



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0005356

(43) 공개일자 2016년01월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 295/26 (2006.01) *A61K 31/18* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) *A61K 31/4965* (2006.01)
C07D 241/18 (2006.01) *C07D 241/22* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 295/26 (2013.01)
A61K 31/18 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7034769

(22) 출원일자(국제) 2014년05월07일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2015년12월07일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/037110

(87) 국제공개번호 WO 2014/182789

국제공개일자 2014년11월13일

(30) 우선권주장

61/820,447 2013년05월07일 미국(US)

(71) 출원인

더 리젠츠 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아
미국 캘리포니아주 94607-5200 오크랜드 플로어
12 프랭클린 스트리트 1111

(72) 발명자

맥브라이드 윌리엄

미국 캘리포니아주 90045 로스앤젤레스 네일러 애
비뉴 7915

마이스비치 예와

미국 캘리포니아주 90024 로스앤젤레스 #5 베테랑
애비뉴 1641

(74) 대리인

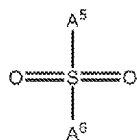
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 19 항

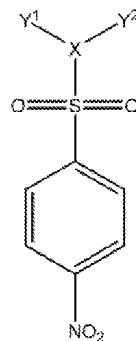
(54) 발명의 명칭 방사선완화 약제학적 제형

(57) 요약

본 개시내용은 하기 화학식 (I) 및 (II)의 화합물, (단독의 또는 다른 물질과 조합된) 상기 화합물을 함유하는 조성물, 및 a) 이온화 방사선에 의해 유도된 손상, b) 염증 또는 c) 암을 예방하거나, 완화하거나, 치료하기 위한 이의 용도에 관한 것이다:



(I)



(II)

(52) CPC특허분류

A61K 31/496 (2013.01)

A61K 31/4965 (2013.01)

C07D 241/18 (2013.01)

C07D 241/22 (2013.01)

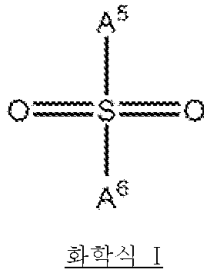
C07D 401/04 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물:



식 중,

A^5 는 2차 또는 3차 아미노 치환기이고,

A^6 은 치환 또는 비치환 아릴 또는 헤테로아릴기이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 아릴 또는 헤테로아릴기는 나이트로 치환기를 포함하는 적어도 1개의 치환기를 보유하는 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 나이트로 치환기는 상기 설폰닐에 원위인 A^6 상의 위치에 배치되고, 예를 들어, A^6 은 1개 내지 4개의 추가의 치환기로 임의로 치환된 4-나이트로페닐기인 화합물.

청구항 4

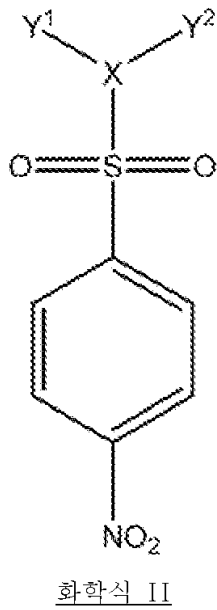
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, A^5 는 피페리딘, 피페라진 또는 몰폴린 고리와 같은 이종환식 아민인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, A^5 는 $NR^{15}R^{16}$ 과 같은 비환식이되, R^{15} 및 R^{16} 은 각각 독립적으로 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이며, 단, R^{15} 및 R^{16} 은 둘 다 H가 아닌 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, 하기 화학식 II의 구조를 갖는 화합물:



식 중,

X는 N 또는 -C(H)-, 바람직하게는 N이고;

Y^1 및 Y^2 는 각각 독립적으로 저급 알킬이거나, Y^1 과 Y^2 는 X와 함께 헤테로사이클릴 고리를 형성한다.

청구항 7

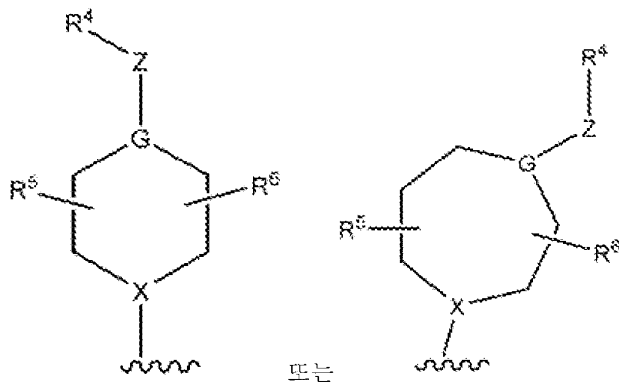
제6항에 있어서, Y^1 및 Y^2 는 각각 에틸인 화합물.

청구항 8

제6항에 있어서, Y^1 및 Y^2 는 함께 피페라진 고리를 형성하는 화합물.

청구항 9

제6항에 있어서, Y^1 및 Y^2 는 X와 함께 하기를 형성하는 화합물:



식 중,

X는 N이고;

G는 N 또는 -C(H)-로부터 선택되며, 바람직하게는 N이고;

Z는 부재하거나, 치환 또는 비치환 알킬, 헤테로알킬, 알켄일 또는 알킨일로부터 선택되며;

R^4 는 부재하거나, 치환 또는 비치환 아릴(예를 들어, 페닐) 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 부재하거나, 저급 알킬이다.

청구항 10

제9항에 있어서, G는 N이고, R^4 는 페닐, 4-플루오로페닐 및 3-클로로페닐로부터 선택된 화합물.

청구항 11

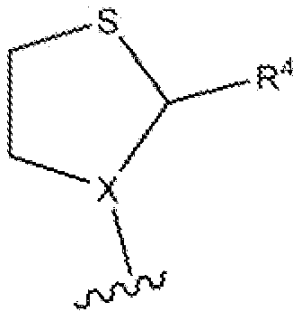
제6항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 부재하는 화합물.

청구항 12

제6항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 프로프-2-엔-1-일이고, R^4 는 페닐인 화합물.

청구항 13

제6항에 있어서, Y^1 및 Y^2 는 X와 함께 하기를 형성하는 화합물:



식 중, X는 -C(H)-이고,

R^4 는 부재하거나, 치환 또는 비치환 아릴(예를 들어, 페닐) 및 헤테로아릴, 예컨대 할로겐 치환된 페닐기, 예를 들어 4-플루오로페닐 또는 3-클로로페닐로부터 선택된다.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 용매를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 15

세포, 장기, 조직 또는 유기체에 대한 이온화 방사선의 효과를 완화하는 방법으로서, 상기 세포, 장기, 조직 또는 유기체를 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 적어도 1종의 화합물 또는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 화합물 또는 조성물은 이온화 방사선에 대한 노출 전에, 동안에 또는 후에 투여되는 방법.

청구항 17

유기체에서 염증을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 화합물 또는 조성물을 상기 유기체에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 18

유기체에서 암을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 화합물 또는 조성물을 상기 유기체에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 19

제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유기체는 포유동물인 방법.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원

본원은 2013년 5월 7일자로 출원된 미국 가출원 제61/820,447호(이 출원은 그 전문이 참조문헌으로 본 명세서에 포함됨)에 대한 우선권의 이익을 주장한다.

연방 지원 조사 또는 개발에 관한 성명

본 발명은 미국 국립 보건원(National Institutes of Health)이 허여한 AI067769 하에 정부에 의해 이루어졌다. 정부는 본 발명에서 소정의 권한을 갖는다.

배경 기술

방사선완화

일본 후쿠시마에서의 비극적인 원자력발전소 사고는 방사성 요오드-131 및 세슘-137을 심각하게 누설시켰고, 후속하여 방사선의 노출에 대한 공포가 널리 퍼졌다. 또한, 방사성의 전세계 사용 및 저장은 빠르게 증가하고 있다. 수백만 개의 방사성 밀봉 소스가 암 치료, 식품 및 혈액 멸균, 오일 탐사, 원거리 전기 생성, 방사선촬영 및 과학 조사와 같은 합법적이고 유익한 상업용 분야에 대해 세계적으로 사용된다. 이들 분야는 세슘-137, 코발트-60, 스트론튬-90, 아메리슘-241, 이리듐-192, 플루토늄-238, 플루토늄-239, 쿼텟-244, 라듐-226 및 칼리포르늄-252와 같은 동위원소를 이용한다. 전세계의 지역에서의 이러한 방사선원의 대부분은 더 이상 필요하지 않고, 버려지거나 지원되지 않으며; 다른 것은 형편없이 보호되어, 절도 또는 태업의 위험이 상당히 높다. 현재, 전세계에 방사성 물질이 있는 수만 명의 민간인 지역이 있고, 이들 중 약 5,000개는 1,000큐리 이상의 소스를 함유한다(Office of Global Threat Reduction (NA-21). GTRI Strategic Plan, 발표일 2007년 1월. 955 L'Enfant Plaza, Washington, DC 20585. Iliopoulos, Ioanna et al. The Office of Global Threat Reduction: reducing the global threat from radiological dispersal devices.2007. JNM Volume 35 Issue 3 PP 36-40). 공중 안전성 안전 이외에 방사선 사용의 임상적인 영향이 있다.

방사선 치료 클리닉 밖에서, 방사선 유도 세포사로부터 세포를 보호하는 신규한 화합물을 확인하고 규명하는 것에 대한 관련성이 또한 상당하다.

방사선 노출 및 손상에 대한 핵심은 DNA 가닥 파괴이고, 이는 세포사, 세포 기능이상뿐만 아니라, 선천성 결함 및 암과 같은 장기간 결과에 관여하는 DNA 결실 및 유전적 불안정성을 발생시킨다.

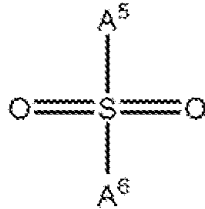
방사선치료, 사고 또는 테러리스트 공격 동안 방사선으로부터의 정상 조직 손상의 과정을 완화할 수 있는 화합물의 개발이 중요하다. 방사선 노출에 대한 가장 현재 이용 가능한 치료는 초기 방사선 유도 DNA 손상을 감소시키는 자유 라디칼 소거제이고, 조사 바로 전에 또는 조사 시에 첨가될 때 최고로 효과가 있다. 이것 때문에, 이 화합물은 방사선 사고에서 실질적인 대책이 아니다. 이러한 경우에, 방사선적 응급상황의 경우에 많은 집단을 보호할 수 있는, 튼튼하고, 효율이 연장되고, 광범위한 특이성 및 최소 독성을 갖는 물질인, 방사선완화제(radiomitigator)에 대한 조사가 중요하다.

발명의 내용

본 발명은 본 명세서에 개시된 바와 같은 구조를 갖는 화합물을 제공한다. 바람직한 화합물은 방사선완화제이고, 따라서 방사선 손상, 및 이온화 방사선에 대한 노출과 관련된 다른 의학 병증의 예방, 완화 및 치료에 사용될 수 있다.

[0011] 본 화합물은 염증성 질환을 치료하거나 예방하고, 암 또는 다른 과증식성 병증을 치료하거나 예방하는 데 또한 유용하다.

[0012] 일 양상에서, 본 발명은 하기 일반식 I로 표시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스터 또는 프로드럭을 제공한다:



화학식 I

[0013]

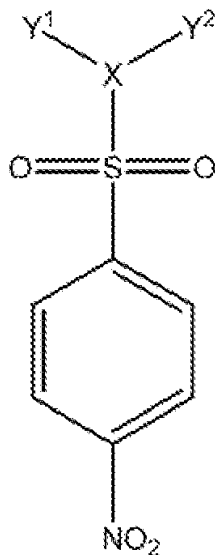
[0014] 식 중,

[0015] A^5 는 2차 또는 3차 아민(즉, 이에 의해 설포아마이드를 형성)이고,

[0016] A^6 은 치환 또는 비치환 아릴 또는 헤테로아릴기이며, 바람직하게는 여기서 아릴 또는 헤테로아릴기는, 예를 들어 설포닐에 원위인 위치에 배치된, 나이트로 치환기를 포함하는 적어도 1개의 치환기를 보유한다.

[0017] 소정의 실시형태에서, A^5 는 이중환식 아민, 예컨대 피페리딘, 피페라진 또는 몰폴린 고리이고, 다른 실시형태에서, 아민은 비환식이고/이거나, 설포닐에 결합된 질소 원자는 A^5 에 존재할 수 있는 임의의 고리에 포함되지 않는다.

[0018] 소정의 실시형태에서, 본 발명은 하기 일반식 II로 표시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스터 또는 프로드럭을 제공한다:



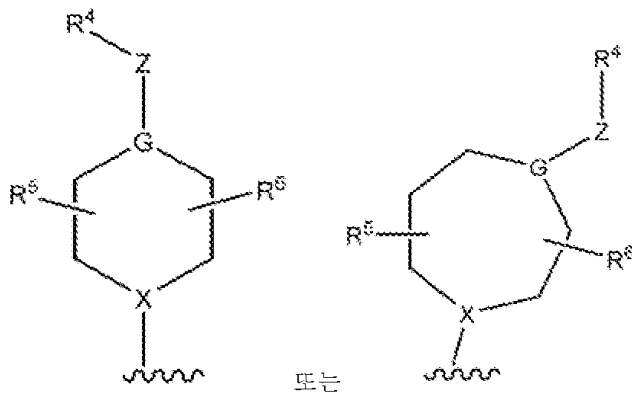
화학식 II

[0019]

[0020] 식 중,

[0021] X는 N 또는 -C(H)-, 바람직하게는 N이고;

[0022] Y^1 및 Y^2 는 각각 독립적으로 저급 알킬이거나, Y^1 및 Y^2 는 X와 함께 헤테로사이클릴 고리계, 예컨대 하기를 형성한다:



식 중,

X는 N이고;

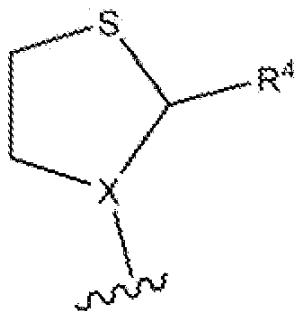
G는 N 또는 -C(H)-로부터 선택되며, 바람직하게는 N이고;

Z는 부재하거나, 치환 또는 비치환 알킬, 헤테로알킬, 알켄일 또는 알킨일로부터 선택되며;

R⁴는 수소이거나, 치환 또는 비치환 아릴(예를 들어, 페닐) 및 헤테로아릴로부터 선택되고,

R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로 부재하거나, 저급 알킬이다.

다른 실시형태에서, X, Y¹ 및 Y²는 함께 하기 고리계를 형성한다:



식 중, X는 -C(H)-이고,

R⁴는 치환 또는 비치환 아릴(예를 들어, 페닐) 및 헤테로아릴, 예컨대 할로겐 치환된 페닐기, 예를 들어 4-플루오로페닐 또는 3-클로로페닐로부터 선택된다.

소정의 실시형태에서, Y¹ 및 Y²는 각각 에틸이다.

소정의 바람직한 실시형태에서, Y¹ 및 Y²는 함께 피페라진 고리를 형성한다.

소정의 바람직한 실시형태에서, Z는 부재한다.

소정의 실시형태에서, 화학식 II의 화합물은 화합물 1-7 중 하나의 구조를 갖는다. 그러나, 본 명세서에 개시된 화합물, 조성물, 용도 및 방법의 소정의 바람직한 실시형태에서, 화합물 1-12(또는 심지어 화합물 1-12 및 화합물 P1, P2, 및 P3)는 배제된다.

소정의 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 프로드럭일 수 있고, 예를 들어 여기서 모 화합물에서의 하이드록실은 에스터 또는 카보네이트로서 제시되거나, 모 화합물에 존재하는 카복실산은 에스터로서 제시된다. 소정의 이러한 실시형태에서, 프로드럭은 생체내 활성 모 화합물로 대사된다(예를 들

어, 에스터는 상응하는 하이드록실 또는 카복실산으로 가수분해된다).

- [0039] 소정의 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 라세미체일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 1종의 거울상이성질체가 농후할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 30% 초과 ee, 40% ee, 50% ee, 60% ee, 70% ee, 80% ee, 90% ee, 또는 심지어 95% 이상의 ee를 가질 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 1개 초과 입체중심을 가질 수 있다. 소정의 이러한 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 1종 이상의 부분입체이성질체가 농후할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 30% 초과 de, 40% de, 50% de, 60% de, 70% de, 80% de, 90% de, 또는 심지어 95% 이상의 de를 가질 수 있다.
- [0040] 소정의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 의한 치료 방법에 관한 것이다. 소정의 실시형태에서, 치료학적 제제는 (예를 들어, 화학식 I 또는 화학식 II의) 화합물의 주로 1종의 거울상이성질체를 제공하도록 농후화될 수 있다. 거울상이성질체상으로 농후한 혼합물은 예를 들어 적어도 60몰%, 또는 더 바람직하게는 적어도 75몰%, 90몰%, 95몰%, 또는 심지어 99몰%의 1종의 거울상이성질체를 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 1종의 거울상이성질체가 농후한 화합물은 다른 거울상이성질체를 실질적으로 포함하지 않고, 여기서 실질적으로 포함하지 않는다는 것은 해당 물질이, 예를 들어 조성물 또는 화합물 혼합물에서, 다른 거울상이성질체의 양과 비교하여 10% 미만, 또는 5% 미만, 또는 4% 미만, 또는 3% 미만, 또는 2% 미만, 또는 1% 미만을 구성한다는 것을 의미한다. 예를 들어, 조성물 또는 화합물 혼합물이 98그램의 제1 거울상이성질체 및 2그램의 제2 거울상이성질체를 포함하는 경우, 이것은 98몰%의 제1 거울상이성질체 및 불과 2몰%의 제2 거울상이성질체를 포함한다고 말해질 것이다.
- [0041] 소정의 실시형태에서, 치료학적 제제는 (예를 들어, 화학식 I 또는 화학식 II의) 화합물의 주로 1종의 부분입체이성질체를 제공하도록 농후화될 수 있다. 부분입체이성질체상으로 농후한 혼합물은 예를 들어 적어도 60몰%, 또는 더 바람직하게는 적어도 75몰%, 90몰%, 95몰%, 또는 심지어 99몰%의 1종의 부분입체이성질체를 포함할 수 있다.
- [0042] 소정의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 의한 치료 방법에 관한 것이다. 소정의 실시형태에서, 치료학적 제제는 (예를 들어, 화학식 I 또는 화학식 II의) 화합물의 주로 1종의 거울상이성질체를 제공하도록 농후화될 수 있다. 거울상이성질체상으로 농후한 혼합물은 예를 들어 적어도 60몰%, 또는 더 바람직하게는 적어도 75몰%, 90몰%, 95몰%, 또는 심지어 99몰%의 1종의 거울상이성질체를 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 1종의 거울상이성질체가 농후한 화합물은 다른 거울상이성질체를 실질적으로 포함하지 않고, 여기서 실질적으로 포함하지 않는다는 것은 해당 물질이, 예를 들어 조성물 또는 화합물 혼합물에서, 다른 거울상이성질체의 양과 비교하여 10% 미만, 또는 5% 미만, 또는 4% 미만, 또는 3% 미만, 또는 2% 미만, 또는 1% 미만을 구성한다는 것을 의미한다. 예를 들어, 조성물 또는 화합물 혼합물이 98그램의 제1 거울상이성질체 및 2그램의 제2 거울상이성질체를 포함하는 경우, 이것은 98몰%의 제1 거울상이성질체 및 불과 2몰%의 제2 거울상이성질체를 포함한다고 말해질 것이다.
- [0043] 소정의 실시형태에서, 치료학적 제제는 (예를 들어, 화학식 I 또는 화학식 II의) 화합물의 주로 1종의 부분입체이성질체를 제공하도록 농후화될 수 있다. 부분입체이성질체상으로 농후한 혼합물은 예를 들어 적어도 60몰%, 또는 더 바람직하게는 적어도 75몰%, 90몰%, 95몰%, 또는 심지어 99몰%의 1종의 부분입체이성질체를 포함할 수 있다.
- [0044] 소정의 실시형태에서, 본 발명은 임의의 상기 도시된 화합물(예를 들어, 본 발명의 화합물, 예컨대 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물), 및 1종 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 인간 환자에서 사용하기에 적합한 약제학적 제제를 제공한다. 소정의 실시형태에서, 약제학적 제제는 본 명세서에 기재된 바와 같은 병증 또는 질환을 치료하거나 예방하는 데 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 약제학적 제제는 인간 환자에서 사용하기에 적합하도록 낮은 충분한 발열원 활성을 갖는다.
- [0045] 임의의 상기 구조의 화합물은 본 명세서에 개시된 임의의 질환 또는 병증의 치료를 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다.
- [0046] 소정의 실시형태에서, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 이온화 방사선에 대한 노출에 의해 유도된 조직 손상을 완화하고/하거나, 염증을 저해한다.
- [0047] 일 양상에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 및 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 용매를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 소정의 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물의 프로드럭을 포함할 수 있다.

- [0048] 또 다른 양상에서, 본 발명은 세포, 장기, 조직 또는 유기체를 표 1에 도시된 적어도 1종의 화합물과 접촉시킴으로써 세포, 장기, 조직 또는 유기체에서의 이온화 방사선의 효과를 완화하는 방법을 제공한다. 세포, 장기, 조직 또는 유기체는 이온화 방사선에 대한 노출 전에, 동안에 또는 후에 표 1에 도시된 화합물과 접촉할 수 있다.
- [0049] 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 예방학적으로, 즉 이온화 방사선에 대한 노출 전에, 예를 들어 암 방사선 치료 또는 X선 전에 투여될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 이온화 방사선에 대한 노출 동안에 또는 이에 대한 반복 노출 시 투여될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 이온화 방사선에 대한 노출 후에, 또는 방사선에 대한 노출의 개시 후에 투여될 수 있다.
- [0050] 유기체에 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 투여할 때, 상기 화합물은 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물 또는 제형은 경구로 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물 또는 제형은 피하 주사, 비경구 주사 또는 정맥내 주사와 같은 주사로 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 다른 가능한 완화제와 조합되어 투여될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 다른 치료제, 예컨대 방사선 치료, 다른 소염 화합물 또는 다른 항암 약물과 조합되어 투여된다.
- [0051] 소정의 실시형태에서, 본 발명의 방법은 세포를 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물의 프로드럭과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다.
- [0052] **정의**
- [0053] 본 발명을 기술하는 상황에서 사용된 용어 "일", "하나", "이" 및 유사한 지칭어는, 본 명세서에 달리 기재되지 않거나 문맥상 명확히 반대되지 않는 한, 단수 및 복수 둘 다를 포괄하도록 이해되어야 한다. 본 명세서에 기재된 모든 방법은, 본 명세서에 달리 기재되지 않거나 문맥상 명확히 반대되지 않는 한, 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본 명세서에 제공된 임의의 예 및 모든 예, 또는 예시적인 언어(예를 들어, "예컨대")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 밝히도록 의도되고, 달리 청구된 본 발명의 범위에 제한을 부여하지 않는다. 본 명세서에서의 언어는, 임의의 청구되지 않은 요소가 본 발명의 실행에 필수적이라는 것을 나타내는 것으로서 이해되어서는 안 된다.
- [0054] 용어 "아실"은 분야 인정되고, 일반식 하이드로카빌C(O)-, 바람직하게는 알킬C(O)-로 표시되는 기를 의미한다.
- [0055] 용어 "아실아미노"는 분야 인정되고, 아실기로 치환된 아미노기를 의미하고, 예를 들어 화학식 하이드로카빌C(O)NH-로 표시될 수 있다.
- [0056] 용어 "아실옥시"는 분야 인정되고, 일반식 하이드로카빌C(O)O-, 바람직하게는 알킬C(O)O-로 표시되는 기를 의미한다.
- [0057] 용어 "알콕시"는 산소가 부착된 알킬기, 바람직하게는 저급 알킬기를 의미한다. 대표적인 알콕시기는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, tert-부톡시 등을 포함한다.
- [0058] 용어 "알콕시알킬"은 알콕시기로 치환된 알킬기를 의미하고, 일반식 알킬-O-알킬로 표시될 수 있다.
- [0059] 본 발명에 사용되는 바와 같은 용어 "알켄일"은 적어도 1개의 이중 결합을 함유하는 지방족 기를 의미하고, "비치환 알켄일" 및 "치환 알켄일" 둘 다를 포함하도록 의도되고, 이 중 후자는 알켄일기의 1개 이상의 탄소에서 수소를 대체하는 치환기를 갖는 알켄일 모이어티를 의미한다. 1개 이상의 이중 결합에 포함되거나 포함되지 않은 1개 이상의 탄소에서 이러한 치환기가 발생할 수 있다. 더구나, 이러한 치환기는, 안정성이 금지하는 경우를 제외하고, 하기 기재된 바와 같은, 알킬기에 고려되는 모든 것을 포함한다. 예를 들어, 1개 이상의 알킬, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴기에 의한 알켄일기의 치환이 고려된다.
- [0060] "알킬" 기 또는 "알칸"은 완전히 포화된 직쇄 또는 분지쇄 비방향족 탄화수소이다. 통상적으로, 직쇄 또는 분지쇄 알킬기는, 달리 정의되지 않는 한, 1개 내지 약 20개, 바람직하게는 1개 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖는다. 직쇄 및 분지쇄 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실, 펜틸 및 옥틸을 포함한다. C₁-C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬기는 또한 "저급 알킬" 기라 칭한다. 2개의 오픈 원자를 갖는 알킬기는 때때로 알킬렌기, 예컨대 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌 등이라 칭한다.
- [0061] 더구나, 본 명세서, 실시예 및 청구항에 걸쳐 사용되는 바와 같은 용어 "알킬"(또는 "저급 알킬")은 "비치환 알킬" 및 "치환 알킬" 둘 다를 포함하는 것으로 의도되고, 이 중 후자는 탄화수소 골격의 1개 이상의 탄소에서 수소를 대체하는 치환기를 갖는 알킬 모이어티를 의미한다. 이러한 치환기는, 달리 기재되지 않는 한, 예를 들어

할로젠, 하이드록실, 카보닐(예컨대, 카복실, 알콕시카보닐, 폼일 또는 아실), 티오카보닐(예컨대, 티오에스터, 티오아세테이트 또는 티오폴에이트), 알콕실, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 사이아노, 나이트로, 아지도, 설프하이드릴, 알킬티오, 설페이트, 설포네이트, 설파모일, 설펜아미도, 설포닐, 헤테로사이클릴, 아르알킬, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다. 탄화수소 사슬에서 치환된 모이어티가 적절한 경우 그 자체가 치환될 수 있는 것으로 당해 분야의 당업자에 의해 이해될 것이다. 예를 들어, 치환 알킬의 치환기는 아미노, 아지도, 이미노, 아미도, 포스포릴(포스포네이트 및 포스피네이트 포함), 설포닐(설페이트, 설펜아미도, 설파모일 및 설포네이트 포함) 및 실릴기의 치환 형태 및 비치환 형태, 및 에터, 알킬티오, 카보닐(케톤, 알데하이드, 카복실레이트 및 에스터 포함), $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ 등을 포함할 수 있다. 예시적인 치환 알킬은 하기 기재되어 있다. 사이클로알킬은 알킬, 알켄일, 알콕시, 알킬티오, 아미노알킬, 카보닐 치환 알킬, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ 등으로 추가로 치환될 수 있다.

[0062]

용어 " C_{x-y} "는, 화학 모이어티, 예컨대 아실, 아실옥시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 또는 알콕시와 함께 사용될 때, 사슬에서 x 개 내지 y 개의 탄소를 함유하는 기를 포함하도록 의도된다. 예를 들어, 용어 " C_{x-y} 알킬"은 트라이플루오로메틸 및 2,2,2-트라이플루오로에틸 등과 같은 할로알킬기를 포함하는, 사슬에서 x 개 내지 y 개의 탄소를 함유하는 직쇄 알킬 및 분지쇄 알킬기를 포함하는, 치환 또는 비치환 포화 탄화수소 기를 의미한다. C_0 알킬은 기가 말단 위치에, 내부인 경우 결합에 있는 수소를 나타낸다. 용어 " C_{2-y} 알켄일" 및 " C_{2-y} 알킨일"은 상기 기재된 알킬과 길이 및 가능한 치환이 유사하지만, 각각 적어도 1개의 이중 결합 또는 삼중 결합을 함유하는 치환 또는 비치환 불포화 지방족 기를 의미한다. 헤테로알킬에 적용되면서, " C_{x-y} "는 기가 사슬에서 x 개 내지 y 개의 탄소 및 이중 원자를 함유한다는 것을 나타낸다. 탄소환식 구조, 예컨대 아릴 및 사이클로알킬기에 적용되면서, " C_{x-y} "는 고리가 x 개 내지 y 개의 탄소 원자를 포함한다는 것을 나타낸다. 이중환식 구조, 예컨대 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴기에 적용되면서, " C_{x-y} "는 고리가 x 개 내지 y 개의 탄소 및 이중 원자를 함유한다는 것을 나타낸다. 아르알킬 및 헤테로사이클릴알킬기와 같은 기(둘 다 고리 및 사슬 성분을 가짐)에 적용되면서, " C_{x-y} "는 고리 및 사슬이 함께 x 개 내지 y 개의 탄소 원자 및, 적절한 경우, 이중 원자를 함유한다는 것을 나타낸다.

[0063]

본 발명에 사용되는 바와 같은 용어 "알킬아미노"는 적어도 1개의 알킬기로 치환된 아미노기를 의미한다.

[0064]

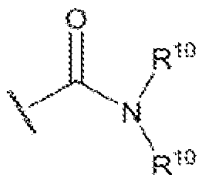
본 발명에 사용되는 바와 같은 용어 "알킬티오"는 알킬기로 치환된 티올기를 의미하고, 일반식 알킬S-로 표시될 수 있다.

[0065]

본 발명에 사용되는 바와 같은 용어 "알킨일"은 적어도 1개의 삼중 결합을 함유하는 지방족 기를 의미하고, "비치환 알킨일" 및 "치환 알킨일"(후자는 알킨일기의 1개 이상의 탄소에서 수소를 대체하는 치환기를 갖는 알킨일 모이어티를 의미함) 둘 다를 포함하도록 의도된다. 1개 이상의 삼중 결합에 포함되거나 포함되지 않은 1개 이상의 탄소에서 이러한 치환기가 발생할 수 있다. 더구나, 이러한 치환기는, 안정성이 금지하는 경우를 제외하고, 하기 기재된 바와 같은, 알킬기에 고려되는 모든 것을 포함한다. 예를 들어, 1개 이상의 알킬, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴기에 의한 알킨일기의 치환이 고려된다.

[0066]

본 발명에 사용되는 바와 같은 용어 "아마이드"는 하기 기를 의미한다:



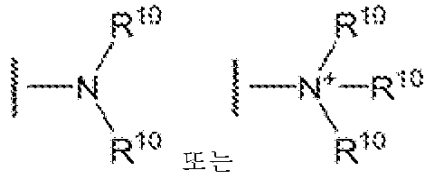
[0067]

[0068]

식 중, R^{10} 은 각각 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌기를 나타내거나, 2개의 R^{10} 은 이들이 부착된 N 원자와 함께 고리 구조에서 4개 내지 8개의 원자를 갖는 이중환을 완성한다.

[0069]

용어 "아민" 및 "아미노"는 분야 인정되고, 비치환 아민 및 치환 아민 둘 다 및 이들의 염, 예를 들어, 하기로 표시될 수 있는 모이어티를 의미한다:



[0070]

[0071]

식 중, R^{10} 은 각각 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌기를 나타내거나, 2개의 R^{10} 은 이들이 부착된 N 원자와 함께 고리 구조에서 4개 내지 8개의 원자를 갖는 이중환을 완성한다.

[0072]

본 발명에 사용되는 바와 같은 용어 "아미노알킬"은 아미노기로 치환된 알킬기를 의미한다.

[0073]

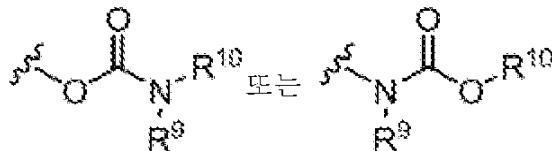
본 발명에 사용되는 바와 같은 용어 "아릴알킬"은 아릴기로 치환된 알킬기를 의미한다.

[0074]

본 발명에 사용되는 바와 같은 용어 "아릴"은 고리의 각각의 원자가 탄소인 치환 또는 비치환 단일고리 방향족기를 포함한다. 바람직하게는, 고리는 5원 내지 7원 고리, 더 바람직하게는 6원 고리이다. 용어 "아릴"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 환식 고리를 갖는 다환식 고리계를 포함하고, 여기서 고리 중 적어도 1개는 방향족이고, 예를 들어 다른 환식 고리는 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다. 아릴기는 벤젠, 나프탈렌, 페난트렌, 페놀, 아닐린 등을 포함한다.

[0075]

용어 "카바메이트"는 분야 인정되고, 하기 기를 의미한다:



[0076]

[0077]

식 중, R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌기, 예컨대 알킬기를 나타내거나, R^9 및 R^{10} 은 개재 원자(들)와 함께 고리 구조에서 4개 내지 8개의 원자를 갖는 이중환을 완성한다.

[0078]

본 발명에 사용되는 바와 같은 용어 "탄소환" 및 "탄소환식"은 포화 또는 불포화 고리로서, 고리의 각각의 원자가 탄소인 고리를 의미한다. 용어 탄소환은 방향족 탄소환 및 비방향족 탄소환 둘 다를 포함한다. 비방향족 탄소환은 사이클로알칸 고리(모든 탄소 원자가 포화됨) 및 사이클로알켄 고리(적어도 1개의 이중 결합을 함유) 둘 다를 포함한다. "탄소환"은 5원 내지 7원 단환식 및 8원 내지 12원 이환식 고리를 포함한다. 이환식 탄소환의 각각의 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 탄소환은 2개의 고리 사이에 1개, 2개 또는 3개 이상의 원자가 공유되는 이환식 분자를 포함한다. 용어 "축합 탄소환"은 각각의 고리가 다른 고리와 2개의 인접한 원자를 공유하는 이환식 탄소환을 의미한다. 축합 탄소환의 각각의 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 예시적인 실시형태에서, 방향족 고리, 예를 들어 페닐은 포화 또는 불포화 고리, 예를 들어 사이클로헥산, 사이클로펜탄 또는 사이클로헥센에 축합될 수 있다. 포화, 불포화 및 방향족 이환식 고리의 임의의 조합은, 원자가가 허용하면서, 탄소환식의 정의에 포함된다. 예시적인 "탄소환"은 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 1,5-사이클로옥타다이엔, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌, 바이사이클로[4.2.0]옥트-3-엔, 나프탈렌 및 아다만탄을 포함한다. 예시적인 축합 탄소환은 데칼린, 나프탈렌, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌, 바이사이클로[4.2.0]옥탄, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인덴 및 바이사이클로[4.1.0]헵트-3-엔을 포함한다. "탄소환"은 수소 원자를 보유할 수 있는 임의의 1개 이상의 위치에서 치환될 수 있다.

[0079]

"사이클로알킬" 기는 완전히 포화된 환식 탄화수소이다. "사이클로알킬"은 단환식 및 이환식 고리를 포함한다. 통상적으로, 단환식 사이클로알킬기는, 달리 정의되지 않는 한, 3개 내지 약 10개의 탄소 원자, 더 통상적으로 3개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다. 이환식 사이클로알킬의 제2 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 사이클로알킬은 2개의 고리 사이에 1개, 2개 또는 3개 이상의 원자가 공유되는 이환식 분자를 포함한다. 용어 "축합 사이클로알킬"은 각각의 고리가 다른 고리와 2개의 인접한 원자를 공유하는 이환식 사이클로알킬을 의미한다. 축합 이환식 사이클로알킬의 제2 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. "사이클로알켄일" 기는 1개 이상의 이중 결합을 함유하는 환식 탄화수소이다.

- [0080] 본 발명에 사용되는 바와 같은 용어 "카보사이클릴알킬"은 카보사이클기로 치환된 알킬기를 의미한다.
- [0081] 용어 "카보네이트"는 분야 인정되고, $-OCO_2-R^{10}$ 기(여기서, R^{10} 은 하이드로카빌기를 나타냄)를 의미한다.
- [0082] 본 발명에 사용되는 바와 같은 용어 "카복시"는 화학식 $-CO_2H$ 로 표시된 기를 의미한다.
- [0083] 본 발명에 사용되는 바와 같은 용어 "에스터"는 $-C(O)OR^{10}$ 기(여기서, R^{10} 은 하이드로카빌기를 나타냄)를 의미한다.
- [0084] 본 발명에 사용되는 바와 같은 용어 "에터"는 산소를 통해 또 다른 하이드로카빌기에 연결된 하이드로카빌기를 의미한다. 따라서, 하이드로카빌기의 에터 치환기는 하이드로카빌-O-일 수 있다. 에터는 대칭 또는 비대칭일 수 있다. 에터의 예는 헤테로사이클-O-헤테로사이클 및 아릴-O-헤테로사이클을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 에터는 일반식 알킬-O-알킬로 표시될 수 있는 "알콕시알킬" 기를 포함한다.
- [0085] 본 발명에 사용되는 바와 같은 용어 "할로" 및 "할로겐"은 할로겐을 의미하고, 클로로, 플루오로, 브로모 및 요오드를 포함한다.
- [0086] 본 발명에 사용되는 바와 같은 용어 "헤테아르알킬" 및 "헤테로아르알킬"은 헤테아릴기로 치환된 알킬기를 의미한다.
- [0087] 본 발명에 사용되는 바와 같은 용어 "헤테로알킬"은 탄소 원자 및 적어도 1개의 이종 원자의 포화 또는 불포화 사슬을 의미하고, 여기서 2개의 이종 원자가 인접하지 않는다. 알킬기와 유사하게, 2의 오픈 원자격을 갖는 헤테로알킬기는 때때로 헤테로알킬렌이라 칭한다. 바람직하게는, 헤테로알킬기에서의 이종 원자는 O 및 N으로부터 선택된다.
- [0088] 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테아릴"은 치환 또는 비치환 방향족 단일고리 구조, 바람직하게는 5원 내지 7원 고리, 더 바람직하게는 5원 내지 6원 고리(이의 고리 구조는 적어도 1개의 이종 원자, 바람직하게는 1개 내지 4개의 이종 원자, 더 바람직하게는 1개 또는 2개의 이종 원자를 포함함)를 포함한다. 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테아릴"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 환식 고리를 갖는 다환식 고리계를 포함하고, 여기서 고리 중 적어도 1개는 헤테로방향족이고, 예를 들어 다른 환식 고리는 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다. 헤테로아릴기는 예를 들어, 피롤, 퓨란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진 및 피리미딘 등을 포함한다.
- [0089] 본 발명에 사용되는 바와 같은 용어 "이종 원자"는 탄소 또는 수소 이외의 임의의 원소의 원자를 의미한다. 바람직한 이종 원자는 질소, 산소 및 황이다.
- [0090] 용어 "헤테로사이클릴", "이중환" 및 "이중환식"은 치환 또는 비치환 비방향족 고리 구조, 바람직하게는 3원 내지 10원 고리, 더 바람직하게는 3원 내지 7원 고리(이의 고리 구조는 적어도 1개의 이종 원자, 바람직하게는 1개 내지 4개의 이종 원자, 더 바람직하게는 1개 또는 2개의 이종 원자를 포함함)를 의미한다. 용어 "헤테로사이클릴" 및 "이중환식"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 환식 고리를 갖는 다환식 고리계를 포함하고, 여기서 고리 중 적어도 1개는 헤테로방향족이고, 예를 들어 다른 환식 고리는 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다. 헤테로사이클릴기는 예를 들어 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 몰폴린, 락톤, 락탐 등을 포함한다.
- [0091] 본 발명에 사용되는 바와 같은 용어 "헤테로사이클릴알킬"은 헤테로사이클기로 치환된 알킬기를 의미한다.
- [0092] 본 발명에 사용되는 바와 같은 용어 "하이드로카빌"은 $=O$ 또는 $=S$ 치환기를 갖지 않는 탄소 원자를 통해 결합하고, 통상적으로 적어도 1개의 탄소-수소 결합 및 주로 탄소 골격을 갖지만, 임의로 이종 원자를 포함할 수 있는 기를 의미한다. 따라서, 메틸, 에톡시에틸, 2-피리딜 및 트라이플루오로메틸과 같은 기는 본원의 목적을 위해 하이드로카빌인 것으로 생각되지만, 아세틸(연결 탄소에서 $=O$ 치환기를 가짐) 및 에톡시(탄소가 아니라 산소를 통해 연결됨)와 같은 치환기는 아니다. 하이드로카빌기는 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클, 헤테로사이클릴, 알킬, 알켄일, 알킨일, 및 이들의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0093] 본 발명에 사용되는 바와 같은 용어 "하이드록시알킬"은 하이드록시기로 치환된 알킬기를 의미한다.
- [0094] 용어 "저급"은, 화학 모이어티, 예컨대 아실, 아실옥시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 또는 알콕시와 함께 사용될 때,

치환기에서 10개 이하, 바람직하게는 6개 이하의 비수소 원자가 있는 기를 포함하는 것으로 의도된다. "저급 알킬"은 예를 들어 10개 이하, 바람직하게는 6개 이하의 탄소 원자를 함유하는 알킬기를 의미한다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 정의된 아실, 아실옥시, 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 알콕시 치환기는, 예컨대 하이드록시 알킬 및 아르알킬(이런 경우에, 예를 들어, 아릴기 내의 원자는 알킬 치환기 내의 탄소 원자를 계수할 때 계수되지 않음)의 언급에서, 이들이 단독으로 또는 다른 치환기와 조합되어 나타나는, 각각 저급 아실, 저급 아실옥시, 저급 알킬, 저급 알켄일, 저급 알킨일 또는 저급 알콕시이다.

[0095] 용어 "폴리사이클릴", "다환" 및 "다환식"은 2개 이상의 원자가 2개의 인접한 고리에 공통인, 예를 들어, 고리가 "축합 고리"인 2개 이상의 고리(예를 들어, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴)를 의미한다. 다환의 각각의 고리는 치환 또는 비치환일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 다환의 각각의 고리는 고리에서 3개 내지 10개, 바람직하게는 5개 내지 7개의 원자를 함유한다. 다환식 치환기가 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 통해 부착될 때, 그 치환기는 본 명세서에서 아릴 또는 헤테로아릴기라 칭할 수 있지만, 다환식 치환기가 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴기를 통해 부착될 때, 그 치환기는 본 명세서에서 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴기라 칭할 수 있다. 예의 방식으로, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일기는 사이클로알킬기일 수 있지만, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-5-일기는 아릴기일 수 있다.

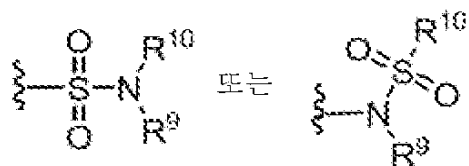
[0096] 용어 "실릴"은 3개의 하이드로카빌 모이어티가 부착된 규소 모이어티를 의미한다.

[0097] 용어 "치환된"은 모이어티의 1개 이상의 탄소 또는 이종 원자에서 수소를 대체하는 치환기를 갖는 모이어티를 의미한다. "치환" 또는 "로 치환된"은 이러한 치환이 치환된 원자 및 치환기의 허용된 원자(들)에 따르면, 치환이 예컨대 재배열, 고리화, 제거 등에 의해 예를 들어 자발적으로 변환을 겪지 않는 안정한 화합물을 생성시킨다는 함축된 단서를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 본 발명에 사용되는 바와 같은 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용 가능한 치환기를 포함하는 것으로 고려된다.

[0098] 광범위한 양상에서, 허용 가능한 치환기는 유기 화합물의 비환식 및 환식, 분지 및 비분지, 탄소환식 및 이종환식, 방향족 및 비방향족 치환기를 포함한다. 허용 가능한 치환기는 1개 이상이고, 적절한 유기 화합물에 대해 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명의 목적상, 질소와 같은 이종 원자는 수소 치환기 및/또는 이종 원자의 원자가를 만족시키는 본 명세서에 기재된 유기 화합물의 임의의 허용 가능한 치환기를 가질 수 있다. 치환기는 본 명세서에 기재된 임의의 치환기, 예를 들어 할로젠, 하이드록실, 카보닐(예컨대, 카복실, 알콕시카보닐, 폼일 또는 아실), 티오카보닐(예컨대, 티오에스터, 티오아세테이트 또는 티오폴에이트), 알콕실, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 사이아노, 나이트로, 아지도, 설프하이드릴, 알킬티오, 설페이트, 설포네이트, 설파모일, 설펜아미도, 설포닐, 헤테로사이클릴, 아르알킬, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다. 당해 분야의 당업자에 의해, 적절한 경우, 치환기 그 자체가 치환될 수 있는 것으로 이해될 것이다. "비치환된"으로 구체적으로 기재되지 않은 한, 본 명세서에서 화학 모이어티에 대한 언급은 치환된 변형을 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, "아릴" 기 또는 모이어티에 대한 언급은 치환된 변형 및 비치환된 변형 둘 다를 함축적으로 포함한다.

[0099] 용어 "설페이트"는 분야 인정되고, $-OSO_2H$ 기, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 의미한다.

[0100] 용어 "설펜아마이드"는 분야 인정되고, 하기 일반식으로 표시된 기를 의미한다:



[0101]

[0102] 식 중, R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌, 예컨대 알킬을 나타내거나, R^9 및 R^{10} 은 개재 원자(들)와 함께 고리 구조에서 4개 내지 8개의 원자를 갖는 이종환을 완성한다.

[0103] 용어 "설펜사이드"는 분야 인정되고, $-S(O)-R^{10}$ 기(여기서, R^{10} 은 하이드로카빌을 나타냄)를 의미한다.

[0104] 용어 "설포네이트"는 분야 인정되고, SO_2H 기, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 의미한다.

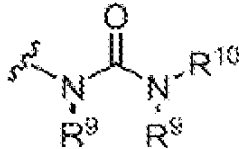
[0105] 용어 "설편"은 분야 인정되고, $-S(O)_2-R^{10}$ 기(여기서, R^{10} 은 하이드로카빌을 나타냄)를 의미한다.

[0106] 본 발명에 사용되는 바와 같은 용어 "티오알킬"은 티올기로 치환된 알킬기를 의미한다.

[0107] 본 발명에 사용되는 바와 같은 용어 "티오에스터"는 $-C(O)SR^{10}$ 또는 $-SC(O)R^{10}$ 기(여기서, R^{10} 은 하이드로카빌을 나타냄)를 의미한다.

[0108] 본 발명에 사용되는 바와 같은 용어 "티오에터"는 에터에 대한 균등물(여기서, 산소는 황으로 대체됨)이다.

[0109] 용어 "유레아"는 분야 인정되고, 하기 일반식으로 표시될 수 있다:



[0110]

[0111] 식 중, R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌, 예컨대 알킬을 나타내거나, R^9 의 어느 한 개는 R^{10} 및 개재 원자(들)와 함께 고리 구조에서 4개 내지 8개의 원자를 갖는 이종환을 완성한다.

[0112] "보호기"는, 분자에서 반응성 작용기에 부착될 때, 작용기의 반응성을 차폐하거나 감소시키거나 방지하는 원자의 그룹을 의미한다. 통상적으로, 보호기는 합성의 과정 동안 원하는 바대로 선택적으로 제거될 수 있다. 보호기의 예는 문헌[Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY and Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY]에서 확인될 수 있다. 대표적인 질소 보호기는 폼일, 아세틸, 트라이플루오로아세틸, 벤질, 벤질옥시카보닐("CBZ"), tert-뷰톡시카보닐("Boc"), 트라이메틸실릴("TMS"), 2-트라이메틸실릴-에탄설폰닐("TES"), 트리틸 및 치환 트리틸기, 알릴옥시카보닐, 9-플루오렌일메틸옥시카보닐("Fmoc"), 나이트로-베라트릴 옥시카보닐("NVOC") 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 대표적인 하이드록실보호기는 하이드록실기가 아실화(에스터화) 또는 알킬화된 것, 예컨대 벤질 및 트리틸 에터, 및 알킬 에터, 테트라하이드로피라닐 에터, 트리아릴실릴 에터(예를 들어, TMS 또는 TIPS 기), 글라이콜 에터, 예컨대 에틸렌 글라이콜 및 프로필렌 글라이콜 유도체, 및 알릴 에터를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0113] 본 발명에 사용되는 바와 같은 장애 또는 병증을 "예방하는" 치료제는, 통계학적 샘플에서, 비치료 대조군 샘플에 비해 시험된 샘플에서 장애 또는 병증의 발생을 감소시키거나, 비치료 대조군 샘플에 비해 장애 또는 병증의 발병을 지연시키거나 이의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키는 화합물을 의미한다.

[0114] 용어 "치료하는"은 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 포함한다. 용어 "예방학적 또는 치료학적" 치료는 분야 인정되고, 본 조성물의 하나 이상의 숙주에 대한 투여를 포함한다. 이것이 원치 않는 병증(예를 들어, 숙주 동물의 질환 또는 다른 원치 않는 상태)의 임상적 표출 전에 투여되는 경우, 치료는 예방학적이지만(즉, 이것은 원치 않는 병증을 발생시키는 것에 대해 숙주를 보호함), 이것이 원치 않는 병증의 표출 후에 투여되는 경우, 치료는 치료학적이다(즉, 이것은 기존의 원치 않는 병증 또는 이의 부작용을 감소시키거나 경감시키거나 안정화시키는 것으로 의도됨).

[0115] 용어 "프로드럭"은 생리학적 조건 하에 본 발명의 치료학적 활성 물질(예를 들어, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물)로 전환되는 화합물을 포함하도록 의도된다. 프로드럭을 제조하는 혼한 방법은 원하는 분자를 나타내도록 생리학적 병증 하에 가수분해되는 하나 이상의 선택된 모이어티를 포함하는 것이다. 다른 실시형태에서, 프로드럭은 숙주 동물의 효소 활성에 의해 전환된다. 예를 들어, 에스터 또는 카보네이트(예를 들어, 알코올 또는 카복실산의 에스터 또는 카보네이트)는 본 발명의 바람직한 프로드럭이다. 소정의 실시형태에서, 상기 표시된 제형에서 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 일부 또는 전부는 예를 들어 상응하는 적합한 프로드럭으로 대체될 수 있고, 여기서 모 화합물 내의 하이드록실은 에스터로서 제시되거나, 모 화합물 내의 카보네이트 또는 카복실산은 에스터로서 제시된다.

[0116] 약제학적 조성물

[0117] 본 발명의 조성물 및 방법은 이를 필요로 하는 개체를 치료하기 위해 이용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 개

체는 포유동물, 예컨대 인간 또는 비인간 포유동물이다. 인간과 같은 동물에게 투여될 때, 상기 조성물 또는 화합물은 바람직하게는 예를 들어 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서 투여된다. 약제학적으로 허용되는 담체는 당해 분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 수용액, 예컨대 물 또는 생리학적 완충 식염수 또는 다른 용매 또는 비히클, 예컨대 글라이콜, 글라이세롤, 오일, 예컨대 올리브유, 또는 주사용 유기 에스테르를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 이러한 약제학적 조성물이 인간 투여, 특히 침습적인 투여 경로(즉, 상피 장벽을 통한 수송 또는 확산을 피하는, 주사 또는 이식과 같은 경로)를 위한 것일 때, 수용액은 발열원을 포함하지 않거나, 실질적으로 발열원을 포함하지 않는다. 예를 들어, 물질의 자연 방출을 수행하거나, 하나 이상의 세포, 조직 또는 장기를 선택적으로 표적화하기 위해 부형제를 선택할 수 있다. 약제학적 조성물은 투약량 단위 형태, 예컨대 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 과립제, 재구성을 위한 동결건조물, 산제, 용액제, 시럽, 좌제, 주사 등일 수 있다. 상기 조성물은 경피 전달 시스템, 예를 들어 피부 패치로 또한 존재할 수 있다.

[0118]

본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 개체에 대한 통상적인 투여를 허용하기에 충분한 양의 치료학적 화합물을 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 예를 들어 적어도 5mg, 적어도 10mg, 적어도 15mg, 적어도 20mg, 적어도 25mg, 적어도 30mg, 적어도 35mg, 적어도 40mg, 적어도 45mg, 적어도 50mg, 적어도 55mg, 적어도 60mg, 적어도 65mg, 적어도 70mg, 적어도 75mg, 적어도 80mg, 적어도 85mg, 적어도 90mg, 적어도 95mg, 또는 적어도 100mg의 치료학적 화합물을 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 예를 들어 적어도 5mg, 적어도 10mg, 적어도 20mg, 적어도 25mg, 적어도 50mg, 적어도 75mg, 적어도 100mg, 적어도 200mg, 적어도 300mg, 적어도 400mg, 적어도 500mg, 적어도 600mg, 적어도 700mg, 적어도 800mg, 적어도 900mg, 적어도 1,000mg, 적어도 1,100mg, 적어도 1,200mg, 적어도 1,300mg, 적어도 1,400mg, 또는 적어도 1,500mg의 치료학적 화합물을 포함할 수 있다. 이 실시형태의 또 다른 양상에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 예를 들어 약 5mg 내지 약 100mg, 약 10mg 내지 약 100mg, 약 50mg 내지 약 150mg, 약 100mg 내지 약 250mg, 약 150mg 내지 약 350mg, 약 250mg 내지 약 500mg, 약 350mg 내지 약 600mg, 약 500mg 내지 약 750mg, 약 600mg 내지 약 900mg, 약 750mg 내지 약 1,000mg, 약 850mg 내지 약 1,200mg, 또는 약 1,000mg 내지 약 1,500mg의 범위를 포함할 수 있다. 또 다른 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 예를 들어 약 10mg 내지 약 250mg, 약 10mg 내지 약 500mg, 약 10mg 내지 약 750mg, 약 10mg 내지 약 1,000mg, 약 10mg 내지 약 1,500mg, 약 50mg 내지 약 250mg, 약 50mg 내지 약 500mg, 약 50mg 내지 약 750mg, 약 50mg 내지 약 1,000mg, 약 50mg 내지 약 1,500mg, 약 100mg 내지 약 250mg, 약 100mg 내지 약 500mg, 약 100mg 내지 약 750mg, 약 100mg 내지 약 1,000mg, 약 100mg 내지 약 1,500mg, 약 200mg 내지 약 500mg, 약 200mg 내지 약 750mg, 약 200mg 내지 약 1,000mg, 약 200mg 내지 약 1,500mg, 약 5mg 내지 약 1,500mg, 약 5mg 내지 약 1,000mg, 또는 약 5mg 내지 약 250mg의 범위를 포함할 수 있다.

[0119]

본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 본 명세서에 개시된 치료학적 화합물을 용해시키기에 충분한 양의 용매, 에멀션 또는 다른 희석제를 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 예를 들어 약 90%(v/v) 미만, 약 80%(v/v) 미만, 약 70%(v/v) 미만, 약 65%(v/v) 미만, 약 60%(v/v) 미만, 약 55%(v/v) 미만, 약 50%(v/v) 미만, 약 45%(v/v) 미만, 약 40%(v/v) 미만, 약 35%(v/v) 미만, 약 30%(v/v) 미만, 약 25%(v/v) 미만, 약 20%(v/v) 미만, 약 15%(v/v) 미만, 약 10%(v/v) 미만, 약 5%(v/v) 미만, 또는 약 1%(v/v) 미만의 양의 용매, 에멀션 또는 희석제를 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 예를 들어 약 1%(v/v) 내지 90%(v/v), 약 1%(v/v) 내지 70%(v/v), 약 1%(v/v) 내지 60%(v/v), 약 1%(v/v) 내지 50%(v/v), 약 1%(v/v) 내지 40%(v/v), 약 1%(v/v) 내지 30%(v/v), 약 1%(v/v) 내지 20%(v/v), 약 1%(v/v) 내지 10%(v/v), 약 2%(v/v) 내지 50%(v/v), 약 2%(v/v) 내지 40%(v/v), 약 2%(v/v) 내지 30%(v/v), 약 2%(v/v) 내지 20%(v/v), 약 2%(v/v) 내지 10%(v/v), 약 4%(v/v) 내지 50%(v/v), 약 4%(v/v) 내지 40%(v/v), 약 4%(v/v) 내지 30%(v/v), 약 4%(v/v) 내지 20%(v/v), 약 4%(v/v) 내지 10%(v/v), 약 6%(v/v) 내지 50%(v/v), 약 6%(v/v) 내지 40%(v/v), 약 6%(v/v) 내지 30%(v/v), 약 6%(v/v) 내지 20%(v/v), 약 6%(v/v) 내지 10%(v/v), 약 8%(v/v) 내지 50%(v/v), 약 8%(v/v) 내지 40%(v/v), 약 8%(v/v) 내지 30%(v/v), 약 8%(v/v) 내지 20%(v/v), 약 8%(v/v) 내지 15%(v/v), 또는 약 8%(v/v) 내지 12%(v/v)의 범위의 양의 용매, 에멀션 또는 다른 희석제를 포함할 수 있다.

[0120]

본 명세서에 개시된 약제학적 조성물에서의 본 명세서에 개시된 치료학적 화합물의 최종 농도는 임의의 적합한 농도일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 약제학적 조성물에서의 치료학적 화합물의 최종 농도는 치료학적 유효량일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 약제학적 조성물에서의 치료학적 화합물의 최종 농도는 예를 들어 적어도 0.00001mg/ml, 적어도 0.0001mg/ml, 적어도 0.001mg/ml, 적어도 0.01mg/ml, 적어도 0.1mg/ml, 적어도 1mg/ml, 적어도 10mg/ml, 적어도 25mg/ml, 적어도 50mg/ml, 적어도 100mg/ml, 적어도 200mg/ml, 적어도 500mg/ml, 적어

도 700mg/ml, 적어도 1,000mg/ml, 또는 적어도 1,200mg/ml일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 용액 중의 본 명세서에 개시된 치료학적 화합물에서의 농도는 예를 들어 최대 1,000mg/ml, 최대 1,100mg/ml, 최대 1,200mg/ml, 최대 1,300mg/ml, 최대 1,400mg/ml, 최대 1,500mg/ml, 최대 2,000mg/ml, 최대 2,000mg/ml, 또는 최대 3,000mg/ml일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 약제학적 조성물에서의 치료학적 화합물의 최종 농도는 예를 들어 약 0.00001mg/ml 내지 약 3,000mg/ml, 약 0.0001mg/ml 내지 약 3,000mg/ml, 약 0.01mg/ml 내지 약 3,000mg/ml, 약 0.1mg/ml 내지 약 3,000mg/ml, 약 1mg/ml 내지 약 3,000mg/ml, 약 250mg/ml 내지 약 3,000mg/ml, 약 500mg/ml 내지 약 3,000mg/ml, 약 750mg/ml 내지 약 3,000mg/ml, 약 1,000mg/ml 내지 약 3,000mg/ml, 약 100mg/ml 내지 약 2,000mg/ml, 약 250mg/ml 내지 약 2,000mg/ml, 약 500mg/ml 내지 약 2,000mg/ml, 약 750mg/ml 내지 약 2,000mg/ml, 약 1,000mg/ml 내지 약 2,000mg/ml, 약 100mg/ml 내지 약 1,500mg/ml, 약 250mg/ml 내지 약 1,500mg/ml, 약 500mg/ml 내지 약 1,500mg/ml, 약 750mg/ml 내지 약 1,500mg/ml, 약 1,000mg/ml 내지 약 1,500mg/ml, 약 100mg/ml 내지 약 1,200mg/ml, 약 250mg/ml 내지 약 1,200mg/ml, 약 500mg/ml 내지 약 1,200mg/ml, 약 750mg/ml 내지 약 1,200mg/ml, 약 1,000mg/ml 내지 약 1,200mg/ml, 약 100mg/ml 내지 약 1,000mg/ml, 약 250mg/ml 내지 약 1,000mg/ml, 약 500mg/ml 내지 약 1,000mg/ml, 약 750mg/ml 내지 약 1,000mg/ml, 약 100mg/ml 내지 약 750mg/ml, 약 250mg/ml 내지 약 750mg/ml, 약 500mg/ml 내지 약 750mg/ml, 약 100mg/ml 내지 약 500mg/ml, 약 250mg/ml 내지 약 500mg/ml, 약 0.00001mg/ml 내지 약 0.0001mg/ml, 약 0.00001mg/ml 내지 약 0.001mg/ml, 약 0.00001mg/ml 내지 약 0.01mg/ml, 약 0.00001mg/ml 내지 약 0.1mg/ml, 약 0.00001mg/ml 내지 약 1mg/ml, 약 0.001mg/ml 내지 약 0.01mg/ml, 약 0.001mg/ml 내지 약 0.1mg/ml, 약 0.001mg/ml 내지 약 1mg/ml, 약 0.001mg/ml 내지 약 10mg/ml, 또는 약 0.001mg/ml 내지 약 100mg/ml의 범위일 수 있다.

[0121]

소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 치료학적 화합물의 치료학적 유효량은 일반적으로 약 0.001mg/kg/일 내지 약 100mg/kg/일의 범위이다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 치료학적 화합물의 유효량은 예를 들어 적어도 0.001mg/kg/일, 적어도 0.01mg/kg/일, 적어도 0.1mg/kg/일, 적어도 1.0mg/kg/일, 적어도 5.0mg/kg/일, 적어도 10mg/kg/일, 적어도 15mg/kg/일, 적어도 20mg/kg/일, 적어도 25mg/kg/일, 적어도 30mg/kg/일, 적어도 35mg/kg/일, 적어도 40mg/kg/일, 적어도 45mg/kg/일, 또는 적어도 50mg/kg/일일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 치료학적 화합물의 유효량은 예를 들어 약 0.001mg/kg/일 내지 약 10mg/kg/일, 약 0.001mg/kg/일 내지 약 15mg/kg/일, 약 0.001mg/kg/일 내지 약 20mg/kg/일, 약 0.001mg/kg/일 내지 약 25mg/kg/일, 약 0.001mg/kg/일 내지 약 30mg/kg/일, 약 0.001mg/kg/일 내지 약 35mg/kg/일, 약 0.001mg/kg/일 내지 약 40mg/kg/일, 약 0.001mg/kg/일 내지 약 45mg/kg/일, 약 0.001mg/kg/일 내지 약 50mg/kg/일, 약 0.001mg/kg/일 내지 약 75mg/kg/일, 또는 약 0.001mg/kg/일 내지 약 100mg/kg/일의 범위일 수 있다. 이 실시형태의 또 다른 양상에서, 본 명세서에 개시된 치료학적 화합물의 유효량은 예를 들어 약 0.01mg/kg/일 내지 약 10mg/kg/일, 약 0.01mg/kg/일 내지 약 15mg/kg/일, 약 0.01mg/kg/일 내지 약 20mg/kg/일, 약 0.01mg/kg/일 내지 약 25mg/kg/일, 약 0.01mg/kg/일 내지 약 30mg/kg/일, 약 0.01mg/kg/일 내지 약 35mg/kg/일, 약 0.01mg/kg/일 내지 약 40mg/kg/일, 약 0.01mg/kg/일 내지 약 45mg/kg/일, 약 0.01mg/kg/일 내지 약 50mg/kg/일, 약 0.01mg/kg/일 내지 약 75mg/kg/일, 또는 약 0.01mg/kg/일 내지 약 100mg/kg/일의 범위일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 치료학적 화합물의 유효량은 예를 들어 약 0.1mg/kg/일 내지 약 10mg/kg/일, 약 0.1mg/kg/일 내지 약 15mg/kg/일, 약 0.1mg/kg/일 내지 약 20mg/kg/일, 약 0.1mg/kg/일 내지 약 25mg/kg/일, 약 0.1mg/kg/일 내지 약 30mg/kg/일, 약 0.1mg/kg/일 내지 약 35mg/kg/일, 약 0.1mg/kg/일 내지 약 40mg/kg/일, 약 0.1mg/kg/일 내지 약 45mg/kg/일, 약 0.1mg/kg/일 내지 약 50mg/kg/일, 약 0.1mg/kg/일 내지 약 75mg/kg/일, 또는 약 0.1mg/kg/일 내지 약 100mg/kg/일의 범위일 수 있다.

[0122]

이 실시형태의 다른 양상에서, 본 명세서에 개시된 치료학적 화합물의 유효량은 예를 들어 약 1mg/kg/일 내지 약 10mg/kg/일, 약 1mg/kg/일 내지 약 15mg/kg/일, 약 1mg/kg/일 내지 약 20mg/kg/일, 약 1mg/kg/일 내지 약 25mg/kg/일, 약 1mg/kg/일 내지 약 30mg/kg/일, 약 1mg/kg/일 내지 약 35mg/kg/일, 약 1mg/kg/일 내지 약 40mg/kg/일, 약 1mg/kg/일 내지 약 45mg/kg/일, 약 1mg/kg/일 내지 약 50mg/kg/일, 약 1mg/kg/일 내지 약 75mg/kg/일, 또는 약 1mg/kg/일 내지 약 100mg/kg/일의 범위일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 치료학적 화합물의 유효량은 예를 들어 약 5mg/kg/일 내지 약 10mg/kg/일, 약 5mg/kg/일 내지 약 15mg/kg/일, 약 5mg/kg/일 내지 약 20mg/kg/일, 약 5mg/kg/일 내지 약 25mg/kg/일, 약 5mg/kg/일 내지 약 30mg/kg/일, 약 5mg/kg/일 내지 약 35mg/kg/일, 약 5mg/kg/일 내지 약 40mg/kg/일, 약 5mg/kg/일 내지 약 45mg/kg/일, 약 5mg/kg/일 내지 약 50mg/kg/일, 약 5mg/kg/일 내지 약 75mg/kg/일, 또는 약 5mg/kg/일 내지 약 100mg/kg/일의 범위일 수 있다.

[0123]

액체 및 반고체 제형에서, 본 명세서에 개시된 치료학적 화합물의 농도는 통상적으로 약 50mg/ml 내지 약 1,000mg/ml일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 치료제의 치료학적 유효량은 예를 들어 약 50mg/ml 내지 약 100mg/ml, 약 50mg/ml 내지 약 200mg/ml, 약 50mg/ml 내지 약 300mg/ml, 약 50mg/ml 내지 약

400mg/ml, 약 50mg/ml 내지 약 500mg/ml, 약 50mg/ml 내지 약 600mg/ml, 약 50mg/ml 내지 약 700mg/ml, 약 50mg/ml 내지 약 800mg/ml, 약 50mg/ml 내지 약 900mg/ml, 약 50mg/ml 내지 약 1,000mg/ml, 약 100mg/ml 내지 약 200mg/ml, 약 100mg/ml 내지 약 300mg/ml, 약 100mg/ml 내지 약 400mg/ml, 약 100mg/ml 내지 약 500mg/ml, 약 100mg/ml 내지 약 600mg/ml, 약 100mg/ml 내지 약 700mg/ml, 약 100mg/ml 내지 약 800mg/ml, 약 100mg/ml 내지 약 900mg/ml, 약 100mg/ml 내지 약 1,000mg/ml, 약 200mg/ml 내지 약 300mg/ml, 약 200mg/ml 내지 약 400mg/ml, 약 200mg/ml 내지 약 500mg/ml, 약 200mg/ml 내지 약 600mg/ml, 약 200mg/ml 내지 약 700mg/ml, 약 200mg/ml 내지 약 800mg/ml, 약 200mg/ml 내지 약 900mg/ml, 약 200mg/ml 내지 약 1,000mg/ml, 약 300mg/ml 내지 약 400mg/ml, 약 300mg/ml 내지 약 500mg/ml, 약 300mg/ml 내지 약 600mg/ml, 약 300mg/ml 내지 약 700mg/ml, 약 300mg/ml 내지 약 800mg/ml, 약 300mg/ml 내지 약 900mg/ml, 약 300mg/ml 내지 약 1,000mg/ml, 약 400mg/ml 내지 약 500mg/ml, 약 400mg/ml 내지 약 600mg/ml, 약 400mg/ml 내지 약 700mg/ml, 약 400mg/ml 내지 약 800mg/ml, 약 400mg/ml 내지 약 900mg/ml, 약 400mg/ml 내지 약 1,000mg/ml, 약 500mg/ml 내지 약 600mg/ml, 약 500mg/ml 내지 약 700mg/ml, 약 500mg/ml 내지 약 800mg/ml, 약 500mg/ml 내지 약 900mg/ml, 약 500mg/ml 내지 약 1,000mg/ml, 약 600mg/ml 내지 약 700mg/ml, 약 600mg/ml 내지 약 800mg/ml, 약 600mg/ml 내지 약 900mg/ml, 또는 약 600mg/ml 내지 약 1,000mg/ml일 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0124]

도 1은 대조군 값에 비해 **실험실내** 방사선 유도 아폽토시스를 완화하는 본 발명의 소정의 화합물의 능력을 나타낸 도면;

도 2는 화합물 1(도 2A), 화합물 2(도 2B), 화합물 3(도 2C), 화합물 4(도 2D), 화합물 5(도 2E)에 의한 **생체내** 전신 방사선 치사율에 대한 완화를 나타낸 도면;

도 3은 C3H 수컷 마우스 및 C57B1/6 암컷 마우스에서 화합물 2(5355512) 및 화합물 3(5346360)에 대한 용량 반응 실험을 나타낸 도면;

도 4는 25mg/kg으로 증가할 때(**도 4A** 및 **도 4B**) 및 화합물 2(5355512)의 투약이 24시간(D1), 48시간(D2) 및 72시간(D3) 후 제공되는 경우(**도 4C**)의 화합물 2(5355512) 및 화합물 3(5346360)에 대한 용량 반응 실험을 나타낸 도면;

도 5는 화합물 2(5355512) 및 화합물 3(5346360)이 위관영양에 의해 경구로 제공될 때의 용량 반응을 나타낸 도면;

도 6은 화합물 2(5355512), 화합물 3(5346360) 및 화합물 5(5116319)에 의한 방사선 선량의 변경의 효과의 프로빗(Probit) 분석을 나타낸 도면;

도 7은 화합물 2(5355512)의 유사체에 의한 **생체내** 전신 방사선 치사율에 대한 완화를 나타낸 도면;

도 8은 본 발명의 소정의 화합물의 투여에 의한 방사선 유도 아폽토시스의 감소를 나타낸 도면;

도 9는 불활성 화합물에 비해 방사선 유도 아폽토시스를 완화하는 활성 화합물의 능력을 보여주는 유세포 분석 검정 결과를 나타낸 도면;

도 10은 화합물 2(5355512) 및 화합물 3(5346360)이, LPS가 ELISA에 의해 측정된 1시간 후, 자극된 복막 대식세포에 첨가될 때 TNF- α 생성을 저해하고(**도 10A**), 본 발명의 다른 화합물이 TNF- α 생성을 저해할 수 있었다는 것(**도 10B**)을 나타낸 도면;

도 11은 화합물 2(5355512) 및 화합물 3(5346360)이, LPS가 RT-PCR에 의해 측정된 1시간 후, 골수 유래 대식세포에 첨가될 때 TNF- α mRNA 및 다른 사이토카인의 발현을 저해하는 것을 나타낸 도면;

도 12는 어떻게 화합물 2(5355512)가 리포폴리사카라이드(LPS)에 반응하여 TNF- α 를 생성하도록 복막 대식세포를 유도하는지를 나타낸 도면;

도 13은 화합물 2(5355512)가 다양한 선량의 전신 조사(WBI) 후 10일에서 비장에서의 전체 내인성 CFU(**도 13A**) 및 비장마다의 평균 내인성 CFU(**도 13B**)를 증가시키는 것을 나타낸 도면;

도 14는 복부로 16Gy 및 18Gy로 조사된 C57B1/6 마우스에서 화합물 2(5355512)에 의한 **생체내** 검정의 결과를 나타낸 도면;

도 15는 폐렴을 갖는 C3H 마우스(**도 15A**) 및 섬유증을 갖는 C57B1/6 마우스(**도 15B**)에서의 국소 흉추 조사 후의

방사선 폐렴 및 섬유증의 완화를 나타낸 도면;

도 16은 생체내 중앙 폐 콜로니의 성장 및 방사선 반응에 대한 본 발명의 소정의 화합물의 효과를 나타낸 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0125] 표 1에 도시된 화합물은 이온화 방사선의 효과를 완화하고, 염증을 저해하고, 암 및 다른 과증식성 장애를 치료하는 데 유용하다. 표 1에 도시된 화합물을 사용한 약제학적 제형은 방사선 노출의 결과를 개선하는 가능성을 갖고, 따라서 이것은 암 방사선치료, 및 방사선적 응급상황의 상황에서 유용할 수 있다.
- [0126] **방사선완화**
- [0127] 이론에 구속되고자 함이 없이, 표 1에 도시된 화합물은 방사선에 대한 노출에 의해 야기된 DNA 손상의 복구를 촉진함으로써 이온화 방사선의 해로운 효과에 대해 보호할 수 있다. 상기 화합물은 또한 염증을 저해할 뿐만 아니라, 방사선 손상으로부터 골수 및 다른 장기를 보호한다. 본 명세서에 개시된 바대로, 실험실내 스크리닝 후, 선택된 화합물은 TBI 24시간 후 마우스에 적용되고, 대조군과 비교하여 크게 상승한 동물의 생존 수준을 제공한다. 이것은 또한 치사 정상 장 및 폐 방사선 손상을 완화할 뿐만 아니라, 치료학적 선량의 이온화 방사선에 의해 및 이것 없이 항종양 활성을 갖는다.
- [0128] 본 발명의 실시형태는 표 1에 도시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 갖는 약제학적 제형을 포함한다.
- [0129] 본 발명의 실시형태는 세포, 장기, 조직 또는 유기체를 표 1에 도시된 적어도 1종의 화합물과 접촉시킴으로써 세포, 장기, 조직 또는 유기체에서 이온화 방사선의 효과를 완화하는 방법을 포함한다.
- [0130] 본 발명에 사용되는 바와 같은 "완화"는, 동일한 양의 시간 동안 동일한 수준의 방사선에 노출되었지만 치료되지 않은 세포, 장기, 조직 또는 유기체에 비해, 이온화 방사선에 대한 노출에 의해 야기된 부정적인 효과를 의미한다.
- [0131] 몇몇 실시형태에서, 세포, 장기, 조직 또는 유기체와 표 1의 화합물의 접촉은 대상체에 대한 치료학적 유효량의 화합물의 투여를 포함할 수 있다.
- [0132] 본 발명에 사용되는 바와 같은 "치료학적 유효량"은 이온화 방사선의 효과를 완화하기에 충분한 양이다.
- [0133] 대상체는 이온화 방사선에 노출되거나, 이온화 방사선에 노출될 수 있는 임의의 유기체일 수 있다. 일 실시형태에서, 본 발명은 대상체가 인간, 래트, 마우스, 고양이, 개, 말, 양, 소, 원숭이, 조류 또는 양서류인 방법을 제공한다. 또 다른 실시형태에서, 세포는 생체내 또는 실험실내이다. 본 발명의 화합물이 투여될 수 있는 통상적인 대상체는 포유동물, 특히 영장류, 특히 인간일 것이다. 수의 분야의 경우, 매우 다양한 대상체, 예를 들어 가축, 예컨대 소, 양, 염소, 소, 돼지 등; 가금, 예컨대 닭, 오리, 거위, 칠면조 등; 및 가축 동물, 특히 애완동물, 예컨대 개 및 고양이가 적합할 것이다. 진단학적 분야 또는 조사 분야의 경우, 매우 다양한 포유동물은 설치류(예를 들어, 마우스, 래트, 햄스터), 토끼, 영장류, 및 돼지, 예컨대 근친교배 돼지 등을 포함하는 적합한 대상체일 것이다. 추가로, 실험실내 분야, 예컨대 실험실내 진단학적 분야 및 조사 분야의 경우, 상기 대상체의 체액 및 세포 샘플, 예컨대 포유동물, 특히 영장류, 예컨대 인간, 혈액, 뇨 또는 조직 샘플, 또는 수의 분야에 대해 언급된 동물의 혈뇨 또는 조직 샘플은 용도에 적합할 것이다.
- [0134] 세포, 장기, 조직 또는 유기체는 이온화 방사선에 대한 노출 전에, 동안에 또는 후에 표 1에 도시된 화합물과 접촉할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 예방학적으로, 즉 이온화 방사선에 대한 노출 전에, 예를 들어 암 방사선 치료 또는 X선 전에 투여될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 이온화 방사선에 대한 노출 동안에 또는 이에 대한 반복 노출 시 투여될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 이온화 방사선에 대한 노출 후에 또는 방사선에 대한 노출의 개시 후에 투여될 수 있다.
- [0135] 유기체에 투여될 때, 상기 화합물은 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물 또는 제형은 경구로 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물 또는 제형은 피하 주사, 비경구 주사 또는 정맥내 주사와 같은 주사에 의해 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 다른 잠재적 완화제 또는 다른 독성 물질, 예컨대 화학치료 약물과 조합되어 투여될 수 있다.
- [0136] 이온화 방사선은 미국 연방 통신 위원회(U.S. Federal Communications Commission)에 따라 10eV 초과인 광자 에너지를 갖는 방사선을 의미할 수 있지만, 생물학적 목적을 위해 산소의 제1 이온화 전위 또는 수소의 이온화

전위보다 큰 에너지를 갖는 방사선인 것으로 생각될 수 있고, 실무자에 따라 다른 의미를 가질 수 있다.

[0137] **염증성 질환**

[0138] 본 발명의 화합물은 염증 및 염증성 질환의 치료 또는 예방에 또한 사용될 수 있다.

[0139] 본 발명의 화합물의 투여에 의해 치료되거나 예방될 수 있는 염증성 병증의 예는 폐, 관절, 연결 조직, 눈, 코, 장, 신장, 간, 피부, 중추 신경계, 혈관계 및 심장의 염증을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 소정의 실시형태에서, 본 발명에 의해 치료될 수 있는 염증성 병증은 이화된 조직으로의 백혈구 또는 다른 면역 효과기 세포의 침윤으로 인한 염증을 포함한다. 본 발명에 의해 치료될 수 있는 염증성 병증의 다른 관련 예는 바이러스, 박테리아 진균 및 기생동물(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 감염성 물질에 의해 야기된 염증을 포함한다.

[0140] 염증성 폐 병증은 천식, 성인 호흡 곤란 증후군, 기관지염, 폐 염증, 폐 섬유증 및 낭성 섬유증(위장관 또는 다른 조직(들)을 추가로 또는 대안적으로 포함할 수 있음)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 염증성 관절 병증은 류마티스성 관절염, 류마티스성 척추염, 소아 류마티스성 관절염, 골관절염, 통풍성 관절염 및 다른 관절염 병증을 포함한다. 염증성 성분을 갖는 눈 질환은 포도막염(홍채염 포함), 결막염, 공막염, 건성 각결막염, 및 당뇨병성 망막병증, 미숙아 망막증, 망막색소변성증, 및 건성 및 습성 연령 관련 황반 변성(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 망막 질환을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 염증성 장 병증은 크론병, 궤양성 대장염 및 원위 직장염을 포함한다.

[0141] 염증성 피부 질환은 세포 증식과 관련된 병증, 예컨대 건선, 습진 및 피부염(예를 들어, 습진성 피부염, 아토피성 및 지루성 피부염, 알레르기성 또는 자극성 접촉 피부염, 균열 습진(eczema craquelée), 광알레르기성 피부염, 광독성 피부염, 식물광선피부염, 방사선 피부염 및 울체 피부염)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 다른 염증성 피부 질환은 외상, 화상, 수포성 장애, 또는 피부 또는 점막의 허혈로부터 생긴 피부경화증, 궤양 및 짓무름, 몇몇 형태의 어린선, 수포성 표피박리증, 비후성 반흔, 켈로이드, 내인성 노화의 피부 변화, 광노화, 피부의 기계적 전단에 의해 야기된 마찰 물질 및 코티코스테로이드의 국소 사용으로부터 생긴 피부 위축을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 추가의 염증성 피부 병증은 점막의 염증, 예컨대 순염, 거친 입술, 비자극, 점막염 및 외음부질환을 포함한다.

[0142] 내분비계의 염증성 장애는 자가면역 갑상선염(하시모토병), I형 당뇨병, 및 부신 피질의 급성 및 만성 염증을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 심혈관계의 염증성 병증은 관상동맥 경색 손상, 말초 혈관 질환, 심근염, 혈관염, 협착증의 혈관재생, 죽상동맥경화증 및 II형 당뇨병과 연관된 혈관 질환을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0143] 신장의 염증성 병증은 사구체신염, 간질성 신염, 루푸스 신염, 베게너병에 이차적인 신염, 급성 신염에 이차적인 급성 신부전, 굿파스처 증후군(Goodpasture's syndrome), 폐색성 증후군(post-obstructive syndrome) 및 세뇨관 허혈을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0144] 간의 염증성 병증은 (바이러스성 감염, 자가면역 반응, 약물 치료, 독소, 환경 물질로부터 생긴, 또는 일차성 장애의 이차성 결과로서의) 간염, 담도 폐쇄증, 일차성 담즙성 간경변증 및 일차성 경화성 담관염을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0145] 중추 신경계의 염증성 병증은 다발성 경화증 및 신경퇴행성 질환, 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 HIV 감염과 연관된 치매를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0146] 다른 염증성 병증은 치주 질환, 만성 염증에서의 조직 괴사, 내독소 쇼크, 평활근 증식 장애, 이식편 대 숙주 질환, 허혈 재관류 손상 후의 조직 손상, 및 이식 수술 후의 조직 거부를 포함한다.

[0147] 본 발명은 추가로 환자에서 수술 후 상처 치유와 연관된 염증을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 상기 환자에게 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0148] 본 발명의 화합물이 염증성 성분을 갖는 임의의 질환, 예컨대 상기 열거된 질환을 치료하거나 예방하기 위해 사용될 수 있다는 것에 유의해야 한다. 추가로, 상기 열거된 염증성 병증은 완전하다기보다는 예시적인 것으로 의도된다.

[0149] 당해 분야의 당업자는 추가의 염증성 병증(예를 들어, 상해, 공격, 감염, 유전성 장애, 또는 대상체의 생리학에 대한 환경적 중독 또는 혼란으로 인한 전신 또는 국소 면역 불균형 또는 기능이상)이 본 발명의 화합물에 의해

치료되거나 예방될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 따라서, 본 발명의 방법은 상기 열거된 질환(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 염증성 성분을 갖는 임의의 질환을 치료하거나 예방하기 위해 사용될 수 있다.

[0150] 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 관절염, 염증성 장 질환, 포도막염, 눈 염증, 천식, 폐 염증, 낭성 섬유증, 건선, 동맥 염증, 심혈관 질환, 다발성 경화증, 또는 신경퇴행성 질환을 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다.

[0151] 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 허혈을 치료하는 방법을 제공한다. 소정의 실시형태에서, 허혈은 심장 허혈, 뇌 허혈, 장 허혈(예를 들어, 허혈성 대장염 또는 장간막 허혈) 또는 피부 허혈이다.

[0152] **암**

[0153] 본 발명의 화합물은 암의 치료에 또한 사용될 수 있다. 암과 연관된 실제 증상은 널리 공지되어 있고, 제한 없이, 암의 위치, 암의 원인, 암의 중증도 및/또는 암에 의해 영향을 받는 조직 또는 장기를 포함하는 하나 이상의 인자를 고려함으로써 당해 분야의 당업자에 의해 결정될 수 있다. 당해 분야의 당업자는 특정한 유형의 암과 연관된 적절한 증상 또는 지표를 알 것이고, 개체가 본 명세서에 개시된 바와 같은 치료에 대한 후보자인지를 어떻게 결정하는지를 알 것이다.

[0154] 본 방법에 의해 치료될 수 있는 암의 예시적인 형태는 백혈병, 비호지킨 림프종, 전립선암, 방광암, 폐암(소세포암 또는 비소세포암 포함), 대장암, 신장암, 간암, 유방암, 자궁경부암, 자궁내막암 또는 다른 자궁암, 난소암, 피부암(예를 들어, 흑색종), 고환암, 음경암, 질암, 요도암, 담낭암, 식도암, 또는 췌장암을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본 방법에 의해 치료될 수 있는 암의 추가의 예시적인 형태는 골격근 또는 평활근의 암, 위암, 소장의 암, 침샘암, 항문암, 직장암, 갑상선암, 부갑상선암, 뇌하수체암 및 비인두암을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0155] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 치료학적 화합물은 종양의 크기를 예를 들어 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90% 또는 적어도 95% 감소시킨다. 이 실시형태의 또 다른 양상에서, 본 명세서에 개시된 치료학적 화합물은 종양의 크기를 예를 들어 약 5% 내지 약 100%, 약 10% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 100%, 약 30% 내지 약 100%, 약 40% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 100%, 약 60% 내지 약 100%, 약 70% 내지 약 100%, 약 80% 내지 약 100%, 약 10% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 90%, 약 30% 내지 약 90%, 약 40% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 90%, 약 60% 내지 약 90%, 약 70% 내지 약 90%, 약 10% 내지 약 80%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 또는 약 60% 내지 약 80%, 약 10% 내지 약 70%, 약 20% 내지 약 70%, 약 30% 내지 약 70%, 약 40% 내지 약 70%, 또는 약 50% 내지 약 70% 감소시킨다.

[0156] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 암 치료제는 동일한 치료를 받지 않는 환자와 비교하여 암을 앓는 개체에서의 암 세포의 수를 예를 들어 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90% 또는 적어도 95% 감소시킬 수 있다. 이 실시형태의 다른 양상에서, 암 치료제는 동일한 치료를 받지 않는 환자와 비교하여 암을 앓는 개체에서의 암 세포의 수를 예를 들어 약 10% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 100%, 약 30% 내지 약 100%, 약 40% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 100%, 약 60% 내지 약 100%, 약 70% 내지 약 100%, 약 80% 내지 약 100%, 약 10% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 90%, 약 30% 내지 약 90%, 약 40% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 90%, 약 60% 내지 약 90%, 약 70% 내지 약 90%, 약 10% 내지 약 80%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 또는 약 60% 내지 약 80%, 약 10% 내지 약 70%, 약 20% 내지 약 70%, 약 30% 내지 약 70%, 약 40% 내지 약 70%, 또는 약 50% 내지 약 70% 감소시킬 수 있다.

[0157] 소정의 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 개시된 암 치료제는 개체에서의 암 세포 집단 및/또는 종양 세포 크기를 예를 들어 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 100% 감소시키거나 유지시킨다. 이 실시형태의 다른 양상에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 개시된 암 치료제는 개체에서의 암 세포 집단 및/또는 종양 세포 크기를 예를 들어 최대 10%, 최대 15%, 최대 20%, 최대 25%, 최대 30%, 최대 35%, 최대 40%, 최대 45%, 최대 50%, 최대 55%, 최대 60%, 최대 65%, 최대 70%, 최대 75%, 최대 80%, 최대 85%, 최대 90%, 최대 95% 또는 최대 100% 감소

시키거나 유지시킨다. 이 실시형태의 또 다른 양상에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 개시된 암 치료제는 개체에서의 암 세포 집단 및/또는 종양 세포 크기를 예를 들어 약 10% 내지 약 100%, 약 10% 내지 약 90%, 약 10% 내지 약 80%, 약 10% 내지 약 70%, 약 10% 내지 약 60%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 40%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 20% 내지 약 70%, 약 20% 내지 약 60%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 40%, 약 30% 내지 약 100%, 약 30% 내지 약 90%, 약 30% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 70%, 약 30% 내지 약 60%, 또는 약 30% 내지 약 50% 감소시키거나 유지시킨다.

[0158]

화합물

[0159]

본 명세서에 기재된 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심 또는 면을 가질 수 있다. 비대칭으로 치환된 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은 광학 활성 형태 또는 라세미체 형태로 분리될 수 있다. 예컨대, 라세미체 형태(라세미체)의 분할, 비대칭 합성, 또는 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해 광학 활성 형태를 어떻게 제조하는지가 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 라세미체의 분할을 예를 들어 종래의 방법, 예컨대 분할체의 존재 하의 결정화, 또는 예를 들어 키랄 HPLC 칼럼을 이용한 크로마토그래피에 의해 성취할 수 있다. 올레핀의 많은 기하 이성질체, C=N 이중 결합 등이 본 명세서에 기재된 화합물에 또한 존재할 수 있고, 모든 이러한 안정한 이성질체가 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체가 기재되어 있고, 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 분리될 수 있다. 특정한 입체화학 또는 이성질체 형태가 구체적으로 표시되지 않은 한, 구조의 모든 키랄(거울상이성질체 및 부분입체이성질체), 및 라세미체 형태, 및 모든 기하 이성질체 형태가 의도된다.

[0160]

본 명세서에 기재된 화합물은 1개 이상의 하전 원자를 가질 수 있다. 예를 들어, 상기 화합물은 양쪽성이온일 수 있지만, 전체적으로 중성일 수 있다. 다른 실시형태는 pH 및 다른 인자에 따라 1개 이상의 하전 기를 가질 수 있다. 이 실시형태에서, 상기 화합물은 적합한 반대이온과 연관될 수 있다. 어떻게 염을 제조하거나 반대이온을 교환하는지가 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 자유 산 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기(예컨대, Na, Ca, Mg, 또는 K 하이드록사이드, 카보네이트, 바이카보네이트 등)와 반응시킴으로써, 또는 이들 화합물의 자유 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 반응은 통상적으로 물 또는 유기 용매, 또는 둘의 혼합물 중에 수행된다. 반대이온은 예를 들어 이온 교환 기법, 예컨대 이온 교환 크로마토그래피에 의해 변경될 수 있다. 반대이온 또는 염이 구체적으로 표시되지 않은 한, 모든 양쪽성이온, 염 및 반대이온이 의도된다. 소정의 실시형태에서, 염 또는 반대이온은 대상체에 대한 투여를 위해 약제학적으로 허용될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염은 하기 기재되어 있다.

[0161]

약제학적 조성물

[0162]

본 발명의 실시형태는 표 1에 도시된 화합물 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제의 약제학적 조성물을 포함한다. 본 발명에 사용되는 바와 같은, 약제학적 조성물은 대상체 또는 환자에 대한 투여에 적합한 조성물을 포함한다. 그러므로, 화학 반응 용액 또는 검정을 스크리닝하는 데 사용된 용액이 대상체 또는 환자에 대한 투여에 적합하지 않으므로, 조성물은 이를 포함하지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 상기 조성물은 표 1로부터의 1종 이상의 화합물, 1종 이상의 다른 약제학적으로 활성 물질을 포함할 수 있고, 생리학적으로 허용되는 완충 물질, 안정화제(예를 들어, 항산화제), 착향료, 화합물의 가용화를 수행하는 물질 등(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 다른 적합한 물질 및 부형제를 추가로 함유할 수 있다.

[0163]

다른 실시형태에서, 상기 조성물은 용액, 현탁액, 에멀션, 점적주사 장치, 또는 이식을 위한 전달 장치와 같은 임의의 적합한 형태일 수 있거나, 이것은 사용 전에 물 또는 또 다른 적합한 비히클과 재구성되는 건조 산제로서 제시될 수 있다. 상기 조성물은 적합한 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 포함할 수 있다.

[0164]

다른 실시형태에서, 상기 조성물은 생리학적으로 허용되는 담체 중에 유효량의 조절제 및/또는 다른 약제학적으로 활성 물질을 포함할 수 있다. 담체는 특정한 투여 경로에 원하는 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 적합한 담체 및 이의 제형은 예를 들어 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences by E. W. Martin]에 기재되어 있다.

[0165]

몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 임의의 적절한 양으로 임의의 적합한 담체 물질 중에 함유될 수 있고, 일반적으로 조성물의 전체 중량의 1중량% 내지 95중량%의 양으로 존재한다. 상기 조성물은 비경구(예를 들어, 피하, 정맥내, 근육내 또는 복막내) 또는 경구 투여 경로에 적합한 투약량 형태로 제공될 수 있다. 약제학적 조성물은 종래의 약제학적 실행에 따라 제형화될 수 있다(예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.), ed. A. R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000 및 Encyclopedia of

Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York] 참조).

- [0166] 몇몇 실시형태에서, 상기 조성물은 무균 주사에 의한 투여에 적합한 형태일 수 있다. 일 예에서, 이러한 조성물을 제조하기 위해, 상기 조성물(들)은 비경구로 허용되는 액체 비히클 중에 용해되거나 현탁된다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에 물, 적절한 양의 염산, 수산화나트륨 또는 적합한 완충제의 첨가에 의해 적절한 pH로 조정된 물, 1,3-부탄다이올, 링거액, 및 등장성 염화나트륨 용액 및 텍스트로스 용액이 있다. 수성 제형은 1종 이상의 보존제(예를 들어, 메틸, 에틸 또는 n-프로필 p-하이드록시벤조에이트)를 또한 함유할 수 있다. 비경구 제형을 위해, 담체는 보통 무균수를 포함할 것이지만, 다른 성분, 예를 들어 용해도를 보조하거나 보존을 위한 성분이 포함될 수 있다. 주사용 용액이 또한 제조될 수 있고, 이런 경우 적절한 안정화제가 사용될 수 있다.
- [0167] 보통 비경구 투여에 적합한 제형은 수해자의 혈액과 등장성일 수 있는 화합물의 무균 수성 제제(예를 들어, 생리학적 식염수 용액)를 포함한다. 이러한 제형은 현탁액 및 점증제, 및 리포솜 또는 다른 마이크로미립자 시스템(화합물을 혈액 성분 또는 하나 이상의 장기로 표적화하도록 설계됨)을 포함할 수 있다. 상기 제형은 단위용량 또는 다중용량 형태로 제시될 수 있다.
- [0168] 비경구 투여는 전신 전달 또는 국소 전달의 임의의 적합한 형태를 포함할 수 있다. 투여는 예를 들어 정맥내, 동맥내, 척추강내, 근육내, 피하, 근육내, 복부내(예를 들어, 복막내) 등일 수 있고, 점적주사 펌프(외부 또는 이식형) 또는 원하는 투여 양상에 적절한 임의의 다른 적합한 수단에 의해 실행될 수 있다.
- [0169] 몇몇 실시형태에서, 상기 조성물은 경구 투여에 적합한 형태일 수 있다. 경구 투약량 형태의 조성물에서, 임의의 일반 약제학적 매질을 사용할 수 있다. 따라서, 액체 경구 제제, 예를 들어 현탁액, 엘릭시르제 및 용액 등의 경우, 적합한 담체 및 첨가제는 물, 글라이콜, 오일, 알코올, 착향료, 보존제, 착색제 등을 포함한다. 고체 경구 제제, 예를 들어 산제, 캡슐 및 정제 등의 경우, 적합한 담체 및 첨가제는 전분, 당, 희석제, 과립제, 활택제, 결합제, 봉해제 등을 포함한다. 원하는 경우, 정제는 표준 기법에 의해 당 코팅되거나 장용 코팅될 수 있다.
- [0170] 경구 투여에 적합한 조성물은 별개 단위, 예컨대 캡슐, 카세(cachet), 정제 또는 로젠지제로서 제시될 수 있고, 각각은 산제 또는 과립제로서 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유한다. 임의로, 수성 액체 또는 비수성 액체 중의 현탁액, 예컨대 시럽, 엘릭시르제, 에멀션 또는 드라우트(draught)를 사용할 수 있다. 경구 용도를 위한 제형은 약제학적으로 허용되는 부형제와의 혼합물로 활성 성분(들)을 함유하는 정제를 포함한다. 이러한 제형은 당업자에게 공지되어 있다. 부형제는 예를 들어 불활성 희석제 또는 충전제(예를 들어, 수크로스, 솔비톨, 당, 만니톨, 미결정질 셀룰로스, 전분을 포함하는 전분, 탄산칼슘, 염화나트륨, 락토스, 인산칼슘, 황산칼슘, 또는 인산나트륨); 과립화제 및 봉해제(예를 들어, 미결정질 셀룰로스를 포함하는 셀룰로스 유도체, 감자 전분을 포함하는 전분, 크로스카르멜로스 나트륨, 알기네이트 또는 알긴산); 결합제(예를 들어, 수크로스, 글루코스, 솔비톨, 아카시아, 알긴산, 알긴산나트륨, 젤라틴, 전분, 호화 전분, 미결정질 셀룰로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 또는 폴리에틸렌 글라이콜); 및 활택제, 유동화제 및 항부착제(예를 들어, 스테아르산마그네슘, 스테아르산아연, 스테아르산, 실리카, 수소화 식물성 오일 또는 탈크)일 수 있다. 다른 약제학적으로 허용되는 부형제는 착색제, 착향료, 가소제, 보습제, 완충제 등일 수 있다.
- [0171] 수크로스와 같은 당의 농축 수용액에 화합물을 첨가함으로써 시럽을 만들 수 있고, 여기에 임의의 보조 성분(들)이 또한 첨가될 수 있다. 이러한 보조 성분(들)은 향료, 적합한 보존제, 당의 결정화를 지연시키는 물질, 및 임의의 다른 성분의 용해도를 증가시키는 물질, 예컨대 폴리하이드록시 알코올, 예를 들어 글라이세롤 또는 솔비톨을 포함할 수 있다.
- [0172] 몇몇 실시형태에서, 상기 조성물은 비강 또는 다른 점막 스프레이 제형의 형태(예를 들어, 흡입형 형태)일 수 있다. 이 제형은 활성 화합물과 보존제 및 등장화제의 정제된 수용액을 포함할 수 있다. 이러한 제형은 비강 또는 다른 점막에 맞는 pH 및 등장성 상태로 조정될 수 있다. 대안적으로, 이것은 가스 담체 중에 현탁된 미분된 고체 산제의 형태일 수 있다. 이러한 제형은 임의의 적합한 수단 또는 방법, 예를 들어 분무기(nebulizer), 애토마이저(atomizer), 계량 용량 흡입기 등에 의해 전달될 수 있다.
- [0173] 몇몇 실시형태에서, 상기 조성물은 직장 투여에 적합한 형태일 수 있다. 이들 제형은 적합한 담체, 예컨대 코코아 버터, 수소화 지방 또는 수소화 지방 카복실산을 갖는 좌제로서 제시될 수 있다.

- [0174] 몇몇 실시형태에서, 상기 조성물은 경피 투여에 적합한 형태일 수 있다. 이들 제형은 예를 들어 요변성 또는 젤라틴성 담체, 예컨대 셀룰로스 매질, 예를 들어 메틸 셀룰로스 또는 하이드록시에틸 셀룰로스 중의 활성 화합물을 혼입함으로써 제조될 수 있고, 생성된 제형은 이후 작용자의 피부와의 진피 접촉에 고정되도록 적합하게 된 경피 장치로 포장된다.
- [0175] 상기 언급된 성분 이외에, 본 발명의 조성물은 캡슐화제(encapsulant), 희석제, 완충제, 착향료, 결합제, 붕해제, 표면 활성 물질, 점증제, 활택제, 보존제(항산화제 포함) 등으로부터 선택된 1종 이상의 보조 성분(들)을 추가로 포함할 수 있다.
- [0176] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 속효성, 지효성, 지연성 방출 또는 당해 분야의 당업자에게 공지된 임의의 다른 방출 프로필을 위해 제형화될 수 있다.
- [0177] 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 실질적으로 투여 즉시 또는 임의의 미리 결정된 시간에 또는 투여 후의 시간 기간에 활성 화합물을 방출하도록 제형화될 수 있다. 후자의 유형의 조성물은 제어 방출 제형으로 일반적으로 공지되어 있고, 이것은 (i) 연장된 기간에 걸쳐 신체 내에 실질적으로 일정한 농도의 약물을 생성하는 제형; (ii) 미리 결정된 지연 시간 후에 연장된 기간에 걸쳐 신체 내에 실질적으로 일정한 농도의 약물을 생성하는 제형; (iii) 신체에서의 비교적 일정한, 효과적인 수준을 유지시킴으로써 미리 결정된 기간 동안 작용을 지속시키면서 부수적으로 활성 물질의 혈장 수준의 변동(특히 동역학 패턴)과 연관된 원치 않는 부작용을 최소화하는 제형; (iv) 예를 들어, 중추 신경계 또는 뇌척수액에서의 또는 이에 인접한 제어 방출 조성물의 공간 배치에 의해, 작용을 국소화하는 제형; (v) 용량이 예를 들어 1주 또는 2주마다 1회 투여되도록 편리한 투약을 허용하는 제형; 및 (vi) 병리학의 부위를 표적화하는 제형을 포함한다. 몇몇 분야의 경우, 제어 방출 제형은 의학적으로 유리한 수준으로 활성을 지속시키기 위해 빈번한 투약에 대한 필요성을 제거한다.
- [0178] 방출 속도가 해당 화합물의 대사 속도보다 큰 제어 방출을 얻기 위해 임의의 다수의 전략이 추구될 수 있다. 일 예에서, 제어 방출은 다양한 제형 매개변수 및 예를 들어 다양한 유형의 제어 방출 조성물 및 코팅을 포함하는 성분의 적절한 선택에 의해 얻어진다. 따라서, 상기 화합물은 투여 시 제어 방식으로 상기 화합물을 방출하는 약제학적 조성물로 적절한 부형제에 의해 제형화된다. 예는 단일 또는 다중 단위 정제 또는 캡슐 조성물, 오일 용액, 현탁액, 에멀션, 마이크로캡슐, 마이크로구, 분자 착체, 나노입자, 패치 및 리포솜을 포함한다.
- [0179] 몇몇 실시형태에서, 상기 조성물은 예컨대 리포솜 또는 다른 캡슐화 매질 중의 상기 화합물의 캡슐화에 의해, 또는 적합한 생분자, 예컨대 단백질, 리포단백질, 당단백질 및 폴리사카라이드로부터 선택된 것에서 예를 들어 공유 결합, 킬레이트화 또는 회합 배위에 의한 화합물의 고정에 의해 "백터화" 형태를 포함할 수 있다.
- [0180] 몇몇 실시형태에서, 상기 조성물은 제어 방출을 위해 마이크로구, 마이크로캡슐, 나노입자, 리포솜 등으로 혼입될 수 있다. 더욱이, 상기 조성물은 현탁제, 가용화제, 안정화제, pH 조정제, 등장성 조정 물질 및/또는 분산제를 포함할 수 있다. 대안적으로, 상기 화합물은 생체적합성 담체, 임플란트 또는 점적주사 장치에 혼입될 수 있다.
- [0181] 마이크로구 및/또는 마이크로캡슐의 제조에서 사용하기 위한 물질은 예를 들어 생분해성/생체분해성 중합체, 예컨대 폴리락타이드, 폴리-(아이소뷰틸 사이아노아크릴레이트), 폴리(2-하이드록시에틸-L-글루타민) 및 폴리(락트산)이다. 제어 방출 비경구 제형을 제형화할 때 사용될 수 있는 생체적합성 담체는 탄수화물(예를 들어, 텍스트란), 단백질(예를 들어, 알부민), 리포단백질 또는 항체이다. 임플란트에서 사용하기 위한 물질은 비생분해성(예를 들어, 폴리다이메틸 실록산) 또는 생분해성(예를 들어, 폴리(카프로락톤), 폴리(락트산), 폴리(글라이콜산) 또는 폴리(오쏘 에스터) 또는 이들의 조합)일 수 있다.
- [0182] 모든 실시형태에서, 상기 화합물 또는 다른 활성 화합물은 활성 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 또는 다른 유도체, 예컨대 에터 유도체, 에스터 유도체, 산 유도체, 및 수성 용해도 변경 유도체로서 존재할 수 있다. 유도체는 상기 화합물의 모든 개별적인 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체 및 다른 이성질체를 포함한다. 유도체는 또한 상기 화합물의 모든 다형 및 용매화물, 예컨대 수화물 및 유기 용매에 의해 형성된 것을 포함한다. 이러한 이성질체, 다형 및 용매화물은 예컨대 위치선택 및/또는 거울상이성질체선택 합성 및 분할에 의해 당해 분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0183] 염을 제조하는 능력은 화합물의 산도 또는 염기도에 따라 달라진다. 화합물의 적합한 염은 산 부가염, 예컨대 염산, 브롬산, 요오드산, 과염소산, 황산, 질산, 인산, 아세트산, 프로피온산, 글라이콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 탄산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔 설폰산, 사이클로헥산설폰산, 살리실산, p-아미노살

리실산, 2-페녹시벤조산 및 2-아세톡시벤조산에 의해 제조된 것; 사카린에 의해 제조된 염; 알칼리 금속염, 예컨대 나트륨염 및 칼륨염; 알칼리 토금속염, 예컨대 칼슘염 및 마그네슘염; 및 유기 또는 무기 리간드, 예컨대 4급 암모늄염에 의해 형성된 염을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0184] 추가의 적합한 염은 화합물의 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이카보네이트, 바이설페이트, 바이타르트레이트, 보레이트, 브로마이드, 칼슘 에데테이트, 캄실레이트, 카보네이트, 클로라이드, 클라불라네이트, 시트레이트, 다이하이드로클로라이드, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글라이콜릴아르사닐레이트, 헥실레소르시네이트, 하이드라바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드록시나프토에이트, 요오다이드, 아이소티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 납실레이트, 니트레이트, N-메틸글루카민 암모늄염, 올레에이트, 파모에이트(엠포네이트), 팔미테이트, 판토테네이트, 포스페이트/다이포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 설페이트, 수바세테이트, 숙시네이트, 타네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 토실레이트, 트라이에티오다이드 및 발리레이트 염을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0185] 약제학적으로 허용되는 산 부가염은 또한 예컨대 물, 메탄올, 에탄올, 다이메틸폼아마이드 등과의 다양한 용매 화물로서 존재할 수 있다. 이러한 용매화물의 혼합물을 또한 제조할 수 있다. 이러한 용매화물의 소스는 결정화의 용매에 기원하거나, 제조 또는 결정화의 용매에 고유하거나, 이러한 용매에 우발적일 수 있다.

[0186] 습윤제, 유화제 및 활택제, 예컨대 라우릴황산 나트륨 및 스테아르산마그네슘, 및 착색제, 방출 물질, 코팅제, 감미료, 착향료 및 향 물질, 보존제 및 향산화제가 조성물에 또한 존재할 수 있다.

[0187] 약제학적으로 허용되는 향산화제의 예는 (1) 수용성 향산화제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 하이드로클로라이드, 황산수소나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등; (2) 유용성 향산화제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 뷰틸화 하이드록시 아니솔(BHA), 뷰틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등; 및 (3) 금속 킬레이트화제, 예컨대 시트르산, 에틸렌다이아민 테트라아세트산(EDTA), 솔비톨, 타르타르산, 인산 등을 포함한다.

[0188] 문맥이 명확히 달리 기재하지 않은 한, 모든 실시형태의 조성물은 다양한 약제학적으로 허용되는 염, 또는 상기 기재된 다른 유도체를 포함할 수 있다.

[0189] 이러한 조성물의 제형 및 제제는 약제학적 제형의 당해 분야의 당업자에게 널리 공지되어 있다. 제형은 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy]에서 확인될 수 있다.

[0190] 사용하고자 하는 본 발명에서 사용되는 화합물의 양은 부딪치는 이온화 방사선에 대한 노출의 정도, 및 임의의 방사선 유도 손상의 단계에 따라 변한다. 적합한 투약량은 이온화 방사선의 손상을 완화하기에 충분한 (혈액 및/또는 조직 중의) 화합물의 농도를 생성시키는 것이다. 바람직한 투약량은 이온화 방사선에 대한 노출 후 대상체가 무증상이게 하기에 충분한 양이다.

[0191] 본원에 걸쳐 인용된 모든 인용된 참조문헌(문헌의 참조문헌, 등록 특허, 공개 특허 출원 포함)의 내용은 명확히 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다. 본 발명 및 이를 만들고 사용하는 방식 및 공정은 이에 속하는 분야의 임의의 당업자가 이것을 만들고 사용하도록 이러한 완전하고, 명확하고, 간결하고, 정확한 용어로 기재된다.

[0192] 본 발명에 사용되는 바와 같은 용어 "단위 투약량 형태" 또는 "단위"는 인간 및 동물 대상체에 대한 단위 투약량으로서 적합한 물리적으로 별개인 단위를 의미하고, 각각의 단위는 약제학적으로 허용되는, 희석제, 담체 또는 비히클과 회합되어 원하는 효과를 생성하기에 충분한 양으로 계산된 화합물의 미리 결정된 분량을 함유한다. 본 발명의 신규한 단위 투약량 형태에 대한 설명은 사용된 특정한 화합물 및 성취하고자 하는 효과, 및 대상체에서의 각각의 화합물과 연관된 약리학에 따라 달라진다.

[0193] 약제학적 조성물에서의 활성 성분의 실제 투약량 수준은, 환자에 대한 독성 없이, 특정한 환자, 조성물, 및 투여 방식에 대한 원하는 치료학적 반응을 성취하기에 효과적인 활성 성분의 양을 얻도록 변할 수 있다.

[0194] 선택된 투약량 수준은 사용된 특정한 화합물 또는 화합물의 조합, 또는 이의 에스터, 염 또는 아마이드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용된 특정한 화합물(들)의 배설 속도, 치료 기간, 사용된 특정한 화합물(들)과 조합되어 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료되는 환자의 연령, 성별, 체중, 병증, 일반적인 건강 및 이전 의학 병력을 포함하는 다양한 인자, 및 의학 분야에 널리 공지된 유사한 인자에 따라 달라질 것이다.

[0195] 당해 분야의 통상적인 기술을 가진 의사 또는 수의사는 치료학적 유효량의 필요한 약제학적 조성물을 용이하게

결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 원하는 치료학적 효과를 성취하기 위해 필요한 것보다 낮은 수준으로 약제학적 조성물 또는 화합물의 용량을 시작하고, 원하는 효과가 성취될 때까지 투약량을 점진적으로 증가시킬 수 있다. "치료학적 유효량"이란, 원하는 치료학적 효과를 발생시키기에 충분한 화합물의 농도를 의미한다. 유효량의 화합물이 대상체의 체중, 성별, 연령 및 의학 병력에 따라 변할 수 있는 것으로 일반적으로 이해된다. 유효량에 영향을 미치는 다른 인자는 환자의 병증의 중증도, 치료되는 장애, 화합물의 안정성, 및 원하는 경우 본 발명의 화합물과 함께 투여되는 또 다른 유형의 치료학적 물질을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 더 많은 전체 용량이 물질의 다회 투여에 의해 전달될 수 있다. 효율 및 투약량을 결정하는 방법은 당해 분야의 당업자에게 공지되어 있다(Isselbacher *et al.* (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882, 본 명세서에 참고로 포함됨).

[0196] 일반적으로, 본 발명의 조성물 및 방법에서 사용되는 활성 화합물의 적합한 1일 용량은 치료학적 효과를 생성하기에 효과적인 최저 용량인 화합물의 양일 것이다. 이러한 유효량은 일반적으로 상기 기재된 인자에 따라 달라질 것이다.

[0197] 투약은 단일 투약량 또는 누계(연속 투약)일 수 있고, 당해 분야의 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 예를 들어, 치료는 유효량의 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 1회 투여를 포함할 수 있다. 대안적으로, 치료는 일정 기간에 걸쳐, 예를 들어 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 수일마다 1회, 또는 1주 1회 등으로 수행되는 유효량의 약제학적 조성물의 다회 투여를 포함할 수 있다. 투여 시기는 개체의 증상의 중증도와 같은 인자에 따라 개체별로 변할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 유효량은 무기한 기간 동안 1일 1회, 또는 개체가 더 이상 치료를 필요로 하지 않을 때까지 개체에게 투여될 수 있다. 당해 분야의 당업자는 개체의 컨디션이 치료의 기간에 걸쳐 모니터링될 수 있고, 투여되는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 유효량이 따라서 조정될 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0198] 원하는 경우, 활성 화합물의 효과적인 1일 용량은 임의로 단위 투약량 형태로 하루에 걸쳐 적절한 간격으로 분리되어 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회 이상의 하위용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 소정의 실시형태에서, 활성 화합물은 1일 2회 또는 3회 투여될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 활성 화합물은 1일 1회 투여될 것이다.

[0199] 소정의 실시형태에서, 치료학적 화합물의 투여 기간은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월 이상이다. 소정의 실시형태에서, 치료 섭생은 투여가 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월 이상 중단되는 기간을 포함할 수 있다.

[0200] 이 치료를 받는 환자는 영장류, 특히 인간, 및 다른 포유동물, 예컨대 말, 소, 돼지 및 양; 및 일반적으로 가금 및 애완동물을 포함하는, 필요로 하는 임의의 동물이다.

[0201] 다른 실시형태에서, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 키트 내의 1종 이상의 추가의 치료학적 물질과, 예를 들어 단일 용기로 또는 별개의 용기로 함께, 본 명세서에 기재된 바와 같은 병용 치료로 함께 사용될 수 있는 별개의 약제학적 제형으로서 제공될 수 있다. 소정의 이러한 실시형태에서, 키트는 예를 들어 상기 기재된 임의의 병증을 치료하거나 예방하기 위한 약제학적 제형의 병용 투여를 위한 설명서를 추가로 포함할 수 있다.

[0202] 이러한 조합 생성물은 상기 기재된 투약량 범위 내의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 이의 승인된 투약량 범위 내의 다른 약제학적 활성 물질을 사용할 수 있다.

[0203] 이제 본 발명이 일반적으로 기재될 것이고, 이것은 단지 본 발명의 소정의 양상 및 실시형태의 예시의 목적을 위해 포함된 하기 실시예를 참조하여 더 용이하게 이해될 것이고, 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다.



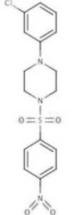
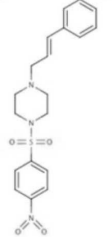
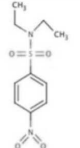
[0204] **실시예**

[0205] 실시예 1

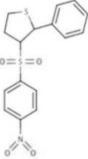
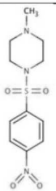
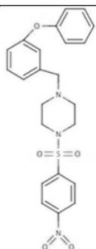
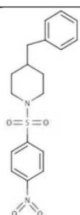
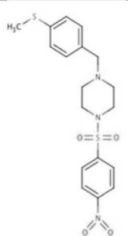
[0206] 12개의 4-나이트로페닐설폰닐피페라진(NPSP) 또는 4-나이트로페닐설폰아마이드(NPS)의 구조가 도시되어 있다. 표 1을 참조한다.

표 1

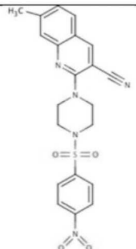
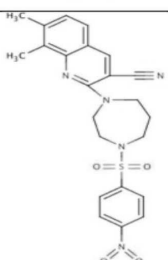
본 발명의 12 개의 NPSP 또는 NPS 의 구조

화합물	화합물 번호	화합물 구조	화합물 명칭
1	5348300		1-(4-플루오로페닐)-4-[(4-나이트로벤젠)설포닐]피페라진
2	5355512		1-[(4-나이트로벤젠)설포닐]-4-페닐피페라진
3	5346360		1-(3-클로로페닐)-4-[(4-나이트로벤젠)설포닐]피페라진
4	5347486		1-[(4-나이트로벤젠)설포닐]-4-[(2E)-3-페닐프로프-2-엔-1-일]피페라진
5	5116319		N,N-다이에틸-4-나이트로페닐-1-설포나마이드

[0207]

6	5475972		3-((4-나이트로페닐)설폰닐)-2-페닐테트라하이드로티오펜
7	5344400		1-메틸-4-((4-나이트로페닐)설폰닐)피페라진
8	6561181		1-((4-나이트로페닐)설폰닐)-4-(3-페녹시벤질)피페라진
9	5243457		4-벤질-1-((4-나이트로페닐)설폰닐)피페리딘
10	6571802		1-(4-(메틸티오)벤질)-4-((4-나이트로페닐)설폰닐)피페라진

[0208]

11	AST5814142		3-사이아노,7-메틸-2-(4-((4-나이트로페닐)설폰닐)피페라진-1-일)퀴놀린
12	AST6538836		3-사이아노,7,8-다이메틸-2-(4-((4-나이트로페닐)설폰닐)-1,4-다이하제판-1-일)퀴놀린

[0209]

[0210]

실시예 2

[0211]

대조군 값(100%)에 비해 실험실내 방사선 유도 아포토시스를 완화하는 실시예 1로부터의 화합물의 능력이 **도 1**에 도시되어 있다. 간단히 말하면, 100,000개의 소분자를 판독으로서 컷과 림프구 세포주의 생존능(완화 세포 생존능(%))을 이용하여 1% 다이메틸설폭사이드(DMSO) 중의 10 μ M 최종 농도로 스크리닝하였다. 만개의 Til-1 컷과 림프구 세포를 멀티드롭(Multidrop) 384(썬모 사이언티픽(Thermo Scientific), 매사추세츠주 월섬)를 사용하여 384웰 플레이트의 각각의 웰에 분배하였다. Til-1 세포를 2Gy의 용량으로 조사하였다. 1시간 후, 소분자를 첨가하였다. 방사선 24시간 후, 스펙트라맥스(SpectraMax) M5 마이크로플레이트 판독기(모레쿨러 디바이스(Molecular Devices), 캘리포니아주 서니베일)에 의한 ATP 생성(ATPlite, 퍼킨-엘머(Perkin-Elmer), 매사추세츠주 월섬)의 냉광 기반 측정에 의해 세포 생존능을 평가하였다. 검정에 대한 Z' 인자는 >0.5이다. 문헌[Zhang, J. H., Chung, T. D., Oldenburg, K. R. "A Simple Statistical Parameter for Use in Evaluation and Validation of High Throughput Screening Assays," *J Biomol Screen* 4:67, 1999]을 참조한다. 양성 판독은 대조군 조사된 값의 >130%이었다. 4-나이트로페닐 설펜아마이드 유도체(화합물 5)를 포함하는, 화합물 1-7은 활성을 나타냈다. 이는 효율에 대한 최소 모이어티를 제안한다. 피페라진기는 일반 설펜아마이드 코어를 넘어 추가의 효율을 제공하고, 이는 모이어티 둘 다가 완전 활성에 그 자체로 충분하지 않지만 기여한다는 것을 제시한다. **도 1**을 참조한다.

[0212]

실시예 3

[0213]

실시예 1로부터의 상부의 5개의 실행자를 전신 조사로부터 치사율을 완화하는 이의 능력에 대해 생체내 시험하였다. 표 2를 참조한다.

[0214]

간단히 말하면, C3Hf/Kam 및 C57B16/J 마우스에 의해 동물 전신 조사(WBI) 검정을 수행하였다. UCLA, 방사선 종양학 부서(Department of Radiation Oncology)의 미국 실험실 동물 관리 협회-승인 동물 시설(American Association of Laboratory Animal Care-Accredited Animal Facilities)에서 엄격한 무균 환경 하에 마우스를 번식시키고 유지시켰다. 동물 관리 및 사용 위원회(Animal Care and Use Committee)는 모든 실험을 승인하였고, 이는 동물의 관리 및 사용에 대한 모든 국내 및 국가 지침에 따라 수행되었다. 9주령 내지 12주령의 마우스에게 67Gy/분의 선량 속도로 감마 세포 40 조사장치(Cs137 소스; 아토믹 에너지 오브 캐나다, 엘티디(Atomic Energy of Canada, Ltd.))를 사용하여 WBI를 주었다. 마우스를 적어도 30일 동안 모니터링하고, 인간 안락사에 대한 한정된 기준을 중점으로서 사용하였다.

[0215]

화합물을 통상적으로 15 μ l의 DMSO 중에 용해시키고, 0.2ml 용적의 투여를 위해 물 중에 1ml의 1% 크렘포어(Cremphor) EL 중에 현탁시켰다. 크렘포어의 이 양은 WBI에 대한 반응을 상당히 변경하지 않았다. 대조군을 포함하는 모든 마우스는 실험군과 동일한 회식제를 받았다. 선택된 화합물을 LD70/30(C3H 군주에 대해 7.725Gy) 용량에서 WBI 후 24시간에 시작하여 24시간 간격으로 마우스에게 5회 투여하였다. 마우스 군주 둘 다에서 단일 용량으로 및 방사선 노출 48시간 후에 유사한 데이터를 얻었다. 피하 경로 및 경구 경로 둘 다가 효과적이었다. 제공된 화합물은 대조군과 비교하여 동물 생존 수준을 크게 증가시켰다.

[0216]

모든 5개의 화합물은 효과적이었지만, 화합물 2(5355512) 및 화합물 3(5346360)은 피하로 주사된 5mg/kg에서 효과적인 반면, 다른 것은 더 높은 분량의 시험된 화합물(예를 들어, 75mg/kg)을 필요로 했다. 실제로, 화합물 2 및 화합물 3은 5mg/kg의 최저 투약량에서 30일에 100% 생존자를 제공하였고, 이는 40mg/kg 및 75mg/kg의 더 높은 용량보다 우수하였다. **도 2A 내지 도 2E**를 참조한다.

표 2

화합물	화합물 번호	<u>실험실내</u>	용해도 (mol/l x 10 ⁻⁶)
1	5348300	188%	26.6
2	5355512	182%	66.1
3	5346360	174%	6.5
4	5347486	163%	20.4
5	5116319	161%	512.9

[0217]

[0218] 실시예 4

[0219] 실시예 3에 기재된 WBI 검정과 유사하게 용량 반응 실험을 실행하였다. 이 실험은 5mg/kg가 C3H 수컷 마우스에서 화합물 2(5355512) 및 화합물 3(5346360) 둘 다에 대해 1, 2, 10, 40, 또는 75mg/kg보다 효과적이거나 이것만큼 효과적이라는 것을 나타낸다. **도 3**을 참조한다. 화합물 2(5355512) 및 화합물 3(5346360) 둘 다는 이 경우에 C3H에 비해 이 균주의 상대 방사선저항성으로 인해 8.509Gy의 LD70/30 선량에 대해 완화하는 데 있어서 C57B1/6 암컷 마우스에서 효과적이었다. WBI 24시간 후 제공된 5mg/kg의 단일 용량은 효과적이고(**도 4A** 및 **4B** 참조), 25mg/kg으로의 용량의 증가는 효율을 개선하지 않았다. 단일 용량이 WBI 48시간 후 제공되지만 72시간 후 제공되지 않는 경우 약간의 활성이 보유되었다(**도 4C** 참조). 위관영양에 의해 경구로 제공될 때, WBI 후 24시간에 시작하는 5회의 1일 용량에서의 화합물 2(5355512)는 C3H 및 C57B1/6 균주 둘 다에서 5mg/kg에서 효과적이지만, 25mg/kg에서는 아니었다. (**도 5** 참조) 흥미롭게도, 동일한 위관영양 스케줄에 의해 제공된 화합물 3(5346360)은 어느 용량에서도 균주 둘 다에서 불활성이었다.

[0220] 실시예 5

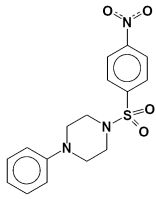
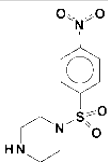
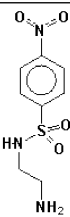
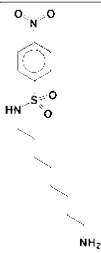
[0221] WBI 후 24시간에 시작하는 5일 동안 피하로 제공된 화합물 2(5355512)(5mg/kg) 및 화합물 3(5346360)(5mg/kg), 또는 화합물 5(5116319)(75mg/kg)에 의한 방사선 선량의 변경의 효과의 프로빗 분석은 LD50 값에 대해 95% 신뢰 한계로 **도 6**에 도시되어 있다. 선량-반응 곡선은 약물 및 효과의 수준에 따라 변하는 선량 변경 인자(dose modifying factor)로 기울어지지만, 1.04-1.09 범위이다. 이러한 인자는 대조군의 수준 및 치사율에 대한 원인에 대해 생각되어야 한다. 이러한 경우에, 감염이 아니라 혈액학적 불충분이 사망의 원인이고, C3H 균주의 방사선저항의 결과로서 비교적 높다.

[0222] 실시예 6

[0223] 표준 프로토콜에 따라 화합물 P1, P2, 및 P3, 화합물 2(5355512)의 유사체를 합성하였다. **표 3**을 참조한다. 가장 단순한 NPSP(P1)가 효과적이고, 이는 이것이 최적 "코어" 구조라는 것을 표시한다. 흥미롭게도, P1은 질량 분광분석법에 의해 *생체내* 확인된 천연 분해 생성물이다. 화합물 P1, P2, 및 P3이 물 중에 가용성이라는 것을 제외하고는, 실시예 3에 기재된 것과 유사하게 WBI 조사 검정을 수행하였다. 유사체를 5mg/kg에서 5일에 걸쳐 5회 피하로 주사하였다. 화합물 P2는 30일 후 100% 생존을 발생시켰다. **도 7**을 참조한다.

표 3

5355512의 유사체

화합물 번호	구조
5355512	
화합물 P1	
화합물 P2	
화합물 P3	

[0224]

[0225]

실시예 7

[0226]

방사선 유도 아포토시스를 완화하는 활성 화합물의 능력은 초기 단계 아포토시스에 대해 아넥신 V를 사용하고 후기 단계 아포토시스에 대해 프로피뎀 요오다이드(비디 바이오사이언시스(BD BioSciences)) 사용하는 유세포 분석 검정에서 불활성 화합물에 대해 확인되었다(도 8 및 도 9 참조).

[0227]

실시예 8

[0228]

젯과 대식세포를 사용하여 소염 능력에 대해 NPSP를 시험하였다. 화합물 2(5355512)는 중양 괴사 인자 및 다른 염증성 사이토카인의 리포폴리사카라이드(lipopolysaccharide: LPS) 유도 생성을 저해할 수 있는 소염 활성을 나타낸다. 간단히 말하면, 복막 대식세포(peritoneal macrophage: PM)는 150 μ g의 MIS416(인네이트 이뮤노써라퓨틱스(Innate Immunotherapeutics), 뉴질랜드)의 복막내 주사에 의해 유도되고, PBS에서의 복막 약물제거에 의해 4일에 수확되었다. 배양 상청액을 24시간에 수확하고, 사이토카인을 ELISA(비디 바이오사이언시스, 사우쓰 다코타)에 의해 시험하였다. 화합물 2(5355512) 및 화합물 3(5346360)은 LPS가 ELISA에 의해 측정된 1시간 후 자극된 복막 대식세포에 첨가될 때 TNF- α 생성을 저해하였다. 도 10A를 참조한다. 추가로, 모든 NPSP 및 화합물 5(5116319)는 TNF- α 생성을 저해할 수 있었다. 도 10B를 참조한다.

[0229]

추가로, 10%의 FBS를 함유하는 배지 및 CSF-1 순화 배지 중에 골수 세포의 7일 배양에 의해 골수 유래 대식세포(bone marrow-derived macrophage: BMDM)를 유도하였다. 30분 동안 LPS에 의한 자극, 약물에 의한 치료 및 또 다른 3.5시간 동안의 항온처리(LPS에 의해 전체 4시간) 전에 혈청 농도를 16시간 2% FBS로 감소시켰다. 전체 세포 RNA를 트리졸에 의해 단리하고, cDNA를 바이오라드(BioRad)로부터의 아이스크립트(iScript)를 사용하여 합성

하였다. 유전자 발현을 qPCR에 의해 측정하고, L32로 정규화된, 표준 곡선 방법을 이용하여 분석하였다. 화합물 2(5355512) 및 화합물 3(5346360)은 LPS가 RT-PCR에 의해 측정된 1시간 후 골수 유래 대식세포에 첨가될 때 TNF- α mRNA, 및 다른 사이토카인의 발현을 저해하였다. **도 11**을 참조한다.

[0230] 생체내, 화합물 2(5355512)은 골수성 억제자 세포를 생성하는 이의 능력에 의해 반영된 소염 활성을 나타냈다 (데이터 비도시).

[0231] 피하로 주사된 화합물 2(5355512)가 유도된 복막 대식세포의 활성화 상태에 영향을 미치는지를 결정하기 위해, 화합물 2(5355512)는 대조군 또는 WBI(5Gy)에게 피하로 제공되고, 복막 대식세포는 전에처럼 4일에 수확되었다. 마우스의 이 그룹으로부터의 세포를 LPS 또는 LPS, 이어서 512에 의해 24시간 동안 항온처리하였다(**도 12** 참조). 놀랍게도, 화합물 2(5355512)에 의한 처리는 WBI 단독과 거의 동일한 정도로 LPS에 반응하여 TNF- α 를 생성하도록 유도된 복막 세포를 생체내 "프라이밍"하였다. 그러나, 이 "프라이밍" 효과는 WBI 및 화합물 2(5355512)가 생체내 조합될 때보다 더 적었다. 또한, **도 10** 및 **도 11**에서의 데이터와 일치하게, 화합물 2(5355512)의 첨가는 실험실내 TNF- α 생성을 둔화시켰다.

[0232] 실시예 9

[0233] 화합물 2(5355512)는 또한, 조혈 줄기 세포 및 골수성 억제제를 생성하는 능력의 측정치인, LD70/30 방사선 선량을 받은 마우스의 비장에서의 내인성 콜로니 형성 단위의 수를 증가시켰다. 화합물은 복부 또는 폐 조사 24시간 후에 시작하여 24시간 간격으로 5회 제공될 때 생존을 증가시켰다. 예를 들어, 화합물 2(5355512)는 다양한 선량(예를 들어, 6.5Gy, 7.0 Gy, 및 7.5Gy)에서 전신 조사(WBI) 후 10일에 비장에서의 전체 내인성 CFU 및 비장마다의 평균 내인성 CFU를 증가시켰다. (**도 13** 참조).

[0234] 실시예 10

[0235] 증가한 방사선 선량에서 화합물 2(5355512)에 의한 복부 방사선의 완화를 입증하도록 국소 방사선을 사용한다는 것을 제외하고는, 실시예 3과 유사한 추가의 생체내 실험을 수행하였다. **도 14**를 참조한다. 추가로, 생체내 실험은 국소 흉추 조사 후 방사선 폐렴 및 섬유증의 완화를 입증하였다. 화합물 2(5355512)의 첨가는 흉추 방사선 (14Gy 및 18Gy) 후 100일에 C3H 마우스 및 C57 마우스의 생존을 억제하였다. (**도 15** 참조)

[0236] 실시예 11

[0237] 생체내 종양 폐 콜로니의 성장 및 방사선 반응에 대한 약물의 효과를 시험하기 위해 인공 전이의 루이스 폐 (Lewis lung: LLC) 모델을 이용하였다. 다수의 종양에서의 성장 촉진 및 방사선보호에 대한 임의의 약물 효과를 동시에 보는 것이 쉬우므로 이것을 선택하였다. 구체적으로, C57B1/6 마우스 및 C3H 마우스에 5×10^4 개의 종양 세포를 정맥내 주사하였다. 폐에서 종양이 이미 확립될 때 4일에 화합물 2(5355512)의 피하 주사를 시작하였다. 임의의 종양 성장 촉진을 위하여 실험을 바이어싱하기 위해 5일 동안 20mg/kg의 1일 용량을 사용하였다. 3일 동안 4Gy의 1일 용량에 의해 5일에 국소 흉추 조사(LTI)를 시작하였다. 이것은 췌장 종양의 신속한 성장을 보상하기 위해 종래의 2Gy보다 높지만, 저분별화된 노출에서 임상적으로 사용되는 더 높은 범위 내에 여전히 제대로 있었다. 14일에 콜로니를 계수하였다. **도 16**은 화합물 2(5355512)가 14일에 평가된 폐 종양 콜로니의 수를 20%로 상당히($P < 0.05$) 감소시킨다는 것을 나타낸다. 콜로니는 또한 크기가 더 작았다. LTI 단독은 콜로니의 수를 40%로 감소시켰다. 이것은 차선 약물 치료에 의해 추가로 감소하지 않았다. 따라서, 루이스 폐 종양을 보유한 마우스에 제공된 화합물은 폐 조사에 의해 및 이것 없이 성장한 종양 콜로니의 수를 감소시켰고, 이것은 화합물이 종양을 보호하지 않는다는 것을 입증하고, 항종양 작용을 발휘함과 동시에 손상으로부터 정상 조직을 보호하면서, 암에 대한 방사선 치료를 받는 환자에서 유용할 수 있다는 것을 나타낸다.

[0238] 본 명세서에 기재된 것처럼, 모든 실시형태 또는 하위조합은, 상호 배제되지 않는 한, 모든 다른 실시형태 또는 하위조합과 조합되어 이용될 수 있다.

[0239] 본 명세서에 예시되고 기재된 실시형태는 본 발명을 만들고 사용하기 위해 본 발명자들에게 공지된 최고의 방식을 당해 분야의 당업자에게 오직 교시하도록 의도된다. 본 명세서에서 어떤 것도 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 생각되어서는 안 된다. 제시된 모든 실시예는 대표적이고 비제한적이다. 본 발명의 상기 기재된 실시형태는, 상기 교시의 견지에서 당해 분야의 당업자에게 의해 이해되는 것처럼, 본 발명의 범위를 벗어나지 없이, 변형되거나 변경될 수 있다. 따라서, 청구항 및 이의 균등물의 범위 내에, 본 발명이 구체적으로 기재된 것과 달리 실행될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0240] 참조문헌에 의한 포함

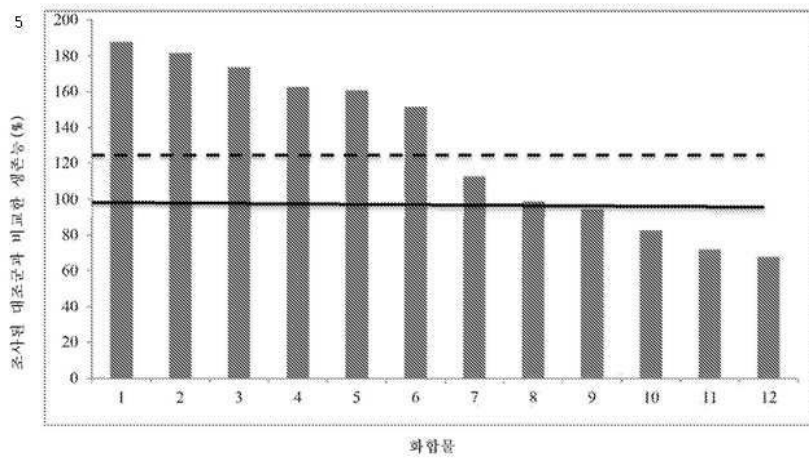
[0241] 본 명세서에 언급된 모든 공보 및 특허는, 각각의 개별적인 공보 또는 특허가 참조문헌으로 포함된 것으로 구체적으로 및 개별적으로 표시된 것처럼, 그 전문이 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다. 상충의 경우에, 본 명세서의 임의의 정의를 포함한 본원이 우세할 것이다.

[0242] **등가물**

[0243] 본 발명의 특정한 실시형태가 기재되어 있지만, 상기 명세서는 예시적이고 비제한적이다. 본 명세서 및 하기 청구항을 읽을 때 당해 분야의 당업자에게 본 발명의 많은 변형이 명확할 것이다. 본 발명의 완전 범위는 균등물의 완전 범위 및 본 명세서와 함께, 이러한 변형과 함께 청구항을 참조하여 결정되어야 한다.

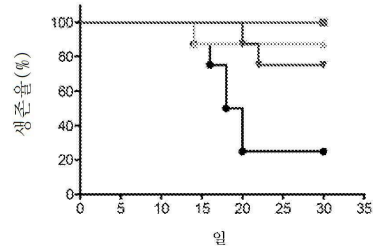
도면

도면1

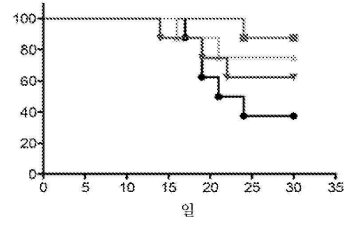


도면2

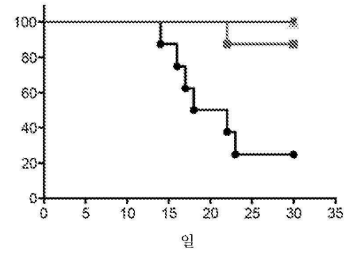
A.



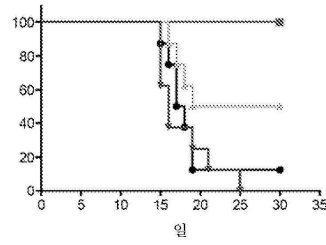
D.



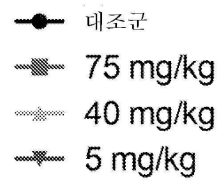
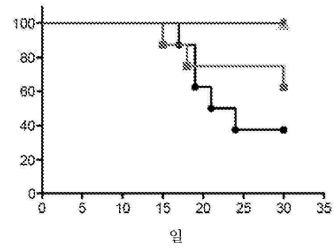
B.



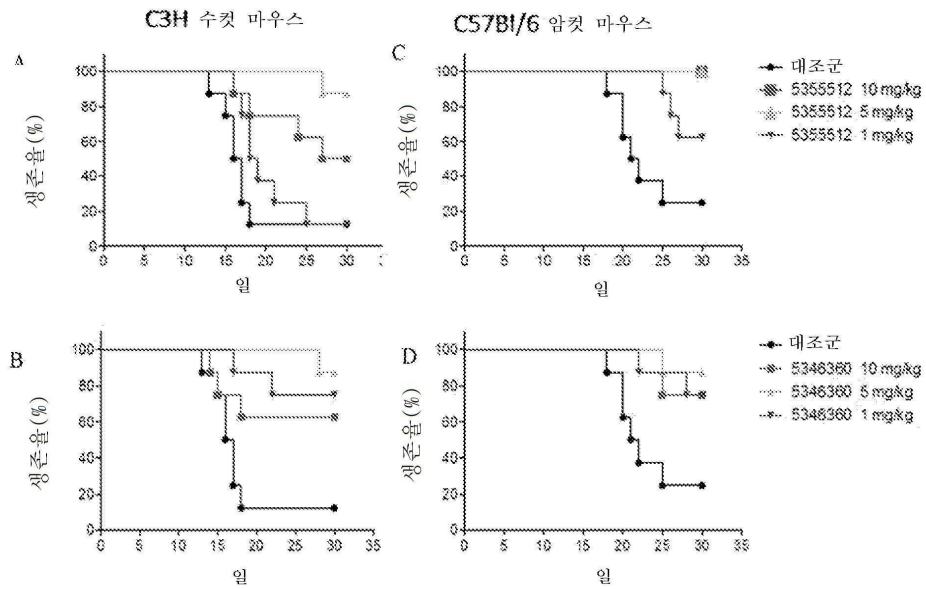
E.



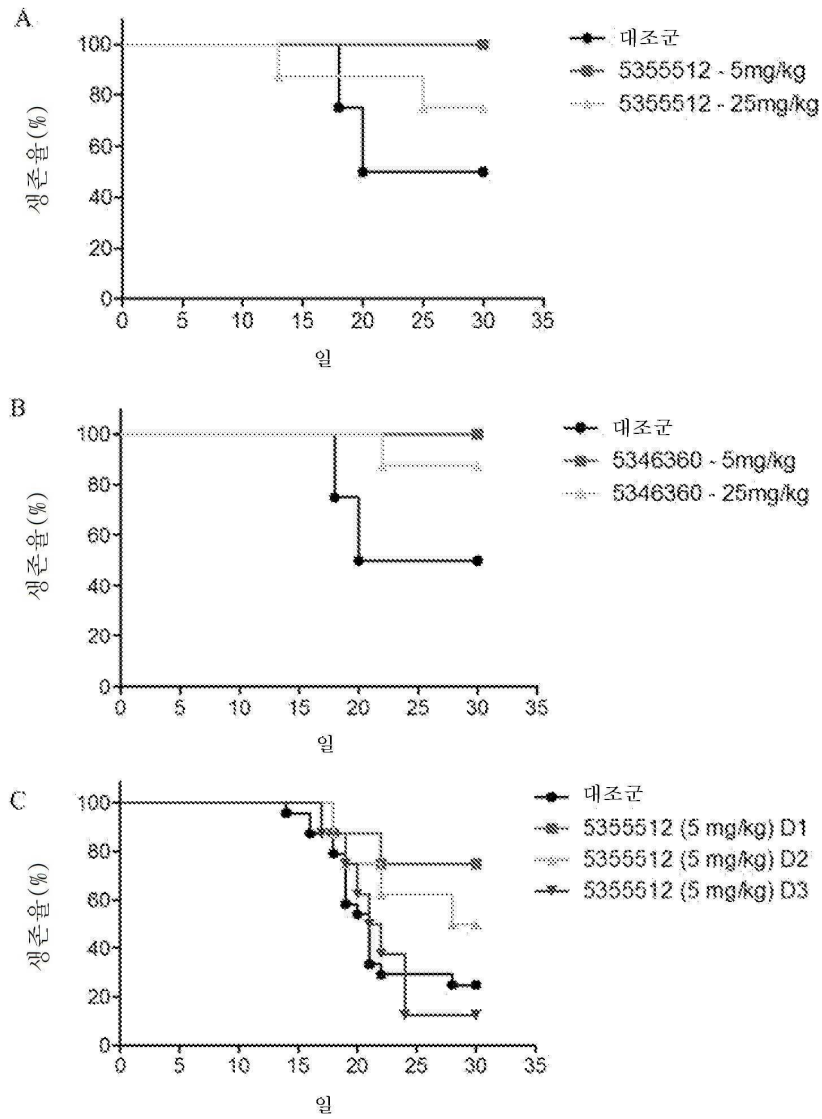
C.



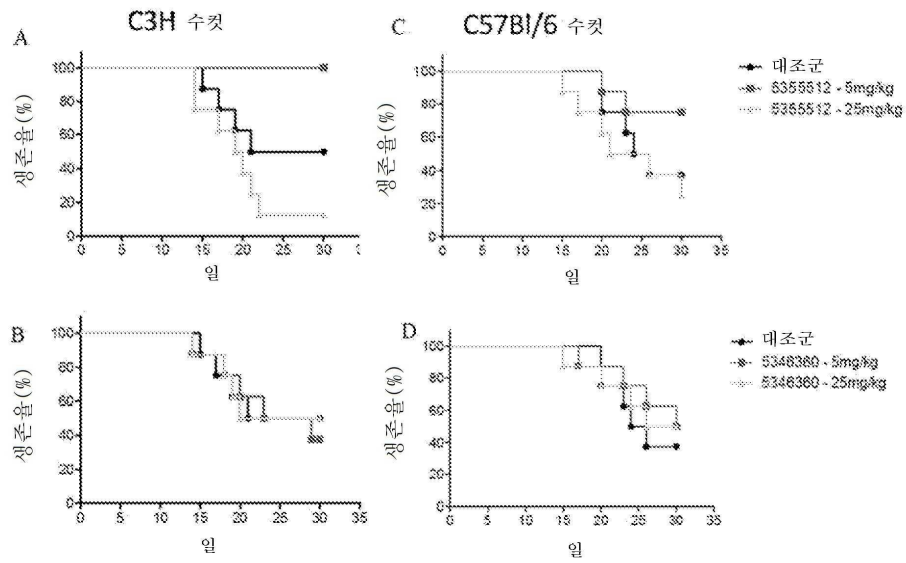
도면3



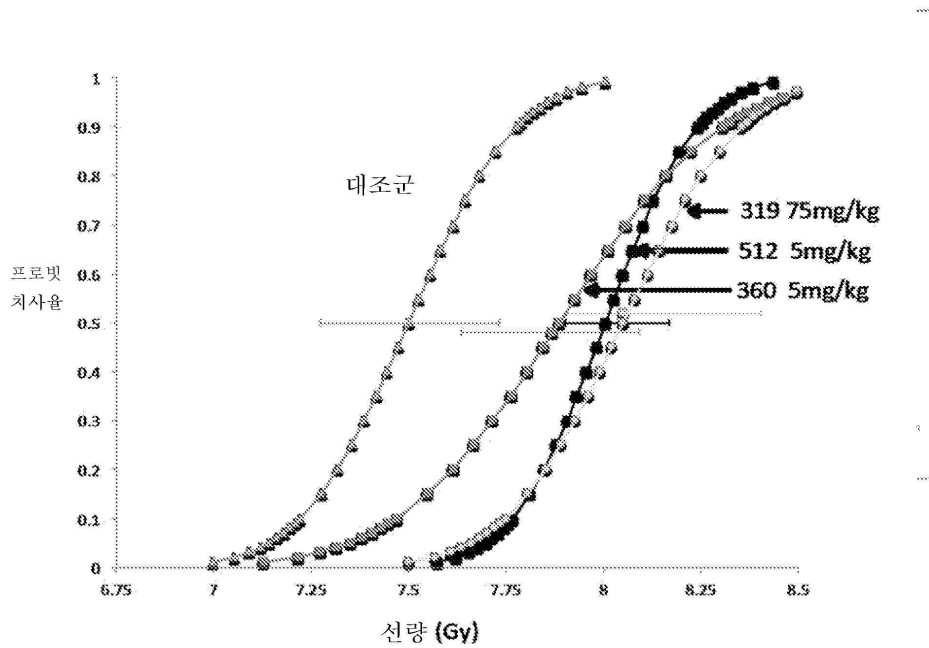
도면4



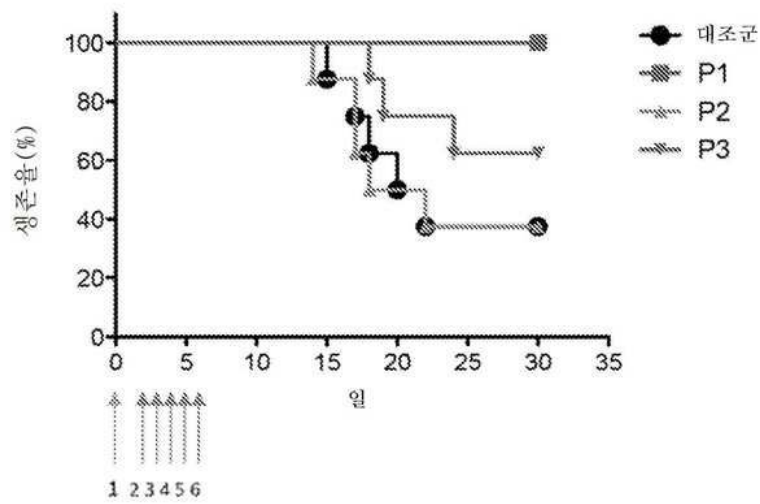
도면5



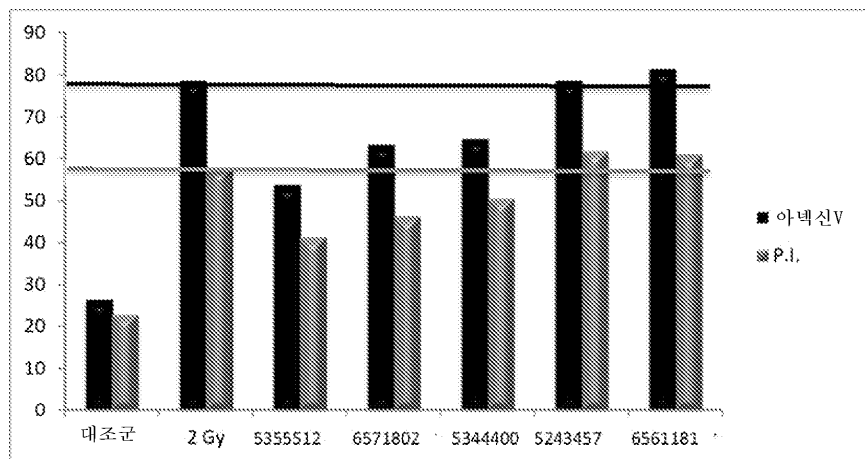
도면6



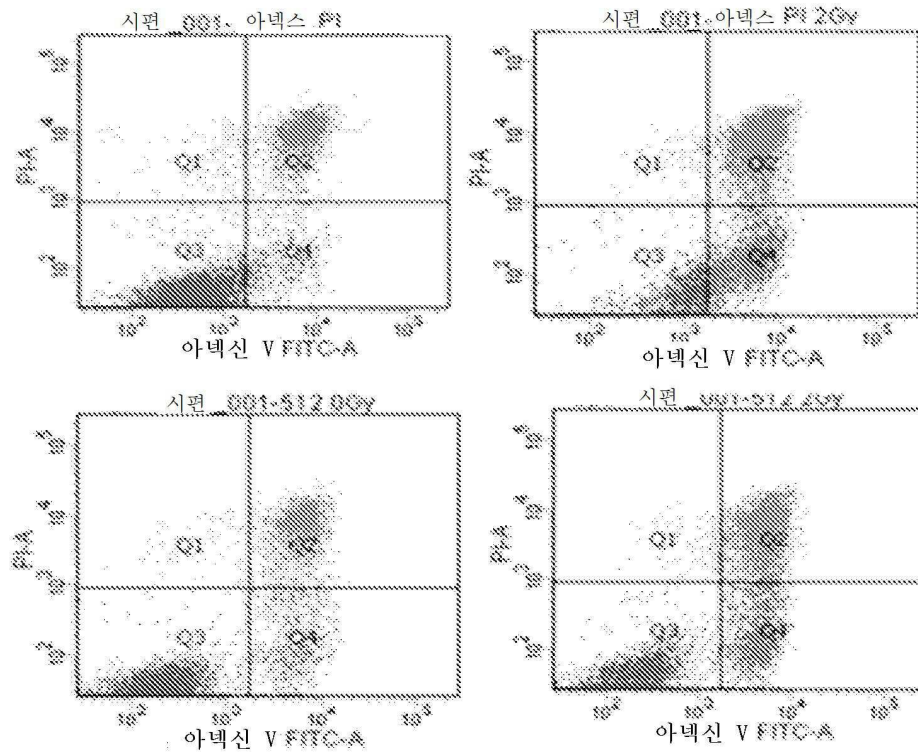
도면7



도면8

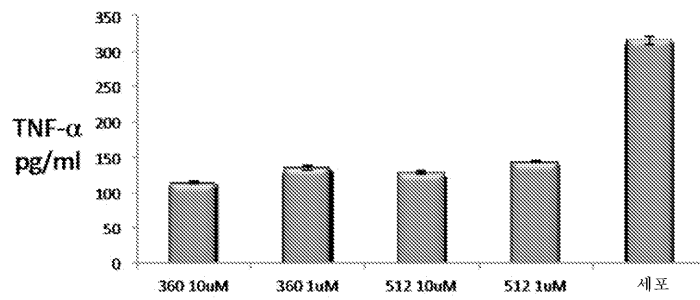


도면9

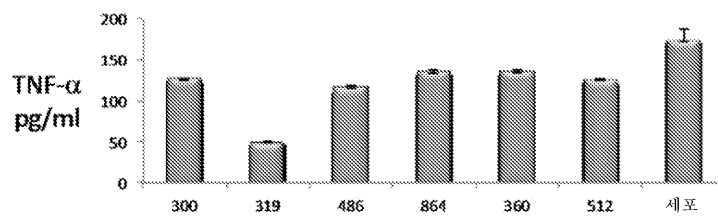


도면10

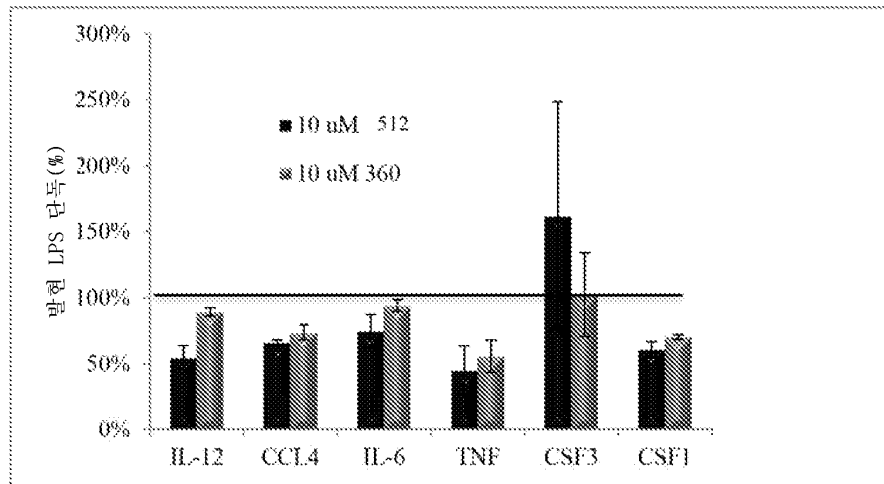
A.



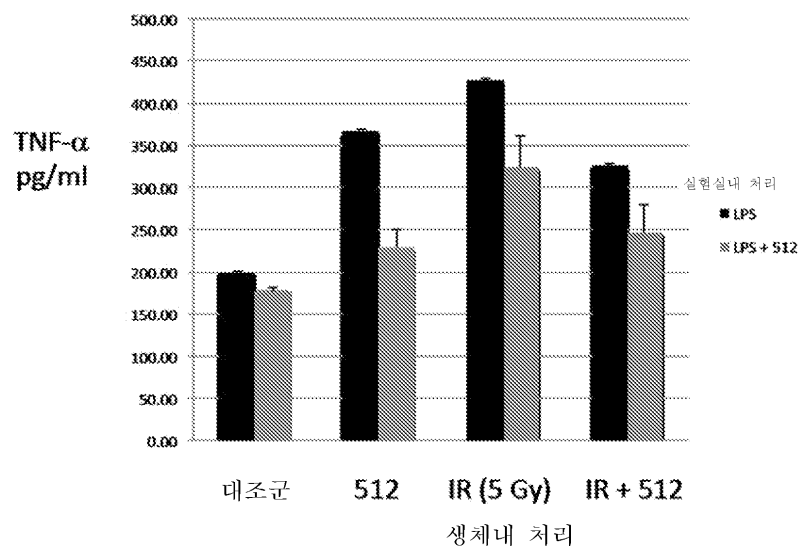
B.



도면11

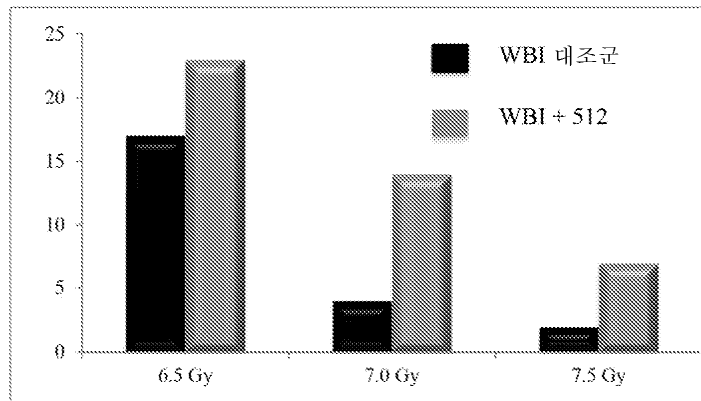


도면12

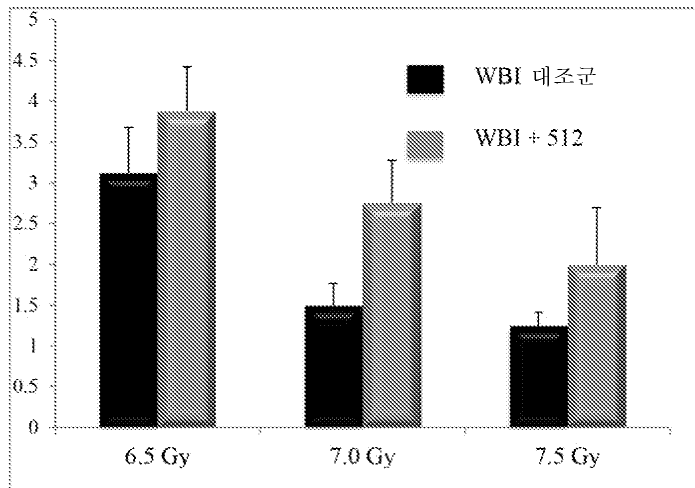


도면13

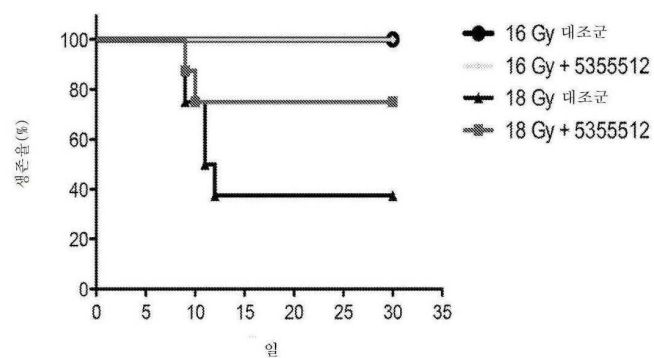
A.



B.

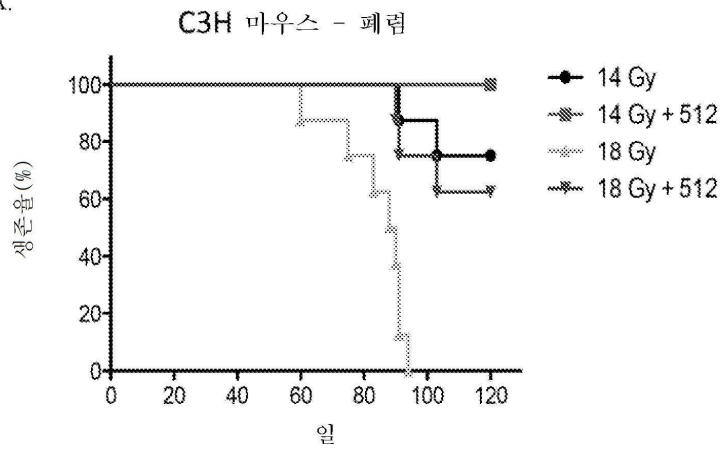


도면14

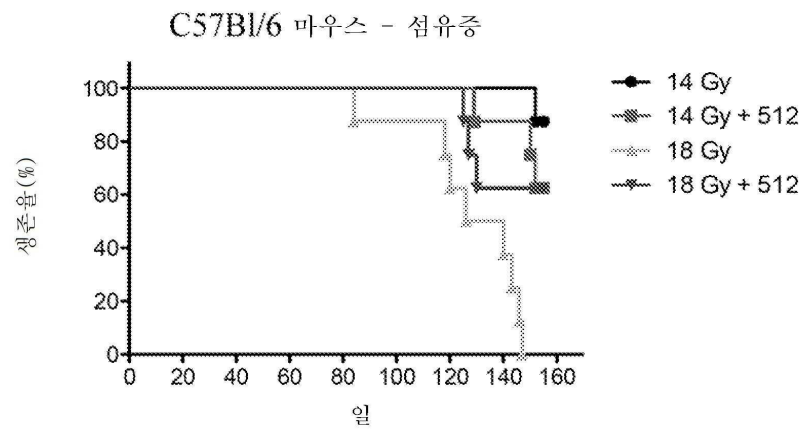


도면15

A.

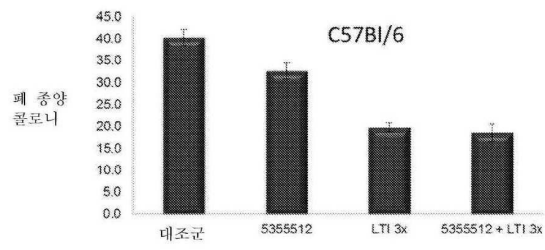


B.



도면16

A.



B.

