



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0042270
(43) 공개일자 2009년04월29일

(51) Int. Cl.

C07F 9/44 (2006.01) *C07F 9/38* (2006.01)
C07D 285/10 (2006.01) *A61P 19/00* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7003491

(22) 출원일자 2009년02월20일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2009년02월20일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2007/007360

국제출원일자 2007년08월21일

(87) 국제공개번호 WO 2008/022771

국제공개일자 2008년02월28일

(30) 우선권주장

06119350.4 2006년08월23일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

노파르티스 아게

스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자

바우만, 칼

오스트리아 아-1235 빈 브루너 스트라쎄 59 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디컬 리서치 게엠베하 운트 코 카게

빌리히, 안드레아스

오스트리아 아-1235 빈 브루너 스트라쎄 59 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디컬 리서치 게엠베하 운트 코 카게

오베르하우저, 베른트

오스트리아 아-1235 빈 브루너 스트라쎄 59 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디컬 리서치 게엠베하 운트 코 카게

(74) 대리인

양영준, 위혜숙

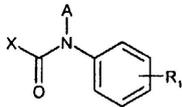
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 스펅고미엘린 억제제로서의 아미드

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물, 및 약제로서의 그의 용도에 관한 것이다.

<화학식 I>



상기 식에서,

A는 수소 또는 (C₁₋₄)알킬이고,

R₁은 Y-R₂의 기이고,

Y는 존재하지 않거나, 또는 (C₁₋₄)알킬렌이며, 여기서 알킬렌은, 예를 들어 할로젠, 예컨대 F에 의해 1회 이상 임의로 치환되고,

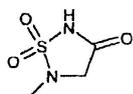
R₂는 -P(O)(OH)(OH)이거나, 또는 하기 화학식 a, b 또는 c의 기이고,

X는 하기 화학식 d의 기이고,

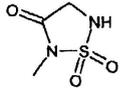
고리 A는 (C₅₋₁₂)시클로알킬렌, (C₅₋₁₂)시클로알케닐렌 또는 페닐렌이고,

고리 B는 비치환되거나 치환된 (C₅₋₁₂)시클로알킬, (C₅₋₁₂)시클로알케닐 또는 (C₆₋₁₂)아틸이다.

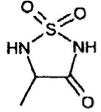
<화학식 a>



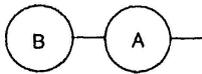
<화학식 b>



<화학식 c>



<화학식 d>

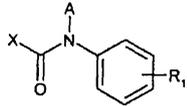


특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 R₂가 인산 에스테르 또는 인산 아마이드 (아미데이트) 기이고, 여기서 인산 에스테르 또는 아마이드 (아미데이트) 잔기가 가수분해가능한 기인, 임의로 염의 형태인 화학식 I의 화합물의 전구약물, 또는 아마이드 기의 질소가 가수분해가능한 기에 의해 치환된 화학식 I의 화합물의 전구약물.

<화학식 I>

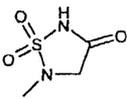
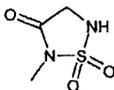
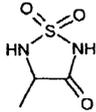


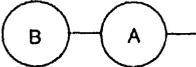
상기 식에서,

A는 수소 또는 (C₁₋₄)알킬이고;

R₁은 Y-R₂의 기이고,

Y는 존재하지 않거나, 또는 (C₁₋₄)알킬렌이며, 여기서 알킬렌은 할로젠에 의해 임의로 치환되고,

R₂는 -P(O)(OH)(OH)이거나, 또는 화학식 ,  또는 의 기이고;

X는 화학식 의 기이고,

고리 A는 (C₅₋₁₂)시클로알킬렌, (C₅₋₁₂)시클로알케닐렌 또는 페닐렌이고,

고리 B는 비치환된 (C₅₋₁₂)시클로알킬, (C₅₋₁₂)시클로알케닐 또는 (C₆₋₁₂)아릴이거나, 또는 R₅에 의해 치환된 (C₅₋₁₂)시클로알킬, (C₅₋₁₂)시클로알케닐 또는 (C₆₋₁₂)아릴이고, 여기서

R₅는 할로젠, 할로(C₁₋₄)알킬, 할로(C₁₋₄)알킬옥시, 카르복실, 니트로, 아미노, 인 함유 기, 황 함유 기이거나, 또는 CO 기 이외에 1 내지 12개의 탄소 원자를 포함하는 아실 또는 아실옥시이거나, 또는

R₆는 -ZR₆의 기이고, 여기서

Z는 존재하지 않거나, 또는 NH, O 또는 S이고,

R₆은 Z가 존재하는 경우 수소이거나, 또는

예를 들어, Z가 존재하든 존재하지 않든 R₆은 (C₃₋₁₂)시클로알킬, (C₅₋₁₂)시클로알케닐, (C₆₋₁₂)아릴이거나, 또는 3 내지 12개, 예를 들어 5 또는 6개의 고리원, 및 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 방향족 및 지방족 헤테로시클릴을 비롯한 헤테로시클릴이거나, 또는

(C₁₋₂₂)알킬, 예컨대 (C₁₋₁₂)알킬, (C₂₋₂₂)알케닐, 예컨대 (C₂₋₁₂)알케닐, 또는 (C₂₋₂₂)알키닐, 예컨대 (C₂₋₁₂)알키닐이며, 여기서 알킬, 알케닐 또는 알키닐은 (C₆₋₁₂)아릴에 의해 치환되거나 비치환된다.

청구항 2

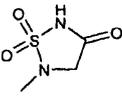
제1항에 있어서,

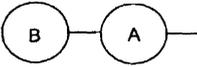
A가 수소, 메틸 또는 에틸이고;

R₁이 Y-R₂의 기이고,

Y가 존재하지 않거나, 또는 -CH₂-, -CF₂- 또는 -CF₂-CF₂-이고,

R₂가 -P(O)(OH)(OH)이거나, 또는

R₂가 화학식  의 기이고;

X가 화학식  의 기이고,

고리 A가 비치환된 페닐렌 또는 아다만틸렌이고,

고리 B가 페닐이고, 여기서 페닐이 헥실, 히드록시, 메톡시, 부톡시, 옥틸옥시, 데실옥시 또는 벤질옥시에 의해 치환되거나 비치환된 것인 화학식 I의 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, A가 수소인 화학식 I의 화합물.

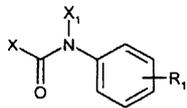
청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, A가 (C₁₋₄)알킬인 화학식 I의 화합물.

청구항 5

하기 화학식 I'의 화합물인 화학식 I의 화합물.

<화학식 I'>

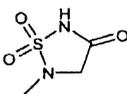


상기 식에서,

R₁은 Y-R₂ 또는 -Y-R₂'의 기이고;

Y는 존재하지 않거나, 또는 -CH₂-, -CF₂- 또는 -CF₂-CF₂-이고,

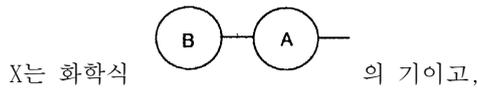
R₂는 -P(O)(OH)(OH)이거나, 또는

R₂는 화학식  의 기이고,

R'₂은 -P(O)(OR₃)(OR₄)이고, 여기서 R₃ 및 R₄는 서로 독립적으로 수소 또는 (C₁₋₄)알킬이며, R₃ 및 R₄ 중 적어도 하나는 (C₁₋₄)알킬이거나, 또는

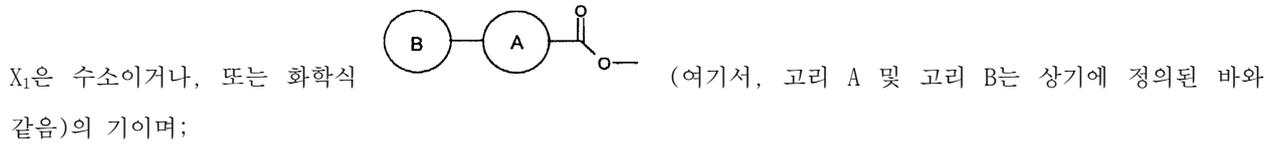
R'₂은 -P(O)(OR'₃)(OR'₄)이고, 여기서 R'₃ 및 R'₄는 서로 독립적으로 수소 또는 (C₁₋₄)알킬이고, 여기서 알킬은 (C₁₋₆)알킬카르보닐옥시에 의해 치환되며, R'₃ 및 R'₄ 중 적어도 하나는 수소가 아니거나, 또는

R'₂는 -P(O⁻)(O)(O-CH₂-CH₂-N⁺(C(CH₃)₃))이고;

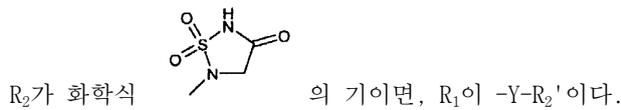


고리 A는 비치환된 페닐렌 또는 아다만틸렌이고,

고리 B는 페닐이고, 여기서 페닐은 헥실, 데실, 히드록시, 메톡시, 부톡시, 예를 들어 n-부톡시, 헵틸옥시, 옥틸옥시, 데실옥시 또는 벤질옥시에 의해 치환되거나 비치환되고;



단, X₁이 수소가 아니거나 R₁이 -Y-R₂'이거나, 또는 X₁이 수소가 아니고 R₁이 -Y-R₂'이며,



청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

1. 4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르복실산 [3-(1,1,4-트리옥소-1람다*6*-[1,2,5]티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아미드,
2. {2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산,
3. {2-[(4'-헥실-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산,
4. {2-[(3-페닐-아다만탄-1-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산,
5. {2-[(4'-메톡시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산,
6. (디플루오로-{2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산,
7. (디플루오로-{3-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산,
8. (디플루오로-{4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산,
9. (디플루오로-{2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,
10. (디플루오로-{3-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,
11. (디플루오로-{4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,
12. (디플루오로-{2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 모노에틸 에스테르,
13. (디플루오로-{3-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 모노에틸 에스테르,
14. (디플루오로-{4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 모노에틸 에스테르,
15. (1,1,2,2-테트라플루오로-2-{4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-에틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,
16. (1,1,2,2-테트라플루오로-2-{4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-에틸)-포스폰산 모노에틸 에스테르,
17. (1,1,2,2-테트라플루오로-2-{4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-에틸)-포스폰산,
18. {2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-포스폰산,
19. {2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-포스폰산 모노에틸 에스테르,

20. {2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-포스폰산 디에틸 에스테르,
21. {3-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-포스폰산,
22. {3-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-포스폰산 모노에틸 에스테르,
23. {3-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-포스폰산 디에틸 에스테르,
24. [3-(4-헵틸옥시-벤조일아미노)-페닐]-포스폰산,
25. {4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-포스폰산 모노에틸 에스테르,
26. {4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-포스폰산 디에틸 에스테르,
27. 3-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산,
28. {3-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산 모노에틸 에스테르,
29. {2-[(4'-데실옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산 디에틸 에스테르,
30. {2-[(4'-데실옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산,
31. {2-[(4'-벤질옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산,
32. {2-[(4'-히드록시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산,
33. {4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산,
34. {2-[(비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산,
35. {2-[(4'-부톡시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산,
36. [2-({2-[(4'-헥실-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-히드록시-포스포노일옥시)-에틸]-트리메틸-암모늄,
37. (디플루오로-{2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 에틸 에스테르 메틸 에스테르,
38. (1,1,2,2-테트라플루오로-2-{4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐옥시)-아미노]-페닐}-에틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,
39. 2,2-디메틸-프로피온산 히드록시-{2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스포노일옥시 메틸 에스테르,
40. 2,2-디메틸-프로피온산 (2,2-디메틸-프로피오닐옥시메톡시)-{2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스포노일옥시메틸 에스테르,
41. (디플루오로-{4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐옥시)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,
42. (1,1,2,2-테트라플루오로-2-{2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-에틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,
43. (1,1,2,2-테트라플루오로-2-{3-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-에틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,
44. (디플루오로-{4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐옥시)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산,
45. (1,1,2,2-테트라플루오로-2-{3-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-에틸)-포스폰산,
46. (1,1,2,2-테트라플루오로-2-{2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-에틸)-포스폰산,

47. (2-{2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-에틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,
 48. (2-{3-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-에틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,
 - 48a. (2-{4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-에틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,
 49. (2-{2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-에틸)-포스폰산,
 50. (2-{3-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-에틸)-포스폰산,
 51. (2-{4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-에틸)-포스폰산,
 52. {4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-포스폰산,
 53. {3-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산 디에틸 에스테르,
 54. ({2-[에틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-디플루오로-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,
 55. (디플루오로-{2-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,
 56. (디플루오로-{2-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 에틸 에스테르 메틸 에스테르,
 57. (디플루오로-{4-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,
 58. (디플루오로-{4-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 에틸 에스테르 메틸 에스테르,
 59. (디플루오로-{3-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,
 60. (디플루오로-{3-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 에틸 에스테르 메틸 에스테르,
 61. (디플루오로-{3-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 모노에틸 에스테르,
 62. (디플루오로-{4-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산,
 63. (디플루오로-{2-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산, 및
 64. (디플루오로-{3-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산
- 으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 7

제1항 또는 제6항에 있어서, 염의 형태인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 1종 이상의 제약 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물.

청구항 10

스핑고미엘리나제 (sMase) 활성에 의해 매개되는 장애의 치료가 필요한 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 스펅고미엘리나제 (sMase) 활성에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 스펡고미엘리나제 (aSMase) 활성에 의해 매개되는 장애의 치료용 의약을 제조하기 위한 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물과 1종 이상의 제2 약물 물질과의 조합물.

청구항 13

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 제8항, 제10항 및 제11항 중 어느 한 항에 따른 용도를 위한 1종 이상의 제2 약물 물질과 조합된 화합물.

청구항 14

[1,1,2,2-테트라플루오로-2-(2-니트로-페닐)-에틸]-포스폰산 디에틸 에스테르,
 [디플루오로-(3-니트로-페닐)-메틸]-포스폰산 디에틸 에스테르,
 [1,1,2,2-테트라플루오로-2-(3-니트로-페닐)-에틸]-포스폰산 디에틸 에스테르,
 [1,1,2,2-테트라플루오로-2-(4-니트로-페닐)-에틸]-포스폰산 디에틸 에스테르,
 [(2-에틸아미노-페닐)-디플루오로-메틸]-포스폰산 디에틸 에스테르,
 [디플루오로-(2-히드록시아미노-페닐)-메틸]-포스폰산 디에틸 에스테르,
 [(3-에틸아미노-페닐)-디플루오로-메틸]-포스폰산 디에틸 에스테르, 및
 (3-니트로-페닐에틸)-포스폰산 디에틸 에스테르
 로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 산성 스펡고미엘리나제(acid sphigomyelinase, aSMase)의 매개체에 관한 것이다.

배경기술

<2> 스펡고미엘리나제는, 스펡고미엘린이 세라마이드 및 포스포릴콜린으로 가수분해되는 것을 촉매하는 포스포디에스터라제이다. 세라마이드는 프로그램된 세포사(아포토시스(apoptosis)), 세포 분화 및 증식에서 지질 2차 전령물질이며, 스펡고미엘리나제는 세포내 세라마이드의 주요 공급원이다. 포유동물 세포에서의 다양한 스펡고미엘리나제가 기재되어 있다. 이들 중, 산성 스펡고미엘리나제 (aSMase, EC 3.1.4.12)는 상당한 주목을 받고 있다 (예를 들어, 문헌 [Goni FM et al, FEBS Lett. 531:38-46 (2002)]; [Gulbins E et al, Subcell Biochem. 36:229-44 (2002)]; [Marchesini N et al, Biochem Cell Biol. 82:27-44 (2004)]; [Stoffel W, Chem Phys Lipids. 102:107-21 (1999)] 참조). 상기 효소의 이름은, 리소솜에서 그의 국소화와 일치하게, 약 pH 5에서 최적 활성을 나타낸다는 사실을 나타낸다. 상기 효소의 활성 결핍은, 리소솜 내 스펡고미엘린의 축적을 수반하는 상염색체 열성 지질 축적 장애인 유형 A 및 B 니만-픽병(Niemann-Pick disease)을 초래한다. 성숙 리소솜성 aSMase는 분자량이 70 kDa인 당단백질이다. aSMase는 분비 형태 및 세포내 리소솜 형태 (둘 모두 동일한 유전자로부터 유래하며, 당화 및 N 말단에서의 상이함을 특징으로 함)로 기재되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Schissel, S. L., et al, J. Biol. Chem. 273, 18250-18259, (1998)] 참조). 포유동물 막에서, 콜레스테롤 및 스펡고지질은 마이크로도메인(microdomain; 래프트(raft)라고 불림)과 결합되어 있으며, 대량의 글리세로인 지질과 분리되어 있다. 세포 자극시, 휴지기 세포의 상기 막 래프트는 수용체 분자의 응집/집락화를 매개하는 대형 막 도메인 (플랫폼(platform)이라 불림)으로 전환되는데, 상기 수용체 집락화는 세포로 신호를 전달하는 세포내 신호전달 분자의 재구성(reorganization)에 필수적이다. 래프트 내의 세라마이드 생성은 상기 막 도메인의 생체물리학적 특성을 현저하게 변화시키는데, 이는 세라마이드 분자가 소형 세라마이드-농후 막 마이크로도메인으로 자발적으로 자가-결합하는 경향을 나타내기 때문이다. 상기 마이크로도메인은 자발적으로 대형 세

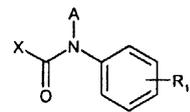
라미이드-농후 플랫폼에 융합된다. 세포막 내에서의 세라미이드 생성은, CD95, CD28, TNF, CD40, FcγRII, LFA-1, TRAIL, 혈소판-활성화인자 (PAF) 및 IL-1 수용체와 같은 다수의 수용체; 및 슈도모나스 에어루지노사 (*Pseudomonas aeruginosa*), 에스. 아우레우스(*S. aureus*), 엔. 고노레아(*N. gonorrhoeae*)와 같은 박테리아, 신드비스(Sindbis) 바이러스 및 리노바이러스(Rhinovirus)와 같은 바이러스, 및 크리토스포리듐 파르븀 (*Cryptosporidium parvum*)과 같은 기생충에 의한 감염; 또는 감마선-조사, UV 광, 또는 약물, 예컨대 시스플라틴 (cisplatin) 및 레스베라트롤(resveratrol)에 의한 처치에 의해 촉발되는 것으로 기재되어 있다. 상기 자극에 의한 세라미이드 방출은 활성화된 aSMase에 의해 촉매된다 (예를 들어, 문헌 [Gulbins E et al, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2006 290:R11-26] 참조). 수용체 분자에 의한 aSMase의 활성화는, 세포내 저장소 (예컨대, 리소솜)로부터 세포 막의 세포외엽으로의 효소의 전위(translocation)와 관련되어 있다.

- <3> 수용체 자극을 위한 필수요소인 활성화-유도 세라미이드 형성에 있어서 aSMase의 필수적인 역할에 기초하여, aSMase의 억제제는 세라미이드 형성 및 그로 인한 수용체의 촉발이 병태생리학적 역할을 하는 질병 및 질환을 치료하는 역할을 한다. 상기 질환에는 자가면역 질환, 예컨대 다발성 경화증 및 관절염; 패혈성 쇼크; 폐기종 및 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD); 남성 성욕증; 비정상적 아포토시스가 역할을 하는 질환, 예컨대 뉴런 퇴행, 특히 뇌졸중 및 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 및 심근경색; 종양 증식, 특히 흑색종 증식이 포함된다. 또한, 연구결과들에 따르면 aSMase의 억제제는 감염성 병원체, 예컨대 바이러스, 박테리아 및 기생충이 원인인 질환의 치료 및 예방을 위해 유용할 것으로 제안되어 왔다.
- <4> 특히, 패혈성 쇼크에서 aSMase의 역할이 증명되어 있다. 흥미롭게도, aSMase의 단백질분해 절단을 유도하는 화합물 (NB6로 명명됨)이 치명적인 LPS-쇼크로부터 마우스를 보호한다는 것이 증명되었다 (예를 들어, 문헌 [Claus RA et al., FASEB J. 19:1719-21 (2005)] 참조).
- <5> 또한, 아테롬성동맥경화증에서 aSMase의 역할이 증명되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Tabas I., Chem Phys Lipids. 1999 102(1-2):123-30] 참조). 이는 저-밀도 지질단백질 (LDL)과의 결합에 의한 스펅고미엘린의 절단이, 아테롬성동맥경화증에 있어서 결정적인 병태생리학적 영향을 미치는 포말 세포 형성에서 중요한 단계인 LDL 내피하 응집을 촉발시킨다는 관찰결과에 기초한다. 따라서, aSMase 억제제는 아테롬성동맥경화증의 예방 및 치료에 유용한 것으로 입증되어 있다.
- <6> 정신 우울증을 앓는 환자에서 aSMase가 상승된다는 것이 입증되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Kornhuber J et al, J Neural Transm. 112:1583-90 (2005)] 참조). 삼환계 항우울제, 특히 이미프라민(imipramine)은 정신 우울증의 치료에 사용되는 약물이다. 또한, 이 계열의 약물은 aSMase의 단백질분해를 유도하여, 세포 aSMase 활성을 총체적으로 억제한다. 따라서, aSMase의 억제제는 우울 장애, 예컨대 주요 우울증(major depression)의 치료에서 유용한 것으로 입증되어 있다.

발명의 상세한 설명

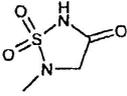
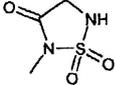
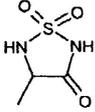
- <7> 본 발명에 이르러 놀랍게도, aSMase의 작용을 억제하는 화합물이 밝혀졌다.
- <8> 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 R₂가 인산 에스테르 또는 인산 아마이드 (아미데이트) 기이고, 여기서 인산 에스테르 또는 아마이드 (아미데이트) 잔기가 가수분해가능한 (예를 들어, 생체내에서 가수분해가능한) 기인, 예를 들어 염 형태인 화학식 I의 화합물의 전구약물, 또는 아마이드 기의 질소가 가수분해가능한 (예를 들어, 생체내에서 가수분해가능한, 예컨대 상기 가수분해가능한 기는 생체내에서 절단되는 경향이 있는) 기에 의해 치환된 화학식 I의 화합물의 전구약물을 제공한다.

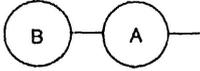
화학식 I



- <9>
- <10> 상기 식에서,
- <11> A는 수소 또는 (C₁₋₄)알킬이고;
- <12> R₁은 Y-R₂의 기이고,

<13> Y는 존재하지 않거나, 또는 (C₁₋₄)알킬렌이며, 여기서 알킬렌은, 예를 들어 할로젠, 예컨대 F에 의해 1회 이상 임의로 치환되고,

<14> R₂는 -P(O)(OH)(OH)이거나, 또는 화학식  ,  또는  의 기이고;

<15> X는 화학식  의 기이고,

<16> 고리 A는 (C₅₋₁₂)시클로알킬렌, (C₅₋₁₂)시클로알케닐렌 또는 페닐렌이고,

<17> 고리 B는, 비치환되거나 치환된, 예를 들어 비치환되거나 R₅에 의해 1회 이상 치환된 (C₅₋₁₂)시클로알킬, (C₅₋₁₂)시클로알케닐 또는 (C₆₋₁₂)아릴이고, 여기서

<18> R₅는 할로젠, 할로(C₁₋₄)알킬, 할로(C₁₋₄)알킬옥시, 카르복실, 니트로, 아미노, 인 함유 기, 황 함유 기, 또는 CO 기 이외에 1 내지 12개의 탄소 원자를 포함하는 아실 또는 아실옥시이거나, 또는

<19> R₅는 -ZR₆의 기이고, 여기서

<20> Z는 존재하지 않거나, 또는 NH, O 또는 S이고,

<21> R₆은 Z가 존재하는 경우 수소이거나, 또는

<22> 예를 들어, Z가 존재하든 존재하지 않든 R₆은 (C₃₋₁₂)시클로알킬, (C₅₋₁₂)시클로알케닐, (C₆₋₁₂)아릴이거나, 또는 3 내지 12개, 예를 들어 5 또는 6개의 고리원, 및 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 방향족 및 지방족 헤테로시클릴을 비롯한 헤테로시클릴이거나, 또는

<23> (C₁₋₂₂)알킬, 예컨대 (C₁₋₁₂)알킬, (C₂₋₂₂)알케닐, 예컨대 (C₂₋₁₂)알케닐, 또는 (C₂₋₂₂)알키닐, 예컨대 (C₂₋₁₂)알키닐이며, 여기서 알킬, 알케닐 또는 알키닐은 (C₆₋₁₂)아릴, 예컨대 페닐에 의해 치환되거나 비치환된다.

<24> 다른 측면에서, 본 발명은 A가 수소이고, 나머지 잔기가 상기 또는 하기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

<25> 다른 측면에서, 본 발명은 A가 (C₁₋₄)알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸이고, 나머지 잔기가 상기 또는 하기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

<26> 화학식 I의 화합물에서, 바람직하게는

<27> R₁이 Y-R₂의 기이고, Y가 존재하지 않거나,

<28> R₁이 Y-R₂의 기이고, Y가 (C₁₋₄)알킬렌, 예를 들어 메틸렌이거나, 또는

<29> R₁이 Y-R₂의 기이고, Y가 예를 들어 할로젠, 예컨대 F에 의해 1회 이상 치환된 알킬렌, 예를 들어 디플루오로메틸렌, 테트라플루오로에틸렌이다.

<30> 화학식 I의 화합물에서, 바람직하게는

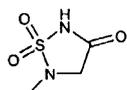
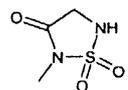
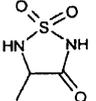
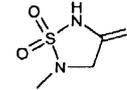
<31> R₁이 페닐 고리에 오르토 위치로 결합되거나,

<32> R₁이 페닐 고리에 메타 위치로 결합되거나, 또는

<33> R₁이 페닐 고리에 파라 위치로 결합된다.

<34> 화학식 I의 화합물에서, 바람직하게는

<35> R₂가 -P(O)(OH)(OH)이거나, 또는

<36> R₂가 화학식 ,  또는  의 기, 예컨대 화학식  의 기이다.

<37> 화학식 I의 화합물에서, 바람직하게는

<38> 고리 A가 비치환된 페닐렌이거나, 또는

<39> 고리 A가 비치환된 (C₅₋₁₂)시클로알킬렌 또는 (C₅₋₁₂)시클로알케닐렌, 예컨대 아다만틸렌이다.

<40> 화학식 I의 화합물에서, 바람직하게는

<41> 고리 B가 (C₆₋₁₂)아릴, 예컨대 페닐이며, 여기서 아릴이 상기에 정의된 바와 같은 R₅에 의해 치환 또는 비치환되거나, 또는

<42> 고리 B가 비치환된 (C₅₋₁₂)시클로알킬 또는 (C₅₋₁₂)시클로알케닐이거나, 또는 상기에 정의된 바와 같은 R₅에 의해 치환된 (C₅₋₁₂)시클로알킬 또는 (C₅₋₁₂)시클로알케닐이다.

<43> 화학식 I의 화합물에서, 바람직하게는

<44> 고리 B가 치환된 페닐이면, 페닐은 4-위치에서 치환된다.

<45> 화학식 I의 화합물에서, 바람직하게는

<46> R₅가 존재하는 경우, R₅는 -ZR₆의 기이며, 여기서

<47> Z가 존재하지 않거나, 또는 NH, O 또는 S이며, 바람직하게는 Z가 존재하지 않거나, 또는 O이고,

<48> Z가 존재하는 경우, R₆이 수소이거나, 또는

<49> Z가 존재하든 존재하지 않든, R₆이 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 바람직하게는 알킬이며, 여기서 알킬이 1 내지 22개, 예컨대 1 내지 12개의 탄소 원자를 포함하고, 알케닐 또는 알키닐이 2 내지 22, 예컨대 2 내지 12개 탄소 원자를 포함하며, 여기서 알킬, 알케닐 또는 알키닐이 (C₆₋₁₂)아릴, 예컨대 페닐에 의해 치환되거나 비치환된다.

<50> 화학식 I의 화합물에서, 보다 바람직하게는

<51> R₅가 히드록시, 알킬 또는 알콕시이며, 여기서 "알크"는 1 내지 22개, 예컨대 1 내지 12개의 탄소 원자를 포함하고, 알킬 또는 알콕시가 페닐에 의해 임의로 치환된다.

<52> 화학식 I의 화합물에서, A가 (C₁₋₄)알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸이면, 고리 B는 바람직하게는 R₅에 의해 치환된 페닐이고, R₅는 -ZR₆의 기이고, 여기서 Z는 NH, O 또는 S이고, R₆은 (C₁₋₂₂)알킬, 예컨대 (C₁₋₁₂)알킬, (C₂₋₂₂)알케닐, 예컨대 (C₂₋₁₂)알케닐, 또는 (C₂₋₂₂)알키닐, 예컨대 (C₂₋₁₂)알키닐이고, 여기서 알킬, 알케닐 또는 알키닐은 (C₆₋₁₂)아릴, 예컨대 페닐에 의해 치환되거나 비치환되고; 보다 바람직하게는 고리 B는 R₅에 의해 치환된 페닐이고, R₅는 -ZR₆의 기이고, 여기서 Z는 NH, O 또는 S, 바람직하게는 O이고, R₆은 (C₁₋₂₂)알킬이다.

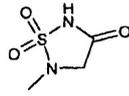
<53> 다른 측면에서, 본 발명은

<54> A가 수소, 메틸 또는 에틸이고;

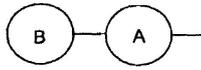
<55> R₁이 Y-R₂의 기이고,

<56> Y가 존재하지 않거나, 또는 -CH₂-, -CF₂- 또는 -CF₂-CF₂-이고,

<57> R₂가 -P(O)(OH)(OH)이거나, 또는



<58> R₂가 하기 화학식 의 기이고;



<59> X가 화학식 의 기이고,

<60> 고리 A가 비치환된 페닐렌 또는 아다만틸렌이고,

<61> 고리 B가 페닐이고, 여기서 페닐이 헥실, 히드록시, 메톡시, 부톡시, 예를 들어 n-부톡시, 헵틸옥시, 옥틸옥시, 데실옥시 또는 벤질옥시에 의해 치환되거나 비치환된 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

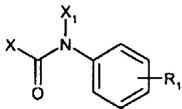
<62> 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 전구약물을 제공한다.

<63> 화학식 I의 화합물의 전구약물은, 바람직하게는

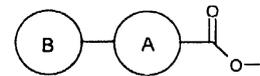
<64> R₂가 인산 에스테르 또는 아마이드 (아미데이트) 기이고, 여기서 인산 에스테르 또는 아마이드 (아미데이트) 잔기는 가수분해가능한 (예를 들어, 생체내에서 가수분해가능한) 기이고, 나머지 잔기는 상기 또는 하기에 정의된 바와 같은, 예를 들어 염 형태의 화학식 I의 화합물,

<65> A가 (C₁₋₄)알킬이 아닌 화학식 I의 화합물, 예를 들어 아마이드 기의 질소가 가수분해가능한 (예를 들어, 생체내에서 가수분해가능한) 기에 의해 치환된 화학식 I의 화합물, 예컨대 하기 화학식 I'의 화합물, 또는

<66> <화학식 I'>



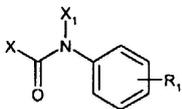
<67>



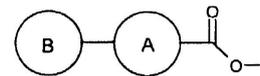
<68> (상기 식에서, X₁은 고리 A 및 고리 B가 상기 정의된 바와 같은 화학식 의 기임)

<69> R₂가 인산 에스테르 또는 아마이드 (아미데이트) 기이고, 여기서 인산 에스테르 또는 아마이드 (아미데이트) 잔기는 가수분해가능한 (예를 들어, 생체내에서 가수분해가능한) 기이며, 나머지 잔기는 상기 또는 하기에 정의된 바와 같은, 예를 들어, 염 형태이며, A가 (C₁₋₄)알킬이 아닌, 예를 들어 아마이드 기의 질소가 가수분해가능한 (예를 들어, 생체내에서 가수분해가능한) 기에 의해 치환된 화학식 I의 화합물, 예컨대 하기 화학식 I'의 화합물

<70> <화학식 I'>



<71>



<72> (상기 식에서, X₁은 고리 A 및 고리 B가 상기 정의된 바와 같은 화학식 의 기임)

<73> 이다.

<74> 한 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 전구약물은 바람직하게는 R₁이 -Y-R₂'의 기이고, 여기서

<75> R'₂가 -P(O)(OR₃)(OR₄), -P(O)(NHR₃)(NHR₄) 또는 -P(O)(NHR₃)(OR₄), 보다 바람직하게는 -P(O)(OR₃)(OR₄)이고, 여기서 R₃ 및 R₄가 서로 독립적으로 수소 또는 (C₁₋₄)알킬이고, R₃ 및 R₄ 중 적어도 하나는 (C₁₋₄)알킬이거나,

<76> R'₂가 -P(O)(OR'₃)(OR'₄), -P(O)(NHR'₃)(NHR'₄) 또는 -P(O)(NHR'₃)(OR'₄), 보다 바람직하게는 -P(O)(OR'₃)(OR'₄)

이고, 여기서 R'₃ 및 R'₄가 서로 독립적으로 수소 또는 (C₁₋₄)알킬이며, 여기서 알킬이 (C₁₋₆)알킬카르보닐옥시, 예컨대 tert-부틸카르보닐옥시에 의해 치환되고, R'₃ 및 R'₄ 중 적어도 하나는 수소가 아니거나, 또는

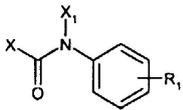
<77> R'₂가 -P(O⁻)(O)(O-CH₂-CH₂-N⁺(C(CH₃)₃))

<78> 인 화학식 I의 화합물이다.

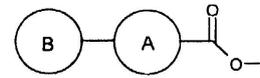
<79> 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 전구약물은 바람직하게는

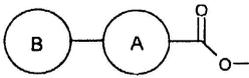
<80> A가 (C₁₋₄)알킬이 아닌, 예를 들어 아마이드 기의 질소가 가수분해가능한 (예를 들어, 생체내에서 가수분해가능한) 기에 의해 치환된 화학식 I의 화합물, 예컨대 하기 화학식 I'의 화합물이다.

<81> <화학식 I'>



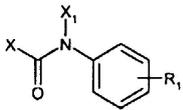
<82>



<83> (상기 식에서, X₁은 고리 A 및 고리 B가 상기 정의된 바와 같은 화학식 의 기임)

<84> 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I'의 화합물인 화학식 I의 화합물의 전구약물을 제공한다.

<85> <화학식 I'>



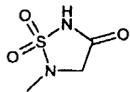
<86>

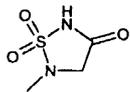
<87> 상기 식에서,

<88> R₁은 Y-R₂ 또는 -Y-R₂'의 기이고;

<89> Y는 존재하지 않거나, 또는 -CH₂-, -CF₂- 또는 -CF₂-CF₂-이고,

<90> R₂는 -P(O)(OH)(OH)이거나, 또는

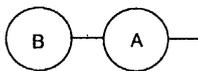


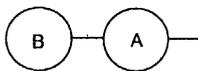
<91> R₂는 화학식 의 기이고,

<92> R'₂는 -P(O)(OR₃)(OR₄)이고, 여기서 R₃ 및 R₄는 서로 독립적으로 수소 또는 (C₁₋₄)알킬이고, R₃ 및 R₄ 중 적어도 하나는 (C₁₋₄)알킬이거나,

<93> R'₂는 -P(O)(OR'₃)(OR'₄)이고, 여기서 R'₃ 및 R'₄는 서로 독립적으로 수소 또는 (C₁₋₄)알킬이고, 여기서 알킬은 (C₁₋₆)알킬카르보닐옥시에 의해 치환되고, R'₃ 및 R'₄ 중 적어도 하나는 수소가 아니거나; 또는

<94> R'₂는 -P(O⁻)(O)(O-CH₂-CH₂-N⁺(C(CH₃)₃))이고;

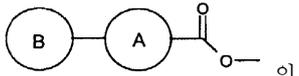


<95> X는 화학식 의 기이고,

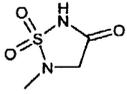
<96> 고리 A는 비치환된 페닐렌 또는 아다만틸렌이고,

<97> 고리 B는 페닐이고, 여기서 페닐은 핵실, 테실, 히드록시, 메톡시, 부톡시, 예를 들어 n-부톡시, 헵틸옥시, 옥

틸옥시, 테실옥시 또는 벤질옥시에 의해 치환되거나 비치환되고;

<98> X₁은 수소이거나, 또는 고리 A 및 고리 B가 상기에 정의된 바와 같은 화학식  의 기이며;

<99> 단, X₁이 수소가 아니거나 R₁이 -Y-R₂'이거나, 또는 X₁이 수소가 아니고 R₁이 -Y-R₂'이며,

<100> R₂가 화학식  의 기이면, R₁이 -Y-R₂'이다.

<101> 화학식 I의 화합물에서, 정의된 치환기들 중의 각 단일 기 또는 정의된 단일 치환기는 각각 바람직한 치환기들 중의 기 또는 치환기일 수 있으며, 예를 들어 각각 서로 독립적으로 정의된 치환기들 중의 기 또는 치환기일 수 있다.

<102> 다른 측면에서, 본 발명은

<103> 1. 4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르복실산 [3-(1,1,4-트리옥소-1람다^{6*}-[1,2,5]티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아미드,

<104> 2. {2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산,

<105> 3. {2-[(4'-헥실-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산,

<106> 4. {2-[(3-페닐-아다만탄-1-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산,

<107> 5. {2-[(4'-메톡시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산,

<108> 6. (디플루오로-2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-메틸)-포스폰산,

<109> 7. (디플루오로-3-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-메틸)-포스폰산,

<110> 8. (디플루오로-4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-메틸)-포스폰산,

<111> 9. (디플루오로-2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,

<112> 10. (디플루오로-3-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,

<113> 11. (디플루오로-4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,

<114> 12. (디플루오로-2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-메틸)-포스폰산 모노에틸 에스테르,

<115> 13. (디플루오로-3-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-메틸)-포스폰산 모노에틸 에스테르,

<116> 14. (디플루오로-4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-메틸)-포스폰산 모노에틸 에스테르,

<117> 15. (1,1,2,2-테트라플루오로-2-{4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-에틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,

<118> 16. (1,1,2,2-테트라플루오로-2-{4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-에틸)-포스폰산 모노에틸 에스테르,

<119> 17. (1,1,2,2-테트라플루오로-2-{4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-에틸)-포스폰산,

<120> 18. {2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-포스폰산,

<121> 19. {2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-포스폰산 모노에틸 에스테르,

<122> 20. {2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-포스폰산 디에틸 에스테르,

<123> 21. {3-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-포스폰산,

<124> 22. {3-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-포스폰산 모노에틸 에스테르,

- <125> 23. {3-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-포스폰산 디에틸 에스테르,
- <126> 24. [3-(4-헵틸옥시-벤조일아미노)-페닐]-포스폰산,
- <127> 25. {4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-포스폰산 모노에틸 에스테르,
- <128> 26. {4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-포스폰산 디에틸 에스테르,
- <129> 27. 3-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산,
- <130> 28. {3-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산 모노에틸 에스테르,
- <131> 29. {2-[(4'-데실옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산 디에틸 에스테르,
- <132> 30. {2-[(4'-데실옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산,
- <133> 31. {2-[(4'-벤질옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산,
- <134> 32. {2-[(4'-히드록시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산,
- <135> 33. {4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산,
- <136> 34. {2-[(비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산,
- <137> 35. {2-[(4'-부톡시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산,
- <138> 36. [2-({2-[(4'-헥실-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-히드록시-포스피노일옥시)-에틸]-트리메틸-암모늄,
- <139> 37. (디플루오로-2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-메틸)-포스폰산 에틸 에스테르 메틸 에스테르,
- <140> 38. (1,1,2,2-테트라플루오로-2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐옥시)-아미노]-페닐)-에틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,
- <141> 39. 2,2-디메틸-프로피온산 히드록시-2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질)-포스피노일옥시 메틸 에스테르,
- <142> 40. 2,2-디메틸-프로피온산 (2,2-디메틸-프로피노일옥시메톡시)-2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질)-포스피노일옥시메틸 에스테르,
- <143> 41. (디플루오로-4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐옥시)-아미노]-페닐)-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,
- <144> 42. (1,1,2,2-테트라플루오로-2-2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-에틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,
- <145> 43. (1,1,2,2-테트라플루오로-2-3-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-에틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,
- <146> 44. (디플루오로-4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐옥시)-아미노]-페닐)-메틸)-포스폰산,
- <147> 45. (1,1,2,2-테트라플루오로-2-3-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-에틸)-포스폰산,
- <148> 46. (1,1,2,2-테트라플루오로-2-2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-에틸)-포스폰산,
- <149> 47. (2-2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-에틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,
- <150> 48. (2-3-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-에틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,
- <151> 48a. (2-4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-에틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,

- <152> 49. (2-{2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-에틸)-포스폰산,
- <153> 50. (2-{3-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-에틸)-포스폰산,
- <154> 51. (2-{4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-에틸)-포스폰산,
- <155> 52. {4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-포스폰산,
- <156> 53. {3-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산 디에틸 에스테르,
- <157> 54. ({2-[에틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-디플루오로-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,
- <158> 55. (디플루오로-{2-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,
- <159> 56. (디플루오로-{2-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 에틸 에스테르 메틸 에스테르,
- <160> 57. (디플루오로-{4-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,
- <161> 58. (디플루오로-{4-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 에틸 에스테르 메틸 에스테르,
- <162> 59. (디플루오로-{3-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르,
- <163> 60. (디플루오로-{3-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 에틸 에스테르 메틸 에스테르,
- <164> 61. (디플루오로-{3-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 모노에틸 에스테르,
- <165> 62. (디플루오로-{4-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산,
- <166> 63. (디플루오로-{2-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산, 및
- <167> 64. (디플루오로-{3-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 (예를 들어, 하기 실시예 1 및 실시예 2에서 실시예 1 내지 62로 나타난 화학식 I'의 화합물 또는 화학식 I의 화합물)으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- <168> 본 발명에 의해 제공되는 화합물은 이후에 "본 발명의(본 발명에 따른) 화합물(들)"이라고 칭한다. 본 발명의 화합물에는 임의의 형태, 예를 들어 유리 형태, 염 형태, 용매화물 형태, 및 염 및 용매화물 형태의 화합물이 포함된다.
- <169> 다른 측면에서, 본 발명은 염 형태의 본 발명의 화합물을 제공한다.
- <170> 이러한 염에는 바람직하게는 제약상 허용되는 염이 포함되지만, 예를 들어 제조/단리/정제 목적을 위해 제약상 허용불가능한 염도 포함된다.
- <171> 유리 형태의 본 발명의 화합물은 염 형태의 상응하는 화합물로 전환될 수 있으며, 그 반대도 가능하다. 유리 형태 또는 염 형태이며 용매화물 형태인 본 발명의 화합물은 비-용매화된 형태인 유리 형태 또는 염 형태의 상응하는 화합물로 전환될 수 있으며, 그 반대도 가능하다.
- <172> 본 발명의 화합물은 이성질체 및 이성질체의 혼합물의 형태; 예를 들어 광학 이성질체, 부분입체이성질체, 시스/트랜스 형태이성질체(conformer)로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 비대칭 탄소 원자 또는 인 원자를 함유할 수 있으므로, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 및 이들의 혼합물, 예를 들어 라세미체의 형태로 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 (R)-, (S)- 또는 (R,S)-배위(configuration)로 존재할 수 있으며, 바람직하게는 본 발명의 화합물의 특정한 위치와 관련하여 (R)- 또는 (S)-배위로 존재할 수 있다.
- <173> 이성질체 혼합물은 적절하게, 예를 들어 통상적인 방법에 따라, 예를 들어 통상적인 방법과 유사하게 분할되어 순수한 이성질체를 수득할 수 있다. 본 발명은 이성질체 형태의 본 발명의 화합물 및 임의의 이성질체 혼합물

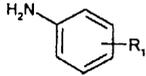
의 본 발명의 화합물을 포함한다.

<174> 또한, 본 발명은 호변이성질체가 존재할 수 있는 경우 본 발명의 화합물의 호변이성질체를 포함한다.

<175> 다른 측면에서, 본 발명은

<176> i) 하기 화학식 II의 화합물을, 유기 용매, 예를 들어 극성 유기 용매, 예컨대 DMF 중에서, 예를 들어 커플링제, 예컨대 N-에틸, N'-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드, 1-히드록시-7-아자-1,2,3-벤조트리아졸) 및 염기, 예를 들어 아민, 예컨대 3급 아민, 예를 들어 디소프로필에틸 아민의 존재하에 하기 화학식 III의 화합물, 예컨대 하기 화학식 III'의 화합물과 반응시키는 단계 (관능기는 임의로 보호됨);

화학식 II



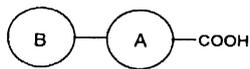
<177>

화학식 III



<178>

<179> <화학식 III'>



<180>

<181> (상기 식에서, X 및 R₁, 및 고리 A 및 고리 B는 상기 정의된 바와 같음)

<182> ii) 임의로 보호기를 제거하는 단계;

<183> iii) 화학식 I의 화합물 또는 그의 전구약물 (여기서, X 및 R₁은 상기 정의된 바와 같음)을 반응 혼합물로부터 분리하는 단계; 및

<184> iv) 임의로 화학식 I의 다른 화합물 또는 그의 전구약물을 수득하기 위해 추가로 반응시키는 단계, 예를 들어 리튬 헥사메틸디실라지드 (LiHMDS)의 존재하에, 예를 들어 단계 ii) 전 또는 후에 아민 기를 (C₁₋₄)알킬할로젠화물, 예컨대 (C₁₋₄)알킬요오다이드로 알킬화하여 A가 (C₁₋₄)알킬인 화학식 I의 화합물 또는 그의 전구약물을 수득하는 단계

<185> 를 포함하는, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 전구약물의 제조 방법을 제공한다.

<186> 화학식 II 또는 화학식 III의 중간체 (출발 물질)에서, 관능기가 존재하는 경우, 이는 임의로 보호된 형태일 수 있거나, 또는 염-형성 기가 존재하는 경우 염의 형태일 수 있다. 임의로 존재하는 보호기는 적절한 단계에서, 예를 들어 공지된 방법에 따라, 예컨대 그와 유사하게 제거될 수 있다. 예를 들어, 화학식 II의 화합물이 포스폰산 기를 포함하는 경우, 화학식 II의 화합물 중 포스폰산 기는 포스폰산 알킬에스테르 기의 형태로 존재할 수 있다. 알콕시 기는, 유기 용매, 예를 들어 극성 유기 용매, 예를 들어 할로젠화 탄화수소, 예컨대 CH₂Cl₂ 중에서, 예를 들어 단계 ii)에서, 예컨대 트리알킬실릴 요오다이드, 예컨대 트리메틸실릴 요오다이드로 처리함으로써 제거될 수 있다.

<187> 이와 같이 수득한 본 발명의 화합물은 본 발명의 다른 화합물로 전환될 수 있는데, 예를 들어 유리 형태로 수득한 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 염으로 전환될 수 있고, 그 반대도 가능하다.

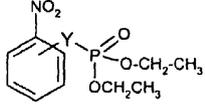
<188> 상기 반응은 아민 아실화 반응이며, 적절하게, 예를 들어 유기 화학에서 수행되는 아민 아실화 반응에 따라, 예컨대 그와 유사하게 수행될 수 있다.

<189> 화학식 II 또는 화학식 III (III')의 중간체 (출발 물질)은 공지되어 있거나, 또는 통상적인 방법 또는 본원에 상세히 설명된 방법에 따라, 예를 들어 그와 유사하게 제조될 수 있다.

<190> 예를 들어, R₁이 -Y-P(O)(OH)(OH)인, 예를 들어 에스테르화 형태, 예를 들어 -PO₃H₂ 디에틸에스테르 (즉, -CH₂-

P(O)(OC₂H₅)₂의 형태인 화학식 II의 화합물은, 유기 용매, 예를 들어 극성 유기 용매, 예컨대 알코올, 예를 들어 에탄올 중에서 하기 화학식 IV의 화합물의 니트로기를 환원시키고 (예를 들어, 촉매로서 Pd-C의 존재하에서의 수소화에 의함), 화학식 II의 화합물 (여기서, 포스폰산기는 보호된 형태임)을 반응 혼합물로부터 단리함으로써 수득할 수 있다.

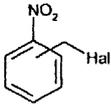
화학식 IV



<191>

<192> 화학식 IV의 화합물은, 예를 들어 하기 화학식 V의 화합물을 유기 용매, 예를 들어 비극성 유기 용매, 예컨대 톨루엔 중에서 트리에틸포스파이트와 반응시키고, 수득한 화학식 IV의 화합물을 반응 혼합물로부터 단리함으로써 수득할 수 있다.

화학식 V



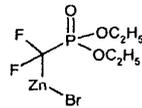
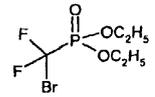
<193>

<194> 상기 식에서,

<195> Hal은 할로젠, 예를 들어 Br 또는 I이다.

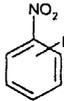
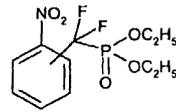
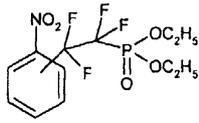
<196>

예를 들어, R₁이 -CF₂-P(O)(OC₂H₅)₂ 또는 -CF₂-CF₂-P(O)(OC₂H₅)₂인 화학식 II의 화합물은, 화학식

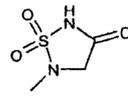
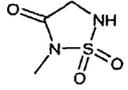
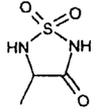
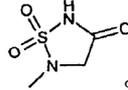


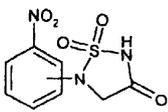
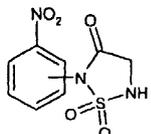
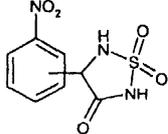
로로실란의 존재하에 아연과 반응시켜 화학식

의 화합물을 수득하고, 이 화합물을 추가로

Cu(I)Br의 존재하에 화학식  의 화합물과 반응시켜 화학식  및  의 화합물의 혼합물을 수득하고, 상기 혼합물을, 예를 들어 크로마토그래피에 의해 분리하고, 수득한 분리된 화합물을 촉매로서 Pd-C의 존재하에 유기 용매, 예를 들어 극성 유기 용매, 예컨대 알코올, 예를 들어 에탄올 중에서 수소화하고, R₁이 -CF₂-P(O)(OC₂H₅)₂, 또는 -CF₂-CF₂-P(O)(OC₂H₅)₂인 화학식 II의 화합물을 각각 단리함으로써 수득할 수 있다.

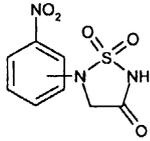
<197>

예를 들어, R₂가 화학식 ,  또는  의 기, 예컨대 화학식  의 기

인 화학식 II의 화합물은 화학식 ,  또는  의 화합물, 예컨대 하기 화학식 VI의 화합물의 니트로기를 유기 용매, 예를 들어 극성 유기 용매, 예컨대 알코올, 예를 들어 메탄올 중에서 환원시키고 (예를 들어, 촉매로서 Pd-C의 존재하에서의 수소화에 의함), 화학식 II의 화합물을 반응

혼합물로부터 단리함으로써 수득할 수 있다.

화학식 VI

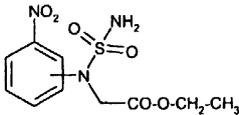


<198>

<199>

예를 들어, 화학식 VI의 화합물은, 예를 들어 유기 용매, 예를 들어 극성 유기 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중에서 $\text{NaN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$ 의 존재하에 하기 화학식 VII의 니트로벤젠에 결합된 잔기의 폐환반응에 의해 수득할 수 있다.

화학식 VII

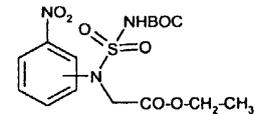


<200>

<201>

예를 들어, 화학식 VII의 화합물은, 무기(anorganic) 용매, 예컨대 H_2O 중에서 하기 화학식 VIII의 화합물 중 tert-부톡시카르보닐 (BOC) 기를 제거함으로써, 예를 들어 묽은 트리플루오로아세트산으로 처리함으로써 수득할 수 있다.

화학식 VIII

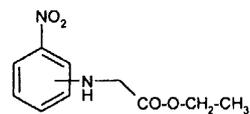


<202>

<203>

예를 들어, 화학식 VIII의 화합물은 하기 화학식 IX의 화합물 중 아민 기를 유기 용매, 예를 들어 비극성 유기 용매, 예컨대 할로젠화 탄화수소, 예를 들어 CH_2Cl_2 중에서 3급 아민, 예를 들어 트리에틸아민의 존재하에, ClSO_2NCO 및 tert-부탄올의 반응 생성물과 반응시키고, 수득한 화학식 VIII의 화합물을 반응 혼합물로부터 단리함으로써 수득할 수 있다.

화학식 IX



<204>

<205>

본원에 기재된 임의의 화합물, 예를 들어 본 발명의 화합물 및 화학식 II, III, III', IV, V, VI, VII, VIII 및 IX의 중간체는 적절하게, 예를 들어 통상의 방법에 따라서, 예를 들어 그와 유사하게, 또는 본원에 상세히 설명된 대로 제조될 수 있다.

<206>

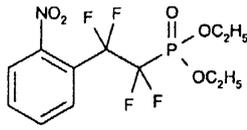
또한, 본 발명의 화합물의 제조에 있어서의 중간체를 본 발명의 (본 발명에 따른) 중간체로 칭한다. 본 발명의 중간체는 일부이며, 상기 신규 중간체도 본 발명의 일부를 형성한다.

<207>

다른 측면에서, 본 발명은

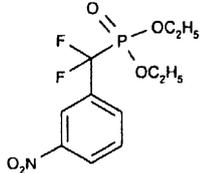
<208>

[1,1,2,2-테트라플루오로-2-(2-니트로-페닐)-에틸]-포스폰산 디에틸 에스테르,



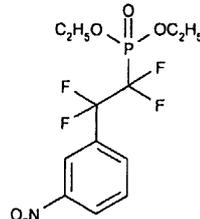
<209> 예컨대 화학식 의 화합물;

<210> [디플루오로-(3-니트로-페닐)-메틸]-포스폰산 디에틸 에스테르,



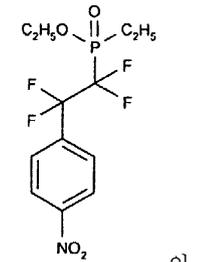
<211> 예컨대 화학식 의 화합물;

<212> [1,1,2,2-테트라플루오로-2-(3-니트로-페닐)-에틸]-포스폰산 디에틸 에스테르,



<213> 예컨대 화학식 의 화합물;

<214> [1,1,2,2-테트라플루오로-2-(4-니트로-페닐)-에틸]-포스폰산 디에틸 에스테르,



<215> 예컨대 화학식 의 화합물;

<216> [(2-에틸아미노-페닐)-디플루오로-메틸]-포스폰산 디에틸 에스테르;

<217> [디플루오로-(2-히드록시아미노-페닐)-메틸]-포스폰산 디에틸 에스테르;

<218> [(3-에틸아미노-페닐)-디플루오로-메틸]-포스폰산 디에틸 에스테르; 및

<219> (3-니트로-페닐에틸)-포스폰산 디에틸 에스테르로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 예컨대 본 발명의 중간체를 제공하며, 예를 들어 이들 중간체는 본 발명의 화합물을 제조하는데 유용하다.

<220> 예를 들어, 화학식 I의 화합물을 비롯한 본 발명의 화합물은 약리학적 활성을 나타내므로, 약제로서 유용하다. 예를 들어, 본 발명의 화합물이 스펅고미엘리나제 (aSMase) 활성을 억제한다는 것이 밝혀졌다.

<221> 예를 들어, 스펅고미엘리나제 (aSMase) 활성은 하기 스펅고미엘리나제 (aSMase) 시험 분석에 따라 측정될 수 있다.

<222> **스펅고미엘리나제 (aSMase) 시험 분석**

<223> 산성 스펅고미엘리나제 (aSMase)의 억제제로서의 화합물의 활성은 하기 프로토콜에 따라 측정한다.

<224> - 제조함 인간 aSMase (EC 3.1.4.12)를, 형질감염된 HEK프리스타일(HEKfreestyle) 293 세포의 상층액으로부터 정제한다.

<225> - 효소 기질 보디피(Bodipy)-C12 스펅고미엘린 (몰레큘라프로브즈(MolecularProbes)로부터 구입)을 1 mM 농도로 DMSO에 용해시킨다. 상기 원액을 물 중 0.5% 트리톤 X-100과 1:9의 부피비로 혼합한다. 상기 혼합물을 10분 동안 초음파처리하여 기질의 미셀(micellar) 시료를 수득한다.

- <226> - 억제제를 단계적 농도로 DMSO에 용해시킨다.
- <227> - 완충액 (250 mM 아세트산나트륨, pH 5, 1 mM EDTA 함유) 27.5 μ l를 기질 용액 10 μ l (기질의 최종 농도가 20 μ M이 되도록) 및 억제제 희석액 2.5 μ l 또는 억제되지 않은 대조군으로서의 DMSO와 혼합함으로써 반응 혼합물을 준비한다.
- <228> - 효소 용액 10 μ l (최종 농도가 25 nM이 되도록)을 첨가하여 반응을 개시한다.
- <229> - 상기 반응을 37°C에서 1시간 동안 지속시킨다.
- <230> - 이소프로판올/헵탄/5 M 황산 (40:10:1) 125 μ l를 첨가하여 상기 반응을 정지시킨다.
- <231> - 헵탄 75 μ l 및 물 67 μ l를 첨가한다. 샘플을 혼합하고, 잠시 원심분리하여 층을 분리한다.
- <232> - 추출된 샘플의 상부 층으로부터 4 μ l를 취하여, 이소프로판올 200 μ l가 담긴 백색 96-웰 플레이트의 웰로 옮긴다.
- <233> - 스펙트라맥스 플레이트 판독기(Spectramax plate reader) (몰레큘라 디바이시스(Molecular Devices))를 이용하여, 이소프로판올을 블랭크로하여 485 nm에서의 여기 및 538 nm에서의 방출로 형광을 측정한다.
- <234> - 억제되지 않은 대조군 샘플과 단계적 농도로 억제제를 함유하는 샘플들에서의 형광 단위를 비교하여 효소의 50%를 억제하는 농도 (IC₅₀)를 측정한다.
- <235> 스펙고미엘리나제 (aSMase) 시험 분석에서, 본 발명의 화합물은 나노몰농도에서부터 낮은 마이크로몰농도 범위의 IC₅₀ 값을 나타내었다.
- <236> 본 발명의 화합물은 상기 스펙고미엘리나제 (aSMase) 시험 분석에서 활성을 나타내었으므로 스펙고미엘리나제 (aSMase) 활성에 의해 매개되는 장애 (질환)의 치료를 위해 지시된다.
- <237> 스펙고미엘리나제 (aSMase) 활성에 의해 매개되며, 스펙고미엘리나제 (aSMase) 활성의 억제제, 예를 들어 본 발명의 화합물에 의해 성공적으로 치료되는 경향이 있는 장애 (예를 들어, 질환 포함)로는 스펙고미엘리나제 (aSMase)의 활성이 원인이거나 그것이 기여하는 장애가 포함된다.
- <238> 상기 장애로는, 바람직하게는
- <239> - 패혈성 쇼크,
- <240> - 자가면역 질환 (다발성 경화증 및 관절염 포함),
- <241> - 폐기종 및 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD),
- <242> - 낭성 섬유증,
- <243> - 아테롬성동맥경화증,
- <244> - 뉴런 퇴행, 특히 뇌졸중 및 알츠하이머병,
- <245> - 정신 우울증,
- <246> - 병원체, 예컨대 바이러스, 박테리아 및 기생충이 원인인 감염성 질환
- <247> - 종양 증식, 특히 흑색종의 증식
- <248> 이 있다.
- <249> 스펙고미엘리나제 (aSMase)에 의해 매개되는 장애에는, 예를 들어
- <250> - **면역계 이상 관련 장애**
- <251> 면역, 예컨대 자가면역 장애, 예를 들어 그레이브스병(Graves' disease), 하시모토병(Hashimoto's disease) (만성 갑상선염), 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 관절염, 통풍, 골관절염, 피부경화증, 루푸스 증후군, 전신성 루푸스 홍반증, 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 긴선, 염증성 장 질환 (예, 크론병(Crohn's disease)), 대장염 (예, 궤양성 대장염); 패혈증, 패혈성 쇼크, 자가면역 용혈성 빈혈 (AHA), 자가항체 유발된 두드러기, 천포창, 신염, 사구체신염, 굿파스처 증후군(Goodpasture's syndrome), 강직성 척추염, 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 다발성근염, 피부근염, 사이토카인-매개 독성, 인터류킨-2 독성, 원형 탈모증, 포도막

염, 편평태선, 수포성 유천포창, 중증근무력증, I형 당뇨병, 면역-매개 불임증, 예컨대 조기 난소 부전증, 다분비선 부전증, 갑상선기능저하증, 보통 천포창, 낙엽상 천포창, 부신생물성 천포창, 자가면역 간염 (예, B형 간염 바이러스 (HBV) 및 C형 간염 바이러스 (HCV)와 연관된 자가면역 간염), 에디슨병(Addison's disease), 자가면역 피부 질환, 예컨대 건선, 포진 피부염, 수포성 표피박리증, 선상 IgA 수포성 피부병, 후천성 수포성 표피박리증, 소아의 만성 수포성 질환, 악성 빈혈, 용혈성 빈혈, 백반증, I형, II형 및 III형 자가면역 다분비선 증후군, 자가면역 부갑상샘기능저하증, 자가면역 뇌하수체염, 자가면역 난소염, 자가면역 고환염, 임신성 유사천포창, 반흔성 유천포창, 혼합형 원발성 한랭글로불린혈증, 면역 혈소판감소 자색반, 굿파스치 증후군, 자가면역 호중구감소증, 이튼-램버트 근무력 증후군(Eaton-Lambert myasthenic syndrome), 근육강직 증후군(stiff-man syndrome), 뇌척수염, 급성 파종성 뇌척수염, 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 소뇌변성, 망막병증, 원발성 담즙성 경화증, 경화성 담도염 자가면역 간염, 글루텐-민감성 장병증, 반응성 관절염, 다발성근염/피부근염, 혼합형 결합 조직 질환, 베체트 증후군(Bechet's syndrome), 결절성 다발동맥염 알레르기성 맥관염 및 육아종증 (척-스트라우스병(Churg-Strauss disease)), 다발혈관염 증복 증후군 (과민반응) 혈관염, 베게너(Wegener) 육아종증, 측두 동맥염 카와사키병(Kawasaki's disease), 사코이드증(sarcoidosis), 한랭병증, 셀리아크병(Celiac disease);

<252> - **염증 관련 장애**

<253> 예를 들어 (만성) 염증성 장애, 기관지 염증 (예, 기관지염), 경부 염증 (예, 자궁경부염), 결막 염증 (예, 결막염), 식도 염증 (예, 식도염), 심근 염증 (예, 심근염), 직장 염증 (예, 직장염), 공막 염증 (예, 공막염), 잇몸 염증, 골 염증, 폐 염증 (폐포염), 기도 염증 (예, 기관지 천식과 같은 천식)과 관련된 장애, 급성 호흡곤란 증후군 (ARDS), 염증성 피부 장애, 예컨대 접촉성 과민반응, 아토피성 피부염과 관련된 장애; 섬유성 질환 (예를 들어, 폐 섬유증), 뇌염, 염증성 골변성;

<254> - **뇌 및 신경 관련 장애**

<255> - 신경변성 장애, 예를 들어 중추신경계의 장애 및 말초신경계의 장애, 예를 들어 중추 신경 감염을 비롯한 CNS 장애, 뇌 손상, 뇌혈관 장애 및 그에 따른 결과, 파킨슨병(Parkinson's disease), 피질 기저핵 변성, 운동 뉴런 질환, ALS를 비롯한 치매, 다발성 경화증, 외상 및 외상에 따른 염증성 결과를 비롯한 외상성 장애, 외상성 뇌 손상, 뇌졸중, 뇌졸중후, 외상후 뇌 손상,

<256> 소혈관 뇌혈관 질환, 섭식 장애; 또다른 치매, 예를 들어 알츠하이머병, 혈관성 치매, 루이(Lewy)-소체 치매, 염색체 17과 연관된 전측두엽성 치매 및 파킨슨병 증상, 픽병(Pick's disease)을 비롯한 전측두엽성 치매, 진행성 핵 마비, 피질 기저핵 변성, 헌팅턴병(Huntington's disease), 시상 변성, 크라이츠펠트 야콥 치매 (Creutzfeldt Jakob dementia), HIV 치매, 치매를 동반한 정신분열증, 코르사코프 정신병(Korsakoff's psychosis),

<257> 인지-관련 장애, 예컨대 경미한 인지 장애, 연령 관련 기억 장애, 연령-관련 인지 저하, 혈관성 인지 장애, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 및 학습 장애 아동의 기억 장애; 시상하부-뇌하수체-부신축 관련 이상,

<258> - 뉴런 장애, 예를 들어 뉴런 이주 장애, 근육긴장저하 (근긴장도 감소), 근무력, 발작, 발달 지체 (신체 또는 정신 발달 장애), 정신 지체, 성장 부진, 수유 장애, 림프부종, 소두증, 두부 및 뇌에 영향을 미치는 증후, 운동기능 부진;

<259> - **기도 및 폐 관련 장애**

<260> 예를 들어 폐 장애, 만성 폐 질환, 섬유화 폐포염, 폐 섬유증;

<261> - **암 및 세포 과증식 관련 장애**

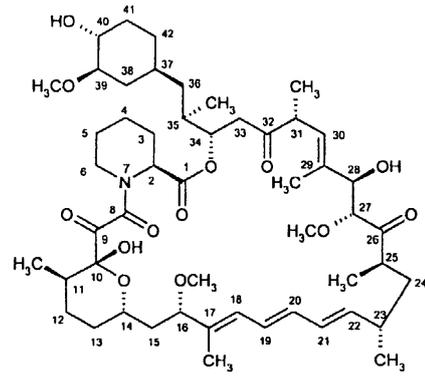
<262> 예를 들어 전암 상태, 과증식성 장애, 원발성 또는 전이성 암, 자궁경부암 및 전이성 암, 제어되지 않는 세포 증식으로부터 기인한 암, 고형 종양, 예컨대 WO 02066019에 기재된 것들, 예를 들어 비소세포 폐암, 자궁경부암; 종양 성장, 림프종, B-세포 또는 T-세포 림프종, 양성 종양, 양성 이상증식성 장애, 신장부 암종, 식도암, 위암, 신장부 암종, 방광암, 유방암, 결장암, 폐암, 흑색종, 비인두암, 골암종, 난소암, 자궁암; 전립선암, 피부암, 백혈병, 종양 신혈관형성(neovascularization), 혈관종, 골수이형성 장애, 정상적인 사멸 유도 신호에 대한 무반응 (불멸화), 증가된 세포 운동성 및 침습성, 유전자 불안정성, 조절되지 않는 유전자 발현, (신경)내분비암 (카르시노이드), 혈액암, 림프구성 백혈병, 신경아세포종; 연조직 암, 전이의 예방;

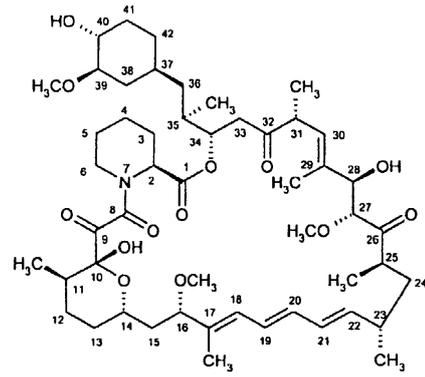
- <263> - 맥관형성(angiogenesis) 관련 장애
- <264> 예를 들어 불충분한 혈액 공급 보충 능력, 변형된 맥관형성을 특징으로 하는 장애, 종양 관련 맥관형성;
- <265> - 감염성 장애 관련 장애
- <266> 예를 들어 세균성 장애, 중이염, 라임병(Lyme disease), 갑상선염, 바이러스성 장애, 기생충성 장애, 진균성 장애, 말라리아, 예를 들어 말라리아 빈혈, 패혈증, 중증 패혈증, 패혈성 쇼크, 예를 들어 내독소-유발된 패혈성 쇼크, 외독소-유발된 독성 쇼크, 감염성 (진성 패혈성) 쇼크, 그람-음성 세균에 의해 야기된 패혈성 쇼크, 골반염증성 질환, AIDS, 장염, 폐렴; 수막염, 뇌염;
- <267> - 류마티스성 장애 관련 장애
- <268> 예를 들어 관절염, 류마티스 관절염, 골관절염, 건선성 관절염, 결정성 관절병증, 통풍, 유사통풍, 칼슘 피로인산염 침착 질환, 루푸스 증후군, 전신성 루푸스 홍반증, 경화증, 피부경화증, 다발성 경화증, 아테롬성동맥경화증, 동맥경화증, 척추관절증, 전신성 경화증, 반응성 관절염, 라이터 증후군, 강직성 척추염, 다발성근염;
- <269> - 이식 관련 장애
- <270> 예를 들어 (예를 들어, 심장, 폐, 연합 심장-폐, 간, 신장, 췌장, 피부, 각막 이식편의 수혜자 치료를 위한) 이식 후의 이식편 거부 발증 및 기타 장애, 예컨대 기관 또는 조직 (이중)이식편 거부, 이식편 대 숙주 질환, 예컨대 골수 이식 후의 이식편 대 숙주 질환, 허혈성 재관류 손상
- <271> 이 포함되는 것으로 여겨진다.
- <272> 다른 측면에서, 본 발명은 예를 들어 스펅고미엘리나제 (aSMase) 활성화에 의해 매개되는 장애의 치료를 위한,
- <273> - 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물,
- <274> - 약제로서의 본 발명의 화합물의 용도
- <275> 를 제공한다.
- <276> 제약 용도를 위해, 하나 이상의 본 발명의 화합물, 예를 들어 하나의 본 발명의 화합물, 또는 둘 이상의 본 발명의 화합물의 조합물이 사용될 수 있으며, 바람직하게는 하나의 본 발명의 화합물이 사용된다.
- <277> 본 발명의 화합물이 제약 조성물 형태의 약제로 사용될 수 있다.
- <278> 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제, 예를 들어 적절한 담체 및/또는 희석제, 예를 들어 충전제, 결합제, 붕해제, 유동 조절제, 윤활제, 당 또는 감미제, 향료, 보존제, 안정화제, 습윤제 및/또는 유화제, 가용화제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충액과 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- <279> 다른 측면에서, 본 발명은
- <280> - 스펅고미엘리나제 (aSMase) 활성화에 의해 매개되는 장애의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 제약 조성물,
- <281> - 스펅고미엘리나제 (aSMase) 활성화에 의해 매개되는 장애의 치료를 위한 본 발명의 제약 조성물의 용도
- <282> 를 제공한다.
- <283> 추가의 측면에서, 본 발명은, 스펅고미엘리나제 (aSMase) 활성화에 의해 매개되는 장애 (예를 들어, 상기 상술된 장애)의 치료가 필요한 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물 (예를 들어, 제약 조성물의 형태)을 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 치료 방법을 제공한다.
- <284> 다른 측면에서, 본 발명은 스펅고미엘리나제 (aSMase) 활성화에 의해 매개되는 장애의 치료를 위한
- <285> - 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물,
- <286> - 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도
- <287> 를 제공한다.
- <288> 처치는 치료 및 예방 (방지)을 포함한다.
- <289> 이러한 치료를 위해, 적절한 투여량은 물론, 예를 들어 사용하는 본 발명의 화합물의 화학적 성질 및 약물동력

학적 데이터, 개개의 숙주, 투여 방식, 및 치료할 증상의 성질 및 중증도에 따라 다를 것이다. 그러나, 일반적으로, 대형 포유동물, 예를 들어 인간에서 만족스러운 결과를 위해서, 지시되는 1일 투여량은

- <290> - 약 0.0001 g 내지 약 1.5 g, 예컨대 0.001 g 내지 1.5 g;
- <291> - 체중 1 kg당 약 0.001 mg 내지 약 20 mg, 예컨대 체중 1 kg당 0.01 mg 내지 20 mg
- <292> 의 범위를 포함하고, 예를 들어 하루에 4회 이하로 나누어 투여된다.
- <293> 본 발명의 화합물은 스팅고미엘리나제 (aSMase) 활성의 다른 매개체, 예를 들어 저분자량 억제제의 경우에 통상적으로 사용되는 것과 유사한 투여 방식으로 대형 포유동물, 예를 들어 인간에게 투여될 수 있다.
- <294> 본 발명의 화합물은 임의의 통상의 경로로, 예를 들어 장으로, 예를 들어 비강, 구강, 직장, 경구 투여에 의해; 비경구적으로, 예를 들어 정맥내, 동맥내, 근육내, 심장내, 피하, 골내 주입, 경피 (무손상 피부를 통한 확산), 경점막 (점막을 통한 확산), 흡입 투여에 의해; 국소적으로, 예를 들어 피내, 비내, 기관내 투여에 의해; 복막내 (복강 내로의 주입 또는 주사); 경막외 (경막 주위) (경막외 공간으로의 주사 또는 주입); 경막내 (뇌척수액 내로의 주사 또는 주입); 유리체내 (눈을 통한 투여); 또는 예를 들어 국소 전달을 위한 의료 기구, 예를 들어 스텐트(stent)를 통해; 예를 들어 코팅 또는 비코팅 정제, 캡슐제, (주사가 가능한) 용액제, 주입 용액제, 고체 용액제, 현탁액제, 분산액제, 고체 분산액제의 형태로; 예를 들어 애플, 바이알의 형태로, 크림, 젤, 페이스트, 흡입용 분말, 포말, 팅크제, 립스틱, 점안제, 스프레이의 형태로, 또는 좌제의 형태로 투여될 수 있다.
- <295> 국소적으로 사용하는 경우, 예를 들어 눈에 투여하는 경우, 만족스러운 결과는 0.5 내지 10%, 예컨대 1 내지 3 % 농도의 활성 물질을 하루에 수회, 예를 들어 하루에 2 내지 5회 국소 투여하여 얻을 수 있다.
- <296> 본 발명의 화합물은 제약상 허용되는 염의 형태 또는 유리 형태로; 임의로 용매화물의 형태로 투여될 수 있다. 염 형태 및/또는 용매화물 형태의 본 발명의 화합물은 유리 형태의 본 발명의 화합물과 동일한 정도의 활성을 나타낸다.
- <297> 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 1종 이상의, 적어도 하나의 다른 제2 약물 물질과 함께, 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도를 위해 사용될 수 있다.
- <298> 다른 측면에서, 본 발명은
- <299> - 본 발명의 화합물과 1종 이상의 제2 약물 물질의 조합물;
- <300> - 본 발명의 화합물을 1종 이상의 제2 약물 물질과 함께 포함하는 제약 조합물;
- <301> - 본 발명의 화합물을 1종 이상의 제2 약물 물질 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제(들)와 함께 포함하는 제약 조성물;
- <302> - 예를 들어 본원에 정의된 바와 같은 임의의 방법에 사용하기 위한, 예를 들어 제약 조합물 또는 조성물 형태의, 1종 이상의 제2 약물 물질과 조합된 본 발명의 화합물;
- <303> - 약제로서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 제2 약물 물질을 포함하는 조합물, 제약 조합물 또는 제약 조성물;
- <304> - 예를 들어 제약 조합물 또는 조성물 형태의, 1종 이상의 제2 약물과 조합된 본 발명의 화합물의 약제로서의 용도;
- <305> - 치료 유효량의 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 제2 약물 물질을, 예를 들어 제약 조합물 또는 조성물 형태로 동시에 또는 순차적으로 병용-투여하는 것을 포함하는, 스팅고미엘리나제 (aSMase) 활성에 의해 매개되는 장애의 치료가 필요한 대상체에서 상기 장애를 치료하는 방법;
- <306> - 스팅고미엘리나제 (aSMase) 활성에 의해 매개되는 장애에 사용하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한, 예를 들어 제약 조합물 또는 조성물 형태의, 1종 이상의 제2 약물 물질과 조합된 본 발명의 화합물
- <307> 을 제공한다.
- <308> 조합물은, 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 제2 약물 물질이 동일한 제형 내에 있는 고정식 조합물; 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 제2 약물 물질이 별개의 제형으로 동일한 팩키지에, 예를 들어 병용-투여를 위한 지침서와 함께 제공되는 키트; 및 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 제2 약물 물질이 개별적으로 포장되어 있지만, 동시에 또는 순차적 투여를 위한 지침서가 제공되는 자유 조합물을 포함한다.

- <309> 다른 측면에서, 본 발명은
- <310> - 조합된 투여를 위한 지침서 외에, 본 발명의 화합물인 제1 약물 물질 및 1종 이상의 제2 약물 물질을 포함하는 제약 팩키지;
- <311> - 1종 이상의 제2 약물 물질과의 조합된 투여를 위한 지침서 외에, 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 팩키지;
- <312> - 본 발명의 화합물과의 조합된 투여를 위한 지침서 외에, 1종 이상의 제2 약물 물질을 포함하는 제약 팩키지를 제공한다.
- <314> 본 발명에 따른 조합물을 이용한 치료는 단일 치료법에 비하여 개선점들을 제공할 수 있다.
- <315> 다른 측면에서, 본 발명은
- <316> - 상승적 치료 효과를 내기에 적절한 양의 본 발명의 화합물 및 상기 양의 제2 약물 물질을 포함하는 제약 조합물;
- <317> - 치료 유효량의 본 발명의 화합물 및 제2 약물 물질을, 예를 들어 동시에 또는 순차적으로 병용-투여하는 것을 포함하는, 본 발명의 화합물의 치료적 유용성의 개선 방법;
- <318> - 치료 유효량의 본 발명의 화합물 및 제2 약물 물질을, 예를 들어 동시에 또는 순차적으로 병용-투여하는 것을 포함하는, 제2 약물 물질의 치료적 유용성의 개선 방법을 제공한다.
- <319> 을 제공한다.
- <320> 본 발명의 조합물 및 조합 파트너로서의 제2 약물 물질은 임의의 통상의 경로에 의해, 예를 들어 본 발명의 화합물에 대해 앞서 나타낸 바와 같이 투여할 수 있다. 제2 약물은 적절한 투여량으로, 예를 들어 단일 치료법에 사용되는 것과 유사하거나, 또는 예를 들어 상승작용의 경우에는 통상의 투여량 범위보다 훨씬 적은 투여량 범위로 투여할 수 있다.
- <321> 본 발명에 따른 제약 조성물은 통상의 방법에 따라서, 예를 들어 그와 유사하게, 예를 들어 혼합, 과립화, 코팅, 용해 또는 동결건조 공정에 의해 제조할 수 있다. 단위 투여 형태는 예를 들어, 약 0.1 mg 내지 약 1500 mg, 예컨대 0.1 mg 내지 약 1000 mg을 함유할 수 있다.
- <322> 본 발명의 조합물을 포함하는 제약 조성물 및 본원에 기재된 바와 같은 제2 약물을 포함하는 제약 조성물은 적절하게, 예를 들어 통상의 방법에 따라서, 예를 들어 그와 유사하게, 또는 본 발명의 제약 조성물에 대해 본원에 기재된 바와 같이 제공될 수 있다.
- <323> "제2 약물 물질"이라는 용어는 화학요법 약물, 특히 본 발명의 화합물 (예컨대, 화학식 I의 화합물) 이외의 임의의 화학요법제를 의미한다.
- <324> 예를 들어, 본원에서 사용된 제2 약물 물질로는
- <325> - 면역조절성 약물
- <326> - 항암 약물
- <327> - 본 발명의 화합물 이외의 스피노글리콜리나제 (aSMase) 활성의 기타 억제제 (예를 들어, 항체 및 저분자량 화합물 포함)
- <328> 가 포함된다.
- <329> 본 발명의 화합물과 조합되어 유용한 경향이 있는 항염증성 및/또는 면역조절성 약물로는, 예를 들어



- <330> - mTOR 활성의 매개체, 예를 들어 억제제, 예를 들어 하기 화학식  의 라파마이신 및 라파마이신 유도체, 예를 들어 40-O-알킬-라파마이신 유도체, 예컨대 40-O-히드록시알킬-라파마이신 유도체, 예컨대 40-O-(2-히드록시)-에틸-라파마이신 (에베롤리무스(everolimus)), 40-O-알콕시알킬-라파마이신 유도체, 예컨대 40-O-에톡시에틸-라파마이신 (바이올리무스(biolimus) A9),
- <331> 32-테옥소-라파마이신 유도체 및 32-히드록시-라파마이신 유도체, 예컨대 32-테옥소라파마이신,
- <332> 16-O-치환 라파마이신 유도체, 예컨대 16-펜트-2-이닐옥시-32-테옥소라파마이신, 16-펜트-2-이닐옥시-32(S 또는 R)-디히드로-라파마이신, 16-펜트-2-이닐옥시-32(S 또는 R)-디히드로-40-O-(2-히드록시에틸)-라파마이신,
- <333> 40-위치의 산소기에서 아실화되는 라파마이신 유도체, 예를 들어 40-[3-히드록시-2-(히드록시-메틸)-2-메틸프로파노에이트]-라파마이신 (CCI779라고도 알려짐),
- <334> 40-위치에서 헤테로시클릴에 의해 치환되는 라파마이신 유도체, 예를 들어 40-에피-(테트라졸릴)-라파마이신 (ABT578이라고도 알려짐),
- <335> 소위 라파로그(rapalog), 예를 들어 W09802441, W00114387 및 W00364383에 개시된 것들, 예컨대 AP23573, 및
- <336> Tafa-93, AP23464, AP23675 및 AP23841이라는 명칭으로 개시된 화합물;
- <337> - 칼시뉴린의 매개체, 예를 들어 억제제, 예를 들어 시클로스포린(cyclosporin) A, FK 506 (타크롤리무스(tacrolimus), 프로그래프(Prograf; 등록상표), 아드바그라프(Advagraf; 등록상표)), ISA-247 (보클로스포린(voclosporin));
- <338> - 면역억제성을 갖는 아스코마이신(ascomycin), 예를 들어 ABT-281, ASM981;
- <339> - 코르티코스테로이드, 예를 들어 프라스테론(prasterone) (데히드로에피안드로스테론); 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 시클로포스파미드 IV (레비문(Revimmune; 등록상표)); 아자티오프렌(azathioprene); 레플루노미드(leflunomide); FK778; 미조리빈(mizoribine);
- <340> - 미코페놀산 또는 염; 예를 들어 나트륨, 미코페놀레이트 모페틸 (셀셉트(CellCept; 등록상표));
- <341> - 15-테옥시스페르구알린 또는 그의 면역억제성 동족체, 유사체 또는 유도체;
- <342> - bcr-abl 티로신 키나제 활성의 매개체, 예를 들어 억제제;
- <343> - c-kit 수용체 티로신 키나제 활성의 매개체, 예를 들어 억제제;
- <344> - PDGF 수용체 티로신 키나제 활성의 매개체, 예를 들어 억제제, 예를 들어 글리벡(Gleevec) (이마티닙(imatinib));
- <345> - p38 MAP 키나제 활성의 매개체, 예를 들어 억제제;
- <346> - VEGF 수용체 티로신 키나제 활성의 매개체, 예를 들어 억제제;
- <347> - PKC 활성의 매개체, 예를 들어 억제제, 예를 들어 W00238561 또는 W00382859에 개시된 것들, 예를 들어 실시예 56 또는 70의 화합물;
- <348> - JAK3 키나제 활성의 매개체, 예를 들어 억제제, 예를 들어 N-벤질-3,4-디히드록시-벤질리덴-시아노아세트아미드 α-시아노-(3,4-디히드록시)-N-벤질신남아미드 (티르포스틴(Tyrphostin) AG 490), 프로디지오신(prodigosin) 25-C (PNU156804), [4-(4'-히드록시페닐)-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린] (WHI-P131), [4-(3'-브

로모-4'-히드록실페닐)-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린] (WHI-P154), [4-(3',5'-디브로모-4'-히드록실페닐)-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린] (WHI-P97), KRX-211, 3-{(3R,4R)-4-메틸-3-[메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아미노]-피페리딘-1-일}-3-옥소-프로피오나이트 (유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태, 예를 들어 모노-시트레이트 (CP-690,550이라고도 칭함)), 또는 W02004052359 또는 W02005066156에 개시된 바와 같은 화합물;

- <349> - S1P 수용체 활성의 매개체, 예를 들어 효능제 또는 조절제, 예를 들어 임의로 포스포릴화되는 FTY720 또는 그의 유사체, 예를 들어 임의로 포스포릴화되는 2-아미노-2-[4-(3-벤질옥시페닐티오)-2-클로로페닐]에틸-1,3-프로판디올 또는 1-(4-[1-(4-시클로헥실-3-트리플루오로메틸-벤질옥시이미노)-에틸]-2-에틸-벤질)-아세트산 또는 그의 제약상 허용되는 염;
- <350> - 면역억제성 모노클로날 항체, 예를 들어 백혈구 수용체, 예컨대 Blys 수용체에 대한 모노클로날 항체 (예, 벨리무맙(belimumab), 림포스타트 B), BAFF 수용체, MHC, CD2, CD3에 대한 모노클로날 항체 (예, 비실리주맙(visilizumab)), CD4에 대한 모노클로날 항체 (예, 자놀리무맙(zanolimumab)), CD7, CD8, CD11a에 대한 모노클로날 항체 (예, 에팔리주맙(efalizumab) (랍티바(Raptiva); 등록상표)), CD20에 대한 모노클로날 항체 (예, 리톡시맙(rituximab) (리톡산(Rituxan); 등록상표, 맵테라(Mabthera)), ¹¹¹In 또는 ⁹⁰Y에 콘주게이션된 이브리투모맙 튜세탄(ibritumomab tiuxetan) (제발린(Zevalin); 등록상표), ¹³¹I 토시투무맙(tositumumab) (벅사(Bexsar); 등록상표)), CD25, CD28, CD33에 대한 모노클로날 항체 (예, 겐투주맙(gemtuzumab) (마일로타그(Mylotarg); 등록상표)), CD40에 대한 모노클로날 항체 (예, 항-CD40L 또는 항-CD154, 예컨대 IDEC-131), CD45, CD52, CD54에 대한 모노클로날 항체 (예, 알렘투주맙(Alemtuzumab) (캄파스(Campath)-I; 등록상표)), CD58, CD80, CD86, IL-2 수용체에 대한 모노클로날 항체 (예, 다클리주맙(daclizumab) (제나팍스(Zenapax); 등록상표), IL6 수용체에 대한 모노클로날 항체 (예, 토실리주맙(tocilizumab), 악렘트라(Actemra; 등록상표)), IL-12 수용체, IL-17 수용체, IL-23 수용체 또는 그의 리간드에 대한 모노클로날 항체 (예, IL-12, IL-23에 대한 항체, 예컨대 ABT-874, CNTO 1275 (IL-12/IL23 mAb)), IL-10에 대한 모노클로날 항체 (예, B-N10), 예를 들어 이중-가닥 DNS (dsDNA)에 대한 항체, 예컨대 아베티무스 나트륨 (abetimus sodium) (리퀀트(Requent); 등록상표);
- <351> - 기타 면역계에 영향을 미치는 화합물, 예를 들어 CTLA4 또는 그의 돌연변이체의 세포외 도메인의 적어도 일부, 예를 들어 비-CTLA4 단백질 서열에 연결된 CTLA4 또는 그의 돌연변이체의 적어도 세포외 일부를 갖는 재조합 결합 분자, 예를 들어 CTLA4Ig (예를 들어, ATCC 68629로 지정된 것) 또는 그의 돌연변이체, 예를 들어 LEA29Y; 또는 항-CTLA4 작용제, 예컨대 이필리무맙(ipilimumab), 티실리무맙(ticilimumab);
- <352> - 글라티라메라세타트(glatirameracetat) (공중합체-1, 코팍손(Copaxone); 등록상표);
- <353> - MBP8298 (합성 펩티드);
- <354> - 라퀴니모드(laquinimod) (ABR-215062);
- <355> - 면역조절 활성을 갖는 백신, 예를 들어 토박신(Tovaxin; 등록상표), 뉴로백스(NeuroVax; 등록상표);
- <356> - 피르페니돈(pirfenidone);
- <357> - BG-12 (경구용 푸마레이트);
- <358> - 부착 분자 활성의 매개체, 예를 들어 억제제, 예를 들어 LFA-1 길항제, ICAM-1 또는 -3 길항제, VCAM-4 길항제 또는 VLA-4 길항제;
- <359> - CCR9 활성의 매개체, 예를 들어 길항제;
- <360> - MIF 활성의 매개체, 예를 들어 억제제;
- <361> - 5-아미노살리실레이트 (5-ASA) 작용제, 예컨대 숄과살라진, 아줄피딘(Azulfidine; 등록상표), 아사콜(Asacol; 등록상표), 디펜툼(Dipentum; 등록상표), 펜타사(Pentasa; 등록상표), 로와사(Rowasa; 등록상표), 카나사(Canasa; 등록상표), 콜라잘(Colazal; 등록상표), 예를 들어 메살라민을 함유하는 약물; 예를 들어 헤파린과 조합된 메살라진;
- <362> - TNF-알파 활성의 매개체, 예를 들어 억제제, 예컨대 RPL228 (로산토, 요크 파마(Rosanto, York Pharma)), 예를 들어 TNF-알파에 결합하는 항체, 예를 들어 인플릭시맙(infliximab) (레미케이드(Remicade); 등록상표), 탈리도마이드(thalidomide), 레날리도마이드(lenalidomide), 골리무맙(golimumab), 아달리무맙(adalimumab) (휴미라(Humira); 등록상표, 인간 TNF 알파에 특이적인 완전 인간 면역글로불린 G (IgG1) 모노클로날 항체), 에타

너셉트(etanercept) (엔브렐(Enbrel); 등록상표), 알레파셉트(alefacept) (아메바이브(Amevive); 등록상표), 세틀리주맙 페골(certolizumab pegol) (심지아(Cimzia); 등록상표, CDP 870), 아펠리모맙(afelimomab), AME527 (릴리(Lilly)), 항-TNF 도메인 항체 PN0621;

- <363> - 비-스테로이드성 항염증성 약물 (NSAID)을 방출하는 산화질소, 예를 들어 COX-억제성 NO-공여 약물 (CINOD);
- <364> - 포스포디에스테라제, 예를 들어 PDE4B 활성의 매개체, 예컨대 억제제;
- <365> - 카스파제 활성의 매개체, 예를 들어 억제제;
- <366> - G 단백질 커플링된 수용체 GPCR의 매개체, 예를 들어 효능제;
- <367> - 세라마이드 키나제 활성의 매개체, 예를 들어 억제제;
- <368> - '다기능 항염증성' 약물 (MFAID), 예를 들어 세포질 포스포리파제 A2 (cPLA2) 억제제, 예컨대 글리코사미노글리칸에 연결된 막-고정된 포스포리파제 A2 억제제;
- <369> - 항생제 및 항진균제, 예컨대 페니실린(penicillin), 세팔로스포린(cephalosporin), 에리트로마이신(erythromycin), 테트라사이클린(tetracycline), 숄폰아미드, 예컨대 숄파디아진(sulfadiazine), 숄피이속사졸(sulfisoxazole); 숄폰, 예컨대 답손(dapsone); 플레우로무틸린(pleuromutilin), 플루오로퀴놀론, 예를 들어 메트로니다졸(metronidazole), 퀴놀론, 예컨대 시프로플록사신(ciprofloxacin); 레보플록사신(levofloxacin); 프로바이오틱 및 공생 세균, 예를 들어 락토바실러스(*Lactobacillus*), 락토바실러스 루테리(*Lactobacillus reuteri*); 미카푼진(micafungin);
- <370> - 항바이러스성 약물, 예컨대 리비비린(ribivirin), 비다라빈(vidarabine), 아시클로비어(acyclovir), 간시클로비어(ganciclovir), 자나미비어(zanamivir), 오셀타미비어(oseltamivir) 인산염, 팜시클로비어(famciclovir), 아타자나비어(atazanavir), 아만타딘(amantadine), 디다노신(didanosine), 에파비렌즈(efavirenz), 포스카르넷(foscarnet), 인디나비어(indinavir), 라미부딘(lamivudine), 넬피나비어(nelfinavir), 리토나비어(ritonavir), 사퀴나비어(saquinavir), 스타부딘(stavudine), 발라시클로비어(valacyclovir), 발간시클로비어(valganciclovir), 시바시어(civacir), 지도부딘(zidovudine), RSV 단백질, 예를 들어 RSV F 단백질에 대한 항체, 예컨대 팔리비주맙(palivizumab) (시나지스(Synagis); 등록상표), 모타비주맙(motavizumab);
- <371> - 혈액 단백질 "보체 5(a)"의 매개체, 예를 들어 억제제, 예컨대 에쿨리주맙(eculizumab), 펙셀리주맙(pexelizumab);
- <372> - 혈청 인 조절제, 예를 들어 세벨라머(sevelamer) 카르보네이트 (리나겔(Renagel); 등록상표), 신장 질환 환자의 높은 혈청 인산염 수준을 감소시키는 인산염 결합제, 예컨대 란탄 카르보네이트 (포스레놀(Fosrenol); 등록상표);
- <373> - GPCR 매개체 활성의 매개체, 예를 들어 효능제, 예를 들어 항체 및 저분자량 화합물;
- <374> - 세라마이드 키나제 활성의 매개체, 예를 들어 억제제, 예를 들어 항체 및 저분자량 화합물;
- <375> - 알파-4-인테그린 항체, 예를 들어 나탈리주맙(natalizumab) (티사브리(Tysabri); 등록상표);
- <376> - 적혈구생성 자극 단백질, 예컨대 에포이에틴(epoietin) (프로크리트(Procrit); 등록상표), 에포에틴 알파(EPOETIN ALFA) (에포젠(Epogen); 등록상표), 다베포에틴 알파(darbepoetin alfa) (아라네스프(Aranesp); 등록상표);
- <377> - T-세포 동시-자극 조절제, 예컨대 아바타셉트(abatacept) (오렌시아(Orencia); 등록상표);
- <378> - 본 발명의 화합물과는 다른 산성 스펅고미엘리나제 (aSMase)의 조절제, 예를 들어 억제제
- <379> 가 포함된다.
- <380> 본 발명의 화합물과 조합하여 유용한 경향이 있는 항염증성 약물에는, 예를 들어 비-스테로이드성 항염증제 (NSAID), 예컨대 프로피온산 유도체 (알미노프로펜(alminoprofen), 베녹사프로펜(benoxaprofen), 부클록스산(bucloxic acid), 카프로펜(carprofen), 펜부펜(fenbufen), 페노프로펜(fenoprofen), 플루프로펜(fluprofen), 플루비프로펜(flurbiprofen), 이부프로펜(ibuprofen), 인도프로펜(indoprofen), 케토프로펜(ketoprofen), 미로프로펜(mioprofen), 나프록센(naproxen), 옥사프로진(oxaprozin), 피르프로펜(pirprofen), 프라노프로펜

(pranoprofen), 수프로펜(suprofen), 티아프로펜산(tiaprofenic acid), 및 티옥사프로펜(tioxaprofen)), 아세트산 유도체 (인도메타신(indomethacin), 아세메타신(acemetacin), 알클로페낙(alclofenac), 클리다낙(clidanac), 디클로페낙(diclofenac), 펜클로페낙(fenclofenac), 펜클로즈산(fenclozic acid), 펜티아작(fentiazac), 푸로페낙(furofenac), 이부페낙(ibufenac), 이속세팍(isoxepac), 옥스피낙(oxpinac), 숄린닥(sulindac), 티오피낙(tiopinac), 톨메틴(tolmetin), 지도메타신(zidometacin), 및 조메피락(zomepirac)), 페남산 유도체 (플루페남산, 메클로페남산, 메페남산, 니플롬산 및 톨페남산), 비페닐카르복실산 유도체 (디플루니살(diflunisal) 및 플루페니살(flufenisal)), 옥시캄 (이속시캄(isoxicam), 피록시캄(piroxicam), 수독시캄(sudoxicam) 및 테녹시캄(tenoxicam)), 살리실레이트 (아세틸 살리실산, 숄파살라진) 및 피라졸론(pyrazolone) (아파존(apazone), 베즈피페릴론(bezpiperylon), 페프라존(feprazone), 모페부타존(mofebutazone), 옥시펜부타존(oxyphenbutazone), 페닐부타존(phenylbutazone)); 시클로옥시게나제-2 (COX-2) 억제제, 예컨대 셀레콕시브(celecoxib); 포스포디에스테라제 IV형 (PDE-IV)의 억제제, 예를 들어 MN-166; 케모카인 수용체, 특히 CCR-1의 길항제 (예, ZK811752 (BX-471)), CCR-2 및 CCR-3의 길항제; 콜레스테롤 저하제, 예컨대 HMG-CoA 환원효소 억제제 (로바스타틴(lovastatin), 심바스타틴(simvastatin) 및 프라바스타틴(pravastatin), 플루바스타틴(fluvastatin), 아토르바스타틴(atorvastatin), 및 기타 스타틴), 격리제 (콜레스티라민(cholestyramine) 및 콜레스티폴(colestipol)), 니코틴산, 페노피브르산 유도체 (젬피프로질(gemfibrozil), 클로피브레이트(clofibrate), 페노피브레이트(fenofibrate) 및 벤자피브레이트(benzafibrate)), 및 프로부콜(probucol); 항콜린제, 예컨대 무스카린성 길항제 (이프라트로퓜(ipratropium) 브로마이드); 기타 화합물, 예컨대 테오필린(theophylline), 숄파살라진 및 아미노살리실레이트(aminosalicylate), 예를 들어 5-아미노살리실산 및 그의 전구약물, 항류마티스제, IgE 항체, 예를 들어 오말리주맙(omalizumab) (졸레어(Xolair); 등록상표)가 포함된다.

- <381> 본 발명의 화합물과의 조합 파트너로서 유용한 경향이 있는 (예를 들어, 본 발명에 따라 유용한 경향이 있는) 항암 약물에는, 예를 들어 하기 i 내지 lxxxii가 포함된다.
- <382> i. 스테로이드; 예를 들어 프레드니손(prednisone).
- <383> ii. 아데노신-키나제-억제제; 핵염기, 뉴클레오시드, 뉴클레오티드 및 핵산 대사를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 5-요오도-7-β-D-리보푸라노실로도 알려진 5-요오도투베르시딘(iodotubercidin).
- <384> iii. 보조제; 5-FU-TS 결합을 강화시킬 뿐만 아니라 알칼리성 포스파타제를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물, 예컨대 류코보린(leucovorin), 레바미솔(levamisole); 및 암 화학요법 보조제로 사용되는 기타 보조제, 예컨대 메스나(mesna) (우로미텍산(Uromitexan; 등록상표), 메스넥스(Mesnex; 등록상표)).
- <385> iv. 부신 피질 길항제; 부신 피질의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하고, 코르티코스테로이드의 말초 대사를 변화시켜서 17-히드록시코르티코스테로이드를 감소시키는 것, 예컨대 미토탄(mitotane).
- <386> v. AKT 경로 억제제; 예컨대, 단백질 키나제 B (PKB)로도 알려진 Akt를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 3H-비스[1]벤조피라노[3,4-b:6',5'-e]피란-7(7aH)-온, 13,13a-디히드로-9,10-디메톡시-3,3-디메틸-, (7aS,13aS)로도 알려진 데구엘린(deguelin); 및 1,4,5,6,8-헨타아자아세나프틸렌-3-아민, 1,5-디히드로-5-메틸-1-β-D-리보푸라노실로도 알려진 트리시리빈(triciribine); KP372-1 (QLT394).
- <387> vi. 알킬화제; DNA의 알킬화를 야기하고, DNA 분자 내의 중단뿐만 아니라 한 쌍의 가닥의 교차-결합을 일으켜서, DNA 복제 및 RNA의 전사를 방해하는 것, 예컨대 클로람부실(chlorambucil), 클로르메틴(chlormethine), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 이포스파미드(ifosfamide), 멜팔란(melphalan), 에스트라무스틴(estramustine); 니트로소우레아(nitrosourea), 예컨대 카무스틴(carmustine), 포테무스틴(fotemustine), 로무스틴(lomustine), 스트렙토조신(streptozocin) (스트렙토조토신(streptozotocin), STZ), BCNU; 글리아델(Gliadel); 다카르바진(dacarbazine), 메클로레타민(mechlorethamine) (예를 들어, 히드로클로라이드의 형태), 프로카르바진(procarbazine) (예를 들어, 히드로클로라이드의 형태), 티오테파(thiotepa), 테모졸로마이드(temozolomide), 질소 머스터드(nitrogen mustard), 미토마이신(mitomycin), 알트레타민(altretamine), 부숄판(busulfan), 에스트라무스틴, 우라무스틴(uramustine). 시클로포스파미드는, 예를 들어 시판되는 형태로, 예를 들어 상표명 시클로스틴(CYCLOSTIN; 등록상표)으로; 이포스파미드는 홀록산(HOLOXAN; 등록상표)으로, 테모졸로미드는 테모달(TEMODAR; 등록상표)로, 질소 머스터드는 머스터젠(MUSTARGEN; 등록상표)으로, 에스트라무스틴은 엠시트(EMYCT; 등록상표)로, 스트렙토조신은 자노사르(ZANOSAR; 등록상표)로 투여될 수 있다.

- <388> vii. 맥관형성 억제제; 신생 혈관의 생성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는, 예를 들어 메티오닌 아미노펩티다제-2 (MetAP-2), 대식세포 염증성 단백질-1 (MIP-1알파), CCL5, TGF-베타, 리포옥시게나제, 시클로옥시게나제 및 토포이소머라제를 표적으로 하거나, 또는 간접적으로 p21, p53, CDK2 및 콜라겐 합성을 표적으로 하는 것, 예를 들어 2,4,6,8-데카테트라엔디오산, 모노[[3R,4S,5S,6R)-5-메톡시-4-[(2R,3R)-2-메틸-3-(3-메틸-2-부테닐)옥시라닐]-1-옥사스피로[2.5]옥트-6-일] 에스테르, (2E,4E,6E,8E)-(9C1)로 알려진 푸마질린 (fumagillin); 1,4-나프탈렌디온, 5,8-디히드록시-2-[(1R)-1-히드록시-4-메틸-3-펜테닐]-9C1)로도 알려진 시코닌(shikonin); 벤조산, 2-[[3-(3,4-디메톡시페닐)-1-옥소-2-프로페닐]아미노]로도 알려진 트라닐라스트 (tranilast); 우르솔산; 수라민(suramin); 벤자미드(bengamide) 또는 그의 유도체, 탈리도마이드, TNP-470.
- <389> viii. 항-안드로겐; 정상 및 악성 전립선 조직의 성장을 자극하는 부신 및 고환 기원의 안드로겐의 작용을 차단하는 것, 예컨대 nil루타미드(nilutamide); 비칼루타미드(bicalutamide) (카소덱스(CASODEX; 등록상표)), 예를 들어 US4636505에 개시된 바와 같이 제형화될 수 있는 것.
- <390> ix. 항-에스트로겐; 에스트로겐 수용체 수준에서 에스트로겐의 효과에 길항작용하는 것, 예를 들어 에스트로겐 생성, 즉, 기질 안드로스텐디온 및 테스토스테론 각각을 에스트론 및 에스트라디올로 전환시키는 것을 억제하는 아로마타제 억제제,
- <391> 예를 들어 아타메스탄(atamestane), 엑스메스탄(exemestane), 포르메스탄(formestane), 아미노글루테티미드(aminoglutethimide), 로글레티미드(rogletimide), 피리도글루테티미드(pyridoglutethimide), 트릴로스탄(trilostane), 테스토락톤(testolactone), 케토코나졸(ketokonazole), 보로졸(vorozole), 파드로졸(fadrozole), 아나스트로졸(anastrozole), 레트로졸(letrozole), 토레미펜(toremifene); 비칼루타미드; 플루타미드(flutamide); 타목시펜(tamoxifen), 타목시펜 시트레이트; 타목시펜; 풀베스트란트(fulvestrant); 랄록시펜(raloxifene), 랄록시펜 히드로클로라이드. 타목시펜은 예를 들어 시판되는 형태, 예를 들어 놀바덱스(NOLVADEX; 등록상표)로 투여될 수 있고, 랄록시펜 히드로클로라이드는 에비스타(EVISTA; 등록상표)로 시판된다. 풀베스트란트는 US4659516에 개시된 바와 같이 제형화될 수 있고, 파슬로덱스(FASLODEX; 등록상표)로 시판된다.
- <392> x. 항-고갈습혈증제; 고갈습혈증을 치료하는데 사용되는 것, 예컨대 질산갈륨(III) 수화물; 및 파미드론산 이나 트림.
- <393> xi. 항대사물질; DNA의 합성을 억제 또는 중단시켜 세포사를 일으키는 것. 항대사물질의 예로는, DNA 탈메틸화제 및 엽산 길항제, 예를 들어 메토틱렉세이트(methotrexate), 페메트렉시드(pemetrexed) (페르메트렉시드(permetrexed), 알림타(Alimta; 등록상표)), 랄티트렉시드(raltitrexed); 퓨린, 예를 들어 6-머캅토피린, 클라드리빈(cladribine), 클로파라빈(clofarabine); 플루다라빈(fludarabine), 티오구아닌 (tioguanine), 6-티오구아닌, 넬라라빈(nelarabine) (화합물 506), 티아조푸린(tiazofurin) (이노신 모노포스페이트 탈수소효소 및 구아노신 트리포스페이트 풀(pool)을 억제함), 펜토스타틴(pentostatin) (데옥시코포마이신(deoxycoformycin)); 시타라빈(cytarabine); 플렉스우리딘(flexuridine); 플루오로우라실(flourouracil); 5-플루오로우라실 (5-FU), 플록스우리딘(floxuridine) (5-FUdR), 카페시타빈(capecitabine); 젬시타빈(gemcitabine); 젬시타빈 히드로클로라이드; 히드록시우레아 (예를 들어, 하이드리아(Hydra; 등록상표)); DNA 탈메틸화제, 예컨대 5-아자시티딘(비다자(Vidaza; 등록상표) 및 데시타빈(decitabine); 플루오로메틸렌 데옥시시티딘 (FmdC), 5-아자-2'-데옥시시티딘, 트록사시타빈(troxacitabine) (L-이성질체 시토신 유사체), 에다트렉세이트(edatrexate)가 포함되나 이에 한정되지는 않는다. 카페시타빈 및 젬시타빈은, 예를 들어 시판되는 형태, 예컨대 젤로다(XELODA; 등록상표) 및 젬자(GEMZAR; 등록상표)로 투여될 수 있다.
- <394> xii. 아폽토시스 유발물질; 세포에서 세포사를 초래하는 정상적인 일련의 사건을 유발시키는, 예를 들어 아폽토시스 단백질 XIAP의 X-연결된 포유동물 억제제를 선택적으로 유발시키거나, 또는 예를 들어 BCL-xL을 하향조절하는 것, 예컨대 에탄올, 2-[[3-(2,3-디클로로페녹시)프로필]아미노]; 감보각산(gambogic acid); 2,5-시클로헥사디엔-1,4-디온, 2,5-디히드록시-3-운데실로도 알려진 엠벨린(embelin); 삼산화비소 (트리세녹스(TRISENOX); 등록상표).
- <395> xiii. 오로라(aurora) 키나제 억제제; G2/M 체크포인트로부터 유사분열성 체크포인트 및 말기 유사분열까지 내내 세포 주기의 후기 단계를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 메탄이미드아미드, N'-[1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-4-시아노-1H-피라졸-5-일]-N,N-디메틸로도 알려진 비누클레인(binucleine) 2.
- <396> xiv. 브루톤(Bruton) 티로신 키나제 (BTK) 억제제; 인간 및 뮤린(murine) B 세포 발생을 표적으로 하거나, 감소

시키거나 억제하는 것, 예컨대 테레산(terreic acid).

- <397> xv. 칼시뉴린 억제제; T 세포 활성화 경로를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 시클로프로판 카르복실산, 3-(2,2-디클로로에테닐)-2,2-디메틸-, 시아노(3-페녹시페닐)메틸 에스테르로도 알려진 사이퍼메트린(cypermethrin); 시클로프로판카르복실산, 3-(2,2-디브로모에테닐)-2,2-디메틸-(S)-시아노(3-페녹시페닐)메틸 에스테르, (1R,3R)로도 알려진 델타메트린(deltamethrin); 벤젠아세트산, 4-클로로- α -(1-메틸에틸)-, 시아노(3-페녹시페닐)메틸 에스테르로도 알려진 펜발레레이트(fenvalerate); 및 티르포스틴 8; 단, 시클로스포린 또는 FK506은 제외.
- <398> xvi. CaM 키나제 II 억제제; 인산화효소 키나제, 미오신 경사슬 키나제 및 CaM 키나제 I-IV를 포함하는 구조적으로 관련된 효소의 족을 구성하는 CaM 키나제를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 5-이소퀴놀린술폰산, 4-[(2S)-2-[(5-이소퀴놀리닐술폰)메틸아미노]-3-옥소-3-(4-페닐-1-피페라지닐)프로필]페닐 에스테르 (9C1); 벤젠술폰아미드, N-[2-[[[3-(4-클로로페닐)-2-프로페닐]메틸]아미노]메틸]페닐]-N-(2-히드록시에틸)-4-메톡시.
- <399> xvii. CD45 티로신 포스파타제 억제제; 각종 염증성 및 면역 장애의 치료에 도움이 되는, Src-족 단백질-티로신 키나제 상의 탈인산화 조절 pTyr 잔기를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 포스폰산, [[2-(4-브로모페녹시)-5-니트로페닐]히드록시메틸].
- <400> xviii. CDC25 포스파타제 억제제; 종양에서 과다발현된 탈인산화 시클린-의존성 키나제를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 1,4-나프탈렌디온, 2,3-비스[(2-히드록시에틸)티오].
- <401> xix. CHK 키나제 억제제; 항아포토시스성 단백질 Bcl-2의 과다발현을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 탈브로모히메니알디신(debromohymenialdisine). CHK 키나제 억제제의 표적은 CHK1 및/또는 CHK2이다. CHK 키나제 억제제의 예로는 탈브로모히메니알디신이 포함되나 이에 한정되지는 않는다.
- <402> xx. 제니스테인(genistein), 올로뮤신(olomucine) 및/또는 티르포스틴을 조절하기 위한 조절제; 예컨대 4H-1-벤조피란-4-온, 7-히드록시-3-(4-히드록시페닐)로도 알려진 다이드제인(daidzein); 이소-올로뮤신, 및 티르포스틴 1.
- <403> xxi. 시클로옥시게나제 억제제; 예를 들어 효소 Cox-2 (시클로옥시게나제-2)를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 Cox-2 억제제, 예컨대 1H-인돌-3-아세트아미드, 1-(4-클로로벤조일)-5-메톡시-2-메틸-N-(2-페닐에틸); 5-알킬 치환된 2-아릴아미노페닐아세트산 및 유도체, 예를 들어 셀레콕시브 (셀레브렉스(CELEBREX); 등록상표), 로페콕시브(rofecoxib) (바이옥스(VIOXX); 등록상표), 에토리콕시브(etoricoxib), 발데콕시브(valdecoxib); 또는 5-알킬-2-아릴아미노페닐아세트산, 예를 들어 5-메틸-2-(2'-클로로-6'-플루오로아닐리노)페닐 아세트산, 루미라콕시브(lumiracoxib); 및 셀레콕시브.
- <404> xxii. cRAF 키나제 억제제; TNF에 의해 유발된 E-셀렉틴 및 혈관 부착 분자-1의 상향조절을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 3-(3,5-디브로모-4-히드록시벤질리덴)-5-요오도-1,3-디히드로인돌-2-온; 및 벤즈아미드, 3-(디메틸아미노)-N-[3-[(4-히드록시벤조일)아미노]-4-메틸페닐]. Raf 키나제는 세포 분화, 증식 및 아포토시스에서 세포의 신호-조절 키나제로서 중요한 역할을 한다. cRAF 키나제 억제제의 표적으로는 RAF1이 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다. 예를 들어, RAF 키나제 억제제로는 W02005028444 또는 W00009495에 기재된 화합물이 포함된다.
- <405> xxiii. 시클린 의존성 키나제 억제제; 포유동물 세포 주기의 조절 역할을 하는 시클린 의존성 키나제를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 N9-이소프로필-올로뮤신; 올로뮤신; 벤조산, 2-클로로-4-[[2-[[[(1R)-1-(히드록시메틸)-2-메틸프로필]아미노]-9-(1-메틸에틸)-9H-퓨린-6-일]아미노]-(9C1)로도 알려진 푸르발라놀(purvalanol) B; 로스코비틴(roscovitine); 2H-인돌-2-온, 3-(1,3-디히드로-3-옥소-2H-인돌-2-일리덴)-1,3-디히드로-로도 알려진 인디루빈(indirubin); 인돌로[3,2-d][1]벤즈아제핀-6(5H)-온, 9-브로모-7,12-디히드로-로도 알려진 켄폴론(kenpaullone); 1-부탄올, 2-[[6-[(3-클로로페닐)아미노]-9-(1-메틸에틸)-9H-퓨린-2-일]아미노]-3-메틸-, (2R)-로도 알려진 푸르발라놀 A; 인디루빈-3'-모노옥심. 세포 주기 진행은 시클린 의존성 키나제 (Cdk) 및 시클린의 활성화 및 이후의 불활성화를 포함하는 일련의 순차적 사건에 의해 조절된다. Cdk는 그들의 조절성 하위단위인 시클린에 결합함으로써 활성 헤테로이량체성 복합체를 형성하는 세린/트레오닌 키나제 군이다. 시클린 의존성 키나제 억제제의 표적의 예로는 CDK, AHR, CDK1, CDK2, CDK5, CDK4/6, GSK3베타 및 ERK가 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다.
- <406> xxiv. 시스테인 프로테아제 억제제; 포유동물 세포 전환 및 아포토시스에서 중대한 역할을 하는 시스테인 프로

테아제를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 4-모르폴린카르복스아미드, N-[(1S)-3-플루오로-2-옥소-1-(2-페닐에틸)프로필]아미노]-2-옥소-1-(페닐메틸)에틸].

- <407> xxv. DNA 삽입물질(intercalator); DNA에 결합하고, DNA, RNA 및 단백질 합성을 억제하는 것, 예컨대 플리카마이신(plicamycin), 닥티노마이신(dactinomycin).
- <408> xxvi. DNA 가닥 브레이커(breaker); DNA 가닥 절단을 야기하며, DNA 합성을 억제하고, RNA 및 단백질 합성을 억제하는 것, 예컨대 블레오마이신(bleomycin).
- <409> xxvii. E3 연결효소 억제제; 프로테아좀에서의 분해를 위해 표지되는 유비퀴틴 사슬의 단백질로의 전이를 억제하는 E3 연결효소를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 N-((3,3,3-트리플루오로-2-트리플루오로메틸)프로피오닐)술파닐아미드.
- <410> xxviii. 내분비성 호르몬; 남성에서는 주로 뇌하수체에 작용하여 호르몬을 억제시키며, 그 최종적인 효과는 테스토스테론을 거세 수준까지 감소시키는 것이고; 여성에서는 난소 에스트로겐 및 안드로겐 합성 둘 다를 억제하는 것, 예컨대 류프롤리드(leuprolide); 메게스트롤(megestrol), 메게스트롤 아세테이트.
- <411> xxix. 수용체 티로신 키나제의 상피 성장 인자 족 (호모- 또는 헤테로이량체로서의 EGFR, ErbB2, (HER-2), ErbB3, ErbB4)의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물, 예컨대 EGF 수용체 티로신 키나제 족의 구성원, 예를 들어 EGF 수용체, ErbB1, ErbB2, ErbB3 및 ErbB4를 억제하거나, EGF 또는 EGF-관련 리간드에 결합하는 화합물, 단백질 또는 항체, 특히 WO 9702266 (예를 들어, 실시예 39의 화합물), EP0564409, WO9903854, EP0520722, EP0566226, EP0787722, EP0837063, US5747498, WO9810767, WO9730034, WO9749688, WO9738983 및, 특히 WO9630347 (예를 들어, CP 358774로 알려진 화합물), WO9633980 (예를 들어, ZD 1839로 알려진 화합물); 및 WO 9503283 (예를 들어, ZM105180, 제맵(Zemab; 등록상표)으로 알려진 화합물)에 포괄적 및 구체적으로 개시된 화합물, 단백질 또는 모노클로날 항체, 예를 들어 이중 작용성 티로신 키나제 억제제 (ErbB1 및 ErbB2) 라파티닙(lapatinib) (GSK572016), 예를 들어 라파티닙 디토실레이트; AEE788, 파니투주맵(panitumumab), 트라스투주맵(trastuzumab) (허셉틴(HERCEPTIN; 등록상표), 세툽시맵(cetuximab) (얼비투스(Erbitux); 등록상표), 게피티닙(gefitinib), OSI-774, CI-1033, EKB8569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 또는 E7.6.3, 7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘 유도체 (예를 들어, WO03013541에 개시된 것), 에를로티닙(erlotinib), 바타날립(vatanalib), 게피티닙. 에를로티닙은 시판되는 형태, 예를 들어 타세바(TARCEVA; 등록상표)로, 그리고 게피티닙은 ABX-EGFR을 비롯한 상피 성장 인자 수용체에 대한 인간 모노클로날 항체인 이레사(IRESSA; 등록상표)로 투여될 수 있다.
- <412> xxx. EGFR, PDGFR 티로신 키나제 억제제; 예컨대 EGFR 키나제 억제제, 예를 들어 잘루투무맵(zalutumumab), 티르포스틴 23, 티르포스틴 25, 티르포스틴 47, 티르포스틴 51 및 티르포스틴 AG 825; 2-프로펜아미드, 2-시아노-3-(3,4-디히드록시페닐)-N-페닐-(2E); 티르포스틴 Ag 1478; 라벤두스틴(lavendustin) A; 3-피리딘아세트나이트릴, α-[(3,5-디클로로페닐)메틸렌]-, (αZ); 예를 들어, EGFR, PDGFR 티로신 키나제 억제제의 예로는 티르포스틴 46, ZK222584가 포함된다. 티르포스틴 46, SU101을 비롯한 PDGFR 티로신 키나제 억제제. EGFR 키나제 억제제의 표적으로는 구아닐릴 시클라제 (GC-C) HER2, EGFR, PTK 및 튜블린이 포함된다.
- <413> xxxi. 파르네실전이효소 억제제; Ras 단백질을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 α-히드록시 파르네실포스폰산; 부탄산, 2-[[[(2S)-2-[[[(2S,3S)-2-[[[(2R)-2-아미노-3-메르캅토프로필]아미노]-3-메틸펜틸]옥시]-1-옥소-3-페닐프로필]아미노]-4-(메틸술포닐)-, 1-메틸에틸 에스테르, (2S); 마뉴마이신(manumycin) A; L-744,832 또는 DK8G557, 티피파닙(tipifarnib) (R115777), SCH66336 (로나파닙(lonafarnib)), BMS-214662.
- <414> xxxii. Flk-1 키나제 억제제; Flk-1 티로신 키나제 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 2-프로펜아미드, 2-시아노-3-[4-히드록시-3,5-비스(1-메틸에틸)페닐]-N-(3-페닐프로필)-(2E). Flk-1 키나제 억제제의 표적으로는 KDR이 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다.
- <415> xxxiii. 글리코겐 합성효소 키나제-3 (GSK3) 억제제; 글리코겐 합성효소 키나제-3 (GSK3)을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 인디루빈-3'-모노옥심. 고도로 보존되고, 편재적으로 발현된 세린/트레오닌 단백질 키나제인 글리코겐 합성효소 키나제-3 (GSK-3; tau 단백질 키나제 I)은 다양한 세포 과정의 신호전달 캐스케이드에 관련되어 있으며, 이것은 단백질 합성, 세포 증식, 세포 분화, 미체소관 집합/분리(assembly/disassembly) 및 아포토시스를 비롯한 다양한 배열의 세포 기능의 조절에 관련된 것으로 밝혀진 단백질 키나제이다.
- <416> xxxiv. 히스톤 탈아세틸라제 (HDAC) 억제제; 히스톤 탈아세틸라제를 억제하고 항증식 활성을 보유한 것, 예컨대

W00222577에 개시된 화합물, 특히 N-히드록시-3-[4-[[[2-히드록시에틸][2-(1H-인돌-3-일)에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드, 및 N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드 및 그의 제약상 허용되는 염; 수베로일아닐리드 히드록삼산 (SAHA); [4-(2-아미노-페닐카르바모일)-벤질]-카르바미산 피리딘-3-일메틸 에스테르 및 그의 유도체; 부티르산, 피록사미드(pyroxamide), 트리코스타틴(trichostatin) A, 옥삼플라틴(oxamflatin), 아피시딘(apicidin), 뎀시펩티드(depsipeptide) (FK228); 데푸데신(depudecin); 트라포신(trapoxin), HC 독소 (시클릭 테트라펩티드 (시클로[프롤릴-알리닐-알라닐-2-아미노-8-옥소-9,10-에폭시데카노일])); 나트륨 페닐부티레이트, 수베로일아닐리드 히드록삼산, 수베로일 비스-히드록삼산; 트리코스타틴 A, BMS-27275, 피록사미드, FR-901228, 발프로산, PDX101, 사비콜(Savicol; 등록상표).

- <417> xxxv. HSP90 억제제; HSP90의 내재성 ATPase 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것; 유비퀴틴 프로테오솜 경로를 통해 HSP90 클라이언트 단백질을 분해하거나, 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것. HSP90의 내재성 ATPase 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물은 특히 HSP90의 ATPase 활성을 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체, 예를 들어 겔다나마이신(geldanamycin) 유도체; 17-알릴아미노-겔다나마이신, 17-데메톡시겔다나마이신 (17AAG), 다른 겔다나마이신-관련 화합물; 라디시콜(radicicol) 및 HDAC 억제제이다. HSP90 억제제의 다른 예로는 겔다나마이신, 17-데메톡시-17-(2-프로페닐아미노)가 포함된다. HSP90 억제제의 잠재적인 간접적 표적으로는 FLT3, BCR-ABL, CHK1, CYP3A5³ 및/또는 NQO1²가 포함된다. 닐로티닙(Nilotinib)이 BCR-ABL 티로신 키나제 억제제의 예시이다.
- <418> xxxvi. I-카파 B-알파 키나제 억제제 (IKK); NF-카파B를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 2-프로펜니트릴, 3-[(4-메틸페닐)술폰일]-(2E).
- <419> xxxvii. 인슐린 수용체 티로신 키나제 억제제; 포스포타이딜이노시톨 3-키나제, 미세소관-연관 단백질 및 S6 키나제의 활성을 조절하는 것, 예컨대 히드록실-2-나프탈레닐메틸포스포산, LY294002.
- <420> xxxviii. c-Jun N-말단 키나제 (JNK) 키나제 억제제; Jun N-말단 키나제를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 피라졸안트론 및/또는 에피갈로카테킨 갈레이트. 세린-관련 단백질 키나제인 Jun N-말단 키나제 (JNK)는 c-Jun 및 ATF2의 인산화 및 활성화와 관련되어 있고, 대사, 성장, 세포 분화 및 아포토시스에서 상당한 역할을 한다. JNK 키나제 억제제에 대한 표적으로는 DNMT가 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다.
- <421> xxxix. 미세소관 결합제; 유사분열성 및 간기 세포 기능에 필수적인 미세소관 네트워크를 분열시킴으로써 작용하는 것, 예컨대 빈카 알칼로이드, 예를 들어 빈블라스틴(vinblastine), 빈블라스틴 황산염; 빈크리스틴(vincristine), 빈크리스틴 황산염; 빈데신(vindesine); 비노렐빈(vinorelbine); 탁산(taxane), 예를 들어 도세탁셀(docetaxel); 파클리탁셀(paclitaxel); 디스코더몰리드(discodermolide); 콜히친(colchicine), 에포틸론(epothilone) 및 그의 유도체, 예를 들어 에포틸론 B 또는 그의 유도체. 파클리탁셀은 탁솔(TAXOL; 등록상표)로; 도세탁셀은 탁소텔(TAXOTERE; 등록상표)로; 빈블라스틴 황산염은 빈블라스틴 알.피(VINBLASTIN R.P; 등록상표)로; 그리고 빈크리스틴 황산염은 파미스틴(FARMISTIN; 등록상표)으로 시판된다. 또한, 일반적 형태의 파클리탁셀뿐만 아니라 다양한 투여 형태의 파클리탁셀이 포함된다. 일반적 형태의 파클리탁셀로는 베타솔을 히드로클로라이드가 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다. 파클리탁셀의 다양한 투여 형태로는 아브락산(ABRAXANE; 등록상표), 온크솔(ONXOL; 등록상표), 사이토탁스(CYTOTAX; 등록상표)로 시판되는 알부민 나노입자 파클리탁셀이 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다. 예를 들어, US5010099에 개시된 디스코더몰리드를 얻을 수 있다. 또한, US6194181, W098/0121, W09825929, W09808849, W09943653, W09822461 및 W00031247에 개시된 에포틸론 유도체가 포함된다. 특히 에포틸론 A 및/또는 B가 바람직하다.
- <422> xl. 미토겐-활성화 단백질 (MAP) 키나제-억제제; 미토겐-활성화 단백질을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 벤젠술폰아미드, N-[2-[[[3-(4-클로로페닐)-2-프로페닐]메틸]아미노]메틸]페닐]-N-(2-히드록시에틸)-4-메톡시. 미토겐-활성화 단백질 (MAP) 키나제는 다양한 세포의 자극에 반응하여 활성화되고, 세포 표면으로부터 핵으로의 신호전달을 매개하는 단백질 세린/트레오닌 키나제 군이다. 이들은 염증, 아포토시스성 세포사, 발암성 전환, 종양 세포 침윤 및 전이를 비롯한 여러 가지 생리 및 병리학적 세포 현상을 조절한다.
- <423> xli. MDM2 억제제; MDM2 및 p53 종양 저해제의 상호작용을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 트랜스-4-요오도, 4'-보라닐-갈콘.
- <424> xlii. MEK 억제제; MAP 키나제 MEK의 키나제 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 소라페닙(sorafenib), 예를 들어 넥사바(Nexavar; 등록상표) (소라페닙 토실레이트), 부탄디니트릴, 비스[아미노[2-(아미노페닐)티오]메틸렌]. MEK 억제제의 표적으로는 ERK가 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다. MEK 억제

제의 간접적 표적으로서 시클린 D1이 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다.

- <425> xliii. 매트릭스 금속단백질분해효소 억제제 (MMP) 억제제; 중앙 주위의 조직 구조의 감소를 조장하고, 중앙 성장, 맥관형성 및 전이를 조장하는데 관련된 효소 MMP-2 및 MMP-9를 비롯한, 폴리펩티드 결합의 가수분해를 선택적으로 촉진시키는 프로테아제 효소 부류를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 부탄디아미드, N-4-히드록시-N1-[(1S)-1-[[[(2S)-2-(히드록시메틸)-1-피롤리디닐]카르보닐]-2-메틸프로필]-2-펜틸-, (2R)-(9C1)로도 알려진 악티노닌(actinonin); 에피갈로카테킨 갈레이트; 콜라겐 펩티드모방 및 비-펩티드모방 억제제; 테트라시클린 유도체, 예를 들어 히드록사메이트 펩티드모방 억제제인 바티마스타트(batimastat); 및 그의 경구-생체이용가능한 유사체인 마리마스타트(marimastat), 프리노마스타트(prinomastat), 메타스타트(metastat), 네오바스타트(neovastat), 타노마스타트(tanomastat), TAA211, BMS-279251, BAY 12-9566, MMI270B 또는 AAJ996. MMP 억제제의 표적으로는 폴리펩티드 디포르밀라제가 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다.
- <426> xliiv. NGFR 티로신-키나제-억제제; 신경 성장 인자 의존성 p140^{c-trk} 티로신 인산화를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 티르포스틴 AG 879. NGFR 티로신-키나제-억제제의 표적으로는 HER2, FLK1, FAK, TrkA 및/또는 TrkC가 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다. 간접적 표적은 RAF1의 발현을 억제한다.
- <427> xlv. SAPK2/p38 키나제 억제제를 비롯한 p38 MAP 키나제 억제제; p38-MAPK (MAPK 족 구성원임)를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 페놀, 4-[4-(4-플루오로페닐)-5-(4-피리디닐)-1H-이미다졸-2-일]. SAPK2/p38 키나제 억제제의 예로는 벤즈아미드, 3-(디메틸아미노)-N-[3-[(4-히드록시벤조일)아미노]-4-메틸페닐]이 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다. MAPK 족 구성원은 티로신 및 트레오닌 잔기의 인산화에 의해 활성화된 세린/트레오닌 키나제이다. 상기 키나제는 중요한 세포 반응, 예컨대 아포토시스 및 염증 반응의 조절에 관련되는 것으로 여겨지는 다수의 세포 스트레스 및 염증성 자극에 의해 인산화 및 활성화된다.
- <428> xlvii. p56 티로신 키나제 억제제; p56 티로신 키나제 (T-세포 발생 및 활성화에서 중요한 림프-특이적 src 족 티로신 키나제인 효소임)를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 2-안트라센카르복시알데히드, 9,10-디히드로-3-히드록시-1-메톡시-9,10-디옥소로도 알려진 담나칸탈(damnacanthal), 티르포스틴 46. p56 티로신 키나제 억제제의 표적으로는 Lck가 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다. Lck는 CD4, CD8의 세포질 도메인 및 IL-2 수용체의 베타-사슬과 관련이 있고, TCR-매개 T-세포 활성화의 가장 초기 단계들에 연관된 것으로 여겨진다.
- <429> xlviii. PDGFR 티로신 키나제 억제제; C-kit 수용체 티로신 키나제 (PDGFR 족 중 일부)의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는, 예컨대 c-Kit 수용체 티로신 키나제 족의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는, 특히 c-Kit 수용체를 억제하는 것. PDGFR 티로신 키나제 억제제 (예컨대, 티르포스틴 AG 1296; 티르포스틴 9; 1,3-부타디엔-1,1,3-트리카르보노이트릴,2-아미노-4-(1H-인돌-5-일); N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예를 들어 이마티닙, 이레사(등록상표), MLN518)의 표적의 예로는 PDGFR, FLT3 및/또는 c-KIT가 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다. PDGF는 세포 증식, 화학주성, 및 정상 세포에서만 아니라 다양한 질환 상태, 예컨대 암, 아테롬성동맥경화증, 및 섬유성 질환에서의 생존을 조절하는데 중요한 역할을 한다. PDGF 족은 2개의 수용체 티로신 키나제에 달리 결합하여 그의 세포 효과를 발휘하는 이량체성 동종형(isoform) (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB, PDGF-CC 및 PDGF-DD)으로 구성된다. PDGFR- α 및 PDGFR- β 의 분자량은 각각 170 및 180 kDa 정도이다.
- <430> xlviii. 포스파티딜이노시톨 3-키나제 억제제; PI 3-키나제를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 3H-푸로[4,3,2-de]인덴노[4,5-h]-2-벤조피란-3,6,9-트리온, 11-(아세틸옥시)-1,6b,7,8,9a,10,11,11b-옥타히드로-1-(메톡시메틸)-9a,11b-디메틸-, (1S,6bR,9aS,11R,11bR)-(9C1)로도 알려진 워트만닌(wortmannin); 8-페닐-2-(모르폴린-4-일)-크로멘-4-온; 케르세틴(quercetin), 케르세틴 2수화물. PI 3-키나제 활성은 인슐린, 혈소판-유래 성장 인자, 인슐린-유사 성장 인자, 상피 성장 인자, 콜로니-자극 인자 및 간세포 성장 인자를 비롯한 다수의 호르몬 및 성장 인자 자극에 반응하여 증가하는 것으로 나타났고, 세포 성장 및 전환에 관련된 과정에 관여해 왔다. 포스파티딜이노시톨 3-키나제 억제제의 표적의 예로는 Pi3K가 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다.
- <431> xlix. 포스파타제 억제제; 포스파타제를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 칸타리드산; 칸타리딘; 및 L-류신아미드, N-[4-(2-카르복시에테닐)벤조일]글리실-L- α -글루타미드-(E). 포스파타제는 포스포릴기를 제거하고, 단백질을 그 본래의 탈인산화된 상태로 복구시킨다. 따라서, 인산화-탈인산화 주기를 분자 "온-

오프(on-off)" 스위치라고 볼 수 있다.

- <432> 1. 백금제(platinum agent); 백금을 함유하고, DNA 분자의 가닥내 및 가닥간 교차결합을 형성하여 DNA 합성을 억제하는 것, 예컨대 카르보플라틴(carboplatin); 시스플라틴(cisplatin); 옥살리플라틴(oxaliplatin); 시스플라티늄(cisplatinum); 사트라플라틴(satraplatin), 및 ZD0473, BBR3464와 같은 백금제. 카르보플라틴은 예를 들어 시판되는 형태로, 예를 들어 카르보플라틴(CARBOPLAT; 등록상표)으로, 옥살리플라틴은 엘록사틴(ELOXATIN; 등록상표)으로 시판되는 형태로 투여될 수 있다.
- <433> li. PP1 및 PP2 억제제 및 티로신 포스파타제 억제제를 비롯한 단백질 포스파타제 억제제; 단백질 포스파타제를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것. PP1 및 PP2A 억제제의 예로는 칸타리드산 및/또는 칸타리딘이 포함된다. 티로신 포스파타제 억제제의 예로는 L-P-브로모테트라미솔 옥살레이트; 2(5H)-푸라논, 4-히드록시-5-(히드록시메틸)-3-(1-옥소헥사데실)-, (5R); 및 벤질포스포산이 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다.
- <434> 본원에 사용되는 바와 같은 "PP1 또는 PP2 억제제"라는 용어는 Ser/Thr 단백질 포스파타제를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물에 관한 것이다. PP1을 비롯한 I형 포스파타제는 억제제-1 (I-1) 및 억제제-2 (I-2)로 알려진 2종의 열-안정성 단백질에 의해 억제될 수 있다. 이들은 바람직하게는 인산화효소 키나제의 하위단위를 탈인산화시킨다. II형 포스파타제는 자발적 활성형 (PP2A), Ca^{2+} -의존성 (PP2B), 및 Mg^{2+} -의존성 (PP2C) 부류의 포스파타제로 세분된다.
- <435> 본원에 사용되는 바와 같은 "티로신 포스파타제 억제제"라는 용어는 티로신 포스파타제를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물에 관한 것이다. 단백질 티로신 포스파타제 (PTP)는 포스파타제 족에 비교적 최근에 추가되었다. 이들은 단백질의 인산화된 티로신 잔기로부터 인산염 기를 제거한다. PTP는 다양한 구조적 특성을 나타내며, 세포 증식, 분화, 세포 부착 및 운동성, 및 세포골격 기능의 조절에서 중요한 역할을 한다. 티로신 포스파타제 억제제의 표적의 예로는 알칼리성 포스파타제 (ALP), 헤파라나제, PTPase, 및/또는 전립선 산 포스파타제가 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다.
- <436> lii. PKC 억제제 및 PKC 델타 키나제 억제제: 본원에 사용되는 바와 같은 "PKC 억제제"라는 용어는 단백질 키나제 C뿐만 아니라 그의 동종효소를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물에 관한 것이다. 편재성 인지질-의존성 효소인 단백질 키나제 C (PKC)는 세포 증식, 분화 및 아포토시스와 연관된 신호전달에 관여한다. PKC 억제제의 표적의 예로는 MAPK 및/또는 NF-카파B가 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다. PKC 억제제의 예로는 1-H-피롤로-2,5-디온, 3-[1-[3-(디메틸아미노)프로필]-1H-인돌-3-일]-4-(1H-인돌-3-일); 비스인돌릴말레이미드 IX; 4-옥타데센-1,3-디올, 2-아미노-, (2S,3R,4E)-(9C1)로 알려진 스펅고신; 9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온으로 알려진 스타우로스포린(staurosporine), 스타우로스포린 유도체, 예컨대 EP0296110에 개시된 것, 예를 들어 미도스타우린(midostaurin); 2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-11-(메틸아미노)-, (9S,10R,11R,13R)-(9C1); 티르포스틴 51; 페난트로[1,10,9,8-opqra]페릴렌-7,14-디온, 1,3,4,6,8,13-헥사히드록시-10,11-디메틸-, 엔자스타우린(enzastaurin) (LY317615) 입체이성질체로도 알려진 히페리신(hypericin), UCN-01, 사핀골(safingol), BAY 43-9006, 브라이오스타틴(bryostatins) 1, 페리포신(perifosine); 일모포신(ilmofosine); RO 318220 및 RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196이 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다. 본원에 사용되는 바와 같은 "PKC 델타 키나제 억제제"라는 용어는 PKC의 델타 동종효소를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물에 관한 것이다. 델타 동종효소는 통상적인 PKC 동종효소이며, Ca^{2+} -의존성이다. PKC 델타 키나제 억제제의 예로는 2-프로펜-1-온, 1-[6-[(3-아세틸-2,4,6-트리히드록시-5-메틸페닐)메틸]-5,7-디히드록시-2,2-디메틸-2H-1-벤조피란-8-일]-3-페닐-, (2E)로도 알려진 로틀레린(Rottlerin)이 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다.
- <437> liii. 폴리아민 합성 억제제; 폴리아민 스페르미딘을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 (-)-2-디플루오로메틸오르니틴으로도 알려진 DMFO; N1, N12-디에틸스페르민 4HCl. 폴리아민 스페르미딘 및 스페르민은, 그들의 정확한 작용 기작은 불분명하지만, 세포 증식에서 극히 중요한 것이다. 종양 세포는 생합성 효소의 증가된 활성 및 향상된 폴리아민 풀에 의해 반영되는 변경된 폴리아민 항상성을 갖는다.
- <438> liv. 프로테오솜 억제제; 프로테아솜을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 아클라시노마이신(aclacinomycin) A; 글리오톡신(gliotoxin); PS-341; MLN 341; 보르테조밐(bortezomib); 벨케이드(velcade). 프로테오솜 억제제의 표적의 예로는 O(2)(-)-생성 NADPH 산화효소, NF-카파B, 및/또는 파르네실전이효소, 게라닐전이효소 I이 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다.
- <439> lv. PTP1B 억제제; 단백질 티로신 키나제 억제제인, PTP1B를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨

대 L-류신아미드, N-[4-(2-카르복시에테닐)벤조일]글리실-L- α -글루타밀-, (E).

- <440> lvi. SRC 족 티로신 키나제 억제제; Syk 티로신 키나제 억제제; 및 JAK-2 및/또는 JAK-3 티로신 키나제 억제제를 비롯한 단백질 티로신 키나제 억제제.
- <441> 본원에 사용되는 바와 같은 "단백질 티로신 키나제 억제제"라는 용어는 단백질 티로신 키나제를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물에 관한 것이다. 단백질 티로신 키나제 (PTK)는 세포 증식, 분화, 대사, 이동 및 생존의 조절에서 중요한 역할을 한다. 이들은 수용체 PTK 및 비-수용체 PTK로 분류된다. 수용체 PTK는 막횡단 분절을 갖는 단일 폴리펩티드 사슬을 함유한다. 상기 분절의 세포외 말단은 고친화성 리간드-결합 도메인을 함유하는 반면, 세포질 말단은 촉매적 코어 및 조절 서열을 포함한다. 티로신 키나제 억제제의 표적의 예로는 ERK1, ERK2, 브루톤 티로신 키나제 (Btk), JAK2, ERK $\frac{1}{2}$, PDGFR, 및/또는 FLT3이 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다. 간접적 표적의 예로는 TNF알파, NO, PGE2, IRAK, iNOS, ICAM-1, 및/또는 E-셀렉틴이 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다. 티로신 키나제 억제제의 예로는 티르포스틴 AG 126; 티르포스틴 Ag 1288; 티르포스틴 Ag 1295; 켈다나마이신; 및 제니스테인이 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다.
- <442> 비-수용체 티로신 키나제로는 Src, Tec, JAK, Fes, Abl, FAK, Csk, 및 Syk 족의 구성원이 포함된다. 이들은 세포질 내뿐만 아니라 핵 내에 위치한다. 이들은 독특한 키나제 조절, 기질 인산화, 및 기능을 나타낸다. 또한, 상기 키나제의 탈조절화는 여러 인간 질환과 연관되어 있다.
- <443> 본원에 사용되는 바와 같은 "SRC 족 티로신 키나제 억제제"라는 용어는 SRC를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물에 관한 것이다. SRC 족 티로신 키나제 억제제의 예로는 1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민, 1-(1,1-디메틸에틸)-3-(1-나프탈레닐)로도 알려진 PP1; 및 1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민, 3-(4-클로로페닐)-1-(1,1-디메틸에틸)로도 알려진 PP2가 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다.
- <444> 본원에 사용되는 바와 같은 "Syk 티로신 키나제 억제제"라는 용어는 Syk를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물에 관한 것이다. Syk 티로신 키나제 억제제에 대한 표적의 예로는 Syk, STAT3, 및/또는 STAT5가 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다. Syk 티로신 키나제 억제제의 예로는 1,2-벤젠디올, 4-[(1E)-2-(3,5-디히드록시페닐)에테닐]로도 알려진 피세아타놀(piceatannol)이 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다.
- <445> 본원에 사용되는 바와 같은 "야누스(Janus) (JAK-2 및/또는 JAK-3) 티로신 키나제 억제제"라는 용어는 야누스 티로신 키나제를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물에 관한 것이다. 야누스 티로신 키나제 억제제는 항-혈전, 항-알레르기 및 면역억제 특성을 갖는 항백혈병제로 제시된다. JAK-2 및/또는 JAK-3 티로신 키나제 억제제의 표적으로는 JAK2, JAK3, STAT3가 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다. JAK-2 및/또는 JAK-3 티로신 키나제 억제제의 간접적 표적으로는 CDK2가 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다. JAK-2 및/또는 JAK-3 티로신 키나제 억제제의 예로는 티르포스틴 AG 490; 및 2-나프틸 비닐 케톤이 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다.
- <446> c-Abl 족 구성원 및 그들의 유전자 융합 산물의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물로는 예를 들어 PD180970; AG957; 또는 NSC 680410이 포함된다.
- <447> lvii. 레티노이드; 레티노이드 의존성 수용체를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 이소트레티노인, 트레티노인, 알리트레티노인, 백사로텐, 예를 들어 DNA 상의 요소에 반응성인 레티노인산과 상호작용하는 작용제, 예컨대 이소트레티노인 (13-시스-레티노인산).
- <448> lviii. RNA 중합효소 II 연장 억제제; CHO 세포 내에서 인슐린-자극 핵 및 세포질 p70S6 키나제를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것; 카세인 키나제 II에 대해 의존성일 수 있는 RNA 중합효소 II 전사를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것; 및 소 난모세포에서 배아 세포 붕괴를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것; 예컨대 5,6-디클로로-1-베타-D-리보푸라노실벤즈이미다졸.
- <449> lviix. 세린/트레오닌 키나제 억제제; 세린/트레오닌 키나제를 억제하는 것, 예컨대 2-아미노퓨린. 세린/트레오닌 키나제 억제제의 표적의 예로는 dsRNA-의존성 단백질 키나제 (PKR)가 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다. 세린/트레오닌 키나제 억제제의 간접적 표적의 예로는 MCP-1, NF-카파B, eIF2알파, COX2, RANTES, IL8, CYP2A5, IGF-1, CYP2B1, CYP2B2, CYP2H1, ALAS-1, HIF-1, 에리트로포이에틴 및/또는 CYP1A1이 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다.
- <450> lxi. 스테롤 생합성 억제제; 스테롤, 예컨대 콜레스테롤의 생합성을 억제하는 것, 예컨대 테르비나딘 (terbinadine). 스테롤 생합성 억제제에 대한 표적의 예로는 스쿠알렌 에폭시다제 및 CYP2D6이 포함되지만, 여

기에 한정되지는 않는다. 스테롤 생합성 억제제의 예로는 테르비나딘이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.

<451> lxi. 토포이소머라제 억제제; 토포이소머라제 I 억제제 및 토포이소머라제 II 억제제를 비롯한 것. 토포이소머라제 I 억제제의 예로는 토포테칸(topotecan), 지마테칸(gimatecan), 이리노테칸(irinotecan), 캄토테칸(camptothecin) 및 그의 유사체, 9-니트로캄토테신 및 마크로분자 캄토테신 콘주게이트인 PNU-166148 (W09917804에서 화합물 A1); 10-히드로록시캄토테신, 예를 들어 그 아세테이트 염; 이다루비신(idarubicin), 예를 들어 그 히드로클로라이드; 이리노테칸, 예를 들어 그 히드로클로라이드; 에토포시드(etoposide); 테니포시드(teniposide); 토포테칸, 토포테칸 히드로클로라이드; 독소루비신(doxorubicin); 에피루비신(epirubicin), 에피루비신 히드로클로라이드; 4'-에피독소루비신, 미톡산트론(mitoxantrone), 미톡산트론, 예를 들어 그 히드로클로라이드; 다우노루비신(daunorubicin), 다우노루비신 히드로클로라이드, 발루비신(valrubicin), 다사티닙(dasatinib) (BMS-354825)이 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다. 예를 들어, 이리노테칸은 예를 들어 상표명 캄토사르(CAMPTOSAR; 등록상표)로 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 토포테칸은 예를 들어 상표명 하이캄틴(HYCAMTIN; 등록상표)으로 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같은 "토포이소머라제 II 억제제"라는 용어로는 안트라시클린, 예컨대 리포좀성 제형, 예를 들어, 캐릭스(CAELYX; 등록상표)를 비롯한 독소루비신, 리포좀성 제형, 예를 들어, 다우노좀(DAUNOSOME; 등록상표)을 비롯한 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신 및 네모루비신(nemorubicin); 안트라퀴논계인, 미톡산트론 및 로속산트론(losoxantrone); 및 포도필로톡신계인, 에토포시드 및 테니포시드가 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다. 에토포시드는 에토포포스(ETOPOPHOS; 등록상표)로, 테니포시드는 VM 26-브리스톨(BRISTOL; 등록상표)로, 독소루비신은 아드리블라스틴(ADRIBLASTIN; 등록상표) 또는 아드리아마이신(ADRIAMYCIN; 등록상표)으로, 에피루비신은 파모루비신(FARMORUBICIN; 등록상표)으로, 이다루비신은 자베도스(ZAVEDOS; 등록상표)로, 그리고 미톡산트론은 노반트론(NOVANTRON; 등록상표)으로 시판된다.

<452> lxii. VEGFR 티로신 키나제 억제제; 정상적 및 병적 맥관형성의 조절에 관여하는 공지의 맥관형성 성장 인자 및 사이토카인을 표적화하고, 감소시키거나 억제하는 것. VEGF 족 (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D) 및 그들의 상응하는 수용체 티로신 키나제 [VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (Flk-1, KDR), 및 VEGFR-3 (Flt-4)]는 맥관형성 및 림프관형성 과정의 복잡한 면을 조절하는데 주요한 필수적 역할을 한다. VEGFR 티로신 키나제 억제제의 예로는 3-(4-디메틸아미노벤질리데닐)-2-인돌리논이 포함된다. VEGFR의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물은 특히 VEGF 수용체 티로신 키나제를 억제하거나, VEGF 수용체를 억제하거나 VEGF에 결합하는 화합물, 단백질 또는 항체이고, 특히 W09835958 (예를 들어, 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸) 프탈라진 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예를 들어 숙시네이트)에, 또는 W00009495, W00027820, W00059509, W09811223, W00027819 및 EP0769947에 포괄적 및 구체적으로 개시된 화합물, 단백질 또는 모노클로날 항체; 예를 들어 엠. 프레웨트(M. Prewett) 등에 의해 문헌 [Cancer Research 59 (1999) 5209-5218]에, 예프. 원(F. Yuan) 등에 의해 문헌 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765-14770, Dec. 1996]에, 지. 주(Z. Zhu) 등에 의해 문헌 [Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214]에, 그리고 제이. 모덴티(J. Mordenti) 등에 의해 문헌 [Toxicologic Pathology, Vol. 27, no. 1, pp 14-21, 1999]에; W00037502 및 W09410202에 기재된 것들; 문헌 [M. S. O'Reilly et al, Cell 79, 1994, 315-328]에 기재된 안지오스타틴(Angiostatin); 문헌 [M. S. O'Reilly et al, Cell 88, 1997, 277-285]에 기재된 엔도스타틴(Endostatin); 안트라닐산 아미드; ZD4190; ZD6474 (반데타닙(vandetanib)); SU5416; SU6668, AZD2171 (리센틴(Recentin); 등록상표); 또는 항-VEGF 항체, 예컨대 항-VEGF-알파 항체 타니비주맙(tanibizumab) (루센티스(Lucentis); 등록상표), 또는 항-VEGF 수용체 항체, 예를 들어 RhuMab (베바시주맙(bevacizumab), 아바스틴(Avastin; 등록상표))이다. 항체는, 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 무손상 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 2종 이상의 무손상 항체로부터 형성된 다중특이적 항체, 및 항체 절편을 의미한다. 예를 들어 VEGFR-2 억제제의 예로는 악시티닙(axitinib)이 포함된다.

<453> lxiii. 고나도렐린 효능제, 예컨대 아바렐릭스(abarelix), 고세렐린(goserelin), 고세렐린 아세테이트,

<454> lxiv. 세포 분화 과정을 유도하는 화합물, 예컨대 레티노산, 알파-, 감마- 또는 8-토코페롤 또는 알파-, 감마- 또는 8-토코트리엔올,

<455> lxv. 비스포스포네이트, 예를 들어 에티드론산, 클로드론산, 틸루드론산, 파미드론산, 알렌드론산, 이반드론산, 리세드론산 및 졸레드론산,

<456> lxvi. 황산헤파란 분해를 저해하는 헤파라나제 억제제, 예를 들어 PI-88,

<457> lxvii. 생물학적 반응 조절제, 바람직하게는 림포카인 또는 인터페론, 예를 들어 인터페론 알파.

- <458> lxxviii. 텔로메라제 억제제, 예를 들어 텔로메스타틴(telomestatin).
- <459> lxxix. 카테콜-O-메틸 전이효소의 매개체, 예컨대 억제제, 예를 들어 엔타카폰(entacapone).
- <460> lxxx. 키네신 스핀들 단백질(Kinesin Spindle Protein; KSP)의 억제제, 예컨대 이스피네십(ispinesib).
- <461> lxxxi. 소마토스타틴 또는 소마토스타틴 유사체, 예컨대 옥트레오티드(octreotide) (산도스타틴(Sandostatatin; 등록상표) 또는 산도스타틴 LAR(등록상표)).
- <462> lxxxii. 성장 호르몬-수용체 길항제, 예컨대 페그비소만트(pegvisomant), 필그라스티움(filgrastim) 또는 페그필그라스티움, 또는 인터페론 알파,
- <463> lxxxiii. 모노클로날 항체, 예를 들어 백혈병 (AML) 치료에 유용한 것, 예컨대 알렘투주맵 (캄파스(등록상표)), 겐투주맵 (오조가마이신(ozogamicin), 마일로타그(등록상표)), 에프라투주맵(epratuzumab).
- <464> lxxxiv. 세포독성 항신생물제, 예를 들어 알트레타민(altretamine), 암사크린(amsacrine), 아스파라기나제(asparaginase) (엘스파(Elspar); 등록상표), 페그아스파가제(pegaspargase) (PEG-L-아스파라기나제, 온카스파(Oncaspar; 등록상표)), 데니류킨(denileukin) 디프티톡스 (온탁(Ontak); 등록상표), 마소프로콜(masoprocol).
- <465> lxxxv. 포스포디에스테라제 억제제, 예를 들어 아나그렐리드(anagrelide) (아그릴린(Agrylin; 등록상표), 자그리드(Xagrid; 등록상표)),
- <466> lxxxvi. 암 백신, 예컨대 MDX-1379,
- <467> lxxxvii. 면역억제성 모노클로날 항체, 예를 들어 백혈구 수용체 또는 그의 리간드에 대한 모노클로날 항체,
- <468> 예를 들어, CD20에 대한 항체, 예컨대 리툭시맵 (리툭산; 등록상표), ¹¹¹In 또는 ⁹⁰Y에 콘주게이션된 이브리투모맵 투세탄 (제발린; 등록상표), ¹³¹I 토시투모맵 (백사; 등록상표), 오파투무맵(ofatumumab) (HuMax-CD20(R)), 오크렐리주맵(ocrelizumab), hA20 (이뮤노메딕스(Immunomedics)),
- <469> CD22에 대한 항체, 예컨대 에프라투주맵, 이노티주맵(inotizumab), 오조가마이신 (CMC544), CAT-3888,
- <470> CD33에 대한 항체, 예컨대 겐투주맵 (마일로타그; 등록상표),
- <471> CD52에 대한 항체, 예를 들어 알렘투주맵 (캄파스-I; 등록상표),
- <472> CD11a에 대한 항체, 예를 들어 에팔리주맵 (랍티바; 등록상표),
- <473> CD3에 대한 항체, 예를 들어 비실리주맵.
- <474> lxxxviii. 암배아성 항원 (CEA)에 대한 항체, 예를 들어 라페투주맵(lapetuzumab), 예를 들어 라페투주맵-이트륨 90, KSB-303, MFECPI, MFE-23.
- <475> lxxxix. 중앙 증식 및 맥관형성과 관련된 다중 수용체 티로신 키나제의 매개체, 예를 들어 억제제, 예컨대 수니티닙(sunitinib) (SU11248),
- <476> lxxx. 합성 비스테로이드성 에스테로겐, 예를 들어 디에틸스틸베스트롤 (DES, 스틸보에스트롤(Stilboestrol; 등록상표)),
- <477> lxxxxi. CTLA4 또는 그의 돌연변이체의 세포의 도메인의 적어도 일부를 갖는 재조합 결합 분자, 또는 항-CTLA4 작용제. 예를 들어 비-CTLA4 단백질 서열에 연결된 CTLA4 또는 그의 돌연변이체의 적어도 세포의 일부를 갖는 재조합 결합 분자, 예를 들어 CTLA4Ig (예를 들어, ATCC 68629로 지정된 것) 또는 그의 돌연변이체에는 LEA29Y (벨라타셉트(belatacept))가 포함되나 여기에 한정되지는 않으며; 항-CTLA4 작용제에는 이필리무맵, 티실리무맵이 포함되나 여기에 한정되지는 않는다.
- <478> lxxxii. 알파V베타3 및 알파V베타5 인테그린 수용체 억제제, 예를 들어 실렌지티드(cilengitide) (EMD121974).
- <479> 항암 약물과 임의로 조합된 암 치료는 방사선 요법, 예를 들어 DOTATATE 요법, 예컨대 Y⁹⁰-DOTATATE 요법과 결합될 수 있다.
- <480> 또한, 암 치료는 비타민 또는 비타민 유도체 (예를 들어, 류코보린(Leucovorin); 등록상표) 치료와 결합될 수 있다.

- <481> 예를 들어, 항암 약물은, 약물의 방출을 개선시킬 수 있으며 약물 유익성을 훨씬 증진시킬 수 있는 아브락산(등록상표)과 조합하여 사용될 수 있다.
- <482> 본 발명의 화합물이 다른 약물과 조합되어 투여되는 경우, 물론 병용-투여된 제2 약물의 투여량은 본 발명의 화합물의 경우와 마찬가지로 사용되는 병용-약물의 유형, 사용되는 특정한 약물, 치료되는 질병에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 제2 약물 공급자에 의해 제공되는 것과 유사한 투여량이 적절할 수 있다.
- <483> 본원에서 나타낸 본 발명의 화합물의 화학명은 ISIS, 버전 2.5 (오토놈 2000 네임(AutoNom 2000 Name))에 따른 것이다.
- <484> 본원에서 특허 출원이 언급되는 경우, 그의 내용, 특히 거기에 나타낸 화합물은 본원에 포함된다.

실시예

- <485> 하기 실시예에서, 나타낸 모든 온도는 섭씨 온도 (°C)이다.
- <486> 하기 약어가 사용된다.
- <487> DABCO 1,4-디아자-비스클로[2,2,2]옥탄
- <488> DIEA 디이소프로필에틸 아민
- <489> DMF N,N-디메틸포름아미드
- <490> EDC N-에틸, N'-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드
- <491> ETOH 에틸 알코올
- <492> EtOAc 에틸 아세테이트
- <493> HOAt 1-히드록시-7-아자-1,2,3-벤조트리아졸
- <494> LiHMDS 리튬 헥사메틸디실라지드
- <495> rt 실온
- <496> TBME t-부틸-메틸에테르
- <497> TFA 트리플루오로아세트산
- <498> THF 테트라히드로푸란
- <499> TMSI 트리메틸실릴요오다이드

제조 실시예 1

- <501> **4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르복실산 [3-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아미드** (하기 표 1에서 실시예 1의 화합물)
- <502> A) (3-니트로-페닐아미노)-아세트산 에틸 에스테르
- <503> DMF 50 ml에 용해시킨 3-니트로아닐린 14.2 mmol에 K₂CO₃ 35.5 mmol, 촉매량의 18-크라운-6 및 브로모 아세트산 14.2 mmol을 첨가하고, 수득한 혼합물을 60°C에서 22시간 동안 교반하였다. 수득한 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 1 N HCl로 추출하였다. 수득한 유기 층을 건조시키고, 용매를 증발시켰다. (3-니트로-페닐아미노)-아세트산 에틸 에스테르를 수득하였다.
- <504> B) (3-니트로-페닐-N-(t-부틸아미노술폰닐)아미노)-아세트산 에틸 에스테르
- <505> tert-부탄올 25.7 mmol 및 CH₂Cl₂ 20 ml의 혼합물에 ClSO₂NCO 10.3 mmol을 첨가하고, 수득한 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 수득한 혼합물을 0°C에서 CH₂Cl₂ 50 ml 중 (3-니트로-페닐아미노)-아세트산 에틸 에스테르 5.14 mmol 및 트리에틸아민 15.4 mmol의 용액에 서서히 첨가하고, 수득한 혼합물을 0°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 수득한 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하고, 희석물을 HCl (0.1 N)로 추출하였다. 수득한 유기 층을 건조시키고, 용매를 증발시켰다. (3-니트로-페닐-N-(t-부틸아미노술폰닐)아미노)-아세트산 에틸 에스테르를 수

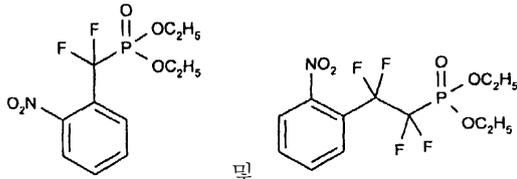
득하였다.

- <506> C) 트리플루오로아세테이트 형태의 (3-니트로-페닐-N-(아미노술포닐)아미노)-아세트산 에틸 에스테르
- <507> (3-니트로-페닐-N-(t-부틸아미노술포닐)아미노)-아세트산 에틸 에스테르 5 mmol을 90% 수성 TFA 20 ml에 용해시키고, 수득한 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 수득한 혼합물을 디옥산으로 희석하고, 용매를 증발시켰다. 트리플루오로아세테이트 형태의 (3-니트로-페닐-N-(아미노술포닐)아미노)-아세트산 에틸 에스테르를 수득하였다.
- <508> D) 5-(3-니트로-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <509> 트리플루오로아세테이트 형태의 (3-니트로-페닐-N-(아미노술포닐)아미노)-아세트산 에틸 에스테르 4.56 mmol을 THF 50 ml에 용해시키고, 수득한 혼합물에 $\text{NaN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$ 13.7 mmol을 첨가하고, 수득한 혼합물을 실온에서 아르곤하에 1.5시간 동안 교반하였다. 수득한 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 수득한 희석물을 1 M HCl 및 염수의 1:1 혼합물로 추출하고, 수득한 유기 층을 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 5-(3-니트로-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온을 수득하였다.
- <510> E) 5-(3-아미노-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <511> 5-(3-니트로-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 3.32 mmol을 메탄올에 용해시키고, 수득한 혼합물에 Pd/C 1.18 mmol을 첨가하고, 반응 플라스크에 H_2 -풍선을 설치하였다. 반응 혼합물을 H_2 -분위기하에 5시간 동안 교반하였다. 수득한 혼합물로부터 촉매를 여과에 의해 제거하였다. 여과물로부터, 용매를 증발시켰다. 5-(3-아미노-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온을 수득하였다.
- <512> F) 4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르복실산 [3-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아미드
- <513> 4'-(옥틸옥시)-4-비페닐-카르복실산 1.06 mmol, EDC 1.06 mmol 및 DIPEA 1.06 mmol을 DMF/톨루엔-혼합물 6 ml 중 5-(3-아미노-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 0.53 mmol 및 HOAt 0.11 mmol의 혼합물에 첨가하였다. 수득한 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, EtOAc 및 톨루엔으로 희석하고, 침전물을 수득하고, 여과하여 분리하였다. 고체 형태의 4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르복실산 [3-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아미드를 수득하였다. 수득한 여과물을 HCl (1 M) 및 염수로 세척하고, 유기 층을 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 추가로 4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르복실산 [3-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아미드를 수득하였다.
- <514> **제조 실시예 2**
- <515> **{2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산 (하기 표 1에서 실시예 2의 화합물)**
- <516> A) (2-니트로-벤질)-포스폰산 디에틸 에스테르
- <517> 톨루엔 10 ml 중 니트로벤질브로마이드 1.02 g 및 트리에틸포스파이트 1.08 ml의 혼합물을 12시간 동안 가열 환류시켰다. 수득한 혼합물로부터 용매를 증발시켰다. (2-니트로-벤질)-포스폰산 디에틸 에스테르를 수득하였다.
- <518> B) (2-아미노-벤질)-포스폰산 디에틸 에스테르
- <519> 에탄올 중 (2-니트로-벤질)-포스폰산 디에틸 에스테르 1.13 g을 실온 및 주위 압력에서 5시간 동안 촉매로서 Pd-C에 의해 수소화하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 수득한 여과물로부터 용매를 증발시켰다. (2-아미노-벤질)-포스폰산 디에틸 에스테르를 수득하였다.
- <520> C) {2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산 디에틸에스테르
- <521> (2-아미노-벤질)-포스폰산 디에틸 에스테르 1 g, 4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르복실산 2 g, EDC 1.4 ml, DIEA 0.9 ml 및 HOAt 100 mg을 DMF 30 ml에 용해시키고, 수득한 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 수득한 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 수득한 용액을 묽은 수성 HCl 및 수성 NaHCO_3 용액으로 세척하였다. 수득한 유기 층을 건조시키고, 용매를 증발시켰다. {2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산 디에틸에스테르를 결정 형태로 수득하고, 이소-프로판올/물로부터 재-결정화시켰다.
- <522> D) {2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산

- <523> {2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산 디에틸에스테르를 CH₂Cl₂에 용해시키고, 수득한 혼합물을 0℃에서 트리메틸실릴 요오다이드로 처리하였다. 수득한 혼합물을 0℃에서 몇 시간 동안 교반하고, 톨루엔으로 희석하였다. 수득한 혼합물로부터 용매를 증발시켰다. 수득한 증발 잔류물을 1 N NaOH 용액에 용해시키고, EtOAc로 세척하고, HCl을 첨가하여 침전을 발생시켰으며, 수득한 침전물을 수집하였다. {2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산을 수득하였다.
- <524> **제조 실시예 3**
- <525> {2-[(4'-벤질옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산 (하기 표 1에서 실시예 31의 화합물) 및 {2-[(4'-히드록시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산 (하기 표 1에서 실시예 32의 화합물)
- <526> [2-(4-브로모-벤조일아미노)-벤질]-포스폰산 10 mg 및 1.4 당량의 4-벤질옥시벤젠보론산을 DMF/물 (1:1)에 현탁시키고, K₂CO₃ 및 1.4 당량의 촉매 (Pd(OAc)₂)를 첨가하고, 수득한 혼합물을 마이크로파 조사에 의해 150℃로 10 분 동안 가열하였다. 수득한 혼합물을 수성 암모니아로 희석하고, C-18 RP 카트리지 상에 적용하고, NH₄OH (0.1%)/MeOH 구배에 의해 단계적으로 용출시켰다. 2-[(4'-벤질옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산 및 {2-[(4'-히드록시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산을 암모늄 염의 형태로 수득하였다.
- <527> **제조 실시예 4**
- <528> [2-({2-[(4'-헥실-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-히드록시-포스피노일옥시)-에틸]-트리메틸-암모늄, 내부 염 (하기 표 1에서 실시예 36의 화합물)
- <529> {2-[(4'-헥실-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산 (제조 실시예 3의 화합물) 40 mg을 피리딘 10 ml에 용해시키고, 무수 콜린 p-톨루올술포네이트 염 111 mg 및 트리클로로아세트니트릴 2 ml를 첨가하였다. 수득한 혼합물을 50℃에서 76시간 동안 교반하였다. 수득한 혼합물로부터 용매를 증발시키고, 증발 잔류물을 RP-18 크로마토그래피 (0.1% TFA-물/메탄올 구배)하였다. [2-({2-[(4'-헥실-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-히드록시-포스피노일옥시)-에틸]-트리메틸-암모늄, 내부 염을 수득하였다.
- <530> **제조 실시예 5**
- <531> 2,2-디메틸-프로피온산 히드록시-{2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스피노일옥시메틸 에스테르 (하기 표 1에서 실시예 40의 화합물)
- <532> {2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산 (제조 실시예 2의 화합물) 50 mg을 DMF 10 ml에 현탁시키고, 수득한 현탁액에 클로로메틸 피발레이트 145 μl, 트리에틸아민 70 μl 및 촉매량의 요오드화나트륨을 첨가하였다. 수득한 혼합물을 65℃로 24시간 동안 가열하고, 추가로 클로로메틸 피발레이트 및 트리에틸아민 (각각 20 당량)을 첨가하였다. 수득한 혼합물을 추가로 46시간 동안 가열하였다. 수득한 혼합물을 DCM으로 희석하고, HCl (0.1 M), NaHCO₃ (5%) 및 물 (n-부탄올의 첨가)로 추출하였다. 수득한 유기 상으로부터, 용매를 증발시켰다. 2,2-디메틸-프로피온산 히드록시-{2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-벤질}-포스피노일옥시메틸 에스테르를 무색 고체의 형태로 수득하였다.
- <533> **제조 실시예 6**
- <534> (디플루오로-{4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐옥시)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르 (하기 표 1에서 실시예 41의 화합물) 및 (디플루오로-{4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르 (하기 표 1에서 실시예 11의 화합물)
- <535> EtOAc 중 [디플루오로-(4-니트로-페닐)-메틸]-포스폰산 디에틸 에스테르의 용액을 10 w/w% 목탄상 팔라듐 상에서 수소화하였다. 수득한 혼합물로부터 Pd/C를 여과하여 제거하고, 수득한 여과물을 증발 건조시켰다. 수득한 오일을 CH₂Cl₂에 재-용해시키고, 교반하에 5 당량의 피리딘 및 1 당량의 4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐클로라이드로 처리하였다. 수득한 혼합물에 EtOAc를 첨가하고, 수득한 혼합물을 NaHCO₃로 추출하였다. 수득한 유기 상으로부터 용매를 증발시키고, 증발 잔류물을 컬럼 크로마토그래피하였다. (디플루오로-{4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐옥시)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르 및 (디플루오로-{4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르를 무색 분말의 형태로 수득하였다.

- <536> **제조 실시예 7**
- <537> (디플루오로-2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르 (하기 표 1에서 실시예 9의 화합물)
- <538> CH₂Cl₂ 중 [(2-아미노-페닐)-디플루오로-메틸]-포스폰산 디에틸 에스테르 (NVP-VAV664)의 용액에 실온에서 5 당량의 피리딘을 첨가한 다음, 1 당량의 4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐클로라이드를 첨가하고, 수득한 혼합물을 약 10 내지 20분 동안 교반하였다. 수득한 혼합물에, EtOAc를 첨가하고, 수득한 혼합물을 NaHCO₃로 추출하였다. 수득한 유기 상으로부터, 용매를 증발시키고, 증발 잔류물을 컬럼 크로마토그래피하였다. (디플루오로-2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르를 무색 분말의 형태로 수득하였다.
- <539> **제조 실시예 8**
- <540> (디플루오로-2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-메틸)-포스폰산 에틸 에스테르 메틸 에스테르 (하기 표 1에서 실시예 37의 화합물),
- <541> (디플루오로-2-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르 (하기 표 2에서 실시예 55의 화합물), 및
- <542> (디플루오로-2-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-메틸)-포스폰산 에틸 에스테르 메틸 에스테르 (하기 표 2에서 실시예 56의 화합물)
- <543> 실온에서 THF 중 1 M LiHMDS 0.5 ml를, (디플루오로-2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르 200 mg의 용액에 첨가하고, 수득한 혼합물에 THF 30 ml 중 메틸요오다이드 0.1 ml를 첨가하였다. 수득한 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, EtOAc 및 1 N 수성 HCl 사이에 분배시켰다. 유기 상을 분리하고, 건조시키고, 특유의 황색이 남아있을 때까지 디아조메탄의 에테르성 용액을 첨가하였다. 용매를 증발시키고, 증발 잔류물을 크로마토그래피하였다. (디플루오로-2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-메틸)-포스폰산 에틸 에스테르 메틸 에스테르, (디플루오로-2-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르 및 (디플루오로-2-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-메틸)-포스폰산 에틸 에스테르 메틸 에스테르를 무색 분말의 형태로 수득하였다.
- <544> **제조 실시예 9**
- <545> (디플루오로-2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-메틸)-포스폰산 모노에틸 에스테르 (하기 표 1에서 실시예 12의 화합물)
- <546> THF 중 (디플루오로-2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르의 용액에, 실온에서 1.5 당량의 LiHMDS를 첨가하고, 수득한 혼합물을 실온에서 약 24시간 동안 교반하였다. 수득한 혼합물을 EtOAc 및 1 N-수성 HCl 사이에 분배시키고, 수득한 유기 상을 1 N 수성 HCl로 세척하고, 분리하고, 증발 건조시켰다. 수득한 증발 잔류물을 역상 크로마토그래피 (RP-18)하였다. (디플루오로-2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-메틸)-포스폰산 모노에틸 에스테르를 연황색 분말의 형태로 수득하였다.
- <547> **제조 실시예 10**
- <548> (디플루오로-4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-메틸)-포스폰산 모노에틸 에스테르 (하기 표 1에서 실시예 14의 화합물)
- <549> 아세톤/아세토니트릴 중 (디플루오로-4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르 및 약 5 내지 7 당량의 NaI의 용액을 마이크로파 반응기에서 40분 미만 동안 150°C로 가열하였다. 수득한 혼합물을 EtOAc 및 1 N 수성 HCl 사이에 분배시키고, 수득한 유기 상을 1 N 수성 HCl로 세척하고, 분리하고, 증발 건조시켰다. (디플루오로-4-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-메틸)-포스폰산 모노에틸 에스테르를 수득하였다.
- <550> **제조 실시예 11**
- <551> (디플루오로-3-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐)-메틸)-포스폰산 모노에틸 에스테르 (하기 표 2에서 실시예 61의 화합물)

- <552> 아세트니트릴 용액 중 (디플루오로-{3-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르 (하기 표 2에서 실시예 59의 화합물) 및 약 3 내지 5 당량의 DABCO의 용액을 마이크로파 반응기에서 40분 미만 동안 150℃로 가열하였다. 수득한 혼합물을 EtOAc 및 1 N 수성 HCl 사이에 분배시켰다. 수득한 혼합물로부터, 유기 상을 분리하고, 1 N 수성 HCl로 세척하고, 증발 건조시켰다. (디플루오로-{3-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 모노에틸 에스테르를 수득하였다.
- <553> **제조 실시예 12**
- <554> (디플루오로-{4-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 (하기 표 2에서 실시예 62의 화합물)
- <555> CH₂Cl₂ 4 ml 중 (디플루오로-{4-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산 에틸 에스테르 메틸 에스테르 (표 2에서 실시예 58의 화합물) 43 mg의 냉각 (0 내지 5℃)된 용액에, 9 당량의 TMSI를 첨가하고, 수득한 혼합물을 0 내지 5℃에서, TLC가 반응의 종결을 나타낼 때까지 교반하였다. 수득한 혼합물을 1 N 수성 HCl 및 EtOAc 사이에 분배시키고, 유기 층을 분리하고, 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 수득한 증발 잔류물을 EtOAc에 재-현탁시키고, 다시 용매를 증발시켰으며, 이 절차를 수회 반복하여 TMSI에게서 유래한 불순물을 제거하였다. (디플루오로-{4-[메틸-(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-메틸)-포스폰산을 무색 고체의 형태로 수득하였다.
- <556> **제조 실시예 13**
- <557> (2-{2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-에틸)-포스폰산 디에틸 에스테르 (하기 표 1에서 실시예 47의 화합물)
- <558> (2-니트로-페닐에틸)-포스폰산 디에틸 에스테르 158 mg을 실온에서, EtOH 15 ml 중에서, 10 w/w% 목탄상 팔라듐 상에서 수소화하였다. 수득한 혼합물로부터, 촉매를 여과하여 제거하고, 수득한 여과물로부터 용매를 증발 건조시켰다. 연한 오렌지색 오일을 수득하고, 이를 EtOAc 15 ml 및 피리딘 0.3 ml에 용해시켰다. 수득한 혼합물에 4'-n-옥틸옥시-비페닐-카르보닐클로라이드 190 mg을 첨가하고, 반응 혼합물을 교반하였다. 후처리를 위해, 수득한 혼합물을 포화 NaHCO₃-수용액 및 EtOAc 사이에 분배시키고, 유기 층을 분리하고, 염수, 1 N 수성 HCl 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 건조시킨 용액으로부터 감압하여 용매를 증발시켰다. 고체를 수득하였으며, 이를 용해시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 디클로로메탄:아세트니트릴 = 3:1)하였다. (2-{2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-에틸)-포스폰산 디에틸 에스테르를 무색 고체의 형태로 수득하였다.
- <559> **제조 실시예 14**
- <560> {2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-포스폰산 디에틸 에스테르 (하기 표 1에서 실시예 20의 화합물)
- <561> 실온에서, EtOAc 중 (2-아미노-페닐)-포스폰산 디에틸 에스테르의 용액에 10 당량의 피리딘을 첨가한 다음, 1 당량의 4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐클로라이드 (VAW132)를 첨가하고, 수득한 혼합물을 약 25분 동안 교반하였다. 수득한 혼합물에 수성 후처리 (NaHCO₃/EtOAc)를 실시하고, 수득한 유기 상을 건조시키고, 용매를 증발시키고, 증발 잔류물을 컬럼 크로마토그래피하였다. {2-[(4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐)-아미노]-페닐}-포스폰산 디에틸 에스테르를 수득하였다.
- <562> **중간체의 제조**
- <563> **제조 실시예 A**
- <564> [디플루오로-(2-니트로-페닐)-메틸]-포스폰산 디에틸 에스테르 및
- <565> 1,1,2,2-테트라플루오로-2-(2-니트로-페닐)-에틸]-포스폰산 디에틸 에스테르



<566> 화학식 및 의 화합물.

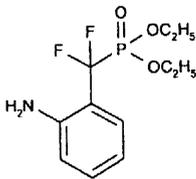
<567> DMF 50 ml 중 Zn 분말 8.5 g의 현탁액에 디에틸, (브로모디플루오로메틸)-포스포네이트 5 g을 첨가한 다음, 트리메틸실릴클로라이드 (아연의 활성화) 약 0.4 ml를 첨가하였다. 발열 반응이 발생하였으며, 상기 혼합물에 추가로 디에틸, (브로모디플루오로메틸)-포스포네이트 27 g을, 온도가 50°C 미만으로 유지되게 하는 속도로 첨가하였다. 실온에서 1시간 후, 수득한 혼합물에 Cu(I)Br 18 g을 한꺼번에 첨가하였다. 실온에서 1시간 후, 수득한 혼합물에, DMF에 용해시킨 1-요오도-2-니트로-벤젠 14.9 g을, 온도가 40°C가 넘지 않게 하는 속도로 첨가하였다. 수득한 현탁액을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 수득한 혼합물을 물 및 TBME 사이에 분배시켰다. 수득한 수성 상을 TBME로 추출하고, 합한 유기 상을 건조시켰다. 수득한 혼합물로부터, 용매를 증발시키고, 갈색빛 오일을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 톨루엔:에틸아세테이트 = 3.2 → 1:1)하였다. [디플루오로-(2-니트로-페닐)-메틸]-포스폰산 디에틸 에스테르 (MS MNa⁺ 332) 및 1,1,2,2-테트라플루오로-2-(2-니트로-페닐)-에틸]-포스폰산 디에틸 에스테르 (MS MNa⁺ 382)를 황색 오일의 형태로 수득하였다.

<568> 출발 물질로 1-요오도-2-니트로-벤젠 대신 1-요오도-3-니트로벤젠을 이용하여, 제조 실시예 1에 기재된 방법과 유사하게, 화합물 디플루오로-(3-니트로-페닐)-메틸]-포스폰산 디에틸 에스테르 (MS MNa⁺ 332) 및 [1,1,2,2-테트라플루오로-2-(3-니트로-페닐)-에틸]-포스폰산 디에틸 에스테르 (MS MNa⁺ 382)를 수득하였다.

<569> 출발 물질로 1-요오도-2-니트로-벤젠 대신 1-요오도-4-니트로벤젠을 이용하여, 제조 실시예 1에 기재된 방법과 유사하게, 화합물 [디플루오로-(4-니트로-페닐)-메틸]-포스폰산 디에틸 에스테르 (MS MNa⁺ 332) 및 [1,1,2,2-테트라플루오로-2-(4-니트로-페닐)-에틸]-포스폰산 디에틸 에스테르 (MS MNa⁺ 382)를 수득하였다.

<570> 제조 실시예 B

<571> [(2-아미노-페닐)-디플루오로-메틸]-포스폰산 디에틸 에스테르 (NVP-VAV664)

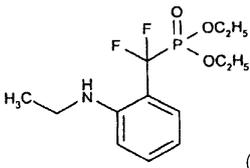


<572> 화학식 의 화합물.

<573> EtOH 중 [디플루오로-(3-니트로-페닐)-메틸]-포스폰산 디에틸 에스테르의 용액을 10 w/w% 목탄상 팔라듐 상에서 수소화하였다. 수소화 이후, 수득한 혼합물로부터 Pd/C를 여과하여 제거하고, 용매를 증발시키고, 수득한 증발 잔류물을 컬럼 크로마토그래피하였다. [(2-아미노-페닐)-디플루오로-메틸]-포스폰산 디에틸 에스테르를 무색 오일의 형태로 수득하였다. MS MNa⁺ 302.

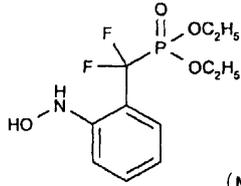
<574> 제조 실시예 B에 기재된 방법과 유사하게,

<575> [(2-에틸아미노-페닐)-디플루오로-메틸]-포스폰산 디에틸 에스테르,



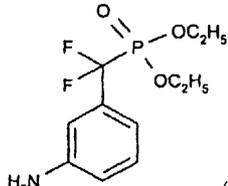
<576> 예컨대 화학식 (MS MNa⁺ 330) 의 화합물;

<577> [디플루오로-(2-히드록시아미노-페닐)-메틸]-포스폰산 디에틸 에스테르,



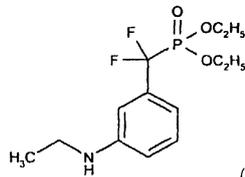
<578> 예컨대 화학식 (MS MNa⁺ 318) 의 화합물;

<579> [(3-아미노-페닐)-디플루오로-메틸]-포스폰산 디에틸 에스테르,



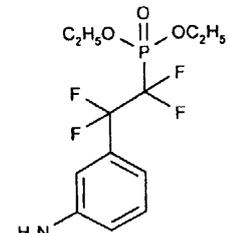
<580> 예컨대 화학식 (MS MNa⁺ 302) 의 화합물

<581> [(3-에틸아미노-페닐)-디플루오로-메틸]-포스폰산 디에틸 에스테르,



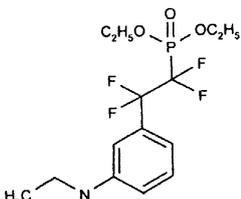
<582> 예컨대 화학식 (MS MNa⁺ 330) 의 화합물;

<583> [2-(3-아미노-페닐)-1,1,2,2-테트라플루오로-에틸]-포스폰산 디에틸 에스테르,



<584> 예컨대 화학식 (MS MNa⁺ 352) 의 화합물; 및

<585> [2-(3-에틸아미노-페닐)-1,1,2,2-테트라플루오로-에틸]-포스폰산 디에틸 에스테르,



<586> 예컨대 화학식 (MS MNa⁺ 380) 의 화합물을 수득하였다.

<587> 제조 실시예 C

<588> 에틸닐-포스폰산 디에틸 에스테르

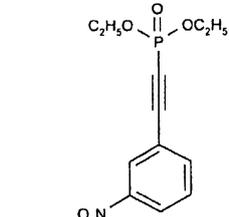
<589> THF 중 0.5 M 에틸닐-마그네슘브로마이드의 용액 50 ml를 포스포로클로리드산, 디에틸에스테르의 냉각시킨 용액에 온도가 8°C를 넘지 않게 하는 속도로 첨가하였다. 수득한 혼합물을 5°C에서 30분 동안 유지시키고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 산성 후처리에 이어, 후속적으로 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 톨루엔:에틸아세테이트 = 1:1)하여 에틸닐-포스폰산 디에틸 에스테르를 무색 오일의 형태로 수득하였다. MS: MNa⁺ 185.

<590> 제조 실시예 D

<591> (2-니트로-페닐에틸닐)-포스폰산 디에틸 에스테르

<592> THF 15ml 중 에틸-포스폰산 디에틸 에스테르 300 mg, 1-요오도-2-니트로벤젠 494 mg 및 디-이소프로필아민 0.28 ml의 용액에 비스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(II)-디클로라이드 43 mg 및 요오드화구리(I) 12 mg을 연속적으로 첨가하고, 수득한 혼합물을 약 2시간 동안 환류시켰다. 산성 후처리 (1 N 수성 HCl 및 EtOAc)에 이어, 후속적으로 컬럼 크로마토그래피하여 (2-니트로-페닐에틸)-포스폰산 디에틸 에스테르를 연갈색빛 오일의 형태로 수득하였다.

<593> 1-요오도-2-니트로벤젠 대신 1-요오도-3-니트로벤젠을 이용하여, 제조 실시예 D에 기재된 방법과 유사하게, 화



학식 (MNa+ 306) 의 화합물 (3-니트로-페닐에틸)-포스폰산 디에틸 에스테르를 수득하였다.

<594> 제조 실시예 E

<595> 4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐 클로라이드

<596> 4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르복실산 20 g을 CH₂Cl₂ 140 ml에 현탁시키고, 수득한 현탁액에 티오닐클로라이드 23 ml 및 촉매량의 DMF를 첨가하였다. 수득한 혼합물을 실온에서 21시간 동안 교반하였다. 맑은 용액을 수득하였으며, 이를 톨루엔 50 ml로 희석하고, 상기 희석된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 수득한 농축된 용액 (약 50 ml)를 다시 톨루엔 50 ml로 희석하고, 증발 건조시켰다. 4'-옥틸옥시-비페닐-4-카르보닐 클로라이드를 결정 형태로 수득하였다.

<597> 제조 실시예 F

<598> (2-니트로-페닐)-포스폰산 디에틸 에스테르

<599> Cu(II) 아세테이트 3.9 g을 EtOH 20 ml 중 1-요오도-2-니트로벤젠 5 g 및 트리에틸포스파이트 5 g의 용액에 첨가하고, 수득한 혼합물을 24시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 반-포화 NaCl-수용액 사이에 분배시켰다. 수득한 유기 층을 건조시키고, 용매를 증발시키고, 증발 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 톨루엔:아세토니트릴 = 3:1)하였다. (2-니트로-페닐)-포스폰산 디에틸 에스테르를 오렌지색 오일의 형태로 수득하였다. MS: MNa⁺ 282

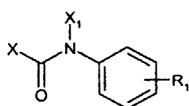
<600> 제조 실시예 G

<601> (2-아미노-페닐)-포스폰산 디에틸 에스테르

<602> 메탄올 중 (2-니트로-페닐)-포스폰산 디에틸 에스테르의 용액을 10 w/w% 목탄상 팔라듐 상에서 수소화하였다. 수득한 혼합물로부터 Pd/C를 여과하여 제거하고, 수득한 여과물로부터 용매를 증발시키고, 증발 잔류물을 컬럼 크로마토그래피하였다. (2-아미노-페닐)-포스폰산 디에틸 에스테르를 무색 오일의 형태로 수득하였다. MS: MNa⁺ 252

<603> 적합한 출발 물질 (중간체)을 사용하여, 상기 제조 실시예에 기재된 방법과 유사하게, 하기 표 1에서 "DATA" 하에 정의된 특성 데이터를 갖는 하기 화학식 I'의 화합물을 수득하였다. 표 1의 특성 데이터는 ¹HNMR 데이터 또는 질량 분광분석 데이터 (MS)이다.

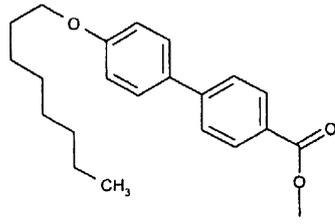
<604> <화학식 I'>



<605>

<606> 상기 식에서, R₁ 및 X는 하기 표 1에 나타낸 바와 같다.

<607> 실시예 1 내지 37, 39, 40, 42, 43, 45 및 46 내지 52의 화합물에서는, X₁이 수소이고; 실시예 38, 41 및 44의



화합물에서는, X₁이 화학식

의 기이다.

<608> 실시예 2 내지 6, 9, 12, 18 내지 20, 29 내지 32, 34 내지 37, 39, 40, 42, 46, 47 및 49의 화합물에서는, R₁이 페닐 고리의 2-위치에 결합된다.

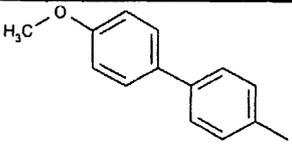
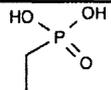
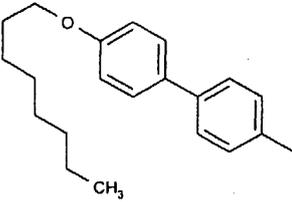
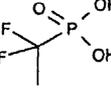
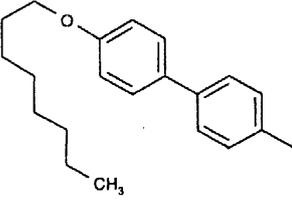
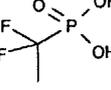
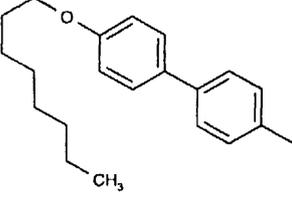
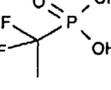
<609> 실시예 1, 7, 10, 13, 21 내지 24, 27, 28, 43, 45, 48, 50 및 53의 화합물에서는, R₁이 페닐 고리의 3-위치에 결합된다.

<610> 실시예 8, 11, 14 내지 17, 25, 26, 33, 38, 41, 44, 48a, 51 및 52의 화합물에서는, R₁이 페닐 고리의 4-위치에 결합된다.

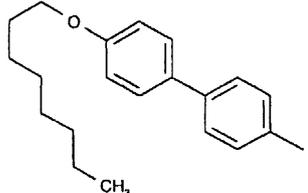
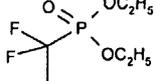
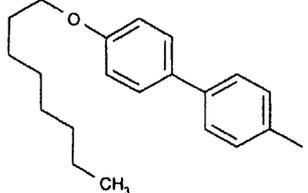
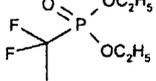
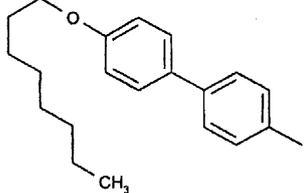
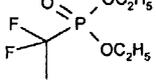
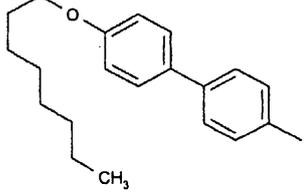
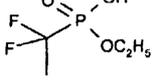
표 1

실시예	X	R ₁	DATA ¹ HNMR 또는 MS
1			CDCl ₃ /DMSO, 9.47 (s, 1H, NH), 7.95 (d, J=8Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (d, J=8Hz, 2H), 7.50 (d, J=8Hz, 2H), 7.29 (t, J=8Hz, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.86 (d, J=8Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.94 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 0.82 (m, 3H)
2			CDCl ₃ , 9.95 (s, 1H, NH), 8.09 (d, J=8Hz, 2H), 7.84 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.63 (d, J=8Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.21 (d, J=7Hz, 1H), 7.09 (t, J=7.5Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.5Hz, 2H), 3.99 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.14 (d, J=21Hz, 2H), 1.81 (m, J=7.5Hz, 2H), 1.47 (m, J=7Hz, 2H), 1.32 (m, 8H), 0.89 (t, J=6.5Hz, 3H)
3			MeOD, 8.20, 8.18, 7.76, 7.74, 7.61, 7.59, 7.29, 7.27, 7.25, 7.24, 7.22, 7.15, 7.13, 7.12, 3.08, 3.03, 2.68, 2.66, 2.64, 1.69, 1.67, 1.66, 1.64, 1.62, 1.34, 0.92, 0.90, 0.88
4			MeOD, 7.97, 7.48, 7.46, 7.43, 7.32, 7.30, 7.28, 7.19, 7.17, 7.15, 7.13, 3.13, 3.08, 2.99, 2.86, 2.69, 2.15, 2.08, 1.97

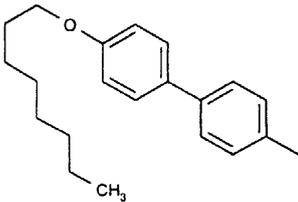
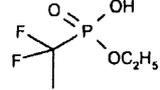
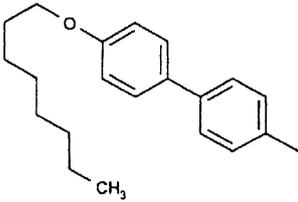
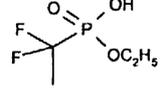
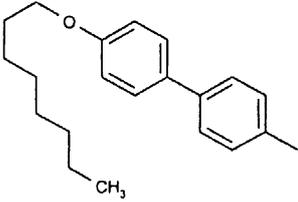
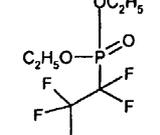
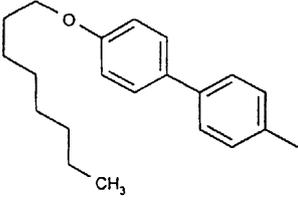
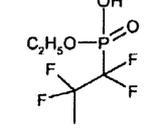
<611>

실시예	X	R ₁	DATA ¹ HNMR 또는 MS
5			M-H 396
6			MNa ₂ -H ⁺ 576, MNa ⁺ 554
7			MNa ₂ -H ⁺ 576
8			M-H ⁺ 530 (ESI(-)- 방식)

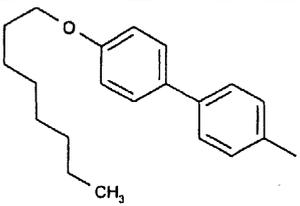
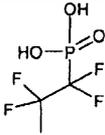
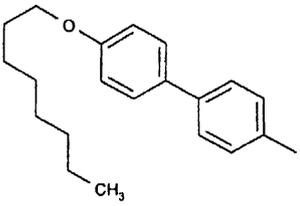
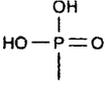
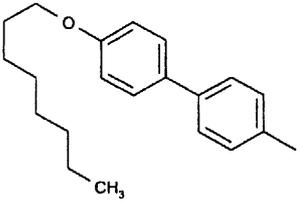
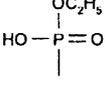
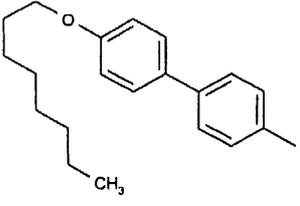
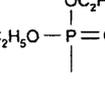
<612>

실시예	X	R ₁	DATA ¹ HNMR 또는 MS
9			MNa ⁺ 610
10			MNa ⁺ 610
11			MNa ⁺ 610
12			MNa ⁺ 582

<613>

실시예	X	R ₁	DATA ¹ HNMR 또는 MS
13			M-H ⁺ 558; (ESI(-)-방식)
14			MNa ⁺ 604
15			MNa ⁺ 660
16			MNa ⁺ 632

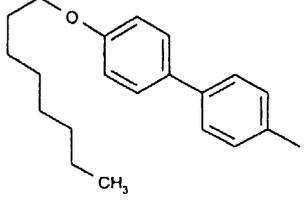
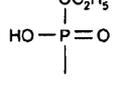
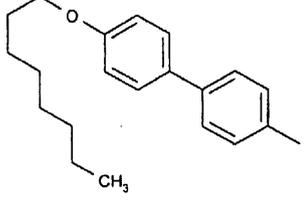
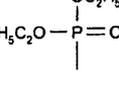
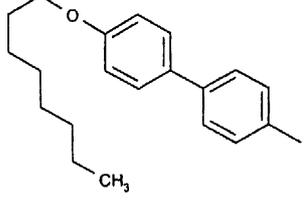
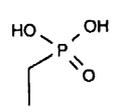
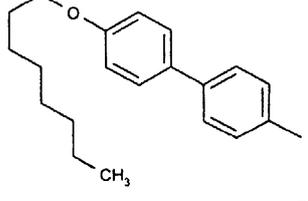
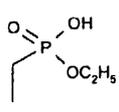
<614>

실시예	X	R ₁	DATA ¹ HNMR 또는 MS
17			MNa ⁺ 626
18			MNa ⁺ 504
19			MNa ⁺ 532
20			MNa ⁺ 560

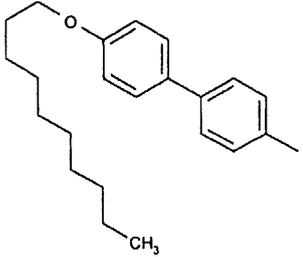
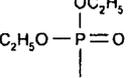
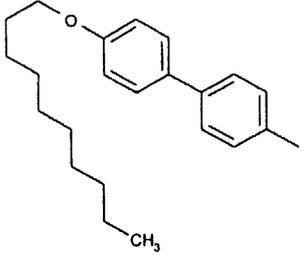
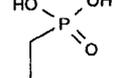
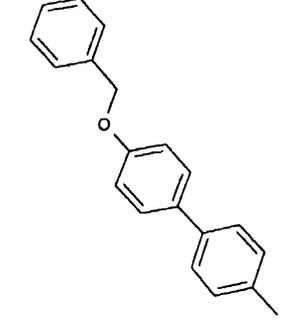
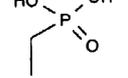
<615>

실시예	X	R ₁	DATA ¹ HNMR 또는 MS
21		$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{HO}-\text{P}=\text{O} \\ \end{array}$	MNa ⁺ 504
22		$\begin{array}{c} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{HO}-\text{P}=\text{O} \\ \end{array}$	MNa ⁺ 532
23		$\begin{array}{c} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{P}=\text{O} \\ \end{array}$	MNa ⁺ 560
24		$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{HO}-\text{P}=\text{O} \\ \end{array}$	MNa ⁺ 504

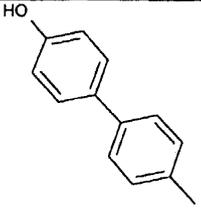
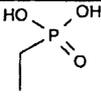
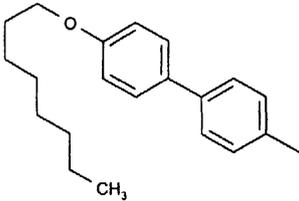
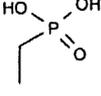
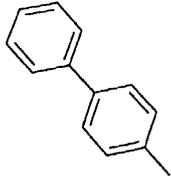
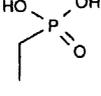
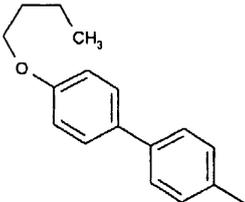
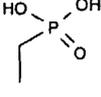
<616>

실시예	X	R ₁	DATA ¹ HNMR 또는 MS
25			MNa ⁺ 532
26			MNa ⁺ 560
27			MNa ⁺ 494
28			MNa ⁺ 522

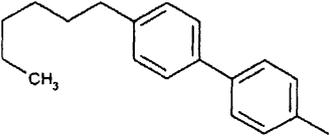
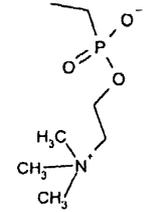
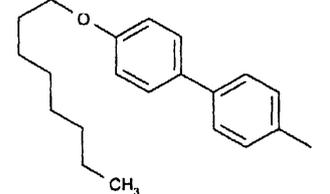
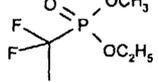
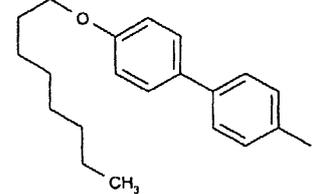
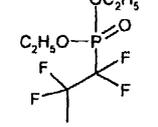
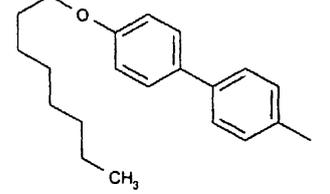
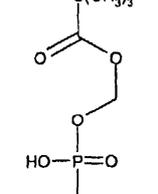
<617>

실시예	X	R ₁	DATA ¹ HNMR 또는 MS
29			M-H 578.3
30			M-H 522.2
31			M-H 472.2

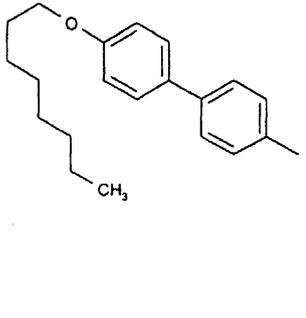
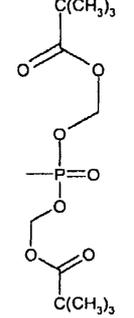
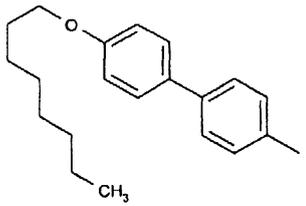
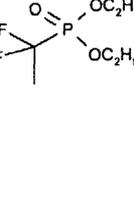
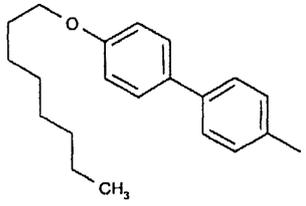
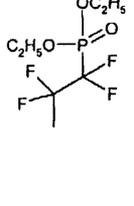
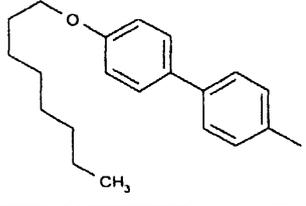
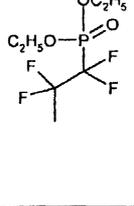
<618>

실시예	X	R ₁	DATA ¹ HNMR 또는 MS
32			M-H 382.2
33			M-H 494.3
34			M-H 366.1
35			M-H 438.2

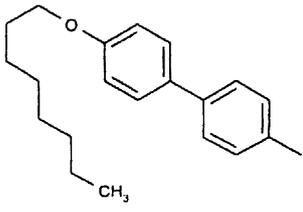
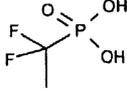
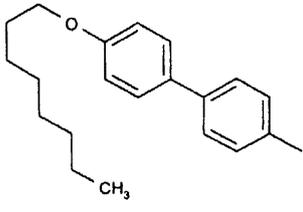
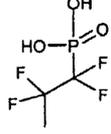
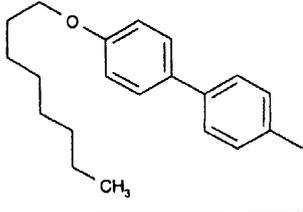
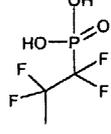
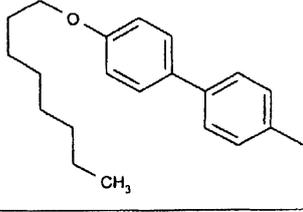
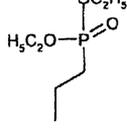
<619>

실시예	X	R ₁	DATA ¹ HNMR 또는 MS
36			M-H 537.4
37			MNa ⁺ 596
38			MNa ⁺ 984
39			M-H 608.2 M-H 610.4

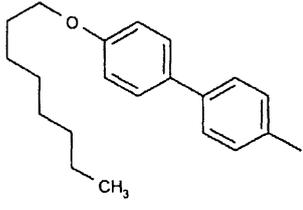
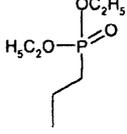
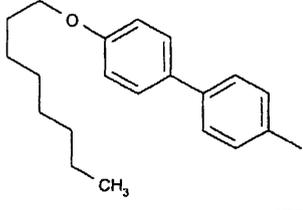
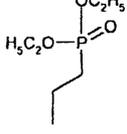
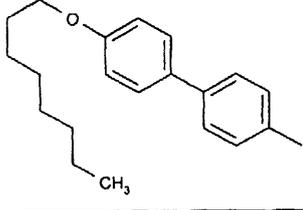
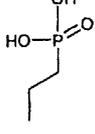
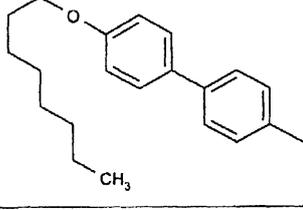
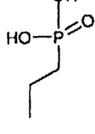
<620>

실시예	X	R ₁	DATA ¹ HNMR 또는 MS
40			MNa ⁺ 746.2 M2Na ⁺ 1469.5
41			MNa ⁺ 934
42			MNa ⁺ 660
43			MNa ⁺ 660

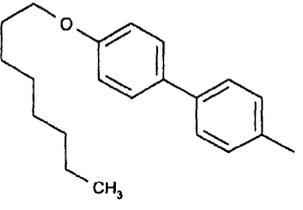
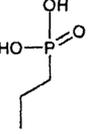
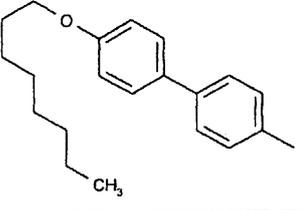
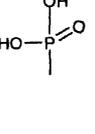
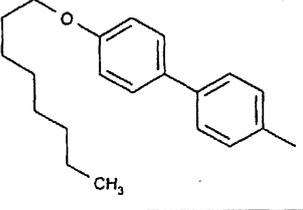
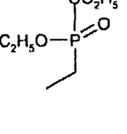
<621>

실시예	X	R ₁	DATA ¹ HNMR 또는 MS
44			MNa ⁺ 878
45			M-H ⁻ 580 (ESI(-)-방식)
46			M-H ⁻ 580 (ESI(-)-방식)
47			MNa ⁺ 588

<622>

실시예	X	R ₁	DATA ¹ HNMR 또는 MS
48			MNa ⁺ 588
48a			MNa ⁺ 588
49			M-H ⁻ 508 (ESI(-)-방식)
50			M-H ⁻ 508 (ESI(-)-방식)

<623>

실시예	X	R ₁	DATA ¹ HNMR 또는 MS
51			M-H ⁻ 508 (ESI(-)-방식)
52			M-H ⁻ 480 (ESI(-)-방식)
53			MNa ⁺ 574

<624>

<625>

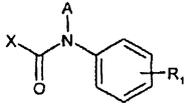
또한, 표 1의 실시예 1 내지 53의 화합물의 화합물 구조를 ¹H-NMR 및/또는 ¹³C-NMR 데이터로 확인하였다.

<626>

적합한 출발 물질 (중간체)을 사용하여, 상기 제조 실시예에 기재된 방법과 유사하게, 하기 표 2에서 "DATA" 하

에 정의된 특성 데이터를 갖는 하기 화학식 I의 화합물을 수득하였다. 표 2의 특성 데이터는 질량 분광분석 데이터 (MS)이다.

<627> <화학식 I>



<628>
<629> 상기 식에서, R₁ 및 X는 하기 표 2에 나타낸 바와 같다.

<630> A는, 실시예 54의 화합물에서는 에틸이고, 표 2의 나머지 모든 화합물에서는 메틸이다.

<631> 실시예 55, 56 및 63에서는, R₁이 페닐 고리의 2-위치에 존재한다.

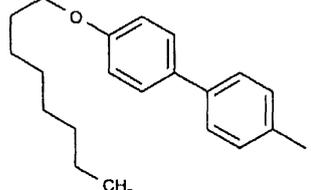
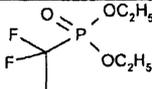
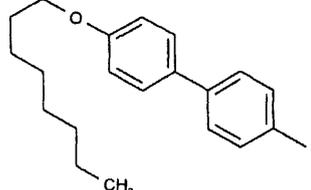
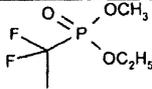
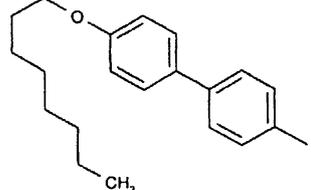
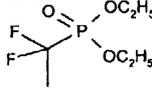
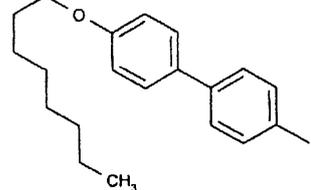
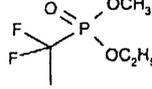
<632> 실시예 54, 59 내지 61 및 64에서는, R₁이 페닐 고리의 3-위치에 존재한다.

<633> 실시예 57, 58 및 62에서는, R₁이 페닐 고리의 4-위치에 존재한다.

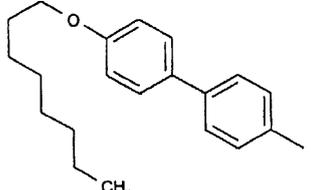
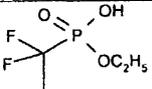
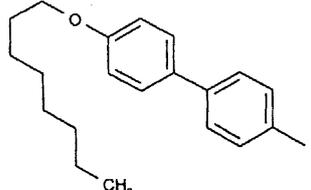
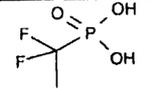
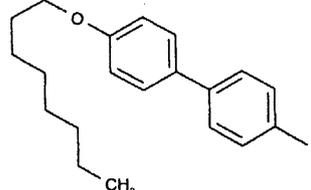
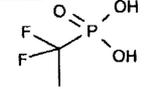
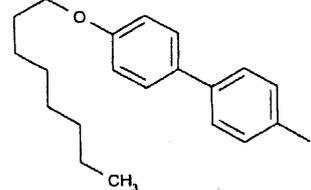
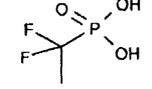
표 2

실시예	X	R ₁	DATA (MS)
54			MNa ⁺ 638
55			MNa ⁺ 624
56			MNa ⁺ 610

<634>

57			MNa ⁺ 624
58			MNa ⁺ 610
59			MNa ⁺ 624
60			MNa ⁺ 610

<635>

61			MNa ⁺ 596
62			MNa ⁺ 568
63			MNa ⁺ 568
64			MNa ⁺ 568

<636>

<637> 또한, 표 2의 실시예 54 내지 64의 화합물의 화합물 구조를 $^1\text{H-NMR}$ 및/또는 $^{13}\text{C-NMR}$ 데이터로 확인하였다.