

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)(51) 。 Int. Cl.<sup>7</sup>  
A61K 31/047(11) 공개번호 10-2005-0042044  
(43) 공개일자 2005년05월04일(21) 출원번호 10-2004-7006591  
(22) 출원일자 2004년04월30일  
번역문 제출일자 2004년04월30일  
(86) 국제출원번호 PCT/GB2002/004933  
국제출원출원일자 2002년10월31일(87) 국제공개번호 WO 2003/037321  
국제공개일자 2003년05월08일

(30) 우선권주장 0126157.7 2001년10월31일 영국(GB)

(71) 출원인 더 유니버시티 코트 오브 더 유니버시티 오브 애버딘  
영국 애버딘 에이비24 3 에프엑스 리전트 워크(72) 발명자 랠스튼스튜어트해밀튼  
영국애버딘셔에이비252제트디애버딘포리스트힐유니버시티오브애버딘  
룸2.62:1인스티튜트오브매디컬사이언시즈  
그레이그아이앤로버트  
영국애버딘셔에이비252제트디애버딘포리스트힐유니버시티오브애버딘  
룸2.26인스티튜트오브매디컬사이언시즈  
밴트호프로버트유르겐  
영국애버딘셔에이비252제트디애버딘포리스트힐유니버시티오브애버딘  
룸2.21인스티튜트오브매디컬사이언시즈  
아무어캐니스존  
영국요크셔와이오242에이치엑스요크이즌뷰28

(74) 대리인 김성기

심사청구 : 없음

## (54) 골 이상의 치료를 위한 치료제로서의 알칸 디올 유도체

## 명세서

## 관련 출원

본 출원은 2001년 10월 31일자 출원된 영국 특허 제GB 0126157.7호(이 내용은 그 전체가 본원에 참고 문헌으로 포함되어 있음)와 관계가 있다(법이 허용한다면 우선권을 주장하는 바임).

## 기술분야

본 발명은 일반적으로 골(骨) 이상을 치료하는 치료적 화합물, 더 구체적으로는 특히 파골세포의 생존, 형성 및/또는 활성을 억제하고 및/또는 골 흡수를 억제하는 종류의 알칸 디올 유도체에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 시험관내 또는 생체내에서 파골세포의 생존, 형성 및/또는 활성을 억제하고 골다공증, 류머티스성 관절염, 암 관련 골 질환, 파절 병 등과 같이 파골세포에 의하여 매개되는 이상 및/또는 골 흡수를 특징으로 하는 이상 및/또는 면역계 활성화 또는 염증 관련 이상을 억제하기 위한 것인 상기 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다.

## 배경기술

첨부된 청구의 범위를 비롯한 본 명세서를 통하여, 문맥상 다른 필요가 없는 한, "포함하는"을 비롯한 "포함한다"라는 말은 언급된 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계군을 포함함을 의미하는 것으로, 임의의 다른 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계군을 제외하는 뜻이 아님을 이해하여야 할 것이다.

본 명세서 및 첨부된 청구의 범위에서 사용될 때, 단수형은 문맥상 명백히 다른 뜻을 나타내지 않는 한 복수형을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "제약학적 담체"는 2 이상의 이러한 담체의 혼합물을 포함한다.

본원에서 범위는 종종 "약" 얼마(하나의 특정값)로부터 및/또는 "약" 얼마(또다른 특정값)까지와 같이 표현된다. 이러한 범위가 표현될 경우, 또다른 구체예는 하나의 특정값으로부터 및/또는 다른 특정값까지를 포함한다. 마찬가지로, 선행사 "약"을 사용하여 값을 대략적으로 표현할 경우, 특정값은 또다른 구체예를 형성함을 이해할 것이다.

### 골의 작용

골의 작용은 관절, 힘줄 및 인대를 기계적으로 지지하고, 생체 기관을 외상으로부터 보호하며, 정상적인 무기질 항상성의 보존에 있어 칼슘 및 포스페이트의 저장소 역할을 한다. 골 질환은 골 통증, 골 기형, 골절 및 칼슘 및 포스페이트 항상성 이상과 같은 임상적 문제를 이끄는 작용들을 포함한다.

### 골의 유형

보통의 골격은 대퇴골 및 경골과 같은 장골의 대부분의 골간을 구성하는 피층골 또는 조밀골 및 장골의 말단 및 척추골의 대부분을 구성하는 골소주 또는 스폰지골의 두 유형의 골을 포함한다

골소주는 피층골보다 표면적이 커서 더 신속하게 개조된다. 이것은 골의 움직임 증가와 관계된 이상이 피층 골보다 골소주에 더 신속하고 더 심각한 영향을 줄을 의미한다. 피층 골은 혈구를 포함하는 중심 도관을 둘러싸고 있는 콜라겐 섬유질의 일련의 중심 라멜라로 이루어지는 소위 Haversian 계에 배치된다. 영양물은 골 매트릭스내에 깊이 묻혀 있는 파골세포 간을 통과하는 세관계를 상호 연결하고 세포들을 골 표면 상에 라이닝시킴으로써 골의 중심부에 이른다. 골소주는 유사한 구조를 가지나 여기에서는 라멜라가 피층 골에서와 같이 원심적으로라기 보다는 골 표면에 대해 평행으로 달린다.

### 골 조성

골 매트릭스의 유기 성분은 주로 I형 콜라겐; 삼중 나선으로 함께 감긴 3개의 단백질쇄로부터 형성된 섬유상 단백질을 포함한다. I형 콜라겐이 조직화된 평행 시트(라멜라)로 골형성 세포(조골세포)에 의하여 놓여진 다음 콜라겐쇄는 골에 인장 강도를 부여하는 것을 돕는 특이화된 공유 결합에 의하여 가교결합된다. 골이 신속하게 형성될 경우(예를 들어, 파절 병 또는 골 전이에서), 라멜라는 불규칙하게 배치되어 기계적으로 취약하고 쉽게 골절되는 "약한 뼈"를 생성시킨다. 골 매트릭스는 또한 소량의 다른 콜라겐 및 7종의 비-콜라겐 단백질 및 당단백질을 포함한다. 이들 중 일부, 이를테면 오스테오폰틴(osteopontin) 및 피브로넥틴(fibronectin) 및 여러가지 췌티드 성골에 특이적인 반면 다른 것들, 이를테면 오스테오폰틴(osteopontin) 및 피브로넥틴(fibronectin) 및 여러가지 췌티드 성골 인자는 다른 연결 조직들에서도 발견된다. 비-콜라겐 골 단백질의 작용은 분명치 않으나 이들은 골 세포의 골 매트릭스와의 결합을 매개하고 골 개조 과정시 골 세포 활성을 규제하는데 관여하는 것으로 생각된다. 골의 유기 성분은 무기질 침착이 일어나는 틀을 제공한다. 골 형성시, 조골세포는 세포의 유체로부터 흡수되는 소량의 다른 단백질 및 상기한 성분들을 함유하는 석회화되지 않은 골 매트릭스(골유기물질)를 만든다. 약 10일의 잔상후, 매트릭스는 히드록시아파타이트( $(Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2)$ )와 같이 무기질 침착되고, 결정은 콜라겐 원섬유 사이의 공간에 침착된다. 무기질 침착은 골에 골 콜라겐에서 유래하는 탄성 및 인장 강도를 보충하는 기계적 강성을 부여한다.

### 골 세포 작용 및 골 개조

골격의 기계적 통합성은 손상된 골이 새로운 골로 대체될 수 있도록 일생동안 일어나는 골 개조 과정에 의하여 유지된다. 개조는 흡수, 반전, 형성 및 정지의 4상으로 대별될 수 있다(예를 들어, Raisz, 1988; Mundy, 1996을 참조하시오). 임의의 한 시점에서, 성인 골격의 약 10%의 골 표면이 활성 개조를 거치는 반면 남은 90%는 무활동이다.

### 파골세포 형성 및 분화

개조는 흡수될 부위에 골 흡수 세포(파골세포)가 유인됨으로써 개시된다. 이들은 단핵세포/마크로파지계의 세포에서 유도된 전구체의 융합에 의하여 형성되는, 혈통효소인 타르트레이트-내성 산 포스파타아제에 풍부한 다핵 식세포이다. 최근의 연구는 파골세포 분화의 통제에 매우 중요한 7종의 분자를 밝혀냈다(예를 들어, Ralston, 1997을 참조하시오). 초기 파골세포 전구체에서 발현되는 전사 인자인 PU-1은 파골세포 및 단핵세포 분화의 초기 단계에 필요한 반면 c-fos 및 NFkB를 비롯한 다른 전사 인자는 전구체의 성숙한 파골세포로의 분화를 자극하는데 중요한 역할을 한다. 파골세포 형성 및 활성화는 또한 파골세포 전구체 및 골수 기질 세포 간의 긴밀한 접촉에 의존한다. 기질 세포는 통상의 전구체로부터 파골세포 및 마크로파지를 분화시키는데 중요한 시토킨 M-CSF(마크로파지 군집 자극 인자)를 분비한다. 기질 세포는 또한 세포 표면 상에 RANK 리간드(RANKL)로 불리는 분자를 발현시키는데, 이것은 RANK(Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B)로 불리는 파골세포 전구체 상에 존재하는 또다른 세포 표면 수용체와 상호 작용하여 파골세포 전구체의 성숙한 파골세포로의 분화를 촉진한다. RANK-RANKL 상호 작용은 Osteoprotegerin(OPG)로 불리는 또다른 분자에 의하여 차단되는데, 이것은 RANK에 대한 "유인" 리간드로서 파골세포 형성의 잠재적인 억제제로 작용한다(예를 들어, Kong 등, 1999; Yasuda 등, 1998을 참조하시오). 최근의 연구는 파골세포 형성 및 골 흡수를 촉진하는 다수의 인자는 이들 분자의 발현을 통제함으로써 작용함을 시사한다.

성숙한 파골세포는 골 표면상에 단단한 봉인을 형성하고 파골세포 아래의 공간으로 "주름진 경계"를 통하여 단백질 분해 효소 및 염산을 분비함으로써 골을 흡수한다(Howship's lacuna). 이러한 주름진 경계의 형성은 세포막 관련 신호 단백질인 c-src의 존재에 크게 의존한다. 파골세포에 의하여 분비된 염산은 히드록시아파타이트를 용해시켜, 단백질 분해 효소(주로, 카텡신 K 및 매트릭스 메탈로프로테이나아제)가 콜라겐 및 다른 매트릭스 단백질을 분해할 수 있게 한다. 파골세포 활성을 통제하는데 중요하다고 밝혀진 분자에는 파골세포내 수소 이온의 형성을 촉진하는 카보닉 안하이드라아제 II( $Ca-II$ ); 파골세포 프로톤 펌프의 서브유닛을 암호화하는 TCIRG1 및 콜라겐 및 다른 비-콜라겐 단백질을 분해하는 카텡신 K를 포함한다. 이들 단백질 결핍은 골밀도 증가 및 파골세포 부전과 관계된 질환인 골화석증을 유발한다. 흡수가 완료된 후, 파골세포는 골 형성의 개시를 이끄는 소위 반전 상에서 프로그래밍되어 있는 세포사(세포자멸)를 거치게 된다. 최근, 비스포스포네이트 및 오에스트로겐과 같은 골 흡수를 억제하기 위해 임상적으로 사용되는 다수의 약물은 파골세포의 세포자멸을 촉진함으로써 작용하는 것으로 보고되었다(예를 들어, Hughes 등, 1997을 참조하시오).

## 조골세포 형성 및 분화

골 형성은 골수내 간엽 줄기 세포에서 유도된 조골세포 전구체가 골 표면에 유인됨으로써 시작된다. 이들 세포는 지방세포, 근세포 및 연골세포를 비롯한 다수의 세포 유형으로 분화될 가능성을 가지나, 지금은 조골세포의 분화의 주요 유인은 전-조골세포에서 Cbfa 1으로 불리는 조절 분자의 발현인 것으로 알려져 있다(예를 들어, Rodan 등, 1997을 참조하시오). Cbfa 1은 오스테오칼신, I형 콜라겐 및 알카리성 포스파타아제와 같은 조골세포 표현형의 유전자 특성의 조절 발현을 활성화하는 전사 인자이다. 반대로, 전사 인자 PPAR $\gamma$ 의 발현은 세포가 지방세포 분화를 지향하도록 촉진한다. 현재, 골화석증의 일부 증례는 골에서의 조골세포 및 지방세포의 분화 속도 간의 불균형이 원인으로 일어날 수 있다고 생각되고 있다. 성숙한 조골세포는 골 매트릭스의 생성을 맡는 플럼프 입방형 세포이다. 이들은 조골세포 활성의 혈청 마커로서 임상적으로 사용되는 단백질 오스테오칼신 및 효소인 알카리성 포스파타아제에 풍부하다. 조골세포는 처음에는 무기질 침착되지 않은(골유기기질) 골 매트릭스를 만드나 이것이 차후 약 10일 후 석회화되어 성숙한 골을 형성한다. 골 형성시 일부 조골세포는 매트릭스내에 불잡혀 골세포로 분화되고 다른 것들은 골 표면을 덮는 평평한 "내층 세포"로 분화된다. 골세포는 골 매트릭스의 세관을 통과하는 세포질 과정의 복잡한 네트워크에 의하여 골 표면 상의 내층 세포와 그리고 서로 연결된다. 파골세포는 이웃하는 골 세포의 작용을 조절하는 프로스타글란딘 및 질산(NO)과 같은 방출 조절 분자 및 골격내 기계적 긴장의 센서로 작용하는 것으로 보인다.

## 골 개조의 조절

골 개조는 매우 조직화된 과정이나 언제 어디서 개조가 일어나는가를 결정하는 메카니즘에 대한 이해는 부족한 실정이다. 극미한 손상 영역 및 기계적 자극이 정상 골격내에서 개조가 일어나는 부위를 결정하는데 중요한 것으로 보여진다. 골 개조가 증가하면 염증 질환에서의 중앙 괴사 인자 및 인터류킨-1과 같은 염증 시토킨의 국소적 방출 또는 전신적 방출을 일으킬 수 있다. 파라타로이드 호르몬(PTH) 및 1,25-디하이드록시비타민 D와 같은 항칼슘성 호르몬은 함께 전신적 골 개조를 증가하는 작용을 하여 혈장의 칼슘 항상성의 유지를 위해 골격 칼슘이 이동하게 할 수 있다. 골 개조는 또한 티로이드 호르몬 및 성장 호르몬과 같은 다른 호르몬에 의하여도 증가되나 오에스트로겐, 안드로겐 및 칼시토닌에 의하여 억제된다.

## 일반적인 골 질환

골다공증은 골밀도 감소, 골조직의 퇴화 및 골절 위험 증가를 특징으로 하는 일반적인 질환이다. 영양 부족, 운동 부족, 흡연 및 과도한 알콜 섭취를 비롯한 다수의 요인이 골다공증의 병인에 기여한다. 골다공증은 또, 류머티스성 관절염과 같은 염증 질환, 갑상선기능항진증과 같은 내분비선 질환 및 글루코코르티코이드와 같은 종류의 약물 치료와 관련하여 발생할 수도 있다. 그러나, 골다공증의 병인에 있어 가장 중요한 요인 중 하나는 유전이다.

골의 파쇄 병은 파골세포 및 조골세포 활성이 증가된 영역으로 인하여 골 회전 증가 및 골 개조 비조직화를 특징으로 하는 원인 불명의 일반적인 이상이다. 파쇄 골은 흔히 정상보다 고밀도이나, 비정상적인 구조로 인하여 골이 기계적으로 약화되어 골 기형을 일으키고 병리학적 골절 취약성이 증가된다.

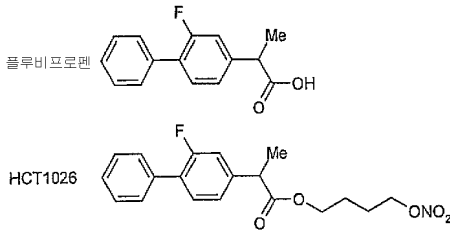
다발성 골수종은 혈장 세포의 암이다. 대부분의 다른 혈액암과는 달리, 이 중앙 세포는 혈액내를 순환하지 않으나 골수에 축적되어 파골세포의 골 흡수(예를 들어, 인터류킨-6)를 활성화하는 고농도의 시토킨을 유발한다. 이 질환은 전체 혈액암의 약 20%를 차지하고 주로 노년층의 질환이다.

## 골 흡수 억제제

골다공증 및 류머티스성 관절염과 같은 몇몇 일반적인 질환은 파골세포에 의한 과량의 골 흡수로 인한 골 손실을 특징으로 한다. 현재 이들 질환에서 파골세포 활성을 억제하기 위해 사용되는 가장 보편적인 유형의 약물은 비스포스포네이트(BP) 및 비-스테로이드성 항염 약물(NSAID)이다.

비스포스포네이트(디포스포네이트로도 알려짐)는 예를 들어, 파쇄 병, 중앙-관련 골용해 및 폐경기 골다공증과 같은 과도한 골 파괴 또는 흡수가 연루된 골 질환의 치료에 사용되는 중요한 부류의 약물이다. 비스포스포네이트는 자연 발생적인 피로포스페이트의 구조적 유사체이다. 반면 피로포스페이트는 산소 원자에 의하여 결합된 두 포스페이트기(P-O-P)로 이루어지며, 비스포스포네이트는 탄소 원자에 의하여 결합된 두 포스페이트기(P-C-P)를 가진다. 이것은 비스포스포네이트를 매우 안정하게 하여 분해에 대한 내성을 갖게 한다. 더 나아가, 피로포스페이트와 같이 비스포스포네이트는 칼슘에 대한 친화도가 매우 높으므로 생체내에서 골 무기질을 표적으로 한다. 두 포스페이트기를 결합시키는 탄소 원자는 이에 결합된 두 측쇄를 갖는데, 이것은 구조적으로 변할 수 있다. 이것은 상이한 흡수 방지능을 갖는 다수의 비스포스포네이트 화합물을 유발한다. 골 흡수는 고도로 특이화된 다핵 파골세포에 의해 매개된다. 비스포스포네이트 약물은 구체적으로 이들 세포의 활동 및 생존을 억제한다. 먼저, 정맥내 또는 구강 투여 후, 비스포스포네이트는 신속하게 순환으로부터 제거되어 골 무기질과 결합한다. 이후 무기질이 흡수되어 파골세포에 의하여 용해될 때, 약물이 골 무기질로부터 방출되어 파골세포에 의하여 내면화된다. 약물의 세포내 축적은 세포의 골 흡수능을 (아마도 세포 대사 및 신호 전달 경로를 방해함으로써) 억제하고 파골세포의 세포자멸을 일으킨다.

NSAID는 염증 질환의 치료에 널리 사용되나, 종종 심한 위장(GI)의 부작용을 일으킨다. 산화질소(NO)-공여기(NO-NSAID)를 함유하는, Nicox SA(프랑스 소피아 안티폴리스 소재)사가 개발한 NSAID는 GI 부작용을 일으키지 않으면서 항염 특성을 보인다. 이러한 화합물의 예가 HCT 1026으로서, 이것은 NSAID 플루르비프로펜의 니트로실화된 유도체이다(예를 들어, Armour 등, 2001을 참조하시오).



- (a) 개선된 활성;
- (b) 개선된 효능;
- (c) 개선된 특이성;
- (d) 독성(예를 들어, 세포독성) 감소;
- (e) 다른 치료(예를 들어, 화학요법제)의 활성 보완;
- (f) 원하지 않는 부작용의 강도 감소;
- (g) 원하지 않는 부작용이 거의 없음;
- (h) 더 간단한 투여 방법(예를 들어, 경로, 시간, 적응성);
- (i) 필요 사용량 감소;
- (j) 필요한 투여 빈도 감소;
- (k) 합성, 정제, 취급, 저장 등의 용이성 증가;
- (l) 합성, 정제, 취급, 저장 등의 비용 감소

이상과 같은 잇점을 1 이상 제공하는 상기 및 다른 골-관련 질환의 더 나은 및 더 많은 치료에 대한 필요성이 인식되고 있다.

따라서, 본 발명의 하나의 목표는 상기 잇점을 1 이상 제공하는 활성 화합물의 제공이다.

#### 발명의 요약

본 발명의 한 양상은 본원에 기술한 바와 같이 파골세포를 유효량의 활성 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관내 또는 생체내에서 파골세포의 생존, 형성 및 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 본원에 기술한 바와 같이 골 미세환경내 세포를 치료-유효량의 활성 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관내 또는 생체내에서 골 흡수를 억제하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 본원에 기술한 바와 같이 파골세포에 의하여 매개되는 이상 및/또는 골 흡수를 특징으로 하는 이상의 치료 방법으로서, 상기 이상을 보이는 대상체에게 본원에 기술한 바와 같은 치료-유효량의 활성 화합물을 바람직하게는 약학 조성물의 형태로 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 본원에 기술한 바와 같이 면역계의 활성화 또는 염증 관련 이상의 치료 방법으로서, 상기 이상을 보이는 대상체에게 본원에 기술한 바와 같은 치료-유효량의 활성 화합물을 바람직하게는 약학 조성물의 형태로 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 본원에 기술한 바와 같은 파골세포에 의하여 매개되는 이상 및/또는 골 흡수를 특징으로 하는 이상의 치료용 약제의 제조를 위한, 본원에 기술한 바와 같은 활성 화합물의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 본원에 기술한 바와 같은 파골세포에 의하여 매개되는 이상의 치료용 약제의 제조를 위한, 본원에 기술한 바와 같은 활성 화합물의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 본원에 기술한 바와 같은 골 흡수를 특징으로 하는 이상의 치료용 약제의 제조를 위한, 본원에 기술한 바와 같은 활성 화합물의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 본원에 기술한 바와 같은 골다공증, 류머티스성 관절염, 암 관련 골 질환 또는 파렛 병의 치료용 약제의 제조를 위한, 본원에 기술한 바와 같은 활성 화합물의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 본원에 기술한 바와 같은 면역계의 활성화 또는 염증 관련 이상의 치료용 약제의 제조를 위한, 본원에 기술한 바와 같은 활성 화합물의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 요법에 의해 사람 또는 동물 신체의 치료 방법에 사용하기 위한, 본원에 기술한 바와 같은 활성 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 본원에 기술한 바와 같이 요법에 의해 사람 또는 동물 신체의 파골세포에 의하여 매개되는 이상 및/또는 골 흡수를 특징으로 하는 이상의 치료 방법에 사용하기 위한, 본원에 기술한 바와 같은 활성 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 본원에 기술한 바와 같이 요법에 의해 사람 또는 동물 신체의 파골세포에 의하여 매개되는 이상의 치료 방법에 사용하기 위한, 본원에 기술한 바와 같은 활성 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 본원에 기술한 바와 같이 요법에 의해 사람 또는 동물 신체의 골 흡수를 특징으로 하는 이상의 치료 방법에 사용하기 위한, 본원에 기술한 바와 같은 활성 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 본원에 기술한 바와 같이 요법에 의해 사람 또는 동물 신체의 골다공증, 류머티스성 관절염, 암 관련 골 질환 또는 파렛 병의 치료 방법에 사용하기 위한, 본원에 기술한 바와 같은 활성 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 본원에 기술한 바와 같이 요법에 의해 사람 또는 동물 신체의 면역계의 활성화 또는 염증 관련 이상의 치료 방법에 사용하기 위한, 본원에 기술한 바와 같은 활성 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 활성 화합물, 구체적으로는 본원에 기술한 바와 같은 흑종의 알칸 디올 유도체(예를 들어, 알칸 디올의 에스테르)에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 본원에 기술한 바와 같은 활성 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 (a) 바람직하게는 적당히 포장되어 및/또는 적당한 용기내에 약학 조성물로서 제공되는 본원에 기술한 바와 같은 활성 화합물; 및 (b) 예를 들어, 활성 화합물의 투여 방법에 관한 지시가 썬여 있는 사용 지침서를 포함하는 키트에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 본원에 기술한 바와 같은 합성 방법에 의하여 얻을 수 있는 화합물 또는 본원에 기술한 바와 같은 합성 방법을 포함하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 본원에 기술한 바와 같은 합성 방법에 의하여 얻을 수 있는 화합물 또는 본원에 기술한 바와 같은 합성 방법을 포함하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 본원에 기술된 합성 방법에 사용하기 적당한, 본원에 기술한 바와 같은 신규한 중간물에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 본원에 기술된 합성 방법에서의, 본원에 기술한 바와 같은 신규한 중간물의 용도에 관한 것이다.

업계 숙련자가 이해하듯이, 본 발명의 한 양상의 특징 및 바람직한 구체에는 또한 본 발명의 다른 양상에도 관련된 것이다.

## 도면의 간단한 설명

도 1은 MTT 및 Alamar Blue 마크로파지 J774 생존율 분석에 의하여 측정된 마크로파지의 생존율 그래프로서, ABD-0028(4T)("28") 및 ABD-0042(4BPA)("42")에 72 시간 노출 후 화합물의 농도 함수로서 대조구의 %로 나타낸 것이다.

도 2는 파골세포의 수를 나타내는 막대 그래프로서, 비페닐카르복시(BP), 트리틸(T) 및 이부프로펜닐(I) 화합물의 몇가지 예, 즉 ABD-0057(3BP), ABD-0056(4BP), ABD-0055(5BP), ABD-0054(6BP), ABD-0028(4T), ABD-0037(3I), ABD-0036(4I), ABD-0038(5I) 및 ABD-0039(6I)에 대하여 췌과 동시-배양계용 화합물에 3일 노출후 대조구 값의 a%로서 나타낸 것이다. 화합물은 모두 100  $\mu$ l 농도에서 측정되었다. 각 값은 평균 3회의 실험을 나타내며 이들 각각은 5 데이터 포인트를 가졌다.

도 3은 화합물이 파골세포 및 J774 생존에 미치는 효과를 나타내는 그래프로서, 췌과 동시-배양계(A) 및 MTT 마크로파지 생존율 분석(B), 비페닐카르복시(BP), 트리틸(T) 및 이부프로펜닐(I) 화합물에 대한 것이다. 동시-배양(A)에서, 그래프는 대조구의 a%로 표현되는 파골세포의 수를 나타낸다. 마크로파지(B)에서, 그래프는 MTT 분석으로 측정된, 대조구의 %로 표현된 생존율을 나타낸다.

도 4는 MTT 마크로파지 J774 생존율 분석에 의하여 측정된 마크로파지 생존율의 그래프로서, 비페닐카르복시(BP) 화합물의 몇가지 예, 즉 ABD-0053(BuBP), ABD-0057(3BP), ABD-0056(4BP), ABD-0055(5BP), ABD-0054(6BP)에 대하여 화합물에 24 시간 노출 후 대조구의 %로 나타낸 것이다.

도 5는 MTT 마크로파지 J774 생존율 분석에 의하여 측정된 마크로파지 생존율의 그래프로서, 이부프로페닐(I) 화합물의 몇가지 예, 즉 ABD-0035(BuI), ABD-0037(3I), ABD-0036(4I), ABD-0038(5I), ABD-0039(6I)에 대하여 화합물에 24 시간 노출 후 대조구의 %로 나타낸 것이다. 도시하지 않은 경우, 예러 막대는 20% 미만이다.

도 6은 MTT 마크로파지 J774 생존율 분석에 의하여 측정된 마크로파지 생존율의 그래프로서, 트리틸(T) 화합물의 몇가지 예, 즉 ABD-0028(4T), ABD-0030(5T), ABD-0031(6T)에 대하여 화합물에 24 시간 노출 후 대조구의 %로 나타낸 것이다. 도시하지 않은 경우, 예러 막대는 20% 미만이다.

도 7은 MTT 마크로파지 J774 생존율 분석에 의하여 측정된 마크로파지 생존율의 그래프로서, 비페닐아세틸(BPA) 화합물의 몇가지 예, 즉 ABD-0040(BuBPA), ABD-0041(3BPA), ABD-0042(4BPA), ABD-0043(5BPA), ABD-0044(6BPA)에 대하여 화합물에 24 시간 노출 후 대조구의 %로 나타낸 것이다. 도시하지 않은 경우, 예러 막대는 20% 미만이다.

도 8은 MTT 마크로파지 J774 생존율 분석에 의하여 측정된 마크로파지 생존율의 그래프로서, 부탄디올 화합물의 몇가지 예, 즉 ABD-0042(4BPA), ABD-0028(4T), ABD-0056(4BP), ABD-0036(4I)에 대하여 화합물에 24 시간 노출 후 대조구의 %로 나타낸 것이다.

도 9는 Alamar Blue 마크로파지 J774 생존율 분석에 의하여 측정된 마크로파지 생존율의 그래프로서, 부탄디올 화합물의 몇가지 예, 즉 ABD-0042(4BPA), ABD-0028(4T), ABD-0056(4BP), ABD-0036(4I)에 대하여 화합물에 72 시간 노출 후 대조구의 %로 나타낸 것이다.

도 10은 Alamar Blue 마크로파지 J774 생존율 분석에 의하여 측정된 마크로파지 생존율의 그래프로서, ABD-0098("2N02"), ABD-0100("4F"), ABD-0099("2F"), ABD-0089("Xyl") 및 ABD-0102("4Br")에 대하여 화합물에 72 시간 노출 후 대조구의 %로 나타낸 것이다.

도 11은 Alamar Blue 마크로파지 J774 생존율 분석에 의하여 측정된 마크로파지 생존율의 그래프로서, ABD-0072("OH"), ABD-0089("디메틸"), ABD-0070("메틸"), ABD-0094("에틸") 및 ABD-0097("메톡시")에 대하여 화합물에 72 시간 노출 후 대조구의 %로 나타낸 것이다.

도 12는 Alamar Blue 마크로파지 J774 생존율 분석에 의하여 측정된 마크로파지 생존율의 그래프로서, ABD-0085(10F) 및 ABD-0077(5F)에 대하여 화합물에 72 시간 노출 후 대조구의 %로 나타낸 것이다.

도 13은 래빗의 파골세포 배양계에서의 화합물의 효과를 나타내는 그래프로서, 래빗의 파골세포수를 좌표로 나타낸 것인데, 비페닐카르복시(BP) 유도체의 몇가지 예, 즉 ABD-0053(BuBP), ABD-0057(3BP), ABD-0056(4BP), ABD-0055(5BP), ABD-0054(6BP)에 대하여 화합물에 3일 노출 후 화합물의 농도 함수로서 대조구 값의 %로 나타낸 것이다.

도 14는 래빗의 파골세포 배양계에서의 화합물의 효과를 나타내는 그래프로서, 흡수 피트 면적을 좌표로 나타낸 것인데, 비페닐카르복시(BP) 유도체의 몇가지 예, 즉 ABD-0053(BuBP), ABD-0057(3BP), ABD-0056(4BP), ABD-0055(5BP), ABD-0054(6BP)에 대하여 화합물에 3일 노출 후 화합물의 농도 함수로서 대조구의 a%로 나타낸 것이다.

도 15는 쥐의 동시-배양계에서의 화합물의 효과를 나타내는 그래프로서, 쥐의 파골세포수를 좌표로 나타낸 것인데, ABD-0056(4BP)에 대하여 화합물의 농도 함수로서 대조구 값의 a%로 나타낸 것이다. 제2일에 화합물을 가하고 제4일에 완전히 배지를 바꾸어 화합물을 제거한다. 제10일에 실험을 종결하고 파골세포의 수를 TRAcP 스테이닝에 의하여 확인한다. 각 값은 3회의 실험을 나타내고 이들 각각은 5 데이터 포인트를 가졌다.

도 16은 쥐의 동시-배양계에서의 화합물의 효과를 나타내는 그래프로서, 흡수 피트 면적을 좌표로 나타낸 것인데, ABD-0056(4BP)에 대하여 화합물의 농도 함수로서 대조구 값의 a%로 나타낸 것이다. 제2일에 화합물을 가하고 제4일에 완전히 배지를 바꾸어 화합물을 제거한다. 제10일에 실험을 종결하고 흡수량을 반사광 현미경법으로 측정한다. 각 값은 3회의 실험을 나타내고 이들 각각은 5 데이터 포인트를 가졌다.

도 17은 쥐의 동시-배양계에서의 화합물의 효과를 나타내는 그래프로서, 쥐의 파골세포수를 좌표로 나타낸 것인데, 비페닐카르복시(BP) 유도체의 몇가지 예, 즉 ABD-0053(BuBP), ABD-0057(3BP), ABD-0056(4BP), ABD-0055(5BP), ABD-0054(6BP)에 대하여 제7일에 가해진 화합물에 3일 노출 후 화합물의 농도 함수로서 대조구 값의 a%로 나타낸 것이다.

도 18은 쥐의 동시-배양계에서의 화합물의 효과를 나타내는 그래프로서, 흡수 피트 면적을 좌표로 나타낸 것인데, 비페닐카르복시(BP) 유도체의 몇가지 예, 즉 ABD-0053(BuBP), ABD-0057(3BP), ABD-0056(4BP), ABD-0055(5BP), ABD-0054(6BP)에 대하여 제7일에 가해진 화합물에 3일 노출 후 화합물의 농도 함수로서 대조구의 a%로 나타낸 것이다. 각 값은 3회의 실험을 나타내고 이들 각각은 5 데이터 포인트를 가졌다.

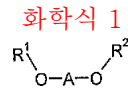
도 19는 쥐의 동시-배양계에 대한 파골세포의 수 및 흡수 피트 면적의 그래프인데, 여기서 ABD-0056(4BP)을 제7일에 가하였고 제10일(성숙 파골세포)까지 항온처리를 계속하였다.

**발명의 상세한 설명**

본 발명의 한 양상은 알칸 디올 유도체로서 기술될 수 있는 화합물 및 이들의 예상외의 놀라운 파골세포-억제 효과 및 골흡수-억제 효과에 관한 것이다.

알칸 디올 유도체

본 발명의 한 양상은 하기 화학식 1을 가지며 상기한 알칸 디올의 유도체로서 기술될 수 있는 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 아미드, 에스테르, 에테르, 화학적으로 보호된 형태 또는 프로드럭에 관한 것이다:



[상기 화학식에서,

A는 C<sub>2-10</sub> 알킬렌기이고;

R<sup>1</sup>은 독립적으로 제1 히드록시 보호기이며;

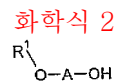
R<sup>2</sup>는 독립적으로 -H 또는 제2 히드록시 보호기이다.]

한 구체예에서, R<sup>2</sup>는 -H가 아니고, 화합물은 2-보호된다.

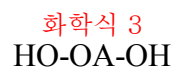
한 구체예에서, R<sup>2</sup>는 -H가 아니고, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 동일하다.

한 구체예에서, R<sup>2</sup>는 -H가 아니고, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 상이하다.

한 구체예에서, R<sup>2</sup>는 -H이고, 화합물은 1-보호되며, 하기 화학식 2를 가진다:

알칸 디올

본 발명 화합물은 알칸 디올 유도체로서 기술될 수 있다. 이러한 맥락에서, 알칸 디올은 하기 화학식 3을 가진다:



[상기 화학식에서, A는 C<sub>2-10</sub> 알킬렌기이고, 임의로 치환된다.]

알킬렌기, A

알킬렌기 A는 C<sub>2-10</sub> 알킬렌기이고, 임의로 치환된다.

본원에서 사용될 때, "C<sub>2-10</sub> 알킬렌"은 지방족 또는 지환족 또는 이들의 조합일 수 있고, 포화, 부분 포화 또는 완전 포화일 수 있는 2~10개의 탄소 원자를 갖는 탄화수소 화합물의 두 동일한 탄소 원자로부터 또는 두 상이한 탄소 원자 중 각각 하나의 수소 원자를 제거함으로써 얻어지는 두자리 부분을 말한다. 접두사(즉, "C<sub>2-10</sub>")는 상기 부분내 탄소 원자의 수를 나타낸다.

한 구체예에서, 알킬렌기는 치환되지 않는다.

한 구체예에서, 두 수소 원자는 상이한 탄소 원자로부터 제거된다.

한 구체예에서, 두 수소 원자는 상이한 탄소 원자로부터 제거되며, 이들 탄소 원자는 이웃하지 않는다.

한 구체예에서, 알킬렌기는 C<sub>3-10</sub> 알킬렌기이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는 C<sub>4-10</sub> 알킬렌기이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는 C<sub>2-8</sub> 알킬렌기이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는 C<sub>3-8</sub> 알킬렌기이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는 C<sub>4-8</sub> 알킬렌기이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는 C<sub>2-7</sub> 알킬렌기이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는 C<sub>3-7</sub> 알킬렌기이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는 C<sub>4-7</sub> 알킬렌기이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는 C<sub>2-6</sub> 알킬렌기이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는 C<sub>3-6</sub> 알킬렌기이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는 C<sub>4-6</sub> 알킬렌기이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는 C<sub>3</sub> 알킬렌기이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는 C<sub>4</sub> 알킬렌기이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는 C<sub>5</sub> 알킬렌기이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는 C<sub>6</sub> 알킬렌기이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는 지방족 기이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는 분지형 기이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는 직쇄형 기이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는 부분적으로 포화된 지방족 기이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는 완전히 포화된 지방족 기이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는 부분적으로 포화된 분지형 기이다. 이러한 기의 예에는 -C(Me)=CH-, -CH=C(Me)-, -C(Me)=C(Me)-, -C(Et)=CH-, -CH=C(Et)-, -C(Et)=C(Et)-, -C(Me)=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH=C(Me)-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH(Me)-, -C(Et)=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH=C(Et)-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH(Et)-, -C(Me)=CH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=C(Me)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH(Me)CH<sub>2</sub>-, -C(Et)=CH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=C(Et)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 및 -CH=CH-CH(Et)CH<sub>2</sub>-가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

한 구체예에서, 알킬렌기는 완전히 포화된 기이다. 이러한 기의 예에는  $-\text{CH}(\text{Me})-$ ,  $-\text{CH}(\text{Et})-$ ,  $-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{Et})\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Et})-$ ,  $-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})-$ ,  $-\text{CH}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Et})\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{Et})-$ ,  $-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  및  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

한 구체예에서, 알킬렌기는 부분적으로 포화된 선형 기이다. 이러한 기의 예에는  $-\text{CH}=\text{CH}-$ (비닐렌),  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  및  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

한 구체예에서, 알킬렌기는 완전히 포화된 선형 기이다. 이러한 기의 예에는 화학식  $-(\text{CH}_2)_n-$ (상기 화학식에서,  $n$ 은 2~10의 정수임)의 기, 예를 들어  $-(\text{CH}_2)_2-$ (에틸렌),  $-(\text{CH}_2)_3-$ (프로필렌),  $-(\text{CH}_2)_4-$ (부틸렌),  $-(\text{CH}_2)_5-$ (펜틸렌),  $-(\text{CH}_2)_6-$ (헥실렌),  $-(\text{CH}_2)_7-$ (헵틸렌),  $-(\text{CH}_2)_8-$ (옥틸렌),  $-(\text{CH}_2)_9-$ (노닐렌) 및  $-(\text{CH}_2)_{10}-$ (데실렌)이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

한 구체예에서, 알킬렌기는  $-(\text{CH}_2)_n-$ (상기 화학식에서,  $n$ 은 3~10의 정수임)이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는  $-(\text{CH}_2)_n-$ (상기 화학식에서,  $n$ 은 4~10의 정수임)이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는  $-(\text{CH}_2)_n-$ (상기 화학식에서,  $n$ 은 2~8의 정수임)이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는  $-(\text{CH}_2)_n-$ (상기 화학식에서,  $n$ 은 3~8의 정수임)이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는  $-(\text{CH}_2)_n-$ (상기 화학식에서,  $n$ 은 4~8의 정수임)이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는  $-(\text{CH}_2)_n-$ (상기 화학식에서,  $n$ 은 2~7의 정수임)이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는  $-(\text{CH}_2)_n-$ (상기 화학식에서,  $n$ 은 3~7의 정수임)이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는  $-(\text{CH}_2)_n-$ (상기 화학식에서,  $n$ 은 4~7의 정수임)이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는  $-(\text{CH}_2)_n-$ (상기 화학식에서,  $n$ 은 2~6의 정수임)이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는  $-(\text{CH}_2)_n-$ (상기 화학식에서,  $n$ 은 3~6의 정수임)이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는  $-(\text{CH}_2)_n-$ (상기 화학식에서,  $n$ 은 4~6의 정수임)이다.

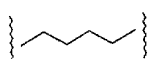
한 구체예에서, 알킬렌기는  $-(\text{CH}_2)_3-$ 이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는  $-(\text{CH}_2)_4-$ 이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는  $-(\text{CH}_2)_5-$ 이다.

한 구체예에서, 알킬렌기는  $-(\text{CH}_2)_6-$ 이다.

한 특히 바람직한 구체예에서, 알킬렌기는 하기의  $-(\text{CH}_2)_4-$ 이다:

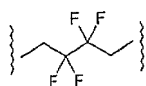


한 구체예에서, 알킬렌기는 예를 들어 할로젠, 히드록시, 에테르(예를 들어,  $\text{C}_{1-7}$  알콕시), 아미노 및 아미도로부터 선택되는 1 이상의 치환기로 치환된다.

한 구체예에서, 알킬렌기는 예를 들어  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$  및  $-\text{I}$ 로부터 선택되는 1 이상의 치환기로 치환된다.

한 구체예에서, 알킬렌기는 예를 들어 1 이상의  $-\text{F}$ 기로 치환된다.

한 구체예에서, 알킬렌기는 하기와 같다:



#### 알칸 디올의 히드록시기, -OH

알칸 디올의 히드록시기 -OH는 1차, 2차 또는 3차일 수 있다.

한 구체예에서, 히드록시기는 1차 또는 2차이다.

한 구체예에서, 1 이상의 히드록시기는 1차 히드록시기이다.

한 구체예에서, 각 히드록시기는 1차 히드록시기이다.

한 구체예에서, 히드록시기는 같은 자리가 아니다.

한 구체예에서, 히드록시기는 같은 자리도 아니고, 이웃 자리도 아니다.

#### 몇가지 바람직한 알칸 디올

한 구체예에서, 알칸 디올은 하기 화학식  $\text{HO}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ (상기 화학식에서,  $n$ 은 2~10의 정수임)를 가진다.

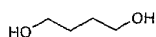
|                                          |  |           |
|------------------------------------------|--|-----------|
| $\text{HO}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$    |  | 1,2-에탄디올  |
| $\text{HO}-(\text{CH}_2)_3-\text{OH}$    |  | 1,3-프로판디올 |
| $\text{HO}-(\text{CH}_2)_4-\text{OH}$    |  | 1,4-부탄디올  |
| $\text{HO}-(\text{CH}_2)_5-\text{OH}$    |  | 1,5-펜탄디올  |
| $\text{HO}-(\text{CH}_2)_6-\text{OH}$    |  | 1,6-헥산디올  |
| $\text{HO}-(\text{CH}_2)_7-\text{OH}$    |  | 1,7-헵탄디올  |
| $\text{HO}-(\text{CH}_2)_8-\text{OH}$    |  | 1,8-옥탄디올  |
| $\text{HO}-(\text{CH}_2)_9-\text{OH}$    |  | 1,9-노난디올  |
| $\text{HO}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{OH}$ |  | 1,10-데칸디올 |

한 구체예에서, 알칸 디올은 1,3-프로판디올, 1,4-부탄디올, 1,5-펜탄디올 또는 1,6-헥산디올이다.

한 구체예에서, 알칸 디올은 1,4-부탄디올, 1,5-펜탄디올 또는 1,6-헥산디올이다.

한 구체예에서, 알칸 디올은 1,4-부탄디올 또는 1,6-헥산디올이다.

특히 바람직한 한 구체예에서, 알칸 디올은 하기의 1,4-부탄디올이다:



#### 히드록시 보호기

어느 특정 이론에 구속되려는 의도는 아니나, 히드록시 보호기(또는 이러한 기가 2 이상 있을 경우, 이들 중 하나 또는 이들 각각)는 생성되는 화합물에 부가적으로 1 이상의 유리한 특성(예를 들어, 가용성, 친지질성, 표적)을 전하는 것으로 생각된다.

예를 들어, 화합물은 예를 들어 유리한 치료적 특성이 실현될 수 있도록 해당 매질(예를 들어, 생체내 물, 배양 배지)에 충분히 가용성인 것이 바람직하다. 따라서, 한 구체예에서, 히드록시 보호기(또는 이러한 기가 2 이상 있을 경우, 이들 중 하나 또는 이들 각각)는 생성되는 화합물이 허용가능한 가용성을 갖도록 선택된다.

마찬가지로, 화합물은 세포막, 더 구체적으로는 치료하고자 하는 세포막을 용이하게 통과할 수 있는 것이 바람직하다. 따라서, 한 구체예에서, 히드록시 보호기(또는 이러한 기가 2 이상 있을 경우, 이들 중 하나 또는 이들 각각)는 생성되는 화합물이 세포막을 더 양호하게 통과할 수 있도록 소수기이거나 소수기를 포함하도록 선택된다.

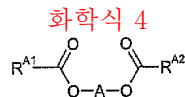
또한, 한 구체예에서, 화합물은 골 및/또는 골 환경을 표적으로 한다. 따라서, 한 구체예에서, 히드록시 보호기(또는 이러한 기가 2 이상 있을 경우, 이들 중 하나 또는 이들 각각)는 골-표적기이거나 골-표적기를 포함하도록 선택된다.

본원에서 사용될 때, 골-표적기란 골 및/또는 골 환경에 대해 친화성을 가지며 화합물에 결합시 표적 부분으로서 작용하여 골 및/또는 골 환경으로의 화합물의 전달을 돕는 화학적 부분을 말한다. 이러한 골-표적기의 예에는 하기하는 바와 같이 포스폰산기 및 이의 염, 에스테르 및 아마이드가 포함된다.

#### 히드록시 보호기의 에스테르

한 구체예에서, 히드록시 보호기(또는 이러한 기가 2 이상 있을 경우, 이들 중 하나 또는 이들 각각)는 아실기(즉,  $R^A-C(=O)-$ )이고, 보호된 히드록시기는 에스테르기(즉,  $R^A-C(=O)-O-$ )이다. 더 구체적으로는, 히드록시기는 에스테르기로 보호된다.

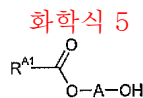
한 구체예에서,  $R^2$ 는 -H가 아니고, 히드록시 보호기 각각은 동일하거나 상이할 수 있는 아실기(각각,  $R^{A1}-C(=O)-$  및  $R^{A2}-C(=O)-$ )이며, 화합물은 하기 화학식 4를 가진다(본원에서는 알칸 디올의 "디-에스테르"로도 일컬음):



한 구체예에서,  $R^2$ 는 -H가 아니고,  $R^{A1}$  및  $R^{A2}$ 는 동일하다.

한 구체예에서,  $R^2$ 는 -H가 아니고,  $R^{A1}$  및  $R^{A2}$ 는 상이하다.

한 구체예에서,  $R^2$ 는 -H이고, 히드록시 보호기는 아실기(즉,  $R^{A1}-C(=O)-$ )이며, 화합물은 하기 화학식 5를 가진다(본원에서는 알칸 디올의 "모노-에스테르"로도 일컬음):



#### 아실기, $R^{A1}-C(=O)-$ 및 $R^{A2}-C(=O)-$

한 구체예에서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로  $C_{1-7}$  알킬기,  $C_{3-20}$  복소환기 또는  $C_{5-20}$  아릴기로서 임의로 치환되고, 존재할 경우  $R^{A2}$ 는 독립적으로  $C_{1-7}$  알킬기,  $C_{3-20}$  복소환기 또는  $C_{5-20}$  아릴기로서 임의로 치환된다.

특히 바람직한 한 구체예에서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로  $C_{3-20}$  복소환기 또는  $C_{5-20}$  아릴기이며 임의로 치환된다.

특히 바람직한 한 구체예에서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기하는 바와 같이 임의 치환된  $C_{5-20}$  아릴기이다.

상기한 바와 같이,  $R^{A1}$  및  $R^{A2}$  중 하나 또는 둘다는 생성되는 화합물이 (a)개선된 용해성을 갖고 (b)더 양호하게 세포막을 통과하며 (c)골-표적 부분이거나 또는 골-표적 부분을 포함할 수 있도록 또는 이러한 성질을 모두 가질 수 있도록 선택할 수 있다.

#### 임의 치환된 아릴로서 $R^{A1}$

한 구체예에서,  $R^{A1}$ (및 임의로  $R^{A2}$ 도)은 독립적으로 임의 치환된  $C_{5-20}$  아릴기이다.

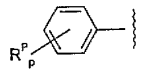
한 구체예에서,  $R^{A1}$ (및 임의로  $R^{A2}$ 도)은 독립적으로 임의 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜, 푸마릴, 티오푸마릴, 인돌릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 나프틸, 퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티오푸마릴, 플루오레닐, 아크리디닐 또는 카르바졸릴이다.

한 구체예에서,  $R^{A1}$ (및 임의로  $R^{A2}$ 도)은 독립적으로 임의 치환된  $C_{5-20}$  아릴기이다.

한 구체예에서,  $R^{A1}$ (및 임의로  $R^{A2}$ 도)은 독립적으로 임의 치환된 페닐, 피리딜, 푸마릴, 티오푸마릴, 인돌릴, 피롤릴 또는 이미다졸릴이다.

#### 임의 치환된 페닐로서 $R^{A1}$

한 구체예에서,  $R^{A1}$ (및 임의로  $R^{A2}$ 도)은 독립적으로 하기 화학식의 임의 치환된 페닐기이다.



[상기 화학식에서,  $RP$ 는 독립적으로 페닐 치환기이고,  $p$ 는 0~5의 정수이다.]

한 구체예에서,  $p$ 는 0~4의 정수이다.

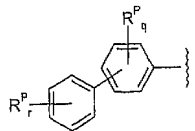
한 구체예에서,  $p$ 는 0~3의 정수이다.

한 구체예에서,  $p$ 는 0~2의 정수이다.

한 구체예에서,  $p$ 는 0 또는 1이다.

#### 임의 치환된 비페닐로서 $R^{A1}$

한 구체예에서,  $R^{A1}$ (및 임의로  $R^{A2}$ 도)은 독립적으로 하기 화학식의 임의 치환된 비페닐기이다:



[상기 화학식에서, 각  $R^p$ 는 독립적으로 페닐 치환기이고,  $q$ 는 0~4의 정수이며,  $r$ 은 0~5의 정수이다.]

한 구체예에서,  $q$ 는 0~3의 정수이다.

한 구체예에서,  $q$ 는 0~2의 정수이다.

한 구체예에서,  $q$ 는 0 또는 1이다.

한 구체예에서,  $q$ 는 0이다.

한 구체예에서,  $r$ 은 0~4의 정수이다.

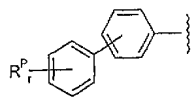
한 구체예에서,  $r$ 은 0~3의 정수이다.

한 구체예에서,  $r$ 은 0~2의 정수이다.

한 구체예에서,  $r$ 은 0 또는 1이다.

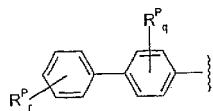
한 구체예에서,  $r$ 은 0이다.

한 구체예에서,  $q$ 는 0이고,  $R^{A1}$ (및 임의로  $R^{A2}$ 도)은 하기 화학식의 치환된 비페닐기이다.

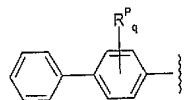


임의 치환된 비페닐-4-일로서  $R^{A1}$

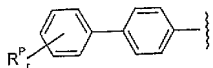
한 구체예에서,  $R^{A1}$ (및 임의로  $R^{A2}$ 도)은 하기 화학식의 임의 치환된 비페닐-4-일기이다:



한 구체예에서,  $R^{A1}$ (및 임의로  $R^{A2}$ 도)은 하기 화학식의 임의 치환된 비페닐-4-일기이다:

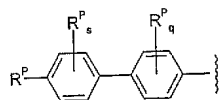


한 구체예에서,  $R^{A1}$ (및 임의로  $R^{A2}$ 도)은 하기 화학식의 임의 치환된 비페닐-4-일기이다:



4'-치환된 비페닐-4-일로서  $R^{A1}$

한 구체예에서,  $R^{A1}$ (및 임의로  $R^{A2}$ 도)은 하기 화학식의 치환된 비페닐-4-일기이다:



[상기 화학식에서, s는 0~4의 정수이다.]

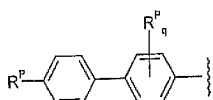
한 구체예에서, s는 0~3의 정수이다.

한 구체예에서, s는 0~2의 정수이다.

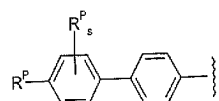
한 구체예에서, s는 0 또는 1이다.

한 구체예에서, s는 0이다.

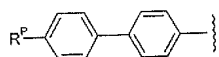
한 구체예에서,  $R^{A1}$ (및 임의로  $R^{A2}$ 도)은 하기 화학식의 치환된 비페닐-4-일기이다:



한 구체예에서,  $R^{A1}$ (및 임의로  $R^{A2}$ 도)은 하기 화학식의 치환된 비페닐-4-일기이다:

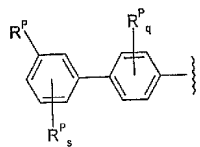


한 구체예에서,  $R^{A1}$ (및 임의로  $R^{A2}$ 도)은 치환된 비페닐-4-일기이다:

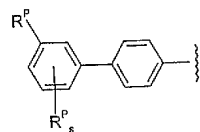


3'-치환된 비페닐-4-일로서 R<sup>A1</sup>

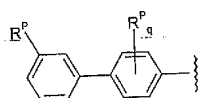
한 구체예에서, R<sup>A1</sup>(및 임의로 R<sup>A2</sup>도)은 하기 화학식의 치환된 비페닐-4-일기이다:



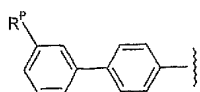
한 구체예에서, R<sup>A1</sup>(및 임의로 R<sup>A2</sup>도)은 하기 화학식의 치환된 비페닐-4-일기이다:



한 구체예에서, R<sup>A1</sup>(및 임의로 R<sup>A2</sup>도)은 하기 화학식의 치환된 비페닐-4-일기이다:

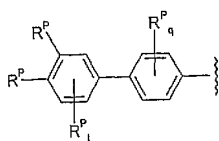


한 구체예에서, R<sup>A1</sup>(및 임의로 R<sup>A2</sup>도)은 하기 화학식의 치환된 비페닐-4-일기이다:



3',4'-이치환된 비페닐-4-일로서 R<sup>A1</sup>

한 구체예에서, R<sup>A1</sup>(및 임의로 R<sup>A2</sup>도)은 하기 화학식의 치환된 비페닐-4-일기이다:



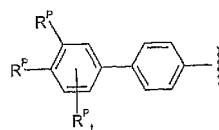
[상기 화학식에서, t는 0~3의 정수이다.]

한 구체예에서, t는 0~2의 정수이다.

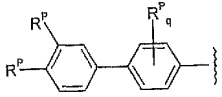
한 구체예에서, t는 0 또는 1이다.

한 구체예에서, t는 0이다.

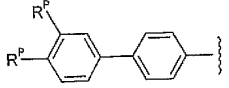
한 구체예에서, R<sup>A1</sup>(및 임의로 R<sup>A2</sup>도)은 하기 화학식의 치환된 비페닐-4-일기이다:



한 구체예에서, R<sup>A1</sup>(및 임의로 R<sup>A2</sup>도)은 하기 화학식의 치환된 비페닐-4-일기이다:

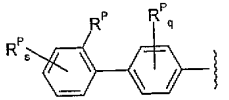


한 구체예에서,  $R^{A1}$ (및 임의로  $R^{A2}$ 도)은 하기 화학식의 치환된 비페닐-4-일기이다:

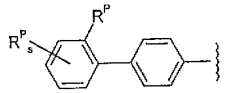


2'-치환된 비페닐-4-일로서  $R^{A1}$

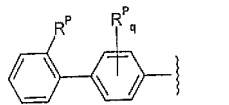
한 구체예에서,  $R^{A1}$ (및 임의로  $R^{A2}$ 도)은 하기 화학식의 치환된 비페닐-4-일기이다:



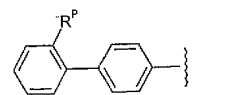
한 구체예에서,  $R^{A1}$ (및 임의로  $R^{A2}$ 도)은 하기 화학식의 치환된 비페닐-4-일기이다:



한 구체예에서,  $R^{A1}$ (및 임의로  $R^{A2}$ 도)은 하기 화학식의 치환된 비페닐-4-일기이다:

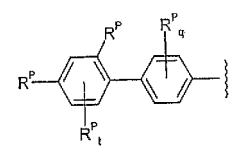


한 구체예에서,  $R^{A1}$ (및 임의로  $R^{A2}$ 도)은 하기 화학식의 치환된 비페닐-4-일기이다:

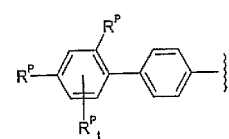


2',4'-이치환된 비페닐-4-일로서  $R^{A1}$

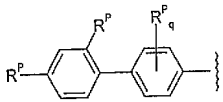
한 구체예에서,  $R^{A1}$ (및 임의로  $R^{A2}$ 도)은 하기 화학식의 치환된 비페닐-4-일기이다:



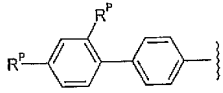
한 구체예에서,  $R^{A1}$ (및 임의로  $R^{A2}$ 도)은 하기 화학식의 치환된 비페닐-4-일기이다:



한 구체예에서,  $R^{A1}$ (및 임의로  $R^{A2}$ 도)은 하기 화학식의 치환된 비페닐-4-일기이다:

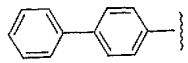


한 구체예에서,  $R^{A1}$ (및 임의로  $R^{A2}$ 도)은 하기 화학식의 치환된 비페닐-4-일기이다:

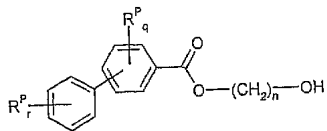


치환되지 않은 비페닐-4-일로서  $R^{A1}$

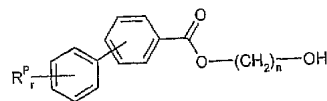
한 구체예에서,  $R^{A1}$ (및 임의로  $R^{A2}$ 도)은 하기 화학식의 치환되지 않은 비페닐-4-일기이다:



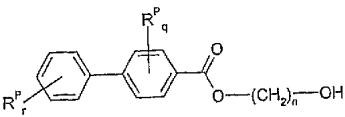
바람직한 알칸 디올 유도체(여기서,  $R^{A2}$ 는 -H임)의 몇몇 예를 하기 도시한다:



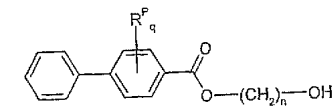
(6)



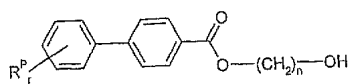
(7)



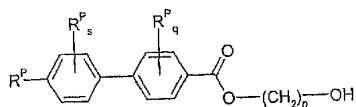
(8)



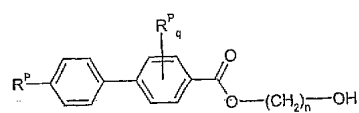
(9)



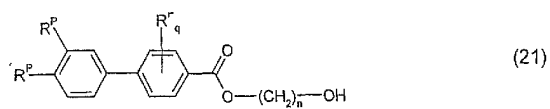
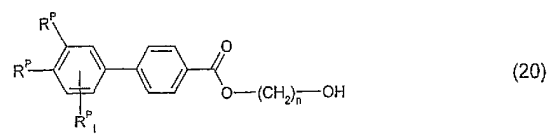
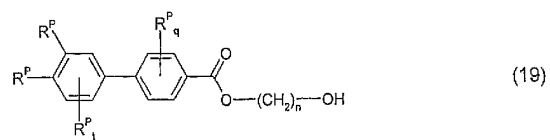
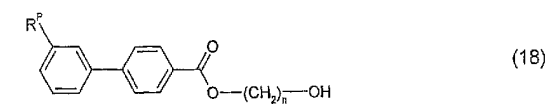
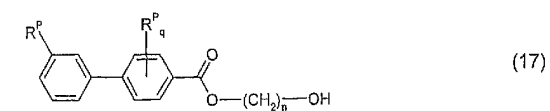
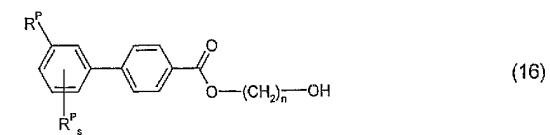
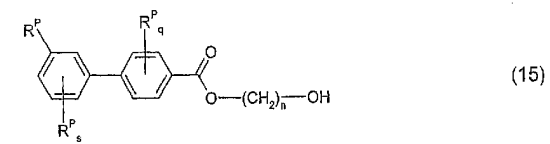
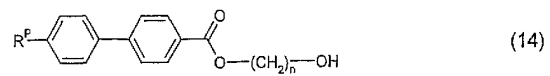
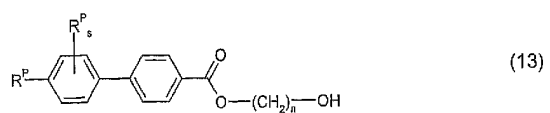
(10)

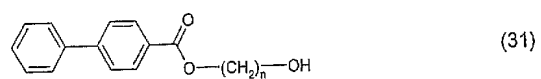
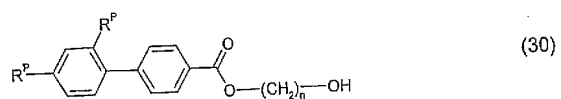
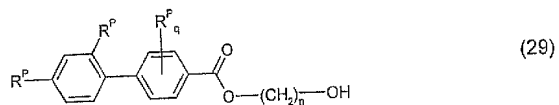
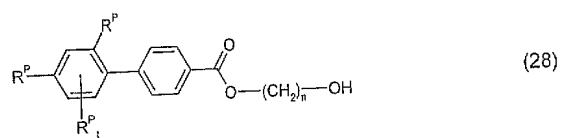
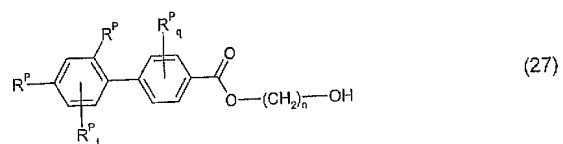
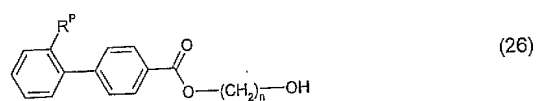
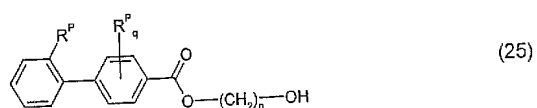
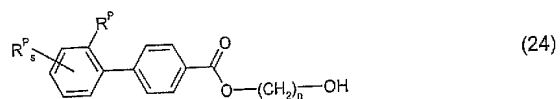
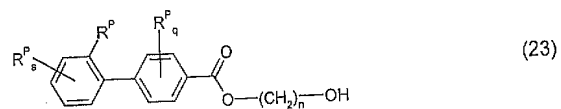
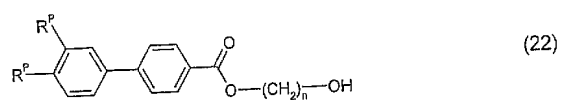


(11)

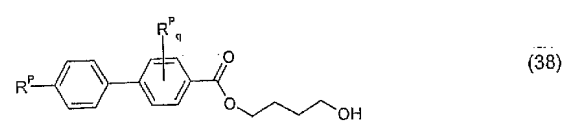
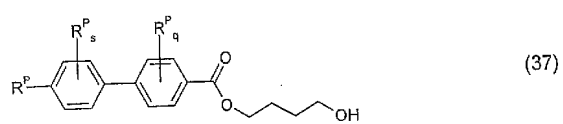
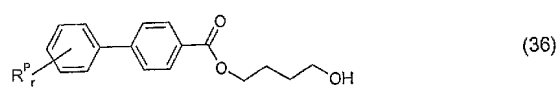
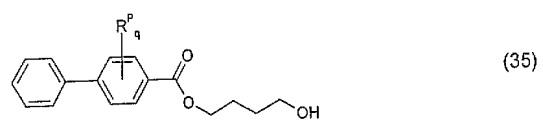
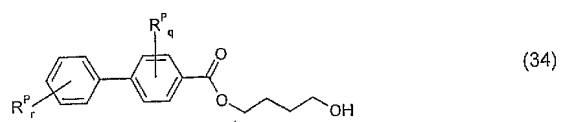
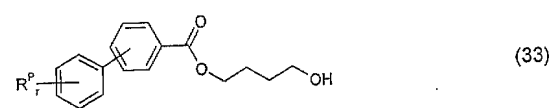
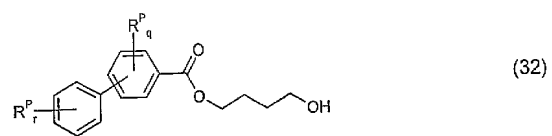


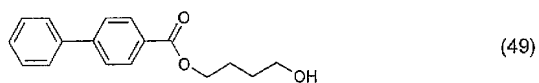
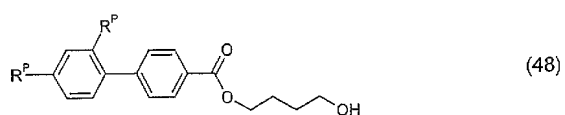
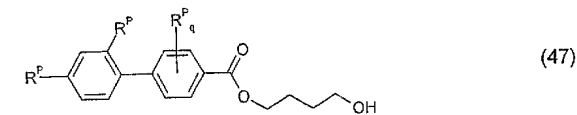
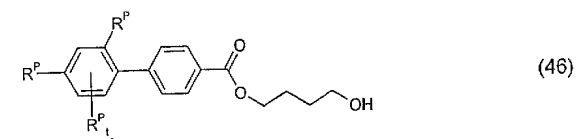
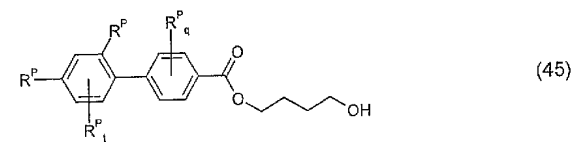
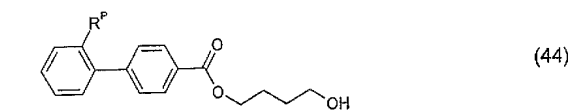
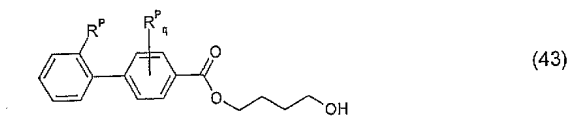
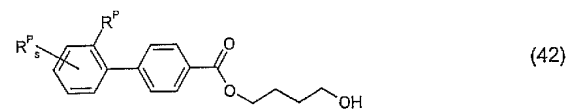
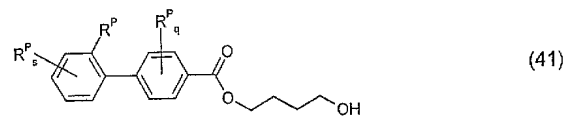
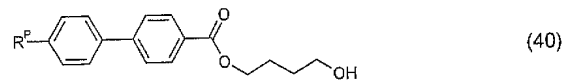
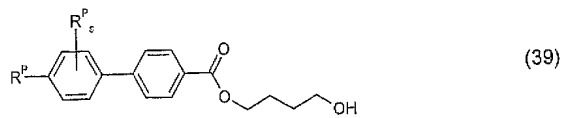
(12)





바람직한 알칸 디올 유도체(여기서,  $R^{A2}$ 는 -H이고, 알칸 디올은 1,4-부탄디올임)의 몇몇 예를 하기 도시한다:





#### 페닐 치환기, R<sup>P</sup>

페닐 치환기, R<sup>P</sup>의 예에는 "치환기" 표제하에 상기한 것들이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

몇몇의 바람직한 페닐 치환기 R<sup>P</sup>의 예에는 하기가 포함되나 이에 한정되지 않는다:

C<sub>1-7</sub> 알킬 (임의로 치환됨) (예를 들어, 치환되지 않은 C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>1-7</sub> 할로알킬, C<sub>1-7</sub> 히드록시알킬, C<sub>1-7</sub> 카르복시알킬, C<sub>1-7</sub> 아미노알킬, C<sub>5-20</sub> 아릴-C<sub>1-7</sub>알킬);

C<sub>3-20</sub> 복소환 (임의로 치환됨);

C<sub>5-20</sub> 아릴기 (임의로 치환됨) (예를 들어, C<sub>5-20</sub> 카르보아릴, C<sub>5-20</sub> 헤테로아릴, C<sub>1-7</sub>알킬-C<sub>5-20</sub>아릴 및 C<sub>5-20</sub> 할로아릴);

할로;

히드록시;

에테르 (예를 들어, C<sub>1-7</sub> 알콕시);

아실 (예를 들어, C<sub>1-7</sub> 알킬아실, C<sub>5-20</sub> 아릴아실);

카르복시;

에스테르;

아실옥시;

옥시카르보일옥시;

아미도;

아실아미도;

티오아미도;

테트라졸릴;

아미노;

니트로;

시아노;

설프히드릴;

티오에테르 (예를 들어, C<sub>1-7</sub> 알킬티오);

설펜산;

설펜네이트; 및

설펜아미도.

한 구체예에서, 페닐 치환기 R<sup>P</sup>는 하기로부터 선택된다:

C<sub>1-7</sub>알킬 (임의로 치환됨);

C<sub>3-20</sub>복소환 (임의로 치환됨);

C<sub>5-20</sub>아릴기 (임의로 치환됨);

할로;

히드록시;

에테르 (예를 들어, C<sub>1-7</sub>알콕시);

아실 (예를 들어, C<sub>1-7</sub>알킬아실, C<sub>5-20</sub>아릴아실);

카르복시;

에스테르;

아실옥시;  
아미도;  
아실아미도;  
아미노;  
니트로;  
시아노; 및  
설포네이트.

한 구체예에서, 페닐 치환기 R<sup>P</sup>는 하기로부터 선택된다.

-Me, -Et, -iPr, -nPr, -tBu;  
-Ph;  
-F, -Cl, -Br, -I;  
-OH;  
-OMe, -OEt, -O(iPr), -O(nPr), -O(tBu), -OPh, -OBn;  
-C(=O)OH;  
-C(=O)OMe, -C(=O)OEt, -C(=O)O(tBu), -C(=O)OPh;  
-OC(C=O)Me, -OC(C=O)Et, -OC(C=O)(tBu), -OC(C=O)Ph;  
-OC(C=O)OMe, -OC(C=O)OEt, -OC(C=O)O(tBu), -OC(C=O)OPh;  
-C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHMe, -C(=O)NMe<sub>2</sub>, -C(=O)NHPh;  
-NHC(=O)Me, -NHC(=O)Et, -NHC(=O)Ph;  
-NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NMe<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>Et, -NEt<sub>2</sub>;  
-NO<sub>2</sub>;  
-CN; 및  
-S(=O)<sub>2</sub>OMe, -S(=O)<sub>2</sub>OEt, -S(=O)<sub>2</sub>OPh.

한 구체예에서, 페닐 치환기 R<sup>P</sup>는 -Me, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OMe, -NH<sub>2</sub>, -NMe<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub> 및 -CN으로부터 선택된다.

한 구체예에서, 페닐 치환기 R<sup>P</sup>는 -Me, -F, -Cl, -OH, -OMe, -NH<sub>2</sub>, -NMe<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub> 및 -CN으로부터 선택된다.

한 구체예에서, 페닐 치환기 R<sup>P</sup>는 -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub> 및 -OH로부터 선택된다.

한 구체예에서, 페닐 치환기 R<sup>P</sup>는 -F, -Cl, -Br 및 -I, -NO<sub>2</sub>로부터 선택된다.

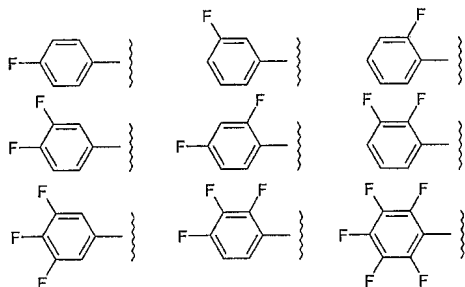
한 구체예에서, 페닐 치환기 R<sup>P</sup>는 -F, -Cl, -Br, -I로부터 선택된다.

한 구체예에서, 페닐 치환기 R<sup>P</sup>는 -F 및 -Br로부터 선택된다.

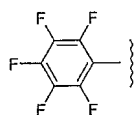
한 구체예에서, 페닐 치환기  $R^P$ 는 -F이다.

몇몇의 바람직한 플루오로-치환된 페닐  $R^{A1}$  기의 예

$R^{A1}$ (및 임의로 또한  $R^{A2}$ )으로서 적당한 치환된 페닐기의 몇몇 예에는 하기하는 것들이 포함된다:

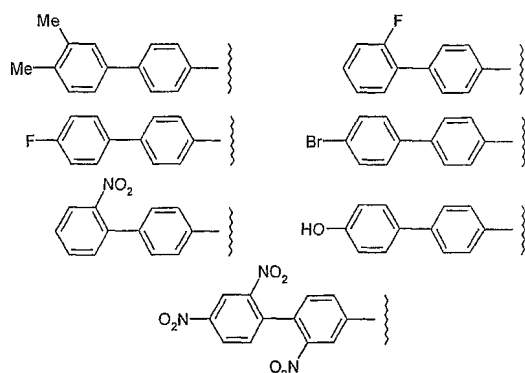


$R^{A1}$ (및 임의로 또한  $R^{A2}$ )으로서 적당한 특히 바람직한 한 치환된 페닐기는 하기와 같다:



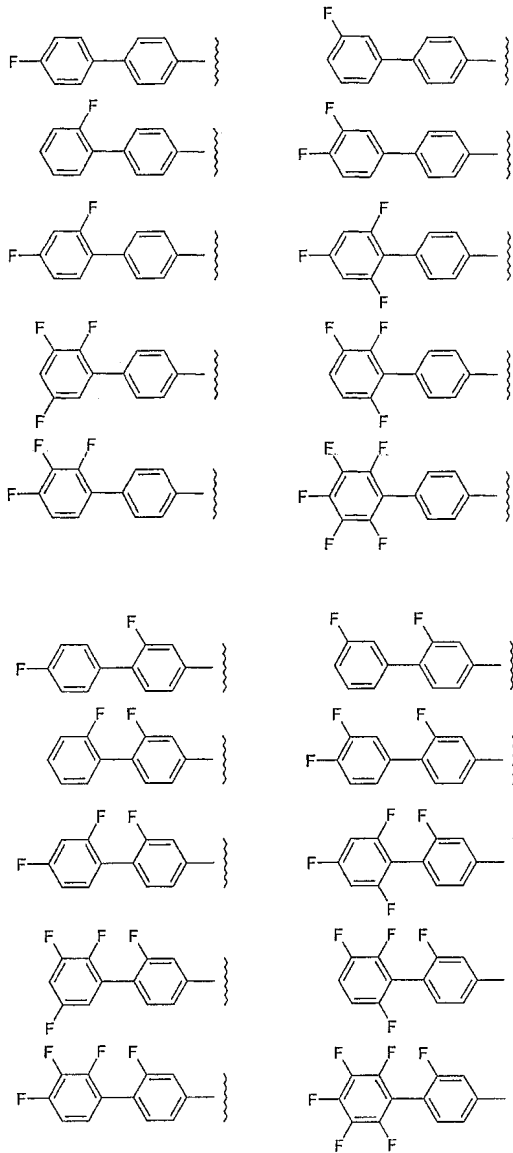
몇몇 바람직한 치환된 비페닐-4-일  $R^{A1}$  기의 예

$R^{A1}$ (및 임의로 또한  $R^{A2}$ )으로서 적당한 치환된 비페닐-4-일 기의 몇몇 예에는 하기의 것들이 포함된다:



몇몇의 바람직한 플루오로-치환된 비페닐-4-일  $R^{A1}$  기의 예

$R^{A1}$ (및 임의로 또한  $R^{A2}$ )으로서 적당한 치환된 비페닐-4-일 기의 몇몇 예에는 하기의 것들이 포함된다:



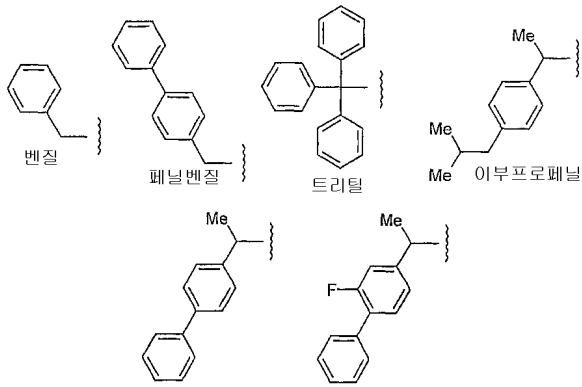
임의 치환된 아릴-알킬로서의 R<sup>A</sup>

한 구체예에서, R<sup>A1</sup> 단독, R<sup>A2</sup> 단독 또는 R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup> 각각은 임의 치환된 C<sub>5-20</sub>아릴-C<sub>1-7</sub>알킬기이다.

한 구체예에서, R<sup>A1</sup> 단독, R<sup>A2</sup> 단독 또는 R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup> 각각은 임의 치환된 C<sub>5-6</sub>아릴-C<sub>1-7</sub>알킬기이다.

한 구체예에서, R<sup>A1</sup> 단독, R<sup>A2</sup> 단독 또는 R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup> 각각은 임의 치환된 C<sub>5-6</sub>아릴-C<sub>1-3</sub>알킬기이다.

이러한 기의 예에는 하기의 것들이 포함되나 이에 한정되지 않는다:

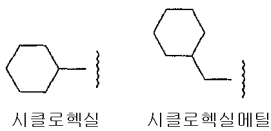


#### 임의 치환된 시클로알킬을 포함하는 R<sup>A1</sup>

한 구체예에서, R<sup>A1</sup> 단독, R<sup>A2</sup> 단독 또는 R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup> 각각은 임의 치환된 C<sub>3-7</sub>시클로알킬기이거나 이를 포함한다.

한 구체예에서, R<sup>A1</sup> 단독, R<sup>A2</sup> 단독 또는 R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup> 각각은 임의 치환된 C<sub>3-7</sub>시클로알킬기 또는 임의 치환된 C<sub>3-7</sub>시클로알킬-C<sub>1-7</sub>알킬기이다.

이러한 기의 예에는 하기의 것들이 포함되나 이에 한정되지 않는다:



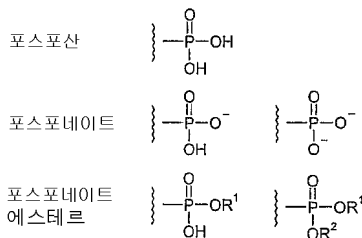
#### 포스폰산기를 포함하는 R<sup>A2</sup>: 골 표적 부분

한 구체예에서, R<sup>A2</sup>는 독립적으로 포스폰산기이거나 이를 포함한다.

한 구체예에서, R<sup>A2</sup>는 독립적으로 포스폰산 및 이의 염(예를 들어, 포스포네이트) 및 에스테르(예를 들어, 포스포네이트 에스테르)에서 선택된 포스폰산기이거나 이를 포함한다.

임의의 특정 이론에 구속되려는 의도는 아니나, 이러한 기는 골 표적 부분의 역할을 하여 골 환경에의 화합물의 전달을 개선시키는 것으로 생각된다.

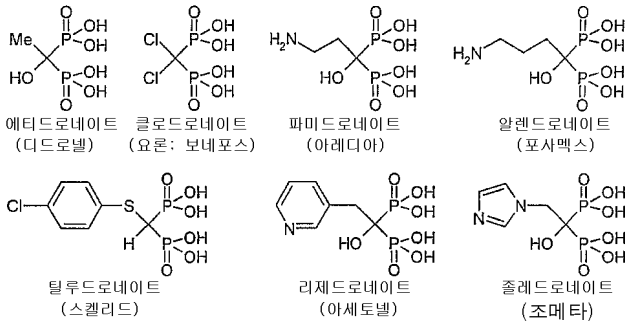
이러한 치환기의 예는 하기에 도시한다. 포스포네이트 에스테르에 대하여, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>기는 독립적으로 C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>3-20</sub>복소환 또는 C<sub>5-20</sub>아릴, 바람직하게는 C<sub>1-7</sub>알킬이다.



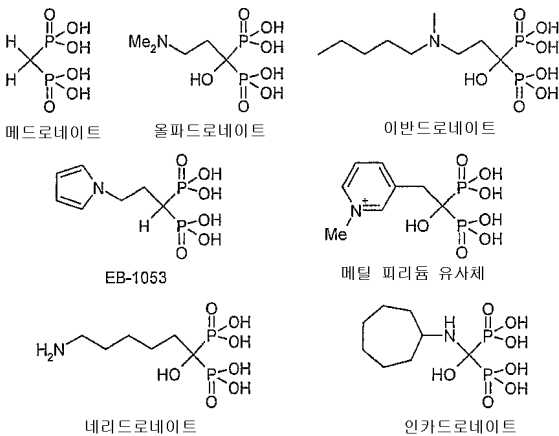
기가 (-1) 또는 (-2)의 전하를 갖는 포스포네이트일 경우, 적당한 전하를 갖는 적당한 수의 양이온 또는 양이온들과 관계가 있을 것이다. 적당한 양이온의 예는 하기한다.

따라서, 한 구체예에서, R<sup>A2</sup>는 비스포스포네이트 화합물에서 유도된 치환된 C<sub>1-7</sub>알킬기 또는 이를 포함한다.

현재, 골다공증, 파골병 및 골 질환과 관련된 암의 치료에 사용되는 비스포스포네이트 화합물의 예에는 하기의 것들이 포함된다:



현재 개발중인 비스포스포네이트의 예에는 하기의 것들이 포함된다:



한 구체예에서,  $R^{A2}$ 는 독립적으로 포스포산 및 이의 염(예를 들어, 포스포네이트) 및 에스테르(예를 들어, 포스포네이트 에스테르)에서 독립적으로 선택된 1 이상의 기로 치환된  $C_{1-7}$ 알킬기이거나 이를 포함한다.

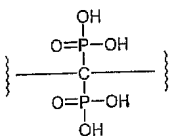
한 구체예에서,  $R^{A2}$ 는 독립적으로 포스포산 및 이의 염(예를 들어, 포스포네이트) 및 에스테르(예를 들어, 포스포네이트 에스테르)에서 독립적으로 선택된 하나의 기로 치환된  $C_{1-7}$ 알킬기이거나 이를 포함한다.

한 구체예에서,  $R^{A2}$ 는 독립적으로 포스포산 및 이의 염(예를 들어, 포스포네이트) 및 에스테르(예를 들어, 포스포네이트 에스테르)에서 독립적으로 선택된 두개의 기로 치환된  $C_{1-7}$ 알킬기이거나 이를 포함한다.

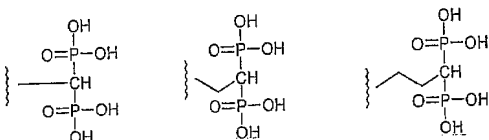
한 구체예에서,  $R^{A2}$ 는 독립적으로 비스포스포산기 또는 이의 염 또는 에스테르로 치환된  $C_{1-7}$ 알킬기이거나 이를 포함한다.

$C_{1-7}$ 알킬기는 임의로 1 이상의 다른 기로 추가적으로 치환될 수 있다.

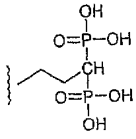
한 구체예에서,  $R^{A2}$ 는 독립적으로 하기 화학식의 비스포스포산 또는 이의 염 또는 이의 에스테르를 포함하는  $C_{1-7}$ 알킬기이거나 또는 이를 포함한다:



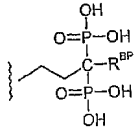
한 구체예에서,  $R^{A2}$ 는 독립적으로 하기 화학식의 기 이의 염 또는 이의 에스테르에서 선택된 기이다:



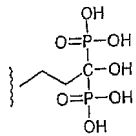
한 구체예에서,  $R^{A2}$ 는 독립적으로 하기 화학식의 기 또는 이의 염 또는 이의 에스테르이다:



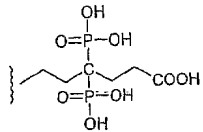
한 구체예에서,  $R^{A2}$ 는 독립적으로 하기 화학식의 기 또는 이의 염 또는 이의 에스테르인데, 여기서  $R^{BP}$ 는 비스포스포네이트 치환기, 예를 들어, -H, -OH, -Cl 및  $C_{1-7}$ 알킬(예를 들어, 치환되지 않은  $C_{1-7}$ 알킬,  $C_{1-7}$ 할로알킬,  $C_{1-7}$ 히드록시알킬,  $C_{1-7}$ 알콕시알킬,  $C_{1-7}$ 카르복시알킬,  $C_{1-7}$ 아미노알킬,  $C_{5-20}$ 아릴- $C_{1-7}$ 알킬 포함)이다.



한 구체예에서,  $R^{A2}$ 는 독립적으로 하기 화학식의 기 또는 이의 염 또는 이의 에스테르이다:



한 구체예에서,  $R^{A2}$ 는 독립적으로 하기 화학식의 기 또는 이의 염 또는 이의 에스테르이다:



#### Ca<sup>2+</sup> 결합기를 포함하는 R<sup>A2</sup>: 골 표적 부분

한 구체예에서,  $R^{A2}$ 는 독립적으로  $Ca^{2+}$  결합기이거나 또는 이를 포함한다.

본원에서 사용될 때, " $Ca^{2+}$  결합기"란 1 이상의  $Ca^{2+}$  이온과 결합(예를 들어, 착물 형성)하는 부분을 말한다. 임의의 특정 이론에 구속되려는 의도는 아니나, 이러한  $Ca^{2+}$  결합기는 골 표적 부분의 역할을 하여 골 환경에의 화합물의 전달을 개선시키는 것으로 생각된다.

$Ca^{2+}$  결합기의 예에는 테트라시클린에서 유도된 것들이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

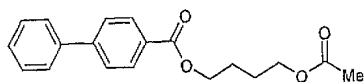
#### 알칸 디올의 조합 유도체

한 구체예에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 둘다 -H가 아니고;  $R^1$  및  $R^2$ 는 상이하며;  $R^1$  및  $R^2$  각각은 독립적으로 상기한 바와 같은 (비-H)기이다. 이러한 화합물은 편리하게 "비대칭" 화합물로 일컬을 수 있다.

한 구체예에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 둘다 -H가 아니고;  $R^1$  및  $R^2$ 는 상이하며;  $R^1$ 은 상기한 바와 같은 화학식  $-C(O=)R^{A1}$ ( $R^{A1}$ 은 임의 치환된 아릴기임)의 기이고,  $R^2$ 는 독립적으로 상기한 바와 같은 (비-H)기이다.

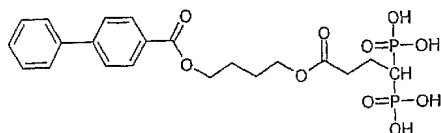
한 구체예에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 둘다 -H가 아니고;  $R^1$  및  $R^2$ 는 상이하며;  $R^1$ 은 상기한 바와 같은 화학식  $-C(O=)R^{A1}$ ( $R^{A1}$ 은 임의 치환된 아릴기임)의 기이고,  $R^2$ 는  $-C(O=)R^{A2}$ ( $R^{A2}$ 는 상기한 바와 같음)의 기이다(예를 들어,  $C_{1-7}$ 알킬기,  $C_{3-20}$ 복소환기 또는  $C_{5-20}$ 아릴기로서 임의로 치환됨).

예를 들어, 한 구체예에서,  $R^{A1}$ 은 임의 치환된 아릴이고,  $R^{A2}$ 는  $C_{1-7}$ 알킬기이다. 이러한 구체예의 예는 하기와 같다:



한 구체예에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 둘다 -H가 아니고;  $R^1$  및  $R^2$ 는 상이하며;  $R^1$ 은 상기한 바와 같은 화학식  $-C(O=)R^{A1}$ ( $R^{A1}$ 은 임의 치환된 아릴기임)의 기이고,  $R^2$ 는  $-C(O=)R^{A2}$ ( $R^{A2}$ 는 예를 들어 상기한 바와 같은  $Ca^{2+}$  결합기 또는 포스폰산기와 같은 골 표적 부분을 포함함)의 기이다.

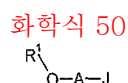
예를 들어, 한 구체예에서, 화합물은 하기 화학식을 가지거나 이의 염 또는 에스테르이다:



#### 알칸 디올의 다른 유도체들

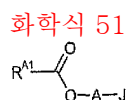
한 구체예에서, 화합물은  $-OR^2$ 가 또다른 기로 대체되는 것을 제외하고 본원에 기술한 바와 같다.

따라서, 본 발명의 한 양상은 하기 화학식 50을 가지는 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 아미드, 에스테르, 에테르, 화학적으로 보호된 형태 또는 프로드럭에 관한 것이다:



[상기 화학식에서,  $R^1$  및  $A$ 는 상기한 바와 같고,  $J$ 는 독립적으로 수소; 할로젠; 니트로옥시( $-ONO_2$ ); 에테르기(예를 들어,  $C_{1-7}$ 알콕시); 포스폰산기(상기한 바와 같음)이거나 또는 이를 포함하는 기; 및  $Ca^{2+}$  결합기(상기한 바와 같음)이거나 이를 포함하는 기이다.]

한 구체예에서, 화합물은 하기 화학식을 가진다:



[상기 화학식에서,  $RA$ ,  $A$  및  $J$ 는 상기한 바와 같다.]

한 구체예에서,  $J$ 는 수소, 할로젠, 니트로옥시( $-ONO_2$ ) 및  $C_{1-7}$ 알콕시로부터 선택된다.

한 구체예에서,  $J$ 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I,  $-ONO_2$ , -OMe 및 -OEt로부터 선택된다.

한 구체예에서,  $J$ 는 -H이다.

한 구체예에서,  $J$ 는 -F, -Cl, -Br 및 -I로부터 선택된다.

한 구체예에서,  $J$ 는  $-ONO_2$ 이다.

한 구체예에서,  $J$ 는  $C_{1-7}$ 알콕시이다.

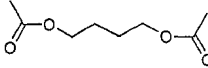
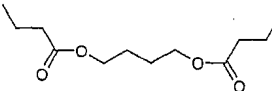
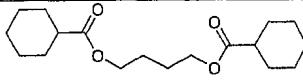
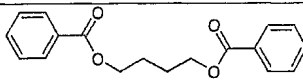
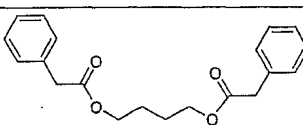
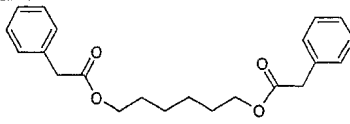
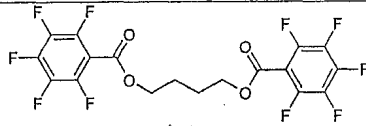
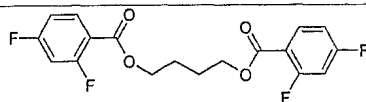
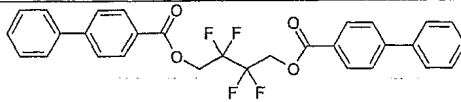
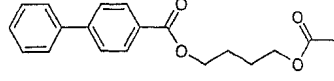
한 구체예에서,  $J$ 는 -OMe 및 -OEt로부터 선택된다.

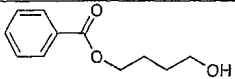
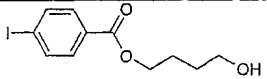
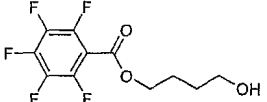
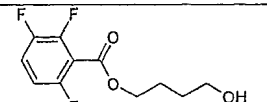
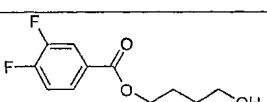
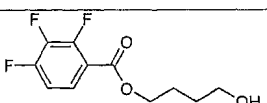
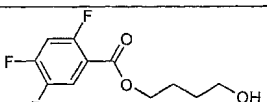
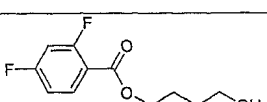
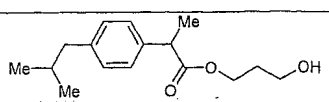
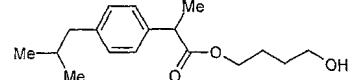
한 구체예에서,  $J$ 는 포스폰산기(상기한 바와 같음)이거나 또는 이를 포함하는 기로부터 선택된다.

한 구체예에서, J는  $\text{Ca}^{2+}$  결합기(상기한 바와 같음)이거나 또는 이를 포함하는 기로부터 선택된다.

특정 구체예들의 예시

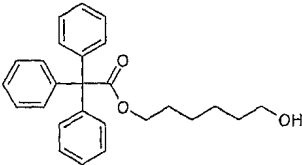
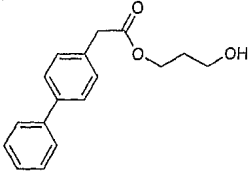
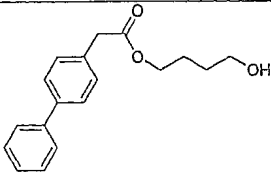
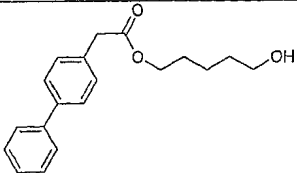
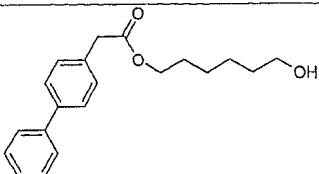
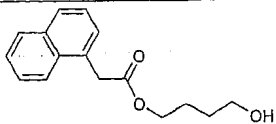
본 발명의 몇몇 개별 구체예들에는 하기 화합물들이 포함된다.

|    |                       |                                                                                     |
|----|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | ABD-0006<br>4A        |    |
| 2  | ABD-0007<br>4BU       |    |
| 3  | ABD-0019<br>4C        |    |
| 4  | ABD-0009<br>4B        |    |
| 5  | ABD-0014<br>4P        |    |
| 6  | ABD-0017<br>6P        |   |
| 7  | ABD-0085<br>10F       |  |
| 8  | ABD-0111<br>D2,4FB    |  |
| 9  | ABD-0096<br>DBP-4F    |  |
| 10 | ABD-0049<br>4BP-아세테이트 |  |

|    |                      |                                                                                     |
|----|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 11 | ABD-0008<br>4MB      |    |
| 12 | ABD-0069<br>4IB      |    |
| 13 | ABD-0077<br>4FB      |    |
| 14 | ABD-0106<br>2,3,6-FB |    |
| 15 | ABD-0107<br>3,4-FB   |    |
| 16 | ABD-0108<br>2,3,4-FB |    |
| 17 | ABD-0109<br>2,4,5-FB |    |
| 18 | ABD-0110<br>2,4-FB   |   |
| 19 | ABD-0037<br>3I       |  |
| 20 | ABD-0036<br>4I       |  |

|    |                   |  |
|----|-------------------|--|
| 21 | ABD-0038<br>5I    |  |
| 22 | ABD-0039<br>6I    |  |
| 23 | ABD-0034<br>4PT   |  |
| 24 | ABD-0059<br>4BPX  |  |
| 25 | ABD-0057<br>3BP   |  |
| 26 | ABD-0056<br>4BP   |  |
| 27 | ABD-0055<br>5BP   |  |
| 28 | ABD-0054<br>6BP   |  |
| 29 | ABD-0095<br>BP-4F |  |
| 30 | ABD-0070<br>Me4BP |  |
| 31 | ABD-0072<br>HO4BP |  |

|    |                     |  |
|----|---------------------|--|
| 32 | ABD-0089<br>Xy4BP   |  |
| 33 | ABD-0094<br>Et4BP   |  |
| 34 | ABD-0097<br>4-OMeBP |  |
| 35 | ABD-0098<br>2-NO2BP |  |
| 36 | ABD-0099<br>2-FBP   |  |
| 37 | ABD-0100<br>4-FBP   |  |
| 38 | ABD-0102<br>4-BrBP  |  |
| 39 | ABD-0028<br>4T      |  |
| 40 | ABD-0030<br>5T      |  |

|    |                  |                                                                                     |
|----|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 41 | ABD-0031<br>6T   |    |
| 42 | ABD-0041<br>3BPA |    |
| 43 | ABD-0042<br>4BPA |    |
| 44 | ABD-0043<br>5BPA |    |
| 45 | ABD-0044<br>6BPA |   |
| 46 | ABD-0032<br>4N   |  |

|    |                      |  |
|----|----------------------|--|
| 47 | ABD-0033<br>4H       |  |
| 48 | ABD-0035<br>Bul      |  |
| 49 | ABD-0040<br>BuBPA    |  |
| 50 | ABD-0053<br>BuBP     |  |
| 51 | ABD-0090<br>PBP      |  |
| 52 | ABD-0050<br>4BP-OMe  |  |
| 53 | ABD-0086<br>4BP-Br   |  |
| 54 | ABD-0087<br>4BP-NO2  |  |
| 55 | ABD-0088<br>4xNO2-BP |  |

본 발명의 특히 바람직한 구체예는 하기와 같다:

|    |                 |  |
|----|-----------------|--|
| 26 | ABD-0056<br>4BP |  |
|----|-----------------|--|

본 발명의 또다른 특히 바람직한 구체예는 하기와 같다:

|   |                 |  |
|---|-----------------|--|
| 7 | ABD-0085<br>10F |  |
|---|-----------------|--|

## 화학 용어

본원에서 사용될 때, "카르보," "카빌," "히드로카르보" 및 "히드رو카빌"은 탄소 및 수소 원자만을 갖는 기 및/또는 화합물에 관한 것이다(그러나, 하기의 "탄소환"을 참조하시오).

본원에서 사용될 때, "헤테로"는 1 이상의 이종 원자, 예를 들어 붕소, 규소, 질소, 인, 산소, 황 및 셀레늄(더 통상적으로는, 질소, 산소 및 황)과 같은 (고리 이종 원자로서도 적당한) 다가 이종원자 및 플루오르, 염소, 브롬 및 요오드와 같은 1가 이종 원자를 갖는 기 및/또는 화합물에 관한 것이다.

본원에서 사용될 때, "포화된"이란 임의의 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-탄소 삼중 결합을 가지지 않는 기 및/또는 화합물에 관한 것이다.

본원에서 사용될 때, "치환되지 않은"이란 1 이상의 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-탄소 삼중 결합을 가지는 기 및/또는 화합물에 관한 것이다.

본원에서 사용될 때, "지방족"이란 직쇄형 또는 분지쇄형이나 고리형이 아닌(또는 "비고리형" 또는 "개방쇄"로서도 공지된) 기 및/또는 화합물에 관한 것이다.

본원에서 사용될 때, "고리"란 3~10, 더 바람직하게는 3~8, 훨씬 더 바람직하게는 5~6의 공유 결합된 원자들로 된 폐쇄 고리에 관한 것이다. 고리는 지환식 고리 또는 방향족 고리일 수 있다. 본원에서 사용될 때, "지환족 고리"란 방향족 고리가 아닌 고리를 일컫는다.

본원에서 사용될 때, "탄소환식 고리"란 고리 원자 전부가 탄소 원자인 고리를 말한다.

본원에서 사용될 때, "복소환식 고리"란 1 이상의 고리 원자가 예를 들어 질소, 인, 규소, 산소 또는 황, 그러나 더 통상적으로는, 질소, 산소 또는 황과 같은 다가 고리 이중 원자인 고리를 말한다. 복소환식 고리는 1~4의 이중 원자를 가지는 것이 바람직하다.

본원에서 사용될 때, "고리형 화합물"이란 1 이상의 고리를 갖는 화합물을 말한다. 본원에서 사용될 때, "환"이란 고리형 화합물의 고리 원자로부터 수소 원자를 제거하여 얻은 1가 부분을 말한다.

고리형 화합물이 2 이상의 고리를 가질 경우, 이들은 (예를 들어, 나프탈렌에서와 같이) 융합되거나, (예를 들어, 노보난에서와 같이) 가교되거나, (예를 들어 스피로[3,3]헵탄에서와 같이) 스피로 또는 이들의 조합일 수 있다. 하나의 고리를 갖는 고리형 화합물은 "단환식" 또는 "일핵"으로 불릴 수 있는 반면, 2 이상의 고리를 갖는 고리형 화합물은 "다환식" 또는 "다핵"이라 불릴 수 있다.

본원에서 사용될 때, "탄소환식 화합물"이란 탄소환식 고리(들)만을 갖는 고리형 화합물을 말한다.

본원에서 사용될 때, "복소환식 화합물"이란 1 이상의 복소환식 고리를 갖는 고리형 화합물을 말하는 것이다.

본원에서 사용될 때, "방향족 화합물"이란 1 이상의 방향족 고리를 갖는 고을 말하는 것이다.

본원에서 사용될 때, "탄소방향족 화합물"이란 탄소방향족 고리(들)만을 갖는 고리형 화합물을 말하는 것이다.

본원에서 사용될 때, "이중방향족 화합물"이란 1 이상의 이중방향족 화합물을 갖는 고리형 화합물을 말하는 것이다.

본원에서 사용될 때, "한자리 리간드 치환기"란 공유 결합점이 하나인 치환기를 말하는 것이다.

본원에서 사용될 때, "1가 한자리 리간드 치환기"란 단일 결합을 통한 공유 결합점이 하나인 치환기를 말하는 것이다. 이러한 치환기의 예에는 할로, 히드록시 및 알킬이 포함된다.

본원에서 사용될 때, "다가 한자리 리간드 치환기"란 공유 결합점은 하나이나 이중 결합 또는 삼중 결합을 통하는 치환기를 말하는 것이다. 이러한 치환기의 예에는 옥소, 이미노, 알킬리덴 및 알킬리딘이 포함된다.

본원에서 사용될 때, "두자리 리간드 치환기"란 공유 결합점이 둘이고 두개의 다른 부분 사이에서 결합기로서 작용하는 치환기를 말하는 것이다. 이러한 치환기의 예에는 알킬렌 및 아릴렌이 포함된다.

## 치환기

본원에서 사용될 때, "임의 치환된"이란 모기(parent group)가 치환되거나 치환되지 않을 수 있음을 말하는 것이다.

본원에서 사용될 때, "치환된"이란 다른 지시가 없는 한 모기가 1 이상의 치환기를 갖는 것을 말하는 것이다. "치환기"란 용어는 본원에서는 종래의 의미로 사용되는데, 모기에 공유적으로 결합되거나, 부속되거나 또는 적절할 경우 융합된 화학적 부분을 말하는 것이다. 광범위한 치환기가 널리 공지되어 있으며 이들의 제조 방법 및 다양한 모기에의 도입 방법도 널리 공지되어 있다.

치환기에 대하여는 하기에서 더 상세히 기술하도록 하겠다.

알킬: 본원에서 사용될 때, "알킬"이란 지방족 또는 지환족일 수 있고 포화, 부분적으로 포화 또는 완전 포화될 수 있으며 (다른 지시가 없는 한) 1~20 개의 탄소 원자를 갖는 탄화수소 화합물의 탄소 원자로부터 수소 원자를 제거하여 얻어지는 1가 부분을 말하는 것이다. 따라서, "알킬"에는 하기하는 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬 등의 하위 부류가 포함된다.

이러한 맥락에서, 접두어(예를 들어, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-7</sub>, C<sub>1-20</sub>, C<sub>2-7</sub>, C<sub>3-7</sub> 등)는 탄소 원자수 또는 탄소 원자수의 범위를 나타낸다. 예를 들어, 본원에서 사용될 때, "C<sub>1-4</sub> 알킬"이란 1~4의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 말한다. 알킬기의 예에는 C<sub>1-4</sub> 알킬("저급 알킬"), C<sub>1-7</sub>알킬 및 C<sub>1-20</sub>알킬이 포함된다.

(치환되지 않은) 포화 알킬기의 예에는 메틸( $C_1$ ), 에틸( $C_2$ ), 프로필( $C_3$ ), 부틸( $C_4$ ), 펜틸( $C_5$ ), 헥실( $C_6$ ), 헵틸( $C_7$ ), 옥틸( $C_8$ ), 노닐( $C_9$ ), 데실( $C_{10}$ ), n-운데실( $C_{11}$ ), 도데실( $C_{12}$ ), 트리데실( $C_{13}$ ), 테트라데실( $C_{14}$ ), 펜타데실( $C_{15}$ ) 및 에이코데실( $C_{20}$ )이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

(치환되지 않은) 포화 직쇄형 알킬기에는 메틸( $C_1$ ), 에틸( $C_2$ ), n-프로필( $C_3$ ), n-부틸( $C_4$ ), n-펜틸(아밀)( $C_5$ ), n-헥실( $C_6$ ) 및 n-헵틸( $C_7$ )이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

(치환되지 않은) 포화 분지쇄형 알킬기에는 이소-프로필( $C_3$ ), 이소-부틸( $C_4$ ), sec-부틸( $C_4$ ), ter-부틸( $C_4$ ), 이소-펜틸( $C_5$ ) 및 네오-펜틸( $C_5$ )이 포함된다.

시클로알킬: 본원에서 사용될 때, "시클로알킬"이란 고리형 기, 즉, 고리형 탄화수소(탄소환식) 화합물의 지환족 고리 원자로부터 수소 원자를 제거함으로써 얻어지며 (다른 지시가 없는 한) 3~20의 고리 원자를 갖는 1가 부분이기도 한 알킬기를 일컫는다. 각 고리는 3~7 개의 고리 원자를 가지는 것이 바람직하다.

(치환되지 않은) 포화 시클로알킬기의 예에는 시클로프로판( $C_3$ ), 시클로부탄( $C_4$ ), 시클로펜탄( $C_5$ ), 시클로헥산( $C_6$ ), 시클로헵탄( $C_7$ ), 노보난( $C_7$ ), 노르피난( $C_7$ ), 아다만탄( $C_{10}$ ) 및 데칼린(데카히드로나프탈렌)( $C_{10}$ )으로부터 유도된 것들이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

본원에서는 "알킬-시클로알킬"기으로도 언급되는 (치환된) 포화 시클로알킬기의 예에는 메틸시클로프로필, 디메틸시클로프로필, 메틸시클로부틸, 디메틸시클로부틸, 메틸시클로펜틸, 디메틸시클로펜틸, 메틸시클로헥실 및 디메틸시클로헥실이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

본원에서는 "알킬-시클로알킬"기으로도 언급되는 (치환된) 불포화 고리형 알케닐기에는 메틸시클로프로페닐, 디메틸시클로프로페닐, 메틸시클로부테닐, 디메틸시클로부테닐, 메틸시클로펜테닐, 디메틸시클로펜테닐, 메틸시클로헥세닐 및 디메틸시클로헥세닐이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

모 시클로알킬기에 1 이상의 다른 고리가 융합되어 있는 (치환된) 시클로알킬기의 예에는 인덴( $C_{11}$ ), 인단(예를 들어, 2,3-디히드로-1H-인덴)( $C_9$ ), 테트라린(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌( $C_{10}$ ), 플루오렌( $C_{13}$ ), 페날렌( $C_{13}$ )으로부터 유도된 것들이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, 2H-인덴-2-일은 치환기(페닐)이 융합되어 있는  $C_5$ 시클로알킬기이다.

알케닐: 본원에서 사용될 때, "알케닐"이란 1 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가지는 알킬기를 말한다. 알케닐기의 예에는  $C_{2-4}$  알케닐,  $C_{2-7}$  알케닐,  $C_{2-20}$  알케닐이 포함된다.

(치환되지 않은) 불포화 알케닐기의 예에는 에테닐(비닐,  $-CH=CH_2$ ), 1-프로페닐( $-CH=CH-CH_3$ ), 2-프로페닐(알릴,  $-CH=CH=CH_2$ ), 이소프로페닐( $-C(CH_3)=CH_2$ ), 부테닐( $C_4$ ), 펜테닐( $C_5$ ) 및 헥세닐( $C_6$ )이 포함된다.

본원에서는 "시클로알케닐"기으로도 언급되는 (치환되지 않은) 불포화 고리형 알케닐기에는 시클로프로페닐( $C_3$ ), 시클로부테닐( $C_4$ ), 시클로펜테닐( $C_5$ ) 및 시클로헥세닐( $C_6$ )이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

알키닐: 본원에서 사용될 때, "알키닐"이란 1 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 알킬기를 말한다. 알키닐기의 예에는  $C_{2-4}$  알키닐,  $C_{2-7}$  알키닐,  $C_{2-20}$  알키닐이 포함된다.

(치환되지 않은) 불포화 알키닐기의 예에는 에티닐(에티닐,  $-C \equiv CH$ ) and 2-프로피닐(프로파길,  $-CH_2-C \equiv CH$ )이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

알킬리덴: 본원에서 사용될 때, "알킬리덴"이란 지방족 또는 지환족 또는 이들의 조합일 수 있고, 포화, 부분적으로 불포화 또는 완전 불포화일 수 있으며, (다른 지시가 없는 한) 1~20 개의 탄소 원자를 갖는 탄화수소 화합물의 탄소 원자로부터 두개의 수소 원자를 제거함으로써 얻어지는 2가 한자리 리간드 부분을 말한다. 알킬리덴기의 예에는  $C_{1-4}$  알킬리덴,  $C_{1-7}$  알킬리덴,  $C_{1-20}$  알킬리덴이 포함된다.

알킬리덴기의 예에는 메틸리덴( $=CH_2$ ), 에틸리덴( $=CH-CH_3$ ), 비닐리덴( $=C=CH_2$ ) 및 이소프로필리덴( $=C(CH_3)_2$ )이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

알킬리딘: 본원에서 사용될 때, "알킬리딘"이란 지방족 또는 지환족 또는 이들의 조합일 수 있고, 포화, 부분적으로 불포화 또는 완전 불포화일 수 있으며, (다른 지시가 없는 한) 1~20 개의 탄소 원자를 갖는 탄화수소 화합물의 탄소 원자로부터 3 개의 수소 원자를 제거함으로써 얻어지는 3가 한자리 리간드 부분을 말한다. 알킬리딘기의 예에는  $C_{1-4}$  알킬리딘,  $C_{1-7}$  알킬리딘,  $C_{1-20}$  알킬리딘이 포함된다.

알킬리딘기의 예에는 메틸리딘( $\equiv CH$ ) 및 에틸리딘( $\equiv C-CH_3$ )이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

탄소환: 본원에서 사용될 때, "탄소환"이란 (다른 언급이 없는 한) 3~20 개의 고리 원자를 가지며, 탄소환식 화합물의 고리 원자로부터 수소 원자를 제거함으로써 얻어지는 1가 부분을 말한다. 바람직하게는, 각 고리는 3~7 개의 고리 원자를 가진다.

이러한 맥락에서, 접두어(예를 들어, C<sub>3-20</sub>, C<sub>3-7</sub>, C<sub>5-6</sub> 등)는 고리 원자의 수 또는 고리 원자수의 범위를 나타낸다. 예를 들어, 본원에서 사용될 때, "C<sub>5-6</sub> 탄소환"은 5~6 개의 고리 원자를 갖는 탄소환 기를 말한다. 탄소환 기의 예에는 C<sub>3-20</sub> 탄소환, C<sub>3-10</sub> 탄소환, C<sub>5-10</sub> 탄소환, C<sub>3-7</sub> 탄소환 및 C<sub>5-7</sub> 탄소환이 포함된다.

탄소환 기의 예에는 상기한 시클로알킬기와 같은 것들; 하기하는 카르보아릴기와 같은 것들이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

복소환: 본원에서 사용될 때, "복소환"이란 (다른 언급이 없는 한) 3~20 개의 고리 원자(이들 중 1~10은 고리 이중 원자임)를 가지며, 복소환식 화합물의 고리 원자로부터 수소 원자를 제거함으로써 얻어지는 1가 부분을 말한다. 바람직하게는, 각 고리는 3~7 개의 고리 원자(이들 중 1~4는 고리 이중 원자임)를 가진다.

이러한 맥락에서, 접두어(예를 들어, C<sub>3-20</sub>, C<sub>3-7</sub>, C<sub>5-6</sub> 등)는 탄소 원자이든 수소 원자이든 고리 원자의 수 또는 고리 원자수의 범위를 나타낸다. 예를 들어, 본원에서 사용될 때, "C<sub>5-6</sub> 복소환"은 5~6 개의 고리 원자를 갖는 복소환기를 말한다. 복소환기의 예에는 C<sub>3-20</sub> 복소환, C<sub>3-7</sub> 복소환, C<sub>5-7</sub> 복소환이 포함된다.

(방향족이 아닌) 단환식 복소환기의 예에는 하기로부터 유도된 것들이 포함되나 이에 한정되지 않는다:

N<sub>1</sub>: 아지리딘(C<sub>3</sub>), 아제티딘(C<sub>4</sub>), 피롤리딘(테트라히드로피롤)(C<sub>5</sub>), 피롤린(예를 들어, 3-피롤린, 2,5-디히드로피롤)(C<sub>5</sub>), 2H-피롤 또는 3H-피롤(이소피롤, 이소아줄)(C<sub>5</sub>), 피페리딘(C<sub>6</sub>), 디히드로피리딘(C<sub>6</sub>), 테트라히드로피리딘(C<sub>6</sub>), 아제핀(C<sub>7</sub>);

O<sub>1</sub>: 옥시란(C<sub>3</sub>), 옥세탄(C<sub>4</sub>), 옥솔란(테트라히드로푸란)(C<sub>5</sub>), 옥솔(디히드로푸란)(C<sub>5</sub>), 옥산(테트라히드로피란)(C<sub>6</sub>), 디히드로피란(C<sub>6</sub>), 피란(C<sub>6</sub>), 옥세핀(C<sub>7</sub>);

S<sub>1</sub>: 티이란(C<sub>3</sub>), 티에탄(C<sub>4</sub>), 티올란(테트라히드로티오펜)(C<sub>5</sub>), 티안(테트라히드로티오피란)(C<sub>6</sub>), 티에판(C<sub>7</sub>);

O<sub>2</sub>: 디옥솔란(C<sub>5</sub>), 디옥산(C<sub>6</sub>) 및 디옥세판(C<sub>7</sub>);

O<sub>3</sub>: 트리옥산(C<sub>6</sub>);

N<sub>2</sub>: 이미다졸리딘(C<sub>5</sub>), 피라졸리딘(디아졸리딘)(C<sub>5</sub>), 이미다졸린(C<sub>5</sub>), 피라졸린(디히드로피라졸)(C<sub>5</sub>), 피페라진(C<sub>6</sub>);

N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>: 테트라히드로кса졸(C<sub>5</sub>), 디히드로кса졸(C<sub>5</sub>), 테트라히드로이속사졸(C<sub>5</sub>), 디히드로이속사졸(C<sub>5</sub>), 모폴린(C<sub>6</sub>), 테트라히드로옥사진(C<sub>6</sub>), 디히드로옥사진(C<sub>6</sub>), 옥사진(C<sub>6</sub>);

N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: 티아졸린(C<sub>5</sub>), 티아졸리딘(C<sub>5</sub>), 티오모폴린(C<sub>6</sub>);

N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>: 옥사디아진(C<sub>6</sub>);

O<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: 옥사티올(C<sub>5</sub>) 및 옥사티안(티옥산)(C<sub>6</sub>);

N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: 옥사티아진(C<sub>6</sub>).

치환된 (비방향족) 단환식 복소환기에는 고리형의 당류, 예를 들어 푸라노즈(C<sub>5</sub>), 이를테면 아라비노푸라노즈, 릭소푸라노즈, 리보푸라노즈 및 크실로푸라노즈와 피라노즈(C<sub>6</sub>), 이를테면 알로피라노즈, 알트로피라노즈, 글루코피라노즈, 만노피라노즈, 갈로피라노즈, 이도피라노즈, 갈락토피라노즈 및 탈로피라노즈가 포함된다.

헤테로아릴기이기도 한 복소환기의 예는 아릴기와 함께 하기에 기술하기로 한다.

아릴: 본원에서 사용될 때, "아릴"이란 (다른 언급이 없는 한) 3~20 개의 고리 원자를 가지며, 방향족 화합물의 방향족 고리로부터 수소 원자를 제거함으로써 얻어지는 1가 부분을 말한다. 바람직하게는, 각 고리는 5~7 개의 고리 원자를 가진다.

이러한 맥락에서, 접두어(예를 들어,  $C_{3-20}$ ,  $C_{3-7}$ ,  $C_{5-6}$  등)는 탄소 원자이든 수소 원자이든 고리 원자의 수 또는 고리 원자 수의 범위를 나타낸다. 예를 들어, 본원에서 사용될 때, " $C_{5-6}$  아릴"은 5~6 개의 고리 원자를 갖는 아릴기를 말한다. 아릴기의 예에는  $C_{3-12}$  아릴,  $C_{5-12}$  아릴,  $C_{5-7}$  아릴 및  $C_{5-6}$  아릴이 포함된다.

고리 원자는 "카르보아릴기"(예를 들어,  $C_{5-20}$  카르보아릴)에서와 같이 모두 탄소 원자일 수 있다.

카르보아릴기의 예에는 벤젠(예를 들어, 페닐)( $C_6$ ), 나프탈렌( $C_{10}$ ), 아줄렌( $C_{10}$ ), 안트라센( $C_{14}$ ), 페난트렌( $C_{14}$ ), 나프타센( $C_{18}$ ) 및 피렌( $C_{16}$ )이 포함된다.

융합된 고리(이 중 적어도 하나는 방향족 고리임)를 포함하는 아릴기의 예에는 인텐( $C_9$ ), 이소인텐( $C_9$ ) 및 플루오렌( $C_{13}$ )으로부터 유도된 기가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

이와는 다르게, 고리 원자는 "헤테로아릴기"(예를 들어,  $C_{5-20}$  헤테로아릴)기에서와 같이 1 이상의 이종 원자를 포함할 수 있다.

단환식 헤테로아릴기의 예에는 하기로부터 유도된 것들이 포함되나 이에 한정되지 않는다:

$N_1$ : 피롤(아졸)( $C_5$ ), 피리딘(아진)( $C_6$ );

$O_1$ : 푸란(옥솔)( $C_5$ );

$S_1$ : 티오펜(티올)( $C_5$ );

$N_1O_1$ : 옥사졸( $C_5$ ), 이속사졸( $C_5$ ), 이속사진( $C_6$ );

$N_2O_1$ : 옥사디아졸(푸라잔)( $C_5$ );

$N_3O_1$ : 옥사트리아졸( $C_5$ );

$N_1S_1$ : 티아졸( $C_5$ ), 이소티아졸( $C_5$ );

$N_2$ : 이미다졸(1,3-디아졸)( $C_5$ ), 피라졸(1,2-디아졸)( $C_5$ ), 피리다진(1,2-디아진)( $C_6$ ), 피리미딘(1,3-디아진)( $C_6$ )(예를 들어, 시토신, 티민, 우라실), 피라진(1,4-디아진)( $C_6$ );

$N_3$ : 트리아졸( $C_5$ ), 트리아진( $C_6$ ); 및

$N_4$ : 테트라졸( $C_5$ ).

융합된 고리를 포함하는 복소환기(이들 중 몇몇은 또한 헤테로아릴기임)에는 하기의 것들이 포함되나 이에 한정되지 않는다:

벤조푸란( $O_1$ ), 이소벤조푸란( $O_1$ ), 인돌( $N_1$ ), 이소인돌( $N_1$ ), 푸린( $N_4$ )(예를 들어, 아데닌, 구아닌), 벤즈이미다졸( $N_2$ ), 벤족사졸( $N_1O_1$ ), 벤즈이속사졸( $N_1O_1$ ), 벤조디옥솔( $O_2$ ), 벤조푸라잔( $N_2O_1$ ), 벤조트리아졸( $N_3$ ), 벤조티오펜( $S_1$ ), 벤조티아졸( $N_1S_1$ ), 벤조티아디아졸( $N_2S$ )로부터 유도된  $C_9$  복소환기(2개의 융합된 고리를 가짐);

벤조디옥산( $O_2$ ), 퀴놀린( $N_1$ ), 이소퀴놀린( $N_1$ ), 벤족사진( $N_1O_1$ ), 벤조디아진( $N_2$ ), 피리도피리딘( $N_2$ ), 퀴녹살린( $N_2$ ), 퀴나졸린( $N_2$ ), 프탈라진( $N_2$ ), 프테리딘( $N_4$ )으로부터 유도된  $C_{10}$  복소환기(2개의 융합된 고리를 가짐);

카바졸( $N_1$ ), 디벤조푸란( $O_1$ ), 디벤조티오펜( $S_1$ )으로부터 유도된  $C_{13}$  복소환기(3개의 융합된 고리를 가짐); 및

아크리딘( $N_1$ ), 크산텐( $O_1$ ), 페녹사티인( $O_1S_1$ ), 페나진( $N_2$ ), 페녹사진( $N_1O_1$ ), 페노티아진( $N_1S_1$ ), 티안트렌( $S_2$ ), 페난트리딘( $N_1$ ), 페난트룰( $N_2$ ), 페나진( $N_2$ )으로부터 유도된  $C_{14}$  복소환기(3개의 융합된 고리를 가짐).

-NH기의 형태로 질소 원자를 갖는 복소환기(헤테로아릴기 포함)는 N-치환될 수 있다(즉, -NR-임). 예를 들어, 피롤은 N-메틸 치환되어 N-메틸피롤이 될 수 있다. N-치환기에는  $C_{1-7}$  알킬,  $C_{3-20}$  복소환,  $C_{5-20}$  아릴 및 아실기가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

-N=기의 형태로 질소 원자를 갖는 복소환기(헤테로아릴기 포함) N-옥사이드의 형태로 치환될 수 있다(즉,  $-N(->O)=(-N^+(->O^-)=$ 로도 나타냄)). 예를 들어, 퀴놀린은 치환되어 퀴놀린 N-옥사이드가 될 수 있고; 피리딘은 피리딘 N-옥사이드가 될 수 있으며; 벤조푸라잔은 벤조푸라잔-N-옥사이드(벤조푸록산으로도 공지됨)가 될 수 있다.

고리형 화합물은 고리 탄소 원자 상에 1 이상의 옥소(=O)기를 추가적으로 가질 수 있다. 이러한 기의 단환식 예에는 하기로부터 유도된 것들이 포함되나 이에 한정되지 않는다:

C<sub>5</sub>: 시클로펜타논, 시클로펜테논, 시클로펜타디에논;

C<sub>6</sub>: 시클로헥사논, 시클로헥세논, 시클로헥사디에논;

O<sub>1</sub>: 푸라논(C<sub>5</sub>), 피론(C<sub>6</sub>);

N<sub>1</sub>: 피롤리돈(피롤리디논)(C<sub>5</sub>), 피페리디논(피페리돈)(C<sub>6</sub>), 피페리딘디온(C<sub>6</sub>);

N<sub>2</sub>: 이미다졸리돈(이미다졸리디논)(C<sub>5</sub>), 피라졸론(피라졸리논)(C<sub>5</sub>), 피페라지논(C<sub>6</sub>), 피페라진디온(C<sub>6</sub>), 피리다지논(C<sub>6</sub>), 피리미디논(C<sub>6</sub>)(예를 들어, 시토신), 피리미딘디온(C<sub>6</sub>)(예를 들어, 티민, 우라실), 바비투르산(C<sub>6</sub>);

N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: 티아졸론(C<sub>5</sub>), 이소티아졸론(C<sub>5</sub>);

N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>: 옥사졸리논(C<sub>5</sub>).

이러한 기의 다환식 예에는 하기로부터 유도된 것들이 포함되나 이에 한정되지 않는다:

C<sub>9</sub>: 인텐디온;

C<sub>10</sub>: 테트랄론, 데칼론;

N<sub>1</sub>: 옥신돌(C<sub>9</sub>);

O<sub>1</sub>: 벤조피론(예를 들어, 쿠마린, 이소쿠마린, 크로몬)(C<sub>10</sub>);

N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>: 벤족사졸리논(C<sub>9</sub>), 벤족사졸리논(C<sub>10</sub>);

N<sub>2</sub>: 퀴나졸린디온(C<sub>10</sub>);

N<sub>4</sub>: 푸리논(C<sub>9</sub>)(예를 들어, 구아닌).

고리 탄소 원자 상에 1 이상의 옥소(=O)기를 갖는 고리형 기의 예에는 이외에도 하기로부터 유도된 것들이 포함되나 이에 한정되지 않는다:

말레산 무수물(C<sub>5</sub>), 숙신산 무수물(C<sub>5</sub>) 및 글루타르산 무수물(C<sub>6</sub>)을 포함되나 이에 한정되지 않는 고리형 무수물(고리내  $-C(=O)-O-C(=O)-$ );

에틸렌 카르보네이트(C<sub>5</sub>) 및 1, 2-프로필렌 카르보네이트(C<sub>5</sub>)와 같은 고리형 카르보네이트(고리내  $-O-C(=O)-O-$ );

숙신이미드(C<sub>5</sub>), 말레이미드(C<sub>5</sub>), 프탈이미드 및 글루타르이미드(C<sub>6</sub>)와 같은 이미드(고리내  $-C(=O)-NR-C(=O)-$ );

$\beta$ -프로피오락톤,  $\gamma$ -부티로락톤,  $\delta$ -발레로락톤(2-피페리돈) 및  $\epsilon$ -카프로락톤을 포함되나 이에 한정되지 않는 락톤(고리형 에스테르, 고리내  $-O-C(=O)-$ );

$\beta$ -프로피오락탐(C<sub>4</sub>),  $\gamma$ -부티로락탐(2-피롤리돈)(C<sub>5</sub>),  $\delta$ -발레로락탐(C<sub>6</sub>) 및  $\epsilon$ -카프로락탐(C<sub>7</sub>)을 포함되나 이에 한정되지 않는 락탐(고리형 아미드, 고리내  $-NR-C(=O)-$ );

2-옥사졸리돈(C<sub>5</sub>)과 같은 고리형 카르바메이트(고리내  $-O-C(=O)-NR-$ );

2-이미다졸리돈(C<sub>5</sub>) 및 피리미딘-2,4-디온(예를 들어, 티민, 우라실)(C<sub>6</sub>)과 같은 고리형 우레아(고리내 -NR-C(=O)-NR-).

단독이든 또는 또다른 치환기의 일부이든 상기 알킬기, 알킬리덴기, 알킬리딘기, 복소환기 및 아릴기는 그 자신 및 하기에 열거되는 추가 치환기로부터 선택되는 1 이상의 기로 임의 치환될 수 있다.

수소: -H. 특정 위치의 치환기가 수소일 경우, 그 위치에서 "치환되지 않은" 것으로 화합물을 칭하는 것이 편리할 수 있다.

할로: -F, -Cl, -Br 및 -I.

히드록시: -OH.

에테르: -OR(여기서, R은 에테르 치환기임), 예를 들어, C<sub>1-7</sub> 알킬기(C<sub>1-7</sub> 알콕시기로도 언급됨, 하기 논의), C<sub>3-20</sub> 복소환기(C<sub>3-20</sub> 헤테로시클릴옥시기로도 불림) 또는 C<sub>5-20</sub> 아릴기(C<sub>5-20</sub> 아릴옥시기로도 불림), 바람직하게는 C<sub>1-7</sub> 알킬기.

C<sub>1-7</sub> 알콕시: -OR(여기서, R은 C<sub>1-7</sub> 알킬기임). C<sub>1-7</sub> 알콕시기의 예에는 -OMe(메톡시), -OEt(에톡시), -O(nPr)(n-프로폭시), -O(iPr)(이소프로폭시), -O(nBu)(n-부톡시), -O(sBu)(sec-부톡시), -O(iBu)(이소부톡시) 및 -O(tBu)(tert-부톡시)가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

아세탈: -CH(OR<sup>1</sup>)(OR<sup>2</sup>)(여기서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 아세탈 치환기, 예를 들어, C<sub>1-7</sub> 알킬기, C<sub>3-20</sub> 복소환기 또는 C<sub>5-20</sub> 아릴기, 바람직하게는 C<sub>1-7</sub> 알킬기이거나 또는 "고리형" 아세탈기의 경우, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 이들이 결합하는 두 산소 원자 및 탄소 원자와 함께 4~8 개의 고리 원자를 갖는 복소환 고리를 형성함). 아세탈기의 예에는 -CH(OMe)<sub>2</sub>, -CH(OEt)<sub>2</sub> 및 -CH(OMe)(OEt)가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

헤미아세탈: -CH(OH)(OR<sup>1</sup>)(여기서, R<sup>1</sup>은 헤미아세탈 치환기, 예를 들어, C<sub>1-7</sub> 알킬기, C<sub>3-20</sub> 복소환기 또는 C<sub>5-20</sub> 아릴기, 바람직하게는 C<sub>1-7</sub> 알킬기임). 헤미아세탈기의 예에는 -CH(OH)(OMe) 및 -CH(OH)(OEt)가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

케탈: -CR(OR<sup>1</sup>)(OR<sup>2</sup>)(여기서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 아세탈에 대하여 정의한 바와 같고, R은 수소를 제외한 케탈 치환기, 예를 들어, C<sub>1-7</sub> 알킬기, C<sub>3-20</sub> 복소환기 또는 C<sub>5-20</sub> 아릴기, 바람직하게는 C<sub>1-7</sub> 알킬기임). 케탈기의 예에는 -C(Me)(OMe)<sub>2</sub>, -C(Me)(OMe)(OEt), -C(Et)(OMe)<sub>2</sub>, -C(Et)(OEt)<sub>2</sub> 및 -C(Et)(OMe)(OEt)가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

헤미케탈: -CR(OH)(OR<sup>1</sup>)(여기서, R<sup>1</sup>은 헤미아세탈에 대하여 정의한 바와 같고, R은 수소를 제외한 헤미케탈 치환기, 예를 들어, C<sub>1-7</sub> 알킬기, C<sub>3-20</sub> 복소환기 또는 C<sub>5-20</sub> 아릴기, 바람직하게는 C<sub>1-7</sub> 알킬기임). 헤미아세탈기의 예에는 -C(Me)(OH)(OMe), -C(Et)(OH)(OMe), -C(Me)(OH)(OEt) 및 -C(Et)(OH)(OEt)가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

옥소(케토, -온): =O.

티온(티오 케톤): =S.

이미노(이민): =NR(여기서, R은 이미노 치환기, 예를 들어, 수소, C<sub>1-7</sub> 알킬기, C<sub>3-20</sub> 복소환기 또는 C<sub>5-20</sub> 아릴기, 바람직하게는 수소 또는 C<sub>1-7</sub> 알킬기임). 에스테르기의 예에는 =NH, =NMe, =NEt 및 =NPh가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

포르밀(카르보알데히드, 카르복스알데히드): -C(=O)H.

아실(케토): -C(=O)R(여기서, R은 아실 치환기, 예를 들어, C<sub>1-7</sub> 알킬기(C<sub>1-7</sub> 알킬아실 또는 C<sub>1-7</sub> 알카노일로도 불림), C<sub>3-20</sub> 복소환기(C<sub>3-20</sub> 복소환아실로도 불림) 또는 C<sub>5-20</sub> 아릴기(C<sub>5-20</sub> 아릴아실로도 불림), 바람직하게는 C<sub>1-7</sub> 알킬기임). 아실기의 예에는 -C(=O)CH<sub>3</sub>(아세틸), -C(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(프로피오닐), -C(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(t-부티릴) 및 -C(=O)Ph(벤조일, 페논)가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

카르복시(카르복실산): -C(=O)OH.

티오키르복시(티오키르복실산): -C(=S)SH.

티올카르복시(티올카르복실산): -C(=O)SH.

티오노카르복시(티오노카르복실산): -C(=S)OH.

이미드산:  $-C(=NH)OH$ .

히드록삼산:  $-C(=NOH)OH$ .

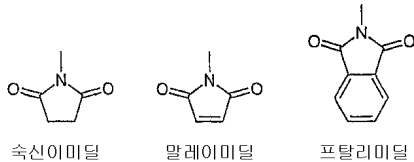
에스테르(카르복실레이트, 카르복실산 에스테르, 옥시카르보닐):  $-C(=O)OR$ (여기서, R은 에스테르 치환기, 예를 들어,  $C_{1-7}$  알킬기,  $C_{3-20}$  복소환기 또는  $C_{5-20}$  아릴기, 바람직하게는  $C_{1-7}$  알킬기임). 에스테르기의 예에는  $-C(=O)OCH_3$ ,  $-C(=O)OCH_2CH_3$ ,  $-C(=O)OC(CH_3)_3$  및  $-C(=O)OPh$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

아실옥시(역 에스테르):  $-OC(=O)R$ (여기서, R은 아실옥시 치환기, 예를 들어,  $C_{1-7}$  알킬기,  $C_{3-20}$  복소환기 또는  $C_{5-20}$  아릴기, 바람직하게는  $C_{1-7}$  알킬기임). 아실옥시기의 예에는  $-OC(=O)CH_3$ (아세트산),  $-OC(=O)CH_2CH_3$ ,  $-OC(=O)C(CH_3)_3$ ,  $-OC(=O)Ph$  및  $-OC(=O)CH_2Ph$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

옥시카르보일옥시:  $-OC(=O)OR$ (여기서, R은 에스테르 치환기, 예를 들어,  $C_{1-7}$  알킬기,  $C_{3-20}$  복소환기 또는  $C_{5-20}$  아릴기, 바람직하게는  $C_{1-7}$  알킬기임). 에스테르기의 예에는  $-OC(=O)OCH_3$ ,  $-OC(=O)OCH_2CH_3$ ,  $-OC(=O)OC(CH_3)_3$  및  $-OC(=O)OPh$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

아미도(카르바모일, 카르바밀, 아미노카르보닐, 카르복사미드):  $-C(=O)NR^1R^2$ (여기서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 아미노기에 대하여 정의한 바와 같은 아미노 치환기임). 아미도기의 예에는 아미도기(여기서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 결합하고 있는 질소 원자와 함께 예를 들어, 피페리디노카르보닐, 모폴리노카르보닐, 티오모폴리노카르보닐 및 피페라지노카르보닐에서와 같은 복소환 구조를 형성함) 뿐만 아니라  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NHCH_3$ ,  $-C(=O)N(CH_3)_2$ ,  $-C(=O)NHCH_2CH_3$  및  $-C(=O)N(CH_2CH_3)_2$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

아실아미도(아실아미노):  $-NR^1C(=O)R^2$ (여기서,  $R^1$ 은 아미드 치환기, 예를 들어, 수소,  $C_{1-7}$  알킬기,  $C_{3-20}$  복소환기 또는  $C_{5-20}$  아릴기, 바람직하게는 수소 또는  $C_{1-7}$  알킬기이고,  $R^2$ 는 아실 치환기, 예를 들어,  $C_{1-7}$  알킬기,  $C_{3-20}$  복소환기 또는  $C_{5-20}$  아릴기, 바람직하게는 수소 또는  $C_{1-7}$  알킬기임). 아실아미드기의 예에는  $-NHC(=O)CH_3$ ,  $-NHC(=O)CH_2CH_3$  및  $-NHC(=O)Ph$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.  $R^1$  및  $R^2$ 는 함께 예를 들어, 숙신이미드, 말레이미드 및 프탈이미드에서와 같이 고리형 구조를 형성할 수 있다:



티오아미도(티오카르바밀):  $-C(=S)NR^1R^2$ (여기서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 아미노기에 대하여 정의한 바와 같은 아미노 치환기임). 아미도기의 예에는  $-C(=S)NH_2$ ,  $-C(=S)NHCH_3$ ,  $-C(=S)N(CH_3)_2$  및  $-C(=S)NHCH_2CH_3$ 이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

우레이도:  $-N(R^1)CONR^2R^3$ (여기서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 독립적으로 아미노기에 대하여 정의한 바와 같은 아미노 치환기이고,  $R^1$ 은 우레이도 치환기, 예를 들어, 수소,  $C_{1-7}$  알킬기,  $C_{3-20}$  복소환기 또는  $C_{5-20}$  아릴기, 바람직하게는 수소 또는  $C_{1-7}$  알킬기임). 우레이도기의 예에는  $-NHCONH_2$ ,  $-NHCONHMe$ ,  $-NHCONHEt$ ,  $-NHCONMe_2$ ,  $-NHCONEt_2$ ,  $-NMeCONH_2$ ,  $-NMeCONHMe$ ,  $-NMeCONHEt$ ,  $-NMeCONMe_2$  및  $-NMeCONEt_2$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

구아니디노:  $-NH-C(=NH)NH_2$ .

테트라졸릴: 4개의 질소 원자 및 하나의 탄소 원자를 갖는 5원 방향족 고리



아미노:  $-NR^1R^2$ (여기서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 아미노 치환기, 예를 들어, 수소,  $C_{1-7}$  알킬기( $C_{1-7}$  알킬아미노 또는 디- $C_{1-7}$  알킬아미노로도 불림),  $C_{3-20}$  복소환기 또는  $C_{5-20}$  아릴기, 바람직하게는 수소 또는  $C_{1-7}$  알킬기이거나, 또는 "고리형" 아미노기의 경우,  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 결합하고 있는 질소 원자와 함께 4~8 개의 고리 원자를 갖는 복소환 고리를 형성한다. 아미노기는 1차( $-NH_2$ ), 2차( $-NHR^1$ ) 또는 3차( $-NHR^1R^2$ ) 및 양이온 형태로는 4차( $-^+NR^1R^2R^3$ )일 수 있다. 아미노

기의 예에는  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-NHC(CH_3)_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(CH_2CH_3)_2$  및  $-NHPh$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다. 고리형 아미노기의 예에는 아지리디노, 아제티디노, 피롤리디노, 피페리디노, 피페라지노, 모폴리노 및 티오모폴리노가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

아미딘(아미디노):  $-C(=NR)NR_2$ (여기서, 각 R은 아미딘 치환기, 예를 들어, 수소,  $C_{1-7}$  알킬기,  $C_{3-20}$  복소환기 또는  $C_{5-20}$  아릴기, 바람직하게는 수소 또는  $C_{1-7}$  알킬기임). 아미딘기의 예에는  $-C(=NH)NH_2$ ,  $-C(=NH)NMe_2$  및  $-C(=NMe)NMe_2$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

니트로:  $-NO_2$ .

니트로소:  $-NO$ .

아지도:  $-N_3$ .

시아노(니트릴, 카르보니트릴):  $-CN$ .

이소시아노:  $-NC$ .

시아네이토:  $-OCN$ .

이소시아네이토:  $-NCO$ .

티오시아노(티오시아네이토):  $-SCN$ .

이소티오시아노(이소티오시아네이토):  $-NCS$ .

설프히드릴(티올, 머캅토):  $-SH$ .

티오에테르(설프라이드):  $-SR$ (여기서, R은 티오에테르 치환기, 예를 들어,  $C_{1-7}$  알킬기( $C_{1-7}$  알킬티오기로도 불림),  $C_{3-20}$  복소환기 또는  $C_{5-20}$  아릴기, 바람직하게는  $C_{1-7}$  알킬기임).  $C_{1-7}$  알킬티오기의 예에는  $-SCH_3$  및  $-SCH_2CH_3$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

디설프라이드:  $-SS-R$ (여기서, R은 디설프라이드 치환기, 예를 들어,  $C_{1-7}$  알킬기,  $C_{3-20}$  복소환기 또는  $C_{5-20}$  아릴기, 바람직하게는  $C_{1-7}$  알킬기(또한 본원에서는  $C_{1-7}$  알킬 디설프라이드로도 불림)).  $C_{1-7}$  알킬 디설프라이드기의 예에는  $-SSCH_3$  및  $-SSCH_2CH_3$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

설프산(설프):  $-S(=O)_2OH$ ,  $-SO_3H$ .

설프네이트(설프산 에스테르):  $-S(=O)_2OR$ (여기서, R은 설프네이트 치환기, 예를 들어,  $C_{1-7}$  알킬기,  $C_{3-20}$  복소환기 또는  $C_{5-20}$  아릴기, 바람직하게는  $C_{1-7}$  알킬기임). 설프네이트기의 예에는  $-S(=O)_2OCH_3$  및  $-S(=O)_2OCH_2CH_3$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

설프산:  $-S(=O)OH$ ,  $-SO_2H$ .

설프네이트(설프산 에스테르):  $-S(=O)OR$ (여기서, R은 설프네이트 치환기, 예를 들어,  $C_{1-7}$  알킬기,  $C_{3-20}$  복소환기 또는  $C_{5-20}$  아릴기, 바람직하게는  $C_{1-7}$  알킬기임). 설프네이트기의 예에는  $-S(=O)OCH_3$  및  $-S(=O)OCH_2CH_3$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

설프에이트:  $-OS(=O)_2OR$ (여기서, R은 설프에이트 치환기, 예를 들어,  $C_{1-7}$  알킬기,  $C_{3-20}$  복소환기 또는  $C_{5-20}$  아릴기, 바람직하게는  $C_{1-7}$  알킬기임). 설프에이트기의 예에는  $-OS(=O)_2OCH_3$  및  $-SO(=O)_2OCH_2CH_3$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

설프(설프닐):  $-S(=O)_2R$ (여기서, R은 설프 치환기, 예를 들어,  $C_{1-7}$  알킬기,  $C_{3-20}$  복소환기 또는  $C_{5-20}$  아릴기, 바람직하게는  $C_{1-7}$  알킬기, 예를 들어, 플루오르화된 또는 퍼플루오르화된  $C_{1-7}$  알킬기임). 설프기의 예에는  $-S(=O)_2CH_3$ (메탄설프닐, 메실),  $-S(=O)_2CF_3$ (트리플일),  $-S(=O)_2CH_2CH_3$ (에실),  $-S(=O)_2C_4F_9$ (노나플일),  $-S(=O)_2CH_2CF_3$ (트레실),  $-S(=O)_2Ph$ (페닐설프닐, 베실), 4-메틸페닐설프닐(토실), 4-클로로페닐설프닐(클로실), 4-브로모페닐설프닐(브로실), 4-니트로페닐(노실), 2-나프탈렌설프네이트(나프실) 및 5-디메틸아미노-나프탈렌-1-일설프네이트(단실)이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

설펜(설펜일, 설펜사이드):  $-S(=O)R$ (여기서, R은 설펜 치환기, 예를 들어,  $C_{1-7}$  알킬기,  $C_{3-20}$  복소환기 또는  $C_{5-20}$  아릴기, 바람직하게는  $C_{1-7}$  알킬기임). 설펜기의 예에는  $-S(=O)CH_3$  및  $-S(=O)CH_2CH_3$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

설펜일옥시:  $-OS(=O)_2R$ (여기서, R은 설펜일옥시 치환기, 예를 들어,  $C_{1-7}$  알킬기,  $C_{3-20}$  복소환기 또는  $C_{5-20}$  아릴기, 바람직하게는  $C_{1-7}$  알킬기임). 설펜일옥시기의 예에는  $-OS(=O)_2CH_3$ (메실레이트) 및  $-OS(=O)_2CH_2CH_3$ (에실레이트)가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

설펜일옥시:  $-OS(=O)R$ (여기서, R은 설펜일옥시 치환기, 예를 들어,  $C_{1-7}$  알킬기,  $C_{3-20}$  복소환기 또는  $C_{5-20}$  아릴기, 바람직하게는  $C_{1-7}$  알킬기임). 설펜일옥시기의 예에는  $-OS(=O)CH_3$  및  $-OS(=O)CH_2CH_3$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

설펜미노:  $-NR^1S(=O)_2OH$ (여기서,  $R^1$ 은 아미노기에 대하여 정의한 바와 같은 아미노 치환기임). 설펜미노기의 예에는  $-NHS(=O)_2OH$  및  $-N(CH_3)S(=O)_2OH$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

설펜아미노:  $-NR^1S(=O)_2R$ (여기서,  $R^1$ 은 아미노기에 대하여 정의한 바와 같은 아미노 치환기이고, R은 설펜아미노 치환기, 예를 들어,  $C_{1-7}$  알킬기,  $C_{3-20}$  복소환기 또는  $C_{5-20}$  아릴기, 바람직하게는  $C_{1-7}$  알킬기임). 설펜아미노기의 예에는  $-NHS(=O)_2CH_3$  및  $-N(CH_3)S(=O)_2C_6H_5$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

설펜아미노:  $-NR^1S(=O)R$ (여기서,  $R^1$ 은 아미노기에 대하여 정의한 바와 같은 아미노 치환기이고, R은 설펜아미노 치환기, 예를 들어,  $C_{1-7}$  알킬기,  $C_{3-20}$  복소환기 또는  $C_{5-20}$  아릴기, 바람직하게는  $C_{1-7}$  알킬기임). 설펜아미노기의 예에는  $-NHS(=O)CH_3$  및  $-N(CH_3)S(=O)C_6H_5$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

설펜미노:  $-S(=O)NR^1R^2$ (여기서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 아미노기에 대하여 정의한 바와 같은 아미노 치환기임). 설펜미노기의 예에는  $-S(=O)NH_2$ ,  $-S(=O)NH(CH_3)$ ,  $-S(=O)N(CH_3)_2$ ,  $-S(=O)NH(CH_2CH_3)$ ,  $-S(=O)N(CH_2CH_3)_2$  및  $-S(=O)NHPh$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

설펜아미노:  $-S(=O)_2NR^1R^2$ (여기서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 아미노기에 대하여 정의한 바와 같은 아미노 치환기임). 설펜아미노기의 예에는  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NH(CH_3)$ ,  $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ ,  $-S(=O)_2NH(CH_2CH_3)$ ,  $-S(=O)_2N(CH_2CH_3)_2$  및  $-S(=O)_2NHPh$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

포스피노(포스핀):  $-PR_2$ (여기서, R은 포스피노 치환기, 예를 들어,  $-H$ ,  $C_{1-7}$  알킬기,  $C_{3-20}$  복소환기 또는  $C_{5-20}$  아릴기, 바람직하게는  $-H$ ,  $C_{1-7}$  알킬기 또는  $C_{5-20}$  아릴기임). 포스피노기의 예에는  $-PH_2$ ,  $-P(CH_3)_2$ ,  $-P(CH_2CH_3)_2$ ,  $-P(t-Bu)_2$  및  $-P(Ph)_2$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

포스포:  $-P(=O)_2$ .

포스피닐(포스핀 옥사이드):  $-P(=O)R_2$ (여기서, R은 포스피닐 치환기, 예를 들어,  $C_{1-7}$  알킬기,  $C_{3-20}$  복소환기 또는  $C_{5-20}$  아릴기, 바람직하게는  $C_{1-7}$  알킬기 또는  $C_{5-20}$  아릴기임). 포스피닐기의 예에는  $-P(=O)(CH_3)_2$ ,  $-P(=O)(CH_2CH_3)_2$ ,  $-P(=O)(t-Bu)_2$  및  $-P(=O)(Ph)_2$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

포스포산(포스포노):  $-P(=O)(OH)_2$ .

포스포네이트(포스포노 에스테르):  $-P(=O)(OR)_2$ (여기서, R은 포스포네이트 치환기, 예를 들어,  $-H$ ,  $C_{1-7}$  알킬기,  $C_{3-20}$  복소환기 또는  $C_{5-20}$  아릴기, 바람직하게는  $-H$ ,  $C_{1-7}$  알킬기 또는  $C_{5-20}$  아릴기임). 포스포네이트기의 예에는  $-P(=O)(OCH_3)_2$ ,  $-P(=O)(OCH_2CH_3)_2$ ,  $-P(=O)(O-t-Bu)_2$  및  $-P(=O)(OPh)_2$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

인산(포스포노옥시):  $-OP(=O)(OH)_2$ .

포스페이트(포스포노옥시 에스테르):  $-OP(=O)(OR)_2$ (여기서, R은 포스페이트 치환기, 예를 들어,  $-H$ ,  $C_{1-7}$  알킬기,  $C_{3-20}$  복소환기 또는  $C_{5-20}$  아릴기, 바람직하게는  $-H$ ,  $C_{1-7}$  알킬기 또는  $C_{5-20}$  아릴기임). 포스페이트기의 예에는  $-OP(=O)(OCH_3)_2$ ,  $-OP(=O)(OCH_2CH_3)_2$ ,  $-OP(=O)(O-t-Bu)_2$  및  $-OP(=O)(OPh)_2$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

아인산:  $-OP(OH)_2$ .

포스파이트:  $-\text{OP}(\text{OR})_2$ (여기서, R은 포스파이트 치환기, 예를 들어,  $-\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-7}$  알킬기,  $\text{C}_{3-20}$  복소환기 또는  $\text{C}_{5-20}$  아릴기, 바람직하게는  $-\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-7}$  알킬기 또는  $\text{C}_{5-20}$  아릴기임). 포스파이트기의 예에는  $-\text{OP}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OP}(\text{O}-t\text{-Bu})_2$  및  $-\text{OP}(\text{OPh})_2$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

포스포르아미디트:  $-\text{OP}(\text{OR}^1)-\text{NR}^2_2$ (여기서,  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^2$ 는 포스포르아미디트 치환기, 예를 들어,  $-\text{H}$ , (임의 치환된)  $\text{C}_{1-7}$  알킬기,  $\text{C}_{3-20}$  복소환기 또는  $\text{C}_{5-20}$  아릴기, 바람직하게는  $-\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-7}$  알킬기 또는  $\text{C}_{5-20}$  아릴기임). 포스포르아미디트기의 예에는  $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{i-Pr})_2$  및  $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN})-\text{N}(\text{i-Pr})_2$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

포스포르아미데이트:  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^1)-\text{NR}^2_2$ (여기서,  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^2$ 는 포스포르아미데이트 치환기, 예를 들어,  $-\text{H}$ , (임의 치환된)  $\text{C}_{1-7}$  알킬기,  $\text{C}_{3-20}$  복소환기 또는  $\text{C}_{5-20}$  아릴기, 바람직하게는  $-\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-7}$  알킬기 또는  $\text{C}_{5-20}$  아릴기임). 포스포르아미데이트기의 예에는  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{i-Pr})_2$  및  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN})-\text{N}(\text{i-Pr})_2$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

많은 경우, 치환기 자신이 치환될 수 있다. 예를 들어,  $\text{C}_{1-7}$  알킬기는 예를 들어, 히드록시( $\text{C}_{1-7}$  히드록시알킬기로도 언급됨),  $\text{C}_{1-7}$  알콕시( $\text{C}_{1-7}$  알콕시알킬기로도 언급됨), 아미노( $\text{C}_{1-7}$  아미노알킬기로도 언급됨), 할로( $\text{C}_{1-7}$  할로알킬기로도 언급됨), 카르복시( $\text{C}_{1-7}$  카르복시알킬기로도 언급됨) 및  $\text{C}_{5-20}$  아릴( $\text{C}_{5-20}$  아릴- $\text{C}_{1-7}$  알킬기로도 언급됨)로 치환될 수 있다.

마찬가지로,  $\text{C}_{5-20}$  아릴기는 예를 들어, 히드록시( $\text{C}_{5-20}$  히드록시아릴기로도 언급됨), 할로( $\text{C}_{5-20}$  할로아릴기로도 언급됨), 아미노(예를 들어, 아닐린에서와 같이  $\text{C}_{5-20}$  아미노아릴기로도 언급됨),  $\text{C}_{1-7}$  알킬(예를 들어, 톨루엔에서와 같이  $\text{C}_{1-7}$  알킬- $\text{C}_{5-20}$  아릴기로도 언급됨) 및  $\text{C}_{1-7}$  알콕시(예를 들어, 아니솔에서와 같이  $\text{C}_{1-7}$  알콕시- $\text{C}_{5-20}$  아릴기로도 언급됨)로 치환될 수 있다.

이러한 치환된-치환기의 이들 및 다른 특정 예는 하기하기로 한다.

$\text{C}_{1-7}$  할로알킬기: 본원에서 사용될 때, " $\text{C}_{1-7}$  할로알킬기"는 1 이상의 수소 원자(예를 들어, 1, 2, 3)가 할로젠 원자(예를 들어, F, Cl, Br, I)로 치환된  $\text{C}_{1-7}$  알킬기를 말한다. 1 초과 수소 원자가 할로젠 원자로 치환될 경우, 할로젠 원자는 독립적으로 동일하거나 상이할 수 있다. 모든 수소 원자는 할로젠 원자로 치환될 수 있는데, 이 경우 이러한 기는 편리하게는  $\text{C}_{1-7}$  퍼할로알킬기로 불릴 수 있다.  $\text{C}_{1-7}$  할로알킬기의 예에는  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CBr}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$  및  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

$\text{C}_{1-7}$  할로알콕시:  $-\text{OR}$ (여기서, R은  $\text{C}_{1-7}$  할로알킬기임).  $\text{C}_{1-7}$  할로알콕시기의 예에는  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{F}$ ,  $-\text{OCCl}_3$ ,  $-\text{OCBr}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$  및  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

$\text{C}_{1-7}$  히드록시알킬: 본원에서 사용될 때, " $\text{C}_{1-7}$  히드록시알킬기"란 1 이상의 수소 원자가 히드록시기로 치환된  $\text{C}_{1-7}$  알킬기를 말한다.  $\text{C}_{1-7}$  히드록시알킬기의 예에는  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  및  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

$\text{C}_{1-7}$  카르복시알킬: 본원에서 사용될 때, " $\text{C}_{1-7}$  카르복시알킬기"란 1 이상의 수소 원자가 카르복시기로 치환된  $\text{C}_{1-7}$  알킬기를 말한다.  $\text{C}_{1-7}$  카르복시알킬기의 예에는  $-\text{CH}_2\text{COOH}$  및  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

$\text{C}_{1-7}$  아미노알킬: 본원에서 사용될 때, " $\text{C}_{1-7}$  아미노알킬기"란 1 이상의 수소 원자가 아미노기로 치환된  $\text{C}_{1-7}$  알킬기를 말한다.  $\text{C}_{1-7}$  아미노알킬기의 예에는  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  및  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

$\text{C}_{1-7}$  아미노알킬아미노: 본원에서 사용될 때, " $\text{C}_{1-7}$  아미노알킬아미노"란 아미노기,  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ (치환기  $\text{R}^1$  또는  $\text{R}^2$  중 하나는 그 자체로  $\text{C}_{1-7}$  아미노알킬기( $-\text{C}_{1-7}$ 알킬- $\text{NR}^1\text{R}^2$ )임)를 말한다.  $\text{C}_{1-7}$  아미노알킬아미노는 예를 들어, 화학식  $-\text{NR}^1-\text{C}_{1-7}$ 알킬- $\text{NR}^1\text{R}^2$ 로 나타낼 수 있다. 아미노- $\text{C}_{1-7}$ 알킬아미노기의 예에는 화학식  $-\text{NR}^1(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1\text{R}^2$ (여기서, n은 1~6 임)의 기, 예를 들어,  $-\text{NHCH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{NH}(\text{Me})$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{Me})$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{Me})$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{Me})$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{NH}(\text{Me})$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_6\text{NH}(\text{Me})$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{NH}(\text{Et})$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{Et})$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{Et})$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{Et})$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{NH}(\text{Et})$  및  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_6\text{NH}(\text{Et})$ 가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

$\text{C}_{3-7}$ 시클로알킬- $\text{C}_{1-7}$ 알킬: 본원에서 사용될 때, ","는  $\text{C}_{3-7}$ 시클로알킬기로 치환된 종류의  $\text{C}_{1-7}$ 알킬기를 나타낸다. 이러한 기의 예에는 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸 및 시클로헥실메틸이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

C<sub>3-7</sub>시클로알케닐-C<sub>1-7</sub>알킬: 본원에서 사용될 때, ","는 C<sub>3-7</sub>시클로알케닐기로 치환된 혹종의 C<sub>1-7</sub>알킬기를 나타낸다. 이러한 기의 예에는 시클로프로페닐메틸 및 시클로헥세닐메틸이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

C<sub>1-7</sub>알킬-C<sub>5-20</sub>아릴: 본원에서 사용될 때, "C<sub>1-7</sub>알킬-C<sub>5-20</sub>아릴"은 C<sub>1-7</sub>알킬기로 치환된 혹종의 C<sub>5-20</sub>아릴기를 나타낸다. 이러한 기의 예에는 톨일(톨루엔에서와 같이), 크실릴(크실렌에서와 같이), 메시틸(메시틸렌에서와 같이), 스티릴(스티렌에서와 같이) 및 쿠메닐(쿠벤에서와 같이)이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

C<sub>1-7</sub>알킬-C<sub>5-20</sub>아릴옥시: 본원에서 사용될 때, "C<sub>1-7</sub>알킬-C<sub>5-20</sub>아릴옥시"는 C<sub>1-7</sub>알킬기로 치환된 혹종의 C<sub>5-20</sub>아릴옥시기를 나타낸다. 이러한 기의 예에는 톨일옥시, 크실릴옥시, 메시틸옥시 및 쿠메닐옥시가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

C<sub>5-20</sub>아릴-C<sub>1-7</sub>알킬: 본원에서 사용될 때, "C<sub>5-20</sub>아릴-C<sub>1-7</sub>알킬"은 C<sub>5-20</sub>아릴기로 치환된 혹종의 C<sub>1-7</sub>알킬기를 나타낸다. 이러한 기의 예에는 벤질(페닐메틸), 톨일메틸, 페닐메틸, 트리페닐메틸(트리틸) 및 시나밀(3-페닐-2-프로페닐, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-)이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

C<sub>5-20</sub>아릴-C<sub>1-7</sub>알콕시: 본원에서 사용될 때, "C<sub>5-20</sub>아릴-C<sub>1-7</sub>알콕시"는 C<sub>5-20</sub>아릴기로 치환된 혹종의 C<sub>1-7</sub>알킬기를 나타낸다. 이러한 기의 예에는 벤질옥시, 톨일메톡시 및 페닐메톡시가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

C<sub>5-20</sub>할로아릴: 본원에서 사용될 때, "C<sub>5-20</sub>할로아릴"은 1 이상의 할로기로 치환된 C<sub>5-20</sub>아릴기를 나타낸다. 이러한 기의 예에는 할로페닐(예를 들어, 오르토-, 메타- 또는 파라-치환된 플루오로페닐, 클로로페닐, 브로모페닐 또는 요오도페닐), 디할로페닐, 트리할로페닐, 테트라할로페닐 및 펜타할로페닐이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

#### 포함되는 기타 형태

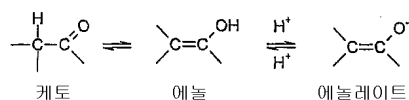
다른 언급이 없는 한, 이들 치환기의 널리 공지된 이온형, 염형, 용매화물형 및 보호된 형이 상기에 포함된다. 예를 들어, 카르복실산(-COOH)을 들어보면 종래의 보호형 뿐만 아니라 음이온(카르복실레이트)형(-COO<sup>-</sup>), 이의 염 또는 용매화물이 포함된다. 유사하게, 아미노기에는 아미노기의 종래 보호형 뿐만 아니라 아미노기의 양자화된 형태(-N<sup>+</sup>HR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>), 염 또는 용매화물, 예를 들어, 염산염이 포함된다. 유사하게, 히드록실기는 또 히드록실기의 종래의 보호된 형뿐만 아니라 이의 음이온형(-O<sup>-</sup>), 염 또는 용매화물을 포함한다.

#### 이성질체, 염, 용매화물, 양자화된 형태 및 프로드럭

혹종의 화합물은 1 이상의 특정 기하학적, 광학적, 에난시오머형, 다이아스테레오머형, 에피머형, 입체이성질체형, 호변체형, 또는 아노머형으로 존재할 수 있으며, 이후 "이성질체"(또는 "이성질 형태")로 총체적으로 언급되는 시스- 및 트랜스-형; E- 및 Z-형; c-, t- 및 r-형; 엔도- 및 엑소-형; R-, S- 및 메소-형; D- 및 L-형; d- 및 t-형; (+) 및 (-)형; 케토-, 에놀- 및 에놀레이트-형; 신- 및 안티-형; 향사- 및 배사-형; α- 및 β-형; 수직 및 수평형; 보트-, 의자-, 트위스트-, 봉투- 및 반의자-형; 및 이들의 조합을 포함되나 이에 한정되지 않는다.

본원에서 사용될 때, 호변체에 관하여 하기 논의되는 것들을 제외하고 구조적(또는 구성적) 이성질체(즉, 단지 원자의 공간적 배치만 다른 것이 아니라 원자간의 연결이 상이한 이성질체)는 특히 "이성질체"로부터 제외됨을 이해하여야 한다. 예를 들어, 메톡시기, -OCH<sub>3</sub>는 그 구조적 이성질체인 히드록시메틸기, -CH<sub>2</sub>OH를 의미하지 않는다. 마찬가지로, 오르토-클로로페닐은 그 구조적 이성질체인 메타-클로로페닐을 의미하지 않는다. 그러나, 구조 부류에 대한 언급은 그 부류내 속하는 구조적 이성질체를 포함할 수 있다(예를 들어, C<sub>1-7</sub> 알킬은 n-프로필 및 이소-프로필을 포함하고; 부틸은 n-, 이소-, sec- 및 ter-부틸을 포함하며; 메톡시페닐은 오르토-, 메타- 및 파라-메톡시페닐을 포함함).

상기 예외는 예를 들어, 케토/에놀(하기 도시), 이민/엔아민, 아미드/이미노 알콜, 아미딘/아미딘, 니트로소/옥심, 티오케톤/엔티올, N-니트로소/히록시아조 및 니트로/아시-니트로와 같은 호변체 쌍에서와 같은 케토-형, 에놀-형 및 에놀레이트-형과 같은 호변체형에 관한 것은 아니다.



"이성질체"라는 용어에는 특히 1 이상의 동위 치환을 갖는 화합물이 포함됨에 유의해야 한다. 예를 들어, H는 <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>H(D) 및 <sup>3</sup>H(T)를 비롯한 임의의 동위체에 있을 수 있고, C는 <sup>12</sup>C, <sup>13</sup>C 및 <sup>14</sup>C를 비롯한 임의의 동위체에 있을 수 있으며, O는 <sup>16</sup>O 및 <sup>18</sup>O를 비롯한 임의의 동위체에 있을 수 있다.

다른 언급이 없는 한, 특정 화합물은 (전체적 또는 부분적) 라세미 혼합물 및 기타 혼합물을 비롯한 이성질체형 모두를 포함한다. 이러한 이성질체형의 제조 방법(예를 들어, 비대칭 합성법) 및 분리 방법(예를 들어, 분별 결정법 및 크로마토그래피법)은 업계에 공지되거나, 공지된 방식으로 본원에 기재된 방법을 적용하여 용이하게 얻어진다.

다른 언급이 없는 한, 특정 화합물은 예를 들어 하기되는 바와 같이 이의 이온형, 염형, 용매화물형 및 보호된 형을 포함한 다.

활성 화합물의 해당 염을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염의 예는 Berge 등, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," *J. Pharm. Sci.*, 66권, 1-19 페이지에 기재되어 있다.

예를 들어, 화합물이 음이온성이거나 또는 음이온성일 수 있는 작용기(예를 들어,  $-\text{COOH}$  아마도  $-\text{COO}^-$ )를 가질 경우, 염은 적당한 양이온으로 형성될 수 있다. 적당한 무기 양이온의 예에는  $\text{Na}^+$  및  $\text{K}^+$ 와 같은 알칼리 금속 이온,  $\text{Ca}^{2+}$  및  $\text{Mg}^{2+}$ 와 같은 알칼리 토금속 양이온 및  $\text{Al}^{3+}$ 와 같은 기타 양이온이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 적당한 유기 양이온의 예에는 암모늄 이온(즉,  $\text{NH}_4^+$ ) 및 치환된 암모늄 이온(예를 들어,  $\text{NH}_3\text{R}^+$ ,  $\text{NH}_2\text{R}_2^+$ ,  $\text{NHR}_3^+$ ,  $\text{NR}_4^+$ )가 포함되나 이에 한정되지 않는다. 몇몇 적당한 치환된 암모늄 이온의 예에는 리신 및 아르기닌과 같은 아미노산 뿐만 아니라 에틸아민, 디에틸아민, 디시클로헥실아민, 트리에틸아민, 부틸아민, 에틸헥사아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진, 벤질아민, 페닐벤질아민, 콜린, 메글루민 및 트로메타민이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 통상적인 4차 암모늄 이온의 예는  $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ 이다.

화합물이 양이온성이거나 또는 양이온성일 수 있는 작용기(예를 들어,  $-\text{NH}_2$  아마도  $-\text{NH}_3^+$ )를 가질 경우, 염은 적당한 음이온으로 형성될 수 있다. 적당한 무기 음이온의 예에는 염산, 브롬산, 요오드산, 황산, 아황산, 질산, 아질산, 인산 및 아인산과 같은 무기산으로부터 유도된 것들이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

적당한 유기 음이온의 예에는 2-아세티옥시벤조산, 아세트산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤조산, 캄포르설포산, 신남산, 시트르산, 아데트산, 에탄디설포산, 에탄설포산, 푸마르산, 글루탐산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 히드록시말레산, 히드록시나프탈렌 카르복실산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, 말산, 메탄설포산, 무크산, 올레산, 옥살산, 팔미트산, 과모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 페닐설포산, 프로피온산, 피루브산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 설파닐산, 타르타르산, 톨루엔설포산 및 발레르산과 같은 유기산으로부터 유도된 것들이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 적당한 중합체 유기 음이온의 예에는 텐산, 카르복시메틸 셀룰로스와 같은 중합체산으로부터 유도된 것들이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

활성 화합물의 해당 용매화물을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 본원에서 "용매화물"이란 용어는 용매 및 용질(예를 들어, 활성 화합물, 활성 화합물의 염)의 착체를 언급하는 종래의 의미로 사용된다. 용매화물이 물일 경우, 용매화물은 예를 들어 일수화물, 이수화물, 삼수화물 등과 같이 수화물로서 편리하게 언급될 수 있다.

활성 화합물을 화학적으로 보호된 형으로 제조, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 본원에서 "화학적으로 보호된 형"이란 종래의 화학적 의미로 사용되며, 1 이상의 반응성 작용기가 특정 조건(예를 들어, pH, 온도, 방사선, 용매 등)하에 원하지 않는 화학 반응으로부터 보호되는 화합물에 관한 것이다. 실제로는, 특정 조건하에 작용기를 가역적으로 비반응성이 되게 하는(그렇지 않으면 반응성일 것임) 널리 공지된 화학적 방법을 사용한다. 화학적으로 보호된 형에서, 1 이상의 반응성 작용기는 보호된 기 또는 보호기(차폐된 기 또는 차폐기 또는 차단된 기 또는 차단기로도 공지됨)의 형태이다. 반응성 작용기를 보호함으로써, 보호기에 영향을 주지 않고 다른 보호되지 않은 반응성 작용기를 포함하는 반응을 수행할 수 있고, 보호기는 분자의 나머지에 실질적인 영향을 주지 않고 통상 차후 단계에서 제거될 수 있다. 예를 들어, *Protective Groups in Organic Synthesis*(T. Green 및 P. Wuts; 3판; John Wiley and Sons, 1999)를 참조하시오.

이러한 광범위한 "보호", "차단" 또는 "차폐" 방법이 널리 사용되고 유기 합성에 공지되어 있다. 예를 들어, 특정 조건하에 반응성인 동일하지 않은 두 반응성 작용기를 갖는 화합물은 작용기 중 하나가 "보호되어" 특정 조건하에 비반응성이 되도록 유도될 수 있고, 이렇게 보호된 화합물은 효과적으로 하나의 반응성 작용기만을 갖는 반응물로서 사용될 수 있다. (다른 작용기를 포함하는) 의도하는 반응이 완결된 후, 보호된 기를 "탈보호"하여 원래 관능성을 회복시킬 수 있다.

예를 들어, 히드록시기는 에테르( $-\text{OR}$ ) 또는 에스테르( $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ ), 예를 들어, *t*-부틸 에테르; 벤질, 벤즈히드릴(디페닐메틸) 또는 트리틸(트리페닐메틸)에테르; 트리메틸실릴 또는 *t*-부틸디메틸실릴 에테르; 또는 아세틸 에스테르( $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{OAc}$ )로서 보호될 수 있다.

예를 들어, 알데히드 또는 케톤기는 각각 예를 들어 1차 알콜과의 반응에 의하여 카르보닐기( $>\text{C}=\text{O}$ )가 디에테르( $>\text{C}(\text{OR})_2$ )로 전환되는 아세탈( $\text{R}-\text{CH}(\text{OR})_2$ ) 또는 케탈( $\text{R}_2\text{C}(\text{OR})_2$ )로서 보호될 수 있다. 알데히드 또는 케톤기는 산 존재하에 과량의 물을 사용한 가수분해에 의하여 용이하게 생성된다.

예를 들어, 아민기는 예를 들어, 아마이드( $-\text{NRCO}-\text{R}$ ) 또는 우레탄( $-\text{NRCO}-\text{OR}$ )으로서, 예를 들어, 메틸 아마이드( $-\text{NHCO}-\text{CH}_3$ ); 벤질옥시 아마이드( $-\text{NHCO}-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{NH}-\text{Cbz}$ ); *t*-부톡시 아마이드( $-\text{NHCO}-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{NH}-\text{Boc}$ ); 2-비페닐-2-프로폭시 아마이드( $-\text{NHCO}-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{NH}-\text{Bpoc}$ ), 9-플루오렌일메톡시 아마이드( $-\text{NH}-\text{Fmoc}$ ), 6-니트로베라틸옥시 아마이드( $-\text{NH}-\text{Nvoc}$ ), 2-트리메틸실릴에틸옥시 아마이드( $-\text{NH}-\text{Teoc}$ ), 2,2,2-트리클로로에틸옥시 아마이드( $-\text{NH}-\text{Troc}$ ), 알릴옥시 아마이드( $-\text{NH}-\text{Alloc}$ ), 2-(페닐설포닐)에틸옥시 아마이드( $-\text{NH}-\text{Psec}$ ); 또는 적당한 경우(예를 들어, 고리형 아민), 니트로사이드 라디칼( $>\text{N}-\text{O}^*$ )로서 보호될 수 있다.

예를 들어, 카르복실산기는 에스테르로서 예를 들어,  $\text{C}_{1-7}$ 알킬 에스테르(예를 들어, 메틸 에스테르; *t*-부틸 에스테르);  $\text{C}_{1-7}$ 할로알킬 에스테르 (예를 들어,  $\text{C}_{1-7}$ 트리할로알킬 에스테르); 트리 $\text{C}_{1-7}$ 알킬실릴- $\text{C}_{1-7}$ 알킬 에스테르; 또는  $\text{C}_{5-20}$ 아릴- $\text{C}_{1-7}$ 알킬 에스테르(예를 들어, 벤질 에스테르; 니트로벤질 에스테르)로서; 또는 예를 들어, 메틸 아마이드와 같은 아마이드로서 보호될 수 있다.

예를 들어, 티올기는 티오에테르(-SR)로서, 예를 들어 벤질 티오에테르; 아스트아미도메틸 에테르(-S-CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub>)로서 보호될 수 있다.

활성 화합물을 프로드럭의 형태로 제조, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있을 것이다. 본원에서 사용될 때, "프로드럭"이란 (예를 들어, 생체내에서) 대사시 소정의 활성 화합물을 생성시키는 화합물을 말한다. 일반적으로, 프로드럭은 비활성이거나 활성 성분보다 덜 활성이나 유리한 취급 특성, 투여 특성 또는 대사 특성을 제공할 수 있다.

예를 들어, 몇몇 프로드럭은 활성 화합물의 에스테르(예를 들어, 생리학적으로 허용가능하고 대사적으로 불안정한 에스테르)이다. 대사시, 에스테르기(-C(=O)OR)가 떨어지면서 활성 약물을 방출한다. 이러한 에스테르는 예를 들어, 모화합물내 임의의 카르복실산기(-C(=O)OH)의 에스테르화에 의하여 제조될 수 있는데, 적절할 경우 모화합물내 존재하는 임의의 다른 반응성 기를 먼저 보호한 다음 필요하다면 탈보호한다.

이러한 대사적으로 불안정한 에스테르의 예에는 화학식 -C(=O)OR[상기 화학식에서, R은 C<sub>1-7</sub>알킬(예를 들어, -Me, -Et-, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu); C<sub>1-7</sub>아미노알킬(예를 들어, 아미노에틸; 2-(N,N-디에틸아미노)에틸; 2-(4-모폴리노)에틸); 및 아실옥시-C<sub>1-7</sub>알킬(예를 들어, 아실옥시메틸; 아실옥시에틸; 피발로일옥시메틸; 아세톡시메틸; 1-아세톡시에틸; 1-(1-메톡시-1-메틸)에틸-카복실록시에틸; 1-(벤조일옥시)에틸; 이소프로폭시-카르보닐옥시메틸; 1-이소프로폭시-카르보닐옥시에틸; 시클로헥실-카르보닐옥시메틸; 1-시클로헥실-카르보닐옥시에틸; 시클로헥실옥시-카르보닐옥시메틸; 1-시클로헥실옥시-카르보닐옥시에틸; (4-테트라히드로피라닐옥시)카르보닐옥시메틸; 1-(4-테트라히드로피라닐옥시)카르보닐옥시메틸; (4-테트라히드로피라닐)카르보닐옥시메틸; 및 1-(4-테트라히드로피라닐) 카르보닐옥시메틸]임]의 것들이 포함된다.

또한, 몇몇 프로드럭은 효소적으로 활성화되어 활성 화합물을 생성시키거나, 또는 추가의 화학 반응시 활성 화합물(예를 들어, ADEPT, GDEPT, LIDEPT 등에서와 같이)을 생성시키는 화합물을 생성시킨다. 예를 들어, 프로드럭은 당 유도체 또는 기타 글리코시드 공액체이거나 또는 아미노산 에스테르 유도체일 수 있다.

## 두문자

편의상, 다수의 화학 성분은 널리 공지된 약어를 사용하여 나타내는데, 여기에는 메틸(Me), 에틸(Et), n-프로필(nPr), 이소-프로필(iPr), n-부틸(nBu), sec-부틸(sBu), 이소-부틸(iBu), ter-부틸(tBu), n-헥실(nHex), 시클로헥실(cHex), 페닐(Ph), 비페닐(biPh), 벤질(Bn), 나프틸(naph), 메톡시(MeO), 에톡시(EtO), 벤조일(Bz) 및 아세틸(Ac)이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

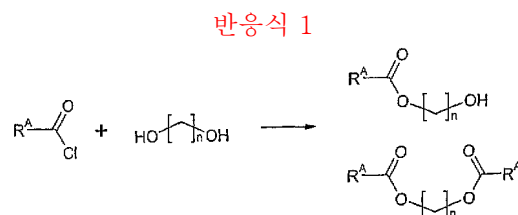
편의상, 다수의 화학 성분은 널리 공지된 약어를 사용하여 나타내는데, 여기에는 메탄올(MeOH), 에탄올(EtOH), 이소-프로판올(i-PrOH), 메틸 에틸 케톤(MEK), 에테르 또는 디에틸 에테르(Et<sub>2</sub>O), 아세트산(AcOH), 디클로로메탄(염화 메틸렌, DCM), 아세토니트릴(ACN), 트리플루오로아세트산(TFA), 디메틸포름아미드(DMF), 테트라히드로푸란(THF) 및 디메틸설폭사이드(DMSO)가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

## 알칸 디올 유도체의 합성

본 발명에 사용하기 적당한 화합물은 공지된 방법을 사용하여 합성할 수 있다. 적당한 시약 및 중간물은 시판된다. 추가 화합물. 또, 본 발명에 사용하기 적당한 화합물 (예를 들어, 알칸 디올 에스테르)의 화학적 합성에 관한 몇가지 방법이 본원에 기재되어 있다. 이들 방법은 본 발명에 사용하기 적당한 추가 화합물의 합성을 용이하게 하기 위하여 공지된 방식으로 개질 및/또는 적응될 수 있다.

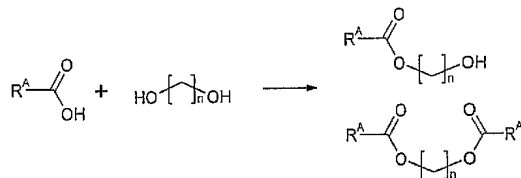
알칸 디올 모노에스테르의 합성에 관한 몇가지 적당한 방법의 예는 하기하기로 한다.

한 방법에서, 알칸 디올의 에스테르는 임의로 염기(예를 들어, 피리딘)의 존재하에 알칸 디올을 할로젠화아실(예를 들어, 염화아실)과 반응시켜 제조한다. 예를 들어, 알칸 디올을 먼저 피리딘에 용해시킨 다음 염화아실을 가할 수 있다. 과량의 알칸 디올을 사용할 경우, 1-보호된 생성물이 우세하고, 과량의 염화아실을 사용할 경우 2-보호된 생성물이 우세하다. 이러한 방법의 예를 하기 반응식에 예시한다.



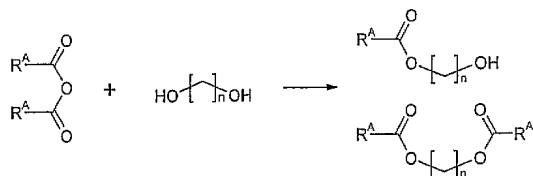
또다른 방법에서, 알칸 디올의 에스테르는 강산(예를 들어,  $H_2SO_4$ )의 존재하에 알칸 디올을 카르복실산과 반응시켜 제조한다. 예를 들어, 소량(촉매량)의 강산을 사용할 수 있다. 과량의 알칸 디올을 사용할 경우, 1-보호된 생성물이 우세하고, 과량의 카르복실산을 사용할 경우 2-보호된 생성물이 우세하다. 이러한 방법의 예는 하기 반응식에 예시한다.

반응식 2



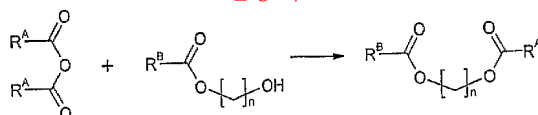
또다른 방법에서, 알칸 디올의 에스테르는 염기(예를 들어, 피리딘)의 존재하에 알칸 디올을 과량의 아실 무수물과 반응시켜 제조한다. 과량의 알칸 디올을 사용할 경우, 1-보호된 생성물이 우세하고, 과량의 아실 무수물을 사용할 경우, 2-보호된 생성물이 우세하다. 이러한 방법의 예는 하기 반응식에 예시한다.

반응식 3



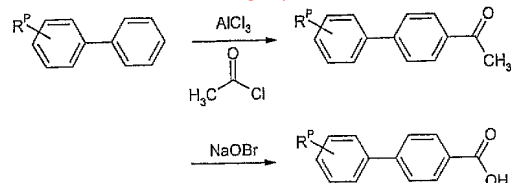
또다른 방법에서, 알칸 디올의 에스테르는 염기(예를 들어, 피리딘)의 존재하에 모노-에스테르를 과량의 아실 무수물과 반응시켜 제조한다. 이러한 방법의 예는 하기 반응식에 예시한다.

반응식 4

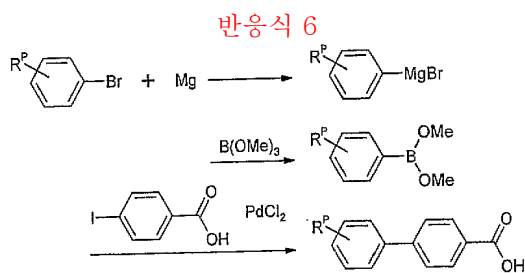


적당한 카르복실산은 예를 들어, 알루미늄 트리클로라이드( $AlCl_3$ ) 및 아세틸 클로라이드( $CH_3COCl$ )를 반응시켜 해당 메틸 케톤을 생성시키고, 이후 이것을  $NaOBr$ ( $Br_2$ 와  $NaOH$ 의 반응에 의하여 생성)과 반응시켜 해당 카르복실산을 생성시키는 것에 의하여 제조할 수 있다. 이러한 방법의 예는 하기 반응식에 예시한다.

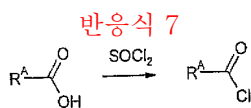
반응식 5



적당한 카르복실산은 또한 그리냐드 시약을 생성시킨 다음 이것을 보레이트 예를 들어,  $B(OMe)_3$ 과 반응시켜 보란을 생성시키고 이후 이것을 적당한 촉매(예를 들어,  $PdCl_2$ )의 존재하에 적당한 할라이드 화합과 반응시켜 소정 카르복실산을 생성시킴으로써 제조할 수 있을 것이다. 이러한 방법의 예를 하기 반응식에 예시한다.

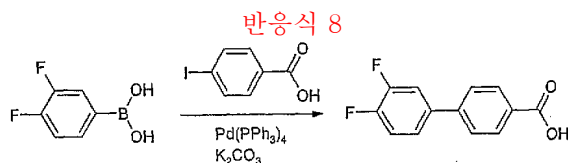


예를 들어, 해당 카르복실산을 설포닐 할라이드, 예를 들어, 설포닐 클로라이드( $\text{SOCl}_2$ )와 반응시킴으로써 적당한 아실 할라이드를 제조할 수 있다. 이러한 방법의 예를 하기 반응식에 예시한다.



시판되는 붕소산(예를 들어, 플루오르화 페닐붕소산) 및 요오도벤조산을 사용하여 유사한 방법으로 1,4-부탄디올 모노(플루오로비페닐-4-카르복실산)에스테르를 합성할 수 있다.

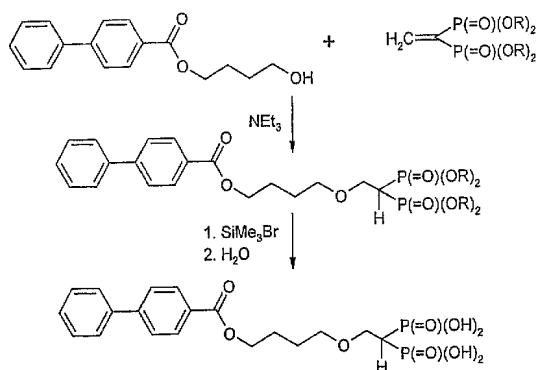
시판되는 플루오르화 페닐붕소산에는 2-플루오로-4-요오도-; 4-플루오로-3-메틸-; 및 3,5-디브로모-페닐붕소산(Lancaster사) 뿐만 아니라 2,3-디플루오로-; 2,4-디플루오로-; 2,5-디플루오로-; 2,6-디플루오로-; 3,4-디플루오로-; 3,5-디플루오로-; 2,3,6-트리플루오로-; 및 2,4,6-트리플루오로-페닐붕소산(Sigma-Aldrich사)이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 이러한 방법의 예를 하기 반응식에 예시한다. 한 방법에서, 요오도벤조산(1.75 mmol), 3,4-디플루오로페닐붕소산(3.5 mmol) 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (2.6 mmol)을 톨루엔(17 ml)내에서 교반한다.  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05 mmol)를 가하고 혼합물을 2 시간 동안  $85^\circ\text{C}$ 에서 교반한다. 냉각후, 혼합물을 에틸 아세테이트(17ml)로 희석하고, 포화  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (20 ml), 물(20 ml), 10% 시트르산(20 ml), 물(20 ml) 및 포화  $\text{NaCl}$ (20 ml)로 세척한다. 용매를 증발시키고 생성물을 칼럼 크로마토그래피로 정제한다. 또다른 방법에서는, 디메톡시에탄올(20 ml)내  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05 mmol)의 현탁액을 제조한다. 요오도벤조산(2 mmol)을 가하고 혼합물을 10 분간 교반한다. 에탄올(2 ml)내 3,4-디플루오로페닐붕소산(3 mmol)을 가한 다음 2 M의  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (4 mmol)를 가한다. 혼합물을 18 시간 동안 환류시킨 다음 여과 및 증발시킨다. 잔류물을 포화  $\text{NaCl}$ (20 ml)로 세척하고 생성물을 칼럼 크로마토그래피로 정제한다. 예를 들어, Miyaura 등, 1995를 참조하시오.



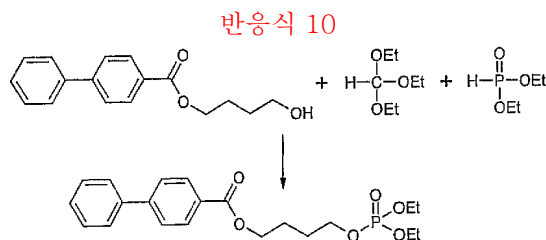
포스폰산기를 갖는 화합물의 제조 방법에는 예를 들어, 하기의 것들이 포함된다.

한 방법에서는, 예를 들어, Degenhardt 및 Burdsall에 의해 1986년 기재된 방법을 사용하여 파라포름알데히드, 디에틸아민 및 테트라알킬 메틸렌 비스포스포네이트( $\text{H}_2\text{C}(\text{P}(=\text{O})(\text{OR})_2)_2$ )로부터 에테닐리텐비스포스포네이트( $\text{CH}_2=\text{C}(\text{P}(=\text{O})(\text{OR})_2)_2$ )를 제조한다. 이후 예를 들어, Herczegh 등이 2002년 기술한 방법을 사용하여 트리에틸아민의 존재하에 염화메틸렌내에서 예를 들어, ABD-0056(4BP)와 에테닐리텐-비스포스포네이트를 반응시킨다. 포스페이트 에스테르기, 예를 들어, 에틸기는 예를 들어, 트리메틸실릴브로마이드로 제거하거나 제자리에 남겨둔다. 이러한 방법의 예를 하기 반응식에 예시한다.

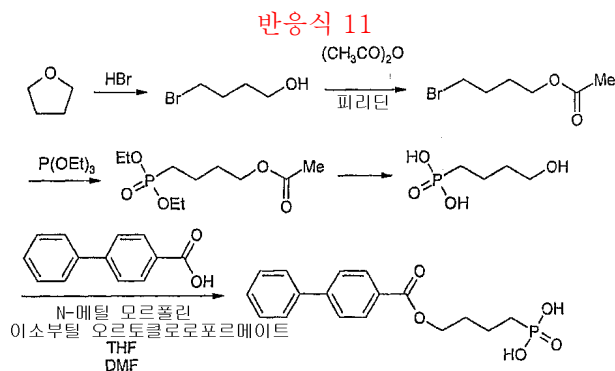
반응식 9



또다른 방법에서는, 예를 들어, Herczegh 등이 2002년 기재한 방법을 사용하여 예를 들어 ABD-0056을 트리에틸오르토포르메이트 및 디에틸 포스파이트( $\text{HP(=O)(OEt)}_2$ )와 함께 가열한다. 역시, 포스페이트 에스테르기, 예를 들어, 에틸기는 예를 들어, 트리메틸실릴브로마이드로 제거하거나 제자리에 남겨둔다. 이러한 방법의 예를 하기 반응식에 예시한다.

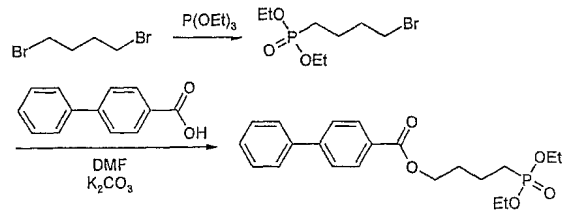


또다른 방법에서는, 4-브로모부탄올(예를 들어, 본원에 기재된 방법 9에 의하여 제조)을 아세트산 무수물/피리딘내에서 아세틸화한다. 이후 예를 들어, Eberhard 및 Westheimer가 1965년 기재한 방법을 사용하여, 생성된 4-아세톡시부틸브로마이드를 트리에틸포스파이트와 함께 가열하여 디에틸-4-아세톡시부틸 포스포네이트를 얻는다. 황산으로 가수분해하여 아세틸 및 에틸기를 제거하여 4-히드록시부틸포스포네이트를 제거한다. 이후 이것은 테트라히드라푸란 및 디메틸포름아미드의 혼합물내 N-메틸 모폴린 및 이소부틸 클로로포르메이트를 사용하여 비페닐-4-카르복실산에 결합된다. 이러한 방법의 예를 하기 반응식에 예시한다.

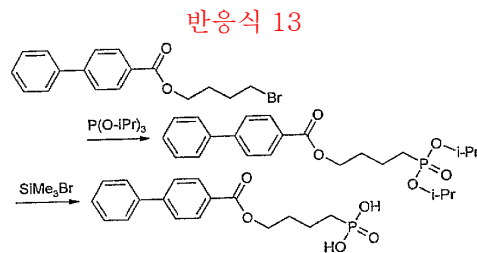


또다른 방법에서는, 예를 들어, Eberhard 및 Westheimer가 1965년 기재한 바와 같이 1,4-디브로모부탄을 트리에틸포스파이트와 함께 가열하여 디에틸-4-브로모부틸포스포네이트를 얻는다. 이후 생성된 브로마이드를 탄산칼륨의 존재하에 예를 들어, 디메틸포름아미드내 비페닐-4-카르복실산과 반응시킨다. 역시, 포스페이트 에스테르기, 예를 들어, 에틸기는 예를 들어 트리메틸실릴브로마이드로 제거되거나 제자리에 남겨진다. 이러한 방법의 예를 하기 반응식에 예시한다.

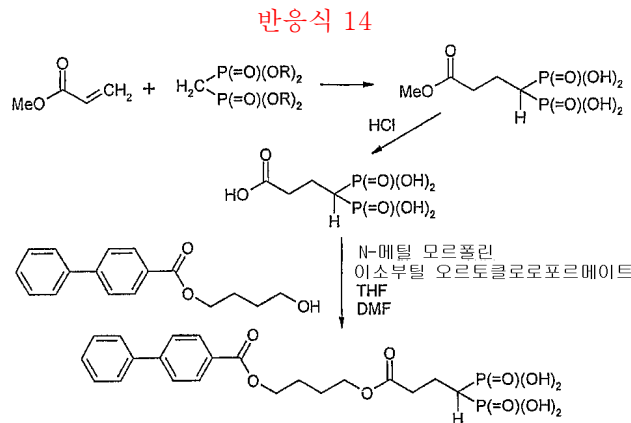
### 반응식 12



또다른 방법에서는, ABD-0086(4BP-Br)을 예를 들어 트리이소프로필포스파이트와 함께 온건히 환류시켜 포스포닐화된 생성물을 얻는다. 남은 트리이소프로필포스파이트는 감압하에 증류하여 제거하고, 잔류물은 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 맑은 오일을 얻는다. 이소프로필기는 디클로로메탄내 트리메틸실릴브로마이드를 사용하여 제거되거나 제자리에 남겨진다. 이러한 방법의 예를 하기 반응식에 예시한다.



또다른 방법에서는, 아크릴산 메틸 에스테르(메틸 아크릴레이트) 및 메틸렌 디포스폰산 테트라에틸 에스테르를 혼합하고 포화 나트륨 에탄올레이트 용액을 적가한다. 혼합물을 가열하고(예를 들어, 2 시간동안 90℃까지) 감압하에 증류하여 생성물을 얻는다. 농축 염산에서 가수분해하여 에스테르기를 제거하였다. 예를 들어, Blum 등, 1978을 참조하시오. 이러한 방법의 예를 하기 반응식에 예시한다.



생성물은 예를 들어 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제할 수 있다.

#### 알칸 디올 유도체의 용도

본 발명은 활성 화합물, 구체적으로는 파골세포 억제, 예를 들어 파골세포의 생존, 형성 및/또는 활성을 억제하고 및/또는 골 흡수를 억제하는 알칸 디올 유도체(예를 들어, 알칸 디올의 에스테르)를 제공한다. 따라서, 본 화합물은 "파골세포 억제제" 및/또는 "골 흡수 억제제"로 불릴 수 있다.

"활성"이란 본원에서 사용될 때 파골세포의 생존, 형성 및/또는 활성을 억제하고 및/또는 골 흡수를 억제할 수 있는 화합물을 말하는 것으로서, 구체적으로는 고유 활성을 갖는 화합물(약물) 및 이러한 화합물의 프로드럭(스스로는 고유 활성을 거의 또는 전혀 나타내지 않을 수 있음)을 모두 포함한다.

업계 숙련자는 파골세포의 생존, 형성 및/또는 활성을 억제하고 및/또는 골 흡수를 억제하는 후보 화합물인지의 여부를 용이하게 결정할 수 있다. 예를 들어, 특정 화합물에 의해 제공되는 억제 효과를 평가하기 위하여 편리하게 사용될 수 있는 적당한 방법들을 하기 실시예에 기술한다.

본 발명 화합물은 또 ("파골세포 억제제로서") 파골세포에 의해 매개하는 이상 및/또는 ("골 흡수 억제제"로서) 골 흡수를 특징으로 하는 이상의 치료에 유용하다. 이러한 이상의 예에는 하기의 것들이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

골격 질환에는 골다공증(예를 들어, 스테로이드 유발성 골다공증), 골화석증, 골관절염, 전위성 골 형성, 골의 파열 병(변형성 골염) 및 류머티스성 관절염과 같은 병리학적 골 무기질 저밀도가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

1차 중앙 및 전이부로서의 골의 신형성은 골육종 및 골종(Zheng 등, 1998, J. Cell Biochem., 70권, 121 페이지) 및 암 관련 골 질환(예를 들어, 다발성 골수종)이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

바람직한 이상의 예에는 골다공증, 류머티스성 관절염, 암 관련 골 질환 및 파열 병이 포함된다.

본 발명 화합물은 또 마크로파지 억제 효과를 가지므로 면역계의 활성화 또는 염증 관련 이상의 치료에 유용하다. 이러한 이상의 예에는 하기의 이상들이 포함되나 이에 한정되지 않는다:

알레르기성 질환, 이를테면 아토피, 알레르기성 비염, 아토피성 피부염, 과민증, 알레르기성 폐기관지 아스페르길루증 및 과민성 폐렴(폐곤 브리더 질환, 농부 폐 질환, 가슴기 폐 질환, 몰트 워커 폐 질환); 알레르기, 이를테면 개 및 고양이와 같은 가축과 같은 포유동물에서의 벼룩 알레르기 피부염, 접촉성 알레르기원러젠, 이를테면 모기 물림 또는 기타 곤충에 물린 알레르기, 덩굴꽃나무, 독 참나무, 독 옷나무 또는 기타 피부 알레르기원을 비롯한 염증 또는 자가면역 성분으로 인한 질환; I형 당뇨병, 크론병, 다발성 죽상경화증, 관절염, 류머티스성 관절염(Ogata 등, 1997, J. Pathol., 182권, 106 페이지)을 비롯한 자가면역성 질환; Gong 등, 1997, J. Exp. Med., 186권, 131 페이지), 전신성 루프스 홍반증, 자가면역(하시모토) 갑상선염, 간염 및 1차적 담즙성 간경변 등과 같은 자가면역성 간 질환, 갑상선 항진증(그레이브스 병; 갑상선기능항진증), 인슐린-내성 당뇨병, 자가면역성 부신 기능부전증(아디슨 병), 자가면역성 난소염, 자가면역성 고환염, 자가면역성 용혈성 빈혈, 발작성 한랭 혈색소증, 벡병, 자가면역성 혈소판 감소증, 자가면역성 호중구감소증, 악성 빈혈, 진정 적혈구성 빈혈, 자가면역성 응혈 이상, 중증 근무력증, 실험적 알레르기성 뇌척수염, 자가면역성 다발성 신경염, 천포창 및 기타 수포성 질환, 류마티스성 심장염, 궤양성 대장염, 심장절개 후 증후군, 쇼그렌 증후군, 다발성 근염, 피부근염 및 골피증; 국소적 또는 전신성의 부적절한 염증에서 유래하는 병태, 예를 들어, 자극 또는 염증성 부종 증후군(Mazzucchelli 등, 1996, J. Pathol., 178권, 201 페이지), 건선 및 편평태선, 지연형 과민증, 만성 폐렴, 예를 들어 폐포염 및 폐성 육아종, 잇몸 염증 또는 기타 치주 질환과 같은 피부 질환 및 치수성 기관의 외상과 관련된 골성 염증(Volejnikova 등, 1997, Am. J. Pathol., 150권, 1711 페이지), 과민성 폐렴과 같은 과민성 폐병(Sugiyama 등, 1995, Eur. Respir. J., 8권, 1084 페이지) 및 호흡기계에서 유래하는 히스타민 방출 관련 염증(Dvorak 등, 1996, J. Allergy Clin. Immunol., 98권, 355 페이지), 이를테면 고초열, 비만세포로부터의 히스타민 방출(Galli 등, 1989, Ciba Foundation Symposium, 147권, 53 페이지) 또는 비만 세포 종양, 1형 과민 반응 (과민증, 피부 알레르기, 두드러기성 구진, 알레르기성 비염 및 알레르기성 장관염); 폐양성 대장염.

따라서, 본 발명의 한 양상은 본원에 기술된 바와 같은 유효량의 활성 화합물과 파골세포를 접촉시키는 것을 포함하는, *시험관내 또는 생체내에서* 파골세포의 생존, 형성 및 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 본원에 기술된 바와 같은 치료 유효량의 활성 화합물과 골 미세환경내 세포를 접촉시키는 것을 포함하는, *시험관내 또는 생체내에서* 골 흡수를 억제하는 방법에 관한 것이다.

"골 미세환경내 세포"란 본원에서 사용될 때, 골 가까이 위치하는(예를 들어, 골표면에서 100 마이크로미터 이내) 조골세포, 파골세포, 골세포 및 골수 기질 세포와 같은 세포에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 본원에 기술된 바와 같은 파골세포에 의해 매개되는 이상 및/또는 골 흡수를 특징으로 하는 이상의 치료 방법으로서, 상기 이상을 보이는 대상체에게 본원에 기술된 바와 같은 활성 화합물의 치료 유효량을 바람직하게는 약학 조성물의 형태로 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 면역계의 활성화 또는 염증 관련 이상의 치료 방법으로서, 상기 이상을 보이는 대상체에게 본원에 기술된 바와 같은 활성 화합물의 치료 유효량을 바람직하게는 약학 조성물의 형태로 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 요법에 의하여 인간 또는 동물의 신체를 치료하는 방법에 사용하기 위한 본원에 기술된 바와 같은 활성 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 요법에 의하여 사람 또는 동물 신체의 본원에 기술된 바와 같은 파골세포에 의해 매개되는 이상 및/또는 골 흡수를 특징으로 하는 이상의 치료 방법에 사용하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 활성 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 요법에 의하여 사람 또는 동물 신체의 본원에 기술된 바와 같은 파골세포에 의해 매개되는 이상의 치료 방법에 사용하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 활성 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 요법에 의하여 사람 또는 동물 신체의 본원에 기술된 바와 같은 골 흡수를 특징으로 하는 이상의 치료 방법에 사용하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 활성 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 요법에 의하여 사람 또는 동물 신체의 골다공증, 류머티스성 관절염, 골질환 관련 암 또는 파궤 병의 치료 방법에 사용하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 활성 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 요법에 의하여 사람 또는 동물 신체의 본원에 기술된 바와 같은 면역계 활성 또는 염증 관련 이상의 치료 방법에 사용하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 활성 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 본원에 기술된 바와 같은 파골세포에 의해 매개되는 이상 및/또는 골 흡수를 특징으로 하는 이상의 치료용 약제를 제조하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 활성 화합물의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 본원에 기술된 바와 같은 파골세포에 의해 매개되는 이상의 치료용 약제를 제조하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 활성 화합물의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 본원에 기술된 바와 같은 골 흡수를 특징으로 하는 이상의 치료용 약제를 제조하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 활성 화합물의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 본원에 기술된 바와 같은 골다공증, 류머티스성 관절염, 골질환 관련 암 또는 파궤 병 치료용의 약제를 제조하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 활성 화합물의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양상은 본원에 기술된 바와 같은 면역계 활성 또는 염증 관련 이상의 치료용 약제를 제조하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 활성 화합물의 용도에 관한 것이다.

이상 치료의 맥락에서 본원에서 사용되는 "치료"란 일반적으로 사람 또는 동물(예를 들어, 수의학적 응용)을 막론하고 예를 들어 이상의 진행 억제, 이상의 진행 속도 감소, 진행 정지, 개선 및 치료와 같은 소정의 몇몇 치료 효과를 얻는 조치를 말하는 것이다. 예방적 방법으로서의 치료(예방 조치)도 또한 포함된다.

본원에서 사용될 때 "치료 유효량"이란 소정 치료 계획에 따라 투여시 타당한 잇점/위험 비가 조화되고 어떤 소정의 치료적 효과를 발생시키는데 효과적인, 활성 화합물 또는 활성 화합물을 포함하는 물질, 조성물 또는 제형의 양을 말한다.

"치료"란 2 이상의 치료 또는 요법을 예를 들어 순차적으로 또는 동시에 병용하는 병용 치료 및 요법을 포함한다. 치료 및 요법의 예에는 화학 요법[예를 들어, 약물, 항체(예를 들어, 면역 요법에서), 프로드럭(예를 들어, 광동력학적 요법, GDEPT, ADEPT 등에서)을 비롯한 활성제의 투여], 수술, 방사선 요법 및 유전자 요법이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

활성 화합물은 또 파골세포 억제, 예를 들어, 파골세포의 생존, 형성 및/또는 활성을 억제하기 위해 세포 배양 첨가제로서 사용할 수도 있다.

활성 화합물은 또 예를 들어, 후보 숙주가 당해 화합물로 치료하여 이로울 수 있을지 여부를 결정하기 위하여 시험관 분석의 일부로서 사용할 수 있다.

활성 화합물은 예를 들어, 또 다른 활성 화합물, 다른 파골세포 억제제 등을 판별하기 위하여 분석에서 표준으로 사용할 수 있다.

## 키트

본 발명의 한 양상은 (a) 바람직하게는 적당히 포장되어 및/또는 적당한 용기내에 약학 조성물로서 제공되는 본원에 기술된 바와 같은 활성 화합물 또는 본원에 기술된 바와 같은 활성 화합물을 포함하는 조성물; 및 (b) 예를 들어, 활성 화합물의 투여 방법에 관한 지시가 적혀 있는 사용 지침서를 포함하는 키트에 관한 것이다.

적혀 있는 지시에는 또한 활성 성분이 적당한 치료임을 지시하는 지시 리스트가 포함될 수도 있다.

## 투여 경로

활성 화합물 또는 활성 화합물을 포함하는 약학 조성물은 전신적/말초적이든 또는 국소적(즉, 소정 작용 부위에)이든 임의의 편리한 투여 경로에 의하여 대상체에게 투여될 수 있다.

투여 경로에는 경구(예를 들어, 주사), 구강, 혀밑, 경피(예를 들어, 패치, 깁스 등 포함), 경점막(예를 들어, 패치, 깁스 등 포함), 코내(예를 들어, 비강내 스프레이), 눈(예를 들어, 안약), 폐(예를 들어, 에어로졸을 통하여, 예를 들어, 입 또는 코를 통한 흡입 또는 흡입 요법에 의한), 직장(예를 들어, 좌제 또는 관장제에 의한), 질(예를 들어, 패서리에 의한)에 의한 것, 주사에 의한 비경구적 투여, 예를 들어, 피하내 주사, 피부내 주사, 근육내 주사, 정맥내 주사, 동맥내 주사, 심장내 주사, 초내 주사, 척수내 주사, 피막내 주사, 피막하 주사, 안와내 주사, 복강내 주사, 기관내 주사, 표피하 주사, 관절내 주사, 지주막하 주사 및 흉골내 주사, 그리고 예를 들어 피하적으로 또는 근육내적으로 데포우 또는 저장기를 임플란트하는 것이 포함될 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

## 대상체

대상체는 척색동물, 척추동물, 포유류, 조류, 파충류(예를 들어, 뱀, 도마뱀, 악어), 양서류(예를 들어, 개구리, 두꺼비), 뼈 있는 어류(예를 들어, 연어, 가자미, 뱀장어, 폐어), 연골 어류(예를 들어, 상어, 가오리) 또는 턱 없는 어류(예를 들어, 칠성장어, 먹장어)일 수 있다.

대상체는 포유동물, 태반 포유동물, 유대류(예를 들어, 캥거루, 윙바트), 단공류(예를 들어, 오리너구리), 설치류(예를 들어, 기니아 피그, 햄스터, 랫, 마우스), 쥐과(예를 들어, 마우스), 라고모프(예를 들어, 래빗), 새과(예를 들어, 새), 개과(예를 들어, 개), 고양이과(예를 들어, 고양이), 말과(예를 들어, 말), 돼지과(예를 들어, 돼지), 양과(예를 들어, 양), 소과(예를 들어, 젖소), 영장류, 원숭이과(예를 들어, 몽기 또는 유인원), 몽기과(예를 들어, 명주 원숭이, 비비), 유인원(예를 들어, 고릴라, 침팬지, 오랑우탄, 긴팔 원숭이) 또는 사람일 수 있다.

더 나아가, 대상체는 예를 들어 태아와 같은 임의의 발달 형태일 수 있다.

하나의 바람직한 구체예에서, 대상체는 사람이다.

## 조제물

활성 화합물은 단독으로 투여할 수 있으나, 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제, 보조제, 충전제, 완충제, 보존제, 향산화제, 윤활제, 안정화제, 가용화제, 계면활성제(예를 들어, 습윤제), 차폐제, 착색제, 향미제 및 감미제를 비롯한 업계 숙련자에 널리 공지된 1 이상의 다른 약학적으로 허용가능한 성분과 함께 상기한 바와 같은 1 이상의 활성 화합물을 포함하는 약학 조제물(예를 들어, 조성물, 제조물, 약제)로서 존재하는 것이 바람직하다.

따라서, 본 발명은 또한, 약학 조성물 및 상기한 바와 같은 1 이상의 활성 화합물을 업계 숙련자에 널리 공지된 1 이상의 다른 약학적으로 허용가능한 성분, 예를 들어, 담체, 희석제, 부형제 등과 함께 혼합시키는 것을 포함하는 약학 조성물의 제조 방법을 제공한다.

본원에서 사용될 때, "약학적으로 허용가능한"이란 말은 적당한 이득/위험 비가 조화되고, 과도한 독성, 자극, 알레르기성 반응 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 건전한 의학적 판단 범위내에서 당해 대상체(예를 들어, 사람)의 조직과 접촉시켜 사용하기 적당한 화합물, 성분, 물질, 조성물, 제형을 말한다. 각각의 담체, 희석제, 부형제 등은 또, 조제물의 다른 성분들과 상용성이라는 의미에서 "허용가능하여야" 한다.

적당한 담체, 희석제, 부형제 등은 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18판, 미국 펜실베이니아주 이스턴 소재의 Mack Publishing Company, 1990 및 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2판, 1994와 같은 표준 약학 텍스트에서 찾아볼 수 있다.

조제물은 제약업계에 널리 공지된 임의의 방법에 의하여 제조할 수 있다. 이러한 방법은 활성 화합물을 1 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 혼합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조제물은 활성 화합물을 담체(예를 들어, 액체 담체, 미분된 고체 담체 등)와 균일하고 균질하게 혼합시킨 다음 필요할 경우 생성물을 성형시킴으로써 제조된다.

조제물은 속방 또는 서방, 즉시 방출, 지연 방출, 시간 방출 또는 서방 또는 이들을 조합한 방출을 제공하도록 제조될 수 있다.

조제물은 적당하게는 액체, 용액(예를 들어, 수성, 비수성), 현탁액(예를 들어, 수중유, 유중수), 엘릭시르, 시럽, 연약, 양치질 약, 드롭, 정제(예를 들어, 당의정 포함), 과립, 분말, 로젠지, 향정, 캡슐(예를 들어, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐 포함), 교감, 필, 앰플, 거환제, 좌제, 패서리, 팅크제, 젤, 페이스트, 연고, 크림, 로션, 오일, 거품, 분무제, 분진 또는 에어로졸의 형태일 수 있다.

조제물은 적당하게는 1 이상의 활성 화합물 및 임의로 예를 들어 침투, 투과 및 흡수 증대제를 비롯한 1 이상의 다른 약학적으로 허용가능한 성분이 함침되어 있는 패치, 접착성 겹스, 밴드, 드레싱 등으로서 제공될 수 있다. 조제물은 또 데포우 또는 저장기의 형태로 제공되는 것이 적당할 수 있다.

활성 화합물은 용해, 현탁 또는 1 이상의 다른 약학적으로 허용가능한 성분과 혼합될 수 있다. 활성 화합물은 리포솜내 또는 활성 화합물이 예를 들어 혈액 성분, 1 이상의 기관에 지향되도록 설계된 기타 미립자 내에 존재할 수 있다.

(예를 들어, 주사에 의한) 경구 투여에 적당한 조제물은 액체, 용액(예를 들어, 수성, 비수성), 현탁액(예를 들어, 수성, 비수성), 유액(예를 들어, 수중유, 유중수), 엘릭시르, 시럽, 연약, 정제, 과립, 분말, 캡슐, 교감, 필, 앰플, 거환제를 포함한다.

구강 투여에 적당한 조제물에는 패치, 접착성 겹스, 데포우 및 저장기 뿐만 아니라 양치질 약, 로젠지, 향정이 포함된다. 로젠지는 일반적으로 향미 기재, 보통 수크로즈 및 아카시아 또는 트래거캔트내에 활성 화합물을 포함한다. 향정은 일반적으로 활성 화합물을 수크로즈 및 아카시아 또는 젤라틴 및 글리세린과 같은 비활성 매트릭스내에 포함한다. 양치질 약은 일반적으로 활성 화합물을 적당한 액체 담체내에 포함한다.

혀밑 투여에 적당한 조제물에는 정제, 로젠지, 향정, 캡슐 및 필이 포함된다.

구강 경점막 투여에 적당한 조제물에는 패치, 접착성 겹스, 데포우 및 저장기 뿐만 아니라 액체, 용액(예를 들어, 수성, 비수성), 현탁액(예를 들어, 수성, 비수성), 유액(예를 들어, 수중유, 유중수), 양치질 약, 로젠지, 향정이 포함된다.

비구강 경점막 투여에 적당한 조제물에는 패치, 접착성 겹스, 데포우 및 저장기 뿐만 아니라 액체, 용액(예를 들어, 수성, 비수성), 현탁액(예를 들어, 수성, 비수성), 유액(예를 들어, 수중유, 유중수), 좌제, 패서리, 젤, 페이스트, 연고, 크림, 로션, 오일이 포함된다.

경피 투여에 적당한 조제물에는 패치, 접착성 겹스, 데포우 및 저장기 뿐만 아니라 젤, 페이스트, 연고, 크림, 로션 및 오일이 포함된다.

정제는 임의로 1 이상의 보조 성분들과 함께 예를 들어 압착 또는 주조와 같은 종래 수단에 의하여 제조될 수 있다. 압착 정제는 임의로 1 이상의 결합제(예를 들어, 포비돈, 젤라틴, 아카시아, 소르비톨, 트래거캔트, 히드록시프로필메틸 셀룰로즈), 충전제 또는 희석제(예를 들어, 락토즈, 미세정질 셀룰로즈, 인산수소칼슘), 윤활제(예를 들어, 마그네슘, 스테아레이트, 탈크, 실리카 등), 붕괴제(예를 들어, 글리콜산나트륨 전분, 가교결합된 포비돈, 가교결합된 나트륨 카르복시메틸 셀룰로즈), 표면활성제 또는 분산제 또는 습윤제(예를 들어, 나트륨 라우릴 설페이트), 보존제(예를 들어, 메틸 p-히드록시벤조에이트, 프로필 p-히드록시벤조에이트, 소르브산), 향미제, 향미증대제 및 감미제와 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유-유동 형태내 활성 화합물을 적당한 기계에서 압착함으로써 제조할 수 있다. 주형된 정제는 비활성 액체 희석제로 수분을 가한 분말화된 화합물의 혼합물을 적당한 기계내에서 주형하여 제조할 수 있다. 정제는 임의로 피복되고 예를 들어 소정 방출 프로파일을 제공하기 위하여 예를 들어 히드록시프로필메틸 셀룰로즈를 여러 비율로 사용하여 활성 화합물의 방출을 조절하거나 느리게 할 수 있도록 조제될 수 있다. 임의로, 정제에는 예를 들어 위 이외의 장에서 방출되게 하는 장용성 피막과 같이 방출에 영향을 주기 위한 피막이 제공될 수 있다.

연고는 일반적으로 활성 화합물 및 파라핀계 또는 수산화성 연고 베이스로부터 제조된다.

크림은 일반적으로 활성 화합물 및 수중유 크림 베이스로부터 제조된다. 필요할 경우, 크림 베이스의 수성 상에는 예를 들어 약 30% w/w 이상의 다가 알콜, 즉 2 이상의 히드록실기를 갖는 알콜, 이를테면 프로필렌 글리콜, 부탄-1,3-디올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물이 포함될 수 있다. 국소적 조제물은 바람직하게는 피부 또는 다른 영향 부위를 통한 활성 화합물의 흡수 또는 침투를 증대시키는 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 피부 침투 증대제 예에는 디메틸실록사이드 및 관련 유사체가 포함된다.

유액은 일반적으로 활성 화합물 및 오일 상으로부터 제조되는데, 임의로 하나의 유화제(유액화제로도 공지됨)만을 포함할 수도 있고 또는 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일과 1 이상의 유화제의 혼합물을 포함할 수도 있다. 바람직하게는, 친수성 유화제는 안정화제로서 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함된다. 오일 및 지방을 모두 포함시키는 것도 바람직하다. 안정화제(들)의 존재하에 또는 부재하에 유화제(들)는 소위 유화 왁스를 구성하고 왁스는 오일 및/또는 지방과 함께 크림 조제물의 오일 분산상을 형성하는 소위 유화 연고 베이스를 구성한다.

적당한 유액화제 및 유액 안정화제에는 Tween 60, Span 80, 세토스테아릴 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노스테아레이트 및 나트륨 라우릴 설페이트가 포함된다. 약학적 유액 조제물에 잘 사용되는 대부분의 오일에 대한 활성 화합물의 가용성은 매우 낮을 수 있으므로 조제물용 적당한 오일 또는 지방의 선택은 소정 화장품 특성을 얻는 것에 기초한다. 따라서, 크림은 튜브 또는 다른 용기로부터 누수되지 않도록 적당한 농도를 갖는 기름지지 않고 얼룩이 남지 않으며 씻어낼 수 있는 제품이어야 한다. 직쇄형 또는 분지쇄형, 일염기 또는 이염기 알킬 에스테르, 이를테면 디-이소아디페이트, 이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르, 이소프로필 미리스테이트, 데실올레이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트 또는 Crodamol CAP와 같이 공지된 분지쇄형 에스테르의 배합물이 사용될 수 있으며, 뒤로부터 3개가 바람직한 에스테르이다. 이들은 필요한 특성에 따라 단독으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 다르게는, 화이트 소프트 파라핀 및/또는 액체 파라핀 또는 기타 광유와 같은 고용점 지질을 사용할 수 있다.

담체가 액체일 경우, 코내 투여에 적당한 조제물에는 예를 들어, 코 분무제, 에어로졸 투여 또는 분무기 투여에 의한 코 드롭이 포함되고, 활성 화합물의 수성 또는 지성 용액이 포함된다.

담체가 고체일 경우, 코내 투여에 적당한 조제물에는 예를 들어, 약 20 ~ 약 500 마이크론 범위의 입도를 갖는 거친 분말로 존재하는 것들을 포함하는데, 이것은 코막힘을 처치하는 방식으로, 즉 분말 용기를 코 가까이 가져가 코 통로를 통해서 신속하게 흡인함으로써 투여한다.

(예를 들어, 흡인 또는 흡입 요법에 의한) 폐투여에 적당한 조제물에는 예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로-테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적당한 기체와 같은 적당한 추진제를 사용하여 가압 팩으로부터 에어로졸 스프레이로서 존재하는 것들이 포함된다.

안구 투여에 적당한 조제물에는 활성 화합물을 적당한 담체, 특히 활성 화합물용 수성 용매내 용해 또는 현탁시킨 안약이 포함된다.

직장 투여에 적당한 조제물은 예를 들어, 천연유 또는 경화유, 왁스, 지방, 반액체 또는 액체 폴리올, 예를 들어 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적당한 베이스를 갖는 좌제로서 또는 관장 치료용 용액 또는 현탁액으로서 존재할 수 있다.

질내 투여에 적당한 조제물은 활성 화합물 이외에도 적당하다고 업계에 공지된 담체를 함유하는 패서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 거품 또는 분무 조제물로서 존재한다.

(예를 들어, 주사에 의한) 비경구 투여에 적당한 조제물에는 활성 화합물이 용해, 현탁 또는 제공(예를 들어, 리포솜 또는 기타 미립자내)되는 수성 또는 비수성, 등장성, 피로젠-불포화, 무균 액체(예를 들어, 용액, 현탁액)이 포함된다. 이러한 액체는 항산화제, 완충액, 보존제, 안정화제, 정균제, 현탁제, 증점제 및 조제물을 해당 환자의 혈액(또는 기타 적당한 체액)과 등장성이 되게 하는 용질과 같은 기타 약학적으로 허용가능한 성분을 추가로 함유할 수 있다. 부형제의 예에는 예를 들어 물, 알콜, 폴리올, 글리세롤, 식물유 등이 포함된다. 이러한 조제물에 사용하기 위한 적당한 등장성 담체의 예에는 염

화나트륨 주사액, 링거 용액 또는 락테이트화시킨 링거 주사액이 포함된다. 일반적으로, 액체내 활성 화합물의 농도는 약 1 ng/ml 내지 약 10  $\mu$ g/ml, 예를 들어 약 10 ng/ml 내지 약 1  $\mu$ g/ml이다. 조제물은 예를 들어, 애플 및 바이알과 같은 용기 내에 1 회분 또는 수 회분이 들어 있을 수 있고, 사용 직전 무균액 단체, 예를 들어, 주사를 위한 물을 가하는 것만을 필요로 하는 동결건조된 상태로 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 무균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

## 용량

업계 숙련자는 활성 화합물 및 활성 화합물을 포함하는 조성물의 최적 용량은 환자마다 달라질 수 있음을 이해할 것이다. 최적 용량을 결정하는 것은 일반적으로 유해한 부작용 또는 임의의 위험에 대한 치료 이득 수준의 균형을 맞추는 것을 포함할 것이다. 선택 용량 수준은 특정 화합물의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 화합물의 분비 속도, 치료 기간, 병용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 상태의 심각성, 환자의 인종, 성별, 연령, 체중, 상태, 건강 상태 및 과거 병력을 비롯한 여러 요인에 의존할 것이나 이에 한정되지 않는다. 화합물의 양 및 투여 경로는 궁극적으로는 의사, 수의사 또는 임상사의 재량이 나, 용량은 일반적으로 작용 부위에서 실질적으로 유해한 부작용을 일으키지 않으면서 소정 효과를 내는 국소적 농도를 얻도록 선택될 것이다.

투여는 일회적으로, 치료 기간을 통하여 연속적으로 또는 (예를 들어, 적절한 간격으로 용량을 나누어서) 간헐적으로 행할 수 있다. 가장 효과적인 수단 및 투여량을 결정하는 방법은 업계 숙련자에 잘 알려져 있으며 치료에 사용되는 조제물, 치료 목적, 치료할 표적 세포(들) 및 치료할 대상체에 따라 달라질 것이다. 단일 투여 또는 다중 투여는 치료하는 의사, 수의사 또는 임상사가 선택하는 용량 및 패턴으로 수행될 수 있다.

일반적으로, 활성 화합물의 적당한 용량은 1일 대상체의 체중 1 kg당 약 100  $\mu$ g 내지 약 250 mg(더 일반적으로는 약 100  $\mu$ g 내지 약 25 mg)의 범위내이다. 활성 화합물이 염, 에스테르, 아마이드, 프로드럭 등일 경우, 투여되는 양은 모화합물을 기준으로 산출되며, 사용되는 실제 중량은 비례적으로 증가한다.

## 실시예

하기 실시예는 본 발명의 예시를 위해서만 제공되는 것으로서, 본 발명의 범위를 제한하려는 의도는 아니다.

화합물의 확인 및 순도는 문헌의 모델 화합물(ABD-0006 및 ABD-0009)(4A 및 4B)과 비교한  $^{13}\text{C}$  및  $^1\text{H}$  nmr을 사용하여 제공되었는데, 정확한 용점 또는 비점도 얻을 수 있다. 또, 기체 크로마토그래피-질량 분광분석법(GC-MS)을 사용하여 다수의 화합물을 확인하였다.

## 일반적 방법

### 방법 1: 산 클로라이드 및 알콜을 사용한 에스테르화

알콜(0.1 mol)을 무수 피리딘(50 ml)에 용해시키고 빙조에서 냉각시켰다. 격렬히 교반하면서 산 클로라이드(0.02 mol)를 적가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(200 ml)에 붓고 염화메틸렌(100 ml)으로 추출하였다. 유기상을 2 M의 HCl(3 x 100 ml), 물, 포화  $\text{NaHCO}_3$  및 물로 순차적으로 세척하였다. 용액을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 증발시켜 오일 또는 무정질 고체를 얻었다. 생성물을 염화메틸렌(< 5 ml)에 용해시키고, 칼럼(실리카 겔 60, Merck)에 흡수시킨 다음 경유 및 에틸 아세테이트의 혼합물(통상적으로는 1:1 혼합물이 만족스러움)을 사용하여 정제하였다. 용매를 증발시켜 오일 또는 고체를 얻었다.

### 방법 2: 산 및 알콜의 에스테르화

알콜(0.2 mol)을 비등하는 수조에서 가열하였다. 산(0.02 mol)을 가한 다음 격렬히 교반하면서 진한 황산을 20 방울 가하였다. 3 시간 동안 또는 산이 모두 용해될 때까지 교반을 계속하였다. 용액을 물(200 ml)에 붓고 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기상을 물, 포화  $\text{NaHCO}_3$  및 물로 세척하였다. 용액을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 방법 1에 기재한 바와 같이 정제하였다.

### 방법 3: 산 무수물 및 알콜의 에스테르화

피리딘(25 ml) 및 아세트산 무수물(25 ml)을 0°C에서 교반하였다. 피리딘(10 ml)내 알콜(4 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새도록, 이어서 비등하는 수조에서 2 시간 동안 교반하였다. 이후 혼합물을 물(200 ml)에 붓고 염화메틸렌(100 ml)으로 추출하였다. 유기상을 물, 2 M의 HCl(2 x 100 ml), 물, 포화  $\text{NaHCO}_3$ (100 ml) 및 물로 순차적으로 세척하였다. 유기상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 증발시키고, 칼럼 크로마토그래피(경유:에틸 아세테이트, 3:1)에 의하여 정제하였다.

### 방법 4: Friedel-Crafts 아실화에 의한 비페닐카르복실레이트의 제조

비페닐(0.03 mol)을 빙조에서 냉각시키면서 니트로벤젠(40 ml, 0.04 mol)내 1 M의  $\text{AlCl}_3$ 에 가하였다. 아세틸 클로라이드(0.06 mol)를 적가하고 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 진한 색의 용액을 분쇄한 얼음(150 ml), 물(25 ml) 및 진한 HCl(50 ml)의 혼합물에 부었다. 유기상을 분리하고 증기 증류하여 니트로벤젠을 제거하여 진한 색의 저용점 고체를 얻었다. 수성 메탄올로부터 고체를 재결정화하였다.

### 방법 5: 아세테이트기의 유리 산으로의 산화

NaOH(7 g)를 물(25 ml)에 용해시키고 빙조에서 냉각하였다. 브롬(7.8 g)을 적가하여 NaOBr의 용액을 얻었다. 방법 4에서 얻은 비페닐 아세테이트(0.01 mol)를 디옥산(35 ml)에 용해시키고 수조에서 50℃로 가온하였다. NaOBr 용액을 비페닐 아세테이트의 교반 용액에 서서히 가하고 50℃에서 다시 20 분 동안 교반을 계속하였다. 용액을 냉각되게 한 다음 나트륨 메타비설파이트( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ )(40 ml 수중 8 g) 및 이어서 물(170 ml)을 가하였다. 가열하면서 50 ml의 액체를 감압하에 증발시켰다. 나머지는 진한 HCl(5 ml)로 산성화하였더니 냉각시 백색 침전물이 생성되었다. 침전물은 여과하여 아세트산으로부터 재결정화하였다.

#### 방법 6: Suzuki 커플링에 의한 비페닐의 제조

치환된 벤질브로마이드(예를 들어, 4-브로모톨루엔)(16 mmol)을 무수 에테르(15 ml)에 용해시키고 마그네슘(0.4 g, 16 mmol)과 반응시켜 그리냐드 시약을 얻었다. 반응을 개시하기 위하여 온건한 가열이 필요할 수 있다. 트리메틸보레이트(0.42 g, 4 mmol)를 에테르(5 ml)에 용해시켰다. 격렬히 교반시키면서 상기 용액에 그리냐드 시약을 적가하였다. 반응 혼합물을 15 분간 비등시켜 아릴 보란을 얻었다. NaOH(2 g), 4-요오도벤조산(10 mmol) 및 수(70 ml)중  $\text{PdCl}_2$ (0.1 mmol)를 함유하는 용액을 제조하여 격렬히 교반시키면서 아릴 보란에 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 1 시간 동안 비등시킨 다음 냉각되게 하고 에테르로 추출하였다. 수성상을 염화메틸렌으로 추출하였다. 이후 수성상을 HCl로 산성화시킨 다음 염화메틸렌 및 이어서 디에틸 에테르로 추출하였다. 이들 두 최종 분급물을 포화  $\text{NaHCO}_3$  용액 및 물로 세척하였다. 4 분급물 모두 수거하여  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 증발시켜 무정질 고체를 얻었다. 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트:경유, 1:1)로 정제하여 소정 생성물을 백색 분말로 얻었다.

#### 방법 7: 아세틸화

알콜(10 mmol)을 피리딘(25 ml)에 용해시키고 아세트산 무수물(10 ml)을 적가하였다. 혼합물을 밤새 교반하고, 물(200 ml)에 붓고 염화메틸렌(100 ml)으로 추출하였다. 유기상을 물, 2 M의 HCl(2 x 100 ml), 물, 포화  $\text{NaHCO}_3$ (100 ml) 및 물로 순차적으로 세척하였다. 유기상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 증발시킨 다음 칼럼 크로마토그래피(경유:에틸 아세테이트, 3:1)에 의하여 정제하였다.

#### 방법 8: 산 클로라이드의 제조

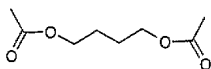
산(10 mmol)을 티오닐 클로라이드( $\text{SOCl}_2$ )(30 ml)에 용해시키고 3 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 아세트산(100 ml)에 붓고 거품이 가라앉을 때까지 정치시켰다. 감압하에 휘발성 화합물을 제거하고 혼합물을 정치시켜 밤새 결정화하였다. 여과하여 소정의 산 클로라이드를 수거하였다.

#### 방법 9: 4-브로모부탄올의 제조

48% 브롬화수소산(200 ml)을 가하여 1 시간에 걸쳐 테트라히드라푸란(400 ml)을 환류시켰다. 4 시간 동안 계속 환류시켰다. 용액을 냉각되게 한 다음 과량의 HBr을  $\text{NaHCO}_3$ 로 중화시키고 물로 분할하였다. 유기상을 분리하여 염수로 세척하고  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시켰다. 용액을 증발시켜 4-브로모부탄올을 오일로서 얻었다.

#### 실시예 1

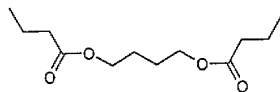
1,4-부탄디올 디(아세트산)에스테르 (ABD-0006) (4A)



표제 화합물은 방법 3을 사용하여 아세트산 무수물 및 1,4-부탄디올로부터 제조하였고, 감압하 증류에 의하여 정제시켜 투명한 오일(수율 60%)을 얻었다.  $\delta_{\text{C}}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 MHz): 20.96, 25.3, 63.9 및 171.1.  $\delta_{\text{H}}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz): 1.70(4H, m), 2.02(6H, m) 및 4.10(4H, m).

#### 실시예 2

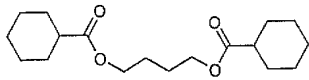
1,4-부탄디올 디(부타노산)에스테르(ABD-0007) (4BU)



표제 화합물은 방법 2를 사용하여 부티르산 및 1,4-부탄디올로부터 제조하여 투명한 오일(수율 85%)을 얻었다.  $\delta_{\text{C}}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 MHz): 13.6, 18.4, 25.4, 36.2, 63.7 및 173.7.  $\delta_{\text{H}}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz): 0.92 (6H, t, J 7.3), 1.58-1.70(8H, m), 2.26(4H, t, J 7.3) 및 4.07 (4H, m).

실시예 3

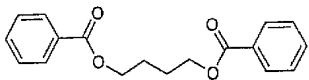
1,4-부탄디올 디(시클로헥산카르복실산)에스테르 (ABD-0019) (4C)



방법 1을 사용하여 시클로헥산카르보닐 클로라이드 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 투명한 오일(이것은 시간에 따라 고화됨)을 얻었다(수율 30%).  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 25.5, 25.8, 29.0, 43.2, 63.6 및 176.1.

실시예 4

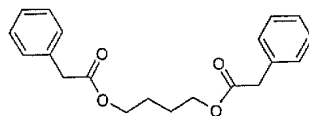
1,4-부탄디올 디(벤조산)에스테르 (ABD-0009) (4B)



방법 2를 사용하여 벤조산 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 결정질 고체(수율 80%)를 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 25.6, 64.5, 128.4, 129.6, 130.3, 133.0 및 166.6.  $\delta_H$ (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): 1.95 (4H, m), 4.40 (4H, m), 7.43 (4H, t, J 7.3), 7.54 (2H, d, J 7.0) 및 8.04 (4H, d, J 7.0).

실시예 5

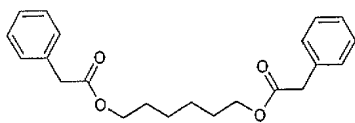
1,4-부탄디올 디(페닐아세트산)에스테르 (ABD-0014) (4P)



방법 2를 사용하여 페닐아세트산 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체(수율 50%)를 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 19.8, 23.8, 36.3, 57.1, 59.5, 121.9, 123.4, 124.1, 128.9, 157.4 및 166.5.  $\delta_H$ (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): 1.64 (4H, m), 3.61 (4H, s), 4.08 (4H, m) 및 7.29 (10H, m).

실시예 6

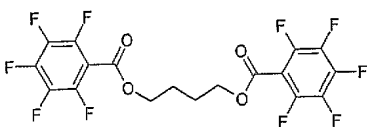
1, 6-헥산디올 디(페닐아세트산)에스테르 (ABD-0017) (6P)



방법 2를 사용하여 페닐아세트산 및 1,6-헥산디올로부터 표제 화합물을 제조하여 투명한 오일(수율 90%)을 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 25.5, 28.4, 41.5, 64.7, 127.1, 128.6, 129.3, 134.2 및 171.6.

실시예 7

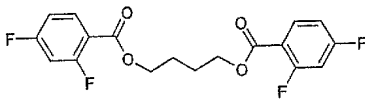
1,4-부탄디올 디(펜타플루오로벤조산)에스테르 (ABD-0085)(10F)



방법 1을 사용하여 펜타플루오로벤조일 클로라이드 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 얻었다. 칼럼 크로마토그래피하여 표제 화합물을 제1 분급물로 얻었다(수율 20%).  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 25.0 및 66.0.

실시예 8

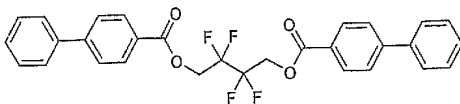
## 1,4-부탄디올 디(2,4-디플루오로벤조산)에스테르(ABD-0111) (D2, 4FB)



방법 1을 사용하여 2,4-디플루오로벤조일 클로라이드 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 투명한 오일을 얻었다. 칼럼 크로마토그래피하여 표제 화합물을 제1 분급물(수율 20%)로서 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 25.4, 64.9, 105.2(t, J 26.4), 111.6(dd, J 21.5, 2.9) 및 133.9(d, J 10.7).

실시예 9

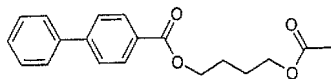
## 2,2,3,3-테트라플루오로부탄-1,4-디올 디(비페닐-4-카르복실산) 에스테르 (ABD-0096) (DBP-4F)



방법 2를 사용하여 2,2,3,3-테트라플루오로부탄-1,4-디올 및 비페닐카르보닐 클로라이드로부터 표제 화합물을 제조하여 백색(수율 20%)을 얻었다. 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트:헥산, 1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 제1 분급물로서 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 127.3, 127.3, 128.4, 129.0, 130.6, 139.8, 146.5 및 165.4.

실시예 10

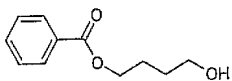
## 비페닐-4-카르복실산(4-아세톡시)부틸 에스테르(ABD-0049)(4BP-아세테이트)



방법 7을 사용하여 ABD-0056으로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체(수율 90%)를 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 21.0, 25.4, 25.5, 64.0, 64.5, 127.1, 127.3, 128.2, 129.0, 130.1, 140.0, 145.7, 166.5 및 171.2.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): 1.8(4H, s, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.0 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 4.1(2H, t, J 6.3), 4.4(2H, t, J 6.3), 7.4(3H, m), 7.6(4H, 2 x d) 및 8.1(2H, d, J 8.8).

실시예 11

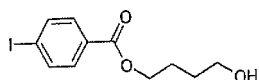
## 1,4-부탄디올 모노(벤조산)에스테르 (ABD-0008) (4MB)



방법 1을 사용하여 벤조일 클로라이드 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 옅은 색의 오일(수율 40%)을 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 25.2, 29.1, 62.4, 64.8, 128.4, 129.6, 132.9, 133.0 및 164.1.

실시예 12

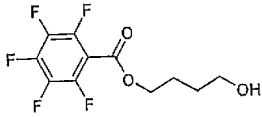
## 1,4-부탄디올 모노(4-요오도벤조산)에스테르 (ABD-0069) (4IB)



방법 1을 사용하여 4-요오도벤조일 클로라이드 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 투명한 오일(수율 90%)을 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 25.2, 29.2, 62.3, 65.1, 100.7, 129.8, 131.0, 137.7 및 166.2.

실시예 13

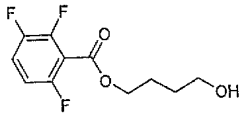
## 1,4-부탄디올 모노(펜타플루오로벤조산)에스테르 (ABD-0077) (4FB)



방법 1을 사용하여 펜타플루오로벤조일 클로라이드 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 투명한 오일을 얻었다. 칼럼 크로마토그래피로 표제 화합물을 제2 분급물(수율 55%)로서 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 25.0, 28.9, 62.2 및 66.7.  $\delta_H$ (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): 1.46(1 H, s, OH), 1.72(2H, m), 1.86(2H, m), 3.73(2H, t, J 6.4) 및 4.42(2H, t, J 6.4).

#### 실시예 14

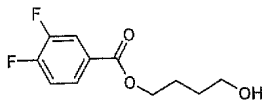
1,4-부탄디올 모노(2,3,6-트리플루오로벤조산)에스테르 (ABD-0106) (2,3, 6-FB)



방법 2를 사용하여 2,3,6-트리플루오로벤조산 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 투명한 오일을 얻었다. 칼럼 크로마토그래피하여 표제 화합물 제2 분급물(수율 60%)로서 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 25.0, 29.0, 62.3, 66.2, 111.6 및 119.6.

#### 실시예 15

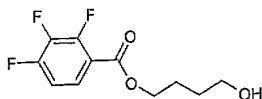
1,4-부탄디올 모노(3,4-디플루오로벤조산)에스테르 (ABD-0107) (3,4-FB)



방법 1을 사용하여 3,4-디플루오로벤조일 클로라이드 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 투명한 오일을 얻었다. 칼럼 크로마토그래피하여 표제 화합물을 제2 분급물(수율 70%)로서 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 25.2, 29.1, 62.3, 65.4, 117.4(d, J 17.6), 118.9(d, J 18.6), 126.5(d, J 3.9) 및 127.3.

#### 실시예 16

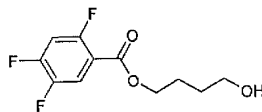
1,4-부탄디올 모노(2,3,4-트리플루오로벤조산)에스테르 (ABD-0108) (2,3,4-FB)



방법 2를 사용하여 2,3,4-트리플루오로벤조산 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 투명한 오일을 얻었다. 칼럼 크로마토그래피하여 표제 화합물을 제2 분급물(수율 85%)로서 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 25.1, 29.1, 62.3, 65.7, 112.3 및 126.1.

#### 실시예 17

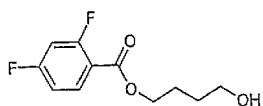
1,4-부탄디올 모노(2,4,5-트리플루오로벤조산)에스테르 (ABD-0109) (2,4,5-FB)



방법 1을 사용하여 2,4,5-트리플루오로벤조일 클로라이드 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 얻었다. 칼럼 크로마토그래피하여 표제 화합물을 제2 분급물(수율 65%)로서 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 25.1, 29.0, 62.1, 65.7, 107.1 및 120.0.

#### 실시예 18

## 1,4-부탄디올 모노(2,4-디플루오로벤조산)에스테르 (ABD-0110) (2,4-FB)

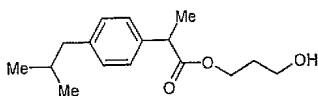


방법 1을 사용하여 2,4-디플루오로벤조일 클로라이드 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 투명한 오일을 얻었다. 칼럼 크로마토그래피하여 표제 화합물을 제2 분급물(수율 70%)로서 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 25.1, 29.2, 62.3, 65.3, 105.2 (t, J 26.4), 111.6 (dd, J 21.5, 2.9) 및 133.9(d, J10.7).

실시예 19

## 1,3-프로판디올 모노[2-(4-이소부틸페닐)프로피온산]에스테르

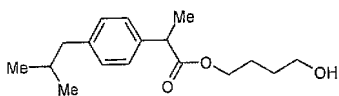
(ABD-0037)(31)



방법 2를 사용하여 이부프로펜 및 1,3-프로판디올로부터 표제 화합물을 제조하여 투명한 오일(수율 70%)을 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 18.4, 22.4, 30.2, 31.7, 45.0, 45.2, 59.1, 61.7, 127.1, 129.4, 137.7, 140.7 및 175.3.

실시예 20

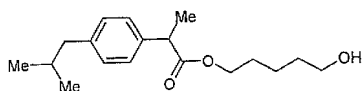
## 1,4-부탄디올 모노[2-(4-이소부틸페닐)프로피온산]에스테르 (ABD-0036)(4I)



방법 2를 사용하여 이부프로펜 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 투명한 오일(수율 75%)을 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 18.4, 22.4, 25.0, 29.0, 30.2, 45.0, 62.2, 64.5, 127.2, 129.3, 137.8, 140.6 및 174.9.

실시예 21

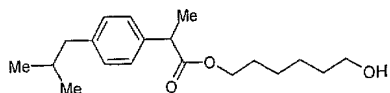
## 1,5-펜탄디올 모노[2-(4-이소부틸페닐)프로피온산]에스테르 (ABD-0038)(5I)



방법 2를 사용하여 이부프로펜 및 1,5-펜탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 투명한 오일(수율 70%)을 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 18.5, 22.1, 22.4, 28.3, 30.2, 32.2, 45.0, 45.2, 62.7, 64.6, 127.2, 129.3, 137.9, 140.5 및 174.9.

실시예 22

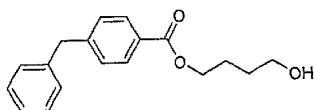
## 1,6-헥산디올 모노[2-(4-이소부틸페닐)프로피온산]에스테르 (ABD-0039) (6I)



방법 2를 사용하여 이부프로펜 및 1,6-헥산디올로부터 표제 화합물을 제조하여 투명한 오일(수율 75%)을 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 18.5, 22.4, 25.3, 25.6, 28.5, 30.2, 32.5, 45.0, 45.2, 62.7, 64.6, 127.2, 129.3, 137.9, 140.5 및 174.9.

실시예 23

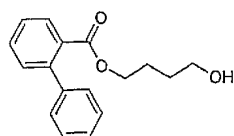
1,4-부탄디올 모노(4-벤질벤조산)에스테르 (ABD-0034) (4PT)



방법 2를 사용하여 4-벤질벤조산 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 투명한 오일(수율 45%)을 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 25.1, 29.1, 39.7, 62.4, 64.8, 126.0, 128.9, 129.1, 131.7, 132.9, 130.1, 140.8, 143.4 및 172.8.

실시예 24

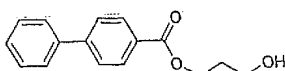
1,4-부탄디올(비페닐-2-카르복실산)에스테르 (ABD-0059) (4BPX)



방법 2를 사용하여 비페닐-2-카르복실산 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 투명한 오일(수율 40%)을 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 24.6, 28.9, 62.3, 64.9, 127.3, 128.1, 128.5, 129.9, 130.6, 130.7, 131.2, 131.9, 141.2, 141.7, 142.3, 143.2 및 169.2.

실시예 25

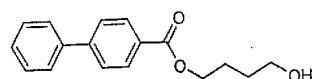
1,3-프로판디올 모노(비페닐-4-카르복실산)에스테르 (ABD-0057) (3BP)



방법 1을 사용하여 비페닐-4-카르보닐 클로라이드 및 1,3-프로판디올로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체(수율 80%)를 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 14.2, 30.9, 32.0, 127.1, 127.3, 128.2, 129.3, 130.1, 140.0, 145.8 및 166.9.

실시예 26

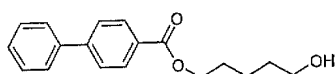
1,4-부탄디올 모노(비페닐-4-카르복실산)에스테르 (ABD-0056) (4BP)



방법 1을 사용하여 비페닐-4-카르보닐 클로라이드 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체(수율 85%)를 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 25.3, 29.3, 62.4, 64.8, 127.1, 127.3, 128.2, 129.0, 129.1, 130.1, 130.7, 140.0, 145.7 및 166.6.  $\delta_H$ (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): 1.74-1.77 (2H, m), 1.86-1.89 (2H, m), 2.63 (1H, s, OH), 3.74 (2H, t, J 6.3), 4.38 (2H, t, J 6.3), 7.45 (3H, m), 7.63 (4H, m) 및 8.10 (2H, d, J 8.5). m/z (측정 M, 270. C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>은 270을 포함).

실시예 27

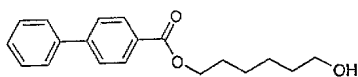
1,5-펜탄디올 모노(비페닐-4-카르복실산)에스테르 (ABD-0055) (5BP)



방법 1을 사용하여 비페닐-4-카르보닐 클로라이드 및 1,5-펜탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체(수율 80%)를 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz) 22.4, 28.6, 32.4, 62.7, 65.0, 127.1, 127.3, 128.2, 129.0, 129.1, 130.1, 140.0, 145.6 및 166.7; m/z (측정 M, 284. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>은 284를 포함).

실시예 28

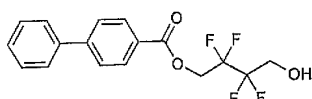
1,6-헥산디올 모노(비페닐-4-카르복실산)에스테르 (ABD-0054) (6BP)



방법 1을 사용하여 비페닐-4-카르보닐 클로라이드 및 1,6-헥산디올로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체(수율 85%)를 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz) 25.5, 25.9, 28.8, 32.7, 62.9, 65.0, 127.1, 127.3, 128.2, 129.0, 129.2, 130.1, 140.1, 145.7 및 166.7. m/z (측정 M, 298. C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>은 298을 요함).

실시예 29

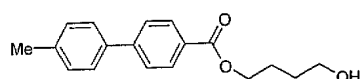
2,2,3,3-테트라플루오로-부탄-1,4-디올 모노(비페닐-4-카르복실산)에스테르 (ABD-0095) (BP-4F)



방법 1을 사용하여 비페닐-4-카르보닐 클로라이드 및 2,2,3,3-테트라플루오로부탄-1,4-디올로부터 표제 화합물을 제조하여 투명한 오일(수율 65%)을 얻었다. 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트:경유, 1:1)로 정제하여 표제 화합물을 제2 분급물로 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 60.4 (t, J 26.4), 127.3, 127.3, 128.4, 129.0, 130.6, 139.8, 146.5 및 165.4.

실시예 30

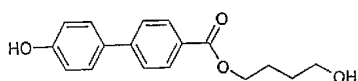
1,4-부탄디올 모노(4'-메틸-비페닐-4-카르복실산)에스테르 (ABD-0070) (Me4BP)



방법 2를 사용하여 4'-메틸-비페닐-4-카르복실산(방법 6을 사용하여 4-브로모톨루엔으로부터 제조) 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체(수율 20%)를 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 21.2, 25.3, 29.3, 62.4, 64.8, 126.8, 127.1, 128.8, 129.7, 130.1, 137.1, 138.2, 145.6 및 166.7.

실시예 31

1,4-부탄디올 모노(4'-히드록시-비페닐-4-카르복실산)에스테르 (ABD-0072) (H04BP)

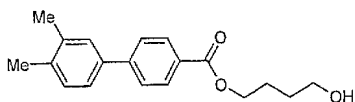


방법 2(반응시 실릴 보호기가 제거됨)를 사용하여 4'-히드록시-비페닐-4-카르복실산(4'-tert-부틸클로로디페닐실릴 에테르로서 먼저 보호됨) 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 표제 생성물을 백색 분말(수율 15%)로 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 25.1, 29.0, 60.3, 64.6, 115.9, 126.0, 127.6, 128.2, 129.5, 144.7, 158.0 및 165.7.

보호된 산은 하기와 같이 제조되었다: 4'-히드록시-비페닐-4-카르복실산(4.2 g, 20 mmol)을 피리딘(50 ml)에 용해시켰다. tert-부틸클로로디페닐실란(TBDPSi-Cl)(11 g, 40 mmol) 및 이어서 촉매량의 4-디메틸아미노피리딘(0.1 g)을 적가하였다. 용액을 밤새 교반시킨 다음 물(200 ml)에 붓고 염화메틸렌(100 ml)으로 추출하였다. 유기상을 2 M의 HCl(100 ml)으로 세척하였는데 이것은 산의 침전을 유발하였다. 산을 여과로 수거하고 디에틸 에테르에 용해시키고 물로 세척하였다. 염화메틸렌 층을 물로 세척하고 두 유기상을 수거하여 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 증발시키고 칼럼 크로마토그래피(경유:에틸 아세테이트, 2:1)에 의하여 정제시켜 실릴화된 생성물을 백색 고체로 얻었다.

실시예 32

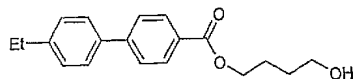
1,4-부탄디올 모노(3',4'-디메틸-비페닐-4-카르복실산)에스테르 (ABD-0089) (Xy4BP)



방법 2를 사용하여 3',4'-디메틸-비페닐-4-카르복실산(방법 6을 사용하여 4-브로모-*o*-크실렌으로부터 제조) 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 투명한 오일(수율 15%)을 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 19.5, 20.0, 25.3, 29.2, 62.3, 64.8, 124.6, 126.8, 128.5, 128.6, 130.0, 130.2, 136.8, 137.2, 137.5, 145.8 및 166.8.

### 실시예 33

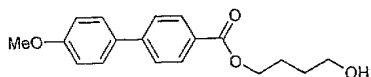
1,4-부탄디올 모노(4'-에틸-비페닐-4-카르복실산)에스테르(ABD-0094)(Et4BP)



방법 2를 사용하여 4'-에틸-비페닐-4-카르복실산(방법 6을 사용하여 4-브로모-에틸벤젠으로부터 제조) 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 분말(수율 25%)을 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 15.6, 25.3, 28.6, 29.3, 62.4, 64.8, 126.9, 127.2, 128.5, 128.8, 130.1, 137.3, 144.5, 145.6 및 166.7.  $\delta_H$ (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): 1.27 (3H, t, J 7.6), 1.76 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.43(1H, br s), 2.70 (2H, q, J 7.6), 3.74 (2H, t, J 6.4), 4.38 (2H, t, J 6.4), 7.29 (2H, d, J 8.2), 7.54 (2H, d, J 8.2), 7.64 (2H, d, J 8.2), 8.08 (2H, d, J 8.2).

### 실시예 34

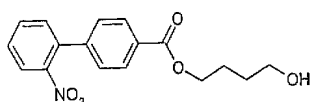
1,4-부탄디올 모노(4'-메톡시-비페닐-4-카르복실산)에스테르 (ABD-0097) (4-OMeBP)



방법 2를 사용하여 4'-메톡시-비페닐-4-카르복실산(방법 4 및 5를 사용하여 4-메톡시비페닐로부터 제조) 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하였다. 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트:경유 1:1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 분말(수율 45%)로 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 25.3, 29.3, 55.4, 62.3, 64.8, 114.4, 126.5, 128.4, 130.1, 132.4, 145.2, 159.8 및 166.7.  $\delta_H$ (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): 1.60(1H, s, OH), 1.76 (2H, m), 1.85 (2H, m), 3.73 (2H, t, J 6.4), 3.85 (3H, s, OMe), 4.37 (2H, t, J 6.4), 6.98 (2H, d, J 8.8), 7.56 (2H, d, J 8.8), 7.61 (2H, d, J 8.2) 및 8.06 (2H, d, J 8.5).

### 실시예 35

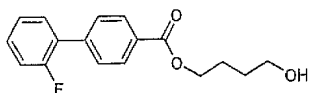
1,4-부탄디올 모노(2'-니트로-비페닐-4-카르복실산)에스테르 (ABD-0098) (2-NO<sub>2</sub>BP)



방법 2를 사용하여 2'-니트로-비페닐-4-카르복실산(방법 4 및 5를 사용하여 2-니트로비페닐로부터 제조) 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하였다. 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트:경유, 1:1)로 정제하여 표제 화합물을 담황색 오일(수율 15%)로 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 25.3, 29.2, 62.4, 65.0, 124.4, 128.0, 128.9, 129.9, 130.1, 131.8, 132.7, 135.6, 142.2, 149.0 및 166.2.  $\delta_H$ (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): 1.62(1H, s, OH), 1.76 (2H, m), 1.85 (2H, m), 3.73 (2H, t, J 6.4), 4.38 (2H, t, J 6.4), 7.37(2H, d, J 8.5), 7.41 (1H, dd, J 7.9, 1.5), 7.52 (1H, J 7.9, 1.5), 7.64 (1H, td, J 7.6, 1.2), 7.91 (1H, d, 8.2) 및 8.10 (2H, d, J 8.5).

### 실시예 36

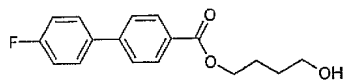
1,4-부탄디올 모노(2'-플루오로-비페닐-4-카르복실산)에스테르 (ABD-0099) (2-FBP)



방법 2를 사용하여 2'-플루오로-비페닐-4-카르복실산(방법 4 및 5를 사용하여 2-플루오로비페닐로부터 제조) 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하였다. 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트:경유, 1:1)로 정제하여 생성물을 투명한 오일(수율 25%)로 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 25.3, 29.2, 62.4, 64.9, 116.3 (d, J 23.4), 124.5, (d, J 2.9), 128.0 (d, J 13.7), 129.0 (d, J 2.0), 129.4, 129.7, 129.8 (d, J 13.7), 130.6 (d, J 2.0), 140.4, 159.6 (d, J 249.0) 및 166.6.  $\delta_H$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.67 (1H, s, OH), 1.76 (2H, m), 1.88 (2H, m), 3.73 (2H, t, J 6.4), 4.38(2H, t, J 6.4), 7.16 (1H, m), 7.24 (1H, dd J 8.8, 1.2), 7.33 (1H, m), 7.44 (1H, dt, J 7.6, 1.8) 7.61 (2H, dd, J 8.5, 1.8) 및 8.10 (2H, d, J 8.5).

실시예 37

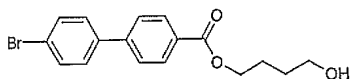
1,4-부탄디올 모노(4'-플루오로-비페닐-4-카르복실산)에스테르 (ABD-0100) (4-FBP)



방법 2를 사용하여 4'-플루오로-비페닐-4-카르복실산(방법 4 및 5를 사용하여 4-플루오로비페닐로부터 제조) 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하였다. 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트:경유, 1:1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(수율 50%)로 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 25.3, 29.2, 62.4, 64.9, 115.9 (d, J 22.5), 126.9, 128.9 (d, J 8.8), 129.1, 130.2, 136.1 (d, J 2.9), 144.6, 163.0 (d, J 248.0) 및 166.6.  $\delta_H$ (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): 1.58 (1H, s, OH), 1.74 (2H, m), 1.86 (2H, m), 3.74 (2H, t, J 6.4), 4.38 (2H, t, J 6.4), 7.14 (2H, t, J 8.8), 7.56 (2H, d, J 8.8), 7.59 (2H, dd, J 8.2) 및 8.08 (2H, d, J 8.5).

실시예 38

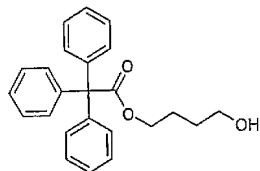
1,4-부탄디올 모노(4'-브로모-비페닐-4-카르복실산)에스테르 (ABD-0102) (4-BrBP)



방법 2를 사용하여 4'-브로모-비페닐-4-카르복실산(방법 4 및 5를 사용하여 4-브로모비페닐로부터 제조) 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하였다. 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트:경유, 1:1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(수율 30%)로 얻었다.  $\delta_C$ (DMSO, 62.9 MHz): 25.3, 29.3, 62.4, 64.9, 122.6, 126.9, 128.9, 129.4, 130.2, 132.1, 138.0, 144.4 및 166.4.

실시예 39

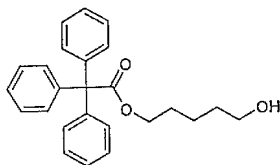
1,4-부탄디올 모노(트리페닐아세트산)에스테르 (ABD-0028) (4T)



방법 1을 사용하여 트리페닐아세틸 클로라이드(방법 8을 사용하여 트리페닐아세트산으로부터 제조) 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 표제 화합물을 백색 분말(수율 45%)로 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 24.8, 29.0, 62.2, 65.5, 67.6, 126.9, 127.8, 130.3, 143.0 및 173.7.

실시예 40

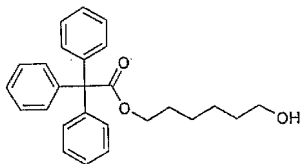
1,5-펜탄디올 모노(트리페닐아세트산)에스테르 (ABD-0030) (5T)



방법 1을 사용하여 트리페닐아세틸 클로라이드(방법 8을 사용하여 트리페닐아세트산으로부터 제조) 및 1,5-펜탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 표제 화합물을 백색 분말(수율 35%)로 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 22.1, 28.1, 32.1, 62.6, 65.6, 67.6, 126.9, 127.7, 130.3, 143.0 및 173.7.

실시예 41

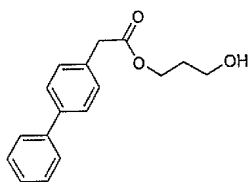
1,6-헥산디올 모노(트리페닐아세트산)에스테르 (ABD-0031) (6T)



방법 1을 사용하여 트리페닐아세틸 클로라이드(방법 8을 사용하여 트리페닐아세트산으로부터 제조) 및 1,6-헥산디올로부터 표제 화합물을 제조하여 표제 화합물을 백색 분말(수율 35%)로서 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 25.2, 25.6, 28.3, 32.5, 62.8, 65.6, 67.6, 126.9, 127.7, 130.3, 143.0 및 173.7.

#### 실시예 42

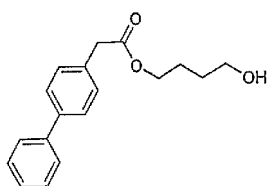
1,3-프로판디올 모노(비페닐-4-일-아세트산)에스테르 (ABD-0041) (3BPA)



방법 2를 사용하여 비페닐-4-일-아세트산 및 1,3-프로판디올로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체(수율 75%)를 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 31.7, 41.1, 59.1, 62.0, 127.1, 127.4, 128.8, 129.7, 133.0, 140.2, 140.8 및 172.1.

#### 실시예 43

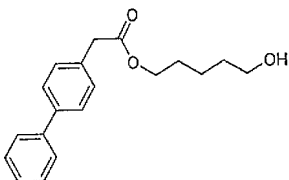
1,4-부탄디올 모노(비페닐-4-일-아세트산)에스테르 (ABD-0042) (4BPA)



방법 2를 사용하여 비페닐-4-일-아세트산 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체(수율 80%)를 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 25.1, 29.1, 41.1, 62.3, 64.8, 127.1, 127.4, 128.8, 129.7, 133.1, 140.1, 140.8 및 171.8. m/z (측정 M, 284. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>은 284를 포함).

#### 실시예 44

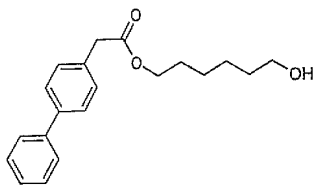
1,5-펜탄디올 모노(비페닐-4-일-아세트산)에스테르 (ABD-0043)(5BPA)



방법 2를 사용하여 비페닐-4-일-아세트산 및 1,5-펜탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체(수율 75%)를 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 22.2, 28.4, 32.3, 41.1, 62.6, 65.0, 127.1, 127.3, 128.8, 129.7, 133.2, 140.1, 140.8 및 171.8.

#### 실시예 45

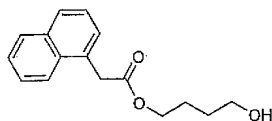
1,6-헥산디올 모노(비페닐-4-일-아세트산)에스테르 (ABD-0044) (6BPA)



방법 2를 사용하여 비페닐-4-일-아세트산 및 1,6-헥산디올로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체(수율 70%)를 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 25.4, 25.7, 28.6, 32.6, 41.1, 62.8, 65.0, 127.1, 127.3, 128.8, 129.7, 133.2, 140.0, 140.8 및 171.8.

#### 실시예 46

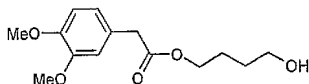
1,4-부탄디올 모노(나프트-1-일-아세트산)에스테르 (ABD-0032) (4N)



방법 2를 사용하여 나프트-1-일 아세트산 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 투명한 오일(수율 70%)을 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>): 25.0, 29.0, 39.3, 62.1, 64.8, 123.8, 125.6, 125.8, 126.4, 128.1, 128.1, 128.9, 130.7, 132.1, 133.8 및 171.8.

#### 실시예 47

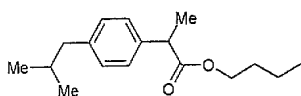
1,4-부탄디올 모노(호모베라트르산)에스테르 (ABD-0033) (4H)



방법 2를 사용하여 호모베라트르산 및 1,4-부탄디올로부터 표제 화합물을 제조하여 투명한 오일(수율 90%)을 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 25.1, 29.0, 41.0, 55.9, 62.2, 64.7, 111.2, 112.4, 121.4, 126.5, 148.1, 148.9 및 172.0.

#### 실시예 48

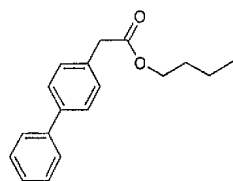
부틸[2-(4-이소부틸페닐)프로피온산]에스테르 (ABD-0035)(BuI)



방법 2를 사용하여 이부프로펜 및 부탄올로부터 표제 화합물을 제조하여 투명한 오일(수율 85%)을 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 13.7, 18.5, 19.0, 22.4, 30.2, 30.6, 45.1, 45.2, 64.6, 127.2, 129.3, 137.9, 140.5 및 174.9

#### 실시예 49

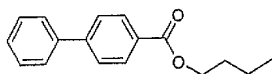
부틸 (비페닐-4-일-아세트산) 에스테르 (ABD-0040) (BuBPA)



방법 2를 사용하여 비페닐아세트산 및 부탄올로부터 표제 화합물을 제조하여 투명한 오일(수율 70%)을 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 13.8, 19.1, 30.7, 41.1, 64.9, 127.1, 127.3, 128.8, 129.7, 133.3, 140.0, 140.9 및 171.7.

실시예 50

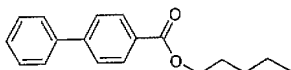
부틸 (비페닐-4-카르복실산) 에스테르 (ABD-0053)(BuBP)



방법 1을 사용하여 비페닐-4-카르보닐 클로라이드 및 부탄올로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체(수율 85%)를 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 13.8, 19.3, 30.9, 64.9, 127.1, 127.3, 128.1, 129.0, 130.1, 140.1, 145.6 및 166.6; m/z (측정 M, 254. C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>는 254를 요함).

실시예 51

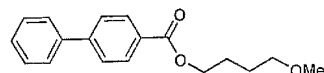
펜틸 (비페닐-4-카르복실산) 에스테르 (ABD-0090) (PBP)



방법 1을 사용하여 비페닐-4-카르보닐 클로라이드 및 펜탄올로부터 표제 화합물을 제조하여 투명한 오일(수율 85%)을 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 14.1, 22.4, 28.3, 28.5, 65.2, 127.1, 127.3, 128.1, 128.9, 129.3, 130.1, 140.1, 145.6 및 166.6.

실시예 52

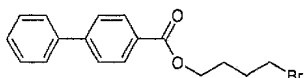
4-메톡시부틸 (비페닐-4-카르복실산) 에스테르 (ABD-0050) (4BP-OMe)



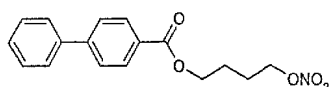
ABD-0056(7mmol)을 아세톤(20 ml)(분말화된 NaOH(1.5 g) 함유)에 용해시켰다. 디메틸 설페이트(1.5 g, 12mmol)를 적가하고 혼합물을 밤새 교반하여 슬러리를 얻었다. 슬러리를 물(200 ml)에 붓고 염화메틸렌(100 ml)으로 세척하였다. 유기상을 투명해질 때까지 물로 세척하였다. 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 용매를 증발시키고 칼럼 크로마토그래피(경유:에틸 아세테이트, 1:1, 이어서 경유:에틸 아세테이트, 5:1을 사용하여 반복)에 의하여 표제 화합물을 황색 오일(수율 50%)로 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 25.6, 26.3, 58.7, 64.8, 72.2, 127.1, 127.3, 128.2, 129.0, 129.2, 130.1, 140.0, 145.6 및 166.6.

실시예 53

4-브로모부틸 (비페닐-4-카르복실산) 에스테르 (ABD-0086) (4BP-Br)



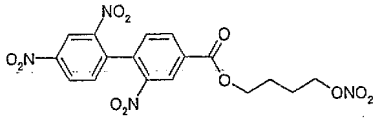
방법 1을 사용하여 비페닐-4-카르보닐 클로라이드 및 4-브로모부탄올(방법 9를 사용하여 제조)로부터 표제 화합물을 제조하여 표제 화합물을 담갈색 오일(수율 20%)로 얻었다.  $\delta_C$ (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): 26.2, 29.3, 44.6, 64.2, 127.1, 127.3, 128.2, 129.0, 130.1, 140.0, 145.7 및 166.5

실시예 544-니트로옥시부틸 (비페닐-4-카르복실산) 에스테르 (ABD-0087)(4BP-NO<sub>2</sub>)

24 시간 동안 아세토니트릴(50 ml)내  $\text{AgNO}_3$  (25 mmol)와 함께 교반함으로써 ABD-0086(5 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시킨 다음 칼럼 크로마토그래피(경유:에틸 아세테이트, 4:1)로 정제하여 표제 화합물을 담황색 오일(수율 55%)로서 얻었다.  $\delta_{\text{C}}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 MHz): 23.8, 25.2, 64.0, 72.7, 127.1, 127.3, 128.2, 128.8, 129.0, 130.1, 139.9, 145.8 및 166.4.

#### 실시예 55

4-니트로옥시부틸 (2,2',4'-트리니트로-비페닐-4-카르복실산) 에스테르 (ABD-0088) (4xN02-BP)



ABD-0056(10 mmol)을 질산(50 ml)내에서 교반하고, 온도를 5 시간 동안  $80^\circ\text{C}$ 로 서서히 증가시켰다. 혼합물을 물(250 ml)에 붓고 염화메틸렌(100 ml)으로 추출하였다. 유기상을 물, 포화  $\text{NaHCO}_3$  및 물로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시킨 다음 증발시켰다. 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트:경유, 1:1)로 표제 화합물을 점성 황색 오일(수율 20%)로 얻었다.  $\delta_{\text{C}}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 MHz): 23.7, 25.1, 65.3, 72.4, 120.6, 126.2, 127.9, 130.7, 131.9, 132.4, 134.5, 136.5, 139.7, 146.7, 147.0, 148.0 및 163.7.  $\delta_{\text{H}}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz): 1.95 (4H, m), 4.47 (2H, m), 4.54 (2H, m), 7.40(1H, d, J 7.9), 7.54(1H, d, J 8.5), 8.38(1H, dd, J 7.9, 1.8), 8.55 (1H, dd, J 8.5, 2.4), 8.90 (1H, d, J 1.5) 및 9.10 (1H, d, J 2.4).

#### 생물학적 연구

파골세포 생존에 대한 모델계로서 전에 사용했던 마크로파지 세포선 J774의 배양액 상에서, 생존 분석을 이용하여 후보 화합물의 초기 스크리닝을 수행하였다(예를 들어, Luckman 등, 1998 참조). 이 분석은 J774 마크로파지 세포선의 생존을 기초로 하는데, 마크로파지는 파골세포와 밀접한 관계에 있으므로 비슷한 고수준의 에스테라제 활성을 가진다.

#### MTT 마크로파지 J774 생존 분석

J774 세포는 96-웰 평판에서  $150 \mu\text{L}$ (a개질된 Eagle 배지)에서 웰당  $10^4$  세포로 평판배양하고 밤새 성장시켰다. 다음날, 화합물을 배양액에 가하고 다시 72 시간 동안 계속 배양하였다. 배양 말기에 상기한 바와 같은 테트라졸륨 염료-계 MTT 분석을 이용하여 세포 생존을 측정하였다(예를 들어, MacPherson 등, 1999 참조).

MTT(3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐 테트라졸륨 브로마이드)는 오렌지색이고 세포 배양에 사용되는 배지에 가용성이다. 미토콘드리아 효소 숙시네이트 탈수소화효소는 살아 있는 세포에서 MTT에 작용하여 불용성의 자주빛 포르마잔을 생성시킨다. UV/가시광선 분광분석법으로 측정시 생성되는 포르마잔의 양은 생존 세포수에 비례한다.

요약하면, MTT(5 mg/ml aMEM내 MTT)를 각 웰(1:10 v/v,  $15 \mu\text{L}$ )에 가하고 세포를 4 시간 동안 항온처리하였다. 결정층을 제거하지 않고 침을 사용하여 배지를 조심스럽게 제거하였다. 각 웰에  $100 \mu\text{L}$ 의 산성화된 이소프로판올(4 M HCl 1:100 v/v 이소프로판올내)을 가하여 자주색 결정이 용해되게 하였다. 540 nm(690 nm가 기준)에서 평판 눈금으로 흡수율을 측정하였다. 대조구는 진한 자주색이어서, 생존 세포수가 큼을 지시하였다. 각 테스트 화합물에 대한 결과는 대조구 평균치의 a%로서 표현하였다.

**화합물의 첨가.** 연구된 화합물 모두 DMSO내 100 mM 용액으로 구성되었다. 이후 이들 원료 용액을 배양 배지에서 100배로 희석하였다. 이들 1 mM 용액으로부터, 편리한 양( $3 \sim 15 \mu\text{L}$ )을 웰에 직접 가하여 의도하는 최종 화합물 농도를 얻었다.

#### Alamar Blue 마크로파지 J774 생존 분석

J774 세포는 96-웰 평판에서  $150 \mu\text{L}$ (a개질된 Eagle 배지)에서 웰당  $10^4$  세포로 평판 배양하고 밤새 성장시켰다. 다음날, 화합물을 배양액에 가하고 다시 72 시간 동안 계속 배양하였다. 배양 말기에 상기한 바와 같은 Alamar Blue 분석을 이용하여 세포 생존을 측정하였다(예를 들어, Nociari 등, 1998 참조).

Alamar Blue는 산화-환원 감지 지시자이다. 염료 자체는 산화된 상태인데, 이것은 청색이고 비형광성이다. 염료는 NADPH 및 FADH와 같은 환원 종으로부터 전자를 받아 적색이고 형광성인 환원 염료 종을 생성시킬 수 있다. 따라서, 산화형으로부터 환원형으로의 형질 전환은 형광계 또는 비색계에 의하여 측정할 수 있다. 형광성 측정에 대하여는, 530~560 여기 및 590 nm 방출 파장이 일반적으로 사용된다. 비색 측정에 대하여는, 570 nm(환원형) 및 600 nm(산화형)에서 흡수율을 측정하고 간단한 계산을 하여 두 종의 상대량을 측정한다.

해당 산화 종 NADP 및 FAD에 대한 환원 종 NADPH 및 FADH의 비율이 높은 것은 세포가 증식하여 생존하는 증거이다. 낮은 비율은 정지되거나 생존하지 않는 세포를 지시한다.

개요하면, Alamar Blue (Biosource International)를 희석하지 않은 채로 각 웰(1:10 v/v,  $15 \mu\text{L}$ )에 가하였다. 평판을  $37^\circ\text{C}$ 에서 3~4 시간 동안 항온처리하고 570 nm(띠폭 25 nm)에서 형광성을 측정하였다. 높은 수치는 정상적으로 생존하

는 세포를 지시하고 낮은 수치는 손상되어 더 이상 정상적으로 증식하지 않는 세포를 나타낸다. 대조구는 형광성 수치가 높아 살아 있는 건강한 세포수가 많음을 지시하였다. 유력한 테스트 화합물의 형광성 수치는 낮았다. 각 테스트 화합물 (n=5)에 대한 평균 결과는 대조구 평균치의 a %로 표현하였다.

**화합물의 첨가.** 연구된 화합물 모두 DMSO내 100 mM 용액으로 구성되었다. 이후 이들 원료 용액을 배양 배지(aMEM)에서 100 또는 1000배로 희석하였다. 이들 1 mM 또는 100 mM 용액으로부터, 편리한 양(3~15  $\mu$ L)을 웰에 직접 가하여 의도하는 최종 화합물 농도를 얻었다.

이러한 분석은 MTT 분석을 비롯한 다른 분석에 대하여 많은 이점을 제공한다: 즉, 세포를 손상시키지 않고 더 빠르고, 일반적으로 MTT 분석과 동일한 결과를 나타낸다. 이러한 비교를 도 1에 도시하였는데, 이것은 MTT 및 Alamar Blue 마크로파지 J774 생존 분석으로 측정된 화합물 농도의 함수로서 ABD-0028 및 ABD-0042에 72 시간 노출후 대조구 %로 표현되는 마크로파지 J774의 그래프이다. 한 화합물(ABD-0056)만이 MTT 및 Alamar Blue 분석 간에 상당한 차이를 보였다.

## 추가 연구

몇몇 화합물은 (a) 젓과 동시-배양계 및 (b) 래빗 파골세포 배양계인 진정 파골세포의 두 모델계에서 추가로 평가하였다.

### 젓과 동시-배양계

제1 모델계, 젓과 동시-배양계는 골수내 존재하는 전구체로부터의 파골세포의 형성을 연구한다. 파골세포의 수 및 상아질 흡수를 측정하였다.

원래 Takahashi 등이 1988년 기재한 파골세포-골수 동시-배양 분석을 적용하여(예를 들어, van't Hof & Ralston, 1997 참조) 파골세포 형성 및 활성을 연구하였다.

**동시-배양 방법.** 동시-배양(예를 들어, Van't Hof 등, 1997 참조)은 전구체로부터 파골세포의 형성을 연구하는 방법이다. 이 분석에서는, 2~3일된 신생 마우스의 머리뿔개뼈에서 파골세포를 얻었다. 이들을 상아질 상에서 평판 배양하고 1,25-디하이드록시 비타민 D<sub>3</sub>로 자극하여 RANKL 및 M-CSF 발현을 자극하였다. 초기 파골세포 전구체는 성년 마우스의 골수에 존재하였다. 골수 현탁액을 정제하여 적색 혈구를 제거하고 나머지는 파골세포 층의 상부에서 배양하였다. 이후 자극 인자로 파골세포 전구체는 성숙한 파골세포로 분화될 수 있었다. 배양 말기에 파골세포는 TRAcP 스테이닝에 의하여 확인되었고 흡수 활성은 래빗 파골세포와 동일한 방식으로 측정하였다.

배양액을 RANKL 및 M-CSF로 처리하여 골수 세포 단독으로부터 파골세포를 생성시킬 수 있으나, 동시-배양계는 여전히 가장 신뢰할만하고 재생가능한 계 중 하나로 인식된다. 이것은 파골세포 전구체 및 성숙한 파골세포 둘다에 대한 약물의 효과를 연구하는데 유용하다.

**상아질 준비.** 상아질은 균일한 표면으로 인하여 골에 바람직한 코끼리 상아였는데, 이것은 흡수 피트의 시각화를 용이하게 한다. 이것은 다이아몬드 웨이퍼 블레이드(시리즈 15 HC)가 장착된 Buehler 저속 톱을 사용하여 두께 약 200  $\mu$ m의 슬라이스로 컷팅하였다. 이들 슬라이스는 한면에 광택이 날 때까지 고도로 손으로 연마하였다. 이들 슬라이스 중 페이퍼 펀치를 사용하여 96 웰 플레이트의 웰에 맞는 원반으로 편칭하였다. 연마에서 나온 과량의 잔류물은 초음파분해로 제거하였다. 이후 필요할 때까지 원반을 70% 에탄올에 저장하였다. 세포를 상아질 상에 뿌렸다. 배양 완결 후, 이들 상아질 슬라이스를 평판으로부터 조심스럽게 분리하여 현미경 하에서 연구하였다.

**파골세포 분리.** 개요하면, 순차적 콜라겐 이화(I형 콜라게나제, Sigma)에 의하여 2일된 마우스의 머리뿔개뼈에서 파골세포를 분리시키고 10% FCS(태아 소 혈청) 및 페니실린 및 스트렙토마이신으로 보충된 aMEM에서 37°C 5% CO<sub>2</sub>로 배양하였다.

더 구체적으로, 파골세포는 2~3일된 신생 MF1 마우스의 머리뿔개뼈(두개골)의 콜라게나제 이화에서 얻었다. 파골세포는 발달 중 이 단계에서 유연하므로 용이하게 분리된다. 5~6의 마우스에서 얻은 머리뿔개뼈를 조심스럽게 해부하고 HBSS (Hank의 균형 염 용액)내에서 세척하였다. 머리뿔개뼈를 15 ml의 튜브에 넣고 37°C에서 10분간 4 ml 콜라게나제 (10 mg/ml)내에서 진탕하였다. 이로써 과량의 원치 않는 조직을 제거한다. 액체를 처분하고 추가로 4 ml의 콜라게나제 (10 mg/ml)를 튜브에 가하였다. 이후 머리뿔개뼈를 다시 30 분간 이화시켰다. 이후, 상청액(F1)을 분리하여 보유하였다. 머리뿔개뼈를 2 x 4 ml PBS로 세척하고, 이것을 F1에 가하였다. 이후 4 ml EDTA (에틸렌 디아민 테트라아세트산) (PBS 내 4 mM)를 가하여 칼슘을 착화시키고 조골세포의 추출을 더 허용한다. 이것을 10 분간 37°C에서 진탕하였다. 상청액을 분리하여 보유하였다(F2). 다시 머리뿔개뼈를 2 x 4 ml HBSS로 세척하고 이것을 F2에 가하였다. 튜브에 최종적으로 4 ml의 콜라게나제(10 mg/ml)를 가하고 이것을 다시 37°C에서 30 분간 진탕하였다. 이렇게 행하였으나, F1 및 F2는 3 분간 브레이크 3, 300 g에서 스피ن 다운하였다. 혈소판을 1 ml의 배지(10% FCS(태아 소 혈청)를 보충한 aMEM 및 페니실린 및 스트렙토마이신)에 재현탁시키고 수거하여 두개의 75 cm<sup>2</sup> 플라스크에 10 ml의 배지에 가하였다. 최종 콜라게나제 이화로 부터 얻은 액체를 수거하고(F3), 머리뿔개뼈를 세척하고, 수거한 액체 추출물을 원심분리기에서 스피ن 다운시켰다. 혈소판을 1 ml의 배지에 재현탁시키고 F1 및 F2를 함유하는 플라스크에 동 비율로 가하였다. 플라스크를 4~6 시간 동안 37°C에서 정지시킨 다음 배지를 바꾸어 임의의 비점착성 세포를 제거하였다. 이들 플라스크를 4일 이하의 기간 동안 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에 둘 수 있다.

**조골세포 평판 배양.** 플라스크로부터 배지를 분리하고 세포를 PBS로 세척하였다. 세포들에 2 ml의 트립신을 가하고 이들을 37°C에서 2 분간 항온처리하였다. 세포를 완전히 이완시키기 위하여 통상적으로는 플라스크를 온건히 교반시킬 필요가 있다. 10% FCS를 보충한 4 ml 배지를 가하여 효소 작용을 정지시켰다. 세포를 분리하고 플라스크를 배지로 세척하였다.

세포 상청액을 3 분간 300 g에서 스핀 다운시키고, 배지를 분리하고, 혈소판을 1 ml의 배지에 재현탁시켰다. 세포를 센 다음, RANKL의 발현을 자극하기 위하여 원액 1,25-디히드록시비타민 D<sub>3</sub> (최종 농도 10 nM/웰)의 1000배 희석액을 함유하는 100  $\mu$ l 배지에서 상아질 슬라이스를 함유하는 96 웰 평판에 웰당  $8 \times 10^3$  세포로 뿌리고 밤새 배양하였다.

**골수 세포의 분리.** 개요하면, 파골세포 전구체를 함유하는 골수 세포 군집을 3~5개월 된 마우스의 장골로부터 분리시키고, Ficoll Hypaque 밀도 구배 원심분리법으로 적혈구를 제거하였다. 얻어진 골수를 PBS(포스페이트 완충 염수)로 세척하고 배양 배지에 재현탁시켰다.

더 구체적으로, 2~3일된 성숙 MF1 마우스(3~6개월됨)로부터 대퇴골 및 경골을 해부하여 주위 조직을 제거하였다. 골수에 접근할 수 있도록 골을 손질하였다. 25G 바늘 및 HBSS + 10% FCS를 사용하여 골수를 빼내었다. 크기가 감소하는 바늘(시작은 19G, 종결은 25G)을 통하여 세포 현탁액을 신속하게 짜냄으로써 단일 세포 현탁액을 얻는다. 5 ml의 Ficoll을 15 ml의 튜브에 가지고, 이 위에, 중간 혼합량이 최소가 되게 하면서 세포 현탁액을 조심스럽게 두었다. 브레이크 없이 25 분간 600 g에서 밀도 원심분리를 행하였다. 이로써 충분히 붉은 혈액 세포는 튜브의 바닥에서 응집되고 지방은 액체 상부에 잔류하며 의도하는 골수 세포는 표면에 수거될 수 있다. 탁한 층을 피펫을 사용하여 계면으로부터 수거하고, 15 ml의 새로운 튜브에 두고 HBBS로 12 ml 이하를 구성하였다. 세포 현탁액을 3 분간 300 g에서 스핀 다운시켰다. 혈소판을 수거하여 1 ml의 배지에 재현탁시켰다. 골수 세포를 센 다음 50  $\mu$ l 배지를 함유하는 96 웰 평판에 가하였다.

**조골세포 전구체 연구.** 약물이 조골세포 전구체에 미치는 효과를 조사하기 위한 시간표는 하기와 같았다:

0일 - 조골세포 평판 배양

1일 - 골수 세포 평판 배양

2일 - 테스트 화합물 부가

4일 - 100% 배지 교체 + 1,25-디히드록시비타민 D<sub>3</sub>(최종 농도 10 nm/웰)

6일 - IL1(10 u/ml) 및 1,25-디히드록시비타민 D<sub>3</sub>(최종 농도 10 nm/웰)

10일 - 세포 고정.

**성숙한 파골세포 연구.** 약물이 성숙한 파골세포에 미치는 효과를 조사하기 위하여 시간표는 하기와 같았다:

0일 - 조골세포 평판 배양

1일 - 골수세포 평판 배양

6일 - 50% 배지 교체 + 10 nM IL1 및 1,25-디히드록시비타민 D<sub>3</sub>

7일 - 약물을 가하고 7일된 대조구 슬라이스를 분리하여 고정

10일 - 세포 고정.

연구 종기에, 세포를 10분간 세포를 4% 포르말데히드내에서 고정시키고 PBS에서 세척하였다. 고정된 세포를 스테이닝하고 70% 에탄올에서 유지하거나 물 또는 PBS내에서 냉동시켰다. 배지 교체는 1,25-디히드록시비타민 D<sub>3</sub>의 500배 희석물 및 IL1(인터류킨 1)의 250배 희석물을 함유하는 150  $\mu$ L 새로운 배지의 부가를 포함한다. 이것을 15 분간 정치시킨 다음 150  $\mu$ L의 배지를 조심스럽게 분리하였다. 배지 교체는 매우 조심스럽게 하여야 하는데, 이것은 조골세포의 유착층이 매우 쉽게 교란되어 분리되기 때문이다. 이로써 파골세포가 완전히 부재하게 될 것이다. 보통 제1 파골세포 및 흡수 피트는 제6 일에 나타났다. 적당한 수의 파골세포는 제7일 내지 제10일 사이에 존재하였다.

배양 말기에, 파골세포는 타르트레이트-내성 산 포스파타아제(TRAcP)에 대한 스테이닝에 의하여 판별되었고 흡수 피트 면적은 전술한 바와 같이 반사광 현미경법에 의하여 정량하였다(예를 들어, van't Hof 및 Ralston, 1997을 참조하시오).

**TRAcP 스테이닝.** 파골세포는 매우 높은 수준의 효소 타르트레이트-내성 산 포스파타아제(TRAcP)를 발현시키므로 예를 들어 하기 방법에 의하여 효소에 대한 스테이닝에 의하여 용이하게 시각화될 수 있다. 두 스테이닝 용액(1) 및 (2)를 새로이 하기와 같이 제조하였다:

용액 1. 300  $\mu$ L Naphthol-AS-BI-포스페이트 원액.

1.5 ml 베로날(Veronal) 완충액.

1.8 ml 아세테이트 완충액.

1.8 ml 아세테이트 완충액(100 mM 타르트레이트 함유).

용액 2. 240  $\mu$ L 파라로스아닐린.

240  $\mu$ L NaNO<sub>2</sub> (4% 원액).

Naphthol-AS-BI-포스페이트 원액: 디메틸포름아미드내 10 mg/ml Naphthol-AS-BI-포스페이트.

베로날 완충액: 1.17 g의 무수 아세트산나트륨; 2.94 g Veronal(나트륨 바르비투레이트); 100 ml 증류수내에 용해.

아세테이트 완충액 0.1 M, pH 5.2: 용액 (a): 100 ml 증류수내에 용해시킨 0.82 g 무수 아세트산나트륨; 용액 (b): 증류수를 사용하여 100 ml로 만든 0.6 ml 빙초산; pH of 용액(a)는 용액(b)를 사용하여 pH 5.2로 조절함.

파라로스아닐린: 20 ml 증류수내 1 g 파라로스아닐린. 5 ml의 농축 염산을 가하고 용액을 교반하면서 수조에서 조심스럽게 가열하였다. 용액을 냉각시킨 다음 여과하였다.

용액(1) 및 용액(2)를 혼합하고 여과하여 스테이닝 용액을 얻었다. 웰로부터 PBS를 제거하고 50  $\mu$ L 이상의 스테이닝 용액을 가하였다. 세포를 37100 ml 증류수내에에서 약 45 분간 또는 상아질 슬라이스가 충분히 붉은색을 띠 때까지 항온처리하였다. 충분한지를 판단하기 위하여 상아질 슬라이스를 분리하여, 파라로스아닐린과 적당히 스테이닝된 광현미경 하에서 체크할 필요가 있었다. 이후 스테이닝 용액을 제거하고 70% 에탄올로 대체하였다. 상아질 슬라이스를 냉장고에 저장하였다.

**파골세포 세기.** 이것은 각 상아질 슬라이스 상의 TRAcP 양성 다핵 세포의 수를 측정하기 위하여 광현미경을 사용하여 수행하였다. 세포층의 교란을 피하기 위하여 조심스럽게 96-웰 평판으로부터 슬라이스를 분리하여 유리 슬라이드 상에 두었다. 각 슬라이스 상에 70% 에탄올 수 방울을 떨어뜨리고 유리 커버슬립을 씌웠다. 상아질 전체에서 적색으로 착색된 다핵 세포의 수를 세었다. 보통 적색의 작은 단핵 세포가 다수 있었다. 이들은 파골세포 전구체이므로 세지 않았다. 대조구 슬라이스 상의 파골세포의 수는 300~1000 범위일 수 있다. 연구할 각 화합물 또는 농축물에 대하여, 5 슬라이스에 대한 평균 값을 취하여 대조구에 대한 평균값의 a %로 표현하였다. 크게 벗어나는 임의의 값은 무시하였다. 이렇게 하는 가장 보편적인 이유는 임의의 종류의 세포가 없을 경우 통상 파골세포 층은 취급시 분리되었음을 나타내기 때문이다.

**흡수 면적 정량.** 파골세포를 스테이닝하고 수를 센 다음 상아질 슬라이스를 철저히 세정할 필요가 있었다. 슬라이스의 적당한 표면을 문질렀는데, 이러한 목적에는 블루 롤 조각이 이상적인 것으로 밝혀졌다. 슬라이스를 적당히 세정하기 위하여 세포 파편이 흩어지도록 수 초간 희석 HClO에서 세척할 필요가 있을 수 있다. 주사 전자 현미경 또는 반사광 현미경에 의하여 Toluidine 블루 또는 Coomassie 블루와 같은 염료로 스테이닝함으로써 흡수 피트를 시각화할 수 있다. 여기서는, 슬라이스는 스테이닝이 없도록 철저히 세정하기만 하면 되고 얻어지는 이미지는 이미지 분석을 사용하여 매우 용이하게 정량화될 수 있다는 이유에서 반사광 현미경을 사용하였다. 반사광 현미경의 경우, 슬라이스는 철저히 평면일 필요가 있으므로, 슬라이스는 0.5 kg 금속 중량의 압력에 유리 슬라이드에 부착하였다. 이후 이들은 용이하게 저장될 수 있다. 2.5배 렌즈, 광역 c-마운트 어댑터 및 Diagnostics Instruments Insight B/W 라지 칩 디지털 카메라가 장착된 Zeiss 반사광 현미경을 사용하였다. 이러한 장치는 흡수 피트를 판별 및 측정하기에 충분한 해상도로 하나의 이미지로 전체 골 슬라이스를 캡처할 수 있게 한다. 이미지 분석 소프트웨어 패키지는 ADCIS사(ADCIS SA, 프랑스 에루빌-생-클레르 소재)의 Aphelion ActiveX 이미지 분석 도구 키트를 사용하여 개발되었다. 상아질 슬라이스는 어두운 흡수 피트로 덮힌 밝게 빛나는 표면으로서 나타났다. 소프트웨어가 각 슬라이스에 대한 흡수 면적을 계산하였다. 동시-배양에서 화합물의 효과를 측정하기 위하여 연구 종기(예를 들어, 제10일)에 얻은 대조구 뿐만 아니라 약물을 가한 시점(제7일)에 분리한 슬라이스에 대해 얻은 값을 둘다 사용할 필요가 있었다.

### 래빗 파골세포 배양제

제2 모델계는 성숙한 작용성 파골세포를 래빗의 장골로부터 분리하여 상아질 슬라이스 상에서 배양한 래빗 파골세포계였다.

**파골세포 분리.** 전술한 바와 같이 2~10일 된 래빗의 장골로부터 파골세포를 분리하였다(예를 들어, Coxon 등, 2000을 참조하시오). 래빗으로부터 네 수족을 모두 떼내어 얼음으로 냉각시킨 PBS에 두었다. 연조직 및 연골을 분리하여 골을 새로운 PBS로 옮겼다. 골을 해부용 메스를 사용하여 aMEM(FCS 없음)내에서 잘게 잘랐다. 모든 배지 및 단편을 3 x 10 초간 보텍싱한 50 ml 튜브에 옮기고 1 분간 정지시켰다. 상청액을 분리하여, 최종 농도가 10% FCS가 되도록 FCS 및 배지로 50 ml/래빗으로 만들었다.

**파골세포 평판 배양.** 100  $\mu$ L/웰 (배지: 10% FCS 및 페니실린 및 스트렙토마이신을 보충한 aMEM)로 96 웰 평판내 상아질 슬라이스 상에서 세포를 평판 배양하고 4 시간 동안 정지시켜 상아질에 정착될 수 있게 하였다. 이후, 배지 및 이와 함께 비점착 세포를 제거하였다. 이후 새로운 매질을 가하였다. 잔류 군집에는 파골세포가 매우 풍부하였다.

**배양.** 이 시점에서 연구할 테스트 화합물을 가하고 세포를 48 시간 동안 5% CO<sub>2</sub>내 37°C에서 배양하였다. 배양 말기에 타르트레이트-내성 산 포스파타아제(TRAcP) 스테이닝에 대한 스테이닝에 의하여 파골세포를 판별하였다. 대조구내 파골세포의 양호한 수치는 100~200이었다.

결과는 대조구에서 관찰된 파골세포 평균수의 a %로 표현하였다. 흡수 피트 면적은 전술한 바와 같이 반사광 현미경에 의하여 정량하고(예를 들어, van't Hof 및 Ralston, 1997을 참조하시오), 다시 결과를 대조구 값의 a %로 표현하였다.

### 생물학적 데이터

1,4-부탄디올에 대하여 컷과 동시-배양계에서의 이의 파골세포 형성 및 활성 억제능을 테스트하였다.

다수의 알칸 디올의 모노에스테르를 제조하고, 이들 다수에 대하여 마크로파지 J774 생존율 분석에 대한  $IC_{50}$  값을 표 1에 요약하였다. 가장 유력한 화합물인 ABD-0056(4BP) 및 ABD-0085(10F)는 연구되는 임의의 다른 화합물보다 활성이 거의 한 등급 높았다.

| #  | 화합물      |                       | $IC_{50}$ ( $\mu$ M) |             |
|----|----------|-----------------------|----------------------|-------------|
|    |          |                       | MTT                  | Alamar Blue |
| 1  | ABD-0006 | 4A                    | >100                 | -           |
| 2  | ABD-0007 | 4Bu                   | >100                 | -           |
| 3  | ABD-0008 | 4MB                   | >100                 | -           |
| 4  | ABD-0009 | 4B                    | >100                 | -           |
| 5  | ABD-0014 | 4P                    | >100                 | -           |
| 6  | ABD-0017 | 6P                    | >100                 | -           |
| 7  | ABD-0019 | 4C                    | >100                 | -           |
| 8  | ABD-0028 | 4T                    | 20                   | 30          |
| 9  | ABD-0030 | 5T                    | 40                   | -           |
| 10 | ABD-0031 | 6T                    | 40                   | -           |
| 11 | ABD-0032 | 4N                    | >100                 | -           |
| 12 | ABD-0033 | 4H                    | >100                 | -           |
| 13 | ABD-0034 | 4PT                   | >100                 | -           |
| 14 | ABD-0035 | Bul                   | 72                   | -           |
| 15 | ABD-0036 | 4I                    | 52                   | -           |
| 16 | ABD-0037 | 3I                    | 72                   | -           |
| 17 | ABD-0038 | 5I                    | 68                   | -           |
| 18 | ABD-0039 | 6I                    | 72                   | -           |
| 19 | ABD-0040 | BuBPA                 | >100                 | -           |
| 20 | ABD-0041 | 3BPA                  | 75                   | -           |
| 21 | ABD-0042 | 4BPA                  | 45                   | 45          |
| 22 | ABD-0043 | 5BPA                  | >100                 | -           |
| 23 | ABD-0044 | 6BPA                  | 28                   | -           |
| 24 | ABD-0049 | 4BP-Ac                | -                    | 50          |
| 25 | ABD-0050 | 4BP-Ome               | -                    | >100        |
| 26 | ABD-0053 | BuBP                  | >100                 | -           |
| 27 | ABD-0054 | 6BP                   | 35                   | -           |
| 28 | ABD-0055 | 5BP                   | 65                   | -           |
| 29 | ABD-0056 | 4BP                   | 3.5                  | 18          |
| 30 | ABD-0057 | 3BP                   | >100                 | -           |
| 31 | ABD-0059 | 4BPX                  | >100                 | -           |
| 32 | ABD-0069 | 4IB                   | -                    | 90          |
| 33 | ABD-0070 | Me-4BP                | -                    | >100        |
| 34 | ABD-0072 | HO-4BP                | -                    | 45          |
| 35 | ABD-0077 | 5F                    | -                    | 25          |
| 36 | ABD-0085 | 10F                   | -                    | 4           |
| 37 | ABD-0086 | 4BP-Br                | -                    | >100        |
| 38 | ABD-0087 | 4BP-NO <sub>2</sub>   | -                    | 30          |
| 39 | ABD-0088 | 4xNO <sub>2</sub> -BP | -                    | 35          |
| 40 | ABD-0089 | Xyl                   | -                    | 9           |
| 41 | ABD-0090 | PBP                   | -                    | 45          |
| 42 | ABD-0094 | Et-4BP                | -                    | >100        |
| 43 | ABD-0095 | BP-4F                 | -                    | 40          |
| 44 | ABD-0096 | DBP-4F                | -                    | -           |
| 45 | ABD-0097 | 4OMe-BP               | -                    | >100        |
| 46 | ABD-0098 | 2NO <sub>2</sub> -BP  | -                    | 17          |
| 47 | ABD-0099 | 2F-BP                 | -                    | 14          |
| 48 | ABD-0100 | 4F-BP                 | -                    | 14          |
| 49 | ABD-0102 | 4Br-BP                | -                    | 14          |
| 50 | ABD-0106 | 2,3,6-FB              | -                    | >100        |
| 51 | ABD-0107 | 3,4-FB                | -                    | >100        |
| 52 | ABD-0108 | 2,3,4-FB              | -                    | >100        |
| 53 | ABD-0109 | 2,4,5-FB              | -                    | >100        |
| 54 | ABD-0110 | 2,4-FB                | -                    | >100        |
| 55 | ABD-0111 | D2,4-FB               | -                    | >100        |

일부 화합물은 또 컷과 동시-배양계 및 래빗 파골세포를 사용하여 평가하였다.

100  $\mu$ M의 농도에서, 테스트할 비페닐카르복시(BP), 트리틸(T) 및 이부프로페닐(I) 화합물은 모두 도 2에 도시한 바와 같이 컷과 동시-배양계에서 파골세포 형성 및 활성의 유력한 억제자인 것으로 밝혀졌다.

도 3은 100  $\mu$ M에서 마크로파지 J774 세포의 생존이 진정한 파골세포의 생존에 필적할만하다는 것을 보여준다. 마크로파지에 효과적인 모든 화합물은 컷과 동시-배양계에서도 효과적이며, 어떤 화합물도 한 계에서 단독으로 효과적이지 않는 것으로 나타났다. 유일하게 한 화합물, ABD-0057(3BP)만이 두 계간의 반응에서 상당한 차를 보였다.

일부 화합물은 또 MTT 및 Alamar Blue 마크로파지 J774 생존율 분석을 사용하여 일련의 농도에 대하여 평가하였다.

비페닐카르복시 화합물, ABD-0053 (BuBP), ABD-0057 (3BP), ABD-0056 (4BP), ABD-0055 (5BP) 및 ABD-0054 (6BP)는 도 4에 도시되어 있다.

화합물 ABD-0056 (4BP)는 가장 활성인 BP 화합물인데,  $IC_{50}$ 이 3.5  $\mu$ M이다. 이것은 임의의 다른 BP 유도체 또는 실제로 발견되는 임의의 다른 유도체(ABD-0085(10F) 제외)보다 낮다. 부탄올 화합물 ABD-0053(BuBP) (말단 히드록실기가 없음)은 활성인 매우 낮아 비페닐카르복시(BP)기 자체는 독성이 없음을 나타냈다. 비페닐카르복실산은 비활성이었다.

MTT 마크로파지 J774 생존율 분석을 사용한 이부프로페닐(I) 화합물, ABD-0035(BuI), ABD-0037(3I), ABD-0036(4I), ABD-0038 (5I) 및 ABD-0039 (6I)에 대한 결과는 도 5에 도시되어 있다.

또, 부탄디올 유도체, 화합물 ABD-0036 (4I)이 가장 활성이나, 현저한 차는 덜한다. 그러나, 이부프로펜 자체는 마크로파지의 증식 및 생존에 중요한 영향을 미칠 수 있음에 주의하여야 한다.

MTT 마크로파지 J774 생존율 분석을 사용하여 여러가지 트리틸 화합물, ABD-0028 (4T), ABD-0030 (5T) 및 ABD-0031 (6T)에 대해 얻은 결과는 도 6에 도시되어 있다.

트리틸 화합물은 모두 고도로 마크로파지 작용을 억제하는 것으로 밝혀져, 트리페닐아세틸기의 독성이 높음을 시사하였다. 부탄디올 유도체, 화합물 ABD-0028 (4T)는 화합물 ABD-0030(5T) 및 화합물 ABD-0031(6T)보다 더 유력하다.

MTT 마크로파지 J774 생존율 분석을 사용하여 여러가지 비페닐아세틸 (BPA) 화합물, ABD-0040(BuBPA), ABD-0041(3BPA), ABD-0042(4BPA), ABD-0043(5BPA) 및 ABD-0044(6BPA)에 대해 얻은 결과는 도 7에 도시되어 있다.

또, 부탄디올 유도체, 화합물 ABD-0042(4BPA)는 헥산디올 유도체, 화합물 ABD-0044(6BPA)와 같이 매우 활성이다. BPA(4-비페닐 아세트산; Felbinac으로도 공지됨)는 이부프로펜처럼 COX 억제제인데, 효과의 일부는 프로스타글란딘 합성의 억제에 기인할 수 있다.

MTT 마크로파지 J774 생존율 분석을 사용하여 여러가지 부탄디올 유도체, ABD-0042(4BPA), ABD-0028(4T), ABD-0056(4BP), ABD-0036(4I)에 대하여 얻은 결과도 도 8에 도시되어 있다.

Alamar Blue 마크로파지 J774 생존율 분석을 사용하여 여러가지 부탄디올 유도체, ABD-0042(4BPA), ABD-0028(4T), ABD-0056(4BP), ABD-0036(4I)에 대하여 얻은 결과도 도 9에 도시되어 있다.

Alamar Blue 마크로파지 J774 생존율 분석을 사용하여 여러가지 치환된 비페닐(BP) 화합물, ABD-0098("2NO<sub>2</sub>"), ABD-0100("4F"), ABD-0099("2F"), ABD-0089("Xyl") 및 ABD-0102("4Br")에 대해 얻은 결과는 도 10에 도시되어 있다.

Alamar Blue 마크로파지 J774 생존율 분석을 사용하여 여러가지 치환된 비페닐(BP) 화합물, ABD-0072("OH"), ABD-0089("디메틸"), ABD-0070("메틸"), ABD-0094("에틸") 및 ABD-0097("메톡시")에 대하여 얻은 결과는 표 11에 도시되어 있다.

Alamar Blue 마크로파지 J774 생존율 분석을 사용하여 두 플루오로-치환된 페닐 화합물, ABD-0085("10F") 및 ABD-0077 ("5F")에 대해 얻은 결과는 도 12에 도시되어 있다.

췌장과 동시-배양계 및 래빗 파골세포 배양계를 사용하여, 여러가지 부탄디올 유도체(ABD-0053(BuBP), ABD-0057(3BP), ABD-0056(4BP), ABD-0055(5BP), ABD-0054(6BP))를 더 평가하고, 흡수 피트 면적 및 파골세포 수를 화합물 농도의 함수로 기록하였다.

래빗 파골세포 배양계에서 파골세포 수에 대한 결과는 도 13에 도시되어 있다.

래빗 파골세포 배양계에서 흡수 피트 면적에 대한 결과는 도 14에 도시되어 있다.

동시-배양 절차의 제2일 단계에서 테스트 화합물을 가함으로써 파골세포 전구체에 화합물이 미치는 효과를 조사할 수 있었다. 테스트 화합물을 가하여 2일간 세포 배양액과 접촉하게 두었다. 이후 테스트 화합물 모두를 제거하고자 할 경우 100% 매질 교환을 하였다. 이것은 세포층을 만지거나 교란시키지 않도록 매우 조심스럽게 행해져야 한다. 임의의 화합물이 남아 있을 경우 파골세포 전구체 뿐만 아니라 파골세포도 잠재적으로 죽임으로써 결과를 복잡하게 하므로 특히 전구체에 미치는 독성의 지시가 정확하지 않을 것이다.

테스트 화합물을 제2일에 가하고 제4일에 제거하고 제10일(파골세포 전구체)까지 계속 항온처리할 경우, 췌장과 동시-배양계에서 파골세포에 대한 결과는 도 15에 도시되어 있다.

테스트 화합물을 제2일에 가하고 제4일에 제거하고 제10일(파골세포 전구체)까지 계속 항온처리할 경우, 췌장과 동시-배양계에서 흡수 피트 면적에 대한 결과는 도 16에 도시되어 있다.

도 15는 성숙한 파골세포에 대한 것보다 파골세포 전구체 형성에 대한 효과가 훨씬 더 크다. 이것은, 과량의 골 제거를 포함하는 질환의 유력한 치료로서, ABD-0056(4BP)가 파골세포의 형성을 강하게 억제할 수 있어 발달되는 파골세포에 대한 독성이 매우 높음을 시사한다. 동일한 패턴이 도 16에 도시된 바와 같이 파골세포-유도 흡수 수준에 대한 연구에 의하여 증명된다. 테스트되는 모든 농도에서, 실질적으로 흡수가 관찰되지 않는다.

테스트 화합물을 제7일에 가하고 제10일(성숙한 파골세포)까지 계속 항온처리할 경우, 젓과 동시-배양계에서 파골세포에 대한 결과는 도 17에 도시되어 있다.

테스트 화합물을 제7일에 가하고 제10일(성숙한 파골세포)까지 계속 항온처리할 경우, 젓과 동시-배양계에서 흡수 피트 면적에 대한 결과는 도 18에 도시되어 있다.

화합물 ABD-0056(4BP) 및 ABD-0054(6BP)는 실질적으로 래빗의 파골세포 수 및 흡수 활성을 감소시켰다. 또, ABD-0056(4BP)는 10  $\mu$ M로 내려간 농도에서 상당한 효과를 보였다. 화합물 ABD-0056(4BP) 및 ABD-0054(6BP)는 또 젓과 동시-배양계에서 파골세포 형성을 현저히 억제하였다.

흡수 피트 면적에 대한 효과는 래빗 파골세포계에서보다 젓과 동시-배양계 더 명백하였다. 래빗계에서, 성숙한 흡수 파골세포는 처음부터 존재하여, 화합물이 세포에 영향을 주기 시작할 때까지 몇시간 동안 골을 흡수할 수 있다. 그러나, 동시-배양계는 비흡수 전구체로부터 파골세포가 실제적으로 형성되는 것에 의존한다.

테스트 화합물(ABD-0056)(4BP)를 제7일에 가하고 제10일(성숙한 파골세포)까지 계속 항온처리할 경우, 젓과 동시-배양계에서 흡수 피트 면적 및 파골세포 수에 대한 결과는 도 19에 도시되어 있다.

결과는 비페닐카르복실산(화합물 ABD-0056(4BP))의 1,4-부탄디올이 파골세포의 생존, 형성 및 활성의 유력한 억제제이고 이러한 부류(ABD-0085(1OF) 제외)의 임의의 화합물보다 10배 더 효과적임을 보여준다.

J774 생존에 대한 비교 연구(예를 들어, 참고 문헌 Luckman 등, 1998을 참조하시오)에서, 비스포스포네이트 알렌드로네이트 및 파미드로네이트는 각각 10배 및 8배 더 높은 IC50 값을 가졌다.

임의의 특정 이론에 구속되려는 의도는 아니나, 비페닐카르복실산은 화합물이 세포막을 통과하는데 필요한 친지성을 가진다.

추가 1,4-부탄디올의 에스테르를 제조하고, 구체적으로 나프트-1-일아세틸(화합물 ABD-0032(4N)), 호모베라트릴(화합물 ABD-0033(4H)), 2-비페닐카르복시(화합물 ABD-0059(4BPX)) 및 4-페닐톨루일(화합물 ABD-0034(4PT)) 유도체를 테스트하였다. 이들 화합물은 100  $\mu$ M 농도에서 거의 활성을 보이지 않았다.

임의의 특정 이론에 구속되려는 의도는 아니나, 화합물의 활성은 분자의 전체 형태와 관계가 있는 것으로 생각된다. I, BP 및 BPA 유도체는 넓게는 선형으로서 인식될 수 있는 반면 BPX 및 N 유도체는 선형 평면에서 밖으로 구부러진다. H 및 PT 유도체가 비활성이라는 것은 분자 표적이 오직 특정 크기의 화합물 만을 가질 것이라는 것과 호모베라트레이트 화합물은 너무 길거나 가요성이 지나친다는 것을 시사한다.

한 바람직한 부류의 화합물은 일반적으로 단단한 원통형이고, 비페닐 구조를 기초로 하고 있을 것으로 생각된다. 이러한 화합물의 하위 부류는 비페닐기 상에 추가의 4'-치환기를 갖는 것들이다. 이러한 화합물의 또다른 하위 부류는 비페닐기 상에 추가의 2'- 및 4'-치환기를 갖는 것들이다. 이러한 화합물의 하위 부류는 비페닐기 상에 추가의 2-, 2'- 및 4'-치환기를 갖는 것들이다.

이상 본 발명의 원리, 바람직한 구체예 및 조작 방법을 기재하였다. 그러나, 본 발명은 논의된 특정 구체예에 한정되는 것으로 간주되어서는 안 된다. 대신, 상기한 구체예는 제한적이라기 보다는 예시적인 것으로서 간주되어야 하고, 첨부된 청구의 범위에 의하여 정의되는 본 발명 사상에서 이탈하지 않는 한 업계 숙련자는 구체예를 변형시킬 수 있음을 이해하여야 한다.

## 참고 문헌

Armour K.J., et al., 2001, "Inhibition of bone resorption in vitro and prevention of ovariectomy-induced bone loss in vivo by flurbiprofen nitroxybutylester (HCT1026)", "Arthritis Rheum.", Vol. 44, No. 9, pp. 2185-2192.

- Blum, H., et al., 1978, "Diphosphonoalkane Carboxylic Acids, Process of Preparation and Methods of Use," U.S. Patent No. 4,077,997.
- Coxon, F.P., Helfrich, M.H., Van't Hof, R., Sebt, S., Ralston, S.H., Hamilton, A., and Rogers, M.J., 2000, "Protein geranylgeranylation is required for osteoclast formation, function, and survival: inhibition by bisphosphonates and GGTI-298," J. Bone Miner. Res., Vol. 15, pp. 1467-1476.
- Degenhardt and Burdsall, 1986, "Synthesis of Ethenylidenebis(phosphonic acid) and its Tetraalkyl Esters," J. Org. Chem., Vol. 51, pp. 3488-3490.
- Eberhard and Westheimer, 1965, "Hydrolysis of Phostonates," J. Amer. Chem. Soc., Vol. 87, pp. 252-260.
- Herczegh et al, 2002, "Osteoadsorbptive Bisphosphonate Derivatives of Fluoroquinolone Antibacterials," J. Med. Chem., Vol. 45, pp. 2338-2341.
- Hughes, D.E., Boyce, B.F., 1997, "Apoptosis in bone physiology and disease," Molecular Pathology, Vol. 50, pp. 132-137.
- Kong, Y.Y., Yoshida, H., Sarosi, I., Tan, H.L., Timms, E., Capparelli, C., et al, 1999, "OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis," Nature, Vol. 397, pp. 315-323.
- Luckman, S.P., Coxon, F.P., Ebetino, F.H., Russell, R.G., and Rogers, M.J., 1998, "Heterocycle-containing bisphosphonates cause apoptosis and inhibit bone resorption by preventing protein prenylation: evidence from structure- activity relationships in J774 macrophages," J. Bone Miner. Res., Vol. 13, pp. 1668-1678.
- Luckman, S.P.; Coxon, F.P.; Ebetino, F.H.; Russell, R.G.; Rogers, M.J., 1998, "Heterocycle-containing bisphosphonates cause apoptosis and inhibit bone resorption by preventing protein prenylation: evidence from structure-activity relationships in J774 macrophages," J. Bone Miner. Res., Vol. 13, pp. 1668-1678, 1998.
- MacPherson, H; Noble, B.S.; Ralston, S.H., 1999, "Expression and functional role of nitric oxide synthase isoforms in human osteoblast-like cells," Bone, Vol. 24, pp. 179-185.

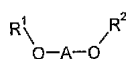
- Miyaura, N. and Suzuki, A., 1995, "Palladium-catalysed cross-coupling reactions of organoboron compounds," Chem. Rev., Vol. 95, No. 7, pp. 2457-2483.
- Mundy, G.R., 1996, Bone Remodelling and its disorders (2nd edition), London: Martin Dunitz.
- Nociari, M.N., et al., 1998, "A Novel one-step, highly sensitive fluorimetric assay to evaluate cell-mediated cytotoxicity," Journal of Immunological Methods, Vol. 213, pp. 157-167.
- Raisz, L.G., 1988, "Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis," N. Engl. J. Med., Vol. 318, pp. 818-828.
- Ralston, S.H., 1997, "Science, Medicine and the Future: Osteoporosis," Br. Med. J., Vol. 315, pp. 469-472.
- Rodan, G.A., Harada, S., 1997, "The missing bone," Cell, Vol. 89, pp. 677-680.
- Takahashi, N.; Akatsu, T.; Udagawa, N.; Sasaki, T.; Yamaguchi, A.; Moseley, J.M.; Martin, T.J.; Suda, T., 1988, "Osteoblastic cells are involved in osteoclast formation," Endocrinology, Vol. 123, pp. 2600-2602, 1988.
- van't Hof, R.J., and Ralston, S.H., 1997, "Cytokine-induced nitric oxide inhibits bone resorption by inducing apoptosis of osteoclast progenitors and suppressing osteoclast activity," J. Bone Miner. Res., Vol. 12, pp. 1797-804.
- Yasuda, H., Shima, N., Nakagawa, N., Mochizuki, S.I., Yano, K., Fujise, N., et al, 1998, "Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro," Endocrinology, Vol. 139, pp. 1329-1337.

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1.

과골세포에 의해 매개되는 이상 및/또는 골(骨) 흡수를 특징으로 하는 이상의 치료용 약제를 제조하기 위한, 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 아미드, 에스테르, 에테르, 화학적으로 보호된 형태 또는 프로드럭의 용도:

#### 화학식 1



[상기 화학식에서, A는 C<sub>2-10</sub> 알킬렌기이고; R<sup>1</sup>은 독립적으로 제1 히드록시 보호기이며; R<sup>2</sup>는 독립적으로 -H 또는 제2 히드록시 보호기이다.]

### 청구항 2.

제1항에 있어서, R<sup>2</sup>는 -H가 아닌 것인 용도.

### 청구항 3.

제1항에 있어서, R<sup>2</sup>는 -H가 아니고, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 동일한 것인 용도.

### 청구항 4.

제1항에 있어서, R<sup>2</sup>는 -H가 아니고, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 상이한 것인 용도.

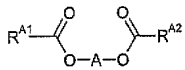
### 청구항 5.

제1항에 있어서, R<sup>2</sup>는 -H인 것인 용도.

### 청구항 6.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>2</sup>는 -H가 아니고 상기 제1 및 제2 히드록시 보호기 각각은 동일하거나 상이할 수 있는 아실기이며, 화합물은 하기 화학식 4를 갖는 것인 용도:

#### 화학식 4



[상기 화학식에서,

R<sup>A1</sup>은 독립적으로 C<sub>1-7</sub> 알킬기, C<sub>3-20</sub> 복소환기 또는 C<sub>5-20</sub> 아릴기이고, 임의로 치환되며;

R<sup>A2</sup>는 독립적으로 C<sub>1-7</sub> 알킬기, C<sub>3-20</sub> 복소환기 또는 C<sub>5-20</sub> 아릴기이고, 임의로 치환된다.]

### 청구항 7.

제6항에 있어서, R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup>는 동일한 것인 용도.

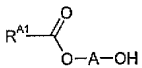
### 청구항 8.

제6항에 있어서, R<sup>A1</sup> 및 R<sup>A2</sup>는 상이한 것인 용도.

### 청구항 9.

제5항에 있어서, R<sup>2</sup>는 -H이고, 히드록시 보호기는 아실기이며, 화합물은 하기 화학식 5를 갖는 것인 용도:

#### 화학식 5



[상기 화학식에서,

R<sup>A1</sup>은 독립적으로 C<sub>1-7</sub> 알킬기, C<sub>3-20</sub> 복소환기 또는 C<sub>5-20</sub> 아릴기이고, 임의로 치환된다.]

### 청구항 10.

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, A는 치환되지 않은 C<sub>2-10</sub> 알킬렌기인 것인 용도.

### 청구항 11.

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, A는 C<sub>3-8</sub> 알킬렌기인 것인 용도.

**청구항 12.**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, A는  $C_{4-6}$  알킬렌기인 것인 용도.

**청구항 13.**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, A는  $C_4$  알킬렌기인 것인 용도.

**청구항 14.**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, A는  $C_5$  알킬렌기인 것인 용도.

**청구항 15.**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, A는  $C_6$  알킬렌기인 것인 용도.

**청구항 16.**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, A는 지방족기인 것인 용도.

**청구항 17.**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, A는 직쇄형 기인 것인 용도.

**청구항 18.**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, A는 완전 포화 지방족기인 것인 용도.

**청구항 19.**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 알칸 디올의 히드록시기는 1차 또는 2차인 것인 용도.

**청구항 20.**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 알칸 디올의 히드록시기는 1차 또는 2차인 것인 용도.

**청구항 21.**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 알칸 디올의 히드록시기 중 1 이상은 1차 히드록시기인 것인 용도.

**청구항 22.**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 알칸 디올의 히드록시기 각각은 1차 히드록시기인 것인 용도.

### 청구항 23.

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 알칸 디올의 히드록시기는 같은 자리가 아닌 것인 용도.

### 청구항 24.

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 알칸 디올의 히드록시기는 같은 자리도 아니고 이웃 자리도 아닌 것인 용도.

### 청구항 25.

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, A는 화학식  $-(CH_2)_n-$ (여기서, n은 2~10의 정수임)의 기인 것인 용도.

### 청구항 26.

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, A는 화학식  $-(CH_2)_n-$ (여기서, n은 3~8의 정수임)의 기인 것인 용도.

### 청구항 27.

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, A는 화학식  $-(CH_2)_n-$ (여기서, n은 4~6의 정수임)의 기인 것인 용도.

### 청구항 28.

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, A는 화학식  $-(CH_2)_4-$ 의 기인 것인 용도.

### 청구항 29.

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, A는 화학식  $-(CH_2)_5-$ 의 기인 것인 용도.

### 청구항 30.

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, A는 화학식  $-(CH_2)_6-$ 의 기인 것인 용도.

### 청구항 31.

제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로  $C_{3-20}$  복소환기 또는  $C_{5-20}$  아릴기이고, 임의로 치환되는 것인 용도.

### 청구항 32.

제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 임의 치환된  $C_{5-20}$  아릴기인 것인 용도.

### 청구항 33.

제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 임의 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜, 푸라닐, 티오푸라닐, 인돌릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 나프틸, 퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티오푸라닐, 플루오레닐, 아크리디닐 또는 카르바졸릴인 것인 용도.

**청구항 34.**

제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 임의 치환된  $C_{5-6}$  아릴기인 것인 용도.

**청구항 35.**

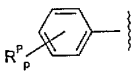
제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 임의 치환된 페닐, 피리딜, 푸라닐, 티오푸라닐, 인돌릴, 피롤릴 또는 이미다졸린 것인 용도.

**청구항 36.**

제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 임의 치환된 페닐기인 것인 용도.

**청구항 37.**

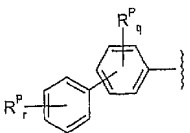
제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기 화학식으로 표시되는 임의 치환된 페닐기인 것인 용도:



[상기 화학식에서, 각  $R^p$ 는 독립적으로 페닐 치환기이고,  $p$ 는 0~5의 정수이다.]

**청구항 38.**

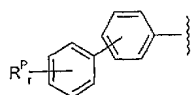
제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기 화학식으로 표시되는 임의 치환된 비페닐기인 것인 용도:



[상기 화학식에서, 각  $R^p$ 는 독립적으로 페닐 치환기이고,  $q$ 는 0~4의 정수이며,  $r$ 은 0~5의 정수이다.]

**청구항 39.**

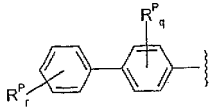
제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기 화학식으로 표시되는 임의 치환된 비페닐기인 것인 용도:



[상기 화학식에서, 각  $R^p$ 는 독립적으로 페닐 치환기이고,  $r$ 은 0~5의 정수이다.]

**청구항 40.**

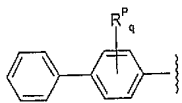
제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기 화학식으로 표시되는 임의 치환된 비페닐-4-일기인 것인 용도:



[상기 화학식에서, 각  $R^P$ 는 독립적으로 페닐 치환기이고,  $q$ 는 0~4의 정수이며,  $r$ 은 0~5의 정수이다.]

#### 청구항 41.

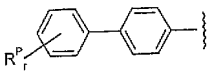
제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기 화학식으로 표시되는 임의 치환된 비페닐-4-일기인 것인 용도:



[상기 화학식에서, 각  $R^P$ 는 독립적으로 페닐 치환기이고,  $q$ 는 0~4의 정수이다.]

#### 청구항 42.

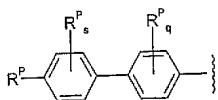
제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기 화학식으로 표시되는 임의 치환된 비페닐-4-일기인 것인 용도:



[상기 화학식에서, 각  $R^P$ 는 독립적으로 페닐 치환기이고,  $r$ 은 0~5의 정수이다.]

#### 청구항 43.

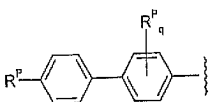
제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기 화학식으로 표시되는 치환된 비페닐-4-일기인 것인 용도:



[상기 화학식에서, 각  $R^P$ 는 독립적으로 페닐 치환기이고,  $q$ 는 0~4의 정수이며,  $s$ 는 0~4의 정수이다.]

#### 청구항 44.

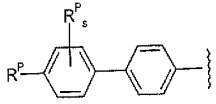
제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기 화학식으로 표시되는 치환된 비페닐-4-일기인 것인 용도:



[상기 화학식에서, 각  $R^P$ 는 독립적으로 페닐 치환기이고,  $q$ 는 0~4의 정수이다.]

#### 청구항 45.

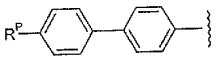
제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기 화학식으로 표시되는 치환된 비페닐-4-일기인 것인 용도:



[상기 화학식에서, 각  $R^P$ 는 독립적으로 페닐 치환기이고,  $s$ 는 0~4의 정수이다.]

#### 청구항 46.

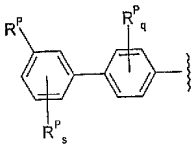
제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기 화학식으로 표시되는 치환된 비페닐-4-일기인 것인 용도:



[상기 화학식에서,  $R^P$ 는 독립적으로 페닐 치환기이다.]

#### 청구항 47.

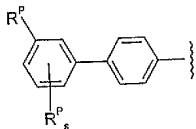
제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기 화학식으로 표시되는 치환된 비페닐-4-일기인 것인 용도:



[상기 화학식에서, 각  $R^P$ 는 독립적으로 페닐 치환기이고,  $q$ 는 0~4의 정수이며,  $s$ 는 0~4의 정수이다.]

#### 청구항 48.

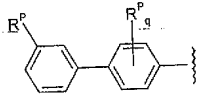
제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기 화학식으로 표시되는 치환된 비페닐-4-일기인 것인 용도:



[상기 화학식에서, 각  $R^P$ 는 독립적으로 페닐 치환기이고,  $s$ 는 0~4의 정수이다.]

#### 청구항 49.

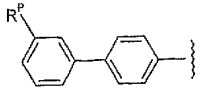
제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기 화학식으로 표시되는 치환된 비페닐-4-일기인 것인 용도:



[상기 화학식에서, 각  $R^P$ 는 독립적으로 페닐 치환기이고,  $q$ 는 0~4의 정수이다.]

### 청구항 50.

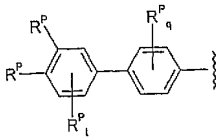
제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기 화학식으로 표시되는 치환된 비페닐-4-일기인 것인 용도:



[상기 화학식에서,  $R^P$ 는 독립적으로 페닐 치환기이다.]

### 청구항 51.

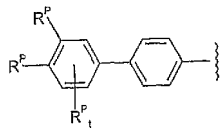
제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기 화학식으로 표시되는 치환된 비페닐-4-일기인 것인 용도:



[상기 화학식에서, 각  $R^P$ 는 독립적으로 페닐 치환기이고,  $q$ 는 0~4의 정수이며,  $t$ 는 0~3의 정수이다.]

### 청구항 52.

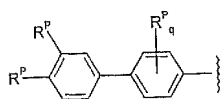
제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기 화학식으로 표시되는 치환된 비페닐-4-일기인 것인 용도:



[상기 화학식에서, 각  $R^P$ 는 독립적으로 페닐 치환기이고,  $t$ 는 0~3의 정수이다.]

### 청구항 53.

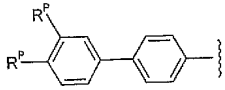
제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기 화학식으로 표시되는 치환된 비페닐-4-일기인 것인 용도:



[상기 화학식에서, 각  $R^P$ 는 독립적으로 페닐 치환기이고,  $q$ 는 0~4의 정수이다.]

#### 청구항 54.

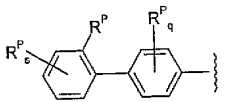
제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기 화학식으로 표시되는 치환된 비페닐-4-일기인 것인 용도:



[상기 화학식에서, 각  $R^P$ 는 독립적으로 페닐 치환기이다.]

#### 청구항 55.

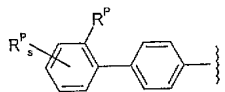
제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기 화학식으로 표시되는 치환된 비페닐-4-일기인 것인 용도:



[상기 화학식에서, 각  $R^P$ 는 독립적으로 페닐 치환기이고,  $q$ 는 0~4의 정수이며,  $s$ 는 0~4의 정수이다.]

#### 청구항 56.

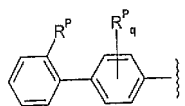
제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기 화학식으로 표시되는 치환된 비페닐-4-일기인 것인 용도:



[상기 화학식에서, 각  $R^P$ 는 독립적으로 페닐 치환기이고,  $s$ 는 0~4의 정수이다.]

#### 청구항 57.

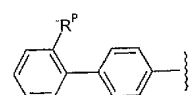
제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기 화학식으로 표시되는 치환된 비페닐-4-일기인 것인 용도:



[상기 화학식에서, 각  $R^P$ 는 독립적으로 페닐 치환기이고,  $q$ 는 0~4의 정수이다.]

#### 청구항 58.

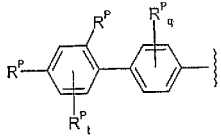
제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기 화학식으로 표시되는 치환된 비페닐-4-일기인 것인 용도:



[상기 화학식에서,  $R^P$ 는 독립적으로 페닐 치환기이다.]

### 청구항 59.

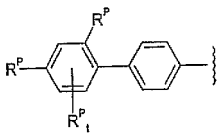
제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기 화학식으로 표시되는 치환된 비페닐-4-일기인 것인 용도:



[상기 화학식에서, 각  $R^P$ 는 독립적으로 페닐 치환기이고,  $q$ 는 0~4의 정수이며,  $t$ 는 0~3의 정수이다.]

### 청구항 60.

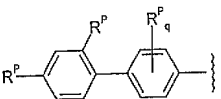
제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기 화학식으로 표시되는 치환된 비페닐-4-일기인 것인 용도:



[상기 화학식에서, 각  $R^P$ 는 독립적으로 페닐 치환기이고,  $t$ 는 0~3의 정수이다.]

### 청구항 61.

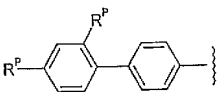
제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기 화학식으로 표시되는 치환된 비페닐-4-일기인 것인 용도:



[상기 화학식에서, 각  $R^P$ 는 독립적으로 페닐 치환기이고,  $q$ 는 0~4의 정수이다.]

### 청구항 62.

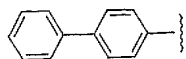
제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기 화학식으로 표시되는 치환된 비페닐-4-일기인 것인 용도:



[상기 화학식에서, 각  $R^P$ 는 독립적으로 페닐 치환기이다.]

### 청구항 63.

제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>A1</sup>은 독립적으로 하기 화학식으로 표시되는, 치환되지 않은 비페닐-4-일기인 것인 용도:



#### 청구항 64.

제37항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 페닐 치환기 R<sup>P</sup>는 독립적으로 C<sub>1-7</sub> 알킬기(임의로 치환됨); C<sub>3-20</sub> 복소환기(임의로 치환됨); C<sub>5-20</sub> 아릴기(임의로 치환됨); 할로; 히드록시; 에테르; 아실; 카르복시; 에스테르; 아실옥시; 아미도; 아실아미도; 아미노; 니트로; 시아노 및 설포네이트로부터 선택되는 것인 용도.

#### 청구항 65.

제37항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 페닐 치환기 R<sup>P</sup>는 독립적으로 하기로부터 선택되는 것인 용도:

-Me, -Et, -iPr, -nPr, -tBu;

-Ph;

-F, -Cl, -Br, -I;

-OH;

-OMe, -OEt, -O(iPr), -O(nPr), -O(tBu), -OPh, -OBn;

-C(=O)OH;

-C(=O)OMe, -C(=O)OEt, -C(=O)O(tBu), -C(=O)OPh;

-OC(C=O)Me, -OC(C=O)Et, -OC(C=O)(tBu), -OC(C=O)Ph;

-OC(C=O)OMe, -OC(C=O)OEt, -OC(C=O)O(tBu), -OC(C=O)OPh;

-C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHMe, -C(=O)NMe<sub>2</sub>, -C(=O)NHPh;

-NHC(=O)Me, -NHC(=O)Et, -NHC(=O)Ph;

-NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NMe<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>Et, -NEt<sub>2</sub>;

-NO<sub>2</sub>;

-CN; 및

-S(=O)<sub>2</sub>OMe, -S(=O)<sub>2</sub>OEt, -S(=O)<sub>2</sub>OPh.

#### 청구항 66.

제37항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 페닐 치환기 R<sup>P</sup>는 독립적으로 -Me, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OMe, -NH<sub>2</sub>, -NMe<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub> 및 -CN으로부터 선택되는 것인 용도.

#### 청구항 67.

제37항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 페닐 치환기  $R^P$ 는 독립적으로 -Me, -F, -Cl, -OH, -OMe, -NH<sub>2</sub>, -NMe<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub> 및 -CN으로부터 선택되는 것인 용도.

#### 청구항 68.

제37항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 페닐 치환기  $R^P$ 는 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub> 및 -OH로부터 선택되는 것인 용도.

#### 청구항 69.

제37항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 페닐 치환기  $R^P$ 는 독립적으로 -F, -Cl, -Br 및 -I, -NO<sub>2</sub>로부터 선택되는 것인 용도.

#### 청구항 70.

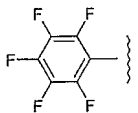
제37항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 페닐 치환기  $R^P$ 는 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -I로부터 선택되는 것인 용도.

#### 청구항 71.

제37항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 페닐 치환기  $R^P$ 는 독립적으로 -F 및 -Br로부터 선택되는 것인 용도.

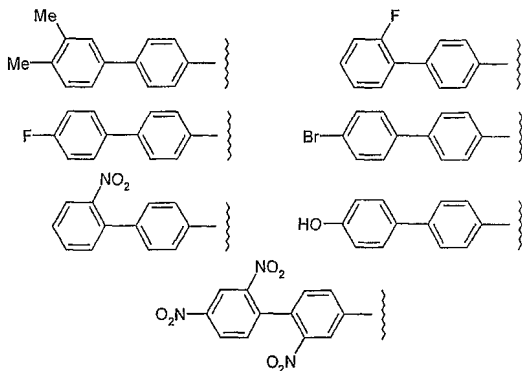
#### 청구항 72.

제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기 화학식으로 표시되는 것인 용도:



#### 청구항 73.

제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기로부터 선택되는 것인 용도:



#### 청구항 74.

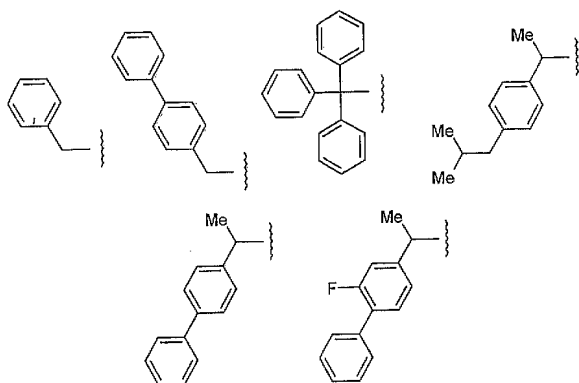
제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 임의 치환된  $C_{5-20}$ 아릴- $C_{1-7}$ 알킬기인 것인 용도.

#### 청구항 75.

제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 임의 치환된  $C_{5-6}$ 아릴- $C_{1-3}$ 알킬기인 것인 용도.

#### 청구항 76.

제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기로부터 선택되는 것인 용도:

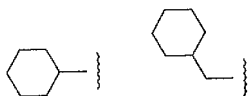


#### 청구항 77.

제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 임의 치환된  $C_{3-7}$ 시클로알킬기 또는 임의 치환된  $C_{3-7}$ 시클로알킬- $C_{1-7}$ 알킬인 것인 용도.

#### 청구항 78.

제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A1}$ 은 독립적으로 하기로부터 선택되는 것인 용도:



#### 청구항 79.

제6항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A2}$ 는 골 표적 부분이거나 또는 이를 포함하는 것인 용도.

#### 청구항 80.

제6항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A2}$ 는 독립적으로 포스포산기이거나 또는 이를 포함하는 것인 용도.

#### 청구항 81.

제6항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A2}$ 는 독립적으로 포스포산 및 이의 염 및 에스테르로부터 선택된 포스포산기이거나 또는 이를 포함하는 것인 용도.

**청구항 82.**

제6항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A2}$ 는 독립적으로 비스포스포네이트 화합물로부터 유도된 치환된  $C_{1-7}$ 알킬기이거나 또는 이를 포함하는 것인 용도.

**청구항 83.**

제6항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A2}$ 는 독립적으로 포스포산 및 이의 염 및 에스테르로부터 독립적으로 선택된 1 이상의 기로 치환된  $C_{1-7}$ 알킬기이거나 또는 이를 포함하는 것인 용도.

**청구항 84.**

제6항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A2}$ 는 독립적으로 비스포스포산기 또는 이의 염 또는 에스테르를 포함하는  $C_{1-7}$ 알킬기이거나 또는 이를 포함하는 것인 용도.

**청구항 85.**

제6항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A2}$ 는  $Ca^{2+}$  결합기를 포함하는 것인 용도.

**청구항 86.**

제6항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{A2}$ 는 테트라시클린으로부터 유도된  $Ca^{2+}$  결합기를 포함하는 것인 용도.

**청구항 87.**

파골세포에 의하여 매개되는 이상의 치료용 약제를 제조하기 위한, 하기 화학식 50의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 아미드, 에스테르, 에테르, 화학적으로 보호된 형태 또는 프로드럭의 용도:

**화학식 50**

[상기 화학식에서,

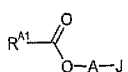
A는  $C_{2-10}$  알킬렌기이고;

$R^1$ 은 독립적으로 제1 히드록시 보호기이며;

J는 독립적으로 수소; 할로젠; 니트로옥시( $-ONO_2$ ); 에테르기; 포스포산기이거나 또는 이를 포함하는 기; 및  $Ca^{2+}$  결합기이거나 이를 포함하는 기로부터 선택된다.]

**청구항 88.**

제87항에 있어서, 상기 제1 히드록시 보호기가 아실기이고, 화합물이 하기 화학식 51을 갖는 것인 용도:

**화학식 51**

[상기 화학식에서, R<sup>A1</sup>은 독립적으로 C<sub>1-7</sub> 알킬기, C<sub>3-20</sub> 복소환기 또는 C<sub>5-20</sub> 아릴기이고, 임의로 치환된다.]

#### 청구항 89.

제87항 또는 제88항에 있어서, J는 수소, 할로젠, 니트로옥시(-ONO<sub>2</sub>) 및 C<sub>1-7</sub>알콕시로부터 선택되는 것인 용도.

#### 청구항 90.

제87항 또는 제88항에 있어서, J는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -ONO<sub>2</sub>, -OMe 및 -OEt로부터 선택되는 것인 용도.

#### 청구항 91.

제87항 또는 제88항에 있어서, J는 -H인 것인 용도.

#### 청구항 92.

제87항 또는 제88항에 있어서, J는 -F, -Cl, -Br 및 -I로부터 선택되는 것인 용도.

#### 청구항 93.

제87항 또는 제88항에 있어서, J는 -ONO<sub>2</sub>인 것인 용도.

#### 청구항 94.

제87항 또는 제88항에 있어서, J는 C<sub>1-7</sub> 알콕시인 것인 용도.

#### 청구항 95.

제87항 또는 제88항에 있어서, J는 -OMe 및 -OEt로부터 선택되는 것인 용도.

#### 청구항 96.

제78항 또는 제79항에 있어서, J는 포스폰산기이거나 또는 이를 포함하는 기로부터 선택되는 것인 용도.

#### 청구항 97.

제78항 또는 제79항에 있어서, J는 Ca<sup>2+</sup> 결합기이거나 또는 이를 포함하는 기로부터 선택되는 것인 용도.

#### 청구항 98.

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0006(4A)인 것인 용도.

#### 청구항 99.

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0007(4BU)인 것인 용도.

**청구항 100.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0019(4C)인 것인 용도.

**청구항 101.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0009(4B)인 것인 용도.

**청구항 102.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0014(4P)인 것인 용도.

**청구항 103.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0017(6P)인 것인 용도.

**청구항 104.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0085(10F)인 것인 용도.

**청구항 105.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0111(D2, 4FB)인 것인 용도.

**청구항 106.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0096(DBP-4F)인 것인 용도.

**청구항 107.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0049(4BP-아세테이트)인 것인 용도.

**청구항 108.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0008(4MB)인 것인 용도.

**청구항 109.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0069(4IB)인 것인 용도.

**청구항 110.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0077(4FB)인 것인 용도.

**청구항 111.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0106(2,3,6-FB)인 것인 용도.

**청구항 112.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0107(3,4-FB)인 것인 용도.

**청구항 113.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0108(2,3,4-FB)인 것인 용도.

**청구항 114.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0109(2,4,5-FB)인 것인 용도.

**청구항 115.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0110(2,4-FB)인 것인 용도.

**청구항 116.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0037(3I)인 것인 용도.

**청구항 117.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0036(4I)인 것인 용도.

**청구항 118.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0038(5I)인 것인 용도.

**청구항 119.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0039(6I)인 것인 용도.

**청구항 120.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0034(4PT)인 것인 용도.

**청구항 121.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0059(4BPX)인 것인 용도.

**청구항 122.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0057(3BP)인 것인 용도.

**청구항 123.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0056(4BP)인 것인 용도.

**청구항 124.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0055(5BP)인 것인 용도.

**청구항 125.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0054(6BP)인 것인 용도.

**청구항 126.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0095(BP-4F)인 것인 용도.

**청구항 127.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0070(Me<sub>4</sub>BP)인 것인 용도.

**청구항 128.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0072(HO<sub>4</sub>BP)인 것인 용도.

**청구항 129.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0089(Xy<sub>4</sub>BP)인 것인 용도.

**청구항 130.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0094(Et<sub>4</sub>BP)인 것인 용도.

**청구항 131.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0097(4-OMeBP)인 것인 용도.

**청구항 132.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0098(2-NO<sub>2</sub>BP)인 것인 용도.

**청구항 133.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0099(2-FBP)인 것인 용도.

**청구항 134.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0100(4-FBP)인 것인 용도.

**청구항 135.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0102(4-BrBP)인 것인 용도.

**청구항 136.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0028(4T)인 것인 용도.

**청구항 137.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0030(5T)인 것인 용도.

**청구항 138.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0031(6T)인 것인 용도.

**청구항 139.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0041(3BPA)인 것인 용도.

**청구항 140.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0042(4BPA)인 것인 용도.

**청구항 141.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0043(5BPA)인 것인 용도.

**청구항 142.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0044(6BPA)인 것인 용도.

**청구항 143.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0032(4N)인 것인 용도.

**청구항 144.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0033(4H)인 것인 용도.

**청구항 145.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0035(BuI)인 것인 용도.

**청구항 146.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0040(BuBPA)인 것인 용도.

**청구항 147.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0053(BuBP)인 것인 용도.

**청구항 148.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0090(PBP)인 것인 용도.

**청구항 149.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0050(4BP-OMe)인 것인 용도.

**청구항 150.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0086(4BP-Br)인 것인 용도.

**청구항 151.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0087(4BP-NO<sub>2</sub>)인 것인 용도.

**청구항 152.**

제1항에 있어서, 화합물이 ABD-0088(4xNO<sub>2</sub>-BP)인 것인 용도.

**청구항 153.**

제1항 내지 제152항 중 어느 한 항에 있어서, 이상이 파골세포에 의하여 매개되는 이상인 것인 용도.

**청구항 154.**

제1항 내지 제152항 중 어느 한 항에 있어서, 이상이 골 흡수를 특징으로 하는 이상인 것인 용도.

**청구항 155.**

제1항 내지 제152항 중 어느 한 항에 있어서, 이상이 골다공증, 류머티스성 관절염, 암 관련 골 질환 또는 파궤 병인 것인 용도.

**청구항 156.**

면역계 활성화 또는 염증 관련 이상의 치료용 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제152항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

#### 청구항 157.

과골세포를 제1항 내지 제152항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관내 또는 생체내에서 과골세포의 생존, 형성 및 활성을 억제하는 방법.

#### 청구항 158.

골 미세환경의 세포를 제1항 내지 제152항 중 어느 한 항의 화합물의 치료 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관내 또는 생체내에서 골 흡수를 억제하는 방법.

#### 청구항 159.

과골세포에 의하여 매개되는 이상 및/또는 골 흡수를 특징으로 하는 이상의 치료 방법으로서, 이러한 이상을 보이는 대상체에게 제1항 내지 제152항 중 어느 한 항의 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법.

#### 청구항 160.

면역계 활성화 또는 염증 관련 이상의 치료 방법으로서, 이러한 이상을 보이는 대상체에 제1항 내지 제152항 중 어느 한 항의 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법.

#### 청구항 161.

요법에 의하여 사람 또는 동물의 신체를 치료하는 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제152항 중 어느 한 항의 화합물.

#### 청구항 162.

요법에 의하여 사람 또는 동물 신체의 과골세포에 의하여 매개되는 이상 및/또는 골 흡수를 특징으로 하는 이상을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제152항 중 어느 한 항의 화합물.

#### 청구항 163.

요법에 의하여 사람 또는 동물 신체의 과골세포에 의하여 매개되는 이상을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제152항 중 어느 한 항의 화합물.

#### 청구항 164.

요법에 의하여 사람 또는 동물 신체의 골 흡수를 특징으로 하는 이상을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제152항 중 어느 한 항의 화합물.

#### 청구항 165.

요법에 의하여 사람 또는 동물 신체의 골다공증, 류머티스성 관절염, 암 관련 골 질환 또는 파렛 병을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제152항 중 어느 한 항의 화합물.

#### 청구항 166.

요법에 의하여 사람 또는 동물 신체의 면역계 활성화 또는 염증 관련 이상을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제152항 중 어느 한 항의 화합물

#### 청구항 167.

제1항 내지 제152항 중 어느 한 항의 화합물.

## 청구항 168.

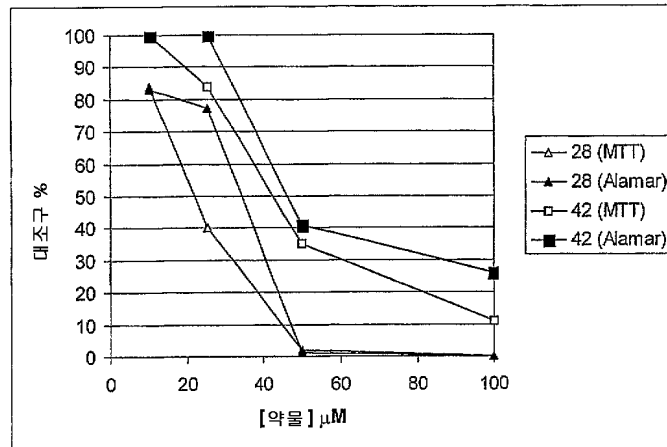
제1항 내지 제152항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 조성물.

### 요약

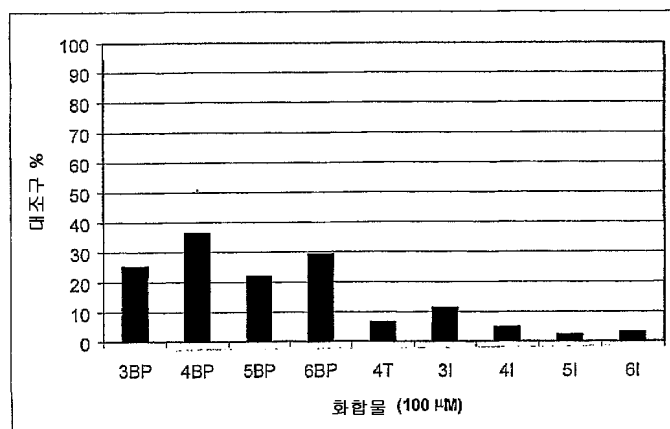
본 발명은 특히 과골세포 생존, 형성 및/또는 활성을 억제하고 및/또는 골 흡수를 억제하는, 화학식  $R^1-O-A-O-R^2$  (상기 화학식에서, A는  $C_{2-10}$  알킬렌기이고;  $R^1$ 은 독립적으로 제1 히드록시 보호기(예를 들어, 에스테르기)이며;  $R^2$ 는 독립적으로 -H 또는 제2 히드록시 보호기(예를 들어, 에스테르기)임.)의 알칸 디올 유도체(예를 들어, 모노- 및 디-에스테르 포함) 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 아미드, 에스테르, 에테르, 화학적으로 보호된 형 또는 프로드럭에 관한 것이다. 본 발명은 또 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 이러한 화합물 및 조성물의, 시험관내 또는 생체내에서 과골세포 생존, 형성 및/또는 활성을 억제하고 골다공증, 류머티스성 관절염, 암 관련 골 질환, 파제트 병 등과 같이 과골세포에 의하여 매개되는 이상 및/또는 골 흡수를 특징으로 하는 이상 및/또는 면역계 활성화 또는 염증 관련 이상을 억제하는 용도에 관한 것이다.

### 도면

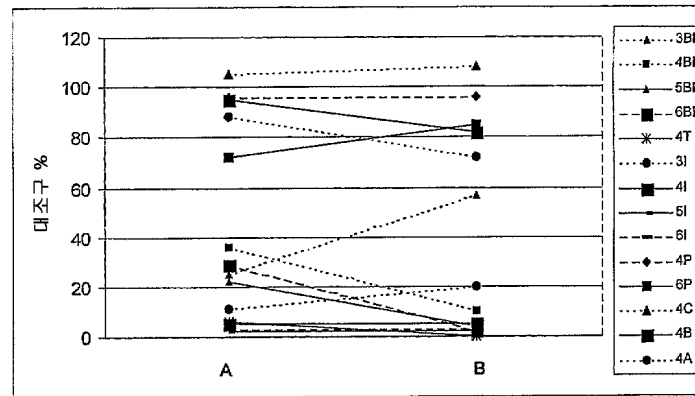
도면1



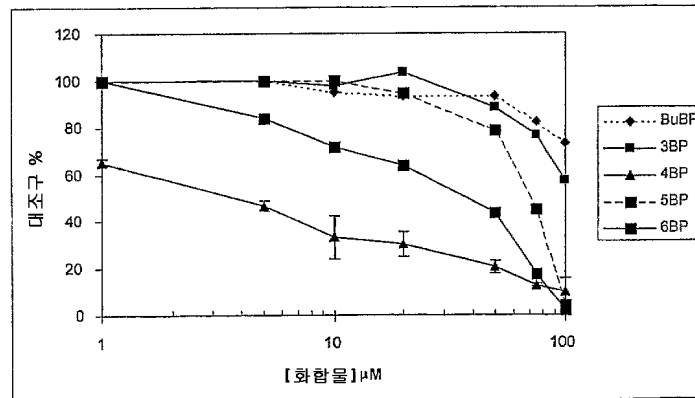
도면2



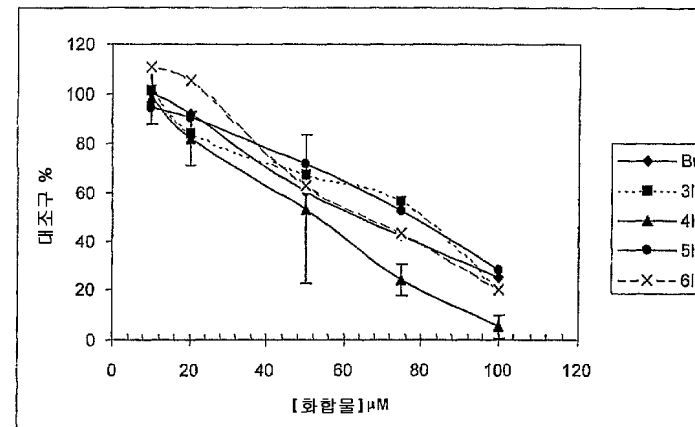
도면3



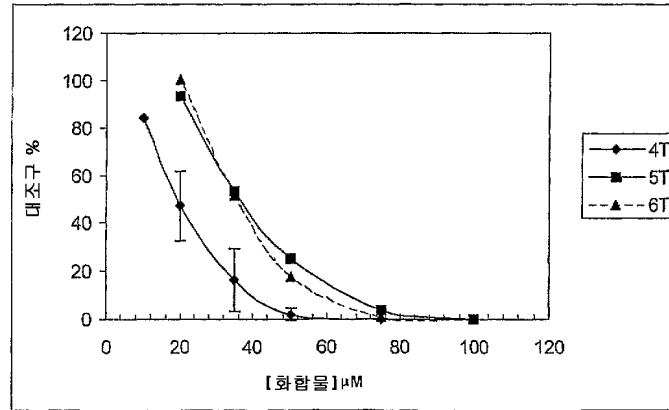
도면4



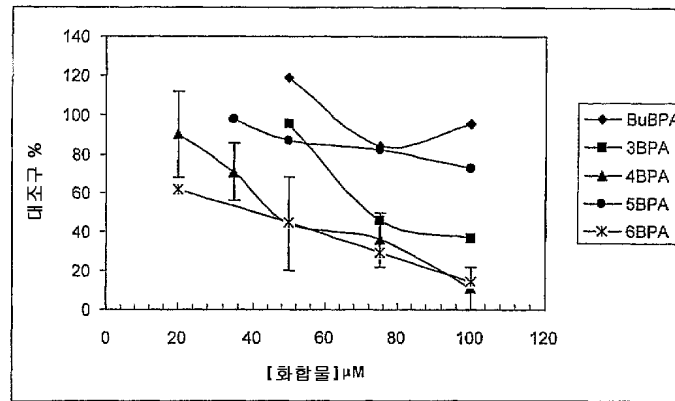
도면5



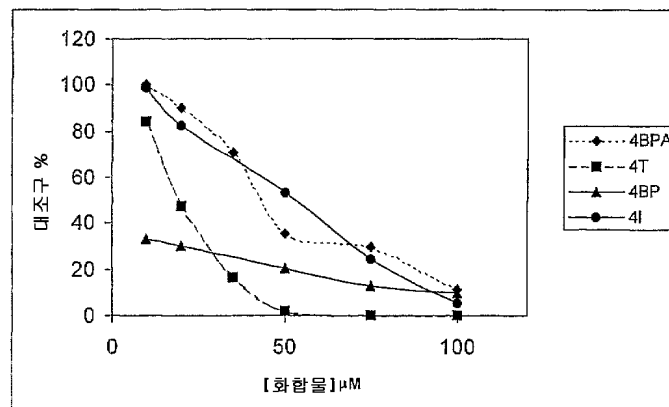
도면6



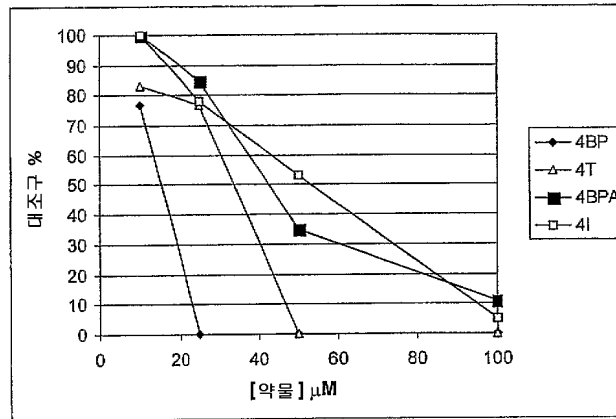
도면7



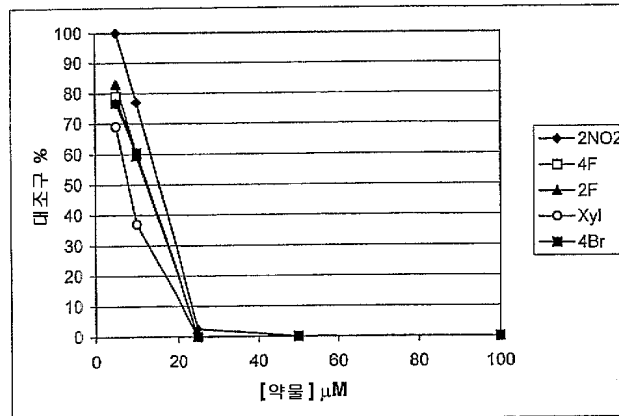
도면8



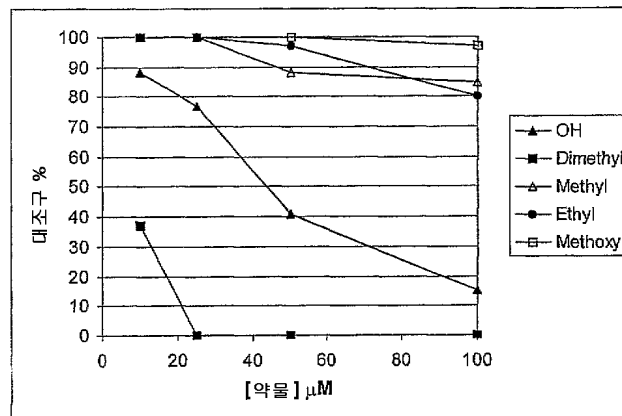
도면9



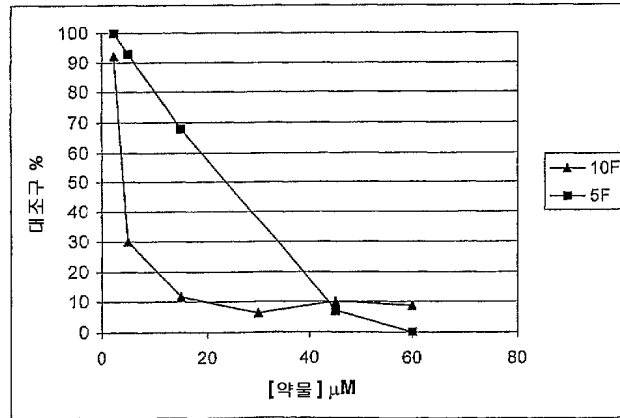
도면10



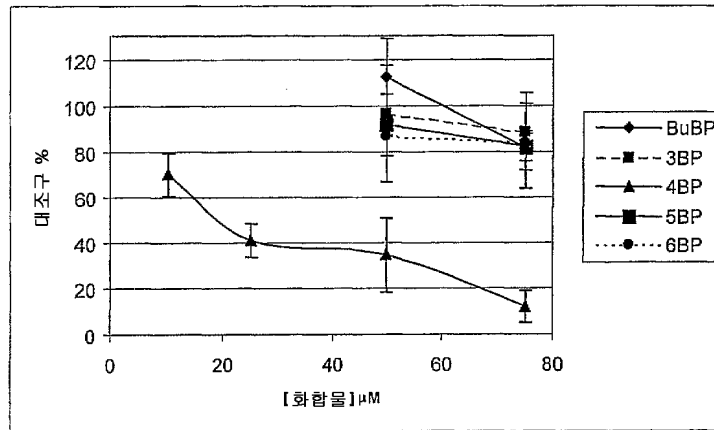
도면11



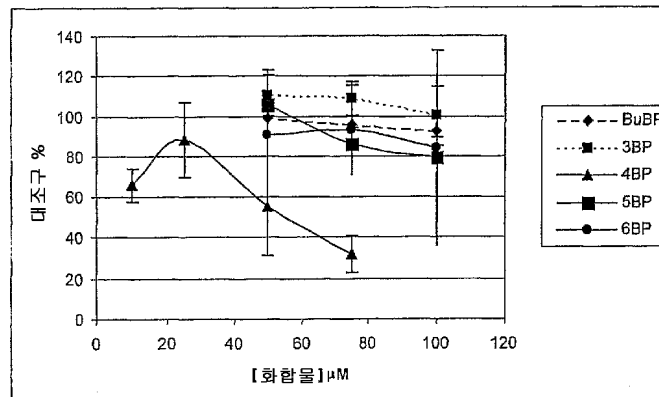
도면12



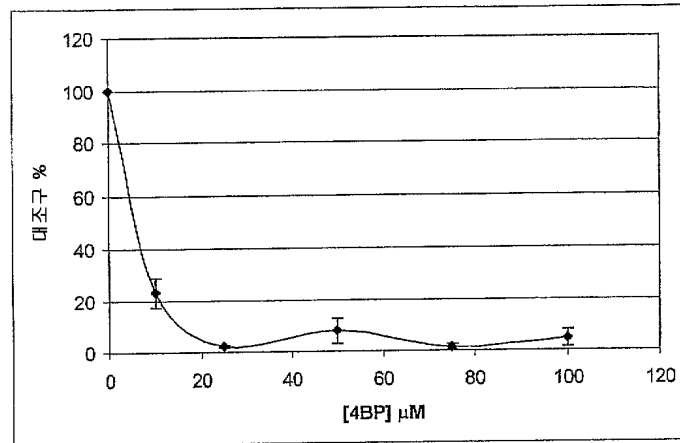
도면13



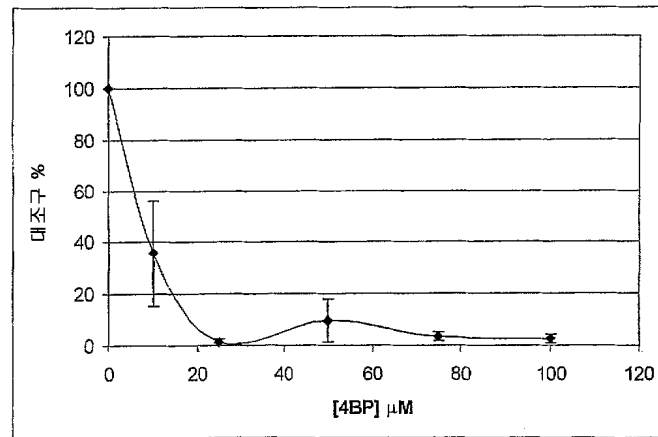
도면14



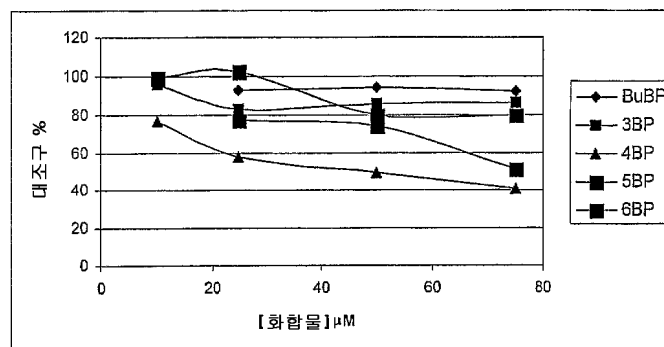
도면15



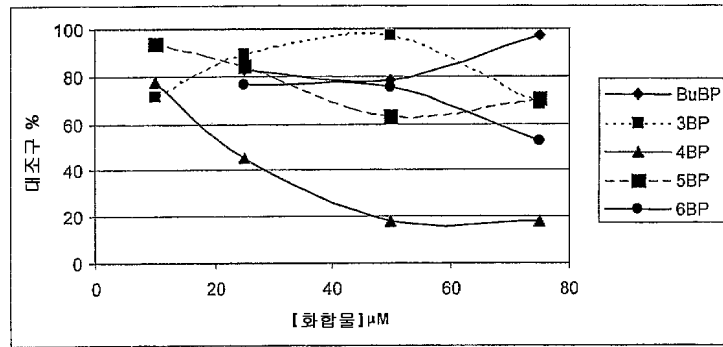
도면16



도면17



도면18



도면19

