



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0098443  
(43) 공개일자 2008년11월07일

(51) Int. Cl.  
C07D 277/82 (2006.01) A61K 31/428 (2006.01)  
A61P 15/08 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2008-7023763  
(22) 출원일자 2008년09월29일  
심사청구일자 2008년09월29일  
번역문제출일자 2008년09월29일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2007/002765  
국제출원일자 2007년03월28일  
(87) 국제공개번호 WO 2007/112914  
국제공개일자 2007년10월11일  
(30) 우선권주장  
0606429.9 2006년03월30일 영국(GB)

(71) 출원인  
노파르티스 아게  
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35  
(72) 발명자  
보르난신, 프레데릭  
오스트리아 아-1235 빈 브루너 스트라쎄 59 노파르티스 인스티튜츠 포 바이오메디컬 리서치 게엠베하 운트 코 카게  
오베르하우저, 베른트  
오스트리아 아-1235 빈 브루너 스트라쎄 59 노파르티스 인스티튜츠 포 바이오메디컬 리서치 게엠베하 운트 코 카게  
(74) 대리인  
양영준, 위혜숙

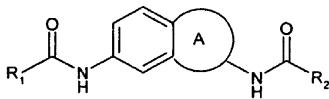
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 세라마이드 키나제 조절

(57) 요약

하기 화학식 I의 화합물 및 세라마이드 키나제에 의해 매개되는 장애에서 약제로서의 상기 화합물 (하기 단서는 제외)의 용도.

<화학식 I>



상기 식에서,

R<sub>1</sub>은 8개 이상, 예를 들어 8 내지 22개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭의 지방족, 방향족 또는 헤테로시클릭 기이고,

R<sub>2</sub>는 1 내지 12개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭의 지방족, 방향족 또는 헤테로시클릭 기이고,

고리 A는, 그것이 부착된 페닐 고리와 융합되어 있고, 5 또는 6개의 고리 구성원, 및 N, S 및 O로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클이되,

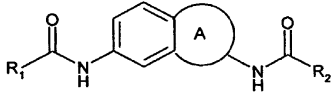
특정 화합물은 제외된다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 화학식 I의 화합물.

<화학식 I>



상기 식에서,

R<sub>1</sub>은 8개 이상, 예를 들어 8 내지 22개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭의 지방족, 방향족 또는 헤테로시클릭 기이고,

R<sub>2</sub>는 1 내지 12개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭의 지방족, 방향족 또는 헤테로시클릭 기이고,

고리 A는 5 또는 6개의 고리 구성원, 및 N, S 및 O로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하며, 고리 A가 부착되어 있는 페닐 고리에 융합된 헤테로시클릭이 되;

단, 화합물

N-[2-(아세틸아미노)-6-벤조티아졸릴]-트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데칸-1-카르복스아미드,

N-[2-(벤조일아미노)-6-벤조티아졸릴]-트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데칸-1-카르복스아미드,

N-[2-(벤조일아미노)-6-벤조티아졸릴]-3-클로로-벤조[b]티오펜-2-카르복스아미드,

2,3-디히드로-N-[2-[(1-옥소부틸)아미노]-6-벤조티아졸릴]-1,4-벤조디옥신-6-카르복스아미드,

N-[2-(아세틸아미노)-6-벤조티아졸릴]-3-클로로-벤조[b]티오펜-2-카르복스아미드,

N-[2-(부티릴아미노)-1,3-벤조티아졸-6-일]-3-클로로-1-벤조티오펜-2-카르복스아미드,

N-[2-(부티릴아미노)-1,3-벤조티아졸-6-일]-1-벤조푸란-2-카르복스아미드,

N-[2-[(시클로헥실카르보닐)-아미노]-6-벤조티아졸릴]-트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데칸-1-카르복스아미드,

아다만탄-1-카르복실산 [2-(아다만탄-1-일)-카르보닐아미노-벤조티아졸-6-일]-아미드,

N-[2,3-디히드로-3-옥소-6-[(1-옥소헥사데실)-아미노]-벤조[b]-티엔-2-일]-5-니트로-1H-인다졸-1-카르복스아미드 및

N-[2,3-디히드로-3-옥소-6-[(1-옥소헥사데실)-아미노]-벤조[b]-티엔-2-일]-2,3,5,6-테트라플루오로-4-메르캅토벤즈아미드

는 제외된다.

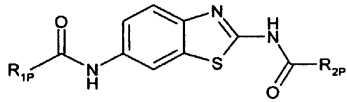
**청구항 2**

제1항의 단서 하에서, 아미노카르보닐기의 위치 6에서의 카르보닐기가 8개 이상의 탄소 원자를 포함하는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭의 지방족, 방향족 또는 헤테로시클릭 기에 의해 치환되고, 아미노카르보닐기의 위치 2에서의 카르보닐기가 1 내지 8개의 탄소를 포함하는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭의 지방족, 방향족 또는 헤테로시클릭 기에 의해 치환되는 것인 2,6-디아미도-벤조티아졸 또는 2,6-디아미도-벤즈옥사졸.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ip1의 화합물.

<화학식 Ip1>



상기 식에서,

R<sub>1P</sub>는 (C<sub>8-22</sub>)알킬, 또는 페닐에 의해 임의로 치환된 (C<sub>8-18</sub>)시클로알킬이고;

R<sub>2P</sub>는 (C<sub>1-8</sub>)알킬, (C<sub>3-12</sub>)시클로알킬, 또는 (C<sub>1-4</sub>)알콕시페닐, (C<sub>1-4</sub>)디알콕시페닐을 비롯한 페닐이되,

단, 화합물

N-[2-(아세틸아미노)-6-벤조티아졸릴]-트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데칸-1-카르복스아미드,

N-[2-(벤조일아미노)-6-벤조티아졸릴]-트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데칸-1-카르복스아미드 및

아다만탄-1-카르복실산 [2-(아다만탄-1-일)-카르보닐아미노-벤조티아졸-6-일]-아미드

는 제외된다.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

3-페닐-아다만탄-1-카르복실산 (2-벤조일아미노-벤조티아졸-6-일)-아미드,

N-(6-테트라데카노일아미노-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 및

아다만탄-1-카르복실산 [2-(3,4-디메톡시-벤조일아미노)-벤조티아졸-6-일]-아미드

로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

#### 청구항 5

제1항 또는 제4항에 있어서, 염 형태인 화합물.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 제1항 내지 제3항의 단서 없이, 약제로서 사용하기 위한 화합물.

#### 청구항 7

제1항 내지 제3항의 단서 없이 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화합물을 1종 이상의 제약 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물.

#### 청구항 8

제1항 내지 제3항의 단서 없이 치료 유효량의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화합물을 세라마이드 키나제 활성에 의해 매개되는 장애의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 세라마이드 키나제 활성에 의해 매개되는 장애의 치료 방법.

#### 청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 제1항 내지 제3항의 단서 없이, 세라마이드 키나제 활성에 의해 매개되는 장애의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 화합물.

#### 청구항 10

제1항 내지 제3항의 단서가 제외된 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화합물과 1종 이상의 제2 약물 물질의 조합물.

**청구항 11**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 제1항 내지 제3항의 단서 없이, 제6항, 제8항 또는 제9항 중 어느 한 항에 따른 용도를 위해 1종 이상의 제2 약물 물질과 조합된 화합물.

**명세서**

**기술분야**

<1> 본 발명은 세라마이드 키나제 활성의 조절제에 관한 것이다.

**배경기술**

- <2> 스펡고지질은 세포막의 주요 구성요소 중 하나로 간주되어 왔다. 최근에는, 그의 구조적인 역할을 넘어서, 글리세로인지질의 경우를 연상시키는 방식으로, 생체활성 지질로서 작용할 수 있으며 신호 전달에 강한 영향을 준다는 증거가 나타났다.
- <3> 스펡고지질 대사산물의 생리학적 활성에는 예로써 아포토시스의 유도 및 세포 증식의 자극이 포함되며, 스펡고지질을 대사시키는 효소가 각종 질환의 유발에 관여할 것으로 예상되어 왔다.
- <4> 예를 들어
- <5> - 세포 기작을 조절하는 세라마이드는 앞서 나타낸 효소 반응에서의 조절제로서 제안되어 왔으며, 예를 들어 세라마이드는 염증성 사이토킨(cytokine), 예컨대 TNF- $\alpha$  및 IL-1 $\beta$ 의 2차 메신저로서 작용하고, 아라키돈산 경로, 예컨대 포스포리파제 A<sub>2</sub>를 활성화시킨다고 보고되며; 따라서, 세라마이드 또는 그의 대사산물은 염증성 장애에서의 악화 인자로서 간주될 수 있고;
- <6> - 세라마이드는 아포토시스에 의해 수반되는 CD4<sup>+</sup> T-세포의 감소 및 HIV로 감염된 환자의 뇌 세포의 HIV 감염을 심화시키고;
- <7> - TNF- $\alpha$ 는 2형 당뇨병의 유발인자로서의 인슐린 저항성 및 비만을 야기할 수 있으며, 세라마이드는 TNF- $\alpha$ 의 하향조절과 연관이 있다고 보고되어 있고;
- <8> - 세라마이드는 지질다당류에 의해 야기되는 패혈증을 촉발시킨다고 개시되어 있고;
- <9> - 세라마이드의 증가는 아테롬성 동맥경화증 병소를 촉발시키는 LDL의 응집 반응에서 스펡고미엘린 분해효소를 활성화시킨다고 보고되어 있고;
- <10> - 세라마이드는 방사선요법 및 화학요법에서 암세포의 아포토시스를 촉진시킨다고 알려져 있으며;
- <11> - 세라마이드 조절은 백혈병 세포의 약물 내성과 관련되어 있음, 즉, 세라마이드 수치의 감소는 백혈병에서의 약제내성 상태와 연관되어 있음이 밝혀졌다.
- <12> 또한, 세라마이드로부터 세라마이드 키나제의 작용에 의해, 예를 들어 각종 세라마이드 유도체 (예, N-아실화-, 예컨대 N-헥사노일-, N-옥타노일-, N-팔미토일-D-에리트로-스펙고신 포함)의 위치 1에서 히드록실기의 인산화에 의해 생성된 세라마이드-1-포스페이트 (Cer-1-P)는 생리학적 활성을 나타내는데, 예를 들어
- <13> - 칼슘 자극이 있을 때 세라마이드 키나제에 의해 생성되는 Cer-1-P는 뇌 시냅스로부터의 신경전달물질의 방출을 조절한다고 설명되며, 따라서 세라마이드 키나제의 작용을 조절하는 것은, 예를 들어 알츠하이머 질환을 비롯한 각종 신경 장애의 치료적 가치가 있다고 기대되고;
- <14> - Cer-1-P는, 아마도 산 스펡고미엘린 분해효소의 억제를 통해서, 정상적인 각종 세라마이드 활성을 억제한다고 여겨지며, 따라서 Cer-1-P는 각종 장애, 예를 들어 염증성 장애 (예, 만성 관절염 포함), HIV-감염, 유발인자로서의 인슐린 저항성에 의해 야기된 2형 당뇨병, 비만, 패혈증 및 아테롬성 동맥경화증을 조절할 것으로 예상되며; 상기 질환은 세라마이드 키나제의 조절에 의해 치료될 수 있다고 여겨지고;
- <15> - Cer-1-P는, 이것이 비히클 수송을 촉진시키는 경우에, 일차적으로 세포 내에서 작용한다고 여겨진다. 이것은 포식작용에 관련되어 왔으며, 따라서 염증 과정 도중에 중요한 역할을 할 수 있고;
- <16> - 또한, 외생적으로 부여된 Cer-1-P의 분열촉진 활성이 밝혀졌다. 따라서, 상기 스펡고지질 대사산물은 암 및

견선을 비롯하지만, 여기에 한정되지는 않는 세포 증식 장애와 관련될 수 있고;

<17> - Cer-1-P는 사이토킨- 및 칼슘 이온운반체-유발된 아라키돈산 방출을 매개한다고 보고되어 왔고, 추가로 C-1-P는 세포질 PLA2를 직접적으로 활성화시킬 수 있다고 나타나 있으며; 이는 나아가 염증성 장애에서 Cer-1-P의 가능한 역할을 입증하며;

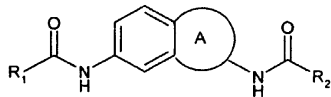
<18> - 또한, Cer-1-P 수치는 시각체계의 병리생리 (예를 들어 색소성망막염의 감염가능성)와 관련될 수 있다.

**발명의 상세한 설명**

<19> 본 발명에 이르러 놀랍게도, 세라마이드 키나제 활성을 조절, 예를 들어 억제하는 화합물이 제공되었다.

<20> 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다.

**화학식 I**



<21>

상기 식에서,

<22>

<23> R<sub>1</sub>은 8개 이상, 예를 들어 8 내지 22개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭의 지방족, 방향족 또는 헤테로시클릭 기이고,

<24>

<25> R<sub>2</sub>는 1 내지 12개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭의 지방족, 방향족 또는 헤테로시클릭 기이고,

<26>

<27> 고리 A는 5 또는 6개, 바람직하게는 5개의 고리 구성원, 및 N, S 및 O로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자, 바람직하게는 2개, 바람직하게는 1개 이상의 질소 원자를 포함하며, 고리 A가 부착되어 있는 페닐 고리에 융합된 헤테로시클릭 이다;

<28>

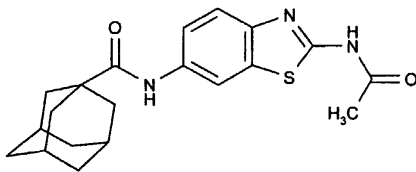
단,

<29>

<30> N-[2-(아세틸아미노)-6-벤조티아졸릴]-트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데칸-1-카르복스아미드,

<31>

예를 들어 하기 화학식의 화합물,

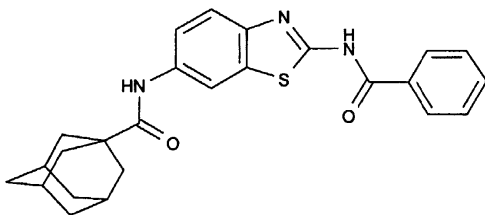


<32>

<33> N-[2-(벤조일아미노)-6-벤조티아졸릴]-트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데칸-1-카르복스아미드,

<34>

예를 들어 하기 화학식의 화합물,

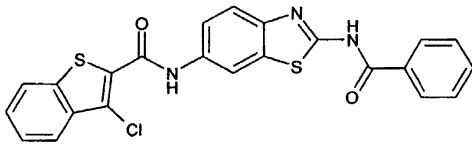


<35>

<36> N-[2-(벤조일아미노)-6-벤조티아졸릴]-3-클로로-벤조[b]티오펜-2-카르복스아미드,

<37>

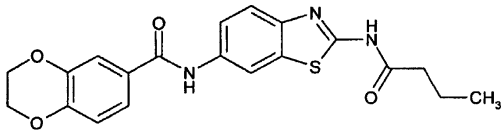
<34> 예를 들어 하기 화학식의 화합물,



<35>

<36> 2,3-디히드로-N-[2-[(1-옥소부틸)아미노]-6-벤조티아졸릴]-1,4-벤조디옥신-6-카르복스아미드,

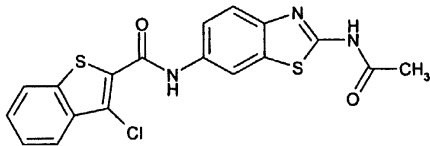
<37> 예를 들어 하기 화학식의 화합물,



<38>

<39> N-[2-(아세틸아미노)-6-벤조티아졸릴]-3-클로로-벤조[b]티오펜-2-카르복스아미드,

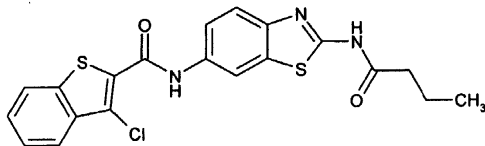
<40> 예를 들어 하기 화학식의 화합물,



<41>

<42> N-[2-(부틸아미노)-1,3-벤조티아졸-6-일]-3-클로로-1-벤조티오펜-2-카르복스아미드,

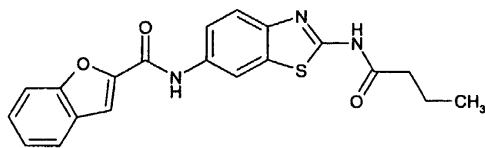
<43> 예를 들어 하기 화학식의 화합물,



<44>

<45> N-[2-(부틸아미노)-1,3-벤조티아졸-6-일]-1-벤조푸란-2-카르복스아미드,

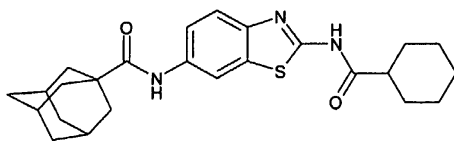
<46> 예를 들어 하기 화학식의 화합물,



<47>

<48> N-[2-[(시클로헥실카르보닐)-아미노]-6-벤조티아졸릴]-트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데칸-1-카르복스아미드,

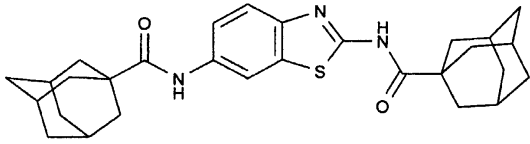
<49> 예를 들어 하기 화학식의 화합물,



<50>

<51> 아다만탄-1-카르복실산 [2-(아다만탄-1-일)-카르보닐아미노-벤조티아졸-6-일]-아미드,

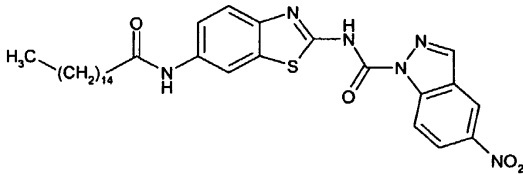
<52> 예를 들어 하기 화학식의 화합물,



<53>

<54> N-[2,3-디히드로-3-옥소-6-[(1-옥소헥사데실)-아미노]-벤조[b]-티엔-2-일]-5-니트로-1H-인다졸-1-카르복사미드,

<55> 예를 들어 하기 화학식의 화합물,

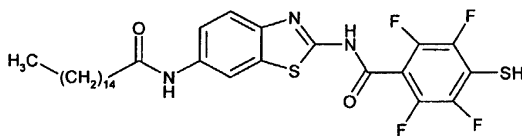


<56>

<57> 및

<58> N-[2,3-디히드로-3-옥소-6-[(1-옥소헥사데실)-아미노]-벤조[b]-티엔-2-일]-2,3,5,6-테트라플루오로-4-메르캅토 벤즈아미드,

<59> 예를 들어 하기 화학식의 화합물,



<60>

<61> 은 제외된다.

<62> 화학식 I의 화합물에서, 정의된 각각의 단일 치환기는 바람직한 치환기, 예를 들어 서로 독립적으로 정의된 치환기일 수 있다.

<63> R<sub>2</sub>의 의미 중 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭의 지방족기에는, 예를 들어

<64> - 알킬, 예를 들어 (C<sub>1-12</sub>)알킬,

<65> - 알케닐, 예를 들어 (C<sub>2-12</sub>)알케닐,

<66> - 알키닐, 예를 들어 (C<sub>2-12</sub>)알키닐,

<67> - 시클로알킬, 예를 들어 (C<sub>3-12</sub>)시클로알킬

<68> 이 포함된다.

<69> R<sub>2</sub>의 의미 중 방향족기에는, 예를 들어 (C<sub>6-12</sub>)아릴, 예컨대 페닐이 포함된다.

<70> R<sub>2</sub>의 의미 중 헤테로시클릭기에는, 예를 들어 3 내지 12개의 고리 구성원, 및 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 방향족 또는 지방족 헤테로시클릭 (예, 융합된 헤테로시클릭)이 포함된다.

<71> R<sub>1</sub>의 의미 중 본원에 정의된 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭의 지방족, 방향족 또는 헤테로시클릭 기는 비치환되거나, 또는 예를 들어 유기 화학에서 통상적인 치환기이며, 0 내지 18개의 탄소 원자를 포함하는 기에 의해, 예를 들어 1회 이상 치환될 수 있다. R<sub>1</sub>의 의미 중 상기 치환기에는, 예를 들어 (C<sub>1-8</sub>)알킬, 할로(C<sub>1-8</sub>)알킬, (C<sub>2-8</sub>)알케닐, (C<sub>2-8</sub>)알키닐, 히드록시, (C<sub>1-8</sub>)알콕시, 할로(C<sub>1-8</sub>)알콕시, 시아노, 0 내지 8개의 탄소 원자를 포함하는 황-함유 치환기, 예컨대 메르캅토, (C<sub>1-8</sub>)알킬메르캅토, 할로젠, NO, 니트로, (C<sub>6-18</sub>)아릴, 예를 들어 페닐, (C<sub>6-18</sub>)아릴

옥시, (C<sub>2-12</sub>)아실 (카르보닐기 포함), 헤테로시클릴, 예를 들어 지방족 또는 방향족 헤테로시클릴 (융합된 고리 (고리계)를 포함하며, 3 내지 12개의 고리 구성원, 및 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 6개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴 포함); 또는 아미노, 예를 들어 비치환된 아미노, 또는 1 또는 2개의 (C<sub>1-8</sub>)알킬, (C<sub>6-18</sub>)아릴, 또는 (1개의) (C<sub>2-13</sub>)아실 (카르보닐기 포함)에 의해 치환된 아미노가 포함되며; 여기서, 아실에는 (C<sub>1-8</sub>)알킬카르보닐, (C<sub>6-18</sub>)아릴카르보닐 또는 헤테로시클릴카르보닐, 예를 들어 지방족 또는 방향족 헤테로시클릴카르보닐이 포함되며, 여기서, 예를 들어 헤테로시클릴은 3 내지 18개의 고리 구성원, 및 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 6개의 헤테로원자를 포함하는 단일 또는 융합된 고리 (고리계)를 포함한다.

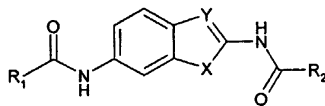
<72> R<sub>2</sub>의 의미 중 본원에 정의된 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭의 지방족, 방향족 또는 헤테로시클릴 기는 비치환되거나, 또는 예를 들어 유기 화학에서 통상적인 치환기이며, 0 내지 4개의 탄소 원자를 포함하는 기에 의해, 예를 들어 1회 이상 치환될 수 있다. R<sub>2</sub>의 의미 중 상기 치환기에는, 예를 들어 (C<sub>1-4</sub>)알킬, 할로(C<sub>1-4</sub>)알킬, (C<sub>2-4</sub>)알케닐, (C<sub>2-4</sub>)알키닐, (C<sub>3-6</sub>)시클로알킬, 히드록시, (C<sub>1-4</sub>)알콕시, 할로(C<sub>1-4</sub>)알콕시, 시아노, 카르복실 및 카르복실산 유도체, 예컨대 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함하는 카르복실산 에스테르 또는 아마이드 (카르보닐기 포함), 0 내지 4개의 탄소 원자를 포함하는 황-함유 치환기, 예를 들어 메르캅토, (C<sub>1-4</sub>)알킬메르캅토, 할로겐, NO, 니트로, (C<sub>2-4</sub>)알킬카르보닐 (카르보닐기 포함), 또는 아미노, 예를 들어 비치환된 아미노, 또는 1 또는 2개의 (C<sub>1-4</sub>)알킬, 또는 (1개의) (C<sub>2-4</sub>)알킬카르보닐 (카르보닐기 포함)에 의해 치환된 아미노가 포함된다.

<73> 바람직하게는 화학식 I의 화합물에서, 페닐 고리와 융합된 고리 A 는 N, O 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로시클릴기이다.

<74> 보다 바람직하게는, 고리 A는, 그것이 부착되어 있는 페닐 고리와 함께, 벤조티아졸릴 또는 벤즈옥사졸릴 고리, 보다 바람직하게는 벤조티아졸릴 고리이다.

<75> 예를 들어, 바람직하게는 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ip의 화합물이다.

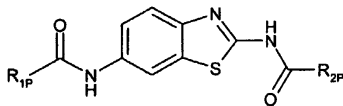
**화학식 Ip**



- <76>
- <77> 상기 식에서,
- <78> X는 S 또는 O이고, Y는 N이거나, 또는
- <79> Y는 S 또는 O이고, X는 N이고,
- <80> 바람직하게는 X는 S 또는 O이고, Y는 N이고,
- <81> 보다 바람직하게는 X는 S이고, Y는 N이고;
- <82> R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 앞서 정의된 바와 같다.
- <83> 또다른 측면에서, 본 발명은 아미노카르보닐기의 위치 6에서의 카르보닐기가 8개 이상, 예를 들어 8 내지 22개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭의 지방족, 방향족 또는 헤테로시클릭 기에 의해 치환되고, 아미노카르보닐기의 위치 2에서의 카르보닐기가 1 내지 8개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭의 지방족, 방향족 또는 헤테로시클릭 기에 의해 치환되는 것인 2,6-디아미도-벤조티아졸 또는 2,6-디아미도-벤즈옥사졸, 예컨대 아미노카르보닐기의 위치 6에서의 카르보닐기가 8개 이상, 예를 들어 8 내지 22개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭의 지방족기에 의해 치환되고, 아미노카르보닐기의 위치 2에서의 카르보닐기가 1 내지 8개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭의 지방족 또는 방향족 기에 의해 치환되는 것인 2,6-디아미도-벤조티아졸 또는 2,6-디아미도-벤즈옥사졸, 예를 들어 2,6-디아미도-벤조티아졸을 제공 하되, 단서는 앞서 나타낸 바와 같다.
- <84> 바람직하게는 화학식 I의 화합물에서,

- <85> R<sub>1</sub>은 (C<sub>8-22</sub>)알킬, 예컨대 (C<sub>10-16</sub>)알킬, (C<sub>8-12</sub>)시클로헥실, 예를 들어 가교된(bridged) 시클로알킬, 예컨대 아다만타닐, 또는 (C<sub>8-22</sub>)헤테로시클릴, 예컨대 융합된 헤테로시클릴, 예를 들어 페닐 고리와 융합된 헤테로시클릴, 예를 들어 벤즈티아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조디옥시닐, 인다졸리닐이고,
- <86> 여기서, 예를 들어, 알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 비치환되거나 치환되며, 예를 들어 비치환되거나, 또는 (C<sub>6-18</sub>)아릴, 예컨대 페닐, (C<sub>1-4</sub>)알킬, (C<sub>1-4</sub>)알콕시, 할로젠, 할로(C<sub>1-4</sub>)알킬, 할로 (C<sub>1-4</sub>)알콕시, 니트로, 메르캅토 또는 (C<sub>1-4</sub>)알킬메르캅토에 의해 치환된다.
- <87> 바람직하게는 화학식 I의 화합물에서, R<sub>2</sub>는 (C<sub>1-12</sub>)알킬, 예컨대 (C<sub>1-8</sub>)알킬, (C<sub>3-12</sub>)시클로알킬, (C<sub>6-12</sub>)아릴, 또는 12개 이하의 탄소 원자, 및 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴, 예를 들어 융합된 헤테로시클릴, 예컨대 벤즈티아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조디옥시닐, 인다졸리닐이며,
- <88> 예를 들어, 비치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴, 또는 1회 이상 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴, 예를 들어 비치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴, 또는 (C<sub>6-18</sub>)아릴, 예컨대 페닐, (C<sub>1-4</sub>)알킬, (C<sub>1-4</sub>)알콕시, 할로젠, 할로(C<sub>1-4</sub>)알킬, 할로(C<sub>1-4</sub>)알콕시, 니트로, 메르캅토 또는 (C<sub>1-4</sub>)알킬 메르캅토에 의해 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴이다.
- <89> 또다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 Ip1의 화합물인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

**화학식 Ip1**

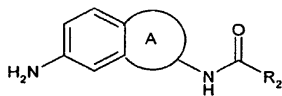


- <90>
- <91> 상기 식에서,
- <92> R<sub>1p</sub>는 (C<sub>8-22</sub>)알킬, 또는 페닐에 의해 임의로 치환된 (C<sub>8-18</sub>)시클로알킬이고;
- <93> R<sub>2p</sub>는 (C<sub>1-8</sub>)알킬, (C<sub>3-12</sub>)시클로알킬, 또는 (C<sub>1-4</sub>)알콕시페닐, (C<sub>1-4</sub>)디알콕시페닐을 비롯한 페닐이되,
- <94> 단, 화합물
- <95> N-[2-(아세틸아미노)-6-벤조티아졸릴]-트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데칸-1-카르복스아미드,
- <96> N-[2-(벤조일아미노)-6-벤조티아졸릴]-트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데칸-1-카르복스아미드 및
- <97> 아다만탄-1-카르복실산 [2-(아다만탄-1-일)-카르보닐아미노-벤조티아졸-6-일]-아미드
- <98> 는 제외된다.
- <99> 또다른 측면에서, 본 발명은 표 1에서 실시예 3, 4 및 5의 화합물, 예를 들어
- <100> 3-페닐-아다만탄-1-카르복실산 (2-벤조일아미노-벤조티아졸-6-일)-아미드,
- <101> N-(6-테트라데카노일아미노-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 및
- <102> 아다만탄-1-카르복실산 [2-(3,4-디메톡시-벤조일아미노)-벤조티아졸-6-일]-아미드
- <103> 로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- <104> 본 발명에 의해 제공되는 화합물은 이후에 "본 발명의(본 발명에 따른) 화합물(들)"이라고 칭하며, 화학식 I의 화합물을 포함한다. 화학식 I의 화합물은 화학식 Ip 및 Ip1의 화합물을 포함한다.
- <105> 본 발명의 화합물에는 임의의 형태, 예를 들어 유리 형태, 염 형태, 용매화물 형태, 및 염 및 용매화물 형태의 화합물이 포함된다.
- <106> 또다른 측면에서, 본 발명은 염 형태의 본 발명의 화합물을 제공한다.
- <107> 이러한 염에는 바람직하게는 제약상 허용되는 염이 포함되지만, 예를 들어 제조/단리/정제 목적을 위해 제약상

허용불가능한 염도 포함된다.

- <108> 유리 형태의 본 발명의 화합물은 염 형태의 상응하는 화합물로 전환될 수 있으며, 그 반대도 가능하다. 유리 형태 또는 염 형태이자 용매화물 형태의 본 발명의 화합물은 유리 형태 또는 염 형태이지만 비-용매화물 형태의 상응하는 화합물로 전환될 수 있으며, 그 반대도 가능하다.
- <109> 본 발명의 화합물은 이성질체 및 그의 혼합물의 형태, 예를 들어 광학 이성질체, 부분입체이성질체, 시스/트랜스 이형태체로 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 예를 들어 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있고, 따라서 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 및 그의 혼합물, 예를 들어 라세메이트의 형태로 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 화합물에서의 특정 위치와 관련하여 (R)-, (S)- 또는 (R,S)-입체형상, 바람직하게는 (R)- 또는 (S)-입체형상으로 존재할 수 있다. 예를 들어 본 발명의 화합물에서 아미드기의 임의의 카르보닐기에 부착된 치환기가 알킬 또는 치환된 시클로알킬인 경우에, 본 발명의 화합물은 발생할 수 있는 임의의 비대칭 탄소 원자와 관련하여 (R)-, (S)- 또는 (R,S)-입체형상, 바람직하게는 (R)- 또는 (S)-입체형상으로 존재할 수 있다.
- <110> 이성질체 혼합물은, 예를 들어 순수한 이성질체를 수득하기 위한 통상적인 방법에 따라서, 예를 들어 그와 유사하게, 적절히 분해할 수 있다. 본 발명은 임의의 이성질체 형태 및 임의의 이성질체 혼합물인 본 발명의 화합물을 포함한다.
- <111> 또한, 본 발명은, 호변이성질체가 존재할 수 있는 경우에는, 본 발명의 화합물의 호변이성질체를 포함한다.
- <112> 또다른 측면에서, 본 발명은 예를 들어
- <113> a) 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과, 또는 활성화제, 예컨대 (1-에틸-3-[3-디메틸아미노프로필]카르보디이미드, 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸의 존재 하에, 예를 들어 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재 하에, 아실화시키는 단계

**화학식 II**



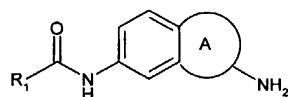
- <114>
- <115> (상기 식에서, R<sub>2</sub>는 앞서 정의된 바와 같음)

**화학식 III**

- <116> R<sub>1</sub>-COOH
- <117> (상기 식에서, R<sub>1</sub>은 앞서 정의된 바와 같고, 카르복실기는 활성화된 형태임), 또는

- <118> b) 하기 화학식 IV의 화합물을 하기 화학식 V의 화합물과, 또는 활성화제, 예컨대 (1-에틸-3-[3-디메틸아미노프로필]카르보디이미드, 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸의 존재 하에, 예를 들어 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재 하에, 아실화시키는 단계

**화학식 IV**



- <119>
- <120> (상기 식에서, R<sub>1</sub>은 앞서 정의된 바와 같음)

**화학식 V**

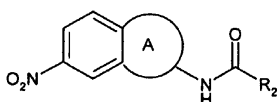
- <121> R<sub>2</sub>-COOH
- <122> (상기 식에서, R<sub>2</sub>는 앞서 정의된 바와 같고, 카르복실기는 활성화된 형태임), 및

- <123> 수득된 화학식 I의 화합물을 반응 혼합물로부터 단리시키는 단계를 포함하는, 본 발명, 예를 들어 화학식 I의

화합물의 제조 방법을 제공한다.

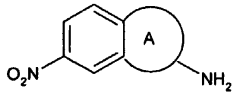
- <124> 아미노기의 위치 6에서의 질소가 앞서 정의된 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭의 지방족, 방향족 또는 헤테로시클릭 기에 의해 치환되고, 아미노기의 위치 2에서의 질소가 앞서 정의된 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭의 지방족, 방향족 또는 헤테로시클릭 기에 의해 치환되는 것인 2,6-디아미도-벤조티아졸 또는 2,6-디아미도-벤즈옥사졸은, 예를 들어
- <125> a) 아미드기의 위치 2에서의 카르보닐 탄소 원자가 1 내지 12개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭의 지방족, 방향족 또는 헤테로시클릭 기에 의해 치환되는 것인 6-아미노-2-아미도-벤조티아졸 또는 6-아미노-2-아미도-벤즈옥사졸 각각을, 카르보닐 탄소 원자 이외에 8개 이상, 예를 들어 8 내지 22개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭의 지방족, 방향족 또는 헤테로시클릭 카르복실산 (여기서, 예를 들어 상기 카르복실산은 활성화된 형태임)으로, 또는 활성화제, 예를 들어 (1-에틸-3-[3-디메틸아미노프로필]카르보디이미드, 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸의 존재 하에, 예를 들어 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재 하에 아실화시키거나, 또는
- <126> b) 아미드기의 위치 6에서의 카르보닐기의 탄소 원자가 8개 이상, 예를 들어 8 내지 22개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭의 지방족, 방향족 또는 헤테로시클릭 기에 의해 치환되는 것인 2-아미노-6-아미도-벤조티아졸 또는 2-아미노-6-아미도-벤즈옥사졸 각각을, 카르보닐 탄소 원자 이외에 1 내지 12개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭의 지방족, 방향족 또는 헤테로시클릭 카르복실산 (여기서, 예를 들어 상기 카르복실산은 활성화된 형태임)으로, 또는 활성화제, 예를 들어 (1-에틸-3-[3-디메틸아미노프로필]카르보디이미드, 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸의 존재 하에, 예를 들어 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재 하에, 아실화시키고,
- <127> 아미도기의 위치 6에서의 카르보닐기의 탄소 원자가 앞서 정의된 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭의 지방족, 방향족 또는 헤테로시클릭 기에 의해 치환되고, 아미도기의 위치 2에서의 카르보닐기의 탄소 원자가 앞서 정의된 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭의 지방족, 방향족 또는 헤테로시클릭 기에 의해 치환되는 것인 2,6-디아미도-벤조티아졸 또는 2,6-디아미도-벤즈옥사졸을 단리시킴으로써
- <128> 제공될 수 있다.
- <129> 화학식 II, III, IV 또는 V의 중간체 (출발 물질)에서, 관능기는, 존재하는 경우에는, 임의로는 보호된 형태, 또는 염-형성기가 존재하는 경우에는, 염 형태일 수 있다. 임의로 존재하는 보호기는 적절한 단계에서, 예를 들어 통상적인 방법에 따라서, 예를 들어 그와 유사하게 제거할 수 있다.
- <130> 이와 같이 수득된 화학식 I의 화합물은, 예를 들어 화학식 I의 또다른 화합물로 전환될 수 있거나, 또는 수득된 유리 형태의 화학식 I의 화합물은 화학식 I의 화합물의 염으로 전환될 수 있고, 그 반대도 가능하다.
- <131> 상기 반응은 아실화 반응 또는 펩티드 결합 형성 반응이며, 예를 들어 통상적인 아실화 또는 펩티드 결합 형성 반응에 따라서, 예를 들어 그와 유사하게, 적절히 수행할 수 있다.
- <132> 화학식 II, III, IV 또는 V의 중간체 (출발 물질)는 공지되어 있거나, 또는 통상적이거나 본원에 기재된 방법에 따라서, 예를 들어 그와 유사하게 제조될 수 있다.
- <133> 예를 들어, 화학식 II의 화합물은, 예를 들어 하기 화학식 VI의 화합물을 Sn 및 HCl의 존재 하에 환원시키고, 수득된 화학식 II의 화합물을 반응 혼합물로부터 단리시킴으로써 제조할 수 있다.

**화학식 VI**



- <134>
- <135> 상기 식에서, R<sub>2</sub>는 앞서 정의된 바와 같다.
- <136> 화학식 VI의 화합물은, 예를 들어 하기 화학식 VII의 화합물을 하기 화학식 V의 화합물과 아실화시키고, 화학식 VI의 화합물을 반응 혼합물로부터 단리시킴으로써 수득할 수 있다.

**화학식 VII**



<137>

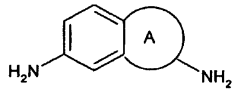
<138> <화학식 V>

<139> R<sub>2</sub>-COOH

<140> 상기 식에서, R<sub>2</sub>는 앞서 정의된 바와 같고, 카르복실기는 활성화된 형태, 예컨대 카르복실산 할로게나이드 형태이다.

<141> 화학식 IV의 화합물은, 예를 들어 하기 화학식 VIII의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과, 또는 활성화제, 예를 들어 (1-에틸-3-[3-디메틸아미노프로필]카르보디이미드, 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸의 존재 하에, 예를 들어 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재 하에, 아실화시키고, 수득된 화학식 IV의 화합물을 반응 혼합물로부터 단리시킴으로써 수득할 수 있다.

**화학식 VIII**



<142>

<143> <화학식 III>

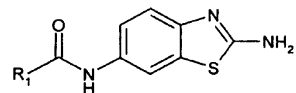
<144> R<sub>1</sub>-COOH

<145> 상기 식에서, R<sub>1</sub>은 앞서 정의된 바와 같고, 카르복실기는 활성화된 형태이다.

<146> 화학식 VIII의 화합물은, 예를 들어 화학식 VII의 화합물을 수소와, 예를 들어 라니-Ni의 존재 하에 환원시킴으로써 수득할 수 있다.

<147> 또다른 측면에서, 본 발명은 고리 A 및 R<sub>1</sub>이 앞서 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물, 예를 들어 R<sub>1</sub>이 R<sub>1p</sub>인 화학식 IV의 화합물, 예를 들어 고리 A가 벤조티아졸릴 또는 벤즈옥사졸릴 기, 예컨대 벤조티아졸릴 기인 화학식 IV의 화합물, 예를 들어 하기 화학식 IVint의 화합물, 예컨대 R<sub>1</sub>이 아다만타닐, 페닐아다만타닐 또는 도데카닐, 예를 들어 n-도데카닐인 화학식 IVint의 화합물, 예컨대 R<sub>1</sub>이 실시예 파트의 표 1에 정의된 바와 같은 화학식 IVint의 화합물을 제공한다.

**화학식 IVint**



<148>

<149> 상기 식에서, R<sub>1</sub>은 앞서 정의된 바와 같다.

<150> 본원에 기재된 임의의 화합물, 예를 들어 본 발명의 화합물 및 화학식 II, III, IV, V, VI, VII 및 VIII의 중간체는, 예를 들어 통상적이거나 본원에 명시된 방법에 따라서, 예를 들어 그와 유사하게, 적절히 제조될 수 있다.

<151> 본 발명의 화합물 (예를 들어, 화학식 I, Ip 및 Ip1의 화합물 포함)은 약리학적 활성을 나타내며, 따라서 약제로서 유용하다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 세라마이드 키나제 활성을 억제한다고 밝혀졌다. 상기 억제는 예를 들어 아래에 기재한 시험관 내 세라마이드 키나제 검정 및 세포-기반 세라마이드 키나제 검정에서; 예를 들어 추가로 문헌 [Christine Graf, Philipp Rovina, Loic Tausin, Andrea Schanzer and Frederic Bornancin, "Enhanced ceramide-induced apoptosis in ceramide kinase overexpressing cells", Biochemical and

Biophysical Communications 354 (2007), p. 309-314]에 기재된 세라마이드 키나제 검정에서 볼 수 있다.

- <152> 세라마이드 키나제 과다발현 세포는 세라마이드-매개된 아포토시스에 대해 증가된 민감성을 나타낸다. 이는 세라마이드 키나제 활성의 직접적인 결과이다. 따라서, 세라마이드 키나제의 억제제는 상기 증가된 민감성을 모 세포 (즉, 세라마이드 키나제를 과다발현하지 않음)에서 발견되는 통상의 수준으로 되돌릴 수 있다. 따라서, 세라마이드 키나제에 대해 불활성인 화합물은 상기 검정에서 효과가 없다.
- <153> 하기 두 가지 검정의 설명에 사용된 약어
- <154> DETAPAC 디에틸렌트리아민펜타아세트산
- <155> DMEM 배지 돌베코(Dulbecco) 변형 이글(Eagle) 배지
- <156> DTT 디티오프레이틀
- <157> EGTA 에틸렌 글리콜-비스(베타-아미노에틸 에테르)-N,N',N'-테트라아세트산
- <158> MOPS 3-(N-모르폴리노)프로판 술폰산
- <159> NBD 7-니트로-2,1,3-벤즈옥사디아졸-4-일
- <160> HBBS 헝크(Hank) BSS (평형 염 용액(Balanced salt solution), pH 7.0-7.2로 인산염 완충됨)
- <161> **시험관 내 세라마이드 키나제 검정**
- <162> 곤충 세포에서 생성되고, 니켈-아가로스 상에서 단일 단계 크로마토그래피에 의해 90%로 정제된 재조합 GST-His-CerK에서 검정을 수행한다. 상기 정제된 단백질을 10 mM MOPS (pH 7.2), 300 mM KCl, 500 mM 이미다졸, 2.5 mM DTT, 5% 글리세롤, 0.01% 트리톤 엑스(Triton X)-100 중 0.5 mg/ml GST-His-CerK를 함유하는 부분표본(aliquot)으로 동결시킨다.
- <163> CerK 활성 검정은 하기 성분 (최종 농도), 180 μM N-옥타노일-스핑고신 (C8-세라마이드), 1 mM 카르디올리핀 (cardiolipin), 1.5% β-옥틸글루코사이드, 0.2 mM DETAPAC, 20 mM MOPS (pH 7.2), 50 mM NaCl, 1 mM DTT, 2 mM EGTA, 3 mM CaCl<sub>2</sub>, 500 μM (γ-<sup>32</sup>P)ATP (40-100 mCi/mmol)와 함께 총 부피 100 μl로 수행한다. 단백질 샘플 (20 μl/분석물)을 첨가하여 반응을 개시한다. 분석물 중 최종 GST-His-CerK 단백질 농도는 40 ng/μl였다. 화합물 원액(stock solution)을 DMSO 중 10 mM로 제조하였고, 분석 혼합물 중 희석시켰다 (최종 DMSO 농도는 1%였음). 30°C에서 15분 동안 인큐베이션을 수행한다. 1 ml의 클로로포름/메탄올 1:1 및 20 mM MOPS (pH 7.2) 중 1 M KCl 430 μl를 첨가하여 반응을 정지시킨다. 400 μl의 유기상을 꺼내어, 20 mM MOPS (pH 7.2) 중 1 M KCl 300 μl로 추가로 추출한다. 와류에 이어 단기 원심분리시킨 후, 200 μl의 유기상을 꺼내어, 직접 계수하였다. 상기 조건 하에서 최종 유기상에서 검출가능한 유일한 인산화된 생성물은 세라마이드-1-포스페이트이다.
- <164> **세포-기반 세라마이드 키나제 검정**
- <165> 24-웰 플레이트 중 대조군 COS-1 세포 또는 세라마이드 키나제를 안정적으로 과다발현시키는 COS-1 세포를 형광 NBD 표지된 C6-세라마이드로 10% 혈청-함유 DMEM 배지 중 3시간 동안 처리한다. 이어서, 세포를 10 mM의 EDTA로 보충된 500 μl의 HBSS로 세척한다. 지질을 100 μl의 CH<sub>3</sub>OH로 추출한다. 에펜도르프(Eppendorf) 튜브로 옮긴 후, 100 μl의 CHCl<sub>3</sub>뿐만 아니라 150 μl의 HBSS/EDTA를 첨가한다. 와류 및 단기 원심분리 후에, 유기상을 모으고, 급속진공농축기(speed-vac)를 사용하여 건조시킨다. 건조된 지질을 최종적으로 CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH에 용해시키고, 용출액으로서 부탄올/아세트산/물 3:1:1을 사용하여 박층 크로마토그래피 분석으로 처리한다. DMSO 중 10 mM로 제조된 화합물을 적당한 농도에 도달하도록 세포 배양 배지에 직접 희석시킨다. DMSO를 비히클 대조군으로서 사용한다.
- <166> 앞서 기재한 검정에서 EC<sub>50</sub>은 시험되는 여러 농도 범위의 화합물을 사용하여 측정한다. 화합물 없이 수득한 활성을 100%로 설정한다.
- <167> 앞서 기재한 검정에서, 본 발명의 화합물은 정제된 세포내 세라마이드 키나제 활성을 나타내며, 예를 들어 본 발명의 화합물은 세라마이드 키나제에 대한 세라마이드의 결합을 억제한다. 앞서 기재한 검정에서, 본 발명의 화합물은 낮은 나노몰농도 범위로부터 낮은 마이크로몰농도 범위의 EC<sub>50</sub> 값을 나타낸다.

- <168> 또한, 본 발명의 화합물은 상기 문헌 [Christine Graf et al]에 기재된 세라마이드 키나제 검정에서 활성이 있다.
- <169> 본 발명의 화합물은 세라마이드 키나제 (CERK) 길항제이고, CERK 활성에 의해 매개되는 장애의 치료에 유용하다.
- <170> 본원에서 사용된 장애는 질환을 포함한다.
- <171> CERK 길항제로, 예를 들어 본 발명의 화합물로 성공적으로 치료하기 쉬운, CERK 활성에 의해 매개되는 장애에는 CERK의 활성이 원인이거나 기여하는 장애, 예컨대 수치상 세포 (DC), 단핵구 또는 림프구에 의해 개시되는 면역 반응이 포함된다.
- <172> 상기 장애 (질환)에는 예를 들어
- <173> - 염증 관련 장애
- <174> 예를 들어 (만성) 염증성 장애, 기관지염 (예, 기관지염), 경부염 (예, 자궁경부염), 결막염 (예, 결막염), 식도염 (예, 식도염), 심근염 (예, 심근염), 직장염 (예, 직장염), 공막염 (예, 공막염), 잇몸염, 골염, 폐염 (폐포염), 기도염 (예, 기관지 천식과 같은 천식)과 관련된 장애, 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 염증성 피부 장애, 예컨대 접촉성 과민반응, 아토피성 피부염; 섬유성 질환 (예를 들어, 폐 섬유증), 뇌염, 염증성 골변성;
- <175> - 면역계 이상 관련 장애
- <176> 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(Sjgren's syndrome), 건선, 염증성 장 질환 (예, 크론병), 대장염 (예, 궤양성 대장염); 폐혈증, 폐혈성 쇼크, 자가면역 용혈성 빈혈 (AHA), 자가항체 촉발된 두드러기, 천포창, 신염, 사구체신염, 굿파스처 증후군(Goodpasture's syndrome), 강직성 척추염, 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 다발성근염, 피부근염, 사이토킨-매개된 독성, 인터류킨-2 독성, 원형 탈모증, 포도막염, 편평태선, 수포성 유천포창, 중증근무력증, I형 당뇨병, 면역-매개된 불임증, 예컨대 조기 난소 부전증, 다분비선 부전증, 갑상선기능저하증, 보통 천포창, 낙엽 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, 굿파스처 증후군, 자가면역 호중구감소증, 이튼-램버트 근무력 증후군(Eaton-Lambert myasthenic syndrome), 근육강직 증후군(stiff-man syndrome), 뇌척수염, 급성 과중성 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 중북 증후군 (과민반응) 혈관염, 베게너(Wegener) 육아종증, 측두 동맥염 카와사키병(Kawasaki's disease), 사코이드증(sarcoidosis), 한랭병증, 셀리아크병(Celiac disease);
- <177> - 이식 관련 장애
- <178> 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 (이종)이식편 거부, 이식편 대 숙주 질환, 예컨대 골수 이식 후의 이식편 대 숙주 질환, 허혈성 재관류 손상;
- <179> - 사이토킨-매개된 독성 관련 장애
- <180> 예를 들어 인터류킨-2 독성;
- <181> - 골 관련 장애
- <182> 예를 들어 골다공증, 골관절염;
- <183> - 류마티스성 장애 관련 장애

- <184> 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;
- <185> - 사코이드증 관련 장애
- <186> - 통증 관련 장애
- <187> 예를 들어 CNS 장애, 예컨대 다발성 경화증, 척수 손상, 좌골신경통, 허리 수술 실패 증후군, 외상성 뇌 손상, 간질, 파킨슨병, 졸중후, 및 뇌 및 척수의 혈관 병변 (예를 들어, 경색, 출혈, 혈관 기형) 관련 통증,
- <188> 비-중추 신경병증성 통증, 예를 들어 유방절제술후 통증과 관련된 신경병증성 통증, 환영(phantom feeling), 반사성 교감신경 위축증 (RSD), 삼차신경통, 신경근병증, 수술후 통증, HIV/AIDS 관련 통증, 암 통증, 대사성 신경병증 (예를 들어, 결합 조직 질환에 대해 2차적인 혈관염성 신경병증, 당뇨병성 신경병증), 예를 들어 폐의 암종, 또는 백혈병, 또는 림프종, 또는 전립선, 결장 또는 위의 암종과 관련된 신생물성 다발신경병증, 삼차신경통, 뇌 신경통, 및 포진후 신경통,
- <189> 말초 신경 손상과 관련된 통증, 중추성 통증 (즉, 뇌 허혈로 인한 것) 및 각종 만성 통증, 즉 요통, 허리 통증 (아래 허리 통증), 염증성 및/또는 류마티스성 통증,
- <190> 두통 (예를 들어, 전조가 있는 편두통, 전조가 없는 편두통, 및 다른 편두통 장애), 발작성 및 만성 긴장형 두통, 긴장형 유사 두통, 군집성 두통, 및 만성 발작성 편측두통,
- <191> 내장 통증, 예컨대 췌장염, 장관 방광염, 월경곤란증, 과민성 장 증후군, 크론병, 담관 산통, 요관 산통, 심근 경색증 및 골반강의 통증 증후군, 예를 들어 외음부 통증, 고환통, 요도 증후군 15 및 전립선통,
- <192> 급성 통증, 예를 들어 수술후 통증 및 외상후 통증;
- <193> - 감염성 장애, 예를 들어 만성 감염증 관련 장애
- <194> 예를 들어 세균성 장애, 중이염, 라임병(Lyme disease), 갑상선염, 바이러스성 장애, 기생충성 장애, 진균성 장애, 말라리아, 예를 들어 말라리아성 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, 골반 염증성 질환, AIDS, 장염, 폐렴; 수막염, 뇌염;
- <195> - 중증근무력증 관련 장애
- <196> - 신염 관련 장애
- <197> 예를 들어 사구체신염, 간질성 신염, 베게너 육아종증, 섬유증;
- <198> - 암 및 세포 과증식 관련 장애
- <199> 예를 들어 전암 상태, 과증식성 장애, 모든 유형의 암, 원발성 또는 전이성 암, 자궁경부암 및 전이성 암, 억제되지 않는 세포 증식으로부터 기인한 암, 고형 종양, 정상적인 사멸 유도 신호에 대한 무반응 (불멸화), 증가된 세포 운동성 및 침습성, 신생 혈관 형성의 유도를 통한 혈액 공급을 보충하는 능력의 증가 (맥관형성, 예를 들어, 혈액 공급을 보충하는 능력 부족을 포함, 변형 맥관형성을 특징으로 하는 장애, 종양 관련 맥관형성), 유전 불안정, 이상조절된 유전자 발현, WO 02066019에 기재된 것과 같은 고형 종양, 예를 들어 비소세포 폐암, 자궁경부암; 종양 성장, 림프종, B-세포 또는 T-세포 림프종, 양성 종양, 양성 비증식성 장애, 신장부 암종, 식도암, 위암, 신장부 암종, 방광암, 유방암, 결장암, 폐암, 흑색종, 비강인두암, 골암종, 난소암, 자궁암; 전립선암, 피부암, 백혈병, 종양 신혈관형성, 혈관종, 골수이형성 장애, 정상적인 사멸 유도 신호에 대한 무반응 (불멸화), 증가된 세포 운동성 및 침습성, 유전자 불안정성, 조절되지 않는 유전자 발현, (신경)내분비암 (유암), 혈액암, 림프구성 백혈병, 신경아세포종; 연조직 암, 예를 들어 암 예방, 전이의 예방;
- <200> - 당뇨병 관련 장애
- <201> 예를 들어 당뇨병 (I형 당뇨병, II형 당뇨병, 임신성 당뇨병), 당뇨병성 망막증, 인슐린-의존형 당뇨병, 진성 당뇨병, 임신성 당뇨병, 인슐린 저분비, 비만증;
- <202> - 자궁내막증, 고환 기능이상 관련 장애

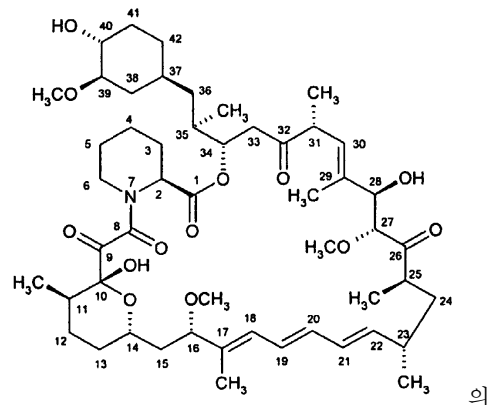
- <203> - 뇌 및 신경 관련 장애
- <204> - 신경변성 장애, 예를 들어 중추신경계의 장애 및 말초신경계의 장애, 예를 들어 중추 신경 감염을 비롯한 CNS 장애, 뇌 손상, 뇌혈관 장애 및 그에 따른 결과, 파킨슨병, 피질 기저핵 변성, 운동 뉴런 질환, ALS를 비롯한 치매, 다발성 경화증, 외상 및 외상에 따른 염증성 결과를 비롯한 외상성 장애, 외상성 뇌 손상, 졸중, 졸중후, 외상후 뇌 손상,
- <205> 소혈관 뇌혈관 질환, 섭식 장애; 또다른 치매, 예를 들어 알츠하이머병, 혈관성 치매, 루이(Lewy)-소체 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, 크라이즈펠트 야콥 치매 (Creutzfeldt Jakob dementia), HIV 치매, 치매를 동반한 정신분열증, 코르사코프 정신병(Korsakoff's psychosis),
- <206> 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,
- <207> - 뉴런 장애, 예를 들어 뉴런 이주 장애, 저혈압 (근긴장도 감소), 근무력, 발작, 발달 지체 (신체 또는 정신 발달 장애), 정신 지체, 성장 부진, 수유 장애, 림프부종, 소두증, 두부 및 뇌에 영향을 미치는 중후, 운동기능 부전;
- <208> - 눈 관련 장애
- <209> 예를 들어 포도막염, 유리체막염, 각막 질환, 홍채염, 홍채모양체염, 백내장, 포도막염, 당뇨병성 망막증, 망막 색소변성증, 결막염, 각막염;
- <210> - 위장관 관련 장애
- <211> 예를 들어 대장염, 염증성 장 질환, 크론병, 궤양성 대장염, 소화성 궤양, 위염, 식도염;
- <212> - 심장 및 혈관 이상 관련 장애
- <213> 예를 들어, 심혈관 장애, 예를 들어 심부전증, 심경색증, 심장 비대증, 심장 기능장애 (예, 잠재 요인과 무관한 고박출성 및 저박출성, 급성 및 만성, 우측 또는 좌측, 수축성 또는 확장성 기능장애와 같은 모든 형태의 심장 박동 장애); 심근경색증 (MI), MI 예방 (1차 및 2차 예방), MI의 급성기 치료, 합병증의 예방; 심장 장애, 증식성 혈관 장애, 혈관염, 결절성 다발동맥염, 허혈에 따른 염증성 결과, 허혈성 심장 질환, 심근경색증, 졸중, 말초 혈관 질환, 폐동맥 고혈압,
- <214> 허혈성 장애, 예를 들어 심근 허혈, 예를 들어 안정성 협심증, 불안정성 협심증, 협심증, 기관지염; 무증후성 부정맥, 예컨대 모든 형태의 심방성 및 심실성 빈맥, 심방빈맥, 심방조동, 심방세동, 방실회귀성 빈맥, 조기흥분 증후군, 심실빈맥, 심실조동, 심실세동, 서맥 형태의 부정맥; 부정맥, 만성 폐쇄성 폐동맥 질환,
- <215> 고혈압, 예컨대 수축기 또는 확장기 고혈압, 예를 들어 본태성 및 2차성 고혈압, 예를 들어 고혈압성 혈관 장애, 예컨대 1차 및 모든 유형의 2차 동맥 고혈압, 신장부, 내분비, 신경원성 고혈압 등,
- <216> 동맥 및/또는 정맥 혈류가 감소하여 혈액 공급과 조직 산소 요구량 사이의 불균형을 초래하는 말초 혈관 장애, 예를 들어 아테롬성동맥경화증, 만성 말초 동맥 폐쇄성 질환 (PAOD), 급성 동맥 혈전증 및 색전증, 염증성 혈관 장애, 레이노 현상(Raynaud's phenomenon) 및 정맥 장애; 아테롬성동맥경화증, 혈관벽이 재형성되는 질환, 예를 들어 혈관벽의 내막에 세포 (평활근 세포 및 단핵세포/대식세포 염증성 세포 둘 다)의 축적,
- <217> 저혈압;
- <218> - 간 및 신장 관련 장애
- <219> 예를 들어 신장부 장애, 신장 장애, 예를 들어 급성 신장 부전증, 급성 신장부 질환, 간 장애, 예를 들어 경변증, 간염, 간 부전증, 담즙 분비 정지, 급성/만성 간염, 경화성 담관염, 원발성 담즙성 경변증, 급성/만성 간질성/사구체신염, 육아종성 질환;
- <220> - 위 또는 췌장 이상 관련 장애
- <221> 예를 들어 위 장애, 예를 들어 위궤양, 위장 궤양, 췌장 장애, 췌장 피로;

- <222> - 기도 및 폐 관련 장애
- <223> 예를 들어 폐동맥 장애, 만성 폐동맥 질환, 급성 (성인) 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 천식, 천식 기관지염, 기관지확장증, 미만성 간질성 폐 장애, 진폐증, 섬유화 폐포염, 폐 섬유증;
- <224> - 피부 및 결합 조직 이상 관련 장애
- <225> 예를 들어 습진, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 건선, 여드름, 피부근염, 쇼그렌 증후군, 척-스트라우스 증후군, 일광화상, 피부암, 상처 치유, 두드러기, 중독성 표피 괴사용해증;
- <226> - 알레르기성 이상 관련 장애
- <227> 예를 들어 지연성 과민반응, 알레르기성 결막염, 약물 알레르기, 비염, 알레르기성 비염, 혈관염, 접촉성 피부염
- <228> 이 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다.
- <229> CERK 효능제, 예컨대 본 발명의 화합물로 성공적으로 치료하기 쉬운, CERK 활성화에 의해 매개되는 장애 (예를 들어 질환 포함)에는 바람직하게는 염증, 면역, 예를 들어 자가면역 및 알레르기성 장애, 예컨대 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 전신성 루푸스 홍반증, 다발성 경화증, 이식편 거부 발증, 피부 및 결합 조직 이상 관련 장애, 예컨대 건선, 암 및 AIDS, 보다 바람직하게는 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 전신성 루푸스 홍반증, 다발성 경화증, 건선이 포함된다.
- <230> 치료는 치료 및 예방 (방지)을 포함한다.
- <231> 이러한 치료를 위해, 적절한 투여량은 물론, 예를 들어 사용하는 본 발명의 화합물의 화학적 성질 및 약물동력학적 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
- <232> - 약 0.001 g 내지 약 1.5 g, 예컨대 0.001 g 내지 1.5 g;
- <233> - 체중 1 kg당 약 0.01 mg 내지 약 20 mg, 예컨대 체중 1 kg당 0.01 mg 내지 20 mg
- <234> 의 범위를 포함하고, 예를 들어 하루에 4회 이하로 나누어 투여된다.
- <235> 본 발명의 화합물은 CERK 활성화의 다른 매개체, 예를 들어 저분자량 억제제의 경우에 통상 사용되는 것과 유사한 용량에서 유사한 투여 방식으로 대형 포유동물, 예를 들어 인간에게 투여될 수 있다.
- <236> 본 발명의 화합물은 임의의 통상의 경로로, 예를 들어 장으로, 예를 들어 비강, 구강, 직장, 경구 투여에 의해; 비경구적으로, 예를 들어 정맥내, 근육내, 피하 투여에 의해; 또는 국소적으로, 예를 들어 피내, 비내, 기관내 투여에 의해; 국소 전달을 위한 의료 기구, 예를 들어 스텐트(stent)를 통해서, 예를 들어 코팅 또는 비코팅 정제, 캡슐제, (주사가 가능한) 용액제, 고체 용액제, 현탁액제, 분산액제, 고체 분산액제의 형태로; 예를 들어 앰플, 바이알의 형태로, 크림, 젤, 페이스트, 흡입용 분말, 포말, 팅크제, 립스틱, 점안제, 스프레이의 형태로, 또는 좌제의 형태로 투여될 수 있다.
- <237> 본 발명의 화합물은 제약상 허용되는 염 형태, 또는 유리 형태로; 임의로는 용매화물 형태로 투여할 수 있다. 염 형태 및/또는 용매화물 형태의 본 발명의 화합물은 유리 형태의 본 발명의 화합물과 동일한 정도의 활성을 나타낸다.
- <238> 또다른 측면에서, 본 발명은, 예를 들어 세라마이드 키나제 활성화에 의해 매개되는 장애의 치료를 위한
- <239> - 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물,
- <240> - 약제로서의 본 발명의 화합물의 용도
- <241> 를 제공한다.
- <242> 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 본원의 실시예 파트에서 표 1에 나타난 바와 같은 화합물의 약제로서의 용도를 제공한다.
- <243> 제약 용도를 위해, 1개 이상의 본 발명의 화합물을 사용할 수 있으며, 예를 들어 본 발명의 1개의 화합물, 또는 2개 이상의 화합물의 조합물, 바람직하게는 본 발명의 1개의 화합물을 사용한다.

- <244> 본 발명의 화합물은 제약 조성물 형태의 약제로서 사용할 수 있다.
- <245> 또다른 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.
- <246> 또다른 측면에서, 본 발명은
- <247> - 세라마이드 키나제 활성화에 의해 매개되는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 본 발명의 제약 조성물,
- <248> - 세라마이드 키나제 활성화에 의해 매개되는 장애를 치료하기 위한 본 발명의 제약 조성물의 용도
- <249> 를 제공한다.
- <250> 추가의 측면에서, 본 발명은 예를 들어 앞서 명시한 장애를 비롯한 세라마이드 키나제 활성화에 의해 매개되는 장애의 치료 방법을 제공하며, 상기 치료법은 상기의 치료가 필요한 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을, 예를 들어 제약 조성물의 형태로 투여하는 것을 포함한다.
- <251> 또다른 측면에서, 본 발명은 세라마이드 키나제 활성화에 의해 매개되는 장애의 치료를 위한
- <252> - 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물,
- <253> - 예를 들어 제약 조성물 형태의 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도
- <254> 를 제공한다.
- <255> 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도에 단독으로 또는 1종 이상의, 적어도 하나의 다른 제 2 약물 물질과 함께 사용할 수 있다.
- <256> 또다른 측면에서, 본 발명은
- <257> - 본 발명의 화합물과 1종 이상의 제2 약물 물질의 조합물;
- <258> - 본 발명의 화합물을 1종 이상의 제2 약물 물질과 함께 포함하는 제약 조합물;
- <259> - 본 발명의 화합물을 1종 이상의 제2 약물 물질 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제(들)와 함께 포함하는 제약 조성물;
- <260> - 예를 들어 본원에 정의된 임의의 방법에 사용하기 위한, 예를 들어 제약 조합물 또는 조성물 형태의, 1종 이상의 제2 약물 물질과 조합된 본 발명의 화합물;
- <261> - 약제로서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 제2 약물 물질을 포함하는 조합물, 제약 조합물 또는 제약 조성물;
- <262> - 예를 들어, 제약 조합물 또는 조성물 형태의, 1종 이상의 제2 약물 물질과 조합된 본 발명의 화합물의 약제로서의 용도;
- <263> - 치료 유효량의 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 제2 약물 물질을, 예를 들어 제약 조합물 또는 조성물 형태로 동시에 또는 순차적으로 공동-투여하는 것을 포함하는, CERK 활성화에 의해 매개되는 장애의 치료가 필요한 대상체에서 상기 장애를 치료하는 방법;
- <264> - CERK 활성화에 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
- <265> 을 제공한다.
- <266> 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 공동-투여를 위한 지침서와 함께 제공되는 키트; 및 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 제2 약물 물질이 개별적으로 포장되어 있지만, 동시 또는 순차적 투여를 위한 지침서가 제공되는 자유 조합물을 포함한다.
- <267> 또다른 측면에서, 본 발명은
- <268> - 조합된 투여를 위한 지침서 외에, 본 발명의 화합물인 제1 약물 물질 및 1종 이상의 제2 약물 물질을 포함하

는 제약 팩키지;

- <269> - 1종 이상의 제2 약물 물질과의 조합된 투여를 위한 지침서 외에, 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 팩키지;
- <270> - 본 발명의 화합물과의 조합된 투여를 위한 지침서 외에, 1종 이상의 제2 약물 물질을 포함하는 제약 팩키지를 제공한다.
- <271> 본 발명에 따른 조합물을 이용한 치료는 단일 치료법에 비하여 개선점들을 제공할 수 있다.
- <272> 또다른 측면에서, 본 발명은
- <273> - 상승적 치료 효과를 내기에 적절한 양의 본 발명의 화합물 및 상기 양의 제2 약물 물질을 포함하는 제약 조합물;
- <274> - 치료 유효량의 본 발명의 화합물 및 제2 약물 물질을, 예를 들어 동시에 또는 순차적으로 공동-투여하는 것을 포함하는, 본 발명의 화합물의 치료적 유용성의 개선 방법;
- <275> - 치료 유효량의 본 발명의 화합물 및 제2 약물 물질을, 예를 들어 동시에 또는 순차적으로 공동-투여하는 것을 포함하는, 제2 약물 물질의 치료적 유용성의 개선 방법을 제공한다.
- <276> 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.
- <277> 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 1 mg 내지 약 1000 mg을 함유할 수 있다.
- <280> 본 발명의 조합물을 포함하는 제약 조성물 및 본원에 기재된 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.
- <281> "제2 약물 물질"이라는 용어는 화학요법 약물, 특히 본 발명의 화합물, 예컨대 화학식 I의 화합물 이외의 임의의 화학요법제를 의미한다.
- <282> 예를 들어, 본원에 사용된 제2 약물 물질에는 항염증성 약물, 면역조절성 약물, 항암 약물, 항바이러스 약물, 항알레르기성 약물, 마취 약물이 포함된다.
- <283> 본 발명의 화합물과 조합되어 유용한 경향이 있는 항염증성 및/또는 면역조절성 약물, 예를 들어 항바이러스 약물은, 예를 들어



- <284> - mTOR 활성의 매개체, 예를 들어 억제제, 예를 들어 하기 화학식 라파마이신 및 라파마이신 유도체, 예를 들어
- <285> 40-O-알킬-라파마이신 유도체, 예컨대 40-O-히드록시알킬-라파마이신 유도체, 예컨대 40-O-(2-히드록시)-에틸-라파마이신 (에베로리무스),

- <286> 32-테옥소-라파마이신 유도체 및 32-히드록시-라파마이신 유도체, 예컨대 32-테옥소라파마이신,
- <287> 16-0-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-40-0-(2-히드록시에틸)-라파마이신,
- <288> 위치 40의 산소기에서 아실화되는 라파마이신 유도체, 예를 들어 40-[3-히드록시-2-(히드록시-메틸)-2-메틸프로파노에이트]-라파마이신 (CCI779라고도 알려짐),
- <289> 40 위치에서 헤테로시클릴에 의해 치환되는 라파마이신 유도체, 예를 들어 40-에피-(테트라졸릴)-라파마이신 (ABT578이라고도 알려짐),
- <290> 소위 라파로그(rapalog), 예를 들어 W09802441, W00114387 및 W00364383에 개시된 것들, 예컨대 AP23573, 및
- <291> Tafa-93 AP23464, AP23675, AP23841 및 바이오리무스(biolimus) (예를 들어 바이오리무스 A9)라는 명칭으로 개시된 화합물;
- <292> - 칼시뉴린의 매개체, 예를 들어 억제제, 예를 들어 시클로스포린 A, FK 506;
- <293> - 면역억제성을 갖는 아스코마이신, 예를 들어 ABT-281, ASM981;
- <294> - 코르티코스테로이드; 시클로포스파미드; 아자티오프렌; 레플루노미드; 미조리빈;
- <295> - 미코페놀산 또는 염; 예를 들어 나트륨, 미코페놀레이트 모페틸;
- <296> - 15-테옥시스페르구알린 또는 그의 면역억제성 동족체, 유사체 또는 유도체;
- <297> - bcr-abl 티로신 키나제 활성의 매개체, 예를 들어 억제제;
- <298> - c-kit 수용체 티로신 키나제 활성의 매개체, 예를 들어 억제제;
- <299> - PDGF 수용체 티로신 키나제 활성의 매개체, 예를 들어 억제제, 예를 들어 글리벡(Gleevec) (이마티니브);
- <300> - p38 MAP 키나제 활성의 매개체, 예를 들어 억제제;
- <301> - VEGF 수용체 티로신 키나제 활성의 매개체, 예를 들어 억제제;
- <302> - PKC 활성의 매개체, 예를 들어 억제제, 예를 들어 W00238561 또는 W00382859에 개시된 것들, 예를 들어 실시예 56 또는 70의 화합물;
- <303> - JAK3 키나제 활성의 매개체, 예를 들어 억제제, 예를 들어 N-벤질-3,4-디히드록시-벤질리덴-시아노아세트아미드  $\alpha$ -시아노-(3,4-디히드록시)-N-벤질신남아미드 (티르포스틴(Tyrphostin) AG 490), 프로디지오신 25-C (PNU156804), [4-(4'-히드록시페닐)-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린] (WHI-P131), [4-(3'-브로모-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-프로피오니트릴 (유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태, 예를 들어 모노-시트레이트 (CP-690,550이라고도 칭함)), 또는 W02004052359 또는 W02005066156에 개시된 바와 같은 화합물;
- <304> - 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}-아제티딘-3-카복실산 또는 그의 제약상 허용되는 염;
- <305> - 면역억제성 모노클로날 항체, 예를 들어 백혈구 수용체, 예를 들어 Blys/BAFF 수용체, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD20에 대한 모노클로날 항체, 예를 들어 리툭시맙 (리툭산(Rituxan; 등록상표)), <sup>111</sup>In 또는 <sup>90</sup>Y에 콘주게이션된 이브리투모맙 티옥세탄 (제발린(Zevalin; 등록상표)), <sup>131</sup>I 토시투무맙 (벡사르(Bexxar; 등록상표), CD25, CD28, CD33에 대한 모노클로날 항체, 예를 들어 겐투주맙 (마일로타그(Mylotarg; 등록상표)), CD40, CD45, CD52에 대한 모노클로날 항체, 예를 들어 알렘투주맙 (캄파스-I (Campath-I; 등록상표)), CD58, CD80, CD86, IL-2 수용체에 대한 모노클로날 항체, 예를 들어 다클루지맙, IL6 수용체 (예, 토실리투맙), IL-12 수용체, IL-17 수용체, IL-23 수용체 또는 그의 리간드에 대한 모노클로날 항체;
- <306> - 기타 면역조절성 화합물, 예를 들어 CTLA4 또는 그의 돌연변이체의 세포의 도메인의 적어도 일부, 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 돌연변이체, 예를 들어 LEA29Y; 또는 항-CTLA4 작용제, 예컨대 이필리무맙;

- <307> - 부착 분자 활성화의 매개체, 예를 들어 억제제, 예를 들어 LFA-1 길항제, ICAM-1 또는 -3 길항제, VCAM-4 길항제 또는 VLA-4 길항제;
- <308> - CCR9 활성화의 매개체, 예를 들어 길항제;
- <309> - MIF 활성화의 매개체, 예를 들어 억제제;
- <310> - 5-아미노살리실레이트 (5-ASA) 작용제, 예컨대 술파살라진, 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;
- <311> - TNF-알파 활성화의 매개체, 예를 들어 억제제, 예를 들어 TNF-알파에 결합하는 항체, 예를 들어 인플릭시맙 (레미케이드(Remicade); 등록상표), 탈리도미드, 레날리도미드, 골리무맙, 아달리무맙, (후미라(Humira; 등록상표), 인간 TNF 알파에 대해 특이적인 전 인간 면역글로불린 G (IgG1) 모노클로날 항체), 에타너셉트 (엔브렐(Enbrel; 등록상표)), 세르톨리주맙 페골 (심지아(Cimzia; 등록상표)),
- <312> - 비-스테로이드성 항염증성 약물 (NSAID)을 방출하는 산화질소, 예를 들어 COX-억제성 NO-공여 약물 (CINOD);
- <313> - 포스포디에스테라제, 예를 들어 PDE4B 활성화의 매개체, 예컨대 억제제;
- <314> - 카스파제 활성화의 매개체, 예를 들어 억제제;
- <315> - G 단백질 커플링된 수용체 GPBAR1의 매개체, 예를 들어 효능제;
- <316> - 세라마이드 키나제 활성화의 매개체, 예를 들어 억제제;
- <317> - '다기능 항염증성' 약물 (MFAID), 예를 들어 세포질 포스포리파제 A2 (cPLA2) 억제제, 예컨대 글리코사미노글리칸에 연결된 막-고정된 포스포리파제 A2 억제제;
- <318> - 항생제, 예컨대 페니실린, 세팔로스포린, 에리트로마이신, 테트라시클린, 술폰아미드, 예컨대 술파디아진, 술프이속사졸; 술폰, 예컨대 답손; 플레우로무틸린, 플루오로퀴놀론, 예를 들어 메트로니다졸, 퀴놀론, 예컨대 시프로플록사신; 레보플록사신; 프로바이오틱 및 공생 세균, 예를 들어 락토바실러스(Lactobacillus), 락토바실러스 루테리(Lactobacillus reuteri);
- <319> - 항바이러스성 약물, 예컨대 리비비린, 비다라빈, 아시클로비르, 간시클로비르, 자나미비르, 오셀타미비르 인산염, 팜시클로비르, 아타자나비르, 아만타딘, 디다노신, 에파비렌즈, 포스카르네트, 인디나비르, 라미부딘, 벨피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 스타부딘, 발라시클로비르, 발간시클로비르, 시바시르, 지도부딘,
- <320> - 혈액 단백질 "보체 5a"의 매개체, 예를 들어 억제제, 예컨대 펙셀리주맙,
- <321> - 혈청 인 조절제, 예를 들어 세벨라머 카르보네이트 (레나젤(Renagel; 등록상표)); 신질환 환자에서 높은 혈청 인산염 수치를 감소시키는 인산염 결합제, 예컨대 탄산란탄 (포스레놀(Fosrenol; 등록상표)),
- <322> - GPBAR1 매개체 활성화의 매개체, 예를 들어 효능제 (예, 항체 및 저분자량 화합물 포함),
- <323> - 본 발명의 화합물 이외의 세라마이드 키나제 억제제
- <324> 를 포함한다.
- <325> 본 발명의 화합물과 조합되어 유용한 경향이 있는 항염증 약물은 예를 들어 비-스테로이드성 항염증제 (NSAID), 예컨대 프로피온산 유도체 (알미노프로펜, 베녹사프로펜, 부클록스산, 카프로펜, 펜부펜, 페노프로펜, 플루프로펜, 플루비프로펜, 이부프로펜, 인도프로펜, 케토프로펜, 미로프로펜, 나프록센, 옥사프로진, 피르프로펜, 프라노프로펜, 수프로펜, 티아프로펜산 및 티옥사프로펜), 아세트산 유도체 (인도메타신, 아세메타신, 알클로페낙, 클리다낙, 디클로페낙, 펜클로페낙, 펜클로즈산, 펜티아작, 푸로페낙, 이부페낙, 이속세팍, 옥스피낙, 숀린다, 티오피낙, 툴메틴, 지도메타신 및 조메피락), 페남산 유도체 (플루페남산, 메클로페남산, 페페남산, 니플롭산 및 툴페남산), 비페닐카르복실산 유도체 (디플루니살 및 플루페니살), 옥시캄 (이속시캄, 피록시캄, 수독시캄 및 테녹시캄), 살리실레이트 (아세틸 살리실산, 술파살라진) 및 피라졸론 (아파존, 베즈피페릴론, 페프라존, 모

페부타존, 옥시펜부타존, 페닐부타존); 시클로옥시게나제-2 (COX-2) 억제제, 예컨대 셀레콕시브; 포스포디에스테라제 IV형 (PDE-IV)의 억제제; 케모카인 수용체, 특히 CCR-1, CCR-2 및 CCR-3의 길항제; 콜레스테롤 저하제, 예컨대 HMG-CoA 환원효소 억제제 (로바스타틴, 심바스타틴 및 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴 및 기타 스타틴), 격리제 (콜레스티라민 및 콜레스티폴), 니코틴산, 페노피브르산 유도체 (젬피브로질, 클로피브라트, 페노피브레이트 및 벤자피브레이트) 및 프로부콜; 항콜린제, 예컨대 무스카린성 길항제 (이프라트로핀 브로마이드); 기타 화합물, 예컨대 테오필린, 슬파살라진 및 아미노살리실레이트, 예를 들어 5-아미노살리실산 및 그의 전구약물, 항류마티스제를 포함한다.

- <326> 본 발명의 화합물과 조합되어 유용한 경향이 있는 항알레르기성 약물은 예를 들어 항히스타민제 (H1-히스타민 길항제), 예를 들어 브로모페니라민, 클로르페니라민, 텍스클로르페니라민, 트리프롤리딘, 클레마스틴, 디펜히드라민, 디페닐피랄린, 트리펠레나민, 히드록시진, 메트딜라진, 프로메타진, 트리메프라진, 아자타딘, 시프로헵타딘, 안타졸린, 페니라민 피릴아민, 아스테미졸, 테르페나딘, 로라타딘, 세티리진, 펙소페나딘, 데스카르보에톡실로라타딘 및 비-스테로이드성 항천식제, 예컨대  $\beta$ 2-효능제 (테르부탈린, 메타프로테레놀, 페노테롤, 이소에타린, 알부테롤, 비탈테롤, 살메테롤 및 피르부테롤), 테오필린, 크로몰린 나트륨, 아트로핀, 이프라트로핀 브로마이드, 류코트리엔 길항제 (자피르루카스트, 몬텔루카스트, 프란루카스트, 이라루카스트, 포비루카스트, SKB-106,203), 류코트리엔 생합성 억제제 (질류톤, BAY-1005); 기관지확장제, 항천식제 (비만 세포 안정화제)를 포함한다.
- <327> 예를 들어 본 발명에 따르면 유용한 경향이 있는, mTOR 억제제와의 조합 파트너로서 유용한 경향이 있는 항암 약물로는, 예를 들어 하기 i 내지 lxxvii가 포함된다.
- <328> i. 스테로이드; 예를 들어 프레드니손.
- <329> 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- $\beta$ -D-리보푸라노실로도 알려진 5-요오도투베르시딘(iodotubercidin).
- <330> iii. 보조제; 5-FU-TS 결합을 강화시킬 뿐만 아니라 알칼리성 포스파타제를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물, 예컨대 류코보린, 레바미솔.
- <331> iv. 부신 피질 길항제; 부신 피질의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하고, 코르티코스테로이드의 말초 대사를 변화시켜서 17-히드록시코르티코스테로이드를 감소시키는 것, 예컨대 미토탄.
- <332> 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; 및 1,4,5,6,8-펜타아자아제나프틸렌-3-아민, 1,5-디히드로-5-메틸-1- $\beta$ -D-리보푸라노실로도 알려진 트리시리빈(triciribine); KP372-1 (QLT394).
- <333> 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, 클로르메틴, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 에스트라무스틴; 니트로소우레아, 예컨대 카무스틴, 포테무스틴(fotemustine), 로무스틴, 스트렙토조신 (스트렙토조토신, STZ), BCNU; 글리아렐; 다카르바진, 메클로레타민 (예를 들어 히드로클로라이드의 형태), 프로카르바진 (예를 들어 히드로클로라이드의 형태), 티오테파, 테모졸로마이드, 질소 머스타드, 미토마이신, 알트레타민, 부술판, 에스트라무스틴, 우라무스틴(uramustine). 시클로포스파미드는 예를 들어 시판되는 형태로, 예를 들어, 상표명 시클로스틴(CYCLOSTIN; 등록상표)으로, 이포스파미드는 홀록산(HOLOXAN; 등록상표)으로, 테모졸로마이드는 테모다르(TEMODAR; 등록상표)로, 질소 머스타드는 머스타르젠(MUSTARGEN; 등록상표)으로, 에스트라무스틴은 EMYCT(등록상표)로, 스트렙토조신은 자로사르(ZANOSAR; 등록상표)로 투여될 수 있다.
- <334> 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, 감소시키거나 억제하는, 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; 1,4-나프탈렌디온, 5,8-디히드록시-2-[(1R)-1-히드록시-4-메틸-3-펜테닐]-(9C1)로도 알려진 시코닌; 벤조산, 2-[[3-(3,4-디메톡시페닐)-1-옥소-2-프로페닐]아미노]로도 알려진 트라닐라스트; 우르솔산; 수라민; 벤자미드(bengamide) 또는 그의 유도체, 탈리도미드, TNP-470.

- <335> viii. 항-안드로겐; 정상 및 악성 전립선 조직의 성장을 자극하는 부신 및 고환 기원의 안드로겐의 작용을 차단하는 것, 예컨대 닐루타미드; 비칼루타미드 (카소덱스(CASODEX; 등록상표)), 예를 들어, US4636505에 개시된 바와 같이 제형화될 수 있는 것.
- <336> ix. 항-에스트로겐; 에스트로겐 수용체 수준에서 에스트로겐의 효과에 길항작용하는 것, 예를 들어 에스트로겐 생성, 즉, 기질 안드로스텐디온 및 테스토스테론 각각을 에스트로겐 및 에스트라디올로 전환시키는 것을 억제하는 아로마타제 억제제.
- <337> 예를 들어 아타메스탄(atamestane), 엑스메스탄, 포르메스탄, 아미노글루테티미드, 로글레티미드(roglethimide), 피리도글루테티미드, 트릴로스탄(trilostane), 테스토라톤, 케토코나졸, 보로졸, 파드로졸(fadrozole), 아나스트로졸, 레트로졸, 토레미펜; 비칼루타미드; 플루타미드; 타목시펜, 타목시펜 시트레이트; 타목시펜; 풀베스트란트; 라록시펜, 라록시펜 히드로클로라이드. 타목시펜은 예를 들어 시판되는 형태, 예를 들어, 놀바덱스(NOLVADEX; 등록상표)로 투여될 수 있고, 라록시펜 히드로클로라이드는 에비스타(EVISTA; 등록상표)로 시판된다. 풀베스트란트는 US4659516에 개시된 바와 같이 제형화될 수 있고, 파스로텍스(FASLODEX; 등록상표)로 시판된다.
- <338> x. 항-고칼슘혈증제; 고칼슘혈증을 치료하는데 사용되는 것, 예컨대 질산갈륨(III) 수화물; 및 파미드론산 이나 트립.
- <339> xi. 항대사물질; DNA의 합성을 억제 또는 중단시켜 세포사를 일으키는 것, 예컨대 엽산, 예를 들어 메토틱세이트, 페메트렉시드, 알티트렉시드; 퓨린, 예를 들어 6-메르캅토피리딘, 클라드리빈, 클로파라빈; 플루다라빈, 티오구아닌(tioguanine), 6-티오구아닌, 벨라라빈 (화합물 506), 티아조푸린 (이노신 모노포스페이트 탈수소효소 및 구아노신 트리포스페이트 풀(pool)을 억제함), 펜토스타틴 (데옥시코포마이신(deoxycoformycin)); 시타라빈; 플렉스우리딘; 플루오로우라실; 5-플루오로우라실 (5-FU), 플록스우리딘 (5-FUdR), 카페시타빈; 겐시타빈; 겐시타빈 히드로클로라이드; 히드록시우레아 (예를 들어 하이드리아(Hydra; 등록상표); DNA 탈메틸화제, 예컨대 5-아자시티딘 (비다자(Vidaza; 등록상표)) 및 데시타빈; 플루오로메틸렌 데옥시시티딘 (FmdC), 5-아자-2'-데옥시시티딘, 트록사시타빈 (L-이성질체 시토신 유사체), 에다트렉세이트(edatrexate). 카페시타빈 및 겐시타빈은 예를 들어 시판되는 형태, 예컨대 젤로다(XELODA; 등록상표) 및 겐자(GEMZAR; 등록상표)로 투여될 수 있다.
- <340> xii. 아폽토시스 유발물질; 세포에서 세포사를 초래하는 정상적인 일련의 사건을 유발시키는, 예를 들어 아폽토시스 단백질 XIAP의 X-연결된 포유동물 억제제를 선택적으로 유발시키는, 또는 예를 들어 BCL-xL을 하향조절하는 것, 예컨대 에탄올, 2-[[3-(2,3-디클로로페녹시)프로필]아미노]; 감보기산(gambogic acid); 2,5-시클로헥사디엔-1,4-디온, 2,5-디히드록시-3-운데실-(9C1)로도 알려진 엠벨린; 삼산화비소, 삼산화비소 (트리세녹스(TRISENOX; 등록상표)).
- <341> 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-디메틸-(9C1)로도 알려진 비누클레인(binucleine) 2.
- <342> xiv. 브루톤(Bruton) 티로신 키나제 (BTK) 억제제; 인간 및 뮤린(murine) B 세포 발생을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 테레산(terreic acid).
- <343> 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; 시클로프로판카르복실산, 3-(2,2-디브로모에테닐)-2,2-디메틸-(S)-시아노(3-페녹시페닐)메틸 에스테르, (1R,3R)로도 알려진 델타메트린; 벤젠아세트산, 4-클로로- $\alpha$ -(1-메틸에틸)-, 시아노(3-페녹시페닐)메틸 에스테르로도 알려진 펜발레레이트; 및 티르포스틴 8; 단, 시클로스포린 또는 FK506은 제외.
- <344> xvi. CaM 키나제 II 억제제; 인산화효소 키나제, 미오신 경사슬 키나제 및 CaM 키나제 I-IV를 포함하는 구조적으로 관련된 효소의 패밀리를 구성하는 CaM 키나제를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 5-이소퀴놀린술폰산, 4-[(2S)-2-[(5-이소퀴놀리닐술폰)메틸]아미노]-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.
- <345> 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 포스포산, [[2-(4-브로모페녹시)-5-니트로페닐]히드록시메틸].

- <346> xviii. CDC25 포스파타제 억제제; 중앙에서 과다발현된 탈인산화 시클린-의존성 키나제를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 1,4-나프탈렌디온, 2,3-비스[(2-히드록시에틸)티오].
- <347> 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.
- <348> xx. 제니스테인, 올로뮤신(olomucine) 및/또는 티르포스틴을 조절하기 위한 조절제; 예컨대 4H-1-벤조피란-4-온, 7-히드록시-3-(4-히드록시페닐)로도 알려진 다이드제인; 이소-올로뮤신 및 티르포스틴 1.
- <349> 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 (비옥스(VIOXX; 등록상표)), 에토리콕시브, 발데콕시브; 또는 5-알킬-2-아릴아미노페닐아세트산, 예를 들어, 5-메틸-2-(2'-클로로-6'-플루오로아닐리노)페닐 아세트산, 루미라콕시브; 및 셀레콕시브.
- <350> 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.
- <351> 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-(9C1)로도 알려진 인디루빈; 인돌로[3,2-d][1]벤즈아제핀-6(5H)-온, 9-브로모-7,12-디히드로-(9C1)로도 알려진 켄폴론(kenpaullone); 1-부탄올, 2-[[[6-[(3-클로로페닐)아미노]-9-(1-메틸에틸)-9H-퓨린-2-일]아미노]-3-메틸-, (2R)-(9C1)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.
- <352> xxiv. 시스템인 프로테아제 억제제; 포유동물 세포 전환 및 아포토시스에서 중대한 역할을 하는 시스템인 프로테아제를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 4-모르폴린카르복스아미드, N-[(1S)-3-플루오로-2-옥소-1-(2-페닐에틸)프로필]아미노]-2-옥소-1-(페닐메틸)에틸].
- <353> xxv. DNA 삽입물질(intercalator); DNA에 결합하고, DNA, RNA 및 단백질 합성을 억제하는 것, 예컨대 플리카마이신, 닥티노마이신.
- <354> xxvi. DNA 가닥 브레이커(breaker); DNA 가닥 절단을 야기하며, DNA 합성을 억제하고, RNA 및 단백질 합성을 억제하는 것, 예컨대 블레오마이신.
- <355> 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)술폰아미드.
- <356> 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; 메게스트롤, 메게스트롤 아세테이트.
- <357> xxix. 수용체 티로신 키나제의 상위 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 ZM105180로 알려진 화합물)에 포괄적 및 구체적으로 개시된 화합물, 단백질 또는 모노클로날 항체, 예를 들어 이중 작용성 티로신 키나제 억제제 (ErbB1 및 ErbB2) 라파티닙 (GSK572016), 예를 들어 라파티닙 디도실레이트; 파니투주맙(panituzumab), 트라스트주맙 (헤르셉틴 (HERCEPTIN; 등록상표), 세특시맙, 이레사(IRESSA), OSI-774, CI-1033, EKB-569, 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, 게피티닙. 에를로티닙은 시판되는 형태, 예를 들어 타르세바 (TARCEVA; 등록상표)로, 그리고 게피티닙은 ABX-EGFR을 비롯한 상위 성장 인자 수용체에 대한 인간 모노클로날 항체인 이레사(등록상표)로 투여 될 수 있다.

<358> xxx. EGFR, PDGFR 티로신 키나제 억제제; 예컨대 티르포스틴 23, 티르포스틴 25, 티르포스틴 47, 티르포스틴 51 및 티르포스틴 AG 825를 비롯한 EGFR 키나제 억제제; 2-프로펜아미드, 2-시아노-3-(3,4-디히드록시페닐)-N-페닐-(2E); 티르포스틴 Ag 1478; 라벤두스틴(lavendustin) A; 3-피리딘아세트오니트릴, α-[(3,5-디클로로페닐)메틸렌]-, (αZ); 예를 들어, EGFR, PDGFR 티로신 키나제 억제제의 예로는 티르포스틴 46이 포함된다. 티르포스틴 46을 비롯한 PDGFR 티로신 키나제 억제제. EGFR 키나제 억제제의 표적으로는 구아닐릴 시클라제 (GC-C) HER2, EGFR, PTK 및 튜블린이 포함된다.

<359> 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 (R115777), SCH66336 (로나파닙(lonafarnib)), BMS-214662,

<360> 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.

<361> xxxiii. 글리코젠 합성효소 키나제-3 (GSK3) 억제제; 글리코젠 합성효소 키나제-3 (GSK3)을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 인디루빈-3'-모노옥심. 고도로 보존되고, 편재적으로 발현된 세린/트레오닌 단백질 키나제인 글리코젠 합성효소 키나제-3 (GSK-3; tau 단백질 키나제 I)은 다양한 세포 과정의 신호전달 캐스케이드에 관련되어 있으며, 이것은 단백질 합성, 세포 증식, 세포 분화, 미세소관 집합/분리 (assembly/disassembly) 및 아포토시스를 비롯한 다양한 배열의 세포 기능의 조절에 관련된 것으로 밝혀진 단백질 키나제이다.

<362> xxxiv. 히스톤 탈아세틸라제 (HDAC) 억제제; 히스톤 탈아세틸라제를 억제하고 항증식 활성을 보유한 것, 예컨대 WO0222577에 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-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]-카르밤산 피리딘-3-일메틸 에스테르 및 그의 유도체; 부티르산, 피록사미드(pyroxamide), 트리코스타틴 A, 옥삼플라틴(oxamflatin), 아피시딘, 뎀시캡티드; 데푸데신(depudecin); 트라프록신, HC 독소 (시클로[L-알라닐-D-알라닐-(αS,2S)-α-아미노-η-옥소옥시란옥타노일-D-프롤릴] (9C1)로도 알려짐); 나트륨 페닐부티레이트, 수베로일 비스-히드록삼산; 트리코스타틴 A, BMS-27275, 피록사미드, FR-901228, 발프로산.

<363> 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, 17-알릴아미노, 17-테메톡시젤다나마이신 (17AAG), 젤다나마이신 유도체; 다른 젤다나마이신-관련 화합물; 라디시콜 및 HDAC 억제제이다. HSP90 억제제의 다른 예로는 젤다나마이신, 17-테메톡시-17-(2-프로페닐아미노)가 포함된다. HSP90 억제제의 잠재적인 간접적 표적으로는 FLT3, BCR-ABL, CHK1, CYP3A5<sup>3</sup> 및/또는 NQO1<sup>2</sup>가 포함된다. 닐로티닙이 BCR-ABL 티로신 키나제 억제제의 예시이다.

<364> xxxvi. I-카파 B-알파 키나제 억제제 (IKK); NF-카파B를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 2-프로펜니트릴, 3-[(4-메틸페닐)술포닐]-(2E).

- <365> xxxvii. 인슐린 수용체 티로신 키나제 억제제; 포스포티딜이노시톨 3-키나제, 미세소관-연관 단백질 및 S6 키나제의 활성을 조절하는 것, 예컨대 히드록실-2-나프탈레닐메틸포스포산, LY294002.
- <366> 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.
- <367> xxxix. 미세소관 결합제; 유사분열성 및 간기 세포 기능에 필수적인 미세소관 네트워크를 분열시킴으로써 작용하는 것, 예컨대 빈카 알칼로이드, 예를 들어 빈블라스틴, 빈블라스틴 황산염; 빈크리스틴, 빈크리스틴 황산염; 빈데신; 비노렐빈; 탁산, 예컨대 탁산, 예를 들어 도세탁셀; 파클리탁셀; 디스코더몰리드(discodermolide); 콜히친(colchicine), 에포틸론 및 그의 유도체, 예를 들어 에포틸론 B 또는 그의 유도체. 파클리탁셀은 탁솔(TAXOL; 등록상표)로; 도세탁셀은 탁소테레(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(OXOL; 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 에포톨린(Epotholine) 유도체가 포함된다. 특히 에포톨린 및/또는 B가 바람직하다.
- <368> 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.
- <369> xli. MDM2 억제제; MDM2 및 p53 종양 저해제의 상호작용을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 트랜스-4-요오도, 4'-보라닐-갈콘.
- <370> xlii. MEK 억제제; MAP 키나제 MEK의 키나제 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 소라페닙, 예를 들어 넥사바(Nexavar; 등록상표) (소라페닙 토실레이트), 부탄디니트릴, 비스[아미노[2-아미노페닐]티오]메틸렌]. MEK 억제제의 표적으로는 ERK가 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다. MEK 억제제의 간접적 표적으로는 시클린 D1이 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다.
- <371> xliii. 매트릭스 금속단백질분해효소 억제제 (MMP) 억제제; 종양 주위의 조직 구조의 감소를 조장하고, 종양 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-[[[2(S)-2-(히드록시메틸)-1-피롤리딘일]카르보닐]-2-메틸프로필]-2-펜틸-, (2R)-(9C1)로도 알려진 악티노닌; 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.
- <372> xliv. NGFR 티로신-키나제-억제제; 신경 성장 인자 의존성 p140<sup>c-trk</sup> 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.
- <373> 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 스트레

스 및 염증성 자극에 의해 인산화 및 활성화된다.

- <374> xlv. 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, 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.
- <375> xlvii. 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 억제제의 표적의 예로는 PDGFR, FLT3 및/또는 c-KIT; 예컨대 티르포스틴 AG 1296; 티르포스틴 9; 1,3-부타디엔-1,1,3-트리카르보니트릴,2-아미노-4-(1H-인돌-5-일); N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예를 들어 이마티닙, 이레사(등록상표)가 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다. PDGF는 세포 증식, 화학주성, 및 정상 세포에서뿐만 아니라 다양한 질환 상태, 예컨대 암, 아테롬성 동맥경화증, 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- $\alpha$  및 PDGFR- $\beta$ 의 분자량은 각각 170 및 180 kDa 정도이다.
- <376> 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 워트마닌(wortmannin); 8-페닐-2-(모르폴린-4-일)-크로멘-4-온; 케르세틴, 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.
- <377> xlix. 포스파타제 억제제; 포스파타제를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 칸타리드산; 칸타리딘; 및 L-류신아미드, N-[4-(2-카르복시에테닐)벤조일]글리실-L- $\alpha$ -글루타미드-(E). 포스파타제는 포스포릴기를 제거하고, 단백질을 그 본래의 탈인산화된 상태로 복구시킨다. 따라서, 인산화-탈인산화 주기를 분자 "온-오프(on-off)" 스위치라고 볼 수 있다.
- <378> l. 백금제(platinum agent); 백금을 함유하고, DNA 분자의 가닥내 및 가닥간 교차결합을 형성하여 DNA 합성을 억제하는 것, 예컨대 카르보플라틴; 시스플라틴; 옥살리플라틴; 시스플라티넘; 사트라플라틴, 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.
- <379> 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.
- <380> 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.
- <381> 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 인산염기를 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 산포스파타제가 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다.
- <382> lii. PKC 억제제 및 PKC 델타 키나제 억제제: 본원에 사용되는 바와 같은 "PKC 억제제"라는 용어는 단백질 키나

제 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); 비스인돌릴말레아미드 IX; 4-옥타데센-1,3-디올, 2-아미노-, (2S,3R,4E)-(9C1)로 알려진 스피리고신; 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, 스타우로스포린 유도체, 예컨대 EP0296110에 개시된 것, 예를 들어 미도스타우린; 2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-11-(메틸아미노)-, (9S,10R,11R,13R)-(9C1); 티르포스틴 51; 및 페난트로[1,10,9,8-opqra]페틸렌-7,14-디온, 1,3,4,6,8,13-헥사히드록시-10,11-디메틸-, 입체이성질체 (6C1,7C1,8C1,9C1)로도 알려진 히페리신, UCN-01, 사핀글, BAY 43-9006, 브라이오스타틴 1, 페리포신; 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<sup>2+</sup>-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)-(9C1)로도 알려진 로틀레린(Rottlerin)이 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다.

<383> 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.

<384> liv. 프로테아좀 억제제; 프로테아좀을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 아클라시노마이신 A; 글리오톡신; PS-341; MLN 341; 보르테오미; 벨케이드. 프로테아좀 억제제의 표적의 예로는 O(2)(-)-생성 NADPH 산화효소, NF-카파B, 및/또는 파르네실전이효소, 게라닐전이효소 I이 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다.

<385> lv. PTP1B 억제제; 단백질 티로신 키나제 억제제인, PTP1B를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 L-류신아미드, N-[4-(2-카르복시에테닐)벤조일]글리실-L-α-글루타밀-, (E).

<386> 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.

<387> 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 세포의 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, ERK½, 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.

<388> 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.

<389> 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)-(9C1)로도 알려진 PP1; 및 1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민, 3-(4-클로로페닐)-1-(1,1-디메틸에틸)-(9C1)로도 알려진 PP2가 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다.

<390> 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]- (9C1)로도 알려진 피세아타놀이 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다.

- <391> 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.
- <392> c-Abl 족 구성원 및 그들의 유전자 융합 산물의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물로는 예를 들어 PD180970; AG957; 또는 NSC 680410이 포함된다.
- <393> lvii. 레티노이드; 레티노이드 의존성 수용체를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 것, 예컨대 이소트레티노인, 트레티노인, 알리트레티노인, 백사로텐, 예를 들어 DNA 상의 레티노산 반응성 요소와의 상호작용제, 예컨대 이소트레티노인 (13-시스-레티노산).
- <394> 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.
- <395> 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.
- <396> lxi. 스테롤 생합성 억제제; 스테롤, 예컨대 콜레스테롤의 생합성을 억제하는 것, 예컨대 테르비나딘 (terbinadine). 스테롤 생합성 억제제에 대한 표적의 예로는 스쿠알렌 에폭시다제 및 CYP2D6이 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다.
- <397> lxii. 토포이소머라제 억제제; 토포이소머라제 I 억제제 및 토포이소머라제 II 억제제를 비롯한 것. 토포이소머라제 I 억제제의 예로는 토포테칸, 지마테칸, 이리노테칸, 캄토테칸 및 그의 유사체, 9-니트로캄토테신 및 마크로분자 캄토테신 콘쥬게이트인 PNU-166148 (WO9917804에서 화합물 A1); 10-히드록시캄토테신, 예를 들어 그 아세테이트 염; 이다루비신, 예를 들어 그 히드로클로라이드; 이리노테칸, 예를 들어 그 히드로클로라이드; 에토포시드; 테니포시드; 토포테칸, 토포테칸 히드로클로라이드; 독소루비신; 에피루비신, 에피루비신 히드로클로라이드; 4'-에피옥소루비신, 미톡산트론, 미톡산트론, 예를 들어 그 히드로클로라이드; 다우노루비신, 다우노루비신 히드로클로라이드, 발루비신, 다사티닙 (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(HYCANTIN; 등록상표)으로 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같은 "토포이소머라제 II 억제제"라는 용어로는 안트라시클린, 예컨대 리포좀성 제형, 예를 들어, 캘릭스(CAELYX; 등록상표)를 비롯한 독소루비신, 리포좀성 제형, 예를 들어, 다우노좀(DAUNOSOME; 등록상표)을 비롯한 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신 및 네모루비신(nemorubicin); 안트라퀴논, 미톡산트론 및 로속산트론(losoxantrone); 및 포도필로톡신 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.
- <398> lxiii. VEGFR 티로신 키나제 억제제; 정상적 및 병적 맥관형성의 조절에 관여하는 공지의 맥관형성 성장 인자 및 사이토킨을 표적화하고, 감소시키고/거나 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 복합적인 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 WO9835958 (예를 들어 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸) 프탈라진 또

는 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); SU5416; SU6668, AZD2171 (레센틴(Recentin; 등록상표)); 또는 항-VEGF 항체 또는 항-VEGF 수용체 항체, 예를 들어 RhuMab (베바시주맵)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 VEGF-R2 억제제의 예로는 악시티닙이 포함된다.

- <399> lxi.ii. 고나도렐린 효능제, 예컨대 아바렐릭스, 고세렐린, 고세렐린 아세테이트,
- <400> lxiv. 세포 분화 과정을 유도하는 화합물, 예컨대 레티노산, 알파-, 감마- 또는 8-토코페롤 또는 알파-, 감마- 또는 8-토코트리에놀,
- <401> lxv. 비스포스포네이트, 예를 들어 에티드론산, 클로드론산, 틸루드론산, 파미드론산, 알렌드론산, 이반드론산, 리세드론산 및 즐레드론산,
- <402> lxvi. 황산화과란 분해를 저해하는 헤파라나제 억제제, 예를 들어 PI-88,
- <403> lxvii. 생물학적 반응 조절제, 바람직하게는 림포카인 또는 인터페론, 예를 들어 인터페론 알파,
- <404> lxviii. 텔로메라제 억제제, 예를 들어 텔로메스타틴,
- <405> lxix. 카테콜-O-메틸 전이효소의 억제제와 같은 매개체, 예를 들어 엔타카폰,
- <406> lxx. 이스피네십, 페메트렉시드 (알림타(Alimta; 등록상표)), 수니티닙 (SU11248), 디에틸스틸베스트롤 (DES), BMS224818 (LEA29Y), 바타날립,
- <407> lxxi. 소마토스타틴 또는 소마토스타틴 유사체, 예컨대 옥트레오티드 (산도스타틴(Sandostatine; 등록상표) 또는 산도스타틴 LAR(등록상표)).
- <408> lxxii. 성장 호르몬-수용체 길항제, 예컨대 페그비소만트, 필그라스티프 또는 페그필그라스티프, 또는 인터페론 알파,
- <409> lxxiii. 모노클로날 항체, 예를 들어 백혈병 (AML) 치료에 유용한 것, 예컨대 알렘투주맵 (캄파스(Campath; 등록상표)), 리톡시맵 (리톡산(등록상표)), 겐투주맵, (오조가마이신, 마일로타그(등록상표), 에프라투주맵,
- <410> lxxiv. 알트레타민, 암사크린, 아스파라기나제 (엘스파(Elspar; 등록상표), 데니류킨(denileukin) 디프티톡스, 마소프로콜, 페가스파가제, 겐투주맵 (마일로타그(등록상표)),
- <411> lxxv. 포스포디에스테라제 억제제, 예를 들어 아나그릴린(아그릴린(Agrylin; 등록상표), 자그리드(Xagrid; 등록상표)),
- <412> lxxvi. 암 백신, 예컨대 MDX-1379.
- <413> lxxvii. 면역억제성 모노클로날 항체, 예를 들어 백혈구 수용체에 대한 모노클로날 항체,
- <414> 예를 들어 CD20에 대한 모노클로날 항체, 예컨대 리톡시맵 (리톡산(등록상표)), <sup>111</sup>In 또는 <sup>90</sup>Y에 콘쥬게이션된 이브리투맵 티옥세탄 (제발린(등록상표)), <sup>131</sup>I 토시투무맵 (백사르(등록상표)),
- <415> CD33에 대한 모노클로날 항체, 예컨대 겐투주맵 (마일로타그(등록상표)),
- <416> CD52에 대한 모노클로날 항체, 예를 들어 알렘투주맵 (캄파스-I(등록상표)),
- <417> 또는 그의 리간드에 대한 모노클로날 항체.
- <418> 본 발명의 화합물과 조합시 유용한 경향이 있는 마취 약물로는, 예를 들어 에탄올, 부피바카인, 클로로프로카인, 레보부피바카인, 리도카인, 메피바카인, 프로카인, 로피바카인, 테트라카인, 테스플루란, 이소

플루란, 케타민, 프로포폴, 세보플루란, 코데인, 펜타닐, 히드로모르폰, 마카인, 메페리딘, 메타돈, 모르핀, 옥시코돈, 레미펜타닐, 수펜타닐, 부토포놀, 날부핀, 트라마돌, 벤조카인, 디부카인, 에틸 클로라이드, 자일로카인 및 페나조피리딘이 포함된다.

- <419> 하기 실시예에서 모든 온도는 섭씨 온도 (°C)이다.
- <420> 하기의 약어가 사용된다:
- <421> DMF                N,N-디메틸포름아미드
- <422> EDC                (1-에틸-3-[3-디메틸아미노프로필]카르보다이미드
- <423> ETOAc             에틸 아세테이트
- <424> HOAt              1-히드록시-7-아자벤조트리아졸
- <425> rt                  실온
- <426> THF                테트라히드로푸란
- <427> TLC                박층 크로마토그래피

**실시예**

<428> **실시예 1**

<429> **아다만탄-1-카르복실산 (2-벤조일아미노-벤조티아졸-6-일)-아미드**

<430> 100 mg의 N-(6-아미노-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드, 250 mg의 아다만탄 카르복실산, 24.5 mg의 HOAt, 247  $\mu$ l의 트리에틸아민 및 126  $\mu$ l의 EDC (유리 염기)를 2 ml의 무수 DMF에 용해시키고, 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 1 N HCl 및 5% NaHCO<sub>3</sub> 수용액으로 추출하였다. 수득한 유기층으로부터, 용매를 증발시키고, 증발 잔류물을 크로마토그래피하였다. 아다만탄-1-카르복실산 (2-벤조일아미노-벤조티아졸-6-일)-아미드를 수득하였다.

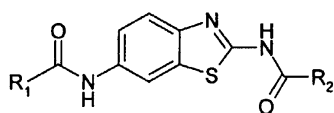
<431> **실시예 2**

<432> **아다만탄-1-카르복실산 (2-아세틸아미노-벤조티아졸-6-일)-아미드**

<433> 5 ml THF 및 70  $\mu$ l의 아세트산 무수물 중 50 mg의 아다만탄-1-카르복실산 (2-아미노-벤조티아졸-6-일)-아미드 및 촉매량의 4-디메틸아미노피리딘의 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. 수득한 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 0.1 N HCl 및 5% 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 세척하였다. 용매를 증발시키고, 증발 잔류물을 크로마토그래피하였다. 아다만탄-1-카르복실산 (2-아세틸아미노-벤조티아졸-6-일)-아미드를 수득하였다.

<434> 실시예 1 또는 2에 기재된 방법에 유사하지만, 적절한 출발 물질 (중간체)을 사용하여, 표 1에서 컬럼 항목 "MS 또는 Fp"에 나타낸 질량 분석 (MS)으로부터의 분석 데이터를 나타내고/거나 융점 (Fp)을 갖는 하기 화학식 I의 화합물을 수득하였다.

<435> <화학식 I>



- <436>
- <437> 상기 식에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 아래 표 1에 정의되어 있다.

표 1

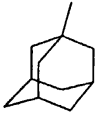

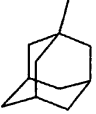
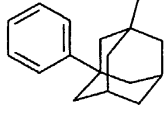


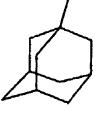
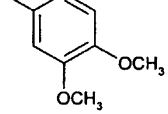
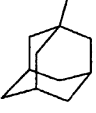
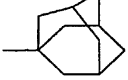
EX	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	MS, Fp (°C), R <sub>f</sub>
1			Fp 246-248 MH+ 432.4 톨루엔:i-프로판올 = 4:1 중 R <sub>f</sub> = 0.58
2		CH <sub>3</sub>	MNa+ 392.1 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :EtOAc = 1:1 중 R <sub>f</sub> = 0.82
3			Fp 257-265 MNa+ 530.2 톨루엔:i-프로판올 = 4:1 중 R <sub>f</sub> = 0.65
4	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -CH <sub>2</sub> -		Fp 160-167 MH+ 480.6 톨루엔:i-프로판올 = 4:1 중 R <sub>f</sub> = 0.63
5			MNa+ 514.1 톨루엔:i-프로판올 = 4:1 중 R <sub>f</sub> = 0.70
6			MNa+ 512 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :EtOAc 1:1 중 R <sub>f</sub> = 0.36

표 1에서 "EX"는 화합물 번호를 나타냄.

표 1에서 R<sub>f</sub>값은 나타낸 바와 같은 용매 혼합물 중에서 실리카겔 상에서의 TLC로 측정함.

<438>

<439> 중간체 (출발 물질)의 제법

<440> 실시예 A

<441> N-(6-아미노-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

<442> Aa. N-(6-니트로-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

<443> 1 g의 2-아미노-6-니트로-벤조티아졸, 1.04 ml 트리에틸아민, 0.87 ml의 벤조일클로라이드 및 촉매량의 4-디메틸아미노피리딘을 50 ml의 THF에 용해시키고, 4시간 동안 가열 환류시켰다. 최초로 형성된 3-아실 생성물은 가열 도중에 원하는 2-아미드로 이성질체화되었다. 잉여의 벤조일클로라이드를 실온에서 밤새 물로 가수분해시켰다. 수득된 혼합물을 EtOAc로 희석시켰고, N-(6-니트로-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드가 침전되었고, 이를 여과해 내었다.

<444> Ab. N-(6-아미노-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

<445> 50 ml의 아세트산 중 300 mg의 N-(6-니트로-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드를 실온에서 6시간 동안 교반하면서 1 g의 분말 주석으로 처리하였다. 수득한 반응 혼합물을 수성 NaOH로 중화시키고, 수득한 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 용매를 증발시켰고, N-(6-아미노-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드를 수득하였다.

<446> 실시예 B

<447> 아다만탄-1-카르복실산 (2-아미노-벤조티아졸-6-일)-아미드

<448> Ba) 벤조티아졸-2,6-디아민

<449> 메탄올/THF 중 CH<sub>3</sub>OH 200 ml 중 2 g의 2-아미노-6-니트로-벤조티아졸 및 3 g의 라니-니켈을 실온에서 수소로 처

리하였다. 수득한 혼합물을 여과하고, 수득한 여과 잔류물로부터 용매를 증발시켰다. 벤조티아졸-2,6-디아민을 수득하였다.

<450> Bb) 아다만탄-1-카르복실산 (2-아미노-벤조티아졸-6-일)-아미드

<451> 30 ml의 DMF 중 단계 Ba)에서 수득한 벤조티아졸-2,6-디아민, 1.1 g의 아다만탄 카르복실산, 1.3 ml의 EDC (유리 염기), 83 mg의 HOAt 및 1.2 ml의 디소프로필에틸아민의 혼합물을 40℃에서 3시간 동안 교반하였다. 수득한 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 0.1 N HCl 및 5% NaHCO<sub>3</sub> 수용액으로 세척하였다. 수득한 혼합물로부터 용매를 증발시켰다. 아다만탄-1-카르복실산 (2-아미노-벤조티아졸-6-일)-아미드를 수득하였다.