 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0092677 (43) 공개일자 2012년08월21일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 313/00</i> (2006.01) <i>A61K 31/365</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2012-7015787 (22) 출원일자(국제) 2010년11월15일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2012년06월18일 (86) 국제출원번호 PCT/IB2010/055161 (87) 국제공개번호 WO 2011/061666 국제공개일자 2011년05월26일 (30) 우선권주장 61/261,856 2009년11월17일 미국(US)	(71) 출원인 온코테스트 게엠베하 독일, 프레이버그 디- 79108, 암 플러그하펜 12-14 피라말 라이프 사이언시스 리미티드 인도, 마하라슈트라, 뭄바이 400 013, 로워 파렐, 간파트라오 카담 마르그, 피라말 타워 (72) 발명자 모하메드 압둘, 샤피 인도 고레곤(이스트) 뭄바이 400 063, 웨스턴 익스프레스 하이웨이, 니클론 콤플렉스, 오프. 피라말 라이프 사이언시스 리미티드 1 미쉬라, 프랍호 듀트 인도 고레곤(이스트) 뭄바이 400 063, 웨스턴 익스프레스 하이웨이, 니클론 콤플렉스, 오프. 피라말 라이프 사이언시스 리미티드 1 (뒷면에 계속) (74) 대리인 성낙훈

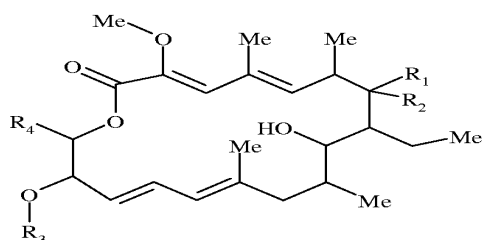
전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 **암의 치료용 마크로사이클릭 락톤 유도체**

(57) 요약

본 발명은 다음 화학식(1)로 표시되는 화합물, 모든 비올로 그의 모든 입체이성체 및 호변이성체 및 그의 혼합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 용매화물, 약제학적으로 허용 가능한 다형체 또는 전구 약제를 제공한다. 본 발명의 또한 화학식(1)의 화합물의 제조방법 및 이를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물 및 약제학적 조성물은 암의 치료에 유용하다. 본 발명은 추가로 치료학적 유효량의 화학식(1)의 화합물 또는 그의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하여 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[화학식 1]



상기 식에서, R₁, R₂, R₃, 및 R₄로는 명세서에서 정의되어 있다.

(72) 발명자

비쉬와카르마, 램

인도 자무 앤드 카쉬미르 자무 180 001, 카운실 오브 사이언티픽 앤드 인더스트리얼 리서치 자무, 인디안 인스티튜트 오브 인테그레이티브 메디슨

피에빅, 헤인즈- 허벌트

독일, 프라이버그 디-79110 조스-프리즈-스트리트 20

케틀러, 게르하드

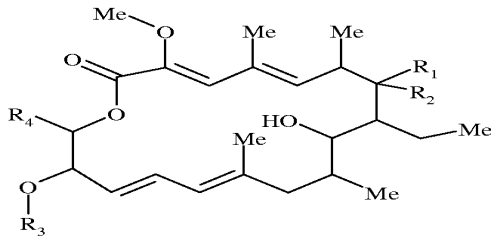
독일, 에흐렌커첸 디-79238 임 키르스츠가르텐 3

특허청구의 범위

청구항 1

다음 화학식(1)로 표시되는 화합물, 또는 그의 입체이성체 형태, 호변이성체 형태, 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약제:

[화학식 1]



상기 식에서,

R₁은 할로겐, 하이드록시, 알콕시, -O(CO)R₁₃, -SR₁₄ 및 -NR₁₄R₁₅로부터 선택되며;

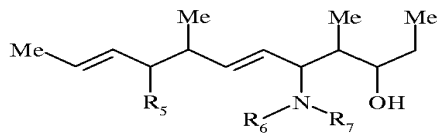
R₂는 수소이며; 또는

임의로 R₁는 존재하지 않으며 또한 R₂는 =O이며;

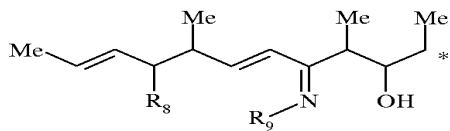
R₃는 알킬이며;

R₄는 다음 화학식(2) 내지 (9)로부터 선택되며:

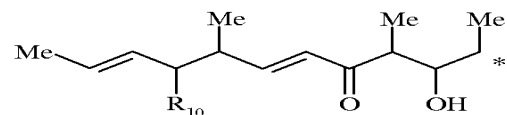
[화학식 2]



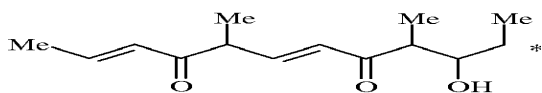
[화학식 3]



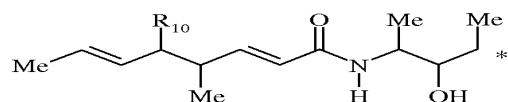
[화학식 4]



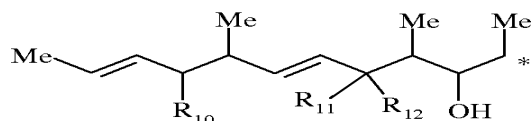
[화학식 5]



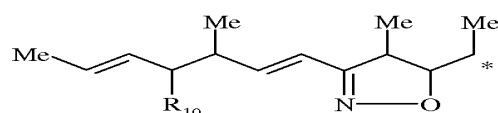
[화학식 6]



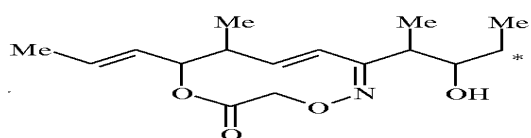
[화학식 7]



[화학식 8]



[화학식 9]



*는 결합 지점을 나타내며,

R₅는 하이드록시 및 알콕시로부터 선택되며;

R₆는 수소, 하이드록시, 알킬 및 알콕시로부터 선택되며;

R₇는 수소, 알킬 및 -(CO)R₁₆으로부터 선택되며;

R₈은 하이드록시 및 알콕시로부터 선택되며;

R₉는 하이드록시, 알킬, 알콕시, 아릴, 아르알킬, 아릴옥시, 벤질옥시, 헤테로사이클릴, -O-헤테로사이클릴, -OCH₂COOR₁₇, 및 -OCH₂COR₁₈로부터 선택되며;

R₁₀은 할로젠, 하이드록시, 알콕시, -SR₁₄, -NR₁₄R₁₅, 및 -O(CO)R₁₉로부터 선택되며;

R₁₁은 수소 및 할로젠으로부터 선택되며;

R₁₂는 수소, 할로젠, 및 하이드록시로부터 선택되며;

R₁₃은 알킬 및 아릴로부터 선택되며;

R₁₄는 수소, 알킬, 아르알킬, 아릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며;

R₁₅는 수소 및 알킬로부터 선택되며;

R₁₆은 알킬 및 아릴로부터 선택되며;

R₁₇은 수소 및 알킬로부터 선택되며;

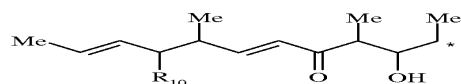
R₁₈은 알킬, -NHCH₂R₂₀, 아릴, 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며;

R₁₉는 알킬, 아르알킬, 아릴, 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며; 또한

R₂₀은 수소, 알킬, 아릴, 및 헤테로사이클일로부터 선택되며;

단, R₁이 하이드록시이고; R₂가 수소이고; R₃가 메틸이고; 또한 R₄가 하기 화학식(4)인 경우:

[화학식 4]



R₁₀은 하이드록시 그룹이 아니며;

여기서 알킬은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시 및 헤테로사이클일로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

알콕시는 할로젠, 하이드록시, 알킬 및 하이드록시알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

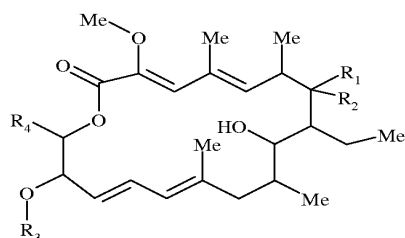
아릴은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴 및 헤테로사이클일로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

헤테로사이클일은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴, 및 헤테로사이클일로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 다음 화학식(1)로 표시되는 화합물, 또는 그의 입체이성체 형태, 호변이성체 형태, 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구 약제:

[화학식 1]



상기 식에서,

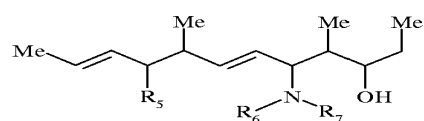
R₁은 할로젠, 하이드록시, 알콕시, -O(CO)R₁₃, -SR₁₄, 및 -NR₁₄R₁₅로부터 선택되며;

R₂는 수소이며;

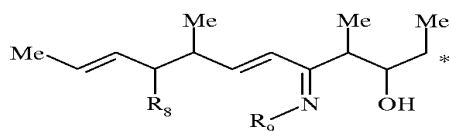
R₃는 알킬이며;

R₄는 다음 화학식(2) 내지 (9)로부터 선택되며:

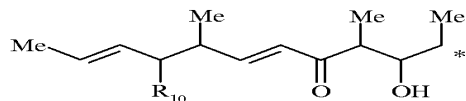
[화학식 2]



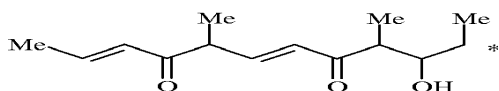
[화학식 3]



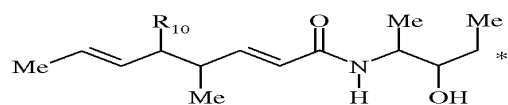
[화학식 4]



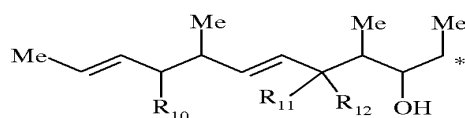
[화학식 5]



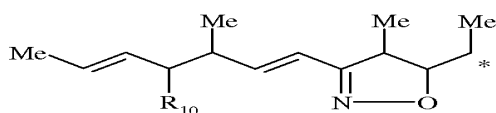
[화학식 6]



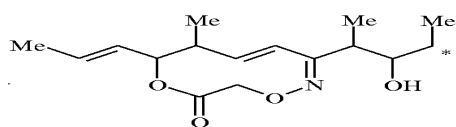
[화학식 7]



[화학식 8]



[화학식 9]



*는 결합 지점을 나타내며,

R₅는 하이드록시 및 알콕시로부터 선택되며;

R₆는 수소, 하이드록시, 알킬 및 알콕시로부터 선택되며;

R₇는 수소, 알킬 및 -(CO)R₁₆으로부터 선택되며;

R₈은 하이드록시 및 알콕시로부터 선택되며;

R₉는 하이드록시, 알킬, 알콕시, 아릴, 아르알킬, 아릴옥시, 벤질옥시, 헤테로사이클릴, -O-헤테로사이클릴, -OCH₂COOR₁₇, 및 -OCH₂COR₁₈로부터 선택되며;

R₁₀은 할로젠, 하이드록시, 알콕시, -SR₁₄, -NR₁₄R₁₅, 및 -O(CO)R₁₉로부터 선택되며;

R₁₁은 수소 및 할로젠으로부터 선택되며;

R₁₂ 는 수소, 할로젠, 및 하이드록시로부터 선택되며;

R₁₃은 알킬 및 아릴로부터 선택되며;

R₁₄는 수소, 알킬, 아르알킬, 아릴 및 헤테로사이클일로부터 선택되며;

R₁₅는 수소 및 알킬로부터 선택되며;

R₁₆은 알킬 및 아릴로부터 선택되며;

R₁₇은 수소 및 알킬로부터 선택되며;

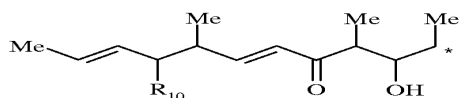
R₁₈은 알킬, -NHCH₂R₂₀, 아릴, 및 헤테로사이클일로부터 선택되며;

R₁₉는 알킬, 아르알킬, 아릴, 및 헤테로사이클일로부터 선택되며; 또한

R₂₀은 수소, 알킬, 아릴, 및 헤테로사이클일로부터 선택되며;

단, R₁이 하이드록시이고; R₂ 가 수소이고; R₃가 메틸이고; 또한 R₄ 가 하기 화학식(4)인 경우:

[화학식 4]



R₁₀ 은 하이드록시 그룹이 아니며;

여기서 알킬은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시 및 헤테로사이클일로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

알콕시는 할로젠, 하이드록시, 알킬 및 하이드록시알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

아릴은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴 및 헤테로사이클일로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

헤테로사이클일은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴, 및 헤테로사이클일로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환된다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

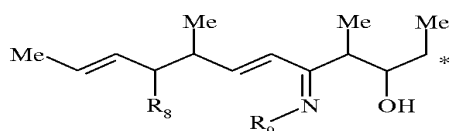
R₁은 할로젠, 하이드록시, 및 알콕시로부터 선택되며;

R₂는 수소이며;

R₃는 알킬이며;

R₄는 다음 화학식(3)이며:

[화학식 3]



*는 결합 지점을 나타내며,

R₈ 은 하이드록시이며;

R₉는 하이드록시, 알킬, 알콕시, 아릴, 아르알킬, 아릴옥시, 벤질옥시, -OCH₂COOR₁₇, 및 -OCH₂COR₁₈ 로부터 선택되며;

R₁₇은 수소 및 알킬로부터 선택되며;

R₁₈은 알킬, -NHCH₂R₂₀, 아릴, 및 헤테로사이클일로부터 선택되며; 또한

R₂₀은 수소, 알킬, 아릴, 및 헤테로사이클일로부터 선택되며;

여기서 알킬은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시 및 헤테로사이클일로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

알콕시는 할로젠, 하이드록시, 알킬 및 하이드록시알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

아릴은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴 및 헤테로사이클일로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

헤테로사이클일은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴, 및 헤테로사이클일로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되는, 화합물, 또는 그의 입체이성체 형태, 호변이성체 형태, 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약제.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

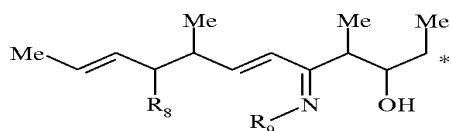
R₁은 하이드록시이며;

R₂는 수소이며;

R₃는 알킬이며;

R₄는 다음 화학식(3)이며:

[화학식 3]



*는 결합 지점을 나타내며,

R₈ 은 하이드록시이며; 또한

R₉는 하이드록시, 알킬, 알콕시, 및 벤질옥시로부터 선택되며,

여기서 알킬은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 하이드록시알킬, 및 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되는, 화합물, 또는 그의 입체이성체 형태, 호변이성체 형태, 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약제.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

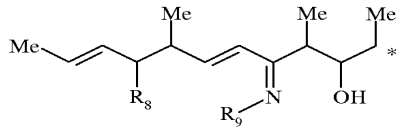
R₁은 하이드록시이며;

R₂는 수소이며;

R₃는 메틸이며;

R₄는 다음 화학식(3)이며:

[화학식 3]



*는 결합 지점을 나타내며,

R₈은 하이드록시이며; 또한

R₉는 하이드록시, 메톡시, 및 벤질옥시로부터 선택되는, 화합물, 또는 그의 입체이성체 형태, 호변이성체 형태, 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약제.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

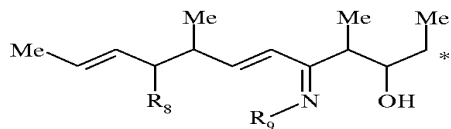
R₁은 하이드록시이며;

R₂는 수소이며;

R₃는 메틸이며;

R₄는 다음 화학식(3)이며:

[화학식 3]



*는 결합 지점을 나타내며,

R₈은 하이드록시이며; 또한

R₉는 하이드록시인, 화합물, 또는 그의 입체이성체 형태, 호변이성체 형태, 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약제.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서,

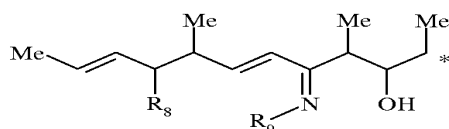
R₁은 할로젠, 하이드록시, 및 알콕시로부터 선택되며;

R₂는 수소이며;

R₃는 알킬이며;

R₄는 다음 화학식(3)이며:

[화학식 3]



*는 결합 지점을 나타내며,

R₈ 은 하이드록시 및 알콕시로부터 선택되며;

R₉는 -OCH₂COOR₁₇, 및 -OCH₂COR₁₈로부터 선택되며;

R₁₇은 수소 및 알킬로부터 선택되며;

R₁₈은 알킬, 헤테로사이클일, 및 -NHCH₂R₂₀으로부터 선택되며; 또한

R₂₀은 수소, 알킬, 아릴, 및 헤테로사이클일로부터 선택되며;

여기서 알킬은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 하이드록시알킬, 및 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

알콕시는 하이드록시, 알킬 및 하이드록시알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

아릴은 할로젠, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴 및 헤테로사이클일로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

헤테로사이클일은 하이드록시, 하이드록시알킬, 알킬, 알콕시, 아릴, 및 헤테로사이클일로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되는, 화합물, 또는 그의 입체이성체 형태, 호변 이성체 형태, 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구 약제.

청구항 8

제1항, 제2항 또는 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

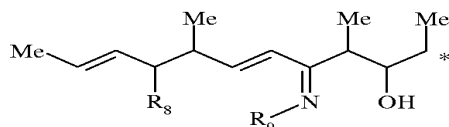
R₁은 하이드록시이며;

R₂는 수소이며;

R₃는 메틸이며;

R₄는 다음 화학식(3)이며:

[화학식 3]



*는 결합 지점을 나타내며,

R₈ 은 하이드록시이며;

R₉는 -OCH₂COOR₁₇이며; 또한

R₁₇은 수소 및 알킬로부터 선택되는, 화합물, 또는 그의 입체이성체 형태, 호변이성체 형태, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 전구약제.

청구항 9

제1항, 제2항 또는 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

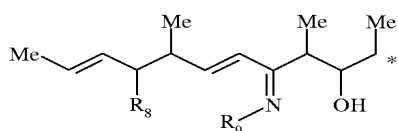
R₁은 하이드록시이며;

R₂는 수소이며;

R₃는 메틸이며;

R₄는 다음 화학식(3)이며:

[화학식 3]



*는 결합 지점을 나타내며,

R₈은 하이드록시이며;

R₉는 -OCH₂COR₁₈이며;

R₁₈은 4-메틸피페라진-1-일, 피페리딘-1-일, 및 1,4'-비피페리딘-1'-일로부터 선택되는, 화합물, 또는 그의 입체 이성체 형태, 호변이성체 형태, 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구 약제.

청구항 10

제1항, 제2항 또는 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

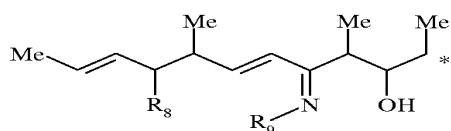
R₁은 하이드록시이며;

R₂는 수소이며;

R₃는 메틸이며;

R₄는 다음 화학식(3)이며:

[화학식 3]



*는 결합 지점을 나타내며,

R₈은 하이드록시이며;

R₉는 -OCH₂COR₁₈이며;

R₁₈은 -NHCH₂R₂₀이며; 또한

R₂₀은 알킬 및 아릴로부터 선택되며;

여기서 알킬은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 하이드록시알킬 및 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

아릴은 할로젠, 하이드록시, 및 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비

치환 또는 치환되는, 화합물, 또는 그의 입체이성체 형태, 호변이성체 형태, 약제학적으로 허용가능한 염, 용매 화물 또는 전구 약제.

청구항 11

제1항, 제2항, 제7항 또는 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

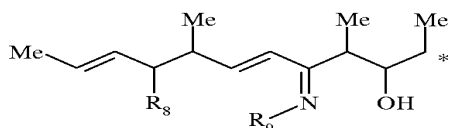
R₁은 하이드록시이며;

R₂는 수소이며;

R₃는 메틸이며;

R₄는 다음 화학식(3)이며:

[화학식 3]



*는 결합 지점을 나타내며,

R₈은 하이드록시이며;

R₉는 -OCH₂COR₁₈이며;

R₁₈은 -NHCH₂R₂₀이며; 또한

R₂₀은 -CH₂OH, 및 4-플루오로페닐로부터 선택되는, 화합물, 또는 그의 입체이성체 형태, 호변이성체 형태, 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구 약제.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서,

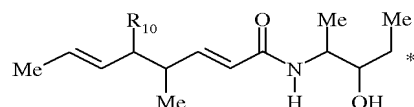
R₁은 할로젠, 하이드록시, 및 알콕시로부터 선택되며;

R₂는 수소이며;

R₃는 알킬이며;

R₄는 다음 화학식(6)이며:

[화학식 6]



*는 결합 지점을 나타내며,

R₁₀은 할로젠, 하이드록시, 및 알콕시로부터 선택되며;

여기서 알킬은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 하이드록시알킬, 및 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되는, 화합물, 또는 그의 입체이성체 형태, 호변이성체 형태, 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구 약제.

청구항 13

제1항, 제2항 또는 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

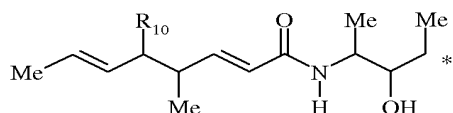
R₁은 하이드록시이며;

R₂는 수소이며;

R₃는 메틸이며;

R₄는 다음 화학식(6)이며:

[화학식 6]



*는 결합 지점을 나타내며,

R₁₀ 은 하이드록시 및 알콕시인, 화합물, 또는 그의 입체이성체 형태, 호변이성체 형태, 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구 약제.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서,

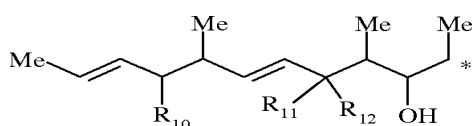
R₁은 할로젠, 하이드록시, 및 알콕시로부터 선택되며;

R₂는 수소이며;

R₃는 알킬이며;

R₄는 다음 화학식(7)이며:

[화학식 7]



*는 결합 지점을 나타내며,

R₁₀은 할로젠, 하이드록시, 및 알콕시로부터 선택되며;

R₁₁은 수소 및 할로젠으로부터 선택되며; 또한

R₁₂는 수소, 할로젠, 및 하이드록시로부터 선택되는, 화합물, 또는 그의 입체이성체 형태, 호변이성체 형태, 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구 약제.

청구항 15

제1항, 제2항 또는 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

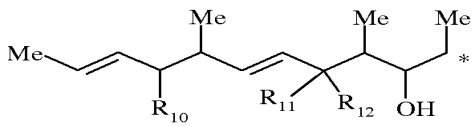
R₁은 하이드록시이며;

R₂는 수소이며;

R₃는 메틸이며;

R₄는 다음 화학식(7)이며:

[화학식 7]



*는 결합 지점을 나타내며,

R₁₀은 하이드록시, 및 알콕시이며;

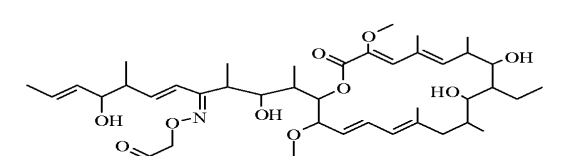
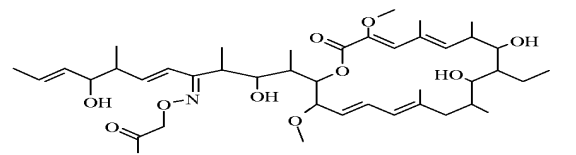
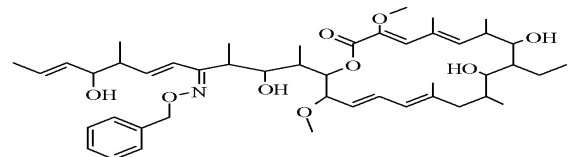
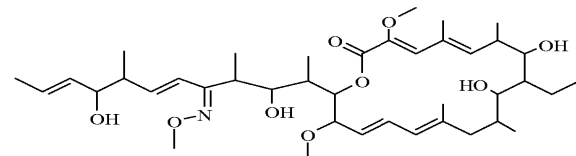
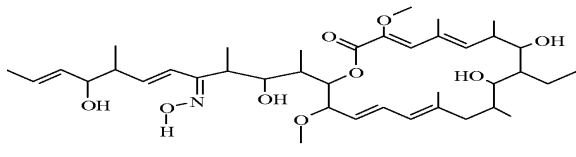
R₁₁은 수소이며; 또한

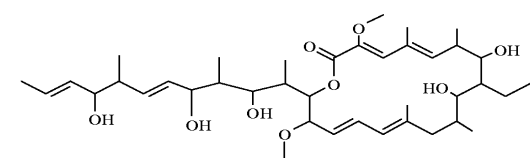
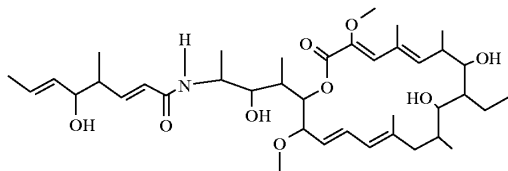
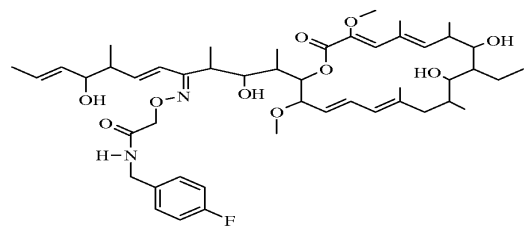
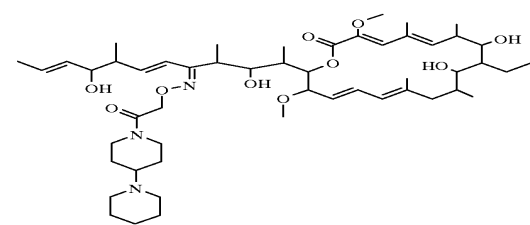
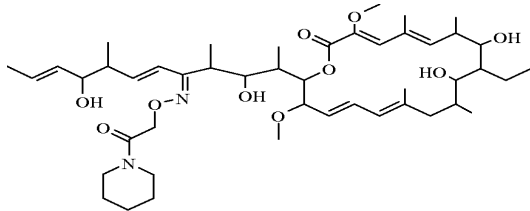
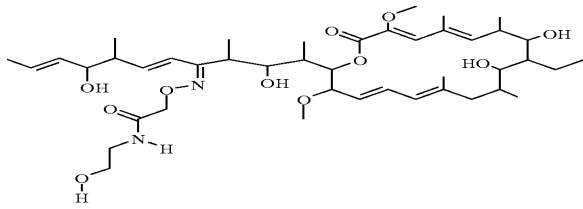
R₁₂는 하이드록시인, 화합물, 또는 그의 입체이성체 형태, 호변이성체 형태, 약제학적으로 허용가능한 염, 용매 화물 또는 전구 약제.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 다음 화학식:





인 화합물, 또는 그의 입체이성체 형태, 호변이성체 형태, 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구 약제.

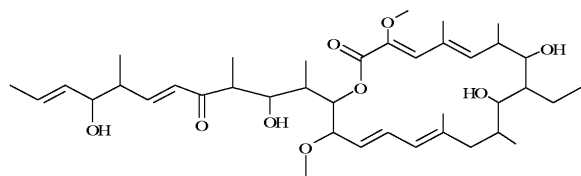
청구항 17

치료학적 유효량의 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화학식(1)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 약제학적으로 허용 가능한 용매화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 18

치료학적 유효량의 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화학식(1)의 화합물, 또는 화학식(1a)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 약제학적으로 허용 가능한 용매화물을 치료에 필요한 포유동물에게 투여함을 포함하는 암의 치료방법.

[화학식 1a]



청구항 19

제18항에 있어서, 상기 암이 방광암, 유방암, 대장암, 자궁내막암, 위암, 두경부암(head & neck cancer), 신장암, 흑색종(melanoma), 비소 세포성 폐암(non-small-cell lung cancer), 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 연부조직육종(soft tissue sarcoma), 식도암, 자궁경부암, 고환 및 생식세포 암, 갑상선암, 신경교아종, 소뇌성상 세포종, 대뇌성상 세포종, 뇌질피복세포종, 수모세포종, 신경아세포종, 막막아종(retinoblastoma), 텐트상 원시 신경외배엽과 송과체 종양 (supratentorial primitive neuroectodermal and pineal tumors), 시경로 및 시상하부 신경교종(visual pathway and hypothalamic glioma), 뇌줄기 신경교종(brain stem glioma), 간암, 종양의 유잉 육종 패미리(Ewing's sarcoma family), 골육종(osteosarcoma), 골의 악성 섬유성 조직구종(malignant fibrous histiocytoma of bone), 횡문 근육종(rhabdomyosarcoma), 피부암, 소세포 폐암(small-cell lung cancer), 윌름즈 종양(Wilms' tumors), 급성 임파구성 백혈병, 성인 급성 골수성 백혈병, 만성 임파구성 백혈병, 만성 골수 백혈병, 호지킨병(Hodgkin's disease), 비-호지킨 임파종양(non-Hodgkin's lymphoma), 모양 세포성 백혈병(hairy cell leukemia), 다발성 골수종, 및 중추신경계 원발 임파종양을 포함하는 방법.

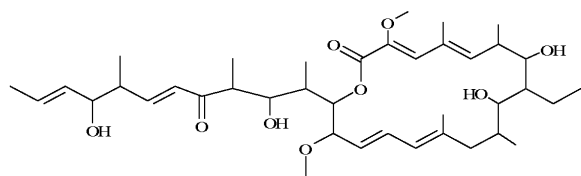
청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 상기 암이 방광암, 유방암, 대장암, 자궁내막암, 위암, 두경부암, 신장암, 흑색종, 비소세포성 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 연부조직 육종, 식도암, 자궁경부암, 고환암, 갑상선암, 수모세포종, 신경아세포종, 텐트상 원시 신경외배엽과 송과체 종양, 뇌줄기신경교종, 간암, 골육종, 소세포 폐암, 급성 임파구성 백혈병, 성인급성 골수성 백혈병, 만성 임파구 백혈병, 만성 골수 백혈병, 호지킨병, 비-호지킨 임파종양, 모양 세포성 백혈병, 및 다발성 골수종을 포함하는 방법.

청구항 21

포유동물의 암 치료용 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화학식(1)의 화합물, 또는 화학식(1a)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 약제학적으로 허용 가능한 용매화물의 용도.

[화학식 1a]



청구항 22

제21항에 있어서, 상기 암이 방광암, 유방암, 대장암, 자궁내막암, 위암, 두경부암, 신장암, 흑색종, 비소 세포성 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 연부조직육종, 식도암, 자궁경부암, 고환 및 생식세포 암, 갑상선암, 신경교아종, 소뇌성상 세포종, 대뇌성상 세포종, 뇌질피복세포종, 수모세포종, 신경아세포종, 막막아종, 텐트상 원시 신경외배엽과 송과체 종양, 시경로 및 시상하부 신경교종, 뇌줄기 신경교종, 간암, 종양의 유잉 육종 패미리, 골육종, 골의 악성 섬유성 조직구종, 횡문 근육종, 피부암, 소세포 폐암, 윌름즈 종양, 급성 임파구성 백혈병, 성인 급성 골수성 백혈병, 만성 임파구성 백혈병, 만성 골수 백혈병, 호지킨병, 비-호지킨 임파종양, 모양 세포성 백혈병, 다발성 골수종, 및 중추신경계 원발 임파종양을 포함하는 용도.

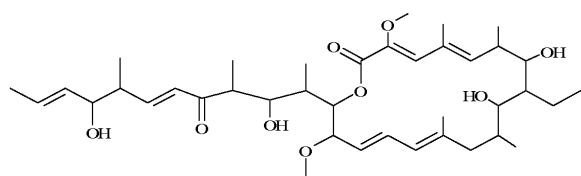
청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 암이 방광암, 유방암, 대장암, 자궁내막암, 위암, 두경부암, 신장암, 흑색종, 비소세포성 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 연부조직 육종, 식도암, 자궁경부암, 고환암, 갑상선암, 수모세포종, 신경아세포종, 텐트상 원시 신경외배엽과 송과체 종양, 뇌줄기신경교종, 간암, 골육종, 소세포 폐암, 급성 임파구성 백혈병, 성인급성 골수성 백혈병, 만성 임파구 백혈병, 만성 골수 백혈병, 호지킨병, 비-호지킨 임파종양, 모양 세포성 백혈병, 및 다발성 골수종을 포함하는 용도.

청구항 24

치료를 필요로 하는 포유동물에서의 암을 치료하기 위한, 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화학식(1)의 화합물, 또는 화학식(1a)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 약제학적으로 허용 가능한 용매화물의 용도.

[화학식 1a]



청구항 25

제24항에 있어서, 상기 암이 방광암, 유방암, 대장암, 자궁내막암, 위암, 두경부암, 신장암, 흑색종, 비소 세포성 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 연부조직육종, 식도암, 자궁경부암, 고환 및 생식세포 암, 갑상선암, 신경교아종, 소뇌성상 세포종, 대뇌성상 세포종, 뇌질피복세포종, 수모세포종, 신경아세포종, 망막아종, 텐트상 원시 신경외배엽과 송과체 종양, 시경로 및 시상하부 신경교종, 뇌줄기 신경교종, 간암, 종양의 유인 육종 패미리, 골육종, 골의 악성 섬유성 조직구종, 횡문 근육종, 피부암, 소세포 폐암, 윌름스 종양, 급성 임파구성 백혈병, 성인 급성 골수성 백혈병, 만성 임파구성 백혈병, 만성 골수 백혈병, 호지킨병, 비-호지킨 임파종양, 모양 세포성 백혈병, 다발성 골수종, 및 중추신경계 원발 임파종양을 포함하는 용도.

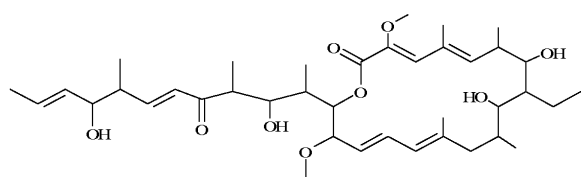
청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 암이 방광암, 유방암, 대장암, 자궁내막암, 위암, 두경부암, 신장암, 흑색종, 비소세포성 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 연부조직 육종, 식도암, 자궁경부암, 고환암, 갑상선암, 수모세포종, 신경아세포종, 텐트상 원시 신경외배엽과 송과체 종양, 뇌줄기신경교종, 간암, 골육종, 소세포 폐암, 급성 임파구성 백혈병, 성인급성 골수성 백혈병, 만성 임파구 백혈병, 만성 골수 백혈병, 호지킨병, 비-호지킨 임파종양, 모양 세포성 백혈병, 및 다발성 골수종을 포함하는 용도.

청구항 27

포유동물에서의 암 치료용 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화학식(1)의 화합물, 또는 다음 화학식(1a)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 약제학적으로 허용 가능한 용매화물의 용도로서, 상기 약제가 적어도 하나의 다른 약제학적으로 활성인 화합물과 함께 연속적으로 또는 동시에 투여하기 위해 제조되는 것인 용도.

[화학식 1a]



명세서

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 이 출원은 본 출원과 동일자로 출원된 "염증성 질환의 치료를 위한 마크로사이클릭 락톤 유도체의 용도"란 명칭의 계류중인 PCT출원에 관한 것이다.
- [0003] 발명의 분야
- [0004] 본 발명은 마크로사이클릭 락톤 유도체, 그의 제조방법, 그를 함유하는 약제학적 조성물, 및 암의 치료에서의 그의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] 암은 신체의 거의 모든 조직에 영향을 미칠 수 있는 세포의 조절되지 않는 성장 및 확장이다. 암은 세포 생존, 세포증식 및 세포사에서 수반되는 시그널링 경로 (signaling pathways)의 통제 완화로 인하여 원인이 된다. 1100만 명 이상의 사람들이 매년 암으로 진단되고 있다. 2020년까지 매년 1600만의 새로운 사례가 있을 것으로 평가되고 있다. 암은 세계적으로 7백만 명의 사망 원인이 되고 있다.
- [0006] 암에 대한 최근 치료는 제한된 효력 및 다수의 부작용을 가진다. 암 치료법은 최근에 외과수술, 방사선 치료, 화학요법, 골수이식, 줄기세포 이식, 호르몬 요법, 면역요법, 혈관신생억제 요법, 표적 요법, 유전자 요법 및 기타를 포함한다.
- [0007] 암의 치료에 있어서, 화학적 화합물은 종양 세포의 확장을 감소, 억제 또는 약화시키기 위하여 사용되며, 따라서 종양의 크기를 감소시키는 작용을 돕는다. 항종양 활성을 나타내는 이들 화합물은 암의 치료에서의 용도를 발견한다.
- [0008] Biorganic and Medicinal Chemistry Letters (12, 3525-3528, (2002))는 상피성장인자 수용체 (EGFR)를 과잉 발현하는 콘카나마이신(concanamycins)의 합성 유사체를 기술한다.
- [0009] 본 발명은 암의 치료용 신규의 마크로사이클릭 락톤 유도체를 기술한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

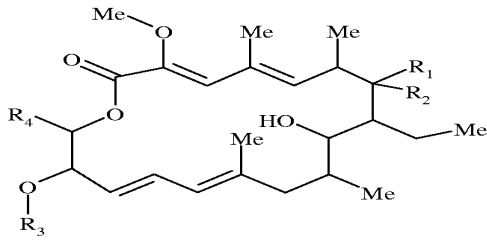
- [0010] 본 발명은 암의 치료에 유용한 마크로사이클릭 락톤 유도체(macrocyclic lactone derivatives)에 관한 것이다.
- [0011] 따라서 본 발명의 한 가지 양상에 따르면, 화학식(1)의 화합물(본 명세서에서 이하 기술되는 바와 같음)은 물론, 그의 입체이성체, 호변이성체, 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체 또는 전구 약제가 제공된다.
- [0012] 본 발명의 또 다른 양상에 따르면, 화학식(1)의 화합물의 제조방법이 제공된다.
- [0013] 추가의 양상에 따르면, 암의 치료를 위한 화학식(1)의 화합물의 용도가 제공된다.
- [0014] 본 발명의 추가의 양상에 따르면, 활성성분으로서 화학식(1)의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0015] 본 발명의 또 다른 양상에 따르면, 치료학적 유효량의 화학식(1)의 화합물을 치료가 필요한 환자에게 투여함을 포함하는 암의 치료방법이 제공된다.
- [0016] 본 발명의 또 다른 양상에 따르면, 암의 치료에 유용한 화학식(1)의 화합물을 포함하는 약제의 제조방법이 제공된다.

과제의 해결 수단

- [0017] 본 발명은 다음 화학식(1)로 표시되는 화합물, 모든 비올로 그의 입체이성체 및 호변이성체 및 혼합물 전부, 및

그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 용매화물, 약제학적으로 허용 가능한 다형체 또는 전구 약제를 제공한다:

[화학식 1]



상기 식에서,

R₁은 할로젠, 하이드록시, 알콕시, -O(CO)R₁₃, -SR₁₄, 및 -NR₁₄R₁₅로부터 선택되며;

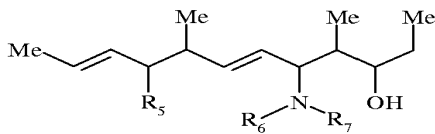
R₂는 수소이며; 또는

임의로 R₁는 존재하지 않으며 또한 R₂는 =O이며;

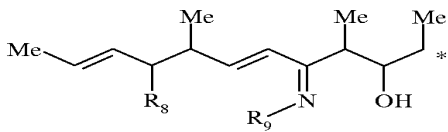
R₃는 알킬이며;

R₄는 다음 화학식(2) 내지 (9)로부터 선택되며:

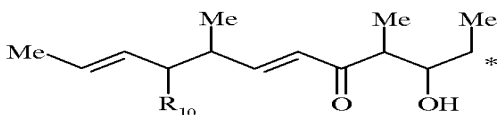
[화학식 2]



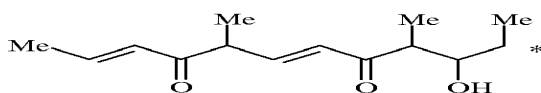
[화학식 3]



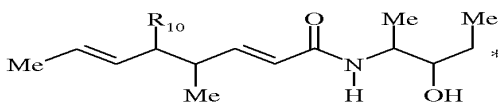
[화학식 4]



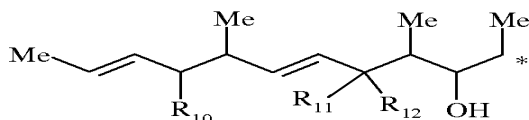
[화학식 5]



[화학식 6]

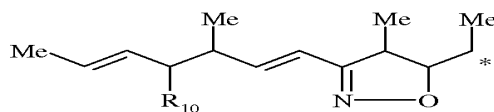


[0036] [화학식 7]



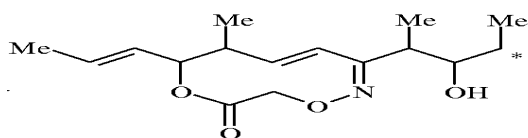
[0037]

[0038] [화학식 8]



[0039]

[0040] [화학식 9]



[0041]

[0042] *는 결합 지점을 나타내며,

[0043] R₅는 하이드록시 및 알콕시로부터 선택되며;

[0044] R₆는 수소, 하이드록시, 알킬 및 알콕시로부터 선택되며;

[0045] R₇는 수소, 알킬 및 -(CO)R₁₆으로부터 선택되며;

[0046] R₈는 하이드록시 및 알콕시로부터 선택되며;

[0047] R₉는 하이드록시, 알킬, 알콕시, 아릴, 아르알킬, 아릴옥시, 벤질옥시, 헤테로사이클릴, -O-헤테로사이클릴, -OCH₂COOR₁₇, 및 -OCH₂COR₁₈로부터 선택되며;

[0048] R₁₀는 할로젠, 하이드록시, 알콕시, -SR₁₄, -NR₁₄R₁₅, 및 -O(CO)R₁₉로부터 선택되며;

[0049] R₁₁은 수소 및 할로젠으로부터 선택되며;

[0050] R₁₂는 수소, 할로젠, 및 하이드록시로부터 선택되며;

[0051] R₁₃은 알킬 및 아릴로부터 선택되며;

[0052] R₁₄는 수소, 알킬, 아르알킬, 아릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며;

[0053] R₁₅는 수소 및 알킬로부터 선택되며;

[0054] R₁₆은 알킬 및 아릴로부터 선택되며;

[0055] R₁₇은 수소 및 알킬로부터 선택되며;

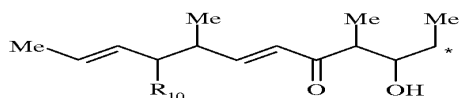
[0056] R₁₈은 알킬, -NHCH₂R₂₀, 아릴, 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며;

[0057] R₁₉는 알킬, 아르알킬, 아릴, 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며; 또한

[0058] R₂₀은 수소, 알킬, 아릴, 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며;

[0059] 단, R₁이 하이드록시이고; R₂가 수소이고; R₃가 메틸이고; 또한 R₄가 하기 화학식(4)인 경우:

[0060] [화학식 4]



[0061]

[0062] R_{10} 은 하이드록시 그룹이 아니며;

[0063] 여기서 알킬은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시 및 헤테로사이클일로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0064] 알콕시는 할로젠, 하이드록시, 알킬 및 하이드록시알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0065] 아릴은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴 및 헤테로사이클일로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0066] 헤테로사이클일은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴, 및 헤테로사이클일로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환된다.

[0067] 정의

[0068] 용어들은 명세서 및 첨부된 특허청구범위 전반을 통하여 (용어들이 구체예로 달리 제한되지 않는 한) 개별적으로 또는 더 큰 그룹의 일부로서 사용되기 때문에 이들 용어에 적용되는 정의들이 이하에 나열된다.

[0069] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알킬"은 단독으로 또는 치환 그룹의 일부로서 사용되는 간에 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄를 포함하는 포화 지방족 그룹을 일컫는다. 적절한 알킬 그룹은 예를 들면 1 내지 4개의 탄소 원자, 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 및 t-부틸을 함유한다. 알킬 그룹은 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 임의로 치환된다. 치환된 알킬 그룹에 존재하는 특정 종류의 치환기는 상기 치환이 불안정한 분자를 유도하지 않는다면 임의의 원하는 위치에 존재할 수 있다. 치환된 알킬은 하나 이상, 예를 들면 1, 2, 3, 4 또는 5개의 수소 원자가 치환기, 예를 들면 할로젠, 하이드록시, 아미노, 알콕시, 하이드록시알킬, 아릴옥시, 아실옥시, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클일 그룹으로 대체되는 알킬 그룹을 일컫는다.

[0070] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알콕시"는 여기에 부착된 산소를 갖는 알킬 그룹을 의미하며, 여기서 알킬은 상기 정의된 바와 같다. 대표적인 알콕시 그룹은 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 및 tert-부톡시 그룹을 포함한다. 따라서 이들 용어는 할로젠, 하이드록시, 알킬 및 하이드록시알킬로부터 선택된 하나 이상의 동일하거나 상이한 그룹에 치환되는 알콕시 그룹을 포함한다.

[0071] 본 명세서에서 사용되는 용어 "아릴"은 10개 이하의 탄소 원자를 갖는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 탄화수소 그룹을 의미하며, 여기서 결합 π 전자계를 갖는 적어도 하나의 카르복실 환이 존재한다. 아릴 그룹의 예는 페닐 및 나프틸을 포함한다. 치환된 아릴은 하나 이상의 치환기, 예를 들면 할로젠, 하이드록시, 아미노, 알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아릴, 및 헤테로사이클일 그룹으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 5개 이하의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 치환되는 아릴 그룹을 의미한다. 아릴 그룹은 임의의 원하는 위치에서 치환될 수 있다. 예를 들면, 일치환된 페닐 그룹에서, 상기 치환기는 2-위치, 3-위치, 4-위치 또는 5-위치에 존재할 수 있다. 상기 페닐 그룹이 두 개의 치환기를 갖는 경우, 이들은 2,3- 위치, 2,4-위치, 2,5-위치, 2,6-위치, 3,4-위치 또는 3,5-위치에 존재할 수 있다.

[0072] 본 명세서에서 사용되는 용어 "아릴 옥시"는 아릴-O-을 의미하며, 여기서 상기 용어 아릴은 상기 정의된 바와 같다. 예시적인 아릴옥시 그룹은 이로 제한되지 않지만 펜옥시 및 나프톡시를 포함한다.

[0073] 용어 "헤테로원자"는 질소, 산소 및 황을 의미한다. 불만족한 원자가를 갖는 임의의 헤테로원자는 원자가를 만족시키기 위하여 수소 원자를 갖는 것으로 여겨진다는 것을 주목해야 한다. 환 헤테로원자는 수득된 헤테로사이클릭 시스템이 안정하면 서로에 대하여 임의의 원하는 수로 및 임의의 위치에 존재할 수 있다.

[0074] 용어 "헤테로사이클일" 및 "헤테로사이클릭"은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10을 포함하는 포화, 부분 불포화 또는 방향족 모노사이클릭 또는 비사이클릭 환계를 의미하며, 1, 2, 3 또는 4의 환 원자는 질소, 산소 및 황으

로부터 선택된 동일하거나 상이한 헤테로원자이다. 헤테로사이클일 그룹은 예를 들면 환 중에 1 또는 2개의 산소원자 및/또는 1 또는 2개의 황 원자 및/또는 1 내지 4개의 질소원자를 가질 수 있다. 헤테로사이클일은 환 내에 임의의 이중결합을 포함하지 않는 포화 헤테로사이클릭 환계는 물론, 환 내에 하나 이상, 5개 이하의 결합을 포함하는 부분포화 헤테로사이클릭 환계를 포함하며, 단 수득된 계는 안정하다. 불포화 환은 비방향족 또는 방향족일 수 있다. 방향족 헤테로사이클일 그룹은 또한 헤테로사이클일에 관한 상기 및 이하의 모든 정의 및 설명이 적용되는 통상적인 용어 "헤테로아릴"에 의해 언급될 수 있다. 모노사이클릭 헤테로사이클일 그룹은 3-원, 4-원, 5-원, 6-원 및 7-원 환을 포함한다. 이러한 헤테로사이클일의 적절한 예는 피롤일, 이미다졸일, 피롤리딘일, 피리딘일, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 피페리딘일, 피페라진일, 및 모르폴리닐이다. 비사이클릭 헤테로사이클릭 그룹은 두 개의 융합 환을 포함하며, 이중의 하나는 5-, 6- 또는 7-원 헤테로사이클릭 환이며 다른 것은 5-, 6- 또는 7-원 카르복실릭 또는 헤테로사이클릭 환이다. 예시적인 비사이클릭 헤테로사이클릭 그룹은 벤즈옥사졸일, 퀴놀일, 이소퀴놀일, 인돌일, 이소인돌일, 및 벤조푸라자닐을 포함한다.

[0075] 치환된 헤테로사이클일은 하나 이상 (5개 이하)의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 치환되는 헤테로사이클일 그룹을 의미한다. 환 탄소 및 환 질소 원자의 치환기의 예는 할로젠, 하이드록시, 아미노, 알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아릴, 및 헤테로사이클일이다. 상기 치환기는 안정한 분자가 생성되면 하나 이상의 위치에 존재할 수 있다.

[0076] 본 명세서에서 사용되는 용어 "아르알킬"은 아릴 또는 헤테로아릴 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미하며, 여기서 용어 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 상기 정의된 바와 같다. 예시적인 아르알킬 그룹은 $-(CH_2)_p$ -페닐, $-(CH_2)_p$ -피리딜을 포함하며, 여기서 p는 1 내지 3의 정수이다. 상기 아르알킬 그룹은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로 더욱 치환될 수 있다.

[0077] 본 명세서에서 사용되는 용어 -O-헤테로사이클일은 산소 원자에 직접 부착된 헤테로사이클일 환을 언급하며, 여기서 용어 헤테로사이클일은 상기 정의된 바와 같다.

[0078] 용어 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오드를 의미한다.

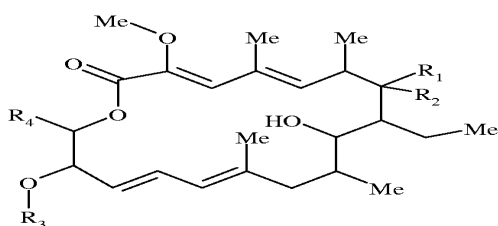
[0079] 용어 "아미노"는 비치환, 일치환 및 이치환된 아미노 그룹을 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 일- 또는 이-치환된 아미노는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 또는 두 개의 그룹에 의해 치환된 아미노 그룹을 각각 언급한다. 아미노 그룹 상의 치환기는 독립적으로 알킬, 하이드록시알킬, 아르알킬, 아릴, 및 헤테로사이클일로부터 선택된다. 아미노 그룹상의 부위는 필요에 따라 그 자체로 치환될 수 있는 것으로 당업자들에게 이해될 것이다.

[0080] "치환" 또는 "?로 치환된"은 암시적인 것을 포함하며, 단 이러한 치환은 치환된 원자 및 치환기의 허용된 원자에 따를 뿐만 아니라, 재배열, 고리화, 제거 등에 의해 변환을 용이하게 행하지 않는 안정한 화합물을 생성하는 것으로 이해될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0081] 본 발명은 다음 화학식(1)로 표시되는 화합물, 모든 비율로 그의 입체이성체 및 호변이성체 전부 및 그의 혼합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 용매화물, 약제학적으로 허용 가능한 다형체 또는 전구 약제를 제공한다:

[0082] [화학식 1]



[0083]

[0084] 상기 식에서,

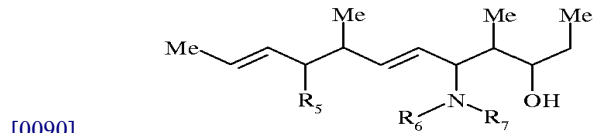
[0085] R₁은 할로젠, 하이드록시, 알콕시, -O(CO)R₁₃, -SR₁₄, 및 -NR₁₄R₁₅로부터 선택되며;

[0086] R₂는 수소이며;

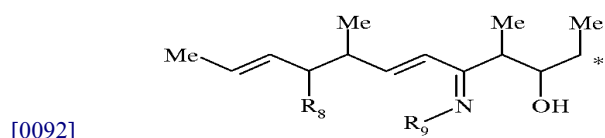
[0087] R₃는 알킬이며;

[0088] R₄는 다음 화학식(2) 내지 (9)로부터 선택되며:

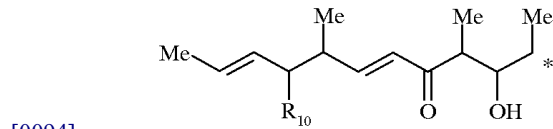
[0089] [화학식 2]



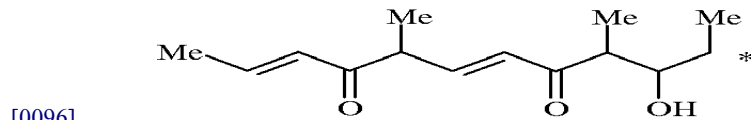
[0091] [화학식 3]



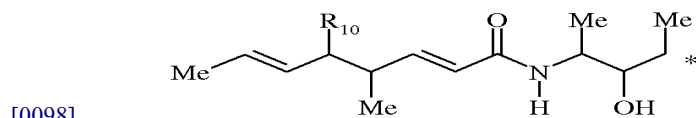
[0093] [화학식 4]



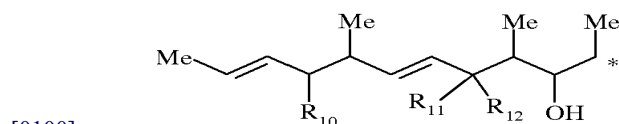
[0095] [화학식 5]



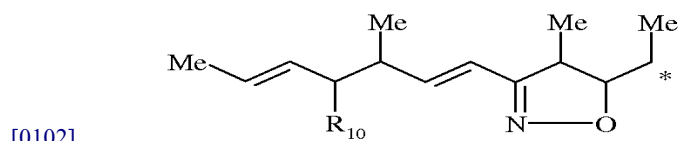
[0097] [화학식 6]



[0099] [화학식 7]



[0101] [화학식 8]



[0129] 헤테로사이클일은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴, 및 헤테로사이클일로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환된다.

[0130] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

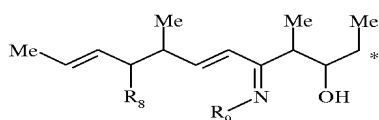
[0131] R₁은 할로젠, 하이드록시, 및 알콕시로부터 선택되며;

[0132] R₂는 수소이며;

[0133] R₃는 알킬이며;

[0134] R₄는 다음 화학식(3)이며:

[0135] [화학식 3]



[0136]

[0137] *는 결합 지점을 나타내며,

[0138] R₈은 하이드록시이며;

[0139] R₉는 하이드록시, 알킬, 알콕시, 아릴, 아르알킬, 아릴옥시, 벤질옥시, -OCH₂COOR₁₇, 및 -OCH₂COR₁₈로부터 선택되며;

[0140] R₁₇은 수소 및 알킬로부터 선택되며;

[0141] R₁₈은 알킬, -NHCH₂R₂₀, 아릴, 및 헤테로사이클일로부터 선택되며; 또한

[0142] R₂₀은 수소, 알킬, 아릴, 및 헤테로사이클일로부터 선택되며;

[0143] 여기서 알킬은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시 및 헤테로사이클일로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0144] 알콕시는 할로젠, 하이드록시, 알킬 및 하이드록시알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0145] 아릴은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴 및 헤테로사이클일로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0146] 헤테로사이클일은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴, 및 헤테로사이클일로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환된다.

[0147] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

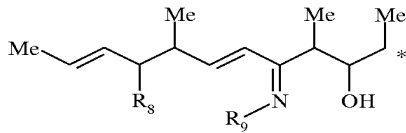
[0148] R₁은 하이드록시이며;

[0149] R₂는 수소이며;

[0150] R₃는 알킬이며;

[0151] R₄는 다음 화학식(3)이며:

[0152] [화학식 3]



[0153]

[0154] *는 결합 지점을 나타내며,

[0155] R₈ 은 하이드록시이며; 또한

[0156] R₉는 하이드록시, 알킬, 알콕시 및 벤질옥시로부터 선택되며,

[0157] 여기서 알킬은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 하이드록시알킬, 및 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환된다.

[0158] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

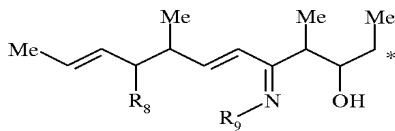
[0159] R₁은 하이드록시이며;

[0160] R₂는 수소이며;

[0161] R₃는 메틸이며;

[0162] R₄는 다음 화학식(3)이며:

[0163] [화학식 3]



[0164]

[0165] *는 결합 지점을 나타내며,

[0166] R₈은 하이드록시이며; 또한

[0167] R₉는 하이드록시, 메톡시, 및 벤질옥시로부터 선택된다.

[0168] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

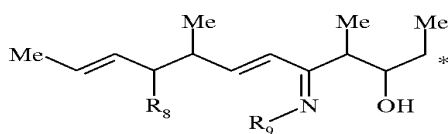
[0169] R₁은 하이드록시이며;

[0170] R₂는 수소이며;

[0171] R₃는 메틸이며;

[0172] R₄는 다음 화학식(3)이며:

[0173] [화학식 3]



[0174]

[0175] *는 결합 지점을 나타내며,

[0176] R₈ 은 하이드록시이며; 또한

[0177] R_9 는 하이드록시이다.

[0178] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

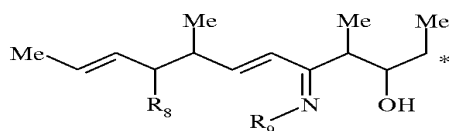
[0179] R_1 은 할로젠, 하이드록시, 및 알콕시로부터 선택되며;

[0180] R_2 는 수소이며;

[0181] R_3 는 알킬이며;

[0182] R_4 는 다음 화학식(3)이며:

[0183] [화학식 3]



[0184]

[0185] *는 결합 지점을 나타내며,

[0186] R_8 은 하이드록시 및 알콕시로부터 선택되며;

[0187] R_9 는 $-OCH_2COOR_{17}$, 및 $-OCH_2COR_{18}$ 로부터 선택되며;

[0188] R_{17} 은 수소 및 알킬로부터 선택되며;

[0189] R_{18} 은 알킬, 헤테로사이클릴, 및 $-NHCH_2R_{20}$ 으로부터 선택되며; 또한

[0190] R_{20} 은 수소, 알킬, 아릴, 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며;

[0191] 여기서 알킬은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 하이드록시알킬, 및 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0192] 알콕시는 하이드록시, 알킬 및 하이드록시알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0193] 아릴은 할로젠, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0194] 헤테로사이클릴은 하이드록시, 하이드록시알킬, 알킬, 알콕시, 아릴, 및 헤테로사이클릴로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환된다.

[0195] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

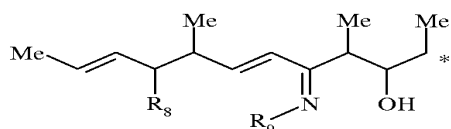
[0196] R_1 은 하이드록시이며;

[0197] R_2 는 수소이며;

[0198] R_3 는 메틸이며;

[0199] R_4 는 다음 화학식(3)이며:

[0200] [화학식 3]



[0201]

[0202] *는 결합 지점을 나타내며,

[0203] R_8 은 하이드록시이며;

[0204] R_9 는 $-OCH_2COOR_{17}$ 이며; 또한

[0205] R_{17} 은 수소 및 알킬로부터 선택된다.

[0206] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

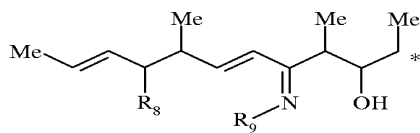
[0207] R_1 은 하이드록시이며;

[0208] R_2 는 수소이며;

[0209] R_3 는 메틸이며;

[0210] R_4 는 다음 화학식(3)이며:

[0211] [화학식 3]



[0212]

[0213] *는 결합 지점을 나타내며,

[0214] R_8 은 하이드록시이며;

[0215] R_9 는 $-OCH_2COR_{18}$ 이며;

[0216] R_{18} 은 4-메틸피페라진-1-일, 피페리딘-1-일, 및 1,4'-비피페리딘-1'-일로부터 선택된다.

[0217] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

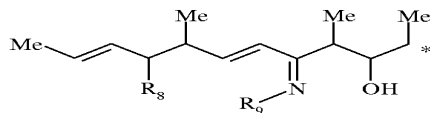
[0218] R_1 은 하이드록시이며;

[0219] R_2 는 수소이며;

[0220] R_3 는 메틸이며;

[0221] R_4 는 다음 화학식(3)이며:

[0222] [화학식 3]



[0223]

[0224] *는 결합 지점을 나타내며,

[0225] R_8 은 하이드록시이며;

[0226] R_9 는 $-OCH_2COR_{18}$ 이며;

[0227] R_{18} 은 $-NHCH_2R_{20}$ 이며; 또한

[0228] R_{20} 은 알킬 및 아릴로부터 선택되며;

[0229] 여기서 알킬은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 하이드록시알킬 및 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0230] 아릴은 할로젠, 하이드록시, 및 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환된다.

[0231] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

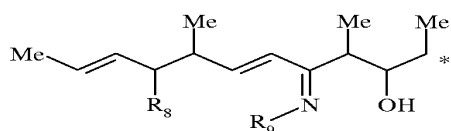
[0232] R_1 은 하이드록시이며;

[0233] R_2 는 수소이며;

[0234] R_3 는 메틸이며;

[0235] R_4 는 다음 화학식(3)이며:

[0236] [화학식 3]



[0237]

[0238] *는 결합 지점을 나타내며,

[0239] R_8 은 하이드록시이며;

[0240] R_9 는 $-OCH_2COR_{18}$ 이며;

[0241] R_{18} 은 $-NHCH_2R_{20}$ 이며; 또한

[0242] R_{20} 은 $-CH_2OH$, 및 4-플루오로페닐로부터 선택된다.

[0243] 또 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

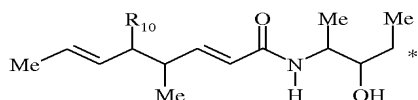
[0244] R_1 은 할로젠, 하이드록시, 및 알콕시로부터 선택되며;

[0245] R_2 는 수소이며;

[0246] R_3 는 알킬이며;

[0247] R_4 는 다음 화학식(6)이며:

[0248] [화학식 6]



[0249]

[0250] *는 결합 지점을 나타내며,

[0251] R_{10} 은 할로젠, 하이드록시 및 알콕시로부터 선택되며;

[0252] 여기서 알킬은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 하이드록시알킬, 및 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0253] 알콕시는 할로젠, 하이드록시, 알킬 및 하이드록시알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환된다.

[0254] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

[0255] R_1 은 하이드록시이며;

[0256] R_2 는 수소이며;

[0257] R₃는 메틸이며;

[0258] R₄는 다음 화학식(6)이며:

[0259] [화학식 6]

[0260]

[0261] *는 결합 지점을 나타내며,

[0262] R₁₀ 은 하이드록시 및 알콕시이다.

[0263] 또 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

[0264] R₁은 할로젠, 하이드록시, 및 알콕시로부터 선택되며;

[0265] R₂는 수소이며;

[0266] R₃는 알킬이며;

[0267] R₄는 다음 화학식(7)이며:

[0268] [화학식 7]

[0269]

[0270] *는 결합 지점을 나타내며,

[0271] R₁₀은 할로젠, 하이드록시 및 알콕시로부터 선택되며;

[0272] R₁₁은 수소 및 할로젠으로부터 선택되며; 또한

[0273] R₁₂는 수소, 할로젠, 및 하이드록시로부터 선택된다.

[0274] 또 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

[0275] R₁은 하이드록시이며;

[0276] R₂는 수소이며;

[0277] R₃는 메틸이며;

[0278] R₄는 다음 화학식(7)이며:

[0279] [화학식 7]

[0280]

[0281] *는 결합 지점을 나타내며,

[0282] R₁₀은 하이드록시, 및 알콕시이며;

[0283] R₁₁은 수소이며; 또한

[0284] R₁₂는 하이드록시이다.

[0285] 또 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

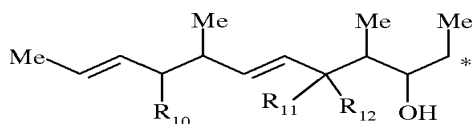
[0286] R₁은 하이드록시이며;

[0287] R₂는 수소이며;

[0288] R₃는 메틸이며;

[0289] R₄는 다음 화학식(7)이며:

[0290] [화학식 7]



[0291]

[0292] *는 결합 지점을 나타내며,

[0293] R₁₀은 하이드록시, 및 알콕시이며;

[0294] R₁₁은 할로젠이며; 또한

[0295] R₁₂는 할로젠이다.

[0296] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

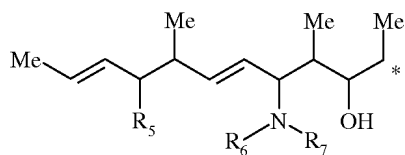
[0297] R₁은 할로젠, 하이드록시, 및 알콕시로부터 선택되며;

[0298] R₂는 수소이며;

[0299] R₃는 알킬이며;

[0300] R₄는 다음 화학식(2)이며:

[0301] [화학식 2]



[0302]

[0303] *는 결합 지점을 나타내며,

[0304] R₅는 하이드록시 및 알콕시로부터 선택되며;

[0305] R₆는 수소, 알킬, 하이드록시 및 알콕시로부터 선택되며;

[0306] R₇는 수소, 알킬 및 -(CO)R₁₆으로부터 선택되며; 또한

[0307] R₁₆은 알킬 및 아릴로부터 선택되며;

[0308] 여기서 알킬은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 하이드록시알킬, 및 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0309] 알콕시는 할로젠, 하이드록시, 알킬 및 하이드록시알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0310] 아릴은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴 및 헤테로사이클일로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환된다.

[0311] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

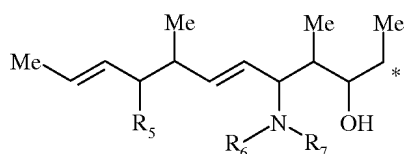
[0312] R₁은 할로젠, 하이드록시, 및 알콕시로부터 선택되며;

[0313] R₂는 수소이며;

[0314] R₃는 알킬이며;

[0315] R₄는 다음 화학식(2)이며:

[0316] [화학식 2]



[0317]

[0318] *는 결합 지점을 나타내며,

[0319] R₅는 하이드록시 및 알콕시로부터 선택되며;

[0320] R₆는 수소 및 하이드록시로부터 선택되며;

[0321] R₇는 수소, 알킬 및 -(CO)R₁₆으로부터 선택되며; 또한

[0322] R₁₆은 알킬이며;

[0323] 여기서 알킬은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 하이드록시알킬, 및 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0324] 알콕시는 할로젠, 하이드록시, 알킬 및 하이드록시알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환된다.

[0325] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

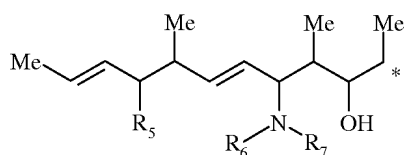
[0326] R₁은 하이드록시이며;

[0327] R₂는 수소이며;

[0328] R₃는 알킬이며;

[0329] R₄는 다음 화학식(2)이며:

[0330] [화학식 2]



[0331]

[0332] *는 결합 지점을 나타내며,

[0333] R₅는 하이드록시 및 알콕시로부터 선택되며;

[0334] R₆는 수소이며;

[0335] R₇는 수소 및 -(CO)R₁₆으로부터 선택되며; 또한

[0336] R₁₆은 알킬이다.

[0337] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

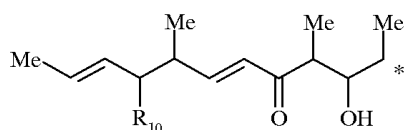
[0338] R₁은 할로젠, 하이드록시, 알콕시, -O(CO)R₁₃, -SR₁₄, 및 -NR₁₄R₁₅로부터 선택되며;

[0339] R₂는 수소이며;

[0340] R₃는 알킬이며;

[0341] R₄는 다음 화학식(4)이며:

[0342] [화학식 4]



[0343]

[0344] *는 결합 지점을 나타내며,

[0345] R₁₀은 할로젠, 하이드록시, 알콕시, -SR₁₄, -NR₁₄R₁₅, 및 -O(CO)R₁₉로부터 선택되며;

[0346] R₁₃은 알킬 및 아릴로부터 선택되며;

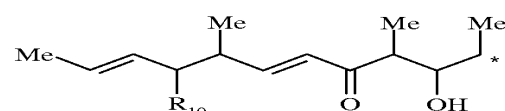
[0347] R₁₄는 수소, 알킬, 아르알킬, 아릴 및 헤테로사이클일로부터 선택되며;

[0348] R₁₅는 수소 및 알킬로부터 선택되며; 또한

[0349] R₁₉는 알킬, 아릴, 및 헤테로사이클일로부터 선택되며;

[0350] 단, R₁이 하이드록시이고; R₂가 수소이고; R₃가 메틸이고; 또한 R₄가 하기 화학식(4)인 경우:

[0351] [화학식 4]



[0352]

[0353] R₁₀은 하이드록시 그룹이 아니며;

[0354] 여기서 알킬은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시 및 헤테로사이클일로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0355] 알콕시는 할로젠, 하이드록시, 알킬 및 하이드록시알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0356] 아릴은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴 및 헤테로사이클일로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0357] 헤테로사이클일은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴, 및 헤테로사이클일로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환된다.

[0358] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

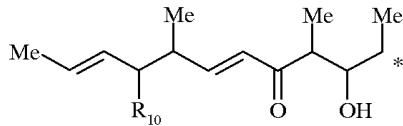
[0359] R_1 은 $-SR_{14}$ 이며;

[0360] R_2 는 수소이며;

[0361] R_3 는 메틸이며;

[0362] R_4 는 다음 화학식(4)이며:

[0363] [화학식 4]



[0364]

[0365] *는 결합 지점을 나타내며,

[0366] R_{10} 은 $-SR_{14}$ 이며; 또한

[0367] R_{14} 는 수소, 및 알킬로부터 선택되며;

[0368] 여기서 알킬은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 하이드록시알킬, 및 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환된다.

[0369] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

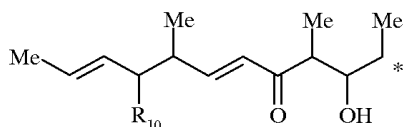
[0370] R_1 은 $-NR_{14}R_{15}$ 이며;

[0371] R_2 는 수소이며;

[0372] R_3 는 알킬이며;

[0373] R_4 는 다음 화학식(4)이며:

[0374] [화학식 4]



[0375]

[0376] *는 결합 지점을 나타내며,

[0377] R_{10} 은 할로젠, 하이드록시, 알콕시, $-SR_{14}$, $-NR_{14}R_{15}$, 및 $-O(CO)R_{19}$ 로부터 선택되며;

[0378] R_{14} 는 수소, 알킬, 아르알킬, 아릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며;

[0379] R_{15} 는 수소 및 알킬로부터 선택되며; 또한

[0380] R_{19} 는 알킬, 아릴, 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며;

[0381] 여기서 알킬은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시 및 헤테로사이클릴로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0382] 알콕시는 할로젠, 하이드록시, 알킬 및 하이드록시알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0383] 아릴은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 알킬, 하이드록시알킬, 아릴 및 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0384] 헤테로사이클릴은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 알킬, 하이드록시알킬 및 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이

한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환된다.

[0385] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

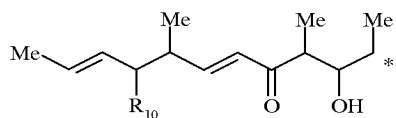
[0386] R_1 은 $-NR_{14}R_{15}$ 이며;

[0387] R_2 는 수소이며;

[0388] R_3 는 알킬이며;

[0389] R_4 는 다음 화학식(4)이며:

[0390] [화학식 4]



[0391]

[0392] *는 결합 지점을 나타내며,

[0393] R_{10} 은 $-NR_{14}R_{15}$ 이며;

[0394] R_{14} 는 수소, 및 알킬로부터 선택되며; 또한

[0395] R_{15} 는 수소 및 알킬로부터 선택되며;

[0396] 여기서 알킬은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 하이드록시알킬, 및 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환된다.

[0397] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

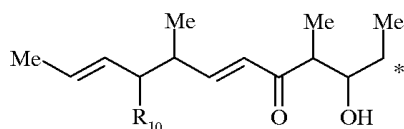
[0398] R_1 은 $-O(CO)R_{13}$ 이며;

[0399] R_2 는 수소이며;

[0400] R_3 는 알킬이며;

[0401] R_4 는 다음 화학식(4)이며:

[0402] [화학식 4]



[0403]

[0404] *는 결합 지점을 나타내며,

[0405] R_{10} 은 $-O(CO)R_{19}$ 이며;

[0406] R_{13} 은 알킬 및 아릴로부터 선택되며; 또한

[0407] R_{19} 는 알킬, 아르알킬, 아릴, 및 헤테로사이클일로부터 선택되며;

[0408] 여기서 알킬은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 하이드록시알킬, 및 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0409] 아릴은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 알킬, 하이드록시알킬, 및 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0410] 헤테로사이클일은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 알킬, 하이드록시알킬, 및 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상

이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환된다.

[0411] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

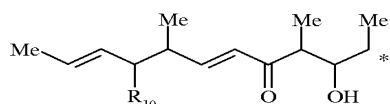
[0412] R_1 은 $-O(CO)R_{13}$ 이며;

[0413] R_2 는 수소이며;

[0414] R_3 는 알킬이며;

[0415] R_4 는 다음 화학식(4)이며:

[0416] [화학식 4]



[0417]

[0418] *는 결합 지점을 나타내며,

[0419] R_{10} 은 하이드록시이며; 또한

[0420] R_{13} 은 알킬 및 아릴로부터 선택되며;

[0421] 여기서 알킬은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 하이드록시알킬, 및 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0422] 아릴은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 알킬, 하이드록시알킬, 및 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환된다.

[0423] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

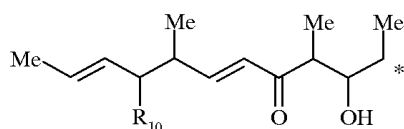
[0424] R_1 은 하이드록시이며;

[0425] R_2 는 수소이며;

[0426] R_3 는 알킬이며;

[0427] R_4 는 다음 화학식(4)이며:

[0428] [화학식 4]



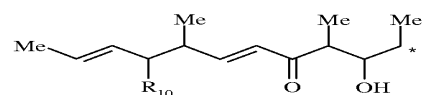
[0429]

[0430] *는 결합 지점을 나타내며,

[0431] R_{10} 은 하이드록시이며;

[0432] 단, R_1 이 하이드록시이고; R_2 가 수소이고; R_{10} 이 하이드록시이고; 또한 R_4 가 하기 화학식(4)인 경우:

[0433] [화학식 4]



[0434]

[0435] R_3 은 메틸 그룹이 아니다.

[0436] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

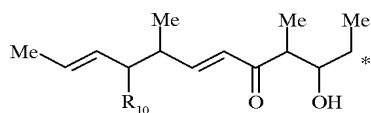
[0437] R₁은 하이드록시이며;

[0438] R₂는 수소이며;

[0439] R₃는 에틸, 프로필 및 부틸로부터 선택되며;

[0440] R₄는 다음 화학식(4)이며:

[0441] [화학식 4]



[0442]

[0443] *는 결합 지점을 나타내며,

[0444] R₁₀은 하이드록시이다.

[0445] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

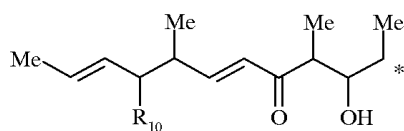
[0446] R₁은 할로젠이며;

[0447] R₂는 수소이며;

[0448] R₃는 알킬이며;

[0449] R₄는 다음 화학식(4)이며:

[0450] [화학식 4]



[0451]

[0452] *는 결합 지점을 나타내며,

[0453] R₁₀은 할로젠, 하이드록시, 알콕시, -SR₁₄, -NR₁₄R₁₅, 및 -O(CO)R₁₉로부터 선택되며;

[0454] R₁₄는 수소, 알킬, 아르알킬, 아릴 및 헤테로사이클일로부터 선택되며;

[0455] R₁₅는 수소 및 알킬로부터 선택되며; 또한

[0456] R₁₉는 알킬, 및 아릴로부터 선택되며;

[0457] 여기서 알킬은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시 및 헤테로사이클일로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0458] 알콕시는 할로젠, 하이드록시, 알킬 및 하이드록시알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0459] 아릴은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 알킬, 하이드록시알킬, 및 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0460] 헤테로사이클일은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 알킬, 하이드록시알킬, 및 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환된다.

[0461] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

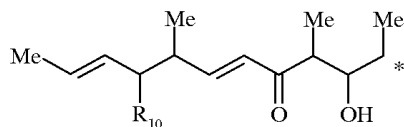
[0462] R₁은 할로젠이며;

[0463] R₂는 수소이며;

[0464] R₃는 알킬이며;

[0465] R₄는 다음 화학식(4)이며:

[0466] [화학식 4]



[0467]

[0468] *는 결합 지점을 나타내며,

[0469] R₁₀은 할로젠이며;

[0470] 여기서 알킬은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 하이드록시알킬, 및 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환된다.

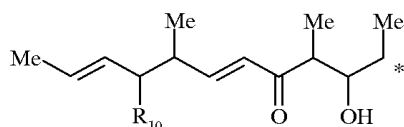
[0471] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

[0472] R₁은 존재하지 않으며 또한 R₂는 =O이며;

[0473] R₃는 알킬이며;

[0474] R₄는 다음 화학식(4)이며:

[0475] [화학식 4]



[0476]

[0477] *는 결합 지점을 나타내며,

[0478] R₁₀은 할로젠, 하이드록시, 알콕시, -SR₁₄, -NR₁₄R₁₅, 및 -O(CO)R₁₉로부터 선택되며;

[0479] R₁₄는 수소, 알킬, 아르알킬, 아릴 및 헤테로사이클일로부터 선택되며;

[0480] R₁₅는 수소 및 알킬로부터 선택되며; 또한

[0481] R₁₉는 알킬, 아릴, 아르알킬 및 헤테로사이클일로부터 선택되며;

[0482] 여기서 알킬은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 하이드록시알킬, 및 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0483] 알콕시는 할로젠, 하이드록시, 알킬 및 하이드록시알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0484] 아릴은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 알킬, 하이드록시알킬, 및 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0485] 헤테로사이클일은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 알킬, 하이드록시알킬, 및 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환된다.

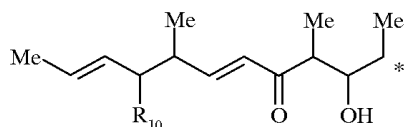
[0486] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

[0487] R₁은 존재하지 않으며 또한 R₂는 =O이며;

[0488] R₃는 메틸이며;

[0489] R₄는 다음 화학식(4)이며:

[0490] [화학식 4]



[0491]

[0492] *는 결합 지점을 나타내며,

[0493] R₁₀은 하이드록시, 및 알콕시로부터 선택된다.

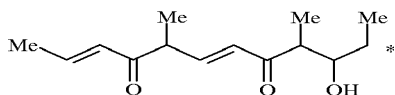
[0494] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

[0495] R₁은 존재하지 않으며 또한 R₂는 =0이며;

[0496] R₃는 알킬이며;

[0497] R₄는 다음 화학식(5)이며:

[0498] [화학식 5]



[0499]

[0500] *는 결합 지점을 나타낸다.

[0501] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

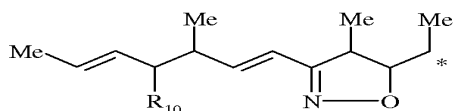
[0502] R₁은 할로젠, 하이드록시, 및 알콕시로부터 선택되며;

[0503] R₂는 수소이며;

[0504] R₃는 알킬이며;

[0505] R₄는 다음 화학식(8)이며:

[0506] [화학식 8]



[0507]

[0508] *는 결합 지점을 나타내며,

[0509] R₁₀은 할로젠, 및 하이드록시로부터 선택되며;

[0510] 여기서 알킬은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 및 헤테로사이클일로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0511] 알콕시는 할로젠, 하이드록시, 알킬 및 하이드록시알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환된다.

[0512] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

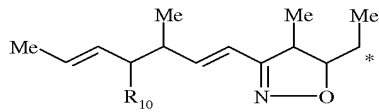
[0513] R₁은 하이드록시, 및 알콕시로부터 선택되며;

[0514] R₂는 수소이며;

[0515] R₃는 메틸이며;

[0516] R₄는 다음 화학식(8)이며:

[0517] [화학식 8]



[0518]

[0519] *는 결합 지점을 나타내며,

[0520] R₁₀은 하이드록시이다.

[0521] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 다음 정의를 갖는 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제공한다:

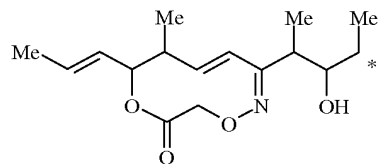
[0522] R₁은 할로젠, 하이드록시, 및 알콕시로부터 선택되며;

[0523] R₂는 수소이며;

[0524] R₃는 알킬이며;

[0525] R₄는 다음 화학식(9)이며:

[0526] [화학식 9]



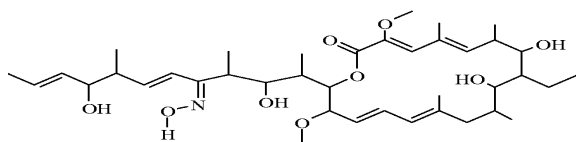
[0527]

[0528] *는 결합 지점을 나타내며,

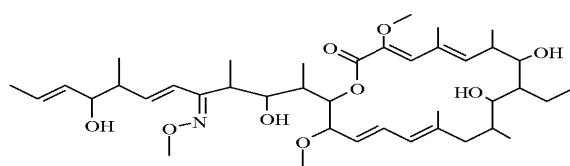
[0529] 여기서 알킬은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 및 헤테로사이클일로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환되며;

[0530] 알콕시는 할로젠, 하이드록시, 알킬 및 하이드록시알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 그룹 중의 하나 또는 두 개에 의해 비치환 또는 치환된다.

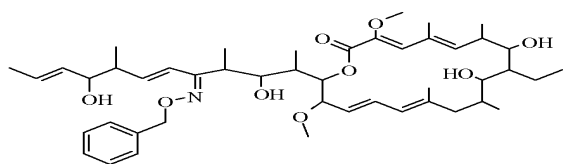
[0531] 본 발명의 화합물은, 제한되지 않지만, 다음 화학식:



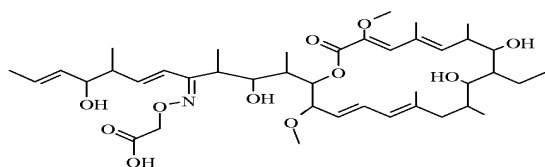
[0532]



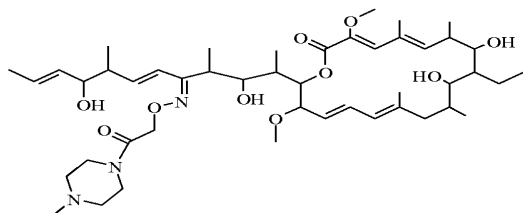
[0533]



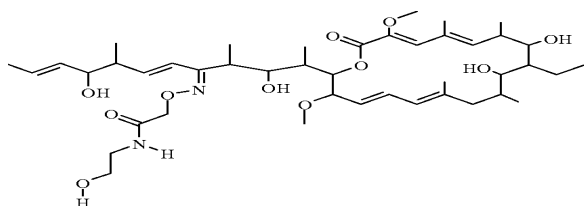
[0534]



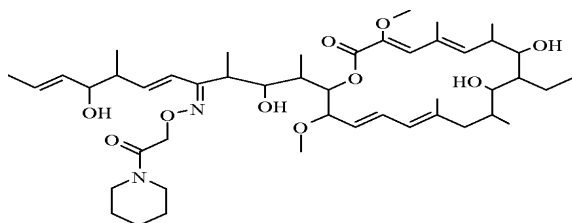
[0535]



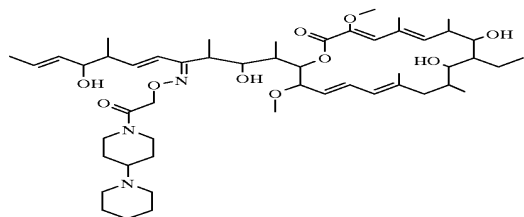
[0536]



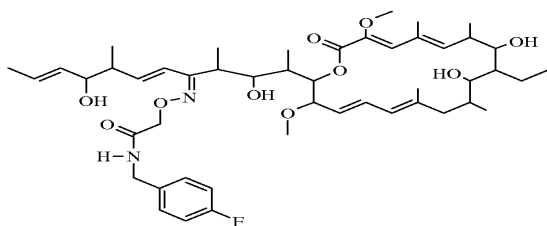
[0537]



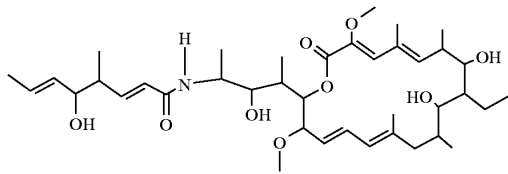
[0538]



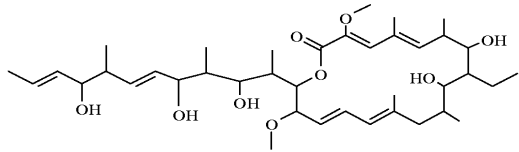
[0539]



[0540]



[0541]



[0542]

[0543]

및 그의 입체이성체 및 호변이성체 형태, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및 전구 약제로부터 선택된다.

[0544]

반응 도식의 상세한 설명

[0545]

본 발명의 화합물은 또한 그의 모든 입체이성체 형태 및 혼합물, 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및 다형체를 포함한다. 더욱이, 본 화합물의 모든 전구약제 및 유도체는 본 발명의 대상이다.

[0546]

본 발명의 또 하나의 양상에 따르면, 화학식(1)의 화합물은 당업자에게 잘 알려진 방법을 사용함을 포함하는 다수의 방법으로 제조할 수 있다. 본 화합물을 제조하기 위한 방법의 예는 이하에 기술되며 또한 반응 도식 1 내지 4에 예시되지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서 기술되는 절차, 사용되는 합성단계들의 순서는 변할 수 있으며 또한 그 중에서도 특정한 물질에 존재하는 작용 그룹의 성질 및 채용될 보호 그룹 전략 (필요시) 등의 인자들에 의존하며 또한 합성단계에서 사용될 시약의 선택에 영향을 미칠 것이다.

[0547]

다음 방법들에서 사용되는 시약, 반응물 및 중간체는 미생물의 발효로부터 분리되며, 상업적으로 입수 가능하거나 또는 당해 분야에 알려진 표준 문헌 절차들 또는 이의 조합에 따라 제조할 수 있다. 본 발명의 화합물의 합성에 사용되는 출발 화합물 및 중간체는 일반식 부호 즉 (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (K), (L), (M), (N), (O), (Q), (R), (S), (T), 및 (U)로 언급된다. 방법 설명 전반을 통하여, 출발 화합물 및 중간체를 나타내는 다양한 화학식에서 상응하는 치환 그룹은 상세한 설명에서 기술된 바와 같은 화학식(1)의 화합물에 대한 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0548]

본 발명의 다양한 반응 도식에서 사용되는 방법들은 일반식 부호 즉 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g, 2a, 2b, 2c, 2d, 3a, 3b, 3c, 4a, 4b, 4c, 및 4d로 언급된다. 본 발명의 화합물의 제조방법은 다음 반응 도식에 서술된다:

[0549]

반응 도식 1

[0550]

콘카나마이신 미정제물 (반응 도식 1)은 배양물(PM0224355)의 발효에 의해 얻어진다. 전체 액체 배지는 에틸아세테이트, 클로로포름 및 디클로로메탄으로부터 선택된 용매를 사용하여 추출한다. 콘카나마이신 미정제물 (Concanamycin crude)은 칼럼 크로마토그래피로 분리하며 또한 스펙트럼 비교에 의해 특정화 된다 (The Journal of Antibiotics, Vol. 45, No. 7, 1108-1116, (1992)).

[0551]

단계 1a

[0552]

콘카나마이신 미정제물 (반응도식 1)은 문헌(Tetrahedron Letters, Vol. 22, No. 39, 3857-60, (1981))에 기술된 절차에 따라 알칼리 가수분해시켜 화학식(1)의 화합물(여기서 R_1 은 하이드록시이며, R_2 는 수소이며, R_3 은 메틸이며, R_4 는 화학식(4)이며, 또한 R_{10} 은 하이드록시임; 반응 도식 1에서 화학식(A)로 표시됨)을 얻는다.

[0553]

단계 1b

[0554]

화학식(1)의 화합물 (여기서 R_1 는 하이드록시이며, R_2 는 수소이며, R_3 는 메틸이며, R_4 는 화학식(3)이며, R_8 는 하

이드록시이며, 또한 R_9 는 하이드록시임; 반응도식 1에서 화학식(B)로 표시됨)은 화학식(A)의 화합물 (여기서 R_1 는 하이드록시이며, R_2 는 수소이며, R_3 는 메틸이며, R_4 는 화학식(4)이며 또한 R_{10} 은 하이드록시임)을 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 테트라하이드로푸란, 디메틸포름아미드, 1,4-디옥산, 및 아세토니트릴로부터 선택된 용매를 사용하여 피리딘, 치환된 피리딘, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린 및 N-에틸모르폴린으로부터 선택된 염기의 존재하에 아민하이드로클로라이드와 반응시켜 제조한다. 반응 혼합물은 4 h 내지 16 h 범위의 시간에 걸쳐 질소 가스 등의 불활성 분위기에서 0℃ 내지 45℃ 범위의 온도에서 교반한다.

[0555] 단계 1c

[0556] 화학식(1)의 화합물 (여기서 R_1 는 하이드록시이며, R_2 는 수소이며, R_3 는 메틸이며, R_4 는 화학식(6)이며, 또한 R_{10} 은 하이드록시임; 반응 도식 1에서 화학식(C)로 표시됨)은 화학식(B)의 화합물 (여기서 R_1 는 하이드록시이며, R_2 는 수소이며, R_3 는 메틸이며, R_4 는 화학식(3)이며, R_8 는 하이드록시이며, 또한 R_9 는 하이드록시임)을 질소 등의 불활성 분위기에서 수산화 나트륨 및 수산화 칼륨으로부터 선택된 염기의 존재하에 아세톤, 아세토니트릴 및 1,4-디옥산으로부터 선택된 용매 중에 염화 토실 또는 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진(TCT)과 0℃에서 2시간 동안 반응시켜 제조한다. 반응 혼합물은 질소 가스 등의 불활성 분위기에서 25℃ 내지 45℃ 범위의 온도에서 2 h 내지 8 h 범위의 시간에 걸쳐 추가로 교반할 수 있다.

[0557] 단계 1d

[0558] 화학식 (1)의 화합물 (여기서 R_1 는 하이드록시이며, R_2 는 수소이며, R_3 는 메틸이며, R_4 는 화학식(3)이며, R_8 는 하이드록시이며 또한 R_9 는 메톡시 또는 벤질옥시이며; 반응도식 1에서 화학식(D)로 표시됨)은 화학식(A)의 화합물 (여기서 R_1 는 하이드록시이며, R_2 는 수소이며, R_3 는 메틸이며, R_4 는 화학식(4)이며 또한 R_{10} 은 하이드록시임)을 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 테트라하이드로푸란, 디메틸포름아미드, 디옥산, 및 아세토니트릴로부터 선택된 용매를 사용하여 피리딘, 치환된 피리딘, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린 및 N-에틸모르폴린으로부터 선택된 염기의 존재하에 메톡시아민 하이드로클로라이드 및 벤질옥시 아민 하이드로클로라이드로부터 선택된 아민하이드로클로라이드와 반응시켜 제조한다. 반응 혼합물은 4 h 내지 16 h 범위의 시간에 걸쳐 질소 가스 등의 불활성 분위기에서 0℃ 내지 45℃ 범위의 온도에서 교반한다.

[0559] 단계 1e

[0560] 화학식 (1)의 화합물 (여기서 R_1 는 하이드록시이며, R_2 는 수소이며, R_3 는 메틸이며, R_4 는 화학식(3)이며, R_8 는 하이드록시이며, R_9 는 $-OCH_2COOR_{17}$ 이며 또한 R_{17} 은 수소임; 반응 도식 1에서 화학식(E)로 표시됨)은 화학식(A)의 화합물 (여기서 R_1 는 하이드록시이며, R_2 는 수소이며, R_3 는 메틸이며, R_4 는 화학식(4)이며 또한 R_{10} 은 하이드록시임)을 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 테트라하이드로푸란, 디메틸포름아미드, 1,4-디옥산, 및 아세토니트릴로부터 선택된 용매를 사용하여 피리딘, 치환된 피리딘, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린 및 N-에틸모르폴린으로부터 선택된 염기의 존재하에 카르복시메틸 하이드록실아민 헤미 하이드로클로라이드 등의 아민 하이드로클로라이드와 반응시켜 제조한다. 반응 혼합물은 4 h 내지 16 h 범위의 시간에 걸쳐 질소 가스 등의 불활성 분위기에서 0℃ 내지 45℃ 범위의 온도에서 교반한다.

[0561] 단계 1f

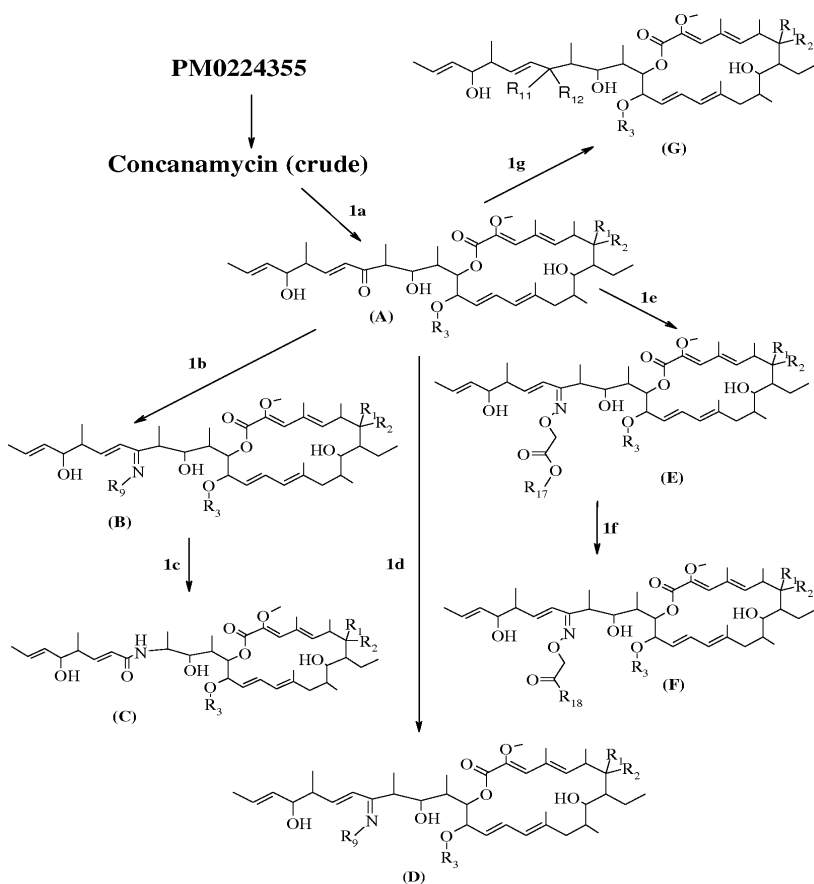
[0562] 화학식 (1)의 화합물 (여기서 R_1 는 하이드록시이며, R_2 는 수소이며, R_3 는 메틸이며, R_4 는 화학식(3)이며, R_8 는 하이드록시이며, R_9 는 $-OCH_2COR_{18}$ 이며, R_{18} 은 헤테로사이클일 및 $NHCH_2R_{20}$ 로부터 선택되며, 또한 R_{20} 은 알킬 및 아릴로부터 선택됨; 반응 도식 1에서 화학식(F)로 표시됨)은 디클로로메탄, 아세토니트릴, 클로로포름, 에틸 아세테이트 및 디메틸포름아미드로부터 선택된 용매 중에 화학식(E)의 화합물 (여기서 R_1 는 하이드록시이며, R_2 는 수소이며, R_3 는 메틸이며, R_4 는 화학식(3)이며, R_8 는 하이드록시이며, R_9 는 $-OCH_2COOR_{17}$ 이며 또한 R_{17} 은 수소임)을 용

해시킨 다음, 디사이클로헥실카르보디이미드, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드(EDC HCl), N,N'-디이소프로필 카르보디이미드(DIC), 또는 O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸 우라늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU), O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸 우라늄 테트라플루오로보레이트(TBTU), 벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP) 및 N-하이드록시 벤조트리아졸(HOBT)로부터 선택된 커플링제와 반응시켜 제조한다. 추가로, 반응 혼합물은 N-메틸-피페라진, 에탄올아민, 피페리딘, 4-피페리디노-피페리딘, 및 4-플루오로 페닐아민 등의 아민으로 처리한다. 반응 혼합물은 질소 가스 등의 불활성 분위기에서 25℃ 내지 45℃의 온도에서 4 h 내지 18 h 범위의 시간에 걸쳐 교반한다.

단계 1g

화학식(1)의 화합물 (여기서 R₁은 하이드록시이며, R₂는 수소이며, R₃는 메틸이며, R₄는 화학식(7)이며, R₁₀은 하이드록시이며, R₁₁은 수소이며, 또한 R₁₂는 하이드록시임; 반응 도식 1에서 화학식(G)로 표시됨)은 테트라하이드로푸란, 아세트니트릴, 아세톤, 메탄올 및 에탄올로부터 선택된 용매 중에 화학식(A)의 화합물 (여기서 R₁은 하이드록시이며, R₂는 수소이며, R₃는 메틸이며, R₄는 화학식(4)이며, 또한 R₁₀은 하이드록시임)을 용해시킨 다음, 질소 등의 불활성 분위기에서 수소화 붕소 나트륨 등의 환원제로 0℃에서 20 분 동안 반응시켜 제조한다. 반응 혼합물은 질소 가스 등의 불활성 분위기에서 25℃ 내지 45℃ 범위의 온도에서 2 h 내지 8 h 범위의 시간에 걸쳐 교반한다.

[반응 도식 1]



반응 도식 2

단계 2a

화학식(1)의 화합물 (여기서 R₁은 하이드록시이며, R₂는 수소이며, R₃는 메틸이며, R₄는 화학식(8)이며, 또한 R₁₀은 하이드록시임; 반응 도식 2에서 화학식(H)로 표시됨)은 아세톤, 아세트니트릴, 1,4-디옥산으로부터 선택된 용매 중에 화학식(B)의 화합물 (여기서 R₁은 하이드록시이며, R₂는 수소이며, R₃는 메틸이며, R₄는 화학식(3)이

며, R_8 은 하이드록시이며, 또한 R_9 는 하이드록시임; 반응 도식 1의 단계 1b에 의해 제조됨)을, 질소 등의 불활성 분위기에서 수소화 나트륨 및 수산화 칼륨으로부터 선택된 염기의 존재하에 염화 토실 등의 시약으로 0℃에서 2 시간 동안 용해시켜 제조한다. 반응 혼합물은 질소 가스 등의 불활성 분위기에서 25℃ 내지 45℃ 범위의 온도에서 2 h 내지 8 h 범위의 시간에 걸쳐 추가로 교반한다.

[0570] 단계 2b

[0571] 화학식(1)의 화합물 (여기서 R_1 은 하이드록시이며, R_2 는 수소이며, R_3 은 메틸이며, 또한 R_4 는 화학식(9)임; 반응 도식 2에서 화학식(K)로 표시됨)은 디클로로메탄, 아세트니트릴, 클로로포름, 에틸 아세테이트 및 디메틸포름아미드로부터 선택된 용매 중에 화학식(E)의 화합물 (여기서 R_1 은 하이드록시이며, R_2 는 수소이며, R_3 는 메틸이며, R_4 는 화학식(3)이며, R_8 은 하이드록시이며, R_9 는 $-OCH_2COOR_{17}$ 이며 또한 R_{17} 은 수소임; 반응 도식 1의 단계 1e에 의해 제조됨)을 용해시킨 다음, 디사이클로헥실카르보디이미드, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드(EDC HCl) 및 N,N'-디이소프로필 카르보디이미드(DIC)로부터 선택된 커플링제 및 4-디메틸아미노피리딘(DMAP) 등의 촉매와 반응시켜 제조한다. 반응 혼합물은 질소 가스 등의 불활성 분위기에서 25℃ 내지 45℃의 온도에서 4 h 내지 18 h 범위의 시간에 걸쳐 교반한다.

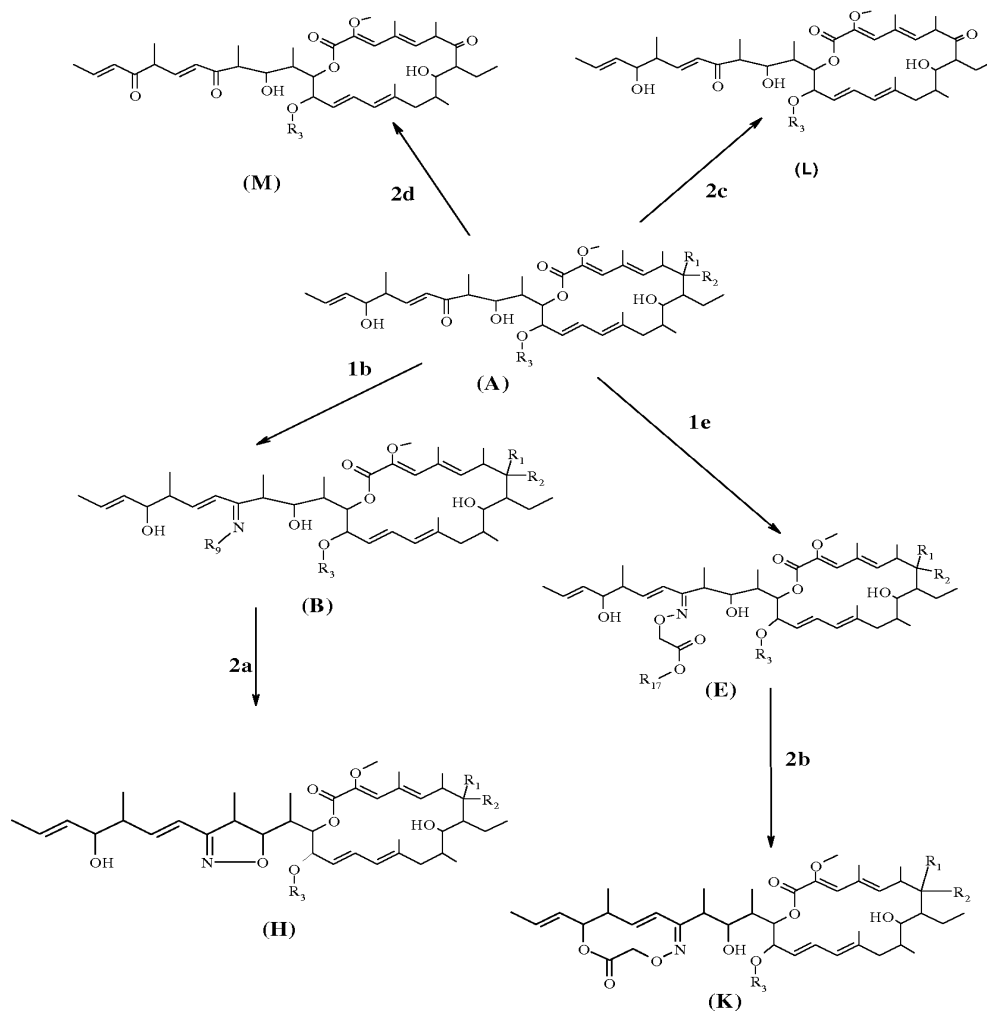
[0572] 단계 2c

[0573] 화학식(1)의 화합물 (여기서 R_1 은 존재하지 않으며, R_2 는 =O이며, R_4 는 화학식(4)이며, 또한 R_{10} 은 하이드록시임; 반응 도식 2에서 화학식(L)로 표시됨)은 디클로로메탄, 디에틸에테르 및 테트라하이드로푸란으로부터 선택된 용매 중에 화학식(A)의 화합물 (여기서 R_1 은 하이드록시이며, R_2 는 수소이며, R_3 는 메틸이며, R_4 는 화학식(4)이며, 또한 R_{10} 은 하이드록시임)을 질소 등의 불활성 분위기에서 데스-마르틴(Dess-martin) 페리오디난, 피리디늄 디크로메이트, 피리디늄 클로로크로메이트 및 스웬(Swern) 산화제로부터 선택된 산화제로 0℃에서 2 시간 동안 반응시켜 제조한다. 반응 혼합물은 질소 가스 등의 불활성 분위기에서 25℃ 내지 45℃의 온도에서 2 h 내지 8 h 범위의 시간에 걸쳐 추가로 교반한다.

[0574] 단계 2d

[0575] 화학식(1)의 화합물 (여기서 R_1 은 존재하지 않으며, R_2 는 =O이며, R_3 은 메틸이며, 또한 R_4 는 화학식(5)임; 반응 도식 2에서 화학식(M)으로 표시됨)은 디클로로메탄, 디에틸에테르 및 테트라하이드로푸란으로부터 선택된 용매 중에 화학식(A)의 화합물 (여기서 R_1 은 하이드록시이며, R_2 는 수소이며, R_3 는 메틸이며, R_4 는 화학식(4)이며, 또한 R_{10} 은 하이드록시임)을 질소 등의 불활성 분위기에서 데스-마르틴(Dess-martin) 페리오디난, 피리디늄 디크로메이트, 피리디늄 클로로크로메이트 및 스웬(Swern) 산화제로부터 선택된 산화제로 0℃에서 2 시간 동안 반응시켜 제조한다. 반응 혼합물은 질소 가스 등의 불활성 분위기에서 25℃ 내지 45℃의 온도에서 2 h 내지 8 h 범위의 시간에 걸쳐 추가로 교반한다.

[0576] [반응 도식 2]



[0577]

[0578] 반응 도식 3

[0579] 단계 3a

[0580] 화학식(1)의 화합물 (여기서 R_1 은 하이드록시이며, R_2 는 수소이며, R_3 은 메틸이며, R_4 는 화학식(4)이며, R_{10} 은 $-OC(O)R_{19}$ 이며, R_{19} 는 알킬, 아르알킬, 아릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택됨; 반응 도식 3에서 화학식(N)으로 표시됨)은 디클로로메탄, 아세트니트릴, 클로로포름, 에틸 아세테이트 및 디메틸포름아미드로부터 선택된 용매 중에 화학식(A)의 화합물 (여기서 R_1 은 하이드록시이며, R_2 는 수소이며, R_3 은 메틸이며, R_4 는 화학식(4)이며, 또한 R_{10} 은 하이드록시임)을 용해시킨 다음, DMAP 등의 촉매의 존재하에 디사이클로헥실카르보디이미드 또는 EDC HCl 또는 DIC로부터 선택된 커플링제와 반응시켜 제조한다. 추가로, 반응 혼합물은 질소 가스 등의 불활성 분위기에서 25℃ 내지 45℃의 온도에서 4 h 내지 18 h 범위의 시간에 걸쳐 $R_{19}-COOH$ (R_{19} 는 알킬, 아르알킬, 아릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택됨)으로 처리한다.

[0581] 단계 3b

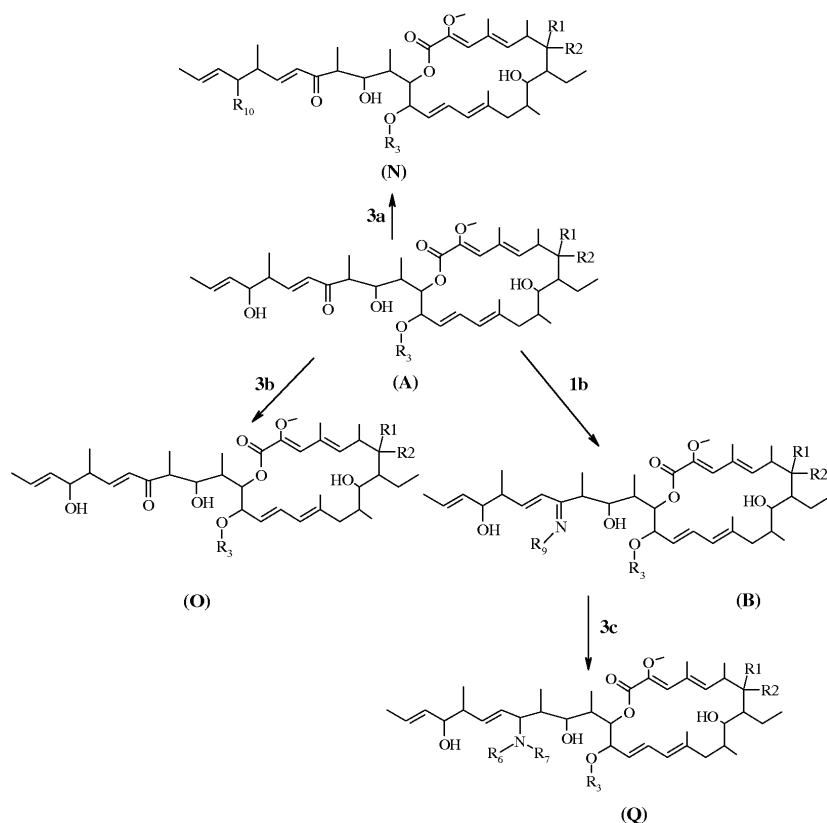
[0582] 화학식(1)의 화합물 (여기서 R_1 은 하이드록시이며, R_2 는 수소이며, R_3 은 에틸, n-프로필, n-부틸 및 n-펜틸로부터 선택되며, R_4 는 화학식(4)이며, 또한 R_{10} 은 하이드록시임; 반응 도식 3에서 화학식(O)으로 표시됨)은 디클로로메탄, 아세트니트릴, 클로로포름, 에틸 아세테이트 및 디메틸포름아미드로부터 선택된 용매 중에 화학식(A)의 화합물 (여기서 R_1 은 하이드록시이며, R_2 는 수소이며, R_3 은 메틸이며, R_4 는 화학식(3)이며, 또한 R_{10} 은 하이드록시임)을 용해시킨 다음, 파라-톨루엔 설폰산의 존재하에 R_3-OH (R_3 는 에틸, n-프로필, n-부틸 및 n-펜틸로부터

선택됨)과 반응시켜 제조한다. 반응 혼합물은 질소 가스 등의 불활성 분위기에서 25℃ 내지 45℃의 온도에서 4 h 내지 18 h 범위의 시간에 걸쳐 교반한다.

[0583] 단계 3c

[0584] 화학식(1)의 화합물 (여기서 R₁은 하이드록시이며, R₂는 수소이며, R₃은 메틸이며, R₄는 화학식(2)이며, R₅는 하이드록시이며, R₆은 수소이며, 또한 R₇은 수소 또는 알킬로부터 선택됨; 반응 도식 3에서 화학식(Q)로 표시됨)은 디클로로메탄, 아세트니트릴, 클로로포름, 에틸 아세테이트 및 디메틸포름아미드로부터 선택된 용매 중에 화학식(B)의 화합물 (여기서 R₁은 하이드록시이며, R₂는 수소이며, R₃은 메틸이며, R₄는 화학식(3)이며, R₈은 하이드록시이며, 또한 R₉는 하이드록시임; 반응도식 1의 단계 1b에 의해 제조됨)을 용해시킨 다음, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린 및 N-에틸모르폴린으로부터 선택된 염기의 존재하에 R₇-할라이드 (여기서 R₇은 할로젠 또는 알킬임)과 반응시켜 제조한다. 반응 혼합물은 질소 가스 등의 불활성 분위기에서 25℃ 내지 45℃의 온도에서 4 h 내지 18 h 범위의 시간에 걸쳐 교반한다.

[0585] [반응 도식 3]



[0586]

[0587] 반응 도식 4

[0588] 단계 4a

[0589] 화학식(1)의 화합물 (여기서 R₁은 하이드록시이며, R₂는 수소이며, R₃은 메틸이며, R₄는 화학식(7)이며, R₁₀은 하이드록시이며, R₁₁은 할로젠이며, 또한 R₁₂는 할로젠임; 반응 도식 4에서 화학식(R)로 표시됨)은 화학식(A)의 화합물 (여기서 R₁은 하이드록시이며, R₂는 수소이며, R₃는 알킬이며, R₄는 화학식(4)이며, 또한 R₁₀은 하이드록시임)을 질소 가스 등의 불활성 분위기에서 0℃ 내지 45℃ 범위의 온도에서 4 h 내지 8 h 범위의 시간에 걸쳐 테트라하이드로푸란, 디메틸포름아미드, 1,4-디옥산 및 아세트니트릴로부터 선택된 용매 중에 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드(DAST) 등의 할로젠화제와 반응시켜 제조한다.

[0590] 단계 4b

[0591] 화학식(1)의 화합물 (여기서 R_1 은 할로젠이며, R_2 는 수소이며, R_3 은 메틸이며, R_4 는 화학식(4)이며, 또한 R_{10} 은 할로젠임; 반응 도식 4에서 화학식(S)로 표시됨)은 화학식(A)의 화합물 (여기서 R_1 은 하이드록시이며, R_2 는 수소이며, R_3 은 메틸이며, R_4 는 화학식(4)이며, 또한 R_{10} 은 하이드록시임)을 질소 가스 등의 불활성 분위기에서 0℃ 내지 45℃ 범위의 온도에서 2 h 내지 8 h 범위의 시간에 걸쳐 테트라하이드로푸란, 디메틸포름아미드, 1,4-디옥산 및 아세토니트릴로부터 선택된 용매 중에 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드(DAST) 등의 할로겐화제와 반응시켜 제조한다.

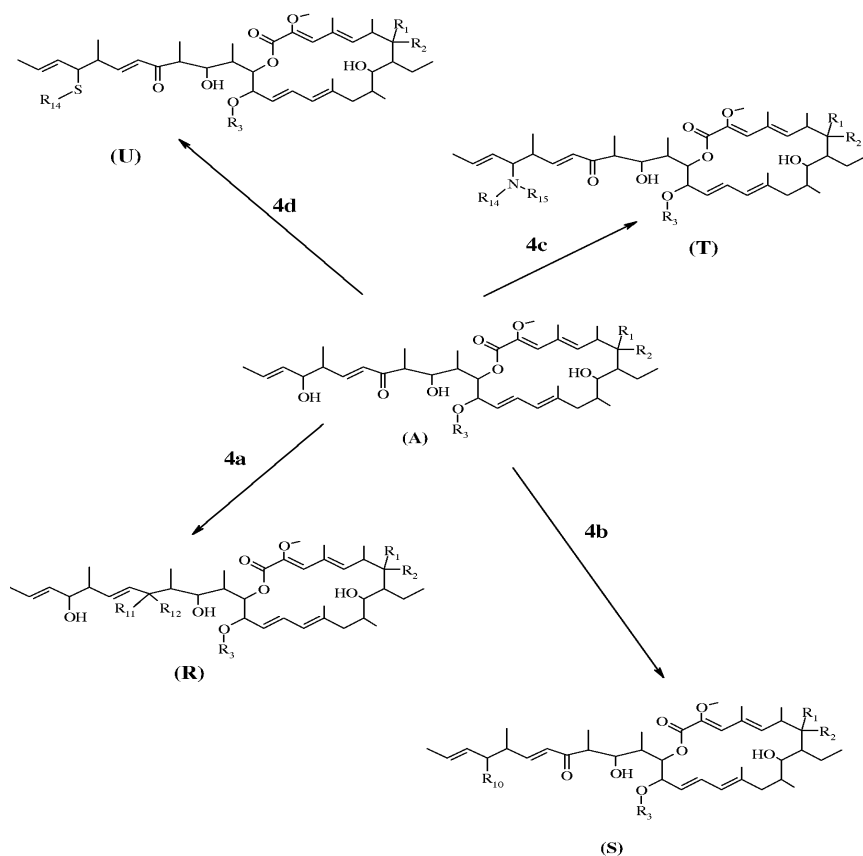
[0592] 단계 4c

[0593] 화학식(1)의 화합물 (여기서 R_1 은 아미노이며, R_2 는 수소이며, R_3 은 메틸이며, R_4 는 화학식(4)이며, R_{10} 은 $-NR_{14}R_{15}$ 이며, R_{14} 는 알킬, 아르알킬, 아릴 및 헤테로사이클일로부터 선택되며, 또한 R_{15} 는 수소 및 알킬로부터 선택됨; 반응 도식 4에서 화학식(T)로 표시됨)은 화학식(A)의 화합물 (여기서 R_1 은 하이드록시이며, R_2 는 수소이며, R_3 은 메틸이며, R_4 는 화학식(4)이며, 또한 R_{10} 은 하이드록시임)을 질소 가스 등의 불활성 분위기에서 0℃ 내지 45℃ 범위의 온도에서 2 h 내지 8 h 범위의 시간에 걸쳐 벤젠, 톨루엔, 테트라하이드로푸란, 디메틸포름아미드, 1,4-디옥산 및 아세토니트릴로부터 선택된 용매 중에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 또는 소듐 시아노보로하이드라이드 및 $R_{14}-NH_2$ 및 $R_{14}-NH$ -알킬 (여기서 R_{14} 는 알킬, 아르알킬, 아릴 및 헤테로사이클일로부터 선택됨)로부터 선택된 아민과 반응시켜 제조한다.

[0594] 단계 4d

[0595] 화학식(1)의 화합물 (여기서 R_1 은 SH이며, R_2 는 수소이며, R_3 은 메틸이며, R_4 는 화학식(4)이며, R_{10} 은 $-SR_{14}$ 이며, R_{14} 는 알킬, 아르알킬, 아릴 및 헤테로사이클일로부터 선택됨; 반응 도식 4에서 화학식(U)로 표시됨)은 화학식(A)의 화합물 (여기서 R_1 은 하이드록시이며, R_2 는 수소이며, R_3 은 메틸이며, R_4 는 화학식(4)이며, 또한 R_{10} 은 하이드록시임)을 질소 가스 등의 불활성 분위기에서 0℃ 내지 45℃ 범위의 온도에서 2 h 내지 8 h 범위의 시간에 걸쳐 용매 벤젠 또는 톨루엔, 테트라하이드로푸란, 디메틸포름아미드, 1,4-디옥산 및 아세토니트릴로부터 선택된 용매의 존재하에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 또는 소듐 시아노보로하이드라이드 및 $R_{14}-SH$ (여기서 R_{14} 는 알킬, 아르알킬, 아릴 및 헤테로사이클일로부터 선택됨)로부터 선택된 환원제와 반응시켜 제조한다.

[0596] [반응 도식 4]



[0597]

[0598] 상기 언급된 반응 도식 1 내지 4에서, 적용 가능하면 어디든지 상기 화합물들은 경우에 따라 그의 전구 약제 및 염으로 전환될 수 있다. 추가로 상기 화합물은 칼럼크로마토그래피와 같은 당해 분야에 알려진 기술에 의해 개개의 이성체 형태로 분리할 수 있다.

[0599] 본 발명의 화합물은 또한 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 그의 용매화물 형태로 이용될 수 있는 것으로 당업자들에게 인식될 것이다. 화학식(1)의 화합물에 대하여, 본 발명은 또한 모든 비율로 그의 모든 입체이성체 형태 및 혼합물, 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0600] 다음에 본 발명의 화합물은 그의 유기 또는 무기 염으로 전환될 수 있다.

[0601] 따라서 화학식(1)로 표시되는 본 발명의 화합물이 하나 이상의 염기성 그룹, 즉 양성자 화 될 수 있는 그룹을 포함하는 경우, 이들은 적절한 무기 또는 유기산과의 부가염을 형성할 수 있다. 적절한 무기산의 예는 붕산, 과염소산, 염산, 브롬화 수소산, 플루오로화 수소산, 황산, 설푼산, 인산, 질산, 및 당업자에게 알려진 다른 무기산을 포함한다. 적절한 유기산의 예는 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타타르산, 시트르산, 아스코빈산, 파모익 산, 말레산, 하이드로말레산, 푸마르산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 설파닐산, 2-아세톡시벤조산, 톨루엔설푼산, 메탄설푼산, 벤젠설푼산, 에탄 디설푼산, 옥살산, 이세티온산, 케토글루타르산, 글리세로인산, 아스파르트산, 피크릭산, 라우릭산, 팔미트산, 콜산, 판토텐산, 알긴산, 나프토산, 만델산, 탄닌산, 캄포릭 산, 및 당업자에게 알려진 다른 유기산을 포함한다.

[0602] 화학식(1)로 표시되는 본 발명의 화합물은 이들이 적절한 염기와 부가염을 형성할 수 있기 때문에 하나 이상의 산성 그룹을 포함한다. 예를 들면, 본 발명의 화합물의 이러한 염은 Li, Na, 및 K 염 등의 알칼리 금속염, 또는 Ca, Mg 염, 또는 알루미늄 염과 같은 알칼리 토금속염, 또는 암모니아와의 염 또는 라이신, 아르기닌, 구아니딘, 디에탄올아민, 콜린 및 트로메타민 등의 유기 염기의 염을 포함할 수 있다.

[0603] 본 발명은 화학식(1)의 화합물의 용매화물, 예를 들면 물과의 수화물 및 다른 결정화 용매, 예를 들어 알코올, 에테르, 에틸아세테이트, 디옥산, 디메틸포름아미드 또는 저급 알킬 케톤 예를 들어 아세톤, 또는 이의 혼합물과 함께 형성된 용매화물을 추가로 포함한다.

[0604] 본 발명은 화학식(1)의 화합물의 다형체(polymorph)를 추가로 포함한다. 다형체는 본 발명의 화합물을 가열 또

는 용융시킨 다음 서서히 또는 신속히 냉각시킴으로써 얻을 수 있다. 다형체의 존재는 IR 분광법, 고체 탐침 NMR 분광법, 시차 주사 열량측정법, 또는 분말 X-선 회절 등의 기술에 의해 결정할 수 있다.

[0605] 본 발명은 또한 화학식(1)의 화합물의 전구 약제, 예를 들면 에스테르, 아마이드 및 다른 유도체를 포함한다.

[0606] 표현 "전구 약제"는 투여 이후에 화학적 또는 생리학적 과정에 의해 생체내 약물을 방출하는 전구체인 화합물, 예를 들어 생리학적 pH가 되거나 또는 효소작용을 통해 원하는 약물 형태로 전환되는 전구체이다.

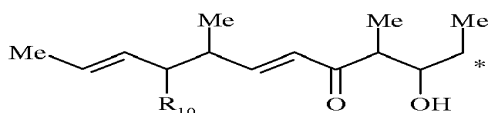
[0607] 본 발명의 화합물은 암의 치료에서의 용도를 발견한다. 본 화합물들은 종양 세포의 확장을 감소, 억제 또는 약화시키기 위하여 사용되며, 따라서 종양의 크기를 감소시키는 작용을 돕는다. 이러한 화합물로 치료할 수 있는 대표적인 암은, 이로 제한되지 않지만, 특히 방광암, 유방암, 대장암, 자궁내막암, 위암, 두경부암(head & neck cancer), 신장암, 흑색종(melanoma), 비소 세포성 폐암(non-small-cell lung cancer), 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 연부조직육종(soft tissue sarcoma)은 물론, 식도암, 자궁경부암, 고환 및 생식세포 암, 갑상선암, 뇌종양 (신경교아종, 소뇌성상 세포종, 대뇌성상 세포종, 뇌질피복세포종, 수모세포종, 신경아세포종, 망막아종(retinoblastoma), 텐트상 원시 신경외배엽과 송과체 종양 (supratentorial primitive neuroectodermal and pineal tumors), 시경로 및 시상하부 신경교종(visual pathway and hypothalamic glioma), 뇌줄기 신경교종(brain stem glioma), 간암, 종양의 유잉 육종 패밀리(Ewing's sarcoma family), 골육종(osteosarcoma), 골의 악성 섬유성 조직구종(malignant fibrous histiocytoma of bone), 횡문 근육종(rhabdomyosarcoma), 피부암, 소세포 폐암(small-cell lung cancer), 윌름즈 종양(Wilms' tumors), 백혈병(급성 임파구성 백혈병, 성인 급성 골수성 백혈병, 만성 임파구성 백혈병, 만성 골수 백혈병), 및 임파종양(호지킨병(Hodgkin's disease), 비-호지킨 임파종양(non-Hodgkin's lymphoma), 모양 세포성 백혈병(hairy cell leukemia), 다발성 골수종, 중추신경계 원발 임파 종양)을 포함한다.

[0608] 한 실시양태에 따르면, 본 발명의 화합물에 의해 치료할 수 있는 대표적인 암은 방광암, 유방암, 대장암, 자궁내막암, 위암, 두경부암, 신장암, 흑색종, 비소세포성 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 연부조직육종, 식도암, 자궁경부암, 고환암, 갑상선암, 수모세포종, 신경아세포종, 텐트상 원시 신경외배엽과 송과체 종양, 뇌줄기 신경교종, 간암, 골육종, 소세포 폐암, 급성 임파구성 백혈병, 성인급성 골수성 백혈병, 만성 임파구 백혈병, 만성 골수 백혈병, 호지킨병, 비-호지킨 임파종양, 모양 세포성 백혈병, 및 다발성 골수종을 포함한다.

[0609] 또 하나의 실시양태에 따르면, 본 발명의 화합물에 의해 치료할 수 있는 대표적인 암은 방광암, 유방암, 대장암, 흑색종, 비소 세포성 폐암, 소세포성 폐암 및 전립선암을 포함한다.

[0610] 본 발명에 따라 암의 치료에 유용한 추가적인 화합물은 R_1 이 하이드록시이며, R_2 가 수소이며, R_3 이 메틸이며, R_4 가 화학식(4)이며:

[0611] [화학식 4]

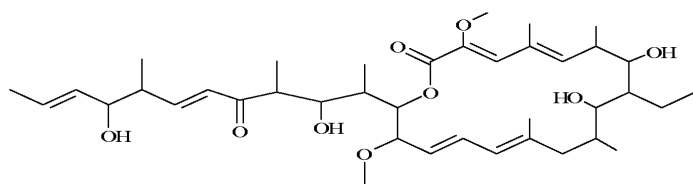


[0612]

[0613] *가 결합 지점을 나타내며,

[0614] R_{10} 이 하이드록시인 화학식(1)의 화합물을 포함하며; 또한 본 명세서에서 하기 화학식(1a)로 언급된다:

[0615] [화학식 1a]



[0616]

[0617] 본 명세서에서 사용되는 용어 "대상"은 동물, 바람직하게는 포유동물, 및 가장 바람직하게는 인간을 언급한다.

[0618] 본 명세서에서 사용되는 용어 "포유동물"은 피부 위에 털의 커버링(covering)을 나타내며 또한 암컷에서 어린이

를 간호하기 위한 우유 생산 젖샘을 특징으로 하는, 인간을 포함한 포유류 부류의 온혈 척추동물을 언급한다. 용어 포유류는 고양이, 개, 토끼, 곰, 여우, 늑대, 원숭이, 사슴, 쥐, 돼지는 물론 인간 과 같은 동물을 포함한다.

- [0619] 한 실시양태에 따르면, 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식(1)의 화합물 또는 화학식(1a)의 화합물을 치료 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0620] 본 발명의 또 다른 실시양태에 따르면, 활성성분으로서 치료학적 유효량의 화학식(1)의 화합물 또는 화학식(1a)의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 암의 치료에 유용한 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0621] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료하는", "치료하다" 또는 "치료"는 현재 질병 (예를 들면, 암)의 진행, 감소 또는 치료를 경감하고 느리게 하는 것을 의미한다.
- [0622] "약제학적으로 허용 가능한"은 담체, 희석제, 부형제 및/또는 염은 제형의 다른 성분들과 양립할 수 있어야 하며 또한 그의 수령자에게 유해하지 않아야 한다는 것을 의미한다.
- [0623] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 어떠한 유형의 무독성, 비활성, 고체, 반고체, 희석제, 캡슐화 물질 또는 제형 보조제를 의미한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예는 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스 등의 당; 옥수수 전분 및 감자 전분 등의 전분; 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트 등의 셀룰로오스 및 그의 유도체; 맥아; 젤라틴; 활석; 뿐만 아니라 소듐 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트 등의 윤활제; 뿐만 아니라 착색제, 방출제, 피복제, 감미제, 향미제, 및 방향제; 보존제 및 항산화제이며, 이들은 또한 조제업자의 판단에 따라 조성물 중에 존재할 수 있다.
- [0624] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료학적 유효량"은 제어 또는 치료하려는 조건에서 명확한 변형을 현저하게 유발하는데 충분하지만, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도하거나 또는 심한 부작용을 회피하는데 충분히 낮은 화합물 또는 조성물 (예, 화학식(1)의 화합물)의 양을 의미한다. 상기 화합물 또는 조성물의 치료학적 유효량은 치료되는 특수한 조건, 나이 및 최종 사용자의 육체적 컨디션, 치료/예방되는 증상의 중증도, 치료기간, 동시요법의 성질, 사용된 조성물의 구체 화합물 또는 조성물, 사용된 특정의 약제학적으로 허용 가능한 담체, 및 유사 인자들에 따라 변화할 것이다. 본 명세서에서 사용되는 모든 퍼센트는 별도로 명시가 없는 한 중량 기준이다.
- [0625] 본 발명의 또 다른 양상에 따르면, 본 명세서에서 상기 기술된 바와 같은 이들 조성물을 사용하여 암을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0626] 본 발명의 또 다른 양상에 따르면, 암의 치료를 위한 하나 이상의 화학식(1)의 화합물 또는 화학식(1a)의 화합물의 용도가 제공된다.
- [0627] 본 발명의 또 다른 양상에 따르면, 암의 치료에 유용한, 하나 이상의 화학식(1)의 화합물 또는 화학식(1a)의 화합물을 포함하는 약제의 제조방법이 제공된다.
- [0628] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 그 자체로 알려지고 당업자에게 친숙한 방법으로 제조한다. 약제학적으로 허용가능한 불활성 무기 및/또는 유기 담체 및/또는 첨가제는 화학식(1)의 화합물 또는 화학식(1a)의 화합물, 및/또는 그의 염 및/또는 그의 전구약제에 첨가하여 사용할 수 있다. 환제, 정제, 피복 정제 및 경질 젤라틴 캡슐의 제조에 있어서, 예를 들면 락토오스, 옥수수 전분 또는 그의 유도체, 아라비아 검, 마그네시아 또는 글루코오스 등을 사용할 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐 및 좌제용 담체는 예를 들면 지방, 왁스, 천연 또는 경화 오일 등이다. 용액 예를 들면 주사용액, 또는 에멀전 또는 시럽의 제조에 적합한 담체는 예를 들면 물, 생리학적 염화나트륨 용액 또는 알코올, 예를 들면, 에탄올, 프로판올 또는 글리세롤, 당 용액, 예를 들면 글루코오스 용액 또는 만니톨 용액, 또는 언급된 다양한 용매의 혼합물이다.
- [0629] 화학식(1)의 화합물 또는 화학식(1a)의 화합물, 및/또는 그의 염 및/또는 그의 전구 약제 및 담체 물질 외에도, 약제학적 조성물은 첨가제, 예를 들면 충전제, 항산화제, 분산제, 유화제, 소포제, 풍미제, 보존제, 가용화제 또는 착색제를 함유할 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 하나 이상의 화학식(1)의 화합물 또는 화학식(1a)의 화합물 및/또는 그의 염 및/또는 그의 전구 약제를 함유할 수 있다. 더욱이, 적어도 하나의 화학식(1)의 화합물 또는 화학식(1a)의 화합물 및/또는 그의 전구 약제 외에도, 약제학적 조성물은 또한 하나 이상의 다른 치료학적으로 또는 예방학적으로 활성 성분을 함유할 수 있다.
- [0630] 본 약제학적 조성물은 전형적으로 화학식(1)의 화합물 또는 화학식(1a)의 화합물 또는 그의 전구 약제의 중량으

로 약 1 내지 99 중량%, 예를 들면 약 5 내지 70 중량% 또는 약 10 내지 약 30 중량%를 함유한다. 상기 약제학적 조성물 중에 화학식(1)의 화합물 또는 화학식(1a)의 화합물 및/또는 그의 염 및/또는 그의 전구 약제의 양은 예를 들면 약 5 내지 500 mg일 수 있다. 투여하려고 하는 본 발명의 화합물의 투여량은 넓은 범위를 포함할 수 있다. 매일 투여하고자 하는 투여량은 원하는 효과에 부합되게 선택하여야 한다. 화학식(1)의 화합물 또는 화학식(1a)의 화합물 및/또는 그의 전구 약제의 약 0.001 내지 100 mg/kg/일의 투여량이 매일 투여될 수 있다. 필요에 따라, 더 높은 또는 더 낮은 일일 투여량이 또한 투여될 수 있다.

[0631] 본 발명의 약제학적 조성물에서 활성성분의 실제 투여량 레벨은 특수한 환자, 조성, 및 환자에게 독성이 없는 투여 양상에 대한 원하는 치료 반응을 얻는데 효과적인 활성성분의 양을 얻기 위하여 변화할 수 있다.

[0632] 선택된 투여량 레벨은 사용된 본 발명의 특수한 화합물의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용되는 특수한 화합물의 배출속도, 치료기간, 사용된 특수한 화합물과 함께 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 나이, 성, 체중, 증상, 치료 대상 환자의 일반적 건강 및 이전 병력 및 의학 분야에 잘 알려진 유사 인자를 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.

[0633] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 예를 들면 환제, 정제, 피복 정제, 캡슐, 과립 또는 엘릭시르 형태로 경구 투여될 수 있다. 그러나 투여는 또한 예를 들면 좌제 형태로 직장으로, 또는 주사 가능한 멸균성 용액 또는 현탁액 형태로 비경구적으로, 예를 들면 정맥내로, 근육내로 또는 피하로 수행할 수 있다.

[0634] 본 발명의 다양한 실시양태의 활성에 실질적으로 영향을 미치지 않는 변형이 본 명세서에 기술된 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 이해된다.

[0635] 본 발명은 이하에 제공된 실시예에서 상세하게 설명되며 또한 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석해서는 아니된다.

[0636] 실시예

[0637] 다음 용어들/약자들/화학식들이 실시예에서 사용된다:

[0638] L : 리터

[0639] mL : 밀리미터

[0640] μ L : 마이크로리터

[0641] g : 그램

[0642] mg : 밀리그램

[0643] μ g : 마이크로그램

[0644] h : 시

[0645] min : 분

[0646] lpm : 분당 리터

[0647] rpm : 분당 회전수

[0648] RT : 실온 ($25 \pm 5^\circ\text{C}$)

[0649] HPLC : 고성능 액체 크로마토그래피

[0650] TLC : 박층 크로마토그래피

[0651] HOBt : N-하이드록시벤조트리아졸

[0652] NaOH : 수산화 나트륨

[0653] KOH : 수산화 칼륨

[0654] HCl : 염산

[0655] DMSO : 디메틸 설펍사이드

- [0656] RPMI : 로스웰 파크 기념 연구소(Roswell Park Memorial Institute)
- [0657] v/v : (용매의) 용적당 (용질의) 용적.
- [0658] IC₅₀ : 50% 억제농도
- [0659] IC₇₀ : 70% 억제농도
- [0660] FCS : 소태아 혈청
- [0661] ATCC : 아메리카 배양세포계통 보존기관(American Type Culture Collection)
- [0662] NCI : 국립암연구소(National Cancer Institute)
- [0663] DSMZ :Deutsche Sammlung von. Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH. (미생물 및 세포 배양물의 독일 보존기관)
- [0664] PAA : PAA Laboratories GmbH
- [0665] **화합물의 제조**
- [0666] **실시예 1**
- [0667] **단계 1**
- [0668] **배양번호 PM0224355의 분리**
- [0669] a) 배지의 조성(CSPYME 한천):
- [0670] 글루코오스 15 g, 옥수수 침지액 5 g, 펩톤 7.5 g, 효모 추출물 7.5 g, 탄산 칼슘 2.0 g, 염화 나트륨 5 g, 탈염수 1.0 L, 최종 pH (25℃에서) 7.0.
- [0671] b) 흑색 토양 샘플은 인디아 카르나타카 벨라리 호사링퍼 마을 근처 농작물로부터 수집하고, 멸균 플라스틱 백으로 옮겼다. 샘플을 4-8℃에서 유지시켰다.
- [0672] c) 이러한 토양으로부터 방선균(actinomycetes)의 분리:
- [0673] 토양(약 1 g)을 멸균 탈염수(10 mL)에 첨가하고 혼합물을 55℃에서 6분 동안 가열하여 방선균 포자를 강화하고 진정세균을 제한시켰다. 가열된 샘플의 10⁻³ 희석액 100 μL을 벌크 종자 방법에 의해 옥수수 전분 펩톤 효모 맥아 추출물(CSPYME) 한천 (암포테리신 B 함유, 20 μg/mL) 배지 상에 플레이팅(plate) 하였다. 가시적 콜로니(visible colonies)를 168 시간 후에 선택하고, 정제한 다음 사용을 위해 CSPYME 슬랜트(slant) 상에 유지시켰다. 배양물에 배양번호 PM0224355를부여하였다.
- [0674] 배양번호 PM0224355는 인도, Chandigarh -160 036, Sector 39-A, Chandigarh -160 036, 미생물 기술연구소의 미생물 배양 보관소(MTCC)에 기탁하였다. 세계 지적 재산권 기구(WIPO)는 국제 기탁 기관(IDA)으로 인정하고 수탁번호 MTCC 5340로 부여하였다.
- [0675] **단계 2**
- [0676] **배양번호 PM0224355의 유지**
- [0677] a) 배지(ISP2)의 조성:
- [0678] 효모 추출물 4 g, 맥아 추출물 10 g, 글루코오스 4 g, 한천 20 g, 탈염수 1.0 L, 최종 pH (25℃에서) 7.0-7.2.
- [0679] b) 배양물은 장기간 보존을 위해 -70℃에서 글리세롤 바이얼 중에 유지시켰다. 주기적으로 그의 생존율은 ISP-2 배지를 사용하여 체크하였다.
- [0680] **실시예 2**

[0681] **진탕 플라스크 중에 PM0224355 배양물의 발효**

[0682] a) 종자 배지의 조성:

[0683] 글루코오스 15 g, 옥수수 침지액 5 g, 대두식 15 g, 탄산칼슘 2 g, 염화 나트륨 5 g, 탈염수 1.0 L, 최종 pH (25℃에서) 6.5-7.5.

[0684] b) 종자 배지(40 mL)는 엘렌마이어 플라스크(500 mL) 속에 분배하고 플라스크는 121℃에서 30분 동안 고압 멸균 하였다. 플라스크는 실온으로 냉각하고 각각의 플라스크는 슬랜트(slant)상에 잘 성장된 생산균(배양번호 PM0224355)의 루프(loopful)로 접종하고 30℃(±1℃)에서 230-250 rpm으로 70-74 시간 동안 회전식 진탕기(rotary shaker)로 진탕하여 종자 배양물을 얻었다.

[0685] c) 생산 배지의 조성:

[0686] 글리세롤 30 g, 글루코오스 3 g, 효모 추출물 2 g, 염화 나트륨 3 g, 질산 나트륨 1 g, 탄산 칼슘 3 g, 펩톤 3 g, 미량 염용액 1 mL/L, 탈염수 1.0 L, 최종 pH (25℃에서) 6.5-7.5.

[0687] d) 생산 배지(200 mL)는 엘렌마이어 플라스크(1000 mL) 속에 분배하고 플라스크는 121℃에서 30분 동안 고압 멸균하고, 플라스크는 29℃-30℃로 냉각하고, 각각의 플라스크는 5mL의 종자 배양물(실시에 2(b)에서 얻은 바와 같음)로 종자를 심었다.

[0688] e) 발효 인자:

[0689] 온도 29 ℃-30 ℃, 교반 230-250 rpm, 및 회수 시간 46-50 시간.

[0690] 배양액의 회수 pH는 6.0-7.0이었다.

[0691] **실시예 3**

[0692] **단계 1**

[0693] **에틸아세테이트에 의한 배양액의 추출**

[0694] 전체 액체 배지(1 L) (실시에 2에서 얻은 바와 같음)을 에틸 아세테이트(1 L)를 사용하여 추출하였다. 유기층을 분리하고 농축시켜 미정제 에틸 아세테이트 추출물을 얻었다.

[0695] **단계 2**

[0696] **미정제 에틸 아세테이트에 의한 정제**

[0697] 미정제 에틸 아세테이트 추출물 (실시에 3의 단계 1에서 얻은 바와 같음)을 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름중 메탄올)로 정제하였다. 분획은 TLC (실리카 겔, 클로로포름-메탄올 9:1, 검출: 254 nm)로 모니터링 하였다. 클로로포름 중에 3% 메탄올로 용출된 분획을 농축시켜 분말을 얻었다. 분말을 메탄올을 사용하여 결정 화하고 백색 화합물을 얻었다.

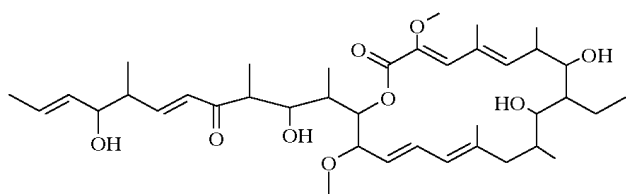
[0698] ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 6.62 (dd, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.12 (dd, 1H), 5.69 (br d, 1H), 5.55 (br d, 1H), 5.31 (ddq, 1H), 5.12 (dd, 1H), 5.11 (br d, 1H), 4.93(s, 2H) 4.58 (dd, 1H), 4.25 (t, 1H), 4.1 (dd, 1H) 3.90 (t, 1H), 3.88 (m, 1H) 3.82 (dd, 1H), 3.63(m, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.35 (dq, 1H), 3.32 (br d, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.23 (m,.1H),. 2.21 (m, 2H), 2.08 (m, 1H) 2.07 (br 3H), 1.90 (m, 1H), 1.84 (br s, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.59 (dq, 1H) 1.57 (d, 3H), 1.37 (d, 3H), 1.28 (m, 1H),) 1.23 (m, 2H), 1.12 (d, 3H), 1.10 (d, 3H), 1.07 (d, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.89 (t, 3H), 0.82 (d, 3H); MS: m/e 865.

[0699] 상기 화합물은 보고된 데이터(The Journal of Antibiotics, Vol. 45, No. 7, 1108-1116, (1992))와 양성자 NMR 데이터의 비교에 의해 콘카나마이신 A로 특징화 되었다.

[0700] 실시예 3에서 얻어진 화합물은 참조 화합물로서 사용하였다.

- [0701] **실시예 4**
- [0702] **발효기에서 배양액 PM0224355의 배양**
- [0703] **단계 1**
- [0704] **진탕 플라스크에서 종자 배양물의 제조**
- [0705] a) 배지의 조성:
- [0706] 글루코오스 15 g, 옥수수 침지액 5 g, 대두식 15 g, 탄산 칼슘 2 g, 염화 나트륨 5 g, 탈염수 1.0 L, pH (25℃에서) 6.5-7.5.
- [0707] b) 종자 배지(200 mL)는 엘렌마이어 플라스크(1000 mL) 속에 분배하고 플라스크는 121℃에서 30분 동안 고압 멸균하였다. 플라스크는 실온으로 냉각하고 각각의 플라스크는 슬랜트(slant)상에 잘 성장된 생산균(배양번호 PM0224355)의 루프(loopful)로 접종하고 29℃ 내지 30℃에서 230-250 rpm으로 70-74 시간 동안 회전식 진탕기(rotary shaker)로 진탕하여 종자 배양물을 얻었다.
- [0708] **단계 2**
- [0709] **발효**
- [0710] a) 생산 배지의 조성:
- [0711] 글리세롤 30 g, 글루코오스 3 g, 효모 추출물 2 g, 염화 나트륨 3 g, 질산 나트륨 1 g, 탄산 칼슘 3 g, 펩톤 3 g, 미량 염 용액 1mL/L, 탈염수 1.0 L, pH (25℃에서) 6.5-7.5.
- [0712] b) 발효기(150 L)에서, 상기 생산 배지(100 L)는 소포제로서 데스모펜(30 mL)과 함께 원위치에서 121℃에서 30분 동안 멸균하고, 29℃-30℃로 냉각하고 2.5-3.5 L의 종자 배양물(실시예 4의 단계 1(b)에서 얻은 바와 같음)로 종자를 심었다.
- [0713] c) 발효 인자:
- [0714] 온도 29℃-30℃, 교반 100 rpm, 통기 60 lpm, 회수 시간 46-50 h.
- [0715] 발효액에서 콘카마이신의 생산은 참조 화합물 콘카마이신 A와 TLC(실리카 겔, 클로로포름-메탄올 9:1, 검출: 254 nm)비교로 결정하였다. 배양액의 회수 pH는 6.0-7.0이었다.
- [0716] **실시예 5**
- [0717] **배양액 PM0224355의 분리 및 정제**
- [0718] **단계 1**
- [0719] **추출**
- [0720] 전체 액체 배지 (90 L) (실시예 4의 단계 2(c)에서 얻은 바와 같음)는 에틸 아세테이트(90 L)를 사용하여 추출하였다. 유기층을 분리하고 농축시켜 미정제 에틸 아세테이트 추출물을 얻었다. 수율: 12 g.
- [0721] **단계 2**
- [0722] **정제**
- [0723] 미정제 에틸 아세테이트 추출물 (실시예 5의 단계 1에서 얻은 바와 같음)을 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름중 메탄올)로 정제하였다. 분획은 참조 표준으로서 콘카나마이신A를 사용하여 TLC (실리카 겔, 클로로포름-메탄올 9:1, 검출: 254 nm)로 모니터링 하였다. 클로로포름 중에 3% 메탄올로 용출된 분획을 농축시켜 콘카나마이신(5g)로 농축된 추출물을 얻었다. 콘카나마이신으로 농축된 추출물은 메탄올 중에 용해하고, 4℃에서 10-12 시간 동안 유지시키고, 여과하여 LCMS (분자량 865 및 822)에 의해 콘카나마이신A와 콘카나마이신C의 혼합물을 함유하는 것으로 확인된 분말 (수율: 0.6 g)을 얻었다. 이것은 콘카나마이신 미정제물로서 언급된다.
- [0724] **실시예 6**

- [0725] (3Z,5E,13E,15E)-18-((6E,10E)-3,9-디하이드록시-4,8-디메틸-5-옥소도데카-6,10-디엔-2-일)-9-에틸-8,10-디하이드록시-3,17-디메톡시-5,7,11,13-테트라메틸옥사사이클로옥타데카-3,5,13,15-테트라엔-2-온



[0726]

- [0727] 메탄올(0.03M)중 NaOH 용액은 10℃에서 분말 (100 mg) (실시예 5의 단계 2에서 얻은 바와 같음)에 첨가하고 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 HCl (1 N)을 사용하여 중화하고 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조하고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르 중 30 % 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. 수율: 55 mg.

- [0728] HPLC: 95 % 순수 [RP-18 (4mm x 250mm) 칼럼, 25℃에서 35분에 걸쳐 물 중 아세토니트릴의 2-100% 구배, 검출: 220 nm]; MS: m/e 674;

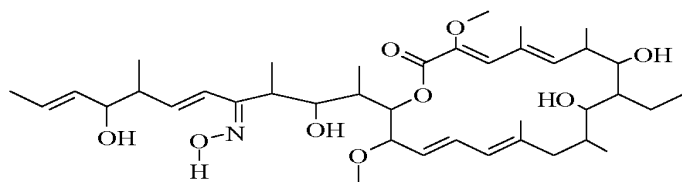
- [0729] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 6.77 (dd, 1H), 6.6 (dd, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.12 (dd, 1H), 5.67 (br.d, 1H), 5.64 (br.d, 1H), 5.49 (dd, 1H), 5.38 (dd.q, 1H), 5.12 (dd, 1H), 5.10 (dq, 1H), 3.89 (t, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.48 (t, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.97 (br.d, 1H), 2.92 (d, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.9 (br.s, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.63 (dd, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.23 (m, 2H), 1.15 (d, 3H), 1.01 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.92 (d, 3H), 0.91 (t, 3H), 0.89 (d, 3H).

- [0730] ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ 200.2, 162.4, 147.4, 140.7, 140.4, 140.2, 139.4, 131.7, 131.5, 128.6, 126.6, 125.5, 124.1, 121.3, 80.9, 76.8, 73.3, 72.9, 70.8, 70.0, 58.3, 57.3, 44.8, 44.1, 41.9, 40.9, 37.8, 34.1, 33.3, 20.8, 20.6, 19.2, 16.1, 14.9, 13.8, 12.7, 10.5, 9.0, 7.9.

- [0731] 상기 화합물은 보고된 데이터(Tetrahedron letters, Vol . 22, No. 39, 3857-60, (1981))와 양성자 NMR 데이터의 비교에 의해 (3Z,5E,13E,15E)-18-((6E,10E)-3,9-디하이드록시-4,8-디메틸-5-옥소도데카-6,10-디엔-2-일)-9-에틸-8,10-디하이드록시-3,17-디메톡시-5,7,11,13-테트라메틸옥사사이클로옥타데카-3,5,13,15-테트라엔-2-온으로 특징화 되었다.

[0732] 실시예 7

- [0733] (3Z,5E,13E,15E)-18-((5Z,6E,10E)-3,9-디하이드록시-5-(디하이드록시미노)-4,8-디메틸도데카-6,10-디엔-2-일)-9-에틸-8,10-디하이드록시-3,17-디메톡시-5,7,11,13-테트라메틸 옥사사이클로옥타데카-3,5,13,15-테트라엔-2-온



[0734]

- [0735] 실시예 6의 화합물(12 mg)은 피리딘(1 mL)과 에탄올(1 mL)의 혼합물 중에 용해하고 25℃에서 질소 하에 4 시간 동안 하이드록실아민 하이드로클로라이드(3.17 mg)와 반응시켰다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 5 mL)로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조하고 농축시켰다. 미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르 중 40 % 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. 수율: 10 mg. HPLC: 99.2 % 순수, 정제시간 25.2 분, [RP-18 (4mm x 250mm) 칼럼, 25℃에서 35분에 걸쳐 물 중 아세토니트릴의 2-100% 구배, 검출: 220 nm]; MS: m/e 689;

- [0736] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 10.78 (s, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.05 (dd, 1H), 5.67 (br d, 1H), 5.62 (d, 1H), 5.49 (dd, 1H), 5.38 (ddq, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.09 (dq, 1H), 3.88 (t,

1H), 3.78 (dd, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.48 (t, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.97 (br d, 1H), 2.89 (d, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.83 (br s, 3H), 1.62 (dd, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.23 (m, 2H), 1.07 (d, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 0.94 (d, 3H), 0.91 (t, 3H), 0.85 (d, 3H).

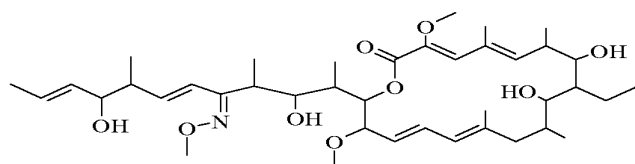
¹³C NMR (DMSO-d₆, 125 MHz): δ 164.0, 157.0, 142.3, 141.1, 140.0, 133.7, 133.1, 130.4, 129.5, 127.1, 125.6, 122.9, 120.4, 118.5, 82.9, 78.6, 75.0, 74.7, 72.7, 72.4, 59.4, 55.6, 43.7, 40.4, 39.9, 39.4, 36.1, 35.3, 33.2, 22.7, 22.3, 17.9, 17.8, 16.8, 16.3, 14.4, 12.4, 11.9, 10.7.

[0738] 실시예 7A

실시예 7의 화합물의 옥심 이성체는 분석용 HPLC [용출 용매로서 클로로포름 중에 2% 메탄올을 사용하는 실리카 겔 칼럼 (250 mm X 4 mm); 1 ml /분 유속]. 이성체는 각각 8.9 분 및 10.2 분의 정체시간을 가진다. 두 개의 이성체는 689의 동일 분자량을 가지며 또한 둘 다 인간 종양 세포주에 동일하게 활성인 것으로 발견되었다.

[0740] 실시예 8

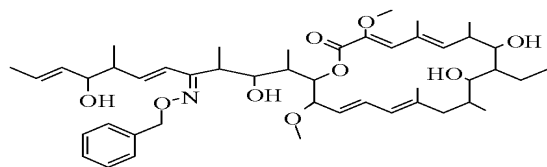
(3Z,5E,13E,15E)-18-((5E,6E,10E)-3,9-디하이드록시-5-(메톡시이미노)-4,8-디메틸도데카-6,10-디엔-2-일)-9-에틸-8,10-디하이드록시-3,17-디메톡시-5,7,11,13-테트라메틸옥시사이클로옥타 데카-3,5,13,15-테트라엔-2-온



실시예 6의 화합물 (10 mg)을 피리딘(500 μL)과 에탄올(500 μL)의 혼합물 중에 용해하고 25℃에서 질소 하에 4 시간 동안 메톡시아민 하이드로클로라이드(6.5 mg)와 반응시켰다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 5 mL)로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조하고 농축시켰다. 미정제 생성물을 분석용 HPLC [Eurospere-100, C18 칼럼 (250mm x 8mm), 이동상: 아세토니트릴-물 (1:1 균일 농도)]로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. 수율: 6.5 mg; MS: *m/e*: 703.

[0744] 실시예 9

(3Z,5E,13E,15E)-18-((5E,6E,10E)-5-(벤질옥시이미노)-3,9-디하이드록시-4,8-디메틸도데카-6,10-디엔-2-일)-9-에틸-8,10-디하이드록시-3,17-디메톡시-5,7,11,13-테트라메틸옥시사이클로옥타 데카-3,5,13,15-테트라엔-2-온

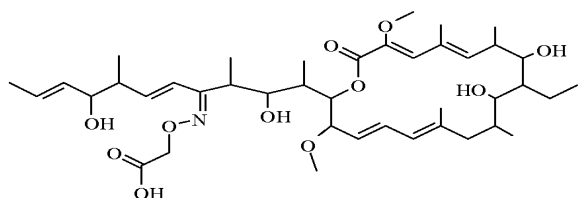


실시예 6의 화합물(10 mg)을 피리딘(300 μL)과 에탄올(700 μL)의 혼합물 중에 용해하고 25℃에서 질소 하에 4 시간 동안 벤질옥시 아민 하이드로클로라이드(8.4 mg)와 반응시켰다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 5 mL)로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조하고 농축시켰다. 미정제 생성물을 분석용 HPLC [Eurospere-100, C18 칼럼 (250mm x 8mm), 이동상: 아세토니트릴-물 (1:1 균일 농도)]로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. 수율: 7.2 mg; MS: *m/e*: 779.

[0748] 실시예 10

((Z)-((6E,10E)-2-((4E,6E,14E,16Z)-11-에틸-10,12-디하이드록시-3,17-디메톡시-7,9,13,15-테트라메틸-18-옥

소옥사사이클로옥타데카-4,6,14,16-테트라엔-2-일)-3,9-디하이드록시-4,8-디메틸 도데카-6,10-디엔-5-일리텐)아미노옥시)아세트산



[0750]

[0751]

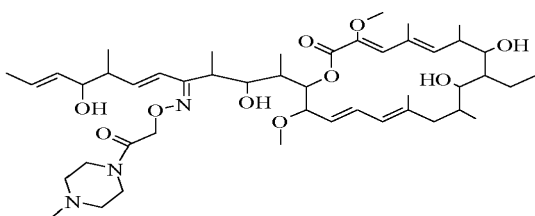
실시예 6의 화합물(10 mg)을 피리딘(2 mL)과 메탄올(4 mL) 중에 25℃에서 질소 하에 14 시간 동안 카르복시메틸 하이드록실아민 헤미하이드로클로라이드(4.8 mg)와 반응시켰다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 5 mL)로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조하고 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC [Eurospere-100, C18 칼럼 (250mm x 8mm), 이동상: 아세토니트릴-물 (1:1 균일 농도)]로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. 수율: 7.8 mg; MS: m/e : 747.

[0752]

실시예 11

[0753]

(3Z,5E,13E,15E)-18-((5Z,6E,10E)-3,9-디하이드록시-4,8-디메틸-5-(2-(4-메틸 피페라진-1-일)-2-옥소에톡시)미노)도데카-6,10-디엔-2-일)-9-에틸-8,10-디하이드록시-3,17-디메톡시-5,7,11,13-테트라메틸옥사사이클로옥타데카-3,5,13,15-테트라엔-2-온



[0754]

[0755]

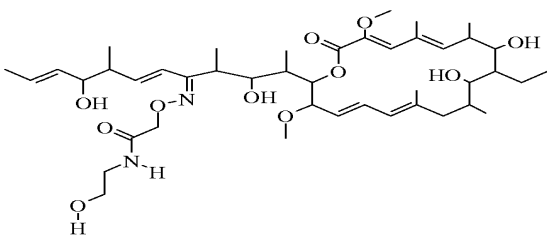
디클로로메탄 (2 mL)중 실시예 10의 화합물(10 mg)의 용액에 디사이클로헥실카르보디이미드(3 mg) 및 HOBt (2 mg)를 첨가하였다. 20 분 후에, N-메틸-피페라진(1.5 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기에서 18 시간 동안 교반하였다. 냉수를 반응 혼합물에 첨가하고, 유기층을 분리하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 5 mL)으로 추출하였다. 결합 유기층을 물(2 x 5 mL)로 세척하였다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조하고 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC [Eurospere-100, C18 칼럼 (250mm x 8mm), 이동상: 아세토니트릴-물 (1:1 균일 농도)]로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. 수율: 7.7 mg; ESI-MS: m/e 830 (M+H)⁺.

[0756]

실시예 12

[0757]

2-((Z)-((6E,10E)-2-((4E,6E,14E,16Z)-11-에틸-10,12-디하이드록시-3,17-디메톡시-7,9,13,15-테트라메틸-18-옥소옥사사이클로옥타데카-4,6,14,16-테트라엔-2-일)-3,9-디하이드록시-4,8-디메틸 도데카-6,10-디엔-5-일리텐)아미노옥시)-N-(2-하이드록시에틸)아세트아미드



[0758]

[0759]

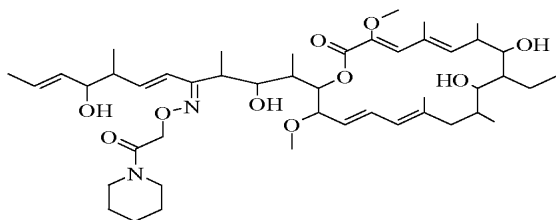
디클로로메탄 (2 mL)중 실시예 10의 화합물(10 mg)의 용액에 디사이클로헥실카르보디이미드(3 mg), 및 HOBt (2 mg)를 첨가하였다. 20 분 후에, 에탄올 아민(1 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기에서 18 시간 동안 교반하였다. 냉수를 반응 혼합물에 첨가하고, 유기층을 분리하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 5 mL)으로 추출하였다. 결합 유기층을 물(2 x 5 mL)로 세척하였다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조하고 농축시켰다.

다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC [Eurospere-100, C18 칼럼 (250mm x 8mm), 이동상: 아세토니트릴-물 (1:1 균일 농도)]로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0760] 수율: 5.8 mg; ESI-MS: m/e 791 (M+H)⁺.

[0761] 실시예 13

[0762] (3Z,5E,13E,15E)-18-((5Z,6E,10E)-3,9-디하이드록시-4,8-디메틸-5-(2-옥소-2-(피페리딘-1-일)에톡시이미노)도데카-6,10-디엔-2-일)-9-에틸-8,10-디하이드록시-3,17-디메톡시-5,7,11,13-테트라메틸옥사사이클로옥타데카-3,5,13,15-테트라엔-2-온



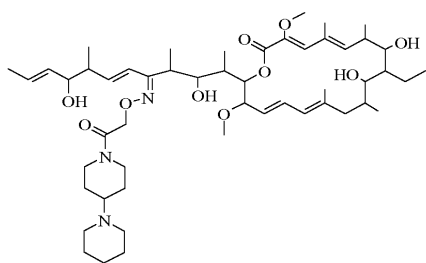
[0763]

[0764] 디클로로메탄 (2 mL)중 실시예 10의 화합물(10 mg)의 용액에 디사이클로헥실카르보다이미드(3 mg), 및 HOBt (2 mg)를 첨가하였다. 20 분 후에, 피페리딘(1.3 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기하에 18 시간 동안 교반하였다. 냉수를 반응 혼합물에 첨가하고, 유기층을 분리하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 5 mL)으로 추출하였다. 결합 유기층을 물(2 x 5 mL)로 세척하였다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조하고 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC [Eurospere-100, C18 칼럼 (250mm x 8mm), 이동상: 아세토니트릴-물 (1:1 균일 농도)]로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0765] 수율: 8.0 mg; ESI-MS: m/e 815 (M+H)⁺.

[0766] 실시예 14

[0767] (3Z,5E,13E,15E)-18-((5Z,6E,10E)-5-(2-(1,4'-비피페리딘-1'-일)-2-옥소에톡시이미노)-3,9-디하이드록시-4,8-디메틸도데카-6,10-디엔-2-일)-9-에틸-8,10-디하이드록시-3,17-디메톡시-5,7,11,13-테트라메틸옥사사이클로옥타데카-3,5,13,15-테트라엔-2-온



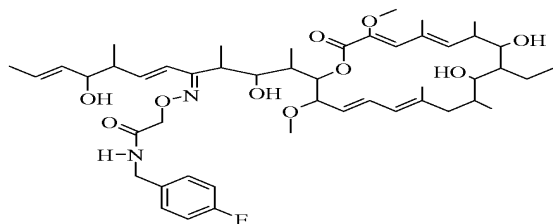
[0768]

[0769] 디클로로메탄 (2 mL)중 실시예 10의 화합물(10 mg)의 용액에 디사이클로헥실카르보다이미드(3 mg), 및 HOBt (2 mg)를 첨가하였다. 20 분 후에, 4-피페리디노-피페리딘(2.5 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기하에 18 시간 동안 교반하였다. 냉수를 반응 혼합물에 첨가하고, 유기층을 분리하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 5 mL)으로 추출하였다. 결합 유기층을 물(2 x 5 mL)로 세척하였다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조하고 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC [Eurospere-100, C18 칼럼 (250mm x 8mm), 이동상: 아세토니트릴-물 (1:1 균일 농도)]로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0770] 수율: 7.5 mg; ESI-MS: m/e 898 (M+H)⁺.

[0771] 실시예 15

- [0772] 2-((Z)-((6E,10E)-2-((4E,6E,14E,16Z)-11-에틸-10,12-디하이드록시-3,17-디메톡시-7,9,13,15-테트라메틸-18-옥소옥사사이클로옥타데카-4,6,14,16-테트라엔-2-일)-3,9-디하이드록시-4,8-디메틸도데카-6,10-디엔-5-일리텐)아미노옥시)-N-(4-플루오로벤질)아세트아미드



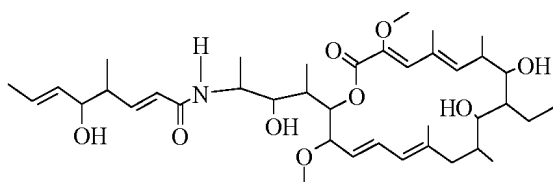
[0773]

- [0774] 디클로로메탄 (2 mL)중 실시예 10의 화합물(10 mg)의 용액에 디사이클로헥실카르보디이미드(3 mg), 및 HOBt (2 mg)를 첨가하였다. 20 분 후에, 4-플루오로 벤질아민(1.5 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기하에 18 시간 동안 교반하였다. 냉수를 반응 혼합물에 첨가하고, 유기층을 분리하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 5 mL)으로 추출하였다. 결합 유기층을 물(2 x 5 mL)로 세척하였다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조하고 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC [Eurospere-100, C18 칼럼 (250mm x 8mm), 이동상: 아세토니트릴-물 (1:1 균일 농도)]로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

- [0775] 수율: 8.8 mg; ESI-MS: m/e 855 (M+H)⁺.

[0776] 실시예 16

- [0777] (2E,6E)-N-(4-((4E,6E,14E,16Z)-11-에틸-10,12-디하이드록시-3,17-디메톡시-7,9,13,15-테트라메틸-18-옥소옥사사이클로옥타데카-4,6,14,16-테트라엔-2-일)-3-하이드록시펜탄-2-일)-5-하이드록시-4-메틸옥타-2,6-디에나미드



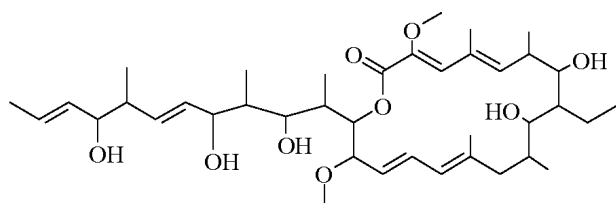
[0778]

- [0779] 실시예 6의 화합물(3 mg)을 아세톤 (1 mL)중에 용해하고 0℃에서 질소 하에 2 시간 동안 KOH (1 mg) 및 염화 토실(1.8 mg)과 반응시켰다. 교반은 실온에서 1 시간 동안 계속하였다. 냉수를 반응 혼합물에 첨가하고 반응 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 5 mL)으로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조하고 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취용 TLC [실리카 겔, 이동상: 에틸아세테이트-헥산(1:1)]로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

- [0780] 수율: 0.7 mg. MS: m/e 689.

[0781] 실시예 17

- [0782] (3Z,5E,13E,15E)-9-에틸-8,10-디하이드록시-3,17-디메톡시-5,7,11,13-테트라메틸-18-((6E,10E)-3,5,9-트리하이드록시-4,8-디메틸도데카-6,10-디엔-2-일)옥사사이클로옥타데카-3,5,13,15-테트라엔-2-온



[0783]

- [0784] 실시예 6의 화합물(5 mg)을 테트라하이드로푸란 (1 mL)중에 용해하고 0℃에서 질소 하에 20 분 동안 수소화 붕

소 나트륨 (0.56 mg) 및 염화 세륨(III) (CeCl_3) (0.9 mg)중에 용해한 다음, 실온에서 20 분 동안 교반하였다. 냉수를 반응 혼합물에 첨가하고 반응 혼합물을 에틸아세테이트 (3 x 5 mL)으로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조하고 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취용 TLC [실리카 겔, 이동상: 에틸아세테이트-헥산(1:1)]로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0785] 수율: 2.7 mg; MS: m/e 676.

[0786] 생물학적 시험

[0787] 실시예 18

[0788] 단층 평가

[0789] 단계 1

[0790] 세포주의 유지

[0791] Oncotest GmbH, 독일 소유의 종양 세포주 패널은 40개의 세포주를 포함한다. 이들 세포주는 15개의 상이한 종양 조직형으로부터 유도되며, 각각은 1 내지 6개의 상이한 세포주로 나타낸다. 세포주는 방광(3), 결장(4), 두경부(1), 폐(6), 유방(3), 췌장(3), 전립선(4), 난소(2), 신장(3), 간(1), 위(1) 및 자궁 몸통(1)으로부터 확립되며 또한 흑색종(3), 육종(2) 및 pleuramesothelioma (3)로부터 확립된다. 이들 40개의 세포주 중에서, 24개의 세포주는 환자 유도성 종양 이종 이식편으로부터 Oncotest에서 확립하였다. 다른 16개의 세포주는 NCI (Bethesda; MD, 미국)에 의해 제공되거나 또는 ATCC (Rockville, MD, 미국) 또는 DSMZ (Braunschweig, 독일)로부터 구입하였다.

[0792] 세포주들은 주마다 한 번 또는 두 번 일상적으로 계대 배양시키고 20개 이하의 계대 배양을 위해 배양물 중에 유지시켰다. 모든 세포들은 10 % (v/v) 소태아혈청(FCS) 및 0.1 mg/mL 젠타마이신(독일, Colbe, PAA로부터 배지 및 다른 성분들)으로 보충된 RPMI 1640 배지 중 5% CO_2 를 갖는 습기 분위기 하에 37°C에서 성장시켰다.

[0793] 모든 세포주들의 확실성은 STR (짧은 탠덤 반복) 분석 즉 PCR 기본 DNA-핑거프린팅 수법에 의해 DSMZ에서 입증하였다.

[0794] 단계 2

[0795] 샘플 제조

[0796] 시험 화합물의 저장용액(DMSO중 330 $\mu\text{g/mL}$)을 제조하고 -20°C에서 작은 분할량(200 μL)으로 저장하였다. 저장용액의 분할량(aliquot)은 사용하는 날에 용해하고 복용 전 및 복용 도중 실온으로 저장하였다. 이후의 희석은 다음과 같이 완전한 RPMI 1640 세포 배양 배지로 행하였다: 저장 용액은 1:22로 희석한 다음 단계 희석하여 최종적으로 (시험 농도에 비하여) 15배 더 높은 농도를 얻었다. 최종 희석 단계(1:15)에서, 10 μL /웰의 각 화합물 용액은 140 μL /웰 배양 배지에 직접 첨가하였다. 시험 화합물은 0.1-1-10-100-1000ng/mL로 시험하였다. 각각의 농도는 3배로 평가하였다.

[0797] 단계 3

[0798] 분석

[0799] 변형 요오드화 프로피듐 분석을 사용하여 인간 종양세포의 성장에 대한 시험 화합물의 효과를 분석하고 문헌, Anti-cancer Drugs, 6, 522-532, (1995)에서와 같이 고안하였으며, 이 문헌의 기술내용은 분석의 교시를 위해 참고로 도입된다.

[0800] 세포들은 4,000 내지 10,000 세포/웰의 세포밀도에서 96-웰 편평 바닥 미량정량 플레이트에서 플레이트링 하였다. 세포를 다시 지수증식시키기 위해 24 시간 회복 기간 후에, 시험 화합물은 2개의 독립 수행에서 로그 증가로 5개의 농도로 적용시켰다. 처리 4일 후에, 모든 부유 (즉 사멸) 세포를 포함한 시험화합물 함유/불함유 배지는

흡인시킨 다음 200 μ L의 요오드화 피로피딘(PI) 수용액 (7 μ g/mL)으로 대체하였다. 생균수를 측정하기 위하여, 나머지 접착 세포를 사멸시키고 반복되는 냉동 및 용해에 의해 투과시킨 다음 생존 처리 세포 수의 측정치인 Cytofluor 4000 마이크로플레이트 리더 (여기 λ = 530 nm, 방출 λ = 620 nm)를 사용하여 측정하였다. 세포 증식 및 생존에 대한 약리학적 효과는 시험/대조 \times 100 (% T/C) 값으로 표현하였으며, 이때 T 및 C는 각각 시험 화합물 함유 및 불함유 웰에 대한 형광 해독을 나타내며, 즉 T/C는 시험 화합물 함유/불함유 세포의 접종 후 생균수의 비를 나타낸다. T/C 값 IC₅₀ 및 IC₇₀ 값을 기본으로 하여, 세포 성장을 각각 50%(T/C=50 %) 및 70%(T/C=30 %)로 억제하는데 필요한 약제 농도는 화합물 농도/세포 생존율(T/C)을 플로팅(plotting)하여 결정하였다. IC-값은 선형 2점 커브 핏(linear two-point curve fit)의 원칙에 근거하여 계산하였다.

[0801] 40개의 인간 종양세포주의 패널에서 화합물의 생체의 항종양활성

[0802] 50% 억제농도(IC₅₀) 및 70% 억제농도(IC₇₀)는 40개의 다양한 인간 암 세포주를 사용하여 실시예 7의 화합물에 대해 측정하였으며, 구체적으로, 각각의 세포주로서 방광암(BXF 1218L, BXF 1352L, T-24), 결장암 (CXF 269L, HCT-116, HT-29 및 RKO), 위암(GXF 251 L), 두경부암 (CAL27), 간암(LIXF 575L), 비소세포성 폐암 (LXF 1121L, LXF 289L, LXF 526L, LXF 529L, LXF 629L 및 H-460), 유암(MAXF 401NL, MCF-7, MDA-231), 흑색종(MEXF 1341L, MEXF 276L, MEXF 462NL), 난소암(OVXF 899L 및 OVCAR-3), 췌장암(PAXF 1657L, PAXF 546L 및 PANC-1), 전립선암 (22Rv1, DU-145, LNCAP 및 PC3M), pleuramesothelioma (PXF 1118L, PXF 1752L 및 PXF 698L), 신장암 (RXF 1781L, RXF 393NL, RXF 486L), 육종 (SACS2 및 TE671) 및 자궁암 (UXF 1138L)의 세포주를 사용하였다. 결과는 표 1 및 표 2에 나타낸다.

표 1

[0803] 인간 종양 세포주에 대한 실시예 7의 화합물의 생체의 항종양 활성

선택된 종양 조직형에 대한 종양 선택성 ¹⁾							
평균 IC ₇₀ [nm]	방광	대장	폐	유방	흑색종	전립선	Pleurameso
9.1	2/3	4/4	5/6	3/3	2/3	2/4	1/3

[0804] ¹⁾ 개개의 IC₇₀ <평균 IC₇₀을 갖는 각각의 조직형 중에서 세포주의 수

표 2

40개의 인간 종양 세포주의 패널에서 실시예 7의 화합물의 생체의 평균 활성

세포주	조직형	IC ₅₀ [ng/ml]	IC ₇₀ [ng/ml]
BXF 1218L	방광	4.0	46.0
BXF 1352L	방광	0.2	2.0
T 24	방광	<0.1	0.3
CXF 269L	대장	<0.1	0.2
HCT 116	대장	3.0	5.0
HT 29	대장	0.4	0.9
RKO	대장	0.2	0.6
GXF 251 L	위	1.0	6.0
CAL 27	두경부	<0.1	1.0
LIXF 575L	간	<0.1	2.0
LXF 1121L	폐	1.0	5.0
LXF 289L	폐	6.0	68.0
LXF 526L	폐	<0.1	0.1
LXF 529L	폐	1.0	7.0
LXF 629L	폐	0.1	1.0
H 460	폐	0.7	2.0
MAXF 401NL	유방	3.0	8.0
MCF 7	유방	1.0	4.0
MDA 231	유방	<0.1	<0.1
MEXF 1341L	흑색종	0.2	2.0
MEXF 276L	흑색종	1.0	251.0
MEXF 462NL	흑색종	3.0	6.0
OVXF 899L	난소	8.0	31.0
OVCAR3	난소	0.4	>1000
PAXF 1657L	췌장	8.0	>1000
PAXF 546L	췌장	0.5	>1000
PANC 1	췌장	0.6	17.0
22RV1	전립선	4.0	9.0
DU 145	전립선	<0.1	0.6
LNCAP	전립선	3.0	15.0
PC3M	전립선	0.4	3.0
PXF 1118L	Pleuramesothelioma	432	>1000
PXF 1752L	Pleuramesothelioma	3.0	22.0
PXF 698L	Pleuramesothelioma	0.4	2.0
RXF 1781L	신장	7.0	28.0
RXF 393NL	신장	7.0	1000
RXF 486L	신장	16.0	39.0
SACS2	육종	5.0	>1000
TE671	육종	2.0	5.0
UXF 1138L	자궁	5.0	11.0
평균		1.1	9.1

[0805]

[0806] 12개의 인간 종양 세포주의 패널에서 화합물의 생체의 종양 활성

[0807] 평균 50 % (IC₅₀) 및 70 % (IC₇₀) 값은 12개의 종양 세포주의 패널에서 실시예 10, 11, 12, 13, 14, 15의 화합물 [시험 화합물 범위 0.0001 μM-10 μM]에 대해 측정하였으며, 구체적으로, 각각의 세포주로서 대장암(HT-29), 위암 (GXF 251 L), 폐암 (LXF 529L, LXF 629L), 유암 (MAXF 401NL), 흑색종 (MEXF 462NL), 난소암 (OVXF 899L), 췌장암(PAXF 1657L), 전립선암(22Rv1.), pleuramesothelioma (PXF 1752L), 신장암(RXF 486L), 및 자궁암 (UXF 1138L) 세포주를 사용하였다. 결과는 표 3에 요약되어 있다.

표 3

[0808] 12개의 인간 종양 세포주의 패널에서 화합물의 생체의 항종양 활성 (단층 분석)

일련번호	화합물	평균 IC ₅₀ (μM)	평균 IC ₇₀ (μM)	선택성* 총	% 선택성	평가**
01	실시예 10	0.514	1.258	1/12	8 %	(+)
02	실시예 11	0.006	0.020	3/12	25 %	(+ + +)
03	실시예 12	0.002	0.006	5/12	42 %	(+ + +)
04	실시예 13	0.030	0.097	2/12	17 %	(+ +)
05	실시예 14	0.358	0.762	1/12	8 %	(+)
06	실시예 15	0.001	0.003	6/12	50 %	(+++)

[0809] * 개개의 IC₇₀ <1/3 평균 IC₇₀; 예를 들면 평균 IC₇₀=2.1 μM의 경우, 상기 평균 감도 한계는 IC₇₀< 0.7 μM일 것이다.

[0810] ** + (4 % >선택성 >= 12 %); ++ (12 % > 선택성 >= 20 %); +++ (% 선택성 > 20 %)

[0811] 단계 4

[0812] 비교 분석

[0813] 비교 알고리즘(Compare Algorithm)은 생체의 활성 데이터를 사용하여 시험 화합물의 가능 작용모드(MoA)에 대한 정보를 얻는다. 실시예 18의 단계 3에서 얻어진 바와 같은 시험 화합물의 개개 IC₅₀ / IC₇₀은 이들 40개의 세포주에 대해 측정된 바와 같은 110개의 표준 약제의 상응하는 IC₅₀ / IC₇₀값에 대한 스피어만 순위 점검(Spearman rank test)에 의해 상관되었다. 이들 표준 약제는 현행 항암 약제의 주요 MoAs를 나타낸다. 시험 화합물의 활성 패턴과 표준 약제의 활성 패턴 사이의 유사성은 스피어만 상관계수로서 정량적으로 표현된다. 두 화합물 등의 활성 패턴 간의 높은 상관($p > 0.6$, $p < 0.05$)은 유사한 MoA를 나타낸다.

[0814] 결론

[0815] **표 1:** 실시예 7의 화합물은 현저한 레벨의 종양 선택성을 나타냈다. 방광 (3개의 시험 방광암 세포주 중 2개는 상기 평균 감도를 나타냄), 대장 (4/4), 폐 (5/6) 및 유암 (2/3)은 물론 흑색종(2/3)으로부터 유도된 세포주는 특히 민감하였다. 대장암으로부터 유도된 4개의 세포주에 대한 강한 선택적 활성을 관찰하였다 (모두 4개의 직장암 세포주는 IC₇₀ ≤ 5 ng/ml을 나타냈다).

[0816] **표 2:** 실시예 7의 화합물은 모든 시험 세포주, 즉 방광, 직장, 대장, 위, 두경부, 간, 폐(NSCLC), 유방, 난소, 췌장, 전립선, 신장 및 자궁암은 물론 흑색종, pleuramesothelioma 및 육종으로부터 유도된 세포주에서 농도 의존적 활성을 나타냈다. 모두 40개의 세포주의 경우, IC₅₀ < 1 μg/ml이 달성되었다. 전반적으로 매우 강한 항종양 효력이 9.1 ng/ml의 평균 IC₇₀값으로부터 명확하였다. 실시예 8의 화합물(IC₇₀ ≤ 0.3 ng/ml)에 대한 가장 민감한 세포주는 T-24 (방광), CXF 269L (대장), LXFA 526L (폐) 및 MDA-MB-231 (유방)인 것으로 발견되었다.

[0817] **표 3:** 실시예 10, 11, 12, 13, 14 및 15의 화합물은 12개의 인간 종양 세포주의 패널에서 생체의 항종양 활성 및 현저한 수준의 선택성을 나타냈다.

[0818] **비교분석:** IC₇₀ 기본 비교 분석은 HDAC 억제제 트리코스타틴 A (스피어만 상관계수 $p=0.62$) 및 탭시펩티드($p=0.61$)에 대한 실시예 7의 화합물의 현저한 상관을 나타냈다. 더 낮은 수준에서 상관은 HDAC 억제제 Apicidin ($p=0.57$) 및 항대사물 Alimta ($p=0.58$) 및 메토포레세이트 ($p=0.56$)에 대해서 발견되었다.

수탁번호

[0819] 기탁기관명 : Microbial Type Culture Collection (MTCC)

수탁번호 : MTCC5340

수탁일자 : 20070131