 부분 PMR( $CDCl_3$ , 400MHz), 8.59(d, 1H), 8.4(m, 2H), 7.48(s, 1H), 7.35(m, 1H), 7.1-7.3(m, 3H), 6.9(t, 1H), 5.6(s, 1H) FPT  $IC_{50}=0.0052 \mu M$ .

### 실시예 3

#### 단계 A

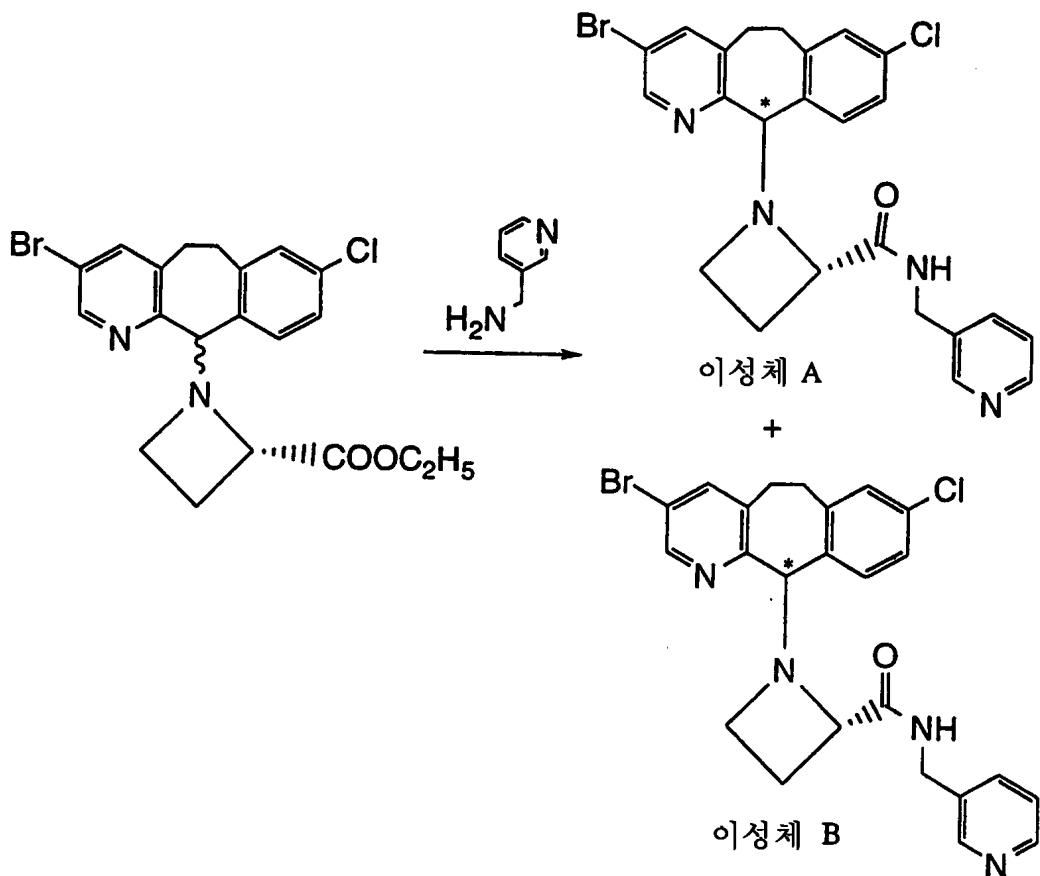
1-(3-브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일)-N-2-아제티딘 메틸 에스테르



DMF(15mL)중 3-브로모-8,11-디클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-b]피리딘(1.05g, 3.06mmol), 아제티딘 에틸 에스테르 하이드로클로라이드(1.52g, 6.02mmol) 및 N-메틸 모르풀린(1.85g, 18.32mmol)의 혼합물을 85°C에서 밤새 가열한다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고,  $CH_2Cl_2$ (100mL)로 추출하여 물(2x100mL)로 세척한다. 유기 추출물을  $MgSO_4$ 위에서 건조시키고 용매를 증발시켜 오일성 잔사를 수득하고 이를 헥산-15% 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카 겔 컬럼상에서 크로마토그래피하여 포말 형태로서의 표제 화합물 0.72g을 수득한다. 부분 PMR( $CDCl_3$ , 200MHz), 8.3(s, 1H), 7.5(d, 1H), 7-7.2(m, 3H), 4.5(s, 1H), 3.2(s, 3H).

#### 단계 B

1-(3-브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일)-N-(3-피리디닐메틸)2-아제티딘 카복스아미드



실시예 3, 단계 A의 화합물(0.7g)을 에탄올(10mL)중에 용해하고 80°C에서 1N LiOH(수성, 3mL)과 함께 밤새 가열한다. pH를 1N HCl로 4로 조정하고 용액을 증발 건조시킨다. 생성물을 DMF(10mL) 및 NMM(0.32mL)중에 용해하고, HOBT(0.187g), DEC(0.265g) 및 3-아미노메틸 피리딘(0.16mL)을 가한다. 반응 혼합물을 1주에 걸쳐 실온에서 교반하고, 증발 건조시키고, 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL)중에서 추출한다. 유기 추출물을 염수(2x100mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>위에서 건조시키며, 증발 건조시키고, 생성물을 80% 헥산/이소 프로판올(0.25% 디에틸아민 함유)로 용출하는 Chiralpak<sup>R</sup> AD HPLC 분석 키랄 컬럼상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득한다.

포말 형태로서의 이성체 A(0.113g), 질량 스펙트럼 MH<sup>+</sup> 499(FAB); 부분 PMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz), 8.58(d, 1H), 8.45(s, 2H), 8.3(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.45(m, 2H), 7.28(m, 2H), 6.82(s, 1H), 6.81(t, 1H), 5.72(s, 1H) FPT IC<sub>50</sub>=1.05 μM.

포말 형태로서의 이성체 B(0.148g), 질량 스펙트럼 MH<sup>+</sup> 499, 부분 PMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz), 8.59(d, 1H), 8.4(m, 2H), 7.48(s, 1H), 7.35(m, 1H), 7.1-7.3(m, 3H), 6.9(t, 1H), 5.6(s, 1H) FPT 억제: 17% @0.1 μM.

#### 출발 물질의 제조

본 발명의 화합물의 제조에 유용한 출발 물질을 다음의 제조 실시예에서 예시하며, 이들 제조 실시예가 본 기술 범위를 제한하는 것으로 고려되어서는 안된다. 트리사이클릭 화합물(3.0) 및 치환된 피페리디닐 화합물(7.0)을 당해 분야에 공지된 출발 물질로서 사용하고/하거나 문헌[참조: 미국 특허 제5,089,496호; 제5,151,423호; 제4,454,143호; 제4,355,036호; PCT/US94/11390(WO95/10514); PCT/US94/11391(WO 95/10515); PCT/US94/11392(WO95/10516); Stanley R. Sandler and Wolf Karo, Organic Functional Group Preparations, 2nd Edition, Academic Press, Inc., San Diego, California, Vol. 1-3, (1983); in J. March, Advanced Organic Chemistry, Reactions & Mechanisms, and Structure, 3rd Edition, John Wiley & Sons, New York, 1346 pp. (1985); A. J. Boulton and A. McKillop(Eds.), Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Volume 7, Four Membered Rings With One Nitrogen Atom, Pergamon Press, Elmsford, New York, (1960-1985); A. J. Boulton and A. McKillop(Eds.), Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Volume 4, Part 3, Five Membered Rings With One Nitrogen Atom, Pergamon Press, Elmsford, New York, (1960-1985); J. Am. Chem. Soc. 80, pg.970(1958); JOC 33, 3637(1968); Tetra. Letters, pp. 381-382(1995); Helvetica. Chem. Acta, 59(6), pp. 1917-24(1976); and J. Med. Chem., 33, 71-77(1990)]에 교시된 바와 같은 공지된 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 출발 물질은 또한 본원에 참조로서 도입된, 1995년 3월 24일 출원되어 계류중인 미국 특허원 일련 번호 제08/410,187호, 1995년 12월 22일 출원되어 계류중인 미국 특허원 일련 번호 제08/577,951호 및 1996년 3월 13일 출원되어 계류중인 미국 특허원 일련 번호 제08/615,760호에 교시된 바와 같이 제조할 수 있다. 본 발명의 영역내에서 다른 기작의 경로 및 유사한 구조가 당해 분야의 숙련가에게 명백할 수 있다.

예를 들어, T가 -CO-인 피롤리딘 화합물(7.0)은 필수적인 2- 또는 3-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COZ 잔기로 치환된 피롤 화합물을, 어떠한 임의의 -R<sup>5</sup>, -R<sup>6</sup>, -R<sup>7</sup> 및/또는 -R<sup>8</sup>과 함께, 상기 인용된 참조 문헌 및 기타 공지된 문헌에 기술된 바와 같이, 초기에 제조함으로써 제조할 수 있다. 2- 또는 3-치환된 피롤 화합물은 통상의 환원으로 환원시킬 수 있다.

공개된 명세서 제26면 내지 제31면

(국제 공보용으로 고려되지 않음)

#### 약제학적 용량형 실시예

##### 실시예 A

###### 정제

| 번호 | 성분                             | mg/정제 | m  |
|----|--------------------------------|-------|----|
| 1. | 활성 화합물                         | 100   | 5  |
| 2. | 락토즈 USP                        | 122   | 1  |
| 3. | 옥수수 전분, 정제수중 10% 페이스트로서의 식품 등급 | 30    | 4  |
| 4. | 옥수수 전분, 식품 등급                  | 45    | 4  |
| 5. | 마그네슘 스테아레이트                    | 3     | 7  |
| 총  |                                | 300   | 70 |

###### 제조 방법

적합한 혼합기내에서 10 내지 15분 동안 1번 내지 2번을 혼합한다. 이 혼합물을 3번과 함께 과립화한다. 축축한 과립을 경우에 따라 조 스크린(즉 1/4', 0.63cm)을 통해 분쇄한다. 축축한 과립을 건조시킨다. 경우에 따라 건조된 과립을 제질하고 4번과 혼합하며 10 내지 15분 동안 혼합한다. 5번을 가하고 1 내지 3분 동안 혼합한다. 이 혼합물을 적절한 크기로 압착시키고 적합한 타정기에서 칭량한다.

##### 실시예 B

###### 캡슐제

| 번호 | 성분             | mg/캡슐 | mg/캡슐 |
|----|----------------|-------|-------|
| 1. | 활성 화합물         | 100   | 500   |
| 2. | 락토즈 USP        | 106   | 123   |
| 3. | 옥수수 전분 식품 등급   | 40    | 70    |
| 4. | 마그네슘 스테아레이트 NF | 7     | 7     |
| 총  |                | 253   | 700   |

###### 제조방법

1, 2 및 3번을 적합한 배합기내에서 10 내지 15분 동안 혼합한다. 4번을 가하고 1 내지 3분 동안 혼합한다. 혼합물을 적합한 봉입기(encapsulating machine)에서 적합한 2-피이스 경 젤라틴 캡슐내로 충전시킨다.

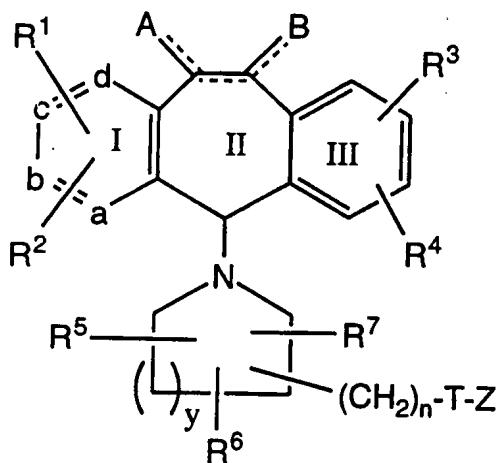
본 발명이 상기 정의한 특정 양태와 함께 기술된다 하더라도, 이의 많은 변경, 변형 및 변화는 당해 분야의 숙련가에게 익숙할 것이다. 이러한 변경, 변형 및 변화 모두는 본 발명의 취지 및 영역내에 포함되는 것으로 의도된다.

#### (57) 청구의 범위

##### 청구항 1

화학식 1.0의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 용매화물.

## 화학식 1.0



상기 화학식에서,

a, b, c 및 d중 하나는 N 또는 NR<sup>9</sup>(여기서, R<sup>9</sup>는 O<sup>-</sup>, -CH<sub>3</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H이고, n은 1 내지 3이다)이고, 나머지 a, b, c 및 d 그룹은 CR<sup>1</sup> 또는 CR<sup>2</sup>를 나타내거나;

각각의 a, b, c 및 d는 독립적으로 CR<sup>1</sup> 또는 CR<sup>2</sup>중에서 선택되고;

각각의 R<sup>1</sup> 및 각각의 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, 할로, -CF<sub>3</sub>, -OR<sup>10</sup>, -COR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>11</sup>(여기서, t는 0, 1 또는 2이다), -SCN, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>10</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -CN, -NHC(O)R<sup>10</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -CONHR<sup>10</sup>, -CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NR<sup>10</sup>COOR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>C(O)OR<sup>11</sup> 또는 -SR<sup>11</sup>N(R<sup>75</sup>)<sub>2</sub>[여기서, 각각의 R<sup>75</sup>는 독립적으로 H 및 -C(O)OR<sup>11</sup>, 벤조트리아졸-1-일옥시, 테트라졸-5-일티오 또는 치환된 테트라졸-5-일티오, 알키닐, 알케닐 또는 알킬(여기서, 알킬 또는 알케닐 그룹은 할로, -OR<sup>10</sup> 또는 -CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>로 임의 치환된다)중에서 선택된다]중에서 선택되며;

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 H이고, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>의 치환체, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>의 치환체중 어느 것은 함께 벤젠 환(환 III)에 대해 포화되거나 불포화된 C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> 융합 환을 나타내고;

R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>(y는 0이다) 또는 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>(y는 1이다)은 각각 독립적으로 H, -CF<sub>3</sub>, -COR<sup>10</sup>, 알킬 또는 아릴을 나타내며, 이들 알킬 또는 아릴은 -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>11</sup>, -NR<sup>10</sup>COOR<sup>11</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -COR<sup>10</sup>, -OCOR<sup>10</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> 또는 OP<sub>2</sub>O<sub>3</sub>R<sup>10</sup>로 임의 치환되거나, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>중 하나는 하기 정의한 R<sup>40</sup>과 함께 저급 알킬, 저급 알콕시, -CF<sub>3</sub> 또는 아릴로 치환될 수 있는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-(여기서, r은 1 내지 4이다)을 나타낼 수 있거나, R<sup>5</sup>는 R<sup>6</sup> 또는 R<sup>7</sup>과 함께 =O 또는 =S를 나타내고;

R<sup>10</sup>은 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로아릴, 아릴, 아르알킬 또는 -NR<sup>40</sup>R<sup>42</sup>(여기서, R<sup>40</sup> 및 R<sup>42</sup>은 독립적으로 H, 아릴, 알킬, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 알케닐 및 알키닐을 나타낸다)을 나타내며;

R<sup>11</sup>는 알킬 또는 아릴을 나타내고;

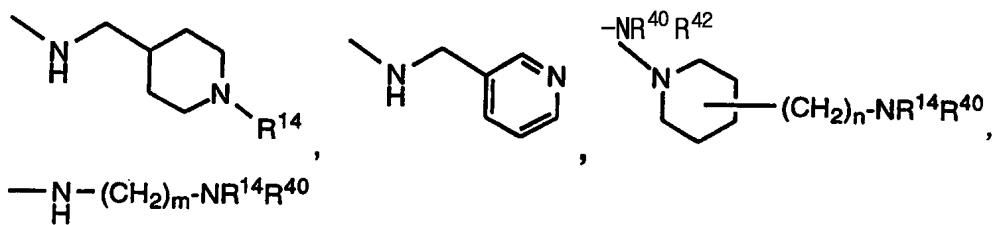
5번 및 6번 탄소 원자사이의 점선은 임의의 이중 결합을 나타냄으로써, 이중 결합이 존재하는 경우, A 및 B는 독립적으로 -NO<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>, 할로, -OR<sup>11</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> 또는 -OC(O)R<sup>10</sup>를 나타내고, 5번 및 6번 탄소 원자 사이에 이중 결합이 존재하지 않는 경우, A 및 B는 각각 독립적으로 H<sub>2</sub>, -(OR<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, H 및 할로, 디할로, 알킬 및 H, (알킬)<sub>2</sub>, -H 및 -OC(O)R<sup>10</sup>, H 및 -OR<sup>10</sup>, 옥시, 아릴 및 H, =NOR<sup>10</sup> 또는 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-(여기서, p는 2, 3 또는 4이다)를 나타내며;

y는 0 또는 1이고;

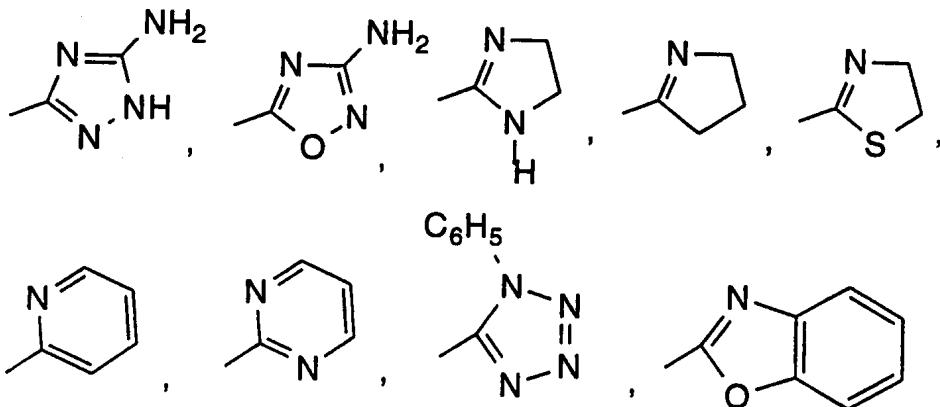
n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이며;

T는 -CO-; -SO-; -SO<sub>2</sub>- 또는 -CR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>-(여기서, R<sup>30</sup> 및 R<sup>31</sup>은 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로알킬, 헤�테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤�테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬이다)이고;

Z는 알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 헤�테로사이클로알킬, 헤�테로사이클로알킬알킬, -OR<sup>40</sup>, -SR<sup>40</sup>, -CR<sup>40</sup>R<sup>42</sup> 또는 -NR<sup>40</sup>R<sup>42</sup>,



(여기서, n, R<sup>40</sup> 및 R<sup>42</sup>는 상기에서 정의한 바와 같고, m는 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이며; R<sup>14</sup>는 H, C<sub>1-6</sub>알킬, 아르알킬, 아실, 카복스아미도, 시아노, 알콕시카보닐, 아르알킬옥시카보닐, 카복실 그룹을 통해 공유 결합된 D- 및 L-아미노산, 이미도, 이미드아미도, 설파모일, 설포닐, 디알킬포스핀, N-글리코실,



및  $-\text{C}(\text{NHCH}_3)=\text{CHNO}_2$ 를 나타낸다)를 나타내고, 단 T가  $-\text{SO}-$ 인 경우, Z는  $-\text{NR}^{40}\text{R}^{42}$ 이다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, a가 N이고, b, c 및 d가 탄소이며, A 및 B가 각각 H<sub>2</sub>이고, 임의의 이종 결합이 없는 화합물.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>4</sup>가 H이고 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>가 클로로 및 브로모중에서 선택된 할로이거나, R<sup>1</sup>이 H이고 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 클로로 및 브로모중에서 선택된 할로인 화합물.

#### 청구항 4

제2항에 있어서, R<sup>2</sup>가 3-위치에서의 할로이고 R<sup>3</sup>가 8-위치에서의 할로인 화합물.

#### 청구항 5

제2항에 있어서, R<sup>2</sup>가 3-위치에서의 Br이고 R<sup>3</sup>가 8-위치에서의 Cl인 화합물.

#### 청구항 6

제2항에 있어서, R<sup>1</sup>이 H이고 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 클로로 및 브로모중에서 선택된 할로인 화합물.

#### 청구항 7

제2항에 있어서, R<sup>2</sup>가 3-위치에서의 할로이고, R<sup>3</sup>가 8-위치에서의 할로이며, R<sup>4</sup>가 10-위치에서의 할로인 화합물.

#### 청구항 8

제2항에 있어서, R<sup>2</sup>가 3-위치에서의 브로모이고, R<sup>3</sup>가 8-위치에서의 클로로이며, R<sup>4</sup>가 10-위치에서의 브로모인 화합물.

#### 청구항 9

제3항에 있어서, 잔기  $-(\text{CH}_2)_n\text{-T-Z}$ 가 피롤리딘 환(y=1) 상의 2번 위치에 결합되거나 아제티딘 환(y=0)상의 2번 위치에 결합된 화합물.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, n이 0이고; T가  $-\text{CO}-$ 이며; Z가  $-\text{NR}^{40}\text{R}^{42}$ 인 화합물.

#### 청구항 11

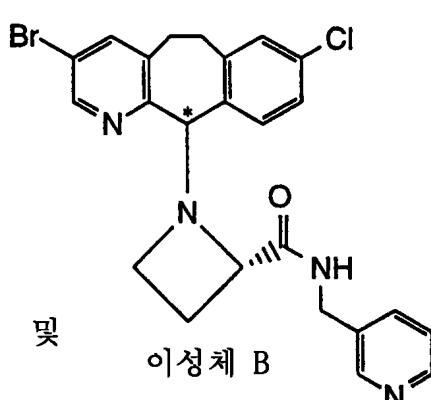
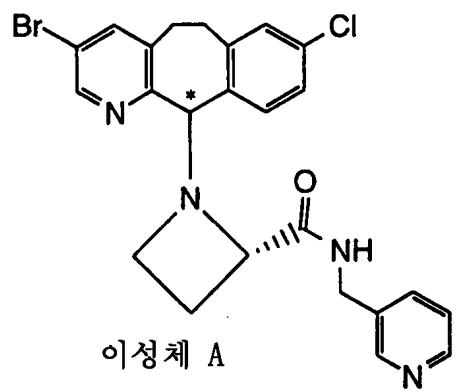
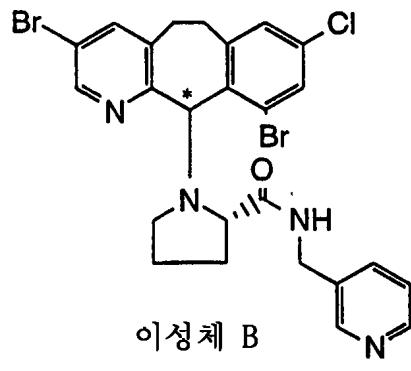
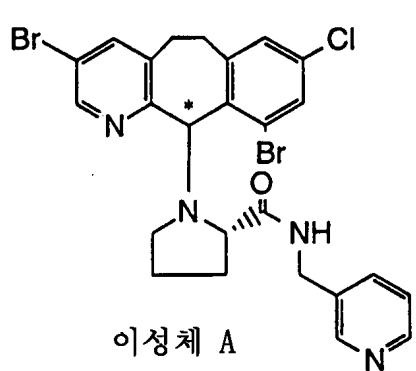
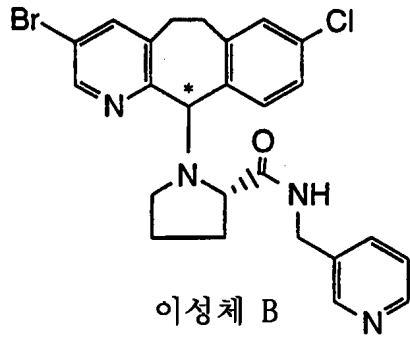
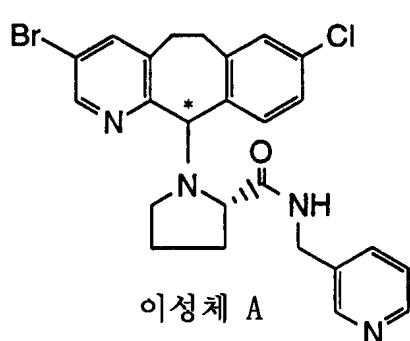
제10항에 있어서, R<sup>40</sup>이 H이고; R<sup>42</sup>가 3-피리딜메틸인 화합물.

### 청구항 12

제1항에 있어서, 실시예 1 내지 실시예 3종 어느것중에서 선택된 화합물.

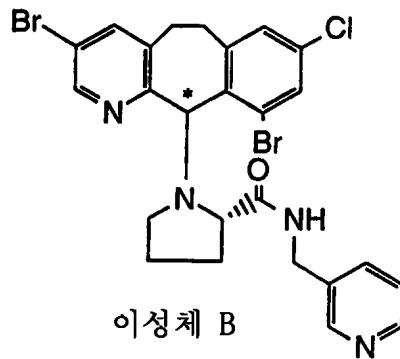
### 청구항 13

제12항에 있어서, 화학식



중에서 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

### 청구항 14



제13항에 있어서, 화학식

인 화합물.

#### 청구항 15

유효량의 제 1항에 따른 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는, 세포의 비정상적인 성장 억제용 약제학적 조성물.

#### 청구항 16

유효량의 제1항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는, 세포의 비정상적인 성장을 억제하는 방법.

#### 청구항 17

제16항에 있어서, 억제된 세포가 활성화된 ras 옹코진을 발현하는 종양 세포인 방법.

#### 청구항 18

제16항에 있어서, 억제된 세포가 췌장 종양 세포, 폐암 세포, 골수 백혈병 종양 세포, 갑상선 포상 종양 세포, 척수이형성 종양 세포, 상피 암종 세포, 방광 암종 세포 또는 결장 종양 세포인 방법.

#### 청구항 19

제16항에 있어서, 세포의 비정상적인 성장의 억제가 ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라제의 억제에 의해 일어나는 방법.

#### 청구항 20

제16항에 있어서, 억제가 Ras 단백질이 Ras 유전자 이외의 유전자내 옹코진 돌연변이의 결과로써 활성화되는 종양 세포의 억제인 방법.