



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년06월19일  
(11) 등록번호 10-1274524  
(24) 등록일자 2013년06월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07C 15/02 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2006-7020674
- (22) 출원일자(국제) 2005년03월15일  
심사청구일자 2010년03월12일
- (85) 번역문제출일자 2006년10월02일
- (65) 공개번호 10-2007-0015535
- (43) 공개일자 2007년02월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2005/008429
- (87) 국제공개번호 WO 2005/089269  
국제공개일자 2005년09월29일
- (30) 우선권주장  
60/554,008 2004년03월16일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문현  
KR1020010101312 A\*  
KR1020030029044 A\*  
KR1020030086596 A\*  
WO1997037666 A1\*
- \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자  
온코노바 테라퓨티스, 인코포레이티드  
미국, 펜실베니아 18940 뉴타운 페이전트 런 375  
템플 유니버시티-오브 더 커먼웰쓰 시스템 오브  
하이어 에듀케이션  
미합중국 19122 펜실바니아, 필라델피아 브로드  
스트리트 앤드 몽고메리 애비뉴
- (72) 발명자  
데디 이. 크랩쿠마  
미국, 펜실바니아 19085, 빌라노바, 에테베리 로  
드 547  
데디 웨. 브이. 라마나  
미국, 펜실바니아 19072, 나버쓰, 브레번 레인  
723  
벨 스템리 씨.
- (74) 대리인  
특허법인씨엔에스

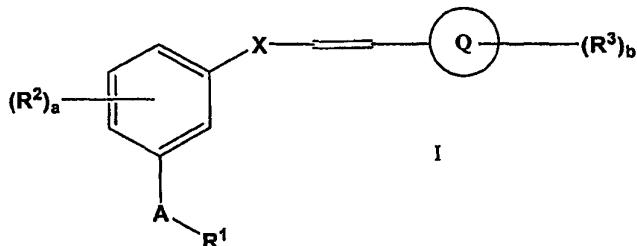
전체 청구항 수 : 총 9 항

심사관 : 이창남

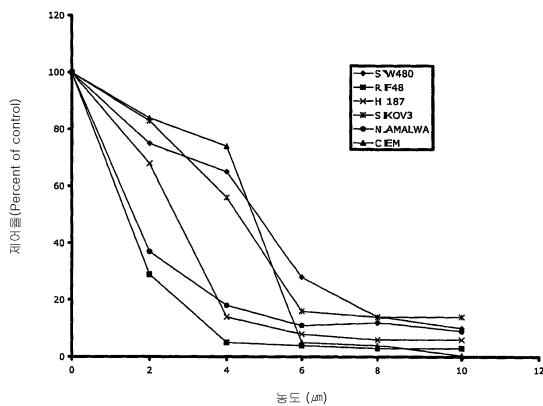
(54) 발명의 명칭 중식성 질병 치료용 치환 폐녹시- 및 폐널티오- 유도체

### (57) 요약

화학식 (I)의 치환 폐놀 유도체는 예를 들면, 항암제를 포함하는 항중식성 제제로서, 그리고 방사선보호제 및 화학보호제로서 유용하다.



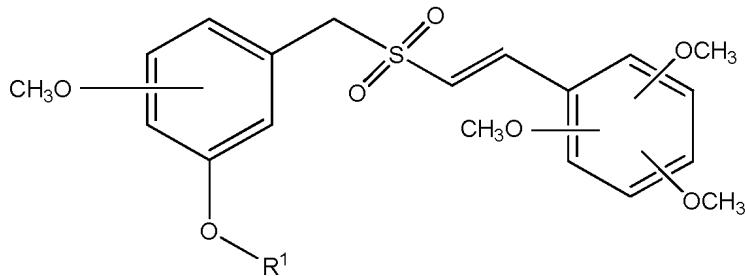
대표 도 - 도1



## 특허청구의 범위

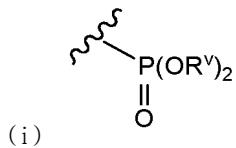
### 청구항 1

하기 화학식에 따른 화합물, 또는 이러한 화합물의 염:

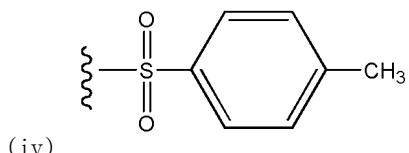
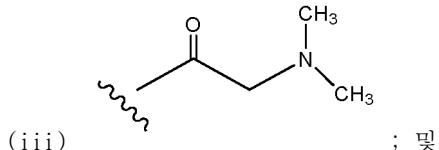
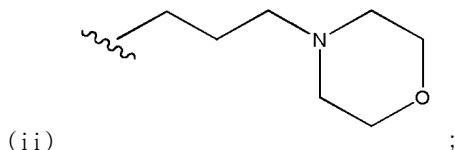


상기 식에서:

$R^1$ 은



(상기 식에서  $R^v$ 는 독립적으로 수소, 에틸 또는 벤질임);



으로 구성되는 그룹으로부터 선택되며, 그리고

상기 식에서 외향 고리 탄소-탄소 이중결합 상에서의 치환체 형태는 E이다.

### 청구항 2

제1항에 있어서,

(E)-4-(3-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐)프로필모르폴린;

(E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐 2-(디메틸-아미노)아세테이트;

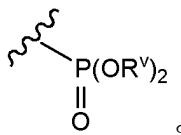
(E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐 4-메틸벤젠설포네이트; 및

이의 염으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

### 청구항 3

제1항에 있어서,

$R^1$ 은



인, 화합물 또는 이러한 화합물의 염.

### 청구항 4

제3항에 있어서,

(E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐 디하이드로겐 포스페이트 또는 이의 염;

(E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐 디에틸 포스페이트; 및

(E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)-메틸)-2-메톡시페닐 디벤질 포스페이트

로 구성되는 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

### 청구항 5

삭제

### 청구항 6

제1항에 있어서,

(E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐 디하이드로겐 포스페이트 또는 이의 염인, 화합물.

### 청구항 7

삭제

### 청구항 8

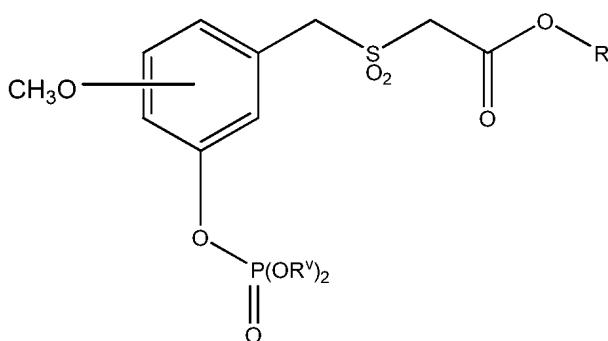
삭제

### 청구항 9

삭제

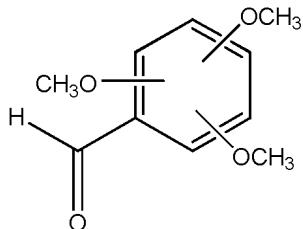
### 청구항 10

(a) 하기 화학식:



(상기 식에서  $R^V$ 는  $-H$ , 에틸 및 벤질로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며,  $R$ 은  $-H$  또는  $-(C_1-C_6)$ 알킬이다.)

에 따른 화합물, 또는 이의 염을 하기 화학식:



에 따른 화합물과 반응시키는 단계; 및

(b) 제3항에 따른 화합물을 획득하는 단계

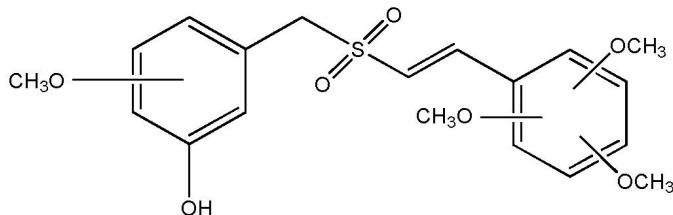
를 포함하는, 제3항에 따른 화합물을 제조하는 방법.

### 청구항 11

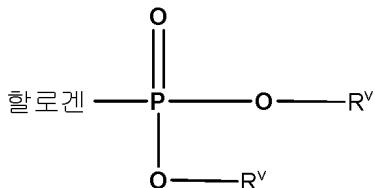
삭제

### 청구항 12

(a) 하기 화학식:



에 따른 화합물을 하기 화학식:



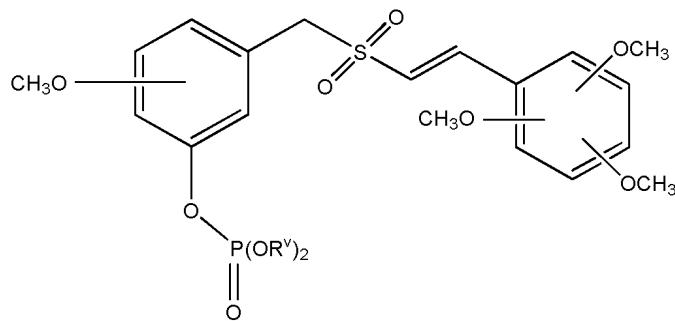
의 디하이드로카르빌포스피탈 할라이드와 반응시키는 단계; 및

(b)  $R^V$ 가 독립적으로 에틸 또는 벤질인, 제3항에 따른 화합물을 획득하는 단계

를 포함하는,  $R^V$ 가 독립적으로 에틸 또는 벤질인, 제3항에 따른 화합물을 제조하는 방법.

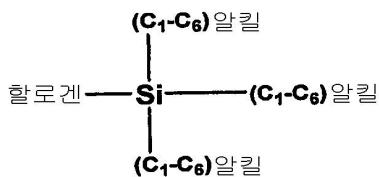
## 청구항 13

(a) 하기 화학식:

(상기 식에서, 각 R'은 -(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)하이드로카르빌로부터 독립적으로 선택된다.)

에 따른 화합물을

하기 화학식



의 할로트리알킬 실란과 반응시키는 단계; 및

(b) R'가 H인 제3항에 따른 화합물을 획득하는 단계

를 포함하는, R'가 H인, 제3항에 따른 화합물을 제조하는 방법.

## 청구항 14

삭제

## 청구항 15

약학적으로 허용되는 캐리어 및 제1항에 따른 적어도 하나의 화합물, 또는 약학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 암 치료용 약학 조성물.

## 청구항 16

삭제

## 청구항 17

삭제

## 청구항 18

삭제

## 청구항 19

삭제

## 청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

**청구항 85**

삭제

**청구항 86**

삭제

**청구항 87**

삭제

**청구항 88**

삭제

**청구항 89**

삭제

**청구항 90**

삭제

**청구항 91**

삭제

**청구항 92**

삭제

**청구항 93**

삭제

## 명세서

### 기술분야

[0001] 관련출원에 대한 상호참조

[0002] 본 출원은 2004.3.16일에 출원된 동시계류중인 미국 가출원 일련 번호 60/554,008에 대해 우선권을 주장하며, 이의 전체 명세서는 참고문헌으로 본 명세서에 포함된다.

[0003] 발명의 기술분야

[0004] 본 발명은 이에 한정하는 것은 아니나 암을 포함하는 증식성 질병의 치료를 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 본 발명은 나아가 전리방사선(ionizing radiation)의 세포독성 효과와 세포독성 화학요법제로부터 보호 할 수 있는 조성물에 관한 것이다.

### 배경기술

[0005]  $\alpha$ ,  $\beta$ -불포화 술폰 화합물

[0006] 특정한  $\alpha$ ,  $\beta$ -불포화 술폰 화합물, 특히 특정 스티릴벤질 술폰은 항증식성, 방사선보호 그리고 화학보호 활성을

갖는 것으로 나타났다. 화학보호 효과는 암 및 다른 증식성 질병의 치료에 사용되는 유사분열기(mitotic phase) 세포주기 억제제 및 토포아이소머라제(Topoisomerase) 억제제의 세포독성 부작용으로부터 정상세포를 보호하는 것으로 나타났다. 미국특허 6,599,932, 6,576,675, 6,548,553, 6,541,475, 6,486,210, 6,414,034, 6,359,013, 6,201,154, 6,665,973 및 6,667,346을 참조바라며, 본 명세서에 이들의 전체 명세서가 포함된다.

[0007]  $\alpha, \beta$ -불포화 술폰아미드 화합물

[0008] 특정한  $\alpha, \beta$ -불포화 술폰아미드 화합물, 특히 스티릴벤질 술폰아미드는 항증식성, 방사선보호 및 화학보호(유사분열기 세포주기 억제제 및 토포아이소머라제 억제제의 독성 부작용으로부터 정상 세포를 보호하는) 활성을 갖는 것으로 나타났다. 미국특허 6,646,009 및 PCT 공개 WO 03072063을 참조바라며, 이들의 전체 명세서는 본 명세서에 포함된다.

[0009] 방향족 프로펜아미드 화합물

[0010] 특정한 방향족 프로펜아미드, 특히 N-방향족 신나마이드는 항증식성, 방사선보호 및 화학보호(유사분열기 세포주기 억제제 및 토포아이소머라제 억제제의 세포독성 부작용으로부터 정상 세포를 보호하는) 활성을 갖는 것으로 나타났다. PCT 공개 WO 04037751를 참조바라며, 이의 전체 명세서가 참조문으로서 본 명세서에 포함된다.

[0011] 증식성 질병의 치료

[0012] 몇몇 성장인자는 세포 분열 및 분화시 상당한 역할을 하는 것으로 증명되었다. 증식성 질병, 특히 암은 일련의 이벤트의 결과로 발생한다. 이러한 이벤트는 성장인자의 조절된 발현 또는 그들의 신호 전달 경로의 구성요소의 붕괴를 포함할 수 있다. 수용체, 세포질 및 핵의 키나아제에 의해 시작되는 티로신의 인산화 이벤트, 및 포스파타제에 의한 조절은 이 과정의 중심이다. 단백질 티로신 키나아제의 돌연변이, 과활동성, 전좌 및 과발현은 모두 종양형성과 관계된다.

[0013] 특정한 화합물은 티로신 키나아제 억제제로 나타났다. 티로신 인산화를 억제하는 능력 때문에, 이 화합물은 통제되지 않는 증식을 포함하여 성장인자 또는 티로신 키나아제 활동에 관련된 다른 과정에 대한 세포반응을 변경시킬 수 있다. 증식 질병과 관련된 신호전달경로와 관련된 티로신 키나아제의 억제는 종양성 세포를 증식성 세포 주기에서 세포예정사(programmed cell death) 혹은 아포토시스(apoptosis)로 바꾸는데 충분할 수 있다.

[0014] 특정한 티로신 키나아제들의 선택적인 억제는 높은 수준의 특이성 및 정상세포에 대한 독성의 최소화와 함께 종양성 세포성장을 표적으로 하는 방법을 제공한다. 따라서, 티로신 키나아제의 특정한 억제제는 임상의 항암 치료제로서 큰 잠재력을 가진다.

[0015] 티로신 키나아제의 억제는 세포 증식을 억제시킬 수 있는 하나의 메카니즘을 제공한다. 당해 기술분야의 숙련자는 억제에 대한 다른 메카니즘도 관련될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0016] 세포증식을 억제하는 화합물을 밝히는 것이 이 기술분야에 요구된다.

[0017] 전리방사선의 건강 위해성

[0018] 전리방사선은 주로 세포독성효과를 통해서 세포 및 조직에 해로운 효과를 갖는다. 인간에 있어서, 전리 방사선에의 노출은 주로 치료상의 테크닉(항암 방사선 요법과 같은)을 통해서 또는 직업적 및 환경적 노출에 의해서 일어난다.

[0019] 치료상 방사선의 적용

[0020] 전리방사선에 노출되는 주요인은 암 또는 다른 증식성 질병의 치료중에 치료 방사선의 적용이다. 치료하는 의사에 의해 규정된 치료의 코스에 따라 개체에 수 주에서 수개월의 코스를 통해 다중 투여량을 받을 수 있다.

[0021] 치료 방사선은 비정상적인 조직의 흡수량을 극대화하고 부근 정상 조직의 흡수량을 최소화하기 위해서 일반적으

로 비정상적인 증식성 조직을 포함하는 인간의 몸의 한정된 부위에 적용된다. 그러나 치료 전리방사선을 비정상적인 조직에 선택적으로 처리하는 것은 어렵다(만약 불가능하지 않다면). 그 때문에 비정상적인 조직에 인접한 정상조직도 치료의 과정을 통해 잠재적으로 전리방사선의 위해량에 노출된다.

[0022] 개체의 몸 전체를 방사선에 노출시키는 것이 요구되는 몇몇 치료가 있으며, 이는 "전신 방사선 치료(Total Body Irradiation)" 또는 "TBI"라고 불린다. 비정상 증식 세포를 파괴하는데 있어서 방사선 요법 테크닉의 유효성은 그 때문에 인접한 정상세포에 관련된 독성 효과에 의해서 상쇄된다. 이런 이유 때문에, 방사선요법 테크닉은 본질적으로 좁은 치료영역(narrow therapeutic index)을 가지며, 이는 대부분의 종양 치료에 부적당한 결과를 초래한다. 최상의 방사선 요법 테크닉 조차도 불완전한 종양 축소, 종양 재발, 종양 부하량(tumor burden)의 증가, 및 방사선 내성 종양의 유발 등의 결과를 낳을 수 있다.

[0023] 정상조직의 손상을 줄이기 위해 수 많은 방법이 설계되었으나 아직도 전리방사선의 효과적인 치료 선량이 나오고 있다. 이러한 테크닉은 조직 내 근접 방사선치료(Brachytherapy), 분할된 그리고 고분할된 선량, 복잡한 선량 스케줄과 운반 시스템, 그리고 선형 입자 가속기에 의한 고전압 치료법을 포함한다. 그러나 이러한 테크닉은 단지 방사선의 치료효과와 바람직하지 않은 효과 간에 균형을 얻기 위한 시도이고 완전한 효능은 성취하지 못했다.

[0024] 예를 들어, 전이성 종양을 갖는 개체를 위한 하나의 치료법은 그들의 조혈모세포를 얻는 단계와 그리고나서 개체 고 선량의 전리방사선으로 치료하는 단계를 포함한다. 이 치료법은 개체의 종양 세포를 파괴하기 위해 설계되었으나, 정상 조혈세포 또한 파괴하는 부작용을 갖는다. 그 때문에, 개체의 골수 부분(조혈모세포를 포함하는 부분)을 방사선 치료에 앞서서 제거한다. 개체가 치료를 받게 되면, 그 후 자기조직의 조혈모세포가 그들의 몸으로 되돌려진다.

[0025] 그러나, 종양세포가 종래 위치로부터 멀리 전이된 경우에는 일부 종양 세포가 포획된 조혈세포군을 오염시킬 가능성이 높다. 다양한 FAB(French-American-british) 아형(subtype)의 급성골수성백혈병(Acute Myelogenous Leukemia (AML)), 만성골수성백혈병(Chronic Myelogenous Leukemia (CML)), 급성림프구성백혈병(Acute Lymphocytic Leukemia (ALL))과 같은 골수암을 앓고 있는 개체인 경우, 포획된 조혈세포군은 종양성의(neoplastic) 세포도 포함할 수 있다. 따라서 전이된 종양 세포 또는 잔류성 종양세포(neoplastic cell)는 개체에게 줄기세포를 재도입하기 전에 제거하거나 사멸시켜야 한다. 만약 살아있는 어떠한 발암성의(tumorigenic) 또는 종양성의(neoplastic) 세포가 개체에게 재도입되면, 이들은 재발을 유발할 수 있다.

[0026] 발암성 또는 종양성의 세포를 포획된 골수에서 제거하는 종래 기술 방법은 모든 종양세포군의 분리 또는 죽임을 기초로 하다, 일반적으로 이 방법은 모든 오염된 악성세포를 사멸시키거나 제거하지 않는다. 이러한 방법은 말초혈액세포(Peripheral Blood Cell)의 백혈구 성분채집(leukopheresis), 종양세포의 면역친화성(immunoaffinity)에 기초한 선택 또는 사멸, 또는 종양세포를 선택적으로 사멸시키기 위한 세포독성 또는 감광성 작용물의 사용을 포함한다. 가장 좋은 사례에서, 악성 세포 부하량(malignant cell burden)은 여전히 최초 포획내에 존재하는 100,000 세포마다 1 내지 10의 종양세포가 된다(Lazarus et al. J. of Hematology, 2(4):457-66, 1993).

[0027] 따라서, 이식한 피실험자의 조혈 재구성을 위한 정상 조혈모세포를 보존하는 한편, 골수에 존재하는 암세포를 선택적으로 파괴하기 위해 설계된 축출방법이 요구된다.

#### [0028] 직업적/환경적인 방사선 노출

[0029] 전리방사선에의 노출은 직업적인 경우에서도 일어날 수 있다. 전리방사선의 직업적인 선량(occupational dose)은 예를 들면 원자력 및 핵무기 산업에서와 같은 방사선에의 노출(또는 잠재적인 노출)을 포함하는 직업을 가진 사람에 의해서 얻어진다. 원자로 동력에 의한 선박에 배치된 군 요원, 또는 방사능 낙진에 의해 오염된 지역에서 작전을 세우는 것이 요구되는 군인은 전리방사선 노출에 유사한 위험을 겪는다. 직업적인 노출은 원자로 또는 방사선 물질과 관련된 비극적인 사건을 다루기 위해 호출된 구조대원 및 응급대원에게도 일어날 수 있다. 직업적 노출의 다른 경로는 기계부품, 플라스틱, 및 방사성 의약 생산품의 제작 후에 남겨진 용매, 화염경보, 긴급신호, 및 다른 소비재로부터 일어날 수 있다. 직업적 노출은 또한 핵발전 선박을 위해 일하는 사람, 특히 원자로를 다루는 사람, 방사능낙진에 의해 오염된 지역에서 작전을 수행하는 군 요원, 및 핵 사건을 다루는 응급대원에 있어서 나타날 수 있다. 전리 방사선에 환경적인 노출은 또한 핵무기 폭발(실험적 또는 전쟁중에), 핵 폐기물 저장고 및 핵연료의 공정 및 재공정에서 악티니드의 방출, 및 자연적으로 일어나는 라돈 가스와 우라늄

같은 방사성 물질의 결과로 나타날 수 있다. 열화 우라늄을 함유한 대포의 사용이 전투 지역에서 낮은 수준의 방사선 오염을 일으킬 수 있다는 우려가 증가하고 있다.

[0030] 모든 경로로부터의 방사선 노출은 급성(한 번의 큰 노출) 또는 만성(소량의 낮은 수준의 연속, 또는 시간을 끌면서 계속되는 낮은 수준의 노출)과 같이 분류될 수 있다. 방사선병은 일반적으로 충분한 선량의 급성 노출에 의해서 발생하고, 머리카락의 손실, 허약, 구토, 설사, 피부화상, 및 위장관과 점막에서의 출혈을 포함하는 질서 있는 형태로 나타나는 특징적인 집단의 증후군을 가져온다. 만성적 노출은 보통 암과 조로와 같은 연장된 의학적 문제와 관련되어있다. 몸 전체 노출이 125,000밀리램인 급성은 방사선병을 일으킬 수 있다. 방사선 치료법과 같은 국부적인 선량은 방사선병을 일으키지 않을 수 있으나, 노출된 정상세포의 손상 또는 죽음을 가져올 수 있다.

[0031] 예를 들어, 일주일 내에 100,000-125,000밀리램(1 Gy와 동가)의 급성 전신 방사선 선량을 받은 경우는 피부화상 또는 발진, 점막 및 GI 출혈, 구역질, 설사, 및/또는 과도한 피로과 같은 관찰 가능한 생리학적 효과를 가져올 수 있다. 조혈세포와 면역적격성 세포의 파괴, 머리카락의 손실(탈모증), 위장과 구강 점막의 탈피, 간의 정맥 폐쇄병과 대뇌혈관의 만성 혈관증식, 백내장, 간질성 폐렴, 피부의 변화, 및 암 발생률의 증가와 같은 보다 긴 시간간격의 독성과 유전적 효과 또한 시간이 지나면서 나타날 수 있다. 10,000밀리램(0.1GY와 동가)이하의 급성 선량은 장기의 독성 또는 유전적 영향의 발생 가능성에도 불구하고 일반적으로 즉시 관찰되는 생물학적 또는 생리학적 효과를 가져오지는 않는다.

[0032] 충분히 큰 급성 선량의 전리방사선은, 예를 들면 500,000에서 100만(5-10 Gy와 동가) 개체를 즉시 사망하게 할 수 있다. 수백에서 수천 밀리램의 선량은 급성 방사선 중독이라 불리는 컨디션에 의해 7일에서 21일 내에 사망 시킬 수 있다. 보도에 의하면, 몇몇의 체르노빌 소방수들이 200,000-600,000 밀리램(2-6 GY 와 동가) 범위의 급성 선량을 받고 급성 방사선 중독에 의해서 사망했다고 한다. 대략 200,000 밀리램 이하의 급성 선량은 사망을 초래하지 않지만, 노출된 개체는 상술한 장기의 독성 또는 유전적 효과를 겪을 가능성이 있다.

[0033] 급성 직업적 노출은 보통 우발적인 방사선의 방출에 노출된 원자력 공장의 작업자, 또는 원자로 또는 방사선 물질과 관련된 비극적인 사건을 다루기 위해 호출된 구조대원 및 응급대원에게도 일어난다. 긴급상황에서의 급성 직업적 노출에 제시된 한계는 Brookhaven National Laboratories에 의해서 발전되었으며, 표 1에 주어진다.

[0034] 표 1:

선량 한계에 대한 전신의 조건	요구되는 활동	노출에 대한 컨디션
10,000 밀리램*	적절히 보호한다	자발적으로, 낮은 선량이 실제적이지 않을 때
25,000 밀리램	구명 작업; 일반 대중을 보호 한다	자발적으로, 낮은 선량이 실제적이지 않을 때
>25,000 밀리램	구명 작업; 많은 주민을 보호한다.	자발적으로, 낮은 선량이 실제적이지 않고, 위험이 정확히 설명되었을 때

[0036] \*100,000 밀리램은 1 Sv(sievert)와 동일하다. 감마 방사선과 같은 토과 방사선에 대해, 1 Sv는 대략 1Gy(Gray)와 동일하다. 따라서 Gy 조사량은 100,000 밀리램 마다 1 Gy로 평가될 수 있다.

[0037] 만성 선량은 시간을 두고 받는 낮은 수준(i.e., 100-5000 밀리램)의 증가하는 또는 계속적인 방사선 선량이다. 만성 선량의 예시는 일년에 ~5000밀리램의 전신 선량을 포함하며, 이는 전형적으로 원자력 공장에서 일하는 성인에 의해서 받아들여진다. 그와 대조적으로, 원자력 위원회는 일반대중은 일년에 100 밀리램 이상을 받지 말 것을 권한다. 만성 선량은 장기의 독성 및 유전적 영향을 일으킬 수 있으며, 예를 들면 인생의 후반에 발달하는 방사선-유발성 암의 위험의 증가를 나타낸다. 전리방사선에 대한 만성 노출의 권장된 한계는 표 2에 주어진다.

[0038] 표 2 :

[0039]

기관 또는 피실험자	밀리램 단위로의 연간 직업적 선량
전신	5000
눈의 수정체	15,000
손과 손목	50,000
어떠한 개개의 기관	50,000
임신한 작업자	500/9 개월
훈련받는 미성년자(16-18)	100

[0040] 비교를 위해, 표 3에 일반적인 경로로부터의 방사선 선량을 배열하였다.

[0041] 표3.

[0042]

경로	밀리램 단위의 선량
텔레비전	<1/년
감마선, 적국을 횡단하는 제트기	1
산에서의 휴가-2주	3
원자력 실험의 방사능 낙진	5
미국의 물, 음식,&공기(평균)	30/년
숲	50/년
콘크리트	50/년
벽돌	75/년
흉부 엑스레이	100
우주의 방사선(바다 수준)	40/년(100 피트 증가시 1밀리램씩 추가)
샌프란시스코의 자연배경	120/년
덴버의 자연배경	50/년
작업자들을 위한 원자력위원회의 제한	5000/년
완전한 치과적 엑스레이	5000
브라질의 Pocos de Caldas의 자연배경	7000/년
전신 진단의 엑스레이	100,000
암 치료	500,000 (국부적)
방사선병-나가사키	125,000 (한번의 선량)
LD <sub>50</sub> 나가사키&히로시마	400,000-500,000 (한번의 선량)

[0043] 연간 5000밀리램(년간 0.05 Gy)이상의 만성 선량은 급성 선량을 받은 사람에서 설명한 것과 유사한 장기의 독성 또는 유전적 영향을 일어나게 할 수 있다. 몇몇의 해로운 독성 또는 유전적 영향은 연간 5000 밀리램 이하의 만성 선량에서도 일어날 수 있다. 방사선 보호 목적을 위해서, 0을 초과하는 어떠한 선량도 방사선에 의해 유발되는 암(즉, 여기에는 역치가 없다)의 위험을 높일 수 있는 것으로 간주 된다. 전염병학 연구결과 일생에서 암으로 사망할 위험성은 전신에 대한 방사선 선량의 램당 0.04%가 증가함이 발견되었다.

[0044] 항-방사선 의복 또는 다른 보호장비가 방사선으로의 노출은 감소시키는데 효과적일 수 있으나, 이런 장비들은 고가이고, 다루기 어려우며, 일반적으로 대중이 구할 수 없다. 게다가, 방사선 보호 장비는 방사선 치료중 목표에서 벗어난 방사선으로부터 종양에 인접한 정상세포를 보호해주지는 않을 것이다. 따라서, 전리방사선에 노출될 것이 예정되어 있거나, 또는 노출될 위험에 있는 사람을 실질적으로 보호하는 방법이 요구된다. 치료적 조사의 상황에서, 원인의 종양 세포는 방사선의 해로운 영향에 취약하게 남겨둔 채, 정상세포의 보호를 증가시키는 것이 바람직하다. 나아가, 직업상 또는 환경적 노출이나, 특정 치료적 기술에서 일어날 수 있는 예측되거나 혹은 우연한 전신조사로부터의 조직적인 보호가 바람직하다.

[0045] 약물에 의한 방사선보호제는 방사선보호 장비를 대신해서 비용-효율성, 효과적이고 이용의 간편함을 제공한다.

그러나, 약학 조성물에 의한 정상세포의 방사선 방어에 대한 이전의 시도들이 전부 성공적인 것은 아니었다. 예를 들어, 말초혈액 조혈모세포를 결집하기 위해 표적된 사이토카인들은 방사선에 앞서서 제공되면 골수보호효과를 제공하지만(Neta et al., Semin.Radiat. Oncol. 6:306-320, 1996), 조직적 보호를 제공하지 못한다. 단독으로 혹은 생물학적 반응 변경인자와 함께 투여된 다른 화학적 방사선 보호는 마우스에서 낮은 보호효과를 보여주었으나, 큰 포유류에 대한 이들 화합물의 적용은 보다 성공적이지 못했고, 화학적 방사선보호가 어떠한 가치를 갖는지 여부에 대해 의문시되었다(Maisin, J.R.,Bacq and Alexander Award Lecture, "Chemical radioprotection: past,present, and future prospects", Int J. Radiat. Biol. 73:443-50, 1998). 종양성 조직에서 선택적으로 방사선의 효과를 증가시키는 것으로 알려진 약학적인 방사선 감광제는 일반적이고 조직적인 전리방사선의 노출로부터 정상조직의 보호에 있어서는 분명히 부적절하다.

[0046] 전리방사선에 노출되었거나, 또는 노출될 위험에 있는 사람을 보호하기 위한 치료제가 요구된다. 치료적 조사의 상황에서, 원인의 종양 세포는 방사선의 해로운 영향에 취약하게 남겨둔 채, 정상세포의 보호를 증가시키는 것이 바람직하다. 나아가서, 직업상 또는 환경적 노출이나, 특정 치료적 기술에서 일어날 수 있는 예측되거나 혹은 우연한 전신조사로부터 조직적인 보호가 바람직하다.

#### [0047] 실험적인 화학요법의 독성 부작용으로 부터의 보호

[0048] 실험적인 화학요법은 외과적으로 절제불가능하게 진행된 암, 혹은 일반적인 화학요법과 방사선 치료에 의해서도 난치 암으로 진단받은 환자에게 제공되는 주된 치료법이다. 대단히 효과적인 약물의 집단에서도 여전히 치유적인 속성(curative properties)은 한계가 있다. 이것은 비교적 좁은 치료계수(Therapeutic Index), 제한된 투여량, 지연된 치료, 그리고 단지 부분적으로만 감소한 종양의 비율이 비교적 크기 때문이다. 이러한 상태는 보통 재발, 종양부하(tumor burden)의 증가, 그리고 약물 저항성 종양이 뒤따른다.

#### [0049] A. 유사분열기 억제제

[0050] 유사분열기 억제제는 암 치료에 사용되는 하나의 화학요법 화합물 집단을 구성한다. 세포주기의 일반적 설명은 일련의 단계들의 관점에서 기술하며 - 간기(interphase) 및 유사분열기(M,mitotic phase) - 그리고 간기는 DNA 합성이 진행되는 시점에 따라 세분화되며 - S기(합성을 위한 단계), 및 S기를 분열로부터 분리시키는 캡으로 알려져 있다. G1은 분열 후 그러나 DNA합성이 시작되기 전의 캡이고, G2는 DNA합성 완성 후 분열과 세포분열 전의 캡이다. 간기는 따라서 성공적인 G1, S 및 G2 기로 구성되고, 정상적으로 전체 세포주기의 90% 또는 그 이상의 시간을 포함한다. M기는 유사 분열(mitosis) 및 세포질 분열(cytokinesis)로 이루어져 있다. M기의 초반부에는 복제된 염색체가 널리 퍼진 간기 상태로부터 응축한다. 핵막은 분해되고, 각각의 염색체는 이동하여, 핵의 내용물이 나누어져서 각각 하나의 핵을 가진 두 개의 딸세포를 형성한다. 이 세포질 분열 공정은 M기를 종료시키고 다음 세포주기의 간기의 시작을 표시한다. M기의 완성으로 생긴 딸세포들은 새로운 주기의 간기를 시작한다.

[0051] 유사분열기 세포주기 억제제는 활동 메카니즘이 세포주기 M기의 어떠한 부분을 지나는 세포 통행을 억제하는 것을 포함하는 화학작용제이다.

#### [0052] B. 토포아이소머라제(Topoisomerase) 억제제

[0053] 토포아이소머라제 억제제는 활동 메카니즘이 토포아이소머라제의 기능을 방해하는 것을 포함하는 화학작용제이다.

[0054] 토포아이소머라제는 DNA이중나선의 하나 또는 양 가닥에 일시적인 틈의 도입에 의해 DNA를 하나의 위상(topological) 형태에서 다른 형태로 변환하는 것을 촉매하는 효소의 그룹을 구성한다. 위상 이성질체는 단지 그들의 초나선의 상태만 다른 분자이다. 토포아이소머라제는 복제와 전사과정 중 꼬임응력(torsional stress)을 완화하는데 기여한다. 이들은 DNA구조를 바꾸지만, 순서를 바꾸지는 않는다.

[0055] 인간에 있어서 세 개의 다른 토포아이소머라제 타입이 보고되었다. 이들은 토포아이소머라제 I (91kDa 단량체), 그리고 II  $\alpha$  (170kDa 단량체) 및 II  $\beta$  (180kDa 단량체)로 더 세분화되는 토포아이소머라제 II이다. 이러한 다른 세 가지의 타입은 세개의 분리된 염색체들 상에 있는 유전자에 의해 암호화된다. 보다 단순한 생물은 오직 토포아

이소머라제 I 만을 갖는다; 그러나, 고등생물들은 세가지 타입의 토포아이소머라제들을 모두 갖는다. 토포아이소머라제 II  $\alpha$  는 모든 진핵생물에서 존재하는 반면, II  $\beta$  는 척추동물에서만 존재하며 중식보다 세포분화와 더 가깝게 관련된 것으로 나타난다. 토포아이소머라제 II  $\beta$  는 타입 II  $\alpha$  와 고도로 상동적인 것으로 나타난다.

[0056] 토포아이소머라제는 DNA분자의 인산디에스테르(phosphodiester) 백본에서 분해와 재결합을 촉매함으로써 작용한다. 토포아이소머라제 I 은 DNA 이중나선 분자의 한가닥을 가역적으로 쪼개는 반면, 토포아이소머라제 II 는 DNA 의 양가닥을 분해하고 재결합시킨다. 이러한 반응들은 분할가능한 복합체(cleavable complex)로 알려진 일시적 인 반응 매개물을 통해서 진행되는 것으로 알려져 있으며, 이러한 효소(혹은 효소 서브유닛)는 티로신 및 DNA 기질 백본의 쪼개진 인산디에스테르 결합을 포함하는 공유결합을 형성한다.

[0057] 최근에, 토포아이소머라제는 암 치료에 중요한 화학요법적 표적이 되었다. 캄포테신 및 이의 유도체는 토포아이소머라제 I -DNA 복합체의 수준에 대해 특이적으로 작용하며, DNA 분할을 자극하는 것으로 보고되었다. 베타 라파콘(beta - lapachone)과 같은 작용제들은 토포아이소머라제 I -DNA 복합체의 형성을 차단함으로서 작용한다. 토포아이소머라제 I 혹은 토포아이소머라제 II  $\alpha$ -/II  $\beta$ - 동종형(isoform), 또는 모든 세 타입의 토포아이소머라제를 표적할 수 있는 몇몇의 새로운 화합물이 발달되었다. 토포아이소머라제 II의 억제제는 상호작용의 복잡함 때문에 보다 도전적인 것으로 생각된다. 대부분의 토포아이소머라제 II 억제제는 라이케이션 단계를 차단하여 DNA와 그 효소간에 안정된 "분할가능한 복합체"를 만든다. 대부분의 효소 억제제는 효소활성위치 혹은 가까이에 있는 알로스테릭(allosteric) 위치에 도킹하여 정상 기질의 반응을 차단함으로써 작용한다. 토포아이소머라제 II의 억제제는 두 부분을 포함한다: 억제제 분자의 방향족 부분을 DNA 염기쌍 사이로 삽입하고, 극성이 더 큰 다른 부분은 토포아이소머라제와 상호작용한다. 토포아이소머라제 II 억제제(예, 독소루비신(doxorubicin), 및 에토포사이드(Etoposide))가 전통적인 경쟁적 억제제로서 활동하기보다 독으로서 작용하기 때문에, 그들의 작용은 세포 내 효소의 수준에 의존한다. 비교적 높은 수준의 토포아이소머라제 II를 포함하는 빠르게 증식하는 세포들은 이러한 작용제에 더 민감한 것으로 나타난다. 반면에, 문화되는 세포는 비교적 낮은 수준의 토포아이소머라제 II 수준을 가지며 이러한 억제제들의 작용에 대해 훨씬 저항력이 있다.

#### C. 세포보호제(Cytoprotective Agent)

[0059] 몇몇 세포보호제는 항암제의 치료지수를 증가시키는 것으로 제안되었다. 메토트렉세이트독성(methotrexate toxicity)에 대해서, 이러한 작용제들은 아스파라기나아제, 루코보루ム 팩터(leucovorum factor), 티미딘, 카르비펩티다아제를 포함한다. 앤트라사이클린계(anthracyclines)의 광범위한 용도 때문에 특이적 그리고 비특이적인 세포보호제들이 제안되었으며, 이들은 유효성의 정도가 다양하다; 코르티코스테로이드, 데스라조잔(desrazoxane), 그리고 스타우로스포린(stauroporin)이 포함되어 있다. 후자는 정상세포들에서 G1/S 제한(G1/S restriction)의 차단을 포함한다는 점에서 흥미를 끈다(Chen et al., Proc AACR 39:4436A, 1998).

[0060] 시스플라틴은 널리 사용되며 세포보호제의 조사와 탐색에 고무된 작은 치료계수를 갖는다. 시스플라틴에 대한 세포보호제 중 치료의 잠재력을 갖는 것은 메스나(mesna), 글루타티온, 티오 황산나트륨, 및 아미포스틴(amifostine)이다(Griggs, Leuk.Res. 22 Suppl 1:S27-33, 1998; List et al., Semin. Oncol. 23(4 Suppl 8): 58-63, 1996; Taylor et al., Eur J. Cancer 33(10):1693-8, 1997). 이들 중 어느 것도 또는 플루오로피리미딘독성에 대한 옥소닉산, 또는 파클리탁셀 PC12 세포 독성에 대한 프로살타이드(prosaptide)같은 다른 제안된 세포보호제들도 정상 복제 세포들을 분열시켜서 휴식상태에 이르게 하는 메카니즘에 의해 기능하지 않는 것으로 나타났다.

[0061] 화학치료제의 독성 부작용으로부터 인간을 포함한 동물들을 보호하는데 효과적인 새롭고 효율성 있는 세포보호 작용제들이 요구된다.

#### **발명의 상세한 설명**

[0062] 정의

[0063] 일반

[0064] 용어 "개체(individual)" 혹은 "대상(subject)"은 인간 및 인간이 아닌 동물들을 포함한다. 공개된 방사선보호

방법 및 세포보호방법들에 관해서 이러한 용어들은 정황상 다른 경우를 나타내는 것이 아니라면, 전리방사선 또는 하나 혹은 그 이상의 독성 화학치료제에 노출될 예정이거나, 노출될 위험에 있거나, 노출되었던 생물을 나타낸다.

- [0065] 증식성 질병을 겪고 있는 환자에 대한 치료법을 설명할 때 쓰이는 "유효량(effective amount)"이라는 표현은, 종양 세포의 성장을 억제하거나 이에 대신하여 암세포의 아포토시스를 유도하여 암 또는 비정상적인 세포 증식을 나타내는 다른 질병을 겪고 있는 환자에게 투여하는 경우 치료상으로 유용하고 증식성 세포에 선별적인 독성 효과의 결과를 가지는 화학식 I에 따른 화합물, 화학식 I-L-Ab에 따른 접합체(conjugate)의 양을 지칭한다. 유효량이라는 용어는 종양세포의 성장을 억제하거나 암세포의 세포사멸을 유도하는 활성 대사산물로 대사될 수 있는 본 발명 화합물의 양을 포함한다.
- [0066] 본 명세서에 사용된 용어 "항체"는 전체 길이의 면역글로불린, 혹은 전체 길이의 면역글로불린에서 면역학적으로 작용하는 부분을 가리키는 것으로, 즉, 면역특이적으로 관심 표적인 항원(예를 들면, 비정상적으로 증식하는 세포, 특히 암세포)에 결합하는 항원결합부위를 갖는 분자이다. 항체는 어떠한 타입(예를 들면, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA), 어떠한 클래스(IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2), 또는 서브클래스의 면역글로불린일 수 있다. 항체는 어떠한 종으로부터도 유래될 수 있다. 항체는 인간 혹은 쥐파인 것이 바람직하며, 더 바람직하게는 인간이다. 항체는 폴리클로날, 모노클로날, 이중특이성(bispecific), 인간의, 인간화된, 키메라(chimeric), 단체항체, Fv, 항체 프레그먼트(예를 들면, Fab, F(ab'), F(ab)<sub>2</sub>), 및 Fab 발현 라이브러리에 의해 생산된 프레그먼트를 포함할 수 있다.
- [0067] 표현 "인간화된 항체(humanized antibody)"는 상보성 결정부위(CDR's, complementarity determining regions)가 인간이 아닌 종의 면역글로불린으로부터 유래되고 항체분자의 나머지는 인간의 면역글로불린으로부터 유래된 항체를 나타낸다.
- [0068] 용어 "키메라 항체"는 하나의 공급원 혹은 하나의 종에서 유래한 가변부위, 즉, 결합부위(binding region) 및 불변부위(constant region) 중 적어도 한 부분이 다른 공급원 혹은 종으로부터 유래한 것을 포함하는 모노클로날 항체를 나타낸다.
- [0069] 표현 "인간화된 키메라 항체"는 적어도 불변부위가 인간에서 유래된 키메라 항체를 의미한다.
- [0070] 표현 "단일특이적 폴리클로날 항체"는 단일 항원에 대한 특이성을 갖는 다중 항체종을 포함하는 항체 제조물을 의미한다.
- [0071] 용어 "증식성 질병"은 세포가 신체에서 비정형적으로 증가된 속도로 만들어지는 질병을 의미한다.
- [0072] 방사선보호(radioprotection)
- [0073] 여기서 사용된 바와 같이 "전리방사선"은 세포나 조직에 의해 흡수되는 경우 활성산소종의 형성 또는 DNA 손상을 유발하는 충분한 에너지를 갖는 방사선이다. 이러한 종류의 방사선은 엑스선, 감마선, 및 입자 충격(particle bombardment)(예를 들면, 중성자빔, 전자빔, 양성자, 중간자(mesons) 등)을 포함하며, 의학적인 테스트나 치료, 과학적인 목적, 산업적인 실험, 가공 및 멸균, 무기 및 무기들의 발달, 그리고 많은 기타 용도를 위해서 사용된다. 방사선은 전형적으로 rad 또는 gray(Gy)(여기서 1rad=0.01Gy)와 같이 흡수된 선량의 단위로, 또는 rem 혹은 sievert(Sv)(여기서 1rem=0.01 Sv)와 같은 선량과 등가의 단위로서 측정된다.
- [0074] Sv는 조직손상을 포함하는 요소에 의해 배가된 Gy 조사량이다. 예를 들면, 투과성 전리방사선(예를 들어, 감마 및 베타 방사선)은 약 1의 요소를 가지고 있어서 1Sv≈1Gy이다. 알파선은 20의 요소를 가지고 있어서 1Gy의 알파 방사선=20Sv이다.
- [0075] "유효량의 전리방사선"은 비정상적으로 증식하는 개체에서 세포의 증식을 죽이거나 감소시키는데 유효한 전리방사선의 양을 의미한다. 골수 퍼지(purging)와 관련하여 사용되는 경우, 유효량의 전리방사선은 개체로부터 제거된 골수 시료에 있는 악성 세포의 증식을 사멸시키거나 감소시키는데 효과적인 전리방사선의 양을 의미한다.
- [0076] "전리방사선의 급성노출" 혹은 전리방사선의 급성 조사는 24시간 이내에 개체에 의해서 흡수된 전리방사선의 양을 의미한다. 급성 조사는 방사선 치료적 테크닉에서와 같이 국부적이거나 개체의 몸전체에 의해서 흡수될 수 있다. 급성 조사는 전형적으로 10,000밀리뢴(0.1Gy)이상이지만, 그 이하일 수도 있다.
- [0077] "전리방사선의 만성노출" 혹은 전리방사선의 만성 조사는 24시간보다 긴 시간에 걸쳐서 개체에 의해서 흡수된

전리방사선의 양을 의미한다. 조사는 단속적 혹은 연속적일 수 있고, 국부적이거나 혹은 개체의 전체 몸에 의해서 흡수될 수 있다. 만성 조사는 전형적으로 10,000밀리뢴 이하이지만, 그보다 높을 수 있다.

[0078] "전리방사선의 노출에 빠질 위험"이란 개체가 의도적으로, 예를 들어 예정된 방사선치료 기간에 의해서, 혹은 미래에 우연히 전리방사선에 노출되는 것을 의미한다. 우연한 노출이란 우발적으로 또는 계획되지 않은 환경적 혹은 직업적 노출을 포함한다.

[0079] "방사선보호 화합물의 유효량"은 개체의 정상세포에서의 방사선과 관련된 독성을 감소하거나 제거하고, 또한 개체에서 비정상적으로 증식하는 세포에 대한 직접적인 세포독성효과를 주는데 효과적인 화학식 I에 따른 화합물의 양을 의미한다. 골수 퍼지의 관점에서 사용된 바와 같이, 화학식 I에 따른 방사선보호 화합물의 "유효량"은 개체로부터 제거된 골수에서의 방사선과 관련된 독성을 감소시키거나 제거하는데, 그리고 또한 개체로부터 제거된 골수의 악성 세포에게 직접적인 세포독성 효과를 주는데 효과적인 화합물의 양을 의미한다.

#### [0080] 세포보호(Cytoprotection)

[0081] "유사분열기 세포주기 억제제"는 작용 메카니즘이 세포주기 M(mitotic)기의 어떠한 부분을 통해 세포의 경로를 억제하는 것을 포함하는 화학 작용제를 의미한다.

[0082] 유사분열기 세포주기 억제제 혹은 토포아이소머라제 억제제의 "유효량"은 숙주 동물에서 암세포의 증식을 죽이거나 감소시키는데 효과적인 상기 억제제의 양을 의미한다.

[0083] 화학식 I에 따른 세포보호 화합물의 "유효량"은 동물의 정상세포의 유사분열기 세포주기 억제제 또는 토포아이소머라제 억제제의 독성을 감소시키는데 유효한 양을 의미한다.

[0084] "세포주기"라는 표현은 일련의 단계-간기 및 M기- 및 DNA합성이 진행됨에 따른 간기의 세분화로서 S기(합성기), 및 S기를 분열단계에서 분리시키는 캡으로 알려진 단계로 구성되는 주기의 관점에서 세포의 발달의 일반적인 설명을 나타낸다. G1은 분열 후 그러나 DNA합성이 시작되기 전의 캡이고, G2는 DNA합성 완성 후 유사분열과 세포 분열 전의 캡이다. 따라서 간기는 성공적인 G1, S, 및 G2기로 구성되고, 정상적으로 총 세포주기시간의 90% 혹은 그 이상을 차지한다. M기는 유사분열 및 세포질분열로 구성된다. M기의 초반에는, 복제된 염색체가 간기의 펼쳐진 상태로부터 응집된다. 핵막은 분해되고 각각의 염색체는 이동하여 염색분체 쌍의 분리를 가져오고, 세포 질이 나누어져서 각각 하나의 핵을 가진 두 개의 딸세포를 형성한다. 세포질 분열의 이 과정은 M기를 종료하고 다음 세포주기의 간기의 시작을 표시한다. M기 완료의 결과인 딸세포는 새로운 주기의 간기를 시작한다.

[0085] "토포아이소머라제"는 DNA이중나선의 하나 혹은 양 가닥에 일시적인 틈의 도입에 의해 DNA를 하나의 위상에서 다른 위상으로 변환하는 것을 촉매하는 효소를 의미한다.

[0086] "토포아이소머라제 억제제"는 활동의 메카니즘이 토포아이소머라제의 기능을 방해하는 것을 포함하는 화학적 작용제를 의미한다.

[0087] "위상이성질체"는 단지 이의 초나선 상태만 다른 분자이다. 타입 I 토포아이소머라제는 DNA의 한 가닥을 잘라서 네가티브 초나선 DNA(negatively supercoiled DNA)를 완화시키지만, 과지티브 초나선 DNA(positively supercoiled DNA)에 작용하지는 않는다. 타입 II 토포아이소머라제는 DNA의 양쪽 가닥 모두를 자르고 DNA의 네가티브 초나선의 정도를 증가시킨다.

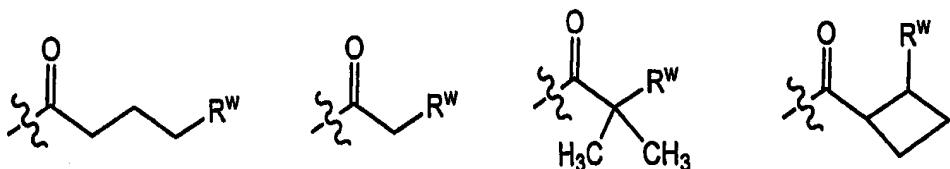
#### [0088] 화학

[0089] "알킬"이라는 용어는 그 자체 또는 다른 치환기의 부분으로서(예를 들면, 알콕시, 할로알킬, 아미노알킬), 다른 언급이 없는 경우, 지정된 탄소 원자 수를 갖는(즉, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>은 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯 또는 여섯 개의 탄소를 의미한다) 포화 탄화수소 라디칼을 의미하고, 직쇄, 분지쇄, 고리(cyclic) 및 다환성(polycyclic) 기를 포함한다. 예시들은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 삼차부틸(tert-butyl), 펜틸, 네오펜틸, 헥실, 사이클로헥실, 노르보닐(norbornyl) 및 사이클로프로필메틸을 포함한다. 바람직한 알킬 기는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이다. 가장 바람직하게는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬이며, 특히 에틸, 메틸 및 이소프로필이다.

[0090] "치환된 알킬"은 상기에서 정의된 바와 같이 알킬이 하나, 둘 혹은 세개의 치환기에 의해 치환된 것을 의미하며

바람직하게는 할로겐, -OH, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -CF<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -CN 및 -NO<sub>2</sub>로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 더 바람직하게는, 치환된 알킬이 할로겐, -OH, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 트리플로로메틸, -CO<sub>2</sub>H로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 혹은 두 개의 치환기를 갖는 것이며; 가장 바람직하게는, 할로겐 및 -OH로부터 독립적으로 선택된 것이다. 치환된 알킬의 예시들은 2,2,-디플루오로프로필, 2-카르복시시클로펜틸 및 3-클로로프로필을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

- [0091] "알킬렌"이라는 용어는, 그 자체로 혹은 다른 치환기의 부분으로서, 다른 언급이 없는 경우, 2가의 직쇄, 분지 쇄 혹은 고리 사슬 탄화수소 라디칼로서 지정된 수의 탄소를 갖는 것을 의미한다. 알킬렌의 또 다른 그룹의 치환은 모든 치환가능한 탄소일 수 있고, 즉, -C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬렌)R<sup>w</sup>라는 표현은 예를 들어, 아래를 포함할 것이다:



[0092]

- [0093] "알콕시(alkoxy)"라는 용어는 단독으로 혹은 다른 용어들과 같이 결합하여 사용되며, 다른 언급이 없는 경우, 상기에서 정의된 바와 같이 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 알킬기로서, 산소원자를 통해서 분자의 나머지 부분과 연결된 것으로, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 1-프로포кси, 2-프로포ksi(이소프로포ksi) 및 이의 보다 높은 상동체와 유사체이다. 바람직한 것은 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시, 특히 에톡시와 메톡시이다.

- [0094] "아민" 또는 "아미노"라는 용어는 일반 화학식-NRR'의 라디칼을 나타내며, 여기서 R 및 R'은 수소 혹은 하이드로카빌 라디칼로부터 독립적으로 선택된 것이거나, 또는 여기서 R과 R'이 결합하여 헤테로고리(heterocycle)를 형성하는 것이다. 아미노기의 예시들은 -NH<sub>2</sub>, 메틸 아미노, 디메틸 아미노, 아닐리노, 벤질 아미노, 피페리디닐, 피페라지닐 및 인돌리닐이다.

- [0095] "수성 염기"라는 용어는 가수분해 반응에서 사용된 바와 같이, 물 또는 물과 물에 섞일 수 있는 적어도 하나의 유기용매의, 예를 들어 메탄올, 에탄올 혹은 테트라하이드로퓨란과 같은, 혼합물인 용매 매체에 포함된 염기를 가리킨다.

- [0096] "방향족"이라는 용어는 방향족 특징인 ((4n+2) 비편재화된  $\pi$  (pi)전자)를 갖는 하나 또는 그 이상의 다중 불포화 고리를 갖는 카보사이클 또는 헤테로사이클을 가리킨다.

- [0097] "아릴"이라는 용어는 단독으로 혹은 다른 용어와 결합하여 사용되며, 다른 언급이 없는 한, 하나 또는 그 이상의 고리(전형적으로 하나, 둘, 또는 세 개의 고리)를 갖는 카보사이클릭 방향족계를 의미하며, 여기서 이러한 고리는 바이페닐과 같이 펜던트 형식으로 또는 나프탈렌과 같이 융합된 방식으로 함께 결합될 수 있다. 예시들은 폐닐; 안트라실; 및 나프틸을 포함한다. 바람직한 것은 폐닐 및 나프틸이며, 가장 바람직한 것은 폐닐이다.

- [0098] "아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬"이란 용어는 라디칼을 의미하며 이는 하나 내지 세개의 탄소 알킬렌 고리가 아릴기에 결합된 것으로, 예를 들어 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-폐닐이다. 바람직한 것은 -(CH<sub>2</sub>)아릴 및 -(CH(CH<sub>3</sub>))아릴이다. "치환된 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬"이란 용어는 아릴기가 치환된 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬 라디칼을 의미한다. 바람직하게는 치환된 -(CH<sub>2</sub>)-아릴이다. 유사하게, "헤테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬"이란 용어는 하나 내지 세 개의 탄소 알킬렌 고리가 헤테로아릴기에 결합된 라디칼을 의미하며, 예를 들어 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-피리딜이다. 바람직하게는 -(CH<sub>2</sub>)헤테로아릴이다. "치환된 헤테로아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬"이란 용어는 헤테로아릴기가 치환된 헤테로아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬 라디칼을 의미한다. 바람직하게는 치환된-(CH<sub>2</sub>)헤테로아릴이다.

- [0099] "아릴렌"이라는 용어는 그 자체로 혹은 다른 치환기의 부분으로서, 다른 언급이 없는 한, 2가의 아릴 라디칼을 의미한다. 바람직하게는 2가의 폐닐 라디칼, 특히 1,4-2가 폐닐 라디칼이다.

- [0100] "사이클로알킬"이란 용어는 고리를 함유한 알킬 라디칼들을 나타낸다. 예시들은 사이클로헥실, 사이클로펜틸, 사이클로프로필 메틸 및 노르보닐을 포함한다.
- [0101] "고리 외 이중결합(exocyclic double bond)"이라는 용어는, 다른 언급이 없는 한, 화학적 고리 구조 외의 탄소-탄소 이중결합을 나타낸다. 특히, 이 표현은 폐널고리 혹은 방향족 고리, Q, 중 어느 것에도 포함되지 않고, 그러나 오히려 방향족 고리, Q에 대해서 알파인 본 발명 화합물에서의 탄소-탄소 이중결합을 나타낸다.
- [0102] "할로" 또는 "할로겐"이라는 용어는 그 자체로 혹은 할로알킬과 같은 다른 치환기의 부분으로서, 다른 언급이 없는 한, 플루오린, 클로린, 브로민(bromine), 또는 이오딘(iodine) 원자, 바람직하게는, 플루오린, 클로린, 또는 브로민, 더 바람직하게는, 플루오린 혹은 클로린을 의미한다.
- [0103] "할로알킬"이란 용어는, 다른 언급이 없는 한, 본 명세서에서 정의된 바와 같이 적어도 하나의 할로겐 치환기를 포함하고 할로겐이 아닌 다른 치환기가 없는 알킬기를 의미한다. 다양한 할로겐 치환기는, 알킬기에 있는 모든 치환가능한 수소의 치환에 따라서 같거나 다를 수 있다. 바람직한 할로알킬기는, 예를 들어 퍼플루오로(perfluoro)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, gem-디플루오로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 및 클로로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬이다. 더 바람직한 할로알킬 기는, 예를 들어 -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 및 -CH<sub>2</sub>C1을 포함한다.
- [0104] "헤테로알킬"이란 용어는 단독으로 혹은 다른 용어와 결합하여, 다른 언급이 없는 한, 지정된 수의 탄소 원자와 O, N, 및 S로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 또는 두 개의 헤테로원자로 구성되는 안정한 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 의미하며, 여기서 황 헤테로 원자는 선택적으로 산화될 수 있고 질소 헤테로원자는 선택적으로 4차화(quaternized) 되거나 산화될 수 있다. 헤테로알킬기의 하나 또는 두 개의 헤테로 원자에 부가적으로 산화된 황 혹은 질소에 결합된 산소가 존재할 수 있다. 헤테로원자(들)은 헤테로알킬기의 가장 먼 탄소 원자 뿐만 아니라, 그것이 붙어있는 프레그먼트와 헤테로알킬기의 나머지 사이를 포함한 헤테로알킬기의 어떤 자리에도 위치할 수 있다. 예시들은 -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>, --CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, 및 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-S(=O)-CH<sub>3</sub>를 포함한다. 두 헤테로원자까지 연속적일 수 있으며, 예를 들어 -CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub>, 혹은 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-S-CH<sub>3</sub>같은 것이다.
- [0105] "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭"이란 용어는 단독으로 또는 다른 치환기의 부분으로, 다른 언급이 없는 한, 탄소원자와 N, O, 및 P로 구성되는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자로 구성되는 치환되지 않은 혹은 치환된, 안정한, 모노- 혹은 멀티사이클릭 헤테로사이클릭 고리계를 의미하며, 여기서 질소와 황 헤테로원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소원자는 선택적으로 4차화 될 수 있다. 헤테로 사이클릭계는, 다른 언급이 없는 한, 안정한 구조를 가져오는 어떠한 헤테로원자 혹은 탄소원자에도 결합될 수 있다.
- [0106] "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"은 방향족의 특성을 가진 헤테로사이클을 나타낸다. 모노사이클릭 헤테로 아릴기는 5-, 6-, 또는 7-원자고리이며, 이들의 예는 피롤릴, 퓨릴, 티에닐, 피리딜, 피리미디닐 및 피라지닐이다. 다환성 헤테로아릴은 다양한 방향족 고리를 구성할 수 있고, 또는 부분적으로 포화된 하나 또는 그 이상의 고리를 포함할 수 있다. 부분적으로 포화된 고리를 함유한 다환성 헤테로아릴기의 예는 테트라하이드로퀴노닐 및 2,3-디하이드로벤조퓨릴을 포함한다. 화학식 I 화합물에 대해서, Q고리의 결합 지점은 방향족 모노사이클릭 고리 또는 그 자체로 하나의 방향족 고리인 폴리사이클릭 방향족의 구성고리의 부분의 원자로 알려져 있다. Q고리의 결합 지점은 고리탄소 혹은 고리질소일 것이고 피리디니움같은 4가의 방향족 암모늄염을 형성하기 위한 결합을 포함한다.
- [0107] 비방향족 헤테로사이클의 예는 아제티딘, 옥시란, 티란, 아제티딘, 옥세탄, 티에탄, 피롤리딘, 이미다졸린, 피라졸리딘, 디옥솔란, 술폴란, 2,3-디하이드로퓨란, 2,5-디하이드로퓨란, 테트라하이드로퓨란, 티오펜, 피페리딘, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘, 1,4-디하이드로피리딘, 피페리진, 모르폴린, 티오모르폴린, 피란, 2,3-디하이드로피란, 테트라하이드로피란, 1,4-디옥산, 1,3-디옥산, 호모피페라진, 호모피페리딘, 1,3-디옥세판, 4,7-디하이드로-1,3-디옥세핀 및 헥사메틸렌옥사이드 같은 모노사이클릭기를 포함한다.
- [0108] 헤테로아릴기의 예는 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 특히 2- 및 4-피리미딜, 피리다지닐, 티에닐, 퓨릴, 피롤릴, 특히 2-피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 특히 3- 및 5-피라졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,3,4,-트리아졸릴, 테트라졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 1,3,4-옥사디아졸릴을 포함한다.
- [0109] 폴리사이클릭 헤테로사이클은 인돌릴, 특히 3-, 4-, 5-, 6-, 및 7-인돌릴, 퀴놀릴, 테트라하이드로퀴놀릴, 이소

퀴놀릴, 특히 1- 및 5-이소퀴놀릴, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀릴, 시놀리닐, 퀴녹살리닐, 특히 2- 및 5-퀴녹살리닐, 쿠나졸리닐, 프탈라지닐, 1,8-나프티리디닐, 1,4-벤조디옥사닐, 쿠마린, 디하이드로쿠마린, 벤조퓨릴, 특히 3-, 4-, 1,5-나프티리디닐, 5-, 6- 및 7-벤조퓨릴, 2,3-디하이드로벤조퓨릴, 1,2-벤지속사졸릴, 벤조티에닐, 특히 3-, 4-, 5-, 6- 및 7-벤조티에닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 특히 2-벤조티아졸릴 및 5-벤조티아졸릴, 퓨리닐, 벤지미다졸릴, 특히 2-벤지미다졸릴, 벤즈트리아졸릴, 티옥산티닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 피롤리지디닐, 및 퀴놀리지디닐을 포함한다.

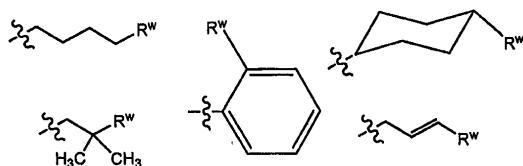
[0110] "헤테로아릴렌"이라는 용어는 단독으로 또는 다른 치환기의 부분으로서, 만약 다르게 진술된 바 없다면, 2가의 헤테로아릴 라디칼을 의미한다. 바람직한 것은 오원자 혹은 육원자 모노사이클릭 헤테로아릴렌들이다. 더 바람직한 것들은 피리딘, 피페라진, 피리미딘, 피라진, 퓨란, 티오펜, 피롤, 티아졸, 이미다졸 및 옥사졸로부터 선택된 2가 헤테로아릴 고리를 구성하는 헤�테로아릴렌의 일부분이다.

[0111] 화학식 I 화합물에 대해서, 방향족 또는 헤테로방향족 고리가 한 지점에 결합되어 있고 고리가 부분적으로 포화된 폴리사이클릭 고리로 이루어지는 경우, 방향족 혹은 헤테로방향족 고리의 그 결합 지점은 폴리사이클릭 고리의 방향족 고리의 구성성분의 고리원자 위에 있다. 예를 들어, 부분적으로 포화된 헤테로방향족고리인 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린의 결합지점은 5-, 6-, 7- 및 8- 위치의 고리원자들이다.

[0112] 전술한 헤테로사이클릴 및 헤�테로아릴 부(moieties)의 목록은 대표적인 것이며, 이에 한정되지 않는다.

[0113] "하이드로카르빌"이라는 용어는 수소 및 탄소 원자만 포함하는 어느 부를 나타낸다. 바람직한 하이드로카르빌 그룹은 ( $C_1-C_{12}$ )하이드로카르빌, 보다 바람직한 것은 ( $C_1-C_7$ )하이드로카르빌, 가장 바람직한 것은 벤질(benzyl) 및 ( $C_1-C_6$ )알킬이다.

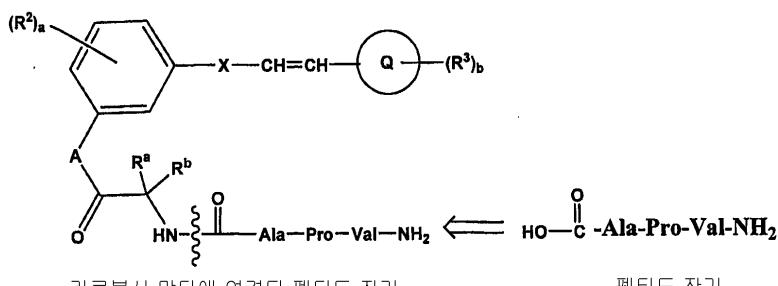
[0114] "하이드로카르빌렌"이란 용어는 단독으로 또는 다른 치환기의 부분으로서, 다른 언급이 없는 한, 수소 및 탄소 원자만 포함하는 2가부를 의미한다. 하이드로카르빌렌의 또 다른 기의 치환은 모든 치환 가능한 탄소가 될 수 있는 것으로, 즉, 표현  $-(C_1-C_6 \text{ 하이드로카르빌렌})R^W$  은 예를 들어,



[0115]

를 포함할 수 있다.

[0116] "카르복시 말단에 연결된 펩티드 잔기"는 화학식 I 분자의 치환기로서의 펩티드 라디칼을 지칭한다. 상기 라디칼은 펩티드 잔기의 카르복시 작용기를 통해 결합되어 카르복사미드, 카르복시 에스테르, 혹은 아실 세르피드를 형성한다. 도해 1은 하나의 예시적인 펩티드 잔기가 화학식 I에 따른 화합물의 치환기로서 어떻게 카르복시 말단에 연결될 수 있는지를 설명한다.



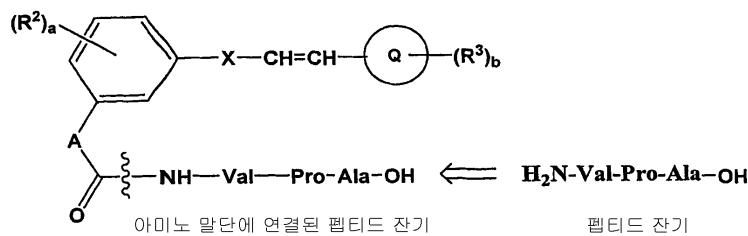
[0117]

카르복시 말단에 연결된 펩티드 잔기를 포함하는 아미노산 잔기는 천연 또는 인공적인 아미노산 또는 이의 결합을 포함할 수 있다. 인공적인 아미노산은 20개의 필수 아미노산이 아닌 아미노산이다. 인공적인 아미노산의 일 예는 D-아미노산으로, 즉, 천연 L-아미노산의 입체화학과 반대의 입체화학을 갖는 아미노산이다. 인공적인 아미

노산의 또 다른 예는 천연 아미노산에서 나타나는 잔기와 다른 잔기를 갖는 아미노산으로, 예를 들어  $\alpha$ -에틸글리신 또는  $\alpha$ -페닐 글리신이다. 세 번째 예는 백분 변형을 갖는 아미노산이다. 아미노산 백분 변형체의 예는  $\beta$ -알라닌 및 Freidinger의 락탐과 같은  $\beta$ -회전 유사체를 포함한다. Freidinger et al., Science, 1980, 210, 656을 참조할 수 있고, 이의 전체 내용은 본 명세서에 참고문헌으로 포함된다. 인공적인 아미노산의 네 번째 예는 두 개의  $\alpha$ -치환기를 갖는 아미노산으로, 예를 들어  $\alpha$ ,  $\alpha$ -디메틸글리신이다.

[0120] 카르복시 말단에 연결된 웨티드 잔기의 아미노 말단은 불포화된 아미노기이거나, 또는 치환될 수 있다. 아미노 말단의 치환은 모노- 및 디-( $C_1-C_6$ 알킬),  $-C(=O)(C_1-C_6$ 알킬),  $-C(=O)O(C_1-C_7)$ 하이드로카르빌) 및 일반적으로 사용되는 tert-부톡시카르보닐(BOC)과 같은 질소 보호기, 카르보벤질옥시(carbobenzyloxy, CBZ), 2,4-디메톡시벤질 및 플루오레닐메톡시카르보닐(FMOC)을 포함한다.

[0121] "아미노 말단에 연결된 웨티드 잔기"라는 표현은 화학식 I에 따른 화합물의 치환체로서의 웨티드 라디칼을 나타낸다. 라디칼은 웨티드 잔기의 말단 아미노 작용기를 통해 결합되어 카르복사미드, 술폰아미드, 우레아 또는 티오우레아를 형성한다. 도해 2에서는 하나의 예시적인 웨티드 잔기가 어떻게 화학식 I에 따른 화합물의 치환체로서 아미노 말단에 연결될 수 있는지를 설명하고 있다.



도해 2

[0122]

[0123] 아미노 말단에 연결된 웨티드 잔기의 카르복시 말단은 유리 카르복시기 혹은 이의 염, 또는 에스테르나 아미드로 유도될 수 있다. 적절한 에스테르는 알킬, 바람직하게는 ( $C_1-C_6$ )알킬; 및 아릴알킬, 바람직하게는 벤질에스테르를 포함한다. 적절한 아미드는 아미노 질소에 ( $C_1-C_3$ )알킬, 바람직하게는 메틸 혹은 에틸; 아릴, 바람직하게는 페닐; 및 아릴( $C_1-C_3$ )알킬기, 바람직하게는 벤질 혹은 치환된 벤질 중에서 독립적으로 선택된 하나 혹은 그 이상의 치환체를 포함하는 일차 아미드 및 이차 및 삼차 아미드를 포함한다.

[0124] 카르복시 말단에 연결된 웨티드 잔기와 같이, 아미노 말단에 연결된 웨티드 잔기를 포함하는 아미노산은 천연 혹은 인공적인 아미노산 또는 조합을 포함한다.

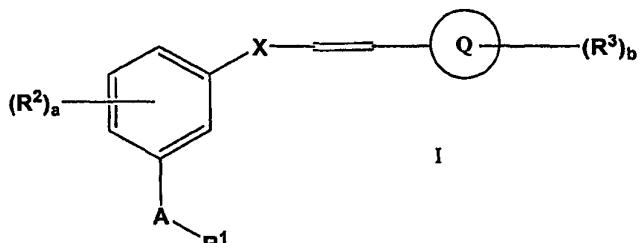
[0125] " $(C_x-C_y)$ 퍼플루오로알킬"이란 용어는, 상기 식에서  $x < y$ 이며, 최소의 x 탄소원자와 최대의 y 탄소원자를 갖는 알킬기를 의미하며, 상기 식에서 모든 수소원자는 불소원자로 대체된다. 바람직한 것은  $-(C_1-C_6)$ 퍼플루오로알킬, 더 바람직한 것은  $-(C_1-C_3)$ 퍼플루오로알킬, 가장 바람직한 것은  $-CF_3$ 이다.

[0126] "트리플루오로( $C_x-C_y$ )알킬"은 최소의 x탄소와 최대의 y 탄소원자를 갖는 알킬기를 의미하며, 상기 식에서 말단 탄소( $-CH_3$ )의 세개의 수소 원자는 불소 원자로 대체된다. 예시들은  $-CH_2CF_3$ ,  $-(CH_2)_2CF_3$  및  $-CH(CH_3)-CF_3$ 을 포함한다.

[0127] "디플루오로( $C_x-C_y$ )알킬"이란 용어는 최소의 x탄소와 최대의 y 탄소원자를 갖는 알킬기를 의미하며, 상기 식에서 하나의 탄소원자는 같은 자리에 두 개의 불소원자로 대체된다. 불소로 치환된 탄소는 적어도 두 개의 치환가능한 수소를 갖는 사슬에 있는 모든 탄소일 수 있으며, 말단  $-CH_3$ 기 및 디플루오로( $C_x-C_y$ )알킬이 문자의 나머지 부분과 연결되는 부분인 인접한 탄소를 포함한다. 예시들은  $-CH_2CF_2H$ ,  $-(CH_2)_2CF_2H$  및  $-CF_2-CH_3$  및 3,3-디플루오로사이클로헥실을 포함한다.

[0128] "치환된"이란 용어는 하나의 원자 혹은 원자들의 기가 수소 대신에 또 다른 그룹에 결합된 치환체를 갖는 것을 의미한다. 아릴 및 헤테로아릴기에 대해서, 치환된이란 용어는 치환이 허용되는 자리에서 모든 레벨의 치환, 즉, 모노-, 디-, 트리-, 테트라-, 또는 펜타-치환을 의미한다. 치환체는 독립적으로 선택되고, 치환은 화학적으로 허용되는 모든 위치에서 있을 수 있다.

- [0129] "분리된 광학 이성질체(isolated optical isomer)"는 같은 화학식의 대응하는 광학 이성질체(들)로부터 충분하게 정제된 화합물을 의미한다. 바람직하게는, 분리된 이성질체는 중량으로 적어도 약 80%, 더 바람직하게는 적어도 90% 순수, 더 바람직하게는 적어도 98% 순수, 가장 바람직하게는 적어도 약 99% 순수한 것이다.
- [0130] 본 명세서에 기재된 화합물의 명명은 CHEMDRAW® 소프트웨어 패키지에 포함된 구조 명명 프로그램을 사용해서 이루어졌다. 화합물은,  $\alpha, \beta$ -불포화 술폰아미드를 제외하고는, ChemDraw Ultra Version 8.0(©1985-2003, Cambridge Soft Corporation, 100 Cambridgepark Drive, Cambridge, MA 02140 USA)내의 "Structure to Name"프로그램을 사용해서 명명되었다. 본 명세서에 기재된  $\alpha, \beta$ -불포화 술폰아미드의 구조는 Nomenclator Plug-in for ChemDraw 7.0을 사용하여 명명되었다.
- [0131]
- [0132] **발명의 요약**
- [0133] 본 발명의 목적은 화합물, 접합체, 약학적 조성물 및 치료방법을 제공하는 것이다. 생물학적으로 활성적인 화합물은 방향족 올레핀의 형태이며, 임의로 치환된 메틸렌 술폰 링커(linker), 임의로 치환된 메틸렌 술포사이드 링커, 임의로 N-치환된 술폰아미드 링커, 임의적으로 N-치환된 카르복사이드 링커를 통해서 구조적으로 폐놀 혹은 티오페놀 작용기, 또는 이러한 폐놀 혹은 티오페놀 작용기의 유도체에 연결되어 있다.
- [0134] 본 발명의 목적은 암 및 다른 종식성 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 화합물, 접합체, 약학적 조성물 및 치료방법을 제공하는 것이다.
- [0135] 본 발명의 목적은 치료적으로 유용한 농도에서 종양세포를 사멸하는데 선택적인 화합물, 접합체를 제공하는 것이다.
- [0136] 본 발명의 목적은 종양성 세포가 선택적으로 세포사멸을 겪게 하도록 유도하는 화합물, 접합체, 조성물 및 치료방법을 제공하는 것이다.
- [0137] 본 발명의 다른 목적은 종식성 질병에 대한 예방적 치료를 가능하게 하는 화합물, 접합체, 약학적 조성물 및 치료방법을 제공하는 것이다.
- [0138] 본 발명의 다른 목적은 전리방사선에 노출되었거나, 장래 노출되거나, 또는 노출될 위험이 있는 개체의 정상 세포 및 조직을 전리방사선의 노출에 의한 독성 및 유전적 효과로부터 보호하기 위한 화합물, 접합체, 약학적 조성물 및 치료방법을 제공하는 것이다. 전리방사선에 노출은 암 및 다른 종식성 질병들의 치료과정 중 통제된 선량으로 일어날 수 있다. 택일적으로, 전리방사선에 노출은 위험성 높은 활동기간 중이나, 또는 환경적인 노출시 전체로서 대중에게 수용되는 기준을 넘어서 통제되지 않은 선량으로 일어날 수 있다.
- [0139] 본 발명의 목적은 암 및 다른 종식성 질병의 치료 중에 사용되는 분열단계 세포주기 억제제 및 토포아이소머라제 억제제의 세포독성 부작용으로부터 개체를 보호하기 위한 화합물, 접합체, 조성물 및 치료방법을 제공하는 것이다.
- [0140] 본 발명의 목적은 정상 세포에 대한 세포독성효과를 감소시키거나 제거하는 암 또는 다른 종식성 질병의 치료를 위한 방법을 제공하는 것이다.
- [0141] 본 발명의 목적은 암 또는 다른 종식성 질병의 치료를 위해 사용되는 분열단계 세포주기 억제제와 토포아이소머라제 억제제의 효과를 증가시키는 것이다.
- [0142] 본 발명의 목적은 암 또는 다른 종식성 질병의 치료를 위한 치료 프로그램을 제공하는 것으로서 화학치료제의 투여에 앞서 세포보호제를 투여하는 것을 포함하며, 세포보호제는 비종양적 조직에서 가역적인 주기의 휴지상태를 유발한다.
- [0143] 본 발명의 목적은 암 및 다른 종식성 질병의 치료에 사용되는 분열단계 세포주기 억제제 및 토포아이소머라제 억제제의 투여량을 안전하게 증가시키기 위한 방법을 제공하는 것이다.
- [0144] **I . 화학식 I 에 따른 화합물**
- [0145] 일 견지에 따르면, 본 발명은 화학식 I에 따른 새로운 화합물에 관한 것이다:



[0146]

[0147] 상기 식에서,

[0148] A는  $-S-$  혹은  $-O-$ 이며;

[0149]  $R^1$ 은  $-H$ ; 할로( $C_1-C_6$ )알킬, 바람직하게는 트리플루오로( $C_1-C_6$ )알킬, 디플루오로( $C_1-C_6$ )알킬 및 클로로( $C_1-C_6$ )알킬, 더바람직하게는 트리플루오로( $C_1-C_3$ )알킬, 디플루오로( $C_1-C_3$ )알킬 및 클로로( $C_1-C_3$ )알킬, 가장 바람직하게는  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$  및  $-CH_2Cl$ ;  $-C(=O)R^y$ ;  $-S(=O)R^y$ ;  $-SO_2R^y$ ;  $-(C_1-C_6\text{하이드로카르빌렌})R^z$ , 바람직하게는  $-(C_1-C_6)$ 알킬렌 $R^z$ , 더 바람직하게는  $-(C_1-C_3)$ 알킬렌 $R^z$ ,  $-P(=O)(OR^v)_2$ ;  $-C(R^a)(R^v)-C(=O)-R^n$ ; 치환된 그리고 치환되지 않은 아릴, 바람직하게는 치환된 그리고 치환되지 않은 페닐; 치환된 그리고 치환되지 않은 헤테로아릴, 바람직하게는 치환된 그리고 치환되지 않은 모노사이클릭 헤�테로 아릴;  $-Si[(C_1-C_6)\text{알킬}]_3$ , 바람직하게는,  $-Si(CH_3)_2-C(CH_3)_3$  및  $-CH_2CH_2Si[(C_1-C_6)\text{알킬}]_3$ , 바람직하게는  $-CH_2CH_2Si(CH_3)_2-C(CH_3)_3$  및  $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$ 으로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

[0150] 각각의  $R^v$ 는  $-H$  및  $-(C_1-C_7)$ 하이드로카르빌, 바람직하게는 벤질 및  $-(C_1-C_6)$ 알킬, 더 바람직하게는 벤질 및  $-(C_1-C_3)$ 알킬, 가장 바람직하게는  $-CH_3$  또는  $-C_2H_5$ 로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

[0151]  $R^y$ 는  $-(C_1-C_7)$ 하이드로카르빌, 바람직하게는  $-(C_1-C_6)$ 알킬, 더 바람직하게는  $-(C_1-C_3)$ 알킬, 가장 바람직하게는  $-CH_3$  또는  $-C_2H_5$ ;  $-NR^v_2$ ;  $-OR^v$ ; 할로( $C_1-C_3$ 알킬), 바람직하게는 클로로( $C_1-C_3$ 알킬) 및 트리플루오로( $C_1-C_3$ 알킬);  $-NR^vCR^vR^a-C(=O)-R^n$ ;  $-CR^vR^a-N(R^v)-R^c$ ; 치환된 그리고 치환되지 않은 아릴, 바람직하게는 치환된 그리고 치환되지 않은 페닐; 치환된 그리고 치환되지 않은 아릴( $C_1-C_3$ )알킬, 바람직하게는 치환된 그리고 치환되지 않은 헤�테로아릴( $C_1-C_3$ )알킬; 치환된 그리고 치환되지 않은 헤�테로 아릴, 바람직하게는 치환된 그리고 치환되지 않은 모노사이클릭 헤�테로 아릴; 치환된 그리고 치환되지 않은 헤�테로아릴( $C_1-C_3$ )알킬, 바람직하게는 치환된 그리고 치환되지 않은 모노사이클릭 헤�테로 아릴; 치환된 그리고 치환되지 않은 헤�테로사이클릴; 치환된 그리고 치환되지 않은 헤테로사이클릴( $C_1-C_3$ )알킬;  $-(C_1-C_3\text{알킬렌})P(=O)(OR^v)_2$ ;  $-(C_1-C_3)\text{페플루오로알킬렌}-N(CH_3)_2$ ;  $-(C_1-C_3)\text{알킬렌}-N((C_1-C_3)\text{알킬})_2$ ;  $-(C_1-C_3)\text{알킬렌}-N^+(C_1-C_3\text{알킬})_3$ ;  $-(C_1-C_3)\text{알킬렌}-N^+(CH_2CH_2OH)_3$ ;  $-(C_1-C_4\text{알킬렌})-C(=O)-\text{할로겐}$ ;  $-(C_1-C_4)\text{페플루오로알킬렌}-CO_2R^y$ ;  $-(C_1-C_3\text{알킬렌})C(=O)OR^v$ ; 그리고  $-(C_1-C_3\text{알킬렌})OC(=O)-(C_1-C_3\text{알킬렌})C(=O)R^v$ 로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

[0152]  $R^y$ 는  $-OR^v$ ,  $-NR^v_2$  및  $-(C_1-C_6)$ 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

[0153]  $R^z$ 는  $-C(=O)R^y$ ;  $-NR^vCR^vR^a-C(=O)-R^n$ ;  $-NR^v_2$ ;  $-OR^v$ ; 치환된 그리고 치환되지 않은 아릴, 바람직하게는 치환된 그리고 치환되지 않은 모노사이클릭 헤�테로 아릴; 치환된 그리고 치환되지 않은 헤�테로아릴, 바람직하게는 치환된 그리고 치환되지 않은 헤�테로사이클릴( $C_1-C_3$ )알킬, 바람직하게는 치환되지 않은 헤�테로사이클릴( $C_1-C_3$ )알킬, 더 바람직하게는 치환되지 않은 6원자 헤�테로사이클릴( $C_1-C_3$ )알킬, 가장 바람직하게는 피페라진-1-일( $C_1-C_3$ )알킬 및 모르폴린-1-일( $C_1-C_3$ )알킬; 및  $-C(=O)(C_1-C_3)$ 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택

되며;

[0154] 각각의 R<sup>a</sup>는 -H; -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬; -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)혜테로알킬, 특히 -CH<sub>2</sub>SH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(=O)-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH(OH)-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> 그리고 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-C(NH<sub>2</sub>)(=NH); -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub> 그리고 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-C(NH<sub>2</sub>)(=NH); -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>COOH; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH; 치환된 그리고 치환되지 않은 아릴, 바람직하게는 치환된 그리고 치환되지 않은 페닐; 치환된 그리고 치환되지 않은 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, 바람직하게는 치환된 그리고 치환되지 않은 페닐(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, 더 바람직하게는 치환된 그리고 치환되지 않은 벤질, 특히 4-하이드록시벤질; 치환된 그리고 치환되지 않은 혜테로사이클릴, 바람직하게는 치환된 그리고 치환되지 않은 혜테로아릴, 더 바람직하게는 치환된 그리고 치환되지 않은 모노사이클릭 혜테로아릴; 그리고 치환된 그리고 치환되지 않은 혜테로사이클릴(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, 바람직하게는 치환된 그리고 치환되지 않은 혜테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, 특히 -CH<sub>2</sub>-(3-인돌릴), 더 바람직하게는 치환된 그리고 치환되지 않은 모노사이클릭 혜테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, 가장 바람직하게는 치환된 그리고 치환되지 않은 모노사이클릭 혜테로아릴-CH<sub>2</sub>-, 특히 -CH<sub>2</sub>-이니다졸릴(inidazolyl)로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

[0155] 각각의 R<sup>b</sup>은 -OR<sup>V</sup>, -NR<sub>2</sub><sup>V</sup>, 및 웨티드 잔기의 카르복시기 말단이 -CO<sub>2</sub>R<sup>V</sup> 와 -C(=O)NR<sub>2</sub><sup>V</sup>로 구성된 그룹으로부터 선택된 작용기로서 존재하는 1내지 3의 아미노산을 함유하는 N-말단에 연결된 웨티드 잔기로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

[0156] 각각의 R<sup>c</sup>은 -H 및 웨티드 잔기의 아미노기 말단이 -NH<sub>2</sub>; -NHC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬; -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>; 및 -NHC(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)하이드로카르빌, 바람직하게는 -NHC(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 및 -NHC(=O)O벤질로 구성된 그룹으로부터 선택된 작용기로 존재하는 1 내지 3의 아미노산을 함유하는 카르복시 말단에 연결된 웨티드 잔기로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

[0157] Q는 아릴 또는 혜테로 아릴이며;

[0158] 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 할로겐; -(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)하이드로카르빌, 바람직하게는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 더 바람직하게는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, 가장 바람직하게는 -CH<sub>3</sub> 및 -C<sub>2</sub>C<sub>5</sub>; -C(=O)R<sup>V</sup>; -NR<sub>2</sub><sup>V</sup>; -NHC(=O)R<sup>V</sup>; -NHSO<sub>2</sub>R<sup>V</sup>; -NHR<sup>a</sup>; -NHCR<sup>V</sup>R<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>; -NHSO<sub>2</sub>R<sup>V</sup>; -C(=O)OR<sup>V</sup>; -C(=O)NHR<sup>V</sup>; -NO<sub>2</sub>; -CN; -OR<sup>V</sup>; -P(=O)(OR<sup>V</sup>)<sub>2</sub>; -C(=NH)NH<sub>2</sub>, 디메틸아미노(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알콕시); -NHC(=NR<sup>V</sup>)NHR<sup>V</sup>; -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)할로알킬, 바람직하게는 트리플루오로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 및 디플루오로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 더 바람직하게는 트리플루오로(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬 및 디플루오로(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, 가장 바람직하게는 -CF<sub>3</sub> 및 -CHF<sub>2</sub>; 및 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)할로알콕시, 바람직하게는 트리플루오로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)할로알콕시 및 디플루오로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)할로알콕시, 더 바람직하게는 트리플루오로(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)할로알콕시 및 디플루오로(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)할로알콕시, 가장 바람직하게는 -OCF<sub>3</sub> 및 -OCHF<sub>2</sub>로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

[0159] -P(=O)(OR<sup>V</sup>)<sub>2</sub> 및 -NR<sub>2</sub><sup>V</sup>에 있는 두개의 R<sup>V</sup>기는 임의로 함께 오원소 혹은 육원소 혜테로사이클릭 고리를 형성할 수 있으며, 바람직하게는 오원소 고리, 나아가 임의로 융합되어 아릴 또는 카보사이클릭 고리를 형성할 수 있으며; 바람직하게는 아릴 고리, 더 바람직하게는 페닐 고리이며;

[0160] a는 0,1,2 혹은 3이며;

[0161] b는 0,1,2 혹은 3이며;

[0162] 여기서 a와 b의 합계는 바람직하게 적어도 1이며;

[0163] 고리외 탄소-탄소 이중 결합에 있는 치환기의 형태(configuration)는 E- 혹은 Z-이며;

[0164] X는 -C\*H(R<sup>x</sup>)Y- 혹은 -NR<sup>X</sup>-Z-이며;

[0165] Y는 -S(=O)- 혹은 -SO<sub>2</sub>-이며;

- [0166] Z는  $-C(=O)-$  혹은  $-SO_2-$ 이며;
- [0167]  $R^X$  는  $-H$ ;  $-(C_1-C_6)$ 알킬, 바람직하게는  $-(C_1-C_3)$ 알킬, 더 바람직하게는 메틸 그리고 에틸; 및  $-C(=O)(C_1-C_6)$ 알킬, 바람직하게는  $-C(=O)(C_1-C_3)$ 알킬, 더 바람직하게는 아세틸 및 피로피오닐로 구성된 그룹으로부터 선택되며,
- [0168] \*는  $R^X$  가  $-H$ 가 아닌 경우 지정된 탄소 원자 위의 치환기의 형태(conformation)가 (R)-, (S)- 또는 (R)-과 (S)-의 어느 혼합을 나타내며; 또는 이러한 화합물의 염, 바람직하게는 이러한 화합물의 약학적으로 수용가능한 염을 나타내며;
- [0169] 단,
- [0170] (a) A가  $-O-$ 이고  $R^1$ 이  $-H$ 인 경우:
- [0171] b는 0보다 크며; 그리고
- [0172] R은  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $-OH$  및  $-NO_2$  이 아니며;
- [0173] (b) X가  $-NR^X-Z-O-$ 이고 A가  $-O-$ 인 경우;
- [0174]  $R^Z$ 는  $-C(=O)R^Y$ ,  $NR^V_2$  및 치환되지 않은 아릴이 아니며; 그리고
- [0175]  $R^W$ 는  $-(C_1-C_6)$ 알킬이 아니며; 그리고
- [0176] (c) X가  $-C*H(R^X)Y-O-$ 이고 A가  $-O-$ 인 경우:
- [0177]  $R^1$ 은 할로( $C_1-C_6$ )알킬이 아니며;
- [0178]  $R^Z$ 는  $-NR^V_2$  및 치환되지 않은 아릴이 아니며; 그리고
- [0179]  $R^W$ 는  $-(C_1-C_7)$ 하이드로카르빌이 아니다.
- [0180] 본 발명 화합물의 일 구현에 따르면:
- [0181] R은  $-H$ ; 할로( $C_1-C_6$ )알킬, 바람직하게는 트리플루오로( $C_1-C_6$ )알킬, 디플루오로( $C_1-C_6$ )알킬 및 클로로( $C_1-C_6$ )알킬, 더 바람직하게는 트리플루오로( $C_1-C_3$ )알킬, 디플루오로( $C_1-C_3$ )알킬 및 클로로( $C_1-C_3$ )알킬, 가장 바람직하게는  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$  및  $-CH_2Cl$ ;  $-C(=O)R^W$ ;  $-S(=O)R^W$ ;  $-SO_2R^W$ ;  $-(C_1-C_6)$ 하이드로카르빌렌)  $R^Z$ , 바람직하게는  $-(C_1-C_6)$ 알킬렌  $R^Z$ , 더 바람직하게는  $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-COR<sup>Y</sup>;  $-P(=O)(OR^V)_2$ ;  $-C(R^A)(R^V)-C(=O)=R^N$ ; 치환된 그리고 치환되지 않은 아릴, 바람직하게는 치환된 그리고 치환되지 않은 페닐; 치환된 그리고 치환되지 않은 헤테로 아릴, 바람직하게는 치환된 그리고 치환되지 않은 모노사이클릭 헤테로 아릴;  $-Si[(C_1-C_6)$ 알킬]<sub>3</sub>, 바람직하게는,  $-Si(CH_3)_2-C(CH_3)_3$ ; 및  $-CH_2CH_2Si[(C_1-C_6)$ 알킬]<sub>3</sub>, 바람직하게는  $-CH_2CH_2Si(CH_3)_2-C(CH_3)_3$  및  $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$ ;으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0182]  $R^W$ 는  $-(C_1-C_7)$ 하이드로카르빌, 바람직하게는  $-(C_1-C_6)$ 알킬, 더 바람직하게는  $-(C_1-C_3)$ 알킬, 가장 바람직하게는  $-CH_3$  또는  $-C_2H_5$ ;  $-NR^V_2$ ;  $-OR^V$ ; 할로( $C_1-C_3$ 알킬), 바람직하게는 클로로( $C_1-C_3$ 알킬) 그리고 트리플루오로( $C_1-C_3$ 알킬);  $-NR^VCR^V R^A-C(=O)-R^N$ ;  $-CR^V R^A-N(R^V)-RC$ ; 치환된 그리고 치환되지 않은 아릴, 바람직하게는 치환된 그리고 치환되지 않은 페닐; 치환된 그리고 치환되지 않은 아릴( $C_1-C_3$ )알킬, 바람직하게는 치환된 그리고 치환되지 않은 페닐( $C_1-C_3$ )알킬; 치환된 그리고 치환되지 않은 헤�테로알킬, 바람직하게는 치환된 그리고 치환되지 않은 모노사이클릭 헤�테로알킬; 치환된 그리고 치환되지 않은 헤�테로아릴( $C_1-C_3$ )알킬, 바람직하게는 치환된 그리고 치환되지

않은 모노사이클릭 헤테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬; 치환된 그리고 치환되지 않은 헤테로사이클릴; 치환된 그리고 치환되지 않은 헤�테로사이클릴(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬; -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬렌)P(=O)(OR<sup>V</sup>)<sub>2</sub>; -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)페플루오로알킬렌-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬렌-N<sup>+</sup>((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬); -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬렌-N<sup>+</sup>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>3</sub>; -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬렌-C(=O)-할로겐; -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)페플루오로알킬렌-CO<sub>2</sub>R<sup>V</sup>; -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬렌)C(=O)OR<sup>V</sup>; 그리고 -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬렌)OC(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬렌)C(=O)R<sup>V</sup>로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

[0183] R<sup>Z</sup>는 -C(=O)R<sup>V</sup>; -NR<sup>V</sup>CR<sup>V</sup>a-C(=O)-R<sup>n</sup>; -NR<sup>V</sup><sub>2</sub>; -OR<sup>V</sup>; 치환된 그리고 치환되지 않은 아릴, 바람직하게는 치환된 그리고 치환되지 않은 페닐; 치환된 그리고 치환되지 않은 헤�테로아릴, 바람직하게는 치환된 그리고 치환되지 않은 모노사이클릭 헤�테로아릴; 및 -C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬; 로 구성된 그룹으로부터 선택되며; 그리고

[0184] 각각의 R<sup>V</sup>는 -H 및 -(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)하이드로카르빌, 바람직하게는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 더 바람직하게는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, 가장 바람직하게는 -CH<sub>3</sub> 또는 -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

[0185] (c) X가 -C\*H(R<sup>X</sup>)Y-o이고 A가-O-인 경우;

[0186] R<sup>1</sup>는 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 및 치환되지 않은 아릴이 아니며;

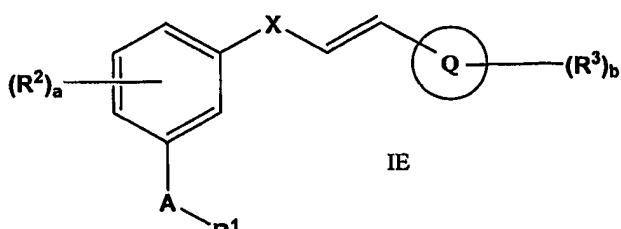
[0187] R<sup>Z</sup>는 -NR<sup>V</sup><sub>2</sub> 및 치환되지 않은 아릴이 아니며; 그리고

[0188] R<sup>W</sup>는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)하이드로카르빌이 아니다.

[0189] 화학식 I 화합물의 일부 구현에 따르면, Q는 아릴, 바람직하게는 페닐 혹은 나프틸, 더 바람직하게는 페닐이다.

[0190] 화학식 I 화합물의 다른 구현에 따르면, Q는 헤테로아릴, 바람직하게는 모노사이클릭 헤�테로아릴이다.

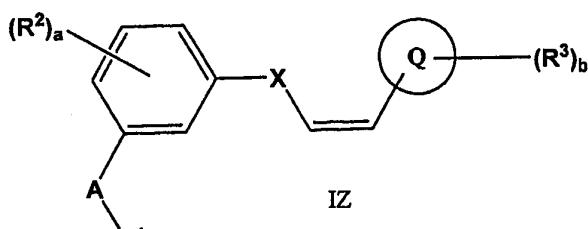
[0191] 화학식 I 화합물의 일부 구현에 따르면, 화학식 IE의 화합물이 제공된다:



[0192]

[0193] 상기 식에서 고리의 탄소-탄소 이중결합은 (E)-형태로 존재한다.

[0194] 화학식 I 화합물의 다른 구현에 따르면, 화학식 IZ의 화합물이 제공된다:



[0195]

[0196] 상기 식에서 고리의 탄소-탄소 이중결합은 (Z)-형태로 존재한다.

- [0197] 화학식 I 화합물의 일부 구현에 따르면,  $R_1$  은  $-H$ 이다.
- [0198] 화학식 I 화합물의 다른 구현에 따르면,  $R_1$  은  $-H$ 가 아니다.
- [0199] 바람직하게는, 하나 또는 그 이상의  $Q$ ,  $R^1$ ,  $R^{\text{W}}$ ,  $R^a$ , 혹은  $R^z$  가 모노사이클릭 헤테로아릴기인 경우, 이 모노사이클릭 헤테로아릴기는 피리딜, 피리미딜, 피리다지닐, 티에닐, 퓨릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴 1,3,4-트리아졸릴, 테트라졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 1,3,4-옥사디아졸릴로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0200] 더 바람직하게는, 하나 또는 이상의  $Q$ ,  $R^1$ ,  $R^{\text{W}}$ ,  $R^a$ , 혹은  $R^z$  가 모노사이클릭 헤테로아릴기인 경우, 이 모노사이클릭 헤테로아릴기는 피리딜, 티에닐, 퓨릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴 및 이소티아졸릴로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0201] 가장 바람직하게는, 하나 또는 이상의  $Q$ ,  $R^1$ ,  $R^{\text{W}}$ ,  $R^a$ , 혹은  $R^z$  가 모노사이클릭 헤테로아릴기인 경우, 이 모노사이클릭 헤테로아릴기는 피리딜, 티에닐 및 퓨릴로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0202] 바람직하게는, 하나 또는 이상의  $Q$ ,  $R^1$ ,  $R^{\text{W}}$ ,  $R^a$ , 혹은  $R^z$  가 모노사이클릭 헤테로아릴기가 아닌 헤테로아릴기인 경우, 이 헤테로아릴기는 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 시놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 프탈라지닐, 1,8-나프티리디닐, 1,4-벤조디옥사닐, 쿠마린, 벤조퓨릴, 1,2-벤지속사졸릴, 벤조티에닐, 벤족사졸릴, 벤즈티아졸릴, 퓨리닐, 벤지미다졸릴, 벤지트리아졸릴, 티옥산티닐, 카르바졸릴, 카르볼리닐, 아크리디닐, 피롤리지디닐, 및 퀴놀리지디닐로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0203] 더 바람직하게는, 하나 또는 그 이상의  $Q$ ,  $R^1$ ,  $R^{\text{W}}$ ,  $R^a$ , 혹은  $R^z$  가 모노사이클릭 헤테로기인 경우, 이 헤테로아릴기는 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조퓨릴, 벤조티에닐, 벤족사졸릴, 벤즈티아졸릴 및 벤지미다졸릴로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0204] 가장 바람직하게는, 하나 또는 그 이상의  $Q$ ,  $R^1$ ,  $R^{\text{W}}$ ,  $R^a$ , 혹은  $R^z$  가 모노사이클릭 헤테로아릴기가 아닌 헤테로아릴기인 경우, 이 헤테로아릴기는 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조퓨릴 및 벤조티에닐로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0205] 바람직하게는,  $R^1$ ,  $R^{\text{W}}$ ,  $R^a$ , 및  $R^z$  기의 치환된 아릴 및 헤테로아릴 고리는 단일, 이중, 삼중치환된 것이며, 더 바람직하게는 할로겐; ( $C_1-C_7$ )하이드로카르빌, 바람직하게는 벤질 그리고 ( $C_1-C_6$ )알킬, 더 바람직하게는 벤질 및 ( $C_1-C_3$ )알킬, 가장 바람직하게는 벤질, 메틸 및 에틸;  $-NRV^2$ ;  $-NO_2$ ;  $-CN$ ; 헤테로사이클릴, 바람직하게는 N-메틸피페라지닐, 모르폴리닐 및 티오모르폴리닐;  $-OR^V$  및  $-O(C_1-C_7)$ 하이드로카르빌, 바람직하게는  $-O(C_1-C_6)$ 알킬 및  $-O$ -벤질, 더 바람직하게는  $-O(C_1-C_3)$ 알킬, 가장 바람직하게는 벤질, 메톡시 및 에톡시로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환기에 의해 치환된 단일- 또는 이중-치환이다.
- [0206] 더 바람직하게는,  $R^1$ ,  $R^{\text{W}}$ ,  $R^a$ , 및  $R^z$  기의 치환된 아릴 및 헤테로아릴 고리는 단일, 이중, 삼중치환된 것이며, 더 바람직하게는 클로로, 브로모;  $-(C_1-C_6)$ 알킬, 바람직하게는  $-(C_1-C_3)$ 알킬, 더 바람직하게는 메틸 및 에틸;  $-NH_2$ ;  $-NO_2$ ;  $-CN$ ; 헤테로사이클릴, 바람직하게는 N-메틸피페라지닐, 모르폴리닐 및 티오모르폴리닐;  $-OH$ ; 및  $-O(C_1-C_6)$ 알킬, 바람직하게는  $-O(C_1-C_3)$ 알킬, 더 바람직하게는 메톡시 및 에톡시;로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환기에 의해 치환된 단일- 또는 이중-치환이다.
- [0207] 가장 바람직하게는,  $R^1$ ,  $R^{\text{W}}$ ,  $R^a$ , 및  $R^z$  기의 치환된 아릴 그리고 헤테로아릴 고리는 단일, 이중, 삼중치환된 것이며, 바람직하게는 클로로, 브로모, 메틸,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$  및 메톡시로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환기에 의해 치환된 단일- 또는 이중-치환이다.
- [0208] 바람직하게는,  $R^z$ ,  $R^a$  및  $R^{\text{W}}$  그룹들 내에 포함된 치환된 헤테로사이클릴기는 단일, 이중 또는 삼중치환된 것이며, 더 바람직하게는  $-(C_1-C_7)$ 하이드로카르빌, 바람직하게는 벤질과  $-(C_1-C_6)$ 알킬, 더 바람직하게는 메틸,

에틸 그리고 벤질;  $-C(=O)(C_1-C_6)$ 알킬, 바람직하게는  $-C(=O)C_1-C_3$ 알킬, 더 바람직하게는 아세틸; 및  $-(C_1-C_6)$ 페플루오로알킬, 바람직하게는  $-(C_1-C_3)$ 페플루오로알킬, 더 바람직하게는  $-CF_3$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환기에 의해 치환된 단일- 또는 이중-치환이다.

[0209] 더 바람직하게는,  $R^z$ ,  $R^a$  및  $R^w$  기내에 포함된 치환된 헤테로사이클릴기는  $-(C_1-C_6)$ 알킬, 바람직하게는 메틸 및 에틸, 및  $-C(=O)(C_1-C_3)$ 알킬, 바람직하게는 아세틸로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환기에 의해 치환된 단일- 또는 이중-치환이다.

[0210] 본 발명의 일부 구현에 따르면, a와 b의 합은 적어도 2이다. 본 발명의 다른 구현에 따르면, a와 b의 합은 적어도 3이다. 본 발명의 또 다른 구현에 따르면, a와 b의 합은 적어도 4이다. 본 발명의 일부 구현에 따르면, a와 b는 모두 적어도 1이다. 본 발명의 다른 구현에 따르면, a는 적어도 1 그리고 b는 적어도 2이다. 본 발명의 다른 구현에 따르면, b는 적어도 1 그리고 a는 적어도 2이다. 본 발명의 또 다른 구현에 따르면, a와 b는 모두 적어도 2이다.

[0211] 화학식 I 화합물의 바람직한 구현에 따르면:

[0212] b가 1인 경우, Q의  $R^3$  기의 치환은 오르토- 또는 파라-의 위치에 존재하며;

[0213] b가 2인 경우, Q의  $R^3$  기의 치환은 오르토- 및 파라-의 위치, 또는 양쪽의 오르토-위치에 존재하며; 그리고

[0214] b가 3인 경우, Q의  $R^3$  기의 치환은 파라-의 위치 및 양쪽의 오르토-위치에 존재한다.

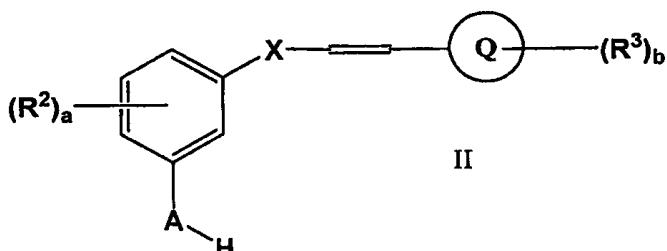
[0215] 바람직하게는, 화학식 I에 따른 화합물에 대해서, Q는 아릴; b는 1, 2 혹은 3; 및 각각의  $R^2$ 는  $-OR^V$  또는 할로겐이며, 여기서 다양한  $-OR^V$  기 또는 할로겐은 같거나 다를 수 있다.

[0216] 더 바람직하게는, 화학식 I에 의한 화합물에 대해서, Q는 페닐; b는 2 혹은 3; 그리고 각각의  $R^2$ 는  $-OR^V$ 이며, 여기서 다양한  $-OR^V$  기는 같거나 다를 수 있다. 가장 바람직하게는, 각각의  $R^2$ 는  $-OCH_3$  이다.

[0217] 본 발명 화합물은 아래 화학식 II, III, IV, V 및 VI에서 설명된 추가적인 화학식 I의 구현을 포함한다. 상기에서 정의된 화학식 I에 따른 화합물에 대한 구현과 바람직한 구현은 아래에서 설명된 바와 같이 또한 화학식 II, III, IV, V 및 VI에 따른 화합물의 구현과 바람직한 구현이라는 것이 이해될 것이다.

## II. 화학식 II에 따른 화합물

[0219] 화학식 I에 따른 화합물의 일 구현에 따르면, 화학식 II의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

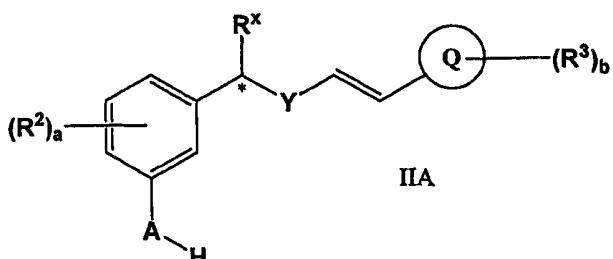


[0220]

[0221] 상기 식에서  $R^2$ ,  $R^3$ , A, a, b, X 및 Q는 상기에서 화학식 I에 따른 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0222] A. 화학식 II A에 따른 화합물

[0223] 화학식 II에 따른 화합물의 일 구현에 따르면, 화학식 II A의 화합물이 제공된다:



[0224]

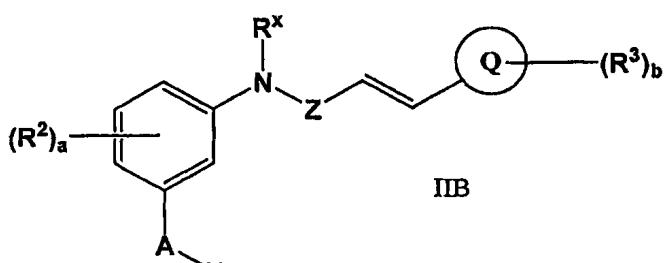
[0225] 상기 식에서 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>x</sup>, a, b, A, Y, Q 및 \*는 상기에서 화학식 I에 따른 화합물에 대해 정의된 바와 같고, 고리 외 탄소-탄소 이중결합은 (E)-형태로 존재한다.

[0226] 화학식 II A에 따른 화합물의 일부 구현에 따르면, R<sup>x</sup>는 -H이다.

[0227] 화학식 II A에 따른 바람직한 화합물은 예를 들어, (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페놀; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시벤젠에티올; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술피닐)메틸)-2-메톡시페놀; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술피닐)메틸)-2-메톡시벤젠에티올 및 이의 염을 포함한다.

[0228] B. 화학식 II B에 따른 화합물

[0229] 화학식 II에 따른 화합물의 다른 구현에 따르면, 화학식 II B의 화합물이 제공된다:



[0230]

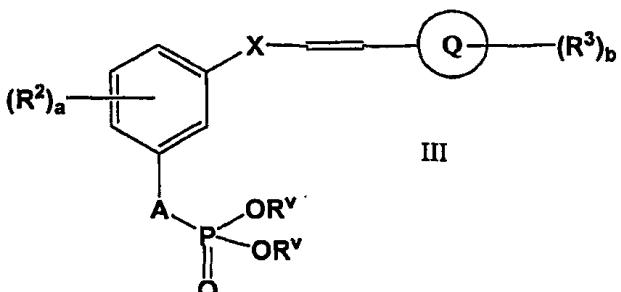
[0231] 상기 식에서 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>x</sup>, a, b, A, Z 및 Q는 상기에서 화학식 I에 의한 화합물에 대해 정의된 바와 같고, 고리 외 탄소-탄소 이중결합은 (E)-형태로 존재한다.

[0232] 화학식 II B에 따른 화합물의 바람직한 구현에 따르면, R<sup>x</sup>는 -H이다.

[0233] 화학식 II B에 따른 바람직한 화합물은 예를 들면, (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴)술폰아미도)-2-메톡시페놀; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴)술폰아미도)-2-메톡시벤젠에티올; (E)-N-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴-아미드; (E)-N-(3-메르캅토-4-메톡시페닐)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴-아미드; 및 이의 염을 포함한다.

[0234] III. 화학식 III에 따른 화합물

[0235] 화학식 I에 의한 화합물의 다른 구현에 따르면, 화학식 III의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

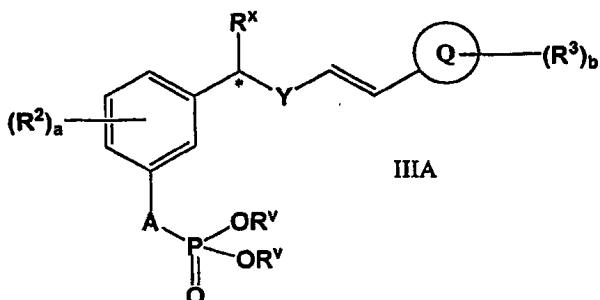


[0236]

[0237] 상기 식에서  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^V$ , A, a, b, X 및 Q는 상기에서 화학식 I에 따른 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0238] A. 화학식 IIIA에 따른 화합물

[0239] 화학식 III에 의한 화합물의 일 구현에 따르면, 화학식 IIIA의 화합물이 제공된다:



[0240]

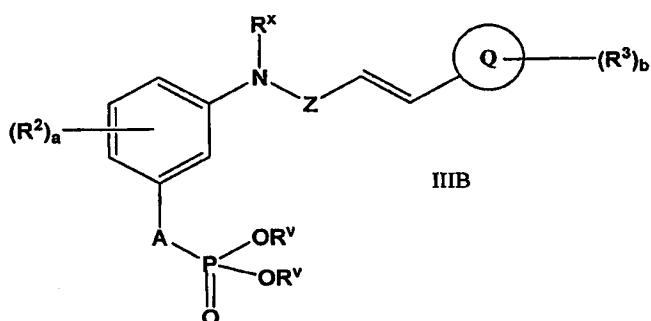
[0241] 상기 식에서  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^X$ ,  $R^Y$ , a, b, A, Y, Q 및 \*는 상기에서 화학식 I에 따른 화합물에 대해 정의된 바와 같고, 고리 외 탄소-탄소 이중결합은 (E)형태로 존재한다.

[0242] 화학식 IIIA에 따른 화합물의 바람직한 구현에 따르면,  $R^X$ 는  $-H$ 이다.

[0243] 화학식 IIIA에 따른 바람직한 화합물은 예를 들면, (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐 디하이드로겐 포스페이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐 디메틸 포스페이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐 포스페이트; (E)-S-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐 디에틸 포스페이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐 디벤질 포스페이트; (E)-S-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-0,0-디하이드로겐 포스포로티오에이트; (E)-S-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-0,0-디메틸 포스포로티오에이트; (E)-S-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-0,0-디벤질 포스포로티오에이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐 디하이드로겐 포스페이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐 디에틸 포스페이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐 디메틸 포스페이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐 디벤질 포스페이트; (E)-S-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐 디하이드로겐 포스포로티오에이트; (E)-S-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-0,0-디메틸 포스포로티오에이트; (E)-S-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-0,0-디벤질 포스포로티오에이트; (E)-S-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-0,0-디하이드로겐 포스포로티오에이트; 및 이의 염을 포함한다.

[0244] B. 화학식 IIIB에 따른 화합물

[0245] 화학식 III의 화합물의 다른 구현에 의하면, 화학식 IIIB의 화합물이 제공된다:



[0246]

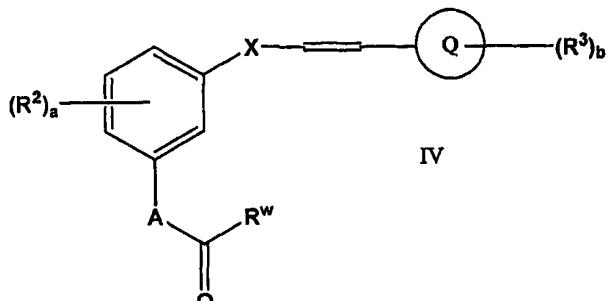
[0247] 상기 식에서  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^X$ ,  $R^V$ , a, b, A, Z 및 Q는 상기에서 화학식 I에 의한 화합물에 대해 정의된 바와 같고, 고리 외 탄소-탄소 이중결합은 (E)형태로 존재한다.

[0248] 화학식 III B에 의한 화합물의 바람직한 구현에 따르면,  $R^X$ 는  $-H$ 이다.

[0249] 화학식 III B에 따른 바람직한 화합물은 예를 들면: (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술폰아미도)-2-메톡시페닐 디하이드로겐 포스페이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술폰아미도)-2-메톡시페닐 디메틸 포스페이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술폰아미도)-2-메톡시페닐 디에틸 포스페이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술폰아미도)-2-메톡시페닐 디벤질 포스페이트; (E)-S-(5-(2,4,6-트리메톡시스티릴-술폰아미도)-2-메톡시페닐)-0,0-디하이드로겐 포스포로티오에이트; (E)-S-(5-(2,4,6-트리메톡시스티릴-술폰아미도)-2-메톡시페닐)-0,0-디메틸 포스포로티오에이트; (E)-S-(5-(2,4,6-트리메톡시스티릴술폰아미도)-2-메톡시페닐)-0,0-디에틸 포스포로티오에이트; (E)-S-(5-(2,4,6-트리메톡시스티릴술폰아미도)-2-메톡시페닐)-0,0-디벤질 포스포로티오에이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미도)-2-메톡시페닐 디하이드로겐 포스페이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미도)-2-메톡시페닐 디메틸 포스페이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미도)-2-메톡시페닐 디에틸 포스페이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미도)-2-메톡시페닐-0,0-디하이드로겐 포스포로티오에이트; S-5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미도)-2-메톡시페닐-0,0-디메틸 포스포로티오에이트; S-5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미도)-2-메톡시페닐-0,0-디에틸 포스포로티오에이트; S-5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미도)-2-메톡시페닐-0,0-디벤질 포스포로티오에이트 및 이의 염을 포함한다.

[0250] IV. 화학식 IV에 따른 화합물

[0251] 화학식 I에 의한 화합물의 다른 구현에 따르면, 화학식 IV의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

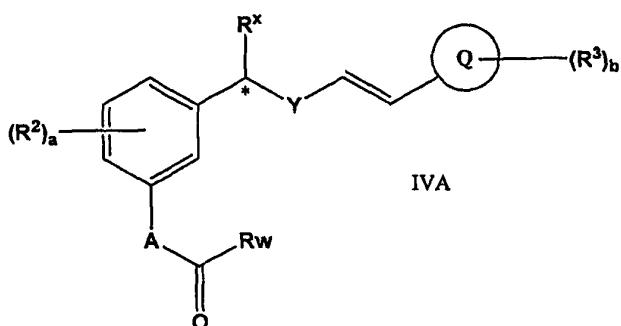


[0252]

[0253] 상기 식에서  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^W$ , A, a, b, X 및 Q는 상기에서 화학식 I에 의한 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0254] A. 화학식 IVA에 따른 화합물

[0255] 화학식 IV에 의한 화합물의 일 구현에 따르면, 화학식 IVA의 화합물이 제공된다:



[0256]

[0257] 상기 식에서  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^X$ ,  $A$ ,  $R^W$ ,  $a$ ,  $b$ ,  $Y$ ,  $Q$  및 \*는 상기에서 화학식 I에 의한 화합물에 대해 정의된 바와 같고, 고리 외 탄소-탄소 이중결합은 (E)형태로 존재한다.

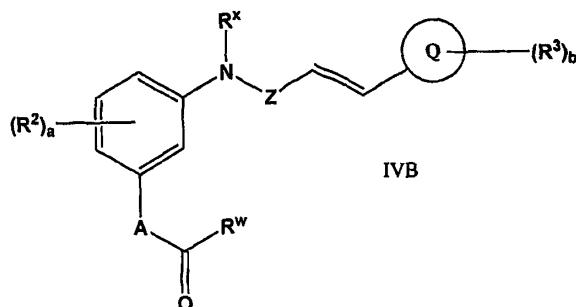
[0258] 화학식 IVA에 따른 화합물의 바람직한 구현에 따르면,  $R^X$ 는 -H이다.

[0259] 화학식 IVA에 의한 바람직한 화합물은 예를 들면: (E)-2-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페녹시)-카르보닐)아세트산; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-3,5-디니트로벤조에이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-3,5-디아미노벤조에이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-클로로아세테이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세테이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-벤조에이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-4-니트로벤조에이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-4-아미노-벤조에이트; (E)-(R)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-2,6-디아미노헥사노에이트; (E)-(R)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-아미노-3-하이드록시프로파노에이트; (E)-(S)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-아미노-3-하이드록시프로파노에이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-카르바메이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-(디-메틸아미노)-아세테이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-(4-메틸피페라진-1-일)벤조에이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조에이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-하이드록시아세테이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-(4-피리디니움-1-일)아세테이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-아세톡시아세테이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-하이드록시프로파노에이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-(트리에틸암모늄)-아세테이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-(트리(2-하이드록시에틸)암모늄)아세테이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-하이드록시-2-메틸-프로파노에이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-아세톡시-2-메틸프로파노에이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-2,2-트리플루오로아세테이트; (E)-3-((5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페녹시)-카르보닐)프로파노산; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-3-(클로로카르보닐)-프로파노에이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-(3-카르복시프로파노익)아세테이트; (E)-4-((5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페녹시)-카르보닐)부탄산; (E)-((5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페녹시)-카르보닐)메틸 디하이드로겐 포스페이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-메틸 카르보네이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-아세톡시프로파노에이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-메톡시페닐-에틸 말로네이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-2,2,3,3,3-펜타-플루오로프로파노에이트; (E)-1-(5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐)-3-메틸-2,2-디플루오로말로네이트; (E)-3-((5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페녹시)-카르보닐)-2,2,3,3-테트라플루오로-프로파노 산; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-아미노아세테이트; (E)-2-((5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페녹시)카르보닐)-2,2-디플루오로아세트 산; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-(디메틸아미노)-2,2-디플루오로아세테이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-(디메틸아미노)아세테이트; (E)-2-((5-((2,4,6-트리메

시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페녹시)카르보닐)아세트 산; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페닐-3,5-디니트로벤조에이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페닐-3,5-디아미노벤조에이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-클로로아세테이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-(4-메틸페페라지닐-1일)아세테이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페닐-4-니트로벤조에이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페닐-4-아미노벤조에이트; (E)-(R)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-아미노-3-하이드록시프로파노에이트; (E)-(R)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-아미노-3-하이드록시프로파노에이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-(디-메틸아미노)아세테이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페닐4-(4-메틸페페라진-1-일)벤조에이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-하이드록시아세테이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-(파리디니움-1-일)아세테이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-아세토시아세테이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-하이드록시프로파노에이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-(트리에틸암모늄)아세테이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페닐2-(트리(2-하이드록시에틸)-암모늄)아세테이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-하이드록시-2-메틸프로파노에이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-아세토시-2-메틸프로파노에이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-(3-카르복시프로파노익)아세테이트; (E)-4-((5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페녹시)-카르보닐)부탄 산; (E)-((5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페녹시)-카르보닐)메틸 디하이드로겐 포스페이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페닐 메틸 카르보네이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-아세토시프로파노에이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페닐 메틸 숙시네이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페닐-2,2,3,3,3-펜타-플루오로프로파노에이트; (E)-1-(5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페닐)-3-메틸-2,2-디플루오로말로네이트; (E)-3-((5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페녹시)-카르보닐)-2,2,3,3-테트라플루오로 프로파노 산; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페닐 2-아미노아세테이트; (E)-2-((5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페녹시)카르보닐)-2,2-디플루오로아세트 산; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-(디-메틸아미노)-2,2-디플루오로아세테이트; 5-((2,4,6-트리메톡시스티릴슬피닐)메틸)-2-메톡시페닐-2-(디-메틸아미노)아세테이트 및 이의 염을 포함한다.

[0260] B. 화학식 IVB에 따른 화합물

[0261] 화학식 IV의 화합물의 다른 구현에 의하면, 화학식 IVB의 화합물이 제공된다:



[0262]

[0263] 상기 식에서  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^X$ ,  $A$ ,  $R^W$ ,  $a$ ,  $b$ ,  $Z$  및  $Q$ 는 상기에서 화학식 I에 의한 화합물에 대해 정의된 바와 같고, 고리 외 탄소-탄소 이중결합은 (E)-형태로 존재한다.

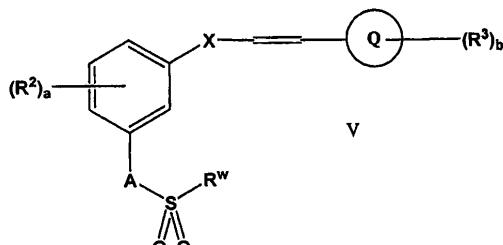
[0264] 화학식 IVB에 의한 화합물의 바람직한 구현에 따르면, R<sup>X</sup>는 -H이다.

[0265] 화학식 IVB에 의한 바람직한 화합물은 예를 들면: 2- {[5-( {(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐]옥시카르보닐} 아세트산; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐-3,5-디니트로벤조에이트; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐-3,5-디아미노벤조에이트; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐-2-클로로아세테이트; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐-2-(4-메틸피페라지닐)아세테이트; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐 벤조에이트; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐 4-니트로벤조에이트; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐-4-아미노벤조에이트; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐-(2R)-2,6-디아미노-헥사노에이트; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐-(2S)-2-아미노-3-하이드록시프로파노에이트; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐 카르바메이트; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐-2-(디메틸아미노)-3-아세테이트; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시-페닐-4-(4-메틸피페라지닐)-벤조에이트; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐-2-하이드록시아세테이트; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐-2-피리드-1-일아세테이트; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐-2-아세틸옥시아세테이트; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐-2-하이드록시프로파노에이트; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐-2-(트리에틸암모늄)아세테이트; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐-2-[트리스(2-하이드록시에틸)암모늄]아세테이트; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐2-하이드록시-2-메틸프로파노에이트; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐-2-아세틸옥시-2-메틸프로파노에이트; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐-2,2,2-트리플루오로아세테이트; 3- {[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐]옥시카르보닐} -프로파노 산; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐-3-(클로로카르보닐)-프로파노에이트; 3- {[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐]-옥시카르보닐}-프로파노 산; 4- {[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐]-옥시카르보닐부탄 산; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐-2-(포스포노옥시)아세테이트; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐 메톡시포르메이트; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐-2-아세틸옥시프로파노에이트; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시-페닐-메틸 부탄-1,4-디오에이트; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시-페닐 에틸 프로판-1,3-디오에이트; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시-페닐-2,2,3,3-펜타플루오로프로파노에이트; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시-페닐 2,2-디플루오로프로판-1,3-디오에이트; 3- {[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐]-옥시카르보닐}-2,2-디플루오로아세트 산; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시-페닐-2-(디메틸아미노)-2,2-디플루오로아세테이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)-아크릴아미도)-2-메톡시페닐-2-(카르복시)아세테이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)-아크릴아미도)-2-메톡시페닐-3,5-디니트로벤조에이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)-아크릴아미도)-2-메톡시페닐-3,5-디니트로벤조에이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)-아크릴아미도)-2-메톡시페닐-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세테이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)-아크릴아미도)-2-메톡시페닐 벤조에이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)-아크릴아미도)-2-메톡시페닐-4-니트로벤조에이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)-아크릴아미도)-2-메톡시페닐-4-아미노벤조에이트; (R)-5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)-아크릴아미도)-2-메톡시페닐-2,6-디아미노헥사노에이트; (R)-5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)-아크릴아미도)-2-메톡시페닐-3-하이드록시프로파노에이트; (S)-5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)-아크릴아미도)-2-메톡시페닐-2-아미노-3-하이드록시프로파노에이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)-아크릴아미도)-2-메톡시페닐 카르바메이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)-아크릴아미도)-2-메톡시페닐-2-(디메틸아미노)아세테이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)-아크릴아미도)-2-메톡시페닐-2-(디메틸아미노)아세테이트;

시페닐)아크릴아미도)-2-메톡시페닐-4-(4-메틸파페라진-1-일)벤조에이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미도)-2-메톡시페닐-2-하이드록시아세테이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)-아크릴아미도)-2-메톡시페닐-2-(파리딘-1-일)아세테이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미도)-2-메톡시페닐-2-아세틸옥시아세테이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미도)-2-메톡시페닐-2-(N,N,N-트리에틸아미노)아세테이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미도)-2-메톡시페닐-2-(N,N,N-트리-(2-하이드록시에틸)아미노)아세테이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미도)-2-메톡시페닐-2-하이드록시-2-메틸-프로파노에이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)-아크릴아미도)-2-메톡시페닐-2-아세토시-2-메틸프로파노에이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미도)-2,2,2-트리플루오로아세테이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)-아크릴아미도)-2-메톡시페닐-3-카르복시프로파노에이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미도)-2-메톡시페닐-2-(3-카르복시프로파노익)아세테이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)-아크릴아미도)-2-메톡시페닐-2-(4-카르복시-부티레이트); 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미도)-2-메톡시페널(메틸 디하이드로젠 포스페이트); 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)-아크릴아미도)-2-메톡시페닐 메틸 카르보네이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미도)-2-메톡시페닐-2-아세토시프로파노에이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)-아크릴아미도)-2-메톡시페닐 메틸 숙시네이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미도)-2-메톡시페닐 에틸 말로네이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미도)-2-메톡시페닐-2,2,3,3,3-펜타플루오로프로파노에이트; 1-5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)-아크릴아미도)-2-메톡시페닐)3-메틸-2,2-디플루오로말로네이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)-아크릴아미도)-2-메톡시페닐-(3-카르복시-2,2,3,3,3-테트라플루오로부티레이트); 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미도)-2-메톡시페닐-2-아미노아세테이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미도)-2-메톡시페닐-(2-카르복시-2,2-디플루오로아세테이트); 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미도)-2-메톡시-페닐-2-(디메틸아미노)-2,2-디플루오로아세테이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미도)-2-메톡시페닐 아세테이트; 5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)아미노)-2-메톡시페닐-2-(디메틸아미노)아세테이트 및 이의 염을 포함한다.

[0266] V. 화학식 V에 따른 화합물

[0267] 화학식 I에 의한 화합물의 다른 구현에 따르면, 화학식 V의 화합물 및 이의 염이 제공된다:

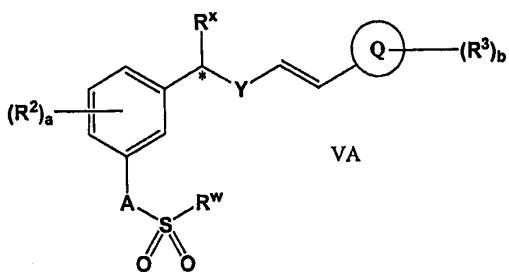


[0268]

[0269] 상기 식에서 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>⁹</sup>, A, a, b, X 및 Q는 상기에서 화학식 I에 의한 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0270] A. 화학식 VA에 따른 화합물

[0271] 화학식 V에 의한 화합물의 일 구현에 따르면, 화학식 VA의 화합물이 제공된다:



[0272]

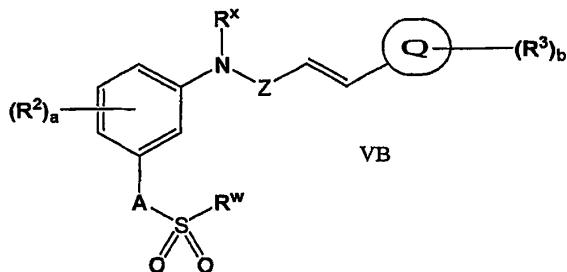
[0273] 상기 식에서  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^X$ ,  $R^Y$ , A, a, b, Q 및 \*는 상기에서 화학식 I에 의한 화합물에 대해 정의된 바와 같고, 고리 외 탄소-탄소 이중결합은 (E)-형태로 존재한다.

[0274] 화학식 VA에 따른 화합물의 바람직한 구현에 따르면,  $R^X$ 는 -H이다.

[0275] 화학식 VA에 의한 바람직한 화합물은 예를 들면: (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐 카르복시메탄술포네이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-2,4-디니트로벤젠술포네이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴-술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-2,4-디아미노벤젠술포네이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-트리플루오로메탄술포네이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-4-메톡시-벤젠술포네이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴-술피닐)메틸)-2-메톡시페닐 카르복시메탄술포네이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술피닐)메틸)-2-메톡시페닐-2,4-디니트로벤젠술포네이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술피닐)메틸)-2-메톡시페닐-4-디아미노벤젠술포네이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술피닐)메틸)-2-메톡시페닐-트리플루오로메탄술포네이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술피닐)메틸)-2-메톡시페닐-4-메톡시벤젠술포네이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐-4-메틸벤젠술포네이트; (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술피닐)메틸)-2-메톡시페닐-4-메틸벤젠술포네이트 및 이의 염을 포함한다.

#### B. 화학식 VB에 따른 화합물

[0277] 화학식 V에 따른 화합물의 다른 구현에 의하면, 화학식 VB의 화합물이 제공된다:



[0278]

[0279] 상기 식에서  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^X$ ,  $R^Y$ , a, b, A, Z 및 Q는 상기에서 화학식 I에 의한 화합물에 대해 정의된 바와 같고, 고리 외 탄소-탄소 이중결합은 (E)-형태로 존재한다.

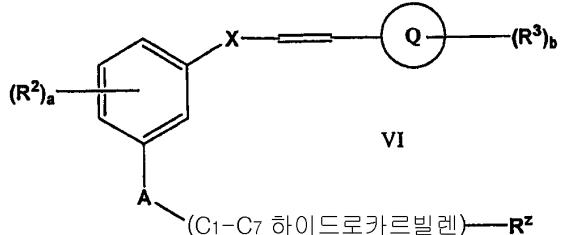
[0280] 화학식 VB에 의한 화합물의 바람직한 구현에 따르면,  $R^X$ 는 -H이다.

[0281] 화학식 VB에 의한 바람직한 화합물은 예를 들면:  
 2- {[5-((1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐]옥시술포닐} 아세트 산; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐-2,4-디니트로벤젠술포네이트; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐-2,4-디아미노벤젠술포네이트; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐} 아미노)-2-메톡시페닐-4-메톡시-벤젠술포네이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미도)-2-메톡시-페닐카르복시메탄술포네이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)-아크릴아미도)

-2-메톡시-페닐트리플루오로메탄솔포네이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미도)-2-메톡시페닐-2,4-디니트로벤젠솔포네이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미도)-2-메톡시페닐-2,4-디아미노벤젠솔포네이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미도)-2-메톡시페닐-4-메톡시벤젠솔포네이트; 5-((E)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미도)-2-메톡시페닐-4-메틸벤젠솔포네이트; ((E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)-아미노)-2-메톡시페닐-4-메틸벤젠솔포네이트; 및 이의 염을 포함한다.

[0282] VI. 화학식 VI에 따른 화합물

[0283] 화학식 I에 의한 화합물의 다른 구현에 따르면, 화학식 VI의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

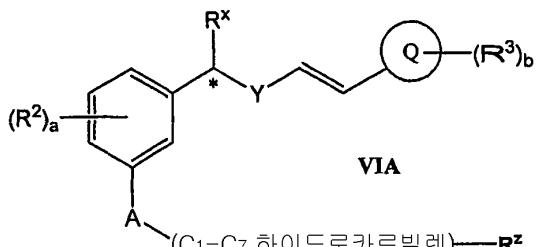


[0284]

[0285] 상기 식에서  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^z$ , A, a, b, X 및 Q는 상기에서 화학식 I에 의한 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0286] A. 화학식 VIA에 따른 화합물

[0287] 화학식 VI에 의한 화합물의 일 구현에 따르면, 화학식 VIA의 화합물이 제공된다:



[0288]

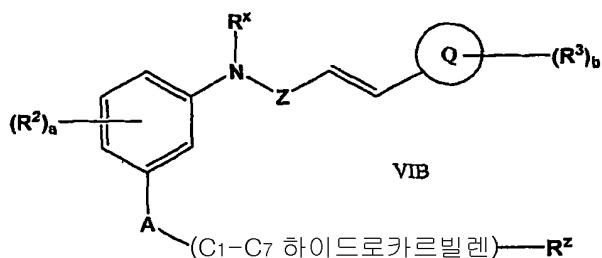
[0289] 상기 식에서  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^X$ ,  $R^Z$ , a, b, A, Y, Q 및 \*는 상기에서 화학식 I에 의한 화합물에 대해 정의된 바와 같고, 고리 외 탄소-탄소 이중결합은 (E)형태로 존재한다.

[0290] 화학식 VIA에 따른 화합물의 바람직한 구현에 따르면,  $R^X$ 는 -H이다.

[0291] 화학식 VIA에 따른 바람직한 화합물은 예를 들면: (E)-2-(5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페녹시)-아세트 산; (E)-2-(5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페녹시)-프로파노 산; (E)-4-(5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)-메틸)-2-메톡시페녹시)-부탄 산; (E)-3-(5-((2,4,6-트리메톡시스티릴-술포닐)메틸)-2-메톡시페녹시)-프로파노 산; (E)-2-(5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술피닐)메틸)-2-메톡시페녹시)-프로파노 산; (E)-4-(5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술피닐)-메틸)-2-메톡시페녹시)-아세트 산; (E)-2-(5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술피닐)메틸)-2-메톡시페녹시)-프로파노 산; (E)-4-(5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술피닐)-메틸)-2-메톡시페녹시)-부탄 산; (E)-3-(5-((2,4,6-트리메톡시스티릴-술피닐)메틸)-2-메톡시페녹시)-프로파노 산; (E)-4-(2-(5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페녹시)에틸)-모르폴린; (E)-4-(2-(5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페녹시)에틸)-모르풀린; 및 이의 염을 포함한다.

[0292] B. 화학식 VIB에 따른 화합물

[0293] 화학식 VI의 화합물의 다른 구현에 의하면, 화학식 VIB의 화합물이 제공된다:



[0294]

[0295] 상기 식에서  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^x$ ,  $R^z$ ,  $a$ ,  $b$ ,  $A$ ,  $Z$  및  $Q$ 는 상기에서 정의된 바와 같고, 고리 외 탄소-탄소 이중결합은 (E)-형태로 존재한다.

[0296] 화학식 VIB에 의한 화합물의 바람직한 구현에 따르면,  $R^x$ 는  $-H$ 이다.

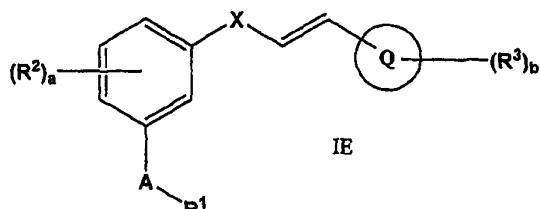
[0297] 화학식 VIB에 의한 바람직한 화합물은 예를 들면:  
 $2-[5-\{[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐\}아미노]-2-메톡시페녹시]아세트산; 2-[5-\{[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐\}아미노]-2-메톡시페녹시]프로파노산; 4-[5-\{[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐\}아미노]-2-메톡시페녹시]부탄산; 3-[5-\{[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]술포닐\}아미노]-2-메톡시페녹시]-프로파노산; (E)-N-(3-(카르복시메톡시)-4-메톡시페닐)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미드; (E)-N-(3-(1-카르복시에톡시)-4-메톡시페닐)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)-아크릴아미드; (E)-N-(3-(3-카르복시프로포시)-4-메톡시페닐)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미드; (E)-N-(3-(2-카르복시에톡시)-4-메톡시페닐)-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴아미드; (E)-4-(2-(5((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)아미노)-2-메톡시페녹시)에틸)-모르폴린; 및 이의 염을 포함한다.$

## VII. 새로운 합성 중간체

[0299] 본 발명은 또한 특정한 화학식 I의 화합물의 제조시 유용한 중간체(intermediates)에 관한 것이다.

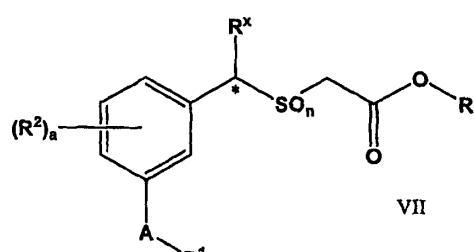
[0300] A. 화학식 IE 화합물의 제조시 중간체. 여기서 X는  $-C^*R^X Y-$

[0301] 본 발명의 몇몇의 구현에 따르면, 화학식 IE 화합물의 제조에 유용한 중간체가 제공된다:



[0302]

[0303] 본 합성 중간체 화합물은 화학식 VII을 갖는 화합물 또는 이러한 화합물의 염이다:



[0304]

[0305] 상기 식에서:

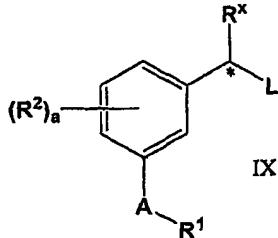
- [0306]  $R^1, R^2, R^X, A, a$  및 \*는 상기에서 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같으며;  $n$ 은 0, 1 혹은 2이며; 그리고  $R$ 은  $-H$  혹은  $-(C_1-C_6)$ 알킬; 또는 이의 염이며;
- [0307] 단,
- [0308]  $R^1$ 은 할로( $C_1-C_6$ )알킬이 아니며;
- [0309]  $R^Z$ 은  $-NR_2^Y$  및 치환되지 않은 아릴이 아니며; 그리고
- [0310]  $R^W$ 은  $-(C_1-C_7)$ 하이드로카르빌이 아니다.
- [0311] 화학식 VII의 화합물의 일 구현에 따르면,  $A$ 는  $-O-$ 이다.
- [0312] 화학식 VII의 화합물의 다른 구현에 따르면,  $R^X = -H$ 이다.
- [0313]  $n$ 이 1인 화학식 VII에 따른 화합물, 예를 들어:
- [0314] 2-(3-하이드록시-4-메톡시벤질술피닐)아세트 산; 2-(3-메르캅토-4-메톡시벤질술피닐)아세트 산; 2-(3-*tert*-부틸디메틸실리록시-4-메톡시벤질술피닐)아세트 산; 2-(3-((*tert*-부틸디메틸실리)술파닐)-4-메톡시벤질술피닐)아세트 산; 0-2-메톡시-5-(카르복시메틸술피닐메틸)페닐 디하이드로겐 포스페이트; 0-2-메톡시-5-(카르복시메틸술피닐메틸)페닐 디메틸 포스페이트; 0-2-메톡시-5-(카르복시메틸술피닐메틸)페닐 디에틸 포스페이트; 0-2-메톡시-5-(카르복시메틸술피닐메틸)페닐-0,0-디하이드로겐 포스포로티오에이트; S-2-메톡시-5-(카르복시메틸술피닐메틸)페닐-0,0-디메틸 포스포로티오에이트; S-2-메톡시-5-(카르복시메틸술피닐메틸)페닐-0,0-디에틸 포스포로티오에이트; S-2-메톡시-5-(카르복시메틸술피닐메틸)페닐-0,0-디벤질 포스포로티오에이트; 및 이의 염을 포함한다.
- [0315]  $n$ 이 2인 화학식 VII에 따른 화합물은 예를 들어:
- [0316] 2-(3-하이드록시-4-메톡시벤질술포닐)아세트산; 2-(3-메르캅토-4-메톡시벤질술포닐)아세트산; 2-(3-*tert*-부틸디메틸실리록시-4-메톡시벤질술포닐)아세트산; 2-(3-((*tert*-부틸디메틸실리)술파닐)-4-메톡시벤질술포닐)아세트산; 0-2-메톡시-5-(카르복시메틸술포닐메틸)페닐 디하이드로겐 포스페이트; 0-2-메톡시-5-(카르복시메틸술포닐메틸)페닐 디메틸 포스페이트; 0-2-메톡시-5-(카르복시메틸술포닐메틸)페닐 디에틸 포스페이트; 0-2-메톡시-5-(카르복시메틸술포닐메틸)페닐 디벤질 포스페이트; S-2-메톡시-5-(카르복시메틸술포닐메틸)페닐-0,0-디하이드로겐 포스포로티오에이트; S-2-메톡시-5-(카르복시메틸술포닐메틸)페닐-0,0-디메틸 포스포로티오에이트; S-2-메톡시-5-(카르복시메틸술포닐메틸)페닐-0,0-디에틸 포스포로티오에이트; S-2-메톡시-5-(카르복시메틸술포닐메틸)페닐-0,0-디벤질 포스포로티오에이트; 및 이의 염을 포함한다.
- [0317]  $n$ 이 1 혹은 2이며, 그리고  $R$ 은  $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 VII에 따른 화합물은 예를 들어, 상기에 나열된 화학식 VII의 예시적인 화합물의 메틸 및 에틸 에스테르를 포함한다.
- [0318]  $R$ 이  $-H$ 인 화학식 VII의 화합물은 예를 들어: (1)  $R$ 이  $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 VII에 의한 화합물을 카르복시산 에스테르를 이에 상응하는 카르복시산으로 가수분해시킬 수 있는 조건에서, 바람직하게는 수용성 리튬 수산화물, 수성 나트륨 수산화물 혹은 수성 포타슘 수산화물과 같은 수성염기 하에서 반응시키고; 그리고 (2)  $R$ 이  $-H$ 인 화학식 VII에 따른 화합물을 반응 혼합물로부터 분리하여 제조될 수 있다.
- [0319]  $n$ 이 1이고  $A$ 는  $-O-$ 인 화학식 VII에 의한 화합물은 예를 들어: (1)  $n$ 이 0이고  $A$ 는  $-O-$ 인 화학식 VII의 반응 중간체 또는 이의 염을 술폴드를 술폴사이드로 산화시킬 수 있는 산화제와 반응시키고; 그리고 (2) 반응 혼합물로부터  $n$ 이 1인 화학식 VII에 따른 화합물을 분리하여 제조될 수 있다.
- [0320]  $n$ 이 2이고  $A$ 는  $-O-$ 인 화학식 VII에 따른 화합물은 예를 들어: (1) (a)  $n$ 이 1이고  $A$ 는  $-O-$ 인 화학식 VII의 중간체를 술폴드를 술폴으로 산화시킬 수 있는 산화제와 반응시키거나; 또는 (b)  $n$ 이 1이고  $A$ 는  $-O-$ 인 화학식 VII의 중간체를 술폴사이드를 술폴으로 산화시킬 수 있는 산화제와 반응시키고; 그리고 (2) 반응 혼합물로부터  $n$ 이 2인 화학식 VII에 의한 화합물을 분리하여 제조될 수 있다.
- [0321]  $n$ 이 0인 화학식 VII에 의한 화합물은 예를 들면: 2-(3-하이드록시-4-메톡시벤질술파닐)아세트 산; 2-(3-*tert*-부틸디메틸실리록시-4-메톡시벤질술파닐)아세트 산; 0-2-메톡시-5-(카르복시메틸술파닐메틸)페닐 디하이드로겐 포

스페이트; 0-2-메톡시-5-(카르복시메틸су닐메틸)페닐 디메틸 포스페이트; 0-2-메톡시-5-(카르복시메틸су닐메틸)페닐 디에틸 포스페이트; 0-2-메톡시-5-(카르복시메틸су닐메틸)페닐 디벤질 포스페이트; 및 이의 염을 포함한다.

[0322] n이 0이고 R은  $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 VII의 화합물은 상기에서 나열된 화학식 VII의 예시적 화합물의 메틸 및 에틸 에스테르를 포함한다.

[0323] n은 1 또는 2이고 A는  $-S-$  또는  $-O-$ 인 화학식 VII의 화합물 또는 이의 염은 예를 들어,

[0324] (a) 화학식 IX:

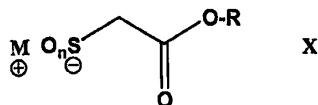


[0325]

[0326] (상기 식에서:

[0327]  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , A, a 및 \*는 화학식 VII의 화합물에 대해서 정의한 바와 같으며, 단,  $R^1$ 은  $-H$ 가 아니며; 그리고 L은 이탈기로 바람직하게는 할로겐, 토실, 노실, 트리필, 및 메실로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.)

[0328] 예 의한 화합물을 화학식 X:



[0329]

[0330] (상기 식에서:

[0331] R은  $-(C_1-C_6)^6$ 알킬, 바람직하게는 메틸 혹은 에틸; n은 1 혹은 2이며; 그리고 M<sup>+</sup>는 반대이온, 바람직하게는 알카리 금속, 바람직하게는 리튬, 나트륨 그리고 포타슘으로 구성되는 그룹으로부터 선택되며; 알카리 토금속, 바람직하게는 칼슘과 미그네슘; 및 전이금속, 바람직하게는, 아연, 철, 니켈, 구리, 티타늄, 망간, 카드뮴, 및 텐이다.)

[0332] 예 따른 화합물과 반응시키는 단계;

[0333] (b) n은 1 또는 2이며 R은  $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 VII에 의한 화합물을 반응혼합물로부터 분리하는 단계;

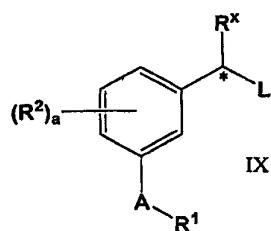
[0334] (c) (b)단계에서 분리된 화학식 VII에 의한 화합물을 카르복시산 에스테르를 이에 상응하는 카르복시산으로 가수분해할 수 있는 조건 하에서, 바람직하게는, 예를 들어, 수용성 리튬 수산화물, 수성 나트륨 수산화물 혹은 수성 포타슘 수산화물과 같은 수성염기 하에서 반응시키는 단계; 및

[0335] (d) n은 1 또는 2인 화학식 VII에 의한 화합물을 반응 혼합물로부터 분리하는 단계

[0336] 예 의해 제조될 수 있다.

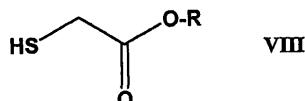
[0337] n은 0이고 A는  $-S-$  혹은  $-O-$ 인 화학식 VII 화합물을 예를 들어,

[0338] (a) 화학식 IX:



[0339]

[0340] 예 의한 화합물을 화학식VIII:



[0341]

[0342] 예 의한 화합물(여기서, R은 -H 또는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이다,) 또는 이의 염과 반응시키는 단계;

[0343] (b) n이 0인 화학식 VII에 의한 화합물을 반응 혼합물로부터 분리하는 단계;

[0344] (c) 임의로, 만일 R이-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬인 경우, (b)단계에서 분리된 화학식 VII에 의한 화합물을 카르복시산 에스테르를 이에 상응하는 카르복시산으로 가수분해할 수 있는 조건 하에서, 바람직하게는, 예를 들어 수용성 리튬 수산화물, 수성 나트륨 수산화물 혹은 수성 포타슘 수산화물과 같은 수성염기 하에서 반응시키는 단계; 및

[0345] (d) n이 0인 화학식 VII에 의한 화합물을 반응 혼합물로부터 분리하는 단계

[0346] 예 의해 제조될 수 있다.

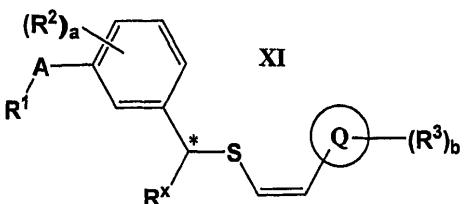
[0347] 화학식 IX에 의한 바람직한 화합물은 예를 들어: 5-(브로모메틸)-2-메톡시페녹시(tert-부틸)디메틸실란(dimethylsilane);5-(클로로메틸)-2-메톡시페녹시(tert-부틸)디메틸실란;(5-(브로모메틸)-2-메톡시페닐티오)(tert-부틸)디메틸실란;(5-(클로로메틸)-2-메톡시페닐티오)(tert-부틸)디메틸실란;5-(브로모메틸)-2-메톡시페닐 디하이드로겐 포스페이트;5-(클로로메틸)-2-메톡시페닐 디하이드로겐 포스페이트;5-(브로모메틸)-2-메톡시페닐 디메틸 포스페이트;5-(클로로메틸)-2-메톡시페닐 디에틸 포스페이트;5-(클로로메틸)-2-메톡시페닐 디벤질 포스페이트;5-(브로모메틸)-2-메톡시페닐 디벤질 포스페이트;S-5-(클로로메틸)-2-메톡시페닐-0,0-디하이드로겐 포스포로티오에이트;S-5-(브로모메틸)-2-메톡시페닐-0,0-디하이드로겐 포스포로티오에이트;0,0-디벤질-S-5-(클로로메틸)-2-메톡시페닐 포스포로티오에이트;0,0-디벤질-S-5-(브로모메틸)-2-메톡시페닐 포스포로티오에이트;0,0-디메틸-S-5-(클로로메틸)-2-메톡시페닐 포스포로티오에이트;0,0-디메틸-S-5-(브로모메틸)-2-메톡시페닐 포스포로티오에이트;0,0-디에틸-S-5-(클로로메틸)-2-메톡시페닐 포스포로티오에이트;0,0-디에틸-S-5-(브로모메틸)-2-메톡시페닐 포스포로티오에이트; 및 이의 염을 포함한다.

[0348] 화학식 VIII에 따른 화합물은 예를 들면, 2-메르캅토 아세트산, 메틸 2-메르캅토아세테이트, 그리고 에틸 2-메르캅토아세테이트를 포함한다.

[0349] B. X가  $-C^X*R-Y-\infty$  화학식 IZ 화합물의 제조시 중간체

[0350] 본 발명은 또한 특정한 화학식 IZ의 화합물의 제조시 유용한 합성 중간체에 관한 것이다.

[0351] 합성 중간체 화합물은 화학식 X I 을 갖는다:



[0352]

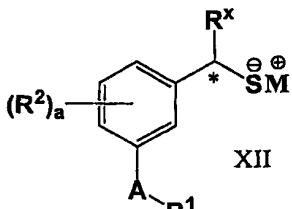
[0353] 상기 식에서  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^X$ , A, a 및 \*는 본 명세서에서 화학식 XI에 대해 정의된 바와 같으며; 그리고 A는 -O-이다.

[0354] 화학식 XI의 화합물의 일 구현에 따르면,  $R^X$ 는 -H이다.

[0355] 화학식 XI에 의한 화합물 예를 들어, (Z)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴티오)메틸)-2-메톡시페놀; (Z)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴티오)메틸)-2-메톡시페닐 디하이드로겐 포스페이트; (Z)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴티오)메틸)-2-메톡시페닐 디메틸 포스페이트; (Z)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴티오)메틸)-2-메톡시페닐 디에틸 포스페이트; (Z)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴티오)메틸)-2-메톡시페닐 디벤질 포스페이트; 및 이의 염을 포함한다.

[0356] 본 발명은 또한 본 발명의 특정한 화합물의 제조시 유용한 합성 중간체에 관한 것이다.

[0357] 합성 중간체 화합물은 화학식 XII를 갖는다:



[0358]

[0359] 상기 식에서:

[0360]  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^X$ , A, a 및 \*는 상기에서 화학식 XI에 대해 정의된 바와 같다; 그리고  $M^+$ 는 반대이온, 바람직하게는 알카리 금속, 더 바람직하게는 리튬, 나트륨 그리고 포타슘으로 구성되는 그룹으로부터 선택되며; 알카리 토금속, 더 바람직하게는 칼슘과 미그네슘; 및 전이금속, 더 바람직하게는, 아연, 철, 니켈, 구리, 티타늄, 망간, 카드뮴, 그리고 틴으로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

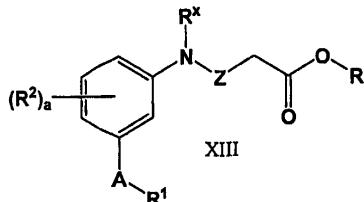
[0361] 화학식 XII의 화합물의 일 구현에 따르면,  $R^X$ 는 -H이다.

[0362] 화학식 XII에 의한 화합물은 예를 들어: (2-메톡시-5-메르캅토메틸페녹시)(tert-부틸)디메틸실란;(3-(tert-부틸디메틸실리록시)-4-메톡시페닐)-메탄티올;(3-((tert-부틸디메틸실릴)술파닐)-4-메톡시페닐)-메탄티올;2-메톡시-5-(메르캅토메틸)페닐 디메틸 포스페이트;2-메톡시-5-(메르캅토메틸)페닐 디에틸 포스페이트;2-메톡시-5-(메르캅토메틸)페닐 디벤질 포스페이트;2-메톡시-5-(메르캅토메틸)페닐 디하이드로겐 포스페이트;5-(메르캅토메틸)-2-메톡시페닐 디에틸 포스페이트;5-(메르캅토메틸)-2-메톡시페닐 디벤질 포스페이트;S-5-(메르캅토메틸)-2-메톡시페닐-0,0-디메틸 포스포로티오에이트;S-5-(메르캅토메틸)-2-메톡시페닐-0,0-디에틸 포스포로티오에이트;S-5-(메르캅토메틸)-2-메톡시페닐-0,0-디벤질 포스포로티오에이트;S-5-(메르캅토메틸)-2-메톡시페닐-0,0-디하이드로겐 포스포로티오에이트;의 알카리 금속 그리고 알카리 토금속의 염을 포함한다.

[0363] C.  $X$ 는  $-NR^X-Z-$ 인 화학식 IE 화합물의 제조시 중간체

[0364] 본 발명은 또한 화학식 IE의 특정한 술폰아미드 및 프로펜아미드 화합물, 특히 화학식 II B, III B, IV B, V B 및 VI B의  $\alpha$ ,  $\beta$ -불포화 술폰아미드 및 프로펜아미드 화합물의 제조시 유용한 합성 중간체에 관한 것이다.

[0365] 합성 중간체 화합물은 화학식 XIII 또는 이의 염을 갖는다:



[0366]

- [0367] 여기서  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^X$ , A, Z 및 a는 상기에서 화학식 I에 대해 정의된 바와 같고, R은 -H 혹은  $-(C_1-C_6)$  알킬이다.

[0368] 화학식 X III의 화합물의 일 구현에 따르면, A는 -O-이다.

[0369] 화학식 X III의 화합물의 다른 구현에 따르면,  $R^X$ 는 -H이다.

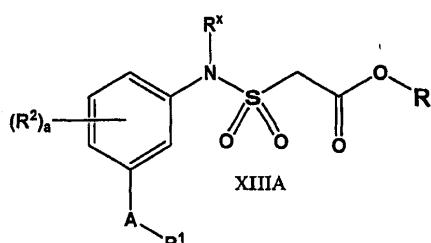
[0370] R이 -H인 화학식 X III에 의한 화합물 또는 이러한 화합물의 염은

[0371] (a) R이  $-(C_1-C_6)$  알킬인 화학식 X III에 따른 화합물에 상응하는 화합물을 카르복시 산 에스테르를 이에 상응하는 카르복시산으로 가수분해할 수 있는 조건 하에서, 바람직하게는, 예를 들어 수용성 리튬 수산화물, 수성 나트륨 수산화물 혹은 수성 포타슘 수산화물과 같은 수성염기 하에서 반응시키는 단계; 및

[0372] (b) R이 -H인 화학식 X III에 의한 화합물을 반응 혼합물로부터 분리하는 단계

[0373] 예 의해 제조될 수 있다.

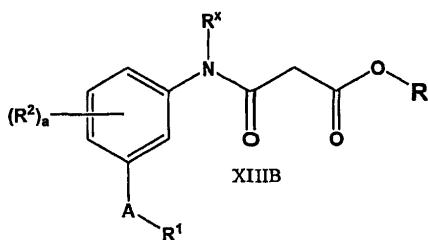
[0374] 화학식 X II의 화합물의 일 구현에 의하면, 화학식 X IIIA에 의한 화합물 또는 이러한 화합물의 염이 제공된다:



[0375]

- [0376] 상기 식에서  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^X$ , A, a 및 R은 상기에서 화학식 X III의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0377] 화학식 X II의 화합물의 다른 구현에 의하면, 화학식 X III B에 의한 화합물 또는 이러한 화합물의 염이 제공된다:



[0378]

- [0379] 상기 식에서  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^X$ , a, R 및 A는 상기에서 화학식 X II의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

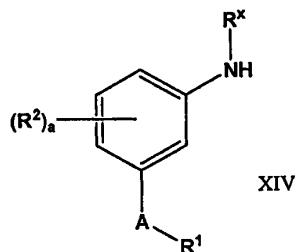
[0380] 화학식 X IIIA에 의한 화합물은, 예를 들어:N-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)카르복시메틸술폰아미드;N-(3-메르캅토-4-메톡시페닐)카르복시메틸술폰아미드;N-(3-tert-부틸디메틸실리록시-4-메톡시페닐)카르복시메틸술폰아미드;3-((tert-부틸디메틸실리)-술파닐)-4-메톡시페닐술파모일아세트산;2-(3-tert-부틸디메틸실리록시-4-메톡시페닐술파모일)아세트산;2-메톡시-5-(N-(카르복시메틸)술파모일)페닐 포스페이트;2-메톡시-5-(N-(카르복시메틸)술파모일)페닐 디메틸 포스페이트;2-메톡시-5-(N-(카르복시메틸)술파모일)페닐 디에틸 포스페이트;2-메톡시-5-(N-(카르복시메틸)술파모일)페닐 디벤질 포스페이트;S-(2-메톡시-5-(N-(카르복시메틸)술파모일)페닐)포스포로티오에이트;S-(2-메톡시-5-(N-(카르복시메틸)술파모일)페닐)-0,0-디메틸 포스포로티오에이트;S-(2-메톡시-5-(N-(카르복시메틸)술파모일)페닐)-0,0-디에틸 포스포로티오에이트;

르복시메틸)술파모일)페닐)-0,0,-디에틸 포스포로티오에이트; S-(2-메톡시-5-(N-(카르복시메틸)술파모일)페닐)-0,0,-디벤질 포스포로티오에이트; 및 이의 염을 포함한다.

[0381] 화학식 X I I I B에 의한 화합물은, 예를 들어: 2-(3-메르캅토-4-메톡시페닐카르바모일)아세트산; 2-(3-하이드록시-4-메톡시페닐카르바모일)아세트산; 3-((tert-부틸디메틸실리)-술파닐)-4-메톡시페닐카르바모일아세트산; 2-(3-tert-부틸디메틸실리록시-4-메톡시페닐카르바모일)아세트산; 5-N-(카르복시메틸)카르바모일-2-메톡시페닐 포스페이트; 5-N-(카르복시메틸)카르바모일-2-메톡시페닐 디메틸 포스페이트; 5-N-(카르복시메틸)카르바모일-2-메톡시페닐 디에틸 포스페이트; 5-N-(카르복시메틸)카르바모일-2-메톡시페닐 디벤질 포스페이트; S-5-N-(카르복시메틸)카르바모일-2-메톡시페닐 포스포로-티오에이트; S-5-N-(카르복시메틸)카르바모일-2-메톡시페닐 디메틸 포스-포로티오에이트; S-5-N-(카르복시메틸)카르바모일-2-메톡시페닐 디에틸 포스포로티오에이트; S-5-N-(카르복시메틸)카르바모일-2-메톡시페닐 디벤질 포스포로티오에이트; 및 이의 염을 포함한다.

[0382] R이 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬인 화학식 X III 화합물 및 이의 염은 예를 들어,

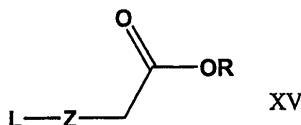
[0383] (a) 화학식 X IV:



[0384]

[0385] (여기서 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>X</sup>, A 및 a는 상기에서 화학식 X I I 의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.)

[0386] 예 의한 화합물 또는 이의 염을 화학식 X V:



[0387]

[0388] (상기 식에서 Z는 상기에서 화학식 I 의 화합물에 대해 정의된 바와 같으며; R은 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이며; 그리고 L은 이탈기, 바람직하게는 할로겐으로부터 선택되며, 더 바람직하게는 클로로이다.)

[0389] 예 의한 화합물과 반응시키는 단계; 및

[0390] (b) 화학식 X III에 의한 화합물, 또는 이의 염을 반응혼합물로부터 분리하는 단계

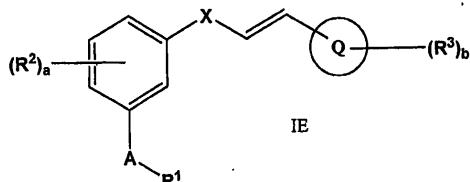
[0391] 예 의해 제조될 수 있다.

### VIII. 화학식 I 화합물의 제조방법

[0393] 본 발명의 다른 견지에 의하면, 화학식 I에 의한 화합물의 제조방법이 제공된다.

[0394] A. X가 -CH<sup>X</sup>\*R-Y-인 화학식 IE 화합물의 제조

[0395] 일 구현에 따르면, 화학식 IE:

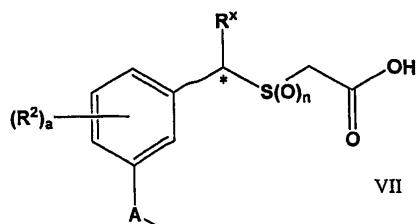


[0396]

[0397] (상기 식에서  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , A, Q, a 및 b는 상기에서 화학식I의 화합물에 대해 정의한 바와 같으며, 그리고 X는  $-CH^*R^X-Y-\circ]$ 다.)

[0398] 예 의한 화합물 또는 이의 염은

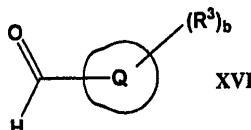
[0399] (a) 화학식 VII:



[0400]

[0401] (상기 식에서 n은 1 또는 2이다.)

[0402] 예 의한 화합물 또는 이의 염을 화학식 XVI:



[0403]

[0404] 예 의한 화합물과 반응시키는 단계; 및

[0405] (b) 화학식 IE에 의한 화합물, 또는 이의 염을 반응 산물로부터 분리하는 단계

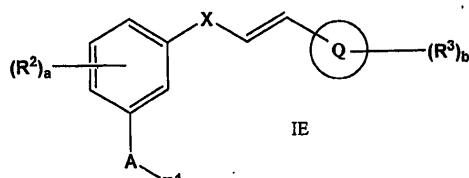
[0406] 예 의해 제조될 수 있다.

[0407]

[0408] B.  $X \rightarrow -CH^*R^X-Y-$ 인 화학식 IZ 화합물의 제조

[0409] (i) A가 -O-인 화합물의 제조

[0410] 본 발명의 일 구현에 의하면, 화학식 IZ:



[0411]

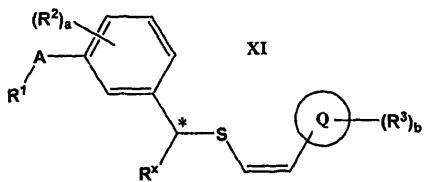
[0412] 예 의한 화합물

[0413] (상기 식에서  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , A, Q, a 및 b는 상기에서 화학식I 화합물에 대해서 정의된 바와 같으며, 상기 식에서

X는  $-\text{CH}^*\text{R}^{\text{X}}-\text{Y}-$ , Y는  $-\text{S}(=\text{O})-$ 이며; 그리고 A는  $-0-$ 이다.)

[0414] 또는 이러한 화합물의 염은

[0415] (a) 화학식 XI :



[0416]

[0417] 에 의한 화합물 또는 이의 염을 술폭사이드를 술폰으로 산화시킬 수 있는 산화제로 반응시키는 단계; 및

[0418] (b) 화학식 IZ에 의한 화합물, 또는 이의 염을 반응혼합물로부터 분리하는 단계

[0419] 에 의해 제조될 수 있다.

[0420] 본 발명의 다른 구현에 의하면,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ , A, Q, a 및 b는 상기에서 정의된 바와 같으며, X는  $-\text{CH}^*\text{R}^{\text{X}}-\text{Y}-$ , Y는  $-\text{SO}_2-$ 이며, 그리고 A는  $-0-$ 인 화학식 IZ에 의한 화합물 또는 이의 염은

[0421] (a) 화학식 XI에 의한 화합물 또는 이의 염을 술포드를 술폰으로 산화시킬 수 있는 산화제로 반응시키는 단계; 및 (b) 화학식 IZ에 의한 화합물 또는 이의 염을 반응혼합물로부터 분리하는 단계; 또는

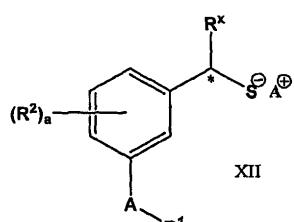
[0422] (a) 화학식 IZ에 의한 화합물 또는 이의 염을 술폭사이드를 술폰으로 산화시킬 수 있는 산화제로 반응시키는 단계(상기 식에서  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ , A, Q, a 및 b는 상기에서 정의된 바와 같으며; X는  $-\text{CH}^*\text{R}^{\text{X}}-\text{Y}-$ , Y는  $-\text{S}(=\text{O})-$ , 및 A는  $-0-$ 이다.); 및

[0423] (b) 화학식 IZ에 의한 화합물 또는 이의 염을 반응 산물로부터 분리하는 단계

[0424] 에 의해 제조될 수 있다.

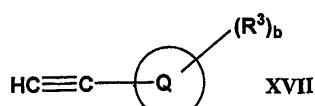
[0425] 본 화학식 XI 화합물을 예를 들어 아래에 의해서 제조될 수 있다:

[0426] (a) 화학식 XII :



[0427]

[0428] 에 의한 화합물을 화학식 XVII:



[0429]

[0430] 에 의한 화합물과 반응시키는 단계; 및

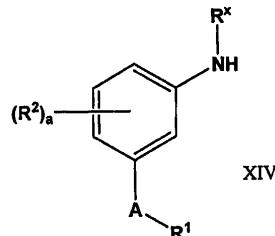
[0431] (b) 화학식 XI에 의한 화합물을 반응 산물로부터 분리하는 단계

[0432] 에 의해 제조될 수 있다.

[0433] C. X가  $-NR^X-Z-$ 인 화학식 IE의 화합물의 제조

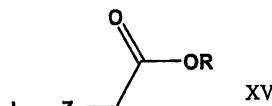
[0434] 본 발명의 다른 구현에 의하면,

[0435] (a) 화학식 X IV:



[0436]

[0437] 예 따른 화합물, 또는 이의 염을 화학식 XVIII:



[0438]

[0439] 예 의한 화합물과 반응시키는 단계(상기 식에서 Z는 상기에서 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같고, R은  $-(C_1-C_6)$ 알킬이며; 그리고 L은 할로겐으로부터 선택된 이탈기, 바람직하게는 클로로이다.);

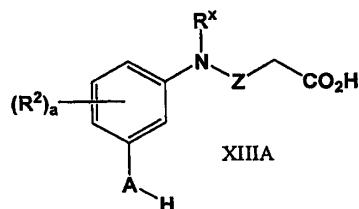
[0440] (b)  $R\ominus$   $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 X III에 의한 화합물을 분리하는 단계;

[0441] (c) (b)단계에서 분리된 화학식 X III에 의한 화합물을 수성염기 하에서, 바람직하게는 예를 들어, 수용성 리튬 수산화물, 수성 나트륨 수산화물 혹은 수성 포타슘 수산화물과 같은, 이에 상응하는 카르복시 산으로 가수분해시키는 단계;

[0442] (d) (c)단계의 반응 산물로부터,  $R\ominus$   $-H$ 인 화학식 X III에 의한 화합물 또는 이의 염을 분리하는 단계;

[0443] (e) 임의로, 만일  $R\ominus$   $-Si[(C_1-C_6)알킬]_3$ , 혹은  $-CH_2CH_2Si[(C_1-C_6)알킬]_3$ 를 포함하는 보호기인 경우, 바람직하게는 테트라부틸암모늄플루오라이드(TBAF) 및 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드로 구성된 그룹으로부터 선택된 시약으로 상기 보호기를 제거하는 단계;

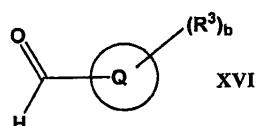
[0444] (f) (e)단계의 반응 산물로부터 화학식 X IIIA:



[0445]

[0446] 예 의한 화합물 또는 이의 염을 분리하는 단계;

[0447] (g) (b)단계에서 분리된 화학식 X III에 의한 화합물 또는 (f)단계에서 형성된 화학식 XIIIA에 의한 화합물 중 하나를 바람직하게는, 산성 용매 혹은 산성 용매 혼합물에, 더 바람직하게는, 상승된 온도에서 글래시얼 아세트 산에서 화학식 X VI:



[0448]

[0449] 의 방향족 알데하이드와 커플링하는 단계; 및

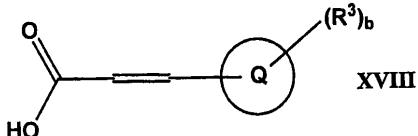
[0450] (h) X가  $-NR^X-Z-$ 인 화학식 IE에 의한 화합물 또는 이러한 화합물의 염을 분리하는 단계

[0451] 를 포함하는 X가  $-NR^X-Z-$ 인 화학식 IE에 의한 화합물 또는 이의 염의 제조방법이 제공된다.

[0452] D. X가  $-NR^X-Z-$ 인 화학식 IZ 또는 IE의 화합물의 제조

[0453] 본 발명의 다른 구현에 의하면,

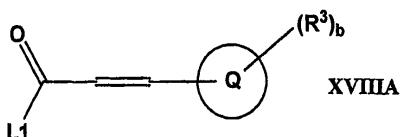
[0454] (1) 화학식 XVIII:



[0455]

[0456] (상기 식에서, Q,  $R^3$  및 b는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같고 고리외 탄소-탄소 이중결합은 (E)- 혹은 (Z)-형태 중 하나일 수 있다.)

[0457] 의 카르복시산, 또는 이의 염을 유도체화하여 화학식 XVIIIA:

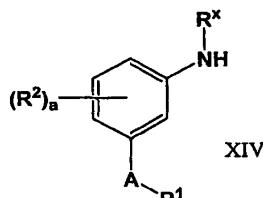


[0458]

[0459] (여기서 L1은 할로겐, 바람직하게는 클로로 및  $-OC(=O)(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택된 이탈기이다.)

[0460] 의 카르복시산 유도체를 형성하는 단계;

[0461] (2) 화학식 XVIIIA의 카르복시산 유도체를 화학식 X IV:



[0462]

[0463] 에 따른 화합물과 커플링하는 단계; 및

[0464] (3) 반응 산물로부터

[0465] (a) 단일 화학식 XVIII의 고리외 탄소-탄소 이중결합이

[0466] (E)-형태인 경우, 화학식 IE에 따른 화합물; 또는

[0467] (b) 단일 화학식 XVIII의 고리외 탄소-탄소 이중결합이

[0468] (Z)-형태인 경우, 화학식 IZ에 따른 화합물; 또는 이러한 화학식 IE 혹은 IZ에 따른 화합물의 염

[0469] 중 하나를 분리하는 단계;

[0470] 를 포함하는 화학식 IZ 또는 화학식 IE에 따른 화합물, 또는 이의 염의 제조방법이 제공된다.

## [0471] IX. 본 발명 화합물의 접합체(conjugates)

본 발명의 다른 구현에 따르면, 화학식 I-L-Ab의 접합체(여기서, I는 화학식 I에 따른 화합물이며; Ab는 항체이며; 그리고 -L-은 화학식 I에 의한 상기 화합물과 상기의 항체를 공유결합하는 단일결합 또는 연결기이다.)가 제공된다.

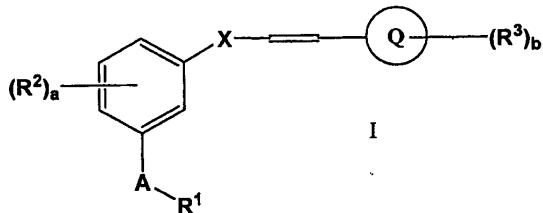
화학식 I-L-Ab의 접합체의 부-구현에 따르면, 접합체를 형성하는 화학식 I에 의한 화합물은 화학식 II A, II B, III A, III B, IV A, IV B, V A, V B, VI A, VI B에 의한 화합물이다.

전술한 접합체의 바람직한 부-구현으로, 항체(Ab)는 모노클로날항체 혹은 단일특이성 폴리클로날항체이다.

전술한 접합체의 더 바람직한 부-구현으로, 항체(Ab)는 종양-특이성 항체이다.

## [0476] X. 약학적 조성물

본 발명의 다른 구현에 의하면, 약학적으로 수용 가능한 캐리어 및 화학식 I에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이러한 화합물의 염이 제공된다:



[0478]

[0479] 상기 식에서  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , A, X, Q, a 및 b는 화학식 I에 대해 상술된 바와 같다.

[0480] 약학적으로 수용 가능한 캐리어 및 화학식 I-L-Ab에 의한 접합체 중 적어도 하나를 포함하는 약학적 조성물이 또한 제공된다, 여기서 L 및 Ab는 상기에서 정의된 바와 같다.

## [0481] XI. 치료 방법

본 발명의 다른 구현에 의하면, 증식질병, 특히 암을 위한 인간의 치료의 방법이 제공되며, 적어도 하나의 화학식 I에 의한 화합물 또는 적어도 하나의 화학식 I-L-Ab의 접합체를 단독으로 혹은 약학적으로 수용 가능한 캐리어와 함께 유효량으로 인간에게 투여하는 단계를 포함한다.

본 발명의 다른 구현에 의하면, 암으로 고통받는 인간의 종양세포를 세포사멸로 유도하는 방법이 제공되며, 적어도 하나의 화학식 I에 의한 화합물 또는 적어도 하나의 화학식 I-L-Ab의 접합체를 단독으로 혹은 약학적으로 수용 가능한 캐리어와 함께 유효량으로 인간에게 투여하는 단계를 포함한다.

본 발명의 다른 구현에 의하면, 암으로 고통받는 인간의 종양세포의 성장을 억제하는 방법이 제공되며, 적어도 하나의 화학식 I에 의한 화합물 또는 적어도 하나의 화학식 I-L-Ab의 접합체를 단독으로 혹은 약학적으로 수용 가능한 캐리어와 함께 유효량으로 인간에게 투여하는 단계를 포함한다.

본 발명의 다른 구현에 의하면, 전리방사선의 노출이 일어난 혹은 일어날 위험이 있는 인간의 정상세포에 대한 전리방사선의 영향을 감소 혹은 제거하는 방법이 제공된다. 본 방법은 전리방사선의 노출 이전 또는 이후에 적어도 하나의 화학식 I에 의한 화합물을 단독으로 혹은 약학적으로 수용 가능한 캐리어와 함께 인간에게 투여하는 단계를 포함한다.

본 발명의 다른 구현에 의하면, 암 또는 다른 증식성 질병의 치료에 사용되는 치료전리방사선의 선량을 안전하게 증가시키는 방법이 제공되며, 적어도 하나의 화학식 I에 의한 방사선보호 화합물의 유효량을, 단독으로 혹은 약학적으로 수용 가능한 캐리어와 함께 투여하는 단계를 포함한다. 어떠한 이론으로 한정하려는 것은 아니나, 방사선보호 화합물은 인간의 정상 조직에서 일시적인 방사선저항성의 표현형을 유발하는 것으로 생각된다.

본 발명의 다른 구현에 의하면, 전리방사선에 노출로 치료가능한 손상을 받았거나 받을 위험에 있는 인간의 치료 방법이 제공된다. 본 방법은 전리방사선의 노출로 치료가능한 방사선 손상을 받기 이전 또는 이후에 적어도

하나의 화학식 I에 의한 방사선보호 화합물의 유효량을, 단독으로 혹은 약학적으로 수용가능한 캐리어와 함께 투여하는 단계를 포함한다.

[0488] 본 발명의 다른 구현에 의하면,

[0489] (1) 적어도 하나의 화학식 I에 의한 방사선 보호 화합물, 또는 적어도 하나의 화학식 I-L-Ab의 접합체의 유효량을 인간에게 투여하는 단계; 및

[0490] (2) 치료 전리방사선의 유효량을 투여하는 단계

[0491] 를 포함하는, 증식성 질병, 특히 암에 대해 인간을 치료하는 방법이 제공된다.

[0492] 본 발명의 다른 구현에 의하면,

[0493] (1) 개체의 골수의 일부를 제거하는 단계;

[0494] (2) 적어도 하나의 화학식 I에 의한 방사선보호 화합물의 유효량을 제거된 골수에 투여하는 단계; 및

[0495] (3) 제거된 골수에 유효량의 전리방사선을 조사하는 단계

[0496] 를 포함하는, 개체의 골수 내의 악성 세포의 수를 감소시키는 방법이 제공된다.

[0497] 본 발명의 일 부-구현에 의하면, 개체의 골수에 있는 악성 세포의 수를 감소시키는 상기의 방법에 있어서, 상기 제거된 골수를 방사선 조사된 골수로 대체하는 것을 더 포함하는 방법을 제공한다.

[0498] 본 발명의 다른 구현에 의하면, 독성 작용물의 투여에 앞서, 적어도 하나의 화학식 I에 의한 세포보호 화합물의 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하며, 분열단계 세포주기 억제제 또는 토포아이소머라제 억제제는 화학식I에 의한 화합물이 아닌, 세포독성제, 특히 분열단계 세포주기 억제제 또는 토포아이소머라제 억제제 투여의 세포독성 부작용으로부터 개체를 보호하는 방법을 제공한다.

[0499] 이의 다른 부-구현에 의하면, 상기 설명된 방법에서 세포독성제는 토포아이소머라제 억제제인 것을 특징으로 하는 방법을 제공한다.

[0500] 토포아이소머라제 억제제는 토포아이소머라제 I, 토포아이소머라제 II 혹은 양자 모두에 대한 억제제일 수 있다. 토포아이소머라제 I 억제제는 이에 한정하는 것은 아니라, 아드리아 마이신, 에토포사이드를 포함한다. 토포아이소머라제 II 억제제는 이에 한정하는 것은 아니라, 캄토테신, 이리노테칸, 토포테칸 및 마이토산트론을 포함한다.

[0501] 본 발명의 다른 구현에 의하면,

[0502] (1) 적어도 하나의 화학식 I에 의한 세포보호 화합물, 또는 적어도 하나의 화학식 I-L-Ab의 접합체의 유효량을 인간에게 투여하는 단계; 및

[0503] (2) 적어도 하나의 분열단계 세포주기 억제제 또는 토포아이소머라제 억제제의 유효량을 적어도 하나의 화학식 I에 의한 세포보호 화합물, 또는 적어도 하나의 화학식 I-L-Ab의 접합체의 투여 후 인간에게 투여하는 단계

[0504] 를 포함하는, 증식성 질병, 특히 암에 대한 개체의 치료 방법이 제공된다.

[0505] 본 발명의 다른 구현에 의하면, 적어도 하나의 화학식 I에 의한 화합물, 또는 적어도 하나의 화학식 I-L-Ab의 접합체, 이를 각각을 단독으로 혹은 약학적 조성물의 일부로서, 아래 약의 조제를 위한 용도가 제공된다:

[0506] (a) 증식성 질병으로 고통받는 개체에 있어서 증식성 질병의 치료;

[0507] (b) 암으로 고통받는 개체에 있어서 종양세포의 성장 억제;

[0508] (c) 암으로 고통받는 개체에 있어서 종양세포의 세포사멸 유발;

[0509] (d) 전리방사선에 노출로 치료가능한 방사선 손상을 받았거나 받을 위험에 있는 개체의 치료 ;

[0510] (e) 전리방사선에 노출되었거나 혹은 노출될 위험이 있는 개체의 정상세포에 대한 전리방사선 영향의 감소 혹은 제거;

[0511] (f) 암 또는 다른 증식성 질병의 치료에 사용되는 치료전리방사선의 선량을 안전하게 증가시킴; 또는

[0512] (g) 독성 작용물 투여의 독성 부작용으로부터 개체 보호.

[0513] 발명의 상세한 설명

[0514] I. 중식성 질병의 치료

[0515] 본 발명에 의하면, 화학식 I에 의한 화합물 및 그 염 및 화학식 I-L-Ab의 접합체는 정상 세포를 사멸시키지 않고(혹은 덜 사멸시키면서) 선택적으로 암 세포 및 다양한 종양 세포 타입을 억제하는 것으로 여겨진다. 세포는 정상세포가 일시적으로 성장-정지되나 사멸되지 않는 농도로 세포가 사멸되는 것으로 여겨진다.

[0516] A. 암 치료

[0517] 본 발명의 화합물 및 그 접합체는 암으로 고통받는 개체(동물 및 사람을 포함하는 포유류)에게 투여될 것이다.

[0518] 본 발명의 화합물 및 그 접합체는 종양 세포의 증식을 억제하며, 몇몇 화합물 혹은 접합체에 있어서는, 세포 사멸을 유도하는 것으로 여겨진다. 세포 사멸은 아포토시스의 유도에서 기인한다고 믿어진다. 상기 화합물 및 접합체는 하기에 한정되는 것은 아니나, 난소암; 자궁 경관암; 유방암; 전립선암; 고환암; 폐암; 신장암; 직장암; 피부암; 뇌암; 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 급성 림프아세포 백혈병, 만성 림프아세포 백혈병을 포함하는 백혈병을 포함하는 넓은 범위의 종양 유형들에 대하여 효과적이라고 믿어진다.

[0519] 더욱 상세하게는, 하기에 한정되지는 않으나, 본 발명의 화합물, 접합체, 조성물 및 방법에 의하여 치료될 암들로서;

[0520] 심장암으로, 예를 들어, 육종의 예로 혈관육종, 섬유육종, 횡문육종 및 지질육종; 점액종; 횡문근종; 섬유종; 지방종 및 기형종;

[0521] 폐암으로, 예를 들어, 기관지암의 예로 편평상피 세포, 미분화 소형 세포(undifferentiated small cell), 미분화 대형 세포(undifferentiated large cell) 및 선암(adenocarcinoma); 치조 및 기관지암; 기관지 아데노마(adenoma); 육종; 임파종(lymphoma); 연골혈종(chondromatous); 및 중피종(mesothelioma);

[0522] 소화기관의 암으로, 예를 들어 식도암의 예로 편평상피 세포 암(squamous cell carcinoma), 선암(adenocarcinoma), 평활근육종(leiomyosarcoma) 및 임파종(lymphoma); 위암의 예로 종양, 임파종 및 평활근육종; 췌장암의 예로 관 선암(ductal adenocarcinoma), 인슐린종(insulinoma), 글루카곤종(glucagonoma), 가스트린종(gastrinoma), 암양종 종양(carcinoid tumors) 및 바이포종(vipoma); 소장암의 예로 선암(adenocarcinoma), 임파종, 암양종, 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 평활근육종(leiomyoma), 혈관종(hemangioma), 지방종(lipoma), 신경섬유종(neurofibroma) 및 섬유종; 대장암의 예로 선암, 관 아데노마(tubular adenoma), 융모 아데노마(villous adenoma), 하마토종(hamartoma), 및 평활근종;

[0523] 비뇨생식기 영역의 암으로, 예를 들어 신장암의 예로 선암, Wilm 종양(네프로블라스토마), 임파종 및 백혈병; 방광 및 요도암의 예로 편평상피세포암, 변이세포암(transitional cell carcinoma) 및 선암; 전립선암의 예로 선암 및 육종; 고환암의 예로 반수암(seminoma), 기형배암(teratoma embryonal carcinoma), 기형암종(teratocarcinoma), 융모암(choriocarcinoma), 육종(sarcoma), 세포간 육종, 섬유종, 섬유아데노마, 아데노마토이드 종양(adenomatoid tumors) 및 지방종;

[0524] 간암으로, 예를 들어 간종양의 예로 간세포암(hepatocellular carcinoma), 담관암(cholangiocarcinoma); 간세포 블라스토마(hepatoblastoma); 혈관육종(angiosarcoma); 간세포 아데노마(hepatocellular adenoma) 및 혈관종(hemangioma);

[0525] 골격암으로서, 예를 들어 골원성 육종(osteogenic sarcoma, osteosarcoma), 섬유육종(fibrosarcoma), 유해한 섬유질 대식세포(malignant fibrous histiocytoma), 연골육종(chondrosarcoma), Ewing 육종(Ewing's sarcoma), 유해한 거대 세포 종양 척색종(malignant giant cell tumor chordoma), 골연골성 외골증(osteocartilaginous exostoses), 양성 연골증(benign chondroma), 연골블라스토마(chondroblastoma), 연골류점액섬유종(chondromyxofibroma), 뼈골종(osteoid osteoma) 및 거대 세포 종양(giant cell tumors);

- [0526] 신경 체계 암으로, 예를 들어 두개골의 암의 예로 골종(osteoma), 혈관종(hemangioma), 육아종(granuloma), 황색종(xanthoma) 및 골염 변형들(osteitis deformans); 뇌막암의 예로 수막종(meningioma), 수막육종(meningiosarcoma) 및 신경고종증(gliomatosis); 뇌암의 예로 성상세포종(astrocytoma), 수질블라스토마(medulloblastoma), 신경교종(glioma), 뇌실상피종(ependymoma), 성아종(germinoma, pinealoma), 교아세포종(glioblastoma)의 다양한 형태, 회돌기 교종(oligodendrogloma), 슈반세포종(schwannoma), 망막아종(retinoblastoma) 및 선천적 종양들; 및 골수 암의 예로 신경섬유종, 수막종, 신경교종 및 육종;
- [0527] 산부인과 영역의 암으로, 예를 들어 자궁암의 예로 자궁내막암(endometrial carcinoma); 자궁 경부암의 예로 자궁경부암(cervical carcinoma) 및 전-종양 자궁 경부 형성 질병; 난소암의 예로 난소암(ovarian carcinoma), 혈청 낭종암(serous cystadenocarcinoma)를 포함하는, 뮤신의 낭종암(mucinous cystadenocarcinoma), 구분되지 않은 암, 여포-막 세포 종양, Sertoli-Leydig 세포 종양, 미분화세포종(dysgerminoma) 및 유해한 기형증; 외음부의 암의 예로 편평상피세포암, 상피내암(intraepithelial carcinoma), 분비선암(adenocarcinoma), 섬유종 및 흑색종; 질암의 예로 투명 세포(clear cell)암, 편평상피세포암, 포도상육종(botryoid sarcoma) 및 태생 횡문근종(embryonal rhabdomyosarcoma); 및 나팔관 암의 예로 선암종(carcinoma);
- [0528] 혈액학적 암으로서, 예를 들어 혈액암의 예로 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 급성 림프아세포 백혈병, 만성 림프아세포 백혈병, 골수증식성의 질병(myeloproliferative diseases), 다발성 골수종(multiple myeloma) 및 골수형성질병 증후군(myelodysplastic syndrome), Hodgkin 림프종(Hodgkin's lymphoma, malignant lymphoma) 및 Waldenstrom 매크로글로불린 혈액증(Waldenstrom's macroglobulinemia);
- [0529] 피부암으로서, 예를 들어 유해한 흑색종, 기저세포암, 편평상피세포암, Karposi 육종(Karposi's sarcoma), 물이형성 반(moles dysplastic nevi), 지방종, 혈관종, 표피섬유종, 켈로이드, 건선; 및
- [0530] 부신선 암으로서, 예를 들어 신경아세포증;
- [0531] 이 포함된다.
- [0532] 암은 전이되는 혹은 전이되지 않는 고체상의 종양일 것이다. 암은 또한, 백혈병에서처럼, 확산성 조직으로서 발생할 것이다. 그러므로, 본 명세서에서 제공된 "종양 세포"라는 용어는, 상기 확인된 질병 중 어느 하나에 의해 고통받는 세포를 포함한다.
- [0533] 본 발명에 의한 치료 방법의 일 견지에 의하면, 치료되는 증식성 질병은 간암이다. 본 발명에 의한 치료 방법의 다른 견지에 의하면, 치료되는 증식성 질병은 유방암이다.

#### [0534] B. 비(非)-암적 증식성 질병의 치료

- [0535] 본 발명에 의한 화합물 및 접합체는 또한 비-암적 증식성 질병 즉, 양성 징후에 의해 특징지어지는 증식성 질병을 치료하는데 효과적이라고 믿어진다. 그러한 질병은 비정상적으로 높은 속도로 몸에서 만들어진 세포로서 "세포 증식성" 혹은 "과다증식성"으로 역시 알려져 있을 것이다. 비-암적 증식성 질병은, 예를 들어: 신생아의 혈관종증, 이차 진행형 다발성 경화증, 아테롬성 동맥 경화증, 만성 진행형 퇴행성 골수 질병, 신경섬유종증, 신경절세포증, 켈로이드 형성, 뼈의 Paget's 질환(Paget's Disease of bone), 유방의 섬유낭종성 질환, 자궁 섬유종, 페이로니씨 섬유증(Peyronie's fibrosis) 및 듀퓨이트렌 섬유증(Dupuytren's fibrosis), 혈관 재협착, 양성 증식성 유방 질환, 양성 전립선 증식, X 염색체에 연쇄된 림프세포 증식성 질병(Duncan 질환), 이식 후 림프세포 증식성 질병(PTLD), 반점 변성 및 당뇨성 망막증과 증식성 유리체망막증(PVR)과 같은 망막증과 같은 것으로, 본 발명의 화합물 및 접합체에 의하여 치료가 가능할 것으로 믿어진다.
- [0536] 암 질병로의 발전의 높은 위험성을 가진 전암성 림프 세포 증식성 세포들의 존재를 포함하는 다른 비-암적 증식성 질병들이 본 발명의 화합물 및 접합체들에 의해 치료가능하다고 믿어진다. 많은 비-암적 림프 세포 증식성 질병들은 Epstein-Barr 바이러스(EBV) 및 Hepatitis C와 같은 잠재적인 바이러스성의 감염과 관련된다. 상기 질병들은 양성 병상(pathology)으로 자주 시작되어 시간의 함수로 림프 세포의 종양 형성으로 발전한다.
- [0537] 세포의 증식 억제 및 세포사멸의 유도로 본 발명의 화합물 및 접합체를 이용한 종양 세포의 치료가 된다고 믿어진다.

[0538] **II. 방사선보호 치료**

[0539] 화학식 I에 의한 화합물은 또한 정상 세포 및 조직이 전리 방사선에 노출되어 급성 또는 만성적인 영향이 나타나는 것을 막아준다.

[0540] 증식성 질병의 치료를 위한 치료학적인 방사선 요법을 겪을 때, 개체는 전리 방사선에 노출될 것이다. 상기 화합물은 비정상 조직에 대한 치료학적인 방사선 요법 동안 정상 세포를 보호해주는 데 효과적일 것으로 믿어진다. 상기 화합물은 또한 백혈병에 대해서, 특히 전리 방사선으로 유해한 세포를 자기 조직의 골수 이식 조직으로부터 제거하는 경우에 있어서 정상 세포를 방사선 치료 중에 보호하는데 유용한 것으로 믿어진다.

[0541] 본 발명에 의해, 치료학적인 전리 방사선은, 본 발명에 의한 방사선 예방 보호제 화합물이 방사선 방사에 앞서 투여되는 만큼, 어떠한 일정에서나 치료를 위한 어떠한 소정의 복용량에 있어서도 개체에 대하여 관리될 수 있다. 치료의 순서는 개인마다 다르며, 당해 기술 분야의 통상의 기술을 가진 자는 주어진 임상 조건 하에서 즉시 적절한 복용량 및 치료 전이 방사선의 일정을 결정할 수 있다.

[0542] **III. 화학 보호 치료**

[0543] 또한, 화학식 I의 화합물은 정상 세포 및 조직을 유사 분열기 세포 주기 억제제 및 토포이소머라제 억제제에 노출되는 영향으로부터 보호해준다.

[0544] 유사 분열기 세포 억제제는 이에 한정되는 것은 아니나, 예를 들어, 빈카 알칼로이드의 예로서 빈크리스틴(vincristine) 및 빈블라스틴(vinblastine), 특히 빈크리스틴; 에스트라머스틴; 택산(taxanes)의 예로 파클리탁셀(paclitaxel) 및 파클리탁셀의 유사물, 특히 파클리탁셀; 자연적으로 발생하는 맥로로라이드(macrolides)의 예로 리족신(rhizoxin), 메이탄신(maytansine) 안사미토신(ansamitocin) P-3, 포몹신 A(phomopsin A), 돌래스틴(dolastatin) 10 및 할리크론딘 B(halichrondin); 콜치신(colchicine) 및 콜치신 유도체를 포함한다.

[0545] 파클리탁셀은 난소암, 유방암 및 폐암에 있어서 적당한 성공률을 갖는 초기 치료 항-유사분열 의약품이다. 빈크리스틴은 유방암, Hodgkin's 림프세포종 및 소아암의 치료에 널리 사용되는 안정된 항-유사분열 의약품이다.

[0546] 토포이소머라제 억제제는 토포이소머라제 I의 억제 화합물, 토포이소머라제 II의 억제 화합물 및 토포이소머라제 I 및 II 모두의 억제제를 포함한다.

[0547] 토포이소머라제 I의 억제제는 예를 들어, 아드리아마이신(adriamycin), 에토포사이드(etoposide),  $\beta$ -라파콘( $\beta$ -lapachone)(Calbiochem No. 428022), AG-555(Calbiochem No. 112270), 10-하이드록시캠프토테신(Calbiochem No. 390238), AG-1387(Calbiochem No. 658520), 레베카마이신(Calbiochem No. 553700), 노갈라마이신(Calbiochem No. 488200) 및 토포테칸(Calbiochem No. 614800)을 포함한다.

[0548] 토포이소머라제 II의 억제제는 예를 들어, 캠프토테신 이리노테칸 및 토포테칸, 암사크라인(Calbiochem No. 171350), 오린트리카르복시산(Calbiochem No. 189400), 브루네오마이신(Calbiochem No. 571120), 엘리프티사인(Calbiochem No. 324688), 에피거피신(Calbiochem No. 324905), 에토포사이드(Calbiochem No. 341205), 제니스타인(Calbiochem No. 345834) 및 머베이론(Calbiochem No. 445800)을 포함한다.

[0549] 토포이소머라제 I 및 II 모두의 억제제로는 예를 들어, 아클라리비신(Calbiochem No. 112270), 콩고사이딘(Calbiochem No. 480676), 다우노마이신(Calbiochem No. 251800), 엘라직산(Calbiochem No. 324683) 및 서라민(Calbiochem No. 574625)을 포함한다.

[0550] 본 발명에 의한 상기 화합물은 정상 세포를 보호해줄 뿐만 아니라, 작동적으로 종양 세포에 세포독성적이다. 정상 세포에 있어서, 본 발명의 세포 보호 화합물은 가역적인 휴지기를 유도하여, 유사분열기 세포 주기 억제제 및 토포이소머라제 억제제의 세포독성 영향에 정상 세포가 상대적으로 저항적이도록 해준다.

[0551] **IV. 화학식 I의 화합물**

[0552] **A. 고리 치환**

[0553] 화학식 I의 페닐 고리 및 방향족 고리 Q의 고리 수소에 대한 치환 패턴은, -X-과 관련되어  $-A-R^1$  작용기가 페닐 고리의 3-포지션에 위치하는 한 어떠한 치환 패턴도 포함할 수 있다. 예를 들어, 고리 Q가 페닐인 경우, Q 위의

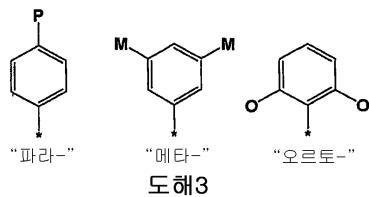
삼중-치환은 2, 3 및 4 포지션, 2, 4 및 5 포지션, 3, 4 및 5 포지션, 2, 5, 및 6 포지션 또는 2, 4 및 6 포지션에의 치환을 포함할 것이다. 페닐 Q의 이중-치환은, 예를 들어 2 및 3 포지션, 2 및 4 포지션, 2 및 5 포지션, 2 및 6 포지션, 3 및 4 포지션, 3 및 5 포지션 및 3 및 6 포지션에의 치환을 포함할 것이다.

[0554] 5원 헤테로아릴 Q 고리 위의 치환 패턴은 또한 헤테로방향족 고리 및 헤테로아릴 고리의 결합지점에 함유되어 있는 다수의 헤테로원자에 대해 설명되어야 한다. 헤테로아릴 고리가 2-포지션을 통해 결합된 하나의 헤테로원자를 함유하는 5 원 헤테로방향족 고리상에서의 치환은 다양한 치환 패턴을 예시하는 것으로 제공된다. 앞서 언급한 5-원 헤테로아릴 Q 고리상의 치환은, 예를 들어, 단일 치환에 대해서는 3, 4 및 5 포지션, 이중 치환에 대해서는 3 및 4, 3 및 5 또는 4 및 5 포지션일 수 있다.

[0555] 화학식 I에서 b가 1인 경우, R<sup>3</sup>은 바람직하게 오르토- 또는 파라- 포지션에 위치한다. b가 2인 경우, R<sup>3</sup> 치환체는 바람직하게 오르토- 및 파라- 포지션에 위치하고, 또는 양쪽 오르토- 포지션에 위치한다. b가 3인 경우, R<sup>3</sup> 치환체는 바람직하게 파라- 및 적어도 하나의 오르토- 포지션에 위치하며, 더욱 바람직하게는 파라- 및 양쪽 오르토- 포지션에 위치한다.

[0556] 화학식 I에서 a가 1인 경우, R<sup>2</sup>는 바람직하게 파라- 대 -X 혹은 파라- 대 -A-R<sup>1</sup>에; 더욱 바람직하게, 파라- 대 -X로 위치한다. a가 2 혹은 3인 경우, 치환체는 바람직하게 파라- 대 -X 및 파라- 대 -A-R<sup>1</sup>로 위치한다.

[0557] "파라-", "메타-" 및 "오르토-"의 표현, 고리에의 치환 포지션은 넘버링 시스템에 의해 또한 표시된다. 그러나 넘버링 시스템은 다른 고리 시스템 사이에서는 종종 일정하지 않다. 6-원 방향족 시스템에서는, 상술되었듯이 공간 배열이 아래 도해 3에 보여지듯이 일반적인 명칭 1,4-치환에 대해서는 "파라-", 1,3-치환에서는 "메타-" 및 1,2-치환에서는 "오르то-"의 명칭에 의해 지시된다.

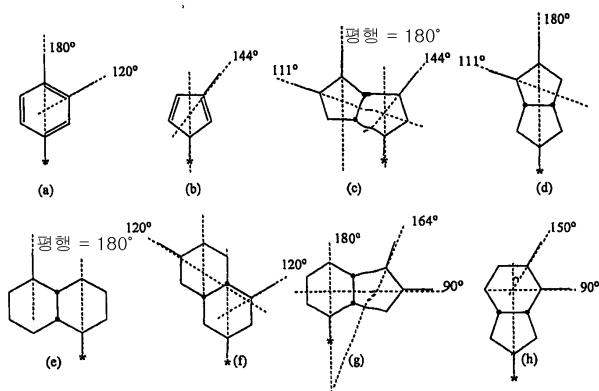


[0558]

[0559] 방향족 고리는 필수적으로 2차원적이기 때문에, 오르то-, 메타- 및 파라- 명칭은 필수적으로 평면각에 기하학적으로 관련있는 6-원 고리상의 기하학적인 포지션으로 정의된다. 그래서, 오르то- 치환은 기준 치환과 60°의 평면각을 형성하며, 이것을 오르토- 라고 한다. 마찬가지로, 메타- 치환은 120°의 평면각을, 파라- 치환은 180°의 평면각으로 정의된다.

[0560]

60, 120 및 180 각도로서 오르то-, 메타- 및 파라- 명명법으로 치환체 패턴을 명명하는 것은 6-원 모노사이클에 대해 기술한 것이다. 5-원 방향족 고리 혹은 바이사이클릭 고리에는 60, 120 혹은 180°를 형성하는 치환이 없다. 그러나, 두 치환 사이의 평면각 혹은 평면각의 범위를 정의하는 것은, 특정 고리가 포함된 특징과 무관한, 특정 치환 패턴을 용이하게 나타내는 관습이다. 6-원 방향족 고리내 파라- 치환체는 기준 치환체와 약 144 - 180°의 평면각을 형성하는 어떠한 치환체에 의한 다른 평면 모노- 혹은 바이사이클릭 고리와 매우 유사하다. 마찬가지로, 6-원 방향족 고리내 메타- 치환체는, 기준 치환과 약 90 - 144°의 평면각을 형성하는 어떠한 치환체에 의한 다른 모노- 혹은 바이사이클릭 고리와 유사하다. 이러한 방법으로 나타낼 수 있는 치환체 패턴의 몇몇 예시를 도해 4에 나타내었다.



도해 4

[0561]

[0562] 몇몇 예에서, 치환과 기준 치환 사이의 실제 각도는 형성되지 않는다. 상기의 하나의 예는 상기 (e) 구조에 나타났듯이 1- 및 5-포지션에 치환된 나프탈렌 시스템이다. (e) 구조에서, 1- 및 5-포지션 결합에 의해 정의되는 라인들 사이에는 기하학적인 교차가 없다. 그러나, 이러한 "평행한" 결합을  $180^\circ$  의 각으로 간주하여 정의하는 것이 적절하며, 따라서 6-원 평면 고리의 파라-배열과 유사하다.

[0563] 따라서,  $R^2$  및  $R^3$  치환체의 포지션에 관하여 위에서 설명된 바람직한 예에 대해서, 파라-치환의 바람직한 예는 약  $144\text{--}180^\circ$  사이의 평면각을 형성하는 치환체, 혹은 도해 4의 구조 (e)와 같이 평행한 결합에 상응하는 것이다. 마찬가지로, 메타-치환의 바람직한 예는 약  $90\text{--}144^\circ$  사이의 평면각을 형성하는 치환체에 상응하는 것이다. 오르토-치환의 바람직한 예는 항상 기준 포지션으로 사용되는 포지션과 인접한 포지션에서의 치환체를 가리킨다.

#### B. 본 발명의 화합물에 있어서 E-/Z-이성질 현상

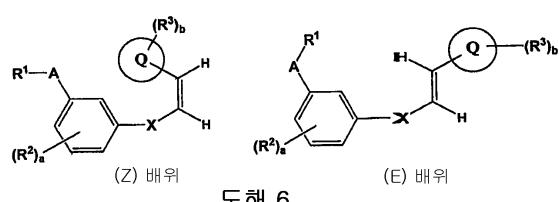
[0565] 화학식 I의 화합물은 액소사이클릭 탄소-탄소 이중 결합의 존재로부터 나타나는 이성질 현상에 의해 특징지어진다. 상기 이성질 현상은 일반적으로 시스-트랜스 이성질 현상으로 언급되나, 더욱 포괄적인 명명 규칙은 E- 및 Z-명칭을 사용한다. 화합물은 Cahn-Ingold-Prelog 시스템, IUPAC 1974 Recommendations, Section E: Stereochemistry, in Nomenclature of Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 4th ed., 1992, p. 127-138에 의해 명명되었고, 이는 본 명세서에 참고 문헌으로 편입된다. 상기 시스템의 명명법을 사용하여, 이중 결합에 관한 4개의 작용기가 일련의 법칙에 의해 우선순위가 결정된다. 그 다음, 이중 결합의 같은 면에 두개의 더 높은 순위의 작용기를 갖는 이성질체가 Z(독일어로 "zusammen", 함께라는 의미)로 지시되었다. 다른 하나의, 이중 결합의 반대측에 위치한 두개의 더 높은 순위의 작용기들은 E(독일어로 "entgegen", 반대편이라는 의미)로 지시되었다. 따라서, 만일 탄소-탄소 이중 결합 위의 네개의 작용기들이 정렬되었을 경우, A는 가장 낮은 순위이고 D는 가장 높아,  $A>B>C>D$ 로 되며, 상기 이성질체들은 도해 5와 같이 명명될 것이다.



도해 5

[0566]

[0567] 만약 다른 방법으로 나타낸다면, 아래 도해 6에 묘사된 것처럼, 배열들 및 그들의 혼합물들 모두는 화학식 I의 화합물의 범위에 포함된다.



도해 6

[0568]

## [0569] C. 광학 이성질 현상

본 발명은 또한 화학식 I에 따른 화합물의 분리된 광학 이성질체에 관한 것이다. 키랄 중심부의 존재에 기인하여 생기는 상기 이성질 현상은 "에난티오머"라고 불리우는 포개질 수 없는 이상질체의 쌍을 포함한다. 순수한 화합물의 단독 에난티오머는 광학적으로 활성적인, 즉 편광면의 면을 회전시킬 수 있다. 단독 에난티오머들은 Cahn-Ingold-Prelog 시스템에 의해 지시된다. March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (1992) p.109를 참조바란다. 일단 상기 네 작용기의 우선 순위가 결정되면, 분자들은 관찰자로부터 가장 낮은 순위 작용기가 멀리 향하게 배열된다. 그 다음, 만일 다른 작용기의 순위 내림이 시계방향으로 진행된다면, 상기 분자는 (R)로 지시되며, 만약 다른 작용기들의 순위 내림이 반시계방향으로 진행된다면, 상기 분자는 (S)로 지시된다. 도해 7의 예시에서, Cahn-Ingold-Prelog 순위는 A>B>C>D이다. 가장 낮은 순위의 원자, D는 관찰자로부터 멀리 배열된다.



## [0571]

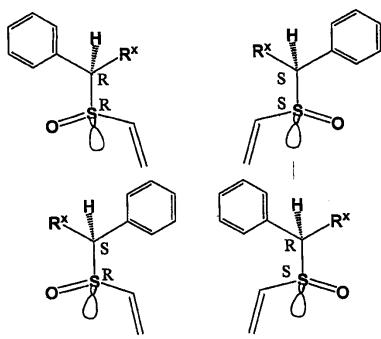
화학식 I의 술록시드(예를 들어, 화학식 IIB, IIIB, IVB, VB 및 VIB의 술록시드)는 술록시드 황 원자인 적어도 하나의 키랄 중심부를 갖는다. 또한, 화학식 I의 화합물에 있어서, X는  $-C^*H(R^X)SO_2^-$  혹은  $-C^*H(R^X)SO^-$ 이며 R<sup>X</sup>는 수소가 아니며, R<sup>X</sup>가 붙어있는 탄소 원자(C<sup>\*</sup>)가 키랄 중심인 것이다.

본 발명의 화합물(Y가 -S(=O)-인 화학식 I의 화합물)에 존재하는 술록시드 키랄 중심에 관해서, 키랄 황에 대하여 가장 낮은 순서(비어있는 오비탈)와 가장 높은 순서(술록시드 산소)의 원자들이 고정된다. 따라서, 본 발명의 화합물의 절대적인 배열은 도해 8에 나타낸 것처럼 술록시드기에 결합되어 있는 두개의 탄소 원자들의 우선 순위에 의존한다.



## [0574]

화학식 I의 특정 화합물은, 예를 들어, X가  $-C^*H(R^X)SO_2^-$  혹은  $-C^*H(R^X)SO^-$ 이며 R<sup>X</sup>가 -H가 아닌 경우에 하나 이상의 키랄 중심을 갖는다. 만일 화합물이 하나 이상의 키랄 중심을 가지면, 도해 9에 예시되었듯이 화학식 I의 절려진 구조에 의해 부분 입체 이성질체가 결과적으로 생긴다.



## [0576]

본 발명은 부분 입체 이성질체 뿐만 아니라 이의 라세믹, 분해된, 부분 입체 이성질의 및 거울상 이성질의 순수한 형태 및 이의 염을 포함하는 것을 의미한다. 부분 입체 이성질체 쌍은 정상 혹은 역상 크로마토그래피 및 결정화를 포함하는 공지된 분리 기술로 분해될 수 있다.

[0578] 분리된 광학 이성질체는 잘 알려진 키랄 분리 기술에 의해 라세믹 혼합물로부터 정제될 수 있다. 이러한 한 방법에 의하면, 화학식 I의 구조를 갖는 화합물의 라세믹 혼합물 혹은 그 키랄 중간체는 DAICEL CHIRALPAK family of columns(Daicel Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japan)의 일련의 멤버와 같은, 적절한 키랄 칼럼을 사용하여 HPLC에 의해 99wt%의 순수 광학 이성질체로 분리된다. 상기 칼럼은 제조자의 지시에 의해 조작된다.

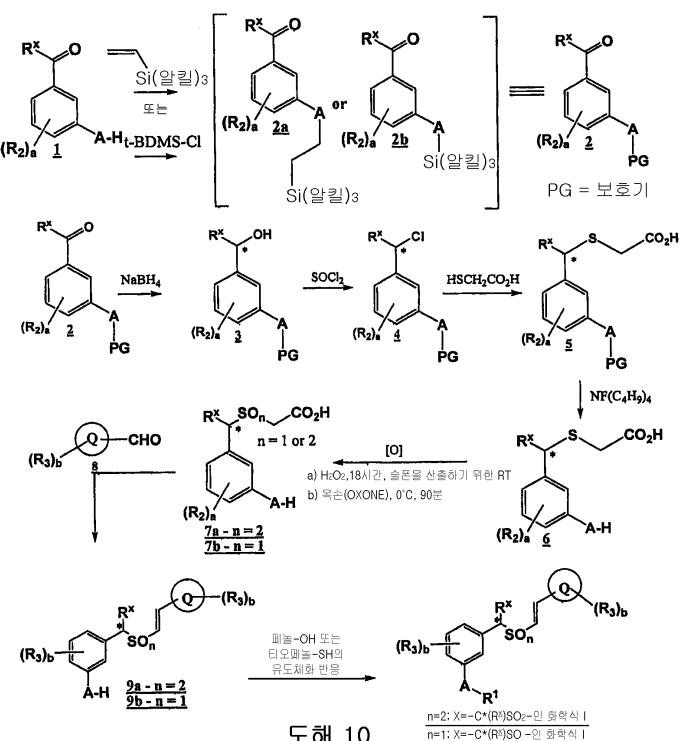
## [0579] V. 본 발명의 화합물의 제조

[0580] 화학식 I의 화합물은 통상의 기술을 가진 화학자의 능력 내에서 합성 유기 화학법을 통해 제조될 수 있다. 엑소 사이클릭 탄소-탄소 이중 결합이 (E)-인 화학식 I의 화합물 및 엑소사이클릭 탄소-탄소 이중 결합이 (Z)-인 화학식 I의 화합물은 바람직하게는 각각 (E)- 또는 (Z)-올레핀의 제조를 위해 선택적인 방법을 통해 제조된다.

### [0581] A. 화학식 I의 a. $\beta$ -불포화 술폴시드 및 술포ن의 제조

#### [0582] (i) 화학식 IE의 화합물의 제조

[0583] X가  $-\text{C}^{\alpha}\text{H}(\text{R}^X)\text{SO}_2-$  혹은  $-\text{C}^{\alpha}\text{H}(\text{R}^X)\text{SO}_2\text{O}-$ 인 화학식 I의 (E)-화합물의 일 바람직한 제조는,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_X$ ,  $\text{A}$ ,  $\text{Q}$ ,  $\text{a}$ ,  $\text{b}$ ,  $n$ , 및 \*가 본 명세서의 화학식 I에서 정의된 바와 같으며, 하기 도해 10에 따라, 각각 치환된 페닐-( $\text{CHR}^X$ ) $_n$ -술폴피닐 아세트산 **7b**, 혹은 치환된 페닐-( $\text{CHR}_X$ ) $_n$ -술폴피닐 아세트산 **7a**를 이용한 Q-알데히드 **8**의 Knoevenagel 응축에 의한 것이다.



[0584]

[0585] 도해 10에 나타난 합성 경로는 화학식 I의 화합물 자체인 화학식 **9a** 및 **9b**의 화합물을 생성하는 것을 제공한다. 또한, 화학식 **9a** 및 **9b**의 화합물은, 3-하이드록시 혹은 3-머캅토 부의 유도체화를 통해 화학식 I의 추가적인 새로운 화합물을 제공하도록 더욱 유도될 수 있는 향상된 중간체로서 제공된다.

[0586] 도해 10에 따라, 출발 페놀 혹은 티오페놀 **1**이 페놀 혹은 티오페놀 부를 보호하기 위해 우선 유도된다. 페놀 및 티오페놀 화합물, **1**은, 트리알킬실릴 할라이드, 바람직하게는 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드(t-BDMS-Cl) 혹은 비닐트리알킬실란, 바람직하게는 비닐 tert-부틸디메틸실란 혹은 비닐 트리메틸실란과 반응하여 이에 상응하는 트리알킬실릴에틸 보호 페놀 또는 티오페놀, **2**를 생성한다.

[0587] 보호 화합물, **2**는 케톤 또는 알데히드를 이에 상응하는 알코올로 환원시킬 수 있는 환원제로 처리된다. 적절한

환원제는 하이브리드 환원제, 예를 들어,  $\text{NaBH}_4$  및  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ 를 포함한다. 바람직하게는 상기 반응은 용매, 예를 들어, 테트라하이드로퓨란(THF)에서 수행된다. 환원은 벤질 알콜 유도체 3을 제공한다.

[0588] 벤질 알코올, 3은 할로겐화제, 예를 들어 티오닐 클로라이드와 반응하여 벤질 할라이드 유도체, 4를 제공한다.

[0589] 도해 10에 따라, 벤질머캅토아세트산 화합물 5는, 머캅토아세트산(혹은 그 염)과 4의 반응에 의해 형성되며, 여기서  $R_2$ ,  $R_X$  및 a는 화학식 I에 대해 본 명세서에 정의된 바와 같으며 L은 이탈기이다. 적절한 머캅토아세트산 염은 소디움 및 포타슘 염과 같은 알칼리 금속염을 포함한다. 4에 대해 적절한 이탈기는, 예를 들어 할로겐, 토실, 노실, 트리필 혹은 메실을 포함한다. 상기 반응은 바람직하게 극성 용매, 더욱 바람직하게는 ( $C_1-C_4$ ) 알킬 알콜, 예를 들어 메탄올과 같은 극성 용매에서 수행된다. 상기 반응은 바람직하게는 실온 혹은 그 이상에서, 더욱 바람직하게는 50°C 이상에서, 가장 바람직하게는 용매의 환류 온도에서 수행된다.

[0590] 벤질머캅토아세트산 화합물, 5는 그리고나서 티오페놀 혹은 폐놀 보호기, PG,를 제거하여 3-하이드록시 혹은 3-머캅토 벤질머캅토아세트산, 6을 제공하기 위하여 탈보호된다. 적절한 탈보호 시약들은 TBAF 및 트리에틸아민 트리하이드로플로라이드를 포함한다.

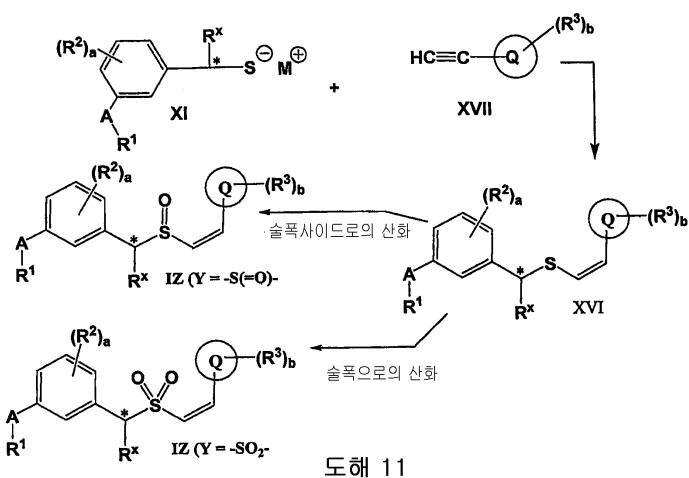
[0591] 탈보호되는 화합물 6은 그리고나서, 술포닐 아세트산 화합물 7b, 혹은 술포닐 아세트산 화합물 7a와 같은 것을 발생시키기 위해 적절한 산화제로 산화된다. 적절한 산화 작용제는 선택적으로 설파이드를 술폴시드(예를 들어, 7a)로 산화시키거나, 혹은 설파이드를 술폰(예를 들어, 7b)로 산화시킬 수 있는 모든 산화제이다. 그 예로는 3-클로로페벤조산(MCPBA)(Aldrich 27,303-1) 및 포타슘 폐록시모노설페이트(Aldrich 22,803-6)이 있다. 술폴시드, 7b를 형성하기 위한 산화 작용은 바람직하게는 저온에서, 바람직하게는 -40°C에서 0°C 범위에서 수행된다. 상기 술폰, 7a를 형성하기 위한 산화 작용은 바람직하게는 상온 혹은 더 높은 온도에서, 더욱 바람직하게는 30°C에서 50°C 범위에서 수행된다. 상기 반응은 바람직하게는 적절한 용매 내에서 구성되며, 적절한 용매들은 비극성 유기 용매들, 더욱 바람직하게는 할로겐화 용매, 예를 들어 디클로로메탄(DCM)이다.

[0592] 벤질아민 및 결정 아세트산의 존재하에서 Knoevenagel 반응을 통해 Q-알데히드, 8로 술폴사이드 7b 혹은 7a를 응축하는 것은, 요구되는 (E)- $\alpha$ ,  $\beta$ -불포화 술폴시드 9b 혹은 (E)- $\alpha$ ,  $\beta$ -불포화 술폰, 9a를 각각 얻게 해준다.

[0593] 9b 혹은 9a의 화합물은  $R^1$ 이 -H인 화학식 I의 화합물이다. 화합물 9b 및 9a는 이어서 본 명세서에서 설명되었듯이 추가적인 화학식 I의 화합물 제공을 유도한다.

#### [0594] (ii) 화학식 IZ의 화합물의 제조

[0595] X가  $-\text{C}^*\text{H}(\text{R}^X)\text{SO}-$  혹은  $-\text{C}^*\text{H}(\text{R}^X)\text{SO}_2-$ 인, 화학식 IZ의 화합물의 일 바람직한 제조는 이에 상응하는 설파이드 화합물을 술폴시드 혹은 술폰으로 산화하는 것이다. Q-아세틸렌 10은 하기 도해 11에 따라 벤질 머캅탄의 음이온과 반응하며, 여기서  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_X$ , A, Q, a, b, n 및 \*는 화학식 I에 대해 본 명세서에 정의된 바와 같다.



[0596]

[0597] 도해 11에 의해, 화학식 IZ의  $\alpha$ ,  $\beta$ -불포화 술폴시드 및  $\alpha$ ,  $\beta$ -불포화 술폰은 화학식 XVII의 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴아세틸렌에 바람직하게는 화학식 XI의 적절한 티올염의 친핵성 첨가에 의해 제조된다. 화학

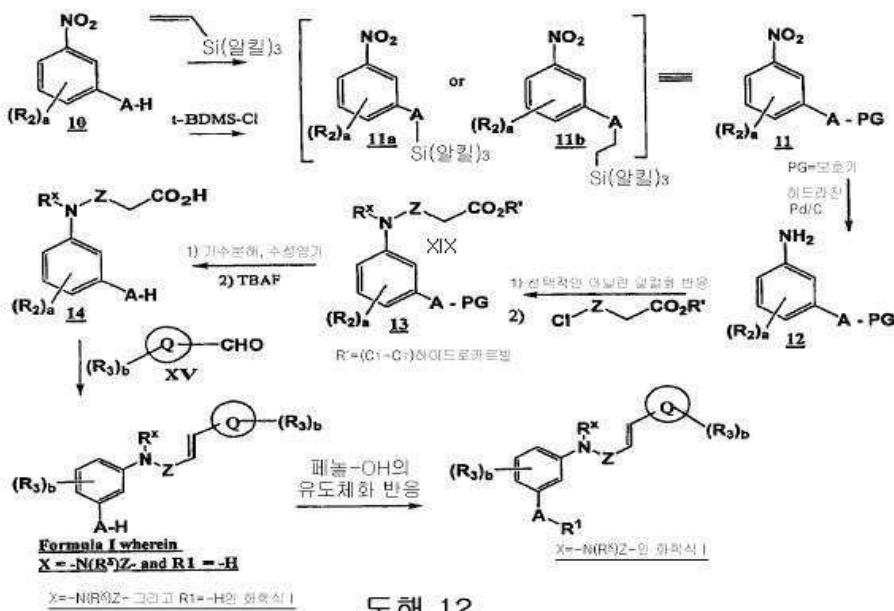
식 XVII에서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_X$ , Q, a 및 b는 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같으며, A는  $-S$ 이고  $M^+$ 는 반대 이온이며, 바람직하게는 알칼리 금속, 그 예로 소디움, 리튬 혹은 포타슘, 알칼리토금속, 그 예로 칼슘 또는 마그네슘, 혹은 전이금속, 그 예로 아연 및 구리이다. 도해 11에 나타낸 합성은 (Z)-스티릴 벤질설폐시드의 생성에 대해 Reddy et al., Sulfur Letters 13:83-90(1991)에 기재된 방법과 유사하다. Reddy et al.의 전체 명세는 본 명세서에 참고 문헌으로 편입된다.

[0598] 설파이드 중간체 XVI는 그리고나서 적절한 산화제로 산화된다. 적절한 산화제는 화학식 IZ의 술포시드로 설파이드를 산화시킬 수 있는 것이다. 화학식 IZ의 술포시드 혹은 술폰 화합물을 생산하는 반응에 적절한 산화제는 메타클로로페록시벤조산(MCPBA) 및 포타슘 폐록시모노설페이트를 포함한다. 화학식 IZ의 술포시드를 형성하는 산화는 바람직하게 저온에서, 더욱 바람직하게는  $-40^\circ\text{C}$  내지  $0^\circ\text{C}$  범위에서 수행된다. 화학식 IZ의 술폰을 형성하기 위한 산화는 바람직하게 실온 혹은 그 이상의 온도에서, 더욱 바람직하게는  $30\text{--}50^\circ\text{C}$ 의 온도 범위에서 수행된다. 설파이드에서 술폰으로의 산화시 술포시드는 중간체 산화 상태이기 때문에, 술포시드로의 산화 반응은 모니터링되어야 하고, 더이상의 술폰으로의 산화 이전에 종료되어야 한다. 마찬가지로, 술폰의 산화에 있어서도 반응은 모니터되어야하고, 화학식 XVI의 모든 설파이드가 소모되고, 화학식 IZ의 중간체 술포시드가 소모되는지를 확인해야 한다. 상기 반응은 바람직하게는 적절한 용매 내에서 수행된다. 적절한 용매는 바람직하게는 비극성 유기 용매이고, 더욱 바람직하게는 할로겐화 용매, 예를 들어 디클로로메탄(DCM)이다.

#### [0599] B. 화학식 I의 $\alpha$ , $\beta$ -불포화 술폰아미드 및 아릴 프로펜아미드의 제조

##### [0600] (i) 화학식 IE의 화합물의 제조

[0601] X가  $-\text{NR}_X^X\text{C}(=\text{O})$  혹은  $-\text{NR}_X^X\text{SO}_2-$ 인 화학식 IE의 화합물의 제조에 바람직한 것은, 화학식 XIX에 의한 술폰아미드 혹은 아릴프로펜아미드 화합물을 형성하기 위해 적절히 치환된 아닐린 화합물의 반응에 의한 것이다. 도해 12에 나타낸 바와 같이, 화학식 XIX 화합물은 이후 가수분해되고, 탈보호되며 화학식 XV의 아릴 혹은 헤테로아릴 알테하이드와 반응하여 화학식 IE에 의한 술폰아미드 혹은 아릴프로펜아미드 화합물을 형성한다.



도해 12

##### [0602]

[0603] 도해 12에 의해, 출발 3-니트로페놀 혹은 3-니트로티오페놀, 10은 페놀 혹은 티오페놀 부를 보호하기 위해 먼저 유도된다. 페놀 및 티오페놀 화합물, 10은 트리알킬실릴 할라이드와, 바람직하게는  $t\text{-BDMS-Cl}$ , 혹은 비닐트리알킬실란과, 바람직하게는 비닐  $t\text{-BDMDS-Cl}$  혹은 비닐 트리메틸실란과 반응하여, 이에 상응하는 트리알킬실릴에틸 보호 화합물, 11b를 생성한다.

##### [0604]

보호되는 화합물, 11은 방향족 니트로기를 이에 상응하는 방향족 아미노기로 환원시킬 수 있는 환원제로 처리된다. 적절한 제제는 귀금속 환원제들, 예를 들어 하이드라진 및 팔라듐 금속을 포함한다. 바람직하게 상기 반응은 용매, 예를 들어 THF 혹은 저급 알코올, 예를 들어 메탄올 혹은 에탄올에서 이루어진다. 상기 환원은 아닐린

유도체, 12를 제공한다.

[0605] 상기 아닐린 유도체, 12는 선택적으로 알킬화되어 아닐린 니트로겐상에  $-R^X$  치환체를 갖는 중간체를 제공한다. 아닐린 니트로겐의 적절한 알킬화는 다음을 포함한다: (a) 이탈기, 예를 들어 알킬 할라이드 혹은 알킬 메실레이트를 갖는 알킬 부를 이용한 알킬화; 및 (b) 환원 아민화, 즉 알데히드 혹은 케톤과 아닐린의 반응에 의해 형성되는 이민을 선택적으로 환원시킬 수 있는 환원 작용제의 존재하에서 알데히드 또는 케톤과의 반응. "선택적 환원"은 적절한 환원 작용제가, 반응 조건 하에서, 출발 알데히드를 환원시키는 것보다 더 빠르게 이민 중간체를 환원시키는 것을 의미한다.

[0606] 택일적으로, 환원 아민화 반응은 원-포트(one-pot) 과정에서 니트로기가 환원되고 알킬화된 방향족 니트로 화합물, 11에 직접적으로 수행될 수 있다.

[0607] 선택적-알킬화 아닐린은 그리고나서 이탈기가 바람직하게는 클로로인 화학식 XII에 의한 화합물과 반응한다. 화학식 XII의 특정 화합물은 에틸말로닐 클로라이드(Z가  $-C(=O)-$ 인 화학식, 13에 의한 화합물을 형성하기 위한) 및 에틸-2-클로로솔포닐아세테이트(Z가  $-SO_2-$ 인 화학식 13에 의한 화합물을 형성하기 위한)를 포함한다.

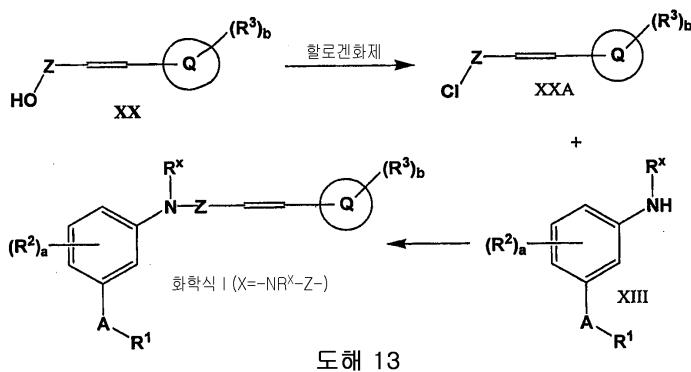
[0608] 도해 12에 의해, 카르복시 에스테르 화합물, 13은 가수분해되어 이에 상응하는 카르복시산 화합물 용매를 형성한다. 가수분해는 바람직하게는 염기성 조건하에서 수행된다. 적절한 염기는 LiOH, NaOH 및 KOH를 포함한다. 가수분해는 바람직하게는 수성 용매에서 수행되며, 수성 용매는 물과 메탄올, THF 또는 이의 혼합물과 같은 수흔화성 용매의 혼합물일 수 있다.

[0609] 화합물 13은 또한 3-하이드록시 혹은 3-머캅토 화합물 14를 제공하기 위한 티오페놀 혹은 폐놀 보호기, PG를 제거하기 위해 탈보호된다. 적절한 탈보호제는 TBAF 및 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드를 포함한다.

[0610] 탈보호된 카르복시산 화합물 14는, 그리고나서  $R_1$ 이  $-H$ 이고 X가  $-NR^X-Z-$ 인 화학식 I에 의한 화합물을 생성하기 위해, 아민, 바람직하게는 피페리딘의 존재하에 적절한 아릴 혹은 헤테로아릴 알데히드와 반응된다. 상기 반응은 물과 공비혼합물을 형성하는 유기 용매에서 수행되는 것이 바람직하다. 이러한 용매는 예를 들어 벤젠, 톨루엔 및 DCM을 포함한다. 상기 반응은 반응에서 형성되는 물을 제거하는 몇몇 수단에 의해 수행되는 것이 바람직하다. 적절한 물의 제거 수단은 분자 여과기로서 Dean-Stark 트랩의 사용 혹은 워터-스캐빙 작용제(water-scavenging agent)의 사용을 포함한다.  $R^1$ 이  $-H$ 인 화합물을 후속적으로 본 명세서에서 설명되었듯이 화학식 I의 추가적인 화합물을 제공하도록 유도된다.

#### [0611] (ii) 화학식 IZ의 $\alpha, \beta$ -불포화 술폰아미드 및 프로펜아미드의 제조

[0612] X가  $-NR^XC(=O)-$  혹은  $-NR^XSO_2-$ 인 화학식 IZ의 화합물은 Reddy et al., WO 03/072063의 방법에 의해 제조될 수 있으며, 이의 전체 명세서는 본 명세서에서 참고 문헌으로 편입된다. 상기 반응은 엑소사이클릭 탄소-탄소 이중 결합이 (Z)-형태로 존재하는 화학식 XXA에 따른 화합물과 적절히 치환된 아닐린의 반응으로 화학식 IZ에 따른 술폰아미드 또는 아릴프로펜아미드 화합물을 형성하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 또한 화학식 XXA에 따른 중간체 화합물의 엑소사이클릭 탄소-탄소 이중 결합이 (E)-형태로 존재하는 경우 화학식 IE의 화합물을 생성하도록 제공될 수 있다. 상기 합성을 도해 13으로 나타낸다.



[0613]

[0614] 도해 13에 의해, 중간체 (E)- 혹은 (Z)-방향족 아크릴로일할라이드 XXA 혹은  $\alpha, \beta$ -불포화 술포닐 할라이드 XXA는 이에 상응하는 방향족 아크릴산 XX 혹은  $\alpha, \beta$ -불포화 술폰산 XX로부터 제조될 수 있다. 이를 수행하기 위해, 술폰산, XX는 할로겐화제, 예를 들어 티오닐 클로라이드 혹은 인산 펜타클로라이드와 반응해서 중간체 XXA를 형성한다.

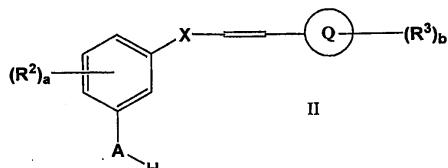
[0615] 화학식 XII의 방향족 아민은 XXA와 반응한다. 상기 반응은 산 스캐빈저(acid scavenger)의 존재하에서 수행되는 것이 바람직하다. 적절한 산 스캐빈저는 예를 들어, TEA, DIPEA, 피리딘 혹은 루티딘과 같은 3차 아민; 소디움 카보네이트 혹은 포타슘 카보네이트와 같은 무기 염기, 혹은 N,N-디이소프로필에틸아미노메틸폴리스티렌(PS-DIPEA)과 같은 고체 지지체상의 염기를 포함한다. 상기 반응은 THF, 톨루엔 혹은 DCM과 같은 유기 용매에서 수행되는 것이 바람직하다.

[0616] 만일 R<sup>1</sup>이, 예를 들어 트리알킬실릴 혹은 트리알킬실릴에틸기와 같은 티오페놀 혹은 폐놀 보호기인 경우, 생성물은 임의로 화학식 I의 추가적인 화합물을 생성하도록 탈보호되고 유도될 수 있다.

C. 화학식 II의 티오페놀 혹은 폐놀 화합물의 유도에 의한 화학식 I의 화합물의 제조

[0618] 화학식 II의 화합물은 화학식 I의 다른 화합물을 생산하기 위한 다양한 시약들로 R<sup>1</sup>이 -H임을 특징으로 하는 화학식 I에 의한 화합물의 3-하이드록시 혹은 3-머캅토 부를 반응시켜 유도된다.

[0619] 따라서, 본 발명의 다른 견지에 따르면, 예를 들어, 화학식 II



[0620]

[0621]에 따른 화합물과 같은 화합물의 3-하이드록시 혹은 3-머캅토 일부의 유도를 통해, 화학식 I에 따른 화합물 또는 이의 염을 제조하는 방법이 제공되며, 다음 단계를 포함한다:

[0622] 화학식 II에 따른 화합물 또는 이의 염을 화학식 XXI:



[0624]에 따른 친전자성 화합물과 반응시키는 단계.

[0625] (상기 식에서, R<sup>1</sup>은, 본 명세서에서 화학식 I의 화합물에 관하여 정의된 바와 같으며, 단, R<sup>1</sup>은 -H가 아니며;

[0626] L은 상기 제제 XXI가 화학식 II에 따른 화합물의 폐놀 또는 티오페놀기와 반응하게 되도록 하여 이에 따라 이의 티오페놀 또는 폐놀기를 유도하고 R<sup>1</sup>이 -H이외의 것인 화학식 I에 따른 화합물을 형성하도록 이탈기를 포함한다.)

[0627] 화학식 XXI의 화합물은, 예를 들어

[0628] (a) R<sup>1</sup>이 이탈기 L에 의해 알킬 작용화된 화합물;

[0629] (b) L이 아실(acyl)이 아닌, 이탈기 L에 의해 R<sup>1</sup>이 아릴 혹은 헤테로아릴 작용화된 화합물;

[0630] (c) R<sup>1</sup>이 이탈기 L에 의해 활성화된 카르복시산인 화합물;

[0631] (d) R<sup>1</sup>이 이탈기 L에 의해 활성화된 술폰산인 화합물;

[0632] (e) R<sup>1</sup>이 이탈기 L에 의해 활성화된 카르bam인 화합물;

[0633] (f) R<sup>1</sup>이 이탈기 L에 의해 활성화된 트리알킬 실릴기인 화합물; 및

[0634] (g) R<sup>1</sup>이 이탈기 L에 의해 활성화된 디하이드로카르빌포스피탈기인 화합물

[0635] 을 포함한다.

[0636] 적절한 이탈기 L은 예를 들어, 할로겐, 메실, 토실, 노실, 트리필 및 아실기를 포함한다. 화학식 XXI의 화합물은 예를 들어, t-BDMS-Cl 같은 실릴할라이드, 알킬 브로마이드 및 벤질 브로마이드와 같은 알킬 및 아릴알킬 할라이드; 아세틸 클로라이드 및 다른 산 클로라이드와 같은 아실 할라이드; 술포닐 클로라이드와 같은 술포닐 할라이드; 산 안하이브리드, 술포닉 안하이브리드; 메실 혹은 토실과 같은 술포네이트 이탈기를 갖는 치환 알칸; 디에틸 포스파이트와 같은 포스파이트 에스테르를 포함한다.

[0637] 화학식 III, IV, V 및 VI에 의한 화합물과 같은 본 발명의 화합물을 생성하는데 이용될 수 있는 유도체 탑입의 대표적인 예를 표 4에 나타내었다.

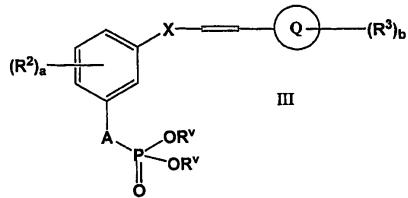
표 4

표 4 :

<p style="text-align: center;">시약 → 생성물</p>	
시약	생성물
트리에틸아민과 같은 염기의 존재하에서 디양킬 또는 디벤질 아인산염을 CBr4 또는 CCl4와 반응 시켜서 원위치에서 생성된 할리 디양킬 아인산염 또는 할로 디벤질 아인산염 (phosphite)	<p>화학식 I, II A and II B의 인산염(phosphate) 화합물</p>
활성화된 카르복실산, 카르바민산 또는 탄산; 커플링(coupling)시약과 결합한 카르복실산 또는 아미노산을 포함	<p>에스테르, 카르바민산염, 화학식 I, III A 그리고 III B의 탄산염</p>
활성화된 술포산 또는 술포만산	<p>화학식 I, IV A 그리고 IV B의 술포산염 화합물</p>
남은 그룹L로 활성화된 알킬화합물	<p>(C1-C7 하이드로카프릴렌) — Rz 화학식 I, V A 그리고 V B의 에테르들과 티오에테르들</p>

[0638]

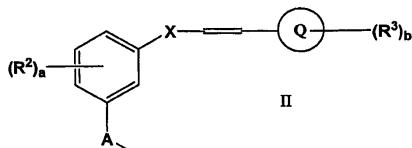
[0639] 이에 따라, 화학식 III에 의한 화합물, 혹은 그 염을 제조하는 방법이 제공된다.



[0640]

[0641] 상기 식에서,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, A, Q, a 및 b는 화학식 I의 화합물에 대하여 본 명세서에서 정의된 바와 같으며;  $R^V$ 는  $-(C_1-C_7)$ 하이드로카르빌이다. 상기 방법은 다음 단계를 포함한다.

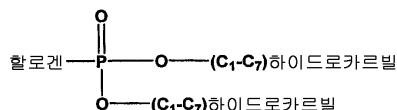
[0642] (a) 화학식 II:



[0643]

[0644] (상기 식에서,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, A, Q, a 및 b는, 화학식 I의 화합물에 관하여 본 명세서에서 정의된 바와 같다.)

[0645] 예 의한 화합물을 디하이드로카르빌포스파이틸 할라이드:



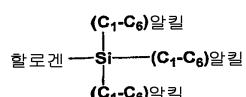
[0646]

[0647] 와 반응하는 단계: 및

[0648] (b) 반응 생성물들로부터  $R^V$ 가  $-(C_1-C_7)$ 하이드로카르빌인 화학식 III의 화합물, 혹은 그 염을 분리하는 단계.

[0649] 나아가  $R^2$ ,  $R^3$ , X, A, Q, a 및 b가 본 명세서의 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같으며  $R^V$ 가  $-H$ 인 화학식 III에 의한 화합물 혹은 그 염의 제조 방법이 제공된다. 상기 방법은 다음 단계를 포함한다.

[0650] (a)  $RV$ 가  $-(C_1-C_7)$ 하이드로카르빌인 화학식 III에 따른 화합물을 할로트리알킬 실란:



[0651]

[0652] 과 반응시키는 단계: 및

[0653] (b)  $R^V$ 가  $-H$ 인 화학식 III의 화합물, 혹은 그 염을 반응 생산물로부터 분리시키는 단계.

[0654] 바람직하게, 상기 트리할로알킬 실란은 트ライ킬 실릴 클로라이드 및 트리알킬실릴 브로마이드로부터, 더욱 바람직하게는 트리메틸실릴브로마이드로부터 선택된다.

## VI. 화학식 I 화합물의 접합체

[0655] 화학식 I에 의한 화합물은 항체(Ab)와의 접합체를 형성하도록 반응될 수 있다. 상기 항체는 치료 활성 약물 분자를 항체가 반응하는 특정 표적 세포 집단으로 운반하도록 작용한다.

[0657] A. 화학식 I 화합물의 접합에 적절한 항체

- [0658] 상기 항체는 수용체, 항원 혹은 치료받고자 하는 비정상적 증식성 세포 집단과 관련된 다른 수용부와 결합하여 복합체를 형성하거나 반응하는 어떠한 항체일 수 있으며, 이는 적어도 하나의 화학 반응부, 바람직하게는 자유 반응 셀프히드릴(-SH), 아미노(-NH<sub>2</sub>)기 혹은 카르복시기(CO<sub>2</sub>H)를 갖는다. 특히 바람직한 항체는 종양-관련 항원을 인지할 수 있는 것들이다.
- [0659] 상기 항체는 IgG, IgA, IgM, IgD 혹은 IgE와 같은 면역글로불린의 어떠한 알려진 클래스 혹은 서브클래스에 속 할 수 있다. 상기 항체는 어떠한 종으로부터 유도될 수 있다. 그러나, 바람직하게는 인체, 뮤린(murine) 혹은 토끼로부터의 것이 바람직하며, 더욱 바람직한 것은 인체로부터의 것이다. 상기 항체는 폴리클론성 혹은 모노클론성, 바람직하게는 모노클론성이다.
- [0660] 본 발명은 또한 항원 인지 항체 프레그먼트의 사용을 포함한다. 그러한 프레그먼트는, 예를 들어, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, FV 혹은 Fab 프레그먼트이거나 혹은 다른 항원 인식 항체 프레그먼트이다.
- [0661] 그러한 항체 프레그먼트는 예를 들어, 단백질 분해효소, 예를 들어, 펩신, 파파인 소화, 환원 알킬화 혹은 재조합 기술에 의하여 제조될 수 있다. 모노클로날 항체(Mab)는 가수분해에 의해 유익하게 분할되어 항원-바인딩 사이트를 보유하는 프레그먼트로 생성될 수 있다. 예를 들어, 파파인으로 중성 pH에서 IgG 항체의 단백질 분해 처리는 두개의 동일한 "Fab" 프레그먼트를 생성하며, 각각은 헤비 체인(Fd)의 프레그먼트에 디설파이드-결합된 하나의 본래의 라이트 체인을 지닌다. 각 Fab 프레그먼트는 항원-바인딩 사이트를 함유한다. IgG 분자의 남은 부분은 "Fc"로 알려진 2량체이다. 유사하게, pH 4에서의 펩신 분할은 F(ab')<sub>2</sub> 프레그먼트를 형성한다. 그러한 프레그먼트를 제조하는 재료 및 방법은 당 기술분야의 숙련자에게 잘 알려져 있다. 일반적으로, Parham, J. Immunology, 131, 2895(1983); Lamoyi et al., J. Immunological Methods, 56, 235(1983); Parham, Id., 53, 133(1982); Goding, Monoclonal Antibodies Principles and Practice, Academic Press(1983), p.119-123; 및 Matthew et al., Id., 50, 239(1982)를 참조바란다.
- [0662] 상기 항체는 단일 사슬 항체("SCA")일 수 있다. 이들은 가변 라이트(V<sub>L</sub>) 및 가변 헤비(V<sub>H</sub>) 도메인이 펩티드 결합 혹은 디설파이드 결합에 의해 연결되어 있는 단일 사슬 Fv 프레그먼트("scFv")로 구성될 수 있다. 상기 항체는 항원-바인딩 활성을 갖는 단일 V<sub>H</sub> 도메인(dAbs)로 구성될 수 있다. 참조 예, G.Winter and C.Milstein, Nature, 349, 295(1991); R.Glockshuber et al., Biochemistry 29, 1362(1990); 및 E.S.Ward et al., Nature 341, 544(1989), 이들의 전체 내용은 본 명세서에 참고문헌으로 편입된다.
- [0663] 또한, 상기 항체는 "이작용성", 혹은 "하이브리드" 항체, 즉 종양에 관련된 항원과 같은 하나의 항원 사이트에 대해 특이성을 갖는 하나의 아암(arm)을 가질 수 있으며 반면에 다른 아암은, 예를 들어 항원-함유 종양 세포에 치명적인 작용제인 합텐(hapten) 혹은 상기 작용제에 결합된 합텐을 인지하는 항체일 수 있다. 택일적으로, 이 작용성 항체는 각 아암이 치료될 비정상 증식적 세포의 종양 관련 항원의 다른 에피토프에 대한 특이성을 갖는 항체일 수 있다.
- [0664] 이작용성 항체는 예를 들어 본 명세서에 참고 문헌으로 편입되어 있는 유럽 특허 공개 EP 0105360에 기재되어 있다. 그러한 하이브리드 혹은 이작용성 항체는 생물학적으로 세포 융합 기술, 혹은 화학적으로, 특히 가교체 혹은 디설파이드 결합-형성제에 의해 유도될 수 있다. 이작용성 항체는 전체 항체들 및 그 프레그먼트들을 포함 할 수 있다. 이러한 하이브리드 항체를 얻는 방법은 예를 들어 본 명세서에 참고 문헌으로 전체 내용이 편입된 1983년 10월 27일에 공개된 PCT 출원 WO83/03679, 및 1987년 4월 8일에 공개된 유럽 출원 EPA 0 217 577에 기재되어 있다.
- [0665] 상기 항체는 키메라 항체일 수 있다. 키메라 동물-인체 모토클로날 항체는 본 기술분야에 잘 알려져 있는 통상적인 DNA 재조합 및 유전자 트랜스펙션 기술에 의해 제조될 수 있다. 알려진 항원-바인딩 특이성을 갖는 마우스 항체-생성 골수종 세포주의 가변 영역 유전자는 인체 면역글로불린 불변 영역 유전자와 연결된다. 이러한 유전자 구조물이 마우스 골수종 세포내로 트랜스펙트되는 경우, 인체에는 다량으로 생산되지만, 마우스에서는 항원-바인딩 특이성이 있는 항체가 생성된다. Morison et al., Proc.Natl.Acad.Sci.USA 81-6851-6855, 1984에 의해 증명되었듯이, 키메라 헤비 사슬 V 영역 엑손(VH)-인체 헤비 사슬 C 영역 유전자 및 키메릭 마우스 라이트 사슬 V 영역 엑손(V\*)-인체\* 라이트 사슬 유전자 구조물은 마우스 골수종 세포주에 트랜스펙트되는 경우에 발현될 수 있다. 키메릭 헤비 및 라이트 사슬 유전자가 동일한 골수종 세포로 트랜스펙트되는 경우, 본래의 H<sub>2</sub>L<sub>2</sub> 키메라 항체가 생성된다. V 및 C 영역 유전자의 계놈 클론의 조합에 의해 이러한 키메라 항체를 생성하는 방법론은 위에서 언급된 Morison et al., 및 Boulianane et al., Nature 312, 642-646, 1984에 기재되어 있다. 또한, 마우스

골수종 세포의 트랜스펙션 이후의 인체-마우스 키메라 사슬의 인체 헤비 사슬 프로모터로부터의 높은 수준의 발현의 설명에 대해서는 Tan et al., J. Immunol. 135, 3564-3567, 1985를 참조바란다. Whittle et al., Protein Eng. 1, 499-505, 1987 및 Liu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84, 3439-3443, 1987에 의해 설명되듯이, 계놈 DNA를 결합시키는 것 대신에 적절한 V 및 C 영역의 cDNA 클론이 키메라 항체의 생성을 위해 조합될 수 있다.

[0666] 키메라 항체의 제조예로, 다음 미국 특허들: 5,292,867; 5,091,313; 5,204,244; 5,202,238; 및 5,169,939를 참조바란다. 이들 특허의 전체 명세서, 및 전 단락에서 언급한 공개물은 본 명세서에 참고 문헌으로 편입된다. 본 발명은 이작용기, 키메라, 이작용성 키메라, 인간화 혹은 항원-인지 프레그먼트나 이의 유도체의 어떤 특정 생성 방법으로 범위가 제한되는 것으로 해석되지 않는다.

[0667] 뮤린 항체의 면역원을 더욱 감소시키기 위해서, "인간화된" 항체가 만들어지고, 이는 마우스 항체의 최소 필수 부분, 상보성-결정 영역(CDRs)만 인체 V 영역 프레임워크 및 인체 C 영역과 조합된다(Jones et al., Nature 321, 522-525, 1986; Verhoeyen et al., Science 239, 1534-1536, 1988; Reichmann et al., 322, 323-327, 1988; Hale et al., Lancet 2, 1394-1399, 1988; Queen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86, 10029-10033, 1989). 위에 언급된 문헌들의 전체 내용은 본 명세서에 참고 문헌으로 편입된다. 이 기술은 인간화된 항체의 이종발생의 요인을 최소화함으로 감소시키는 결과를 가져온다. 설치류 항원 바인딩 사이트는 설치류 항체로부터, 전체 가변 도메인이 아닌, 단지 항원 바인딩 사이트를 이식함으로써 인체의 항체내로 직접적으로 형성된다. 이 기술은 감소한 인체 면역원의 키메라 설치류/인체 항체 생성에 사용될 수 있다.

[0668] 종양 항원 혹은 종양-관련 항원을 표적하며 상업적으로 이용가능한 대표적인 항체 및 이의 항원-바인딩 프레그먼트는: Satumomab Pendetide(Cytogen, TAG-72에 대한 뮤린 mab); Igovomab(CIS Bio, 종양-관련 항원 CA 125에 대한 뮤린 Mab 프레그먼트 Fab2); Arcitumomab(Immunomedics, 인체 암배 항원 CEA에 대한 뮤린 Mab 프레그먼트 Fab); Capromab Pentate(Cytogen, 종양 표면 항원 PSMA에 대한 뮤린 Mab); Tecnemab KI(Sorin, HMW-MAA에 대한 뮤린 Mab 프레그먼트(Fab/Fab2 혼합)); Nofetumomab(Boehringer Ingelheim/NeoRX, 암-관련 항원에 대한 뮤린 Mab 프레그먼트(Fab)); Rituximab(Genentech/IDEC Pharmaceuticals, B 텁포사이트 표면의 CD20 항원에 대한 키메라 Mab); Trastuzumab(Genentech, 인체 상피 성장 인자 수용체 2(HER 2)에 대한 인간화 항체); Votumumab(Organon Teknika, 사이토케라틴 종양-관련 항원에 대한 인체 Mab); Ontak(Seragen/Ligand Pharmaceuticals, 표면 IL-2 수용기를 나타내는 세포들을 표적으로 삼는 IL-2-디프테리아 독성 융합 단백질); IMC-C225(Imclone, EGFR에 바인딩하는 키메라 모노클론 항체); LCG-Mab(Cytoclonal Pharmaceuticals, 폐암 유전자 LCG에 대한 모노클로날 항체); ABX-EGF(Abgenix, 상피 성장 인자 수용체(EGFr)에 대한 완전 인체 모노클로날 항체); 및 Epratuzumab(Immunomedics, 인간화된 항-CD22 모노클로날 항체)를 포함한다.

[0669] 본 발명의 일 구현에 따르면, 상기 항체는 종양-특이 항체, 바람직하게는 종양-특이 모노클로날 항체 혹은 종양-특이 모노특이적 폴리클로날 항체를 포함한다. 본 발명에서 사용되는 특히 바람직한, 종양 관련 항원을 인지하는 모노클로날 항체는 예를 들어, 표 1에 나타난 것들을 포함한다. 표 5에 인용된 모든 참고 문헌들은 전체로 본 명세서에 참고 문헌으로 편입된다.

## 표 5

인식된 항원 사이트	모노클론 항체	참고문헌
폐 종양	KS1/4	N.M.Varki, et al., Cancer Res., 44:681, 1984
	534,F8;604A9	F.Cuttitta, et al., in: G.L.Wright(ed) Monoclonal Antibodies and Cancer, Marcel Dekker, Inc., NY., p- 161, 1984
폐의 편평상피(Squamous Lung)	G1,LuCa2,LuCa3,LuCa4	Kyoizumi et al., Cancer Res., 45:3274, 1985
스몰 셀 폐	TFS-2	Okabe et al., Cancer Res. Cancer, 45:1930, 1985
결장암	11.285.14, 14.95.55	G.Rowland, et al., Cancer Immunol. Immunother., 19:1, 1985
	NS-3a-22,NS-10,NS-19-9,NS-33a, NS-52a,17-1A	Z.Steplewski, et al., Cancer, Res., 41:2723, 1981

암배	MoAb35 or ZCE025	Acolla,R.S. et al., Proc., Natl.Acad.Sci.,(USA), 77:563, 1980
흑색종	9.2.27	T.F.Bumol and R.A.Reisfeld, Proc.Natl.Acad.Sci.,(USA)79:1245, 1982
p97	96.5	K.E.Hellstrom, et al., Monoclonal Antibodies and Cancer, loc.cit.p.31
황원 T65	T101	Boehringer-Mannheim, P.O.Box 50816, Indianapolis, IN 46250
페리틴	안티페린	Boehringer-Mannheim, P.P.Box 50816, Indianapolis, IN 46250
	R24	W.G.Dippold, et al., Proc.Natl.Acad.Sci.(USA), 77:6114, 1980
뉴로블라스토마	P1 153/3	R.H.Kennet and F.Gilbert, Science, 203:1120, 1979.
	MIN 1	J.T.Kemshead in Monoclonal Antibodies and Cancer, loc.cit., p.49
	UJ13A	Goldman et al., Pediatrics, 105:252, 1984
글리오마	BF7, GE2, CG12	N.de tribolet, et al., in Monoclonal Antibodies and Cancer, loc.cit.p.81
갱글리오사이드	L6	I.Hellstrom et al., Proc.Natl Acad.Sci.(USA), 83:7059(1986); U.S.Pat.Nos.4,906,562 및 4,935,495
	키메라 L6	PCT Patent Publication, WO88/03145 및 US.Pat.No.5,242,824
루이스 Y	BR64	미국특허 5,242,824
퓨코실레이티드 루이스 Y	BR96, 키메라 BR96	PCT 특허 공보, WO91/00295
유방암	B6.2, B72.3	D.Colcher, et al., in Monoclonal Antibodies and Cancer, loc.cit.p.121.
오스테오제닉	791T/48	M.J.Embleton, ibid, p.181
사코마	791T/36	
백혈병	CALL 2	C.T.Teng, et al., Lancet, 1:01, 1982.
	항-이디오타입	R.A.Miller, et al., N.Eng.J.Med., 306:517
난소암	OC 125	R.C.Bast, et al., J.Clin.Invest., 68:1331, 1981.
전립선암	D83.21, P6.2, Turp-27	J.J.Starling, et al., in Monoclonal Antibodies and Cancer, loc.cit., p.253
신장암	A6H, D5D	P.H.Lange, et al., Surgery, 98:143, 1985

[0671] B. 항체(Ab)에 화학식 I 화합물 연결

[0672] 항체는 공유결합 연결기(L)를 통해 공유결합으로 화학식 I의 화합물과 연결되어 화학식 I-L-Ab의 접합체를 형성 한다. 화학식 I의 화합물의 폐닐 또는 Q 고리상에 치환체의 구조 성분(예를 들어, -OH, -SH, 및 아미노산 또는 펩티드 부를 포함하는 치환체)은 부착점을 제공하며, 이에 의해 항체는 연결부 L을 통해 화학식 I의 화합물에 결합한다.

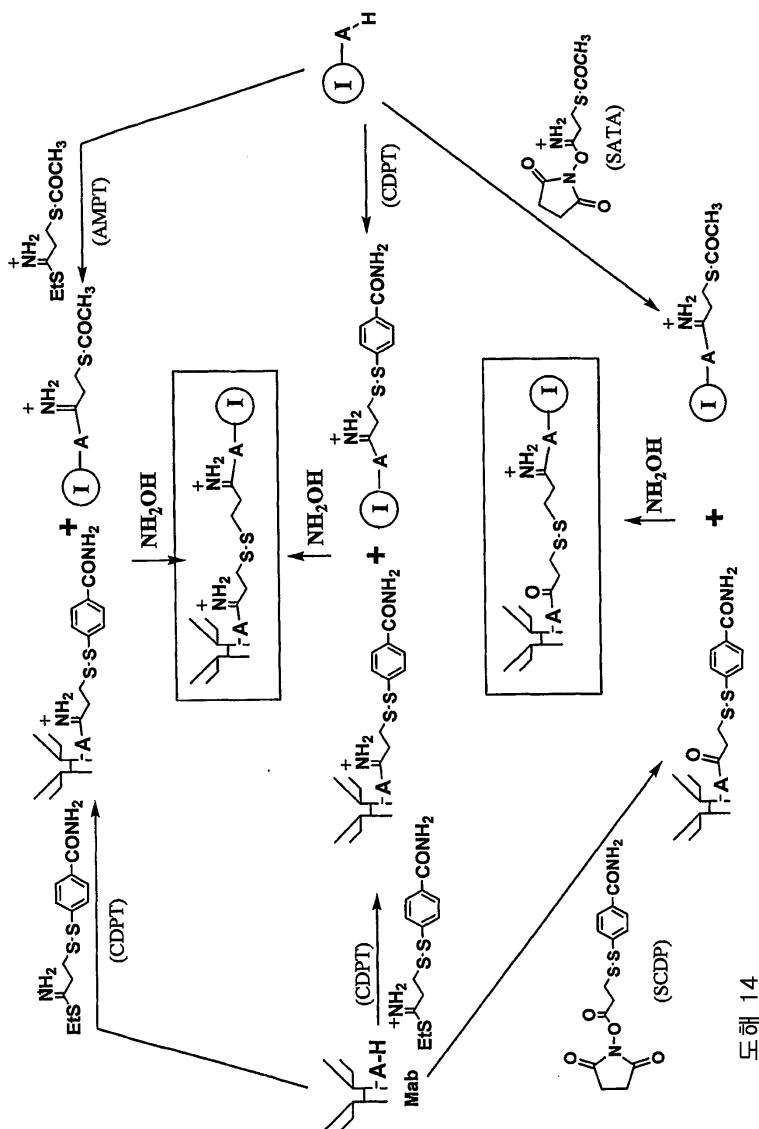
- [0673] 화학식 I의 화합물은 적절한 이작용성 연결기(-L-)를 통해 쉽게 항체에 공유결합하여 화학식 I-L-Ab의 접합체를 생성할 수 있다. 또한, 화학식 IIA, IIB, IIIA, IIIB, IVA, IVB, VA, VB, VIA 및 VIB의 화합물은 적절한 이작용성 연결기(-L-)를 통해 항체(Ab)에 공유결합하여 화학식 IIA-L-Ab, IIB-L-Ab, IIIA-L-Ab, IIIB-L-Ab, IVA-L-Ab, IVB-L-Ab, VA-L-Ab, VB-L-Ab, VIA-L-Ab 및 VIB-L-Ab의 접합체를 생성할 수 있다.
- [0674] 화학식 I-L-Ab의 접합체를 형성하기위해 화학식 I에 따른 화합물과 항체(Ab) 간에 제공되는 공유결합 연결기(L)는 가장 단순한 형태로 화학식 I에 따른 화합물을 항체에 연결하는 단일 공유결합을 포함한다.
- [0675] 화학식 I에 따른 화합물과 항체 간에 연결기로서 형성되는 공유결합의 예로는 디슬파이드 결합이 있다. 디슬파이드 결합은 항체와 화학식 I에 따른 화합물의 산화에 의해 형성될 수 있으며, 여기서 화학식 1의 페닐 고리 또는 Q-고리상의 치환체는 하나 또는 그 이상의 시스테인 아미노산을 함유하는 웨티드부를 포함한다. 상기 시스테인 잔기는 산화되어, pH 8.4, 0.1%(v/v) 17.5mM 아세트산 1.5mL에 화학식 I에 따른 적절한 화합물 1g 및 원하여지는 항체 0.5당량을 용해하고, 이어서 질소, 그리고 나서 0.01M K<sub>2</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>으로 플러싱(fushing)하여 디슬파이드 결합을 형성한다. 실온에서 한 시간 동안 배양 후, 부가 생성 웨티드를 예를 들어, HPLC로 정제한다.
- [0676] 화학식 I에 따른 화합물과 항체 간의 연결기로 형성되는 적절한 공유결합의 다른 예로는 아미드 결합이 있다. 아미드 결합은 항체(Ab)의 일차 결합 구조의 일부(즉, 예를 들어, 글루탐산 또는 아스파르트 아미노산 잔기)를 형성하는 카르복시산기와 본 발명의 화합물상의 아미노기를 반응시켜 형성될 수 있다. 택일적으로, 아미드 결합은 반응부가 거꾸로 되면, 즉, 화학식 I에 따른 화합물이 카르복시산 작용기를 함유하고, Ab 구조 내의 아미노작용성과 반응하면, 형성될 수 있다.
- [0677] 더욱 일반적으로, 화학식 I에 따른 화합물은 적절한 2 작용성 결합제를 사용하여 항체에 결합된다. 상기 용어 "2 작용성 결합제"는 스페이서 엘리먼트(spacer element)에 의해 연결되는 2개의 반응성 부를 포함하는 분자를 가리킨다. 상기 용어 "반응성 부"는 본 명세서에서 항체와 화학식 I에 따른 화합물의 작용기를 반응하여 항체 또는 화학식 I에 따른 화합물과 연결할 수 있는 화학적 작용기를 가리킨다. 그러므로, 본 발명의 일 구현에 따르면, 화학식 1에 따른 화합물은 2 작용성 결합제를 사용하여 항체에 연결되며, 여기서 화학식 I의 페닐 고리 또는 Q-고리상의 치환체는 -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH 부를 포함한다. 이를 연결기를 사용한 면역 접합체(imunoconjugates)의 제조 과정은 Toxin-Targeted Design for Anticancer Therapy. II: Preparation and Biological Comparison of Different Chemically Linked Gelonin-Antibody Conjugates(Cattel, et al., *J. Pharm. Sci.*, 82:7, p699-704, 1993)에 상세하게 기재되어 있다(전체 내용은 참고문헌으로 편입된다.).
- [0678] 본 발명에 따른 접합체는 호모-2 작용성 결합제(여기서, 2 작용성 결합제상의 두 반응성 부는 동일하다), 예를 들어, 디숙신이미딜 타르트레이트, 디숙신이미딜 수베레이트, 에틸렌 글리콜-비스-(숙신이미딜 숙시네이트), 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠("DFNB"), 4,4'-디이소티오시아노-2,2'-디솔폰산 스틸벤("DIDS"), 및 비스-말레이미도헥산("BMH")을 사용함으로써 제조될 수 있다. 결합 반응은 Ab 및 화학식 I의 페닐 고리 또는 Q 고리상의 치환체의 적어도 일부로서 웨티드부를 갖는 화학식 I에 따른 화합물 간에 무작위로 일어난다.
- [0679] 헤테로-2 작용성 결합제(여기서 2 작용성 결합제상의 두 반응부는 상이하다)가 또한 본 발명에 따른 접합체를 제조하는데 사용될 수 있다. 헤테로-2 작용성 결합을 위해, 화학식 I에 따른 화합물을 예를 들어, 2 작용성 제제의 N-히드록시숙신이미딜 부분으로 유도되며, 그 결과 유도된 화학식 I의 화합물은 크로마토그라피에 의해 정제된다. 다음으로, 적절한 항체가 2 작용성 결합제의 제2 작용기와 반응하여 화학식 I의 화합물, 연결기 및 항체(Ab) 간의 유도된 연쇄 반응을 확실하게 한다.
- [0680] 화합물과 항체 간의 접합체 형성을 위한 전형적인 헤테로-2 작용성 결합제는 하나의 작용기로서 아미노-반응성 N-히드록시숙신이미드 에스테르(NHS-에스테르) 및 다른 작용기로서 술퍼드릴 반응기를 갖는다. 첫째, 화학식 I의 화합물의 아미노기는 가교제의 NHS-에스테르기와 아실레이트화된다. 끝에 술퍼드릴기를 갖는 항체는 상기 가교제의 술퍼드릴 반응기와 결합하여 공유적으로 가교 결합된 다이머를 형성한다. 일반적인 티올 반응기는 예를 들어, 말레이미드, 피리딜 디슬파이드, 및 활성 할로겐을 포함한다. 예를 들어, MBS는 아미노 반응기로서 NHS-에스테르, 술퍼드릴 반응기로서 말레이미드부를 포함한다.
- [0681] 모노클로날 항체에 소분자를 커플링하에 특이적으로 사용되는 연결기(-L-)로서 유용한 다수의 이작용성 연결기가 존재한다. 다수의 이러한 연결기는 상업적으로 이용가능하다. 예를 들면, N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오)-프로피오네이트(SPDP), 2-이미노티울란(2-IT), 3-(4-카르복스아미도페닐디티오)프로피온티오이미데이트(CDPT), N-숙신이미딜-아세틸티오아세테이트(SATA), 에틸-S-아세틸-프로피온티오이미데이트(AMPT) 및 N-숙신이미딜-3-(4-카르복스아미도페닐디티오)프로피오네이트(SCDP), 술포-숙신이미딜-2-(p-아지도살리실아미도)에틸-1-3'-디티

오프로파이오네이트("SASD", Pierce Chemical Company, Rockford, IL), N-말레이니도벤조일-N-히드록시숙신이미딜 에스테르("MBS"), m-말레이미도벤조일술포숙신이미드 에스테르("술포-MBS"), N-숙신이미딜(4-이오도아세틸)아미노 벤조에이트("SIAB"), 숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸)-사이클로헥산-1-카르복시레이트("SMCC"), 숙신이미딜-4-(p-말레이미도페닐)부티레이트("SMPB"), 술포숙신이미딜(4-이오도아세틸)아미노-벤조에이트("술포-SIAB"), 술포숙신이미딜 4-(N-말레이미도메틸)사이클로헥산-1-카르복시레이트("술포-SMCC"), 술포숙신이미딜 4-(p-말레이미도페닐)-부티레이트("술포-SMPB"), 브로모아세틸-p-아미노벤조일-N-히드록시숙신이미딜 에스테르, 및 이오도아세틸-N-히드록시숙신이미딜 에스테르를 포함한다.

[0682] 광활성 헤테로-2 작용성 연결제, 예를 들면, 광반응성 폐닐 아지드가 사용될 수 있다. 이와 같은 제제 중 하나인 SASD는 NHS-에스테르기를 통해 항체 또는 화학식 I의 화합물에 결합될 수 있으며, 여기서, 화학식 I의 Q 또는 폐닐 고리상의 적어도 하나의 치환체는 웨티드부를 포함한다. 접합 반응은 상온, pH 7에서 약 10분동안 수행된다. 가교제와 연결되는 화합물의 몰 비율은 약 1 내지 20이 사용될 수 있다.

[0683] 일반 화학식 I-L-Ab의 본 발명의 접합체를 제조하는 예시적인 합성 루트를 도해 14에 나타낸다. 도해 14에 따르면, A가 -NH- 또는 -S-인 모노클로날 항체 Mab는 연결제 CDPT 또는 SCDP와의 반응으로 유도된다. A가 -NH- 또는 -S-인 화학식 I에 따른 화합물은 연결제 CDPT, SATA 또는 AMPT와의 반응에 의해 유도된다. 상기 유도된 모노클로날 항체와 화학식 I의 유도 화합물의 커플링은 화학식 I-L-Ab에 따른 접합체를 생성한다.

[0684] [도해 14]



[0685]

## [0686] VII. 본 발명 화합물의 염

본 발명의 화합물은 염의 형태를 취할 수 있다. 용어 "염"은 통상 알칼리 금속염 및 무 산성(free acids) 또는 무 염기성(free bases)의 침가 염을 형성하는데 사용되는 염을 포함한다. 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 약학적 용도로 사용시 효용성을 갖는 범위 내에서 독성 프로필을 갖는 염을 말한다. 약학적으로 허용될 수 없는 염은 예를 들어, 합성 공정에서 유용성과 같은 본 발명의 실시에 유용성을 갖는 높은 결정도와 같은 특성을 가질 수 있다. 적절한 약학적으로 허용가능한 산 침가 염은 유기산 또는 유기산으로부터 제조될 수 있다. 무기산의 예로는, 염화수소산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 탄산, 황산 및 인산을 들 수 있다. 적절한 유기산은 지방족계, 지환족계, 방향족계, 헤테로환계, 카르복시계 및 술폰계의 유기산으로부터 선택될 수 있으며, 예를 들어, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 락산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스콜브산, 글루쿠론산 말산, 푸말산, 피루브산, 아스파르트산, 글루탐산, 벤조산, 안트라닐산, 메실산, 4-히드록시벤조산, 페닐아세트산, 만델산, 엠본산(파모산), 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, 판토텐산, 2-히드록시에탄술폰산, 톨루엔술폰산, 술파닐산, 사이클로헥실아미노슬폰산, 스테아릭산, 알긴산, B-히드록시부티르산, 살리시클리산, 갈락타르산 및 갈락투론산을 들 수 있다. 약학적으로 허용할 수 없는 산 침가 염은 예를 들어, 퍼클로레이트 및 테트라플루오로보레이트를 포함한다.

[0688] 본 발명 화합물의 적절한 약학적으로 허용될 수 있는 염기성 침가 염은 예를 들어, 칼슘, 마그네슘, 포타슘, 소디움 및 아연으로부터 생성되는 금속염 또는 N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 클로린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민(N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 생성되는 유기염을 포함한다. 약학적으로 허용될 수 없는 염의 예로는 리튬염 및 시아네이트 염을 포함한다. 이들 염 모두는 예를 들어, 적절한 산 또는 염기를 화학식 I에 따른 화합물과 반응시킴으로써 화학식 I에 따른 대응 화합물로부터 통상적인 방법으로 제조될 수 있다.

## [0689] VIII. 본 발명의 화합물 및 접합체의 투여

[0690] 본 발명의 화합물 및 접합체를 경구 및 비경구 투여를 포함하여, 어떠한 방법으로도 투여할 수 있다. 비경구 투여는 예를 들어, 정맥 내, 근육 내, 동맥 내, 복막 내, 비강 내, 직장, 질 내, 방광 내(즉, 방광에), 진피 내, 국소성 또는 괴사 투여를 포함한다. 또한, 본 발명의 범위로 예측되는 것은 후에 약물의 전신 또는 국소적 방출이 일어나도록 조절된 배합물로 환자의 신체에 약물을 투여하는 것이다. 예를 들어, 상기 약물은 순환으로 제어된 방출을 하거나, 또는 종양이 성장하는 국소적 위치에 방출을 하기 위한 저장소에 저장될 수 있다.

[0691] 본 발명의 실시에 유용한 하나 또는 그 이상의 화합물 또는 접합체는 동일 또는 다른 경로로 동시에 또는 치료 중에 다른 시간에 투여될 수 있다.

[0692] 비경구 투여를 위해, 활성화제가 적절한 캐리어 또는 물, 오일(특히, 식물성 오일), 에탄올, 살린 용액, 수용성 텍스트로스(글루코스) 및 관련 당 용액, 글리세롤, 또는 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜과 같은 희석액과 혼합될 수 있다. 비경구 투여용 용액은 바람직하게는 수용성 염 활성화제를 포함한다. 안정화제, 항산화제 및 방부제가 또한 침가될 수 있다. 적절한 항산화제는 술파이트, 아스코르브산, 시트르산 및 그 염, 및 소디움 EDTA를 포함한다. 적절한 방부제는 벤즈알코니움 클로라이드(benzalkonium chloride), 메틸- 또는 프로필-파라벤(methyl- 또는 propyl-paraben), 및 클로르부탄올(chlorbutanol)을 포함한다. 비경구 투여용 조성물은 수성 또는 비수성 용액, 디스퍼션, 서스펜션 또는 에멀션의 형태를 취할 수 있다.

[0693] 경구 투여를 위해, 활성화제가 정제(tablet), 캡슐, 환(pill), 파우더, 미립자(granules) 또는 다른 적절한 경구용 형태로 제조하기 위한 하나 또는 그 이상의 고체 불활성 원소와 혼합될 수 있다. 예를 들어, 활성화제는 필러, 바인더, 휴멕턴트, 분해제, 용해 억제제, 흡수 촉진제, 습윤제, 흡수제 또는 유행제와 같은 적어도 하나의 부형제와 혼화될 수 있다. 하나의 정제 구현예에 따르면, 활성화제가 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 마그네슘 스테아레이트, 만니톨 및 전분과 혼합된 후, 통상적인 정제화 방법으로 정제로 형성될 수 있다.

[0694] 증식성 질병의 치료를 위한 치료학적 효능을 얻기 위한 본 발명에 따른 화합물의 특정 용량은, 물론, 환자의 크기, 체중, 연령 및 성별, 증식성 질병의 특성 및 단계, 증식성 질병의 활동성, 및 화합물의 투여 경로를 포함하여 개별적인 환자의 특별한 환경에 의해 결정될 것이다.

[0695] 예를 들어, 약 0.05 내지 약 50mg/kg/일의 1일 투여량이 이용될 수 있다. 보다 높거나 또는 낮은 투여량이 역시 고려될 수 있다.

[0696] A. 방사선 보호(Radioprotection)

- [0697] 방사선 보호를 위한 치료학적 효능을 얻기 위한 본 발명에 따른 화합물의 특정 용량은 환자의 크기, 체중, 연령 및 성별, 타입, 복용량 및 전리 방사선의 시간, 및 본 발명의 화합물의 투여 경로를 포함하여 각각의 환자의 특별한 환경에 의해 결정될 것이다.
- [0698] 예를 들어, 약 0.05 내지 약 50mg/kg/일의 1일 투여량이 이용될 수 있다. 보다 높거나 또는 낮은 투여량이 역시 고려될 수 있다.
- [0699] 환자에 대한 방사선 노출은 환자 또는 특정 증세에서 환자로부터 제거된 골수에 투여된 치료학적 방사선을 포함할 수 있다.
- [0700] 또한, 환자는 배경기술에서 논한 바와 같이 직업 또는 환경적 요인으로부터 전리 방사선에 노출될 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 방사선 공급원은 타입(예를 들어, 급성 또는 만성) 및 환자에 의해 흡수되는 용량 정도만큼 중요한 것은 아니다. 아래 논의는 직업 및 환경적 요인 모두로부터 전리 방사선 노출을 포함하는 것이 이해된다.
- [0701] 즉각적으로 치명적인 것이 아닌 전리 방사선에 급성 또는 만성 노출의 효과로 고통받는 환자는 치료 가능한 방사선 손상을 갖는다고 한다. 이러한 치료 가능한 방사선 손상은 본 발명의 화합물 및 방법에 의해 감소 또는 제거될 수 있다.
- [0702] 치료 가능한 방사선 손상을 일으키는 급성 용량의 전리 방사선은 신체의 국소 또는 전체 량을 포함하며, 예를 들어, 24시간 또는 그 이하로 약 10,000밀리렘(millirem, 0.1Gy) 내지 약 1,000,000밀리렘(10Gy), 바람직하게는 24시간 또는 그 이하로 약 25,000밀리렘(0.25Gy) 내지 약 200,000(2Gy), 보다 바람직하게는 24시간 또는 그 이하로 약 100,000밀리렘(1Gy) 내지 약 150,000밀리렘(1.5Gy)이다.
- [0703] 치료 가능한 방사선 손상을 일으키는 만성 용량의 전리 방사선은 24시간 이상 기간에 대하여 약 100밀리렘(0.001Gy) 내지 약 10,000밀리렘(0.1Gy), 바람직하게는 약 1000밀리렘(0.01Gy) 내지 약 5000밀리렘(0.1Gy)의 신체 전체 량, 또는 24시간 이상의 기간에 대하여 15,000밀리렘(0.15Gy) 내지 50,000밀리렘(0.5Gy)의 국소적 량을 포함한다.

[0704] (i) 방사선 보호: 치료학적 전리 방사선

- [0705] 치료학적 전리 방사선을 받는 환자에게 방사선 보호 투여를 위해, 본 발명의 화합물은 치료학적 방사선에 앞서 충분히 투여되어야 하며, 그 화합물은 정상 세포에 방사선 보호를 발휘하기에 충분한 농도로 환자의 정상 세포에 도달할 수 있다. 특정 화합물의 약물 동역학(pharmacokinetics)은 본 분야에서 공지된 수단에 의해 결정될 수 있으며, 특정 환자에게서 화합물의 조직 정도(tissue level)는 통상적인 분석법에 의해 결정될 수 있다.
- [0706] 상기 화합물은 방사선 투여에 앞서 약 24시간 정도, 바람직하게는 단지 약 18시간 투여될 수 있다. 일 구현으로서, 상기 치료는 치료학적 방사선 시행 전에 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12시간 투여된다. 가장 바람직하게는 상기 화합물은 방사선 노출 전, 일 회에 약 18시간, 그리고, 다시 약 6시간 투여한다.
- [0707] 하나 또는 그 이상의 화학식 I의 화합물을 동시에 투여할 수 있으며, 화학식 I의 다른 화합물을 치료 중 다른 시기에 투여할 수 있다.
- [0708] 치료학적 방사선을 순차적으로 투여하는 곳에, 방사선 치료의 계획 범위 내에서 하나 또는 그 이상의 방사선 보호 화합물을 사이에 투여하는 것이 바람직하다. 상기한 바와 같이, 본 발명의 다른 방사선 보호 화합물을 치료 중에 동시 또는 다른 시기에 투여할 수 있다. 바람직하게는 약 24시간 주기로 방사선 보호 화합물 및 치료학적 방사선 투여를 분리한다. 더욱 바람직하게는 방사선 보호 화합물 및 치료학적 방사선의 투여를 약 6 내지 약 18시간으로 분리한다. 이 방법은 치료학적 방사선의 항암 활동에 영향을 미치지 않으면서 방사선-유도의 부작용을 상당히 감소시킬 것이다.

- [0709] 예를 들어, 5일 연속으로 매일, 이를 휴식, 총 6-8주 동안 0.1Gy의 용량으로 치료학적 방사선 조사를 받을 수 있다. 하나 또는 그 이상의 화학식 I의 화합물을 각 방사 순환 전에 각각 18시간 투여할 수 있다. 그러나, 보다 적극적인 치료 계획, 즉, 보다 많은 용량의 방출은 본 발명에 따른 방사선 보호 화합물에 의해 제공되는 정상

세포의 보호 때문에 고려되는 것임을 알아야 한다. 그러므로, 상기 화합물의 방사성 보호 효과는 치료학적 방사선의 치료율을 증가시키며, 치료자가 안전하게 치료학적 방사선량을 주변 정상세포와 조직에 손상을 증가시키는 위험 없이 현재 제시된 수준 이상으로 증가시키는 것을 가능하게 한다.

[0710] (ii) 방사선 보호: 방사선-치료되는 골수

[0711] 본 발명의 방사선 보호 화합물은 혈액학적 신생 세포 또는 골수 내로 전이한 종양세포를 파괴하도록 고안된 방사선 치료로부터 정상 골수의 보호하는데 더욱 유효하다. 이러한 세포는 예를 들어, 골수성 백혈병(myeloid leukemia) 세포를 포함한다. 골수 및 인체 다른 곳에서 이를 세포의 출현은 급성 골수성 백혈병(acute myelogenous leukemias; AML)의 French-American-British(FAB) 서브타입, 만성 골수성 백혈병(chronic myelogenous leukemias; CML) 및 급성 림프구성 백혈병(acute lymphocytic leukemia: ALL)과 같은 다양한 질환과 관련되어 있다.

[0712] 특히, CML은 혈액, 골수, 비장(spleen), 간장, 및 기타 조직에서 미성숙 과립성 백혈구(immature granulocytes)(즉, 호중성 백혈구(neutrophils), 호산성 백혈구(eosinophils) 및 호염기성 백혈구(basophils))의 비정상적 증식 및 이를 조직에서 과립성 백혈구 전구체의 축적을 특징으로 한다. 이와 같은 징후를 나타내는 환자는 전형적으로 혈액 마이크로 리터당 20,000개 이상의 백혈구를 가지며, 그 수는 400,000을 초과할 수 있다. 사실상, 모든 CML 환자들은 미성숙 폭발 세포가 급속하게 증가하여 죽음으로 이끄는 동안에, 죽음의 최종 단계인 "폭발 위기(blast crisis)"를 나타낼 것이다.

[0713] 다른 환자는 전이성 종양으로 고통받으며, 전신 방사선(TBI)으로 치료할 필요가 있다. TBI는 환자의 조혈모세포를 사멸시키기 때문에, 환자의 골수의 일부가 다음의 재이식을 위한 방사선에 앞서 제거된다. 그러나, 전이성 종양 세포는 골수에 존재하기 쉽고, 재이식은 종종 단기간 내에 암의 재발을 가져온다.

[0714] 골수 또는 전이성 종양의 신생 질환을 갖는 환자는 골수의 일부 제거(소위 "하베스팅(harvesting)"이라 불림), 수확된 악성 줄기세포(malignant stem cell)의 골수 제거, 및 제거된 골수의 재이식에 의해 치료될 수 있다. 바람직하게는 자가조직의 제거된 골수를 재이식하기 전에 방사선 또는 몇 가지 다른 항암 치료로 환자를 치료할 수 있다.

[0715] 그러므로, 본 발명은 환자의 골수의 일부 제거, 본 발명에 따른 적어도 하나의 방사선 보호 화합물의 유효량 투여, 및 골수의 악성 세포를 죽이기에 충분한 전리 방사선 용량으로 상기 치료된 골수에 방사선 조사하는 단계를 포함하는 골수에서 악성 세포의 수를 감소시키는 방법을 제공한다. 여기에 사용된 "악성 세포"는 제어불가능하게 증식하는 종양 세포 또는 신종 세포와 같은 세포를 의미한다. 방사선 보호 화합물은 골수에 존재하는 정상 조혈모세포를 전리 방사선의 세포 독성 영향으로부터 보호한다. 상기 화합물은 또한 악성 세포에 대한 직접적 사멸효과를 갖는다. 골수에서 악성 세포의 수는 재이식 전에 상당히 감소하여, 재발의 발생을 최소화한다.

[0716] 바람직하게는 화학식 I에 따른 각 화합물은 약 0.25 내지 약 100마이크로몰; 더욱 바람직하게는 약 1.0 내지 50 마이크로몰; 특히 약 2.0 내지 약 25마이크로몰 농도로 골수에 투여된다. 특별히 바람직한 농도는 0.5, 1.0 및 2.5마이크로몰 및 5, 10 및 20마이크로몰이다.

[0717] 상기 방사선 보호 화합물은 수확된 골수에 직접적 첨가될 수 있으나, DMSO와 같은 유기 용매로 용해하는 것이 바람직하다. 아래에 보다 상세하게 설명되는, 화학식 I의 화합물의 약학적인 배합물이 또한 사용될 수 있다.

[0718] 바람직하게는, 방사선 보호 화합물은 방사선 노출 약 20시간, 바람직하게는 방사선 노출 약 24시간 전에, 상기 수확된 골수에 첨가된다. 일 구현으로서, 방사선 보호 화합물은 상기 수확된 골수에 적어도 방사선 노출 약 6시간 전에 투여된다. 하나 또는 그 이상의 화합물이 동시에 투여될 수 있으며, 또는 다른 화합물이 다른 시간에 투여될 수 있다. 다른 용법이 또한 고려될 수 있다.

[0719] 제거된 골수의 재이식 전에 환자가 전리 방사선으로 치료되는 경우, 환자는 전리 방사선량을 받기 전에, 상기한 바와 같이, 하나 또는 그 이상의 방사선 보호 화합물로 치료될 수 있다.

[0720] (iii) 방사선 보호: 환경 또는 직업적 방사선 노출

[0721] 본 발명은 또한 전리 방사선에 대해 급성 또는 만성 노출로부터 치료가능한 방사선 손상을 받은 환자를 치료하는 방법을 제공하며, 적어도 하나의 방사선 보호 화합물의 유효량을 투여하여 정상 세포 또는 조직에 방사선 노

출의 세포독성 영향을 감소 또는 제거하는 단계를 포함한다. 방사선 노출 후 가능한 한 단기간, 예를 들면, 방사선 노출 후 0-6시간 내에 상기 화합물을 투여하는 것이 바람직하다.

[0722] 치료가능한 방사선 손상은 환자에게서 세포 독성 및 유전자 독성(genotoxic; 즉, 해로운 유전학적(adverse genetic)) 영향의 형태를 취한다. 그러므로, 다른 구현으로서, 정상 세포 및 조직에서 방사선 노출의 상기 세포 독성 및 유전자 독성 영향을 감소 또는 제거하는 방법을 제공하며, 급성 또는 만성 방사선 노출 전에 적어도 하나의 방사선 보호 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 상기 화합물은 예를 들어, 방사선 노출 약 24시간, 바람직하게는 방사선 노출 약 18시간 전에 투여될 수 있다. 일 구현으로서, 상기 화합물을 방사선 노출 약 6시간 전에 투여할 수 있다. 가장 바람직하게는 상기 화합물을 방사선 노출 약 18시간 전 및 다시 약 6시간 전에 투여한다. 하나 또는 그 이상의 방사선 보호 화합물은 동시에 투여할 수 있으며, 또는 다른 방사선 보호 화합물을 다른 시간에 투여할 수 있다.

[0723] 복수의 급성 노출이 우려되는 경우에는, 상기 본 발명의 방사선 보호 화합물을 복수 회 투여할 수 있다. 예를 들어, 소방 또는 구조 대원이 오염 지역에 수차례 들어가야 할 경우, 본 발명의 방사선 보호 화합물을 각 노출 전에 투여할 수 있다. 바람직하게는, 약 24시간을 상기 화합물의 투여 및 방사선 노출로 분할한다. 더욱 바람직하게는 방사선 보호 화합물의 투여 및 방사선 노출을 약 6 대 18시간으로 분리한다. 또한, 원자력 발전기의 작업자는 본 발명의 방사선 보호 화합물의 유효량을 각 이동 시작 전에 투여하여 전리 방사선에 노출되는 영향을 저감 또는 제거할 수 있다.

[0724] 환자가 만성 전리 방사선 노출이 우려가 있는 경우, 방사선 보호 화합물을 우려되는 노출 지속 중에 주기적으로 투여할 수 있다. 예를 들어, 원자력 발전기 작업자 또는 방사능이 떨어진 것으로 우려되는 전방 지역을 탐지하는 군인은 방사선 손상의 영향을 완화하기 위해 매 24시간, 바람직하게는 매 6-18시간마다 상기 방사선 보호 화합물을 받을 수 있다. 이와 같이, 상기 방사선 보호 화합물을 방사능이 떨어진 것으로 우려되는 지역에 거주하는 일반인에게 그 지역이 오염이 제거되거나, 일반인이 안전한 환경으로 이주할 때까지 주기적으로 투여할 수 있다.

#### [0725] B. 화학적 보호(Chemoprotection)

[0726] 화학적 보호에 대한 치료학적 이득을 얻기 위한 본 발명에 따른 화합물의 특정 용량은 환자의 크기, 체중, 연령 및 성별, 투여된 화학 요법의 타입 및 용량, 세포 손상의 특성 및 단계 및 본 발명의 화합물의 투여 경로를 포함하는 개별 환자의 특별한 환경에 의해 결정될 것이다.

[0727] 예를 들어, 약 0.05 내지 약 50mg/kg/일의 1일 용량이 사용될 수 있다. 보다 많거나 적은 용량이 또한 고려된다.

[0728] 화학 요법 제제의 세포 독성 효과로부터 세포보호를 제공하기 위해, 세포 독성 약물의 투여 계획, 즉, 유사분열 단계 세포 주기 억제제 또는 토포아이소미라제 억제제가 세포 독성 약물에 앞서 화학식 I에 따른 화합물을 투여하는 규정에 따라 어떤 계획이 가능하다. 세포 보호 화합물이 정상 세포에서 세포 보호 효과를 발휘하기에 충분한 농도로 환자의 정상 세포에 도달할 수 있도록 세포 독성 약물에 앞서 미리 충분히 투여되어야 한다. 또한, 특정 환자에 있어서, 개별 약물동역학 및 특정 약물의 혈액 수준은 본 분야에서 공지된 방법으로 결정될 수 있는 요소이다.

[0729] 상기 세포 보호 화합물은 세포 독성 약물의 투여에 앞서, 적어도 약 1시간, 바람직하게는 적어도 약 2시간, 보다 바람직하게는 적어도 약 4시간 전에 투여된다. 상기 화합물은 세포 독성 약물의 투여에 앞서, 약 48시간, 바람직하게는 약 36시간 정도 전에 투여될 수 있다. 가장 바람직하게는 상기 화합물은 세포 독성 약물에 앞서 약 24시간 전에 투여된다. 상기 화합물은 세포 독성 영향 24시간 이상 또는 이하의 시간 전에 투여할 수 있으나, 상기 화합물의 보호 효과는 세포 독성 약물 약 24시간 전에 투여할 때 가능 크다. 하나 또는 그 이상의 세포 독성 약물이 투여될 수 있다. 마찬가지로, 하나 또는 그 이상의 화학식 I의 화합물이 조합될 수 있다.

[0730] 세포 독성 약물 또는 약물들이 순차적으로 투여되는 곳에, 4-48시간 주기, 바람직하게는 12-36시간 주기, 가장 바람직하게는 24시간 주기로 분리하여 2가지 약물 타입을 투여하는 경고와 함께, 스케줄 내에서 본 발명의 세포 보호 화합물을 사이에 삽입하는 것이 실용적일 수 있다. 이러한 방법은 항암 활성에 영향을 끼치지 않고 세포 독성 약물의 부작용의 완전한 균절을 부분적으로 가져온다.

[0731] 예를 들어, 유사분열 억제제는 매일 또는 4일 마다, 또는 매 21일 마다 공급받을 수 있다. 상기 화학식 I에 따

른 화합물을 세포 보호 제제 및 항중양 제제 모두로서 억제제 투여의 각 순환 24시간 전에 공급받을 수 있다.

[0732] 본 발명의 화합물을 여러 경로, 예를 들어 예를 들어, 장(즉, 구강, 직장, 비강 등) 및 비경구 투여로 치료학적 효과를 위해 투여할 수 있다. 비경구 투여는 예를 들어, 정맥 내, 근육 내, 동맥 내, 복막 내, 질 내, 방광 내(즉, 방광에), 진피 내, 국소성, 피하 또는 혀 밑 투여를 포함한다. 또한, 본 발명의 범위로 생각되는 것은 후에 약물의 전신 또는 국소적 방출이 일어나도록 조절된 배합물로 환자의 신체에 약물을 투여하는 것이다. 항암 용으로, 약물은 통로에서 또는 종양이 성장하는 국소적 위치에서 제어된 방출을 하기 위한 저장소에 저장될 수 있다. 하나 이상의 화학식 I에 따른 화합물이 투여될 경우, 또는 하나 또는 그 이상의 화학식 I의 화합물이 하나 또는 그 이상의 세포 독성 약물을 첨가하여 투여될 때, 상이한 화합물은 동일 또는 다른 경로를 통해 투여될 수 있다.

#### [0733] IX. 약학적 조성물(Pharmaceutical Compositions)

[0734] 본 발명의 화합물 및 접합체는 약학적으로 허용가능한 캐리어와 함께, 약학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 이러한 배합물에서 상기 활성 성분은 0.1 내지 99.99중량%를 포함할 수 있다. "약학적으로 허용가능한 캐리어"는 희석제 또는 부형제 등 제제의 다른 성분과 혼화가능하고, 수용체에 유해하지 않은 것으로서, 여하한 캐리어를 의미한다.

[0735] 상기 활성화제는 선택된 투여 경로 및 표준 약학적 관습에 기초하여 선택된 약학적으로 수용가능한 캐리어와 함께 투여되는 것이 바람직하다. 상기 활성화제는 약학적 제조 분야에서 표준 관습에 따라 1회분 복용량 형태로 배합될 수 있다. Alphonso Gennaro, ed., Remington의 의약 과학(*Remington's Pharmaceutical Sciences*), 18th Ed., (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA 참조. 적절한 투약 형태는 예를 들어, 정제, 캡슐, 액제, 비경구 투여액제, 트로키제(torches), 좌약제, 또는 서스펜션을 포함한다.

[0736] 비경구 투여를 위해, 활성화제는 물, 오일(특히, 식물성 오일), 에탄올, 살린 용액, 수성 텍스트로스(글루코스) 및 관련 당 용액, 글리세롤, 또는 프로필렌 글리콜로 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜과 같은 적절한 캐리어 또는 희석제와 혼합될 수 있다. 비경구 투여용 용액은 수-용해성 염의 활성화제를 포함한다. 안정화제, 항산화제 및 방부제가 또한 첨가될 수 있다. 적절한 항산화제는 술파이트, 아스코르브산, 시트르산 및 그 염, 및 소디움 EDTA를 포함한다. 적절한 방부제는 벤즈알코니움 클로라이드, 메틸- 또는 프로필-파라벤, 및 클로르부탄올을 포함한다. 비경구 투여용 조성물은 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 혼탁액 또는 에멀션의 형태를 취할 수 있다.

[0737] 경구 투여용으로, 활성화제는 정제, 캡슐, 환, 분말, 미립 또는 다른 적절한 경구 제제 형태의 제조를 위해 하나 또는 그 이상의 고체 불활성 성분과 혼합될 수 있다. 예를 들어, 활성화제는 필러, 바인더, 휴멕틴트, 분해제, 용해 억제제, 흡수 촉진제, 침윤제, 흡수제, 또는 윤활제와 같은 적어도 하나의 부형제와 혼합될 수 있다. 하나의 정제 구현예에 따르면, 상기 활성화제는 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 마그네슘 스테아레이트, 만니톨 및 전분과 혼합되고, 그 후에 통상적인 정제법에 의해 정제로 형성될 수 있다.

[0738] 본 발명의 실시를, 이에 한정하는 것은 아니나, 이하의 실시예로 설명한다.

#### 실시 예

[0740] 실시예 1 - (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐의 합성

[0741] A. 3-O-*tert*-부틸디메틸 실릴옥시-4-메톡시 벤즈알데히드

[0742] 건조 DMF(75mℓ)에 용해된 3-히드록시-4-메톡시 벤즈알데히드(10g, 65.7mmol, 1eq)의 냉각(0°C) 용액에 DIPEA(16.99g, 131.4mmol, 2eq)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 10분 동안 질소 하에서 교반하였다. 1.0M t-BDMS-CI 용액을 THF(78.9mℓ, 1.2eq)에 30분간 적하하였다. 결화 혼합물을 12-16시간 교반하여, 박막크로마토그래피(thin layer chromatography; TLC)로 모니터하였다. 상기 반응이 완료되었을 때, 물(75mℓ)를 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 결과 혼합물을 DCM(3×75mℓ)로 추출하였다. 상기 혼합된 유기층을 포화 수성 소디움 비카

르보네이트(75mℓ) 및 물(75mℓ)로 세정하고, 건조하였다( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). 휘발성분을 진공 속에서 (*in vacuo*) 제거하여 원료 생성물을 얻었다. 상기 원료 생성물을  $\text{CHCl}_3$ 로 녹여 분리카상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물(수율; 26.75g), 3-*O-tert*-부틸디메틸 실릴옥시-4-메톡시 벤즈알데히드를 황색 오일로서 얻었다.

[0743] B. 3-*O-tert*-부틸디메틸 실릴옥시-4-메톡시 벤질 알코올

[0744] 질소 하에서, 메탄올(100mℓ)에 용해된 3-*O-tert*-부틸디메틸 실릴옥시-4-메톡시 벤즈알데히드(13g, 48.8mmol, 1eq)의 냉각( $0^\circ\text{C}$ ) 용액에 소디움 보로하이드라이드(1eq)를 첨가하였다. 상기 결과 혼합물을 실온으로 데워 교반하여(30분) TLC로 모니터하였다. 상기 반응이 완료되었을 때, 얼음(water-ice)을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 결과 혼합물을 에틸 아세테이트( $3 \times 50\text{m}\ell$ )로 추출하였다. 상기 혼합된 유기 추출물을 물(50mℓ)로 세정하고, 건조하였다( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). 휘발성분을 진공 속에서 제거하여 목적 생성물, 3-*O-tert*-부틸디메틸 실릴옥시-4-메톡시 벤질 알코올을 73.5% 수율로 얻었다.

[0745] C. 3-*O-tert*-부틸디메틸실릴옥시-4-메톡시 벤질 클로라이드

[0746] 질소 하에서, 벤젠(50mℓ)에 용해된 3-*O-tert*-부틸디메틸실릴옥시-4-메톡시 벤질 알코올(9.5g, 35.4mmol, 1eq)의 냉각( $0^\circ\text{C}$ ) 용액에 10분에 걸쳐 적하된 벤젠(5mℓ)에 용해된 티오닐 클로라이드(6.32g, 1.5eq)를 첨가하였다. 상기 결과 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 에서 교반하고, TLC로 모니터하였다. 상기 반응이 완료되었을 때, 얼음(50g)을 첨가하고, 상기 결과 혼합물을 에틸 아세테이트( $3 \times 50\text{m}\ell$ )로 추출하였다. 상기 혼합된 유기 추출물을 포화 비카르보네이트 용액(50mℓ) 및 물(50mℓ)로 세정하고, 건조하였다( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). 휘발성분을 진공 속에서 제거하여 황색 오일로서 목적 물 3-*O-tert*-부틸디메틸실릴옥시-4-메톡시 벤질 클로라이드의 양적 수율로 얻었다.

[0747] D. 2-((3-*O-tert*-부틸디메틸실릴옥시-4-메톡시벤질)술파닐)아세트산

[0748] 메탄올(30mℓ)에 용해된 소디움 하이드록시드(2.79g, 69.7mmol, 2eq) 용액에 10분에 걸쳐 적하로 메르캅토아세트산(3.21g, 34.9mmol, 1eq)를 첨가하였다. 3-*O-tert*-부틸디메틸실릴옥시-4-메톡시 벤질 클로라이드를 부분적으로 메르캅토아세트산 혼합물에 첨가하고, 상기 결과 혼합물을 실온에서 교반하여, TLC로 모니터하였다. 상기 반응이 완료되었을 때, 농축 HCl(소디움 하이드록사이드에 대하여 과량)을 포함하는 얼음(100mℓ)에 부었다. 상기 결과 혼합물을 에틸 아세테이트( $3 \times 50\text{m}\ell$ )로 추출하였다. 상기 혼합된 유기 추출물을 물(30mℓ)로 세정하고, 건조하였다( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). 휘발성분을 진공 속에서 제거하여 75% 수율로 녹는점이 57-59°C인 고체로서 목적 생성물인 2-((3-*O-tert*-부틸디메틸실릴옥시-4-메톡시벤질)술파닐)아세트산을 얻었다.

[0749] E. 2-((3-히드록시-4-메톡시벤질)술파닐)아세트산

[0750] THF(40mℓ)에 용해된 2-((3-*O-tert*-부틸디메틸실릴옥시-4-메톡시벤질)술파닐)아세트산(8.75g, 25.5mmol, 1eq) 냉각( $0^\circ\text{C}$ ) 용액에 적하로 TBAF(1eq., THF에서 1M)를 첨가하였다. 상기 결과 혼합물을 질소 하에서 실온에서 교반하여 TLC로 모니터하였다. 상기 반응이 완료되었을 때, 물을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 결과 혼합물을 에틸 아세테이트( $3 \times 40\text{m}\ell$ )로 추출하였다. 상기 혼합된 유기 추출물을 물(40mℓ)로 세정하고, 건조하였다( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). 휘발성분을 진공 속에서 제거하여 원료 생성물을 얻고, 상기 원료 생성물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 50% 수율로 정제된 생성물인 2-((3-히드록시-4-메톡시벤질)술파닐)아세트산을 얻었다.

[0751] F. 3-히드록시-4-메톡시벤질 술폰아세트산

[0752] 빙초산(15mℓ)에 용해된 2-((3-히드록시-4-메톡시벤질)술파닐)아세트산(2.9g) 용액에 하이드로겐 폐옥사이드(6mℓ, 30% 용액)를 첨가하였다. 상기 결과 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하여 TLC로 모니터하였다. 상기 반응이 완료되었을 때, 물에 상기 반응 혼합물을 붓고, 물(40mℓ)로 세정하여, 건조하였다( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). 휘발성분을 진공 속에서 제거하여 60% 수율로 녹는점이 164-165°C인 순수 생성물 3-히드록시-4-메톡시

벤질 술폰아세트산을 얻었다.

[0753] G. (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페놀

[0754] 툴루엔(50mℓ)에 용해된 3-히드록시-4-메톡시벤질 술폰아세트산(1.9g, 7.3mmol, 1eq), 2,4,6-트리메톡시벤즈알데히드(1.58g, 8.0mmol, 1.1eq), 벤조산(134mg, 0.15eq) 및 피페리딘(81mg, 0.13eq)의 혼합물을 Dean-Stark 트랩을 사용하여 연속적으로 물을 제거하면서 환류 온도에서 2-3시간 가열하였다. TLC 분석에 의해 상기 반응이 완료되었을 때, 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 물을 첨가하고, 상기 결과 혼합물을 에틸 아세테이트( $3 \times 50\text{m}\ell$ )로 추출하였다. 상기 혼합된 유기 추출물을 포화 수성 소디움 비카르보네이트 용액(50mℓ), 희석 하이드로클로르산(50mℓ) 및 물(50mℓ)로 세정하고, 건조하였다( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). 휘발성분을 진공 속에서 제거하여 원료 생성물을 얻었으며, 상기 원료 생성물을 재결정화에 의해 이소프로판올에서 수율(1.8g, 62.5%)의 목적으로 하는 (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페놀로 정제하였다.

[0755] 실시예 2: (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페놀

[0756] A. 2-((3-히드록시-4-메톡시-벤질)술피닐)아세트산

[0757] 무수 DCM(15mℓ)에 용해된 2-((3-히드록시-4-메톡시-벤질)술피닐)아세트산(2.9g)의 냉각(-5°C) 용액에 MCPBA(20m mol, 50% 농도 기준, Lancaster)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 6시간 동안 -5°C에서 교반한다. 침전된 3-클로로벤조산을 여과법으로 제거한다. 상기 여과물을 물로 세정하고, 마그네슘 술페이트로 건조하여, 농축한다. 상기 용매의 제거 후, 생성물 2-((3-히드록시-4-메톡시-벤질)술피닐)아세트산을 결정화 또는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제한다.

[0758] B. (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술피닐)메틸)-2-메톡시페놀

[0759] 툴루엔(50mℓ)에 용해된 3-히드록시-4-메톡시 벤질 술폰아세트산(7mmol, 1eq), 2,4,6-트리메톡시벤즈알데히드(8.0mmol, 1.1eq), 벤조산(0.15eq) 및 피페리딘(0.1eq)의 혼합물을 Dean-Stark 트랩을 사용하여 연속적으로 물을 제거하면서 환류 온도에서 2-3시간 가열한다. TLC 분석에 의해 상기 반응이 완료되었을 때, 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각한다. 물을 첨가하고, 상기 결과 혼합물을 에틸 아세테이트( $3 \times 50\text{m}\ell$ )로 추출한다. 상기 혼합된 유기 추출물을 포화 수성 소디움 비카르보네이트 용액(50mℓ), 희석 하이드로클로르산(50mℓ) 및 물(50mℓ)로 세정하고, 건조한다( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). 휘발성분을 진공 속에서 제거하여 원료 생성물, (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술피닐)메틸)-2-메톡시페놀을 얻으며, 상기 원료 생성물은 재결정화에 의해 이소프로판올로부터 정제된다.

[0760] 실시예 3: (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐 디벤질 포스페이트

[0761] 실온에서 아세토니트릴(24mℓ)에 용해된 5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페놀(1.9g, 4.8mmol)의 교반 용액에 카본 테트라브로마이드(1.94g, 1.22eq) 및 트리에틸아민(0.728g, 1.5eq)을 첨가하였다. 상기 결과 혼합물을 10분 동안 교반하고, 얼음물 욕조에서 0°C로 냉각하였다. 아세토니트릴에 용해된 디벤질 포스파이트(1.51g, 1.2eq)를 적하로 냉각된 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하여 TLC로 모니터하였다. 상기 반응을 수성 포타슘 디하이드로겐 포스페이트(10mℓ, 0.5M)의 적하 첨가에 의해 종결하였다. 상기 결과 혼합물을 에틸 아세테이트( $3 \times 30\text{m}\ell$ )로 추출하였다. 상기 혼합된 유기 추출물을 건조하고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 진공 속에서 농축하여 상기 목적 생성물을 얻었다.

[0762] 실시예 4: (E)-5-((2,3,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐 디하이드로겐 포스페이트

[0763] 0°C에서 질소 하에 무수 DCM(40mℓ)에 용해된 5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐 디벤질 포스페이트(4.36g, 6.7mmol)의 교반 용액에 카본 브로모트리메틸실란(2.14g, 2.1eq)을 첨가하였다. 상기 결과 혼합물을 45분 동안 교반하고, TLC로 모니터하였다. 상기 반응이 종결되었을 때, 수성 소디움 티오술페이트(1%, 50

m<sup>l</sup>)를 첨가하고, 상기 결과 혼합물을 추가 5분간 교반하였다. 상기 유기상을 분리하고, 상기 수성상을 에틸 아세테이트(3×25m<sup>l</sup>)로 추출하였다. 상기 혼합 유기 추출물을 진공 속에서 농축하여 상기 원료 5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐 디하이드로겐 포스페이트를 얻었다. 상기 생성물을 메탄올/클로로포름 성분으로 녹여 분리된 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 녹는점이 202-205°C인 1.4g의 정제된 생성물을 얻었다.

[0764] 실시예 5: (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐 디하이드로겐 포스페이트, 디소디움염

[0765] 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(125m<sup>l</sup>)에 용해된 5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐 디하이드로겐 포스페이트(1.35g)의 교반 용액에 2N 소다움 하이드록사이드(2.4eq)를 첨가하였다. 상기 결과 혼합물을 3시간 동안 교반, 여과, 아세톤으로 세정 및 진공 하에서 건조하여 녹는점이 152-154°C인 1.45g의 디소디움염을 얻었다.

[0766] 실시예 6: (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐 디에틸 포스페이트

[0767] 실온에서 아세토니트릴(24m<sup>l</sup>)에 용해된 5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐 디하이드로겐 포스페이트(1.9g, 4.8mmol)의 교반 용액에 카본 테트라브로마이드(1.94g, 1.22eq) 및 트리에틸아민(0.728g, 1.5eq)을 첨가하였다. 상기 결과 혼합물을 10분 동안 교반하고, 열음-물 옥조에서 0°C이하로 냉각하였다. 아세토니트릴에 용해된 디에틸 포스파이트(1.51g, 1.2eq)를 냉각된 반응 혼합물에 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, TLC로 모니터하였다. 상기 반응을 수성 포타슘 디하이드로겐 포스페이트(10m<sup>l</sup>, 0.5M)의 적가에 의해 종결하였다. 상기 결과 혼합물을 에틸 아세테이트(3×30m<sup>l</sup>)로 추출하였다. 상기 혼합 유기 추출물을 건조하고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 진공 속에서 농축하여 상기 목적 생성물을 얻었다.

[0768] 실시예 7: 종양 세포주에 대한 화학식 I의 화합물의 효능

[0769] 전립선, 결장, 폐, 체관, 뇌, 신장, 위장, 상피, 림프구, 난소 및 유방 기원종양 세포에 대한 화학식 I의 화합물의 효능을 다양한 암 세포주(표 6에 기재됨)을 사용하여 시험하였다. 세포들을 6-웰(well) 플레이트(plate) 당  $1.0 \times 10^5$  세포의 밀도 수준으로 덮었다. 세포 배양을 5% CO<sub>2</sub>의 가습한 대기에서 37°C로 유지하였다.

[0770] 36개 다른 세포주의 세포들을 2nM 내지 10nM 농도 범위의 용량에서 (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페놀(실시예 1) 또는 (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐 디하이드로겐 포스페이트 디소디움염(실시예 5)로 처리하고, 세포 생존 능력을 트리판블루 제외법(Trypan blue exclusion method)으로 96시간 후에 판단하였다. 나아가, DU-145 세포를 본 발명의 3 가지 추가 화합물, 즉, (E)-4-(3-(5-(2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페놀(실시예 1)-2-(디메틸아미노)아세테이트; 및 (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페닐 4-메틸벤젠술포네이트로 처리하였다. 상기 화합물의 구조는 표 7에 나타낸다.

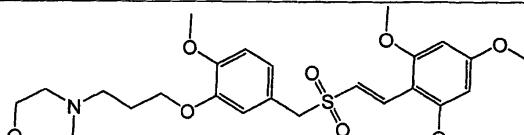
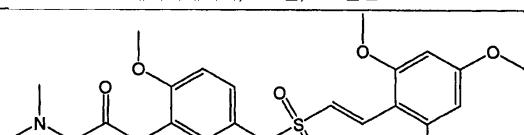
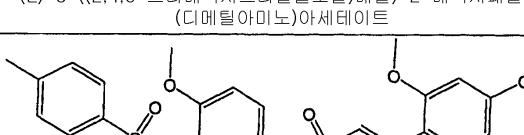
[0771] 상기 결과를 표 6 및 표 7에 기재한다. 수치를 GI<sub>50</sub>, 즉 매질물 처리된 세포(vehicle treated cells)에 비교하여 50% 성장 억제를 위해 요구되는 농도(μM)로서 기재한다. 기호 "ER+" 및 "ER-"은 유방암주를 말하며, 이는 각각 에스트로겐에 반응 및 무-반응이다. 기호 "AR+" 및 "AR-"는 전립선암주를 말하며, 각각 안드로겐에 응답 및 무-응답이다. 기호 "NT"는 특정 세포 선에 테스트하지 않은 화합물을 스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페놀(실시예 1)에 대한 용량 응답 곡선을 도 1에 나타낸다.

**표 6**

세포주	종양 타입	실시예 1의 화합물 GI <sub>50</sub> (μM)	실시예 5의 화합물 GI <sub>50</sub> (μM)
BT20	유방(Er-)	0.08	0.008
T47D	유방(Er-)	0.01	미실행
MCF-7	유방(Er-)	0.01	미실행

DU145	전립선(Ar-)	0.005	0.005
LNCAP	전립선(Ar-)	0.01	미실행
PC-3	전립선(Ar-)	0.005	미실행
OV-CAR-3	난소	0.03	미실행
Sk-OV-3*	난소	0.004	미실행
MIA-PACA2	췌장	0.003	0.004
U87	글리오블라스토마	0.007	0.009
H157	Nsclc	0.007	0.012
A549	Nsclc	0.01	0.02
H187*	Sc1c	0.003	미실행
N417	Sc1c	0.003	0.004
AGS	위	0.005	0.009
RF1	위	0.003	미실행
RF48*	위	0.001	미실행
CAKI-2	신장	0.006	미실행
COLO-320	직장-대장	0.003	미실행
DLD-1	직장-대장	0.007	0.012
HDT-116	직장-대장	0.006	미실행
HCT-15	직장-대장	0.007	0.012
SW480*	직장-대장	0.005	미실행
SK-MEL-28	흑색종(melanoma)	0.007	0.012
CEM	백혈병	0.004	미실행
K562	Cml	0.004	미실행
MOLT-4	T-림프모세포성:모두	0.003	미실행
Namalwa*	Burkitt 임파종(B-세포)	0.003	미실행
Daudi	Burkitt 임파종(B-세포)	0.003	미실행
Raji	Burkitt 임파종(B-세포)	0.001	미실행
Mes-Sa	육종(sarcoma)	0.005	미실행
Mes-Sa/Dx5	저항성(resistant) 육종	0.005	미실행
Cem	백혈병	0.004	미실행
Cem/C2	저항성 백혈병	0.003	미실행
2008	백혈병	0.005	미실행
2008/17/4	저항성 난소	0.006	미실행

표 7

화합물명 및 구조	DU-145 GI <sub>50</sub> (μM)
 (E)-4-(3-((2,4,6-트리메톡시시스티릴솔포닐)메틸)-2-메톡시페녹시)프로필)모르폴린	> 10
 (E)-5-((2,4,6-트리메톡시시스티릴솔포닐)메틸)-2-메톡시페닐2-(디메틸아미노)아세테이트	0.004-0.01
 (E)-5-((2,4,6-트리메톡시시스티릴솔포닐)메틸)-2-메톡시페닐4-메틸벤젠솔폰산염	> 1

[0773]

[0774] 실시예 8: 배양된 정상 인체 세포에 대한 화학식 I의 화합물의 방사선 보호 효능

[0775] 배양된 정상 세포에 대한 화학식 I의 화합물의 방사선 보호 효능을 다음과 같이 평가한다.

[0776] HFL-1 세포를 10% 우태아혈청 및 항생제를 구비한 DMEM 10mL당 3000 세포의 밀도로 24-웰 접시에 도포한다. 화학식 I에 따른 시험 화합물을 용매로서 DMSO를 사용하여 0.25, 0.5, 1.0 및 2.0마이크로몰 농도로 24시간 후에 세포에 첨가한다. 컨트롤 세포를 DMSO 단독으로 처리한다. 상기 세포들은 시험 화합물 또는 DMSO에 24시간 노출 한다. 그리고나서 에너지원으로서 세슘-137을 구비한 J.L. Shepherd Mark I, 모델 30-1 방사선 조사 장치를 사용하여 상기 세포들에 10Gy 또는 15Gy 전리 방사선(IR)을 조사한다.

[0777] 조사 후, 상기 시험에서 매질 및 대조군 세포를 제거하고, 시험 화합물 또는 DMSO를 갖지 않는 새로운 배지로 대체한다. 조사된 세포를 96시간 동안 숙성한다. 그리고, 한 쌍의 웰을 트립신 분해하고, 조직 배양 접시 100mm<sup>2</sup>에 재도포한다. 상기 재도포된 세포를 3주 동안 새로운 배지로 한번 교체하는 일반적 조건으로 성장시킨다. 생존 세포의 수를 나타내는 각 배양 접시 100mm<sup>2</sup>에서 콜로니의 수를 아래 기재된 바와 같이 접시를 착색하여 결정하였다.

[0778] 각각의 방사선 보호된 세포의 클론 생성물로부터 유도된 콜로니를 시각화하고 해아리기 위해 배지를 제거하고, 상온에서 포스페이트 완충된 염수로 플레이트를 일회 세척한다. 상기 세포를 20분 동안 1:10으로 희석된 개질 Giemsa 착색 용액(Sigma)으로 착색한다. 상기 착색제를 제거하고, 상기 플레이트를 수돗물로 세척한다. 상기 플레이트를 공기-건조하고, 각 플레이트로부터 콜로니의 수를 해아려 한 쌍의 플레이트로부터 평균을 계산한다.

[0779] 실시예 9: 본 발명의 화합물로 전처리한 후 정상 및 악성 조혈 모세포 성장에 대한 전리 방사선 노출의 효과

[0780] 본 발명의 화합물로 전처리한 정상 및 악성 조혈 모세포에 대한 전리 방사선의 효과를 방사선 조사 후 전처리된 세포의 클로닝 효율 및 성장을 평가하여 결정한다.

[0781] 조혈 모세포를 얻기 위해, 정상의 건강한 지원자, 또는 급성 또는 만성 골수성 백혈병(AML, CML)을 가진 지원자로부터 Ficoll-Hypaque 밀도 경사 원심 분리법으로 인체 골수 세포(BMC) 또는 말초 혈구(peripheral blood

cell; PB)를 얻고, 면역자기 비즈(immunomagnetic beads)로 CD34<sup>+</sup> 세포를 양전기로 선택하여 조혈 모세포를 부분적으로 강화한다. 상기 CD34<sup>+</sup> 세포를 보충된 알파 배지에 부유시키고, 1:20으로 희석하여 4°C에서 45분간 마우스 항-HPCA-I 항체로 튜브를 완만하게 회전하여 교반하면서 숙성한다. 보충된 알파 배지로 세포를 3회 세척하고나서, 염소 항-마우스(goat anti-mouse) TgG<sub>1</sub>(75μl 면역 비즈/107 CD34<sup>+</sup> 세포들)의 Fc 프레그먼트으로 코팅된 비즈로 배양한다. 배양(4°C) 45분 후, 세포 고착 비즈를 제조업체에 의해 제조된 자성 입자 농축기를 사용하여 양으로 선별된다.

[0782]  $2 \times 10^4$  CD34<sup>+</sup> 세포들을 인간 AB 혈청 및 10mM Hepes 버퍼를 포함하는 전체 체적 0.4ml인 Iscove 개질 Dulbecco의 배지(IMDM)로 5ml 프로필렌 튜브(Fisher Scientific, Pittsburgh, PA)에서 배양한다. 상기 화학식 I의 테스트 화합물을 4개의 다른 농도, 즉, 0.25 μM, 0.5 μM, 1.0 μM 및 2.0 μM로 세포에 첨가한다. 컨트롤 세포는 DMSO 단독으로 받는다. 상기 세포들을 20-24시간 동안 배양하고, 5Gy 또는 10Gy의 전리 방사선을 조사한다.

[0783] 조사 후 즉시, 상기 배지를 제거하고, 상기 테스트 화합물 또는 DMSO가 없는 새로운 배지로 교체한다. 조사 24시간 후에, 상기 처리 및 컨트롤 세포를 혈장 덩어리 또는 메틸셀룰로오스 배양균에 도포하기 위해 준비한다. 세포(접시당  $1 \times 10^4$  CD34<sup>+</sup> 세포)를 도포 전에 세척하지 않는다.

[0784] 처리된 조혈 모세포의 상기 클로닝 효율 및 성장의 평가를 필수적으로 Gewirtz et al., Science 242, 1303-1306(1998)에 기재된 대로 실시하며, 상기 문헌의 기재는 인용되어 여기에 포함되어 있다.

#### [0785] 실시예 10: 본 발명의 화합물로 전처리한 후의 전리 방사선을 이용한 골수 퍼징

[0786] 표준 기술을 사용하여 수술실에서 마취 하에서 환자의 장골(iliac bones)로부터 골수를 채취한다. 수회 헤파린 처리한 주사기로 흡입한다. 환자가 체중 kg당 약  $4 \times 10^8$  내지 약  $8 \times 10^8$ 의 공정된 골수를 받을 수 있도록 충분한 골수를 회수한다. 그러므로, 약 750 내지 1000ml의 골수를 회수한다. 상기 흡입된 골수를 즉시 배지 100ml당 10,000 유닛의 무-보존제 헤파린을 포함하는 수송 배지(TC-199, Gibco, 그랜드 아일랜드(Grand Island), New York)로 이송한다. 상기 흡입된 골수를 3개의 점차 미세한 메쉬를 통해 여과하여 세포 집합체, 찌꺼기 및 뼈 입자가 없는 세포 서스펜션을 얻는다. 그 후에 상기 여과된 골수를 "연막(buffy coat)" 생성물(즉, 적혈구 및 혈소판이 없는 백혈구)을 제조하는 자동화된 세포 분리 장치(즉, Cobe 2991 세포 프로세서)로 더 처리한다. 그 후에 상기 베피 코트 제조를 추가 가공 및 저장용 이동 팩에 둔다. 표준 공정을 사용하여 액상 질소로 세정할 때 까지 저장할 수 있다. 선택적으로, 세정은 즉각적으로 행할 수 있으며, 그 후에, 세정된 골수를 이식할 때까지 액체 질소에 냉동 보관할 수 있다.

[0787] 세정 공정은 다음과 같이 행한다. 베피 코트 제조시 세포를 자가조직 혈장 약 20%를 포함하는 TC-199에 약  $2 \times 10^7$ 의 세포 농도로 조절한다. 본 발명의 화합물을, 예를 들어, 0.25 μM 내지 2.0 μM의 농도로 세포 서스펜션을 포함하는 이동 팩에 첨가하고, 37°C 워터 베스에서 20-24시간 동안 완만하게 교반하면서 배양한다. 그 후에 상기 이동 팩을 5-10Gy 전리 방사선에 노출한다. 재조합 인간 조혈 성장 인자, 즉, rH IL-3 또는 rH GM-CSF,를 상기 서스펜션에 첨가하여 조혈 신세포(hematopoietic neoplasms)를 자극할 수 있으며, 이에 의해 전리 방사선에 대한 민감성을 증가시킬 수 있다.

[0788] 그 후에 상기 세포를 액체 질소로 냉각시키거나, 약 20% 자가조직 혈장을 포함하는 TC-199로 4°C에서 일회 세정할 수 있다. 그 후에 세정된 세포들을 환자에게 주입한다. 주의사항은 가능한 한 무균 조건하에서 시술해야 하며, 항상 철저한 무균 상태를 유지해야 한다는 것이다.

#### [0789] 실시예 11: 화학식 I의 화합물에 의한 파클리타كس(Paclitaxel) 세포독성으로부터 정상적 인간 섬유아세포의 보호

[0790] 약물 첨가 24시간 전에 HFL-1 세포를 웰당  $1.0 \times 10^5$ 의 세포 밀도로 도포한다. 세포들을 화학식 I에 따른 화합물(2.0 μM)로 8시간 전처리하고 나서, 파클리타كس(250 μM)에 노출시킨다. 다른 세포들을 파클리타كس 단독으로, 또는 두 제제를 동시에 처리한다. 파클리타كس에 노출 96시간 후에 혈마토사이토미터를 사용하여 세포들을 트립판 블루 제거법으로 계산한다. 세포 보호 활성을 화학식 I에 따른 화합물과 파클리타екс로 처리한 후에 생존 세포 수

를 파클리탁셀 단독으로 처리한 후 잔존하는 생존 세포의 수로 나누어 비교하여 대비할 수 있다.

[0791] 실시예 12: 항암제 세포독성으로부터 정상 인간 섭유아세포의 보호

[0792] HFL-1 세포를 매질 1mℓ에 세포 밀도  $1.0 \times 10^5$ 로 도포한다. 도포 24시간 후에 화학식 I에 따른 화합물 2.0 μM를 상기 배지에 첨가한다. 화학식 I에 따른 화합물로 예비배양 24시간 후에, 표 8의 목록으로부터 선택한 여러 가지 세포 독성제를 상기 세포에 첨가한다.

[0793] 세포 독성제에 노출 96시간 후에, 헤마토사이토미터를 사용하여 트립판 블루 제거법으로 생존 세포 수를 계산한다. 상기 "보호율(Protection Ration)"은 화학식 I에 따른 화합물 및 상기 선택된 세포 독성제로 처리한 후의 생존 세포 수를 세포 독성제 단독으로 처리한 후에 잔존하는 생존 세포 수로 나눈 것이다. 2 또는 그 이상의 보호율은 매우 의미있는 것인 반면, 1.5-2의 보호율은 덜 의미있는 것으로 생각된다.

**표 8**

[0794]

약물	치료학상 농도 (μM)	행동 메커니즘
파클리탁셀	0.25	세포 분열 저지(antimitotic)
빈크리스틴(vincristine)	0.25	세포 분열 저지(antimitotic)
캄포테신(camptothecin)	0.5	토포아이소머라제(topoisomerase) I 억제제
에토포사이드(etoposide)	3.0	토포아이소머라제(topoisomerase) II 억제제
マイ토잔트론(mitoxantrone)	0.3	토포아이소머라제(topoisomerase) II 억제제
독소루비신(doxorubicin)	0.4	토포아이소머라제(topoisomerase) II 억제제
5-플루오우라실(5-fluorouracil)	20	DNA 대사길항물질(anti-metabolite)
시스플라틴 (Cisplatin)	5.0	알킬화제

[0795] 실시예 13: 화학식 I의 화합물을 위한 빈크리스틴 세포독성으로부터 정상 인간 섭유아세포의 보호

[0796] 빈크리스틴 처리 24시간 전 또는 후에 또는 빈크리스틴 처리와 동시에, HFL-1 세포를 0-250 μM의 빈크리스틴 및 선택적으로 2.0 μM의 화학식 I에 따른 화합물의 제제로 처리한다.

[0797] 실시예 14: 화학식 I의 화합물을 사용한 파클리탁셀 독성으로부터 마우스 보호

[0798] 10-12주생 ICR 암컷 쥐(Taconic)을 다음 처리 그룹으로 나누고, DMSO에 용해된 화학식 I에 따른 화합물 50mg/kg 및/또는 DMSO에 용해된 파클리탁셀(Taxol, Sigma 화학 주) 150mg/kg을 복강 내 주사(Intraperitoneal injection)한다. 화학식 I에 따른 화합물을 파클리탁셀 24시간 전, 파클리탁셀을 4시간 전 또는 파클리탁셀과 동시에 주입한다. 컨트롤 동물들은 파클리탁셀 단독 또는 화학식 I에 따른 화합물 단독으로 주입한다. 사망율은 파클리탁셀 주입 48시간 및 144시간에 평가한다.

[0799] 여기에 기재된 모든 문헌들은 참고문헌으로 편입된다. 본 발명은 그 정신 또는 필수적 특징으로부터 벗어나지 않고 다른 특정한 형태로 구체화될 수 있다. 따라서, 기준은 상기한 상세한 설명보다는 본 발명의 범위의 지침인 첨부된 청구범위에 따라 되어야 한다.

**도면의 간단한 설명**

[0739] 도 1은 6가지 다른 암 세포주에 있어서의 화합물 (E)-5-((2,4,6-트리메톡시스티릴술포닐)메틸)-2-메톡시페놀(실시예1)의 복용량 반응 곡선을 나타낸다.

도면

도면1

