

 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2008-0110751 (43) 공개일자 2008년12월19일
(51) Int. Cl. <i>A61K 31/69</i> (2006.01) <i>A61P 29/00</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2008-7022631 (22) 출원일자 2008년09월16일 심사청구일자 없음 번역문제출일자 2008년09월16일 (86) 국제출원번호 PCT/US2007/062350 국제출원일자 2007년02월16일 (87) 국제공개번호 WO 2007/095638 국제공개일자 2007년08월23일 (30) 우선권주장 60/774,532 2006년02월16일 미국(US) 60/823,888 2006년08월29일 미국(US)	(71) 출원인 아나코르 파마슈티칼스 인코포레이티드 미합중국 캘리포니아 94303 팔로 알토 이스트 메도우 서클 1060 (72) 발명자 베이커, 스테펜, 제이. 미합중국 94040 캘리포니아, 마운틴 뷰, 베겐 애비뉴 1568 샌더스, 버지니아 미합중국 94110 캘리포니아, 샌 프라시스코, 헤리슨 스트리트 2895, 에이피티. 4 (뒷면에 계속) (74) 대리인 박천배

전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) 항염증제로서 보론함유 소분자

(57) 요약

보론함유 소분자를 사용하여 항염증 조건을 치료하는 방법을 개시한다.

(72) 발명자

아카마, 쓰토무

미합중국 94087 캘리포니아, 서니베일, 아주어 스트리트 832

벨링거-카와하라, 카롤린

미합중국 94061 캘리포니아, 레드우드 시티, 란다레인 15

프론트, 이븐

미합중국 94024 캘리포니아, 로스 알토스, 파코 드라이브 639

마플스, 키크, 아르.

미합중국 95132 캘리포니아, 새너 제이, 산 모리츠 드라이브 1195

플라트너, 자콥, 제이.

미합중국 94705 캘리포니아, 버렐리, 아미토, 애비뉴 1016

장, 용-강

미합중국 95130 캘리포니아, 새너 제이, 웨스트몬트 애비뉴 5151

조우, 후첸

중국 201100 상하이, 유킹 로드 50, 빌딩 10, 룸 1001

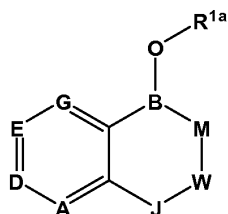
허난테즈, 빈센트, 에스.

미합중국 95076 캘리포니아, 와트슨빌, 질크리스트레인 287

특허청구의 범위

청구항 1

사람 또는 동물의 염증 관련 질병(inflammatory-related disease)을 치료 또는 예방하는 방법에 있어서,
아래에 나타낸 일반식 (I)에 의한 하나의 구조를 가진 하나의 화합물의 치료 유효량을 상기 사람 또는 동물에 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.



(I)

위 식에서,

B는 보론(boron)이며;

R^{1a} 는 하나의 음전하, 하나의 비독성(salt counterion), H, 시아노, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴에 선택한 하나의 멤버이고;

M은 산소, 황 및 NR^{2a} 에서 선택한 하나의 멤버이며;

R^{2a} 는 H, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 선택한 하나의 멤버이고;

J는 $(CR^{3a}R^{4a})_{n1}$ 및 CR^{5a} 에서 선택한 하나의 멤버이며;

R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} 는 H, 시아노, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 독립하여 선택한 멤버(members)이고;

$n1$ 은 0~2에서 선택한 하나의 정수이며;

W는 C=O(카르보닐), $(R^{5a}R^{7a})_{m1}$ 및 CR^{8a} 에서 선택한 하나의 멤버이고;

R^{5a} , R^{7a} 및 R^{8a} 는 H, 시아노, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 독립하여 선택한 멤버(members)이며;

$m1$ 은 0과 1에서 선택한 하나의 정수이고;

A는 CR^{9a} 와 N에서 선택한 하나의 멤버이며;

D는 CR^{10a} 와 N에서 선택한 하나의 멤버이고;

E는 CR^{11a} 와 N에서 선택한 하나의 멤버이며;

G는 CR^{12a} 와 N에서 선택한 하나의 멤버이고;

R^{9a} , R^{10a} , R^{11a} 및 R^{12a} 는 H, OR^* , $NR^{*}R^{**}$, SR^* , $-S(O)R^*$, $-S(O)_2R^*$, $-S(O)_2NR^{*}R^{**}$, $-C(O)R^*$, $-C(O)OR^*$, $-C(O)NR^{*}R^{**}$, 니트로, 할로젠, 시아노 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬,

치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 독립하여 선택한 멤버(members)이며;

각각의 R^* 및 R^{**} 는 H, 니트로, 할로겐, 시아노, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 독립하여 선택한 멤버(members)이고;

질소(A+D+E+G)의 조합은 0~3에서 선택한 하나의 정수이며;

R^{3a} , R^{4a} 및 R^{5a} 에서 선택한 하나의 멤버와 R^{6a} , R^{7a} 및 R^{8a} 에서 선택한 하나의 멤버는 이들이 결합되는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성하고;

R^{3a} 와 R^{4a} 는 이들이 결합되는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성하며;

R^{6a} 와 R^{7a} 는 이들이 결합하는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성하고;

R^{9a} 와 R^{10a} 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성하며;

R^{10a} 와 R^{11a} 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성하고;

R^{11a} 와 R^{12a} 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성한다.

청구항 2

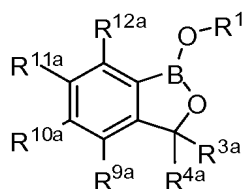
제 1항에 있어서,

하나의 의약제제 중 일부로서 상기 화합물을 투여하는 것을 더 포함하며, 상기 의약제제는 의약적으로 허용할 수 있는 하나의 부형제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 화합물은 아래에 나타낸 식 (III)에 의한 하나의 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 방법.

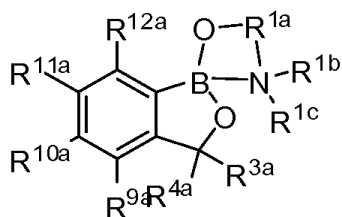


(III).

청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 화합물은 아래에 나타낸 식(IV)에 의한 하나의 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 방법.



(IV)

위 식에서,

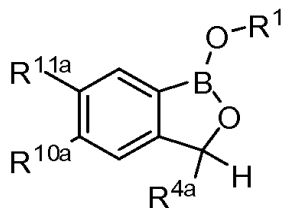
R^{1a} 는 치환 또는 비치환 C_1-C_6 알킬과 치환 또는 비치환 C_1-C_6 헤테로알킬에서 선택한 하나의 멤버이고;

R^{1b} 및 R^{1c} 는 H, OH, NH_2 , 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 독립하여 선택한 멤버(members)이다.

청구항 5

제 3항에 있어서,

상기 화합물은 아래에 나타낸 식(V)에 의한 하나의 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 방법.



(V)

위 식에서,

R^{4a} 는 H, 메틸, 에틸 및 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 아릴 알킬에서 선택한 하나의 멤버이고;

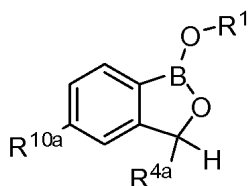
R^{10a} 는 H, 할로젠, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 아릴옥시, 치환 또는 비치환 아릴알콕시, 치환 또는 비치환 아릴티오 및 치환 또는 비치환 아릴알킬티오에서 선택한 하나의 멤버이며;

R^{11a} 는 H, OH, 메틸, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 아릴옥시, 치환 또는 비치환 아릴알콕시, 치환 또는 비치환 아릴티오 및 치환 또는 비치환 아릴알킬티오에서 선택한 하나의 멤버이다.

청구항 6

제 5항에 있어서,

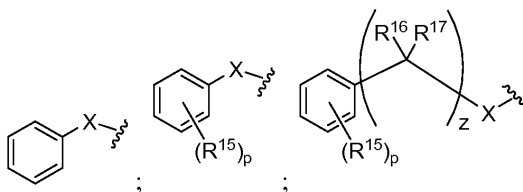
상기 화합물은 다음 식에 의한 하나의 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 방법.



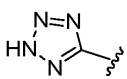
청구항 7

제 6항에 있어서,

R^{10a} 는 아래에 나타낸 구조식에서 선택한 하나의 멤버인 것을 특징으로 하는 방법.



위 식에서,

R^{15} 는 CN, COOH 및 에서 선택한 하나의 멤버이고;

R^{16} 및 R^{17} 은 H, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 독립하여 선택한 멤버(members)이며;

p는 1~5에서 선택한 하나의 정수이고;

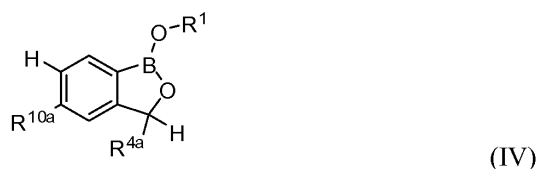
z는 1~8에서 선택한 하나의 정수이며;

X는 3과 0에서 선택한 하나의 멤버이다.

청구항 8

제 3항에 있어서,

상기 화합물은 다음 식(IV)에 의한 하나의 구조를 가짐을 특징으로 하는 방법.



위 식에서,

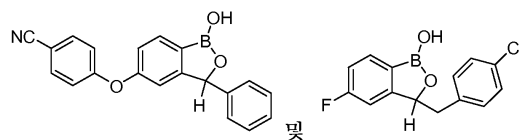
R^{4a} 는 치환 또는 비치환 아릴과 치환 또는 비치환 아릴알킬에서 선택한 하나의 멤버이고;

R^{10a} 는 H, 할로젠, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 아릴옥시, 치환 또는 비치환 아릴알콕시, 치환 또는 비치환 아릴티오 및 치환 또는 비치환 아릴알킬티오에서 선택한 하나의 멤버이다.

청구항 9

제 7항에 있어서,

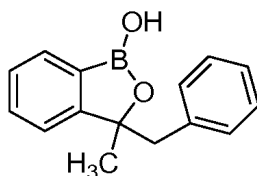
상기 화합물은 아래에 나타낸 구조에서 선택한 하나의 멤버임을 특징으로 하는 방법.



청구항 10

제 3항에 있어서,

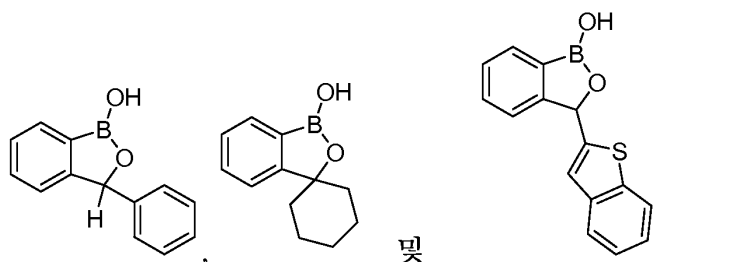
상기 화합물은 아래에 나타낸 구조임을 특징으로 하는 방법.



청구항 11

제 3항에 있어서,

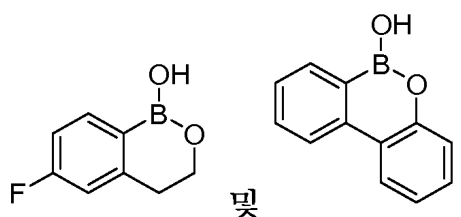
상기 화합물은 아래에 나타낸 구조에서 선택한 하나의 멤버임을 특징으로 하는 방법.



청구항 12

제 1항에 있어서,

상기 화합물은 아래에 나타낸 구조에서 선택한 하나의 멤버임을 특징으로 하는 방법.



청구항 13

제 3항에 있어서,

R^{1a} 는 H임을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

제 3항에 있어서,

R^{10a} 와 R^{11a} 는 H인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

제 3항에 있어서,

R^{10a} 와 R^{11a} 에서 선택한 하나의 멤버는 H이고,

R^{10a} 와 R^{11a} 에서 선택한 다른 멤버는 할로젠, 메틸, 시아노, 메톡시, 히드록시메틸 및 p-시아노페닐옥시에서 선택한 하나의 멤버인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

제 3항에 있어서,

R^{10a} 와 R^{11a} 는 플루오로, 클로로, 메틸, 시아노, 메톡시, 히드록시메틸 및 p-시아노페닐에서 독립하여 선택한 멤버(members)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

제 1항에 있어서,

그 화합물은 프로염증(pro-inflammatory) 사이토카인 발현을 저해하거나 또는 항염증 사이토카인 발현을 자극하여 염증 관련 질병을 치료하는 충분한 양으로 하나, 그 양은 시클린 의존성 키나아제(cyclin dependent kinases)를 저해하는데 충분한 양 이하인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

제 17항에 있어서,

그 화합물은 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19

제 1항에 있어서,

그 염증 관련 질병은 관절염(arthritis), 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 염증장질환(inflammatory bowel disease), 건선(psoriasis), 다발성경화증(multiple sclerosis), 신경변성질환(neurodegenerative disorder), 울혈성심부전증(congestive heart failure), 뇌졸중(stroke), 대동맥판협착증(aortic valve stenosis), 신장부전증(kidney failure), 루푸스(낭창)(lupus), 췌장염(pancreatitis), 알레르기(allergy), 섬유증(fibrosis), 빈혈(anemia), 동맥경화증(atherosclerosis), 대사성질환(metabolic disease), 뼈질환(bone disease), 심혈관질환(cardiovascular disease), 화학치료/방사선 관련 합병증(complication), 당뇨병 타입 I, 당뇨병 타입 II, 간질환, 위장장애, 안과질환, 알레르기성 결막염, 당뇨병 망막증(diabetic retinopathy), 쇼그렌증후군(Sjogren's syndrome), 포도막염(uvetitis), 폐질환(pulmonary disorder), 신장질환(renal disease), 피부염, HIV 관련 악액질(cachexia), 대뇌말라리아(cerebral malaria), 강직성척수염(ankylosing spondylitis), 나병(leprosy) 및 섬유근육통(fibromyalgia)에서 선택한 하나의 멤버임을 특징으로 하는 방법.

청구항 20

제 19항에 있어서,

그 화합물은 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤임을 특징으로 하는 방법.

청구항 21

제 19항에 있어서,

신경변성질환은 알츠하이머병과 파킨슨병에서 선택한 하나의 멤버이고;

염증장질환은 크론병(Crohn's disease) 또는 궤양성 대장염(ulcerative colitis)에서 선택한 하나의 멤버이며;

위장합병증은 설사(diarrhea)이고;

간질환(liver disease)은 자기면역성간염, C형간염, 원발성 담증성 간경변증(primary biliary cirrhosis), 1차 경화성 담관염(primary sclerosing cholangitis) 및 격증간부전증(fulminant liver failure)에서 선택한 하나의 멤버이며;

위장장애는 소아의 지방변증(ceciac disease)과 비특이성 대장염(colitis)에서 선택한 하나의 멤버이고; 폐질환(pulmonary disorder)은 알레르기성 비염 (allergic rhinitis), 천식(asthma), 만성폐색성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease), 만성육아종염증(chronic granulomatous inflammation), 낭포성 섬유증(cystic fibrosis) 및 유육종증(sarcoidosis)에서 선택한 하나의 멤버이며;

심혈관질환은 동맥경화성 심장병(atheroscleotic cardiac disease), 울혈성심부전증(congestive heart failure) 및 재협착증(restenosis)에서 선택한 하나의 멤버이고;

신장질환은 사구체신염(glomerulonephritis) 및 맥관염(vasculitis)에서 선택한 하나의 멤버인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 22

제 21항에 있어서,

그 화합물은 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤임을 특징으로 하는 방법.

청구항 23

제 1항에 있어서,

그 화합물은 IL-1 α , β , IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, TNF- α , LT, LIF, 온코스타틴(Oncostatin) 및 IFN γ α , β , γ 에서 선택한 하나의 멤버인 하나의 사이토카인을 저해하는데 충분한 농도에서 투여함을 특징으로 하는 방법.

청구항 24

제 23항에 있어서,

그 화합물은 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤임을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

제 1항에 있어서,

그 화합물은 IL-4, IL-10, IL-11, W-13 및 TGF- β 에서 선택한 하나의 멤버로서 하나의 사이토카인의 발현을 자극하는데 충분한 농도에서 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 26

제 25항에 있어서,

그 화합물은 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 27

사이토카인 발현 레벨과 연관된 염증 관련 질병을 치료하는 방법에 있어서,

상기 치료가 필요할 때 제 1항의 화합물을 사람 또는 동물에 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 28

제 27항에 있어서,

그 화합물은 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 29

제 1항에 있어서,

그 화합물은 프로염증(pro-inflammatory) 사이토카인 발현을 저해하거나 또는 항염증 사이토카인 발현을 자극하여 염증 관련 질병을 치료하는데 충분한 양으로 하나, 그 양은 시클린 의존성 키나아제(cyclin dependent kinase)를 저해하는데 충분한 양 이하인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 30

제 29항에 있어서,

그 화합물은 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 31

제 1항에 있어서,

그 동물은 사람임을 특징으로 하는 방법.

청구항 32

염증 사이토카인 단백질의 생성을 그 염증 사이토카인 단백질을 생성할 수 있는 세포에 의해 저해하는 방법에 있어서,

상기 세포와 제 1항의 하나의 화합물의 치료량을 배합하여, 상기 세포에 의해 염증 사이토카인의 생성을 저해하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 33

제 32항에 있어서,

그 화합물은 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 34

제 32항에 있어서,

상기 치료량은 상기 염증 사이토카인 단백질의 생성을 약 50% ~ 약 99% 저해하는데 충분한 양인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 35

사람 또는 동물에 염증반응을 저해하는 방법에 있어서,

상기 사람 또는 동물과 제 1항의 하나의 화합물의 치료량을 접촉하여, 그 염증반응을 저해하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 36

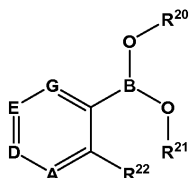
제 35항에 있어서,

그 화합물은 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 37

사람 또는 동물에서 염증 관련 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 있어서,

아래에 나타낸 식(II)에 의한 하나의 구조를 가진 하나의 화합물의 치료 유효량을 상기 사람 또는 동물에 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.



(II)

위 식에서,

B는 보론(boron)이며;

R^{20} , R^{21} 및 R^{22} 는 하나의 음전하, 하나의 비독성, H, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 독립하여 선택한 멤버(members)이고;

A는 CR^{9a} 와 N에서 선택한 하나의 멤버이며;

D는 CR^{10a} 와 N에서 선택한 하나의 멤버이고;

E는 CR^{11a} 와 N에서 선택한 하나의 멤버이며;

G는 CR^{12a} 와 N에서 선택한 하나의 멤버이고;

R^{9a} , R^{10a} , R^{11a} 및 R^{12a} 는 H, OR^* , NR^{**} , SR^* , $-S(O)R^*$, $-S(O)_2R^*$, $-S(O)_2NR^{**}$, $-C(O)R^*$, $-C(O)OR^*$, $-C(O)NR^{**}$, 니트로, 할로젠, 시아노, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 독립하여 선택한 멤버(members)이며,

각각의 R^* 및 R^{**} 는 H, 니트로, 할로젠, 시아노, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 독립하여 선택한 멤버(members)이고;

R^{9a} 와 R^{10a} 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성하며;

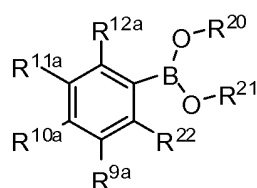
R^{10a} 와 R^{11a} 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성하고;

R^{11a} 와 R^{12a} 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성한다.

청구항 38

제 37항에 있어서,

상기 화합물은 다음 식(IIa)에 의한 하나의 구조를 가짐을 특징으로 하는 방법.

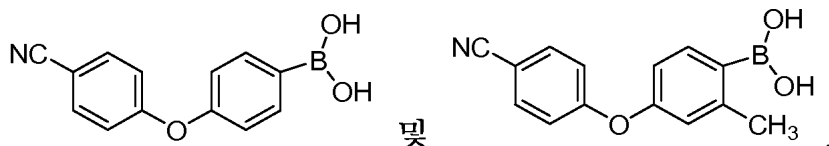


(IIa)

청구항 39

제 37항에 있어서,

상기 화합물은 아래에 나타난 구조에서 선택한 하나의 멤버임을 특징으로 하는 방법.



명세서

기술 분야

- <1> 관련특허
- <2> 본 발명은 항염증제로서 보론함유 소분자에 관한 것으로,
- <3> 이 출원은 미국 가특허출원 60/823,888(2006년 8월 29일 출원)과 60/744,532(2006년 2월 16일 출원)의 우선권을 주장하며, 여기서 그 출원 내용 전체를 편집한다.

배경 기술

- <4> 불규칙 염증(irregular inflammation)은 범위가 넓은 사람의 질병 중 하나의 주요한 구성성분이다.
- <5> 퇴행성 질병(degenerative disorders) 환자들은 이들의 혈액 중에서 프로염증 조정제(pro-inflammatory regulators)의 과잉레벨을 나타내는 경우가 자주 있다.
- <6> 이와 같은 프로염증 조정제의 하나의 타입으로는 IL-1 α , β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, TNF- α , LT, LIF, 온코스타틴(Oncostatin) 및 IFN α , β , γ 를 포함하는 사이토카인(cytokines)이 있다.
- <7> 염증 사이토카인에 의해 직접 발생하는 통상의 의학적인 문제점을 가진 비한정예(non-limiting list)에는 다음

증상을 포함한다:

- <8> 염증 사이토카인이 윤활막(synovial membrane)에서의 병변(lesions)과 관절 연골 및 뼈(bone)의 파괴를 유발할 수 있는 관절염(arthritis);
- <9> 염증 사이토카인이 순환을 제한하며 네프론(신원)(nephrons)를 손상시키는 신장부전증(kidney failure);
- <10> 염증 사이토카인이 면역 복합체 침착과 손상을 악화시키는 루푸스(lupus)(낭창);
- <11> 염증 사이토카인이 기도(airway)를 폐쇄시키는 천식(asthma);
- <12> 염증 사이토카인이 피부염(dermatitis)을 유발시키는 건선(psoriasis);
- <13> 염증 사이토카인이 췌장 세포손상을 유발하는 췌장염(pancreatitis);
- <14> 염증 사이토카인이 혈관 침투성(vasopermeability) 및 울혈(congestion)을 유발하는 알레르기(allergy);
- <15> 염증 사이토카인이 외상을 입은 조직을 침입하는 섬유증(fibrosis);
- <16> 염증 사이토카인 치유(healing)를 방해하는 수술 합병증(surgical complications);
- <17> 염증 사이토카인이 적혈구 조혈 인자 생성(erythropoietin production)을 침입하는 빈혈(anemia) 및 염증 사이토카인을 섬유근육통 환자 중에서 상승시키는 섬유근육통(fibromyalgia).
- <18> 만성염증과 관련된 다른 질병에는
- <19> 암(cancer); 만성염증이 관상동맥경화증(coronary atherosclerosis)에 협조하는 심장발작(heart attack); 만성염증이 뇌세포를 파괴하는 알츠하이머병(Alzheimer's disease);
- <20> 만성염증이 심장근육 소모(heart muscle wasting)를 유발하는 울혈성 심부전증(congestive heart failure);
- <21> 만성염증이 혈전색전성 사건(thrombo-embolic events)을 촉진하는 뇌졸중(stroke) 및 만성염증이 심장판막을 손상시키는 대동맥판협착증(aortic valve stenosis)을 포함한다.
- <22> 크론병(Crohn's disease) 및 궤양성 대장염(ulcerative colitis)과 다발성 경화증(multiple sclerosis)(하나의 대표적인 자가면역 염증 관련질병)을 비롯하여 동맥경화증(Arteriosclerosis), 골다공증(osteoporosis), 파킨슨병, 감염, 염증성 배변 질병(inflammatory bowel disease)은 또 염증과 관련되어 있다.
- <23> 아래 참고문헌을 참조할 수 있다:
- <24> Bebo, B. F., Jf., J Neurosci Res, 45:340-348, (1996);
- <25> Mennicken, F., Trends Pharmacol Sci, 20:73-78, (1999);
- <26> Watanabe, T, Int J Cardiol, 66 Suppl 1: S45-53; discussion S55, (1998);
- <27> Sullivan, G. W., J Leukoc Biol, 67:597-602, (2000);
- <28> Franceschi, C., Ann N Y Acad Sci, 908:244-254, (2000);
- <29> Rogers, J, Ann N Y Acad Sci, 924:132-135, (2000);
- <30> Li, Y. J., Hum Mol Genet, 12:3259-3267, (2003);
- <31> Maccarrone, M., Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 1:53-63, (2002);
- <32> Lindsberg, P. J., Stroke, 34:2518-2532, (2003);
- <33> DeGraba, T. J., Adv Neurol, 92:29-42, (2003);
- <34> Ito, H., Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2:125-130, (2003);
- <35> von der Thusen, J. H., Pharmacol Rev, 55:133-166, (2003);
- <36> Schmidt, M. I., Clin Chem Lab Med, 41:1120-1130, (2003);
- <37> Viridis, A., Curr Opin Nephrol Hypertens, 12:181-187, (2003);

- <38> Tracy, R. P., Int Clin Parct, Suppl 10-17, (2003);
- <39> Haugeberg, G. Curr Opin Rheumatol, 15:469-475, (2003);
- <40> Tanaka, Y., J Bone Miner Metab, 21:61-66, (2003);
- <41> Williams, J. D., Clin Exp Dermatol, 27:585-590, (2002).
- <42> 진행악화기(advanced stages)에서 일부 질병은 생명에 위협이 될 수 있다.
- <43> 수종의 치료방법이 이와 같은 염증 질병의 치료에 이용할 수 있다.
- <44> 그러나, 그 결과는 일반적으로, 효능의 결여와 관련 약제의 부작용에서 입증되는 바와 같이 만족스럽지 않다.
- <45> 염증 장 질병(inflammatory bowel disease)
- <46> 염증 장 질병(IBD)에는 크론병(CD)과 궤양성 대장염(UC)을 포함하며, 이들의 두가지는 특발성 만성질환(idiopathic chronic diseases)으로, 대부분의 사람 중에서 발생빈도가 증가 추세에 있다.
- <47> 미국에서는 60만 명 이상이 매년 이 질병을 앓고 있다.
- <48> 상기 IBD에는 염증소장 질병, 염증대장 질병 또는 둘 모두를 포함할 수 있다. 상기 CD에는 위장관(gastrointestinal tract)의 어느 부분을 포함할 수 있으나, 가장 빈번한 것으로는 말단소장(distal small bowel)과 결장(colon)을 포함할 수 있다.
- <49> 이CD)은 직장을 손상하지 않거나, 또는 그 직장 주위에서 배출에 의한 염증 또는 감염을 발생한다.
- <50> 궤양성 대장염(UC)은 직장에서 자주 개시하여 대장의 하부분에서 궤양(ulcers)을 통상적으로 발생한다.
- <51> 증상(Symptoms)은 변화하나, 설사(diarrhea), 발열 및 통증을 포함할 수 있다.
- <52> 궤양성 대장염(UC)을 지속한 환자들은 결장암의 발생위험 정도(risk)를 높인다.
- <53> 감염 및 면역 메카니즘이 제안된 바 있으나, 상기 IBD(염증장 질병)의 원인이 불확실하여 현행치료에서 만족할 만한 치료가 없다.
- <54> 상기 IBD 치료는 통상적으로 코르티코스테로이드(corticosteroids), 아미노살리실레이트 및 아자티오프린(6-메르캅토프린), 메토타렉세이트 및 시클로스포린 등 표준면역 억제제를 사용하여 염증 증상을 조절하는데 그 목적이 있다.
- <55> 이들의 면역 억제제 중, 단독의 질병-조절치료(disease-modifying therapies)에는 면역 억제제로서 아자티오프린과 메토타렉세이트가 있으며, 이들 중 둘 모두가 작용개시가 느리고 중등도(moderate)의 효력(efficacy)만을 가진다.
- <56> 장기간 치료에서는 간 손상(섬유증 또는 경변증)과 골수억제를 발생할 수 있다.
- <57> 또, 환자들은 자주 이와 같은 치료에 대하여 불응성(refractory)으로 되는 경우가 자주 있다.
- <58> 다른 치료처방에서는 증상만 역점을 두고 처리하였다(참고문헌: Rutgeerts, P. A, J Gastroenterol Hepatol, 17 Suppl: S176-185(2002); Rutgeerts, P., Aliment Pharmacol Ther, 17:185-192(2003)).
- <59> 건선(psoriasis)
- <60> 건선(마른버짐)은 형상(form)을 달리하며 중증도(severity)의 레벨을 변화시킨, 가장 통상적인 면역중개 만성피부질환 중 하나로, 미국에서는 인구의 약 2%, 즉 4백만 5천여명이 이 질병에 걸려 있으며, 이 질병에 걸려있는 인구 중 1백만 5천여명은 그 질병에 있어서, 중간형태 내지 극심한 형태를 가진 것으로 생각된다.
- <61> 또 건선 환자 중 10 내지 30%는 관절염-건성성 관절염의 형태를 발생하며, 이 형태는 관절 주위에 있는 뼈(골)와 연결 조직을 손상한다.
- <62> 건선은 하나의 박편상 백색 형성체(flaky white buildup)에 의해, 피복된 돌출 적색피부의 패치(patches)로 나타난다. 또, 이것은 여드름형상[(농포성 건선:pustular psoriasis) 또는 화상형상(burned appearance)]을 가진다.
- <63> 또, 건선은 심한 소양증(심한 가려움증)(intense itching)과 작열감 (burning)을 발생할 수 있다.

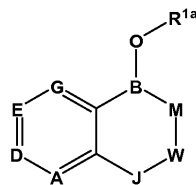
- <64> 환자들은 심리적으로 또 육체적으로 그 질병에 걸려 있는 것이다.
- <65> 국소치료, 광선요법(phototherapy) 및 전신적용(systemic applications)를 포함하여 건선의 치료용으로 몇 가지의 물리치료(modalities)를 현재 이용할 수 있다.
- <66> 그러나, 이들의 치료는 일반적으로 질병만이 억제되고 질병이 변경(조절)되는 것으로 생각되며; 이들 중 어느 것도 질병을 치료할 수 없다.
- <67> 또, 대부분 다수의 치료는 장기간 사용에서도 미용에 바람직하지 않으며, 불편하고, 또 독성과 현저하게 관련되어 있다.
- <68> 지난 20년간에 걸쳐 건선의 생물학적 특성에 대한 이해가 높아짐에 따라, 이 질병의 염증특성의 원인이 되는 T 림프구와 사이토카인의 활성표적이 되는 생물학적 치료를 이용할 수 있다.
- <69> 현행 치료에서 건선용으로 조제되는 약제에는 류마티스성 관절염(RA)으로 초기에 사용한 TNF- α 저해제(inhibitors), 상품명 ENBREL®(etanercept), REMICADF®(infliximab) 및 HUMIRA®(adalimumab) 및 T-세포 저해제 AMEVIVE®(alfacept)(Biogen 사제품, 2002년도 허가취득) 및 RAPTIVA®(efalizumab)(Genentech/Xoma 사제품, 2003년도 허가취득)를 포함한다(참고문헌: Weinberg, J. M., J. Drugs Dermatol, 1:303-310, 2002)).
- <70> 상품명 AMEVIVE ALEFACEPT®는 하나의 면역 글로불린 융합 단백질로, 그 힌지(hinge)에 융합된 사람의 LFA-3의 제 1 세포의 도메인과, 사람의 IgG(1)의 C(H)2 및 C(H)3 도메인으로 이루어진다.
- <71> 이것은 NK 세포를 통하여 티세포(T cell)의 증식을 저해한다(참고문헌: Cooper, J. C., Eur J Immunol, 33:666-675, (2003) 참조).
- <72> 상품명 RAPTIVA®은 또 항(anti) CD11a로서 T 세포 부착 분자에 표적을 둔 인체 단 클론항체, 백혈구기능 관련 항원-1(LFA-1)으로 공지되었다.
- <73> 리간드(ICAM-1: 세포내 부착분자-1)에 결합되는 LFA-1의 예방은 림프구의 활성화와 유주(또는 이동)(migration)를 저해하여 림프구의 침윤(infiltration)을 감소시킴으로써 건선의 징후 및 증상으로 유도하는 연속적인 사건(cascade of events)을 제한한다(참고문헌: Cather, J. C., Expert Opin Biol Ther, 3:361-370, (2003) 참조).
- <74> 그러나, 종래기술의 현행 TNF- α 저해제의 잠재적인 부작용은 림프종(lymphoma)의 발생을 포함하여, 극히 심하여(참고문헌: Brown, S. L., Arthritis Rheum, 46:3151-3158), (2002) 참조), 울혈성 심부전증(congestive heart failure)을 악화시켜, 결과적으로 중증감염 및 패혈증(sepsis)과, 다발성 경화증 및 중추신경계 문제점의 악화를 조래한다(참고문헌: Weisman, M. H., Rheumatol Suppl, 65:33-38, (2002); Antoni, C., Clin Exp Rheumatol, 20:S152-157, (2002) 참조).
- <75> 상품명 제품 AMEVIVE®/RAPTIVA®의 T세포 저해제의 부작용은 건선 치료에서 더 내성(내약품성)이 있어, 상품명 RAPTIVA® 제품은 하나의 면역 억제제로서, 그 면역 억제제는 감염 위험성, 반응잠열(latent), 만성감염을 증가하거나, 또는 암 발생 위험성을 증가하는 잠재성을 가진다.
- <76> 지난 20년간에 걸쳐 건선의 생물학적 특성의 이해에서 상당한 진보가 있었으며, 그 건선의 비 통상적인 치료를 위에서 설명한 바와 같이 이용할 수 있었으나, 그 질병을 앓고 있는 대부분의 환자들의 치료가 아직도 적합하다고는 말할 수 없다.
- <77> 1998년도에 국립 건선재단(미국)에서 실시한 미국의 건선 환자 4만명 이상의 조사에서는 환자치료의 효과가 없어 더 젊은 환자의 79%가 치료에 대하여 욕구불만을 갖고 있는 것으로 나타난 바 있다.
- <78> 중병환자 중 32%는 이들의 치료가 욕구불만에 기인한 공격성(aggressive)이 아니었음을 감지하였다(참고문헌: Mendonca, C. O., Pharmacol Ther, 99:133-147, (2003); Schon, M. P., J Invest Dermatol, 112:405-410, (1999) 참조).
- <79> 류마티스성 관절염(Rheumatoid Arthritis)
- <80> 류마티스성 관절염(RA)은 다루기 힘든 염증 질병의 또 다른 예를 나타낸다.
- <81> 이것은 관절 및/또는 다른 내부기관의 내막(활막:synovium)에서 만성염증에 특징이 있는 통상의 만성염증 관련 질병이다.

- <82> 또, 염증세포는 뼈(bone)와 연골(cartilage)을 침입하여 손상을 줄 수 있다.
- <83> 염증세포 함유 관절은 그 형상과 정렬(alignment)을 상실하여, 그 결과 운동을 상실할 수 있다.
- <84> RA(류마티스성 관절염) 환자는 그 관절에서 통증(pain), 경화(stiffness), 온난(warmth), 적열상태(redness), 종창(swelling)과 발열(fever), 피로(fatigue) 및 빈혈(anemia) 등 다른 전신 증상을 가진다.
- <85> 미국에서는 인구의 약 1% 또는 2백만 1천명이 현재 이 질병에 걸려 있으며, 그 중에서 남자(6천명) 보다 여자(1백만 5천명)가 더 많다.
- <86> 상기 RA의 병리는 연속적인 부적합한 면역반응이 하나의 메카니즘으로 가정하더라도 충분하게 이해할 수 없다.
- <87> 통상의 치료에서는 RA에서 효과가 없다(참고문헌: Bessis, N., J Gene Med, 4:581-591, (2002)(29) 참조).
- <88> 상기 질병은 1950년대부터 사용되었던 코르티코스테로이드 및 비스테로이드의 항염증 약제(NSAID)를 포함하여 증후성 약제(symptomatic medications)에 충분하게 반응하지 않는다.
- <89> 또, 이들의 약제는 극심한 역효과의 위험성을 가진다.
- <90> 메토트렉세이트(MTX) 등 그 질병을 변경하는 항 류마티스성 약제(DMARD)는 일치하지 않을 때가 자주 있어 단명(short-lived) 약제이다.
- <91> 상기 RA의 치료에 대한 생물학적인 새 분류의 DMARD(질병변경 항 류마티스성 약제)는 그 염증 프로세스에서 사이토카인, TNF- α 및 IL-1의 역할에 대한 이해를 기준으로 하여 최근에 개발되었다.
- <92> FDA는 상품 ENBREL®(etanercept)(Immunex/Angen Inc 제품, 1998), 상품 REMICADE®(infliximab)(Centocor/Johnson & Johnson 제품), 상품 HUMIRA®(adalimumab)(Abbott Laboratories Inc. 제품, 2002) 및 상품 KINERET®(anakinra)(Amgen 제품, 2001)을 포함하여 DMARD 등 수종을 허가하였다.
- <93> 상품 REMICADE®는 마우스(humanized mouse) (케미라)의 항-TNF- α 단클론 항체이다.
- <94> 상품 HUMIRA®는 사람(a fully human)의 항 TNF 단클론 항체로, 파아지 디스플레이(phage display) 기술을 사용하여 생성하여 사람 유도 중쇄 및 경쇄 변경영역과 사람 IgG1:k 일정영역을 가진 하나의 항체를 얻는다.
- <95> 이들의 모든 3가지 단백질 기재 약제는 TNF- α 에 표적을 두고 결합하여 TNF- α 의 효과를 차단한다.
- <96> 상품 KINERET®는 제조합 IL-1 수용체 길항물질(receptor antagonist)로, 아미노 말단에서 하나의 단일 메티오닌잔기의 부가를 제외하고, 미변성(native) 사람의 IL-1Ra와 유사하다.
- <97> 상품 KINERET®는 IL-1 타입 수용체에 결합하는 IL-1(IL-1RI)을 경쟁적으로 저해하여 IL-1의 프로염증 효과(pro-inflammatory effects)를 감소시켜 IL-1의 생물학적 활성을 차단한다.
- <98> 이들의 생물학적인 DMARD를 사용하는 치료는 증상을 경감하며, 구조적인 손상 진행을 저지(억제)하여 중용(moderate) 내지 극심한 활성 RA 환자에서 신체적 기능을 향상한다.
- <99> 시판용 3종 TNF- α 차단제는 RA 환자의 치료에서 광범위하게 사용되는 하나의 DMARD를 MTX와 배합할 경우 동일한 효력을 가진다(참고문헌: Hochberg, M. C., Ann Rheum Dis, 62 Suppl 2:i13-16, (2003) 참조).
- <100> 다수의 RA 환자에서 중단기간(short and medium term)에 걸쳐 전체적으로 좋은 안전성 프로파일과 현저한 효능을 제공하나, 이들의 생물학적인 치료는 간(liver) 등에서 중요한 문제점과 장기간에 걸친 부작용을 발생할 수 있어, 아직도 더 평가할 필요가 있다.
- <101> 상품 ENBREL® 또는 REMICADE®의 사용과 림프종의 발생 사이에서 연상장애(disturbing association)가 있다(참고문헌: S. L., Arthritis Rheum, 46:3151-3158, (2002) 참조).
- <102> 위에서 설명한 바와 같이 수종의 보고서(reports)에서는 상품 ENBREL® 또는 REMICADE®로 치료한 환자들이 울혈성 심부전을 악화하며, 극심한 감염 및 패혈증(sepsis)을 발생하고 다발성 경화증 및 다른 중추신경계 문제점의 악화(exacerbations)을 증가한다는 것을 나타내었다(참고문헌: Antoni, C., Clin Exp Rheumatol, 20:S152-157, (2002); Mendonca, C. O., PharmacolTher, 99:133-147, (2003) 참조).
- <103> 다발성 경화증(Multiple Sclerosis)

- <104> 다발성 경화증(MS)은 미국에서 35만명 내지 50만명 중에서 진단한 자기면역질환(autoimmune disease)이다.
- <105> 염증의 다발성 부위(multiple areas)와 뇌 및 척수(spinal cord)에서 미엘린(수소)(myelin)의 상실은 상기질환을 나타낸다. MS 환자들은 그 미엘린의 손실의 정도와 위치에 따라 좌우되는 신경장애(neurological impairment)의 변화 정도를 나타낸다.
- <106> MS의 통상의 증상에는 피로(fatigue), 쇠약(weakness), 경련성(spasticity), 평형문제(balance problems), 방광(bladder) 및 장(bowel)문제, 혼몽(numbness), 시력손실(vision loss), 진전(tremors) 및 우울증(depression)을 포함한다.
- <107> MS의 현행 치료는 증상을 완화(alleviation)하거나, 또는 신체장애의 진행을 지연할 뿐이며, 간세포(stem cell) 이식과 유전자 치료를 포함하는 MS의 수종의 새로운 치료는 보존 요법적이다(참고문헌: Fassas, A., Blood Rev, 17:233-240, (2003); Furlan, R., Curr Pharm Des, 9:2002-2008, (2003) 참조).
- <108> 항 TNF 항체는 실험에 의한 자기면역 뇌척수염(encephalomyelitis)(EAE)에서 보호효과를 나타내나, MS 환자에서 질병을 악화하여 TNF- α 만의 저해(inhibition)가 불충분하다는 것을 나타낸다(참고문헌: Ghezzi, P., Neuroimmunomodulation, 9:178-182, (2001) 참조).
- <109> 신경변성 질병(Neurodegenerative Disorders)
- <110> 알츠하이머병(AD)과 파킨슨병(PK)은 가장 통상적인 2가지의 신경변성 질병이다.
- <111> AD는 1일 활동을 실시하는 사람의 능력에 극심하게 악영향을 준다.
- <112> 이것(AD)은 생각, 기억 및 언어를 조절하는 뇌의 부분을 포함한다. 약 4백만명의 미국인들은 통상적으로 60세 이후에 AD에 걸리는 것으로 추정한다.
- <113> PK(파킨슨병)은 미국에서 1백만 2천여명이 앓고 있는 중추신경계의 진행성 질병이다.
- <114> 임상학적 면에서, 이 질병은 자발성 운동감소, 보행곤란(gait difficulty), 체위 불안정성(postural instability), 경직(rigidity) 및 진전(떨림)(tremor)에 특징이 있다.
- <115> 파킨슨병(PK)은 뇌(brain)의 흑색질(substantia nigra)에서 색소성 뉴론(pigmented neurons)의 변성(degeneration)에 의해 발생하여, 그 결과 도파민 가용성을 감소시킨다.
- <116> 이들의 신경변성 질병의 원인은 공지되어 있지 않아, 현재 그 질병에 대한 치료방법이 없다.
- <117> 따라서, 상기 염증 및 다른 염증 관련 질병의 치료에 대한 새로운 접근방법이 필요하다.
- <118> 사이토카인의 조절해제(deregulation)에 의해 발생하는 면역계의 기능장애는 염증의 초기와 진행 중에서 중요한 역할을 하는 것으로 나타내었다(참고문헌: Schon, M. P., J Invest Dermatol, 112:405-410, (1999); Andreaskos, E. T., Cytokine Growth Factor Rev, 13:299-313, (2002); Najarian, D. J., J Am Acad Dermatol, 48:805-821, (2003) 참조).
- <119> 사이토카인은 일반적으로 다음의 3가지 타입으로 분류할 수 있다:
- <120> 프로염증(pro-inflammatory) 사이토카인(IL-1 α , β , IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, TNF- α , LT, LIF, 온코스타틴(Oncostatin) 및 IFN γ α , β , γ); 항염증 사이토카인(IL-4, IL-10, IL-11, W-13 및 TGF- β) 및 케모카인(chemokines)(IL-8, Gro- α , MIP-1, ENA-78 및 RANTES).
- <121> 다수의 염증 질환에서, 프로염증 사이토카인, 특히, TNF- α , IL-1 β 및 IL-6과 항염증 사이토카인 IL-10은 여러 가지의 염증 관련 질병의 발병에 중요한 역할을 하는 것으로 나타내어, 잠재적인 치료 표적으로 사용할 수 있다.
- <122> 예로서, 레벨이 높은 어느 프로염증 사이토카인(TNF- α , IFN γ , IL-1, IL-2, IL-6 및 IL-12) 및 케모카인(IL-8, MCP-1 및 RANTES)은 CD, 건선, RA, 그레이브스병(Grave's disease) 및 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis) 등 수종의 염증 관련 질병에서 관측되었다.
- <123> 상기 하시모토 갑상선염은 가용성 TNF 수용체(receptors), IL-1 수용체 길항물질(antagonists) 및 항염증 사이

토카인 IL-10에서의 증가와 유사한다(참고문헌: Noguchi, M., Gut, 43:203-209, (1998) 참조).

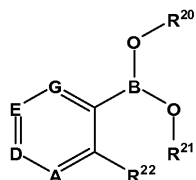
- <124> IL-10은 생체 외(in vitro) LPMC 배지와 생체 내(in vivo) 환자에서 모두 프로염증 사이토카인 생성 증가를 억제하는 것으로 나타내었다(참고문헌: Schreiber, S., Gastroenterology, 108:1434-1444, (1995) 참조).
- <125> IL-10으로 처리한 CD 환자의 양성반응(positive response)에서는 또 CD에서의 프로염증 사이토카인과 항염증 사이토카인의 생성 사이에서 불균형으로 된다는 것을 나타낸다.
- <126> 요약할 때, 염증 관련 질병에 치료하는 접근방법에서는 최근 일부 이들 질병의 중증도(severity)에 대한 관심의 점진적 증가 결과와 일부 이들의 질병의 면역-병원성에서 사이토카인의 중요한 역할에 대한 이해에서 상당한 진전을 가져오게 되어 점진적으로 변화하였다.
- <127> 이들 접근방법에 대한 대부분의 노력은 TNF- α 와 IL-1을 표적으로 하는데 중점을 두었으며(참고문헌: Baugh, J. A., Curr Opin Drug Discov Devel, 4:635-650, (2001) 참조), 수종의 생성물[TNF- α 저해제; 인플릭시마브(inflizimab), 단클론성항 TNF- α 항체; 및 에타네르셉트(etanercept), p75 TNF- α 수용체]은 위에서 설명한 바와 같이 RA, 건선 및 IBD의 치료를 위한 임상실험용으로 현재 상품으로 이용되고 있다.
- <128> IL-1[참고문헌: Gabay, C., Curr Opin Investig Drugs, 4: 593-597, (2003) 참조], IL-6 또는 IL-10을 표적으로 하는 수종의 다른 약제 후보물 또는 전략설계는 연구개발 중에 있다[Gabay, C., Curr Opin Investig Drugs, 4: 593-597, (2003); Palladino, M. A., Nat Rev Drug Discov, 2: 736-746, (2003); Girolomoni, G., Curr Opin Investig Drugs, 3: 1590-1595, (2002) 참조].
- <129> 이들의 생물학적 치료는 다수의 RA 환자에서 중단기간에 걸쳐 현저한 효능(efficacy)을 제공한다(Elliott, M. J., Lancet, 344: 1125-1127, (1994); Moreland, L. W., N Engl J Med, 337: 141-147, (1997); Campion, G. V., Arthritis Rheum, 39: 1092-1101, (1996); Feldmann, M., Nat Immunol, 2: 771-773, (2001) 참조).
- <130> 이들의 약제에 대하여 내성이 우수하여 전체적으로 안전성 프로파일도 좋으나, 이들의 약제는 프로염증 사이토카인을 저해(inflammatory)하거나 항염증 사이토카인을 자극할 수 있는 약제의 추가에 대한 필요성이 있다.
- <131> 위에서 설명한 이와 같은 기술구성을 기준으로 하여, 본 발명자들은 다 사이토카인(multiple cytokines)의 조절에서 소분자들의 능력을 테스트하기 위하여 수종 타입의 소분자를 조사하여 여러 가지의 염증 관련 질병의 치료에서 이들 소분자의 잠재적인 임상처리를 연구하였다.
- <132> [발명의 상세한 설명]
- <133> 발명의 요지
- <134> 제 1 국면에서, 본 발명은 사람(a human) 또는 동물(an animal)에서 염증 관련 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 있어서, 여기서 설명한 하나의 화합물의 치료 유효량을 사람 또는 동물에 투여하는 것을 특징으로 하는 방법을 제공한다.
- <135> 하나의 대표적인 예에서, 그 화합물은 C1~C100에서 선택한 하나의 멤버이다.
- <136> 하나의 대표적인 예에서, 그 화합물은 아래에 나타낸 일반식 (I)에 의한 하나의 구조를 가진다:



(I)

- <137>
- <138> 위 식에서,
- <139> B는 보론(boron)이다.
- <140> R^{1a}는 하나의 음전하, 하나의 비독성(salt counterion), H, 시아노, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴에 선택한 하나의 멤버이다.

- <141> M은 산소, 황 및 NR^{2a} 에서 선택한 하나의 멤버이다.
- <142> R^{2a} 는 H, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 선택한 하나의 멤버이다.
- <143> J는 $(CR^{3a}R^{4a})_{n1}$ 및 CR^{5a} 에서 선택한 하나의 멤버이다.
- <144> R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} 는 H, 시아노, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 독립하여 선택한 멤버(members)이다.
- <145> 지수 $n1$ 은 0~2에서 선택한 하나의 정수이다.
- <146> W는 $C=O$ (카르보닐), $(R^{6a}R^{7a})_{m1}$ 및 CR^{8a} 에서 선택한 하나의 멤버이고, R^{5a} , R^{7a} 및 R^{8a} 은 H, 시아노, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 독립하여 선택한 멤버(members)이다.
- <147> 지수 $m1$ 은 0과 1에서 선택한 하나의 정수이다.
- <148> A는 CR^{9a} 및 N에서 선택한 하나의 멤버이다.
- <149> D는 CR^{10a} 및 N에서 선택한 하나의 멤버이다.
- <150> E는 CR^{11a} 와 N에서 선택한 하나의 멤버이다.
- <151> G는 CR^{12a} 와 N에서 선택한 하나의 멤버이다.
- <152> R^{9a} , R^{10a} , R^{11a} 및 R^{12a} 는 H, OR^* , NR^*R^{**} , SR^* , $-S(O)R^*$, $-S(O)_2R^*$, $-S(O)_2NR^*R^{**}$, $-C(O)R^*$, $-C(O)OR^*$, $-C(O)NR^*R^{**}$, 니트로, 할로젠, 시아노 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 독립하여 선택한 멤버(members)이다.
- <153> 각각의 R^* 및 R^{**} 는 수소, 니트로, 할로젠, 시아노, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 독립하여 선택한 멤버(members)이다.
- <154> 질소(A+D+E+G)의 조합은 0~3에서 선택한 하나의 정수이다.
- <155> R^{3a} , R^{4a} 및 R^{5a} 에서 선택한 하나의 멤버와 R^{6a} , R^{7a} 및 R^{8a} 에서 선택한 하나의 멤버는 이들이 결합되는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성한다.
- <156> R^{3a} 와 R^{4a} 는 이들이 결합되는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성한다.
- <157> R^{6a} 와 R^{7a} 는 이들이 결합하는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성한다.
- <158> R^{9a} 와 R^{10a} 는 이들의 결합되어 있는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성한다.
- <159> R^{10a} 와 R^{11a} 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성한다.
- <160> R^{11a} 와 R^{12a} 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성한다.
- <161> 제 2 국면에서, 본 발명은 사람(a human) 또는 동물(an animal)에서 염증 관련 질병(inflammatory-related disease)을 치료 또는 예방하는 하나의 방법에 있어서, 다음 일반식 (II)에 의한 하나의 구조를 가진 하나의 화합물의 치료 유효량을 상기 사람 또는 동물에 투여하는 것을 특징으로 하는 방법을 제공한다.



(II)

<162>

<163>

위 식에서,

<164>

B는 보론(boron)이다.

<165>

R^{20} , R^{21} 및 R^{22} 는 하나의 음전하, 하나의 비독성, H, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 독립하여 선택한 멤버(members)이다.

<166>

A는 CR^{9a} 와 N에서 선택한 하나의 멤버이다.

<167>

D는 CR^{10a} 와 N에서 선택한 하나의 멤버이다.

<168>

E는 CR^{11a} 와 N에서 선택한 하나의 멤버이다.

<169>

G는 CR^{12a} 와 N에서 선택한 하나의 멤버이다.

<170>

R^{9a} , R^{10a} , R^{11a} 및 R^{12a} 는 H, OR^* , NR^*R^{**} , SR^* , $-S(O)R^*$, $-S(O)_2R^*$, $-S(O)_2NR^*R^{**}$, $-C(O)R^*$, $-C(O)OR^*$, $-C(O)NR^*R^{**}$, 니트로, 할로젠, 시아노, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 독립하여 선택한 멤버(members)이다.

<171>

각각의 R^* 및 R^{**} 는 H, 니트로, 할로젠, 시아노, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 독립하여 선택한 멤버(members)이다.

<172>

질소(A+D+E+G)의 조합은 0~3에서 선택한 하나의 정수이다.

<173>

R^{3a} , R^{4a} 및 R^{5a} 에서 선택한 하나의 멤버와 R^{6a} , R^{7a} 및 R^{8a} 에서 선택한 하나의 멤버는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성한다.

<174>

R^{3a} 와 R^{4a} 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성한다.

<175>

R^{6a} 와 R^{7a} 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성한다.

<176>

R^{9a} 와 R^{10a} 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성한다.

<177>

R^{10a} 와 R^{11a} 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성한다.

<178>

R^{11a} 와 R^{12a} 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성한다.

<179>

또, 본 발명은 화합물을 사용하는 추가방법과 여기서 설명한 화합물들의 의약제제를 제공한다.

실시예

<769>

프로톤(proton)NMR은 Varian As 300 스펙트로미터로 기록하였으며, 화학 시프트(chemical shift)는 테트라메틸 실란에서 δ (ppm) 다운필드(down field)로 보고하였다. 매스스펙트럼은 Micromass Quattro II에서 측정하였다.

<770>

실시예 1

<771>

1에서 3의 제조

- <772> 1.1 카르복실산의 환원
- <773> 질소분위기 하에 무수THF(70mL) 중에 화합물 1(23.3mmol)을 용해한 용액에 BH₃ THF용액(1.0M, 55mL, 55mmol)을 0℃에서 적가하여, 얻어진 반응 혼합액을 실온에서 하루 밤 동안 교반하였다.
- <774> 그 다음, 그 얻어진 혼합액을 아이스 욕조(ice bath)를 사용하여 다시 냉각하였으며, MeOH(20mL)을 적가하여 과잉의 BH₃를 분해하였다.
- <775> 그 결과 얻어진 혼합액을 기포가 방출되지 않을 때까지 교반한 다음, 10% NaOH(10mL)를 첨가하였다.
- <776> 그 얻어진 혼합액을 농축시켜 잔류물을 물(200mL)과 혼합하고 EtOAc로 추출하였다.
- <777> 회전식 증발기에 의한 증발에서 얻어진 잔류물은 실리카겔 상에서 플래시컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 20.7mmol의 화합물 3을 얻었다.
- <778> 1.2 결과
- <779> 상기 방법에 의해 제조된 구조 3의 대표적인 화합물을 아래에 예시한다.
- <780> 1.2.a 2-브로모-5-클로로벤질 알코올
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50-7.49 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 5.59 (t, J = 6.0 Hz, 1H) 및 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H) ppm.
- <781>
- <782> 1.2.b 2-브로모-5-메톡시벤질 알코올
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J₁ = 3 Hz, J₂ = 3 Hz, 1H), 5.43 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H).
- <783>
- <784> 실시예 2
- <785> 2에서 3의 제조
- <786> 2.1 알데히드의 환원
- <787> 메타놀(30mL) 중에 2(Z=H, 10.7mmol)를 용해한 용액에 소듐 보로히드라이드(5.40mol)를 첨가하여, 얻어진 혼합액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다.
- <788> 물을 첨가시켜 얻어진 혼합액을 에틸아세테이트로 추출하였다. 그 얻어진 유기층을 식염수로 세척하고 무수 소듐술페이트 상에서 건조하였다. 용매는 감압하에 제거시켜 9.9mmol의 3을 얻었다.
- <789> 2.2 결과
- <790> 상기 방법에 의해 제조한 구조 3의 대표적인 화합물을 아래에 예시한다.
- <791> 2.2a 2-브로모-5-(4-시아노페녹시)벤질알코올
- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.00 (br s, 1H), 4.75 (s, 2H), 6.88 (dd, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H).
- <792>
- <793> 2.2.b 2-브로모-4-(4-시아노페녹시)벤질알코올
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.83 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.11 (d, 2H), 5.48 (t, 1H) 및 4.50 (d, 2H) ppm.
- <794>

2.2.c 5-(4-시아노페녹시)-1-인다놀

M.p.50-53°C. MS (ESI+): m/z = 252 (M+1). HPLC: 99.7% 순도, 254 nm 및 99.0%, 220 nm. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.80 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.98-6.93 (m, 2H), 5.27 (d, 1H), 5.03 (q, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H) 및 1.85-1.74 (m, 1H) ppm.

2.2.d 2-브로모-5-(tert-부틸디메틸실록시)벤질알코올

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 0.20 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 4.67 (br s, 1H), 6.65 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

이 방법에 의해 제조할 수 있는 화합물들의 추가 예에는

2-브로모-4-(3-시아노페녹시)벤질알코올;

2-브로모-4-(4-클로로페녹시)벤질알코올;

2-브로모-4-페녹시벤질알코올;

2-브로모-5-(3,4-디시아노페녹시)벤질알코올;

2-(2-브로모-5-플루오로페닐)에틸알코올;

2-브로모-5-플루오로벤질 알코올 및 1-브로모-2-나프탈렌메타놀을 포함한다.

실시예 3

3에서 4의 제조

3.1 보호 알킬화 반응

화합물 3(20.7mmol)을 CH₂Cl₂(150mL) 중에 용해시키고, 아이스 욕조(ice bath)를 사용하여 0°C로 냉각하였다. 질소분위기 하에 이 용액에 차례로 N,N-디이소프로필 에틸아민(5.4mL, 31.02mmol, 1.5당량)과 클로로메틸 메틸 에테르(2mL, 25.85mmol, 1.25당량)를 첨가하였다.

얻어진 반응 혼합액을 실온에서 하루 밤 교반시키고 NaHCO₃ 포화수로 세척시킨 다음, NaCl 포화수로 세척하였다.

회전식 증발기로 증발시킨 후 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 17.6mmol의 화합물 4를 얻었다.

3.2 결과

상기 방법에 의해 제조한 구조 4의 대표적인 화합물을 아래에 예시한다.

3.2.a 2-브로모-5-클로로-1-(메톡시메톡시메틸)벤젠

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 2.4 & 0.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4 & 2.4 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.53 (s, 2H) 및 3.30 (s, 3H) ppm.

3.2.b 2-브로모-5-플루오로-1-[1-(메톡시메톡시)에틸]벤젠

¹H-NMR (300.058 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.43 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.55 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.07 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H).

<818> 3.2.c 2-브로모-5-플루오로-1-[2-(메톡시메톡시)에틸]벤젠

$^1\text{H-NMR}$ (300.058 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.04 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.77 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.82 (td, $J = 8.2, 3.2$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 9.4, 2.9$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.8, 5.3$ Hz, 1H).

<819>

<820> 3.2.d 2-브로모-4,5-디플루오로-1-(메톡시메톡시메틸)벤젠

$^1\text{H-NMR}$ (300.058 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.42 (s, 3H), 4.57 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.3-7.5 (m, 2H).

<821>

<822> 3.2.e 2-브로모-5-시아노-1-(메톡시메톡시메틸)벤젠

$^1\text{H-NMR}$ (300.058 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.43 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.43 (dd, $J = 8.2, 4.1$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H).

<823>

<824> 3.2.f 2-브로모-5-메톡시-1-(메톡시메톡시메틸)벤젠

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.48 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J_1 = 3$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 4.5 (s, 2H), 3.74 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 3.32 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H) ppm.

<825>

<826> 3.2.g 1-벤질-1-(2-브로모페닐)-1-(메톡시메톡시)에탄

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.70-7.67 (m, 1H), 7.25-7.09 (m, 6H), 6.96-6.93 (m, 2H), 4.61 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 3.36-3.26 (m, 2H), 3.22 (s, 3H) 및 1.63 (s, 3H) ppm.

<827>

<828> 3.2.h 2-브로모-6-플루오로-1-(메톡시메톡시메틸)벤젠

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.43 (s, 3H), 4.74 (s, 2H), 4.76 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 7.05 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.18 (td, $J = 8.2, 5.9$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H).

<829>

<830> 3.2.i 2-브로모-4-(4-시아노페녹시)-1-(메톡시메톡시메틸)벤젠

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.84 (d, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.19-7.12 (m, 3H), 4.69 (s, 2H), 4.56 (s, 2H) 및 3.31 (s, 3H) ppm.

<831>

<832> 3.2.j 2-브로모-5-(tert-부틸디메틸실록시)-1-(메톡시메톡시메틸)벤젠

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.19 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 3.43 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.64 (dd, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H).

<833>

<834> 3.2.k 2-브로모-5-(2-시아노페녹시)-1-(메톡시메톡시메틸)벤젠

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.41 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.16 (td, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J = 8.8, 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H).

<835>

<836> 3.2.l 2-브로모-5-페녹시-1-(메톡시메톡시메틸)벤젠

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.40 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.80 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H).

<837>

<838> 이 방법에 의해 제조할 수 있는 화합물들의 추가 예에는

<839> 2-브로모-1-(메톡시메톡시메틸)벤젠;

<840> 2-브로모-5-메틸-1-(메톡시메톡시메틸)벤젠;

<841> 2-브로모-5-(메톡시메톡시메틸)-1-(메톡시메톡시메틸)벤젠;

<842> 2-브로모-5-플루오로-1-(메톡시메톡시메틸)벤젠;

<843> 1-브로모-2-(메톡시메톡시메틸)나프탈렌;

<844> 2-브로모-4-플루오로-1-(메톡시메톡시메틸)벤젠;

<845> 2-페닐-1-(2-브로모페닐)-1-(메톡시메틸)에탄;

<846> 2-브로모-5-(시아노페녹시)-1-(메톡시메톡시메틸)벤젠;

<847> 2-브로모-4-(3-시아노페녹시)-1-(메톡시메톡시메틸)벤젠;

<848> 2-브로모-4-(4-클로로페녹시)-1-(메톡시메톡시메틸)벤젠;

<849> 2-브로모-4-페녹시-1-(메톡시메톡시메틸)벤젠;

<850> 2-브로모-5-(3,4-디시아노페녹시)-1-(메톡시메톡시메틸)벤젠을 포함한다.

<851> 실시예 4

<852> 화합물 4에서 화합물 5를 통한 화합물 1의 제조

<853> 4.1 금속화 및 보로닐화 반응

<854> 질소분위기 하에 -78°C 에서 무수 THF(80mL) 중에 화합물 4(17.3mmol)를 용해한 용액에 tert-BuLi 또는 n-BuLi(11.7mL)를 적가하여, 얻어진 용액이 갈색으로 되었다.

<855> 그 다음, $\text{B}(\text{OMe})_3$ (1.93mL, 17.3mmol)를 일부 주입하고, 냉각욕조에서 제거하였다. 얻어진 혼합액을 30분간 교반하면서 점진적으로 가온한 다음에, 2시간 동안 수액조를 사용하여 교반하였다. 6N HCl(6mL)을 첨가한 후에 얻어진 혼합물을 실온에서 하루 밤 교반하고, TLC 분석에 의해 나타낸 바와 같이 약 50%의 가수분해가 발생하였다.

<856> 얻어진 용액을 회전식 증발기에 의해 증발시켜, 얻어진 잔류물을 MeOH(50mL)와 6N HCl(4mL) 중에 용해하였다. 얻어진 용액을 1시간 동안 환류시킨 다음, TLC 분석에 의해 나타낸 바와 같이 그 가수분해를 완료하였다.

<857> 회전식 증발기에 의한 증발에 의해 EtOAc 중에서 용해한 잔류물을 얻었으며, 그 잔류물을 물로 세척하고, 건조한 다음, 증발하였다.

<858> 얻어진 거친 생성물을 실리카겔 상에서 플래시컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 순도 80%의 고체를 얻었다. 그 고체는 헥산으로 세척시켜 더 정제하여 7.2mmol의 화합물 1을 얻었다.

- <859> 4.2 결과
- <860> 구조 1의 대표적인 화합물의 분석 데이터를 아래에 제공한다.
- <861> 4.2.a 5-클로로-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C1)
- M.p. 142-150°C. MS (ESI): $m/z = 169$ (M+1, 양성) 및 167 (M-1, 음성). HPLC (220 nm): 99% 순도. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.30 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H) 및 4.96 (s, 2H) ppm.
- <862>
- <863> 4.2.b 1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C2)
- M.p. 83-86°C. MS (ESI): $m/z = 135$ (M+1, 양성) 및 133 (M-1, 음성). HPLC (220 nm): 95.4% 순도. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.14 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H) 및 4.97 (s, 2H) ppm.
- <864>
- <865> 4.2.c 5-플루오로-1,3-디히드로-1-히드록시-3-메틸-2,1-벤즈옥사보롤(C3)
- ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.37 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 5.17 (q, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.14 (m, 1H), 7.25 (dd, $J = 9.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.2, 5.9$ Hz, 1H), 9.14 (s, 1H).
- <866>
- <867> 4.2.d 6-플루오로-1-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로-2,1-벤즈옥사보롤(C4)
- ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.86 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.04 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 7.0-7.1 (m, 2H), 7.69 (dd, $J = 8.2, 7.2$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H).
- <868>
- <869> 4.2.e 5,6-디플루오로-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C5)
- ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.94 (s, 2H), 7.50 (dd, $J = 10.7, 6.8$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 9.7, 8.2$ Hz, 1H), 9.34 (s, 1H).
- <870>
- <871> 4.2.f 5-시아노-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C6)
- ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5.03 (s, 2H), 7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 9.53 (s, 1H).
- <872>
- <873> 4.2.g 1,3-디히드로-1-히드록시-5-메톡시-2,4-벤즈옥사보롤(C7)
- M.p. 102-104°C. MS ESI: $m/z = 165.3$ (M+1) and 162.9 (M-1). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.95 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.77 (s, 3 H) ppm.
- <874>
- <875> 4.2.h 1,3-디히드로-1-히드록시-5-메틸-2,1-벤즈옥사보롤(C8)
- M.p. 124-128°C. MS ESI: $m/z = 148.9$ (M+1) 및 146.9 (M-1). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.05 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 2.33 (s, 3H) ppm.
- <876>

- <877> 4.2.i 1,3-디히드로-1-히드록시-5-히드록시메틸-2,1-벤즈옥사보롤(C9)
- MS: $m/z = 163$ (M-1, ESI-). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.08 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 5.23 (t, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.53 (d, 2H) ppm.
- <878>
- <879> 4.2.j 1,3-디히드로-5-플루오로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C10)
- M.p. 110-114°C. MS ESI: $m/z = 150.9$ (M-1). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.20 (s, 1H), 7.73 (dd, $J_1 = 6$ Hz, $J_2 = 6$ Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 4.95 (s, 2H) ppm.
- <880>
- <881> 4.2.k 1,3-디히드로-2-옥사-1-시클로펜타[α]나프탈렌(C11)
- M.P. 139-143°C. MS ESI: $m/z = 184.9$ (M+1). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.21 (s, 1H), 8.28 (dd, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 0.6$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.59-7.47 (m, 3H), 5.09 (s, 2H) ppm.
- <882>
- <883> 4.2.l 7-히드록시-2,1-옥사보롤라노[5,4-c]피리딘(C12)
- ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 5.00 (s, 2H), 7.45 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.57 (s, 1H). ESI-MS m/z 134 (M-H) $^-$, $\text{C}_6\text{H}_6\text{BNO}_2 = 135$.
- <884>
- <885> 4.2.m 1,3-디히드로-6-플루오로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C13)
- M.p.110-117.5°C. MS (ESI): $m/z = 151$ (M-1, **음성**). HPLC (220 nm): 100% **순도**. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.29 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.29 (td, 1H) **및** 4.95 (s, 2H) ppm.
- <886>
- <887> 4.2.n 3-벤질-1,3-디히드로-1-히드록시-3-메틸-2,1-벤즈옥사보롤(C14)
- MS (ESI): $m/z = 239$ (M+1, **양성**). HPLC: 99.5% **순도**, 220 nm **및** 95.9%, 254 nm. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.89 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 3H), 6.96-6.94 (m, 2H), 3.10 (d, 1H), 3.00 (d, 1H) and 1.44 (s, 3H) ppm.
- <888>
- <889> 4.2.o 3-벤질-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C15)
- MS (ESI+): $m/z = 225$ (M+1). HPLC: 93.4% **순도**, 220 nm. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.08 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.35-7.14 (m, 7H), 5.38 (dd, 1H), 3.21 (dd, 1H) and 2.77 (dd, 1H) ppm.
- <890>
- <891> 4.2.p 1,3-디히드로-4-플루오로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C16)
- ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 5.06 (s, 2H), 7.26 (ddd, $J = 9.7$, 7.9, 0.6 Hz, 1H), 7.40 (td, $J = 8.2$, 4.7 Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 9.41 (s, 1H).
- <892>

- <893> 4.2.q 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C17)
- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 4.95 (s, 2H), 7.08 (dd, $J = 7.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 9.22 (s, 1H).
- <894>
- <895> 4.2.r 6-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C18)
- M.p.148-151°C. MS: $m/z = 252$ (M+1) (ESI+) 및 $m/z = 250$ (M-1) (ESI-).
HPLC: 100% 순도, 254 nm 및 98.7%, 220 nm. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):
 δ 9.26 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.08 (d, 2H) 및 4.99 (s, 2H) ppm
- <896>
- <897> 4.2.s 6-(3-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C19)
- M.p.146-149°C. MS: $m/z = 252$ (M+1) (ESI+) 및 $m/z = 250$ (M-1) (ESI-).
HPLC: 100% 순도, 254 nm 및 97.9%, 220 nm. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):
 δ 9.21 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.23 (dd, 1H) 및 4.98 (s, 2H) ppm.
- <898>
- <899> 4.2.t 6-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C20)
- M.p.119-130°C. MS: $m/z = 261$ (M+1) (ESI+) 및 $m/z = 259$ (M-1) (ESI-).
HPLC: 100% 순도, 254 nm 및 98.9%, 220 nm. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):
 δ 9.18 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.01 (d, 2H) 및 4.96 (s, 2H) ppm.
- <900>
- <901> 4.2.u 6-페녹시-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C21)
- M.p.95-99°C. MS: $m/z = 227$ (M+1) (ESI+) 및 $m/z = 225$ (M-1) (ESI-).
HPLC: 100% 순도, 254 nm 및 98.4%, 220 nm. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):
 δ 9.17 (s, 1H), 7.43-7.35 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.19-7.09 (m, 2H), 6.99 (d, 2H) 및 4.96 (s, 2H) ppm.
- <902>
- <903> 4.2.v 5-(4-시아노벤질옥시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤 (C22)
- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 4.90 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.98 (dd, $J = 7.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 9.01 (s, 1H).
- <904>
- <905> 4.2.w 5-(2-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C23)
- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 4.95 (s, 2H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.32 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.68 (ddd, $J = 9.1, 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H).
- <906>

<907> 4.2.x 5-페녹시-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C24)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 4.91 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 9.11 (s, 1H).

<908>

<909> 4.2.y 5-[4-(N-N-디에틸카르바모일)페녹시]-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C25)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 1.08 (br s, 6H), 3.1-3.5 (m, 4H), 4.93 (s, 2H), 7.0-7.1 (m, 4H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 9.15 (s, 1H).

<910>

<911> 4.2.z 1,3-디히드로-1-히드록시-5-[4-(모르폴리노카르보닐)페녹시]-2,1-벤즈옥사보롤(C26)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 3.3-3.7 (m, 8H), 4.93 (s, 2H), 7.0-7.1 (m, 4H), 7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H).

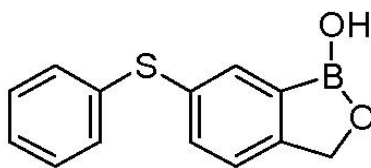
<912>

<913> 4.2.aa 5-(3,4-디시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C27)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 4.97 (s, 2H), 7.13 (dd, $J = 7.9$, 2.1 Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.8$, 2.6 Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 9.26 (s, 1H).

<914>

<915> 4.2.ab 6-페닐티오-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C28)

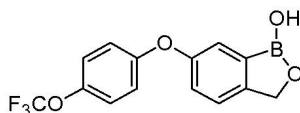


<916>

M.p.121-124°C. MS: $m/z = 243$ (M+1) (ESI+) 및 $m/z = 241$ (M-1) (ESI-).
HPLC: 99.6% 순도, 254 nm 및 99.6%, 220 nm. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):
 δ 9.25 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 3H), 및 4.98 (s, 2H) ppm.

<917>

<918> 4.2.ac 6-(4-트리플루오로메톡시페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C29)



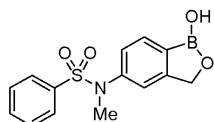
<919>

M.p.97-101°C. MS: $m/z = 311$ (M+1) (ESI+) 및 $m/z = 309$ (M-1) (ESI-).
HPLC: 100% 순도, 254 nm 및 100%, 220 nm. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):
 δ 9.20 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.08 (d, 2H),
및 4.97 (s, 2H) ppm.

<920>

<921>

4.2.ad 5-(N-메틸-N-페닐술폰닐아미노)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C30)

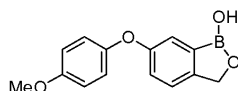


M.p.85-95°C. MS: $m/z = 304$ (M+1) (ESI+) 및 $m/z = 302$ (M-1) (ESI-).
HPLC: 96.6% 순도, 254 nm 및 89.8%, 220 nm. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.23 (s, 1H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.56 (t, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.91 (s, 2H) 및 3.14 (s, 3H) ppm.

<922>

<923>

4.2.ae 6-(4-메톡시페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C31)

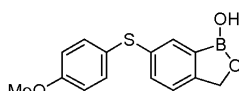


M.p.126-129°C. MS: $m/z = 257$ (M+1) (ESI+) 및 $m/z = 255$ (M-1) (ESI-).
HPLC: 98.4% 순도, 254 nm 및 98.4%, 220 nm. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.14 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 4.93 (s, 2H) 및 3.73 (s, 3H) ppm.

<924>

<925>

4.2.af 6-(4-메톡시페닐티오)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C32)

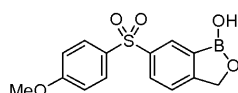


M.p.95-100°C. MS: $m/z = 272$ (M+), 273 (M+1) (ESI+) 및 $m/z = 271$ (M-1) (ESI-). HPLC: 100% 순도, 254 nm 및 99.2%, 220 nm. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.20 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.39-7.28 (m, 4H), 6.98 (d, 2H), 4.93 (s, 2H) 및 3.76 (s, 3H) ppm.

<926>

<927>

4.2.ag 6-(4-메톡시페닐술폰닐)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C33)

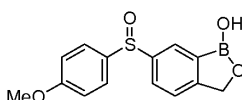


M.p.180-192°C. MS: $m/z = 305$ (M+1) (ESI+) 및 $m/z = 303$ (M-1) (ESI-).
HPLC: 96.8% 순도, 254 nm 및 95.5%, 220 nm. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.46 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 5.02 (s, 2H) 및 3.80 (s, 3H) ppm.

<928>

<929>

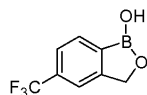
4.2.ah 6-(4-메톡시페닐설피닐)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C34)



^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.37 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 5.00 (s, 2H) 및 3.76 (s, 3H) ppm.

<930>

<931> 4.2.ai 5-트리플루오로메틸-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C35)



M.p.113-118°C. MS: $m/z = 203$ (M+1) (ESI+) 및 $m/z = 201$ (M-1) (ESI-).

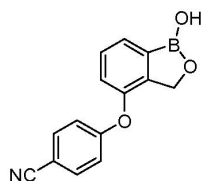
HPLC: 100% 순도, 254 nm 및 100%, 220 nm. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6):

δ 9.48 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (d, 1H) 및 5.06 (s, 2H) ppm.

<932>

<933> 4.2.aj 4-(4-시아노페녹시)1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C36)

<934> 4-플루오로벤조니트릴과 치환 페놀 사이에서 커플링 반응으로 출발재 2를 얻음. 참고문헌: Igarashi, S. 등; Chemical & Pharmaceutical Bulletin(2000), 48(11), 1689-1697.



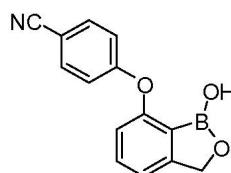
^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (ppm) 4.84 (s, 2H), 7.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H).

<935>

<936> 7-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C100)

<937> 4-플루오로벤조니트릴과 치환 페놀 사이의 커플링 반응으로 출발재 2를 얻음. 다음 참고문헌 참고할 수 있다:

<938> Igarashi, S 등; Chemical & Pharmaceutical Bulletin(2000), 48(11), 1689-1697

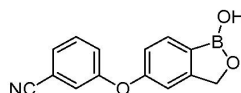


^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 5.02 (s, 2H), 6.97 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H).

<940>

<941> 4.2.ak 5-(3-시아노페녹시)1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C37)

<942> 3-플루오로벤조니트릴과 치환 페놀 사이에서 커플링 반응하여 출발재 2를 얻음: 참고문헌, Li, F. 등; Organic Letters(2003), 5(12), 2169-2171 참조.



^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (ppm) 4.93 (s, 2H), 7.0-7.1 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.5-7.7 (m, 3H), 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H).

<943> 4.2.al 5-(4-카르복시페녹시)-1-히드록시-2,1-벤조옥사보롤(C38)

<944> 에탄올(10mL) 중에 C17(430mg, 1.71mmol)에서 얻어진 5-(4-시아노페녹시)-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤을 용해한 용액에 6mmol의 소듐히드록시드(2mL)를 첨가하였다.

<945> 얻어진 혼합액을 3시간 동안 환류하였다. 히드로클로르산(6mol/L, 3mL)을 첨가하고, 얻어진 혼합액을 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 식염수로 세척하고 무수 소듐술포이트 상에서 건조하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트)에 의해 정제시킨 다음, 이어서 디이소프로필에테르로 분말조제(trituration)하여 목적화합물(37mg, 8%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 4.94 (s, 2H), 7.0-7.1 (m, 4H),

7.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 9.19 (s, 1H), 12.8 (br s, 1H).

<946>

<947> 4.2.am 1-히드록시-5-[4-(테트라졸-1-일)페녹시]2,1-벤즈옥사보롤(C39)

<948> N,N-디메틸포름아미드(5mL) 중에 5-(4-시아노페녹시)-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(200mg, 0.797mmol), 소듐아지드(103mg, 1.59mmol) 및 암모늄클로라이드(85mg, 1.6mmol)를 혼합한 혼합액을 2일간 80℃에서 교반하였다.

<949> 물을 첨가하여, 얻어진 혼합액을 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 물과 식염수로 세척하고, 무수 소듐술포이트 상에서 건조하였다. 용매는 감압하에 제거시켜 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트)에 의해 정제시키고, 이어서 에틸아세테이트로 분말 조제하여 목적 화합물(55mg, 23%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 4.95 (s, 2H), 7.0-7.1 (m, 2H),

7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 9.18 (br s, 1H).

<950>

<951> 실시예 5

<952> 화합물 2에서 화합물 6을 통한 화합물 1의 제조

<953> 5.1 촉매 боро닐화, 환원 및 고리화(cyclization)

<954> 1,4-디옥산(40mL) 중에 화합물 2(10.0mmol), 비스(피나콜라토)디보론(2.798, 11.0mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (250mg, 3mmol%) 및 포타슘아세테이트(2.94g, 30.0mmol)을 혼합한 혼합액을 80℃에서 하루 밤 동안 교반하였다.

<955> 물을 첨가하여, 얻어진 혼합액을 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 식염수로 세척하고 무수 소듐술포이트 상에서 건조하였다. 용제는 감압하에 제거하였다.

<956> 얻어진 거친 생성물을 테트라히드로푸란(80mL) 중에 용해시킨 다음, 소듐퍼아이오데이트(5.56g, 26.0mmol)을 첨가하였다. 실온에서 30분간 교반시킨 다음, 2N HCl(10mL)을 첨가하였다.

<957> 얻어진 혼합액을 실온에서 하루 밤 동안 교반하고, 물을 첨가하였다. 얻어진 혼합액을 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 식염수로 세척시킨 다음, 무수 소듐폴페이트 상에서 건조하였다. 용매는 감압하에 제거시키고 잔류물을 에테르로 처리시켜 그 대응하는 보론산 6.3mmol을 얻었다.

<958> 메타놀(5mL) 중에 그 얻어진 보론산(0.595mmol)을 용해한 용액에 소듐보로히드라이드(11mg, 0.30mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다., 물을 첨가시켜 얻어진 혼합액을 에틸아세테이트로 추출하였다.

<959> 얻어진 유기층을 식염수로 세척시킨 다음, 무수 소듐술포이트 상에서 건조하였다. 용매는 감압하에 제거하였다. 잔류물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 0.217mmol의 화합물 1을 얻었다.

<960> 5.2 결과

<961> 구조 1의 대표적인 화합물에 대한 분석 데이터는 아래에 나타낸다.

<962> 5.2.a 1,3-디히드로-5-플루오로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C10)

<963> 이 화합물의 분석 데이터는 4.2.j에서 열거한다.

<964> 실시예 6

<965> 화합물 3에서 화합물 1의 제조

<966> 6-1 원뿔(one-pot) боро닐화 및 고리화

- <967> 테트라히드로푸란(10mL) 중에 화합물 3(4.88mmol)과 트리이소프로필 보레이트(1.35mL, 5.86mmol)을 용해한 용액에 질소분위기 하에 -78℃에서 15분간에 걸쳐
- <968> n-부틸리튬(헥산 중에 1-6mol/L; 6-7mL, 10.7mmol)을 적가하였다.
- <969> 얻어진 혼합액을 2시간 교반하면서 실온으로 가온하도록 하였다. 그 반응을 2N HCl로 급냉시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 식염수로 세척하고 무수 소듐술페이트 상에서 건조하였다. 용매는 감압하에서 제거하였다.
- <970> 잔류물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고 펜탄으로 처리하여 0.41mmol의 I을 얻었다.
- <971> 6.2 결과
- <972> 구조 I의 대표적인 화합물의 분석 데이터를 아래에 제공한다.
- <973> 6.2.a 1,3-디히드로-5-플루오로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C10)
- <974> 이 화합물의 분석 데이터는 4.2.j에서 열거한 것이다.
- <975> 실시예 7
- <976> 화합물 3에서 I의 제조
- <977> 7.1 원뿔 보로닐화 및 고리화(중류에 의한)
- <978> 톨루엔(20mL) 중에서 화합물 3(4.88mmol)을 용해한 용액에 트리이소프로필 보레이트(2.2.mL, 9.8mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합액을 1시간 동안 환류하에 가열하였다.
- <979> 용제로서 발생한 이소프로필 알코올과 과잉의 트리이소프로필 보레이트를 감압하에 제거하였다. 잔류물은 테트라히드로푸란(10mL) 중에 용해시켜 -78℃로 냉각하였다.
- <980> n-부틸리튬(3.2mL, 5.1mmol)을 10분간에 걸쳐 적가시켜, 얻어진 혼합액을 1시간 동안 교반하면서 실온으로 가온하도록 하였다. 그 반응을 2N HCl로 급냉시켜 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 식염수로 세척하고 무수 소듐술페이트 상에서 건조하였다. 용매는 감압하에 제거시키고, 잔류물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 정제시켜 1.54mmol의 I을 얻었다.
- <981> 7.2 결과
- <982> 구조 I의 대표적인 화합물에 대한 분석 데이터는 아래에 제공한다.
- <983> 7.2.a 1,3-디히드로-5-플루오로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(C10)
- <984> 이 화합물의 분석 데이터는 4.2.j에서 열거한다.
- <985> 실시예 8
- <986> 화합물 7에서 8의 제조
- <987> 8.1 보로민화(bromination)
- <988> 카본 테트라클로리드(200mL) 중에서 화합물7 (49.5mmol)을 용해한 용액에 N-브로모숙신이미드(8.818g, 49.5mmol)과 N,N-아조이소부틸니트릴 (414mg, 5mol%)을 첨가하였다. 얻어진 혼합액을 3시간 동안 환류하에서 가열하였다. 물을 첨가시켜 얻어진 혼합액을 클로로포름으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 식염수로 세척시키고 무수 소듐술페이트 상에서 건조하였다. 용매를 감압하에 제거시켜 거친 메틸-브로민화 중간체 8을 얻었다.
- <989> 실시예 9
- <990> 화합물 8에서 3의 제조
- <991> 9.1 히드록실화(hydroxylation)
- <992> 거친 메틸-브로민화 중간체8(49.5mmol)에 디메틸 포름아미드(150mL)와 소듐아세테이트(20.5g, 250mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합액을 하루 밤 동안 80℃에서 교반하였다.
- <993> 물을 첨가시켜, 얻어진 혼합액을 에테르로 추출하였다. 얻어진 유기층을 물과 식염수로 세척시키고, 무수 소듐

술페이트 상에서 건조하였다.

<994> 용매는 감압하에 제거하였다. 얻어진 잔류물에 메타놀(150mL)과 1N 소듐히드록시드(50mL)를 첨가하여, 얻어진 혼합액을 1시간 동안 실온에서 교반하였다.

<995> 그 반응 혼합액을 감압하에서 용량의 약 1/3로 될 때까지 농축하였다.

<996> 물과 히드로클로르산을 첨가시켜, 얻어진 혼합액을 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 물과 식염수로 세척시키고 무수 소듐술페이트 상에서 건조하였다.

<997> 용매는 감압하에 제거시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시킨 다음, 디클로로메탄으로 분말조제(trituration) 하여 21.8mmol의 화합물 3을 얻었다.

<998> 9.2 결과

<999> 상기 방법에 의해 제조한 구조 3의 대표적인 화합물을 아래에 제공한다.

<1000> 9.2.a 2-브로모-5-시아노벤질 알코올

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.51 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 5.67 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.80 (s, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).

<1001>

<1002> 이 방법에 의해 제조할 수 있는 화합물의 추가 예에는 2-브로모-5-(4-시아노페녹시)벤질알코올을 포함한다.

<1003> 실시예 10

<1004> 화합물 2에서 화합물 9의 제조

<1005> 10.1 반응

<1006> 화합물2(20.0mmol), (메톡시메틸)트리페닐포스포늄클로리드(8.49g, 24.0mmol) 및 포타슘tert-부톡시드(2.83g, 24.0mmol)를 N,N-디메틸포름아미드(50mL) 중에 혼합한 혼합액을 하루 밤 동안 실온에서 교반하였다.

<1007> 그 반응을 6N HCl로 급냉시켜, 얻어진 혼합액을 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 물(X2)과 식염수로 세척하고, 무수 소듐술페이트 상에서 건조하였다. 용매는 감압하에 제거하였다.

<1008> 얻어진 잔류물에 테트라히드로푸란(60mL)과 6N HCl를 첨가시켜, 얻어진 혼합액을 8시간 동안 환류하에서 가열하였다. 물을 첨가시켜, 얻어진 혼합액을 에테르로 추출하였다. 얻어진 유기층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐술페이트 상에서 건조하였다. 용매를 감압하에 제거시켜 16.6mmol의 화합물 9를 얻었다.

<1009> 실시예 11

<1010> 스텝 13의 제조방법

<1011> 11.1 반응

<1012> 적합한 알코올 용매($\text{R}^1\text{-OH}$)중에 I을 용해한 용액을 질소 분위기하에 환류시킨 다음, 증류시켜 상기 알코올을 제거하여 그 대응하는 에스테르를 얻었다.

<1013> 실시예 12

<1014> Ia에서 Ib의 제조

<1015> 12.1 반응

<1016> 톨루엔 중에 Ia를 용해한 용액에 아미노알코올을 첨가시켜 침전된 고체를 수집하여 Ib를 얻었다.

<1017> 12.2 결과

<1018> Ia(500mg, 3.3mmol)를 톨루엔(37mL) 중에서 80°C에서 용해시키고, 에타놀아민(0.20mL, 2.2mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합액을 실온으로, 그 다음 아이스 욕조(ice bath)에서 냉각시킨 다음, 여과하여 백색분말(600.5mg, 94%)로서 C38을 얻었다.

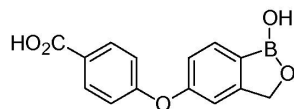
<1019> 12.2a(C38)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 2.88 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.75 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 5.77 (br, 2H), 6.85-6.91 (m, 2H), 7.31 (td, $J=7.2, 1.2$ Hz, 1H).

<1020>

<1021> 실시예 13

<1022> 5-(4-카르복시페녹시)-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤



<1023>

<1024> 에탄올(10mL) 중에 C17에서 얻어진 5-(4-시아노페녹시)-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(430mg, 1.71mmol)을 용해한 용액에 6mol/L의 소듐히드록시드(2mL)를 첨가하였다.

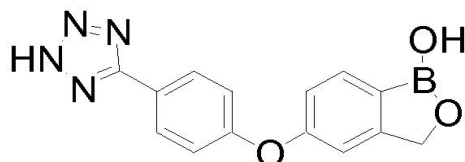
<1025> 얻어진 혼합액을 3시간 동안 환류하였다. 히드록로르산(6mol/L, 3mL)을 첨가시켜, 얻어진 혼합액을 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐술페이트 상에서 건조하였다. 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트)에 의해 정제시킨 다음, 이어서 디이소프로필 에테르로 분말 조제하여 목적 화합물(37mg, 8%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 4.94 (s, 2H), 7.0-7.1 (m, 4H), 7.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 9.19 (s, 1H), 12.8 (br s, 1H).

<1026>

<1027> 실시예 14

<1028> 1-히드록시-5-[4-(테트라졸-1-일)페녹시]-2,1-벤즈옥사보롤



<1029>

<1030> N,N-디메틸포름아미드(5mL) 중에 5-(4-시아노페녹시)-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(200mg, 0.797mmol), 소듐아지드(103mg, 1.59mmol) 및 암모늄클로리드(85mg, 1.6mmol)을 혼합한 혼합액을 2일간 80℃에서 교반하였다.

<1031> 물을 첨가시켜, 얻어진 혼합액을 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 물과 식염수로 세척하고, 무수 소듐술페이트 상에서 건조하였다.

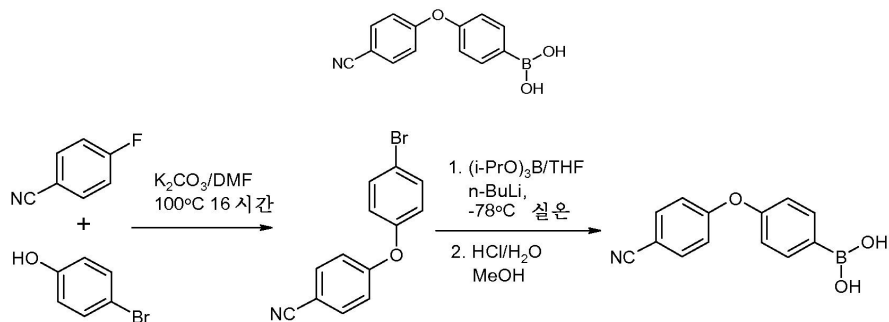
<1032> 용매는 감압하에 제거시키고, 잔류물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트)에 의해 정제시킨 다음, 이어서 에틸아세테이트로 분말 조제하여 목적 화합물(55mg, 23%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 4.95 (s, 2H), 7.0-7.1 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 9.18 (br s, 1H).

<1033>

<1034> 실시예 15

<1035> 4-(4-시아노페녹시)페닐보론산(C97)



<1036>

<1037> (a) (4-시아노페닐)(4-브로모페닐)에테르

<1038> 질소분위기 하에, DMF(100mL) 중에 4-플루오로벤조니트릴(7.35g, 60.68mmol), 4-브로모페놀(108, 57.8mmol) 및 포타슘카르보네이트(12g, 1.5당량)를 혼합한 혼합액을 100°C에서 16시간 동안 교반시킨 다음, 여과하였다.

<1039> 회전식 증발기에 의한 증발 후에, 그 잔류물을 에틸아세테이트 중에 용해시키고, 1N NaOH 용액으로 세척하여 미반응 페놀을 제거하였다.

<1040> 유기용액을 건조시키고, 길이가 짧은 실리카겔 컬럼을 통과시켜 그 정색(color)와 소량의 페놀 불순물을 제거하였다.

<1041> 그 용액을 증발시켜 백색 고체로서 (4-시아노페닐)(4-브로모페닐)에테르 (13.82g, 수율 87.2%)를 얻었다.

<1042> ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6): δ 7.83(d, 2H), 7.63(d, 2H), 7.13(d, 2H) and 7.10(d, 2H)ppm.

<1043> (b) 4-(4-시아노페녹시)페닐보론산

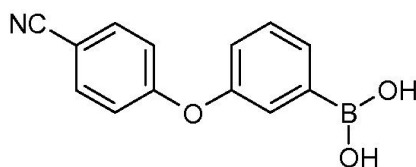
<1044> 출발재로서 (4-시아노페닐)(4-브로모페닐)에테르를 사용하여 4-(4-시아노페녹시)페닐보론산의 합성에 실시예 2d에서 설명한 처리공정을 사용하였다. 표제

화합물은 백색고체로 얻었다. M.p.194-198°C. MS: m/z = 239 (M⁺), 240 (M+1) (ESI⁺) and m/z = 238 (M-1) (ESI⁻). HPLC: 95.3% purity at 254 nm and 92.1% at 220 nm. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 + D₂O): δ 7.83-7.76 (m, 4H), 7.07 (d, 2H) and 7.04 (d, 2H) ppm.

<1045>

<1046> 실시예 16

<1047> 3-(4-시아노페녹시)페닐보론산(C98)



<1048>

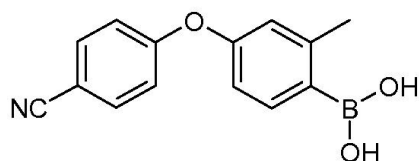
<1049> C21의 합성에서 설명한 처리공정에 따라, 출발재로서 3-브로모페놀과 4-플루오로벤조니트릴을 사용하여 제조한 (4-시아노페닐)(3-브로모페닐)에테르에서 표제화합물을 얻었다.

그 생성물은 백색고체로 얻었다. M.p.153-162°C. MS: m/z = 239 (M⁺), 240 (M+1) (ESI⁺) and m/z = 238 (M-1) (ESI⁻). HPLC: 98.5% purity at 254 nm and 97.5% at 220 nm. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 + D₂O): δ 7.78 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.18-7.14 (dd, 1H) and 7.03 (d, 2H) ppm.

<1050>

<1051> 실시예 17

<1052> 4-(4-시아노페닐)-2-메틸페닐보론산(C99)



<1053>

<1054> C21의 합성에 대하여 설명한 처리공정에 따라, 출발재로서 4-브로모-3-메틸페놀과 4-플루오로벤조니트릴을 사용하여 제조한 (4-시아노페닐)(4-브로모-3-메틸페닐)에테르에서 표제 화합물을 얻었다.

그 생성물은 크림 고체로서 얻었다. M.p.161-165°C. MS: m/z = 253 (M⁺), 254 (M+1) (ESI⁺) 및 m/z = 252 (M-1) (ESI⁻). HPLC: 97.1% 순도, 254 nm 및 95.1%, 220 nm. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆ + D₂O): δ 7.95 (d, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.92-6.88 (m, 2H) 및 2.65 (s, 3H) ppm.

<1055>

<1056> 실시예 18

<1057> 항염증 시험(anti-inflammatory testing)

<1058> 프로염증 사이토카인(pro-inflammatory cytokines)을 저해하는 본 발명의 화합물의 능력(ability)을 테스트하였다. 동결된 사람의 말초혈단핵혈구 (PBMC:peripheral blood mononucleocytes)에서 IL-1β, IL-4, TNF α 사이토카인 방출 프로파일에 대한 화합물들의 효과를 조사(examination)하였다.

<1059> PBMC 세포는 20μg/mL의 식물성 적혈구 응집소(Phytohemagglutinins)(PHA)로 자극(촉진)하기 전에 각각의 샘플의 10μm 농도에 접촉하였다.

<1060> 사이토카인 방출 프로파일은 루미넥스(Luminex)4-플렉스아세이(plex assay)를 사용하여 검사하였다. (IL-1β, IFNγ, IL-4, TNF-α).

<1061> 그 테스트 결과를 도 1(도 1A 및 도 1B)에 나타낸다.

<1062> 방법(methods):테스트 물질 및 용량패턴(dosing pattern)

<1063> 동결된 사람의 PBMC(말초혈 단핵혈구)를 해동시켜 원심분리하였다. 동결보존 배지는 세포펠릿(cell pellet)으로 흡인하였으며, 그 세포를 새로운 배양배지 중에서 재현탁하였다. 상기 PBMC의 배양배지(CM)는 RPMI 1640, 10% FBS, 1% P/S, 2mM-글루타민으로 하였다.

<1064> 세포는 온도 37°C에서 5% CO₂로 배양하였다. DMSO 중에 식(I) 또는 식(II)에 의한 화합물 등, 여기서 설명한 건조 고체화합물을 용해시켜 20mM 샘플(DMSO, 100%)을 형성하였다.

<1065> 그 20mM 샘플을 CM(DMSO, 1%) 중에서 200μm(10X)로 희석하였다.

<1066> 희석샘플 10mL는 190mLCM+세포(n=3)[최종샘플 농도 10μM (최종 DMSO 0.05%)의 세포]에 첨가하였다.

<1067> 그 샘플은 유도물질(inducer)(PHA, 20μg/mL)을 첨가하기 전에 15-30분간

<1068> 37°C에서 상기 세포와 함께 배양하였다.

<1069> 유도물질+비히클(PHA+0.05% DMSO)는 이 실험의 대조(control)용으로 사용하였다.

<1070> 유도물질 없는 비히클은 음성(-) 대조용으로 하였다. 덱사메타손 (Dexamethasone)(50.nM, n=3)은 양성대조(positive control)용으로 사용하였다.

<1071> 상청액(supernatant)은 24시간과 48시간에 추출하여 -80°C에서 보관하였다. 그 상청액은 해동시켜 샘플의 세포 독성 측정에 쓰이는 Alamar Blue 기기로 아세이하였다. 그 다음, 그 상청액은 Lumicex 4-plex 아세이를 사용하

여 IL-1 β , IL-4, TNF- α 및 IFN γ 에 대하여 아세이하였다.

<1072> 결과:

<1073> 사이토카인 분비에 대한 덱사메타존(dexamethazone) 저해는 그 아세이가 유효하였음을 확인하는 기대범위 내에 있었다.

<1074> 본 발명의 여러 가지의 화합물들에 대한 IL-1 β , IL-4, TNF- α 및 IFN γ 의 % 저해는 도 1에서 기재한다.

<1075> 실시예 19

<1076> 포르볼에스테르에 의한 마우스이어 국소 아세이(topical, phorbol ester mouse ear assay)

<1077> 방법:

<1078> 테스트 물질 및 용량패턴(test substances and Dosing Pattern)

<1079> 5-(4-시아노페녹시)-1-히드록시-2,1-디히드로벤즈옥사보롤과 베타메타손은 본 원 발명의 출원인(Anacor Pharmaceuticals, Inc.)에 의해 제조한 것을 제공하였다. 베타메타손은 여러 가지의 피부조건에서의 소양(itching), 발적(redness), 건성(dryness), 가피(crusting), 낙설(scaling), 염증 및 불편(discomfort)를 치료하는데 사용한다.

<1080> 테스트 물질은 포르볼(Phorbol)12-미리스테이트(Myristate)13-아세테이트(PMA)를 처리 30분 전과 15분 후에 테스트 동물의 우측 귀(ear)에 각각 국소처리 하였다.

<1081> 사용량의 용량은 용매 비히클에 대하여 20 μ l/ear(귀) 또는 크림제제에 대하여 20mg/ear(귀)으로 하였다.

<1082> 동물(animals)

<1083> 마우스들의 체중 24 $\pm$ 2g에서 선택한 수컷(♂)마우스 CD-1(Cr1.)은 공급업자(BioLasco Taiwan;Under Charles River Laboratories Technology Licensee)로부터 제공한 것을 실험용으로 하였다.

<1084> 10마리의 공간배치(spce allocation) 사이즈는 29 $\times$ 18 $\times$ 13cm로 하였다. 마우스들은 APEC^R 케이지(cage) 내에 수용하였다.

<1085> 모든 마우스들은 사용 전에 조정온도(22 $^{\circ}$ C-23 $^{\circ}$ C)와 습도(70 $^{\circ}$ C-80 $^{\circ}$ C) 환경에서 최소 1주일간 (연구소에서)(MDS Pharma Services-Taiwan Laboratory) 12시간의 담암흑(light dark) 주기로 유지하였다.

<1086> 마우스들의 표준실험 고형사료(labchow)(Lab Dict, Rodent Dict, PMI Nutrition International, USA)와 수도물(tap water)의 자유로운 접근은 허용하도록 하였다.

<1087> 마우스들의 수용(housing), 실험 및 폐기를 포함하여 모든 실험연구에서는 일반적으로 실험용 동물의 사용 및 보호(care) 지침서에 따라 실시하였다(National Academy Press, Washington, D.C., 1996).

<1088> 화학제품(chemicals)(제조업자)

<1089> 아세톤(Wako, Japan), 에타놀(absolute)(Merck, Germany), 덱사메타손(Sigma USA) 및 포르볼12-미리스테이트(Myristate)(3-아세테이트(Sigma, USA).

<1090> 기구(equipment)(제조업자)

<1091> 동물용 케이지(animal cage)(Allentown, USA), 건조기모델 마이크로미터 게이지(dryer model micrometer gauge)(Peacock, Japan) 및 피펫맨 (Pipetman)(Gilson, France)

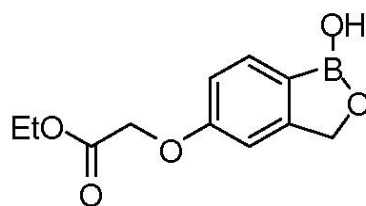
<1092> 염증 아세이(intlammation assay): 국소용 포르볼에스테르(Topical, Phorbol ester)

<1093> 수컷(♂) 마우스의 체중이 24 $\pm$ 2g의 마우스를 선택한 5마리 마우스 CD-1(Cr1.)의 그룹(군)을 사용하였다.

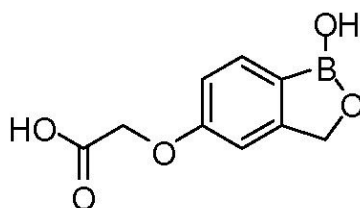
<1094> 각각의 마우스의 우측 귀(right ear)의 전측 표면과 후측 표면에 PMA(아세톤 20 μ l 중 4Pg)을 국소처리 하였다.

<1095> 비히클(vehicle)[에타놀:아세톤=1:1, 20mL/귀(ear) 또는 크림, 20mg/귀(ear)]과 테스트 물질[5-(4-시아노페녹시)-1-히드록시-2,1-디히드로벤즈옥사보롤 및 베타메타손 함유]을 각각 PMA 처리 30분 전과 15분 후에 처리하였다.

- <1096> 양성 대조물(positive control)로서 텍사메타손[아세톤:에타놀=1:1의 20mL/귀(ear) 중3mg, 3mg/귀(ear)]을 동일한 시간에 동일하게 처리하였다.
- <1097> 그 다음, 귀 종창(ear swelling)은 염증지수(index)로서 PMA 처리 6시간 후에 건조기 모델 마이크로미터 게이지에 의해 측정하였다.
- <1098> % 저해는 다음 식, $([I_c - I_t] / I_c) \times 100\%$ 에 의해 계산하였다.
- <1099> 여기서, I_c 와 I_t 는 대조(control) 마우스와 처리 마우스에서 귀(ear) 두께(mm)의 증가를 말한다. 30% 또는 그 이상($\geq 30\%$)의 저해(inhibition)는 항염증 활성이 현저한 것으로 본다.
- <1100> 결론(conclusion)
- <1101> 각각의 비히클(에타놀:아세톤=1:1) 또는 크림 플라세보(cream placebo) 대조군(control groups), 5-(4-시아노페녹시)-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤(1mg/귀(ear) $\times 2$), 베타메타손(0.2mg/귀(ear) $\times 2$)와 대비할 때, PMA 유발 귀 종창의 저해가 현저하게 발생하였다.
- <1102> 동시에, 텍사메타손(3mg/귀(ear))은 비히클(에타놀:아세톤=1:1) 처리군에 대비하여 귀 종창에 있어 현저한 감소를 또 발생하였다.
- <1103> 결론적으로, 검토할 때, 1mg/귀(ear) $\times 2$ 에서 5-(4-시아노페녹시)-1-히드록시-2,1-디히드로벤즈옥사보롤과 0.2mg/귀(ear) $\times 2$ 에서 베타메타손은 현저한 ($\geq 30\%$ 저해)항염증 활성을 나타내었으나, 반면에 0.2mg/귀(ear) $\times 2$ 에서 5-(4-시아노페녹시)-1-히드록시-2,1-디히드로벤즈옥사보롤은 마우스 국소 아세이에서 포르볼에스테르에 의해 유발된 귀 종창(ear swelling)에 있어서 중간 정도(22%)이나 현저하지 않은 저해를 발생하였다.
- <1104> 실시예 20
- <1105> 고리형 보로닉에스테르(cyclic boronic esters)
- <1106> 추가 화합물들은 여기서 설명한 방법에 의해 제조할 수 있다. 화합물 1 또는 3 등 적합한 출발재를 선택하고, 여기서 설명한 방법을 사용하여 다음 화합물을 제제할 수 있다.
- <1107> 여기서 허용할 수 있는 용융점 특성을 이들 화합물에 대하여 제공한다.
- <1108> 20. 결과
- <1109> 구조 I의 대표적인 화합물의 분석 데이터를 아래에 제공한다.
- <1110> 20a 에틸2-(1-히드록시-1,3-디히드로벤조[c][1,2]옥사보롤-5-일옥시)아세테이트(C41)



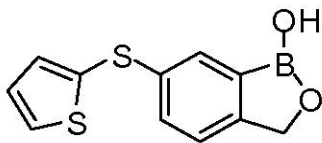
- <1111>
- <1112> M.P. 134-137°C. 대표적인 출발재:에틸2-(4-브로모-3-(히드록시메틸)페녹시)아세테이트
- <1113> 20b 2-(1-히드록시-1,3-디히드로벤조[c][1,2]옥사보롤-5-일옥시)아세트산(C42)



- <1114>
- <1115> M.P. 163-166°C. 대표적인 출발재:에틸2-(4-브로모-3-(히드록시메틸)페녹시)아세테이트. 그 표제 화합물은 그 대

응하는 에스테르의 비누화반응 후에 얻어진다.

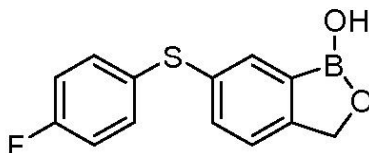
<1116> 20c 6-(티오펜-2-일티오)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C43)



<1117>

<1118> M.P. 99-104℃. 대표적인 출발재: (2-브로모-4-(티오펜-2-일티오)페닐)메타놀.

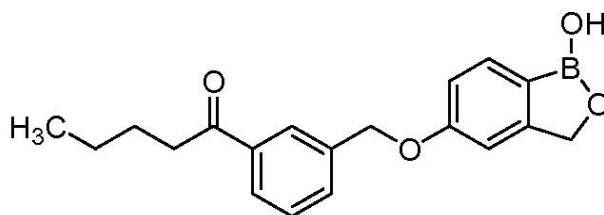
<1119> 20d 6-(4-플루오로페닐티오)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C44)



<1120>

<1121> M.P. 135-138℃. 대표적인 출발재: (2-브로모-4-(4-플루오로페닐티오)페닐)메타놀.

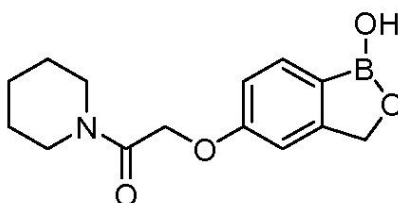
<1122> 20e 1-(3-((1-히드록시-1,3-디히드로벤조[c][1,2]옥사보롤-5-일옥시)메틸)페닐)펜탄-1-올(C45)



<1123>

<1124> M.P. 96-98℃. 대표적인 출발재: 1-(3-(4-브로모-3-(히드록시메틸)페녹시)메틸)페닐)펜탄-1-올.

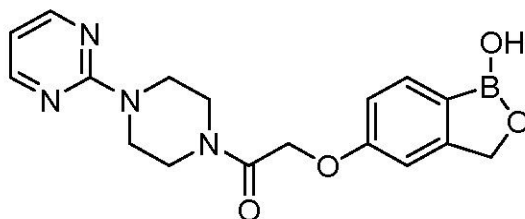
<1125> 20f 2-(1-히드록시-1,3-디히드로벤조[c][1,2]옥사보롤-5-일옥시)1-(피페리딘-1-일)에탄논(C46)



<1126>

<1127> M.P. 158-163℃. 대표적인 출발재: 2-(4-브로모-3-(히드록시메틸)페녹시)-1-(피페라딘-1-일)에탄논.

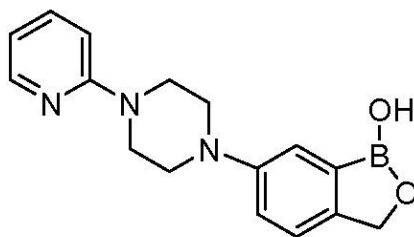
<1128> 20g 2-(1-히드록시-1,3-디히드로벤조[c][1,2]옥사보롤-5-일옥시)-1-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에탄논(C47)



<1129>

<1130> M.P. 190-195℃. 대표적인 출발재: 2-(4-브로모-3-(히드록시메틸)페녹시)-1-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에탄논.

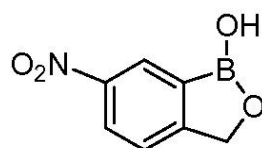
<1131> 20h 6-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C48)



<1132>

<1133> M.P. 135-138℃. 대표적인 출발재: (2-브로모-4-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)페닐)메타놀.

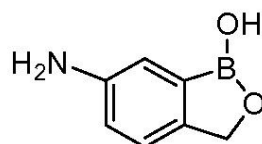
<1134> 20i 6-니트로벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C49)



<1135>

<1136> M.P. 163-171℃. 대표적인 출발재: 벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올. 참고문헌 참조(JACS 82, 2172, 1960; 제조용)

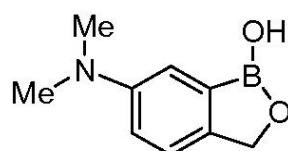
<1137> 20j 6-아미노벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C50)



<1138>

<1139> M.P. 145-148℃. 대표적인 출발재: 6-니트로벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올.

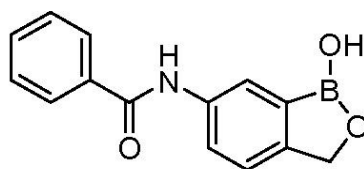
<1140> 20k 6-(디메틸아미노)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(2H)-올(C51)



<1141>

<1142> M.P. 120-123℃. 대표적인 출발재: 6-아미노벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올.

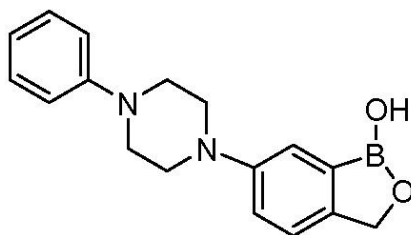
<1143> 20l N-(1-히드록시-1,3-디히드로벤조[c][1,2]옥사보롤-6-일)벤즈아미드(C52)



<1144>

<1145> M.P. 186-193℃. 대표적인 출발재: 6-아미노벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올.

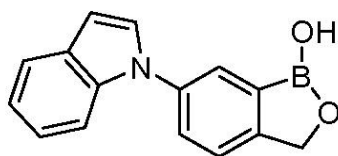
<1146> 20m 6-(4-페닐피페라진-1-일)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C53)



<1147>

<1148> M.P. 159-161°C. 대표적인 출발재: (2-브로모-4-(4-페닐피페라진-1-일)페닐)메타놀.

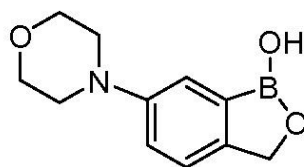
<1149> 20n 6-(1H-인돌-1-일)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C55)



<1150>

<1151> M.P. 135-140°C. 대표적인 출발재: (2-브로모-4-(1H-인돌-1-일)페닐)메타놀.

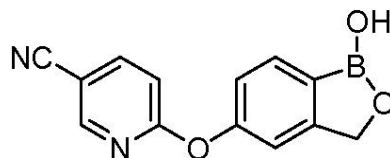
<1152> 20o 6-모르폴리노벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C56)



<1153>

<1154> M.P. 128-132°C. 대표적인 출발재: (2-브로모-4-모르폴리노페닐)메타놀.

<1155> 20p 6-(1-히드록시-1,2-디히드로벤조[c][1,2]옥사보롤-5-일옥시)니코티노니트릴(C57)



<1156>

<1157> M.P. 193-198°C. 대표적인 출발재: 6-(4-브로모-3-(히드록시메틸)(페녹시)니코티노니트릴.

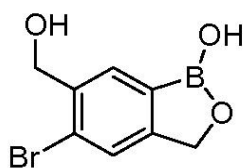
<1158> 20q 5-플루오로-6-니트로벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C58)



<1159>

<1160> M.P. 162-167°C. 대표적인 출발재: 5-플루오로벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올.

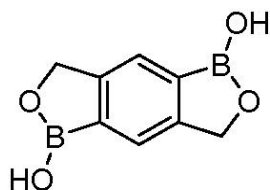
<1161> 20r 5-브로모-6-(히드록시메틸)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C59)



<1162>

<1163> M.P. > 257℃. 대표적인 출발재: (2,5-디브로모-4-(메톡시메틸)페닐)메타놀.

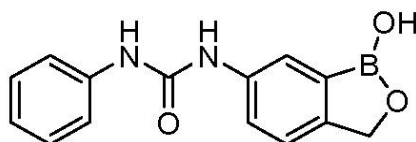
<1164> 20s 3,7-디히드로-1,5-디히드록시-1H,3H-벤조[1,2-c:4,5-c']비스[1,2]옥사보롤(C60)



<1165>

<1166> M.P. > 250℃. 대표적인 출발재: (2,5-디브로모-1,4-페닐렌)디메타놀.

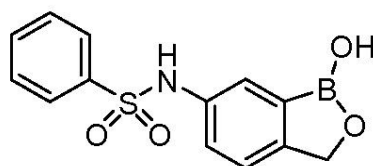
<1167> 20t 1-(1-히드록시-1,3-디히드로벤조[c][1,2]옥사보롤-6-일)-3-페닐우레아 (C61)



<1168>

<1169> M.P. 213-215℃. 대표적인 출발재: 6-아미노벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올.

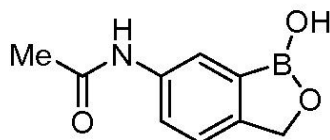
<1170> 20u N-(1-히드록시-1,3-디히드로벤조[c][1,2]옥사보롤-6-일)벤젠술폰아미드 (C26)



<1171>

<1172> M.P. 175-184℃. 대표적인 출발재: 6-아미노벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올.

<1173> 20v N-(1-히드록시-1,3-디히드로벤조[c][1,2]옥사보롤-6-일)아세트아미드 (C63)



<1174>

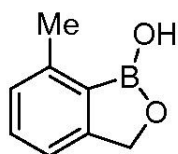
<1175> M.P. 176-185℃. 대표적인 출발재: 6-아미노벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올.

<1176> 20w 7-(히드록시메틸)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C64)



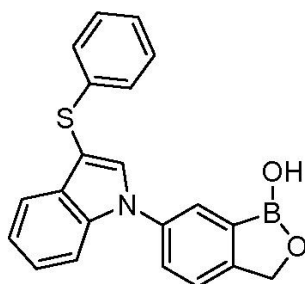
<1177>
<1178> M.P. 241-250℃. 대표적인 출발재: (2-브로모-1,3-페닐렌)디메타놀.

<1179> 20x 7-메틸벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C65)



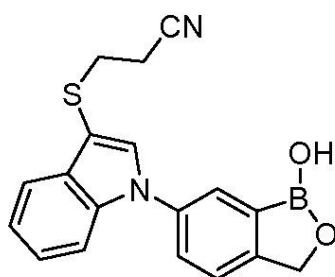
<1180>
<1181> M.P. 107-111℃. 대표적인 출발재: (2-브로모-3-메틸페닐)메타놀.

<1182> 20y 6-(3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C66)



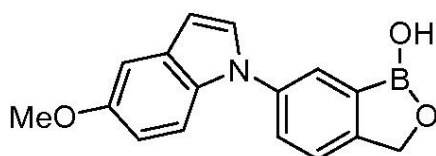
<1183>
<1184> M.P. 159-163℃. 대표적인 출발재: (2-브로모-4-(3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일)페닐)메타놀.

<1185> 20z 3-(1-(1-히드록시-1,3-디히드로벤조[c][1,2]옥사보롤-6-일)-1H-인돌-3-일티오)프로판니트릴(C67)



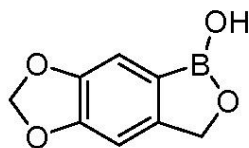
<1186>
<1187> M.P. 135-141℃. 대표적인 출발재: 3-(1-(3-브로모-4-(히드록시메틸)페닐)-1H-인돌-3-일티오)프로판니트릴.

<1188> 20aa 6-(5-메톡시-1H-인돌-1-일)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C68)



<1189>
<1190> M.P. 120-124℃. 대표적인 출발재: (2-브로모-4-(5-메톡시-1H-인돌-1-일)페닐)메타놀.

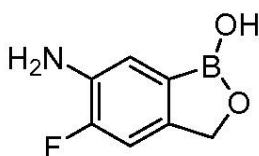
<1191> 20bb 5,6-메틸렌디옥시벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C69)



<1192>

<1193> M.P. 185-189℃. 대표적인 출발재: (6-브로모벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메타놀.

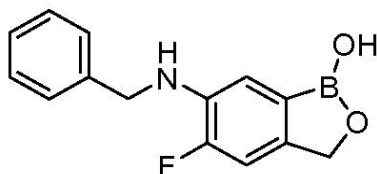
<1194> 20cc 6-아미노-5-플루오로벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C70)



<1195>

<1196> M.P. 142-145℃. 대표적인 출발재: 6-아미노-5-플루오로벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올.

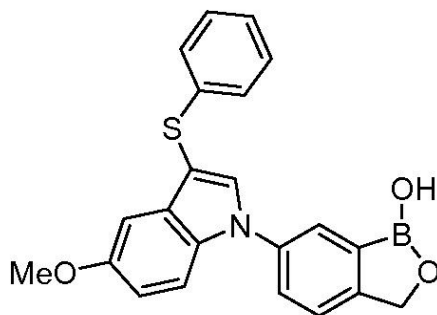
<1197> 20dd 6-(벤질아미노)-5-플루오로벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C71)



<1198>

<1199> M.P. 159-164℃. 대표적인 출발재: 6-아미노-5-플루오로벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올.

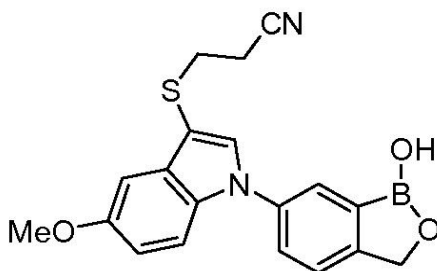
<1200> 20ee 6-(5-메톡시-3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C72)



<1201>

<1202> M.P. 135-141℃. 대표적인 출발재: (2-브로모-4-(5-메톡시-3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일)페닐)메타놀.

<1203> 20ff 3-(1-(1-히드록시-1,3-디히드로벤조[c][1,2]옥사보롤-6-일)-5-메톡시-1H-인돌-3-일티오)프로판니트릴(C73)

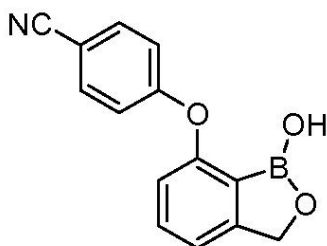


<1204>

<1205> M.P. 149-154℃. 대표적인 출발재: 3-(1-(3-브로모-4-(히드록시메틸)페닐)-5-메톡시-1H-인돌-3-일티오)프로판니트

릴.

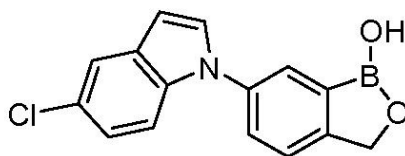
<1206> 20gg 4-(1-히드록시-1,3-디히드로벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)벤조니트릴(C74)



<1207>

<1208> M.P. 148-153℃. 대표적인 출발재: 4-(2-브로모-3-(히드록시메틸)페녹시)벤조니트릴.

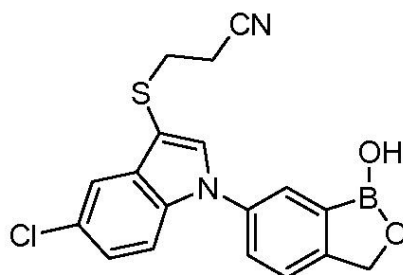
<1209> 20hh 6-(5-클로로-1H-인돌-1-일)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C75)



<1210>

<1211> M.P. 149-154℃. 대표적인 출발재: (2-브로모-4-(5-클로로-1H-인돌-1-일)페닐)메타놀.

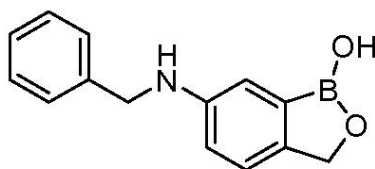
<1212> 20i i 3-(5-클로로-1-(1-히드록시-1,3-디히드로벤조[c][1,2]옥사보롤-6-일)1H-인돌-3-일티오)프로판니트릴 (C76)



<1213>

<1214> M.P. > 225℃. 대표적인 출발재: 3-(1-(3-브로모-4-(히드록시메틸)페닐)-5-클로로-1H-인돌-3-일티오)프로판니트릴.

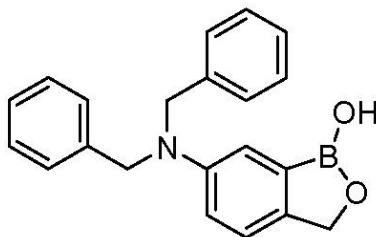
<1215> 20j j 6-(벤질아미노)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C77)



<1216>

<1217> M.P. 126-133℃. 대표적인 출발재: 6-아미노벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올.

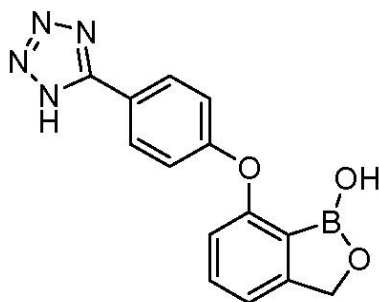
<1218> 20kk 6-(디벤질아미노)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C78)



<1219>

<1220> M.P. 115-123℃. 대표적인 출발재: 6-아미노벤조[c][1,2]옥소보롤-1(3H)-올.

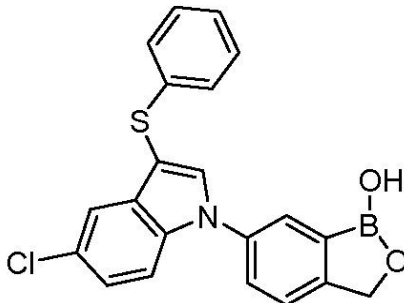
<1221> 2011 7-(4-1H-테트라졸-5-일)페녹시)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C79)



<1222>

<1223> M.P. 215℃에서 분해. 대표적인 출발재: 4-(1-히드록시-1,3-디히드로벤조 [c][1,2]옥소보롤-7-일옥시)벤조니 트릴.

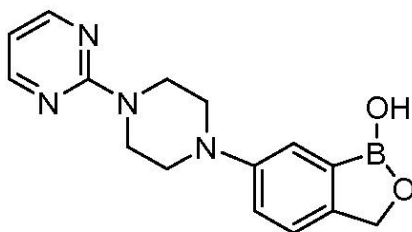
<1224> 20mm 6-(5-클로로-3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C80)



<1225>

<1226> M.P. 145-151℃. 대표적인 출발재: (2-브로모-4-(5-클로로-3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일)페닐)메타놀.

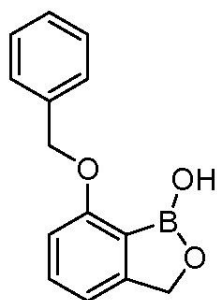
<1227> 20nm 6-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C82)



<1228>

<1229> M.P. NA ℃. 대표적인 출발재: (2-브로모-4-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)페닐)메타놀.

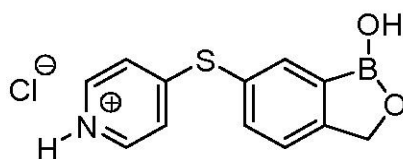
<1230> 20oo 7-(벤질옥시)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C83)



<1231>

<1232> M.P.NA °C.대표적인 출발재:(3-(벤질옥시)-2-브로모페닐)메타놀.

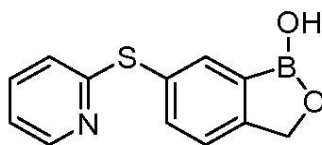
<1233> 20pp 4-(1-히드록시-1,3-디히드로벤조[c][1,2]옥사보롤-6-일티오)피리디늄클로리드(C84)



<1234>

<1235> M.P.NA °C.대표적인 출발재:(2-브로모-4-(피리딘-4-일티오)페닐)메타놀.

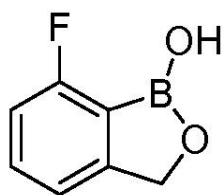
<1236> 20qq 6-(피리딘-2-일티오)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C85)



<1237>

<1238> M.P.NA °C.대표적인 출발재:(2-브로모-4-(피리딘-2-일티오)페닐)메타놀.

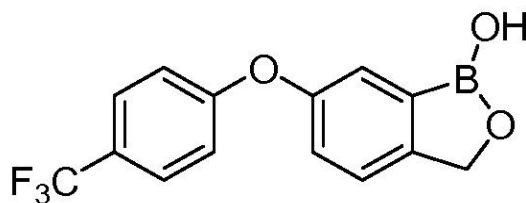
<1239> 20rr 7-플루오로벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C86)



<1240>

<1241> M.P.120-124°C.대표적인 출발재:(2-브로모-3-플루오로페닐)메타놀.

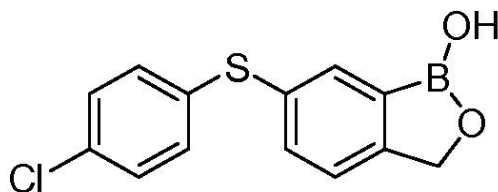
<1242> 20ss 6-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C87)



<1243>

<1244> M.P.98-105°C.대표적인 출발재:(2-브로모-4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)메타놀.

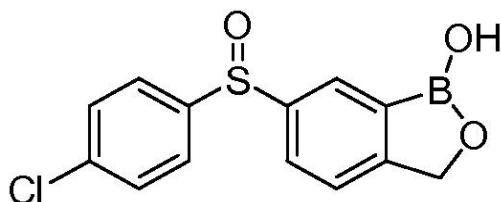
<1245> 20tt 6-(4-클로로페닐티오)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C88)



<1246>

<1247> M.P. 157-161℃. 대표적인 출발재: (2-브로모-4-(4-클로로페닐티오)페닐)메타 놀.

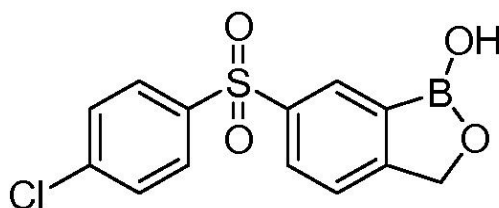
<1248> 20uu 6-(4-클로로페닐술폰피닐)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C89)



<1249>

<1250> M.P. 154-161℃. 대표적인 출발재: 6-(4-클로로페닐티오)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올.

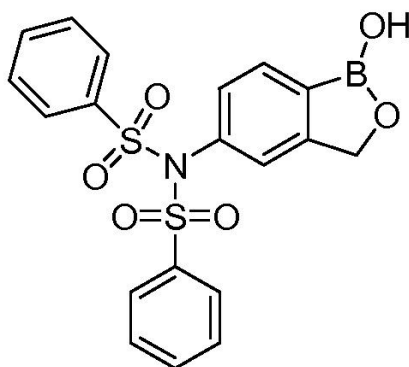
<1251> 20vv 6-(4-클로로페닐술폰피닐)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C90)



<1252>

<1253> M.P. 157-163℃. 대표적인 출발재: 6-(4-클로로페닐티오)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올.

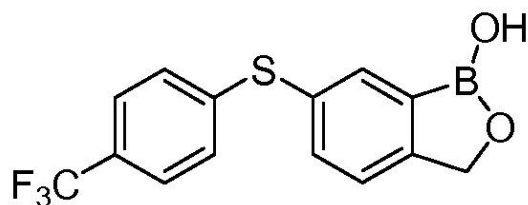
<1254> 20ww N-(1-히드록시-1,3-디히드로벤조[c][1,2]옥사보롤-5-일)-N-(페닐술폰피닐)벤젠술폰아미드(C91)



<1255>

<1256> M.P. 142-152℃. 대표적인 출발재: N-(4-브로모-3-(히드록시메틸)페닐)-N-(페닐술폰피닐)벤젠술폰아미드.

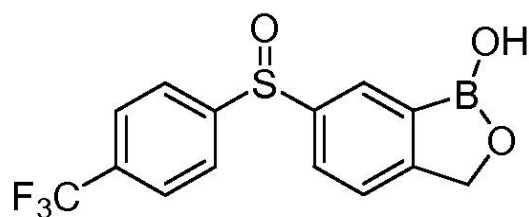
<1257> 20xx 6-(4-(트리플루오로메틸)페닐티오)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(2H)-올 (C92)



<1258>

<1259> M.P. 111-113℃. 대표적인 출발재: (2-브로모-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐티오)페닐)메타놀.

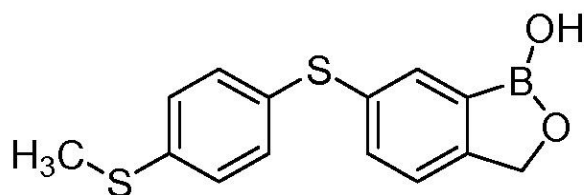
<1260> 20yy 6-(4-(트리플루오로메틸)페닐술폰피닐)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올 (C93)



<1261>

<1262> M.P. 79-88℃. 대표적인출발재: 6-(4-(트리플루오로메틸)페닐티오)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올.

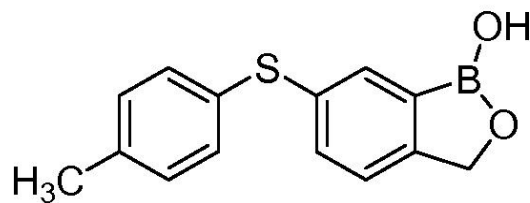
<1263> 20zz 6-(4-(메틸티오)페닐티오)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C94)



<1264>

<1265> M.P. 117-120℃. 대표적인 출발재: (2-브로모-4-(4-(메틸티오)페닐티오)페닐)메타놀.

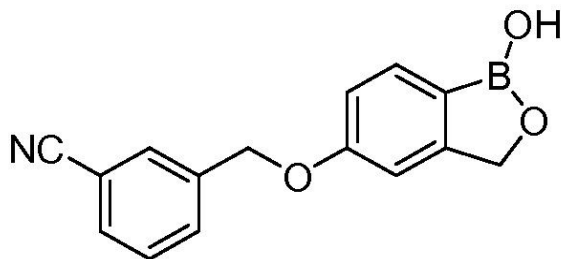
<1266> 20aaa 6-(P-톨릴티오)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(C95)



<1267>

<1268> M.P. 139-144℃. 대표적인 출발재: (2-브로모-4-(P-톨릴티오)페닐)메타놀.

<1269> 20bbb 3-((1-히드록시-1,3-디히드로벤조[c][1,2]옥사보롤-5-일옥시)메틸)벤조니트릴(C96)



<1270>

<1271> M.P. 147-150℃. 대표적인 출발재: 3-(4-브로모-3-(히드록시메틸)페녹시)메틸)벤조니트릴.

<1272> 여기서 설명한 예와 실시예는 설명 목적만을 위한 것으로, 이 분야의 기술자에 의해 여러 가지로 변형 및 변경할 수 있다는 것을 암시하며, 이들의 변형과 변경은 본 발명의 첨부 청구범위와 본 원 기술구성 내에서 포함된다는 것을 알 수 있다. 모든 참고문헌 간행물, 특허 및 여기서 인용한 특허출원은 참고로 인용하여 편집한다.

도면의 간단한 설명

<180> 병소

<181> 도 1(도 1A와 도 1B)은 본 발명의 화합물들이 4종류의 사이토카인 TNF- α , IL-1 β , IFN- γ 및 IL-4 각각을 저해(inhibition)한 저해 정도(degree)를 나타낸 것이다.

<182> 도 2(도 2A ~ 도 2K)는 본 발명의 대표적인 화합물들을 나타낸 것이다.

<183> 도 3(도 3A ~ 도 3H)은 본 발명의 대표적인 화합물들을 나타낸 것이다.

<184> I. 정의(Definitions) 및 약어(Abbreviations)

<185> 여기서 사용되는 약어는 일반적으로 화학분야 기술과 생물학분야 기술에서 통상적으로 사용되는 의미를 가진다.

<186> 여기서 사용되는 "본 발명의 화합물"은 여기서 설명한 화합물들, 의약적으로 허용되는 이들 화합물의 염(salts) 및 프로드러그(prodrugs)를 말한다.

<187> "저해"(inhibiting)와 "차단"(blocking)은 여기서 혼용되며, 피검자(a subject) 또는 환자에서 사이토카인(cytokines)의 양을 감소시키는 본 발명의 방법에 의해 프로염증 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)의 발현에 대한 부분 차단 또는 완전 차단을 말한다.

<188> 치환기들이 좌측에서 우측으로 기재한 통상의 화학식에 의해 특정될 경우, 이들의 치환기는 그 구조를 우측에서 좌측으로 기재된 치환기와 화학적으로 동일한 치환기를 동일하게 포함한 것으로 한다.

<189> 즉, -CH₂O-는 또 -OCH₂-를 기술한 것으로 한다.

<190> 여기서 사용되는 "폴리(poly)는 2 또는 그 이상을 의미한다.

<191> 예로서, 다가 금속이온(polyvalent metal ion)은 2 또는 그 이상의 원자를 가진 금속이온을 말한다.

<192> 용어 "성분"(moiety)은 또 다른 성분(moiety)에 결합 되어있는 하나의 분자의 래디컬(radical)을 말한다.

<193> 부호  는 하나의 결합으로 이용하거나 또는 하나의 결합에 수직으로 나타낸 것으로, 그 나타낸 성분이 분자의 잔부에 결합되는 지점을 표시한다.

<194> 용어 "알킬(alkyl)"은 그 자체 또는 또 다른 치환기의 부분으로, 특별한 설명이 없는 경우 직쇄 또는 분기쇄(branched chain), 또는 시클릭(cyclic) 탄화수소 래디컬, 또는 그 조합을 말하며, 완전 포화, 모노 또는 다(poly)불포화로 할 수 있고, 2가 또는 다가 래디컬을 포함하며, 이들의 래디컬은 지정한 탄소 원자수(즉, C₁-C₁₀은 1개 내지 10개의 탄소 원자를 의미한다.)를 가진다.

<195> 포화 탄화수소 래디컬의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 시클로헥실, (시클로헥실)메틸, 시클로프로필메틸 등의 기(groups), 예로서 n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등의

동족체 및 이성질체를 포함하나, 한정된 것은 아니다.

- <196> 하나의 불포화 알킬기는 하나 또는 그 이상의 2중 결합 또는 3중 결합을 가진 기이다.
- <197> 불포화 알킬기의 예로는, 비닐, 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐), 에티닐, 1- 및 3-프로피닐, 3-부티닐 및 고급 호모로그(homologs) 및 이성질체를 포함하나, 한정되어 있는 것은 아니다.
- <198> 또, 용어 "알킬"은 특별한 설명이 없는 경우, "헤테로 알킬" 등 아래에서 구체적으로 정의한 알킬의 유도체를 포함하는 것을 의미한다.
- <199> 탄화 수소기로 한정시킨 알킬기를 "호모 알킬기"라 한다.
- <200> 용어 "알킬렌"은 그 자체 또는 또 다른 치환기의 일부로서, 예로서, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 에 의해 예시되나 한정되지 않은 알칸으로부터 유도된 하나의 2가 래디컬을 의미하며, "헤테로알킬렌"과 같이 아래에서 설명한 이들의 기를 더 포함한다.
- <201> 일반적으로, 하나의 알킬기(또는 알킬렌기)는 탄소 원자 1~24개를 가지며, 이들의 기는 본 발명에서 탄소 원자 10개 또는 그 이하를 갖는 것이 바람직하다.
- <202> 하나의 "저급 알킬" 또는 "저급 알킬렌"은 사슬이 더 짧은 하나의 알킬 또는 알킬렌이며, 일반적으로 탄소 원자 8개 또는 그 이하를 가진다.
- <203> 용어 "알콕시", "알킬아미노" 및 "알킬티오"(또는 티오알콕시)는 통상적으로 사용되며, 산소원자, 아미노기, 또는 황 원자 각각을 통하여 분자의 잔부에 결합되어 있는 이들의 알킬기를 말한다.
- <204> 용어 "헤테로알킬"은 그 자체 또는 또 다른 용어와 조합하여, 특별한 설명이 없는 경우 위에서 설명한 탄소 원자의 개수와 1개 또는 그 이상의 헤테로 원자로 이루어진 직쇄 또는 분기쇄 또는 시클릭 탄화수소 래디컬을 말한다.
- <205> 하나의 대표적인 예에서, 그 헤테로 원자는 B, O, N 및 S로 이루어진 그룹에서 선택할 수 있으며, 질소 및 황 원자가 선택적으로 산화시킬 수 있으며, 질소 헤테로 원자는 선택적으로 4차원화 할 수 있다.
- <206> 그 헤테로 원자 B, O, N 및 S는 헤테로알킬기의 어느 내부 위치에서, 또는 그 알킬기가 분자의 잔부에 결합되어 있는 위치에서 설정할 수 있다.
- <207> 예로는 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 및 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 를 포함하나, 한정되어 있는 것은 아니다.
- <208> 예로서, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 등 2개까지의 헤테로 원자를 연속적으로 형성할 수 있다. 동일하게, 용어 "헤테로알킬렌"은 그 자체 또는 또 다른 치환기의 일부로서, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 와 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 로 예시되나, 한정되지 않은, 헤테로알킬에서 유도된 2가 래디컬을 의미한다.
- <209> 헤테로알킬렌기에 있어서, 헤테로 원자들은 또 그 사슬 말단의 양쪽 또는 어느 한쪽을 차지할 수 있다(즉, 알킬렌옥시, 알킬렌디옥시, 알킬렌아미노, 알킬렌디아미노 등).
- <210> 더 나아가서, 알킬렌 및 헤테로알킬렌 결합기에 있어서, 그 결합기의 배위는 그 결합기의 식을 기재된 방향에 따라 의미하지 않는다.
- <211> 예로서, 식 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ -는 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ -와 $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$ 를 나타낸다.
- <212> 용어 "시클로알킬" 및 "헤테로시클로알킬"은 이들 자체에 의해 또는 다른 용어와 조합하여, 특별한 설명이 없는 경우 각각 "알킬"과 "헤테로알킬"의 시클릭 버전을 나타낸다.
- <213> 또, 헤테로시클로알킬에 있어서, 하나의 헤테로 원자는 그 헤테로시클이 분자의 잔부에 결합되어 있는 위치를 차지할 수 있다.
- <214> 시클로알킬의 예에는 시클로펜틸, 시클로헥실, 1-시클로헥세닐, 3-시클로헥세닐, 시클로헵틸 등을 포함하나, 한정되어 있는 것은 아니다.
- <215> 헤테로시클로알킬의 예에는 1-(1,2,5,6-테트라히드로피리디닐), 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-모

르폴리닐, 3-모르폴리닐, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 테트라히드로티엔-2-일, 테트라히드로티엔-3-일, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐 등을 포함하나, 한정되어 있는 것은 아니다.

<216> 용어 "할로"(halo) 또는 "할로젠"은 이들 자체에 의해 또는 또 다른 치환기의 일부로서, 특별한 설명이 없는 경우, 플루오린, 클로린, 브로민 또는 요오드 원자를 말한다.

<217> 또, "할로알킬"(haloalkyl) 등의 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것을 말한다.

<218> 예로서, 용어 "할로(C₁-C₄)알킬"은 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함하나 한정되지 않는 것을 의미한다.

<219> 용어 "아릴"(aryl)은 특별한 설명이 없는 경우, 하나의 다불포화 방향족 치환기를 의미하며, 그 방향족 기는 동시에 축합하거나 공유 결합한 하나의 단일링 또는 다중링(multiple rings)(1~3개 링이 바람직함)이다.

<220> 용어 "헤테로아릴"(heteroaryl)은 1개 내지 4개의 헤테로 원자를 포함하는 아릴기(또는 링)를 말한다.

<221> 하나의 대표적인 예에서, 그 헤테로 원자는 B, N, O 및 S에서 선택하며, 질소와 황 원자는 선택적으로 산화되고, 질소 원자는 선택적으로 4차원 화한다.

<222> 하나의 헤테로아릴기는 하나의 헤테로 원자를 통하여 분자의 잔부에 결합할 수 있다.

<223> 아릴 및 헤테로아릴기의 한정하지 않는 예에는

<224> 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-비페닐, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 3-피라졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 피라지닐, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 2-페닐-4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-이소옥사졸릴, 4-이소옥사졸릴, 5-이소옥사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-푸릴, 3-푸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-변조티아졸릴, 푸리닐, 2-벤즈이미다졸릴, 5-인돌릴, 1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 2-퀴노옥살리닐, 5-퀴노옥살리닐, 3-퀴놀릴 및 6-퀴놀릴을 포함한다.

<225> 상기 아릴 및 헤테로아릴링계 각각의 치환기는 아래에 설명한 허용할 수 있는 치환기의 그룹에서 선택한다.

<226> 간단하게 요약하여 말할 경우 다른 용어와 조합하여 사용할 때 용어 "아릴"(즉, 아릴옥시, 아릴티옥시, 아릴알킬)은 위에서 정의한 바와 같이 아릴과 헤테로아릴링 모두를 포함한다.

<227> 이와 같이, 그 용어 "아릴알킬"은 하나의 탄소 원자(즉, 하나의 메틸렌기)가 예로서 하나의 산소 원자에 의해 치환된 이들의 알킬기(즉, 페녹시메틸, 2-피리디닐옥시메틸, 3-(1-나프틸옥시)프로필 등을 포함하여 하나의 아릴기가 하나의 알킬기에 결합되는 이들의 래디컬(즉, 벤질, 페네틸, 피리디메틸 등)을 포함하는 것을 의미한다.

<228> 각각의 상기 용어(즉, "알킬", "헤테로알킬", "아릴" 및 "헤테로아릴")는 상기 표시된 래디컬의 치환 및 비치환 형태 모두를 포함하는 것을 의미한다.

<229> 각각의 타입의 래디컬에 대한 바람직한 치환기는 아래에서 열거한다.

<230> 알킬 및 헤테로알킬 래디컬(알킬렌, 알케닐, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알케닐 및 헤테로시클로알케닐로 자주 말하는 이들의 기를 포함)의 치환기는 일반적으로 "알킬기 치환기"라 하며, 이들은 -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R", -SR', -할로젠, -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR'C(O)R', -MR'-C(O)NR'R";, -NR'C(O)R', -NR-C(NR'R"R"')=NR"', -NR-C(NR'R"R"')=NR"', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NRSO₂R', -CN 및 -NO₂(0~(2m+1)의 범위에는 탄소 원자수; m'는 상기 래디컬에서 탄소 원자의 총개수 임)에서 선택하나 한정하지 않은 다수의 기(groups) 중 하나 또는 그 이상이다.

<231> R', R", R"' 및 R"'"는 각각 바람직하게는 독립하여 수소, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 즉 1-3개의 할로젠으로 치환된 아릴, 치환 또는 비치환 알킬, 알콕시 또는 티오알콕시기 또는 아릴알킬기이다.

<232> 본 발명의 하나의 화합물이 하나 이상의 R기를 포함할 경우, 예로서 그 R기 각각은 R', R", R"' 및 R"'"기 중 하나 이상이 존재할 때 이들 기 각각에서와 같이 독립하여 선택한다.

<233> R'와 R"가 동일한 질소 원자에 결합될 때 질소 원자와 결합하여 하나의 5, 6 또는 7 멤버링을 형성할 수 있다.

<234> 예로서, -NR'R"는 1-피롤리닐 및 4-모르폴리닐을 포함하나, 한정되어 있는 것이 아님을 의미한다.

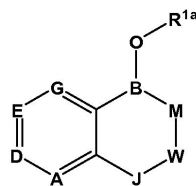
- <235> 치환기에 대한 상기 설명에서, 이 분야 기술자는 용어 "알킬"이 할로알킬(즉, $-\text{CF}_3$ 및 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$) 및 아실(즉, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2$ 등)등 수소기 이외 기에 결합한 탄소 원소를 포함하는 기를 포함함을 의미한다.
- <236> 상기 알킬 래디컬에 대하여 설명한 치환기와 동일하게, 아릴기 및 헤테로아릴기에 대한 치환기는 일반적으로 "아릴기 치환기"(aryl group substituents)라 한다.
- <237> 그 치환기는 예로서, 할로젠, $-\text{OR}'$, $=\text{O}$, $=\text{NR}'$, $=\text{N}-\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, SR' , -할로젠, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}'\text{R}''\text{R}''')=\text{NR}''''$, $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}'\text{R}''')=\text{NR}''''$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NRSO}_2\text{R}'$, $-\text{CN}$ 및 $-\text{NO}_2$, $-\text{R}'$, N_3 , $-\text{CH}(\text{Ph})_2$, 플루오로(C_1-C_4)알콕시 및 플루오로(C_1-C_4)알킬에서 선택한다(0에서부터 방향족 링계 상에서 개방 원자의 총수까지의 범위 내 수이며, R' , R'' , R''' 및 R'''' 는 수소, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 독립하여 선택하는 것이 바람직하다).
- <238> 본 발명의 하나의 화합물이 하나 이상의 R기를 포함할 경우, 예로서 각각의 그 R기는 이들의 기 중 하나 이상이 존재할 때 각각의 R' , R'' , R''' 및 R'''' 에서와 같이 동일하게 선택한다.
- <239> 상기 아릴 또는 헤테로아릴링의 인접 원자 상에서 치환기 중 2개가 식 $-\text{T}-\text{C}(\text{O})-(\text{CRR}')_q-\text{U}-$ 의 하나의 치환기로 선택 치환할 수 있다. 여기서 T와 U는 독립하여 $-\text{NR}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CRR}'$ 또는 하나의 단일 결합이며, q는 0~3의 정수이다.
- <240> 또, 아릴 또는 헤테로아릴링의 인접 원자 상에서 치환기 중 2개가 식 $\text{A}-(\text{CH}_2)_r-\text{B}-$ 의 하나의 치환기로 선택 치환할 수 있다. 여기서, A와 B는 독립하여, $-\text{CRR}'-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$ 또는 하나의 단일 결합이며, r은 1~4의 정수이다.
- <241> 이와 같이 하여 형성된 새로운 링의 단일 결합 중 하나는 하나의 2중 결합으로 선택 치환할 수 있다.
- <242> 또, 그 아릴 또는 헤테로아릴 링의 인접 원자 상에서 치환기 중 2개가 식 $-(\text{CRR}')_s-\text{X}-(\text{CR}''\text{R}'')_d-$ 의 하나의 치환기로 선택 치환할 수 있다. 여기서 s와 d는 독립하여 0~3의 정수이고, X는 $-\text{O}-$, $-\text{NR}'-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $\text{S}(\text{O})_2-$, 또는 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$ 이다.
- <243> 치환기 R , R' , R'' 및 R''' 는 수소 또는 치환 또는 비치환(C_1-C_6) 알킬에서 독립하여 선택하는 것이 바람직하다.
- <244> 여기서 사용되는 "링"(ring)은 하나의 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 또는 치환 또는 비치환 헤테로아릴을 의미한다.
- <245> 하나의 링(ring)에는 축합링 성분을 포함한다,
- <246> 하나의 링에서 원자의 수는 일반적으로 그 링 내에서 멤버(members)의 수로 정의한다.
- <247> 예로서, 하나의 "5~7 멤버링"(membered ring)은 그 둘러싼 배치 중에서 5~7개 원자가 존재하는 것을 의미한다.
- <248> 그 링은 하나의 헤테로 원자를 선택적으로 포함한다.
- <249> 따라서, 용어 "5~7 멤버링"에는 예로서 피리디닐 및 피페리디닐을 포함한다.
- <250> 그 용어 "링"은 하나 이상의 "링"으로 이루어진 하나의 링 시스템을 더 포함한다. 여기서 각각의 "링"은 위에서와 같이 독립하여 정의한다.
- <251> 여기서 사용되는 "헤테로 원자"는 탄소(C)와 수소(H) 이외 원자들을 포함한다. 예로는 산소(O), 질소(N), 황(S), 실리콘(Si), 게르마늄(Ge), 알루미늄(Al) 및 보론(B)을 포함한다.
- <252> 부호 "R"은 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 치환 또는 비치환 시클로알킬 및 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬기에서 선택한 하나의 치환기를 나타낸 하나의 일반적인 약어이다.
- <253> 소정의 국소 또는 전신효과를 제공하는 활성제의 충분한 양은 약제, 제제 또는 침투제(permeant)의 "유효"량으로 정의한다.

- <254> "국소유효", 미용유효", 제약유효" 또는 "치료유효"의 양은 소정의 치료결과를 가져오는데 필요한 약제의 양을 말한다.
- <255> "국소유효"는 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽에 처리할 때 재료(material) 중의 활성성분의 경피통과 결과 처리 위치에서 국소에 또는 전신에 소정의 약리결과를 나타내는 재료를 말한다.
- <256> "미용유효"는 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽에 처리할 때 그 재료 중의 활성성분의 처리 위치에서 국소에 소정의 미용결과를 나타내는 재료를 말한다.
- <257> 용어 "의약적으로 허용할 수 있는 염"은 여기서 설명한 화합물에서 확인된 특정 치환기에 따라 비교적 비독성인 산 또는 염기로 제조하는 본 발명의 화합물의 염(salts)을 포함하는 것을 의미한다.
- <258> 본 발명의 화합물이 비교적 산성인 기능성을 포함할 경우, 염기 부가염은 적합한 불활성 용매 중에서 또는 청결한 상태(neat)에서, 소정의 염기의 충분한 양과 상기 화합물 중 중성형태를 접촉하여 얻을 수 있다.
- <259> 의약적으로, 허용할 수 있는 염기 부가염의 예에는 소듐, 포타슘, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노 또는 마그네슘염, 또는 하나의 유사염을 포함한다.
- <260> 본 발명의 화합물은 비교적 염기성인 기능성을 포함할 경우, 산 부가염은 상기 화합물 중 중성형태와 소정의 산의 충분한 양을 청결한 상태에서 또는 적합한 불활성 용매 중에서 접촉하여 얻을 수 있다.
- <261> 의약적으로 허용할 수 있는 산 부가염의 예에는 히드로클로르산, 히드로브롬산, 질산, 카르본산, 모노히드로젠, 카르본산, 인산, 모노히드로젠 포스포르산, 디히드로젠 포스포르산, 황산, 모노히드로젠 황산, 히드로요오드산, 또는 아인산 등의 무기산에서 유도된 산 부가염과, 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠술폰산, p-톨릴술폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄술폰산 등 비교적 비독성인 유기산에서 유도된 산 부가염을 포함한다.
- <262> 또, 아르기 네이트 등 아미노산의 염과, 글루쿠론산 또는 갈락투노르산 등의 유기산의 염도 포함한다(참고문헌: 예로서, Berge 등, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19(1977) 참조).
- <263> 본 발명의 어느 특정 화합물은 염기성 부가염 또는 산성 부가염으로 그 화합물들을 전하하도록 하는 염기성 및 산성의 기능성을 모두 포함한다.
- <264> 상기 화합물들의 중성형태는 상기 염을 하나의 염기 또는 산과 접촉하여 통상의 방법으로 모 화합물(parent compounds)을 분리하여 재생하는 것이 바람직하다.
- <265> 그 화합물의 모 형태(parent form)는 극성 용매 중에서 용해도 등 어느 물성에서 여러 가지의 염 형태와 다르다.
- <266> 염 형태 이외에, 본 발명은 프로드러그 형태(prodrug form)로 존재하는 화합물을 제공한다.
- <267> 여기서 설명한 화합물 또는 복합체(complexes)의 프로드러그는 생리적 조건하에서 용이하게 화학적 변화를 하여, 본 발명의 화합물을 제공한다.
- <268> 또, 프로드러그는 생체 밖(ex vivo) 환경에서 화학적 방법 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 전환할 수 있다.
- <269> 본 발명의 어느 화합물들은 수화 형태를 포함하여 불용매화 형태(unsolvated form)와 용매화 형태로 존재할 수 있다.
- <270> 일반적으로, 용매화 형태는 불용매화 형태와 등가이며, 본 발명의 범위 내에 포함한다. 본 발명의 어느 화합물들은 다 결정형 형태 또는 비 결정형 형태로 존재할 수 있다.
- <271> 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에 의한 용도에 있어서, 등가이며, 본 발명의 범위 내에 포함하도록 한다.
- <272> 본 발명의 어느 화합물들은 비대칭 탄소 원자(광 중심) 또는 2중 결합을 가지며; 그 라세미 화합물(racemates), 디아스테레오머, 기하학적 이성질체 및 개별 이성질체는 본 발명의 범위 내에 포함한다.
- <273> 또, 본 발명의 화합물들은 상기 화합물을 구성하는 하나 또는 그 이상의 원자에서 자연법칙에 반하는 원자 동위 원소의 비(unnatural proportions)를 포함할 수 있다. 예로서, 그 화합물들은 트리튬(³H), 요오드-125(¹²⁵I) 또

는 탄소-14(¹⁴C) 등 방사성 동위 원소로 방사능 표시를 할 수 있다.

- <274> 본 발명의 화합물의 모든 동위 원소 변화는 방사성 유무에 따라 본 발명의 범위 내에 포함하도록 한다.
- <275> 용어 "의약적으로 허용할 수 있는 캐리어" 또는 "의약적으로 허용할 수 있는 비히클(vehicle)"은 여기서 정의한 바와 같이 활성제의 유효량을 적합하게 투여(delivery)하는 것을 제공하여, 그 활성제의 생물학적 활성 효율을 방해하지 않으며, 숙주 또는 환자의 비독성에 충분한 제제 또는 캐리어 매질(carrier medium)을 말한다.
- <276> 대표적인 캐리어에는 물, 오일(식물류 및 광유 전부), 크림 베이스, 로션 베이스, 연고 베이스 등을 포함한다.
- <277> 이들의 베이스에는 현탁제, 증점제(thickeners), 침투증강제(penetration enhancers) 등을 포함한다.
- <278> 이들의 제제는 미용 및 국소약제 기술분야의 기술자에 의해 공지되어 있다.
- <279> 캐리어에 관한 추가정보는 다음 참고문헌에서 확인할 수 있으며, 참고로 여기서 편집한다(참고문헌: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005) 참조).
- <280> 용어 "의약적으로 허용할 수 있는 국소 캐리어" 및 동등한 용어들은 위에서 설명한 바와 같이 의약적으로 허용할 수 있는 캐리어를 말하며, 국소처리에 적합하다.
- <281> 활성제를 현탁 또는 용해할 수 있고, 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽에 처리할 때 비독성이며 비염증인 특성을 가질 수 있는 불활성액 또는 크림 비히클은 의약적으로 허용할 수 있는 국소 캐리어의 하나의 예이다.
- <282> 이 용어는 국소 미용의 사용에 허가받은 캐리어제를 특히 포함하도록 한다.
- <283> 용어 "의약적으로 허용할 수 있는 첨가제"는 보존제, 황산화제, 향료, 유화제, 염료 및 부형제를 말하며, 이들은 약제 제제의 분야에서 공지되고, 사용된 것으로 활성제의 생물학적 활성 효율을 방해하지 않으며, 숙주 또는 환자의 비독성에 대하여 충분하다.
- <284> 국소제제의 첨가제는 이 기술에서 공지된 것으로 이들의 첨가제가 의약적으로 허용할 수 있고 상피세포(epithelial cells) 또는 이들 세포의 기능에 유해하지 않을 경우 그 국소 조성물에 첨가할 수 있다.
- <285> 또, 이들의 첨가제는 그 조성물의 안정성에서 열화(변질)를 발생하지 않는다.
- <286> 예로서, 불활성 필러, 향 자극제, 테키파이어(tackifiers), 부형제, 향료, 유백제(opacifiers), 황산화제, 겔화제(gelling agents), 안정화제, 계면활성제, 피부연화제, 착색제, 보존제, 버퍼링제, 기타 침투증강제 및 국소 또는 경피투여 제제의 다른 통상의 성분은 이 기술에서 공지된 것이다.
- <287> 용어 "증강"(enhancement), "침입증강"(penetration enhancement) 또는 "침투증강"(permeation enhancement)은 약제가 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽을 통해 침투하는 속도를 증가하도록, 약제에 대한 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽의 침투성 증가를 말한다.
- <288> 이와 같은 증강제를 사용하여 얻어진 그 증강 침투는 예로서, 확산 세포장치를 사용하여 동물 또는 사람의 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽을 통해 약제의 확산속도를 측정함으로써 관찰할 수 있다.
- <289> 확산 세포는 다음 참고문헌에 의해 기재되어 있다(참고문헌: Merrit 등, Diffusion Apparatus for Skin Penetration, J. of Controlled Release, 1(1984) pp. 161-162 참조).
- <290> 용어 "침투증강제" 또는 "침입증강제"는 단독 또는 조합한 하나의 화학제(agent) 또는 이들 화학제의 혼합물로, 피부, 손톱, 모발 또는 발굽(hoof)에 대한 약제의 침투성을 증가하도록 작용한다.
- <291> 용어 "부형제"는 소정 용도에 효과적인 약제 조성물을 제제하는데 사용되는 캐리어, 희석제 및/또는 비히클(vehicles)을 의미하는 것으로 통상 공지되었다.
- <292> 용어 "국소투여"는 약제가 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽의 외표면을 횡단하여 하부 조직에 유입되도록 그 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽의 외표면에 약제를 처리하는 것을 말한다.
- <293> 국소투여에는 손상되지 않은 본래의 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽에, 또는 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽의 절단(broken), 각피(raw) 또는 개방 상처부위에 상기 조성물의 처리를 포함한다.
- <294> 약제의 국소투여에서는 피부를 둘러싼 조직에서 약제의 한정분포를 얻을 수 있으며, 또 약제를 치료부위에서 혈액 흐름에 의해 제거될 때, 그 약제의 전신 분포(systemic distribution)를 얻을 수 있다.

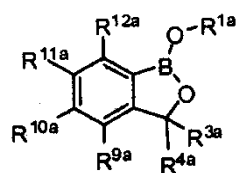
- <295> 용어 "경피투여"(transdermal delivery)는 조성물의 국소투여 또는 다른 처리에서 얻어진 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽의 배리어(barrier)를 통한 약제의 확산(diffusion)을 말한다.
- <296> 각질층(stratum corneum)은 배리어로 작용하여, 약제는 본래의 피부(intact skin)를 거의 침투할 수 없다.
- <297> 이와 대조적으로, 표피(epidermis)와 진피(dermis)는 다수의 용질(solutes)에 침투할 수 있어, 그 표피를 노출시키기 위하여 각질층을 마별하거나, 다른 방법으로 스티립핑(stripping)한 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽을 통해 더 용이하게 약제를 흡수한다.
- <298> 경피투여에는 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽의 어느 부위 또는 점막을 통한 주사(injection) 또는 다른 투여와 잔부를 통한 흡수 또는 침투를 포함한다.
- <299> 본래의 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽을 통한 흡수는 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽에 처리하기 전에 의약적으로 허용할 수 있는 적합한 비히클(vehicle) 중에 활성제를 가하여 증강시킬 수 있다.
- <300> 수동(passive) 국소투여는 처리 분위에 직접 활성제를 피부연화제 또는 침입증강제와 조합하여 처리하는 것을 포함한다.
- <301> 여기서 사용한 바와 같은 경피투여는 외층(integument), 즉 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽을 통하거나, 침투에 의한 투여를 포함하도록 한다.
- <302> II. 발명의 도입(Introduction)
- <303> 본 발명은 프로염증 사이토카인 발현(pro-inflammatory cytokine expression) 및/또는 항염증 감소 발현과 연관된 염증 관련 질병의 치료방법에 관한 것이다.
- <304> 본 발명의 방법에는 본 발명의 하나 이상의 화합물 단독 또는 의약품제의 일부로서 상기 치료가 필요할 때 사람 또는 동물에 투여하는 것을 포함한다.
- <305> 하나의 바람직한 예에서, 그 화합물은 프로염증 사이토카인 발현을 저해(inhibition) 하거나, 항염증 사이토카인을 자극하여 염증 관련 질병을 치료하는데 충분한 양으로 투여하나, 시클린 의존성 키나아제(cyclin dependent kinases)(CDKs)의 저해에는 충분한 양 이하이다.
- <306> III. 본 발명의 유용한 화합물들
- <307> 제 1 국면에서, 본 발명은 여기서 설명한 하나의 화합물을 제공한다. 하나의 대표적인 예에서, 그 화합물은 다음 일반식 (I)에 대한 하나의 구조를 가진다"



(I)

- <308>
- <309> 위 식에서,
- <310> B는 보론(boron)이다.
- <311> R^{1a}는 하나의 음전하, 하나의 비독성(salt counterion), H, 시아노, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 선택한 하나의 멤버이다.
- <312> M은 산소, 황 및 NR^{2a}에서 선택한 하나의 멤버이다.
- <313> R^{2a}는 H, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 선택한 하나의 멤버이다.
- <314> J는 (CR^{3a}R^{4a})_{n1} 및 CR^{5a}에서 선택한 하나의 멤버이다.

- <315> R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} 는 H, 시아노, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 독립하여 선택한 멤버(members)이다.
- <316> 지수 $n1$ 은 0~2에서 선택한 하나의 정수이다.
- <317> W 는 $C=O$ (카르보닐), $(R^{5a}, R^{7a})_{m1}$ 및 CR^{8a} 에서 선택한 하나의 멤버이고, R^{5a} , R^{7a} 및 R^{8a} 은 H, 시아노, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 독립하여 선택한 멤버(members)이다.
- <318> 지수 $m1$ 은 0과 1에서 선택한 하나의 정수이다.
- <319> A 는 CR^{9a} 및 N 에서 선택한 하나의 멤버이다.
- <320> D 는 CR^{10a} 및 N 에서 선택한 하나의 멤버이다.
- <321> E 는 CR^{11a} 와 N 에서 선택한 하나의 멤버이다.
- <322> G 는 CR^{12a} 와 N 에서 선택한 하나의 멤버이다.
- <323> R^{9a} , R^{10a} , R^{11a} 및 R^{12a} 는 H, OR^* , NR^*R^{**} , SR^* , $-S(O)R^*$, $-S(O)_2R^*$, $-S(O)_2NR^*R^{**}$, $-C(O)R^*$, $-C(O)OR^*$, $-C(O)NR^*R^{**}$, 니트로, 할로젠, 시아노 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 독립하여 선택한 멤버(members)이다.
- <324> 각각의 R^* 및 R^{**} 는 수소, 니트로, 할로젠, 시아노, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 독립하여 선택한 멤버(members)이다.
- <325> 질소($A+D+E+G$)의 조합은 0~3에서 선택한 하나의 정수이다.
- <326> R^{3a} , R^{4a} 및 R^{5a} 에서 선택한 하나의 멤버와 R^{6a} , R^{7a} 및 R^{8a} 에서 선택한 하나의 멤버는 이들이 결합되는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성한다.
- <327> R^{3a} 와 R^{4a} 는 이들이 결합되는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성한다.
- <328> R^{6a} 와 R^{7a} 는 이들이 결합되는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성한다.
- <329> R^{9a} 와 R^{10a} 는 이들이 결합되는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성한다.
- <330> R^{10a} 와 R^{11a} 는 이들이 결합되는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성한다.
- <331> R^{11a} 와 R^{12a} 는 이들이 결합되는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성한다.
- <332> 하나의 대표적인 예에서 그 화합물은 아래에 나타난 일반식(Ia)에 의한 하나의 구조를 가진다.



(Ia)

- <333>
- <334> 또 다른 대표적인 예에서, 각각의 R^{3a} 및 R^{4a} 는 H, 시아노, 치환 또는 비치환 메틸, 치환 또는 비치환 에틸, 트리플루오로메틸, 치환 또는 비치환 히드록시메틸, 치환 또는 비치환 히드록시알킬, 치환 또는 비치환 벤질, 치

환 또는 비치환 페닐, 치환 또는 비치환 메르캅토메틸, 치환 또는 비치환 메르캅토알킬, 치환 또는 비치환 아미노메틸, 치환 또는 비치환 알킬아미노메틸, 치환 또는 비치환 디알킬아미노메틸, 치환 또는 비치환 아릴아미노메틸, 치환 또는 비치환 인돌릴 및 치환 또는 비치환 아미노에서 독립하여 선택한 하나의 멤버이다.

<335> 또 다른 대표적인 예에서, 각각의 R^{3a} 및 R^{4a} 는 H, 치환 또는 비치환 메틸, 치환 또는 비치환 에틸, 치환 또는 비치환 프로필, 치환 또는 비치환 이소프로필, 치환 또는 비치환 부틸, 치환 또는 비치환 t-부틸, 치환 또는 비치환 페닐 및 치환 또는 비치환 벤질에서 선택한 하나의 멤버이다.

<336> 또 다른 대표적인 예에서, R^{3a} 및 R^{4a} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸, 페닐 및 벤질에서 선택한 하나의 멤버이다.

<337> 또 다른 대표적인 예에서, R^{3a} 는 H이고 R^{4a} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸, 페닐 및 벤질에서 선택한 하나의 멤버이다.

<338> 또 다른 대표적인 예에서, R^{3a} 는 H이고, R^{4a} 는 H이다.

<339> 또 다른 대표적인 예에서, 각각의 R^{9a} , R^{10a} , R^{11a} 및 R^{12a} 는 H, OR^* , NR^*R^{**} , SR^* , $-S(O)R^*$, $-S(O)_2R^*$, $-S(O)_2NR^*R^{**}$, $-C(O)R^*$, $-C(O)OR^*$, $-C(O)NR^*R^{**}$, 할로젠, 시아노, 니트로, 치환 또는 비치환 메톡시, 치환 또는 비치환 메틸, 치환 또는 비치환 에톡시, 치환 또는 비치환 에틸, 트리플루오로메틸, 치환 또는 비치환 히드록시메틸, 치환 또는 비치환 히드록시알킬, 치환 또는 비치환 벤질, 치환 또는 비치환 페닐, 치환 또는 비치환 페닐옥시, 치환 또는 비치환 페닐메톡시, 치환 또는 비치환 티오펜옥시, 치환 또는 비치환 피리디닐옥시, 치환 또는 비치환 피리미디닐옥시, 치환 또는 비치환 펜질푸란, 치환 또는 비치환 메틸티오, 치환 또는 비치환 메르캅토메틸, 치환 또는 비치환 메르캅토알킬, 치환 또는 비치환 페닐티오, 치환 또는 비치환 티오펜티오, 치환 또는 비치환 페닐메틸티오, 치환 또는 비치환 피리디닐티오, 치환 또는 비치환 피리미디닐티오, 치환 또는 비치환 벤질티오프라닐, 치환 또는 비치환 페닐술포닐, 치환 또는 비치환 벤질술포닐, 치환 또는 비치환 페닐메틸술포닐, 치환 또는 비치환 티오펜술포닐, 치환 또는 비치환 피리디닐술포닐, 치환 또는 비치환 피리미디닐술포닐, 치환 또는 비치환 술폰아미딜, 치환 또는 비치환 페닐술폰피닐, 치환 또는 비치환 벤질술폰피닐, 치환 또는 비치환 페닐메틸술폰피닐, 치환 또는 비치환 티오펜술폰피닐, 치환 또는 비치환 피리미닐술폰피닐, 치환 또는 비치환 피리미디닐술폰피닐, 치환 또는 비치환 아미노, 치환 또는 비치환 알킬아미노, 치환 또는 비치환 디알킬아미노, 치환 또는 비치환 트리플루오로메틸아미노, 치환 또는 비치환 아미노메틸, 치환 또는 비치환 알킬아미노메틸, 치환 또는 비치환 디알킬아미노메틸, 치환 또는 비치환 아릴아미노메틸, 치환 또는 비치환 벤질아미노, 치환 또는 비치환 페닐아미노, 치환 또는 비치환 티오펜아미노, 치환 또는 비치환 피리디닐아미노, 치환 또는 비치환 피리미디닐아미노, 치환 또는 치환 인돌릴, 치환 또는 비치환 모르폴리노, 치환 또는 비치환 알킬아미노, 치환 또는 비치환 아릴아미노, 치환 또는 비치환 우레이도, 치환 또는 비치환 카르바모일 및 치환 또는 비치환 피페리딘에서 독립하여 선택한 하나의 멤버이다.

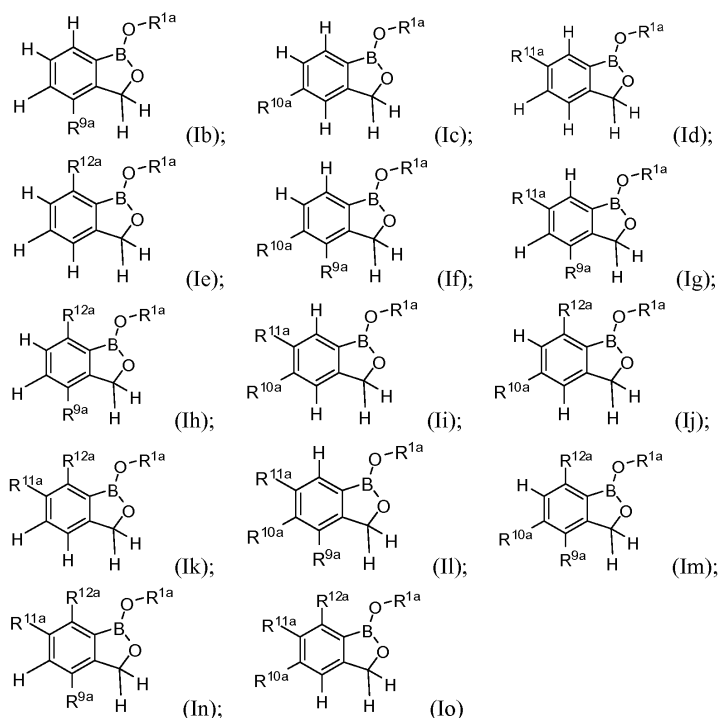
<340> 하나의 대표적인 예에서, R^{9a} , R^{10a} , R^{11a} 및 R^{12a} 는 $-C(O)R^*$, $-C(O)OR^*$, $-C(O)NR^*R^{**}$ 를 제외한 상기 치환기의 리스트(list)에서 선택한다.

<341> 또 다른 대표적인 예에서, R^{9a} , R^{10a} , R^{11a} 및 R^{12a} 는 플루오로, 클로로, 브로모, 니트로, 시아노, 아미노, 메틸, 히드록실메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 트리플루오로-메톡시, 에틸, 디에틸카르바모일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미디닐, 피페리지노, 피페리지닐, 피페리지노카르보닐, 피페리지닐카르보닐, 카르복실, 1-테트라졸릴, 1-에톡시카르보닐메톡시, 카르복시메톡시, 티오펜, 3-(부틸카르보닐)페닐메톡시, 1H-테트라졸-5-일, 1-에톡시카르보닐메틸옥시-, 1-에톡시카르보닐메틸-, 1-에톡시카르보닐-, 카르복시메톡시-, 티오펜-2-일, 티오펜-2-일티오, 티오펜-3-일, 티오펜-3-일티오, 4-플루오로페닐티오, 부틸카르보닐페닐메톡시, 부틸카르보닐페닐메틸, 부틸카르보닐메틸, 1-(피페리딘-1-일)카르보닐메틸, 1-(피페리딘-1-일)카르보닐메톡시, 1-(피페리딘-1-일)카르보닐메톡시, 1-(피페리딘-3-일)카르보닐메톡시, 1-(4-피리미딘-2-일)피페라진-1-일)카르보닐메톡시, 1-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)카르보닐메틸, 1-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)카르보닐, 1-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일, 1-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)카르보닐, 1-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)카르보닐메틸, 1-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)카르보닐메톡시, 1-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일, 1H-인돌-1-일, 모르폴리노-, 모르폴리닐, 모르폴리노카르보닐, 모르폴리닐카르보닐, 페닐우레이도, 페닐카르바모일, 아세트아미도, 3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일, 3-(2-시아노에

틸티오)-1H-인돌-1-일, 벤질아미노, 5-메톡시-3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일, 5-메톡시-3-(2-시아노에틸티오)-1H-인돌-1-일)), 5-클로로-1H-인돌-1-일, 5-클로로-3-(2-시아노에틸티오)-1H-인돌-1-일)), 디벤질아미노, 벤질아미노, 5-클로로-3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일)), 4-(1H-테트라졸-5-일)페녹시, 4-(1H-테트라졸-5-일)페닐, 4-(1H-테트라졸-5-일)페닐티오, 2-시아노페녹시, 3-시아노페녹시, 4-시아노페녹시, 2-시아노페닐티오, 3-시아노페닐티오, 4-시아노페닐티오, 2-클로로페녹시, 3-클로로페녹시, 4-클로로페녹시, 2-플루오로페녹시, 3-플루오로페녹시, 4-플루오로페녹시, 2-시아노벤질옥시, 3-시아노벤질옥시, 4-시아노벤질옥시, 2-클로로벤질옥시, 3-클로로벤질옥시, 4-클로로벤질옥시, 2-플루오로벤질옥시, 3-플루오로벤질옥시, 4-플루오로벤질옥시, 비치환 페닐 및 비치환 벤질에서 독립하여 선택한 멤버들(members)이다.

<342> 하나의 대표적인 예에서, R^{9a} 는 H이고, R^{12a} 는 H이다.

<343> 하나의 대표적인 예에서, 일반식 (I) 또는 일반식 (Ia)에 의한 화합물은 아래에 나타난 식에서 선택한 하나의 멤버이다:



<344>

<345> 하나의 대표적인 예에서, 그 화합물은 H 이외에 문단 <69>에 포함되어 있는 모두 가능성이 있는 것을 포함하며 R^{9a} , R^{10a} , R^{11a} 및 R^{12a} 에 대하여 치환기 선택을 가진 식 I - Io 중 하나의 식에 의한 하나의 구조를 가진다.

<346> 하나의 대표적인 예에서, 그 화합물은 H 이외에 문단 <70>에 포함되어 있는 모두 가능성이 있는 것으로 포함하며 R^{9a} , R^{10a} , R^{11a} 및 R^{12a} 에 대하여 치환기 선택을 가진 식 Ib - Io 중 하나의 식에 의한 하나의 구조를 가진다.

<347> 하나의 대표적인 예에서, 그 화합물은 식(Ib) - (Ie)에 의한 하나의 식을 가진다. 여기서 R^{1a} 는 H, 하나의 음전하 및 하나의 염 반대이온에서 선택한 하나의 멤버이고, 그 나머지 R기(식Ib 에서 R^{9a} , 식 Ic에서 R^{10a} , 식 Id에서 R^{11a} 및 식 Ie

<348> 에서 R^{12a})는 플루오로, 클로로, 브로모, 니트로, 시아노, 아미노, 메틸, 히드록시메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 트리플루오로메톡시, 에틸, 디에틸카르바모일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미디닐, 피레리지노, 피레리지닐, 피페리지노카르보닐, 피페리지닐카르보닐, 카르복실, 1-테트라졸릴, 1-에톡시카르보닐메톡시, 카르복실메톡시, 티오펜, 3-(부틸카르보닐)페닐메톡시, 1H-테트라졸-5-일, 1-에톡시카르보닐메틸옥시-, 1-에톡시카르보닐메틸-, 1-에톡시카르보닐-, 카르복시메톡시, 티오펜-2-일, 피오펜-2-일티오, 티오펜-3-일, 티오펜-3-일티오, 4-플루오로페닐티오, 부틸카르보닐페닐메톡시, 부틸카르보닐페닐메틸, 부틸카르보닐메틸, 1-(피페리딘-1-일)카르보닐메틸, 1-(피페리딘-1-일)카르보닐메톡시, 1-(피페리딘-2-일)카르보닐메톡시, 1-(피페리

딘-3-일)카르보닐)메톡시, 1-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)카르보닐)메톡시, 1-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)카르보닐)메틸, 1-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)카르보닐, 1-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)카르보닐메틸, 1-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)카르보닐)메톡시, 1-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일, 1H-인돌-1-일, 모르폴리노, 모르폴리닐, 모르폴리노카르보닐, 모르폴리닐카르보닐, 페닐우레이도, 페닐카르바모일, 아세트아미도, 3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일, 3-(2-시아노에틸티오)-1H-인돌-1-일, 벤질아미노, 5-메톡시-3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일, 5-메톡시-3-(2-시아노에틸티오)-1H-인돌-1-일)), 5-클로로-1H-인돌-1-일, 5-클로로-3-(2-시아노에틸티오)-1H-인돌-1-일)), 디벤질아미노, 벤질아미노, 5-클로로-3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일)), 4-(1H-테트라졸-5-일)페녹시, 4-(1H-테트라졸-5-일)페닐, 4-(1H-테트라졸-5-일)페닐티오, 2-시아노페녹시, 3-시아노페녹시, 4-시아노페녹시, 2-시아노페닐티오, 3-시아노페닐티오, 4-시아노페닐티오, 2-클로로페녹시, 3-클로로페녹시, 4-클로로페녹시, 2-플루오로페녹시, 3-플루오로페녹시, 4-플루오로페녹시, 2-시아노벤질옥시, 3-시아노벤질옥시, 4-시아노벤질옥시, 2-클로로벤질옥시, 3-클로로벤질옥시, 4-클로로벤질옥시, 2-플루오로벤질옥시, 3-플루오로벤질옥시 및 4-플루오로벤질옥시에서 선택한 하나의 멤버이다.

<349>

하나의 대표적인 예에서, 그 화합물은 식(I_f) ~ 식(I_k)에 의한 하나의 식을 가진다. 여기서 R^{1a}는 H, 하나의 음전하와 하나의 염 반대이온에서 선택한 하나의 멤버이고, 나머지 2개의 R기 각각(식 I_f에서 R^{9a}와 R^{10a}, 식 I_g에서 R^{9a}와 R^{11a}, 식 I_h에서 R^{9a}와 R^{12a}, 식 I_i에서 R^{10a}와 R^{11a}, 식 I_j에서 R^{10a}와 R^{12a}, 식 I_k에서 R^{11a}와 R^{12a})은 플루오로, 클로로, 브로모, 니트로, 시아노, 아미노, 메틸, 히드록시메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸옥시, 에틸, 디에틸카르바모일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미디닐, 피레리지노, 피레리지닐, 피페리지노카르보닐, 피페리지닐카르보닐, 카르복실, 1-테트라졸릴, 1-에톡시카르보닐메톡시, 카르복실메톡시, 티오펜, 3-(부틸카르보닐)페닐메톡시, 1H-테트라졸-5-일, 1-에톡시카르보닐메틸옥시-, 1-에톡시카르보닐메틸-, 1-에톡시카르보닐-, 카르복시메톡시-, 티오펜-2-일, 피오펜-2-일티오, 티오펜-3-일, 티오펜-3-일티오, 4-플루오로페닐티오, 부틸카르보닐페닐메톡시, 부틸카르보닐페닐메틸, 부틸카르보닐메틸, 1-(피페리딘-1-일)카르보닐)메틸, 1-피페리딘-1-일)카르보닐)메톡시, 1-(피페리딘-2-일)카르보닐)메톡시, 1-(피페리딘-3-일)카르보닐)메톡시, 1-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)카르보닐)메톡시, 1-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)카르보닐)메틸, 1-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)카르보닐, 1-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일, 1-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)카르보닐)메틸, 1-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)카르보닐)메톡시, 1-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일, 1H-인돌-1-일, 모르폴리노-, 모르폴리닐, 모르폴리노카르보닐, 모르폴리닐카르보닐, 페닐우레이도, 페닐카르바모일, 아세트아미도, 3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일, 3-(2-시아노에틸티오)-1H-인돌-1-일, 벤질아미노, 5-메톡시-3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일, 5-메톡시-3-(2-시아노에틸티오)-1H-인돌-1-일)), 5-클로로-1H-인돌-1-일, 5-클로로-3-(2-시아노에틸티오)-1H-인돌-1-일)), 디벤질아미노, 벤질아미노, 5-클로로-3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일)), 4-(1H-테트라졸-5-일)페녹시, 4-(1H-테트라졸-5-일)페닐, 4-(1H-테트라졸-5-일)페닐티오, 2-시아노페녹시, 3-시아노페녹시, 4-시아노페녹시, 2-시아노페닐티오, 3-시아노페닐티오, 4-시아노페닐티오, 2-클로로페녹시, 3-클로로페녹시, 4-클로로페녹시, 2-플루오로페녹시, 3-플루오로페녹시, 4-플루오로페녹시, 2-시아노벤질옥시, 3-시아노벤질옥시, 4-시아노벤질옥시, 2-클로로벤질옥시, 3-클로로벤질옥시, 4-클로로벤질옥시, 2-플루오로벤질옥시, 3-플루오로벤질옥시 및 4-플루오로벤질옥시에서 독립하여 선택한 하나의 멤버이다.

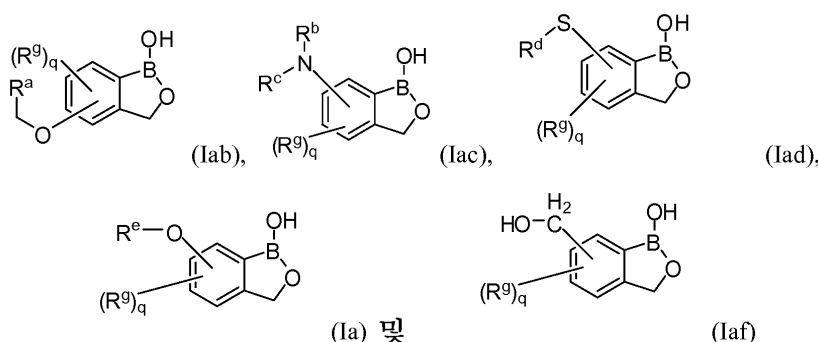
<350>

하나의 대표적인 예에서, 그 화합물은 식(I_l) ~ 식(I_o)에 의한 하나의 식을 가지며, 여기서 R^{1a}는 H, 하나의 음전하와 하나의 염 반대이온에서 선택한 하나의 멤버이고, 나머지 3개의 R기 각각[식 (I_l)에서 R^{9a}, R^{10a}, R^{11a}, 식 (I_m)에서 R^{9a}, R^{10a}, R^{12a}, 식 (I_n)에서 R^{9a}, R^{11a}, R^{12a}, 식 (I_o)에서 R^{10a}, R^{11a}, R^{12a}]은 플루오로, 클로로, 브로모, 니트로, 시아노, 아미노, 메틸, 히드록시메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 트리플루오로메톡시, 에틸, 디에틸카르바모일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미디닐, 피페리지노, 피페리지닐, 피페리지노카르보닐, 피페리지닐카르보닐, 카르복실, 1-테트라졸릴, 1-에톡시카르보닐메톡시, 카르복실메톡시, 티오펜, 3-(부틸카르보닐)페닐메톡시, 1H-테트라졸-5-일, 1-에톡시카르보닐메틸옥시-, 1-에톡시카르보닐메틸-, 1-에톡시카르보닐-, 카르복시메톡시-, 티오펜-2-일, 피오펜-2-일티오, 티오펜-3-일, 티오펜-3-일티오, 4-플루오로페닐티오, 부틸카르보닐페닐메톡시, 부틸카르보닐페닐메틸, 부틸카르보닐메틸, 1-(피페리딘-1-일)카르보닐)메틸, 1-피페리딘-1-일)카르보닐)메톡시, 1-(피페리딘-2-일)카르보닐)메톡시, 1-(피페리딘-3-일)카르보닐)메톡시, 1-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)카르보닐)메톡시, 1-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)카르보닐)메틸, 1-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)카르보닐, 1-(4-(피리

미딘-2-일)피페라진-1-일, 1-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)카르보닐, 1-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)카르보닐메틸, 1-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)카르보닐메톡시, 1-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일, 1H-인돌-1-일, 모르폴리노, 모르폴리닐, 모르폴리노카르보닐, 모르폴리닐카르보닐, 페닐우레이도, 페닐카르바모일, 아세트아미도, 3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일, 3-(2-시아노에틸티오)-1H-인돌-1-일, 벤질아미노, 5-메톡시-3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일, 5-메톡시-3-(2-시아노에틸티오)-1H-인돌-1-일)), 5-클로로-1H-인돌-1-일, 5-클로로-3-(2-시아노에틸티오)-1H-인돌-1-일)), 디벤질아미노, 벤질아미노, 5-클로로-3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일)), 4-(1H-테트라졸-5-일)페녹시, 4-(1H-테트라졸-5-일)페닐, 4-(1H-테트라졸-5-일)페닐티오, 2-시아노페녹시, 3-시아노페톡시, 4-시아노페톡시, 2-시아노페닐티오, 3-시아노페닐티오, 4-시아노페닐티오, 2-클로로페녹시, 3-클로로페녹시, 4-클로로페녹시, 2-플루오로페녹시, 3-플루오로페녹시, 4-플루오로페녹시, 2-시아노벤질옥시, 3-시아노벤질옥시, 4-시아노벤질옥시, 2-클로로벤질옥시, 3-클로로벤질옥시, 4-클로로벤질옥시, 2-플루오로벤질옥시, 3-플루오로벤질옥시 및 4-플루오로벤질옥시에서 독립하여 선택한 하나의 멤버이다.

<351>

하나의 대표적인 예에서, 본 발명의 상기 화합물은 다음 식에서 선택한 하나의 멤버인 하나의 구조를 가진다:



<352>

위 식에서,

<353>

q는 0과 1 사이의 하나의 수이다.

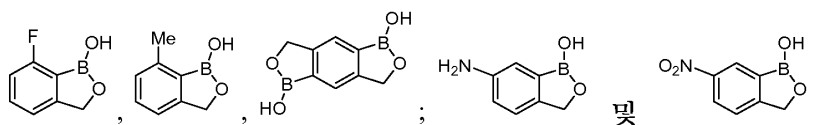
<354>

<355>

R^e는 할로젠이다. R^a, R^b, R^c, R^d 및 R^e는 H, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 선택한 하나의 멤버에서 독립하여 선택한 멤버들(members)이다.

<356>

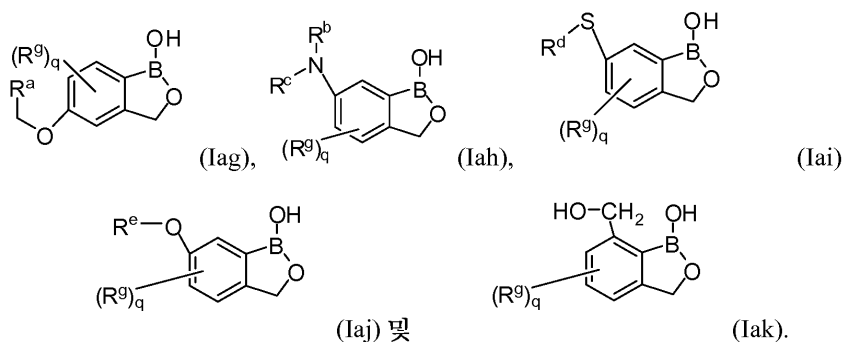
하나의 대표적인 예에서, 단서사항으로, 상기 화합물이 아래에 나타난 구조(5종류)에서 선택한 하나의 멤버가 아니다.



<357>

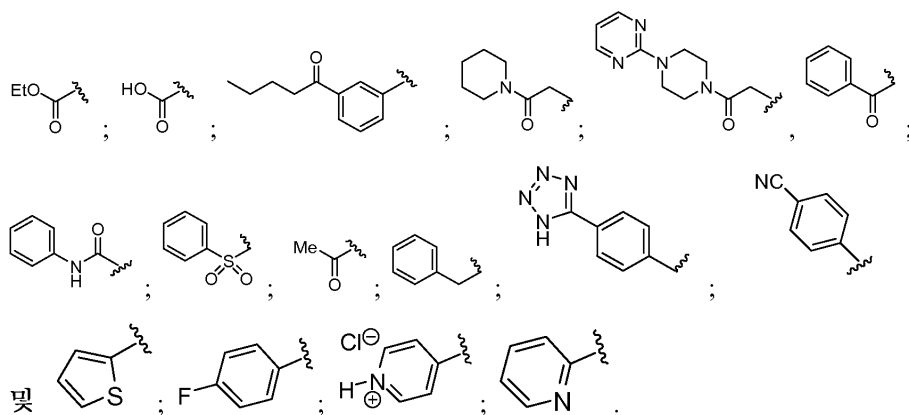
<358>

하나의 대표적인 예에서, 상기 화합물은 아래에 나타난 식(Iag), 식(Iah), 식(Iai), 식(Iaj) 및 식(Iak)에서 선택한 하나의 멤버인 하나의 구조를 가진다.



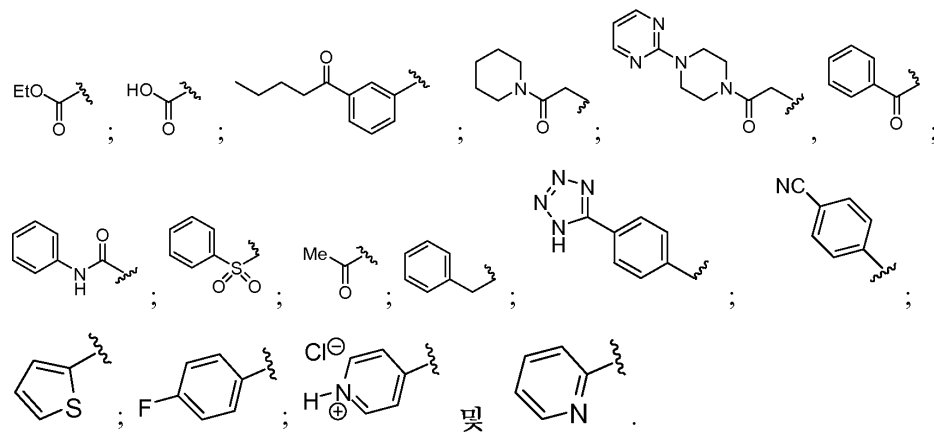
<359>

<360> 하나의 대표적인 예에서, R^a , R^d 및 R^e 는 아래에 나타난 구조에서 독립하여 선택한 각각의 멤버들이다:



<361>

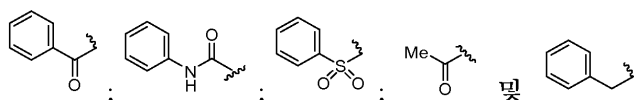
<362> 하나의 대표적인 예에서, R^b 및 R^c 는 H, 메틸,



<363>

<364> 에서 독립하여 선택한 멤버들이다.

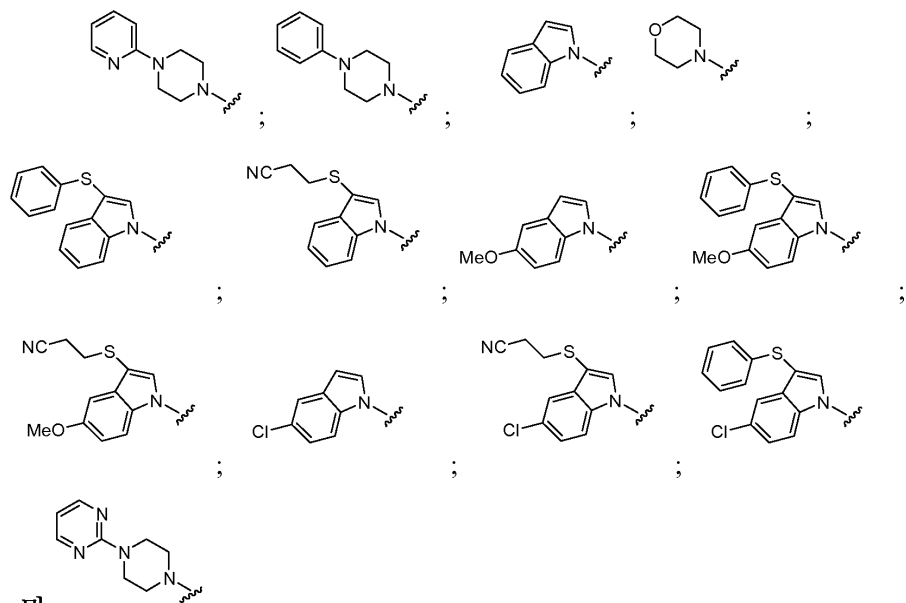
<365> 또 다른 대표적인 예에서, R^b 는 H이고, R^c 는 H, 메틸,



<366>

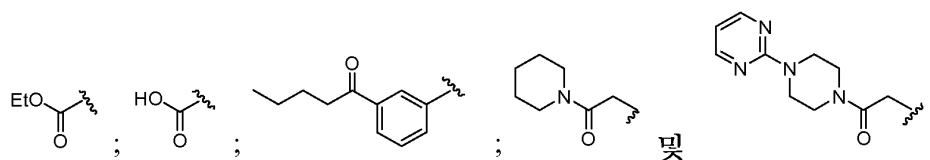
에서 선택한 하나의 멤버이다.

<367> 또 다른 대표적인 예에서, R^b 및 R^c 는 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 선택적으로 결합하여 아래에 나타난 구조에서 선택한 하나의 멤버를 형성한다:



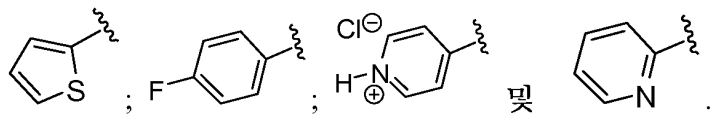
<368>

하나의 대표적인 예에서, R^a 는 아래에 나타낸 구조에서 나타낸 하나의 멤버이다.



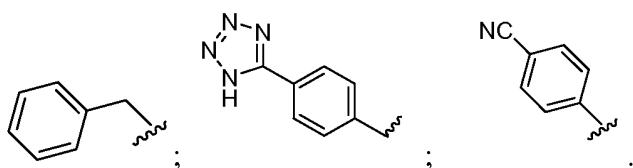
<370>

하나의 대표적인 예에서, R^d 는 아래에 나타낸 구조에서 선택한 하나의 멤버이다.



<372>

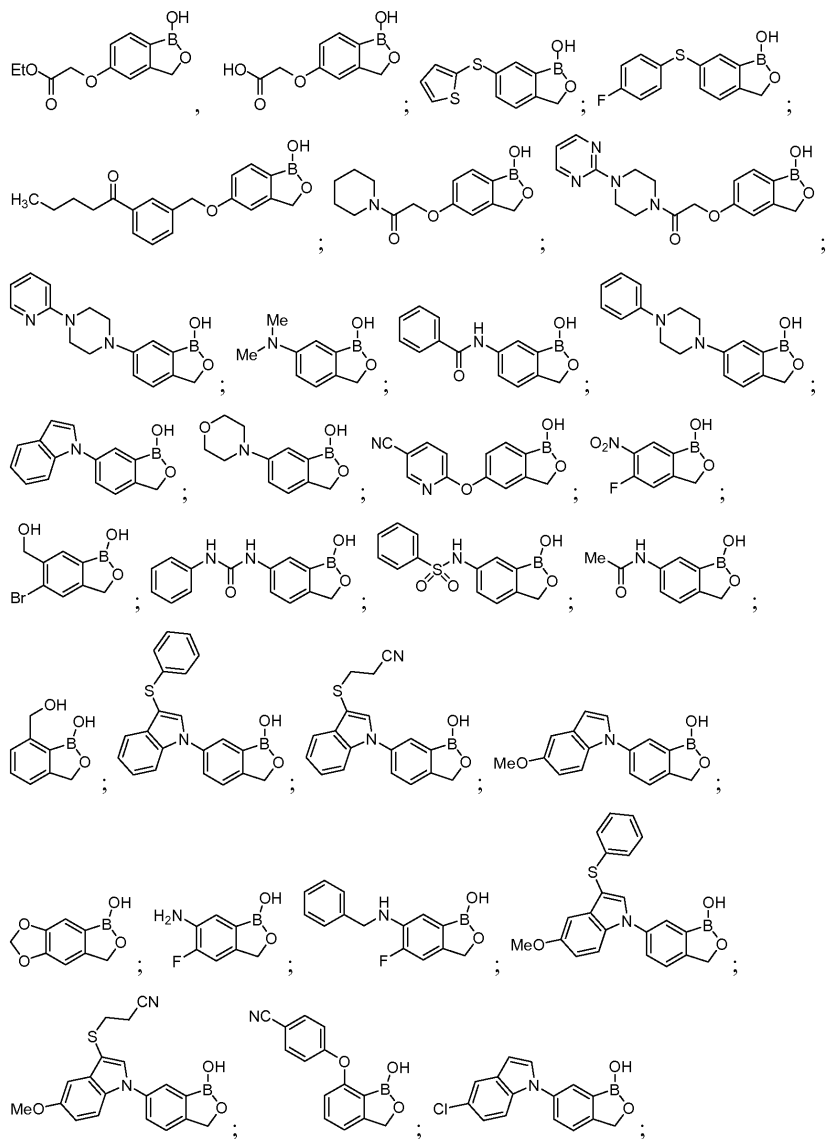
하나의 대표적인 예에서, R^e 는 아래에 나타낸 구조에서 선택한 하나의 멤버이다.



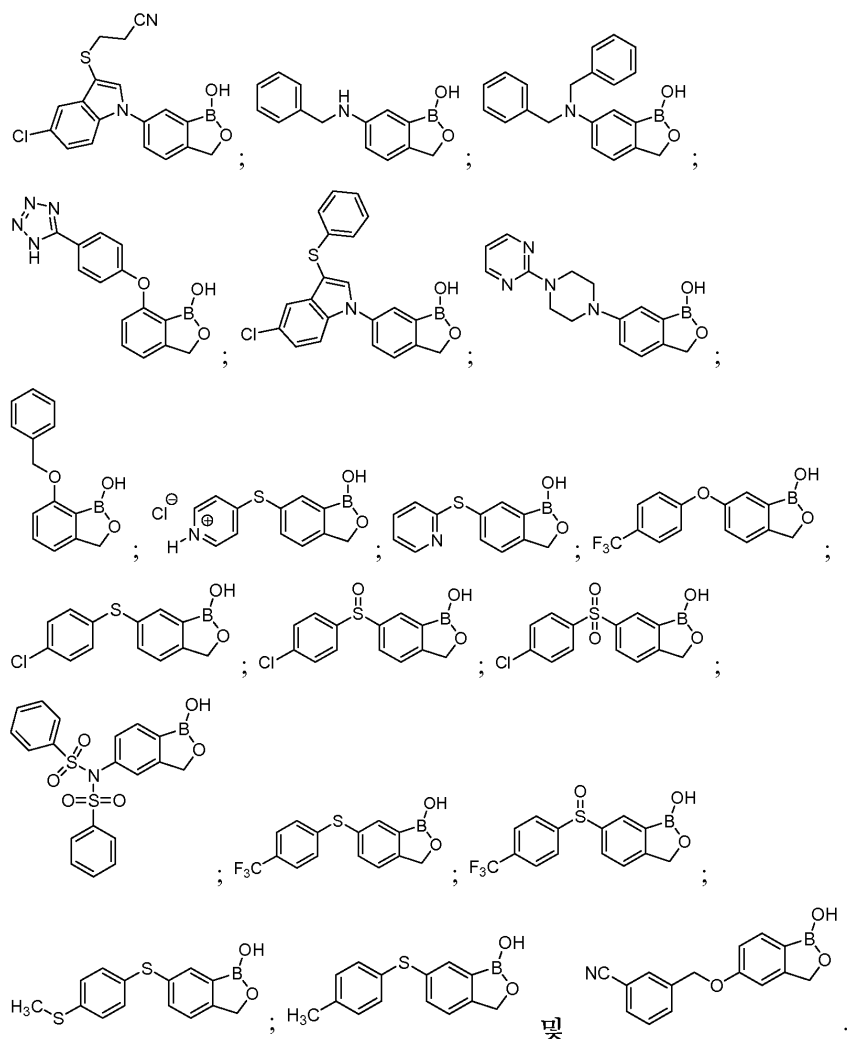
<374>

<375>

하나의 대표적인 예에서, 상기 화합물은 아래에 나타난 구조에서 선택한 하나의 멤버이다:



<376>

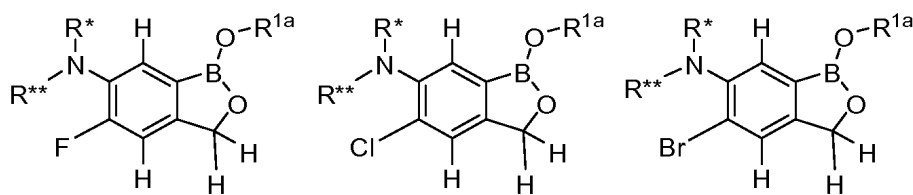


하나의 대표적인 예에서, 상기 화합물은 도 2(도2A~도2K)에서 기재된 하나의 구조를 가진다. 하나의 대표적인 예에서, 상기 화합물은 도 3(도3A~도3H)에서 기재된 하나의 구조를 가진다.

하나의 대표적인 예에서, 상기 화합물은 식 I(b), 식 I(c), 식 I(d) 및 식 I(e)에서 선택한 하나의 멤버에 의한 하나의 구조를 가진다. 여기서 상기 나머지 R기(식 I(b)에서 R^{9a} , 식 I(c)에서 R^{10a} , 식 I(d)에서 R^{11a} 및 식 I(c)에서 R^{12a})는 카르복시메톡시이다.

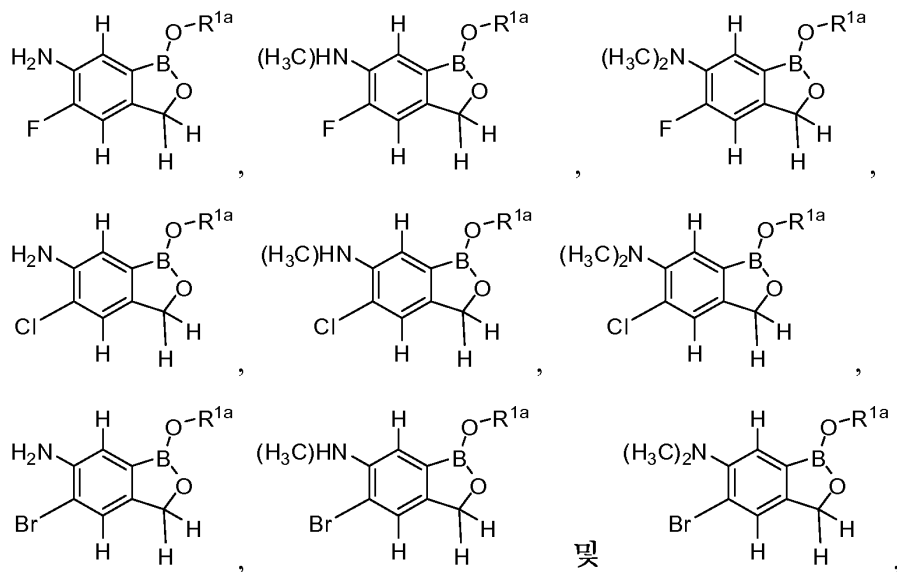
하나의 대표적인 예에서, 상기 화합물은 식(If) ~ 식(Ik)에서 선택한 하나의 멤버인 하나의 구조를 가진다. 여기서 식(If)에서 R^{9a} 또는 R^{10a} , 식(Ig)에서 R^{9a} 또는 R^{11a} , 식(Ia)에서 R^{9a} 또는 R^{12a} , 식(Ii)에서 R^{10a} 또는 R^{11a} , 식(Ij)에서 R^{10a} 또는 R^{12a} , 식(Ik)에서 R^{11a} 또는 R^{12a} 는 할로젠이고, 그 쌍(pairing)에서 다른 치환기(예로서, R^{9a} 가 식(If)에서 F인 경우, R^{10a} 는 그 다음 이어지는 치환기 리스트에서 선택함)는 NH_2 , $N(CH_3)H$ 및 $N(CH_3)_2$ 에서 선택한 하나의 멤버이다.

또 다른 대표적인 예에서, 상기 화합물은 아래에 나타난 식에서 선택한 하나의 멤버인 하나의 구조를 가진다:



위 식에서,

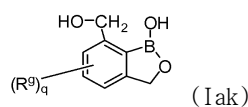
<384> R^* 및 R^{**} 는 H, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 선택한 멤버들이다. 하나의 대표적인 예에서, 상기 화합물은 아래에 나타낸 구조식에서 선택한 하나의 멤버이다.



<385>

<386> 위 식에서, R^{1a} 는 하나의 음전하, H 및 염 반대이온에서 선택한 하나의 멤버이다.

<387> 또 다른 대표적인 예에서, 상기 화합물은 아래에 나타낸 구조식에서 선택한 하나의 멤버인 하나의 구조를 가진다:

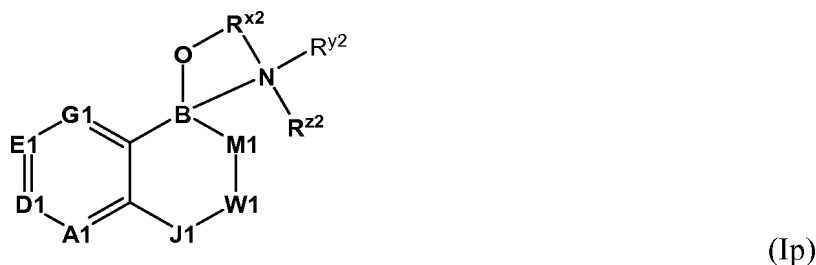


<388>

<389> 위 식에서, q 는 1이고, R^g 는 플루오로, 클로로 및 브로모에서 선택한 하나의 멤버이다.

<390> 또 다른 대표적인 예에서, 상기 화합물과 식 (I)-(Io)에서 위에서 설명한 예는 물을 가진 하나의 수화물 (hydrate), 알코올(즉, 메타놀, 에타놀, 프로파놀)을 가진 하나의 용매 화합물(solvate); 아미노 화합물(즉, 암모니아, 메틸아민, 에틸아민)을 가진 하나의 부가물(adduct), 산(즉, 포름산, 아세트산)을 가진 부가물; 에타놀아민, 퀴놀린, 아미노산 등을 가진 복합체(complexes)를 형성할 수 있다.

<391> 또 다른 대표적인 예에서, 상기 화합물은 아래에 나타낸 일반식 (Ip)에 의한 하나의 구조를 가진다:



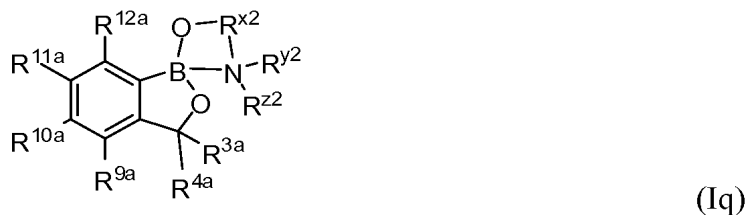
<392>

<393> 위 식에서,

<394> R^{x2} 는 치환 또는 비치환 C_1-C_5 알킬과 치환 또는 비치환 C_1-C_5 헤테로알킬에서 선택한 하나의 멤버이다.

<395> R^{y2} 및 R^{z2} 는 H, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 독립하여 선택된 멤버들(members)이다.

<396> 또 다른 대표적인 예에서, 상기 화합물은 아래에 나타낸 식(Iq)에 의한 하나의 구조를 가진다:



<397>

<398> 위 식에서,

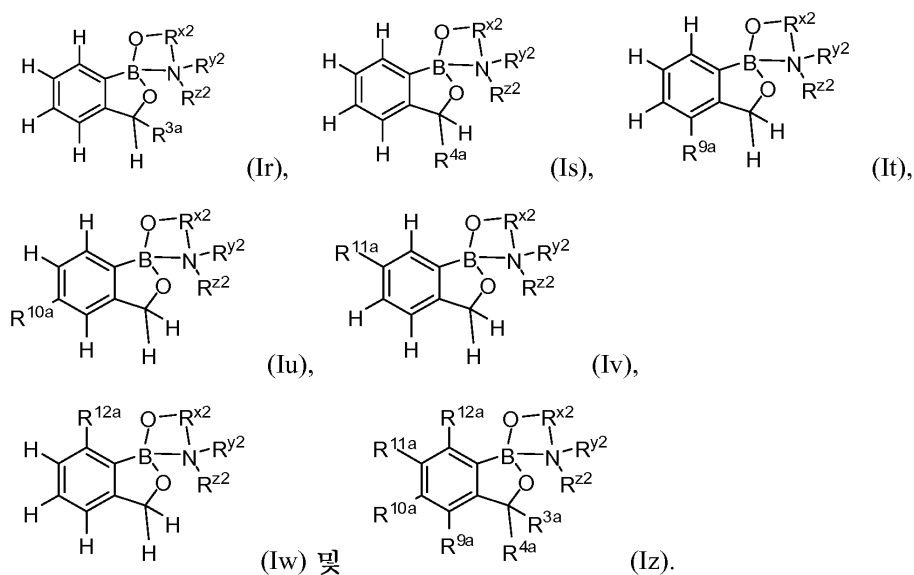
<399> B는 보론이다.

<400> R^{x2}는 치환 또는 비치환 C₁-C₅ 알킬과 치환 또는 비치환 C₁-C₅ 헤테로알킬에서 선택한 하나의 멤버이다.

<401> R^{y2} 및 R^{z2}는 H, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 독립하여 선택된 멤버들(members)이다.

<402> 또 다른 대표적인 예에서, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}, R^{11a} 및 R¹²에서 선택한 하나 또는 그 이상의 멤버는 니트로, 사이노 및 할로젠에서 선택한 하나의 멤버이다.

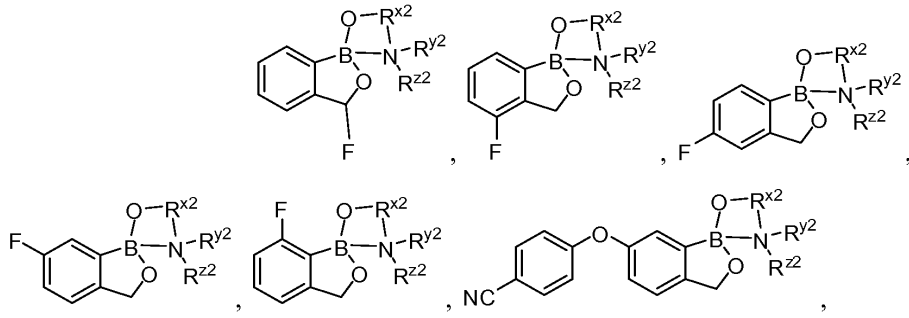
<403> 또 다른 대표적인 예에서, 상기 화합물은 아래에 나타낸 다음 구조식[(Ir) ~ (Iz)]에서 선택한 하나의 멤버인 하나의 구조를 가진다:



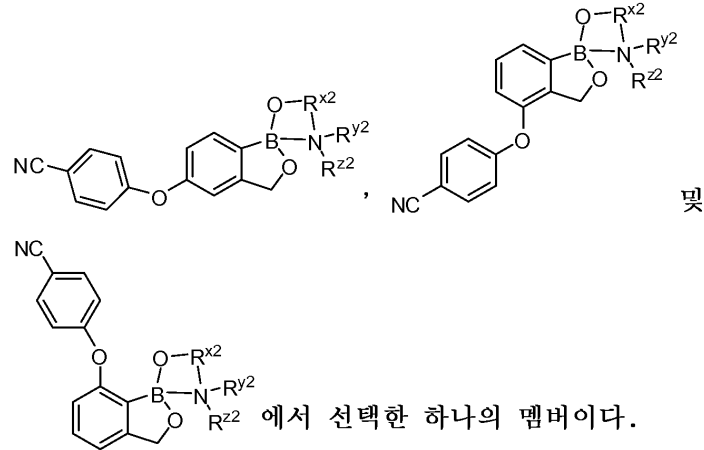
<404>

<405> 또 다른 예에서, 상기 화합물은 식(Ib) ~ 식(Ic)에 의한 하나의 식을 가진다. 여기서 R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}, R^{11a} 및 R¹²에서 선택한 하나 또는 그 이상의 멤버는 니트로, 시아노, 플루오로, 클로로, 브로모 및 시아노페녹시에서 선택한 하나의 멤버이다.

<406> 또 다른 대표적인 예에서, 상기 화합물은 다음식,

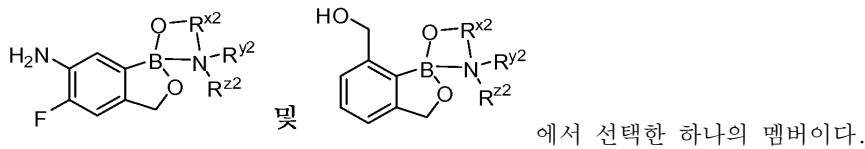


<407>



<408>

<409> 또 다른 대표적인 예에서, 상기 화합물은 다음식



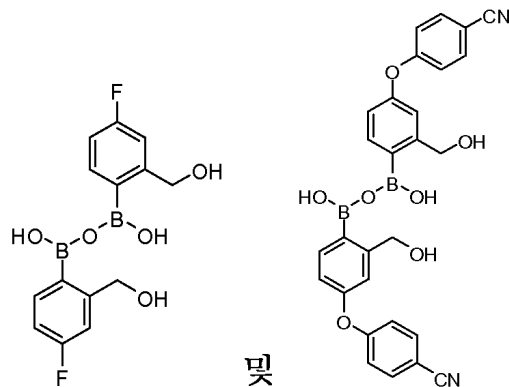
<410>

<411> 또 다른 대표적인 예에서, 본 발명은 본 발명의 다가종(poly-or mutli-valent species)의 화합물(compounds)을 제공한다.

<412> 하나의 대표적인 예에서, 본 발명은 여기서 설명한 화합물들의 하나의 다이머(dimer)를 제공한다.

<413> 하나의 대표적인 예에서, 본 발명은 C1-C100에서 선택한 하나의 멤버인 하나의 화합물의 다이머(dimer)를 제공한다.

<414> 하나의 대표적인 예에서, 그 다이머(dimer)는 아래에 나타낸 구조에서 선택한 하나의 멤버이다.

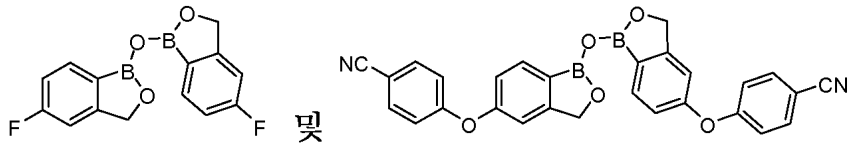


<415>

<416> 하나의 대표적인 예에서, 본 발명은 여기서 설명한 화합물들의 하나의 무수물(anhydride)을 제공한다.

<417> 하나의 대표적인 예에서, 본 발명은 C1-C100에서 선택한 하나의 멤버인 하나의 화합물의 무수물을 제공한다.

<418> 하나의 대표적인 예에서, 그 무수물은 아래에 나타난 구조에서 선택한 하나의 멤버이다.

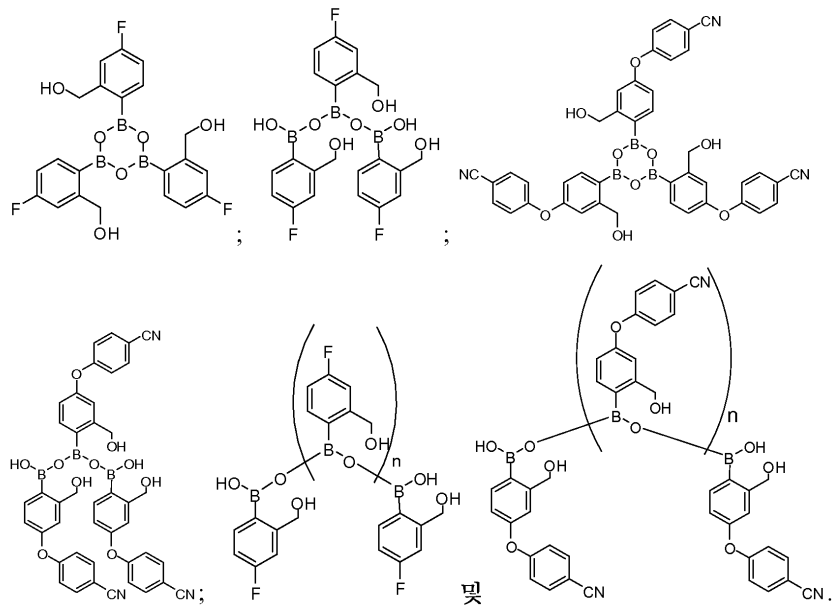


<419>

<420> 하나의 대표적인 예에서, 본 발명은 여기서 설명한 화합물들의 하나의 트리머(trimer)를 제공한다.

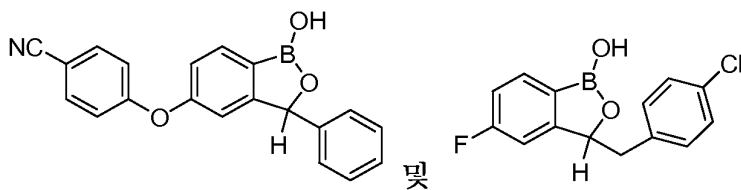
<421> 하나의 대표적인 예에서, 본 발명은 C1-C100에서 선택한 하나의 멤버인 하나의 화합물의 트리머(trimer)를 제공한다.

<422> 하나의 대표적인 예에서, 그 트리머(trimer)는 다음에 나타난 구조에서 선택한 하나의 멤버이다:



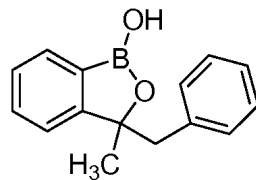
<423>

<424> 또 다른 대표적인 예에서, 상기 화합물은 아래에 나타난 구조에서 선택한 하나의 멤버인 하나의 구조를 가진다:



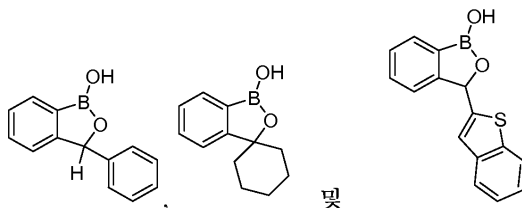
<425>

<426> 또 다른 대표적인 예에서, 상기 화합물은 아래에 나타난 구조를 가진다:



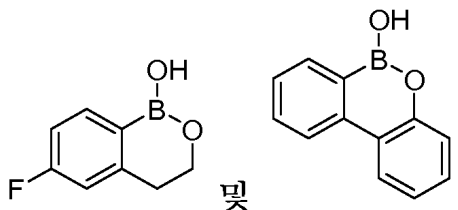
<427>

<428> 또 다른 대표적인 예에서, 상기 화합물은 아래에 나타난 구조에서 선택한 하나의 멤버이다.



<429>

<430> 또 다른 대표적인 예에서, 상기 화합물은 아래에 나타난 구조에서 선택한 하나의 멤버이다.



<431>

<432> 또 다른 대표적인 예에서, R^{1a} 는 H이다. 또 다른 대표적인 예에서, R^{10a} 와 R^{11a} 는 H이다. 또 다른 대표적인 예에서, R^{10a} 와 R^{11a} 에서 선택한 하나의 멤버는 H이고, R^{10a} 와 R^{11a} 에서 선택한 다른 멤버는 할로젠, 메틸, 시아노, 메톡시, 히드록시메틸 및 p-시아노페닐옥시에서 선택한 하나의 멤버이다.

<433> 또 다른 대표적인 예에서, R^{10a} 및 R^{11a} 는 플루오로, 클로로, 메틸, 시아노, 메톡시, 히드록시메틸 및 p-시아노페닐에서 독립하여 선택한 멤버들(members)이다.

<434> 본 발명의 방법에서 유용한 추가 화합물은 특허문헌으로 미국 가특허출원 60/654,060(2005년 2월 16일 출원); 미국 특허출원 11/357,687(2006년 2월 16일 출원) 및 미국특허출원 11/505,591(2006년 8월 16일 출원)의 명세서에 기재되어 있으며, 여기서 참고로 편집한다.

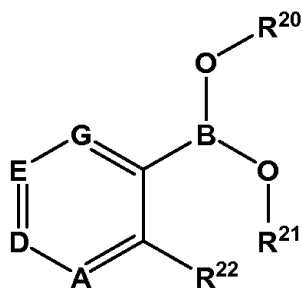
<435> 또, 본 발명의 화합물들의 제조방법은 상기 인용한 특허출원에서 기재되어 있다.

<436> IIIa. 처리재의 조성물(Compositions of matter)

<437> 또, 본 발명은 처리재의 새로운 조성물을 제공한다.

<438> 하나의 대표적인 예에서, 그 처리재의 조성물을 여기서 설명한다.

<439> 또 다른 대표적인 예에서, 처리재의 조성물은 아래에 나타난 일반식 (II)에 의한 하나의 구조를 가진다:



(II)

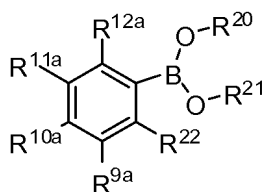
<440>

<441> 위 식에서,

<442> B는 보론(boron)이다.

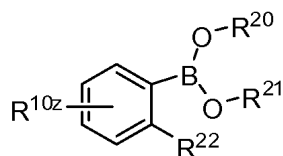
<443> R^{20} , R^{21} 및 R^{22} 는 하나의 음전하, 하나의 비독성, H, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 독립하여 선택한 멤버(members)이다.

- <444> A는 CR^{9a}와 N에서 선택한 하나의 멤버이다.
- <445> D는 CR^{10a}와 N에서 선택한 하나의 멤버이다.
- <446> E는 CR^{11a}와 N에서 선택한 하나의 멤버이다.
- <447> G는 CR^{12a}와 N에서 선택한 하나의 멤버이다.
- <448> R^{9a}, R^{10a}, R^{11a} 및 R^{12a}는 H, OR*, NR*R**, SR*, -S(O)R*, -S(O)₂R*, -S(O)₂NR*R**, -C(O)R*, -C(O)OR*, -C(O)NR*R**, 니트로, 할로젠, 시아노, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 독립하여 선택한 멤버(members)이다.
- <449> 각각의 R* 및 R**는 H, 니트로, 할로젠, 시아노, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴에서 독립하여 선택한 멤버(members)이다.
- <450> 질소(A+D+E+G)의 조합은 0~3에서 선택한 하나의 정수이다.
- <451> R^{3a}, R^{4a} 및 R^{5a}에서 선택한 하나의 멤버와 R^{6a}, R^{7a} 및 R^{8a}에서 선택한 하나의 멤버는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성한다.
- <452> R^{3a}와 R^{4a}는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성한다.
- <453> R^{6a}와 R^{7a}는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성한다.
- <454> R^{9a}와 R^{10a}는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성한다.
- <455> R^{10a}와 R^{11a}는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성한다,
- <456> R^{11a}와 R^{12a}는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 선택 결합하여 하나의 4~7 멤버링을 형성한다.
- <457> 또 다른 대표적인 예에서, 그 화합물은 아래에 나타난 일반식 (IIa)에 의한 하나의 구조를 가진다:



(IIa).

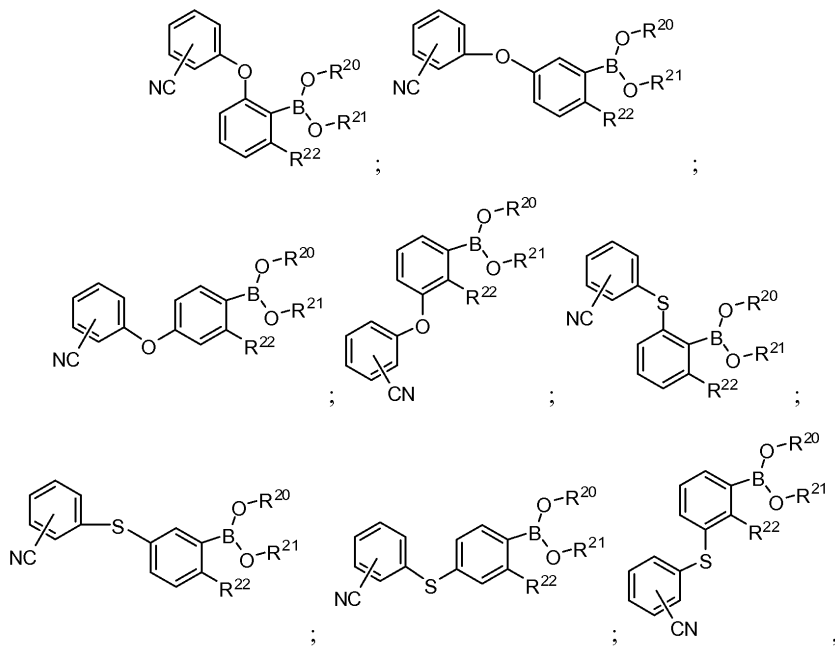
- <458>
- <459> 또 다른 대표적인 예에서, 그 화합물은 아래에 나타난 일반식에 의한 하나의 구조를 가진다:



- <460>
- <461> 위 식에서, R^{10z}는 치환 또는 비치환 시아노페녹시와 치환 또는 비치환 시아노페닐티오에서 선택한 하나의 멤버이고, R²²는 H, 치환 또는 비치환 메틸, 치환 또는 비치환 에틸 및 치환 또는 비치환 프로필에서 선택한 하나의 멤버이다.
- <462> 하나의 대표적인 예에서, R^{10z}는 파라-시아노페녹시 및 파라-시아노페닐티오에서 선택한 하나의 멤버이다.

<463> 하나의 대표적인 예에서, R^{20} 및 R^{21} 은 하나의 음전하, 하나의 염 반대이온 및 H에서 독립하여 선택한 멤버들이다.

<464> 또 다른 대표적인 예에서, 그 화합물은 아래에 나타난 식에서 선택한 하나의 멤버인 하나의 구조를 가진다:



<465>

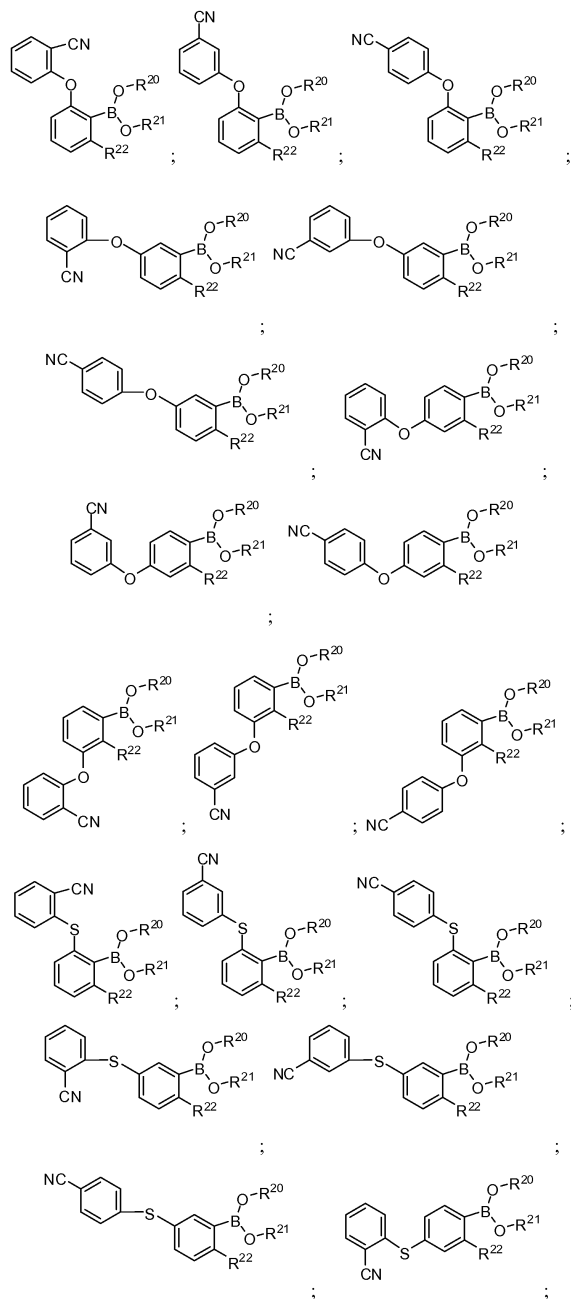
<466> 위 식에서,

<467> R^{22} 는 H, 치환 또는 비치환 메틸, 치환 또는 비치환 에틸 및 치환 또는 비치환 프로필에서 선택한 하나의 멤버이다.

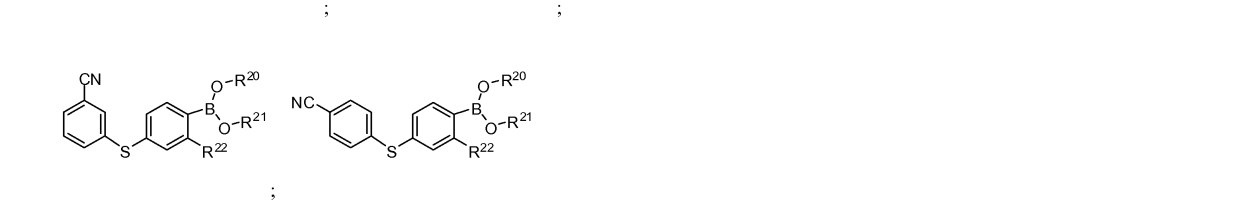
<468> 하나의 대표적인 예에서, R^{20} 및 R^{21} 은 하나의 음전하, 하나의 염 반대이온 및 H에서 독립하여 선택한 멤버들이다.

<469>

또 다른 대표적인 예에서, 그 화합물은 아래에 나타낸 식에서 선택한 하나의 멤버인 하나의 구조를 가진다:



<470>



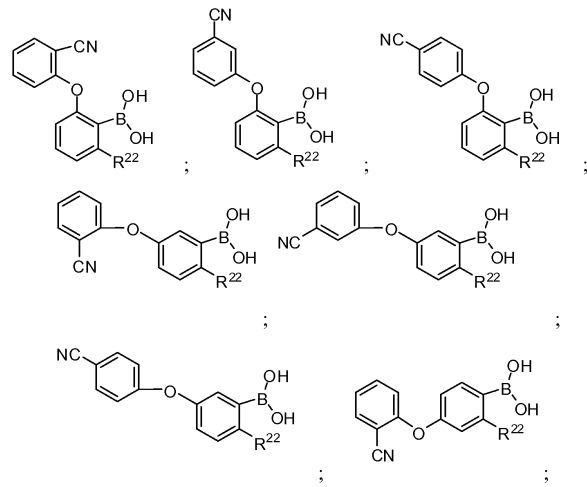
<471>

하나의 대표적인 예에서, R²²는 H이다. 하나의 대표적인 예에서, R²²는 치환 또는 비치환 메틸이다. 하나의 대표적인 예에서, R²²는 메틸이다. 하나의 대표적인 예에서, R²⁰ 및 R²¹은 하나의 음전하, 하나의 염 반대이온 및

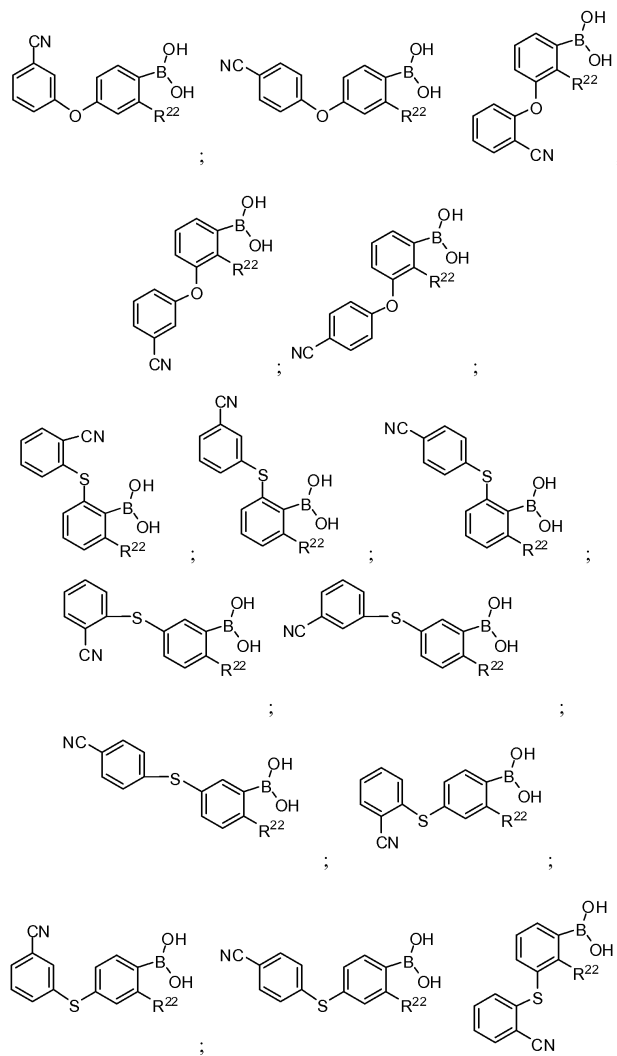
H에서 독립하여 선택한 멤버들이다.

<473>

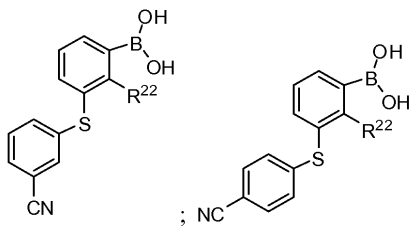
또 다른 대표적인 예에서, 그 화합물은 아래에 나타낸 식에서 선택한 하나의 멤버인 하나의 구조를 가진다.



<474>



<475>



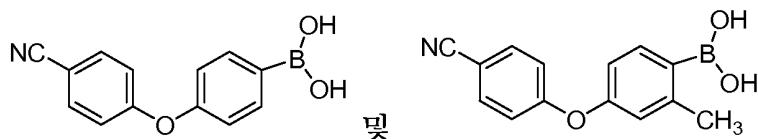
<476>

<477> 하나의 대표적인 예에서, R^{22} 는 H이다.

<478> 하나의 대표적인 예에서, R^{22} 는 치환 또는 비치환 메틸이다.

<479> 하나의 대표적인 예에서, R^{22} 는 메틸이다.

<480> 또 다른 대표적인 예에서, 그 화합물은 아래에 나타난 구조식에서 선택한 하나의 멤버이다:

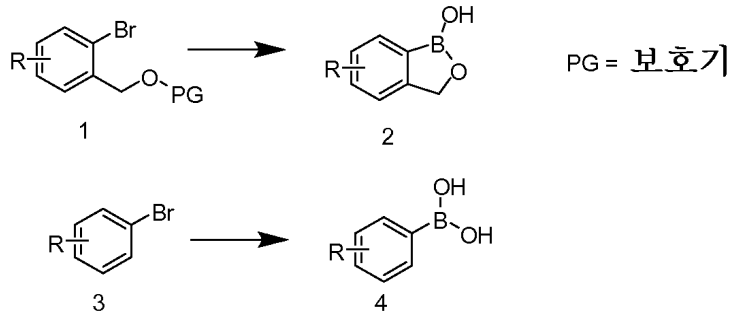


<481>

<482> 여기서 설명한 화합물들은 여기서 설명한 옥사보롤(oxaboroles)(2)의 합성에서 사용하는 것과 유사한 루트에 의해 합성할 수 있다.

<483> 그러나, 페닐보론산과 페닐브로마이드 전구물질(precursors)의 합성은 화합물(1) 상에 존재한 보호 오르토-히드록시메틸기의 부재(不在)에 의해 단순화할 수 있다.

<484> 따라서, 대부분의 경우 하나의 범위가 유사한 오르토-, 메타- 및 파라-치환 브론산(4)을 합성할 수 있다.



<485>

<486> 이들의 브론산의 제조의 예는 다음에 구체적으로 예시하는 실시예에서 설명한다.

<487> 또, 페닐티오 유도체는 페닐옥시 유도체 프로토콜(protocols)을 사용하여 그 페놀성 반응물질을 그 티오펜올성 아날로그(analog)로 치환시켜 합성할 수 있다.

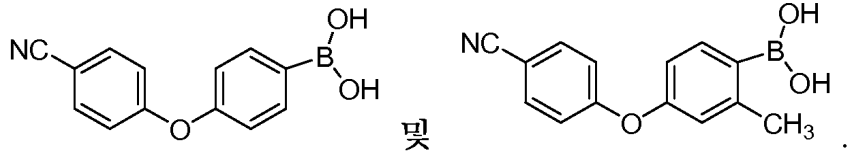
<488> 예로서, 4-(4-시아노페닐티오)페닐 브론산은 여기서 설명한 4-(4-시아노페녹시)페닐보론산의 프로토콜을 사용하여 4-브로모페놀로 4-브로모티오펜올을 치환시켜 합성할 수 있다.

<489> 또 다른 대표적인 예에서, 여기서 설명한 처리재료의 조성물은 여기서 설명한 본 발명의 방법에서 사용할 수 있다.

<490> 또 다른 대표적인 예에서, 본 발명은 사람 또는 동물의 염증 관련 질병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 그 방법은 상기 사람 또는 동물에 상기 섹션 IIa에서 설명한 하나의 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 특징으로 한다.

<491> 또 다른 대표적인 예에서, 그 화합물은 일반식 II 또는 일반식 IIa에 의한 하나의 구조를 가진다.

<492> 또 다른 대표적인 예에서, 그 화합물은 아래에 나타낸 구조에서 선택한 하나의 멤버인 하나의 구조를 가진다:



<493>

<494> 또 다른 대표적인 예에서, 그 방법은 하나의 의약제제의 일부로서 상기 화합물을 투여하는 것을 더 포함하며, 그 의약제제는 하나의 의약적으로 허용할 수 있는 부형제를 더 함유한다.

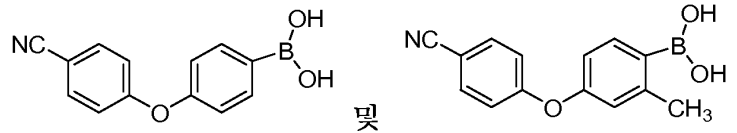
<495> 또 다른 대표적인 예에서, 상기 섹션 IIa에서 설명한 화합물은 프로(pro) 염증 사이토카인 발현을 저해(억제)하거나, 항염증 사이토카인 발현을 자극하여 그 염증 관련 질병의 치료에 충분한 양으로 하나, 그 양은 시클린(cyclin)의 존성 키나아제(kinases)를 실제적으로 저해(억제)하는데 충분한 양 이하이다.

<496> 또 다른 대표적인 예에서, 그 질병은 관절염, 류마티스성 관절염, 염증장질환, 건선, 다발성 경화증, 신경변성 질환, 울혈성 심부전증, 뇌졸중, 대동맥관 협착증, 신장부전증, 루푸스(낭창), 췌장염, 알레르기, 섬유증, 빈혈, 동맥경화증, 대사성질환(metabolic disease), 골질환(bone disease), 심혈관질환, 화학요법/방사선 관련 합병증(complication), 당뇨병 타입 I, 당뇨병(diabetes) 타입 II, 간질환, 위장질환, 안과질환, 알레르기성 결막염, 당뇨병성 망막병증(diabetic retinopathy), 쇼그렌증후군(Sjogren's syndrome), 포도막염(uvetitis), 폐질환(pulmonary disorder), 신질환(renal disease), 피부염, HIV-관련 악액질(cachexia), 뇌말라리아(cerebral malaria), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 나병(leprosy), 빈혈(anemia) 및 섬유근육통(fibromyalgia)에서 선택한 하나의 멤버이다.

<497> 또 다른 대표적인 예에서, 그 질병은 광선 각화증(actinic keratosis)이다.

<498> 또 다른 대표적인 예에서, 그 질병은 아토피 피부염(atopic dermatitis)이다.

<499> 또 다른 대표적인 예에서, 그 화합물은 아래에 나타낸 구조에서 선택한 하나의 멤버이다:



<500>

<501> 또 다른 바람직한 예에서, 신경변성질환은 알츠하이머병 및 파킨슨병에서 선택한 하나의 멤버이고,

<502> 염증장질환은 크론질환(crohn's disease) 또는 궤양성 대장염(ulcerative colitis)에서 선택한 하나의 멤버이고;

<503> 위장합병증은 설사이다; 간질환은 자기면역 간염, C형 간염, 원발담증성간경변증, 원발경화성담관염 및 전격성 간부전증에서 선택한 하나의 멤버이다; 위장질환은 만성소화장애증(ceciac disease) 및 비특이성 대장염에서 선택한 하나의 멤버이다; 폐질환은 알레르기성 비염, 천식(asthma), 만성폐쇄성폐질환, 만성육아종성염증, 낭성염 유증 및 사르코이드증(sarcoidosis)에서 선택한 하나의 멤버이다.

<504> 심혈관질환에는 죽상경화성 심장질환, 울혈성 심부전증 및 재협착증(restenosis)에서 선택한 하나의 멤버이다;

<505> 신질환(renal disease)은 사구체신염 및 혈관염에서 선택한 하나의 멤버이다.

<506> 또 다른 대표적인 예에서, 그 화합물은 IL-1 α , β , IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, TNF- α , LT, LIF, 온코스타틴(Oncostatin) 및 IFN α , β , γ 에서 선택한 하나의 멤버인 하나의 사이토카인을 저해하는데 충분한 농도에서 투여한다.

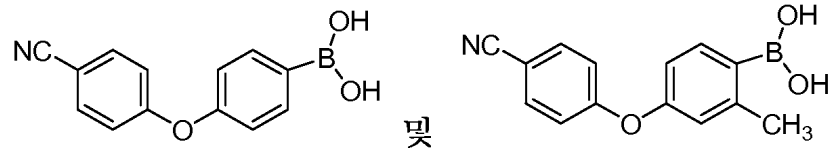
<507> 또 다른 대표적인 예에서, 그 화합물은 IL-4, IL-10, IL-11, W-13 및 TGF- β 에서 선택한 하나의 멤버인 하나의 사이토카인의 발현을 자극(촉진)하는데 충분한 농도에서 투여한다.

<508> 또 다른 대표적인 예에서, 본 발명은 사이토카인 발현 레벨과 연관된 염증 관련 질병을 치료하는 하나의 방법을 제공하며, 그 방법은 상기 섹션 IIIa에서 설명한 하나의 화합물을 상기 치료를 필요로 할 때 사람 또는 동물에 투여하는 것을 포함한다.

<509> 하나의 대표적인 예에서, 그 화합물은 프로(pro)염증 사이토카인 발현을 저해하거나, 항염증 사이토카인 발현을 자극(촉진)하여 염증 관련 질병을 치료하는데 충분한 양으로 하나, 그 양은 시클린(cyclin) 의존성 카나아제를 실질적으로 저해하는데 충분한 양 이하이다.

<510> 하나의 대표적인 예에서, 그 동물은 사람이다.

<511> 또 다른 대표적인 예에서, 그 화합물은 아래에 나타난 구조에서 선택한 하나의 멤버인 하나의 구조를 가진다:



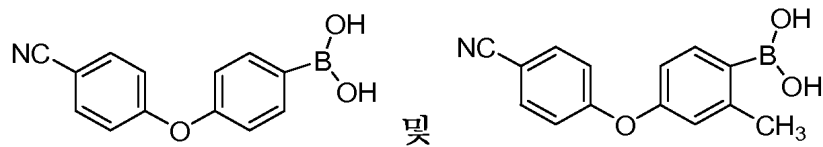
<512>

<513> 또 다른 대표적인 예에서, 본 발명은 염증 사이토카인 단백질을 생성할 수 있는 세포에 의해 염증 사이토카인 단백질의 생성을 저해하는 방법을 제공하며, 그 방법은 상기 섹션 IIIa의 하나의 화합물의 치료량으로 상기 세포를 배합하는 것으로, 상기 세포에 의한 염증 사이토카인의 생성을 저해한다.

<514> 또 다른 대표적인 예에서, 그 치료량은 약 50%와 약 99% 사이에서 상기 염증 사이토카인 단백질의 생성을 저해(억제)하는데 충분하다.

<515> 또 다른 대표적인 예에서, 본 발명은 사람 또는 동물에서 염증반응을 저해하는 하나의 방법을 제공하며, 그 방법은 상기 섹션 IIIa에서 하나의 화합물의 치료량으로 상기 사람 또는 동물과 접촉하여, 그 염증반응이 저해된다.

<516> 또 다른 대표적인 예에서, 그 화합물은 아래에 나타난 구조에서 선택한 하나의 멤버인 하나의 구조를 가진다:



<517>

<518> IV. 본 발명의 화합물의 치료적용

<519> 본 발명에 의한 방법에는 본 발명의 하나의 화합물로 염증관련 질병치료를 포함하나, 한정되지 않는다는 것을 이해할 수 있다.

<520> 다른 국면에서, 본 발명은 사이토카인에 의해 매개된 질병을 예방 또는 치료하는 방법을 제공하여, 이들의 방법은 상기치료를 필요할 때 본 발명의 하나의 화합물의 치료유효량을 피검자에 투여하는 것으로 이루어진다.

<521> 하나의 대표적인 예에서, 그 화합물은 C1~C100에서 선택한 하나의 멤버이다.

<522> 하나의 대표적인 예에서, 그 화합물은 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤이다.

<523> 이와 같은 사이토카인-매개 질병에는 치주염, 건조안 질환, 류마티스성 관절염, 골관절염, 크론병, 궤양성 대장염, 건선성 관절염, 외상성 관절염, 풍진성 관절염, 염증성 장 질환, 다발성 경화증, 건선, 이식편 대 숙주 거절 반응, 전신성 홍반성 낭창, 독성 쇼크 증후군, 과민성 장 증후군, 근육 퇴행, 동종이식편 거절반응, 췌장염, 인슐린염, 사구체신염, 당뇨병성 신증, 신섬유증, 만성 신부전증, 통풍, 한센병, 급성 골막염, 라이터 증후군, 통풍성 관절염, 베체트병, 척수염, 자궁내막염, 추간디스크 증후군 질환 등 비-관절 염증성 질환, 활액포염, 건염, 건골막염 또는 섬유근통성 증후군과, 신경 통증, 신경장해, 다발성신경장해, 당뇨병-관련 다발성신경장해, 외상, 편두통, 긴장성 및 군발성 두통, 호르톤(Horton) 병, 정맥류성 궤양, 신경통, 근-골격 통증, 골-외상성 통증, 골절, 동통성 영양장애, 척수관절염, 섬유근통, 환지통, 등 통증, 척추통증, 외과수술후 통증, 헤르나아 상태의 추간 디스크-유도 좌골신경통, 암-관련 통증, 혈관 통증, 내장 통증, 출산, 또는 HIV-관련 통증을 포함하나 이에 제한되지 않는 급성 또는 만성 통증을 포함한다. 기타 사이토카인 매개 질환에는 알레르기, 대사성 질환, 화학요법/방사선 관련 합병증; 당뇨병 타입 I; 당뇨병 타입 II; 간장 질환; 위장관 장애; 안과 질환; 알레르기성 결막염; 당뇨병성 신증; 쇼그렌 증후군; 포도막염; 폐 장애, 신장 질환; 피부염; HIV-관련 악액질; 뇌 말라리아; 강직성 척수염; 한센병; 빈혈; 섬유근통, 신부전증, 뇌경색, 만성 심장 부전증, 내독소혈증, 재관류 상해, 허혈 재관류, 심근 허혈증, 재협착증, 혈전증, 혈관형성증, 관상동맥 심장 질환, 관상동맥 질환, 급성 관

상동맥 증후군, 다가야스 동맥염, 심부전증과 같은 심장 부전증, 대동맥 밸브 협착증, 심근증, 심근염, 혈관염, 혈관 재협착, 밸브 질환 또는 관상동맥 바이패스; 고콜레스테롤혈증, 예를 들면, 급성 정맥 혈전증과 같은 혈액 응고 또는 섬유소용해와 관련된 질병 또는 질환, 폐 색전증, 임신 중 혈전증, 출혈성 피부 괴사, 급성 또는 만성 파종성 혈관내 응고(DIC), 외과수술로 인한 혈전 형성, 장기 침대 요양 또는 장기 비운동, 정맥 혈전증, 극중 수막염균혈증, 급성 혈전성 뇌경색, 급성 관상동맥 폐색, 급성 말초 동맥 폐색, 광범위 폐색전증, 액와정맥 혈전증, 광범위 장골대퇴골정맥 혈전증, 폐색 동맥 또는 정맥 캐놀라, 심근증, 간의 정맥폐색 질환, 저혈압, 심박출량 감소, 혈관 저항성 감소, 폐 고혈압, 폐 콤플라이언스 감소, 백혈구감소증 또는 혈소판감소증; 또는 동맥경화증이 있다. 기타 질환에는 알레르기성 결막염, 포도막염, 녹내장, 시신경염, 망막 허혈증, 당뇨병성 신증, 레이저 유도 시각 손상, 또는 외과수술 또는 외상-유도 증식성 초자체증이 있다. 사이토카인 매개 질환은 알레르기성 비염, 천식, 성인 호흡곤란 증후군, 만성 폐렴, 만성 폐색성 폐 질환, 폐기종, 기관지염, 점액과분비, 규폐증, SARS 감염 및 기도 염증을 추가로 포함한다.

<524> 또한, 건선, 습진, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 또는 여드름을 포함한다.

<525> 또한 기타 사이토카인 매개 질환은 길레인바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 파킨슨병, 헌팅턴병, 알츠하이머병, 근위축성 측색경화증, 다발성 경화증 및 기타 탈수성(demyelinating) 질환, 바이러스성 및 세균성 수막염, CNS 외상, 척수 상해, 발작, 간질발작, 올리보교소내위축증, AIDS 치매 복합증, MERRF 및 MELAS 증후군, 레버 질환, 베르니케 뇌병증, 레트 증후군, 호모시스틴뇨증, 고프롤린혈증, 고 호모시스틴혈증, 비-케톤성 고글리신혈증, 히드록시부티르 아미노산뇨, 아황산 옥시다제 결핍증, 복합전신질환(combined systems disease), 연뇌증(lead encephalopathy), 뚜렛(Tourett's) 증후군, 간성 뇌증, 약물 중독, 약물 내성, 약물 의존성, 우울증, 불안 및 통합실조증, 동맥류, 또는 간질이 있다. 본 발명의 또 다른 국면에서, 사이토카인 매개 질환은 골 재흡수 질환, 골화석증, 골다공증, 또는 골관절염을 포함한다. 또한, 당뇨병, 전신성 악액질, 감염 또는 악성종양에 수반하는 악액질, 후천성 면역 결핍증 증후군 (AIDS)에 수반하는 악액질, 비만, 거식증 또는 신경성 대식증을 포함한다.

<526> 또한, 사이토카인 매개 질환은 폐혈증, HIV, HCV, 말라리아, 감염성 관절염, 레슈마니아증, 라임(Lyme)질환, 유방암, 대장암, 폐암, 전립선암, 다발성 골수종, 급성 골수성 백혈병, 골수 이형성 증후군, 비-호지킨성 림프종, 또는 소포 림프종을 포함하나, 이에 제한되지 않는 암, 캐슬만 질환, 또는 약물 내성일 수 있다.

<527> 또 다른 국면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 치료적으로 유효한 양을 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 호중구-매개 질환의 치료 방법을 제공하며, 여기서 호중구-매개 질환에는 기관지 천식, 비염, 독감, 뇌경색, 심근 경색, 열적 상해, 성인 호흡곤란 증후군 (ARDS), 외상에 수반하는 다발성 장기 상해, 급성 사구체신염, 급성 염증성 성분을 갖는 피부염, 급성 화농성 수막염, 혈액투석, 백혈구 성분 채집(leukopheresis), 과립구 수혈(granulocyte transfusion) 관련 증후군, 또는 괴사성 장염이 있다.

<528> 바람직하게는 신경변성 장애가 알츠하이머병 및 파킨슨병:으로 구성된 그룹으로부터 선택되고; 염증성 장 질환은 크론병 또는 궤양성 대장염:으로 구성된 그룹으로부터 선택되고; 위장관 합병증은 설사이고; 간장 질환은 자가면역 간염, 간염 C, 원발성 담즙성 간경변, 원발성 경화성 담관염, 또는 극중 간부전:으로 구성된 그룹으로부터 선택되고; 위 장관 장애는 소아지방편증 및 비-특이성 대장염:으로 구성된 그룹으로부터 선택되고; 골질환은 골다공증이고; 폐 장애는 알레르기성 비염, 천식, 만성 폐색성 폐질환, 만성 육아종성 염증, 낭포성섬유증, 및 사르코이드증:으로 구성된 그룹으로부터 선택되고; 심혈관 질환은 동맥경화성 심질환, 울혈성 심장 부전 및 재협착:으로 구성된 그룹으로부터 선택되고; 신장 질환은 사구체신염 및 혈관염으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

<529> 바람직한 구체예에서 상기 질환은 크론병 및 궤양성 대장염을 특히 포함하는 염증성 장 질환 (IBD)이다. 또 다른 바람직한 구체예에서 상기 치료되는 질환은 관절염, 류마티스성 관절염, 건선, 알츠하이머병, 또는 파킨슨병이다. 또 다른 바람직한 구체예에서 상기 질환은 후-방사선 요법 관련 질환 또는 동맥경화증이다. 또 다른 바람직한 구체예에서 상기 질환은 아토피성 피부염이다. 또 다른 바람직한 구체예에서 상기 질환은 광선 각화증이다.

<530> 그 화합물은 프로(pro)염증 사이토카인 발현을 저해하거나 항염증 사이토카인 발현을 자극(촉진)하는 양으로 하는 것이 바람직하다.

<531> 하나의 대표적인 예에서, 그 화합물은 C1-C100에서 선택한 하나의 멤버이다.

<532> 하나의 대표적인 예에서, 그 화합물은 5-14-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤이다.

- <533> 하나의 예에서, 그 화합물은 IL-1 α , β , IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-17; IL-18, IL-23, TNF- α , LT, LIF, 온코스타틴 및 IFN γ 로 이루어진 그룹에서 선택한 프로(pro)-염증 사이토카인의 하나 또는 그 이상의 발현을 최소 40% 내지 100% 발현으로 저해하는 양으로 한다.
- <534> 하나의 대표적인 예에서, 그 화합물은 최소 하나 또는 그 이상의 프로(pro) 염증성 사이토카인의 발현을 최소 50% 내지 100% 발현으로 저해하는 양으로 한다.
- <535> 하나의 대표적인 예에서, 그 화합물은 최소 60% 내지 100%로 저해하는 양으로 한다.
- <536> 하나의 대표적인 예에서, 그 화합물은 최소 70% 내지 100%로 저해하는 양으로 한다.
- <537> 하나의 대표적인 예에서, 그 화합물은 하나 또는 그 이상의 상기 프로(pro) 염증 사이토카인의 발현을 최소 30% 내지 70% 발현으로 억제하는 양으로 한다.
- <538> 하나의 대표적인 예에서, 그 화합물은 하나 또는 그 이상의 상기 프로염증 사이토카인의 발현을 최소 40% 내지 90% 발현으로 저해하는 양으로 한다.
- <539> 하나의 대표적인 예에서, 그 화합물은 하나 또는 그 이상의 상기 프로염증 사이토카인의 발현을 최소 45% 내지 80% 발현으로 저해하는 양으로 한다.
- <540> 하나의 대표적인 예에서, 그 화합물은 하나 또는 그 이상의 상기 프로염증 사이토카인의 발현을 최소 55% 내지 75% 발현으로 저해하는 양으로 한다.
- <541> 하나의 대표적인 예에서, 그 화합물은 하나 또는 그 이상의 상기 프로염증 사이토카인의 발현을 최소 75% 내지 98% 발현으로 저해하는 양으로 한다.
- <542> 하나의 대표적인 예에서, 그 화합물은 하나 또는 그 이상의 상기 프로염증 사이토카인의 발현을 약 50%와 약 99% 발현 사이에서 저해하는 양으로 한다.
- <543> 또 다른 대표적인 예에서, 그 화합물은 항염증성 사이토카인 발현을 자극(촉진)하는 양으로 하는 것이 바람직하다.
- <544> 이 예에서, 그 화합물은 사이토카인 IL-4, IL-10, IL-11, W-13 또는 TGE- β 로 이루어진 그룹에서 선택한 항염증성 사이토카인을 최소 25%, 더 바람직하게는 최소 50%, 가장 바람직하게는 최소 75% 증가하는 양으로 하는 것이 바람직하다.
- <545> 본 발명은 사람 또는 동물에서 여러 가지의 염증관련 질병치료용 보론함유 소분자를 사용하는 방법을 제공한다.
- <546> 하나의 대표적인 예에서, 그 소분자는 여기서 설명한 하나의 화합물이다.
- <547> 하나의 대표적인 예에서, 그 화합물은 C1-C100에서 선택한 하나의 멤버이다.
- <548> 하나의 대표적인 예에서, 그 화합물은 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤이다.
- <549> 이들의 염증관련 질병에는 염증성장질환(IBD), 건선, 류마티스성 관절염(RA), 다발성 경화증(MS), 신경변성질환, 심혈관질환(CVD), 동맥경화증, 대사성질환(대사성 증후군 및 당뇨병)과 간염관련 염증을 포함하나, 한정된 것은 아니다.
- <550> 또, 본 발명은 사이토카인 발현레벨과 관련된 염증관련 질병을 치료하는 하나의 방법을 제공하며, 그 방법은 이와 같은 치료를 필요로 할 때 사람 또는 동물에 본 발명의 상기 화합물을 투여하는 것을 포함한다.
- <551> 또, 본 발명은 동물이 사람, 말(horse), 젖소(cow) 및 돼지(pig)에서 선택한 하나의 멤버를 치료하는 방법을 제공한다. 하나의 대표적인 예에서, 그 동물은 사람이다.
- <552> 하나의 대표적인 예에서, 본 발명은 IL-1 β , IL-4, TNF- α 및 IFN γ 에서 선택한 하나의 멤버인 하나의 사이토카인을 저해하는 방법을 제공한다.
- <553> 이 방법에서, 상기 사이토카인은 본 발명의 하나의 화합물과 접촉한다.
- <554> 하나의 대표적인 예에서, 상기 화합물은 C1-C100에서 선택한 하나의 멤버이다.
- <555> 하나의 대표적인 예에서, 상기 화합물은 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤즈옥사보롤이다.

- <556> 종양괴사인자- α (TNF- α)와 인터류킨-1(IL-1)은 감염제와 다른 세포스트레스와 관련된 염증반응을 매개하는 프로염증 사이토카인이다.
- <557> IL-1 및 TNF- α 등 사이토카인의 과잉생성은 류마티스성 관절염(RA), 크론병, 염증성장질환, 다발성경화증, 엔도톡신쇼크, 골다공증, 알츠하이머병, 울혈성심부전증, 다른 질병 중 건선을 포함하는 다수의 염증질환의 진행을 기초로 하는 것으로 본다.(참고문헌: Dinarello, C.A. 등, Rev.Infect. Diseases 1984,6:51; Salituro 등, Curr.Med.Chem. 1999,6:807-823; Heury 등, Drugs Fut. 1999,24:1345-1354 참조).
- <558> 이들의 조건에서 잠재력이 있는 약제를 개입(intervention)하여 허용할 수 있는 치료접근 방법은 프로염증 사이토카인[TNF- α (또 TNFa 라고도 함) 및
- <559> 인터류킨-1 β (IL-1b)등]을 감소하는데 있다.
- <560> 염증성장질환(IGD): IGD는 크론병(CD)와 궤양성대장염(UC)을 포함하며, 이들은 면역계의 조절장애(dysregulation)에 의해 발생하는 위장관의 중복되는 2종의 만성염증관련 질병이다. (참고문헌:Rutgeerts,P., Aliment Pharmacol Ther.17:185-192(2003)참조).
- <561> IGD 환자들은 장상피간막기능 결손을 가져, 그 장상피의 세균정착을 하도록 한다.
- <562> 그 결과, 세균성 생성물과 프로염증 사이토카인(TNF- α , IL-1 및 IL-6)에 의해 지속성 염증자극을 발생하도록 한다.
- <563> 세균성 항원은 점막수지상 세포와 마크로파아지에 의해 면역계에 도입된다.
- <564> 반응에서, 장내 식세포(주로 단세포와 토중구)가 증식하여 프로염증 사이토카인의 발현과 분비를 증가시킨다.
- <565> 건선: 사이토카인은 피부 염증의 발병 및 유지에 중요한 역할을 갖는 세포내 메신저이다. 염증성 피부장해의 병리학에 다수의 사이토카인이 중요한 역할을 하는 것으로 보고되었다. IL-1, TNF- α 및 IFN- γ ICAM-1 및 주요 조직적합 복합체(MHC) 클래스 II의 발현을 유도한다 (Dustin, M. L., J Immunol, 137: 245-254, (1986); Strange, P., J Invest Dermatol, 102: 150-154, (1994)). IL-1, TNF- α 및 과립구-마크로파지 콜로니-자극 인자는 수상 세포의 활성화, 성숙 및 이동을 유도할 수 있고, IL-1은 비만 세포를 활성화시킨다 (50). IL-6 및 TGF- α 는 케라틴생성세포 증식을 촉진시킨다. IL-1, TNF- α TGF- α 및 VEGF는 혈관형성을 유도하고 염증성 세포를 유인한다(Grossman, R. M., Proc Natl Acad Sci USA, 86: 6367-6371, (1989); Schreiber, A. B., Science, 232: 1250-1253, (1986); Detmar, M., J Exp Med, 180: 1141-1146, (1994)). 피부 면역 반응의 유도에 있어서의 사이토카인의 우위성으로 인해 새로운 생물학적 반응 변형제에 대해 매우 좋은 표적이 된다 (Williams, J. D., Clin Exp Dermatol, 27: 585-590, (2002)).
- <566> 류마티스성 관절염 (RA): RA에서 염증 및 관절 파괴를 매개함에 있어서의 사이토카인의 역할은 최근 광범위하게 연구되어 왔다. TNF- α 외에, IL-1은 RA의 병리학 및 임상적 발현에서 중요한 역할을 한다 (54). 염증 및 관절 침식을 진행시키고 조직 재생 과정을 방해하는 IL-1의 능력이 인 비트로 시스템 및 동물 모델에서 명확히 확립되었고, RA 환자에서의 염증성 증상의 경감은 IL-1의 봉쇄를 통해 달성되었다 (Bresnihan, B., Arthritis Rheum, 41 : 2196-2204, (1998)). IL-6는 면역 반응, 조혈, 급성 반응, 및 염증을 조절하는 다기능성 사이토카인이다. RA를 포함하는 몇몇 질환의 병리학에서 IL-6의 생산 비조절이 암시된다. 다른 질환들 중 RA에 대한 인간화 항-IL-6R 항체를 사용함으로써, IL-6 신호를 봉쇄하기 위한 치료적 접근법이 수행되었다 (Ito, H., Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2: 125-130, (2003); Ishihara, K Cytokine Growth Factor Rev, 13: 357-368, (2002)). IL-10은 항-염증성 사이토카인이다. IL-10의 발현은 동물 모델에서 관절염을 예방하거나 경감하는 것으로 나타났다 (57, 58). TNF- α , IL-1, IL-6 및 IL-10와 같은 사이토카인이 독립적인 역할을 하는 것은 분명하지만, 이들은 RA의 병리생리학적 과정을 매개함에 있어서 협동적으로 작용한다. 이들 서로 다른 사이토카인을 조절할 수 있는, 본 발명에서 기술된 분자의 부류의 발견은 RA의 치료에서 극적인 치료적 진전을 유도한다.
- <567> 다발성 경화증 (MS): MS는 자가면역 염증성 장애이다. 비록 MS 환자에서 인체가 자신의 척수를 공격하는 이유가 아직 불분명하지만, 조절되지 않은 사이토카인이 질환의 과정에 분명히 연관되어 있다. 자가면역, 조직병리학, 유전학 및 임상적 유사성에 기초한 MS 연구에 대해 널리 사용되는 모델인 실험적 자가면역 뇌척수염 (EAE)을 사용하여, 초기 활성 단계에서, EAE 및 MS 둘다 화학유인성 사이토카인(케모카인)이 중요한 역할을 하는 공정인, CNS 내에 파종된 주변혈관성 염증성 커프(cuff)의 존재에 의해 특징 지워진다. CNS 자가면역 염증 도중 케모카인 (IL-8군의 구성원)의 발현은 TNF와 같은 어떠한 염증성 사이토카인에 의해 조절된다는 증거가

있다(Glabinski, A. R., Scand J Immunol, 58: 81-88, (2003)). IL-1 β IL-6 및 IL-10와 같은 염증성/항염증성 사이토카인의 역할은 사람에서만 아니라(de Jong, B. A., J Neuroimmunol, 126: 172-179, (2002)) EAE 동물 모델에서 또한 확인되었다(Diab, A., J Neuropathol Exp Neurol, 56: 641-650, (1997); Samoilova, E. B., J Immunol, 161 : 6480-6486, (1998); Robertson, J., J CellBiol, 155: 217-226, (2001)). IL-1 β 는 MS 병소 내에 존재한다. IL-1 수용체 길항제 (IL-1Ra)는 실험적 자가면역 뇌척수염 (EAE)의 유도를 완화시킨다. 높은 IL-1을 갖는 환자에서 MS의 높은 위험성이 보였다(3 이상의 IL-1Ra 생성비 및 높은 IL-10 대 TNF 생성비 (de Jong, B. A., J Neuroimmunol, 126: 172-179, (2002))).

<568> 신경변성 장애: 알츠하이머병 (AD) 및 파킨슨병 (PK)은 신경 염증에 관련된 두 가지 가장 흔한 신경변성 장애이다. 신경 염증은 몇몇 신경변성 장애에서 병리학적으로 침범된 조직의 특징이다. 이러한 변화는 AD의 경우 침범된 뇌 영역에서 특히 발견된다 (McGeer, E. G., Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 27: 741-749, (2003)). 비록 사이토카인이 병리학에 기여하는 메커니즘이 완전히 규명되지는 않았지만, AD의 병리학에서 사이토카인의 역할이 암시되었다. AD에서, 신경교세포, 특히 아밀로이드 침착과 관련된 것들은 클래스 II 주요 조직적합성 항원 및 염증성 사이토카인, IL-1 β 및 TNF- α 에 대한 항체와의 면역반응을 포함하는 활성화 상태와 일치하는 표현형을 갖는다 (Dickson, D. W., GHA, 7: 75-83, (1993)). AD의 주요 신경병리학적 특징 중 하나는 전구체 단백질을 함유하는 Abeta (AbetaPP)의 부류로부터 생성되는 독성 아밀로이드 β -펩티드 (Abeta)로 주로 구성된 노인성 반점의 뇌 침착이다. 사이토카인은 AbetaPP의 전사의 유전자 발현을 자극하는 것으로 나타났다. AD 및 PK에서 온셋시 병소 제어 나이의 유전적 관계 분석 결과, AD와 글루타치온 S-트랜스퍼라제, 오메가-1 및 2(GSTO1, GSTO2) 유전자의 상당한 관련성이 밝혀졌다. GSTO1의 기능은 염증성 사이토카인 IL-1 β 의 후-전사 과정과 관련되는 것으로 보인다 (Laliberte, R. E., J Biol Chem, 278: 16567-16578, (2003)).

<569> ?후-방사선 요법 관련 염증: 직장 및 S상 대장에 대한 방사선 손상관련 염증성 질환은 경부, 자궁, 전립선, 방광 및 고환의 암을 포함하는, 골반 부위 암에 대한 방사선 치료의 가장 흔한 합병증이다. 방사선 직장 S상 결장염은 골반 방사선조사 후 5% 내지 20%의 발병율로 가장 흔한 임상적으로 분명한 형태의 대장 손상이다. 환자들은 이급후중(裏急後重, tenesmus), 출력, 소량의 설사, 및 직장 통증과 같은 증상을 대표적으로 나타낸다. 드물게, 저급 폐색 또는 인접 장기로의 루관(瘻管, fistulous tract)이 발병할 수 있다.

<570> 방사선 치료의 매카니즘은 활발하게 증식하는 세포에서 DNA에 대한 손상을 통한 것이다. 소장/대장에 대한 국소적 방사선 치료 후 병리학적 손상은 급성 및 만성 단계로 나눌 수 있다. 초기 병리학적 변화는 고유층에서 림프구의 손실 및 점막 상피 세포 및 혈관 내피 세포에 대한 현미경적 손상을 포함한다. 이들 변화는 융모 둔화(villous blunting) 및 선와 신생세포 (crypt regenerative cells)의 감소로서 발현되고, 이후 혈관 투과성 증가와 함께 현저한 점막하 부종이 뒤따른다.

<571> 진행성 동맥내막염은 만성 효과가 발생하는 주요한 메커니즘으로서, 이후 진행성 섬유증으로서 발현되어, 점막위축증, 협착 형성, 및 혈전증이 유발되어, 속발성 허혈성 손상을 유발하는 것으로 보인다. 만성 단계에서의 방사선 대장염은 매우 상당한 선와 변형, 혈관 모세혈관확장증, 및 고유층의 섬유증을 나타낸다. 흥미롭게도, 이들 병리학적 변화의 일부는 장기 IBD에서도 또한 존재한다 (Haboubi, N. Y., J Clin Pathol, 45: 272, (1992)).

<572> 따라서, 사이토카인은 염증이 상당한 부분을 나타내는 다양한 위장관 질환에서 핵심적인 역할을 할 수 있다. 최근 연구에서 만성 IBD에서의 사이토카인의 중요한 역할에 초점을 두었다 (Brynskov, J., Gut, 33: 55-58, (1992); Matsuura, T., Gastroenterology, 104: 448-458, (1993); Beagley, K. W., Gastroenterol Clin North Am, 21 : 347-366, (1992); MacDermott, R. P., Med Clin North Am, 78: 1207-1231, (1994); Isaacs, K. L., Gastroenterology, 103: 1587-1595, (1992); Indaram, A. V., World J Gastroenterol, 6: 49-52, (2000)). 방사선 직장염에서의 사이토카인의 역할을 규명하기 위해, Indaram et al. (Indaram, A. V., Am J Gastroenterol, 95: 1221-1225, (2000))은 방사선 직장염에 걸린 환자에서 대장 점막 사이토카인 수준을 검사하고, 이들 값을 정상 대조구 및 IBD에 걸린 환자로부터의 값과 비교하였다. 이들은 IL-2, IL-6, 및 IL-8의 점막 수준이 정상 대조구 (1.74. $\pm$.0.23, 0.67. $\pm$.0.05, 4.99. $\pm$.1.39 pg/mg)에 비해, 방사선 직장염 그룹에서의 질환 (5.62. $\pm$.0.13, 1.60. $\pm$.0.31, 21.45. $\pm$.4.03 pg/mg) 및 정상으로 보이는 점막 (3.83. $\pm$.0.78, 1.36. $\pm$.0.34, 13.45. $\pm$.3.18 pg/mg) 모두에서 상당히 높고 통계적으로 유의하다($p < 0.05$)는 것을 발견하였다.

<573> 따라서, 이러한 발견은 방사선 직장염 및 IBD에 걸린 환자에서 사이토카인의 유사한 활성화를 증명한다. 방사선 직장염 환자에서, 점막 내 IL-2, IL-6, 및 IL-8 수준은 정상 대조구와 비교하여 상당히 크다

는 것이 입증되었다. 대조적으로, IBD (UC 및 CD) 환자는 정상 대조구와 비교하여 IL-1, IL-2, IL-6, 및 IL-8 을 포함하는 사이토카인의 상당히 높은 수준을 보여주었다.

<574> 이들 두 질환에서의 점막 사이토카인 발현의 유사성은 이들 질병의 강한 염증성 특성과 직접 관련이 있는 것으로 보인다. 이들 두 질환에서 사이토카인 활성화의 이러한 유사성은 만성 IBD 및 방사성 직장염에서 보이는 유사한 병리학적 변화를 보여준다고 가정되었다. 이러한 가정은 방사성 직장염의 의학적 관리치료는, 비록 다소 불만족스럽긴 하지만, 경구 또는 국소로 투여된 다양한 아미노살리실산 유도체 및 코르티코스테로이드를 사용한 치료를 포함한다는 사실에 의해 뒷받침된다. 이들 치료 옵션은 IBD의 관리치료와 동일하다.

<575> 기타 사이토카인 비조절 관련 질환: 심혈관 질환 (CVD), 동맥경화증, 및 대사성 질환 (대사성 증후군)도 부적절한 염증성/항염증성 사이토카인의 분비/발현과 또한 관련되어 있다 (DeGraba, T. J., Adv Neurol, 92: 29-42, (2003); von der Thusen, J. H., Pharmacol Rev, 55: 133-166, (2003); Schmidt, M. I., CHN Chem Lab Med, 41 : 1120-1130, (2003); Virdis, A., Curr Opin Nephrol Hypertens, 12: 181-187, (2003); Ito, T., Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2: 257-265, (2003)).

<576> 당뇨병: 타입 II 당뇨병에 있어서 근본적인 결함은 인슐린 저항성이고, 이에 의해 인슐린은 간으로부터의 글루코스 생산을 억제하고 주변 조직에서 소모를 촉진시키는데 실패하여, 고혈당을 유발한다. 췌장 β 세포는 더 많은 인슐린을 분비함으로써 과도한 혈장 글루코스에 반응하여 인슐린 저항성의 효과를 극복하다. 인슐린 저항성이 진행하고, P 세포가 인슐린 분비의 양을 증가시키기 위한 요건을 더 이상 만족시킬 수 없음에 따라, 혈장 글루코스 수준은 증가하고, 타입 II 당뇨병이 발병한다.

<577> 타입 II 당뇨병의 온셋에 기여하는 많은 인자가 있다. 타입 II 당뇨병에 걸린 환자의 80%가 비만이고, 비만은 항상 인슐린 저항성과 관련이 있기 때문에, 인슐린 저항성에 대해 비만을 연관시키는 분자적 매개자가 광범위하게 연구되어 왔다. 비만 및 비만-관련 타입 II 당뇨병에서 인슐린 저항성을 일으키는 원인으로서는 다양한 인자가 확인되었는데, 지방 조직에 의해 생산된 것으로서, FFAs (유리 지방산), TNF- α IL-6, 렙틴, 아디포넥틴(adiponectin), 및 레시스틴(resistin)이 주목할 만하다. mRNA 및 TNF- α 단백질 수준 모두 비만 동물 (Hotamisligil, G. S., Science, 259: 87-91, (1993)) 및 인간 개체 (Hotamisligil, G. S., J Clin Invest, 95: 2409-2415, (1995))의 지방 조직에서 매우 증가된다. 지방 조직에서 모든 서로 다른 타입의 세포는 사이토카인을 생성할 수 있다. 지방 세포는 TNF- α 수용체를 발현하고, 또한 지방 조직에서 자가분비/파라크린 (autocrine/paracrine) 방식으로 우세하게 작용하는 것으로 생각되는 TNF- α 의 주요 공급원이다.

<578> TNF- α 에 대한 배양 세포 (Hotamisligil, G. S., Proc Natl Acad Sci USA, 91. 4854-4858, (1994)) 또는 동물 (Lang, C. H., Endocrinology, 130: 43-52, (1992))의 장기 노출은 인슐린 저항성을 유도하고, 반면 TNF- α 중성화는 인슐린 감수성을 증가시키고 타입 II 당뇨병 동물 모델에서 고혈당증을 감소시킨다 (Hotamisligil, G. S., Diabets, 43: 1271-1278, (1994)). 유전자 녹아웃(knock-out)에 의한 TNF- α 또는 TNF- α 수용체의 부재는 비만 동물 모델에서 인슐린 감수성을 상당히 향상시킨다 (Uysal, K. T., Nature, 389: 610-614, (1997)).

<579> 전신성인 것과 더불어 지방 세포에서의 TNF- α 유도 인슐린 저항성에 대한 메커니즘이 제안되었다 (Ruan, H., Cytokine Growth Factor Rev, 14: 447- 455, (2003)). TNF- α 는 저해제 $\text{kB kinase-}\beta$ (IKK- β)를 통해 인슐린 수용체 및 인슐린 수용체 기질-1 (IRS-I)의 인산화를 저해한다. TNF- α 에 의한 NF- kB 활성화는 지방 세포 기능에 필수적인 지방세포-풍부 유전자의 억제를 위해 필수적이고, 또한 PPAR- γ 매개 유전자 전사를 저해하는데 충분하다. TNF- α 는 또한 지방 분해 및 지방 세포 조직에서의 다른 사이토카인 발현을 자극하고, FFA 방출을 개시시킨다. 사실, 혈장 FFVs 수준은 인슐린 저항성 동물 모델의 일부에서 현성(overt) 고혈당증 이전에 증가한다 (Ruan, H., Cytokine Growth Factor Rev, 14: 447-455, (2003)). 전신성 인슐린 저항성의 유도 및 진행에서 과도한 혈장 FFA를 암시하는 광범위한 증거가 있다. 간 세포에서, FFAs는 과도한 글루코스 및 VLDL 생성에 기여한다. 근육 세포에서, 높은 수준의 FFA는 인슐린 신호를 약화시키고 FFA 산화를 촉진하여 글루코스 산화가 크게 감소되는 것을 유도한다.

<580> PPAR- γ 효능제에 속하는, 현재 이용가능한 인슐린 감작 약물은 NF- kB 경로를 통해 TNF- α 유도 지방 세포 유전자 발현 프로필을 저해한다 (Ruan, H., J Biol Chem, 278: 28181-28192, (2003)). 지방 세포-유래 TNF- α 가 자가분비 또는 파라크린 인자로서 작용함에 따라, TNF- α 항체의 전신적 송달이 지방 조직에서의 국소 발현된 TNF- α 생물학적 활성의 봉쇄에 효과적이지 않을 수 있다 (Ofei, F., Diabets, 45: 881-885, (1996)). 단순 확산을 통해 분포되는 소분자 TNF- α 저해제의 새로운 타입을 나타내는 NATURA는 국소 발현된 TNF- α 기능을 봉쇄하는데 유용한 물질이고, 잠재적으로 타입 2 당뇨병의 치료에 유용하다.

- <581> 타입 I 당뇨병은 랑게르한스 섬에서의 단핵 세포 침윤 및 인슐린 생성 베타 세포에서의 선택적 파괴에 의해 특징 지워지는 자가면역 질환이다. CD8+ T 세포는 중요한 개시자일 수 있는 반면, CD4+ T 세포 (Suri, A., Immunol Rev, 169: 55-65, (1999)) 및 마크로파지 (Jun, H. S., 당뇨병, 48: 34-42, (1999); Yoon, J. W., Autoimmunity, 27: 109-122, (1998))는 베타 셀 죽음을 유도하는 면역 과정의 주요한 세포 에펙터 (effector)이다. 활성화 마크로파지는 IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α 를 직접 분비하고, 활성화 T-세포로부터의 INF- α 생산을 간접적으로 개시시킨다. 타입 1 당뇨병에 있어서의 TNF- α , INF- γ , IL- β , IL-6 및 IL-10와 같은 사이토카인의 관여는 사이토카인 발현과 타입 1 당뇨병의 발병 사이의 상호관계 연구, 사이토카인 증강 연구 및 사이토카인 결핍 연구를 통해 잘 규명되었다 (Rabinovitch, A., Rev Endocr Metab Disord, 4: 291-299, (2003)). 사이토카인 중화 항체 및 가용성 사이토카인 수용체 이외에, 항-염증성 화합물도 동물 모델에서 타입 1 당뇨병의 온셋을 지연 또는 예방하는 효과를 나타낸다.
- <582> 요약하면, 사이토카인의 비조절은 염증-관련 질환 및 통상 염증-관련 질환으로 생각되는 많은 질환을 포함하는 다양한 질환에 관여되어 있다. 염증성 및 항-염증성 사이토카인을 모두 조절할 수 있는 분자는 이들 염증 성분의 부전과 관련된 모든 타입의 질병에 대해 최소의 부작용으로 치료적인 이점을 제공한다.
- <583> V. 의약제제
- <584> 본 발명의 의약제제는 선택한 투여루트에 적합한 여러 가지의 형태를 취할 수 있다. 이 분야의 기술자들은 여기서 설명한 화합물을 배합한 비독성 의약제제의 제조에 사용할 수 있는 여러 가지의 합성방법을 알고 있다.
- <585> 또, 이 분야의 기술자들은 물, 에타놀, 프로필렌글리콜, 광유, 식물유 및 디메틸설폭사이드(DMSO) 등 본 발명의 화합물의 용매화합물 제조에 사용할 수 있는, 의약적으로 허용되는 여러 가지의 비독성 용매에 대하여 알고 있다.
- <586> 본 발명의 조성물은 의약적으로 허용할 수 있는 통상의 비독성 캐리어, 아주번트(adjuvants) 및 비히클(vehicle)을 함유한 용량단위 제제로 하여 흡입 또는 스프레이에 의해 또는 직장 내에 경구투여, 국소투여, 비경구투여 할 수 있다.
- <587> 최선의 투여방법은 조합형태의 방법인 것을 알 수 있다.
- <588> 필(Pill), 캡슐, 클릭서(clixir), 시럽, 로젠즈(lozenge), 트로치(troche) 등의 형태로 하는 경구투여가 특히 바람직하다.
- <589> 여기서 사용되는 용어 비경구는 피하주사, 피내주사, 혈관내주사(즉, 정맥내), 근육내주사, 척추내주사, 경막내주사 또는 유사한 주사 또는 주입기술을 포함한다.
- <590> 본 발명의 화합물을 함유한 의약제제는 경구용, 예로서 타블렛(tablets), 트로치(troches), 로젠즈(lozenge), 수용성 또는 오일상현탁액, 분산성분말 또는 그레놀(granules), 에멀션, 경질 또는 연질캡슐 또는 시럽 또는 엘릭서(elixirs)로서 적합한 하나의 형태가 바람직하다.
- <591> 경구용 조성물은 의약제제의 제조기술에서 공지된 어느 방법에 의해 제조할 수 있다. 이와 같은 조성물에는 의약적으로 정밀하고 풍미있는 제제를 제공하기 위하여 가미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 그룹에서 선택한 하나 이상의 약제(agents)를 포함할 수 있다.
- <592> 정제(tablets)에는 정제제조에 적합한 의약적으로 허용할 수 있는 비독성 부형제를 가진 혼합물중에 활성성분을 포함할 수 있다. 이들의 부형제는 예로서, 칼슘 카르보네이트, 소듐 카르보네이트, 락토오스, 칼슘 포스페이트 또는 소듐 포스페이트 등 불활성 회석제; 조립제 및 봉해제, 예로서 콘스타치(corn starch), 또는 알긴산; 결합제, 예로서 전분, 젤라틴 또는 아카시아(acacia); 윤활제, 예로서 마그네슘 스테아레이트, 스테아린산 또는 활석(talc)으로 할 수 있다.
- <593> 그 정제는 코팅하지 않을 수도 있고, 또 공지의 기술로 코팅할 수 있어 위장관 내에서 봉해와 흡수를 지연시킴으로써 비교적 더 긴 시간 동안에 걸쳐 지속작용을 제공한다. 예로서, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트 등 시간 지연제를 사용할 수 있다.
- <594> 또, 경구용 제제는 불활성 고상회석제(예로서 칼슘 카르보네이트, 칼슘 포스페이트 또는 카올린 등)와 활성성분을 혼합시킨 경질젤라틴 캡슐 또는 물 또는 오일매질(예로서 땅콩기름, 액상과라핀 또는 올리브)과 활성성분을 혼합시킨 연질젤라틴 캡슐로 제공할 수 있다.

- <595> 수용성 현탁액은 수용성 현탁액의 제조에 적합한 부형제를 가진 혼가물 중에 활성제를 함유한다.
- <596> 이와 같은 부형제에는 현탁제, 예로서 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검과, 현탁제 또는 습윤제가 있으며, 자연산 포스파티드, 예로서 레시틴, 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물, 예로서 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 긴 사슬 지방족알코올의 축합 생성물, 예로서 헵타데카에틸렌옥시세타놀, 또는 에틸렌 옥사이드와, 지방산 및 헥시톨에서 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올리에이트 등, 또는 지방산과 헥시톨 무수물에서 유도된 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예로서 폴리에틸렌 소르비탄 모노올리에이트로 할 수 있다.
- <597> 또, 수용성 현탁액은 하나 이상의 보존제, 예로서, 에틸, 또는 n-프로필-히드록시 벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미제 및 하나 이상의 감미제(수크로오스 또는 삭카린 등)를 포함할 수 있다.
- <598> 오일상 현탁액은 예로서 땅콩기름, 올리브오일, 참기름 또는 코코넛오일 등의 식물유 또는 액상파라핀 등 광물 유중에서 활성성분을 현탁시켜 제제할 수 있다.
- <599> 그 오일상 현탁액에는 예로서 밀납, 경질파라핀 또는 세틸 알코올 등 점증제(thickening agent)를 함유할 수 있다.
- <600> 위에서 설명한 감미제와 향미제는 풍미를 가진 경구제제를 제공하기 위해 첨가할 수 있다.
- <601> 이들의 조성물은 아스코르브산 등 항산화제를 첨가시켜 보존할 수 있다.
- <602> 물을 첨가하여 수용성 현탁액을 제조하는데 적합한 분산성 분말 및 그레늄(granules)은 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제를 가진 혼가물 중에 그 활성성분을 함유한 것이다.
- <603> 적합한 분산제 또는 습윤제와 현탁제는 위에서 설명한 것들을 예시한다. 또 추가부형제에는 예로서 감미제, 향미제 및 착색제가 있다.
- <604> 또, 본 발명의 의약제제는 수중유(oil-in-water)형에밀션과 유중수(water-in-oil)형에밀션의 형태로 할 수 있다.
- <605> 그 오일상은 식물유, 예로서 올리브오일 또는 땅콩기름, 또는 광유, 예로서, 액상파라핀 또는 이들의 혼합물로 할 수 있다.
- <606> 적합한 유화제는 자연산 검, 예로서 아카시아 검 또는 트라가칸트 검; 자연산 포스파티드, 예로서 콩, 레시틴 및 지방산과 헥시톨에서 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르; 무수물, 예로서 소르비탄 모노올리에이트; 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예로서 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트로 할 수 있다.
- <607> 또, 그 에밀션에는 감미제와 향미제를 함유할 수 있다.
- <608> 시럽 및 엘릭서(elixirs)는 감미제, 예로서 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로오스로 제제할 수 있다.
- <609> 또, 이와 같은 제제에는 점화제(demulcent), 보존제, 향미제 및 착색제를 함유할 수 있다.
- <610> 그 의약제제는 주사할 수 있는 수용성 또는 유지성 멸균현탁액 형태로 할 수 있다.
- <611> 이 현탁액은 위에서 설명한 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지의 기술에 의해 제제할 수 있다.
- <612> 또 주사할 수 있는 살균제제는 비경구 투여에 허용할 수 있는 비독성 희석제 또는 용매 중에서 용해한 주사할 수 있는 멸균용액 또는 현탁액, 예로서 1,3-부탄디올 중에 용해한 용액으로 할 수 있다.
- <613> 의약적으로 허용할 수 있는 비히클(vehicles)과 사용할 수 있는 용매에는 물, 링게르액 및 소듐 클로리드 동장액(동장식염액)이 있다.
- <614> 또, 고정 살균오일은 용매 또는 현탁매질로 통상 사용한다.
- <615> 이와 같은 목적에서, 어느 온화한 고정유(bland fixed oil)라도 합성한 모노 또는 디글리세리드를 포함하여 사용할 수 있다.

- <616> 또, 올레인산 등 지방산은 주사할 수 있는 물질의 제제에 사용할 수 있다.
- <617> 또, 본 발명의 조성물은 좌약형태로 투여할 수 있다. 즉 약제의 직장 내 투여를 할 수 있다. 이들의 조성물은 실온에서 고상이나, 직장 내 온도에서 액상인 적합한 비자극성 부형제와 약제를 혼합하여 제조할 수 있으므로 직장 내에서 녹아 그 약제를 방출한다. 이와 같은 재료에는 코코아버터와 폴리에틸렌 글리콜이 있다.
- <618> 또 다른 변형 예로서, 그 조성물은 살균매질 중에 비경구 투여할 수 있다.
- <619> 사용되는 농도와 비히클(vehicle)에 따라 약제는 그 비히클 중에 현탁시킬 수 있거나 또는 용해시킬 수 있다.
- <620> 바람직하게는 국소마취제, 보존제 및 완충제 등 아주번트(adjuvants)를 상기 비히클 중에 용해시킬 수 있다.
- <621> 사람 이외 동물의 투여에 있어서, 치료화합물 함유 조성물은 동물사료 또는 음료수에 첨가할 수 있다.
- <622> 또, 동물의 사료와 음료수 제품을 간편하게 제제하여 동물은 그 다이어(diet) 중 적량의 화합물을 섭취하도록 한다.
- <623> 더 나아가서, 동물의 사료 또는 음료수에 첨가하는 프리믹스(premix)로서 조성물 중에 상기 화합물을 간편하게 더 함유할 수 있다.
- <624> 또, 그 조성물은 사람의 식품 또는 음료수의 보충재로서 첨가할 수 있다.
- <625> 상기 표시조건의 치료에서 용량(dosage)레벨은 1일당 체중 1kg당 약 5mg~약 250ng 정도, 더 바람직하게는 1일당 체중 1kg당 약 25mg~약 150mg 정도가 유용하다.
- <626> 캐리어제와 배합하여 하나의 단일용량 형태를 형성할 수 있는 활성성분의 양은 치료조건과 특정 투여모드에 따라 변동된다.
- <627> 용량단위 형태에서는 일반적으로 활성성분 약 1mg~약 500mg을 함유한다.
- <628> 또, 용량의 빈도는 사용되는 화합물과 치료하는 특정질병에 따라 변화한다. 그러나, 대부분의 질병(장애)치료에서 용량처방은 매일 4회 또는 그 이하가 바람직하다.
- <629> 그러나, 어느 특정환자의 특정 용량레벨은 사용되는 특정화합물의 활성, 연령, 체중, 일반 건강상태, 성별, 다이어트(diet), 투여시간, 투여루트 및 배출속도, 약제배합 및 치료하는 특정질병의 중증도를 포함하는 여러 가지의 팩터에 따라 좌우된다.
- <630> 본 발명의 바람직한 화합물은 구강 생체 이용율(oral bioavailability), 저독성, 저혈청 단백질결합 및 바람직한 생체 내 외 반감기를 포함하나 한정되지 않은 바람직한 약리특성을 가진다.
- <631> CNS 질병치료에 사용되는 화합물의 뇌혈액 관문(blood brain barrier)의 침입이 필요하나, 주변질병(peripheral disorders) 치료에 사용되는 화합물의 뇌혈액레벨(brain level)이 낮은 것이 바람직하다.
- <632> 이들의 바람직한 약리특성의 예측에 아세이(assay)를 사용할 수 있다.
- <633> 생체 이용율의 예측에 사용되는 아세이에는 Caco-2 세포단층을 비롯하여 사람의 장세포 단층을 횡단하는 수송(transport)을 포함한다.
- <634> 화합물 독성의 예측에 배양 간세포의 독성을 사용할 수 있다.
- <635> 그 화합물에 대한 사람의 뇌혈액 관문의 침입은 그 화합물을 정맥 내에 수용하는 실험용 동물의 뇌혈액 레벨에서 예측할 수 있다.
- <636> 혈청 단백질 결합은 알부민결합 아세이에서 예측할 수 있다. 이와 같은 아세이는 다음 참고문헌에 기재되어 있다.(참고문헌: Oravcova 등, Journal of Chromatography B(1996), Volume 677, pages 1-27 참조).
- <637> 화합물의 반감기는 하나의 화합물의 용량(dosage)빈도에 역 비례한다.
- <638> 화합물의 생체 외 반감기는 참고문헌[Kuhnz 및 Gieschen;Drug Metabolism and Disposition,(1998) Volume 26, pages 1120-1127 참조]에 의해 기재된 바와 같이, 마이크로솜(소포체)의 반감기 아세이에서 예측할 수 있다.
- <639> 치료사용에 필요한 상기 조성물의 양은 선택한 특정 화합물만이 아니라 투여루트, 치료조건 특성, 연령 및 환자의 상태에 따라 변화되며, 궁극적으로는 전문의 또는 임상사의 판단에 따른다.

- <640> V. a) 국소제제(topical formulations)
- <641> 하나의 바람직한 예에서, 본 발명의 방법은 여기서 설명한 화합물의 국소적용을 통하여 사용할 수 있다.
- <642> 본 발명의 조성물은 액상(fluid) 또는 반고상 비히클 을 함유하며, 이들의 비히클에는 폴리머, 점증제(thickeners), 버퍼, 중화제, 킬레이팅제, 보존제, 계면 활성제 또는 유화제, 향산화제, 왁스 또는 오일, 피부 연화제, 선크림(suncreams) 및 용매 또는 혼합용매계를 포함하나, 한정된 것은 아니다.
- <643> 그 용매 또는 혼합용매계는 약제의 용해에 1차적인 책임이 있기 때문에 그 국소제제에 중요하다.
- <644> 또, 가장 좋은 용매 또는 혼합용매계는 그 제제의 빈약한 용매를 첨가하여도 용액중에서 임상학적으로 관련된 그 약제의 레벨을 유지할 수 있다.
- <645> 상기 발명에서 유용한 국소용 조성물은 범위가 넓은 여러 가지의 제품타입으로 제조할 수 있다.
- <646> 이들의 제품타입에는 로션, 크림, 젤, 스틱(sticks), 스프레이(sprays), 연고, 페이스트, 폼(foams), 마우스(mousses) 및 클린서(cleansers)를 포함하나, 한정된 것은 아니다.
- <647> 이들의 제품타입은 수중타입의 캐리어계를 포함할 수 있고, 이들의 캐리어계에는 파티클(particles), 나노파티클 및 리포솜(liposomes)을 포함하나, 한정된 것은 아니다.
- <648> 필요할 경우, 분해제(disintegrating agents) (가교결합 폴리비닐 피롤리돈, 한천 또는 알긴산 또는 소듐 알기네이트 등의 염)를 첨가할 수 있다.
- <649> 제제와 투여에 대한 기술은 다음 참고문헌에서 확인할 수 있다.(참고문헌: Remington:The Science and Practice of Pharmacy, 상기 인용 참고문헌).
- <650> 그 제제는 생체 내 소정의 표적사이트에 투여를 최대화하도록 선택할 수 있다.
- <651> 마찰(friction)없이 원활하게 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽에 처리하도록 하는 제제인 로션은 일반적으로 미세고체, 왁스 또는 액체가 분산되어 있는 액상 또는 반액상 제제이다.
- <652> 로션은 일반적으로, 분산액을 더 좋게 생성하도록 하는 현탁제와, 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽과 접촉할 때 활성제를 소정의 위치에 위치하도록 하여 보유하는데 유용한 화합물, 즉 메틸셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸-셀룰로오스 등을 함유한다.
- <653> 본 발명에 의해 투여하는 활성제함유 크림은 수중유형(oil-in-water) 또는 유중수형(water-in-oil)의 점조성 액상 또는 반고상 에멀션이다.
- <654> 크림기재(cream bases)는 물 세척할 수 있고, 오일상, 유화제 및 수액상을 포함한다.
- <655> 그 오일상은 일반적으로 페트로라툼 또는 지방산 알코올(세틸 알코올 또는 스테아릴 알코올 등)이며; 그 수액상은 일반적으로 반드시 필요한 것은 아니나, 용량에서 그 오일상을 초과하며, 일반적으로 보습제(humectant)를 함유한다.
- <656> 크림 제제 중의 유화제는 참고문헌(Remington:The Science and Practice of Pharmacy, 상기 참고문헌 참조)에서 설명한 바와 같이, 일반적으로 비이온성, 아니온성, 카티온성 또는 양성 계면 활성제이다.
- <657> 또, 젤 제제는 본 발명과 관련하여 사용할 수 있다. 국소약제 제제의 분야에서 이들의 실시예에 의해 알 수 있는 바와 같이, 젤은 반고상이다.
- <658> 단상 젤(single-phase gels)에는 일반적으로 수용성인 캐리어액에 의해 균일하게 분산시킨 유기질 고분자를 함유하나, 또 용매 또는 용매블렌드(solvent blend)로 할 수도 있다.
- <659> 반고상 제제인 연고는 일반적으로 페트로라툼 또는 다른 석유 유도체를 기재로 한다.
- <660> 이 분야의 기술자에 의해 알고 있는 바와 같이, 사용되는 소정의 연고기재는 주어진 제제용으로 선택한 활성제의 최적 투여용으로 제공하며, 바람직하게는 다른 소정의 특성, 즉 보습성(emolliency) 등을 제공하는 기재이다.
- <661> 다른 캐리어 또는 비히클과 같이, 연고는 불활성이고, 안전성이며, 비 자극성이어야 하고 비 감작성(non-sensitizing)이어야 한다.

- <662> 참고문헌(Remington:The Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed.;Easton, Pa.:Mack Publishing Co., 1995;pages 1399-1404)에서 설명한 바와 같이, 연고기제는 4개의 분류로 구분할 수 있다:
- <663> 유지성 기재;유화성 기재;에멀션 기재 및 수용성 기재.
- <664> 유지성 연고기제에는 예로서 식물유, 동물에서 취득한 지방 및 식유에서 취득한 반고상 탄화수소화합물을 포함한다.
- <665> 흡수성 연고기제로 공지되어 있는 유화성 연고에는 물이 거의 없거나 전혀 없는 것으로, 예로서 히드록시 스테아린술페이트, 무수 라놀린 및 친수성 페트로락탐을 포함한다.
- <666> 에멀션 연고기제는 유중수형(W/O) 에멀션 또는 수중유형(O/W) 에멀션으로, 예로서 세틸 알코올, 글리세릴 모노스테아레이트, 라놀린 및 스테아린산을 포함한다. 바람직한 수용성 연고기제는 분자량을 변화시킨 폴리에틸렌 글리콜에서 제조하며; 또, 추가정보 문헌으로 다음 문헌을 참조할 수 있다:
- <667> Remington:The Science and Practice of Pharmacy, 상기인용 참고문헌 참조.
- <668> 또, 본 발명의 유용한 제제에는 스프레이(sprays)를 포함한다. 스프레이는 일반적으로 수용액 및/ 또는 알코올성 용액 중에 활성성분을 포함하며, 투여용으로 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽에 미립으로 분무할 수 있다.
- <669> 이와 같은 스프레이에는 투여사이트에서 활성제 용액의 농도를 형성하도록 제제한 스프레이를 포함한다. 즉, 그 스프레이 용액은 약제 또는 활성제를 용해시킬 수 있는 알코올 또는 다른 유사한 휘발성 액체를 주로 구성할 수 있다.
- <670> 그 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽에 투여할 때 투여사이트에서 캐리어는 증발하여 농축 활성제는 잔류한다.
- <671> 또, 국소의약 조성물은 적합한 고상 또는 겔상 캐리어를 함유할 수 있다. 이와 같은 캐리어의 예에는 칼슘 카르보네이트, 칼슘 포스페이트, 여러 가지의 당, 전분, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴 및 폴리머(폴리에틸렌 글리콜 등)를 포함하나, 한정된 것은 아니다.
- <672> 또, 국소의약 조성물은 수중유형 또는 유중수형의 혼합 및 현탁을 증가 또는 촉진하는 처리제인 적합한 유화제를 함유할 수 있다.
- <673> 여기서 사용되는 그 유화제는 하나의 단일유화제로 이루어질 수 있으며, 또 비이온성, 아니온성, 카티온성 또는 양성 계면 활성제 또는 2종 또는 그 이상의 상기 계면 활성제의 블렌드(blend)로 할 수 있고; 여기서 사용에 적합한 것은 비 이온성 유화제 또는 아니온성 유화제이다.
- <674> 이와 같은 계면 활성제는 다음 참고문헌에 기재되어 있다.[참고문헌:"McCutcheon's Detergent and Emulsifiers;North American Edition, 1980 Annual Published by the McCutcheon Division, MC Publishing Company, 175 Rock Road, Glen.Rock, N.J. 07452, USA].
- <675> 고 분자량의 알코올 (세테아릴 알코올, 세틸 알코올, 스테아릴 알코올, 유화왁스, 글리세릴 모노스테아레이트 등)이 여기서 사용하는데 바람직하다.
- <676> 다른 예에는 에틸렌글리콜 디스테아레이트, 소르비탄 트리스테아레이트, 프로필렌글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올리에이트, 소르비탄 모노스테아레이트(SPAN 6), 디에틸렌글리콜 모노라우레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 수크로오스 디올리에이트, 수크로오스 스테아레이트(CRODESTA F-160), 폴리옥시에틸렌(21)스테아릴에테르(BRIJ 721), 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트(Myrij 45), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트(TWEEN 60), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트(TWEEN 80), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트(TWEEN 20) 및 소듐올리에이트가 있다.
- <677> 또, 콜레스테롤 및 콜레스테롤 유도체는 외부사용 에멀션중에 사용하여 W/O형 에멀션 형성을 촉진할 수 있다.
- <678> 특히, 적합한 비 이온성 유화제는 다음 참고문헌에서 기재된 방법에 의해 측정된 바와 같이, W/O형 계에서 약 3~6과 W/O형 계에서 8~18의 친수 친유기평형(HLB)을 가진 유화제가 있다(참고문헌:Paul L. Lindner in "Emulsions and Emulsion", edited by Kenneth Lissant, Published by Dekker, New York, N.Y., 1974, pages 188-190 참조).
- <679> 친수 친유기평형(HLB) 약 8 ~ 약 18을 가진 하나의 계를 생성하는 하나 또는 그 이상의 비 이온성 계면 활성제가 여기서 사용하는 것이 더 바람직하다.

- <680> 이와 같은 비 이온성 유화제의 예에는 상품명 "BRU 72"(HLB 4.9의 폴리옥시에틸렌 (2)스테아릴에테르); 상품명 "BRIJ 721"(HLB 15.5의 폴리옥시에틸렌(21)스테아릴에테르); 상품명 "Brij 30"(HLB 9.7의 폴리옥시에틸렌 라우릴에테르); 상품명 "Polawax"(HLB 8.0의 유화왁스); 상품명 "Span 60"(HLB 4.7의 소르비탄 모노스테아레이트); 상품명 "Crodesta F-160"(HLB 14.5의 수크로오스 스테아레이트)을 포함하나 한정된 것은 아니다.
- <681> 이들의 처리제 모두는 제조업자(Ruger Chemicals Inc.;Croda;ICI Americas, Inc.; Spectrum Chemicals 및 BASF)로부터 입수할 수 있다.
- <682> 본 발명의 국소제제가 하나 또는 그 이상의 유화제를 함유할 경우, 각각의 유화제는 약 0.5~약 2.5wt%, 바람직하게는 0.5~2.0wt%, 더 바람직하게는 1.0wt% 또는 1.8wt%의 양으로 존재한다.
- <683> 그 유화제는 스테아레트(steareth)21 (약 1.8wt%에서)과 스테아레트 2(약 1.0wt%)에서의 혼합물을 함유하는 것이 바람직하다.
- <684> 또, 국소의약 조성물은 적합한 피부연화제(emollients)를 함유할 수 있다. 그 피부연화제는 건조 예방 또는 건조경감과 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽의 보호용으로 사용되는 처리제이다.
- <685> 유용한 피부연화제에는 세틸알코올, 이소프로필 미리스테이트, 스테아릴알코올 등을 포함하나, 한정되어 있는 것은 아니다.
- <686> 범위가 넓은 여러 가지의 피부연화제는 아래 참고문헌에서와 같이 여기서 공지되어 있으며, 사용할 수 있다.
- <687> 참고문헌:Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2nd Edition, Vol.1, PP.32-43(1972), 및 미국특허문헌 USP 4,919,934(Deckner 등)(1990.4.24 특허 취득). 상기 두 가지 참고문헌을 여기서 참고로 인용하여 편집한다.
- <688> 이들의 처리제는 제조업자[Ruger Chemical Co.;Irvington, NJ, USA)]에서 입수할 수 있다.
- <689> 본 발명의 국소제제가 하나 또는 그 이상의 피부 연화제를 함유할 경우, 각각의 피부연화제는 약 0.1~15wt%, 바람직하게는 0.1~약 3.0wt%, 더 바람직하게는 0.5, 1.0 또는 2.5wt%의 양으로 존재한다.
- <690> 그 피부연화제는 세틸알코올, 이소프로필 미리스테이트 및 스테아릴알코올을 1:5:2의 비로 이루어진 혼합물이 바람직하다.
- <691> 또, 그 피부 연화제는 세틸알코올 및 스테아릴알코올을 1:2의 비로 이루어진 혼합물로 할 수 있다.
- <692> 또, 국소의약 조성물은 산화억제에 공지된 재료인 적합한 항산화제를 함유할 수 있다.
- <693> 본 발명에 의한 사용에 적합한 항산화제는 부틸화 히드록시톨루엔, 아스코르브산, 소듐 아스코르베이트, 칼슘 아스코르베이트, 아스코르빅 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔, 2,4,5-트리히드록시 부티로페논, 4-히드록시 메틸-2,6-디-tert-부틸페놀, 에리트로브산, 구아이악검(gum guaiac), 프로필갈레이트, 티오디프로피온산, 디라우릴 티오디프로티오네이트, tert-부틸히드로퀴논 및 비타민E 등 토코페놀과, 의약적으로 허용할 수 있는 이들 화합물의 염 및 에스테르를 포함하나 한정되어 있는 것은 아니다.
- <694> 상기 항산화제는 부틸화 히드록시톨루엔, 부틸화 히드록시아니솔, 프로필갈레이트, 아스코르브산, 의약적으로 허용할 수 있는 이들 화합물의 염 또는 에스테르 또는 혼합물이 바람직하다.
- <695> 상기 항산화제는 부틸화 히드록시톨루엔이 가장 바람직하다. 이들의 처리제는 제조업자(Ruger Chemical Co.;Irvington, NJ, USA)로부터 입수할 수 있다.
- <696> 본 발명의 국소제제와 하나 또는 그 이상의 항산화제를 포함할 경우, 존재한 항산화제의 총량은 약 0.001~0.5wt%, 바람직하게는 0.05~약 0.5wt%, 가장 바람직하게는 0.1wt%이다.
- <697> 또, 상기 국소의약 조성물은 적합한 보존제를 함유할 수 있다. 보존제는 향균제로 작용하는 의약제제에 첨가한 화합물들이다. 이 기술분야에서 공지되었고, 비경구제제에 효과적이며 허용할 수 있는 보존제 중에는 벤즈알코늄 클로리드, 벤즈에토늄, 클로로헥시딘, 페놀, m-크레졸, 벤질알코올, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로로부타놀, 0-크레졸, P-크레졸, 클로로크레졸, 페닐메르퀴릭 니트레이트, 티메로살, 벤조산 및 이들의 여러 가지의 혼합물이 있다.
- <698> 다음 참고문헌을 참조할 수 있다:

- <699> Wallhausser, k.-H., Develop. Biol. Standard, 24:9-28(1974)(S. Krager, Basel).
- <700> 상기 보존제는 메틸파라벤, 프로필파라벤 및 이들의 혼합물이 바람직하다.
- <701> 이들의 재료는 제조업자(Inolex Chemical Co.; Philadelphia, PA, USA 또는 Spectrum Chemicals)로부터 입수하여 사용할 수 있다.
- <702> 본 발명의 국소제제가 하나 또는 그 이상의 보존제를 함유할 경우, 그 보존제의 총량은 약 0.01~약 0.5wt%, 바람직하게는 약 0.1~약 0.5wt%, 더 바람직하게는 약 0.03~약 0.15wt%로 존재한다. 그 보존제는 메틸파라벤과 프로필파라벤을 5:1의 비로 이루어진 혼합물이 바람직하다. 보존제로서 알코올을 사용할 경우 그 양은 통상적으로 15~20wt%이다.
- <703> 또, 상기 국소의약 조성물은 지질 2 분자 막(지질 2중 층)을 횡단하지 않는 금속카티온으로 복합체를 형성하는 적합한 킬레이팅제(chelating agents)를 함유한다.
- <704> 적합한 킬레이팅제의 예에는 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 에틸렌글리콜-비스(베타-아미노에틸에테르)-N,N,N',N'-테트라아세트산(EGTA) 및 8-아미노-2-[(2-아미노-5-메틸페녹시)메틸]-6-메톡시퀴놀린-N,N,N',N'-테트라아세트산, 테트라포타슘염(QUIN-2)을 포함한다.
- <705> 그 킬레이팅제는 EDTA와 시트르산이 바람직하다. 이들의 재료는 제조업자(Spectrum Chemicals)로부터 입수하여 사용할 수 있다.
- <706> 본 발명의 국소제제가 하나 또는 그 이상의 킬레이팅제를 함유할 경우, 킬레이팅제의 총량은 약 0.005wt%~약 2.0wt%, 바람직하게는 약 0.05wt%~약 0.5wt%, 더바람직하게는 약 0.1wt%로 존재한다.
- <707> 또, 국소의약 조성물은 의약적으로 허용할 수 있는 범위 내에서 그 제제의 pH를 조성하는데 사용되는 적합한 중화제를 함유할 수 있다.
- <708> 중화제의 예에는 트롤아민, 트로메타민, 소듐 히드록시드, 히드로클로르산, 시트르산 및 아세트산을 포함하나, 한정되어 있는 것은 아니다.
- <709> 이와 같은 재료는 제조업자(Spectrum Chemicals; Gardena, CA)로부터 입수하여 사용할 수 있다.
- <710> 본 발명의 국소제제가 하나 또는 그 이상의 중화제를 함유할 경우, 그 중화제의 총량은 약 0.1wt%~약 10wt%, 바람직하게는 0.1wt%~약 5.0wt%, 더 바람직하게는 약 1.0wt%로 존재한다. 그 중화제는 일반적으로 그 제제를 소정의 pH로 조성하는데 필요로 하는 어느 양이라도 첨가할 수 있다.
- <711> 또, 그 국소의약 조성물은 적합한 점증제(Viscosity increasing agents)를 함유할 수 있다.
- <712> 이들의 성분은 점증제와 폴리머함유 용액의 점도를 증가할 수 있는 확산 가능한 화합물들이다.
- <713> CARBOPOL ULTREZ 10은 하나의 점증제로 사용할 수 있다. 이들의 재료는 제조업자(Noveon Chemicals; Cleveland, OH, USA)로부터 입수하여 사용할 수 있다.
- <714> 본 발명의 상기 국소제제가 하나 또는 그 이상의 점증제를 포함할 경우, 점증제의 총량은 약 0.25wt%~약 5.0wt%, 바람직하게는 약 0.25wt%~약 1.0wt%, 더 바람직하게는 약 0.4wt%~약 0.6wt%로 존재한다.
- <715> 또, 상기 국소의약 조성물은 적합한 손톱침입 증강제(enhancers)를 함유할 수 있다.
- <716> 손톱침입 증강제의 예에는 메르캅탄 화합물, 술피트 및 비술피트, 각질용해제(Keratolytic agents) 및 계면 활성제를 포함한다.
- <717> 본 발명에서 사용에 적합한 손톱침입 증강제는 다음 참고문헌[Malhotra 등, J. Pharm. Sci., 91:2, 312-323(2002)]에서 구체적으로 기재되어 있으며, 참고로 여기서 인용하여 편집한다.
- <718> 또, 국소의약 조성물은 하나 또는 그 이상의 적합한 용매를 함유할 수 있다.
- <719> 어느 액체물질(용매) 중에 용해하는 어느 고체물질(용질)의 용해능력은 그 용질과 그 용매의 물리적 특성에 따라 좌우된다.
- <720> 용질과 용매가 유사한 물리적 특성을 가질 경우, 그 용매 중에서 용질의 용해도가 가장 크다. 이것은 식(I) 또는 식(II)의 화합물의 일반적인 예에서 발생한다. 물을 첨가할 때 DGME의 용매용량이 저하한다.

- <721> 그러나, DGME/물 공용매제는 약 0.1%~약 5% wt/wt 활성성분의 바람직한 농도를 유지하도록 설계할 수 있다. 그 활성성분은 처리 국소 제제에서 약 0.5%~약 3% wt/wt, 더 바람직하게는 약 1% wt/wt로 존재한다.
- <722> DGME는 그 국소제제가 처리시에 증발할 때 물보다 휘발성이 덜하기 때문에 그 활성제는 크림제제 중에서 더 가용성이 있다.
- <723> 이 증가된 용해도는 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽의 표면상에서 침전된 약제에 의해 발생한 생체 이용률 감소 가능성을 감소한다.
- <724> 국소투여에 적합하거나 화장처리에 적합한 로션 등 액상형태에는 버퍼를 가진 적합한 수용성 또는 비수용성 비히클, 현탁제 및 분산제, 점증제, 침입증강제 등을 포함한다. 크림 또는 페이스트 등 고상 형태에는 예로서 다음 성분, 물, 오일, 알코올 또는 계면 활성제를 가진 기재로서 그리스, 폴리에틸렌 글리콜 등 폴리머, 점증제, 고형분 등 중 어느 하나를 포함한다. 액상 또는 고상제제에는 리포솜, 마이크로솜, 마이크로스폰지 등 투여증강 기술 응용제품을 포함한다.
- <725> 또, 그 화합물은 치료제를 함유한 고상의 소수성 폴리머의 반침투성 매트릭스 등 지속방출 시스템을 사용하여 투여할 수 있다.
- <726> 여러 가지의 지속방출제를 설정할 수 있으며, 이들의 지속방출제는 이 분야의 기술자에 의해 공지되었다.
- <727> 본 발명의 실시예에 의한 국소치료 처방(regimens)은 그 조성물을 1일 1회 내지 수회에 걸쳐 처리사이트에서 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽에 직접 처리하는 것을 포함한다.
- <728> 본 발명의 제제는 사용하여 세균감염, 여드름, 염증 등과 관련된 조건 또는 증상을 치료, 개선 또는 예방할 수 있다.
- <729> 하나의 대표적인 예에서, 그 의약제제에는 하나의 단순용액(simple solution)을 포함한다. 하나의 대표적인 예에서, 그 단순용액에는 폴리에테르를 포함한다. 하나의 대표적인 예에서, 그 폴리에테르는 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리프로필렌 글리콜이다. 하나의 대표적인 예에서, 그 단순용액에는 알코올을 포함한다. 하나의 대표적인 예에서, 그 알코올은 메타놀, 에타놀, 프로파놀, 이소프로파놀 또는 부타놀이다. 하나의 대표적인 예에서, 그 단순용액에는 하나의 폴리에테르와 하나의 알코올이 있다. 또 다른 대표적인 예에서, 그 단순용액에는 폴리프로필렌 글리콜과 에타놀이 있다.
- <730> 또 다른 대표적인 예에서, 그 단순용액에는 약 10% 폴리프로필렌 글리콜과 약 90% 에타놀; 약 20% 폴리프로필렌 글리콜과 약 80% 에타놀; 약 30% 폴리프로필렌 글리콜과 약 70% 에타놀; 약 40% 폴리프로필렌 글리콜과 약 60% 에타놀; 약 50% 폴리프로필렌 글리콜과 약 50% 에타놀; 약 60% 폴리프로필렌 글리콜과 약 40% 에타놀; 약 70% 폴리프로필렌 글리콜과 약 30% 에타놀; 약 80% 폴리프로필렌 글리콜과 약 20% 에타놀; 약 90% 폴리프로필렌 글리콜과 약 10% 에타놀에서 선택한 하나의 멤버이다.
- <731> 하나의 대표적인 예에서, 그 의약제제는 하나의 랙커(lacquer)이다.
- <732> V. b) 추가 활성제
- <733> 다음은 본 발명의 국소의약 제제에 첨가할 수 있는 화장 및 의약제의 여러 가지 예를 예시한 것이다.
- <734> 다음의 약제는 공지의 화합물이며, 상품으로 용이하게 입수하여 사용할 수 있다.
- <735> 항염증제에는 비스아볼롤(bisabolol), 멘톨라툼(mentholatum), 다프손(dapsone), 알로에(aloe), 히드로코르티손(hydrocortisone) 등을 포함하나, 한정된 것은 아니다.
- <736> 비타민에는 비타민B, 비타민E, 비타민A, 비타민D 등과, 타자로텐(tazarotene), 칼시포트리엔, 트리티노인, 아다팔렌 등 비타민 유도체를 포함하나 한정된 것은 아니다.
- <737> 노화 방지제(anti-aging agents)에는 니아신아미드, 레티놀 및 레티노이드 유도체, AHA, 아스코르브산, 리포산, 코엔자임Q10, 베타히드록시산, 살리실산, 동 결합 펩티드, 디메틸아미노에틸(DAEA) 등을 포함하나, 한정된 것은 아니다.
- <738> 태양광 차단제 및/또는 일광화상 경감제에는 PABA, 조조바(jojoba), 알로에, 파디메이트(pademate)-0, 메톡시신나메이트, 프록사민HCl, 리도카인 등을 포함하나, 한정된 것은 아니다. 선레스 태닝제(sunless tanning agents)에는 디히드록시아세톤(DHA)을 포함하나 한정된 것은 아니다.

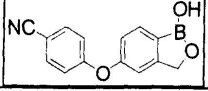
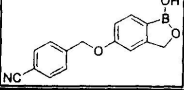
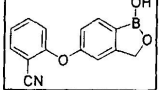
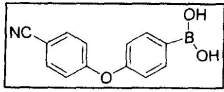
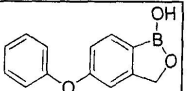
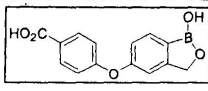
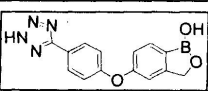
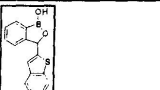
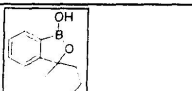
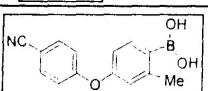
- <739> 건선(psoriasis) 치료제 및/또는 여드름 치료제에는 살리실산, 벤조일퍼옥사이드, 콜타르, 셀레늄술피드,, 징크옥사이드, 피리티온(징크 및/또는 소듐), 타자로텐, 칼시포트리엔, 트레티노인, 아다팔렌 등을 포함하나, 한정되어 있는 것은 아니다.
- <740> 각질화(keratinization)를 조정 또는 변형하는데 유도한 약제에는 트레티노인, 타자로텐 및 아다팔렌을 포함하나, 한정되어 있는 것은 아니다.
- <741> 여기서 설명한 것으로 예로서 식(I) 또는 식(II)에서의 화합물/활성제와, 선택적으로 이들의 추가 활성제 중 하나 또는 그 이상을 함유한 조성물은 국소투여 하도록 한다.
- <742> 1차 처리에서, 이 처리에 의해 본 발명의 화합물과 어느 다른 활성제를 유도하여 작용시켜 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽을 치료한다.
- <743> 또 다른 변형 예에서, 국소처리 활성제 중 어느 하나는 경피루트에 의해 전신투여 할 수 있다.
- <744> 이와 같은 조성물에서, 예로서 항염증제, 비타민, 노화방지제, 태양광 차단제 및/또는 여드름 치료제 등 하나의 추가 화장 또는 의약 유효 약제는 그 나머지 성분이 소정의 용량형태를 형성하는데 도움을 주는 여러 가지의 비히클 또는 캐리어와 처리조제인 하나의 미량 성분(약 0.001wt%~약 20wt% 또는 바람직하게는 약 0.01wt%~약 10wt%)이다.
- <745> V. c) 시험(testing)
- <746> 본 발명의 국소제제에 사용하는 바람직한 화합물은 일정한 약리특성을 가진다. 이와 같은 약리특성에는 저독성, 저혈청 단백질 결합 및 바람직한 생체 내 및 생체 외 반감기를 포함하나, 한정되어 있는 것은 아니다.
- <747> 아세이는 이들의 바람직한 약리특성을 예측하는데 사용할 수 있다. 생체 이용율 예측에 사용되는 아세이에는 Caco^{-2} 세포단층을 포함하여 사람의 장세포 단층을 횡단하는 수송(transport)을 포함한다.
- <748> 혈청 단백질 결합은 알부민 결합 아세이에서 예측할 수 있다. 이와 같은 아세이는 참고문헌(review;Oravcova 등;1996, J.Chromat.B 677:1-27 참조)에 기재되어 있다. 화합물 반감기는 하나의 화합물의 용량빈도에 역 비례한다.
- <749> 화합물의 생체 외 반감기는 참고문헌[Kuhuz 및 Gleschen;Drug Metabolism and Disposition,(1998) Volume 26, pages 1120-1127 참조]에서 기재되어 있는 바와 같이 마이크로솜 반감기의 아세이에서 예측할 수 있다.
- <750> 이와 같은 화합물들의 독성 및 치료효능은 세포배양 또는 실험동물에서 표준제약 처리공정에 의해 측정할 수 있다. 즉, LD_{50} (개체군의 50% 치사 용량)과 ED_{50} (개체군의 50% 치료유효 용량)을 측정한다.
- <751> 독성효과와 치료효과 사이의 용량비는 치료지수로, LD_{50} 과 ED_{50} 사이의 비로 나타낼 수 있다. 높은 치료지수는 나타내는 화합물이 바람직하다.
- <752> 이들의 세포배양 아세이와 동물실험에서 얻은 데이터는 사람의 사용용량 범위를 제제하는데 사용할 수 있다. 이와 같은 화합물의 용량은 독성이 없거나 거의 없는 ED_{50} 을 포함하는 순환농도 범위 내에 있는 것이 바람직하다.
- <753> 그 용량은 사용되는 용량형태와 이용하는 투여루트에 따라 좌우되고 이 범위 내에서 변동할 수 있다.
- <754> 정밀제제, 투여루트 및 용량은 환자의 조건에서 볼 때 각각의 의사에 의해 선택할 수 있다.[참고문헌: Fingl 등, 1975, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch.1, P.1 참조].
- <755> V. d) 투여(administration)
- <756> 본 발명의 방법에서 사용되는 어느 화합물에 있어서, 치료 유효용량은 여기서 설명한 바와 같이, 세포배양 아세이에서 초기에 결정할 수 있다.
- <757> 예로서, 하나의 용량을 동물 모델에서 제제하여 세포배양에서 측정하는 것과 같이 EC_{50} (50% 증가의 유효용량)을 포함하는 순환농도 범위를 얻을 수 있다. 즉, 세균세포 성장의 반 최대저해(half-maximal inhibition)를 얻는 시험 화합물의 농도를 얻을 수 있다.
- <758> 이와 같은 정보를 사용하여 사람의 유용한 용량을 더 정밀하게 결정할 수 있다.
- <759> 일반적으로, 본 발명의 방법에 의해 제조하며, 여기서 설명한 중간체에서 제조한 화합물은 동일 유사한 용도에

사용하는 약제의 어느 허용할 수 있는 투여모드에 의해 치료 또는 화장 유효량으로 투여한다.

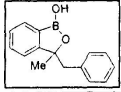
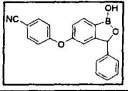
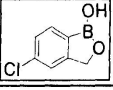
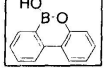
- <760> 그러나, 어느 특수 환자의 소정 용량레벨은 사용하는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반 건강상태, 성별, 다이어트(diet), 투여시간, 투여루트 및 배설량, 약제배합, 특정 질병의 중증도, 수술진행 중 치료 및 처방의사의 판단을 비롯하여 여러 가지의 팩터에 좌우된다.
- <761> 그 약제는 1일에 1회 또는 2회, 또는 1일에 3회 또는 4회 투여할 수 있다.
- <762> 사용량(dosage amount) 및 간격은 개별적으로 조정하여 세균 세포성장 저해효과의 유지에 충분한 활성성분의 플라즈마 레벨을 제공할 수 있다.
- <763> 일반 환자의 전신투여 용량은 0.1~1000mg/일, 바람직하게는 1~500mg/일, 더 바람직하게는 10~200mg/일, 더욱 더 바람직하게는 100~200mg/일이다.
- <764> 환자의 신체 표면적에 따라 설명할 경우, 통상의 사용량은 $50\sim91\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다.
- <765> 하나의 제제 중 그 화합물의 양은 이 분야의 통상의 기술자에 의해 사용되는 범위 전체에 걸쳐 변화할 수 있다.
- <766> 일반적으로, 그 제제에는 중량%(wt%)를 기준으로 하여 전체 제제를 기준으로 하는 약제 약 0.01~10wt%를 포함하며, 그 밸런스(balance) 재료는 하나 또는 그 이상의 적합한 의약품 부형제이다.
- <767> 그 화합물은 약 0.1~3.0wt%, 더 바람직하게는 약 1.0wt%의 레벨에서 존재하는 것이 바람직하다.
- <768> 본 발명을 아래의 실시예에 따라 더 구체적으로 설명한다. 이들의 실시예는 본 발명의 범위를 한정 또는 제한하는 것은 아니다.

도면

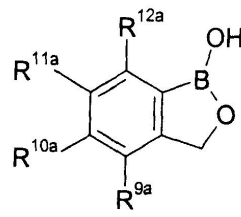
도면1A

구조	% 저해			
	TNF-a (10uM)	IL-1b (10uM)	IFN-g (10 uM)	IL-4 (10uM)
	100	67	100	76
	91	25	94	59
	86.5	34.9	95.2	59.7
	60	57.8	93	45
	52			
	51	33	43	3
	50.8	-43.8	55.9	-1
	37.1	-31.3	44.2	22.1
	35	-19.3	41	-0.7
	29	42	55	10
	17.9	-4.9	56.1	41.7

도면1B

	17.1	-28.3	2.6	-14.2
	16.8	8.1	11	-4.4
	15.2	-29.2	12	13.3
	-2	-12	18	24
	-38	-34	7	-7
	-54	3	48	54
			2	9

도면2A



No.	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
1	F	H	H	H
2	H	F	H	H
3	H	H	F	H
4	H	H	H	F
5	F	F	H	H
6	H	F	F	H
7	H	H	F	F
8	F	H	F	H
9	H	F	H	F
10	F	H	H	F
11	H	F	F	F
12	F	H	F	F
13	F	F	H	F
14	F	F	F	H
15	F	F	F	F
16	Cl	H	H	H
17	H	Cl	H	H
18	H	H	Cl	H
19	H	H	H	Cl
20	Cl	Cl	H	H
21	H	Cl	Cl	H
22	H	H	Cl	Cl
23	Cl	H	Cl	H
24	H	Cl	H	Cl
25	Cl	H	H	Cl
26	H	Cl	Cl	Cl
27	Cl	H	Cl	Cl
28	Cl	Cl	H	Cl
29	Cl	Cl	Cl	H
30	Cl	Cl	Cl	Cl
31	Br	H	H	H

도면2B

No.	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
32	H	Br	H	H
33	H	H	Br	H
34	H	H	H	Br
35	Br	Br	H	H
36	H	Br	Br	H
37	H	H	Br	Br
38	Br	H	Br	H
39	H	Br	H	Br
40	Br	H	H	Br
41	H	Br	Br	Br
42	Br	H	Br	Br
43	Br	Br	H	Br
44	Br	Br	Br	H
45	Br	Br	Br	Br
46	-CN	H	H	H
47	H	-CN	H	H
48	H	H	-CN	H
49	H	H	H	-CN
50	-CN	-CN	H	H
51	H	-CN	-CN	H
52	H	H	-CN	-CN
53	-CN	H	-CN	H
54	H	-CN	H	-CN
55	-CN	H	H	-CN
56	H	-CN	-CN	-CN
57	-CN	H	-CN	-CN
58	-CN	-CN	H	-CN
59	-CN	-CN	-CN	H
60	-CN	-CN	-CN	-CN
61	-Me	H	H	H
62	H	-Me	H	H
63	H	H	-Me	H
64	H	H	H	-Me
65	-Me	-Me	H	H
66	H	-Me	-Me	H
67	H	H	-Me	-Me
68	-Me	H	-Me	H
69	H	-Me	H	-Me
70	-Me	H	H	-Me
71	H	-Me	-Me	-Me
72	-Me	H	-Me	-Me

도면2C

No.	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
73	-Me	-Me	H	-Me
74	-Me	-Me	-Me	H
75	-Me	-Me	-Me	-Me
76	-CH ₂ OH	H	H	H
77	H	-CH ₂ OH	H	H
78	H	H	-CH ₂ OH	H
79	H	H	H	-CH ₂ OH
80	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	H	H
81	H	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	H
82	H	H	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH
83	-CH ₂ OH	H	-CH ₂ OH	H
84	H	-CH ₂ OH	H	-CH ₂ OH
85	-CH ₂ OH	H	H	-CH ₂ OH
86	H	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH
87	-CH ₂ OH	H	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH
88	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	H	-CH ₂ OH
89	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	H
90	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH
91	-벤질	H	H	H
92	H	-벤질	H	H
93	H	H	-벤질	H
94	H	H	H	-벤질
95	-벤질	-벤질	H	H
96	H	-벤질	-벤질	H
97	H	H	-벤질	-벤질
98	-벤질	H	-벤질	H
99	H	-벤질	H	-벤질
100	-벤질	H	H	-벤질
101	H	-벤질	-벤질	-벤질
102	-벤질	H	-벤질	-벤질
103	-벤질	-벤질	H	-벤질
104	-벤질	-벤질	-벤질	H
105	-벤질	-벤질	-벤질	-벤질
106	-OMe	H	H	H
107	H	-OMe	H	H
108	H	H	-OMe	H
109	H	H	H	-OMe
110	-OMe	-OMe	H	H
111	H	-OMe	-OMe	H
112	H	H	-OMe	-OMe
113	-OMe	H	-OMe	H

도면2D

No.	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
114	-OMe	H	H	-OMe
115	H	-OMe	-OMe	-OMe
116	-OMe	H	-OMe	-OMe
117	-OMe	-OMe	H	-OMe
118	-OMe	-OMe	-OMe	H
119	-OMe	-OMe	-OMe	-OMe
120	-4-시아노페녹시	H	H	H
121	H	-4-시아노페녹시	H	H
122	H	H	-4-시아노페녹시	H
123	H	H	H	-4-시아노페녹시
124	-4-시아노페녹시	-4-시아노페녹시	H	H
125	H	-4-시아노페녹시	-4-시아노페녹시	H
126	H	H	-4-시아노페녹시	-4-시아노페녹시
127	-4-시아노페녹시	H	-4-시아노페녹시	H
128	H	-4-시아노페녹시	H	-4-시아노페녹시
129	-4-시아노페녹시	H	H	-4-시아노페녹시
130	H	-4-시아노페녹시	-4-시아노페녹시	-4-시아노페녹시
131	-4-시아노페녹시	H	-4-시아노페녹시	-4-시아노페녹시
132	-4-시아노페녹시	-4-시아노페녹시	H	-4-시아노페녹시
133	-4-시아노페녹시	-4-시아노페녹시	-4-시아노페녹시	H
134	-4-시아노페녹시	-4-시아노페녹시	-4-시아노페녹시	-4-시아노페녹시
135	-3-시아노페녹시	H	H	H
136	H	-3-시아노페녹시	H	H
137	H	H	-3-시아노페녹시	H
138	H	H	H	-3-시아노페녹시
139	-3-시아노페녹시	-3-시아노페녹시	H	H
140	H	-3-시아노페녹시	-3-시아노페녹시	H
141	H	H	-3-시아노페녹시	-3-시아노페녹시
142	-3-시아노페녹시	H	-3-시아노페녹시	H
143	H	-3-시아노페녹시	H	-3-시아노페녹시
144	-3-시아노페녹시	H	H	-3-시아노페녹시
145	H	-3-시아노페녹시	-3-시아노페녹시	-3-시아노페녹시
146	-3-시아노페녹시	H	-3-시아노페녹시	-3-시아노페녹시
147	-3-시아노페녹시	-3-시아노페녹시	H	-3-시아노페녹시
148	-3-시아노페녹시	-3-시아노페녹시	-3-시아노페녹시	H
149	-3-시아노페녹시	-3-시아노페녹시	-3-시아노페녹시	-3-시아노페녹시
150	-2-시아노페녹시	H	H	H
151	H	-2-시아노페녹시	H	H
152	H	H	-2-시아노페녹시	H
153	H	H	H	-2-시아노페녹시

도면2E

No.	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
154	-2-시아노페녹시	-2-시아노페녹시	H	H
155	H	-2-시아노페녹시	-2-시아노페녹시	H
156	H	H	-2-시아노페녹시	-2-시아노페녹시
157	-2-시아노페녹시	H	-2-시아노페녹시	H
158	H	-2-시아노페녹시	H	-2-시아노페녹시
159	-2-시아노페녹시	H	H	-2-시아노페녹시
160	H	-2-시아노페녹시	-2-시아노페녹시	-2-시아노페녹시
161	-2-시아노페녹시	H	-2-시아노페녹시	-2-시아노페녹시
162	-2-시아노페녹시	-2-시아노페녹시	H	-2-시아노페녹시
163	-2-시아노페녹시	-2-시아노페녹시	-2-시아노페녹시	H
164	-2-시아노페녹시	-2-시아노페녹시	-2-시아노페녹시	-2-시아노페녹시
165	-4-클로로페녹시	H	H	H
166	H	-4-클로로페녹시	H	H
167	H	H	-4-클로로페녹시	H
168	H	H	H	-4-클로로페녹시
169	-4-클로로페녹시	-4-클로로페녹시	H	H
170	H	-4-클로로페녹시	-4-클로로페녹시	H
171	H	H	-4-클로로페녹시	-4-클로로페녹시
172	-4-클로로페녹시	H	-4-클로로페녹시	H
173	H	-4-클로로페녹시	H	-4-클로로페녹시
174	-4-클로로페녹시	H	H	-4-클로로페녹시
175	H	-4-클로로페녹시	-4-클로로페녹시	-4-클로로페녹시
176	-4-클로로페녹시	H	-4-클로로페녹시	-4-클로로페녹시
177	-4-클로로페녹시	-4-클로로페녹시	H	-4-클로로페녹시
178	-4-클로로페녹시	-4-클로로페녹시	-4-클로로페녹시	H
179	-4-클로로페녹시	-4-클로로페녹시	-4-클로로페녹시	-4-클로로페녹시
180	-4-클로로페녹시	H	H	H'
181	H	-3-클로로페녹시	H	H
182	H	H	-3-클로로페녹시	H
183	H	H	H	-3-클로로페녹시
184	-3-클로로페녹시	-3-클로로페녹시	H	H
185	H	-3-클로로페녹시	-3-클로로페녹시	H
186	H	H	-3-클로로페녹시	-3-클로로페녹시
187	-3-클로로페녹시	H	-3-클로로페녹시	H
188	H	-3-클로로페녹시	H	-3-클로로페녹시
189	-3-클로로페녹시	H	H	-3-클로로페녹시
190	H	-3-클로로페녹시	-3-클로로페녹시	-3-클로로페녹시
191	-3-클로로페녹시	H	-3-클로로페녹시	-3-클로로페녹시
192	-3-클로로페녹시	-3-클로로페녹시	H	-3-클로로페녹시
193	-3-클로로페녹시	-3-클로로페녹시	-3-클로로페녹시	H
194	-3-클로로페녹시	-3-클로로페녹시	-3-클로로페녹시	-3-클로로페녹시

도면2F

No.	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
195	-2-클로로페녹시	H	H	H
196	H	-2-클로로페녹시	H	H
197	H	H	-2-클로로페녹시	H
198	H	H	H	-2-클로로페녹시
199	-2-클로로페녹시	-2-클로로페녹시	H	H
200	H	-2-클로로페녹시	-2-클로로페녹시	H
201	H	H	-2-클로로페녹시	-2-클로로페녹시
202	-2-클로로페녹시	H	-2-클로로페녹시	H
203	H	-2-클로로페녹시	H	-2-클로로페녹시
204	-2-클로로페녹시	H	H	-2-클로로페녹시
205	H	-2-클로로페녹시	-2-클로로페녹시	-2-클로로페녹시
206	-2-클로로페녹시	H	-2-클로로페녹시	-2-클로로페녹시
207	-2-클로로페녹시	-2-클로로페녹시	H	-2-클로로페녹시
208	-2-클로로페녹시	-2-클로로페녹시	-2-클로로페녹시	H
209	-2-클로로페녹시	-2-클로로페녹시	-2-클로로페녹시	-2-클로로페녹시
210	-페녹시	H	H	H
211	H	-페녹시	H	H
212	H	H	-페녹시	H
213	H	H	H	-페녹시
214	-페녹시	-페녹시	H	H
215	H	-페녹시	-페녹시	H
216	H	H	-페녹시	-페녹시
217	-페녹시	H	-페녹시	H
218	H	-페녹시	H	-페녹시
219	-페녹시	H	H	-페녹시
220	H	-페녹시	-페녹시	-페녹시
221	-페녹시	H	-페녹시	-페녹시
222	-페녹시	-페녹시	H	-페녹시
223	-페녹시	-페녹시	-페녹시	H
224	-페녹시	-페녹시	-페녹시	-페녹시
225	-4-시아노페닐티오	H	H	H
226	H	-4-시아노페닐티오	H	H
227	H	H	-4-시아노페닐티오	H
228	H	H	H	-4-시아노페닐티오
229	-4-시아노페닐티오	-4-시아노페닐티오	H	H
230	H	-4-시아노페닐티오	-4-시아노페닐티오	H
231	H	H	-4-시아노페닐티오	-4-시아노페닐티오
232	-4-시아노페닐티오	H	-4-시아노페닐티오	H
233	H	-4-시아노페닐티오	H	-4-시아노페닐티오
234	-4-시아노페닐티오	H	H	-4-시아노페닐티오
235	H	-4-시아노페닐티오	-4-시아노페닐티오	-4-시아노페닐티오

도면2G

No.	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
236	-4-시아노페닐티오	H	-4-시아노페닐티오	-4-시아노페닐티오
237	-4-시아노페닐티오	-4-시아노페닐티오	H	-4-시아노페닐티오
238	-4-시아노페닐티오	-4-시아노페닐티오	-4-시아노페닐티오	H
239	-4-시아노페닐티오	-4-시아노페닐티오	-4-시아노페닐티오	-4-시아노페닐티오
240	-3- 시아노페닐티오	H	H	H
241	H	-3-시아노페닐티오	H	H
242	H	H	-3-시아노페닐티오	H
243	H	H	H	-3-시아노페닐티오
244	-3-시아노페닐티오	-3-시아노페닐티오	H	H
245	H	-3-시아노페닐티오	-3-시아노페닐티오	H
246	H	H	-3-시아노페닐티오	-3-시아노페닐티오
247	-3-시아노페닐티오	H	-3-시아노페닐티오	H
248	H	-3-시아노페닐티오	H	-3-시아노페닐티오
249	-3-시아노페닐티오	H	H	-3-시아노페닐티오
250	H	-3-시아노페닐티오	-3-시아노페닐티오	-3-시아노페닐티오
251	-3-시아노페닐티오	H	-3-시아노페닐티오	-3-시아노페닐티오
252	-3-시아노페닐티오	-3-시아노페닐티오	H	-3-시아노페닐티오
253	-3-시아노페닐티오	-3-시아노페닐티오	-3-시아노페닐티오	H
254	-3-시아노페닐티오	-3-시아노페닐티오	-3-시아노페닐티오	-3-시아노페닐티오
255	-2- 시아노페닐티오	H	H	H
256	H	-2-시아노페닐티오	H	H
257	H	H	-2-시아노페닐티오	H
258	H	H	H	-2-시아노페닐티오
259	-2-시아노페닐티오	-2-시아노페닐티오	H	H
260	H	-2-시아노페닐티오	-2-시아노페닐티오	H
261	H	H	-2-시아노페닐티오	-2-시아노페닐티오
262	-2-시아노페닐티오	H	-2-시아노페닐티오	H
263	H	-2-시아노페닐티오	H	-2-시아노페닐티오
264	-2-시아노페닐티오	H	H	-2-시아노페닐티오
265	H	-2-시아노페닐티오	-2-시아노페닐티오	-2-시아노페닐티오
266	-2-시아노페닐티오	H	-2-시아노페닐티오	-2-시아노페닐티오
267	-2-시아노페닐티오	-2-시아노페닐티오	H	-2-시아노페닐티오
268	-2-시아노페닐티오	-2-시아노페닐티오	-2-시아노페닐티오	H
269	-2-시아노페닐티오	-2-시아노페닐티오	-2-시아노페닐티오	-2-시아노페닐티오
270	-OCH ₂ C(O)OH	H	H	H
271	H	-OCH ₂ C(O)OH	H	H
272	H	H	-OCH ₂ C(O)OH	H
273	H	H	H	-OCH ₂ C(O)OH
274	F	-OCH ₂ C(O)OH	H	H
275	H	-OCH ₂ C(O)OH	F	H

도면2H

No.	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
276	H	-OCH ₂ C(O)OH	H	F
277	F	-OCH ₂ C(O)OH	F	H
278	H	-OCH ₂ C(O)OH	F	F
279	F	-OCH ₂ C(O)OH	F	F
280	-NMeS(O) ₂ Ph	H	H	H
281	H	-NMeS(O) ₂ Ph	H	H
282	H	H	-NMeS(O) ₂ Ph	H
283	H	H	H	-NMeS(O) ₂ Ph
284	F	-NMeS(O) ₂ Ph	H	H
285	H	-NMeS(O) ₂ Ph	F	H
286	H	-NMeS(O) ₂ Ph	H	F
287	F	-NMeS(O) ₂ Ph	F	H
288	H	-NMeS(O) ₂ Ph	F	F
289	F	-NMeS(O) ₂ Ph	F	F
290	-CH ₂ OH	H	H	H
291	H	-CH ₂ OH	H	H
292	H	H	-CH ₂ OH	H
293	H	H	H	-CH ₂ OH
294	-CH ₂ OH	F	H	H
295	-CH ₂ OH	H	F	H
296	-CH ₂ OH	H	H	F
297	-CH ₂ OH	Cl	H	H
298	-CH ₂ OH	H	Cl	H
299	-CH ₂ OH	H	H	Cl
300	F	-CH ₂ OH	H	H
301	H	-CH ₂ OH	F	H
302	H	-CH ₂ OH	H	F
303	Cl	-CH ₂ OH	H	H
304	H	-CH ₂ OH	Cl	H
305	H	-CH ₂ OH	H	Cl
306	F	H	-CH ₂ OH	H
307	H	F	-CH ₂ OH	H
308	H	H	-CH ₂ OH	F
309	Cl	H	-CH ₂ OH	H
310	H	Cl	-CH ₂ OH	H
311	H	H	-CH ₂ OH	Cl
312	F	H	H	-CH ₂ OH
313	H	F	H	-CH ₂ OH
314	H	H	F	-CH ₂ OH
315	Cl	H	H	-CH ₂ OH
316	H	Cl	H	-CH ₂ OH

도면21

No.	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
317	H	H	Cl	-CH ₂ OH
318	F	-CH ₂ OH	F	H
319	H	-CH ₂ OH	F	F
320	F	-CH ₂ OH	F	F
321	H	-NH ₂	H	H
322	H	H	-NH ₂	H
323	H	H	H	-NH ₂
324	-NH ₂	F	H	H
325	-NH ₂	H	F	H
326	-NH ₂	H	H	F
327	-NH ₂	Cl	H	H
328	-NH ₂	H	Cl	H
329	-NH ₂	H	H	Cl
330	F	-NH ₂	H	H
331	H	-NH ₂	F	H
332	H	-NH ₂	H	F
333	Cl	-NH ₂	H	H
334	H	-NH ₂	Cl	H
335	H	-NH ₂	H	Cl
336	F	H	-NH ₂	H
337	H	F	-NH ₂	H
338	H	H	-NH ₂	F
339	Cl	H	-NH ₂	H
340	H	Cl	-NH ₂	H
341	H	H	-NH ₂	Cl
342	F	H	H	-NH ₂
343	H	F	H	-NH ₂
344	H	H	F	-NH ₂
345	Cl	H	H	-NH ₂
346	H	Cl	H	-NH ₂
347	H	H	Cl	-NH ₂
348	F	-NH ₂	F	H
349	H	-NH ₂	F	F
350	F	-NH ₂	F	F
351	-O(4-CN-Ph)	H	H	H
352	H	-O(4-CN-Ph)	H	H
353	H	H	-O(4-CN-Ph)	H
354	H	H	H	-O(4-CN-Ph)
355	F	-O(4-CN-Ph)	H	H
356	H	-O(4-CN-Ph)	F	H
357	H	-O(4-CN-Ph)	H	F

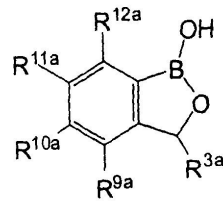
도면2J

No.	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
358	F	-O(4-CN-Ph)	F	H
359	H	-O(4-CN-Ph)	F	F
360	F	-O(4-CN-Ph)	F	F
361	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일	H	H	H
362	H	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일	H	H
363	H	H	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일	H
364	H	H	H	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일
365	F	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일	H	H
366	H	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일	F	H
367	H	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일	H	F
368	F	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일	F	H
369	H	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일	F	F
370	F	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일	F	F
371	디벤질아미노	H	H	H
372	H	디벤질아미노	H	H
373	H	H	디벤질아미노	H
374	H	H	H	디벤질아미노
375	F	디벤질아미노	H	H
376	H	디벤질아미노	F	H
377	H	디벤질아미노	H	F
378	F	디벤질아미노	F	H
379	H	디벤질아미노	F	F
380	F	디벤질아미노	F	F
381	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H	H	H
382	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H	H
383	H	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H
384	H	H	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)
385	F	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H	H
386	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	F	H
387	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H	F
388	F	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	F	H
389	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	F	F
390	F	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	F	F
391	-S(4-피리딜)	H	H	H
392	H	-S(4-피리딜)	H	H
393	H	H	-S(4-피리딜)	H

도면2K

No.	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
394	H	H	H	-S(4-피리딜)
395	F	-S(4-피리딜)	H	H
396	H	-S(4-피리딜)	F	H
397	H	-S(4-피리딜)	H	F
398	F	-S(4-피리딜)	F	H
399	H	-S(4-피리딜)	F	F
400	F	-S(4-피리딜)	F	F
401	-NHCH ₂ Ph	H	H	H
402	H	-NHCH ₂ Ph	H	H
403	H	H	-NHCH ₂ Ph	H
404	H	H	H	-NHCH ₂ Ph
405	F	-NHCH ₂ Ph	H	H
406	H	-NHCH ₂ Ph	F	H
407	H	-NHCH ₂ Ph	H	F
408	F	-NHCH ₂ Ph	F	H
409	H	-NHCH ₂ Ph	F	F
410	F	-NHCH ₂ Ph	F	F

도면3A



No.	R ^{3a}	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
1	-CH ₂ Ph	F	H	H	H
2	-CH ₂ Ph	H	F	H	H
3	-CH ₂ Ph	H	H	F	H
4	-CH ₂ Ph	H	H	H	F
5	-CH ₂ Ph	F	F	H	H
6	-CH ₂ Ph	H	F	F	H
7	-CH ₂ Ph	H	H	F	F
8	-CH ₂ Ph	F	H	F	H
9	-CH ₂ Ph	H	F	H	F
10	-CH ₂ Ph	F	H	H	F
11	-CH ₂ Ph	H	F	F	F
12	-CH ₂ Ph	F	H	F	F
13	-CH ₂ Ph	F	F	H	F
14	-CH ₂ Ph	F	F	F	H
15	-CH ₂ Ph	F	F	F	F
16	-CH ₂ Ph	-OCH ₂ C(O)OH	H	H	H
17	-CH ₂ Ph	H	-OCH ₂ C(O)OH	H	H
18	-CH ₂ Ph	H	H	-OCH ₂ C(O)OH	H
19	-CH ₂ Ph	H	H	H	-OCH ₂ C(O)OH
20	-CH ₂ Ph	F	-OCH ₂ C(O)OH	H	H
21	-CH ₂ Ph	H	-OCH ₂ C(O)OH	F	H
22	-CH ₂ Ph	H	-OCH ₂ C(O)OH	H	F
23	-CH ₂ Ph	F	-OCH ₂ C(O)OH	F	H
24	-CH ₂ Ph	H	-OCH ₂ C(O)OH	F	F
25	-CH ₂ Ph	F	-OCH ₂ C(O)OH	F	F
26	-CH ₂ Ph	-NMeS(O) ₂ Ph	H	H	H
27	-CH ₂ Ph	H	-NMeS(O) ₂ Ph	H	H
28	-CH ₂ Ph	H	H	-NMeS(O) ₂ Ph	H
29	-CH ₂ Ph	H	H	H	-NMeS(O) ₂ Ph
30	-CH ₂ Ph	F	-NMeS(O) ₂ Ph	H	H
31	-CH ₂ Ph	H	-NMeS(O) ₂ Ph	F	H
32	-CH ₂ Ph	H	-NMeS(O) ₂ Ph	H	F
33	-CH ₂ Ph	F	-NMeS(O) ₂ Ph	F	H

도면3B

No.	R ^{3a}	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
34	-CH ₂ Ph	H	-NMeS(O) ₂ Ph	F	F
35	-CH ₂ Ph	F	-NMeS(O) ₂ Ph	F	F
36	-CH ₂ Ph	H	-CH ₂ OH	H	H
37	-CH ₂ Ph	H	H	-CH ₂ OH	H
38	-CH ₂ Ph	H	H	H	-CH ₂ OH
39	-CH ₂ Ph	-CH ₂ OH	F	H	H
40	-CH ₂ Ph	-CH ₂ OH	H	F	H
41	-CH ₂ Ph	-CH ₂ OH	H	H	F
42	-CH ₂ Ph	-CH ₂ OH	Cl	H	H
43	-CH ₂ Ph	-CH ₂ OH	H	Cl	H
44	-CH ₂ Ph	-CH ₂ OH	H	H	Cl
45	-CH ₂ Ph	F	-CH ₂ OH	H	H
46	-CH ₂ Ph	H	-CH ₂ OH	F	H
47	-CH ₂ Ph	H	-CH ₂ OH	H	F
48	-CH ₂ Ph	Cl	-CH ₂ OH	H	H
49	-CH ₂ Ph	H	-CH ₂ OH	Cl	H
50	-CH ₂ Ph	H	-CH ₂ OH	H	Cl
51	-CH ₂ Ph	F	H	-CH ₂ OH	H
52	-CH ₂ Ph	H	F	-CH ₂ OH	H
53	-CH ₂ Ph	H	H	-CH ₂ OH	F
54	-CH ₂ Ph	Cl	H	-CH ₂ OH	H
55	-CH ₂ Ph	H	Cl	-CH ₂ OH	H
56	-CH ₂ Ph	H	H	-CH ₂ OH	Cl
57	-CH ₂ Ph	F	H	H	-CH ₂ OH
58	-CH ₂ Ph	H	F	H	-CH ₂ OH
59	-CH ₂ Ph	H	H	F	-CH ₂ OH
60	-CH ₂ Ph	Cl	H	H	-CH ₂ OH
61	-CH ₂ Ph	H	Cl	H	-CH ₂ OH
62	-CH ₂ Ph	H	H	Cl	-CH ₂ OH
63	-CH ₂ Ph	F	-CH ₂ OH	F	H
64	-CH ₂ Ph	H	-CH ₂ OH	F	F
65	-CH ₂ Ph	F	-CH ₂ OH	F	F
66	-CH ₂ Ph	H	-NH ₂	H	H
67	-CH ₂ Ph	H	H	-NH ₂	H
68	-CH ₂ Ph	H	H	H	-NH ₂
69	-CH ₂ Ph	-NH ₂	F	H	H
70	-CH ₂ Ph	-NH ₂	H	F	H
71	-CH ₂ Ph	-NH ₂	H	H	F
72	-CH ₂ Ph	-NH ₂	Cl	H	H
73	-CH ₂ Ph	-NH ₂	H	Cl	H
74	-CH ₂ Ph	-NH ₂	H	H	Cl
75	-CH ₂ Ph	F	-NH ₂	H	H

도면3C

No.	R ^{3a}	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
76	-CH ₂ Ph	H	-NH ₂	F	H
77	-CH ₂ Ph	H	-NH ₂	H	F
78	-CH ₂ Ph	Cl	-NH ₂	H	H
79	-CH ₂ Ph	H	-NH ₂	Cl	H
80	-CH ₂ Ph	H	-NH ₂	H	Cl
81	-CH ₂ Ph	F	H	-NH ₂	H
82	-CH ₂ Ph	H	F	-NH ₂	H
83	-CH ₂ Ph	H	H	-NH ₂	F
84	-CH ₂ Ph	Cl	H	-NH ₂	H
85	-CH ₂ Ph	H	Cl	-NH ₂	H
86	-CH ₂ Ph	H	H	-NH ₂	Cl
87	-CH ₂ Ph	F	H	H	-NH ₂
88	-CH ₂ Ph	H	F	H	-NH ₂
89	-CH ₂ Ph	H	H	F	-NH ₂
90	-CH ₂ Ph	Cl	H	H	-NH ₂
91	-CH ₂ Ph	H	Cl	H	-NH ₂
92	-CH ₂ Ph	H	H	Cl	-NH ₂
93	-CH ₂ Ph	F	-NH ₂	F	H
94	-CH ₂ Ph	H	-NH ₂	F	F
95	-CH ₂ Ph	F	-NH ₂	F	F
96	-CH ₂ Ph	-O(4-CN-Ph)	H	H	H
97	-CH ₂ Ph	H	-O(4-CN-Ph)	H	H
98	-CH ₂ Ph	H	H	-O(4-CN-Ph)	H
99	-CH ₂ Ph	H	H	H	-O(4-CN-Ph)
100	-CH ₂ Ph	F	-O(4-CN-Ph)	H	H
101	-CH ₂ Ph	H	-O(4-CN-Ph)	F	H
102	-CH ₂ Ph	H	-O(4-CN-Ph)	H	F
103	-CH ₂ Ph	F	-O(4-CN-Ph)	F	H
104	-CH ₂ Ph	H	-O(4-CN-Ph)	F	F
105	-CH ₂ Ph	F	-O(4-CN-Ph)	F	F
106	-CH ₂ Ph	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일	H	H	H
107	-CH ₂ Ph	H	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일	H	H
108	-CH ₂ Ph	H	H	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일	H
109	-CH ₂ Ph	H	H	H	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일
110	-CH ₂ Ph	F	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일	H	H
111	-CH ₂ Ph	H	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일	F	H
112	-CH ₂ Ph	H	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일	H	F
113	-CH ₂ Ph	F	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일	F	H

도면3D

No.	R ^{3a}	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
114	-CH ₂ Ph	H	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일	F	F
115	-CH ₂ Ph	F	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일	F	F
116	-CH ₂ Ph	디벤질아미노	H	H	H
117	-CH ₂ Ph	H	디벤질아미노	H	H
118	-CH ₂ Ph	H	H	디벤질아미노	H
119	-CH ₂ Ph	H	H	H	디벤질아미노
120	-CH ₂ Ph	F	디벤질아미노	H	H
121	-CH ₂ Ph	H	디벤질아미노	F	H
122	-CH ₂ Ph	H	디벤질아미노	H	F
123	-CH ₂ Ph	F	디벤질아미노	F	H
124	-CH ₂ Ph	H	디벤질아미노	F	F
125	-CH ₂ Ph	F	디벤질아미노	F	F
126	-CH ₂ Ph	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H	H	H
127	-CH ₂ Ph	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H	H
128	-CH ₂ Ph	H	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H
129	-CH ₂ Ph	H	H	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)
130	-CH ₂ Ph	F	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H	H
131	-CH ₂ Ph	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	F	H
132	-CH ₂ Ph	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H	F
133	-CH ₂ Ph	F	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	F	H
134	-CH ₂ Ph	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	F	F
135	-CH ₂ Ph	F	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	F	F
136	-CH ₂ Ph	-S(4-페리딜)	H	H	H
137	-CH ₂ Ph	H	-S(4-페리딜)	H	H
138	-CH ₂ Ph	H	H	-S(4-페리딜)	H
139	-CH ₂ Ph	H	H	H	-S(4-페리딜)
140	-CH ₂ Ph	F	-S(4-페리딜)	H	H
141	-CH ₂ Ph	H	-S(4-페리딜)	F	H
142	-CH ₂ Ph	H	-S(4-페리딜)	H	F
143	-CH ₂ Ph	F	-S(4-페리딜)	F	H
144	-CH ₂ Ph	H	-S(4-페리딜)	F	F
145	-CH ₂ Ph	F	-S(4-페리딜)	F	F
146	-CH ₂ Ph	-NHCH ₂ Ph	H	H	H
147	-CH ₂ Ph	H	-NHCH ₂ Ph	H	H
148	-CH ₂ Ph	H	H	-NHCH ₂ Ph	H
149	-CH ₂ Ph	H	H	H	-NHCH ₂ Ph
150	-CH ₂ Ph	F	-NHCH ₂ Ph	H	H
151	-CH ₂ Ph	H	-NHCH ₂ Ph	F	H
152	-CH ₂ Ph	H	-NHCH ₂ Ph	H	F
153	-CH ₂ Ph	F	-NHCH ₂ Ph	F	H
154	-CH ₂ Ph	H	-NHCH ₂ Ph	F	F

도면3E

No.	R ^{3a}	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
155	-CH ₂ Ph	F	-NHCH ₂ Ph	F	F
156	Me	F	H	H	H
157	Me	H	F	H	H
158	Me	H	H	F	H
159	Me	H	H	H	F
160	Me	F	F	H	H
161	Me	H	F	F	H
162	Me	H	H	F	F
163	Me	F	H	F	H
164	Me	H	F	H	F
165	Me	F	H	H	F
166	Me	H	F	F	F
167	Me	F	H	F	F
168	Me	F	F	H	F
169	Me	F	F	F	H
170	Me	F	F	F	F
171	Me	-OCH ₂ C(O)OH	H	H	H
172	Me	H	-OCH ₂ C(O)OH	H	H
173	Me	H	H	-OCH ₂ C(O)OH	H
174	Me	H	H	H	-OCH ₂ C(O)OH
175	Me	F	-OCH ₂ C(O)OH	H	H
176	Me	H	-OCH ₂ C(O)OH	F	H
177	Me	H	-OCH ₂ C(O)OH	H	F
178	Me	F	-OCH ₂ C(O)OH	F	H
179	Me	H	-OCH ₂ C(O)OH	F	F
180	Me	F	-OCH ₂ C(O)OH	F	F
181	Me	-NMeS(O) ₂ Ph	H	H	H
182	Me	H	-NMeS(O) ₂ Ph	H	H
183	Me	H	H	-NMeS(O) ₂ Ph	H
184	Me	H	H	H	-NMeS(O) ₂ Ph
185	Me	F	-NMeS(O) ₂ Ph	H	H
186	Me	H	-NMeS(O) ₂ Ph	F	H
187	Me	H	-NMeS(O) ₂ Ph	H	F
188	Me	F	-NMeS(O) ₂ Ph	F	H
189	Me	H	-NMeS(O) ₂ Ph	F	F
190	Me	F	-NMeS(O) ₂ Ph	F	F
191	Me	H	-CH ₂ OH	H	H
192	Me	H	H	-CH ₂ OH	H
193	Me	H	H	H	-CH ₂ OH
194	Me	-CH ₂ OH	F	H	H
195	Me	-CH ₂ OH	H	F	H

도면3F

No.	R ^{3a}	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
196	Me	-CH ₂ OH	H	H	F
197	Me	-CH ₂ OH	Cl	H	H
198	Me	-CH ₂ OH	H	Cl	H
199	Me	-CH ₂ OH	H	H	Cl
200	Me	F	-CH ₂ OH	H	H
201	Me	H	-CH ₂ OH	F	H
202	Me	H	-CH ₂ OH	H	F
203	Me	Cl	-CH ₂ OH	H	H
204	Me	H	-CH ₂ OH	Cl	H
205	Me	H	-CH ₂ OH	H	Cl
206	Me	F	H	-CH ₂ OH	H
207	Me	H	F	-CH ₂ OH	H
208	Me	H	H	-CH ₂ OH	F
209	Me	Cl	H	-CH ₂ OH	H
210	Me	H	Cl	-CH ₂ OH	H
211	Me	H	H	-CH ₂ OH	Cl
212	Me	F	H	H	-CH ₂ OH
213	Me	H	F	H	-CH ₂ OH
214	Me	H	H	F	-CH ₂ OH
215	Me	Cl	H	H	-CH ₂ OH
216	Me	H	Cl	H	-CH ₂ OH
217	Me	H	H	Cl	-CH ₂ OH
218	Me	F	-CH ₂ OH	F	H
219	Me	H	-CH ₂ OH	F	F
220	Me	F	-CH ₂ OH	F	F
221	Me	H	-NH ₂	H	H
222	Me	H	H	-NH ₂	H
223	Me	H	H	H	-NH ₂
224	Me	-NH ₂	F	H	H
225	Me	-NH ₂	H	F	H
226	Me	-NH ₂	H	H	F
227	Me	-NH ₂	Cl	H	H
228	Me	-NH ₂	H	Cl	H
229	Me	-NH ₂	H	H	Cl
230	Me	F	-NH ₂	H	H
231	Me	H	-NH ₂	F	H
232	Me	H	-NH ₂	H	F
233	Me	Cl	-NH ₂	H	H
234	Me	H	-NH ₂	Cl	H
235	Me	H	-NH ₂	H	Cl
236	Me	F	H	-NH ₂	H
237	Me	H	F	-NH ₂	H

도면3G

No.	R ^{3a}	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
238	Me	H	H	-NH ₂	F
239	Me	Cl	H	-NH ₂	H
240	Me	H	Cl	-NH ₂	H
241	Me	H	H	-NH ₂	Cl
242	Me	F	H	H	-NH ₂
243	Me	H	F	H	-NH ₂
244	Me	H	H	F	-NH ₂
245	Me	Cl	H	H	-NH ₂
246	Me	H	Cl	H	-NH ₂
247	Me	H	H	Cl	-NH ₂
248	Me	F	-NH ₂	F	H
249	Me	H	-NH ₂	F	F
250	Me	F	-NH ₂	F	F
251	Me	-O(4-CN-Ph)	H	H	H
252	Me	H	-O(4-CN-Ph)	H	H
253	Me	H	H	-O(4-CN-Ph)	H
254	Me	H	H	H	-O(4-CN-Ph)
255	Me	F	-O(4-CN-Ph)	H	H
256	Me	H	-O(4-CN-Ph)	F	H
257	Me	H	-O(4-CN-Ph)	H	F
258	Me	F	-O(4-CN-Ph)	F	H
259	Me	H	-O(4-CN-Ph)	F	F
260	Me	F	-O(4-CN-Ph)	F	F
261	Me	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일	H	H	H
262	Me	H	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일	H	H
263	Me	H	H	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일	H
264	Me	H	H	H	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일
265	Me	F	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일	H	H
266	Me	H	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일	F	H
267	Me	H	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일	H	F
268	Me	F	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일	F	H
269	Me	H	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일	F	F
270	Me	F	3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일	F	F
271	Me	디벤질아미노	H	H	H
272	Me	H	디벤질아미노	H	H
273	Me	H	H	디벤질아미노	H
274	Me	H	H	H	디벤질아미노

도면3H

No.	R ^{3a}	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
275	Me	F	디벤질아미노	H	H
276	Me	H	디벤질아미노	F	H
277	Me	H	디벤질아미노	H	F
278	Me	F	디벤질아미노	F	H
279	Me	H	디벤질아미노	F	F
280	Me	F	디벤질아미노	F	F
281	Me	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H	H	H
282	Me	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H	H
283	Me	H	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H
284	Me	H	H	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)
285	Me	F	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H	H
286	Me	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	F	H
287	Me	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	H	F
288	Me	F	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	F	H
289	Me	H	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	F	F
290	Me	F	-S(O) ₂ (4-Cl-Ph)	F	F
291	Me	-S(4-피리딜)	H	H	H
292	Me	H	-S(4-피리딜)	H	H
293	Me	H	H	-S(4-피리딜)	H
294	Me	H	H	H	-S(4-피리딜)
295	Me	F	-S(4-피리딜)	H	H
296	Me	H	-S(4-피리딜)	F	H
297	Me	H	-S(4-피리딜)	H	F
298	Me	F	-S(4-피리딜)	F	H
299	Me	H	-S(4-피리딜)	F	F
300	Me	F	-S(4-피리딜)	F	F
301	Me	-NHCH ₂ Ph	H	H	H
302	Me	H	-NHCH ₂ Ph	H	H
303	Me	H	H	-NHCH ₂ Ph	H
304	Me	H	H	H	-NHCH ₂ Ph
305	Me	F	-NHCH ₂ Ph	H	H
306	Me	H	-NHCH ₂ Ph	F	H
307	Me	H	-NHCH ₂ Ph	H	F
308	Me	F	-NHCH ₂ Ph	F	H
309	Me	H	-NHCH ₂ Ph	F	F
310	Me	F	-NHCH ₂ Ph	F	F