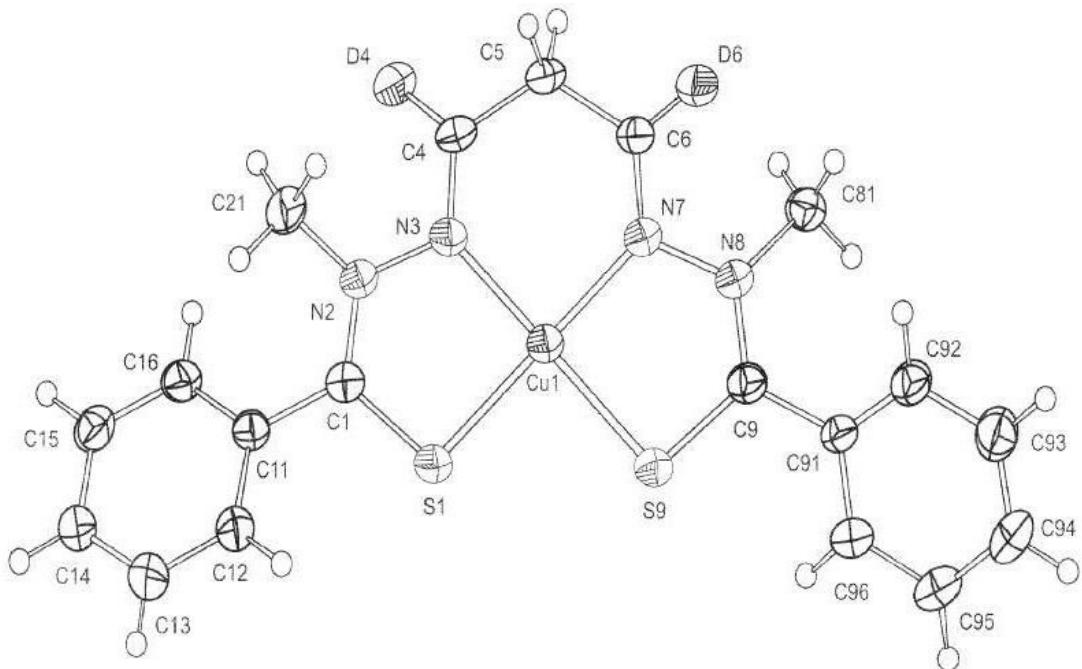


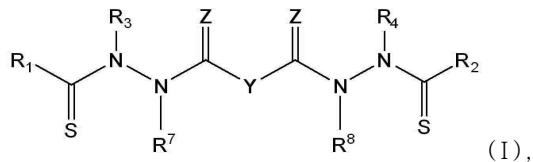
대 표 도



특허청구의 범위

청구항 1

하기 구조식 (I)로 표현되는 비스[티오하이드라자이드 아마이드] 또는 전이금속 양이온에 착화된 이의 탈양성자화 형태를 포함하는 화합물:



여기서,

R_1 - R_4 는 독립적으로, -H, 선택적으로 치환된 지방족기(aliphatic group) 또는 선택적으로 치환된 알릴기이고, 또는 R_1 및 R_3 는 이들이 결합되어 있는 탄소 및 질소 원자와 함께, 및/또는 R_2 및 R_4 는 이들이 결합되어 있는 탄소 및 질소 원자와 함께, 선택적으로 아릴기에 접합된 비방향족 혜테로사이클 고리를 형성하고;

Y 는 공유결합 또는 치환된 또는 비치환된 직쇄 탄화수소기, 또는 Y 는 결합되어 있는 양쪽 $>\text{C}=\text{Z}$ 기와 함께 치환된 또는 비치환된 아릴기이고;

R_7 및 R_8 은 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 지방족기 또는 선택적으로 치환된 아릴기이고; 및

각각의 Z 는 O 또는 S이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 50% 중량순도(pure by weight) 보다 큰 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화합물은 90% 중량순도(pure by weight) 보다 큰 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 전이금속 양이온은 Ni^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+} , Pt^{2+} 또는 Pd^{2+} 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 전이금속 양이온은 Cu^{2+} 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

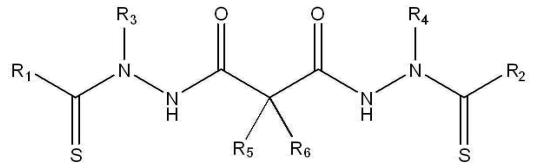
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 전이금속 양이온에 대한 비스[티오하이드라자이드 아마이드] 또는 이의 탈양성자화된 형태의 몰비(molar ratio)는 0.5 이상이고 2.0 이하인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제8항에 있어서, 상기 전이금속 양이온에 대한 비스[티오하이드라자이드 아마이드] 또는 이의 탈양성자화된 형태의 몰비는 1:1인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제9항에 있어서, 상기 화합물은 하기 구조식으로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 화합물:



여기서 R5 및 R6는 각각 독립적으로 -H, 지방족기 또는 치환된 지방족기, 또는 R₅는 -H이고 R₆는 선택적으로 치환된 아릴기, 또는 R5 및 R6는 함께 선택적으로 치환된 C₂-C₆ 알킬렌기이다.

청구항 9

제8항에 있어서,

R1 및 R2는 각각 선택적으로 치환된 페닐기;

R3 및 R4는 각각 선택적으로 치환된 알킬기; 및

R₅는 -H이고 R₆는 -H, 알킬 또는 치환된 알킬기

인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제8항에 있어서,

R1 및 R2는 각각 선택적으로 치환된 지방족기; 및

R3 및 R4는 각각 선택적으로 치환된 지방족기

인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서,

R1 및 R2는 모두 적어도 하나의 알킬기로 선택적으로 치환된 C₃-C₈ 시클로알킬기;

R3 및 R4는 각각 선택적으로 치환된 알킬기; 및

R₅는 -H이고 R₆는 -H, 알킬 또는 치환된 알킬기

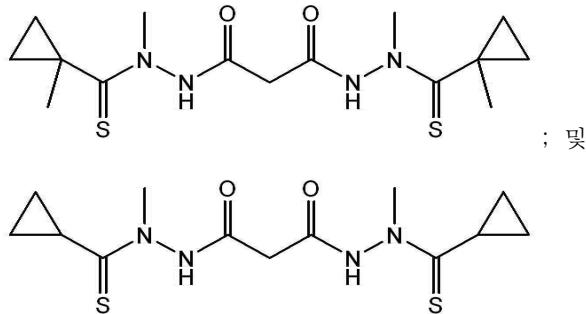
인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 R1 및 R2는 모두 시클로프로필 또는 1-메틸시클로프로필인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13

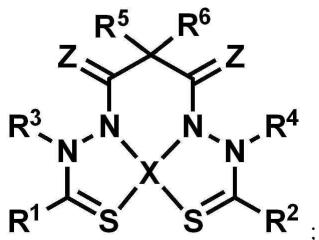
제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비스[티오하이드라자이드 아마이드]는



으로부터 선택되는 구조식으로 표시되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14

하기 구조식으로 표시되는 화합물:



여기서,

X는 +2의 전하를 갖는 전이금속 양이온이고;

R₁-R₄는 독립적으로, -H, 선택적으로 치환된 지방족기, 선택적으로 치환된 알릴기이고, 또는 R₁ 및 R₃는 이들이 결합되어 있는 탄소 및 질소 원자와 함께, 및/또는 R₂ 및 R₄는 이들이 결합되어 있는 탄소 및 질소 원자와 함께, 선택적으로 아릴기에 접합된 비방향족 헤테로사이클 고리를 형성하고;

R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 -H, 지방족기 또는 치환된 지방족기이고, 또는 R₅는 -H이고 R₆는 선택적으로 치환된 아릴기이고, 또는 R₅ 및 R₆는 함께 선택적으로 치환된 C₂-C₆ 알킬렌기이고; 및

각각의 Z는 독립적으로 O 또는 S이다.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 화합물은 50% 중량순도(pure by weight) 보다 큰 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 화합물은 90% 중량순도(pure by weight) 보다 큰 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 X는 Ni^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+} , Pt^{2+} 또는 Pd^{2+} 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 18

제14항에 있어서, 상기 X는 Cu^{2+} 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 19

제14항에 있어서, 상기 X는 Ni^{2+} 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 20

제14항에 있어서,

R1 및 R2는 각각 선택적으로 치환된 페닐기;

R3 및 R4는 각각 선택적으로 치환된 알킬기; 및

R_5 는 $-\text{H}$ 이고 R_6 는 $-\text{H}$, 알킬 또는 치환된 알킬기

인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 21

제14항에 있어서,

R1 및 R2는 각각 선택적으로 치환된 지방족기; 및

R3 및 R4는 각각 선택적으로 치환된 지방족기

인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 22

제21항에 있어서,

R1 및 R2는 모두 적어도 하나의 알킬기로 선택적으로 치환된 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 시클로알킬기;

R3 및 R4는 각각 선택적으로 치환된 알킬기; 및

R_5 는 $-\text{H}$ 이고 R_6 는 $-\text{H}$, 알킬 또는 치환된 알킬기

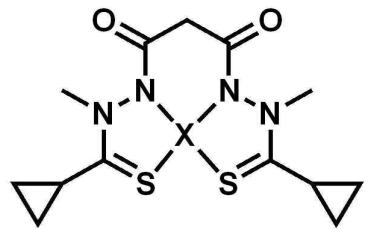
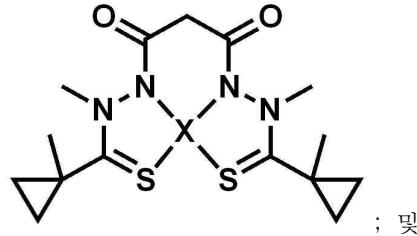
인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 23

제14항에 있어서, 상기 R1 및 R2는 모두 시클로프로필 또는 1-메틸시클로프로필인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 24

제14항 내지 23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은



으로부터 선택되는 구조식으로 표시된 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항으로부터 선택되는 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제25항의 약학적 조성물을 유효량으로 대상에게 투여하는 것을 포함하는 암에 걸린 대상을 치료하는 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 추가 항암 약물을 상기 대상에게 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 추가 항암 약물은 파클리탁셀, 파클리탁셀 유사체, 디스코더몰리드(Discodermolide), 에포틸론 A, 에포틸론 B, 에포틸론 C, 에포틸론 D, 에포틸론 E, 에포틸론 F, 에포틸론 B N-옥사이드(Epothilone B N-oxide); 에포틸론 A N-옥사이드(Epothilone A N-oxide), 16-아자-에포틸론 B(16-aza-epothilone B), 21-아미노에포틸론 B(21-aminoepothilone B), 21-히드록시에포틸론 D(21-hydroxyepothilone D), FR-182877, BSF-223651, AC-7739, AC-7700, 피자놀리드 B(Fijianolide B), 라울이말리드(Laulimalide), 카리바에오시드(Caribaeoside), 카리바에올린(Caribaeolin), 타칼로놀리드(Taccalonolide), 엘루테로빈(Eleutherobin), 사코드틴(Sarcodictyin), 라울이말리드(Laulimalide), 딕티오스타틴-1(Dictyostatin-1), 야트로판에스테르(Jatrophaneester), 또는 이들의 유사체 및 유도체로 이루어지는 군으로부터 선택되는 마이크로튜뷸린 안정화제인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 파클리탁셀 유사체는 도세탁셀인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 30

제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 흑색종인 것을 특징으로 하는 방법.

명세서

기술 분야

- [0001] 본 발명은 비스[티오하이드라자이드 아마이드] 화합물의 전이금속착체 또는 이를 포함하는 암 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0002] 본 출원은 2008년 10월 22일에 출원된 미국 가출원 제61/196,932호의 우선권의 이익을 주장한다.

배경기술

- [0003] 특정 비스[티오하이드라자이드 아마이드] 화합물들이 파클리탁셀 또는 이의 유사체들의 항암 활성을 현저히 증가시키는 것이 미국등록특허 제. 6,800,660호; 제6,762,204호; 제7,037,940호; 제7,001,923호; 및 제6,924,312호에 보고되어 있다. 특히, 파클리탁셀과 병용하는 N-말로닐-비스((N'-메틸-N'-티오벤조일하이드라자이드)는 파클리탁셀 단독으로 치료한 환자에 비하여 상대적으로 제4기 전이성 흑색종(stage IV metastatic melanoma)를 앓고 있는 환자의 진행시간을 증가시키는 것으로 나타났다. 훨씬 더 활성이 있는 비스[티오하이드라자이드 아마이드] 항암 화합물을 얻는 것이 유용하다.

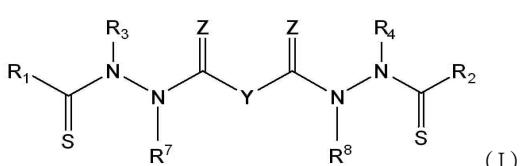
발명의 내용

해결하려는 과제

- [0004] 본 발명의 목적은 비스[티오하이드라자이드 아마이드] 화합물의 전이금속착체 또는 이를 포함하는 암 치료용 약학적 조성물을 제공하는데 있다.

과제의 해결 수단

- [0005] 상기 목적을 달성하기 위하여 다음을 제공한다.
- [0006] 본 발명은 구조식 (I)로 표현되는 비스[티오하이드라자이드 아마이드]:



- [0007] 또는 이의 프로드럭, 이성질체, 에스테르, 염, 수화물, 용매화물, 다형체(polymorph) 또는 전이금속 양이온에 착화, 배위, 또는 킬레이트화된 이의 탈양성자화 형태를 포함하며;

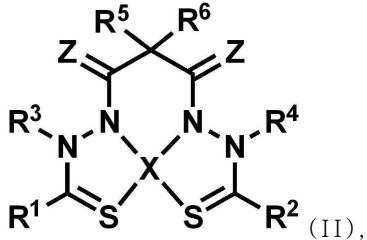
- [0009] $\text{R}_1\text{-}\text{R}_4$ 는 독립적으로, -H, 선택적으로 치환된 지방족기(aliphatic group) 또는 선택적으로 치환된 알릴기이고, 또는 R_1 및 R_3 는 이들이 결합되어 있는 탄소 및 질소 원자와 함께, 및/또는 R_2 및 R_4 는 이들이 결합되어 있는 탄소 및 질소 원자와 함께, 선택적으로 아릴기에 접합된 비방향족 혼테로사이클 고리를 형성하고;

- [0010] Y 는 공유결합 또는 치환된 또는 비치환된 직쇄 탄화수소기, 또는 Y 는 결합되어 있는 양쪽 $>\text{C}=\text{Z}$ 기와 함께 치환된 또는 비치환된 아릴기를 형성하고;

[0011] R_7 및 R_8 은 $-H$, 선택적으로 치환된 지방족기 또는 선택적으로 치환된 알릴기이고;

[0012] Z 는 O 또는 S이다.

[0013] 이러한 형태의 화합물의 일례는 하기 구조식 (II):



[0014] 또는 이의 프로드럭, 이성질체, 에스테르, 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체로 표시되고, 여기서

[0015] R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 $-H$, 지방족기 또는 치환된 지방족기, 또는 R_5 는 $-H$ 이고 R_6 는 선택적으로 치환된 아릴기, 또는 R_5 및 R_6 는 함께 선택적으로 치환된 C2-C6 알킬렌기이고;

[0016] X는 +2 전하를 갖는 전이금속 양이온이고; 및 나머지 변수(variables)는 상기 구조식 (I)에서 설명된 바와 같다.

[0017] 다른 예는 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 및 희석제를 포함하는 약학적 조성물이다. 상기 약학적 조성물은 예를 들면, 항증식제(예를 들면, 항암제)로서, 치료에 사용될 수 있다. 또한, 상기 약학적 조성물은 Hsp70 유발에 반응하는 질환의 치료에 사용될 수 있고, 또는 상기 약학적 조성물은 예를 들면, 세균성(bacterial) 감염, 진균성(fungal) 감염, 바이러스성 감염, 또는 기생충성(parasitic) 감염과 같은 자연살해 세포 유발에 반응하는 질환의 치료에 사용될 수 있다. 상기 약학적 조성물은 또한 이를 필요로 하는 대상에서 혈관신생(angiogenesis)을 억제, 저하 또는 치료하는데 사용될 수 있다.

[0018] 또한, 본 발명은 암에 걸린 대상을 치료하는 방법, Hsp70 유발에 반응하는 질환을 갖는 대상을 치료하는 방법, 자연살해 세포 유발에 반응하는 질환을 갖는 대상을 치료하는 방법 또는 치료를 필요로하는 대상에게서 혈관신생을 억제, 저하 또는 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 약학적으로 허용가능한 조성물을 유효량으로 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 일실시예에서, 본 발명의 상기 화합물은 파클리탁셀(Taxol®)

또는 파클리탁셀 유사체와 함께 투여된다.

[0019] 나아가, 본 발명은 암에 걸린 대상을 치료, Hsp70 유발에 반응하는 질환을 갖는 대상을 치료, 자연살해 세포 유발에 반응하는 질환을 갖는 대상을 치료, 또는 치료를 필요로하는 대상에게서 혈관신생을 억제, 저하 또는 치료하기 위한 약물의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[0020] 또한, 본 발명은 암에 걸린 대상을 치료, Hsp70 유발에 반응하는 질환을 갖는 대상을 치료, 자연살해 세포 유발에 반응하는 질환을 갖는 대상을 치료, 또는 치료를 필요로하는 대상에게서 혈관신생을 억제, 저하 또는 치료하기 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

발명의 효과

[0021] 본 발명의 화합물 또는 이를 포함하는 약학적 조성물은 암에 걸린 대상을 치료, Hsp70 유발에 반응하는 질환을 갖는 대상을 치료, 자연살해 세포 유발에 반응하는 질환을 갖는 대상을 치료, 또는 치료를 필요로하는 대상에게서 혈관신생을 억제, 저하 또는 치료하기 위한 약물의 제조를 위해 유용하게 사용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 파클리탁셀(Taxol®

)의 구조이다.

도 2는 도세탁솔((Taxotere®

)의 구조이다.

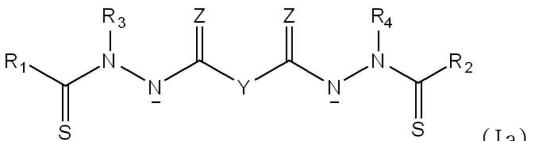
도 3-23은 각각 파클리탁셀 유사체의 구조이다.

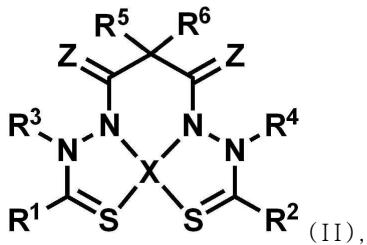
도 24는 폴리머 골격으로부터 매달려 있는 파클리탁셀 유사체 그룹을 포함하는 폴리머의 구조이다. 상기 폴리머는 3개 단량체(monomer units)의 삼원공중합체(terpolymers)이다.

도 25는 본 발명의 화합물들의 융합성 M14 세포(confluent M14 cells)에서의 세포독성을 나타낸다.

도 26은 50% 열타원(thermal ellipsoids)를 보여주는 화합물 1의 오르텝(ORTEP) 다이어그램이다.

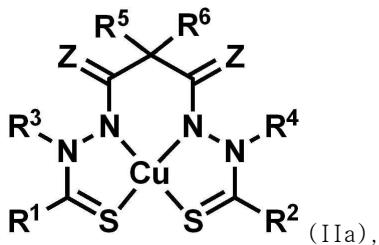
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0024] 본 발명은 구조식 (I)로 표시되는 비스[티오하이드라자이드 아마이드]의 전이금속착체(배위체 또는 킬레이트) 또는 이의 프로드럭, 이성질체, 에스테르, 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 또는 탈양성자화된 형태에 관한 것이다. 이러한 형태의 착체의 일례는 상기 언급된 구조식 (II)로 표시된다.
- [0025] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 “착화된(complexed)”은 상기 비스[티오하이드라자이드 아마이드]의 전이금속착체(배위체 또는 킬레이트) 또는 이의 프로드럭, 이성질체, 에스테르, 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 또는 탈양성자화된 형태가 하나 이상의 배위공유결합(coordinate covalent bonds) 또는 배위결합(coordination bonds)를 통해 전이금속 이온에 부착되는 것을 의미한다.
- [0026] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 “킬레이트된(chelated)”은 상기 비스[티오하이드라자이드 아마이드]의 전이금속착체(배위체 또는 킬레이트) 또는 이의 프로드럭, 이성질체, 에스테르, 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 또는 탈양성자화된 형태가 배위공유결합 또는 배위결합을 통해 2이상의 부착자리에서 전이금속이온과 결합하는 것을 의미한다.
- [0027] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 “배위(coordinate)”, “배위된(coordinated)”, “배위공유결합(coordinate covalent bond)” 및 “배위결합(coordination bond)”은 당업자에게 통상적으로 알려진 의미를 갖는다.
- [0028] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 비스[티오하이드라자이드 아마이드]의 “탈양성자화된 형태(deprotonated form)”는 상기 비스[티오하이드라자이드 아마이드] 또는 이의 프로드럭, 이성질체, 에스테르, 염, 수화물, 용매화물, 다형체로부터 1이상의 양성자가 제거된 분자를 의미한다. 예를 들면, R7 및 R8은 모두 -H인, 구조식 (I)의 비스[티오하이드라자이드 아마이드]의 탈양성자화된 형태는 하기 구조식으로 표시된다:
- [0029]  (Ia).
- [0030] 용어 “전이금속 양이온(transition metal cation)”은 주기율표의 3-12족에 있는 금속의 양전하 이온을 의미한다. 예로는 Ni^{2+} , Cu^+ , Cu^{2+} , Co^{2+} , Co^{3+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Zn^{2+} , Pt^{2+} , Pd^{2+} , V^{4+} , V^{5+} , Cr^{2+} , Cr^{3+} , Cr^{4+} , Mn^{2+} , Mn^{3+} , Mn^{4+} 및 Mn^{5+} 을 포함한다. 바람직한 실시예에서, 상기 전이금속 양이온은 +2가의 전하를 갖는다. 예로는 Ni^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+} , Pt^{2+} 및 Pd^{2+} 를 포함한다. 바람직한 실시예에서, 상기 전이금속 양이온은 Cu^+ , Cu^{2+} 또는 Ni^{2+} 이다. 더욱 바람직한 실시예에서, 상기 전이금속 양이온은 Cu^{2+} 이다. 본 문단에서 언급되는 전이금속 양이온에 대한 비스[티오하이드라자이드 아마이드] 또는 이의 프로드럭, 이성질체, 에스테르, 염, 수화물, 용매화물, 다형체 또는 이의 탈양성자화된 형태의 몰비(molar ratio)는, 예를 들면, 0.5 이상이고, 2.0 이하(즉, $0.5 \leq \text{ratio} \leq 2.0$) 또는 1.0 이하이다.
- [0031] 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물을 하기 구조식 (II)로 표시되거나:



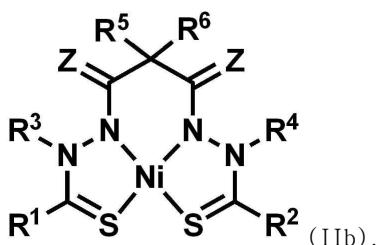
[0033] 또는 이의 프로드럭, 이성질체, 에스테르, 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체고, 여기서 상기 변수들은 상술한 바와 같다. X의 예로는 Ni^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+} , Pt^{2+} 및 Pd^{2+} 를 포함한다.

[0034] 다른 실시예에서, 상기 화합물은 하기 구조식으로 표시되거나:



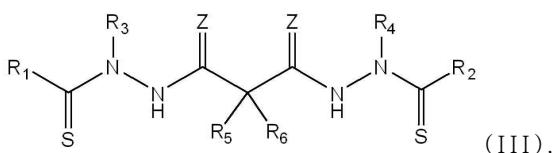
[0036] 또는 이의 프로드럭, 이성질체, 에스테르, 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체다, 여기서 상기 변수들은 구조식 (II)에 대하여 설명한 바와 같다.

[0037] 다른 실시예에서, 상기 화합물은 하기 구조식으로 표시되거나:



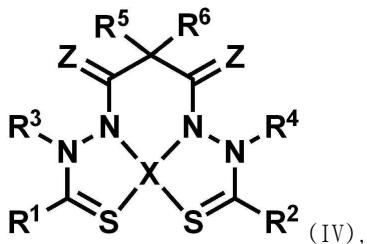
[0039] 또는 이의 프로드럭, 이성질체, 에스테르, 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체다. 여기서 상기 변수들은 구조식 (II)에 대하여 설명한 바와 같다.

[0040] 일실시예에서, 구조식 (I)의 비스[티오하이드라자이드 아마이드]는 하기 구조식 (III)으로 표시되거나:



[0042] 또는 이의 프로드럭, 이성질체, 에스테르, 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체다. 상기 구조식 (III)의 변수들은 구조식 (II)에 대하여 설명한 바와 같다. 바람직하게는 구조식 (IIa) 및 (IIb)을 포함하여 구조식 (I)-(III)에 대해, Z는 O이고, R1 및 R2는 동일하고, R3 및 R4는 동일하다.

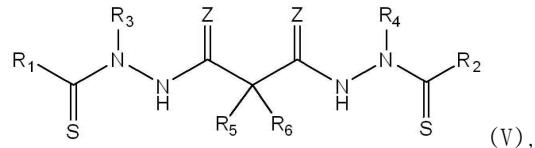
[0043] 다른 실시예에서, 상기 화합물은 하기 구조식 (IV)로 표시되거나:



[0045] 또는 이의 프로드럭, 이성질체, 에스테르, 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체다. 상기 구조식 (III)의 변수들은

구조식 (II)에 대하여 설명한 바와 같고, R₁ 및 R₂ 가 모두 페닐이고, Z가 모두 0이고, R₃ 및 R₄ 가 모두 메틸인 경우, R₅ 및 R₆는 모두 -H가 아니다. 구조식 (IV)의 다른 실시예에서, X는 Cu²⁺ 또는 Ni²⁺이 아니다.

[0046] 다른 실시예에서, 구조식 (I)의 상기 비스[티오하이드라자이드 아마이드]는 하기 구조식 (V)으로 표시되거나:



[0048] 또는 이의 프로드럭, 이성질체, 에스테르, 염, 수화물, 용매화물, 다형체 또는 이의 탈양성자화된 형태이다. 상기 구조식 (V)의 변수들은 구조식 (II)에 대하여 설명한 바와 같고, R₁ 및 R₂ 가 모두 페닐이고, Z가 모두 0이고, R₃ 및 R₄ 가 모두 메틸인 경우, R₅ 및 R₆는 모두 -H가 아니다.

[0049] 구조식 (II), (IIa), (IIb), (III), (IV) 및 (IV)에 대한 대안으로, R₁ 및 R₂는 각각 선택적으로 치환된 아릴기이고; R₃ 및 R₄는 각각 선택적으로 치환된 지방족기이고; R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 -H, 지방족기 또는 치환된 지방족기이고, 또는 R5는 -H이고 R6는 선택적으로 치환된 아릴기, 또는 R₅ 및 R₆는 함께, 선택적으로 치환된 C2-C6 알킬렌기이고; 및 각각의 Z는 0이다. 아릴 및 지방족기에 대한 적절한 치환기는 하기에 제공된다.

[0050] 구조식 (II), (IIa), (IIb), (III), (IV) 및 (IV)에 대한 다른 대안으로, R₁ 및 R₂는 각각 선택적으로 치환된 페닐이고; R₃ 및 R₄는 각각 선택적으로 치환된 알킬기이고; R5는 -H이고; R6는 -H, 알킬 또는 치환된 알킬이고; 각각의 Z는 0이다. 아릴 및 지방족기에 대한 적절한 치환기는 하기에 제공된다.

[0051] 구조식 (II), (IIa), (IIb), (III), (IV) 및 (IV)에 대한 다른 대안으로, R1 및 R2로 표시되는 페닐기는 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 할로알콕시, 페닐, 벤질, 피리딜, -OH, -NH₂, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂ 및 -CN로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 그 이상(예를 들면, 2, 3, 4, 5 등)의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 상기 페닐 및 벤질 치환체는 할로, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 할로알킬, 및 C₁-C₄ 할로알콕시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 그 이상(예를 들면, 2, 3, 4, 5 등)의 치환기로 선택적으로 치환되고; R3 및 R4로 표시되는 상기 알킬기는 -OH, 할로겐, 페닐, 벤질, 피리딜, 및 C₁-C₈ 알콕시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 그 이상(예를 들면, 2, 3, 4, 5 등)의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 상기 페닐 및 벤질 치환체는 할로, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 할로알킬, 및 C₁-C₄ 할로알콕시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 그 이상(예를 들면, 2, 3, 4, 5 등)의 치환기로 선택적으로 치환되고; R5는 -H이고; R6는 -H 또는 메틸이고; 각각의 Z는 0이다.

[0052] 구조식 (II), (IIa), (IIb), (III), (IV) 및 (IV)에 대한 다른 대안으로, R₁ 및 R₂는 각각 선택적으로 치환된 지방족기이고; R₃ 및 R₄는 각각 선택적으로 치환된 지방족기이고; R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 -H, 지방족 또는 치환된 지방족기이고, 또는 R5는 -H이고 R6는 선택적으로 치환된 아릴기, 또는 R₅ 및 R₆는 함께, 선택적으로 치환된 C2-C6 알킬렌기이고; 및 각각의 Z는 0이다. 지방족기에 대한 적절한 치환기는 하기에 제공된다.

[0053] 구조식 (II), (IIa), (IIb), (III), (IV) 및 (IV)에 대한 또 다른 대안으로, R₁ 및 R₂는 모두 적어도 하나의 알킬기로 선택적으로 치환된 C₃-C₈ 시클로알킬이고; R₃ 및 R₄는 각각 선택적으로 치환된 알킬기이고; R5는 -H이고; R6는 -H 또는 알킬 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; 각각의 Z는 0이다.

[0054] 구조식 (II), (IIa), (IIb), (III), (IV) 및 (IV)에 대한 또 다른 대안으로, R₁ 및 R₂는 모두 적어도 하나의 알킬기로 선택적으로 치환된 C₃-C₈ 시클로알킬이고; R3 및 R4로 표시되는 상기 알킬기는 -OH, 할로겐, 페닐, 벤질, 피리딜, 및 C₁-C₈ 알콕시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 그 이상(예를 들면, 2, 3, 4, 5 등)의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 상기 페닐 및 벤질 치환체는 할로, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄

알록시, C₁-C₄ 할로알킬, 및 C₁-C₄ 할로알록시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 그 이상(예를 들면, 2, 3, 4, 5 등)의 치환기로 선택적으로 치환되고; R5는 -H이고; R6는 -H 또는 메틸이고; 각각의 Z는 0이다. R₁ 및 R₂는 바람직하게는 시클로프로필 또는 1-메틸시클로프로필이다.

[0055] 상기 실시예에서, 바람직하게는 R₁ 및 R₂는 동일하고, R₃ 및 R₄는 동일하다.

[0056] Z는 0이고, 나머지 변수들은 하기와 같이 정의되는 구조식 (II), (IIa), (IIb) 또는 (III)의 변수들에 대한 값의 바람직한 예:

[0057] R₁ 및 R₂는 모두 페닐이고, R₃ 및 R₄는 모두 메틸이고, R₅ 및 R₆는 모두 -H이고;

[0058] R₁ 및 R₂는 모두 페닐이고, R₃ 및 R₄는 모두 에틸이고, R₅ 및 R₆는 모두 -H이고;

[0059] R₁ 및 R₂는 모두 4 시아노페닐이고, R₃ 및 R₄는 모두 메틸이고, R₅는 메틸이고, R₆는 -H이고;

[0060] R₁ 및 R₂는 모두 4 메톡시페닐이고, R₃ 및 R₄는 모두 메틸이고, R₅ 및 R₆는 모두 -H이고;

[0061] R₁ 및 R₂는 모두 페닐이고, R₃ 및 R₄는 모두 메틸이고, R₅는 메틸이고, R₆는 -H이고;

[0062] R₁ 및 R₂는 모두 페닐이고, R₃ 및 R₄는 모두 에틸이고, R₅는 메틸이고, R₆는 -H이고;

[0063] R₁ 및 R₂는 모두 4 시아노페닐이고, R₃ 및 R₄는 모두 메틸이고, R₅ 및 R₆는 모두 -H이고;

[0064] R₁ 및 R₂는 모두 2,5 디메톡시페닐이고, R₃ 및 R₄는 모두 메틸이고, R₅ 및 R₆는 모두 -H이고;

[0065] R₁ 및 R₂는 모두 2,5 디메톡시페닐이고, R₃ 및 R₄는 모두 메틸이고, R₅는 메틸이고, R₆는 -H이고;

[0066] R₁ 및 R₂는 모두 3 시아노페닐이고, R₃ 및 R₄는 모두 메틸이고, R₅ 및 R₆는 모두 -H이고;

[0067] R₁ 및 R₂는 모두 3 플루오로페닐이고, R₃ 및 R₄는 모두 메틸이고, R₅ 및 R₆는 모두 -H이고;

[0068] R₁ 및 R₂는 모두 4 클로로페닐이고, R₃ 및 R₄는 모두 메틸이고, R₅는 메틸이고, R₆는 -H이고;

[0069] R₁ 및 R₂는 모두 2 메톡시페닐이고, R₃ 및 R₄는 모두 메틸이고, R₅ 및 R₆는 모두 -H이고;

[0070] R₁ 및 R₂는 모두 3 메톡시페닐이고, R₃ 및 R₄는 모두 메틸이고, R₅ 및 R₆는 모두 -H이고;

[0071] R₁ 및 R₂는 모두 2,3 디메톡시페닐이고, R₃ 및 R₄는 모두 메틸이고, R₅ 및 R₆는 모두 -H이고;

[0072] R₁ 및 R₂는 모두 2,3 디메톡시페닐이고, R₃ 및 R₄는 모두 메틸이고, R₅는 메틸이고, R₆는 -H이고;

[0073] R₁ 및 R₂는 모두 2,5 디플루오로페닐이고, R₃ 및 R₄는 모두 메틸이고, R₅ 및 R₆는 모두 -H이고;

[0074] R₁ 및 R₂는 모두 2,5 디플루오로페닐이고, R₃ 및 R₄는 모두 메틸이고, R₅는 메틸이고, R₆는 -H이고;

[0075] R₁ 및 R₂는 모두 2,5 디클로로페닐이고, R₃ 및 R₄는 모두 메틸이고, R₅ 및 R₆는 모두 -H이고;

[0076] R₁ 및 R₂는 모두 2,5 디메틸페닐이고, R₃ 및 R₄는 모두 메틸이고, R₅ 및 R₆는 모두 -H이고;

[0077] R₁ 및 R₂는 모두 시클로프로필이고, R₃ 및 R₄는 모두 메틸이고, R₅ 및 R₆는 모두 -H이고;

[0078] R₁ 및 R₂는 모두 시클로프로필이고, R₃ 및 R₄는 모두 에틸이고, R₅ 및 R₆는 모두 -H이고;

[0079] R₁ 및 R₂는 모두 시클로프로필이고, R₃ 및 R₄는 모두 메틸이고, R₅는 메틸이고, R₆는 -H이고;

[0080] R₁ 및 R₂는 모두 1 메틸시클로프로필이고, R₃ 및 R₄는 모두 메틸이고, R₅ 및 R₆는 모두 -H이고;

[0081] R₁ 및 R₂는 모두 1 메틸시클로프로필이고, R₃ 및 R₄는 모두 메틸이고, R₅는 메틸이고 R₆는 -H이고;

[0082] R₁ 및 R₂는 모두 1 메틸시클로프로필이고, R₃ 및 R₄는 모두 메틸이고, R₅는 에틸이고, R₆는 -H이고;

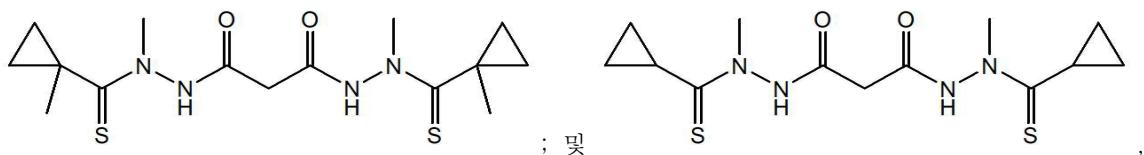
[0083] R₁ 및 R₂는 모두 1 메틸시클로프로필이고, R₃ 및 R₄는 모두 메틸이고, R₅는 n-프로필이고, R₆는 -H이고;

[0084] R₁ 및 R₂는 모두 1 메틸시클로프로필이고, R₃ 및 R₄는 모두 메틸이고, R₅ 및 R₆는 모두 메틸이고;

[0085] R₁ 및 R₂는 모두 1 메틸시클로프로필이고, R₃ 및 R₄는 모두 에틸이고, R₅ 및 R₆는 모두 -H이고;

[0086] R₁ 및 R₂는 모두 1 메틸시클로프로필이고, R₃는 메틸이고, R₄는 에틸이고, R₅ 및 R₆는 모두 -H이고;

- [0087] R1 및 R2는 모두 2 메틸시클로프로필이고, R3 및 R4는 모두 메틸이고, R5 및 R6는 모두 -H이고;
- [0088] R1 및 R2는 모두 2 페닐시클로프로필이고, R3 및 R4는 모두 메틸이고, R5 및 R6는 모두 -H이고;
- [0089] R1 및 R2는 모두 1 페닐시클로프로필이고, R3 및 R4는 모두 메틸이고, R5 및 R6는 모두 -H이고;
- [0090] R1 및 R2는 모두 시클로부틸이고, R3 및 R4는 모두 메틸이고, R5 및 R6는 모두 -H이고;
- [0091] R1 및 R2는 모두 시클로펜틸이고, R3 및 R4는 모두 메틸이고, R5 및 R6는 모두 -H이고;
- [0092] R1 및 R2는 모두 시클로헥실이고, R3 및 R4는 모두 메틸이고, R5 및 R6는 모두 -H이고;
- [0093] R1 및 R2는 모두 시클로헥실이고, R3 및 R4는 모두 페닐이고, R5 및 R6는 모두 -H이고;
- [0094] R1 및 R2는 모두 메틸이고, R3 및 R4는 모두 메틸이고, R5 및 R6는 모두 -H이고;
- [0095] R1 및 R2는 모두 메틸이고, R3 및 R4는 모두 t 부틸이고, R5 및 R6는 모두 -H이고;
- [0096] R1 및 R2는 모두 메틸이고, R3 및 R4는 모두 페닐이고, R5 및 R6는 모두 -H이고;
- [0097] R1 및 R2는 모두 t-부틸이고, R3 및 R4는 모두 메틸이고, R5 및 R6는 모두 -H이고;
- [0098] R1 및 R2 애틸이고, R3 및 R4는 모두 메틸이고, R5 및 R6는 모두 -H이고; 또는
- [0099] R1 및 R2는 모두 n-프로필이고, R3 및 R4는 모두 메틸이고, R5 및 R6는 모두 -H이다.
- [0100] 바람직한 비스[티오하이드라자이드 아마이드]는 하기 구조식으로 표시되거나:

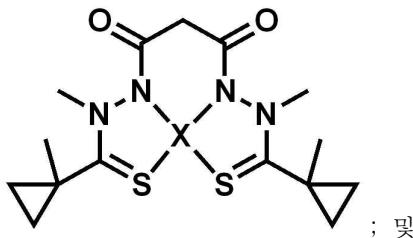


[0101]

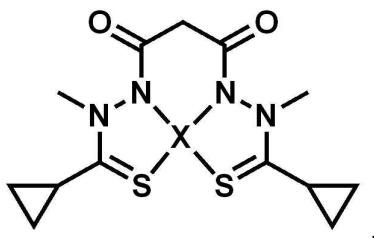
또는 이의 프로드럭, 이성질체, 에스테르, 염, 수화물, 용매화물, 또는 다형체다.

[0103]

본 발명의 바람직한 화합물은 하기 구조식으로 표시되거나:



[0104]



[0105]

또는 이의 프로드럭, 이성질체, 에스테르, 염, 수화물, 용매화물, 또는 다형체다.

[0107]

본 발명의 화합물들은 예를 들면, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 99%, 99.5% 또는 99.9% 중량 순도(pure by weight) 이상, 실질적 퓨어폼(pure form)으로 유리하다. "중량순도(percent purity by weight)"는 화합물의 중량을 화합물과 불순물의 중량으로 나눈 값에 100%를 곱한 것을 의미한다.

[0108]

본 발명의 상기 화합물은 본 명세서에 기재된 비스[티오하이드라자이드 아마이드] 또는 이의 프로드럭, 이성질체, 에스테르, 염, 수화물, 용매화물, 또는 다형체를 전이금속염과 반응시켜 제조될 수 있다. 상기 전이금속염은 임의의 상기 전이금속 양이온의 무기염 또는 유기염이 될 수 있다. 예를 들면, 염화염(chloride salt), 질산

염, 황산염, 아세트산염 등을 본 명세서에서 기재된 비스[티오하이드라자이드 아마이드] 또는 이의 프로드럭, 이성질체, 에스테르, 염, 수화물, 용매화물, 또는 다형체와 반응시켜 본 발명의 화합물을 얻을 수 있다. 일실시 예에서, 상기 전이금속염은 염화구리와 같은 구리(II)염이다. 다른 실시예에서, 상기 전이금속염은 염화니켈 육수화물($\text{NiCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$)과 같은 니켈(II)염이다.

[0109] 비스[티오하이드라자이드 아마이드] 또는 이의 프로드럭, 이성질체, 에스테르, 염, 수화물, 용매화물, 또는 다형체 및 사용되는 전이금속 양이온 원(source)의 비는 전형적으로 0.5 내지 2.0 또는 0.8 내지 1.2의 범위이다. 일실시예에서 상기 비는 약 1이다.

[0110] 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴, 아세톤, (메탄올, 에탄올과 같은) 알콜, 테트라하이드로퓨란 및 물과 같은 용매가 비스[티오하이드라자이드 아마이드] 또는 이의 프로드럭, 이성질체, 에스테르, 염, 수화물, 용매화물, 또는 다형체와 전이금속염과의 반응에서 사용될 수 있다. 일실시예에서 상기 용매는 에탄올이다.

[0111] 개시된 화합물을 제조하기 위해 사용되는 비스[티오하이드라자이드 아마이드]는 US 6,800,660, 6,762,204, 및 6,825,235 및US 2008/0146842에 개시된 방법에 따라 제조될 수 있다. 이를 등록특허 및 공개특허의 전체 교시는 본 명세서에 참조로서 포함된다.

[0112] 본 발명의 일부 화합물들은 상이한 이성질체 (예를들면, 입체이성질체, 배위이성질체(coordination isomers), 결합이성질체(linkage isomers), 수화물 이성질체(hydrates isomers) 등)로서 얻어질 수 있다. 본 발명은 개시된 이성질체형태 및 순수 이성질체(pure isomers) 및 라세믹 혼합물을 포함하는 이의 혼합물 모두를 포함한다. 이성질체는 크로마토그래피와 같은 적절한 방법을 이용하여 분리될 수 있다.

[0113] 본 발명의 화합물들은 1또는 그 이상의 비대칭 중심 및/또는 이중결합을 가질 수 있어, 이중결합 이성질체(double-bond isomers, 예를 들면, 기하 이성질체), 대장체(enantiomers), 또는 부분입체이성질체(diastereomers) 와 같은 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명에 의하면, 본 발명의 화합물을 포함하는 본 명세서에 기재된 화학구조는 모든 상응하는 화합물의 대장체, 부분입체이성질체 및 기하이성질체, 즉 입체화학적으로 순수한 형태(예를 들면, 대장체, 부분입체이성질체 및 기하이성질체 혼합물) 모두를 포함한다. 일부의 경우, 하나의 대장체, 부분입체이성질체 또는 기하 이성질체는 다른 이성질체에 비하여 더 우수한 활성 또는 개선된 독성 프로파일 또는 동력학적 프로파일을 갖는다. 이러한 경우, 본 발명의 위와 같은 대장체, 부분입체이성질체 및 기하이성질체가 바람직하다.

[0114] 본 명세서에서 사용되는 용어 “다형체(polymorph)”은 본 명세서에서 개시된 본 발명의 화합물의 고상 결정(solid crystalline)을 의미한다. 동일한 화합물의 서로 다른 다형체는 서로 다른 물리적, 화학적 및/또는 분광학적 성질을 나타낼 수 있다. 상이한 물리적 성질은 안정성(stability, 예를 들면, 열 및 빛에 대한), 압축도(compressibility) 및 밀도(제형 및 제품 생산에 중요), 및 용해도(생체이용율에 영향을 줄 수 있음)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 안정성의 차이는 화학적 반응성(예를 들면, 한쪽의 다형체로 이루어지는 경우가 이와는 다른 다형체로 이루어지는 경우보다 투여 제형을 더욱 변색시키는 것과 같은 상이한 산화) 또는 물리적 특성(예를 들면, 동력학적으로 선호되는 다형체가 열역학적으로 더욱 안정한 다형체로 전환되는 것과 같은 저장시정제 부스러기) 또는 양자 모두(예를 들면, 한쪽 다형체의 정제가 높은 습도에서 더욱 부스러지기 쉬움)의 변화를 가져올 수 있다. 다형체의 상이한 물리적 특성은 이들의 제조과정에 영향을 줄 수 있다. 예를 들면, 한 쪽 다형체는 용매화물을 형성하는데 더욱 용이할 수 있고, 또는 여과 또는 불순물이 없는 세척을 함에 있어서 예를 들면, 다형체 입자의 크기 분포 또는 형상으로 인하여 다른 쪽 다형체보다 어려울 수 있다.

[0115] 본 명세서에서 사용되는 용어 “용매화물”은 본 명세서에 기재된 본 발명의 화합물을 의미하며, 나아가 비공유결합 분자 간 인력에 의해 정량적 또는 비정량적 양으로 결합되는 용매를 포함하는 것을 의미한다.

[0116] 본 명세서에서 사용되는 용어 “수화물”은 본 명세서에 기재된 본 발명의 화합물의 화합물을 의미하며, 나아가 비공유결합 분자간 인력에 의해 정량적 또는 비정량적 양으로 결합되는 물을 포함하는 것을 의미한다.

[0117] 본 명세서에서 사용되는 용어 “프로드럭(prodrug)”은 다른 표시가 없다면, 본 발명의 화합물을 제공하기 위해 생물학적 조건(생체 외 또는 생체 내)에서 수화, 산화 또는 그 외의 반응을 수행할 수 있는 화합물의 유도체를 의미한다. 프로드럭은 생물학적 조건에서 위와 같은 반응에 따라 활성화될 수 있고 또는 이들의 비반응 형태에서 활성을 나타낼 수도 있다.

[0118] 본 발명의 화합물 또는 본 명세서에 개시된 비스[티오하이드라자이드 아마이드]는 염의 형태로 존재할 수 있다. 일실시예에서, 상기 본 발명의 화합물의 염은 비독성 “약학적으로 허용가능한 염”을 의미한다. 다른 실시예에

서, 상기 염은 또한 트리플루오로아세테이트와 같은 약학적으로 허용가능하지 않은 염을 포함한다.

[0119] 약학적으로 허용가능한 염 형태는 약학적으로 허용가능한 산성/음이온성 또는 염기성/양이온성 염을 포함한다.

[0120] 약학적으로 허용가능한 산성/음이온성 염은 아세테이트(acetate), 벤젠설포네이트(benzenesulfonate), 벤조에이트(benzoate), 바이카보네이트(bicarbonate), 바이타트레이트(bitartrate), 브로마이드(bromide), 칼슘이데테이트(calcium edentate), 캄실레이트(camsylate), 카보네이트(carbonate), 클로라이드(chloride), 시트레이트(citrate), 디하이드로클로라이드(dihydrochloride), 이데테이트(edetate), 에디실레이트(edisylate), 에스톨레이트(estolate), 에실레이트(esylate), 푸마레이트(fumarate), 글리셉테이트(glyceptate), 글루코네이트(gluconate), 글루타메이트(glutamate), 글리콜릴아세닐레이트(glycollylarsanilate), 헥실레소르시네이트(hexylresorcinate), 하이드로브로마이드(hydrobromide), 하이드로클로라이드(hydrochloride), 하이드록시나프톨레이트(hydroxynaphthoate), 아이오다이드(iodide), 이세티오네이트(isethionate), 락테이트(lactate), 락토바이오네이트(lactobionate), 말레이트(malate), 말리에이트(maleate), 만델레이트(mandelate), 메실레이트(mesylate), 메틸설페이트(methylsulfate), 뮤케이트(mucate), 나프실레이트(napsylate), 나이트레이트(nitrate), 파모에이트(pamoate), 판토네이트(pantothenate), 포스페이트/디포스페이트(phosphate/diphosphate), 폴리갈락튜로네이트(polygalacturonate), 살리실레이트(salicylate), 스테아레이트(stearate), 수바세테이트(subacetate), 석시네이트(succinate), 설페이트(sulfate), 탄네이트(tannate), 타트레이트(tartrate), 테오클레이트(teoclinate), 토실레이트(tosylate), 및 트리에티오다이드(triethylsulfide) 염을 포함한다.

[0121] 본 발명의 화합물은 약학적으로 허용가능한 음이온성 염 형태를 포함하며, 여기서 상기 음이온성 염은 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이카보네이트, 바이타트레이트, 브로마이드, 칼슘이데테이트, 캄실레이트, 카보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 디하이드로클로라이드, 이데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글리셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아세닐레이트, 헥실레소르시네이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드록시나프톨레이트, 아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토바이오네이트, 말레이트, 말리에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 나프실레이트, 나이트레이트, 파모에이트, 판토네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락튜로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 수바세테이트, 석시네이트, 설페이트, 탄네이트, 타트레이트, 테오클레이트, 토실레이트, 및 트리에티오다이드 염을 포함한다.

[0122] “알킬기”는 포화 직쇄 또는 측쇄 선형 또는 고리형 탄화수소기이다. 전형적으로, 직쇄 또는 측쇄 알킬기는 1 내지 약 20개, 바람직하게는 1 내지 약 10개의 탄소원자를 가지며, 고리형 알킬기는 3 내지 약 10개, 바람직하게는 3 내지 약 8개의 탄소원자를 갖는다. 알킬기는 바람직하게는 직쇄 또는 측쇄 알킬기이고, 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, iso-프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실, 펜틸 또는 옥틸, 또는 3 내지 약 8개의 탄소원자를 갖는 시클로알킬기이다. 또한 C1-C8 직쇄 또는 측쇄 알킬기 또는 C3-C8 고리형 알킬기는 “저급 알킬” 기로서 언급된다. 알킬기를 위한 적절한 치환체는 개시된 화합물의 항암 활성을 실질적으로 방해하지 않는 치환체이다. 지방족기에 대한 적절한 치환체들은 하기와 같다. 알킬기에 대한 바람직한 치환기는 -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -COOH, 할로겐, 아릴, C1-C8 알콕시, C1-C8 할로알콕시 및 -CO(C1-C8 알킬)을 포함한다. 알킬기에 대한 더욱 바람직한 치환기는 -OH, 할로겐, 페닐, 벤질, 피리딜, 및 C1-C8 알콕시를 포함한다. 알킬기에 대한 더욱 바람직한 치환체 OH, 할로겐, 및 C1-C4 알콕시를 포함한다.

[0123] “직쇄 탄화수소기”는 예를 들면, 연결기(linkage group)를 대체하는 선택적으로 하나 또는 그 이상(바람직하게는 하나)의 내부 메틸렌기를 갖는 -(CH₂)_y-와 같은 알킬렌기이다. y는 양의 정수(1 내지 10 사이), 바람직하게는 1 내지 6사이의 양의 정수이고, 더욱 바람직하게는 1 또는 2이다. “연결기(linkage group)”는 관능기를 의미하며, 직쇄 탄화수소기 내 메틸렌기를 대체한다. 적절한 연결기의 예는 케톤(-C(O)-), 알켄, 알킨, 페닐렌, 에테르(-O-), 티오에테르(-S-), 또는 아민(-N(Ra)-)이며, 여기서 Ra는 하기에 정의된다. 바람직한 연결기는 -C(R₅R₆)-이고, 여기서 R₅ 및 R₆는 위에서 정의된 바와 같다. 알킬렌기 및 탄화수소기의 적절한 예는 개시된 화합물의 항암활성을 실질적으로 방해하지 않는 것들이다. R₅ 및 R₆는 Y로 표시되는 알킬렌 또는 탄화수소기를 위한 바람직한 치환체이다.

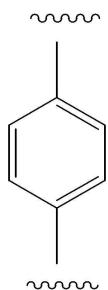
[0124] 지방족기는 완전히 포화되거나 또는 1 또는 그 이상의 불포화 유닛(unit)을 포함하는 직쇄, 측쇄 또는 비방향족 탄화수소를 의미한다. 전형적으로, 직쇄 또는 측쇄 지방족기는 1 내지 약 20개, 바람직하게는 1 내지 약 10개의 탄소원자를 가지며, 고리형 지방족기는 3 내지 약 10개, 바람직하게는 3 내지 약 8개의 탄소원자를 갖는다. 지방족기는 바람직하게는 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, iso-프로필, n-부틸, sec-

부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실, 펜틸 또는 옥틸, 또는 3 내지 약 8개의 탄소원자를 갖는 시클로알킬기이다. 또한 C1-C8 직쇄 또는 측쇄 알킬기 또는 C3-C8 고리형 알킬기는 “저급 알킬” 기로서 언급된다.

[0125] 용어 “방향족기”는 “아릴(aryl)”, “아릴 고리(aryl ring),” “방향족 고리(aromatic ring),” “아릴기(aryl group)” 및 “방향족기(aromatic group)”와 서로 바꾸어 사용될 수 있다. 방향족기는 폐닐, 나프틸 및 안트라실과 같은 탄소고리 방향족기, 및 이미다졸릴, 티에닐, 퓨라닐, 피리딜, 피리미딜, 피라닐, 피라졸릴, 피롤릴, 피라지닐, 티아졸, 옥사졸릴 및 테트라졸과 같은 혼화로아릴기를 포함한다. 용어 “혼화로아릴기”는 “혼화로아릴(heteroaryl)”, “혼화로아릴고리(heteroaryl ring)”, “혼화로방향족고리(heteroaromatic ring)” 및 “혼화로방향족기(heteroaromatic group)”와 서로 바꾸어 사용될 수 있다. 혼화로아릴기는 황, 산소 및 질소와 같은 1 또는 그 이상의 혼화로원자를 고리 구조 내에 포함하는 방향족기이다. 바람직하게는, 혼화로아릴기는 1 내지 4개의 혼화로원자를 포함한다.

[0126] 방향족기는 또한 접합된 다중고리 방향족 고리 시스템(fused polycyclic aromatic ring systems)을 포함하는데, 상기 시스템에서 탄소고리 방향족 고리 또는 혼화로아릴 고리가 1 또는 그 이상의 혼화로아릴고리에 접합된다. 예로는 벤조티에닐, 벤조퓨라닐, 인돌릴, 퀴졸리닐, 벤조티아졸, 벤조옥사졸, 벤조이미다졸, 퀴졸리닐, 이소퀴놀리닐 및 이소인돌릴을 포함한다.

[0127] 용어 “아릴렌(arylene)”은 2개의 다른 결합에 의해 분자 내 나머지 부분에 연결되는 아릴기를 의미한다. 예는 하기 나타낸 1,4-페닐렌기이다:



[0128]

아릴렌기에 대한 치환기는 아릴기에 대하여 하기 기재된 바와 같다.

[0129] 비방향족 혼화로사이를 고리는 황, 산소 및 질소와 같은 1 또는 그 이상의 혼화로원자를 고리 내에 포함하는 비방향족기이다. 상기 고리는 5, 6, 7 또는 8개의 원자로 구성될 수 있다. 바람직하게는, 혼화로사이를 고리는 1-4개의 혼화로원자를 포함한다. 예는 테트라하이드로퓨라닐, 테트라하이드로티오페닐, 모폴리노, 티오모폴리노, 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 및 티아졸리디닐을 포함한다.

[0130] 용어 “저급 알콕시(lower alkoxy)”, “저급 아실(lower acyl)”, “(저급 알콕시)메틸” 및 “(저급 알킬)티오메틸”은 각각 $-O-$ (저급알킬), $-C(O)-$ (저급 알킬), $-CH_2-O-$ (저급알킬) 및 $-CH_2-S-$ (저급알킬)을 의미한다. 용어 “치환된 저급알콕시” 및 “치환된 저급 알킬”은 각각 $-O-$ (치환된 저급 알킬) 및 $-C(O)-$ (치환된 저급 알킬)을 의미한다.

[0131] 본 명세서에 개시된 상기 구조식에서 변수들로 표시되는 아릴기, 비방향족 혼화로사이클기, 지방족기, 알킬렌기 또는 탄화수소기에 대한 적절한 치환기는 본 발명의 화합물의 생물학적 활성을 저하시키지 않는다. 예는 $-R^a$, $-OH$, $-Br$, $-Cl$, $-I$, $-F$, $-OR^a$, $-O-COR^a$, $-COR^a$, $-CN$, $-NCS$, $-NO_2$, $-COOH$, $-SO_3H$, $-NH_2$, $-NHR^a$, $-N(R^aR^b)$, $-COOR^a$, $-CHO$, $-CONH_2$, $-CONHR^a$, $-CON(R^aR^b)$, $-NHCOR^a$, $-NR^cCOR^a$, $-NHCONH_2$, $-NHCONR^aH$, $-NHCON(R^aR^b)$, $-NR^cCONH_2$, $-NR^cCON(R^aR^b)$, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NHR^a$, $-C(=NH)-N(R^aR^b)$, $-C(=NR^c)-NH_2$, $-C(=NR^c)-NHR^a$, $-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-NH-C(=NH)-NHR^a$, $-NH-C(=NH)-N(R^aR^b)$, $-NH-C(=NR^c)-NH_2$, $-NH-C(=NR^c)-NHR^a$, $-NH-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NR^d-C(=NH)-NH_2$, $-NR^d-C(=NH)-NHR^a$, $-NR^d-C(=NH)-N(R^aR^b)$, $-NR^d-C(=NR^c)-NH_2$, $-NR^d-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NHNH_2$, $-NHNHR^a$, $-NHNHR^a$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-CH=CHR^a$, $-CH=CR^aR^b$, $-CR^c=CR^aR^b$, $-CR^c=CHR^a$, $-CR^c=CR^aR^b$, $-CCR^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)R^a$, 를 포함하며, 여기서 R^a-R^d 는

서로 독립적으로 알킬기, 방향족기, 비방향족 해테로사이클기를 기이고; 또는, $-N(R^aR^b)$ 는 함께 선택적으로 치환된 비방향족 해테로사이클기를 형성하고, 여기서 R^a-R^d 로 표시되는 상기 알킬, 아릴, 및 비방향족 해테로사이클기를 및 $-N(R^aR^b)$ 로 표시되는 상기 비방향족 해테로사이클기는 $R^\#$ 으로 표시되는 1 또는 그 이상의 치환기로 각각 선택적으로 및 독립적으로 치환되고, 여기서 $R^\#$ 은 R^+ , $-OR^+$, $-O(haloalkyl)$, $-SR^+$, $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$, $-N(R^+)_2$, $-NHCO_2R^+$, $-NHC(O)R^+$, $-NHNHC(O)R^+$, $-NHC(O)N(R^+)_2$, $-NHNHC(O)N(R^+)_2$, $-NHNHCO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)R^+$, $C(O)N(R^+)_2$, $-OC(O)R^+$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-S(O)_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-S(O)R^+$, $-NHSO_2N(R^+)_2$, $-NHSO_2R^+$, $-C(=S)N(R^+)_2$, 또는 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 이고; 여기서 R^+ 는 $-H$, C1-C4 알킬기, 모노사이클 헤테로아릴기, 비방향족 해테로사이클기 또는 폐닐기이며 선택적으로 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 할로, $-CN$, $-NO_2$, 아민, 알킬아민 또는 디알킬아민으로 치환되고; 또는 $-N(R^+)_2$ 는 R^+ 로 표시되는 비방향족 해테로사이클기 및 2차 아민을 구성하는 $-N(R^+)_2$ 가 선택적으로 아실화 또는 알킬화되는 경우, 비방향족 해테로사이클기이다. 본 명세서에서 개시된 구조식 내의 변수들로 표시되는 아릴기에 대해 통상적으로 사용되는 치환체는 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 할로알콕시, (할로 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 할로알콕시로 선택적으로 치환되는)페닐, (할로 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 할로알콕시로 선택적으로 치환되는)벤질, 피리딜, $-OH$, $-NH_2$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$ 및 $-CN$ 을 포함한다. 본 명세서에서 개시된 구조식 내의 변수들로 표시되는 비방향족 해테로사이클기, 지방족기, 알킬렌기 또는 탄화수소기에 대해 통상적으로 사용되는 치환체는 $-OH$, 할로겐, (할로 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 할로알콕시로 선택적으로 치환되는)페닐, (할로 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 할로알콕시로 선택적으로 치환되는)벤질, 피리딜, 및 C₁-C₈ 알콕시를 포함한다.

[0133] R1 및 R2로 표시되는 시클로알킬기를 포함하는 시클로알킬기에 대한 바람직한 치환기는 메틸기 또는 에틸기와 같은 알킬기이다.

[0134] 본 발명의 화합물은 예를 들면, 캡슐, 혼탁액 또는 정제로 경구 투여하거나, 또는 비경구 투여를 포함하는 적절한 경로로 투여될 수 있다. 비경구투여는 예를 들면, 근육주사, 정맥주사, 피하주사 또는 복강주사와 같은 전신 투여(systemic administration)를 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한 치료되어야 할 암종에 따라 경구적으로 (예를 들면, 식이요법), 국부적으로, 흡입(예를 들면, 기관지 내(intrabronchial), 비강 내(intranasal), 경구 흡입(oral inhalation) 또는 비강 내 점적(intranasal drops))으로, 또는 직장(rectally)으로 투여될 수 있다. 경구 및 복강 투여는 선호되는 투여 형태이다.

[0135] 본 발명의 일실시형태는 증식성 질환에 걸린 대상을 치료하는 방법으로, 화합물 또는 이의 약학적 조성물을 유효량으로 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 다제 내성 암(multidrug resistant cancer)을 포함하는 암은 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 증식성 질환의 일종이다. 비악성 증식성 질환 또한 본 발명에 포함된다.

[0136] “암에 걸린 대상의 치료”는, 부분적으로 또는 실질적으로, 1 또는 그 이상의 다음을 달성하는 것을 포함한다: 암의 성장 또는 전파를 억제, 암의 정도 감소(예를 들면, 종양의 크기의 축소, 병소 부위 감소), 암 성장속도 저해, 임상적 징후 또는 암 관련 표지(조직 또는 혈청 성분과 같은)의 개선 또는 향상, 및/또는 일단 제거 또는 진정된 암의 재발 가능성 감소.

[0137] 놀랍게도, 본 명세서에서 개시된 전이금속 킬레이트, 배위체 또는 착체는 단독 치료법뿐만 아니라, 다른 항증식제 또는 항암요법과 함께 병용 또는 협력치료법에도 적절할 정도로 충분한 항암 활성을 나타내는 것으로 발견되었다. 특히, 앞에서 언급한 US 6,800,660; 6,762,204; 7,037,940; 7,001,923; 및 6,924,312의 화합물의 전이금속 킬레이트, 배위체 또는 착체는 단독 치료법뿐만 아니라 파클리탁셀과 같은 다른 항증식제 또는 항암치료법과 병용 또는 협력치료법에도 적절할 정도로 충분한 항암 활성을 가질 수 있다.

[0138] 그 외 항증식제 또는 항암치료법은 본 발명의 화합물 또는 약학적 조성물과 병용하여 증식성 질환 또는 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 이러한 예는 다른 항암약물, 수술, 방사선치료법 (감마선 방사, 중성자빔 방사선 요법, 전자선 방사선 요법, 양성자 치료법, 방사선 물질 주입 치료법(brachytherapy), 및 전신성 방사능 활성 동

위원회를 포함하나 이에 제한되지 않는다), 열치료법(예를 들면, 본 명세서에서 전체 내용이 참조로서 포함되는 US 2008/0119440 참조), 및 호르몬 요법(endocrine therapy)과의 병용치료요법을 포함한다. 본 발명의 화합물 또는 약학적 조성물과 병용하여 사용될 수 있는 다른 항암제는 생물학적 반응 조절제(biologic response modifiers, 인터페론, 인터루킨, 및 종양괴사인자(TNF)를 포함하나 이에 제한되지 않음), 발열요법제 및 냉동요법제, 부작용을 감소시키기 위한 약물(예를 들면, 항구토제(antiemetics)), 및 그 외 다른 입증된 화학요법제를 포함한다. 항암제의 구체적인 예는 이하에서 구체적으로 설명된다. 바람직하게는 상기 병용 투여되는 항암제는 파클리탁셀 또는 이의 유사체와 같이, 미세소관(microtubules)을 안정화시키는 약물이다.

[0139]

본 발명의 방법에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 암은 인간 육종(human sarcomas) 및 암종(carcinomas), 예를 들면, 섬유육종(fibrosarcoma), 점액육종(myxosarcoma), 지방육종(liposarcoma), 연골육종(chondrosarcoma), 골육종(osteogenic sarcoma), 연골종(chordoma), 혈관육종(angiosarcoma), 상피모양육종(endothelial sarcoma), 림프관육종(lymphangiosarcoma), 림프관상피모양육종(lymphangioperitoneal sarcoma), 윤활막종(synovioma), 중피종(mesothelioma), 유잉종양(Ewing's tumor), 평활근육종(leiomyosarcoma), 횡문근육종(rhabdomyosarcoma), 대장암(colon carcinoma), 췌장암(pancreatic cancer), 유방암(breast cancer), 난소암(ovarian cancer), 전립선암(prostate cancer), 편평세포암종(squamous cell carcinoma), 기저세포암종(basal cell carcinoma), 선암종(adenocarcinoma), 한선암종(sweat gland carcinoma), 피지선암종(sebaceous gland carcinoma), 유두암종(papillary carcinoma), 유선암종(papillary adenocarcinomas), 낭선암종(cystadenocarcinoma), 수질암종(medullary carcinoma), 기관지원성암종(bronchogenic carcinoma), 신세포암종(renal cell carcinoma), 간암(hepatoma), 담관암종(bile duct carcinoma), 용모막암종(choriocarcinoma), 정상피종(seminoma), 배아암종(embryonal carcinoma), 월름즈종양(Wilms' tumor), 자궁경부암(cervical cancer), 고환종양(testicular tumor), 폐암종(lung carcinoma), 소세포폐암종(small cell lung carcinoma), 방광암종(bladder carcinoma), 상피암종(epithelial carcinoma), 신경교종(glioma), 별아교세포종(astrocytoma), 수모세포종(medulloblastoma), 두개인두종(craniopharyngioma), 뇌실막종(ependymoma), 송파체종(pinealoma), 혈관모세포종(hemangioblastoma), 청신경종(acoustic neuroma), 회소돌기아교세포종(oligodendrogloma), 병리수막종(meningioma), 흑색종(melanoma), 신경아세포종(neuroblastoma), 망막모세포종(retinoblastoma); 백혈병(leukemias), 예를 들면, 급성림프구성백혈병(acute lymphocytic leukemia) 및 급성골수세포백혈병(acute myelocytic leukemia) (골수모세포백혈병(myeloblastic), 전골수구백혈병(promyelocytic), 급성골수단핵구성백혈병(myelomonocytic), 단핵구백혈병(monocytic) 및 적백혈병(erythroleukemia)); 만성백혈병(chronic leukemia) (만성골수구성(chronic myelocytic) 백혈병 및 과립구성백혈병(granulocytic) 및 만성림프구성백혈병(chronic lymphocytic leukemia)); 및 진성적혈구증가증(polycythemia vera), 림프종(lymphoma) (호지킨스질환(Hodgkin's disease) 및 비호지킨 질환(non-Hodgkin's disease)), 다발골수종(multiple myeloma), 발덴스트롬마크로글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia), 및 중쇄병(heavy chain disease)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0140]

다른 백혈병의 예로는 급성 및/또는 만성 백혈병, 예를 들면, 림프구성 백혈병(lymphocytic leukemia)(예를 들면, p388 (쥐(murine)) 세포주에 의해 예시되는 바와 같이), 대파립림프구성백혈병(large granular lymphocytic leukemia), 및 림프모구백혈병(lymphoblastic leukemia); T-세포 백혈병(T-cell leukemias), 예를 들면, T-세포 백혈병(예를 들면, CEM, 저카(Jurkat), 및 HSB-2 (급성), YAC-1(쥐(murine)) 세포주에서 예시되는 바와 같이), T-림프구성 백혈병(T-lymphocytic leukemia), 및 T-림프모구백혈병(T-lymphoblastic leukemia); B 세포 백혈병(B cell leukemia) (예를 들면, as exemplified by the SB (급성) 세포주에 의해 예시되는 바와 같이), 및 B-림프구성 백혈병(B-lymphocytic leukemia); 혼합세포 백혈병(mixed cell leukemias), 예를 들면, B 및 T 세포 백혈병 및 B 및 T 림프구성 백혈병; 골수성 백혈병(myeloid leukemias), 예를 들면, 과립구 백혈병(granulocytic leukemia), 골수세포 백혈병(myelocytic leukemia) (예를 들면, HL-60 (전골수구(promyelocyte)) 세포주에 의해 예시되는 바와 같이), 및 골수성 백혈병(myelogenous leukemia) (예를 들면, K562 (만성) 세포주에서 예시되는 바와 같이); 호중구성 백혈병(neutrophilic leukemia); 호산구성 백혈병(eosinophilic leukemia); 단핵구성 백혈병(monocytic leukemia) (예를 들면, (급성) 세포주에 의해 예시되는 바와 같이); 골수단핵구 백혈병(myelomonocytic leukemia); Naegeli 타입의 골수성 백혈병(Naegelei-type myeloid leukemia); 및 비림프구성 백혈병(nonlymphocytic leukemia)을 포함한다. 백혈병의 다른 예들은 The Chemotherapy Sourcebook, Michael C. Perry Ed., Williams & Williams (1992) 의 60장 및 Holland Frie Cancer Medicine 5th Ed., Bast et al. Eds., B.C. Decker Inc. (2000)의 36 섹션에 설명되어 있다. 상기 참조문헌들의 전체 내용은 본 명세서에서 포함된다.

[0141]

본 발명의 방법에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 암은 추가적으로, 혀, 입, 인두, 및 그 외 구강암을 포함하는

구강암(oral cavity cancers) 및 인두암(pharynx cancers); 식도(esophagus), 소장(small intestine), 직장(rectum), 항문(anus), 항문관(anal canal), 항문곧창자(anorectum), 간(liver) 및 간 내 담관(intrahepatic bile duct), 담낭(gallbladder) 및 그 외 담도(biliary), 췌장(pancreas) 및 그 외 소화기관을 포함하는 소화계통 암(digestive system cancers); 후두(larynx) 및 기관지(bronchus)를 포함하는 호흡계통 암; 뼈 및 관절암(bone and joint cancers); (심장을 포함하는) 연조직암(soft tissue cancers); 자궁경부(uterine cervix), 자궁몸통(uterine corpus), 난소(ovary), 외음부(vulva), 질(vagina) 및 그 외 생식기, 여성(female), 고환(testis), 음경(penis) 및 그 외 생식기, 남성을 포함하는 생식기계통 암(genital system cancers); 신장(kidney) 및 신우(renal pelvis), 및 수뇨관(ureter) 및 그 외 비뇨기관(urinary organs)을 포함하는 비뇨기계통 암(urinary system cancers); 안암 및 안와암(orbit cancers); 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia) 및 만성 골수성 백혈병(chronic myeloid leukemia)을 포함하는 백혈병을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0142] 일실시예에서, 상기 방법은 바람직하게는 다발골수종(multiple myeloma)과 같은 비고형암에 걸린 대상의 치료에 효과가 있다. 다른 실시예에서, 상기 방법은 바람직하게는 T-백혈병(T-leukemia) (예를 들면, 저컷(Jurkat) 세포주 및 CEM 세포주에 의해 예시되는 바와 같이); B-백혈구(B-leukemia) (예를 들면, SB 세포주에 의해 예시되는 바와 같이); 전골수구(promyelocytes) (예를 들면, HL-60 세포주에 의해 예시되는 바와 같이); 자궁육종(uterine sarcoma) (예를 들면, MES-SA 세포주에 의해 예시되는 바와 같이); 단핵구 백혈병(monocytic leukemia) (예를 들면, THP-1(급성) 세포주에 의해 예시되는 바와 같이); 및 림프종(lymphoma) (예를 들면, U937 세포주에 의해 예시되는 바와 같이)에 대해 효과가 있다.

[0143] 일실시예에서, 상기 방법은 바람직하게는 흑색종에 걸린 대상을 치료하는데 효과가 있다.

[0144] 다른 실시예에서, 상기 방법은 바람직하게는 신세포암종(renal cell carcinoma)에 걸린 대상을 치료하는데 효과가 있다.

[0145] 상기 방법은 바람직하게는 “약물 저항성”을 갖는 암을 치료하는데 효과적이다. 초기에 항암약물에 반응하는 암은 항암약물이 상기 암의 치료에 더 이상 효과적이지 않을 때 항암 약물에 저항하게 된다. 예를 들면, 많은 종양은 초기에는 단지 약물에 대한 저항성을 키우기만 하는, 종양의 크기를 축소시키거나 또는 진정시킴으로써 항암 약물에 반응한다. 약물 저항성 종양은 항암 약물의 투여량을 증가시킴에도 불구하고, 거의 진정된 것처럼 보인 후 재발 및/또는 성장을 재개하는 특징이 있다. 2 또는 그 이상의 항암 약물에 대해 저항성을 나타낸 암을 “다제 내성(multi-drug resistant)” 이 있다고 말한다. 예를 들면, 암은 3 또는 그 이상의 항암제, 빈번하게 5 또는 그 이상 및 동시에 10 또는 그 이상의 의 항암제에 대해 저항성이 있는 것이 일반적이다.

[0146] 암이 아닌 다수의 질병은 과다형성(hyperplasia)으로 불리는, 과증식성(excessive or hyperproliferative) 세포 성장을 수반한다. 본 명세서에서 “증식성 질환(proliferative disorder)”, “과증식성 질환(hyperproliferative disorder)”, 및 “세포증식 질환(cell proliferation disorder)은 병리학적 세포성장을 수반하는 질병 또는 질환을 의미하는 것으로 서로 바꾸어 사용될 수 있다. 이런 질환들은 암을 포함한다.

[0147] 비암성 증식 질환(Non-cancerous proliferative disorders)은 평활근 세포 증식(smooth muscle cell proliferation), 전신경화증(systemic sclerosis), 간경변(cirrhosis of the liver), 성인 호흡곤란 증후군(adult respiratory distress syndrome), 특발성 심근병증(idiopathic cardiomyopathy), 홍반루프스(lupus erythematosus), 망막증(retinopathy), 예를 들면, 당뇨성 망막증(diabetic retinopathy) 또는 그 외 망막증들, 심장비대(cardiac hyperplasia or cardiac hypertrophy), 전립선 비대증(benign prostatic hyperplasia), 난소낭(ovarian cysts), 폐섬유증(pulmonary fibrosis), 자궁내막증(endometriosis), 섬유종증(fibromatosis), 과오종(harmatomas), 림프관종증(lymphangiomatosis), 유육종증(sarcoidosis), 데스모이드종양(desmoid tumors) 등과 같은 생식기 계통(reproductive system) 관련 질환을 포함한다.

[0148] 평활근 세포증식은 예를 들면, 내막 평활근 세포 과다형성(intimal smooth muscle cell hyperplasia), 재협착(restenosis) 및 혈관폐색(vascular occlusion), 특히 생물학적으로 또는 물리적으로 매개되는 혈관 손상, 예를 들면 풍선혈관성형술(balloon angioplasty) 또는 혈관협착(vascular stenosis)과 관련된 혈관손상에 따른 협착(stenosis)과 같은 증식성 혈관질환(proliferative vascular disorders)을 포함한다. 나아가, 내막 평활근 세포 과다형성은 혈관구조(vasculature) 외의 평활근에서의 과다형성, 예를 들면 담관폐색에서의 과다형성(hyperplasia in bile duct blockage), 천식환자의 폐의 기관지 기도에서의 과다형성, 신장 간질 섬유증(renal interstitial fibrosis)에 걸린 환자의 콩팥(kidneys)에서의 과다형성 등을 포함할 수 있다.

[0149]

비-암성 증식질환은 또한 건선(psoriasis) 및 이의 변형된 임상적 형태, 라이터증후군(Reiter's syndrome), 모공성홍색비강진(pityriasis rubra pilaris)과 같은 피부에서의 세포의 과다증식, 및 각질화(keratinization) (예를 들면, 광선각화증(actinic keratosis), 노인성 각화증(senile keratosis)), 피부경화증(scleroderma) 등의 질환의 과다증식 변형(hyperproliferative variants)을 포함한다.

[0150]

암과 같은 증식성 질환 환자를 치료하기 위해, 또는 암과 같은 증식성 질환의 재발 가능성을 감소시키기 위해 본 발명의 화합물과 병용될 수 있는 약물은 20-에피-1,25 디히드록시비타민D3(20-epi-1,25 dihydroxyvitamin D3); 5-에틸우라실(5-ethynyluracil); 아비라테론(abiraterone); 아클라루비신(aclarubicin); 아실풀벤(acylfulvene); 아데실페놀(adecyphenol); 아도젤레신(adozelesin); 알데스루킨(aldesleukin); ALL-TK 길항제 (ALL-TK antagonists); 알트레타민(altretamine); 암바무스틴(ambamustine); 아미독스(amidox); 아미포스틴(amifostine); 아미노레불린산(aminolevulinic acid); 암루비신(amrubicin); 암사크린(amsacrine); 아나그렐리드(anagrelide); 아나스트로졸(anastrozole); 안드로그라폴리드(andrographolide); 혈관신생 억제제 (angiogenesis inhibitors); 길항제 D(antagonist D); 길항제 G(antagonist G); 안탈렉스(antarelix); 항-배화 형성 단백질-1(anti-dorsalizing morphogenetic protein-1); 항안드로겐(anti androgen), 전립선암 (prostatic carcinoma); 항에스트로겐(antiestrogen); 항네오플라스톤(antineoplaston); 안티센스올리고뉴클레오타이드(antisense oligonucleotides); 아피디콜린글리시네이트(aphidicolin glycinate); 세포자멸 조절자(apoptosis gene modulators); 세포자멸 조절자(apoptosis regulators); 아퓨린산(apurinic acid); 아라-CDP-DL-PTBA(arac-CDP-DL-PTBA); 아르기닌탈아미노효소(arginine deaminase); 아술라크린(asulacrime); 아타메스탄(atamestane); 아트리무스틴(atrimustine); 옥신아스타틴 1(axinastatin 1); 옥신아스타틴 2(axinastatin 2); 옥신아스타틴 3(axinastatin 3); 아자세트론(azasetron); 아자톡신(azatoxin); 아자티로신(azatyrosine); 바카틴 III 유도체(baccatin III derivatives); 발라놀(balanol); 바티마스타트(batimastat); BCR/ABL 길항제 (BCR/ABL antagonists); 벤조톨로린(benzochlorins); 벤조일스타우로스포린(benzoylstauroporine); 베타락탐 유도체(beta lactam derivatives); 베타-알레틴(beta-alethine); 베타클라마이신 B(betaclamycin B); 베톨리닌 산(betulinic acid); bFGF 억제제(bFGF inhibitor); 비칼루타미드(bicalutamide); 비산트렌(bisantrene); 비스 아자리디닐스퍼민(bisaziridinylspermine); 비스나피드(bisnafide); 비스트라텐 A(bistratene A); 비젤레신(bizelesin); 브레플레이트(breflate); 브로피리민(propirimine); 부도티탄(budotitane); 부티오닌설폐시민(buthionine sulfoximine); 칼시포트리올(calcipotriol); 칼포스틴 C(calphostin C); 캄프토테신 유도체 (camptothecin derivatives); 카나리폭스 IL-2(canarypox IL-2); 카페시타빈(capecitabine); 카복사미드-아미노-트리아졸(carboxamide-amino-triazole); 카복사미도트리아졸(carboxyamidotriazole); CaRest M3; CARN 700; 연골유래저해제(cartilage derived inhibitor); 카젤레신(carzelesin); 카제인 키나아제 저해제(casein kinase inhibitors (ICOS)); 카스타노스퍼민(castanospermine); 세크로핀 B(cecropin B); 세트로렐릭스(cetrorelix); 클로린스(chlorins); 클로로퀴녹살린 설폰아미드(chloroquinoxaline sulfonamide); 시카프로스트(cicaprost); 시스-포르피린(cis-porphyrin); 클라드리빈(cladribine); 클로미펜 유사체(clomifene analogs); 클로트리마졸(clotrimazole); 콜리스마이신 A(collismycin A); 콜리스마이신B(collismycin B); 콤브레타스타틴A4(combretastatin A4); 콤브레타스타틴 유사체(combretastatin analog); 코나제닌(conagenin); 크램베시딘 816(crambescidin 816); 크리스타톨(crisnatol); 크립토파이신(cryptophycin 8); 크립토파이신 A 유도체 (cryptophycin A derivatives); 큐라신 A(curacin A); 시클로펜坦트라퀴논(pentanthraquinones); 시클로플라탐(platam); 시페마이신(cypemycin); 시타라빈 옥포스페이트(cytarabine ocfosfate); 세포용해인자(cytolytic factor); 시토스타틴(cytostatin); 다클릭시맙(dacliximab); 데시타빈(decitabine); 디하이드로디뎀닌 B(dehydridemnin B); 데슬로렐린(deslorelin); 덱사메타손(dexamethasone); 덱시포스파민(dexifosfamide); 덱스라조잔(dexrazoxane); 덱스베라파밀(dexverapamil); 디아지쿠온(diaziqnone); 디뎀닌 B(didemnin B); 디독스(didox); 디에틸노르스퍼민(diethylnor spermine); 디히드로-5-아자시티딘(dihydro-5-azacytidine); 9-디옥사마이신(9-dioxamycin); 디페닐스피로무스틴(diphenylspiromustine); 도코사놀(docosanol); 돌라세트론(dolasetron); 독시플루리딘(doxifluridine); 드롤록시펜(droloxifene); 드로나비놀(dronabinol); 두오카르마이신 SA(duocarmycin SA); 엡셀렌(ebselen); 에코무스틴(ecomustine); 에텔포신(edelfosine); 에드레콜로맙(edrecolomab); 에플로르니틴(eflornithine); 엘레멘(elemene); 에미테푸르(emitefur); 에피루비신(epirubicin); 에페리스테리드(episteride); 에스트라무스틴 유사체(estramustine analog); 에스트로겐 작용제(estrogen agonists); 에스트로겐 길항제(estrogen antagonists); 에타니다졸(etanidazole); 에토포시드포스페이트(etoposide phosphate); 엑스메스탄(exemestane); 파드로졸(fadrozole); 파자라빈(fazarabine); 펜레티니드(fenretinide); 필그라스팀(filgrastim); 피나스테리드(finasteride); 플라보피리돌(flavopiridol); 플레겔라스틴(flezelastine); 플루아스테론(fluasterone); 플루다라빈(fludarabine); 플루오로다우노루니신하이드

로클로라이드(fluorudaunorunicin hydrochloride); 포르페니멕스(forfenimex); 포르메스탄(formestane); 포스트리에신(fostriecin); 포테무스틴(fotemustine); 가돌리늄텍사피린((gadolinium texaphyrin); 갈륨나이트레이트(gallium nitrate); 갈로시타빈(galocitabine); 가니렐릭스(ganirelix); 젤라스티네이즈억제제(gelatinase inhibitors); 켐시타빈(gemcitabine); 글루타치온억제제(glutathione inhibitors); 헵술팜(hepsulfam); 해레굴린(heregulin); 핵사메틸렌비스아세트아미드(hexamethylene bisacetamide); 히페리신(hypericin); 이반드론산(ibandronic acid); 이다루비신(idarubicin); 이독시페린(idoxifene); 이드라만تون(idramantone); 일모포신(ilmofosine); 일로마스타트(ilomastat); 이미다조아크리돈(imidazoacridones); 이미퀴모드(imiquimod); 면역증강펩티드(immunostimulant peptides); 인슐린 유사 성장인자-1 수용체 저해제(insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor); 인터페론 작용제(interferon agonists); 인터페론(interferons); 인터루킨(interleukins); 이오벤구안(iobenguane); 요도독소루비신(iododoxorubicin); 4-이포메놀(4-ipomeanol); 이로플락트(iroplact); 이르소글라дин(irsogladine); 이소벤가졸(isobengazole); 이소호모할리콘드린B(isohomohalicondrin B); 이타세트론(itasetron); 앤스플라키노리드(jasplakinolide); 카할라리드F(kahalalide F); 라멜라린-N 트리아세테이트(lamellarin-N triacetate); 란레오티드(lanreotide); 레이나마이신(leinamycin); 레노그라스팀(lenograstim); 렌티난설페이트(lentinan sulfate); 렙톨스타틴(leptolstatin); 레트로졸(letrozole); 백혈병저해인자(leukemia inhibiting factor); 루코사이트알파인터페론(leukocyte alpha interferon); 루프롤리드+에스트로겐+프로게스테론(leuprolide+estrogen+progesterone); 루프로렐린(leuprorelin); 레바미솔(levamisole); 리아로졸(liarozole); 선형폴리아민유사체(linear polyamine analog); 친지성이당류펩티드(lipophilic disaccharide peptide); 친지성플라티늄 화합물(lipophilic platinum compounds); 리소클린아미드 7(lissoclinamide 7); 로바플라틴(lobaplatin); 롬브리신(lombricine); 로메트렉솔(lometrexol); 로니다민(lonidamine); 로속산트론(losoxantrone); 로바스타틴(lovastatin); 록소리빈(loxoribine); 루르토테칸(lurtotecan); 루테티늄텍사피린((lutetium texaphyrin); 리소필린(lysofylline); 용해펩티드(lytic peptides); 마이탄신(maitansine); 만노스타틴 A(mannostatin A); 마리마스타트(marimastat); 마소프로콜.masoprolol); 마스핀(maspin); 마트릴리신 저해제(matrikinesin inhibitors); 매트릭스 메탈로프로테나아제 저해제(matrix metalloproteinase inhibitors); 메노가릴(menogaril); 머바론(merbarone); 메테렐린(meterelin); 메티오닌분해효소(methioninase); 메토클로프라미드(metoclopramide); MIF 저해제; 미페프리스톤(mifepristone); 밀테포신(miltefosine); 미리모스팀(mirimostim); 부정교합 이중가닥 RNA(mismatched double stranded RNA); 미토구아존(mitoguazone); 미톨락톨(mitolactol); 미토마이신 유사체((mitomycin analogs); 미토나피드(mitonafide); 미토톡신 섬유모세포 성장인자-사포린(mitotoxin fibroblast growth factor-saporin); 미톡산트론(mitoxantrone); 모파로텐(mofarotene); 몰그라모스팀(molgramostim); 인간 태반성 호르몬 단일클론 항체(monoclonal antibody, human chorionic gonadotrophin); 모노포스포릴 지질 A+미오박테리움 세포벽sk(monophosphoryl lipid A+myobacterium cell wall sk); 모피다몰(mopidamol); 다제내성 유전자 억제제(multiple drug resistance gene inhibitor); 복합종양억제제 1 기반 치료제(multiple tumor suppressor 1-based therapy); 머스타드 항암제(mustard anticancer agent); 미카페록사이드 B(mycaperoxide B); 미코박테리아 세포벽 추출물(mycobacterial cell wall extract); 미리아포론(myriaporone); N-아세틸디닐린(N-acetyl dinoline); N-치환된 벤즈아미드(N-substituted benzamides); 나파렐린(nafarelin); 나그레스팀(nagrestip); 날록손+펜타조신(naloxone+pentazocine); 나파빈(napavine); 나프테르핀(naphterpin); 나르토그라스팀(nartograstim); 네다플라틴(nedaplatin); 네모루비신(nemorubicin); 네리드론산(neridronic acid); 중성엔도펩ти다제(neutral endopeptidase); 닐루타미드(nilutamide); 니사마이신(nisamycin); NO 조절제(nitric oxide modulators); 니트록사이드 항산화제(nitroxide antioxidant); 니트룰린(nitruvlyn); O6-벤질구아닌(O6-benzylguanine); 옥트레오티드(octreotide); 오키세논(okicenone); 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotides); 오나프리스톤(onapristone); 온단세트론(ondansetron); 온단세트론(ondansetron); 오라신(oracin); 경구 사이토카인 유발제(oral cytokine inducer); 오마플라틴(ormaplatin); 오사테론(osaterone); 옥살리플라틴(oxaliplatin); 옥사우노마이신(oxaunomycin); 팔라우아민(palauamine); 팔미토일리조신(palmitoylrhizoxin); 파미드론산(pamidronic acid); 파나시트리올(panaxytriole); 파노미펜(panomifene); 파라박틴(parabactin); 파젤립틴(pazelliptine); 폐가스파가제(pegaspargase); 펠데신(peldesine); 펜토산 폴리설페이트 소듐(pentosan polysulfate sodium); 펜토스타틴(pentostatin); 펜트로졸(pentrozole); 퍼플루브론(perflubron); 퍼포스파미드(perfosfamide); 폐릴알콜(perillyl alcohol); 폐나지노마이신(phenazinomycin); 폐닐아세테이트(phenylacetate); 포스파타아제 저해제(phosphatase inhibitors); 피시바닐(picibanil); 필로카핀 하이드로클로라이드((pilocarpine hydrochloride); 피라루비신(pirarubicin); 피리트렉심(piritrexim); 플라세틴A(placetin A); 플라세틴 B(placetin B); 플라스미노겐 활성제(plasminogen activator inhibitor); 플라티늄 복합체(platinum complex); 플라티늄 화합물(platinum compounds); 플라티늄-트리아민 복합체

(platinum-triamine complex); 포피머 소듐(porfimer sodium); 포피로마이신(porfiromycin); 프레드니손(prednisone); 프로필 비스-아크리돈(propyl bis-acridone); 프로스타글란дин J2(prostaglandin J2); 프로테아좀 저해제(proteasome inhibitors); 단백질 A 기반 면역조절제(protein A-based immune modulator); 단백질κ나아제 C 저해제(protein kinase C inhibitor); 미세조류 단백질 C 저해제(protein kinase C inhibitors, microalgal); 단백질 티로신 인산화효소 저해제(protein tyrosine phosphatase inhibitors); 퓨린뉴클레오시드 포스포릴라아제 저해제(purine nucleoside phosphorylase inhibitors); 퍼퓨린(purpurins); 피라졸로아크리딘(pyrazoloacridine); 피리독실화된 해모글로빈 폴리옥시에틸렌 공액체(pyridoxylated hemoglobin polyoxyethylene conjugate); raf 작용제(raf antagonists); 랄티트렉세드(raltitrexed); 라모세트론(ramosetron); ras 파르네실 단백질전이효소 저해제(ras farnesyl protein transferase inhibitors); ras 저해제(ras inhibitors); ras-GAP 저해제(ras-GAP inhibitor); 탈메틸화된 레텔립틴(reteliptine demethylated); 레늄 Re86 에티드로네이트(rhenium Re 186 etidronate); 리족신(rhizoxin); 리보자임(ribozymes); RII 레틴아미드(RII retinamide); 로글레티미드(roglétimide); 로히투킨(rohitukine); 로머타이드(romurtide); 로퀴니멕스(roquinimex); 루비지논 B1(rubiginone B1); 루복실(ruboxyzol); 사핀골(safingol); 사인토핀(saintopin); SarCNU; 사코파톨 A(sarcophytol A); 사그라모스틴(sargramostim); Sdi 1 유사체(Sdi 1 mimetics); 세무스틴(semustine); 시퀀스 유래 저해제 1(senescence derived inhibitor 1); 센스 올리고뉴클레오티드(sense oligonucleotides); 신호전달저해제(signal transduction inhibitors); 신호전달 조절제(signal transduction modulators); 단일사슬 항원결합 단백질(single chain antigen-binding protein); 시조피란(sizofiran); 소부족산(sobuzoxane); 소듐보로캡테이트(sodium borocaptate); 소듐페닐아세테이트(sodium phenylacetate); 솔베롤(solverol); 소마토메딘 결합 단백질(somatomedin binding protein); 소너민(sonermin); 스파포신산(sparfusic acid); 스피카마이신 D(spicamycin D); 스피로무스틴(spiromustine); 스플레노펩틴(splenopentin); 스폰지스타틴 1(spongistatin 1); 스쿠알라민(squalamine); 줄기세포 저해제(stem cell inhibitor); 줄기세포 분할 저해제(stem-cell division inhibitors); 스티피아마이드(stipiamide); 스트로멜리신 저해제(stromelysin inhibitors); 셀피노신(sulfinosine); 초활성 혈관작용 창자 펩티드 길항제(superactive vasoactive intestinal peptide antagonist); 수라디스타(suradista); 수라민(suramin); 스와인소닌(swainsonine); 합성 글리코사미노글리칸(synthetic glycosaminoglycans); 탈리무스틴(tallimustine); 타목시펜 메티오다이드(tamoxifen methiodide); 타우로무스틴(tauromustine); 타자로텐(tazarotene); 테코갈란소듐(tecogalan sodium); 테가푸르(tegafur); 텔루라피릴륨(tellurapyrylium); 텔로머라제 저해제(telomerase inhibitors); 템모포핀(temoporfin); 템모졸로미드(temozolomide); 테니포시드(teniposide); 테트라클로로디카옥시드(tetrachloroaoxide); 테트라조민(tetrazomine); 탈리블라스틴(thaliblastine); 티오코랄린(thiocoraline); 트롬보포이에틴(thrombopoietin); 트롬보포이에틴 유사체(thrombopoietin mimetic); 티말파신(thymalfasin); 티모포이에틴 수용체 작용제(thymopoietin receptor agonist); 티모트리난(thymotrinan); 티로이드 자극 호르몬(thyroid stimulating hormone); 틴에틸에티오퍼퓨린(tinethylethiopurpurin); 티라파자민(tirapazamine); 티타노센이염화물(titanocene bichloride); 톱센틴(topsentin); 토레미펜(toremifene); 분화전능 줄기세포 인자 totipotent stem cell factor); 변형저해제(translation inhibitors); 트레티노인(tretinoin); 트리아세틸우리딘(triacetyluridine); 트리시리빈(triciribine); 트리메트렉세이트(trimetrexate); 트립토렐린(triptorelin); 트로피세트론(tropisetron); 투로스테라이드(turosteride); 티로신키나아제 저해제(tyrosine kinase inhibitors); 타포스틴(tyrphostins); UBC 저해제(UBC inhibitors); 우베니멕스(ubenimex); 요생식동 유래 성장 저해 인자(urogenital sinus-derived growth inhibitory factor); 유로카나아제 수용체 길항제(urokinase receptor antagonists); 바프레오티드(vapreotide); 바리올린B(variolin B); 에리트로사이트 유전자 치료, 벡터시스템(vector system, erythrocyte gene therapy); 벨라레솔(velaresol); 베라민(veramine); 베르딘(verdins); 베테포핀(verteporfin); 비노렐빈(vinorelbine); 빈살틴(vinxalting); 비탁신(vitaxin); 보로졸(vorozole); 자노테론(zanoterone); 제니플라틴(zeniplatin); 질라스Corp(zilascorb); 및 지노스타틴 스티말라머(zinostatin stimalamer)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 추가 항암 약물은 5-플루오로우라실(5-fluorouracil) 및 루코보린(leucovorin)이다.

[0151] 암과 같은 중식성 질환 환자를 치료하기 위해, 또는 암과 같은 중식성 질환의 재발 가능성을 감소시키기 위해 본 발명의 화합물과 병용될 수 있는 치료학적 항체의 예는 전이성 유방암(metastatic breast cancer) 환자의 치료를 위한 인간화된 항-HER2 단일클론 항체인 HERCEPTIN®

(Trastuzumab) (Genentech, CA); 응괴(clot) 형성 방지용 혈소판 상에 항글리코프로테인 IIb/IIIa 수용체인 REOPRO®

(abciximab) (Centocor); 급성 신장 동종이식 거부 방지를 위한 면역억제 인간화된 항-CD25 단일항체인 ZENAPAX®

(daclizumab) (Roche Pharmaceuticals, Switzerland); 뮤린(murine) 항-17-IA 세포 표면 항원 IgG2a 항체인 PANOREX™ (Glaxo Wellcome/Centocor); 뮤린 항-유전형(anti -idiotype) (GD3 에피토프(GD3 epitope)) IgG 항체인 BEC2 (ImClone System); 키메라(chimeric) 항- EGFR IgG 항체인 IMC-C225 (ImClone System); 인간화된 항- α V β 3 인테그린 항체인 VITAXIN™ (Applied Molecular Evolution/MedImmune); 인간화된 항 CD52 IgG1 항체인 Campath 1H/LDP-03 (Leukosite); 인간화된 항-CD33 IgG 항체인 Smart M195 (Protein Design Lab/Kanebo); 키메라 항-CD20 IgG1 항체인 RITUXAN™ (IDEC Pharm/Genentech, Roche/Zettyaku); 인간화된 항-CD22 IgG 항체인 LYMPHOCIDE™(Immunomedics); LYMPHOCIDE™ Y-90 (Immunomedics); Lymphoscan (Tc-99m-labeled; radioimaging; Immunomedics); Nuvion (against CD3; Protein Design Labs); 인간화된 항-ICAM3 항체인 CM3 (ICOS Pharm); 영장류화된(primatized) 항-CD80 항체인 IDEC-114 (IDEC Pharm/Mitsubishi); 방사성동위원소로 표지된 뮤린 항- CD20 항체인 ZEVALIN™ (IDEC/Schering AG); 인간화된 항-CD40L 항체인 IDEC-131 (IDEC/Eisai); 영장류화된 항-CD4 항체인 IDEC-151 (IDEC); 영장류화된 항-CD23 항체인 IDEC-152 (IDEC/Seikagaku); 인간화된 항-CD3 IgG인 SMART 항-CD3 (Protein Design Lab); 인간화된 항-보체(complement) 인자 5 (C5) 항체인 5G1.1 (Alexion Pharm); 인간화된 항-TNF- α 항체인 D2E7 (CAT/BASF); 인간화된 항-TNF- α Fab 단편인 CDP870 (Celltech); 영장류화된 항-CD4 IgG1 항체인 IDEC-151 (IDEC Pharm/SmithKline Beecham); 인간 항-CD4 IgG 항체인 MDX-CD4 (Medarex/Eisai/Genmab); CD20-sreptavidin (+biotin-yttrium 90; NeoRx); 인간화된 항-TNF- α IgG4인 CDP571 (Celltech); 인간화된 항- α 4 β 7 항체인 LDP-02 (LeukoSite/Genentech); 인간화된 항-CD4 IgG 항체인 OrthoClone OKT4A (Ortho Biotech); 인간화된 항-CD40L IgG 항체인 ANTOVATM (Biogen); 인간화된 항-VLA-4 IgG 항체인 ANTEGREN™ (Elan); 및 인간 항-TGF- β 2 항체인 CAT-152 (Cambridge Ab Tech)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0152]

암과 같은 중식성 질환 환자를 치료하기 위해, 또는 암과 같은 중식성 질환의 재발 가능성을 감소시키기 위해 본 발명의 화합물과 병용될 수 있는 화학요법제(Chemotherapeutic agent)는 알킬화제(alkylating agents), 대사길항제(antimetabolites), 천연물(natural products), 또는 호르몬(hormones)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0153]

본 발명의 방법 및 조성물에 있어서, 암과 같은 중식성 질환의 치료 또는 예방(발전 또는 재발 가능성의 감소)에 유용한 알킬화제의 예는 질소머스터드(nitrogen mustards) (예를 들면, 메클로로에타민(mechloroethamine), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 클로람부실(chlorambucil), 멜팔란(melphalan) 등), 에틸렌이민 및 메틸멜라민 (예를 들면, 헥사메틸멜라민(hexamethylmelamine), 티오테파(thiotepa)), 알킬설포네이트(alkyl sulfonates) (예를 들면, 부설판(busulfan)), 니트로소우레아(nitrosoureas) (예를 들면, 카무스틴(carmustine), 로무스틴(lomusitne), 세무스틴(semustine), 스트렙토조신(streptozocin) 등), 또는 트리아젠(triazenes) (데카바진(decarbazine) 등)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 방법 및 조성물에 있어서, 암과 같은 중식성 질환의 치료 또는 예방(발전 또는 재발 가능성의 감소)에 유용한 대사길항제(antimetabolites)의 예는 엽산 유사체(folic acid analog) (예를 들면, 메토트렉세이트(methotrexate)), 또는 피리미딘 유사체(pyrimidine analogs) (예를 들면, 플루오로우라실, 플록소우리딘(floxouridine), 시타라빈(Cytarabine)), 퓨린 유사체(purine analogs) (예를 들면, 머캡토퓨린(mercaptopurine), 티오구아닌(thioguanine), 펜토스타틴(pentostatin))을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 방법 및 조성물에 있어서, 암과 같은 중식성 질환의 치료 또는 예방(발전 또는 재발 가능성의 감소)에 유용한 천연물의 예는 빈카알카로이드(vinca alkaloids) (예를 들면, 빈블라스틴(vinblastin), 빙크리스틴(vincristine)), 에피포도필로톡신(epipodophyllotoxins) (예를 들면, 에토포시드(etoposide), 테니포시드(teniposide)), 항생물질(antibiotics) (예를 들면, 악티노마이신 D(actinomycin D), 다우노루비신(daunorubicin), 독소루비신(doxorubicin), 블레오마이신(bleomycin), 필리카마이신(plicamycin), 미토마이신(mitomycin)), 효소 (예를 들면, L-아스파라기나아제(L-asparaginase)), 또는 생물학적 반응 조절제(biological response modifiers) (예를 들면, 인터페론 알파(interferon alpha))를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 방법 및 조성물에 있어서, 암과 같은 중식성 질환의 치료 또는 예방(발전 또는 재발 가능성의 감소)에 유용한 호르몬 또는 길항제의 예는 아드레노코르티코스테로이드(adrenocorticosteroids) (예를 들면, 프레드니손(prednisone)), 프로게스틴(progestins) (예를 들면, 히드록시프로게스테론 카프로에이트(hydroxyprogesterone caproate), 메게스토론 아세테이트(megestrol acetate), 메드록시프로게스테론 아세테이트(medroxyprogesterone acetate)), 에스트로겐(estrogens) (예를 들면, 디에틸스틸베스트롤(diethylstilbestrol), 에티닐에스트라디올(ethinyl estradiol)), 항에스트로겐

(antiestrogen) (예를 들면, 타목시펜(tamoxifen)), 안드로겐(androgens) (예를 들면, 테스토스테론 프로피오네이트(testosterone propionate), 플루옥시메스테론(fluoxymesterone)), 항안드로겐(antiandrogen) (예를 들면, 플루타미드(Flutamide)), 고나도트로핀 방출 호르몬 유사체(gonadotropin releasing hormone analog) (예를 들면, 루프롤리드(leuprolide))를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 방법 및 조성물에 있어서, 암의 치료 또는 예방(발전 또는 재발 가능성의 감소)에 사용될 수 있는 기타 약물의 예는 플라티늄 배위체(platinum coordination complexes) (예를 들면, 시스플라틴(cisplatin), 카보플라틴(carboplatin)), 안트라센디온(anthracenedione) (예를 들면, 미토산트론(mitoxantrone)), 치환된 우레아(substituted urea) (예를 들면, 히드록시우레아(hydroxyurea)), 메틸히드라진 유도체(hydrazine derivative) (예를 들면, 프로카바진(procabazine)), 아드레노코르티콜 억제제(adrenocortical suppressant) (예를 들면, 미토탄(mitotane), 아미노글루테티미드(aminoglutethimide))를 포함한다.

[0154]

일실시예에서, 본 발명의 화합물은 암과 같은 증식성 질환의 치료하거나, 또는 증식성 질환의 재발 가능성을 감소시키기 위해 면역요법제(immunotherapeutic agent)와 병용될 수 있다. 면역요법(immunotherapy) (생물학적 반응 조절요법, 생물학적 요법(biologic therapy), 생물요법(biotherapy), 면역요법(immune therapy), 생물학적 요법(biological therapy)으로도 불림)은 질병과 싸우는 면역시스템의 일부를 이용하는 치료이다. 면역요법은 면역계가 암세포를 인식하게 할 수 있고, 또는 암세포에 대항하는 반응을 증강시킬수 있다. 면역요법들은 능동 및 수동 면역요법들을 포함한다. 능동 면역요법은 생체 고유의 면역계를 자극시키는 반면, 수동 면역요법은 일반적으로 생체 외에서 만들어진 면역계 구성성분을 이용한다.

[0155]

능동 면역 요법의 예는 암백신, 종양세포 백신(자가이식(autologous), 또는 동종이형(allogeneic)), 텐드라이트 세포백신(dendritic cell vaccines), 항원백신(antigen vaccines), 항개별특이형백신(anti-idiotype vaccines), DNA 백신, 림포카인활성살해세포 치료(Lymphokine-Activated Killer (LAK) Cell Therapy), 또는 인터루킨-2(IL-2)를 갖는 종양침윤림프구 백신(Tumor-Infiltrating Lymphocyte (TIL) Vaccine)을 포함한다. 능동 면역요법은 현재 다양한 종류의 암, 예를 들면, 흑색종, 신장암, 방광암, 전립선암, 난소암, 유방암, 결장암, 폐암, 백혈병, 전립선암, 비호지킨림프종, 췌장암, 림프종, 다발골수종, 두경부암, 간암, 악성 뇌종양, 및 진행성 흑색종(advanced melanoma)을 치료하기 위해 시험되거나 또는 치료하는데 사용된다.

[0156]

수동 면역요법의 예는 독소를 포함하는 표적 요법 및 단일클론항체를 포함한다. 단일클론항체는 노출항체(naked antibodies) 및 복합항체(conjugated antibodies) (태그(tagged) 항체, 표지(labeled) 항체 또는 로드.loaded) 항체로도 불림)를 포함한다. 노출 단일클론항체는 부착된 약물 또는 방사성 물질을 갖지 않는 반면 복합 단일클론항체는 화학요법약물(화학표지된), 방사성 입자(방사성물질로 표지된), 또는 독소(면역독소(immunotoxin))와 연결된다. B세포 비호지킨 림프종의 치료에 사용되는 상기 CD20에 대한 항체인 리툭시맙(Rituximab (리툭산(Rituxan))); 진행성 유방암의 치료에 사용되는 HER2 단백질에 대한 항체인 트라스투주맙(Trastuzumab (허셉틴(Herceptin))); B세포 만성 림프구 백혈병(B-CLL)의 치료에 사용되는 CD52 항원에 대한 항체인 알렘투주맙(Alemtuzumab (캄페스(Campath))); 진행성 결장암의 치료 및 두경부암 치료를 위해 이리노테칸(irinotecan)과 병용되는 EGFR 단백질에 대한 항체인 세툭시맙(Cetuximab (어비툭스(Erbiflux))); 및 VEGF 단백질에 대해 작용하는 항혈관신생 치료제이고 전이성 결장암의 치료를 위해 화학요법제와 병용되는 베박시주맙(Bevacizumab (아바스틴(Avastin)))을 포함하는 다수의 노출 단일클론항체 약물은 암 치료용으로 승인되었다. 암성 B 림프구에 직접적으로 방사능을 전달하고, B 세포 비호지킨 림프종의 치료에 사용되는 방사능 표지된 항체 이브리투모맙티وخ세탄(Ibrutumomab tiuxetan (제발린(Zevalin))); 특정 비호지킨 림프종의 치료에 사용되는 방사능 표지된 항체 토시투모맙(Tositumomab (벡사르(Bexxar))); 및 칼리케아미신을 포함하고, 급성 골수성 백혈병(AML)의 치료에 사용되는 면역독소(immunotoxin) 젬투주맙 오조가마신(Gemtuzumab ozogamicin (미로타그(Mylotarg)))을 포함하는 다수의 복합 단일클론항체가 암 치료용으로 승인되었다. BL22는 현재 모발상세포백혈병(hairy cell leukemia)의 치료용으로 시험 중인 복합 단일클론항체이고, 백혈병, 림프종, 및 뇌종양의 치료용으로 진행 중인 몇몇 면역독소 임상시험 있다. 또한 결장 및 난소암의 탐지용 온코신트(Oncoscan) 및 전립선암의 탐지용 프로스타신트(ProstaScint)를 포함하는 암을 탐지하기 위해 사용되는 승인된 방사성 표지 항체가 있다. 독소를 포함하는 표적 치료제는 성장인자에 관련된 독소이고, 항체를 포함하지 않는다. 독소를 포함하는 승인된 표적화 치료제의 예는 피부 림프종(skin lymphoma) (피부 T세포 림프종)을 치료하기 위해 사용되는 데닐류킨 디프티톡스(denileukin diftitox (온탁(Ontak)))이다.

[0157]

보조 면역요법제(adjuvant immunotherapies)의 예는 과립구-대식구 집락 자극인자 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)), 과립구집락자극인자(granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)), 대식세포 염증성 단백질-1-알파(macrophage inflammatory protein (MIP)-1-alpha), 인터루킨

(interleukins) (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21, 및 IL-27을 포함), 종양괴사인자(tumor necrosis factors) (TNF-alpha 포함), 및 인터페론(IFN-alpha, IFN-beta, 및 IFN-gamma을 포함)과 같은 시토카인(cytokines); 수산화알루미늄(백반(alum)); 칼메트-게랭간균(Bacille Calmette-Guerin (BCG)); 열쇠구멍삿갓조개해모시아닌(Keyhole limpet hemocyanin (KLH)); 프로인트 불완전면역보강제(Incomplete Freund's adjuvant (IFA)); QS-21; 데톡스(DETOX); 레바미솔(Levamisole); 및 디니트로페닐(DNP))을 포함한다. IL-2와 IFN-alpha와 같은, 다른 시토카인의 결합은 상승반응을 이끌 수 있다는 것이 임상적으로 증명되었다.

[0158]

흑색종 환자의 치료에 사용되는 몇몇 종류의 면역요법제가 사용되고 있다. IFN-alpha 및 IL-2는 전이성 흑색종 환자의 치료로 승인된다. BCG는 흑색종 백신 및 기타 면역요법제와 병용하여 시험된다. 종양침윤림프구(tumor-infiltrating lymphocytes)는 임상 1 단계에서 흑색종양을 감소시키는 것으로 나타났다. 갱글리오사이드(ganglioside) 항원에 대한 인간 단일클론항체는 피부 재발 흑색종양을 퇴행시키는 것으로 나타났다. 일부 자가 및 동종이형 종양세포 백신, 항원백신(다가 항원 백신 포함), 바이러스 백신 및 수지상 세포(dendritic cell) 백신 또한 종양을 감소시키는 것으로 나타났다. 이를 및 기타 흑색종 면역요법제에 대한 임상시험이 계속되고 있다. 높은 IgM 반응의 흑색종 환자들은 종종 IgM 항체가 없거나 낮은 환자들보다 더 생존한다(Morton et al., 1992). IL-12/TNF-alpha 면역요법제의 병용은 대조군 및 시토카인 단독으로 처리된 쥐와 비교하여 3종의 쥐 종양모델(B16F10 흑색종, 루이스 폐암종(Lewis lung (LL/2) carcinoma) 및 L1 육종(L1 sarcoma))에서 현저히 저연된 종양성장을 나타냈다. IFN-alpha는 악성 흑색종, 만성 골수성 백혈병(CML), 모발상세포백혈병 및 카포시 육종의 치료로 승인된다.

[0159]

몇몇 종류의 면역요법제가 신장암(renal (kidney) cancer) 환자를 치료하는데 사용되고 있다. IFN-alpha 및 IL-2는 전이성 신장암 환자의 치료용으로 승인된다. IL-2, 인터페론 및 화학요법제를 이용한 병용요법은 신장암 치료를 위해 시험되고 있다. 종양 세포 백신과 보조BCG로의 처리는 일부 진행성 신장암 환자의 종양을 감소시키는 것으로 나타났다. DNA 백신 및 종양침윤림프구 또한 신장암 치료제로서 시험되고 있다. 키메라 양특이성 G250/항-CD3 단일클론항체(Chimeric bispecific G250c G250/anti-CD3 monoclonal antibodies)가 클론 인간 CD8+ T 세포(cloned human CD8+ T cells) 또는 IL-2 자극된 말초혈액림프구(IL-2 stimulated peripheral blood lymphocytes)에 의해 신장세포암종 세포주의 세포 용해(cell lysis)를 매개하는 것으로 나타났다.

[0160]

본 명세서에서 사용되는 "마이크로튜불린 안정화제(microtubulin stabilizer)"는 미세소관(microtubules)의 안정에 기인하는 G2-M기(G2-M phases)에서 세포를 억제시키는 항암제를 의미한다. 마이크로튜불린 안정화제 약물은 암과 같은 중식성 질환의 환자의 치료 또는 암과 같은 중식성 질환의 재발 가능성을 감소시키는 본 발명의 화합물과 병용될 수 있다. 마이크로튜불린 안정화제의 예는 파클리타셀 및 이의 유사체를 포함한다. 추가적인 마이크로튜불린 안정화제의 예는 하기의 상용화된 약물 및 개발 중인 약물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다: 디스코더몰리드(Discodermolide) (NVP-XX-A-296으로도 알려짐); 에포ти론(Epothilones) (Epothilone A, Epothilone B, Epothilone C (데속시에포ти론 A(desoxyepothilone A) 또는 dEpoA로도 알려짐); 에포티론 D(Epothilone D) (KOS-862, dEpoB, 및 desoxyepothilone B로도 불림); 에포티론 E(Epothilone E); 에포티론 F(Epothilone F); 에포티론 B N-옥사이드(Epothilone B N-oxide); 에포티론 A N-옥사이드(Epothilone A N-oxide); 16-아자-에포티론 B(16 aza epothilone B); 21-아미노에포티론 B(21-aminoepothilone B) (BMS-310705으로도 알려짐); 21-하드록시에포티론 D(21 hydroxyepothilone D) (데속시에포티론 F(Desoxyepothilone F) 및 dEpoF으로도 알려짐); 26 플루오로에포티론(26-fluoroepothilone)); FR-182877 (Fujisawa사, WS-9885B으로도 알려짐), BSF-223651 (BASF사, ILX-651 및 LU-223651으로도 알려짐); AC-7739 (Ajinomoto사, AVE-8063A 및 CS-39.HC1로도 알려짐); AC-7700 (Ajinomoto사, AVE-8062, AVE 8062A, CS-39-L-Ser.HC1, 및 RPR-258062A으로도 알려짐); 피자놀리드 B(Fijianolide B); 라울이말리드(Laulimalide); 카리바에오시드(Caribaeoside); 카리바에올린(Caribaeolin); 타칼로놀리드(Taccaonolide); 엘루테로빈(Eleutherobin); 사코덕틴(Sarcodictyin); 라울이말리드(Laulimalide); 덕티오스타틴-1(Dictyostatin-1); 야트로판에스테르(Jatrophaneester); 및 이들의 유사체 및 유도체.

[0161]

본 명세서에서 사용되는 "마이크로튜불린 억제제(microtubulin inhibitor)"는 튜불린(tubulin) 중합 또는 미세소관 회합(microtubule assembly)을 억제하는 항암제를 의미한다. 마이크로튜불린 억제제 약물은 암과 같은 중식성 질환의 환자의 치료 또는 암과 같은 중식성 질환의 재발 가능성을 감소시키는 본 발명의 화합물과 병용될 수 있다. 마이크로튜불린 억제제의 예는 하기의 상용화된 약물 및 개발 중인 약물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다: 어불로졸(Erbulozole) (R-55104으로도 알려짐); 돌라스타틴(Dolastatin 10) (DLS-10 및 NSC-376128으로도 알려짐); 미보불린 이세티오네이트(Mivobulin isethionate) (CI-980으로도 알려짐); 빙크리스틴

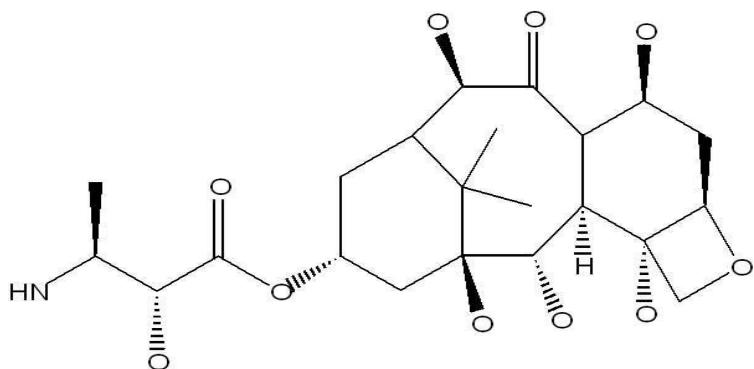
(Vincristine); NSC-639829; ABT-751 (Abbot사, E-7010으로도 알려짐); 알토리틴(Altorehyrtins) (알토리틴A 및 알토리틴 C와 같은); 스폰지스타틴(Spongistatins) (스폰지스타틴 1, 스폰지스타틴 2, 스폰지스타틴 3, 스폰지스타틴 4, 스폰지스타틴 5, 스폰지스타틴 6, 스폰지스타틴 7, 스폰지스타틴 8, 및 스폰지스타틴 9와 같은); 세마도틴하이드로클로라이드(Cemadotin hydrochloride) (LU-103793 및 NSC-D-669356으로도 알려짐); 오리스타틴 PE(Auristatin PE) (NSC-654663으로도 알려짐); 소블리도틴(Soblidotin) (TZT-1027으로도 알려짐), LS-4559-P (Pharmacia사, LS-4577으로도 알려짐); LS-4578 (Pharmacia사, LS-477-P으로도 알려짐); LS-4477 (Pharmacia사), LS-4559 (Pharmacia사); RPR-112378 (Aventis사); 빙크리스틴설패아이트(Vincristine sulfate); DZ-3358 (Daiichi사); GS-164 (Takeda사); GS-198 (Takeda사); KAR-2 (헝가리 과학 아카데미); SAH-49960 (Lilly/Novartis사); SDZ-268970 (Lilly/Novartis사); AM-97 (Armad/Kyowa Hakko사); AM-132 (Armad사); AM-138 (Armad/Kyowa Hakko사); IDN-5005 (Indena사); 크립토피신52(Cryptophycin 52) (LY-355703으로도 알려짐); 비틸레부아미드(Vitilevuamide); 투불리신 A(Tubulysin A); 카나덴솔(Canadensol); 센타우레이딘(Centaureidin) (NSC-106969으로도 알려짐); T-138067 (Tularik사, T-67, TL-138067 및 TI-138067으로도 알려짐); COBRA-1 (Parker Hughes Institute, DDE-261 및 WHI-261으로도 알려짐); H10 (Kansas State University); H16 (Kansas State University); 온코시딘 A1(Oncocidin A1) (BT0-956 및 DIME); DDE-313 (Parker Hughes Institute); SPA-2 (Parker Hughes Institute); SPA-1 (Parker Hughes Institute, SPIKET-P로도 알려짐); 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, MF-569으로도 알려짐); 나코신(Narcosine) (NSC-5366으로도 알려짐); 나스카핀(Nascapine), D-24851 (Asta Medica사), A-105972 (Abbott사); 헤미아스텔린(Hemiasterlin); 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, MF-191로도 알려짐); TMPN (Arizona State University); 바나도센 아세틸아세토네이트(Vanadocene acetylacetone); T-138026 (Tularik사); 몬사트롤(Monsatrol); 이나노신(Inanocine) (NSC-698666으로도 알려짐); 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine); A-204197 (Abbott사); T-607 (Tularik사, T-900607으로도 알려짐); RPR-115781 (Aventis사); 엘루테로빈(Eleutherobins) (데스메틸엘루테로빈(desmethylletherobin), 데스아세틸엘루테로빈(Desaetyleletherobin), 이소엘루테로빈 Isoeletherobin A), 및 Z-엘루테로빈(Z-Eleutherobin)); 할리콘드린 B(Halichondrin B); D-64131 (Asta Medica사); D-68144 (Asta Medica사); 디아조아미드 A(Diazonamide A); A 293620 (Abbott사); NPI-2350 (Nereus사); TUB-245 (Aventis사); A-259754 (Abbott사); 디오조스타틴(Diozostatin); (-)-페닐라히스틴((-)-phenylahistin) (NSCL-96F037로도 알려짐); D-68838 (Asta Medica사); D-68836 (Asta Medica사); 미오세버린 B(Myoseverin B); D-43411 (Zentaris사, D-81862으로도 알려짐); A 289099 (Abbott사); A-318315 (Abbott사); HTI-286 (SPA-110, 트리플루오로아세테이트산염으로도 알려짐) (Wyeth사); D-82317 (Zentaris사); D-82318 (Zentaris사); SC-12983 (NCI사); 레스베라스타틴 포스페이트 소듐(Resverastatin phosphate sodium); BPR-0Y-007 (National Health Research Institutes); SSR-250411 (Sanofi); 콤브레타스타틴 A4(Combretastatin A4); 및 이의 유사체 및 유도체.

[0162] "Taxol®"

"로도 알려진 파클리탁셀은 미세소관 형성을 안정화 또는 증가시키는 항암약물로 잘알려져 있다. 파클리탁셀의 구조가 도 1에 나타나있다. Taxotere®"

를 포함한 많은 파클리탁셀의 유사체가 알려져 있으며, 이의 구조가 도 2에 나타나 있다. 도세탁솔(Docetaxol) 또한 Taxotere®

로도 알려져 있다. 그 외의 파클리탁셀 유사체가 도 3-23에 나타나있다. 이들 화합물들은 공통의 구조적 특징으로서 기본 탁산(taxane) 골격을 가지며, 미세소관의 안정화에 기인하는 G2-M기에서의 세포를 억제하는 능력을 갖는 것으로 알려져 있다. 따라서, 도 3-23으로부터, 다양한 치환체가 생물학적 활성에 역행함이 없이 탁산 골격을 장식할 수 있음이 명백하다. 또한 파클리탁셀 유사체의 0, 1 또는 양쪽 모두의 시클로헥산 고리는 표시된 위치에 이중결합을 가질 수 있음이 명백하다. 명확하게 하기 위해, 기본 탁산 골격은 하기 구조식 (VI)에 나타낸다:



[0163]

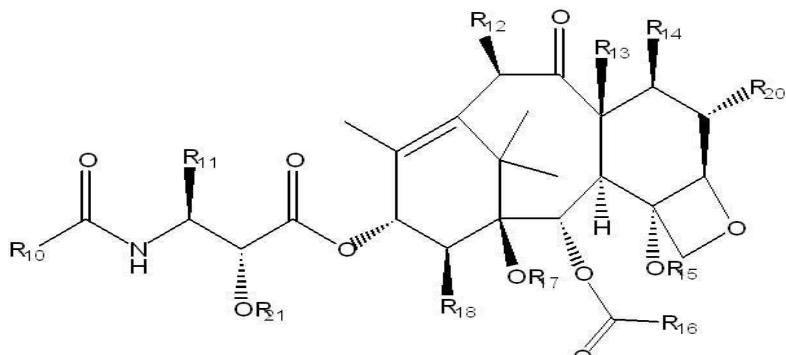
(VI).

[0164]

구조식 (VI)로 표시되는 상기 탁산 골격에서 시클로헥산 고리로부터 이중결합은 제외되었다. 하기 구조식 (VII) 및 (VIII), 및 도 3-23에 나타난 바와 같이, 기본 탁산 골격은 하나 또는 양쪽 모두의 시클로헥산 고리에 0 또는 1의 이중결합을 포함할 수 있다. 파클리탁셀 유하체 가운데 구조적 변화가 통상적으로 발생하는 자리를 표시하기 위해 구조식 (VI)로부터 다수의 원자들이 생략되었다. 예를 들면, 탁산 골격 상에 단순히 산소원자를 치환하는 것은 히드록실, 아실, 알콕시 또는 그 외 다른 산소를 갖는 치환체가 상기 자리에서 통상적으로 발견되는 것을 표시한다. 탁산 골격 상에 이들 및 그 외 다른 치환은 미세소관 형성을 안정화 및 증가시키는 능력을 상실함이 없이 이루어질 수 있다. 따라서, 본 명세서에서 용어 "파클리탁셀 유사체(analog)"는 기본 탁산 골격을 가지며, 미세소관 형성을 증진시키는 화합물을 의미하는 것으로 정의된다. 파클리탁셀 유사체는 일부 환자에게 과민반응을 유발하는 크레모포어(Cremophor)를 포함하는 약물을 전달할 필요를 제거하고, 주입시간을 향상시키기 위한 나노입자 콜로이드 조성물로서 제형화될 수 있다. 나노입자 콜로이드 조성물로서 제형되는 파클리탁셀 유사체의 예는 식염수에서 재구성된 단백질-안정화된 파클리탁셀의 나노입자 콜로이드 조성물 아브락산(Abraxane)이다.

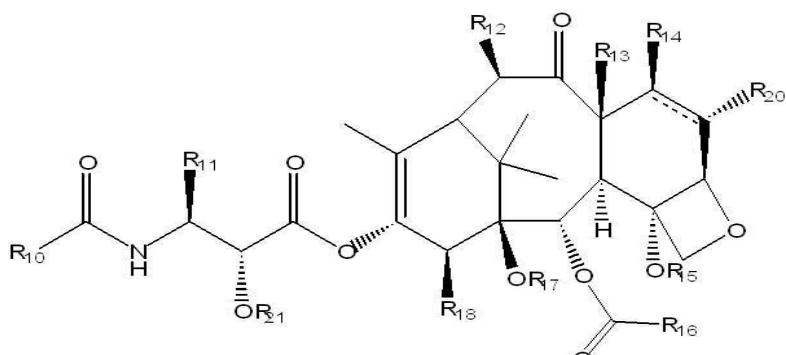
[0166]

일반적으로, 본 명세서에서 사용되는 상기 파클리탁셀 유사체는 구조식 (VII) 또는 (VIII)으로 표시된다:



[0167]

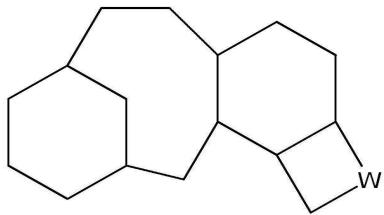
(VII).



[0169]

(VIII).

- [0171] R_{10} 은 저급 알킬기, 치환된 저급 알킬기, 페닐기, 치환된 페닐기, $-SR_{19}$, $-NHR_{19}$ 또는 $-OR_{19}$ 이다.
- [0172] R_{11} 은 저급 알킬기, 치환된 저급알킬기, 아릴기 또는 치환된 아릴기이다.
- [0173] R_{12} 는 $-H$, $-OH$, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 저급알콕시, 치환된 저급알콕시, $-O-C(0)-(저급알킬)$, $-O-C(0)-(치환된 저급알킬)$, $-O-CH_2-O-(저급알킬)$ $-S-CH_2-O-(저급알킬)$ 이다.
- [0174] R_{13} 는 $-H$, $-CH_3$, 또는 R_{14} 과 함께 $-CH_2-$ 이다.
- [0175] R_{14} 은 $-H$, $-OH$, 저급알콕시, $-O-C(0)-(저급알킬)$, 치환된 저급알콕시, $-O-C(0)-(치환된 저급알킬)$, $-O-CH_2-O-P(O)(OH)_2$, $-O-CH_2-O-(저급알킬)$, $-O-CH_2-S-(저급알킬)$ 또는 R_{20} 과 함께 이중결합이다.
- [0176] R_{15} 는 $-H$, 저급아실, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 알콕시메틸, 알킬티오메틸, $-OC(0)-O-(저급알킬)$, $-OC(0)-O(치환된 저급알킬)$, $-OC(0)-NH(저급알킬)$ 또는 $-OC(0)-NH(치환된 저급알킬)$ 이다.
- [0177] R_{16} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다.
- [0178] R_{17} 은 $-H$, 저급 아실, 치환된 저급 아실, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, (저급 알콕시)메틸 또는 (저급 알킬)티오메틸이다.
- [0179] R_{18} 은 $-H$, $-CH_3$ 또는 R_{17} 과 함께 및 R_{17} 및 R_{18} 이 결합된 탄소원자와 함께, 5 또는 6 원자 비방향성 헤테로사이클 고리이다.
- [0180] R_{19} 는 저급 알킬기, 치환된 저급 알킬기, 페닐기, 치환된 페닐기이다.
- [0181] R_{20} 은 $-H$ 또는 할로겐이다.
- [0182] R_{21} 은 $-H$, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 저급 아실 또는 치환된 저급 아실이다.
- [0183] 바람직하게는, 구조식 (VII) 및 (VIII)의 변수들은 다음과 같이 정의된다: R_{10} 은 페닐, *tert*-부록시, $-S-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-S-CH(CH_3)_3$, $-S-(CH_2)_3CH_3$, $-O-CH(CH_3)_3$, $-NH-CH(CH_3)_3$, $-CH=C(CH_3)_2$ 또는 파라-클로로페닐; R_{11} 은 페닐, $(CH_3)_2CHCH_2-$, 2-퓨라닐, 시클로프로필 또는 파라-톨루일; R_{12} 는 $-H$, $-OH$, CH_3CO- 또는 $-(CH_2)_2-N-$ 모폴리노; R_{13} 은 메틸, 또는 R_{13} 및 R_{14} 는 함께 $-CH_2-$ 이고;
- [0184] R_{14} 는 $-H$, $-CH_2SCH_3$ 또는 $-CH_2-O-P(O)(OH)_2$; R_{15} 는 CH_3CO- ;
- [0185] R_{16} 은 페닐; R_{17} 은 $-H$, 또는, R_{17} 및 R_{18} 은 함께 $-O-CO-O-$;
- [0186] R_{18} 은 $-H$; R_{20} 은 $-H$ 또는 $-F$; 및 R_{21} 은 $-H$, $-C(O)-CHBr-(CH_2)_{13}-CH_3$ 또는 $-C(O)-(CH_2)_{14}-CH_3$; $-C(O)-CH_2-CH(OH)-COOH$, $-C(O)-CH_2-O-C(O)-CH_2CH(NH_2)-CONH_2$, $-C(O)-CH_2-O-CH_2CH_2OCH_3$ 또는 $-C(O)-O-C(O)-CH_2CH_3$ 이다.
- [0187] 파클리탁셀 유사체는 또한 폴리아크릴아미드와 같은 약학적으로 허용가능한 고분자에 결합되거나 또는 매달려 있을 수 있다. 이러한 종류의 폴리머의 예가 도 24에 나타나 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "파클리탁셀 유사체"는 그와 같은 고분자를 포함한다.
- [0188] 몇몇 실시예에서, 파클리탁셀 유사체는 W 가 0, S, 또는 NR인 하기 구조식 IX로 표시되는 탁산 골격을 갖는다. 하기 구조식 (IX)으로 나타나는 탁산 골격을 갖는 파클리탁셀 유사체는 탁산 골격에 부착되는 다양한 치환체들을 가질 수 있고, 예를 들면, 도 3-23에 나타난 바와 같이 0, 1 또는 양쪽 모두의 시클로 헥산 고리에 이중결합을 가질 수 있다.



[0189]

[0190]

(IX)

[0191]

다양한 파클리탁셀 유사체 및 파클리탁셀 제형이 Hennenfent *et al.* (2006) *Annals of Oncology* 17:735-749; Gradishar (2006) *Expert Opin. Pharmacother.* 7(8):1041-53; Attard *et al.* (2006) *Pathol Biol* 54(2):72-84; Straubinger *et al.* (2005) *Methods Enzymol.* 391:97-117; Ten Tije *et al.* (2003) *Clin Pharmacokinet.* 42(7):665-85; 및 Nuijen *et al.* (2001) *Invest New Drugs.* 19(2):143-53에 개시되어 있으며, 본 명세서에서 참조문헌으로 전체 내용이 포함된다.

[0192]

1 또는 그 이상의 치료제 (예를 들면, 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 유사체)와 병용하는 협력요법(co-therapy)에 있어서, 본 명세서에서 개시되는 화합물 또는 약학적 조성물은 다른 치료제와 함께 동시에 또는 별개로 투여될 수 있다. 투여의 정확한 설명은 각각 존재하는 2개의 물질의 약동학에 의존하게 될 것이고, 약동학적으로 적절하다면, 2개의 물질을 동시에 실질적으로 투여하는 것을 포함할 수 있고, 다른 하나를 투여한 특정 시간 이내 (예를 들면, 24시간 이내)에 투여하는 것을 포함할 수 있다. 적절한 투약 계획(regimens)의 설계는 당업자에게 일상적으로 알려져 있는 것이다. 특정 실시예에서, 2개의 물질은 실질적으로 동시에, 즉, 2개의 약물을 수분 이내에 투여될 수 있고, 또는 2개의 물질을 포함하는 단일 조성물로 투여될 수 있다.

[0193]

일실시예에서, 본 발명은 Hsp70-반응성 질환 대상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 본 명세서에 개시된 화합물 또는 약학적 조성물을 유효량으로 상기 대상에게 투여하는 것을 포함한다.

[0194]

본 명세서에서 사용되는 "Hsp70"은 구성적(constitutional), 유사한(cognate), 세포특이적(cell-specific), 당조절된(glucose-regulated), 유도가능(inducible) 등과 같은 형태를 포함하는 약 70 KD의 질량을 갖는 열충격단백질 패밀리의 각각을 포함한다. 특이적 Hsp70의 예는 hsp70, hsp70hom; hsc70; Grp78/BiP; mt-hsp70/Grp75 등을 포함한다. 일반적으로, 상기 개시된 방법은 유도 Hsp70(inducible Hsp70)의 발현을 증가시킨다. 기능적으로, 상기 70-kDa HSP (HSP70) 혹은 세포질(cytoplasm), 미토콘드리아, 및 세포질세망(endoplasmic reticulum)에서의 단백질의 접힘(folding), 전송(transport), 및 회합(assembly)에 조력하는 샤페론(chaperones)의 한 그룹이다. 사람에 있어서, 상기 Hsp70혹은 일단의 매우 관련이 있는 단백질을 암호화(encoding)하는 적어도 11개의 유전자를 포함한다(예를 들면, 본 명세서에서 참조로서 전체 내용이 포함되는 Tavaria, *et al.*, *Cell Stress Chaperones*, 1996;1(1):23-28; Todryk, *et al.*, *Immunology*. 2003, 110(1): 1-9; and Georgopoulos and Welch, *Annu Rev Cell Biol.* 1993;9:601-634를 참조).

[0195]

본 명세서에서 사용되는 "Hsp-70-반응성 질환(Hsp70-responsive disorder)"은 스트레스를 받은 세포가 증가된 Hsp70 발현에 의해 치료될 수 있는 의학적 질환이다. 이러한 질환은 알츠하이머병; 헌팅تون병; 파킨슨병; 척수/연수 근위축증(spinal/bulbar muscular atrophy) (예를 들면, 캐네디병), 척수소뇌성실조증(spinocerebellar atactic disorders), 및 그 외 신경근육성위축증(neuromuscular atrophies); 가족성 근위축성 측삭경화증(familial amyotrophic lateral sclerosis); 허혈; 발작; 저체온증(hypothermia); 고열증(hyperthermia); 화상으로 인한 외상(burn trauma); 죽상동맥경화증(atherosclerosis); 방사선 노출(radiation exposure); 녹내장(glaucoma); 독소노출(toxin exposure); 기계적 손상(mechanical injury); 염증; 자가면역질병; 감염(세균성, 바이러스성, 진균성 또는 기생충성) 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는 광범위한 세포 스트레스 요인에 의해 유발될 수 있다.

[0196]

몇몇 실시예에서, 상기 Hsp-70-반응성 질환은 신경퇴행성 질환이다. 본 명세서에서 사용되는 신경퇴행성 질환은 대뇌뉴런 (cerebral neurons), 척수뉴런(spinal neourons), 및 말초뉴런(peripheral neurons) (예를 들면, 신경근육이음부(neuromuscular junctions)에서)과 같은 뉴런의 붕괴(degradation), 더욱 일반적으로는 대뇌뉴런 및 척수뉴런의 붕괴를 포함하며, 바람직한 실시예에서 대뇌뉴런을 포함한다. 신경퇴행성 질환은 알츠하이머병; 헌팅تون병; 파킨슨병; 척수/연수 근위축증 및 그 외 많은 신경근육성위축증; 및 가족성 근위축성 측삭경화증 또는 그 외 초파산화물불균등화효소(superoxide dismutase) 돌연변이와 연관된 질환을 포함할 수 있다. 신경퇴행성 질환은 또한 허혈; 발작; 온열스트레스(thermal stress); 방사선 노출; 독소노출; 감염; 상처 등에 의해 유

발되는 뉴런의 붕괴를 포함할 수 있다.

[0197] 몇몇 실시예에서, 상기 Hsp-70-반응성 질환은 알츠하이머병; 혼팅تون병; 파킨슨병; 해면상 뇌증(spongiform encephalopathies) 등과 같은 단백질 응집/오접힘(aggregation/misfolding)의 질환이다.

[0198] 다른 실시예에서, 상기 Hsp-70-반응성 질환은 신경손상을 유발 또는 유발할 수 있는 질환 또는 치료이다. 본 발명의 방법에서 사용되는 상기 화합물들은 i) 신경손상을 유발하거나 유발할 수 있는 질환으로 고통받는 대상에게 또는 ii) 신경손상을 유발하거나 유발할 수 있는 치료를 받는 대상에게 (신경을 보호하여) 신경손상을 예방 (신경손상의 발생을 억제) 또는 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 일태양에 있어서, 신경손상을 유발하거나 유발할 수 있는 치료는 방사선요법이다. 다른 태양에 있어서, 상기 치료는 화학요법이다. 일태양에 있어서, 상기 화학요법은 세포분열저해제(antimitotic agent) (예를 들면, 빙크리스틴, 비노렐빈, 파클리탁셀, 또는 파클리탁셀 유사체)를 투여하는 것을 포함한다. 일실시예에 있어서, 상기 화학요법은 파클리탁셀을 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시예에 있어서, 상기 화학요법은 플라티늄 유도체(예를 들면, 시스플라틴, 카보플라틴 또는 옥살리플라틴)를 투여하는 것을 포함한다. 일실시예에서, 본 발명의 방법에 사용되는 상기 화합물들은 신경손상을 유발하거나 유발할 수 있는 치료와 병용요법으로서 동시에 투여될 수 있다. 다른 실시예에서, 본 발명의 방법에 사용되는 상기 화합물들은 신경손상을 유발하거나 유발할 수 있는 치료 전 또는 치료 후에 투여될 수 있다. 일실시예에서, 본 발명의 방법에 사용되는 상기 화합물들은 신경손상을 유발하거나 유발할 수 있는 치료 전 또는 치료 후 30분 내지 12시간, 1시간 내지 6시간 사이에 투여될 수 있다.

[0199] 신경손상은, 방사선 치료; 화합요법, 예를 들면, 시스플래티늄(cisplatin), 카보플라틴(carboplatin), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 빙크리스틴(vincristine), 빙블라스틴(vinblastine), 비노렐빈(vinorelbine), 빈데신(vindesine), 이포스파미드(ifosfamide), 메토트렉세이트(methotrexate), 클라드리빈(cladribine), 알트레타민(altrretamine), 플루다라빈(fludarabine), 프로카바진(procarbazine), 티오텐파(thiotepa), 테니포시드(teniposide), 삼산화비소(arsenic trioxide), 알렘투주맙(alemtuzumab), 카페시타빈(capecitabine), 다카르바진(dacarbazine), 데니루킨디프티록스(denileukin diftitox), 인터페론알파(interferon alpha), 리포소말다우노루비신(liposomal daunorubicin), 트레티노인(tretinoin), 에토포시드/VP-16(etoposide/VP-16), 시타라빈(cytarabine), 헥사메틸멜라민(hexamethylmelamine), 수라민(suramin), 파클리탁셀(paclitaxel), 도세택셀(docetaxel), 쟈시티бин(gemcitabine), 탈리도미드(thalidomide), 및 볼테조닙(bortezomib); 심장 또는 혈압 약물, 예를 들면, 아미다론(amiodarone), 하이드랄라진(hydralazine), 디고신(digoxin), 및 퍼질린(perhexiline); 감염에 대항하는 약물, 예를 들면, 메트로니다졸(metronidazole), 니트로푸란토인(nitrofurantoin), 탈리도미드(thalidomide), 및 INH; 피부 상태를 치료하기 위한 약물, 예를 들면, 댐손(dapsone); 항경련제, 예를 들면, 페니토인(phenytoin); 항알콜 약물, 예를 들면, 디술피람(disulfiram); HIV 약물, 예를 들면, 지도부딘(zidovudine), 디다논신(didanosine), 스타부딘(stavudine), 잘시타빈(zalcitabine), 리토나비르(ritonavir), d4T, ddC, ddI, 및 암프레나비르(amprenavir); 콜레스테롤 약물, 예를 들면, 로바스타틴(lovastatin), 프라바스타틴(pravastatin), 인다파미드(indapamid), 심바스타틴(simvastatin), 플루바스타틴(fluvastatin), 아토르바스타틴(atorvastatin), 세리바스타틴(cerivastatin), 및 쟈피브로질(gemfibrozil); 항류마티스제(antirheumatics), 예를 들면, 클로로퀸(chloroquine), 콜히친(cholchicine), 유기금(organic gold), 및 페니실라민(penicillamine); 아산화질소; 리튬; 및 에르고트(ergots)를 포함하나, 이에 제한되지 않는 다수의 치료제에 의해 유발될 수 있다.

[0200] 몇몇 실시예에서, Hsp70-반응성 질환은 허혈이다. 허혈은, 산소 결핍, 글루코스 결핍, 재판류에 대한 산화적스트레스(oxidative stress), 및/또는 글루타메이트 독성(glutamate toxicity) 등을 포함하는 다수의 경로를 통하여 조직을 손상시킬 수 있다. 허혈은 내인성 질환(예를 들어, 뇌출중, 심장마비 등), 우발적인 기계적 손상, 외과적 손상(예를 들어, 이식된 장기에 대한 재판류 스트레스) 등으로부터 발생될 수 있다. 대안적으로, 허혈에 의하여 손상될 수 있는 조직은 뉴런, 심장근, 간 조직, 골격근, 신장 조직, 폐 조직, 췌장 조직 등을 포함한다. 바람직한 실시예에서, Hsp70-반응성 질환은 대뇌의 또는 척수의 허혈이다. 다른 바람직한 실시예에서, 상기 Hsp70-반응성 질환은 심장의 허혈(cardiac ischemia)이다.

[0201] 다양한 실시예에서, 상기 Hsp70-반응성 질환은 발작, 예를 들면, 간질 발작(epileptic seizure), 상해-유도된 발작(injury-induced seizure), 화학적으로 유도된 발작(chemically-induced seizure) 등이다.

[0202] 몇몇 실시예에서, 상기 Hsp70-반응성 질환은 열적 스트레스에 기인한다. 열적 스트레스는 고열증(예를 들면, 열병(fever), 열사병(heat stroke), 화상(burns) 등)과 저체온증을 포함한다. 바람직한 실시예에서 상기 질환은 고열증이다. 다른 바람직한 실시예에서, 상기 Hsp70-반응성 질환은 화상으로 인한 외상이다.

- [0203] 바람직한 실시예에서, 상기 Hsp70-반응성 질환은 동맥경화증이다.
- [0204] 다양한 실시예에서, 상기 Hsp70-반응성 질환은 방사선 손상, 예를 들면, 가시광선, 자외선, 마이크로파, 우주선(cosmic rays), 알파 방사선, 베타 방사선, 감마 방사선, X-선 등에 기인한다. 예를 들면, 상기 손상은 방사선 요법에 의하여 암을 치료받는 대상에 있어서 비-암성 조직에 대한 방사선 손상일 수 있다. 바람직한 실시예에서, 상기 Hsp70-반응성 질환은 가시광 또는 자외선으로부터의 방사선 손상이다.
- [0205] 다양한 실시예에서, 상기 Hsp70-반응성 질환은 기계적 손상, 예를 들면, 외과 수술, 사고, 특정 질병 상태(예컨대, 녹내장에서의 압력 손상) 등으로 인한 외상이다. 바람직한 실시예에서, 상기 Hsp70-반응성 질환은 대뇌의 또는 척수의 외상이다. 다른 바람직한 실시예에서, 상기 Hsp70-반응성 질환은 녹내장(망막 신경절(retinal ganglions)에 압력 손상을 유발하는)이다.
- [0206] 다양한 실시예에서, 상기 Hsp70-반응성 질환은 독성에의 노출이다. 바람직한 실시예에서, 상기 Hsp70-반응성 질환은 메타페타민(methamphetamine); 항레트로바이러스성HIV 치료제(예를 들면, 뉴클레오시드 역전사효소 억제제); 중금속(예를 들면, 수은, 납, 비소, 카드뮴, 그의 화합물들 등), 아미노산 유사체, 화학적 산화제, 에탄올, 글루타메이트, 대사 억제제, 항생물질 등으로부터 선택된 신경독소에 대한 노출이다.
- [0207] 본 발명은 또한 자연 살해 세포-반응성 질환(natural killer cell-responsive disorders) 대상을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 대상에게 본 명세서에 개시된 화합물 또는 약학적 조성물을 유효량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0208] 본 발명의 특정 화합물은 또한 자연 살해(Natural Killer, NK) 세포 활성을 증가시킨다. 본 명세서에서 사용된 "NK 세포-반응성 질환"은 NK 세포 활성의 증가에 의하여 개선되는 의학적 상태이다. 예를 들면, NK 세포-반응성 질환을 가진 대상은 감염 또는 감염의 가능성 때문에 면역 시스템 증대가 요구될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 그와 같은 대상은 감염이 될 수 있고(또는 예를 들면, 병원에서와 같은 병원체가 존재하는 감염성의 환경에 노출되어), 그 증상은 본 명세서에 개시된 방법에 의하여 완화시킬 수 있다. 예를 들면, 치료가 필요한 대상은 NK 세포를 활성시키는 개시된 방법으로 치료될 수 있는 감염(세균, 바이러스, 진균, 또는 기생충(원충성(protozoal))을 포함할 수 있다.
- [0209] 몇몇 실시예에서, NK 세포-반응성 질환을 갖는 대상은 면역 결핍증을 갖는다. 예를 들어, 감염에 대하여 불완전한, 손상된, 또는 그렇지 않다면 저항력이 저하된 방어체계(compromised defenses)를 갖거나, 또는 감염 환경에 영향받기 쉬운, 기타등등의 대상은 예방 치료가 필요하거나 그로부터 도움을 받을 수 있다. 예를 들면, 대상은 병원체가 존재하는 감염 환경, 예를 들면 병원에 있을 수 있고; 개방 상처(open wound) 또는 화상 상처를 가질 수 있고; 선천적 또는 후천적 면역 결핍(예를 들어, 중증 통합 면역결핍증 또는 "버블 보이(bubble boy)" 증상, 가변성 면역결핍증, 후천성 면역 결핍증 등)을 가질 수 있고; 물리적 조건, 나이, 독소 노출, 약효(예를 들면, 이식 수용자에서의 면역 억제제) 또는 부작용(예컨대 항암제에 의한); 등으로 인하여 부진한 면역 시스템을 가질 수 있다.
- [0210] 몇몇 실시예에서, 만성 피로 증후군(만성 피로 면역 기능 장애 증후군) 또는 앱스테인-바 바이러스 감염(Epstein-Barr virus infection), 바이러스성 질환 후 피로 증후군(post viral fatigue syndrome), 이식 후 증후군(post-transplantation syndrome) (특히, 동종 이식(allogeneic transplants)) 또는 숙주-이식편 질환(host-graft disease), 항암제 또는 산화질소 합성 효소 저해제(nitric oxide synthase inhibitors)와 같은 약물에의 노출, 자연 노화, 및 중증 통합 면역 결핍증과 같은 다양한 면역 결핍 상태, 가변성 면역결핍증 등과 같은 질환에서, 감소되거나 부족한 NK 세포 활성을 가진 대상의 NK 세포 활성을 증가시킬 수 있다.
- [0211] 몇몇 실시예에서, NK 세포-반응성 질환을 가지는 대상은 균혈증(bacteremia)을 위한 치료가 필요하다. 균혈증은 혈류내의 박테리아 감염 질환이다. 패혈증성 쇼크(Septic shock)는 전신 염증을 동반하는 심한 국소 감염 또는 균혈증 감염, 다시 말하면, 수액 요법(fluid therapy)으로는 치료하기 어려운 수술 중 저관류(hypoperfusion) 및 저혈압을 가지는 패혈증을 포함한다. 패혈증, 또는 전신 염증 반응 증후군은, 급성 염증을 일으킬 수 있는 감염, 췌장염, 화상, 외상과 같은 다양한 중증 상태를 포함한다. 패혈증 쇼크는 일반적으로 그램-음성 생물(gram-negative organisms), 포도상구균(staphylococci), 또는 수막염구균(meningococci)에 의한 감염과 관련이 있다. 패혈증 쇼크는 급성 순환 부전(acute circulatory failure), 일반적으로는 저혈압, 및 다발성 장기 부전(multiorgan failure)으로 특징지워질 수 있다.
- [0212] 일시적 균혈증(Transient bacteremia)은 수술 또는 외상의 상처에 의하여 유발될 수 있다. 그램-음성 균혈증은 간헐적이며 면역체계가 약해졌을 때 발생하는데, 그것은 건강한 사람에게는 영향을 주지 않을 수는 있지만, 화

학 요법 후, 약화되고 잠재적인 질병을 가지는 면역이 약화된 환자에게서, 그리고 영양 부족의 환경에서 매우 중요할 수 있다. 감염은 일반적으로 폐에서, 비뇨생식기(genitouritory, GU) 또는 위장(gastrointestinal, GI)관에서, 또는 육창(decubitus ulcer) 환자의 피부와 같은 연조직에서, 위험한 상태의 환자의 구강 케양, 및 심장 판막성 심장 질환, 인공심장판막(prosthetic heart valves), 또는 기타 이식 장기를 갖는 환자에게서 일어날 수 있다.

[0213] 일반적으로, 그램-음성 균혈증은 만성적으로 아프고 면역약화된 환자에게서 나타난다. 또한 그러한 환자에게서, 호기성 간균, 협기성 생물, 및 진균류에 의하여 혈류 감염이 발생할 수 있다. 박테로이드(bacteroides)는, 특히 여성에게서, 복부 및 골반의 감염성 문제들을 일으킬 수 있다. 일시적 또는 지속된 균혈증은 일반적으로, 심낭(pericardium) 또는 더 큰 관절과 같은, 뇌막강 또는 장액강의 전이성 감염을 일으킬 수 있다. 엔테로코커스(enterococcus), 스타필로코커스(staphylococcus), 또는 진균류는 내막염(endocarditis)을 일으키나, 그램-음성 균혈증에서는 드물다. 스타필로코커스성 균혈증은 IV 약물 사용자에게는 일반적이고, 그램-양성 박테리아성 내막염의 전형적인 원인이 될 수 있다.

[0214] 전신성 진균 감염의 발생은, 특히 인간에 있어서, 부분적으로는 중장년층, AIDS 환자, 화학 요법을 경험한 환자, 화상 환자, 당뇨병 케토산증(diabetic ketoacidosis) 환자, 및 면역억제성 약물에 대한 이식 환자와 같이 면역반응이 제대로 발휘되지 않는 면역 시스템을 갖는 환자의 수의 증가로 인하여, 상당히 증가하였다. 한 연구는 입원 중에 얻은 감염으로 인한 사망률의 약 40%가 진균증(mycoses)으로 인한 것임을 밝혔다; Sternberg et. al, Science, Vol. 266, (1994), pp.1632-1634 참조, 그 전체 내용이 참조로서 본 명세서에 포함되어 있다.

[0215] 다양한 실시예에서, NK 세포-반응성 질환 환자는 병원성 피부사상균(pathogenic dermatophyte), 병원성 섬유상 사상균(pathogenic filamentous fungus), 및/또는 예로써 이스트와 같은 병원성 비-섬유상 사상균(pathogenic non-filamentous fungus) 등과 같은 진균의 감염을 치료할 필요가 있을 수 있다. 병원성 피부사상균은, 예컨대, 트리코피톤(Trichophyton), 백선증(Tinea), 마이크로스포룸(Microsporum), 에피데르모피톤(Epidermophyton) 등의 속을 포함할 수 있다. 병원성 섬유상 사상균은, 예컨대, 아스페르길러스(Aspergillus), 히스토플라스마(Histoplasma), 크립토코커스(Cryptococcus), 마이크로스포룸(Microsporum) 등과 같은 속을 포함할 수 있다. 이스트와 같은 병원성 비섬유상 사상균은, 예를 들어, 칸디다(Candida), 말라세지아(Malassezia), 트라이코스포론(Trichosporon), 로도토룰라(Rhodotorula), 토룰롭시스(Torulopsis), 블라스토마이세스(Blastomyces), 파라콕시디오이데스(Paracoccidioides), 콕시디오이데스(Coccidioides) 등의 속을 포함할 수 있다. 다양한 실시예에서, 대상은 아스페르길러스(Aspergillus)속 또는 트리코피톤(Trichophyton)속에 의한 진균 감염을 치료받을 수 있다. 트리코피톤의 종은, 예컨대, 트리코피톤 멘타그로파이트(*Trichophyton mentagrophytes*), 트리코피톤 루브룸(*Trichophyton rubrum*), 트리코피톤 쉬오엔레이니(*Trichophyton schoenleinii*), 트리코피톤 톤슈란스(*Trichophyton tonsurans*), 트리코파이톤 베루코섬(*Trichophyton verrucosum*), 및 트리코피톤 비올라세움(*Trichophyton violaceum*)을 포함할 수 있다. 아스페르길러스의 종은, 예컨대 아스페르길러스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*), 아스페르길러스 플레버스(*Aspergillus flavus*), 아스페르길러스 나이거(*Aspergillus niger*), 아스페르길러스 암스테로다미(*Aspergillus amstelodami*), 아스페르길러스 칸디다스(*Aspergillus candidus*), 아스페르길러스 카르네우스(*Aspergillus carneus*), 아스페르길러스 니둘란스(*Aspergillus nidulans*), 아스페르길러스 오리재(*A. oryzae*), 아스페르길러스 레스트릭투스(*Aspergillus restrictus*), 아스페르길러스 시도위(*Aspergillus sydowi*), 아스페르길러스 테리우스(*Aspergillus terreus*), 아스페르길러스 우스투스(*Aspergillus ustus*), 아스페르길러스 베시컬러(*Aspergillus versicolor*), 아스페르길러스 카에시엘루스(*Aspergillus caesiellus*), 아스페르길러스 클라바투스(*Aspergillus clavatus*), 아스페르길러스 아베나세우스(*Aspergillus avenaceus*), 및 아스페르길러스 디플렉투스(*Aspergillus deflectus*)를 포함할 수 있다. 몇몇 실시예에서, 대상은 병원성 피부사상균, 예를 들어, 트리코피톤(예, 트리코피톤 루브룸), 백선증, 마이크로스포룸, 또는 에피데르모피톤; 또는 크립토코커스(예, 크립토코커스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*)), 칸디다(예, 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)), 파라콕시디오이데스(예, 파라콕시디오이데스 브라실리엔시스(*Paracoccidioides brasiliensis*)), 또는 콕시디오이데스 이미티스(*Coccidioides immitis*))에 의한 진균 감염을 치료받을 수 있다. 특별한 실시예에서, 대상은 트리코피톤 루브룸, 크립토코커스 네오포르만스, 칸디다 알비칸스, 파라콕시디오이데스 브라실리엔시스, 또는 콕시디오이데스 이미티스에 의한 진균 감염을 치료받을 수 있다.

[0216] 따라서, 다양한 실시예에서, 대상은 트리코피톤, 백선종, 마이크로스포룸, 에피데르모피톤, 아스페르길러스, 히스토플라스마(Histoplasma), 크립토코커스, 마이크로스포룸, 칸디다, 말라세지아(Malassezia), 트리코스포론(Trichosporon), 로도토룰라(Rhodotorula), 토룰롭시스(Torulopsis), 블라스토마이세스(Blastomyces), 파라콕

시디오이데스(Paracoccidioides), 및 콕시디오이데스의 속으로부터 선택된 진균에 의하여 감염될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 대상은 트리코피톤, 백선증, 마이크로스포روم, 에피데르모피톤; 크립토코커스, 칸디다, 파라콕시디오이데스, 및 콕시디오이데스의 속으로부터 선택된 진균에 의하여 감염될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 대상은 트리코피톤 루브룸(*Trichophyton rubrum*), 크립토코커스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 파라콕시디오이데스 브라실리엔시스(*Paracoccidioides brasiliensis*), 및 콕시디오이데스 이미티스(*Coccidioides immitis*)로부터 선택된 진균에 의하여 감염될 수 있다.

[0217]

다양한 실시예에서, NK 세포-반응성 질환 환자는, 예를 들어, 알로크로마티움(*Allochromatium*), 아시네토박터(*Acinetobacter*), 간균(*Bacillus*), 캄필로박터(*Campylobacter*), 클라미디아(*Chlamydia*), 클라미도필라(*Chlamydophila*), 클로스트리듐(*Clostridium*), 시트로박터(*Citrobacter*), 에스케리키아(*Escherichia*), 엔테로박터(*Enterobacter*), 엔테로코커스(*Enterococcus*), 프란시셀라(*Francisella*), 헤모필루스(*Haemophilus*), 헬리코박터(*Helicobacter*), 클렙시엘라(*Klebsiella*), 리스테리아(*Listeria*), 모렉셀라(*Moraxella*), 마이코박테리움(*Mycobacterium*), 마이크로코커스(*Micrococcus*), 나이세리아(*Neisseria*), 프로테우스(*Proteus*), 슈도모나스(*Pseudomonas*), 살모넬라(*Salmonella*), 세라티아(*Serratia*), 쇠겔라(*Shigella*), 스테노트로포모나스(*Stenotrophomonas*), 스타필로코커스(*Staphylococcus*), 스트렙토코커스(*Streptococcus*), 시네코코커스(*Synechococcus*), 비브로(*Vibrio*), 및 예르시나(*Yersina*)에서 선택된 속의 박테리아; 또는 펩토스트렙토코키(*Peptostreptococci*), 포필로모나스(*Porphyromonas*), 악티노마이세스(*Actinomycetes*), 클로스트리듐(*Clostridium*), 박테로이데스(*Bacteroides*), 프레보텔라(*Prevotella*), 언에어로바이오스파리辱(*Anaerobiospirillum*), 퓨조박테리움(*Fusobacterium*), 및 빌로필라(*Bilophila*)에서 선택된 박테리아 속에 의하여 발생된 박테리아 감염을 치료할 필요가 있을 수 있다. 몇몇 실시예에서, NK 세포-반응성 질환을 갖는 대상은 알로크로마티움 비노슘(*Allochromatium vinosum*), 아시네토박터 바우마니(*Acinetobacter baumanii*), 바실러스 안트라시스(*Bacillus anthracis*), 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 클라미디아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*), 클라미디아 뉴모니아(*Chlamydia pneumoniae*), 클로스트리듐 종(*Clostridium spp.*), 시트로박터 종(*Citrobacter spp.*), 에스케리아 콜리(*Escherichia coli*), 엔터로박터 종(*Enterobacter spp.*), 엔터로코커스 패칼리스(*Enterococcus faecalis*), 엔터로코커스 파에시움(*Enterococcus faecium*), 프란시셀라 투라렌시스(*Francisella tularensis*), 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*), 헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*), 클렙시엘라 종(*Klebsiella spp.*), 리스테리아 모노사이트제네스(*Listeria monocytogenes*), 모락셀라 카타르할리스(*Moraxella catarrhalis*), 미코박테리움 투베르콜로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 나이세리아 메닌기티디스(*Neisseria meningitidis*), 나이세리아 고노르해(*Neisseria gonorrhoeae*), 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*), 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*), 슈도모나스 애루지노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 살모넬라 종(*Salmonella spp.*), 세라티아 종(*Serratia spp.*), 쇠겔라 종(*Shigella spp.*), 스테노트로포모나스 말토필라(*Stenotrophomonas maltophilia*), 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스타필로코커스 에피더미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 스트렙토코커스 뉴모니에(*Streptococcus pneumoniae*), 스트렙토코커스 파이오제네스(*Streptococcus pyogenes*), 스트렙토코커스 아갈락티아(*Streptococcus agalactiae*), 예르시나 페스티스(*Yersina pestis*), 및 예르시나 엔터로코리티가(*Yersina enterocolitica*), 기타등등; 또는 펩토스트렙토코키 아사카를리티쿠스(*Peptostreptococci asaccharolyticus*), 펩토스트렙토코키 마그누스(*Peptostreptococci magnus*), 펩토스트렙토코키 마이크로스(*Peptostreptococci micros*), 펩토스트렙토코키 프레보티(*Peptostreptococci prevotii*), 포르피로모나스 아사카를리티카(*Porphyromonas asaccharolytica*), 포르피로모나스 카노리스(*Porphyromonas canoris*), 포르피로모나스 긴기발리스(*Porphyromonas gingivalis*), 포르피로모나스 마카캐(*Porphyromonas macaccae*), 악티노마이세스 이스라엘리(*Actinomyces israelii*), 악티노마이세스 오돈톨리티쿠스(*Actinomyces odontolyticus*), 악티노마이세스 이노쿰(*Clostridium innocuum*), 로스크리듐 클로스트리디오포르메(*Clostridium clostridioforme*), 클로스크리듐 디피실래(*Clostridium difficile*), 박테로이드 텍툼(*Bacteroides tectum*), 박테로이드 우레올리티쿠스(*Bacteroides ureolyticus*), 박테로이드 그라실리스(캄필로박터 그라실리스)(*Bacteroides gracilis*(*Campylobacter gracilis*)), 프레보텔라 인터메디아(*Prevotella intermedia*), 프레보텔라 헤파리놀리티카(*Prevotella heparinolytica*), 프레보텔라 오리스-부카(*Prevotella oris-buccae*), 프레보텔라 비비아(*Prevotella bivia*), 프레보텔라 멜라니노제니아(*Prevotella melaninogenica*), 푸소박테리움 마니포르메(*Fusobacterium naviforme*), 푸소박테리움 네크로포룸(*Fusobacterium necrophorum*), 푸소박테리움 바리움(*Fusobacterium varium*), 푸소박테리움 울세란스(*Fusobacterium ulcerans*), 푸소박테리움 루시(*Fusobacterium russii*), 빌로필라 와드스워스티아(*Bilophila wadsworthia*), 헤모필루스 두크레이(*Haemophilus ducreyi*); 칼림마토박테리움 그라눌로마티스(*Calymmatobacterium granulomatis*) 등으로 인한 박테리아 감염을 치료받을 필요가

있을 수 있다.

[0218] 본 발명의 화합물 또는 약학적 조성물은 세포내 감염을 가지는 대상을 치료하는데 특별히 유용할 수 있다고 여겨진다. NK 세포는 세포내 감염에 대하여 특별히 효과적이라고 종래의 기술에서 일반적으로 여겨진다. 세포내 감염은 감염 병원체의 일부가 대상의 세포 내에 존재하는 것이다.

[0219] 예를 들어, 세포내 감염은 다음으로부터 선택되는 하나 이상의 박테리아에 의하여 생길 수 있다: 예를리키아(예, 예를리키아 센네트(*Ehrlichia sennetsu*), 예를리키아 카니스(*Ehrlichia canis*), 예를리키아 차펜시스(*Ehrlichia chaffeensis*), 예를리키아 파고사이토필라(*Ehrlichia phagocytophilia*) 등과 같이 림파구 및 호중성 백혈구(neutrophil) 내에 작은 원형질 봉입체로서 나타날 수 있는 절대 세포내 박테리아(obligate, intracellular bacteria)); 리스테리아(예, 리스테리아 모노사이토제네스(*Listeria monocytogenes*)); 레지오넬라(예, 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*)); 리케챠(예, 리케챠 프로와제키(*Rickettsiae prowazekii*), 리케챠 타이피(*Rickettsiae typhi*)(리케챠 모오세리(*Rickettsiae mooseri*)), 리케챠 리케치(*Rickettsiae rickettsii*), 리케챠 츠츠가무시(*Rickettsiae tsutsugamushi*), 리케챠 시비리카(*Rickettsiae sibirica*); 리케챠 아우스트랄리스(*Rickettsiae australis*); 리케챠 코노리(*Rickettsiae conorii*); 리케챠 아카리(*Rickettsiae akari*); 리케챠 부르네티(*Rickettsiae burnetii*)); 클라미디아(예, 클라미디아 프시타시(*Chlamydia psittaci*); 클라미디아 뉴모니아(*Chlamydia pneumoniae*); 클라미디아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*) 등); 마이코박테리움(마이코박테리움 투버콜로시스(*Mycobacterium tuberculosis*); 마이코박테리움 마리눔(*Mycobacterium marinum*); 마이코박테리움 알비움 복합체(*Mycobacterium Avium Complex*); 마이코박테리움 보비스(*Mycobacterium bovis*); 마이코박테리움 스크로풀라시움(*Mycobacterium scrofulaceum*); 마이코박테리움 울세란스(*Mycobacterium ulcerans*); 마이코박테리움 레프래(*Mycobacterium leprae*)(레프로시(*Leprosy*), 한센 바실러스(*Hansen's Bacillus*)); 브루셀라(예, 브루셀라 멜리텐시스(*Brucella melitensis*); 브루셀라 아보르투스(*Brucella abortus*); 브루셀라 수이스(*Brucella suis*); 브루셀라 카니스(*Brucella canis*)); 콕시엘라 속(*genus Coxiella*)(예, 콕시엘라 부르네티(*Coxiella burnetii*)); 등등. 따라서, 몇몇 실시예에서, 대상은 예를리키아; 리스테리아; 레지오넬라; 리케챠; 클라미디아; 마이코박테리움; 브루셀라; 및 콕시엘라의 속으로부터 선택된 박테리아에 의하여 세포내 박테리아에 감염될 수 있다.

[0220] 다양한 실시예에서, NK 세포-반응 질환을 가지는 대상은 하나 이상의 상부 기도(upper respiratory tract) 박테리아에 의한 박테리아 감염을 치료할 필요가 있을 수 있다. 상부 기도 박테리아의 예들은 레지오넬라, 슈도모나스, 기타등등과 같은 속에 속하는 것을 포함한다. 몇몇 실시예에서, 박테리아는 슈도모나스 애루지노사(*Pseudomonas aeruginosa*)일 수 있다. 특별한 실시예에서, 박테리아는 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*)(예로써, 혈청군 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 등을 포함하는), 레지오넬라 듀모프리(*Legionella dumofflii*), 레지오넬라 롱비아체(*Legionella longbeacheae*), 레지오넬라 미크다데이(*Legionella micdadei*), 레지오넬라 오아크리드젠혼스(*Legionella oakridgensis*), 레지오넬라 필레이(*Legionella feelei*), 레지오넬라 아나사(*Legionella anisa*), 레지오넬라 사인텔렌시(*Legionella sainthelensi*), 레지오넬라 보제마니(*Legionella bozemani*), 레지오넬라 고르마니(*Legionella gormanii*), 레지오넬라 와드스워티(*Legionella wadsworthii*), 레지오넬라 조르다니스(*Legionella jordanis*), 또는 레지오넬라 고르마니(*Legionella gormanii*)일 수 있다.

[0221] 몇몇 실시예에서, NK 세포-반응성 질환을 가지는 대상은 대상 내의 만성 기관지염의 급성 박테리아성 악화(acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis, ABECB)를 일으키는 것에 의한 박테리아 감염을 치료할 필요가 있을 수 있다. 전형적으로, ABECB는 스트렙토코커스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*), 해모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*), 해모필루스 파라인플루엔자(*Haemophilus parainfluenzae*), 또는 모락셀라 카타랄리스(*Moraxella catarrhalis*)에 의하여 생길 수 있다.

[0222] 몇몇 실시예에서, NK 세포-반응성 질환을 가지는 대상은 대상 내에 급성의 공동체성 폐렴(community acquired pneumonia, CAP)을 일으키는 것에 의한 박테리아 감염을 치료할 필요가 있을 수 있다. 전형적으로, CAP는 스트렙토코커스 뉴모니아, 해모필루스 인플루엔자, 모락셀라 카타랄리스, 마이코플라즈마 뉴모니아(*Mycoplasma pneumoniae*), 클라미디아 뉴모니아(*Chlamydia pneumoniae*), 또는 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*)에 의하여 생길 수 있다. 바람직한 실시예에서, CAP는 예전대 스트렙토코커스 뉴모니아의 다재 내성주인 약물 내성 박테리아에 의하여 생길 수 있다.

[0223] 다양한 실시예에서, NK 세포-반응성 질환을 갖는 대상은 스트렙토코커스 뉴모니아, 해모필루스 인플루엔자, 해모필루스 파라인플루엔자, 모락셀라 카타랄리스, 마이코프라스마 뉴모니아, 클라미디아 뉴모니아, 클렙시엘라 뉴모니아, 스타필로코커스 아우레우스, 스트렙토코커스 피요제네스(*Streptococcus pyogenes*), 아시네토박터 루

오피(*Acinetobacter lwoffii*), 클렙시엘라 옥시토카(*Klebsiella oxytoca*), 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*), 또는 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*)에 의한 박테리아 감염을 치료할 필요가 있을 수 있다.

[0224]

다양한 실시예에서, NK 세포-반응성 질환을 가지는 대상은 상악동 병원성 박테리아(maxillary sinus pathogenic bacteria)에 의한 박테리아 감염을 치료할 필요가 있을 수 있다. 본원에서 사용되는 상악동 병원성 박테리아는 급성 또는 만성적 상악동으로부터 분리되는 박테리아 균주, 즉, 예를 들어, 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스트렙토코커스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*), 해모필루스 종(*Haemophilus spp.*), 모락셀라 카타랄리스(*Moraxella catarrhalis*), 비발효성 그램 음성 바실루스의 혐기성 균주, 나이세리아 메닌기티데스(*Neisseria meningitidis*) 또는 β -용혈성 스트렙토코커스(β -haemolytic Streptococcus)의 상악동 분리체이다. 다양한 실시예에서, 상악동 병원성 박테리아는 급성 또는 만성적 상악동염으로부터 분리된 박테리아 균주; 스타필로코커스 아우레우스, 스트렙토코커스 뉴모니아, 해모필루스 종, 모락셀라 카타랄리스, 비발효성 그램 음성 간균의 혐기성 균주, 나이세리아 메닌기티디스, β -용혈성 스트렙토코커스, 해모필루스 인플루엔자, 엔터로박테리아세애(*Enterobacteriaceae*), 비발효성 그램 음성 간균, 스트렙토코커스 뉴모니애, 스트렙토코커스 피요제네스, 메치실린-내성 스타필로코커스 종, 레지오넬라 뉴모필리아, 마이코플라스마 종 및 클라미디아 종, 해모필루스 인플루엔자, 해모필루스 파라인플루엔자, 웨스트립토-스, 박테로이드 종, 및 박테로이드 우레알리티커스(*Bacteroides urealyticus*)의 상악동 분리체를 포함할 수 있다.

[0225]

다양한 실시예에서, NK 세포-반응성 질환을 가지는 대상은 대상 내에서 요로감염증(urinary tract infection, UTI)을 일으키는 박테리아 감염을 치료할 필요가 있을 수 있다. UTI의 예는 요도염(urethritis), 방광염(cystitis), 전립선염(prostatitis), 콩팥염(pyelonephritis)(급성, 만성적, 및 황색육아종의(xanthogranulomatous)), 그리고 조혈성 UTI(예컨대, 살모넬라, 스타필로코커스 아우레우스, 등등과 같은 유독성 간균을 지닌 균혈증으로부터)를 포함한다. 전형적으로, UTI는, 에스케리키아(예로씨, 에스케리키아 콜리(*Escherichia coli*)), 클렙시엘라, 프로테우스, 엔터로박터, 슈도모나스, 및 세라티아와 같은 그람-음성 호기성 박테리아; 그람-음성 혐기성 박테리아; 예를 들어, 엔테로코씨(예로씨, 엔테로코커스 패칼리스(*Enterococcus faecalis*) 및 스타필로코커스 종(예, 스타필로코커스 사프로피티쿠스(*Staphylococcus saprophyticus*), 스타필로코커스 아우레우스, 등등)과 같은 그람-양성 박테리아; 마이코박테리움 투베르콜로시스(*Mycobacterium tuberculosis*); 그리고 성인성 박테리아 감염(sexually transmitted bacterial infections)(예, 클라미디아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*), 나이세리아 고노로해(*Neisseria gonorrhoeae*) 등)에 의하여 생길 수 있다.

[0226]

몇몇 실시예에서, NK 세포-반응성 질환을 가지는 대상은, 예를 들어, 트레포네마 팔리둠(*Treponema pallidum*); 트리코모나스 바지날리스(*Trichomonas vaginalis*); 칸디다 (칸디다 알비坎스(*Candida albicans*)); 나이세리아 고노르해(*Neisseria gonorrhoeae*); 클라미디아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*); 마이코플라스마 제니탈리움(*Mycoplasma genitalium*), 우레아플라스마 우레아리티쿰(*Ureaplasma urealyticum*); 해모필루스 듀크레이(*Haemophilus ducreyi*); 칼리마토박테리움 그라눌로마티스(*Calymmatobacterium granulomatis*)(이전에는 도노바니아 그라눌로마티스(*Donovania granulomatis*)); 헤르페스 심플렉스 바이러스(herpes simplex viruses)(HSV-1 또는 HSV-2); 인체유도종바이러스(human papillomavirus, HPV); 인체면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV); 다양한 박테리아의(쉬겔라, 캄필로박터, 또는 살모넬라), 바이러스성의(A 형 간염(*hepatitis A*)), 또는 기생의(기아르디아(*Giardia*) 또는 아모에바(*amoeba*), 예로씨, 엔타모에바 디스파(*Entamoeba dispar*))(이전에는 엔타모에바 히스톨리티카); 등의 성인성 질환을 일으키는 미생물에 의한 감염을 치료할 필요가 있을 수 있다.

[0227]

따라서, 다양한 실시예에서, NK 세포-반응성 질환을 가지는 대상은 상부 기도 박테리아 감염, 만성 기관지염의 급성 박테리아성 악화; 급성의 공동체성 폐렴, 상악동 병원성 박테리아; 요로감염증; 또는 성인성 감염을 일으키는 감염을 치료할 필요가 있을 수 있다.

[0228]

본 발명의 화합물 또는 약학적 조성물은 바이러스성 감염을 가지는 대상을 치료하는데 특히 효과적일 수 있다. 따라서, 다양한 실시예에서, NK 세포-반응성 질환을 가지는 대상은, 피코르나비스(Picornaviruses)(예, 폴리오바이러스(*Polio Virus*), 리노바이러스(*rhinoviruses*), 그리고 에코바이러스(*echoviruses*) 및 콕사키바이러스(*coxsackieviruses*)); 파르보비리다에(*Parvoviridae*)(휴먼 파르보바이러스 B19(Human Parvovirus B19)); 간염, 예로씨, 헤파드나바이러스(*Hepadnavirus*)(B형 간염); 파포바바이러스(*Papovavirus*)(JC 바이러스(JC Virus); 아데노바이러스(*Adenovirus*)(인체 아데노바이러스(*Human Adenovirus*)); 헤르페스바이러스(*Herpesvirus*)(예, 사이토메갈로바이러스(*Cytomegalovirus*), 엡스테인 바 바이러스(*Epstein Barr Virus*))(모노누클레오시스

(Mononucleosis)), 모노누클레오시스-유사 증후군(Mononucleosis-Like Syndrome), 로제올라 인팜톱(Roseola Infantum), 바리셀라 조스터 바이러스(Varicella Zoster Virus)(수두(Chicken Pox)), 헤르페스 조스터(Herpes Zoster)(대상포진(Shingles)), 헤르페스 심플렉스 바이러스(Herpes Simplex Virus)(구강 헤르페스, 생식기 헤르페스)), 폭스바이러스(Poxvirus)(천연두); 칼리시바이러스(Calicivirus)(노르워크 바이러스(Norwalk Virus)), 아르보바이러스(Arbovirus)(예, 토가바이러스(Togavirus)(루벨라 바이러스(Rubella virus), 뎅기 바이러스(Dengue virus)), 플라비바이러스(Flavivirus)(황열바이러스), 분야바이러스(Bunyavirus)(캘리포니아 뇌염 바이러스), 리오바이러스(Reovirus)(로타바이러스(Rotavirus)); 코로나바이러스(Coronavirus)(코로나바이러스); 레트로바이러스(Retrovirus)(인체 면역결핍 바이러스 1, 인체 면역결핍 바이러스 2); 라브도바이러스(Rhabdovirus)(광견병 바이러스), 필로바이러스(Filovirus)(마르버그 바이러스(Marburg Virus), 에볼라 바이러스(Ebola virus), 다른 출혈 바이러스 질환); 파라믹소바이러스(Paramyxovirus)(홍역 바이러스, 유행성 이하선염 바이러스); 오르토믹소바이러스(Orthomyxovirus)(인플루엔자 바이러스); 아레나바이러스(Arenavirus)(라사열(Lassa Fever)); 인간 T-세포 백혈병 바이러스(human T-cell Lymphotropic virus) 타입 I 및 II (HTLV-I, HTLV II); 인간 유두종바이러스(human papillomavirus, HPV); 기타등등과 같은 바이러스에 의한 감염을 치료할 필요가 있을 수 있다. 따라서, 다양한 실시예에서, 대상은 피코르나바이러스(Picornavirus); 파르보비리다에(Parvoviridae); 헤파티티스 바이러스(Hepatitis virus); 파포바바이러스(Papovavirus); 아데노바이러스(Adenovirus); 헤르페스바이러스(Herpesvirus), 폭스바이러스(Poxvirus); 칼리시바이러스(Calicivirus); 아르보바이러스(Arbovirus); 코로나바이러스(Coronavirus); 레트로바이러스(Retrovirus); 랍도바이러스(Rhabdovirus); 파라믹소바이러스(Paramyxovirus); 오르토믹소바이러스(Orthomyxovirus); 아레나바이러스(Arenavirus); 인간 T-세포 백혈병 바이러스; 인간 유두종바이러스; 및 인간 면역결핍 바이러스로부터 선택된 바이러스에 의하여 감염될 수 있다.

[0229]

몇몇 실시예에서, NK 세포-반응성 질환을 가지는 대상은 인체 면역결핍 바이러스-1, 인체 면역결핍 바이러스-2, 사이토메갈로바이러스, 엡스테인 바 바이러스, 모노누클레오시스-유사 증후군, 로젤올라 인팜톱, 바리셀라 조스터 바이러스, 헤르페스 조스터, 헤르페스 심플렉스 바이러스, 또는 헤파티티스와 같은 바이러스에 의한 감염 또는 그의 감염의 치료가 요구될 수 있다.

[0230]

본 발명의 방법이 기생충 감염 대상을 치료하는데 특히 효과적일 수 있다. 따라서, 다양한 실시예에서, NK 세포-반응성 질환을 가지는 대상은, 플라스모디아(Plasmodia)(말라리아 모기에 의하여 일반적으로 전달되는, 예컨대, 플라스모디아 팔시파룸(Plasmodia falciparum), 플라스모디아 비박스(Plasmodia vivax), 플라스모디아 오발레(Plasmodia ovale), 및 플라스모디아 말라리아(Plasmodia malariae)) ; 리슈마니아(Leishmania)(모래파리에 의하여 전달되고 절대 세포내 원생동물, 예컨대, 리슈마니아 도노바니(Leishmania donovani), 리슈마니아 인판톱(Leishmania infantum), 리슈마니아 쳐가시(Leishmania chagasi), 리슈마니아 멕시카나(Leishmania mexicana), 리슈마니아 아마조네시스(Leishmania amazonensis), 리슈마니아 베네주엘레니시스(Leishmania venezuelensis), 리슈마니아 트로피카(Leishmania tropica); 리슈마니아 메이저(Leishmania major); 리슈마니아 아에티오피카(Leishmania aethiopica); 및 비안니아 아속(subgenus Viannia), 리슈마니아 비안니아 브라질리엔시스(Leishmania Viannia braziliensis), 리슈마니아 비안니아 가이아네시스(Leishmania Viannia guyanensis), 리슈마니아 비안니아 파나멘시스(Leishmania Viannia panamensis), 및 리슈마니아 비안니아 페루비아나(Leishmania Viannia peruviana)에 의하여 야기되는); 트리파노소마(Trypanosoma)(예컨대, 트리파노소마 브루세이 감비엔세(Trypanosoma brucei gambiense)에 의하여 야기되는 수면병, 그리고 트리파노소마 브루세이 로데시엔세(Trypanosoma brucei rhodesiense)); 내글레리아(Naegleria) 또는 아칸타모에바(Acanthamoeba)의 속의 아메바(amoebas); 엔타모에바(Entamoeba) 속(엔타모에바 히스톨리티카(Entamoeba histolytica) 및 엔타모에바 디스파(Entamoeba dispar)와 같은 병원체; 지아디아 람블리아(Giardia lamblia); 크립토스포리디움(Cryptosporidium); 이소스포라(Isospora); 사이클로스포라(Cyclospora); 마이크로스포리디아(Microsporidia); 아스카리스 룸브리코이데스(Ascaris lumbricoides); 쉬스토소마(Schistosoma) 속(예; S. 해마토비움(S. haematobium); S. 만소니(S. mansoni); S. 자포니쿰(S. japonicum); S. 메콩기(S. mekongi); S. 인터칼라툼(S. intercalatum))의 혈액 흡충으로 인한 감염; 톡소플라스모시스(Toxoplasmosis)(예, 톡소플라스마 곤디(Toxoplasma gondii)); 트레포네마 팔리듐(Treponema pallidum); 트리코모나스 바기날리스(Trichomonas vaginalis); 등에 의한 감염의 치료가 요구될 수 있다.

[0231]

몇몇 실시예에서, NK 세포-반응성 질환을 가지는 대상은 톡소플라스마 곤디(Toxoplasma gondii), 트리파노소마 브루세이 감비엔세(Trypanosoma brucei gambiense), 트리마노소마 브루세이 로데시엔세(Trypanosoma brucei rhodesiense), 레이슈마니아 도노바니(Leishmania donovani), 레이슈마니아 인판톱(Leishmania infantum), 레이슈마니아 쳐가시(Leishmania chagasi), 레이슈마니아 멕시카나(Leishmania mexicana), 레이슈마니아 아마조-

넨시스(*Leishmania amazonensis*), 레이슈마니아 베네주엘렌시스(*Leishmania venezuelensis*), 레이슈마니아 트로피카(*Leishmania tropica*); 레이슈마니아 메이저(*Leishmania major*); 레이슈마니아 에티오피카(*Leishmania aethiopica*); 및 비안니아 아속, 레이슈마니아 비안니아 브라질리엔시스(*Leishmania Viannia braziliensis*), 레이슈마니아 비안니아 가이아넨시스(*Leishmania Viannia guyanensis*), 레이슈마니아 비안니아 파나멘시스(*Leishmania Viannia panamensis*), 레이슈마니아 비안니아 페루비아나(*Leishmania Viannia peruviana*), 플라스모디아 팔시파룸(*Plasmodia falciparum*), 플라스모디아 비박스(*Plasmodia vivax*), 플라스모디아 오발레(*Plasmodia ovale*), 및 플라스모디아 말라리아(*Plasmodia malariae*)로부터 선택되는 원생생물에 의하여 감염될 수 있다.

[0232] 지난 세기에, 항생물질은 사망률의 현저한 감소를 가져올 정도로 발전하였다. 불행하게도, 그 광범위한 사용은, 예컨대, 메티실린 내성 스타필로코커스 아우레우스(*methicillin resistant Staphylococcus aureus*, MRSA), 반코마이신 내성 엔터로코키(*vancomycin resistant enterococci*, VRE), 및 페니실린-내성 스트렙토코커스 뉴모니아(*penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae*, PRSP)와 같은 항생제 내성 박테리아의 출현을 야기하였다. 어떤 박테리아는 항생제들의 범위에 내성을 갖는데, 예를 들어 마이코박테리움 투베르콜로시스(*Mycobacterium tuberculosis*) 균주는 이소니아지드(isoniazid), 리팜핀(rifampin), 에탐부톨(ethambutol), 스트렙토마이신(streptomycin), 에티오나미데(ethionamide), 카나마이신(kanamycin), 및 리파부틴(rifabutin)에 내성을 가진다. 이러한 내성에 더하여, 세계 여행이 상대적으로 알려지지 않은 박테리아를 고립 지역으로부터 새로운 집단으로 퍼지게 하였다. 또한, 생물학적 무기로써의 박테리아의 위협이 있다. 이러한 박테리아는 혼존하는 항생제로 쉽게 치료할 수 없다.

[0233] 본 발명의 화합물 또는 약학적 조성물은 약물-내성 병원체, 예를 들어, 약물 내성 박테리아, 또는 많은 바이러스와 같이 약물이 소용이 되지 않는 병원체를 지닌 대상을 치료하는데 특별히 효과적일 수 있다고 여겨진다. 이론에 얹매이지 않고서, 본 발명의 화합물이 NK 세포 활성도를 증가시킴으로써 반응할 수 있어서, NK 세포는 병원체 또는 감염된 세포에 화합물이 직접 작용하는 것과는 별도로 감염성 미생물 또는 감염된 세포를 죽일 수 있다고 여겨진다. 따라서, 본 발명의 화합물은 전형적으로 박테리아 자체에 직접적으로 반응할 수 있는 항생제와 같은 일반적인 항-감염 약물과는 별도인 적어도 하나의 반응 모드를 가질 수 있다고 여겨진다.

[0234] 약물 내성 병원체는 적어도 하나의 그리고 전형적으로 다제(multiple agents)에 내성을 가질 수 있는데, 예를 들어, 약물 내성 박테리아는 하나의 항생제, 또는 페니실린, 메티실린, 2세대 세팔로스포린(second generation cephalosporins)(예, 세푸록심, 등등), 마크롤리드(macrolides), 테트라사이클린(tetracyclines), 트리메토프림/메톡사졸(trimethoprim/methoxazole), 반코마이신(*vancomycin*), 등등과 같은 전형적으로는 적어도 두 항생제에 내성을 가질 수 있다. 예를 들면, 몇몇 실시예에서, 대상은 다제 내성 스트렙토코커스 뉴모니아(multiple drug resistant *Streptococcus pneumoniae*, MDRSP)(전에는 페니실린 내성 스트렙토코커스 뉴모니아(*penicillin resistant Streptococcus pneumoniae*, PRSP), 반코마이신 내성 엔테로코커스(*vancomycin resistant Enterococcus*), 메치실린 내성 스타필로코커스 아우레우스(*methicillin resistant Staphylococcus Aureus*), 페니실린 내성 뉴모코커스(*penicillin resistant Pneumococcus*), 항생제 내성 살모네라(antibiotic resistant *Salmonella*), 내성 및 복합-내성 나이세리아 고노르헤(resistant and multi-resistant *Neisseria Gonorrhoea*) (예, 테르라사이클린, 페니실린, 플루오로퀴놀론(fluoroquinolones), 세팔로스포린, 세프트리아이드(ceftriaxone)(로세핀(Rocephin)), 세픽심(Cefixime)(슈프락스(Suprax)), 아지스로마이신(Azithromycin) 등), 그리고 내성 및 복합-내성 투베르콜로시스(예컨대, 이소니아지드(Isoniazid), 리팜핀(Rifampin), 에탐부톨(Ethambutol), 피라진아마이드(Pyrazinamide), 아미노글리코사이드(Aminoglycoside), 카프레오마이신(Capreomycin), 시프로플록사신(Ciprofloxacin), 오플록사신(Ofloxacin), 제미플록사신(gemifloxacin), 사이클로세린(Cycloserine), 에티오나마이드(Ethionamide), 파라-아미노살리실산(para-aminosalicylic acid) 등)에 내성을 가지는)의 균주로부터 선택된 박테리아를 치료할 수 있다.

[0235] 몇몇 실시예에서, NK 세포 활성도는 면역결핍증을 가지는 대상에서 증가할 수 있다. 다양한 실시예에서, 이것은 감소된 또는 결핍된 NK 세포 활성도에 기인할 수 있다. 몇몇 실시예에서, 면역결핍증은, NK 세포에 직접적으로 영향을 주지 않는 것일지도라도, 임의의 알려진 면역결핍증일 수 있다. 이론에 얹매이지 않고서, 증가된 NK 세포 활성도는 많은 면역결핍 상태에서 면역 기능을 증대시킬 수 있어서, NK 세포 활성도와 직접적으로 관련있는 양상과는 별도로 면역결핍의 양상을 적어도 부분적으로 "보상"한다.

[0236] 다양한 실시예에서, 면역결핍 질환은 감염에 증대된 감수성을 가진 질환, 예를 들어, 다음으로부터 선택되는 하나 이상의 질환을 포함할 수 있다: 순환장 및 전신장 질환(겸상적혈구증(sickle cell disease), 당뇨병(diabetes mellitus), 신장염(nephrosis), 정맥류(varicose veins), 선천적 심장(congenital cardiac) 결함);

폐쇄성 질환(obstructive disorders)(수뇨관 또는 요도의 협착증, 기관지 천식, 기관지 확장증, 알러지성 비염, 폐쇄된 유스타키오관); 포피 결합(습진, 화상, 두개골 골절, 정중선굴관(midline sinus tracts), 속눈썹의 이상(ciliary abnormalities); 1차 면역결핍((X-연관 무감마글로불린혈증(X-linked agammaglobulinemia), 디조지 이형(DiGeorge anomaly), 만성적 육아종갑상선 질환(chronic granulomatous disease), C3 결핍증(C3 deficiency)); 2차 면역결핍(영양실조, 미숙, 임파종, 비장절제술, 요독증, 면역억제성 치료, 단백소실창자병증(protein-losing enteropathy), 만성적 바이러스 질환); 흔하지 않은 비생물학적 요소(항생성 과도성장(antibiotic overgrowth), 저항성 유기체를 갖는 만성적 감염, 계속적인 재감염(오염수 공급, 전염성 접촉, 오염된 흡입 치료 장치)); 이물체, 외상(뇌실 지름길(ventricular shunts), 중심 정맥 카테터(central venous catheter), 인공 심장 판박(artificial heart valves), 비뇨기 카테터(urinary catheter), 흡입된 이물체(aspirated foreign bodies) 등종 이식(allogeneic transplant), 이식편대숙주 질환(graft-versus-host disease), 자궁의 기능장애(uterine dysfunction)(예, 자궁내막증(endometriosis)), 등등.

[0237] 다양한 실시예에서, 면역결핍 질환은, 예를 들어, 유아의 일과성 저감마글루불린혈증(transient hypogammaglobulinemia of infancy), 선택 IgA 결핍(selective IgA deficiency), X-연관 무감마글로불린혈증(브루톤 무감마글로불린혈증(Bruton's Agammaglobulinemia)); 선천성 무감마글루불린혈증), 공통 가변성 면역결핍증(common variable immunodeficiency)(후천성 무감마글로불린혈증), 과-IgM 면역결핍증(hyper-IgM immunodeficiency), IgG 아형 결핍(IgG subclass deficiency), 만성적 점막피부칸디다증(chronic mucocutaneous Candidiasis), 복합 면역결핍증(combined immunodeficiency), 위스코트-알드리치 증후군(Wiskott-Aldrich syndrome), 운동실조증-모세관확장증(ataxia-telangiectasia), X-연관 림프증식성 증후군(X-linked lymphoproliferative syndrome), 과-IgE 증후군(hyper-IgE syndrome)(잡-부클레이 증후군(Job-Buckley Syndrome)), 만성적 육아종 질환(chronic granulomatous disease), 백혈구 부착 결핍증(leukocyte adhesion deficiency)(MAC-1/LFA-1/CR3 결핍) 등을 포함할 수 있다.

[0238] 다양한 실시예에서, 면역결핍 질환은 예를 들어 다음과 같은 1차 면역결핍 질환을 포함할 수 있다: B-세포(항체) 결핍증(X-연관 무감마글로불린혈증; 과-IgM를 가지는 Ig 결핍증(XL); IgA 결핍증); IgG 아형 결핍증, 보통의 또는 높은 IgG를 가지는 항체 결핍증, 흉선종(thymoma)을 가지는 면역결핍증, 분류불능형 면역결핍증, 유아의 일과성 저감마글루불린혈증; T-세포(세포의) 결핍증(우세한 T-세포 결핍증: 디조지 이형, 만성적 점막피부칸디다증, IgG를 가지는 복합 면역결핍증((네젤로프 증후군), 누클레오사이드 포스포릴라아(Nucleoside phosphorylase) 결핍증(AR), 자연 살상 세포 결핍증(Natural killer cell deficiency), 특발성 CD4 림프구감소증(Idiopathic CD4 lymphocytopenia), 복합 T- 및 B-세포 결핍증: 중증 복합 면역결핍증(AR 또는 XL), 아데노신 디아미나아제(Adenosine deaminase) 결핍증(AR), 망상의 발생장애(Reticular dysgenesis), 베어 림프구 증후군(Bare lymphocyte syndrome), 운동실조증-모세관확장증(AR), 위스코트-알드리치 증후군(Wiskott-Aldrich syndrome)(XL), 단-가지의 왜소증(Short-limbed dwarfism), XL 림프증식성 증후군(XL lymphoproliferative syndrome)); 포식 장애(Phagocytic disorders)(셀이도의 결합: 고면역글로불린혈증 E 증후군((Hyperimmunoglobulinemia E syndrome), 백혈구 부착 결합 타입 1(AR), 미생물 활성의 결합: 만성적 육아종갑상선 질환(XL or AR), 호중성 G6PD 결합(Neutrophil G6PD deficiency), 미엘로퍼옥시다아제 결핍증(Myeloperoxidase deficiency)(AR), 체디악-히가시 증후군(Chediak-Higashi syndrome)(AR)); 보완성 장애(Complement disorders)(보완성 성분의 결합: C1q 결핍증, 제어 단백질의 결합: C1 억제자 결핍증(D1), 요소 I(C3b 비활성제) 결핍증(ACD), 요소 H 결핍증(ACD), 요소 D 결핍증(ACD), 프로페린(Properdin) 결핍증(XL)); 등.

[0239] 다양한 실시예에서, 면역결핍 질환은 2차 면역 결핍, 예를 들면, 다음으로부터 선택된 하나 이상의 상태를 포함할 수 있다: 미숙한 신생아(면역 시스템의 미성숙으로 인한 생리적 면역결핍증); 유전성 및 대사성 질환(염색체 이상(예, 다운 증후군)), 요독증, 당뇨병(예, 말초 순환 및 신경 기능장애와 연관된 괴저(gangrene)와 같은 당뇨병으로부터의 합병증), 영양실조, 비타민 및 미네랄 결핍증, 단백소실창자병증, 콩팥 증후군, 근긴장성 이영양증(Myotonic dystrophy), 겹상적혈구증(Sickle cell disease); 면역억제제(방사선, 면역억제성 약물, 코르티코스테로이드(Corticosteroids), 항-림프구(Anti-lymphocyte) 또는 항가슴샘세포(anti-thymocyte) 글루불린, 항 T-세포 단일클론 항체(Anti-T-cell monoclonal antibodies); 감염 질환(선천성 풍진(Congenital rubella), 바이러스성 발진(Viral exanthems)(예, 홍역, 수두), HIV 감염, 거대세포바이러스 감염(Cytomegalovirus infection), 감염 단핵구증(Infectious mononucleosis), 급성 박테리아성 질환(Acute bacterial disease), 중증 미코박테리아성 또는 진균성 질환); 침투성 및 혈액성 질환(Infiltrative and hematologic diseases)(조직 구증(Histiocytosis), 사르코이드증(Sarcoidosis), 호지킨 질환(Hodgkin's disease) 및 림프종(lymphoma), 백혈병(Leukemia), 골수증(Myeloma), 무과립구증(Agranulocytosis) 및 재생불량빈혈(aplastic anemia)); 수술 및

외상(화상, 비장절제술(Splenectomy), 마취(Anesthesia), 상처(wounds)); 그리고 잡다한(SLE, 만성 활성화 감염(Chronic active hepatitis), 알코올성 간경변(Alcoholic cirrhosis), 노화(Aging), 항경련 약물(Anticonvulsive drugs), 이식편대숙주 질환(Graft-vs.-host disease); 등.

[0240] 몇몇 실시예에서, NK 세포-반응성 질환을 가지는 대상은 화상 또는 상처를 치료할 필요가 있을 수 있다. 일반적으로, 그러한 상처 또는 화상은 대상의 면역 방어에 상당한 짐을 주는 중증 상해이다. 예를 들면, 몇몇 실시예에서, 상기 대상의 몸의 표면적의 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 75%, 또는 그 이상을 덮는 제2도 또는 제3도의 화상을 치료한다. 또한, 몇몇 실시예에서, 상기 대상은 다음과 같은 상처 또는 부상을 치료한다: 예를 들면, 약 1 cm², 2 cm², 5 cm², 10 cm², 20 cm², 50 cm² 또는 그 이상, 또는 대상의 몸의 표면적의 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 또는 그 이상의 개방 상처(open wound); 총 합하여 적어도 1 cm, 2 cm, 3 cm, 4 cm, 5 cm, 7 cm, 10 cm, 20 cm, 25 cm, 50 cm 길이로 피부를 관통하는 하나 이상의 절개; 절단(amputation); 등등.

[0241] 다양한 실시예에서, NK 세포-반응성 질환을 가지는 대상은 항생제 내성 박테리아에 의하여 감염될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 상기 대상은 복합 약물 내성 스트렙토코커스 뉴모니아, 반코마이신 내성 엔테로코커스, 메치실린 내성 스타필로코커스 아우레우스, 페니실린 내성 뉴모코커스, 항생제 내성 살모넬라, 내성/복합-내성 나이세리아 고노레아, 및 내성/복합-내성 투베르쿨로시스에서 선택된 박테리아에 감염될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 대상은, 페니실린, 메치실린, 2세대 세팔로스포린, 마크를리드, 테트라사이클린, 트리메토프림/메톡사졸, 반코마이신, 테트라사이클린, 플루오로퀴놀론, 세프트리악순, 세핀, 아지스로마이신, 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아마이드, 아미노글리코사이드, 카프레오마이신, 시프로플록사신, 오플록사신, 제미플록사신, 사이클로세린, 에티오나마이드, 및 파라-아미노살리사이클릴산에서 선택된 적어도 하나의 항생제에 내성을 가지는 박테리아에 의하여 감염될 수 있다.

[0242] 따라서, 다양한 실시예에서, NK 세포 반응성 질환을 가지는 대상은 면역결핍 질환을 가질 수 있다. 몇몇 실시예에서, 대상은 1차 면역결핍 질환을 가질 수 있다. 몇몇 실시예에서, 대상은 2차 면역결핍 질환을 가질 수 있다.

[0243] 몇몇 실시예에서, 면역결핍 질환은 요독증, 당뇨병(그의 감염성 합병증), 영양실조, 비타민 및 미네랄 결핍증, 단백소실창자병증, 콩팥 증후군, 근간장성 이영양증, 겹상적혈구증; 등을 포함할 수 있다.

[0244] 몇몇 실시예에서, 면역결핍 질환은 면역억제제, 예로써, 방사선, 면역억제성 약물, 코르티코스테로이드, 항-림프구성 또는 항가슴샘세포성 글루불린, 항 T-세포 단일클론 항체; 등에 의하여 생기거나 부분적으로 생길 수 있다.

[0245] 몇몇 실시예에서, 면역결핍 질환은 수술 및 외상, 예를 들어, 화상, 비장절제술, 마취, 부상, 이식된 의료기(implanted medical devices); 등에 의하여 생기거나 부분적으로 생길 수 있다.

[0246] 몇몇 실시예에서, 면역결핍 질환은 만성 피로 증후군(만성적 피로 면역 기능장애 증후군); 엡스테인-바 바이러스 감염, 바이러스 질환후 피로 증후군(post viral fatigue syndrome)(이식편대숙주 질환), 일산화질소 합성효소 억제제에의 노출, 노화, 중증 복합 면역결핍증(severe combined immunodeficiency), 가변성 면역결핍 증후군, 등등을 포함할 수 있다.

[0247] NK 세포 활성도를 증가시키는 것은 또한 신경퇴행성 질환(neurodegenerative disorder)를 포함하나, 이에 한정하지 않은 질환을 갖는 대상을 치료하는데 유익하다. 본 명세서에서 사용되는 신경퇴행성 질환은 대뇌, 척수, 및 말초 신경(예, 신경근육 접합 부위에서)의 퇴화, 더 일반적으로 대뇌 및 척수 신경 퇴화를 포함한다. 신경퇴행성 질환은, 알츠하이머병; 혼팅تون병; 파킨슨병; 척수/연수 근육 위축(예, 신장병), 척수소뇌 운동실조 장애 및 다른 신경근 위축; 유전적 근위축성 측색 경화증; 허혈증; 발작; 저체온증; 이상고열; 화상; 동맥경화증; 방사선 노출; 녹내장; 독소 노출; 기계적 상해; 염증; 간질 발작, 상해-유도 발작, 화학적 유도 발작, 또는 유해산소 제거효소(SOD) 돌연변이와 관련된 다른 질환; 등을 포함할 수 있다. 신경퇴행성 질환은 또한, 허혈, 발작, 열적 스트레스, 방사선, 독소 노출, 상해 등에 의하여 발생하는 신경의 퇴화를 포함할 수 있다. 허혈은 산소 고갈, 글루코스 고갈, 재관류에 대한 산화 스트레스, 및/또는 글루타메이트 독성 등을 포함하여, 다수의 경로를 통하여 조직을 손상시킬 수 있다. 허혈은 내인성 조건(예를 들어, 발작, 심장마비, 기타등등), 우발적인 기계적 손상, 외과적 손상(예를 들어, 이식된 장기에 대한 재관류 스트레스) 등으로부터 생길 수 있다. 대안적으로, 허혈에 의하여 손상될 수 있는 조직은 신경, 심장근, 간 조직, 골격근, 신장 조직, 폐 조직, 혈장 조직 등을 포함한다.

[0248] 증가하는 NK 세포 활동도가 유익이 될 수 있는 다른 질환은, 열적 스트레스(열적 스트레스는 고열(예로써, 열,

일사병, 화상 등으로부터 오는) 및 저체온을 포함한다); 예컨대, 가시광, 자외광, 마이크로파, 우주 광선, 알파 방사선, 베타 방사선, 감마 방사선, X-선, 기타등등으로 인한 방사선 손상, (예를 들어, 손상은 방사선 치료에 의하여 암을 치료받는 피검체에서 비종양성 조직에 대한 방사선 손상일 수 있다); 기계적 손상, 예로써, 수술로 인한 외상, 특정 질병 상태(예컨대, 녹내장에서의 압력 손상) 등; 그리고 독소에 대한 노출, 예컨대, 메타페타민(methamphetamine), 항레트로바이러스 HIV 치료(예컨대, 누클레오사이드 역전사 효소 억제제); 중금속(예컨대, 수은, 납, 비소, 카드뮴, 그의 화합물, 기타등등), 아미노산 유사체, 화학적 산화제, 에탄올, 글루타메이트, 대사 억제제, 항생제 등으로 인한 질환을 포함한다.

[0249]

몇몇 실시예에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 화합물을 유효량으로 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 혈관신생을 치료하거나 억제하는 방법을 제공한다. 본 명세서에서 사용된 "혈관신생(angiogenesis)"이라는 용어는 조직이나 기관에서 새로운 혈관을 생성하는 기초적인 과정을 말한다. 혈관신생은, 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는, 질병 또는 상태에 수반되거나 관련이 있다: 암; 눈의 신생혈관 질환; 나이와 관련된 황반 퇴행; 당뇨병성 망막증, 미숙아 망막증; 각막 이식편 거부; 신생혈관 녹내장; 수정체 후부 섬유증식증; 유행성 각막결막염; 비타민 A 결핍증; 콘택 렌즈 과작용; 아토피성 각막염; 상윤부 각막염; 익상편 건성 각막염; 스조그렌(sjogrens); 주사성 여드름; 사마귀; 습진; 피렉테누로시스(phylectenulosis); 매독; 미코박테리아 감염; 지질 퇴행; 화학적 화상; 박테리아성 궤양; 진균성 궤양; 단순포진 감염; 대상 포진 감염; 원생생물 감염; 카포시육종(Kaposi's sarcoma); 모렌 궤양(Mooren's ulcer); 테리엔 모서리 퇴행(Terrien's marginal degeneration); 모서리 각질용해증(marginal keratolysis); 류마티스성 관절염; 전신성 낭창; 다발동맥염; 트라우마; 웨제너 사르코이도시스(Wegener's sarcoidosis); 공막염; 스티븐슨은 질환(Stevens-Johnson disease); 유사물집증; 방사상 각막 절개; 각막 이식 거부(corneal graft rejection); 당뇨병성 망막증; 황반 퇴행; 겹형 적혈구 빙혈증; 사르코이드; 매독; 탄성 섬유 가성 황색종(pseudoxanthoma elasticum); 파겟 질환(Paget's disease); 정맥 폐쇄; 동맥폐쇄; 경동맥 폐쇄성 질환; 만성 포도막염/유리체염; 마이크로박테리아 감염; 리메 질환(Lyme's disease); 전신 홍반성 루프스(systemic lupus erythematosis); 미숙아의 망막병증; 에일즈 질환(Eales' disease); 베체트 질환(Behcet's disease), 망막염 또는 맥락막염을 일으키는 감염; 추정된(presumed) 눈의 히스토플라스마증(ocular histoplasmosis); 베스츠 질환(Best's disease); 근시(myopia); 시신경 유두 소와(optic pits); 스타르가트 질환(Stargardt's disease); 부분 플란티스(pars planitis); 만성 망막 박리; 과다점도 증후군; 톡소플라즈마증(toxoplasmosis); 외상 및 레이저 후 합병증; 피부홍조와 관련된 질환(신생혈관형성(neovascularization of the angle)); 중식성 유리체망막병증을 모든 형식을 포함하는 섬유상혈관 또는 섬유상 조직의 비정상적 증식에 의하여 생긴 질환; 류마티스 관절염; 뼈관절염; 궤양성 대장염; 크론 질환(Crohn's disease); 바르토넬라증(Bartonellosis); 동맥경화증; 오슬러-웨버-렌두 질환(Osler-Weber-Rendu disease); 유전성 출혈 모세혈관 확장; 폐혈관증증(pulmonary hemangiomatosis); 전자간증(pre-eclampsia); 자궁내막증; 간 및 신장의 섬유증; 발생적 이상(기관분화)(developmental abnormalities (organogenesis), 피부 변색(예컨대, 혈관종, 화염상모반, 또는 단순모반); 창상치유; 비대성반흔(hypertrophic scars), 예컨대 켈로이드(keloids); 상처 과립화(wound granulation); 혈관 유착; 묘소열(고양이 할퀴기 병)(cat scratch disease(Rochele ninalia quintosa)); 궤양(헬리코박터 파이로리(Helicobacter pylori)); 각막결막염; 잇몸염(gingivitis); 치주 질환; 잇몸종(epulis); 감염; 편도염; 비만; 비염; 후두염; 기관염; 기관지염; 세기관지염; 폐렴; 간질성폐섬유증; 폐부종; 신경표피염; 갑상선염; 갑상선 확장; 자궁내막증; 사구체신염; 위염; 염증성 뼈 및 연골 파괴; 혈전색전 질환; 및 벼저병(Buerger's disease). 항-혈관신생은 실시예 10 및 11에서 본 명세서에 기술된 방법과 같이, 종래 기술의 당업자에게 알려진 방법에 의하여 증명될 수 있다.

[0250]

용어 "대상(subject)"은 포유동물, 바람직하게는 사람이나, 예를 들면, 가축(예컨대, 말, 소 등), 또는 농장 동물(예컨대, 소, 양, 돼지, 말 등), 실험실 동물(예컨대, 래트, 마우스, 기니아 피그 등)과 같은 수의학적 치료를 필요로 하는 동물일 수 있다.

[0251]

적절한 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제는 본 발명의 화합물의 생물학적 활성을 억제하지 않는 불활성 성분을 포함할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제는 생체적합성이 있어야 하는바, 예컨대, 비독성, 비염증성, 비면역성, 및 대상에 투여시 원하지 않는 다른 반응이 없어야 한다. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA.에 기술된 것과 같은 표준 약학적 제형 기술(standard pharmaceutical formulation techniques)이 사용될 수 있다. 투여될 화합물의 제형은 선택된 투여의 경로(예, 용액, 애밀전, 캡슐)에 따라 가변될 것이다. 비경구투여를 위한 적절한 약학적 담체는, 예를 들어, 무균수, 생리식염, 정균식염(약 0.9% mg/ml 벤질 알코올을 함유하는 식염수), 인산-완충 식염, Hank 용액, 링거 락테이트(Ringer's-lactate) 등을 포함한다. 캡슐화 조성물(경질 젤라틴 또는 사이클로덱스트린(cyclodextrins)의 코팅

물에서와 같은)을 위한 방법은 종래의 기술(Baker, et al., "Controlled Release of Biological Active Agents", John Wiley and Sons, 1986)에서 알려져 있다.

[0252] 용어 "유효량"은 화합물이 대상에 투여되는 경우 이로운 임상 결과가 달성되는 화합물의 양을 의미한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물이 암에 걸린 대상에게 투여되는 경우, "이로운 임상적 결과"는 치료가 없을 때와 비교하여 종양 크기의 감소, 전이의 감소, 암과 관련된 증상의 중증도의 감소 및/또는 환자의 수명의 증가를 포함한다. 본 발명의 화합물이 Hsp70-반응 질환 또는 NK 세포-반응 질환 환자에게 투여될 경우, "이로운 임상 결과"는 치료가 없을 때와 비교하여 질환과 관련된 증상의 중증도 또는 수의 감소, 감염의 제거, 또는 환자의 수명의 증가를 포함한다.

[0253] 환자에 투여된 화합물의 정밀한 양은 질환의 타입 및 중증도 및 환자의 특성, 예를 들어 일반적인 건강, 나이, 성별, 체중 및 약에 대한 내성(tolerance)에 좌우될 것이다. 또한 그것은 암의 정도, 중증도 및 타입에 좌우될 수 있다. 당업자는 이러한 요인 및 기타 요인에 따라 적절한 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 공지된 화합물의 유효량은 통상적으로 하루에 약 1 mg/mm² 내지 하루에 약 10 grams/mm², 바람직하게는 하루에 10 grams/mm² 내지 약 5 grams/mm²의 범위이다. 몇몇 실시예에서, 상기 화합물의 유효량은 대상 또는 시료의 무게의 1kg 당 상기 화합물의 밀리그램 양에 대해 마이크로그램을 포함한다(예를 들면, 약 500 mg/kg에 대해 약 1 µg/kg, 약 250 mg/kg에 대해 약 500 µg/kg, 약 100 mg/kg에 대해 약 1 mg/kg, 약 50 mg/kg에 대해 약 10 mg/kg 등). 암의 치료를 위하여 또 다른 항암제와 함께 투여될 경우, 두 번째 항암제의 "유효량"은 사용된 약물의 타입에 좌우될 것이다. 적당한 투여량은 승인된 항암제에서 알려져 있고 대상의 상태, 치료되는 암의 형태, 및 사용되는 본 발명의 화합물에 따라 당업자에 의하여 조절될 수 있다.

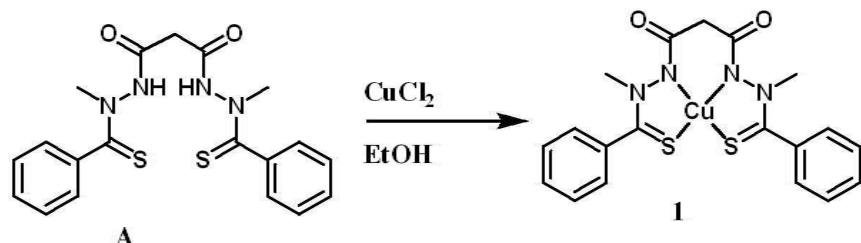
[0254] 본 발명의 화합물은, 예를 들어, 캡슐, 혼탁액 또는 정제로 경구, 또는 비경구 투여를 포함하는 적절한 경로에 의하여 투여된다. 비경구 투여는, 예를 들어, 근육내, 정맥내, 피하, 또는 복강내 주사와 같은 전신 투여를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 약학적 조성물은 또한, 치료될 암의 형태에 따라, 경구로(예, 식이), 국소적으로, 흡입(예를 들어, 기관지내, 비강내, 경구흡입 또는 비강내 적하)에 의하여, 또는 직장으로 투여될 수 있다. 경구 및 비경구 투여는 바람직한 투여의 방법이다.

[0255] 본 발명은 다음의 실시예들에 의하여 설명되며, 이들 실시예는 어떠한 방식으로든 한정할 의도는 아니다.

[0256] 실시예

[0257] 실시예 1: 화합물의 제조

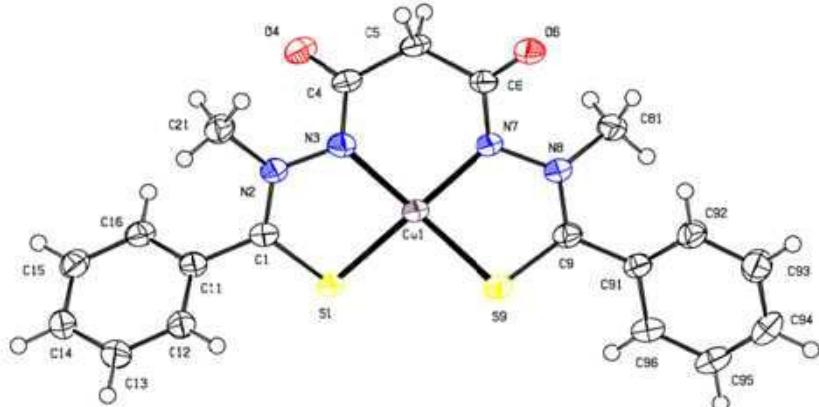
[0258] 화합물 1의 제조



[0259]

[0260] 비스[티오하이드라자이드 아마이드] A (800mg, 2.0 mmol) EtOH (10.0mL) 용액에 구리(II)염화물(copper(II) chloride (277mg, 2.0mmol))을 첨가하였다. 상기 혼합물을 20분 동안 상온에서 교반시켰다. 물을 첨가하였다. 고체를 여과하여 수집하였다. 상기 고체를 메틸렌클로라이드로 처리하였다. 얻어진 용액을 물(2X) 세척하고, 건조(Na₂SO₄), 여과 및 농축하여 미정제 고체(crude solid)를 얻었다. 상기 고체를 아세톤으로 세척하여 순수 화합물 1(600mg)을 얻었다. 아세토니트릴로 재결정하여 단결정고체를 얻을 수 있다.

[0261] MS (ESI) [M+H⁺]: 462. MP: 198–202 °C (decomposed). Anal. calc. For C₁₉H₁₈CuN₄O₂S₂: C, 49.39; H, 3.93; N, 12.13; found: C, 49.36; H, 3.68; N, 11.92.



[0262]

[0263] 50% 열타원(thermal ellipsoids)을 보여주는 화합물 1의 오르텝 다이어그램.

[0264]

화합물 1에 대한 결합거리(Å, Armstrongs)

Atom 1	Atom 2	Distance	Atom 1	Atom 2	Distance
Cu1	N7	1.944(2)	C12	H12	0.950
Cu1	N3	1.948(2)	C13	C14	1.389(4)
Cu1	S1	2.2346(7)	C13	H13	0.950
Cu1	S9	2.2375(7)	C14	C15	1.389(4)
S1	C1	1.694(3)	C14	H14	0.950
S9	C9	1.707(3)	C15	C16	1.384(4)
O4	C4	1.231(3)	C15	H15	0.950
O6	C6	1.227(3)	C16	H16	0.950
N2	C1	1.321(3)	C21	H21A	0.980
N2	N3	1.405(3)	C21	H21B	0.980
N2	C21	1.482(3)	C21	H21C	0.980
N3	C4	1.370(3)	C81	H81A	0.980
N7	C6	1.363(3)	C81	H81B	0.980
N7	N8	1.414(3)	C81	H81C	0.980
N8	C9	1.316(3)	C91	C92	1.391(4)
N8	C81	1.481(3)	C91	C96	1.403(3)
C1	C11	1.479(4)	C92	C93	1.388(4)
C4	C5	1.510(4)	C92	H92	0.950
C5	C6	1.519(4)	C93	C94	1.382(4)
C5	H51	0.94(4)	C93	H93	0.950
C5	H52	1.01(3)	C94	C95	1.393(4)
C9	C91	1.481(4)	C94	H94	0.950
C11	C12	1.392(3)	C95	C96	1.384(4)
C11	C16	1.394(3)	C95	H95	0.950
C12	C13	1.383(4)	C96	H96	0.950

Numbers in parentheses are estimated standard deviations in the least significant digits.

[0265]

[0266] 상기 테이블에서 팔호 안의 숫자는 최하위 숫자(least significant digits)단위에서의 추정된 기준 편차 (estimated standard deviation)이다.

[0267]

화합물 1에 대한 결합각(degree(°))

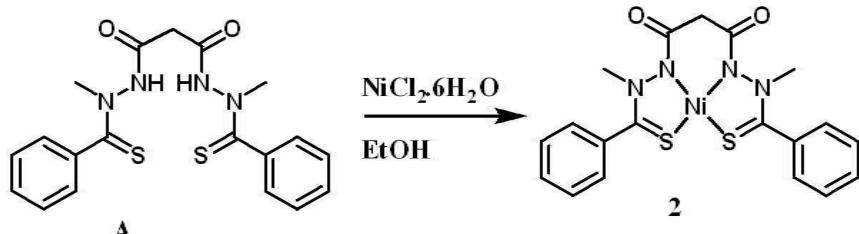
Atom 1	Atom 2	Atom 3	Angle	Atom 1	Atom 2	Atom 3	Angle
N7	C11	N3	96.27(8)	C11	C12	H12	120.20
N7	C11	S1	161.69(6)	C12	C13	C14	120.7(3)
N3	C11	S1	86.92(6)	C12	C13	H13	119.60
N7	C11	S9	86.58(6)	C14	C13	H13	119.60
N3	C11	S9	158.38(6)	C13	C14	C15	119.6(3)
S1	C11	S9	97.10(3)	C13	C14	H14	120.20
C1	S1	C11	96.53(9)	C15	C14	H14	120.20
C9	S9	C11	96.97(9)	C16	C15	C14	119.9(2)
C1	N2	N3	118.7(2)	C16	C15	H15	120.00
C1	N2	C21	122.7(2)	C14	C15	H15	120.00
N3	N2	C21	116.67(19)	C15	C16	C11	120.4(2)
C4	N3	N2	112.6(2)	C15	C16	H16	119.80
C4	N3	C11	118.96(18)	C11	C16	H16	119.80
N2	N3	C11	115.96(14)	N2	C21	H21A	109.50
C6	N7	N8	113.3(2)	N2	C21	H21B	109.50
C6	N7	C11	120.48(17)	H21A	C21	H21B	109.50
N8	N7	C11	116.52(14)	N2	C21	H21C	109.50
C9	N8	N7	118.6(2)	H21A	C21	H21C	109.50
C9	N8	C81	123.2(2)	H21B	C21	H21C	109.50
N7	N8	C81	115.93(19)	N8	C81	H81A	109.50
N2	C1	C11	120.7(2)	N8	C81	H81B	109.50
N2	C1	S1	121.3(2)	H81A	C81	H81B	109.50
C11	C1	S1	118.07(17)	N8	C81	H81C	109.50
O4	C4	N3	125.2(2)	H81A	C81	H81C	109.50
O4	C4	C5	119.7(2)	H81B	C81	H81C	109.50
N3	C4	C5	114.9(2)	C92	C91	C96	119.1(2)
C4	C5	C6	124.5(2)	C92	C91	C9	121.6(2)
C4	C5	H51	111(2)	C96	C91	C9	119.1(2)
C6	C5	H51	106(2)	C93	C92	C91	120.6(2)
C4	C5	H52	101.6(19)	C93	C92	H92	119.70
C6	C5	H52	111.1(19)	C91	C92	H92	119.70
H51	C5	H52	99(3)	C94	C93	C92	120.1(3)
O6	C6	N7	125.4(2)	C94	C93	H93	119.90
O6	C6	C5	118.8(2)	C92	C93	H93	119.90
N7	C6	C5	115.6(2)	C93	C94	C95	119.8(3)
N8	C9	C91	121.6(2)	C93	C94	H94	120.10
N8	C9	S9	120.7(2)	C95	C94	H94	120.10
C91	C9	S9	117.68(18)	C96	C95	C94	120.5(2)
C12	C11	C16	119.6(2)	C96	C95	H95	119.80
C12	C11	C1	119.8(2)	C94	C95	H95	119.80
C16	C11	C1	120.5(2)	C95	C96	C91	119.9(3)
C13	C12	C11	119.7(2)	C95	C96	H96	120.00
C13	C12	H12	120.20	C91	C96	H96	120.00

Numbers in parentheses are estimated standard deviations in the least significant digits.

[0268]

상기 테이블에서 괄호 안의 숫자는 최하위 숫자(least significant digits) 단위에서의 추정된 기준 편차 (estimated standard deviation)이다.

[0270]

화합물 2의 제조

[0271]

비스[티오하이드라자이드 아마이드] A 및 니클(II)염화물육수화물(nickel(II) chloride hexahydrate)을 이용하여 상기 화합물 1의 제조방법과 유사하게 화합물 2를 제조하였다.

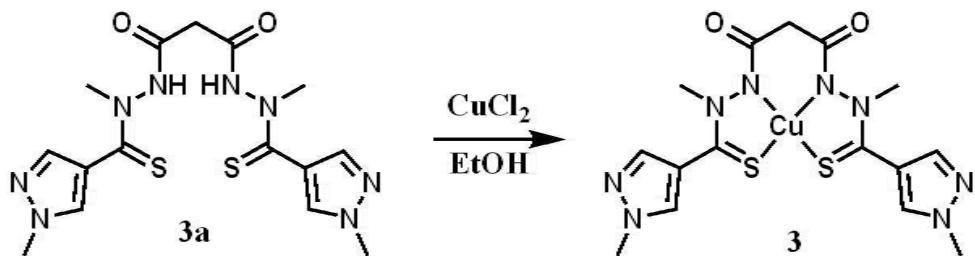
[0273]

MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 457

[0274]

 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.58–7.44 (m, 10H), 3.61 (s, 6H), 3.59 (s, 2H).

[0275]

화합물 3의 제조

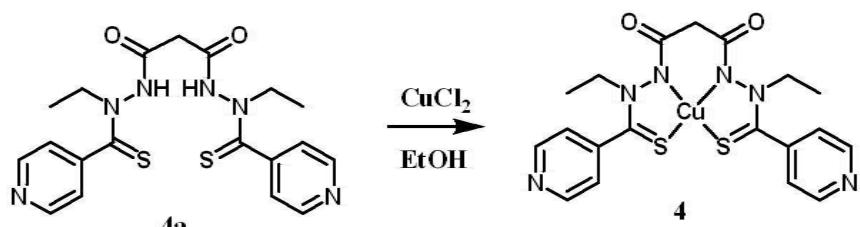
[0276]

화합물 3a를 이용하여 화합물 1의 제조방법과 유사하게 화합물 3을 제조하였다.

[0277]

MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 470

[0279]

화합물 4의 제조

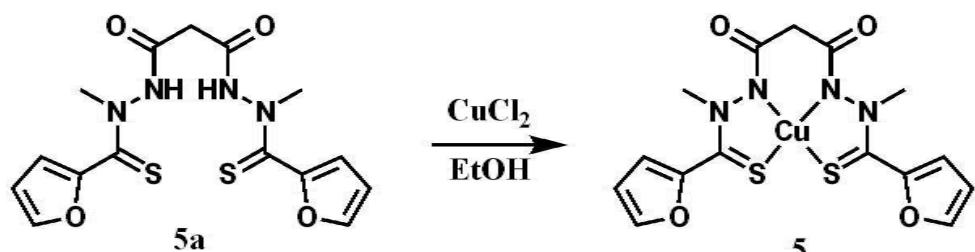
[0280]

화합물 4a를 이용하여 화합물 1의 제조방법과 유사하게 화합물 4를 제조하였다.

[0281]

MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 492

[0283]

화합물 5의 제조

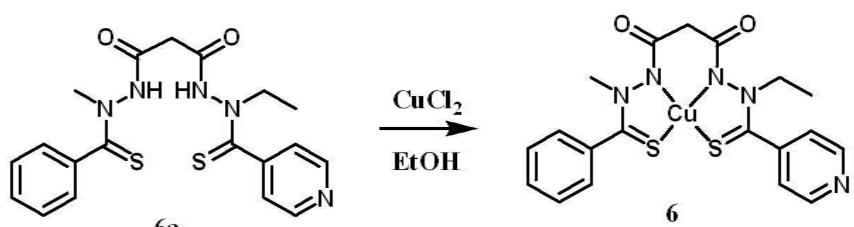
[0284]

화합물 5a를 이용하여 화합물 1의 제조방법과 유사하게 화합물 5를 제조하였다.

[0285]

MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 442

[0287]

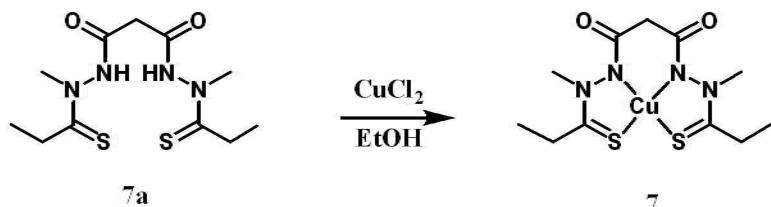
화합물 6의 제조

[0288]

화합물 6a를 이용하여 화합물 1의 제조방법과 유사하게 화합물 6을 제조하였다.

[0290] MS (ESI) [M+H⁺]: 477

[0291] 화합물 7의 제조



[0292]

[0293] 화합물 7a를 이용하여 화합물 1의 제조방법과 유사하게 화합물 7을 제조하였다.

[0294] MS (ESI) [M+H⁺]: 366

실시예 2: 본 발명의 화합물의 생물학적 활성

[0296] M14 흑색종 세포를 10% 태아소혈청(fetal bovine serum)이 부가된 100 μl의 둘베코 최소 필요 배지 (Dulbecco's minimum essential medium (DMEM))에서 96-웰 플레이트(50,000 세포/웰)에 접종(seed)하였다. 5% 이산화탄소-95% 공기 하에 37 °C에서 세포들을 배양하였다. 16시간 배양 후에, 시험화합물을 세포배양에 첨가하였다. 상기 화합물을 먼저 100% 디메틸솔록사이드(DMSO)에서 실제로 분석에서 사용되는 최종 농도의 400배로 희석시켰다. 다음으로 상기 DMSO 용액을 배양 배지와 함께 20배로 희석시킨 후, 다시 20배 희석하여 분석 웰에 최종적으로 첨가하였다. 상기 분석배지는 0.25% DMSO로 표시되는 바와 같은 농도로 시험화합물을 포함하였다. 세포 생존도를 상기 시험화합물과 48 시간 배양 후 마지막 15분에 (Technical Manual for Cell Counting Kit-8, Product #CK04 11, CK04-13 and CK04-20, Dojindo Molecular Technologies, Inc. MD; Tantular, I.S. et al. Tropical Medicine and International Health, 8(6), 569-574, 2003에 기재된 대로) CCK8 어세이를 수행하여 측정하였다. 화합물 1-7에 대한 자료를 도 25에 나타낸 바와 같이 화합물 A와 비교하였다. 도면의 각 막대(bar)는 비히클(0.25% DMSO) 대조군(n=4)에 대해 평균 퍼센트 억제를 나타낸다. 오차 막대(error bars)는 표준편차를 나타낸다. 하기 표 1은 화합물 1-7에 대한 IC₅₀값이다.

표 1

화합물 1-7에 대한 IC₅₀

화합물	IC ₅₀ (μM)
A	> 12.5
1	0.8
2	> 12.5
3	4.9
4	1.1
5	1.5
6	1.1
7	1.6

실시예 3-7

[0299] 다양한 스트레스 조건을 열 충격 단백질(Hsp)에 유도하고, 그들의 변성을 방지하기 위해서 다른 단백질에 결합시켰다. Hsp는 세포를 세포사멸로부터 보호할 수 있다. Hsp70의 생산을 유도하는 약물은 광범위한 범위의 손상으로부터 보호 활성을 가질 수 있고, 신경질환에 특별한 유용성을 가질 수 있다. 본 발명의 Hsp70 유도 화합물의 신경보호제 활성은 다양한 동물 신경질환 모델에서 평가될 수 있다. 구체적으로는, 뇌졸증, 근위축성 측삭경화증, 헌팅턴병, 파킨슨병, 및 알츠하이머병의 동물 모델이 효능을 시험하기에 적당한 세팅이다. 몇몇 예시적

인 동물 모델이 하기에 제공된다.

[0300] 실시예 3: 뇌출혈(뇌졸증)

본 발명의 Hsp70 유도 화합물을 이용한 개시된 치료의 이점이 뇌졸증에 걸린 설치류 모델에서 평가될 수 있다. 예를 들어 Longa, et al. (Longa, E.Z., Weinstein, P.R., Carlson, S., and Cummins, R. (1989) Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke 20:84-91)에 기재된 뇌졸증 모델이 사용될 수 있다.

쥐(rat)를 케타민으로 마취시킨 후, 두개강 외 혈관폐쇄(extracranial vascular occlusion)에 의한 경색을 유도시켰다. 4-0 나일론 관내강 봉합(intraluminal suture)은 경부 내경동맥(cervical internal carotid artery)에 자리를 잡고 두개강 내로 전진시켜 중앙 대뇌동맥(middle cerebral artery)으로 혈류가 가는 것을 차단한다. 외경동맥(external carotid artery)의 모든 분지(branches) 및 내경동맥(internal carotid artery)의 모든 두개강 외(extracranial) 분지를 가로막음으로써 축부 혈류(Collateral blood flow)는 감소된다. 본 발명의 화합물은 경색 유도 바로 전 또는 바로 후에 투약될 수 있다. 투약량은, 예를 들어, 1주일에 한번, 1주일에 세번, 또는 매일, 10 내지 100mg/체중kg 으로 임의의 통상적인 투여의 방법, 예를 들어, 경구로 또는 정맥 내로 투여될 수 있다. 화합물의 효능을 평가하기 위해서 신경결손(Neurologic deficit), 사망률(mortality), 육안병리소견(gross pathology)(경색 크기), 및 조직화학염색(histochemical staining)이 분석될 수 있다. 이것이 매우 민감한 모델이고, 경색 후 3일까지 죽음이 종종 관측되기 때문에, 모델링은 약의 단일 투여만으로 구성될 수 있다.

[0303] 실시예 4: 가족성 근위축성 축색경화증(ALS)

ALS의 치료에 있어서 본 발명의 화합물의 효능은 SOD1 유전자이식 마우스 모델을 사용함으로써 설계될 수 있다 (Gurney, M.E., Pu, H., Chiu, A.Y., Dal Canto, M.C., Polchow, C.Y., Alexander, D.D., Caliendo, J., Hentati, A., Kwon, Y.W., and Deng, H.X. (1994) Motor neuron degeneration in mice that express a human CuZn superoxide dismutase mutation. Science 264:1772-1775). 인간 CuZn 슈퍼옥사이드 디스뮤타제(SOD)의 돌연변이가 가족성 ALS를 가진 환자에서 발견되었다. 아미노산 93의 글라이신이 알라닌으로 치환된 인간 SOD 유전자의 발현은 유전자이식 마우스 내의 운동뉴런병의 원인이 되었다. 척수에서 운동뉴런이 손실된 결과, 마우스는 마비되었고 5 내지 6개월령에서 죽었다.

본 발명의 Hsp70 유도 화합물의 효능을 테스트하기 위해서, SOD1 돌연변이(SOD1G93A)를 가진 유전자이식 마우스를 화합물로 치료했고, 병에 대한 효과가 모니터되었다. 2.5 내지 3 개월령의 이 동물에서 증상이 임상적으로 명백하였다. 이 시기에 화합물의 투약이 시작될 수 있다. 투약량은 예를 들어 일주일에 한번 또는 일주일에 세번, 경구 또는 정맥 내로 10 내지 100 mg/체중 kg으로 투여될 수 있다. 종료점은 운동 기능의 기능적 손상뿐만 아니라 조직학적 변화를 포함한다. 후자의 종료점은 운동뉴런의 변성 및 척수 운동 뉴런 내 신경미세섬유가 풍부한 세포함유물의 외관을 평가하는 뇌 및 척수 조직의 병적변화를 포함한다. 만약 장기 투여가 실시되면, 마우스 생존에 대한 효과가 평가될 수 있다.

[0306] 실시예 5: 현팅تون병(HD)

본 발명의 Hsp70 유도 화합물의 HD세팅에 대한 효능을 시험을 가능하게 하는 HD의 유전자이식 마우스 모델이 존재한다(Mangiarini, L., Sathasivam, K., Seller, M., Cozens, B., Harper, A., Hetherington, C., Lawton, M., Trottier, Y., Lehrach, H., Davies, S.W., and Bates, G.P. (1996) Exon 1 of the HD gene with an expanded CAG repeat is sufficient to cause a progressive neurological phenotype in transgenic mice. Cell 87:493-506; Carter, R.J., Lione, L.A., Humby, T., Mangiarini, L., Mahal, A., Bates, G.P., Dunnett, S.B., and Morton, A.J. (1999) Characterization of progressive motor deficits in mice transgenic for the human Huntington's disease mutation. J. Neuroscience 19:3248-3257). HD는 CAG/풀리글루타민 반복서열(repeat expansion)에 의해 야기된다. 이 유전자이식 마우스(R6/2 유전자이식)는 (CAG)115-(CAG)150 반복서열을 가진 인간 HD 유전자의 5' 말단을 가진다. 이 마우스는 비정상 및 비자발적 움직임, 멀림, 및 간질성 발작을 포함한 HD에 유사한 진행성 신경병리(progressive neurological pathologies)를 나타낸다.

[0308] 이 유전자이식 마우스는 대략 8주령일 때 명백한 행동변화를 나타낸다. 빠르게는 5주 내지 6주령에서, 그들은 더욱 섬세한 운동 기술의 부족을 나타낸다. 본 발명의 Hsp70 유도 화합물은 다양한 시기(예를 들어, 5주 내지 6주령의 나이)에 시작하여 체중 kg 당 10 내지 100 mg의 투약량으로 정맥 내 또는 경구 투여에 의해 투여될 수 있다. 화합물은 다수의 다른 투약 스케줄에 따라 투여될 수 있다(예를 들어 일주일에 한번 vs. 일주일에 세번). HD 마우스 내 신경학적 기능의 손실을 막는 화합물의 활성을 평가하기 위해서 스위밍 탱크(swimming tank), 빔 워킹(beam walking), 로타로드 장치(rotarod apparatus), 및 발자국 테스트(Carter, et al., 1999 참조) 와 같은 하나 이상의 설치류 운동 테스트의 수행이 실시될 수 있다.

[0309] 실시예 6: 파킨슨병 (PD)

[0310] 화학적 처리에 의해 유도되는, 두 종류의 광범위하게 사용되는 PD 모델이 있다. 이들은 6-OHDA (Zigmond, M.J. and Stricker, E.M. (1984) Parkinson's disease: studies with an animal model. Life Sci. 35:5-18; Sauer, H. and Oertel, W.H. (1994) Progressive degeneration of nigrostriatal dopamine neurons following intrastriatal terminal lesions with 6-hydroxydopamine: a combined retrograde tracing and immunocytochemical study in the rat. Neuroscience 59:401-415) 및 MPTP (Langston, J.W., Forno, L.S., Rebert, C.S., and Irwin, I. (1984) Selective nigral toxicity after systemic administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the squirrel monkey. Brain Res. 292:390-4) 모델이다. 6-OHDA를 사용한 본 발명의 Hsp70 유도 화합물의 시험예가 설명된다.

[0311] PD 사이트(site)인 흑색질 내 뉴런의 시각화를 용이하게 하기 위해서 젊은 성인 수컷 쥐의 뇌 내의 선조체 (striatum)에 플루오로-글드(FG)를 정위적 주입(stereotactic injection)에 의해 주입하였다. 마취 하에서, 4% 의 FG 용액 0.2 μ l가 정위적 주입(정수리점(bregma)으로부터 1mm 전방, 3mm 측면(lateral), 및 경막(dura)으로부터 양쪽 선조체 내부로 4.5mm 내면(ventral))에 의해 투여되었다. FG 투입 일주일 후, 쥐는 FG 주입과 동일 등위에 뇌의 일면의 선조체 내에 6-OHDA(4 μ l의 염수에 20 μ g 용해됨; Sigma)의 정위적 주입을 받았다. 본 발명의 Hsp70 유도 화합물은 체중 kg 당 10 내지 100 mg의 투약량으로 정맥 내 또는 경구 투여될 수 있다. 상기 화합물은 6-OHDA 주입시 또는 6-OHDA 처리 후 얼마간의 시간 후(예를 들어, 2-4 주)에 투여될 수 있다. 6-OHDA 주입 8 내지 16 주 후, 쥐를 회생시켰다. 이 모델의 종료점은 1) 살아 있는 동안 다양한 시기에 고전적 신경학적 판독(classical neurological read-out)을 사용한 터닝(회전) 행동을 평가함으로써 모니터된 행동 변화이며, 및 2) 회생시킨 후, 뇌가 제거되었고, 저온유지장치(cryostat)를 사용하여 얇은 섹션을 만들었고, Zigmond 및 Stricker (1984)에 기재된 바와 같은 면역조직화학을 수행하였다. 본 발명의 Hsp70 유도 화합물의 효능은 흑색질 도파민성 뉴런(nigral dopaminergic neurons) 손실의 감소뿐만 아니라 회전 행동의 감소에 의해 입증되었다.

[0312] 실시예 7: 알츠하이머병 (AD)

[0313] AD의 몇몇 유전자이식 마우스 모델이 있다. AD 내의 약의 효능을 시험하기 위해 널리 사용되는 모델 중 하나는 Holcomb, et al. (Holcomb, L., Gordon, M.N., McGowan, E., Yu, X., Benkovic, S., Jantzen, P., Wright, K., Saad, I., Mueller, R., Morgan, D., Sanders, S., Zehr, C., O'Campo, K., Hardy, J., Prada, C.M., Eckman, C., Younkin, S., Hsiao, K., and Duff, K. (1998) Accelerated Alzheimer-type phenotype in transgenic mice carrying both mutant amyloid precursor protein and presenilin 1 transgenes. Nature Medicine 4:97-100)에 의해 기재되었다. 이 모델은 AD와 관련된 두 가지 다른 유전자를 포함한다. 하나는 아밀로이드 전구체 단백질(APP) 내의 돌연변이이다. 돌연변이체 APP (K670N,M671L) 유전자도입 세포주(line)인 Tg2576는 초기에 아밀로이드 베타-단백질 레벨을 상승시켰고, 그 후 뇌 내의 세포 외 AD-타입 A 베타 침전물(deposits)을 발달시킨다. 다른 유전자는 돌연변이된 프레세닐린-1(presenilin-1)(PS1) 유전자이다. Tg2576 및 PS1 돌연변이 PS1M146L 유전자 도입 세포주 간의 교배에 의해 이중으로 유전자 도입된 자손은 그들의 단일 유전자 도입 Tg2576 마우스보다 더욱 일찍 대뇌 피질 및 해마상 융기 내에 섬유형태로 꼬인 A-베타(fibrillar A-beta) 침전물을 큰 수로 발달시킨다.

[0314] 본 발명의 Hsp70 유도 화합물은 다양한 시기에 마우스에 투약될 수 있다. 약 투약 시작시 마우스의 나이는 다양 할 수 있다. 예를 들어, 치료 시작 시기는 뇌 침전물이 처음 탐지될 수 있는 3개월령일 수 있다. 투약량은, 예를 들어 경구 또는 정맥 내 경로로 일주일에 1회 또는 3회, 10 내지 100 mg/체중 kg으로 투여될 수 있다. 약 치료의 효과는 미로 테스트시 마우스의 기능을 평가하는 것뿐만 아니라 뇌 내의 AD-타입 침전물을 측정함으로써

평가될 수 있다.

[0315] **실시예 8: 열 충격 단백질 70(Hsp70)의 측정**

[0316] 혈장 Hsp70은 하우스 내 수정된 프로토콜에 따라서 샌드위치 ELISA 키트(Stressgen Bioreagents Victoria, British Columbia, CANADA)에 의해 측정될 수 있다. 간략하게는, 혈장 표본 내 Hsp70과 Hsp70 표준의 일련의 농도가 항-Hsp70 항체가 코팅된 96-웰 플레이트 상에서 캡쳐되었다. 그 후 캡쳐된 Hsp70는 비오티닐화된 항-Hsp70 항체에 의해 탐지되었고, 그 후 유로퓸-결합된 스트렙타비딘으로 배양되었다. 각 배양 후, 결합되지 않은 물질들은 세척에 의해 제거되었다. 마지막으로, 항체-Hsp70 컴플렉스는 유로퓸의 시간 분해 형광측정법에 의해 측정되었다. Hsp70의 농도는 표준곡선으로부터 계산되었다.

[0317] **실시예 9: 자연살해세포 세포독성 활성의 측정**

[0318] 대상 내 NK 세포 활성을 평가하기 위해서 하기 절차가 사용될 수 있다. 이 절차는 Kantakamalakul W, Jaroenpool J, Pattanapanyasat K. A novel enhanced green fluorescent protein (EGFP)-K562 flow cytometric method for measuring natural killer (NK) cell cytotoxic activity. *J Immunol Methods.* 2003 Jan 15; 272:189-197를 개조한 것이며, 그 전체 내용은 본 명세서 내에 참조문헌으로 포함되었다.

[0319] 재료 및 방법: 인간 적백혈병성 세포주(Human erythroleukaemic cell line), K562 은 어메리칸 타입 컬쳐 컬렉션(American Type Culture Collection)(CCL-243, American Type Culture Collection, Manassas, VA)으로부터 입수하여, RPMI-1640 배지(Cat#11875-093 Gibco Invitrogen Corp, Carlsbad, CA)에서 배양되었고, 37 °C, 5% CO₂하에서 10%의 열 불활성화된 송아지 태아 혈청(Gibco), 2 mM의 L-글루타민, 100 µg/ml의 스트렙토마이신 및 100 IU/ml의 페니실린이 보충되었다. K562 세포에 녹색형광단백질(green fluorescent protein (eGFP))를 암호화하는 레트로바이러스 벡터가 형질도입되었다. 안정한 세포주는 항생물질인 G418에 의해 선별되었다. 절단 후, 대략 99.6%의 G418 저항성 세포는 eGFP 포지티브이다.

[0320] 대상의 말초혈액 단핵세포(peripheral blood mononuclear cells (PBMCs))는 임상 연구 사이트에 의해 제조되었고, 나트륨 헤파린을 가진 BD배큐테이너 세포 제조 튜브(제품 번호: 362753, Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) 내에 수용되었다.

[0321] 1X106 세포/ml의 농도에서 시작한 효과기 세포(환자의 PBMC) 800 µl의 두 배의 일련의 희석물이 네 개의 개별적인 폴리스티렌 12X75-mm 튜브에 담겨졌다. 대수기(Log phase) 성장 타겟 세포(K562/eGFP)는 성장 배지(RPMI-1640)에 의해 1X105 세포/ml의 농도까지 조절되었고, 그후 타겟 100 µl가 튜브에 첨가되어 효과기/타겟(E/T) 비율 80:1, 40:1, 20:1, 10:1을 제공한다. 효과기 세포 단독 및 타겟 세포 단독이 대조군으로써 사용된다. 모든 튜브는 37 °C, 5% CO₂에서 대략 3.5 시간 동안 배양되었다. 1 mg/ml 농도의 프로피디움 요오드화물(PI) 10 µl 가 효과기를 포함하는 각각의 튜브와 타겟 대조군 튜브에 첨가되었고, 그 후 실온에서 15분 동안 배양되었다.

[0322] FACSCalibur 플로우 사이토미터(flow cytometer)(Becton Dickinson)로 세포독성 활성이 분석되었다. 녹색 및 적색 형광 내 eGFP 및 PI 방출의 대수 증폭뿐만 아니라 포워드 및 사이드 스캐터(FSC/SSC) 시그널의 선형 증폭이 획득된다. 획득을 위한 통문(gating)을 가지고 있지 않은 샘플 튜브 당 1만 건(event)이 분석을 위해 수집되었다. 살아 있는 타겟 세포와 죽은 타겟 세포를 계산하기 위해서 eGFP 대 PI의 2-파라미터 닷-플랏(dot plot)용 데이터 분석이 CELLQuest(Becton Dickinson Biosciences) 소프트웨어를 사용하여 실시되었다. 파편 및 죽은 세포는 포워드 라이트 스캐터(forward light scatter)의 문턱(threshold)을 세팅하기 위해 배제되었다.

[0323] **실시예 10: HUVEC 세포 이동의 억제**

[0324] 본 발명의 화합물이 내피 세포 기능에 영향을 주는지 시험하기 위해서, 본 발명의 화합물의 존재 하에서 체외 인간 제대정맥 내피세포(HUVEC) 이동 분석이 실시되었다. HUVEC 세포(통과번호4)가 12-웰 플레이트 상에서 배양되었고, 6-7% CO₂가 공급된 도립현미경 상의 생세포 영상화 시스템에 의해 저속도촬영 영상화가 실시되었다. 온도는 37 °C로 유지되었다. 영상은 2X 대물렌즈(objective)를 사용하여 매 30분마다 106시간까지 또는 20X 대물렌즈를 사용하여 매 60초마다 30분 동안 촬영되었다. 융합 HUVEC 배양물은 빈 부분(blank area)을 만들기 위해서 유사하게 긁어 내었고, 그 후 처리 없이 HUVEC 배지 내에서 15시간 동안 배양되었다. 각각의 웰에 대한 저속

도 촬영 시퀀스로써 이미지화되는 이동 부분(migration areas)이 이동 속도를 표준화/보정하기 위한 기초로써 사용된다. 그 후, 각각의 웨에 대해서 저속도 촬영 시퀀스를 발생시키기 위해서 다른 처리 하에서 세포의 이동이 동시에 이미지화된다. 저속도 촬영 영화는 이동 세포에 의해 커버된 부분을 측정함으로써 더 분석된다. 실험을 하는 동안, HUVEC 세포는 VEGF 및 기본 FGF의 존재에 의해 활성화된다. 본 발명의 화합물(예를 들어 100 nM 및 1 μM)은 HUVEC 세포의 빈 부분으로의 이동을 완벽하게 막을 것으로 예상되며, 이것은 본 발명의 화합물이 VEGF 및 기본 FGF에 의해 유도된 활성화된 HUVEC 세포의 체외 이동의 잠재적 억제 효과를 지님을 나타낸다.

[0325] 상기 처리를 하는 동안 HUVEC 행동을 추적하는 것이 또한 가능하다. HUVEC 세포는 본 발명의 화합물 처리 24시간 후 수축하기 시작할 것으로 예상된다.

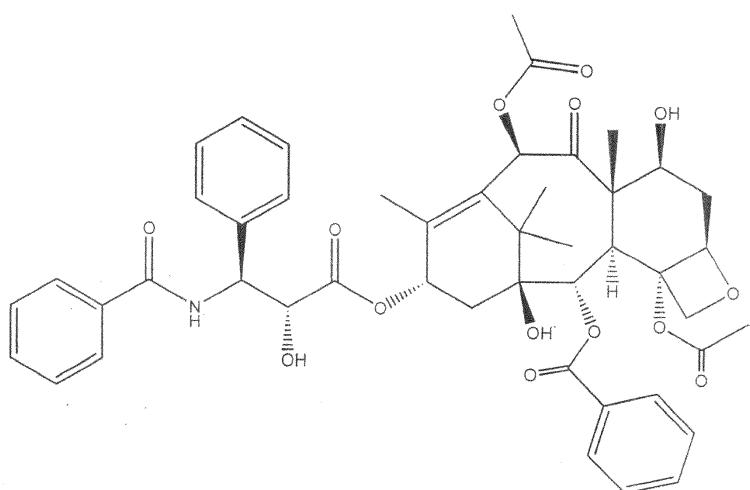
[0326] 실시예 11: HUVEC 세포의 증가된 VE-카드헤린 연접(VE-cadherin junctions)

[0327] HUVEC 세포 간의 VE-카드헤린 연접을 시험하기 위해서 항-VE-카드헤린 항체를 사용한 면역형광 연구가 시행되었다. HUVEC 세포는 DMSO 또는 본 발명의 화합물(예를 들어, 10, 100 및 1,000 nM)로 24시간 동안 처리되었고 면역염색(immunostaining)을 위해 고정되었다. 모든 처리시 DMSO 농도는 1:100이다. 면역형광 시그널을 증가시키기 위해서, 세포는 2 가지 다클론성 항-인간 VE-카데린 Abs의 혼합물로 염색된 후 형광성 제2항체의 혼합물로 염색되었다. 본 발명의 화합물을 가지고, DMSO 처리된 배양물과 비교하여 VE-카데린 염색이 세포-세포 연접 부위에서는 특히 강력할 것이지만, 비-접촉 부위는 그렇지 않을 것으로 예상된다. 본 발명의 화합물은 연접에서의 VE-카데린 분자의 축적의 유도를 통한 것과 마찬가지로 활성화된 인간 내피세포의 세포-세포 연접의 어셈블리를 증가시킬 것으로 예상된다. 이 효과는 세포의 제한된 운동성 및 내피의 투과성의 감소를 가져올 수 있고, 그 결과 세포 이동 억제 및 본 발명의 화합물의 잠재적 항혈관신생 효과에 기여한다

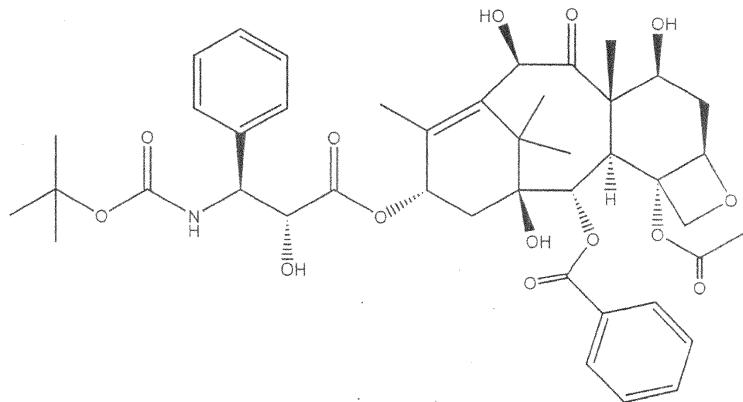
[0328] 본 발명은 그 바람직한 실시예를 참조하여 특히 설명되고 기재되어 있지만, 첨부된 청구항에 의해 포함되는 발명의 범위를 벗어나지 않고 그 형태 및 상세사항에 다양한 변형을 가할 수 있다는 것을 이 기술분야의 당업자라면 이해할 것이다.

도면

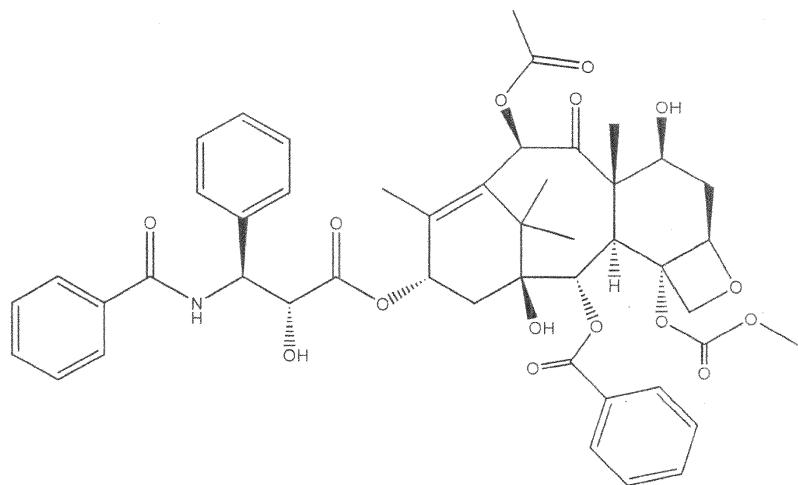
도면1



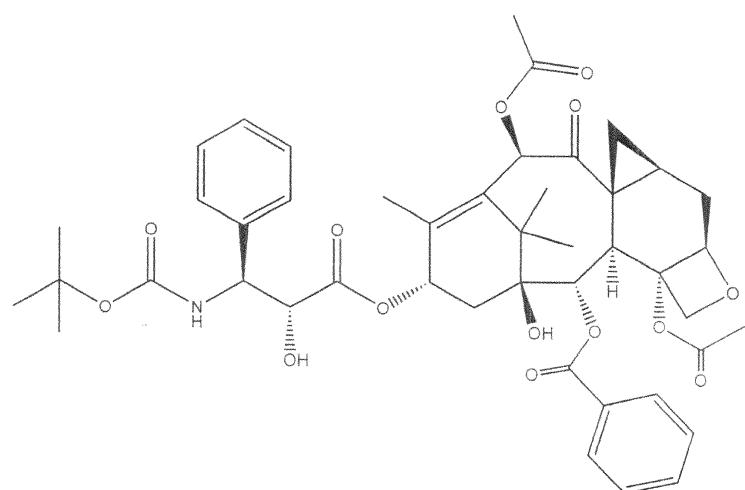
도면2



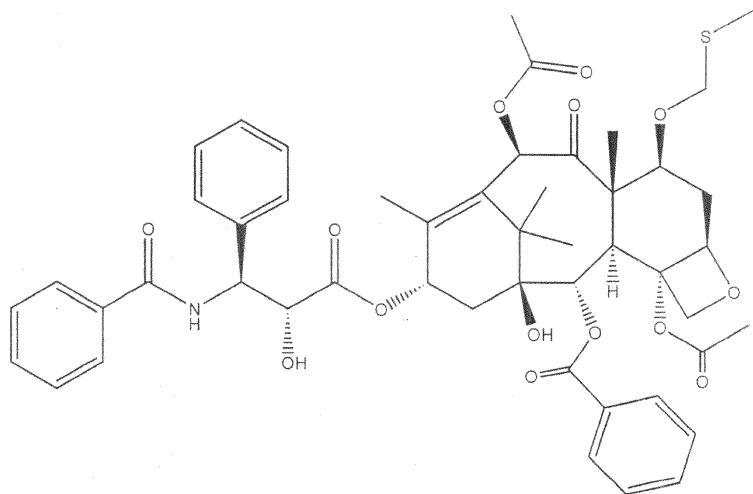
도면3



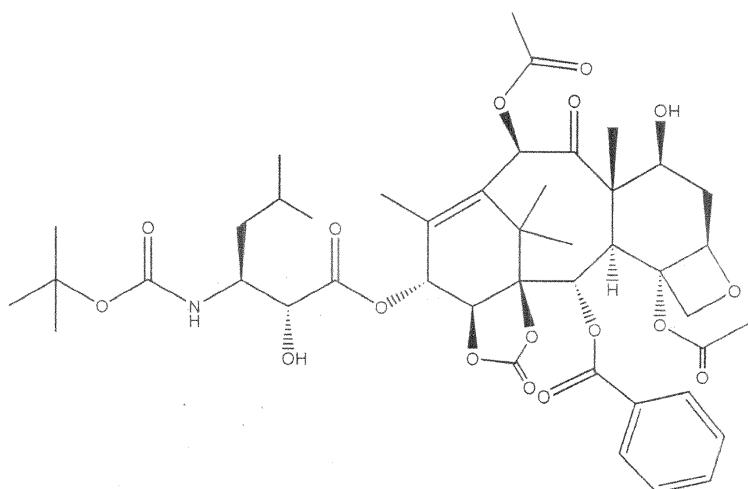
도면4



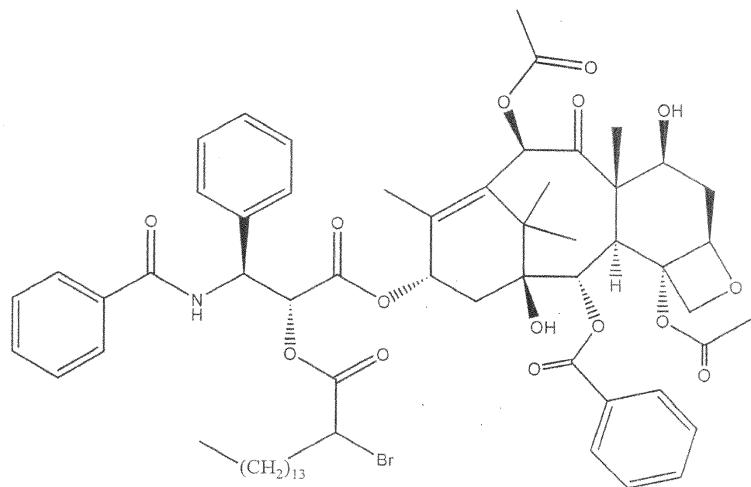
도면5



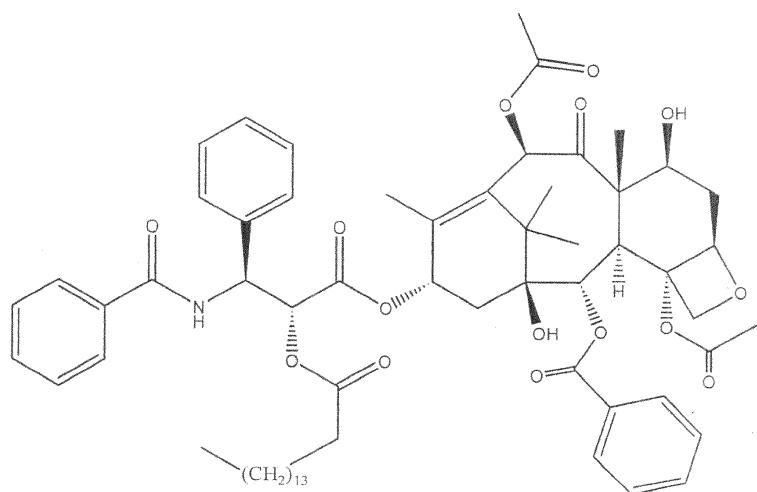
도면6



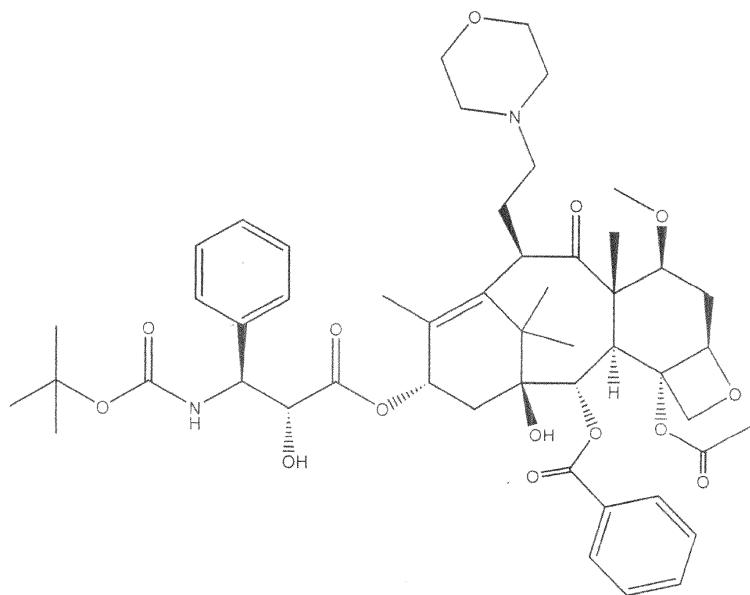
도면7



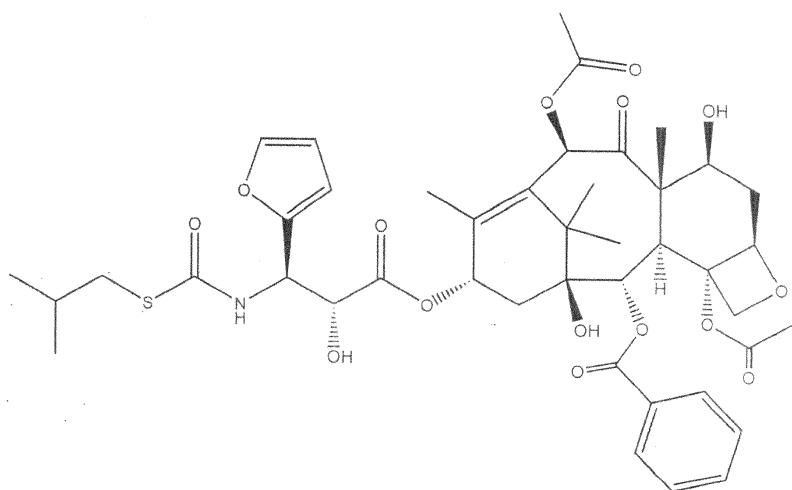
도면8



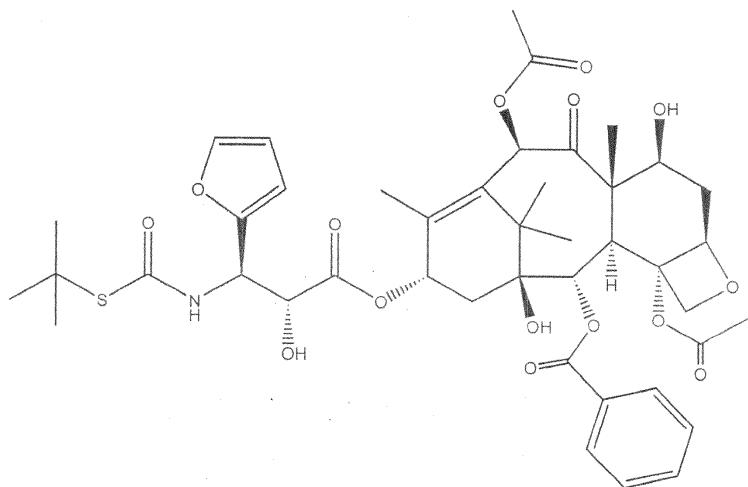
도면9



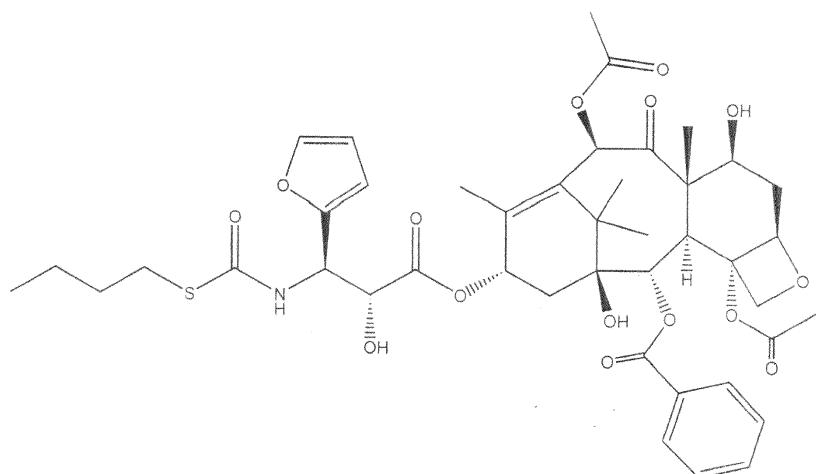
도면10



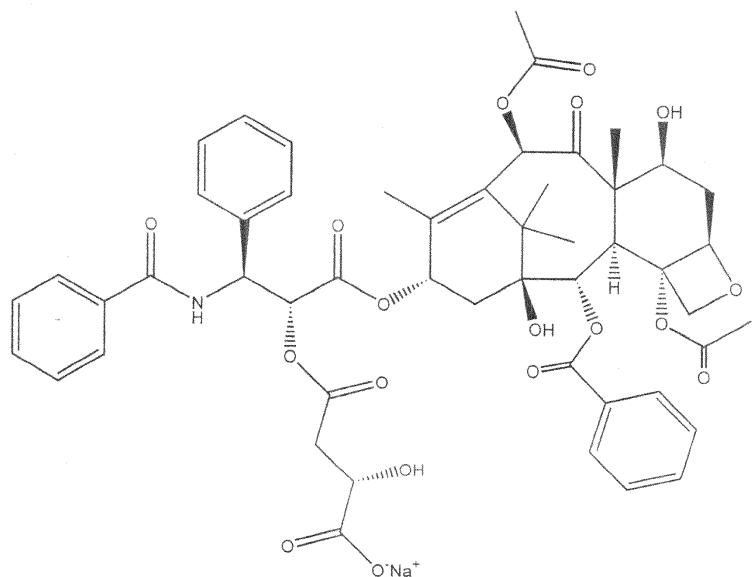
도면11



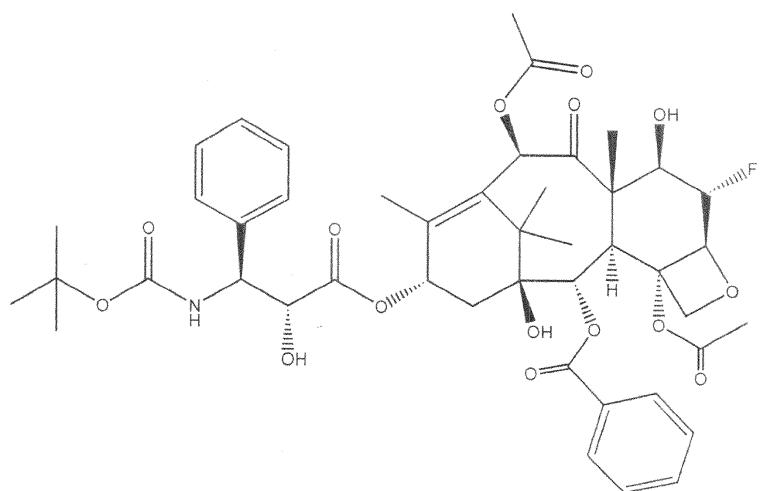
도면12



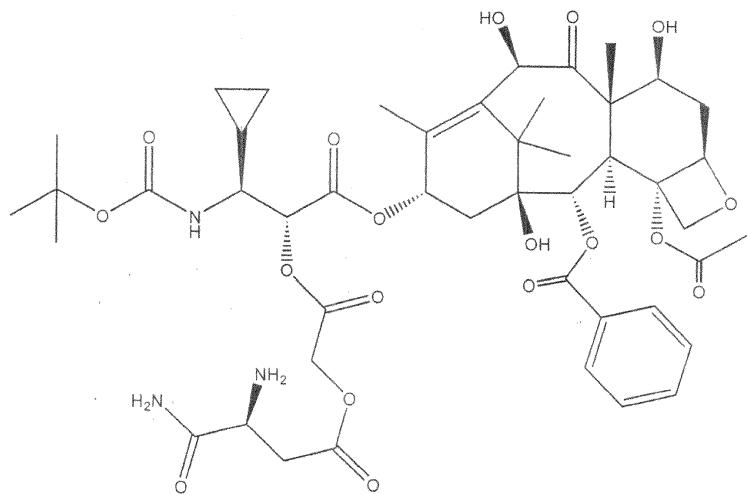
도면13



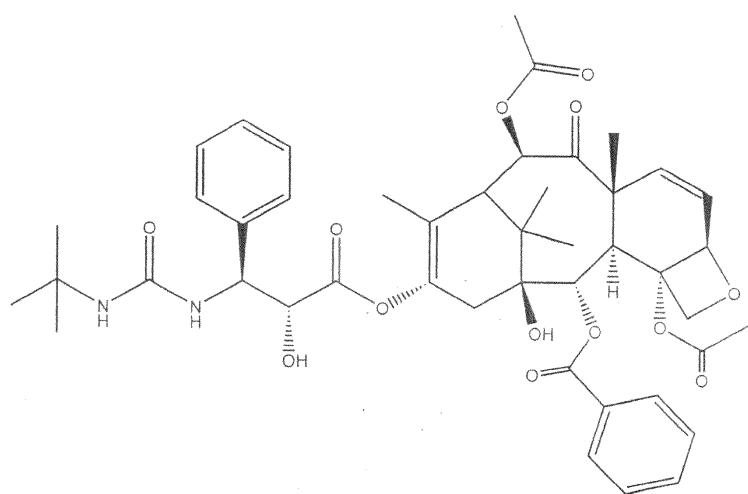
도면14



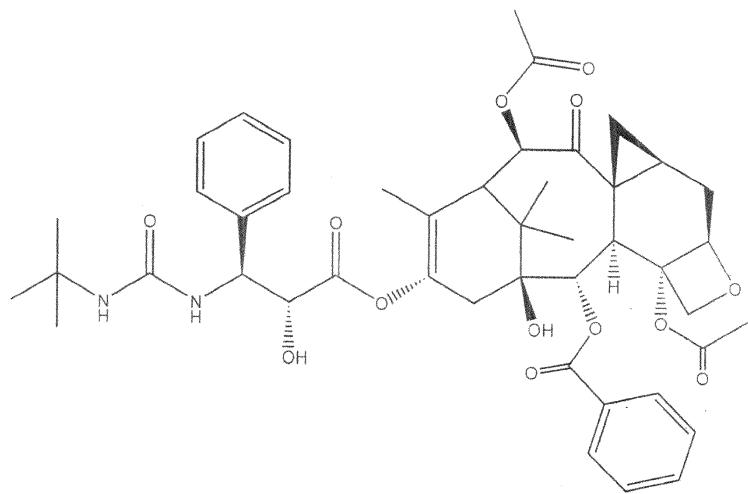
도면15



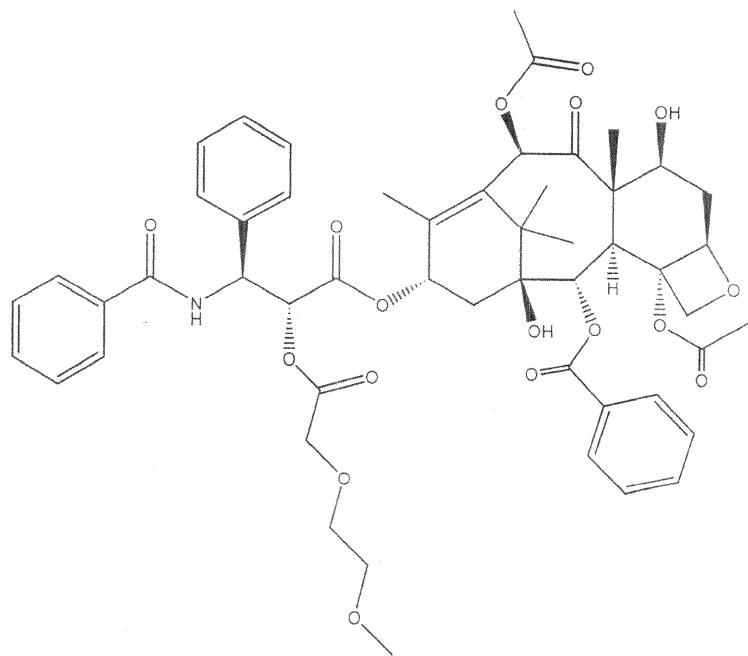
도면16



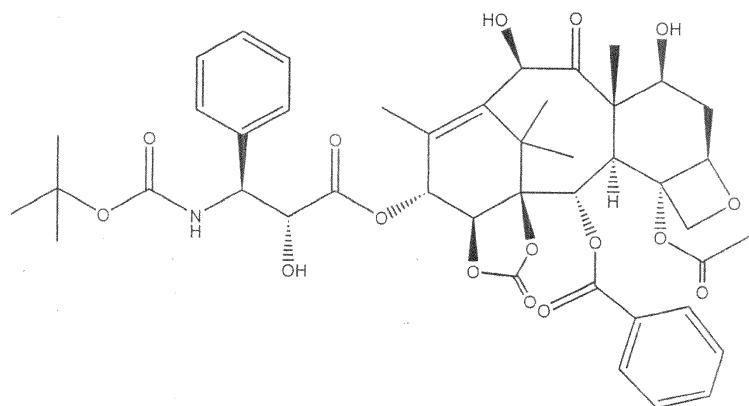
도면17



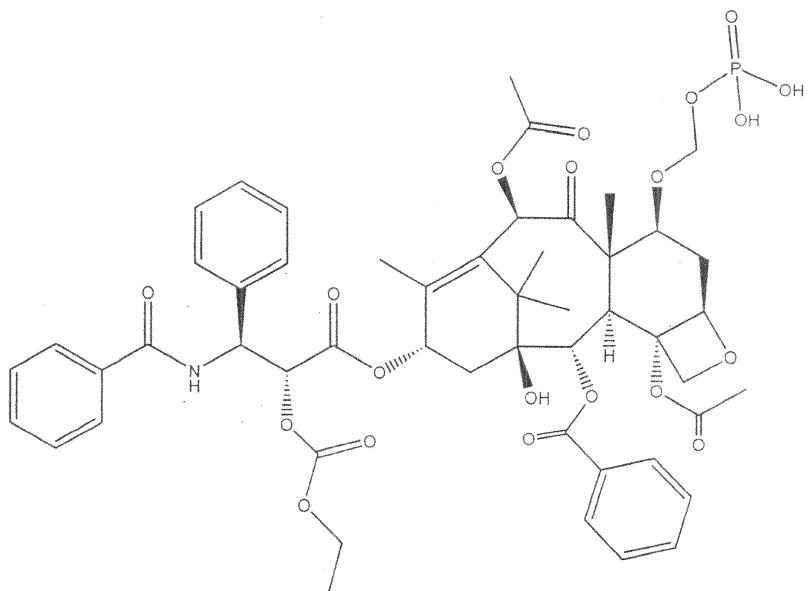
도면18



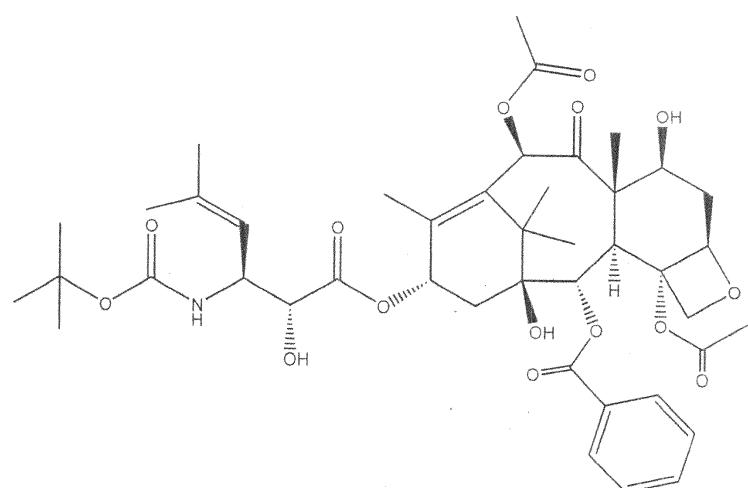
도면19



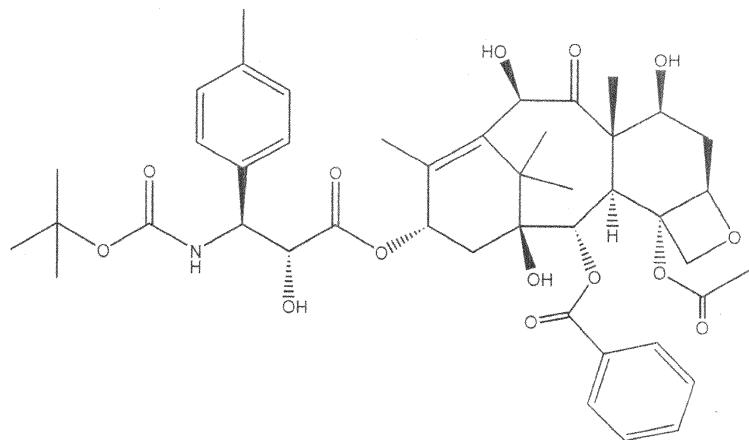
도면20



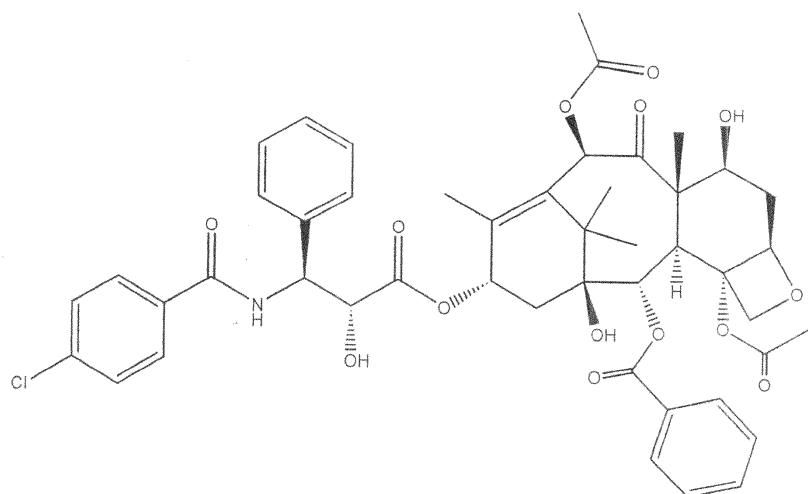
도면21



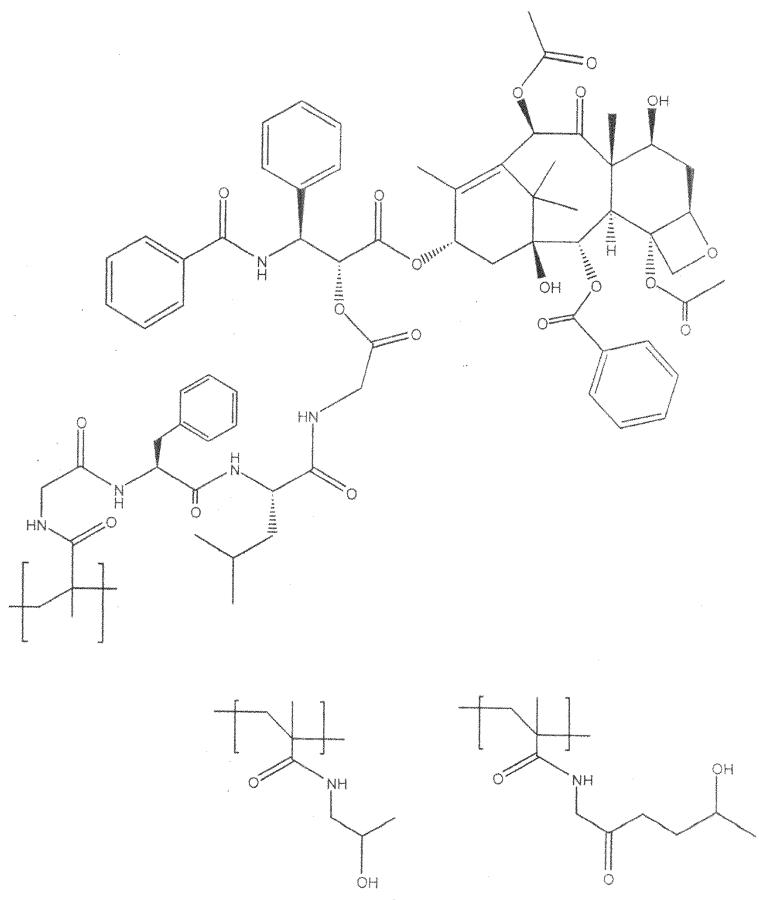
도면22



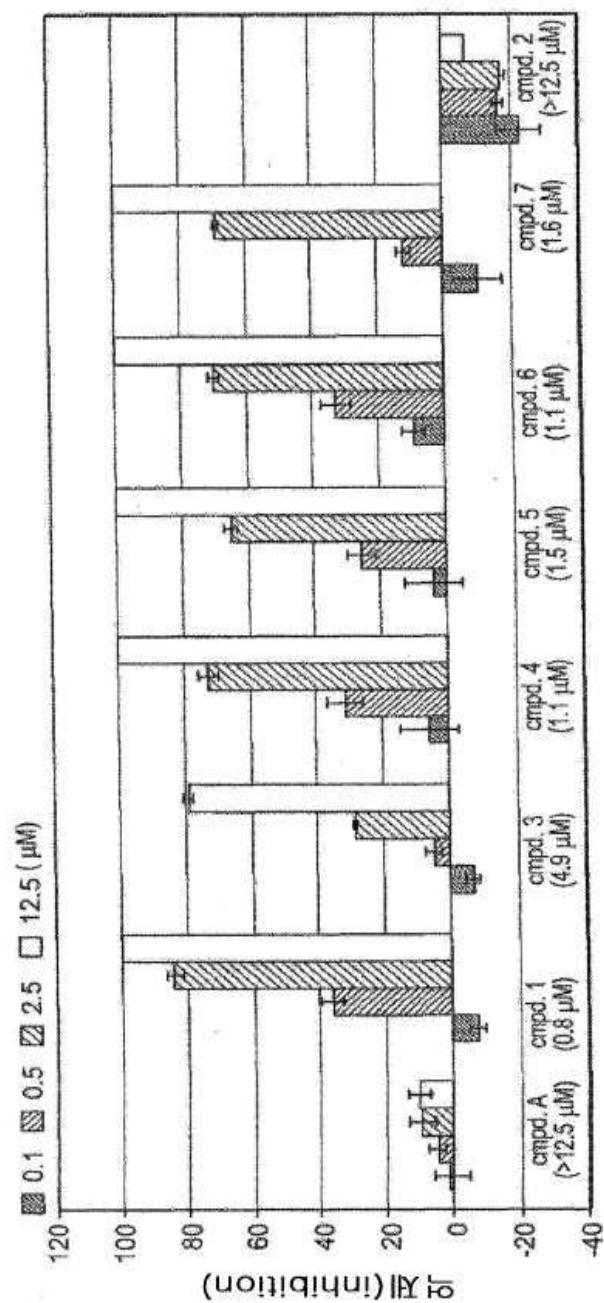
도면23



도면24



도면25



도면26

