



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년03월07일
(11) 등록번호 10-0810453
(24) 등록일자 2008년02월28일

- (51) Int. Cl.
C07D 401/12 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2003-7001300
(22) 출원일자 2003년01월28일
심사청구일자 2006년06월08일
번역문제출일자 2003년01월28일
(65) 공개번호 10-2003-0017658
(43) 공개일자 2003년03월03일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2001/008644
국제출원일자 2001년07월26일
(87) 국제공개번호 WO 2002/10152
국제공개일자 2002년02월07일
(30) 우선권주장
10037310.0 2000년07월28일 독일(DE)
(56) 선행기술조사문헌
WO 00/26202 A
WO 99/51224 A
WO 00/31603 A
- (73) 특허권자
젠타리스 게임베하
독일 데-60314 프랑크푸르트/마인 바이스빌러슈트
라쎄 50
(72) 발명자
에미히페터
독일 63486브루흐뢰벨루드비히-
에르하르트슈트라쎄22
바허게랄트
독일 82110게르메링크리거슈트라쎄62
(뒤틀면에 계속)
(74) 대리인
이병호, 장훈

전체 청구항 수 : 총 6 항

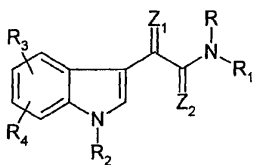
심사관 : 김용

(54) 신규한 인돌 유도체 및 이를 포함하는 약제

(57) 요약

본 발명은 화학식 1의 신규한 인돌 유도체, 당해 유도체의 제조방법 및 약제, 특히 중앙 치료용 약제로서의 이의 용도에 관한 것이다.

화학식 1



(72) 발명자

라이헤르트디트마르

독일63863에샤우엘자파슈트라쎄79

바아스너질케

독일61137쇠넥덜터스도르퍼슈트라쎄42

아우에베아테

독일63762그로썬스트하임/링하임발렌틴-후-슈트라쎄32

닉켈베른트

독일64367뫼흘탈알레슈트라쎄35

귄터엑크하르트

독일63477마인탈빙거슈트라쎄176

(81) 지정국

국내특허 : 오스트레일리아, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 중국, 콜롬비아, 체코, 에스토니아, 그루지야, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 키르기스스탄, 대한민국, 카자흐스탄, 리투아니아, 라트비아, 마케도니아공화국, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 루마니아, 러시아, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 터어키, 우크라이나, 우즈베키스탄, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

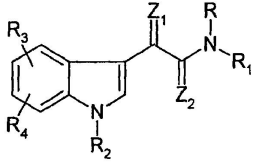
EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 터어키

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 1의 인돌 유도체 또는 생리학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 1



위의 화학식 1에서,

R은 수소 또는 (C₂-C₆)-알킬닐이고,

R₁은 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀릴 라디칼 또는 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀릴-(C₁-C₄)-알킬렌 라디칼이고, 여기서, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀릴 라디칼은 치환되지 않거나, 수소 및/또는 (C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 옥치환될 수 있고, 단, 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬에 의해 치환된 2-, 3-, 4- 및 8-퀴놀릴 및 2-, 3- 및 4-퀴놀릴메틸렌[여기서, 피리딜메틸 잔기의 환 탄소원자는 치환되지 않거나, (C₆)-알킬에 의해 치환된다]은 제외되고,

R₂는 페닐에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬이고, 여기서, 페닐 라디칼은 치환되지 않거나, 할로젠으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 일치환 내지 옥치환될 수 있고,

R₃ 및 R₄는 인돌 탄소원자 C-2, C-4, C-5, C-6 또는 C-7에 결합될 수 있고, 서로 독립적으로 수소이고,

Z₁은 산소이고,

Z₂는 산소이다.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, R, R₂, R₃, R₄, Z₁ 및 Z₂가 제1항에서 정의한 바와 같고, R₁이 직쇄 또는 측쇄 (C₁-C₆-알킬)에 의해 일치환 내지 옥치환된 퀴놀릴임을 특징으로 하는 인돌 유도체.

청구항 4

제1항에 있어서, R, R₂, R₃, R₄, Z₁ 및 Z₂가 제1항에서 정의한 바와 같고, R₁이 2-메틸-6-퀴놀릴임을 특징으로 하는 인돌 유도체.

청구항 5

제1항에 있어서, R, R₃, R₄, Z₁ 및 Z₂가 제1항에서 정의한 바와 같고, R₁이 (2-메틸)-6-퀴놀릴이고, R₂가 4-클로로벤질임을 특징으로 하는 인돌 유도체.

청구항 6

삭제

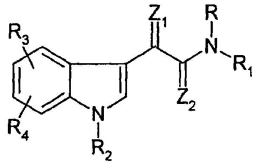
청구항 7

삭제

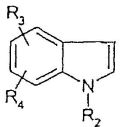
청구항 8

화학식 2의 인돌 전구체를 화학식 3의 화합물과 반응시킨 다음, 필요한 경우, 희석제 및 보조제를 사용하여 화학식 4 또는 화학식 5의 아민과 반응시켜 목적하는 화학식 1의 화합물(화학식 4의 아민과 반응시키는 경우)을 수득하거나, 화학식 6의 화합물(화학식 5의 아민과 반응시키는 경우)을 수득하고, 화학식 6의 화합물을 수득한 경우, 이를, 필요한 경우, 희석제 및 보조제를 사용하여 화학식 7의 화합물과 후속적으로 반응시켜 목적하는 화학식 1의 화합물(여기서, R은 수소가 아니다)을 수득함을 특징으로 하는, 제1항에 따르는 화학식 1의 인돌 유도체의 제조방법.

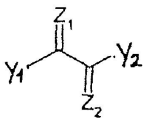
화학식 1



화학식 2



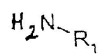
화학식 3



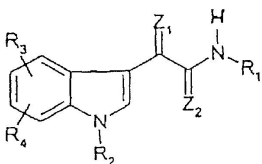
화학식 4



화학식 5



화학식 6



화학식 7

R-Y3

위의 화학식 1 내지 7에서,

R, R1, R2, R3, R4, Z1 및 Z2는 제1항에서 정의한 바와 같고,

Y_1 및 Y_2 는 서로 독립적으로 할로젠, (C_1-C_6) -알콕시, -O-토실, -O-메실 또는 -N₁-이미다졸을 포함하는 적합한 이탈 그룹이며,

Y_3 은 할로젠, (C_1-C_6) -알콕시, -O-토실, -O-메실 또는 -N-이미다졸을 포함하는 적합한 친전자성 이탈 그룹이다.

청구항 9

삭제

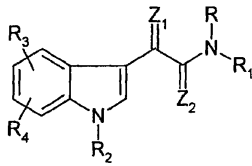
청구항 10

활성 성분으로서 제1항에 따르는 하나 이상의 화학식 1의 인돌 유도체를 포함하고, 통상적인 약제학적으로 허용되는 보조제, 첨가제 및 담체를 함께 포함할 수 있음을 특징으로 하는, 중앙 치료용 약제.

명세서

- <1> 본 발명은 화학식 1의 신규한 인돌 유도체, 이의 제조방법 및 약제, 특히 중앙 치료용 약제로서의 이의 용도에 관한 것이다.
- <2> 특정한 2-, 3-, 4- 및 8-퀴놀린 라디칼을 갖는 인돌-3-일 유도체는 독일 특허원 제198 14 838.0호에 기재되어 있다. 그러나, 5-, 6- 또는 7-퀴놀린 치환체를 갖는 인돌-3-일 유도체는 당해 공보에 기재되어 있지도 않고 제안되어 있지도 않다.
- <3> 본 발명의 하나의 측면에 따라, 화학식 1의 신규한 인돌 유도체, 이의 호변이성체, 부분입체이성체 및 에난티오머를 포함하는 입체이성체 및 생리학적으로 허용되는 이의 염이 제공된다.

화학식 1



- <4>
- <5> 위의 화학식 1에서,
- <6> R은 수소, 직쇄 또는 측쇄 (C_1-C_6) -알킬, 아릴에 의해 일치환 또는 다치환된 (C_1-C_6) -알킬[여기서, 아릴 라디칼은 치환되지 않거나 할로젠, (C_1-C_6) -알킬, (C_3-C_7) -사이클로알킬, 카복실, (C_1-C_6) -알콕시카보닐, 바람직하게는 3급 부톡시카보닐, 하나 이상의 불소원자에 의해 치환된 직쇄 또는 측쇄 (C_1-C_6) -알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, 하이드록실, 및 직쇄 또는 측쇄 (C_1-C_6) -알콕시, 바람직하게는 메톡시 또는 에톡시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 오치환된다], 벤질옥시 또는 아릴- (C_1-C_6) -알킬[여기서, 아릴 라디칼은 치환되지 않거나 (C_1-C_6) -알킬, 할로젠, 및 하나 이상의 불소원자에 의해 치환된 직쇄 또는 측쇄 (C_1-C_6) -알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 오치환될 수 있다], 직쇄 또는 측쇄 (C_1-C_6) -알콕시- (C_1-C_6) -알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴- (C_1-C_6) -알킬옥시카보닐, 바람직하게는 벤질옥시카보닐, 직쇄 또는 측쇄 (C_1-C_6) -알킬옥시카보닐, 직쇄 또는 측쇄 (C_1-C_6) -알킬카보닐, 바람직하게는 아세틸, (C_2-C_6) -알케닐, 바람직하게는 알릴, (C_2-C_6) -알키닐, 바람직하게는 에틸닐 또는 프로파르길, 또는 직쇄 또는 측쇄 시아노- (C_6) -알킬, 바람직하게는 시아노메틸이고,
- <7> R₁은 N, O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하고 아마이드 질소에 직접 결합되거나 (C_1-C_6) -알킬 브릿지를 통하여 결합될 수 있는 포화, 불포화 또는 방향족 (C_2-C_{14}) -헤테로사이클[여기서, (C_1-C_4) -알킬 라디칼은 치환되지 않거나 (C_1-C_6) -알킬, 할로젠 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 2-, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐 라디칼은, 각각 치환되지 않거나 수소, (C_1-C_6) -알킬, 할로젠, 니트로, 아미노, 모노- (C_1-C_6) -알킬아미노,

디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노, 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 및 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 삼치환될 수 있다]이며,

단, R₁은 치환되지 않은 2- 또는 4-피리미디닐, 또는 메틸에 의해 일치환 또는 다치환된 2-피리미디닐 라디칼이 아니고, (C₁-C₆)-알킬-, 할로젠-, 니트로-, 아미노- 및 (C₁-C₆)-알킬아미노 치환되거나 치환되지 않은 2-, 3-, 4- 및 8-퀴놀릴 및 2-, 3- 및 4-퀴놀릴메틸[여기서, 피리디메틸 잔기의 환 탄소원자는 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, 니트로, 아미노 및 (G-C₆)-알콕시카보닐아미노에 의해 치환된다]은 제외되고,

<8> R₂는 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로젠에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 페닐에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬[여기서, 페닐 라디칼은 치환되지 않거나 할로젠, 바람직하게는 염소, 브롬 또는 요오드, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, 할로젠에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 바람직하게는 메톡시 또는 에톡시, 페닐-(C₁-C₆)-알콕시, 바람직하게는 벤질옥시, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 모노-(C₃-C₆)-사이클로알킬아미노, 디-(C₃-C₆)-사이클로알킬아미노, (C₁-C₆)-아실아미노, 페닐-(C₁-C₆)-알킬아미노, 아릴카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, (C₁-C₆)-알킬설포아미도, 아릴설포아미도, 말레인이미도, 석신이미도, 프탈이미도, 벤질옥시카보닐아미노(Z-아미노), 3급 부톡시카보닐아미노(BOC-아미노), 9-플루오레닐메톡시카보닐아미노(Fmoc-아미노), 트리페닐메틸아미노(Tr-아미노), 2-(4'-피리딜)-에톡시카보닐아미노(Pyoc-아미노), 디페닐메틸실릴아미노(DPMS-아미노), -NH-CH₂-COOH, -NH-CH(CH₃)-COOH, (CH₃)₂CH-CH₂-CH₂-CH(NH)-COOH, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH(NH)-COOH, HOH₂C-CH(NH)-COOH, 페닐-CH₂-CH(NH)-COOH, (4-이미다졸릴)-CH₂-CH(NH)-COOH, HN=C(NH₂)-NH-(CH₂)₃-CH(NH)-COOH, H₂N-(CH₂)₄-CH(NH)-COOH, H₂N-CO-CH₂-CH(NH)-COOH 및 HOOC-(CH₂)₂-CH(NH)-COOH로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 오치환될 수 있다], 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 및 8-퀴놀릴-(C₁-C₆)-알킬 라디칼[여기서, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 및 8-퀴놀릴 라디칼은 치환되지 않거나 할로젠, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₁-C₄)-알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 육치환될 수 있다], 2-, 3- 및 4-피리딜-(C₁-C₆)-알킬 라디칼[여기서, 2-, 3- 및 4-피리딜 라디칼은 치환되지 않거나 할로젠, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₁-C₄)-알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 사치환될 수 있다] 또는 아릴카보닐 라디칼[여기서, 아릴 라디칼은 치환되지 않거나 할로젠, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, 카복실, 시아노, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, 불소원자에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, 하이드록실, (C₁-C₄)-알콕시, 바람직하게는 메톡시 또는 에톡시, 및 아릴-(C₁-C₄)-알콕시, 바람직하게는 벤질옥시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 오치환될 수 있다]이고,

<9> R₃ 및 R₄는 인돌 탄소원자 C-2, C-4, C-5, C-6 또는 C-7에 결합될 수 있고, 서로 독립적으로 수소, 하이드록실, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₁-C₆)-알킬카보닐, (C₁-C₆)-알콕시, 할로젠, 아릴-(C₁-C₄)-알콕시, 바람직하게는 벤질옥시, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₄)-알킬아미노, 디-(C₁-C₄)-알킬아미노, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노-(G-C₆)-알킬, 시아노, 직쇄 또는 측쇄 시아노-(C₁-C₆)-알킬, 카복실, (C₁-C₄)-알콕시카보닐, 하나 이상의 불소원자에 의해 치환된 (C₁-C₄)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸 그룹, 카복시-(C₁-C₆)-알킬 또는 (C₁-C₆)-알콕시카보닐-(G-C₆)-알킬이고,

<10> Z₁은 산소 또는 황이거나, 쌍으로 결합된 수소 및 하이드록실이며,

<11> Z₂는 산소 또는 황이다.

<12> 따라서, 예를 들면, 하나 이상의 키랄 중심을 갖고 라세미체로서 존재하는 본 발명에 따르는 화학식 1의 화합물

은 자체 공지된 방법에 의해 이의 광학 이성체, 즉 에난티오머 또는 부분입체이성체로 분리할 수 있다. 분리는 키랄 상에서 컬럼 분리하거나 광학 활성 용매로부터 재결정화하거나 광학 활성 산 또는 염기를 사용하거나, 예를 들면, 광학 활성 알코올 등의 광학 활성 시약으로 유도한 다음, 라디칼을 제거하여 수행할 수 있다.

- <13> 추가로, 본 발명에 따르는 화학식 1의 인돌 유도체는 이의 무기 또는 유기산과의 염, 특히 약제학적 용도로서의 생리학적으로 허용되는 이의 염으로 전환시킬 수 있다. 이러한 목적에 적합한 산은, 예를 들면, 염산, 브롬화 수소산, 황산, 인산, 푸마르산, 석신산, 락트산, 말산, 엠본산, 말론산, 시트르산, 아세트산, 타르타르산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 설포아세트산 또는 말레산이다.
- <14> 더우기, 본 발명에 따르는 화학식 1의 화합물은 카복실 그룹과 같이 충분히 산성인 그룹을 함유하는 경우, 필요에 따라, 이의 무기 또는 유기 염기와의 염, 특히 약제학적 용도로서의 생리학적으로 허용되는 이의 염으로 전환시킬 수 있다. 이러한 목적으로 적합한 염기는, 예를 들면, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 리신, 사이클로헥실아민, 에탄올아민, 디에탄올아민 및 트리에탄올아민이다.
- <15> 바람직한 양태에 따라, R, R₁, R₂, R₃, R₄, Z₁ 및 Z₂가 위에서 정의된 바와 같고,
- <16> R₁이 2-, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐 라디칼 또는 2-, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐-(C₁-C₄)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₄)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, 할로젠 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 2-, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로젠, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 및 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 삼치환될 수 있고, 단, R₁은 치환되지 않은 2- 또는 4-피리미디닐, 또는 메틸에 의해 일치환 또는 다치환된 2-피리미디닐 라디칼이 아니다],
- <17> 3-, 4-, 5- 또는 6-피리다지닐 라디칼 또는 3-, 4-, 5- 또는 6-피리다지닐-(C₁-C₄)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₄)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, 할로젠 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 3-, 4-, 5- 또는 6-피리다지닐 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로젠, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 및 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 삼치환될 수 있다],
- <18> 2-, 3-, 5- 또는 6-피라지닐 라디칼 또는 2-, 3-, 5- 또는 6-피라지닐-(C₁-C₄)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₄)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, 할로젠 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 2-, 3-, 5- 또는 6-피라지닐 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로젠, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 및 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 삼치환될 수 있다],
- <19> 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-신놀리닐 라디칼 또는 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-신놀리닐-(C₁-C₄)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₄)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, 할로젠 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-신놀리닐 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로젠, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 및 (C₆-C₁₀)-

아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 오치환될 수 있다],

<20> 2-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴나졸리닐 라디칼 또는 2-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴나졸리닐-(C₁-C₄)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₄)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로젠 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴나졸리닐 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로젠, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 및 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 오치환될 수 있다],

<21> 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴녹살리닐 라디칼 또는 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴녹살리닐-(C₁-C₄)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₄)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, 할로젠 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴녹살리닐 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로젠, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 및 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 오치환될 수 있다],

<22> 1-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-프탈라지닐 라디칼 또는 1-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-프탈라지닐-(C₁-C₄)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₄)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, 할로젠 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-프탈라지닐 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로젠, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 및 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 오치환될 수 있다],

<23> 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀릴 라디칼 또는 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀릴-(C₁-C₄)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₄)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, 할로젠 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀릴 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 메틸, 특히 바람직하게는 2-메틸, 할로젠, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, N,N-디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, (C₆-C₁₄)-아릴-(C₁-C₆)-알콕시, 바람직하게는 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 할로젠에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₄)-아릴 및 (C₆-C₁₄)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 오치환될 수 있고, (C₁-C₆)-알킬-, 할로젠-, 니트로-, 아미노- 및 (C₁-C₆)-알킬아미노 치환되거나 치환되지 않은 2-, 3-, 4- 및 8-퀴놀릴 및 2-, 3- 및 4-퀴놀릴메틸(여기서, 피리딜메틸 잔기의 환 탄소원자는 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, 니트로, 아미노 및 (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노에 의해 치환된다)은 제외된다],

<24> 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이소퀴놀릴 라디칼 또는 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이소퀴놀릴-(C₁-C₄)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₄)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, 할로젠 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또

는 8-이소퀴놀릴 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로젠, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 및 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 육치환될 수 있다],

<25> 2-, 6-, 8- 또는 9-[9H]-푸리닐 라디칼 또는 2-, 6-, 8- 또는 9-[9H]-푸리닐-(C₁-C₄)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₄)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, 할로젠 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 2-, 6-, 8- 또는 9-[9H]-푸리닐 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로젠, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 및 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 삼치환될 수 있다],

<26> 2-, 6-, 7- 또는 8-[7H]-푸리닐 라디칼 또는 2-, 6-, 7- 또는 8-[7H]-푸리닐-(C₁-C₄)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₄)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, 할로젠 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 2-, 6-, 7- 또는 8-[7H]-푸리닐 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로젠, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 및 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 삼치환될 수 있다],

<27> 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 또는 9-아크리디닐 라디칼 또는 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 또는 9-아크리디닐-(C₁-C₄)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₄)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, 할로젠 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 또는 9-아크리디닐 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로젠, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 및 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 팔치환될 수 있다],

<28> 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-페난트리디닐 라디칼 또는 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-페난트리디닐-(C₁-C₆)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₆)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로젠 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-페난트리디닐 라디칼은 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, 할로젠, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알콕시, 바람직하게는 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 및 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 팔치환될 수 있다],

<29> 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-피리딜 라디칼[여기서, 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-피리딜 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로젠, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 및 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 사치환될 수 있으며, 단, Z₁, Z₂, R₂, R₃

및 R₄는 제한되지 않고 위에서 또는 아래에서 정의한 바와 같고, R은 (C₂-C₆)-알케닐, 바람직하게는 알릴, (C₂-C₆)-알키닐, 바람직하게는 에틸닐 또는 프로파르길, (C₁-C₆)-알콕시-(C₁-C₆)-알킬 또는 직쇄 또는 측쇄 시아노-(C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 시아노메틸이거나, Z₂, R, R₂, R₃ 및 R₄는 제한되지 않고, 위에서 또는 아래에서 정의한 바와 같고, Z₁은 쌍으로 결합된 수소 및 하이드록실이다],

<30> 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-피리딜-(C₁-C₆)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₆)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, 할로겐 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-피리딜 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로겐, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 및 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 사치환될 수 있다],

<31> 2-, 3-, 4- 또는 5-티에닐 라디칼 또는 2-, 3-, 4- 또는 5-티에닐-(C₁-C₆)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₆)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, 할로겐 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 2-, 3-, 4- 또는 5-티에닐 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로겐, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 및 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 삼치환될 수 있다],

<32> 2-, 4- 또는 5-티아졸릴 라디칼 또는 2-, 4- 또는 5-티아졸릴-(C₁-C₆)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₆)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, 할로겐 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 2-, 4- 또는 5-티아졸릴 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로겐, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 및 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 이치환될 수 있다],

<33> 3-, 4- 또는 5-이소티아졸릴 라디칼 또는 3-, 4- 또는 5-이소티아졸릴-(C₁-C₆)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₆)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, 할로겐 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 3-, 4- 또는 5-이소티아졸릴 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로겐, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 및 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 이치환될 수 있다],

<34> 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸릴 라디칼 또는 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸릴-(C₁-C₆)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₆)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, 할로겐 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸릴 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로겐, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 및 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 사치환될 수 있다],

- <35> 1-, 2-, 4- 또는 5-이미다졸릴 라디칼 또는 1-, 2-, 4- 또는 5-이미다졸릴-(C₁-C₆)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₆)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, 할로겐 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 1-, 2-, 4- 또는 5-이미다졸릴 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로겐, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 및 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 삼치환될 수 있다],
- <36> 1-, 3-, 4- 또는 5-피라졸릴 라디칼 또는 1-, 3-, 4- 또는 5-피라졸릴-(C₁-C₆)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₆)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, 할로겐 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 1-, 3-, 4- 또는 5-피라졸릴 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로겐, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 및 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 삼치환될 수 있다],
- <37> 1-, 2-, 3-, 4- 또는 5-피롤릴 라디칼 또는 1-, 2-, 3-, 4- 또는 5-피롤릴-(C₁-C₆)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₆)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, 할로겐 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 1-, 2-, 3-, 4- 또는 5-피롤릴 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로겐, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 및 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 사치환될 수 있다],
- <38> 1-, 3- 또는 5-[1.2.4]-트리아졸릴 라디칼 또는 1-, 3- 또는 5-[1.2.4]-트리아졸릴-(C₁-C₆)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₆)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로겐 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 1-, 3- 또는 5-[1.2.4]-트리아졸릴 라디칼은 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, 할로겐, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 및 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 이치환될 수 있다],
- <39> 1-, 4- 또는 5-[1.2.3]-트리아졸릴 라디칼 또는 1-, 4- 또는 5-[1.2.3]-트리아졸릴-(C₁-C₆)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₆)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, 할로겐 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 1-, 4- 또는 5-[1.2.3]-트리아졸릴 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로겐, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 및 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 이치환될 수 있다],
- <40> 1- 또는 5-[1H]-테트라졸릴 라디칼 또는 1- 또는 5-[1H]-테트라졸릴-(C₁-C₆)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₆)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, 할로겐 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 1- 또는 5-[1H]-테트라졸릴 라디칼은 치환되지 않거나 수소,

(C₁-C₆)-알킬, 할로젠, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 또는 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 치환될 수 있다],

<41> 2- 또는 5-[2H]-테트라졸릴 라디칼 또는 2- 또는 5-[2H]-테트라졸릴-(C₁-C₆)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₆)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, 할로젠 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 2- 또는 5-[2H]-테트라졸릴 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로젠, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 또는 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 치환될 수 있다],

<42> 2-, 4- 또는 6-[1.3.5]-트리아지닐 라디칼 또는 2-, 4- 또는 6-[1.3.5]-트리아지닐-(C₁-C₆)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₆)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로젠 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 2-, 4- 또는 6-[1.3.5]-트리아지닐 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로젠, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 및 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 이치환될 수 있다],

<43> 2-, 4- 또는 5-옥사졸릴 라디칼 또는 2-, 4- 또는 5-옥사졸릴-(C₁-C₆)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₆)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, 할로젠 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 2-, 4- 또는 5-옥사졸릴 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로젠, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 및 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 이치환될 수 있다],

<44> 3-, 4- 또는 5-이속사졸릴 라디칼 또는 3-, 4- 또는 5-이속사졸릴-(C₁-C₆)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₆)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, 할로젠 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 3-, 4- 또는 5-이속사졸릴 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로젠, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 및 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 이치환될 수 있다] 또는

<45> 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴 라디칼 또는 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴-(C₁-C₆)-알킬 라디칼[여기서, (C₁-C₆)-알킬 라디칼은 치환되지 않거나 (C₁-C₆)-알킬, 할로젠 및 옥소(=O)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있고, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴 라디칼은 치환되지 않거나 수소, (C₁-C₆)-알킬, 할로젠, 니트로, 아미노, 모노-(C₁-C₆)-알킬아미노, 디-(C₁-C₆)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 벤질옥시, 카복실, (C₁-C₆)-알콕시카보닐, (C₁-C₆)-알콕시카보닐아미노 또는 불소에 의해 일치환 또는 다치환된 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸, (C₆-C₁₀)-아릴 및 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 내지 옥치

환될 수 있다]임을 특징으로 하는, 화학식 1의 인돌 유도체, 및 이의 이성체, 특히 호변이성체, 부분입체이성체 및 에난티오머, 및 약제학적으로 허용되는 이의 염, 특히 이의 산 부가염이 제공된다.

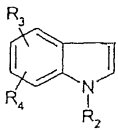
<46> 추가의 양태에 따라, R, R₂, R₃, R₄, Z₁ 및 Z₂가 위에서 정의한 바와 같고, R₁이 직쇄 또는 측쇄 (C₁-C₆-알킬) 또는 (C₁-C₆)-알콕시에 의해 일치환 또는 다치환된 퀴놀린인 화학식 1의 인돌 유도체가 제공된다.

<47> 추가의 양태에 따라, R, R₂, R₃, R₄, Z₁ 및 Z₂가 위에서 정의한 바와 같고, R₁이 2-메틸-6-퀴놀린인 화학식 1의 인돌 유도체가 제공된다.

<48> 추가의 양태에 따라, R, R₂, R₃, R₄, Z₁ 및 Z₂가 위에서 정의한 바와 같고, R₁이 (2-메틸)-6-퀴놀린이고, R₂가 4-클로로벤질이고, R₃ 및 R₄가 각각 수소이며, Z₁ 및 Z₂가 각각 산소인 화학식 1의 인돌 유도체가 제공된다.

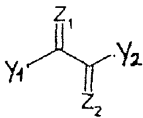
<49> 본 발명의 추가의 측면에 따라, 화학식 2의 인돌 전구체를 화학식 3의 화합물과 반응시킨 다음, 필요한 경우, 희석제 및 보조제를 사용하여 화학식 4 또는 화학식 5의 아민과 반응시켜 목적하는 화학식 1의 화합물(화학식 4의 아민과 반응시키는 경우)을 수득하거나, 화학식 6의 화합물(화학식 5의 아민과 반응시키는 경우)을 수득하고, 화학식 6의 화합물을 수득한 경우, 이를, 필요한 경우, 희석제 및 보조제를 사용하여 화학식 7의 화합물과 후속적으로 반응시켜 목적하는 화학식 1의 화합물(여기서, R은 수소가 아니다)을 수득하는, 청구의 범위 제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 따르는 화학식 1의 인돌 유도체의 제조방법이 제공된다.

화학식 2



<50>

화학식 3



<51>

화학식 4



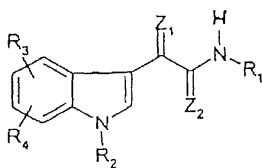
<52>

화학식 5



<53>

화학식 6



<54>

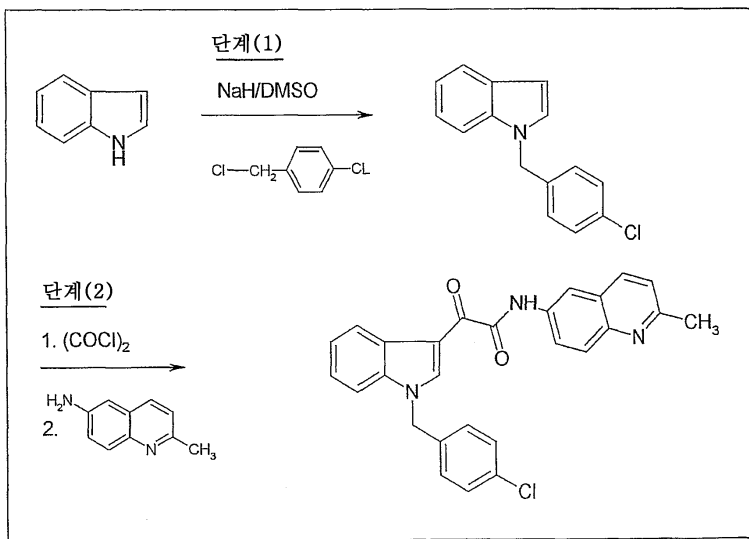
화학식 7

R-Y₃

<55>

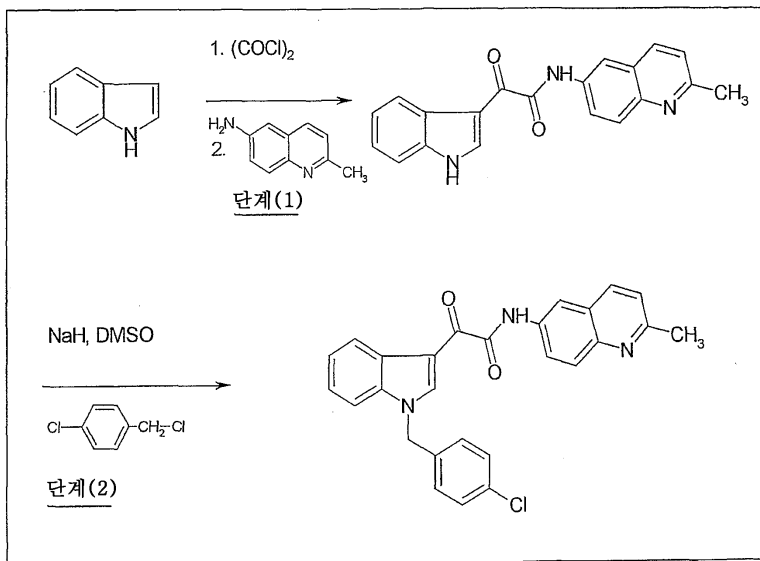
- <56> 위의 화학식 2 내지 7에서,
- <57> R, R₁, R₂, R₃, R₄, Z₁ 및 Z₂는 위에서 정의한 바와 같고,
- <58> Y₁ 및 Y₂는 서로 독립적으로 할로젠, (C₁-C₆)-알콕시, -O-토실, -O-메실 또는 -N₁-이미다졸 등의 적합한 이탈 그룹이며,
- <59> Y₃은 할로젠, (C₁-C₆)-알콕시, -O-토실, -O-메실 또는 -N-이미다졸 등의 적합한 친전자성 이탈 그룹이다.
- <60> 합성 경로:
- <61> 화학식 1의 화합물은 아래의 반응식 1에 따라 수득할 수 있다.

반응식 1



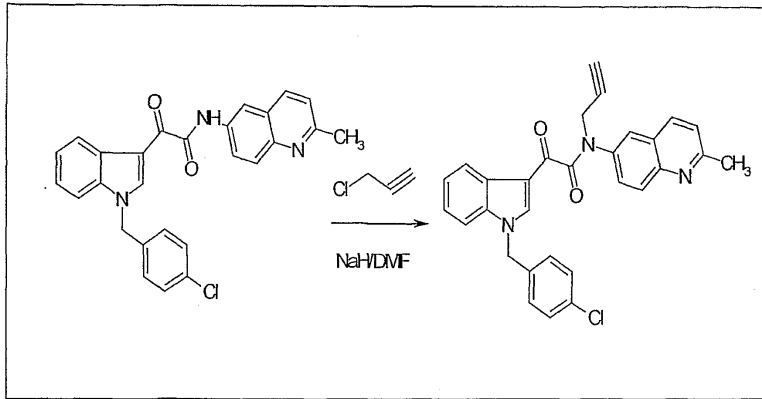
- <62>
- <63> 추가로, 화학식 1의 화합물은 또한 반응식 2의 합성 경로에 의해서도 수득할 수 있다.

반응식 2



- <64>
- <65> R이 메틸, 벤질, 프로파르길 또는 시아노메틸이고, R₁, R₂, R₃ 및 R₄가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 1의 화합물은 또한 반응식 3의 합성 경로에 따라 제조할 수 있다.

반응식 3



- <66>
- <67> 화학식 2, 3 및 4의 출발 물질은 시판중이거나 자체 공지된 공정에 의해 제조할 수 있다. 화학식 2, 3 및 4의 출발 물질은 본 발명에 따르는 화학식 1의 인돌 유도체를 제조하기에 유용한 중간체이다.
- <68> 출발 물질 및 표적 물질을 제조하기 위하여, 예를 들면, 다음의 유기 합성의 표준 작업을 참고할 수 있으며, 이의 내용은 이로써 본 발명의 기재내용에 명백하게 포함된다.
- <69> 1) Houben-Weyl, Volume E 7a (part 1) pp. 290-492, pp. 571-740
- <70> Houben-Weyl, Volume E 7a (part 2) pp. 119-156, pp. 205-686, pp. 157-204
- <71> 2) Monograph "Heterocyclic Compounds" (Elderfield),
- <72> Volume 1, pp. 119-207, pp. 397-616
- <73> Volume 3, pp. 1-274
- <74> Volume 6, pp. 101-135, pp. 234-323
- <75> 3) Monograph "Comprehensive Organic Chemistry" (S. D. Barton, W. D. Ollis)
- <76> Volume 4, pp. 155-204, pp. 205-232, pp. 493-564
- <77> 필요한 경우, 사용되는 용매 및 보조제 및, 반응 온도 및 반응 시간 등의 사용되는 반응 파라미터는 당해 기술 분야의 숙련가의 경우에 그의 전문적인 지식으로 인해 공지되어 있다.
- <78> 본 발명에 따르는 화학식 1의 인돌 유도체는 포유동물, 특히 사람 뿐만 아니라 말, 소, 개, 고양이, 토끼, 양, 가금류 등의 가축의 치료용 약제, 특히 항종양제로서 적합하다.
- <79> 본 발명의 추가의 양태에 따라, 하나 이상의 화학식 1의 인돌 유도체를 종양 치료에 유효한 양으로 포유동물에 투여하는, 포유동물, 특히 사람의 종양을 제어하기 위한 방법이 제공된다. 치료를 위하여 투여하는 본 발명에 따르는 인돌 유도체의 치료학적 유효량은 특히 종양증의 특성 및 단계, 환자의 연령 및 성별, 투여 형태 및 치료 기간에 좌우된다. 투여는 경구 투여, 직장내 투여, 구강 투여(예: 설하 투여), 비경구 투여(예: 피하 투여, 근육내 투여, 피내 투여 또는 정맥내 투여), 국소 투여 또는 경피 투여할 수 있다.
- <80> 본 발명의 추가의 양태에 따라, 활성 성분으로서 청구의 범위 제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 따르는 하나 이상의 인돌 유도체 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을, 필요한 경우, 통상적인 약제학적으로 허용되는 보조제, 첨가제 및 담체와 함께 포함함을 특징으로 하는, 종양 치료용 약제가 제공된다. 당해 약제는 고형, 반고형, 액상 또는 에어로졸 제제일 수 있다. 적합한 고형 제제는, 예를 들면, 캡슐제, 산제, 과립제 및 정제이다. 적합한 반고형 제제는, 예를 들면, 연고, 크림, 젤, 페이스트, 현탁제, 수중유 및 유중수 에멀션이다. 적합한 액상 제제는, 예를 들면, 환자의 혈액과 등장성인 비경구 투여용 멸균 수성 제제이다.
- <81> 본 발명을 아래의 실시예에 의해 보다 상세히 설명할 것이며, 당해 실시예로 한정하려는 것은 아니다.

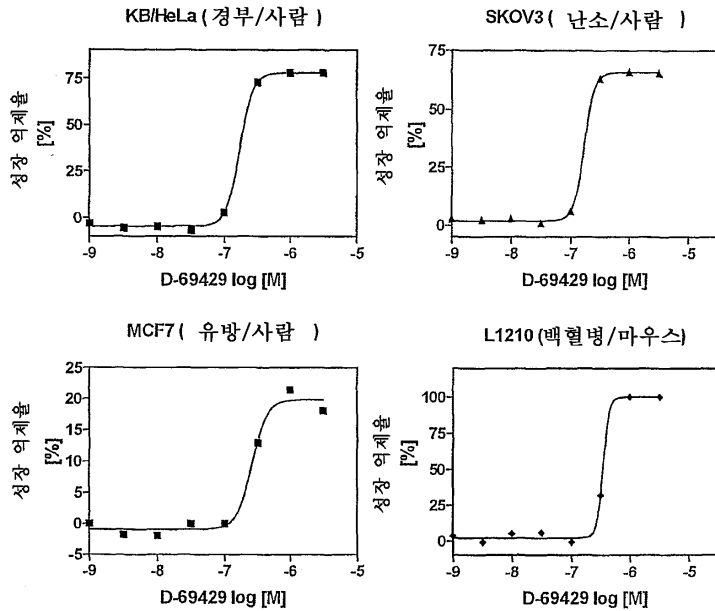
<82> 실시예

- <83> 실시예 1(반응식 1, 단계(1)에 따르는 반응)
- <84> 1-(4-클로로벤질)인돌의 제조
- <85> DMSO 25ml 중의 인돌 5.86g(0.05mol)의 용액을 디메틸 설펡사이드 50ml 중의 수산화나트륨 1.32g(0.055mol, 광유 중의 현탁액)의 혼합물에 첨가한다. 혼합물을 60℃에서 1.3시간 동안 가열한 다음, 냉각시키고, 4-클로로벤질 클로라이드 17.7g(0.11mol)을 첨가한다. 용액을 60℃에서 가열하여 밤새 방치시킨 다음, 교반하면서 물 200ml로 투입한다. 혼합물을 CH₂Cl₂ 총 75ml와 함께 반복적으로 추출하고, 유기 상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과한 다음, 여액을 감압하에 농축시킨다.
- <86> 수율: 11.5g(이론치의 95%)
- <87> 실시예 2(반응식 1의 단계(2)에 따르는 반응)
- <88> N-(2-메틸-6-퀴놀릴)-[1-(4-클로로벤질)인돌-3-일]글리옥살아미드(D-69429)의 제조
- <89> 질소하에 0℃에서, 에테르 50ml 중의 1-(4-클로로벤질)인돌 10.2g(42.2mmol)의 용액을 에테르 50ml 중의 옥살릴 클로라이드 5.50ml 용액에 첨가한다. 혼합물을 환류하에 2시간 동안 가열한 다음, 용매를 증발시킨다. 이어서, 테트라하이드로푸란 100ml를 잔류물에 가하고, 용액을 -4℃로 냉각시키고, THF 350ml 중의 6-아미노-2-메틸퀴놀린 15.66g(99.0mmol) 용액으로 적가 처리한다. 혼합물을 환류하에 4시간 동안 가열하고, 실온에서 밤새 방치시킨다. 6-아미노-2-메틸퀴놀린 하이드로클로라이드를 흡인 여과하고, 침전물을 THF로 세척하고, 여액을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 메틸 에틸 케톤/메틸렌 클로라이드로부터 재결정화한다.
- <90> 수율: 14.8g(이론치의 77.3%)
- <91> 융점: 182 내지 185℃
- <92> 하이드로클로라이드의 제조
- <93> 이소프로판올에 용해된 염산의 등량을 뜨거운 에탄올 20ml 중의 N-(2-메틸-6-퀴놀릴)-[1-(4-클로로벤질)인돌-3-일]글리옥살아미드 0.453g(1mmol)에 첨가하고, 혼합물을 70 내지 80℃에서 가열한 다음, 용액을 40℃에서 감압하에 증발 건조시킨다. 톨루엔으로 반복하여 추가 증발시켜 무색의 결정성 하이드로클로라이드를 수득한다.
- <94> 수율: 0.49g(이론치의 100%)
- <95> 융점: 196℃
- <96> 메탄설폰네이트의 제조
- <97> 디클로로메탄 15ml 중의 N-(2-메틸-6-퀴놀릴)-[1-(4-클로로벤질)인돌-3-일]글리옥살아미드 0.453g(1mmol)과 메탄설폰산 0.67ml의 혼합물을 50℃에서 30분 동안 가열하고, 수득한 용액을 35℃에서 감압하에 농축시킨 다음, 잔류물을 메틸 3급 부틸 에테르로 반복해서 추가로 증발시키고, 수득한 잔류물을 감압하에 35℃에서 건조시킨다.
- <98> 수율: 0.46g(이론치의 84%)
- <99> 융점: 230℃ 초과
- <100> 실시예 3(반응식 3에 따르는 반응):
- <101> N-프로파르길-N-(2-메틸-6-퀴놀릴)-[1-(4-클로로벤질)인돌-3-일]글리옥살아미드의 제조
- <102> 실온에서 질소하에 DMF 20ml 중의 N-(2-메틸-6-퀴놀릴)-[1-(4-클로로벤질)인돌-3-일]글리옥살아미드 2.32g(5.13mmol)의 현탁액을 DMF 10ml 중의 수소화나트륨 0.154g(5.13mmol, 광유 중의 현탁액)의 현탁액에 첨가한다.
- <103> 이로부터 강하게 발포되어 혼합물이 황색으로 변하였다. DMF 10ml 중의 프로파르길 클로라이드 0.382g(5.13mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 질소 기체하에 실온에서 24시간 동안 교반하고 실온에서 4일 동안 방치한다. 이어서, 암갈색 용액을 빙수 120ml로 투입하고, 메틸렌 클로라이드 250ml로 조금씩 추출한 다음, 합한 유기상을 무수 황산나트륨을 사용하여 건조시킨다. 추출물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼(실리카 겔 60, 제조원: Merck AG, Darmstadt, Germany) 및 이동상 메틸렌 클로라이드/에탄올(97:3, v/v)을 사용하여 정제한다.

표 1

종양 세포주 중의 D-69429의 시험관내 세포독성
(8개의 물질 농도에 대하여 측정한 곡선)

D-69429는 다양한 종양 세포의 성장 억제를 유도한다



성장 억제, IC ₅₀ [μM]	
KB/Hela	0.17
SKOV3	0.17
MCF7	0.26
L1210	0.35

<115>

<116> 실시예 I

<117> 활성 화합물을 50mg 함유하는 정제

<118> 조성:

<119> (1) 활성 화합물 50.0mg

<120> (2) 락토스 98.0mg

<121> (3) 옥수수 전분 50.0mg

<122> (4) 폴리비닐피롤리돈 15.0mg

<123> (5) 마그네슘 스테아레이트 2.0mg

<124> 합계: 215.0mg

<125> 제조:

<126> 성분 (1), (2) 및 (3)을 혼합하고 성분 (4)의 수용액과 함께 과립화한다. 건조된 과립을 성분 (5)와 혼합한다. 이 혼합물을 정제화시킨다.

<127> 실시예 II

<128> 활성 화합물을 50mg 함유하는 캡슐

<129> 조성:

<130> (1) 활성 화합물 50.0mg

<131> (2) 옥수수 전분, 건조됨 58.0mg

<132> (3) 락토스 분말 50.0mg

<133> (4) 마그네슘 스테아레이트 2.0mg

<134> 합계: 160.0mg

<135> 제조: 성분 (1)을 성분 (3)과 함께 분쇄한다. 이러한 분쇄된 물질을 격렬하게 혼합하면서 성분 (2)와 성분 (4)의 혼합물에 첨가한다. 이러한 분말 혼합물을 캡슐 충전기에서 경질 젤라틴 캡슐 크기 3으로 충전시킨다.