



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0090031
 (43) 공개일자 2012년08월16일

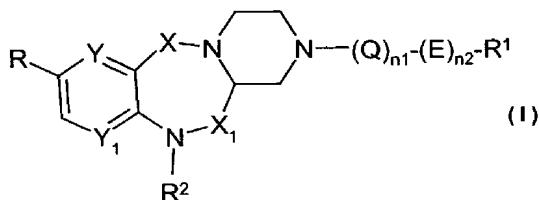
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *C07D 487/14* (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7004105
- (22) 출원일자(국제) 2010년06월17일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2012년02월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2010/003661
- (87) 국제공개번호 WO 2011/006569
 국제공개일자 2011년01월20일
- (30) 우선권주장
 10 2009 033 392.4 2009년07월16일 독일(DE)
- (71) 출원인
메르크 패텐트 게엠베하
 독일 64293 다틈스타트 프랑크푸르터 스트라세
 250
- (72) 별명자
술츠 멜라니
 독일 64287 다틈슈타트 하인리히-푸어-슈트라쎄
 17
쉬만 카이
 독일 64342 제하임-유겐하임 암 뢰더그라벤 8
슈텔레 볼프강
 독일 55218 잉겔하임 노이벡 14체
- (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **오토탕신 저해제로서의 헤테로시클릭 화합물**

(57) 요 약

하기식 (I) 의 화합물은 오토탕신 저해제이고, 종양 치료에 사용될 수 있다:

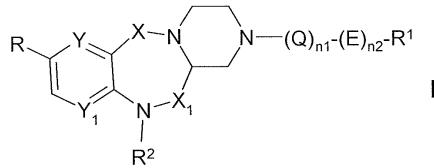


[식 중, R¹, R², X, X₁, Y, Y₁, Q, E, n1 및 n2 는 청구항 제 1 항에 지시된 의미를 가짐].

특허청구의 범위

청구항 1

하기식 I 의 화합물 및 그 약학적으로 이용가능한 염 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물:



[식 종,

R 은 Hal, Ar 또는 Het¹ 을 나타내고,

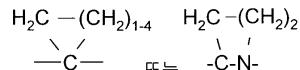
R¹ 은 SO₂A, COOA, COOH, Cyc, Het, Ar, COHet, CONHHet, CONHAr, CHO, CONH₂, CONHA, CONA₂, (CH₂)_{n2}OH, (CH₂)_{n2}OA, OAr, NHAr, A, Hal, (CH₂)_{n2}NH₂, (CH₂)_{n2}NHA, (CH₂)_{n2}NA₂ 또는 NHCOA 를 나타내고,

R² 는 H, (CH₂)_{n3}NH₂, (CH₂)_{n3}NHA, (CH₂)_{n3}NA₂, (CH₂)_{n3}OH, (CH₂)_{n3}OA, (CH₂)_{n3}Het², CH₂COHet², CH₂CONH₂, CH₂CONHA, CH₂CONA₂ 또는 A 를 나타내고,

X, X₁ 은 각각 서로 독립적으로 CO, CH(OH), CH(OA), CH(NH₂), CH₂ 또는 CF₂ 를 나타내고,

Y, Y₁ 은 각각 서로 독립적으로 CH 또는 N 을 나타내고,

Q 는 C=O, COO, C=S, C=NH, CH(OH), CH(NH₂), SO, SO₂ 또는 CF₂ 를 나타내고,



E 는 CO, CH(OH), CA(OH), CH(OA), CA(OA), CH(NH₂), Alk, 를 나타내고,

Alk 는 1-8 개의 C 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬렌을 나타내며, 이때 1 또는 2 개의 CH₂ 기는 O 및/또는 NH 에 의해 대체될 수 있고,

n1 은 0, 1 또는 2 를 나타내고,

n2 는 0, 1, 2, 3 또는 4 를 나타내고,

n3 은 1, 2, 3 또는 4 를 나타내고,

Ar 은 페닐, 나프틸 또는 바이페닐을 나타내며, 이를 각각은 미치환되거나, 또는 Hal, A, OH, OA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, NHCOA, NHSO₂A, SO₂NH₂ 및/또는 SO₂A 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되고,

Het 는 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 포화, 불포화 또는 방향족 해테로사이클을 나타내며, 이는 미치환되거나, 또는 Hal, Het², A, OH, OA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, NHCOA, NHSO₂A, SO₂NH₂, SO₂A, NHCONH₂, CHO, COA, =S, =NH, =NA 및/또는 =O (카르보닐 산소) 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고,

Het¹ 은 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 방향족 해테로사이클을 나타내며, 이는 미치환되거나, 또는 Hal, A, OH, OA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, NHCOA, NHSO₂A, SO₂NH₂, SO₂A, NHCONH₂, CHO 및/또는 COA 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고,

Het² 는 피롤리디닐, 피페리디닐, 티아졸리디닐, 모르폴리닐, 옥사졸리디닐, 테트라히드로퀴나졸리닐, 테트라히

드로피라닐, 피페라지닐, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴 또는 티아디아졸릴을 나타내며, 이들 각각은 미치환되거나, 또는 A에 의해 모노치환되고,

Cyc는 3-7개의 C 원자를 갖는 시클릭 알킬을 나타내고,

A는 1-10개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내며,

이때, 1-7개의 H 원자는 F, Cl 및/또는 Br에 의해 대체될 수 있고/있거나,

1 또는 2개의 CH₂기는 O 및/또는 NH에 의해 대체될 수 있거나,

또는

3-7개의 C 원자를 갖는 시클릭 알킬을 나타내고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I를 나타내고,

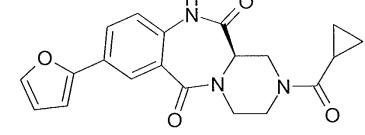
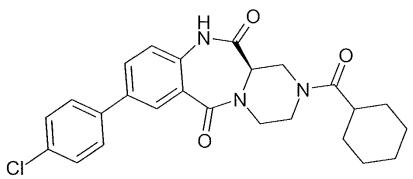
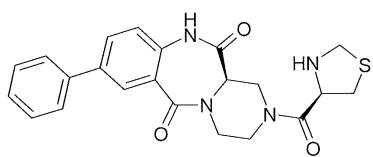
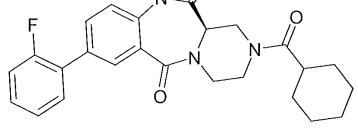
하기 화합물 "B1" - "B27"은 제외됨:

번호	명명 및/또는 구조
"B1"	(R)-7-(2-플루오로페닐)-2-메탄술포닐-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"B2"	(R)-2-((S)-2-히드록시-2-페닐아세틸)-7-(4-메톡시페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"B3"	(R)-7-(2-플루오로페닐)-2-((S)-2-히드록시-2-페닐아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"B4"	4-[(S)-7-(4-클로로페닐)-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-

	일]4-옥소부티르산
"B5"	<p>(R)-7-(4-클로로페닐)-2-(파페리딘-4-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온</p>
"B6"	<p>(S)-2-시클로펜탄카르보닐-7-페닐-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온</p>
"B7"	<p>5-((R)-7-프란-2-일-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵тен-2-일)-5-옥소-펜탄산</p>
"B8"	<p>5-[(R)-7-(4-클로로페닐)-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-</p>

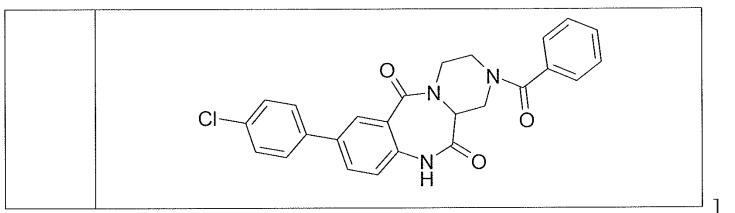
	헥사하이드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-일]-3,3-디메틸-5-옥소펜탄산
"B9"	(R)-7-벤조-1,3-디옥솔-5-일-2-((R)-티아졸리딘-4-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"B10"	(S)-2-시클로펜탄카르보닐-7-(2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"B11"	(R)-2-벤조일-7-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온

"B12"	(R)-7-벤조-1,3-디옥솔-5-일-2-(파리딘-3-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"B13"	(R)-2-시클로헥산카르보닐-7-페닐-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"B14"	(R)-7-(4-클로로페닐)-2-(2-히드록시아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"B15"	(R)-7-페닐-2-(티오펜-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"B16"	(R)-2-시클로프로판카르보닐-7-푸란-2-일-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-

	트리아자디벤조[a,d]시클로헵тен-5,11-디온 
"B17"	(R)-7-(4-클로로페닐)-2-시클로헥산카르보닐-1,3,4,11a- 테트라히드로-2H,10H-2,4a,10- 트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"B18"	(R)-7-페닐-2-((R)-티아졸리딘-4-카르보닐)-1,3,4,11a- 테트라히드로-2H,10H-2,4a,10- 트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"B19"	(R)-2-시클로헥산카르보닐-7-(2-플루오로페닐)-1,3,4,11a- 테트라히드로-2H,10H-2,4a,10- 트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"B20"	(R)-7-(4-클로로페닐)-2-(티오펜-2-카르보닐)-1,3,4,11a-

	<p>테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10- 트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온</p>
"B21"	<p>(R)-7-(4-클로로페닐)-2-(2-페녹시아세틸)-1,3,4,11a-</p> <p>테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-</p> <p>트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온</p>
"B22"	<p>(R)-7-(4-메톡시페닐)-2-((R)-터아졸리딘-4-카르보닐)-</p> <p>1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조-</p> <p>[a,d]시클로헵텐-5,11-디온</p>
"B23"	<p>(R)-7-(2-플루오로페닐)-2-(티오펜-2-카르보닐)-1,3,4,11a-</p> <p>테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-</p> <p>트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온</p>

"B24"	(R)-2-(4-디 메틸아미노벤조일)-7-(2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-태트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"B25"	(R)-2-(3,3-디 메틸부티릴)-7-(4-메톡시페닐)-1,3,4,11a-태트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온



청구항 2

제 1 항에 있어서, R^2 가 H, $(CH_2)_{n_3}NH_2$, $(CH_2)_{n_3}NHA$, $(CH_2)_{n_3}NA_2$, $(CH_2)_{n_3}OH$, $(CH_2)_{n_3}OA$, $(CH_2)_{n_3}Het^2$, CH_2COHet^2 , CH_2CONH_2 , CH_2CONA , CH_2CONA_2 또는 메틸을 나타내는 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, X, X_1 이 각각 서로 독립적으로 CO 또는 CH_2 를 나타내는 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물의 용도.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 한 항 이상에 있어서, Y, Y_1 이 CH 를 나타내는 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 한 항 이상에 있어서,

A 가 1-10 개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내며, 이때 1-7 개의 H 원자가 F 및/또는 Cl 에 의해 대체될 수 있거나,

또는

3-7 개의 C 원자를 갖는 시클릭 알킬을 나타내는 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 한 항 이상에 있어서, Ar 이 미치환되거나, 또는 Hal, A, OH, OA, NH₂, NHA 및/또는 NA₂ 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되는 페닐을 나타내는 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 한 항 이상에 있어서, Het 가 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클을 나타내며, 이것이 미치환되거나, 또는 A, Het², OH, NH₂, NHA 및/또는 NA₂ 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있는 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 한 항 이상에 있어서, Het¹ 이 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 방향족 헤�테로사이클을 나타내며, 이것이 미치환되거나, 또는 A 및/또는 Hal 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있는 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 한 항 이상에 있어서,

R 이 Hal, Ar 또는 Het¹ 을 나타내고,

R¹ 이 SO₂A, COOA, COOH, Cyc, Het, Ar, COHet, CONHHet, CONHAr, CHO, CONH₂, CONHA, CONA₂, (CH₂)_{n2}OH, (CH₂)_{n2}OA, OAr, NHAr, (CH₂)_{n2}NH₂, (CH₂)_{n2}NHA, (CH₂)_{n2}NA₂ 또는 A 를 나타내고,

R² 가 H, (CH₂)_{n3}NH₂, (CH₂)_{n3}NHA, (CH₂)_{n3}NA₂, (CH₂)_{n3}OH, (CH₂)_{n3}OA, (CH₂)_{n3}Het², CH₂COHet², CH₂CONH₂, CH₂CONHA, CH₂CONA₂ 또는 메틸을 나타내고,

X, X₁ 이 각각 서로 독립적으로 CO 또는 CH₂ 를 나타내고,

Y, Y₁ 이 CH 를 나타내고,

Q 가 CO, SO₂ 또는 COO 를 나타내고,

E 가 CO, CH(OH), CA(OH), CH(OA), CA(OA), CH(NH₂), Alk, $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-(\text{CH}_2)_{1-4} \\ | \\ -\text{C}- \end{array}$ 또는 $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-(\text{CH}_2)_2 \\ | \\ -\text{C}-\text{N}- \end{array}$ 를 나타내고,

Alk 가 1-8 개의 C 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬렌을 나타내며, 이때 1 또는 2 개의 CH₂ 기가 0 및/또는 NH 에 의해 대체될 수 있고,

n1 이 0, 1 또는 2 를 나타내고,

n2 가 0, 1, 2, 3 또는 4 를 나타내고,

n3 이 1, 2, 3 또는 4 를 나타내고,

Ar 이 미치환되거나, 또는 Hal, A, OH, OA, NH₂, NHA 및/또는 NA₂ 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되는 페닐을 나타내고,

Het 가 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클을 나타내며, 이것이 미치환되거나, 또는 A, Het², OH, NH₂, NHA 및/또는 NA₂ 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고,

Het¹ 이 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 방향족 헤테로사이클을 나타내며, 이것이 미치환되거나, 또는 A 및/또는 Hal 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고,

Het² 가 피롤리디닐, 피페리디닐, 티아졸리디닐, 모르폴리닐, 옥사졸리디닐, 테트라히드로퀴나졸리닐, 테트라히드로피라닐, 피페라지닐, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴 또는 티아디아졸릴을 나타내며, 이들 각각이 미치환되거나, 또는 A 에 의해 모노치환되고,

Cyc 가 3-7 개의 C 원자를 갖는 시클릭 알킬을 나타내고,

A 가 1-10 개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내며,

이때 1-7 개의 H 원자가 F 및/또는 Cl 에 의해 대체될 수 있거나,

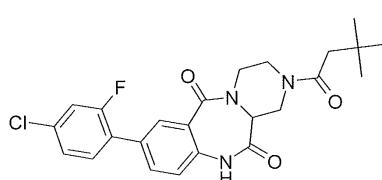
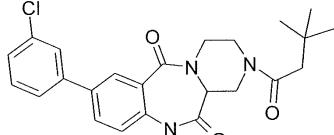
또는

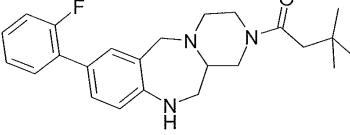
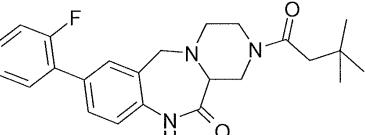
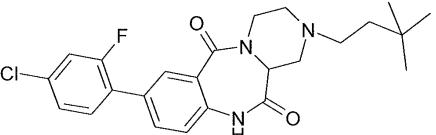
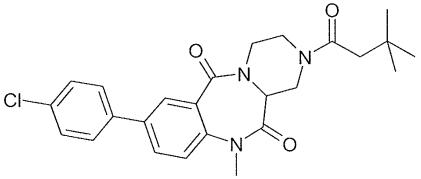
3-7 개의 C 원자를 갖는 시클릭 알킬을 나타내고,

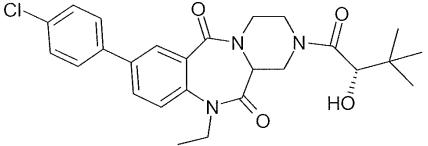
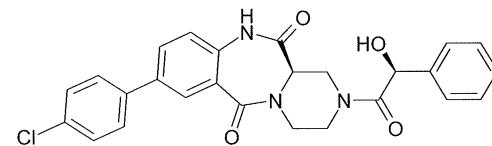
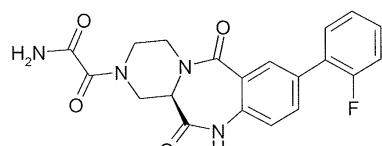
Hal 이 F, Cl, Br 또는 I 를 나타내는 화합물.

청구항 10

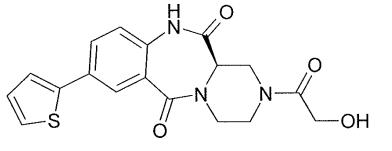
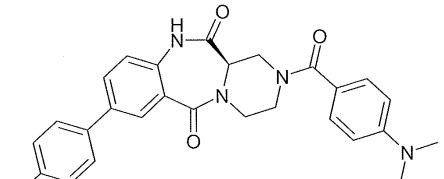
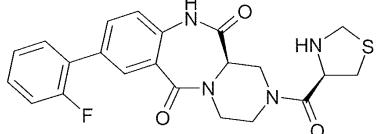
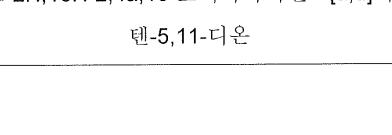
제 1 항에 있어서, 하기 군으로부터 선택되는 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

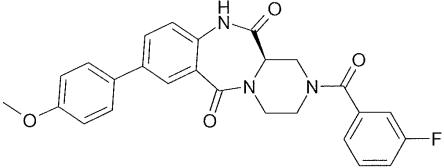
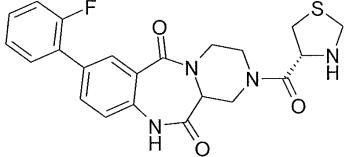
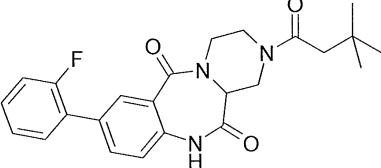
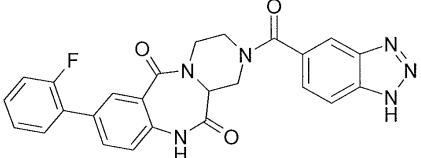
화합물 번호	명명 및/또는 구조
"10"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"17"	7-(3-클로로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"25"	1-[7-(2-플루오로페닐)-3,4,5,10,11,11a-헥사히드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-일]-3,3-디메틸부탄-1-온

	
"26"	2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(2-플루오로페닐)-1,3,4,5,10,11a-헥사하이드로-2H-2,4a,10-트리아자다벤조[a,d]시클로헵텐-11-온 
"28"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자다벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"31"	7-(4-클로로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-10-메틸-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자다벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"37"	7-(4-클로로페닐)-10-에틸-2-((S)-2-히드록시)-3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-

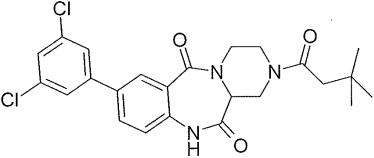
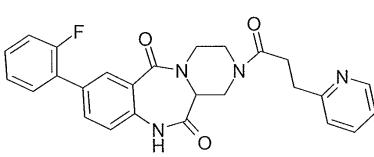
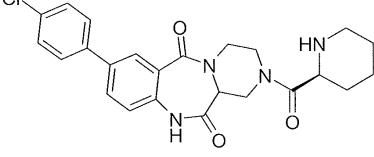
	트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A1"	(R)-7-(4-클로로페닐)-2-((S)-2-히드록시-2-페닐아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A2"	2-[(R)-7-(2-플루오로페닐)-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-일]-2-옥소아세트아미드 
"A3"	(R)-2-((S)-2-히드록시-2-페닐아세틸)-7-티오펜-2-일-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A4"	2-((R)-7-푸란-2-일-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-일)-2-옥소아세트아미드 

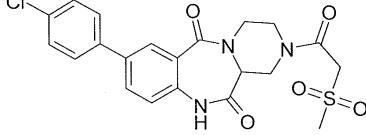
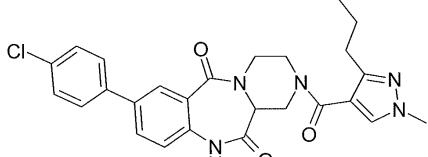
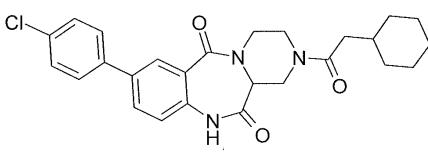
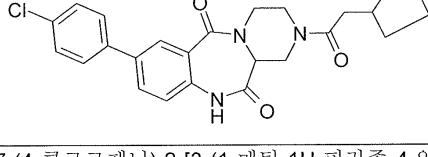
	로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-일)-2-옥 소아세트아미드
"A5"	(R)-7-(4-클로로페닐)-2-((R)-티아졸리딘-4-카르보닐)- 1,3,4,11a-태트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조 [a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"A6"	(R)-7-푸란-2-일-2-(2-호)드록시아세틸)-1,3,4,11a-태트라하 이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐- 5,11-디온
"A7"	(R)-2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-태 트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵 텐-5,11-디온
"A8"	(R)-2-(2-호)드록시아세틸)-7-티오펜-2-일-1,3,4,11a-태트라

	하)드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A9"	(R)-7-(4-클로로페닐)-2-(4-디메틸아미노벤조일)-1,3,4,11a-테트라하드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A10"	(R)-7-(2-플루오로페닐)-2-((R)-터아졸리딘-4-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A11"	(R)-2-(3-플루오로벤조일)-7-(4-메톡시페닐)-1,3,4,11a-테트라하드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 

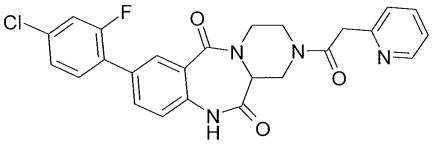
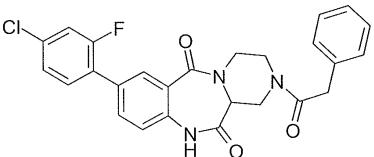
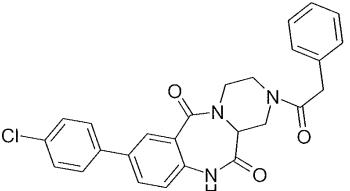
	
"A12"	7-(2-플루오로페닐)-2-((R)-티아졸리딘-4-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A13"	2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵тен-5,11-디온 
"A14"	2-(1H-벤조트리아졸-5-카르보닐)-7-(2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵тен-5,11-디온 
"A15"	7-(2-플루오로페닐)-2-(파리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온

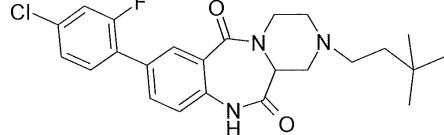
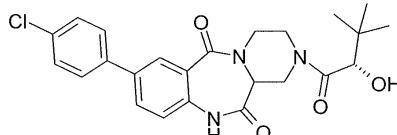
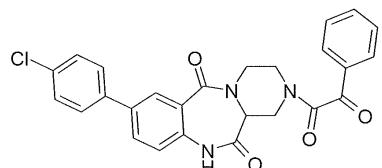
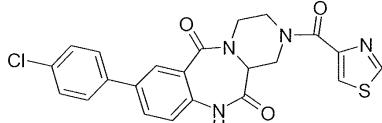
	라-히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵 텐-5,11-디온
"A16"	(S)-7-(2-플루오로페닐)-2-((R)-티아졸리딘-4-카르보닐)- 1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조 [a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"A17"	(S)-2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테 트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵 텐-5,11-디온
"A18"	2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(4-트리플루오로메틸페닐)- 1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조 [a,d]시클로헵텐-5,11-디온

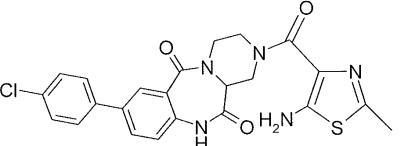
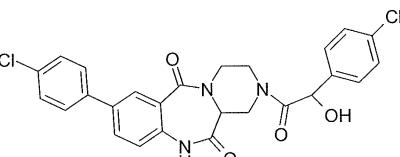
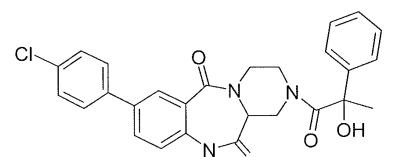
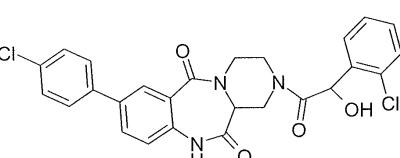
"A19"	7-(3,5-디클로로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A20"	7-(2-플루오로페닐)-2-(3-피리딘-2-일프로피오닐)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A21"	7-(4-클로로페닐)-2-((S)-피페리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온  히드로클로라이드
"A22"	7-(4-클로로페닐)-2-(2-메탄술포닐아세틸)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온

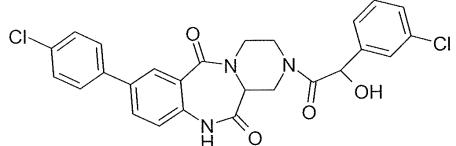
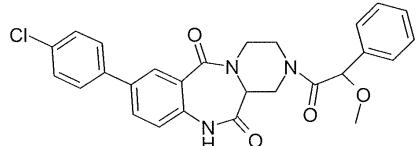
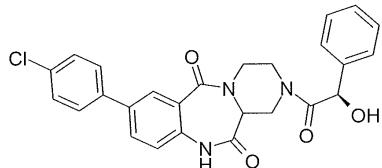
	
"A23"	7-(4-클로로페닐)-2-(1-메틸-3-프로필-1H-피라졸-4-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A24"	7-(4-클로로페닐)-2-(2-시클로헥실아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A25"	7-(4-클로로페닐)-2-(2-시클로펜틸아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A26"	7-(4-클로로페닐)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-프로파오닐]-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리

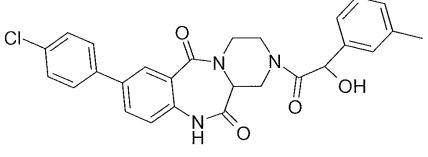
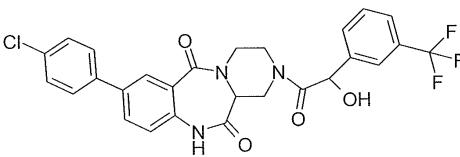
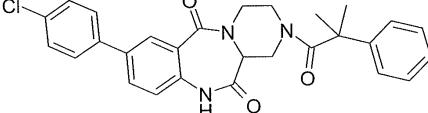
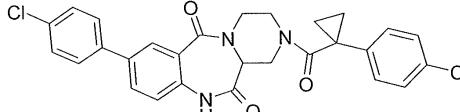
	아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"A27"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(2-티오펜-3-일아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"A28"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(2-시클로프로필아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"A29"	7-(4-클로로페닐)-2-(2-피리딘-2-일아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"A30"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(2-피리딘-2-일아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온

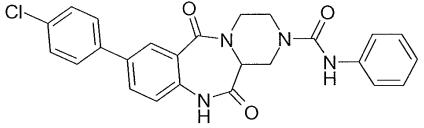
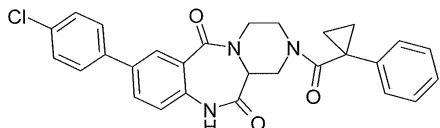
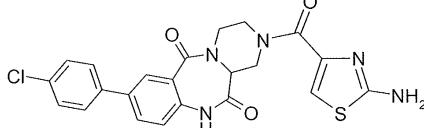
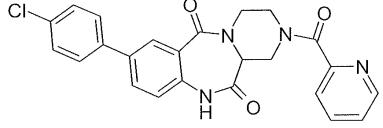
	[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A31"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-페닐아세틸-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A32"	7-(4-클로로페닐)-2-페닐아세틸-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A33"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온

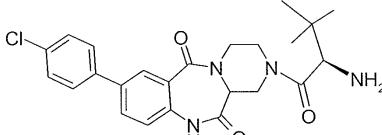
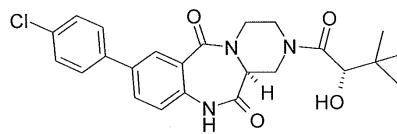
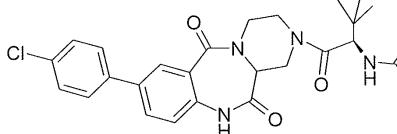
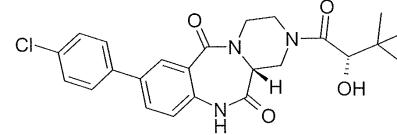
	
"A34"	7-(4-클로로페닐)-2-((S)-2-히드록시-3,3-디 메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A35"	7-(4-클로로페닐)-2-(2-옥소-2-페닐아세틸)-1,3,4,11a-테트라하드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A36"	7-(4-클로로페닐)-2-(티아졸-4-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A37"	2-(5-아미노-2-메틸티아졸-4-카르보닐)-7-(4-클로로페닐)-1,3,4,11a-테트라하드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 

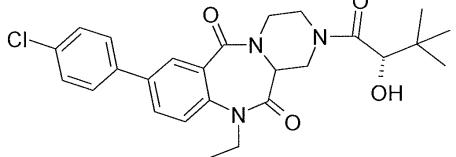
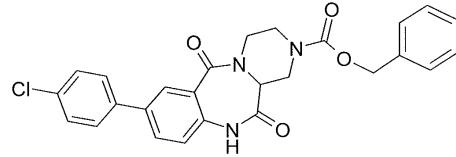
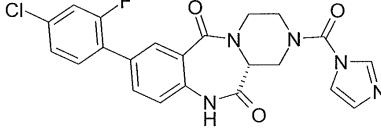
	[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A38"	7-(4-클로로페닐)-2-[2-(4-클로로페닐)-2-히드록시아세틸]-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조 [a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A39"	7-(4-클로로페닐)-2-(2-히드록시-2-페닐프로파오닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조 [a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A40"	7-(4-클로로페닐)-2-[2-(2-클로로페닐)-2-히드록시아세틸]-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조 [a,d]시클로헵텐-5,11-디온 

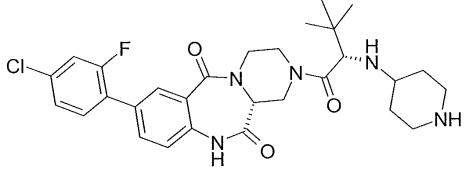
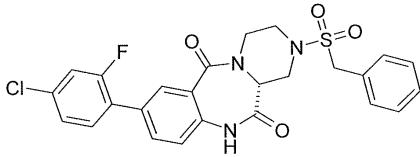
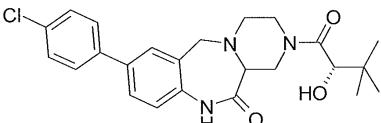
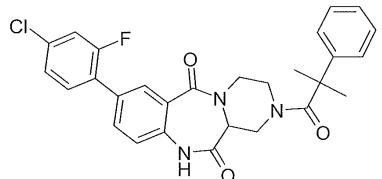
"A41"	7-(4-클로로페닐)-2-[2-(3-클로로페닐)-2-히드록시아세틸]-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A42"	7-(4-클로로페닐)-2-(2-메톡시-2-페닐아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵тен-5,11-디온 
"A43"	7-(4-클로로페닐)-2-((R)-2-히드록시-2-페닐아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A44"	7-(4-클로로페닐)-2-(2-히드록시-2-m-톨릴아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온

	
"A45"	7-(4-클로로페닐)-2-[2-하드록시-2-(3-트리플루오로메틸페닐)아세틸]-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A46"	7-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸-2-페닐프로피오닐)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A47"	7-(4-클로로페닐)-2-[1-(4-클로로페닐)시클로프로판카르보닐]-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 

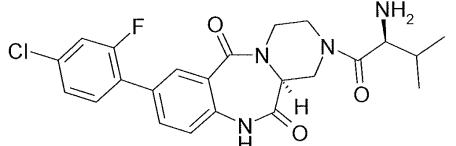
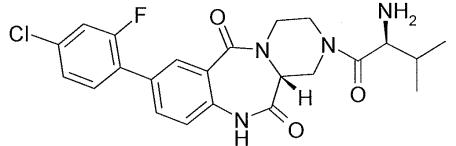
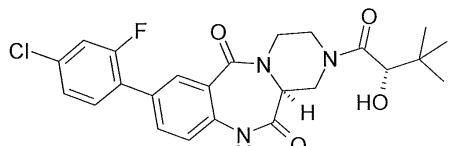
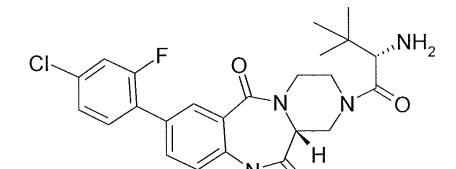
"A48"	N-페닐-7-(4-클로로페닐)-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사 히드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2- 카르복사미드 
"A49"	7-(4-클로로페닐)-2-(1-페닐시클로프로판카르보닐)- 1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조 [a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A50"	2-(2-아미노티아졸-4-카르보닐)-7-(4-클로로페닐)- 1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조 [a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A51"	7-(4-클로로페닐)-2-(파리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라 히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵тен- 5,11-디온 

"A53"	2-((R)-2-아미노-3,3-디메틸부티릴)-7-(4-클로로페닐)-1,3,4,11a-테트라하드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A54"	(S)-7-(4-클로로페닐)-2-((S)-2-히드록시-3,3-디메틸-1-옥소부틸)-1,3,4,11a-테트라하드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A55"	N-{(R)-1-[7-(4-클로로페닐)-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-하이드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-카르보닐]-2,2-디메틸프로필}포름아미드 
"A56"	(R)-7-(4-클로로페닐)-2-((S)-2-히드록시-3,3-디메틸-1-옥소부틸)-1,3,4,11a-테트라하드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 

"A57"	7-(4-클로로페닐)-10-에틸-2-((S)-2-히드록시-3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"40"	벤질 7-(4-클로로페닐)-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-카르복실레이트 
"41"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(이미다졸-1-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"48"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-[(S)-3,3-디메틸-2-(피페리딘-4-일아미노)부티릴]-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온

	
"50"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-페닐메탄솔포닐-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"57"	7-(4-클로로페닐)-2-((S)-2-하이드록시-3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,5,10,11a-헥사하이드로-2H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-11-온 
"A58"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(2-메틸-2-페닐프로파오닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵тен-5,11-디온 

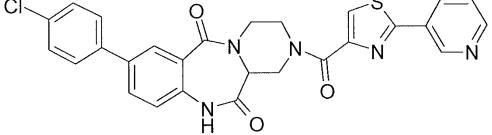
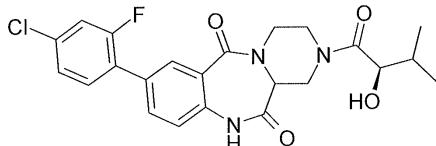
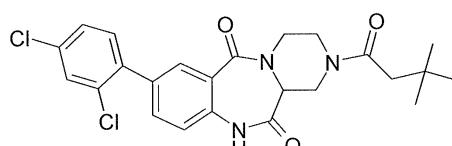
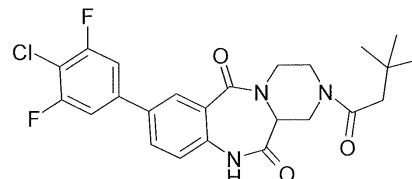
"A59"	2-((S)-2-아미노-3-메틸부티릴)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"A60"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-((S)-2-하이드록시-3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"A61"	2-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부티릴)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"A62"	(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부티릴)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온

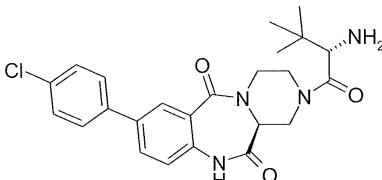
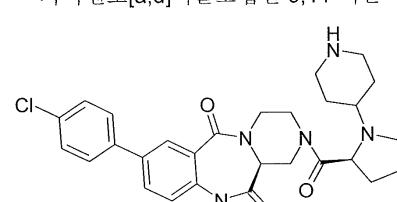
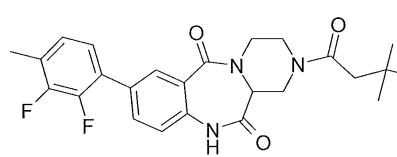
	
"A63"	(R)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부티릴)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A64"	(S)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-((S)-2-히드록시-3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A65"	(R)-2-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부티릴)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 

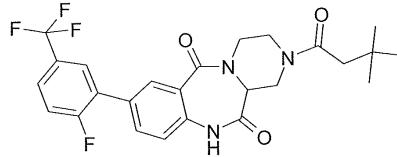
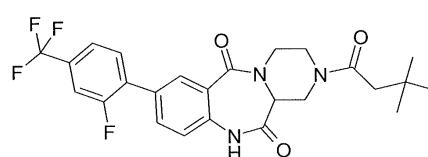
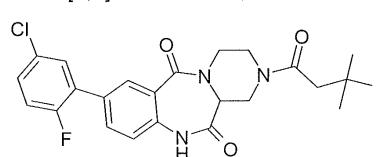
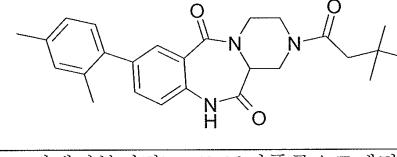
"A66"	(S)-2-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부티릴)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"A67"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3-메틸-3H-이미다졸-4-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"A68"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-((R)-5,5-디메틸-티아졸리딘-4-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"A69"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-((2S,3S)-3-히드록시-피롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온

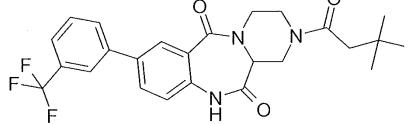
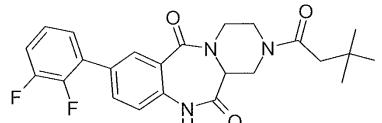
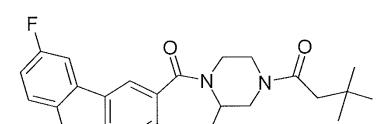
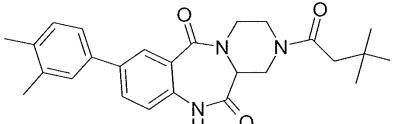
"A70"	<p>7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-((2S,4R)-4-히드록시- 파롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H- 2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온</p>
"A71"	<p>7-(4-클로로페닐)-2-(2-피리딘-4-일티아졸리딘-4-카르보 닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디 벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온</p>
"A72"	<p>7-(4-클로로페닐)-2-(2-트리플루오로메틸이미다조[1,2- a]피리딘-3-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H- 2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온</p>

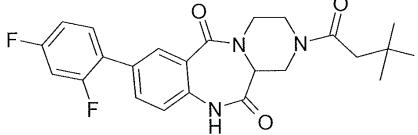
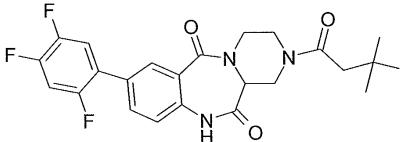
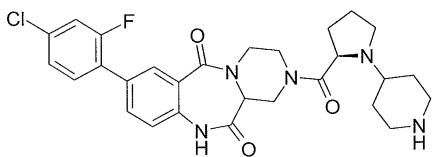
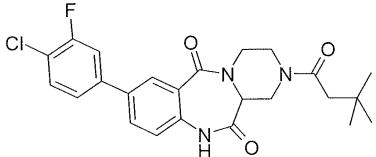
"A73"	7-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메틸티아졸-5-카르보닐)- 1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조 [a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"A74"	7-(4-클로로페닐)-2-((S)-2-히드록시-3-메틸부티릴)- 1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조 [a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"A75"	7-(4-클로로페닐)-2-(3H-이미다졸-4-카르보닐)-1,3,4,11a- 테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로 헵텐-5,11-디온
"A76"	7-(4-클로로페닐)-2-(2-파리딘-3-일티아졸-4-카르보닐)- 1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조 [a,d]시클로헵텐-5,11-디온

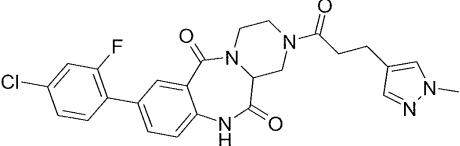
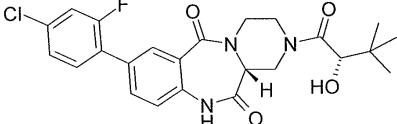
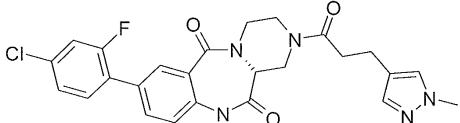
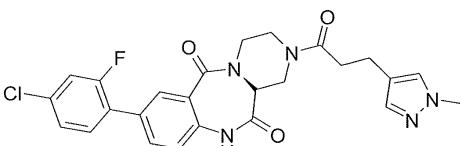
	
"A77"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-((R)-2-호)드록시-3-메틸- 부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아 자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A78"	7-(2,4-디클로로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트 라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵 텐-5,11-디온 
"A79"	7-(4-클로로-3,5-디플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)- 1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조 [a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A80"	(S)-2-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부티릴)-7-(4-클로로페닐)- 1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조

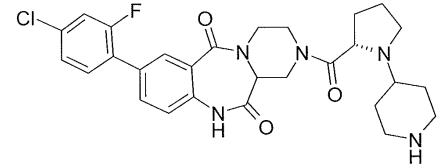
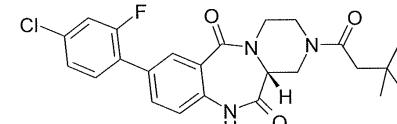
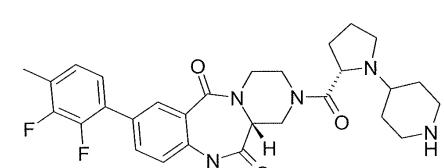
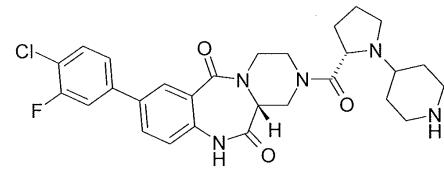
	[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A81"	(S)-7-(4-클로로페닐)-2-((S)-1-페리딘-4-일파롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A82"	7-(2,3-디플루오로-4-메틸페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A83"	2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐)-1,3,4,11a-테트라하드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온

	
"A84"	2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(2-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A85"	7-(5-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A86"	2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(2,4-디메틸페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A87"	2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온

	
"A88"	7-(2,3-디플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테 트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵 텐-5,11-디온 
"A89"	7-(2,5-디플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테 트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵 텐-5,11-디온 
"A90"	2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(3,4-디메틸페닐)-1,3,4,11a-테트라 하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐- 5,11-디온 
"A91"	7-(2,4-디플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테 트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵 텐-5,11-디온

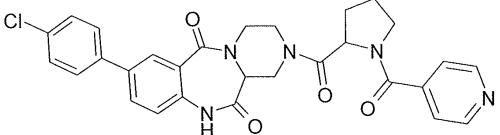
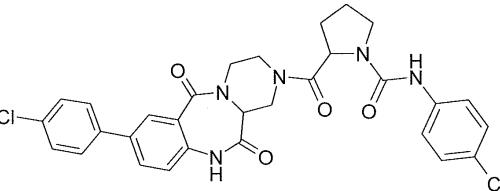
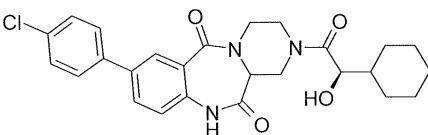
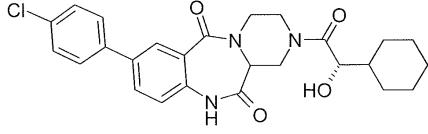
	
"A92"	2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(2,4,5-트리플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A93"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-((R)-1-페리딘-4-일-페롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A94"	7-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A95"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-[3-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)프로파오닐]-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-

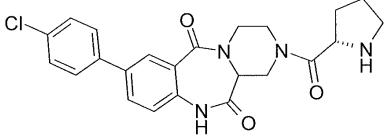
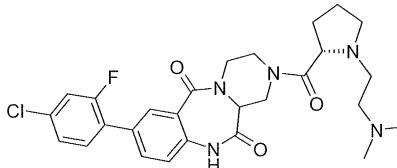
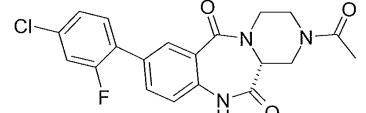
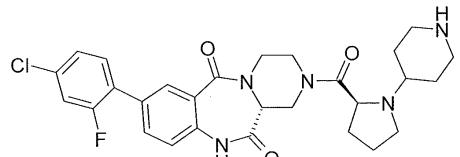
	트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A96"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-((S)-2-히드록시)-3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A97"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-[3-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)프로피오닐]-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A98"	(S)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-[3-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)프로피오닐]-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A99"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-((S)-1-피페리딘-4-일-피롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-

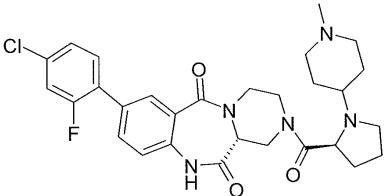
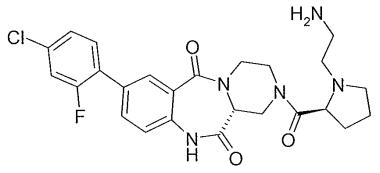
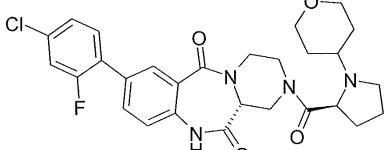
	2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A100"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A101"	(R)-7-(2,3-디플루오로-4-메틸페닐)-2-((S)-1-피페리딘-4-일피롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A102"	(R)-7-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-((S)-1-피페리딘-4-일피롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 

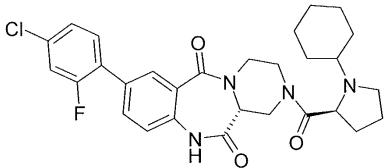
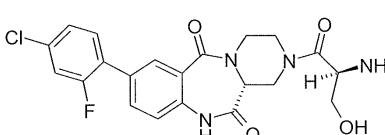
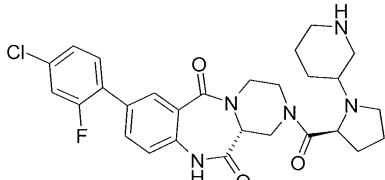
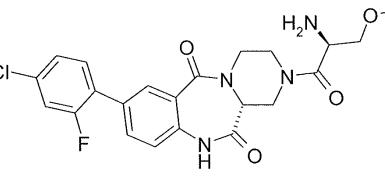
"A103"	7-(2-클로로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라 히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐- 5,11-디온
"A104"	7-(3,4-디클로로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트 라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵 텐-5,11-디온
"A105"	2-(3,3-디메틸부티릴)-7-p-톨릴-1,3,4,11a-테트라히드로- 2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디 온
"A106"	7-(4-클로로페닐)-2-(1-페닐시클로펜탄카르보닐)- 1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조 [a,d]시클로헵텐-5,11-디온

"A107"	7-(4-클로로페닐)-2-(1,4-디메틸피페리딘-4-카르보닐)- 1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조 [a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"A108"	2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)- 1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조 [a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"A109"	7-(4-클로로페닐)-2-(2,2-디메틸프로파오닐)-1,3,4,11a-테 트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵 тен-5,11-디온
"A110"	7-(4-클로로페닐)-2-[1-(피리딘-4-카르보닐)파롤리딘-2-카 르보닐]-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아 자디벤조[a,d]시클로헵тен-5,11-디온

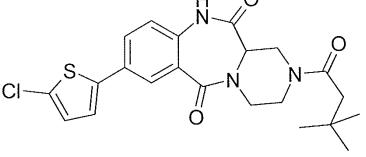
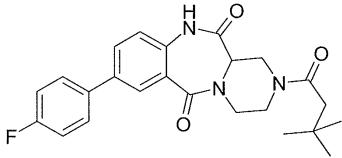
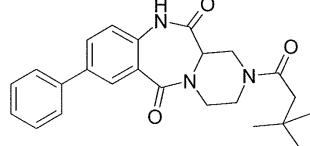
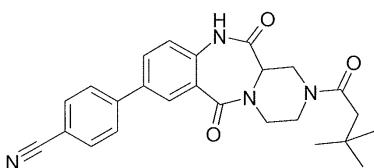
	
"A111"	N-(4-클로로페닐)-2-[7-(4-클로로페닐)-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조-[a,d]시클로헵텐-2-카르보닐]파롤리딘-1-카르복사미드 
"A112"	7-(4-클로로페닐)-2-((R)-2-시클로헥실-2-히드록시아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조-[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A113"	7-(4-클로로페닐)-2-((S)-2-시클로헥실-2-히드록시아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조-[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A114"	7-(4-클로로페닐)-2-((S)-파롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로

	헵 텐-5,11-디온
	
"A115"	<p>7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-[(S)-1-(2-디메틸아미노-에틸)파롤리딘-2-카르보닐]-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온</p> 
"A116"	<p>(R)-2-아세틸-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵тен-5,11-디온</p> 
"A117"	<p>(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-((S)-1-파페리딘-4-일-파롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온</p> 

"A118"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-[(S)-1-(1-메틸파페리딘-4-일)파롤리딘-2-카르보닐]-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
	
"A119"	(R)-2-[(S)-1-(2-아미노에틸)파롤리딘-2-카르보닐]-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
	
"A120"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-[(S)-1-(테트라하이드로-피란-4-일)파롤리딘-2-카르보닐]-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
	
"A121"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-((S)-1-시클로헥실-파롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-

	2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A122"	(R)-2-((S)-2-아미노-3-히드록시프로피오닐)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A123"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-((S)-1-파페리딘-3-일피롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A124"	(R)-2-((S)-2-아미노-3-메톡시프로피오닐)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 

"A125"	(S)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디 메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"A126"	(S)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-((S)-1-파페리딘-4-일페롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"A128"	7-(6-클로로파리딘-3-일)-2-(3,3-디 메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"A129"	7-(5-클로로티오펜-2-일)-2-(3,3-디 메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온

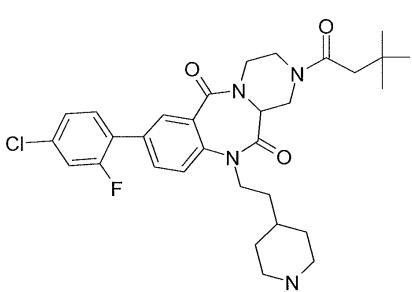
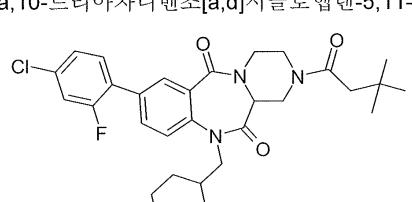
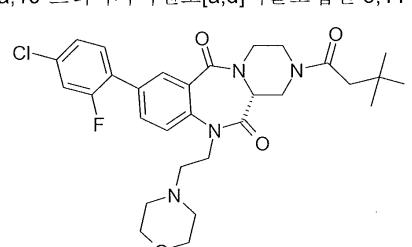
	
"A130"	2-(3,3-디 메틸부티릴)-7-(4-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A131"	2-(3,3-디 메틸부티릴)-7-페닐-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A132"	4-[2-(3,3-디 메틸부티릴)-5,11-디옥소-1,2,3,4,5,10,11,11a-옥타하이드로-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-7-일]-벤조니트릴 
"A133"	2-(3,3-디 메틸부티릴)-7-트리플루오로메톡시-1,3,4,11a-테

	트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵 텐-5,11-디온
"A134"	7-(4-클로로페닐)-10-(2-디메틸아미노에틸)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"A134"	
"A135"	7-(4-클로로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-10-(2-메톡시에틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"A135"	
"A136"	7-(4-클로로페닐)-2-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"A136"	

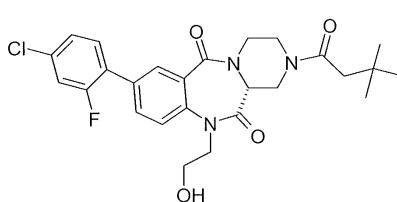
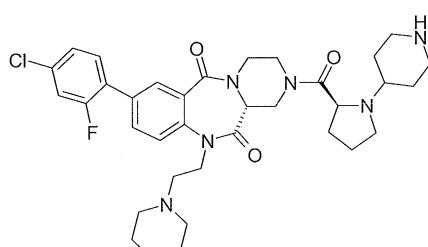
"A137"	2-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부티릴)-7-(4-클로로페닐)-1,3,4,11a-테트라하드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"A138"	7-(4-클로로페닐)-2-((S)-2-메톡시-3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"A139"	3-(4-클로로페닐)-8-(3,3-디메틸부티릴)-7,8,9,9a-테트라하드로-6H,11H-1,5a,8,11-테트라아자디벤조[a,d]시클로헵тен-5,10-디온
"A140"	2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(4-에티닐페닐)-1,3,4,11a-테트라하드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-

	<p>5,11-디온</p>
"A141"	<p>7-(4-클로로페닐)-2-(5,5-디 메틸티아졸리딘-4-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온</p>
"A142"	<p>7-브로모-2-(3,3-디 메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온</p>
"A143"	<p>7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디 메틸부티릴)-10-(2-모르폴린-4-일에틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온</p>

"A144"	<p>7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디 메틸부티릴)-10-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1,3,4,11a-테트라하드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온</p>
"A145"	<p>2-[7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디 메틸부티릴)-5,11-디옥소-1,2,3,4,11,11a-헥사하드로-5H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-10-일]아세트아미드</p>

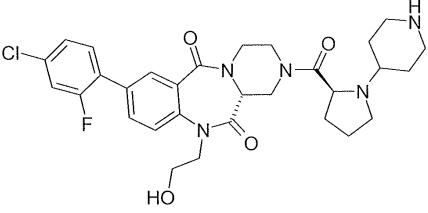
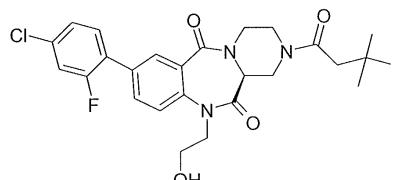
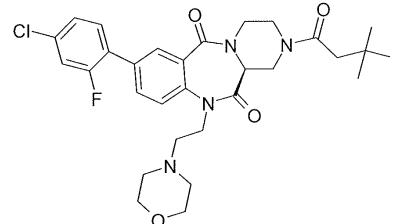
"A146"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-10-(2-페리딘-4-일에틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A147"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-10-(2-페리딘-4-일에틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A148"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-10-(2-모르폴린-4-일에틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 

"A149"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-10-[2-(4-메틸파라진-1-일)-2-옥소에틸]-1,3,4,11a-테트라하드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"A150"	2-[(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-5,11-디옥소-1,2,3,4,11,11a-헥사하이드로-5H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-10-일]아세트아미드
"A151"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-10-(2-디메틸아미노에틸)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온

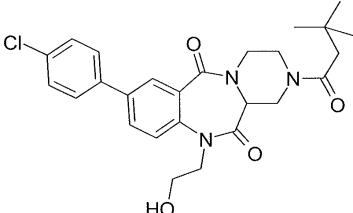
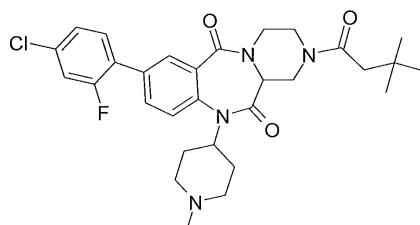
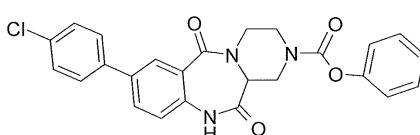
"A152"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-10-(2-히드록시에틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A153"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-10-(2-모르폴린-4-일에틸)-2-((S)-1-피페리딘-4-일파롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A154"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-10-[2-(4-메틸파페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-((S)-1-피페리딘-4-일파롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온

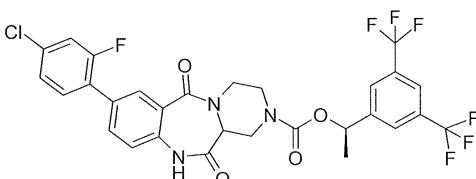
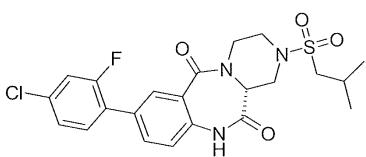
"A155"	<p>2-[(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-5,11-디옥소-2-((S)-1-피페리딘-4-일피롤리딘-2-카르보닐)-1,2,3,4,11,11a-헥사하이드로-5H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-10-일]아세트아미드</p>
"A156"	<p>(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-10-(2-디메틸아미노에틸)-2-((S)-1-피페리딘-4-일피롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온</p>

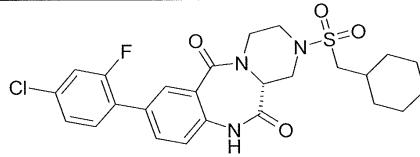
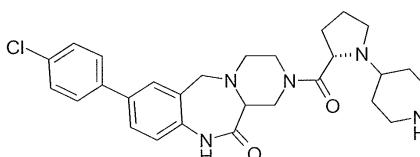
"A157"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-10-(2-피페리딘-4-일에틸)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"A158"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-10-(2-피페리딘-4-일에틸)-2-((S)-1-피페리딘-4-일파롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"A159"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-10-(2-히드록시에틸)-2-((S)-1-피페리딘-4-일파롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온

	
"A160"	(S)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디 메틸부티릴)-10-(2-하이드록시에틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A161"	(S)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디 메틸부티릴)-10-(2-모르폴린-4-일에틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A162"	(S)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디 메틸부티릴)-10-[2-(4-메틸파페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온

"A163"	<p>(S)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-10-(2-디메틸아미노에틸)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온</p>
"A164"	<p>(S)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-10-(2-피페리딘-4-일에틸)-2-((S)-1-피페리딘-4-일피롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온</p>

"A165"	7-(4-클로로페닐)-2-(3,3-디 메틸부티릴)-10-(2-하이드록시에틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A166"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디 메틸부티릴)-10-(1-메틸페페리딘-4-일)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A167"	페닐 7-(4-클로로페닐)-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-카르복실레이트 
"A168"	2,2-디 메틸프로필 7-(4-클로로페닐)-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-카르복실레이트

	
"A170"	(R)-1-(3,5-비스트리플루오로메틸페닐)에틸 7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-카르복실레이트 
"A173"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(2-메틸프로판-1-술포닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"A174"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-시클로헥실메탄술포닐-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온

	
"A176"	7-(4-클로로페닐)-2-((S)-1-파페리딘-4-일파롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,5,10,11a-헥사하이드로-2H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-11-온 

청구항 11

제 1 항에 따른 식 I 의 하나 이상의 화합물 또는 화합물 "B1" ~ "B27", 및/또는 그 약학적으로 이용가능한 염 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물, 및 임의로는 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 약제.

청구항 12

종양, 종양 질환 및 암 질환의 치료 및/또는 예방을 위한, 식 I 의 화합물 및 화합물 "B1" - "B27", 및 그 약학적으로 이용가능한 염 및 임체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

청구항 13

제 12 항에 있어서, 암 질환이 편평 상피, 방광, 위, 신장, 두경부, 식도, 자궁경부, 갑상선, 장, 간, 뇌, 전립선, 비뇨기관, 림프계, 위, 후두 및/또는 폐의 종양의 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 14

제 12 항에 있어서, 종양이 단구성 백혈병, 폐 선암종, 소세포 폐 암종, 췌장암, 난소 암종, 아교모세포종 및 유방 암종, 및 결장 암종의 군에서 유래하는 화합물.

청구항 15

제 12 항에 있어서, 치료될 질환이 혈액 및 면역계의 종양인 화합물.

청구항 16

제 12 항에 있어서, 종양이 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병 및/또는 만성 림프성 백혈병의 군에서 유래하는 화합물.

청구항 17

화합물 4'-클로로-4-((R)-4-[(S)-3,3-디메틸-2-(페페리딘-4-일아미노)부티릴]페페라진-2-카르보닐}아미노)-2'-플루오로바이페닐-3-카르복실산 ("47") 및 그 염.

명세서

기술분야

[0001]

본 발명의 목적은 중요한 특성을 갖는, 특히 약제 제조용으로 사용될 수 있는 신규 화합물을 발견해내는 것이다.

[0002]

본 발명은 화합물 및 리소포스파티드산 수준의 증가에 의해 동반되는 질환의 치료를 위한 화합물의 용도, 또한 이를 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0003]

상세하게는, 본 발명은 바람직하게는 리소포스파티드산 (또는 줄여서 LPA) 을 조절 및/또는 조정하는 하나 이상의 효소를 저해하는 식 I 의 화합물, 이를 화합물을 포함하는 조성물, 및 질환 및 통증 호소, 예컨대 혈관신생, 암, 종양 형성, 성장 및 전이, 동맥경화, 안구 질환, 맥락막 신혈관생성 및 당뇨망막병증, 염증성 질환, 관절염, 신경변성, 재협착, 상처 치유 또는 이식 거부의 치료를 위한 그 사용 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명에 따른 화합물은 암 질환의 치료 또는 예방에 적합하다.

[0004]

오토탁신 (ATX) 은 복수 및 혈장에서의 리소포스파티드산의 증가의 원인이 되는 효소이다 (Xu et al. 1995, Clinical Cancer Research Vol. 1, page 1223 및 Xu et al. 1995, Biochem. J. Vol-309, page 933). ATX 는 리소파티딜콜린 (LPC) 을 리소포스파티드산으로 전환시킨다 (Tokumura et al. 2002 J. Biol. Chem., Vol 277, page 39436 및 Umezawa-Gozu et al. 2002, J. Biol. Chem., Vol. 158, page 227). LPA 는, 예를 들어 민무늬근 수축, 혈소판 응집 및 세포자멸사와 같은 다수의 생물학적 및 생화학적 과정에 영향을 미치는 세포간 지질 매개체이다 (Tigyi et al. 2003 Prog. Lipid Res. Vol 42, page. 498 및 Mills et al. 2003 Nat. Rev. Cancer Vol. 3, page 582 및 Lynch et al. 2001 Prost. Lipid Med. Vol. 64, page 33). 게다가, 초기 및 말기 난소암 환자의 혈장 및 복수액에서 LPA 의 농도가 증가되는 것으로 밝혀져 있다. LPA 는 종양 세포 증식 및 이웃 조직으로의 그 침투에서 역할을 수행하며, 전이 형성을 야기시킬 수 있다 (Xu et al. 1995 Clinical Cancer Research Vol. 1, page 1223 및 Xu et al. 1995, Biochem. J. Vol-309, page 933). 이러한 생물학적 및 병리생물학적 과정은 G-단백질과 커플링 (coupling) 된 수용체의 LPA 에 의한 활성화에 의해 스위칭 (switching) 된다 (Contos et al. 2000, Mol. Pharm. Vol 58, page 1188).

[0005]

이러한 이유로, 종양 환자를 치료하기 위해 LPA 수준을 낮추는 것이 바람직하다. 이는, 예를 들어 오토탁신과 같은 LPA 생합성과 관련된 효소를 저해시키는 것을 통해 달성될 수 있다 (ATX, Sano et al. 2002, J. Biol.

Chem. Vol. 277, page 21197 및 Aoki et al. 2003, J. Biol. Chem. Vol. 277, page 48737). 오토팩신은 뉴클레오티드 피로포스파타아제 및 포스포디에스테라아제의 효소 패밀리에 속하고 (Goding et al. 1998, Immunol. Rev. Vol. 161, page 11), 항종양 요법을 위한 중요한 출발점을 제시하는데 (Mills et al. 2003 Nat. Rev. Cancer Vol. 3, page 582 및 Goto et al. 2004 J. Cell. Biochem. Vol. 92, page 1115), 그 이유는 오토팩신이 종양에서 증가된 정도로 발현되어 종양 세포 증식 및 이웃 조직으로의 침투에 영향을 주며, 이것이 전이의 형성을 야기할 수 있기 때문이다 (Nam et al. 2000, Oncogene, Vol. 19 page 241). 게다가, 혈관신생 과정에서, 오토팩신은 다른 혈관신생 인자와 함께 혈관 형성을 일으킨다 (Nam et al. 2001, Cancer Res. Vol. 61 page. 6938). 혈관신생은, 종양에 영양분 공급을 확보하는 종양 성장시 중요한 과정이다. 이러한 이유로, 종양이 특정 정도로 결핍되게 함으로써 혈관신생의 저해는 암 및 종양 요법의 중요한 출발점이다 (Folkman, 2007, Nature Reviews Drug Discovery Vol. 6, page 273-286).

[0006] 더욱이, 오토팩신은 LPC를 LPA로 전환시켜 T 세포를 2차 림프 기관으로 이동시키는 것을 조절한다. 건강한 유기체에서, 본연의 T 세포는 끊임없이 혈액 및 2차 림프 기관인 림프절 사이를 이동한다. 혈류를 림프 절로 이동시키기 위해, T 세포는 특화된 혈관, 소위 고내피소정맥 (HEV)을 극복해야만 한다. 오토팩신이 상기 과정에 연루되어 있다. HEV 세포는 오토팩신을 혈류로 분비한다. 상기가 T 세포에 결합하고, 그 표면에서 LPC를 LPA로 전환시킨다. 차례로, LPA는 T 세포의 표면상의 특이적 수용체에 결합하고, 림프절로 이동시키는 능력을 증가시킨다. T 세포를 효소적으로 불활성인 오토팩신 돌연변이로 처리하는 것은 림프 절로 이동시키는 그 능력을 감소시킨다 [1]. 마찬가지로, T 세포를 본 출원인이 개발한 저해제로 처리하는 것은 림프절로의 그 이동을 막을 수 있다.

[0007] 염증시, T 세포는 또한 기타 체조직으로 이동할 수 있고, 거기서 염증 반응을 유도하여 기관 손상을 초래할 수 있다. 동물 모델에서, 염증이 생긴 조직에서의 혈관이 오토팩신을 발현하기 시작한다는 것을 나타냈다 [2].

따라서, 오토팩신이 염증시 T 세포를 체조직으로 이동시키는 것을 조절할 수 있음을 추측할 수 있다. 사실상, 오토팩신 생성 증가는 또한 인간에게는 만성 염증성 장질환의 경우 염증이 생긴 장 조직에서 [3], 및 또한 관절염 환자의 영향 받은 관절 [4] 및 활막 섬유아세포 [5] 모두에서 자명하다. T 세포의 조직으로의 이동은 염증성 질환 모두에서 역할을 수행하기 때문에, 오토팩신의 저해가 상기 과정을 억제할 수 있고, 따라서 질환 과정에서 긍정적인 영향을 미친다.

[0008] 1. Kanda, H., et al., *Autotaxin, an ectoenzyme that produces lysophosphatidic acid, promotes the entry of lymphocytes into Secondary lymphoid organs*. Nat Immunol, 2008. 9(4): p. 415-23.

[0009] 2. Nakasaki, T., et al., *Involvement of the lysophosphatidic acid-generating enzyme Autotaxin in lymphocyte-endothelial cell interactions*. Am J Pathol, 2008. 173(5): p. 1566-76.

[0010] 3. Wu, F., et al., *Genome-wide gene expression differences in Crohn's disease and ulcerative colitis from endoscopic pinch biopsies: insights into distinctive pathogenesis*. Inflamm Bowel Dis, 2007. 13(7): p. 807-21.

[0011] 4. Nuchi, H., et al., *Stimulatory role of lysophosphatidic acid in cyclooxygenase-2 induction by synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis in fibroblast-like synovial cells*. J Immunol, 2008. 181(7): p. 5111-9.

[0012] 5. Kehlen, A., et al., *IL-1 beta- and IL-4-induced down-regulation of autotaxin mRNA and PC-1 in fibroblast-like synoviocytes of patients with rheumatoid arthritis (RA)*. Clin Exp Immunol, 2001. 123(1): p. 147-54.

[0013] 놀랍게도, 본 발명에 따른 화합물은 뉴클레오티드 피로포스파타아제 및 포스포디에스테라아제의 효소 패밀리, 구체적으로는 오토팩신의 특정 저해를 유도하는 것으로 밝혀졌다. 본 발명에 따른 화합물은 바람직하게는 기재된 시험에서, 예를 들어 본원에서 용이하게 검출될 수 있는 유리한 생물학적 활성을 나타낸다. 이러한 유형의 시험에서, 본 발명에 따른 화합물은 바람직하게는 적합한 범위, 바람직하게는 마이크로몰 범위, 더 바람직하게는 나노몰 범위의 IC₅₀ 값에 의해 통상 기재되는 저해 효과를 나타내고 유도한다.

[0014] 일반적으로, 예를 들어 단구성 백혈병, 뇌, 비뇨생식기, 림프계, 위, 후두, 난소, 및 폐 선암종 및 소세포 폐 암종을 포함하는 폐 암종과 같은 모든 고형 및 비-고형 종양은 식 I의 화합물로 치료될 수 있다. 추가적인 예로는 전립선, 췌장 및 유방 암종을 포함한다.

[0015] 본원에 논의된 바로서, 본 발명에 따른 화합물의 영향은 각종 질환과 관련이 있다. 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 하나 이상의 뉴클레오티드 피로포스파타아제 및/또는 포스포디에스테라아제, 구체적으로는 오토타신의 저해에 영향받는 질환의 예방 및/또는 치료에 유용하다.

[0016] 따라서, 본 발명은 상기 질환의 치료 및/또는 예방에서 약제 및/또는 약제 활성 성분으로서의 본 발명에 따른 화합물, 및 상기 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 약학제의 제조를 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도, 및 또한 투여를 필요로 하는 환자에 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 상기 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

[0017] 본 발명에 따른 화합물이 이종이식 종양 모델에서 유리한 작용을 지닌다는 것이 제시될 수 있다.

[0018] 숙주 또는 환자는 임의의 포유류 종, 예를 들어 영장류, 특히 인간; 마우스, 래트 및 햄스터를 포함하는 설치류; 토끼; 말파, 소파, 개과, 고양이과 등일 수 있다. 동물 모델은 인간 질환의 치료용 모델을 제공하므로 실험용 연구에 있어서 중요하다.

[0019] 본 발명에 따른 화합물을 사용하는 치료에 대한 특정 세포의 감수성은 시험관내 테스트로 측정할 수 있다. 전형적으로, 활성제가 세포사를 유도하거나 또는 세포이동을 저해, 또는 혈관신생-촉진 물질의 세포 분비를 막기에 충분한 기간, 통상 약 1 시간 내지 1 주의 기간 동안 본 발명에 따른 화합물과 다양한 농도로 하여 세포 배양액을 조합시킨다. 시험관내 테스트에서는, 생검 샘플로부터의 배양 세포를 사용할 수 있다. 이어서, 처리 후 남은 생존가능한 세포의 수를 센다.

[0020] 투여량은 사용되는 특정 화합물, 특정 질환, 환자 상태 등에 따라 가변적이다. 전형적으로 치료 투여량은 환자의 생존가능성을 유지하면서 표적 조직에서의 바람직하지 않은 세포군을 현저하게 감소시키기에 충분한 것이다. 치료는 일반적으로 현저한 감소, 예를 들어 약 50% 이상의 세포 더미의 감소가 있을 때까지 계속되고, 체내에서 바람직하지 않은 세포가 본질적으로 더이상 검출되지 않을 때까지 계속될 수 있다.

선행 기술

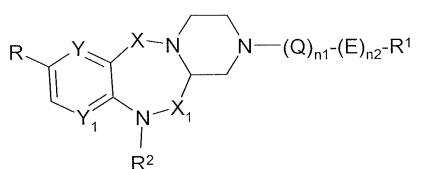
[0022] 오토타신을 저해할 수 있는 화합물은 [Peng et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (17, 2007, page 1634-1640)]에 기재되어 있다. 상기에 기재된 화합물은, 본 발명에 따른 화합물과 공통적으로 어떠한 구조적 특성을 갖고 있지 않는 지질 동족체이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0023] 발명의 개요

[0024] 본 발명은 하기식 I의 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물에 관한 것이다:



[0025]

[0026] [식 중,

[0027] R은 Hal, Ar 또는 Het¹을 나타내고,

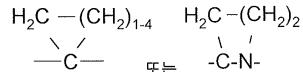
[0028] R¹은 SO₂A, COOA, COOH, Cyc, Het, Ar, COHet, CONHHet, CONHAr, CHO, CONH₂, CONHA, CONA₂, (CH₂)_{n2}OH, (CH₂)_{n2}OA, OAr, NHAr, A, Hal, (CH₂)_{n2}NH₂, (CH₂)_{n2}NHA, (CH₂)_{n2}NA₂ 또는 NHCOA를 나타내고,

[0029] R²은 H, (CH₂)_{n3}NH₂, (CH₂)_{n3}NHA, (CH₂)_{n3}NA₂, (CH₂)_{n3}OH, (CH₂)_{n3}OA, (CH₂)_{n3}Het², CH₂COHet², CH₂CONH₂, CH₂CONHA, CH₂CONA₂ 또는 A를 나타내고,

[0030] X, X₁ 은 각각 서로 독립적으로 CO, CH(OH), CH(OA), CH(NH₂), CH₂ 또는 CF₂ 를 나타내고,

[0031] Y, Y₁ 은 각각 서로 독립적으로 CH 또는 N 을 나타내고,

[0032] Q 는 C=O, COO, C=S, C=NH, CH(OH), CH(NH₂), SO, SO₂ 또는 CF₂ 를 나타내고,



[0033] E 는 CO, CH(OH), CA(OH), CH(OA), CA(OA), CH(NH₂), Alk, 를 나타내고,

[0034] Alk 는 1-8 개의 C 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬렌을 나타내며, 이때 1 또는 2 개의 CH₂ 기는 O 및/또는 NH 에 의해 대체될 수 있고,

[0035] n1 은 0, 1 또는 2 를 나타내고,

[0036] n2 는 0, 1, 2, 3 또는 4 를 나타내고,

[0037] n3 은 1, 2, 3 또는 4 를 나타내고,

[0038] Ar 은 페닐, 나프틸 또는 바이페닐을 나타내며, 이들 각각은 미치환되거나, 또는 Hal, A, OH, OA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, NHCOA, NHSO₂A, SO₂NH₂ 및/또는 SO₂A 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되고,

[0039] Het 는 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 포화, 불포화 또는 방향족 해테로사이클을 나타내며, 이는 미치환되거나, 또는 Hal, Het², A, OH, OA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, NHCOA, NHSO₂A, SO₂NH₂, SO₂A, NHCONH₂, CHO, COA, =S, =NH, =NA 및/또는 =O (카르보닐 산소) 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고,

[0040] Het¹ 은 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 방향족 해테로사이클을 나타내며, 이는 미치환되거나, 또는 Hal, A, OH, OA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, NHCOA, NHSO₂A, SO₂NH₂, SO₂A, NHCONH₂, CHO 및/또는 COA 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고,

[0041] Het² 는 피롤리디닐, 피페리디닐, 티아졸리디닐, 모르폴리닐, 옥사졸리디닐, 테트라히드로퀴나졸리닐, 테트라히드로피라닐, 피페라지닐, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴 또는 티아디아졸릴을 나타내며, 이들 각각은 미치환되거나, 또는 A 에 의해 모노치환되고,

[0042] Cyc 는 3-7 개의 C 원자를 갖는 시클릭 알킬을 나타내고,

[0043] A 는 1-10 개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내며,

[0044] 이때, 1-7 개의 H 원자는 F, Cl 및/또는 Br 에 의해 대체될 수 있고/있거나,

[0045] 1 또는 2 개의 CH₂ 기는 O 및/또는 NH 에 의해 대체될 수 있거나,

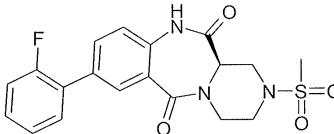
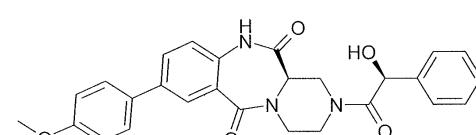
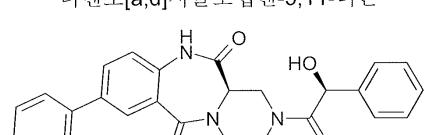
[0046] 또는

[0047] 3-7 개의 C 원자를 갖는 시클릭 알킬을 나타내고,

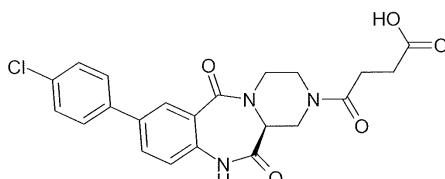
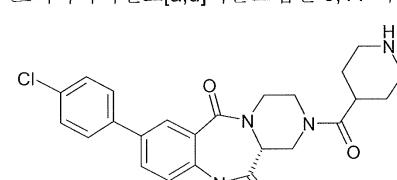
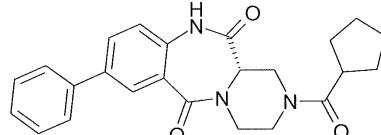
[0048] Hal 은 F, Cl, Br 또는 I 를 나타내고,

[0049]

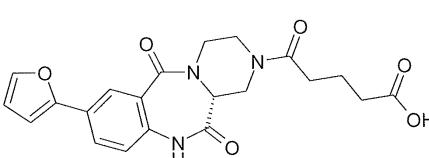
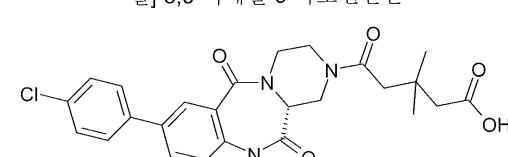
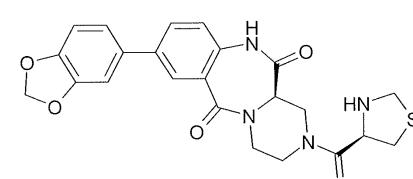
하기 화합물 "B1" ~ "B27" 은 제외됨:

번호	명명 및/또는 구조
"B1"	(R)-7-(2-플루오로페닐)-2-메탄솔포닐-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"B2"	(R)-2-((S)-2-히드록시-2-페닐아세틸)-7-(4-메톡시페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"B3"	(R)-7-(2-플루오로페닐)-2-((S)-2-히드록시-2-페닐아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 

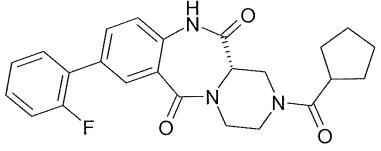
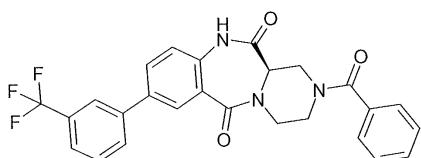
[0050]

"B4"	4-[(S)-7-(4-클로로페닐)-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-일]-4-옥소부티르산 
"B5"	(R)-7-(4-클로로페닐)-2-(파페리딘-4-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"B6"	(S)-2-시클로펜탄카르보닐-7-페닐-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 

[0051]

"B7"	5-((R)-7-푸란-2-일-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사히드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-일)-5-옥소-펜탄산 
"B8"	5-[(R)-7-(4-클로로페닐)-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사히드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-일]-3,3-디메틸-5-옥소펜탄산 
"B9"	(R)-7-벤조-1,3-디옥솔-5-일-2-((R)-티아졸리딘-4-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵тен-5,11-디온 

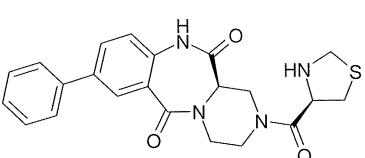
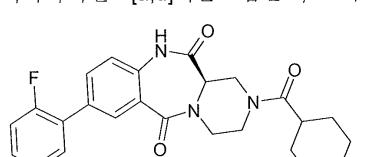
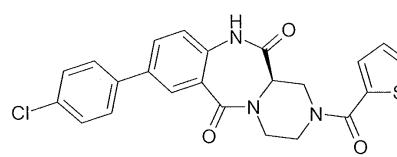
[0052]

"B10"	(S)-2-시클로펜탄카르보닐-7-(2-플루오로페닐)-1,3,4,11a- 태트라하이드로-2H,10H-2,4a,10- 트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
	
"B11"	(R)-2-벤조일-7-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,3,4,11a- 태트라하이드로-2H,10H-2,4a,10- 트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
	

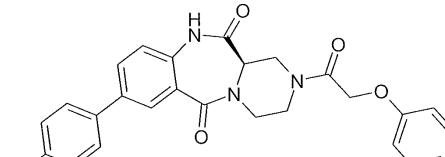
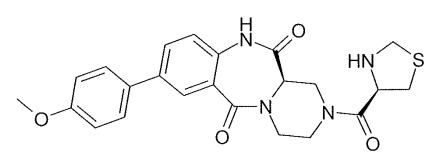
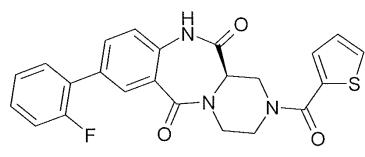
[0053]

"B14"	(R)-7-(4-클로로페닐)-2-(2-히드록시아세틸)-1,3,4,11a-태트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵тен-5,11-디온
"B15"	(R)-7-페닐-2-(티오펜-2-카르보닐)-1,3,4,11a-태트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵тен-5,11-디온
"B16"	(R)-2-시클로프로판카르보닐-7-푸란-2-일-1,3,4,11a-태트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵тен-5,11-디온
"B17"	(R)-7-(4-클로로페닐)-2-시클로헥산카르보닐-1,3,4,11a-태트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵тен-5,11-디온

[0054]

"B18"	(R)-7-페닐-2-((R)-티아졸리딘-4-카르보닐)-1,3,4,11a- 테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10- 트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"B19"	(R)-2-시클로헥산카르보닐-7-(2-플루오로페닐)-1,3,4,11a- 테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10- 트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"B20"	(R)-7-(4-클로로페닐)-2-(티오펜-2-카르보닐)-1,3,4,11a- 테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10- 트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 

[0055]

"B21"	(R)-7-(4-클로로페닐)-2-(2-페녹시아세틸)-1,3,4,11a- 테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10- 트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"B22"	(R)-7-(4-메톡시페닐)-2-((R)-티아졸리딘-4-카르보닐)- 1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조- [a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"B23"	(R)-7-(2-플루오로페닐)-2-(티오펜-2-카르보닐)-1,3,4,11a- 테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10- 트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 

[0056]

"B24"	(R)-2-(4-디메틸아미노벤조일)-7-(2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"B25"	(R)-2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(4-메톡시페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"B26"	7-(4-클로로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온

[0057]

"B27"	2-벤조일-7-(4-클로로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온

[0058]

[0059] 본 발명은 또한 포스포디에스테라아제 또는 리소포스포리파아제 오토타신의 저해, 조절 및/또는 조정이 역할을 수행하는, 질환 치료용 약제의 제조를 위한 식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

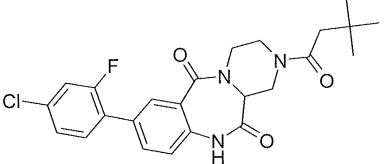
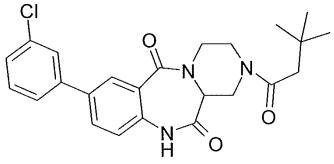
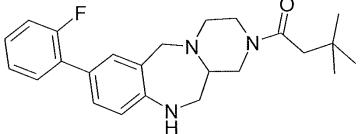
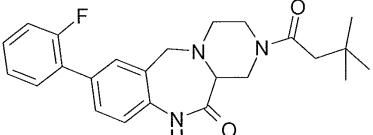
[0060]

[0060] 본 발명은 또한 청구항 제 1 항에 따른 하나 이상의 화합물 또는 화합물 "B1" ~ "B27", 및/또는 그 약학적으로 이용가능한 염 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물, 및 임의로는 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 약제에 관한 것이다.

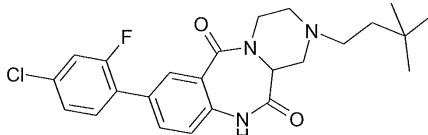
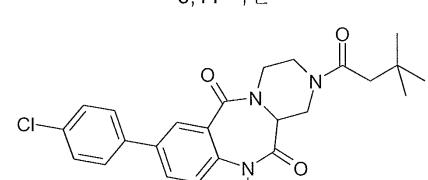
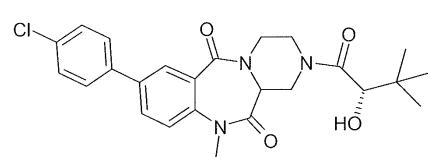
[0061]

[0061] 본 발명은 또한 종양, 종양 질환 및 암 질환의 치료 및/또는 예방을 위한, 식 I의 화합물 및 화합물 "B1" ~ "B27", 및 그 약학적으로 이용가능한 염 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물에 관한 것이다.

[0062] 본 발명은 또한 하기 군으로부터 선택되는 화합물에 관한 것이다.

화합물 번호	명명 및/또는 구조
"10"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐 5,11-디온 
"17"	7-(3-클로로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐 5,11-디온 
"25"	1-[7-(2-플루오로페닐)-3,4,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-일]-3,3-디메틸부탄-1-온 
"26"	2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(2-플루오로페닐)-1,3,4,5,10,11a-헥사하이드로-2H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-11-온 

[0063]

"28"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"31"	7-(4-클로로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-10-메틸-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"37"	7-(4-클로로페닐)-10-에틸-2-((S)-2-히드록시)-3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"40"	벤질 7-(4-클로로페닐)-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-카르복실레이트
"41"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(으)미다졸-1-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온

[0064]

"48"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-[(S)-3,3-디메틸-2-(파페리딘-4-일아미노)부티릴]-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"50"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-페닐메탄술포닐-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"57"	7-(4-클로로페닐)-2-((S)-2-히드록시)-3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,5,10,11a-헥사하이드로-2H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-11-온
및 실시예에 지시된 화합물 "A1" – "A176"	

[0065]

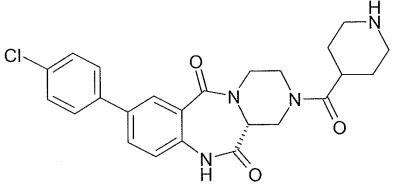
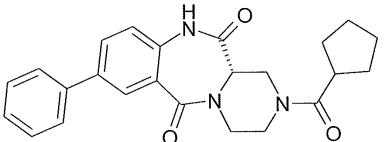
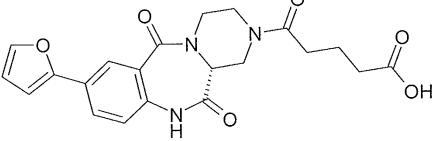
[0066] 하기 지시된 화합물은 그 CAS 번호하에 문헌에 기재되어 있다.

화합물 번호	CAS 번호	명명 및/또는 구조
"B1"	1009286-73-0	(R)-7-(2-플루오로페닐)-2-메탄술포닐-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온

[0067]

"B2"	1007918-81-1	(R)-2-((S)-2-하이드록시-2-페닐아세틸)-7-(4-메톡시페닐)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"B3"	1009763-25-0	(R)-7-(2-플루오로페닐)-2-((S)-2-하이드록시-2-페닐아세틸)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"B4"	1008455-91-1	4-[(S)-7-(4-클로로페닐)-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사히드로-1H-2,4a,10-트리아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-2-일]-4-옥소부티르산

[0068]

"B5"	1009416-29-8	(R)-7-(4-클로로페닐)-2-(피페리딘-4-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"B6"	1044747-67-2	(S)-2-시클로펜탄카르보닐-7-페닐-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"B7"	1009702-28-6	5-((R)-7-푸란-2-일-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-일)-5-옥소펜тан산 

[0069]

"B8"	1009702-30-0	5-[(R)-7-(4-클로로페닐)-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-2,4a,10-트리아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-2-일]-3,3-디메틸-5-옥소-펜탄산
"B9"	1009180-23-7	(R)-7-벤조-1,3-디옥솔-5-일-2-((R)-티아졸리딘-4-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"B10"	1009713-62-5	(S)-2-시클로펜탄카르보닐-7-(2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온

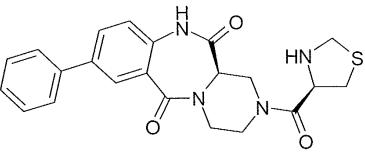
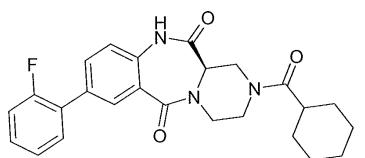
[0070]

"B11"	1009317-80-9	(R)-2-벤조일-7-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,3,4,11a-태트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"B12"	1009787-10-3	(R)-7-벤조-1,3-디옥솔-5-일-2-(피리딘-3-카르보닐)-1,3,4,11a-태트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"B13"	1039033-78-7	(R)-2-시클로헥산카르보닐-7-페닐-1,3,4,11a-태트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온

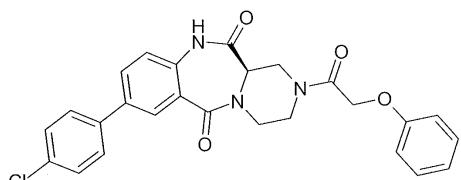
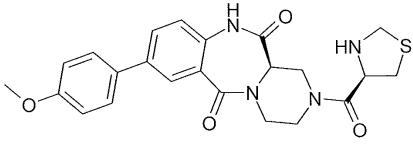
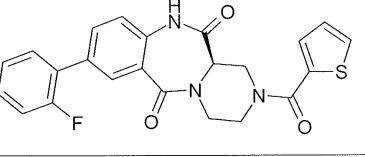
[0071]

"B14"	1009745-17-8	(R)-7-(4-클로로페닐)-2-(2-히드록시아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"B15"	1009286-72-9	(R)-7-페닐-2-(티오펜-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"B16"	1008483-65-5	(R)-2-시클로프로판카르보닐-7-푸란-2-일-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온
"B17"	1009751-32-9	(R)-7-(4-클로로페닐)-2-시클로헥산카르보닐-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온

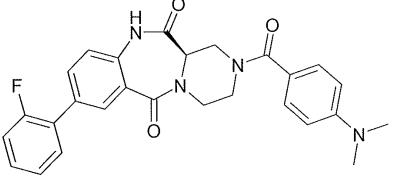
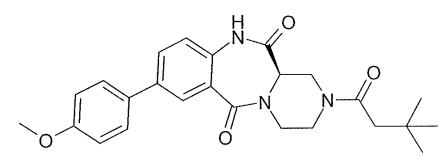
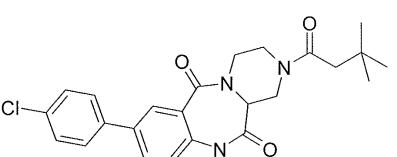
[0072]

"B18"	1009597-61-8	(R)-7-페닐-2-((R)-티아졸리딘-4-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"B19"	1009179-81-0	(R)-2-시클로헥산카르보닐-7-(2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"B20"	1009751-34-1	(R)-7-(4-클로로페닐)-2-(티오펜-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 

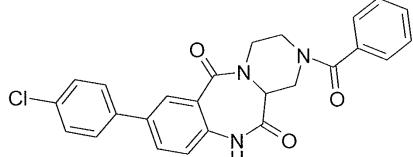
[0073]

"B21"	1008488-18-3	(R)-7-(4-클로로페닐)-2-(2-페녹시아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"B22"	1009416-27-6	(R)-7-(4-메톡시페닐)-2-((R)-티아졸리딘-4-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"B23"	1009286-73-0	(R)-7-(2-플루오로페닐)-2-(티오펜-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 

[0074]

"B24"	1009745-67-8	(R)-2-(4-디메틸아미노벤조일)-7-(2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"B25"	1009335-73-2	(R)-2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(4-메톡시페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
"B26"	1009709-78-7	7-(4-클로로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조-[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 

[0075]

"B27"	1009757-20-3	2-벤조일-7-(4-클로로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 
-------	--------------	---

[0076]

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0077]

식 I 의 화합물은 또한 그 약학적으로 이용가능한 유도체, 이러한 화합물의 광학 활성 형태 (입체이성질체), 호변이성질체, 다형체, 거울상이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체, 및 수화물 및 용매화물을 의미한다. 용어 화합물의 용매화물은, 그 상호 인력으로 인해 형성한 화합물 상에의 불활성 용매 분자의 부가물 (adduct) 을 의미한다. 용매화물은, 예를 들어 모노- 또는 디수화물 또는 알코올레이트이다.

[0078]

약학적으로 이용가능한 유도체는, 예를 들어 본 발명에 따른 화합물의 염 및 또한 소위 프로드러그 (prodrug) 화합물을 의미한다.

[0079]

프로드러그 유도체는, 예를 들어 알킬 또는 아실기, 당 또는 올리고펩티드로 개질되었고, 유기체 내에서 빠르게 철단되어 본 발명에 따른 유효 화합물을 형성하는 식 I 의 화합물을 의미한다.

[0080]

이것은 또한, 예를 들어 문헌 [Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995)] 에 기재된 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물의 생분해가능 중합체 유도체를 포함한다.

[0081]

"유효량" 이라는 표현은, 예를 들어 연구원 또는 임상의학자에 의해 탐구 또는 요구되는 조직, 시스템, 동물 또

는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 약제 또는 약학적 활성 성분의 양을 나타낸다.

[0082] 또한, "치료적 유효량"이라는 표현은 이 같은 양을 투여받지 못한 상응하는 대상체에 비하여, 하기의 결과를 갖는 양을 나타낸다:

[0083] 질환, 증후군, 병태, 통증의 호소, 장애 또는 부작용의 개선된 치료, 치유, 예방 또는 제거, 또는 또한 질환, 통증의 호소 또는 장애의 진전 감소.

[0084] "치료적 유효량"이라는 표현은 또한 정상적인 생리학적 기능을 증가시키기에 유효한 양을 포함한다.

[0085] 본 발명은 또한 식 I의 화합물의 혼합물, 예를 들어 두 부분입체이성질체를, 예를 들어 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 또는 1:1000의 비율로 하는 혼합물의 용도에 관한 것이다.

[0086] 이것은 특히 바람직하게 입체이성질체 화합물의 혼합물이다.

[0087] A는 알킬을 나타내고, 바람직하게는 비분지형(선형) 또는 분지형이고, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 C 원자를 갖는다. 알킬은 바람직하게는 메틸, 나아가 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸, 나아가 또한 웬틸, 1-, 2- 또는 3-메틸부틸, 1,1-, 1,2- 또는 2,2-디메틸프로필, 1-에틸-프로필, 헥실, 1-, 2-, 3- 또는 4-메틸웬틸, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- 또는 3,3-디메틸부틸, 1- 또는 2-에틸부틸, 1-에틸-1-메틸프로필, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2- 또는 1,2,2-트리메틸프로필, 나아가 바람직하게는, 예를 들어 트리플루오로메틸을 나타낸다.

[0088] 알킬은 매우 특히 바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 C 원자를 갖는 알킬, 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 웬틸, 헥실, 트리플루오로메틸, 웬타플루오로에틸 또는 1,1,1-트리플루오로에틸을 나타낸다. 알킬 중에 1 또는 2개의 CH₂기는 0 및/또는 NH에 의해 대체될 수 있다.

[0089] 따라서, 알킬은 또한, 예를 들어 CH₃OCH₃ 또는 NHCH₃을 나타낸다.

[0090] 알킬은 또한 시클로알킬을 나타낸다.

[0091] 시클로알킬은 바람직하게는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로웬틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸을 나타낸다.

[0092] Cyc는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로웬틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸을 나타낸다.

[0093] Alk는 1-8개의 C 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬렌을 나타내며, 이때 1 또는 2개의 CH₂기는 0 및/또는 NH에 의해 대체될 수 있고, 바람직하게는 선형 또는 분지형 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 웬틸렌, 헥실렌, 2,2-디메틸프로필렌, CH₃OCH₂, CH₂NHCH₂ 또는 CH₂NH-를 나타낸다.

[0094] R²는 바람직하게는 H, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nHet², CH₂COHet², CH₂CONH₂, CH₂CONHA, CH₂CONA₂ 또는 메틸을 나타낸다.

[0095] R²는 매우 특히 바람직하게는 H, (CH₂)₂NMe₂, (CH₂)₂OH, (CH₂)₂OMe, (CH₂)_nHet², CH₂COHet², CH₂CONH₂ 또는 Me(메틸)를 나타낸다.

[0096] X, X₁은 바람직하게는 각 경우에 서로 독립적으로 CO 또는 CH₂를 나타낸다.

[0097] Y, Y₁은 바람직하게는 CH를 나타낸다.

[0098] Q는 바람직하게는 CO, SO₂ 또는 COO를 나타낸다.

[0099] n1은 바람직하게는 0 또는 1을 나타낸다.

[0100] n2는 바람직하게는 0 또는 1을 나타낸다.

[0101] n3은 바람직하게는 1 또는 2를 나타낸다.

[0102] Hal은 바람직하게는 F, Cl 또는 Br을 나타내나 또한 I, 특히 바람직하게는 Br 또는 Cl을 나타낸다.

[0103] Ar은, 예를 들어 폐닐, o-, m- 또는 p-톨릴, o-, m- 또는 p-에틸페닐, o-, m- 또는 p-프로필페닐, o-, m- 또

는 p-이소프로필페닐, o-, m- 또는 p-tert-부틸페닐, o-, m- 또는 p-히드록시페닐, o-, m- 또는 p-나트로페닐, o-, m- 또는 p-아미노페닐, o-, m- 또는 p-(N-메틸아미노)페닐, o-, m- 또는 p-(N-메틸아미노카르보닐)페닐, o-, m- 또는 p-아세트아미도페닐, o-, m- 또는 p-메톡시페닐, o-, m- 또는 p-에톡시페닐, o-, m- 또는 p-에톡시카르보닐페닐, o-, m- 또는 p-(N,N-디메틸아미노)페닐, o-, m- 또는 p-(N,N-디메틸아미노카르보닐)페닐, o-, m- 또는 p-(N-에틸아미노)페닐, o-, m- 또는 p-(N,N-디에틸아미노)페닐, o-, m- 또는 p-플루오로페닐, o-, m- 또는 p-브로모페닐, o-, m- 또는 p-클로로페닐, o-, m- 또는 p-(메틸술폰아미도)페닐, o-, m- 또는 p-(메틸술포닐)페닐, o-, m- 또는 p-시아노페닐, o-, m- 또는 p-카르복시페닐, o-, m- 또는 p-메톡시카르보닐페닐, o-, m- 또는 p-아미노술포닐페닐, 나아가 바람직하게는 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디플루오로페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디클로로페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디브로모페닐, 2,4- 또는 2,5-디니트로페닐, 2,5- 또는 3,4-디메톡시페닐, 3-나트로-4-클로로페닐, 3-아미노-4-클로로-, 2-아미노-3-클로로-, 2-아미노-4-클로로-, 2-아미노-5-클로로- 또는 2-아미노-6-클로로페닐, 2-나트로-4-N,N-디메틸아미노- 또는 3-나트로-4-N,N-디메틸아미노페닐, 2,3-디아미노페닐, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- 또는 3,4,5-트리클로로페닐, 2,4,6-트리메톡시페닐, 2-히드록시-3,5-디클로로페닐, p-요오도페닐, 3,6-디클로로-4-아미노페닐, 4-플루오로-3-클로로페닐, 2-플루오로-4-브로모페닐, 2,5-디플루오로-4-브로모페닐, 3-브로모-6-메톡시페닐, 3-클로로-6-메톡시페닐, 3-클로로-4-아세트아미도페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 3-아미노-6-메틸페닐, 3-클로로-4-아세트아미도페닐 또는 2,5-디메틸-4-클로로페닐을 나타낸다.

[0104] Ar 은 매우 특히 바람직하게는 미치환되거나, 또는 Hal, A, OH, OA, NH₂, NHA 및/또는 NA₂ 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되는 페닐을 나타낸다.

[0105] 추가 치환과 관계없이, Het 는, 예를 들어 2- 또는 3-푸릴, 2- 또는 3-티에닐, 1-, 2- 또는 3-피롤릴, 1-, 2-, 4- 또는 5-이미다졸릴, 1-, 3-, 4- 또는 5-피라졸릴, 2-, 4- 또는 5-옥사졸릴, 3-, 4- 또는 5-이속사졸릴, 2-, 4- 또는 5-티아졸릴, 3-, 4- 또는 5-이소티아졸릴, 2-, 3- 또는 4-피리딜, 2-, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐, 나아가 바람직하게는 1,2,3-트리아졸-1-, -4- 또는 -5-일, 1,2,4-트리아졸-1-, -3- 또는 5-일, 1- 또는 5-테트라졸릴, 1,2,3-옥사디아졸-4- 또는 -5-일, 1,2,4-옥사디아졸-3- 또는 -5-일, 1,3,4-티아디아졸-2- 또는 -5-일, 1,2,4-티아디아졸-3- 또는 -5-일, 1,2,3-티아디아졸-4- 또는 -5-일, 3- 또는 4-피리다지닐, 피라지닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴, 4- 또는 5-이소인돌릴, 인다졸릴, 1-, 2-, 4- 또는 5-벤즈이미다졸릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조피라졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤족사졸릴, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이속사졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이소티아졸릴, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈-2,1,3-옥사디아졸릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이소퀴놀릴, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-신놀리닐, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴나졸리닐, 5- 또는 6-퀴녹살리닐, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-2H-벤조-1,4-옥사지닐, 벤조트리아졸릴, 더욱 바람직하게는 1,3-벤조디옥솔-5-일, 1,4-벤조디옥산-6-일, 2,1,3-벤조티아디아졸-4-, -5-일 또는 2,1,3-벤족사디아졸-5-일 또는 디벤조푸라닐을 나타낸다.

[0106] 헤테로시클릭 라디칼은 또한 부분적으로 또는 완전히 수소화될 수 있다.

[0107] 따라서 추가 치환과 관계 없이, Het 는 또한, 예를 들어 2,3-디히드로-2-, -3-, -4- 또는 -5-푸릴, 2,5-디히드로-2-, -3-, -4- 또는 5-푸릴, 테트라히드로-2- 또는 -3-푸릴, 1,3-디옥솔란-4-일, 테트라히드로-2- 또는 -3-티에닐, 2,3-디히드로-1-, -2-, -3-, -4- 또는 -5-피롤릴, 2,5-디히드로-1-, -2-, -3-, -4- 또는 -5-피롤릴, 1-, 2- 또는 3-피롤리디닐, 테트라히드로-1-, -2- 또는 -4-이미다졸릴, 2,3-디히드로-1-, -2-, -3-, -4- 또는 -5-피라졸릴, 테트라히드로-1-, -3- 또는 -4-피라졸릴, 1,4-디히드로-1-, -2-, -3- 또는 -4-피리딜, 1,2,3,4-테트라히드로-1-, -2-, -3-, -4-, -5- 또는 -6-피리딜, 1-, 2-, 3- 또는 4-모르폴리닐, 테트라히드로-2-, -3- 또는 -4-피라닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-디옥산-2-, -4- 또는 -5-일, 헥사히드로-1-, -3- 또는 -4-피리다지닐, 헥사히드로-1-, -2-, -4- 또는 -5-피리미디닐, 1-, 2- 또는 3-피페라지닐, 1,2,3,4-테트라히드로-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- 또는 -8-이소퀴놀릴, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-3,4-디히드로-2H-벤조-1,4-옥사지닐, 나아가 바람직하게는 2,3-메틸렌디옥시페닐, 3,4-메틸렌디옥시페닐, 2,3-에틸렌디옥시페닐, 3,4-에틸렌디옥시페닐, 3,4-(디플루오로메틸렌디옥시)페닐, 2,3-디히드로벤조푸란-5- 또는 6-일, 2,3-(2-옥소메틸렌디옥시)페닐 또는 또한 3,4-디히드로-2H-1,5-벤조디옥세핀-6- 또는 -7-일, 나아가 바람직하게는 2,3-디히드로벤조푸라닐, 2,3-디히드로-2-옥소푸라닐, 3,4-디히드로-2-옥소-1H-퀴나졸리닐, 2,3-디히드로벤족사졸릴, 2-옥소-2,3-디히드로벤족사졸릴, 2,3-디히드로벤즈이미다졸릴, 1,3-디히드로인돌, 2-옥소-1,3-디히드로인돌 또는 2-옥소-2,3-디히드로벤즈이미다졸릴을 나타낼 수 있다.

- [0108] Het 는 바람직하게는 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클을 나타내며, 이는 미치환되거나, 또는 A, Het¹, OH, NH₂, NHA 및/또는 NA₂에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있다.
- [0109] Het 는 매우 특히 바람직하게는 피롤리디닐, 피페리디닐, 티아졸리디닐, 모르폴리닐, 옥사졸리디닐, 테트라히드로퀴나졸리닐, 피페라지닐, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 이미다조피리디닐 또는 벤조트리아졸릴을 나타내며, 이를 각각은 미치환되거나, 또는 A, Het¹, OH, NH₂, NHA 및/또는 NA₂에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환된다.
- [0110] 추가 치환과 상관없이, Het¹은, 예를 들어 2- 또는 3-푸릴, 2- 또는 3-티에닐, 1-, 2- 또는 3-피롤릴, 1-, 2-, 4- 또는 5-이미다졸릴, 1-, 3-, 4- 또는 5-피라졸릴, 2-, 4- 또는 5-옥사졸릴, 3-, 4- 또는 5-이속사졸릴, 2-, 4- 또는 5-티아졸릴, 3-, 4- 또는 5-이소티아졸릴, 2-, 3- 또는 4-피리딜, 2-, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐, 나아가 바람직하게는 1,2,3-트리아졸-1-, -4- 또는 -5-일, 1,2,4-트리아졸-1-, -3- 또는 5-일, 1- 또는 5-테트라졸릴, 1,2,3-옥사디아졸-4- 또는 -5-일, 1,2,4-옥사디아졸-3- 또는 -5-일, 1,3,4-티아디아졸-2- 또는 -5-일, 1,2,4-티아디아졸-3- 또는 -5-일, 1,2,3-티아디아졸-4- 또는 -5-일, 3- 또는 4-피리다지닐, 피라지닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴, 4- 또는 5-이소인돌릴, 인다졸릴, 1-, 2-, 4- 또는 5-벤즈이미다졸릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이속사졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이소티아졸릴, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈-2,1,3-옥사디아졸릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이소퀴놀릴, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-신놀리닐, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴나졸리닐, 5- 또는 6-퀴녹살리닐, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-2H-벤조-1,4-옥사지닐, 벤조트리아졸릴, 더욱 바람직하게는 1,3-벤조디옥솔-5-일, 1,4-벤조디옥산-6-일, 2,1,3-벤조티아디아졸-4-, -5-일 또는 2,1,3-벤족사디아졸-5-일 또는 디벤조푸라닐을 나타낸다.
- [0111] Het¹은 바람직하게는 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 방향족 헤테로사이클을 나타내며, 이는 미치환되거나, 또는 A 및/또는 Hal에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있다.
- [0112] Het¹은 매우 특히 바람직하게는 푸릴, 티에닐, 피리딜, 피롤릴, 이미다졸릴, 피리미디닐 또는 1,3-벤조디옥솔-5-일을 나타내며, 이때 상기 라디칼은 A 및/또는 Hal에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있다.
- [0113] Het²는 바람직하게는 피롤리디닐, 피페리디닐, 티아졸리디닐, 모르폴리닐, 옥사졸리디닐, 테트라히드로퀴나졸리닐, 테트라히드로피라닐, 피페라지닐, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴 또는 티아디아졸릴을 나타내며, 이를 각각은 미치환되거나, 또는 A에 의해 모노치환된다.
- [0114] 약어:
- [0115] DIPEA 디이소프로필에틸아민
- [0116] DAPECI N-3-디메틸아미노프로필-N'-에틸카르보디이미드
- [0117] DCCI N,N'-디시클로헥실카르보디이미드
- [0118] HOEt 1-하드록시벤조트리아졸
- [0119] 본 발명을 통틀어서, 1 회 초과 나타나는 모든 라디칼, 예를 들어 R은 동일하거나 또는 상이할 수 있고, 즉 서로 독립적이다.
- [0120] 식 I의 화합물은 1 개 이상의 키랄 중심을 가질 수 있고, 따라서 다양한 입체이성질체 형태로 나타날 수 있다. 식 I은 이를 형태 모두를 포함한다.
- [0121] 따라서, 본 발명은 특히 식 I의 화합물 (상기 라디칼 중 하나 이상은 상기에 지시된 바람직한 의미 중 하나를 가짐)의 용도에 관한 것이다.
- [0122] 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물의 일부 바람직한 군

은, 식 I 에 따르는, 하기 하위 식 Ia 내지 Ih 로 표현할 수 있는데, 여기서 보다 상세히 명시하지 않은 라디칼은 식 I 에 지시된 의미를 지니나,

[0123] Ia 에서 R² 는 H, (CH₂)_{n3}NH₂, (CH₂)_{n3}NHA, (CH₂)_{n3}NA₂, (CH₂)_{n3}OH, (CH₂)_{n3}OA, (CH₂)_{n3}Het², CH₂COHet², CH₂CONH₂, CH₂CONHA, CH₂CONA₂ 또는 메틸을 나타내고;

[0124] Ib 에서 X, X₁ 은 각각 서로 독립적으로 CO 또는 CH₂ 를 나타내고;

[0125] Ic 에서 Y, Y₁ 은 CH 를 나타내고;

[0126] Id 에서 A 는 1-10 개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내며,

이때 1-7 개의 H 원자는 F 및/또는 Cl 에 의해 대체될 수 있거나,

[0128] 또는

[0129] 3-7 개의 C 원자를 갖는 시클릭 알킬을 나타내고;

[0130] Ie 에서 Ar 은 미치환되거나, 또는 Hal, A, OH, OA, NH₂, NHA 및/또는 NA₂ 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되는 폐닐을 나타내고;

[0131] If 에서 Het 는 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클을 나타내며, 이는 미치환되거나, 또는 A, Het², OH, NH₂, NHA 및/또는 NA₂ 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;

[0132] Ig 에서 Het¹ 은 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 방향족 헤테로사이클을 나타내며, 이는 미치환되거나, 또는 A 및/또는 Hal 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;

[0133] Ih 에서 R 은 Hal, Ar 또는 Het¹ 을 나타내고,

[0134] R¹ 은 SO₂A, COOA, COOH, Cyc, Het, Ar, COHet, CONHHet, CONHAr, CHO, CONH₂, CONHA, CONA₂, (CH₂)_{n2}OH, (CH₂)_{n2}OA, OAr, NHAr, (CH₂)_{n2}NH₂, (CH₂)_{n2}NHA, (CH₂)_{n2}NA₂ 또는 A 를 나타내고,

[0135] R² 는 H, (CH₂)_{n3}NH₂, (CH₂)_{n3}NHA, (CH₂)_{n3}NA₂, (CH₂)_{n3}OH, (CH₂)_{n3}OA, (CH₂)_{n3}Het², CH₂COHet², CH₂CONH₂, CH₂CONHA, CH₂CONA₂ 또는 메틸을 나타내고,

[0136] X, X₁ 은 각각 서로 독립적으로 CO 또는 CH₂ 를 나타내고,

[0137] Y, Y₁ 은 CH 를 나타내고,

[0138] Q 는 CO, SO₂ 또는 COO 를 나타내고,

[0139] E 는 CO, CH(OH), CA(OH), CH(OA), CA(OA), CH(NH₂), Alk, $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-(\text{CH}_2)_{1-4} \\ | \\ -\text{C}- \end{array}$ 또는 $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-(\text{CH}_2)_2 \\ | \\ -\text{C}-\text{N}- \end{array}$ 를 나타내고,

[0140] Alk 는 1-8 개의 C 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬렌을 나타내며, 이때 1 또는 2 개의 CH₂ 기는 O 및/또는 NH 에 의해 대체될 수 있고,

[0141] n1 은 0, 1 또는 2 를 나타내고,

[0142] n2 는 0, 1, 2, 3 또는 4 를 나타내고,

[0143] n3 은 1, 2, 3 또는 4 를 나타내고,

[0144] Ar 은 미치환되거나, 또는 Hal, A, OH, OA, NH₂, NHA 및/또는 NA₂ 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되는 폐닐을 나타내고;

리치환되는 페닐을 나타내고,

[0145] Het 는 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 포화, 불포화 또는 방향족 혼테로사이클을 나타내며, 이는 미치환되거나, 또는 A, Het², OH, NH₂, NHA 및/또는 NA₂에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고,

[0146] Het¹ 은 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 방향족 혼테로사이클을 나타내며, 이는 미치환되거나, 또는 A 및/또는 Hal에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고,

[0147] Het² 는 피롤리디닐, 피페리디닐, 티아졸리디닐, 모르폴리닐, 옥사졸리디닐, 테트라하드로퀴나졸리닐, 테트라하드로피라닐, 피페라지닐, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴 또는 티아디아졸릴을 나타내며, 이를 각각은 미치환되거나, 또는 A에 의해 모노치환되고,

[0148] Cyc 는 3-7 개의 C 원자를 갖는 시클릭 알킬을 나타내고,

[0149] A 는 1-10 개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내고,

[0150] 이때 1-7 개의 H 원자는 F 및/또는 Cl에 의해 대체될 수 있거나,

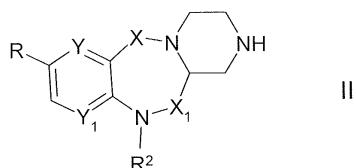
[0151] 또는

[0152] 3-7 개의 C 원자를 갖는 시클릭 알킬을 나타내고,

[0153] Hal 은 F, Cl, Br 또는 I를 나타낸다.

[0154] 식 I의 화합물, 및 또한 본 발명에 따른 화합물 및 또한 그 제조를 위한 출발 물질은 또한, 문헌 (예를 들어, Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart와 같은 표준작업서)에 기재된 바와 같이 그 자체로 공지된 방법에 의해 엄밀히 말하면 상기 반응에 적합하고 공지된 반응 조건하에서 제조된다. 그 자체로 공지되었지만 본원에 보다 상세히 언급되지 않은 변형법이 여기서 또한 사용될 수 있다.

[0155] 식 I의 화합물은 바람직하게는 하기식 II의 화합물



[0156]

[식 중, R, Y, Y₁, X, X₁ 및 R²는 청구항 제 1 항에 지시된 의미를 가짐]

[0158] 을 하기식 III의 화합물

[0159] L—(Q)_{n1}-(E)_{n2}-R¹ III

[0160] [식 중, Q, E, R¹, n1 및 n2는 청구항 제 1 항에 지시된 의미를 갖고,

[0161] L은 Cl, Br, I, 또는 자유 또는 반응적 기능 개질된 OH기를 나타냄]

[0162] 과 반응시켜 수득할 수 있다.

[0163] 식 III의 화합물에서, L은 바람직하게는 Cl, Br, I 또는 자유 또는 반응적 개질된 OH기, 예를 들어 활성화 에스테르, 이미다졸리드 또는 1-6 개의 C 원자를 갖는 알킬су포닐옥시 (바람직하게는, 메틸су포닐옥시 또는 트리플루오로메틸су포닐옥시) 또는 6-10 개의 C 원자를 갖는 아릴су포닐옥시 (바람직하게는, 페닐- 또는 p-톨릴су포닐옥시)를 나타낸다.

[0164] L이 식 III의 화합물에서 OH를 나타내는 경우, 반응은 특히 바람직하게는 DMF 중의 DAPECI 및 HOBT 수화물을 첨가함으로 수행된다.

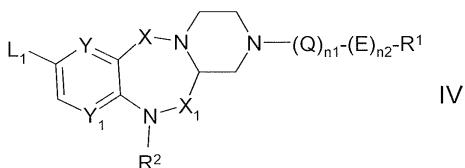
[0165] 반응은 산 결합제, 바람직하게는 유기 염기, 예컨대 DIPEA, 트리에틸아민, 디메틸아닐린, 피리딘 또는 퀴놀린의 존재하에서 실시될 수 있다. 알칼리 또는 알칼리토금속 수산화물, 카르보네이트 또는 바이카르보네이트, 또는 알칼리 또는 알칼리토금속, 바람직하게는 칼륨, 나트륨, 칼슘 또는 세슘의 약산의 또 다른 염의 첨가가 또한 바람직할 수 있다.

[0166] 사용되는 조건에 따라, 반응 시간은 수 분 내지 14 일, 반응 온도는 약 -30 °C 내지 140 °C, 일반적으로는 -10 °C 내지 90 °C, 특히 약 0 °C 내지 약 70 °C 이다.

[0167] 적합한 불활성 용매의 예로는 헥산, 석유 에테르, 벤젠, 툴루엔 또는 자일렌과 같은 탄화수소; 트리클로로에틸렌, 1,2-디클로로에탄, 사염화탄소, 클로로포름 또는 디클로로메탄과 같은 염소화 탄화수소; 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-프로판올, n-부탄올 또는 tert-부탄올과 같은 알코올; 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라하이드로푸란 (THF) 또는 디옥산과 같은 에테르; 에틸렌 글리콜 모노메틸 또는 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (디글리) 와 같은 글리콜 에테르; 아세톤 또는 부타논과 같은 케톤; 아세트아미드, 디메틸 아세트아미드 또는 디메틸포름아미드 (DMF) 와 같은 아미드; 아세토니트릴과 같은 니트릴; 디메틸 솔록시드 (DMSO) 와 같은 솔록시드; 이황화탄소; 포름산 또는 아세트산과 같은 카르복실산; 니트로메탄 또는 니트로벤젠과 같은 니트로 화합물; 에틸 아세테이트와 같은 에스테르, 또는 상기 용매의 혼합물이 있다.

[0168] 특히 바람직한 것은 아세토니트릴, 디클로로메탄 및/또는 DMF 이다.

[0169] 나아가 바람직하게는, 식 I 의 화합물은 하기식 IV 의 화합물



[0170]

[식 중, X, X₁, Y, Y₁, R¹, R², Q, E, n1 및 n2 는 청구항 제 1 항에 지시된 의미를 갖고, L₁ 은 Br, Cl 또는 I 를 나타냄]

[0172] 을 식 V 의 화합물

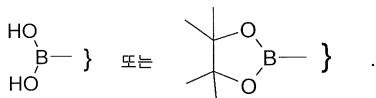
[0173] R-Y V

[0174] [식 중, R 은 청구항 제 1 항에 지시된 의미를 갖고,

[0175] Y 는 보론산 또는 보론산 에스테르 라디칼을 나타냄]

[0176] 과 반응시켜 수득할 수 있다.

[0177] 상기 식 V 의 화합물에서, Y 는 바람직하게는 하기를 나타낸다:



[0178]

[0179] 반응은 스즈키 커플링 (Suzuki coupling) 의 표준 조건하에 수행된다. 사용되는 조건에 따라, 반응 시간은 수 분 내지 14 일, 반응 온도는 약 -30 °C 내지 140 °C, 일반적으로는 0 °C 내지 100 °C, 특히 약 60 °C 내지 약 90 °C 이다.

[0180] 용매는 특히 바람직하게는 에탄올, 툴루엔 또는 디메톡시에탄이다.

[0181] 본 발명에 따른 상기 개별 화합물은 그 최종 무 (non) 염 형태로 사용될 수 있다. 한편으로는, 본 발명은 또한 그 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 하는 이들 화합물의 용도를 포함하는데, 이는 각종 유기산 및 무기 산, 및 염기로부터 당업계에서 공지된 절차로 유도될 수 있다. 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 형태는 대부분의 경우 종래 방법을 통해 제조된다. 상기 화합물이 카르복실기를 함유하는 경우, 그 적합한 염 중 하나는 상기 화합물을 적합한 염기와 반응시켜 상응하는 염기-부가염을 생산시켜 형성될 수 있다. 그러한 염기에는, 예를 들어 수산화칼륨, 수산화나트륨 및 수산화리튬을 포함하는 알칼리 금속 수산화물; 수산화바륨 및 수산화칼슘과 같은 알칼리토금속 수산화물; 알칼리 금속 알콕시드, 예를 들어 칼륨 에톡시드 및 나트륨

프로폭시드; 및 피페리딘, 디에탄올아민 및 N-메틸글루타민과 같은 각종 유기 염기가 있다. 상기 화합물의 알루미늄 염도 마찬가지로 포함된다. 상기 특정한 화합물의 경우, 산-부가염은 이를 화합물을 약학적으로 허용가능한 유기 및 무기산, 예를 들어 할로겐화수소, 예컨대 염화수소, 브롬화수소 또는 요오드화수소, 기타 무기산 및 그 상응하는 염, 예컨대 솔레이트, 니트레이트 또는 포스페이트 등 및 알킬- 및 모노아릴솔포네이트, 예컨대 에탄솔포네이트, 틀루엔솔포네이트 및 벤젠솔포네이트 및 기타 유기산 및 그 상응하는 염, 예컨대 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 타르트레이트, 말레이트, 숙시네이트, 시트레이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 아스코르베이트 등으로 처리함으로써 형성될 수 있다. 따라서, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 산-부가염에는 하기가 포함되나 이에 제한되지는 않는다: 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아르기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠솔포네이트 (베실레이트), 바이솔레이트, 바이솔파이트, 브로마이드, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포솔포네이트, 카프릴레이트, 클로라이드, 클로로벤조에이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 디히드로겐포스페이트, 디니트로벤조에이트, 도데실솔레이트, 에탄솔포네이트, 푸마레이트, 갈락터레이트 (점액산 유래), 갈락투로네이트, 글루코헵타노에이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리세로포스페이트, 헤미숙시네이트, 헤미솔레이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히푸레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시에탄솔포네이트, 요오다이드, 이세티오네이트, 이소부티레이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말레이트, 말로네이트, 만델레이트, 메타포스페이트, 메탄솔포네이트, 메틸벤조에이트, 모노히드로겐포스페이트, 2-나프탈렌솔포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 올레이트, 팔모에이트, 페티네이트, 페솔레이트, 페닐아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 포스포네이트, 프탈레이트.

[0182] 또한, 상기 화합물의 염기 염에는 하기가 포함되나 이에 제한되지는 않는다: 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 철 (III), 철(II), 리튬, 마그네슘, 망간(III), 망간(II), 칼륨, 나트륨 및 아연 염. 상기 언급된 염 중에서, 암모늄; 알칼리금속 염 나트륨 및 칼륨, 및 알칼리토금속 염 칼슘 및 마그네슘이 바람직하다. 약학적으로 허용가능한 유기 무독성 염기로부터 유도된, 상기 화합물의 염에는 하기의 염이 포함되나 이에 제한되지는 않는다: 1 차, 2 차 및 3 차 아민, 치환된 아민, 또한 천연 발생 치환된 아민, 시클릭 아민, 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들어 아르기닌, 베타인, 카페인, 클로로프로카인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민 (벤자틴), 디시클로헥실아민, 디에탄올아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라브라민 (hydrabamine), 이소프로필아민, 리도카인, 리신, 메글루민, N-메틸-D-글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에탄올아민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민 및 트리스(히드록시메틸)메틸아민 (트로메타민).

[0183] 염기성 질소-함유기를 함유하는 본 발명의 화합물을 (C_1-C_4)-알킬 할라이드, 예를 들어 메틸, 에틸, 이소프로필 및 tert-부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 디(C_1-C_4)알킬 솔레이트, 예를 들어 디메틸, 디에틸 및 디아밀솔레이트; ($C_{10}-C_{18}$)알킬 할라이드, 예를 들어 데실, 도데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 및 아릴(C_1-C_4)알킬 할라이드, 예를 들어 벤질 클로라이드 및 펜에틸 브로마이드와 같은 제제를 사용해 4 차화시킬 수 있다. 본 발명에 따른 수용성 및 유용성 화합물 모두를 상기 염을 사용해 제조할 수 있다.

[0184] 바람직한 상기 언급된 약학적 염에는 하기가 포함되나 이에 제한되지는 않는다: 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 베실레이트, 시트레이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 헤미숙시네이트, 히푸레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 이세티오네이트, 만델레이트, 메글루민, 니트레이트, 올레이트, 포스포네이트, 피발레이트, 나트륨 포스페이트, 스테아레이트, 솔레이트, 솔포살리실레이트, 타르트레이트, 티오말레이트, 토실레이트 및 트로메타민.

[0185] 염기성 화합물의 산-부가염은, 충분량의 요구되는 산과 자유 염기 형태를 접촉시켜 종래 방식으로 염을 형성시킴으로써 제조된다. 자유 염기는 종래 방식으로 염 형태를 염기와 접촉시키고 자유 염기를 단리시킴으로써 재생될 수 있다. 자유 염기 형태는 이의 상응하는 염 형태와 극성 용매 내 용해도와 같은 특정한 물리적 특성에 있어서 어느 정도 차이가 나지만; 본 발명의 목적상, 염들은 이외의 부분에서는 그 각각의 자유 염기 형태와 일치한다.

[0186] 언급된 바와 같이, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염기-부가염은 금속 또는 아민, 예컨대 알칼리 금속 및 알칼리토금속 또는 유기아민으로 형성된다. 바람직한 금속은 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및 칼슘이다. 바람직한 유기 아민은 N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, N-메틸-

D-글루카민 및 프로카인이다.

[0187] 본 발명에 따른 산성 화합물의 염기-부가염은 충분량의 요구되는 염기와 자유 산 형태를 접촉시켜 종래 방식으로 염을 형성시킴으로써 제조된다. 자유 산은 종래 방식으로 염 형태를 산과 접촉시키고 자유 산을 단리시킴으로써 재생될 수 있다. 자유 산 형태는, 그 상응하는 염 형태와 극성 용매 내 용해도와 같은 특정한 물리적 특성에 있어서 어느 정도 차이가 나지만; 본 발명의 목적상, 염들은 이외의 부분에서는 그 각각의 자유 산 형태와 일치한다.

[0188] 본 발명에 따른 화합물이 상기 유형의 약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있는 기 하나 초과를 함유하는 경우, 본 발명은 또한 다중 염 형태를 포함한다. 전형적인 다중 염 형태에는, 예를 들어 하기가 포함되나 이에 제한되지는 않는다: 바이타르트레이트, 디아세테이트, 디푸마레이트, 디메글루민, 디포스페이트, 디소듐 및 트리히드로클로라이드.

[0189] 상기 언급된 점과 관련하여, 본 문맥에서 "약학적으로 허용가능한 염" 이란 표현은, 상기 화합물을 그 염 중 한 형태로 포함하는 활성 성분을 의미하는데, 특히 상기 염 형태가 활성 성분의 자유 형태 또는 이전에 사용되었던 활성 성분의 임의의 다른 염 형태와 비교했을 때, 활성 성분에 개선된 약물동력학적 특성을 부여하는 경우의 염 형태로 상기를 포함하는 활성 성분을 의미하는 것으로 사용되는 것처럼 보일 수 있다. 활성 성분의 약학적으로 허용가능한 염 형태는 또한 이전에는 갖지 않은 바람직한 약물동력학적 특성을 처음으로 상기 활성 성분에 제공할 수 있고, 심지어는 그 신체 내 치료 효능 면에서 상기 활성 성분의 약역학에 긍정적인 영향을 끼칠 수 있다.

[0190] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물, 및/또는 그 약학적으로 이용가능한 염 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물, 및 임의로는 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 약제에 관한 것이다.

[0191] 약학적 제형물은, 투약 단위 당 소정량의 활성 성분을 포함하는 투약 단위 형태로 투여될 수 있다. 이러한 단위는 치료되는 병태, 투여 방법, 및 환자의 연령, 체중 및 상태에 따라, 예를 들어 본 발명에 따른 화합물 0.5 mg 내지 1 g, 바람직하게는 1 mg 내지 700 mg, 특히 바람직하게는 5 mg 내지 100 mg 을 포함할 수 있거나, 또는 약학적 제형물이 투약 단위 당 소정량의 활성 성분을 포함하는 투약 단위 형태로 투여될 수 있다. 바람직한 투약 단위 제형물은 상기 지시된 바와 같은 1 일 투여량 또는 부분-투여량, 또는 활성 성분의 그 대응하는 분율을 포함하는 것들이다. 또한, 이러한 유형의 약학적 제형물은 약제학 업계에 일반적으로 공지되어 있는 방법을 이용하여 제조될 수 있다.

[0192] 약학적 제형물은 임의의 목적하는 적합한 방법, 예를 들어 경구 (협측 또는 설하 포함), 직장내, 비강내, 국소 (협측, 설하 또는 경피 포함), 질내 또는 비경구 (폐하, 근육내, 정맥내 또는 피내 포함) 방법에 의한 투여에 적합할 수 있다. 이러한 제형물은, 예를 들어 활성 성분을 부형제(들) 또는 보조제(들) 과 조합함으로써 약제학 업계에 공지된 모든 방법을 이용하여 제조될 수 있다.

[0193] 경구 투여에 적합한 약학적 제형물은, 예를 들어 캡슐 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 또는 비(非)수성액 중의 용액 또는 혼탁물; 식용 포말 또는 포말 식품; 또는 수중유 (oil-in-water) 액체 에멀젼 또는 유중수 (water-in-oil) 액체 에멀젼과 같은 개별 단위로 투여될 수 있다.

[0194] 따라서, 예를 들어 정제 또는 캡슐 형태의 경구 투여인 경우, 활성 성분은, 예를 들어 에탄올, 글리세롤, 물 등과 같은 경구, 무독성 및 약학적으로 허용가능한 불활성 부형제와 조합될 수 있다. 분말은 화합물을 적합한 미세 크기로 분쇄하고, 이를 유사한 방식으로 분쇄된 약학적 부형제, 예를 들어 전분 또는 만니톨과 같은 식용 탄수화물과 혼합함으로써 제조된다. 마찬가지로 향미제, 방부제, 분산제 및 염료가 존재할 수 있다.

[0195] 캡슐은 상기 기재된 바와 같은 분말 혼합물을 제조하고 이를 성형된 젤라틴 껌질에 충전함으로써 제조된다. 충전 작업 전에, 활제 (glidant) 및 윤활제 (lubricant), 예를 들어 고체 형태의 고분산 규산, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 또는 폴리에틸렌 글리콜을 상기 분말 혼합물에 첨가할 수 있다. 마찬가지로 봉해제 또는 가용화제, 예를 들어 한천 (agar-agar), 탄산칼슘 또는 탄산나트륨을 첨가하여, 캡슐 복용 후의 약제의 이용가능성을 개선시킬 수 있다.

[0196] 또한, 바람직하거나 또는 필요한 경우, 적합한 결합제, 윤활제 및 봉해제 뿐만 아니라 염료를 마찬가지로 혼합물 내로 혼입시킬 수 있다. 적합한 결합제에는 전분, 젤라틴, 천연 당류, 예를 들어 글루코오스 또는 베타-락토오스, 옥수수로부터 제조된 감미제, 천연 및 합성 고무, 예를 들어 아카시아, 트래거캔스 또는 나이트륨 알기네이트, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등이 포함된다. 이러한 투약 형태에 사용되는 윤활제에는 나이트륨 올레아이트, 나이트륨 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 나이트륨 벤조에이트, 나이트륨 아세

테이트, 염화나트륨 등이 포함된다. 봉해제에는 이에 제한되지는 않지만, 전분, 메틸셀룰로오스, 한천, 벤토나이트, 잔탄 겸 등이 포함된다. 정제는, 예를 들어 분말 혼합물을 제조하고, 상기 혼합물을 과립화 또는 건식 압착하고, 윤활제 및 봉해제를 첨가하고 전체 혼합물을 압착하여 정제를 생성함으로써 제형화된다. 분말 혼합물은 적합한 방식으로 분쇄된 화합물을, 상기 기재된 바와 같은 희석제 또는 염기와, 및 임의로는 결합제, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴 또는 폴리비닐피롤리돈, 용해 지연제, 예를 들어 파라핀, 흡수 촉진제, 예를 들어 4 차 염, 및/또는 흡수제, 예를 들어 벤토나이트, 카올린 또는 디칼슘 포스페이트와 혼합함으로써 제조된다. 분말 혼합물은 이를 결합제, 예를 들어 시럽, 전분 페이스트 (paste), 아카디아 점액 또는 셀룰로오스 또는 중합체 물질의 용액으로 적시고, 체 (sieve)를 통해 압착시킴으로써 과립화될 수 있다. 과립화에 대한 대안법으로서, 분말 혼합물을 타정기에 통과시킴으로써, 분열되어 과립을 형성하는 비균질한 형상의 덩어리를 생성할 수 있다. 정제 주조 금형에 달라붙는 것을 방지하기 위해 스테아르산, 스테아레이트 염, 탈크 또는 광유를 첨가하여 상기 과립을 윤활시킬 수 있다. 그 후, 윤활된 혼합물을 압착하여 정제를 생성한다. 또한 본 발명에 따른 화합물을 자유-유동성 불활성 부형제와 조합한 후, 과립화 또는 건식 압착 단계를 수행하지 않고 직접 압착시켜 정제를 생성한다. 쉘락 (shellac) 밀봉층으로 이루어진 투명 또는 불투명 보호층, 당 또는 중합체 물질층, 및 왁스의 광택층이 존재할 수 있다. 상이한 투약 단위 간의 구별이 가능하도록 상기 코팅에 염료를 첨가할 수 있다.

[0197] 경구용 액체, 예를 들어 용액, 시럽 및 엘릭시르 (elixir) 는, 주어진 양이 미리 한정된 양의 화합물을 포함하도록 하는 투약 단위 형태로 제조될 수 있다. 시럽은, 상기 화합물을 적합한 향미제와 함께 수용액 중에 용해시킴으로써 제조될 수 있고, 엘릭시르는 무독성 알코올계 비히클 (vehicle) 을 사용하여 제조된다. 혼탁물은, 상기 화합물을 무독성 비히클에 분산시킴으로써 제형화될 수 있다. 가용화제 및 에멀젼화제, 예를 들어 에톡실화 이소스테아릴 알코올 및 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에테르, 방부제, 향미 첨가제, 예를 들어 박하오일 또는 천연 감미제 또는 사카린, 또는 기타 인공 감미제 등을 마찬가지로 첨가할 수 있다.

[0198] 경구 투여용 투여 단위 제형물은 바람직하다면, 마이크로캡슐 내에 캡슐화될 수 있다. 상기 제형물은 또한 방출이 연장 또는 지연되는 방식으로, 예를 들어 미립자 물질을 중합체, 왁스 등으로 코팅하거나 또는 이에 함침시킴으로써 제조될 수 있다.

[0199] 상기 화합물, 및 그 염, 용매화물 및 생리학적 기능적 유도체는 또한 리포좀 전달 시스템 형태, 예를 들어 소형 단일 라벨라 (unilamellar) 소포, 대형 단일 라벨라 소포 및 다중 라벨라 소포의 형태로 투여될 수 있다. 리포좀은 다양한 인지질, 예를 들어 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다.

[0200] 상기 화합물, 및 그 염, 용매화물 및 생리학적 기능적 유도체는 또한, 상기 화합물 분자가 커플링되는 개개의 담체로서 모노클로날 항체를 사용하여 전달될 수 있다. 상기 화합물은 또한 표적화된 약제 담체로서 가용성 중합체에 커플링될 수 있다. 이러한 중합체에는 팔미토일 라디칼로 치환된, 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미도페놀, 폴리히드록시에틸아스파르타미도페놀 또는 폴리에틸렌 옥시드 폴리리신이 포함될 수 있다. 상기 화합물은 또한 약제의 제어된 방출을 달성하기에 적합한 생분해성 중합체 부류, 예를 들어 폴리락트산, 폴리-엡실론-카프로락톤, 폴리히드록시부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드록시피란, 폴리시아노아크릴레이트, 및 히드로겔의 가교 또는 양친매성 블록 공중합체에 커플링될 수 있다.

[0201] 경피 투여에 적합한 약학적 제형물은 수용자의 표피와 연장되고 밀접한 접촉을 위해 독립적인 첨부제로서 투여될 수 있다. 따라서, 활성 성분은, 예를 들어 문헌 [Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)]에서 일반적인 용어로 기재된 전리요법에 의해 첨부제로부터 전달될 수 있다.

[0202] 국소 투여에 적합한 약학적 화합물은 연고, 크림, 혼탁물, 로션, 분말, 용액, 페이스트, 젤, 스프레이, 에어로졸 또는 오일로서 제형화될 수 있다.

[0203] 눈 또는 다른 외부 조직, 예를 들어 입 및 피부의 치료를 위해, 제형물은 바람직하게는 국소 연고 또는 크림으로서 적용된다. 연고를 생성하기 위한 제형물의 경우, 활성 성분은 파라핀계 또는 수흔화성 크림 베이스 중 어느 하나와 함께 사용될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 제형화되어 수중유 크림 베이스 또는 유중수 베이스와의 크림을 생성할 수 있다.

[0204] 눈에 국소 적용하기에 적합한 약학적 제형물에는 활성 성분이 적합한 담체, 특히 수성 용매에 용해 또는 혼탁된 점안액이 포함된다.

[0205] 입에 국소 적용하기에 적합한 약학적 제형물에는 마름모꼴정제 (lozenge), 향정 및 구강세정제 (mouthwash) 가

포함된다.

[0206] 직장내 투여에 적합한 약학적 제형물은 좌제 또는 관장제 형태로 투여될 수 있다.

[0207] 담체 성분이 고체인 비강내 투여에 적합한 약학적 제형물은, 코담배 (snuff) 가 흡입되는 방식으로, 즉 코에 가까이 놓여진 분말을 함유하는 용기로부터 비강내 경로에 의해 빠르게 흡입함으로써 투여되는, 입자 크기가, 예를 들어 20 ~ 500 미크론 범위인 조분 (coarse powder) 을 포함한다. 담체 성분으로서의 액체와 함께 비강내 스프레이 또는 점비약으로서 투여하기에 적합한 제형물은 물 또는 오일 등의 활성 성분 용액을 포함한다.

[0208] 흡입 투여에 적합한 약학적 제형물은 에어로졸, 분무기 또는 취입기를 갖는 다양한 유형의 가압 디스펜서에 의해 생성될 수 있는 미립자 먼지 또는 미스트를 포함한다.

[0209] 질내 투여에 적합한 약학적 제형물은 페서리 (pessary), 탬폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼 (foam) 또는 스프레이 제형물로서 투여될 수 있다.

[0210] 비경구 투여에 적합한 약학적 제형물에는, 제형물이 치료될 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 항산화제, 완충제, 정균제 (bacteriostatic) 및 용질을 포함하는 수성 및 비수성 멸균 주사 용액; 및 혼탁 매질 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 혼탁물이 포함된다. 상기 제형물은 단일 투여량 또는 다중 투여량 용기, 예를 들어 밀폐된 앰플 및 바이알로 투여될 수 있으며, 냉동 건조 (동결건조) 상태로 보관될 수 있어, 사용직전에 멸균 담체 액체, 예를 들어 주사용수를 첨가하기만 하면 된다. 레시피에 따라 제조되는 주사 용액 및 혼탁물은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0211] 상기 구체적으로 언급된 구성성분에 부가하여, 상기 제형물들은 또한 특정 유형의 제형물에 대해 당업계에서 통상적인 기타 제제를 포함할 수 있음을 말할 것도 없다; 따라서, 예를 들어 경구 투여에 적합한 제형물은 향미제를 포함할 수 있다.

[0212] 상기 화합물의 치료적 유효량은, 예를 들어 동물의 연령 및 체중, 치료가 필요한 정확한 병태, 및 그 경증도, 제형물의 성질 및 투여 방법을 포함하는 다수의 인자에 따라 달라지며, 궁극적으로는 치료의 또는 치료 수의사에 의해 결정된다. 그러나, 종양 성장의 치료를 위한 본 발명에 따른 화합물의 유효량은 일반적으로 하루에 수용자 (포유류) 의 체중 1 kg 당 0.1 내지 100 mg, 특히 전형적으로는 하루에 체중 1 kg 당 1 내지 10 mg 범위이다. 따라서, 체중이 70 kg 인 성체 포유류에 대한 1 일 당 실제량은 통상적으로 70 내지 700 mg 인 반면에, 이 양은 1 일 당 단일 투여량으로서, 또는 통상적으로는 총 1 일 투여량이 동일해지도록 1 일 당 부분 투여량의 연속으로 (예를 들어, 2, 3, 4, 5 또는 6 회) 투여될 수 있다. 그 염 또는 용매화물, 또는 생리학적 기능적 유도체의 유효량은 그 자체로 본 발명에 따른 화합물의 유효량의 분율로서 결정될 수 있다. 유사한 투여량이 상기 언급된 다른 상태의 치료에 적합한 것으로 추정될 수 있다.

[0213] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물 및/또는 그 약학적으로 이용가능한 유도체, 용매화물 및 입체이성질체 (이들의 모든 비율의 혼합물을 포함함), 및 하나 이상의 추가 약제 활성 성분을 포함하는 약제에 관한 것이다.

[0214] 본 발명은 또한 하기의 개별 팩으로 이루어진 세트 (키트) 에 관한 것이다:

[0215] (a) 유효량의 본 발명에 따른 화합물 및/또는 그 약학적으로 이용가능한 유도체, 용매화물 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물,

[0216] 및

[0217] (b) 유효량의 추가 약제 활성 성분.

[0218] 상기 세트는 적합한 용기, 예컨대 박스, 개별 병, 백 (bag) 또는 앰플을 포함한다. 상기 세트는, 예를 들어 각각 유효량의 본 발명에 따른 화합물 및/또는 그 약학적으로 이용가능한 유도체, 용매화물 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물, 및 유효량의 용해된 또는 냉동건조된 형태의 추가 약제 활성 성분을 포함하는 개별 앰플들을 포함할 수 있다.

[0219] 표 1로부터의 약제는 바람직하게는, 그러나 배타적이지 않게, 본 발명에 따른 화합물과 조합된다.

표 1

암킬화 제제	Cyclophosphamide Busulfan Ifosfamide Melphalan Hexamethylmelamine Thiotepa Chloroambucil Dacarbazine Carmustine	Lomustine Procarbazine Altretamine Estramustine phosphate Mechloroethamine Streptozocin Temozolomide Semustine
백금 제제	Cisplatin Oxaliplatin Spiroplatin Carboxyphthalatoplatinum Tetraplatin Ornplatini Iproplatin	Carboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
항대사제	Azacytidine Gemcitabine Capecitabine 5-Fluorouracil Floxuridine 2-Chlorodesoxyadenosine 6-Mercaptopurine 6-Thioguanine Cytarabine 2-Fluorodesoxycytidine Methotrexate Idatrexate	Tomudex Trimetrexate Deoxycoformycin Fludarabine Pentostatin Raltitrexed Hydroxyurea Decitabine (SuperGen) Clofarabine (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) Ethynylcytidine (Taiho)
	Amsacrine	Rubitecan (SuperGen)

[0220]

국소이성화효소 억제제	Epirubicin	Exatecan mesylate
	Etoposide	(Daiichi)
	Teniposide	또는 Quinamed (ChemGenex)
	mitoxantrone	Gimatecan (Sigma-Tau)
	Irinotecan (CPT-11)	Diflomotecan (Beaufour-
	7-에틸-10-히드록시캄프토 테신	Ipsen
	Topotecan	TAS-103 (Taiho)
	Dexrazoxane (TopoTarget)	Elsamitruclin (Spectrum)
	Pixantrone (Novuspharrna)	J-107088 (Merck & Co)
	Rebeccamycin (Exelixis)	BNP-1350 (BioNumerik) 동족체 Dang) CKD-602 (Chong Kun KW-2170 (Kyowa Hakko)
	BBR-3576 (Novuspharrna)	
항종양 항생제	Dactinomycin (Actinomycin D)	Amonafide Azonafide
	Doxorubicin (Adriamycin)	Anthrapyrazole
	Deoxyrubicin	Oxantrazole
	Valrubicin	Losoxantrone
	Daunorubicin (Daunomycin)	Bleomycin sulfate
	Epirubicin	(Blenoxan)
	Therarubicin	Bleomycinic acid
	Idarubicin	Bleomycin A
	Rubidazon	Bleomycin B
	Plicamycin	Mitomycin C
	Porfiromycin	MEN-10755 (Menarini)
	Cyanomorpholinodoxo- rubicin	GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
	Mitoxantron (Novantron)	
세포 분열 저해제	Paclitaxel	SB 408075
	Docetaxel	(GlaxoSmithKline)
	Colchicine	E7010 (Abbott)
	Vinblastine	PG-TXL (Cell
	Vincristine	Therapeutics)

[0221]

	Vinorelbine Vindesine Dolastatin 10 (NCI) Rhizoxin (Fujisawa) Mivobulin (Warner-Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epothilone B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Cryptophycin 52 (Eli Lilly) Vinflunine (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatin A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-프로드리그 (OXiGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
아로마타아제 억제제	Aminoglutethimide Letrozole Anastrazole Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
티미딜레이트 합성 효소 억제제	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) Cofactor™ (BioKeys)
DNA 안타고니스트	Trabectedin (PharmaMar) Glufosfamide (Baxter International) International) Albumin + 32P (동위원소 용액) Thymectacin (NewBiotics)	Mafosfamide (Baxter) Apaziquone (Spectrum Pharmaceuticals) O6-benzylguanine (Paligent)

[0222]

	Edotreotide (Novartis)	
파네실 전이효소 억제제	Arglabin (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillyl alcohol (DOR BioPharma)
펌프 억제제	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar trihydrochloride (Eli Lilly) Biricodar dicitrate (Vertex)
히스톤 아세틸 전이효소 억제제	Tacedinaline (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethyl butyrate (Titan) Depsi peptide (Fujisawa)
금속단백질분해효소 억제제 리보뉴클레오시드 환원효소 억제제	Neovastat Laboratories Marimastat Biotech	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabine (Aventis) Didox (Molecules for Gallium maltolate (Titan) Health) Triapin (Vion)
TNF-알파 아고니스트/ 안타고니스트	Virulizin Therapeutics CDC-394 (Celgene)	(Lorus Revimid (Celgene))
엔도렐린-A 수용체 안타고니스트	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
레티노산수용체 아고니스트	Fenretinide (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
면역조절물질	인터페론 Oncophage (Antigenics)	Dexosome 치료 (Anosys) Pentrix (Australian Cancer)

[0223]

	GMK (Progenics) 선암종 백신 (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax 백신 (CTL Immuno) 흑색종 백신 (CTL Immuno) p21-RAS 백신 (GemVax)	Technology) JSF-154 (Tragen) 암 백신 (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
호르몬 및 안티호르몬 제제	Oestrogens Conjugated oestrogens Ethynodiolide Chlorotrianisene Idenestrol Hydroxyprogesterone caproate Medroxyprogesterone Testosterone Testosterone propionate Fluoxymesterone Methyltestosterone Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethasone	Prednisone Methylprednisolone Prednisolone Aminoglutethimide Leuprolide Goserelin Leuporelin Bicalutamide Flutamide Octreotide Nilutamide Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyoestradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
광역학 제제	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbide (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
티로신 키나아제 억제제	Imatinib (Novartis) Leflunomide(Sugen/Pharma)	Kahalide F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon)

[0224]

	cia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamine (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
각종 제제	SR-27897 (CCK-A 억제제, BCX-1777 (PNP 억제제, Sanofi-Synthelabo) BioCryst) Tocladesine (사이클락 AMP 아고니스트, 촉진제, Alfacell) Ribapharm) Galarubicin (RNA 합성 억 Alvocidib (CDK 억제제, 제제, Dong-A) Aventis) Tirapazamine (환원제, SRI CV-247 (COX-2 억제제, International) Ivy Medical) N-Acetylcysteine (환원제, P54 (COX-2 억제제, Zambon) Phytopharma) R-Flurbiprofen (NF-CapCell™ (CYP450 촉진제, kappaB 억제제, Encore) Bavarian Nordic) 3CPA (NF-kappaB 억제제, GCS-IOO (gal3 안타고니스 Active Biotech) 트, GlycoGenesys) Seocalcitol (비타민 D 수용 G17DT 면역원 (가스트린 체 아고니스트, Leo) 억제제, Aphanton) 131-I-TM-601 (DNA 안타 Efaproxiral (산소공급제, 고니스트, TransMolecular) Allos Therapeutics) Eflornithin (ODC 억제제, PI-88 (헤파라나아제 억제제, Progen) ILEX Oncology) Minodronic acid (파골세포	

[0225]

[0226]	Tesmilifen (히스타민 안타 억제제, Yamanouchi) 고니스트, YM BioSciences) Indisulam (p53 촉진제, 히스타민 (히스타민 H2 수 Eisai) 용체 아고니스트, Maxim) Aplidin (PPT 억제제, Tiazofurin (IMPDH 억제제, PharmaMar) Ribapharm) Rituximab (CD20 항체, Cilengitide (인테그린 안타 Genentech) 고니스트, Merck KGaA) Gemtuzumab (CD33 항체, SR-31747 (IL-1 안타고니 Wyeth Ayerst) 스트, Sanofi-Synthelabo) PG2 (조혈세포 프로모터, CCI-779 (mTOR 키나아제 Pharmagensis) 억제제, Wyeth) Immuno™ (트리클로란 구 Exisulind (PDE-V 억제제, 강세정제, Endo) Cell Pathways) Triacetyluridine(우리딘 CP-461 (PDE-V 억제제, 로드러그, Wellstat) Cell Pathways) SN-4071 (육종 제제, AG-2037 (GART 억제제, Signature BioScience) Pfizer) TransMID-107™ (항독소, WX-UK1 (플라스미노겐 활 KS Biomedix) 성제 억제제, Wilex) PCK-3145 (세포자멸 프로 PBI-1402 (PMN 촉진제, 모터, Procyon) ProMetic LifeSciences) Doranidazole (세포자멸 프 Bortezomib (프로테아제 억 레보터, Pola) 제제, Millennium) CHS-828 (세포독성제, Leo) SRL-172 (T-cell 촉진제, 트랜스-레티닌산 (분화제, SR Pharma) NIH) TLK-286 (글루타티온-S 전 MX6 (세포자멸 프로모터, 이효소 억제제, Telik) MAXIA) PT-100 (성장 인자 아고니 Apomine (세포자멸 프로모스트, Point Therapeutics) 터, ILEX Oncology) Midostaurin (PKC 억제제, Urocidin (세포자멸 프로모터, Novartis) Bioniche) Bryostatin-1 (PKC 촉진제, Ro-31-7453 (세포자멸 프 GPC Biotech) 로모터, La Roche) CDA-II (세포자멸 프로모터, Brostallicin (세포자멸 프로 Everlife) 모터, Pharmacia) SDX-101 (세포자멸 프로모터, Salmedix) Ceflatonin (세포자멸 프로모터, ChemGenex)
--------	---

[0227] 식 I 의 화합물은 바람직하게는 공지된 항암제와 조합된다:

[0228] 이들 공지된 항암제는 하기를 포함한다: 에스트로겐 수용체 조절제, 안드로겐 수용체 조절제, 레티노이드 수용체 조절제, 세포독성제, 항증식제, 프레닐 단백질 전이효소 저해제, HMG-CoA 환원효소 저해제, HIV 단백질분해 효소 저해제, 역전사효소 저해제 및 기타 혈관신생 저해제. 본 화합물은 방사선치료와 동일한 시점에서 투여하는 것이 특히 적합하다. 방사선치료와 병용하여 VEGF 를 저해하는 상승 효과는 당업계에 공지되어 있다 (WO 00/61186 참조).

[0229] "에스트로겐 수용체 조절제" 는 작용 기작과는 상관없이, 수용체에 에스트로겐이 결합하는 것을 방해 또는 저해하는 화합물을 지칭한다. 에스트로겐 수용체 조절제의 예에는 타목시펜, 랄록시펜, 이독시펜, LY353381, LY117081, 토레미펜, 풀베스트란트, 4-[7-(2,2-디메틸-1-옥소프로포시-4-메틸-2-[4-[2-(1-피페리디닐)에톡시]페닐]-2H-1-벤조페란-3-일]페닐-2,2-디메틸프로파노에이트, 4,4'-디히드록시벤조페논-2,4-디니트로페닐히드라존 및 SH646 이 포함되나 이에 제한되지는 않는다.

[0230] "안드로겐 수용체 조절제" 는 작용 기작과는 상관없이, 수용체에 안드로겐이 결합하는 것을 방해 또는 저해하는 화합물을 지칭한다. 안드로겐 수용체 조절제의 예에는 피나스테라이드 및 기타 5 α -환원효소 저해제, 널루타미드, 플루타미드, 바이칼루타미드, 리아로졸 및 아비라테론 아세테이트가 포함된다.

- [0231] "레티노이드 수용체 조절제"는 작용 기작과는 상관없이, 수용체에 레티노이드가 결합하는 것을 방해 또는 저해하는 화합물을 지칭한다. 이러한 레티노이드 수용체 조절제의 예에는 벡사로텐, 트레티노인, 13-시스-레티노산, 9-시스-레티노산, α -디플루오로메틸오르니틴, ILX23-7553, 트랜스-N-(4'-히드록시페닐)레틴아미드 및 N-4-카르복시페닐레틴아미드가 포함된다.
- [0232] "세포독성제"는 주로 세포 기능에 직접 작용하여 세포사를 야기하거나 또는 세포 축동을 방해 또는 저해하는 화합물, 예컨대 알킬화제, 중양 고사 인자, 층간삽입제, 마이크로튜블린 저해제 및 국소이성화효소 저해제를 지칭한다.
- [0233] 세포독성제의 예에는 티라파지민, 세르테네프, 카켁틴, 이포스파미드, 타소네르민, 로니다민, 카르보플라틴, 알트레타민, 프레드니무스틴, 디브로모돌시톨, 라니무스틴, 포테무스틴, 네다플라틴, 옥살리플라틴, 테모졸로미드, 헵타플라틴, 에스트라무스틴, 임프로술판-토실레이트, 트로포스파미드, 니무스틴, 디브로스피듐클로라이드, 푸미테파, 로바플라틴, 사트라플라틴, 프로페로마이신, 시스플라틴, 이로풀렌, 텍시포스파미드, 시스-아민디클로로(2-메틸피리딘)백금, 벤질구아닌, 글루포스파미드, GPX100, (트랜스, 트랜스, 트랜스)비스-뮤-(헥산-1,6-디아민)-뮤-[디아민-백금(II)]비스[디아민(클로로)백금(II)]-테트라클로라이드, 디아리지디닐스페르민, 비소 트리옥시드, 1-(11-도데실아미노-10-히드록시운데실)-3,7-디메틸잔틴, 조루비신, 이다루비신, 다우노루비신, 비산트伦, 미톡산트론, 피라루비신, 피나피데, 발루비신, 암루비신, 안티네오플라스톤, 3'-데아미노-3'-모르폴리노-13-데옥소-10-히드록시카르미노마이신, 아나마이신, 갈라루비신, 엘리나피데, MEN10755 및 4-데메톡시-3-데아미노-3-아지리디닐-4-메틸술포닐-다우노루비신 (WO 00/50032 참조)이 포함되나 이에 제한되지는 않는다.
- [0234] 마이크로튜블린 저해제의 예에는 파클리탁셀, 빈데신-술페이트, 3',4'-디데히드로-4'-데옥시-8'-노르빈칼류코브라스틴, 도세탁솔, 리죽신, 돌라스타틴, 미보불린-이세티오네이트, 아우리스타틴, 세마도틴, RPR109881, BMS184476, 빈플루닌, 크립토피신, 2,3,4,5,6-펜타플루오로-N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)벤젠술폰아미드, 무수빈블라스틴, N,N-디메틸-L-발릴-L-발릴-N-메틸-L-발릴-L-프롤릴-L-프롤린-t-부틸아미드, TDX258 및 BMS188797이 포함된다.
- [0235] 국소이성화효소 저해제의 일부 예는 토포테칸, 히캅타민, 이리노테칸, 루비테칸, 6-에톡시프로피오닐-3',4'-0-액소벤질리텐카르트류신, 9-메톡시-N,N-디메틸-5-니트로페라졸로[3,4,5-k1]아크리딘-2-(6H)프로판아민, 1-아미노-9-에틸-5-플루오로-2,3-디히드로-9-히드록시-4-메틸-1H,12H-벤조[데]페라노[3',4':b,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-10,13(9H,15H)-디온, 루르토테칸, 7-[2-(N-이소프로필아미노)에틸]-(20S)-캄프토테신, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, 에토포시드포스페이트, 테니포시드, 소부족산, 2'-디메틸아미노-2'-데옥시에토포시드, GL331, N-[2-(디메틸아미노)에틸]-9-히드록시-5,6-디메틸-6H-페리도[4,3-b]카르바졸-1-카르복사미드, 아술라크린, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(디메틸아미노)에틸]-N-메틸아미노]에틸]-5-[4-히드록시-3,5-디메톡시페닐]-5,5a,6,8,8a,9-헥소히드로푸로(3',4':6,7)나프토(2,3-d)-1,3-디옥솔-6-온, 2,3-(메틸렌디옥시)-5-메틸-7-히드록시-8-메톡시벤조[c]페난트리디늄, 6,9-비스[(2-아미노에틸)아미노]벤조[g]이소퀴놀린-5,10-디온, 5-(3-아미노프로필아미노)-7,10-디히드록시-2-(2-히드록시에틸아미노메틸)-6H-페라졸로[4,5,1-데]아크리딘-6-온, N-[1-[2-(디에틸아미노)에틸아미노-7-메톡시-9-옥소-9H-티옥산텐-4-일메틸]포름아미드, N-(2-(디메틸아미노)에틸)아크리딘-4-카르복사미드, 6-[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-히드록시-7H-인데노[2,1-c]퀴놀린-7-온 및 디메스나이다.
- [0236] "항증식제"에는 안티센스 RNA 및 DNA 올리고뉴클레오티드, 예컨대 G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 및 INX3001, 및 항대사물질, 예컨대 에노시타빈, 카모푸르, 테가푸르, 펜토스타틴, 독시플루리딘, 트리메트렉세이트, 플루다라빈, 카켁시타빈, 갈록시타빈, 시타라빈-옥포스페이트, 포스테아빈 나트륨 수화물, 랄티트렉세드, 팔티트렉시드, 에미테푸르, 티아조푸린, 데시타빈, 놀라트렉세드, 페메트렉세드, 벨자라빈, 2'-데옥시-2'-메틸리멘시티딘, 2'-플루오로메틸렌-2'-데옥시시티딘, N-[5-(2,3-디히드로벤조푸릴)술포닐]-N'-(3,4-디클로로페닐)우레이, N6-[4-데옥시-4-[N2-[2(E),4(E)-테트라데카디에노일]글리실아미노]-L-글리세로-B-L-만노헵토페라노실]아데닌, 아플리딘, 엑테인아시딘, 트록사시타빈, 4-[2-아미노-4-옥소-4,6,7,8-테트라히드로-3H-페리미디노[5,4-b][1,4]티아진-6-일-(S)에틸]-2,5-티에노일-L-글루탐산, 아미노프테린, 5-플루오로우라실, 알라노신, 11-아세틸-8-(카르바모일옥시메틸)-4-포르밀-6-메톡시-14-옥사-1,11-디아자테트라시클로(7.4.1.0.0)테트라데카-2,4,6-트리엔-9-일아세트산 에스테르, 스와인소닌, 로메트렉솔, 텍스라족산, 메티오닌분해효소, 2'-시안-2'-데옥시-N4-팔미토일-1-B-D-아라비노푸라노실 시토신 및 3-아미노페리딘-2-카르복스알데히드-티오세미카르바존이 포함된다. "항증식제"는 또한 트拉斯투주맙과 같은 "혈관신생 저해제" 하에 나열된 것과는 다른 성장 인자에 대한 모노클로날 항체, 및 재조합 바이러스-중재된 유전자 전이를 통해 전달될 수 있는 종양 억제유전자, 예컨대

p53 이 포함된다 (예를 들어, 미국 특허 번호 6,609,134 참조).

[0237] 종양 및/또는 종양 질환의 치료 및 예방을 위한 및 암 질환의 예방을 위한 식 I 의 화합물의 용도가 특히 바람직하다.

[0238] 종양은 바람직하게는 편평 상피, 방광, 위, 신장, 두경부, 식도, 자궁경부, 갑상선, 장, 간, 뇌, 전립선, 비뇨기관, 림프계, 위, 후두 및/또는 폐의 종양의 군으로부터 선택된다.

[0239] 나아가 바람직하게는, 종양은 폐 선암종, 소세포 폐 암종, 췌장암, 난소 암종, 아교모세포종, 결장 암종 및 유방 암종 군으로부터 선택된다.

[0240] 또한, 혈액 및 면역계 종양의 치료, 바람직하게는 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병 및/또는 만성 림프성 백혈병의 군으로부터 선택된 종양의 치료를 위한 용도가 바람직하다.

[0241] 또 다른 양태에서, 본 발명은 항증식제와 조합된 식 (I) 의 화합물을 투여함으로써 종양, 예컨대 암을 앓는 환자의 치료를 포함한다. 적합한 항증식제는 표 1에 제시된 것들을 포함한다.

[0242] 상기 및 하기에, 모든 온도는 °C로 지시된다. 하기 실시예에서, "종래의 워크-업 (work-up)"은 하기를 의미한다: 필요에 따라 물을 첨가하고, 필요에 따라 최종 생성물의 구성에 따라 pH를 2 내지 10의 수치로 조정하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄으로 추출하고, 상을 분리하고, 유기상을 황산나트륨상에서 건조 및 증발시키고, 그 생성물을 실리카 겔상의 크로마토그래피에 의해 및/또는 결정화에 의해 정제함. Rt 값은 언급된 용리액을 사용하는 HPLC로 측정된다.

[0243] 질량 분석법 (MS): EI (전자 충격 이온화) M⁺

[0244] FAB (고속 원자 충격법) (M+H)⁺

[0245] ESI (전자분무 이온화) (M+H)⁺

[0246] APCI-MS (대기압 화학적 이온화-질량 분석기) (M+H)⁺.

[0247] 분석 HPLC 및 LC/MS 방법

[0248] A HPLC 방법: 1_100_2 Speed (기기: LaChrom)

[0249] 컬럼: Chromolith Performance RP18e 100-3mm

[0250] 유속: 2 ml/분 (펌프: L-7100)

[0251] 용매 A: 물 + 0.01% 의 TFA

[0252] 용매 B: 아세토니트릴 + 0.01% 의 TFA

[0253] 파장: 220 nm (검출기: L-7455)

[0254] 구배: 0-0.2 분. 100% 의 A, 0.2 - 3.7 분. B 100% 까지, 3.7 - 4.4 분. 100% 의 B, 4.5 - 5.0 분. 100% 의 A

[0255] B HPLC/MS 방법: SOP 2222 (기기: Waters)

[0256] 컬럼: Chromolith Flash RP18e 25-2mm

[0257] 유속: 2.4 ml/분 (펌프: Waters 1525 Binary HPLC Pump)

[0258] 용매 A: 물 + 0.01% 의 TFA

[0259] 용매 B: 아세토니트릴 + 0.01% 의 TFA

[0260] 파장: 254 nm (검출기: Waters 2488 Mux-UV Detector)

[0261] 구배: 0 - 8 분 2%에서 100%의 B.

[0262] C LC-MS 방법: polar.M (기기: Agilent 1100 Series)

[0263] 컬럼: Chromolith Speed Rod RP18e-50-4.6

- [0264] 유속: 2.4 ml/분
- [0265] 용매 A: 물 + 0.05% 의 HCOOH
- [0266] 용매 B: 아세토니트릴 + 0.04% 의 HCOOH
- [0267] 파장: 220 nm
- [0268] 구배: 0-2.8 분: 4% 의 B에서 100% 의 B, 2.8-3.3 분: 100% 의 B
- [0269] D HPLC 방법: 1_100_2 (기기): LaChrom®
- [0270] 컬럼: Chromolith Performance RP18e 100-3mm
- [0271] 유속: 2 ml/분 (펌프: L-7100)
- [0272] 용매 A: 물 + 0.05% 의 CHOOH
- [0273] 용매 B: 아세토니트릴 + 0.04% 의 CHOOH
- [0274] 파장: 220 nm (검출기: L-7455)
- [0275] 구배: 0 - 0.2 분: 99% 의 A, 0.2 - 3.8 분: 99% 의 A --> 100% 의 B,
- [0276] 3.8 - 4.4 분: 100% 의 B, 4.4 - 4.5 분: 100% 의 B --> 99% 의 A,
- [0277] 4.5 - 5.1 분: 99% 의 A
- [0278] E HPLC/MS 방법 (극성) (기기): Agilent 1100 Series
- [0279] 용매 A: 물 + 0.05% 의 포름산
- [0280] 용매 B: 아세토니트릴 + 0.04% 의 포름산
- [0281] 유속: 2.4 ml/분, 파장: 220 nm
- [0282] 구배: 0.0 분 4% 의 B
- [0283] 2.8 분 100% 의 B
- [0284] 3.3 분 100% 의 B
- [0285] 3.4 분 4% 의 B
- [0286] 컬럼: Chromolith®
Speed ROD RP-18e 50-4.6 mm
- [0287] F SFC 방법 (ChiracelOJ-H 20%MOH) (기기): Berger Instruments
- [0288] 용매: 이산화탄소 + 20% 의 메탄올
- [0289] 유속: 5 ml/분, 파장: 220 nm
- [0290] 구배: 등용매
- [0291] 컬럼: ChiracelOJ-H
- [0292] G HPLC/MS 방법 (DMSO) (기기): Agilent 1100 Series
- [0293] 용매 A: 물 + 0.05% 의 포름산
- [0294] 용매 B: 아세토니트릴 + 0.04% 의 포름산
- [0295] 유속: 2.4 ml/분, 파장: 220 nm
- [0296] 구배: 0.0 분 5% 의 B
- [0297] 0.5 분 5% 의 B

- [0298] 2.8 분 100% 의 B
- [0299] 3.5 분 100% 의 B
- [0300] 단지 0.8 분부터 보고되는 피크를 나타냄
- [0301] 컬럼: Chromolith®
Speed ROD RP-18e 50-4.6 mm
- [0302] H HPLC/MS 방법 (DMSO) (기기): PDA 및 ELSD 를 포함한 Waters Acquity UPLC®,
, 및 Waters SQD (ESI+/- 및 APCI +/-)
- [0303] 용매 A: 99.9% 의 아세토니트릴 + 0.1% 의 TFA
- [0304] 용매 B: 99.9% 의 물 + 0.1% 의 TFA
- [0305] 유속: 2 ml/분, 파장: 256 nm
- [0306] 구배: 0.0 분 95% 의 B
- [0307] 8.0 분 0% 의 B
- [0308] 8.1 분 90% 의 B
- [0309] 8.5 분 95% 의 B
- [0310] 11.0 분 95% 의 B
- [0311] 컬럼: Waters XBridge™ C8 3.5 μm; 4.6 x 50 mm 컬럼;
- [0312] 파트 번호 186003053
- [0313] I HPLC/MS 방법 (DMSO) (기기): Waters 1525 Binary HPLC Pump, Waters In-Line Degasser AF, Waters 2777 Sample Manager, Waters 2488 Mux-UV Detector, Waters 2420 ELS Detector, Waters ZQ-MUX)
- [0314] 용매 A: 99.9% 의 아세토니트릴 + 0.1% 의 포름산
- [0315] 용매 B: 99.9% 의 물 + 0.1% 의 포름산
- [0316] 유속: 0.8 ml/분, 파장: 254 nm
- [0317] 구배: 0.0 분 95% 의 B
- [0318] 1.7 분 0% 의 B
- [0319] 3.0 분 0% 의 B
- [0320] 3.01 분 100% 의 B
- [0321] 6.25 분 95% 의 B
- [0322] 컬럼: Chromolith®
Flash RP-18e (25-2mm)
- [0323] 분류 HPLC 방법: 1_10_10_50
- [0324] (기기): Agilent 1100 Series)
- [0325] 컬럼: Chromolith Prep Rod RP18e
- [0326] 유속: 50 ml/분
- [0327] 용매 A: 물 + 0.1% 의 TFA
- [0328] 용매 B: 아세토니트릴 + 0.1% 의 TFA

- [0329] 파장: 220 nm
- [0330] 구배: 10 분간 1에서 10%의 아세토니트릴, 2에서 11분까지 수합
- [0331] **분류 HPLC 방법: 25_50_10**
- [0332] (기기): Agilent 1100 Series)
- [0333] 컬럼: Chromolith Prep Rod RP18e
- [0334] 유속: 50 ml/분
- [0335] 용매 A: 물 + 0.1%의 TFA
- [0336] 용매 B: 아세토니트릴 + 0.1%의 TFA
- [0337] 파장: 220 nm
- [0338] 구배: 2분간 1에서 25%의 아세토니트릴, 2에서 10분 아세토니트릴 50%까지, 2에서 11분까지 수합
- [0339] **분류 HPLC 방법: 30_60_10**
- [0340] (기기): Agilent 1100 Series)
- [0341] 컬럼: Chromolith Prep Rod RP18e
- [0342] 유속: 50 ml/분
- [0343] 용매 A: 아세토니트릴 + 0.1%의 TFA
- [0344] 용매 B: 물 + 0.1%의 TFA
- [0345] 파장: 220 nm
- [0346] 구배: 2분간 1 - 30%의 아세토니트릴, 2에서 8분 아세토니트릴 60%까지, 2분에서 11분까지 수합
- [0347] **분류 HPLC 방법 20_40_10**
- [0348] (기기): Agilent 1100 Series)
- [0349] 컬럼: Chromolith Prep Rod RP18e
- [0350] 유속: 50 ml/분
- [0351] 용매 A: 아세토니트릴 + 0.1%의 TFA
- [0352] 용매 B: 물 + 0.1%의 TFA
- [0353] 파장: 220 nm
- [0354] 구배: 1 - 20%의 아세토니트릴 2분간, 20 - 40%의 아세토니트릴 추가적인 8분간, 2분에서 11분까지 수합
- [0355] **분류 HPLC 방법: 방법 5_70_10**
- [0356] (기기): Agilent 1100 Series)
- [0357] 컬럼: Chromolith Prep Rod RP18e
- [0358] 유속: 50 ml/분
- [0359] 용매 A: 아세토니트릴 + 0.1%의 포름산
- [0360] 용매 B: 물 + 0.1%의 포름산
- [0361] 파장: 220 nm
- [0362] 구배: 5 - 70%의 ACN 15분간
- [0363] **분류 HPLC 방법: 1_60_10**
- [0364] (기기): Agilent 1100 Series)

- [0365] 컬럼: Chromolith Prep Rod RP18e
- [0366] 유속: 50 ml/분
- [0367] 용매 A: 아세토니트릴 + 0.1% 의 포름산
- [0368] 용매 B: 물 + 0.1% 의 포름산
- [0369] 파장: 220 nm
- [0370] 구배: 1 - 60% 의 ACN 16 분간
- [0371] **분취 HPLC 방법: 25_50_10_50ml.empfind_o_equi.M**
- [0372] (기기: Agilent 1100 Series)
- [0373] 컬럼: Chromolith Prep Rod RP18e
- [0374] 유속 50 ml/분
- [0375] 용매 A: 아세토니트릴 + 0.1% 의 TFA
- [0376] 용매 B: 물 + 0.1% 의 TFA
- [0377] 파장: 220 nm
- [0378] 구배: 1- 25% 2 분간, 25- 50% 의 용매 B 8 분간, 2-11 분까지 수합
- [0379] **분취 HPLC 방법: 15_35_10_50ml_normal_o_equi.M**
- [0380] (기기: Agilent 1100 Series)
- [0381] 컬럼: Chromolith Prep Rod RP18e
- [0382] 유속: 50 ml/분
- [0383] 용매 A: 아세토니트릴 + 0.1% 의 TFA
- [0384] 용매 B: 물 + 0.1% 의 TFA
- [0385] 파장: 220 nm
- [0386] 구배: 1 - 15% 의 ACN 2 분간, 15 - 35% 의 ACN 8 분간, 2 분에서 11 분까지 수합
- [0387] **Companion 방법 1:**
- [0388] RediSep 컬럼: 40 g 의 실리카
- [0389] 검출 파장: 254 nm
- [0390] 유속: 40 ml/분
- [0391] 컨디셔닝 (Conditioning) - 부피: 120.0 ml
- [0392] 작동 시간 30.0 분
- [0393] 용리액 A: A1 시클로헥산

[0394]

용액 B: B1 에틸 아세테이트

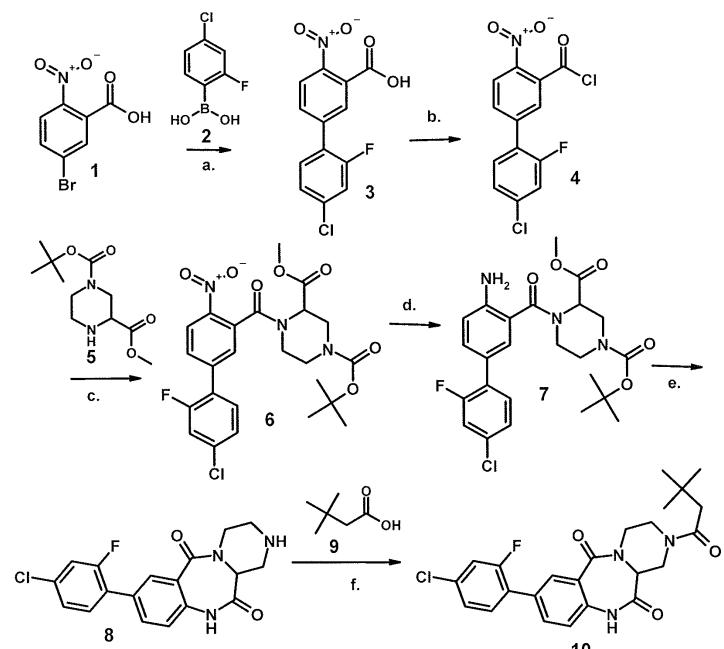
기간	B의 %	용액 B
0.0	0.0	B1 에틸 아세테이트
1.3	0.0	B1 에틸 아세테이트
18.7	50.0	B1 에틸 아세테이트
4.0	50.0	B1 에틸 아세테이트
0.0	50.0	B1 에틸 아세테이트
5.0	50.0	B1 에틸 아세테이트
1.0	50.0	B1 에틸 아세테이트

[0395]

[0396] 실시예 1

[0397]

7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 ("10")의 제조



[0398]

a. 4'-클로로-2'-플루오로-4-니트로바이페닐-3-카르복실산 (3)의 제조

[0400]

우선, 10 ml의 물 및 120 ml의 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 중의 2.5 g (10 mmol)의 출발 물질 1, 1.8 g (10 mmol)의 출발 물질 2 및 2.9 g (35 mmol)의 탄산수소나트륨을 100 ml 다중구 (multinecked) 플라스크에 도입시키고, 상기 플라스크를 질소로 플러싱 (flushing) 한다. 이후, 0.5 g (0.4 mmol)의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)을 첨가하고, 반응 혼합물을 90 °C에서 14 시간 동안 가열한다. 용액을 pH 4로 산성화시키고, 용매를 제거한다. 그 잔류물을 60 ml의 수증에서 추하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 수합한 유기상을 물로 세정하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 용매를 제거한다. 남아있는 고체 잔류물을 아세토니트릴과 함께 교반하고, 흡입으로 여과해내고, 건조시켜 백색 결정으로서 생성물 (900 mg, 3 mmol, 수율 31%)을 수득한다 (질량: $[M^+ - OH] = 278$; RT 2.96 분, HPLC 방법 1_100_2_Speed).

[0401]

b. 4'-클로로-2'-플루오로-4-니트로바이페닐-3-카르보닐 클로라이드 (4)의 제조

[0402]

우선, 출발 물질 3 (900 mg, 3 mmol)을 30 ml의 디클로로메탄 중에 도입시킨다. 이후, 1.4 ml (16 mmol)의 옥살릴 클로라이드 및 한 방울의 DMF를 교반하에 첨가한다.

[0403]

상기 혼합물을 14 시간 동안 교반한다. 용매를 증류해내고, 결정성 잔류물 (900 mg, 2.9 mmol, 94%)을 추가 정

제 없이 추가로 반응시킨다.

[0404] c. 1-tert-부틸 3-메틸 4-(4'-클로로-2'-플루오로-4-니트로바이페닐-3-카르보닐)피페라진-1,3-디카르복실레이트
(6) 의 제조

[0405] 우선, 20 ml 의 디클로로메탄 중의 출발 물질 5 (708 mg, 2.9 mmol) 를 적하 깔때기, 온도계 및 N₂ 주입구 투브를 포함하는 50 ml 다중구 플라스크 중에 도입시키고, 1.7 ml 의 DIPEA 를 첨가한다. 용액을 0 °C 로 냉각하고, 10 ml 의 디클로로메탄 중의 900 mg (3 mmol) 의 출발 물질 4 의 용액을 교반하에 15 분의 기간에 걸쳐 첨가한다. 이후, 얼음 배쓰 (bath) 를 제거하고, 상기 혼합물을 추가적인 1 시간 동안 교반한다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 유기상을 분리해내고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 용매를 제거한다. 그 잔류물을 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카-겔 컬럼을 통해 흡수하여 여과하고, 그 여과물을 증발건조시킨다. 목적하는 생성물 6 을 고체로서 수율 80% (1.5 g, 2.3 mmol) 로 수득한다 (질량: [M⁺-(^tBu)] = 266; RT 3.44 분, HPLC 방법 1_100_2_Speed).

[0406] d. 1-tert-부틸 3-메틸 4-(4-아미노-4'-클로로-2'-플루오로바이페닐-3-카르보닐)피페라진-1,3-디카르복실레이트
(7) 의 제조

[0407] 출발 물질 6 (1.5 g, 2.3 mmol) 을 1 g 의 5% Pd/C (50.5% 의 물) 를 사용하여 200 ml 의 메탄올 중에 수소화시킨다. 촉매를 여과해내고, 용매를 제거한다. 생성물 7 (1.3 g, 2.3 mmol, 92%) 을 추가 정제 없이 추가로 반응시킨다.

[0408] e. 7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 (8) 의 제조

[0409] 출발 물질 7 (1.3 g, 3 mmol) 을 40 ml 의 빙초산 중에 110 °C 에서 3 시간 동안 교반한다. 이어서, 디옥산 중의 50 ml 의 4 N HCl 을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 추가적인 3 시간 동안 교반한다. 상기 혼합물을 증발건조시키고, 그 잔류물을 수중에 용해시키고, 1 N NaOH 를 사용하여 pH 를 9 로 조정하고, 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 추출한다. 수합한 유기상을 물로 세정하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 그 여과물을 증발건조시킨다. 그 잔류물을 20 ml 의 메탄올 중에 용해시킨다. 150 ml 의 디에틸 에테르를 첨가함으로써 목적하는 생성물 8 (530 mg, 1.5 mmol, 77%) 을 무색 결정으로서 수득한다 (질량 [M⁺] = 360; RT 2.48 분, HPLC 방법 1_100_2_Speed).

[0410] f. 7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 (10) 의 제조

[0411] 출발 물질 8 (100 mg, 0.3 mmol) 및 3,3-디메틸부티르산 9 (32.3 mg, 0.3 mmol) 를 1 ml 의 DMF 중에 용해시킨다. 63.3 mg (0.33 mmol) 의 DAPECI 및 50.5 mg (0.33 mmol) 의 HOBT 수화물을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반한다. 용매를 제거하고, 그 잔류물을 HPLC 장치 (방법 30-60-10; 50 ml/분) 를 통해 정제함으로써 무정형 고체로서 목적하는 생성물 10 (28 mg, 수율 21%, 함량 94%) 을 수득한다 (질량: [M⁺] = 458; RT 3.35 분, HPLC 방법 1_100_2_Speed);

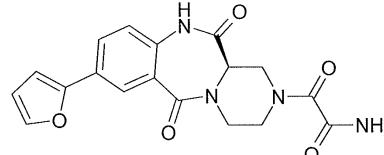
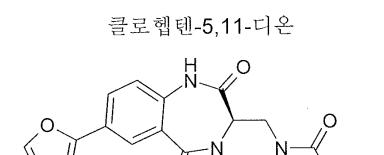
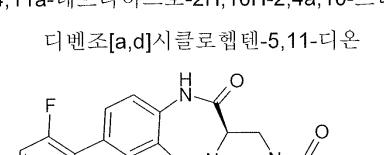
[0412] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.64 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.4, 1H), 7.24 (d, J = 8.5, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.23 - 3.86 (m, 2H), 3.84 - 3.71 및 3.65 (2 x m, 2H), 3.60 - 3.41 (m, 2H), 2.40 - 2.14 (m, 2H), 1.01 (m, 9H).

[0413]

하기 화합물을 유사하게 수득한다.

화합물 번호	명명 및/또는 구조	HPLC 방법; 체류 시간 [분]
"A1"	(R)-7-(4-클로로페닐)-2-((S)-2-히드록시-2-페닐아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	B; 1.61
"A2"	2-[(R)-7-(2-플루오로페닐)-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-일]-2-옥소아세트아미드 	B; 1.45
"A3"	(R)-2-((S)-2-히드록시-2-페닐아세틸)-7-(티오펜-2-일)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵тен-5,11-디온 	B; 1.55

[0414]

"A4"	2-((R)-7-푸란-2-일-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-일)-2-옥소아세트아미드 	B; 1.34
"A5"	(R)-7-(4-클로로페닐)-2-((R)-티아졸리딘-4-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	A; 2.45
"A6"	(R)-7-푸란-2-일-2-(2-히드록시아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	B; 1.35
"A7"	(R)-2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	A; 3.11

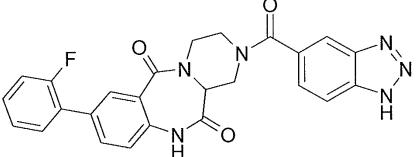
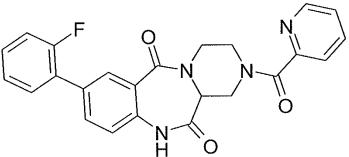
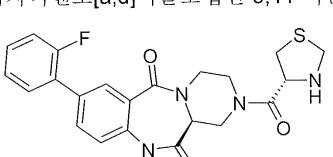
[0415]

"A8"	(R)-2-(2-하이드록시아세틸)-7-티오펜-2-일-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온	B; 1.3
"A9"	(R)-7-(4-클로로페닐)-2-(4-디 메틸아미노벤조일)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온	B; 1.71
"A10"	(R)-7-(2-플루오로페닐)-2-((R)-티아졸리딘-4-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온	A; 2.47

[0416]

"A11"	(R)-2-(3-플루오로벤조일)-7-(4-메톡시페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	B; 1.59
"A12"	7-(2-플루오로페닐)-2-((R)-티아졸리딘-4-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	A; 2.47
"A13"	2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	A; 3.11

[0417]

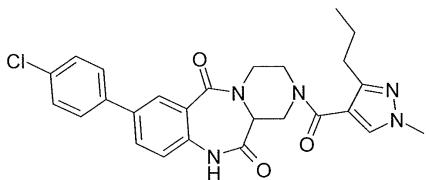
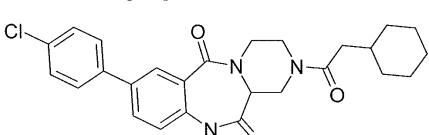
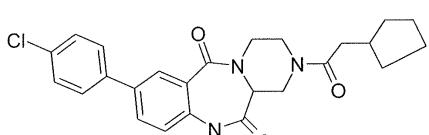
"A14"	2-(1H-벤조트리아졸-5-카르보닐)-7-(2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	A; 2.75
"A15"	7-(2-플루오로페닐)-2-(파리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	A; 2.77
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.67 및 10.55 (s, 1H), 8.87 및 8.79 (2 × d, J = 5.0, 1H), 8.41 및 8.25 (2 × t, J = 7.8, 1H), 8.16 – 7.70 (m, 4H), 7.57 (t, J = 7.1, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.37 – 7.20 (m, 3H), 4.59 – 3.65 (m, 9H) [화전이성질체 혼합물]		
"A16"	(S)-7-(2-플루오로페닐)-2-((R)-티아졸리딘-4-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	A; 2.47

"A17"	(S)-2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	A; 3.11
"A18"	2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(4-트리플루오로메틸페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	A; 3.4
"A19"	7-(3,5-디클로로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	A; 3.51

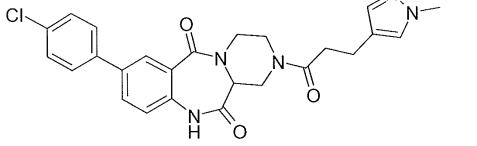
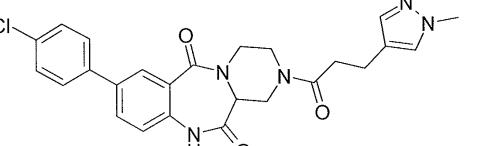
[0419]

"A20"	7-(2-플루오로페닐)-2-(3-페리딘-2-일프로파오닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	A; 2.45
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.65 (m, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.30 (br. s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 2H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 8.5, 3.0, 1H), 4.40 – 2.53 (m, 11H) [회전이성질체 혼합물]	
"A21"	7-(4-클로로페닐)-2-((S)-페리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	A; 2.43
"A22"	7-(4-클로로페닐)-2-(2-메탄슬포닐아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	A; 2.63

[0420]

'H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.66 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 8.4, 2.3, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.5, 2H), 7.24 (dd, J = 8.5, 3.7, 1H), 4.45 – 3.42 (m, 9H), 3.12 (m, 3H) [회전이성질체 혼합물]		
"A23"	7-(4-클로로페닐)-2-(1-메틸-3-프로필-1H-파라졸-4-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	A; 3.07
"A24"	7-(4-클로로페닐)-2-(2-시클로헥실아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	A; 3.47
"A25"	7-(4-클로로페닐)-2-(2-시클로펜틸아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	A; 3.37

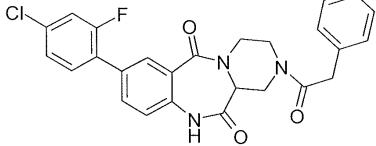
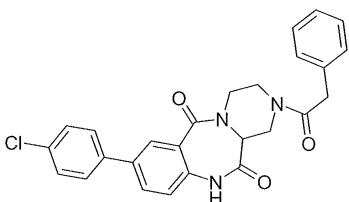
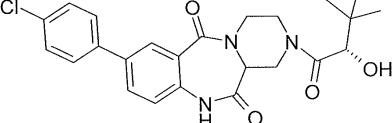
[0421]

"A26"	7-(4-클로로페닐)-2-[3-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)- 프로피오닐]-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H- 2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	A; 2.92
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.62 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 8.4, 2.3, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 2H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 4.35 – 4.27 (m, 1H), 4.21 – 3.43 (m, 9H), 2.78 – 2.52 (m, 4H)	
"A27"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(2-티오펜-3-일아세틸)- 1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리 아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	A; 3.26
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.69 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 – 7.68 (m, 1H), 7.67 – 7.52 (m, 2H), 7.49 – 7.37 (m, 2H), 7.32 – 7.20 (m, 2H), 7.07 – 6.96 (m, 1H), 4.39 – 3.43 (m, 9H)	

[0422]

"A28"	<p>7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(2-시클로프로필아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온</p>	A; 3.13
	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.65 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4, 1H), 7.67 – 7.53 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 8.3, 1.6, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 2.7, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.18 – 3.91 (m, 2H), 3.83 – 3.38 (m, 4H), 2.45 – 2.16 (m, 2H), 1.06 – 0.92 (m, 1H), 0.50 – 0.39 (m, 2H), 0.18 – 0.05 (m, 2H)	
"A29"	<p>7-(4-클로로페닐)-2-(2-피리딘-2-일아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온</p>	A; 2.62
"A30"	<p>7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(2-피리딘-2-일아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온</p>	A; 2.61

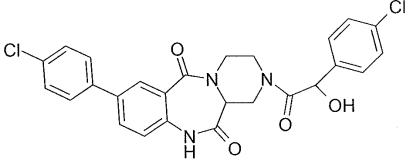
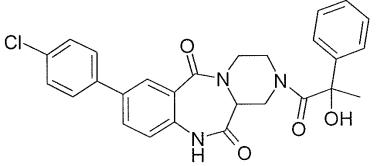
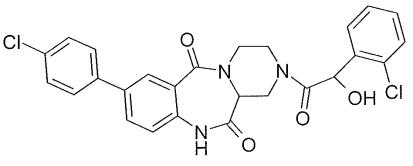
[0423]

"A31"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-페닐아세틸-1,3,4,11a-테트라하드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	A; 3.29
"A32"	7-(4-클로로페닐)-2-페닐아세틸-1,3,4,11a-테트라하드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D, 3.21
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.71 – 10.58 (m, 1H), 8.01 (dd, J = 5.8, 2.3, 1H), 7.86 (ddd, J = 8.2, 5.9, 2.3, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.5, 2H), 7.33 – 7.15 (m, 6H), 4.36 – 3.42 (m, 9H) [회전이성질체 혼합물]		
"A34"	7-(4-클로로페닐)-2-((S)-2-히드록시-3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.11

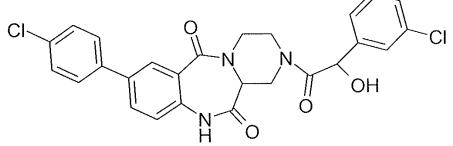
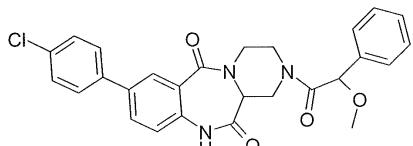
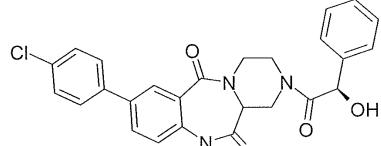
[0424]

'H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.64 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.93 – 7.82 (m, 1H), 7.77 – 7.49 (m, 5H), 7.23 (m, 1H), 4.83 – 3.36 (m, 8H), 1.01 – 0.79 (m, 9H) [회전이성질체 혼합물]		
"A35"	7-(4-클로로페닐)-2-(2-옥소-2-페닐아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.35
"A36"	7-(4-클로로페닐)-2-(티아졸-4-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 2.93
'H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.60 (m, 1H), 9.16 (m, 1H), 8.24 (d, J = 1.9, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.5, 2H), 7.52 (d, J = 8.5, 2H), 7.20 (m, 1H), 4.51 – 4.23 (m, 2H), 4.18 – 3.58 (m, 5H)		
"A37"	2-(5-아미노-2-메틸티아졸-4-카르보닐)-7-(4-클로로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.11

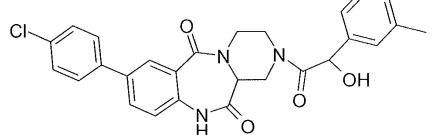
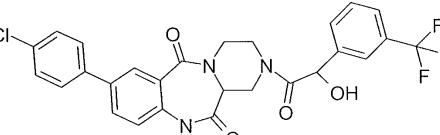
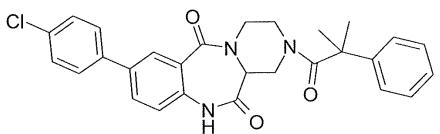
[0425]

"A38"	7-(4-클로로페닐)-2-[2-(4-클로로페닐)-2-히드록시아세틸]-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.25
"A39"	7-(4-클로로페닐)-2-(2-히드록시-2-페닐프로파오닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.16
"A40"	7-(4-클로로페닐)-2-[2-(2-클로로페닐)-2-히드록시아세틸]-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.22

[0426]

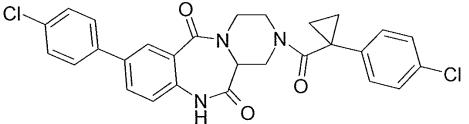
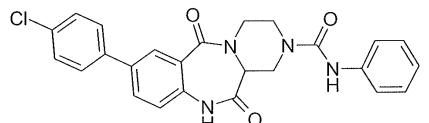
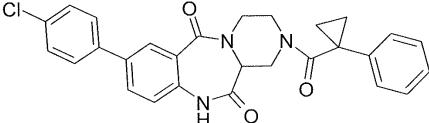
"A41"	7-(4-클로로페닐)-2-[2-(3-클로로페닐)-2-히드록시아세틸]-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.22
"A42"	7-(4-클로로페닐)-2-(2-메톡시-2-페닐아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.14
"A43"	7-(4-클로로페닐)-2-((R)-2-히드록시-2-페닐아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.13

[0427]

"A44"	7-(4-클로로페닐)-2-(2-히드록시)-2-m-톨릴아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.24
"A45"	7-(4-클로로페닐)-2-[2-히드록시]-2-(3-트리플루오로-메틸페닐)아세틸]-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.35
"A46"	7-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸-2-페닐프로파오닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 346

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.01 – 7.91 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 8.5, 2.2, 1H), 7.81 – 7.68 (m, 3H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 3H), 7.18 (m, 3H), 4.43 – 3.58 (m, 7H), 0.92 (m, 6H)

[0428]

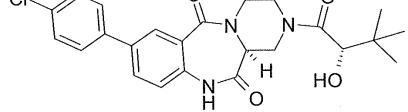
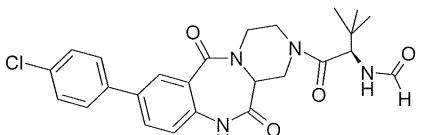
"A47"	7-(4-클로로페닐)-2-[1-(4-클로로페닐)-시클로프로판카르보닐]-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.53
"A48"	N-페닐-7-(4-클로로페닐)-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사히드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-카르복사미드 	D; 3.28
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.04 – 10.64 (m, 2H), 8.05 (2 × d, J = 2.1, 1H), 7.98 – 7.84 (m, 3H), 7.73 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 4H), 7.24 (2 × d, 8.5, 1H), 4.62 – 3.67 (m, 7H) [회전이성질체 혼합물]		
"A49"	7-(4-클로로페닐)-2-(1-페닐시클로프로판카르보닐)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵тен-5,11-디온 	D; 3.36

[0429]

"A50"	2-(2-아미노티아졸-4-카르보닐)-7-(4-클로로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 2.86
"A51"	7-(4-클로로페닐)-2-(파리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 2.93
"A53"	2-((R)-2-아미노-3,3-디메틸부티릴)-7-(4-클로로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 2.58

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.04 – 10.44 (m, 1H), 8.12 – 7.82 (m, 4H), 7.77 – 7.67 (m, 2H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.25 (t, J = 8.4, 1H), 4.60 – 3.17 (m, 8 H), 1.03 (m, 9H) [회전이성질체 혼합물]

[0430]

"A54"	(S)-7-(4-클로로페닐)-2-((S)-2-히드록시-3,3-디메틸-1-옥소부틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.12
"A55"	N-{(R)-1-[7-(4-클로로페닐)-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-카르보닐]-2,2-디메틸프로필}포름아미드 	D; 2.67
"A56"	(R)-7-(4-클로로페닐)-2-((S)-2-히드록시-3,3-디메틸-1-옥소부틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.17

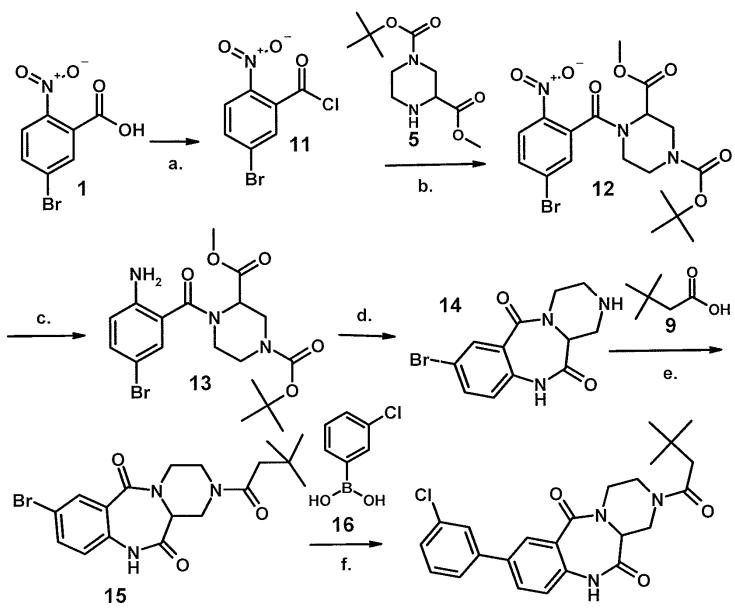
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.67 및 10.57 (2 x s, 1H), 8.02 (dd, J = 8.8, 2.2, 1H), 7.87 (ddd, J = 8.4, 3.8, 2.4, 1H), 7.72 (dd, J = 8.5, 5.3, 2H), 7.53 (d, J = 8.1, 2H), 7.23 (dd, J = 8.4, 5.5, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.42 – 4.35 (m, 1H), 4.32 – 4.03 (m, 3H), 4.01 – 3.90 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 0.92 (m, 9H)

[0431]

실시예 2

[0432]

7-(3-클로로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 ("17")의 제조



[0434]

[0435] a. 5-브로모-2-니트로벤조일 클로라이드 (**11**) 의 제조

[0436] 30 ml 의 디클로로메탄 중의 3 g 의 출발 물질 **1** (12.2 mmol), 5.5 ml (65 mmol) 의 옥살릴 클로라이드 및 1 ml 의 DMF로부터 정량적으로 실시예 1.b. 와 유사하게 목적하는 생성물 **11** 을 제조하고, 추가 정제 없이 무정형 잔류물 (3.2 g, 12.1 mmol, 함량 80%) 로서 추가로 반응시킨다.

[0437] b. 1-tert-부틸 3-메틸 4-(5-브로모-2-니트로벤조일)페페라진-1,3-디카르복실레이트 (**12**) 의 제조

[0438] 실시예 1.c. 와 유사하게, 30 ml 의 디클로로메탄 중의 출발 물질 **5** (2 g, 8.2 mmol), 출발 물질 **11** (3.2 g, 12.1 mmol) 및 7.2 ml 의 DIPEA (42.5 mmol) 를 이용해 Companion 에서의 정제 후 (방법 1), 무색 결정성 고체로서 목적하는 생성물 **12** 를 수율 55% (3.2 g, 6.7 mmol) 로 수득한다 (질량: $[M^+-(^t\text{Bu})] = 416$; RT 3.43 분, HPLC 방법 1_100_2).

[0439] c. 1-tert-부틸 3-메틸 4-(2-아미노-5-브로모벤조일)페페라진-1,3-디카르복실레이트 (**13**) 의 제조

[0440] 출발 물질 **12** (3.1 g, 6.6 mmol) 를 1.5 g 의 스펜지 니켈 (pH-중성, THF-습윤) 상의 442 ml 의 수소를 사용하여 30 ml 의 THF 중에 수소화시킴으로써 여과 및 진공에서 농축시킨 후, 무정형 고체로서 목적하는 생성물 **13** (2.6 g, 5.9 mmol, 90%) 을 수득한다 (질량: $[M^+-(^t\text{Bu})] = 386$; RT 3.29 분, HPLC 방법 1_100_2). 이를 추가 정제 없이 추가로 반응시킨다.

[0441] d. 7-브로모-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 (**14**) 의 제조

[0442] 실시예 1.e. 와 유사하게, 메탄올 중의 출발 물질 **13** (2.2 g, 4.9 mmol), 50 ml 의 빙초산 및 50 ml 의 4 N HCL 을 이용해 분취 HPLC (방법 1_10_10_50) 에서의 정제 후, 무정형 고체로서 목적하는 생성물 **14** (200 mg, 0.65 mmol, 13%) 를 수득한다 (질량 $[M^+] = 312$; RT 1.73 분, HPLC 방법 1_100_2).

[0443] e. 7-브로모-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 (**15**) 의 제조

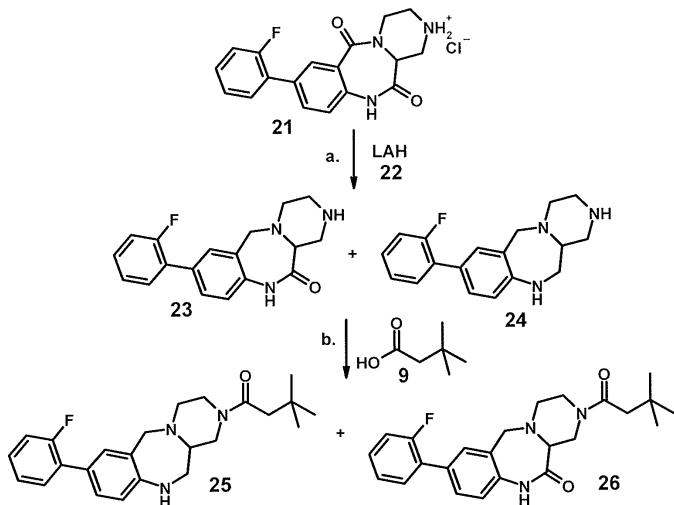
[0444] 실시예 1.f. 와 유사하게, 2 ml 의 DMF 중의 출발 물질 **14** (200 mg, 0.6 mmol), 3,3-디메틸부티르산 **9** (0.1 ml, 0.6 mmol), 106 mg 의 HOBT 수화물 (0.8 mmol), 148 mg (0.8 mmol) 의 DAPECI 를 이용해 분홍색 무정형 고체로서 목적하는 생성물 **15** (230 mg, 수율 66%, 함량 75%) 를 수득하며, 이를 추가 정제 없이 추가로 반응시킨다 (질량: $[M^+] = 409$; RT 2.87 분, HPLC 방법 1_100_2).

[0445] f. 7-(3-클로로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 (**17**) 의 제조

[0446] 실시예 1.a. 와 유사하게, 0.5 g (0.4 mmol) 의 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 을 포함하는, 10 ml 의 물 및 10 ml 의 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 중의 230 mg (0.6 mmol) 의 출발 물질 **15**, 100 mg (0.6 mmol) 의 출발 물질 **16** 및 166 mg (2 mmol) 의 탄산수소나트륨을 이용해 분취 HPLC (방법 25_50_10) 를 통한 정제 후, 무색의 결정성 고체로서 목적하는 생성물 **17** 을 수득한다 (12.5 mg, 0.3 mmol, 수율 5%; 질량: $[M^+] = 440$; RT 3.25 분, HPLC 방법 1_100_2).

[0447] 실시예 3

[0448] 1-[7-(2-플루오로페닐)-3,4,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵тен-2-일]-3,3-디메틸부탄-1-온 ("25") 및 2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(2-플루오로페닐)-1,3,4,5,10,11a-헥사하이드로-2H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-11-온 ("26") 의 제조



[0449]

[0450] a. 7-(2-플루오로페닐)-1,3,4,5,10,11a-헥사하이드로-2H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-11-온 (**23**) 및 7-(2-플루오로페닐)-1,2,3,4,5,10,11,11a-옥타하이드로-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐 (**24**) 의 제조

[0451]

450 mg (1.2 mmol) 의 7-(2-플루오로페닐)-5,11-디옥소-1,2,3,4,5,10,11,11a-옥타하이드로-4a,10-디아자-2-아조니아디벤조[a,d]시클로헵텐 히드로클로라이드 (화합물 **21**, 이)를 실시예 1 또는 2 와 유사하게 제조할 수 있음을 30 ml 의 THF 중에 용해시킨다. 질소 분위기하에, 190 mg (5 mmol) 의 리튬 알루미늄 수소화물 (LAH, 화합물 **9**) 을 교반하에 0 °C 에서 적가한다. 30 분 후, 상기 혼합물을 70 °C 로 가온한다. 2 시간 후, 상기 혼합물을 실온으로 재-냉각하고, 빙수를 적가하고, 유성 (greasy) 잔류물을 규조토를 통해 흡입으로 여과해내고, 에틸 아세테이트로 헹군다. 수합한 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 증발건조시킴으로써 목적하는 화합물 **23** 및 **24** 의 혼합물 174 mg 을 수득하며, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 반응시킨다 (질량: [M+] = 298 및 312; RT 1.37 분, HPLC-MS 방법 E).

[0452]

b. 1-[7-(2-플루오로페닐)-3,4,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-일]-3,3-디메틸부탄-1-온 (**25**) 및 2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(2-플루오로페닐)-1,3,4,5,10,11a-헥사하이드로-2H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-11-온 (**26**) 의 합성

[0453]

화합물 **23** 및 **24** 의 혼합물 170 mg (약 0.6 mmol), 및 67 mg (0.6 mmol) 의 디메틸부티르산 (화합물 **9**) 을 2 ml 의 DMF 중에 용해시킨 다음, 134 mg (0.7 mmol) 의 DAPECI 및 92 mg (0.6 mmol) 의 HOBT 를 첨가한다. 상기 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반한다. 이어서, 반응 혼합물을 증발시키고, 그 잔류물을 분취 HPLC (방법: 20_40_10) 를 통해 정제한다.

[0454]

관련 분획의 조합 및 진공에서의 증발을 통해 목적하는 생성물을 수득한다:

[0455]

77 mg (0.181 mmol, 수율 31%) 의 화합물 **25** (질량: [M+] = 396; RT 2.70 분, HPLC 방법 1_100_2_Speed).

[0456]

9.5 mg (0.022 mmol, 수율 4%) 의 화합물 **26** (질량: [M+] = 410; RT 2.95 분, HPLC 방법 1_100_2_Speed);

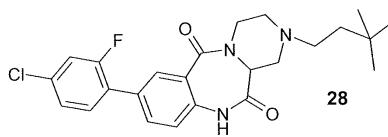
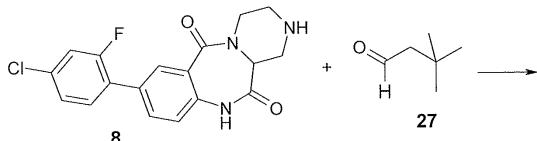
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.47 (m, 1H), 7.66 – 7.50 (m, 3H),
7.43 (m, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.5, 1H), 4.40 – 1.93 (m, 11H),
0.95 (d, J = 6.6, 9H) [회전이성질체 혼합물].

[0457]

실시예 4

[0459]

7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 (**28**) 의 제조



[0460]

[0461]

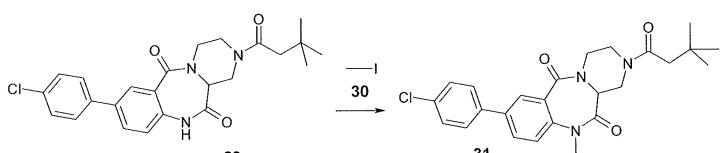
우선, 100 mg (0.3 mmol) 의 화합물 8 (실시예 1, a. - e. 와 유사하게 제조) 및 28 mg (0.3 mmol) 의 3,3-디메틸부티르알데하이드 (27) 를 2 ml 의 디클로로에탄 및 1 ml 의 THF 중에 도입시키고, 17 mg (0.3 mmol) 의 아세트산을 첨가한다. 이후, 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반한다. 이후, 107 mg (0.5 mmol) 의 나트륨 트리아세토부로히드라이드를 첨가하고, 상기 혼합물을 추가적인 14 시간 동안 교반한다. 탄산수소나트륨 포화 용액을 배치 (batch) 에 첨가한 후, 에틸 아세테이트를 2 회 추출하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과한다. 그 여과물을 증발건조시키고, 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 젤을 통해 여과함으로써 수율 35% 로 목적하는 생성물 28 을 수득한다 (46 mg, 0.1 mmol), (질량: [M+] = 444; RT 2.95 분, HPLC 방법 1_100_2_Speed).

[0462]

실시예 5

[0463]

7-(4-클로로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-10-메틸-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 ("31") 의 제조



[0464]

[0465]

100 mg 의 화합물 29 (0.2 mmol, 실시예 1, a. - f. 와 유사하게 제조) 를 10 ml 의 THF 중에 용해시키고, 몇 분 동안 질소 분위기하에 교반한다. 이후, 상기 혼합물을 0 °C 로 냉각하고, 6.5 mg (0.3 mmol) 의 수소화 나트륨 (파라핀유 중의 60% 혼탁물로서) 을 첨가한다. 교반을 지속하고, 상기 혼합물을 실온으로 가온한다. 30 분 후, 투명 용액이 형성된다. 상기를 0 °C 로 재-냉각하고, 28 mg 의 메틸 요오다이드를 첨가한다. 상기 혼합물을 다시 실온으로 가온하고, 추가적인 14 시간 동안 교반한다.

[0466]

이후, 용매를 진공에서 제거하고, 그 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 희석한다. 상기 혼합물을 물 및 염화 나트륨 포화 용액으로 세정한다. 상기 혼합물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 제거한다. 잔존하는 황색 고체 잔류물 (130 mg) 을 분취 HPLC (방법 25_50_10) 를 통해 정제함으로써 백색 고체로서 목적하는 생성물 31 을 수득한다 (30 mg, 0.06 mmol, 수율 28%; 질량: [M+] = 454; RT 3.42 분, HPLC 방법 1_100_2);

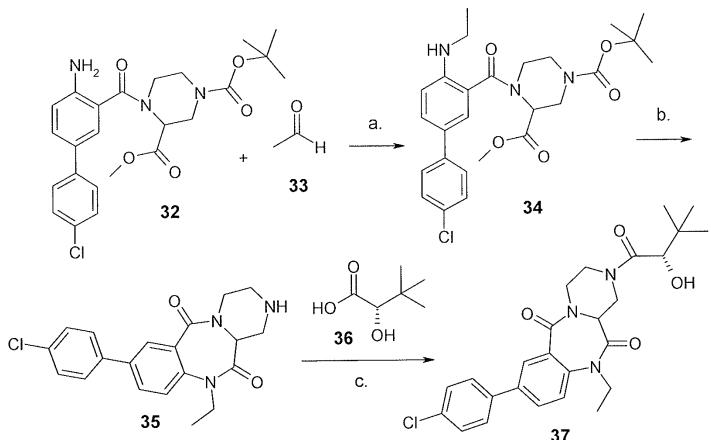
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.99 – 7.92 (m, 2H), 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.57 – 7.51 (m, 3H), 4.32 (m, 1H), 4.23 – 4.08 및 3.98 – 3.89 (2 x m, 2H), 3.78 – 3.66 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.45 – 3.33 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.49 – 2.16 (m, 2H), 1.04 (m, 9H).

[0467]

실시예 6

[0468]

7-(4-클로로페닐)-10-에틸-2-((S)-2-히드록시-3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 (37) 의 제조



[0470]

[0471] a. 1-*tert*-부틸 3-메틸 4-(4'-클로로-4-에틸아미노바이페닐-3-카르보닐)페페라진-1,3-디카르복실레이트 (34)의 제조

[0472] 200 mg (0.4 mmol) 의 화합물 32 (실시예 1 a. - d. 와 유사하게 제조) 를 10 ml 의 디클로로에탄 중에 용해시 키고, 질소 분위기하에 교반한다. 이후, 18 mg 의 아세트알데히드 (33) 및 한 방울의 아세트산을 첨가한다.

5 분 후, 148 mg (0.7 mmol) 의 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드를 황색 반응 혼합물에 첨가하고, 상기 반응물을 추가로 실온에서 밤새 교반한다.

[0473] 반응 혼합물을 물 및 염화나트륨 포화 용액으로 세정하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과한다. 그 여과물을 진공에서 증발시키고, 그 잔류물을 분취 HPLC (방법 40_70_10) 를 통해 정제함으로써 갈색 고체로서 목적하는 생성물 34 를 수득한다 (70 mg, 0.13 mmol, 수율 31%; 질량: [BOC 부재 M+] = 402; RT 4.09 분, HPLC 방법 1_100_2).

[0474] b. 7-(4-클로로페닐)-10-에틸-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 (35)의 제조

[0475] 환류 응축기를 포함한 플라스크 중에 60 mg 의 화합물 34 (0.1 mmol) 및 35 ml 의 아세트산을 110 °C 에서 3 시간 동안 교반한 후, 냉각한다. 이후, 메탄올 중의 25 ml 의 HCl 을 실온에서 첨가하고, 상기 반응물을 추가 적인 1.25 시간 동안 교반한다.

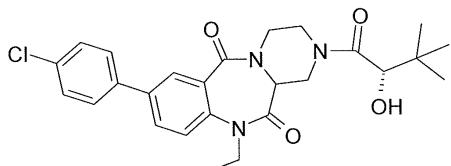
[0476] 물을 첨가하고, 2 N NaOH 를 사용하여 pH 를 9 로 조정한다. 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 추출한다. 수합한 유기상을 물 및 염화나트륨 포화 용액으로 세정하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시킨다. 수득한 황색 고체 35 (40 mg, 0.094 mmol, 수율 79%) 를 추가 정제 없이 추가로 반응시킨다. (질량: [M+] = 470; RT 2.57 분, HPLC 방법 1_100_2).

[0477] c. 7-(4-클로로페닐)-10-에틸-2-((S)-2-히드록시-3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 (37)의 제조

[0478] 화합물 35 (40 mg, 0.09 mmol), 36 (15 mg, 0.09 mmol) 및 4-메틸모르폴린 (10 mg, 0.1 mmol) 을 플라스크 내 2 ml 의 DMF 중에 용해시킨다. 이후, 25 mg (0.1 mmol) 의 EDCI 및 20 mg (0.1 mmol) 의 HOBT 를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반한다. 황색 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물을 첨가한다. 유기상을 분리해내고, 물 및 염화나트륨 포화 용액으로 세정하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시킨다. 수득한 황색 잔류물 (26 mg) 을 분취 HPLC (방법 25_50_10) 를 통해 정제 함으로써 목적하는 생성물 37 을 수득한다 (9 mg, 0.02 mmol, 수율 17%; 질량: [M+] = 484; RT 3.33-3.36 분, HPLC 방법 1_100_2).

[0479] 하기를 유사하게 수득한다.

[0480] 7-(4-클로로페닐)-10-에틸-2-((S)-2-히드록시-3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 ("A57")



[0481]

[0482]

HPLC 방법 D; RT 3.33 분;

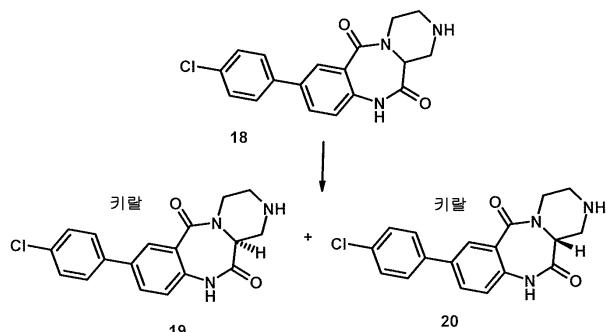
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.53 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.4, 2.3, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.53 (d, J = 8.5, 2H), 7.26 (m, 1H), 4.57 – 2.73 (m, 13H), 1.58 – 1.32 (m, 9H).

[0483]

실시예 7

[0485]

거울상이성질체 (S)- 및 (R)-7-(4-클로로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 ("19" 및 "20")의 제조



[0486]

[0487]

약 145 mg의 물질 18을 초음파 배쓰 내 25 ml의 메탄올 / 2 ml의 디에틸아민 / 10 ml의 아세토니트릴 중에 용해시키고, 80 ml의 CO₂ / 20 ml의 MeOH + 5%의 디에틸아민을 사용하는 3x25cm 5 μm Chiraldak AS-H 컬럼 상의 분류 SFC에서 분리시킨다.

[0488]

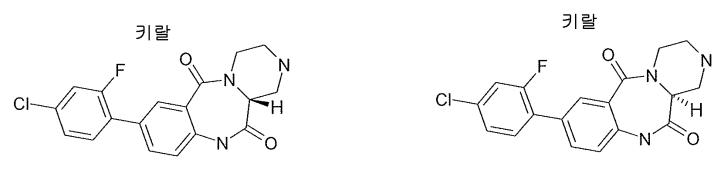
동일한 분획의 조합 및 증발을 통해, 각 경우에 거울상이성질체적으로 순수한 형태의 (S)-거울상이성질체 (19, 65 mg, 0.19 mmol, 45%) 및 (R)-거울상이성질체 (20, 86 mg, 0.25 mmol)를 수득하였다. 상기를 추가로 화합물 8과 유사하게 반응시킬 수 있다.

[0489]

실시예 8

[0490]

(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 ((R)-8) 및 7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 ((S)-8)의 제조



[0491]

a. (R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 ((R)-8)의 합성

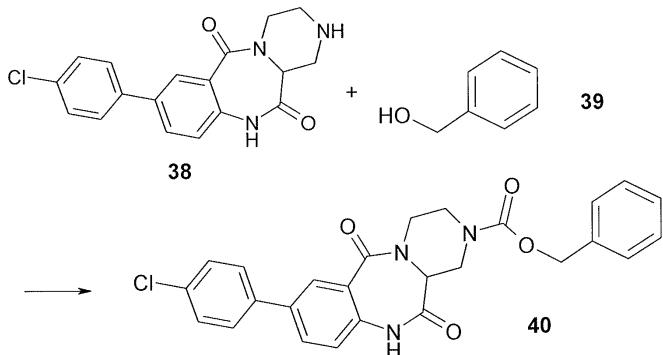
[0493] 실시예 1, a.-e. 와 유사하게, 단지 화합물 5 를 거울상이성질체적으로 순수한 (R)-5 에 의해 대체시킴으로써 거울상이성질체적으로 순수한 형태의 목적하는 화합물 (R)-8 을 수득한다 (질량: [M+] = 360; RT 2.45 분, HPLC 방법 1_100_2 = 방법 D).

[0494] b. (S)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 ((S)-8) 의 합성

[0495] 실시예 1, a.-e. 와 유사하게, 단지 화합물 5 를 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-5 에 의해 대체시킴으로써 거울상이성질체적으로 순수한 형태의 목적하는 화합물 (S)-8 을 수득한다 (질량: [M+] = 397; RT 2.44 분, HPLC 방법 1_100_2 = 방법 D).

[0496] 실시예 9

[0497] 벤질 7-(4-클로로페닐)-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-카르복실레이트 (40) 의 제조

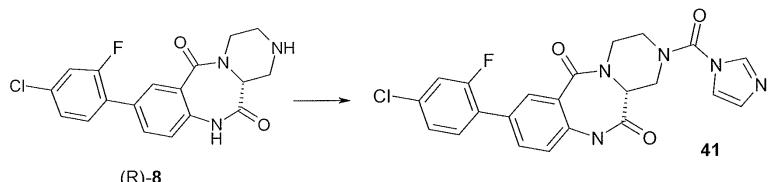


[0498]

[0499] 0.1 ml (0.5 mmol) 의 벤질 알코올 39 및 79 mg (0.5 mmol) 의 카르보닐디이미다졸을 2 ml 의 무수 DMF 중에 용해시키고, 실온에서 2 시간 동안 교반한다. 이후, 2 ml 의 무수 DMF 중의 166 mg (0.5 mmol) 의 화합물 38 의 용액을 첨가하고, 수득한 용액을 실온에서 4 일 동안 교반한다. 이후, 황색 반응 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 2 회 및 NaCl 포화 용액으로 1 회 세정한다. 이어서, 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시킴으로써 황색 분말이 남는다. 상기를 분취 HPLC (방법 HPLC 25_50_10)를 통해 정제함으로써 황색 고체로서 목적하는 생성물 40 을 수득한다 (19 mg, 0.04 mmol, 수율 8%; 질량: [M+] = 476; RT 3.46 분, HPLC 방법 1_100_2 = 방법 D).

[0500] 실시예 10

[0501] (R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(이미다졸-1-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 (41) 의 제조



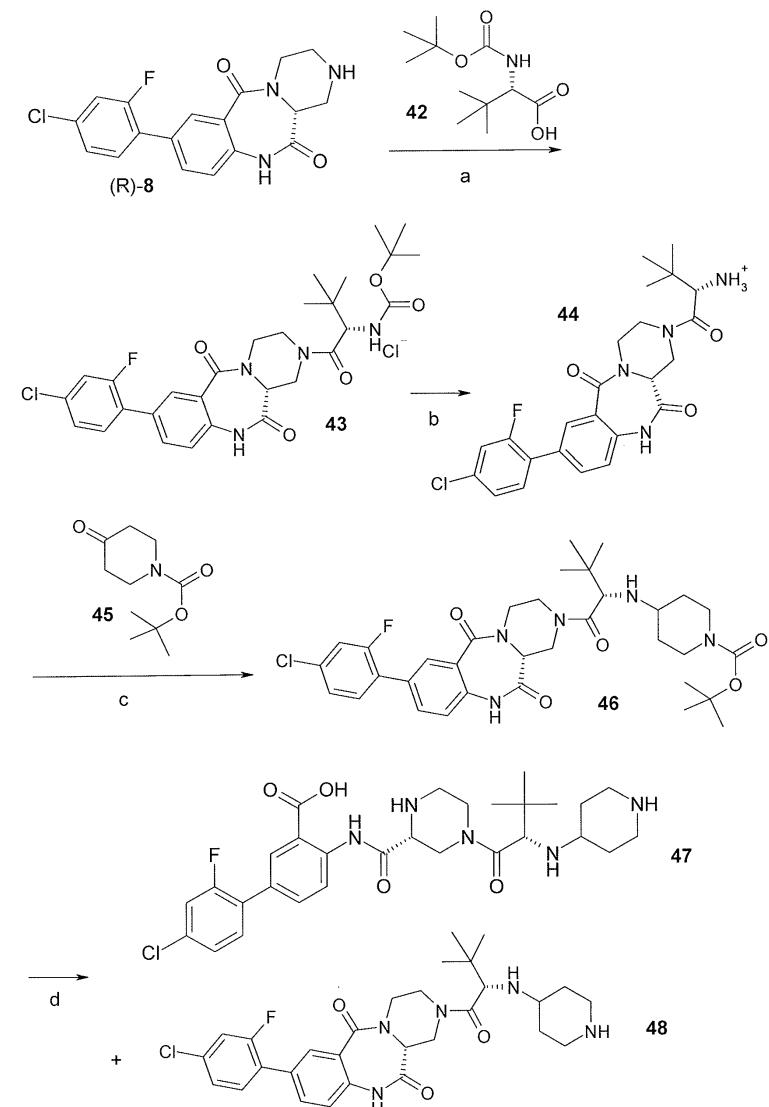
[0502]

[0503] 199 mg (0.5 mmol) 의 화합물 (R)-8 을 10 ml 의 디클로로메탄 중에 용해시키고, 81 mg (0.5 mmol) 의 카르보닐디이미다졸 및 69 μ l (0.5 mmol) 의 트리에틸아민을 첨가한다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 이후, 용액을 증발건조시키고, 그 잔류물을 분취 HPLC (방법 25_50_10)를 통해 정제함으로써 황색 고체로서 목적하는 생성물 41 을 수득한다 (61 mg, 수율 27%, 질량: [M+] = 454; RT 2.86 분, HPLC 방법 1_100_2 = 방법 D).

[0504] 실시예 11

[0505] 4'-클로로-4-((R)-4-[(S)-3,3-디메틸-2-(페페리딘-4-일아미노)부티릴]페페라진-2-카르보닐}아미노)-2'-플루오로바이페닐-3-카르복실산
(47)
(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-[(S)-3,3-디메틸-2-(페페리딘-4-일아미노)부티릴]-1,3,4,11a-테트라하이드로

-2H, 10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 (48)의 제조



[0506]

[0507] a. tert-부틸 {((S)-1-[(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-카르보닐]-2,2-디메틸프로필}카르바메이트 (43)의 합성

[0508]

우선, 출발 물질 (R)-8 (198 mg, 0.5 mmol)을 10 ml의 디클로로메탄, DIPEA (0.1 ml, 0.5 mmol) 이어서 96 mg (0.5 mmol)의 DAPECI 중에 도입시키고, 76 mg (0.5 mmol)의 HOBT 수화물 및 출발 물질 42 (116 mg, 0.5 mmol)를 수득한 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반한다. 8 시간 후, 유기 반응 혼합물을 물로 2 회 세정하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 그 여과물을 증발건조시킴으로써 (R1) 고체로서 목적하는 생성물 43을 수득하며 (260 mg, 0.45 mmol, 수율 91%, 질량: [BOC 부재 M+] = 473; HPLC 방법 D, RT = 3.55 분), 이를 추가 정제 없이 추가로 반응시킨다.

[0509]

b. (S)-1-[(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-카르보닐]-2,2-디메틸프로필암모늄 (44)의 합성

[0510]

260 mg (0.5 mmol)의 화합물 43을 디옥산 중의 10 ml의 4 N HCl 중에 용해시키고, 실온에서 2 시간 동안 교반한다. 이어서, 반응 혼합물을 증발건조시키고, 고체 잔류물을 아세토니트릴과 함께 분쇄한다. 수득한 결정을 흡입으로 여과해내고, 소량의 아세토니트릴로 행궁으로써 목적하는 생성물 44를 단리하며 (105 mg, 0.2 mmol, 수율 45%, HPLC 방법 D, RT = 2.57 분), 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 반응시킨다.

[0511]

c. tert-부틸 4-((S)-1-[(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-카르보닐]-2,2-디메틸프로필아미노)페페리딘-1-카르복실레이트 (46)의 합성

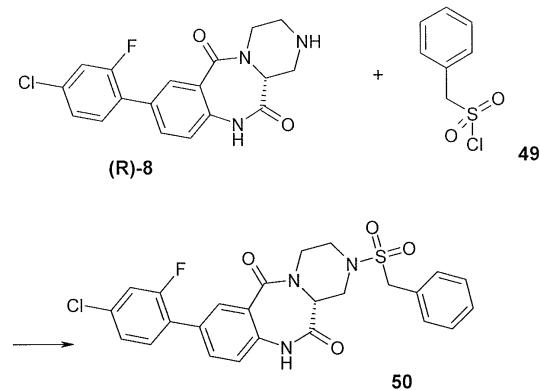
[0512] 화합물 **44** (105 mg, 0.2 mmol) 및 1-Boc-4-피페리돈 **45** (50 mg, 0.3 mmol) 를 10 ml 의 1,2-디클로로에탄 및 2 ml 의 디옥산의 혼합물을 중에 용해시키고, 실온에서 2 시간 동안 교반한다. 이후, 108 mg (0.5 mmol) 의 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드를 2 분할로 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 추가적인 4 시간 동안 교반시켜 둔다. 반응 용액을 증발건조시키고, 그 잔류물을 분취 HPLC 장치 (방법 5_70_10) 를 통해 정제한다. 상응하는 분획의 조합 및 증발을 통해 무색 고체로서 목적하는 생성물 **46** (73 mg, 0.11 mmol, 수율 44%, 질량: [M+] = 656; HPLC 방법 D, RT = 2.83 분) 을 단리한다.

[0513] d. 4'-클로로-4-((R)-4-[(S)-3,3-디메틸-2-(피페리딘-4-일아미노)부티릴]피페라진-2-카르보닐}아미노)-2'-플루오로바이페닐-3-카르복실산 (**47**) 및 (R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-[(S)-3,3-디메틸-2-(피페리딘-4-일아미노)부티릴]-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 (**48**) 의 합성

[0514] 73 mg (0.1 mmol) 의 화합물 **46** 을 30 ml 의 2 N HCl 중에 용해시키고, 실온에서 2 시간 동안 교반한다. 이어서, 반응 혼합물을 증발건조시키고, 고체 잔류물을 아세토니트릴과 함께 분쇄한다. 수득한 결정을 흡입으로 여과해내고, 소량의 아세토니트릴로 행군다. 결정을 다시 분취 HPLC 장치 (방법 1_60_10) 를 통해 정제함으로써 생성물 **47** (10.5 mg, 0.018 mmol, 수율 16%, 질량: [M+] = 574; HPLC 방법 D, RT = 2.55 분) 및 **48** (24.8 mg, 0.045 mmol, 수율 40%, 질량: [M+] = 556; HPLC 방법 D, RT = 2.40 분) 을 단리한다.

실시예 12

[0516] (R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-페닐메탄술포닐-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 (**50**) 의 제조



[0517]

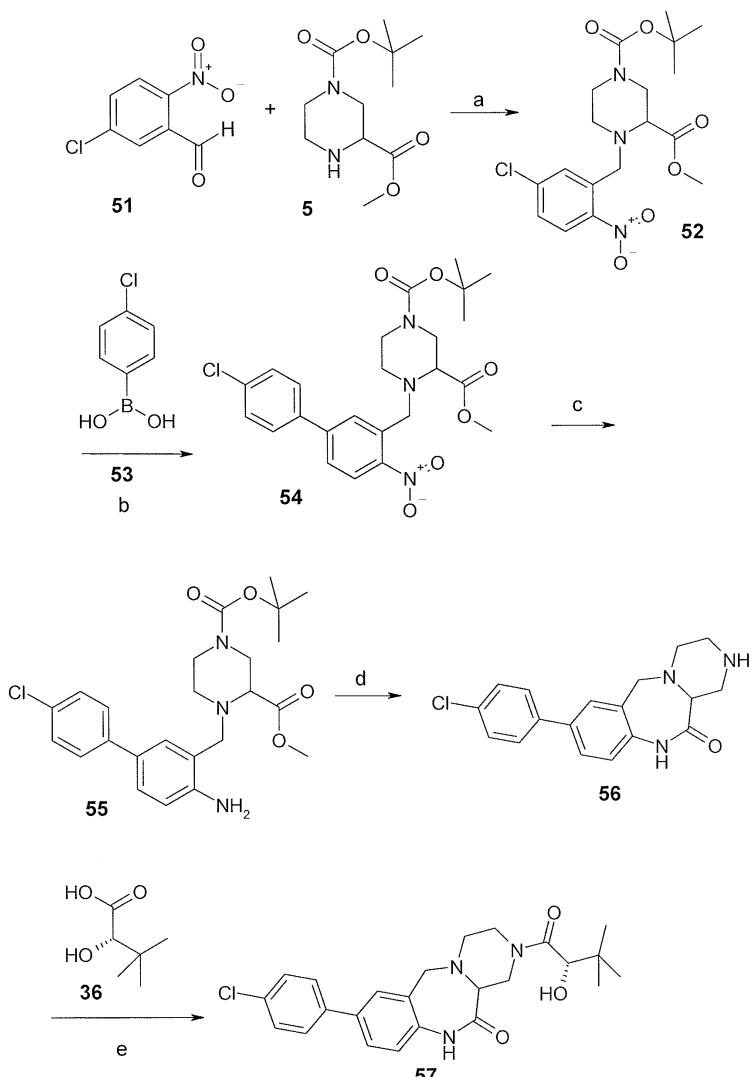
[0518] 100 mg (0.3 mmol) 의 (R)-8 을 5 ml 의 디클로로메탄 중에 용해시킨다. 이어서, 81 mg (0.4 mmol) 의 페닐메탄술포닐 클로라이드 및 80 μl 의 트리에틸아민 (0.6 mmol) 을 첨가한다. 상기 혼합물을 실온에서 2.5 시간 동안 교반한다. 이후, 반응 용액을 희석 HCl 및 물로 세정하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발건조시킨다. 그 잔류물을 분취 HPLC (방법 25_50_10_50ml_empfind_o_equi.M) 를 통해 정제함으로써 8 mg (0.016 mmol, 수율 6%) 의 목적하는 생성물 **50** 을 수득한다 (질량: [M+] = 513; HPLC 방법 D, RT = 3.46 분);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.71 (s, 1H), 7.98 – 7.88 (m, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 1H), 7.62 (t, J = 8.6, 1H), 7.57 (dd, J = 10.8, 2.1, 1H), 7.42 (dd, J = 7.4, 1.8, 3H), 7.36 – 7.30 (m, 3H), 7.25 (d, J = 8.5, 1H), 4.53 (q, J = 13.7, 2H), 4.32 – 4.19 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 13.7, 5.0, 1H), 3.51 – 3.22 (m, 2H), 3.22 – 3.11 (m, 2H).

[0519]

실시예 13

[0520] 7-(4-클로로페닐)-2-((S)-2-히드록시-3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,5,10,11a-헥사히드로-2H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-11-온 (**57**) 의 제조



[0522]

[0523] a. 1-tert-부틸 3-메틸 4-(5-클로로-2-나트로벤질)피페라진-1,3-디카르복실레이트 (**52**) 의 제조
우선, 1.5 g (8.2 mmol) 의 알데히드 **51** 및 2.0 g (8.2 mmol) 의 아민 **5** 를 50 ml 의 디클로로에탄 및 50 ml 의 THF 의 혼합물 중에 도입시킨다. 이후, 0.940 ml 의 빙초산을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 약 3 시간 동안 교반한다. 이어서, 5.5 g (24.6 mmol) 의 NaB(OAc)₃ 및 추가적인 0.940 ml 의 아세트산을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 배치를 NaHCO₃ 포화 용액과 함께 교반하고, 디클로로메탄으로 희석하고, 쉐이킹 (shaking) 함으로써 추출한다. 유기상을 물로 쉐이킹함으로써 다시 세정하고, 수성상을 DCM 으로 쉐이킹함으로써 다시 추출한다. 수합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 흡입으로 여과해내고, 진공에서 증발건조시킨다. 3.5 g 의 수득한 미정제 생성물을 THF 중에 용해시키고, Isolute 에서 흡착시키고, 실리카 젤 60 (Flashmaster) 상에서 분리시킨다. 관련 분획을 수합하고, 회전 증발기에서 증발건조시킴으로써 황색 오일로서 순도 45% 의 목적하는 생성물 **52** (1.6 g, 수율 21%) 를 수득하며, 이를 추가 정제 없이 추가로 반응시킨다.

[0525]

b. 1-tert-부틸 3-메틸 4-(4'-클로로-4-나트로바이페닐-3-일메틸)피페라진-1,3-디카르복실레이트 (**54**) 의 제조

[0526] 우선, 출발 물질 **52** (1.6 g, 3.9 mmol), **53** (605 mg, 3.9 mmol), 10 ml 의 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 및 5 ml 의 물을 마이크로웨이브 바이알 (10 - 20 ml) (투명 용액) 중에 도입시킨 후, 1.1 g (13.5 mmol) 의 탄산수소나트륨을 교반하에 적가한다 (현탁물). 교반하에 캐뉼라 (cannula) 를 이용하여 질소를 상기 현탁물 내로 도입시킨다. 447 mg (0.3 mmol) 의 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐을 항류의 질소 중에서 첨가하고, MW 용기를 밀봉한다. 마이크로웨이브 (140 °C, 30 분) 로 반응 혼합물을 가열한다. 배치를 여과하고, EA 로 행군다. 그 여과물을 EA 및 물로 희석하고, 쉐이킹함으로써 세정한다. 유기상을 물로 다시 세정한다. 유기상을 NaCl 포화 용액으로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 흡입으로 여과해내고, 진공에서 증발건조

시킨다. 상기 유기 잔류물 (2.3 g, HPLC 에 따르면 19%, 흑색 점성 덩어리) 을 DCM 중에 용해시키고, Isolute 흡착제에서 흡착시키고, 실리카 젤 60 (Companion) 상에서 정제한다. 관련 분획을 수합하고, 진공에서 증발건조시킴으로써 황색 점성 덩어리로서 순도 약 50% 의 목적하는 생성물 54 (1.3 g, 질량: [M+] = 490; HPLC 방법 D, RT = 4.27 분) 를 수득하며, 이를 추가 정제 없이 추가로 반응시킨다.

[0527] c. 1-tert-부틸 3-메틸 4-(4-아미노-4'-클로로바이페닐-3-일메틸)피페라진-1,3-디카르복실레이트 (55) 의 제조

[0528] 1.2 g (1.2 mmol) 의 출발 물질 54 를 20 ml 의 THF 중의 스펜지 니켈 촉매 (1 g) 상에서 수소를 사용하여 실온에서 22 시간 동안 수소화시킨다. 82 ml 의 수소를 상기 과정에서 취한다. 반응 용액을 진공에서 증발시킴으로써 갈색 점성 덩어리로서 목적하는 생성물 55 를 수득한다 (1.1 g, 순도 62%, 질량: [M+] = 460; HPLC 방법 D, RT = 4.03 분).

[0529] d. 7-(4-클로로페닐)-1,3,4,5,10,11a-헥사하드로-2H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-11-온 (56) 의 제조

[0530] 출발 물질 55 (1.1 g, 1.5 mmol) 및 15 ml 의 아세트산을 50 ml 등근-바닥 플라스크 내로 도입시키고, 110 °C에서 2 시간 동안 교반한다 (황색 용액). 이후, BOC 기를 분할시키기 위해 10 ml 의 HCl / 이소프로판을 (5-6 N) 을 첨가한다. 상기 혼합물을 추가적인 1 시간 동안 교반한 후, 황색 용액을 증발건조시킨다. 상기 잔류물을 물 및 EA 와 함께 교반한다. 이후, NaHCO₃ 포화 용액을 pH 8 로 설정될 때까지 첨가한다. 이후, 상을 분리시킨다. 수성상을 n-부탄올로 추가로 2 회 쉐이킹함으로써 추출한다. 수합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 흡입으로 여과해내고, 진공에서 증발건조시킴으로써 갈색 고체로서 목적하는 생성물 56 (790 mg, 수율 25%, 질량: [M+] = 328; HPLC 방법 D, RT = 2.45 분) 을 수득한다.

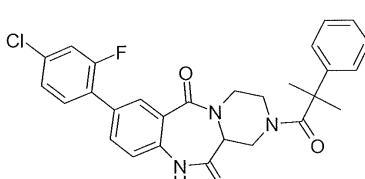
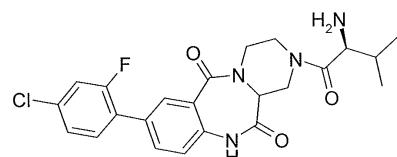
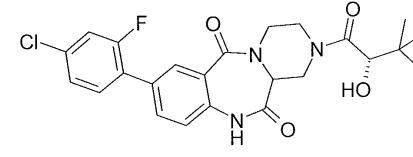
[0531] e. 7-(4-클로로페닐)-2-((S)-2-히드록시-3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,5,10,11a-헥사하드로-2H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-11-온 (57) 의 제조

[0532] 250 mg (0.8 mmol) 의 출발 물질 56, 101 mg (0.8 mmol) 의 출발 물질 5, 219 mg (1.1 mmol) 의 DIPEA, 152 mg (1.0 mmol) 의 HOEt 수화물 및 5 ml 의 DMF 를 자석 교반기 막대기와 함께 연속해서 반응 용기 (2 - 5 ml) 내로 도입시킨 후, 셉텀 (septum) 으로 밀봉하고, 마이크로웨이브 (120 °C, 30 분) 로 가열한다. 배치를 에틸아세테이트 및 물로 희석하고, 쉐이킹함으로써 세정한다. 유기상을 다시 물 및 NaCl 포화 용액으로 세정한다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 흡입으로 여과해내고, 진공에서 증발건조시킨다. 수득한 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, RP 실리카 젤상의 분취 HPLC (방법 15_35_10_50ml_normal_o_equi.M) 상에서 정제한다. 관련 분획을 수합하고, 진공에서 증발건조시킨다. 증발시킨 후 (110 mg), 오염된 분획을 다시 RP 실리카 젤 (분취 HPLC, 방법 15_35_10_50ml_normal_o_equi.M) 상에서 정제한다. 관련 분획을 수합하고, 아세토니트릴을 진공에서 증류해내고, 수성 잔류물을 동결-건조시킨다. 목적하는 생성물 57 을 무색 고체로서 단리한다 (39.5 mg, 0.09 mmol, 수율 12%, 질량: [M+] = 442; HPLC 방법 D, RT = 3.16 분).

[0533] 실시예 14

[0534]

하기 화합물을 실시예 1 과 유사하게 수합한다.

화합물 번호	명명 및/또는 구조	HPLC 방법; 체류 시간 [분]
"A58"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(2-메틸-2-페닐- 프로페오닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H- 2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.44
"A59"	2-((S)-2-아미노-3-메틸부티릴)-7-(4-클로로-2-플루오 로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트 리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 2.49
"A60"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-((S)-2-하드록시-3,3- 디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H- 2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.17
"A61"	2-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부티릴)-7-(4-클로로-2-플 루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H- 2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온	D; 2.59

[0535]

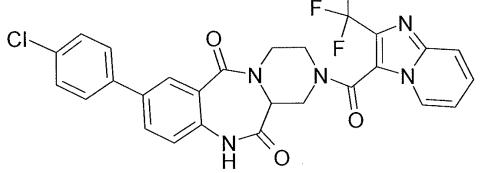
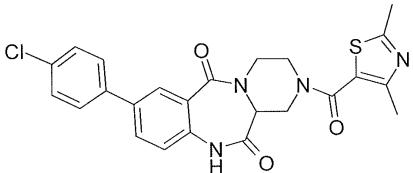
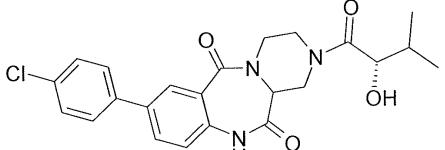
"A62"	(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부티릴)-7-(4-클로로-2-풀루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 2.49
"A63"	(R)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부티릴)-7-(4-클로로-2-풀루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 2.49
"A64"	(S)-7-(4-클로로-2-풀루오로페닐)-2-((S)-2-히드록시-3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.17
"A65"	(R)-2-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부티릴)-7-(4-클로로-2-풀루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 2.59

[0536]

	2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온		
"A66"	(S)-2-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부티릴)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온		D; 2.59
"A67"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3-메틸-3H-이미다졸-4-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온		D; 2.54
"A68"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-((R)-5,5-디메틸-티아졸리딘-4-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온		D; 2.73

"A69"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-((2S,3S)-3-히드록시- 피롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로- 2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐- 5,11-디온 	D; 2.47
"A70"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-((2S,4R)-4-히드록시- 피롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로- 2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐- 5,11-디온 	D; 2.47
"A71"	7-(4-클로로페닐)-2-(2-피리딘-4-일티아졸리딘-4-카르- 보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리- 아자디벤조[a,d]시클로헵тен-5,11-디온 	D; 2.48

[0538]

"A72"	7-(4-클로로페닐)-2-(2-트리플루오로 메틸이미다조[1,2-a]페리딘-3-카르보닐)-1,3,4,11a-테 트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시 클로헵텐-5,11-디온	D; 3.25
		
"A73"	7-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메틸티아졸-5-카르보닐)- 1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디 벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온	D; 3.0
		
"A74"	7-(4-클로로페닐)-2-((S)-2-하드록시-3-메틸부티릴)- 1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디 벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온	D; 3.01
		
"A75"	7-(4-클로로페닐)-2-(3H-이미다졸-4-카르보닐)- 1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디 벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온	D; 2.51

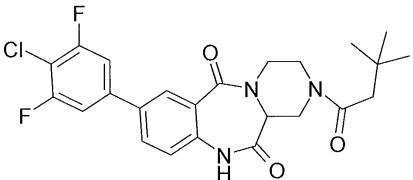
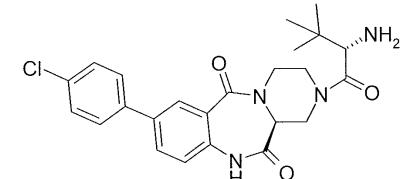
[0539]

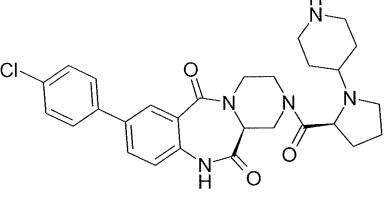
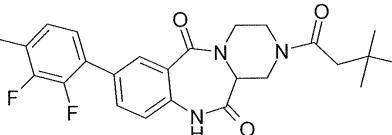
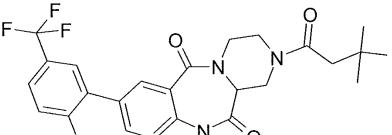
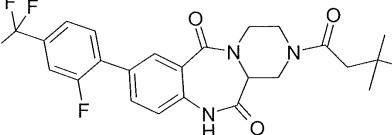
"A76"	7-(4-클로로페닐)-2-(2-파리딘-3-일티아졸-4-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 2.97
"A77"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-((R)-2-히드록시-3-메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.51
"A78"	7-(2,4-디클로로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.43

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.68 (s, 1H), 10.62 (2 x s, 1H), 7.84 – 7.80 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.1, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 8.3, 3.7, 2.3, 1H), 7.57 –

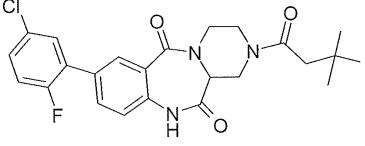
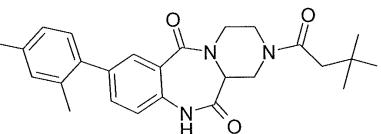
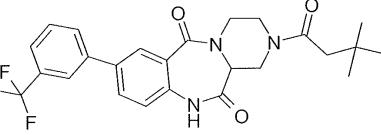
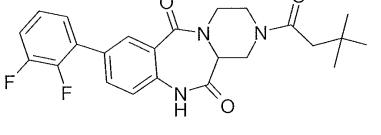
[0540]

7.52 (m, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.3, 4.8$, 1H), 7.24 (d, $J = 8.4$, 1H), 4.32 (2 x t, 4.8, 1H), 4.24 – 4.04 및 3.96 – 3.87 (2 x m, 2H), 3.84 – 3.74 및 3.67 (2 x m, 2H), 3.61 – 3.51 및 3.50 – 3.41 (2 x m, 2H), 2.36 (q, $J = 14.9$) 및 2.21 (q, $J = 14.5$) 와 함께 2 H, 1.02 및 1.01 (2 x s, 9 H); (회전이성질체 혼합물)

"A79"	7-(4-클로로-3,5-디플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸-부티릴)-1,3,4,11a-태트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.42
"A80"	(S)-2-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부티릴)-7-(4-클로로페닐)-1,3,4,11a-태트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 2.58
"A81"	(S)-7-(4-클로로페닐)-2-((S)-1-피페리딘-4-일-피롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-태트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온	D; 2.25

		
"A82"	7-(2,3-디플루오로-4-메틸페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.29
"A83"	2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.34
"A84"	2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(2-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.4
"A85"	7-(5-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-	D; 3.27

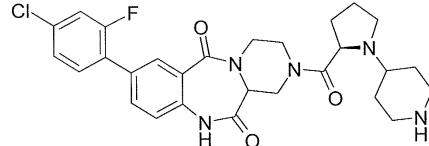
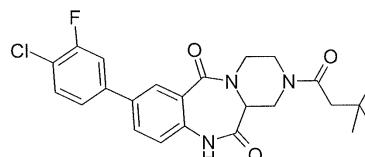
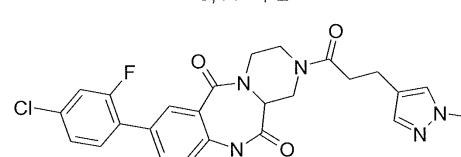
[0542]

	1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디 벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	
"A86"	2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(2,4-디메틸페닐)-1,3,4,11a- 테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디 벤조[a,d] 시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.32
"A87"	2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(3-트리플루오로메틸페닐)- 1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디 벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.31
"A88"	7-(2,3-디플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)- 1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디 벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.13
"A89"	7-(2,5-디플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)- 1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디	D; 3.11

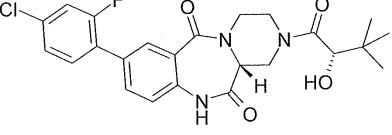
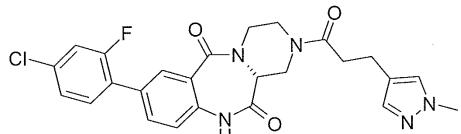
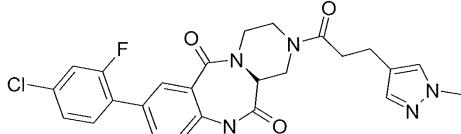
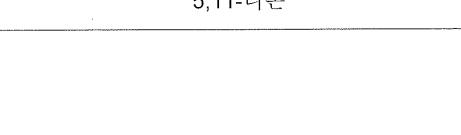
[0543]

	벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	
"A90"	2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(3,4-디메틸페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d] 시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.33
"A91"	7-(2,4-디플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.15
"A92"	2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(2,4,5-트리플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.19
"A93"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-((R)-1-파페리딘-4-일피롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-	D; 2.25

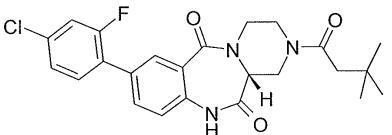
[0544]

	2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	
"A94"	7-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.29
"A95"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)프로파오닐]-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 2.92
"A96"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-((S)-2-히드록시-3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온	D; 3.16

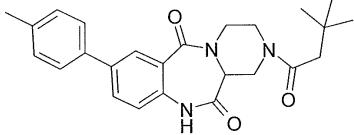
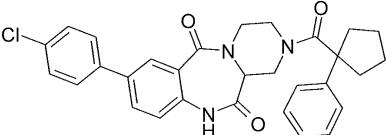
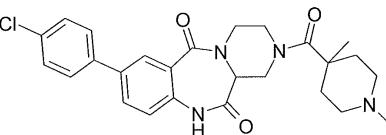
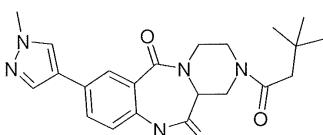
[0545]

		
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.70 및 10.60 (2 x s, 1H), 7.93 (d, J = 6.3, 1H), 7.74 (d, J = 8.4, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 8.3, 1.8, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4, 5.4, 1H), 4.58 (dd, J = 28.6, 7.6, 1H), 4.44 – 3.74 (m, 5H), 3.65 – 3.41 (m, 3H), 0.92 (d, J = 16.9, 9H)	
"A97"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)프로파오닐]-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	F; 5.25
"A98"	(S)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)프로파오닐]-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	F; 9.23
"A99"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-((S)-1-피페리딘-4-일-피롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵тен-5,11-디온 	D; 2.31

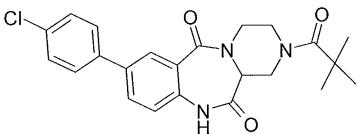
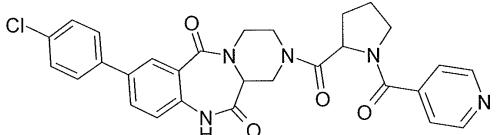
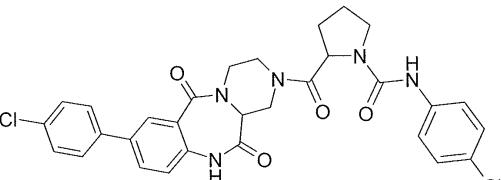
[0546]

		
	<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.82 (d, J = 13.9) 및 10.67 (d, J = 6.5) 와 함께 1 H, 9.67 – 9.39 (br. m, 1H), 8.02 – 7.90 (m, 1H), 7.75 (d, J = 6.3, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.3, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 4.86 – 4.59 (m, 1H), 4.52 – 4.36 (m, 2H), 4.16 – 3.88 (m, 4H), 3.85 – 3.56 (m, 4H), 3.54 – 3.29 (m, 3H), 3.20 (s, 1H), 3.02 – 2.72 (m, 2H), 2.39 – 1.58 (m, 6H).</p>	
"A100"	<p>(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸-부티릴)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온</p> 	D; 3.35
	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.61 및 10.56 (2 x s, 1H), 7.86 (d, J = 1.4, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.0, 1H), 7.17 (d, J = 8.5, 1H), 4.25 (dt, J = 16.3, 4.8, 1H), 4.17 – 3.95 (m, 2H), 3.90 – 3.78 (m) 및 3.70 (dd, J = 14.2, 4.8) 와 함께 2 H, 3.63 – 3.38 (m, 2H), 2.28 (q, J = 14.8, 1H), 2.20 – 2.05 (m, 1H), 0.94 및 0.94 (2 x s, 9H)</p>	
"A101"	<p>(R)-7-(2,3-디플루오로-4-메틸페닐)-2-((S)-1-피페리딘-4-일피롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온</p>	D; 2.28

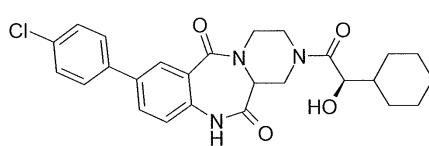
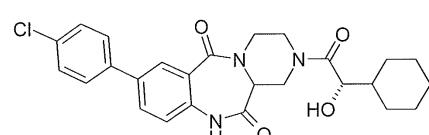
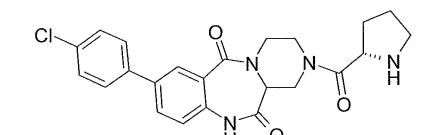
[0548]

"A105"	2-(3,3-디 메틸부티릴)-7-p-톨릴-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	I; 1.74
"A106"	7-(4-클로로페닐)-2-(1-페닐시클로펜탄카르보닐)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 359
"A107"	7-(4-클로로페닐)-2-(1,4-디 메틸파페리딘-4-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	I; 1.35
"A108"	2-(3,3-디 메틸부티릴)-7-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 2.79

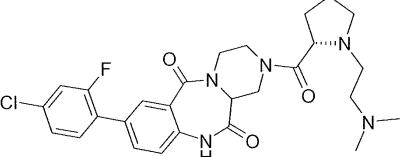
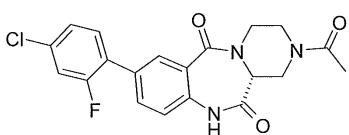
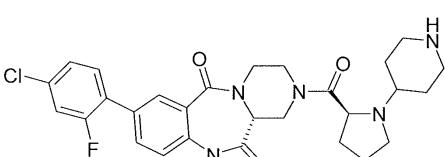
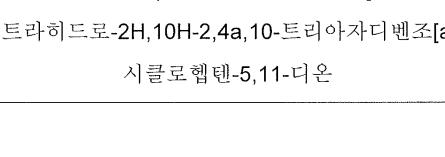
[0549]

"A109"	7-(4-클로로페닐)-2-(2,2-디 메틸프로파오닐)- 1,3,4,11a-테트라하드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디 벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디 온 	D; 314
"A110"	7-(4-클로로페닐)-2-[1-(파리딘-4-카르보닐)파롤리딘- 2-카르보닐]-1,3,4,11a-테트라하드로-2H,10H- 2,4a,10-트리아자디 벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디 온 	H; 3.0
"A111"	N-(4-클로로페닐)-2-[7-(4-클로로페닐)-5,11-디 옥소- 3,4,5,10,11,11a-헥사하드로-1H-2,4a,10-트리아자디 벤조[a,d]시클로헵텐-2-카르보닐]파롤리딘-1- 카르복사미드 	D; 3.33 + 3.39

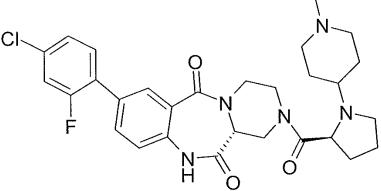
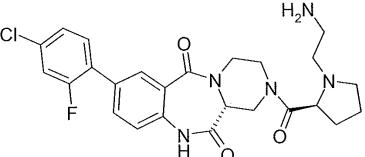
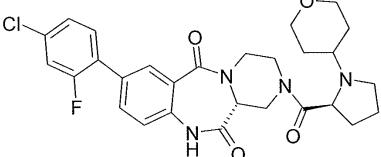
[0550]

"A112"	7-(4-클로로페닐)-2-((R)-2-시클로헥실-2-히드록시-아세틸)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.14
"A113"	7-(4-클로로페닐)-2-((S)-2-시클로헥실-2-히드록시아세틸)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.29
"A114"	7-(4-클로로페닐)-2-((S)-파롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 2.45
"A115"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-[(S)-1-(2-디메틸-아미노에틸)파롤리딘-2-카르보닐]-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온	D; 254

[0551]

		
"A116"	(R)-2-(4-아세틸-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 291
"A117"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-((S)-1-페리딘-4-일페롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 2.29
"A118"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-[(S)-1-(1-메틸페리딘-4-일)페롤리딘-2-카르보닐]-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵тен-5,11-디온 	D; 2.28

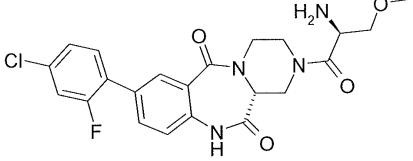
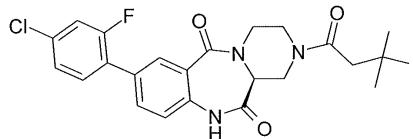
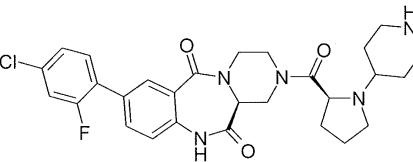
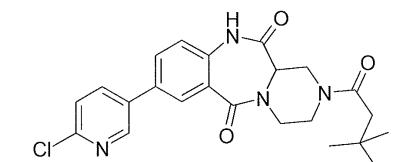
[0552]

		
"A119"	(R)-2-[(S)-1-(2-아미노에틸)파롤리딘-2-카르보닐]-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 2.29
"A120"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-[(S)-1-(테트라하이드로-피란-4-일)파롤리딘-2-카르보닐]-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵тен-5,11-디온 	D; 251
"A121"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-((S)-1-시클로헥실파롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-	D; 2.64

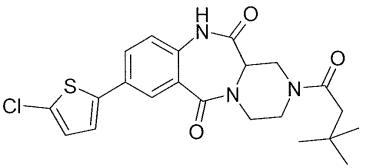
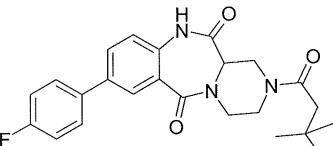
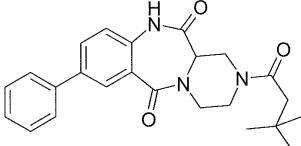
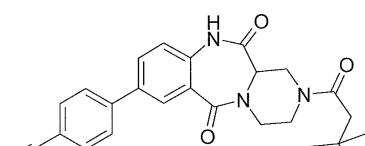
[0553]

	2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	
"A122"	(R)-2-((S)-2-아미노-3-히드록시프로파이닐)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 2.45
"A123"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-((S)-1-페페리딘-3-일파롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 2.27
"A124"	(R)-2-((S)-2-아미노-3-메톡시프로파이닐)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 2.45

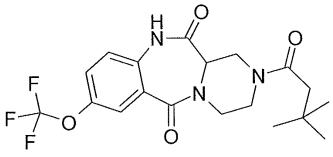
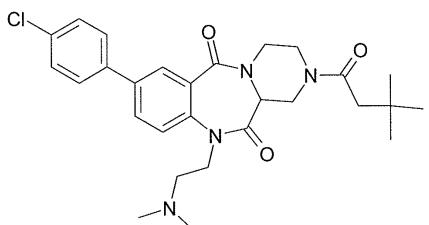
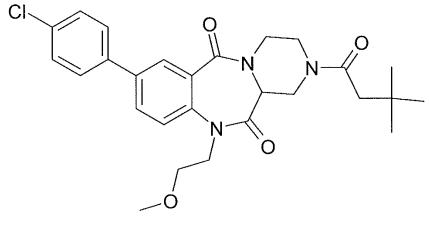
[0554]

		
"A125"	(S)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디 메틸-부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 3.34
"A126"	(S)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-((S)-1-피페리딘-4-일피롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 2.23
"A128"	7-(6-클로로피리딘-3-일)-2-(3,3-디 메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	I; 1.51
"A129"	7-(5-클로로티오펜-2-일)-2-(3,3-디 메틸부티릴)-	I; 1.68

[0555]

	1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디 벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	
"A130"	2-(3,3-디 메틸부 티 릴)-7-(4-플루오로페닐)-1,3,4,11a- 테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디 벤조[a,d] 시클로헵텐-5,11-디온 	I; 1.68
"A131"	2-(3,3-디 메틸부 티 릴)-7-페닐-1,3,4,11a-테트라히드 로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디 벤조[a,d]시클로헵텐- 5,11-디온 	I; 1.67
"A132"	4-[2-(3,3-디 메틸부 티 릴)-5,11-디옥소- 1,2,3,4,5,10,11,11a-옥타히드로-2,4a,10-트리아자디 벤조[a,d]시클로헵텐-7-일]벤조니트릴 	I; 1.55

[0556]

"A133"	2-(3,3-디메틸부티릴)-7-트리플루오로메톡시-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	I; 1.65
"A134"	7-(4-클로로페닐)-10-(2-디메틸아미노에틸)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	I; 1.43
"A135"	7-(4-클로로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-10-(2-메톡시에틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	I; 1.81
"A136"	7-(4-클로로페닐)-2-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	I; 1.65

[0557]

"A137"	2-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부티릴)-7-(4-클로로페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	I; 1.46
"A138"	7-(4-클로로페닐)-2-((S)-2-메톡시-3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	I; 1.65
"A139"	3-(4-클로로페닐)-8-(3,3-디메틸부티릴)-7,8,9,9a-테트라하이드로-6H,11H-1,5a,8,11-테트라아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,10-디온 	I; 1.63
"A140"	2-(3,3-디메틸부티릴)-7-(4-에티닐페닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시	I; 1.71

[0558]

	클로헵텐-5,11-디온 	
"A141"	7-(4-클로로페닐)-2-(5,5-디메틸티아졸리딘-4-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	I; 1.45

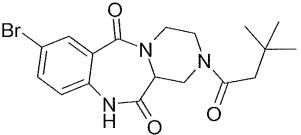
[0559]

[0560]

실시예 15

[0561]

하기를 실시예 2 와 유사하게 수득한다.

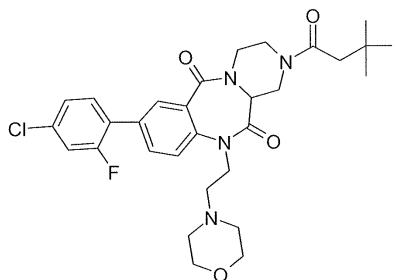
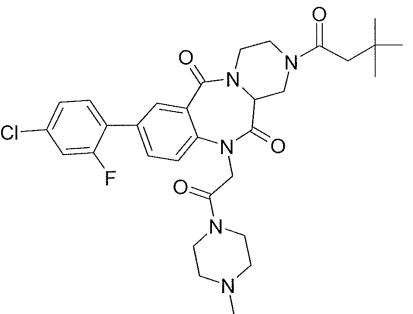
화합물 번호	명명 및/또는 구조	HPLC 방법; 체류 시간 [분]
"A142"	7-브로모-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 2.79

[0562]

실시예 16

[0563]

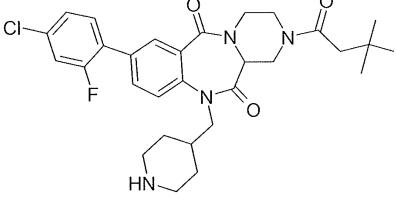
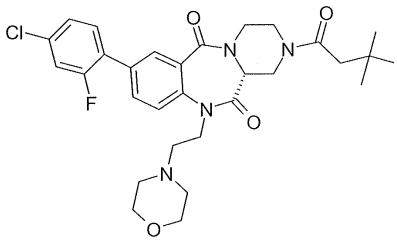
하기를 실시예 5 와 유사하게 수득한다.

화합물 번호	명명 및/또는 구조	HPLC 방법; 체류 시간 [분]
"A143"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-10-(2-모르폴린-4-일에틸)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵тен-5,11-디온 	D; 2.71
"A144"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-10-[2-(4-메틸파페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵тен-5,11-디온 	D; 2.69
"A145"	2-[7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸-]	D; 312

[0565]

	<p>부티릴)-5,11-디옥소-1,2,3,4,11,11a-헥사하이드로-5H- 2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-10-일]- 아세트아미드</p>	
"A146"	<p>7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)- 10-(2-페페리딘-4-일메틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로- 2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐- 5,11-디온</p>	D; 2.73
"A147"	<p>7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)- 10-페페리딘-4-일메틸-1,3,4,11a-테트라하이드로- 2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐- 5,11-디온</p>	D; 2.71

[0566]

		
"A148"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디 메틸-부티릴)-10-(2-모르폴린-4-일에틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 2.74
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 7.85 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.6, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 10.8, 2.0, 1H), 7.41 (d, J = 8.3, 1H), 4.50 – 4.41 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.26 – 4.10 (m) 및 3.99 (dd, J = 8.8, 6.2) 와 함께 2 H, 3.87 – 3.49 (m, 4H), 3.43 – 3.15 (m, 5H), 2.45 – 2.00 (m, 8H), 1.01 및 0.99 (2 x s, 9H)	
"A149"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디 메틸-부티릴)-10-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온	D; 2.71

[0567]

"A150"	2-[(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸-부티릴)-5,11-디옥소-1,2,3,4,11,11a-헥사하이드로-5H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-10-일]-아세트아미드 	D; 3.11
"A151"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-10-(2-디메틸-아미노에틸)-2-(3,3-디메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라[헵트라-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 2.73
"A152"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸-부티릴)-10-(2-히드록시에틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-	D; 3.2

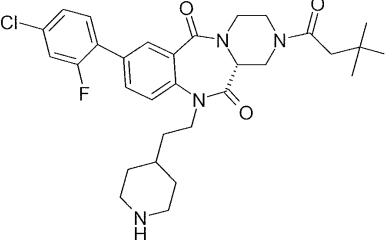
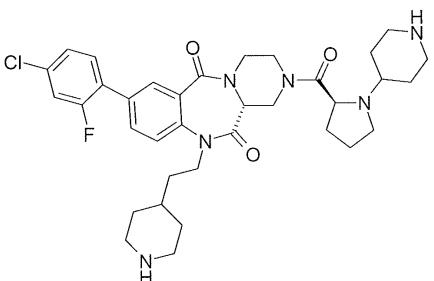
[0568]

	<p style="text-align: center;">5,11-디온</p>	
	<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.85 (s, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 2H), 7.64 (q, J = 8.6, 1H), 7.58 (dd, J = 10.7, 2.0, 1H), 7.41 (d, J = 8.3, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.24 – 3.92 (m, 3H), 3.90 – 3.75 (m, 2H), 3.72 – 3.44 (m, 4H), 2.40 (d, J = 14.8) 및 2.31 (d, J = 14.8) 와 함께 1 H, 2.20 (q, J = 14.5, 1H), 1.01 및 1.00 (2 × s, 9H)</p>	
"A153"	<p>(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-10-(2-모르폴린-4-일에틸)-2-((S)-1-피페리딘-4-일피롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온</p>	D; 2.14
"A154"	<p>(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-10-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-((S)-1-피페리딘-4-일피롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵тен-5,11-디온</p>	D; 2.13

[0569]

"A155"	<p>2-[(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-5,11-디옥소-2-((S)-1-피페리딘-4-일피콜리딘-2-카르보닐)-1,2,3,4,11,11a-헥사하이드로-5H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-10-일]아세트아미드</p>	D; 2.29
"A156"	<p>(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-10-(2-디메틸-아미노에틸)-2-((S)-1-피페리딘-4-일피콜리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온</p>	D; 2.08

[0570]

"A157"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸-부티릴)-10-(2-피페리딘-4-일에틸)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 2.75
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 7.86 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.6, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 10.8, 2.0, 1H), 7.42 (d, J = 8.3, 1H), 4.38 – 4.10 (m, 3H), 4.03 – 3.91 (m, 1H), 3.85 – 3.50 (m, 6H), 3.34 – 3.19 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.65 – 2.52 (m, 2H), 2.44 – 2.13 (m, 2H), 1.70 (d, J = 11.2, 1H), 1.51 (d, J = 12.9, 1H), 1.35 (m, 2H), 1.01 및 1.00 (2 x s, 9H)	
"A158"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-10-(2-피페리딘-4-일-에틸)-2-((S)-1-피페리딘-4-일파롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,11a-테트라히드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 2.13
"A159"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-10-(2-히드록시에틸)-2-((S)-1-피페리딘-4-일파롤리딘-2-카르보닐)-	D; 2.27

[0571]

	1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디 벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온	
"A160"	(S)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디 메틸- 부티릴)-10-(2-히드록시에틸)-1,3,4,11a-테트라하이드- 로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐- 5,11-디온	D; 3.24
"A161"	(S)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디 메틸- 부티릴)-10-(2-모르폴린-4-일에틸)-1,3,4,11a-테트라- 하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로- 헵텐-5,11-디온	D; 2.69
"A162"	(S)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디 메틸- 부티릴)-10-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-	D; 267

[0572]

	1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디 벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온	
"A163"	(S)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-10-(2-디 메틸- 아미노에틸)-2-(3,3-디 메틸부티릴)-1,3,4,11a-테트라- 하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로- 헵텐-5,11-디온	D; 2.66
"A164"	(S)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-10-(2-피페리딘-4- 일-에틸)-2-((S)-1-피페리딘-4-일피롤리딘-2-카르보- 닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아- 자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온	D; 2.13

[0573]

"A165"	7-(4-클로로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-10-(2-히드록시에틸)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	I; 1.66
"A166"	7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3,3-디메틸부티릴)-10-(1-메틸피페리딘-4-일)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온 	D; 2.63

[0574]

[0575] 실시예 17

[0576]

하기를 실시예 9 와 유사하게 수득한다.

화합물 번호	명명 및/또는 구조	HPLC 방법; 체류 시간 [분]
"A167"	페닐 7-(4-클로로페닐)-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-카르복실레이트 	D; 3.39
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.67 및 10.65 (2 x s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 8.4, 2.3, 1H), 7.73 (d, J = 8.5, 2H), 7.54 (d, J = 8.5, 2H), 7.40 (t, J = 7.9, 2H), 7.20 (m, 4H), 4.45 – 4.32 (m) 및 4.14 (dd, J = 13.9, 4.3) 와 함께 2 H, 4.06 – 3.94 (m, 1H), 3.92 – 3.78 (m, 2H), 3.74 (dd, J = 13.7, 4.7) 및 3.69 – 3.47 (m) 와 함께 2H; 회전이성질체 혼합물	
"A168"	2,2-디메틸프로필 7-(4-클로로페닐)-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-카르복실레이트 	D; 3.56
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.60 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.2, 1H), 7.86 (dd, J = 8.4, 2.3, 1H), 7.72 (d, J = 8.5, 2H), 7.53 (d, J = 8.5, 2H), 7.22 (d, J = 8.0, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.13 (dd, J = 51.4, 10.9, 1H), 3.94 (ddd, J = 12.4, 7.8, 4.3, 1H), 3.88 – 3.56 (m, 4H), 3.46 (s, 1H), 2.55 (s, 1H), 0.93 (s, 9H)	
"A170"	(R)-1-(3,5-비)스트리플루오로메틸페닐)에틸 7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-카르복실레이트 	D; 3.96

[0577]

	로-2-플루오로페닐)-5,11-디옥소-3,4,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-2-카르복실레이트 	
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10.68, 10.64 nd 10.60 (3 x s, 1H), 8.19 – 7.87 (m, 4H), 7.77 – 7.69 (m, 1H), 7.65 – 7.21 (m, 4H), 5.97 – 5.90 (m, 1H), 4.41 – 4.00 (m, 2H), 3.99 – 3.39 (m, 5H), 1.63 – 1.49 (m, 3H).	

[0578]

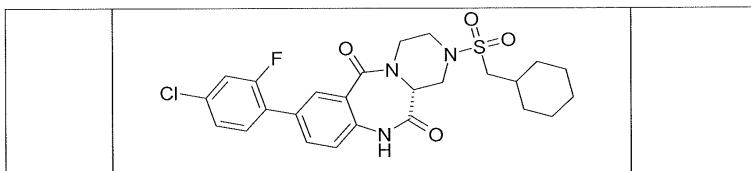
실시예 18

[0580]

하기를 실시예 12 와 유사하게 수득한다.

화합물 번호	명명 및/또는 구조	HPLC 방법; 체류 시간 [분]
"A173"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(2-메틸프로판-1-술포닐)-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온	D; 3.41
"A174"	(R)-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-시클로헥실메탄술포닐-1,3,4,11a-테트라하이드로-2H,10H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵텐-5,11-디온	D; 3.66

[0581]



[0582]

실시예 19

[0584]

하기를 실시예 13 과 유사하게 수득한다.

화합물 번호	명명 및/또는 구조	HPLC 방법; 체류 시간 [분]
"A176"	7-(4-클로로페닐)-2-((S)-1-피페리딘-4-일파롤리딘-2-카르보닐)-1,3,4,5,10,11a-헥사하이드로-2H-2,4a,10-트리아자디벤조[a,d]시클로헵тен-11-온	D; 2.28

[0585]

약리학적 데이터

[0587]

오토타신 저해 (효소 시험)

[0588]

표 1

화합물 번호	IC50	10 μM 에서의 제어율 %	화합물 번호	IC50	10 μM 에서의 제어율 %
"B1"		75	"B22"		71
"B2"		84	"B23"		76
"A1"	C		"B24"		83
"B3"		47	"A10"	C	34
"B4"		71	"B25"	C	47
"B5"		64	"A11"		69
"B6"		85	"A12"	C	
"B7"		70	"A13"	C	
"B8"		70	"A14"	C	38
"B9"		74	"A15"	C	55
"A3"		86	"25"	C	53
"B10"		76	"26"	C	73
"A5"	C		"A16"	C	18
"A4"		75	"A17"	B	
"B11"		85	"B26"	B	
"B12"		84	"A18"	C	70
"A6"		73	"A19"	C	65
"A7"	C		"A20"	C	63
"B13"		53	"A21"	C	82
"B14"		80	"A22"	C	61
"B15"		79	"A23"	C	54
"A8"		67	"A24"	C	67
"B16"		82	"A25"	C	11
"B17"	C	26	"A26"	C	12
"B18"		56	"A27"	C	12
"B19"	C	41	"A28"	C	4
"B20"		71	"A29"	C	51
"B21"		57	"A30"	C	23
"A9"		84	"A31"	C	17

[0589]

화합물 번호	IC50	10 μM 에서의 제어율 %	화합물 번호	IC50	10 μM 에서의 제어율 %
"A32"		76	"A45"	C	61
"A33"	C	72	"A46"	C	
"10"	B	1	"A47"	C	
"A34"	B		"A48"	C	20
"A35"	C	11	"A49"	C	
"A36"	B		"A50"		80
"A37"	C	66	"A51"	C	37
"B27"	C	59	"A52"	C	
"A38"	C	35	"A53"	C	
"A39"	C	22	"A54"		84
"A40"	C	48	"A55"		71
"A41"	C	68	"A56"	B	
"A42"	C	12	"A57"		
"A43"	C	31	"17"		
"A44"	C	48			

[0590]

화합물 번호	IC50	10 μM 에서의 제어율 %	화합물 번호	IC50	10 μM 에서의 제어율 %
"40"	C	22	"A70"	C	28
"41"	C	48	"A71"	C	7
"47"	B	8	"A72"	C	70
"48"	B	2			
"57"	C	40	"A73"		78
"A58"	C	-27	"A74"	C	-2
"A59"	C	-9	"A75"		55
"A60"	B	-27	"A76"	C	41
"A61"	C	-11	"A77"	C	11
"A62"	C	27	"A78"	C	16
"A63"	C	67	"A79"	B	-14
"A64"	C	31	"A80"		44
"A65"	C	48.5	"A81"		33
"A66"	B	9.5	"A82"	B	-16
"A67"	C	19	"A83"		81
"A68"	B	-18	"A84"		29
"A69"		58	"A85"	C	13

[0591]

화합물 번호	IC50	10 μM 에서의 제어율 %	화합물 번호	IC50	10 μM 에서의 제어율 %
"A86"		78	"A102"	B	7
"A87"	C	74	"A103"	C	-10
"A88"	C	-6	"A104"	B	-13
"A89"	C	4	"A105"	C	22
"A90"	C	24	"A106"	B	-37
"A91"	C	-6	"A107"	C	51
"A92"	C	1	"A108"		90
"A93"		17	"A109"	C	-21
"A94"	C	-18	"A110"	C	51
"A95"	C	15	"A111"	C	3
"A96"	B	1	"A112"	C	5
"A97"	B	19	"A113"	C	-6
"A98"	C	90	"A114"	C	28
"A99"	C	19	"A115"	C	80
"A100"	C	11	"A116"	C	71
"A101"	B	8	"A117"	C	16

[0592]

화합물 번호	IC50	10 μM 에서의 제어율 %	화합물 번호	IC50	10 μM 에서의 제어율 %
"A118"	B	8	"A134"	C	-19
"A119"	C	45	"A135"	C	-9
"A120"	B	8	"A136"		63
"A121"	C	32	"A137"	C	-18
"A122"		69	"A138"	B	-21
"A123"	B	6	"A139"	C	45
"A124"	C	39	"A140"	C	-10
"A125"	C	25	"A141"	B	-21
"A126"	C	20	"A142"		85
			"A143"	B	3
"A128"	C	42	"A144"	C	11
"A129"	C	6	"A145"	B	2
"A130"	C	-1	"A146"	C	10
"A131"	C	14	"A147"	C	62
"A132"		84	"A148"	C	10
"A133"	C	27	"A149"	C	15

[0593]

화합물 번호	IC50	10 μM 에서의 제어율 %	화합물 번호	IC50	10 μM 에서의 제어율 %
"A150"	B	3	"A166"	C	10
"A151"	C	16	"A167"	C	26
"A152"	B	3	"A168"	C	52
"A153"	C	21	"A171"	C	48
"A154"	C	27	"A173"	B	1
"A155"	B	10	"A174"	B	21
"A156"	B	7	"A176"	C	63
"A157"	B	2			
"A158"	C	21			
"A159"	C	16			
"A160"	B	2			
"A161"	B	3			
"A162"	C	30			
"A163"	C	10			
"A164"	C	12			
"A165"	B	-20			

[0594] IC50: <100 nM = A 100 nM - 1 μM = B > 1 μM = C

[0595] 실시예 A: 오토타신 시험 (효소 시험)

[0596] 시험 설명

[0597] 오토타신 활성을 Amplex Red 시약을 사용하여 간접적으로 측정한다. 여기서는, Amplex Red 를 형성된 H_2O_2 에 대한 형광발생 지시약으로서 측정한다. 상세하게는, 오토타신은 기질인 리소포스파티딜콜린 (LPC) 을 포스포콜린 및 리소포스파티딜산 (LPA) 으로 전환시킨다. 상기 반응 후, 포스포콜린을 알칼리 포스파타아제와 반응시켜 무기 포스페이트 및 콜린을 수득한다. 다음 단계에서, 콜린을 콜린 옥시다아제로 산화시켜 베타인을 수득하며, 이때 H_2O_2 가 형성된다. H_2O_2 를 페록시다아제 (양고추냉이 페록시다아제) 의 존재하에서 Amplex Red 시약과 1 : 1 화학양론적으로 반응시키고, 고도의 형광 레조루핀 (resorufin) 을 형성한다. 반응에 포함되지 않은 가능한 다른 형광 화합물로부터의 형광 신호를 보정할 수 있도록, 형광을 반응-의존적 운동 모드로 측정한다.

[0598] 시험 절차

[0599] 최고 11% 의 DMSO 를 포함하는 20 mM Hepes pH 7.2 에서 개별 농도로 용해시킨 3 μ l 의 표준 용액 또는 시험 물질 (명칭 A(n) 을 갖는 물질) 을 22 °C 에서 30 분 동안, 384 웨이 제공된 블랙 마이크로티터 플레이트에서, 고도로 정제된 재조합 오토타신 20 μ l (19 ng) 와 함께 예비-인큐베이션한다. 10 μ l 의 L- α -리소포스파티딜콜린 (LPC) 의 첨가에 의해 반응을 개시하며, 여기서 LPC 의 최종 농도는 75 μ M 이 된다. 상기 혼합물을 37 °C 에서 90 분 동안 인큐베이션한다. 인큐베이션 후, Amplex Red 시약, 퍼록시다아제 (양고추냉이 퍼록시다아제) 및 콜린 옥시다아제를 첨가하고, 형광을 "Tecan Ultra multimode" 판독기로 485 nm 의 여기를 갖는 612 nm 에서 즉시 측정한다. 형성된 H₂O₂ 의 검출량을 통해 오토타신의 활성을 간접적으로 산출한다.

[0600] 물질:

[0601] 마이크로티터 플레이트: PS microplate, 384 웨, 소용량, 블랙 코닝 (black Corning), Cat#3677

[0602] 단백질: 재조합 오토타신 (배클로바이러스 Hi5 발현)

[0603] 기질: L- α -리소포스파티딜콜린 (계란); Avanti Polar Lipids # 830071P

[0604] 표준: C14 LPA, Avanti Polar Lipids, Cat# 857120P

[0605] 검출 시약: Amplex Red 시약; Invitrogen # A12222; 1.923 ml 의 DMSO 퍼록시다아제 유형 VI-A (양고추냉이) 중 5 mg 용해, Sigma # P6782; 7.45 ml 의 시험 완충액 중 5 mg 용해, 콜린 옥시다아제; Sigma # C5896; 2.47 ml 의 시험 완충액 중 50 U 용해

[0606] 검출 시약 믹스 (mix): 시험 완충액 중 검출 시약 1:50 희석

[0607] 시험 완충액: 10 mM Tris HCl, Merck, Cat # 1.08219, pH 8,

1 mM; CaCl₂ x 2 H₂O, Merck #1.02382

[0609] 하기 실시예는 약제에 관한 것이다:

[0610] 실시예 B: 주사 바이알

[0611] 2 차 증류수 (bidistilled water) 3 l 중의 식 I 의 활성 성분 100 g 및 인산수소이나트륨 5 g 의 용액을, 2 N 염산을 사용하여 pH 6.5 로 조정하고, 멸균 여과하고, 주사 바이알로 옮기고, 멸균 조건하에 동결건조하고, 멸균 조건하에 밀봉한다. 각 주사 바이알에는 5 mg 의 활성 성분이 포함된다.

[0612] 실시예 C: 좌제

[0613] 대두 레시틴 100 g 및 코코아 버터 1400 g 과 식 I 의 활성 성분 20 g 의 혼합물을 용융시키고, 금형에 붓고, 냉각시킨다. 각 좌제에는 20 mg 의 활성 성분이 포함된다.

[0614] 실시예 D: 용액

[0615] 940 ml 의 2 차 증류수 중의 1 g 의 식 I 의 활성 성분, 9.38 g 의 NaH₂PO₄ · 2H₂O, 28.48 g 의 Na₂HPO₄ · 12H₂O 및 0.1 g 의 벤잘코늄 클로라이드로부터 용액을 제조한다. pH 를 6.8 로 조정하고, 용액을 1 l 로 만들어 조사하여 멸균시킨다. 상기 용액은 점안액 형태로 사용할 수 있다.

[0616] 실시예 E: 연고

[0617] 500 mg 의 식 I 의 활성 성분을 무균 조건하에서 99.5 g 의 바셀린과 혼합한다.

[0618] 실시예 F: 정제

[0619] 1 kg 의 식 I 의 활성 성분, 4 kg 의 락토오스, 1.2 kg 의 감자 전분, 0.2 kg 의 탈크 및 0.1 kg 의 마그네슘 스테아레이트의 혼합물을 종래의 방식으로 압착시켜, 각 정제가 10 mg 의 활성 성분을 포함하는 방식으로 정제를 수득한다.

[0620] 실시예 G: 당의정

[0621] 정제를 실시예 E 와 유사하게 압착시킨 후, 수크로오스, 감자 전분, 탈크, 트래거캔스 및 염료 코팅으로, 종래의 방식으로 코팅한다.

[0622] 실시예 H: 캡슐

[0623] 2 kg 의 식 I 의 활성 성분을, 각 캡슐이 20 mg 의 활성 성분을 포함하는 방식으로, 종래의 방식으로 경질 젤라틴 캡슐 내로 도입시킨다.

[0624] 실시예 I: 앰플

[0625] 60 l 의 2 차 중류수 중의 1 kg 의 식 I 의 활성 성분의 용액을 멸균 여과하고, 앰플 내로 옮겨서 멸균 조건하에 동결건조하고 멸균 조건하에 밀봉한다. 각 앰플에는 10 mg 의 활성 성분이 포함된다.