



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0010611
(43) 공개일자 2011년02월01일

(51) Int. Cl.

C07J 63/00 (2006.01) A61K 31/56 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7025718

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년04월20일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년11월16일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/041176

(87) 국제공개번호 WO 2009/129548

국제공개일자 2009년10월22일

(30) 우선권주장

61/046,366 2008년04월18일 미국(US)

61/111,294 2008년11월04일 미국(US)

(71) 출원인

리타 파마슈티컬스 잉크.

미합중국 텍사스 75062 어빙, 150호, 게이트웨이
드라이브 2801

(72) 발명자

장, 신

미합중국 텍사스주 75235 달라스 메이플 예비뉴
6401 아파트 5308호

리우, 샤오펑

미합중국 텍사스주 75230 달라스 스톤 캐니언 로
드 10602, 214호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김영관

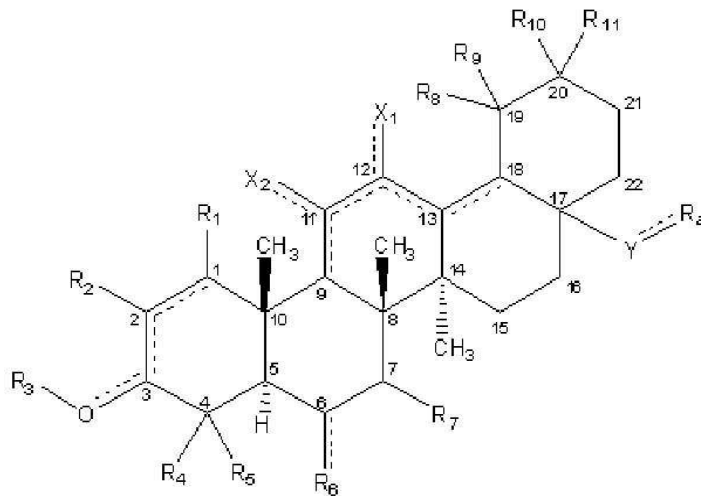
전체 청구항 수 : 총 236 항

(54) 산화방지성 염증 조절제 C-17 일치된 올레아놀산 유도체

(57) 요약

본 발명은 다음 화학식 I의 신규한 올레아놀산 유도체를 제공하지만, 이에 제한되지 않는다.

화학식 I

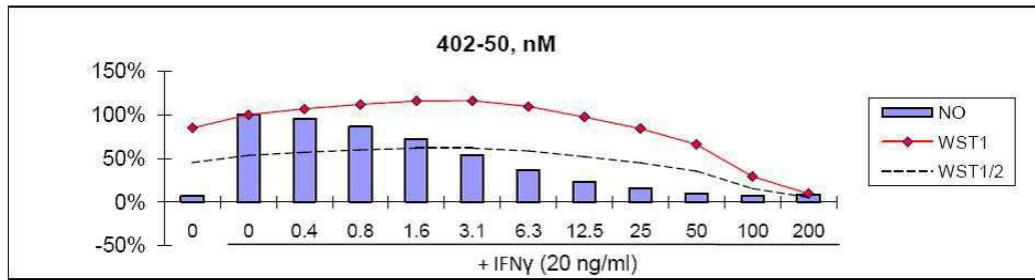


상기 화학식 I에서,

변수는 본원에서 정의된 바와 같다.

약제학적 조성물, 이러한 화합물을 포함하는 키트 및 제조품, 당해 화합물의 제조방법 및 당해 화합물 제조용으로 유용한 중간체, 및 당해 화합물 및 조성물의 사용 방법도 또한 제공된다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

그레이너, 잭

미합중국 뉴저지주 08850 더블유 포치 에비뉴 밀타
운 24

스큘, 스티븐, 에스.

미합중국 뉴저지주 08648 루이즈빌 로드 로렌스빌
113

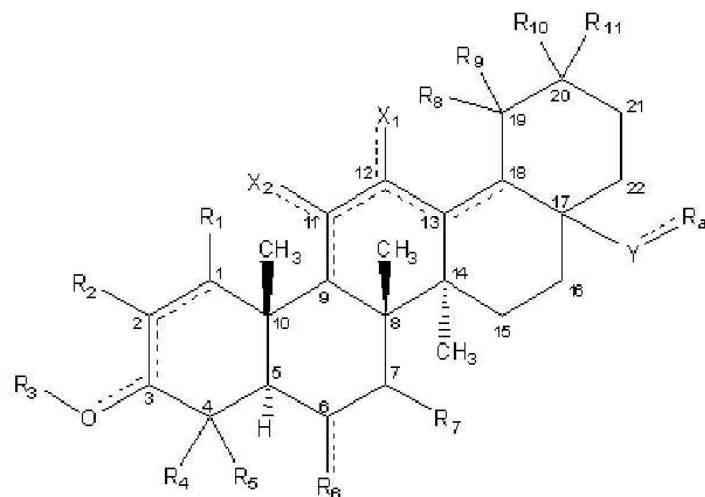
비스닉, 멜린

미합중국 텍사스주 75039 어빙 이스트 라스 콜리나
스 블루바드 330 아파트 818호

특허청구의 범위

청구항 1

다음 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 토포토머, 프로드럭 또는 광학 이성체.



상기 화학식에서,

Y는 알칸디일($C_{\leq 8}$), 알켄디일($C_{\leq 8}$), 알킨디일($C_{\leq 8}$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고,

R_a 는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 니트로, 시아노, 아지도, 포스페이트, 1,3-디옥소이소인돌린-2-일, 머캅토 또는 실릴; 또는 알킬($C_{\leq 12}$), 알케닐($C_{\leq 12}$), 알키닐($C_{\leq 12}$), 아릴($C_{\leq 12}$), 아르알킬($C_{\leq 12}$), 헤테로아릴($C_{\leq 12}$), 헤테로아르알킬($C_{\leq 12}$), 아실($C_{\leq 12}$), 알콕시($C_{\leq 12}$), 알케닐옥시($C_{\leq 12}$), 알키닐옥시($C_{\leq 12}$), 아릴옥시($C_{\leq 12}$), 아르알콕시($C_{\leq 12}$), 헤테로아릴옥시($C_{\leq 12}$), 헤테로아르알콕시($C_{\leq 12}$), 아실옥시($C_{\leq 12}$), 알킬아미노($C_{\leq 12}$), 디알킬아미노($C_{\leq 12}$), 알케닐아미노($C_{\leq 12}$), 알키닐아미노($C_{\leq 12}$), 아릴아미노($C_{\leq 12}$), 아르알킬아미노($C_{\leq 12}$), 헤테로아릴아미노($C_{\leq 12}$), 헤테로아르알킬아미노($C_{\leq 12}$), 알킬설폰아미노($C_{\leq 12}$), 아미도($C_{\leq 12}$), 알킬티오($C_{\leq 12}$), 알케닐티오($C_{\leq 12}$), 알키닐티오($C_{\leq 12}$), 아릴티오($C_{\leq 12}$), 아르알킬티오($C_{\leq 12}$), 헤테로아릴티오($C_{\leq 12}$), 헤테로아르알킬티오($C_{\leq 12}$), 아실티오($C_{\leq 12}$), 티오아실($C_{\leq 12}$), 알킬설폰닐($C_{\leq 12}$), 알케닐설폰닐($C_{\leq 12}$), 알키닐설폰닐($C_{\leq 12}$), 아릴설폰닐($C_{\leq 12}$), 아르알킬설폰닐($C_{\leq 12}$), 헤테로아릴설폰닐($C_{\leq 12}$), 헤테로아르알킬설폰닐($C_{\leq 12}$), 알킬설피닐($C_{\leq 12}$), 알케닐설피닐($C_{\leq 12}$), 알키닐설피닐($C_{\leq 12}$), 아릴설피닐($C_{\leq 12}$), 아르알킬설피닐($C_{\leq 12}$), 헤테로아릴설피닐($C_{\leq 12}$), 헤테로아르알킬설피닐($C_{\leq 12}$), 알킬포스포닐($C_{\leq 12}$), 알킬포스페이트($C_{\leq 12}$), 디알킬포스페이트($C_{\leq 12}$), 알킬암모늄($C_{\leq 12}$), 알킬설포늄($C_{\leq 12}$), 알킬실릴($C_{\leq 12}$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이거나,

Y 및 R_a 는, Y 및 R_a 가 추가로 하나 이상의 -O- 및 알칸디일(C_{1-5})를 통해 서로 결합되도록 3 내지 6원 환을 형성하고, 추가로 Y는 -CH-이고, R_a 는 -CH₂-이거나;

Y, R_a 및 탄소 번호 13, 17 및 18은 R_a 가 탄소 13에 결합되도록 환을 형성하고, 여기서 Y는 알칸디일($C_{=1}$) 또는 치환된 알칸디일($C_{=1}$)이고, R_a 는 -O-이고;

X_1 및 X_2 는 독립적으로 수소, OR_b , NR_bR_c 또는 SR_b 이고, 여기서 R_b 및 R_c 는 각각 독립적으로 수소 또는 하이드록시; 알킬($C_{\leq 8}$), 아릴($C_{\leq 8}$), 아르알킬($C_{\leq 8}$), 아실($C_{\leq 8}$), 알콕시($C_{\leq 8}$), 아릴옥시($C_{\leq 8}$), 아실옥시($C_{\leq 8}$), 알킬아미노($C_{\leq 8}$), 아릴아미노($C_{\leq 8}$), 아미도($C_{\leq 8}$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태; 또는 생체 내에서 수소로 전환될

수 있는 치환체이고;

단, R_b 는 R_b 가 결합된 원자가 이중 결합의 일부일 경우, 부재이고, 추가로 R_b 가 부재일 경우, R_b 가 결합된 원자는 이중 결합의 일부이고;

R_1 은 수소, 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 알킬($C \leq 8$), 알케닐($C \leq 8$), 알키닐($C \leq 8$), 아릴($C \leq 8$), 아르알킬($C \leq 8$), 헤테로아릴($C \leq 8$), 헤테로아르알킬($C \leq 8$), 아실($C \leq 8$), 알콕시($C \leq 8$), 아릴옥시($C \leq 8$), 아실옥시($C \leq 8$), 알킬아미노($C \leq 8$), 아릴아미노($C \leq 8$), 아미도($C \leq 8$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형체이고;

R_2 는 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 플루오로알킬($C \leq 8$), 알케닐($C \leq 8$), 알키닐($C \leq 8$), 아릴($C \leq 8$), 헤테로아릴($C \leq 8$), 아실($C \leq 8$), 알콕시($C \leq 8$), 아릴옥시($C \leq 8$), 아실옥시($C \leq 8$), 알킬아미노($C \leq 8$), 아릴아미노($C \leq 8$), 아미도($C \leq 8$), 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형체이고;

R_3 은 부재이거나 수소; 알킬($C \leq 8$), 아릴($C \leq 8$), 아르알킬($C \leq 8$), 아실($C \leq 8$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형체; 또는 생체 내에서 수소로 전환될 수 있는 치환체이고;

단, R_3 은 R_3 이 결합된 산소원자가 이중 결합의 일부일 경우, 부재이고, 추가로 R_3 이 부재일 경우, R_3 이 결합된 산소원자는 이중 결합의 일부이고;

R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 알킬($C \leq 8$) 또는 치환된 알킬($C \leq 8$)이고;

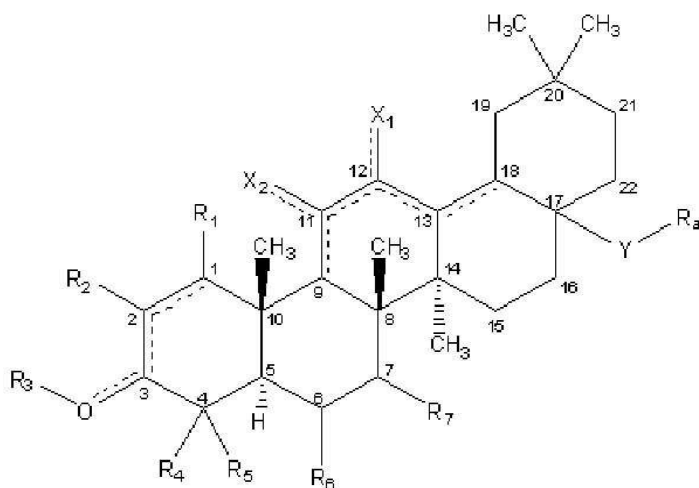
R_6 은 수소, 하이드록시 또는 옥소이고;

R_7 은 수소 또는 하이드록시이고;

R_8 , R_9 , R_{10} 및 R_{11} 은 서로 독립적으로 수소, 하이드록시, 알킬($C \leq 8$), 치환된 알킬($C \leq 8$), 알콕시($C \leq 8$) 또는 치환된 알콕시($C \leq 8$)이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 토오토머, 프로드럭 또는 광학 이성체.



상기 화학식에서,

Y 는 알칸디일($C \leq 8$), 알켄디일($C \leq 8$), 알킨디일($C \leq 8$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형체이고,

R_a 는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 니트로, 시아노, 아지도, 포스페이트, 1,3-디옥소이소인돌린-2-일, 머캅토 또는 실릴; 또는 알킬($C \leq 12$), 알케닐($C \leq 12$), 알키닐($C \leq 12$), 아릴($C \leq 12$), 아르알킬($C \leq 12$), 헤테로아릴($C \leq 12$), 헤테로아르알킬($C \leq 12$), 아실($C \leq 12$), 알콕시($C \leq 12$), 알케닐옥시($C \leq 12$), 알키닐옥시($C \leq 12$), 아릴옥시($C \leq 12$), 아르알콕시($C \leq 12$), 헤테

로아릴옥시_(C≤12), 헤테로아르알콕시_(C≤12), 아실옥시_(C≤12), 알킬아미노_(C≤12), 디알킬아미노_(C≤12), 알케닐아미노_(C≤12), 알킬아미노_(C≤12), 아릴아미노_(C≤12), 아르알킬아미노_(C≤12), 헤테로아릴아미노_(C≤12), 헤테로아르알킬아미노_(C≤12), 알킬설포닐아미노_(C≤12), 아미도_(C≤12), 알킬티오_(C≤12), 알케닐티오_(C≤12), 알킬닐티오_(C≤12), 아릴티오_(C≤12), 아르알킬티오_(C≤12), 헤테로아릴티오_(C≤12), 헤테로아르알킬티오_(C≤12), 아실티오_(C≤12), 티오아실_(C≤12), 알킬설포닐_(C≤12), 알케닐설포닐_(C≤12), 알킬설포닐_(C≤12), 아르알킬설포닐_(C≤12), 헤테로아릴설포닐_(C≤12), 헤테로아르알킬설포닐_(C≤12), 알킬포스포닐_(C≤12), 알킬포스페이트_(C≤12), 디알킬포스페이트_(C≤12), 알킬암모늄_(C≤12), 알킬설포늄_(C≤12), 알킬실릴_(C≤12) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

Y 및 R_a는, Y 및 R_a가 또한 하나 이상의 -O- 및 알칸디일_(C1-4)를 통해 서로 결합되도록 3 내지 6원 환을 형성하고, 추가로 Y는 -CH-이고, R_a는 -CH₂-이고;

X₁ 및 X₂는 독립적으로 수소, OR_b, NR_bR_c 또는 SR_b이고, 여기서 R_b 및 R_c는 각각 독립적으로 수소; 알킬_(C≤8), 아릴_(C≤8), 아르알킬_(C≤8), 아실_(C≤8) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태; 또는 생체 내에서 수소로 전환될 수 있는 치환체이고;

단, R_b는 R_b가 결합된 원자가 이중 결합의 일부일 경우, 부재이고, 추가로 R_b가 부재일 경우, R_b가 결합된 원자는 이중 결합의 일부이고;

R₁은 수소, 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 알킬_(C≤8), 알케닐_(C≤8), 알킬닐_(C≤8), 아릴_(C≤8), 아르알킬_(C≤8), 헤테로아릴_(C≤8), 헤테로아르알킬_(C≤8), 아실_(C≤8), 알콕시_(C≤8), 아릴옥시_(C≤8), 아실옥시_(C≤8), 알킬아미노_(C≤8), 아릴아미노_(C≤8), 아미도_(C≤8) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

R₂는 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 플루오로알킬_(C≤8), 알케닐_(C≤8), 알킬닐_(C≤8), 아릴_(C≤8), 헤테로아릴_(C≤8), 아실_(C≤8), 알콕시_(C≤8), 아릴옥시_(C≤8), 아실옥시_(C≤8), 알킬아미노_(C≤8), 아릴아미노_(C≤8), 아미도_(C≤8) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

R₃은 부재이거나 수소; 알킬_(C≤8), 아릴_(C≤8), 아르알킬_(C≤8), 아실_(C≤8) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태; 또는 생체 내에서 수소로 전환될 수 있는 치환체이고;

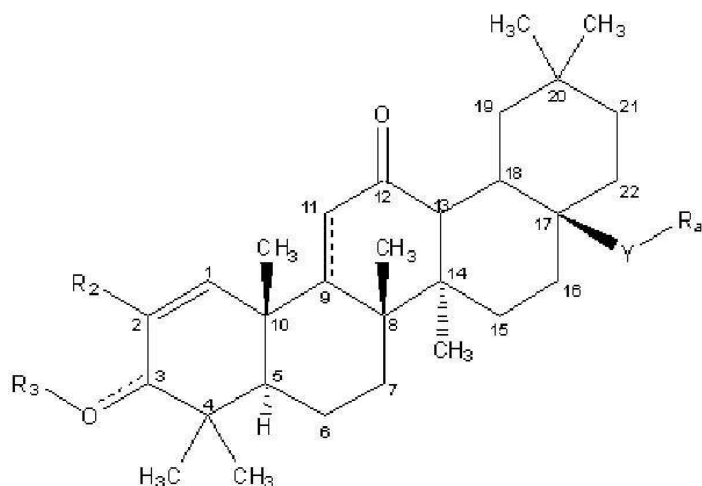
단, R₃은 R₃이 결합된 산소원자가 이중 결합의 일부일 경우, 부재이고, 추가로 R₃이 부재일 경우, R₃이 결합된 산소원자는 이중 결합의 일부이고;

R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 알킬_(C≤8) 또는 치환된 알킬_(C≤8)이고;

R₆ 및 R₇은 각각 독립적으로 수소 또는 하이드록시이다.

청구항 3

제2항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 토오토머, 프로드럭 또는 광학 이성체.



상기 화학식에서,

Y는 알칸디일($C_{\leq 5}$) 또는 치환된 알칸디일($C_{\leq 5}$)이고,

R_a는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 포스페이트, 1,3-디옥소이소인돌린-2-일 또는 시아노; 또는 알킬($C_{\leq 12}$), 알케닐($C_{\leq 12}$), 알키닐($C_{\leq 12}$), 아릴($C_{\leq 12}$), 아르알킬($C_{\leq 12}$), 헤테로아릴($C_{\leq 12}$), 헤테로아르알킬($C_{\leq 12}$), 아실($C_{\leq 12}$), 알콕시($C_{\leq 12}$), 알케닐옥시($C_{\leq 12}$), 알키닐옥시($C_{\leq 12}$), 아릴옥시($C_{\leq 12}$), 아르알콕시($C_{\leq 12}$), 헤테로아릴옥시($C_{\leq 12}$), 헤테로아르알콕시($C_{\leq 12}$), 아실옥시($C_{\leq 12}$), 알킬아미노($C_{\leq 12}$), 디알킬아미노($C_{\leq 12}$), 알케닐아미노($C_{\leq 12}$), 알키닐아미노($C_{\leq 12}$), 아릴아미노($C_{\leq 12}$), 아르알킬아미노($C_{\leq 12}$), 헤테로아릴아미노($C_{\leq 12}$), 헤테로아르알킬아미노($C_{\leq 12}$), 알킬설포닐아미노($C_{\leq 12}$), 아미도($C_{\leq 12}$), 아릴설포닐($C_{\leq 12}$), 아릴설피닐($C_{\leq 12}$), 알킬포스페이트($C_{\leq 12}$), 디알킬포스페이트($C_{\leq 12}$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이거나;

Y 및 R_a는, Y 및 R_a가 추가로 하나 이상의 -O- 및 알칸디일(C_{1-3})을 통해 서로 결합되도록 3 내지 5원 환을 형성하고, 추가로 Y는 -CH-이고, R_a는 -CH₂-이고;

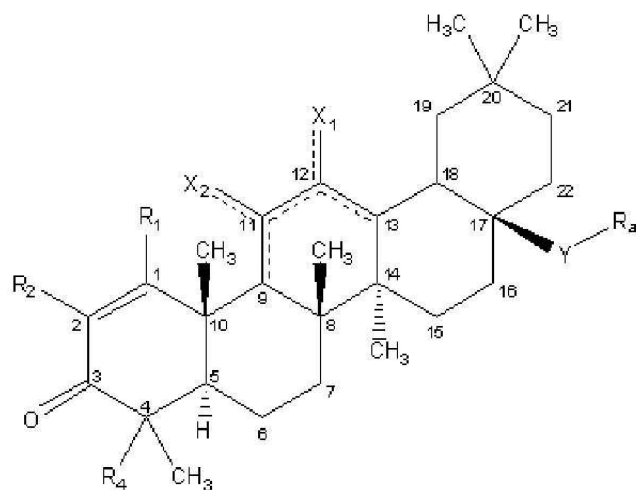
R₂는 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 플루오로알킬($C_{\leq 8}$), 알케닐($C_{\leq 8}$), 알키닐($C_{\leq 8}$), 아릴($C_{\leq 8}$), 헤테로아릴($C_{\leq 8}$), 아실($C_{\leq 8}$), 알콕시($C_{\leq 8}$), 아릴옥시($C_{\leq 8}$), 아실옥시($C_{\leq 8}$), 알킬아미노($C_{\leq 8}$), 아릴아미노($C_{\leq 8}$), 아미도($C_{\leq 8}$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

R₃은 부제이거나 수소; 알킬($C_{\leq 8}$), 아릴($C_{\leq 8}$), 아르알킬($C_{\leq 8}$), 아실($C_{\leq 8}$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태; 또는 생체 내에서 수소로 전환될 수 있는 치환체이고;

단, R₃은 R₃이 결합된 산소원자가 이중 결합의 일부일 경우, 부제이고, 추가로 R₃이 부제일 경우, R₃이 결합된 산소원자는 이중 결합의 일부이다.

청구항 4

제2항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 토오토머, 프로드럭 또는 광학 이성체.



상기 화학식에서,

Y는 알칸디일($C \leq 8$), 알켄디일($C \leq 8$), 알킨디일($C \leq 8$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고,

R_a 는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 니트로, 시아노, 아지도, 포스페이트, 1,3-디옥소이소인돌린-2-일, 머캅토 또는 실릴; 또는 알킬($C \leq 12$), 알케닐($C \leq 12$), 알키닐($C \leq 12$), 아릴($C \leq 12$), 아르알킬($C \leq 12$), 헤테로아릴($C \leq 12$), 헤테로아르알킬($C \leq 12$), 아실($C \leq 12$), 알콕시($C \leq 12$), 알케닐옥시($C \leq 12$), 알키닐옥시($C \leq 12$), 아릴옥시($C \leq 12$), 아르알콕시($C \leq 12$), 헤테로아릴옥시($C \leq 12$), 헤테로아르알콕시($C \leq 12$), 아실옥시($C \leq 12$), 알킬아미노($C \leq 12$), 디알킬아미노($C \leq 12$), 알케닐아미노($C \leq 12$), 알키닐아미노($C \leq 12$), 아릴아미노($C \leq 12$), 아르알킬아미노($C \leq 12$), 헤테로아릴아미노($C \leq 12$), 헤테로아르알킬아미노($C \leq 12$), 알킬설포닐아미노($C \leq 12$), 아미도($C \leq 12$), 알킬암모늄($C \leq 12$), 알킬설포늄($C \leq 12$), 알킬실릴($C \leq 12$), 알킬설포닐($C \leq 12$), 아릴설포닐($C \leq 12$), 알킬포스페이트($C \leq 12$), 디알킬포스페이트($C \leq 12$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

Y 및 R_a 는, Y 및 R_a 가 또한 하나 이상의 -O- 및 알칸디일(C_{1-3})을 통해 서로 결합되도록 3 내지 5원 환을 형성하고, 추가로 Y는 -CH-이고, R_a 는 -CH₂-이고;

X_1 및 X_2 는 독립적으로 OR_b , NR_bR_c 또는 SR_b 이고, 여기서 R_b 및 R_c 는 각각 독립적으로 수소; 알킬($C \leq 8$), 아릴($C \leq 8$), 아르알킬($C \leq 8$), 아실($C \leq 8$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태; 또는 생체 내에서 수소로 전환될 수 있는 치환체이고;

단, R_b 는 R_b 가 결합된 원자가 이중 결합의 일부일 경우, 부재이고, 추가로 R_b 가 부재일 경우, R_b 가 결합된 원자는 이중 결합의 일부이고;

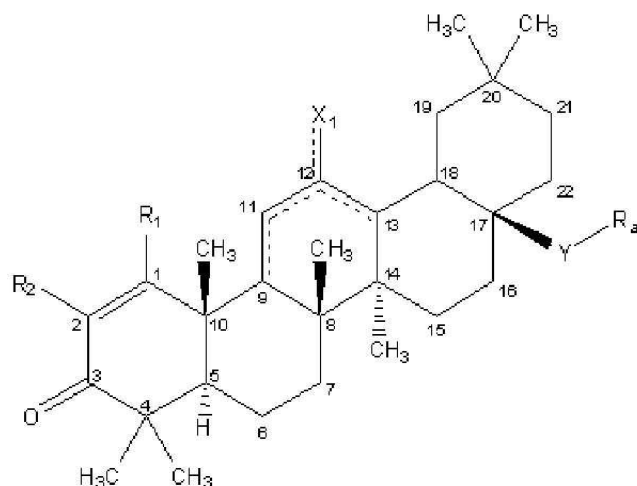
R_1 은 수소, 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 알킬($C \leq 8$), 알케닐($C \leq 8$), 알키닐($C \leq 8$), 아릴($C \leq 8$), 아르알킬($C \leq 8$), 헤테로아릴($C \leq 8$), 헤테로아르알킬($C \leq 8$), 아실($C \leq 8$), 알콕시($C \leq 8$), 아릴옥시($C \leq 8$), 아실옥시($C \leq 8$), 알킬아미노($C \leq 8$), 아릴아미노($C \leq 8$), 아미도($C \leq 8$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

R_2 는 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 플루오로알킬($C \leq 8$), 알케닐($C \leq 8$), 알키닐($C \leq 8$), 아릴($C \leq 8$), 헤테로아릴($C \leq 8$), 아실($C \leq 8$), 알콕시($C \leq 8$), 아릴옥시($C \leq 8$), 아실옥시($C \leq 8$), 알킬아미노($C \leq 8$), 아릴아미노($C \leq 8$), 아미도($C \leq 8$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

R_4 는 알킬($C \leq 8$) 또는 치환된 알킬($C \leq 8$)이다.

청구항 5

제2항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 토오토머, 프로드럭 또는 광학 이성체.



상기 화학식에서,

Y 는 알칸디일($C_{\leq 8}$), 알켄디일($C_{\leq 8}$), 알킨디일($C_{\leq 8}$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고,

R_a는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 니트로, 시아노, 아지도, 포스페이트, 1,3-디옥소이소인돌린-2-일, 머캡토 또는 실릴; 또는 알킬(C≤12), 알케닐(C≤12), 알키닐(C≤12), 아릴(C≤12), 아르알킬(C≤12), 헤테로아릴(C≤12), 헤테로아르알킬(C≤12), 아실(C≤12), 알콕시(C≤12), 알케닐옥시(C≤12), 알키닐옥시(C≤12), 아릴옥시(C≤12), 아르알콕시(C≤12), 헤테로아릴옥시(C≤12), 헤테로아르알콕시(C≤12), 아실옥시(C≤12), 알킬아미노(C≤12), 디알킬아미노(C≤12), 알케닐아미노(C≤12), 알키닐아미노(C≤12), 아릴아미노(C≤12), 아르알킬아미노(C≤12), 헤테로아릴아미노(C≤12), 헤테로아르알킬아미노(C≤12), 아미도(C≤12), 아릴설폰닐(C≤12), 아릴설피닐(C≤12), 알킬포스페이트(C≤12), 디알킬포스페이트(C≤12), 알킬포스페이트(C≤12), 디알킬포스페이트(C≤12) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이거나;

Y 및 R_a는, Y 및 R_a가 또한 하나 이상의 -O- 및 알칸디일_(C1-3)을 통해 서로 결합되도록 3 내지 5원 환을 형성하고, 추가로 Y는 -CH-이고, R_a는 -CH₂-이고;

X_1 은 OR_b , NR_bR_c 또는 SR_b 이고, 여기서 R_b 및 R_c 는 각각 독립적으로 수소; 알킬($C_{\leq 8}$), 아릴($C_{\leq 8}$), 아르알킬($C_{\leq 8}$), 아실($C_{\leq 8}$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태; 또는 생체 내에서 수소로 전환될 수 있는 치환체이고;

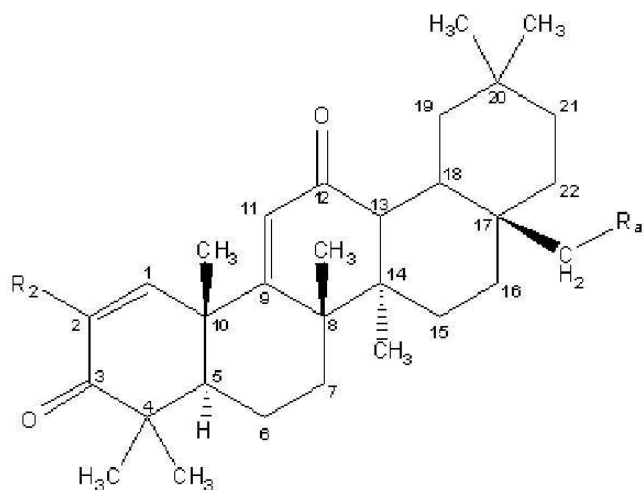
단, R_b 는 R_b 가 결합된 원자가 이중 결합의 일부일 경우, 부재이고, 추가로 R_b 가 부재일 경우, R_b 가 결합된 원자는 이중 결합의 일부이고;

R₁은 수소, 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 알킬($C_{\leq 8}$), 알케닐($C_{\leq 8}$), 알키닐($C_{\leq 8}$), 아릴($C_{\leq 8}$), 아르알킬($C_{\leq 8}$), 헥테로아릴($C_{\leq 8}$), 헥테로아르알킬($C_{\leq 8}$), 아실($C_{\leq 8}$), 알콕시($C_{\leq 8}$), 아릴옥시($C_{\leq 8}$), 아실옥시($C_{\leq 8}$), 알킬아미노($C_{\leq 8}$), 아릴아미노($C_{\leq 8}$), 아미도($C_{\leq 8}$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

R₂는 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 플루오로알킬(C≤8), 알케닐(C≤8), 알킬닐(C≤8), 아릴(C≤8), 헤테로아릴(C≤8), 아실(C≤8), 알콕시(C≤8), 아릴옥시(C≤8), 아실옥시(C≤8), 알킬아미노(C≤8), 아릴아미노(C≤8), 아미도(C≤8) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형체이다.

청구항 6

제2항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 토오토머, 포도드릭 또는 광학 이성체.



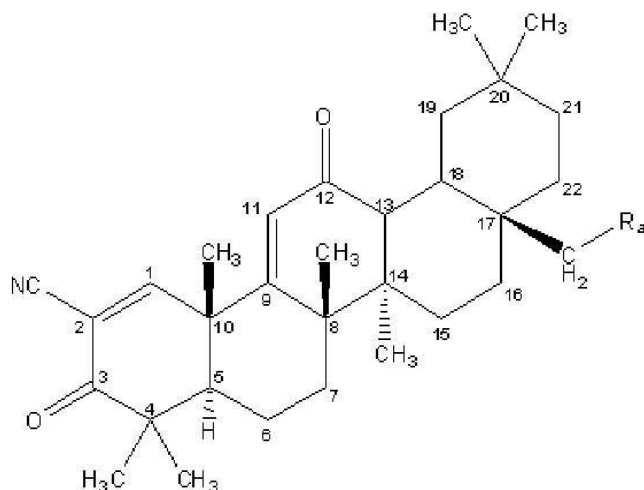
상기 화학식에서,

R_a 는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 포스페이트, 1,3-디옥소이소인돌린-2-일 또는 시아노; 또는 알킬($C \leq 12$), 알케닐($C \leq 12$), 알키닐($C \leq 12$), 아릴($C \leq 12$), 아르알킬($C \leq 12$), 헤테로아릴($C \leq 12$), 헤테로아르알킬($C \leq 12$), 아실($C \leq 12$), 알콕시($C \leq 12$), 알케닐옥시($C \leq 12$), 알키닐옥시($C \leq 12$), 아릴옥시($C \leq 12$), 아르알콕시($C \leq 12$), 헤테로아릴옥시($C \leq 12$), 헤테로아르알콕시($C \leq 12$), 아실옥시($C \leq 12$), 알킬아미노($C \leq 12$), 디알킬아미노($C \leq 12$), 알케닐아미노($C \leq 12$), 알키닐아미노($C \leq 12$), 아릴아미노($C \leq 12$), 아르알킬아미노($C \leq 12$), 헤테로아릴아미노($C \leq 12$), 헤테로아르알킬아미노($C \leq 12$), 아미도($C \leq 12$), 아릴설폰닐($C \leq 12$), 아릴설피닐($C \leq 12$), 알킬포스페이트($C \leq 12$), 디알킬포스페이트($C \leq 12$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

R_2 는 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 플루오로알킬($C \leq 8$), 알케닐($C \leq 8$), 알키닐($C \leq 8$), 아릴($C \leq 8$), 헤테로아릴($C \leq 8$), 아실($C \leq 8$), 알콕시($C \leq 8$), 아릴옥시($C \leq 8$), 아실옥시($C \leq 8$), 알킬아미노($C \leq 8$), 아릴아미노($C \leq 8$), 아미도($C \leq 8$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이다.

청구항 7

제2항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 토오토머, 프로드럭 또는 광학 이성체.



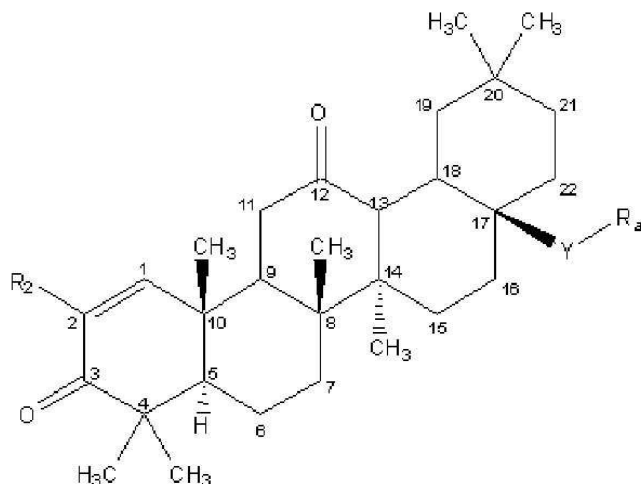
상기 화학식에서,

R_a 는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 포스페이트, 1,3-디옥소이소인돌린-2-일 또는 시아노; 또는 알킬($C \leq 12$), 알케닐($C \leq 12$), 알키닐($C \leq 12$), 아릴($C \leq 12$), 아르알킬($C \leq 12$), 헤테로아릴($C \leq 12$), 헤테로아르알킬($C \leq 12$), 아실($C \leq 12$), 알콕시($C \leq 12$), 알케닐옥시($C \leq 12$), 알키닐옥시($C \leq 12$), 아릴옥시($C \leq 12$), 아르알콕시($C \leq 12$), 헤테로아릴옥시($C \leq 12$), 헤테로아르알콕

시_(C≤12), 아실옥시_(C≤12), 알킬아미노_(C≤12), 디알킬아미노_(C≤12), 알케닐아미노_(C≤12), 알키닐아미노_(C≤12), 아릴아미노_(C≤12), 아르알킬아미노_(C≤12), 헤테로아릴아미노_(C≤12), 헤테로아르알킬아미노_(C≤12), 아마이드_(C≤12), 아릴설폰닐_(C≤12), 아릴설피닐_(C≤12), 알킬포스페이트_(C≤12), 디알킬포스페이트_(C≤12) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이다.

청구항 8

제2항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 토오토머, 프로드럭 또는 광학 이성체.



상기 화학식에서,

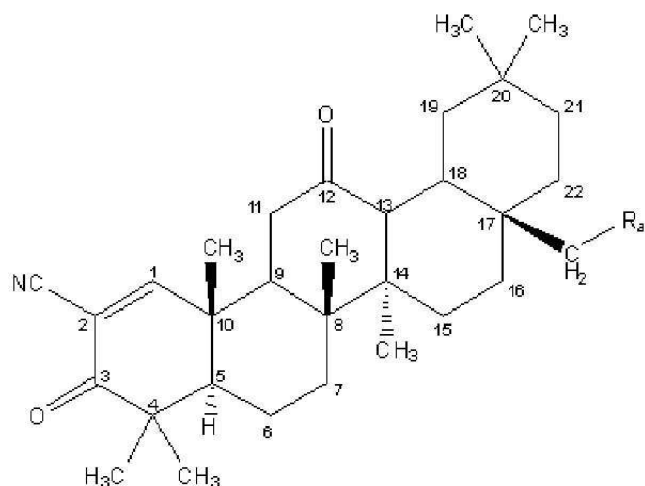
Y는 알칸디일_(C≤3) 또는 치환된 알칸디일_(C≤3)이고,

R_a는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 포스페이트, 1,3-디옥소이소인돌린-2-일 또는 시아노; 또는 알킬_(C≤12), 알케닐_(C≤12), 알키닐_(C≤12), 아릴_(C≤12), 아르알킬_(C≤12), 헤테로아릴_(C≤12), 헤테로아르알킬_(C≤12), 아실_(C≤12), 알콕시_(C≤12), 알케닐옥시_(C≤12), 알키닐옥시_(C≤12), 아릴옥시_(C≤12), 아르알콕시_(C≤12), 헤테로아릴옥시_(C≤12), 헤테로아르알콕시_(C≤12), 아실옥시_(C≤12), 알킬아미노_(C≤12), 디알킬아미노_(C≤12), 알케닐아미노_(C≤12), 알키닐아미노_(C≤12), 아릴아미노_(C≤12), 아르알킬아미노_(C≤12), 헤테로아릴아미노_(C≤12), 헤테로아르알킬아미노_(C≤12), 아마이드_(C≤12), 아릴설폰닐_(C≤12), 아릴설피닐_(C≤12), 알킬포스페이트_(C≤12), 디알킬포스페이트_(C≤12) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

R₂는 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 플루오로알킬_(C≤8), 알케닐_(C≤8), 알키닐_(C≤8), 아릴_(C≤8), 헤테로아릴_(C≤8), 아실_(C≤8), 알콕시_(C≤8), 아릴옥시_(C≤8), 아실옥시_(C≤8), 알킬아미노_(C≤8), 아릴아미노_(C≤8), 아마이드_(C≤8) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이다.

청구항 9

제2항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 토오토머, 프로드럭 또는 광학 이성체.

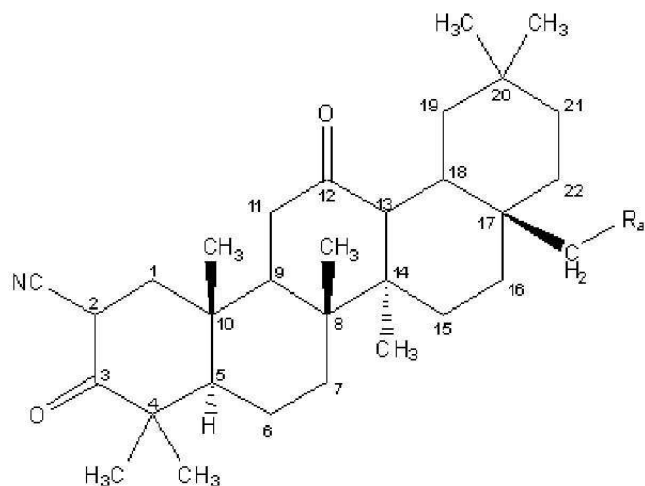


상기 화학식에서,

R_a는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 포스페이트, 1,3-디옥소이소인돌린-2-일 또는 시아노; 또는 알킬(C≤12), 알케닐(C≤12), 알키닐(C≤12), 아릴(C≤12), 아르알킬(C≤12), 헤테로아릴(C≤12), 헤테로아르알킬(C≤12), 아실(C≤12), 알콕시(C≤12), 알케닐옥시(C≤12), 알키닐옥시(C≤12), 아릴옥시(C≤12), 아르알콕시(C≤12), 헤테로아릴옥시(C≤12), 헤테로아르알콕시(C≤12), 아실옥시(C≤12), 알킬아미노(C≤12), 디알킬아미노(C≤12), 알케닐아미노(C≤12), 알키닐아미노(C≤12), 아릴아미노(C≤12), 아르알킬아미노(C≤12), 헤테로아릴아미노(C≤12), 헤테로아르알킬아미노(C≤12), 아미도(C≤12), 아릴설폰닐(C≤12), 아릴설피닐(C≤12), 알킬포스페이트(C≤12), 디알킬포스페이트(C≤12) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이다.

청구항 10

제2항에 있어서, 추가로 다음 화학식 X로 정의되는 화합물 또는 이의 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.

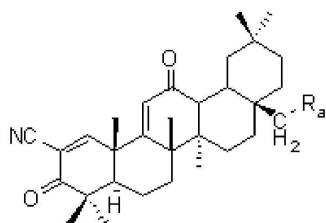


상기 화학식에서,

R_a는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 포스페이트, 1,3-디옥소이소인돌린-2-일 또는 시아노; 또는 알킬(C≤12), 알케닐(C≤12), 알키닐(C≤12), 아릴(C≤12), 아르알킬(C≤12), 헤테로아릴(C≤12), 헤테로아르알킬(C≤12), 아실(C≤12), 알콕시(C≤12), 알케닐옥시(C≤12), 알키닐옥시(C≤12), 아릴옥시(C≤12), 아르알콕시(C≤12), 헤테로아릴옥시(C≤12), 헤테로아르알콕시(C≤12), 아실옥시(C≤12), 알킬아미노(C≤12), 디알킬아미노(C≤12), 알케닐아미노(C≤12), 알키닐아미노(C≤12), 아릴아미노(C≤12), 아르알킬아미노(C≤12), 헤테로아릴아미노(C≤12), 헤테로아르알킬아미노(C≤12), 아미도(C≤12), 아릴설폰닐(C≤12), 아릴설피닐(C≤12), 알킬포스페이트(C≤12), 디알킬포스페이트(C≤12) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이다.

청구항 11

제2항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매 화물, 토오토머 또는 광학 이성체.

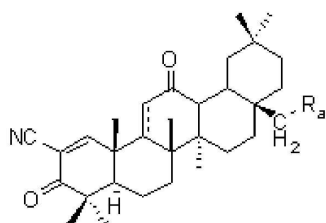


상기 화학식에서,

R_a 는 하이드록시, 시아노, 아실($C \leq 8$), 치환된 아실($C \leq 8$), 아실옥시($C \leq 8$) 또는 치환된 아실($C \leq 8$)이다.

청구항 12

제2항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매 화물, 토오토머 또는 광학 이성체.

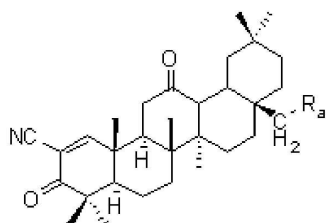


상기 화학식에서,

R_a 는 하이드록시, 시아노, 아실($C \leq 8$), 치환된 아실($C \leq 8$), 아실옥시($C \leq 8$), 치환된 아실($C \leq 8$), 아미도($C \leq 8$) 또는 치환된 아미도($C \leq 8$)이다.

청구항 13

제2항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매 화물, 토오토머 또는 광학 이성체.

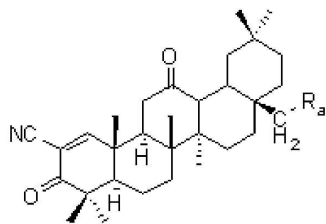


상기 화학식에서,

R_a 는 하이드록시, 시아노, 아실($C \leq 8$), 치환된 아실($C \leq 8$), 아실옥시($C \leq 8$), 치환된 아실($C \leq 8$)이다.

청구항 14

제2항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물.



상기 화학식에서,

R_a는 알킬아미노($C_{\leq 12}$), 디알킬아미노($C_{\leq 12}$), 알케닐아미노($C_{\leq 12}$), 알키닐아미노($C_{\leq 12}$), 아릴아미노($C_{\leq 12}$), 아르알킬아미노($C_{\leq 12}$), 헤테로아릴아미노($C_{\leq 12}$), 헤테로아르알킬아미노($C_{\leq 12}$), 알킬설폰아미노($C_{\leq 12}$) 또는 아미도($C_{\leq 12}$), 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형체이다.

청구항 15

제1항 내지 제5항 및 제8항 중의 어느 한 항에 있어서, Y가 알칸디일(C_{1-4}) 또는 치환된 알칸디일(C_{1-4})인 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, Y가 $-CH_2-$ 인 화합물.

청구항 17

제15항에 있어서, Y가 $-C(OH)HCH_2-$ 인 화합물.

청구항 18

제1항에 있어서, Y가 $-C\equiv C-$ 인 화합물.

청구항 19

제1항, 제2항, 제4항 및 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, X₁이 OR_b이고, R_b가 부재인 화합물.

청구항 20

제1항, 제2항 및 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, X₂가 수소인 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제13항 및 제17항 중의 어느 한 항에 있어서, R_a가 $-OH$ 인 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제13항 및 제17항 중의 어느 한 항에 있어서, R_a가 $-CN$ 인 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제13항 및 제17항 중의 어느 한 항에 있어서, R_a가 $-Cl$ 인 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제13항 및 제17항 중의 어느 한 항에 있어서, R_a가 $-Br$ 인 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제13항 및 제18항 중의 어느 한 항에 있어서, R_a 가 -H인 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제13항 중의 어느 한 항에 있어서, R_a 가 아실_(C1-6) 또는 치환된 아실_(C1-6)인 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제13항 중의 어느 한 항에 있어서, R_a 가 아실_(C4-6) 또는 치환된 아실_(C4-6)인 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제13항 중의 어느 한 항에 있어서, R_a 가 아실_(C1-4) 또는 치환된 아실_(C1-4)인 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제13항 중의 어느 한 항에 있어서, R_a 가 아실_(C1-3) 또는 치환된 아실_(C1-3)인 화합물.

청구항 30

제29항에 있어서, R_a 가 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$ 및 $-C(=O)NHCH_2CF_3$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제13항 중의 어느 한 항에 있어서, R_a 가 아실옥시_(C1-8) 또는 치환된 아실옥시_(C1-3)인 화합물.

청구항 32

제31항에 있어서, R_a 가 치환된 아실옥시_(C1-3)인 화합물.

청구항 33

제31항에 있어서, R_a 가 아실옥시_(C2-8)인 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제14항 중의 어느 한 항에 있어서, R_a 가 플루오로 그룹을 포함하는 화합물.

청구항 35

제34항에 있어서, R_a 가 트리플루오로메틸 그룹을 포함하는 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제4항 및 제14항 중의 어느 한 항에 있어서, R_a 가 알킬아미노_(C≤12), 디알킬아미노_(C≤12), 알케닐아미노_(C≤12), 알킬닐아미노_(C≤12), 아릴아미노_(C≤122), 아르알킬아미노_(C≤12), 헤테로아릴아미노_(C≤12), 헤테로아르알킬아미노_(C≤12), 알킬설폰닐아미노_(C≤12) 또는 아미도_(C≤12), 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형체인 화합물.

청구항 37

제1항 내지 제10항 중의 어느 한 항에 있어서, R_a 가 아릴설폰닐_(C≤8) 또는 아릴설피닐_(C≤8)인 화합물.

청구항 38

제1항 내지 제10항 중의 어느 한 항에 있어서, R_a 가 $-OP(O)(OH)_2$ 인 화합물.

청구항 39

제1항 내지 제10항 중의 어느 한 항에 있어서, R_a 가 알킬포스페이트($C \leq 12$) 또는 디알킬포스페이트($C \leq 12$)인 화합물.

청구항 40

제39항에 있어서, R_a 가 디알킬포스페이트($C \leq 8$)인 화합물.

청구항 41

제40항에 있어서, R_a 가 $-OP(O)(OEt)_2$ 인 화합물.

청구항 42

제1항 내지 제10항 중의 어느 한 항에 있어서, R_a 가 1,3-디옥소이소인돌린-2-일인 화합물.

청구항 43

제2항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, $-Y-R_a$ 가 옥시란-2-일인 화합물.

청구항 44

제2항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, $-Y-R_a$ 가 1,3-디옥솔란-4-일인 화합물.

청구항 45

제1항, 제2항, 제4항 및 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, R_1 이 $-H$, $-OH$ 또는 $-F$ 인 화합물.

청구항 46

제45항에 있어서, R_1 이 $-H$ 인 화합물.

청구항 47

제1항 내지 제6항 및 제8항 중의 어느 한 항에 있어서, R_2 가 $-CN$ 인 화합물.

청구항 48

제1항 내지 제6항 및 제8항 중의 어느 한 항에 있어서, R_2 가 $-CF_3$ 인 화합물.

청구항 49

제1항 내지 제6항 및 제8항 중의 어느 한 항에 있어서, R_2 가 치환된 아실(C_{1-3})인 화합물.

청구항 50

제49항에 있어서, R_2 가 $-C(=O)NHS(=O)_2CH_3$ 인 화합물.

청구항 51

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, R_3 이 부재인 화합물.

청구항 52

제1항, 제2항 및 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, R_4 가 메틸인 화합물.

청구항 53

제1항, 제2항 및 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, R_4 가 하이드록시메틸인 화합물.

청구항 54

제1항 또는 제2항에 있어서, R_4 및 R_5 가 각각 메틸인 화합물.

청구항 55

제1항 또는 제2항에 있어서, R_6 및 R_7 이 각각 수소인 화합물.

청구항 56

제1항에 있어서, R_8 및 R_9 가 각각 수소인 화합물.

청구항 57

제1항에 있어서, R_{10} 및 R_{11} 이 각각 메틸인 화합물.

청구항 58

제2항에 있어서, Y , R_a 및 탄소 번호 13, 17 및 18이 환을 형성하고, 여기서 Y 는 알칸디일($C=1$) 또는 치환된 알칸디일($C=1$)이고, R_a 는 -O-인 화합물.

청구항 59

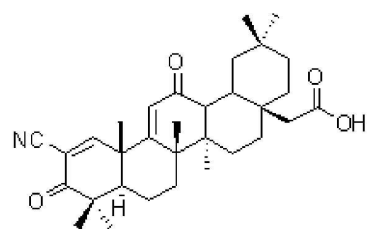
제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 탄소 9와 11 사이의 결합이 단일 결합인 화합물.

청구항 60

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 탄소 9와 11 사이의 결합이 이중 결합인 화합물.

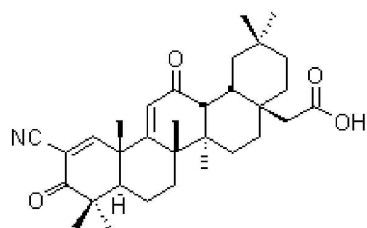
청구항 61

제1항 내지 제7항, 제15항 내지 제20항, 제26항 내지 제30항, 제45항 내지 제47항, 제51항, 제52항, 제54항, 제55항 및 제60항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



청구항 62

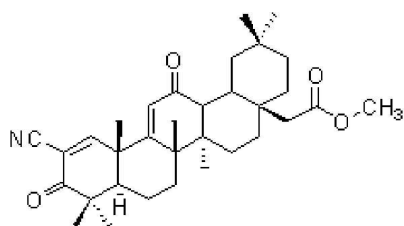
제61항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되고 실질적으로 이의 기타 광학 이성체를 함유하지 않는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.



청구항 63

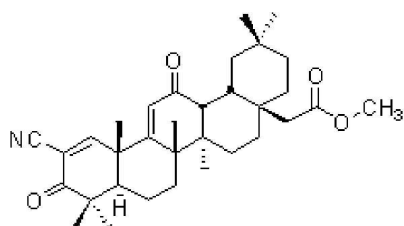
제1항 내지 제7항, 제15항 내지 제30항, 제45항 내지 제47항, 제51항, 제52항, 제54항, 제55항 및 제60항 중의

어느 한 항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



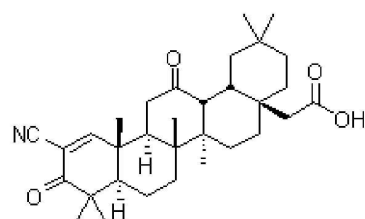
청구항 64

제63항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되고 실질적으로 이의 기타 광학 이성체를 함유하지 않는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.



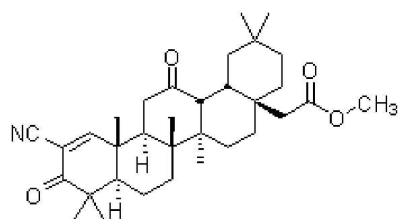
청구항 65

제13항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



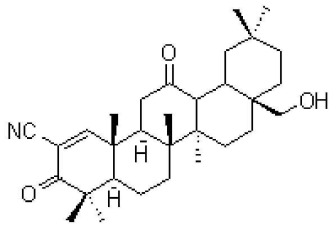
청구항 66

제13항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



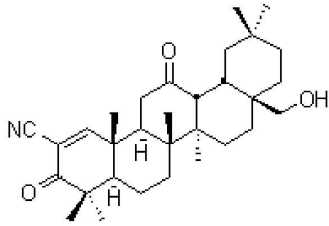
청구항 67

제1항 내지 제5항, 제8항, 제9항, 제11항, 제13항, 제15항 내지 제21항, 제45항 내지 제47항, 제51항, 제52항, 제54항, 제55항 및 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



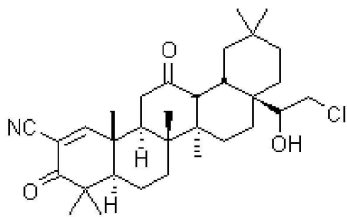
청구항 68

제67항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되고 실질적으로 이의 기타 광학 이성체를 함유하지 않는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.



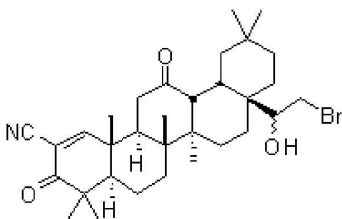
청구항 69

제23항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매 화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



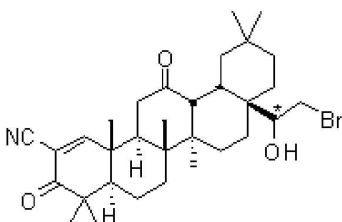
청구항 70

제23항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매 화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



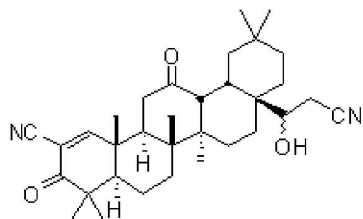
청구항 71

제70항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되고 실질적으로 이의 기타 광학 이성체를 함유하지 않는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.



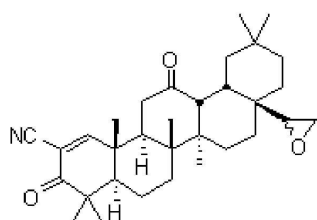
청구항 72

제22항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매 화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



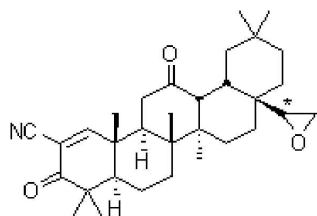
청구항 73

제43항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매 화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



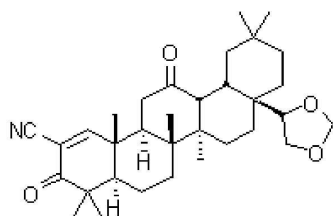
청구항 74

제73항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되고 실질적으로 이의 기타 광학 이성체를 함유하지 않는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.



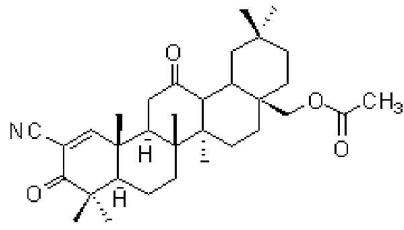
청구항 75

제44항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매 화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



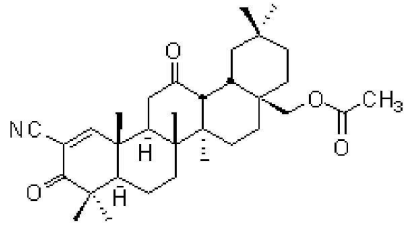
청구항 76

제1항 내지 제5항, 제8항, 제9항, 제11항, 제13항, 제15항 내지 제20항, 제32항, 제45항 내지 제47항, 제51항, 제52항, 제54항, 제55항 및 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



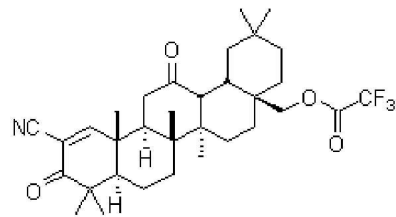
청구항 77

제76항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되고 실질적으로 이의 기타 광학 이성체를 함유하지 않는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.



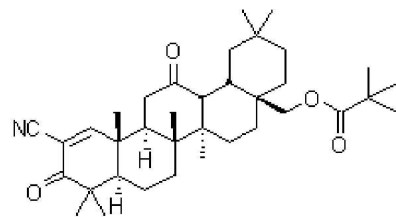
청구항 78

제32항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매 화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



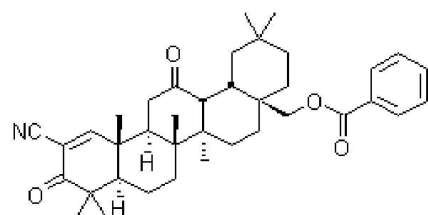
청구항 79

제31항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매 화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



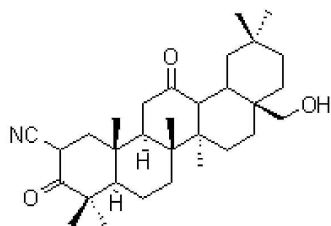
청구항 80

제33항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매 화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



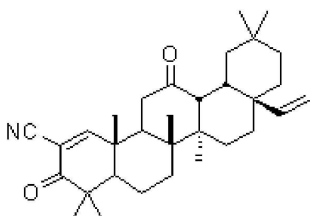
청구항 81

제1항, 제2항, 제10항, 제15항 내지 제21항, 제45항 내지 제47항, 제51항, 제52항, 제54항, 제55항 및 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



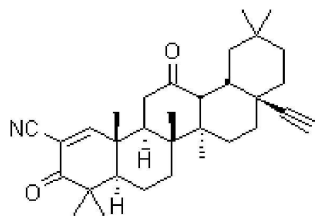
청구항 82

제1항, 제2항, 제4항, 제5항, 제19항, 제20항, 제45항 내지 제47항, 제51항, 제52항, 제54항, 제55항 및 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



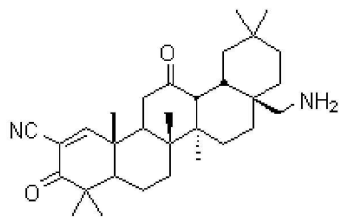
청구항 83

제25항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



청구항 84

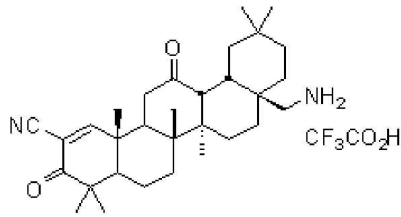
제1항 내지 제5항, 제8항, 제9항, 제15항 내지 제20항, 제45항 내지 제47항, 제51항, 제52항, 제54항, 제55항 및 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



청구항 85

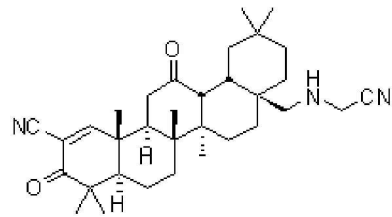
제1항 내지 제5항, 제8항, 제9항, 제15항 내지 제20항, 제45항 내지 제47항, 제51항, 제52항, 제54항, 제55항 및 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 수화물, 용매화물,

토오토머 또는 광학 이성체.



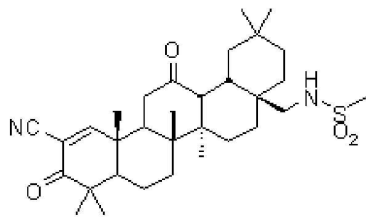
청구항 86

제1항 내지 제5항, 제8항, 제9항, 제14항 내지 제20항, 제36항 내지 제47항, 제51항, 제52항, 제54항, 제55항 및 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



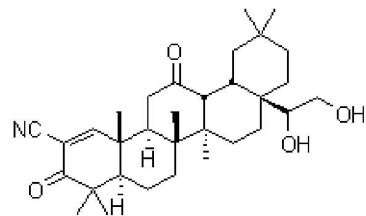
청구항 87

제1항 내지 제4항, 제14항 내지 제20항, 제36항, 제45항 내지 제47항, 제51항, 제52항, 제54항, 제55항 및 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



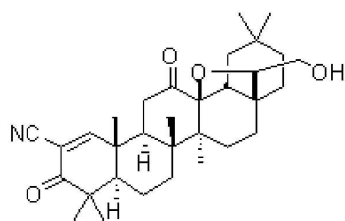
청구항 88

제1항 내지 제5항, 제8항, 제15항, 제19항, 제20항, 제45항 내지 제47항, 제51항, 제52항, 제54항, 제55항 및 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



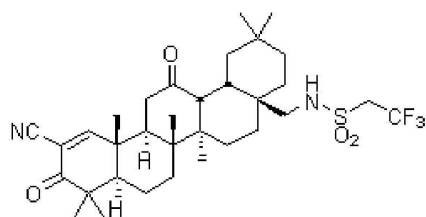
청구항 89

제1항, 제19항, 제20항, 제45항 내지 제47항, 제51항, 제52항, 제54항, 제55항 및 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



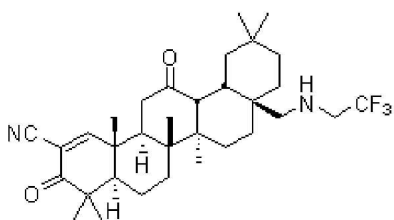
청구항 90

제1항 내지 제4항, 제14항 내지 제20항, 제34항 내지 제47항, 제51항, 제52항, 제54항, 제55항 및 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



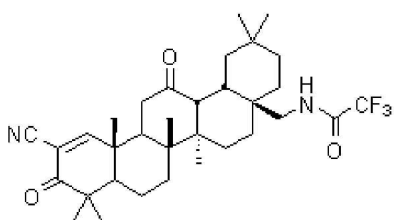
청구항 91

제14항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



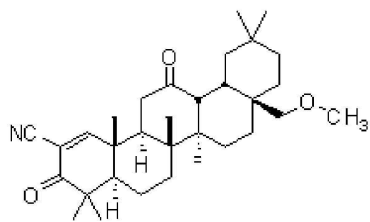
청구항 92

제1항 내지 제5항, 제8항, 제9항, 제13항, 제15항 내지 제20항, 제34항 내지 제47항, 제51항, 제52항, 제54항, 제55항 및 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



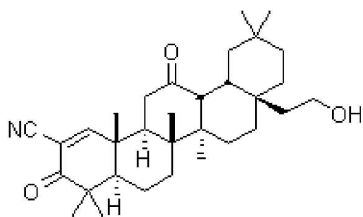
청구항 93

제1항 내지 제5항, 제8항 내지 제10항, 제15항 내지 제20항, 제45항 내지 제47항, 제51항, 제52항, 제54항, 제55항 및 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



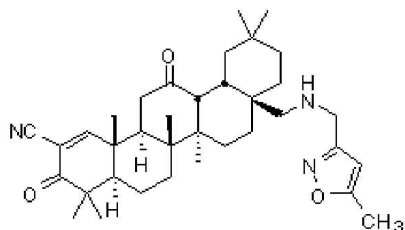
청구항 94

제1항 내지 제5항, 제8항, 제9항, 제15항 내지 제20항, 제45항 내지 제47항, 제51항, 제52항, 제54항, 제55항 및 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



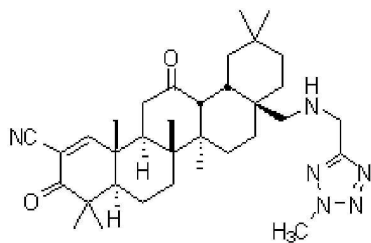
청구항 95

제1항 내지 제5항, 제8항 내지 제10항, 제14항 내지 제20항, 제36항 내지 제47항, 제51항, 제52항, 제54항, 제55항 및 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



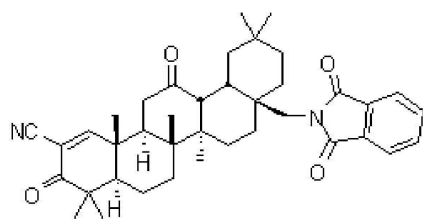
청구항 96

제1항 내지 제5항, 제8항 내지 제10항, 제14항 내지 제20항, 제36항 내지 제47항, 제51항, 제52항, 제54항, 제55항 및 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



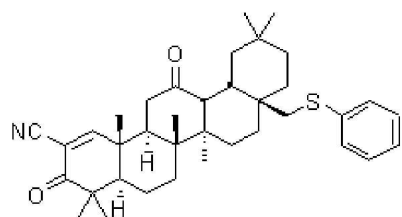
청구항 97

제44항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



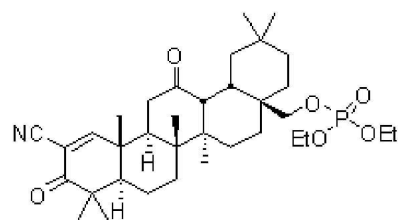
청구항 98

제1항, 제2항, 제15항 내지 제20항, 제45항 내지 제47항, 제51항, 제52항, 제54항, 제55항 및 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매 화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



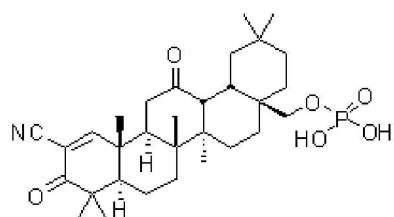
청구항 99

제41항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매 화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



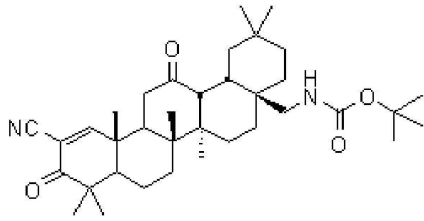
청구항 100

제38항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매 화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



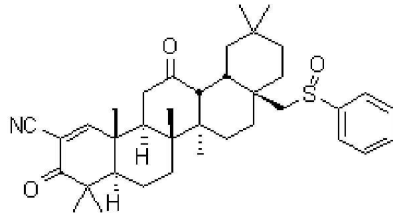
청구항 101

제1항 내지 제5항, 제8항, 제9항, 제14항 내지 제20항, 제45항 내지 제47항, 제51항, 제52항, 제54항, 제55항 및 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



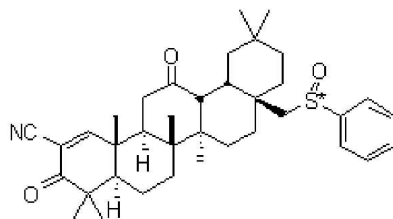
청구항 102

제37항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매 화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



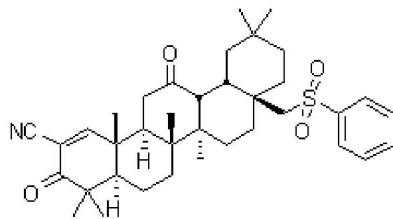
청구항 103

제102항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되고 실질적으로 이의 기타 광학 이성체를 함유하지 않는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.



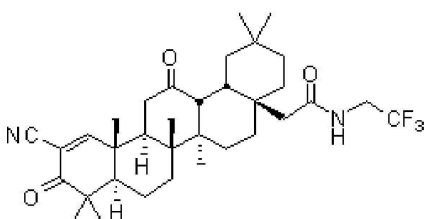
청구항 104

제37항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매 화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



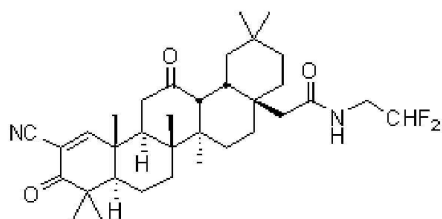
청구항 105

제1항 내지 제5항, 제8항, 제9항, 제11항, 제13항, 제15항 내지 제20항, 제26항 내지 제30항, 제34항, 제35항, 제45항 내지 제47항, 제51항, 제52항, 제54항, 제55항 및 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



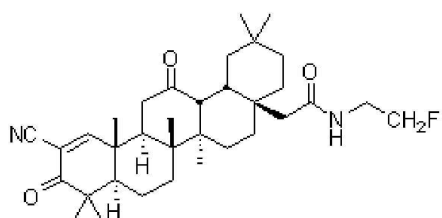
청구항 106

제1항 내지 제5항, 제8항, 제9항, 제11항, 제13항, 제15항 내지 제20항, 제26항 내지 제29항, 제34항, 제45항 내지 제47항, 제51항, 제52항, 제54항, 제55항 및 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



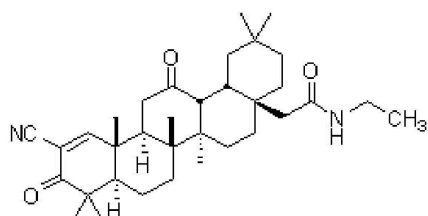
청구항 107

제1항 내지 제5항, 제8항, 제9항, 제11항, 제13항, 제15항 내지 제20항, 제26항 내지 제29항, 제34항, 제45항 내지 제47항, 제51항, 제52항, 제54항, 제55항 및 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



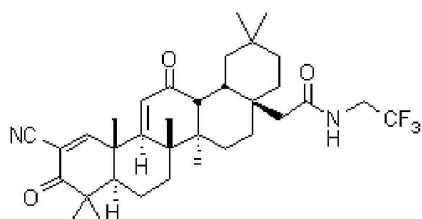
청구항 108

제1항 내지 제5항, 제8항, 제9항, 제11항, 제13항, 제15항 내지 제20항, 제26항 내지 제30항, 제45항 내지 제47항, 제51항, 제52항, 제54항, 제55항 및 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



청구항 109

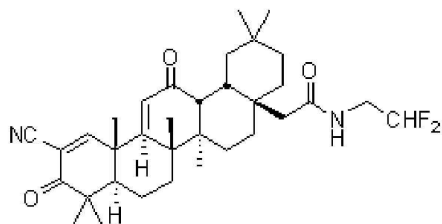
제1항 내지 제7항, 제11항, 제13항, 제15항 내지 제20항, 제26항 내지 제30항, 제34항, 제35항, 제45항 내지 제47항, 제51항, 제52항, 제54항, 제55항 및 제60항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



청구항 110

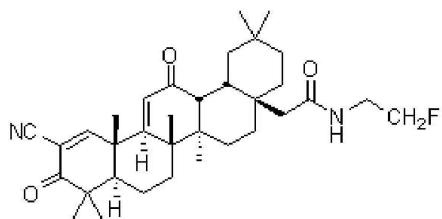
제1항 내지 제7항, 제11항, 제13항, 제11항, 제13항, 제15항 내지 제20항, 제26항 내지 제29항, 제34항, 제45항 내지 제47항, 제51항, 제52항, 제54항, 제55항 및 제60항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로

정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



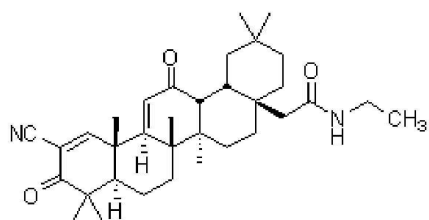
청구항 111

제1항 내지 제7항, 제11항, 제13항, 제11항, 제13항, 제15항 내지 제20항, 제26항 내지 제29항, 제34항, 제45항 내지 제47항, 제51항, 제52항, 제54항, 제55항 및 제60항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



청구항 112

제1항 내지 제7항, 제11항, 제13항, 제15항 내지 제20항, 제26항 내지 제30항, 제34항, 제45항 내지 제47항, 제51항, 제52항, 제54항, 제55항 및 제60항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



청구항 113

다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물:

메틸-2-((4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-옥타데카하이드로피센-4a-일)아세테이트,

2-((4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-옥타데카하이드로피센-4a-일)아세트산,

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14bR)-8a-(하이드록시메틸)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-3,13-디옥소-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,

((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-4a-일)메틸 아세테이트,

(6aR,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-3,13-디옥소-8a-비닐-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,

(6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14bR)-8a-(아미노메틸)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-3,13-디옥소-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,

(6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14bR)-8a-(아미노메틸)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-3,13-디옥소-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴, 트리플루오로아세트산 염,

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-((시아노메틸아미노)메틸)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-3,13-디옥소-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,

N-(((4aS,6aR,6bR,12aR,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-4a-일)메틸)메탄설포나미드,

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-((R)-1,2-디하이드록시에틸)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-3,13-디옥소-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,

N-(((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-4a-일)메틸)-2,2,2-트리플루오로에탄설포나미드,

N-(((4aS,6aR,6bR,12aR,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-4a-일)메틸)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드,

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-(메톡시메틸)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-3,13-디옥소-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,

(4aR,6aR,6bR,8aR,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-(2-하이드록시에틸)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-3,13-디옥소-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-8a-(((5-메틸이속사줄-3-일)메틸아미노)메틸)-3,13-디옥소-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-8a-(((2-메틸-2H-테트라졸-5-일)메틸아미노)메틸)-3,13-디옥소-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-3,13-디옥소-8a-(페닐티오메틸)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,

((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-4a-일)메틸 디에틸 포스페이트,

3급-부틸 ((4aS,6aR,6bR,12aR,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-4a-일)메틸카바메이트,

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-3,13-디옥소-8a-(페닐설폰메틸)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-3,13-디옥소-8a-(페닐설폰메틸)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,

((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-4a-일)메틸 이수소 포스페이트,

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-3,13-디옥소-8a-((2,2,2-트리플루오로에틸아미노)메틸)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-8a-((R)-옥시란-2-일)-3,13-디옥소-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-((1,3-디옥소이소인돌린-2-일)메틸)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-3,13-디옥소-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-((R)-2-브로모-1-하이드록시에틸)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-3,13-디옥소-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-((R)-2-클로로-1-하이드록시에틸)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-3,13-디옥소-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-((S)-1,3-디옥솔란-4-일)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-3,13-디옥소-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-3,13-디옥소-8a-(페닐설피닐메틸)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,

((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-4a-일)메틸 2,2,2-트리플루오로아세테이트,

((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-4a-일)메틸 피발레이트,

((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-4a-일)메틸 벤조에이트,

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-(2-시아노-1-하이드록시에틸)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-3,13-디옥소-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-에틸닐-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-3,13-디옥소-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,

2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-4a-일)아세트산,

메틸 2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-4a-일)아세테이트,

2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-4a-일)-N-에틸아세트아미드,

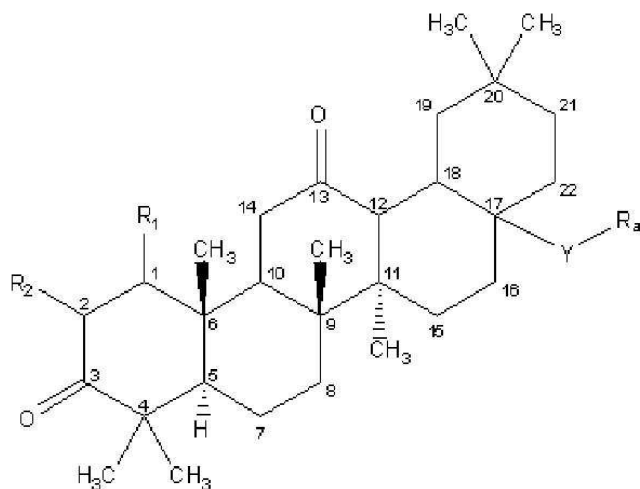
2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-4a-일)-N-(2-플루오로에틸)아세트아미드,

2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-4a-일)-N-(2,2-디플루오로에틸)아세트아미드 및

2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-4a-일)-N-(2,2-트리플루오로에틸)아세트아미드.

청구항 114

다음 화학식의 화합물 또는 이의 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체:



상기 화학식에서,

Y는 알칸디일(C_{≤8}), 알켄디일(C_{≤8}), 알킨디일(C_{≤8}) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고,

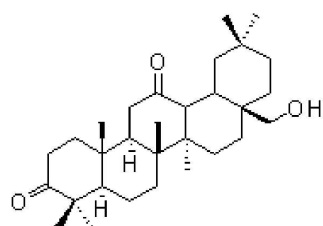
R_a는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 니트로, 시아노, 아지도, 머캅토 또는 실릴; 또는 알킬(C_{≤12}), 알케닐(C_{≤12}), 알키닐(C_{≤12}), 아릴(C_{≤12}), 아르알킬(C_{≤12}), 헤테로아릴(C_{≤12}), 헤테로아르알킬(C_{≤12}), 아실(C_{≤12}), 알콕시(C_{≤12}), 알케닐옥시(C_{≤12}), 알키닐옥시(C_{≤12}), 아릴옥시(C_{≤12}), 아르알콕시(C_{≤12}), 헤테로아릴옥시(C_{≤12}), 헤테로아르알콕시(C_{≤12}), 아실옥시(C_{≤12}), 알킬아미노(C_{≤12}), 디알킬아미노(C_{≤12}), 알케닐아미노(C_{≤12}), 알키닐아미노(C_{≤12}), 아릴아미노(C_{≤12}), 아르알킬아미노(C_{≤12}), 헤테로아릴아미노(C_{≤12}), 헤테로아르알킬아미노(C_{≤12}), 알킬설포닐아미노(C_{≤12}), 아미도(C_{≤12}), 알킬티오(C_{≤12}), 알케닐티오(C_{≤12}), 알키닐티오(C_{≤12}), 아릴티오(C_{≤12}), 아르알킬티오(C_{≤12}), 헤테로아릴티오(C_{≤12}), 헤테로아르알킬티오(C_{≤12}), 아실티오(C_{≤12}), 티오아실(C_{≤12}), 알킬설포닐(C_{≤12}), 알케닐설포닐(C_{≤12}), 알키닐설포닐(C_{≤12}), 아릴설포닐(C_{≤12}), 아르알킬설포닐(C_{≤12}), 알킬암모늄(C_{≤12}), 알킬설포늄(C_{≤12}), 알킬실릴(C_{≤12}) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

R₁은 수소, 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 알킬(C_{≤8}), 알케닐(C_{≤8}), 알키닐(C_{≤8}), 아릴(C_{≤8}), 아르알킬(C_{≤8}), 헤테로아릴(C_{≤8}), 헤테로아르알킬(C_{≤8}), 아실(C_{≤8}), 알콕시(C_{≤8}), 아릴옥시(C_{≤8}), 아실옥시(C_{≤8}), 알킬아미노(C_{≤8}), 아릴아미노(C_{≤8}), 아미도(C_{≤8}) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

R₂는 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 플루오로알킬(C_{≤8}), 알케닐(C_{≤8}), 알키닐(C_{≤8}), 아릴(C_{≤8}), 헤테로아릴(C_{≤8}), 아실(C_{≤8}), 알콕시(C_{≤8}), 아릴옥시(C_{≤8}), 아실옥시(C_{≤8}), 알킬아미노(C_{≤8}), 아릴아미노(C_{≤8}), 아미도(C_{≤8}) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이다.

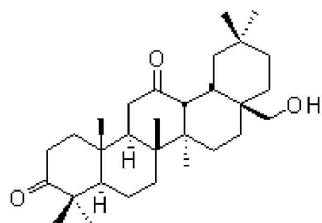
청구항 115

제114항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



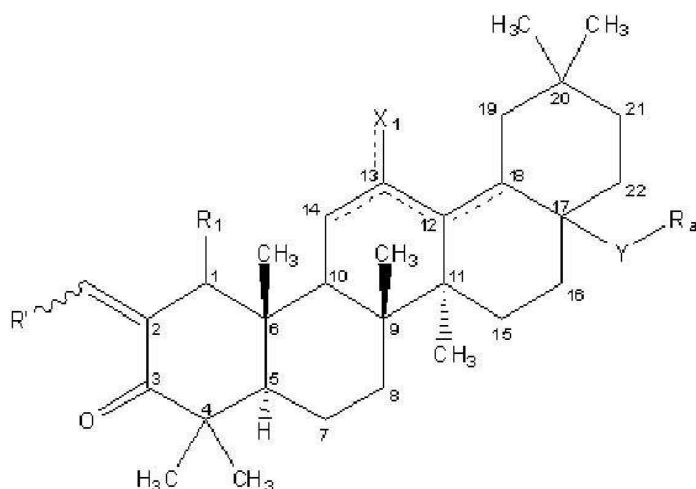
청구항 116

제114항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되고 실질적으로 이의 기타 광학 이성체를 함유하지 않는 화합물.



청구항 117

다음 화학식의 화합물 또는 이의 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



상기 화학식에서,

Y는 알칸디일(C_{≤8}), 알켄디일(C_{≤8}), 알킨디일(C_{≤8}) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고,

R_a는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 니트로, 시아노, 아지도, 머캅토 또는 실릴; 또는 알킬(C_{≤12}), 알케닐(C_{≤12}), 알키닐(C_{≤12}), 아릴(C_{≤12}), 아르알킬(C_{≤12}), 헤테로아릴(C_{≤12}), 헤테로아르알킬(C_{≤12}), 아실(C_{≤12}), 알콕시(C_{≤12}), 알케닐옥시(C_{≤12}), 알키닐옥시(C_{≤12}), 아릴옥시(C_{≤12}), 아르알콕시(C_{≤12}), 헤테로아릴옥시(C_{≤12}), 헤테로아르알콕시(C_{≤12}), 아실옥시(C_{≤12}), 알킬아미노(C_{≤12}), 디알킬아미노(C_{≤12}), 알케닐아미노(C_{≤12}), 알키닐아미노(C_{≤12}), 아릴아미노(C_{≤12}), 아르알킬아미노(C_{≤12}), 헤테로아릴아미노(C_{≤12}), 헤테로아르알킬아미노(C_{≤12}), 알킬설포닐아미노(C_{≤12}), 아미도(C_{≤12}), 알킬티오(C_{≤12}), 알케닐티오(C_{≤12}), 알키닐티오(C_{≤12}), 아릴티오(C_{≤12}), 아르알킬티오(C_{≤12}), 헤테로아릴티오(C_{≤12}), 헤테로아르알킬티오(C_{≤12}), 아실티오(C_{≤12}), 티오아실(C_{≤12}), 알킬설포닐(C_{≤12}), 알케닐설포닐(C_{≤12}), 알키닐설포닐(C_{≤12}), 아릴설포닐(C_{≤12}), 아르알킬설포닐(C_{≤12}), 알킬암모늄(C_{≤12}), 알킬설포늄(C_{≤12}), 알킬실릴(C_{≤12}) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

X₁은 OR_b, NR_bR_c 또는 SR_b이고, 여기서 R_b 및 R_c는 각각 독립적으로 수소; 알킬(C_{≤8}), 아릴(C_{≤8}), 아르알킬(C_{≤8}), 아실(C_{≤8}) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

단, R_b는 R_a가 결합된 원자가 이중 결합의 일부일 경우, 부재이고, 추가로 R_b가 부재일 경우, R_a가 결합된 원자는 이중 결합의 일부이고;

R₁은 수소, 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 알킬(C_{≤8}), 알케닐(C_{≤8}), 알키닐(C_{≤8}), 아릴(C_{≤8}), 아르알킬(C_{≤8}), 헤테로아릴(C_{≤8}), 헤테로아르알킬(C_{≤8}), 아실(C_{≤8}), 알콕시(C_{≤8}), 아릴옥시(C_{≤8}), 아실옥시(C_{≤8}), 알킬아미노(C_{≤8}),

≤ 8), 아릴아미노($C_{\leq 8}$), 아마이드($C_{\leq 8}$), 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

R'는 하이드록시, 알콕시($C_{\leq 12}$), 치환된 알콕시($C_{\leq 12}$), 아릴옥시($C_{\leq 12}$), 치환된 아릴옥시($C_{\leq 12}$), 아르알콕시($C_{\leq 12}$), 치환된 아르알콕시($C_{\leq 12}$), 아실옥시($C_{\leq 12}$) 또는 치환된 아실옥시($C_{\leq 12}$)이다.

청구항 118

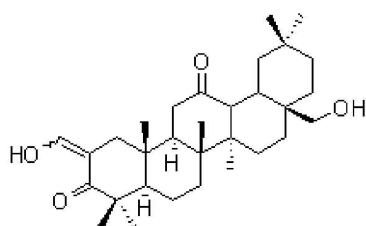
제117항에 있어서, R'가 아세틸옥시인 화합물.

청구항 119

제117항에 있어서, R'가 하이드록시인 화합물.

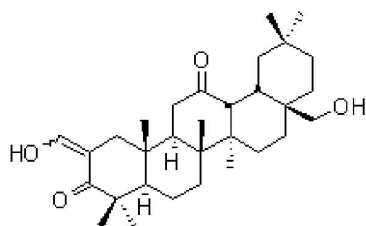
청구항 120

제119항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



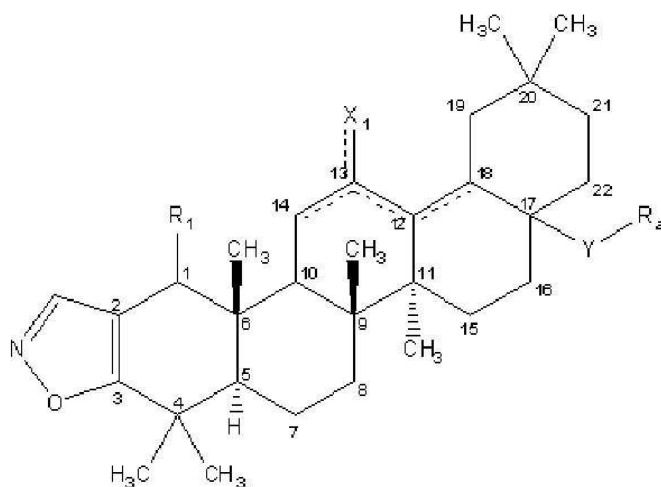
청구항 121

제120항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되고, 실질적으로 이의 광학 이성체를 함유하지 않는 화합물.



청구항 122

다음 화학식의 화합물 또는 이의 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체:



상기 화학식에서,

Y는 알칸디일($C \leq 8$), 알켄디일($C \leq 8$), 알킨디일($C \leq 8$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고,

R_a 는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 니트로, 시아노, 아지도, 머캅토 또는 실릴; 또는 알킬($C \leq 12$), 알케닐($C \leq 12$), 알키닐($C \leq 12$), 아릴($C \leq 12$), 아르알킬($C \leq 12$), 헤테로아릴($C \leq 12$), 헤테로아르알킬($C \leq 12$), 아실($C \leq 12$), 알콕시($C \leq 12$), 알케닐옥시($C \leq 12$), 알키닐옥시($C \leq 12$), 아릴옥시($C \leq 12$), 아르알콕시($C \leq 12$), 헤테로아릴옥시($C \leq 12$), 헤테로아르알콕시($C \leq 12$), 아실옥시($C \leq 12$), 알킬아미노($C \leq 12$), 디알킬아미노($C \leq 12$), 알케닐아미노($C \leq 12$), 알키닐아미노($C \leq 12$), 아릴아미노($C \leq 12$), 아르알킬아미노($C \leq 12$), 헤테로아릴아미노($C \leq 12$), 헤테로아르알킬아미노($C \leq 12$), 알킬설포닐아미노($C \leq 12$), 아미도($C \leq 12$), 알킬티오($C \leq 12$), 알케닐티오($C \leq 12$), 알키닐티오($C \leq 12$), 아릴티오($C \leq 12$), 아르알킬티오($C \leq 12$), 헤테로아릴티오($C \leq 12$), 헤테로아르알킬티오($C \leq 12$), 아실티오($C \leq 12$), 티오아실($C \leq 12$), 알킬설포닐($C \leq 12$), 알케닐설포닐($C \leq 12$), 알키닐설포닐($C \leq 12$), 아릴설포닐($C \leq 12$), 아르알킬설포닐($C \leq 12$), 알킬암모늄($C \leq 12$), 알킬설포늄($C \leq 12$), 알킬실릴($C \leq 12$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

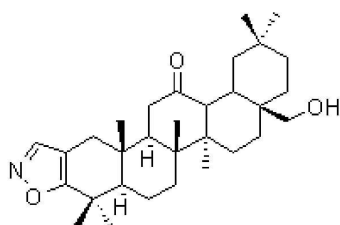
X_1 은 OR_b , NR_bR_c 또는 SR_b 이고, 여기서 R_b 및 R_c 는 각각 독립적으로 수소; 알킬($C \leq 8$), 아릴($C \leq 8$), 아르알킬($C \leq 8$), 아실($C \leq 8$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고; 또는

단, R_b 는 R_b 가 결합된 원자가 이중 결합의 일부일 경우, 부재이고, 추가로 R_b 가 부재일 경우, R_b 가 결합된 원자는 이중 결합의 일부이고;

R_1 은 수소, 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 알킬($C \leq 8$), 알케닐($C \leq 8$), 알키닐($C \leq 8$), 아릴($C \leq 8$), 아르알킬($C \leq 8$), 헤테로아릴($C \leq 8$), 헤테로아르알킬($C \leq 8$), 아실($C \leq 8$), 알콕시($C \leq 8$), 아릴옥시($C \leq 8$), 아실옥시($C \leq 8$), 알킬아미노($C \leq 8$), 아릴아미노($C \leq 8$), 아미도($C \leq 8$), 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이다.

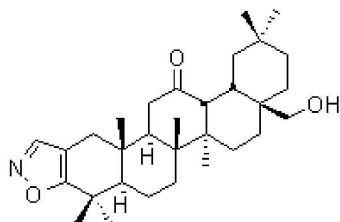
청구항 123

제122항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되는 화합물 또는 이의 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체.



청구항 124

제123항에 있어서, 추가로 다음 화학식으로 정의되고 실질적으로 이의 기타 광학 이성체를 함유하지 않는 화합물.



청구항 125

제1항 내지 제77항 및 제82항 내지 제112항 중의 어느 한 항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 염 형태인 화합물.

청구항 126

제1항 내지 제112항 중의 어느 한 항에 있어서, 염이 아닌 화합물.

청구항 127

제1항 내지 제61항, 제63항, 제67항, 제76항 및 제81항 내지 제112항 중의 어느 한 항에 있어서, 수화물인 화합물.

청구항 128

제1항 내지 제61항, 제63항, 제67항, 제76항 및 제81항 내지 제112항 중의 어느 한 항에 있어서, 수화물이 아닌 화합물.

청구항 129

제1항 내지 제61항, 제63항, 제67항, 제76항 및 제81항 내지 제112항 중의 어느 한 항에 있어서, 용매화물인 화합물.

청구항 130

제1항 내지 제61항, 제63항, 제67항, 제76항 및 제81항 내지 제112항 중의 어느 한 항에 있어서, 용매화물이 아닌 화합물.

청구항 131

제1항 내지 제14항 중의 어느 한 항에 있어서, 에스테르인 화합물.

청구항 132

제131항에 있어서, 에스테르가 화학식의 하이드록시 그룹과 비오틴의 카복실산 그룹의 축합 반응으로부터 생성되는 화합물.

청구항 133

제1항 내지 제14항 중의 어느 한 항에 있어서, 에스테르가 아닌 화합물.

청구항 134

제1항 내지 제61항, 제63항, 제67항, 제76항 및 제81항 내지 제105항 중의 어느 한 항에 있어서, 입체이성체의 혼합물로서 존재하는 화합물.

청구항 135

제1항 내지 제61항, 제63항, 제67항, 제76항 및 제81항 내지 제105항 중의 어느 한 항에 있어서, 주로 하나의 광학 이성체로서 존재하는 화합물.

청구항 136

제1항 내지 제61항, 제63항, 제67항, 제76항 및 제81항 내지 제105항 중의 어느 한 항에 있어서, 단일 입체이성체로서 존재하는 화합물.

청구항 137

제1항 내지 제113항 중의 어느 한 항에 있어서, 대식세포 중에서 INF- γ -유도된 NO 생산을 억제하기에 효과적이고, 추가로 0.2 μ M 미만의 IC₅₀ 값을 갖는 화합물.

청구항 138

활성 성분으로서, 제1항 내지 제113항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 139

제138항에 있어서, 경구, 지방내, 동맥내, 관절내, 두개내, 피부내, 병변내, 근육내, 비내, 안내, 심막내, 복막내, 늑막내, 전립선내, 직장내, 협막내, 기관내, 종양내, 배꼽내, 질내, 정맥내, 소포내, 유리체강내, 리포솜, 국부, 점막, 경구, 비경구, 직장, 결막하, 피하, 설하, 국소, 협부관통, 경피, 질, 크렘으로, 지질 조성물로, 카테터를 통해, 세척을 통해, 연속 주입을 통해, 주입을 통해, 흡입을 통해, 주사를 통해, 국부 전달을 통해, 국부 관류를 통해, 표적 세포의 직접 욕 처리, 또는 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 경로로 투여하기에 적합한 약제학적 조성물.

청구항 140

제139항에 있어서, 경구 전달용으로 제형화된 조성물.

청구항 141

제140항에 있어서, 경질 또는 연질 캡슐, 정제, 시럽, 현탁제, 웨이퍼 또는 엘릭시르로서 제형화된 조성물.

청구항 142

제141항에 있어서, 연질 캡슐이 젤라틴 캡슐인 조성물.

청구항 143

제140항에 있어서, 보호성 피복물을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 144

제140항에 있어서, 흡수를 지연시키는 제제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 145

제140항에 있어서, 용해도 또는 분산성을 향상시키는 제제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 146

제138항에 있어서, 화합물이 리포솜, 수중유 에멀전 또는 유중수 에멀전에 분산되는 조성물.

청구항 147

제1항 내지 제113항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물의 약제학적 유효량을 대상에게 투여함을 포함하는 치료 방법.

청구항 148

제147항에 있어서, 대상이 사람인 방법.

청구항 149

제147항에 있어서, 치료를 필요로 하는 대상을 식별함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 150

제1항 내지 제113항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물의 약제학적 유효량을 대상에게 투여함을 포함하는, 대상의 암 치료 방법.

청구항 151

제150항에 있어서, 암이 암종, 육종, 림프종, 백혈병, 흑색종, 중피종, 다발성 골수종 또는 정상 피종인 방법.

청구항 152

제150항에 있어서, 암이 방광암, 혈액암, 뼈암, 뇌암, 유방암, 중추신경계암, 결장암, 자궁내막암, 식도암, 비뇨생식관암, 두부암, 후두암, 간암, 폐암, 경부암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 비장암, 소장암, 대장암, 위암 또는 고환암인 방법.

청구항 153

제150항에 있어서, 대상이 영장류인 방법.

청구항 154

제150항에 있어서, 대상이 사람인 방법.

청구항 155

제150항에 있어서, 치료를 필요로 하는 대상을 식별함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 156

제155항에 있어서, 대상이 암 가족력 또는 환자 이력을 갖는 방법.

청구항 157

제150항에 있어서, 대상이 암 증상을 갖는 방법.

청구항 158

제150항에 있어서, 화합물이 국소 투여되는 방법.

청구항 159

제158항에 있어서, 화합물이 직접 종양 내부 주사로 또는 종양 혈관 구조에의 주사로 투여되는 방법.

청구항 160

제150항에 있어서, 화합물이 전신 투여되는 방법.

청구항 161

제160항에 있어서, 화합물이 정맥내, 동맥내, 근육내, 복막내, 피하 또는 경구 투여되는 방법.

청구항 162

제150항에 있어서, 약제학적 유효량이 0.1 내지 1000mg/kg인 방법.

청구항 163

제162항에 있어서, 약제학적 유효량이 1일당 단일 복용량으로 투여되는 방법.

청구항 164

제162항에 있어서, 약제학적 유효량이 1일당 2회 이상의 복용량으로 투여되는 방법.

청구항 165

제150항에 있어서, 화합물이 생체외 퍼징 동안 종양 세포와 접촉시킴으로써 투여되는 방법.

청구항 166

제150항에 있어서,

- a) 종양 세포에서 세포독성을 유도하고;
- b) 종양 세포를 죽이고;
- c) 종양 세포에서 아포토시스를 유도하고;
- d) 종양 세포에서 분화를 유도하거나;
- e) 종양 세포에서 성장을 억제함을 포함하는 방법.

청구항 167

제166항에 있어서, 종양 세포가 백혈병 세포인 방법.

청구항 168

제166항에 있어서, 종양 세포가 방광암 세포, 유방암 세포, 폐암 세포, 결장암 세포, 전립선암 세포, 간암 세포, 췌장암 세포, 위암 세포, 고환암 세포, 뇌암 세포, 난소암 세포, 림프 암 세포, 피부암 세포, 뇌암 세포, 뼈암 세포 또는 연조직 암 세포인 방법.

청구항 169

제150항에 있어서, 약제학적 유효량의 제2 약물의 투여, 방사선 요법, 유전자 요법 및 외과 수술로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료를 추가로 포함하는 방법.

청구항 170

제169항에 있어서, (1) 종양 세포와 제2 약물을 접촉시키기 전에 종양 세포와 화합물과 접촉시키고, (2) 종양 세포와 화합물을 접촉시키기 전에 종양 세포와 제2 약물을 접촉시키거나, (3) 종양 세포를 화합물 및 제2 약물과 동시에 접촉시킴을 추가로 포함하는 방법.

청구항 171

제169항에 있어서, 제2 약물이 항생제, 소염제, 항신생물제, 항증식제, 항바이러스제, 면역조절제 또는 면역억제제인 방법.

청구항 172

제169항에 있어서, 제2 약물이 알킬화제, 안드로겐 수용체 조절제, 세포골격 방해제, 에스트로겐 수용체 조절제, 히스톤-데아세틸라제 억제제, HMG-CoA 리덕타제 억제제, 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 억제제, 레티노이드 수용체 조절제, 토포아이소머라제 억제제 또는 티로신 키나제 억제제인 방법.

청구항 173

제169항에 있어서, 제2 약물이 5-아자시티딘, 5-플루오로우라실, 9-시스-레틴산, 악티노마이신 D, 알리트레티오닌, 모든-트랜스-레틴산, 안나마이신, 악시티니브, 벨리노스타트, 베바시주마브, 벡사로텐, 보수티니브, 부설판, 카페시타빈, 카보플라틴, 카무스틴, CD437, 세디라니브, 세특시마브, 클로람부실, 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 사이타라빈, 다카바진, 다사티니브, 다우노루비신, 데시타빈, 도세탁셀, 돌라스타탄-10, 독시플루리딘, 독소루비신, 독소루비신, 에피루비신, 에플로티니브, 에토포시드, 에토포시드, 게피티니브, 겐시타빈, 겐투주마브, 오조가미신, 헥사메틸멜라민, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티니브, 이리노테칸, 이소트레티노인, 익사베필론, 라파티니브, LBH589, 로무스틴, 메클로르에타민, 멜팔란, 머캅토프린, 메토크세이트, 미토마이신, 미토크산트론, MS-275, 네라티니브, 닐로티니브, 니트로소우레아, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 플리카마이신, 프로카바진, 세막사니브, 세무스틴, 나트륨 부티레이트, 나트륨 페닐알세테이트, 스트렙토조토신, 수베로일아닐리드 하이드록삼산, 수니티니브, 타목시펜, 테니포시드, 티오페타, 티오구아닌, 토포테칸, TRAIL, 트라스투주마브, 트레티노인, 트리콜스타틴 A, 발프로산, 발루비신, 반데타니브, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신 또는 비노렐빈인 방법.

청구항 174

제1항 내지 제113항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물의 약제학적 유효량을 대상에게 투여함을 포함하여, 대상에게서 염증 성분을 갖는 질환을 치료하거나 예방하는 방법.

청구항 175

제174항에 있어서, 질환이 낭창 또는 류마티스 관절염인 방법.

청구항 176

제174항에 있어서, 질환이 염증성 장 질환인 방법.

청구항 177

제176항에 있어서, 염증성 장 질환이 크론병 또는 궤양성 대장염인 방법.

청구항 178

제174항에 있어서, 염증 성분을 갖는 질환이 심혈관 질환인 방법.

청구항 179

제174항에 있어서, 염증 성분을 갖는 질환이 당뇨병인 방법.

청구항 180

제179항에 있어서, 당뇨병이 타입 1 당뇨병인 방법.

청구항 181

제179항에 있어서, 당뇨병이 타입 2 당뇨병인 방법.

청구항 182

제179항에 있어서, 하나 이상의 당뇨병 관련 합병증을 또한 효과적으로 치료하는 방법.

청구항 183

제182항에 있어서, 합병증이 비만, 고혈압, 아테롬성 동맥경화증, 관상동맥성 심장 질환, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 고혈압, 신증, 신경병증, 근괴사, 망막증 및 대사 증후군(증후군 X)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 184

제174항에 있어서, 염증 성분을 갖는 질환이 대사 증후군(증후군 X)인 방법.

청구항 185

제174항에 있어서, 염증 성분을 갖는 질환이 피부 질환인 방법.

청구항 186

제185항에 있어서, 투여가 국소 또는 경구인 방법.

청구항 187

제185항에 있어서, 피부 질환이 건선, 여드름 또는 아토피성 피부염인 방법.

청구항 188

제1항 내지 제113항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물의 약제학적 유효량을 대상에게 투여함을 포함하여, 대상의 심혈관 질환을 치료하거나 예방하는 방법.

청구항 189

제188항에 있어서, 심혈관 질환이 아테롬성 동맥경화증, 심근증, 선천성 심장 질환, 울혈성 심부전, 심근염, 류마티스성 심장 질환, 판막 질환, 관상 동맥 질환, 심내막염 또는 심근 경색인 방법.

청구항 190

제188항에 있어서, 약제학적 유효량의 제2 약물을 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 191

제190항에 있어서, 제2 약물이 콜레스테롤 저하 약물, 항고지혈증제, 칼슘 채널 차단제, 항고혈압제 또는 HMG-

CoA 리덕타제 억제제인 방법.

청구항 192

제191항에 있어서, 제2 약물이 암로디핀, 아스피린, 에제티미베, 펠로디핀, 락시디핀, 레르카니디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 니모디핀, 니솔디핀 또는 니트렌디핀인 방법.

청구항 193

제191항에 있어서, 제2 약물이 아테놀롤, 부신돌롤, 카르베딜롤, 클로니딘, 독사조신, 인도라민, 라베탈롤, 메틸도파, 메토프롤롤, 나돌롤, 옥스프레놀롤, 페녹시벤즈아민, 펜톨라민, 핀돌롤, 프라조신, 프로프라놀롤, 테라조신, 티몰롤 또는 톨라졸린인 방법.

청구항 194

제190항에 있어서, 제2 약물이 스타틴인 방법.

청구항 195

제194항에 있어서, 스타틴이 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 메바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴 또는 심바스타틴인 방법.

청구항 196

제1항 내지 제113항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물의 약제학적 유효량을 대상에게 투여함을 포함하여, 대상의 신경퇴행성 질환을 치료하거나 예방하는 방법.

청구항 197

제196항에 있어서, 상기 신경퇴행성 질환이 파킨슨병, 알츠하이머병, 다발성 경화증(MS), 헌팅톤병 및 근위축성 측삭 경화증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 198

제197항에 있어서, 상기 신경퇴행성 질환이 알츠하이머병인 방법.

청구항 199

제197항에 있어서, 상기 신경퇴행성 질환이 MS인 방법.

청구항 200

제199항에 있어서, MS가 원발성 진행성, 재발성 완화성, 속발성 진행성 또는 진행성 재발성인 방법.

청구항 201

제199항에 있어서, 치료가 대상의 뇌 또는 척수에서 신경세포의 탈수초화를 억제하는 방법.

청구항 202

제201항에 있어서, 치료가 염증성 탈수초화를 억제하는 방법.

청구항 203

제199항에 있어서, 치료가 대상의 뇌 또는 척수에서 신경세포 축삭의 횡단을 억제하는 방법.

청구항 204

제199항에 있어서, 치료가 대상의 뇌 또는 척수에서 신경돌기의 횡단을 억제하는 방법.

청구항 205

제199항에 있어서, 치료가 대상의 뇌 또는 척수에서 신경세포의 아포토시스를 억제하는 방법.

청구항 206

제199항에 있어서, 치료가 대상의 뇌 또는 척수에서 신경세포 축삭의 재수초화를 자극하는 방법.

청구항 207

제199항에 있어서, 치료가 MS 공격 후 손상된 기능을 회복하는 방법.

청구항 208

제199항에 있어서, 치료가 새로운 MS 공격을 예방하는 방법.

청구항 209

제199항에 있어서, 치료가 MS 공격으로부터 생성되는 장애를 예방하는 방법.

청구항 210

제199항에 있어서, 대상이 영장류인 방법.

청구항 211

제210항에 있어서, 영장류가 사람인 방법.

청구항 212

제1항 내지 제113항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물의 약제학적 유효량을 대상에게 투여함을 포함하여, 대상에게서 iNOS 유전자의 과발현을 특징으로 하는 장애를 치료하거나 예방하는 방법.

청구항 213

제1항 내지 제113항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물의 약제학적 유효량을 대상에게 투여함을 포함하여, 대상의 세포에서 IFN- γ -유도된 산화질소 생산을 억제하는 방법.

청구항 214

제1항 내지 제113항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물의 약제학적 유효량을 대상에게 투여함을 포함하여, 대상에게 COX-2 유전자의 과발현을 특징으로 하는 장애를 치료하거나 예방하는 방법.

청구항 215

제1항 내지 제113항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물의 약제학적 유효량을 대상에게 투여함을 포함하여, 대상의 신장/신장 질환(RKD)을 치료하는 방법.

청구항 216

제215항에 있어서, RKD가 독성 손상으로부터 생성되는 방법.

청구항 217

제216항에 있어서, 독성 손상이 영상화 약제 또는 약물로부터 생성되는 방법.

청구항 218

제217항에 있어서, 약물이 화학치료제인 방법.

청구항 219

제215항에 있어서, RKD가 허혈/재관류 손상으로부터 생성되는 방법.

청구항 220

제215항에 있어서, RKD가 당뇨병 또는 고혈압으로부터 생성되는 방법.

청구항 221

제215항에 있어서, RKD가 자가면역 질환으로부터 생성되는 방법.

청구항 222

제215항에 있어서, RKD가 만성 RKD인 방법.

청구항 223

제215항에 있어서, RKD가 급성 RKD인 방법.

청구항 224

제215항에 있어서, 대상이 투석을 받았거나 받고 있는 방법.

청구항 225

제215항에 있어서, 대상이 신장 이식을 받았거나 받을 후보자인 방법.

청구항 226

제215항에 있어서, 대상이 영장류인 방법.

청구항 227

제226항에 있어서, 영장류가 사람인 방법.

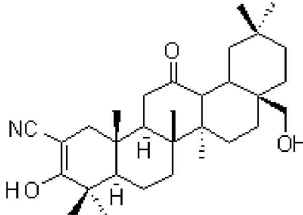
청구항 228

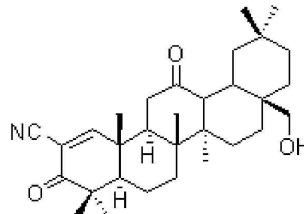
제215항에 있어서, 대상이 소, 말, 개, 고양이, 돼지, 마우스, 래트 또는 기니아 피그인 방법.

청구항 229

제1항 내지 제113항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물의 약제학적 유효량을 대상에게 투여함을 포함하여, 대상의 사구체 여과율 또는 크레아티닌 청소율을 향상시키는 방법.

청구항 230


 화학식
 의 화합물을 표적 화합물을 형성하기 위한 세트의 조건하에 산화제와 반응시


 김을 포함하는, 화학식
 의 표적 화합물의 제조방법.

청구항 231

제1항 내지 제113항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물; 및

화합물이 투여되는 질환 상태, 화합물의 저장 정보, 투여 정보 및 화합물을 투여하는 방법에 관한 지침을 기술함으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 정보 형태를 포함하는 지침서를 포함하는 키트.

청구항 232

제231항에 있어서, 화합물을 다수 투여 형태로 포함하는 키트.

청구항 233

제1항 내지 제113항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물; 및 포장재를 포함하는 제조품.

청구항 234

제233항에 있어서, 포장재가 화합물을 수용하는 용기를 포함하는 제조품.

청구항 235

제234항에 있어서, 용기가 화합물이 투여되는 질환 상태, 저장 정보, 투여 정보 및/또는 화합물을 투여하는 방법에 관한 지침으로 이루어진 그룹의 하나 이상의 원을 기술하는 라벨을 포함하는 제조품.

청구항 236

제233항에 있어서, 화합물을 다수 투여 형태로 포함하는 제조품.

명세서

기술분야

[0001] 본원은 모두 전문이 본원에 참조로 인용된 2008년 4월 18일자로 출원된 미국 가출원 제61/046,366호 및 2008년 11월 4일자로 출원된 제61/111,294호의 우선권의 이점을 특허청구한다.

[0002] 본 명세서는 일반적으로 생물학 및 의학 분야에 관한 것이다. 보다 특히, 본 명세서는 질환, 예를 들어, 산화성 스트레스 및 염증과 관련된 질환을 치료 및 예방하기 위한 화합물 및 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0003] 다수의 심각하고 난치성인 사람 질환은, 예를 들어, 전통적으로 염증 상태로서 관찰되지 않는 암, 아테롬성 동맥경화증 및 당뇨병과 같은 질환을 포함하는 염증 과정의 조절 곤란과 관련된다. 유사하게, 자가면역 질환, 예를 들어, 류마티스 관절염, 낭창, 건선 및 다발성 경화증은 감염된 조직에서 염증 과정의 부적합하고 만성 활성화화를 포함하여 면역계에서 자가 대 비-자가 인지 및 반응 메커니즘의 기능 장애를 일으킨다. 신경퇴행성 질환, 예를 들어, 알츠하이머병 및 파킨슨병에서, 신경 손상은 미세아교세포의 활성화 및 전염증성 단백질, 예를 들어, 유도성 산화질소 신타제(iNOS)의 상승된 수준과 상관된다.

[0004] 염증의 한 국면은 염증성 프로스타글란딘, 예를 들어, 전구체가 효소 사이클로-옥시게나제(COX-2)에 의해 생성되는 프로스타글란딘 E의 생성이다. 높은 수준의 COX-2는 염증을 일으킨 조직에서 발견된다. 결과적으로, COX-2의 억제제는 다수의 염증 증상을 감소시키는 것으로 공지되었고, 다수의 중요한 소염제(예: 이부프로펜 및 셀레콕시브)는 COX-2 활성을 억제함으로써 작용한다. 그러나, 최근의 연구는 사이클로펜텐은 프로스타글란딘(예: 15-데옥시 프로스타글란딘 J2, a.k.a PGJ2) 부류가 염증의 조정 치유를 자극하는데 역할을 한다는 것을 입증했다. COX-2는 또한 사이클로펜텐은 프로스타글란딘의 생성과 관련된다. 결과적으로, COX-2의 억제는 염증의 완전 치유를 방해하여 조직에서 활성화 면역 세포의 지속성을 강력하게 촉진시켜 만성 "훈소" 염증을 유도할 수 있다. 이 효과는 장기간 동안 선택적 COX-2 억제제를 사용하는 환자에게서 심혈관 질환 발생률을 증가시키는 원인이 된다. 다른 중요한 부류의 소염제인 코르티코스테로이드는 다수의 바람직하지 않은 부작용을 갖고, 흔히 만성 용도에는 적합하지 않다. 새로운 단백질계 약물, 예를 들어, 항-TNF 모노클로날 항체는 특성의 자가면역 질환, 예를 들어, 류마티스 관절염 치료용으로 효과적인 것으로 입증되었다. 그러나, 이들 화합물은 주사 투여되어야 하고, 모든 환자에게 효과적이지는 않고, 심각한 부작용을 가질 수 있다. 다수의 심각한 형태의 염증(예: 패혈증, 급성 췌장염)에서, 현존하는 약물은 비효과적이다. 또한, 현재 이용가능한 약물은 중요한 산화방지성을 갖지 않고, 반응성 산소 종 및 관련 분자, 예를 들어, 퍼옥시니트라이트의 과잉 생산과 관련된 산화성 스트레스를 감소시키는데 효과적이지 않다. 따라서, 산화방지성 및 소염성을 갖는 향상된 치료제가 절박하게 필요하다.

[0005] 올레아놀산의 일련의 합성 트리테르페노이드 동족체는 세포상 염증 과정, 예를 들어, 마우스 대식세포 중의 유도성 산화질소 신타제(iNOS) 및 COX-2의 IFN- γ 에 의한 유도 억제제인 것으로 나타났다(참조: Honda *et al.* (2000a); Honda *et al.* (2000b), 및 Honda *et al.* (2002), 모두 본원에 참조로 인용됨). 예를 들어, 이들 중의 하나인 2-시아노-3,12-디옥소올레안-1,9(11)-디엔-28-오산 메틸 에스테르(CDDO-Me)는 현재 암 및 당뇨병 신증을 포함하는 각종 염증 관련 장애에 대한 임상 실험 중이다. 이들 분자의 약리학은 복잡한데, 이들이 다수의 단백질 표적의 기능에 영향을 미치고, 이에 의해 산화성 스트레스, 세포 주기 조절 및 염증에 관련된 다수의 중요한 세포상 신호화 경로의 기능을 조절하는 것으로 나타났기 때문이다(참조: Dinkova-Kostova *et al.*, 2005; Ahmad *et al.*, 2006; Ahmad *et al.*, 2008; Liby *et al.*, 2007). 공지된 올레아놀산 유도체의 소정의 생물학적 활성 프로파일이 가변적이고, 강력한 산화방지 및 소염 효과를 갖는 화합물로 치료될 수 있는 다양한 종의 질환과 관련하여, 질환의 치료 또는 예방을 위한 신규 후보를 합성하는 것이 바람직하다.

발명의 내용

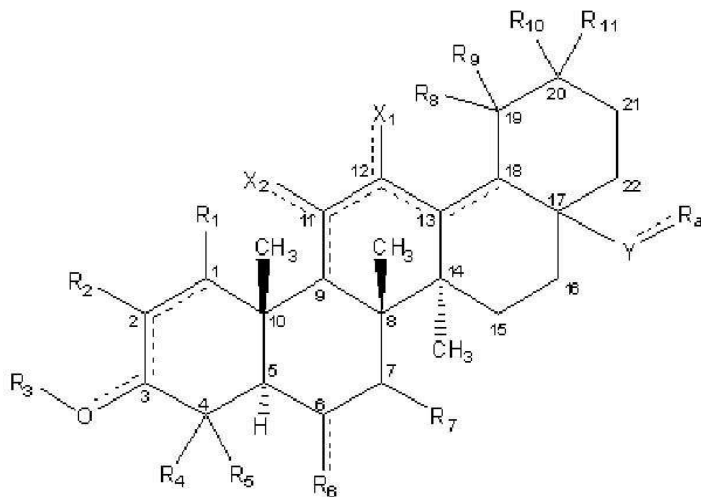
해결하려는 과제

[0006] 한 국면에서, 본 명세서는 산화방지성 및 소염성을 갖는 신규 화합물, 이의 제조방법, 및 이의 사용 방법을 제공한다. 이하 일반적인 또는 구체적인 화학식으로 포함되거나 구체적으로 칭명되는 화합물은 본원에서 "본 발명의 화합물", "본 명세서의 화합물" 또는 "올레아놀산 유도체"로서 언급될 수 있다.

과제의 해결 수단

[0007] 한 국면에서, 본 명세서는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 토오토머, 프로드럭 또는 광학 이성체를 제공한다.

[0008] [화학식 I]



[0009]

[0010] 상기 화학식 I에서,

[0011] Y는 알칸디일($C_{\leq 8}$), 알켄디일($C_{\leq 8}$), 알킨디일($C_{\leq 8}$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고,

[0012] Ra는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 니트로, 시아노, 아지도, 포스페이트, 1,3-디옥소이소인돌린-2-일, 머캅토 또는 실릴; 또는 알킬($C_{\leq 12}$), 알케닐($C_{\leq 12}$), 알키닐($C_{\leq 12}$), 아릴($C_{\leq 12}$), 아르알킬($C_{\leq 12}$), 헤테로아릴($C_{\leq 12}$), 헤테로아르알킬($C_{\leq 12}$), 아실($C_{\leq 12}$), 알콕시($C_{\leq 12}$), 알케닐옥시($C_{\leq 12}$), 알키닐옥시($C_{\leq 12}$), 아릴옥시($C_{\leq 12}$), 아르알콕시($C_{\leq 12}$), 헤테로아릴옥시($C_{\leq 12}$), 헤테로아르알콕시($C_{\leq 12}$), 아실옥시($C_{\leq 12}$), 알킬아미노($C_{\leq 12}$), 디알킬아미노($C_{\leq 12}$), 알케닐아미노($C_{\leq 12}$), 알키닐아미노($C_{\leq 12}$), 아릴아미노($C_{\leq 12}$), 아르알킬아미노($C_{\leq 12}$), 헤테로아릴아미노($C_{\leq 12}$), 헤테로아르알킬아미노($C_{\leq 12}$), 알킬설포닐아미노($C_{\leq 12}$), 아미도($C_{\leq 12}$), 알킬티오($C_{\leq 12}$), 알케닐티오($C_{\leq 12}$), 알키닐티오($C_{\leq 12}$), 아릴티오($C_{\leq 12}$), 아

르알킬티오_(C≤12), 헤테로아릴티오_(C≤12), 헤테로아르알킬티오_(C≤12), 아실티오_(C≤12), 티오아실_(C≤12), 알킬설폰닐_(C≤12), 알케닐설폰닐_(C≤12), 알킬닐설폰닐_(C≤12), 아릴설폰닐_(C≤12), 아르알킬설폰닐_(C≤12), 헤테로아릴설폰닐_(C≤12), 헤테로아르알킬설폰닐_(C≤12), 알킬설피닐_(C≤12), 알케닐설피닐_(C≤12), 알킬닐설피닐_(C≤12), 아릴설피닐_(C≤12), 아르알킬설피닐_(C≤12), 헤테로아릴설피닐_(C≤12), 헤테로아르알킬설피닐_(C≤12), 알킬포스포닐_(C≤12), 알킬포스페이트_(C≤12), 디알킬포스페이트_(C≤12), 알킬암모늄_(C≤12), 알킬설포늄_(C≤12), 알킬실릴_(C≤12) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이거나,

[0013] Y 및 R_a는, Y 및 R_a가 또한 하나 이상의 -O- 및 알칸디일_(C1-5)를 통해 서로 결합되도록 3 내지 6원 환을 형성하고, 추가로 Y는 -CH-이고, R_a는 -CH₂-이거나;

[0014] Y, R_a 및 탄소 번호 13, 17 및 18은 R_a가 탄소 13에 결합되도록 환을 형성하고, 여기서 Y는 알칸디일_(C=1) 또는 치환된 알칸디일_(C=1) 이고, R_a는 -O-이고;

[0015] X₁ 및 X₂는 독립적으로 수소, OR_b, NR_bR_c 또는 SR_b이고, 여기서 R_b 및 R_c는 각각 독립적으로 수소 또는 하이드록시; 알킬_(C≤8), 아릴_(C≤8), 아르알킬_(C≤8), 아실_(C≤8), 알콕시_(C≤8), 아릴옥시_(C≤8), 아실옥시_(C≤8), 알킬아미노_(C≤8), 아릴아미노_(C≤8), 아미도_(C≤8) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태; 또는 생체 내에서 수소로 전환될 수 있는 치환체이고;

[0016] 단, R_b는 R_b가 결합된 원자가 이중 결합의 일부일 경우, 부재이고, 추가로 R_b가 부재일 경우, R_b가 결합된 원자는 이중 결합의 일부이고;

[0017] R₁은 수소, 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 알킬_(C≤8), 알케닐_(C≤8), 알킬닐_(C≤8), 아릴_(C≤8), 아르알킬_(C≤8), 헤테로아릴_(C≤8), 헤테로아르알킬_(C≤8), 아실_(C≤8), 알콕시_(C≤8), 아릴옥시_(C≤8), 아실옥시_(C≤8), 알킬아미노_(C≤8), 아릴아미노_(C≤8), 아미도_(C≤8) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

[0018] R₂는 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 플루오로알킬_(C≤8), 알케닐_(C≤8), 알킬닐_(C≤8), 아릴_(C≤8), 헤테로아릴_(C≤8), 아실_(C≤8), 알콕시_(C≤8), 아릴옥시_(C≤8), 아실옥시_(C≤8), 알킬아미노_(C≤8), 아릴아미노_(C≤8), 아미도_(C≤8), 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

[0019] R₃은 부재이거나 수소; 알킬_(C≤8), 아릴_(C≤8), 아르알킬_(C≤8), 아실_(C≤8) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태; 또는 생체 내에서 수소로 전환될 수 있는 치환체이고;

[0020] 단, R₃은 R₃이 결합된 산소원자가 이중 결합의 일부일 경우, 부재이고, 추가로 R₃이 부재일 경우, R₃이 결합된 산소원자는 이중 결합의 일부이고;

[0021] R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 알킬_(C≤8) 또는 치환된 알킬_(C≤8)이고;

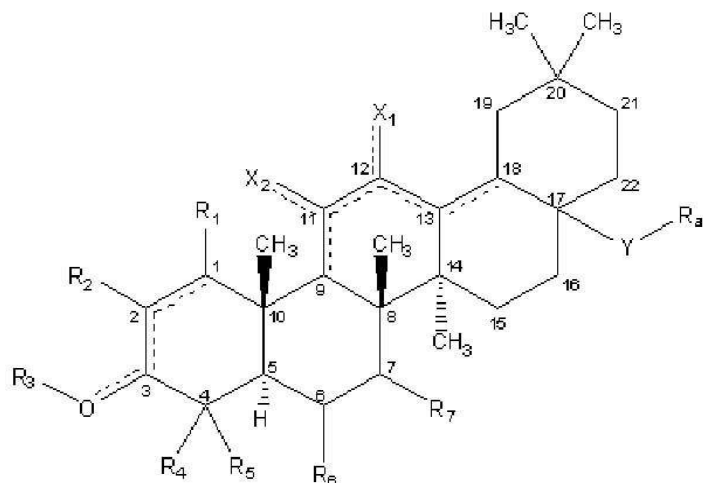
[0022] R₆은 수소, 하이드록시 또는 옥소이고;

[0023] R₇은 수소 또는 하이드록시이고;

[0024] R₈, R₉, R₁₀ 및 R₁₁은 서로 독립적으로 수소, 하이드록시, 알킬_(C≤8), 치환된 알킬_(C≤8), 알콕시_(C≤8) 또는 치환된 알콕시_(C≤8)이다.

[0025] 일부 양태에서, 화합물은 추가로 다음 화학식 II 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 수화물, 용매 화물, 토오토머, 프로드럭 또는 광학 이성체로서 정의된다:

[0026] [화학식 II]



[0027]

[0028] 상기 화학식 II에서,

[0029] Y는 알칸디일(C_{≤8}), 알켄디일(C_{≤8}), 알킨디일(C_{≤8}) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고,

[0030] R_a는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 니트로, 시아노, 아지도, 포스페이트, 1,3-디옥소이소인돌린-2-일, 머캅토 또는 실릴; 또는 알킬(C_{≤12}), 알케닐(C_{≤12}), 알키닐(C_{≤12}), 아릴(C_{≤12}), 아르알킬(C_{≤12}), 헤테로아릴(C_{≤12}), 헤테로아르알킬(C_{≤12}), 아실(C_{≤12}), 알콕시(C_{≤12}), 알케닐옥시(C_{≤12}), 알키닐옥시(C_{≤12}), 아릴옥시(C_{≤12}), 아르알콕시(C_{≤12}), 헤테로아릴옥시(C_{≤12}), 헤테로아르알콕시(C_{≤12}), 아실옥시(C_{≤12}), 알킬아미노(C_{≤12}), 디알킬아미노(C_{≤12}), 알케닐아미노(C_{≤12}), 알키닐아미노(C_{≤12}), 아릴아미노(C_{≤12}), 아르알킬아미노(C_{≤12}), 헤테로아릴아미노(C_{≤12}), 헤테로아르알킬아미노(C_{≤12}), 알킬설폰아미노(C_{≤12}), 아미도(C_{≤12}), 알킬티오(C_{≤12}), 알케닐티오(C_{≤12}), 알키닐티오(C_{≤12}), 아릴티오(C_{≤12}), 아르알킬티오(C_{≤12}), 헤테로아릴티오(C_{≤12}), 헤테로아르알킬티오(C_{≤12}), 아실티오(C_{≤12}), 티오아실(C_{≤12}), 알킬설폰(C_{≤12}), 알케닐설폰(C_{≤12}), 알키닐설폰(C_{≤12}), 아릴설폰(C_{≤12}), 아르알킬설폰(C_{≤12}), 헤테로아릴설폰(C_{≤12}), 헤테로아르알킬설폰(C_{≤12}), 알킬설피드(C_{≤12}), 알케닐설피드(C_{≤12}), 알키닐설피드(C_{≤12}), 아릴설피드(C_{≤12}), 아르알킬설피드(C_{≤12}), 헤테로아릴설피드(C_{≤12}), 헤테로아르알킬설피드(C_{≤12}), 알킬포스포닐(C_{≤12}), 알킬포스페이트(C_{≤12}), 디알킬포스페이트(C_{≤12}), 알킬암모늄(C_{≤12}), 알킬설포늄(C_{≤12}), 알킬실릴(C_{≤12}) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

[0031] Y 및 R_a는, Y 및 R_a가 또한 하나 이상의 -O- 및 알칸디일(C₁₋₄)를 통해 서로 결합되도록 3 내지 6원 환을 형성하고, 추가로 Y는 -CH-이고, R_a는 -CH₂-이고;

[0032] X₁ 및 X₂는 독립적으로 수소, OR_b, NR_bR_c 또는 SR_b이고, 여기서 R_b 및 R_c는 각각 독립적으로 수소; 알킬(C_{≤8}), 아릴(C_{≤8}), 아르알킬(C_{≤8}), 아실(C_{≤8}) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태; 또는 생체 내에서 수소로 전환될 수 있는 치환체이고;

[0033] 단, R_b는 R_b가 결합된 원자가 이중 결합의 일부일 경우, 부재이고, 추가로 R_b가 부재일 경우, R_b가 결합된 원자는 이중 결합의 일부이고;

[0034] R₁은 수소, 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 알킬(C_{≤8}), 알케닐(C_{≤8}), 알키닐(C_{≤8}), 아릴(C_{≤8}), 아르알킬(C_{≤8}), 헤테로아릴(C_{≤8}), 헤테로아르알킬(C_{≤8}), 아실(C_{≤8}), 알콕시(C_{≤8}), 아릴옥시(C_{≤8}), 아실옥시(C_{≤8}), 알킬아미노(C_{≤8}), 아릴아미노(C_{≤8}), 아미도(C_{≤8}) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

[0035] R₂는 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 플루오로알킬(C_{≤8}), 알케닐(C_{≤8}), 알키닐(C_{≤8}), 아릴(C_{≤8}), 헤테로아릴(C_{≤8}), 아실(C_{≤8}), 알콕시(C_{≤8}), 아릴옥시(C_{≤8}), 아실옥시(C_{≤8}), 알킬아미노(C_{≤8}), 아릴아미노(C_{≤8}), 아미도(C_{≤8}) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

[0036] R_3 은 부재이거나 수소; 알킬($C \leq 8$), 아릴($C \leq 8$), 아르알킬($C \leq 8$), 아실($C \leq 8$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태; 또는 생체 내에서 수소로 전환될 수 있는 치환체이고;

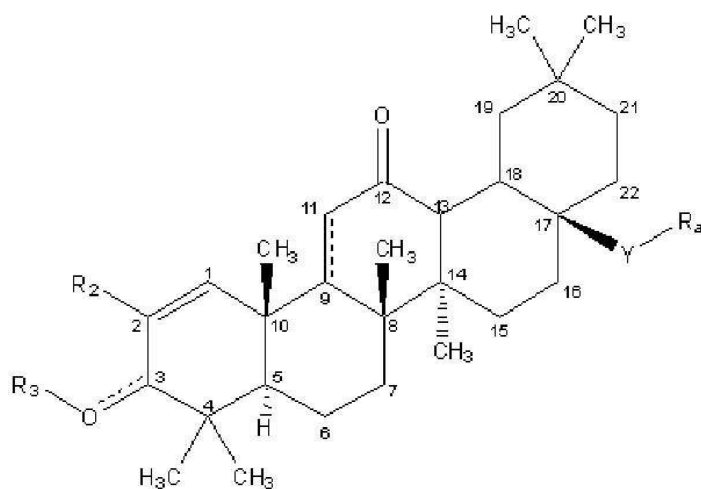
[0037] 단, R_3 은 R_3 이 결합된 산소원자가 이중 결합의 일부일 경우, 부재이고, 추가로 R_3 이 부재일 경우, R_3 이 결합된 산소원자는 이중 결합의 일부이고;

[0038] R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 알킬($C \leq 8$) 또는 치환된 알킬($C \leq 8$)이고;

[0039] R_6 및 R_7 은 각각 독립적으로 수소 또는 하이드록시이다.

[0040] 일부 양태에서, 화합물은 추가로 다음 화학식 III 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 토오토머, 프로드럭 또는 광학 이성체로서 정의된다:

[0041] [화학식 III]



[0042]

[0043] 상기 화학식 III에서,

[0044] Y는 알칸디일($C \leq 5$) 또는 치환된 알칸디일($C \leq 5$)이고,

[0045] R_a 는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 포스페이트, 1,3-디옥소이소인돌린-2-일 또는 시아노; 또는 알킬($C \leq 12$), 알케닐($C \leq 12$), 알키닐($C \leq 12$), 아릴($C \leq 12$), 아르알킬($C \leq 12$), 헤테로아릴($C \leq 12$), 헤테로아르알킬($C \leq 12$), 아실($C \leq 12$), 알콕시($C \leq 12$), 알케닐옥시($C \leq 12$), 알키닐옥시($C \leq 12$), 아릴옥시($C \leq 12$), 아르알콕시($C \leq 12$), 헤테로아릴옥시($C \leq 12$), 헤테로아르알콕시($C \leq 12$), 아실옥시($C \leq 12$), 알킬아미노($C \leq 12$), 디알킬아미노($C \leq 12$), 알케닐아미노($C \leq 12$), 알키닐아미노($C \leq 12$), 아릴아미노($C \leq 12$), 아르알킬아미노($C \leq 12$), 헤테로아릴아미노($C \leq 12$), 헤테로아르알킬아미노($C \leq 12$), 알킬설폰아미노($C \leq 12$), 아미도($C \leq 12$), 아릴설폰아미노($C \leq 12$), 아릴설피닐($C \leq 12$), 알킬포스페이트($C \leq 12$), 디알킬포스페이트($C \leq 12$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이거나;

[0046] Y 및 R_a 는, Y 및 R_a 가 또한 하나 이상의 -O- 및 알칸디일(C_{1-3})을 통해 서로 결합되도록 3 내지 5원 환을 형성하고, 추가로 Y는 -CH-이고, R_a 는 -CH₂-이고;

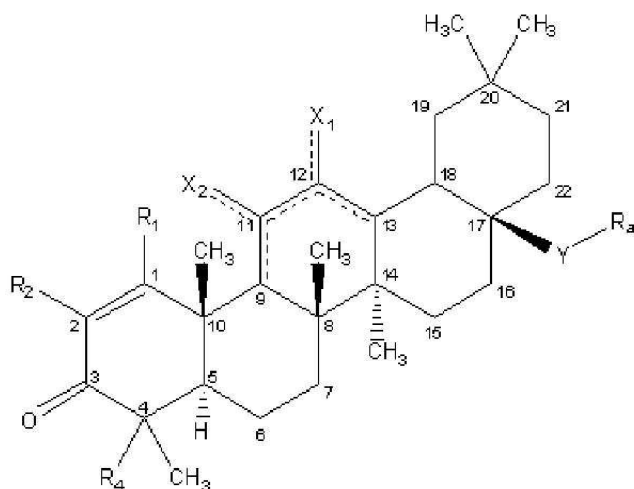
[0047] R_2 는 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 플루오로알킬($C \leq 8$), 알케닐($C \leq 8$), 알키닐($C \leq 8$), 아릴($C \leq 8$), 헤테로아릴($C \leq 8$), 아실($C \leq 8$), 알콕시($C \leq 8$), 아릴옥시($C \leq 8$), 아실옥시($C \leq 8$), 알킬아미노($C \leq 8$), 아릴아미노($C \leq 8$), 아미도($C \leq 8$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

[0048] R_3 은 부재이거나 수소; 알킬($C \leq 8$), 아릴($C \leq 8$), 아르알킬($C \leq 8$), 아실($C \leq 8$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태; 또는 생체 내에서 수소로 전환될 수 있는 치환체이고;

[0049] 단, R_3 은 R_3 이 결합된 산소원자가 이중 결합의 일부일 경우, 부재이고, 추가로 R_3 이 부재일 경우, R_3 이 결합된 산소원자는 이중 결합의 일부이다.

[0050] 일부 양태에서, 화합물은 추가로 다음 화학식 IV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 수화물, 용매 화물, 토오토머, 프로드럭 또는 광학 이성체로서 정의된다:

[0051] [화학식 IV]



[0052]

[0053] 상기 화학식 IV에서,

[0054] Y는 알칸디일(C $\leq$ 8), 알켄디일(C $\leq$ 8), 알킨디일(C $\leq$ 8) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고,

[0055] Ra는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 니트로, 시아노, 아지도, 포스페이트, 1,3-디옥소이소인돌란-2-일, 머캅토 또는 실릴; 또는 알킬(C $\leq$ 12), 알케닐(C $\leq$ 12), 알키닐(C $\leq$ 12), 아릴(C $\leq$ 12), 아르알킬(C $\leq$ 12), 헤테로아릴(C $\leq$ 12), 헤테로아르알킬(C $\leq$ 12), 아실(C $\leq$ 12), 알콕시(C $\leq$ 12), 알케닐옥시(C $\leq$ 12), 알키닐옥시(C $\leq$ 12), 아릴옥시(C $\leq$ 12), 아르알콕시(C $\leq$ 12), 헤테로아릴옥시(C $\leq$ 12), 헤테로아르알콕시(C $\leq$ 12), 아실옥시(C $\leq$ 12), 알킬아미노(C $\leq$ 12), 디알킬아미노(C $\leq$ 12), 알케닐아미노(C $\leq$ 12), 알키닐아미노(C $\leq$ 12), 아릴아미노(C $\leq$ 12), 아르알킬아미노(C $\leq$ 12), 헤테로아릴아미노(C $\leq$ 12), 헤테로아르알킬아미노(C $\leq$ 12), 알킬설포닐아미노(C $\leq$ 12), 아미도(C $\leq$ 12), 알킬암모늄(C $\leq$ 12), 알킬설포늄(C $\leq$ 12), 알킬실릴(C $\leq$ 12), 알킬설포닐(C $\leq$ 12), 아릴설포닐(C $\leq$ 12), 알킬포스페이트(C $\leq$ 12), 디알킬포스페이트(C $\leq$ 12) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

[0056] Y 및 Ra는, Y 및 Ra가 또한 하나 이상의 -O- 및 알칸디일(C1-3)을 통해 서로 결합되도록 3 내지 5원 환을 형성하고, 추가로 Y는 -CH-이고, Ra는 -CH2-이고;

[0057] X1 및 X2는 독립적으로 ORb, NRbRc 또는 SRb이고, 여기서 Rb 및 Rc는 각각 독립적으로 수소; 알킬(C $\leq$ 8), 아릴(C $\leq$ 8), 아르알킬(C $\leq$ 8), 아실(C $\leq$ 8) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태; 또는 생체 내에서 수소로 전환될 수 있는 치환체이고;

[0058] 단, Rb는 Rb가 결합된 원자가 이중 결합의 일부일 경우, 부재이고, 추가로 Rb가 부재일 경우, Rb가 결합된 원자는 이중 결합의 일부이고;

[0059] R1은 수소, 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 알킬(C $\leq$ 8), 알케닐(C $\leq$ 8), 알키닐(C $\leq$ 8), 아릴(C $\leq$ 8), 아르알킬(C $\leq$ 8), 헤테로아릴(C $\leq$ 8), 헤테로아르알킬(C $\leq$ 8), 아실(C $\leq$ 8), 알콕시(C $\leq$ 8), 아릴옥시(C $\leq$ 8), 아실옥시(C $\leq$ 8), 알킬아미노(C $\leq$ 8), 아릴아미노(C $\leq$ 8), 아미도(C $\leq$ 8) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

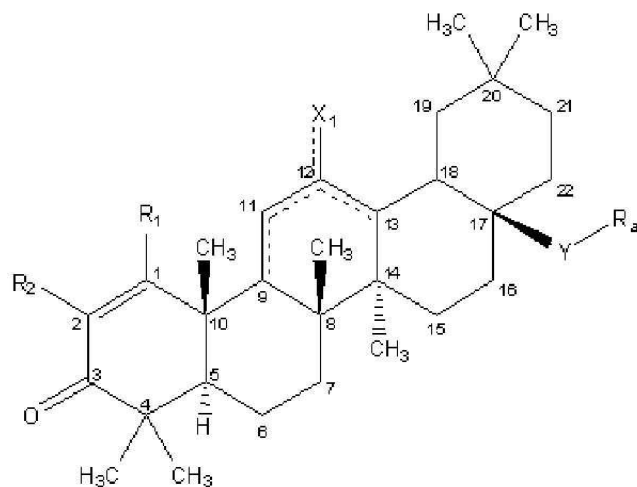
[0060] R2는 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 플루오로알킬(C $\leq$ 8), 알케닐(C $\leq$ 8), 알키닐(C $\leq$ 8), 아릴(C $\leq$ 8), 헤테로아릴(C $\leq$ 8), 아실(C $\leq$ 8), 알콕시(C $\leq$ 8), 아릴옥시(C $\leq$ 8), 아실옥시(C $\leq$ 8), 알킬아미노(C $\leq$ 8), 아릴아미노(C $\leq$ 8), 아미도(C $\leq$ 8) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

[0061] R4는 알킬(C $\leq$ 8) 또는 치환된 알킬(C $\leq$ 8)이다.

[0062] 일부 양태에서, 화합물은 추가로 다음 화학식 V 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 수화물, 용매

화물, 토오토머, 프로드럭 또는 광학 이성체로서 정의된다:

[화학식 V]



상기 화학식 V에서,

Y는 알칸디일(C_{≤8}), 알켄디일(C_{≤8}), 알킨디일(C_{≤8}) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고,

R_a는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 니트로, 시아노, 아지도, 포스페이트, 1,3-디옥소이소인돌린-2-일, 머캅토 또는 실릴; 또는 알킬(C_{≤12}), 알케닐(C_{≤12}), 알키닐(C_{≤12}), 아릴(C_{≤12}), 아르알킬(C_{≤12}), 헤테로아릴(C_{≤12}), 헤테로아르알킬(C_{≤12}), 아실(C_{≤12}), 알콕시(C_{≤12}), 알케닐옥시(C_{≤12}), 알키닐옥시(C_{≤12}), 아릴옥시(C_{≤12}), 아르알콕시(C_{≤12}), 헤테로아릴옥시(C_{≤12}), 헤테로아르알콕시(C_{≤12}), 아실옥시(C_{≤12}), 알킬아미노(C_{≤12}), 디알킬아미노(C_{≤12}), 알케닐아미노(C_{≤12}), 알키닐아미노(C_{≤12}), 아릴아미노(C_{≤12}), 아르알킬아미노(C_{≤12}), 헤테로아릴아미노(C_{≤12}), 헤테로아르알킬-아미노(C_{≤12}), 아미도(C_{≤12}), 아릴설폰닐(C_{≤12}), 아릴설피닐(C_{≤12}), 알킬포스페이트(C_{≤12}), 디알킬포스페이트(C_{≤12}), 알킬포스페이트(C_{≤12}), 디알킬포스페이트(C_{≤12}) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이거나;

Y 및 R_a는, Y 및 R_a가 또한 하나 이상의 -O- 및 알칸디일(C₁₋₃)을 통해 서로 결합되도록 3 내지 5원 환을 형성하고, 추가로 Y는 -CH-이고, R_a는 -CH₂-이고;

X₁은 OR_b, NR_bR_c 또는 SR_b이고, 여기서 R_b 및 R_c는 각각 독립적으로 수소; 알킬(C_{≤8}), 아릴(C_{≤8}), 아르알킬(C_{≤8}), 아실(C_{≤8}) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태; 또는 생체 내에서 수소로 전환될 수 있는 치환체이고;

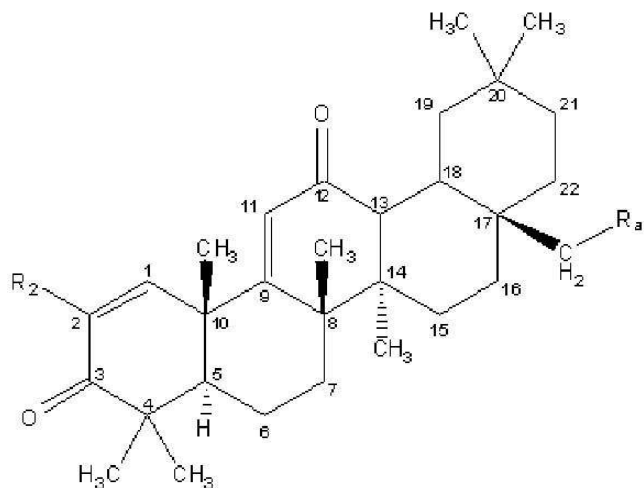
단, R_b는 R_b가 결합된 원자가 이중 결합의 일부일 경우, 부재이고, 추가로 R_b가 부재일 경우, R_b가 결합된 원자는 이중 결합의 일부이고;

R₁은 수소, 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 알킬(C_{≤8}), 알케닐(C_{≤8}), 알키닐(C_{≤8}), 아릴(C_{≤8}), 아르알킬(C_{≤8}), 헤테로아릴(C_{≤8}), 헤테로아르알킬(C_{≤8}), 아실(C_{≤8}), 알콕시(C_{≤8}), 아릴옥시(C_{≤8}), 아실옥시(C_{≤8}), 알킬아미노(C_{≤8}), 아릴아미노(C_{≤8}), 아미도(C_{≤8}) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

R₂는 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 플루오로알킬(C_{≤8}), 알케닐(C_{≤8}), 알키닐(C_{≤8}), 아릴(C_{≤8}), 헤테로아릴(C_{≤8}), 아실(C_{≤8}), 알콕시(C_{≤8}), 아릴옥시(C_{≤8}), 아실옥시(C_{≤8}), 알킬아미노(C_{≤8}), 아릴아미노(C_{≤8}), 아미도(C_{≤8}) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이다.

일부 양태에서, 화합물은 추가로 다음 화학식 VI 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 수화물, 용매 화물, 토오토머, 프로드럭 또는 광학 이성체로서 정의된다:

[0074] [화학식 VI]



[0075]

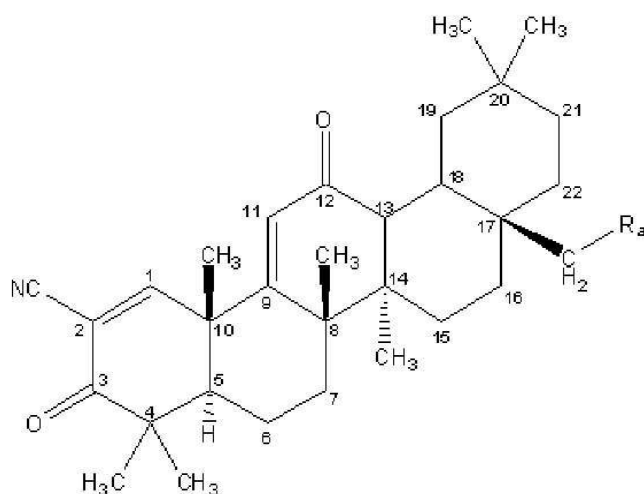
[0076] 상기 화학식 VI에서,

[0077] R_a 는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 포스페이트, 1,3-디옥소이소인돌린-2-일 또는 시아노; 또는 알킬($C \leq 12$), 알케닐($C \leq 12$), 알키닐($C \leq 12$), 아릴($C \leq 12$), 아르알킬($C \leq 12$), 헤테로아릴($C \leq 12$), 헤테로아르알킬($C \leq 12$), 아실($C \leq 12$), 알콕시($C \leq 12$), 알케닐옥시($C \leq 12$), 알키닐옥시($C \leq 12$), 아릴옥시($C \leq 12$), 아르알콕시($C \leq 12$), 헤테로아릴옥시($C \leq 12$), 헤테로아르알콕시($C \leq 12$), 아실옥시($C \leq 12$), 알킬아미노($C \leq 12$), 디알킬아미노($C \leq 12$), 알케닐아미노($C \leq 12$), 알키닐아미노($C \leq 12$), 아릴아미노($C \leq 12$), 아르알킬아미노($C \leq 12$), 헤테로아릴아미노($C \leq 12$), 헤테로아르알킬아미노($C \leq 12$), 아미도($C \leq 12$), 아릴설폰닐($C \leq 12$), 아릴설피닐($C \leq 12$), 알킬포스페이트($C \leq 12$), 디알킬포스페이트($C \leq 12$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

[0078] R_2 는 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 플루오로알킬($C \leq 8$), 알케닐($C \leq 8$), 알키닐($C \leq 8$), 아릴($C \leq 8$), 헤테로아릴($C \leq 8$), 아실($C \leq 8$), 알콕시($C \leq 8$), 아릴옥시($C \leq 8$), 아실옥시($C \leq 8$), 알킬아미노($C \leq 8$), 아릴아미노($C \leq 8$), 아미도($C \leq 8$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이다.

[0079] 일부 양태에서, 화합물은 추가로 다음 화학식 VII 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 토오토머, 프로드럭 또는 광학 이성체로서 정의된다:

[0080] [화학식 VII]



[0081]

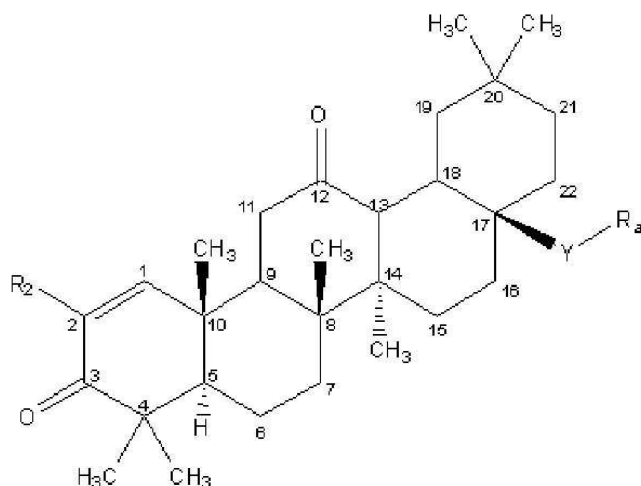
[0082] 상기 화학식 VII에서,

[0083] R_a 는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 포스페이트, 1,3-디옥소이소인돌린-2-일 또는 시아노; 또는 알킬($C \leq 12$), 알케닐($C \leq 12$), 알키닐($C \leq 12$), 아릴($C \leq 12$), 아르알킬($C \leq 12$), 헤테로아릴($C \leq 12$), 헤테로아르알킬($C \leq 12$), 아실($C \leq 12$), 알콕시($C \leq 12$), 알케닐옥시($C \leq 12$), 알키닐옥시($C \leq 12$), 아릴옥시($C \leq 12$), 아르알콕시($C \leq 12$), 헤테로아릴옥시($C \leq 12$), 헤테로아르알콕시($C \leq 12$), 아실옥시($C \leq 12$), 알킬아미노($C \leq 12$), 디알킬아미노($C \leq 12$), 알케닐아미노($C \leq 12$), 알키닐아미노($C \leq 12$), 아릴아미노($C \leq 12$), 아르알킬아미노($C \leq 12$), 헤테로아릴아미노($C \leq 12$), 헤테로아르알킬아미노($C \leq 12$), 아미도($C \leq 12$), 아릴설폰닐($C \leq 12$), 아릴설피닐($C \leq 12$), 알킬포스페이트($C \leq 12$), 디알킬포스페이트($C \leq 12$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

≤ 12), 알케닐옥시($C_{\leq 12}$), 알킬닐옥시($C_{\leq 12}$), 아릴옥시($C_{\leq 12}$), 아르알콕시($C_{\leq 12}$), 헤테로아릴옥시($C_{\leq 12}$), 헤테로아르알콕시($C_{\leq 12}$), 아실옥시($C_{\leq 12}$), 알킬아미노($C_{\leq 12}$), 디알킬아미노($C_{\leq 12}$), 알케닐아미노($C_{\leq 12}$), 알킬닐아미노($C_{\leq 12}$), 아릴아미노($C_{\leq 12}$), 아르알킬아미노($C_{\leq 12}$), 헤테로아릴아미노($C_{\leq 12}$), 헤테로아르알킬아미노($C_{\leq 12}$), 아미도($C_{\leq 12}$), 아릴설폰닐($C_{\leq 12}$), 아릴설피닐($C_{\leq 12}$), 알킬포스페이트($C_{\leq 12}$), 디알킬포스페이트($C_{\leq 12}$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이다.

[0084] 일부 양태에서, 화합물은 추가로 다음 화학식 VIII 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 토오토머, 프로드럭 또는 광학 이성체로서 정의된다:

[0085] [화학식 VIII]



[0086]

[0087] 상기 화학식 VIII에서,

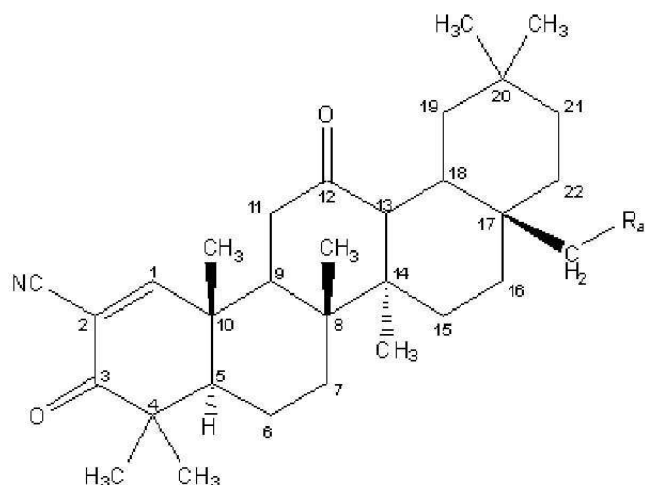
[0088] Y는 알칸디일($C_{\leq 3}$) 또는 치환된 알칸디일($C_{\leq 3}$)이고,

[0089] R_a 는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 포스페이트, 1,3-디옥소이소인돌린-2-일 또는 시아노; 또는 알킬($C_{\leq 12}$), 알케닐($C_{\leq 12}$), 알킬닐($C_{\leq 12}$), 아릴($C_{\leq 12}$), 아르알킬($C_{\leq 12}$), 헤테로아릴($C_{\leq 12}$), 헤테로아르알킬($C_{\leq 12}$), 아실($C_{\leq 12}$), 알콕시($C_{\leq 12}$), 알케닐옥시($C_{\leq 12}$), 알킬닐옥시($C_{\leq 12}$), 아릴옥시($C_{\leq 12}$), 아르알콕시($C_{\leq 12}$), 헤테로아릴옥시($C_{\leq 12}$), 헤테로아르알콕시($C_{\leq 12}$), 아실옥시($C_{\leq 12}$), 알킬아미노($C_{\leq 12}$), 디알킬아미노($C_{\leq 12}$), 알케닐아미노($C_{\leq 12}$), 알킬닐아미노($C_{\leq 12}$), 아릴아미노($C_{\leq 12}$), 아르알킬아미노($C_{\leq 12}$), 헤테로아릴아미노($C_{\leq 12}$), 헤테로아르알킬아미노($C_{\leq 12}$), 아미도($C_{\leq 12}$), 아릴설폰닐($C_{\leq 12}$), 아릴설피닐($C_{\leq 12}$), 알킬포스페이트($C_{\leq 12}$), 디알킬포스페이트($C_{\leq 12}$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

[0090] R_2 는 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 플루오로알킬($C_{\leq 8}$), 알케닐($C_{\leq 8}$), 알킬닐($C_{\leq 8}$), 아릴($C_{\leq 8}$), 헤테로아릴($C_{\leq 8}$), 아실($C_{\leq 8}$), 알콕시($C_{\leq 8}$), 아릴옥시($C_{\leq 8}$), 아실옥시($C_{\leq 8}$), 알킬아미노($C_{\leq 8}$), 아릴아미노($C_{\leq 8}$), 아미도($C_{\leq 8}$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이다.

[0091] 일부 양태에서, 화합물은 추가로 다음 화학식 IX 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 토오토머, 프로드럭 또는 광학 이성체로서 정의된다:

[0092] [화학식 IX]



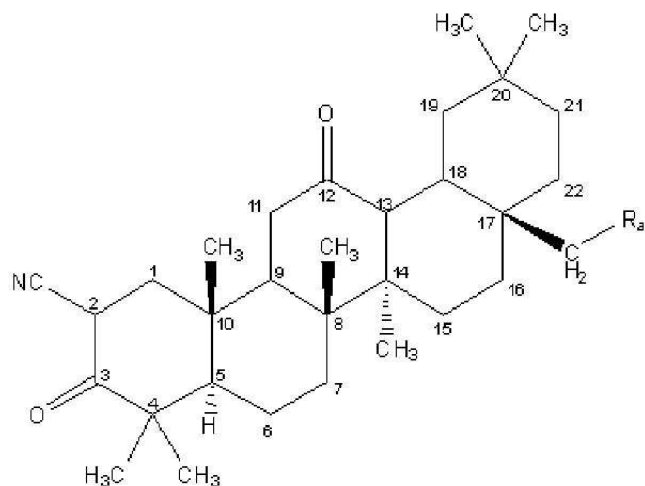
[0093]

[0094] 상기 화학식 IX에서,

[0095] R_a 는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 포스페이트, 1,3-디옥소이소인돌린-2-일 또는 시아노; 또는 알킬($C \leq 12$), 알케닐($C \leq 12$), 알킬닐($C \leq 12$), 아릴($C \leq 12$), 아르알킬($C \leq 12$), 헤테로아릴($C \leq 12$), 헤테로아르알킬($C \leq 12$), 아실($C \leq 12$), 알콕시($C \leq 12$), 알케닐옥시($C \leq 12$), 알킬닐옥시($C \leq 12$), 아릴옥시($C \leq 12$), 아르알콕시($C \leq 12$), 헤테로아릴옥시($C \leq 12$), 헤테로아르알콕시($C \leq 12$), 아실옥시($C \leq 12$), 알킬아미노($C \leq 12$), 디알킬아미노($C \leq 12$), 알케닐아미노($C \leq 12$), 알킬닐아미노($C \leq 12$), 아릴아미노($C \leq 12$), 아르알킬아미노($C \leq 12$), 헤테로아릴아미노($C \leq 12$), 헤테로아르알킬아미노($C \leq 12$), 아마이드($C \leq 12$), 아릴설폰닐($C \leq 12$), 아릴설피닐($C \leq 12$), 알킬포스페이트($C \leq 12$), 디알킬포스페이트($C \leq 12$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이다.

[0096] 일부 양태에서, 화합물은 추가로 다음 화학식 X 또는 이의 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체로서 정의된다:

[0097] [화학식 X]



[0098]

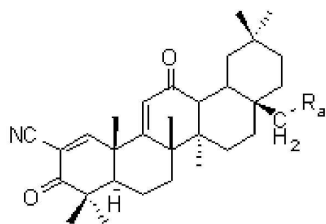
[0099] 상기 화학식 X에서,

[0100] R_a 는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 포스페이트, 1,3-디옥소이소인돌린-2-일 또는 시아노; 또는 알킬($C \leq 12$), 알케닐($C \leq 12$), 알킬닐($C \leq 12$), 아릴($C \leq 12$), 아르알킬($C \leq 12$), 헤테로아릴($C \leq 12$), 헤테로아르알킬($C \leq 12$), 아실($C \leq 12$), 알콕시($C \leq 12$), 알케닐옥시($C \leq 12$), 알킬닐옥시($C \leq 12$), 아릴옥시($C \leq 12$), 아르알콕시($C \leq 12$), 헤테로아릴옥시($C \leq 12$), 헤테로아르알콕시($C \leq 12$), 아실옥시($C \leq 12$), 알킬아미노($C \leq 12$), 디알킬아미노($C \leq 12$), 알케닐아미노($C \leq 12$), 알킬닐아미노($C \leq 12$), 아릴아미노($C \leq 12$), 아르알킬아미노($C \leq 12$), 헤테로아릴아미노($C \leq 12$), 헤테로아르알킬아미노($C \leq 12$), 아마이드($C \leq 12$), 아릴설폰닐($C \leq 12$), 아릴설피닐($C \leq 12$), 알킬포스페이트($C \leq 12$), 디알킬포스페이트($C \leq 12$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이다.

12), 아릴설폰닐($C_{\leq 12}$), 알킬포스페이트($C_{\leq 12}$), 디알킬포스페이트($C_{\leq 12}$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이다.

[0101] 일부 양태에서, 화합물은 추가로 다음 화학식 XI 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체로서 정의된다:

[0102] [화학식 XI]



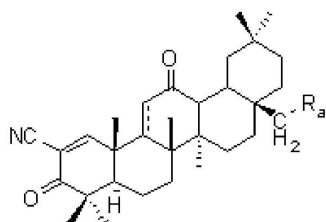
[0103]

[0104] 상기 화학식 XI에서,

[0105] R_a 는 하이드록시, 시아노, 아실($C_{\leq 8}$), 치환된 아실($C_{\leq 8}$), 아실옥시($C_{\leq 8}$) 또는 치환된 아실($C_{\leq 8}$)이다.

[0106] 일부 양태에서, 화합물은 추가로 다음 화학식 XII 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체로서 정의된다:

[0107] [화학식 XII]



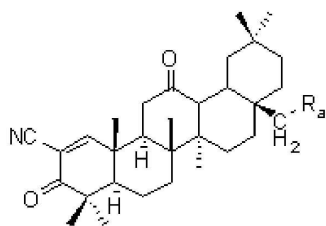
[0108]

[0109] 상기 화학식 XII에서,

[0110] R_a 는 하이드록시, 시아노, 아실($C_{\leq 8}$), 치환된 아실($C_{\leq 8}$), 아실옥시($C_{\leq 8}$), 치환된 아실($C_{\leq 8}$), 아미도($C_{\leq 8}$) 또는 치환된 아미도($C_{\leq 8}$)이다.

[0111] 일부 양태에서, 화합물은 추가로 다음 화학식 XIII 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체로서 정의된다:

[0112] [화학식 XIII]



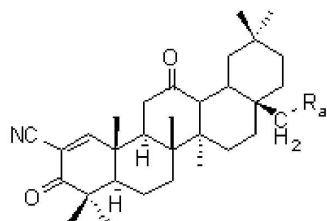
[0113]

[0114] 상기 화학식 XIII에서,

[0115] R_a 는 하이드록시, 시아노, 아실($C_{\leq 8}$), 치환된 아실($C_{\leq 8}$), 아실옥시($C_{\leq 8}$), 치환된 아실($C_{\leq 8}$)이다.

[0116] 일부 양태에서, 화합물은 추가로 다음 화학식 XIV로서 정의된다:

[0117] [화학식 XIV]



[0118]

[0119] 상기 화학식 XIV에서,

[0120] R_a 는 알킬아미노($C \leq 12$), 디알킬아미노($C \leq 12$), 알케닐아미노($C \leq 12$), 알키닐아미노($C \leq 12$), 아릴아미노($C \leq 12$), 아르알킬아미노($C \leq 12$), 헤테로아릴아미노($C \leq 12$), 헤테로아르알킬아미노($C \leq 12$), 알킬설폰아미노($C \leq 12$) 또는 아미도($C \leq 12$), 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이다.

[0121] Y 그룹을 함유하는 상기 양태 각각의 변형태에서, Y는 알칸디일(C_{1-4}) 또는 치환된 알칸디일(C_{1-4})일 수 있다. 기타 변형태에서, Y는 $-CH_2-$ 일 수 있다. 기타 변형태에서, Y는 $-C(OH)HCH_2-$ 일 수 있다. 기타 변형태에서, Y는 $-C \equiv C-$ 일 수 있다.

[0122] X_1 그룹을 함유하는 상기 양태 각각의 변형태에서, X_1 은 OR_b 이고, R_b 는 부재이다. X_2 그룹을 함유하는 상기 양태 각각의 변형태에서, X_2 는 수소일 수 있다.

[0123] R_a 그룹을 함유하는 상기 양태 각각의 변형태에서, R_a 는 $-OH$ 일 수 있다. 기타 변형태에서, R_a 는 $-CN$ 일 수 있다. 기타 변형태에서, R_a 는 $-Cl$ 일 수 있다. 기타 변형태에서, R_a 는 $-Br$ 일 수 있다. 기타 변형태에서, R_a 는 $-H$ 일 수 있다. 기타 변형태에서, R_a 는 아실(C_{1-6}) 또는 치환된 아실(C_{1-6})일 수 있다. 기타 변형태에서, R_a 는 아실(C_{4-6}) 또는 치환된 아실(C_{4-6})일 수 있다. 기타 변형태에서, R_a 는 아실(C_{1-4}) 또는 치환된 아실(C_{1-4})일 수 있다. 기타 변형태에서, R_a 는 아실(C_{1-3}) 또는 치환된 아실(C_{1-3})일 수 있다. 기타 변형태에서, R_a 는 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$ 및 $-C(=O)NHCH_2CF_3$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 기타 변형태에서, R_a 는 아실옥시(C_{1-8}) 또는 치환된 아실옥시(C_{1-3})일 수 있다. 기타 변형태에서, R_a 는 치환된 아실옥시(C_{1-3})일 수 있다. 기타 변형태에서, R_a 는 아실옥시(C_{2-8})일 수 있다. 기타 변형태에서, R_a 는 플루오로 그룹을 포함할 수 있다. 기타 변형태에서, R_a 는 트리플루오로메틸 그룹을 포함할 수 있다. 기타 변형태에서, R_a 는 알킬아미노($C \leq 12$), 디알킬아미노($C \leq 12$), 알케닐아미노($C \leq 12$), 알키닐아미노($C \leq 12$), 아릴아미노($C \leq 12$), 아르알킬아미노($C \leq 12$), 헤테로아릴아미노($C \leq 12$), 헤테로아르알킬아미노($C \leq 12$), 알킬설폰아미노($C \leq 12$) 또는 아미도($C \leq 12$), 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태일 수 있다. 기타 변형태에서, R_a 는 아릴설폰($C \leq 8$) 또는 아릴설폰일($C \leq 8$)일 수 있다. 기타 변형태에서, R_a 는 $-OP(O)(OH)_2$ 일 수 있다. 기타 변형태에서, R_a 는 알킬포스페이트($C \leq 12$) 또는 디알킬포스페이트($C \leq 12$)일 수 있다. 기타 변형태에서, R_a 는 디알킬포스페이트($C \leq 8$)일 수 있다. 기타 변형태에서, R_a 는 $-OP(O)(OEt)_2$ 일 수 있다. 기타 변형태에서, R_a 는 1,3-디옥소이소인돌란-2-일일 수 있다. $-Y-R_a$ 그룹을 함유하는 상기 양태 각각의 변형태에서, $-Y-R_a$ 는 옥시란-2-일일 수 있다. $-Y-R_a$ 그룹을 함유하는 상기 양태 각각의 다른 변형태에서, $-Y-R_a$ 는 1,3-디옥솔란-4-일일 수 있다.

[0124] R_1 그룹을 함유하는 상기 양태 각각의 변형태에서, R_1 은 $-H$, $-OH$ 또는 $-F$ 일 수 있다. 이들 변형태 일부에서, R_1 은 $-H$ 일 수 있다. R_2 그룹을 함유하는 상기 양태 각각의 변형태에서, R_2 는 $-CN$ 일 수 있다. 기타 변형태에서, R_2 는 $-CF_3$ 일 수 있다. 기타 변형태에서, R_2 는 치환된 아실(C_{1-3})일 수 있다. 기타 변형태에서, R_2 는 $-C(=O)NHS(=O)_2CH_3$ 일 수 있다. R_3 그룹을 함유하는 상기 양태 각각의 변형태에서, R_3 는 부재일 수 있다. R_4 그룹을 함유하는 상기 양태 각각의 변형태에서, R_4 는 메틸일 수 있다. 기타 변형태에서, R_4 는 하이드록시메틸일 수 있다.

- [0125] R_4 및/또는 R_5 그룹을 함유하는 상기 양태 각각의 변형태에서, R_4 및/또는 R_5 는 각각 독립적으로 메틸일 수 있다. R_6 및/또는 R_7 그룹을 함유하는 상기 양태 각각의 변형태에서, R_6 및/또는 R_7 은 각각 독립적으로 수소일 수 있다. R_8 및/또는 R_9 그룹을 함유하는 상기 양태 각각의 변형태에서, R_8 및/또는 R_9 는 각각 독립적으로 수소일 수 있다. R_{10} 및/또는 R_{11} 그룹을 함유하는 상기 양태 각각의 변형태에서, R_{10} 및/또는 R_{11} 은 각각 독립적으로 메틸일 수 있다.
- [0126] 하나 이상의 상기 양태의 일부 변형태에서, Y, R_a 및 탄소 번호 13, 17 및 18은 환을 형성하고, 여기서 Y는 알칸디일($C_{=1}$) 또는 치환된 알칸디일($C_{=1}$)이고, R_a 는 -O-이다. 하나 이상의 상기 양태의 일부 변형태에서, 탄소 9 및 11 사이의 결합은 단일 결합이다. 하나 이상의 상기 양태의 일부 변형태에서, 탄소 9 및 11 사이의 결합은 이중 결합이다.
- [0127] 본 명세서에 의해 제공되는 특정 화합물의 예는 다음을 포함한다:
- [0128] 메틸-2-((4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-옥타데카하이드로피센-4a-일)아세테이트,
- [0129] 2-((4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-옥타데카하이드로피센-4a-일)아세트산,
- [0130] (4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14bR)-8a-(하이드록시메틸)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-3,13-디옥소-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,
- [0131] ((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-4a-일)메틸 아세테이트,
- [0132] (6aR,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-3,13-디옥소-8a-비닐-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,
- [0133] (6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14bR)-8a-(아미노메틸)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-3,13-디옥소-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,
- [0134] (6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14bR)-8a-(아미노메틸)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-3,13-디옥소-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴, 트리플루오로아세트산 염,
- [0135] (4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-((시아노메틸아미노)메틸)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-3,13-디옥소-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,
- [0136] N-(((4aS,6aR,6bR,12aR,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-4a-일)메틸)메탄설포아미드,
- [0137] (4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-((R)-1,2-디하이드록시에틸)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-3,13-디옥소-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,
- [0138] N-(((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-4a-일)메틸)-2,2,2-트리플루오로에탄설포아미드,
- [0139] N-(((4aS,6aR,6bR,12aR,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-4a-일)메틸)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드,
- [0140] (4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-(메톡시메틸)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-3,13-디옥소-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,
- [0141] (4aR,6aR,6bR,8aR,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-(2-하이드록시에틸)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-3,13-디옥소-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,
- [0142] (4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b-헵타메틸-8a-(((5-메틸이속사줄-3-일)메틸아미

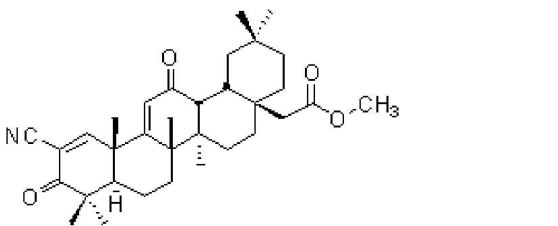
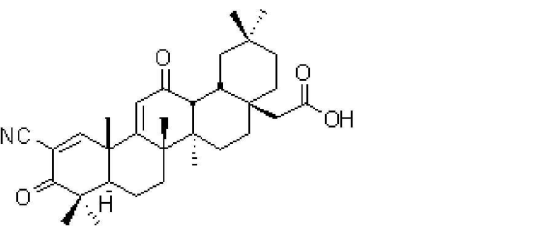
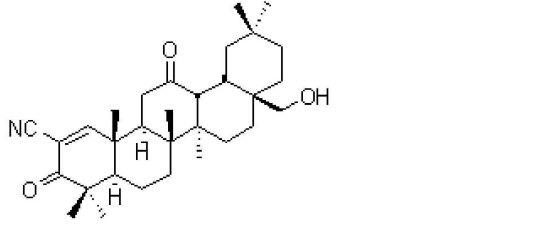
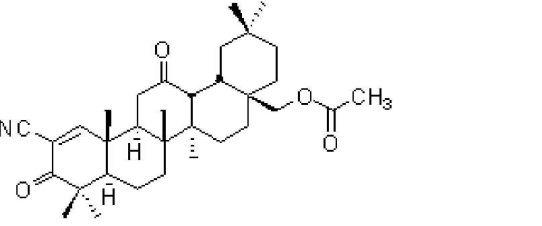
노)메틸)-3, 13-디옥소-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,

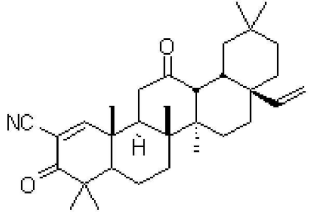
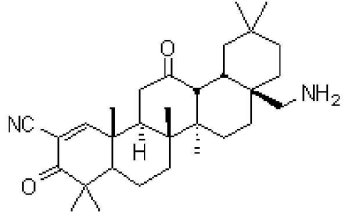
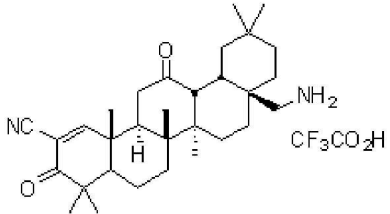
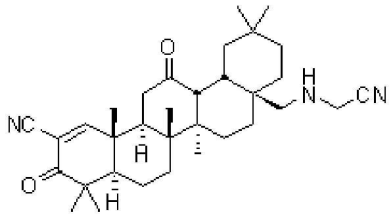
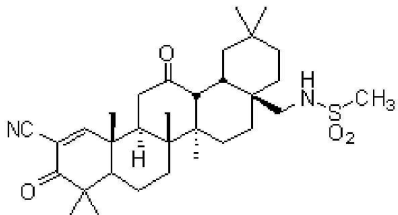
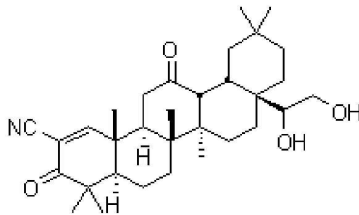
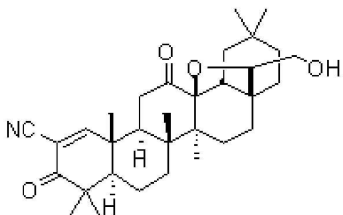
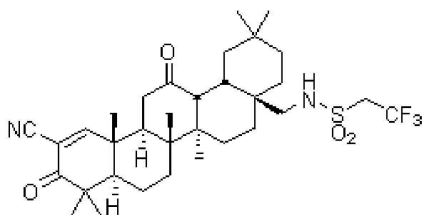
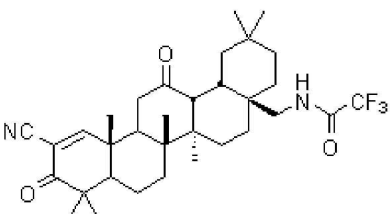
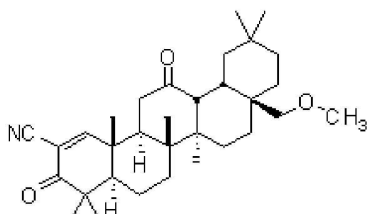
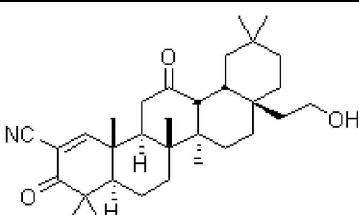
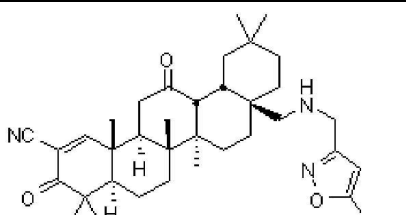
- [0143] (4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14aR, 14bR)-4, 4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-헵타메틸-8a-((2-메틸-2H-테트라졸-5-일)메틸아미노)메틸)-3, 13-디옥소-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,
- [0144] (4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14aR, 14bR)-4, 4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-헵타메틸-3, 13-디옥소-8a-(페닐티오메틸)-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,
- [0145] ((4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 12bR, 14aR, 14bS)-11-시아노-2, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-헵타메틸-10, 14-디옥소-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-이코사하이드로피센-4a-일)메틸 디에틸 포스페이트,
- [0146] 3급-부틸 ((4aS, 6aR, 6bR, 12aR, 14aR, 14bS)-11-시아노-2, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-헵타메틸-10, 14-디옥소-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-이코사하이드로피센-4a-일)메틸카바메이트,
- [0147] (4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14aR, 14bR)-4, 4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-헵타메틸-3, 13-디옥소-8a-(페닐설폰닐메틸)-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,
- [0148] (4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14aR, 14bR)-4, 4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-헵타메틸-3, 13-디옥소-8a-(페닐설폰닐메틸)-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,
- [0149] ((4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 12bR, 14aR, 14bS)-11-시아노-2, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-헵타메틸-10, 14-디옥소-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-이코사하이드로피센-4a-일)메틸 이수소 포스페이트,
- [0150] (4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14aR, 14bR)-4, 4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-헵타메틸-3, 13-디옥소-8a-((2, 2, 2-트리플루오로에틸아미노)메틸)-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,
- [0151] (4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14aR, 14bR)-4, 4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-헵타메틸-8a-((R)-옥시란-2-일)-3, 13-디옥소-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,
- [0152] (4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14aR, 14bR)-8a-((1, 3-디옥소이소인돌린-2-일)메틸)-4, 4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-헵타메틸-3, 13-디옥소-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,
- [0153] (4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14aR, 14bR)-8a-((R)-2-브로모-1-하이드록시에틸)-4, 4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-헵타메틸-3, 13-디옥소-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,
- [0154] (4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14aR, 14bR)-8a-((R)-2-클로로-1-하이드록시에틸)-4, 4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-헵타메틸-3, 13-디옥소-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,
- [0155] (4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14aR, 14bR)-8a-((S)-1, 3-디옥솔란-4-일)-4, 4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-헵타메틸-3, 13-디옥소-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,
- [0156] (4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14aR, 14bR)-4, 4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-헵타메틸-3, 13-디옥소-8a-(페닐설폰닐메틸)-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,
- [0157] ((4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 12bR, 14aR, 14bS)-11-시아노-2, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-헵타메틸-10, 14-디옥소-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-이코사하이드로피센-4a-일)메틸 2, 2, 2-트리플루오로아세테이트,
- [0158] ((4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 12bR, 14aR, 14bS)-11-시아노-2, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-헵타메틸-10, 14-디옥소-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-이코사하이드로피센-4a-일)메틸 피발레이트,
- [0159] ((4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 12bR, 14aR, 14bS)-11-시아노-2, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-헵타메틸-10, 14-디옥소-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-이코사하이드로피센-4a-일)메틸 벤조에이트,
- [0160] (4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14aR, 14bR)-8a-(2-시아노-1-하이드록시에틸)-4, 4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-헵타메틸-3, 13-디옥소-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,
- [0161] (4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14aR, 14bR)-8a-에티닐-4, 4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-헵타메틸-3, 13-디옥소-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-이코사하이드로피센-2-카보니트릴,

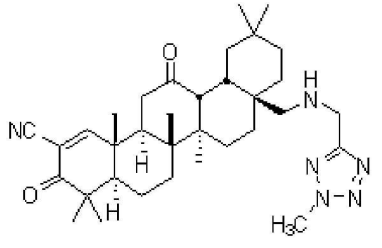
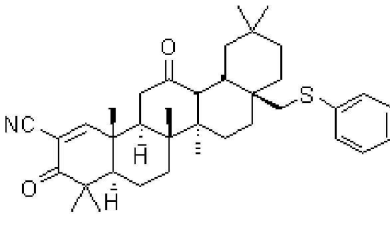
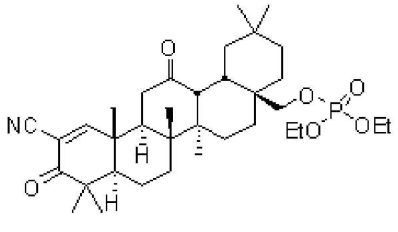
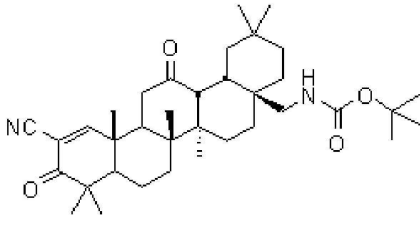
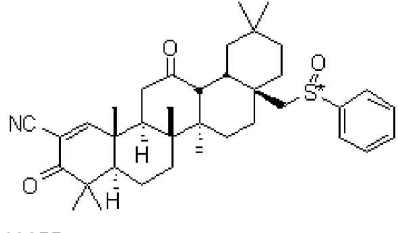
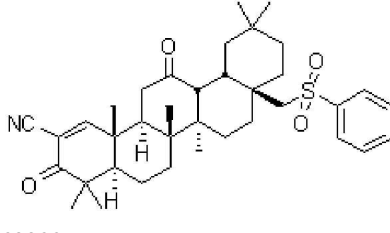
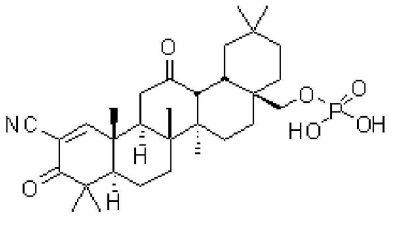
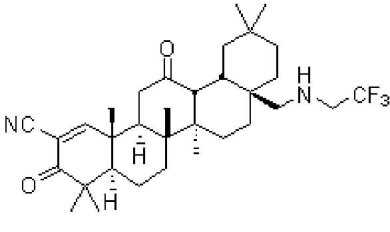
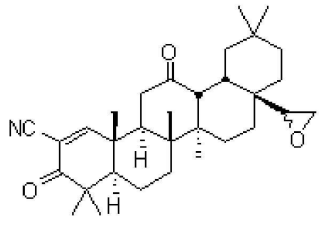
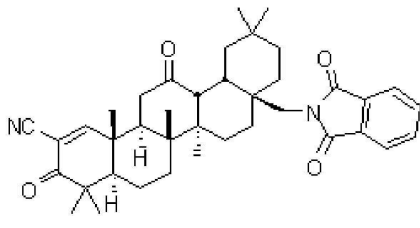
- [0162] 2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-4a-일)아세트산,
- [0163] 메틸 2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-4a-일)아세테이트,
- [0164] 2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-4a-일)-N-에틸아세트아미드,
- [0165] 2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-4a-일)-N-(2-플루오로에틸)아세트아미드,
- [0166] 2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-4a-일)-N-(2,2-디플루오로에틸)아세트아미드 및
- [0167] 2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-시아노-2,2,6a,6b,9,9,12a-헵타메틸-10,14-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-이코사하이드로피센-4a-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)아세트아미드.
- [0168] 본 발명에 의해 제공된 화합물의 비제한적인 예는 이하 제시된 화학식에 따르는 화합물 뿐만 아니라 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 특정 양태에서, 이들 화합물은 실질적으로 이의 기타 광학 이성체는 함유하지 않는다.

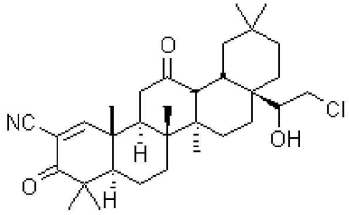
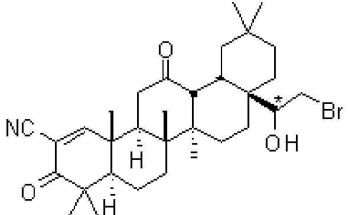
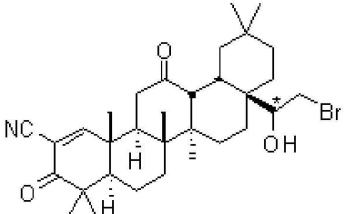
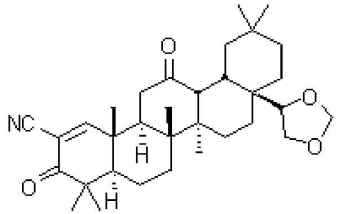
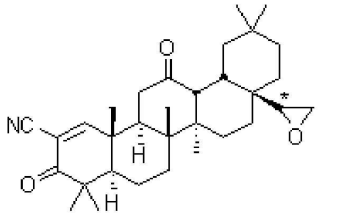
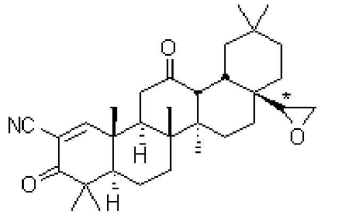
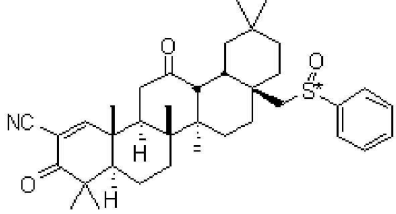
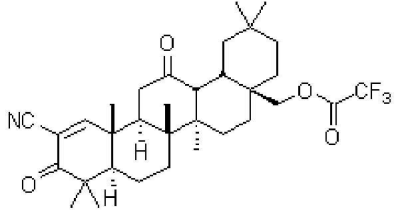
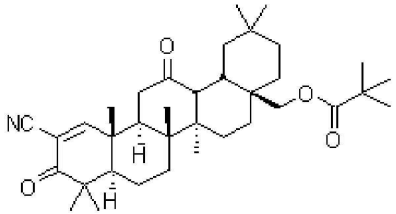
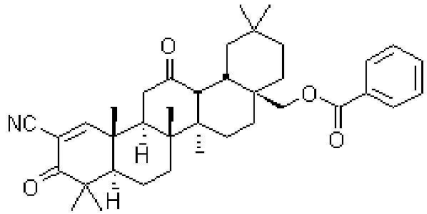
표 1

[0169]

 63194 (402-50)	 63199 (402-54)
 63202 (402-63)	 63204 (402-65)

 63213	 63214
 63214 염	 63218
 63220	 63221
 63224	 63225
 63226	 63228
 63231	 63232

 63233	 63225
 63239	 63253
 63255 (황 원자에서 상이한 키랄성을 가지는 63288의 부분 입체 이성질체)	 63266
 63269	 63273
 63275 (63786 및 63287의 두 에폭시드 부분 입체 이성질체의 혼합물)	 63276

 63282	 63283 (이차 알코올 위치에서 63284의 부분 입체 이성질체)
 63284 (이차 알코올 위치에서 63283의 부분 입체 이성질체)	 63285
 63286 (63287의 부분 입체 이성질체)	 63287 (63286의 부분 입체 이성질체)
 63288 (황 원자에서 상이한 키랄성을 가지는 63255의 부분 입체 이성질체)	 63294
 63297	 63298

63310	63303
63332	63333
63334	63335
63336	63337

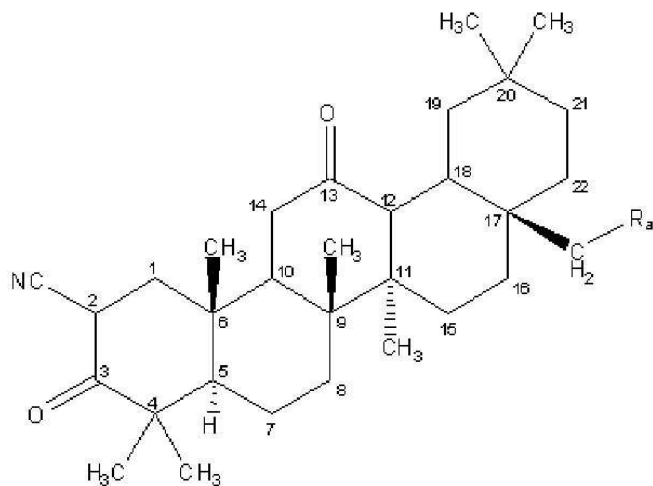
[0170] 일부 양태에서, 하나 이상의 다음 화합물이 예상된다:

표 2

[0171]

[0172] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 XV의 화합물 또는 이의 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체를 제공한다"

[0173] [화학식 XV]

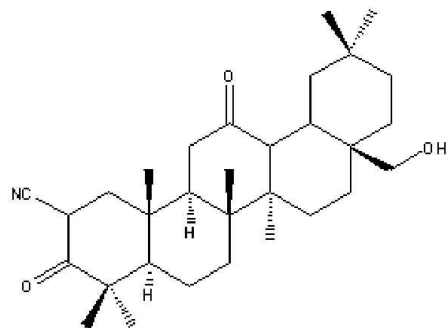


[0174]

[0175] 상기 화학식 XV에서,

[0176] R_a 는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노 또는 시아노; 또는 알킬($C \leq 12$), 알케닐($C \leq 12$), 알키닐($C \leq 12$), 아릴($C \leq 12$), 아르알킬($C \leq 12$), 헤테로아릴($C \leq 12$), 헤테로아르알킬($C \leq 12$), 아실($C \leq 12$), 알콕시($C \leq 12$), 알케닐옥시($C \leq 12$), 알키닐옥시($C \leq 12$), 아릴옥시($C \leq 12$), 아르알콕시($C \leq 12$), 헤테로아릴옥시($C \leq 12$), 헤테로아르알콕시($C \leq 12$), 아실옥시($C \leq 12$), 알킬아미노($C \leq 12$), 디알킬아미노($C \leq 12$), 알케닐아미노($C \leq 12$), 알키닐아미노($C \leq 12$), 아릴아미노($C \leq 12$), 아르알킬아미노($C \leq 12$), 헤테로아릴아미노($C \leq 12$), 헤테로아르알킬아미노($C \leq 12$), 아마이드($C \leq 12$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형체이다.

[0177] 예를 들어, 본 발명은 다음 화학식의 화합물 또는 이의 염, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체를 제공한다.



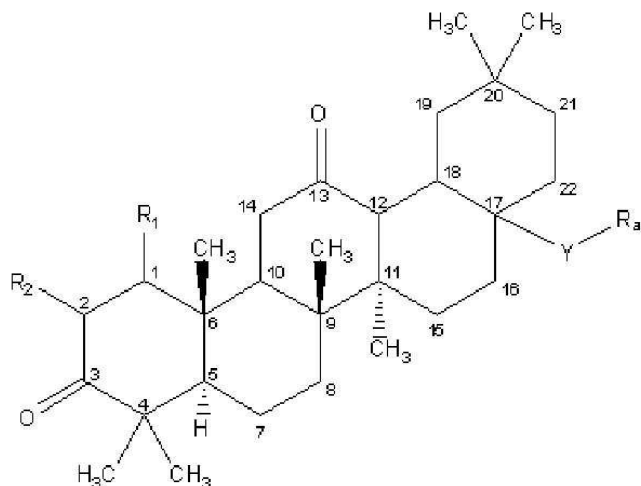
[0178]

[0179] 상기 화학식에서,

[0180] R_a 는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노 또는 시아노; 또는 알킬($C \leq 12$), 알케닐($C \leq 12$), 알키닐($C \leq 12$), 아릴($C \leq 12$), 아르알킬($C \leq 12$), 헤테로아릴($C \leq 12$), 헤테로아르알킬($C \leq 12$), 아실($C \leq 12$), 알콕시($C \leq 12$), 알케닐옥시($C \leq 12$), 알키닐옥시($C \leq 12$), 아릴옥시($C \leq 12$), 아르알콕시($C \leq 12$), 헤테로아릴옥시($C \leq 12$), 헤테로아르알콕시($C \leq 12$), 아실옥시($C \leq 12$), 알킬아미노($C \leq 12$), 디알킬아미노($C \leq 12$), 알케닐아미노($C \leq 12$), 알키닐아미노($C \leq 12$), 아릴아미노($C \leq 12$), 아르알킬아미노($C \leq 12$), 헤테로아릴아미노($C \leq 12$), 헤테로아르알킬아미노($C \leq 12$), 아마이드($C \leq 12$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형체이다.

[0181] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 XVI의 화합물 또는 이의 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체를 제공한다:

[0182] [화학식 XVI]



[0183]

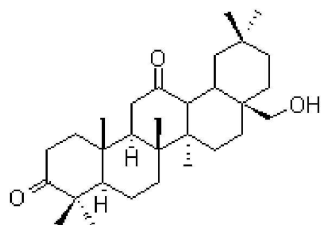
[0184] 상기 화학식 XVI에서,

[0185] Y는 알칸디일($C \leq 8$), 알켄디일($C \leq 8$), 알킨디일($C \leq 8$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고,

[0186] R_a 는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 니트로, 시아노, 아지도, 머캅토 또는 실릴; 또는 알킬($C \leq 12$), 알케닐($C \leq 12$), 알키닐($C \leq 12$), 아릴($C \leq 12$), 아르알킬($C \leq 12$), 헤테로아릴($C \leq 12$), 헤테로아르알킬($C \leq 12$), 아실($C \leq 12$), 알콕시($C \leq 12$), 알케닐옥시($C \leq 12$), 알키닐옥시($C \leq 12$), 아릴옥시($C \leq 12$), 아르알콕시($C \leq 12$), 헤테로아릴옥시($C \leq 12$), 헤테로아르알콕시($C \leq 12$), 아실옥시($C \leq 12$), 알킬아미노($C \leq 12$), 디알킬아미노($C \leq 12$), 알케닐아미노($C \leq 12$), 알키닐아미노($C \leq 12$), 알킬설포닐아미노($C \leq 12$), 아릴아미노($C \leq 12$), 아르알킬아미노($C \leq 12$), 헤테로아릴아미노($C \leq 12$), 헤테로아르알킬아미노($C \leq 12$), 아미도($C \leq 12$), 알킬티오($C \leq 12$), 알케닐티오($C \leq 12$), 알키닐티오($C \leq 12$), 아릴티오($C \leq 12$), 아르알킬티오($C \leq 12$), 헤테로아릴티오($C \leq 12$), 헤테로아르알킬티오($C \leq 12$), 아실티오($C \leq 12$), 티오아실($C \leq 12$), 알킬설포닐($C \leq 12$), 알케닐설포닐($C \leq 12$), 알키닐설포닐($C \leq 12$), 아릴설포닐($C \leq 12$), 아르알킬설포닐($C \leq 12$), 알킬암모늄($C \leq 12$), 알킬설포늄($C \leq 12$), 알킬실릴($C \leq 12$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

[0187] R_1 은 수소, 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 알킬($C \leq 8$), 알케닐($C \leq 8$), 알키닐($C \leq 8$), 아릴($C \leq 8$), 아르알킬($C \leq 8$), 헤테로아릴($C \leq 8$), 헤테로아르알킬($C \leq 8$), 아실($C \leq 8$), 알콕시($C \leq 8$), 아릴옥시($C \leq 8$), 아실옥시($C \leq 8$), 알킬아미노($C \leq 8$), 아릴아미노($C \leq 8$), 아미도($C \leq 8$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

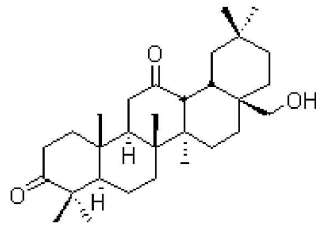
[0188] R_2 는 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 알케닐($C \leq 8$), 알키닐($C \leq 8$), 아릴($C \leq 8$), 헤테로아릴($C \leq 8$), 아실($C \leq 8$), 알콕시($C \leq 8$), 아릴옥시($C \leq 8$), 아실옥시($C \leq 8$), 알킬아미노($C \leq 8$), 아릴아미노($C \leq 8$), 아미도($C \leq 8$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이다.

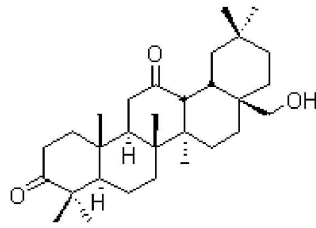


[0189]

예를 들어, 본 발명은 화학식

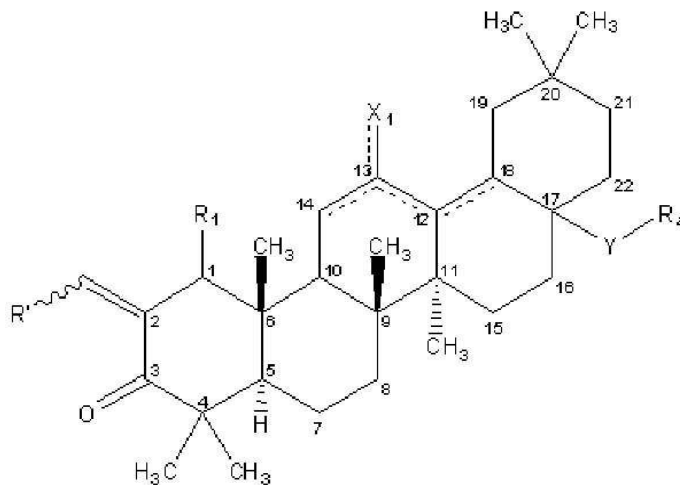
의 화합물 또는 이의 염, 수화물, 용매화물, 토오토



며 또는 광학 이성체, 예를 들어, 화학식 의 화합물을 제공한다. 일부 양태에서, 본 광학 이성체는 이의 기타 광학 이성체를 실질적으로 함유하지 않는다.

[0190] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 XVII의 화합물 또는 이의 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체를 제공한다:

[0191] [화학식 XVII]



[0192]

상기 화학식 XVII에서,

[0193]

Y는 알칸디일($C \leq 8$), 알켄디일($C \leq 8$), 알킨디일($C \leq 8$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고,

[0194]

[0195] R_a 는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 니트로, 시아노, 아지도, 머캅토 또는 실릴; 또는 알킬($C \leq 12$), 알케닐($C \leq 12$), 알키닐($C \leq 12$), 아릴($C \leq 12$), 아르알킬($C \leq 12$), 헤테로아릴($C \leq 12$), 헤테로아르알킬($C \leq 12$), 아실($C \leq 12$), 알콕시($C \leq 12$), 알케닐옥시($C \leq 12$), 알키닐옥시($C \leq 12$), 아릴옥시($C \leq 12$), 아르알콕시($C \leq 12$), 헤테로아릴옥시($C \leq 12$), 헤테로아르알콕시($C \leq 12$), 아실옥시($C \leq 12$), 알킬아미노($C \leq 12$), 디알킬아미노($C \leq 12$), 알케닐아미노($C \leq 12$), 알키닐아미노($C \leq 12$), 아릴아미노($C \leq 12$), 아르알킬아미노($C \leq 12$), 헤테로아릴아미노($C \leq 12$), 헤테로아르알킬아미노($C \leq 12$), 알킬설포닐아미노($C \leq 12$), 아미도($C \leq 12$), 알킬티오($C \leq 12$), 알케닐티오($C \leq 12$), 알키닐티오($C \leq 12$), 아릴티오($C \leq 12$), 아르알킬티오($C \leq 12$), 헤테로아릴티오($C \leq 12$), 헤테로아르알킬티오($C \leq 12$), 아실티오($C \leq 12$), 티오아실($C \leq 12$), 알킬설포닐($C \leq 12$), 알케닐설포닐($C \leq 12$), 알키닐설포닐($C \leq 12$), 아릴설포닐($C \leq 12$), 아르알킬설포닐($C \leq 12$), 알킬암모늄($C \leq 12$), 알킬설포늄($C \leq 12$), 알킬실릴($C \leq 12$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

[0196]

X_1 은 OR_b , NR_bR_c 또는 SR_b 이고, 여기서 R_b 및 R_c 는 각각 독립적으로 수소; 알킬($C \leq 8$), 아릴($C \leq 8$), 아르알킬($C \leq 8$), 아실($C \leq 8$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

[0197]

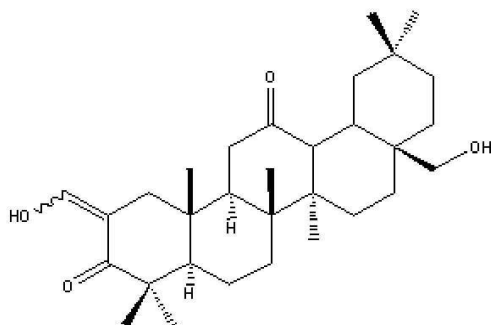
단, R_b 는 R_b 가 결합된 원자가 이중 결합의 일부일 경우, 부재이고, 추가로 R_b 가 부재일 경우, R_b 가 결합된 원자는 이중 결합의 일부이고;

[0198]

R_1 은 수소, 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 알킬($C \leq 8$), 알케닐($C \leq 8$), 알키닐($C \leq 8$), 아릴($C \leq 8$), 아르알킬($C \leq 8$), 헤테로아릴($C \leq 8$), 헤테로아르알킬($C \leq 8$), 아실($C \leq 8$), 알콕시($C \leq 8$), 아릴옥시($C \leq 8$), 아실옥시($C \leq 8$), 알킬아미노($C \leq 8$), 아릴아미노($C \leq 8$), 아미도($C \leq 8$), 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

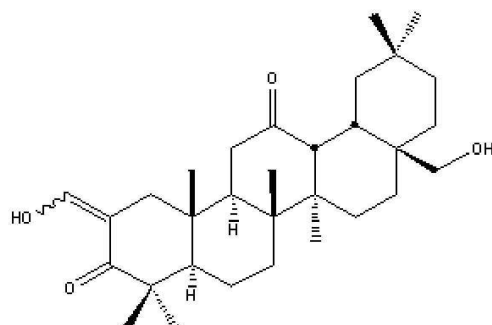
[0199] R'는 하이드록시, 알콕시($C_{\leq 12}$), 치환된 알콕시($C_{\leq 12}$), 아릴옥시($C_{\leq 12}$), 치환된 아릴옥시($C_{\leq 12}$), 아르알콕시($C_{\leq 12}$), 치환된 아르알콕시($C_{\leq 12}$), 아실옥시($C_{\leq 12}$) 또는 치환된 아실옥시($C_{\leq 12}$)이다.

[0200] 이들 양태에의 일부에서, R'는 아세틸옥시이다.. 이들 양태의 기타에서, R'는 하이드록시이다. 예를 들어, 본



발명은 화학식

의 화합물 또는 이의 염, 수화물, 용매화물, 토오



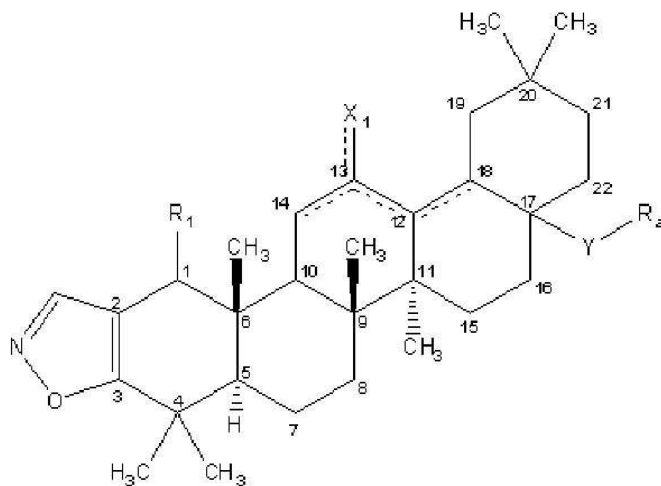
토머 또는 광학 이성체, 예를 들어, 화학식

의 화합물을

제공한다. 특정 양태에서, 광학 이성체는 실질적으로 이의 기타 광학 이성체를 함유하지 않는다.

[0201] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 XVIII의 화합물 또는 이의 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체를 제공한다:

[0202] [화학식 XVIII]



[0203]

[0204] 상기 화학식 XVII에서,

[0205] Y는 알칸디일($C_{\leq 8}$), 알켄디일($C_{\leq 8}$), 알킨디일($C_{\leq 8}$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고,

[0206] R₂는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 니트로, 시아노, 아지도, 머캅토 또는 실릴; 또는 알킬($C_{\leq 12}$), 알케닐($C_{\leq 12}$), 알키닐($C_{\leq 12}$), 아릴($C_{\leq 12}$), 아르알킬($C_{\leq 12}$), 헤테로아릴($C_{\leq 12}$), 헤테로아르알킬($C_{\leq 12}$), 아실($C_{\leq 12}$), 알콕시($C_{\leq 12}$), 알케닐옥시($C_{\leq 12}$), 알키닐옥시($C_{\leq 12}$), 아릴옥시($C_{\leq 12}$), 아르알콕시($C_{\leq 12}$), 헤테로아릴옥시($C_{\leq 12}$), 헤테로아르알콕시($C_{\leq 12}$), 아실옥시($C_{\leq 12}$), 알킬아미노($C_{\leq 12}$), 디알킬아미노($C_{\leq 12}$), 알케닐아미노($C_{\leq 12}$), 알키닐아미노($C_{\leq 12}$), 아릴아미노($C_{\leq 12}$),

아르알킬아미노_(C≤12), 헤테로아릴아미노_(C≤12), 헤테로아르알킬아미노_(C≤12), 알킬설폰닐아미노_(C≤12), 아미도_(C≤12), 알킬티오_(C≤12), 알케닐티오_(C≤12), 알킬닐티오_(C≤12), 아릴티오_(C≤12), 아르알킬티오_(C≤12), 헤테로아릴티오_(C≤12), 헤테로아르알킬티오_(C≤12), 아실티오_(C≤12), 티오아실_(C≤12), 알킬설폰닐_(C≤12), 알케닐설폰닐_(C≤12), 알킬닐설폰닐_(C≤12), 아릴설폰닐_(C≤12), 아르알킬설폰닐_(C≤12), 알킬암모늄_(C≤12), 알킬설폰늄_(C≤12), 알킬실릴_(C≤12) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

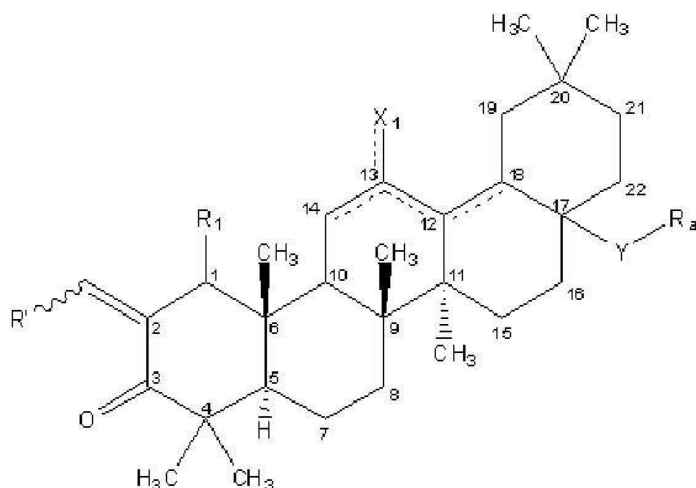
[0207] X_1 은 OR_b , NR_bR_c 또는 SR_b 이고, 여기서 R_b 및 R_c 는 각각 독립적으로 수소; 알킬_(C≤8), 아릴_(C≤8), 아르알킬_(C≤8), 아실_(C≤8) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고; 또는

[0208] 단, R_b 는 R_b 가 결합된 원자가 이중 결합의 일부일 경우, 부재이고, 추가로 R_b 가 부재일 경우, R_b 가 결합된 원자는 이중 결합의 일부이고;

[0209] R_1 은 수소, 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 알킬_(C≤8), 알케닐_(C≤8), 알킬닐_(C≤8), 아릴_(C≤8), 아르알킬_(C≤8), 헤테로아릴_(C≤8), 헤테로아르알킬_(C≤8), 아실_(C≤8), 알콕시_(C≤8), 아릴옥시_(C≤8), 아실옥시_(C≤8), 알킬아미노_(C≤8), 아릴아미노_(C≤8), 아미도_(C≤8), 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이다. 예를 들어, 본 발명은 다음을 제공한다:

[0210] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 XIX의 화합물 또는 이의 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체를 제공한다:

[0211] [화학식 XIX]



[0212]

[0213] 상기 화학식 XIX에서,

[0214] Y는 알칸디일_(C≤8), 알켄디일_(C≤8), 알킨디일_(C≤8) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고,

[0215] R_a 는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 니트로, 시아노, 아지도, 머캅토 또는 실릴; 또는 알킬_(C≤12), 알케닐_(C≤12), 알킬닐_(C≤12), 아릴_(C≤12), 아르알킬_(C≤12), 헤테로아릴_(C≤12), 헤테로아르알킬_(C≤12), 아실_(C≤12), 알콕시_(C≤12), 알케닐옥시_(C≤12), 알킬닐옥시_(C≤12), 아릴옥시_(C≤12), 아르알콕시_(C≤12), 헤테로아릴옥시_(C≤12), 헤테로아르알콕시_(C≤12), 아실옥시_(C≤12), 알킬아미노_(C≤12), 디알킬아미노_(C≤12), 알케닐아미노_(C≤12), 알킬닐아미노_(C≤12), 아릴아미노_(C≤12), 아르알킬아미노_(C≤12), 헤테로아릴아미노_(C≤12), 헤테로아르알킬아미노_(C≤12), 알킬설폰닐아미노_(C≤12), 아미도_(C≤12), 알킬티오_(C≤12), 알케닐티오_(C≤12), 알킬닐티오_(C≤12), 아릴티오_(C≤12), 아르알킬티오_(C≤12), 헤테로아릴티오_(C≤12), 헤테로아르알킬티오_(C≤12), 아실티오_(C≤12), 티오아실_(C≤12), 알킬설폰닐_(C≤12), 알케닐설폰닐_(C≤12), 알킬닐설폰닐_(C≤12), 아릴설폰닐_(C≤12), 아르알킬설폰닐_(C≤12), 알킬암모늄_(C≤12), 알킬설폰늄_(C≤12), 알킬실릴_(C≤12) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

[0216] X_1 은 OR_b , NR_bR_c 또는 SR_b 이고, 여기서 R_b 및 R_c 는 각각 독립적으로 수소; 알킬_(C≤8), 아릴_(C≤8), 아르알킬_(C≤8), 아

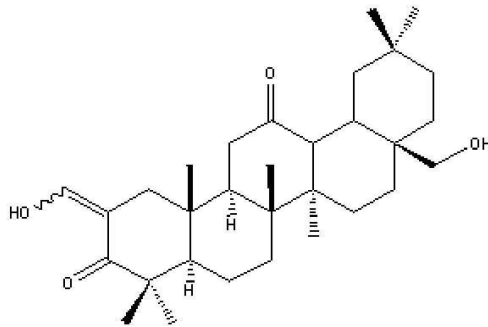
실_(C≤8) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고; 또는

[0217] 단, R_b는 R_b가 결합된 원자가 이중 결합의 일부일 경우, 부재이고, 추가로 R_b가 부재일 경우, R_b가 결합된 원자는 이중 결합의 일부이고;

[0218] R₁은 수소, 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 알킬_(C≤8), 알케닐_(C≤8), 알키닐_(C≤8), 아릴_(C≤8), 아르알킬_(C≤8), 헤테로아릴_(C≤8), 헤테로아르알킬_(C≤8), 아실_(C≤8), 알콕시_(C≤8), 아릴옥시_(C≤8), 아실옥시_(C≤8), 알킬아미노_(C≤8), 아릴아미노_(C≤8), 아미도_(C≤8), 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;

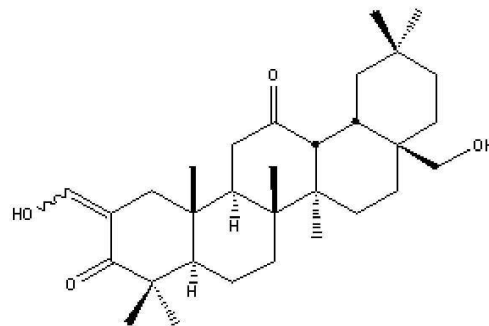
[0219] R'는 하이드록시, 알콕시_(C≤12), 치환된 알콕시_(C≤12), 아릴옥시_(C≤12), 치환된 아릴옥시_(C≤12), 아르알콕시_(C≤12), 치환된 아르알콕시_(C≤12), 아실옥시_(C≤12) 또는 치환된 아실옥시_(C≤12)이다.

[0220] 이들 양태에의 일부에서, R'는 아세틸옥시이다.. 이들 양태의 기타에서, R'는 하이드록시이다. 예를 들어, 본



발명은 화학식

의 화합물 또는 이의 염, 수화물, 용매화물, 토오



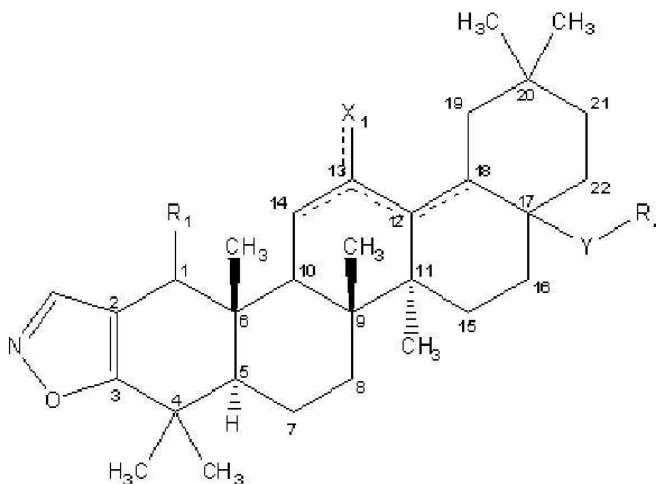
토머 또는 광학 이성체, 예를 들어, 화학식

의 화합물을

제공한다. 특정 양태에서, 이러한 광학 이성체는 실질적으로 이의 기타 광학 이성체를 함유하지 않는다.

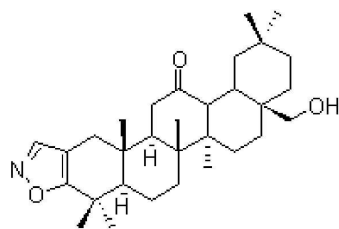
[0221] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 XX의 화합물 또는 이의 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 토오토머 또는 광학 이성체를 제공한다:

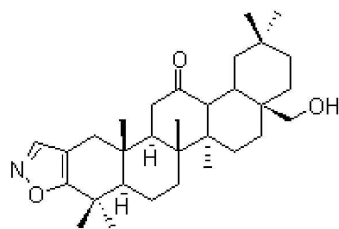
[0222] [화학식 XX]

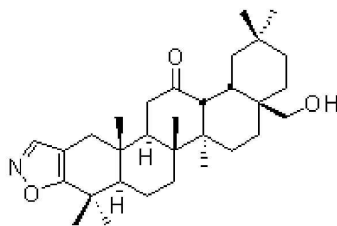


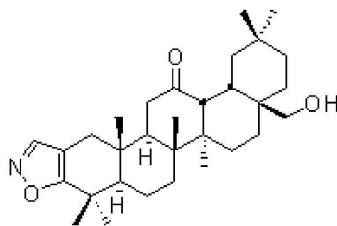
[0223]

- [0224] 상기 화학식 XX에서,
- [0225] Y는 알칸디일($C \leq 8$), 알켄디일($C \leq 8$), 알킨디일($C \leq 8$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고,
- [0226] R_a 는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 니트로, 시아노, 아지도, 머캅토 또는 실릴; 또는 알킬($C \leq 12$), 알케닐($C \leq 12$), 알키닐($C \leq 12$), 아릴($C \leq 12$), 아르알킬($C \leq 12$), 헤테로아릴($C \leq 12$), 헤테로아르알킬($C \leq 12$), 아실($C \leq 12$), 알콕시($C \leq 12$), 알케닐옥시($C \leq 12$), 알키닐옥시($C \leq 12$), 아릴옥시($C \leq 12$), 아르알콕시($C \leq 12$), 헤테로아릴옥시($C \leq 12$), 헤테로아르알콕시($C \leq 12$), 아실옥시($C \leq 12$), 알킬아미노($C \leq 12$), 디알킬아미노($C \leq 12$), 알케닐아미노($C \leq 12$), 알키닐아미노($C \leq 12$), 아릴아미노($C \leq 12$), 아르알킬아미노($C \leq 12$), 헤테로아릴아미노($C \leq 12$), 헤테로아르알킬아미노($C \leq 12$), 알킬설포닐아미노($C \leq 12$), 아미도($C \leq 12$), 알킬티오($C \leq 12$), 알케닐티오($C \leq 12$), 알키닐티오($C \leq 12$), 아릴티오($C \leq 12$), 아르알킬티오($C \leq 12$), 헤테로아릴티오($C \leq 12$), 헤테로아르알킬티오($C \leq 12$), 아실티오($C \leq 12$), 티오아실($C \leq 12$), 알킬설포닐($C \leq 12$), 알케닐설포닐($C \leq 12$), 알키닐설포닐($C \leq 12$), 아릴설포닐($C \leq 12$), 아르알킬설포닐($C \leq 12$), 알킬암모늄($C \leq 12$), 알킬설포늄($C \leq 12$), 알킬실릴($C \leq 12$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;
- [0227] X_1 은 OR_b , NR_bR_c 또는 SR_b 이고, 여기서 R_b 및 R_c 는 각각 독립적으로 수소; 알킬($C \leq 8$), 아릴($C \leq 8$), 아르알킬($C \leq 8$), 아실($C \leq 8$) 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이고;
- [0228] 단, R_b 는 R_b 가 결합된 원자가 이중 결합의 일부일 경우, 부재이고, 추가로 R_b 가 부재일 경우, R_b 가 결합된 원자는 이중 결합의 일부이고;
- [0229] R_1 은 수소, 시아노, 하이드록시, 할로 또는 아미노; 또는 알킬($C \leq 8$), 알케닐($C \leq 8$), 알키닐($C \leq 8$), 아릴($C \leq 8$), 아르알킬($C \leq 8$), 헤테로아릴($C \leq 8$), 헤테로아르알킬($C \leq 8$), 아실($C \leq 8$), 알콕시($C \leq 8$), 아릴옥시($C \leq 8$), 아실옥시($C \leq 8$), 알킬아미노($C \leq 8$), 아릴아미노($C \leq 8$), 아미도($C \leq 8$), 또는 임의의 이들 그룹의 치환된 변형태이다.



- [0230] 예를 들어, 본 발명은 화학식 의 화합물 또는 이의 염, 수화물, 용매화물, 토오



토머 또는 광학 이성체, 예를 들어, 화학식 의 화합물을 제공한다. 특정 양태에서, 이러한 광학 이성체는 실질적으로 이의 기타 광학 이성체를 함유하지 않는다.

- [0231] Y 그룹을 함유하는 상기 양태 각각의 변형태에서, Y는 알칸디일(C_{1-4}) 또는 치환된 알칸디일(C_{1-4})일 수 있다. 이들 변형태의 일부에서, Y는 $-CH_2-$ 일 수 있다. X_1 그룹을 함유하는 상기 양태 각각의 변형태에서, X_1 은 OR_b 일 수 있고, R_b 는 부재일 수 있다.
- [0232] R_a 그룹을 함유하는 상기 양태 각각의 변형태에서, R_a 는 $-OH$ 일 수 있다. 기타 변형태에서, R_a 는 아실(C_{1-6}) 또는 치환된 아실(C_{1-6})일 수 있다. 이들 변형태의 일부에서, R_a 는 아실(C_{4-6}) 또는 치환된 아실(C_{4-6})일 수 있다. 이들 변형태의 일부에서, R_a 는 아실(C_{1-4}) 또는 치환된 아실(C_{1-4})일 수 있다. 이들 변형태의 일부에서, R_a 는 아실(C_{1-3}) 또는 치환된 아실(C_{1-3})일 수 있다. 이들 변형태의 일부에서, R_a 는 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$ 및 $-C(=O)NHCH_2CF_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 기타 변형태에서, R_a 는 아실옥시

(C1-3) 또는 치환된 아실옥시(C1-3)일 수 있다.

[0233] R₁ 그룹을 함유하는 상기 양태 각각의 변형태에서, R₁은 -H, -OH 또는 -F일 수 있다. 이들 변형태의 일부에서, R₁은 -H일 수 있다. R₂ 그룹을 함유하는 상기 양태 각각의 변형태에서, R₂는 -CN일 수 있다. 기타 변형태에서, R₂는 치환된 아실(C1-3)일 수 있다. 예를 들어, R₂는 -C(=O)NHS(=O)₂CH₃일 수 있다.

[0234] 일부 양태에서, 본 발명은 병리가 산화성 스트레스, 염증 및/또는 염증 신호화 경로의 조절곤란과 관련되는 질환 또는 장애를 예방하고/하거나 치료하는데 유용한 화합물을 제공한다. 일부 변형태에서, 질환 또는 장애는 감염된 조직에서 유도성 산화질소 신타제(iNOS) 및/또는 유도성 사이클로옥시게나제(COX-2)의 과발현을 특징으로 할 수 있다. 일부 변형태에서, 질환 또는 장애는 감염된 조직에서 반응성 산소종(ROS) 또는 반응성 질소 종(RNS), 예를 들어, 슈퍼옥사이드, 과산화수소, 산화질소 또는 퍼옥시니트라이트의 과잉 생산을 특징으로 할 수 있다. 일부 변형태에서, 질환 또는 장애는 염증성 사이토킨 또는 기타 염증 관련 단백질, 예를 들어, TNF α , IL-6, IL-1, IL-8, ICAM-1, VCAM-1 및 VEGF의 과잉 생산을 특징으로 한다. 이러한 질환 또는 장애는, 일부 양태에서, 암(예: 고형 종양, 백혈병, 골수종, 림프종 및 기타 암)의 경우에서와 같이, 특정 세포의 바람직하지 않은 증식, 기관 부전과 관련된 섬유증 또는 과다한 흉터를 포함한다. 질환 또는 장애의 비제한적인 예는 낭창, 류마티스 관절염, 연소성 발병 당뇨병, 다발성 경화증, 건선 및 크론병을 포함한다. 추가의 비제한적인 예는 심혈관 질환, 예를 들어, 아테롬성 동맥경화증, 심부전, 심근 경색, 급성 관상동맥 증후군, 혈관 수술에 따른 재협착, 고혈압 및 혈관염; 신경퇴행성 또는 신경근 질환, 예를 들어, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, ALS 및 근위축증; 신경학적 장애, 예를 들어, 간질 및 근긴장 이상증; 신경정신 상태, 예를 들어, 주요 우울증, 양극성 장애, 외상후 스트레스 장애, 정신분열증, 거식증, ADHD 및 자폐 스펙트럼 장애; 망막 질환, 예를 들어, 시력 감퇴, 당뇨병 망막증, 녹내장 및 망막염; 염증성 및 신경병증성 통증을 포함하는 만성 및 급성 통증 증후군; 청력 손실 및 이명; 당뇨병, 및 대사 증후군, 당뇨병 신증, 당뇨병 신경병증, 당뇨병 궤양을 포함하는 당뇨병 합병증; 호흡기 질환, 예를 들어, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 급성 호흡 곤란 증후군 및 낭포성 섬유증; 염증성 장 질환; 골다공증, 골관절염, 및 뼈 및 연골의 기타 퇴행성 상태; 신부전, 간부전(간경변증 및 간염 포함) 및 췌장염을 포함하는 급성 또는 만성 기관 부전; 혈전성 또는 출혈성 뇌졸중, 지주막하 출혈, 뇌 혈관 연축, 심근 경색, 쇼크 또는 외상과 관련되는 허혈-재관류 손상; 급성 또는 만성 이식 부전 또는 거부 및 이식 조직-대-숙주 질환을 포함하는 기관 또는 조직 이식 합병증; 아토피성 피부염 및 여드름을 포함하는 피부 질환; 패혈증 및 패혈성 쇼크; 인플루엔자와 관련된 호흡기 염증 및 상부 호흡기 감염을 포함하는, 감염과 관련된 과도한 염증; 방사선 요법 또는 화학요법을 포함하는 암 치료 관련 점막염; 및 심한 화상을 포함한다.

[0235] 일부 양태에서, 본 명세서의 화합물은 약제학적으로 허용되는 염 형태로 존재한다. 기타 양태에서, 본 명세서의 화합물은 약제학적으로 허용되는 염 형태로 존재하지 않는다.

[0236] 일부 양태에서, 본 명세서의 화합물은 상기 화학식의 에스테르일 수 있다. 에스테르는, 예를 들어, 화학식의 하이드록시 그룹과 비오틴의 카복실산 그룹 사이의 축합 반응으로부터 생성될 수 있다.

[0237] 일부 양태에서, 본 명세서의 화합물은 입체이성체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 기타 양태에서, 본 명세서의 화합물은 단일 입체이성체로서 존재한다.

[0238] 일부 양태에서, 본 명세서의 화합물은, 예를 들어, 0.2 μ M 미만의 IC₅₀ 값을 갖는 대식세포 중에서 IFN- γ -유도된 아산화질소(NO) 생산의 억제제일 수 있다.

[0239] 본 명세서의 기타 일반적인 국면은 활성 성분으로서 본 명세서의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 예상한다. 당해 조성물은, 예를 들어, 경구, 지방내, 동맥내, 관절내, 두개내, 피부내, 병변내, 근육내, 비내, 안내, 심막내, 복막내, 늑막내, 전립선내, 직장내, 협막내, 기관내, 종양내, 배꼽내, 질내, 정맥내, 소포내, 유리체강내, 리포솜, 국부, 점막, 경구, 비경구, 직장, 결막하, 피하, 설하, 국소, 협부관통, 경피, 질, 크렘으로, 지질 조성물로, 카테터를 통해, 세척을 통해, 연속 주입을 통해, 주입을 통해, 흡입을 통해, 주사를 통해, 국부 전달을 통해, 국부 관류를 통해, 표적 세포의 직접 욕 처리, 또는 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 경로로 투여하기에 적합할 수 있다. 특별한 양태에서, 조성물은 경구 전달용으로 제형화될 수 있다. 특별한 양태에서, 조성물은 경질 또는 연질 캡슐, 정제, 시럽, 현탁액, 웨이퍼 또는 엘릭시르로서 제형화된다. 특정 양태에서, 연질 캡슐은 젤라틴 캡슐이다. 특정 조성물은 보호성 피복물, 예를 들어, 경구 전달용으로 제형화된 조성물을 포함할 수 있다. 특정 조성물은 추가로 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 경구 전달용으로 제형화된 조성물을 포함한다. 특정 조성물은 추가로 용해도 또는 분산성을 향상시키는 제제, 예를 들어, 경구 투여용으로 제형화된 조성물을 포함할 수 있다. 특정 조성물은 본 명세서의

화합물을 포함할 수 있고, 이때 화합물은 리포솜, 수중유 에멀전 또는 유중수 에멀전에 분산된다.

[0240] 본 명세서의 다른 일반적 국면은 약제학적 유효량의 본 명세서의 화합물을 대상에게 투여함을 포함하는 치료 방법을 예상한다. 대상은, 예를 들어, 사람일 수 있다. 본 명세서의 이들 또는 임의의 기타 방법은 치료를 필요로 하는 대상을 식별함을 추가로 포함할 수 있다.

[0241] 본 명세서의 다른 방법은 약제학적 유효량의 본 명세서의 화합물을 대상에게 투여함을 포함하여, 대상의 암을 치료하는 방법을 예상한다. 암은 임의 형태의 암, 예를 들어, 암종, 육종, 림프종, 백혈병, 흑색종, 중피종, 다발성 골수종 또는 정상피종일 수 있다. 기타 형태의 암은 방광암, 혈액암, 뼈암, 뇌암, 유방암, 중추신경계암, 결장암, 자궁내막암, 식도암, 비뇨생식관암, 두부암, 후두암, 간암, 폐암, 경부암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 비장암, 소장암, 대장암, 위암 또는 고환암을 포함한다. 이들 및 기타 방법에서, 대상은 영장류일 수 있다. 이 방법 또는 기타 방법은 치료를 필요로 하는 대상을 식별함을 추가로 포함할 수 있다. 대상은 암의 가족력 또는 환자 이력을 가질 수 있다. 특정 양태에서, 대상은 암 증상을 갖는다. 본 발명의 화합물은 본원에서 기술된 방법을 통해, 예를 들어, 국부 투여될 수 있다. 특정 양태에서, 화합물은 직접 종양내 주사로 또는 종양 혈관구조로의 주사로 투여된다. 특정 양태에서, 화합물은 정맥내, 동맥내, 근육내, 복막내, 피하 또는 경구로 투여될 수 있다.

[0242] 약제학적 유효량의 본 명세서의 화합물을 대상에게 투여함을 포함하는, 대상의 암을 치료하는 방법에 관한 특정 양태에서, 약제학적 유효량은 0.1 내지 1000mg/kg이다. 특정 양태에서, 약제학적 유효량은 1일당 단일 복용량으로 투여된다. 특정 양태에서, 약제학적 유효량은 1일 2회 이상의 복용량으로 투여된다. 화합물은, 예를 들어, 생체의 퍼징 동안 종양 세포와 접촉시킴으로써 투여될 수 있다. 치료 방법은 다음 중의 하나 이상을 포함할 수 있다: a) 종양 세포에서 세포독성을 유도하고; b) 종양 세포를 죽이고; c) 종양 세포에서 아포토시스를 유도하고; d) 종양 세포의 분화를 유도하거나; 또는 e) 종양 세포에서 성장을 억제한다. 종양 세포는 임의 형태의 종양 세포, 예를 들어, 백혈병 세포일 수 있다. 기타 종류의 세포는, 예를 들어, 방광암 세포, 유방암 세포, 폐암 세포, 결장암 세포, 전립선암 세포, 간암 세포, 췌장암 세포, 위암 세포, 고환암 세포, 뇌암 세포, 난소암 세포, 림프암 세포, 피부암 세포, 뇌암 세포, 뼈암 세포 또는 연조직 암 세포를 포함한다.

[0243] 병용 치료 요법이 또한 본 명세서에 의해 예상된다. 예를 들어, 약제학적 유효량의 본 명세서의 화합물을 대상에게 투여함을 포함하여, 대상의 암을 치료하는 방법과 관련하여, 당해 방법은 약제학적 유효량의 제2 약물의 투여, 방사선 요법, 유전자 요법 및 외과수술로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 방법은 (1) 종양 세포와 제2 약물을 접촉시키기 전에 종양 세포와 화합물을 접촉시키고, (2) 종양 세포와 화합물을 접촉시키기 전에 종양 세포와 제2 약물을 접촉시키거나, (3) 종양 세포와 화합물 및 제2 약물을 동시에 접촉시킴을 추가로 포함할 수 있다. 제2 약물은, 특정 양태에서, 항생제, 소염제, 항신생물제, 항증식제, 항바이러스제, 면역조절제 또는 면역억제제일 수 있다. 제2 약물은 알킬화제, 안드로겐 수용체 조절제, 세포골격 방해제, 에스트로겐 수용체 조절제, 히스톤-데아세틸라제 억제제, HMG-CoA 리덕타제 억제제, 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 억제제, 레티노이드 수용체 조절제, 토포아이소머라제 억제제 또는 티로신 키나제 억제제일 수 있다. 특정 양태에서, 제2 약물은 5-아자시티딘, 5-플루오로우라실, 9-시스-레틴산, 악티노마이신 D, 알리트리티오닌, 모든-트랜스-레틴산, 안나마이신, 악시티니브, 벨리노스타트, 베바시주마브, 벡사로텐, 보수티니브, 부셀판, 카페시타빈, 카보플라틴, 카무스틴, CD437, 세디라니브, 세특시마브, 클로람부실, 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 사이타라빈, 다카바진, 다사티니브, 다우노루비신, 데시타빈, 도세탁셀, 돌라스타틴-10, 독시플루리딘, 독소루비신, 독소루비신, 에피루비신, 에를로티니브, 에토포시드, 에토포시드, 게피티니브, 겐시타빈, 겐투주마브, 오조가미신, 핵사메틸멜라민, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티니브, 이리노테칸, 이소트레티노인, 익사베필론, 라파티니브, LBH589, 로무스틴, 메클로르에타민, 멜팔란, 머캅토푸린, 메토트렉세이트, 미토마이신, 미토크산트론, MS-275, 네라티니브, 닐로티니브, 니트로소우레아, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 플리카마이신, 프로카바진, 세막사니브, 세무스틴, 나트륨 부티레이트, 나트륨 페닐아세테이트, 스트렙토조토신, 수베로일아닐리드 하이드록삼산, 수니티니브, 타목시펜, 테니포시드, 티오페타, 티오구아닌, 토포테칸, TRAIL, 트라스투주마브, 트레티노인, 트리콜스타틴 A, 발프로산, 발루비신, 반데타니브, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신 또는 비노렐빈이다.

[0244] 약제학적 유효량의 본 명세서의 화합물을 대상에게 투여함을 포함하여, 대상에게서 염증 성분을 갖는 질환을 치료하거나 예방하는 방법이 또한 예상된다. 질환은, 예를 들어, 낭창 또는 류마티스 관절염일 수 있다. 질환은 염증성 장 질환, 예를 들어, 크론병 또는 궤양성 대장염일 수 있다. 염증 성분을 갖는 질환은 심혈관 질환일 수 있다. 염증 성분을 갖는 질환은 당뇨병, 예를 들어, 타입 1 또는 타입 2 당뇨병일 수 있다. 본 명세서의 화합물을 또한 사용하여 당뇨병 관련 합병증을 치료할 수 있다. 이러한 합병증은 당해 분야에 익히 공지되어

있고, 예를 들어, 비만, 고혈압, 아테롬성 동맥경화증, 관상동맥성 심장 질환, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 고혈압, 신증, 신경병증, 근괴사, 망막증 및 대사 증후군(증후군 X)을 포함한다. 염증 성분을 갖는 질환은 피부 질환, 예를 들어, 건선, 여드름 또는 아토피성 피부염일 수 있다. 이러한 피부 질환의 치료 방법에서 본 명세서의 화합물의 투여는, 예를 들어, 국소 또는 경구일 수 있다.

[0245] 염증 성분을 갖는 질환은 대사 증후군(증후군 X)일 수 있다. 이러한 증후군을 갖는 환자는 다음 5개의 증상 그룹으로부터 선택된 3개 이상의 증상을 가짐을 특징으로 한다: (1) 비정상적 비만; (2) 고중성지방혈증; (3) 낮은 고밀도 지단백질 콜레스테롤(HDL); (4) 고혈압; 및 (5) 환자가 또한 당뇨병일 경우, 타입 2 당뇨병의 범위 특징일 수 있는 높은 공복 혈당. 이들 증상 각각은 본원에 참조로 인용된 문헌[참조: the Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation 및 Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH Publication No. 01-3670]에 정의된다. 대사 증후군을 갖는 환자는, 명백한 진성 당뇨병을 앓거나 또는 이를 전개하는 안하든, 타입 2 당뇨병을 일으키는 상기 나열된 대혈관 및 미세혈관 합병증, 예를 들어, 아테롬성 동맥경화증 및 관상동맥성 심장 질환을 전개할 위험이 증가한다.

[0246] 본 명세서의 다른 일반적 방법은 약제학적 유효량의 본 명세서의 화합물을 대상에게 투여함을 포함하여, 대상에게서 심혈관 질환을 치료하거나 예방하는 방법을 수반한다. 심혈관 질환은, 예를 들어, 아테롬성 동맥경화증, 심근증, 선천성 심장 질환, 울혈성 심부전, 심근염, 류마티스성 심장 질환, 판막 질환, 관상 동맥 질환, 심내막염 또는 심근 경색일 수 있다. 병용 치료도 또한 이러한 방법을 예상한다. 예를 들어, 이러한 방법은 약제학적 유효량의 제2 약물을 투여함을 추가로 포함할 수 있다. 제2 약물은, 예를 들어, 콜레스테롤 저하 약물, 항고지혈증제, 칼슘 채널 차단제, 항고혈압제 또는 HMG-CoA 리덕타제 억제제일 수 있다. 제2 약물의 비제한적인 예는 아로디핀, 아스피린, 에제티미베, 펠로디핀, 락시디핀, 레르카니디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 니모디핀, 니솔디핀 또는 니트렌디핀을 포함한다. 제2 약물의 기타 비제한적인 예는 아테놀롤, 부신돌롤, 카르베딜롤, 클로니딘, 독사죽신, 인도라민, 라베탈롤, 메틸도파, 메토프롤롤, 나돌롤, 옥스프레놀롤, 페녹시벤즈아민, 펜톨라민, 핀돌롤, 프라조신, 프로프라놀롤, 테라조신, 티몰롤 또는 톨라졸린을 포함한다. 제2 약물은, 예를 들어, 스타틴, 예를 들어, 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 메바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴 또는 심바스타틴일 수 있다.

[0247] 약제학적 유효량의 본 명세서의 화합물을 대상에게 투여함을 포함하여, 대상에게서 신경퇴행성 질환을 치료하거나 예방하는 방법이 또한 예상된다. 신경퇴행성 질환은, 예를 들어, 파킨슨병, 알츠하이머병, 다발성 경화증(MS), 헌팅턴병 및 근위축성 측삭 경화증으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 특별한 양태에서, 신경퇴행성 질환은 알츠하이머병이다. 특별한 양태에서, 신경퇴행성 질환은 MS, 예를 들어, 원발성 진행형, 재발성-완화성 속발성 진행형 또는 진행성 재발성 MS이다. 대상은, 예를 들어, 영장류일 수 있다. 대상은 사람일 수 있다.

[0248] 약제학적 유효량의 본 명세서의 화합물을 대상에게 투여함을 포함하여, 대상에게서 신경퇴행성 질환을 치료하거나 예방하는 방법의 특별한 양태에서, 치료는 대상의 뇌 또는 척수에서 신경세포의 탈수초화를 억제한다. 특정 양태에서, 치료는 염증 탈수초화를 억제한다. 특정 양태에서, 치료는 대상의 뇌 또는 척수에서 신경세포 축삭의 횡단을 억제한다. 특정 양태에서, 치료는 대상의 뇌 또는 척수에서 신경돌기의 횡단을 억제한다. 특정 양태에서, 치료는 대상의 뇌 또는 척수에서 신경세포 아포토시스를 억제한다. 특정 양태에서, 치료는 대상의 뇌 또는 척수에서 신경세포 축삭의 재수초화를 자극한다. 특정 양태에서, 치료는 MS 공격 후 손상된 기능을 회복한다. 특정 양태에서, 치료는 새로운 MS 공격을 예방한다. 특정 양태에서, 치료는 MS 공격으로부터 생성되는 장애를 예방한다.

[0249] 본 명세서의 하나의 일반적 국면은 약제학적 유효량의 본 명세서의 화합물을 대상에게 투여함을 포함하여, 대상에게서 iNOS 유전자의 과발현을 특징으로 하는 장애를 치료하거나 예방하는 방법을 예상한다.

[0250] 본 명세서의 다른 일반적 국면은 약제학적 유효량의 본 명세서의 화합물을 대상에게 투여함을 포함하여, 대상의 세포에서 IFN- γ -유도된 산화질소 생성을 억제하는 방법을 예상한다.

[0251] 본 발명의 다른 일반적 방법은 약제학적 유효량의 본 명세서의 화합물을 대상에게 투여함을 포함하여, 대상에게서 COX-2 유전자의 과발현을 특징으로 하는 장애를 치료하거나 예방하는 방법을 예상한다.

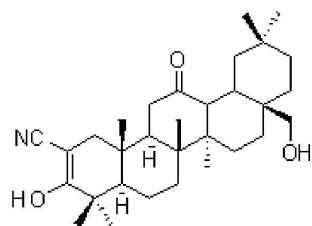
[0252] 약제학적 유효량의 본 명세서의 화합물을 대상에게 투여함을 포함하여, 대상에게서 신장/신장 질환(RKD)을 치료하는 방법도 또한 예상된다[참조: 전문이 본원에 참조로 인용된 미국 특허원 제12/352,473]. RKD는, 예를

들어, 독성 손상으로부터 생성될 수 있다. 독성 손상은, 예를 들어, 영상화 제제 또는 약물로부터 생성될 수 있다. 약물은, 예를 들어, 화학요법제일 수 있다. RKD는 특정 양태에서 허혈/재관류 손상으로부터 생성될 수 있다. 특정 양태에서, RKD는 당뇨병 또는 고혈압으로부터 생성된다. RKD는 자가면역 질환으로부터 생성될 수 있다. RKD는 만성 RKD, 또는 급성 RKD로서 추가로 정의될 수 있다.

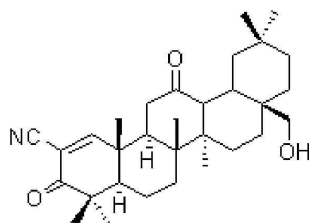
[0253] 약제학적 유효량의 본 명세서의 화합물을 대상에게 투여함을 포함하여, 대상에게서 신장/신장 질환(RKD)을 치료하는 특정 방법에서, 대상은 투석을 받았거나 받고 있다. 특정 양태에서, 대상은 신장 이식을 받았거나 신장 이식을 받을 후보자이다. 대상은 영장류일 수 있다. 영장류는 사람일 수 있다. 이러한 방법 또는 기타 방법에서 대상은, 예를 들어, 소, 말, 개, 고양이, 돼지, 마우스, 래트 또는 기니어 피그일 수 있다.

[0254] 약제학적 유효량의 본 명세서의 화합물을 대상에게 투여함을 포함하여, 대상에게서 사구체 여과율 또는 크레아티닌 청소율을 향상시키는 방법도 또한 본 명세서에 의해 예상된다.

[0255] 본 명세서의 화합물을 합성하는 방법도 또한 예상된다. 특별한 양태에서, 상기 방법은 화학식



의 화합물을 표적 화합물을 형성하기 위한 세트의 조건하에 산화제와 반응시킴을 포



함하는, 화학식

의 표적 화합물의 제조방법을 포함할 수 있다.

[0256] 키트, 예를 들어, 본 명세서의 화합물, 및 화합물이 투여되는 질환 상태, 화합물의 저장 정보, 투여 정보 및 화합물을 투여하는 방법에 관한 지침을 기술함으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 정보 형태를 포함하는 지침서를 포함하는 키트도 또한 본 명세서에 의해 예상된다. 키트는 본 명세서의 화합물을 다수 투여 형태로 포함할 수 있다.

[0257] 본 명세서의 기타 목적, 특징 및 이점은 다음 상세한 설명으로부터 자명해질 것이다. 그러나, 상세한 설명 및 구체적인 실시예는, 본 발명의 특정 양태를 기술하지만, 단지 예시로서 제시되는데, 이는 본 발명의 취지 및 범주 내에서 각종 변화 및 변형이 이러한 상세한 설명으로부터 당해 기술 분야의 숙련가에게 자명해지기 때문이다. 단순히 특별한 화합물이 하나의 특별한 일반 화학식에 속하기 때문에, 다른 일반 화학식에 또한 속할 수 없음의 의미하지 않음에 주의한다.

도면의 간단한 설명

[0258] 다음 도면은 본 명세서의 일부를 형성하고, 본 명세서의 특정 국면을 추가로 입증하기 위해 포함된다. 본 발명은 본원에서 제시된 특정 양태의 상세한 설명과 함께 이들 도면 중의 하나를 참조로 보다 잘 이해할 수 있다.

도 1 내지 4, 6 및 8: NO 생산 억제. RAW264.7 대식세포를 2시간 동안 각종 농도(nM)에서 DMSO 또는 약물로 예비처리한 다음, 24시간 동안 20ng/ml IFN γ 로 처리했다. 매질 중의 NO 농도는 그리아스 시약 시스템(Griess reagent system)을 사용하여 측정했고, 세포 생존력은 WST-1 시약을 사용하여 측정했다.

도 5: IL-6 유도된 STAT3 포스포릴화의 억압. HeLa 세포를 6시간 동안 2 μ M에서 DMSO 또는 지시된 화합물로 처리한 다음, 15분 동안 20ng/ml IL-6으로 자극했다. 포스포릴화된 STAT3 및 총 STAT3 수준은 면역블로팅 검사법으로 분석했다. 화합물 402, 402-02, 402-55, 402-56 및 402-57은 비교용 화합물(참조: 실시예 1)이다

도 7: CDDO-TFEA(TP-500)는 마우스 뇌에서 CDDO-EA(TP-319)보다 높은 수준에서 검출된다. CD-1 마우스에게 3.5일 동안 200 또는 400mg/kg 식이의 TP-319 또는 TP-500을 공급하고, 마우스의 뇌에서 TP 수준을 LC/MS로 분

석했다. TP-319 및 TP-500의 구조는 본원에 제시된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

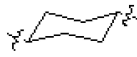
[0259] 예를 들어, 산화방지성 및 소염성을 갖는 신규한 화합물, 이의 제조방법, 및 질환의 치료 및/또는 예방을 포함하는 이의 사용방법이 본원에서 기술된다.

[0260] I. 정의

[0261] 본원에 사용된 "수소"는 -H를 의미하고; "하이드록시"는 -OH를 의미하고; "옥소"는 =O를 의미하고; "할로"는 독립적으로 -F, -Cl, -Br 또는 -I를 의미하고; "아미노"는 -NH₂(용어 아미노를 함유하는 그룹, 예를 들어, 알킬아미노의 정의에 대한 이하 참조); "하이드록시아미노"는 -NHOH를 의미하고; "니트로"는 -NO₂를 의미하고; 이미노는 =NH(용어 이미노를 함유하는 그룹, 예를 들어, 알킬아미노의 정의에 대한 이하 참조)를 의미하고; "시아노"는 -CN을 의미하고; "아지도"는 -N₃을 의미하고; "포스페이트"는 -OP(O)(OH)₂를 의미하고; "머캅토"는 -SH를 의미하고; "티오"는 =S를 의미하고; "설포아미도"는 -NHS(O)₂-(용어 설포아미도를 함유하는 그룹, 예를 들어, 알킬설포아미도의 정의에 대한 이하 참조)를 의미하고; "설폰닐"은 -S(O)₂-(용어 설폰닐을 함유하는 그룹, 예를 들어, 알킬설폰닐의 정의에 대한 이하 참조)를 의미하고; "설피닐"은 -S(O)-(용어 설피닐을 함유하는 그룹, 예를 들어, 알킬설피닐의 정의에 대한 이하 참조)를 의미하고; "실릴"은 -SiH₃(용어 실릴을 함유하는 그룹(들), 예를 들어, 알킬실릴의 정의에 대한 이하 참조)을 의미한다.

[0262] 이하 그룹에 대해, 다음 삽입구의 아래 첨자는 다음과 같이 그룹을 추가로 정의한다: "(Cn)"은 그룹 중의 정확한 탄소원자의 수(n)를 정의한다. "(C≤n)"은 목적하는 그룹에 대해 하나 이상으로, 그러나 가능하게는 작은 최소수의 탄소수와 함께, 그룹에 존재할 수 있는 최대 탄소수(n)를 정의한다. 예를 들어, 그룹 "알케닐(C≤8)"에서 최소 탄소수는 2로 이해된다. 예를 들어, "알콕시(C≤10)"은 탄소수 1 내지 10의 알콕시 그룹(예: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10, 또는 본원에서 유도가능한 임의의 범위(예: 3 내지 10의 탄소수))을 나타낸다. "(Cn-n')"은 그룹 중의 최소(n) 및 최대(n') 탄소수 모두를 정의한다. 유사하게, "알킬(C2-10)"은 탄소수 2 내지 10(예: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10, 또는 본원에서 유도 가능한 임의의 범위(예: 3 내지 10의 탄소수))의 알킬 그룹을 나타낸다.

[0263] "치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우의 용어 "알킬"은 부착점으로서의 포화된 탄소원자, 직쇄 또는 측쇄, 사이클로, 사이클릭 또는 비사이클릭 구조가 부착되고, 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 갖지 않고, 탄소 및 수소 이외의 원자를 갖지 않는 비방향족 1가 그룹을 의미한다. 그룹 -CH₃(Me), -CH₂CH₃(Et), -CH₂CH₂CH₃(*n*-Pr), -CH(CH₃)₂(*iso*-Pr), -CH(CH₂)₂(사이클로프로필), -CH₂CH₂CH₂CH₃(*n*-Bu), -CH(CH₃)CH₂CH₃(2급-부틸), -CH₂CH(CH₃)₂(이소-부틸), -C(CH₃)₃(3급-부틸), -CH₂C(CH₃)₃(*neo*-펜틸), 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헥실메틸은 알킬 그룹의 비제한적인 예이다. 용어 "치환된 알킬"은 부착점으로서의 포화된 탄소원자, 직쇄 또는 측쇄, 사이클로, 사이클릭 또는 비사이클릭 구조를 갖고, 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 갖지 않고, N, O, F, Cl, Br, I, Si, P 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 원자를 갖는 비방향족 1가 그룹을 의미한다. 다음 그룹은 치환된 알킬 그룹의 비제한적인 예이다: -CH₂OH, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂SH, -CF₃, -CH₂CN, -CH₂C(O)H, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OCH₃, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHCH₃, -CH₂C(O)CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CF₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂OH, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂OC(O)CH₃, -CH₂CH₂NHCO₂C(CH₃)₃ 및 -CH₂Si(CH₃)₃.

[0264] "치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "알칸디일"은 비방향족 2가 그룹을 의미하고, 여기서 알칸디일 그룹은 2개의 σ-결합, 부착점(들)으로서의 하나 또는 두 개의 포화된 탄소원자(들), 직쇄 또는 측쇄, 사이클로, 사이클릭 또는 비사이클릭 구조를 갖고, 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 갖지 않고, 탄소 및 수소 이외의 원자를 갖지 않는다. 그룹 -CH₂-(메틸렌), -CH₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- 및 가 알칸디일 그룹의 비제한적인 예이다. 용어 "치환된 알칸디일"은 비방향족 1가 그룹을 의미하고, 여기서 알칸디

일 그룹은 2개의 σ -결합, 부착점(들)으로서의 하나 또는 두 개의 포화된 탄소원자(들), 직쇄 또는 측쇄, 사이클로, 사이클릭 또는 비사이클릭 구조를 갖고, 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 갖지 않고, N, O, F, Cl, Br, I, Si, P 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 원자를 갖는다. 다음 그룹이 치환된 알칸디일 그룹의 비제한적인 예이다: $-\text{CH}(\text{F})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}(\text{Cl})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$ 및 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Cl})-$.

[0265]

"치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "알케닐"은 부착점으로서의 비방향족 탄소원자, 직쇄 또는 측쇄, 사이클로, 사이클릭 또는 비사이클릭 구조, 하나 이상의 비방향족 탄소-탄소 이중 결합을 갖고, 탄소-탄소 삼중 결합을 갖지 않고, 탄소 및 수소 이외의 원자를 갖지 않는 1가 그룹을 의미한다. 알케닐 그룹의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (비닐), $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (알릴), $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 및 $-\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_5$. "치환된 알케닐"은 부착점으로서의 비방향족 탄소원자, 하나 이상의 비방향족 탄소-탄소 이중 결합을 갖고, 탄소-탄소 삼중 결합을 갖지 않고, 직쇄 또는 측쇄, 사이클로, 사이클릭 또는 비사이클릭 구조 및 N, O, F, Cl, Br, I, Si, P 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 원자를 갖는 1가 그룹을 의미한다. 그룹 $-\text{CH}=\text{CHF}$, $-\text{CH}=\text{CHCl}$ 및 $-\text{CH}=\text{CHBr}$ 은 치환된 알케닐 그룹의 비제한적인 예이다.

[0266]

"치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우 용어 "알켄디일"은 비방향족 2가 그룹을 의미하고, 여기서 알켄디일 그룹은 2개의 σ -결합, 부착점으로서의 2개의 탄소원자, 직쇄 또는 측쇄, 사이클로, 사이클릭 또는 비사이클릭 구조, 하나 이상의 비방향족 탄소-탄소 이중 결합이 부착되고, 탄소-탄소 삼중 결합을 갖지 않고, 탄소 및 수소

이외의 원자가 부착되지 않는다. 그룹 $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 및 는 알켄디일 그룹의 비제한적인 예이다. 용어 "치환된 알켄디일"은 비방향족 2가 그룹을 의미하고, 여기서 알켄디일 그룹은 2개의 σ -결합, 부착점으로서의 2개의 탄소원자, 직쇄 또는 측쇄, 사이클로, 사이클릭 또는 비사이클릭 구조, 하나 이상의 비방향족 탄소-탄소 이중 결합을 갖고, 탄소-탄소 삼중 결합을 갖지 않고, N, O, F, Cl, Br, I, Si, P 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 원자를 갖는다. 다음 그룹은 치환된 알켄디일 그룹의 비제한적인 예이다: $-\text{CF}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{OH})=\text{CH}-$ 및 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})-$.

[0267]

"치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우 용어 "알키닐"은 부착점으로서의 비방향족 탄소원자, 직쇄 또는 측쇄, 사이클로, 사이클릭 또는 비사이클릭 구조, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합이 부착되고, 탄소 및 수소 이외의 원자는 부착되지 않는 1가 그룹을 의미한다. 그룹 $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{CC}_6\text{H}_5$ 및 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ 은 알키닐 그룹의 비제한적인 예이다. 용어 "치환된 알키닐"은 부착점으로서의 비방향족 탄소원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합, 직쇄 또는 측쇄, 사이클로, 사이클릭 또는 비사이클릭 구조 및 N, O, F, Cl, Br, I, Si, P 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 원자가 부착된 1가 그룹이다. 그룹 $-\text{C}\equiv\text{CSi}(\text{CH}_3)_3$ 은 치환된 알키닐 그룹의 비제한적인 예이다.

[0268]

"치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "알킨디일"은 비방향족 2가 그룹을 의미하고, 여기서 알킨디일 그룹은 2개의 σ -결합, 부착점으로서의 2개의 탄소원자, 직쇄 또는 측쇄, 사이클로, 사이클릭 또는 비사이클릭 구조, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합이 부착되고, 탄소 및 수소 이외의 원자가 부착되지 않는다. 그룹 $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ 및 $-\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)-$ 는 알킨디일 그룹의 비제한적인 예이다. 용어 "치환된 알킨디일"은 비방향족 2가 그룹을 의미하고, 여기서 알킨디일 그룹은 2개의 σ -결합, 부착점으로서의 2개의 탄소원자, 직쇄 또는 측쇄, 사이클로, 사이클릭 또는 비사이클릭 구조, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합 및 N, O, F, Cl, Br, I, Si, P 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 원자가 부착된다. 그룹 $-\text{C}\equiv\text{CCFH}-$ 및 $-\text{C}\equiv\text{CHCH}(\text{Cl})-$ 은 치환된 알킨디일 그룹의 비제한적인 예이다.

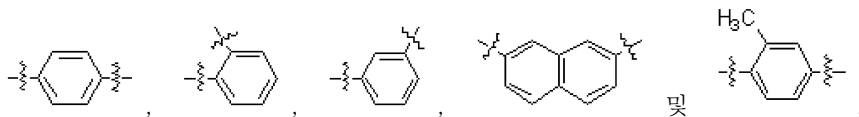
[0269]

"치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "아릴"은 부착점으로서의 방향족 탄소원자를 갖는 1가 그룹을 의미하고, 상기 탄소원자는 환 원자가 모두 탄소인 6원 방향족 환 구조의 일부를 형성하고, 1가 그룹은 탄소 및 수소 이외의 원자로 구성되지 않는다. 아릴 그룹의 비제한적인 예는 페닐(Ph), 메틸페닐, (디메틸)페닐, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$ (에틸페닐), $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (프로필페닐), $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_2)_2$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (메틸에틸페닐), $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CH}_2$ (비닐페닐), $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, 나프틸, 및 비페닐로부터 유도된 1가 그룹을 포함한다. 용어 "치환된 아릴"은 부착점으로서의 방향족 탄소원자를 갖는 1가 그룹을 의미하고, 상기 탄소 원자는 환 원자가 모두 탄소인 6원 방향족 환 구조의 일부를 형성하고, 1가 그룹은 추가로 N, O, F, Cl, Br, I, Si, P 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 원자를 갖는다. 치환된 아릴 그룹의 비제한적인 예는 다음 그룹을 포함한다: $-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{I}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{CH}_3$,

$-C_6H_4OC(O)CH_3$, $-C_6H_4NH_2$, $-C_6H_4NHCH_3$, $-C_6H_4N(CH_3)_2$, $-C_6H_4CH_2OH$, $-C_6H_4CH_2OC(O)CH_3$, $-C_6H_4CH_2NH_2$, $-C_6H_4CF_3$, $-C_6H_4CN$, $-C_6H_4CHO$, $-C_6H_4CHO$, $-C_6H_4C(O)CH_3$, $-C_6H_4C(O)C_6H_5$, $-C_6H_4CO_2H$, $-C_6H_4CO_2CH_3$, $-C_6H_4CONH_2$, $-C_6H_4CONHCH_3$ 및 $-C_6H_4CON(CH_3)_2$.

[0270]

"치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우 용어 "아렌디일"은 2가 그룹을 의미하고, 여기서 아렌디일 그룹은 두 개의 σ -결합, 부착점으로서의 2개의 탄소원자가 부착되고, 상기한 탄소원자는 환 원자가 모두 탄소인 하나 이상의 6원 방향족 환 구조(들)의 일부를 형성하고, 1가 그룹은 탄소 및 수소 이외의 원자로 구성되지 않는다. 아렌디일 그룹의 비제한적인 예는 다음을 포함한다:



[0271]

용어 "치환된 아렌디일"은 2가 그룹을 의미하고, 여기서 아렌디일 그룹은 2개의 σ -결합, 부착점으로서의 2개의 방향족 탄소원자가 부착되고, 상기한 탄소원자는 환 원자가 모두 탄소인 하나 이상의 6원 방향족 환 구조(들)의 일부를 형성하고, 2가 그룹은 추가로 N, O, F, Cl, Br, I, Si, P 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 원자를 추가로 갖는다.

[0273]

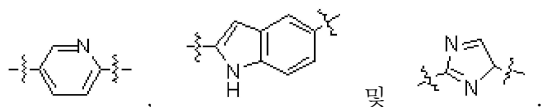
"치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "아르알킬"은 용어 알칸디일 및 아릴이 각각 상기 제공된 정의와 일치하는 방식으로 사용되는 1가 그룹-알칸디일-아릴을 의미한다. 아르알킬의 비제한적인 예는 페닐메틸(벤질, Bn), 1-페닐-에틸, 2-페닐-에틸, 인데닐 및 2,3-디하이드로-인데닐을 포함하고, 단 인데닐 및 2,3-디하이드로-인데닐은, 각각의 경우 부착점이 포화된 탄소원자 중의 하나인 한, 아르알킬의 단순한 예이다. 용어 "아르알킬"이 "치환된"이라는 수식어와 함께 사용될 경우, 알칸디일 및 아릴 중의 하나 또는 둘 다가 치환된다. 치환된 아르알킬의 비제한적인 예는 (3-클로로페닐)-메틸, 2-옥소-2-페닐-에틸 (페닐카보닐메틸), 2-클로로-2-페닐-에틸, 부착점이 포화된 탄소원자 중의 하나인 크로마닐, 및 부착점이 포화된 탄소원자 중의 하나인 테트라하이드로퀴놀리닐이다.

[0274]

"치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "헤테로아릴"은 부착점으로서의 방향족 탄소원자 또는 질소원자를 갖는 1가 그룹을 의미하고, 상기한 탄소원자 또는 질소원자는 환 원자 중의 하나 이상이 질소, 산소 또는 황인 방향족 환의 일부를 형성하고, 1가 그룹은 탄소, 수소, 방향족 질소, 방향족 산소 및 방향족 황 이외의 원소로 구성되지 않는다. 아릴 그룹의 비제한적인 예는 아크리디닐, 푸라닐, 이미다조이미다졸릴, 이미다조피라졸릴, 이미다조피리디닐, 이미다조피리미디닐, 인돌릴, 인다졸릴, 메틸피리딜, 옥사졸릴, 페닐이미다졸릴, 피리딜, 피롤릴, 피리미디닐, 피라지닐, 퀴놀릴, 퀴나졸릴, 퀴녹살리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 티에닐, 트리아지닐, 피롤로피리디닐, 피롤로피리미디닐, 피롤로피라지닐, 피롤로트리아지닐, 피롤로이미다졸릴, 크로메틸(여기서 부착점은 방향족 원자 중의 하나이다) 및 크로마닐(부착점은 방향족 원자 중의 하나이다)을 포함한다. 용어 "치환된 헤테로아릴"은 부착점으로서의 방향족 탄소원자 또는 질소원자를 갖는 1가 그룹을 의미하고, 상기한 탄소원자 또는 질소원자는 환 원자 중의 하나 이상이 질소, 산소 또는 황인 방향족 환 구조의 일부를 형성하고, 1가 그룹은 추가로 비방향족 질소, 비방향족 산소, 비방향족 황, F, Cl, Br, I, Si 및 P로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 하나 이상의 원자를 갖는다.

[0275]

"치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "헤테로아렌디일"은 2가 그룹을 의미하고, 여기서, 헤테로아렌디일 그룹은 2개의 σ -결합, 부착점으로서의 방향족 탄소원자 또는 질소원자가 부착되고, 상기 탄소원자는 환 원자가 모두 탄소인 하나 이상의 6원 방향족 환 구조(들)의 일부를 형성하고, 1가 그룹은 탄소 및 수소 이외의 원소로 구성되지 않는다. 헤테로아렌디일 그룹의 비제한적인 예는 다음을 포함한다:



[0276]

[0277]

용어 "치환된 헤테로아렌디일"은 2가 그룹을 의미하고, 여기서 헤테로아렌디일 그룹은 2개의 σ 결합, 부착점으로서의 2개의 방향족 탄소원자가 부착되고, 상기한 탄소원자는 환 원자가 모두 탄소인 하나 이상의 6원 방향족 환 구조(들)의 일부를 형성하고, 2가 그룹은 추가로 N, O, F, Cl, Br, I, Si, P 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 원자를 갖는다.

- [0278] "치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "헤테로아르알킬"은 1가 그룹 -알칸디일-헤테로아릴을 의미하고, 여기서 용어 알칸디일 및 헤테로아릴은 상기 제공된 정의와 일치하는 방식으로 각각 사용된다. 아르알킬의 비제한적인 예는 피리딜메틸 및 티에닐메틸이다. 용어 "헤테로아르알킬"이 "치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 알칸디일 및 헤테로아릴 중의 하나 또는 둘 다가 치환된다.
- [0279] "치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "아실"은 부착점으로서 카보닐 그룹의 탄소원자를 갖고, 추가로 직쇄 또는 측쇄, 사이클로, 사이클릭 또는 비사이클릭 구조를 갖고, 카보닐 그룹의 산소원자 이외에 탄소 또는 수소가 아닌 추가의 원자를 추가로 갖지 않는 1가 그룹을 의미한다. 그룹 $-CHO$, $-C(O)CH_3$ (아세트, Ac), $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH_2CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH(CH_2)_2$, $-C(O)C_6H_5$, $-C(O)C_6H_4CH_3$, $-C(O)C_6H_4CH_2CH_3$, $-COC_6H_3(CH_3)_2$ 및 $-C(O)CH_2C_6H_5$ 는 아실 그룹의 비제한적인 예이다. 따라서, 용어 "아실"은 때로 "알킬 카보닐" 및 "아릴 카보닐" 그룹으로서 칭명되는 그룹을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 용어 "치환된 아실"은 부착점으로서의 카보닐 그룹의 탄소원자를 갖고, 직쇄 또는 측쇄, 사이클로, 사이클릭 또는 비사이클릭 구조를 추가로 갖고, 카보닐 그룹의 산소원자 이외에, N, O, F, Cl, Br, I, Si, P 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 원자를 추가로 갖는 1가 그룹을 의미한다. 그룹 $-C(O)CH_2CF_3$, $-CO_2H$ (카복실), $-CO_2CH_3$ (메틸카복실), $-CO_2CH_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_2CH_3$, $-CO_2C_6H_5$, $-CO_2CH(CH_3)_2$, $-CO_2CH(CH_2)_2$, $-C(O)NH_2$ (카바모일), $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-CONHCH(CH_3)_2$, $-CONHCH(CH_2)_2$, $-CON(CH_3)_2$, $-CONHCH_2CF_3$, $-CO$ -피리딜, $-CO$ -이미다졸릴 및 $-C(O)N_3$ 는 치환된 아실 그룹의 비제한적인 예이다. 용어 "치환된 아실"은 "헤테로아릴 카보닐" 그룹을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0280] "치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "알킬리덴"은 2가 그룹 $=CRR'$ 를 의미하고, 여기서 알킬리덴 그룹은 하나의 σ -결합 및 하나의 π -결합이 부착되고, 여기서 R 및 R'는 독립적으로 수소 또는 알킬이거나, R 및 R'는 함께 알칸디일을 나타낸다. 알킬리덴 그룹의 비제한적인 예는 $=CH_2$, $=CH(CH_2CH_3)$ 및 $=C(CH_3)_2$ 를 포함한다. 용어 "치환된 알킬리덴"은 그룹 $=CRR'$ 를 의미하고, 여기서 알킬리덴 그룹은 하나의 σ -결합 및 하나의 π -결합이 부착되고, 여기서 R 및 R'는 독립적으로 수소, 알킬 또는 치환된 알킬이거나, R 및 R'는 함께 치환된 알칸디일을 나타내고, 단 R 및 R' 중의 하나는 치환된 알킬이거나, R 및 R'는 함께 치환된 알칸디일을 나타낸다.
- [0281] "치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "알콕시"는 그룹 $-OR$ 을 의미하고, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같은 알킬이다. 알콕시 그룹의 비제한적인 예는 $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH(CH_2)_2$, $-O$ -사이클로펜틸 및 O -사이클로헥실을 포함한다. 용어 "치환된 알콕시"는 그룹 $-OR$ 을 의미하고, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같은 치환된 알킬이다. 예를 들어, $-OCH_2CF_3$ 은 치환된 알콕시 그룹이다.
- [0282] 유사하게, "치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "알케닐옥시", "알키닐옥시", "아릴옥시", "아르알콕시", "헤테로아릴옥시", "헤테로아르알콕시" 및 "아실옥시"는 $-OR$ 로서 정의된 그룹을 의미하고, 여기서 R은 각각 상기 정의된 바와 같은 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬 및 아실이다. 용어 알케닐옥시, 알키닐옥시, 아릴옥시, 아르알킬옥시 및 아실옥시가 "치환된"으로 변형될 경우, 이는 그룹 $-OR$ 를 의미하고, 여기서 R은 각각 치환된 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬 및 아실이다.
- [0283] "치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "알킬아미노"는 그룹 $-NHR$ 을 의미하고, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같은 알킬이다. 알킬아미노 그룹의 비제한적인 예는 $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-NHCH(CH_2)_2$, $-NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, $-NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHC(CH_3)_3$, $-NH$ -사이클로펜틸 및 $-NH$ -사이클로헥실을 포함한다. 용어 "치환된 알킬아미노"는 그룹 $-NHR$ 을 의미하고, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같은 치환된 알킬이다. 예를 들어, $-NHCH_2CF_3$ 은 치환된 알킬아미노 그룹이다.
- [0284] "치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "디알킬아미노"는 그룹 $-NRR'$ 를 의미하고, 여기서 R 및 R'는 동일하거나 상이한 알킬 그룹일 수 있거나, R 및 R'는 함께 둘 이상이 질소원자에 부착되는 2개 이상의 포화된 탄소원자를 갖는 알칸디일을 나타낸다. 디알킬아미노 그룹의 비제한적인 예는 $-NHC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, N -피롤리딘 및 N -피페리딘을 포함한다. 용어 "치환된 디알킬아미노"는 그룹 $-NRR'$ 를 의미하고, 여기서 R 및 R'는 동일하거나 상이한 치환된 알킬 그룹일 수 있고, R 또는 R' 중의 하나는 알킬이고, 나머지는 치환된 알킬이거나, R 및 R'는 함께 둘 이상이 질소원자에 부착되는 둘 이상의 포화된 탄소원자를 갖는 치

환된 알칸디일을 나타낼 수 있다.

- [0285] "치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "알콕시아미노", "알케닐아미노", "알키닐아미노", "아릴아미노", "아르알킬아미노", "헤테로아릴아미노", "헤테로아르알킬아미노" 및 "알킬설폰아미노"는 -NHR로서 정의되는 그룹을 의미하고, 여기서 R은 각각 상기 정의된 바와 같은 각각 알콕시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬 및 알킬설폰이다. 아릴아미노 그룹의 비제한적인 예는 -NHC₆H₅이다. 용어 알콕시아미노, 알케닐아미노, 알키닐아미노, 아릴아미노, 아르알킬아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로아르알킬아미노 및 알킬설폰아미노가 "치환된"으로 변형될 경우, 이는 그룹 -NHR을 의미하고, 여기서 R은 각각 치환된 알콕시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬 및 알킬설폰이다.
- [0286] "치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "아미도"(아실아미노)는 그룹 -NHR을 의미하고, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같은 아실이다. 아실아미노 그룹의 비제한적인 예는 -NHC(O)CH₃이다. 용어 아미도가 "치환된"이라는 수식어와 함께 사용될 경우, 이는 -NHR로서 정의된 그룹을 의미하고, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같은 치환된 아실이다. 그룹 -NHC(O)OCH₃ 및 -NHC(O)NHCH₃은 치환된 아미도 그룹의 비제한적인 예이다.
- [0287] "치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "알킬이미노"는 그룹 =NR를 의미하고, 여기서 알킬아미도 그룹은 하나의 σ-결합 및 하나의 π-결합이 부착되고, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같은 알킬이다. 알킬이미노 그룹의 비제한적인 예는 =NCH₃, =NCH₂CH₃ 및 =N-사이클로헥실을 포함한다. 용어 "치환된 알킬이미노"는 그룹 =NR를 의미하고, 여기서 알킬이미노 그룹은 하나의 σ-결합 및 하나의 π-결합이 부착되고, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같은 치환된 알킬이다. 예를 들어, =NCH₂CF₃은 치환된 알킬이미노 그룹이다.
- [0288] 유사하게, "치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "알케닐이미노", "알키닐이미노", "아릴이미노", "아르알킬이미노", "헤테로아릴이미노", "헤테로아르알킬이미노" 및 "아실이미노"는 =NR로서 정의된 그룹을 의미하고, 여기서 알킬이미노 그룹은 하나의 σ-결합 및 하나의 π-결합이 부착되고, 여기서 R은 각각 상기 정의된 바와 같은 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬 및 아실이다. 용어 알케닐이미노, 알키닐이미노, 아릴이미노, 아르알킬이미노 및 아실이미노가 "치환된"으로 변형될 경우, 이는 그룹 =NR를 의미하고, 여기서 알킬이미노 그룹은 하나의 σ-결합 및 하나의 π-결합이 부착되고, 여기서 R은 각각 치환된 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬 및 아실이다.
- [0289] "치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "플루오로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 알킬을 의미하고, 여기서 하나 이상의 불소는 수소로 치환된다. 그룹 -CH₂F, -CF₃ 및 -CH₂CF₃은 플루오로알킬 그룹의 비제한적인 예이다. 용어 "치환된 플루오로알킬"은 부착점으로서의 포화된 탄소원자, 직쇄 또는 측쇄, 사이클로, 사이클릭 또는 비사이클릭 구조, 하나 이상의 불소원자를 갖고, 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 갖지 않고, N, O, Cl, Br, I, Si, P 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 원자를 갖는 비방향족 1가 그룹을 의미한다. 다음 그룹은 치환된 플루오로알킬의 비제한적인 예이다: -CFHOH.
- [0290] "치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "알킬포스페이트"는 그룹 -OP(O)(OH)(OR)을 의미하고, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같은 알킬이다. 알킬포스페이트 그룹의 비제한적인 예는 -OP(O)(OH)(OMe) 및 -OP(O)(OH)(OEt)를 포함한다. 용어 "치환된 알킬포스페이트"는 그룹 -OP(O)(OH)(OR)을 의미하고, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같은 알킬이다.
- [0291] "치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "디알킬포스페이트"는 그룹 -OP(O)(OR)(OR')를 의미하고, 여기서 R 및 R'는 동일하거나 상이한 알킬 그룹일 수 있거나, R 및 R'는 함께 적어도 2개가 산소원자를 통해 인 원자에 결합된 2개 이상의 포화된 탄소원자를 갖는 알칸디일을 나타낼 수 있다. 디알킬포스페이트 그룹의 비제한적인 예는 -OP(O)(OMe)₂, -OP(O)(OEt)(OMe) 및 -OP(O)(OEt)₂를 포함한다. 용어 "치환된 디알킬포스페이트"는 그룹 -OP(O)(OR)(OR')를 의미하고, 여기서 R 및 R'는 동일하거나 상이한 치환된 알킬 그룹일 수 있고, R 또는 R' 중의 하나는 알킬이고, 나머지는 치환된 알킬이거나, R 및 R'는 함께 적어도 2개가 산소원자를 통해 인에 결합된 2개 이상의 포화된 탄소원자를 갖는 치환된 알칸디일을 나타낼 수 있다.
- [0292] "치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "알킬티오"는 그룹 -SR을 의미하고, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같은 알킬이다. 알킬티오 그룹의 비제한적인 예는 -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH₂CH₂CH₃, -SCH(CH₃)₂, -SCH(CH₂)₂, -S-사이클로펜틸 및 -S-사이클로헥실을 포함한다. 용어 "치환된 알킬티오"는 그룹 -SR을 의미하고, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같은 치환된 알킬이다. 예를 들어, -SCH₂CF₃은 치환된 알킬티오 그룹이다.

- [0293] 유사하게, "치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "알케닐티오", "알키닐티오", "아릴티오", "아르알킬티오", "헤테로아릴티오", "헤테로아르알킬티오" 및 "아실티오"는 -SR로서 정의된 그룹을 의미하고, 여기서 R은 각각 상기 정의된 바와 같은 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬 및 아실이다. 용어 알케닐티오, 알키닐티오, 아릴티오, 아르알킬티오, 헤테로아릴티오, 헤테로아르알킬티오 및 아실티오가 "치환된"으로 변형될 경우, 이는 그룹 -SR을 의미하고, 여기서 R은 각각치환된 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬 및 아실이다.
- [0294] "치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우 용어 "티오아실"은 부착점으로서 티오카보닐 그룹의 탄소원자를 갖고, 직쇄 또는 측쇄, 사이클로, 사이클릭 또는 비사이클릭 구조를 추가로 갖고, 카보닐 그룹의 황원자 이외에, 탄소 또는 수소가 아닌 추가의 원자를 추가로 갖지 않는 1가 그룹을 의미한다. 그룹 -CHS, -C(S)CH₃, -C(S)CH₂CH₃, -C(S)CH₂CH₂CH₃, -C(S)CH(CH₃)₂, -C(S)CH(CH₂)₂, -C(S)C₆H₅, -C(S)C₆H₄CH₃, -C(S)C₆H₄CH₂CH₃, -C(S)C₆H₃(CH₃)₂ 및 -C(S)CH₂C₆H₅는 티오아실 그룹의 비제한적인 실시예이다. 따라서, 용어 "티오아실"은 때로 "알킬 티오카보닐" 및 "아릴 티오카보닐" 그룹으로서 칭명되는 그룹을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 용어 "치환된 티오아실"은 부착점으로서 티오카보닐 그룹의 일부인 탄소원자를 갖고, 직쇄 또는 측쇄, 사이클로, 사이클릭 또는 비사이클릭 구조를 추가로 갖고, 카보닐 그룹의 황원자 이외에, N, O, F, Cl, Br, I, Si, P 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 원자를 추가로 갖는 라디칼을 의미한다. 그룹 -C(S)CH₂CF₃, -C(S)O₂H, -C(S)OCH₃, -C(S)OCH₂CH₃, -C(S)OCH₂CH₂CH₃, -C(S)OC₆H₅, -C(S)OCH(CH₃)₂, -C(S)OCH(CH₂)₂, -C(S)NH₂ 및 -C(S)NHCH₃은 치환된 티오아실 그룹의 비제한적인 예이다. 용어 "치환된 티오아실"은 "헤테로아릴 티오카보닐" 그룹을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0295] "치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "알킬설폰닐"은 그룹 -S(O)₂R을 의미하고, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같은 알킬이다. 알킬설폰닐 그룹의 비제한적인 예는 -S(O)₂CH₃, -S(O)₂CH₂CH₃, -S(O)₂CH₂CH₂CH₃, -S(O)₂CH(CH₃)₂, -S(O)₂CH(CH₂)₂, -S(O)₂-사이클로펜틸 및 -S(O)₂-사이클로헥실을 포함한다. 용어 "치환된 알킬설폰닐"은 그룹 -S(O)₂R을 의미하고, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같은 치환된 알킬이다. 예를 들어, -S(O)₂CH₂CF₃은 치환된 알킬설폰닐 그룹이다.
- [0296] 유사하게, "치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "알케닐설폰닐", "알키닐설폰닐", "아릴설폰닐", "아르알킬설폰닐", "헤테로아릴설폰닐", 및 "헤테로아르알킬설폰닐"은 -S(O)₂R로서 정의된 그룹을 의미하고, 여기서 R은 각각 상기 정의된 바와 같은 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아르알킬이다. 용어 알케닐설폰닐, 알키닐설폰닐, 아릴설폰닐, 아르알킬설폰닐, 헤테로아릴설폰닐 및 헤테로아르알킬설폰닐이 "치환된"으로 변형될 경우, 이는 그룹 -S(O)₂R을 의미하고, 여기서 R은 각각 치환된 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아르알킬이다.
- [0297] "치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "알킬설피닐"은 그룹 -S(O)R을 의미하고, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같은 알킬이다. 알킬설피닐 그룹의 비제한적인 예는 -S(O)CH₃, -S(O)CH₂CH₃, -S(O)CH₂CH₂CH₃, -S(O)CH(CH₃)₂, -S(O)CH(CH₂)₂, -S(O)-사이클로펜틸 및 -S(O)-사이클로헥실을 포함한다. 용어 "치환된 알킬설피닐"은 그룹 -S(O)R을 의미하고, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같은 치환된 알킬이다. 예를 들어, -S(O)CH₂CF₃은 치환된 알킬설피닐 그룹이다.
- [0298] 유사하게, "치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "알케닐설피닐", "알키닐설피닐", "아릴설피닐", "아르알킬설피닐", "헤테로아릴설피닐" 및 "헤테로아르알킬설피닐"은 -S(O)R로서 정의된 그룹을 의미하고, 여기서 R은 각각 상기 정의된 바와 같은 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아르알킬이다. 임의의 용어 알케닐설피닐, 알키닐설피닐, 아릴설피닐, 아르알킬설피닐, 헤테로아릴설피닐 및 헤테로아르알킬설피닐이 "치환된"으로 수식될 경우, 이는 그룹 -S(O)R을 의미하고, 여기서 R은 각각 치환된 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아르알킬이다.
- [0299] "치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "알킬암모늄"은 -NH₂R⁺, -NHRR'⁺ 또는 -NRR'R"⁺로서 정의된 그룹을 의미하고, 여기서, R, R' 및 R"는 동일하거나 상이한 알킬 그룹이거나 R, R' 및 R" 중의 둘의 임의의 조합은 함께 알칸디일을 나타낼 수 있다. 알킬암모늄 양이온의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: -NH₂(CH₃)⁺,

$-\text{NH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)^+$, $-\text{NH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)^+$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)_2^+$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2^+$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2^+$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2^+$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)^+$, $-\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3^+$, $-\text{NH}(\text{사이클로펜틸})_2^+$ 및 $-\text{NH}_2(\text{사이클로헥실})^+$. 용어 "치환된 알킬암모늄"은 $-\text{NH}_2\text{R}^+$, $-\text{NHRR}'^+$ 또는 $-\text{NRR}'\text{R}''^+$ 를 의미하고, 여기서 R, R' 및 R'' 중의 하나 이상은 치환된 알킬이거나, R, R' 및 R'' 중의 둘은 함께 치환된 알칸디일을 나타낼 수 있다. R, R' 및 R'' 중의 하나 이상이 치환된 알킬일 경우, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다. 치환된 알킬 또는 치환된 알칸디일이 아닌 임의의 R, R' 및 R''는 알킬일 수 있고, 동일하거나 상이하고, 또는 함께 둘 이상의 탄소원자를 갖는 알칸디일을 나타낼 수 있고, 이들 탄소 중 둘 이상은 화학식에 도식된 질소원자에 부착된다.

[0300] "치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "알킬설포늄"은 그룹 $-\text{SRR}'^+$ 를 의미하고, 여기서 R 및 R'는 동일하거나 상이한 알킬 그룹일 수 있거나, R 및 R'는 함께 알칸디일을 나타낼 수 있다. 알킬설포늄 그룹의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: $-\text{SH}(\text{CH}_3)^+$, $-\text{SH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)^+$, $-\text{SH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)^+$, $-\text{S}(\text{CH}_3)_2^+$, $-\text{S}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2^+$, $-\text{S}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2^+$, $-\text{SH}(\text{사이클로펜틸})^+$ 및 $-\text{SH}(\text{사이클로헥실})^+$. 용어 "치환된 알킬설포늄"은 그룹 $-\text{SRR}'^+$ 를 의미하고, 여기서 R 및 R'는 동일하거나 상이한 치환된 알킬 그룹이고, R 또는 R' 중의 하나는 알킬이고, 나머지는 치환된 알킬이거나, R 및 R'는 함께 치환된 알칸디일을 나타낼 수 있다. 예를 들어, $-\text{SH}(\text{CH}_2\text{CF}_3)^+$ 는 치환된 알킬설포늄 그룹이다.

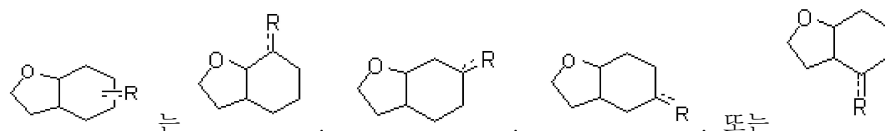
[0301] "치환된"이라는 수식어 없이 사용될 경우, 용어 "알킬실릴"은 $-\text{SiH}_2\text{R}$, $-\text{SiHRR}'$, 또는 $-\text{SiRR}'\text{R}''$ 로서 정의된 1가 그룹을 의미하고, 여기서 R, R' 및 R''는 동일하거나 상이한 알킬 그룹일 수 있거나, R, R' 및 R'' 중의 둘의 임의의 조합은 함께 알칸디일을 나타낼 수 있다. 그룹 $-\text{SiH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SiH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 및 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 은 비치환된 알킬실릴 그룹의 비제한적인 예이다. 용어 "치환된 알킬실릴"은 $-\text{SiH}_2\text{R}$, $-\text{SiHRR}'$ 또는 $-\text{SiRR}'\text{R}''$ 를 의미하고, 여기서 R, R' 및 R'' 중의 하나 이상은 치환된 알킬이거나, R, R' 및 R'' 중의 둘이 함께 치환된 알칸디일을 나타낼 수 있다. R, R' 및 R'' 중의 하나 이상이 치환된 알킬일 경우, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다. 치환된 알킬 또는 치환된 알칸디일이 아닌 임의의 R, R' 및 R''는 알킬일 수 있고, 동일하거나 상이할 수 있거나, 함께 둘 이상이 규소원자에 결합된 둘 이상의 포화된 탄소원자를 갖는 알칸디일을 나타낼 수 있다.

[0302] 또한, 본 발명의 화합물을 구성하는 원자는 이러한 원자의 모든 동위원소 형태를 포함한다. 본원에 사용된 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 질량수가 상이한 원자들을 포함한다. 일반적인 예로 및 제한 없이, 수소의 동위원소는 삼중수소 및 이중수소를 포함하고, 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C 를 포함한다. 유사하게, 본 발명의 화합물의 하나 이상의 탄소원자(들)는 규소원자(들)로 치환될 수 있는 것으로 예상된다. 또한, 본 발명의 화합물의 하나 이상의 산소원자(들)는 황 또는 셀레늄원자(들)로 치환될 수 있음이 예상된다.

[0303] 점선 결합으로 나타낸 화학식을 갖는 화합물은 임의로 0개, 1개 또는 그 이상의 이중 결합을 갖는 화학식들을 포함함을 의미한다. 따라서, 예를 들어, 구조 는 구조물 , , ,  및 를 포함한다. 당해 기술 분야의 숙련가는 상기한 어떤 환 원자도 하나 이상의 이중 결합의 일부를 형성하지 않는다는 것을 이해한다.

[0304] 본원에서 제시된 구조물의 환자에 대한 한정되지 않은 원자가는 함축적으로 원자에 결합된 수소원자를 나타낸다.

[0305] 결합되지 않은 "R" 그룹과 함께 도식된 환 구조는 그 환 상에 내재하는 수소원자가 당해 R 그룹으로 치환될 수 있음을 기술한다. 2가 R 그룹(예: 옥소, 이미노, 티오, 알킬리덴 등)의 경우에, 그 환의 하나의 원자에 결합된 임의의 쌍의 내재하는 수소원자는 당해 R 그룹으로 치환될 수 있다. 이 개념은 이하 예시된다:



[0306] 는 , , , 또는 를 나타낸다.

[0307] 본원에 사용된 "키랄성 보조제"는 반응의 입체선택도에 영향을 미칠 수 있는 제거가능한 키랄성 그룹을 의미한다. 당해 기술 분야의 숙련가는 이러한 화합물에 친숙하고, 다수가 시판되고 있다.

[0308] 청구의 범위 및/또는 명세서에서 "포함하는"이라는 용어와 함께 사용될 경우 단어 "a" 및 "an"은 "하나"를 의미할 수 있지만, 이는 또한 "하나 이상", "적어도 하나" 및 "하나 또는 하나 이상"의 의미와 일치한다.

[0309] 본원 전반에 걸쳐, 용어 "약"이 사용되어 값이, 값을 측정하는데 사용된 장치, 방법에 대한 오차의 고유 편차 또는 연구 대상 사이에 존재하는 편차를 포함한다는 것을 기술한다.

[0310] 용어 "포함한다", "갖는다" 및 "함유한다"는 조정가능한 연결 동사이다. 하나 이상의 이러한 동사들, 예를 들어, "포함한다", "포함하는", "갖는다", "갖는", "함유한다" 및 "함유하는"의 형태 및 의미도 또한 조정가능하다. 예를 들어, 하나 이상의 단계를 "포함하는", "갖는" 또는 "함유하는" 방법은 단지 하나 이상의 단계를 포함하는 방법들만을 포함하는 것으로 제한되지 않고, 또한 기타 열거되지 않은 단계를 포함한다.

[0311] 명세서 및/또는 청구의 범위에 사용된 용어 "유효한"은 목적하고, 기대하거나 의도한 결과를 달성하기에 적당하다는 것을 의미한다.

[0312] 화합물에 대한 변형체로서 사용될 경우, 용어 "수화물"은 화합물이 각 화합물 분자와 관련하여, 예를 들어, 고체 형태의 화합물에 1개 미만(예: 반수화물), 하나(예: 일수화물) 또는 하나 이상(예: 이수화물)의 물 분자를 갖는다는 것을 의미한다.

[0313] 본원에 사용된 용어 "IC₅₀"은 수득된 최대 반응의 50%인 억제 투여량을 의미한다.

[0314] 제1 화합물의 "이성체"는 각 분자가 제1 화합물로서 동일 구성 원자를 함유하지만, 이들 원자의 3차원 배열이 상이한 개별 화합물이다.

[0315] 본원에 사용된 용어 "환자" 또는 "대상"은 살아있는 포유동물 유기체, 예를 들어, 사람, 원숭이, 소, 양, 염소, 개, 고양이, 쥐, 래트, 기니어 피그 또는 이의 유전자 도입 종을 의미한다. 특정 양태에서, 환자 또는 대상은 영장류이다. 사람 대상의 비제한적인 예는 성인, 소년, 유아 및 태아이다.

[0316] "약제학적으로 허용되는"은 일반적으로 안전하고, 무독성이고, 생물학적이지도 않고 달리 바람직하지 않지도 않은 약제학적 조성물을 제조하는데 유용한 것들을 의미하고, 수의 용도 뿐만 아니라 사람 약제학적 용도로 허용되는 것들을 포함한다.

[0317] "약제학적으로 허용되는 염"은 상기 정의한 바와 같은, 약제학적으로 허용되고 목적하는 약리학적 활성을 포함하는 본 발명의 화합물의 염을 의미한다. 이러한 염은 무기 산, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 함께; 또는 유기 산, 예를 들어, 1,2-에탄디설포산, 2-하이드록시에탄설포산, 2-나프탈렌설포산, 3-페닐프로피온산, 4,4'-메틸렌비스(3-하이드록시-2-엔-1-카복실산), 4-메틸비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-1-카복실산, 아세트산, 지방족 모노- 및 디카복실산, 지방족 황산, 방향족 황산, 벤젠설포산, 벤조산, 캄포르설포산, 카본산, 신남산, 시트르산, 사이클로펜탄프로피온산, 에탄설포산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 헵탄산, 헥산산, 하이드록시나프토산, 락트산, 라우릴황산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설포산, 뮌콘산, o-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 옥살산, p-클로로벤젠설포산, 페닐-치환된 알칸산, 프로피온산, p-톨루엔설포산, 피루빅산, 살리실산, 스테아르산, 석신산, 타르타르산, 3급-부틸아세트산, 트리메틸아세트산 등과 형성된 산 부가 염을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염은 또한 존재하는 산성 양성자가 무기 또는 유기 염기와 반응할 수 있는 경우에 형성될 수 있는 염기 부가 염을 포함한다. 허용되는 무기 염기는 수산화나트륨, 탄산나트륨, 수산화칼륨, 수산화알루미늄 및 수산화칼슘을 포함한다. 허용되는 유기 염기는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등을 포함한다. 본 발명의 염의 일부를 형성하는 특별한 음이온 또는 양이온은, 전체로서 염이 약리학적으로 허용되는 한, 중요하지 않다는 것이 인지되어야 한다. 약제학적으로 허용되는 염의 추가의 예 및 이의 제조방법 및 사용방법은 문헌[참조: *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, 및 Use* (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica

Acta, 2002)]에 제시된다.

- [0318] 본원에 사용된 용어 "주로 하나의 에난티오머"는 화합물이 하나의 에난티오머를 약 85% 이상, 또는 더욱 바람직하게는 약 90% 이상, 훨씬 더 바람직하게는 약 95% 이상, 또는 가장 바람직하게는 약 99% 이상 함유함을 의미한다. 유사하게, "실질적으로 기타 광학 이성체를 함유하지 않는다"라는 구는 조성물이 다른 에난티오머 또는 디아스테레오머를 약 15% 이하, 더욱 바람직하게는 약 10% 이하, 훨씬 더 바람직하게는 약 5% 이하, 가장 바람직하게는 약 1% 이하로 함유함을 의미한다.
- [0319] "예방" 또는 "예방하는"은 (1) 질환에 대한 위험을 갖고/갖거나 걸리기 쉬울 수 있지만, 아직 질환의 병리 또는 증상 중의 하나 또는 모두를 경험하거나 나타내지 않은 대상 또는 환자에게서 질환의 발병을 억제하고/하거나, (2) 질환에 대한 위험을 갖고/갖거나 걸리기 쉬울 수 있지만, 아직 질환의 병리 또는 증상 중의 하나 또는 모두를 경험하거나 나타내지 않은 대상 또는 환자에게서 질환의 병리 또는 증상의 발병을 늦추는 것을 포함한다.
- [0320] "프로드럭"은 생체내에서 대사적으로 본 발명에 따르는 억제제로 전환가능한 화합물을 의미한다. 프로드럭 자체는 제시된 표적 단백질과 관련된 활성을 가질 수도 있고 갖지 않을 수도 있다. 예를 들어, 하이드록시 그룹을 포함하는 화합물은 가수분해에 의해 생체내에서 하이드록시 화합물로 전환되는 에스테르로서 투여될 수 있다. 생체 내에서 하이드록시 화합물로 전환될 수 있는 적합한 에스테르는 아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 포스페이트, 타르트레이트, 말로네이트, 옥살레이트, 살리실레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 푸마레이트, 말레에이트, 메틸렌-비스-β-하이드록시나프토에이트, 겐티세이트, 이세티오네이트, 디-p-톨루오일타르트레이트, 메탄설폰에이트, 에탄설폰에이트, 벤젠설폰에이트, p-톨루엔설폰에이트, 사이클로헥실설폰에이트, 퀴네이트, 아미노산의 에스테르 등을 포함한다. 유사하게, 아미노 그룹을 포함하는 화합물은 가수분해에 의해 생체 내에서 아민 화합물로 전환되는 아마이드로서 투여될 수 있다.
- [0321] 원자를 칭명할 경우, 용어 "포화된"은 원자가 단지 단일 결합에 의해 다른 원자에 결합됨을 의미한다.
- [0322] "입체이성체" 또는 "광학 이성체"는 동일 원자가 동일 기타 원자에 결합되지만, 이들 원자의 3차원 배열은 상이한 소정의 화합물의 이성체이다. "에난티오머"는 왼손 및 오른손과 같이 서로 거울상인 소정의 화합물의 입체이성체이다. "디아스테레오머"는 에난티오머가 아닌 소정의 화합물의 입체이성체이다.
- [0323] 본 발명은 입체화학이 규정되지 않은 입체중심 또는 키랄성 축의 경우, 입체중심 또는 키랄성 축이 R 형태, S 형태, 또는 라세미 및 비라세미 혼합물을 포함하는 R 및 S 형태의 혼합물로서 존재할 수 있다는 것을 예상한다.
- [0324] "생체 내에서 수소로 전환가능한 치환체"는 가수분해 또는 가수소분해를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 효소학적 또는 화학적 수단에 의해 수소원자로 전환가능한 임의의 그룹을 의미한다. 이의 예는 가수분해가능한 그룹, 예를 들어, 아실 그룹, 옥시카보닐 그룹을 갖는 그룹, 아미노산 잔기, 펩티드 잔기, α-니트로페닐설폰에이트, 트리메틸실릴, 테트라하이드로-피라닐, 디페닐포스포닐 등을 포함한다. 아실 그룹의 예는 포르밀, 아세틸, 트리플루오로아세틸 등을 포함한다. 옥시카보닐 그룹을 갖는 그룹의 예는 에톡시카보닐, 3급-부톡시카보닐(-C(O)OC(CH₃)₃), 벤질옥시카보닐, p-메톡시벤질옥시카보닐, 비닐옥시카보닐, β-(p-톨루엔설폰에이트)에톡시카보닐 등을 포함한다. 적합한 아미노산 잔기는 Gly(글리신), Ala(알라닌), Arg(아르기닌), Asn(아스파라긴), Asp(아스파르트산), Cys(시스테인), Glu(글루탐산), His(히스티딘), Ile(이소로이신), Leu(로이신), Lys(리신), Met(메티오닌), Phe(페닐알라닌), Pro(프롤린), Ser(세린), Thr(트레오닌), Trp(트립토판), Tyr(티로신), Val(발린), Nva(노르발린), Hse(호모세린), 4-Hyp(4-하이드록시프롤린), 5Hy1(5-하이드록시리신), Orn(오르니틴) 및 β-Ala의 잔기를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 적합한 아미노산 잔기의 예는 또한 보호 그룹으로 보호된 아미노산 잔기를 포함한다. 적합한 보호 그룹의 예는 아실 그룹(예: 포르밀 및 아세틸), 아릴메틸옥시카보닐 그룹(예: 벤질옥시카보닐 및 p-니트로벤질옥시카보닐), 3급-부톡시카보닐 그룹(-C(O)OC(CH₃)₃) 등을 포함하는, 펩티드 합성에서 통상적으로 사용되는 것들을 포함한다. 적합한 펩티드 잔기는 2 내지 5개의 펩티드 잔기 및 임의로 아미노산 잔기를 포함한다. 이들 아미노산 또는 펩티드의 잔기는 D-형태, L-형태 또는 이의 혼합물의 입체화학적 배열로 존재할 수 있다. 또한, 아미노산 또는 펩티드 잔기는 비대칭성 탄소원자를 가질 수 있다. 비대칭성 탄소원자를 갖는 적합한 아미노산 잔기의 예는 Ala, Leu, Phe, Trp, Nva, Val, Met, Ser, Lys, Thr 및 Tyr의 잔기를 포함한다. 비대칭성 탄소원자를 갖는 펩티드 잔기는 비대칭성 탄소원자를 갖는 하나 이상의 구성 아미노산 잔기를 갖는 펩티드 잔기를 포함한다. 적합한 아미노산 보호 그룹의 예는 아실(예: 포르밀 및 아세틸), 아릴메틸옥시카보닐 그룹(예: 벤질옥시카보닐 및 p-니트로벤질옥시카보닐), 3급-부톡시카보닐 그룹(-C(O)OC(CH₃)₃) 등을 포함하는, 펩티드 합성에서 통상적으로 사용되는 것들을 포함한다. "생체 내에서 수소로 전환가능한" 치환체의 기타 예는 환원적으로 제거가능한 가수소분해가능한 그룹을 포함한다. 적합한 환원적으로

제거가능한 가수소분해가능한 그룹의 예는 아릴설폰닐 그룹(예: *o*-톨루엔설폰닐); 페닐 또는 벤질옥시로 치환된 메틸 그룹(예: 벤질, 트리틸 및 벤질옥시메틸); 아릴메톡시카보닐 그룹(예: 벤질옥시카보닐 및 *o*-메톡시-벤질옥시카보닐); 및 할로에톡시카보닐 그룹(예: β, β, β -트리클로로에톡시카보닐 및 β -요오도에톡시카보닐)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0325] "치료학적 유효량" 또는 "약제학적 유효량"은 양이 질환을 치료할 대상 또는 환자에게 투여될 경우, 질환에 대해 이러한 치료를 수행하기에 충분하다는 것을 의미한다.

[0326] "치료" 또는 "치료하는"은 (1) 질환의 병리 및/또는 증상을 경험하거나 나타내는 대상 또는 환자에게서 질환을 억제하고(예: 병리 및/또는 증상의 추가 전개를 저지하고), (2) 질환의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내는 대상 또는 환자에게서 질환을 경감시키고(예: 병리 및/또는 증상을 역전시키고), 및/또는 (3) 질환의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내는 대상 또는 환자에게서 측정가능한 질환의 감소를 달성함을 포함한다.

[0327] 본원에서 사용된 용어 "수 가용성"은 화합물이 물에 적어도 0.010mol/l의 정도로 용해되거나 선행 문헌에 따라 가용성인 것으로서 분류되었음을 의미한다.

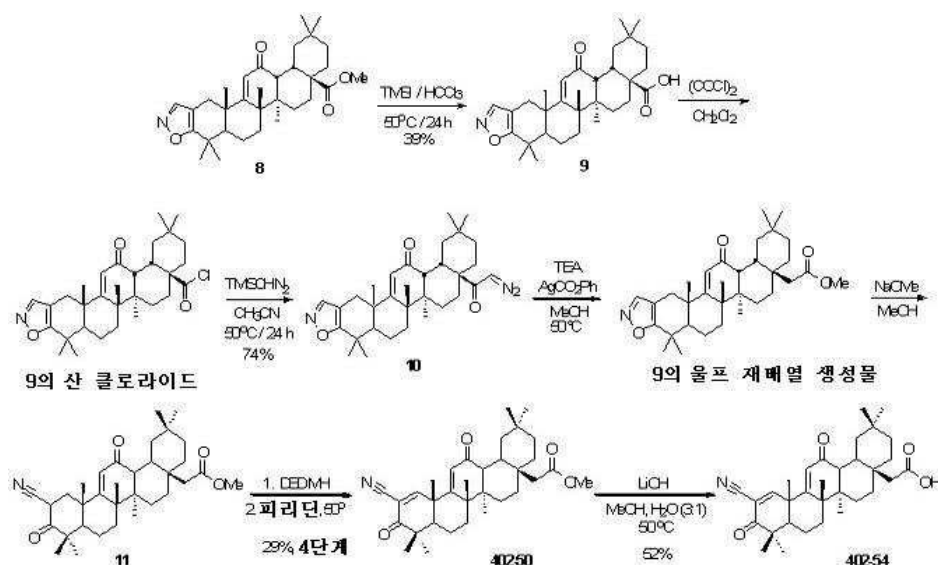
[0328] 본원에 사용된 다른 약어는 다음과 같다: DMSO, 디메틸 설폭사이드; NO, 산화질소; iNOS, 유도성 산화질소 신타제; COX-2, 사이클로옥시게네아제-2; NGF, 신경 성장 인자; IBMX, 이소부틸메틸크산틴; FBS, 태아 소 혈청; GPDH, 글리세롤 3-포스파타제 데하이드로게나제; RXR, 레티노이드 X 수용체; TGF- β , 전환 성장 인자- β ; IFN γ 또는 IFN- γ , 인터페론- γ ; LPS, 세균 내독소 지질다당류; TNF α 또는 TNF- α , 종양 괴사 인자- α ; IL-1 β , 인터류킨-1 β ; GAPDH, 글리세르알데히드-3-포스페이트 데하이드로게나제; MTT, 3-[4,5-디메틸티아졸-2-일]-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드; TCA, 트리클로로아세트산; HO-1, 유도성 헴 옥시게나제.

[0329] 상기 정의는 본원에 참조로 인용된 임의의 참조문헌에서 논쟁된 정의를 대신한다. 그러나, 특정 용어가 정의된다는 사실은 규정되지 않은 임의의 용어가 무한하다는 것을 암시하는 것으로 간주되어서는 안된다. 오히려, 사용된 모든 용어는 당해 분야의 숙련가가 범위를 인지할 수 있고 본 발명을 수행할 수 있을 정도의 용어로 본 발명을 기술하는 것으로 간주된다.

[0330] II. 합성 방법

[0331] 본 명세서의 화합물은 이하 반응식 1 및/또는 실시예 단락(실시예 2 및 3)에 개요된 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 이들 방법은 당해 기술 분야의 숙련가에 의해 적용되는 유기 화학의 원리 및 기술을 사용하여 추가로 변형되고 최적화될 수 있다. 이러한 원리 및 기술은, 예를 들어, 본원에 참조로 인용된 문헌[참조: March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, 및 Structure (2007)]에 교시되어 있다.

[0332] [반응식 1]



[0333]

[0334] III. 올레아놀산 유도체의 생물학적 활성

[0335] 본 명세서의 화합물을 NO 생산, iNOS 유도, Nrf2 표적 유전자 유도의 억제, COX-2 유도의 억제, STAT3 포스포릴

화의 억제, IL-6 유도된 포스포릴화 억압, TNF α -유도된 I κ B α 퇴화의 억제, NF- κ B 활성화의 억제, HO-1의 유도, TrxR1의 유도, γ -GCS의 유도 및/또는 페리틴 중쇄의 유도에 대해 시험했다. 실험 결과의 일부를 도면 및 이하 표 3에 제시한다. 추가의 실험의 상세함은 실시예 1에 제공한다.

표 3

생물학적 활성

ID	MW	RAW264.7(20 ng/ml IFN)		Nrf2 표적 유전자 유도, MDA-MB-435, 250 nM*		
		NO IC ₅₀ (nM)	WST-1 IC ₅₀ (nM)	HO-1	NQO1	g-GCS
402-50	519.71	~2.5	75			
402-54	505.69	~6	> 200			
402-63	479.69	~9	> 200			
402-65	521.73	~12.5	> 200			
63213	475.70	~40	~200			
63214	478.71	~25	>200	2	1.8	3
63214 salt	592.73	~30	>200			
63218	517.74	~25	>200	3	3.4	10
63220	556.80	~15	>200	3	2	6
63221	509.72	~15	>200	2	2	4.5
63224	507.70	~20	>200	4	2.5	8
63225	624.80	~20	>200	4	2.4	6.5
63226	574.72	~12	>200	4	2	6
63228	493.70	~25	200	2	2	4
63231	493.72	~15	>200	1.2	2.1	5
63232	573.82	~20	>200	5	3.8	13.6
63233	574.80	~25	>200			
63235	571.90	~80	~150			
63239	615.80	80	>200			
63253	578.82	~20	~200	2	1.5	3
63255	587.87	~50	>200			
63266	603.80	~30	>200			
63269	559.69	>200	>200			
63273	560.75	~80	~200			
63275	491.70	~15	>200			
63276	608.82	~50	~150			
63282	528.18	~25	>200			
63283	572.62	~20	~200			
63284	572.62	~15	~200			
63285	521.73	~15	>200			
63286	491.70	~13	>200			
63287	491.70	~14	>200			
63288	587.87	~25	~200			
63294	575.70	~9	>200			
63297	563.80	~50	~200			
63298	583.80	~80	~200			
63303	473.70	~18	~150			
63332	507.70	~50	도 8 참조			

빈 항목: 측정되지 않음.

[0338] BLD: 검출 한계 이하

[0339] * DMSO 대조군보다 높은 중첩 유도로서 표현된 데이터.

[0340] IV. 염증 및/또는 산화성 스트레스 관련 질환

[0341] 염증은 전염성 또는 기생성 유기체에 대한 내성 및 손상 조직의 회복을 제공하는 생물학적 과정이다. 염증은 통상적으로 국소 혈관확장, 적열상태, 팽윤 및통증, 전염 또는 손상 부위에서 백혈구의 원기회복, 염증성 사이토킨, 예를 들어, TNF- α 및 IL-1의 생산, 및 반응성 산소 또는 질소 종, 예를 들어, 과산화수소, 수퍼옥사이드 및 퍼옥시니트라이트의 생산을 특징으로 한다. 염증 말기 단계에서, 조직 리모델링, 혈관신생 및 반흔 형성(섬유증)은 상처 치유 과정의 일부로서 일어날 수 있다. 정상적인 상황하에, 염증 반응은 조절되고, 일시적이고, 일단 전염 또는 손상이 적당하게 처리하면, 조정된 방식으로 치유된다. 그러나, 급성 염증은 조절 메커니즘이 실패할 경우, 과도해지고 생명 위협적일 수 있다. 또는, 염증은 만성이 될 수 있고, 누적 조직 손상 또는 전신 합병증을 유도할 수 있다.

[0342] 전통적으로 염증 상태로서 관찰되지 않았었던 질환, 예를 들어, 암, 아테롬성 동맥경화증 및 당뇨병을 포함하는 많은 심각한 난치성 사람 질환은 염증 과정의 조절곤란과 관련된다. 암의 경우, 염증 과정은 종양 형성, 진행, 전이 및 치료에 대한 내성과 관련된다. 오랫동안 지질 대사 장애로서 관찰된 아테롬성 동맥경화증은 현재 주로 동맥경화성 플라크의 형성 및 최종 파열에서 중요한 역할을 하는 활성화된 대식세포를 갖는 염증 상태인 것으로 이해된다. 염증 신호화 경로의 활성화는 또한 인슐린 내성의 전개 뿐만 아니라 당뇨병성 고혈당증과 관련된 말초 조직 손상에서 역할을 하는 것으로 나타났다. 반응성 산소 종 및 반응성 질소 종, 예를 들어, 수퍼옥사이드, 과산화수소, 산화질소 및 퍼옥시니트라이트의 과잉 생산은 염증 상태의 특징이다. 조절곤란한 퍼옥시니트라이트 생산에 대한 증거는 광범위한 종류의 질환에서 보고되었다(참조: Szabo *et al.*, 2007; Schulz *et al.*, 2008; Forstermann, 2006; Pall, 2007).

[0343] 자가면역 질환, 예를 들어, 류마티스 관절염, 낭창, 건선 및 다발성 경화증은 자기 인지 대 비-자기 인지 및 면역계에서 반응 메커니즘의 기능 장애로부터 생성되는 감염된 조직에서 염증 과정의 부적합한 만성 활성화와 관련된다. 신경퇴행성 질환, 예를 들어, 알츠하이머병 및 파킨슨병에서, 신경 손상은 미세아교세포의 활성화 및 높은 수준의 전염증성 단백질, 예를 들어, 유도성 산화질소 신타제(iNOS)와 상관된다. 만성 기관 부전, 예를 들어, 심부전, 심부전 및 만성 폐색성 폐 질환은 만성 산화성 스트레스 및 염증의 존재와 밀접하게 관련되어 섬유증의 전개 및 기관 기능의 최종 손실을 유도한다.

[0344] 염증성 장 질환; 염증성 피부 질환; 방사선 요법 및 화학요법과 관련된 점막염; 눈 질환, 예를 들어, 포도막염, 녹내장, 시력 감퇴 및 각종 형태의 망막증; 이식 부전 및 거절; 허혈-재관류 손상; 만성 통증; 골관절염 및 골다공증을 포함하는 뼈 및 관절의 퇴행 상태; 천식 및 낭포성 섬유증; 발작 장애; 및 정신분열증, 우울, 양극성 장애, 외상후 스트레스 장애, 주의력 결핍 장애, 자폐증-스펙트럼 장애, 및 식이 장애, 예를 들어, 거식증을 포함하는 신경정신학적 상태를 포함하는 다수의 기타 장애가 산화성 스트레스 및 감염 조직에서의 염증을 포함한다. 염증 신호화 경로의 조절곤란이 근위축증 및 각종 형태의 약액질을 포함하는 근육 감소 질환의 병리에서 주요 인자인 것으로 간주된다.

[0345] 각종 생명 위협적인 급성 장애는 또한 체장, 신장, 간 또는 폐를 포함하는 급성 기관 부전, 심근 경색 또는 급성 관상동맥 증후군, 뇌졸중, 패혈성 쇼크, 외상, 심한 화상 및 아나필락시스를 포함하는 조절곤란한 염증 신호화를 수반한다.

[0346] 감염성 질환의 다수의 합병증은 또한 염증 반응의 조절곤란을 수반한다. 염증 반응이 침습성 병원균을 죽일 수 있지만, 과도한 염증 반응은 또한 매우 파괴적일 수 있고, 몇몇 경우에 감염된 조직에서의 손상의 1차 원인일 수 있다. 또한, 과도한 염증 반응은 또한 염증성 사이토킨, 예를 들어, TNF- α 및 IL-1의 과잉 생산 때문에 전신 합병증을 일으킬 수 있다. 이는 심한 인플루엔자, 심한 급성 호흡기 증후군 및 패혈증으로부터 발생하는 사망률의 요인인 것으로 간주된다.

[0347] iNOS 또는 사이클로옥시게나제-2(COX2)의 비정상적 또는 과도한 발현은 다수의 질환 과정의 병인에 관련된다. 예를 들어, NO가 강력한 돌연변이원이고(참조: Tamir 및 Tannebaum, 1996), 산화질소가 또한 COX-2를 활성화시킬 수 있다(참조: Salvemini *et al.*, 1994)는 것이 명백하다. 또한, 발암물질, 아족시메탄에 의해 유도된 래트 결장 종양에서 iNOS의 현저한 증가가 존재한다(참조: Takahashi *et al.*, 1997). 올레아놀산의 일련의 합성 트

리테르페노이드 동족체는 세포상 염증 과정, 예를 들어, 마우스 대식세포 중에서 유도성 산화질소 신타제(iNOS) 및 COX-2의 IFN- γ 에 의한 유도의 강력한 억제제인 것으로 나타났다[참조: Honda *et al.* (2000a); Honda *et al.* (2000b) 및 Honda *et al.* (2002), 모두 본원에 참조로 인용됨].

[0348] 한 국면에서, 본 발명의 화합물은 γ -인터페론에의 노출로 유도된 대식세포 유래된 RAW 264.7 세포에서 산화질소의 생산을 억제하는 이들의 능력을 특징으로 한다. 이들은 추가로 산화방지성 단백질, 예를 들어, NQO1의 발현을 유도하고, 전염증성 단백질, 예를 들어, COX-2 및 유도성 산화질소 신타제(iNOS)의 발현을 감소시키는 이들의 능력을 특징으로 한다. 이들 특성은 암, 방사선 요법 또는 화학요법으로부터 생성되는 점막염, 자가면역 질환, 아테롬성 동맥경화증을 포함하는 심혈관 질환, 허혈-재관류 손상, 신부전 및 심부전을 포함하는 급성 및 만성 기관 부전, 호흡기 질환, 당뇨병 및 당뇨병 합병증, 심한 알레르기, 이식 거부, 이식체-대-숙주 질환, 신경퇴행성 질환, 눈 및 망막 질환, 급성 및 만성 통증, 골관절염 및 골다공증을 포함하는 퇴행성 뼈 질환, 염증성 장 질환, 피부염 및 기타 피부 질환, 폐혈증, 화상, 발작 장애 및 신경정신학적 장애를 포함하는 산화성 스트레스 및 염증 과정의 조절곤란을 수반하는 광범위한 배열의 질환의 치료와 관련된다.

[0349] 이론에 결부시키지 않고, 산화방지성/소염성 Keap1/Nrf2/ARE 경로의 활성화는 본 발명의 올레아놀산 유도체의 소염성 및 항-발암성에 관련되는 것으로 간주된다.

[0350] 다른 국면에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 조직에서 높은 수준의 산화성 스트레스에 의해 유발된 상태를 갖는 대상을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 산화성 스트레스는 비정상적으로 높거나 연장된 수준의 반응성 산소 종, 예를 들어, 수퍼옥사이드, 과산화수소, 산화질소 및 퍼옥시니트라이드(산화질소와 수퍼옥사이드의 반응에 의해 형성됨)로부터 생성된다. 산화성 스트레스는 급성 또는 만성 염증이 수반될 수 있다. 산화성 스트레스는 미토콘드리아 기능부전에 의해, 면역세포, 예를 들어, 대식세포 및 호중구의 활성화에 의해, 외부 제제, 예를 들어, 이온화 방사선 또는 세포독성 화학요법제(예: 독소루비신)에의 급성 노출에 의해, 외상 또는 기타 급성 조직 손상에 의해, 허혈/재관류에 의해, 불량한 순환 또는 빈혈증에 의해, 국소 또는 전신 저산소증 또는 고산소혈증에 의해, 높은 수준의 염증성 사이토킨 및 기타 염증 관련 단백질에 의해, 및/또는 기타 비정상적 생리학적 상태, 예를 들어, 고혈당 또는 저혈당에 의해 유발될 수 있다.

[0351] 심근 경색, 신부전, 이식 부전 및 거부, 뇌졸중, 심혈관 질환 및 자가면역 질환의 모델을 포함하는 다수의 이러한 상태의 동물 모델에서, Nrf2 경로의 표적 유전자인 유도성 헵 옥시게나제(HO-1)의 발현을 자극하는 것은 상당한 치료 효과를 갖는 것으로 나타났다(참조: Sacerdoti *et al.*, 2005; Abraham & Kappas, 2005; Bach, 2006; Araujo *et al.*, 2003; Liu *et al.*, 2006; Ishikawa *et al.*, 2001; Kruger *et al.*, 2006; Satoh *et al.*, 2006; Zhou *et al.*, 2005; Morse 및 Choi, 2005; Morse 및 Choi, 2002). 이 효소는 유리 헵을 철, 일산화탄소(CO) 및 빌리베르딘(이는 후속적으로 강력한 산화방지성 분자, 빌리루빈으로 전환됨)으로 파괴한다.

[0352] 다른 국면에서, 본 발명의 화합물은 염증에 의해 악화된 산화성 스트레스로부터 생성된 조직 손상 및 급성 및 만성 기관 부전을 예방하거나 치료하는데 사용될 수 있다. 이러한 카테고리에 속하는 질환의 예는 심부전, 간부전, 이식 부전 및 거부, 신부전, 췌장염, 섬유증 폐 질환(기타 중에서, 낭포성 섬유증 및 COPD), 당뇨병(합병증 포함), 아테롬성 동맥경화증, 허혈-재관류 손상, 뇌내장, 뇌졸중, 자가면역 질환, 자폐증, 시력 감퇴 및 근위축증을 포함한다. 예를 들어, 자폐증의 경우, 연구는 중추신경계에서 증가된 산화성 스트레스가 질환 전개의 원인일 수 있다고 제시한다(참조: Chauhan 및 Chauhan, 2006).

[0353] 증거는 또한 산화성 스트레스 및 염증을 정신 장애, 예를 들어, 정신병, 주요 우울증 및 양극성 장애; 발작 장애, 예를 들어, 간질; 통증 및 감각 증후군, 예를 들어, 편두통, 신경병증성 통증 또는 이명; 및 거동 증후군, 예를 들어, 주의력 결핍 장애를 포함하는 다수의 기타 중추신경계 장애의 전개 및 병리에 결부시킨다(참조: Dickerson *et al.*, 2007; Hanson *et al.*, 2005; Kendall-Tackett, 2007; Lencz *et al.*, 2007; Dudhgaonkar *et al.*, 2006; Lee *et al.*, 2007; Morris *et al.*, 2002; Ruster *et al.*, 2005; McIver *et al.*, 2005; Sarchielli *et al.*, 2006; Kawakami *et al.*, 2006; Ross *et al.*, 2003; 모두 본원에 참조로 인용됨). 예를 들어, TNF, 인터페론- γ 및 IL-6을 포함하는 높은 수준의 염증성 사이토킨은 주요 정신병과 관련된다(참조: Dickerson *et al.*, 2007). 미세아교세포 활성화가 또한 주요 정신병에 결부되었다. 따라서, 염증성 사이토킨의 하향조절 및 미세아교세포의 과도한 활성화의 억제는 정신분열증, 주요 우울증, 양극성 장애, 자폐증-스펙트럼 장애 및 기타 신경정신학적 장애를 갖는 환자에게 유리할 수 있다.

[0354] 따라서, 산화성 스트레스 단독 또는 염증에 의해 악화된 산화성 스트레스를 포함하는 병인에서, 치료는 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 예를 들어, 상기 또는 본 명세서 전반에 걸쳐 기술된 것들을 대상에게 투여함을 포함할 수 있다. 치료는 산화성 스트레스의 예견가능한 상태에 앞서 예방적으로 투여될 수 있거나(예: 암 환자

에게 기관 이식 또는 방사선 요법의 투여), 만성 산화성 스트레스 및 염증을 포함하는 셋팅에 치료학적으로 투여될 수 있다.

[0355] 본 발명의 화합물은 일반적으로 염증 상태, 예를 들어, 패혈증, 피부염, 자가면역 질환 및 골관절염의 치료에 적용할 수 있다. 한 국면에서, 본 발명의 화합물을 사용하여, 예를 들어, Nrf2를 유도하고/하거나 NF- κ B를 억제하여 염증성 통증 및/또는 신경병증성 통증을 치료할 수 있다.

[0356] 한 국면에서, 본 발명의 화합물을 사용하여 사이클로펜텐은 프로스타글란딘(cyPG)의 생물학적 활성을 모방하는 강력한 소염성을 갖는 산화방지성 염증 조절제(AIM)로서 작용할 수 있다. 한 양태에서, 본 발명의 화합물을 사용하여 산화 환원 민감성 전사 인자의 전사 활성을 조절하는 단백질 상에서 조절 시스템 잔기(RCR)를 선택적으로 표적화함으로써 전염증성 사이토킨의 생산을 조절할 수 있다. cyPGs 또는 AIMs에 의한 RCRs의 활성화는 산화방지성 및 세포보호성 전사 인자 Nrf2의 활성이 강력하게 유도되고, 프로-산화제 및 전염증성 전사 인자 NF- κ B 및 STAT의 활성이 억제되는 프로-치유 프로그램을 개시하는 것으로 나타났다. 이는 산화방지성 및 환원성 분자(예: NQO1, HO-1, SOD1 및/또는 γ -GCS)의 생산을 증가시키고/시키거나 산화성 스트레스 및 프로-산화제 및 전염증성 분자(예: iNOS, COX-2 및/또는 TNF- α)의 생산을 감소시킨다.

[0357] 일부 양태에서, 본 발명의 화합물은 질환, 예를 들어, 암, 염증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 다발성 경화증, 자폐증, 근위축성 측삭 경화증, 자가면역 질환, 예를 들어, 류마티스 관절염, 낭창, 및 MS, 염증성 장 질환, 병인이 산화질소 또는 프로스타글란딘의 과잉 생산과 관련되는 것으로 간주되는 기타 모든 질환 및 산화성 스트레스 단독 또는 염증에 의해 악화된 산화성 스트레스를 수반하는 병리의 치료 및 예방에 사용될 수 있다.

[0358] 염증의 다른 국면은 염증성 프로스타글란딘, 예를 들어, 프로스타글란딘 E의 생산이다. 이들 분자들은 혈관 확장, 혈장 분출, 국소 통증, 상승된 온도, 및 기타 염증 증상을 촉진시킨다. 효소 COX-2의 유도성 형태가 이들의 생산과 관련되고, 높은 수준의 COX-2는 염증을 일으킨 조직에서 발견된다. 결과적으로, COX-2의 억제는 많은 염증 증상을 경감시킬 수 있고, 다수의 중요한 소염성 약물(예: 이부프로펜 및 셀레콕시브)은 COX-2 활성을 억제함으로써 작용한다. 그러나, 최근 연구는 사이클로펜텐은 프로스타글란딘(cyPGs)(예: 15-데옥시프로스타글란딘 J2, a.k.a. PGJ2) 부류가 염증 조정 치유를 자극하는데 역할을 한다는 것을 입증한다(참조: Rajakariar *et al.*, 2007). COX-2는 또한 사이클로펜텐은 프로스타글란딘의 생산과 관련된다. 결과적으로, COX-2의 억제는 염증의 완전 치유를 방해하여 조직에서 활성화 면역 세포의 존속을 강력하게 촉진시키고 만성 "혼소" 염증을 유도할 수 있다. 이 효과는 장기간 선택적 COX-2 억제제를 사용하는 환자에서 심혈관 질환 발병 증가의 원인일 수 있다.

[0359] 한 국면에서, 본 발명의 화합물을 사용하여 산화 환원-민감성 전사 인자의 활성을 조절하는 단백질 상에서 조절 시스템 잔기(RCR)를 선택적으로 활성화시킴으로써 세포내에서 전염증성 사이토킨의 생산을 조절할 수 있다. cyPG에 의한 RCR의 활성화는 산화방지성 및 세포보호성 전사 인자 Nrf2의 활성이 강력하게 유도되고, 프로-산화성 및 전염증성 전사 인자 NF- κ B 및 STAT의 활성이 억제되는 프로-치유 프로그램을 개시하는 것으로 나타났다. 일부 양태에서, 이는 산화방지성 및 환원성 분자(예: NQO1, HO-1, SOD1 및/또는 γ -GCS)의 생산을 증가시키고, 산화성 스트레스 및 프로-산화성 및 전염증성 분자(예: iNOS, COX-2 및/또는 TNF- α)의 생성을 감소시킨다. 일부 양태에서, 본 발명의 화합물은 염증의 치유를 촉진시키고 숙주에서 과도한 조직 손상을 제한함으로써 염증 이벤트를 수용하여 비염증 상태로 전환시키는 세포를 유발할 수 있다.

[0360]

[0361] A. 암

[0362] 추가로, 본 명세서의 화합물을 사용하여 종양 세포의 아포토시스를 유도하고, 세포 분화를 유도하고, 암 세포 증식을 억제하고, 염증 반응을 억제하고/하거나 화학예방적 용량으로 작용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 다음 특성 중의 하나 이상을 갖는 신규 화합물을 제공한다: (1) 아포토시스를 유도하고, 악성 및 비-악성 세포를 식별하는 능력, (2) 서브마이크로몰 또는 나노몰 수준에서 다수의 악성 또는 악성전 세포의 증식의 억제제로서 활성, (3) 염증성 효소 유도성 산화질소 신타제(iNOS)의 신생 합성을 억제하는 능력, (4) NF- κ B 활성화를 억제하는 능력 및 (5) 헵 옥시게나제-1(HO1)의 발현을 유도하는 능력.

[0363] iNOS 및 COX-2의 수준은 특정 암에서 높아지고, 발암에 관련되고, COX-2 억제제는 사람에게서 기본 콜로니 아테노마 발생률을 감소시키는 것으로 나타났다(참조: Rostom *et al.*, 2007; Brown 및 DuBois, 2005; Crowe *et al.*, 2003). iNOS는 골수 파생 진압 세포(MDSC)에서 발현되고(참조: Angulo *et al.*, 2000), 종양 세포에서 COX-2 활성은 프로스타글란딘 E₂(PGE₂)의 생성을 유도하는 것으로 나타나고, 이는 MDSC에서 아르기나제의 발현을

유도하는 것으로 나타났다(참조: Sinha *et al.*, 2007). 아르기나제 및 iNOS는 기질로서 L-아르기닌을 사용하고 각각 L-오르니틴 및 우레아, 및 L-시트룰린 및 NO를 생산하는 효소이다. NO 및 퍼옥시니트라이드 생성과 조합된, MDSC에 의한 종양 미세환경으로부터 아르기닌의 고갈은 증식을 억제하고, T-세포의 아포토시스를 유도하는 것으로 나타났다(참조: Bronte *et al.*, 2003). COX-2 및 iNOS의 억제는 MDSC의 축적을 감소시키고, 종양 관련 T-세포의 세포독성 활성을 회복하고, 종양 성장을 지연시키는 것으로 나타났다(참조: Sinha *et al.*, 2007; Mazzoni *et al.*, 2002; Zhou *et al.*, 2007).

[0364] NF- κ B 및 JAK/STAT 신호화 경로의 억제는 암 상피 세포의 증식을 억제하고 이들의 아포토시스를 유도하는 전략으로서 관련된다. STAT3 및 NF- κ B의 활성화는 암 세포에서 아포토시스의 억제, 증식, 침입 및 전이의 축진을 유발하는 것으로 나타났다. 이들 과정에 포함된 다수의 표적 유전자는 NF- κ B 및 STAT3에 의해 전사적으로 조절되는 것으로 나타났다(참조: Yu *et al.*, 2007).

[0365] 암 상피 세포에서 이들의 직접적 역할 이외에, NF- κ B 및 STAT3은 또한 종양 미세환경내에서 발견된 기타 세포에서 중요한 역할을 한다. 동물 모델에서 실험은 NF- κ B가 암 개시 및 진행시 염증의 효과를 증식시키는 암 세포 및 조혈 세포 모두에 필요하다는 것을 입증한다(참조: Greten *et al.*, 2004). 암 및 골수 세포에서 NF- κ B 억제는 각각 생성되는 종양의 수 및 크기를 감소시킨다. 암 세포에서 STAT3의 활성화는 종양 관련 돌기 세포(DC)의 성숙을 억압하는 다수의 사이토킨(IL-6, IL-10)의 생산을 유도한다. 또한, STAT3은 돌기 세포 자체에서 이들 사이토킨에 의해 활성화된다. 암의 마우스 모델에서 STAT3의 억제는 DC 성숙을 회복하고, 항종양 면역성을 촉진시키고, 종양 성장을 억제한다(참조: Kortylewski *et al.*, 2005).

[0366] B. 다발성 경화증 및 기타 신경퇴행성 질환의 치료

[0367] 본 발명의 화합물 및 방법은 다발성 경화증(MS) 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. MS는 중추신경계의 염증 상태인 것으로 공지되었다(참조: Williams *et al.*, 1994; Merrill 및 Benvenist, 1996; Genain 및 Nauser, 1997). 다수의 조사를 토대로, 염증성, 산화성 및/또는 면역 메커니즘이 알츠하이머병(AD), 파킨슨병(PD), 근위축성 측삭 경화증(ALS) 및 MS의 병인에 관련된다는 것을 제시하는 증거가 있다(참조: Bagasra *et al.*, 1995; McGeer 및 McGeer, 1995; Simonian 및 Coyle, 1996; Kaltschmidt *et al.*, 1997). 두 반응성 정상세포 및 활성화 미세아교세포는 신경퇴행성 질환(NDD) 및 신경염증성 질환(NID)의 원인에 연루되었고, 반응성 효소 iNOS 및 COX-2의 생성물로서 NO 및 프로스타글란딘 모두를 합성하는 세포로서 미세아교세포가 특별히 강조되었다. 이들 효소의 신생 형성은 염증성 사이토킨, 예를 들어, 인터페론- γ 또는 인터류킨-1에 의해 구동될 수 있다. 또한, NO의 과잉 생산은 AD 및 MS, 및 가능한 PD 및 ALS에서의 결과적인 발현과 함께 신경계의 신경세포 및 회소돌기 아교세포를 포함하는 다수 기관의 세포 및 조직에서 염증성 캐스케이드 및/또는 산화성 손상을 유도할 수 있다(참조: Coyle 및 Puttfarcken, 1993; Beal, 1996; Merrill 및 Benvenist, 1996; Simonian 및 Coyle, 1996; Vodovotz *et al.*, 1996). 역학적 데이터는 아라키도네이트로부터 프로스타글란딘의 합성을 차단하는 NSAID의 만성 사용은 AD 전개 위험을 현저하게 낮춘다는 것을 기술한다(참조: McGeer *et al.*, 1996; Stewart *et al.*, 1997). 따라서, NO 및 프로스타글란딘의 형성을 차단하는 제제를 NDD의 예방 및 치료에 대한 접근법에 사용할 수 있다. 이러한 질환을 치료하기 위한 성공적인 치료학적 후보자는 통상적으로 혈액-뇌 장벽을 침투하는 능력을 필요로 한다. 전문이 본원에 참조로 인용된 미국 특허 공보 제2009/0060873호를 참조한다.

[0368] C. 신경염증

[0369] 본 발명의 화합물 및 방법은 신경 염증 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. 신경염증은 중추신경계에서 미세아교세포 및 정상 세포 반응 및 작용이 기본적으로 염증형 특성을 갖고, 이들 반응이 광범위한 종류의 신경학적 장애의 병인 및 진행에 중추적이라는 견해를 요약한다. 이 견해는 알츠하이머병 분야에서 기원되고(참조: Griffin *et al.*, 1989; Rogers *et al.*, 1988), 여기서 이는 이 질환에 대한 우리의 이해에 큰 변화를 가져온다(참조: Akiyama *et al.*, 2000). 이러한 견해는 기타 신경퇴행성 질환(참조: Eikelenboom *et al.*, 2002; Ishizawa 및 Dickson, 2001), 허혈/독성 질환(참조: Gehrman *et al.*, 1995; Touzani *et al.*, 1999), 종양 생물학(참조: Graeber *et al.*, 2002) 및 심지어 정상적인 두뇌 개발까지 확장된다.

[0370] 신경염증은 미세아교세포 및 정상세포의 활성화, 사이토킨, 케모킨, 보충 단백질, 급성 상 단백질, 산화성 손상 및 관련 분자 과정의 유도를 포함하는 복잡한 세포상 반응의 광범위한 스펙트럼을 도입한다. 이러한 이벤트는 신경세포 기능에 해로운 효과를 미쳐 신경세포 손상, 추가의 신경교세포 활성화를 유도하여 결국 신경퇴행을 유

도할 수 있다.

[0371]

[0372] **D. 신부전의 치료**

[0373]

본 발명의 화합물 및 방법은 신부전 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. 이의 전문이 참조로 인용된 미국 특허 출원 제12/352,473호를 참조한다. 본 명세서의 다른 국면은 신장 질환을 치료 및 예방하기 위한 신규 방법 및 화합물에 관여한다. 혈액으로부터 대사 소모 제품의 부적당한 청소성 및 혈액 내의 전해질의 비정상적인 농도를 유도하는 신부전은 세계적, 특히 선진국에서 상당한 의학 문제이다. 당뇨병 및 고혈압은 만성 신장 질환 (CKD)으로서 공지되기도 한 만성 신부전의 가장 중요한 원인이고, 이는 기타 상태, 예를 들어, 낭창과 관계된다. 급성 신부전은 특정 약물(예: 아세타미노펜) 또는 독성 화학약품에의 노출로부터 또는 쇼크 또는 수술 절차, 예를 들어, 이식과 관련된 허혈-재관류 손상으로부터 발생할 수 있고, 만성 신부전을 유발할 수 있다. 많은 환자에게서, 신부전은 환자가 계속 살기 위해 규칙적인 투석 또는 신장 이식을 필요로 하는 단계로 진척된다. 이들 절차 모두는 매우 침입적이고 상당한 부작용 및 삶의 질과 관계된다. 신부전의 일부 합병증, 예를 들어, 부갑상선기능항진증 및 고인산혈증의 유효한 치료가 존재하지만, 이용가능한 치료 중의 어떤 것도 신부전의 기본적인 진행을 중지시키거나 역전시키지 않았다. 따라서, 손상된 신장 기능을 향상시킬 수 있는 제제는 신부전의 치료에서 상당한 진보를 나타낸다.

[0374]

염증은 CKD의 병리에 상당히 기여한다. 산화성 스트레스와 신장 기능 장애 사이에 강한 기계적 결합이 또한 존재한다. NF- κ B 신호화 경로는 NF- κ B가 단핵세포/대식세포의 회복의 원인이 되는 케모킨, MCP-1의 전사를 조절하여 결국 신장을 손상시키는 염증 반응을 일으키기 때문에, CKD의 진행에 중요한 역할을 한다(참조: Wardle, 2001). Keap1/Nrf2/ARE 경로는 헴 옥시게나제-1(HO-1)을 포함하는 산화방지성 효소를 암호화하는 다수의 유전자의 전사를 조절한다. 자성 마우스에서 Nrf2 유전자의 제거는 낭창형 사구체 신염의 전개를 유도한다(참조: Yoh *et al.*, 2001). 또한, 다수의 연구는 HO-1 발현이 신장 손상 및 염증에 반응하여 유도되고, 이 효소 및 이의 생성물- 빌리루빈 및 일산화탄소가 신장에서 보호 역할을 한다는 것을 입증했다(참조: Nath *et al.*, 2006).

[0375]

사구체 및 주위 보우만 캡슐은 신장의 기본적 작용 단위를 구성한다. 사구체 여과율(GFR)은 신장 기능의 표준 척도이다. 크레아티닌 청소율이 통상 GFR을 측정하는데 사용된다. 그러나, 혈청 크레아티닌의 수준이 통상 크레아티닌 청소율의 대리 척도로서 사용된다. 예를 들어, 과도한 수준의 혈청 크레아티닌이 일반적으로 허용되어 부적당한 신장 기능을 기술하고, 경시적으로 혈청 크레아티닌의 감소는 향상된 신장 기능의 표시로서 허용된다. 혈액내 정상적인 수준의 크레아티닌은 성인 남성의 경우, 1데시리터(dl)당 약 0.6 내지 1.2mg이고, 성인 여성의 경우 0.5 내지 1.1mg/dl이다.

[0376]

급성 신장 손상(AKI)은 특정의 약리학적 제제, 예를 들어, 시스플라틴 및 라파마이신에 의한 후속적인 허혈-재관류 치료 및 의학적 영상에 사용되는 방사선 검사 조영제의 정맥내 주입을 일으킬 수 있다. CKD에서 처럼, 염증 및 산화성 스트레스가 AKI의 병리에 기여한다. 방사선 조사 유도된 신증(RCN)에 기초하는 분자 메커니즘은 충분히 이해되지 않지만, 연장된 혈관 수축, 손상된 신장 자동조절 및 조영제의 직접적인 독성을 포함하는 이벤트의 조합이 모두 신부전에 기여한다(참조: Tumlin *et al.*, 2006). 혈관 수축은 감소된 신장 혈류를 유도하고, 허혈-재관류 및 반응성 산소 종의 생산을 유발한다. HO-1은 이들 조건하에 강하게 유도되고, 신장을 포함하는 다수의 상이한 기관에서 허혈-재관류 손상을 억제하는 것으로 입증되었다(참조: Nath *et al.*, 2006). 구체적으로, HO-1의 유도는 RCN의 래트 모델에서 보호성인 것으로 나타났다(참조: Goodman *et al.*, 2007). 재관류는 NF- κ B 신호화의 활성화에도 불구하고, 또한 염증 반응을 부분적으로 유도한다(참조: Nichols, 2004). NF- κ B를 표적화하는 것이 기관 손상을 억제하기 위한 치료학적 전략으로서 제안되었다(참조: Zingarelli *et al.*, 2003).

[0377] **E. 심혈관 질환**

[0378]

본 발명의 화합물 및 방법을 심혈관 질환 환자를 치료하는데 사용할 수 있다. 전문이 본원에 참조로 인용된 미국 특허 출원 제12/352,473호를 참조한다. 심혈관(CV) 질환은 전세계 사망률의 가장 중요한 원인 중의 하나이고, 많은 선진국에서 죽음을 유도하는 원인이다. CV 질환의 병인론은 복잡하지만, 원인의 대부분은 부적당하거나 완전히 파괴된 중요 기관 또는 조직으로의 혈액 공급과 관련된다. 흔히, 이러한 상태는 하나 이상의 동맥경화성 플라크의 파열로부터 생성되고, 이는 중요한 혈관에서 혈류를 차단하는 혈전의 형성을 유도한다. 이러한 혈전증은 하나 이상의 관상 동맥이 차단되고, 심장 자체로의 혈류가 교란되는 심장 마비의 주요 원인이다. 생성

되는 허혈은 허혈 이벤트 동안 산소의 부족으로부터 및 혈류가 회복된 후 유리 라디칼의 과도한 형성(허혈-재관류 손상으로서 공지된 현상)으로부터 심장 조직에 매우 손해를 입힌다. 유사한 손상은, 대뇌동맥 또는 기타 주요 혈관이 혈전증에 의해 차단될 경우, 혈전성 뇌졸중 동안 뇌에서 발생한다. 출혈성 뇌졸중은, 대조적으로, 혈관의 파열 및 주위 뇌 조직으로의 출혈을 포함한다. 이는 다량의 유리 헴 및 기타 반응성 종, 및 손상된 혈류로 인한 기타 뇌 부분에서의 허혈의 존재에 인해, 출혈 인근 영역에서 산화성 스트레스를 생성한다. 흔히 뇌 혈관연축에 의해 수반되는 지주막하 출혈은 또한 뇌에서 허혈/재관류 손상을 야기시킨다.

[0379] 또는, 아테롬성 동맥경화증은 중요한 혈관에서 매우 광대하여 경화증(동맥의 협소화)이 전개되고, 중요한 기관(심장 포함)으로의 혈류가 만성적으로 불충분해질 수 있다. 이러한 만성 허혈은 울혈성 심부전과 관련되는 심장 비대증을 포함하여 많은 종류의 말단 기관 손상을 유도할 수 있다.

[0380] 많은 형태의 심혈관 질환을 유도하는 기초 결함인 아테롬성 동맥경화증은 동맥의 라이닝(내피)에서 물리적 결함 또는 손상이 혈관 평활근 세포의 증식 및 감염된 영역으로의 백혈구의 침투를 포함하는 염증 반응을 일으킬 경우에 발생한다. 결국, 콜레스테롤 함유 지단백질의 침전물 및 기타 물질과 배합된 상기한 세포로 구성된 아테롬성 동맥경화성 플라크로서 공지된 복잡한 병변을 형성할 수 있다(참조: Hansson *et al.*, 2006).

[0381] 심혈관 질환용 약제학적 치료는 예방적 치료, 예를 들어, 혈압 또는 콜레스테롤 및 지단백질의 순환 수준을 낮추고자 하는 약물의 사용, 뿐만 아니라 혈소판 및 기타 혈구의 부착 경향을 감소시키고자(이에 의해 플라크 진행 속도 및 혈전 형성 위험을 감소시키고) 고안된 치료를 포함한다. 보다 최근에, 약물, 예를 들어, 스트렙토키나제 및 조직 플라스미노겐 활성화제가 도입되었고, 혈전을 용해시키고 혈류를 회복하는데 사용된다. 외과 수술 치료는 대안의 혈액 공급을 생성하기 위한 관상 동맥 바이패스 조직이식, 플라크 조직을 압축시키고 동맥 루멘의 직경을 증가시키는 기구 혈관형성술 및 경동맥에서 플라크 조직을 제거하기 위한 경동맥 내막 절제술을 포함한다. 이러한 치료, 특히 기구 혈관형성술은 감염된 영역에서 동맥 벽을 지지하고 혈관을 개방 유지하도록 고안된 팽창성 메쉬 튜브인 스텐트의 사용을 수반할 수 있다. 최근에, 약물 용출 스텐트가 감염된 영역에서 수술 후 재협착증(동맥의 재협소화)을 방지하기 위해 통상적으로 사용되고 있다. 이러한 장치는 세포 증식을 억제하는 약물(예: 파클리탁셀 또는 라파마이신)을 함유하는 생체적합성 중합체 매트릭스로 피복된 와이어 스텐트이다. 중합체는 비표적 조직의 최소한의 노출과 함께 감염된 영역에서 약물의 느린 국소 방출을 허용한다. 이러한 치료에 의해 제공되는 중요한 이점에도 불구하고, 심혈관 질환으로부터의 사망률은 여전히 높고, 심혈관 질환의 치료에서 상당한 미충족 요구가 존재한다.

[0382] 상기 주어진 바와 같이, H0-1의 유도는 각종 심혈관 질환 모델에 유리한 것으로 나타났고, 낮은 수준의 H0-1 발현은 증가된 CV 질환 위험과 임상적으로 상관된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 아테롬성 동맥경화증, 고혈압, 심근 경색, 만성 심부전, 뇌졸중, 지주막하 출혈 및 재협착증을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 각종 심혈관 질환을 치료하거나 예방하는데 사용될 수 있다.

[0383] F. 당뇨병

[0384] 본 발명의 화합물 및 방법을 당뇨병 환자를 치료하는데 사용할 수 있다. 전문이 본원에 참조로 인용된 미국 특허 제12/352,473호를 참조한다. 당뇨병은 글루코스의 순환 수준을 조절하는 신체 장애를 특징으로 하는 복합 질환이다. 이 장애는 각종 조직에서 글루코스의 생산 및 흡수 둘 다를 조절하는 펩티드 호르몬인 인슐린의 부족으로부터 생성될 수 있다. 결핍된 인슐린은 글루코스를 적절히 흡수하는 근육, 지방 및 기타 조직의 능력을 손상시켜 고혈당(혈액 중의 비정상적으로 높은 수준의 글루코스)을 유도한다. 가장 통상적으로, 이러한 인슐린 결핍은 췌장의 작은 섬 세포에서 부적합한 생산으로부터 생성된다. 대부분의 경우, 이는 타입 1 또는 연소성 발병 당뇨병으로서 공지된 상태인 이들 세포의 자가면역 파괴로부터 생성되지만, 물리적 외상 또는 일부 기타 원인에 기인할 수도 있다.

[0385] 당뇨병은 또한 근육 및 지방 세포가 인슐린에 대해 덜 반응성으로 되고, 글루코스를 적절하게 흡수하지 않아 고혈당을 유도할 경우에 발생한다. 이 현상은 인슐린 내성으로서 공지되었고, 생성되는 상태는 타입 2 당뇨병으로서 공지된다. 가장 통상적인 형태인 타입 2 당뇨병은 비만 및 고혈압과 매우 관련된다. 비만은 인슐린 내성의 전개에 중요한 역할을 하는 것으로 간주되는 지방 조직의 염증 상태와 관련된다(참조: Hotamisligil, 2006; Guilherme *et al.*, 2008).

[0386] 당뇨병은 크게 고혈당(및 인슐린의 과도하거나 불량한 때의 투여로부터 생성될 수 있는 저혈당)이 중요한 산화성 스트레스 공급원이기 때문에, 많은 조직에 대한 손상과 관련된다. 만성 신부전, 망막증, 말초 신경병증, 말

초 맥관염 및 서서히 또는 전혀 치유되지 않는 피부 궤양의 전개가 통상적인 당뇨병 합병증이다. 특히 HO-1 발현의 유도로 산화성 스트레스로부터 보호하는 능력 때문에, 본 발명의 화합물은 많은 당뇨병 합병증을 치료하는데 사용할 수 있다. 상기 주어진 바와 같이(참조: Cai *et al.*, 2005), 간에서 만성 염증 및 산화성 스트레스는 타입 2 당뇨병 전개에 있어 1차 기여 인자인 것으로 의심된다. 또한, PPAR γ 작용제, 예를 들어, 티아졸리딘디온은 인슐린 내성을 감소시킬 수 있고, 타입 2 당뇨병의 효과적인 치료법인 것으로 공지되었다.

[0387] 당뇨병 치료 효과는 다음과 같이 평가할 수 있다. 가능한 한, 치료 유형의 생물학적 효능 및 임상적 효능 둘 다를 평가한다. 예를 들어, 질환이 증가된 혈당에 의해 자체로 발현되기 때문에, 따라서 치료의 생물학적 효능은, 예를 들어, 표준을 향한 평가된 혈당의 반환의 관찰로 평가될 수 있다. A1c 또는 HbA1c로 측정되기도 하는 글리코실화 헤모글로빈의 측정은 통상 사용되는 혈당 조절의 다른 변수이다. 예를 들어, 6개월 후 b-세포 재생의 징후를 제공할 수 있는 임상적 중점을 측정하면, 치료 섭생의 임상적 효능의 징후를 제공할 수 있다.

[0388] G. 류마티스 관절염

[0389] 본 발명의 화합물 및 방법을 RA 환자를 치료하는데 사용할 수 있다. 통상적으로 류마티스 관절염(RA)의 제1 신호는 활액 라이닝 층에서 활액 섬유아세포의 증식 및 관절 여백에서 관절 표면에서의 이의 부착과 함께 나타난다(참조: Lipsky, 1998). 후속적으로, 대식 세포, T 세포 및 기타 염증 세포는 관절 내에서 회복되고, 이때 이들은 염증에서 역할을 하는 뼈 및 연골 파괴, 및 종양 괴사 인자(TNF- α)를 유도하는 만성 후유증의 원인인 사이토킨 인터류킨-1(IL-1)을 포함하는 다수의 매개물질을 생성한다(참조: Dinarello, 1998; Arend 및 Dayer, 1995; van den Berg, 2001). 혈장 중의 IL-1의 농도는 건강한 개체에서보다 RA 환자에게서 상당히 높고, 현재 하계 혈장 IL-1 수준은 RA 질환 활성과 상관된다(참조: Eastgate *et al.*, 1988). 또한, IL-1의 활액 수준은 RA의 각종 방사선 및 조직학적 특색과 상관된다(참조: Kahle *et al.*, 1992; Rooney *et al.*, 1990).

[0390] 정상적인 관절에서, 이들 및 기타 전염증성 사이토킨의 효과는 각종 소염성 사이토킨 및 조절 인자에 의해 균형 잡힌다(참조: Burger 및 Dayer, 1995). 이러한 사이토킨 균형의 중요성은 하루 동안 열이 주기적으로 증가한 연소성 RA 환자에게서 예시된다(참조: Prieur *et al.*, 1987). 열에서 각 피크 후, IL-1의 효과를 차단하는 인자는 혈청 및 뇨에서 발견된다. 이 인자는 분리되고, 클론화되고, IL-1 유전자 계열의 일원인 IL-1 수용체 길항제(IL-1ra)로서 식별되었다(참조: Hannum *et al.*, 1990). 이의 명칭이 지시하는 바와 같이, IL-1ra는 타입 I IL-1 수용체에 결합하기 위한 IL-1과 경쟁하고, 결과적으로 IL-1의 효과를 차단하는 천연 수용체 길항제이다(참조: Arend *et al.*, 1998). IL-1ra의 10 내지 100배 과량이 IL-1을 효과적으로 차단하는데 필요할 수 있지만, RA 환자로부터 분리된 활액 세포는 IL-1의 효과를 방해하기에 충분한 IL-1ra를 생성하는 것으로 나타나지 않는다(참조: Firestein *et al.*, 1994; Fujikawa *et al.*, 1995).

[0391] H. 건성성 관절염

[0392] 본 발명의 화합물 및 방법을 건성성 관절염을 치료하는데 사용할 수 있다. 건선은 1.5 내지 3%의 유병률을 갖는 염증성 및 증식성 피부 장애이다. 건선 환자의 약 20%는 다수의 패터를 갖는 독특한 형태의 관절염을 전개시킨다(참조: Gladman, 1992; Jones *et al.*, 1994; Gladman *et al.*, 1995). 몇몇 개체에게는 관절 증상이 먼저 존재하지만, 대부분의 경우 피부 건선이 먼저 존재한다. 환자의 약 1/3은 이들의 피부 및 관절 질환이 동시에 악화되고(참조: Gladman *et al.*, 1987), 네일 및 원 위치 관절 질환 사이에는 국소 해부 관계가 있다(참조: Jones *et al.*, 1994; Wright, 1956). 피부, 네일 및 관절 질환을 결합하는 염증 과정은 파악하기 어렵지만, 면역 매개 병리가 관련된다.

[0393] 건성성 관절염(PsA)은 관절염과 건선의 조합을 특징으로 하는 만성 염증성 관절증이고, 1964년에 류마티스 관절염(RA)과 상이한 임상적 실체로서 인지되었다(참조: Blumberg *et al.*, 1964). 후속적 연구는 PsA가 강직성 척추염, 반응성 관절염 및 장병증성 관절염을 포함하는 질환 그룹인 기타 척추관절병증(SpAs)과 다수의 유전적, 병인적 및 임상적 특징을 공유한다는 것을 나타낸다(참조: Wright, 1979). PsA가 SpA 그룹에 속한다는 견해가 최근에 RA가 아니라 PsA를 포함하는 광범위한 골부착부염을 입증하는 화상 연구로부터 추가의 지지를 달성했다(참조: McGonagle *et al.*, 1999; McGonagle *et al.*, 1998). 보다 구체적으로, 골부착부염은 SpAs에서 발생하여 척추에서 뼈 리모델링 및 강직 뿐만 아니라 염증을 일으킨 근육 힘줄 닿는 곳(enteses)이 말초 관절에 밀접할 경우 관절 활액막염을 유도하는 최초 사건 중의 하나인 것으로 가정되었다. 그러나, PsA에서 골부착부염 및 임상적 발현 사이의 결합은 매우 불투명한데, 이는 PsA가 가변적인 정도의 가혹함을 갖는 상당히 이질적인 관절

관여 패턴으로 존재할 수 있기 때문이다(참조: Marsal *et al.*, 1999; Salvarani *et al.*, 1998). 따라서, 기타 인자는 PsA의 각양각색 특색을 설명하는 것으로 가정되어야 하고, 이중 극히 소수(예를 들어, 축삭 질환과 강하게 연관되는 HLA-B27 분자의 발현)가 식별되었다. 결과로서, 질환 발현을 특정 병인 메카니즘으로 지도화하는 것은 여전히 어렵고, 이는 본 상태의 치료가 매우 실험적임을 의미한다.

[0394] 가족 연구는 PsA의 전개에서 유전적 기여를 제안했다(참조: Moll 및 Wright, 1973). 관절염의 기타 만성 염증 형태, 예를 들어, 강직성 척추염 및 류마티스 관절염은 복잡한 유전적 기초를 갖는 것으로 간주된다. 그러나, PsA의 유전적 성분은 다수의 이유로 인해 평가하기 어려웠다. PsA의 전개에 중요한 유전적 인자를 차폐시킬 수 있는 건선 단독 대한 유전적인 소인에 대한 강력한 증거가 있다. 대부분 PsA를 명백한 질환 실체로서 허용하지만, 때로 류마티스 관절염 및 강직성 척추염과 중첩되는 표현형이 존재한다. 또한, PsA 자체는 균질한 상태가 아니고, 각종 하위그룹이 제안되었다.

[0395] 증가된 양의 TNF- α 는 건선성 피부(참조: Ettehadi *et al.*, 1994) 및 활액(참조: Partsch *et al.*, 1997) 둘 다에서 보고되었다. 최근 실험은 PsA(참조: Mease *et al.*, 2000) 및 강직성 척추염(참조: Brandt *et al.*, 2000) 모두에서 항-TNF 치료의 긍정적인 이점을 나타냈다.

[0396]

[0397] I. 반응성 관절염

[0398] 본 발명의 화합물 및 방법을 반응성 관절염 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. 반응성 관절염(ReA)에서, 관절 손상 메카니즘은 불명확하지만, 사이토킨이 중요한 역할을 하기 쉽다. 보다 우세한 Th1 프로파일, 고수준의 인터페론 감마(IFN- γ) 및 저 수준의 인터류킨 4(IL-4)가 기록되었지만(참조: Lahesmaa *et al.*, 1992; Schlaak *et al.*, 1992; Simon *et al.*, 1993; Schlaak *et al.*, 1996; Kotake *et al.*, 1999; Ribbens *et al.*, 2000), 다수의 연구가 류마티스 관절염(RA) 환자와 비교하여 반응성 관절염 환자의 활액 막(Simon *et al.*, 1994; Yin *et al.*, 1999) 및 활액(SF)(Yin *et al.*, 1999; Yin *et al.*, 1997)에서 IL-4 및 IL-10의 상대적 우세성 및 IFN- γ 및 중앙 피사 인자 알파(TNF- α)의 상대적 부족함을 나타내었다. RA 환자보다 반응성 관절염 환자에서 낮은 수준의 TNF- α 분비가 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)의 생체외 자극 후에 또한 기술되었다(참조: Braunet *et al.*, 1999).

[0399] 반응성 관절염 관련 세균의 청소율은 적합한 수준의 IFN- γ 및 TNF- α 의 생성을 필요로 하는 반면, IL-10은 이들 반응을 억제함으로써 작용한다고 주장했다(참조: Autenrieth *et al.*, 1994; Sieper 및 Braun, 1995). IL-10은 활성화 대식세포에 의한 IL-12 및 TNF- γ (참조: de Waal *et al.*, 1991; Hart *et al.*, 1995; Chomarat *et al.*, 1995)의 합성 및 T-세포에 의한 IFN- γ (참조: Macatonia *et al.*, 1993)의 합성을 억제하는 조절성 사이토킨이다.

[0400] J. 장병증성 관절염

[0401] 본 발명의 화합물 및 방법을 장병증성 관절염 환자를 치료하는데 사용할 수 있다. 통상적으로 장병증성 관절염(EA)은 염증성 장 질환(IBD), 예를 들어, 크론병 또는 궤양성 대장염과 함께 발생한다. 이는 또한 척추 및 천장 관절에 영향을 미칠 수 있다. 장병증성 관절염은 일반적으로 하지, 예를 들어, 무릎 또는 발목에서 말초 관절을 포함한다. 이는 통상적으로 극히 소수 또는 제한된 수의 관절을 포함하고, 엄밀히 장 상태에 따를 수 있다. 이는 궤양성 대장염 환자의 약 11% 및 크론병 환자의 21%에서 발생한다. 활액막염은 일반적으로 자기 제한적이고, 비변형성이다.

[0402] 장병증성 관절증은 GI 병리에의 결합을 공유하는 류마티스 상태의 수집을 포함한다. 이들 상태는 세균(예: 시겔라(*Shigella*), 살모넬라(*Salmonella*), 캄필로박터(*Campylobacter*), 예르시니아(*Yersinia*) 종, 클로스트리듐 디피실리쿰(*Clostridium difficile*)), 기생충(예: 분선충(*Strongyloides stercoralis*), 무구 조충(*Taenia saginata*), 람블 편모충(*Giardia lamblia*), 회충(*Ascaris lumbricoides*), 크립토스포리디움(*Cryptosporidium species*)), 및 염증성 장 질환(IBD)과 관련되는 척추관절병증에 기인하는 반응성(예: 감염 관련) 관절염을 포함한다. 기타 상태 및 장애는 장 바이패스(공회장), 관절염, 소아지방변증, 휘플병 및 교원성 대장염을 포함한다.

[0403] **K. 연소성 류마티스 관절염**

[0404] 본 발명의 화합물 및 방법을 연소성 류마티스 관절염(JRA) 환자를 치료하는데 사용할 수 있다. 소아에게서 가장 우세한 관절염 형태에 대한 용어인 연소성 류마티스 관절염(JRA)은 활액 막의 만성 염증 및 비대를 특징으로 하는 일종의 병에 적용된다. 용어는 완전히 같은 뜻은 아니지만, 유럽에서 연소성 만성 관절염 및/또는 소아 특발성 관절염으로서 칭명되는 일종의 병과 중첩된다.

[0405] 선천성 및 적응성 면역계는 모두 다수 세포 형태, 광대한 배열의 세포 표면 및 분비 단백질, 및 긍정적 및 부정적 피드백의 상호 네트워크를 사용한다(참조: Lo *et al.*, 1999). 또한, 생각으로는 분리가능하지만, 면역계의 선천성 및 적응성 날개는 기능적으로 교차되고(참조: Fearon 및 Locksley, 1996), 이들 교차점에서 발생하는 병리학적 이벤트는 성인 및 소아의 만성 관절염 형태의 병인에 대한 이해와 매우 관련되기 쉽다(참조: Warrington, *et al.*, 2001).

[0406] 다관절 JRA는 손의 소관절을 포함하는, 다수 관절(4개 이상)에서 염증 및 활액 증식을 특징으로 하는 뚜렷한 임상적 아형이다(참조: Jarvis, 2002). 이러한 JRA의 아형은 심할 수 있는데, 이는 이의 다수 관절 연루 및 경시적으로 빠르게 진행되는 이의 용량 때문이다. 임상적으로 뚜렷하지만, 다관절 JRA는 균질하지 않고, 환자는 질환 발현, 발병 연령, 예후 및 치료 반응에서 가변적이다. 이러한 차이는 이 질환에서 발생할 수 있는 면역 및 염증 공격의 특성에서 변동 스펙트럼을 매우 반영하기 쉽다(참조: Jarvis, 1998).

[0407] **L. 조기 염증성 관절염**

[0408] 본 발명의 화합물 및 방법을 조기 염증성 관절염 환자를 치료하는데 사용할 수 있다. 상이한 염증성 관절증의 임상 증상은 질환 과정의 초기에는 유사하다. 결과로서, 흔히 관절염이 보다 자기 제한적인 환자로부터 미란형 관절 손상을 유도하는 심하고 지속적인 활액막염을 전개할 위험이 있는 환자를 구별하는 것은 어렵다. 이러한 구별은 미란형 질환을 갖는 환자를 공격적으로 적절하게 치료하고 보다 자기 제한적인 질환의 환자에게서 불필요한 독성을 피하는 요법을 표적화하기 위해 중요하다. 미란형 관절증, 예를 들어, 류마티스 관절염(RA)을 진단하기 위한 통용되는 임상적 기준은 조기 질환에서는 덜 효과적이고, 질환 활성의 전통적인 마커, 예를 들어, 관절 수 및 급성 상 반응은 불량한 결과를 갖기 쉬운 환자를 적절하게 식별하지 않는다(참조: Harrison *et al.*, 1998). 활막에서 발생하는 병리학적 이벤트의 변수 반사는 중요한 전조 값이 되기에 가장 쉽다.

[0409] 조기 염증성 관절염에서 불량한 결과의 예측기를 식별하기 위한 최근의 노력은 조기 염증성 관절염 코호트에서 미란형 및 지속적 질환과 관련되는 RA 특이적 자기항체, 특히 시트룰린화 펩티드에 대한 항체의 존재를 식별했다. 이를 토대로, 환식 시트룰린화 펩티드(CCP)를 개발하여 환자 혈청 중의 항-CCP 항체를 식별하는 것을 돕는다. 이러한 접근법을 사용하여 항-CCP 항체의 존재가 RA에 대해 특이적이고 민감한 것으로 나타났고, 기타 관절증으로부터 RA를 구별할 수 있고, 이들 결과가 임상적으로 발현되기 전에 지속적인 미란형 활액막염을 잠재적으로 예견할 수 있다. 중요하게는, 항-CCP 항체는 흔히 이들이 준임상적 면역 이벤트의 반사일 수 있음을 제시하는 임상적 징후에 앞서 수년간 혈청에서 흔히 검출가능하다(참조: Nielen *et al.*, 2004; Rantapaa-Dahlqvist *et al.*, 2003).

[0410] **M. 강직성 척추염**

[0411] 본 발명의 화합물 및 방법을 강직성 척추염 환자를 치료하는데 사용할 수 있다. AS는 척추관절병증의 광범위한 질환 분류 내의 질환 하위세트이다. 척추관절병증의 각종 하위세트로 감염된 환자는 흔히 세균 감염으로부터 유전에 걸친 매우 상이한 질환 병인을 갖는다. 아직은, 모든 하위그룹에서, 질환 과정의 최종 결과는 척 관절염이다. 각종 환자 집단에서 나타난 조기 임상적 차이에도 불구하고, 이들 중 다수는 10 내지 12년의 질환 과정 후에는 거의 동일해진다. 최근 연구는 질환의 질환 발병으로부터 강직성 척추염의 임상적 진단까지의 평균 시간이 7.5년임을 제시한다(참조: Khan, 1998). 이러한 동일한 연구는 척추관절병증이 류마티스 관절염의 유병률에 밀접한 유병률을 가질 수 있음을 제시한다(참조: Feldtkeller *et al.*, 2003; Doran *et al.*, 2003).

[0412] AS는 골격외 발현을 갖거나 갖지 않는 척 골격의 만성 전신 염증성 류마티스 장애이다. 천장 관절 및 척추가 주로 영향받지만, 허프 및 어깨 관절, 및 덜 통상적으로 말초 관절 또는 특정의 관절외 구조, 예를 들어, 눈, 혈관구조, 중추계, 및 위장 시스템이 또한 포함될 수 있다. 이의 병인은 아직 완전히 이해되지 않는다(참조: Wordsworth, 1995; Calin 및 Taurog, 1998). 이는 주요 조직적합성 부류 I(MHC I) HLA-B27 대립 유전자와 강

하게 관련된다(참조: Calin 및 Taurog, 1998). AS는 인생의 한창때인 개체를 침범하고, 힘줄, 인대, 관절 및 뼈의 만성 통증 및 비가역적 손상을 일으키는 이의 가능성 때문에 두렵다(참조: Brewerton *et al.*, 1973a; Brewerton *et al.*, 1973b; Schlosstein *et al.*, 1973). AS는 단독으로 또는 다른 형태의 척추관절병증, 예를 들어, 반응성 관절염, 건선, 건선성 관절염, 골부착부염, 궤양성 대장염, 과민성 장 질환 또는 크론병과 함께 발생할 수 있고, 이러한 경우, 이는 속발성 AS로서 분류된다.

[0413] 통상적으로, 감염 부위는 척추의 디스크척추, 골연, 늑골척추 및 늑횡돌 관절, 및 척추열 인대 구조를 포함한다. 뼈에 근건 및 인대를 부착하는 부위인 근육 힘줄 닿는 곳의 염증도 또한 이 질환에서 현저하다(참조: Calin 및 Taurog, 1998). 골부착부염 부위는 혈장 세포, 림프구, 및 다형 핵 세포가 침투되는 것으로 공지되었다. 염증 과정은 흔히 점차적 섬유상 및 골성 강직을 유도한다(참조: Ball, 1971; Khan, 1990).

[0414] 자연 진단이 통상적인데, 이는 증상이 흔히 보다 통상적인 등 문제에 기인하기 때문이다. 요추의 극적인 유연성 손실은 AS의 초기 사인이다. 기타 통상적인 증상은 일반적으로 하부 척추가 골반 또는 히프에 연결되는 곳에서 출발하는 허리의 만성 통증 및 경직을 포함한다. 대부분의 증상이 요추 및 천장 관절 영역에서 시작되지만, 이들은 또한 목 및 등 윗부분을 포함할 수 있다. 관절염은 또한 어깨, 히프 및 발에서 발생할 수도 있다. 일부 환자는 눈 염증을 갖고, 보다 심한 경우는 심장 판막 관여가 관찰될 것이다.

[0415] 가장 빈번한 증상은 요통이지만, 질환은 말초 관절에서, 특히 소아 및 여성에게서, 드물게 급성 홍채염(전부 포도막염)과 함께 비정상적으로 시작할 수 있다.추가의 초기 증상 및 사인은 확산 늑골척추 관여, 미열, 피로, 식욕감퇴, 체중 감소 및 비혈증으로부터 감소된 흉곽 팽창이다. 재발성 요통-흔히 야행성이고 가변적 강도-은 활동에 의해 통상적으로 경감되는 아침 경직과 같이 최종 병이다. 굴곡되거나 굽은 자세는 요통 및 척추열 근육 경련을 진정시키고, 따라서 어느 정도의 후만증은 치료되지 않는 환자에게 통상적이다.

[0416] 전신 발현은 환자의 1/3에서 발생한다. 일반적으로 자기 제한적인 재발성 급성 홍채염(전부 포도막염)은 드물게 고질적이고, 시력을 손상시킬 정도로 심하다. 신경학상 신호는 때때로 압축 신경근염 또는 좌골 신경통, 척추 골절 또는 아탈구, 및 (무력, 야행성 요실금, 축소된 방광 및 직장 감각, 및 아킬레스건 반사의 부재로 이루어지는) 마미 증후군으로부터 생성될 수 있다. 심혈관 발현은 대동맥 부전, 협심증, 심막염, 및 ECG 전도 이상을 포함할 수 있다. 희귀 폐 찾기는 때때로 TB로 잘못 판단될 수 있고, 아스페질러스(*Aspergillus*)에 의한 감염으로 복잡해질 수 있는 캐비테이션을 갖는 상부 엽 섬유증이다.

[0417] AS는 거의 또는 전적으로 불활성 염증 기간과 교호하는 활성 척추염의 완만한 또는 중간 정도의 폭발을 특징으로 한다. 대부분의 환자에게 적절한 치료는 등 경직에도 불구하고, 최소한의 장애를 유도하거나 장애를 전혀 유도하지 않고, 완전히 생산적인 삶을 유도한다. 때로, 과정이 심각하고 진행성이어서 명백한 무력화 기형을 유도한다. 당해 예후는 난치성 홍채염 환자 및 속발성 아밀로이드증 희귀 환자에게 처절하다.

[0418] N. 궤양성 대장염

[0419] 본 발명의 화합물 및 방법을 궤양성 대장염 환자를 치료하는데 사용할 수 있다. 궤양성 대장염은 대장의 라이닝에서 궤양이라 불리는 염증 및 상처를 일으키는 질환이다. 염증은 일반적으로 직장 및 결장 하부에서 발생하지만, 이는 결장 전체에 작용할 수 있다. 궤양성 대장염은 드물게 말단 회장이라 칭명되는, 말단부를 제외한 소장에도 작용한다. 궤양성 대장염은 또한 대장염 또는 직장염이라 칭명되기도 한다. 염증은 결장을 자주 비게 하여 설사를 유발한다. 궤양은 염증이 결장을 라이닝하는 세포를 죽이는 곳에서 형성되고, 궤양은 출혈되고, 고름을 생성한다.

[0420] 궤양성 대장염은 소장 및 결장에서 염증을 유발하는 질환에 대한 일반적 명칭인 염증성 장 질환(IBD)이다. 궤양성 대장염은 이의 증상이 기타 장 장애 및 다른 형태의 IBO인 크론병과 유사하기 때문에 진단하기 어려울 수 있다. 크론병은 궤양성 대장염과 상이한데, 이는 장 벽 내에서 더 심한 염증을 유발하기 때문이다. 또한, 크론병은 일반적으로 소장에서 발생하지만, 이는 또한 구강, 식도, 위, 십이지장, 대장, 충수 및 항문에서 일어날 수도 있다.

[0421] 궤양성 대장염은 모든 연령의 사람들에게서 발생할 수 있지만, 가장 빈번하게는 15 내지 30세, 또는 덜 빈번하게는 50 내지 70세에서 개시된다. 소아 및 청소년이 때로 질환을 전개한다. 궤양성 대장염은 남자 및 여자에게 동등하게 작용하고, 일부 가족에게 진행되는 것으로 나타난다. 궤양성 대장염을 일으키는 원인에 대한 이론은 풍부하지만, 어떤 것도 입증되지 않았다. 가장 대중적인 이론은 신체 면역계가 장 벽에서 진행중인 염증을

유발함으로써 바이러스 또는 세균에 반응한다는 것이다. 궤양성 대장염을 앓고 있는 사람들은 면역계 이상을 갖지만, 의사는 이러한 이상이 질환의 원인인지 결과인지는 알지 못한다. 궤양성 대장염은 특정 식품 또는 식료품에 대한 정신적 고통 또는 민감성에 의해 유발되지는 않지만, 이들 인자가 일부 사람에게서 증상을 유발할 수 있다.

[0422] 궤양성 대장염의 가장 통상적인 증상은 복통 및 피가 섞인 설사이다. 환자는 또한 피로, 체중 감소, 식욕 감퇴, 직장 출혈 및 체액 및 영양분 손실을 경험할 수 있다. 환자의 약 1/2은 완만한 증상을 갖는다. 나머지는 빈번한 열병, 피가 섞인 설사, 오심 및 심한 복통을 앓는다. 궤양성 대장염은 또한 관절염, 눈의 염증, 간 질환(간염, 간경화 및 원발성 경화성 담관염), 골다공증, 피부 발진 및 빈혈증과 같은 문제를 유발할 수 있다. 문제가 결장 외부에서 발생하는 이유를 확인하는 사람은 아무도 없다. 과학자들은 면역계가 신체의 기타 부분에서 염증을 유발할 경우에 이들 합병증이 발생할 수 있다고 간주한다. 이러한 문제 중의 일부는 대장염이 치료될 경우에 사라진다.

[0423] 완전한 신체 검사 및 일련의 시험이 궤양성 대장염을 진단하는데 필요할 수 있다. 혈액 시험을 수행하여 결장 또는 직장에서의 출혈을 나타낼 수 있는 빈혈증을 체크할 수 있다. 혈액 시험은 또한 높은 백혈구 수를 노출시킬 수 있고, 이는 신체 어딘가의 염증의 신호이다. 분변 검체를 시험함으로써, 의사는 결장 또는 직장에서의 출혈 또는 감염을 검출할 수 있다. 의사는 결장경 검사 또는 S자 결장경 검사를 수행할 수 있다. 두 시험을 위해, 의사는 결장 및 직장의 내부를 보기 위해 항문 속으로 내시경- 컴퓨터 및 TV 모니터에 연결된 긴 가요성 조명 튜브-를 삽입한다. 의사는 결장 벽 상의 염증, 출혈 또는 궤양을 볼 수 있다. 시험 동안, 의사는 현미경으로 관찰하기 위해 결장의 라이닝으로부터 조직 샘플을 취함을 포함하는 생검을 수행할 수 있다. 결장의 바깥쪽 관장 x선이 또한 필요할 수 있다. 이 절차는 결장을 바깥, 백악질 백색 용액으로 충전시킴을 포함한다. 바깥쪽은 x-선 필름에 백색이 돋보이게 하여 의사가 거기에 존재하는 궤양 또는 기타 이상을 포함하여 결장을 명백하게 관찰하도록 한다.

[0424] 궤양성 대장염의 치료는 질환의 심각성에 좌우된다. 대부분의 사람들은 약물로 치료된다. 심한 경우에, 환자는 병든 결장을 제거하기 위해 수술을 필요로 할 수 있다. 수술이 궤양성 대장염의 유일한 치료법이다. 증상이 특정 식품에 의해 유발된 일부 사람들은 이들의 장을 불편하게 하는 식품, 예를 들어, 높은 조미 식품, 생과일 및 채소, 또는 유당(락토스)을 피함으로써 증상을 조절할 수 있다. 각각의 사람들은 궤양성 대장염을 상이하게 경험할 수 있고, 따라서 치료는 각 개체에 따라 조정된다. 정신적 및 심리적 지지가 중요하다. 일부 사람들은 수개월 또는 심지어 수년 동안 지속되는 경감- 증상이 사라지는 기간 -을 가질 수 있다. 그러나, 대부분의 환자의 증상은 결국 재발한다. 이러한 질환의 변화 패턴은 치료가 도움이 되었을 때를 항상 말할 수는 없음을 의미한다. 궤양성 대장염을 앓고 있는 일부 사람들은 상태를 모니터링하기 위해 규칙적인 의사 진찰과 함께 일부 동안 의학적 관리가 필요할 수 있다.

[0425] 0. 크론병

[0426] 본 발명의 화합물 및 방법을 크론병 환자를 치료하는데 사용할 수 있다. 면역억제가 시도되었던 다른 장애는 크론병이다. 크론병 증상은 장 염증 및 장 협착증 및 누공의 전개를 포함하고, 신경병증은 흔히 이러한 증상들을 수반한다. 소염제, 예를 들어, 5-아미노살리실레이트(예: 메살라민) 또는 코르티코스테로이드가 통상적으로 처방되지만, 항상 효과적이지는 않다(문헌(참조: Botoman *et al.*, 1998)에서 관찰됨). 사이클로스포린에 의한 면역억제는 때로 코르티코스테로이드에 내성이거나 불내증인 환자에게 유익하다(참조: Brynskov *et al.*, 1989).

[0427] 크론병에 대한 진단학적 및 치료 도구를 개발하기 위한 노력은 사이토킨의 중추적 역할에 집중했다(참조: Schreiber, 1998; van Hogezaand 및 Verspaget, 1998). 사이토킨은 세포-대-세포 상호작용, 세포간 소통 또는 기타 세포의 거동에 대한 특이적 효과를 갖는 작은 분비 단백질 또는 인자(5 내지 20kD)이다. 사이토킨은 림프구, 특히 T_H1 및 T_H2 림프구, 단핵세포, 장 대식세포, 과립구, 상피 세포 및 섬유아세포에 의해 생성된다(문헌(참조: Rogler 및 Andus, 1998; Galley 및 Webster, 1996)에서 관찰됨). 일부 사이토킨은 전염증성(예: TNF- α , IL-1(α 및 β), IL-6, IL-8, IL-12 또는 백혈병 억제 인자[LIF])이고; 기타는 소염성이다(예: IL-1 수용체 길항제, IL-4, IL-10, IL-11 및 TGF- β). 그러나, 특정 염증 상태하에서 이들의 효과에서 중복될 수 있고, 기능적 중복성이 존재할 수 있다.

[0428] 활성화된 크론병의 경우, 높은 농도의 TNF- α 및 IL-6이 혈액 순환에서 분비되고, TNF- α , IL-1, IL-6 및 IL-8은 점막 세포에 의해 국소적으로 과도하게 생성된다(id.; Funakoshi *et al.*, 1998). 이들 사이토킨은 뼈

발생, 조혈 및 간, 갑상선 및 신경정신학적 기능을 포함하여 생리학적 시스템에 대한 광범위한 효과를 가질 수 있다. 또한, 전염증성 IL-1 β 를 위하여, IL-1 β /IL-1ra 비의 불균형이 크론병 환자에게서 관찰되었다(참조: Rogler 및 Andus, 1998; Saiki *et al.*, 1998; Dionne *et al.*, 1998; Kuboyama, 1998). 한 연구는 분변 검체 중의 사이토킨 프로파일이 크론병에 대한 유용한 진단 기구일 수 있음을 제안했다(참조: Saiki *et al.*, 1998).

[0429] 크론병에 대해 제안된 치료는 각종 사이토킨 길항제(예: IL-1ra), 억제제(예: IL-1 β 전환 효소 및 산화방지제의 억제제) 및 항-사이토킨 항체의 사용을 포함한다(참조: Rogler 및 Andus, 1998; van Hogezaand 및 Verspaget, 1998; Reimund *et al.*, 1998; Luger *et al.*, 1998; McAlindon *et al.*, 1998). 특히, TNF- α 에 대한 단일 클론 항체가 크론병의 치료에서 일부 성공과 함께 시도되었다(참조: Targan *et al.*, 1997; Stack *et al.*, 1997; van Dullemen *et al.*, 1995). 이들 화합물은 본 명세서의 화합물을 사용하는 병용 치료법에 사용될 수 있다.

[0430] 크론병의 치료에 대한 다른 접근법은 염증 반응을 유도할 수 있는 세균 집단을 적어도 부분적으로 박멸시키고, 이를 비병원성 집단으로 대체시키는데 집중했다. 예를 들어, 미국 특허 제5,599,795호는 사람 환자에게서 크론병의 예방 및 치료하는 방법을 기술한다. 이들 방법은 장관을 하나 이상의 항생제 및 하나 이상의 항진균제로 멸균시켜 존재하는 식물상(f flora)을 죽이고, 이들을 정상 사람으로부터 취한 상이하고 선택적인 충분히 특성화된 세균으로 대체함에 관한 것이다. 보로디(Borody)는 세척 및 질환 검사된 사람 공여자로부터의 대변 집종물에 의해 또는 박테로이데스(*Bacteroides*) 및 에셰리키아 콜리(*Escherichia coli*) 종을 포함하는 조성물에 의해 도입된 새로운 세균 집단으로의 대체로 존재하는 장 미소식물상을 적어도 부분적으로 제거하여 크론병을 치료하는 방법을 교시한다(참조: 미국 특허 제5,443,826호).

[0431] P. 전신 홍반성 낭창

[0432] 본 발명의 화합물 및 방법을 SLE 환자를 치료하는데 사용할 수 있다. 자가면역 질환, 예를 들어, 전신 홍반성 낭창에 대한 공지된 원인도 또한 존재하지 않는다. 전신 홍반성 낭창(SLE)은 자기항체 및 면역 복합체의 조직 중의 부착으로 조직 손상을 유도함을 특징으로 하는 자가면역 류마티스 질환이다(참조: Kotzin, 1996). 자가면역 질환, 예를 들어, MS 및 타입 1 진성 당뇨병과 대조적으로, SLE는 다수의 기관계를 직접 포함하고, 이의 임상적 발현은 다양하고 가변적이다(문헌(참조: Kotzin 및 O'Dell, 1995)에 의해 관찰됨). 예를 들어, 일부 환자는 주로 피부 발진 및 관절 통증을 나타내고, 자발적 경감을 보여주고, 약간의 약물 치료를 필요로 할 수 있다. 스펙트럼의 다른 말단은 스테로이드 및 세포독성 약물, 예를 들어, 사이클로포스파미드의 높은 투여량에 의한 치료를 필요로 하는 심각한하고 진행성인 신장 관여를 나타내는 환자이다(참조: Kotzin, 1996).

[0433] SLE의 혈청학적 특징, 및 이용가능한 1차 진단 시험은 세포 핵을 구성하는 IgG 항체, 예를 들어, 이중 나선 DNA(dsDNA), 단일 나선 DNA(ss-DNA), 및 크로마틴의 혈청 수준을 높인다. 이들 자기항체 중에서, IgG 항-dsDNA 항체는 낭창 사구체 신염(GN)의 전개에서 중요한 역할을 한다(참조: Hahn 및 Tsao, 1993; Ohnishi *et al.*, 1994). 사구체 신염은 신장 혈액 정화 사구체의 모세관 벽이 사구체 기저 막의 상피 측면상의 부착에 의해 두꺼워지는 심각한 상태이다. 이 질환은 흔히 만성 및 진행성이고, 최종 신부전을 유도할 수 있다.

[0434] Q. 과민성 장 증후군

[0435] 본 발명의 화합물 및 방법을 과민성 장 증후군(IBS) 환자를 치료하는데 사용할 수 있다. IBS는 복통 및 변경된 배변 습관을 특징으로 하는 기능성 장애이다. 이 증후군은 성년기에 시작될 수 있고, 상당한 장애와 관련될 수 있다. 이 증후군은 균질한 장애가 아니다. 오히려, IBS의 아형은 우세한 증상-설사, 변비 또는 통증을 토대로 기술되었다. "경고" 증상, 예를 들어, 열, 체중 감소 및 위장 출혈의 부재시, 제한된 후처리가 필요하다. 일단 IBS가 진단되면, 통합 치료 접근법이 증상의 중증도를 효과적으로 감소시킬 수 있다. IBS는 통상적인 장애이지만, 이의 유병률은 가변적이다. 일반적으로, IBS는 미국 성인의 약 15%에 작용하고, 남성보다 여성에게서 약 3배 이상 빈번하게 발생한다(참조: Jailwala *et al.*, 2000).

[0436] IBS가 매년 240만 내지 350만명의 내과 의사 방문객을 차지한다. 이는 위장병 전문의에게 보여지는 가장 통상적인 상태일 뿐만 아니라 주치의에게 보여지는 가장 통상적인 위장 상태 중의 하나이다(참조: Everhart *et al.*, 1991; Sandler, 1990).

[0437] IBS는 또한 고가 장애이다. 장 증상을 갖지 않는 사람과 비교하여, IBS를 갖는 사람은 근무일을 3배 많이 놓치

고, 너무 아파서 일할 수 없다고 보고하기가 더 쉽다(참조: Drossman *et al.*, 1993; Drossman *et al.*, 1997). 또한, IBS를 갖는 사람들은 장 장애가 없는 사람들보다 수백 달러 이상의 의료 비용을 초래한다(참조: Talley *et al.*, 1995).

[0438] IBS 환자가 경험한 복통 및 변경된 배변 습관의 악화 및 경감에 기인하는 특이적 이상은 없다. IBS의 진화 이론은 뇌-장관 축의 여러 수준에서 조절곤란을 제시한다. 운동장애, 내장 과민성, 중추신경계(CNS)의 비정상 변조, 및 감염 모두가 연루된다. 또한, 심리사회적 요인이 중요한 변형 역할을 한다. 비정상적인 장 운동이 오랫동안 IBS의 병인 원인으로 간주되었다. 식사 후 소장을 통과하는 소요 시간은 변비 우세 또는 통증 우세 아형을 갖는 환자에서보다 설사 우세 IBS 환자에서 더욱 짧은 것으로 나타났다(참조: Cann *et al.*, 1983).

[0439] 공복 동안 소장 연구에서, 불연속 군발성 수축 및 연장 증식 수축 모두가 존재하는 것으로 IBS 환자에서 보고되었다(참조: Kellow 및 Phillips, 1987). 이들은 또한 건강한 사람보다 더 빈번히 불규칙한 수축을 갖는 통증을 경험한다(참조: Kellow 및 Phillips, 1987; Horwitz 및 Fisher, 2001).

[0440] 이러한 운동성 발견은 IBS 환자에서 전체 증상의 복합에 기인하지 않고, 사실, 이들 환자 중의 대부분은 명백한 이상을 갖지 않는다(참조: Rothstein, 2000). IBS 환자는 내장 통증에 대한 증가된 민감성을 갖는다. 직결 장의 기구 팽창과 관련된 연구는 IBS 환자가 대조군 대상보다 훨씬 낮은 압력 및 용적에서 통증 및 복부 팽만감을 경험한다는 것을 보여준다(참조: Whitehead *et al.*, 1990). 이러한 환자는 체세포 자극의 정상적인 지각을 유지한다.

[0441] 다수 이론이 이러한 현상을 설명하기 위해 제안되었다. 예를 들어, 내장에서의 수용체는 팽창 또는 관강내 내용물에 반응하여 증가된 민감성을 가질 수 있다. 척수의 뒤뿔 중의 신경세포는 증가된 흥분성을 가질 수 있다. 또한, 감각의 CNS 처리에서의 교체가 포함될 수 있다(참조: Drossman *et al.*, 1997). 기능적 자기 공명 영상 연구는 최근에 대조군 연구와 비교하여, IBS 환자가 고통스러운 직장 자극에 반응하여 중요한 통증 중심인 전방 대상 피질의 증가된 활성화를 갖는다는 것을 나타냈다(참조: Mertz *et al.*, 2000).

[0442] 점차적으로, 증거는 전염성 장염과 후속적인 IBS의 전개 사이의 관계를 제시한다. 염증성 사이토킨이 중요한 역할을 할 수 있다. 확인된 세균성 위장염 병력을 갖는 환자의 조사(참조: Neal *et al.*, 1997)에서, 25%가 배변 습관의 지속적인 변경을 기록했다. 증상의 지속은 급성 감염시 생리학적 스트레스에 기인할 수 있다(참조: Gwee *et al.*, 1999).

[0443] 최근 데이터는 소장에서의 세균 과증식이 IBS 증상에서 역할을 할 수 있다고 제시한다. 하나의 연구(참조: Pimentel *et al.*, 2000)에서, 수소 호흡 검사를 위해 추천된 202명의 IBS 환자 중 157명(78%)은 세균 과증식에 대해 양성적 검사 결과를 나타냈다. 후속되는 검사를 받은 47명의 대상 중, 25명(53%)이 항생제 치료로 증상(즉, 복통 및 설사)의 향상을 기록했다.

[0444] IBS는 광범위한 범위의 증상을 제공할 수 있다. 그러나, 복통 및 변경된 배변 습관은 제1 특징으로 잔류한다. 복부 불편감은 흔히 특성상 경련성으로서 기술되고, 하단 사분면 왼쪽에 위치되지만, 중증도 및 위치는 크게 상이할 수 있다. 환자는 설사, 변비 또는 설사와 변비의 교호 에피소드를 기록할 수 있다. 설사 증상은 통상적으로 작은 부피의 묽은 대변으로서 기술되고, 대변은 때로 점액성 분비물을 동반한다. 환자는 또한 복부 팽만감, 배설 긴급성, 불완전 배변, 및 복부 팽창을 기록할 수 있다. 상부 위장 증상, 예를 들어, 위 식도 역류, 소화불량 또는 오심도 또한 존재할 수 있다(참조: Lynn 및 Friedman, 1993).

[0445] 증상의 지속은 추가 검사에 대한 징후가 아니고; 이는 IBS의 특징이고, 그 자체가 증후군의 기대 증상이다. 보다 집중적인 진단 평가가 증상이 악화되거나 변한 환자에게 지시된다. 추가 검사에 대한 징후는 또한 경고 증상의 존재, 50세 이후 증상의 발병 및 결장암의 가족력을 포함한다. 검사는 결장경 검사, 복부 및 골반의 전산화 단층 촬영 및 소장 또는 대장의 바륨 검사를 포함할 수 있다.

[0446]

[0447] R. 쇼그렌 증후군

[0448] 본 발명의 화합물 및 방법을 SS 환자를 치료하는데 사용할 수 있다. 원발성 쇼그렌 증후군(SS)은 주로 중년 여성(여성-대-남성 비 9:1)에 작용하지만, 유년을 포함하는 모든 연령대에서 나타날 수 있는 만성적 느리게 진행되는 전신 자가면역 질환이다(참조: Jonsson *et al.*, 2002). 이는 림프구 침윤 및 CD4+, CD8+ 림프구 및 B-세포를 포함하는 단핵 세포에 의해 침윤되는 외분비선의 파괴를 특징으로 한다(참조: Jonsson *et al.*, 2002). 또한, 선의 (전신) 발현이 환자의 1/3에서 나타난다(참조: Jonsson *et al.*, 2001).

[0449] 선 림프구 침윤은 진행성 특징(참조: Jonsson *et al.*, 1993)이고, 이는 광범위할 경우, 기관의 큰 부분을 대체할 수 있다. 흥미롭게도, 일부 환자에서 선 침윤물은 타액선 중의 이소성 림프 미세구조(자궁외 종자 중심으로서 표시됨)와 매우 닮는다(참조: Salomonsson *et al.*, 2002; Xanthou *et al.*, 2001). SS에서, 이소성 GC는 여포 돌기 세포 및 활성화 내피 세포의 네트워크를 갖는 증식성 세포의 T 및 B 세포 응집물로서 정의된다. 표적 조직 내에서 형성된 이들 GC-형 구조물은 또한 자기항체(항-Ro/SS 및 항-La/SSB)의 생성과 함께 작용성을 표현한다(참조: Salomonsson 및 Jonsson, 2003).

[0450] 기타 전신 자가면역 질환, 예를 들어, RA에서, 이소성 GC에 중요한 인자가 식별되었다. GC를 갖는 류마티스성 활액 조직은 케모킨 CXCL13, CCL21 및 림포톡신(LT)- β (여포 중심 및 외투 층 B 세포 상에서 검출됨)를 생성하는 것으로 나타났다. 이들 분석물의 다중 회귀 분석은 류마티스 활액막염에서 GC를 예견하는 단생 사이토킨으로서 CXCL13 및 LT- β 를 식별했다(참조: Weyand 및 Goronzy, 2003). 최근에, 타액선 중의 CXCL13 및 CXCR5는 B 및 T 세포를 보충하고, 따라서 SS에서 림프구 신생 및 이소성 GC 형성에 기여함으로써 염증 과정에서 필수적인 역할을 하는 것으로 나타났다(참조: Salomonsson *et al.*, 2002).

[0451] S. 건선

[0452] 본 발명의 화합물 및 방법을 건선 환자를 치료하는데 사용할 수 있다. 건선은 미국 인구의 2 내지 2.6% 또는 580만 내지 750만명의 사람에게 작용하는 스케일링 및 염증의 만성 피부 질환이다. 질환이 모든 연령대의 그룹에서 발생하지만, 이는 주로 성인에게 작용한다. 이는 남성 및 여성에게 거의 동등하게 나타난다. 건선은 피부 세포가 피부 표면 아래의 이들의 기관으로부터 신속하게 일어나서 이들이 성숙될 기회를 갖기 전에 표면 위에 쌓일 경우에 발생한다. 일반적으로 이 운동(또한 턴오버로 칭명됨)은 입에서 발생하고, 건선에서 이는 단지 수일 내에 발생할 수 있다. 이의 통상적인 형태에서, 건선은 은빛 비늘로 피복된 짙은 적색(염증을 일으킨) 피부의 패치를 유발한다. 때로 플라크로서 칭명되는 이들 패치는 일반적으로 가렵거나 아프게 느낀다. 이들은 흔히 팔꿈치, 무릎, 다리의 다른 파트, 두피, 허리, 얼굴, 손바닥 및 발바닥에서 가장 빈번히 발생하지만, 이들은 신체 어딘가의 피부 상에서 발생할 수 있다. 질환은 또한 손톱, 발톱, 및 성기의 부드러운 조직 및 입안에 작용할 수 있다. 갈라지는 병결린 관절 주위의 피부에 대해 일반적이지만, 건선을 갖는 약 100만명은 관절염 증상을 생성하는 관절 염증을 경험한다. 이 상태는 건선성 관절염이라 칭명된다.

[0453] 건선은, 특히 T 세포라 칭명되는 백혈구의 형태를 포함하는 면역계에 의해 구동되는 피부 장애이다. 정상적으로, T 세포는 신체를 감염 및 질환으로부터 보호하는 것을 돕는다. 건선의 경우, T 세포는 실수로 작용되고, 이들이 피부 세포의 염증 및 신속한 턴오버를 유도하는 기타 면역 반응을 유도할 정도로 활성화된다. 이러한 경우의 약 1/3에서, 건선의 가족력이 존재한다. 연구원들은 건선으로 감염된 다수의 가족을 연구하고, 질환과 결부된 유전자를 식별했다. 건선을 앓고 있는 사람들은 이들의 피부가 악화된 다음, 호전되는 시간이 존재함을 인지할 수 있다. 명현을 일으킬 수 있는 상태는 감염, 스트레스 및 피부를 건조시키는 기후 변화를 포함한다. 또한 고혈압에 대해 처방되는 리튬 및 베타 차단제를 포함하는 특정 의약이 질환의 돌발 또는 악화를 유도할 수 있다.

[0454] T. 감염성 질환

[0455] 본 명세서의 화합물은 바이러스 및 세균 감염을 포함하는 감염성 질환의 치료에 유용할 수 있다. 상기 주시된 바와 같이, 이러한 감염은 심한 국소화 또는 전신 염증 반응과 관련될 수 있다. 예를 들어, 인플렌자는 폐의 심한 염증을 유발할 수 있고, 세균성 감염은 패혈증의 특징인 다수의 염증성 사이토킨의 과잉 생산을 포함하는 전신 과다 염증성 반응을 유발할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 바이러스 병원균의 복제를 직접 억제하는데 유용할 수 있다. 이전 연구는 관련 화합물, 예를 들어, CDDO가 대식세포에서 HIV의 복제를 억제할 수 있다는 것을 입증했다(참조: Vazquez *et al.*, *J. Virol.* 2005 Apr;79(7):4479-91). 기타 연구는 NF- κ B 신호화의 억제가 인플렌자 바이러스 복제를 억제할 수 있고, 사이클로펜텐은 프로스타글란딘이 바이러스 복제를 억제할 수 있다는 것을 나타냈다(참조: Mazur *et al.*, 2007; Pica *et al.*, 2000).

[0456] V. 약제학적 제형 및 투여 경로

[0457] 본 명세서의 화합물은 각종 방법에 의해, 예를 들어, 경구 또는 주사(예: 피하, 정맥내, 복막내 등)로 투여될

수 있다. 투여 경로에 따라, 활성 화합물은 화합물을 불활성화시킬 수 있는 산 및 기타 자연 조건의 작용으로부터 보호하기 위한 물질로 피복될 수 있다. 이들은 또한 질환 또는 상처 부위의 연속 관류/주입에 의해 투여될 수 있다.

[0458] 비경구 투여 이외로 치료 화합물을 투여하기 위해, 화합물을 이의 불활성화를 억제하는 물질로 피복시키거나 당해 화합물을 이들 물질과 함께 공투여할 필요가 있다. 예를 들어, 치료학적 화합물은 적합한 담체로, 예를 들어, 리포솜 또는 희석제로 환자에게 투여할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 희석제는 식염수 및 완충제 수용액을 포함한다. 리포솜은 수중유중수 CGF 에멀전 뿐만 아니라 통상의 리포솜을 포함한다(참조: *Strejan et al.*, 1984).

[0459] 치료학적 화합물은 또한 비경구, 복막내, 척추내 또는 뇌내 투여될 수 있다. 분산액은 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이의 혼합물 중에서 및 오일 중에서 제조될 수 있다. 통상의 저장 및 사용 조건하에, 이들 제제는 미생물의 성장을 억제하기 위한 방부제를 함유할 수 있다.

[0460] 주입가능한 용도에 적합한 약제학적 조성물은 멸균 수용액(수 가용성인 경우) 또는 분산액 및 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제제용 멸균 분말을 포함한다. 모든 경우에, 조성물은 멸균성이어야 하고, 용이한 주사능이 존재하는 정도로 유체여야 한다. 이는 제조 및 저장 조건하에 안정해야 하고, 미생물, 예를 들어, 세균 및 진균의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는 용매 또는, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예: 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등)을 함유하는 분산 매질, 이의 적합한 혼합물 및 식물성 오일일 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 피복물, 예를 들어, 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지로 및 계면활성제의 사용으로 유지할 수 있다. 미생물 작용의 억제는 각종 항균제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 많은 경우에, 등장성 제제, 예를 들어, 당, 염화나트륨, 또는 폴리알콜, 예를 들어, 만니톨 및 소르비톨을 조성물 중에 포함하는 것이 바람직하다. 주사가능한 조성물의 연장 흡수는 조성물 중에 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴을 포함시킴으로써 일어날 수 있다.

[0461] 멸균성 주사가능한 용액은 상기 나열된 성분 중의 하나 또는 배합물과 함께 적절한 용매 중에 필요한 양으로 치료 화합물을 도입한 다음, 필요할 경우에, 여과 멸균화로 제조할 수 있다. 일반적으로, 분산액은 치료 화합물을 염기성 분산 매질 및 상기 나열된 것들로부터 필요한 기타 성분을 함유하는 멸균성 담체에 도입함으로써 제조된다. 멸균 주사가능한 용액을 제조하기 위한 멸균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은 활성 성분(즉, 치료 화합물) + 이의 사전 멸균 여과된 용액으로부터의 추가의 목적하는 성분의 분말을 생성하는 진공 건조 및 동결 건조이다.

[0462] 치료 화합물은, 예를 들어, 불활성 희석제 또는 동화가능한 식용 담체와 함께 경구 투여될 수 있다. 치료 화합물 및 기타 성분은 또한 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐에 포함될 수 있고, 정제로 압축되거나 대상의 식이에 직접 도입될 수 있다. 경구 치료학적 투여를 위해, 치료 화합물은 부형제와 함께 도입되어 소화가능한 정제, 구강 정제, 트로키제, 캡슐제, 엘릭시르제, 현탁제, 시럽제, 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다. 조성물 및 제제 중의 치료 화합물의 퍼센트는 물론 가변적일 수 있다. 이러한 치료학적으로 유용한 조성물 중의 치료 화합물의 양은 적합한 투여량이 수득되는 정도이다.

[0463] 용이한 투여 및 복용량의 균일성을 위한 투여 단위 형태로 비경구 조성물을 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 사용된 투여 단위 형태는 치료될 대상에게 단일 복용량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 의미하고, 각 단위는 목적하는 치료 효과를 생성하기 위해 계산된 소정량의 치료 화합물을 필요한 약제학적 담체와 함께 함유한다. 본 발명의 투여 단위 형태에 대한 명세서는 (a) 치료학적 화합물의 독특한 특성 및 달성하고자 하는 특정 치료 효과 및 (b) 환자에게서 선택된 상태의 치료를 위한 상기 치료 화합물을 혼합하는 기술 분야에서 고유의 제한에 의해 지시되고, 이에 따른다.

[0464] 치료 화합물은 또한 피부, 눈 또는 점막에 국소 투여될 수 있다. 또는, 폐로의 국부 전달이 목적시될 경우, 치료 화합물은 무수 분말 또는 에어로졸 제형으로 흡입 투여될 수 있다.

[0465] 활성 화합물은 환자에게서 상태와 관련된 상태를 치료하기에 충분한 치료학적 투여량으로 투여된다. "치료학적 유효량"은 바람직하게는 감염된 환자 상태의 증상의 양을 비처리된 대상에 비해 약 20% 이상, 보다 바람직하게는 약 40% 이상, 훨씬 더 바람직하게는 약 60% 이상, 더욱 더 바람직하게는 약 80% 이상 감소시킨다. 예를 들어, 화합물의 효능은 사람에게서 질환을 치료하는 효능의 전조일 수 있는 동물 모델 계, 예를 들어, 실시예 및 도면에 도시된 모델 계에서 평가할 수 있다.

- [0466] 대상에게 투여되는 본 명세서의 화합물 또는 본 명세서의 화합물을 포함하는 조성물의 실제 투여량은 물리적 및 생리적 요인, 예를 들어, 나이, 성별, 체중, 상태의 중증도, 치료될 질환의 형태, 사전 또는 동시 치료학적 중재, 대상의 특발증 및 투여 경로에 따라 결정될 수 있다. 이들 요인은 숙련가에 의해 결정될 수 있다. 투여를 책임지는 의료인이 통상적으로 조성물 중의 활성 성분(들)의 농도 및 개개 대상에 적합한 투여량(들)을 결정한다. 복용량은 임의의 합병증의 경우에 개인 의사에 의해 조정될 수 있다.
- [0467] 유효량은 통상적으로 하루 또는 수일 동안(물론, 투여 방식 및 상기 논의된 요인에 따라) 매일 한번 이상의 투여량 투여로 약 0.001mg/kg 내지 약 1,000mg/kg, 약 0.01mg/kg 내지 약 750mg/kg, 약 100mg/kg 내지 약 500mg/kg, 약 1.0mg/kg 내지 약 250mg/kg, 약 10.0mg/kg 내지 약 150mg/kg으로 가변적이다. 기타 적합한 투여량 범위는 1일당 1mg 내지 10,000mg, 100mg 내지 10,000mg, 500mg 내지 10,000mg, 및 500mg 내지 1,000mg을 포함한다. 일부 특별한 양태에서, 양은 1일당 750mg 내지 9,000mg 범위로, 1일당 10,000mg 미만이다.
- [0468] 유효량은 1mg 미만/kg/일, 500mg 미만/kg/일, 250mg 미만/kg/일, 100mg 미만/kg/일, 50mg 미만/kg/일, 25mg 미만/kg/일 또는 10mg 미만/kg/일일 수 있다. 또는 1mg/kg/일 내지 200mg/kg/일의 범위내일 수 있다. 예를 들어, 당뇨병 환자의 치료와 관련하여, 단위 복용량은 혈당을 미처리된 대상에 비해 40% 이상 감소시키는 양일 수 있다. 다른 양태에서, 단위 복용량은 혈당 수준을 비당뇨병 대상의 혈당 수준의 $\pm 10\%$ 인 수준으로 감소시키는 양이다.
- [0469] 기타 비제한적인 실시예에서, 투여량은 또한 투여 당 약 $1\mu\text{g/kg}$ /체중, 약 $5\mu\text{g/kg}$ /체중, 약 $10\mu\text{g/kg}$ /체중, 약 $50\mu\text{g/kg}$ /체중, 약 $100\mu\text{g/kg}$ /체중, 약 $200\mu\text{g/kg}$ /체중, 약 $350\mu\text{g/kg}$ /체중, 약 $500\mu\text{g/kg}$ /체중, 약 1mg/kg/체중, 약 5mg/kg/체중, 약 10mg/kg/체중, 약 50mg/kg/체중, 약 100mg/kg/체중, 약 200mg/kg/체중, 약 350mg/kg/체중, 약 500mg/kg/체중 내지 약 1,000mg/kg/체중 이상 및 본원에서 유도가능한 임의의 범위를 포함할 수 있다. 본원에서 나열된 수치로부터 유도가능한 범위의 비제한적 예에서, 상기 기술된 수치를 기준으로 하여, 약 5mg/kg/체중 내지 약 100mg/kg/체중, 약 $5\mu\text{g/kg}$ /체중 내지 약 500mg/kg/체중 등의 범위로 투여될 수 있다.
- [0470] 특정 양태에서, 본 명세서의 약제학적 조성물은, 예를 들어, 본 명세서의 화합물을 약 0.1% 이상 포함할 수 있다. 기타 양태에서, 본 명세서의 화합물은 단위 약 2 내지 약 75중량% 또는 약 25 내지 약 60중량% 및 본원에서 유도가능한 임의의 범위로 포함할 수 있다.
- [0471] 제제의 단일 또는 다수 투여량이 예상된다. 다수 투여량을 전달하기에 바람직한 시간 간격은 통상의 실험만을 사용하여 당해 기술 분야의 숙련가가 결정할 수 있다. 예로서, 대상에게 매일 2개의 투여량을 약 12시간 간격으로 투여할 수 있다. 일부 양태에서, 제제는 하루에 1번 투여된다.
- [0472] 제제(들)는 통상적인 스케줄로 투여될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 통상적인 스케줄은 소정의 지정된 시간을 의미한다. 통상적인 스케줄은, 스케줄이 미리 결정되는 한, 길이가 동일하거나 상이한 시간을 포함할 수 있다. 예를 들어, 통상적인 스케줄은 하루에 2번, 매일, 2일 마다, 3일 마다, 4일 마다, 5일 마다, 6일 마다, 일주일 기준, 한달 기준 또는 그 사이의 소정 수의 날 또는 주마다 투여를 포함할 수 있다. 또는, 소정의 통상적 스케줄은 처음 1주일 동안 매일 2회 기준에 이어, 수 개월 동안 매일 기준 등으로의 투여를 포함할 수 있다. 기타 양태에서, 본 발명은 제제(들)가 경구 섭취될 수 있고, 이의 타이밍은 식품 섭취에 좌우되거나 좌우되지 않음을 제공한다. 따라서, 예를 들어, 제제는, 대상이 식사를 했거나 식사를 할 때와 무관하게, 매일 아침 및/또는 매일 저녁에 섭취될 수 있다.
- [0473] **VI. 병용 요법**
- [0474] 단일요법으로 사용된 것 이외에, 본 명세서의 화합물은 또한 병용 요법에서의 용도도 찾을 수 있다. 효과적인 병용 요법은 단일 조성물 또는 두 제제를 포함하는 약리학적 제형, 또는 두 개의 별도의 조성물 또는 제형으로 동시에 달성될 수 있고, 이때 하나의 조성물은 본 발명의 방법에 따르는 올레아놀산 유도체를 포함하고, 나머지는 제2 제제(들)를 포함한다. 또는, 요법이 수분 내지 수개월 간격으로 기타 제제 치료를 선행하거나 뒤따를 수 있다.
- [0475] 본 명세서의 화합물이 "A"이고, "B"가 제2 제제일 경우와 같이, 각종 조합이 사용될 수 있고, 이의 비제한적인 예는 이하 기술된다:
- [0476] A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/B B/A/B/B

- [0477] B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A
- [0478] B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A
- [0479] 본 명세서의 화합물의 환자에의 투여는, 경우에 따라, 약물의 독성을 고려하여, 약제를 투여하기 위한 일반적 프로토콜에 따른다. 치료 주기는 필요에 따라 반복될 것으로 기대된다.
- [0480] 베타 인터페론은 적합한 제2 제제일 수 있다. 이들은 면역계를 조절하는 것을 돕는 사람 사이토킨으로부터 유도된 약물이다. 이들은 인터페론 β -1b 및 인터페론 β -1a를 포함한다. 베타세론은 속발성 진행성 MS의 회귀 형태에 대해 FDA로부터 승인되었다. 또한, FDA는 다발성 경화증을 제시하는 단일 공격을 경험한 사람 및 미래의 공격 위험에 처할 수 있고 명확한 MS를 전개할 위험이 있을 수 있는 사람의 치료로서 다수의 β -인터페론의 사용을 승인했다. 예를 들어, MS의 위험은 뇌의 MRI 스캔이 명확한 MS로의 전환에 대한 높은 위험을 예견하는 병변을 나타낼 경우에 제시될 수 있다.
- [0481] 글라티라머 아세테이트는 병용 치료에 사용될 수 있는 제2 제제의 추가 예이다. 글라티라머는 현재 재발된 완화성 MS를 치료하는데 사용된다. 이는 미엘린에서 발견되는 4개의 아미노산으로 만들어진다. 이 약물은 해로운 전염증성 체제를 병변 위치에서 염증을 감소시키도록 작용하는 유리한 소염제로 변화시키는 신체의 면역계에서 T 세포를 자극하는 것으로 기록된다.
- [0482] 다른 강력한 제2 제제는 많은 암에 대해 사용된 화학요법 약물인 미토크산트론이다. 이 약물은 또한 재발된 완화성 MS의 공격적 형태 및 진행성 MS의 특정 형태 치료용으로 FDA 승인받았다. 이는 정맥내로, 통상적으로 3개월마다 투여된다. 이 약물은 효과적이지만, 심장 독성에 의해 제한된다. 노반트론은 속발성 진행성, 진행성-재발성 및 악화성 재발성-완화성 MS에 대해 FDA에 의해 승인받았다.
- [0483] 다른 강력한 제2 제제는 나탈리주마브이다. 일반적으로, 나탈리주마브는 면역 세포의 뇌혈관벽의 부착을 차단 시킴으로써 작용하고, 이는 면역 세포를 뇌 속에서 교차시켜 뇌 신경 세포에 대한 면역 세포의 염증 작용을 감소시키는데 필수적인 단계이다. 나탈리주마브는 재발성 MS를 앓고 있는 사람에게서 공격 빈도수를 상당히 감소시키는 것으로 나타났다.
- [0484] 재발성 완화성 MS의 경우, 환자는 제2 제제로서 코르티코스테로이드, 예를 들어, 메틸프레드니솔론을 정맥내로 투여하여 공격을 곧 종결시키고, 약간의 지속적 부족을 남길 수 있다.
- [0485] 올레아놀산 유도체와 병용하여 사용될 수 있는 MS용 기타 통상적인 약물은 면역억제성 약물, 예를 들어, 아자티오프린, 클라드리빈 및 사이클로포스파미드를 포함한다.
- [0486] 기타 소염제가 본 발명의 치료와 함께 사용될 수 있다고 생각된다. 아릴카복실산(살리실산, 아세틸살리실산, 디플루니살, 콜린 마그네슘 트리살리실레이트, 살리실레이트, 베노릴레이트, 플루벤암산, 메펜암산, 메클로펜암산 및 트리플루산), 아릴알칸산(디클로페낙, 펜클로페낙, 알클로페낙, 펜티아작, 이부프로펜, 플루르비프로펜, 케토프로펜, 나프록센, 페노프록센, 펜부펜, 수프로펜, 인도프로펜, 티아프로펜산, 베녹사프로펜, 피르프로펜, 톨메틴, 조메피락, 클로피낙, 인도메타신 및 설린락) 및 에놀산(페닐부타존, 옥시펜부타존, 아자프로파존, 페프라존, 피록시캅 및 이속시캅)을 포함하는 기타 COX 억제제가 사용될 수 있다. 본원에 참조로 인용된 미국 특허 제6,025,395호를 참조한다.
- [0487] 시메티딘, 라니티딘, 파모티딘 및 니자티딘을 포함하는 히스타민 H2 수용체 차단제가 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수도 있다.
- [0488] 본 명세서의 화합물과 함께 알츠하이머병 및 기타 질환을 치료하기 위해 아세틸콜린에스테라제 억제제, 예를 들어, 타크린, 도네페릴, 메트리포네이트 및 리바스티그민을 사용하는 치료가 예상된다. 일단 승인되면 사용될 수 있는, 리바스티그민 및 메트리포네이트를 포함하는 기타 아세틸콜린에스테라제 억제제가 개발될 수 있다. 아세틸콜린에스테라제 억제제는 효소 콜린에스테라제에 의한 이의 파괴를 감소시킴으로써 신경 말단에서 신경전달물질 아세틸콜린의 양을 증가시킨다.
- [0489] MAO-B 억제제, 예를 들어, 셀레길렌이 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있다. 셀레길렌은 파킨슨병용으로 사용되고, 비가역적으로 모노아민 옥시다제 형태 B(MAO-B)를 억제한다. 모노아민 옥시다제는 모노아민 신경전달물질 노르에피네프린, 세로토닌 및 도파민을 불활성화시키는 효소이다.
- [0490] 파킨슨병, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 및 병인이

산화질소(NO) 또는 프로스타글란딘, 예를 들어, 아세틸-L-카르니틴, 옥타코사놀, 달맞이꽃 오일, 비타민 B6, 티로신, 페닐알라닌, 비타민 C, L-도파 또는 다수의 산화방지제의 배합물의 과잉 생산에 관련되는 것으로 간주되는 모든 기타 질환 치료 또는 예방을 위한 기록된 이점을 갖는 식이 및 영양 보충물이 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있다.

[0491] 암 치료 또는 예방을 위해, 본 발명의 화합물은 방사선, 화학요법제(예: 세포독성제, 예를 들어, 안트라사이클린, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 미소관-표적화 제제, 예를 들어, 파클리탁셀 및 도세탁셀, 5-FU 및 관련 제제, 시스플라틴 및 기타 백금 함유 화합물, 이리노테칸 및 토포테칸, 겐시타빈, 테모졸로미드 등), 표적화 요법(예: 이마티니브, 보르테조미브, 베바시주마브, 리툽시마브) 또는 암 세포를 표적화하는 향상된 면역 반응을 촉진시키도록 고안된 백신 요법 중의 하나 이상과 병용될 수 있다.

[0492] 자가면역 질환의 치료 또는 예방을 위해, 본 발명의 화합물은 코르티코스테로이드, 메토트렉세이트, 항-TNF 항체, 기타 TNF-표적화 단백질 요법 및 NSAID 중의 하나 이상과 병용될 수 있다. 심혈관 질환의 치료 또는 예방을 위해, 본 발명의 화합물은 항혈전 요법, 항콜레스테롤 요법, 예를 들어, 스타틴(예: 아토르바스타틴) 및 수술적 중재, 예를 들어, 스텐팅 또는 관상 동맥 바이패스 이식과 병용될 수 있다. 골다공증의 치료를 위해, 본 발명의 화합물은 항골흡수제, 예를 들어, 비스포스포네이트 또는 동화작용 요법, 예를 들어, 테리파라타이드 또는 부갑상선 호르몬과 병용될 수 있다. 신경정신학적 상태의 치료를 위해, 본 발명의 화합물은 항우울제(예: 이미프라민 또는 SSRI, 예를 들어, 플루옥세틴), 항정신병제(예: 올란자핀, 세르틴돌, 리스페리돈), 기분 안정화제(예: 리튬, 발프로에이트 세미나트륨), 또는 기타 표준 제제, 예를 들어, 불안 완화제와 병용될 수 있다. 신경학상 장애의 치료를 위해, 본 발명의 화합물은 항경련제(예: 발프로에이트 세미나트륨, 가바펜틴, 페니토인, 카바마제핀 및 토피라메이트), 항혈전제(예: 조직 플라스미노겐 활성화제) 또는 진통제(예: 오피오이드, 나트륨 채널 차단제 및 기타 항통각제)와 병용될 수 있다.

[0493] 산화성 스트레스 관련 장애의 치료를 위해, 본 명세서의 화합물은 테트라하이드로비오프테린(BH4) 또는 관련 화합물과 병용될 수 있다. BH4는 산화질소 신타제의 구성 형태를 위한 공동 인자이고, 퍼옥시니트라이트와의 반응으로 감소될 수 있다. 퍼옥시니트라이트는 산화질소와 수퍼옥사이드와의 반응으로 형성된다. 따라서, 산화성 스트레스의 조건하에, 과도한 수준의 수퍼옥사이드가 NO를 퍼옥시니트라이트로 전환시킴으로써 정상적인 유리한 수준의 산화질소를 감소시킬 수 있다. 퍼옥시니트라이트와의 반응에 의해 생성되는 BH4의 감소는 산화질소 신타제의 "비커플링"을 유도하여 이들이 NO보다 오히려 수퍼옥사이드를 형성하도록 한다. 이는 수퍼옥사이드의 과잉공급에 추가하고, NO의 감소를 연장시킨다. 외인성 BH4의 첨가는 이러한 비커플링 현상을 역전시켜 NO의 생산을 회복하고 조직에서 산화성 스트레스의 수준을 감소시킬 수 있다. 이 메커니즘은 본 발명의 화합물의 작용을 보충할 것으로 기대되고, 이는 상기 및 본 발명 전반에 걸쳐 논의된 바와 같이, 기타 수단에 의한 산화성 스트레스를 감소시킨다.

[0494] VII. 실시예

[0495] 다음 실시예는 본 발명의 바람직한 양태를 설명하기 위해 포함된다. 후속되는 실시예에서 기재된 기술이 본 발명의 수행에서 충분히 기능하는 것으로 본 발명자에 의해 발견된 기술을 나타내고, 따라서 이의 수행을 위한 바람직한 방식을 구성하는 것으로 간주될 수 있음을 당해 기술 분야의 숙련가가 이해해야 한다. 그러나, 당해 기술 분야의 숙련가는, 본 명세서의 견지에서, 많은 변화가 기술된 특정 양태에서 수행될 수 있고, 본 발명의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않고 유사한 결과를 수득할 수 있음을 이해해야 한다.

[0496] 실시예 1- 방법 및 물질

[0497] 산화질소 생산 및 세포 생존력. RAW264.7 대식세포를 2시간 동안 DMSO 또는 약물로 예비처리한 다음, 재조합 마우스 IFN γ (Sigma)로 24시간 동안 처리했다. 매질 중의 NO 농도는 그리아스(Griess) 시약 시스템(Promega)을 사용하여 측정했다. 세포 생존력은 WST-1 시약(Roche)을 사용하여 측정했다.

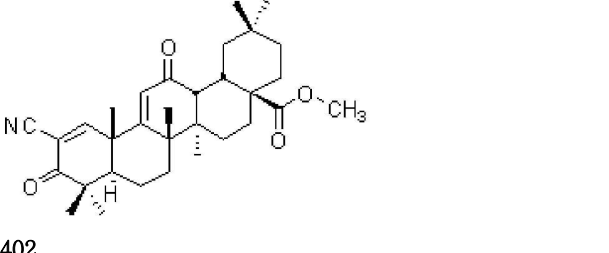
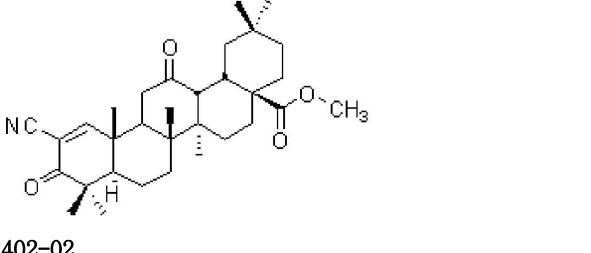
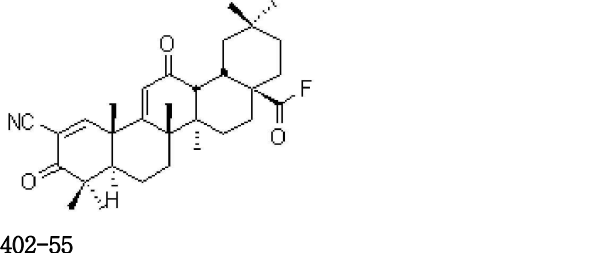
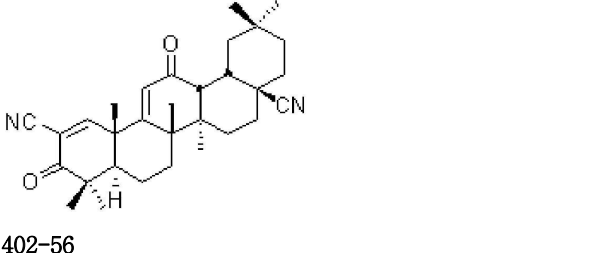
[0498] **STAT3 포스포릴화.** HeLa 세포를 지시된 화합물 및 농도로 6시간 동안 처리한 다음, 20ng/ml의 재조합 사람 IL-6(R&D Systems)으로 15분 동안 자극했다. 용해물을 포스포릴화되거나 총 STAT3(Cell Signaling)에 대한 항체로 면역블롯팅했다.

[0499] **NF- κ B 활성화.** HeLa 세포를 pNF- κ B-Luc(유도성, Stratagene) 및 pRL-TK(구성적, Promega) 리포터 플라스미

드로 세포 감염시켰다. 24시간 후, 세포를 지시된 화합물로 2시간 동안 예비처리했다. DMSO는 비히클 대조군으로서 제공된다. 예비 처리후, 세포를 20ng/ml의 제조함 사람 TNF α (BD Biosciences)로 3시간 동안 자극했다. 리포터 활성은 DualGlo 루시페라제 리포터 시스템(Promega)을 사용하여 측정했고, pNF- κ B 루시페라제 활성은 pRL-TK 루시페라제 활성에 대해 표준화했다. 비자극된 (-TNF α) 샘플에 대한 평균 루시페라제 활성의 중첩 유도가 제시된다. 오차바는 6개 샘플의 평균의 SD를 나타낸다.

- [0500] **I κ B α 퇴화.** HeLa 세포를 지시된 화합물 및 농도로 6시간 동안 처리한 다음, 20ng/ml의 TNF α 로 15분 동안 자극했다. 용해물은 I κ B α (Santa Cruz) 및 액틴(Chemicon)에 대한 항체로 블롯팅했다.
- [0501] **COX-2 유도 웨스턴 블롯.** RAW264.7 세포를 지시된 화합물로 2시간 동안 예비처리한 다음, 10ng/ml IFN γ 로 추가로 24시간 동안 자극했다. COX-2 단백질 수준은 산타 크루즈로부터의 항체를 사용하여 면역블롯팅으로 분석했다. 액틴은 부하 대조군으로서 사용되었다.
- [0502] **Nrf2 표적 유전자 유도.** MDA-MB-435 사람 흑색종 세포를 비히클(DMSO) 또는 지시된 화합물 및 농도로 16시간 동안 처리했다. HO-1, 티오레독신 리덕타제-1(TrxR1), γ -글루타밀시스테인 신타제(γ -GCS), 및 페리틴 중쇄 mRNA 수준은 qPCR을 사용하여 정량화했고, 동시에 작동하는 DMSO-처리된 샘플에 대해 표준화했다. 값은 이중 웰의 평균이다. 프라이머 서열은 다음과 같다.
- [0503] HO-1 FW: TCCGATGGGTCCTTACTC (SEQ ID NO:1),
- [0504] HO-1 REV: TAGGCTCCTTCCTCCTTTCC (SEQ ID NO:2),
- [0505] TrxR1 FW: GCAGCACTGAGTGGTCAAAA (SEQ ID NO:3),
- [0506] TrxR1 REV: GGTCAACTGCCTCAATTGCT (SEQ ID NO:4),
- [0507] γ -GCS FW: GCTGTGGCTACTGCGGTATT (SEQ ID NO:5),
- [0508] γ -GCS REV ATCTGCCTCAATGACACCAT (SEQ ID NO:6),
- [0509] 페리틴 HC FW: ATGAGCAGGTGAAAGCCATC (SEQ ID NO:7),
- [0510] 페리틴 HC REV: TAAAGGAAACCCCAACATGC (SEQ ID NO:8),
- [0511] S9 FW: GATTACATCCTGGGCCTGAA (SEQ ID NO:9),
- [0512] S9 REV: GAGCGCAGAGAGAAGTCGAT (SEQ ID NO:10).
- [0513] **비교 화합물.** 일부 실험(예: 도 5)에서, 본 발명의 특정 화합물을 기타 화합물, 예를 들어, 본원에서 제시된 것들과 비교했다:

표 4

 402	 402-02
 402-55	 402-56
 402-57	

화합물 402 및 402-56을 문헌[참조: Honda *et al.* (1998), Honda *et al.* (2000b), Honda *et al.* (2002), Yates *et al.* (2007), 미국 특허 제6,974,801호, 및 미국 가출원 제61/046,332호, 제61/046,342호, 제61/046,352호, 제61/046,363호, 제61/111,333호 및 제61/111,269호, 모두 본원에 참조로 인용됨]에 교시된 방법에 따라 제조될 수 있다. 기타 화합물의 합성은 또한 각각 전문이 본원에 참조로 인용된, 본원과 동시에 출원된 다음 개별 출원[참조: 2009년 4월 20일자로 출원된 Eric Anderson, Gary L. Bolton, Deborah Ferguson, Xin Jiang, Robert M. Kral, Jr., Patrick M. O'Brian 및 Melean Visnick에 의한, "Natural Products Including an Anti-Inflammatory Pharmacore and Methods of Use"란 표제의 미국 특허 출원; 2009년 4월 20일자로 출원된 Eric Anderson, Xin Jiang, Xiaofeng Liu; Melean Visnick에 의한, "Antioxidant Inflammation Modulators: Oleanolic Acid Derivatives With Saturation in the C-Ring"이란 표제의 미국 특허 출원; 2009년 4월 20일자로 출원된 Eric Anderson, Xin Jiang 및 Melean Visnick에 의한, "Antioxidant Inflammation Modulators: Oleanolic Acid Derivatives with Amino and Other Modifications At C-17"이란 표제의 미국 특허 출원; 2009년 4월 20일자로 출원된 Xin Jiang, Jack Greiner, Lester L. Maravetz, Stephen S. Szucs, Melean Visnick에 의한 "Antioxidant Inflammation Modulators: Novel Derivatives of Oleanolic Acid"란 표제의 미국 특허 출원]에 기술된다.

수성 용해도 측정. 다음 절차를 사용하여 실시예 4에 요약된 수성 용해도 결과를 수득했다.

단계 1. 목적하는 화합물에 대한 최적 UV/vis 파장 및 표준 곡선 발생의 측정:

(1) 8개의 표준 보정 곡선(하나의 플레이트)을 위해, 34mL의 50:50 (v:v) 범용 완충제:아세트니트릴을 50mL 튜브에서 제조한다.

[0519] (2) 다중채널 피펫을 사용하여, 깊은 웰 플레이트에서 완충제:아세트니트릴을 다음과 같이 분배한다(μL 로):

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	285	285	380	380	285	285	285	285	285	285	285	285
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

[0520]

[0521] (3) 다중채널 피펫을 사용하여 DMSO를 동일 플레이트 속에서 다음과 같이 분배한다:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A			12 μL	12 μL	15 μL	15 μL	15 μL	15 μL	15 μL	15 μL	15 μL	15 μL
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

[0522]

[0523] (4) DMSO 중의 10mM의 화합물을 플레이트 속에 다음과 같이 첨가한다:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	15 μL cmpd1	15 μL cmpd1	8 μL cmpd1	8 μL cmpd1								
B	15 μL cmpd2	15 μL cmpd2	8 μL cmpd2	8 μL cmpd2								
C	15 μL cmpd3	15 μL cmpd3	8 μL cmpd3	8 μL cmpd3								
D	15 μL cmpd4	15 μL cmpd4	8 μL cmpd4	8 μL cmpd4								
E	15 μL cmpd5	15 μL cmpd5	8 μL cmpd5	8 μL cmpd5								
F	15 μL cmpd6	15 μL cmpd6	8 μL cmpd6	8 μL cmpd6								
G	15 μL cmpd7	15 μL cmpd7	8 μL cmpd7	8 μL cmpd7								
H	15 μL cmpd8	15 μL cmpd8	8 μL cmpd8	8 μL cmpd8								

[0524]

[0525] (5) 컬럼 1 및 2를 각각 상하로 10회 피펫팅하여 혼합한다. 컬럼 3 및 4를 상하로 10회 피펫팅하여 혼합한다. 연속적으로, 다음과 같이 희석시킨다(각 이동 후 상하로 10회 피펫):

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

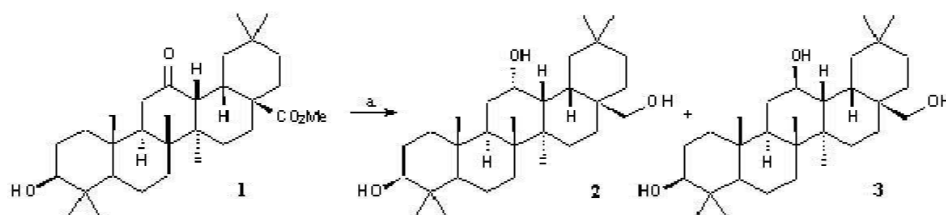
[0526]

[0527] 주의: 컬럼 11 및 12는 DMSO만을 함유하고, 따라서 화합물은 이들 웰로 옮겨져서는 안된다.

[0528] (6) 플레이트에 뚜껑을 덮고, 실온에서 20분 동안 진탕시킨다(200 내지 300rpm).

- [0529] (7) 모든 웰을 상하로 10회 피펫팅하여 혼합한다.
- [0530] (8) 각 웰로부터 120 μ L를 UV 투명한 플레이트로 옮긴다. 뚜껑을 덮고, 3 내지 5분 동안 진탕시킨다. 웰 중의 기포를 피펫을 사용하여 제거한다.
- [0531] (9) 분광광도계(예: SpectaMax^R) 상에서 220nm에서 500nm까지 10nm 증분으로 판독한다.
- [0532] 단계 2. 밀리포어(MilliporeTM) 멀티스크린 용해성 필터 플레이트를 사용하는 화합물 용해성 시험 절차.
- [0533] 소비재: 밀리포어(MilliporeTM) 멀티스크린(Multiscreen^R) 용해성 필터 플레이트 #MSSLBPC10
- [0534] Greiner^R 96웰 일회용 UV-스타 분석 플레이트, VWR#655801
- [0535] Greiner^R 96웰 폴리프로필렌 V-기저 수집 플레이트, VWR#651201
- [0536] 범용 수성 완충제:
- [0537] (a) 500mL의 범용 완충제를 제조하기 위해, 250mL의 나노순수; 1.36mL(45mM) 에탄올아민; 3.08g(45mM) 인산이 수소칼륨; 2.21g(45mM)의 칼륨 아세테이트를 첨가하고, 철저히 혼합한다.
- [0538] (b) HCl을 사용하여 pH를 7.4로 조정하고, 0.15M KCl을 사용하여 충분히 500mL로 한다.
- [0539] (c) 여과하여 미립자를 제거하고 세균 성장을 감소시킨다.
- [0540] (d) 4°C에서 어둡게 저장한다.
- [0541] 용해도 프로토콜:
- [0542] (a) 285 μ L의 범용 수성 완충제를 밀리포어(MilliporeTM) 멀티스크린(Multiscreen^R) 용해성 필터 플레이트의 목적하는 웰에 첨가한다.
- [0543] (b) DMSO 중의 15 μ L의 10mM 화합물을 적합한 웰에 첨가한다. 단지 100% DMSO 15 μ L를 블랭크용 필터 플레이트의 6개 웰에 첨가한다.
- [0544] (c) 다중채널 피펫을 사용하여 상하로 10회 피펫팅하여 웰을 혼합한다. 팁으로 플레이트 중의 필터를 접촉하지 않도록 주의한다.
- [0545] (d) 뚜껑을 덮고, 필터 플레이트를 실온에서 90분 동안 완만하게 진탕시킨다(200 내지 300rpm).
- [0546] (e) 폴리프로필렌 V-기저 플레이트 속에서 멀티스크린 용해성 필터 플레이트로부터 수용액을 진공 여과시킨다.
- [0547] (f) 60 μ L의 여액을 UV 투명한 플레이트(Greiner^R UV-Star 분석 플레이트)에 옮긴다.
- [0548] (g) 60 μ L의 아세토니트릴을 각 웰에 첨가하고, 상하로 10회 피펫팅하여 혼합한다.
- [0549] (h) 뚜껑을 덮고, 완만하게 3 내지 5분 동안 진탕시킨다. 피펫을 사용하여 기포를 제거한다.
- [0550] (i) 목적하는 파장에서 분광광도계(UV/vis) 상의 플레이트 중의 각 웰의 흡광도를 측정한다. 상이한 흡광도 피크를 갖는 플레이트 중의 화합물의 경우, 분광광도계를 설정하여 스펙트럼을 판독한다(예: 220nm 내지 460nm).
- [0551] (j) 각 화합물에 대해 측정된 흡광도 및 소정의 표준 곡선을 사용하여 농도를 확인한다(참조: 단계 1).
- [0552] **실시예 2- 올레아놀산 유도체의 합성**

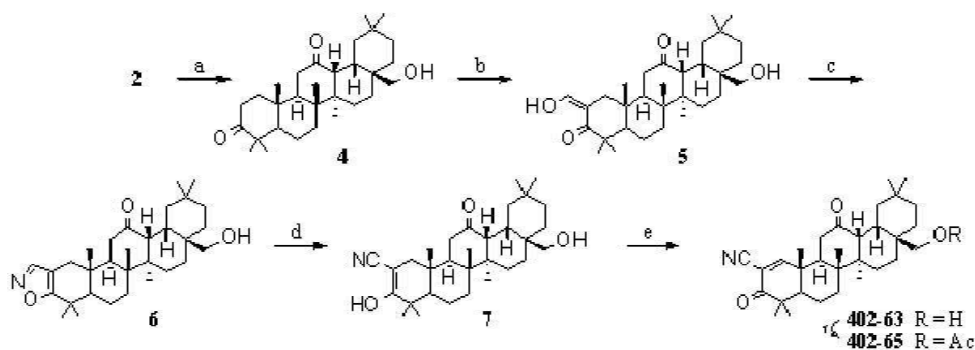
[0553] [반응식 1]



[0554]

[0555] 반응식 1에 이용가능한 시약 및 조건: (a) LAH, 실온 내지 65℃, 1.5시간, 52%(화합물 2) 및 27% (화합물 3). 화합물 2를 5단계로 화합물 402-63으로 전환시켰다(반응식 2). 화합물 2를 표백제로 처리하여 2개의 2차 알코올을 선택적으로 산화시켜 화합물 4를 83% 수율로 수득했다. 화합물 4를 염기로서 나트륨 메톡사이드를 사용하여 에틸 포르메이트로 포르밀화하여 화합물 5를 수득하고, 이를 60℃에서 수성 EtOH 중에서 하이드록실아민 하이드로클로라이드로 처리하여 이속사졸 6을 76% 수율로 수득했다(화합물 4로부터). 염기성 조건하에, 이속사졸을 절단하여 α-시아노케톤 7을 케톤 및 에놀 형태의 혼합물로서 정량적 수율로 수득했다. 화합물 7을 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이단토인으로 처리한 다음, 염기로서 피리딘을 사용하여 HBr을 제거하여 화합물 402-63을 79% 수율로 수득했다. 알콜 402-63을 Ac₂O/피리딘으로 처리하여 화합물 402-65를 70% 수율로 수득했다.

[0556] [반응식 2]

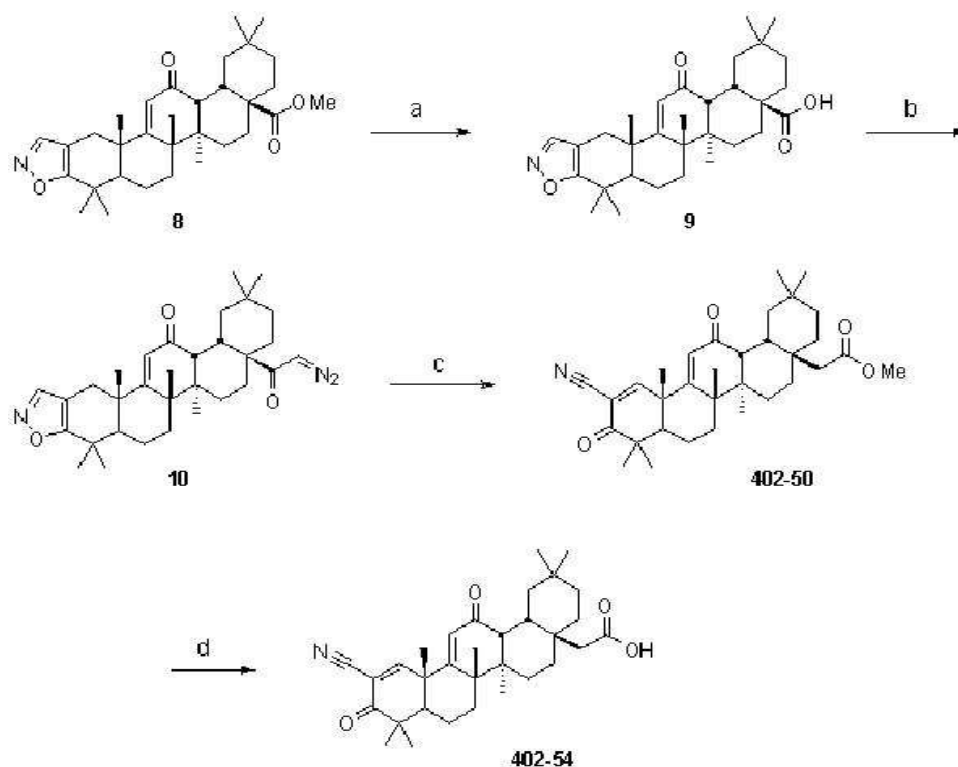


[0557]

[0558] 반응식 2에 이용가능한 시약 및 조건: (a) AcOH, 표백제, 실온, 1시간, 83%; (b) HCO₂Et, NaOMe, 0℃ 내지 실온, 1시간; (c) NH₂OH·HCl, 60℃, 16시간, 76%(화합물 4로부터); (d) NaOMe, 55℃, 2시간; (e) (i) 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이단토인, 실온, 2시간; (ii) 피리딘, 55℃, 3시간, 79% (화합물 6으로부터); (f) Ac₂O, Py, DMAP, 실온, 30분, 70%.

[0559] 화합물 402-50 및 402-54의 합성은 산 8으로 시작했다(반응식 3). 화합물 8을 옥살릴 클로라이드로 처리하여 산 클로라이드로 전환시킨 후, 트리메틸실릴디아조메탄으로 처리하여 디아조메틸 케톤 9를 수득했다. 디아조메틸 케톤 9의 울프 재배열(Wolff rearrangement)을 벤조에이트와의 반응으로 수행하여 일치된(homologated) 메틸 에스테르를 수득했다. 이속사졸 환의 α-시아노케톤으로의 전환은 반응식 2에서와 동일한 프로토콜에 따라 3단계로 수행하여 화합물 402-50을 8% 총 수율로 수득했다(화합물 9로부터). 에스테르 402-50을 수성 수산화리튬으로 처리하여 산 402-54를 52% 수율로 수득했다.

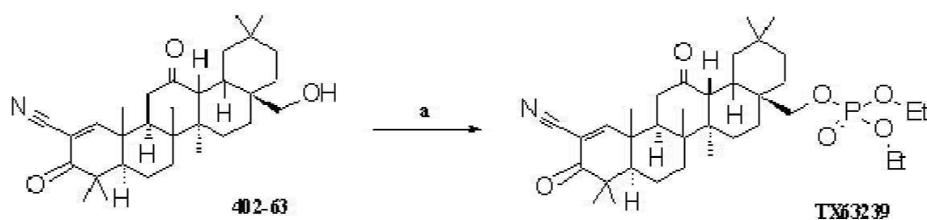
[0560] [반응식 3]



[0561]

[0562] 반응식 3에 이용가능한 시약 및 조건: (a) TMSI, CHCl₃, 50℃ 내지 55℃, 9h, 39%; (b)(i) (COCl)₂, CH₂Cl₂, 실온, 15시간; (ii) TMSCHN₂, CH₃CN, 50℃ 내지 실온, 24시간, 74%; (c)(i) AgCO₂Ph, Et₃N, MeOH, 50℃, 2시간; (ii) NaOMe, MeOH, 50℃, 3시간; (iii) 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이단토인, 실온, 20분; (iv) 피리딘, 50 내지 60℃, 11시간, 8%(화합물 9로부터); (d) LiOH, MeOH, H₂O, 실온 내지 50℃, 19시간, 52%.

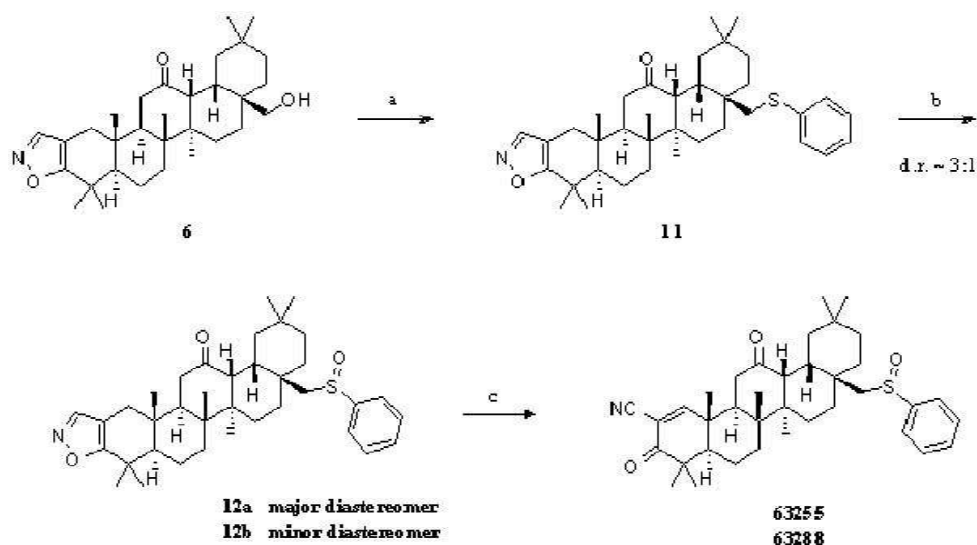
[0563] [반응식 4]



[0564]

[0565] 반응식 4에 이용가능한 시약 및 조건 4: (a) Et₃N, (EtO)₂POCl, CH₂Cl₂, 실온, 94시간, 34%.

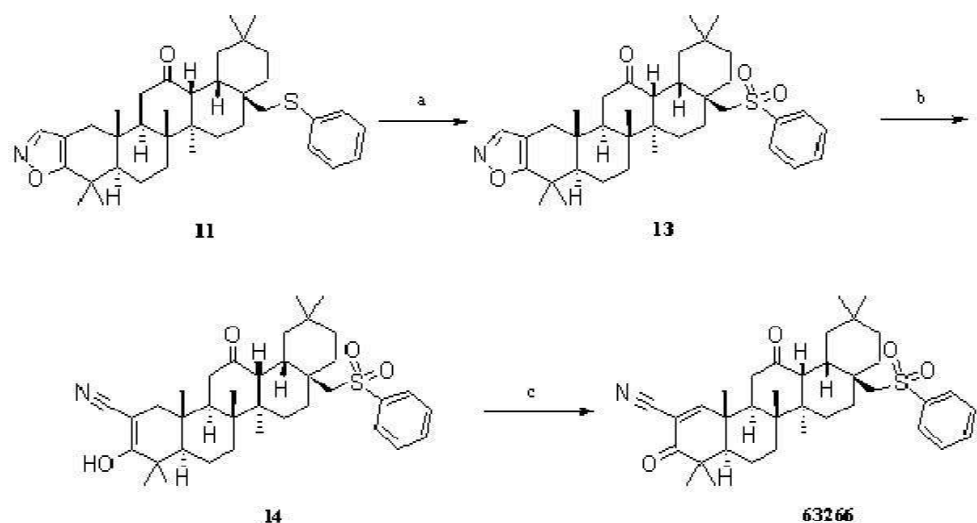
[0566] [반응식 5]



[0567]

[0568] 반응식 5에 이용가능한 시약 및 조건: (a) N-(페닐티오)-프탈이미드, Bu₃P, 벤젠, 실온, 22시간, 42%; (b) 옥손, EtOH, H₂O, CH₃CN, 0℃ 내지 실온, 70시간, d.r. ~ 3:1; (c)(i) NaOMe, 55℃, 4시간; (ii) 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이단토인, 0℃, 2.5시간; (iii) 피리딘, 55℃, 4시간, 화합물 11로부터 64%(화합물 63255) 및 6%(화합물 63288).

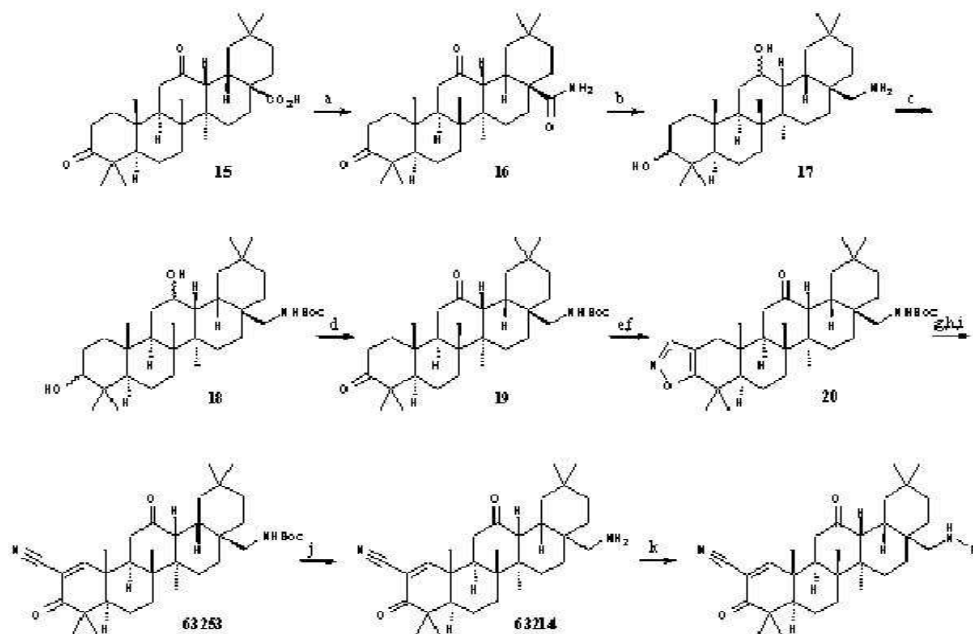
[0569] [반응식 6]



[0570]

[0571] 반응식 6에 이용가능한 시약 및 조건: (a) 옥손, EtOH, H₂O, CH₃CN, 실온, 24시간, 91%; (b) NaOMe, 55℃, 2시간; (c)(i) 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이단토인, 0℃, 1.5시간; (ii) 피리딘, 55℃, 3.5시간, 화합물 13으로부터 64%.

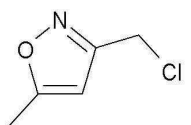
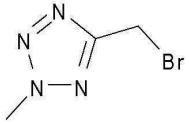
[0572] [반응식 7]



[0573]

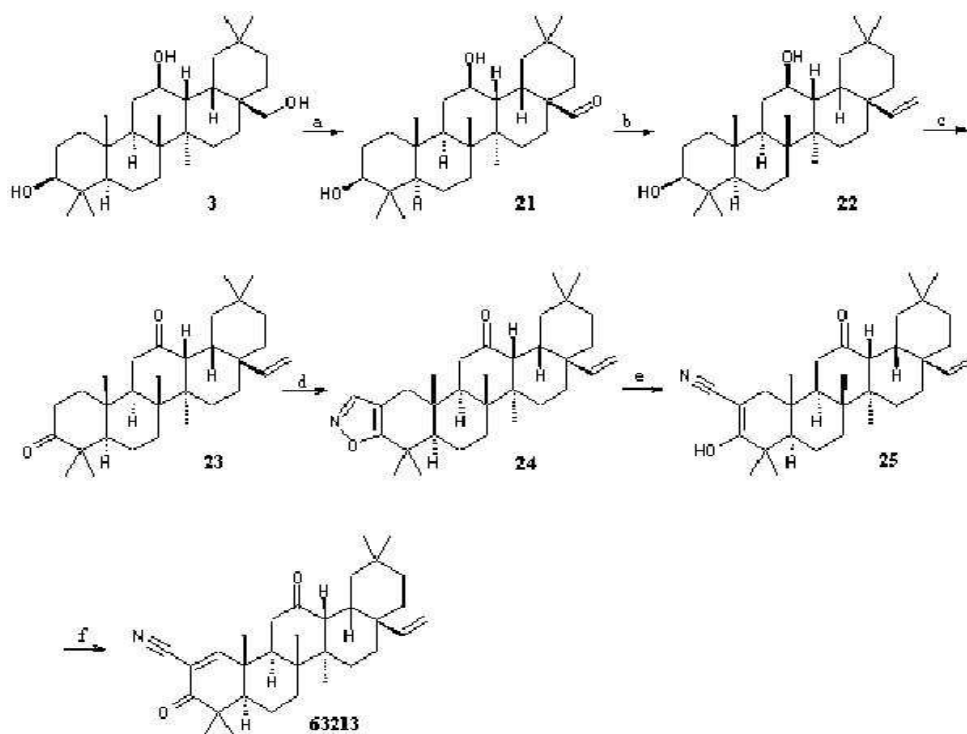
[0574] 반응식 7에 이용가능한 시약 및 조건: (a)(i) 옥살릴 클로라이드, 0℃ 내지 실온, 2시간; (ii) NH₃(MeOH 중의 2M), 0℃ 내지 실온, 1시간, 94%; (b) LAH, 실온 내지 65℃, 4시간; (c) (Boc)₂O, NaHCO₃, 실온, 4시간, 화합물 16으로부터 60%; (d) PCC, NaOAc, 실온, 4시간, 94%; (e) HCO₂Et, NaOMe, 실온, 1.5시간; (f) NH₂OH-HCl, 60℃, 2.5시간, 75%; (g) NaOMe, 55℃, 2시간, 89%; (h) 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이단토인, 실온, 2시간; (i) 피리딘, 55℃, 3간, 94%; (j) CF₃CO₂H, 0℃, 4시간, 99%; (k) RX, 염기, 상세함은 표 1 참조.

[0575] [표 2]

ID	RX	염기	용매	반응 시간	반응 온도	수율
63218	CNCH ₂ Br	(<i>i</i> -Pr) ₂ NEt	MeCN	3.5 h	0 °C to 실온	4%
63220	MeSO ₂ Cl	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	1 h	0 °C	2%
63226	(CF ₃ CO) ₂ O	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	2 h	0 °C to 실온	67%
63232		(<i>i</i> -Pr) ₂ NEt	MeCN	72 h	실온	8%
63233		(<i>i</i> -Pr) ₂ NEt	MeCN	5 h	실온	3%

[0576]

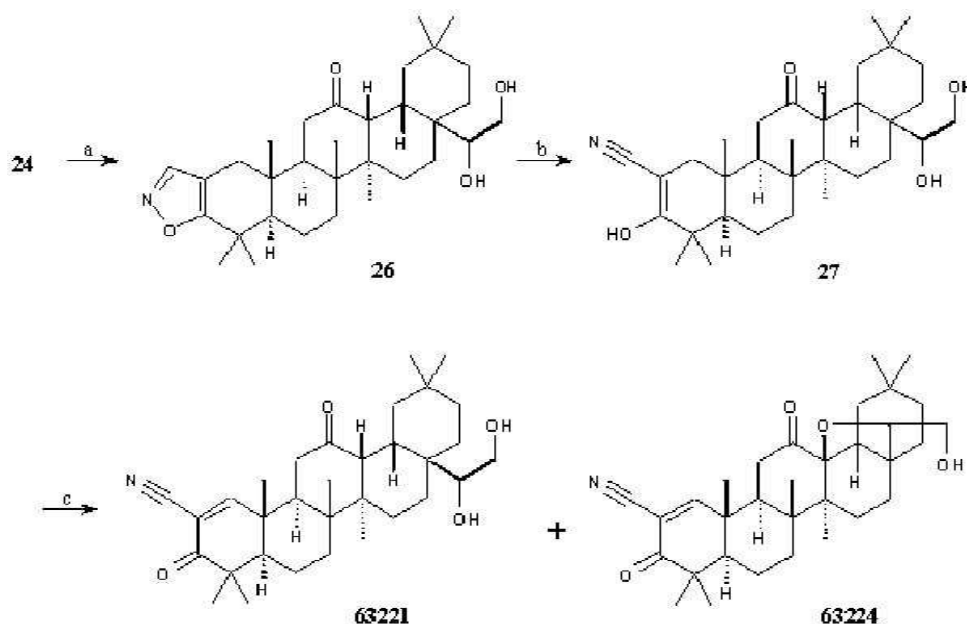
[0577] [반응식 8]



[0578]

[0579] 반응식 8에 이용가능한 시약 및 조건: (a) TEMPO, $\text{IPh}(\text{OAc})_2$, 실온, 72시간, 77% ; (b) $\text{CH}_3\text{PPh}_3^+\text{Br}^-$, $\text{KO}t\text{-Bu}$, 실온, 14시간, 95%; (c) PCC, NaOAc, 실온, 2시간, 87%; (d)(i) HCO_2Et , NaOMe, 실온, 1.5시간; (ii) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, 60°C , 3시간, 90%; (e) NaOMe, 55°C , 2시간; (f) DDQ, 80°C , 화합물 24로부터 34%.

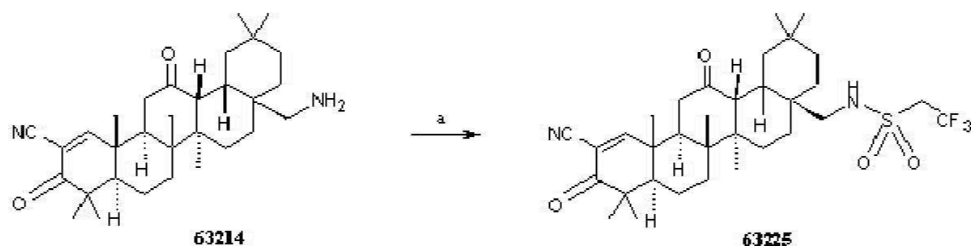
[0580] [반응식 9]



[0581]

[0582] 반응식 9에 이용가능한 시약 및 조건: (a) NMO, OsO_4 (촉매), 실온, 24시간, 79%; (b) NaOMe, 55°C , 3시간; (c)(i) 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이단토인, 실온, 2시간; (ii) 피리딘, 55°C , 16시간, 화합물 26으로부터 화합물 63221에 대해 42%; 화합물 26으로부터 화합물 63224에 대해 18%.

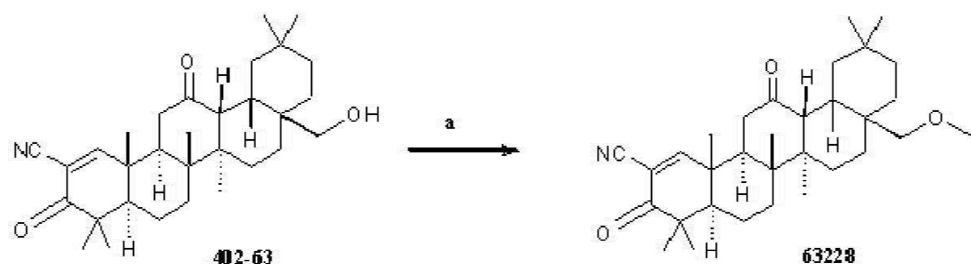
[0583] [반응식 10]



[0584]

[0585] 반응식 10에 이용가능한 시약 및 조건: (a) Et_3N , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$, CH_2Cl_2 , 0°C , 1.5시간, 53%.

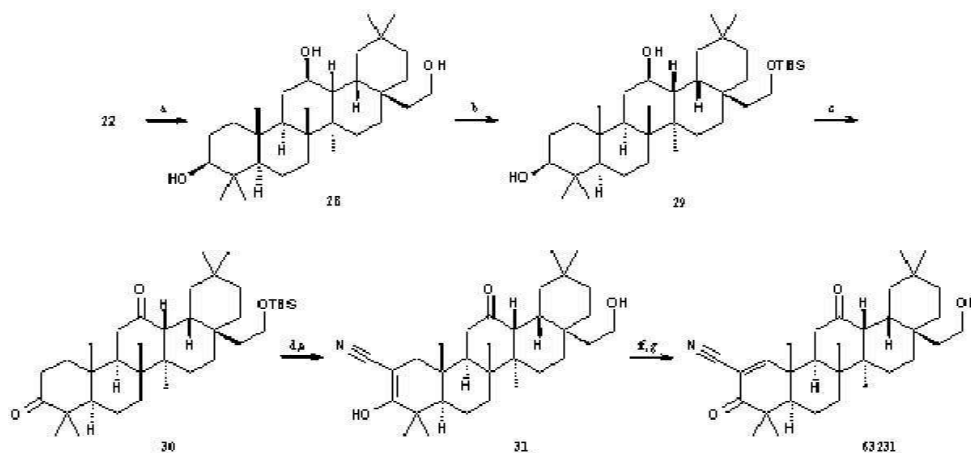
[0586] [반응식 11]



[0587]

[0588] 반응식 11에 이용가능한 시약 및 조건: (a) $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{CH}_3$, 2,6-디-3급-부틸-4-메틸피리딘, CH_2Cl_2 , 실온, 72시간, 66%.

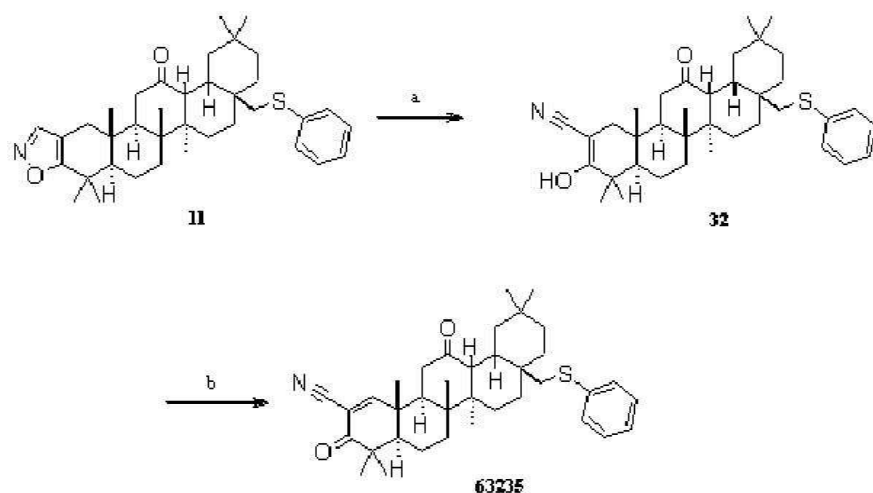
[0589] [반응식 12]



[0590]

[0591] 반응식 12에 이용가능한 시약 및 조건 12: (a)(i) $\text{BH}_3\text{-THF}$, 0°C 내지 실온, 3시간; (ii) H_2O_2 , NaOH , 실온, 14시간, 86%; (b) TBSCl , 이미다졸, 0°C 내지 실온, 1시간, 69%; (c) NMO , TPAP , 실온, 1시간, 95%; (d)(i) LDA , -78°C , 30분; (ii) TsCN , -78°C , 2시간; (e) 3N HCl(aq.) , 실온, 20분, 49%; (f) 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이드란토인, 실온, 2시간; (g) 피리딘, 55°C , 14시간, 51%.

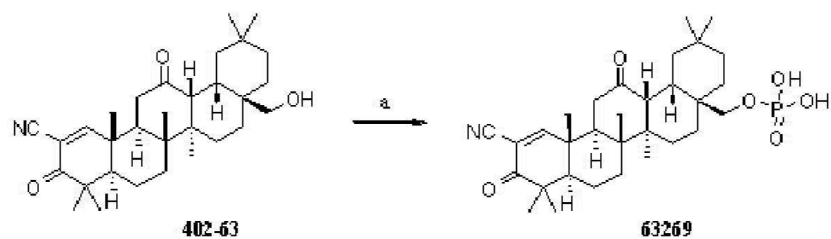
[0592] [반응식 13]



[0593]

[0594] 반응식 13에 이용가능한 시약 및 조건: (a) NaOMe, 55℃, 8시간; (b)(i) 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이단토인, 0℃, 3시간; (ii) 피리딘, 55℃, 3시간, 화합물 11로부터 35%.

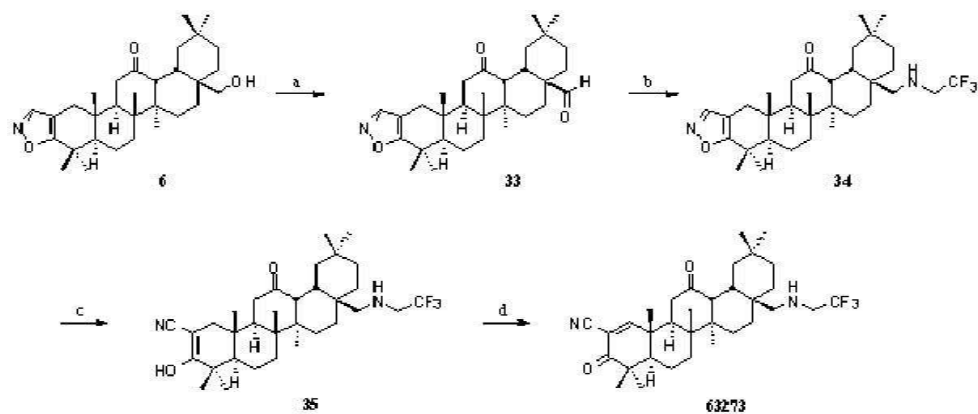
[0595] [반응식 14]



[0596]

[0597] 시약 및 조건: (a)(i) POCl₃, 피리딘, 4-DMAP, THF, 0℃ 2시간, 이어서 실온, 1시간; (ii) 1N HCl(aq), THF, 실온, 23시간, 48%.

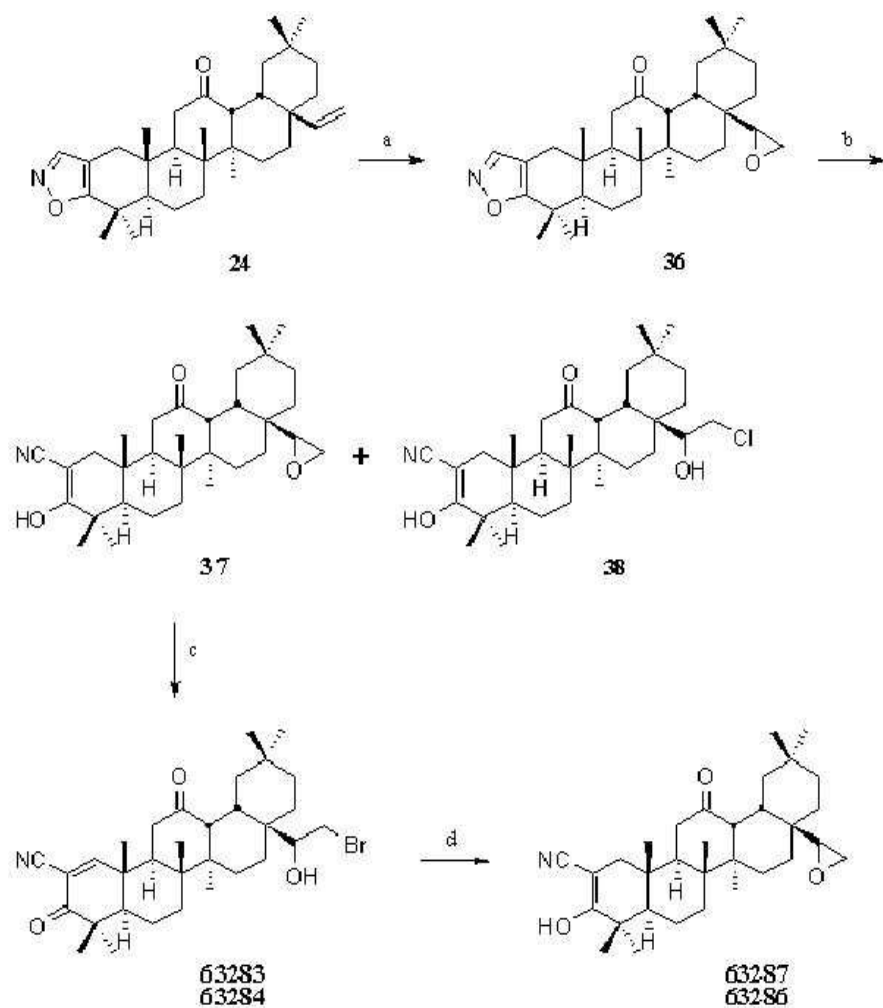
[0598] [반응식 15]



[0599]

[0600] 반응식 15에 이용가능한 시약 및 조건: (a) 데쓰-마틴(Dess-Martin) 퍼요오디난, NaHCO₃, 실온, 1시간, 48%; (b) CF₃CH₂NH₂, NaBH₃CN, AcOH, 실온, 3시간, 85%; (c) NaOMe, 55℃, 1시간, 74%; (d) (i) DBDMH, 0℃, 1시간; (ii) 피리딘, 55℃, 3시간, 55%.

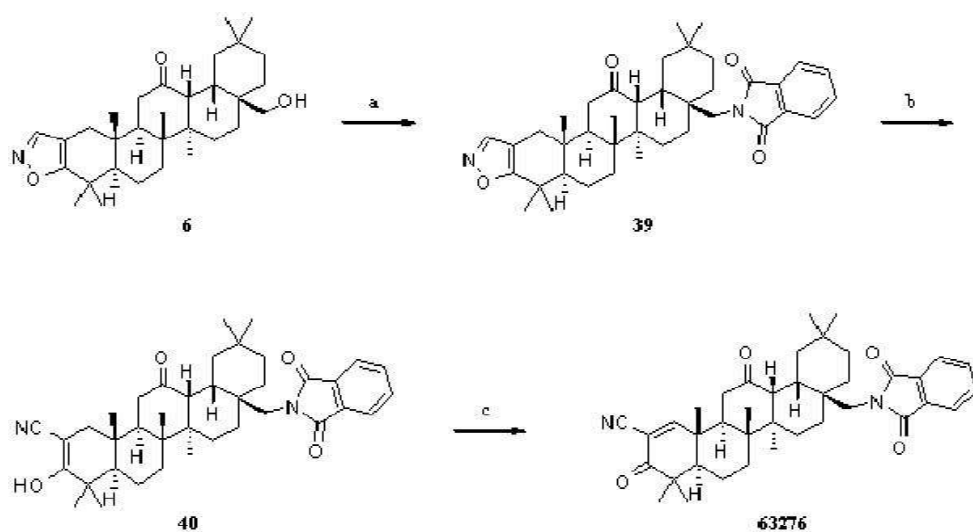
[0601] [반응식 16]



[0602]

[0603] 반응식 16에 관한 시약 및 조건: (a) *m*-CPBA, 실온, 24시간, 81%; (b)(i) NaOMe, 55°C, 3시간; (ii) 1N(aq.) HCl, 실온, 5분, 66%(화합물 37에 대하여) 및 20%(화합물 38에 대하여); (c)(i) DBDMH, 0°C, 1.5시간; (ii) 피리딘, 55°C, 4시간, 15%(화합물 63283에 대해) 및 32%(화합물 63284에 대해); (d) NaH, 실온, 45분, 43%(화합물 63283으로부터 화합물 63287로), 55%(화합물 63284로부터 화합물 63286로).

[0604] [반응식 17]

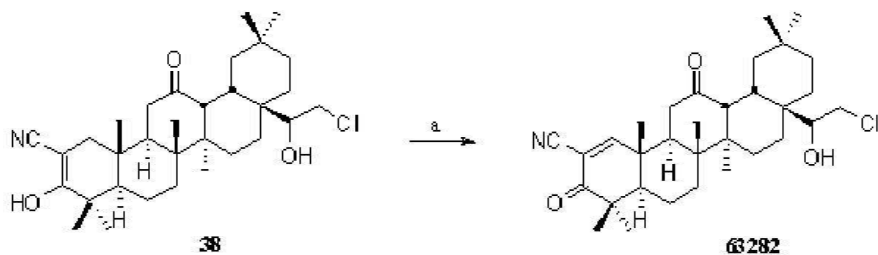


[0605]

[0606] 반응식 17에 이용가능한 시약 및 조건: (a) *N*-(메틸티오)-프탈이미드, Bu₃P, 벤젠, 실온, 143시간, 6.5%; (b)

NaOMe, 55℃, 1.5시간; (c) 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이단토인, DMF, 0℃, 3시간; (ii) 피리딘, 55℃, 5시간, 화합물 39로부터 30%.

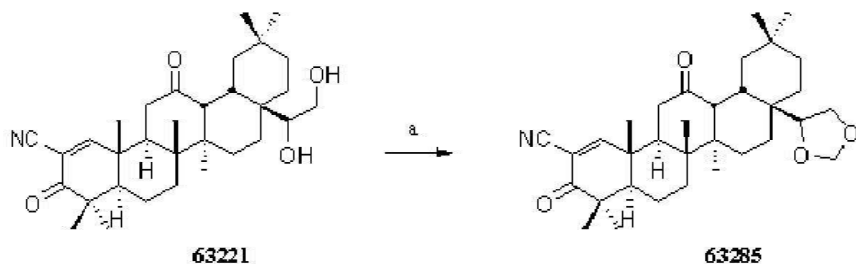
[0607] [반응식 18]



[0608]

반응식 18에 이용가능한 시약 및 조건: (a)(i) DBDMH, DMF, 0℃, 1.5시간; (ii) 피리딘, 55℃, 4시간, 78%.

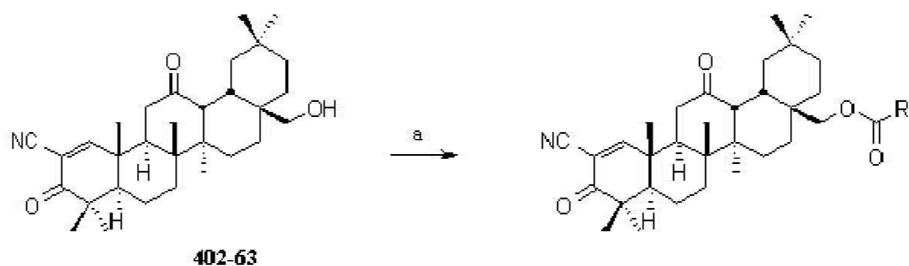
[0610] [반응식 19]



[0611]

반응식 19에 이용가능한 시약 및 조건: (a) 파라포름알데히드, TsOH, 110℃, 1시간, 38%.

[0613] [반응식 20]



[0614]

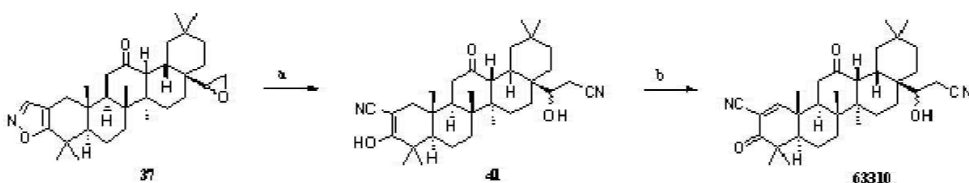
반응식 20에 이용가능한 시약 및 조건: (a) (RCO)₂O, 피리딘, DMF, 80℃.

[0615]

표 7

화합물 명칭	R	아실화제	반응 시간	수율(%)
63294	CF ₃	(CF ₃ CO) ₂ O(1.2당량)	14시간	12
63297	t-Bu	(t-BuCO) ₂ O(1.2당량)	14시간	36
63298	Ph	(PhCO) ₂ O(1.2당량)	14시간	28

[0617] [반응식 21]



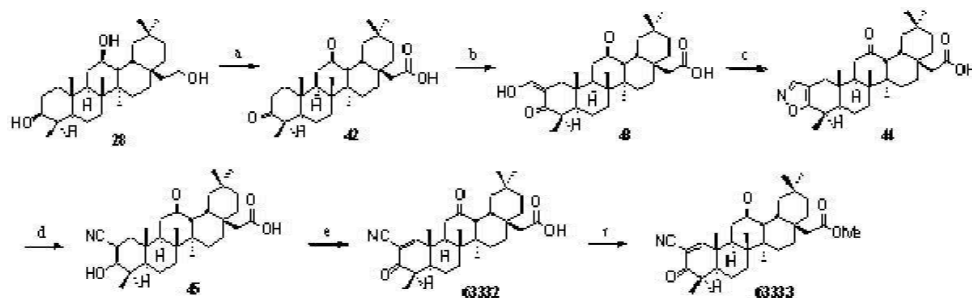
[0618]

반응식 21에 이용가능한 시약 및 조건: (a)(i) NaOMe, 55℃, 2시간; (ii) KCN, 실온, 21시간, 이어서 55℃, 49시간, 35%; (b)(i) 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이단토인, 0℃, 3.5시간; (ii) 피리딘, 55℃, 20시간, 화합물 42

[0619]

로부터 66%.

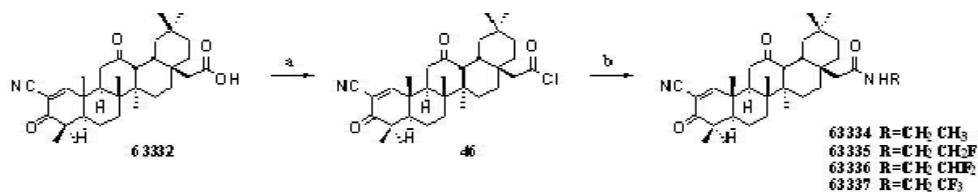
[0620] [반응식 22]



[0621]

[0622] 반응식 22에 이용가능한 시약 및 조건: (a) CrO_3 , $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$, 아세톤, -4°C 내지 11°C , 1시간, 57%; (b) HCO_2Et , NaOMe , MeOH , -10°C 내지 3°C , 1.5h, 93%; (c) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH , H_2O , 54°C , 1.5시간, 97%; (d) NaOMe , MeOH , 55°C , 2.5시간; (e)(i) 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이단토인, DMF , -35°C 내지 0°C 내지 실온, 30분; (ii) 피리딘, 55°C , 3시간, 화합물 45로부터 92%; (f) 디메틸설페이트, Na_2CO_3 , THF , 실온, 18시간, 이어서 50°C , 5시간, 이어서 80°C , 3시간, 48%.

[0623] [반응식 23]



[0624]

[0625] 반응식 23에 이용가능한 시약 및 조건: (a) (i) 옥살릴 클로라이드, 35°C , 20분, 정량적; (b) $\text{RNH}_2\cdot\text{HCl}$, Et_3N , THF , 상세함은 표 3 참조.

표 5

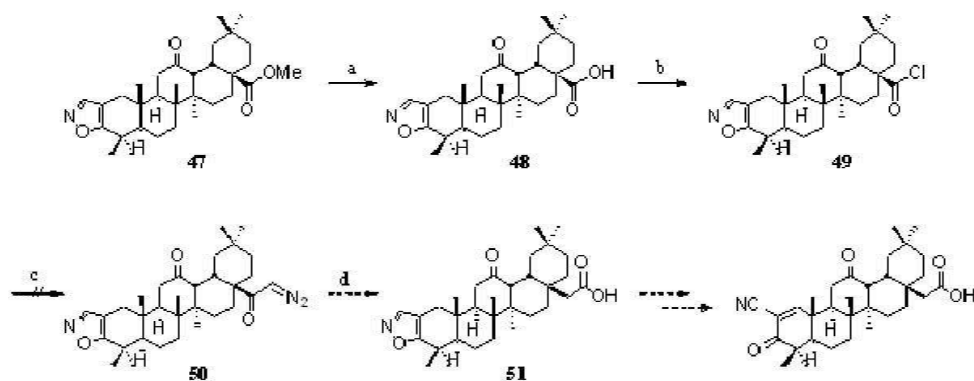
[0626]

ID	R	반응 시간	반응 온도	수율(%)
63334	CH_3CH_2	40분	실온	39
63335	FCH_2CH_2	40분	실온	28
63336	F_2CHCH_2	40분	실온	36
63337	F_3CCH_2	40분	실온	39

[0627]

화합물 63332의 합성은 간단하지 않고, 성공적인 합성이 달성되기 전에 다수의 상이한 접근법을 필요로 했다 ((반응식 22). 화합물 402-54의 성공적인 합성에 사용된 합성 경로(반응식 3)는 화합물 63332의 합성(반응식 24)에는 실패했다. 이 경로는 화합물 49의 디아조케톤 50으로의 전환이 성공되지 않았을 경우에 실패했다. 올레핀 24로 출발하는 대안 합성이 또한 시도되었다(반응식 25). 화합물 24의 수소화불소 첨가 반응은 필요한 1차 알콜 52를 수득하는데 실패하여 이 접근법을 종결시켰다.

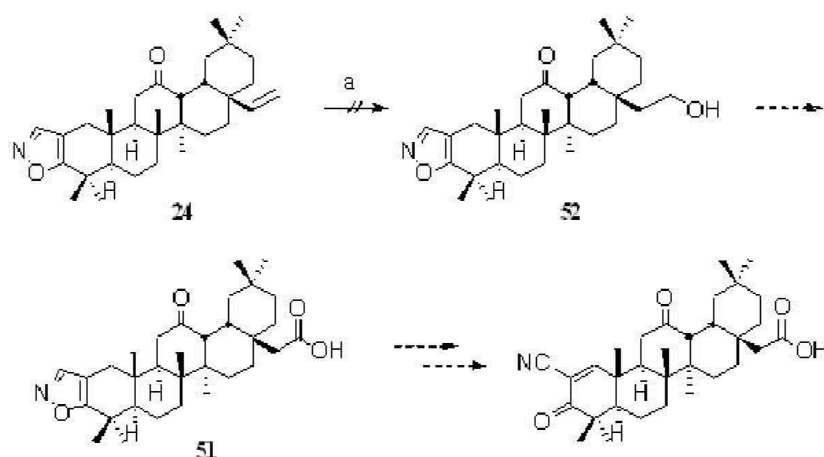
[0628] [반응식 24]



[0629]

[0630] 반응식 24에 이용가능한 시약 및 조건: (a) (i) PhSiMe_3 , I_2 , 39%; (b) $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , 실온, 3시간, 93%; (c) TMSCH_2 , Et_3N , CH_2Cl_2 또는 CH_3CN ; (d) Ag^+ , Et_3N .

[0631] [반응식 25]



[0632]

[0633] 반응식 25에 이용가능한 시약 및 조건: (a) 디사이클로헥실보란 또는 카테콜보란.

[0634] 실시예 3- 특정 올레아놀산 유도체의 특성화

[0635] 화합물 2 및 3: LiAlH_4 용액(THF 중의 1.0M, 42mL, 42mmol)을 N_2 하에 실온에서 THF(100mL) 중의 화합물 1(5.0g, 10.3mmol)의 용액에 첨가했다. 실온에서 20분 동안 교반시킨 후, LiAlH_4 용액(THF 중의 1.0M, 21mL, 21mmol)을 다시 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 0°C 로 냉각시킨 후, 물(10mL)을 적가한 다음, 1N HCl(aq) (300mL)을 첨가했다. 혼합물을 EtOAc 로 추출시켰다. 합한 추출물을 물로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축시켰다. 수득된 잔사를 CH_2Cl_2 (200mL)와 혼합했다. 침전된 백색 고체를 여과 수집하고, CH_2Cl_2 (2 x 100mL)로 세척하여 화합물 3(500mg, 10%)을 수득했다. 합한 여액을 실리카 겔 컬럼 상에 부하하고, 헥산 중의 0% 내지 100% EtOAc 로 용출시켜 화합물 2(2.60g, 52%) 및 추가의 화합물 3(800mg, 17%)을 수득했다. 두 화합물 2 및 3은 백색 고체이다. 화합물 2: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.98 (bs, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.22 (dd, 1H, $J = 4.8, 11.2$ Hz), 1.46-1.86 (m, 19H), 1.34 (s, 3H), 1.15-1.42 (m, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.85-1.06 (m, 2H), 0.86 (s, 3H), 0.77 (s, 3H); m/z 443.3 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+1$), 425.3 (100%, $\text{M}-2 \times \text{H}_2\text{O}+1$). 화합물 3: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.79 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.20 (dd, 1H, $J = 4.8, 10.8$ Hz), 1.98 (m, 1H), 1.12-1.88 (m, 23H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.65-1.10 (m, 3H); m/z 443.3 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+1$), 425.3

(100%, M- 2 x H₂O+1).

[0636] 화합물 4: 표백제(5.25% NaClO(aq), 9.3mL, 6.52mmol)를 실온에서 AcOH(30mL) 중의 화합물 2(1.00g, 2.17mmol)의 용액에 적가했다. 1시간 동안 교반시킨 후, 물(300mL)을 첨가했다. 5분 동안 교반한 후, 침전물을 여과 수집하고 물로 세척했다. 수득된 백색 고체를 EtOAc에 용해시키고, 용액을 NaHCO₃(aq) 용액으로 세척한 다음, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 수득된 백색 발포성 고체를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, CH₂Cl₂ 중의 0% 내지 40% EtOAc)로 정제하여 화합물 4(830mg, 83%)를 수득했다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.51 (m, 2H), 2.67 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 2.54 (ddd, 1H, *J* = 7.2, 10.8, 18.0 Hz), 2.39 (ddd, 1H, *J* = 3.6, 7.2, 16.0 Hz), 2.28 (dd, 1H, *J* = 5.2, 16.8 Hz), 2.23 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 2.18 (m, 1H), 1.56-1.90 (m, 8H), 1.50 (m, 1H), 1.20-1.45 (m, 8H), 1.18 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03-1.14 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); *m/z* 457.3 (M+1).

[0637] 화합물 5: NaOMe 용액(MeOH 중의 25% w/w, 6.24mL, 27.3mmol)을 N₂ 하에 0℃에서 화합물 4(830mg, 1.82mmol) 및 HCO₂Et(4.40mL, 54.6mmol)의 혼합물에 적가했다. 실온에서 1시간 동안 교반시킨 후, *t*-BuOMe(50mL)를 첨가했다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 12N HCl(aq)(2.28mL, 27.3mmol)을 서서히 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출시키고, 합한 추출물을 물로 세척하고, MgSO₄로 농축시켰다. 조약한 화합물 5를 수득하여 다음 단계에 사용했다. 화합물 5: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 14.90 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 8.61 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 3.51 (m, 2H), 2.70 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 2.14-2.36 (m, 5H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.02-1.92 (m, 17H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); *m/z* 485.3 (M+1).

[0638] 화합물 6: 화합물 5, NH₂OH·Cl(190mg, 2.73mmol), EtOH(75mL) 및 물(10mL)을 함께 혼합하고, 60℃에서 16시간 동안 가열했다. EtOH를 증발 제거하고, 수득된 백색 슬러리를 CH₂Cl₂로 추출시켰다. 합한 추출물을 물로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 수득된 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0% 내지 60% EtOAc)로 정제하여 화합물 6(662mg, 화합물 4로부터 76%)을 백색 고체로서 수득했다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 3.51 (m, 2H), 2.70 (d, 1H, 4.8 Hz), 2.23-2.39 (m, 3H), 2.19 (m, 1H), 1.97 (d, 1H, *J* = 14.8 Hz), 1.42-1.92 (m, 10H), 1.33 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.12-1.40 (m, 7H), 1.01 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 3H); *m/z* 482.3 (M+1).

[0639] 화합물 7: NaOMe 용액(MeOH 중의 25% w/w, 114mL, 0.50mmol)을 MeOH(2.5mL) 및 THF(0.25mL) 중의 이속사졸 6(200mg, 0.42mmol)의 현탁액에 첨가했다. 혼합물을 55℃에서 2시간 동안 교반시키고, 0℃로 냉각시켰다. *t*-BuOMe(10mL) 및 1N HCl(aq)(10mL)을 연속적으로 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출시키고, 합한 추출물을 물로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고 농축시켰다. 백색 발포성 고체 7(200mg)을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용했다. 화합물 7은 2개의 평형 형태, 에놀 형태(대다수, 반응식 2에 도시됨) 및 케톤 형태(소수)의 혼합물이다. 혼합물의 ¹H NMR에서, 에놀 형태에 대해 식별될 수 있는 피크는 다음과 같다: (400 MHz, CDCl₃) δ 5.88 (bs, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.67 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); *m/z* 482.3(M+1).

[0640] 화합물 402-63: 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이단토인(52mg, 0.18mmol)을 실온에서 DMF(0.70mL) 중의 화합물 7(145mg, 0.30mmol)의 용액에 첨가했다. 2시간 동안 교반시킨 후, 피리딘(73μL, 0.90mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 55℃로 가열했다. 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc(30mL)를 첨가하고, 혼합물을 1N HCl(aq) 및 물로 세척한 후, MgSO₄로 농축시켰다. 수득된 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0% 내지 70% EtOAc)로 정제하여 화합물 402-63(115mg, 79%)을 백색 고체로서 수득했다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 3.50 (d, 2H, *J* = 4.8 Hz), 2.71 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 2.47 (dd, 1H, *J* = 4.8, 16.0 Hz), 2.36 (dd, 1H, *J* = 13.6, 15.6 Hz), 2.21 (m, 1H), 2.02 (dd, 1H, *J* = 4.8, 13.6 Hz), 1.64-1.92 (m, 7H), 1.46-1.56 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.10-1.35 (m, 6H), 1.05 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); *m/z* 480.3 (M+1).

[0641] 화합물 402-65: DMAP(1mg, 0.008mmol)를 화합물 402-63(18mg, 37.5mmol), 아세트산 무수물(50μL) 및 피리딘

(0.2mL)의 혼합물에 첨가했다. 실온에서 30분 동안 교반시킨 후, $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 용액을 첨가하고, 5분 동안 교반시켰다. 혼합물을 EtOAc 로 추출시키고, 합한 추출물을 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 용액, 1N $\text{HCl}(\text{aq})$ 및 물로 세척한 다음, MgSO_4 로 건조시키고 농축시켰다. 수득된 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0% 내지 30% EtOAc)로 정제하여 화합물 402-65(13.6mg, 70%)를 백색 발포성 고체로서 수득했다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (s, 1H), 4.13 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 3.86 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 2.78 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 2.44 (dd, 1H, J = 5.2, 16.0 Hz), 2.36 (dd, 1H, J = 13.2, 16.0 Hz), 2.18 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (dd, 1H, J = 5.2, 12.8 Hz), 1.93 (m, 1H), 1.60-1.85 (m, 6H), 1.49 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16-1.33 (m, 4H), 1.15 (s, 3H), 1.06 (m, 1H), 1.02 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); m/z 522.3 ($M+1$).

[0642]

화합물 9: 클로로포름(2.1mL) 중의 화합물 8(362mg, 0.71mmol) 및 TMSI(0.11mL, 0.77mmol)의 혼합물을 오일 욕에서 50℃에서 1.5시간 동안 가열했다. 제2 분량의 TMSI(0.22mL, 1.5mmol)를 첨가하고, 추가로 4시간 동안 가열했다. 제3 분량의 TMSI(0.33mL, 2.32mmol)를 첨가하고, 용액을 50℃에서 2시간 동안 가열한 다음, 55℃에서 1.5시간 동안 가열하면서 제4 분량의 TMSI(1.0mL, 7.0mmol)를 첨가했다. 주위 온도로 냉각시, 용액을 물(10mL) 및 CH_2Cl_2 (70mL)에 분배했다. CH_2Cl_2 추출물을 염수(20mL)로 세척하고, 건조시켰다(MgSO_4). 여액을 농축시키고, 수득된 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 20% EtOAc)로 정제하여 화합물 9(136mg, 39%)를 백색 고체로서 수득했다.

[0643]

화합물 10: CH_2Cl_2 (100mL) 및 옥살릴 클로라이드(CH_2Cl_2 중의 2M, 12.5mL, 25mmol) 중의 화합물 9(2.20g, 4.45mmol)의 용액을 실온에서 15시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 감압하에 농축시킨 후, 추가의 옥살릴 클로라이드(CH_2Cl_2 중의 2M, 5.0mL, 10mmol) 및 CH_2Cl_2 (100mL)를 첨가했다. 용액을 1시간 동안 교반시킨 후, 혼합물을 다시 감압하에 농축시켜 화합물 조약한 산 클로라이드를 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용했다. 아세트니트릴(40mL) 중의 산 클로라이드의 용액에 (트리메틸실릴)디아조메탄(헥산 중의 2M, 6.0mL, 12.0mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50℃로 가온시켰다. 3시간 후, 추가의 (트리메틸실릴)디아조메탄(헥산 중의 2M, 3.0mL, 6.0mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 추가의 15시간 동안 교반시키고, 제3 분량의 (트리메틸실릴)디아조메탄(헥산 중의 2M, 0.5mL, 1.0mmol)을 첨가했다. 용액을 50℃에서 4시간 동안 가온시키면 TLC 분석(헥산 중의 40% EtOAc)에 기초하여 추가의 진행이 생성되지 않았다. 용액을 1M 시트르산(100mL)으로 분배하고, 메틸렌 클로라이드 상을 포화된 NaHCO_3 (100mL) 및 염수(100mL)로 순차적으로 세척하고, 건조시켰다(MgSO_4). 여액을 농축시키고, 수득된 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 40% EtOAc)로 정제하여 디아조메틸 케톤 10(1.78g, 74% 수율)을 수득했다.

[0644]

화합물 402-50: MeOH (100mL) 중의 디아조케톤 10(498mg, 0.963mmol), 은 벤조에이트(106mg, 0.46mmol) 및 트리에틸아민(8.0mL, 57mmol)의 용액을 제조하고, 50℃에서 2시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(200mL) 및 포화된 수성 NaHCO_3 (100mL)에 분배한 후, 에틸 아세테이트 층을 물(100mL) 및 염수(100mL)로 순차적으로 세척하고, 건조시켰다(MgSO_4). 여액의 농축시 분리된 조약한 생성물을 MeOH (3mL)에 용해시키고, NaOMe (메탄올 중의 30wt% 용액, 0.24g, 1.33mmol)로 적가 처리했다. 용액을 50℃에서 3시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 EtOAc (50mL) 및 포화된 수성 NaHCO_3 (50mL)에 분배했다. 용액을 물(50mL) 및 염수(50mL)로 순차적으로 세척하고, 건조시켰다(MgSO_4). 여액의 농축시 분리된 조약한 에스테르를 추가로 정제하지 않고 사용했다. DMF(10mL) 중의 에스테르의 용액에 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이단토인(173mg, 0.60mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 20분 동안 교반시켰다. 이어서, 피리딘(4.6mL, 56.87mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 7.5시간 동안, 이어서 60℃에서 3시간 동안 가열했다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 에틸 아세테이트(250mL) 및 포화된 수성 NaHCO_3 (50mL)에 분배했다. 에틸 아세테이트 층을 물(100mL) 및 염수(100mL)로 순차적으로 세척하고, 건조시켰다(MgSO_4). 여액을 농축시키고, 잔사를 EtOAc (250mL)를 사용하여 실리카 겔의 작은 플러그(약 10g)을 통해 플러싱했다. 여액을 농축시키고, 조약한 에스테르를 역상 예비 TLC 플레이트 상에서 정제하여 화합물 402-50(44mg, 8% 수율)을 회백색 고체로서 수득했다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.04 (br d, 1H, J = 4.8 Hz), 2.52 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 2.32 (m, 1H), 2.27 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 1.04-1.96 (m, 15H), 1.50 (s, 3H), 1.27 (s, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s,

3H), 0.88 (s, 3H); m/z 520.44 (M+1), 561.39 (M+1+CH₃CN).

[0645] 화합물 402-54: 3:1 MeOH:H₂O(6mL) 중의 화합물 402-50(26mg, 0.05mmol)의 용액에 수산화리튬 일수화물(138mg, 3.3mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 15시간 동안, 이어서 50℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 용액을 EtOAc(75mL) 및 1M HCl(25mL)에 분배한 후, 에틸 아세테이트 상 유기 상을 물(25mL) 및 염수(25mL)로 순차적으로 세척하고, 건조시켰다(MgSO₄). 여액의 농축시 분리된 조악한 생성물을 예비 TLC를 사용하여 크로마토그래피하여 화합물 402-54(13mg, 52% 수율)를 담황색 고체로서 수득했다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.04 (br d, 1H, J = 4.4 Hz), 2.54 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 2.37 (m, 1H), 2.30 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 1.12-2.02 (m, 15H), 1.27 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); m/z 506.38 (M+1), 547.43 (M+1+CH₃CN).

[0646] 화합물 63239: CH₂Cl₂(1.0mL) 중의 화합물 402-63(24.0mg, 50mmol) 및 Et₃N(0.5mL)의 용액에 실온에서 CH₂Cl₂(1.0mL) 중의 (EtO)₂POCl(7.2 μL, 50mmol)의 용액을 첨가했다. 반응물을 실온에서 5.5시간 동안 교반시켰다. 다른 분량의 (EtO)₂POCl(72 μL, 500mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 88.5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc(30mL)로 희석한 다음, H₂O(10mL)로 급냉시켰다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조악한 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0% 내지 40% 내지 50% EtOAc)로 정제하여 생성물 63239(10.6mg, 34%)를 백색 발포체로서 수득했다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (1H, s), 4.20-4.31 (1H, m), 3.98-4.15 (4H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 2.82 (1H, d, J = 4.4 Hz), 2.31-2.50 (2H, m), 2.22-2.31 (1H, m), 1.72-2.04 (5H, m), 1.56-1.72 (5H, m), 1.43-1.56 (2H, m), 1.27-1.41 (7H, m), 1.02-1.26 (3H, m), 1.28 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.15 (3H, s), 0.98 (3H, s), 0.93 (3H, s), 0.90 (3H, s); m/z 616.3 (M+1).

[0647] 화합물 11: 실온에서 벤젠(2.5mL) 중의 N-(페닐티오)-프탈이미드(228mg, 900mmol)의 교반된 현탁액에 트리부틸 포스핀(238 μL, 900 μmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하여 담황색의 투명한 용액을 형성했다. 이 용액을 실온에서 벤젠(5.0mL) 중의 화합물 6(204.5mg, 425mmol)의 교반된 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 22시간 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 실리카 겔 컬럼 상에 직접 부하하고, 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 0% 내지 10% 내지 30% EtOAc)로 정제하여 화합물 11(103.3mg, 42%)을 담황색 발포체로서 수득했다.

[0648] 화합물 12a: EtOH(5.0mL) 중의 화합물 11(53.0mg, 92.4mmol)의 용액에 0℃에서 H₂O(5.0mL) 중의 옥손(34.6mg, 56mmol)의 용액을 첨가했다. 반응물을 0℃에서 1.5시간 동안, 이어서 실온에서 27시간 동안 교반시켰다. CH₃CN(5.0mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 42시간 동안 교반하고, 유기 용매를 감압하에 제거했다. 잔류성 수성 혼합물을 물(5.0mL)로 희석시키고, CH₂Cl₂(2x20.0mL)로 추출시켰다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조악한 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0% 내지 20% 내지 40% EtOAc)로 정제하여 화합물 12a(35.5mg, 65%, 주요 부분입체이성체)를 백색 발포체로서 수득했다.

[0649] 화합물 63255: 화합물 6으로부터 화합물 402-63을 합성하기 위해 기술된 절차(반응식 2)를 사용하여 화합물 12a(35mg, 59mmol)를 담황색 발포체로서의 화합물 63255(22.4mg, 64%)로 전환시켰다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (s, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.46-7.55 (m, 3H), 3.19 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 2.48-2.58 (m, 2H), 2.43 (dd, 1H, J = 16.8, 4.4 Hz), 2.23 (dd, 1H, J = 16.4, 13.2 Hz), 1.94-2.10 (m, 3H), 1.84-1.94 (m, 2H), 1.76-1.84 (m, 1H), 1.38-1.74 (m, 9H), 1.23-1.37 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H); m/z 588.3 (M+1).

[0650] 화합물 12b: EtOH(5.0mL) 중의 화합물 11(53.0mg, 92.4mmol)의 용액에 0℃에서 H₂O(5.0mL) 중의 옥손(34.6mg, 56mmol)의 용액을 첨가했다. 반응물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 실온에서 26.5시간 동안 교반했다. CH₃CN(5.0mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 42시간 동안 교반하고, 유기 용매를 감압하에 제거했다. 잔류성 수성 혼합물을 물(5.0mL)로 희석시키고, CH₂Cl₂(2x20mL)로 추출시켰다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조악한 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0% 내지 20% 내지 40% EtOAc)에 이어, 제2 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0% 내지 30% EtOAc)로 정제하여 화합물

12b(5.2mg, 9.5%, 소수 부분입체이성체)를 백색 발포체로서 수득했다.

[0651] 화합물 63288: 실시예 6으로부터 화합물 402-63을 합성하기 위해 기술된 절차를 사용하여 화합물 12b(5.2mg, 8.8mmol)를 백색 발포체로서의 화합물 63288(2.4mg, 46%)로 전환시켰다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (s, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.46-7.56 (m, 3H), 3.05-3.15 (m, 2H), 2.51-2.66 (m, 2H), 2.36-2.53 (m, 3H), 2.07-2.24 (m, 3H), 1.84-2.06 (m, 3H), 0.96-1.78 (m, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H). m/z 588.3 (M+1).

[0652] 화합물 13: EtOH- CH_3CN (1:1 v/v, 6.0mL) 중의 화합물 11(50.3mg, 87.7mmol)의 용액에 실온에서 H_2O (1.0mL) 중의 옥손(270.8mg, 438mmol)의 용액을 첨가했다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 유기 용매를 감압하여 제거했다. 잔류성 수성 혼합물을 물(15.0mL)로 희석하고, EtOAc(30mL)로 추출시켰다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조악한 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0% 내지 30% EtOAc)로 정제하여 화합물 13(48.5mg, 91.3%)을 무색 고체로서 수득했다.

[0653] 화합물 63266: 화합물 6으로부터 화합물 402-63을 합성하기 위해 기술된 절차(반응식 2)를 사용하여 화합물 13(48mg, 79mmol)을 담황색 발포체로서의 화합물 63266(8.5mg, 화합물 8로부터 17.6%)으로 전환시켰다; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78-7.94 (2H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.53-7.59 (2H, m), 3.18 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.11 (1H, d, J = 14.4 Hz), 2.64 (1H, d, J = 4.4 Hz), 2.32-2.54 (2H, m), 2.14-2.32 (2H, m), 1.94-2.11 (2H, m), 1.42-1.88 (9H, m), 1.19-1.40 (2H, m), 1.23-1.37 (2H, m), 1.23 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.16 (6H, s), 1.00 (3H, s), 0.98 (3H, s), 0.90 (3H, s); m/z 604.3 (M+1).

[0654] 화합물 16: 옥살릴 클로라이드(1.54mL, 18.19mmol) 및 촉매량의 DMF를 0°C에서 CH_2Cl_2 (60mL) 중의 화합물 15(2.85g, 6.07mmol)의 용액에 순차적으로 첨가했다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2시간 동안 교반시켰다. 용매를 증발 제거한 후, 조악한 산 클로라이드를 백색 발포성 고체로서 수득한 다음, 이를 THF(60mL)에 용해시키고, 0°C에서 NH_3 (MeOH 중의 2.0M, 30mL)로 처리했다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반시킨 후, 용매를 증발 제거했다. 잔사를 EtOAc에 용해시키고, 분별 깔때기로 옮기고, 물로 세척했다. 유기 상을 분리시키고, MgSO_4 로 건조시키고 증발시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0% 내지 100% EtOAc)로 정제하여 화합물 16(2.70g, 94% 수율)을 황색 발포성 고체로서 수득했다: m/z 470.3 (M+1).

[0655] 화합물 17: LAH(THF 중의 2.0M, 17.2mL, 34.4mmol)를 실온에서 THF(115mL) 중의 화합물 16(2.70g, 5.76mmol)의 용액에 첨가했다. 반응물을 4시간 동안 환류 가열한 다음, 0°C로 냉각시켰다. EtOAc(10mL) 및 물(5mL)을 순차적으로 첨가하고, 반응물을 서서히 급냉시켰다. 수득된 혼합물을 5분 동안 환류 가열한 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 셀라이트를 추가의 뜨거운 THF로 세척했다. 합한 여액을 농축시켜 생성물 17(2.69g)을 백색 발포성 고체로서 수득했다. 화합물 17은 C3 및 C12 에피머의 혼합물이고, 이들 모두 m/z 460.3 (M+1)을 갖는다.

[0656] 화합물 18: $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1.61mL, 7.02mmol)를 실온에서 화합물 17(2.69g, 5.86mmol), NaHCO_3 (3.20g, 38.09mmol), 물(12mL) 및 THF(59mL)의 혼합물에 첨가했다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 분별 깔때기로 옮기고, 물로 세척했다. 유기 상을 분리하고, MgSO_4 로 건조시키고 증발시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0% 내지 60% EtOAc)로 정제하여 화합물 18(1.96g, 60% 수율)을 백색 발포성 고체로서 수득했다. 화합물 18은 C3 및 C12 에피머의 혼합물이고, 이들 모두 m/z 468.3 ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8-2\text{xH}_2\text{O}+1$)을 갖는다.

[0657] 화합물 19: 화합물 3으로부터 화합물 4를 합성하기 위해 기술된 절차를 사용하여, 화합물 19(680mg, 94% 수율)를 화합물 18(725mg, 1.30mmol)로부터 백색 발포성 고체로서 생성했다: m/z 500.3 ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+1$), 456.3 ($\text{M}-\text{Boc}+1+1$).

[0658] 화합물 20: 화합물 4로부터 화합물 6을 합성하기 위해 기술된 절차를 사용하여, 화합물 20(545mg, 75% 수율)을 화합물 19(700mg, 1.26mmol)로부터 백색 발포성 고체로서 생성했다: m/z 581.4 (M+1).

[0659] 화합물 63253: 화합물 6으로부터 화합물 402-63을 합성하기 위해 기술된 절차를 사용하여, 생성물 63253(460mg, 84% 수율)을 화합물 20(545mg, 0.94mmol)으로부터 백색 발포성 고체로서 생성했다: m/z 523.3 ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+1$),

479.3 (M-Boc+1+1).

- [0660] 화합물 63214: $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (2.98mL, 38.7mmol)를 0℃에서 CH_2Cl_2 (15mL) 중의 화합물 63253(458mg, 0.79mmol)의 용액에 첨가했다. 반응물을 0℃에서 4시간 동안 교반한 후, 용매를 증발 제거했다. 잔사를 EtOAc에 용해시키고, 분별 깔때기로 옮기고, $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$ 용액으로 세척했다. 유기 상을 분리시키고, MgSO_4 로 건조시키고, 증발시켜 생성물 63214를 백색 발포성 고체로서 수득했다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (s, 1H), 2.65-2.70 (m, 2H), 2.52 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 2.45 (dd, 1H, J = 5.2, 16.8 Hz), 2.35 (dd, 1H, J = 12.8, 16.4 Hz), 2.09 (m, 1H), 2.00 (dd, 1H, J = 5.2, 12.8 Hz), 1.49-1.87 (m, 13H), 1.21 (s, 6H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.06-1.33 (m, 3H), 1.02 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); m/z 479.3 (M+1).
- [0661] 화합물 63214의 유도체를 제조하기 위한 일반적인 절차: RX를 용매 중의 화합물 63214 및 염기의 용액에 첨가했다(상세함은 표 1 참조). 표 1에 기재된 시간 동안 교반시킨 후, EtOAc를 첨가했다. 이어서, 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 이를 $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$ 용액으로 세척했다. 유기 상을 분리하고, MgSO_4 로 건조시키고 증발시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 표적 화합물을 수득했다.
- [0662] 화합물 63218: 백색 발포성 고체; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.73 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 2.63 (s, 2H), 2.47 (dd, 1H, J = 5.0, 16.5 Hz), 2.38 (dd, 1H, J = 13.5, 16.5 Hz), 2.16 (m, 1H), 2.02 (dd, 1H, J = 5.0, 13.0 Hz), 1.92 (m, 1H), 1.74-1.83 (m, 2H), 1.60-1.71 (m, 4H), 1.49-1.57 (m, 2H), 1.31 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.17-1.23 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.04-1.12 (m, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 518.3 (M+1).
- [0663] 화합물 63220: 백색 발포성 고체; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (s, 1H), 4.28 (dd, 1H, J = 6.4, 7.6 Hz), 3.16 (dd, 1H, J = 8.0, 12.8 Hz), 2.95 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.76 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 2.33-2.48 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.99 (dd, 1H, J = 4.8, 12.4 Hz), 1.78-1.94 (m, 3H), 1.58-1.70 (m, 3H), 1.46-1.54 (m, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.24-1.36 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.13-1.20 (m, 2H), 1.05 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.94 (m, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 557.3 (M+1).
- [0664] 화합물 63226: 백색 발포성 고체; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (s, 1H), 6.32 (m, 1H), 3.50 (dd, 1H, J = 7.2, 13.6 Hz), 3.22 (dd, 1H, J = 6.0, 13.6 Hz), 2.93 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 2.36-2.47 (m, 2H), 1.85-2.04 (m, 6H), 1.61-1.71 (m, 3H), 1.52 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.19-1.34 (m, 4H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.05 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (m, 1H), 0.90 (s, 6H); m/z 575.3 (M+1).
- [0665] 화합물 63232: 백색 발포성 고체; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (s, 1H), 5.96 (d, 1H, J = 0.8 Hz), 3.81 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.56 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 2.40 (d, 3H, J = 0.8 Hz), 2.38-2.51 (m, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.73-1.86 (m, 2H), 1.40-1.69 (m, 8H), 1.30 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.19 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.96 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); m/z 574.4 (M+1).
- [0666] 화합물 63233: 백색 발포성 고체; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (s, 1H), 4.33 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 2.67 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 2.61 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 2.44 (dd, 1H, J = 5.2, 16.4 Hz), 2.41 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 2.34 (dd, 1H, J = 13.2, 16.4 Hz), 2.10 (m, 1H), 2.00 (dd, 1H, J = 5.2, 12.8 Hz), 1.75-1.87 (m, 2H), 1.61-1.72 (m, 5H), 1.44-1.59 (m, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.13-1.33 (m, 5H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.00 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); m/z 575.4 (M+1).
- [0667] 화합물 21: TEMPO(27mg x 4, 0.17mmol x 4) 및 $\text{IPh}(\text{OAc})_2$ (563mg x 4, 1.74mmol x 4)를 실온에서 0시간, 2시간, 24시간 및 48시간에 CH_2Cl_2 (200mL) 및 물(0.1mL) 중의 화합물 3(725mg, 1.59mmol)의 백색 슬러리에 첨가했다. 실온에서 72시간 동안(총 반응 시간) 교반시킨 후, 반응 혼합물은 투명한 핑크색 용액으로 바뀌고, 이어서 이를 분별 깔때기로 옮기고, $\text{Na}_2\text{SO}_3(\text{aq.})$ 용액으로 세척했다. 유기 상을 분리하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0% 내지 75% EtOAc)로 정제하여 화합물 21(560mg, 77

%)을 백색 고체로서 수득했다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.37 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 3.77 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H, $J = 4.8, 11.2$ Hz), 2.51 (m, 1H), 0.98–1.87 (m, 23H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.65 (m, 1H); m/z 441.3 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+1$), 423.3 ($\text{M}-2\text{xH}_2\text{O}+1$).

[0668] 화합물 22: THF(2.5mL) 중의 $\text{KO}t\text{-Bu}$ (100mg, 0.89mmol)의 현탁액에 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드(390mg, 1.09mmol)를 첨가했다. 생성되는 황색 슬러리를 실온에서 30분 동안 교반시켰다. THF(2.5mL) 중의 화합물 21(100mg, 0.22mmol)의 용액을 반응물에 첨가하고, 적가 시린지를 THF(약 0.5mL)로 세척하고, 세척물을 반응물에 첨가했다. 반응물을 실온에서 14시간 동안 교반시켰다((TLC가 반응이 1시간 내에 완료되었음을 지시했다). 반응 혼합물을 EtOAc(약 100mL)로 추출시키고, 물(약 50mL) 및 염수(약 50mL)로 세척했다. 유기 추출물을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 생성되는 황색 오일을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0% 내지 60% EtOAc)로 정제하여 화합물 22(95mg, 95% 수율)를 백색 고체로서 수득했다.

[0669] 화합물 23: 나트륨 아세테이트(81mg, 0.99mmol) 및 PCC(160mg, 0.74mmol)를 CH_2Cl_2 (5mL) 중의 화합물 22(113mg, 0.25mmol)의 용액에 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반시킨 후, 1:1 헥산:EtOAc(약 20mL)를 첨가했다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반한 후, 실리카 겔의 패드를 통해 여과시켰다. 실리카 겔을 추가의 1:1 헥산:EtOAc로 철저히 세척했다. 여액을 농축시키고, 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0% 내지 30% EtOAc)로 정제하여 화합물 23(97mg, 87% 수율)을 백색 발포성 고체로서 수득했다: m/z 453.3.

[0670] 화합물 24: 화합물 23(643mg, 1.42mmol)을 에틸 포르메이트(3.43mL, 42.64mmol)에 현탁시키고, 0°C로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드(MeOH 중의 25wt% 용액)(4.88mL, 21.34mmol)를 반응 혼합물에 첨가했다. 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반시킨 다음, 0°C로 냉각시켰다. EtOH(22mL) 및 12N HCl(aq)(1.79mL, 21.48mmol)을 순차적으로 첨가한 후, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (198mg, 2.85mmol) 및 물(1.1mL)을 첨가했다. 생성되는 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 가열했다. EtOH를 증발 제거하고, 잔사를 EtOAc로 추출시키고, 물로 세척했다. 유기 추출물을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0% 내지 20% EtOAc)로 정제하여 화합물 24(613mg, 90% 수율)를 백색 결정성 고체로서 수득했다: m/z 478.3 ($\text{M}+1$).

[0671] 화합물 25: NaOMe 용액(MeOH 중의 25% w/w, 0.13mL, 0.56mmol)을 MeOH(4mL) 및 THF(1mL) 중의 이속사졸 24(200mg, 0.42mmol)의 현탁액에 첨가했다. 혼합물을 55°C에서 2시간 동안 교반시키고, 0°C로 냉각시켰다. $t\text{-BuOMe}$ (10 mL) 및 1N HCl(aq)(1mL)을 연속적으로 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출시키고, 합한 추출물을 물로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 조악한 시아노 케톤 25(200mg, 100% 수율)를 백색 발포성 고체로서 수득했다: m/z 478.3 ($\text{M}+1$).

[0672] 화합물 63213: 벤젠(2mL) 중의 DDQ(100mg, 0.44mmol)를 벤젠(6mL) 중의 조악한 시아노 케톤 25(200mg, 0.42mmol)의 환류성 용액에 30분에 걸쳐 첨가했다. 첨가 후, 반응물을 추가로 1시간 동안 계속 환류시킨 다음, 실온으로 냉각시키고, 분별 깔때기로 옮겼다. 반응 혼합물을 NaHCO_3 (aq.) 용액으로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0% 내지 20% EtOAc)로 정제하여 생성물 63213 및 변하지 않은 화합물 25의 혼합물(154mg)을 백색 발포성 고체로서 수득한 다음, 이를 피리딘(1mL)에 용해시키고, Ac_2O (0.2mL) 및 촉매량의 DMAP로 처리했다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 후, NaHCO_3 (aq.) 용액을 첨가하고, 5분 동안 교반했다. 조악한 물질을 분별 깔때기로 옮기고, EtOAc로 추출시켰다. 합한 유기 추출물을 1N HCl(aq.) 및 물로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0% 내지 20% EtOAc)로 정제하여 생성물 63213(67mg, 34% 수율)을 백색 발포성 고체로서 수득했다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (s, 1H), 5.64 (dd, 1H, $J = 11.2, 18.0$ Hz), 5.09 (dd, 1H, $J = 0.8, 11.2$ Hz), 5.00 (dd, 1H, $J = 0.8, 18.0$ Hz), 2.77 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 2.43 (dd, 1H, $J = 4.8, 16.4$ Hz), 2.32 (dd, 1H, $J = 12.8, 16.4$ Hz), 2.24 (m, 1H), 1.94–1.99 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.60–1.68 (m, 3H), 1.42–1.56 (m, 4H), 1.24–1.36 (m, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.17 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.99 (m, 1H), 0.95 (s, 6H), 0.90 (s, 3H); m/z 476.3 ($\text{M}+1$).

[0673] 화합물 26: OsO_4 ($t\text{-BuOH}$ 중의 0.1M, 0.30mL, 0.01mmol)를 실온에서 THF(3.0mL) 및 물(0.3mL) 중의 화합물 24(145mg, 0.30mmol) 및 NMO(142mg, 1.21mmol)의 용액에 첨가했다. 반응물을 24시간 동안 교반시킨 후, EtOAc

를 첨가했다. 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, $\text{Na}_2\text{SO}_3(\text{aq.})$ 용액 및 물로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0% 내지 80% EtOAc)로 정제하여 화합물 25(123mg, 79% 수율)를 백색 발포성 고체로서 수득했다. 화합물 26은 2개의 C28-에피머의 혼합물이고, 이들 모두 m/z 512.3 (M+1)을 갖는다.

[0674] 화합물 27: 화합물 5로부터 화합물 6을 합성하기 위해 기술된 절차를 사용하여, 화합물 27(157mg, 100% 수율)을 화합물 26(156mg, 0.30mmol)으로부터 백색 발포성 고체로서 생성했다. 화합물 27은 2개의 C28-에피머와 A-환 케톤-에놀 이성체의 혼합물이다. 4개의 이성체 모두 m/z 494.3 (M-18+1)를 갖는다.

[0675] 화합물 63221 및 63224: DMF(0.5mL) 중의 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이단토인(57mg, 0.20mmol)의 용액을 실온에서 DMF(1mL) 중의 화합물 27(157mg, 0.30mmol)의 용액에 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 피리딘(74μL, 0.91mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 55°C로 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 1N HCl(aq) 및 물로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고 증발시켰다. 수득된 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0% 내지 100% EtOAc)로 정제하여 화합물 63221(67mg, 42% 수율) 및 63224(29mg, 18% 수율)를 모두 백색 고체로서 수득했다.

[0676] 화합물 63221(C28-에피머의 1.2:1 혼합물): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (s, 0.55H), 7.65 (s, 0.45H), 3.97 (m, 1.1H), 3.76 (m, 0.9H), 3.68 (t, 0.45H, $J = 9.6$ Hz), 3.58 (t, 0.55H, $J = 10.0$ Hz), 2.86 (d, 0.55H, $J = 4.4$ Hz), 2.73 (d, 0.45H, $J = 4.0$ Hz), 2.66 (m, 0.55H), 2.33-2.52 (m, 4H), 2.16 (m, 0.45H), 0.92-2.05 (m, 16H), 1.27 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (s, 1.35H), 0.91 (s, 1.35H), 0.90 (s, 1.65H), 0.89 (s, 1.65H); m/z 492.3 (M-18+1); 492.3 (M-18+1).

[0677] 화합물 63224: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.71 (ddd, 1H, $J = 4.0, 8.0, 12.0$ Hz), 3.61 (dd, 1H, $J = 3.5, 9.0$ Hz), 2.95 (dd, 1H, $J = 14.0, 14.5$ Hz), 2.40 (dd, 1H, $J = 3.0, 14.0$ Hz), 2.33 (dd, 1H, $J = 4.0, 12.0$ Hz), 2.06 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.79 (dd, 1H, $J = 3.0, 14.0$ Hz), 1.48 (s, 3H), 1.29-1.75 (m, 11H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.10-1.24 (m, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); m/z 508.3 (M+1), 490.3 (M-18+1).

[0678] 화합물 63225: CH_2Cl_2 (3.0mL) 중의 화합물 63214(35.8mg, 75mmol)의 용액에 0°C에서 Et_3N (15.2μL)에 이어 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ (11.1μL, 100.4mmol)을 첨가했다. 반응물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc(30mL)로 희석한 다음, NaHCO_3 (5mL)로 급냉시켰다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 조약한 화합물 63225(56.4mg)를 수득했다. 조약한 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0% 내지 10% 내지 30% EtOAc)로 정제하여 생성물 63225(29.4mg, 53%)를 백색 발포체로서 수득했다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (1H, s), 4.71 (1H, dd, $J = 7.6, 5.6$ Hz), 3.81 (2H, q, $J = 9.2$ Hz), 3.23 (1H, dd, $J = 12.8, 8.0$ Hz), 2.97 (1H, d, $J = 12.8, 5.2$ Hz), 2.75 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 2.30-2.52 (2H, m), 2.07-2.14 (1H, m), 1.98-2.04 (1H, m), 1.76-1.96 (3H, m), 1.60-1.73 (3H, m), 1.44-1.56 (3H, m), 1.18-1.41 (4H, m), 1.26 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.02-1.15 (2H, m), 0.99 (3H, s), 0.92 (3H, s), 0.91 (3H, s); m/z 625.3 (M+1).

[0679] 화합물 63228: CH_2Cl_2 (1.0mL) 중의 화합물 402-63(43.2mg, 90mmol) 및 2,6-디-3급-부틸-4-메틸피리딘(37.8mg, 0.18mmol)의 용액에 실온에서 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{CH}_3$ (18.1μL, 162μmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 72시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석시킨 다음, HCl(1N, 5mL)로 급냉시켰다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조약한 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0% 내지 10% 내지 20% EtOAc)로 정제하여 화합물 63228(29.3mg, 66%)을 백색 고체로서 수득했다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (1H, s), 3.31 (3H, s), 3.19 (2H, q, $J = 8.8$ Hz), 2.76 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 2.30-2.50 (2H, m), 2.20-2.28 (1H, m), 2.02 (1H, dd, $J = 12.8, 5.2$ Hz), 1.60-1.90 (7H, m), 1.45-1.56 (2H, m), 1.06-1.32 (5H, m), 1.24 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.16 (3H, s), 0.97-1.05 (1H, m), 0.98 (3H, s), 0.93 (3H, s), 0.88 (3H, s); m/z 494.3 (M+1).

[0680] 화합물 28: BH_3 -THF(THF 중의 1.0M, 1.80mL, 1.80mmol)를 0°C에서 THF(7.2mL) 중의 화합물 22(165mg,

0.36mmol)의 용액에 첨가했다. 반응물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반시킨 다음, 0℃로 다시 냉각시켰다. 물(0.60mL)을 조심스럽게 첨가한 다음, 3N NaOH(aq.)(1.20mL) 및 30% H₂O₂(aq.)(1.20mL)를 첨가했다. 수득된 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반시킨 다음, 분별 깔때기로 옮기고, EtOAc로 추출시켰다. 합한 추출물을 물로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 증발시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 20% 내지 100% EtOAc)로 정제하여 화합물 2(148mg, 86% 수율)를 백색 발포성 고체로서 수득했다: m/z 439.3 (M-2x18+1).

[0681] 화합물 29: TBSCl(51mg, 0.34mmol)을 0℃에서 DMF(2.7mL) 중의 화합물 28(133mg, 0.28mmol) 및 이미다졸(38mg, 0.56mmol)의 용액에 첨가했다. 0℃에서 10분 동안 교반한 후, 반응물을 NaHCO₃(aq.) 용액으로 급냉시키고, 30분 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, CH₂Cl₂로 추출시켰다. 합한 추출물을 물로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 증발시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0% 내지 40% EtOAc)로 정제하여 화합물 29(122mg, 69% 수율)를 백색 발포성 고체로서 수득했다.

[0682] 화합물 30: NMO(66mg, 0.56mmol) 및 TPAP(10mg, 0.028mmol)를 실온에서 CH₂Cl₂(3.7mL) 중의 화합물 29(110mg, 0.19mmol) 및 4Å 분자체(110mg)의 혼합물에 순차적으로 첨가했다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반시킨 후, Na₂SO₃(aq.) 용액을 첨가하고, 5분 동안 교반시켰다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과시키고, 추가의 CH₂Cl₂를 사용하여 셀라이트를 세척했다. 여액을 분별 깔때기로 옮기고 물로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고 증발시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0% 내지 30% EtOAc)로 정제하여 화합물 30(105mg, 95% 수율)을 백색 발포성 고체로서 수득했다.

[0683] 화합물 31: LDA(THF 중의 1.0M, 0.264mL, 0.264mmol)를 -78℃에서 THF(1.76mL) 중의 화합물 30(103mg, 0.18mmol)의 용액에 첨가했다. 30분 동안 교반시킨 후, THF(0.5mL) 중의 TsCN(64mg, 0.35mmol)을 첨가하고, 혼합물을 추가로 2시간 동안 교반시켰다. 반응물을 NH₄Cl(aq.) 용액으로 급냉시킨 다음, 실온으로 가온시켰다. 조악한 물질을 EtOAc로 추출시키고, 합한 추출물을 물로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 증발시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0% 내지 10% EtOAc)로 정제하고, 수득된 생성물을 THF(1.0mL)에 용해시킨 다음, 실온에서 3N HCl(aq.)(0.33mL, 0.99mmol)로 처리했다. 혼합물을 20분 동안 교반시킨 다음, EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 물로 세척했다. 유기 상을 분리하고, MgSO₄로 건조시키고 증발시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0% 내지 70% EtOAc)로 정제하여 화합물 31(43mg, 49% 수율)을 백색 발포성 고체로서 수득했다. 화합물 31은 A-환 케톤-에놀 이성체의 혼합물이고, 두 이성체는 m/z 496.3 (M+1)을 갖는다.

[0684] 화합물 63231: 화합물 7로부터 화합물 402-63을 합성하기 위해 기술된 절차를 사용하여, 생성물 63231(22mg, 51% 수율)을 화합물 31(43mg, 0.087mmol)로부터 백색 발포성 고체로서 생성했다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 3.73 (m, 2H), 2.88 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 2.46 (dd, 1H, J = 5.2, 16.4 Hz), 2.37 (dd, 1H, J = 12.8, 16.4 Hz), 2.00-2.08 (m, 2H), 1.78-1.96 (m, 2H), 1.50-1.77 (m, 10H), 1.30 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.13-1.23 (m, 3H), 1.00-1.06 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); m/z 494.3 (M+1).

[0685] 화합물 63235: 화합물 6으로부터 화합물 402-63을 합성하기 위해 기술된 절차(반응식 2)를 사용하여, 생성물 63235(8.6mg, 화합물 11로부터 35%)를 화합물 11(25mg, 44 μmol)로부터 백색 발포체로서 생성했다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (1H, s), 7.37-7.45 (2H, m), 7.23-7.30 (2H, m), 7.16-7.20 (1H, m), 3.06 (1H, d, J = 12.8 Hz), 2.87 (1H, d, J = 12.8 Hz), 2.29-2.46 (3H, m), 1.76-2.16 (5H, m), 1.54-1.73 (6H, m), 1.16-1.53 (6H, m), 1.21 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.93 (3H, s), 0.90 (3H, s). LC-MS (MS 프로파일, ESI); m/z 572.3 (M+1).

[0686] 화합물 63269: THF(0.5mL) 중의 화합물 402-63(36.0mg, 75 μmol), 피리딘 (48.2 μL, 0.6mmol) 및 4-DMAP(9.2mg, 75 μmol)의 용액에 0℃에서 POCl₃(68 μL, 75 μmol)을 첨가했다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반시킨 다음, 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 THF(2.5mL) 및 1N HCl(aq.)(3.0mL)로 희석한 다음, 실온에서 23시간 동안 교반시켰다. 유기 휘발물을 진공하에 제거했다. 잔류하는 혼합물을 물(10mL)로 희석시키고, EtOAc(2x30mL)로 추출시켰다. 합한 유기 상을 1N HCl(aq) 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고,

여과하고 농축시켜 화합물 63269를 수득했다. 조악한 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 5% 내지 10% 내지 35% EtOAc)로 정제하여 화합물 63269(20.0mg, 48%)를 백색 고체로서 수득했다: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (s, 1H), 3.82-3.94 (m, 1H), 3.56-3.70 (m, 1H), 2.98 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 2.46-2.58 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.04-2.12 (m, 1H), 1.65-2.02 (m, 7H), 1.45-1.64 (m, 2H), 0.97-1.40 (m, 6H), 1.33 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); m/z 558.3 (M+1).

[0687] 화합물 33: NaHCO_3 (87mg, 1.04mmol) 및 데쓰-마틴 퍼요오디난(110mg, 0.26mmol)을 실온에서 CH_2Cl_2 (1.0mL) 중의 화합물 6(50mg, 0.10mmol)의 용액에 순차적으로 첨가했다. 1시간 동안 교반시킨 후, 반응물을 $\text{Na}_2\text{SO}_3(\text{aq.})$ 용액으로 급냉시키고, 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출시키고, 합한 EtOAc 추출물을 $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$ 용액 및 물로 세척했다. 유기 층을 분리하고, 이를 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조악한 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0% 내지 25% EtOAc)로 정제하여 생성물 33(24mg, 48% 수율)을 백색 발포성 고체로서 수득했다: m/z 480.3 (M+1).

[0688] 화합물 34: $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ (36 μL , 0.46mmol)를 실온에서 MeOH(0.4mL) 및 THF(0.4mL) 중의 화합물 33(22mg, 0.046mmol)의 용액에 첨가했다. 1시간 동안 교반시킨 후, AcOH(26 μL , 0.46mmol)를 첨가했다. 추가의 5분 후, MeOH(0.2mL) 중의 NaBH_3CN (43mg, 0.68mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반시킨 후, 이를 $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{aq.})$ 용액으로 급냉시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출시키고, 합한 EtOAc 추출물을 물로 세척했다. 유기 층을 분리한 다음, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조악한 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0% 내지 20% EtOAc)로 정제하여 생성물 34(22mg, 85% 수율)를 백색 발포성 고체로서 수득했다: m/z 563.3 (M+1).

[0689] 화합물 35: NaOMe(MeOH 중의 25w/w% 용액, 18 μL , 0.079mmol)를 실온에서 MeOH(0.2mL) 중의 화합물 34(22mg, 0.039mmol)의 용액에 첨가했다. 이어서, 반응물을 55 $^\circ\text{C}$ 로 가열하고, 1시간 동안 교반시켰다. 0 $^\circ\text{C}$ 로 냉각시킨 후, $t\text{-BuOMe}$ 및 1N HCl(aq)을 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 이를 EtOAc로 추출시켰다. 합한 EtOAc 추출물을 물로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조악한 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0% 내지 25% EtOAc)로 정제하여 생성물 35(16mg, 74% 수율)를 백색 발포성 고체로서 수득했다: m/z 563.3 (M+1). 화합물 35는 C3 케톤 및 에놀 형태의 이성체 혼합물이다.

[0690] 화합물 63273: DMF(0.3mL) 중의 화합물 35(16mg, 0.028mmol)의 용액에 0 $^\circ\text{C}$ 에서 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이드란토인(4.2mg, 0.015mmol)을 첨가하고, 반응물을 0 $^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반시켰다. 이어서, 피리딘(7.0 μL , 0.087mmol)을 첨가하고, 혼합물을 55 $^\circ\text{C}$ 에서 3시간 동안 가열했다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc로 희석시키고, 적가 편벨로 옮긴 다음, $\text{Na}_2\text{SO}_3(\text{aq.})$ 용액 및 물로 세척했다. 유기 층을 분리하고, 이를 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조악한 생성물을 예비 TLC 플레이트(실리카 겔, 헥산 중의 28% EtOAc)로 정제하여 생성물 63273(9mg, 55% 수율)을 백색 발포성 고체로서 수득했다: m/z 561.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (s, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.70 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 2.67 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 2.59 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 2.47 (dd, 1H, J = 5.2, 16.4 Hz), 2.37 (dd, 1H, J = 13.2, 16.4 Hz), 2.14 (m, 1H), 2.03 (dd, 1H, J = 5.2, 13.2 Hz), 1.48-1.88 (m, 11H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.14-1.30 (m, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96-1.07 (m, 2H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

[0691] 화합물 36: $m\text{-CPBA}$ (77%, 299mg, 1.34mmol)를 실온에서 CH_2Cl_2 (4.5mL) 중의 화합물 24(213mg, 0.045mmol)의 용액에 첨가했다. 24시간 동안 교반시킨 후, 반응물을 $\text{Na}_2\text{SO}_3(\text{aq.})$ 용액으로 급냉시켰다. 10분 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 이를 EtOAc로 추출시켰다. 합한 EtOAc 추출물을 $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$ 용액으로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조악한 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0% 내지 20% EtOAc)로 정제하여 생성물 36(179mg, 81% 수율)을 백색 발포성 고체로서 수득했다. 화합물 36은 C28 에피머의 2.8:1 비의 혼합물이고, 둘 다 m/z 494.3 (M+1)를 갖는다.

[0692] 화합물 37 및 화합물 38: NaOMe(MeOH 중의 25w/w% 용액, 100 μL , 0.44mmol)를 실온에서 MeOH(3.6mL) 및

THF(0.72mL) 중의 화합물 36(179mg, 0.36mmol)의 용액에 첨가했다. 이어서, 반응물을 55℃에서 3시간 동안 가열했다. 0℃로 냉각시킨 후, t-BuOMe 및 1N HCl(aq)을 첨가했다. 실온에서 추가로 5분 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 이를 EtOAc로 추출시켰다. 합한 EtOAc 추출물을 물로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조악한 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0% 내지 25% EtOAc)로 정제하여 생성물 37(118mg, 66% 수율)을 백색 발포성 고체로서 수득했다: m/z 494.3 (M+1). 화합물 37은 C28 에피머성 에폭사이드의 C3 케톤 및 에놀 형태의 이성체 혼합물이다. 컬럼으로부터, 화합물 38(38mg, 20% 수율)을 또한 백색 발포성 고체로서 수득했다: m/z 530.2, 532.3 (M+1, 동위원소 이성체). 화합물 38은 C3 케톤 및 에놀 형태의 이성체 혼합물이다. C28의 입체화학적 배열은 지정되지 않았다.

[0693] 화합물 63283 및 63284: DMF(2.0mL) 중의 화합물 37(118mg, 0.24mmol)의 용액에 0℃에서 DMF(0.4mL) 중의 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이드란토인(34.2mg, 0.12mmol)을 첨가했다. 0℃에서 1.5시간 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 피리딘(58 μL, 0.72mmol)으로 처리하고, 55℃에서 3시간 동안 가열했다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc로 희석시키고, 적가 펀넬로 옮긴 다음, 이를 Na₂SO₃(aq) 용액, 1N HCl(aq) 및 물로 세척했다. 유기 추출물을 분리한 다음, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조악한 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, CH₂Cl₂ 중의 0% 내지 10% EtOAc)로 정제하여 생성물 63283(20mg, 15% 수율) 및 63284(44mg, 32% 수율)를 모두 백색 발포성 고체로서 수득했다.

[0694] 화합물 63283: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (s, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H, J = 1.6, 10.4 Hz), 3.52 (t, 1H, J = 10.4 Hz), 2.66 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 2.47 (dd, 1H, J = 5.2, 16.4 Hz), 2.37 (dd, 1H, J = 12.8, 16.4 Hz), 2.19 (m, 1H), 2.18 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 2.02 (dd, 1H, J = 4.8, 12.8 Hz), 1.76-1.86 (m, 3H), 1.56-1.64 (m, 4H), 1.36-1.52 (m, 4H), 1.24-1.32 (m, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.04 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); m/z 572.3, 574.3 (M+1, 동위원소 이성체). C28의 입체화학적 배열은 지정되지 않았다.

[0695] 화합물 63284: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (s, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.66 (dd, 1H, J = 1.6, 10.4 Hz), 3.42 (t, 1H, J = 10.4 Hz), 2.78 (m, 2H), 2.47 (dd, 1H, J = 4.8, 16.4 Hz), 2.37 (dd, 1H, J = 12.8, 16.4 Hz), 2.18 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 1.92-2.08 (m, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.62-1.76 (m, 4H), 1.46-1.56 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.18-1.27 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.01-1.10 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (m, 1H), 0.88 (s, 3H); m/z 572.3, 574.3 (M+1, 동위원소 이성체). C28의 입체화학적 배열은 지정되지 않았다.

[0696] 화합물 63287: THF를 실온에서 NaH(10mg, 0.25mmol) 및 화합물 63283(19mg, 0.033mmol)의 혼합물에 첨가했다. 50분 동안 교반한 후, 반응물을 물(1방울)로 처리했다. 추가의 5분 후, 반응물을 EtOAc로 희석시키고, 적가 펀넬로 옮기고, 이를 물로 세척했다. 유기 추출물을 분리하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조악한 생성물을 예비 TLC 플레이트(실리카 겔, CH₂Cl₂ 중의 7% EtOAc로 용출시킴)로 정제하여 생성물 63287(7mg, 43% 수율)을 백색 발포성 고체로서 수득했다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 3.02 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 2.76 (dd, 1H, J = 2.8, 3.6 Hz), 2.62 (d, 2H, J = 3.6 Hz), 2.37-2.50 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.00 (dd, 1H, J = 5.6, 12.4 Hz), 1.44-1.80 (m, 8H), 1.30 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.20-1.32 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.07 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86-0.94 (m, 2H); m/z 492.3 (M+1). C28의 입체화학적 배열은 지정되지 않았다.

[0697] 화합물 63286: THF(0.5mL) 중의 화합물 63284(36mg, 0.063mmol)를 실온에서 시린지를 통해 THF(0.5mL) 중의 NaH(10mg, 0.25mmol)의 현탁액에 첨가했다. 추가의 THF(0.5mL)를 사용하여 시린지를 세정하고, 반응 혼합물에 첨가했다. 45분 동안 교반한 후, 반응물을 CH₂Cl₂(5mL) 및 물(0.2mL)로 처리하고, 분별 깔때기로 옮겼다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출시켰다. 합한 CH₂Cl₂ 추출물을 물로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 수득된 조악한 생성물, 화합물 63284 및 화합물 63286의 약 1:1 혼합물을 상기한 반응 조건으로 재송부했다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 반응물을 물(1방울)로 처리했다. 추가로 5분 후, 반응물을 EtOAc로 희석시키고, 분별 깔때기로 옮긴 다음, 이를 물로 세척했다. 유기 추출물을 분리하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조악한 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0% 내지 7% EtOAc)로 정제하여

생성물 63286(17mg, 55% 수율)을 백색 발포성 고체로서 수득했다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (s, 1H), 3.28 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz), 2.86 (dd, 1H, $J = 3.2, 4.0$ Hz), 2.69 (dd, 1H, $J = 3.2, 4.4$ Hz), 2.63 (t, 1H, $J = 4.4$ Hz), 2.32-2.46 (m, 2H), 1.94-2.14 (m, 4H), 1.83 (m, 1H), 1.62-1.73 (m, 3H), 1.48-1.56 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.13-1.31 (m, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.89 (s, 6H); m/z 492.3 ($M+1$). C28의 입체화학적 배열은 지정되지 않았다.

[0698] 화합물 39: 화합물 6으로부터 화합물 11을 합성하기 위해 기술된 절차(반응식 5)를 사용하여, 화합물 12(4.0mg, 6.5%)를 화합물 6(49mg, 101mmol)으로부터 백색 고체로서 수득했다. 정제 조건: 2x 컬럼 크로마토그래피(1차: 실리카 겔, 헥산 중의 0% 내지 10% 내지 100% EtOAc; 2차: 실리카 겔, 헥산 중의 0% 내지 15% 내지 25% EtOAc)에 이어, PTLC(실리카 겔 플레이트, EtOAc/헥산/ $\text{Et}_3\text{N} = 1/4/0.1$); m/z 611.4 ($M+1$).

[0699] 화합물 63276: 실시예 6으로부터 화합물 402-63을 합성하기 위해 기술된 절차(반응식 2)를 사용하여 생성물 63276(1.2mg, 30%)을 화합물 39(4mg, 6.5 μmol)로부터 백색 발포체로서 수득했다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80-7.87 (m, 2H), 7.70-7.76 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 3.73 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz), 3.59 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz), 3.46 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 2.42-2.58 (m, 2H), 1.88-2.28 (m, 6H), 0.80-1.76 (m, 11 H), 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.82 (s, 3H); m/z 609.3 ($M+1$).

[0700] 화합물 63282: DMF(0.73mL) 중의 화합물 38(36mg, 0.068mmol)의 용액에 0°C에서 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이드란토인(10.4mg, 0.036mmol)을 첨가했다. 0°C에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 피리딘(18 μL , 0.22mmol)으로 처리하고, 55°C에서 3시간 동안 가열했다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc로 희석시키고, 분별 깔때기로 옮긴 다음, 이를 $\text{Na}_2\text{SO}_3(\text{aq})$ 용액, 1N HCl(aq) 및 물로 세척했다. 유기 추출물을 분리한 다음, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조악한 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0% 내지 25% EtOAc)로 정제하여 생성물 63282(28mg, 78% 수율)를 백색 발포성 고체로서 수득했다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (s, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.74 (dd, 1H, $J = 1.6, 11.2$ Hz), 3.52 (t, 1H, $J = 10.4$ Hz), 2.77 (m, 2H), 2.46 (dd, 1H, $J = 4.8, 16.4$ Hz), 2.37 (dd, 1H, $J = 12.8, 16.4$ Hz), 2.19 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 1.92-2.08 (m, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.62-1.77 (m, 4H), 1.52 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.19-1.26 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.06 (m, 1H), 1.02 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.90 (m, 1H), 0.88 (s, 3H); m/z 528.3, 530.3 ($M+1$, 동위원소 이성체). C28의 입체화학적 배열은 지정되지 않았다.

[0701] 화합물 63285: 톨루엔(1.1mL) 중의 화합물 63221(54.5mg, 0.11mmol), 파라포름알데히드(31mg) 및 TsOH(12mg, 0.063mmol)의 혼합물을 밀봉된 바이알 중에서 110°C에서 1시간 동안 가열했다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 분별 깔때기로 옮겼다. 이어서, 혼합물을 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 용액 및 물로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조악한 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0% 내지 30% EtOAc)로 정제하여 생성물 63285(21mg, 38% 수율)를 백색 발포성 고체로서 수득했다. 화합물 63285는 약 1.3:1 비의 C28 에피머 혼합물이다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)(두 에피머의 혼합물) δ 7.65 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.75-3.86 (m, 3H), 3.73 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 3.00 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 2.86 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 2.58 (m, 1H), 2.32-2.50 (m, 4H), 1.40-2.08 (m, 23H), 1.25 (s, 3H), 1.23 (s, 9H), 1.20-1.32 (m, 7H), 1.18 (s, 6H), 1.16 (s, 6H), 1.02-1.10 (m, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 6H); m/z 522.3 ($M+1$).

[0702] 화합물 63294: 화합물 402-63(0.10g, 0.208mmol) 및 트리플루오로아세트산 무수물(0.052g, 0.25mmol)의 혼합물을 DMF(2mL)에 용해시킨 다음, 무수 피리딘(2mL)을 첨가했다. 용액을 80°C로 가열하고, 밤새(약 14시간) 교반했다. 따뜻한 용액을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(70mL) 및 1N HCl(aq)(30mL)로 희석시켰다. 유기 상을 분리하고, 1N HCl(aq)(30mL)로 세척한 다음, MgSO_4 로 건조시켰다. 건조제를 여과시키고, 여액을 진공하에 농축시켜 점성 액체를 수득했다. 조악한 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 30% EtOAc)로 정제하여 생성물 63294(0.014g, 12%)를 백색 고체로서 수득했다: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (s, 1H), 4.30

(s, 2H), 2.71 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 2.49 (dd, 1H, $J = 16$ 및 4 Hz), 2.40 (dd, 1H, $J = 15$ 및 13 Hz), 2.19 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.88 (br d, 1H, $J = 12$ Hz), 1.80-1.45 (m, 7H), 1.33-0.98 (m, 9H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); m/z 576.1 (M+1).

[0703]

화합물 63297: 화합물 402-63(0.10g, 0.208mmol) 및 트리메틸아세트산 무수물(0.047g, 0.25mmol)의 혼합물을 DMF(2mL)에 용해시킨 다음, 무수 피리딘(2mL)을 첨가했다. 용액을 80℃로 가열하고, 밤새(약 14시간) 교반시켰다. 따뜻한 용액을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(70mL) 및 1N HCl(aq)(30mL)로 희석시켰다. 유기 상을 분리하고, 1N HCl(aq)(30mL) 및 1N NaOH(aq)(30mL)로 세척한 다음, MgSO₄로 건조시켰다. 건조제를 여과시키고, 여액을 진공하에 농축시켜 점성 액체를 수득했다. 조악한 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 30% EtOAc)로 정제하여 생성물 63297(0.042g, 36%)을 백색 발포체로서 수득했다: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 4.18 (d, 1H, $J = 11$ Hz), 3.83 (d, 1H, $J = 11$ Hz), 2.78 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 2.45 (dd, 1H, $J = 17$ 및 4 Hz), 2.38 (dd, 1H, $J = 16$ 및 13 Hz), 2.19 (br d, 1H, $J = 13$ Hz), 2.03-1.93 (m, 3H), 1.92-1.29 (m, 8H), 1.26-0.88 (m, 5H), 1.33 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.27 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.86 (s, 3H); m/z 564.3 (M+1).

[0704]

화합물 63298: 알콜 402-63(0.10g, 0.208mmol) 및 벤조산 무수물(0.056g, 0.25mmol)의 혼합물을 DMF(2mL)에 용해시킨 다음, 무수 피리딘(2mL)을 첨가했다. 용액을 80℃로 가열하고, 밤새(약 14시간) 교반했다. 따뜻한 용액을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(70mL) 및 1N HCl(aq)(30mL)로 희석시켰다. 유기 상을 분리하고, 1N HCl(aq)(30mL) 및 1N NaOH(aq)(30mL)로 세척한 다음, MgSO₄로 건조시켰다. 건조제를 여과하고, 여액을 진공하에 농축시켜 점성 액체를 수득했다. 조악한 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 30% EtOAc)로 정제하여 생성물 63298(0.034g, 28%)을 담황색 고체로서 수득했다: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 7.66 (s, 1H), 7.59 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 7.47 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 4.31 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 4.20 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 2.86 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 2.51-2.28 (m, 3H), 2.07-1.81 (m, 5H), 1.73-1.38 (m, 6H), 1.36-0.86 (m, 5H), 1.31 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H); m/z 584.2 (M+1).

[0705]

화합물 41: MeOH(3.0mL) 및 THF(0.5mL)의 용매 혼합물 중의 화합물 37(98.7mg, 0.2mmol)의 교반된 용액에 55℃에서 NaOMe(109 μL, 0.48mmol, MeOH 중의 25%w/w)의 용액을 첨가했다. 혼합물을 55℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 이 혼합물에 KCN(18.2mg, 0.28mmol)을 한번에 첨가했다. 용액을 실온에서 21.5시간 동안, 이어서 55℃에서 49.5시간 동안 교반시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1N HCl(aq)(10mL)로 급냉시켰다. 혼합물을 EtOAc(30mL)로 신속하게 추출시켰다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 백색 고체를 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0% 내지 15% 내지 35% EtOAc)로 정제하여 화합물 41(36.7mg, 35%)(두 부분입체이성체의 혼합물)을 백색 고체로서 수득했다: m/z 521.3 (M+1).

[0706]

화합물 63310: 화합물 7로부터 화합물 402-63을 합성하기 위해 기술된 절차(반응식 2)를 사용하여 화합물 41(23mg, 0.044mmol)을 백색 고체로서의 생성물 63310(15.0mg, 66%)으로 전환시켰다. 화합물 63310은 2개의 부분입체이성체의 약 3.56:1 비의 혼합물이다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (대부분) 및 7.65 (소수) (s, 1H), 4.18-4.30 (m, 1H), 2.76 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz), 2.45-2.70 (m, 4H), 2.33-2.44 (m, 1H), 2.30 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz), 1.98-2.18 (m, 2H), 1.77-1.94 (m, 2H), 0.90-1.76 (m, 12H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 519.3 (M+1).

[0707]

화합물 42: 질소 대기하에 -8℃로 냉각된 산화크롬(VI)(4.56g, 45.6mmol), 물(17.2mL) 및 진한 황산(3.85mL)의 자기 교반된 용액에 이미 질소로 약 20분 동안 살포된 아세톤(425mL) 중의 화합물 42(4.80g, 10.1mmol)의 용액을 첨가했다. 온도를 -9 내지 -3℃로 유지하면서 용액을 30분 동안 첨가했다. 생성되는 갈색 현탁액을 약 -4℃에서 약 40분 동안 교반하여 그린색 침전을 함유하는 오렌지색 상청액을 수득했다. 15분에 걸쳐 11℃로 가온 시, 현탁액을 플라스크로 옮겨 약 20℃의 욕 온도에서 회전 증발기 세트를 사용하여 아세톤을 제거했다. 흑색 잔기를 H₂O(1010mL) 및 MTBE(506mL)에 분배한 후, 낮은 수성 상을 제거하고, MTBE(4 x 300mL)로 추출시켰다. 합한 MTBE 용액을 합하고, H₂O(100mL), 포화된 수성 NaCl(100mL)로 세척하고, 건조시켰다(MgSO₄). 용매를 제거하고 진공 건조시킨 후, 화합물 42의 두 샘플을 수득했다. 한 샘플을 직접 분리하여 화합물 42(1.81g)를 백색

결정성 고체로서 수득했다. 제2 샘플을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 화합물 42(1.0g)를 백색 결정성 고체로서 수득했다. 두 샘플을 합하여 화합물 42(2.81g, 57% 수율)를 수득했다: m/z 485.5 (M+1), 517.6 (M+33).

[0708] 화합물 43: 질소 대기하에 -8 내지 -15℃로 냉각된 화합물 42(2.67g, 5.51mmol) 및 에틸 포르메이트(30.2mL, 375mmol)의 자기 교반된 슬러리에 15분에 걸쳐 MeOH 중의 30wt% NaOMe의 용액(9.82mL, 54.5mmol)을 첨가했다. 이 시간 동안, 현탁액은 덜 점성으로 되어 그린색으로부터 갈색으로의 색상 변환을 경험하여 붉은 녹 용액을 수득했다. 추가로 25분 동안 교반한 후, 오렌지색 슬러리를 형성했다. 약 3℃에서 추가로 1시간 후 슬러리의 분석(TLC 및 HPLC)은 반응이 완료되었음을 나타냈다. 오렌지색 반응 혼합물을 가온시키고, 14℃에서 플라스크로 옮기고, 부분적으로 용매를 스트리핑시켜(욕 온도 25 내지 30℃) 짙은 적색-오렌지색 슬러리(약 10.6g)를 수득했다. 이 잔기에 빙수(150g)를 첨가하여 흐린 용액을 수득하고, 여기서 약 -3 내지 약 0℃에서 15분 동안 10% HCl(34mL)을 적가했다. 생성되는 회백색 슬러리를 여과하고, 습식 케이크를 필터 상에서 H₂O(3x33mL)로 세척했다. 축축한 케이크를 EtOAc(50mL)에 용해시키고, 잔류성 수성 층을 제거한 후, 에틸 아세테이트 상을 염수(4x10mL)로 세척하고, 건조시켰다(MgSO₄). 용매 제거 및 진공 건조시 화합물 43(2.62g, 92.9%)이 옅은 핑크색 고체로서 수득되었다: m/z 513.5 (M+1), 545.6 (M+33).

[0709] 화합물 44: 실온에서 무수 EtOH(37mL) 중의 화합물 44(2.62g, 5.11mmol)의 자기 교반된 흐린 오렌지색 용액을 6분 동안 H₂O(6.4mL) 중의 NH₂OH·HCl(0.426g, 6.13mmol)의 용액을 첨가했다. 혼합물을 54℃에서 1.5시간 동안 가열했다. 0.5시간 후, 혼합물의 분석(TLC, HPLC, LCMS)은 전환이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 냉각시키고, 농축시켰다. 잔기를 EtOAc 및 H₂O에 분배한 후, 낮은 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 합한 에틸 아세테이트 층을 H₂O 및 염수(2x)로 세척하고, MgSO₄로 건조시켰다. 용매 제거 및 진공 건조시 화합물 44(2.53g, 97.1%)가 밝은 황갈색 고체로서 분리되었다: m/z 510.4 (M+1), 542 (M+33).

[0710] 화합물 45: 질소 대기하에 약 -3℃로 냉각된 무수 MeOH(40mL) 중의 화합물 45(2.50g, 4.90mmol)의 자기 교반된 담황색 용액에 5분에 걸쳐 MeOH 중의 30wt% NaOMe의 용액(1.86mL, 10.35mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 약 55℃에서 2.5시간 동안 가열했다. 사전 분석(TLC, HPLC)은 단지 약 1.3시간 동안 가온시킨 후 전환이 거의 완료되었음을 나타냈다. 메탄올을 회전 증발기 상에서 제거하고, 잔사를 비이커에 H₂O(50mL) 및 MTBE(130mL)와 함께 옮겼다. 2상 시스템을 초기에 응고된 모든 고체가 분산될 때까지 힘차게 교반했다. 계속 교반하면서 1N HCl(약 13mL)을 적가하여 2개의 투명한 층을 수득했다. 낮은 산성 수성 층을 제거하고, MTBE(3x25mL)로 추출시켰다. 합한 황색 유기 용액을 H₂O(1x50mL) 및 포화된 NaCl(1x50mL)로 세척하고, 건조시켰다(MgSO₄). 용매 제거 및 진공 건조시, 화합물 45(2.50g, 정량적 수율)가 담황색 고체로서 수득되었다: m/z 510.4 (M+1).

[0711] 화합물 63332: -32 내지 -35℃(드라이 아이스/아세톤 욕)에서 냉각된 무수 DMF(13mL) 중의 시아노케토산 45(2.50g, 4.90mmol)의 자기 교반된 황색 용액에 7분에 걸쳐 DMF(4mL) 중의 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이드란토인(0.78g, 2.7mmol)의 용액을 첨가했다. 첨가를 완료한 후, 혼합물의 온도를 약 0℃가 되게 하고 약 0℃에서 25분 동안 유지시킨 다음, 실온으로 가온시켰다. 샘플의 분석(TLC, HPLC, LC-MS)은 화합물 45의 모노-브롬화 중간체로의 전환이 거의 완료되었음을 나타냈다. 피리딘(1.71mL, 21.0mmol)을 한 분량으로 첨가하고, 용액을 4시간 동안 약 55℃로 가열했다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 빙수(200mL) 및 1N HCl(aq)(10mL)의 교반된 용액에 부어 급냉시켰다. 추가의 빙수(100mL)를 첨가한 후, 고체의 회백색 슬러리를 0.5시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 EtOAc(200mL)와 함께 분별 깔때기로 옮기고, 분배했다. 낮은 수성 층을 EtOAc(3x50mL)로 추출시켰다. 추출물을 초기 EtOAc 용액과 합하고, H₂O(50mL) 및 염수(3x50mL)로 세척했다. MgSO₄로 건조시킨 후, 황색 용액을 농축시키고, 생성되는 생성물을 진공 건조시켜 화합물 63332(2.30g, 92.4%)를 황갈색 고체로서 수득했다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (s, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.28-2.52 (m, 4H), 2.21 (br d, 1H), 1.96-2.05 (m, 2H), 1.92-1.98 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 3H), 1.63-1.72 (m, 4H), 1.53 (br, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.24-1.27 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.07-1.11 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 508.5 (M+1), 450.6 (M+33).

[0712] 화합물 63333: 질소 대기하에 실온에서 체 건조된 THF(1.0mL) 중의 화합물 63332(23.7mg, 0.0467mmol)의 자기 교반된 백색 수용액에 디메틸 설페이트(7.6mg, 0.060mmol)에 이어 탄산나트륨(7.2mg, 0.0679mmol)을 첨가했다. 현탁액을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. TLC 분석(헥산/에틸 아세테이트: 75/25)은 중요한 미반응 출발 물

질인 신규 덜 극성인 생성물 스폿을 나타냈다. 현탁액을 50℃에서 5시간 및 80℃에서 추가로 3시간 교반하여 잔류하는 출발 물질 대부분을 전환시켰다. THF를 회전 증발로 제거하고, 잔사를 EtOAc(75mL) 및 물(20mL)에 분배했다. 에틸 아세테이트 층을 물(2x20mL) 및 포화된 NaCl(10mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na₂SO₄). 여과된 용액을 농축시켜 조악한 생성물을 수득했다. 조악한 생성물을 예비 TLC(CH₂Cl₂/MeOH: 97.5/2.5)로 정제하여 생성물 63333(11.9mg, 48%)을 백색 고체로서 수득했다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.82 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 2.34-2.50 (m, 3H), 2.24 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz), 2.13 (m, 1H), 1.50-2.05 (m, 12H), 1.28 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.14-1.34 (m, 3H), 1.08 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); *m/z* 522.6 (M+1), 554.6 (M+33).

[0713] 화합물 46: 실온에서 체 건조된 CH₂Cl₂(10mL) 중의 화합물 63332(160mg, 0.315mmol)의 자기 교반된 용액에 10분에 걸쳐 CH₂Cl₂(4mL) 중의 옥살릴 클로라이드(0.054mL, 0.63mmol)의 용액을 첨가했다. 온수욕을 적용하여 용액을 20분 동안 가볍게 환류시켰다(약 35 내지 38℃). 용매를 회전 증발로 제거한 후, 추가의 CH₂Cl₂를 잔사에 첨가하고, 계속 스트리핑하여 과량의 옥살릴 클로라이드를 제거했다. 증발 완료시, 화합물 46(170mg, 정량적)을 분리했고, 직접 사용하여 화합물 63334 내지 63337을 제조했다.

[0714] 화합물 63334 내지 63337을 제조하기 위한 일반적 절차: 실온에서 CH₂Cl₂ 중의 R₁R₂NH의 자기 교반된 현탁액에 3분에 걸쳐 CH₂Cl₂ 중의 트리에틸아민의 용액을 첨가했다(상세함은 표 4 참조). 약 0℃로 냉각된 생성되는 투명한 용액에 15분에 걸쳐 화합물 46의 용액을 첨가했다. 냉각 욕을 제거하고, 담황색 용액을 실온에서 약 40분 동안 교반시켰다. 샘플의 분석(TLC, HPLC)은 산 클로라이드의 부재를 나타냈다. 반응 용액을 분별 깔때기로 옮기고, H₂O, 1N HCl(aq) 및 염수로 연속적으로 세척했다. 건조시킨(MgSO₄) 후, 용액을 스트리핑하고 진공 건조시켜 조악한 생성물을 수득했다. 조악한 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0% to 50% EtOAc)로 정제하여 목적하는 표적 화합물을 수득했다.

[0715] 화합물 63334: 회백색 고체 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 1H), 5.58 (t, 1H, *J* = 4.4 Hz), 3.28 (m, 2H), 2.91 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 2.35-2.50 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.52-2.04 (m, 12H), 1.29 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.07-1.40 (m, 5H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

[0716] 화합물 63335: 회백색 고체 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 1H), 5.97 (dd, 1H, *J* = 5.8 Hz), 4.49 (dt, 2H, *J* = 5.0, 47.2 Hz), 3.56 (ddt, 2H, *J* = 5.0, 5.8, 28.0 Hz), 2.90 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 2.35-2.50 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.90-2.05 (m, 5H), 1.81 (m, 1H), 1.52-1.71 (m, 6H), 1.29 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.08-1.34 (m, 5H), 0.99 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

[0717] 화합물 63336: 회백색 고체 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (s, 1H), 5.77-6.03 (m, 2H), 3.50-3.72 (m, 2H), 2.87 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 2.32-2.54 (m, 3H), 1.56-2.22 (m, 13H), 1.04-1.40 (m, 5H), 1.28 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

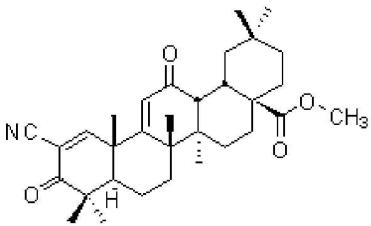
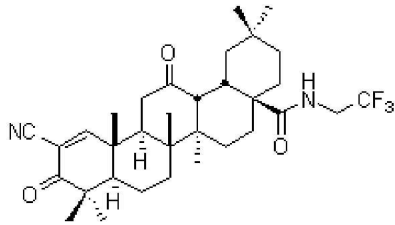
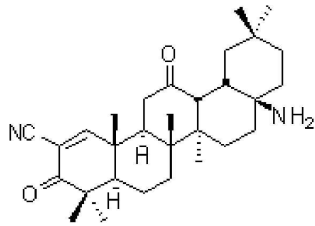
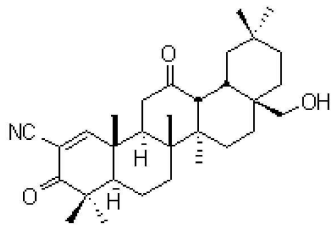
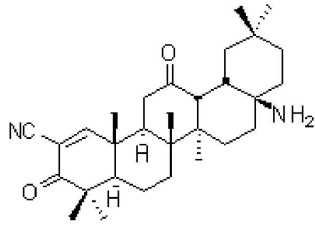
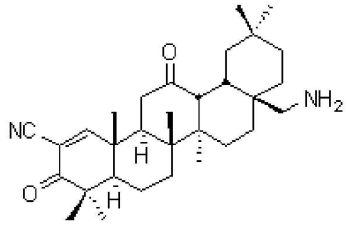
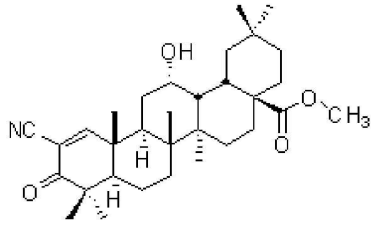
[0718] 화합물 63337: 회백색 고체 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 5.74 (t, 1H, *J* = 6.4 Hz), 3.70-4.02 (m, 2H), 2.85 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 2.32-2.54 (m, 3H), 1.56-2.22 (m, 13H), 1.04-1.46 (m, 5H), 1.28 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.92 (s, 6H), 0.90 (s, 3H); *m/z* 589.5 (M+1).

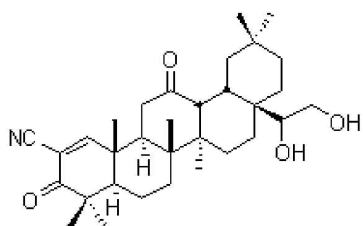
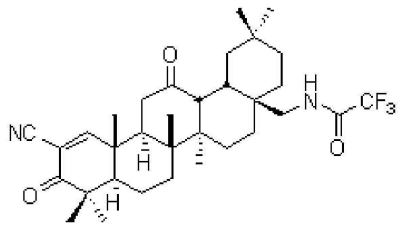
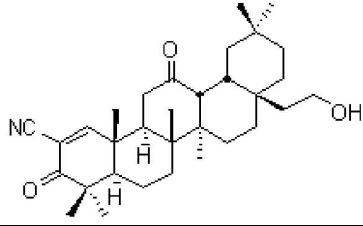
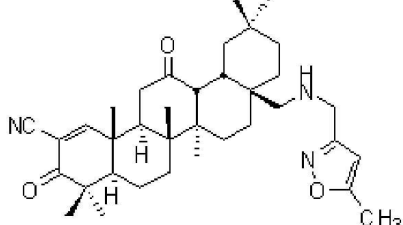
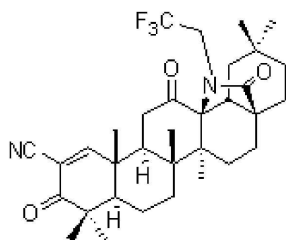
[0719] 실시예 4- 올레아놀산 유도체의 수성 용해도

[0720] 본원에서 제시된 화합물들의 수성 용해도는 실시예 1에 개요된 절차를 사용하여 측정했다.

표 6

[0721]

화합물 ID(s)	구조	수성 용해도(μM)
63097(402)		1.46
63102(dh404)		0.06
63198		163.6
63202		1.89
63208		9.49
63214		112.2
63219		13.58

63221		8.78
63226		0.71
63231		1.23
63232		0.75
63237		5.16

[0722] 본원에 기술되고 청구된 방법은 모두 본 명세서에 비추어 과도한 실험 없이 제조되고 수행될 수 있다. 본 발명의 조성물 및 방법은 바람직한 양태와 관련하여 기술되었지만, 각종 변형이 당해 방법 및 본원에 기술된 방법의 단계 및 단계의 서열에 본 발명의 개념, 취지 및 범위로부터 벗어나지 않고 적용될 수 있다는 것이 당해 기술 분야의 숙련가에게 자명하다. 보다 구체적으로, 화학적으로 및 생리학적으로 관련되는 특정 제제가 본원에서 기술된 제제로 치환될 수 있지만, 동일하거나 유사한 결과가 달성된다는 것이 자명하다. 당해 기술 분야의 숙련가에게 자명한 상기 유사한 치환체 및 변형태는 모두 첨부된 청구의 범위로 규정된 본 발명의 취지, 범위 및 개념 내에 속하는 것으로 간주된다.

[0723] 참조문헌

[0724] 다음 참조 문헌, 및 본원에서 제시된 것들에 대한 보충적인 예시적 절차 또는 기타 상세함을 제공하는 정도로 부록에 나열된 것들은 구체적으로 본원에 참조로 인용된다.

[0725] 미국 특허 제5,443,826호

[0726] 미국 특허 제5,599,795호

[0727] 미국 특허 제6,025,395호

- [0728] 미국 특허 제6,974,801호
- [0729] 미국 일련번호 제12/151,425호
- [0730] 미국 일련번호 제12/352,473호
- [0731] 미국 가출원 제61/046,332호
- [0732] 미국 가출원 제61/046,342호
- [0733] 미국 가출원 제61/046,352호
- [0734] 미국 가출원 제61/046,363호
- [0735] 미국 가출원 제61/046,366호
- [0736] 미국 가출원 제61/111,333호
- [0737] 미국 가출원 제61/111,269호
- [0738] 미국 가출원 제61/111,294호
- [0739] 미국 특허 공보 제2009/0060873호
- [0740] 2009년 4월 20일자로 출원된, "Natural 생성물s Including an Anti-Inflammatory Pharmacore and Methods of Use"란 명칭의 Eric Anderson, Gary L. Bolton, Deborah Ferguson, Xin Jiang, Robert M. Kral, Jr., Patrick M. O'Brian and Melean Visnick의 미국 특허 출원.
- [0741] 2009년 4월 20일자로 출원된, "Antioxidant Inflammation Modulators: Oleanolic Acid Derivatives With Saturation in the C-Ring"이란 명칭의 Eric Anderson, Xin Jiang, Xiaofeng Liu; Melean Visnick의 미국 특허 출원.
- [0742] 2009년 4월 20일자로 출원된, "Antioxidant Inflammation Modulators: Oleanolic Acid Derivatives with Amino and Other Modifications At C-17"이란 명칭의 Eric Anderson, Xin Jiang and Melean Visnick의 미국 특허 출원.
- [0743] 2009년 4월 20일자로 출원된, "Antioxidant Inflammation Modulators: Novel Derivatives of Oleanolic Acid"란 명칭의 Xin Jiang, Jack Greiner, Lester L. Maravetz, Stephen S. Szucs, Melean Visnick의 미국 특허 출원.
- [0744] Abraham and Kappas, *Free Radic. Biol. Med.*, 39(1):1-25, 2005.
- [0745] Ahmad *et al.*, *Cancer Res.*, 68(8):2920-2926, 2008.
- [0746] Ahmad *et al.*, *J Biol Chem.*, 281(47):35764-35769, 2006.
- [0747] Akiyama *et al.*, *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 14(1):S47-53, 2000.
- [0748] Angulo *et al.*, *Eur. J. Immunol.*, 30:1263-1271, 2000.
- [0749] Araujo *et al.*, *J. Immunol.*, 171(3):1572-1580, 2003.
- [0750] Arend and Dayer, *Arthritis Rheum.*, 38:151-160, 1995.
- [0751] Arend *et al.*, *Annu. Rev. Immunol.*, 16:27-55, 1998.
- [0752] Autenrieth *et al.*, *Infect. Immun.*, 62:2590-2599, 1994.
- [0753] Bach, *Hum. Immunol.*, 67(6):430-432, 2006
- [0754] Bagasra *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92:12041-12045, 1995.
- [0755] Ball, *Ann. Rheum. Dis.*, 30:213-223, 1971.
- [0756] Barrero *et al.*, *Synlett*, 713, 1999.
- [0757] Beal, *Curr. Opin. Neurobiol.*, 6:661-666, 1996.

- [0758] Bendzen *et al.*, *Scand. J. Rheumatol.*, 28:599-606, 1988.
- [0759] Blumberg *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 7:93-97, 1964.
- [0760] Botoman *et al.*, *Am. Fam. Physician*, 57(1):57-68, 1998.
- [0761] Brandt *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 43:1346-1352, 2000.
- [0762] Braun *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 42:2039-2044, 1999.
- [0763] Brewerton *et al.*, *Lancet.*, 1:904-907, 1973a.
- [0764] Brewerton *et al.*, *Lancet.*, 1:956-957, 1973b.
- [0765] Bronte *et al.*, *Trends Immunol.*, 24:302-306, 2003.
- [0766] Brown and DuBois, *J. Clin. Oncol.*, 23:2840-2855, 2005.
- [0767] Brynskov *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 321(13):845-850, 1989.
- [0768] Burger and Dayer, *Neurology*, 45(6S-6):S39-43, 1995.
- [0769] Cai *et al.*, *Nat. Med.*, 11(2):183-190, 2005.
- [0770] Calin and Taurog, In: *The Spondylarthritides*, Calin *et al.* (Eds.), Oxford, UK. Oxford University Press, 179, 1998.
- [0771] Cann *et al.*, *Gut.*, 24(12):1135-1140, 1983.
- [0772] Chauhan and Chauhan, *Pathophysiology*, 13(3):171-181 2006.
- [0773] Chomarat *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 38:1046-1054, 1995.
- [0774] Coyle and Puttfarcken, *Science*, 262:689-695, 1993.
- [0775] Crowell *et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, 2:815-823, 2003.
- [0776] Culver *et al.*, *Science*, 256:1550-1552, 1992.
- [0777] De Mico *et al.*, *J. Org. Chem.*, 62:6974, 1997.
- [0778] de Waal *et al.*, *J. Exp. Med.*, 174:1209-1220, 1991.
- [0779] Dickerson *et al.*, *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*, March 6, 2007.
- [0780] Dinarello, *Int. Rev. Immunol.*, 16:457-499, 1998.
- [0781] Dinkova-Kostova *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 102(12):4584-4589, 2005.
- [0782] Dionne *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 112(3):435-442, 1998.
- [0783] Doran *et al.*, *J. Rheumatol.*, 30(2):316-320, 2003.
- [0784] Drossman *et al.*, *Dig. Dis. Sci.*, 38(9):1569-1580, 1993.
- [0785] Drossman *et al.*, *Gastroenterol.*, 112(6):2120-2137, 1997.
- [0786] Dudhgaonkar *et al.*, *Eur. J. Pain*, 10(7):573-9, 2006.
- [0787] Eikelenboom *et al.*, *Glia*, 40(2):232-239, 2002.
- [0788] Ettehadi *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 96(1):146-151, 1994.
- [0789] Everhart *et al.*, *Gastroenterol.*, 100(4):998-1005, 1991.
- [0790] Fearon and Locksley, *Science*, 272(5258):50-53, 1996.
- [0791] Feldtkeller *et al.*, *Rheumatol. Int.*, 23(2):61-66, 2003.
- [0792] Firestein *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 37:644-652, 1994.

- [0793] Forstermann, *Biol. Chem.*, 387:1521, 2006.
- [0794] Fujikawa *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.*, 54:318-320, 1995.
- [0795] Funakoshi *et al.*, *Digestion*, 59(1):73-78, 1998.
- [0796] Galley and Webster, *Br. J. Anaesth.*, 77:11-16, 1996.
- [0797] Gehrmann *et al.*, *Glia*, 15(2):141-151, 1995.
- [0798] Genain and Nauser, *J. Mol. Med.*, 75:187-197, 1997.
- [0799] Gladman *et al.*, *Br. J. Rheumatol.*, 22:675-679, 1995.
- [0800] Gladman *et al.*, *J. Med.*, 62:127-141, 1987.
- [0801] Gladman, *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 18:247-256, 1992.
- [0802] Goodman *et al.*, *Kidney Int.*, 72(8):945-953, 2007.
- [0803] Graeber *et al.*, *Glia*, 40(2):252-259, 2002.
- [0804] Greten *et al.*, *Cell*, 118:285-296, 2004.
- [0805] Griffin *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86(19):7611-7615, 1989.
- [0806] Guilherme *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 9(5):367-77, 2008.
- [0807] Gwee *et al.*, *Gut*, 44(3):400-406., 1999.
- [0808] Hahn and Tsao, In: *Dubois' Lupus Erythematosus*, 4th Ed, Wallace and Hahn (Eds.), Lea and Febiger, Philadelphia, 195-201, 1993.
- [0809] *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use* (Stahl & Wermuth, Eds.), Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.
- [0810] Hannum *et al.*, *Nature*, 343:336-340, 1990.
- [0811] Hanson *et al.*, *BMC Medical Genetics*, 6(7), 2005.
- [0812] Hansson *et al.*, *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 1:297-329, 2006.
- [0813] Harrison and Symmons *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.*, 57(6):375-377, 1998.
- [0814] Harrison *et al.*, *J. Rheumatol.*, 25(12):2324-2330, 1998.
- [0815] Hart *et al.*, *Immunology*, 84:536-542, 1995.
- [0816] Hohler *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 41:1489-1492, 1998.
- [0817] Hohler *et al.*, *J. Invest. Dermatol.*, 109:562-565, 1997.
- [0818] Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027-1030, 2002.
- [0819] Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19:2711-2714, 1998.
- [0820] Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9:3429-3434, 1999.
- [0821] Honda *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:1866-1877, 2000a.
- [0822] Honda *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:4233-4246, 2000b.
- [0823] Horwitz and Fisher, *N. Engl. J. Med.*, 344(24):1846-1850, 2001.
- [0824] Hotamisligil, *Nature*, 444(7121):860-7, 2006.
- [0825] Ishikawa *et al.*, *Circulation*, 104(15):1831-1836, 2001.
- [0826] Ishizawa and Dickson, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 60(6):647-657, 2001.

- [0827] Jacob *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87:1233-1237, 1990.
- [0828] Jailwala *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 133(2):136-147, 2000.
- [0829] Jarvis, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 10(5):459-467, 1998.
- [0830] Jarvis, *Pediatr. Ann.*, 31(7):437-446, 2002.
- [0831] Jones *et al.*, *Br. J. Rheumatol.*, 33(9):834-839, 1994.
- [0832] Jonsson *et al.*, *Br. J. Rheumatol.*, 32(7):578-581 1993.
- [0833] Jonsson *et al.*, *Oral Dis.*, 8(3):130-140, 2002.
- [0834] Jonsson *et al.*, *Trends Immunol.*, 22(12):653-654, 2001.
- [0835] Kahle *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.*, 51:731-734, 1992.
- [0836] Kaltschmidt *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94:2642-2647, 1997.
- [0837] Kawakami *et al.*, *Brain Dev.*, 28(4):243-246, 2006.
- [0838] Kellow and Phillips, *Gastroenterol.*, 92(6):1885-1893, 1987.
- [0839] Kendall-Tackett, *Trauma Violence Abuse*, 8(2):117-126, 2007.
- [0840] Khan *et al.*, *J. Neurochem.*, 71:78-87, 1998.
- [0841] Khan *et al.*, *Toxicol. Applied Pharmacol.*, 103:482-490, 1990.
- [0842] Kortylewski *et al.*, *Nat. Med.*, 11:1314-1321, 2005.
- [0843] Kotake *et al.*, *Infect. Immun.*, 67:2682-2686, 1999.
- [0844] Kotzin and O'Dell, In: *Samler's Immunologic Diseases*, 5th Ed., Frank *et al.* (Eds.), Little Brown & Co., Boston, 667-697, 1995.
- [0845] Kotzin, *Cell*, 85:303-306, 1996.
- [0846] Kruger *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319(3):1144-1152, 2006.
- [0847] Kuboyama, *Kurume Med. J.*, 45(1):33-37, 1998.
- [0848] Lahesmaa *et al.*, *J. Immunol.*, 148:3079-3085, 1992.
- [0849] Lee *et al.*, *Glia.*, 55(7):712-22, 2007.
- [0850] Lencz *et al.*, *Mol. Psychiatry*, 12(6):572-80, 2007.
- [0851] Liby *et al.*, *Nat Rev. Cancer*, 7(5):357-369, 2007.
- [0852] Lipsky, In: *Harrison's principles of internal medicine*, Fauci *et al.* (Eds.), 14th Ed., NY, McGraw-Hill, 1880-1888, 1998.
- [0853] Liu *et al.*, *FASEB J.*, 20(2):207-216, 2006.
- [0854] Lo *et al.*, *Curr. Dir. Autoimmun.*, 1:226-246, 1999.
- [0855] Lugering *et al.*, *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 30(3):338-344, 1998.
- [0856] Lynn and Friedman, *N. Engl. J. Med.*, 329(26):1940-1945, 1993.
- [0857] Macatonia *et al.*, *J. Immunol.*, 150:3755-3765, 1993.
- [0858] March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (March's Advanced Organic Chemistry), Smith and March (Eds.), 2007.
- [0859] Marsal *et al.*, *Rheumatology*, 38:332-337, 1999.

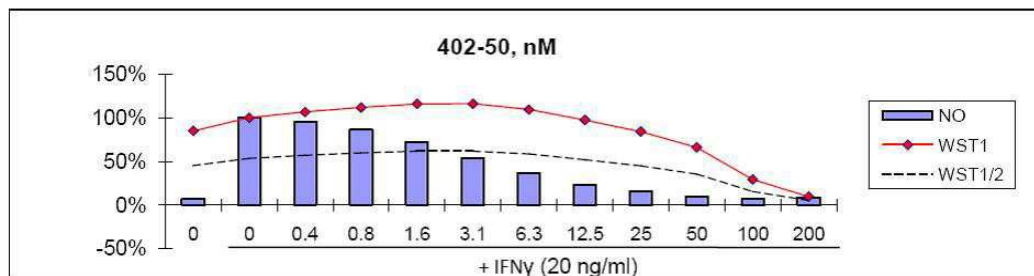
- [0860] Mazur *et al.*, *Cell Microbiol.*, 9(7):1683-94, 2007.
- [0861] Mazzoni *et al.*, *J. Immunol.*, 168:689-695, 2002.
- [0862] McAlindon *et al.*, *Gut*, 42(2):214-219, 1998.
- [0863] McGeer and McGeer, *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 21:195-218, 1995.
- [0864] McGeer *et al.*, *Neurology*, 19:331-338, 1996.
- [0865] McGonagle *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 41:694-700, 1998.
- [0866] McGonagle *et al.*, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 11:244-250, 1999.
- [0867] McIver *et al.*, *Pain*, 120(1-2):161-9, 2005.
- [0868] Mease *et al.*, *Lancet*, 356:385-390, 2000.
- [0869] Merrill and Benvenist, *Trends Neurosci.*, 19:331-338, 1996.
- [0870] Mertz *et al.*, *Gastroenterol.*, 118(5):842-848, 2000.
- [0871] Moll and Wright, *Ann. Rheum. Dis.*, 32:181-201, 1973.
- [0872] Moll and Wright, *Semin. Arthritis Rheum.*, 3:55-78, 1973.
- [0873] Morris *et al.*, *J. Mol. Med.*, 80(2):96-104, 2002.
- [0874] Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172(6):660-670, 2005.
- [0875] Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 27(1):8-16, 2002.
- [0876] Nath *et al.*, *Neurology*, 66(1):149-150, 2006.
- [0877] Neal *et al.*, *BMJ.*, 314(7083):779-782, 1997.
- [0878] Nichols, *Drug News Perspect.*, 17(2):99-104, 2004.
- [0879] Nielsen *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 50(2):380-386, 2004.
- [0880] Ohnishi *et al.*, *Int. Immunol.*, 6:817-830, 1994.
- [0881] Pall, *Med. Hypoth.*, 69:821-825, 2007.
- [0882] Partsch *et al.*, *Br. J. Rheumatol.*, 24:518-523, 1997.
- [0883] Pica *et al.*, *Antimicrob Agents Chemother.*, 44(1):200-4, 2000.
- [0884] Pimentel *et al.*, *Am. J. Gastroenterol.*, 95(12):3503-3506, 2000.
- [0885] Pociot *et al.*, *Scand. J. Immunol.*, 42(4):501-504, 1995.
- [0886] Prieur *et al.*, *Lancet.*, 2:1240-1242, 1987.
- [0887] Rajakariar *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104(52):20979-84, 2007.
- [0888] Rantapaa-Dahlqvist *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 48(10):2741-2749, 2003.
- [0889] Reimund *et al.*, *Eur. J. Clin. Invest.*, 28(2):145-150, 1998.
- [0890] Ribbens *et al.*, *Eur. Cytokine Netw.*, 11:669-676, 2000.
- [0891] Rogers *et al.*, *Neurobiol Aging*, 9(4):339-349, 1988.
- [0892] Rogler and Andus, *World J. Surg.*, 22(4):382-389, 1998.
- [0893] Rooney *et al.*, *Rheumatol. Int.*, 10:217-219, 1990.
- [0894] Ross *et al.*, *Nutr. Neurosci.*, 6(5):277-81, 2003.
- [0895] Rostom *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 146, 376-389, 2007.

- [0896] Rothstein, *Med. Clin. North Am.*, 84(5):1247-1257, 2000.
- [0897] Ruster *et al.*, *Scand. J. Rheumatol.*, 34(6):460-3, 2005.
- [0898] Sacerdoti *et al.*, *Curr Neurovasc Res.* 2(2):103-111, 2005.
- [0899] Saiki *et al.*, *Scand. J. Gastroenterol.*, 33(6):616-622, 1998.
- [0900] Salomonsson and Jonsson, *Arthritis Rheum.*, 48(11):3187-3201, 2003.
- [0901] Salomonsson *et al.*, *Scand. J. Immunol.*, 55(4):336-342, 2002.
- [0902] Salvarani *et al.*, *Curr. Opin. Rheumatol.* 1998; 10:299-305, 1998.
- [0903] Salvemini *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 93:1940-1947, 1994.
- [0904] Sandler, *Gastroenterol.*, 99(2):409-415, 1990.
- [0905] Sarchielli *et al.*, *Cephalalgia*, 26(9):1071-1079 , 2006.
- [0906] Satoh *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(3):768-773, 2006.
- [0907] Schellekens *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 43(1):155-163, 2000.
- [0908] Schlaak *et al.*, *Clin. Exp. Rheumatol.*, 14:155-162, 1996.
- [0909] Schlaak *et al.*, *Eur. J. Immunol.*, 22:2771-2776, 1992.
- [0910] Schlosstein *et al.*, *NE J. Medicine*, 288:704-706, 1973.
- [0911] Schreiber, *Neth. J. Med.*, 53(6):S24-31, 1998.
- [0912] Schulz *et al.*, *Antioxid. Redox. Sig.*, 10:115, 2008.
- [0913] Sieper and Braun, *Arthritis Rheum.*, 38:1547-1554, 1995.
- [0914] Simon *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 94:122-126, 1993.
- [0915] Simon *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91:8562-8566, 1994.
- [0916] Simonian and Coyle, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 36:83-106, 1996.
- [0917] Sinha *et al.*, *Cancer Res.*, 67:4507-4513, 2007.
- [0918] Stack *et al.*, *Lancet*, 349(9051):521-524, 1997.
- [0919] Stewart *et al.*, *Neurology*, 48:626-632, 1997.
- [0920] Strejan *et al.*, *J. Neuroimmunol.*, 7:27, 1984.
- [0921] Szabo *et al.*, *Nature Rev. Drug Disc.*, 6:662-680, 2007.
- [0922] Takahashi *et al.*, *Cancer Res.*, 57:1233-1237, 1997.
- [0923] Talley *et al.*, *Gastroenterol.*, 109(6):1736-1741, 1995.
- [0924] Tamir and Tannenbaum, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1288:F31-F36, 1996.
- [0925] Targan *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 337(15):1029-1035, 1997.
- [0926] Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH Publication No. 01-3670.
- [0927] Touzani *et al.*, *J. Neuroimmunol.*, 100(1-2):203-215, 1999.
- [0928] Tumlin *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 98(6A):14K-20K, 2006.
- [0929] van den Berg, *Semin. Arthritis Rheum.*, 30(5S-2):7-16, 2001.

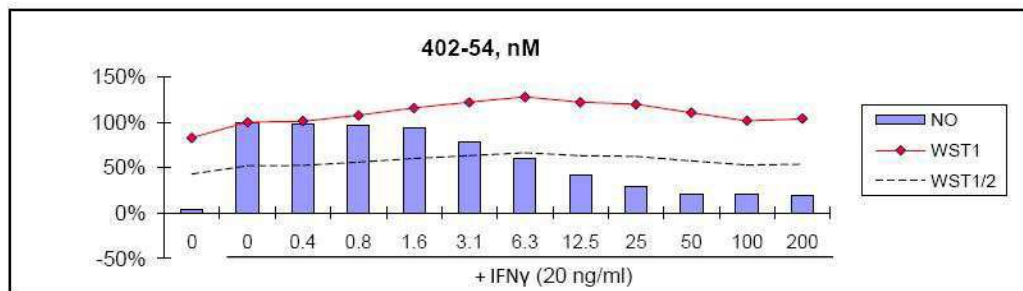
- [0930] van Dullemen *et al.*, *Gastroenterol.*, 109(1):129-135, 1995.
- [0931] van Hogezaand and Verspaget, *Drugs*, 56(3):299-305, 1998.
- [0932] Vazquez *et al.*, *J. Virol.*, 79(7):4479-91, 2005.
- [0933] Vodovotz *et al.*, In: *Handbook of Experimental Immunology*, Volumes I-IV, 1996.
- [0934] Wardle, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 16(9):1764-8, 2001.
- [0935] Warrington *et al.*, *Arthritis and Rheumatism*, 44:13-20, 2001.
- [0936] Weyand and Goronzy, *Ann. NY Acad. Sci.*, 987:140-149, 2003.
- [0937] Whitehead *et al.*, *Gastroenterol.*, 98(5 Pt 1):1187-1192, 1990.
- [0938] Williams *et al.*, *Clin. Neurosci.*, 2(3-4):229-245, 1994.
- [0939] Wordsworth, In: *Genes and Arthritis*, Brit. Medical Bulletin, 51:249-266, 1995.
- [0940] Wright, *Ann. Rheum. Dis.*, 15:348-356, 1956.
- [0941] Wright, *Clin. Orthop. Related Res.*, 143:8-14, 1979.
- [0942] Xanthou *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 44(2):408-418, 2001.
- [0943] Yates *et al.*, *Cancer Res.*, 66(4): 2488-2494, 2006.
- [0944] Yin *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 40:1788-1797, 1997.
- [0945] Yin *et al.*, *Rheumatology*, 38:1058-1067, 1999.
- [0946] Yoh *et al.*, *Kidney Int.*, 60(4):1343-1353, 2001.
- [0947] Yu *et al.*, *Nat. Rev. Immunol.*, 7:41-51, 2007.
- [0948] Zhou *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 166(1):27-37, 2005.
- [0949] Zhou *et al.*, *Cancer Sci.*, 98:882-889, 2007.
- [0950] Zingarelli *et al.*, *J. Immunol.*, 171(12):6827-6837, 2003.

도면

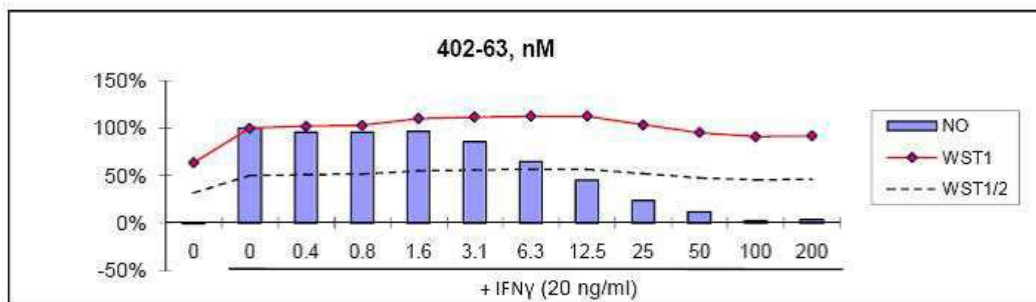
도면1



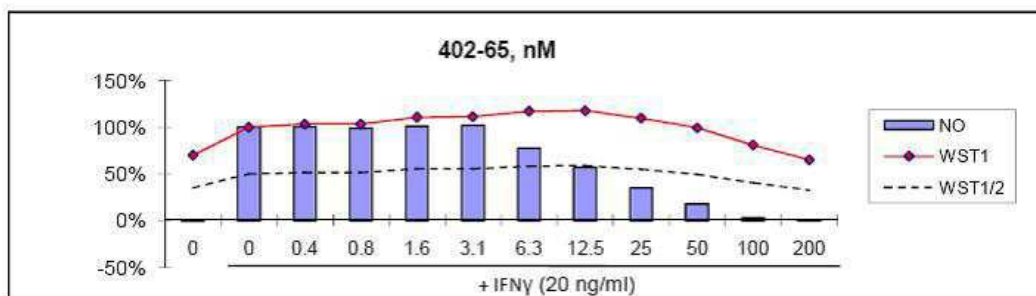
도면2



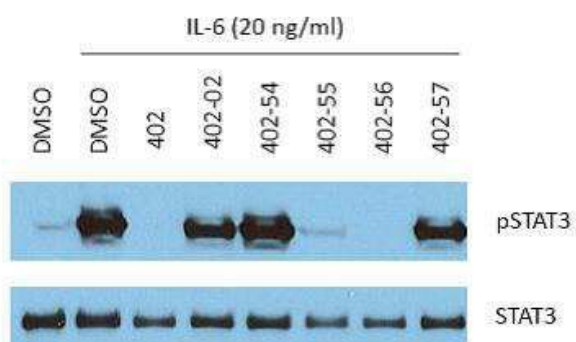
도면3



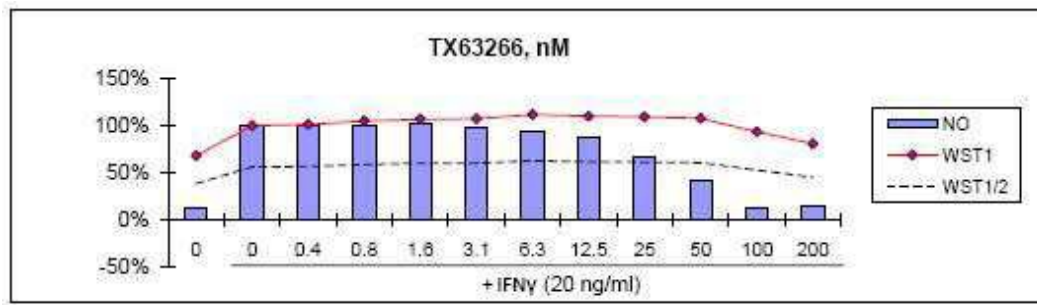
도면4



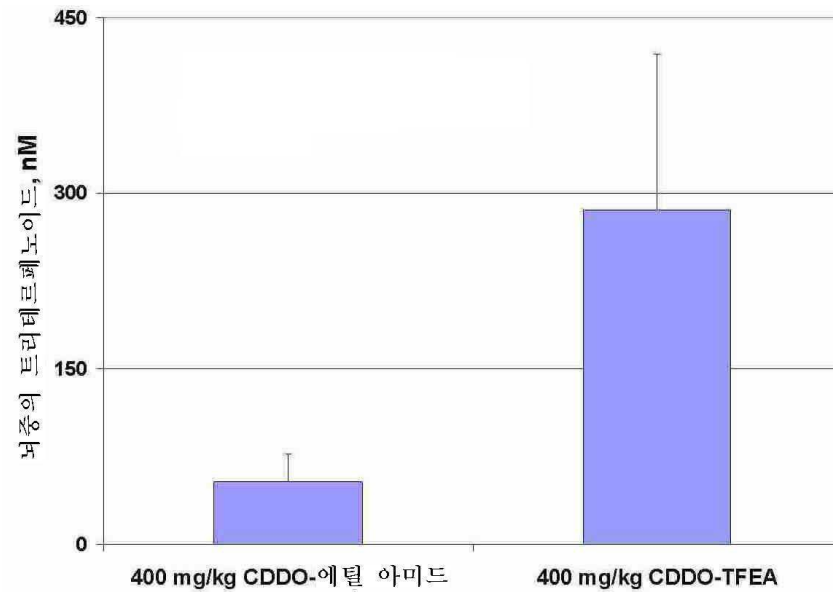
도면5



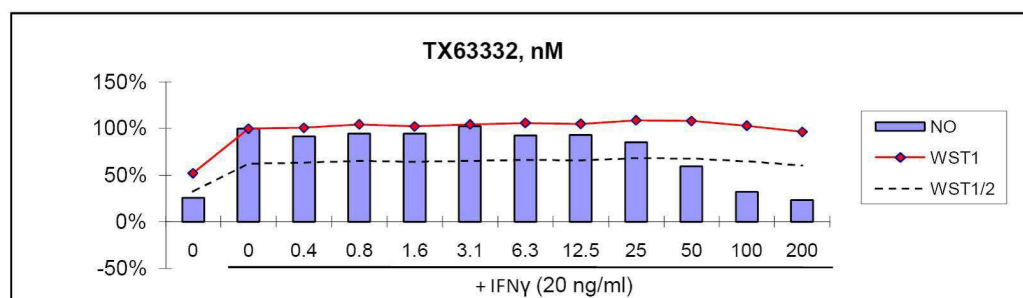
도면6



도면7



도면8



서열 목록

- <110> REATA PHARMACEUTICALS, INC.
- <120> ANTIOXIDANT INFLAMMATION MODULATORS: C-17 HOMOLOGATED OLEANOLIC ACID DERIVATIVES
- <130> 2010-PRPI-0034
- <150> 61/046,366
- <151> 2008-04-18

<150> 61/111,294
 <151> 2008-11-04
 <160> 10
 <170> Kopatent In 1.71
 <210> 1
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial primer
 <400> 1
 tccgatgggt ccttacactc 20
 <210> 2
 <211>
 > 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial primer
 <400> 2
 taggctcctt cctcctttcc 20
 <210> 3
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial primer
 <400> 3
 gcagcactga gtggtcaaaa 20
 <210> 4
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial primer
 <400> 4
 ggtcaactgc ctcaattgct 20
 <210> 5

<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Artificial primer	
<400>	5	
	gctgtggcta ctgcggtatt	20
<210>	6	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Artificial primer	
<400>	6	
	atctgcctca atgacaccat	20
<210>	7	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Artificial primer	
<400>	7	
	atgagcaggt gaaagccatc	20
<210>	8	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Artificial primer	
<400>	8	
	taaaggaaac cccaacatgc	20
<210>	9	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Artificial primer	
<400>	9	
	gattacatcc tgggcctgaa	20

<210> 10
<211> 20
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><223> Artificial primer

<400> 10

gagcgcagag agaagtcgat

20