

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 31/66

(11) 공개번호 특2000-0076151

(43) 공개일자 2000년12월26일

(21) 출원번호	10-1999-7008242	(87) 국제공개번호	WO 1998/40080
(22) 출원일자	1999년09월10일	(87) 국제공개일자	1998년09월17일
번역문제출일자	1999년09월10일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/04834		
(86) 국제출원출원일자	1998년03월11일		
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 감비아 짐바브웨 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐 스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투 갈 스웨덴 핀란드 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카 메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이 잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나 다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지아 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북 한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽 고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키 스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 우 즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르 가나 기네비소 인도네시아 시에라리온 유고슬라비아 짐바브 웨		
(30) 우선권주장	8/814,386 1997년03월11일 미국(US)		
(71) 출원인	바-일란 유니버시티 추후제출 이스라엘 라마-간 52900모르 리서치 어플리케이션즈,리미티드. 이스라엘 지바 쉬무엘 54017 벤 구이론 스트리트 11 누델만아브라함 이스라엘레호보트76284밀러15스트리트 레파엘리아다 이스라엘헤르첼리아피토아크46726하누리오토10		
(72) 발명자	나영환, 이상섭		
(74) 대리인			

심사청구 : 없음

(54) 옥시알킬렌 포스페이트 화합물 및 이의 용도

요약

본 발명은 암 및 기타 증식성 질병을 치료, 예방 또는 개선시키는 조성물 및 방법 뿐 아니라 상처 치유 유도, 피부 궤양 치료, 위장 질환 치료, 빈혈과 같은 혈액 질환 치료, 면역 조절, 재조합 유전자 발현 증진, 인슐린 의존성 환자 치료, 낭포성 섬유증 환자 치료, 텔로머라제 활성 억제, 바이러스 관련 종양, 특히 HBV 관련 종양 치료, 유전자 발현 조절 및 특히 종양 억제 유전자 발현 증대, 항원에 대한 내성 유도, 원생 동물 감염의 치료, 예방 또는 개선, 및 세포에서 히스톤 데아세틸라제 억제 방법에 관한 것이다. 본 발명의 조성물 및 방법은 옥시알킬렌 포스페이트 화합물을 이용한다.

명세서

기술분야

본 발명은 암 및 기타 증식성 질병을 치료, 예방 또는 개선시키는 화합물, 조성물 및 방법 뿐 아니라 상처 치유 유도, 피부 궤양 치료, 위장 질환 치료, 빈혈과 같은 혈액 질환 치료, 면역 조절, 재조합 유전자 발현 증진, 인슐린 의존성 환자 치료, 낭포성 섬유증 환자 치료, 텔로머라제 활성 억제, 바이러스 관련 종양, 특히 HBV 관련 종양 치료, 유전자 발현 조절 및 특히 종양 억제 유전자 발현 증대, 항원에 대한 내

성 유도, 기생충 감염 치료 또는 예방, 및 세포에서 히스톤 데아세틸라제 억제 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법은 옥시알킬렌 포스페이트 화합물을 사용한다.

배경기술

부티르산(BA)은 천연 생성물이다. 1) 식사, 주로 유지방 및 2) 결장내에서 흡수되지 않은 탄수화물의 박테리아 발효의 2가지 주요 공급원에 의해 포유류에 공급되며, 그 농도는 수 mM에 이른다(Cummings, Gut 22:763-779, 1982; Leder et al., Cell 5:319-322, 1975).

최근 약 30년 동안 BA는 시험관내에서 광범위한 종양 세포에 유효한 분화 및 항증식성 제제로 알려져왔다(Prasad, Life Sci. 27:1351-1358, 1980). 암세포에서, BA는 세포 변화 및 생물학적 변화, 예컨대 세포 형태, 효소 활성, 수용체 발현 및 세포 표면 항원의 변화를 유발하는 것으로 보고되어 왔다(Nordenberg et al., Exp. Cell Res. 162:77-85, 1986; Nordenberg et al., Br. J. Cancer 56:493-497, 1987; 및 Fishman et al., J. Biol. Chem. 254:4342-4344, 1979).

BA 또는 이의 나트륨염(부티르산나트륨, SB)이 여러 연구의 대상이 되어 왔지만, 그 작용 방식은 분명하지 않다. 부티르산의 가장 특이한 효과는 핵의 데아세틸라제(들)를 억제하여 히스톤 H3 및 H4를 과아세틸화시키는 것이다(Riggs, et al., Nature 263:462-464, 1977). BA로 처리한 후에 히스톤 아세틸화가 증가되는 것은 세포의 분화 상태 및 전사 활성 변화와 상호관련되어 있었다(Thorne et al., Eur.J.Biochem. 193:701-713, 1990). BA에 의한 인산화(Boffa et al., J. Biol. Chem. 256:9612-9621, 1981) 및 메틸화(Haan et al., Cancer Res. 46:713-716, 1986)의 조절을 비롯하여 기타 핵 작용이 나타난다. 기타 세포 내 기관, 예컨대 세포 골격과 막 조성 및 작용은 BA에 의해 영향을 받는 것으로 보인다(Bourgeade et al., J. Interferon Res. 1:323-332, 1981). 종양원 및 억제 유전자의 발현에 있어서 BA에 의한 조절이 몇가지 세포 유형에서 나타났다. Toscani 등은 3T3 섬유아세포에서 c-myc, p53 티미딘 키나아제, c-fos 및 AP2의 변경을 보고한 바 있다(Oncogene Res. 3:223-238, 1988). B16 흑색종에서의 c-myc 및 H-ras 종양원의 발현과 HL-60 전골수구성 백혈병에서의 c-myc 발현의 감소도 보고된 바 있다(Prasad et al., Biochem. Cell Biol. 68:1250-1255, 1992; 및 Rabizadeh et al., FEBS Lett. 328:225-229, 1993).

BA는 고사, 즉 계획된 세포 소멸을 유도하는 것으로 보고되어 있다. SB는 인간 결장암, 백혈병 및 망막아종 세포주내에서 시험관내 고사를 형성하는 것으로 보인다(Bhatia et al., Cell Growth Diff. 6:937-944, 1995; Conway et al., Oncol. Res. 7:289-297, 1993; Hague et al., Int. J. Cancer 60:400-406, 1995). 고사는 적기에 제어된 방식으로 세포를 제거하기 위한 생리적 기작이다. 유기체는 세포 증식과 세포 소멸 사이에 섬세한 균형을 유지하며, 이 균형이 파괴되면 세포가 과도하게 축적되는 경우인 암과 세포가 조기 소실된 경우인 퇴행성 질병 사이의 균형이 깨어질 수 있다. 따라서, 고사를 억제하면 종양이 증식되고 종양의 진행 조건을 촉진할 수 있다.

시험관내에서 BA 및 BA 염의 항종양 효과가 유망하여 암 환자의 치료를 위해 임상 실험을 개시하게 되었으며, 최소한 또는 일시적인 효과가 관찰되었다(Novogrodsky et al., Cancer 51:9-14, 1983; Rephaeli et al., Intl. J. Oncol. 4:1387-1391, 1994; Miller et al., Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 23:1283-1287, 1987).

임상 실험은 BA 염을 사용하여 β -글로빈 질병(예, β -탈라세미아 및 겸상적혈구성 빈혈) 치료에 대해 수행하였다. BA 염은 보통 성인에게서는 억제되는 태아 헤모글로빈(HbF)의 발현을 상승시키고, 바람직하게는 이들 환자의 질병 증상을 변형시켰다(Stamatoyannopoulos et al., Ann. Rev. Med. 43:497-521, 1992). 이에 대하여, 아르기닌 부티레이트(AB)를 임상 실험에 사용하여 중간 정도의 효과를 얻었다(Perrine et al., N. Eng. J. Med. 328:81-86, 1993; Sher et al., N. Eng. J. Med. 332:1606-1610, 1995). 보고된 AB의 부작용으로는 β -탈라세미아 및 겸상 적혈구 빈혈증 환자에게서의 저칼륨혈증, 두통, 구역 및 구토 등이 있다.

항종양 활성 및 면역조절 특성을 보유한 부티르산 유도체가 미국 특허 제5,200,553호 및 Nudelman 등의 문헌[1992, J. Med. Chem. 35:687-694]에 보고되어 있다. 이들 참고 문헌에 보고된 가장 활성이 있는 부티르산 프로드럭은 피발로일옥시메틸 부티레이트(AN-9)이다. 이들 문헌에 개시된 어떠한 화합물도 본 발명의 카르복실산 함유 옥시알킬 화합물을 포함하고 있지 않았다.

BA 및/또는 이의 유사체도 형질감염된 DNA의 발현을 증가시키고(Carstea et al., 1993, Biophys. Biochem. Res. Comm. 192:649; Cheng et al., 1995, Am. J. Physical 268:L615-L624), 아데노바이러스 벡터에 의해 종양-제한 유전자 발현을 유도하는(Tang et al., 1994, Cancer Gene Therapy 1:15-20) 것으로 보고된 바 있다. 트리부티린은 1차 세포주 및 무한 증식성 세포주에서 리포터 유전자 발현을 증진시키는 것으로 보고되었다(Smith et al., 1995, Biotechniques 18:852-835).

항종양 활성 및 면역 조절 특성을 보유한 부티르산 유도체는 미국 특허 제5,200,553호 및 Nudelman 등의 문헌[1992, J. Med. Chem. 35:687-694]에 보고되어 있다. 이들 참고 문헌에 보고된 가장 활성이 큰 부티르산 프로드럭은 피발로일옥시메틸 부티레이트(AN-9)이다. 혈색소병증을 치료하기 위한 유사 화합물이 보고되어 있다(미국 특허 제5,569,675호).

BA 및/또는 이의 유사체는 형질감염된 DNA의 발현을 증가시키고(Carstea et al., 1993, Biophys. Biochem. Res. Comm. 192:649; Cheng et al., 1995, Am. J. Physical 268:L615-L624) 아데노바이러스 벡터에 의한 종양-제한 유전자 발현을 유도하는(Tang et al., 1994, Cancer Gene Therapy 1:15-20) 것으로 보고된 바 있다. 트리부티린은 1차 세포주 및 무한 증식성 세포주에서 리포터 유전자 발현을 증가시키는 것으로 보고되었다(Smith et al., 1995, Biotechniques 18:852-835).

그러나, BA 및 이의 염은 통상적으로 신속하게 대사되고 생체내에서 반감기가 매우 짧아서 효과적인 혈장 농도를 달성 및 유지하는 것은 BA 및 BA 염, 특히 생체내 용도와 관련된 문제이다. BA 및 BA 염은 최소 치료 효과를 얻기 위해 다량이 필요하다. 고 용량으로 인해 유체 과적 및 약간의 알칼리증이 발생할 수 있다. BA를 수용한 환자는 사회적으로 용인되지 않는 불쾌한 냄새를 방출한다.

BA 염이 HbF 발현을 증가시키고 암 환자에게 독성이 낮은 유망한 치료제를 제공하는 것처럼 보이지만, 시험관내 분석 및 임상 실험에서는 효능이 낮은 것으로 나타났다. 암 치료를 위해 분화 또는 항증식 제제로서 BA 또는 BA 염만큼 효과적이거나 또는 이보다 더 효과적인 화합물을 동정할 필요가 있다. 이러한 화합물은 BA와 관련된 문제(예, 불쾌한 냄새)를 유발하지 않으면서 BA보다 효능이 더 커야만 한다. 따라서, 더 장기간 작용하는 형태로 BA를 세포에 전달하거나 또는 BA와 유사한 활성을 보유하지만 생체내에서 효과가 더 오래 지속되는 치료 화합물이 필요하다.

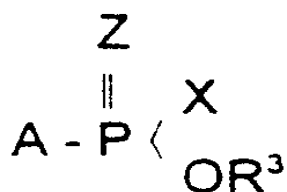
본 발명의 화합물 및 조성물은 이들 요구를 만족하며, 암 및 기타 증식성 질병 치료, 위장 질환 치료, 상처 치유, 탈라세미아, 겸상 적혈구 빈혈 및 기타 빈혈증과 같은 혈액 질환 치료, 면역 반응 조절, 재조합 유전자 발현 증진, 인슐린 의존성 환자 치료, 낭포성 섬유증 환자 치료, 텔로머라제 활성 억제, 암세포 또는 악성 세포 검출, 바이러스 관련 종양, 특히 EBV 관련 종양 치료, 유전자 발현 조절 및 특히 종양 억제 유전자 발현 증대, 항원에 대한 내성 유도, 기생충 감염 치료, 예방 또는 개선, 및 세포에서 히스톤 데아세틸라제 억제에 대해 BA 또는 BA염보다 더 효능이 있다. 본 발명의 화합물의 장점 중 하나는 본 발명의 유리 카르복실산 화합물 및 이의 염의 수용성이 증가되어, 투여, 특히 정맥 투여가 용이하다는 것이다.

발명의 상세한 설명

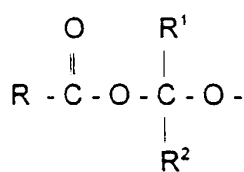
발명의 개요

본 발명의 제1 양태는 하기 화학식 I로 표시되는 화합물을 사용하여 암 및 기타 증식성 질병을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법을 제공하는 것이다.

화학식 I



상기 식에서,



A는 R^2 이며;

[이 때, R은 각각 1종 이상의 아미노, 아실아미노, 할로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 알킬, 카르보닐, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴기 또는 이의 조합으로 임의 치환된 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐 또는 C_2-C_{10} 알키닐이고,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐이며, 이 알킬, 알케닐 또는 알키닐기 또는 이의 조합은 할로 또는 알콕시로 임의 치환됨]

Z는 산소 또는 황이지만,

단, Z가 산소일 때

X는 R^4 또는 OR^5 이고,

R^3 및 R^5 는 모두 H이거나 또는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이며,

R^4 는 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고;

Z가 황일 때

X는 A, R^4 또는 OR^5 이며,

R^3 및 R^5 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고,

R^4 는 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이거나,

또는 X 및 OR^3 은 모두 A이다.

바람직한 일양태에서, 화합물은 전술한 바와 같고, 이 때 R은 할로, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로 임의 치환된 C₃-C₆ 알킬 또는 알케닐이다. 또 다른 바람직한 양태에서, 화학식 I의 R은 프로필이다. 또 다른 바람직한 양태에서, R¹은 H 또는 알킬이고 R²는 HO이다.

상기 화학식 I의 화합물[이 때 A, R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X 및 Z는 전술한 바와 같음]은 기형으로 고생하는 검체에서 항증식제 또는 분화제로서 작용하여 암 및 기타 증식성 질병의 영향을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법에 특히 유용하다. 이러한 질병의 비제한적인 예로는 백혈병, 예컨대 급성 전골수구성 백혈병, 급성 골수양 백혈병 및 급성 골수단구성 백혈병; 기타 골수이형성 증후군, 다발성 골수종, 예컨대 비제한적인 예로서 유방암, 경부암, 흑색종, 결장암, 비인두암, 비호지킨림프종(NHL), 카포시 육종, 난소암, 췌장암, 간암, 전립선암, 인상암, 기타 피부 악성 종양, 기형암종, T-세포 림프종, 폐 종양, 신경교종, 신경아세포종, 말초 신경외배엽 종양, 횡문근육종, 및 전립선 종양 및 기타 고형 종양이 있다. 전술한 화학식 I의 화합물은 암세포가 아닌 세포에도 항증식성 효과가 있으며, 양성 종양 및 건선과 같은 기타 증식성 질환을 치료하는데 사용할 수 있다. 백혈병, 인상 세포암 및 신경아세포종을 치료 또는 개선시키는 방법이 바람직하다.

본 발명의 제2 양태는 전술한 화학식 I의 화합물의 치료학적 유효량을 환자에게 투여하여 혈액 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명으로 치료할 수 있는 혈액 질병의 비제한적인 예로는 탈라세미아, 겸상 적혈구 빈혈, 감염성 빈혈, 재생불량성 빈혈, 저형성성 빈혈, 저증식성 빈혈, 철아구성 빈혈, 골수로성 빈혈, 항체 매개된 빈혈, 만성 질병 및 효소 결핍으로 인한 빈혈과 혈액 손실, 방사선 치료 및 화학요법으로 인한 빈혈이 있다. 이들 방법은 전술한 화학식 I의 화합물의 치료학적 유효량을 환자에게 투여하여 혈액내에 헤모글로빈 함량을 증가시키는 것을 포함할 수 있다.

본 발명의 제3 양태는 면역 반응을 조절하기 위해 전술한 화학식 I의 화합물의 유효량을 투여하여 숙주내에서 면역 반응을 조절하는 방법에 관한 것이다. 면역 반응의 조절은 시토킨 분비 증진, 다핵형성 세포에서 고사의 억제 또는 지연, 조혈 성장 인자 분비 증가로 인한 다핵형성 세포 기능 증진, 종양 세포에서 세포 표면 항원의 발현 유도, 골수 이식 후에 선조 세포 회수 증진 및 이들의 조합을 포함한다.

본 발명의 제4 양태는, 기타 공지된 항증식 약제, 분화 약제 또는 종양정위 약제(oncostatic)와 함께 전술한 화학식 I의 화합물의 치료학적 유효량을 암 및 기타 증식성 질병을 앓고 있는 환자에게 투여하여 제제의 작용 방식을 증가시킴으로써, 암 및 기타 증식성 질병을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법에 관한 것이다. 전술한 방법을 위한 약학 제제의 비제한적인 예로는 시토킨, 인터루킨, 항암제, 화학치료제, 항체, 접합된 항체, 면역 자극제, 항생제, 호르몬 길항물질 및 성장 자극제가 있다. 본 발명의 화합물은 이들 임의의 제제를 투여하기 전에, 후에 또는 동시에 투여할 수 있다.

본 발명의 제5 양태는 급속하게 증식하는 환자의 상피세포의 성장 정지를 유도하여 제제의 세포독성 효과로부터 환자를 보호하기에 유효한 양으로 일정 시간 동안 포유류 환자에게 전술한 화학식 I의 화합물과 세포독성제의 치료학적 유효량을 투여하여 세포독성 제제의 효과를 개선시키는 방법을 제공한다. 세포독성 제제는 화학요법제, 항암제 또는 방사선 치료일 수 있다. 급속하게 증식하는 상피 세포는, 예컨대 모낭, 위장관 및 방광에서 발견된다. 이러한 세포로는 모낭 세포 및 장 크립트(crypt) 세포가 있다. 급속히 증식하는 세포는 골수 세포에서도 발견되며 골수 간세포를 포함한다. 본 발명에 있어서, 세포독성제 및 화학식 I의 화합물을 동시에 투여하거나, 또는 본 발명의 화합물을 투여하기 전 또는 후에 세포독성제를 투여할 수 있다. (동시 또는 별도의) 투여는 증상에 의해 결정된 대로 전신 또는 국소 투여할 수 있다. 또한 세포독성제가 방사선 치료인 경우, 본 발명의 화합물은 암환자에게 암의 영향을 치료 또는 개선시키기 위해 방사선 치료 전 또는 후에 투여할 수 있다.

본 발명의 제6 양태는 치료가 필요한 검체에게 전술한 화학식 I의 화합물의 치료학적 유효량을 투여하여 상처 치유 유도, 피부 궤양 치료 또는 위장 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법으로 치료될 수 있는 피부 궤양으로는 다리 및 와위 궤양, 울혈성 궤양, 당뇨병 궤양 및 동맥경화성 궤양이 있다. 상처 치유의 경우, 화합물은 찰과상, 자상, 화상 및 기타 상처를 치료하는데 유용하다. 본 발명의 방법으로 치료할 수 있는 위장 질환으로는 대장염, 염증성 장질환, 크론병 및 궤양성 대장염이 있다.

본 발명의 제7 양태는 전술한 화학식 I의 화합물의 발현 증진량으로 해당 포유류 유전자 생성물을 위해 발현계를 포함하는 재조합 숙주세포를 처리함으로써 재조합 유전자 발현을 증진시키는 방법에 관한 것이며, 상기 유전자 생성물은 부티르산 반응성 유전자에 의해 암호된다. 숙주 세포는 포유류 세포, 곤충 세포, 효모 세포 또는 박테리아 세포와 이들 각 숙주 세포에 상응하는 기지의 발현계일 수 있다. 유전자 생성물은 임의의 해당 단백질 또는 펩티드일 수 있으며, 이의 발현은 부티르산 또는 부티르산염으로 조절 또는 변경할 수 있다. 부티르산 반응성 유전자는 프로모터, 인핸서 성분, 또는 부티르산이나 이의 염에 반응하는 제어하에 있는 유전자의 발현을 조절하는 기타 레굴론(regulon)을 보유하는 유전자이다. 예컨대 본 발명에 따른 조절을 위해 주목받는 유전자 생성물의 비제한적인 예로는 종양 억제 유전자(예, p53) 및 태아 헤모글로빈의 γ -글로빈쇄가 있다.

본 발명의 제8 일양태는 인슐린 발현을 증진시키기 위해 전술한 화학식 I의 화합물의 유효량을 투여하여 인슐린 의존성 환자의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 제9 양태는 염화물 채널 발현을 증진시키기 위해 전술한 화학식 I의 화합물의 유효량을 투여하여 낭포성 섬유증 환자의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 제10 양태는 전술한 화학식 I의 화합물의 텔로머라제 억제량을 세포에 투여하여 암세포의 텔로머라제 활성을 억제하는 방법에 관한 것이며, 상기 억제량은 세포의 텔로머라제 활성을 감소시켜 세포가 악성 종양으로 진행하는 것을 억제하는데 효과적인 양이다. 이 방법은 시험관내 또는 생체내에서 세포에 적용할 수 있다.

본 발명의 제11 양태는 치료학적 유효량의 항바이러스제와 함께 전술한 화학식 I의 화합물의 치료학적 유효량을 전, 후 또는 동시 투여하여 바이러스 관련 종양을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법에 관한 것이다. 본 발명에 사용되는 항바이러스제로는 감시클로비르, 아시클로비르 및 팜시클로비르가 있으며, 감시

클로비르가 바람직하다. 본 발명의 방법으로 치료, 예방 또는 개선시킬 수 있는 바이러스 관련 종양의 비제한적인 예로는 EBV 관련 악성 종양, 카포시 육종, AIDS 관련 림프종, B형 간염 관련 악성 종양 또는 C형 간염 관련 악성 종양이 있다. EBV 관련 악성 종양으로는 비인두암 및 비호지킨림프종이 있으며, 본 발명의 바람직한 양태이다.

본 발명의 제12 양태는 해당 유전자의 발현을 증진, 증대 또는 억제하기 위해 효과적인 양으로 전술한 화학식 I의 화합물로 숙주 또는 숙주 세포를 처리하여 유전자, 바람직하게는 부티르산 반응성 유전자 발현을 조절하는 방법에 관한 것이다. 해당 유전자 발현이 증진 또는 증대되는 경우, 유전자는 또 다른 유전자의 레프레이서, 종양 억제인자, 고사 유도인자 또는 분화 유도인자이거나 또는 이들로서 작용하는 유전자 생성물을 암호할 수 있다. 해당 유전자 발현이 억제되는 경우, 유전자는 고사의 억제 인자 또는 종양원이거나 또는 이로서 작용하는 유전자 생성물을 암호할 수 있다. 예컨대, Bcl-2 유전자는 고사 억제인자를 암호한다.

구체적으로, 본 발명은 전술한 화학식 I의 화합물의 발현을 증진시킬 수 있는 양으로 숙주 또는 숙주 세포를 처리하여 유전자, 특히 종양 억제 유전자, 부티르산 반응성 유전자 또는 태아 헤모글로빈 유전자 발현을 증대시키는 방법에 관한 것이다. 숙주는 암 환자인 것이 좋다. 따라서, 본 발명의 방법은 생체외 또는 생체내 유전자 치료와 함께 종양 억제 유전자 발현을 증대시키는 것을 포함한다. 즉, 본 발명의 화합물은 유전자 치료 벡터의 투여 또는 생체외 형질감염된 세포의 투여 동안에 숙주에 동시투여할 수 있다. 유사하게, 본 발명의 화합물은 생체외 유전자 치료의 형질감염 단계를 수행하는 동안에 세포를 처리하는 데 사용할 수 있다. 따라서, 이 방법에 사용되는 숙주는 유전자 치료가 진행중인 암환자 또는 기타 환자를 포함한다. 본 발명의 숙주 세포는, 예컨대 간세포 및 선조 세포와 같은 조혈 세포 또는 생체외 유전자 치료에 사용되는 임의의 기타 세포 유형일 수 있다.

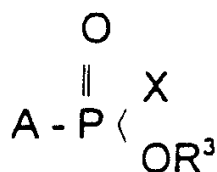
본 발명의 제13 양태는 전술한 화학식 I의 화합물의 치료학적 유효량을 투여하여 항원에 대한 내성을 유도하는 방법에 관한 것이다. 항원은 자가 항원이 바람직하다.

본 발명의 제14 양태는 전술한 화학식 I의 화합물의 유효량을 검체에 투여하여 검체의 원생 동물 감염을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따라 치료할 수 있는 원생 동물 감염의 비제한적인 예로는 말라리아, 크립토스포리디아증, 톡소플라스마증 및 콕시디아증이 있다.

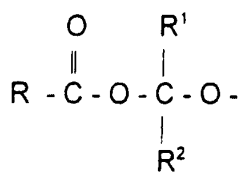
본 발명의 제15 양태는 전술한 화학식 I의 화합물의 유효량을 세포에 투여하여 세포의 히스톤 데아세틸라제를 억제하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 제16 양태는 하기 화학식 IA로 표시되는 화합물 및 약학적 허용 담체 또는 희석제의 치료학적 유효량을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

화학식 IA



상기 식에서,



A는 R^1 이며;

[이 때, R은 1종의 아미노, 아실아미노, 할로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 알킬, 카르보닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴기로 임의 치환된 직쇄 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 알킬; 또는 1종 이상의 아미노, 아실아미노, 할로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 알킬, 카르보닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴기로 각각 임의 치환된 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알케닐 또는 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알키닐이고,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐이며, 이 알킬, 알케닐 또는 알키닐기 또는 이의 조합은 할로 또는 알콕시로 임의 치환됨]

X는 R^4 또는 OR^5 이고;

R^3 및 R^5 는 모두 H이거나 또는 각각 독립적으로 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이며;

R^4 는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고;

단, X가 페녹시이며 R^3 가 벤질옥시이고 R^1 및 R^2 가 모두 수소인 경우, R은 메틸, 이소프로필 또는 t-부틸이

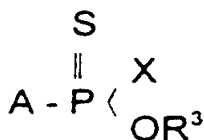
아니고;

R이 이소프로필인 경우, X는 페녹시가 아니거나 R³은 벤질이 아니다.

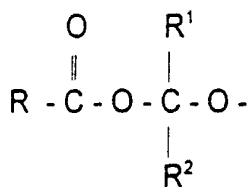
본 발명의 바람직한 약학 조성물은, R이 할로, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로 임의 치환된 C₃-C₆ 알킬 또는 알케닐이고; R¹은 H 또는 알킬이고 R²는 H이며; X 및 R³은 각각 독립적으로 알킬옥시, 알케닐옥시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시이고; Z는 산소인 전술한 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적 허용염을 포함한다. 특히 바람직한 화합물의 예로는 부티로일옥시메틸 디에틸 포스페이트, 1-(1-부티로일옥시)에틸 디에틸 포스페이트, 모노(부티로일옥시메틸)포스페이트, 1-{1-(4-페닐부티로일옥시)에틸}디에틸 포스페이트 및 이들의 염 등이 있다.

본 발명의 제17 양태는 하기 화학식 IB로 표시되는 화합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

화학식 IB



상기 식에서,



A는 R^2 이며;

[이 때, R은 1종 이상의 아미노, 아실아미노, 할로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 알킬, 카르보닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴기로 각각 임의 치환된 C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐 또는 C₂-C₁₀ 알키닐이고,

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐이며, 이 알킬, 알케닐 또는 알키닐기 또는 이의 조합은 할로 또는 알콕시로 임의 치환됨]

X는 A, R⁴ 또는 OR⁵이고[이 때 R³ 및 R⁵는 모두 H이거나 또는 각각 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고, R⁴는 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬임];

또는 X 및 OR³은 모두 A이다.

본 발명의 제18 양태는, 기타 항암제 또는 종양 억제제와 함께 치료학적 유효량의 전술한 화학식 IA 또는 IB의 화합물 및 이의 약학적으로 유효한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

도 1A, 1B 및 1C는 기존의 인간 신경아세포종 세포주 SK-N-SH(도 1A), NBAS-5(도 1B) 및 IMR-32(도 1C)의 증식에 대한 부티로일옥시메틸 디에틸 포스페이트(BODP) 및 부티르산(AB)의 세포 성장(클론원성) 시험관 내 억제 효과를 도시하는 그래프이다.

도 2는 HL-60 세포의 분화에 대한 BODP 및 AB의 시험관 내 효과를 도시하는 그래프이다.

도 3은 인간의 전골수구성 백혈병 세포주 HL-60에서 CD11b의 발현에 대한 BODP 및 AB의 효과를 도시하는 막대 그래프이다.

도 4는 염색된 K-562 세포에서 헤모글로빈 축적에 대한 BODP 및 AB의 효과를 도시하는 막대 그래프이다.

도 5는 HPLC로 배양 용해물을 분석하여 결정한 헤모글로빈 축적에 대한 BODP 및 AB의 효과를 도시하는 막대 그래프이다.

발명의 상세한 설명

전술한 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있다. 모든 키랄, 부분입체 이성체 및 라세미 형태는 본 발명에 속한다. 올레핀 등의 다수의 기하 이성체도 전술한 화합물의 형태로 존재할 수 있으며, 이들 안정한 이성체는 모두 본 발명에 속한다.

"안정한 화합물" 또는 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 순도로 분리하기에 충분하고 효과적인 치료제로 제형화할 수 있는 화합물을 의미한다.

"알킬"은 특별히 언급하지 않으면 특정 수의 탄소 원자를 보유한 분지쇄 또는 직쇄 포화 지방족 탄화수소를 의미한다. "저급 알킬"은 탄소수가 1 내지 5개인 알킬기를 의미한다. "알케닐"은 직쇄 또는 분지쇄 구조 및 하나 이상의 불포화 탄소-탄소 결합을 포함하는 탄화수소 사슬을 의미하며, 예를 들어 에틸렌, 프로필렌 등이 있다. "저급 알케닐"은 탄소 원자 수가 2 내지 6개인 알케닐기이다. "알키닐"은 직쇄 또는 분지쇄 구조이고 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 보유한 탄화수소 사슬을 의미하며, 예컨대 에틸린, 프로필린 등이 있다. "저급 알키닐"은 탄소 원자 수가 2 내지 6개인 알키닐기이다. 탄소 원자 수가 명기되지 않으면, 알킬, 알케닐 및 알키닐은 각각 저급 알킬, 저급 알케닐 및 저급 알키닐을 의미한다.

본원에서 사용한 "아릴"은 "아릴" 및 "치환된 아릴"을 포함한다. 따라서, 본 발명에서 "아릴"은, 하나 이상의 방향족 탄소 고리를 포함하는 임의의 안정한 6 내지 14원 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 고리를 의미하며, 예를 들어 페닐, 나프틸, 인다닐, 테트라히드로나프틸(테트라린) 등이 있다. 아릴기에서 치환체의 존재는 임의적이지만, 존재하는 경우 치환체는 할로, 알킬, 알콕시, 히드록시, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 아실아미노 또는 카바모일일 수 있다.

본원에서 사용한 "헤테로아릴"은 "헤테로아릴" 및 "치환된 헤테로아릴"을 포함한다. 따라서, 본 발명의 "헤테로아릴"은 방향족이고, 탄소 원자와, N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자로 구성된 안정한 5원 내지 10원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 고리를 의미하며, 상기 질소 원자는 임의적으로 4차화될 수 있고 전술한 임의의 헤테로아릴 고리가 벤젠 고리에 융합된 임의의 비시클릭 고리를 포함할 수 있다. 헤테로아릴 고리는 안정한 구조를 형성하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 펜던트기에 결합될 수 있다. 헤테로아릴기에서의 치환체는 임의적이며, 생성 화합물이 안정하고 원자의 모든 원자가가 만족되지만 하면 탄소 원자, 질소 원자 또는 기타 헤테로 원자에서 치환될 수 있다. 이러한 치환이 존재하는 경우, 치환된 헤테로아릴기의 치환체는 치환된 아릴기의 것과 동일하며 치환체가 헤테로아릴 고리의 질소 원자에 결합된 알킬기인 경우 알킬암모늄염을 포함하기도 한다. 이들 4차화된 암모늄염으로는 할라이드, 히드로할라이드, 설페이트, 메토설페이트, 메탄설포네이트, 톨루엔설포네이트, 니트레이트, 포스페이트, 말레이트, 아세테이트, 락테이트 또는 임의의 기타 약학적 허용염이 있다. 헤테로아릴기의 비제한적인 예로는 피리딜, 피리미딜, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 인돌릴, 인돌레닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 및 벤즈이미다졸릴이 있다.

"아랄킬" 및 "헤테로아랄킬"은 알킬기에 결합된 아릴기 또는 헤테로아릴기이다. 이 부분의 아릴 및 헤테로아릴기는 본원에서 정의한 바대로 임의로 치환될 수 있다. 헤테로아랄킬기의 비제한적인 예로는 2-피리딜메틸, 3-피리딜메틸 및 4-피리딜메틸, 3-(2-피리딜)프로필, 3-(3-피리딜)프로필 및 3-(4-피리딜)프로필 등이 있다.

"치환된"은 지정 원자상에 하나 이상의 수소를, 지정된 기로부터 선택한 기로 치환하는 것을 의미하며, 단 지정 원자의 정상적인 원자수를 초과하지 않고, 치환 결과 안정한 화합물을 형성해야 한다.

본 발명의 치환체로는, 지정한 바와 같이 할로, 히드록시, 알킬, 알콕시, 아미노, 트리플루오로메틸, 아릴, 헤테로아릴, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 트리알킬암모늄 및 이의 염, 카르바모일, 아실아미노, 아릴카르보닐아미노, 알콕시카르보닐아미노, 카르복시, 카르복시알킬, 포름아미도, 구아니디노, 우레이도, 설파일 및 알킬설포나미도가 있다. 이들 기는 본 명세서에 제시된 바와 같이 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤테로아랄킬기에 대한 치환체일 수 있다. "할로"기는 할로겐이고, 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도기를 포함한다. "알콕시"는 R-O-에 의해 표시되는 하나 이상의 산소 치환체를 가지는 알킬기를 의미한다. 기 "아실아미노"는 화학식 R-C(O)-NH[이 때 R은 알킬임]로 표시된다. "아릴카르보닐아미노" 및 "알콕시카르보닐아미노"는 R이 각각 아릴 또는 알콕시라는 것을 제외하고는 아실아미노와 유사하다.

"치료학적 유효량"은 항종양 효과를 얻거나; 악성 암 세포, 양성 종양 세포 또는 기타 증식성 세포의 증식을 억제 및/또는 분화를 유도하거나; 암의 화학예방을 조력하거나; 상처 치유를 촉진하거나; 위장 질환을 치료하거나; 혈액내의 헤모글로빈 함량을 증가시키거나 혈액 질환을 치료하거나; 면역 반응을 조절하거나; 유전자 발현을 증진하거나; 종양 억제 유전자의 발현을 조절 또는 증대시키거나; 인슐린 발현을 증진시키거나; 염화물 채널 발현을 증진시키거나; 항원에 대한 내성을 유도하거나; 원생 동물 감염을 치료, 예방 또는 개선시키거나; 또는 세포내에서 히스톤 데아세틸라제를 억제하기 위해서 환자 또는 세포에게 투여해야 하는 양이다. 치료학적 유효량을 결정하는 방법은 공지되어 있다.

화합물의 치료량 또는 유효량이 암 또는 기타 증식성 질환을 치료, 예방 또는 개선시키기 위한 것이라면, 그 양은 검체, 환자 또는 암세포에서 히스톤 데아세틸라제를 억제하는데 효과적인 양일 수 있다. 유사하게, 화합물의 치료량 또는 유효량이 원생 동물 감염을 치료, 예방 또는 개선시키기 위한 것인 경우, 그 양은 검체, 환자, 암세포에서 원생동물 히스톤 데아세틸라제를 억제하는데 효과적인 양일 수 있다.

"약학적 허용염"은 산염 또는 염기염을 제조하여 변형되는 개시된 화합물의 유도체이다. 비제한적인 예로는 아민과 같은 염기성 잔기의 무기산염 또는 유기산염; 카르복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리염 또는 유기염 등이 있다. 약학적 허용염의 비제한적인 예로는 히드로할라이드, 설페이트, 메토설페이트, 메탄설포네이트, 톨루엔설포네이트, 니트레이트, 포스페이트, 말레이트, 아세테이트, 락테이트, 아르기닌염 및 리신염 등이 있다.

본 발명의 화합물의 약학적 허용염은 이들 유리산 또는 염기 형태의 화합물과, 물이나 유기 용매, 또는 이들 두 용매의 혼합물내에 적절한 염기 또는 산의 화학량론을 반응시켜 제조할 수 있으며, 일반적으로 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 용매가 바람직하다. 본 발명의 염은, 예컨대 이온 교환에 의해 제조할 수 있다. 적절한 염의 목록은 본 명세서에서 그 전문을 참고로 인용한 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p1418]에 개시되어 있다.

화학식 I의 화합물의 동시 투여와 관련된 본 발명의 방법에 사용하기 위한 "약학 제제"는 항암제와 분화제를 포함하나 이에 국한되는 것은 아니다. 예를 들어, 약학 제제는 시토킨, 인터루킨, 항암제, 화학치료제, 항체, 접합된 항체, 면역 자극제, 항생제, 호르몬 길항물질 또는 성장 자극제일 수 있다. 약학 제제

는 세포독성 제제일 수 있다. 세포독성 제제는 항바이러스 뉴클레오시드 항생제, 예컨대 강시클로비르, 아시클로비르 및 팜시클로비르를 포함할 수 있다. 세포독성 제제는 방사선 치료를 포함할 수도 있다.

"화학치료제"의 비제한적인 예로는 알킬화제, 푸린 및 피리미딘 유사체, 빈카 및 빈카 유사 알칼로이드, 에토포시드 및 에토포시드 유사 약물, 코르티코스테로이드, 니트로소우레아, 대사길항물질, 백금계 세포독성 약물, 호르몬의 길항물질, 항안드로겐 및 항에스트로겐이 있다.

"시토킨"의 비제한적인 예로는 인터페론, 바람직하게는 α , β 또는 γ 인터페론 뿐 아니라 IL-2, IL-3, G-CSF, GM-CSF 및 EP0가 있다.

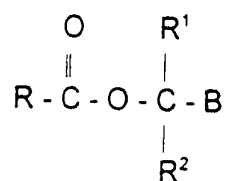
"면역 자극제"는 면역계의 체액 또는 세포 성분을 자극하는 씨.파르부름(C.parvum) 또는 사르코렉틴(sarcolectin)과 같은 물질이다.

본 발명의 화학치료제의 비제한적인 예로는 타목시펜, 독소루비신, L-아스파라기나제, 다카르바진, 암사크린, 프로카바진, 헥사메틸멜라민, 미톡산트론 및 겐시타빈이 있다.

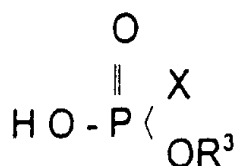
합성 방법

본 발명의 화합물은 일반적으로 당업계에 공지된 임의의 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 III의 시약의 트리알킬암모늄염 또는 은과 같은 염 또는 염기와 함께 하기 화학식 II로 표시되는 시약과 산 형태 RCOOH를 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 II



화학식 III



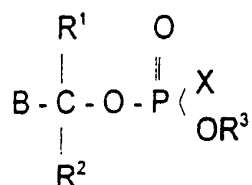
상기 식에서,

B는 할로겐, 메탄설폰네이트 또는 p-톨루엔설폰네이트와 같은 이탈기이고,

R, R¹, R², R³ 및 X는 전술한 바와 같다.

대안적으로, 본 발명의 대부분의 화합물은, 은 또는 트리알킬암모늄염과 같은 산의 염과 함께 또는 염기의 존재하에 산 RCOOH와 하기 화학식 IV로 표시되는 시약을 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 IV



상기 식에서,

B는 할로겐, 메탄설폰네이트 또는 p-톨루엔설폰네이트와 같은 이탈기이고,

R, R¹ 및 R²는 전술한 바와 같다.

전술한 합성 반응을 수행하는데 있어서, 표준 보호기를 사용하여 아민 또는 히드록실기와 같은 특정 작용기를 보호하는 것이 바람직하다.

포스포로티오에이트 유도체는 불활성 용매의 존재하에 적절한 화합물[이 때 Z는 산소임]을 오탁화인 또는

기타 황화제와 반응시켜 당업계에 공지된 절차에 따라 제조할 수 있다.

전술한 시약은 문헌에 개시된 절차에 이미 제조되어 있다. Nudelman et al., J. Med. Chem., 35:687-694, 1992; 일본 특허 07033709(1995) 및 일본 공개 공보 73 01 133(1973) 참조. 염기는, 예컨대 트리알킬아민, 피리딘, 알칼리 금속 탄산염 또는 기타 적절한 염기일 수 있다. 반응은 용매의 존재 또는 부재하에 수행할 수 있다. 적절한 용매는, 예컨대 아세톤, 벤젠, 톨루엔, 테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 디메틸 설펝사이드, 클로로포름, 디옥산, 1,2-디클로로에탄 또는 특정 경우에 물일 수 있다.

앞서 요약한 과정은, 예컨대 온도, 지속 시간, 화학량론 또는 기타 반응 변수를 변화시켜 당업자가 개선시킬 수 있다. 이러한 변화도 본 발명의 범위에 속한다.

활성

본 발명의 화합물의 활성은 해당 활성과 일치하는 당업자에게 공지된 일반적으로 용인되는 기법을 사용하여 측정할 수 있다. 예를 들어, 분화제로서 유용한 화합물의 활성은 니트로블루 테트라졸륨 환원 분석의 표준 방법[예, Rabizadeh et al., FEBS Lett. 328:225-229, 1993; Chomienne et al., Leuk. Res. 10:631, 1986; 및 Breitman et al., Methods for Serum-free Culture of Neuronal and Lymphoid Cells, Alan R. Liss, NY, p 215-236, 1984, 본원에서 전문을 참고로 인용함] 및 후술하는 바와 같은 방법을 사용하여 측정할 수 있다. 시험관내 분석은 예측 가능할 것으로 생각되며, 실제로 생체내 효과와 상호관련이 있다(Castaigne et al., Blood 76: 1704-1709, 1990).

분화 활성을 예측할 수 있는 또 다른 분석법은 Chomienne 등의 문헌[Blood 76:1710-1717, 1990, 본원에서 전문을 참고로 인용함] 및 하기에 개시된 바와 같이 아우에르 막대 및/또는 처리군으로부터 수거한 세포 내의 특정 분화세포 표면 항원의 존재에 대한 형태학적 검사이다.

본 발명의 화합물은 항증식 활성 및 항종양 활성을 보유했을 수도 있다. 본 발명의 화합물의 항증식 활성은 당업계에 일반적으로 알려진 방법으로 측정할 수 있다. 생존력 및 항증식 활성을 측정하기 위해 일반적으로 용인되는 분석은, 본원에서 참고로 인용한 전술한 Chomienne 등의 문헌에 개시된 바와 같이 트리판 블루 배제 테스트로서 삼중수소화된 티미딘을 도입하는 것이다. 항종양 활성과 생체내 효능을 예측하고 상호관련시키는 기타 분석법은, Shoemaker 등의 문헌[Can. Res. 45:2145-2153, 1985]에 개시된 인간 종양 콜로니 형성 분석법과 Hiayama 등의 문헌[J. Natl. Cancer Inst. 87:895-908, 1995]에 개시된 텔로머라제 활성 억제법이며, 이들 문헌의 전문을 본원에서 참고로 인용하였다. 이들 분석법은 하기에 상세하게 설명되어 있다.

세포 배양물

인간의 전골수구성 백혈병 세포(HL-60), 인간의 췌장암 세포(PaCa-2) 및 인간의 유방 선암 세포인 흄막 삼출 세포(MCF-7)를 다음과 같이 배양할 수 있다. 세포는 2 mM 글루타민이 보충된 10% FCS를 보유한 RPMI 배지에서 성장시키고 습기가 있는 5% CO₂ 항온기내에 37°C에서 항온처리하였다. 대안적으로 조사 중에 세포주의 성장을 지속시켜줄 수 있는 임의의 적절한 성장 배지 및 조건에서 세포를 성장시킬 수 있다. 생존력은 트리판 블루 배제에 의해 측정할 수 있다. 세포를 시험 화합물에 노출시키고, 트리판 블루로 처리 및 염색한 후에 각 시점에서 수거한다.

분화를 검출하기 위한 세포 염색

카제인의 지질 염색 및/또는 면역화학적 염색을 유방암 세포의 세포 분화 마커로서 사용할 수 있다(Bacus et al., Md. Carcin. 3:350-362, 1990). 본원에서 그 전문을 참고로 인용한 Cheung 등의 문헌[J. Clin. Invest. 75:1722-1728]에 개시된 바와 같이 인간의 카제인에 대한 인간의 항체를 사용하여 유방암 세포를 조직화학적으로 염색함으로써 카제인을 검출할 수 있다.

니트로 블루 테트라졸륨(NBT) 분석

골수종 백혈구 세포의 세포 분화는, 예컨대 다음과 같이 NBT 환원 활성에 의해 평가할 수 있다. 소정의 시간 동안 시험 화합물의 존재하에 세포 배양물을 성장시킨다. 이어서, 배양 배지에 0.1% NBT를 넣고 세포를 400 mM의 12-O-테트라데카노일-포르볼-13-아세테이트(TPA)로 자극한다. 30분 동안 37°C에서 항온처리한 후에, 200 이상의 세포를 계수하여 현미경으로 세포를 검사한다. NBT를 환원시키는 세포의 능력을 세포내 환원된 흑색 포르마잔 침착물을 함유하는 세포의 백분율로서 평가하고 생존력에 대해 보정하였다.

세포 표면 항원 면역표현형 분류

세포 표면 항원 면역표현형은 크기에 따라 통과한 세포의 이중 색상 형광을 사용하여 분류하였다. 초기 골수양(CD33)에서 후기 골수양에 이르는 항원의 패널 발현은 본원에서 전문을 참고로 인용한 Warrell Jr. 등의 문헌[New Engl. J. Med. 324:1385-1392, 1992]에 따라 측정하였다.

고사 평가

고사는 Bcl-2 발현의 면역세포화학적 분석 또는 핵 구조에서 변화를 볼 수 있는 DNA 단편에 의해 평가할 수 있다.

DNA 단편은 아가로스겔에서 DNA 래더의 외관으로 모니터할 수 있다. 예를 들어, 세포 DNA는 본원에서 그 전문을 참고로 인용한 Martin 등의 문헌[J. Immunol., 145:1859-1867, 1990]에 개시된 방법으로 분리 및 분석한다.

핵 구조에 있어서의 변화는, 예컨대 본원에서 그 전문을 참고로 인용한 Hare 등의 문헌[J. Hist. Cyt., 34:215-220, 1986]에 개시된 아크리딘 오렌지 염색 방법으로 평가할 수 있다.

Bcl-2의 면역학적 검출은 미처리 세포와 시험 화합물로 처리한 세포에서 수행할 수 있다. HL-60 세포가 바람직하나 Bcl-2를 발현할 수 있는 기타의 세포주를 사용할 수 있다. 시토스핀을 제조하고 세포를 에탄

올로 고정시킨다. 4℃에서 밤새 고정된 세포를 1:50으로 희석된 1차 단일 클론 항체인 항-Bcl-2와 반응시킨다. 예컨대 제조자의 지시에 따라 스트렙 A-B 유니버설 키트(시그마)를 사용하여 항체 결합을 볼 수 있도록 염색한다. 1차 항체를 수용하지 않은 동일하게 처리된 세포를 비특이적 결합 대조군으로 사용할 수 있다. 시판용 키트, 예컨대 Oncor's Apop Tag(등록 상표)를 이용할 수 있으며 고사를 검출하는데 사용할 수 있다.

유전자 발현 조절

종양 유전자 및 종양 억제 유전자로부터의 발현량을 RNA의 노던 블롯팅, 단백질의 면역블롯팅 및 PCR 증폭과 같은 당업계에 공지된 일반적인 방법으로 평가할 수 있다.

마우스 암 모델

본원에서 그 전문을 참고로 인용한 문헌[Nudelma et al., J. Med. Chem. 35:687-694, 1992 또는 Rephaeli et al., Int. J. Cancer 49:66-72, 1991]에 개시된 바와 같이 B16 흑색종, 루이스 폐암 및 골수 단구성 백혈병을 보유한 동물의 수명을 증가시킬 수 있는 능력에 대해 화합물을 검사할 수 있다.

예를 들어, 백혈병 모델에 있어서의 본 발명의 화합물의 효능은 다음과 같이 검사할 수 있다. Balb/c 마우스에게 WEHI 세포를 주사하고 시험 화합물 또는 대조 용액을 다음날 투여한다. 처리 동물의 수명을 미처리 동물의 수명과 비교한다.

1차 종양에 대한 본 발명의 화합물의 효능은 대조 동물 및 처리 동물에서 2주 간격으로 이식 부위에 종양 질량을 측정하여 피하 이식된 폐암 또는 B16 흑색종을 사용하여 검사할 수 있다.

이종 이식편에서의 화합물의 효과는 인간의 종양 세포를 의식 상실 마우스내로 피하 이식하여 측정할 수 있다. 사용할 수 있는 인간의 종양 세포주의 비제한적인 예로는 전립선암(인간 Pc-3 세포), 췌장암(인간 Mia PaCa 세포), 결장 선암(인간 HCT-15 세포) 및 포유류 선암(인간 MX-1 세포)이 있다. 예컨대 종양이 약 100 mg일 때, 대조 용액 또는 본 발명의 시험 화합물로 처리를 개시한다. 항종양 활성은 대조 동물에 비하여 증가된 처리 동물의 종양 성장 지연 및/또는 종양 수축 및/또는 생존율을 측정하여 평가한다.

텔로머라제 활성

고 레벨의 텔로머라제 활성은 암 세포에서 발견되는 높은 증식 속도와 관련이 있다. 텔로머라제 활성을 억제하는 화합물은 암세포 증식 및 탈분화를 억제한다. 상업적으로 유용한 텔로머라제 분석을 이용하여 암 세포주에 대한 화합물의 항암 활성을 평가할 수 있다.

화학예방

본 발명의 화합물의 화학예방 활성은 Nishimo 등의 문헌[상기 참조]에 개시된 2 단계 마우스 암발생 모델에서 측정할 수 있다.

화합물의 분석

본 발명의 화합물, 이의 염 또는 대사물질은 약리학, 임상 화학 등의 분야에 숙련된 사람들에게 공지된 임의의 방법으로 생물 시료에서 측정할 수 있다. 이들 화합물을 측정하는 방법은 표준 방법이며, 비제한적인 예로는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 기체 크로마토그래피(GC), 기체 크로마토그래피 질량 분광기(GC-MS), 방사선면역분석(RIA) 등이 있다.

용량 및 제제

본 발명의 화합물은 암을 치료하기 위해서 포유류 환자에게 투여하거나, 또는 검체의 몸에 제제의 작용 부위와 활성제의 접촉을 형성하는 임의의 수단으로 환자를 치료하는 단계를 포함하는 본 발명의 임의의 기타 방법으로 투여할 수 있다. 포유류 환자는 인간 및 가축일 수 있다. 본 발명의 화합물은 개별 치료제로서 또는 조합 치료제로서 약제와 함께 사용할 수 있는 임의의 종래 수단으로 투여할 수 있다. 화합물은 단독으로 투여할 수 있으나, 일반적으로 선택된 투여 경로 및 표준 약학 실시를 기초로 선택된 약학적 담체와 함께 투여한다. 본 발명의 약학 조성물은, 당업자에게 공지된 바와 같이 경구, 비경구, 경피, 경점막, 직장 또는 비강내 투여에 적합하고, 단위 용량 형태로 존재할 수 있다. "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내 또는 흉골내 주사 또는 주입 기술을 포함한다.

임의의 경우 투여되는 적절한 용량은 공지된인자, 예컨대 특정 제제의 약력학 특성 및 이의 작용 방식과 투여 경로; 연령, 일반적인 건강 상태, 대사, 수용자의 체중 및 화합물의 반응에 영향을 주는 기타 인자; 증상의 특성 및 범위; 동시 치료의 종류; 치료 빈도; 및 목적하는 효과에 따라 달라진다. 활성 성분의 일일 용량은 몸체 1 m²당 약 10 내지 10,000 mg로 예상할 수 있으며, 바람직한 용량은 50~5,000 mg/m² 몸체이다. 용량 형태(투여에 적절한 조성물)는 단위당 활성 성분 약 1 mg 내지 약 1g을 함유한다. 이들 약학 조성물에서 활성 성분은 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.5~95%의 양으로 존재하는 것이 일반적이다.

활성 성분은, 예컨대 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐, 정제 및 분말과 같은 고체 또는 반고체 용량 형태, 또는 엘릭시르, 시럽, 분산 분말 또는 과립, 유화액, 유성 또는 오일성 현탁액과 같은 액체 용량 형태로 경구 투여할 수 있다. 무균 액체 용량 형태로 비경구 투여할 수 있다. 기타 용량 형태로는 패치 기작 또는 연고를 통한 경피 투여 형태가 있다.

경구용으로 사용하기 위한 조성물은 약학 조성물의 제조에 대해 당업자에게 공지된 임의의 방법으로 제조할 수 있고, 이러한 조성물은 약학적으로 좋고 맛있는 제제를 제공하기 위해서 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제와 같은 1종 이상의 제제를 포함할 수 있다.

정제는 이의 제조에 적합한 비독성인 약학적 허용 부형제와 혼합된 활성 성분을 포함한다. 이러한 부형제로는 불활성 희석제, 예컨대 인산칼슘, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산나트륨 또는 락토스; 과립 붕해제, 예컨대 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석이 있다. 압축된 정제는 코팅하지 않거나, 또는 대기로부터 정제를

보호하고 임의의 불쾌한 맛을 감추기 위해서 공지된 기법으로 당코팅 또는 필름 코팅하거나 또는 위장관에서 선택적인 분해 및 흡착을 위해 장 코팅할 수 있다.

경질 젤라틴 캡슐 또는 액체 충전된 연질 젤라틴 캡슐은 활성 성분과 불활성 분말화된 담체 또는 액상 담체, 예컨대 탄산칼슘, 인산칼슘, 카올린, 락토스, 레시틴, 전분, 셀룰로스 유도체, 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 아라키스 오일, 액체 파라핀, 올리브오일, 약학적으로 허용되는 합성 오일 및 기타 캡슐 제조에 적합한 희석제를 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 정제 및 캡슐은 모두 수시간 동안 약제를 연속적으로 방출하는 서방형 제품으로 제조할 수 있다.

수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적절한 부형제와 혼합된 활성 화합물을 포함한다. 이러한 부형제로는 현탁제, 예컨대 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸스검 및 아카시아검; 분산제 또는 수화제, 예컨대 자연발생적인 포스포티드(예, 레시틴) 또는 지방산과 알킬렌 옥시드의 축합반응 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 시테아레이트, 또는 장쇄 지방족 알코올과 에틸렌 옥시드의 축합 반응 생성물, 예컨대 헵타데카에틸렌옥시에탄올, 또는 지방산 및 헥시톨에서 유도된 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 반응 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트, 또는 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합반응 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트가 있다. 수성 현탁액은 1종 이상의 보존제, 예컨대 에틸, n-프로필 또는 p-히드록시 벤조에이트, 1종 이상의 착색제, 1종 이상의 향미제, 및 1종 이상의 감미제, 예컨대 슈크로스, 사카린 또는 시클람산나트륨 또는 시클람산칼륨도 포함할 수 있다.

물을 첨가하여 수성 현탁액을 제조하는데 적절한 분산성 분말 및 과립은 분산제 또는 수화제, 현탁제 및 1종 이상의 보존제와 혼합된 활성 성분을 제공한다. 적절한 분산제 또는 수화제와 현탁제는 전술되어 있다. 감미제, 향미제 및 착색제와 같은 추가의 부형제가 존재할 수 있다.

시럽 및 엘릭시르는 글리세롤, 소르비톨 또는 수크로스와 같은 감미제를 사용하여 제형화할 수 있다. 이러한 제제는 점화제, 보존제, 향미제 및 착색제를 포함할 수도 있다.

약학 조성물은 무균 주사 제제, 예컨대 무균 주사성 수성 현탁액의 형태로 존재할 수 있다. 이 현탁액은 전술한 적절한 분산제 또는 수화제와 현탁제를 사용하여 제형화할 수 있다. 무균 주사 제제는 비독성이고 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매내에 무균 주사 용액 또는 현탁액, 예컨대 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다.

일반적으로, 물, 적절한 오일, 염수, 수성 덱스트로스(글루코스), 폴리소르베이트 및 관련 당 용액, 유화액, 예컨대 Intralipid(등록 상표; 미국 캘리포니아주 버클리에 소재하는 컷터 래보러터리즈 인코포레이티드) 및 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜이 비경구 용액에 적절한 담체이다. 산화방지제의 비제한적인 예로는 이아황산나트륨, 아황산나트륨 또는 아스코르빈산이 있고, 단독으로 또는 조합하여 사용할 수 있으며, 적절한 안정화제이다. 또한 구연산 및 이의 염과 나트륨 EDTA를 사용할 수 있다. 또한, 비경구 용액은 보존제를 함유할 수 있는데, 보존제의 비제한적인 예로는 벤즈알콕시늄 클로라이드, 메틸 파라벤 또는 프로필 파라벤 및 클로로부탄올이 있다.

본 발명의 약학 조성물은 경피, 비강내, 설하, 협측 및 직장 투여를 비롯하여 피하 또는 정맥 상피를 통해 전달하기 위한 조성물을 포함할 수도 있다. 이러한 조성물은 적절한 부형제를 보유한 경피 장치, 패치, 국소 제제, 겔 등의 일부일 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물은 1-n-도데실아자시클로펜탄-2-온과 같은 침투 증진제 또는 그 전문을 본원에서 참고로 인용한 미국 특허 제3,991,203호 및 제4,122,170호에 개시된 본 발명의 경피 또는 비강내 조성물에 포함될 수 있는 침투 증진제와 혼합할 수 있다.

적절한 약학적 담체는 본원에서 그 전문을 참고로 인용한 당분야에 표준 참고서인 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company]에 개시되어 있다.

앞서 제시하고 설명한 것 외에 본 발명을 변형시키는 것은 당업자에게는 자명한 것이다. 이러한 변형된 첨부된 청구항의 범위에 속한다.

전술한 내용은 당업자가 청구한 발명을 실시하는데 필요할 것으로 추정되는 모든 정보를 포함하고 있다. 인용한 특허 또는 공보는 추가의 유용한 정보를 제공할 수 있기 때문에, 이들 인용한 자료는 그 전문을 참고로 도입한 것이다.

실시예

실시예 1

부티로일옥시메틸 디에틸 포스페이트의 합성(화합물 1)

부티로일옥시메틸 디에틸 포스페이트(BODP)는 다음과 같이 합성하였다. 실온에서 질소하에 트리에틸아민(Et_3N)(5 mL, 1.2 당량)을 건식 디메틸 포름아미드(DMF)(10 mL) 중 디에틸 포스페이트(4.1g, 30 mmol) 및 클로로메틸 부티레이트(4.12 g, 1 당량)의 교반 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 65°C에서 가열하여 다량의 침전물이 형성되고 박막 크로마토그래피(TLC; $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 7:1, 바닐린 검출)로 대부분의 산이 반응하였다는 것을 확인하였다. 침전물을 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분배하였다. 수성상을 소량의 에틸 아세테이트로 역추출하고, 혼합된 유기상을 물로 3회, 5% 탄산나트륨(NaHCO_3) 용액으로 3회 및 염수로 2회 세척하고, 황산마그네슘(MgSO_4)으로 건조한 후 증발시켜 황색 물질의 미정제 생성물(1.6 g, 65% 수율)을 얻었으며, 이를 실리카 겔에서 크로마토그래피하였다(60g, 에틸 아세테이트:헥산:이소프로판올 8:8:1). 생성물은 제2 분획에서 발견되었다. 순수 생성물(1g, 40% 수율)은 무색 오일이었다.

본 발명의 추가의 화합물은 표 1에 제시되어 있다. 이들 화합물은 지정기를 보유한 화학식 I의 화합물이다. 이들 화합물은 실시예 1의 방법 또는 본 발명의 상세한 설명에 제시된 방법과 유사하게 합성할 수 있

다.

[표 1]

$ \begin{array}{c} \text{Z} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{P} < \begin{array}{l} \text{X} \\ \text{OR}^3 \end{array} \end{array} $ $ \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{R}^1 \\ \parallel \quad \\ \text{A} = \text{R} - \text{C} - \text{O} - \text{C} - \text{O} - \\ \\ \text{R}^2 \end{array} $ 이 때					
A					
R	R ¹	R ²	Z	X	R ³ -O-
n-C ₃ H ₇	H	H	O	C ₂ H ₅ O	CH ₂ =CH-CH ₂ -O-
n-C ₃ H ₇	CH ₃	H	O	2-에틸헥실-O-	2-에틸헥실-O-
n-C ₃ H ₇	CH ₃	H	O	C ₆ H ₅ CH ₂ O-	C ₆ H ₅ CH ₂ O-
i-C ₃ H ₇	H	H	O	C ₂ H ₆	C ₂ H ₅ O
CH ₂ =CHCH ₂	H	H	S	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O
2-Py-C ₃ H ₆	CH ₃	CH ₃	O	CH ₃ O	CH ₃ O
3-Cl-C ₃ H ₆	n-C ₃ H ₇	H	S	C ₆ H ₅ CH ₂ O	C ₆ H ₅ O
n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	H	S	n-C ₃ H ₇ O	C ₂ H ₅ O
C ₆ H ₅ CH ₂	2-CH ₃ OCH ₂ CH ₂	H	O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ O
4-C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃	CH ₂ =CHCH ₂	H	O	C ₆ H ₅ CH ₂ O	C ₆ H ₅ CH ₂ O
n-C ₃ H ₇	CH ₃	H	O	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O

실시예 2

기존 종양 세포주의 클론원성

다음과 같이 세포주를 사용하여 종양 성장 억제제를 시험하였다.

표 2에 제시된 세포주를 완전 배지(10% 태아 소 혈청(FCS), 100 IU 페니실린, 100 µg/ml 스트렙토마이신 및 2 mM L-글루타민을 함유하는 RPMI 1640)에서 70~80% 전면 성장시켰다. 세포를 수거하고, 완전 배지에서 세척한 후 계수하였다. 세포 생존력을 트리판 블루 배제로 측정하였다. 세포를 연질 아가(배지내에 0.12%) 내에 넣고 24웰 평판에서 아가로스 하층(0.4%)상에 웰당 5,000 생세포로 평판배양하였다. 밤새 배양한 후에, AB 또는 BODP를 지정 농도로 첨가하였다. 대조 세포는 배지 단독에서 배양하였다. 세포 소멸에 대한 대조군으로서, 치사량 이상의 용량, 즉 10 µg/ml의 시스플라틴으로 세포를 처리하였다. 50% 또는 90% 세포 증식을 억제하는 AB 또는 BODP의 용량(각각 IC₅₀ 또는 IC₉₀)을 Chou 분석 중간 효과 용량 방정식을 사용하여 계산하였다.

클론원성은 배지 처리한 대조군 배양물에서의 클론에 대한 처리 배양물의 클론의 백분율로서 측정하였다. AB 및 BODP 각각에 대한 대표적인 클론원성 적정 곡선은 도 1에 4종의 신경아세포종을 사용하여 제시하였다. 암 세포주에 대한 AB 및 BODP의 IC₅₀ 및 IC₉₀ 값은 도 3에 제시되어 있다.

이 결과로 BODP가 AB보다 더 유효한 성장 억제제라는 것을 입증하였다. 이 자료는 BODP 및 AB가 용량 의존 방식으로 세포 증식을 억제하지만 세포는 BODP에 더 민감하다. IC₅₀ AB:IC₅₀ BODP의 비율은 5.8 내지 66 사이의 범위이며 중간값이 25.2 µM이다. 유사하게 IC₉₀ AB:IC₉₀ BODP의 비율은 9.1 내지 183.5사이의 범위이며 중간값이 28.75 µM이다.

이들 결과는 BODP가 AB보다 상당히 더 유효한 종양 세포 클론원성 억제제임을 입증하는 것이다. AB 및 BODP의 차이는 IC₉₀을 비교하면 더욱 명확해진다. IC₉₀ 값은 잔여 암 질병의 근절을 평가하는데 임상적으로 중요하다.

[표 2]

인간 종양 세포주

세포주	기원
MCF7-WT	유방암
MCF7-40F	유방암
PC3	전립선암
LNCaP	전립선암
K-562	적백혈병
SK-N-SH	신경아세포종
NBAS-5	신경아세포종
IMR-32	신경아세포종
LA1-5S	신경아세포종
NBL-W-N	신경아세포종
SMS-KAN	신경아세포종
NGP	신경아세포종
SK-N-MC	신경아세포종
SMS-KCN	신경아세포종

[표 3]

AB 및 BODP에 의한 기존 및 1차 종양 세포주의 억제

세포주	AB		BODP		AB/BODP의 비율	
	IC ₅₀ ^(a)	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₉₀
SK-N-SH	998	3397	15	44	66.5	77.2
NBAS-5	883	13030	21	71	42	183.5
SK-N-MC	215	1314	37	145	5.8	9.1
IMR-32	881	3566	35	88	25.2	40.5
NGP	197	1622	17	49	11.6	33.1
LA1-5S	1627	2675	38	105	42.8	25.5
SMS-KCN	1872	NA	54	NA	34.7	NA
NBL-W-N	489	3074	38	96	12.9	32
SMS-KAN	1138	2079	45	128	25.3	16.2

(a) 모든 농도 단위는 μM 임

실시예 3

인간의 체장 세포의 인간 클론원성 억제

BODP 또는 AB에 24시간 노출한 효과는 1차 선암인 체장 세포주 BxPC-3(ACTTnr:CRL-1687)에서 콜로니 형성 분석으로 측정하였다. 새로 트립신 처리한 세포를 각 화합물을 지정 농도로 함유한 60 mm² 조직 배양 접시에서 접시당 500 세포로 평판배양하고 5% CO₂/공기 대기 중 37℃하에 24 시간 동안 항온처리하였다. 배양 물을 PBS로 세척하고, 새 배지를 첨가한 후 배양물을 7~12 일 동안 항온처리하여 콜로니를 형성하였다. 콜로니를 메탄올로 고정하고 김사로 염색한 후 계수하였다. 모든 항온처리는 3중 수행하였다.

표 2에 제시된 결과는 BODP로 24시간 처리하면 용량 의존 성장 억제를 유발하고, 50 μM 이상의 농도에서 완전 억제가 발생한다는 것을 보여준다. 대조적으로 AB 100 μM 용량은 세포의 완전한 성장 억제를 유발하지 않았다.

실시예 4

분화 유도

암세포 분화는 니트로 테트라졸륨 환원(NBT) 활성(Koeffler, Blood, 62:709-721, 1983)에 의해 또는 골수 구성 성숙 마커 CD11b의 발현 변화에 의해 인간 백혈병 세포주에서 평가하였다. 분화는 지질 염색으로 유방암 세포주에서 평가하였다(Bacus et al., Mol. Carcinog. 3:350-362, 1990).

CD11b의 농도를 표준 간접 면역형광 분석법에서 CD11b에 대한 단일클론 항체(MAb)를 사용하여 유동 세포 계측법으로 HL-60에서 측정하였다. 세포를 3 또는 6일 동안 지정 농도의 BODP와 함께 배양하였다. 배양된 세포를 원심분리로 수거하고, 20 μl RPMI + 10% FCS 당 10⁶ 세포로 재현탁하고 4℃에서 30분 동안 MAb와 함께 항온처리하였다. 세포를 저온 PBS + 10% FCS로 2회 세척하고, 4℃의 암실에서 20~30분 동안 토끼 항마우스 IgG의 FITC 접합된 F(ab')₂의 1:20 희석물과 함께 항온처리하였다. 세포를 저온 PBS + 10% FCS로 2회 세척하고, 10⁴ 세포를 함유하는 시료에 488 nm의 들뜸 파장으로 조정된 아르곤 이온 레이저를 사용하여 FACSstar(백콘 딕슨)에서 유동 세포계측법을 수행하였다. 결과는 도 3에 그래프로 도시되어 있다.

BODP는 AB에 비하여 더 활성적인 분화 유도인자이다.

세포가 4일 동안 40 μM BODP에 노출된 경우 CD11b의 발현은 미처리 세포의 발현보다 7배 증가하였다. 동일한 농도의 AB에서는 CD11b의 증가가 없었다. AB의 농도를 175배(800 μM)하면 CD11b의 발현이 12% 증가하였으며, 이는 미처리 세포에서 발현되는 기본량보다 단지 1.74배 많은 양이다.

실시예 5

헤모글로빈 합성 유도

헤모글로빈(Hb) 합성 유도는 2가지 상보적인 방법으로 측정하였다.

(1) Hb 측정: Fibach 등의 문헌[상기 참조, 1993]에 개시된 방법에 따라 BODP 또는 AB에 5일 동안 노출시킨 후 K562 세포를 벤지딘으로 염색하여 헤모글로빈을 측정하였다.

(2) K562 배양물 또는 인간 적혈구계 배양물에서의 태아 헤모글로빈(HbF)의 정량 측정은 Fibach 등의 문헌[Blood 81: 1630-1635, 1993]에 개시된 바와 같이 이온 교환 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)로 측정하였다.

K562 세포: K562는 상이한 케미칼에 의해 유도되는 경우, 특정 자극에 따라 적혈구계, 거핵구 또는 단핵구 세포의 일부 특성을 나타내는 적혈구모세포주(미국 매릴랜드 록빌에 소재하는 ATCC에서 입수)이다. K562 세포는 2 mM 글루타민을 보충한 10% FCS를 함유한 RPMI 배지에서 성장시켰다. 세포는 습기가 있는 5% CO_2 항온기 중 37°C에서 항온처리하였다.

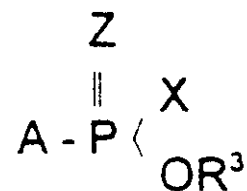
K562 세포를 BODP 또는 AB로 처리하면, 본 발명의 화합물은 AB보다 물 기준으로 적혈구계 분화 유도(헤모글로빈 축적으로 측정된 경우)에 더 높은 활성을 나타내었다. 이는 총 세포군 당 Hb-함유 세포 뿐 아니라 배양물 중 총 Hb 함량이 더 높은 것으로 확인하였다. 처리 배양물의 분화 정도는 약물 용량과 직접 관련이 있다. 이 희석제, DMF 및 물은 세포 성장, 세포 생존력 또는 분화에 효과가 없었다.

(57) 청구의 범위

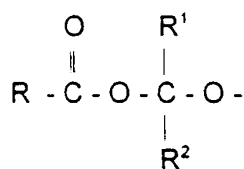
청구항 1

암 또는 기타 증식성 질병을 치료, 예방 또는 개선시키기 위한 하기 화학식 I로 표시되는 화합물의 유효량을 환자에게 투여하여 암 또는 기타 증식성 질병을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

화학식 I



상기 식에서,



A는 R^1 이며

[이 때, R은 각각 1종 이상의 아미노, 아실아미노, 할로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 알킬, 카르보닐, 아릴, 헤테로아릴기 또는 이의 조합으로 임의 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알케닐 또는 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알키닐이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐 또는 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐이며, 이 알킬, 알케닐 또는 알키닐기 또는 이의 조합은 할로 또는 알콕시로 임의 치환됨];

Z는 산소 또는 황이지만,

단 Z가 산소일 때

X는 R^4 또는 OR^5 이고,

R^3 및 R^5 는 모두 H이거나 또는 각각 독립적으로 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이며,

R^4 는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고;

Z가 황일 때

X는 A, R^4 또는 OR^5 이며,

각 R^3 및 R^5 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고,

R^4 는 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이거나,

또는 X 및 OR^3 은 모두 A이다.

청구항 2

제1항에 있어서, Z가 산소인 것이 특징인 암 또는 기타 증식성 질병을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, Z가 황인 것이 특징인 암 또는 기타 증식성 질병을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, R이 프로필인 것이 특징인 암 또는 기타 증식성 질병을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, R이 할로, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로 임의 치환된 C_3-C_5 알킬 또는 알케닐인 것이 특징인 암 또는 기타 증식성 질병을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, R^1 이 H 또는 알킬이고 R^2 가 H인 것이 특징인 암 또는 기타 증식성 질병을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, R^1 및 R^2 가 각각 H인 것이 특징인 암 또는 기타 증식성 질병을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 화합물이 부티로일옥시메틸 디에틸 포스페이트, 1-(1-부티로일옥시)에틸 디에틸 포스페이트, 모노(부티로일옥시메틸)포스페이트 또는 1-{1-(4-페닐부티로일옥시)에틸}디에틸 포스페이트인 것이 특징인 암 또는 기타 증식성 질병을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 질병이 백혈병, 인상 세포암, 전립선암, 유방암, 결장암, 췌장암, 폐암, 신장암, 신경아세포종 또는 흑색종인 것이 특징인 암 또는 기타 증식성 질병을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물이 경구, 비경구, 경피, 경점막, 비강내, 직장내 또는 국소 투여되는 것이 특징인 암 또는 기타 증식성 질병을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

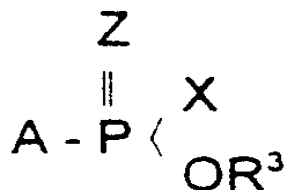
청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 유효량이 환자의 히스톤 데아세틸라제를 억제하는데 효과적인 양인 것이 특징인 암 또는 기타 증식성 질병을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

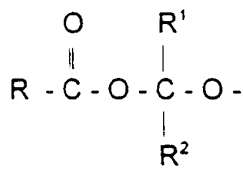
청구항 12

암세포 또는 종양세포의 증식을 차단하거나 또는 분화를 유발하기 위한 유효량의 하기 화학식 I로 표시되는 화합물을 암세포 또는 종양세포에 투여하여 암세포 또는 종양세포의 증식을 차단 또는 분화시키는 방법.

화학식 I



상기 식에서,



A는 이며

[이 때, R은 각각 1종 이상의 아미노, 아실아미노, 할로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 알킬, 카르보닐, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴기 또는 이의 조합으로 임의 치환된 C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐 또는 C₂-C₁₀ 알키닐이고;

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 또는 C₂-C₆ 알키닐이며, 이 알킬, 알케닐 또는 알키닐기 또는 이의 조합은 할로 또는 알콕시로 임의 치환됨];

Z는 산소 또는 황이지만,

단 Z가 산소일 때

X는 R⁴ 또는 OR⁵이고,

R³ 및 R⁵는 모두 H이거나 또는 각각 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이며,

R⁴는 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고;

Z가 황일 때

X는 A, R⁴ 또는 OR⁵이며,

각 R³ 및 R⁵는 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고,

R⁴는 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이거나,

또는 X 및 OR³은 모두 A이다.

청구항 13

제12항에 있어서, Z가 산소인 것이 특징인 암세포 또는 종양세포의 증식을 차단 또는 분화시키는 방법.

청구항 14

제12항에 있어서, Z가 황인 것이 특징인 암세포 또는 종양세포의 증식을 차단 또는 분화시키는 방법.

청구항 15

제12항에 있어서, R이 프로필인 것이 특징인 암세포 또는 종양세포의 증식을 차단 또는 분화시키는 방법.

청구항 16

제12항에 있어서, R이 할로, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로 임의 치환된 C₃-C₅ 알킬 또는 알케닐인 것이 특징인 암세포 또는 종양세포의 증식을 차단 또는 분화시키는 방법.

청구항 17

제12항에 있어서, R¹이 H 또는 알킬이고 R²가 H인 것이 특징인 암세포 또는 종양세포의 증식을 차단 또는 분화시키는 방법.

청구항 18

제12항에 있어서, R¹ 및 R²가 각각 H인 것이 특징인 암세포 또는 종양세포의 증식을 차단 또는 분화시키는 방법.

청구항 19

제12항에 있어서, 상기 화합물이 부티로일옥시메틸 디에틸 포스페이트, 1-(1-부티로일옥시)에틸 디에틸 포스페이트, 모노(부티로일옥시메틸)포스페이트 또는 1-{1-(4-페닐부티로일옥시)에틸}디에틸 포스페이트인 것이 특징인 암세포 또는 종양세포의 증식을 차단 또는 분화시키는 방법.

청구항 20

제12항 내지 제19항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화합물이 생체내 세포에 투여되는 것이 특징인 암세포 또는 종양세포의 증식을 차단 또는 분화시키는 방법.

청구항 21

제12항 내지 제19항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화합물이 시험관내 세포에 투여되는 것이 특징인 암세포 또는 종양세포의 증식을 차단 또는 분화시키는 방법.

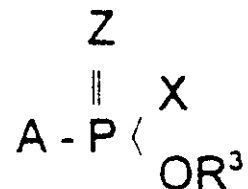
청구항 22

제12항 내지 제19항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물이 경구, 비경구, 경피, 경점막, 비강내, 직장내 또는 국소 투여되는 것이 특징인 양세포 또는 중앙세포의 증식을 차단 또는 분화시키는 방법.

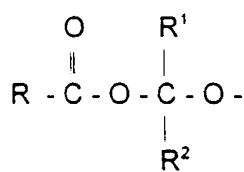
청구항 23

암세포 또는 종양세포의 증식을 억제하거나 분화를 유발하는데 효과적인 양으로 하기 화합식 1로 표시되는 화합물의 치료학적 유효량을 환자에게 투여하여 환자의 혈액내에 헤모글로빈 함량을 증가시키는 방법.

화학식 1



상기 식에서,

 A_i 는 R^2 이며

[이 때, R은 각각 1종 이상의 아미노, 아실아미노, 할로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 알킬, 카르보닐, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴기 또는 이의 조합으로 임의 치환된 C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐 또는 C₂-C₁₀ 알킬닐이고;

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 또는 C₂-C₆ 알키닐이며, 이 알킬, 알케닐 또는 알키닐기 또는 이의 조합은 할로 또는 알콕시로 임의 치환됨];

Z는 산소 또는 황이지만,

단 Z가 산소일 때

X 는 R^4 또는 OR^5 이고,

R³ 및 R⁵는 모두 H이거나 또는 각각 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이며,

R⁴는 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고;

2가 황일 때

X 는 A, R^4 또는 $0R^5$ 이며,

각 R³ 및 R⁵는 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고,

R⁴는 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이거나,

또는 X 및 $0 \in R^3$ 은 모두 A 이다.

청구항 24

제23항에 있어서, Z가 산소인 것이 특징인 혈액내에 헤모글로빈 함량을 증가시키는 방법.

청구항 25

제23항에 있어서, Z가 황인 것이 특징인 혈액내에 헤모글로빈 함량을 증가시키는 방법.

청구항 26

제23항에 있어서, R이 프로필인 것이 특징인 혈액내에 헤모글로빈 함량을 증가시키는 방법.

청구항 27

제23항에 있어서, R이 할로, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로 임의 치환된 C₃-C₅ 알킬 또는 알케닐인 것이

특징인 **혈액내에 헤모글로빈 함량을 증가시키는 방법.**

청구항 28

제23항에 있어서, R¹이 H 또는 알킬이고 R²가 H인 것이 특징인 혈액내에 헤모글로빈 함량을 증가시키는 방법

청구항 29

제23항에 있어서, R^1 및 R^2 가 각각 H인 것이 특징인 혈액내에 헤모글로빈 함량을 증가시키는 방법.

청구항 30

제23항에 있어서, 상기 화합물이 부티로일옥시메틸 디에틸 포스페이트, 1-(1-부티로일옥시)에틸 디에틸 포스페이트, 모노(부티로일옥시메틸)포스페이트 또는 1-{1-(4-페닐부티로일옥시)에틸}디에틸 포스페이트 인 것이 특징인 혈액내에 헤모글로빈 함량을 증가시키는 방법.

청구항 31

제23항 내지 제30항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 헤모글로빈이 태아 헤모글로빈인 것이 특징인 혈액내에 헤모글로빈 함량을 증가시키는 방법.

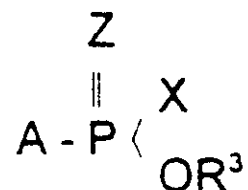
청구항 32

제23항 내지 제30항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물이 경구 또는 비경구 투여되는 것이 특징인 혈액내에 헤모글로빈 함량을 증가시키는 방법.

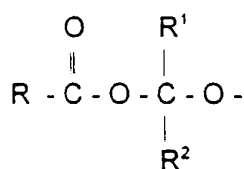
청구항 33

하기 화학식 I로 표시되는 화합물의 치료학적 유효량을 환자에게 투여하여 환자의 혈액 질병을 치료하는 방법

화학식 1



상기 식에서,

 $A_i \subseteq \mathbb{R}^2$ 이며

[이 때, R은 각각 1종 이상의 아미노, 아실아미노, 할로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 알킬, 카르보닐, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴기 또는 이의 조합으로 임의 치환된 C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐 또는 C₂-C₁₀ 알킬닐이고;

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 또는 C₂-C₆ 알키닐이며, 이 알킬, 알케닐 또는 알키닐기 또는 이의 조합은 할로 또는 알콕시로 임의 치환됨];

Z는 산소 또는 황이지만,

단 Z가 산소일 때

X 는 R^4 또는 OR^5 이고,

R³ 및 R⁵는 모두 H이거나 또는 각각 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이며,

R⁴는 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고;

2가 상황일 때

X 는 A , R^4 또는 OR^5 이며,

각 R³ 및 R⁵는 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고,

R⁴는 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이거나,

또는 X 및 OR^3 은 모두 A이다.

청구항 34

제33항에 있어서, Z가 산소인 것이 특징인 혈액 질병을 치료하는 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, Z가 황인 것이 특징인 혈액 질병을 치료하는 방법.

청구항 36

제33항에 있어서, ROI 프로파일인 것이 특징인 혈액 질병을 치료하는 방법.

청구항 37

제33항에 있어서, R이 할로, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로 임의 치환된 C₃-C₅ 알킬 또는 알케닐인 것이 특징인 혈액 질병을 치료하는 방법.

청구항 38

제33항에 있어서, R¹이 H 또는 알킬이고 R²가 H인 것이 특징인 혈액 질병을 치료하는 방법.

청구항 39

제33항에 있어서, R^1 및 R^2 가 각각 H인 것이 특징인 혈액 질병을 치료하는 방법.

청구항 40

제33항에 있어서, 상기 화합물이 부티로일옥시메틸 디에틸 포스페이트, 1-(1-부티로일옥시)에틸 디에틸 포스페이트, 모노(부티로일옥시메틸)포스페이트 또는 1-{1-(4-페닐부티로일옥시)에틸}디에틸 포스페이트 인 것이 특징인 혈액 질병을 치료하는 방법.

청구항 41

제33항 내지 제40항 중 어느 하나의 항에 있어서, 혈액 질병의 치료가 환자의 세포내에 헤모글로빈 함량을 증가시키는 것을 포함하는 것이 특징인 혈액 질병을 치료하는 방법.

청구항 42

제33항 내지 제40항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 질병이 탈라세미아, 겸상 적혈구 빈혈, 감염성 빈혈, 재생불량성 빈혈, 저형성성 및 저증식성 빈혈, 철아구성 빈혈, 골수로성 빈혈, 항체 매개된 빈혈, 만성 질병 및 효소 결핍으로 인한 빈혈과 혈액 손실, 방사선 치료 및 화학요법으로 인한 빈혈로 구성된 군에서 선택되는 것이 특징인 혈액 질병을 치료하는 방법.

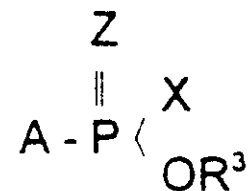
청구항 43

제33항 내지 제40항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물이 경구 또는 비경구 투여되는 것이 특징인 혈액 질환을 치료하는 방법.

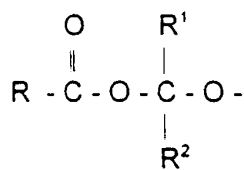
청구항 44

하기 화학식 1로 표시되는 화합물의 유효량을 숙주에게 투여하여 숙주의 면역 반응을 조절하는 방법.

화학식 I



상기 식에서,

 $A \subseteq \mathbb{R}^2$ 이며

[이 때, R은 각각 1종 이상의 아미노, 아실아미노, 할로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 알킬, 카르보닐, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴기 또는 이의 조합으로 임의 치환된 C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알

케닐 또는 C_2-C_{10} 알킬닐이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 또는 C_2-C_6 알킬닐이며, 이 알킬, 알케닐 또는 알킬닐기 또는 이의 조합은 할로 또는 알콕시로 임의 치환됨];

Z는 산소 또는 황이지만,

단 Z가 산소일 때

X는 R^4 또는 OR^5 이고,

R^3 및 R^5 는 모두 H이거나 또는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이며,

R^4 는 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고;

Z가 황일 때

X는 A, R^4 또는 OR^5 이며,

각 R^3 및 R^5 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고,

R^4 는 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이거나,

또는 X 및 OR^3 은 모두 A이다.

청구항 45

제44항에 있어서, Z가 산소인 것이 특징인 숙주의 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 46

제44항에 있어서, Z가 황인 것이 특징인 숙주의 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 47

제44항에 있어서, R이 프로필인 것이 특징인 숙주의 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 48

제44항에 있어서, R이 할로, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로 임의 치환된 C_3-C_5 알킬 또는 알케닐인 것이 특징인 숙주의 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 49

제44항에 있어서, R^1 이 H 또는 알킬이고 R^2 가 H인 것이 특징인 숙주의 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 50

제44항에 있어서, R^1 및 R^2 가 각각 H인 것이 특징인 숙주의 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 51

제44항에 있어서, 상기 화합물이 부티로일옥시메틸 디에틸 포스페이트, 1-(1-부티로일옥시)에틸 디에틸 포스페이트, 모노(부티로일옥시메틸)포스페이트 또는 1-{1-(4-페닐부티로일옥시)에틸}디에틸 포스페이트인 것이 특징인 숙주의 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 52

제44항 내지 제51항 중 어느 하나의 항에 있어서, 면역 반응의 조절이 시토킨 분비 증진, 다핵형성 세포에서 고사의 억제 또는 지연, 조혈 성장 인자 분비 증가로 인한 다핵형성 세포 기능 증진, 종양 세포에서 세포 표면 항원의 발현 유도, 골수 이식 후에 전조 세포 회수 증진 및 이들의 조합인 것이 특징인 숙주의 면역 반응을 조절하는 방법.

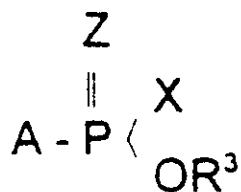
청구항 53

제44항 내지 제51항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물이 경구, 비경구, 경피, 경점막, 비강내, 직장내 또는 국소 투여되는 것이 특징인 숙주의 면역 반응을 조절하는 방법.

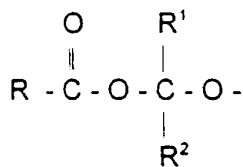
청구항 54

시토킨, 인터루킨, 항암제 또는 항종양제, 화학치료제, 항체, 접합 항체, 면역 자극제, 항생제, 호르몬 길항물질 또는 증식 자극제로 구성된 군에서 선택된 약학제제의 치료학적 유효량과 하기 화학식 I로 표시되는 화합물의 치료학적 유효량을 환자에게 동시 투여하여 암 또는 기타 증식성 질병을 치료하는데 유용한 약학 제제의 작용을 증진시키는 방법.

화학식 I



상기 식에서,



A는 R^2 이며

[이 때, R은 각각 1종 이상의 아미노, 아실아미노, 할로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 알킬, 카르보닐, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴기 또는 이의 조합으로 임의 치환된 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐 또는 C_2-C_{10} 알키닐이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 또는 C_2-C_6 알키닐이며, 이 알킬, 알케닐 또는 알키닐기 또는 이의 조합은 할로 또는 알콕시로 임의 치환됨];

Z는 산소 또는 황이지만,

단 Z가 산소일 때

X는 R^4 또는 OR^5 이고,

R^3 및 R^5 는 모두 H이거나 또는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이며,

R^4 는 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고;

Z가 황일 때

X는 A, R^4 또는 OR^5 이며,

각 R^3 및 R^5 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고,

R^4 는 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이거나,

또는 X 및 OR^3 은 모두 A이다.

청구항 55

제54항에 있어서, Z가 산소인 것이 특징인 약학 제제의 작용을 증진시키는 방법.

청구항 56

제54항에 있어서, Z가 황인 것이 특징인 약학 제제의 작용을 증진시키는 방법.

청구항 57

제54항에 있어서, R이 프로필인 것이 특징인 약학 제제의 작용을 증진시키는 방법.

청구항 58

제54항에 있어서, R이 할로, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로 임의 치환된 C_3-C_5 알킬 또는 알케닐인 것이 특징인 약학 제제의 작용을 증진시키는 방법.

청구항 59

제54항에 있어서, R^1 이 H 또는 알킬이고 R^2 가 H인 것이 특징인 약학 제제의 작용을 증진시키는 방법.

청구항 60

제54항에 있어서, R^1 및 R^2 가 각각 H인 것이 특징인 약학 제제의 작용을 증진시키는 방법.

청구항 61

제54항에 있어서, 상기 화합물이 부티로일옥시메틸 디에틸 포스페이트, 1-(1-부티로일옥시)에틸 디에틸 포스페이트, 모노(부티로일옥시메틸)포스페이트 또는 1-{1-(4-페닐부티로일옥시)에틸}디에틸 포스페이트인 것이 특징인 약학 제제의 작용을 증진시키는 방법.

청구항 62

제54항 내지 제61항 중 어느 하나의 항에 있어서, 약학 제제가 항생제인 것이 특징인 약학 제제의 작용을 증진시키는 방법.

청구항 63

제54항 내지 제61항 중 어느 하나의 항에 있어서, 항생제가 강시클로비르, 아시클로비르 및 팜시클로비르로 구성된 군에서 선택되는 것이 특징인 약학 제제의 작용을 증진시키는 방법.

청구항 64

제54항 내지 제61항 중 어느 하나의 항에 있어서, 약학 제제가 화학치료제인 것이 특징인 약학 제제의 작용을 증진시키는 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 약학 제제가 알킬화제, 푸린 유사체, 피리미딘 유사체, 빈카 알카로이드, 빈카 유사 알카로이드, 에토포시드, 에토포시드 유사 약물, 코르티코스테로이드, 니트로소우레아, 대사길항물질, 백금계 세포독성 약물, 호르몬의 길항물질, 항안드로겐 및 항에스트로겐로 구성된 군에서 선택되는 것이 특징인 약학 제제의 작용을 증진시키는 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 화학치료제가 타목시펜, 독소루비신, L-아스파라기나제, 다카르바진, 암사크린, 프로카바진, 헥사메틸멜라민, 미톡산트론 및 겐시타빈으로 구성된 군에서 선택되는 것이 특징인 약학 제제의 작용을 증진시키는 방법.

청구항 67

제65항에 있어서, 상기 화학치료제가 인터페론인 것이 특징인 약학 제제의 작용을 증진시키는 방법.

청구항 68

제54항 내지 제61항 중 어느 하나의 항에 있어서, 약학 제제가 면역 자극제인 것이 특징인 약학 제제의 작용을 증진시키는 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 면역 자극제가 코리네박테리움 파르븀(*Corynebacterium parvum*) 또는 사르코렉틴(sarcolectin)인 것이 특징인 약학 제제의 작용을 증진시키는 방법.

청구항 70

제64항에 있어서, 화학치료제가 타목시펜, 독소루비신, L-아스파라기나제, 다카르바진, 암사크린, 프로카바진, 헥사메틸멜라민, 미톡산트론 및 겐시타빈으로 구성된 군에서 선택되는 것이 특징인 약학 제제의 작용을 증진시키는 방법.

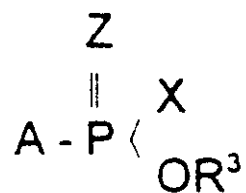
청구항 71

제54항 내지 제61항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물이 경구, 비경구, 경피, 경점막, 비강내, 직장 또는 국소 투여되는 것이 특징인 약학 제제의 작용을 증진시키는 방법.

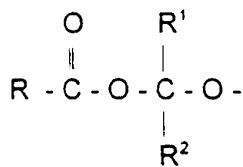
청구항 72

환자의 급속히 증식되는 상피 세포 또는 골수 간상부 세포의 성장 중지를 유도하는 양으로 일정 시간 동안 하기 화학식 I로 표시되는 화합물 및 세포 독성 제제의 치료학적 유효량을 환자에게 투여하여 세포 독성 제제의 독성 효과로부터 세포를 보호하는 것을 포함하는 포유류 환자에 있어서 세포 독성 제제의 효과를 개선시키는 방법.

화학식 I



상기 식에서,



A는 이며

[이 때, R은 각각 1종 이상의 아미노, 아실아미노, 할로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 알킬, 카르보닐, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴기 또는 이의 조합으로 임의 치환된 C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐 또는 C₂-C₁₀ 알키닐이고;

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 분지쇄 또는 직쇄 알케닐, 또는 C₂-C₆ 분지쇄 또는 직쇄 알키닐이며, 이 알킬, 알케닐 또는 알키닐기 또는 이의 조합은 할로 또는 알콕시로 임의 치환됨];

Z는 산소 또는 황이지만,

단 Z가 산소일 때

X는 R⁴ 또는 OR⁵이고,

R³ 및 R⁵는 모두 H이거나 또는 각각 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이며,

R⁴는 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고;

Z가 황일 때

X는 A, R⁴ 또는 OR⁵이며,

각 R³ 및 R⁵는 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고,

R⁴는 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이거나,

또는 X 및 OR³은 모두 A이다.

청구항 73

제72항에 있어서, Z가 산소인 것이 특징인 세포 독성 제제의 효과를 개선시키는 방법.

청구항 74

제72항에 있어서, Z가 황인 것이 특징인 세포 독성 제제의 효과를 개선시키는 방법.

청구항 75

제72항에 있어서, R이 프로필인 것이 특징인 세포 독성 제제의 효과를 개선시키는 방법.

청구항 76

제72항에 있어서, R이 할로, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로 임의 치환된 C₃-C₅ 알킬 또는 알케닐인 것이 특징인 세포 독성 제제의 효과를 개선시키는 방법.

청구항 77

제72항에 있어서, R¹이 H 또는 알킬이고 R²가 H인 것이 특징인 세포 독성 제제의 효과를 개선시키는 방법.

청구항 78

제72항에 있어서, R¹ 및 R²가 각각 H인 것이 특징인 세포 독성 제제의 효과를 개선시키는 방법.

청구항 79

제72항에 있어서, 상기 화합물이 부티로일옥시메틸 디에틸 포스페이트, 1-(1-부티로일옥시)에틸 디에틸 포스페이트, 모노(부티로일옥시메틸)포스페이트 또는 1-{1-(4-페닐부티로일옥시)에틸}디에틸 포스페이트인 것이 특징인 세포 독성 제제의 효과를 개선시키는 방법.

청구항 80

제72항 내지 제79항 중 어느 하나의 항에 있어서, 급속하게 증식하는 상피 세포가 상기 환자의 모낭, 위 장관 또는 방광인 것이 특징인 세포 독성 제제의 효과를 개선시키는 방법.

청구항 81

제72항 내지 제79항 중 어느 하나의 항에 있어서, 급속하게 증식하는 상피 세포가 환자의 모낭 세포 또는

청구항 88

제85항에 있어서, R이 프로필인 것이 특징인 위장 질환을 치료하는 방법.

청구항 89

제85항에 있어서, R이 할로, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로 임의 치환된 C₃-C₅ 알킬 또는 알케닐인 것이 특징인 위장 질환을 치료하는 방법.

청구항 90

제85항에 있어서, R¹이 H 또는 알킬이고 R²가 H인 것이 특징인 위장 질환을 치료하는 방법.

청구항 91

제85항에 있어서, R¹ 및 R²가 각각 H인 것이 특징인 위장 질환을 치료하는 방법.

청구항 92

제85항에 있어서, 상기 화합물이 부티로일옥시메틸 디에틸 포스페이트, 1-(1-부티로일옥시)에틸 디에틸 포스페이트, 모노(부티로일옥시메틸)포스페이트 또는 1-{1-(4-페닐부티로일옥시)에틸}디에틸 포스페이트인 것이 특징인 위장 질환을 치료하는 방법.

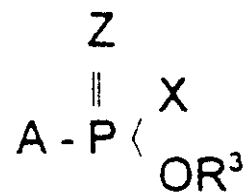
청구항 93

제85항 내지 제92항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물이 경구, 비경구, 경피, 경점막, 비강내, 직장내 또는 국소 투여되는 것이 특징인 위장 질환을 치료하는 방법.

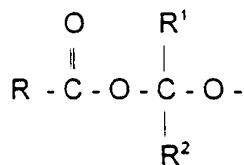
청구항 94

하기 화학식 I로 표시되는 화합물의 치료학적 유효량을 환자에게 투여하여 피부 궤양을 치료하는 방법.

화학식 I



상기 식에서,



A는 이며

[이 때, R은 각각 1종 이상의 아미노, 아실아미노, 할로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 알킬, 카르보닐, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴기 또는 이의 조합으로 임의 치환된 C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐 또는 C₂-C₁₀ 알키닐이고;

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 또는 C₂-C₆ 알키닐이며, 이 알킬, 알케닐 또는 알키닐기 또는 이의 조합은 할로 또는 알콕시로 임의 치환됨];

Z는 산소 또는 황이지만,

단 Z가 산소일 때

X는 R⁴ 또는 OR⁵이고,

R³ 및 R⁵는 모두 H이거나 또는 각각 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이며,

R⁴는 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고;

Z가 황일 때

X는 A, R⁴ 또는 OR⁵이며,

각 R³ 및 R⁵는 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고,

제96항에 있어서, R이 할로, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로 임의 치환된 C₃-C₅ 알킬 또는 알케닐인 것이 특징인 상처 치유를 유도하는 방법.

청구항 101

제96항에 있어서, R¹이 H 또는 알킬이고 R²가 H인 것이 특징인 상처 치유를 유도하는 방법.

청구항 102

제96항에 있어서, R¹ 및 R²가 각각 H인 것이 특징인 상처 치유를 유도하는 방법.

청구항 103

제96항에 있어서, 상기 화합물이 부티로일옥시메틸 디에틸 포스페이트, 1-(1-부티로일옥시)에틸 디에틸 포스페이트, 모노(부티로일옥시메틸)포스페이트 또는 1-{1-(4-페닐부티로일옥시)에틸}디에틸 포스페이트인 것이 특징인 상처 치유를 유도하는 방법.

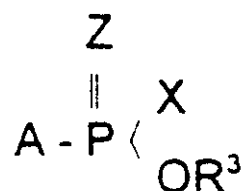
청구항 104

제96항 내지 제103항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물이 경구, 비경구, 경피, 경점막, 비강내, 직장내 또는 국소 투여되는 것이 특징인 상처 치유를 유도하는 방법.

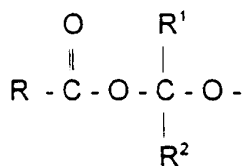
청구항 105

하기 화학식 I로 표시되는 화합물의 발현 증진량으로 해당 유전자 생성물에 대한 발현계를 함유하는 재조합 숙주 세포를 처리하여 재조합 유전자 발현을 증진시키는 방법.

화학식 I



상기 식에서,



A는 R^2 이며

[이 때, R은 각각 1종 이상의 아미노, 아실아미노, 할로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 알킬, 카르보닐, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴기 또는 이의 조합으로 임의 치환된 C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐 또는 C₂-C₁₀ 알키닐이고;

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 또는 C₂-C₆ 알키닐이며, 이 알킬, 알케닐 또는 알키닐기 또는 이의 조합은 할로 또는 알콕시로 임의 치환됨];

Z는 산소 또는 황이지만,

단 Z가 산소일 때

X는 R⁴ 또는 OR⁵이고,

R³ 및 R⁵는 모두 H이거나 또는 각각 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이며,

R⁴는 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고;

Z가 황일 때

X는 A, R⁴ 또는 OR⁵이며,

각 R³ 및 R⁵는 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고,

R⁴는 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이거나,

또는 X 및 OR³은 모두 A이다.

청구항 106

제 105항에 있어서, Z가 산소인 것이 특징인 재조합 유전자 발현을 증진시키는 방법.

청구항 107

제105항에 있어서, Z가 황인 것이 특징인 재조합 유전자 발현을 증진시키는 방법.

청구항 108

제 105항에 있어서, R이 프로필인 것이 특징인 재조합 유전자 발현을 증진시키는 방법.

청구항 109

제 105항에 있어서, R0이 할로, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로 임의 치환된 C₃-C₅ 알킬 또는 알케닐인 것이 특징인 재조합 유전자 발현을 증진시키는 방법.

청구항 110

제 105항에 있어서, R¹이 H 또는 알킬이고 R²가 H인 것이 특징인 재조합 유전자 발현을 증진시키는 방법.

청구항 111

제 105항에 있어서, R^1 및 R^2 가 각각 H인 것이 특징인 재조합 유전자 발현을 증진시키는 방법.

청구항 112

제 105항에 있어서, 상기 화합물이 부티로일옥시메틸 디에틸 포스페이트, 1-(1-부티로일옥시)에틸 디에틸 포스페이트, 모노(부티로일옥시메틸)포스페이트 또는 1-{1-(4-페닐부티로일옥시)에틸}디에틸 포스페이트인 것이 특징인 재조합 유전자 발현을 증진시키는 방법.

청구항 113

제105항 내지 제112항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 유전자 생성물이 부티르산 반응성 유전자에 의해 암호되는 것이 특징인 재조합 유전자 발현을 증진시키는 방법.

청구항 114

제105항 내지 제112항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 숙주 세포가 포유류 세포, 곤충 세포, 효모 세포 또는 박테리아 세포인 것이 특징인 재조합 유전자 발현을 증진시키는 방법.

청구항 115

제105항 내지 제112항 중 어느 하나의 항에 있어서, 유전자 생성물이 종양 억제 유전자 또는 태아 헤모글로빈인 것이 특징인 재조합 유전자 발현을 증진시키는 방법.

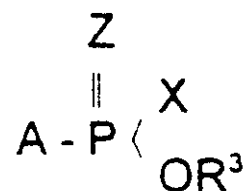
청구항 116

제105항 내지 제112항 중 어느 하나의 항에 있어서, 유전자 생성물이 부티르산 반응성 유전자에 의해 암호화되는 것이 특징인 재조합 유전자 발현을 증진시키는 방법.

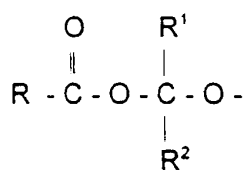
청구항 117

하기 화학식 1로 표시되는 화합물의 유효량을 환자에게 투여하여 인슐린 의존성 환자의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

화학식 1



상기 식에서,

 $A \subseteq \mathbb{R}^2$ 이며

[이 때, R은 각각 1종 이상의 아미노, 아실아미노, 할로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 알킬, 카르보닐, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴기 또는 이의 조합으로 임의 치환된 C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐 또는 C₂-C₁₀ 알킬닐이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 또는 C_2-C_6 알키닐이며, 이 알킬, 알케닐 또는 알키닐기 또는 이의 조합은 할로 또는 알콕시로 임의 치환됨];

Z는 산소 또는 황이지만,

단 Z가 산소일 때

X는 R^4 또는 OR^5 이고,

R^3 및 R^5 는 모두 H이거나 또는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이며,

R^4 는 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고;

Z가 황일 때

X는 A, R^4 또는 OR^5 이며,

각 R^3 및 R^5 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고,

R^4 는 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이거나,

또는 X 및 OR^3 은 모두 A이다.

청구항 118

제117항에 있어서, Z가 산소인 것이 특징인 인슐린 의존성 환자의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 119

제117항에 있어서, Z가 황인 것이 특징인 인슐린 의존성 환자의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 120

제117항에 있어서, R이 프로필인 것이 특징인 인슐린 의존성 환자의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 121

제117항에 있어서, R이 할로, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로 임의 치환된 C_3-C_5 알킬 또는 알케닐인 것이 특징인 인슐린 의존성 환자의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 122

제117항에 있어서, R^1 이 H 또는 알킬이고 R^2 가 H인 것이 특징인 인슐린 의존성 환자의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 123

제117항에 있어서, R^1 및 R^2 가 각각 H인 것이 특징인 인슐린 의존성 환자의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 124

제117항에 있어서, 상기 화합물이 부티로일옥시메틸 디에틸 포스페이트, 1-(1-부티로일옥시)에틸 디에틸 포스페이트, 모노(부티로일옥시메틸)포스페이트 또는 1-{1-(4-페닐부티로일옥시)에틸}디에틸 포스페이트인 것이 특징인 인슐린 의존성 환자의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

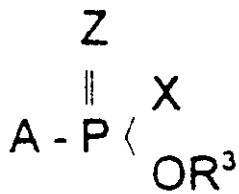
청구항 125

제117항 내지 제124항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물이 경구, 비경구, 경피, 경점막, 비강내, 직장내 또는 국소 투여되는 것이 특징인 인슐린 의존성 환자의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

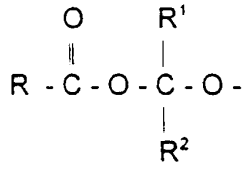
청구항 126

염화물 채널 발현을 증진시키기 위한 유효량의 하기 화학식 I로 표시되는 화합물을 환자에게 투여하여 당뇨병성 증 환자의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

화학식 I



상기 식에서,



A는 R^2 이며

[이 때, R은 각각 1종 이상의 아미노, 아실아미노, 할로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 알킬, 카르보닐, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴기 또는 이의 조합으로 임의 치환된 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐 또는 C_2-C_{10} 알키닐이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 또는 C_2-C_6 알키닐이며, 이 알킬, 알케닐 또는 알키닐기 또는 이의 조합은 할로 또는 알콕시로 임의 치환됨];

Z는 산소 또는 황이지만,

단 Z가 산소일 때

X는 R^4 또는 OR^5 이고,

R^3 및 R^5 는 모두 H이거나 또는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이며,

R^4 는 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고;

Z가 황일 때

X는 A, R^4 또는 OR^5 이며,

각 R^3 및 R^5 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고,

R^4 는 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이거나,

또는 X 및 OR^3 은 모두 A이다.

청구항 127

제126항에 있어서, Z가 산소인 것이 특징인 낭포성 섬유증 환자의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 128

제126항에 있어서, Z가 황인 것이 특징인 낭포성 섬유증 환자의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 129

제126항에 있어서, R이 프로필인 것이 특징인 낭포성 섬유증 환자의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 130

제126항에 있어서, R이 할로, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로 임의 치환된 C_3-C_5 알킬 또는 알케닐인 것이 특징인 낭포성 섬유증 환자의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 131

제126항에 있어서, R^1 이 H 또는 알킬이고 R^2 가 H인 것이 특징인 낭포성 섬유증 환자의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 132

제126항에 있어서, R^1 및 R^2 가 각각 H인 것이 특징인 낭포성 섬유증 환자의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 133

제126항에 있어서, 상기 화합물이 부티로일옥시메틸 디에틸 포스페이트, 1-(1-부티로일옥시)에틸 디에틸 포스페이트, 모노(부티로일옥시메틸)포스페이트 또는 1-{1-(4-페닐부티로일옥시)에틸}디에틸 포스페이트인 것이 특징인 낭포성 섬유증 환자의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

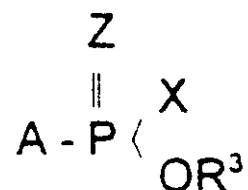
청구항 134

제126항 내지 제133항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물이 경구, 비경구, 경피, 경점막, 비강내, 직장내 또는 국소 투여되는 것이 특징인 낭포성 섬유증 환자의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

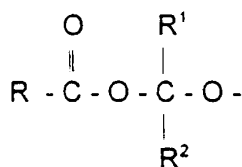
청구항 135

암세포에서 텔로머라제 활성의 기저 레벨을 감소시켜 세포가 악성으로 진행되는 것을 억제하기 위한 위한 유효량의 하기 화학식 I로 표시되는 화합물을 암세포에 투여하여 암세포에서의 텔로머라제 활성을 억제하는 방법.

화학식 I



상기 식에서,



A는 R^2 이며

[이 때, R은 각각 1종 이상의 아미노, 아실아미노, 할로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 알킬, 카르보닐, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴기 또는 이의 조합으로 임의 치환된 C_1 - C_{10} 알킬, C_2 - C_{10} 알케닐 또는 C_2 - C_{10} 알키닐이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐 또는 C_2 - C_6 알키닐이며, 이 알킬, 알케닐 또는 알키닐기 또는 이의 조합은 할로 또는 알콕시로 임의 치환됨];

Z는 산소 또는 황이지만,

단 Z가 산소일 때

X는 R^4 또는 OR^5 이고,

R^3 및 R^5 는 모두 H이거나 또는 각각 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이며,

R^4 는 C_1 - C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고;

Z가 황일 때

X는 A, R^4 또는 OR^5 이며,

각 R^3 및 R^5 는 독립적으로 H, C_1 - C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고,

R^4 는 C_1 - C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이거나,

또는 X 및 OR^3 은 모두 A이다.

청구항 136

제135항에 있어서, Z가 산소인 것이 특징인 암세포에서의 텔로머라제 활성을 억제하는 방법.

청구항 137

제135항에 있어서, Z가 황인 것이 특징인 암세포에서의 텔로머라제 활성을 억제하는 방법.

는 헤테로아랄킬이며,

R^4 는 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고;

Z가 황일 때

X는 A, R^4 또는 OR^5 이며,

각 R^3 및 R^5 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고,

R^4 는 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이거나,

또는 X 및 OR^3 은 모두 A이다.

청구항 147

제146항에 있어서, Z가 산소인 것이 특징인 바이러스 관련 종양을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 148

제146항에 있어서, Z가 황인 것이 특징인 바이러스 관련 종양을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 149

제146항에 있어서, R이 프로필인 것이 특징인 바이러스 관련 종양을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 150

제146항에 있어서, R이 할로, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로 임의 치환된 C_3-C_5 알킬 또는 알케닐인 것이 특징인 바이러스 관련 종양을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 151

제146항에 있어서, R^1 이 H 또는 알킬이고 R^2 가 H인 것이 특징인 바이러스 관련 종양을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 152

제146항에 있어서, R^1 및 R^2 가 각각 H인 것이 바이러스 관련 종양을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 153

제146항에 있어서, 상기 화합물이 부티로일옥시메틸 디에틸 포스페이트, 1-(1-부티로일옥시)에틸 디에틸 포스페이트, 모노(부티로일옥시메틸)포스페이트 또는 1-{1-(4-페닐부티로일옥시)에틸}디에틸 포스페이트인 것이 특징인 바이러스 관련 종양을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 154

제146항 내지 제153항 중 어느 하나의 항에 있어서, 항바이러스제가 감시클로비르, 아시클로비르 또는 팜시클로비르인 것이 특징인 바이러스 관련 종양을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 155

제146항 내지 제153항 중 어느 하나의 항에 있어서, 바이러스 관련 종양이 EBV 관련 악성 종양, 카포시 육종, AIDS 관련 림프종, B형 간염 관련 악성 종양 또는 C형 간염 관련 악성 종양인 것이 특징인 바이러스 관련 종양을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 156

제146항 내지 제153항 중 어느 하나의 항에 있어서, EBV-관련 악성종양이 비인두암 및 비호지킨림프종인 것이 특징인 바이러스 관련 종양을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

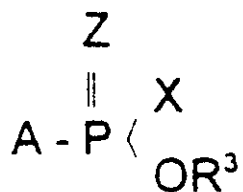
청구항 157

제146항 내지 제153항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물이 경구, 비경구, 경피, 경점막, 비강내, 직장내 또는 국소 투여되는 것이 특징인 바이러스 관련 종양을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

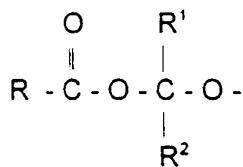
청구항 158

해당 유전자의 발현을 증진, 증대 또는 억제하기 위한 유효량의 하기 화학식 I로 표시되는 화합물로 숙주 또는 숙주 세포를 처리하는 것을 포함하는 유전자 발현을 조절하는 방법.

화학식 I



상기 식에서,



A는 R^2 이며

[이 때, R은 각각 1종 이상의 아미노, 아실아미노, 할로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 알킬, 카르보닐, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴기 또는 이의 조합으로 임의 치환된 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐 또는 C_2-C_{10} 알키닐이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 또는 C_2-C_6 알키닐이며, 이 알킬, 알케닐 또는 알키닐기 또는 이의 조합은 할로 또는 알콕시로 임의 치환됨];

Z는 산소 또는 황이지만,

단 Z가 산소일 때

X는 R^4 또는 OR^5 이고,

R^3 및 R^5 는 모두 H이거나 또는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이며,

R^4 는 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고;

Z가 황일 때

X는 A, R^4 또는 OR^5 이며,

각 R^3 및 R^5 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고,

R^4 는 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이거나,

또는 X 및 OR^3 은 모두 A이다.

청구항 159

제158항에 있어서, Z가 산소인 것이 특징인 유전자 발현을 조절하는 방법.

청구항 160

제158항에 있어서, Z가 황인 것이 특징인 유전자 발현을 조절하는 방법.

청구항 161

제158항에 있어서, R이 프로필인 것이 특징인 유전자 발현을 조절하는 방법.

청구항 162

제158항에 있어서, R이 할로, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로 임의 치환된 C_3-C_5 알킬 또는 알케닐인 것이 특징인 유전자 발현을 조절하는 방법.

청구항 163

제158항에 있어서, R^1 이 H 또는 알킬이고 R^2 가 H인 것이 특징인 유전자 발현을 조절하는 방법.

청구항 164

제1항에 있어서, R^1 및 R^2 가 각각 H인 것이 특징인 유전자 발현을 조절하는 방법.

청구항 165

제 158항에 있어서, 상기 화합물이 부티로일옥시메틸 디에틸 포스페이트, 1-(1-부티로일옥시)에틸 디에틸 포스페이트, 모노(부티로일옥시메틸)포스페이트 또는 1-{1-(4-페닐부티로일옥시)에틸}디에틸 포스페이트 인 것이 특징인 유전자 발현을 조절하는 방법.

청구항 166

제158항에 있어서, 유전자 발현이 증진 또는 증대되는 것이 특징인 유전자 발현을 조절하는 방법.

청구항 167

제166항에 있어서, 유전자 가 레프레서, 중앙 억제인자, 고사 유도인자 또는 분화 유도인자이거나 또는 이로서 작용하는 유전자를 암호하는 것이 특징인 유전자 발현을 조절하는 방법.

청구항 168

제 167항에 있어서, 숙주가 암환자이고 상기 유전자가 종양 억제 유전자인 것이 특징인 유전자 발현을 조절하는 방법.

청구항 169

제168항에 있어서, 상기 화합물이 경구, 비경구, 경피, 경점막, 비강내, 직장내 또는 국소 투여되는 것이 특징인 유전자 발현을 조절하는 방법.

청구항 170

제158항에 있어서, 상기 화합물이 경구, 비경구, 경피, 경점막, 비강내, 직장내 또는 국소 투여되는 것이 특징인 유전자 발현을 조절하는 방법.

청구항 171

제170항에 있어서, 상기 유전자가 종양원 또는 고사 억제인자이거나 또는 이로써 작용하는 유전자 생성물을 암호화하는 것이 특징인 유전자 발현을 조절하는 방법.

청구항 172

제171항에 있어서, 유전자가 Bcl-2인 것이 특징인 유전자 발현을 조절하는 방법.

청구항 173

제 158항에 있어서, 숙주 세포가 생체외 유전자 치료를 진행하는 것이 특징인 유전자 발현을 조절하는 방법.

청구항 174

제158항에 있어서, 숙주가 생체내 유전자 치료를 진행하는 것이 특징인 유전자 발현을 조절하는 방법.

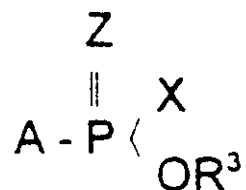
청구항 175

제174항에 있어서, 상기 화합물이 경구, 비경구, 경피, 경점막, 비강내, 직장 또는 국소 투여되는 것이 특징인 유전자 발현을 조절하는 방법.

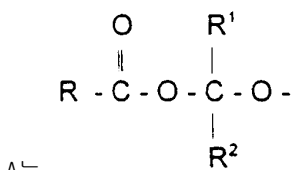
청구항 176

하기 화학식 1로 표시되는 화합물의 치료학적 유효량을 투여하여 항원에 대한 내성을 유도하는 방법

화학식 1



상기 식에서,

 $A_1^{\mathbb{N}}$ \mathbb{R}^2 이며

[이 때, R은 각각 1종 이상의 아미노, 아실아미노, 할로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 알킬, 카르보닐, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴기 또는 이의 조합으로 임의 치환된 C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐 또는 C₂-C₁₀ 알키닐이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 또는 C_2-C_6 알키닐이며, 이 알킬, 알케닐

또는 알킬닐기 또는 이의 조합은 할로 또는 알콕시로 임의 치환됨];

Z는 산소 또는 황이지만,

단 Z가 산소일 때

X는 R^4 또는 OR^5 이고,

R^3 및 R^5 는 모두 H이거나 또는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이며,

R^4 는 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고;

Z가 황일 때

X는 A, R^4 또는 OR^5 이며,

각 R^3 및 R^5 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고,

R^4 는 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이거나,

또는 X 및 OR^3 은 모두 A이다.

청구항 177

제176항에 있어서, Z가 산소인 것이 특징인 항원에 대한 내성을 유도하는 방법.

청구항 178

제176항에 있어서, Z가 황인 것이 특징인 항원에 대한 내성을 유도하는 방법.

청구항 179

제176항에 있어서, R이 프로필인 것이 특징인 항원에 대한 내성을 유도하는 방법.

청구항 180

제176항에 있어서, R이 할로, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로 임의 치환된 C_3-C_5 알킬 또는 알케닐인 것이 특징인 항원에 대한 내성을 유도하는 방법.

청구항 181

제176항에 있어서, R^1 이 H 또는 알킬이고 R^2 가 H인 것이 특징인 항원에 대한 내성을 유도하는 방법.

청구항 182

제176항에 있어서, R^1 및 R^2 가 각각 H인 것이 특징인 항원에 대한 내성을 유도하는 방법.

청구항 183

제176항에 있어서, 상기 화합물이 부티로일옥시메틸 디에틸 포스페이트, 1-(1-부티로일옥시)에틸 디에틸 포스페이트, 모노(부티로일옥시메틸)포스페이트 또는 1-{1-(4-페닐부티로일옥시)에틸}디에틸 포스페이트인 것이 특징인 항원에 대한 내성을 유도하는 방법.

청구항 184

제176항에 있어서, 항원이 자가 항원인 것이 특징인 항원에 대한 내성을 유도하는 방법.

청구항 185

제184항에 있어서, 자가 항원이 자가면역 질병과 관련이 있는 것이 특징인 항원에 대한 내성을 유도하는 방법.

청구항 186

제185항에 있어서, 자가면역 질병이 전신 홍반성 루푸스, 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 중증 근무력증 및 당뇨병으로 구성된 군에서 선택된 것이 특징인 항원에 대한 내성을 유도하는 방법.

청구항 187

제176항에 있어서, 항원이 이식된 기관 또는 세포에 존재하는 것이 특징인 항원에 대한 내성을 유도하는 방법.

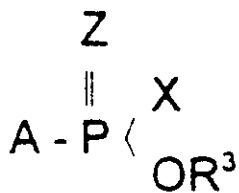
청구항 188

제176항 내지 제187항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물이 경구, 비경구, 경피, 경점막, 비강내, 직장내 또는 국소 투여되는 것이 특징인 항원에 대한 내성을 유도하는 방법.

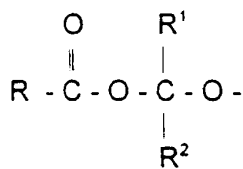
청구항 189

하기 화학식 I로 표시되는 화합물의 유효량을 환자에게 투여하여 환자의 원생 동물 감염을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

화학식 I



상기 식에서,



A는 R^2 이며

[이 때, R은 각각 1종 이상의 아미노, 아실아미노, 할로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 알킬, 카르보닐, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴기 또는 이의 조합으로 임의 치환된 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐 또는 C_2-C_{10} 알키닐이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 또는 C_2-C_6 알키닐이며, 이 알킬, 알케닐 또는 알키닐기 또는 이의 조합은 할로 또는 알콕시로 임의 치환됨];

Z는 산소 또는 황이지만,

단 Z가 산소일 때

X는 R^4 또는 OR^5 이고,

R^3 및 R^5 는 모두 H이거나 또는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이며,

R^4 는 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고;

Z가 황일 때

X는 A, R^4 또는 OR^5 이며,

각 R^3 및 R^5 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고,

R^4 는 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이거나,

또는 X 및 OR^3 은 모두 A이다.

청구항 190

제189항에 있어서, Z가 산소인 것이 특징인 원생 동물 감염을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 191

제189항에 있어서, Z가 황인 것이 특징인 원생 동물 감염을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 192

제189항에 있어서, R이 프로필인 것이 특징인 원생 동물 감염을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 193

제189항에 있어서, R이 할로, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로 임의 치환된 C_3-C_5 알킬 또는 알케닐인 것이 특징인 원생 동물 감염을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 194

제189항에 있어서, R^1 이 H 또는 알킬이고 R^2 가 H인 것이 특징인 원생 동물 감염을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 195

제189항에 있어서, R^1 및 R^2 가 각각 H인 것이 특징인 원생 동물 감염을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 196

제189항에 있어서, 상기 화합물이 부티로일옥시메틸 디에틸 포스페이트, 1-(1-부티로일옥시)에틸 디에틸 포스페이트, 모노(부티로일옥시메틸)포스페이트 또는 1-{1-(4-페닐부티로일옥시)에틸}디에틸 포스페이트인 것이 특징인 원생 동물 감염을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 197

제189항 내지 제196항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물이 경구, 비경구, 경피, 경정맥, 비강내, 직장내 또는 국소 투여되는 것이 특징인 원생 동물 감염을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 198

제189항 내지 제196항 중 어느 하나의 항에 있어서, 원생 동물 감염이 말라리아, 크립토스포리디아증, 톡소플라스마증 및 콕시디아증인 것이 특징인 원생 동물 감염을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

청구항 199

제189항 내지 제196항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물이 경구, 비경구, 경정맥, 비강내 또는 직장 투여되는 것이 특징인 원생 동물 감염을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

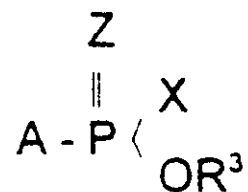
청구항 200

제189항 내지 제196항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 유효량은 환자에 있어서 원생 동물의 히스톤 데아세틸라제를 억제하는데 효과적인 화합물의 양인 것이 특징인 원생 동물 감염을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

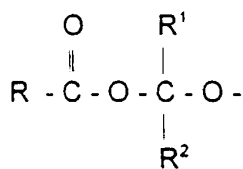
청구항 201

하기 화학식 I로 표시되는 화합물의 유효량을 세포에 투여하여 세포의 히스톤 데아세틸라제를 억제하는 방법.

화학식 I



상기 식에서,



A는 R^2 이며

[이 때, R은 각각 1종 이상의 아미노, 아실아미노, 할로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 알킬, 카르보닐, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴기 또는 이의 조합으로 임의 치환된 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐 또는 C_2-C_{10} 알키닐이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 또는 C_2-C_6 알키닐이며, 이 알킬, 알케닐 또는 알키닐기 또는 이의 조합은 할로 또는 알콕시로 임의 치환됨];

Z는 산소 또는 황이지만,

단 Z가 산소일 때

X는 R^4 또는 OR^5 이고,

R^3 및 R^5 는 모두 H이거나 또는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이며,

R^4 는 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고;

Z가 황일 때

X는 A, R^4 또는 OR^5 이며,

Z는 산소 또는 황이지만,

단 Z가 산소일 때

X는 R^4 또는 OR^5 이고,

R^3 및 R^5 는 모두 H이거나 또는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이며,

R^4 는 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고;

Z가 황일 때

X는 A, R^4 또는 OR^5 이며,

각 R^3 및 R^5 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고,

R^4 는 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이거나,

또는 X 및 OR^3 은 모두 A이다.

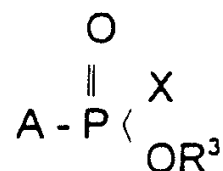
청구항 211

제210항에 있어서, 상기 화합물이 경구, 비경구, 경피, 경점막, 비강내, 직장내 또는 국소 투여되는 것이 특징인 암 또는 기타 증식성 질병을 치료, 예방 또는 개선시키는 방법.

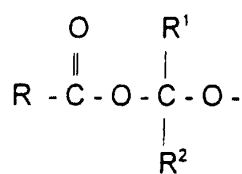
청구항 212

하기 화학식 IA로 표시되는 화합물.

화학식 IA



상기 식에서,



A는 R^2 이며

[이 때, R은 1종의 아미노, 아실아미노, 할로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 알킬, 카르보닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴기로 임의 치환된 C_3-C_{10} 직쇄 알킬; 또는 1종 이상의 아미노, 아실아미노, 할로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 알킬, 카르보닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴기 또는 이의 조합으로 각각 임의 치환된 C_2-C_{10} 알케닐 또는 C_2-C_{10} 알키닐이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 또는 C_2-C_6 알키닐이고, 이 알킬, 알케닐 또는 알키닐기 또는 이의 조합은 할로 또는 알콕시로 임의 치환됨];

X는 R^4 또는 OR^5 이고;

R^3 및 R^5 는 모두 H이거나 또는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이며;

R^4 는 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고;

Z가 황일 때

X는 A, R^4 또는 OR^5 이며,

각 R^3 및 R^5 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고,

R^4 는 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이거나,

또는 X 및 OR^3 은 모두 A이며;

X가 페녹시이고, R^3 가 벤질옥시이며 R^1 및 R^2 가 모두 수소인 경우, R은 이소프로필이 아니고;

R이 이소프로필인 경우, X는 페녹시가 아니거나 R^3 은 벤질이 아니다.

청구항 213

제212항에 있어서, R이 할로, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로 임의 치환된 C_3-C_6 알킬 또는 알케닐이며; R^1 이 H 또는 알킬이고 R^2 가 H이며; X 및 $-OR^3$ 이 각각 독립적으로 알킬옥시, 알케닐옥시, 알킬닐옥시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴알킬옥시인 것이 특징인 화합물.

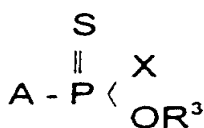
청구항 214

제212항에 있어서, 상기 화합물이 부티로일옥시메틸 디에틸 포스페이트, 1-(1-부티로일옥시)에틸 디에틸 포스페이트, 모노(부티로일옥시메틸)포스페이트 또는 1-{1-(4-페닐부티로일옥시)에틸}디에틸 포스페이트인 것이 특징인 화합물.

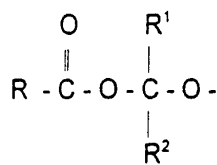
청구항 215

하기 화학식 IB로 표시되는 화합물.

화학식 IB



상기 식에서,



A는 R^2 이며

[이 때, R은 1종 이상의 아미노, 아실아미노, 할로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 알킬, 카르보닐, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴기 또는 이의 조합으로 각각 임의 치환된 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐 또는 C_2-C_{10} 알킬닐이며;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 또는 C_2-C_6 알킬닐이고, 이 알킬, 알케닐 또는 알킬닐기 또는 이의 조합은 할로 또는 알콕시로 임의 치환됨];

X는 A, R^4 또는 OR^5 이고,

R^3 및 R^5 는 모두 H이거나 또는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이며,

R^4 는 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이거나,

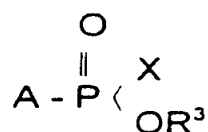
또는 X 및 OR^3 은 모두 A이고;

단 R이 에틸이면 R^1 및 R^2 가 모두 H는 아니다

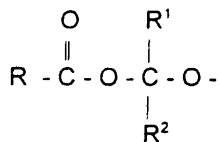
청구항 216

하기 화학식 IA로 표시되는 화합물의 치료학적 유효량과 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물.

화학식 IA



상기 식에서,



A는 이며

[이 때, R은 1종 이상의 아미노, 아실아미노, 할로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 알킬, 카르보닐, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴기 또는 이의 조합으로 임의 치환된 C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐 또는 C₂-C₁₀ 알키닐이고;

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 또는 C₂-C₆ 알키닐이고, 이 알킬, 알케닐 또는 알키닐기 또는 이의 조합은 할로 또는 알콕시로 임의 치환됨];

X는 R⁴ 또는 OR⁵이고;

R³ 및 R⁵는 모두 H이거나 또는 각각 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이며;

R⁴는 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이고;

단, X가 페녹시이며, R³가 벤질옥시이고 R¹ 및 R²가 모두 수소인 경우, R은 이소프로필이 아니고;

R이 이소프로필인 경우, X는 페녹시가 아니거나 R³은 벤질이 아니다.

청구항 217

제216항에 있어서, R이 할로, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로 임의 치환된 C₃-C₆ 알킬 또는 알케닐이며; R¹이 H 또는 알킬이고 R²가 H이며; X 및 -OR³이 각각 독립적으로 알킬옥시, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴알킬옥시인 것이 특징인 약학 조성물.

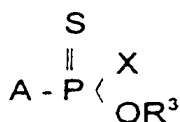
청구항 218

제216항에 있어서, 상기 화합물이 부티로일옥시메틸 디에틸 포스페이트, 1-(1-부티로일옥시)에틸 디에틸 포스페이트, 모노(부티로일옥시메틸)포스페이트 또는 1-{1-(4-페닐부티로일옥시)에틸}디에틸 포스페이트인 것이 특징인 약학 조성물.

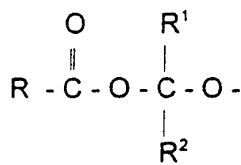
청구항 219

하기 화학식 IB로 표시되는 화합물의 치료학적 유효량과 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물.

화학식 IB



상기 식에서,



A는 이며

[이 때, R은 1종 이상의 아미노, 아실아미노, 할로, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 알킬, 카르보닐, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴기 또는 이의 조합으로 각각 임의 치환된 C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐 또는 C₂-C₁₀ 알키닐이며;

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 또는 C₂-C₆ 알키닐이고, 이 알킬, 알케닐 또는 알키닐기 또는 이의 조합은 할로 또는 알콕시로 임의 치환됨];

X는 A, R⁴ 또는 OR⁵이고,

R³ 및 R⁵는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이며,

R⁴는 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬이거나,

또는 X 및 OR³은 모두 A이다.

청구항 220

제216항 내지 제219항 중 어느 하나의 항에 있어서, 세포독성제를 더 포함하는 것이 특징인 약학 조성물.

청구항 221

제216항 내지 제219항 중 어느 하나의 항에 있어서, 강시클로비르, 아시클로비르 및 팜시클로비르로 구성된 군에서 선택된 항바이러스 뉴클레오시드 항생제를 더 포함하는 것이 특징인 약학 조성물.

청구항 222

제221항에 있어서, 상기 항생제가 강시클로비르인 것이 특징인 약학 조성물.

청구항 223

제216항 내지 제219항 중 어느 하나의 항에 있어서, 알칼화제, 푸린 및 피리미딘 유사체, 빈카 및 빈카 유사 알카로이드, 에토포시드 및 에토포시드 유사 약물, 코르티코스테로이드, 니트로소우레아, 대사길항 물질, 백금계 세포독성 약물, 호르몬의 길항물질, 항안드로겐 및 항에스트로겐으로 구성된 군에서 선택된 화학치료를 더 포함하는 것이 특징인 약학 조성물.

청구항 224

제216항 내지 제219항 중 어느 하나의 항에 있어서, 시토킨을 더 포함하는 것이 특징인 약학 조성물.

청구항 225

제224항에 있어서, 시토킨이 인터페론인 것이 특징인 약학 조성물.

청구항 226

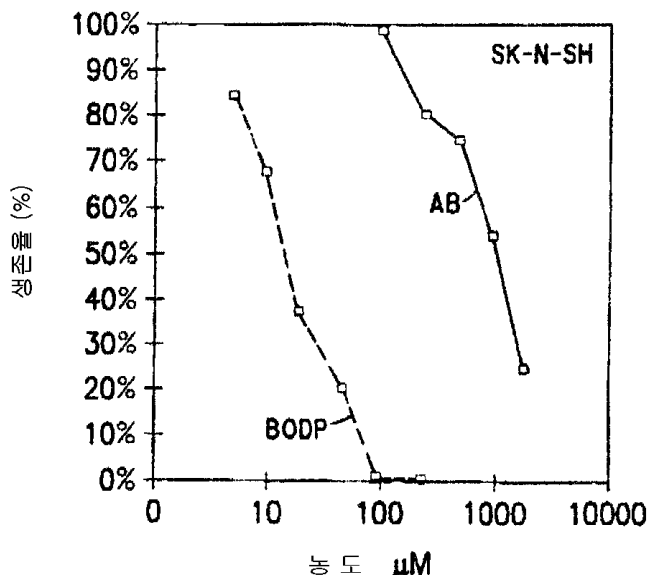
제216항 내지 제219항 중 어느 하나의 항에 있어서, 면역 자극제를 더 포함하는 것이 특징인 약학 조성물.

청구항 227

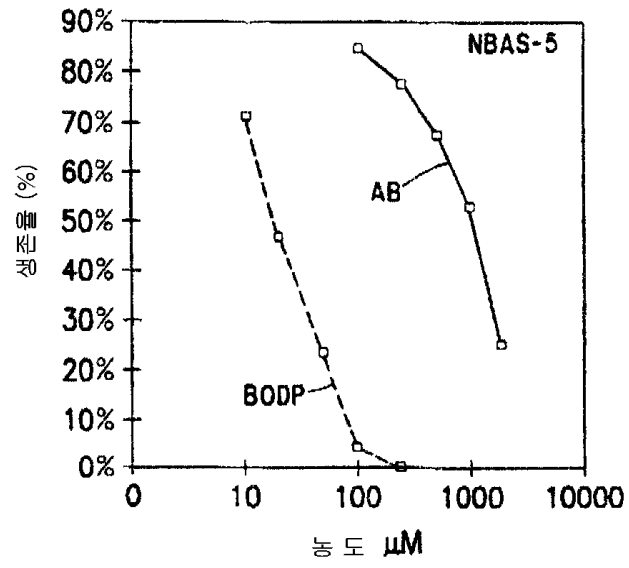
제226항에 있어서, 면역 자극제가 코리네박테리움 파르붐(*Corynebacterium parvum*) 또는 사르코렉틴(sarcolectin)인 것이 특징인 약학 조성물.

도면

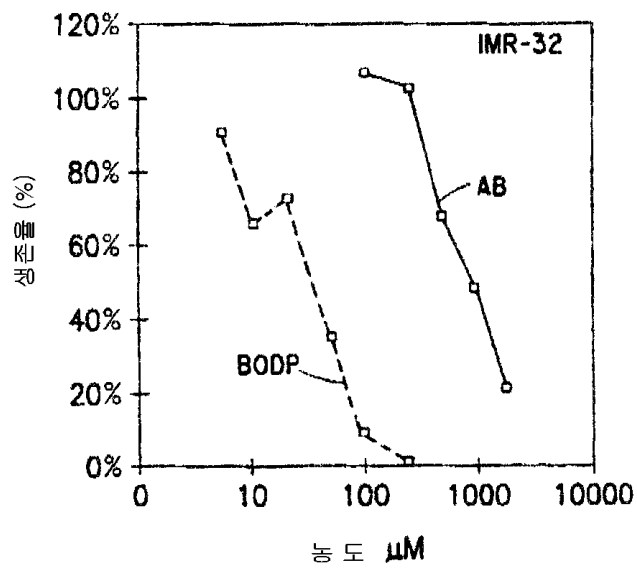
도면 1a



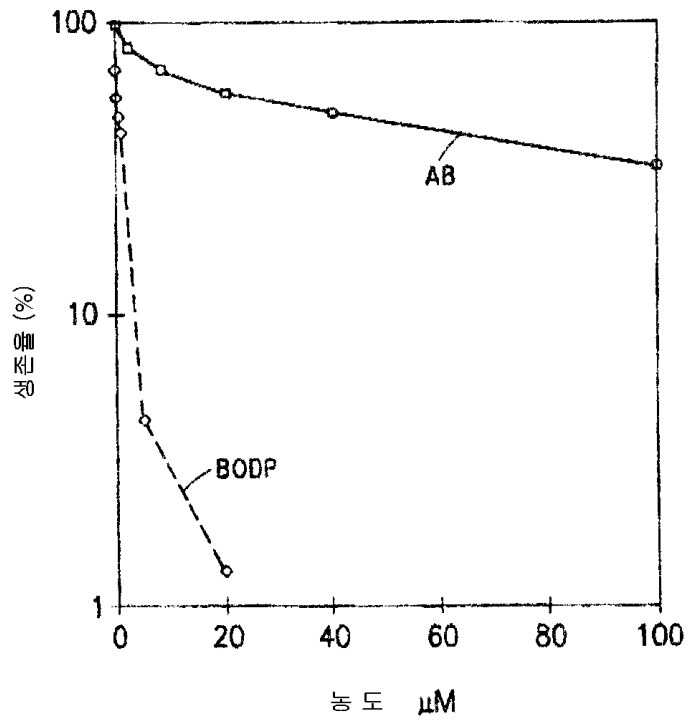
도면 1b



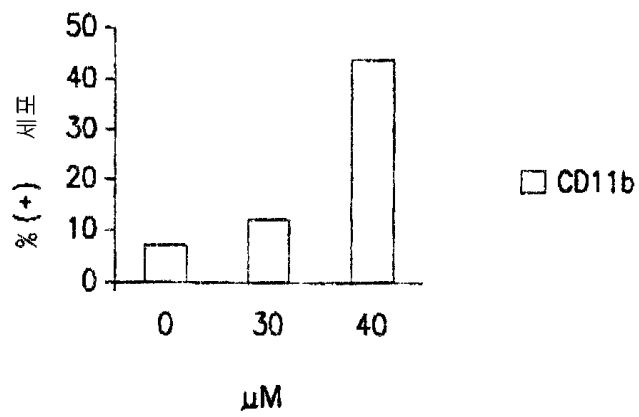
도면 1c



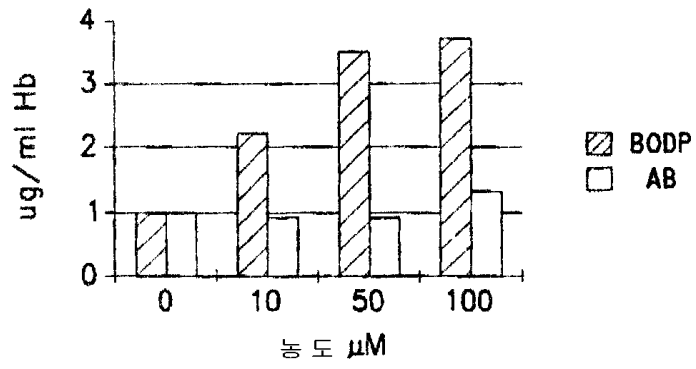
도면2



도면3



도면4



도면5

