



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년11월09일
 (11) 등록번호 10-1081685
 (24) 등록일자 2011년11월02일

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01) C07D 487/02 (2006.01)
 A61K 31/55 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7023384

(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년04월14일

심사청구일자 2009년11월09일

(85) 번역문제출일자 2009년11월09일

(65) 공개번호 10-2010-0005213

(43) 공개일자 2010년01월14일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/060215

(87) 국제공개번호 WO 2008/128171

국제공개일자 2008년10월23일

(30) 우선권주장

60/923,348 2007년04월13일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2005069894 A1

WO2006010119 A2

전체 청구항 수 : 총 55 항

심사관 : 박종일

(54) 디아조 바이사이클릭 SMAC 모사체 및 그의 용도

(57) 요 약

본 발명은 세포사멸 단백질의 저해제의 저해제로서 작용하는 Smac의 디아조 바이사이클릭 모사체에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 세포사멸성 세포사를 유도하고, 세포를 세포사멸 유도제에 대해 민감하게 하기 위한 이를 모사체의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

선, 헤이잉

미국, 48105 미시간주, 앤 아버, 아파트먼트 14,
1515 존스 드라이브

카이, 쿠안

미국, 웹아이 48105, 앤 아버, 아파트먼트 64,
1512 폴리모우쓰 로드

니콜로브스카-콜레스카, 자네타

미국, 웹아이 48105, 앤 아버, 1425 맥인티레 드라
이브

루, 지안페

미국, 웹아이 48105, 앤 아버, 1501 존스 드라이브

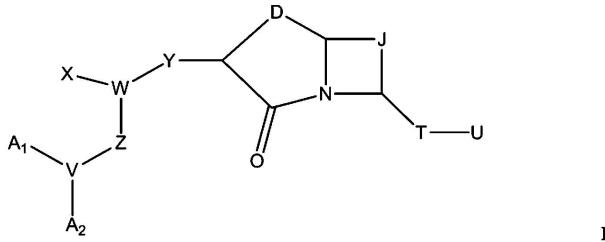
퀴우, 수

미국, 웹아이 48103, 앤 아버, 3309 호니숙크레 드
라이브

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

A_1 및 A_2 는 수소 및 임의로 치환된 C_{1-18} 알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 상기 A_2 는 V 가 0이면 존재하지 않으며;

V 는 N, CH 및 O로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

W 는 CH 및 N으로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

X 는 수소 및 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

Y 는 CONH, NHCO, C(O)O, OC(O), (CH_2)₁₋₃, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴 및 임의로 치환된 C_{5-14} 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되고, 여기서 하나 이상의 CH_2 그룹은 O, S, 또는 NR^1 에 의해 대체될 수 있고;

Z 는 $(CR^1R^2)_r$ 이고;

D 는 $(CR^1R^2)_n-NR^5-(CR^3R^4)_m$ 이고;

J 는 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬레닐 및 $(CR^1R^2)_p-R^6-(CR^3R^4)_q$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

T 는 C=O, C=S, C=NR¹, S, S=O, SO₂, O, NR¹, CR¹R², 임의로 치환된 C_{3-10} 카보사이클릭, 테트라하이드로퓨라닐, 피라닐, 피페리디닐, 피페리지닐, 옥소피페리지닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 쿠누클리디닐, 몰폴리닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 테트로노일 및 테트라모일로 구성된 군으로부터 선택되는 임의로 치환된 헤테로사이클릭, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴 및 임의로 치환된 C_{5-14} 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

U 는 H, NR¹R², N(R¹)COR⁷, OR¹, SR¹, 임의로 치환된 C_{1-18} 알킬, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴 및 C_{5-14} 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

n , m , p 및 q 는 0-5로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

r 은 0-3이고;

각각의 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 수소, 임의로 치환된 C_{1-18} 알킬, 임의로 치환된 C_{3-10} 카보사이클릭, 테트라하이드로퓨라닐, 피라닐, 피페리디닐, 피페리지닐, 옥소피페리지닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 쿠누클리디닐, 몰폴리닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 테트로노일 및 테트라모일로 구성된 군으로부터 선택되는 임의로 치환된 헤�테로사이클릭, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴 및 임의로 치환된 C_{5-14} 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

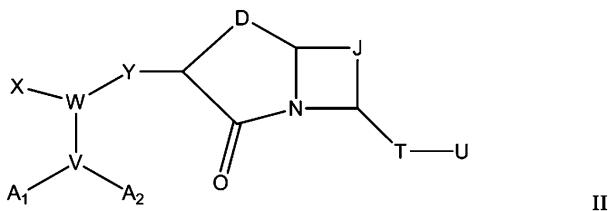
R^5 는 수소, 임의로 치환된 C_{1-18} 알킬, 임의로 치환된 C_{3-10} 카보사이클릭, 테트라하이드로퓨라닐, 피라닐, 피페리디닐, 피페리지닐, 옥소피페리지닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴누클리디닐, 몰폴리닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 테트로노일 및 테트라모일로 구성된 군으로부터 선택되는 임의로 치환된 혼테로사이클릭, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의로 치환된 C_{5-14} 혼테로아릴 및 COR^7 로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

R^6 은 O, S, NR^1 , CR^1R^2 , C=O, C=S 및 $C=NR^1$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되고; 그리고

R^7 은 수소, 임의로 치환된 C_{1-18} 알킬, 임의로 치환된 C_{3-10} 카보사이클릭, 테트라하이드로퓨라닐, 피라닐, 피페리디닐, 피페리지닐, 옥소피페리지닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴누클리디닐, 몰폴리닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 테트로노일 및 테트라모일로 구성된 군으로부터 선택되는 임의로 치환된 혼테로사이클릭, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 및 임의로 치환된 C_{5-14} 혼테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

청구항 2

하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

A_1 및 A_2 는 수소 및 임의로 치환된 C_{1-18} 알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 상기 A_2 는 V가 0이면 존재하지 않으며;

V는 N, CH 및 O로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

W는 CH 및 N으로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

X는 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

Y는 $CONH$, $C(O)O$, $(CH_2)_{1-3}$, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴 및 임의로 치환된 C_{5-14} 혼테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되고, 여기서 하나 이상의 CH_2 그룹은 O, S, 또는 NR^1 에 의해 대체될 수 있고;

D는 $(CR^1R^2)_nNR^5-(CR^3R^4)_mS$ 고;

J는 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬레닐 및 $(CR^1R^2)_pR^6-(CR^3R^4)_q$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

T는 C=O, C=S, C=NR¹, S, O, NR^1 , CR^1R^2 , 임의로 치환된 C_{3-10} 카보사이클릭, 테트라하이드로퓨라닐, 피라닐, 피페리디닐, 피페리지닐, 옥소피페리지닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴누클리디닐, 몰폴리닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 테트로노일 및 테트라모일로 구성된 군으로부터 선택되는 임의로 치환된 혼테로사이클릭, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴 및 임의로 치환된 C_{5-14} 혼테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

U는 H, NR^1R^2 , OR^1 , SR^1 , 임의로 치환된 C_{1-18} 알킬, 및 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

n, m, p 및 q는 0-5로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 수소, 임의로 치환된 C_{1-18} 알킬, 임의로 치환된 C_{3-10} 카보사이클릭, 테트라하이드로퓨라닐, 피라닐, 피페리디닐, 피페리지닐, 옥소피페리지닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴누클리디닐, 몰폴리닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 테트로노일 및 테트라모일로 구성된 군으로부터 선택되는 임의로 치환된 헤테로사이클릭, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴 및 임의로 치환된 C_{5-14} 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

R^5 는 수소, 임의로 치환된 C_{1-18} 알킬, 임의로 치환된 C_{3-10} 카보사이클릭, 테트라하이드로퓨라닐, 피라닐, 피페리디닐, 피페리지닐, 옥소피페리지닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴누클리디닐, 몰폴리닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 테트로노일 및 테트라모일로 구성된 군으로부터 선택되는 임의로 치환된 헤�테로사이클릭, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의로 치환된 C_{5-14} 헤�테로아릴 및 COR⁷로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

R^6 은 O, S, NR¹, CR¹R², C=O, C=S 및 C=NR¹로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

R^7 은 수소, 임의로 치환된 C_{1-18} 알킬, 임의로 치환된 C_{3-10} 카보사이클릭, 테트라하이드로퓨라닐, 피라닐, 피페리디닐, 피페리지닐, 옥소피페리지닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴누클리디닐, 몰폴리닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 테트로노일 및 테트라모일로 구성된 군으로부터 선택되는 임의로 치환된 헤�테로사이클릭, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 및 임의로 치환된 C_{5-14} 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

다만, 임의 치환기들은 카복실산, 하나 이상의 C_{1-18} 알킬, 할로, 하이드록실 또는 C_{1-10} 할로알킬 그룹으로 임의로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, 또는 C_{6-14} 아릴 그룹으로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴을 포함하지 않으며, 임의로 치환된 헤�테로사이클릭 그룹은 옥소피페리지닐을 포함하지 않는다.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 n 및 m은 n + m이 3 또는 4가 되도록 0-4로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 p 및 q는 p + q가 1이 되도록 0 및 1로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 5

제2항에 있어서, 상기 n 및 m은 n + m가 3 또는 4가 되도록 0-4로부터 독립적으로 선택되고, p 및 q는 p + q가 1이 되도록 0 및 1로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 T는 C=O인 화합물.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 U는 NR¹R²인 화합물.

청구항 8

제5항에 있어서, 상기 R^6 은 CH_2 인 화합물.

청구항 9

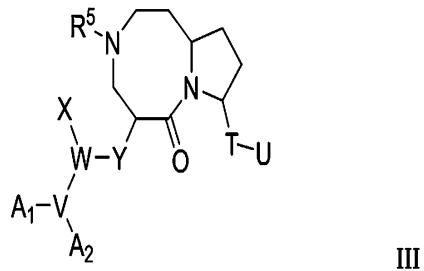
제5항에 있어서, 상기 Y는 $CONH$ 이고, W는 CH이고, V는 N인 화합물.

청구항 10

제2항에 있어서, 상기 T는 $C=O$ 이고, U는 NR^1R^2 이고, R^6 은 CH_2O 이고, Y는 $CONH$ 이고, W는 CH이고, V는 N인 화합물.

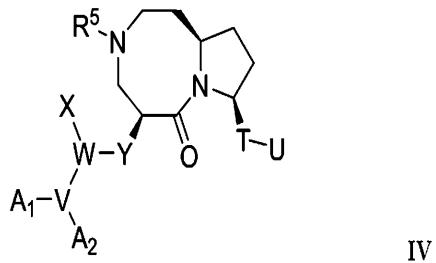
청구항 11

제2항에 있어서, 하기 화학식 III을 가지는 화합물:



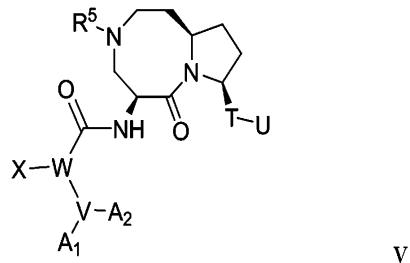
청구항 12

제1항에 있어서, 하기 화학식 IV를 가지는 화합물:



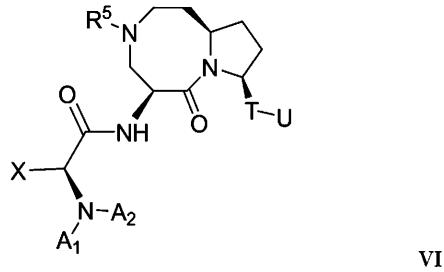
청구항 13

제12항에 있어서, 하기 화학식 V를 가지는 화합물:



청구항 14

제13항에 있어서, 하기 화학식 VI를 가지는 화합물:



청구항 15

제14항에 있어서, 상기 T는 C=O이고, U는 NR¹R²이고, R⁵는 COR⁷인 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 A₁는 임의로 치환된 C₁₋₁₈ 알킬이고, A₂는 수소인 화합물.

청구항 17

제15항에 있어서, 상기 R¹은 임의로 치환된 C₃₋₁₀ 카보사이클릭 및 임의로 치환된 C₁₋₁₈ 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물:

청구항 18

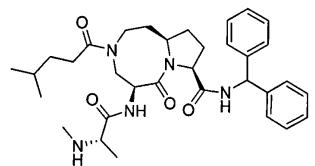
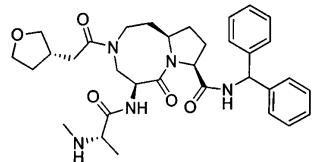
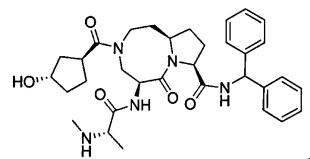
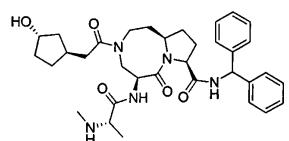
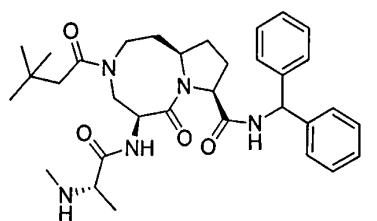
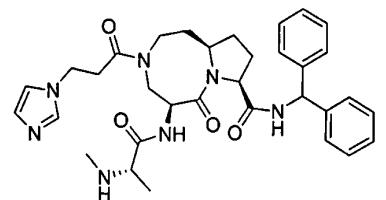
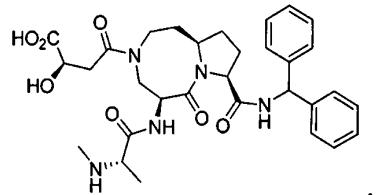
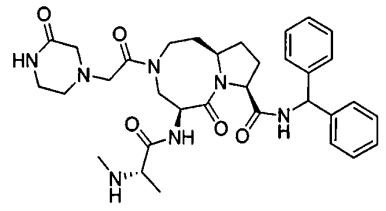
제17항에 있어서, 상기 R¹은 임의로 치환된 C₁₋₁₈ 알킬이고, 상기 임의 치환기들은 하나 이상의 C₁₋₆ 알킬, 할로, C₁₋₁₀ 할로알킬 또는 C₅₋₁₄ 헤테로아릴 그룹으로 임의로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴이고, R²는 수소인 화합물.

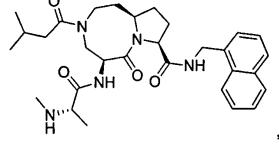
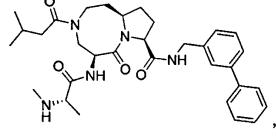
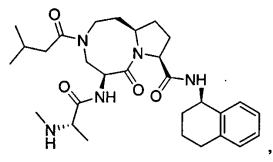
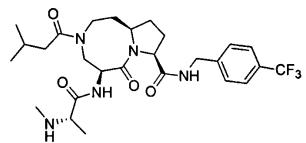
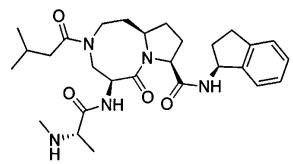
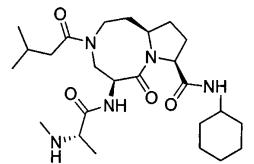
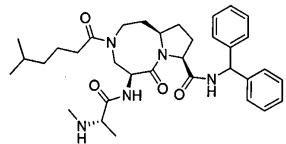
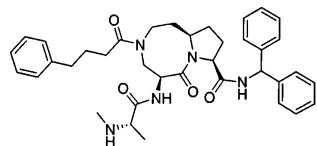
청구항 19

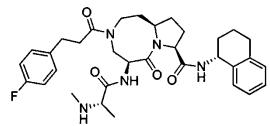
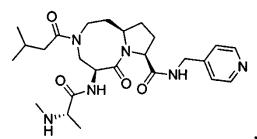
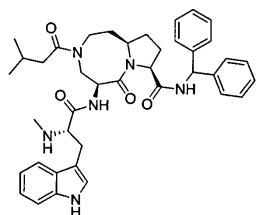
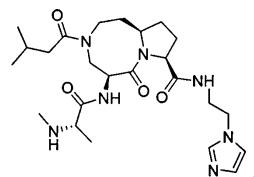
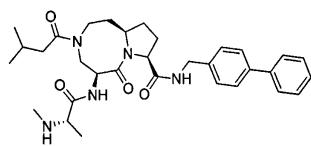
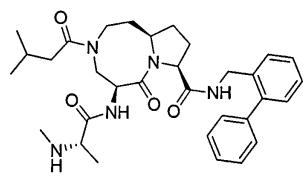
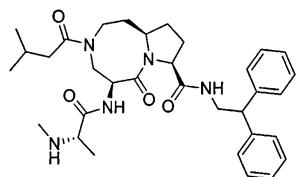
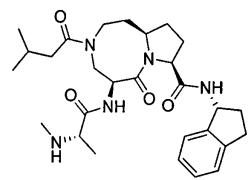
제15항에 있어서, 상기 R⁷는 임의로 치환된 C₁₋₁₈ 알킬인 화합물.

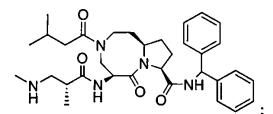
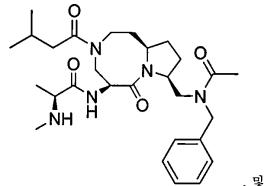
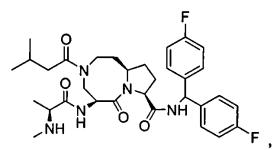
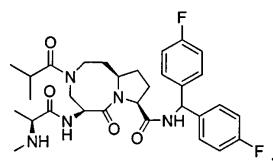
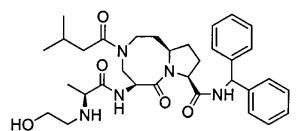
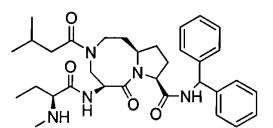
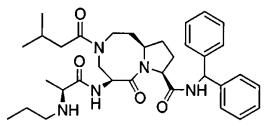
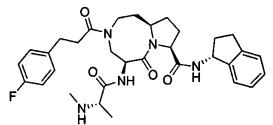
청구항 20

하기로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



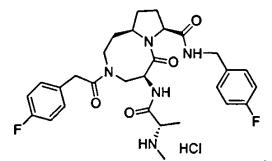
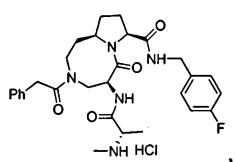
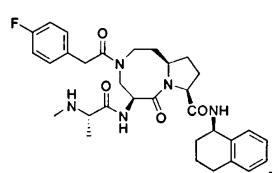
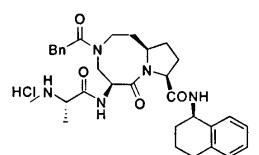
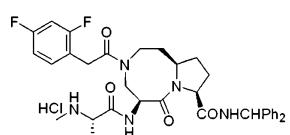
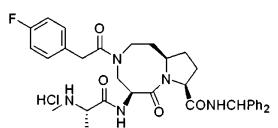
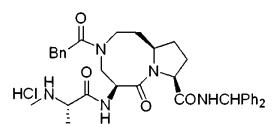
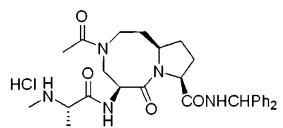
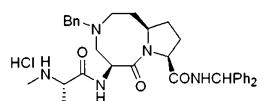
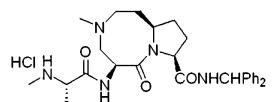


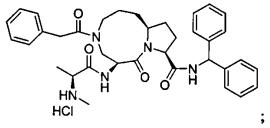
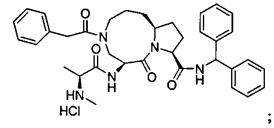
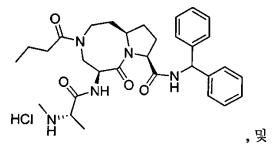
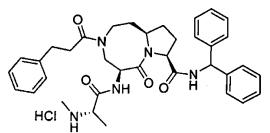
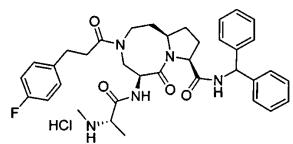
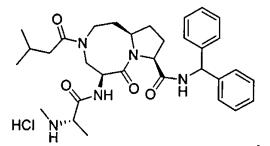
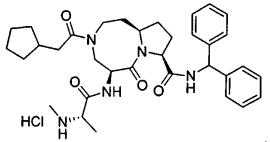
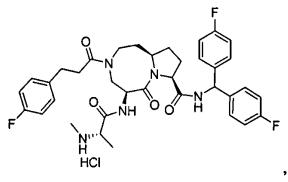
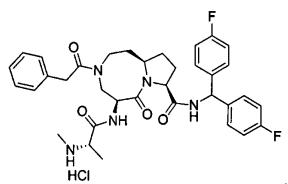




청구항 21

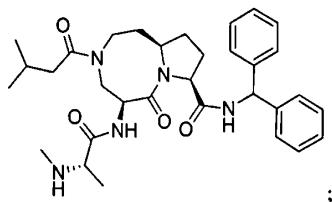
제2항에 있어서, 하기로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 유리 염기 또는 이의 다른 약학적으로 허용가능한 염:





청구항 22

하기] 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



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

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 암의 치료, 개선 또는 예방용 약학적 조성물.

청구항 35

제34항에 있어서, 세포사멸 유도제가 함께 투여되는 약학적 조성물.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 세포사멸 유도제가 화학요법제인 약학적 조성물.

청구항 37

제35항에 있어서, 상기 세포사멸 유도제가 방사선인 약학적 조성물.

청구항 38

제35항에 있어서, 상기 세포사멸 유도제는 TNF, TNF-관련 리간드, 또는 TRAIL-R1 또는 TRAIL-R2에 대한 길항체인 약학적 조성물.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 TNF-관련 리간드는 TRAMP 리간드, Fas/CD95 리간드, TNFR-1 리간드, 및 TRAIL로 구성된 그룹으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 TNF-관련 리간드는 TRAIL인 약학적 조성물.

청구항 41

제38항에 있어서, 상기 TRAIL-R1 또는 TRAIL-R2에 대한 길항체는 항체인 약학적 조성물.

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

제35항에 있어서, 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 상기 세포사멸 유도제 전에 투여되는 약학적 조성물.

청구항 45

제35항에 있어서, 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 상기 세포사멸 유도제 후에 투여되는 약학적 조성물.

청구항 46

제35항에 있어서, 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 상기 세포사멸 유도제와 동시에 투여되는 약학적 조성물.

청구항 47

제35항에 있어서, 상기 암은 유방암, 난소암, 전립선암, 췌장암, 백혈병, 악성 흑색종, 대장암, 간암, 다발성 골수종, 신세포 암종, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 및 연부조직 육종으로 구성된 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

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

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 혈관형성의 예방 또는 저해용 약학적 조성물.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 혈관형성은 근육퇴화, 류마티스관절염, 건선, 당뇨망막병증, 미숙아 망막증, 각막 이식 거부, 혈관신생성 녹내장, 후수정체섬유증식증, 오슬러-웨버 증후군, 심근 혈관생성, 플라크 신생혈관증식, 모세혈관확장, 혈우병 관절증, 맥관섬유종, 상처과립형성, 장 유착증, 죽상동맥경화증, 피부경화증 및 비후성 반흔으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 질환 또는 장애와 관련된 약학적 조성물.

청구항 63

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 상기 화합물을 동물에 투여하기 위한 지침서를 포함하는 키트.

청구항 64

제63항에 있어서, 항암제를 추가로 포함하는 키트.

청구항 65

제64항에 있어서, 상기 항암제는 세포사멸 유도제인 키트.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 세포사멸 유도체는 화학요법제인 키트.

청구항 67

제65항에 있어서, 상기 세포사멸 유도체는 TNF, TNF-관련 리간드, 또는 TRAIL-R1 또는 TRAIL-R2에 대한 길항제인 키트.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 TNF-관련 리간드는 TRAMP 리간드, Fas/CD95 리간드, TNFR-1 리간드, 및 TRAIL로 구성된 그룹으로부터 선택되는 키트.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 TNF-관련 리간드는 TRAIL인 키트.

청구항 70

제67항에 있어서, 상기 TRAIL-R1 또는 TRAIL-R2에 대한 길항제는 항체인 키트.

청구항 71

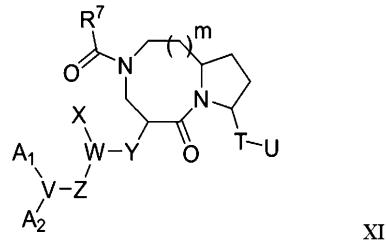
제64항에 있어서, 상기 지침서는 과다증식성 질환을 가진 동물에 상기 화합물을 투여하기 위한 것인 키트.

청구항 72

제71항에 있어서, 상기 과다증식성 질환은 암인 키트.

청구항 73

하기 화학식 XII의 화합물을 R⁷CO-L과 축합시켜 하기 화학식 XI의 화합물을 형성시킴을 포함하는, 하기 화학식 XI의 화합물을 제조하는 방법:



상기 식에서,

A₁ 및 A₂는 수소 및 임의로 치환된 알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 상기 A₂는 V가 0이면 존재하지 않으며;

V는 N, CH 및 O로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

W는 CH 및 N으로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

X는 수소 및 임의로 치환된 C₁₋₃ 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

Y는 CONH, NHCO, C(O)O, OC(O), (CH₂)₁₋₃, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되고, 여기서 하나 이상의 CH₂ 그룹은 O, S, 또는 NR¹에 의해 대체될 수 있고;

Z는 (CR¹R²)_r이고;

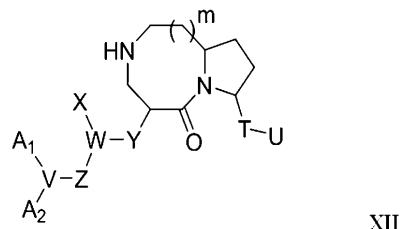
T는 C=O, C=S, C=NR¹, S, S=O, SO₂, O, NR¹, CR¹R², 임의로 치환된 카보사이클릭, 임의로 치환된 헤테로사이클릭, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

U는 H, NR¹R², N(R¹)COR⁷, OR¹, SR¹, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 및 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

m은 1 또는 2이고;

r은 0-3이고;

각각의 R¹, R², R³ 및 R⁴는 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카보사이클릭, 임의로 치환된 헤테로사이클릭, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 R⁷은 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카보사이클릭, 임의로 치환된 헤�테로사이클릭, 임의로 치환된 아릴, 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되며;



상기 식에서,

A₁, A₂, V, W, X, Y, Z, T, U 및 m은 상기 기술된 화학식 XI에서와 같은 의미를 가지며;

상기 R⁷CO-L에서,

R⁷은 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카보사이클릭, 임의로 치환된 헤�테로사이클릭, 임의로 치환된 아릴, 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되고; 그리고

L은 이탈기이다.

청구항 74

제73항에 있어서, 상기 V는 N이고, r은 0이고, W는 CH이고, Y는 CONH이고, T는 C=O이고, U는 NR¹R²인 방법.

청구항 75

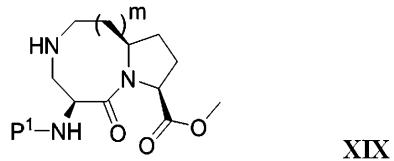
제73항에 있어서, 상기 L은 Cl 및 OH로 구성된 그룹으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 76

제75항에 있어서, 상기 L은 OH이고 상기 축합은 활성화제의 존재 하에 수행되는 것인 방법.

청구항 77

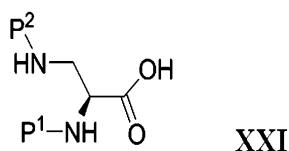
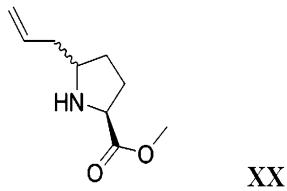
하기의 a) 내지 d) 단계를 포함하는, 하기 화학식 XIX의 화합물을 제조하는 방법:



상기 식에서,

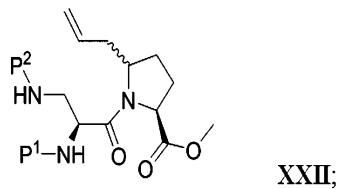
m은 1 또는 2이고, P¹은 아민 보호 그룹이며,

a) 하기 화학식 XX의 화합물을 하기 화학식 XXI의 화합물과 축합시켜 하기 화학식 XXII를 얻는 단계;

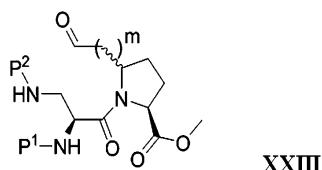


상기 식에서,

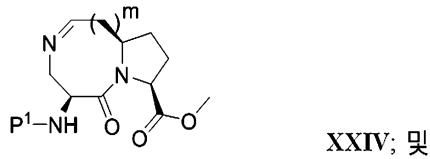
P¹ 및 P²는 아민 보호 그룹이고, P¹은 P²와 같지 않고,



b) 상기 화학식 XXII의 알켄을 알데하이드로 전환시켜 하기 화학식 XXIII의 화합물을 얻는 단계;



c) 상기 화학식 XXIII의 화합물의 P²를 제거하여 하기 화학식 XXIV의 화합물을 얻는 단계;



d) 상기 화학식 XXIV의 화합물의 C=N 이중 결합을 환원시켜 상기 화학식 XIX의 화합물을 얻는 단계.

청구항 78

제77항에 있어서, P¹는 터트-부틸옥시카보닐인 방법.

청구항 79

제78항에 있어서, P²는 카보벤질옥시인 방법.

청구항 80

제77항에 있어서, 상기 화학식 XXIV의 화합물은 C=N 이중 결합의 상기 환원 전에 단리된 것인 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 환원은 NaBH(OAc)₃에 의한 것인 방법.

명세서

기술 분야

[0001]

본 발명은 의약 화학 분야에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 세포사멸 단백질의 저해제의 저해제로서 작용하는 Smac의 N-밀단 서열의 입체구조적으로 구속된 모사체(conformationally constrained mimetics)에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 세포사멸성 세포사(apoptotic cell death)를 유도하거나 그 유도에 대해 세포를 민감하게 하기 위한 상기 모사체의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

공격적 암 세포 표현형은, 세포내 신호전달 경로의 통제 불능(deregulation)을 유발하는 다양한 유전학적 및 후생유전적 변경의 결과이다(Ponder, *Nature* 411:336 (2001)). 그러나 모든 암 세포의 공통점은 세포사멸 프로그램을 실행하지 못한다는 것이며, 정상적 세포사멸 기전의 결함으로 인한 적절한 세포사멸의 결여는 암의 특징이다(Lowe *et al.*, *Carcinogenesis* 21:485 (2000)). 화학요법 약제, 방사선, 및 면역요법을 포함한 대부분의 현행 항암 요법은 암 세포 내에서 세포사멸을 간접적으로 유도함으로써 작용한다. 따라서 정상적 세포사멸 기전의 결함으로 인한 암 세포의 세포사멸 프로그램 실행 불능은, 화학요법, 방사선, 또는 면역요법-유도성 세포사멸에 대한 내성의 증가와 종종 연계된다. 세포사멸 결함에 기인한, 상이한 기원을 가진 인간 암의 현행 치료 프로토콜에 대한 원발성(primary) 또는 후천성(acquired) 내성은 현행 항암 치료의 주된 문제점이다(Lowe *et al.*, *Carcinogenesis* 21:485 (2000); Nicholson, *Nature* 407:810 (2000)). 따라서, 암 환자의 생존율 및 삶의 질을 개선하기 위한 신규의 분자 표적-특이적 항암 요법의 설계 및 개발을 향한 현재 및 미래의 노력은, 세포사멸에

내성을 가진 암 세포를 특이적으로 표적화하는 전략을 포함해야 한다. 이러한 관점에서, 암 세포 내 세포사멸을 직접 저해하는 중추적 역할을 담당하는 결정적인 음성 조절자(negative regulator)를 표적화함은, 신규한 항암제 설계를 위한 매우 유망한 치료 전략을 의미한다.

[0003] 세포사멸의 중추적 음성 조절자는 2개 부류로 밝혀졌다. 첫 번째 부류의 조절자는 2개의 강력한 항-세포사멸 분자인 Bcl-2 및 Bcl-XL 단백질로 대표되는 Bcl-2 계열의 단백질이다(Adams *et al.*, *Science* 281:1322 (1998); Reed, *Adv. Pharmacol.* 41:501 (1997); Reed *et al.*, *J. Cell. Biochem.* 60:23 (1996)). 암 세포 민감성을 회복시키고 세포사멸에 대한 암 세포의 내성을 극복하기 위하여, 암에서 Bcl-2 및 Bcl-XL을 표적화하는 치료 전략이 광범위하게 검토되어져 왔다(Adams *et al.*, *Science* 281:1322 (1998); Reed, *Adv. Pharmacol.* 41:501 (1997); Reed *et al.*, *J. Cell. Biochem.* 60:23 (1996)). 몇몇 연구실은 Bcl-2 및 Bcl-XL의 소분자 저해제의 설계에 관심을 보이고 있다.

[0004] 세포사멸의 중추적 음성 조절자의 두 번째 부류는 세포사멸 단백질의 저해제(IAPs:inhibitor of apoptosis proteins)이다(Deveraux *et al.*, *Genes Dev.* 13:239 (1999); Salvesen *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 3:401 (2002)). 이 부류는 XIAP, cIAP-1, cIAP-2, ML-IAP, HIAP, KIAP, TSIAP, NAIP, 서비빈(survivin), 리빈(livin), ILP-2, 아폴론(apollon), 및 브루스(BRUCE)와 같은 단백질을 포함한다. IAP 단백질은 암 세포에 대한 화학요법 약제, 방사선, 및 면역요법을 포함한 매우 다양한 세포사멸 자극에 의해 유도되는 세포사멸을 강력하게 억제한다.

[0005] X-연결 IAP(XIAP)는 모든 IAP 구성원 중에서 세포사멸을 억제하는데 있어서 가장 강력한 저해제이다(Holcik *et al.*, *Apoptosis* 6:253 (2001); LaCasse *et al.*, *Oncogene* 17:3247 (1998); Takahashi *et al.*, *J. Biol. Chem.* 273:7787 (1998); Deveraux *et al.*, *Nature* 388:300 (1997); Sun *et al.*, *Nature* 401:818 (1999); Deveraux *et al.*, *EMBO J.* 18:5242 (1999); Asselin *et al.*, *Cancer Res.* 61:1862 (2001)). XIAP는 사멸 수용체(death receptor)-매개 경로 및 미토콘드리아-매개 경로 양자 모두에서 세포사멸의 음성 조절을 하는데 중심적 역할을 담당한다. XIAP는 카스파제 계열 효소의 3개 구성원인 카스파제-3, -7, 및 -9에 직접 결합하여 강력하게 저해함으로써 강력한 내인성 세포사멸 저해제로서 작용한다(Takahashi *et al.*, *J. Biol. Chem.* 273:7787 (1998); Deveraux *et al.*, *Nature* 388:300 (1997); Sun *et al.*, *Nature* 401:818 (1999); Deveraux *et al.*, *EMBO J.* 18:5242 (1999); Asselin *et al.*, *Cancer Res.* 61:1862 (2001); Riedl *et al.*, *Cell* 104:791 (2001); Chai *et al.*, *Cell* 104:769 (2001); Huang *et al.*, *Cell* 104:781 (2001)). XIAP는 C-말단 RING 평거뿐만 아니라 3개의 바클로바이러스 세포사멸 저해 반복(BIR: baculovirus inhibitor of apoptosis repeat) 도메인을 포함한다. 세 번째 BIR 도메인(BIR3)은 카스파제-9를 선택적으로 표적화하는, 미토콘드리아 경로의 카스파제 저해제인 반면에, BIR1 및 BIR2 사이의 연결부는 카스파제-3 및 카스파제-7 양자 모두를 저해한다(Salvesen *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 3:401 (2002)). XIAP와 결합함으로써 상기 3개 카스파제의 활성화가 모두 방지되기는 하지만, 카스파제-9와의 상호작용이 세포사멸의 저해에 있어서 가장 중요하다는 것이 명백하다(Ekert *et al.*, *J. Cell Biol.* 152:483 (2001); Srinivasula *et al.*, *Nature* 410:112 (2001)). XIAP는 다중 신호전달 경로가 수렴되는 지점인 다운-스트림 효과기 단계(down-stream effector phase)에서 세포사멸을 차단하므로, XIAP를 표적화하는 전략은 세포사멸에 대한 암 세포의 내성을 극복하는데 특히 효과적인 것으로 판명될 수 있다(Fulda *et al.*, *Nature Med.* 8:808 (2002); Arnt *et al.*, *J. Biol. Chem.* 277:44236 (2002)).

[0006] 각종 유형의 암에 있어서 XIAP의 정확한 역할이 완전히 이해되고 있지는 않지만, XIAP가 여러 유형의 암에서 광범위하게 과발현되며 다양한 현행 치료 약제에 대한 암 세포의 내성에 있어서 중요한 역할을 담당하리라는 것을 암시하는 증거가 축적되고 있다(Holcik *et al.*, *Apoptosis* 6:253 (2001); LaCasse *et al.*, *Oncogene* 17:3247 (1998)).

[0007] XIAP 단백질은 대부분의 NCI 60 인간 암 세포주에서 발현됨이 발견되었다(Tamm *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 6:1796 (2000)). 사전에 치료하지 않은 환자 78명의 종양 시료를 분석한 결과, XIAP 레벨이 낮은 환자들이 훨씬 더 오래 생존함을 보여주었다(Tamm *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 6:1796 (2000)). XIAP는 인간 악성 신경교종(glioma)에서 발현되는 것으로 확인되었다(Wagenknecht *et al.*, *Cell Death Differ.* 6:370 (1999); Fulda *et al.*, *Nature Med.* 8:808 (2002)). XIAP는 인간 전립선암 세포에서 발현되고, 미토콘드리아 활성 하에 전립선암 세포의 리간드-매개 세포사멸을 유도하는 Apo2 리간드/종양 괴사 인자-관련 세포사멸을 차단하는 것으로 확인되었다(McEleny *et al.*, *Prostate* 51:133 (2002); Ng *et al.*, *Mol. Cancer Ther.* 1:1051 (2002)). XIAP는 비-소세포 폐암(NSCLC: non-small cell lung cancer) 환자에게서 과발현되며, NSCLC의 병인에 관련된다(Hofmann *et al.*, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 128:554 (2002)). 시스플라틴으로 치료할 때 XIAP의 하향 조절의 결여 및 XIAP의 발현은 인간 난소암의 시스플라틴 내성과 관련된다(Li *et al.*, *Endocrinology* 142:370

(2001); Cheng *et al.*, *Drug Resist. Update* 5:131 (2002)). 종합하면, 이들 데이터는 XIAP가 혈관 치료 약제에 대한 몇몇 인간 암의 내성에 있어서 중요한 역할을 담당할 수 있음을 제시한다.

[0008] 혈관벽의 구조적 건전성(integrity)이 혈관 항상성 및 기관 기능에 필수적이다. 혈관 발달 및 병리적 혈관형성 과정에서 내피 세포 생존 및 세포사멸 사이의 동적 균형이 상기 구조적 건전성에 기여한다. cIAP-1이 혈관 발달 과정에서 내피 세포 생존 및 혈관 항상성을 유지하는데 필수적임이 밝혀졌다(Santoro *et al.*, *Nature Genetics* 39:1397 (2007)). 이와 같이, cIAP-1은 배아형성, 재생, 및 종양형성 과정에서 혈관형성의 조절 및 혈관 항상성에 중요한 역할을 담당할 것이다.

[0009] 세포사멸은 단일 과정이 아니라, 다수의 상이한, 때로는 상호 연결된, 세포 분해를 유발하는 신호전달 경로와 관련되어 있다. 특정 형태의 세포사멸에 관련된 경로는 여러 인자들, 예를 들어 손상 또는 상기 과정을 개시하는 손상에 의존한다. 다른 인자는 특이적 수용체의 활성화 또는 과활성화(overactivation), 예를 들어 종양 괴사 인자 알파(TNF α), 종양 괴사 인자-관련 세포사멸-유도 리간드(TRAIL 또는 Apo2L), 또는 FAS 리간드에 의한 "사멸(death)" 수용체의 활성화를 포함한다. Fas 또는 TNF α 수용체 활성화 후에 소위 유형 I 및 유형 II 세포에 대한 상이한 신호전달 경로를 관찰할 수 있으므로, 또 다른 결정 인자는 관련된 세포의 유형이다.

[0010] TRAIL(Apo2L)은 2개의 세포사멸 유도성(pro-apoptotic) TRAIL 수용체인 TRAIL-R1(또는 DR4)(Pan *et al.*, *Science* 276:111 (1997)) 또는 TRAIL-R2 (KILLER, 또는 DR5) (Wu *et al.*, *Nat. Genet.* 17:141-143 (1997); Pan *et al.*, *Science* 277:815 (1997); Walczak *et al.*, *EMBO J.* 16:5386 (1997)) 중 어느 하나에 결합할 경우에 암 세포에서 선택적이고 강력한 세포사멸 유도체가 됨을 보여주었다. TRAIL에 의한 세포사멸 유도성 사멸 수용체의 활성화는 사멸 유도 신호전달 복합체(DISC: death inducing signaling complex)의 형성을 유도하며, 이는 어댑터(adaptor)로서의 수용체 FADD(Kischkel *et al.*, *Immunity* 12:611 (2000); Kuang *et al.*, *J. Biol. Chem.* 275:25065 (2000)), 및 개시 카스파제로서의 카스파제-8로 구성된다. 일단 DISC가 형성되면, 카스파제-8은 자가-가공(auto-process)되고 유도 근접성(induced proximity)에 의해 활성화된다(Medema *et al.*, *EMBO J.* 16:2794 (1997); Muzio *et al.*, *J. Biol. Chem.* 273:2926 (1998)).

[0011] 대부분의 정상 세포는 TRAIL에 대해 저항성인 것으로 나타나는 반면에 TRAIL이 암 세포만을 선택적으로 표적화 하므로(Ashkenazi *et al.*, *Science* 281:1305 (1998); Walczak *et al.*, *Nat. Med.* 5:157 (1999)), TRAIL은 잠재적인 암 치료제로서 상당한 관심을 유발해왔다(French *et al.*, *Nat. Med.* 5:146 (1999)). 마우스에서 TRAIL의 전신 투여는 이종이식된 유방 또는 대장 종양의 살해에 안전하고 효과적이면서 생존을 연장하는 것으로 입증되었다(Walczak *et al.*, *Nat. Med.* 5:157 (1999)). TRAIL이 여러 유형의 암 세포를 특이적으로 살해할 수 있지만, 다수의 다른 세포에서는 TRAIL-내성을 나타낸다(Kim *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 6:335 (2000); Zhang *et al.*, *Cancer Res.* 59:2747 (1999)). 또한, TRAIL-R1 또는 TRAIL-R2를 특이적으로 인식하는 항체(단클론 또는 다클론)의 적용에 의해 암 세포가 살해되었다.

[0012] TRAIL-내성의 원인이 되는 잠재 인자로서 수많은 기전들이 확인되었다. 이러한 기전들은 다수의 레벨, 예를 들어 수용체 레벨, 미토콘드리아 레벨, 미토콘드리아-후 레벨, 및 DISC 레벨에 존재한다. 예를 들면, 카스파제-8 발현의 감소(Teitz *et al.*, *Nat. Med.* 6:529 (2000); Griffith *et al.*, *J. Immunol.* 161:2833 (1998)), 또는 세포의 FLICE 저해제 단백질(cFLIP)의 고발현(Kim *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 6:335 (2000); Zhang *et al.*, *Cancer Res.* 59:2747 1999; Kataoka *et al.*, *J. Immunol.* 161:3936 (1998))은 암 세포가 TRAIL에 내성을 갖도록 만든다. Yeh 외 다수는 cFLIP-결핍 태아 마우스 섬유아세포(embryonic mouse fibroblast)는 수용체-매개 세포사멸에 특히 민감함을 밝혔다(Yeh *et al.*, *Immunity* 12:533 (2000)). cFLIP의 몇 가지 스플라이스 변종(splice variant)이 알려져 있으며, 여기에는 짧은 스플라이스 변종인 cFLIP-S, 및 좀더 긴 스플라이스 변종인 cFLIP-L이 포함된다. cFLIP-S의 레트로바이러스-매개 형질도입의 결과로서, cFLIP-결핍 태아 마우스 섬유아세포가 TRAIL-유도 세포사멸에 대한 내성을 지니게 됨이 밝혀졌다(Bin *et al.*, *FEBS Lett.* 510:37 (2002)).

[0013] 비록 TRAIL은 종양-선택성 사멸 수용체 활성화(즉, 정상세포가 아닌 종양 세포에서 선택적으로 세포사멸을 유도하는 것)를 위한 잠재적 유망 후보이지만, 상기와 같이, 여러 암 세포들이 세포사멸-유도 약물에 대한 내성을 가진다. 결과적으로, 이러한 약물 치료가 치료 효과를 달성하기 위해서는, 방사선 및/또는 세포독성 화학물질에 의한 병용 치료를 종종 필요로 한다. 그러나 방사선 및 화학요법은 모두 심각한 부작용이 따르므로, 일반적으로는 가능한 한 이를 회피한다.

[0014] 따라서, TRAIL 또는 TRAIL 수용체 항체와 같은 선택적 세포사멸-유도 약물에 대하여 종양 세포를 선택적이고 효과적으로 민감화 시키면서도 주변의 정상 세포는 민감화 시키지 않는 약제가 필요하다. 이러한 약제는 또한, 수용체-매개 세포사멸 항암제의 사용과 공통적으로 연계된 약물 내성을 감소시키거나 예방하는데 유용하므로, 이

로써 효율성을 증가시키며 병용 치료의 필요성을 제거하는데 유용하다.

- [0015] 최근에, Smac/DIABLO(카스파제의 두 번째 미토콘드리아-유래 활성화제)가 세포사멸 자극에 반응하여 미토콘드리아로부터 세포질로 방출되는 단백질로서 동정되었다(Budihardjo *et al.*, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 15:269 (1999); Du *et al.*, *Cell* 102:33 (2000)). Smac은 성숙 폴리펩티드로 성숙되는 과정에서 단백질 분해에 의해 제거되는 N-말단 미토콘드리아 표적화 서열과 함께 합성된다. Smac은 XIAP 및 다른 IAP들과 직접 상호작용하여, 이들이 카스파제에 결합하는 것을 방해하여 카스파제 활성화를 촉진하는 것으로 밝혀졌다. Smac은 XIAP의 강력한 내인성 저해제이다.
- [0016] Smac 단백질 및 웨프티드펩티드를 이루는 XIAP의 BIR3 도메인의 고해상도 실험적 3-차원(3D) 구조가 최근에 결정되었다(Sun *et al.*, *J. Biol. Chem.* 275:36152 (2000); Wu *et al.*, *Nature* 408:1008 (2000)) (도 1). Smac의 N-말단 테트라펩티드(Ala-Val-Pro-Ile, 또는 AVPI (서열 번호 1))는 몇 개의 수소-결합 상호작용 및 반데르발스 접촉을 통해 XIAP의 BIR3 도메인 상의 표면 홈(groove)을 인식한다. BIR3 및 카스파제-9 사이의 상호작용에도, 카스파제-9의 작은 서브유닛의 아미노 말단 상의 4개 잔기(Ala-Thr-Pro-Phe, 또는 ATPF (서열 번호 2))와 BIR3 도메인 상의 동일한 표면 홈이 관련되는 것으로 밝혀졌다. 최근의 몇몇 연구는 Smac이 BIR3 도메인 표면 상의 동일한 결합 홈에 대해 카스파제-9와 경쟁함으로써 카스파제-9의 촉매 활성을 증진함을 명백히 입증하였다(Ekert *et al.*, *J. Cell Biol.* 152:483 (2001); Srinivasula *et al.*, *Nature* 410:112 (2001)).
- [0017] 대부분의 단백질-단백질 상호작용과는 달리, 상기 Smac-XIAP 상호작용은 Smac 단백질 상의 단 4개의 아미노산 잔기 및 잘 정의된 XIAP의 BIR3 도메인 상의 표면 홈에 의해 매개된다. XIAP BIR3 ($K_d = 0.4 \mu M$)에 대한 Smac 웨프티드 AVPI(서열 번호 1)의 K_d 값은 성숙한 Smac 단백질($K_d = 0.42 \mu M$)과 본질적으로 동일하다. 상기의 잘-정의된 상호작용 부위는 XIAP에 대한 Smac의 결합을 모방하는 비-펩티드, 약물-유사 소분자를 설계하는데 이상적이다.
- [0018] 세포내 전달을 촉진하기 위해 담체 웨프티드에 고정된 Smac의 N-말단의 첫번째 4개 아미노산 잔기(AVPI (서열 번호 1))로 구성된 세포 투과성 Smac 웨프티드는, 사멸 수용체 결찰 또는 세포독성 약물에 의해 유도되는 세포사멸에 대하여, 시험관내에서의 다양한 종양 세포, 및 생체내에서의 악성 신경교종 세포를 민감하게 하는 것으로 최근에 밝혀졌다(Fulda *et al.*, *Nature Med.* 8:808 (2002)). 중요한 것은, 이러한 Smac 웨프티드가 생체내 두개강내(intracranial) 악성 신경교종 이종이식 모델에서의 Apo2L/TRAIL의 항-종양 활성을 강하게 증진시켰다. 확립된 종양의 완전한 근절 및 마우스의 생존은 Smac 웨프티드와 Apo2L/TRAIL의 병용 치료에 의해 달성되었다. Smac 웨프티드가 정상 뇌 조직에는 검출 가능한 독성을 갖지 않는다는 점이 중요하다.
- [0019] 또한, 최근의 두 번째 독립적 연구는, 상이한 담체 웨프티드에 고정된 Smac의 N-말단의 첫번째 4 내지 8개 아미노산 잔기로 구성된 웨프티드가 MCF-7 및 다른 인간 유방암 세포주에서 다양한 화학요법 약물, 예를 들어 파클리탁셀, 에토포시드, SN-38, 및 독소루비신의 장기적인 항-중식 효과 및 세포사멸 유도를 증진시킨다는 사실을 입증하였다(Arndt *et al.*, *J. Biol. Chem.* 277:44236 (2002)). 이 연구는 결론적으로 XIAP 및 cIAP-1이 세포 내에서 이를 웨프티드에 대한 주요 분자 표적임을 보여주었다.
- [0020] 세 번째 연구는, 폴리아르기닌에 고정된 첫번째 7개의 N-말단 잔기의 Smac 웨프티드가 아폽토좀(apoptosome) 활성을 회복시키고, 비-소세포 폐암 H460 세포에서 세포사멸 내성을 역전시킴을 입증하였다(Yang *et al.*, *Cancer Res.* 63:831 (2003)). XIAP는 H460 세포에서 카스파제 활성의 억제 및 아폽토좀 활성의 결합의 원인이 되는 것으로 나타났다. 화학요법과 병용하여 사용되는 경우에, 세포-투과성 Smac 웨프티드는 생체내에서 종양 성장을 퇴행시켰으며, 쥐파에 대한 독성은 거의 없었다. 종합하면, 최근의 상기 독립적 연구들은, 강력하고 안정하며 세포-투과성인 Smac 모사체가 인간 유방암 및 다른 유형의 암을 치료함에 있어서 지대한 치료적 잠재성을 가짐을 강하게 시사한다.
- [0021] 웨프티드-기반(peptide-based)의 저해제는 화학요법 약제에 대한 암 세포의 반응에 있어서 IAP의 역할 및 IAP의 항-세포사멸 기능을 규명하기 위한 유용한 수단이다. 그러나 일반적으로 웨프티드-기반의 저해제는 잠재적으로 유용한 치료 약제로서 본질적인 한계를 가지고 있다. 이러한 한계에는 세포-투과성 및 생체내 안정성이 낮다는 점이 포함된다. 실제로, Smac-기체의 웨프티드 저해제를 사용하는 상기의 3가지 간행된 연구에서도, 상기 웨프티드의 세포-투과성을 상대적으로 높이기 위하여 웨프티드를 담체 웨프티드에 융합시켜야 했다.
- [0022] 웨프티드-기반 저해제의 본질적인 한계를 극복하기 위하여, 본 발명은 입체구조적으로 구속된 Smac 모사체의 설계를 포함한다.

발명의 상세한 설명

[0023]

발명의 요약

[0024]

유전자 손상 또는 세포사멸 유도제(inducer)(예를 들어 항암제 및 방사선)의 노출에 반응하여 세포사멸을 수행하는 암세포 또는 그의 지지세포의 불활성은 암의 발병 및 진행에 있어서 주요 인자라는 사실이 일반적으로 인정되고 있다. 암 세포 또는 그의 지지세포(예를 들어 종양 혈관 구조의 신생 혈관 세포)에서의 세포사멸 유도는 현재 시판 또는 시술되고 있는 사실상 모든 효과적 항암제 또는 방사선 요법의 보편적인 작용 기전으로 여겨지고 있다. 세포가 세포사멸을 수행하지 못하는 불활성 원인 중의 하나는 IAP의 발현 증가 및 축적이다.

[0025]

본 발명은, 세포사멸의 조절 장애(dysregulation)와 관련된 암 또는 다른 과다증식성(hyperproliferative) 장애 또는 질환을 앓고 있는 동물을 IAP의 기능(들)을 저해하는 약물(들)(예를 들어, 소분자)의 치료적으로 유효한 양에 노출시키면, 질환에 걸린 세포 또는 지지세포(IAP의 과다활성 또는 과발현에 의존하여 생존을 지속하는 세포)를 완전히 살해하고/하거나, 이러한 세포를 항암 약물 또는 방사선 요법의 세포사-유도 활성에 대해 더욱 민감한 개체군으로 만들 수 있다는 것을 고찰한다. 본 발명은, IAP 기능에 의존하는 암 세포에서 세포사멸을 유도하기 위하여 단일요법으로서 투여되거나, 또는 다른 세포사-유도 항암 약물 또는 방사선 요법과의 일시적 관계로 투여되어, 항암 약물 또는 방사선 요법 단독으로만 치료한 동물에서의 대응되는 비율의 세포에 비해 더 큰 비율의 암 세포 또는 지지 세포를 세포사멸 프로그램을 수행에 민감하게 만드는데, IAP의 저해제가 다수의 암 유형의 치료에서 충족되지 못했던 요구를 만족시킨다는 점을 고찰한다.

[0026]

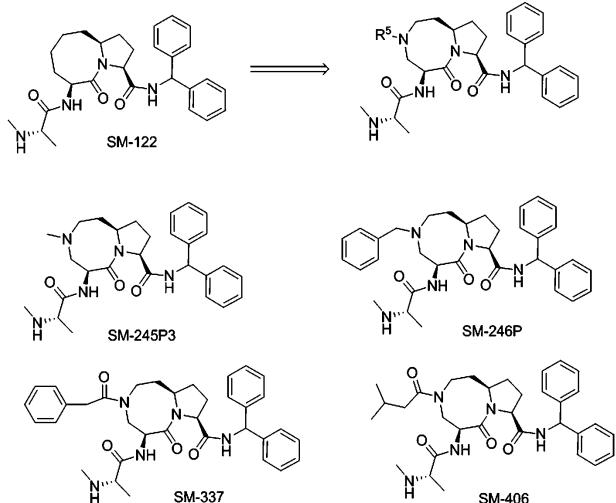
본 발명은 또한 내피 세포-연관 질환(예를 들면, 종양 혈관형성, 망막병증 및 죽상동맥경화증)을 앓는 동물을 IAP(예를 들면, cIAP-1)의 기능을 억제하는 약물(예를 들면, 소분자)을 치료에 효과적인 양으로 치료하면, 병리학적 조건의 혈관발달 과정에서 혈관형성을 방해하거나 저해하고, 혈관 항상성을 붕괴시킬 수 있다는 것을 고찰한다. 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 특정 장애는 근육퇴화, 류마티스관절염, 건선, 당뇨망막병증, 미숙아 망막증, 각막 이식 거부, 혈관신생성 녹내장, 후수정체섬유증식증, 홍색증, 오슬러-웨버 증후군(Osler-Webber Syndrome), 심근 혈관형성, 플라크 신생혈관증식, 모세혈관확장, 혈우병 관절증, 맥관섬유종, 상처과립 형성, 장 유착증, 죽상동맥경화증, 피부경화증 및 비후성 반흔을 포함한다.

[0027]

본 출원인은 바이사이클릭 링 시스템으로의 NR⁵의 삽입은 카보사이클릭 유사체(예를 들면, SM-122)와 비교할 때, XIAP와의 결합에 어떤 예측하지 못한 영향을 미친다는 것을 발견하였다(차트 1). 예를 들면, SM-245P3 ($R^5 = Me$) 및 SM-246P ($R^5 = Bn$)의 MDA-MB-231 및 SK-OV-3 암 세포주에서 XIAP BIR3에 대한 결합 친화력 및 세포 활성은 SM-122의 경우보다 낮다. 놀랍게도, SM-337 ($R^5 = COCH_2Ph$) 및 SM-406 ($R^5 = COCH_2CH(CH_3)_2$)의 MDA-MB-231 및 SK-OV-3 암 세포주에서 XIAP BIR3에 대한 결합 친화력 및 세포활성은 SM-122의 경우와 동등하거나 더 높았다. 이러한 생물학적 특성뿐만 아니라, 본 출원인은 SM-406 및 다른 관련 유사체들이 SM-122에 비해 경구 이용가능성(oral bioavailability)에서 예측하지 못한 증가를 나타낸다는 것을 밝혀냈다.

[0028]

차트 1



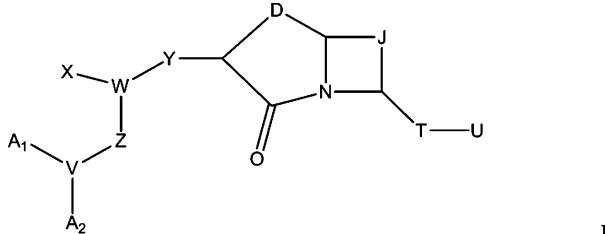
[0029]

[0030]

본 출원인은 또한 본 발명의 화합물은 다른 항암제(예를 들면, 티케르브®(Tykerb®), 탁소테르(taxotere), 켐시타빈(gemcitabine), 미토잔트론(mitoxantrone), 에토포시드(etoposide))와 병용될 때, 암 세포주의 시험관내 활성에서 예상하지 못한 증가를 나타냄을 밝혀냈다. 뿐만 아니라, 본 출원인은 본 발명의 화합물은 다른 항암제(예를 들면, 티케르브®, 탁소테르, 켐시타빈)와 병용될 때, 생체내 암 제노그래프 모델(xenograph models)에서 평균 종양 부피의 현저한 감소를 나타냄을 밝혀냈다. 따라서, 본 발명의 특정 구체예에서, 본 발명에 따른 화합물의 치료적 유효량과 일련의 항암제 또는 방사선 치료를 병용하여 동물을 치료할 경우, 그러한 동물에서 본 화합물 또는 항암제/방사선 단독으로 치료할 경우에 비해 더 큰 종양 반응 및 임상적 이점을 제공한다. 다시 말해, 본 발명의 화합물은 IAP를 발현하는 모든 세포의 세포사멸 역치(threshold)를 낮추기 때문에, 항암 약물/방사선의 세포사멸 유도 활성에 반응하여 성공적으로 세포사멸 프로그램을 실행하는 세포의 비율이 증가한다. 또한, 항암제 및/또는 방사선을 더 낮은 용량으로 투여하여 독성을 줄이고 더 내성이 있으면서도, 통상적인 용량의 항암제/방사선을 단독으로 투여한 경우와 동일한 종양 반응/임상적 이점을 제공하기 위하여, 본 발명의 화합물을 사용할 수 있다. 승인된 모든 항암 약물 및 방사선 치료의 용량이 공지되어 있으므로, 본 발명은 본 발명의 화합물과 이들의 다양한 조합을 고찰한다. 또한, 본 발명의 화합물은 적어도 부분적으로 IAP의 저해를 통해 작용하므로, 암 세포 및 지지 세포의 본 화합물의 치료적 유효량에의 노출은 세포가 항암제 또는 방사선 요법에 반응하여 세포사멸 프로그램을 실행하려는 시도와 부합되도록 일시적으로 연결시킬 수 있다. 따라서, 일부 구체예에서는 본 발명의 조성물을 특정한 일시적 관계와 연계하여 투여함으로써 특히 효과적인 치료법을 제공한다.

[0031]

본 발명은 IAP 단백질의 활성을 저해하고, 특히 세포사멸 유도제에 대한 세포의 민감성을 증가시키는데 유용한 Smac 모사체에 관한 것이다. 한 특정 구체예에서, Smac 모사체는 하기 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염 또는 전구약물이다:



[0032]

상기 식에서.

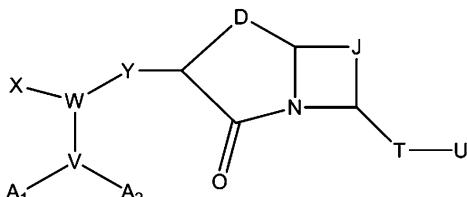
[0034]

A_1 및 A_2 는 수소 및 억의로 치환된 알킬로 구성된 그룹으로부터 돌출형으로 선택되고, 삼기 A_3 는 V가 O이면 츠

재하지 않으며;

- [0035] V는 N, CH 및 O로 구성된 그룹으로부터 선택되고;
- [0036] W는 CH 및 N으로 구성된 그룹으로부터 선택되고;
- [0037] X는 수소 및 임의로 치환된 C₁₋₃ 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되고;
- [0038] Y는 CONH, NHCO, C(O)O, OC(O), (CH₂)₁₋₃, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되고, 여기서 하나 이상의 CH₂ 그룹은 O, S, 또는 NR¹에 의해 대체될 수 있고;
- [0039] Z는 (CR¹R²)_r이고;
- [0040] D는 (CR¹R²)_n-NR⁵-(CR³R⁴)_m이고;
- [0041] J는 임의로 치환된 알킬레닐 및 (CR¹R²)_p-R⁶-(CR³R⁴)_q로 구성된 그룹으로부터 선택되고;
- [0042] T는 C=O, C=S, C=NR¹, S, S=O, SO₂, O, NR¹, CR¹R², 임의로 치환된 카보사이클릭, 임의로 치환된 헤테로사이클릭, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되고;
- [0043] U는 H, NR¹R², N(R¹)COR⁷, OR¹, SR¹, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 및 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되고;
- [0044] n, m, p 및 q는 0-5로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0045] r은 0-3이고;
- [0046] 각각의 R¹, R², R³ 및 R⁴는 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카보사이클릭, 임의로 치환된 헤�테로사이클릭, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0047] R⁵는 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 헤�테로알킬, 임의로 치환된 카보사이클릭, 임의로 치환된 헤테로사이클릭, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤�테로아릴 및 COR⁷로 구성된 그룹으로부터 선택되고;
- [0048] R⁶은 O, S, NR¹, CR¹R², C=O, C=S 및 C=NR¹로 구성된 그룹으로부터 선택되고; 그리고
- [0049] R⁷은 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카보사이클릭, 임의로 치환된 헤�테로사이클릭, 임의로 치환된 아릴, 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0050] 또 다른 구체예에서, Smac 모사체는 하기 화학식 II의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염 또는 전구약물이다:

[0051]



II

[0052]

상기 식에서,

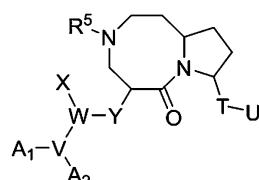
[0053]

A₁ 및 A₂는 수소 및 임의로 치환된 알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 상기 A₂는 V가 0이면 존재하지 않으며;

[0054]

V는 N, CH 및 O로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

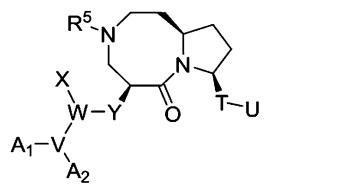
- [0056] W는 CH 및 N으로 구성된 그룹으로부터 선택되고;
- [0057] X는 임의로 치환된 C₁₋₃ 알킬이고;
- [0058] Y는 CONH, C(O)O, (CH₂)₁₋₃, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되고, 여기서 하나 이상의 CH₂ 그룹은 O, S, 또는 NR¹에 의해 대체될 수 있고;
- [0059] D는 (CR¹R²)_n-NR⁵-(CR³R⁴)_m이고;
- [0060] J는 임의로 치환된 알킬레닐 및 (CR¹R²)_p-R⁶-(CR³R⁴)_q로 구성된 그룹으로부터 선택되고;
- [0061] T는 C=O, C=S, C=NR¹, S, O, NR¹, CR¹R², 임의로 치환된 카보사이클릭, 임의로 치환된 헤테로사이클릭, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되고;
- [0062] U는 H, NR¹R², OR¹, SR¹, 임의로 치환된 알킬, 및 임의로 치환된 아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되고;
- [0063] n, m, p 및 q는 0-5로부터 독립적으로 선택되고;
- [0064] 각각의 R¹, R², R³ 및 R⁴는 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카보사이클릭, 임의로 치환된 헤�테로사이클릭, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0065] R⁵는 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 헤테로알킬, 임의로 치환된 카보사이클릭, 임의로 치환된 헤테로사이클릭, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤�테로아릴 및 COR⁷로 구성된 그룹으로부터 선택되고;
- [0066] R⁶은 O, S, NR¹, CR¹R², C=O, C=S 및 C=NR¹로 구성된 그룹으로부터 선택되고;
- [0067] R⁷은 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카보사이클릭, 임의로 치환된 헤�테로사이클릭, 임의로 치환된 아릴, 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0068] 하나의 구체예에서, 상기 임의 치환기는 카복실산, 하나 이상의 알킬, 할로, 하이드록실 또는 할로알킬 그룹으로 임의로 치환된 사이클로알킬, 또는 아릴 그룹으로 임의로 치환된 아릴을 포함하지 않으며, 임의로 치환된 헤테로사이클릭 그룹은 옥소피페리지닐을 포함하지 않는다.
- [0069] 또 다른 특정 구체예에서, Smac 모사체는 하기 화학식 III의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염 또는 전구약물이다:



III

[0070]

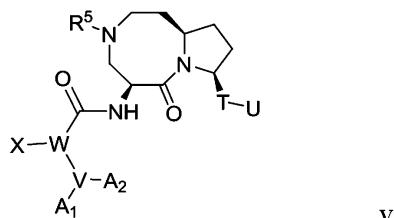
- [0071] 상기 식에서, A₁, A₂, V, W, X, Y, R⁵, T 및 U는 상기 기술된 화학식 I에서와 같은 의미를 가진다.
- [0072] 또 다른 특정 구체예에서, Smac 모사체는 화학식 IV의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염 또는 전구약물이다:



[0073]

[0074] 상기 식에서, A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T 및 U 는 상기 기술된 화학식 I에서와 같은 의미를 가진다.

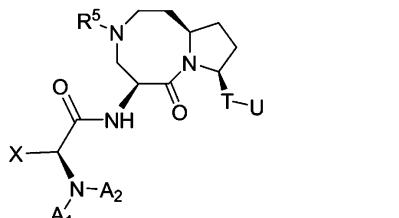
[0075] 또 다른 특정 구체예에서, Smac 모사체는 화학식 V의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염 또는 전구약물이다:



[0076]

[0077] 상기 식에서, A_1 , A_2 , V , W , X , R^5 , T 및 U 는 상기 기술된 화학식 I에서와 같은 의미를 가진다.

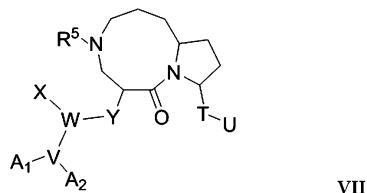
[0078] 또 다른 특정 구체예에서, Smac 모사체는 화학식 VI의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염 또는 전구약물이다:



[0079]

[0080] 상기 식에서, A_1 , A_2 , R^5 , T 및 U 는 상기 기술된 화학식 I에서와 같은 의미를 가지고 X 는 임의로 치환된 알킬이다.

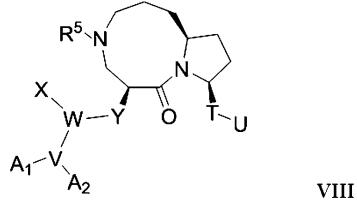
[0081] 또 다른 특정 구체예에서, Smac 모사체는 화학식 VII의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염 또는 전구약물이다:



[0082]

[0083] 상기 식에서, A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T 및 U 는 상기 기술된 화학식 I에서와 같은 의미를 가진다.

[0084] 또 다른 특정 구체예에서, Smac 모사체는 화학식 VIII의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염 또는 전구약물이다:

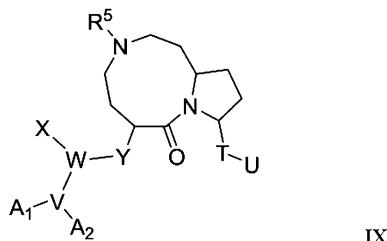


[0085]

[0086] 상기 식에서, A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T 및 U 는 상기 기술된 화학식 I에서와 같은 의미를 가진다.

[0087]

또 다른 특정 구체예에서, Smac 모사체는 화학식 IX의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염 또는 전구약물이다:

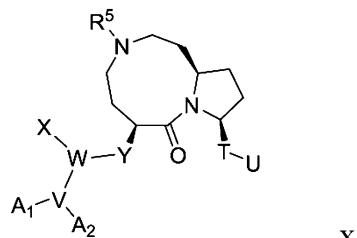


[0088]

[0089] 상기 식에서, A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T 및 U 는 상기 기술된 화학식 I에서와 같은 의미를 가진다.

[0090]

또 다른 특정 구체예에서, Smac 모사체는 화학식 X의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염 또는 전구약물이다:



[0091]

[0092] 상기 식에서, A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T 및 U 는 상기 기술된 화학식 I에서와 같은 의미를 가진다.

[0093]

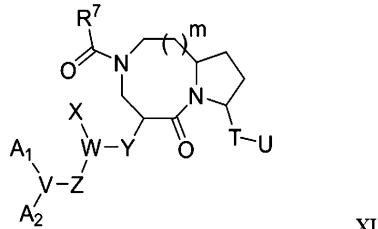
본 발명은 IAP 단백질의 저해제인, 화학식 I-X로 나타내는 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 세포에서 세포사멸을 유도하고 혈관형성을 저해하기 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 세포사멸 유도제에 대하여 세포를 민감화하기 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 화합물들은 세포사멸성 세포사의 유도에 반응하는 장애, 예를 들어 암과 같은 과다증식성 질환을 포함하여 세포사멸의 조절 장애를 특징으로 하는 장애의 치료, 개선, 또는 예방에 있어서 유용하다. 특정 구체예에서, 본 화합물은 항암 요법에 대한 내성(예를 들어 화학요법 내성, 방사선 내성, 호르몬 내성 등)을 특징으로 하는 암의 치료, 개선, 또는 예방을 위해 사용할 수 있다. 다른 구체예에서, 본 화합물은 IAP의 과발현을 특징으로 하는 과다증식성 질환의 치료에 사용할 수 있다. 다른 구체예에서, 본 화합물은 치료가 필요한 동물의 혈관형성을 예방 또는 저해하는 방법으로서 사용될 수 있다.

[0094]

본 발명은 세포에서 세포사멸을 유도하거나 세포를 세포사멸 유도제에 대해 민감하게 하기 위하여 화학식 I-X의 화합물을 치료적 유효량으로 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0095] 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 본 화합물을 동물에게 투여하기 위한 지침서를 포함하는 키트를 추가로 제공한다. 상기 키트는 다른 치료 약제, 예를 들어 항암제 또는 세포사멸-조절 약제를 선택적으로 포함할 수 있다.

[0096] 본 발명은 또한 하기 화학식 XII의 화합물을 R^7CO-L 과 축합시켜 화학식 XI의 화합물을 형성시킴을 포함하는 화학식 XI의 화합물을 제조하는 방법(process)을 제공한다:



[0097]

상기 식에서,

[0099] A_1 및 A_2 는 수소 및 임의로 치환된 알킬로부터 그룹으로부터 선택되고, 상기 A_2 는 V 가 0이면 존재하지 않으며;

[0100] V 는 N, CH 및 O로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

[0101] W 는 CH 및 N으로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

[0102] X 는 수소 및 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 그룹으로부터 선택되고;

[0103] Y 는 $CONH$, $NHCO$, $C(O)O$, $OC(O)$, $(CH_2)_{1-3}$, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되고, 여기서 하나 이상의 CH_2 그룹은 O, S, 또는 NR^1 에 의해 대체될 수 있고;

[0104] Z 는 $(CR^1R^2)_r\circ$ 이고;

[0105] T 는 C=O, C=S, C=NR¹, S, SO₂, O, NR¹, CR¹R², 임의로 치환된 카보사이클릭, 임의로 치환된 헤테로사이클릭, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

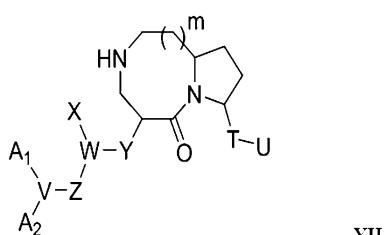
[0106] U 는 H, NR¹R², N(R¹)COR⁷, OR¹, SR¹, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 및 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

[0107] m 은 1 또는 2이고;

[0108] r 은 0-3이고;

[0109] 각각의 R¹, R², R³ 및 R⁴는 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카보사이클릭, 임의로 치환된 헤테로사이클릭, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[0110] R⁷은 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카보사이클릭, 임의로 치환된 헤�테로사이클릭, 임의로 치환된 아릴, 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된다.



[0111]

[0112] 상기 식에서,

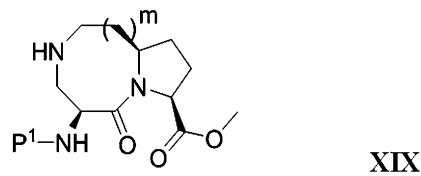
[0113] A₁, A₂, V, W, X, Y, Z, T, U 및 m은 상기 기술된 화학식 XI에서와 같은 의미를 가지며,

[0114] 상기 식 R⁷CO-L에서,

[0115] R⁷은 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카보사이클릭, 임의로 치환된 헤테로사이클릭, 임의로 치환된 아릴, 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되고; 그리고

[0116] L은 이탈기이다.

[0117] 본 발명은 또한 하기 a) 내지 d) 단계를 포함하는 하기 화학식 XIX의 화합물을 제조하는 방법(process)을 제공한다:

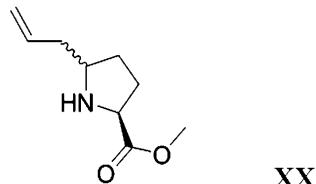


[0118]

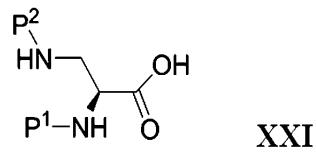
[0119] 상기 식에서,

[0120] m은 1 또는 2이고, P¹은 아민 보호 그룹이며:

[0121] a) 하기 화학식 XX의 화합물을 하기 화학식 XXI의 화합물과 축합시켜 하기 화학식 XXII를 얻는 단계



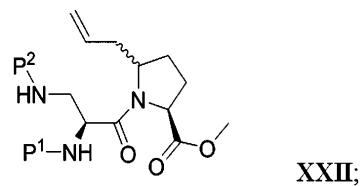
[0122]



[0123]

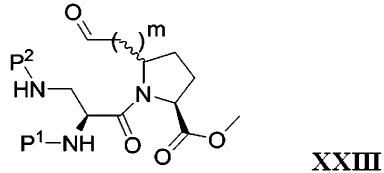
[0124] 상기 식에서,

[0125] P¹ 및 P²는 아민 보호 그룹이고, P¹는 P²와 같지 않음.



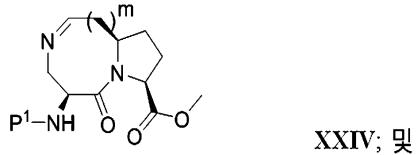
[0126]

[0127] b) 상기 화학식 XXII의 알켄을 알데하이드로 전환시켜 하기 화학식 XXIII의 화합물을 얻는 단계;



[0128]

[0129] c) 상기 화학식 XXIII의 화합물의 P²를 제거하여 하기 화학식 XXIV의 화합물을 얻는 단계;



[0130]

[0131] d) 상기 화학식 XXIV의 화합물의 C=N 이중 결합을 환원시켜 화학식 XIX의 화합물을 얻는 단계.

발명의 상세한 설명

[0133] 본 발명은 Smac의 모사체이고 IAP의 저해제로 작용하는, 화학식 I-X로 나타내는 입체구조적으로 구속된 화합물에 관한 것이다. 이들 화합물은 세포를 세포사멸 유도제에 대해 민감하게 하며, 어떤 경우에는 그 자체가 IAP를 저해함으로써 세포사멸을 유도한다. 그러므로 본 발명은, 화학식 I-X의 화합물을 단독으로 또는 세포사멸 유도제와 조합하여 세포에 접촉시키는 것을 포함하는, 세포 내에서 세포사멸 유도방법 및 세포사멸 유도제에 대해 세포를 민감하게 하는 방법에 관한 것이다. 추가로 본 발명은 동물에게 화학식 I-X의 화합물 및 세포사멸 유도제를 투여하는 것을 포함하는, 세포사멸 유도에 반응하는 동물의 장애를 치료, 개선, 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 이러한 장애는 세포사멸의 조절장애를 특징으로 하는 것들과 IAP의 과발현을 특징으로 하는 것들을 포함한다. 추가로 본 발명은 화합물 I-X의 화합물을 동물에 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 동물에서 혈관형성을 예방 또는 저해하는 방법에 관한 것이다.

[0134] 본 명세서에서 용어 "IAP 단백질"은 XIAP, cIAP-1, cIAP-2, ML-IAP, HIAP, TSIAP, KIAP, NAIP, 서비빈, 리빈, ILP-2, 아폴론, 및 브루스(BRUCE)를 포함하거나 이에 한정되지 않는 세포사멸 단백질 저해제 계열의 임의의 공지 구성원을 지칭한다.

[0135] 본 명세서에서 용어 "IAP의 과발현"은, IAP 단백질을 암호화하는 mRNA를 기초 레벨으로 발현하거나 IAP 단백질을 기초 레벨으로 함유하는 유사하고 상응하는 비-병리학적 세포와 비교할 때, 세포 내의 IAP 단백질(들)을 암호화하는 mRNA의 상승된 레벨(예를 들어 비정상 레벨), 및/또는 IAP 단백질(들)의 상승된 레벨을 지칭한다. 세포 내에서 IAP 단백질을 암호화하는 mRNA의 레벨 또는 IAP 단백질의 레벨을 검출하는 방법은, IAP 단백질 항체를 사용하는 웨스턴 블로팅, 면역조직화학적 방법, 및 직접적 RNA 검출 또는 핵산 증폭 방법을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 세포내 IAP 단백질의 절대 레벨만큼 중요한 것은 IAP 단백질이 과발현됨을 결정하는 것이므로, 이러한 세포 내에서의 다른 세포사멸 유도성 신호전달 분자(예를 들어 세포사멸 유도성 Bcl-2 계열 단백질)에 대한 IAP 단백질의 상대적 레벨 또한 중요하다. 만약 IAP 단백질의 레벨이 없다면 세포사멸 유도성 신호전달 분자들이 세포로 하여금 세포사멸 프로그램을 실행하여 사멸하도록 하기에 충분한 상태에서 이를 양자간의 균형이 이루어진다면, 상기 세포는 그의 생존에 있어서 IAP 단백질에 의존성이 될 것이다. 이러한 세포에서, IAP 단백질 저해제의 저해 유효량에 대한 노출은 세포로 하여금 세포사멸 프로그램을 실행하여 사멸하도록 하기에 충분할 것이다. 따라서 용어 "IAP 단백질의 과발현"은 또한, 세포사멸 유도성 신호 및 항-세포사멸 신호의 상대적 레벨때문에, IAP 단백질의 기능을 저해하는 화합물의 저해 유효량에 반응하여 세포사멸을 수행하는 세포를 지칭한다.

[0136] 본 명세서에서 용어 "항암제" 및 "항암 약물"은, 암과 같은 과다증식성 질환(예를 들어 포유류에서)의 치료에 사용되는 임의의 치료 약제(예를 들어 화학요법 화합물 및/또는 분자 치료 화합물), 방사선 요법, 또는 외과적 수술을 지칭한다.

[0137] 본 명세서에서 용어 "전구약물"은, 표적 생리학적 시스템 내에서 전구약물을 활성 약물로 방출 또는 변환(예를

들어 효소적, 생리학적, 역학적, 전자기학적)하기 위한 생체내 변화(예를 들어 자발적 또는 효소적)를 요하는 모체 "약물" 분자의 약리학적으로 비활성인 유도체를 지칭한다. 전구약물은 안정성, 독성, 특이성의 결여, 또는 제한적인 생체이용률과 연계된 문제점을 극복하기 위해 설계된다. 예시적 전구약물은 활성 약물 분자 자체 및 화학적 차폐 그룹(예를 들어 약물의 활성을 가역적으로 억제하는 그룹)을 포함한다. 바람직한 일부 전구약물은 대사 조건 하에서 절단될 수 있는 그룹을 가진 화합물의 이형 또는 유도체이다. 예시적 전구약물은 생리학적 조건 하에서 가용매 분해(solvolytic)되거나 효소적으로 분해되거나 다른 생화학적 변형(예를 들어 인산화, 수소화, 탈수소화, 글리코실화)이 가해질 때 생체내 또는 시험관내에서 약제학적으로 활성화된다. 전구약물은 종종 포유류 유기체 내에서 용해도, 조직 적합성, 또는 서방성의 장점을 제공한다(예를 들어, Bundgaard, Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam (1985); 및 Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, CA (1992)). 일반적인 전구약물은 모체 산을 적합한 알콜(예를 들어 저급 알칸올)과 반응시켜 제조한 에스테르, 모체 산 화합물을 아민, 또는 아실화 염기 유도체(예를 들어 저급 알킬아미드)를 형성하기 위해 반응시키는 염기성 그룹과 반응시켜 제조한 아미드와 같은 산 유도체를 포함한다.

[0138]

본 명세서에서 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은, 표적 동물(예를 들어 포유류)에서 생리학적으로 용인되는 본 발명의 화합물의 임의의 염(예를 들어 산 또는 염기와의 반응에 의해 얻어진)을 지칭한다. 본 발명에 따른 화합물의 염은 무기 또는 유기 산 및 염기로부터 유래될 수 있다. 산의 예는 염산, 브롬산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 틀루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 세린산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 옥살산과 같은 기타 산은, 그 자체로는 약제학적으로 허용되지 않지만, 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 그의 산부가염을 얻기 위한 중간물로서 유용한 염의 제조에 이용될 수 있다.

[0139]

염기의 예는 알칼리 금속(예를 들어 소듐) 수산화물, 알칼리 토금속(예를 들어 마그네슘) 수산화물, 암모니아, 및 화학식 NW_4^+ 의 화합물을 포함하나 이에 한정되지 않으며, 여기에서 W는 C_{1-4} 알킬 등이다.

[0140]

염의 예는 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 사이클로펜탄프로페오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 플루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 클로라이드, 브로마이드, 이오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말레이트, 메실레이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 나코티네이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 페닐프로페오네이트, 퍼크레이트, 퍼발레이트, 프로페오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 운데카노에이트 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 염의 다른 예는 Na^+ , NH_4^+ , 및 NW_4^+ 등(여기에서 W는 C_{1-4} 알킬 그룹이다)과 같은 적합한 양이온과 화합한 본 발명의 화합물의 음이온을 포함한다. 치료용으로 사용하기 위하여 본 발명의 화합물의 염은 약제학적으로 허용되도록 고찰되었다. 그러나 약제학적으로 허용되지 않는 산 및 염기의 염도, 예를 들어 약제학적으로 허용되는 화합물의 제조 또는 정제에 사용될 수 있다.

[0141]

본 명세서에서 용어 "치료적 유효량"은, 장애의 하나 이상의 증상의 개선을 유발하거나, 장애의 진행을 예방하거나, 장애의 복귀(regression)를 유발하기에 충분한 치료 약제의 양을 지칭한다. 예를 들어 암의 치료와 관련하여 바람직하게는, 치료적 유효량은 종양 성장 속도를 감소시키거나, 종양 크기를 감소시키거나, 전이의 수를 감소시키거나, 종양 진행 시간을 증가시키거나, 생존 시간을 적어도 5%, 바람직하게는 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 100% 증가시키는 치료 약제의 양을 지칭한다.

[0142]

본 명세서에서 용어 "민감하게 하다" 및 "민감화하는"은, 첫 번째 약제(예를 들어 화학식 I의 화합물)의 투여를 통하여, 동물 또는 동물의 세포를 두 번째 약제의 생물학적 효과(예를 들어 세포 분열, 세포 성장, 증식, 침윤(invasion), 혈관신생, 또는 세포사멸을 포함하나 이에 한정되지 않는 세포 기능의 양태의 촉진 또는 저연)에 대해 더욱 민감하게 하거나 더욱 잘 반응하게 함을 의미한다. 표적 세포에 대한 첫 번째 약제의 민감화 효과는, 첫 번째 약제를 투여한 경우 및 투여하지 않은 경우에, 두 번째 약제의 투여에 의해 관찰되는 의도된 생물학적 효과(예를 들어 세포 성장, 증식, 침윤, 혈관신생, 또는 세포사멸을 포함하나 이에 한정되지 않는 세포 기능의

양태의 촉진 또는 지연)의 차이로서 측정될 수 있다. 민감화된 세포의 반응은 첫 번째 약제를 투여하지 않은 경우의 반응에 비해 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100%, 적어도 150%, 적어도 200%, 적어도 350%, 적어도 300%, 적어도 350%, 적어도 400%, 적어도 450%, 또는 적어도 500% 증가할 수 있다.

[0143] 본 명세서에서 용어 "세포사멸의 조절장애"는, 세포사멸을 통해 세포사하는 세포 기능의 임의의 이상(예를 들어 질병소질(predisposition))을 지칭한다. 세포사멸의 조절장애는 자가면역 질환(예를 들어 전신성 홍반성 루푸스, 류마티스성 관절염, 이식편대 숙주 질환, 중증 근무력증, 또는 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome)), 만성 염증성 질환(예를 들어 건선, 천식 또는 크론병), 과다증식성 장애(예를 들어 종양, B 세포 림프종, 또는 T 세포 림프종), 바이러스 감염(예를 들어 헤르페스, 파필로마, 또는 HIV), 및 골관절염 및 죽상동맥경화증과 같은 기타 병태를 포함하는 다양한 병태와 연계되거나 이들에 의해 유도된다. 조절장애가 바이러스 감염과 연계되거나 이에 의해 유도되는 경우에는, 조절장애가 발생하거나 관찰되는 시점에서 바이러스 감염이 검출될 수도 있고 검출되지 않을 수도 있음에 유의하여야 한다. 즉, 바이러스-유도성 조절 장애는 바이러스 감염 증상이 사라진 후에도 발생할 수 있다.

[0144] 본 명세서에서 용어 "혈관형성(angiogenesis)"은, 조직이나 기관으로 새로운 혈관이 생성되는 것을 의미한다. 본 명세서에서 용어 "항혈관형성"은 새로운 혈관의 성장을 예방하거나 감소시키는 것을 지칭한다. 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 혈관형성과 관련된 질병 또는 장애의 예는 근육퇴화, 류마티스관절염, 건선, 당뇨망막병증, 미숙아 망막증, 각막 이식 거부, 혈관신생성 녹내장, 후수정체섬유증식증, 홍색증, 오슬러-웨버 증후군(Osler-Webber Syndrome), 심근 혈관형성, 플라크 신생혈관증식, 모세혈관화장, 혈우병 관절증, 맥관섬유종, 상처파열형성, 장 유착증, 죽상동맥경화증, 피부경화증 및 비후성 반흔을 포함한다.

[0145] 본 명세서에서 용어 "과다증식성 질환"은, 동물에서 종식성 세포의 편재된(localized) 개체군이 정상 성장의 일반적 제한에 의해 제어되지 않는 임의의 병태를 지칭한다. 과다증식성 장애의 예는 종양, 신생물, 림프종 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 신생물이 침윤 또는 전이를 하지 않을 경우 양성이라고 하고, 이들 중 한 가지를 할 경우에는 악성이라 한다. "전이성" 세포라 함은, 세포가 인접 신체 구조를 침윤 및 파괴할 수 있음을 의미한다. 과다형성(hyperplasia)은 구조 또는 기능의 현저한 변경 없이 조직 또는 기관 내에서 세포 수가 증가하는 세포 증식 형태이다. 화생(metaplasia)은 완전히 분화된 한 유형의 세포가 다른 유형의 분화 세포를 치환하는 제어된 세포 성장 형태이다. 또 다른 구체예에서, 과다증식성 질환은 류마티스관절염, 전-신생물성 병소(예를 들어 선종성 증식 및 전립선 상피내 종양), 상피내 암종, 구강백반, 또는 건선이다.

[0146] 활성화된 림프계 세포의 병리학적 성장은 종종 자가면역 장애 또는 만성 염증성 병태를 유발한다. 본 명세서에서 용어 "자가면역 장애"는, 유기체가 유기체 자신의 문자, 세포, 또는 조직을 인식하는 항체 또는 면역 세포를 생산하는 임의의 병태를 지칭한다. 자가면역 장애의 비-한정적 예는 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 간염, 베거씨병 또는 IgA 신증, 비열대 스프루, 만성 피로 증후군, 크론병, 피부근염, 섬유근육통, 이식편 대 숙주 질환, 그레이브스병, 하시모토 갑상선염, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 편평 태선, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 건선, 류마티스열, 류마티스성 관절염, 피부 경화증, 쇼그伦 증후군, 전신성 홍반성 루푸스, 제1형 당뇨병, 궤양성 대장염, 백반 등을 포함한다.

[0147] 본 명세서에서 용어 "신생물성 질환(neoplastic disease)"은, 양성(비-암성) 또는 악성(암성)인 임의의 비정상적 세포 성장을 지칭한다.

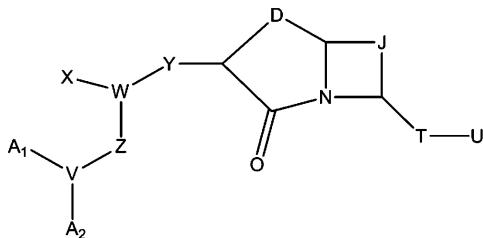
[0148] 본 명세서에서 용어 "항-신생물성 약제"는, 표적 신생물(예를 들어 악성)의 증식, 성장, 또는 확산을 지연시키는 임의의 화합물을 지칭한다.

[0149] 본 명세서에서 용어 "예방하다", "예방하는", 및 "예방"은, 동물의 병리학적 세포(예를 들어 과다증식성 또는 신생물 세포)의 발생의 감소를 지칭한다. 예방은 완전할 수 있으며, 이는 예를 들어 대상 내에 병리학적 세포가 전혀 없는 경우이다. 예방은 또한 부분적일 수도 있으며, 이 경우에는 대상 내의 병리학적 세포의 발생이 본 발명을 사용하지 않은 경우에 발생하는 것보다 적다.

[0150] 본 명세서에서 용어 "세포사멸-조절 약제"는 세포사멸의 조절(예를 들어 저해, 감소, 증가, 촉진)에 참여하는 약제를 지칭한다. 하나의 구체예에서, 세포사멸-조절 약제는 세포사멸 유도제이다. 본 명세서에서 용어 "세포사멸 유도제"는 세포(예를 들어 암세포)를 세포사멸 프로그램을 수행하기 용이하도록 만드는, 세포사멸을 유발하는 약제를 지칭한다. 하나의 구체예에서, 세포사멸을 유발하는 약제는 항암제이다. 세포사멸-조절 약제의 예는 Fas/CD95, TRAMP, TNF RI, DR1, DR2, DR3, DR4, DR5, DR6, FADD, 및 RIP와 같은 사멸 도메인을 포함하나 이에

한정되지 않는 단백질을 포함한다. 세포사멸-조절 약제의 다른 예는 TNF α , Fas 리간드, Fas/CD95 및 다른 TNF 계열 수용체에 대한 항체, TRAIL(Apo2 리간드 또는 Apo2L/TRAIL로도 알려져 있음), TRAIL-R1 또는 TRAIL-R2의 작용제(예를 들어 단클론 또는 다클론 작용적 항체), Bcl-2, p53, BAX, BAD, Akt, CAD, PI3 키나제, PP1, 및 카스파제 단백질을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 조절 약제는 TNF 계열 리간드 및 TNF 계열 수용체의 작용제 및 길항제를 광범위하게 포함한다. 세포사멸-조절 약제는 가용성 또는 막 결합성일 수 있다(예를 들어 리간드 또는 수용체). 바람직한 세포사멸-조절 약제는 TNF 또는 TNF-관련 리간드, 특히 TRAMP 리간드, Fas/CD95 리간드, TNFR-1 리간드, 또는 TRAIL과 같은 세포사멸 유도제이다.

[0151] 본 발명의 IAP 저해제는 화학식 I로 나타내는 Smac 모사체 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염 또는 전구약물이다:



I

[0152]

상기 식에서,

[0154] A₁ 및 A₂는 수소 및 임의로 치환된 알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 상기 A₂는 V가 0이면 존재하지 않으며;

[0155] V는 N, CH 및 O로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

[0156] W는 CH 및 N으로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

[0157] X는 수소 및 임의로 치환된 C₁₋₃ 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

[0158] Y는 CONH, NHCO, C(O)O, OC(O), (CH₂)₁₋₃, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되고, 여기서 하나 이상의 CH₂ 그룹은 O, S, 또는 NR¹에 의해 대체될 수 있고;

[0159] Z는 (CR¹R²)_r이고;

[0160] D는 (CR¹R²)_n-NR⁵-(CR³R⁴)_m이고;

[0161] J는 임의로 치환된 알킬레닐 및 (CR¹R²)_p-R⁶-(CR³R⁴)_q로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

[0162] T는 C=O, C=S, C=NR¹, S, S=O, SO₂, O, NR¹, CR¹R², 임의로 치환된 카보사이클릭, 임의로 치환된 헤테로사이클릭, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

[0163] U는 H, NR¹R², N(R¹)COR⁷, OR¹, SR¹, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 및 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

[0164] n, m, p 및 q는 0-5로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0165] r은 0-3이고;

[0166] 각각의 R¹, R², R³ 및 R⁴는 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카보사이클릭, 임의로 치환된 헤�테로사이클릭, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0167] R⁵는 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 헤�테로알킬, 임의로 치환된 카보사이클릭, 임의로 치환된 헤테로

사이클릭, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 COR⁷로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

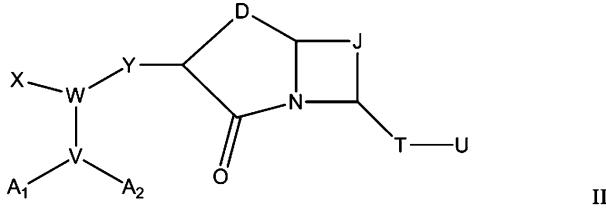
[0168] R⁶은 O, S, NR¹, CR¹R², C=O, C=S 및 C=NR¹로 구성된 그룹으로부터 선택되고; 그리고

[0169] R⁷은 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카보사이클릭, 임의로 치환된 헤테로사이클릭, 임의로 치환된 아릴, 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0170] 하나의 구체예에서, R¹은 임의로 치환된 알킬이고, 여기서 상기 임의 치환기는 하나 이상의 저급 알킬, 할로, 할로알킬, 또는 헤테로아릴 그룹에 의해 임의로 치환된 아릴 및 하나 이상의 저급 알킬, 할로알킬, 및 아릴 그룹에 의해 임의로 치환되는 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0171] 또 다른 특정 구체예에서, Smac 모사체는 하기 화학식 II의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염 또는 전구약물이다:

[0172]



[0173]

[0174] 상기 식에서,

[0175] A₁ 및 A₂는 수소 및 임의로 치환된 알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 상기 A₂는 V가 0이면 존재하지 않으며;

[0176] V는 N, CH 및 O로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

[0177] W는 CH 및 N으로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

[0178] X는 임의로 치환된 C₁₋₃ 알킬이고;

[0179] Y는 CONH, C(O)O, (CH₂)₁₋₃, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되고, 여기서 하나 이상의 CH₂ 그룹이 O, S, 또는 NR¹에 의해 대체될 수 있고;

[0180] D는 (CR¹R²)_n-NR⁵-(CR³R⁴)_m이고;

[0181] J는 임의로 치환된 알킬레닐 및 (CR¹R²)_p-R⁶-(CR³R⁴)_q로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

[0182] T는 C=O, C=S, C=NR¹, S, O, NR¹, CR¹R², 임의로 치환된 카보사이클릭, 임의로 치환된 헤테로사이클릭, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

[0183] U는 H, NR¹R², OR¹, SR¹, 임의로 치환된 알킬, 및 임의로 치환된 아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

[0184] n, m, p 및 q는 0-5로부터 독립적으로 선택되고;

[0185] 각각의 R¹, R², R³ 및 R⁴는 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카보사이클릭, 임의로 치환된 헤테로사이클릭, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0186] R⁵는 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 헤테로알킬, 임의로 치환된 카보사이클릭, 임의로 치환된 헤테로사이클릭, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 COR⁷로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

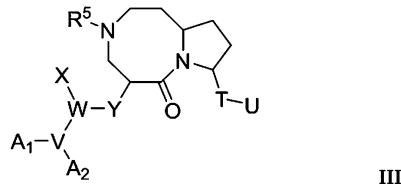
[0187] R⁶은 O, S, NR¹, CR¹R², C=O, C=S 및 C=NR¹로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

[0188] R^7 은 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카보사이클릭, 임의로 치환된 헤테로사이클릭, 임의로 치환된 아릴, 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0189] 하나의 구체예에서, 상기 임의 치환기는 카복실산, 하나 이상의 알킬, 할로, 하이드록실 또는 할로알킬 그룹으로 임의로 치환된 사이클로알킬, 또는 아릴 그룹으로 임의로 치환된 아릴을 포함하지 않으며, 임의로 치환된 헤테로사이클릭 그룹은 옥소페리지닐을 포함하지 않는다.

[0190] 추가적인 구체예에서, n 및 m 은 $n+m$ 이 3 또는 4가 되는 것과 같이 0-4로부터 독립적으로 선택된다. 추가적인 구체예에서, p 및 q 는 $p+q$ 가 1이 되는 것과 같이 0 및 1로부터 독립적으로 선택된다. 추가적인 구체예에서, n 및 m 은 $n+m$ 이 3 또는 4가 되는 것과 같이 0-4로부터 독립적으로 선택되고, p 및 q 는 $p+q$ 가 1이 되는 것과 같이 0 및 1로부터 독립적으로 선택된다. 추가적인 구체예에서, $n+m$ 이 3 또는 4가 되는 것과 같이 0-4로부터 독립적으로 선택되고, p 및 q 는 $p+q$ 가 1이 되는 것과 같이 0 및 1로부터 독립적으로 선택되고, T 는 $C=O$ 이다. 추가적인 구체예에서, $n+m$ 이 3 또는 4가 되는 것과 같이 0-4로부터 독립적으로 선택되고, p 및 q 는 $p+q$ 가 1이 되는 것과 같이 0 및 1로부터 독립적으로 선택되고, U 는 NR^1R^2 이다. 추가적인 구체예에서, $n+m$ 이 3 또는 4가 되는 것과 같이 0-4로부터 독립적으로 선택되고, p 및 q 는 $p+q$ 가 1이 되는 것과 같이 0 및 1로부터 독립적으로 선택되고, R^6 은 CH_2 이다. 추가적인 구체예에서, $n+m$ 이 3 또는 4가 되는 것과 같이 0-4로부터 독립적으로 선택되고, p 및 q 는 $p+q$ 가 1이 되는 것과 같이 0 및 1로부터 독립적으로 선택되고, Y 는 $CONH$ 이고, W 는 CH 이고 V 는 N 이다. 또 다른 구체예에서, R^1 은 임의로 치환된 알킬이고, 여기서 상기 임의 치환기는 하나 이상의 저급 알킬, 할로, 할로알킬, 또는 헤�테로아릴 그룹에 의해 임의로 치환된 아릴 및 하나 이상의 저급 알킬, 할로알킬, 및 아릴 그룹에 의해 임의로 치환되는 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0191] 또 다른 특정 구체예에서, Smac 모사체는 하기 화학식 III의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염 또는 전구약물이다:

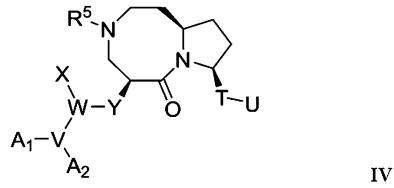


[0192]

[0193] 상기 식에서, A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T 및 U 는 상기 기술된 화학식 I에서와 같은 의미를 가진다.

[0194] 하나의 구체예에서, A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T 및 U 는 상기 기술된 화학식 II에서와 같은 의미를 가진다. 또 다른 구체예에서, W 는 CH , V 는 N , T 는 $C=O$ 이고, U 는 NR^1R^2 이고 R^5 는 COR^7 이다. 또 다른 구체예에서, A_1 는 임의로 치환된 알킬이고, A_2 는 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^1 은 임의로 치환된 카복실산 및 임의로 치환된 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며, 여기서 상기 임의 치환기는 하나 이상의 저급 알킬, 할로, 할로알킬 또는 헤테로아릴 그룹으로 임의로 치환된 아릴, 및 하나 이상의 저급 알킬, 할로알킬, 및 아릴 그룹으로 임의로 치환된 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 또 다른 구체예에서, R^1 은 임의로 치환된 알킬이고, 상기 임의 치환기는 하나 이상의 저급 알킬, 할로, 할로알킬 또는 헤�테로아릴 그룹으로 임의로 치환된 아릴이고, R^2 는 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^1 은 $-CHPh_2$ 이다. 또 다른 구체예에서, R^7 은 임의로 치환된 알킬이다. 또 다른 구체예에서, R^7 은 $-CH_2CH(CH_3)$ 이다.

[0195] 또 다른 특정 구체예에서, Smac 모사체는 하기 화학식 IV의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염 또는 전구약물이다:



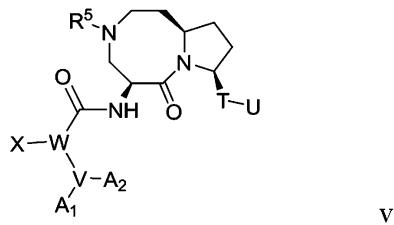
[0196]

[0197] 상기 식에서, A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T 및 U 는 상기 기술된 화학식 I에서와 같은 의미를 가진다.

[0198] 하나의 구체예에서, A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T 및 U 는 상기 기술된 화학식 II에서와 같은 의미를 가진다. 또 다른 구체예에서, W 는 CH, V 는 N, T 는 $C=O$ 이고, U 는 NR^1R^2 이고 R^5 는 COR^7 이다. 또 다른 구체예에서, A_1 는 임의로 치환된 알킬이고, A_2 는 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^1 은 임의로 치환된 카복실산 및 임의로 치환된 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며, 여기서 상기 임의 치환기는 하나 이상의 저급 알킬, 할로, 할로알킬 또는 헤테로아릴 그룹으로 임의로 치환된 아릴, 및 하나 이상의 저급 알킬, 할로알킬, 및 아릴 그룹으로 임의로 치환된 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 또 다른 구체예에서, R^1 은 임의로 치환된 알킬이고, 상기 임의 치환기는 하나 이상의 저급 알킬, 할로, 할로알킬 또는 헤�테로아릴 그룹으로 임의로 치환된 아릴이고, R^2 는 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^1 은 $-CHPh_2$ 이다. 또 다른 구체예에서, R^7 은 임의로 치환된 알킬이다. 또 다른 구체예에서, R^7 은 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 이다.

[0199]

또 다른 특정 구체예에서, Smac 모사체는 화학식 V의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염 또는 전구약물이다:



[0200]

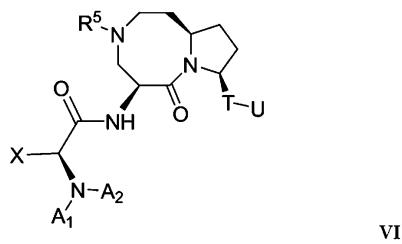
[0201] 상기 식에서, A_1 , A_2 , V , W , X , R^5 , T 및 U 는 상기 기술된 화학식 I에서와 같은 의미를 가진다.

[0202] 하나의 구체예에서, A_1 , A_2 , V , W , X , R^5 , T 및 U 는 상기 기술된 화학식 II에서와 같은 의미를 가진다. 또 다른 구체예에서, W 는 CH, V 는 N, T 는 $C=O$ 이고, U 는 NR^1R^2 이고 R^5 는 COR^7 이다. 또 다른 구체예에서, A_1 는 임의로 치환된 알킬이고, A_2 는 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^1 은 임의로 치환된 카복실산 및 임의로 치환된 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며, 여기서 상기 임의 치환기는 하나 이상의 저급 알킬, 할로, 할로알킬 또는 헤�테로아릴 그룹으로 임의로 치환된 아릴, 및 하나 이상의 저급 알킬, 할로알킬, 및 아릴 그룹으로 임의로 치환된 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 또 다른 구체예에서, R^1 은 임의로 치환된 알킬이고, 상기 임의 치환기는 하나 이상의 저급 알킬, 할로, 할로알킬 또는 헤�테로아릴 그룹으로 임의로 치환된 아릴이고, R^2 는 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^1 은 $-CHPh_2$ 이다. 또 다른 구체예에서, R^7 은 임의로 치환된 알킬이다. 또 다른 구체예에서, R^7 은 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 이다.

[0203]

또 다른 특정 구체예에서, Smac 모사체는 하기 화학식 VI의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염 또는

전구약물이다:



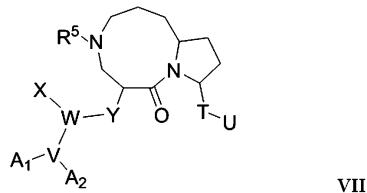
[0204]

[0205] 상기 식에서, A_1 , A_2 , R^5 , T 및 U 는 상기 기술된 화학식 I에서와 같은 의미를 가지고 X 는 임의로 치환된 알킬이다.

[0206] 하나의 구체예에서, A_1 , A_2 , X , R^5 , T 및 U 는 상기 기술된 화학식 II에서와 같은 의미를 가진다. 또 다른 구체예에서, T 는 $C=O$ 이고, U 는 NR^1R^2 이고 R^5 는 COR^7 이다. 또 다른 구체예에서, A_1 은 임의로 치환된 알킬이고, A_2 는 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^1 은 임의로 치환된 카복실산 및 임의로 치환된 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며, 여기서 상기 임의 치환기는 하나 이상의 저급 알킬, 할로, 할로알킬 또는 헤테로아릴 그룹으로 임의로 치환된 아릴, 및 하나 이상의 저급 알킬, 할로알킬, 및 아릴 그룹으로 임의로 치환된 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 또 다른 구체예에서, R^1 은 임의로 치환된 알킬이고, 상기 임의 치환기는 하나 이상의 저급 알킬, 할로, 할로알킬 또는 헤�테로아릴 그룹으로 임의로 치환된 아릴이고, R^2 는 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^1 은 $-CH_2Ph_2$ 이다. 또 다른 구체예에서, R^7 은 임의로 치환된 알킬이다. 또 다른 구체예에서, R^7 은 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 이다.

[0207]

또 다른 특정 구체예에서, Smac 모사체는 화학식 VII의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염 또는 전구약물이다:



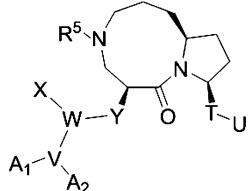
[0208]

[0209] 상기 식에서, A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T 및 U 는 상기 기술된 화학식 I에서와 같은 의미를 가진다.

[0210] 하나의 구체예에서, W 는 CH , V 는 N , T 는 $C=O$ 이고, U 는 NR^1R^2 이고 R^5 는 COR^7 이다. 또 다른 구체예에서, Y 는 $CONH$ 이다. 또 다른 구체예에서, A_1 은 임의로 치환된 알킬이고, A_2 는 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^1 은 임의로 치환된 카복실산 및 임의로 치환된 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며, 여기서 상기 임의 치환기는 하나 이상의 저급 알킬, 할로, 할로알킬 또는 헤�테로아릴 그룹으로 임의로 치환된 아릴, 및 하나 이상의 저급 알킬, 할로알킬, 및 아릴 그룹으로 임의로 치환된 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 또 다른 구체예에서, R^1 은 임의로 치환된 알킬이고, 상기 임의 치환기는 하나 이상의 저급 알킬, 할로, 할로알킬 또는 헤�테로아릴 그룹으로 임의로 치환된 아릴이고, R^2 는 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^1 은 $-CH_2Ph_2$ 이다. 또 다른 구체예에서, R^7 은 임의로 치환된 알킬이다. 또 다른 구체예에서, R^7 은 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 이다.

[0211]

또 다른 특정 구체예에서, Smac 모사체는 화학식 VIII의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염 또는 전구약물이다:



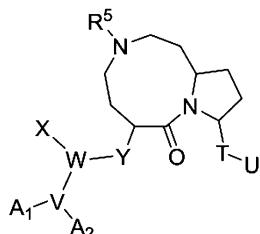
VIII

[0212]

[0213] 상기 식에서, A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T 및 U 는 상기 기술된 화학식 I에서와 같은 의미를 가진다.

[0214] 하나의 구체예에서, W 는 CH , V 는 N , T 는 $C=O$ 이고, U 는 NR^1R^2 이고 R^5 는 COR^7 이다. 또 다른 구체예에서, Y 는 $CONH$ 이다. 또 다른 구체예에서, A_1 은 임의로 치환된 알킬이고, A_2 는 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^1 은 임의로 치환된 카복실산 및 임의로 치환된 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며, 여기서 상기 임의 치환기는 하나 이상의 저급 알킬, 할로, 할로알킬 또는 헤테로아릴 그룹으로 임의로 치환된 아릴, 및 하나 이상의 저급 알킬, 할로알킬, 및 아릴 그룹으로 임의로 치환된 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 또 다른 구체예에서, R^1 은 임의로 치환된 알킬이고, 상기 임의 치환기는 하나 이상의 저급 알킬, 할로, 할로알킬 또는 헤�테로아릴 그룹으로 임의로 치환된 아릴이고, R^2 는 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^1 은 $-CHPh_2$ 이다. 또 다른 구체예에서, R^7 은 임의로 치환된 알킬이다. 또 다른 구체예에서, R^7 은 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 이다.

[0215] 또 다른 특정 구체예에서, Smac 모사체는 화학식 IX의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염 또는 전구약물이다:



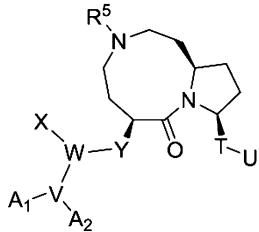
IX

[0216]

[0217] 상기 식에서, A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T 및 U 는 상기 기술된 화학식 I에서와 같은 의미를 가진다.

[0218] 하나의 구체예에서, W 는 CH , V 는 N , T 는 $C=O$ 이고, U 는 NR^1R^2 이고 R^5 는 COR^7 이다. 또 다른 구체예에서, Y 는 $CONH$ 이다. 또 다른 구체예에서, A_1 은 임의로 치환된 알킬이고, A_2 는 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^1 은 임의로 치환된 카복실산 및 임의로 치환된 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며, 여기서 상기 임의 치환기는 하나 이상의 저급 알킬, 할로, 할로알킬 또는 헤�테로아릴 그룹으로 임의로 치환된 아릴, 및 하나 이상의 저급 알킬, 할로알킬, 및 아릴 그룹으로 임의로 치환된 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 또 다른 구체예에서, R^1 은 임의로 치환된 알킬이고, 상기 임의 치환기는 하나 이상의 저급 알킬, 할로, 할로알킬 또는 헤�테로아릴 그룹으로 임의로 치환된 아릴이고, R^2 는 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^1 은 $-CHPh_2$ 이다. 또 다른 구체예에서, R^7 은 임의로 치환된 알킬이다. 또 다른 구체예에서, R^7 은 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 이다.

[0219] 또 다른 특정 구체예에서, Smac 모사체는 화학식 X의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염 또는 전구약물이다:



[0220]

[0221] 상기 식에서, A_1 , A_2 , V , W , X , Y , R^5 , T 및 U 는 상기 기술된 화학식 I에서와 같은 의미를 가진다.

[0222]

하나의 구체예에서, W 는 CH , V 는 N , T 는 C=O 이고, U 는 NR^1R^2 이고 R^5 는 COR^7 이다. 또 다른 구체예에서, Y 는 CONH 이다. 또 다른 구체예에서, A_1 은 임의로 치환된 알킬이고, A_2 는 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^1 은 임의로 치환된 카복실산 및 임의로 치환된 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며, 여기서 상기 임의 치환기는 하나 이상의 저급 알킬, 할로, 할로알킬 또는 헤테로아릴 그룹으로 임의로 치환된 아릴, 및 하나 이상의 저급 알킬, 할로알킬, 및 아릴 그룹으로 임의로 치환된 헤�테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 또 다른 구체예에서, R^1 은 임의로 치환된 알킬이고, 상기 임의 치환기는 하나 이상의 저급 알킬, 할로, 할로알킬 또는 헤�테로아릴 그룹으로 임의로 치환된 아릴이고, R^2 는 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^1 은 $-\text{CHPh}_2$ 이다. 또 다른 구체예에서, R^7 은 임의로 치환된 알킬이다. 또 다른 구체예에서, R^7 은 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이다.

[0223]

유용한 알킬 그룹은 직쇄 또는 측쇄 C_{1-18} 알킬 그룹, 특히 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, t-부틸, sec-부틸, 3-펜틸 및 3-헥실 그룹을 포함한다. 하나의 구체예에서, 상기 알킬은 C_{1-6} 알킬 그룹이다.

[0224]

용어 "알킬레닐"은 $-(\text{CH}_2)_4$ 로 예시되는 바와 같이 1, 2, 3, 또는 4개의 연결된 메틸렌 그룹을 포함하는 2가 알킬 라디칼을 지칭한다.

[0225]

유용한 알케닐 그룹은 직쇄 또는 측쇄 C_{2-18} 알킬 그룹, 특히 에테닐, 프로페닐, 이소프로페닐, 부테닐, 이소부테닐, 및 헥세닐을 포함한다.

[0226]

유용한 알키닐 그룹은 C_{2-18} 알키닐 그룹, 특히 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 및 2-부티닐 그룹이다.

[0227]

유용한 사이클로알킬 그룹은 C_{3-10} 사이클로알킬 그룹을 포함한다. 대표적인 사이클로알킬 그룹은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 아다만틸, 및 노르보닐을 포함한다.

[0228]

유용한 아릴 그룹은 C_{6-14} 아릴, 특히 폐닐(약자로 Ph), 나프틸, 폐난트레닐, 안트라세닐, 인데닐, 아줄레닐, 비폐닐, 비폐닐레닐, 및 플루오레닐 그룹을 포함한다.

[0229]

유용한 헤테로아릴 그룹은 C_{5-14} 헤테로아릴 그룹, 특히 티에닐, 벤조[b]티에닐, 나프토[2,3-b]티에닐, 티안트레닐, 퓨릴, 피라닐, 이소벤조퓨라닐, 크로메닐, 크산테닐, 폐노크산테닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피라졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌릴, 인다졸릴, 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈지닐, 나프티리디닐, 퀴노잘리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 카바졸릴, β -카볼리닐, 폐난트리디닐, 아크리디닐, 폐리미디닐, 폐난트롤리닐, 폐나지닐, 이소티아졸릴, 폐노티아지닐, 이속사졸릴, 퓨라자닐, 폐녹사지닐, 1,4-디하이드로퀴녹살린-2,3-디온, 7-아미노이소쿠마린, 폐리도[1,2-a]파리미딘-4-온, 1,2-벤조이속사졸-3-일, 벤즈이미다졸릴, 2-옥신돌릴, 및 2-옥소벤즈이미다졸릴을 포함한다. 상기 헤�테로아릴 그룹이 고리 내에 질소 원자를 포함하는 경우, 이러한 질소 원자는 N-옥사이드의 형태, 예를 들어 피리딜 N-옥사이드, 피라지닐 N-옥사이드, 피리미디닐 N-옥사이드 등일 수 있다

[0230]

임의 치환기는 하나 이상의 알킬; 할로; 하이드록실; 카복실 산(즉, $-\text{CO}_2\text{H}$ 및 그의 염); 할로알킬; 하나 이상의 알킬, 할로, 하이드록실 또는 할로알킬 그룹으로 임의로 치환된 사이클로알킬; 하나 이상의 저급 알킬, 할로,

할로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹으로 임의로 치환된 아릴; 하나 이상의 저급 알킬, 할로알킬, 또는 헤테로아릴 그룹으로 임의로 치환된 아릴옥시; 아르알킬; 하나 이상의 저급 알킬, 할로알킬, 및 아릴 그룹에 의해 임의로 치환된 헤�테로아릴; 하나 이상의 저급 알킬, 할로알킬, 및 아릴 그룹에 의해 임의로 치환된 헤�테로아릴옥시; 알콕시; 알킬티오; 아릴티오; 아미도; 아미노; 아실옥시; 하나 이상의 저급 알킬, 할로알킬, 및 아릴 그룹에 의해 임의로 치환된 아릴아실옥시; 하나 이상의 저급 알킬, 할로, 또는 할로알킬 그룹에 의해 임의로 치환된 디페닐포스파닐옥시; 하나 이상의 저급 알킬, 할로알킬, 및 아릴 그룹에 의해 임의로 치환된 헤테로사이클로; 하나 이상의 저급 알킬, 할로알킬, 및 아릴 그룹에 의해 임의로 치환된 헤�테로사이클로알콕시; 하나 이상의 저급 알킬, 할로알킬, 및 아릴 그룹에 의해 임의로 치환된 부분적 불포화 헤�테로사이클로알킬; 또는 하나 이상의 저급 알킬, 할로알킬, 및 아릴 그룹에 의해 임의로 치환된 부분적 불포화 헤�테로사이클로알킬옥시를 포함한다.

- [0231] 유용한 포화 또는 부분적 포화 카보사이클릭 그룹은 상기 정의된 사이클로알킬 그룹과 더불어 사이클로펜테닐, 사이클로헵테닐, 및 사이클로옥테닐과 같은 사이클로알케닐 그룹이다. 카보사이클릭 그룹은 또한 테트랄린과 같이 융합되고 임의로 치환된 아릴 그룹을 갖는 그룹을 포함한다.
- [0232] 유용한 할로 또는 할로겐 그룹은 불소, 염소, 브롬, 및 요오드를 포함한다.
- [0233] 유용한 아르알킬 및 헤�테로아랄킬 그룹은 하나 이상의 상기 7-40시된 임의로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴 그룹 또는 헤테로아릴 그룹에 의해 치환된 상기 개시된 임의의 C₁₋₁₈ 알킬 그룹을 포함한다. 하나의 구체예에서, 상기 아르알킬은 두 개의 임의로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴 그룹으로 치환된다. 또 다른 구체예에서, 상기 아르알킬은 하나의 임의로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴 그룹으로 치환된다. 하나의 구체예에서, 상기 임의로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴 그룹은 임의로 치환된 페닐 그룹이다. 유용한 아르알킬 그룹은 벤질(약자로 Bn), 펜에텔 및 나프틸메틸을 포함한다.
- [0234] 유용한 할로알킬 그룹은 하나 이상의 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드 원자로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬 그룹, 예를 들어 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 웬타플루오로에틸, 1,1-디플루오로에틸, 클로로메틸, 클로로플루오로메틸, 및 트리클로로메틸 그룹을 포함한다.
- [0235] 유용한 알콕시 그룹은 상기에서 개시한 C₁₋₁₈ 알킬 그룹 중의 하나에 의해 치환된 산소를 포함한다.
- [0236] 유용한 알킬티오 그룹은 상기에서 개시한 C₁₋₁₈ 알킬 그룹 중의 하나에 의해 치환된 황을 포함한다. 이러한 알킬티오 그룹의 살폭사이드 및 살폰 또한 포함된다.
- [0237] 유용한 아미도 그룹은 카보닐아미도와 더불어 아미노 질소에 부착된 임의의 C₁₋₆ 아실 (알카노일), 예를 들어 아세트아미도, 프로피온아미도, 부타노일아미도, 웬타노일아미도, 헥사노일아미도, 및 아릴-치환된 C₂₋₆ 치환된 아실 그룹을 포함한다.
- [0238] 유용한 아실옥시 그룹은 옥시(-O-) 그룹에 부착된 임의의 C₁₋₆ 아실(알카노일), 예를 들어 포르밀옥시, 아세톡시, 프로피오노일옥시, 부타노일옥시, 웬타노일옥시, 헥사노일옥시 등이다.
- [0239] 유용한 아릴아실옥시 그룹은 상기에서 개시한 임의의 아실옥시 그룹 상에 치환된 상기 임의의 아릴 그룹, 예를 들어 2,6-디클로로벤조일옥시, 2,6-디플루오로벤조일옥시, 및 2,6-디-(트리플루오로메틸)-벤조일옥시 그룹을 포함한다.
- [0240] 유용한 아미노 그룹은 -NH₂, -NHR₁₁, 및 -NR₁₁R₁₂를 포함하며, 여기에서 R₁₁ 및 R₁₂는 상기 정의된 바와 같은 C₁₋₁₈ 알킬 또는 사이클로알킬 그룹이다.
- [0241] 유용한 포화 또는 부분적 포화 헤�테로사이클릭 그룹은 테트라하이드로퓨라닐, 피라닐, 피페리디닐, 피페리지닐, 옥소피페리지닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 쿼누클리디닐, 몰폴리닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 테트로노일, 및 테트라모일 그룹을 포함한다.
- [0242] 유용한 아릴렌 그룹은 C₆₋₁₄ 아릴렌, 특히 페닐렌, 나프틸렌, 페난트레닐렌, 안트라세닐렌, 인데닐렌, 아줄레닐렌, 비페닐렌, 비페닐레닐렌, 및 플루오레닐렌 그룹을 포함한다.
- [0243] 유용한 헤테로아릴렌 그룹은 이치환된 헤�테로아릴 그룹, 예를 들어 2,5-티에닐렌, 2,4-이미다조일렌, 및 1,3-트리아졸릴렌을 포함한다.
- [0244] 본 명세서에서 사용되는 용어 "이탈기"는 특정 반응에서 기질의 부분 또는 주요부로 간주되는 원자 또는 그룹으

로부터 떨어져나가는 원자 또는 그룹을 지칭한다. 아미드 커플링 반응에서, 대표적인 이탈기는 -F, -Cl, -Br, -OH, -OC₆F₅, -O(CO)알킬 등이다. 하나의 구체예에서, 상기 이탈기는 -Cl이다. 또 다른 구체예에서, 상기 이탈기는 -OH의 활성형(예를 들어, OBT, O-아실이소우레아)이다. 활성화제(예를 들어, 디사이클로헥실카보디이미드(DCC), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(EDC), 벤조트리아졸-1-일옥시)트리피클리디노포스포니움헥사플루오로포스페이트(PyBop)가 아미드를 형성하는 쪽으로 카복실산(즉, 이탈기는 -OH)을 활성시키기 위해 사용될 수 있다. 그러한 활성화제(activating agent)는 유기합성 기술분야의 당업자에게 잘 알려져 있다. 또한, N-하이드록시벤조트리아졸(HOBt) 또는 N-하이드록시석시니미드(HOSu)와 같은 다른 첨가제도 반응 파라미터(예를 들어, 반응율, 수율, 순도, 라세미화)를 최적화하기 위해 첨가될 수 있다.

[0245] 본 명세서에서 화학반응의 생성물을 지칭할 때 사용된 용어 "단리된"은 목적 물질 또는 산물이 화학적으로 변형되기 전에, 반응 혼합물(예를 들어, 용매, 출발 물질, 화합 시약)의 원치않는 다른 구성요소로부터 분리된 것을 의미한다. 화학반응의 목적 물질은 다양한 방법에 의해 원치않는 구성요소로부터 분리될 수 있으며, 예를 들면, 셀라이트 또는 실리카 젤을 통한 여과 후 휘발성(예를 들어, 용매) 구성요소의 제거를 들 수 있다.

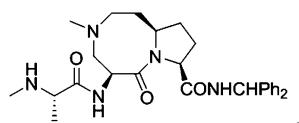
[0246] 본 명세서에서 용어 "아민 보호 그룹"은 반응이 수행되는 동안 분자의 일부 또는 다른 작용기에 대한 아민 작용성을 차단(즉, 보호)하는 그룹을 지칭한다. 해당 기술의 당업자는 이러한 아민 보호 그룹을 선택하고, 부탁하고, 분리하는 것에 익숙할 것이며, 많은 다른 보호 그룹이 알려져 있으며, 특정한 합성 반응식에 따른 보호 그룹의 적절성이 있다는 것을 이해할 것이다. 상기 주제에 대한 논문으로서 Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., pp. 17-245(J. Wiley & Sons, 1999)를 참조할 수 있으며 이러한 개시는 본 발명에 참조로 포함된다. 적절한 아민 보호 그룹은 카보벤질옥시(Cbz), 터트-부틸옥시카보닐(BOC), 9-플루오레닐메틸옥시카보닐(FMOC) 및 벤질(Bn) 그룹을 포함한다.

[0247] 본 명세서에서 용어 "약"은 표시된 수 ±10%를 포함한다. 따라서, "약 10"은 9 내지 11을 의미한다.

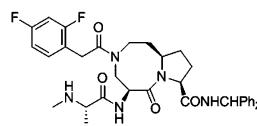
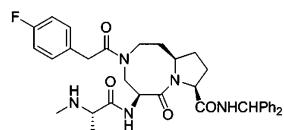
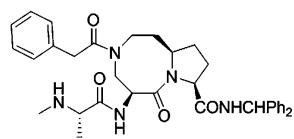
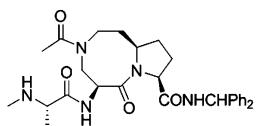
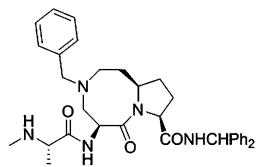
[0248] 명세서 전반에 걸쳐서, 안정한 부위 및 화합물을 제공하기 위하여 그룹 및 그의 임의 치환기가 선택된다.

[0249] 본 발명의 화합물 중 어떤 것들은 광학 이성질체를 포함하는 입체 이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명은, 순수한 개별적 입체 이성질체 제제 및 각각의 농축 제제(enriched preparation), 및 이러한 입체 이성질체의 라세믹 혼합물 및 당업자에게 주지된 방법에 따라 분리될 수 있는 개별적인 거울상 이성질체로서의 모든 입체 이성질체를 포함한다.

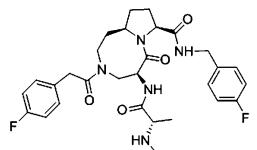
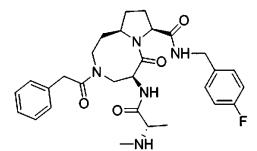
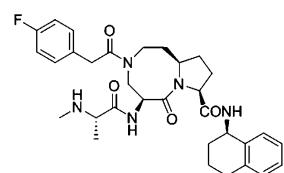
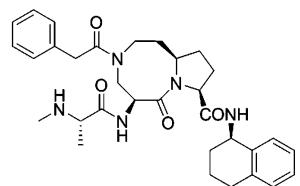
[0250] 본 발명의 어떤 구체예에서는 화학식 I의 화합물이 하기와 같은 화합물로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 전구약물이다:



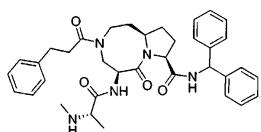
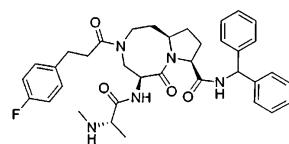
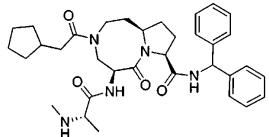
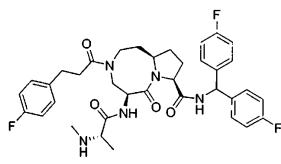
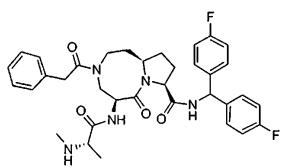
[0251]



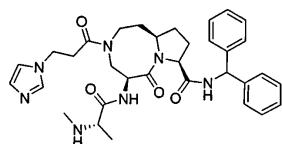
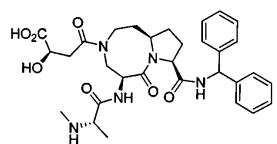
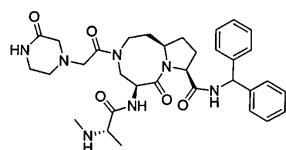
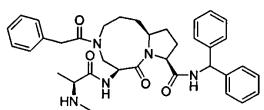
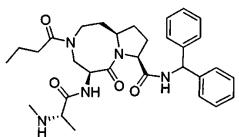
[0252]



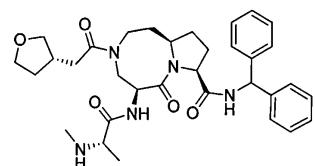
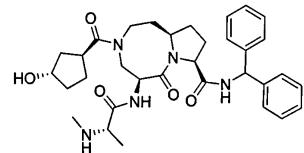
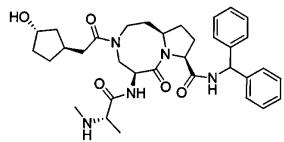
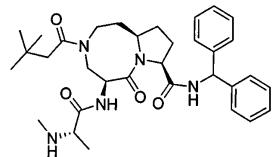
[0253]



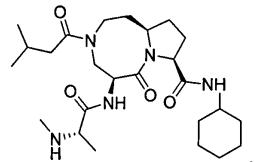
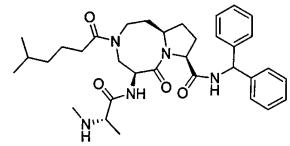
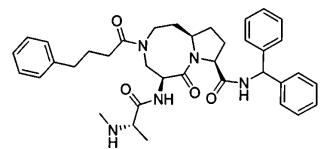
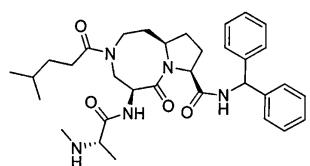
[0254]



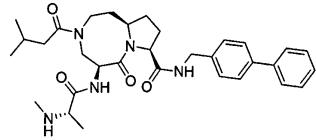
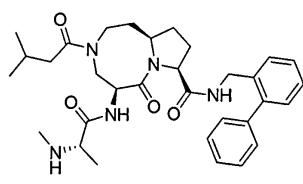
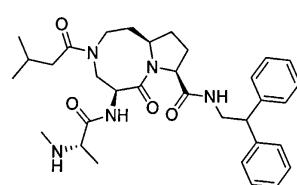
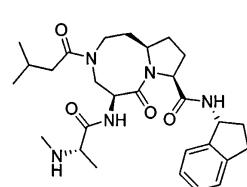
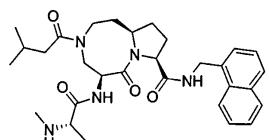
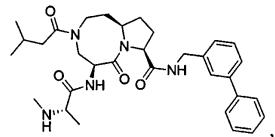
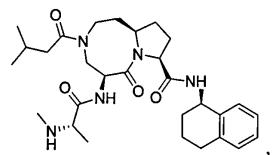
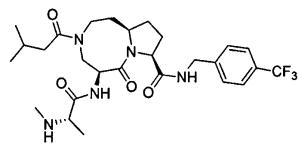
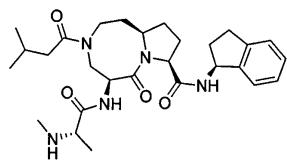
[0255]



[0256]

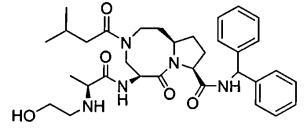
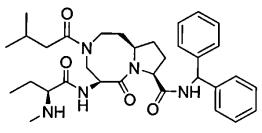
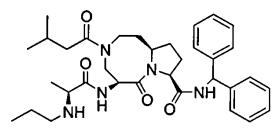
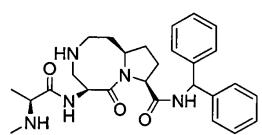
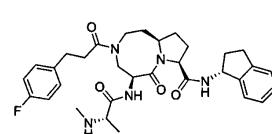
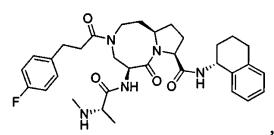
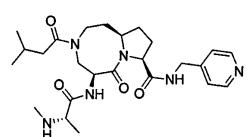
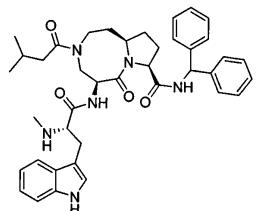
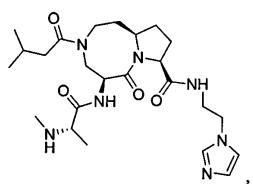


[0257]

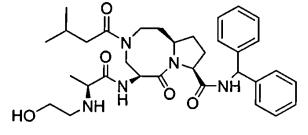
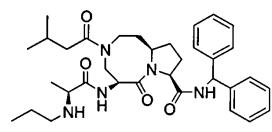
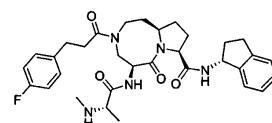


[0258]

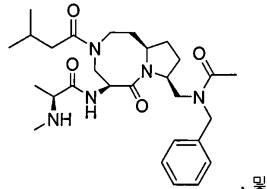
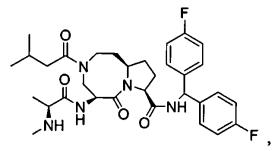
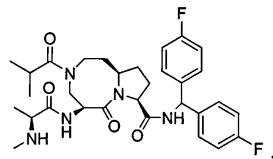
[0259]



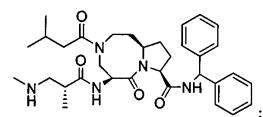
[0260]



[0261]

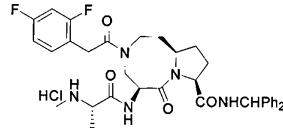
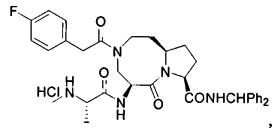
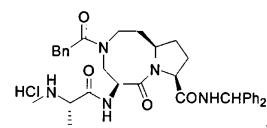
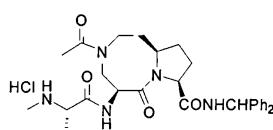
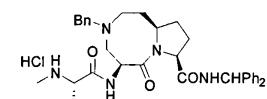
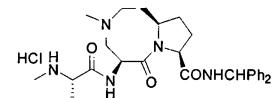


, 및

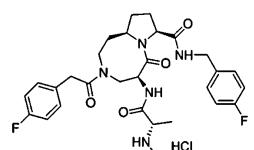
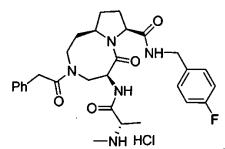
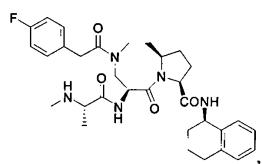
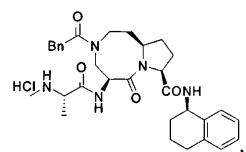


[0262]

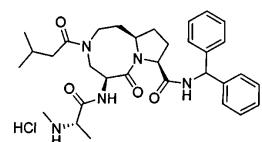
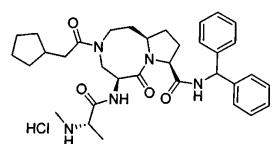
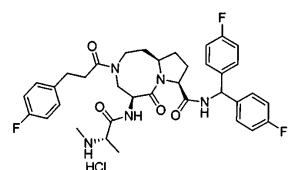
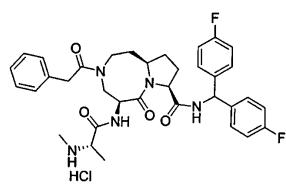
[0263] 또 다른 구체예에서, 화학식 II의 화합물은 하기와 같은 화합물로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 유리 염기 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 전구약물이다:



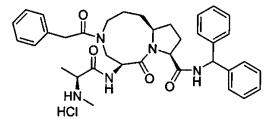
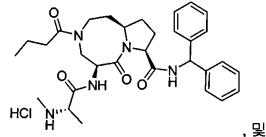
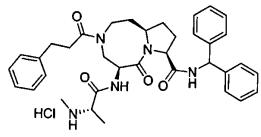
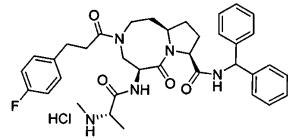
[0264]



[0265]

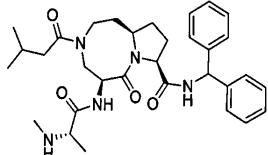


[0266]



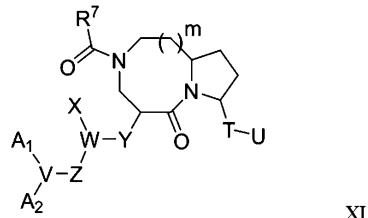
[0267]

[0268] 또 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 하기의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 전구약물이다:

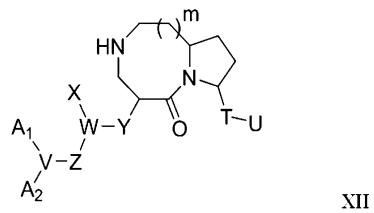


[0269]

[0270] 또한 본 발명은 하기 화학식 XII의 화합물을 R^7CO-L 과 축합시킴을 포함하는 하기 화학식 XI의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다:



[0271]



[0272]

[0273] 상기 식에서, A_1 , A_2 , V , W , X , Y , Z , T , U 및 R^7 은 상기 기술된 화학식 I에서와 같은 의미를 가지며, m 은 1 또는 2이고, L 은 이탈기이다. 하나의 구체예에서, L 은 Cl, 또는 OBt이다. 하나의 구체예에서, Z 는 $(CR^1R^2)_r$ 이고, r 은 0이다. 또 다른 구체예에서, m 은 1이다.

[0274]

하나의 구체예에서, 상기 축합반응은 아세토니트릴, 벤젠, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 1,2-디메톡시에탄, 디메틸포름아미드, 디메틸설폐사이드, 디옥산, 디클로로메탄, N-메틸-2-피롤리디논 또는 테트라하이드로퓨란과 같은 비활성 유기용매에서 수행한다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 테트라하이드로퓨란에서 수행한다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 디클로로메탄에서 수행한다. 하나의 구체예에서, 상기 축합반응은 약 -20°C 내지 약 25°C에서 수행한다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 약 20°C에서 수행한다. 하나의 구체예에서, 상기 축합반응은 약 1시간 내지 약 48시간 이내에 완료된다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 약 12시간 이내에 완료된다.

[0275]

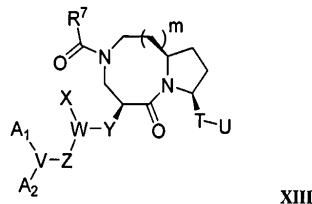
하나의 구체예에서, L은 -OH이다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 활성화제의 존재 하에 수행할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 상기 활성화제는 디사이클로헥실카보디이미드, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 또는 벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 혼합물로포스페이트이다. 또 다른 구체예에서, 상기 활성화제는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드이다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 순도나 수율과 같은 반응 파라미터들을 최적화하는 활성화제 및 첨가제의 존재하에 수행할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 상기 첨가제는 N-하이드록시벤조트리아졸이다.

[0276]

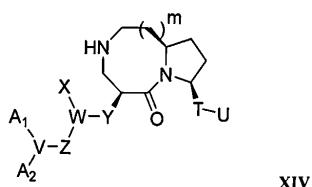
화학식 XII에 따른 화합물과 R^7CO-L 사이의 상기 축합반응의 진행은 TLC, LC, LC/MS, HPLC, NMR 등의 당업계에 공지된 분석법에 의해 모니터될 수 있다. 화학식 XI에 따른 화합물은 정상- 및 역상- 컬럼 크로마토그래피(예를 들어, 실리카 겔에서의 컬럼 크로마토그래피 또는 역상 HPLC), 결정화, 추출 등과 같은 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해 단리 및 정제를 할 수 있다. 그렇게 단리된 결과물을 목적하는 수준의 순도를 얻을 때까지 추가 정제(예를 들어, 재결정화)할 수도 있다. 하나의 구체예에서, 화학식 XI에 따른 화합물은 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 순도를 가질 수 있다.

[0277]

또 다른 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 XIV의 화합물을 R^7CO-L 과 축합시킴을 포함하는 하기 화학식 XIII의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다:



[0278]



[0279]

상기 식에서, A_1 , A_2 , V , W , X , Y , Z , T 및 U 는 상기 기술된 화학식 I에서와 같은 의미를 가지며, m 은 1 또는 2이고, L은 이탈기이다. 하나의 구체예에서, L은 Cl 또는 OBT이다. 하나의 구체예에서, Z는 $(CR^1R^2)_r$ 이고, r은 0이다. 또 다른 구체예에서, m은 1이다.

[0280]

하나의 구체예에서, 상기 축합반응은 아세토니트릴, 벤젠, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 1,2-디메톡시에탄, 디메틸포름아미드, 디메틸설폐사이드, 디옥산, 디클로로메탄, N-메틸-2-피롤리디논 또는 테트라하이드로퓨란과 같은 비활성 유기용매에서 수행한다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 테트라하이드로퓨란에서 수행한다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 디클로로메탄에서 수행한다. 하나의 구체예에서, 상기 축합반응은 약 -20°C 내지 약 25°C에서 수행한다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 약 20°C에서 수행한다. 하나의 구체예에서, 상기 축합반응은 약 1시간 내지 약 48시간 이내에 완료된다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 약 12시간 이내에 완료된다.

[0281]

하나의 구체예에서, L은 -OH 또는 -OBT이다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 활성화제의 존재 하에 수행할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 상기 활성화제는 디사이클로헥실카보디이미드, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 또는 벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 혼합물로포스페이트이다. 또 다른 구

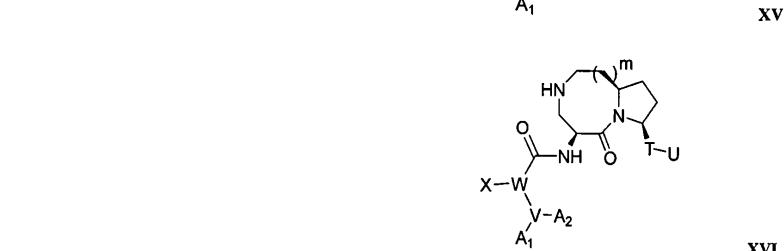
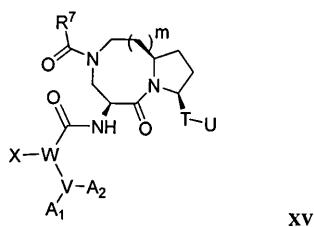
[0282]

하나의 구체예에서, L은 -OH 또는 -OBT이다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 활성화제의 존재 하에 수행할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 상기 활성화제는 디사이클로헥실카보디이미드, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 또는 벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 혼합물로포스페이트이다. 또 다른 구

체예에서, 상기 활성화제는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드이다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 순도나 수율과 같은 반응 파라미터들을 최적화하는 활성화제 및 첨가제의 존재하에 수행할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 상기 첨가제는 N-하이드록시벤조트리아졸이다.

[0283] 화학식 XIV에 따른 화합물과 R^7CO-L 사이의 상기 축합반응의 진행은 TLC, LC, LC/MS, HPLC, NMR 등의 당업계에 공지된 분석법에 의해 모니터될 수 있다. 화학식 XIII에 따른 화합물은 정상- 및 역상- 컬럼 크로마토그래피(예를 들어, 실리카 겔에서의 컬럼 크로마토그래피 또는 역상 HPLC), 결정화, 추출 등과 같은 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해 단리 및 정제를 할 수 있다. 그렇게 단리된 결과물은 목적하는 수준의 순도를 얻을 때까지 추가 정제(예를 들어, 재결정화)할 수도 있다. 하나의 구체예에서, 화학식 XIII에 따른 화합물은 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 순도를 가질 수 있다.

[0284] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 XVI의 화합물을 R^7CO-L 과 축합시킴을 포함하는 하기 화학식 XV의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다:



[0285]

[0286]

[0287] 상기 식에서, A_1 , A_2 , V , W , X , T , U 및 R^7 은 상기 기술된 화학식 I에서와 같은 의미를 가지며, m 은 1 또는 2이고, L 은 이탈기이다. 하나의 구체예에서, L 은 Cl, OH 또는 OBt이다. 하나의 구체예에서, m 은 1이다.

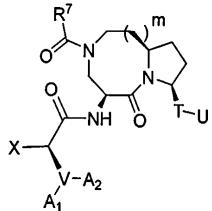
[0288] 하나의 구체예에서, 상기 축합반응은 아세토니트릴, 벤젠, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 1,2-디메톡시에탄, 디메틸포름아미드, 디메틸설폐사이드, 디옥산, 디클로로메탄, N-메틸-2-피롤리디논 또는 테트라하이드로퓨란과 같은 비활성 유기용매에서 수행한다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 테트라하이드로퓨란에서 수행한다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 디클로로메탄에서 수행한다. 하나의 구체예에서, 상기 축합반응은 약 -20°C 내지 약 25°C에서 수행한다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 약 20°C에서 수행한다. 하나의 구체예에서, 상기 축합반응은 약 1시간 내지 약 48시간 이내에 완료된다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 약 12시간 이내에 완료된다.

[0289] 하나의 구체예에서, L 은 -OH 또는 -OBt이다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 활성화제의 존재 하에 수행할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 상기 활성화제는 디사이클로헥실카보디이미드, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 또는 벤조트리아졸-1-일옥시)트리페닐리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트이다. 또 다른 구체예에서, 상기 활성화제는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드이다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 순도나 수율과 같은 반응 파라미터들을 최적화하는 활성화제 및 첨가제의 존재하에 수행할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 상기 첨가제는 N-하이드록시벤조트리아졸이다.

[0290] 화학식 XVI에 따른 화합물과 R^7CO-L 사이의 상기 축합반응의 진행은 TLC, LC, LC/MS, HPLC, NMR 등의 당업계에 공지된 분석법에 의해 모니터될 수 있다. 화학식 XV에 따른 화합물은 정상- 및 역상- 컬럼 크로마토그래피(예를 들어, 실리카 겔에서의 컬럼 크로마토그래피 또는 역상 HPLC), 결정화, 추출 등과 같은 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해 단리 및 정제를 할 수 있다. 그렇게 단리된 결과물은 목적하는 수준의 순도를 얻을 때까지 추가 정제(예를 들어, 재결정화)할 수도 있다. 하나의 구체예에서, 화학식 XV에 따른 화합물은 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 순도를 가질 수 있다.

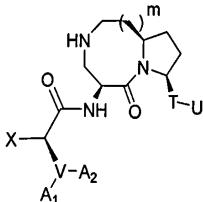
[0291] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 XVIII의 화합물을 R^7CO-L 과 축합시킴을 포함하는 하기 화학식 XVII

의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다:



XVII

[0292]



XVIII

[0293]

[0294] 상기 식에서, A_1 , A_2 , V , X , T , U 및 R^7 은 상기 기술된 화학식 I에서와 같은 의미를 가지며, m 은 1 또는 2이고, L 은 이탈기이다. 하나의 구체예에서, L 은 Cl , OH 또는 OBt 이다. 하나의 구체예에서, m 은 1이다.

[0295]

하나의 구체예에서, 상기 축합반응은 아세토니트릴, 벤젠, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 1,2-디메톡시에탄, 디메틸포름아미드, 디메틸설폐사이드, 디옥산, 디클로로메탄, N-메틸-2-페롤리디논 또는 테트라하이드로퓨란과 같은 비활성 유기용매에서 수행한다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 테트라하이드로퓨란에서 수행한다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 디클로로메탄에서 수행한다. 하나의 구체예에서, 상기 축합반응은 약 -20°C 내지 약 25°C에서 수행한다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 약 20°C에서 수행한다. 하나의 구체예에서, 상기 축합반응은 약 1시간 내지 약 48시간 이내에 완료된다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 약 12시간 이내에 완료된다.

[0296]

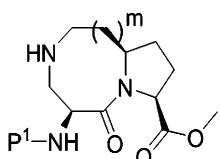
하나의 구체예에서, L 은 $-OH$ 또는 $-OBt$ 이다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 활성화제의 존재 하에 수행할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 상기 활성화제는 디사이클로헥실카보디이미드, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 또는 벤조트리아졸-1-일옥시)트리페롤리디노포스포늄 혼합물로 포스페이트이다. 또 다른 구체예에서, 상기 활성화제는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드이다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 순도나 수율과 같은 반응 파라미터들을 최적화하는 활성화제 및 첨가제의 존재하에 수행할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 상기 첨가제는 N-하이드록시벤조트리아졸이다.

[0297]

화학식 XVIII에 따른 화합물과 R^7CO-L 사이의 상기 축합반응의 진행은 TLC, LC, LC/MS, HPLC, NMR 등의 당업계에 공지된 분석법에 의해 모니터될 수 있다. 화학식 XVII에 따른 화합물은 정상- 및 역상- 컬럼 크로마토그래피(예를 들어, 실리카 겔에서의 컬럼 크로마토그래피 또는 역상 HPLC), 결정화, 추출 등과 같은 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해 단리 및 정제를 할 수 있다. 그렇게 단리된 결과물은 목적하는 수준의 순도를 얻을 때까지 추가 정제(예를 들어, 재결정화)할 수도 있다. 하나의 구체예에서, 화학식 XVII에 따른 화합물은 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 순도를 가질 수 있다.

[0298]

또 다른 구체예에서, 본 발명은 또한 하기 a) 내지 d) 단계를 포함하는 하기 화학식 XIX의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다:



XIX

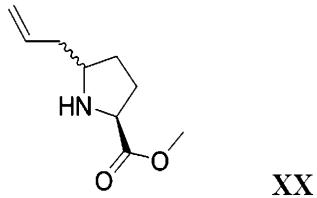
[0299]

[0300] 상기 식에서,

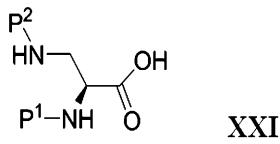
[0301]

m 은 1 또는 2이고, P^1 은 아민 보호 그룹이며:

[0302] a) 하기 화학식 XX의 화합물을 하기 화학식 XXI의 화합물과 축합시켜 화학식 XXII를 얻는 단계;



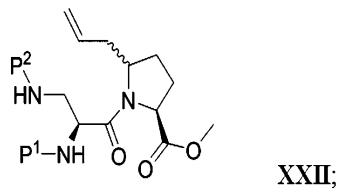
[0303]



[0304]

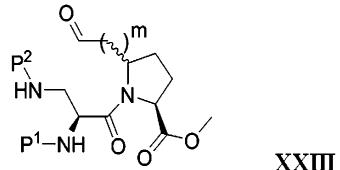
[0305] 상기 식에서,

[0306] P¹ 및 P²는 아민 보호 그룹이고, P¹는 P²와 같지 않음.



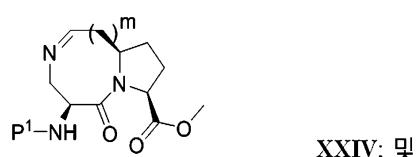
[0307]

[0308] b) 상기 화학식 XXII의 알켄을 알데하이드로 전환시켜 하기 화학식 XXIII의 화합물을 얻는 단계;



[0309]

[0310] c) 상기 화학식 XXIII의 화합물의 P²아민 보호 그룹을 제거하여 하기 화학식 XXIV의 화합물을 얻는 단계;



[0311]

[0312] d) 상기 화학식 XXIV의 화합물의 C=N 이중 결합을 환원시켜 하기 화학식 XIX의 화합물을 얻는 단계를 포함한다.

[0313] 하나의 구체예에서, 화학식 XXI의 화합물은 N-α(*t*-부톡실카르보닐)-N-β-(벤즈옥실카르보닐)-L-디아미노-프로페온산(Boc-Dap(Z)-OH)이다. 하나의 구체예에서, 화학식 XX의 화합물과 화학식 XXI의 화합물의 축합은 활성화제의 존재하에 수행할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 상기 활성화제는 디사이클로헥실카보디이미드, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 또는 벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트이다. 또 다른 구체예에서, 상기 활성화제는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드이다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 순도나 수율과 같은 반응 파라미터들을 최적화하는 활성화제 및 첨가제의 존재하에 수행할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 상기 첨가제는 N-하이드록시벤조트리아졸이다.

[0314] 본 발명의 상기 방법들에 사용하기 적합한 아민 보호 그룹 P¹ 및 P²는 잘 알려져 있으며, 예를 들면, 트리플루오로아세틸, *t*-부톡시카보닐(Boc), 벤질옥시카보닐(CBz), 알릴옥시카보닐(Aloc), 트리틸(트리페닐메틸), 9-플루오레닐메틸렌옥시카보닐(Fmoc) 등이며 반드시 이에 제한되지 않는다. 일반적으로 그러한 그룹은 해당 화합물의 다른 부분을 방해하지 않는 온화한 반응 조건을 이용하여 선택적으로 도입되거나 제거될 수 있다. 이들 보호

그룹은 당업계에 공지된 방법을 이용하여 편리한 단계에서 도입되거나 제거될 수 있다. 그러한 보호 그룹의 화학적 특성, 도입 및 제거방법은 당업계에 알려져 있으며, Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Ed., pp. 17-245 (J. Wiley & Sons, 1999)에 개시된 실시예를 참조할 수 있으며, 상기 내용은 전체로서 본 발명에 참고로 통합되었다.

[0315] 하나의 구체예에서, P^1 및 P^2 는 트리플루오로아세틸, t-부톡시카보닐(Boc), 벤질옥시카보닐(CBz), 알릴옥시카보닐(Alloc), 트리틸(트리페닐메틸), 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카보닐(Fmoc)이며, P^1 은 P^2 와 같지 않다. 하나의 구체예에서, P^1 및 P^2 는 직교 보호 그룹(orthogonal protecting group)이다. 즉, P^1 보호 그룹은 P^2 보호 그룹의 존재하에 선택적으로 제거될 수 있거나, P^2 보호 그룹은 P^1 보호 그룹의 존재하에 선택적으로 제거될 수 있다. 직교 보호 그룹 전략은 당업계에 공지되어 있다. 하나의 구체예에서, P^1 은 t-부톡시카보닐(Boc)이다. 하나의 구체예에서, P^2 는 벤질옥시카보닐(CBz)이다. 하나의 구체예에서, P^1 은 t-부톡시카보닐(Boc)이고 P^2 는 벤질옥시카보닐(CBz)이다.

[0316] 하나의 구체예에서, 화학식 XX의 화합물과 화합물 XXI의 화합물의 축합은 아세토니트릴, 벤젠, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 1,2-디메톡시에탄, 디메틸포름아미드, 디메틸설포사이드, 디옥산, 디클로로메탄, N-메틸-2-페롤리디논 또는 테트라하이드로퓨란과 같은 비활성 유기용매에서 수행한다. 또 다른 구체예에서, 화학식 XX의 화합물과 화합물 XXI의 화합물의 상기 축합은 테트라하이드로퓨란에서 수행한다. 또 다른 구체예에서, 화학식 XX의 화합물과 화합물 XXI의 화합물의 축합은 디클로로메탄에서 수행한다.

[0317] 하나의 구체예에서, 화학식 XX의 화합물과 화합물 XXI의 화합물의 축합은 약 -20°C 내지 약 30°C에서 수행한다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 약 20°C 내지 약 30°C에서 수행한다. 하나의 구체예에서, 상기 축합반응은 약 1시간 내지 약 48시간 이내에 완료된다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 약 12시간 이내에 완료된다.

[0318] 또 다른 구체예에서, 화학식 XXIII의 알데하이드를 얻기 위해 화학식 XXII의 알켄을 오존으로 처리하고, m 은 1이다. 하나의 구체예에서, 오존과의 반응은 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 디옥산, 디클로로메탄, 또는 테트라하이드로퓨란과 같은 비활성 유기용매에서 수행한다. 또 다른 구체예에서, 오존과의 반응은 디클로로메탄에서 수행한다. 하나의 구체예에서, 오존과의 반응은 약 -100°C 내지 약 0°C에서 수행한다. 또 다른 구체예에서, 오존과의 반응은 약 -78°C에서 수행한다. 하나의 구체예에서, 오존과의 반응은 용액내에서 과량의 오존을 지시하는, 반응 혼합물의 색이 파란색으로 변할 때 완료된다.

[0319] 하나의 구체예에서, 화학식 XXII의 알켄은 처음에 일차 알콜로 전환되고, 상기 알콜은 화학식 XXIII의 알데하이드를 얻기 위해 산화되고, m 은 2이다. 하나의 구체예에서, 화학식 XXII의 알켄은 하이드로붕소화를 통해 일차 알콜로 전환되었다. 하나의 구체예에서, 상기 하이드로붕소화는 아세토니트릴, 벤젠, 1,2-디메톡시에탄, 디옥산, 또는 테트라하이드로퓨란과 같은 비활성 유기용매에서 수행한다. 또 다른 구체예에서, 상기 하이드로붕소화는 테트라하이드로퓨란에서 수행한다. 또 다른 구체예에서, 상기 하이드로붕소화는 9-보라마이사이클로[3.3.1]노난(9-BBN)을 사용하여 수행한다. 하나의 구체예에서, 화학식 XXIII의 알데하이드를 얻기 위해 상기 일차 알콜은 데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane)에 의해 알데하이드로 산화되며, m 은 2이다. 하나의 구체예에서, 상기 산화는 디클로로메탄과 같은 비활성 유기용매에서 수행한다. 하나의 구체예에서, 상기 산화는 약 -20°C 내지 약 25°C에서 수행한다. 또 다른 구체예에서, 상기 산화는 약 20°C에서 수행한다. 하나의 구체예에서, 상기 산화는 약 1시간 내지 약 48시간 이내에 완료한다. 또 다른 구체예에서, 상기 산화는 약 12시간 이내에 완료한다.

[0320] 하나의 구체예에서, P^2 는 Cbz 그룹이다. 또 다른 구체예에서, P^2 는 CBz이고 탄소상에 있는 팔라듐을 통한 수소화 반응에 의해 분리된다. 하나의 구체예에서, 상기 수소화 반응은 메탄올, 에탄올, 1-부탄올, 2-부탄올, 3-부탄올, 터트-부탄올, 1-프로판올 또는 2-프로판올에서 수행한다. 하나의 구체예에서, 상기 수소화 반응은 약 0°C 내지 약 40°C에서 수행한다. 또 다른 구체예에서, 상기 수소화 반응은 약 20°C 내지 약 30°C에서 수행한다. 하나의 구체예에서, 상기 수소화 반응은 약 1시간 내지 약 24시간 이내에 완료한다. 또 다른 구체예에서, 상기 수소화 반응은 약 12시간 이내에 완료한다.

[0321] 하나의 구체예에서, 화학식 XXIV의 화합물은 C=N 이중 결합의 환원에 앞서 단리된다. 하나의 구체예에서, 화학식 XXIV의 화합물은 셀라이트를 통한 여과에 의해 단리된다. 하나의 구체예에서, 화학식 XXIV의 화합물은 셀라

이트를 통한 여파에 연이어 일어나는 용매의 증발에 의해 단리된다.

[0322] 하나의 구체예에서, 화학식 XXIV의 화합물의 상기 C=N 이중 결합은 H₂ 및 탄소상에 있는 팔라듐, Na(CN)BH₃ 또는 NaBH(OAc)₃에 의해 환원된다. 또 다른 구체예에서, 상기 환원제는 NaBH(OAc)₃이다. 하나의 구체예에서, 상기 환원은 메탄올, 에탄올, 1-부탄올, 2-부탄올, 터트-부탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 아세토니트릴, 벤젠, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 1,2-디메톡시에탄, 디메틸포름아미드, 디메틸설폐사이드, 디옥산, 디클로로메탄, N-메틸-2-피롤리디논 또는 테트라하이드로퓨란과 같은 비활성 유기용매에서 수행한다. 또 다른 구체예에서, 상기 축합반응은 테트라하이드로퓨란에서 수행한다. 또 다른 구체예에서, 상기 환원은 테트라하이드로퓨란에서 수행한다. 하나의 구체예에서, 상기 환원은 약 0°C 내지 약 25°C에서 수행한다. 또 다른 구체예에서, 상기 환원은 약 20°C 내지 약 30°C에서 수행한다. 하나의 구체예에서, 상기 환원은 약 1시간 내지 약 24시간 이내에 완료한다. 또 다른 구체예에서, 상기 오존과의 반응은 약 12시간 이내에 완료한다.

[0323] 화학식 XIX에 따른 화합물의 제조를 위한 상기 반응들의 진행은 TLC, LC, LC/MS, HPLC, NMR 등의 당업계에 공지된 분석법에 의해 모니터될 수 있다. 화학식 XIX에 따른 화합물은 정상- 및 역상- 컬럼 크로마토그래피(예를 들어, 실리카겔에서의 컬럼 크로마토그래피 또는 역상 HPLC), 결정화, 추출 등과 같은 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해 단리 및 정제를 할 수 있다. 그렇게 단리된 결과물은 목적하는 수준의 순도를 얻을 때까지 추가 정제(예를 들어, 재결정화)할 수도 있다. 하나의 구체예에서, 화학식 XIX에 따른 화합물은 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 순도를 가질 수 있다.

[0324] 본 발명의 화합물은 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 구체적으로, 화학식 I-XXIII의 화합물은 실시예의 예시적 반응들에 의해 설명된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0325] 본 발명의 중요한 측면은, 화학식 I-X의 화합물이 세포사멸을 유도하며 또한 세포사멸 유도 신호에 대한 반응으로서의 세포사멸의 유도를 강화한다는 것이다. 그러므로 이를 화합물은, 세포사멸 유도제에 대해 내성을 가진 세포를 포함하여 세포를 이러한 유발제에 대해 민감하게 하도록 의도된다. 본 발명의 IAP 저해제는, 세포사멸의 유도에 의해 치료, 개선, 또는 예방될 수 있는 임의의 장애에 있어서 세포사멸을 유도하기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 IAP 단백질의 과발현을 특징으로 하는 동물을 표적화하는 조성물 및 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 세포(예를 들어 암 세포)는 비-병리학적 시료(예를 들어 비-암성 세포)에 비하여 상승된 IAP 단백질 발현 레벨을 나타낸다. 다른 구체예에서, 세포는 화학식 I의 화합물의 저해 유효량에 대한 반응으로 세포사멸 프로그램을 실행하여 사멸시킴으로써 IAP 단백질의 상승된 발현 레벨을 기능적으로 증명하며, 이러한 반응이 일어나는 적어도 부분적인 이유는 상기 세포가 IAP 단백질 기능에 의존하여 생존하기 때문이다.

[0326] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 세포사멸-조절 약제와 연계된 세포사멸-연계 상태의 조절에 관련된다. 세포사멸-조절 약제의 예는 Fas/CD95, TRAMP, TNF RI, DR1, DR2, DR3, DR4, DR5, DR6, FADD, RIP, TNF α, Fas 리간드, TRAIL, TRAIL-R1 또는 TRAIL-R2에 대한 항체, Bcl-2, p53, BAX, BAD, Akt, CAD, PI3 키나제, PP1, 및 카스파제 단백질을 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 세포사멸의 개시(initiation), 결정(decision), 및 분해(degradation) 단계에 관련된 기타 약제들 또한 포함된다. 세포사멸-조절 약제의 예는, 그의 활성, 존재, 또는 농도 변화가 대상의 세포사멸을 조절할 수 있는 약제를 포함한다. 바람직한 세포사멸-조절 약제는 TNF 또는 TNF-관련 리간드, 특히 TRAMP 리간드, Fas/CD95 리간드, TNFR-1 리간드, 또는 TRAIL과 같은 세포사멸 유도제이다.

[0327] 일부 구체예에서는, 질환에 걸린 세포, 조직, 기관, 또는 동물(예를 들어 인간 및 가축을 포함하나 이에 한정되지 않는 포유류 대상)의 병리학적 병태 및/또는 질환 상태를 치료하기 위해 본 발명의 조성물 및 방법이 사용된다. 이와 관련하여, 본 방법 및 조성물을 사용하여 다양한 질환 및 병리를 치료 또는 예방할 수 있다. 이러한 질환 및 병태의 비한정적인 예는, 유방암, 전립선암, 림프종, 피부암, 췌장암, 대장암, 흑색종, 악성 흑색종, 난소암, 뇌종양, 원발성 뇌 암종(primary brain carcinoma), 두경부암, 신경교종, 신경교아세포종(glioblastoma), 간암, 방광암, 비-소세포 폐암, 두부 또는 경부 암종, 유방 암종, 난소 암종, 폐 암종, 소세포 폐 암종, 윌름 종양(Wilms' tumor), 경부 암종, 고환 암종, 방광 암종, 췌장 암종, 위 암종, 대장 암종, 전립선 암종, 비뇨생식기 암종, 갑상선 암종, 식도 암종, 골수종, 다발성 골수종, 부신 암종, 신세포 암종, 자궁내막 암종, 부신피질 암종, 악성 췌장 인슐린종, 악성 암양종 암종(malignant carcinoid carcinoma), 용모상피 암종, 균상식육종, 악성 고칼슘혈증, 경부 과다형성, 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 과립구성 백혈병, 급성 과립구성 백혈병, 모양세포성 백혈병(hairy cell leukemia), 신경모세포종, 횡문근 육종, 카포시 육종, 진성 적혈구 증가증, 본태성 혈소판 증가증, 호지킨병, 비-호지킨성 림프종, 연부조직 육종, 골육종, 원발성 고분자글로불린혈증, 및 망막모세포종 등, T 및

B 세포 매개 자가면역 질환; 염증성 질환; 감염; 과다증식성 질환; AIDS; 퇴행성 병태, 혈관계 질환 등을 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 일부 구체예에서, 치료되는 암 세포는 전이성이다. 다른 구체예에서, 치료되는 암 세포는 항암제에 대해 내성을 가진다.

[0328] 일부 구체예에서, 본 발명의 조성물 및 방법으로 치료하기에 적합한 감염은 바이러스, 박테리아, 진균류, 미코플라스마, 프리온 등에 의한 감염을 포함하며 이에 한정되지는 않는다.

[0329] 본 발명의 일부 구체예는, 화학식 I-X의 화합물의 유효량 및 적어도 하나의 추가 치료 약제(화학요법 항종양제, 세포사멸-조절 약제, 항균제, 항바이러스제, 항진균제, 및 항염증제를 포함하나 이에 한정되지 않음)를 투여하는 방법 및/또는 치료 기술(예를 들어 외과적 수술, 및/또는 방사선 요법)을 제공한다.

[0330] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 다수의 적합한 항암제가 고찰된다. 실제로 본 발명은 수많은 항암제, 예를 들어 세포사멸을 유도하는 약제; 폴리뉴클레오티드(예를 들어 안티-센스, 리보자임, siRNA); 폴리펩티드(예를 들어 효소 및 항체); 생물학적 모사체(예를 들어 고시폴(gossypol) 또는 BH3 모사체); Bax와 같은 Bcl-2 계열 단백질과 결합(예를 들어 올리고머화 또는 복합체)하는 약제; 알칼로이드; 알킬화제; 항종양 항생제; 대사길항물질; 호르몬; 백금 화합물; 단클론 또는 다클론 항체(예를 들어 항암 약물, 독소, 디펜신과 접합된 항체), 독소; 방사핵(radionuclide); 생물학적 반응 조절물질(biological response modifiers)(예를 들어 인터페론(예를 들어 IFN- α) 및 인터류킨(예를 들어 IL-2)); 입양면역요법 약제(adoptive immunotherapy agent); 조혈성장인자; 종양 세포 분화를 유도하는 약제(예를 들어 all-trans-래티노산); 유전자 요법 시약(예를 들어 안티센스 요법 시약 및 뉴클레오티드); 종양 백신; 혈관 신생 저해제; 프로테오좀 저해제; NF- κ B 조절제; 항-CDK 화합물; HDAC 저해제 등의 투여를 고찰하나, 이에 한정되지는 않는다. 개시된 화합물과 병용-투여하기에 적합한 수많은 기타 화학요법 화합물 및 항암 요법들의 예가 당업자에게 공지되어 있다.

[0331] 바람직한 구체예에서, 항암제는 세포사멸을 유도하거나 자극하는 약제들을 포함한다. 세포사멸을 유도하는 약제는 방사선(예를 들어 X-선, 감마선, UV); 종양 괴사 인자(TNF)-관련 인자(예를 들어 TNF 계열 수용체 단백질, TNF 계열 리간드, TRAIL, TRAIL-R1 또는 TRAIL-R2에 대한 항체); 키나제 저해제(예를 들어 상피세포 성장인자 수용체(EGFR: epidermal growth factor receptor) 키나제 저해제, 혈관 성장인자 수용체(VGFR: vascular growth factor receptor) 키나제 저해제, 섬유아세포 성장인자 수용체(FGFR: fibroblast growth factor receptor) 키나제 저해제, 혈소판-유래 성장인자 수용체(PDGFR: platelet-derived growth factor receptor) 키나제 저해제, 및 Bcr-Ab1 키나제 저해제(예를 들어 글리벡); 안티센스 분자; 항체(예를 들어 헥사펩타이드, 리툭산, 제발린, 및 아바스틴); 항-에스트로겐(예를 들어 랄록시펜 및 타목시펜); 항-안드로겐(예를 들어 플루타미드, 비칼루타미드, 피나스테리드, 아미노글루테타미드, 케토코나졸, 및 코르티코스테로이드); 사이클로옥시게나제 2(COX-2) 저해제(예를 들어 셀레콕시브, 멜록시캄, NS-398, 및 비-스테로이드성 항염증 약물(NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug)); 항염증 약물(예를 들어 부타졸리딘, 데카드론, 멜타손, 텍사메타손, 텍사메타손 인텐솔, 텍손, 헥사드롤, 하이드록시클로로퀸, 메티코르텐, 오라덱손, 오라손, 옥시펜부타존, 페디아프레드, 페닐부타존, 플라케닐, 프레드니솔론, 프레드니손, 프렐론, 및 탄데아릴); 및 항암 화학요법 약물(예를 들어 이리노테칸(캄프토사르), CTP-11, 플루다라빈(플루다라), 데카바진(DTIC), 텍사메타손, 미톡산트론, 밀로타르그, VP-16, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 5-FU, 독소루비신, 켐시타빈, 보테조미브, 게피티니브, 베바시주마브, 탁소테르 또는 탁술); 세포 신호전달 분자; 세라미드 및 사이토카인; 스타우로스포린 등을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

[0332] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 알킬화제, 대사길항물질, 및 천연 산물(예를 들어 약용 식물 및 기타 식물 및/또는 동물 유래 화합물)로부터 선택된 적어도 하나의 항-과다증식제(anti-hyperproliferative) 또는 항종양제, 및 화학식 II의 화합물을 제공한다.

[0333] 본 조성물 및 방법에 사용하기에 적합한 알킬화제는: 1) 질소 머스터드(예를 들어 메클로레타민, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란(L-사르콜리신); 및 클로람부실); 2) 에틸렌이민 및 메틸멜라민(예를 들어 혼사메틸멜라민 및 티오텐파); 3) 알킬 설포네이트(예를 들어 부설판); 4) 니트로소우레이(예를 들어 카르무스틴(BCNU); 로무스틴(CCNU); 세무스틴(메틸-CCNU); 및 스트렙토조신(스트렙토조토신); 및 5) 트리아젠(예를 들어 다카르바진(디메틸트리아제노이미드-아졸카복사미드(DTIC: dimethyltriazenoimid-azolecarboxamide))을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0334] 일부 구체예에서, 본 조성물 및 방법에 사용하기에 적합한 대사길항물질은: 1) 엡산 모사체(예를 들어 메토트렉세이트(아메토프테린)); 2) 퍼리미딘 모사체(예를 들어 플루오로우라실(5-플루오로우라실; 5-FU), 플록수리딘(플루오로드-옥시우리딘; FudR), 및 사이타라빈(사이토신 아라비노사이드); 및 3) 퓨린 모사체(예를 들어 머캅

토피린(6-머캅토퓨린; 6-MP), 티오구아닌(6-티오구아닌; TG), 및 펜토스타틴(2'-데옥시코포르마이신))을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0335] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 조성물 및 방법에 사용하기에 적합한 화학요법 약제는: 1) 빈카 알칼로이드(예를 들어 빈블라스틴(VLB), 빈크리스틴); 2) 에피포도필로톡신(예를 들어 에토포시드 및 테니포사이드); 3) 항생제(예를 들어 닥티노마이신(악티노마이신 D), 다우노루비신(다우노마이신; 루비도마이신), 독소루비신, 블레오마이신, 플리카마이신(미트라마이신), 및 미토마이신(미토마이신 C)); 4) 효소(예를 들어 L-아스파라기나제); 5) 생물학적 반응 조절물질(예를 들어 인터페론-알파); 6) 백금 배위 복합체(platinum coordinating complex)(예를 들어 시스플라틴(cis-DDP) 및 카보플라틴); 7) 안트라센디온(예를 들어 미톡산트론); 8) 치환된 우레아(예를 들어 하이드록시우레아); 9) 메틸하이드라진 유도체(예를 들어 프로카바진(N-메틸하이드라진; MIH); 10) 부신피질 억제제(예를 들어 미토탄(o,p'-DDD) 및 아미노글루테티미드); 11) 부신피질 스테로이드(예를 들어 프레드니손); 12) 프로게스틴(예를 들어 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 및 메게스트롤 아세테이트); 13) 에스트로겐(예를 들어 디에틸스틸베스트롤 및 에티닐 에스트라디올); 14) 항에스트로겐(예를 들어 타목시펜); 15) 안드로겐(예를 들어 테스토스테론 프로페오네이트 및 플루옥시메스테론); 16) 항안드로겐(예를 들어 플루타미드); 및 17) 고나토트로핀-방출 호르몬 모사체(예를 들어 류프롤라이드)를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0336] 항암 요법과 관련하여 일반적으로 사용되는 임의의 종양용해성 약제(oncolytic agent)가 본 발명의 조성물 및 방법에 사용된다. 예를 들어 미국 식품의약국은 미국 내에서의 사용이 승인된 종양용해성 약제의 처방지침을 유지하고 있다. U.S.F.D.A.의 국제 상대 기관에서도 유사한 처방지침을 유지한다. 표 1은 미국 내에서의 사용이 승인된 항종양제의 예시적 목록을 제공한다. 미국에서 승인된 모든 화학요법제에 대해 요구되는 "제품 라벨"에는 예시적 약제에 관하여 승인된 적응증(indication), 용량 정보, 독성 자료 등이 기술되어 있음을, 당업자는 인식할 것이다.

표 1

알데스류킨(Aldesleukin) (데스-알라닐-1, 세린-125 인간 인터류킨-2)	프로류킨 (Proleukin)	Chiron Corp., Emeryville, CA
알렘투주마브(Alemtuzumab) (IgG1 κ 항 CD52 항체)	캄파스 (Campath)	Millennium and ILEX Partners, LP, Cambridge, MA
알리트레티노인(Alitretinoin) (9-cis-레티노산)	판레틴 (Panretin)	Ligand Pharmaceuticals, Inc., San Diego CA
알로퓨리놀(Allopurinol) (1,5-디하이드로-4 H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 -4-온 모도소듐 염)	질로프림 (Zyloprim)	GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC
알트레타민(Altretamine) (N,N,N',N'',N'',-헥사메틸-1,3,5-트리아진- 2,4,6-트리아민)	헥살렌 (Hexalen)	US Bioscience, West Conshohocken, PA
아미포스틴(Amifostine) (에탄티올, 2-[(3-아미노프로필)아미노]-, 디하 이드로겐 포스페이트(에스테르))	에티올 (Ethyol)	US Bioscience
아나스트로졸(Anastrozole) (1,3-벤젠디아세토니트릴,a,a,a',a'-테트라 메틸-5-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일메틸))	아리미덱스 (Arimidex)	AstraZeneca Pharmaceuticals, LP, Wilmington, DE
아세닉 트리옥사이드(Arsenic trioxide)	트리세녹스 (Trisenox)	Cell Therapeutic, Inc., Seattle, WA
아스파라기나제(Asparaginase) (L-아스파라긴 아미도하이드롤라제, 타입 EC-2)	엘스파 (Elspar)	Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ
생 BCG (BCG live) (마이코박테리움 보비스(Mycobacterium bovis) 의 약독화 균주의 동결건조 제제 (바실러스 칼 메티-구킨(Bacillus Calmette-Guérin [BCG]), 아 균주 몬트리알(Montreal))	타이스 BCG (TICE BCG)	Organon Teknika, Corp., Durham, NC

벡사로텐 캡슐(bexarotene capsule) (4-[1-(5,6,7,8-테트라하이드로-3,5,5,8,8-펜타 메틸-2-나프탈레닐)에테닐]벤조산)	타그레틴 (Targretin)	Ligand Pharmaceuticals
벡사로텐 젤(bexarotene gel)	타그레틴 (Targretin)	Ligand Pharmaceuticals
블레오마이신(Bleomycin) (스트렙토마이세스 베르티실러스(Streptomyces verticillus)에 의해 생산되는 세포독성 글리코 펩티드 항생제; 블레오마이신 A ₂ 및 블레오마이 신 B ₂)	블레녹산 (Blenoxane)	Bristol-Myers Squibb Co., NY, NY
카페시타빈(Capecitabine) (5'-데옥시-5-플루오로-N-[(펜틸옥시)카보닐]- 사이티딘)	겔로다 (Xeloda)	Roche
카보플라틴(Carboplatin) (백금, 디아민[1,1-사이클로부탄디카복실라 토(2-)O,O']-, (SP-4-2))	파라플라틴 (Paraplatin)	Bristol-Myers Squibb
카르무스틴(Carmustine) (1,3-bis(2-클로로에틸)-1-니트로소우레아)	BCNU, BiCNU	Bristol-Myers Squibb
카르무스틴 및 폴리페프로산 20 매식체 (Carmustine with Polifeprosan 20 Implant)	글리아델 웨이 퍼 (Gliadel Wafer)	Guilford Pharmaceuticals, Inc., Baltimore, MD
셀레콕시브(Celecoxib) (4-[5-(4-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H- 페리졸-1-일]벤젠설폰아미드)	셀레브렉스 (Celebrex)	Searle Pharmaceuticals, England
클로람부실(Chlorambucil) (4-[bis(2클로로에틸)아미노]벤젠부타노산)	류케란 (Leukeran)	GlaxoSmithKline
시스플라틴(Cisplatin) (PtCl ₂ H ₆ N ₂)	플라티놀 (Platinol)	Bristol-Myers Squibb
클라드리빈(Cladrubine) (2-클로로-2'-데옥시-b-D-아데노신)	류스타틴, 2-CdA (Leustatin, 2-CdA)	R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute, Raritan, NJ
사이클로포스파미드(cyclophosphamide) (2-[bis(2-클로로에틸)아미노] 테트라하이드로- 2H-13,2-옥사자포스포린 2-옥사이드 모노하이드 레이트)	사이톡산, 네오 사르 (Cytoxan, Neosar)	Bristol-Myers Squibb
사이타라빈(Cytarabine) (1-b-D-아라비노푸라노실사이토신, C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₅)	사이토사르-U (Cytosar-U)	Pharmacia & Upjohn Company
사이타라빈 리포좀(cytarabine liposomal)	DepoCyt	Skye Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA
다카르바진(Dacarbazine) (5-(3,3-디메틸-1-트리아제노)-이미다졸-4-카복 사미드(DTIC))	DTIC-Dome	Bayer AG, Leverkusen, Germany
닥티노마이신, 악티노마이신 D(Dactinomycin, actinomycin D) (스트렙토마이세스 파르볼러스(Streptomyces parvullus)에 의해 생산되는 악티노마이신, C ₆₂ H ₈₆ N ₁₂ O ₁₆)	코스메겐 (Cosmegen)	Merck
다르베포에틴 알파(Darbepoetin alfa) (재조합 펩티드)	아라네스프 (Aranesp)	Amgen, Inc., Thousand Oaks, CA

다우노루비신 리포좀(daunorubicin liposomal) ((8S-cis)-8-아세틸-10-[(3-아미노-2,3,6-트리 데옥시-a-L-라익소-헥소피라노실)옥시]- 7,8,9,10-테트라하이드로-6,8,11-트리하이드록 시-1-메톡시-5,12-나프타센디온 하이드로클로라 이드)	DanuoXome	Nexstar Pharmaceuticals, Inc., Boulder, CO
다우노루비신 HCl, 다우노마이신(Daunorubicin HCl, daunomycin) ((1 S ,3 S)-3-아세틸-1,2,3,4,6,11-헥사하이 드로-3,5,12-트리하이드록시-10-메톡시-6,11-디 옥소-1-나트타세닐 3-아미노-2,3,6-트리데옥시- (알파)-L-라익소-헥소피라노사이드 하이드로클 로라이드)	세루비딘 (Cerubidine)	Wyeth Ayerst, Madison, NJ
데니류킨 디프티톡스(Denileukin diftitox) (제조합 펩티드)	온탁 (Ontak)	Seragen, Inc., Hopkinton, MA
덱스라족산(Dexrazoxane) ((S)-4,4'-(1-메틸-1,2-에탄디일)bis-2,6-피페 라진디온)	지네카드 (Zinecard)	Pharmacia & Upjohn Company
도세탁셀(Docetaxel) ((2R,3S)-N-카복시-3-페닐이소세린, N-tert-부 틸 에스테르, 13-에스테르 및 5b-20-에폭시- 12a,4,7b,10b,13a-헥사하이드록시탁스-11-엔-9- 온 4-아세테이트 2-벤조에이트, 트리하이드레이 트)	탁소테르 (Taxotere)	Aventis Pharmaceuticals, Inc., Bridgewater, NJ
독소루비신 HCL(Doxorubicin HCl) (8S,10S)-10-[(3-아미노-2,3,6-트리데옥시-a-L- 라익소-헥소피라노실)옥시]-8-글리콜릴- 7,8,9,10-테트라하이드로-6,8,11-트리하이드록 시-1-메톡시-5,12-나프타센디온 하이드로클로라 이드)	아드리아마이 신, 루벡스 (Adriamycin, Rubex)	Pharmacia & Upjohn Company
독소루비신(doxorubicin)	아드리아마이신 PFS 정맥내 주사 (Adriamycin PFS Intravenous injection)	Pharmacia & Upjohn Company
독소루비신 리포좀(doxorubicin liposomal)	독실 (Doxil)	Sequus Pharmaceuticals, Inc., Menlo park, CA
드로모스타놀론 프로페오네이트(dromostanolone propionate) (17b-하이드록시-2a-메틸-5a-안드로스탄-3-온 프로페오네이트)	드로모스타놀론 (Dromostanol one)	Eli Lilly & Company, Indianapolis, IN
드로모스타놀론 프로페오네이트	마스테론 주사 (Masterone injection)	Syntex, Corp., Palo Alto, CA
엘리어트 B 용액(Elliott's B Solution)	엘리어트 B 용 액 (Elliott's B Solution)	Orphan Medical, Inc

에피루비신(Epirubicin) ((8S-cis)-10-[(3-아미노-2,3,6-트리데옥시-a-L-아라비노-헥소파라노실)옥시]-7,8,9,10-테트라하이드로-6,8,11-트리하이드록시-8-(하이드록시아세틸)-1-메톡시-5,12-나프타센디온 하이드로클로라이드)	엘리언스 (Elience)	Pharmacia & Upjohn Company
에포에틴 알파(Epoetin alfa) (재조합 펩티드)	에포겐 (Epogen)	Amgen, Inc
에스트라무스틴(Estramustine) (에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,17-디올(17(베타))-3-[bis(2-클로로에틸)카바메이트] 17-(디하이드로겐 포스페이트), 디소듐 염, 모노하이드레이트, 또는 에스트라디올 3-[bis(2-클로로에틸)카바메이트] 17-(디하이드로겐 포스페이트), 디소듐 염, 모노하이드레이트)	Emcyt	Pharmacia & Upjohn Company
에토포시드 포스페이트(Etoposide phosphate) (4'-데메틸에피포도필로토신 9-[4,6-O-(R)-에틸리덴-(베타)-D-글루코파라노사이드], 4'-(디하이드로겐 포스페이트))	에토포포스 (Etopophos)	Bristol-Myers Squibb
에토포시드, VP-16(etoposide, VP-16) (4'-데메틸에피포도필로토신 9-[4,6-O-(R)-에틸리덴-(베타)-D-글루코파라노사이드])	베페시드 (Vepesid)	Bristol-Myers Squibb
엑세메스탄(Exemestane) (6-메틸에난드로스타-1,4-디엔-3, 17-디온)	아로마신 (Aromasin)	Pharmacia & Upjohn Company
필그라스팀(Filgrastim) (r-metHuG-CSF)	뉴포겐 (Neupogen)	Amgen, Inc
플록수리딘(동맥내)(floxuridine(intraarterial)) (2'-데옥시-5-플루오로우리딘)	FUDR	Roche
플루다라빈(Fludarabine) (항바이러스제 비다라빈의 불소화 뉴클레오티드 모사체, 9-b-D-아라비노푸라노실아데닌(arab-A))	플루다라 (Fludara)	Berlex Laboratories, Inc., Cedar Knolls, NJ
플루오로우라실, 5-FU(Fluorouracil, 5-FU) (5-플루오로-2,4(1H,3H)-페리미딘디온)	아드루실 (Adrucil)	ICN Pharmaceuticals, Inc., Humacao, Puerto Rico
펄베스트란트(Fulvestrant) (7-알파-[9-(4,4,5,5,5-펜타 플루오로펜틸설피닐)노닐]에스트라-1,3,5-(10)-트리엔-3,17-베타-디올)	파슬로덱스 (Faslodex)	IPR Pharmaceuticals, Guayama, Puerto Rico
겜시타빈(Gemcitabine) (2'-데옥시-2',2'-디플루오로사이티딘 모노하이드로클로라이드 (b-이성질체))	겜자르 (Gemzar)	Eli Lilly
겜투주마브 오조가미신(Gemtuzumab Ozogamicin) (항-CD33 hP67.6)	마일로타그 (Mylotarg)	Wyeth Ayerst
고세렐린 아세테이트(Goserelin acetate) ([D-Ser(But) ⁶ ,Azgly ¹⁰]LHRH의 아세테이트 염; pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH2 아세테이트 [C ₅₉ H ₈₄ N ₁₈ O ₁₄ · C ₂ H ₄ O ₂) _x])	졸라덱스 임플란트 (Zoladex Implant)	AstraZeneca Pharmaceuticals
하이드록시우레아(Hydroxyurea)	하이드리아 (Hydrea)	Bristol-Myers Squibb

이브리투모마브 티옥세탄 (Ibrutumomab Tiuxetan) (단클론 항체 이브리투모마브 및 연결부-킬레이터 티옥세탄[N-[2-bis(카복시메틸)아미노]-3-(p-아이소티오시아나토페닐)-프로필]-[N-[2-bis(카복시메틸)아미노]-2-(메틸)-에틸]글리신 사이의 티오우레이아 공유결합에 의해 생성되는 면역 접합체)	제발린 (Zevalin)	Biogen IDEC, Inc., Cambridge MA
이다루비신(Idarubicin) (5, 12-나프타센디온, 9-아세틸-7-[(3-아미노-2,3,6-트리데옥시-(알파)-L-라익소-헥소피라노실)옥시]-7,8,9,10-테트라하이드로-6,9,11-트리하이드록시하이드로클로라이드, (7S- cis))	이다마이신 (Idamycin)	Pharmacia & Upjohn Company
이포스파미드(Ifosfamide) (3-(2-클로로에틸)-2-[(2-클로로에틸)아미노]테트라하이드로-2H-1,3,2-옥사자포스포린 2-옥사이드)	IFEX	Bristol-Myers Squibb
이마티니브 메실레이트(Imatinib Mesilate) (4-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]-N-[4-메틸-3-[[4-(3-피리디닐)-2-피리미디닐]아미노]-페닐]벤즈아미드 메탄설포네이트)	글리벡 (Gleevec)	Novartis AG, Basel, Switzerland
인터페론 알파-2a(Interferon alfa-2a) (재조합 웨პ티드)	로페론-A (Roferon-A)	Hoffmann-La Roche, Inc., Nutley, NJ
인터페론 알파-2b(Interferon alfa-2b) (재조합 웨პ티드)	인트론A (Intron A) (동결건조한 베타세론(Betaseron))	Schering AG, Berlin, Germany
이리노테칸 HC1(Irinotecan HC1) ((4S)-4,11-디에틸-4-하이드록시-9-[(4-피페리-디노피페리디노)카보닐옥시]-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H, 12H)디온 하이드로클로라이드 트리하이드레이트)	캄프토사르 (Camptosar)	Pharmacia & Upjohn Company
레날리도마이드(Lenalidomide) 3-(4-아미노-1-옥소 1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온	레블리미드 (Revlimid)	Celgene
레트로졸(Letrozole) (4,4'-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일메틸렌)디벤조니트릴)	페마라 (Femara)	Novartis
류코보린(Leucovorin) (L-글루탐산, N-[4[[[(2-아미노-5-포밀-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4-옥소-6-프테리디닐)메틸]아미노]벤조일]-, 칼슘 염(1:1))	웰코보린, 류코보린 (Wellcovorin, Leucovorin)	Immunex, Corp., Seattle, WA
레바미솔 HC1(Levamisole HC1) ((--)-(S)-2,3,5,6-테트라하이드로-6-페닐이미다조[2,1-b]티아졸 모노하이드로클로라이드 C ₁₁ H ₁₂ N ₂ S · HC1)	에르가미솔 (Ergamisol)	Janssen Research Foundation, Titusville, NJ
로무스틴(Lomustine) (1-(2-클로로-에틸)-3-사이클로헥실-1-니트로소우레이)	CeeNU	Bristol-Myers Squibb
메클로레타민, 질소 머스터드(Meclorethamine, nitrogen mustard) (2-클로로-N-(2-클로로에틸)-N-메틸에탄아민 하이드로클로라이드)	머스타젠 (Mustargen)	Merck
메게스트롤 아세테이트(Megestrol acetate) 17a(아세틸옥시)-6-메틸프레그나-4,6-디엔-3,20-디온	메가스 (Megace)	Bristol-Myers Squibb
멜팔란, L-PAM(Melphalan, L-PAM) (4-[bis(2-클로로에틸) 아미노]-L-페닐알라닌)	알케란 (Alkeran)	GlaxoSmithKline
мер캡토퓨린, 6-MP(mercaptopurine, 6-MP) (1,7-디하이드로-6H-퓨린-6-티온 모노하이드레이트)	퓨리네톨 (Purinethol)	GlaxoSmithKline

메스나(Mesna) (소듐 2-머캅토에탄 설포네이트)	메스넥스 (Mesnex)	Asta Medica
메토트렉세이트(Methotrexate) (N-[4-[(2,4-디아미노-6-프테리디닐)메틸]메틸 아미노]벤조일]-L-글루탐산)	메토트렉세이트 (Methotrexate)	Lederle Laboratories
메톡살렌(Methoxsalen) (9-메톡시-7H-퓨로[3,2-g][1]-벤조페란-7-온)	우바텍스 (Uvadex)	Therakos, Inc., Way Exton, Pa
미토마이신 C(Mitomycin C)	뮤타마이신 (Mutamycin)	Bristol-Myers Squibb
미토마이신 C	미토지트렉스 (Mitozytrex)	SuperGen, Inc., Dublin, CA
미토탄(Mitotane) (1,1-디클로로-2-(o-클로로페닐)-2-(p-클로로페 닐)에탄)	리소드렌 (Lysodren)	Bristol-Myers Squibb
미톡산트론(Mitoxantrone) (1,4-디하이드록시-5,8-bis[[2- [(2-하이드록시 에틸)아미노]에틸]아미노]-9,10-안트라센디온 디하이드 로클로라이드)	노반트론 (Novantrone)	Immunex Corporation
난드롤론 펜프로피오네이트 (Nandrolone phenpropionate)	듀라볼린-50 (Durabolin- 50)	Organon, Inc., West Orange, NJ
노페투모마브(Nofetumomab)	벨루마 (Verluma)	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Germany
오프렐베킨(Oprelvekin) (IL-11)	뉴메가 (Neumega)	Genetics Institute, Inc., Alexandria, VA
옥살리플라틴(Oxaliplatin) (cis-[(1R,2R)-1,2-사이클로헥산디아민-N,N'] [옥살라토(2-)O-0']] 백금)	엘록사틴 (Eloxatin)	Sanofi Synthelabo, Inc., NY, NY
파클리타셀(Paclitaxel) (5β, 20-에폭시-1,2a, 4,7β, 10β, 13a-헥사하이드록 시탁스-11-엔-9-온 4,10-디아세테이트 2-벤조에이트 13- 에스테르 및 (2R, 3S)-N-벤조일-3-페닐이소세린)	탁솔 (TAXOL)	Bristol-Myers Squibb
파미드로네이트(Pamidronate) (포스폰산(3-아미노-1-하이드록시프로필리덴) bis-, 디 소듐 염, 웨타하이드레이트, (APD))	아레디아 (Aredia)	Novartis
페가데마제(Pegademase) ((모노메톡시폴리에틸렌 글리콜 숙신이미딜) 11-17-아데 노신 데아미나제)	아다겐 (Adagen) (소 페가데마제)	Enzon Pharmaceuticals, Inc., Bridgewater, NJ
페가스파르가제(Pegaspargase) (모노메톡시폴리에틸렌 글리콜 숙신이미딜 L-아스파라기 나제)	온카스파 (Oncaspar)	Enzon
페그필그라스팀(Pegfilgrastim) (재조합 메티오닐 인간 G-CSF (필그라스팀) 및 모노메톡 시폴리에틸렌 글리콜의 공유 접합체)	뉴라스타 (Neulasta)	Amgen, Inc
펜토스타틴(Pentostatin)	니펜트 (Nipent)	Parke-Davis Pharmaceutical Co., Rockville, MD
피포브로만(Pipobroman)	베르사이트 (Vercyte)	Abbott Laboratories, Abbott Park, IL
플리카마이신, 미트라마이신(Plicamycin, Mithramycin) (스트렙토마이세스 플리카투스(Streptomyces plicatus) 에 의해 생산되는 항생제)	미트라신 (Mithracin)	Pfizer, Inc., NY, NY
포르피며 소듐(Porfimer sodium)	포토프린 (Photofrin)	QLT Phototherapeutics, Inc., Vancouver, Canada

프로카바진(Procarbazine) (N-이소프로필-μ-(2-메틸하이드라지노)-p-톨루아미드 모노하이드로클로라이드)	마.NotNull (Matulane)	Sigma Tau Pharmaceuticals, Inc., Gaithersburg, MD
퀴나크린(Quinacrine) (6-클로로-9-(1-메틸-4-디에틸-아민) 부틸아 미노-2-메톡시아크리딘)	아타브린 (Atabrine)	Abbott Labs
라스부리카제(Rasburicase) (재조합 웨პ티드)	엘리텍 (Elitek)	Sanofi-Synthelabo, Inc.,
리툭시마브(Rituximab) (재조합 항-CD20 항체)	리툭산 (Rituxan)	Genentech, Inc., South San Francisco, CA
사그라모스팀(Sargramostim) (재조합 웨პ티드)	프로카인 (Prokine)	Immunex Corp
스트렙토조신(Streptozocin) (스트렙토조신 2-데옥시-2-[(메틸니트로소아미노)카보 닐]아미노]-a(및 b)-D-글루코파라노즈 및 220 mg 무수 시트르산)	자노사르 (Zanosar)	Pharmacia & Upjohn Company
활석(Talc) (Mg ₃ Si ₄ O ₁₀ (OH) ₂)	스클레로솔 (Sclerosol)	Bryan, Corp., Woburn, MA
타목시펜(Tamoxifen) ((Z)2-[4-(1,2-디페닐-1-부테닐)페녹시]-N,N-디메틸에 탄아민 2-하이드록시-1,2,3-프로판트리카복실레이트 (1:1))	놀바덱스 (Nolvadex)	AstraZeneca Pharmaceuticals
테모졸로미드(Temozolomide) (3,4-디하이드로-3-메틸-4-옥소이미다조[5,1-d]-as-테 트라진-8-카복사미드)	테모다르 (Temodar)	Schering
테니포사이드, VM-26(teniposide, VM-26) (4'-데메틸에피포도필로토신 9-[4,6-0-(R)-2-페닐리텐- (베타)-D-글루코파라노사이드])	부몬 (Vumon)	Bristol-Myers Squibb
테스토락톤(Testolactone) (13-하이드록시-3-옥소-13,17-세코안드로스타-1,4-디엔- 17-오의 산[dgr]-락톤)	테슬락 (Teslac)	Bristol-Myers Squibb
티오구아닌, 6-TG(Thioguanine, 6-TG) (2-아미노-1,7-디하이드로-6 H-퓨린-6-티온)	티오구아닌 (Thioguanine)	GlaxoSmithKline
티오테파(Thiotepa) (아지리딘, 1,1',1"-포스파노티오일리딘트리스-, 또는 트리스(1-아지리디닐) 포스핀 설파이드)	티오플렉스 (Thioplex)	Immunex Corporation
토포테칸 HC1(Topotecan HC1) ((S)-10-[(디메틸아미노)메틸]-4-에틸-4,9-디하이드록시 -1H-파라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14- (4H,12H)-디온 모노하이드로클로라이드)	하이кам틴 (Hycamtin)	GlaxoSmithKline
토레미펜(Toremifene) (2-(p-[(Z)-4-클로로-1,2-디페닐-1-부테닐]-페녹시)- N,N-디메틸에틸아민 시트레이트(1:1))	화레스톤 (Fareston)	Roberts Pharmaceutical Corp., Eatontown, NJ
토시투모마브, I 131 토시투모마브 (Tositumomab, I 131 Tositumomab) (재조합 쥐과 면역요법 단클론 IgG _{2a} 람다 항-CD20 항체 (I 131은 방사면역요법 항체임))	벡사르 (Bexxar)	Corixa Corp., Seattle, WA
트라스투주마브(Trastuzumab) (재조합 단클론 IgG ₁ 카파 항-HER2 항체)	허셉틴 (Herceptin)	Genentech, Inc
트레티노인, ATRA(Tretinoin, ATRA) (all-trans 레티노산)	베사노이드 (Vesanoid)	Roche
우라실 머스터드(Uracil Mustard)	우라실 머스터 드 캡슐 (Uracil Mustard Capsules)	Roberts Labs

발루비신, N-트리플루오로아세틸아드리아마이신-14-발레이트(Valrubicin, N-trifluoroacetyl adriamycin-14-valerate) ((2S-cis)-2-[1,2,3,4,6,11-헥사하이드로-2,5,12-트리하이드록시-7 메톡시-6,11-디옥소-[4 2,3,6-트리데옥시-3-[(트리플루오로아세틸)-아미노-α-L-라익소-헥소파라노실]옥실]-2-나프타세닐]-2-옥소에틸 펜타노에이트)	발스타 (Valstar)	Anthra --> Medeva
빈블라스틴, 류로크리스틴(Vinblastine, Leurocristine) (C ₄₆ H ₅₆ N ₄ O ₁₀ · H ₂ SO ₄)	벨반 (Velban)	Eli Lilly
빈크리스틴(Vincristine) (C ₄₆ H ₅₆ N ₄ O ₁₀ · H ₂ SO ₄)	온코빈 (Oncovin)	Eli Lilly
비노렐빈(Vinorelbine) (3',4'-디데하이드로-4'-데옥시-C'-노르빈칼류코블라스틴[R-(R [*] ,R [*])-2,3-디하이드록시부탄디오에이트(1:2)(염)])	나벨빈 (Navelbine)	GlaxoSmithKline
졸레드로네이트, 졸레드론산(Zoledronate, Zoledronic acid) ((1-하이드록시-2-이미다졸-1-일-포스포노에틸) 포스폰산 모노하이드레이트)	조메타 (Zometa)	Novartis

[0338]

항암 활성을 가진 것으로 동정되었지만 미국 식품의약국 또는 다른 상대 기관의 승인을 현재 득하지 못하였거나 신규 사용을 위한 평가 중에 있는 화합물들도 항암제에 추가로 포함된다. 이러한 예는 3-AP, 12-O-테트라데카노일포볼-13-아세테이트, 17AAG, 852A, ABI-007, ABR-217620, ABT-751, ADI-PEG 20, AE-941, AG-013736, AGRO100, 알라노신, AMG 706, 항체 G250, 안티네오플라스톤(antineoplaston), AP23573, 아파지쿠온, APC8015, 아티프리모드, ATN-161, 아트라센텐, 아자시티딘, BB-10901, BCX-1777, 베바시주마브, BG00001, 비칼루타미드, BMS 247550, 보테조미브, 브리오스타틴-1, 부세렐린, 칼시트리올, CCI-779, CDB-2914, 세픽심, 세톡시마브, CG0070, 실렌기티드, 클로파라빈, 콤브레타스타틴 A4 포스페이트, CP-675,206, CP-724,714, CpG 7909, 쿠르쿠민, 데시타빈, DENSPM, 독세칼시페롤, E7070, E7389, 엑테이나시딘 743, 에파프록시랄, 에플로니틴, EKB-569, 엔자스타우린, 엘로티니브, 액시설린드, 펜레티니드, 플라보피리돌, 플루다라빈, 플루타미드, 포테무스틴, FR901228, G17DT, 갈릭시마브, 게피티니브, 제니스타인, 글루포스파미드, GTI-2040, 히스트렐린, HKI-272, 호모하링토닌, HSPPC-96, hu14.18-인터류킨-2 융합 단백질, HuMax-CD4, 일로프로스트, 이미퀴모브, 인플릭시마브, 인터류킨-12, IPI-504, 이로펠벤, 익사베필론, 라파티니브, 레스타우르티니브, 름프롤라이드, LMB-9 면역독소, 로나파니브, 루닐릭시마브, 마포스파미드, MB07133, MDX-010, MLN2704, 단클론 항체 3F8, 단클론 항체 J591, 모텍사핀, MS-275, MVA-MUC1-IL2, 닐루타미드, 니트로캄프토데신, 놀라트렉시드 디하이드로클로라이드, 놀바텍스, NS-9, 06-벤질구아닌, 오블리메르센 소듐, ONYX-015, 오레고보마브, OSI-774, 파니투무마브, 파라플라틴, PD-0325901, 페메트렉시드, PHY906, 피오글리타존, 피르페니돈, 핵산트론, PS-341, PSC 833, PXD101, 피라졸로아크리딘, R115777, RAD001, 란피르나제, 레베카마이신 모사체, 류안지오스타틴 단백질, rhuMab 2C4, 로시글리타존, 루비테칸, S-1, S-8184, 사트라플라틴, SB-, 15992, SGN-0010, SGN-40, 소라페니브, SR31747A, ST1571, SU011248, 수베로일아닐라이드 하이드록삼산, 수라민, 탈라보스타트, 탈람파넬, 타리퀴다르, 템시롤리무스, TGFa-PE38 면역독소, 틸리도마이드, 티말파신, 티피파니브, 티라파자민, TLK286, 트라베테딘, 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트, TroVax, UCN-1, 발프로산, 빈플루닌, VNP40101M, 볼로식시마브, 보리노스타트, VX-680, ZD1839, ZD6474, 자일류톤, 및 조수퀴다르 트리하이드로클로라이드를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0339]

하나의 구체예에서, 항암제는 탁소테르, 켐시타빈, 라파티니브(Tykerb®) 및 에토포시드로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0340]

항암제 및 기타 치료 약제의 더욱 상세한 사항에 대하여, 당업자는 임의의 지침 매뉴얼(Physician's Desk Reference 및 Goodman and Gilman's "Pharmaceutical Basis of Therapeutics" tenth edition, Eds. Hardman et al., 2002)을 참조할 수 있으나 이에 한정되지는 않는다.

[0341]

본 발명은 방사선 요법과 함께 화학식 I-X의 화합물을 투여하는 방법을 제공한다. 본 발명은 동물에게 치료적

선량의 방사선을 전달하기 위해 사용되는 유형, 양, 또는 전달 및 투여 시스템에 의해 한정되지 않는다. 예를 들어, 동물은 광자(photon) 방사선 요법, 입자선(particle beam) 방사선 요법, 다른 유형의 방사선 요법, 및 그의 병용치료를 받을 수 있다. 일부 구체예에서는, 선형 가속기를 사용하여 동물에게 방사선을 전달한다. 또 다른 구체예에서는 감마 나이프를 사용하여 방사선을 전달한다.

[0342] 방사선의 선원은 동물에 대해 외부적 또는 내부적일 수 있다. 외부 방사선 요법이 가장 일반적이며, 예를 들어 선형 가속기를 사용하여 고-에너지 방사선을 피부를 통해 종양 부위에 송출한다. 비록 방사선이 종양 부위에 국한되지만, 정상적인 건강 조직의 노출을 피하기는 거의 불가능하다. 그러나, 일반적으로 동물은 외부 방사선을 잘 용인한다. 내부 방사선 요법은, 예를 들어 암 세포를 특이적으로 표적화하는 전달 시스템을 사용하여(예를 들어 암 세포 결합 리간드에 부착된 입자를 사용하여), 비드(bead), 와이어(wire), 펠렛, 캡슐, 입자 등과 같은 방사선 선원을 체내의 종양 부위 또는 그 주변에 매식함을 포함한다. 이러한 매식체는 치료 후에 제거되거나 비활성 상태로 체내에 남을 수 있다. 내부 방사선 요법의 유형은 근접 치료법(brachytherapy), 조직내 조사(interstitial irradiation), 강내 조사(intracavity irradiation), 방사면역요법(radioimmunotherapy) 등을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0343] 동물은 방사선 민감제(예를 들어 메트로니다졸, 미소니다졸, 동맥내 Budr, 정맥내 아이오도테옥시우리딘(IudR), 니트로이미다졸, 5-치환된-4-니트로이미다졸, 2H-이소인돌디온, [[(2-브로모에틸)-아미노]메틸]-니트로-1H-이미다졸-1-에탄올, 니트로아닐린 유도체, DNA-친화적 저산소증 선택성 세포독소(DNA-affinic hypoxia selective cytotoxin), 할로겐화 DNA 리간드, 1,2,4 벤조트리아진 옥사이드, 2-니트로이미다졸 유도체, 불소-함유 니트로아졸 유도체, 벤즈아미드, 니코틴아미드, 아크리딘-삽입자(acridine-intercalator), 5-티오프레트라졸 유도체, 3-니트로-1,2,4-트리아졸, 4,5-디니트로이미다졸 유도체, 수산화 텍사프린, 시스플라틴, 미토마이신, 티리파자민, 니트로소우레아, 머캅토퓨린, 메토트렉세이트, 플루오로우라실, 블레오마이신, 빙크리스틴, 카보플라틴, 에피루비신, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 빈데신, 에토포사이드, 파플리탁셀, 열(온열요법) 등), 방사선 보호제(예를 들어 시스테아민, 아미노알킬 디하이드로겐 포스포로티오에이트, 아미포스틴(WR 2721), IL-1, IL-6 등)를 선택적으로 받을 수 있다. 방사선 민감제는 종양 세포의 살해를 증진한다. 방사선 보호제는 방사선의 유해 효과로부터 건강한 조직을 보호한다.

[0344] 허용할 수 없는 유해 부작용 없이 환자가 방사선 선량을 용인하는 한, 임의의 유형의 방사선을 동물에게 투여할 수 있다. 방사선 요법의 적합한 유형은, 예를 들어 이온화(전자기) 방사선 요법(예를 들어 X-선 또는 감마선) 또는 입자선 방사선 요법(예를 들어 고 선형 에너지 방사선)을 포함한다. 이온화 방사선은 이온화, 즉 전자의 이득 또는 손실을 일으키기에 충분한 에너지를 가진 입자 또는 광자를 포함하는 방사선으로 정의된다(예를 들어 원용에 의해 그 전체 내용이 본 명세서에 포함된 미국 특허 제5,770,581호에 기술된 바와 같이). 방사선의 효과는 임상의에 의해 적어도 부분적으로 제어될 수 있다. 표적 세포 노출을 극대화하고 독성을 감소시키기 위하여, 바람직하게는 방사선의 선량이 분획화된다.

[0345] 동물에게 투여되는 방사선의 총 선량은, 바람직하게는 약 0.01 그레이(Gy) 내지 약 100 Gy이다. 더욱 바람직하게는, 약 10 Gy 내지 약 65 Gy(예를 들어 약 15 Gy, 20 Gy, 25 Gy, 30 Gy, 35 Gy, 40 Gy, 45 Gy, 50 Gy, 55 Gy, 또는 60 Gy)가 치료 과정에 걸쳐 투여된다. 일부 구체예에서는 방사선의 전체 선량을 하루 과정으로 투여할 수도 있지만, 총 선량을 수일에 걸쳐 분획화하여 투여하는 것이 이상적이다. 바람직하게는, 적어도 약 3일, 예를 들어 적어도 5, 7, 10, 14, 17, 21, 25, 28, 32, 35, 38, 42, 46, 52, 또는 56일(약 1-8주)의 과정에 걸쳐 방사선 요법을 투여한다. 따라서, 방사선의 하루 선량은 대략 1-5 Gy(예를 들어 약 1 Gy, 1.5 Gy, 1.8 Gy, 2 Gy, 2.5 Gy, 2.8 Gy, 3 Gy, 3.2 Gy, 3.5 Gy, 3.8 Gy, 4 Gy, 4.2 Gy, 또는 4.5 Gy), 바람직하게는 1-2 Gy(예를 들어 1.5-2 Gy)를 포함할 것이다. 방사선의 하루 선량은 표적 세포의 파괴를 유도하기에 충분하여야 한다. 장기간에 걸친 경우, 바람직하게는 방사선을 매일 투여하지 않음으로써 동물의 휴식을 허용하고 요법의 효과가 실현되도록 한다. 예를 들어, 매주의 치료에 있어서, 바람직하게는 방사선을 연속 5일 동안 투여하고 2일 동안은 투여하지 않음으로써, 주당 2일의 휴식을 허용한다. 그러나, 동물의 반응성 및 임의의 잠재적 부작용에 따라, 방사선을 1 일/주, 2일/주, 3일/주, 4일/주, 5일/주, 6일/주, 또는 7일/주로 투여할 수 있다. 방사선 요법은 치료 기간 중 임의의 시점에 시작할 수 있다. 바람직하게는 방사선은 제1주 또는 제2주에 시작하며, 치료 기간의 나머지 지속 기간 동안 투여된다. 예를 들어 고형 종양을 치료하는 경우에, 6주로 이루어진 치료 기간에서 예를 들어 1-6주 또는 2-6주에 방사선을 투여한다. 대안적으로, 5주로 이루어진 치료 기간에서 1-5주 또는 2-5주에 방사선을 투여한다. 그러나, 이러한 예시적 방사선 요법 투여 일정이 본 발명을 제한하기 위한 것은 아니다.

[0346] 항균 치료 약제 또한 본 발명의 치료 약제로서 사용될 수 있다. 미생물 유기체의 기능을 약화시키거나, 살해 또는 저해할 수 있는 임의의 약제, 및 이러한 활성을 가진 것으로 고려되는 임의의 약제를 사용할 수 있다. 항균

약제는, 단독으로 또는 병용하여 사용되는, 천연 및 합성 항생제, 항체, 저해 단백질(예를 들어 디펜신), 안티센스 핵산, 막 과괴 약제 등을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 실제로, 항박테리아제, 항바이러스제, 항진균제 등을 포함하나 이에 한정되지 않는 임의의 유형의 항생제를 사용할 수 있다.

[0347] 본 발명의 일부 구체예에서는, 화합물 I-X의 화합물 및 하나 이상의 치료 약제 또는 항암제가, 상이한 주기성, 상이한 지속 기간, 상이한 농도, 상이한 투여 경로 등의 조건 중에서 하나 이상의 조건 하에 동물에게 투여된다. 일부 구체예에서, 본 화합물은 치료 약제 또는 항암제보다 먼저, 예를 들어 0.5, 1, 2 3, 4, 5, 10, 12, 또는 18 시간, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6일, 1, 2, 3, 또는 4주 전에 투여된다. 일부 구체예에서, 본 화합물은 치료 약제 또는 항암제보다 나중에, 예를 들어 0.5, 1, 2 3, 4, 5, 10, 12, 또는 18 시간, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6일, 1, 2, 3, 또는 4주 후에 투여된다. 일부 구체예에서는, 본 화합물 및 치료 약제 또는 항암제가 동시에, 그러나 상이한 일정으로 투여되며, 예를 들어 본 화합물은 매일 투여하지만 치료 약제 또는 항암제는 주당 1회, 2주당 1회, 3주당 1회, 또는 4주당 1회 투여한다. 다른 구체예에서, 화합물은 주당 1회 투여하지만 치료 약제 또는 항암제는 매일, 주당 1회, 2주당 1회, 3주당 1회, 또는 4주당 1회 투여한다.

[0348] 본 발명의 범위 내의 조성물은 본 발명의 화합물이 그의 의도된 목적을 달성하기 위한 유효량으로 함유된 모든 조성물을 포함한다. 개별적인 요구는 다양하지만, 각 구성성분의 유효량의 최적 범위 결정은 통상의 기술에 속 한다. 통상적으로, 세포사멸의 유도에 반응하는 장애에 대한 치료를 받는 포유류의 체중당 일당 0.0025 내지 50 mg/kg의 용량으로, 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염의 균등량으로, 본 화합물을 포유류, 예를 들어 인간에게 경구 투여할 수 있다. 바람직하게는, 이러한 장애를 치료, 개선, 또는 예방하기 위하여 약 0.01 내지 약 25 mg/kg을 경구 투여한다. 근육내 주사의 경우에, 일반적으로 그 용량은 경구 용량의 약 절반이다. 예를 들어 적합한 근육내 용량은 약 0.0025 내지 약 25 mg/kg이며, 가장 바람직하게는 약 0.01 내지 약 5 mg/kg이다.

[0349] 단위 경구 용량은 약 0.01 내지 약 1000 mg, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 100 mg의 화합물을 포함할 수 있다. 각각 약 0.1 내지 약 10, 편리하게는 약 0.25 내지 50 mg의 화합물 또는 그의 용매화물을 함유하는 하나 이상의 정제 또는 캡슐로서 하루 1회 이상의 횟수로 단위 용량을 투여할 수 있다.

[0350] 국소 제형에서, 본 화합물은 담체 그램당 약 0.01 내지 100 mg의 농도로 존재할 수 있다. 바람직한 구체예에서, 화합물은 0.07-1.0 mg/ml, 더욱 바람직하게는 약 0.1-0.5 mg/ml, 가장 바람직하게는 약 0.4 mg/ml의 농도로 존재한다.

[0351] 화합물을 가공하지 않은 화학물질로서 투여함과 더불어, 본 발명의 화합물은 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로의 화합물의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 함유하는 약제학적으로 허용되는 적합한 담체를 포함하는 약제학적 제제의 일부로서 투여될 수 있다. 바람직하게는, 특히 경구 또는 국소 투여될 수 있는 제제, 및 정제, 당의정, 서방성 로젠지(lozenge) 및 캡슐, 구강 린스(rinse) 및 구강 워시(wash), 젤, 액상 혼탁액, 헤어 린스, 헤어 젤, 샴푸와 같이 바람직한 유형의 투여에 사용될 수 있는 제제, 및 좌제과 같이 직장 투여가 가능한 제제, 및 정맥내 주입, 주사, 국소 또는 경구 투여에 적합한 용액은 부형제와 함께 약 0.01 내지 99 퍼센트, 바람직하게는 약 0.25 내지 75 퍼센트의 활성 화합물(들)을 함유한다.

[0352] 본 발명의 약제학적 조성물은 임의의 동물에게 투여할 수 있으며, 이로써 본 발명의 화합물의 유익 효과를 경험할 수 있다. 이러한 동물 중 주요 동물은 포유류, 예를 들어 인간이지만, 이로써 본 발명을 한정하려는 것은 아니다. 다른 동물은 가축(소, 양, 돼지, 말, 개, 고양이 등)을 포함한다.

[0353] 본 화합물 및 그의 약제학적 조성물은 그의 의도된 목적을 달성할 수 있는 임의의 수단에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 비경구, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 경피, 구강내, 뇌실내, 두개강내, 비내, 또는 국소 경로에 의해 투여될 수 있다. 대안적으로, 또는 동시에, 투여는 경구적 경로에 의한 것일 수 있다. 투여되는 용량은 수용자의 연령, 건강, 및 체중, 병용 치료를 받고 있을 경우 그 종류, 치료 빈도, 및 목적하는 효과의 성질에 의존한다.

[0354] 본 발명의 약제학적 제제는 그 자체가 공지된 방법, 예를 들어 통상적인 혼합, 과립화, 당의정-제조, 용해, 또는 동결건조 공정에 의해 제조된다. 따라서, 활성 화합물을 고체 부형제와 배합하고, 얻어진 혼합물을 선택적으로 분쇄하여, 목적하거나 필요한 경우에는 적합한 보조제를 첨가한 후, 과립 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의 정 코어를 수득함으로써, 경구용 약제학적 제제를 얻을 수 있다.

[0355] 적합한 부형제는 특히, 당류와 같은 충진제, 예를 들어 락토즈 또는 수크로즈, 만니톨 또는 슬비톨, 셀룰로즈 제제 및/또는 칼슘 포스페이트, 예를 들어 트리칼슘 포스페이트 또는 칼슘 하이드로겐 포스페이트, 및 전분 폐이스트와 같은 결합제, 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트래거캔스, 메틸 셀룰

로즈, 하이드록시프로필메틸셀룰로즈, 소듐 카복시메틸셀룰로즈, 및/또는 폴리비닐 피롤리돈이다. 목적하는 경우에는, 봉해제를 첨가할 수 있으며, 그 예는 상기의 전분 및 카복시메틸-전분, 가교-결합된 폴리비닐 피롤리돈, 아가, 또는 알긴산 또는 그의 염, 예를 들어 소듐 알기네이트를 포함한다. 보조제는, 무엇보다도, 유동성 조절제 및 윤활제, 예를 들어 실리카, 활석, 스테아르산 또는 그의 염, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트 또는 칼슘 스테아레이트, 및/또는 폴리에틸렌 글리콜이다. 당의정 코어에는, 목적하는 경우 위액에 대한 저항성을 가진 적합한 코팅이 제공된다. 이를 위하여, 농축 당류 용액을 사용할 수 있으며, 이는 아라비아 고무, 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 티타늄 디옥사이드, 락카(lacquer) 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 선택적으로 포함할 수 있다. 위액에 대해 저항성을 가진 코팅을 생산하기 위하여, 적합한 셀룰로즈 제제의 용액, 예를 들어 아세틸셀룰로즈 프탈레이트 또는 하이드록시프로필메틸-셀룰로즈 프탈레이트가 사용된다. 예를 들어 식별을 위해서나 활성 화합물을 용량의 배합에 특징을 부여하기 위해서, 염료 또는 색소를 정제 또는 당의정 코팅에 첨가할 수 있다.

[0356]

경구 사용이 가능한 기타 약제학적 제제는, 글리세롤 또는 솔비톨과 같은 가소제 및 젤라틴으로 만든 연질 밀봉 캡슐과 더불어 젤라틴으로 만든 압입 끼워맞춤 캡슐(push-fit capsule)을 포함한다. 압입 끼워맞춤 캡슐은 락토즈와 같은 충진제, 전분과 같은 결합제, 및/또는 활석 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 및 선택적으로 안정화제와 혼합될 수 있는 과립 형태의 활성 화합물을 포함할 수 있다. 연질 캡슐에서, 바람직하게는 활성 화합물이 적합한 액체, 예를 들어 지방 오일 또는 액체 파라핀 내에 용해 또는 혼탁된다. 추가로 안정화제가 첨가될 수 있다.

[0357]

직장 투여에 사용될 수 있는 가능한 약제학적 제제는, 예를 들어 좌제를 포함하며, 이는 좌제 기제와 함께 하나 이상의 활성 화합물의 배합물로 구성된다. 적합한 좌제 기제는, 예를 들어 천연 또는 합성 트리글리세리드, 또는 파라핀 탄화수소이다. 또한, 활성 화합물과 기제의 배합물로 구성된 젤라틴 직장 캡슐을 사용할 수도 있다. 가능한 기제 재료는, 예를 들어 액체 트리글리세리드, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 파라핀 탄화수소를 포함한다.

[0358]

비경구 투여에 적합한 제형은 수용성 형태를 취하는 활성 화합물의 수용액, 예를 들어 수용성 염 및 알칼리성 용액을 포함한다. 또한, 적절한 유성 주사 혼탁액으로서의 활성 화합물 혼탁액이 투여될 수 있다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클(vehicle)은 지방 오일, 예를 들어 참기름, 또는 합성 지방산 에스테르, 예를 들어 에틸 올리에이트 또는 트리글리세리드 또는 폴리에틸렌 글리콜-400을 포함한다. 수용성 주사 혼탁액은 혼탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예를 들어 소듐 카복시메틸 셀룰로즈, 솔비톨, 및/또는 텍스트란을 포함할 수 있다. 선택적으로, 혼탁액은 또한 안정화제를 포함할 수 있다.

[0359]

본 발명의 국소 투여 조성물은 적절한 담체를 선택하여 바람직하게는 오일, 크림, 로션, 연고 등으로 제형화된다. 적합한 담체는 식물성 또는 미네랄 오일, 백색 바셀린(백색 연성 파라핀), 측쇄 지방 또는 오일, 동물성 지방 및 고분자량 알콜(C12 초파)을 포함한다. 바람직한 담체는 활성 성분을 용해시키는 것들이다. 유화제, 안정화제, 습윤제, 및 산화방지제 또한 포함될 수 있으며, 이와 함께 목적하는 경우 색상 또는 향기를 부여하는 약제도 포함될 수 있다. 또한, 이들 국소 제형에는 경피 침투 증진제가 채택될 수 있다. 이러한 증진제의 예는 미국 특허 제3,989,816호 및 제4,444,762호에서 찾을 수 있다.

[0360]

크림은 미네랄 오일, 자가-유화 밀랍 및 물의 혼합물로부터 바람직하게 제형화되며, 이 혼합물에는 아몬드유와 같은 소량의 오일에 용해된 활성 성분이 혼합된다. 이러한 크림의 대표적인 예는, 약 40부의 물, 약 20부의 밀랍, 약 40부의 미네랄 오일, 및 약 1부의 아몬드유를 포함하는 크림이다.

[0361]

아몬드유와 같은 식물성 오일 내의 활성 성분 용액을 따뜻한 연성 파라핀과 혼합한 후에 혼합물을 냉각시킴으로써 연고를 제형화할 수 있다. 이러한 연고의 대표적인 예는 약 30 중량%의 아몬드유 및 약 70 중량%의 백색 연성 파라핀을 포함하는 연고이다.

[0362]

프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같이 적합한 고분자량 알콜에 활성 성분을 용해시킴으로써 로션을 편리하게 제조할 수 있다.

실시예

[0391]

하기 실시예는 본 발명의 방법 및 조성물을 예시한 것이며, 본 발명이 이에 제한되는 것은 아니다. 임상적 치료에 있어 일반적으로 다양한 조건과 인자들에 따라 다른 적합한 변형과 변경이 있을 수 있으며, 이는 본 발명의 개념 및 범위 내에서 당업자에게 명백한 것이다.

[0392] 실시예 1

[0393] 공유결합적으로 구속된 Smac 모사체의 합성

[0394] 일반적 방법: 300MHz 양성자 주파수에서 NMR 스펙트럼을 얻었다. ^1H 화학적 이동은 내부 표준으로서 Me₄Si(0.00ppm), CHCl₃(7.26ppm), CD₂HOD(3.31ppm) 또는 DHO(04.79ppm)를 이용하여 기록되어졌다. ^{13}C 화학적 이동은 내부 표준으로서 CDCl₃(77.00ppm), CD₃OD(49.00ppm) 또는 1,4-디옥산(67.16ppm)을 이용하여 기록되어졌다. 광 회전은 실온에서 측정되었다. 본 발명의 화합물은 역상 HPLC(용매로서 0.1% TFA를 함유한 물 및 0.1% TFA를 함유한 아세토니트릴)에 의해 정제되고 TFA 염으로서 단리될 수 있다.

[0395] 일반적 과정 A(카복실산 및 아민간의 축합):

[0396] CH₂Cl₂내 두 기질의 용액(부 기질 20 mg/mL)에 EDC(아미노 그룹당 1.1eq), HOBr(아미노 그룹당 1.1eq) 및 N,N-디이소프로필에틸 아민(아미노 그룹당 4eq)을 0°C에서 교반하면서 첨가하였다. 상기 혼합물을 8시간 동안 실온에서 교반한 다음, 축합시켰다. 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다.

[0397] 일반적 과정 B(Boc의 탈보호화):

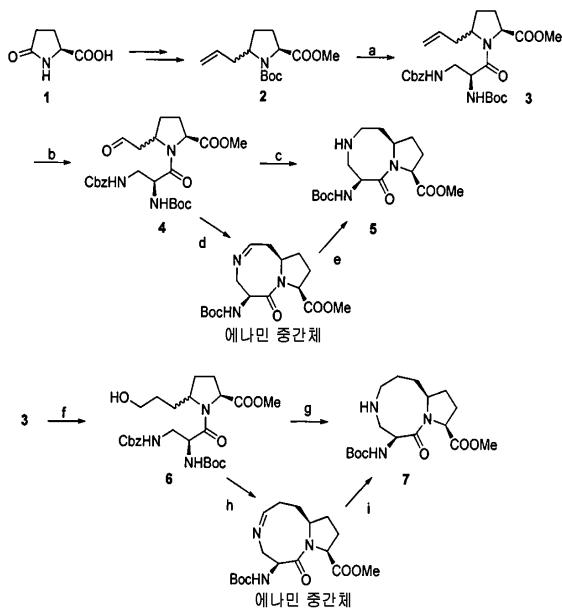
[0398] 메탄올 내 기질 용액(20 mg/mL)에 1,4-디옥산 내 HCl 용액(4 M, Boc당 10-20eq)을 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 밤새동안 교반한 다음, 축합시켜 생성물을 얻었다.

[0399] 실시예 2

[0400] 스팩 모사체 중간물의 합성

[0401] 입체적으로 구속된 Smac 모사체의 합성 경로에서 중간물은 반응식 1-7에 기술된 방법을 이용하여 합성될 수 있다.

반응식 1



시약 및 조건: (a) i. 4 N HCl in 1,4-디옥산, 메탄올; ii. Boc-Dap(Z)-OH, EDC, HOBr, *N,N*-디이소프로필에틸아민, CH₂Cl₂, 2단계에 걸쳐 52%; (b) O₃, then PPh₃, CH₂Cl₂, 90%; (c) H₂, 10% Pd-C, *i*-PrOH, 41%; (d) H₂, 10% Pd-C, *i*-PrOH; (e) NaBH(OAc)₃, THF; (f) 9-BBN (2 eq), THF, reflux, 12h, then 3 N NaOH (2 eq), 35% H₂O₂ (2.5 eq), 0 °C - rt, 85%; (g) 테스-마틴 페리오디난, CH₂Cl₂; ii. H₂, 10% Pd-C, *i*-PrOH, 2단계에 걸쳐 50%; (h) H₂, 10% Pd-C, *i*-PrOH; (i) NaBH(OAc)₃, THF.

[0402]

[0403]

중간물 5와 7의 합성은 반응식 1에 나타내었다. 화합물 2는 주 생성물로서 *R* 형 이성질체를 가진 두 개의 부분 입체 이성질체의 혼합물(대략 4:1의 비)로 공지된 방법((1)Zhang, J.; Xiong, C.; Wang, W.; Ying, J.; Hruby, V., *J. Org. Lett.*, 2002, 4 (23), 4029-4032, (2) Polyak, F. and Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 5937-5949, 및 (3)*Tetrahedron letters* 2005, 46, 945-947.)에 따라 피로글루타민산 1로부터 5단계로 제조될 수 있다. 2 내 Boc 그룹을 제거시킨 다음, *N*-α(*터트*-부톡실카르보닐)-*N*-β-(벤즈옥실카르보닐)-*L*-디아미노-프로피온산(Boc-Dap(Z)-OH)으로 축합시켜서 아미드 3을 얻었다. 3 내 C-C 이중결합을 오존 산화시키면 알데하이드 4가 얻어졌다. 4 내 Cbz 그룹을 제거시키고, 얻어진 아민을 알데하이드 그룹으로 분자내 축합시킨 다음, 이어서 지연된 반응 시간하에 엔아민의 환원을 하나의 용기 내에서 수행하여 화합물 5를 얻었다. 또는, 4의 Cbz 그룹의 탈보호, 분자내 환형화, 엔아민 중간물의 단리 및 환원으로 5를 얻을 수 있다. 이러한 전환에서는, 화합물 5만이 얻어졌고, 이의 이성질체 형성을 검출할 수 없었다. 이는 이러한 조건 하에서는 부수적인 이성질체로부터의 아미노 알데하이드가 환형화 되지 않는다는 것을 의미한다.

[0404]

메탄올 20 mL 내 화합물 2(540 mg, 2 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 내 4N HCl의 용액 4 mL를 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 밤새동안 교반한 다음 농축하여 암모니아 염을 얻었다. 디클로로메탄 15mL 내 상기 염의 혼합물에 Boc-Dap(Z)-OH · DCHA 1.17g(2.4eq), EDC 460 mg(2.4 mmol), HOBr 320 mg(2.4 mmol), 및 *N,N*-디이소프로필에틸 아민 3 mL를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새동안 교반한 다음 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여, 화합물 3(YP-348)(580 mg, 59%)을 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) (주 이성 질체) δ 7.34-7.28 (m, 5H), 5.80-5.77 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.36-5.33 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.19-5.01 (m, 4H), 4.67-4.62 (m, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 3.76-3.74 (s, 1H), 3.74-3.71 (s, 2H), 2.32-2.30 (m, 1H), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.4, 170.5, 156.5, 155.2, 136.4, 134.6, 133.8, 128.3, 127.9, 118.5, 117.1, 80.0, 66.6, 59.7, 58.2, 52.6, 43.4, 29.2, 28.1, 26.6.

[0405]

O₃을 -78°C에서 CH₂Cl₂ 20 mL 내 화합물 3(490mg, 1 mmol) 용액에서 색이 연한 파란색이 될 때까지 버블링하였다. 공기를 버블링하여 과다한 O₃를 제거하기 전에 O₃를 15분 동안 더 버블링하였다. Et₃N 3 mL를 추가한 후 상기 혼합물을 실온까지 온도를 높여 1시간 동안 교반시켰다. 상기 용매를 증발시키고 잔류물을 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 알데하이드 4(YP-367)(340 mg, 69%)를 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) (주

이성질체) 8.9.78-9.67 (m, 1H), 7.53-7.32 (m, 5H), 5.44 (s, 1/2 H), 5.32 (s, 1/2 H), 5.15-5.06 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 4.40-4.39 (m, 1H), 3.78-3.76 (s, 3/2 H), 3.76-3.74 (s, 3/2H), 3.48-3.42 (m, 3H), 2.78-2.52 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.06-1.89 (m, 1H), 1.44-1.43 (m, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 200.3, 199.5, 172.6, 172.2, 170.3, 156.5, 136.4, 128.4, 128.0, 66.7, 59.7, 59.1, 54.3, 52.4, 52.3, 48.4, 43.3, 29.6, 28.2, 21.0.

[0406]

이소프로판올 20 mL 내 화합물 4(290 mg, 0.6 mmol)의 용액에 10% Pd/C 0.2 g을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 H_2 하에 밤새동안 교반한 다음 셀라이트를 통해 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 건조 THF에서 용해시켰다. 상기 용액에 NaBH(OAc)_3 (380 mg, 1.8 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새동안 교반시키고, CH_2Cl_2 로 희석하고, 염수(brine)로 세척하고 Na_2SO_4 를 통해 건조시킨 후 농축시켰다. 잔류물은 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 5(72 mg, 35%)를 얻었다. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -30.2 (c = 1.7, \text{CHCl}_3)$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 5.45 (brd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.52 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.74 (dd, $J = 13.6, 10.9$ Hz, 1), 2.35 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.43 (brs, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 173.42, 170.60, 155.16, 79.68, 59.46, 58.39, 54.92, 52.44, 46.72, 37.45, 32.15, 29.64, 28.29, 26.98.

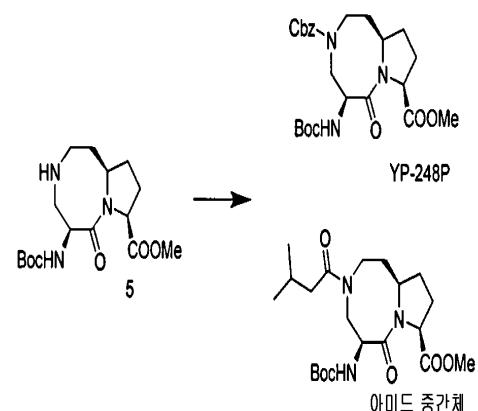
[0407]

3 내 C-C 이중 결합을 9-BBN으로 하이드로봉소화한 후 결과물인 보레인(borane)을 알칼린 산화시키면 알코올 6이 산출되었다. 6을 데스-마틴 폐리오디난으로 산화시키면 2 개의 알데하이드 혼합물이 얻어졌으며, 이는 화합물 5와 동일한 과정으로 환형화되어 화합물 7을 형성하였다. 5와 유사하게, 이러한 전환 중에 단지 하나의 이성질체만이 수득되었다.

[0408]

화합물 7에 대한 분석 데이터: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -23.2 (c = 1.0, \text{CHCl}_3)$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 5.23 (brd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.65 (dd, $J = 9.7, 8.2$ Hz), 4.22 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.02-2.80 (m, 4H), 2.38-1.70 (m, 9H), 1.43 (brs, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 173.38, 171.59, 155.09, 79.68, 62.03, 59.82, 53.72, 53.15, 52.48, 50.09, 34.66, 34.55, 29.47, 28.31, 27.33.

반응식 2

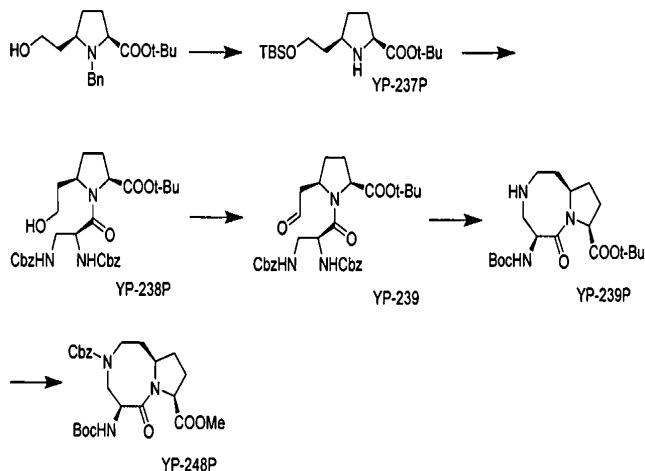


[0409]

YP-248P에 대한 분석 데이터: ^1H NMR는 상기 화합물이 2:1의 비율로 두 개의 회전이성질체를 가짐을 나타낸다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.47-7.44 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 4H), 5.65-5.62 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.31-5.16 (m, 2H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.51-4.46 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 4.24-4.23 (m, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.61-3.31 (m, 1H), 2.36-2.34 (m, 1H), 2.11-1.76 (m, 6H), 1.44-1.45 (s, 9H).

[0411] 아미드 중간물에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 5.79 (brd, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.50–4.35 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.98–3.85 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.32–3.04 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.40–2.26 (m, 2H), 2.25–1.60 (m, 6H), 1.39 (s, 9H), 0.98–0.89 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 173.12, 172.52, 168.85, 154.69, 79.80, 59.51, 56.11, 54.38, 53.51, 52.23, 46.18, 42.02, 32.51, 31.12, 28.12, 26.54, 25.81, 22.69, 22.40.

반응식 3



[0412]

[0413] YP-237P에 대한 분석 데이터: $[\alpha]_D^{20} -21.5^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 3.71 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H), 3.60 (dd, $J = 9.0, 5.4$ Hz, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.95–1.63 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.25 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.5, 80.8, 61.5, 60.6, 57.5, 38.8, 31.8, 30.4, 28.0, 25.9, 18.2, -5.4; HRMS: calcd. m/z for $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330.2464; 330.2466를 나타냄.

[0414]

YP-238P에 대한 분석 데이터: $[\alpha]_D^{20} -90.0^\circ$ ($c = 1.67$, CHCl_3); ^1H NMR는 상기 화합물이 1:1의 비율로 두 개의 회전이성질체를 가짐을 나타낸다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.28 (m, 5H), 5.59 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.20–5.05 (m, 2H), 4.85 (m, 1/2H), 4.65 (m, 1/2H), 4.46 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.80 (m, 1/2H), 3.70–3.50 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1/2H), 2.32 (m, 1H), 2.20–1.50 (m, 4H), 1.46 (s, 4.5H), 1.44 (s, 4.5H), 1.43 (s, 4.5H), 1.41 (s, 4.5H); HRMS: calcd m/z 558.2791 for $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 558.2794를 나타냄.

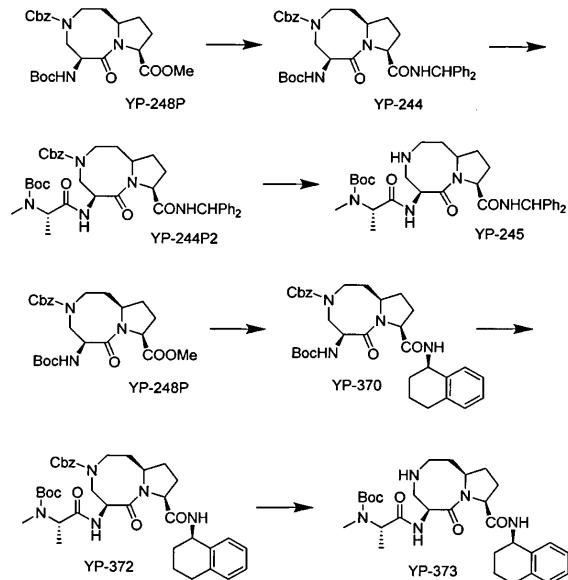
[0415]

YP-239에 대한 분석 데이터: $[\alpha]_D^{20} -51.6^\circ$ ($c = 1.67$, CHCl_3); ^1H NMR는 상기 화합물이 2:1의 비율로 두 개의 회전이성질체를 가짐을 나타낸다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 9.76 (s, 2/3 H), 9.71 (s, 1/3 H), 7.40–7.28 (m, 5H), 5.72–5.30 (m, 2H), 5.20–4.95 (m, 2H), 4.90–4.25 (m, 3H), 3.52–3.05 (m, 3H), 2.90–1.60 (m, 4H), 1.50–1.35 (m, 18H); HRMS: calcd m/z 556.2635 for $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 556.2629를 나타냄.

[0416]

YP-239P에 대한 분석 데이터: $[\alpha]_D^{20} -8.4^\circ$ ($c = 0.65$, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 5.49 (brd, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.41 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.25–3.18 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.75 (dd, $J = 13.5, 11.1$ Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.18–1.60 (m, 6H), 1.49 (s, 9H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 170.4, 155.2, 81.7, 79.5, 60.6, 58.5, 54.9, 52.3, 46.9, 37.5, 32.1, 28.3, 28.0, 27.0; HRMS: calcd m/z 406.2318 for $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 406.2317를 나타냄.

반응식 4



[0417]

[0418] YP-244에 대한 분석 데이터: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.92–7.75 (m, 1H), 7.48–7.46 (m, 1H), 7.37–7.24 (m, 15H), 6.24–6.18 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 5.76–5.70 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.70–4.65 (m, 1H), 4.57–4.54 (m, 1H), 4.15–4.10 (m, 2H), 3.60–3.40 (m, 1H), 2.67–2.61 (m, 2H), 2.12–2.01 (m, 2H), 1.82–1.76 (m, 2H), 1.48–1.47 (s, 9H).

[0419]

[0419] YP-244P2에 대한 분석 데이터: ¹H NMR는 상기 화합물이 1:1의 비율로 두 개의 회전이성질체를 가짐을 나타낸다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.83–7.69 (m, 1H), 7.47–7.45 (m, 1H), 7.36–7.26 (m, 15H), 6.24–6.18 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.89–4.79 (m, 1H), 4.70–4.62 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.23–4.07 (m, 2H), 3.60–3.47 (1H), 2.82 (s, 3/2 H), 2.79 (s, 3/2 H), 2.62–2.59 (m, 2H), 2.48–2.30 (m, 1H), 2.13–2.03 (m, 2H), 1.86–1.79 (m, 2H), 1.51 (s, 9/2 H), 1.49 (s, 9/2 H), 1.38–1.35 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[0420]

[0420] YP-245에 대한 분석 데이터: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 9.09–9.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.32–7.18 (m, 10H), 6.99–6.80 (br, 1H), 6.23–6.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.08–5.04 (m, 1H), 4.72–4.67 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.33–4.18 (m, 1H), 3.07–2.94 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.73–2.54 (m, 1H), 2.53–2.38 (m, 1H), 2.31–2.24 (t, J = 11 Hz, 1H), 2.18–2.00 (m, 2H), 1.75–1.74 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.35–1.26 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

[0421]

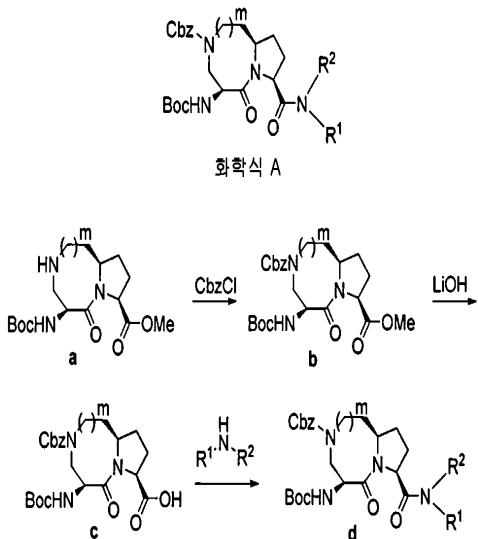
[0421] YP-370에 대한 분석 데이터: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.60–7.05 (m, 9H), 5.78–5.50 (m, 1H), 5.20–5.11 (m, 2H), 4.65–4.30 (m, 2H), 4.28–4.22 (m, 1H), 3.60–3.48 (m, 1H), 3.42–3.38 (m, 1H), 2.93–2.68 (m, 2H), 2.58–2.40 (m, 1H), 2.28–1.98 (m, 4H), 1.98–1.70 (m, 6H), 1.44 (s, 9H).

[0422]

[0422] YP-372에 대한 분석 데이터: ¹H NMR는 상기 화합물이 1:1의 비율로 두 개의 회전이성질체를 가짐을 나타낸다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.45 (m, 1H), 7.36–7.10 (m, 9H), 6.72–6.58 (m, 1H), 5.21–5.14 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.48–4.41 (m, 1H), 4.14–4.09 (m, 2H), 3.82–3.60 (m, 1H), 3.20–2.90 (m, 2H), 2.79 (s, 3/2 H), 2.77 (s, 3/2 H), 2.50–2.36 (m, 1H), 2.18–2.01 (m, 4H), 1.89–1.82 (m, 6H), 1.49 (s, 9/2 H), 1.46 (s, 9/2 H), 1.37–1.33 (m, 3H); HRMS: calcd m/z 698.3530 for [M+Na]⁺; 698.3541를 나타냄.

[0423] YP-373에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 8.77–8.75 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.21–7.05 (m, 4H), 6.90–6.73 (br, 1H), 5.06–4.98 (m, 2H), 4.65–4.59 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.23–4.17 (m, 1H), 3.02–3.01 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.70–2.68 (m, 2H), 2.60–2.48 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.12–2.03 (m, 4H), 1.82–1.72 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.32–1.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 168.4, 137.6, 136.4, 129.3, 128.9, 127.2, 125.8, 60.3, 58.2 54.4, 49.3, 47.4, 46.8, 34.9, 31.8, 29.0, 28.2, 27.6, 18.7, 14.1; HRMS: calcd m/z 564.3162 for $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 564.3163를 나타냄.

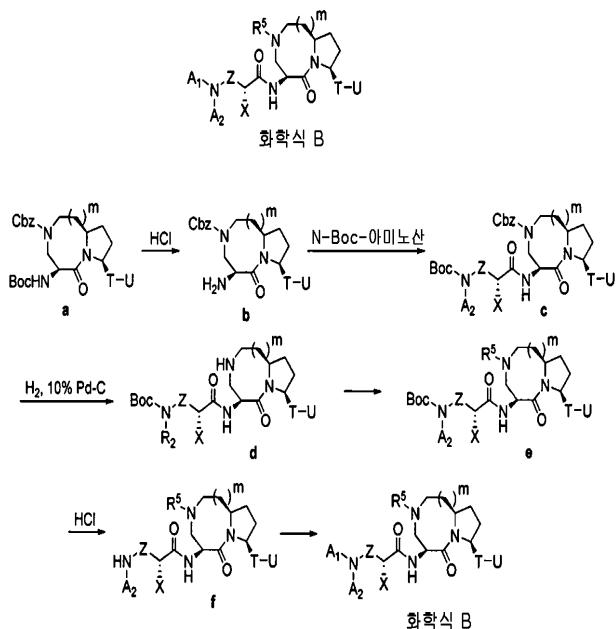
반응식 5



[0424]

[0425] m^o 1–2이고, R^1 및 R^2 가 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카보사이클릭, 임의로 치환된 헤테로사이클릭, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 경우에, 화학식 A로 나타내어지는 화합물은 반응식 5에 도시된 방법에 의해 제조될 수 있다. 간단하게, 중간물 a에 있는 아미노 그룹을 Cbz 보호 그룹으로 보호시켜 중간물 b를 얻는다. b의 에스테르 그룹을 가수분해하면 산 c를 형성한다. c를 아민 NR^1R^2 와 축합시키면 화학식 A의 화합물이 도출된다.

반응식 6



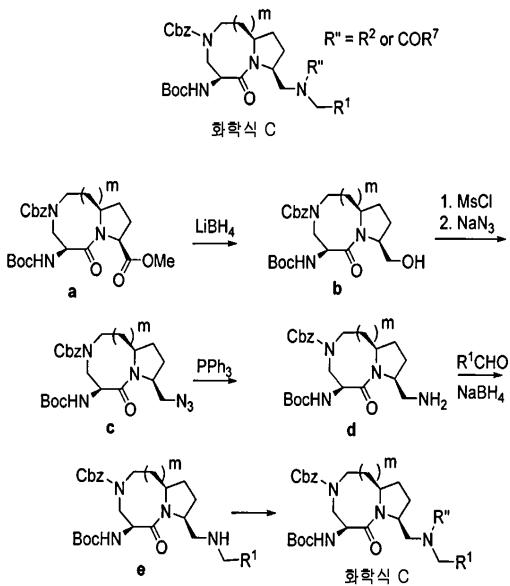
[0426]

[0427] A_1 , A_2 , Z , X , T , U , m 및 R^5 가 상기 기술된 화학식 I에서와 같은 의미를 가지는 경우, 화학식 B로 나타내어지는 화합물은 반응식 6에 도시된 방법으로 제조될 수 있다. 간단하게, a에서 Boc 보호 그룹을 제거하면 아민 b를 얻는다. b를 대응하는 Boc-보호된 아미노산과 축합시키면 아미드 c를 얻는다. c에서 Cbz 보호 그룹을 제거하면 아민 d를 얻는다. d에 있는 아미노 그룹에 R^5 를 도입하면 e를 얻는다. R^5 는 d를 대응하는 알킬 할라이드(예를 들어, MeI)로 치환하거나, 적절한 친전자체에 의한 다른 친핵성 치환 반응에 의해 도입될 수 있다. R^5 가 COR⁷인 경우, COR⁷은 d를 R⁷CO-L과 축합시킴으로써 도입할 수 있으며, 상기 L은 이탈기이다. 예를 들면, R⁷CO-L은 대응하는 카복실산(즉, R⁷CO₂H)이거나 산염화물(즉, R⁷COC1)일 수 있다. e에서 Boc 보호 그룹을 제거하면 f를 얻는다. f를 알킬 할라이드로 치환하여 A₁그룹을 도입하거나 f를 대응하는 알데하이드로 환원적 아민화하면 화학식 B로 나타내어지는 Smac 모사체를 얻는다.

[0428]

하나의 구체예에서, COR⁷은 d와 대응하는 카복실산(즉, R⁷CO₂H)을 축합시킴으로써 도입할 수 있다. 또 다른 구체예에서, R⁷CO₂H와 d의 축합은 활성화제(예를 들어, 디사이클로헥실카보디이미드, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드, 벤조트리아졸-1-일옥시) 트리페롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트)의 존재하에 수행될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 상기 활성화제는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드이다. 또 다른 구체예에서, R⁷CO₂H와 d의 축합은 슈율과 같은 반응 파라미터를 최적화하기 위하여 활성화제 및 하나 이상의 추가적 첨가제(예를 들어, N-하이드록시벤조트리아졸)의 존재 하에서 수행될 수 있다. 하나의 구체예에서, 상기 반응은 1시간 내지 24시간 이내에 완료될 수 있다. 하나의 구체예에서, 상기 반응은 약 -20°C 내지 약 25°C의 온도에서 수행될 수 있다. 하나의 구체예에서 상기 반응은 아세토니트릴, 벤젠, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 1,2-디메톡시에탄, 디메틸포름아미드, 디메틸설포사이드, 디옥산, 디클로로메탄, N-메틸-2-피롤리디논 또는 테트라하이드로퓨란과 같은 비활성 유기용매에서 수행한다.

반응식 7

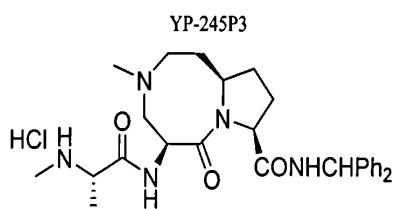


[0429]

[0430] m 은 1 또는 2이고, R^1 , R^2 및 R^7 이 상기 기술된 화학식 I에서와 같은 의미를 가지는 경우, 화학식 C로 나타내어지는 화합물은 반응식 7에 도시된 방법으로 제조될 수 있다. a에 있는 에스테르 그룹을 환원시키면 알코올 b를 얻는다. b에 있는 하이드록실 그룹의 메실레이션(mesylation)에 이어 결과물인 메실레이트를 소듐 아지드로 치환하면 아지드 c를 얻는다. THF-H₂O에서 상기 아지드를 PPh₃으로 환원하면 아민 d를 얻는다. d를 알데하이드 R¹CHO로 환원적 아민화하면 아민 e를 얻는다. R''를 e에 있는 아민 그룹으로 도입하면 화학식 C의 화합물을 얻는다. R''가 R²인 경우, 알킬 할라이드로 치환 또는 다른 적절한 친전자체, 또는 알데하이드의 환원적 아민화에 의해 아민 그룹에 부착될 수 있다. R''가 COR⁷인 경우, 이것은 e와 R⁷CO-L를 축합시켜서 도입할 수 있으며, 여기서 L은 이탈기이다. 하나의 구체예에서, R⁷CO-L은 산(즉, R⁷CO₂H)이거나 산염화물(즉, R⁷COC₂⁻)이다.

[0431]

실시예 3

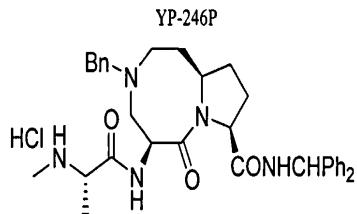


[0432]

[0433] YP-245P3에 대한 분석 데이터: ¹H NMR (300 MHz, D₂O, TMS) δ 7.28–7.20 (m, 10H), 5.97 (s, 1H), 5.25 (br, 1H), 4.51 (br, 1H), 3.91–3.84 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.82–3.70 (m, 1H), 3.58–3.55 (m, 1H), 3.48–3.43 (m, 1H), 3.23–3.19 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.40–2.36 (m, 1H), 2.13–1.73 (m, 5H), 1.41–1.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); HRMS: calcd. m/z for [M+H]⁺ 492.2975; 492.2971를 나타냄.

[0434]

실시예 4

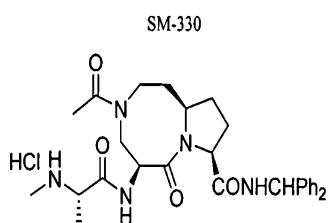


[0435]

[0436] YP-246P에 대한 분석 데이터: ¹H NMR (300 MHz, D₂O, TMS) δ 7.33–7.13 (m, 15H), 6.03–6.01 (m, 1H), 5.32–5.30 (m, 1H), 4.64–4.61 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.85–3.83 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.59–3.51 (m, 1H), 3.12–3.08 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.40–2.28 (m, 1H), 2.09–2.04 (m, 1H), 1.81–1.66 (m, 4H), 1.37–1.35 (d, J = 7.1 Hz, 3H); HRMS: calcd. m/z for [M+H]⁺ 568.3288; 568.3284를 나타냄.

[0437]

실시예 5

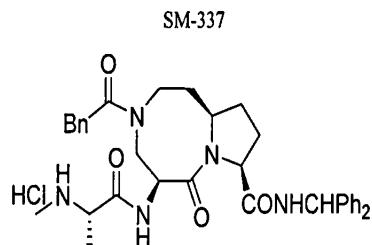


[0438]

[0439] SM-330에 대한 분석 데이터: ¹H NMR (300 MHz, D₂O, TMS) δ 8.88–8.76 (m, 1H), 7.30–7.18 (m, 10H), 5.95–5.93 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.93–4.91 (m, 1H), 4.38–4.26 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.90–3.86 (m, 1H), 3.69–3.65 (m, 1H), 3.50–3.38 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.23–2.18 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.93 (s, 2H), 1.81–1.74 (m, 4H), 1.43–1.41 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, D₂O) δ 175.3, 173.3, 172.9, 170.2, 141.2, 129.2, 128.1, 127.7, 62.3, 62.1 58.5, 57.8, 57.3, 52.6, 51.8, 32.2, 31.3, 27.5, 21.5, 20.7, 15.5; HRMS: calcd. m/z for [M+H]⁺ 520.2924; 520.2924를 나타냄.

[0440]

실시예 6



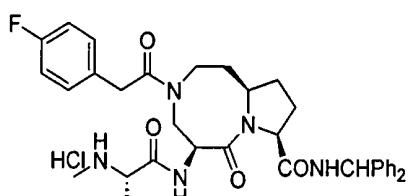
[0441]

[0442] SM-337에 대한 분석 데이터: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, TMS) δ 7.34–7.27 (m, 15H), 6.18–6.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.60–4.57 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.12–4.07 (m, 1H), 3.99–3.82 (m, 4H), 3.50–3.40 (m, 1H), 2.67 (s, 3/2H), 2.66 (s, 3/2H), 2.34 (m, 1H), 2.07–2.00 (m, 3H), 1.88–1.81 (m, 2H), 1.56–1.52 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 174.6, 174.0, 169.6, 169.4, 143.1, 136.4, 130.3, 129.5, 128.6, 128.2, 127.8, 62.7, 58.3, 54.2, 41.6, 33.3, 31.9, 28.2, 16.3.

[0443]

실시예 7

SM-350



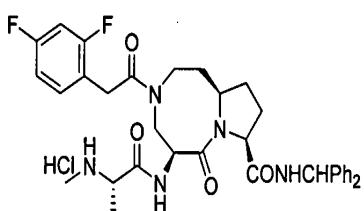
[0444]

[0445] SM-350에 대한 분석 데이터: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, TMS) δ 8.94–8.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.34–7.26 (m, 12H), 7.04–6.98 (m, 2H), 6.18–6.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.60–4.57 (m, 1H), 4.31 (br, 1H), 4.02–3.76 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.11–1.82 (m, 5H), 1.55–1.53 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 173.2, 170.2, 169.7, 164.8, 161.5, 143.1, 132.5, 131.9, 129.6, 128.6, 128.1, 116.2, 62.7, 58.4, 53.9, 40.5, 33.3, 32.3, 31.8, 28.3, 16.3; HRMS: calcd. m/z for [M+Na]⁺ 636.2962; 636.2974를 나타냄.

[0446]

실시예 8

SM-356



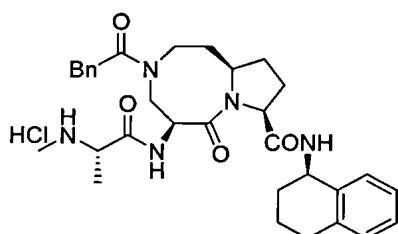
[0447]

[0448] SM-356에 대한 분석 데이터: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, TMS) δ 8.93–8.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38–7.26 (m, 1H), 6.90–6.86 (m, 2H), 6.18–6.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.10–5.00 (m, 1H), 4.61–4.58 (m, 1H), 4.40–4.28 (m, 1H), 4.15–3.91 (m, 4H), 3.36 (m, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.42–2.28 (m, 1H), 2.02–1.95 (m, 5H), 1.55–1.53 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 173.2, 172.4, 170.2, 169.7, 169.4, 143.2, 134.1, 129.6, 128.4, 128.1, 120.1, 112.0, 104.1, 62.7, 58.4, 53.9, 34.2, 33.3, 32.3, 31.7, 28.3, 16.2; HRMS: calcd. m/z for [M+Na]⁺ 654.2868; 654.2866를 나타냄.

[0449]

실시예 9

SM-376

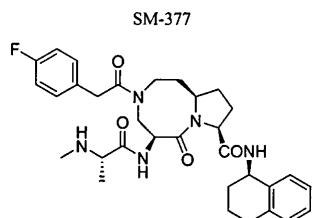


[0450]

[0451] SM-376에 대한 분석 데이터: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, TMS) δ 8.50–8.43 (m, 1H), 7.46–7.44 (m, 1H), 7.32–7.31 (m, 4H), 7.26–7.24 (m, 1H), 7.15–7.11 (m, 3H), 5.09 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.01–3.92 (m, 4H), 3.58–3.42 (m, 1H), 2.83–2.81 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.68 (s, 2H), 2.38–2.25 (m, 1H), 2.09–

1.82 (m, 8H), 1.27-1.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 174.1, 173.6, 169.6, 169.3, 138.5, 137.9, 136.5, 130.2, 129.8, 128.0, 127.0, 62.9, 58.3, 54.4, 41.6, 32.1, 31.9, 31.4, 30.2, 28.4, 21.7, 16.4; HRMS: calcd. m/z for [M+Na]⁺ 582.3056; 582.3080를 나타냄.

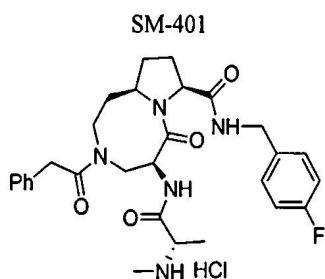
[0452] 실시예 10



[0453]

[0454] SM-377에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (300 MHz, CD₃OD, TMS) δ 8.50-8.40 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.15-7.01 (m, 5H), 5.09 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.02-3.93 (m, 4H), 2.83-2.81 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.12-1.82 (m, 8H), 1.56-1.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 173.8, 173.5, 169.7, 169.3, 138.5, 132.5, 131.8, 129.9, 126.9, 116.3, 62.9, 58.3, 57.8, 54.1, 40.6, 33.4, 32.2, 31.7, 30.2, 28.4, 21.7, 16.3; HRMS: calcd. m/z for [M+H]⁺ 578.3143; 578.3147를 나타냄.

[0455] 실시예 11

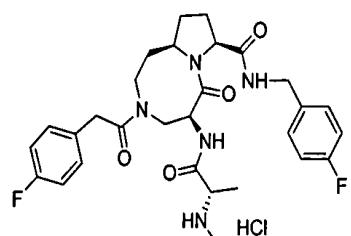


[0456]

[0457] SM-401에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 7.37 (m, 2H), 7.30 (m, 5H), 7.05 (m, 2H), 4.46 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 3.92-3.81 (m, 6H), 3.54 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.16-1.78 (m, 5H), 1.54 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 173.2, 168.8, 168.5, 164.0, 160.8, 135.3, 129.4, 129.2, 128.8, 126.9, 115.3, 115.0, 62.0, 61.2, 57.3, 57.1, 53.2, 53.0, 42.9, 42.3, 40.7, 32.5, 31.3, 27.5, 15.5.

[0458] 실시예 12

SM-402



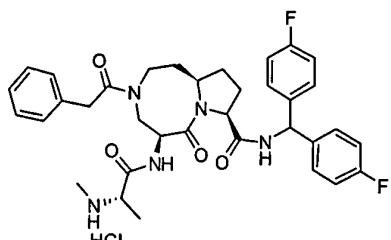
[0459]

[0460] SM-402에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 8.60 (m, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.02 (m, 4H), 4.52-4.43 (m, 2H), 4.35-4.29 (m, 2H), 4.08-3.80 (m, 6H), 3.54 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.13-1.82 (m, 5H), 1.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 173.1, 172.8, 168.8, 168.5, 164.1, 135.1, 131.5, 131.0, 129.2, 115.3, 115.0, 61.9, 57.3, 52.9, 42.3, 39.6, 32.4, 31.3, 30.9, 27.3, 15.3

[0461]

실시예 13

SM-403



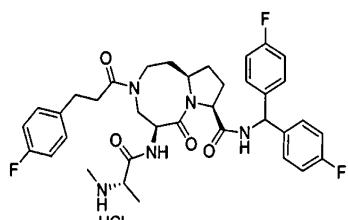
[0462]

[0463] SM-403에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 7.39-7.22 (m, 9H), 7.08-7.02 (m, 4H), 6.15 (d, $J = 6.0$, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.02-3.66 (m, 6H), 3.59-3.54 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.11-1.80 (m, 5H), 1.53 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 173.4, 172.4, 168.8, 168.4, 164.2, 160.9, 138.1, 135.3, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 129.0, 128.7, 128.6, 126.9, 115.6, 115.3, 115.0, 72.6, 61.9, 57.3, 56.2, 53.1, 47.0, 40.6, 32.3, 31.5, 31.1, 27.4, 15.5.

[0464]

실시예 14

SM-404



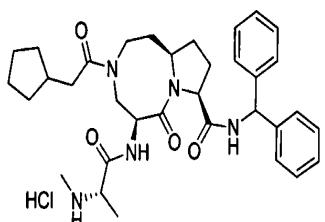
[0465]

[0466] SM-404에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 7.37-7.25 (m, 6H), 7.11-6.91 (m, 6H), 6.15 (d, $J = 7.5$, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.02-3.60 (m, 6H), 3.51 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.11-1.80 (m, 5H), 1.53 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 174.0, 172.4, 168.7, 168.4, 163.7, 160.8, 137.9, 137.4, 130.7, 130.6, 129.9, 129.8, 129.6,

129.5, 115.6, 115.3, 115.1, 115.0, 114.0, 71.5, 67.2, 57.4, 56.0, 55.9, 52.8, 51.7, 35.0, 32.3, 31.5, 31.1, 30.7, 27.4, 15.4.

[0467] 실시예 15

SM-405



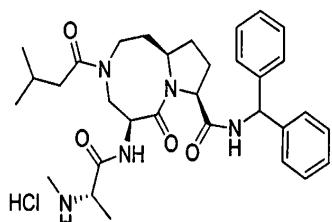
[0468]

[0469] SM-405에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 7.40–7.25 (m, 10H), 6.15 (s, 1H), 4.61–4.55 (m, 1H), 4.28–4.22 (m, 1H), 4.00–3.95 (m, 2H), 3.86–3.81 (m, 1H), 3.68–3.66 (m, 1H), 3.45–3.40 (m, 1H), 2.94–2.92 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.68–2.57 (m, 2H), 2.34–2.23 (m, 2H), 2.16–1.79 (m, 7H), 1.66–1.53 (m, 4H), 1.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 176.1, 172.2, 168.8, 168.3, 142.2, 142.1, 132.2, 132.0, 129.1, 128.7, 128.4, 127.9, 127.8, 127.7, 127.5, 127.2, 61.8, 57.5, 57.3, 53.1, 38.9, 38.7, 37.2, 32.5, 32.2, 31.4, 31.0, 27.4, 24.9, 15.3.

[0470]

실시예 16

SM-406



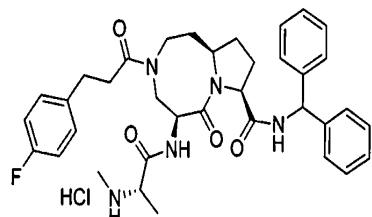
[0471]

[0472] SM-406에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 7.38–7.25 (m, 10H), 6.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.62–4.56 (m, 1H), 4.30–4.25 (m, 1H), 4.05–3.96 (m, 2H), 3.87–3.49 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 2.37–2.32 (m, 1H), 2.15–2.00 (m, 5H), 1.84–1.80 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H), 1.00 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 175.7, 172.3, 168.8, 168.3, 142.2, 142.1, 132.2, 132.0, 129.1, 129.0, 128.7, 128.4, 127.8, 127.7, 127.5, 127.2, 61.8, 57.4, 57.3, 53.2, 41.7, 38.6, 37.2, 32.2, 31.4, 31.0, 27.4, 26.3, 22.0, 15.3.

[0473]

실시예 17

SM-407

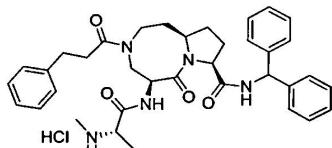


[0474]

[0475] SM-407에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 7.31–7.27 (m, 12H), 6.94 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 4.82–4.70 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.09–3.58 (m, 5H), 3.36 (m, 1H), 3.05–2.72 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.05–1.81 (m, 5H), 1.56 (m, 3H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 173.9, 172.3, 169.4, 168.5, 163.5, 160.2, 142.3, 142.1, 137.5, 132.9, 132.2, 130.8, 130.6, 129.0, 128.6, 127.7, 127.5, 127.3, 115.2, 114.9, 61.9, 57.6, 57.2, 53.1, 52.9, 46.8, 38.2, 35.3, 34.9, 32.4, 31.6, 30.8, 27.5, 15.8.

[0476] 실시예 18

SM-408

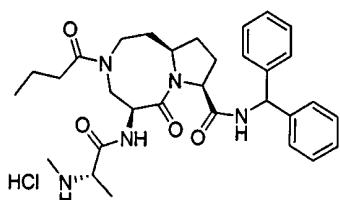


[0477]

[0478] SM-408에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 7.35–7.16 (m, 15H), 6.18 (m, 1H), 4.82–4.70 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.09–3.58 (m, 5H), 3.30 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.98 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.05–1.81 (m, 5H), 1.56 (m, 3H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 174.3, 172.4, 169.0, 168.5, 142.3, 141.8, 132.9, 132.1, 129.1, 128.9, 128.7, 128.5, 127.7, 127.6, 127.3, 126.2, 61.8, 57.4, 57.2, 52.8, 46.6, 34.9, 32.3, 31.7, 30.9, 27.5, 15.4.

[0479] 실시예 19

SM-409

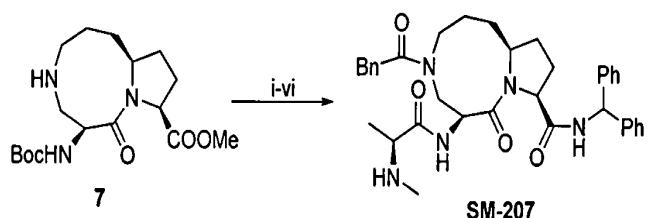


[0480]

[0481] SM-409에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 7.37–7.26 (m, 10H), 6.16 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.06–3.92 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.68–3.35 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.56 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.05–1.81 (m, 5H), 1.64 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 175.6, 172.3, 168.7, 168.5, 142.2, 142.1, 132.9, 132.8, 132.2, 132.0, 129.1, 129.0, 128.7, 128.4, 127.7, 127.3, 61.8, 57.4, 57.3, 53.0, 46.9, 35.3, 34.9, 32.4, 31.4, 30.9, 27.3, 18.9, 15.4, 13.3.

[0482]

실시예 20



시약 및 조건: i. 페닐아세트산, EDC, HOBT, N,N-디이노프로필에틸아민, CH₂Cl₂; ii. 3N LiOH, 1,4-디옥산, 그런다음 1N HCl; iii. 아미노디페닐메탄, EDC, HOBT, N,N-디이노프로필에틸아민, CH₂Cl₂; iv. 4N HCl in 1,4-디옥산; v. N-Boc-N'-메틸 알리닌, EDC, HOBT, N,N-디이노프로필에틸아민, CH₂Cl₂; vi. 1,4-디옥산에 있는 4N HCl 6단계에 걸쳐 62%

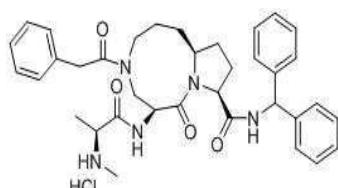
[0483]

[0484]

7과 폐닐아세트산을 축합시키고 메틸 에스테르를 가수분해하면 아미노디페닐아민과 축합된 산을 얻고 이는 아미드를 생산하였다. 상기 아미드에 있는 Boc 보호 그룹을 제거하여 암모늄 염을 얻었다. 상기 염을 N-Boc-N-메틸-알라닌과 축합시키고 Boc 보호 그룹을 제거하여 SH-207을 얻었다.

[0485]

SM-207



[0486]

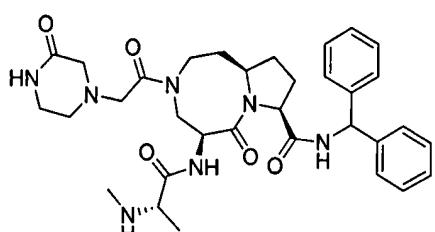
[0487]

SM-207에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.22–6.80 (m, 15H), 5.95 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.18–3.45 (m, 5H), 3.42–2.85 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.12–0.80 (m, 11H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 174.27, 172.09, 170.94, 169.24, 142.01, 141.83, 141.68, 134.86, 129.32, 128.16, 128.99, 127.76, 127.34, 71.92, 61.13, 58.57, 57.31, 49.77, 49.21, 49.05, 41.46, 31.44, 18.06, 15.73, 15.62.

[0488]

실시예 21

SM-412



[0489]

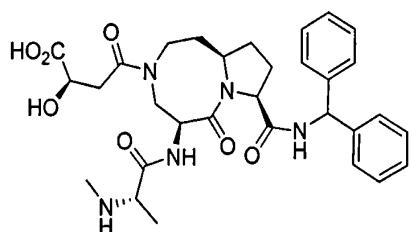
504901

SM-412에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 8.81 (m, 1H), 7.41–7.26 (m, 10H), 6.06 (m, 1H), 4.56–4.43 (m, 3H), 4.11 (m, 2H), 3.99–3.76 (m, 4H), 3.58–3.47 (m, 4H), 3.32 (m, 1H), 2.72 (m, 3H), 2.34–1.80 (m, 6H), 1.60 (m, 3H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 172.1, 169.2, 168.7, 164.1, 163.6, 160.2, 142.3, 142.0, 128.7, 128.2, 127.9, 127.7, 127.5, 127.3, 116.3, 62.2, 58.0, 57.8, 53.5, 50.3, 46.4, 37.3, 32.0, 30.8, 27.9, 15.2.

[0491]

실시예 22

SM-413



[0492]

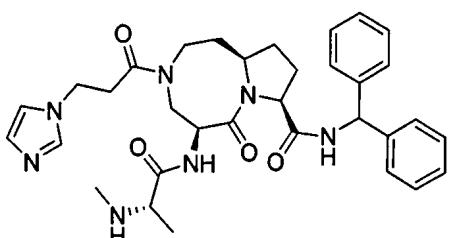
[0493]

SM-413에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 9.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.41–7.26 (m, 10H), 6.17 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.75 (m, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.72 (2s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.07–1.80 (m, 5H), 1.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 174.8, 172.4, 171.7, 168.8, 168.5, 142.2, 142.0, 128.7, 128.4, 127.8, 127.7, 127.5, 127.3, 68.2, 61.8, 57.3, 51.7, 46.9, 37.7, 32.2, 30.8, 27.4, 15.2.

[0494]

실시예 23

SM-414



[0495]

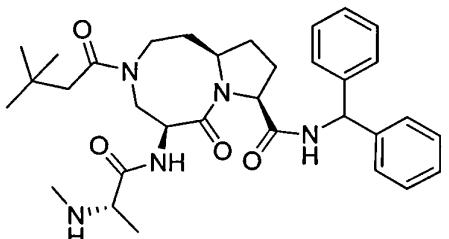
[0496]

SM-414에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 8.80 (m, 1H), 7.41–7.26 (m, 12H), 6.09 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.30–1.80 (m, 6H), 1.54 (m, 3H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 172.2, 171.4, 170.4, 169.1, 168.7, 142.3, 142.2, 136.0, 128.7, 128.4, 128.1, 127.9, 127.6, 127.5, 127.1, 122.4, 119.6, 62.1, 57.6, 57.3, 46.4, 45.4, 33.4, 32.3, 30.8, 27.7, 15.2.

[0497]

실시예 24

SM-415



[0498]

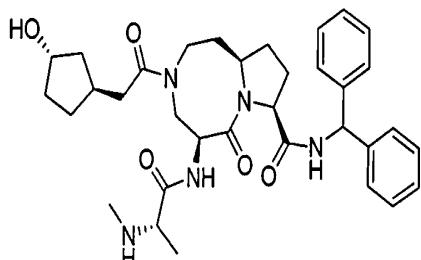
[0499]

SM-415에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 8.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.38–7.25 (m, 10H), 6.16 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.96 (m, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.20 (m, 1H),

2.72 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.15-1.87 (m, 5H), 1.56 (m, 3H), 1.08 (s, 9H),
¹³C NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 174.2, 172.5, 169.0, 168.4, 142.1, 142.0, 128.7, 128.5, 127.8, 127.7,
127.5, 127.3, 61.7, 57.4, 57.3, 53.1, 51.9, 46.7, 44.6, 32.5, 31.5, 31.2, 30.8, 29.4, 27.2, 15.3.

[0500] 실시예 25

SM-416



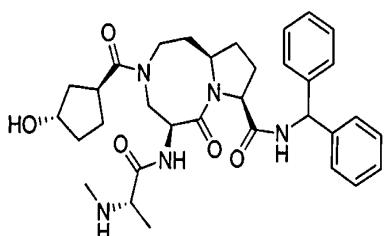
[0501]

[0502] SM-416에 대한 분석 데이터: ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 8.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38-7.25 (m, 10H),
6.16 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.92 (m, 3H), 3.47 (m, 1H), 2.72 (s, 3H),
2.60 (m, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.12-1.81 (m, 8H), 1.56 (m, 4H), 1.47 (m, 1H), 1.30 (m, 1H),
¹³C NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 174.6, 172.4, 169.5, 168.4, 142.2, 142.0, 128.7, 128.4, 127.8, 127.7, 127.5, 127.3,
73.0, 61.7, 57.3, 57.2, 53.1, 51.9, 46.6, 42.0, 39.4, 34.4, 32.5, 31.2, 30.8, 27.2, 15.2.

[0503]

실시예 26

SM-418



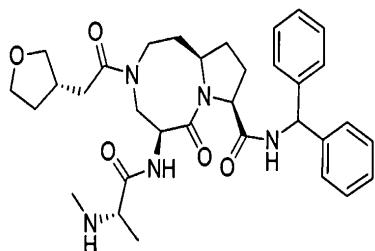
[0504]

[0505] SM-418에 대한 분석 데이터: ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 7.37-7.25 (m, 10H), 6.16 (m, 1H), 4.89 (m, 1H),
4.58 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.03-3.83 (m, 3H), 3.66-3.48 (m, 3H), 2.70 (m, 3H), 2.33
(m, 1H), 2.08-1.75 (m, 10H), 1.54 (m, 3H),
¹³C NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 177.6, 172.4, 169.2, 168.6,
142.2, 142.0, 128.7, 128.5, 128.4, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.3, 73.4, 61.7, 57.3, 57.1, 53.0,
51.9, 46.9, 39.4, 38.9, 34.7, 32.7, 31.3, 30.8, 28.0, 27.3, 15.2.

[0506]

실시예 27

SM-419



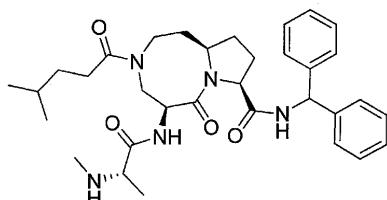
[0507]

[0508] SM-419에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 7.37–7.25 (m, 10H), 6.16 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.03–3.71 (m, 5H), 3.55–3.37 (m, 2H), 2.70 (m, 3H), 2.67 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.08–1.75 (m, 6H), 1.54 (m, 3H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 173.5, 172.2, 169.2, 168.6, 142.2, 141.9, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 128.2, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.3, 127.2, 73.1, 67.5, 61.8, 57.3, 46.6, 37.1, 35.9, 32.5, 32.1, 31.4, 30.8, 27.4, 15.2.

[0509]

실시예 28

SM-420



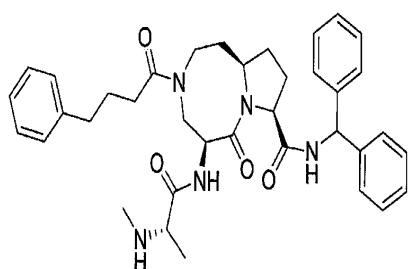
[0510]

[0511] SM-420에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 7.38–7.25 (m, 10H), 6.16 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.49 (m, 2H), 2.37–2.32 (m, 1H), 2.15–2.00 (m, 5H), 1.84–1.80 (m, 1H), 1.56 (m, 6H), 1.00 (2d, J = 6.0Hz, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 175.4, 172.4, 168.9, 168.6, 142.2, 142.0, 128.7, 128.5, 127.8, 127.7, 127.5, 127.3, 61.8, 57.3, 53.0, 52.0, 46.6, 34.4, 32.5, 31.5, 30.9, 28.0, 27.3, 22.0, 21.9, 15.3.

[0512]

실시예 29

SM-421



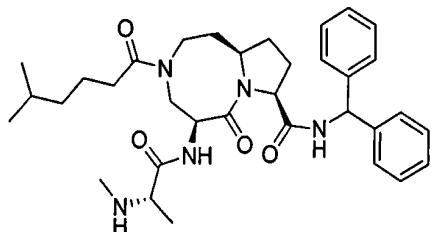
[0513]

[0514] SM-421에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 8.95 (m, 1H), 7.38–7.14 (m, 15H), 6.17 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.04–3.85 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.70 (2s, 3H), 2.62 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.05–1.81 (m, 7H), 1.54 (d,

$J = 7.2$ Hz, 3H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 174.8, 172.3, 169.0, 168.6, 142.2, 142.1, 141.9, 128.7, 128.5, 128.4, 127.8, 127.5, 127.3, 126.0, 61.8, 57.3, 52.8, 52.0, 46.6, 35.2, 32.9, 32.5, 31.8, 31.4, 30.8, 27.2, 15.3.

[0515] 실시예 30

SM-422



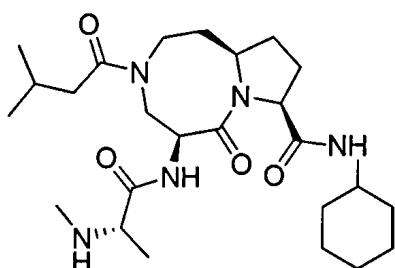
[0516]

[0517] SM-422에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 7.38-7.25 (m, 10H), 6.18 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.70 (2s, 3H), 2.49 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 4H), 1.78 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 3H), 1.55 (2d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.27-1.19 (m, 2H), 0.95 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 175.3, 172.4, 169.0, 168.6, 142.2, 142.1, 128.7, 128.5, 127.8, 127.7, 127.5, 127.3, 61.8, 57.4, 57.3, 52.9, 51.9, 46.6, 38.7, 32.9, 32.5, 31.3, 30.8, 28.2, 27.3, 23.5, 22.0, 21.9, 15.3.

[0518]

실시예 31

SM-423



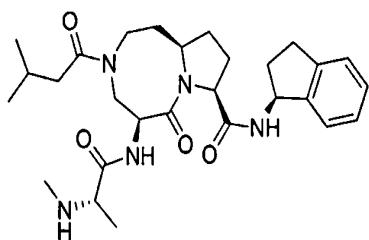
[0519]

[0520] SM-423에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 4.84 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.95 (m, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 10H), 1.65 (m, 1H), 1.55 (2d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.16 (m, 6H), 1.00 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 174.7, 172.2, 169.1, 168.6, 61.7, 57.3, 57.2, 56.6, 53.2, 50.3, 46.7, 41.8, 32.7, 32.6, 31.3, 30.8, 27.4, 27.2, 26.0, 25.7, 25.1, 22.0, 21.8, 15.2.

[0521]

실시예 32

SM-425



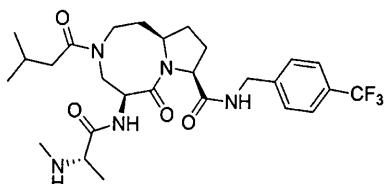
[0522]

[0523] SM-425에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 7.25–7.18 (m, 4H), 5.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.90 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.55–2.41 (m, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.15–2.00 (m, 6H), 1.81 (m, 1H), 1.54 (m, 3H), 1.00 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 174.7, 173.1, 169.1, 168.7, 143.6, 143.4, 128.0, 126.7, 124.7, 124.0, 61.8, 57.3, 56.9, 54.9, 53.1, 51.8, 46.8, 42.1, 41.5, 33.3, 32.7, 31.2, 30.8, 30.0, 27.6, 26.1, 25.9, 22.2, 21.9, 15.2.

[0524]

실시예 33

SM-426



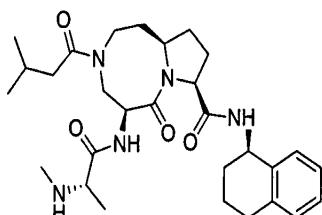
[0525]

[0526] SM-426에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 7.64–7.55 (m, 4H), 4.65 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.39 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 2.37–2.32 (m, 1H), 2.15–2.00 (m, 6H), 1.83 (m, 1H), 1.54 (m, 3H), 0.95 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 174.7, 173.5, 169.5, 168.7, 143.6, 143.4, 127.8, 127.5, 125.4, 125.3, 123.0, 61.8, 57.4, 57.2, 56.6, 52.9, 51.8, 46.7, 42.4, 42.1, 41.5, 32.5, 31.3, 30.8, 27.4, 26.2, 23.5, 22.0, 21.9, 15.3.

[0527]

실시예 34

SM-427



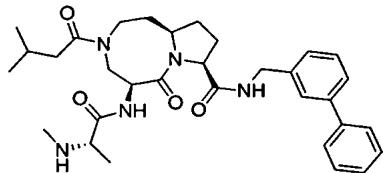
[0528]

[0529] SM-427에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 7.45 (m, 1H), 7.20–7.10 (m, 3H), 5.07 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.98 (m, 3H), 3.48 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.55 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.30–1.78 (m, 11H), 1.55 (m, 3H), 1.00 (m, 6H), ^{13}C NMR

(MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 174.7, 172.7, 169.5, 168.5, 137.6, 136.9, 128.8, 127.1, 126.0, 61.9, 57.3, 56.7, 53.2, 51.9, 46.7, 42.1, 41.5, 32.6, 31.2, 30.8, 29.3, 27.4, 26.1, 22.2, 21.9, 20.8, 15.2.

[0530] 실시예 35

SM-429



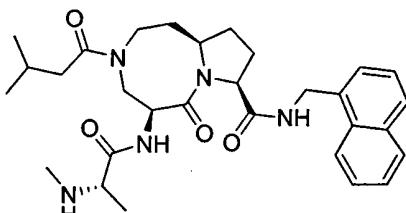
[0531]

[0532] SM-429에 대한 분석 데이터: ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 7.64 (m, 3H), 7.53–7.32 (m, 6H), 4.87 (m, 1H), 4.55–4.40 (m, 3H), 4.23 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.15–1.78 (m, 7H), 1.53 (2d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.98 (m, 6H), ¹³C NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 174.8, 173.2, 169.6, 168.7, 141.7, 141.2, 139.6, 129.2, 128.9, 127.5, 127.1, 126.1, 125.9, 61.8, 57.2, 56.5, 53.0, 51.8, 46.7, 43.2, 42.1, 41.5, 35.0, 32.6, 31.2, 30.8, 27.3, 26.0, 22.2, 21.9, 15.3.

[0533]

실시예 36

SM-430



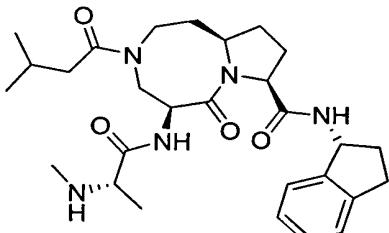
[0534]

[0535] SM-430에 대한 분석 데이터: ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 8.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.57–7.43 (m, 4H), 4.87–4.80 (m, 3H), 4.49 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.15–1.78 (m, 7H), 1.53 (2d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.99 (m, 6H), ¹³C NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) δ 174.7, 173.0, 169.3, 168.7, 134.3, 133.9, 131.7, 128.8, 128.2, 126.4, 125.8, 125.5, 123.4, 61.8, 57.3, 56.7, 53.1, 51.8, 46.7, 42.1, 41.4, 41.3, 35.0, 32.6, 31.1, 30.8, 27.3, 26.2, 22.2, 21.9, 15.2.

[0536]

실시예 37

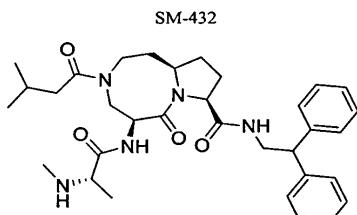
SM-431



[0537]

[0538] SM-431에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 7.45 (m, 1H), 7.25–7.17 (m, 3H), 5.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.98 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.15–2.00 (m, 6H), 1.81 (m, 1H), 1.53 (m, 3H), 1.00 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 174.7, 173.1, 169.5, 168.6, 143.6, 143.3, 127.8, 126.5, 124.5, 61.9, 57.3, 56.6, 54.8, 53.2, 51.8, 46.7, 42.1, 41.5, 35.1, 33.4, 32.6, 31.2, 30.8, 30.0, 27.4, 26.1, 22.2, 21.9, 15.2.

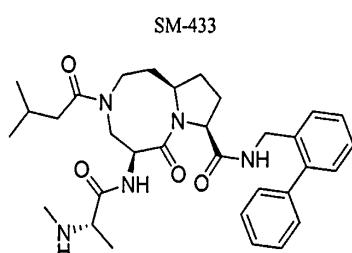
[0539] 실시예 38



[0540]

[0541] SM-432에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 7.38–7.25 (m, 10H), 4.80 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.50 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.15–1.74 (m, 7H), 1.56 (m, 3H), 1.00 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 174.7, 173.0, 169.1, 168.6, 142.8, 128.6, 128.4, 128.1, 126.7, 61.8, 57.2, 56.7, 53.1, 50.9, 46.7, 44.0, 42.0, 41.5, 32.6, 30.8, 27.1, 26.1, 22.2, 21.9, 15.2.

[0542] 실시예 39

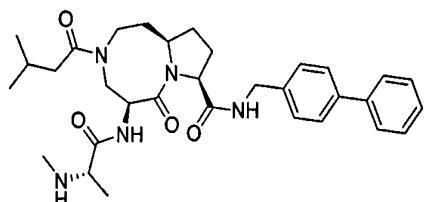


[0543]

[0544] SM-433에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 7.54–7.22 (m, 9H), 4.86 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.4–4.19 (m, 3H), 4.09–3.84 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.49 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.33–1.74 (m, 8H), 1.53 (2d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.98 (m, 6H), ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 174.7, 173.1, 169.3, 168.7, 141.9, 141.2, 135.6, 130.0, 129.2, 128.3, 128.1, 127.8, 127.3, 61.8, 57.3, 56.9, 53.2, 51.8, 46.7, 42.0, 41.5, 41.3, 35.0, 32.6, 31.2, 30.8, 27.3, 26.0, 22.2, 21.9, 15.2.

[0545] 실시예 40

SM-434

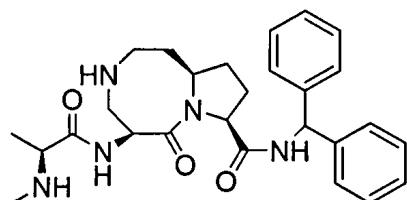


[0546]

[0547] SM-434에 대한 분석 데이터: ^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$, 300 MHz) δ 7.60 (m, 4H), 7.38 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.57-4.36 (m, 3H), 4.22 (m, 1H), 4.04-3.89 (m, 3H), 3.42 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.35-1.79 (m, 8H), 1.53 (2d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.98 (m, 6H); ^{13}C NMR ($\text{MeOH}-d_4$, 300 MHz) δ 174.7, 173.2, 169.2, 168.7, 141.1, 140.3, 138.0, 128.9, 128.0, 127.3, 127.1, 126.9, 61.8, 57.3, 56.9, 53.1, 51.8, 46.7, 42.8, 42.1, 41.5, 35.2, 32.6, 31.2, 30.8, 27.4, 26.0, 22.2, 21.9, 15.2.

실시예 41

SM-227

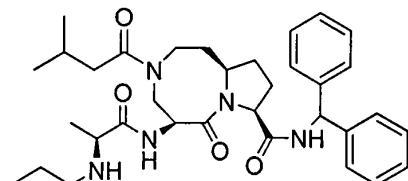


[0549]

[0550] SM-227에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.34-7.12 (m, 10H), 5.92 (brs, 1H), 5.23 (dd, $J = 12.06$, 5.34 Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.20-1.72 (m, 5H), 1.41 (d, $J = 7.05$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 173.93, 170.10, 168.28, 140.81, 140.63, 129.37, 128.33, 128.24, 127.53, 61.31, 59.11, 58.52, 57.15, 48.68, 47.50, 46.10, 31.82, 31.26, 30.94, 27.13, 15.46.

실시예 42

SM-211



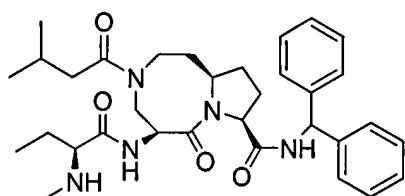
[0552]

[0553] SM-211에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.23-7.02 (m, 10H), 5.85 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.65-3.20 (m, 4H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.27-2.03 (m, 3H), 2.01-1.43 (m, 8H), 1.36 (d, $J = 6.90$ Hz, 3H), 0.78 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.76-0.70 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 176.89, 173.57, 170.10, 170.06, 142.14, 142.08, 129.86, 129.77, 128.72, 128.62, 128.35, 128.21, 62.77, 58.54, 56.95, 49.58, 49.29, 48.82, 48.72, 48.43, 48.14, 43.00, 31.92, 26.74, 22.83, 22.64, 20.33, 16.55, 11.20.

[0554]

실시예 43

SM-212



[0555]

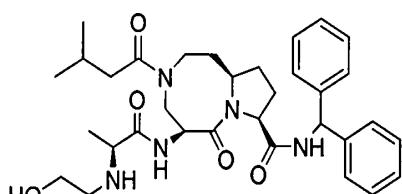
[0556]

SM-212에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.37–7.16 (m, 10H), 6.12 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.42–3.25 (m, 2H), 2.52–1.70 (m, 14H), 1.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 176.45, 173.01, 169.39, 168.33, 141.38, 141.23, 129.27, 129.16, 128.10, 127.73, 127.55, 127.52, 62.77, 62.11, 57.92, 57.01, 52.49, 51.96, 47.58, 46.71, 41.39, 31.82, 27.26, 26.29, 23.69, 22.14, 8.50.

[0557]

실시예 44

SM-213



[0558]

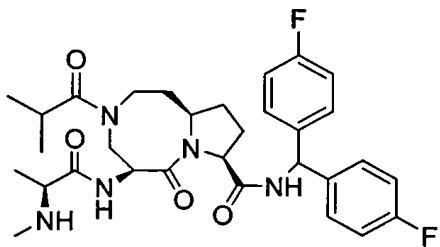
[0559]

SM-213에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.38–7.20 (m, 10H), 6.05 (s, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.36–4.10 (m, 2H), 3.95–3.40 (m, 4H), 3.28–3.10 (m, 1H), 2.50–1.75 (m, 9H), 1.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.01–1.85 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 177.09, 173.01, 169.46, 167.43, 141.52, 141.39, 129.24, 129.16, 128.11, 127.96, 127.78, 127.64, 61.80, 58.06, 57.17, 56.51, 51.72, 49.30, 48.73, 48.25, 47.87, 41.42, 27.32, 26.29, 22.25, 22.15, 21.88, 15.92.

[0560]

실시예 45

SM-209



[0561]

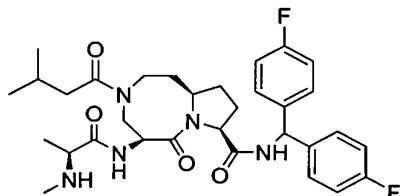
[0562]

SM-209에 대한 분석 데이터: ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.22–7.05 (m, 4H), 6.95–6.77 (m, 4H), 5.90 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.85–3.60 (m, 1H), 3.50–3.10 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.30–1.60 (m, 6H), 1.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.12–0.85 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ

D₂O) δ 180.27, 172.52, 169.36, 160.48, 137.37, 137.19, 129.55, 129.45, 115.81, 115.53, 61.98, 57.32, 56.43, 51.92, 49.98, 46.81, 35.07, 32.70, 31.30, 30.82, 27.44, 19.18, 18.76, 15.53.

[0563] 실시예 46

SM-210



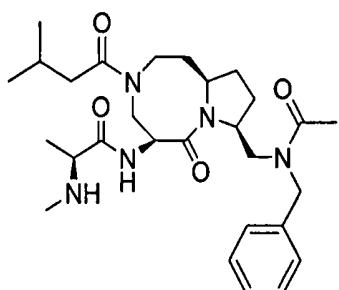
[0564]

[0565] SM-210에 대한 분석 데이터: ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7.22–7.03 (m, 4H), 6.95–6.80 (m, 4H), 5.90 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.82–3.15 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.30–1.50 (m, 9H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.82–0.65 (m, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, D₂O) δ 176.09, 172.70, 169.50, 160.53, 137.27, 137.14, 129.49, 129.35, 115.92, 115.84, 115.80, 115.62, 62.10, 61.80, 58.07, 56.54, 52.26, 46.59, 42.28, 41.38, 32.40, 31.35, 27.43, 25.98, 22.16, 15.59.

[0566]

실시예 47

SM-230



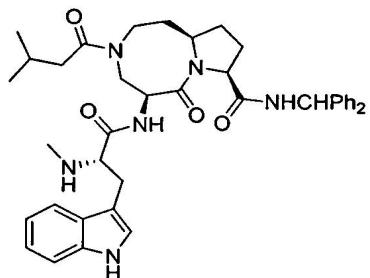
[0567]

[0568] SM-230에 대한 분석 데이터: ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7.32–7.16 (m, 3H), 7.12–7.05 (m, 2H), 5.02 (m, 1H), 4.32–4.12 (m, 3H), 4.02–3.20 (m, 5H), 3.10 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.28–1.52 (m, 12H), 1.42–1.39 (m, 3H), 0.82–0.60 (m, 6H).

[0569]

실시예 48

SM-428

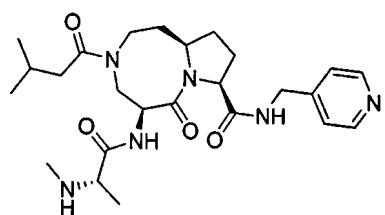


[0570]

[0571]

실시예 49

SM-435



[0572]

실시예 50

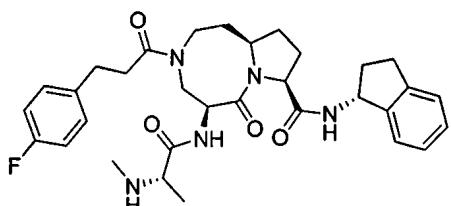
SM-436



[0574]

실시예 51

SM-437



[0576]

[0577] SM-437에 대한 분석 데이터: ^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$, 300 MHz) δ 7.45 (m, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.14 (m, 1H), 7.02–6.84 (m, 2H), 5.43 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.00–3.77 (m, 4H), 3.56 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.00 (m, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.00–1.75 (m, 6H), 1.54 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), ^{13}C NMR ($\text{MeOH}-d_4$, 300 MHz) δ 174.1, 173.0, 169.1, 168.5, 143.6, 143.2, 137.4, 130.6, 127.7, 126.5, 124.5, 124.4, 62.1, 57.3, 54.8, 52.6, 51.6, 46.6, 35.1, 33.4, 32.4, 31.4, 30.8, 30.0, 27.5, 15.2.

[0578]

실시예 52

XIAP에 대한 저해제의 결합

[0580]

IAP 단백질에 대한 입체구조적으로 구속된 Smac 모사체의 결합 능력을 테스트하기 위해서 형광 편광(이하, "FP")에 기반한 방법을 이용한 민감하고 정량적인 시험관내 결합 분석법이 개발되었으며, XIAP 단백질에 대한 Smac 모사체의 결합 친화력을 측정하는데 사용되었다(Nikolovska-Coleska *et al.*, *Anal Biochem*. 332:261–73 (2004)). 상기 분석을 위하여, 5-카복시플루오레세인(5-Fam)이 돌연변이된 Smac 웨პ티드의 라이신 측쇄, AbuRPF-K-(5-Fam)-NH₂ (SM5F로 명명)에 결합되었다. XIAP BIR3 단백질에 대한 SM5F 웨პ티드 결합의 K_d 값은 17.92 nM으로 측정되었으며, 이는 상기 웨პ티드가 높은 친화력으로 XIAP 단백질의 표면 포켓(pocket)에 결합함을 보여주는 것이다. His-tag에 융합된 인간 XIAP(잔기 241–356)의 재조합 XIAP BIR3 단백질은 안정성과 가용성을

가졌으며, FP 기반 결합 분석법에 사용되었다.

[0581] 투여량 의존적 결합 FP 실험은 DMSO 내 시험 화합물의 일련의 희석액으로 수행하였다. 분석 완충액(100nM 인산 칼륨, pH 7.5; 100 μ g/ml 보빈 감마 글로부린; 0.02% 소듐 아지드, Invitrogen™ Life Technology로부터 입수) 내, 시험 시료 중 5 μ l의 시료, 미리 배양된 XIAP BIR3 단백질 (30 nM) 및 SM5F 웨티드(5nM)를 Dynex 96-웰, 검은색, 등근-바닥 플레이트(Fisher Scientific)에 최종 부피가 125 μ l이 되도록 첨가하였다. 각각의 분석을 위해, 재조합 XIAP BIR3 단백질과 SM5F를 함유하는 결합 웨티드 대조구(0% 억제율과 동일) 및 단지 유리 SM5F만을 함유하는 유리 웨티드 대조구(100% 억제율과 동일)가 포함되었다. 편광값은 결합이 평형에 도달하는 배양 3 시간 후에, ULTRA READER(Tecan U.S. Inc., Research Triangle Park, NC)를 사용하여 측정하였다. IC₅₀ 값, 결합 웨티드의 50%가 대체되는 저해제의 농도는 비선형 최소제곱 분석법을 이용한 플롯으로부터 결정되었다. 커브 피팅(fitting)은 GRAPHPAD PRISM 소프트웨어(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)를 이용하여 수행되었다.

[0582] 또한, 최적화 과정에서, FP 실험은 Mucrofluor®, ThermoLabsystems, 검은색, 등근-바닥 플레이트(Fisher Scientific)에서 ULTRA plate reader(Tecan, Research Triangle Park, NC)를 사용하여 수행하였다. 투여량 의존적 결합 실험은 활성 화합물의 일련의 희석액으로 수행하였다. 분석 완충액(100nM 인산 칼륨, pH 7.5; 100 μ g/ml 보빈 감마 글로부린; 0.02% 소듐 아지드) 내, 시험 시료 중 5 μ l의 시료, 미리 배양된 XIAP BIR3 단백질 (30 nM) 및 SM5F 웨티드(5nM)를 Dynex 96-웰에 최종 부피가 125 μ l이 되도록 첨가하였다. 각각의 분석을 위해, 재조합 XIAP-BIR3 및 SM5F Smac-Flu를 함유하는 네가티브 대조구(0% 억제율과 동일) 및 단지 유리 Smac-Flu 웨티드만을 함유하는 포지티브 대조구(100% 억제율과 동일)가 각각의 분석 플레이트에 포함될 것이다. 상기 플레이트를 쉐이커에서 15분 동안 혼합하고 실온에서 1-3시간 동안 배양하였다. 편광값은 여기 파장 485nm 및 방출 파장 530nm에서 측정하였다. 저해 퍼센티지는 % 저해 = 100[1-(mP_f - mP_i)/(mP_b - mP_f)], 상기 mP_f는 유리 웨타이드 대조구(최소 mP)이고, 상기 mP_b는 결합 웨티드 대조구 (최고 mP)인 식을 통해 구하였다. IC₅₀ 값, 결합 웨티드의 50%가 대체되는 저해제의 농도는 비선형 최소제곱 분석법을 이용한 플롯으로부터 결정되었고, 커브 피팅(fitting)은 GraphPad Prism® 소프트웨어를 이용하여 수행되었다. Smac 모사체에 대한 K_i 값은 상기 측정된 IC₅₀ 값 및 SM5F의 K_d 값으로부터 수학적 방법 및 FP-기반 분석법에 맞게 개발된 소프트웨어를 이용하여 도출되었다.

[0583] 결합 분석에서 시험한 경우, 본 발명의 입체구조적으로 구속된 Smac 모사체는 표 2에서 보듯이, XIAP BIR3에 대한 강한 결합 친화력을 나타내었다. 이들 결합 친화력들은 천연적인 Smac 웨티드 AVPI(서열번호 1)의 결합 친화력(1,183 ± 441 nM)보다 10 이상 더 나은 결과를 보였다. 이러한 데이터는 입체구조적으로 구속된 Smac 모사체가 IPA 활성의 강력한 저해제로서 작용할 것임을 나타낸다.

표 2

명칭	IC ₅₀ (μM)
SM-401	<1
SM-402	<1
SM-403	<1
YP-245P3	<100
YP-246P	<10
SM-330	<1
SM-337	<1
SM-350	<1
SM-356	<1
SM-376	<0.1
SM-377	<0.1
SM-404	<1
SM-405	<1
SM-406	<0.1
SM-407	<1

[0584]

SM-408	<1
SM-409	<1
SM-412	<10
SM-413	<1
SM-414	<1
SM-415	<1
SM-416	<1
SM-418	<1
SM-419	<1
SM-420	<1
SM-421	<1
SM-422	<1
SM-423	<10
SM-424	<10
SM-425	<1
SM-426	<10
SM-427	<1
SM-428	>10
SM-429	<1
SM-430	<1
SM-431	<1
SM-432	<1
SM-433	<1
SM-434	<10
SM-207	<1
SM-209	<1
SM-210	<1
SM-211	<1
SM-212	<1
SM-213	<1
SM-222	<1
SM-230	<10
SM-227	<1

[0585]

실시예 53

다른 IAP 단백질에 대한 저해제의 결합

다른 IAP 단백질들(ML-IAP, cIAP1 및 CIAP2)에 대한 입체구조적으로 구속된 Smac 모사체의 결합 능력을 테스트하기 위해서 결합 분석 조건이 개발되고 최적화되었다. His-tag에 융합된 재조합 cIAP1 BIR3 도메인(잔기 253-363), cIAP2 BIR3 도메인(잔기 238-349), 및 ML-IAP BIR3 도메인(잔기 63-179)이 상기 결합 분석법에 사용되었다. 다른 IAP 단백질에 대한 경쟁적 결합 분석이 XIAP BIR3에서 기술한 것과 유사하게 수행되었다. 간단하게, cIAP1, cIAP2, 및 ML-IAP에 각각 4.1nM, 6.6 nM, 및 160 nM의 높은 친화력으로 결합하는 고-친화력 트레이서 SM5F Smac-Flu 웨პ티드가 사용되었다. 하기의 단백질 농도 및 트레이서(tracer)가 경쟁적 분석에 사용되었다: 10 nM cIAP1 및 2 nM SM5F, 25 nM cIAP2 및 2 nM SM5F, 300 nM ML-IAP 및 5 nM SM5F.

[0589]

실시예 54

입체구조적으로 구속된 Smac 모사체에 의한 세포 성장 억제

다양한 암 세포주의 성장에 대한 본 발명의 화합물의 영향을 시험하였다. 세포는 시험 화합물을 포함하는 96-웰 편평한 바닥 세포 배양 플레이트에 3000세포/웰의 밀도로 접종되었고, 4일 동안 95% 공기 및 5% CO₂의 대기하에, 37°C에서 배양되었다. 화합물을 다른 농도로 처리한 후 세포 성장 억제 비율을 WST-8 kit(2-(2-메톡

시-4-니트로페닐)-3-(4-니트로페닐)-5-(2,4 디설포페닐)-2H-테트라졸리움 모노소듐 염; Dojindo Molecular Technologies, Inc., Gaithersburg, Maryland)를 이용하여 측정하였다. WST-8은 각각의 웰에 10%의 최종 농도로 첨가되었고, 그 다음 플레이트는 2~3시간 동안 37°C에서 배양되었다. 시료의 흡광도는 ULTRA Tecan Reader(Molecular Device)를 사용하여 450nm에서 측정하였다. 50%까지 세포 성장이 억제된 시험 화합물의 농도 (IC_{50})는 처리되지 않은 세포에서의 흡광도와 시험 화합물로 처리된 세포에서의 흡광도를 비교함으로써 계산되었다.

[0592]

상기 인간 유방암 세포주 MDA-MB-2131에 대하여 시험하였을 때, 본 발명의 상기 화합물들은 하기 표 3에서와 같이 강한 저해 활성을 나타내었으며, 이는 상기 화합물들이 암세포 성장의 강력한 억제제라는 것을 나타내는 것이다. 또한, 상기 었다(도 2). 또한, 상기 SK-OV-3 난소암 세포주에 대하여 시험하였을 때, 상기 화합물은 훨씬 더 강력한 효과를 나타내었다(표 3).

표 3

명칭	MDA-MB-231 IC_{50} (μM)	SK-OV-3 IC_{50} (μM)
YP-337	<1	<1
YP-376	<1	<1
SM-401	<1	<1
SM-402	<1	<1
SM-403	<1	<1
SM-404	<1	<1
YP-245P3	>1	not tested
YP-246P	>1	not tested
SM-330	<1	not tested
SM-350	<1	<1
SM-356	<1	not tested
SM-377	<1	<1
SM-405	<1	<1
SM-406	<1	<1
SM-407	<1	<1
SM-408	<1	<1
SM-409	<1	<1
SH-207	<1	<1
SM-412	>1	>1
SM-413	<100	<100
SM-414	<100	<100
SM-415	<1	<1
SM-416	<10	<10

[0593]

SM-418	<10	<10
SM-419	<10	<10
SM-420	<1	<1
SM-421	<1	<1
SM-422	<1	<1
SM-423	<100	<100
SM-424	>10	>10
SM-425	<10	<10
SM-426	<10	<10
SM-427	<1	<1
SM-428	>5	>5
SM-429	<10	<10
SM-430	<10	<10
SM-431	<1	<1
SM-432	<10	<10
SM-433	<10	<10
SM-434	<10	<10
SM-207	<10	<10
SM-209	<10	<10
SM-210	<1	<1
SM-211	<10	<10
SM-212	<10	<10
SM-213	<10	<10
SM-222	<1	<1
SM-230	<100	<100
SM-227	<10	<10

[0594]

실시예 55

YP-337에 의한 세포 사멸의 유도

유방암 MDA-MB-231 및 난소암 SK-OV-3 세포주(표 4)에서 세포 사멸을 유도하는 YP-337의 능력을 시험하였다. 세포는 48시간 동안 YP-337로 처리하였고 세포 생존능력은 트리판 불루 배제 평가법을 이용하여 결정되었다.

표 4

농도 (nM)	48 h후 사멸세포의 대략적인 %	
	MDA-MB-231	SK-OV-3
대조구	<5%	<5%
0.1	10%	20%
1	35%	40%
10	60%	65%
100	75%	75%

[0598]

실시예 56

유방암 이종이식 모델에서 SM-406(AT-406)의 항-종양 활성

MDA-MB-231 유방암 이종이식(누드 마우스) 모델에서 항-종양 약제로서 SM-406(AT-406)의 활성을 시험하였다. SM-406(AT-406)은 2주 동안 일주일 당 qd X 5로 투여되었다. 도 1에 도시된 바와 같이, SM-406(AT-406)은 SM-406(AT-406) 투여량이 30, 100, 및 200 mg/kg일 때 항-종양 활성을 보였다. 투여량-의존적 체중 손실은 100 및

200 mg/kg에서 11%까지 관찰되었다.

[0602] 실시예 57

전립선 암 이종이식 모델에서 SM-406(AT-406) 및 탁소테르의 항-종양 활성

PC-3 전립선 암 이종이식(누드 마우스) 모델에서 항-종양 약제로서 작용하는 SM-406(AT-406)만의 활성과 탁소테르와 조합한 경우의 활성을 시험하였다. 2주 동안 SM-406(AT-406)은 일주일 당 qd X 5씩, 탁소테르는 일주일 당 한번 투여되었다. 도 2에 도시된 바와 같이, SM-406(AT-406)은 SM-406(AT-406) 투여량이 100 및 200 mg/kg일 때 항-종양 활성을 보였다. 게다가, 탁소테르(8 mg/kg)과 조합하여 투여된 SM-406(AT-406)(100 mg/kg)의 경우는 증가된 항-종양 활성을 보였다.

[0605] 실시예 58

전립선 암 이종이식 모델에서 SM-406(AT-406) 및 티케르브®의 항-종양 활성

PC-3 전립선 암 이종이식(누드 마우스) 모델에서 항-종양 약제로서 작용하는 SM-406(AT-406)만의 활성과 티케르브®와 조합한 경우의 활성을 시험하였다. 2주 동안 SM-406(AT-406)은 일주일 당 qd X 5씩, 티케르브®는 일주일 당 하루에 두번씩(bid) X 5 투여되었다. 도 3에 도시된 바와 같이, SM-406(AT-406)은 SM-406(AT-406) 투여량이 100 및 200 mg/kg일 때 항-종양 활성을 보였다. 게다가, 티케르브®(90 mg/kg)과 조합하여 투여된 SM-406(AT-406)(100 mg/kg)의 경우는 증가된 항-종양 활성을 보였다.

[0608] 실시예 59

유방암 이종이식 모델에서 SM-406(AT-406) 및 탁소테르의 항-종양 활성

2LMP 유방암 이종이식 모델에서 항-종양 약제로서 작용하는 SM-406(AT-406)만의 활성과 탁소테르와 조합한 경우의 활성을 시험하였다. 2주 동안 SM-406(AT-406)은 일주일 당 qd X 5씩, 탁소테르는 일주일 당 한번 투여되었다. 도 4에 도시된 바와 같이, SM-406(AT-406)은 SM-406(AT-406) 투여량이 100 mg/kg일 때 항-종양 활성을 보였다. 게다가, 탁소테르(12 mg/kg)과 조합하여 투여된 SM-406(AT-406)(100 mg/kg)의 경우는 증가된 항-종양 활성을 보였다.

[0611] 실시예 60

유방암 이종이식 모델에서 SM-406(AT-406) 및 티케르브®의 항-종양 활성

2LMP 유방암 이종이식 모델에서 항-종양 약제로서 작용하는 SM-406(AT-406)만의 활성과 티케르브®와 조합한 경우의 활성을 시험하였다. 2주 동안 SM-406(AT-406)은 일주일 당 qd X 5씩, 티케르브®는 qd로 투여되었다. 도 5에 도시된 바와 같이, SM-406(AT-406)은 SM-406(AT-406) 투여량이 30, 100 및 200 mg/kg일 때 항-종양 활성을 보였다. 게다가, 티케르브®(90 mg/kg)과 조합하여 투여된 SM-406(AT-406)(30, 100 및 200 mg/kg)의 경우는 증가된 항-종양 활성을 보였다.

[0614] 실시예 61

췌장암 이종이식 모델에서 SM-406(AT-406) 항-종양 활성

Panc-1 췌장암 이종이식 모델에서 항-종양 약제로서 작용하는 SM-406(AT-406)의 활성을 시험하였다. SM-406(AT-406)은 일주일 당 qd X 5씩 투여되었다. 도 6에 도시된 바와 같이, SM-406(AT-406)은 SM-406(AT-406) 투여량이 30 및 100 mg/kg일 때 항-종양 활성을 보였다.

[0617] 실시예 62

[0618] 유방암 이종이식 모델에서 SM-406(AT-406)의 약물 스케줄 최적화

도 7에 도시되어 있듯이, MDA-MB-231 유방암 이종이식 모델(누드 마우스)에 SM-406(AT-406) 200 mg/kg을 사용하여 SM-406(AT-406)의 약물투여 스케줄의 최적화에 관한 연구를 수행하였다. 일주일에 1 내지 5일, qd X 5씩, 일주일에 1 내지 3일 qd X 씩, 또는 일주일에 한 번씩 투여한 경우에 항-종양 활성을 보였다. 체중 손실은 다른 약물 투여 스케줄에 비해 매주 투여하는 경우(<5%) 낫게 나타났다.

[0620]

[0621] 실시예 63

[0622] 암세포주에서 SM-406의 시험관내 활성

MDA-MB-231 유방암 세포주, SK-OV-3 및 OVCAR-4 난소암 세포주 및 SK-Mel-2 흑색종암 세포주에서 단일 약제로서 세포 성장을 저해하는 SM-406의 활성을 시험하였다. 세포는 4일 동안 처리되었다. 세포 성장은 WST-기반 분석법을 이용하여 결정되었다. 도 8에서 도시한 바와 같이, SM-406은 MDA-MB-231, SK-OV-3, SK-Mel-2 및 OVCAR-4의 4개의 암 세포주 모두를 각각 82 nM, 238 nM, 6638 nM 및 926 nM의 IC₅₀ 값으로 저해하였다.

[0624]

[0625] 실시예 64

[0626] 암세포주에서 SM-406의 시험관내 활성

HL-60 및 SR 백혈병 세포주에서 단일 약제로서 세포 성장을 저해하는 SM-406의 활성을 시험하였다. 세포는 4일 동안 처리되었다. 세포 성장은 WST-기반 분석법을 이용하여 결정되었다. 도 9에서 도시한 바와 같이, SM-406은 각각 58 nM 및 7290 nM의 IC₅₀ 값으로 양 세포주 모두를 저해하였다.

[0628]

실시예 65

[0629] 암세포주에서 SM-406의 시험관내 활성

인간 유방암 세포주에서 단일 약제로서 세포 성장을 저해하는 SM-406의 활성을 시험하였다. 세포는 4일 동안 처리되었다. 세포 성장은 WST-기반 분석법을 이용하여 결정되었다. 도 10에서 도시한 바와 같이, SM-406은 6개의 세포주 모두에서 세포 성장을 저해하였다.

[0631]

실시예 66

[0632] MDA-MB-436 세포주에서 TNF α와 조합한 SM-406의 시험관내 활성

인간 유방암 세포주 MDA-MB-436에서 TNF α와 조합하여 단일 약제로서 세포 성장을 저해하는 SM-406 및 SM-428의 활성을 시험하였다. 세포는 4일 동안 TNF α 단독으로 처리하거나, 다른 농도의 SM-406 또는 SM-428과의 조합으로 처리하였다. 세포 성장은 WST-기반 분석법을 이용하여 결정되었다. 도 11에서 도시한 바와 같이, TNF α 단독으로 처리한 경우에 비해 TNF α와 조합한 SM-406의 경우가 증가된 세포 성장 저해를 나타내었다.

[0634]

실시예 67

[0635] SUM-159 세포주에서 TNF α와 조합한 SM-406의 시험관내 활성

인간 유방암 세포주 SUM-159에서 TNF α와 조합하여 단일 약제로서 세포 성장을 저해하는 SM-406 및 SM-428의 활성을 시험하였다. 세포는 4일 동안 TNF α 단독으로 처리하거나, 다른 농도의 SM-406 또는 SM-428과의 조합으로 처리하였다. 세포 성장은 WST-기반 분석법을 이용하여 결정되었다. 도 12에서 도시한 바와 같이, TNF α 단독으로 처리한 경우에 비해 TNF α와 조합한 SM-406의 경우가 증가된 세포 성장 저해를 나타내었다.

[0637] 실시예 68

[0638] Panc-1 세포주에서 TRAIL과 조합한 SM-406의 시험관내 활성

인간 췌장 세포주 Panc-1에서 TRAIL과 조합하여 세포 성장을 저해하는 SM-406의 활성을 시험하였다. 세포는 4일 동안 TRAIL 단독으로 처리하거나, 다른 농도의 SM-406과의 조합으로 처리하였다. 세포 성장은 WST-기반 분석법을 이용하여 결정되었다. 도 13에서 도시한 바와 같이, TRAIL 단독으로 처리한 경우에 비해 TRAIL과 조합한 SM-406의 경우가 증가된 세포 성장 저해를 나타내었다.

[0640] 실시예 69

[0641] MDA-231 (2LMP) 세포주에서 TRAIL과 조합한 SM-406의 시험관내 활성

인간 유방암 세포주 MDA-MB-231 (2LMP)에서 TRAIL과 조합하여 세포 성장을 저해하는 SM-406의 활성을 시험하였다. 세포는 4일 동안 TRAIL 단독으로 처리하거나, 다른 농도의 SM-406과의 조합으로 처리하였다. 세포 성장은 WST-기반 분석법을 이용하여 결정되었다. 도 14에서 도시한 바와 같이, TRAIL 단독으로 처리한 경우에 비해 TRAIL과 조합한 SM-406의 경우가 증가된 세포 성장 저해를 나타내었다.

[0643] 실시예 70

[0644] Panc-1 세포주에서 켈시타빈과 조합한 SM-406의 시험관내 활성

인간 췌장 세포주 Panc-1에서 켈시타빈과 조합하여 세포 성장을 저해하는 SM-406의 활성을 시험하였다. 세포는 4일 동안 켈시타빈 단독으로 처리하거나, 다른 농도의 SM-406과의 조합으로 처리하였다. 세포 성장은 WST-기반 분석법을 이용하여 결정되었다. 도 15에서 도시한 바와 같이, 켈시타빈 단독으로 처리한 경우에 비해 켈시타빈과 조합한 SM-406의 경우가 증가된 세포 성장 저해를 나타내었다.

[0646] 실시예 71

[0647] Panc-1 세포주에서 미토잔트론과 조합한 SM-406의 시험관내 활성

인간 췌장 세포주 Panc-1에서 미토잔트론과 조합하여 세포 성장을 저해하는 SM-406의 활성을 시험하였다. 세포는 4일 동안 미토잔트론 단독으로 처리하거나, 다른 농도의 SM-406과의 조합으로 처리하였다. 세포 성장은 WST-기반 분석법을 이용하여 결정되었다. 도 16에서 도시한 바와 같이, 미토잔트론 단독으로 처리한 경우에 비해 미토잔트론과 조합한 SM-406의 경우가 증가된 세포 성장 저해를 나타내었다.

[0649] 실시예 72

[0650] PC3 세포주에서 로스코비틴과 조합한 SM-406의 시험관내 활성

인간 전립선 세포주 PC3에서 로스코비틴(Ros)과 조합하여 세포 성장을 저해하는 SM-406의 활성을 시험하였다. 세포는 4일 동안 SM-406 단독으로 처리하거나, 다른 농도의 로스코비틴과의 조합으로 처리하였다. 세포 성장은 WST-기반 분석법을 이용하여 결정되었다. 도 17에서 도시한 바와 같이, 로스코비틴과 조합한 SM-406의 경우가 세포 성장을 저해하였다.

[0652] 실시예 73

[0653] MDA-MB-453 세포주에서 탁소테르와 조합한 SM-406의 시험관내 활성

인간 유방암 세포주 MDA-MB-453에서 탁소테르와 조합하여 세포 성장을 저해하는 SM-406의 활성을 시험하였다. 세포는 4일 동안 TXT 단독으로 처리하거나, 다른 농도의 SM-406과의 조합으로 처리하였다. 세포 성장은 WST-기반 분석법을 이용하여 결정되었다. 도 18에서 도시한 바와 같이, 탁소테르 단독으로 처리한 경우에 비해 탁소테

르와 조합한 SM-406의 경우가 증가된 세포 성장 저해를 나타내었다.

[0655] 실시예 74

Panc-1 세포주에서 VP-16과 조합한 SM-406의 시험관내 활성

인간 췌장 세포주 Panc-1에서 VP-16과 조합하여 세포 성장을 저해하는 SM-406의 활성을 시험하였다. 세포는 4일 동안 VP 단독으로 처리하거나, 다른 농도의 SM-406과의 조합으로 처리하였다. 세포 성장은 WST-기반 분석법을 이용하여 결정되었다. 도 19에서 도시한 바와 같이, VP-16 단독으로 처리한 경우에 비해 VP-16과 조합한 SM-406의 경우가 증가된 세포 성장 저해를 나타내었다.

[0658] 실시예 75

MDA-MB-231 세포에서 cIAP-1 단백질에 대한 SM-406의 영향

MDA-MB-231 암세포에서 cIAP-1 단백질에 대한 SM-406 및 SM-428의 영향을 측정하였다. 세포를 다른 농도 및 시간-포인트에서 SM-406 또는 SM-428로 처리하였다. 단백질 레벨은 웨스턴 블랏팅에 의해 분석되었다. 도 20에서 도시한 바와 같이, SM-406은 cIAP-1 단백질 레벨을 감소시켰다.

[0661] 실시예 76

SK-OV-3 세포에서 cIAP-1 및 cIAP-2 단백질에 대한 SM-406의 영향

SK-OV-3 암세포에서 cIAP-1 및 cIAP-2 단백질에 대한 SM-406 및 SM-428의 영향을 측정하였다. 세포를 다른 농도 및 시간-포인트에서 SM-406 또는 SM-428로 처리하였다. 단백질 레벨은 웨스턴 블랏팅에 의해 분석되었다. 도 21에서 도시한 바와 같이, SM-406은 cIAP-1 및 cIAP-2 단백질 레벨을 감소시켰다.

[0664] 실시예 77

MDA-MB-231 세포에서 SM-406에 의한 세포사멸의 유도

MDA-MB-231 유방암 세포에서 SM-406 또는 SM-428에 의한 세포사멸의 유도를 측정하였다. 세포는 다른 시간 동안 SM-406 또는 SM-428로 처리하였으며, 세포사멸을 FITC 아넥신 V/프로페듭 이오디데 염색에 의해 유동 세포계수기를 이용하여 분석하였다. 도 22에서 도시한 바와 같이, SM-406 3 μ M은 MDA-MB-231 유방암 세포에서 세포사멸을 유도하였다.

[0667] 실시예 78

SK-OV-3 세포에서 SM-406에 의한 세포사멸의 유도

SK-OV-3 난소암 세포에서 SM-406 또는 SM-428에 의한 세포사멸의 유도를 측정하였다. 세포는 다른 농도에서 SM-406 또는 SM-428로 처리하였다. 세포사멸을 FITC 아넥신 V/프로페듭 이오디데 염색에 의해 유동 세포계수기를 이용하여 분석하였다. 도 23에서 도시한 바와 같이, SM-406 0.1, 0.3, 1 및 3 μ M은 SK-OV-3 난소암 세포에서 세포사멸을 유도하였다.

[0670] 실시예 79

Panc-1 세포에서 SM-406에 의한 세포사멸의 유도

Panc-1 췌장암 세포에서 SM-406 또는 SM-428에 의한 세포사멸의 유도를 측정하였다. 세포는 다른 농도에서 SM-406 또는 SM-428로 처리하였다. 세포사멸을 FITC 아넥신 V/프로페￬ 이오디데 염색에 의해 유동 세포계수기를 이용하여 분석하였다. 도 24에서 도시한 바와 같이, SM-406 0.3, 1 및 3 μ M은 Panc-1 췌장암 세포에서 세포사

멸을 유도하였다.

[0673]

실시예 80

[0675]

MDA-MB-231 이종이식 모델에서 SM-406의 항-종양 활성

[0676]

중증 복합 면역결핍(SCID) 쥐에서 인간 유방암 MDA-MB-231 이종이식 모델에서 항-종양 약제로서 작용하는 SM-406의 활성을 시험하였다. 종양이 자라 평균 크기 150mm³이 되었을 때 치료를 시작하였다. SM-406은 2 주 동안 일주일에 5일씩 매일, 경구 가바즈(oral gavage)를 통해 투여되었다. 탁소테르는 2 주 동안 일주일에 한번 정맥으로 투여되었다. 도 25에 도시된 바와 같이, SM-406은 30 및 100 mg/kg PO에서 항-종양 활성을 나타내었다.

[0677]

실시예 81

[0678]

PC-3 이종이식 모델에서 SM-406의 항-종양 활성

[0679]

누드 마우스의 인간 전립선암 PC-3 이종이식 모델에서 항-종양 약제로서 작용하는 SM-406의 활성을 시험하였다. 종양이 자라 평균 크기 100mm³이 되었을 때 치료를 시작하였다. SM-406은 15-25일 사이 2주 동안 및 43-53일 사이 2주 동안 일주일에 5일씩 매일, 경구 가바즈를 통해 투여되었다. 탁소테르는 3주 동안 일주일에 한번, 16, 23, 44일에 정맥으로 투여되었다. 도 26에 도시된 바와 같이, SM-406 단독으로, 또는 탁소테르와 조합하여 항-종양 활성을 나타내었다.

[0680]

실시예 82

[0681]

2LMP 이종이식 모델에서 SM-406의 항-종양 활성

[0682]

누드 마우스의 인간 유방암 2LMP 이종이식 모델에서 항-종양 약제로서 작용하는 SM-406의 활성을 시험하였다. SM-406을 복강 내 또는 경구 내로 16-26일 사이 1-일 동안 매일 투여하였다. 탁소테르는 2주 동안 일주일에 한번 정맥으로 투여되었다. 종양 괴사 인자(TNF)-관련 세포사멸-유도 리간드(TRAIL)는 16-26일 사이 10일 동안 하루에 한 번 복강내로 투여하였다. 도 27에 도시된 바와 같이, SM-406 단독으로 또는 TRAIL과 조합하여 항-종양 활성을 나타내었다.

[0683]

실시예 83

[0684]

IAP 단백질 BIR3 도메인에 대한 SM-406의 결합

[0685]

IAP 단백질의 4개의 구성 중 BIR3 도메인에 대한 SM-406 및 SM-428의 경쟁적 결합 커브는 형광-편광-기반 결합 분석법을 이용하여 결정되었다. 상기 시험한 IAP 단백질은 (A) XIAP; (B) cIAP1; (C) cIAP2; (D) ML-IAP를 포함한다. 도 28에 도시된 바와 같이, SM-406은 4개의 모든 IAP 단백질과 결합한다.

[0686]

이상 본 발명을 충분히 설명함으로써, 당업자라면 본 발명의 범위 또는 이들의 어떤 실시예에도 영향을 주지 않으면서 조건, 형태 및 다른 매개변수들을 광범위하고 동등한 범위 내에서도 본 발명을 수행할 수 있다는 점을 알 수 있을 것이다. 본 발명에서 언급된 모든 특허, 특히출원 및 공개는 원용을 통해 그 전체가 본 발명에 완전히 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0363]

도 1은 유방암 이종이식 모델에서 SM-406(AT-406)의 항-종양 활성을 도시한 그래프이다.

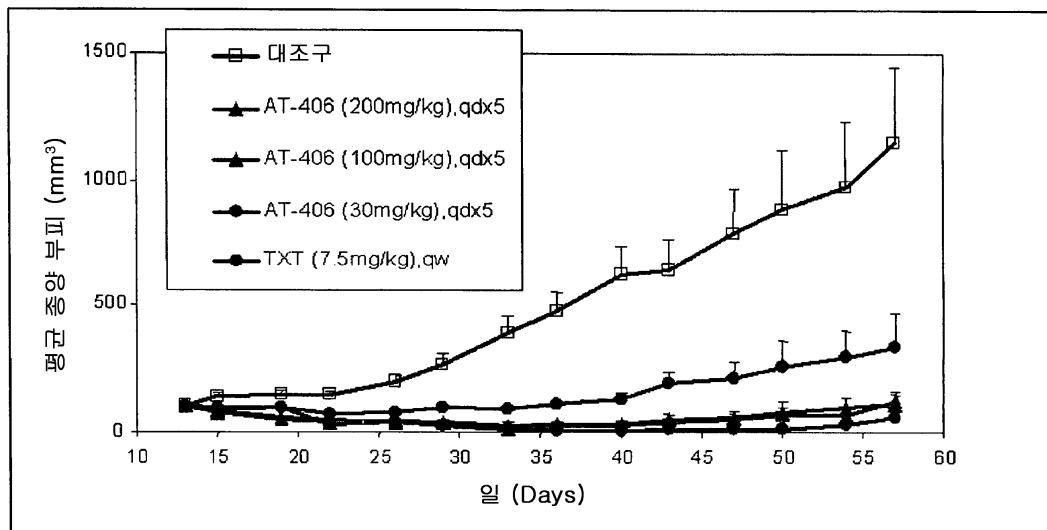
[0364]

도 2는 전립선암 이종이식 모델에서 SM-406(AT-406) 및 탁소테르의 항-종양 활성을 도시한 그래프이다.

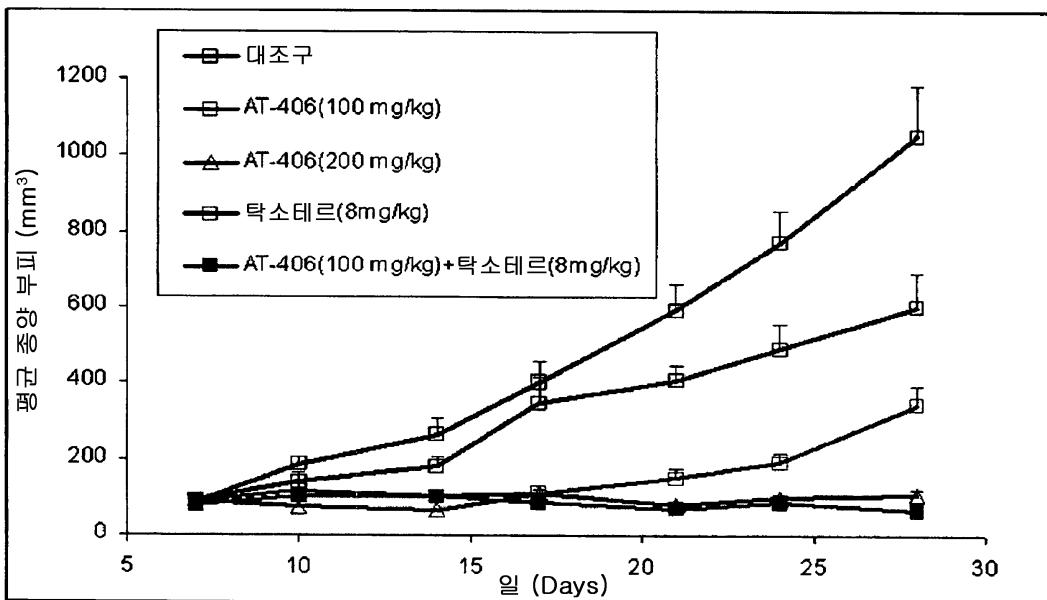
- [0365] 도 3은 전립선암 이종이식 모델에서 SM-406(AT-406) 및 티케르브®의 항-종양 활성을 도시한 그래프이다.
- [0366] 도 4는 유방암 이종이식 모델에서 SM-406(AT-406) 및 탁소테르의 항-종양 활성을 도시한 그래프이다.
- [0367] 도 5는 유방암 이종이식 모델에서 SM-406(AT-406) 및 티케르브®의 항-종양 활성을 도시한 그래프이다.
- [0368] 도 6은 췌장암 이종이식 모델에서 SM-406(AT-406) 및 켐시타빈의 항-종양 활성을 도시한 그래프이다.
- [0369] 도 7은 유방암 이종이식 모델에서 SM-406(AT-406)의 약물 스케줄 최적화 연구를 도시한 그래프이다.
- [0370] 도 8은 MDA-MB-231 유방암 세포주, SK-OV-3 및 OVCAR-4 난소암 세포주 및 SK-Mel-2 흑색종암 세포주에서 SM-406에 의한 세포성장 저해를 도시한 그래프이다.
- [0371] 도 9는 HL-60 및 SR 백혈병 세포주에서 SM-406에 의한 세포성장 저해를 도시한 그래프이다.
- [0372] 도 10은 BT-549, MDA-MB-415, SUM-159, MDA-MB-468, MDA-MB-453 및 2LMP 인간 유방암 세포주에서 SM-406에 의한 세포성장 저해를 도시한 그래프이다.
- [0373] 도 11은 MDA-MB-436 인간 유방암 세포주에서 SM-406과 TNF α의 조합에 의한 세포성장 저해를 도시한 그래프이다.
- [0374] 도 12는 SUM-159 인간 유방암 세포주에서 SM-406과 TNF α의 조합에 의한 세포성장 저해를 도시한 그래프이다.
- [0375] 도 13은 Panc-1 인간 췌장 세포주에서 SM-406과 TRAIL의 조합에 의한 세포성장 저해를 도시한 그래프이다.
- [0376] 도 14는 MDA-MB-231(2LMP) 인간 유방암 세포주에서 SM-406과 TRAIL의 조합에 의한 세포성장 저해를 도시한 그래프이다.
- [0377] 도 15는 Panc-1 인간 췌장 세포주에서 SM-406과 켐시타빈의 조합에 의한 세포성장 저해를 도시한 그래프이다.
- [0378] 도 16은 Panc-1 인간 췌장 세포주에서 SM-406과 미토잔트론(mitoxantrone)의 조합에 의한 세포성장 저해를 도시한 그래프이다.
- [0379] 도 17은 PC3 인간 전립선 세포주 PC3에서 로스코비틴(Ros)과 SM-406의 조합에 의한 세포성장 저해를 도시한 그래프이다.
- [0380] 도 18은 MDA-MB-453 인간 유방암 세포주에서 SM-406과 탁소테르(TXT)의 조합에 의한 세포성장 저해를 도시한 그래프이다.
- [0381] 도 19는 Panc-1 인간 췌장 세포주에서 SM-406과 VP-16의 조합에 의한 세포성장 저해를 도시한 그래프이다.
- [0382] 도 20은 MDA-MB-231 암세포에서 cIAP-1 단백질에 대한 Smac 모사체의 효과를 도시한 것이다.
- [0383] 도 21은 SK-OV-3 암세포에서 cIAP-1/2 단백질에 대한 Smac 모사체의 효과를 도시한 것이다.
- [0384] 도 22는 MDA-MB-231 유방암 세포에서 SM-406에 의한 세포사멸의 유도를 도시한 것이다.
- [0385] 도 23은 SK-OV-3 난소암 세포에서 SM-406에 의한 세포사멸의 유도를 도시한 것이다.
- [0386] 도 24는 Panc-1 췌장암 세포에서 SM-406에 의한 세포사멸의 유도를 도시한 것이다.
- [0387] 도 25는 중증 복합 면역결핍(SCID) 쥐에서 인간 유방암 MDA-MB-231 이종이식 모델의 SM-406에 의한 종양 성장 저해를 도시한 그래프이다.
- [0388] 도 26은 누드마우스에서 인간 전립선암 PC-3 이종이식 모델의 SM-406에 의한 종양 성장 저해를 도시한 그래프이다.
- [0389] 도 27은 누드마우스에서 인간 유방암의 2LMP 이종이식 모델에서 SM-406에 의한 종양 성장 저해를 도시한 그래프이다.
- [0390] 도 28은 형광-편광-기반의 결합 분석법을 이용하여 결정된, IAP 단백질의 4개 구성원((A) XIAP; (B) cIAP1; (C) cIAP2; (D) ML-IAP)의 BIR3 도메인에 대한 SM-406 및 SM-428의 경쟁적 결합 곡선을 도시한 일련의 그래프이다.

도면

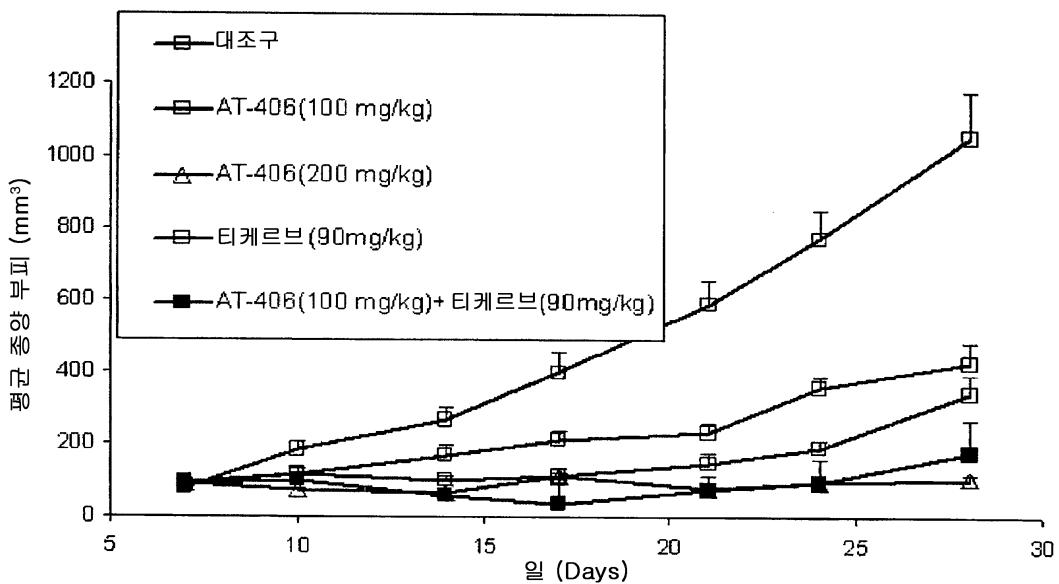
도면1



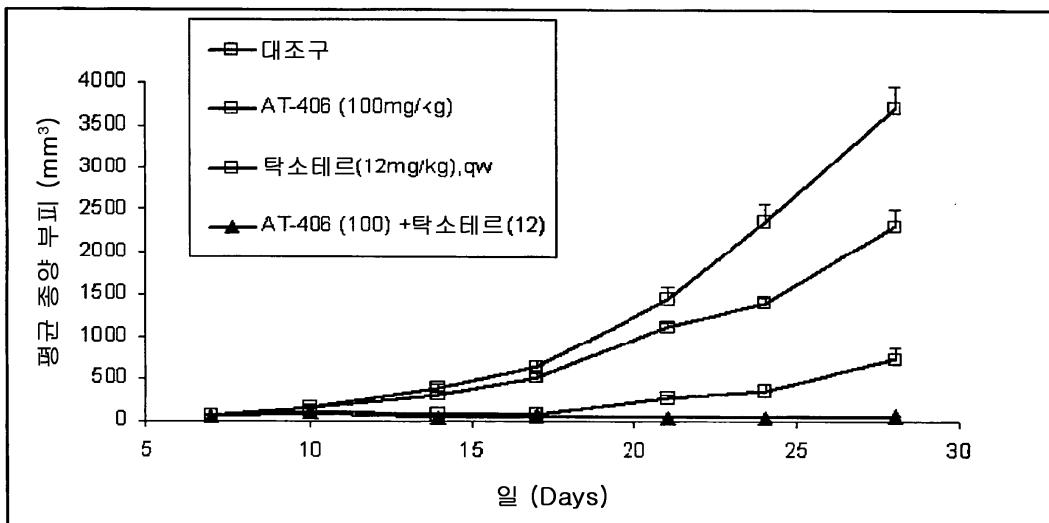
도면2



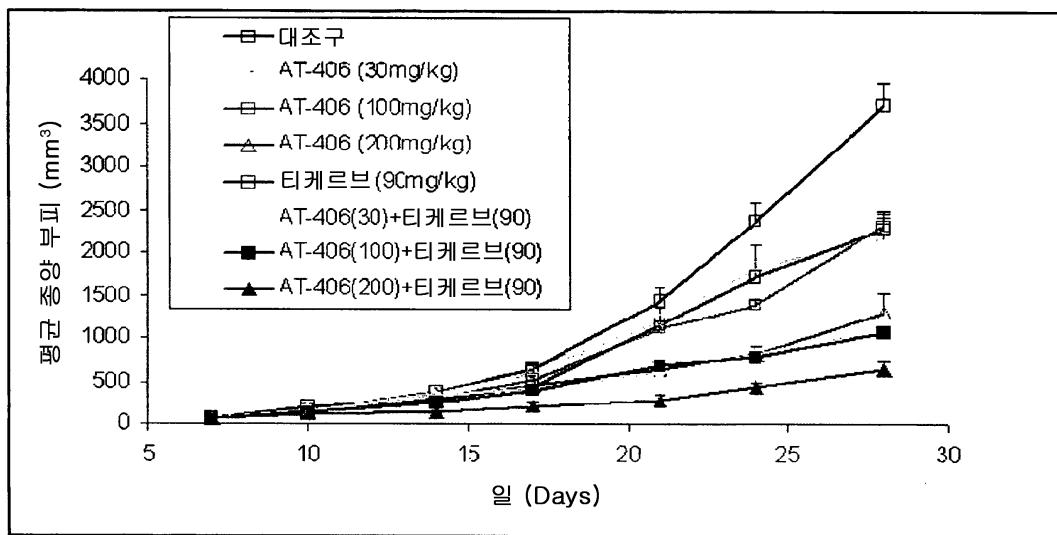
도면3



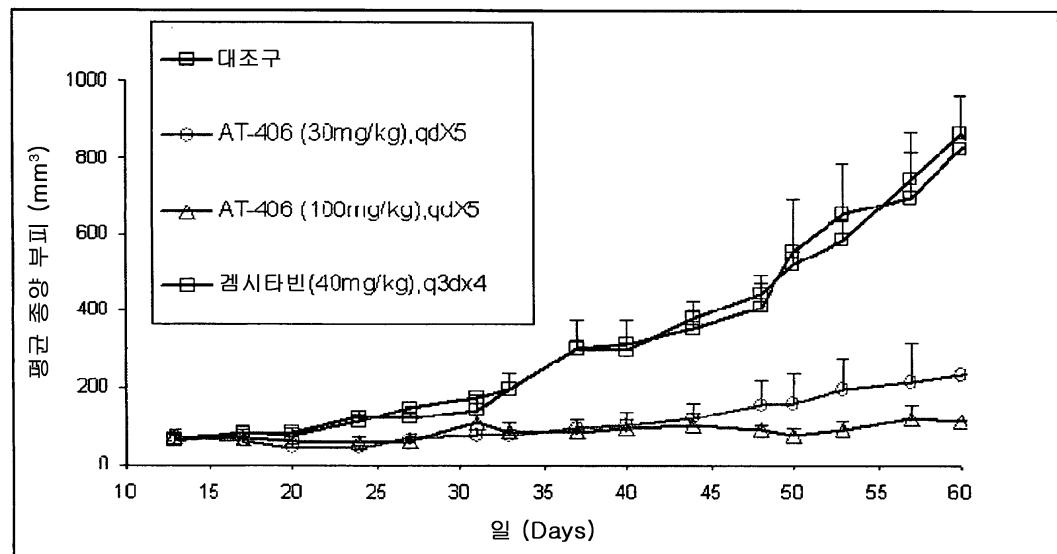
도면4



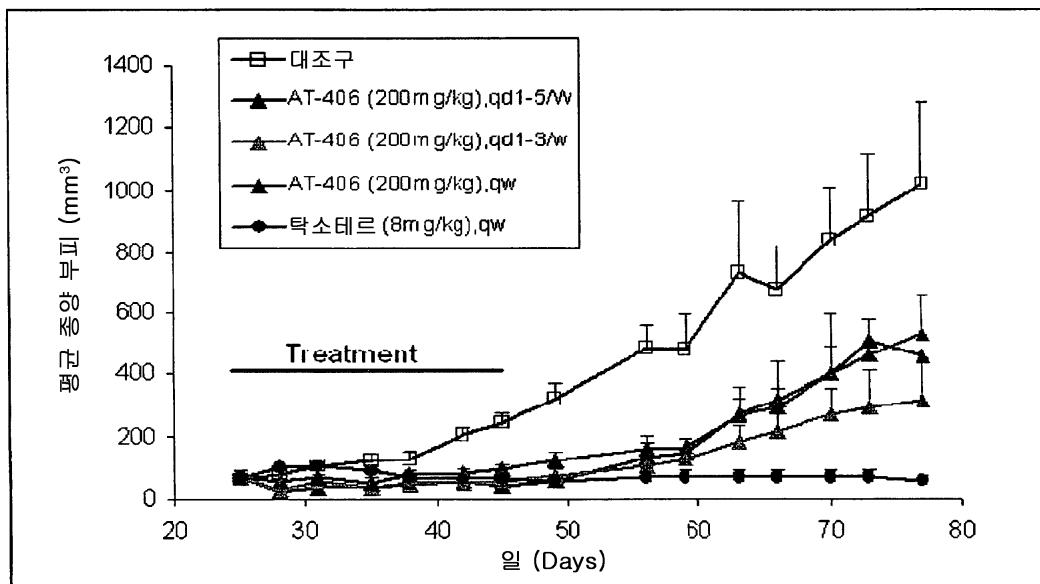
도면5



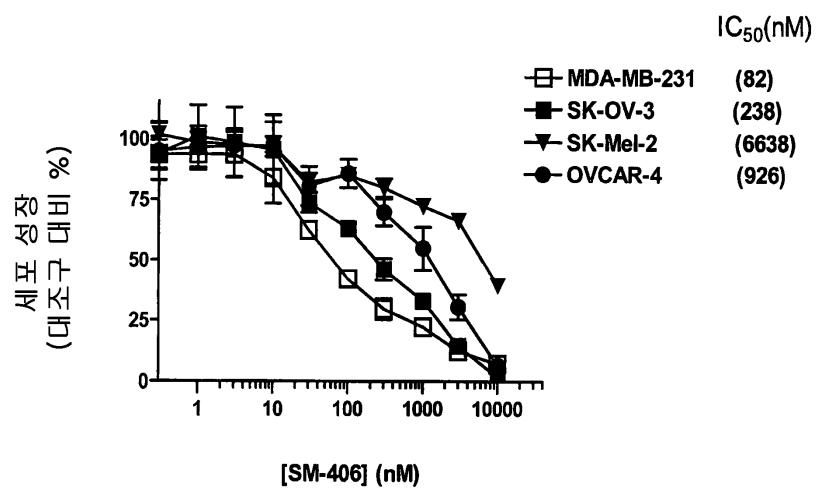
도면6



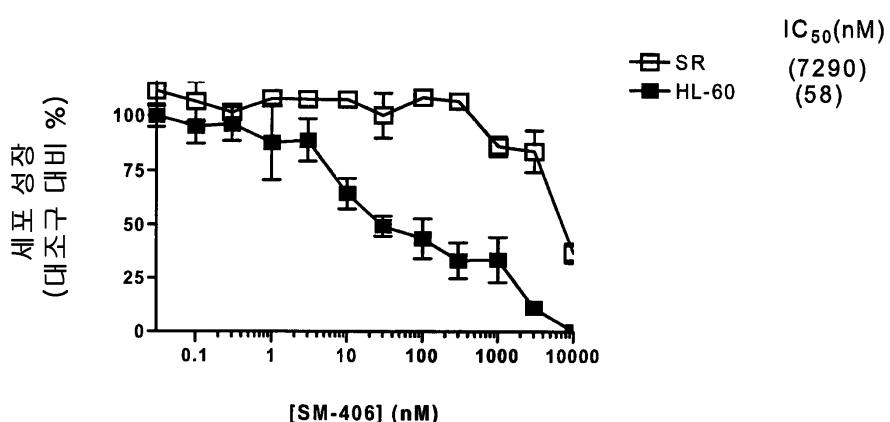
도면7



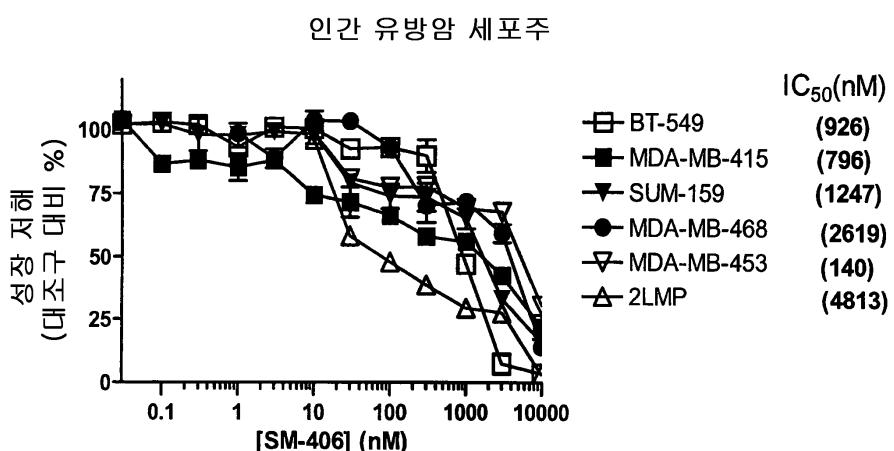
도면8



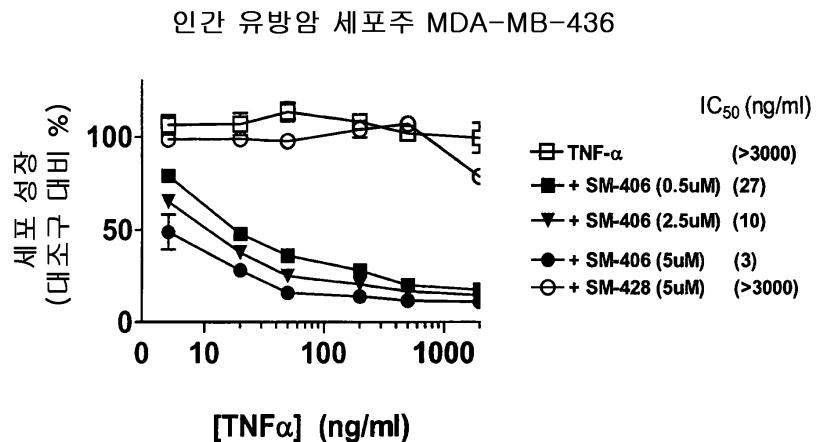
도면9



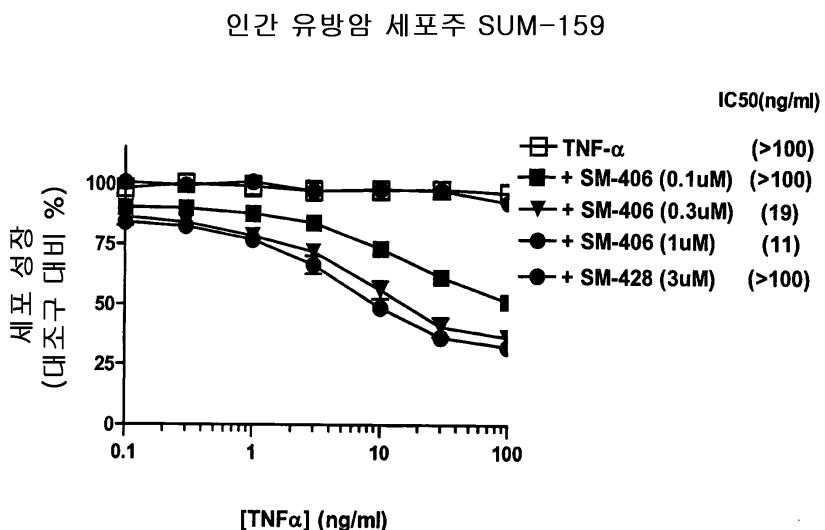
도면10



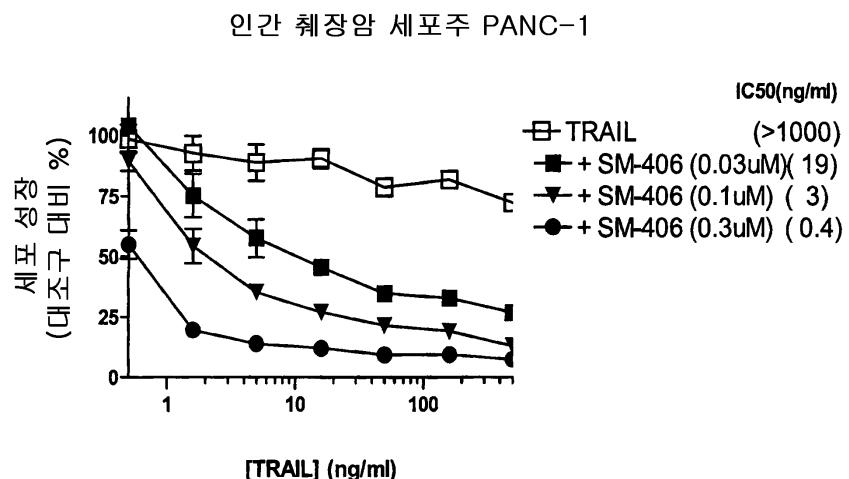
도면11



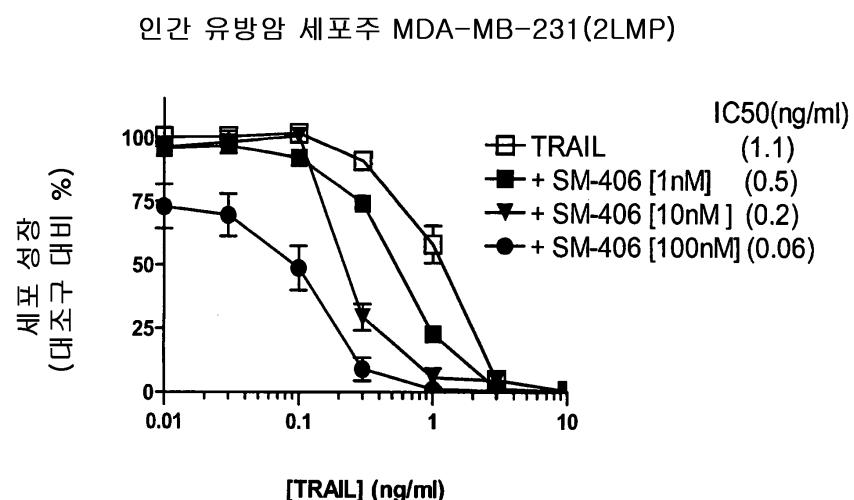
도면12



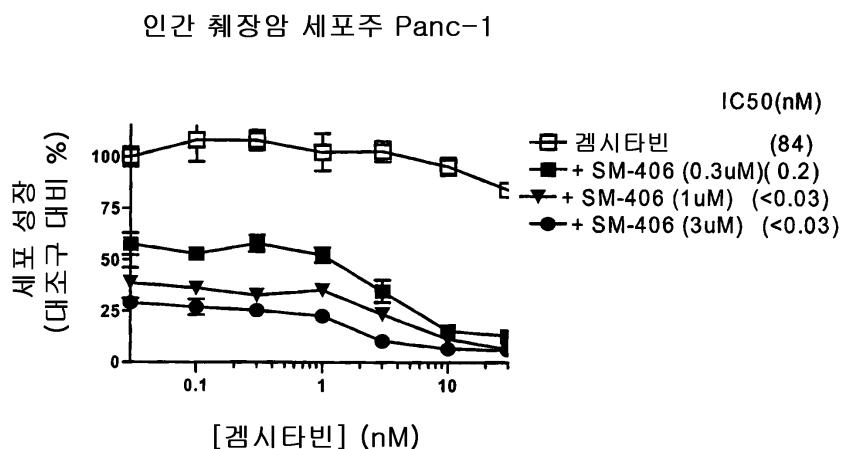
도면13



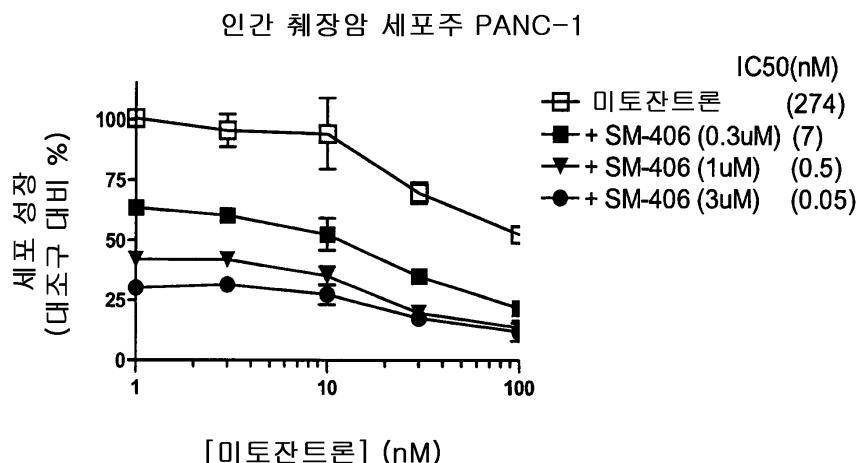
도면14



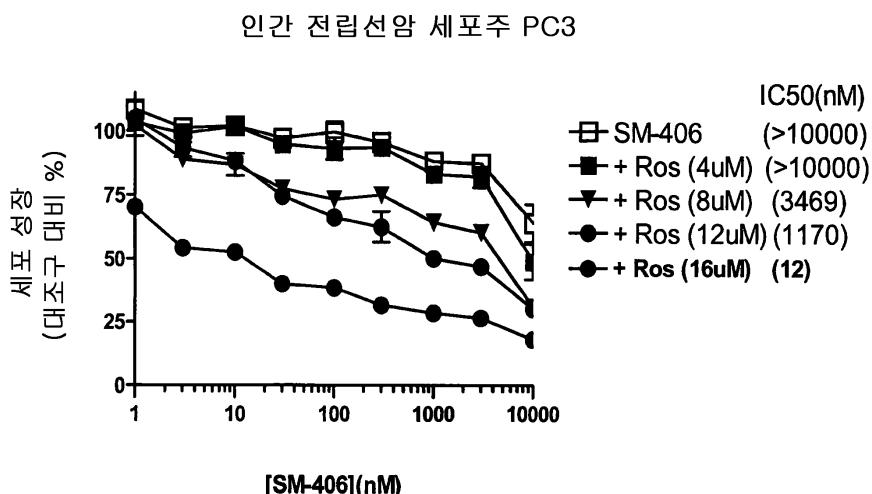
도면15



도면16

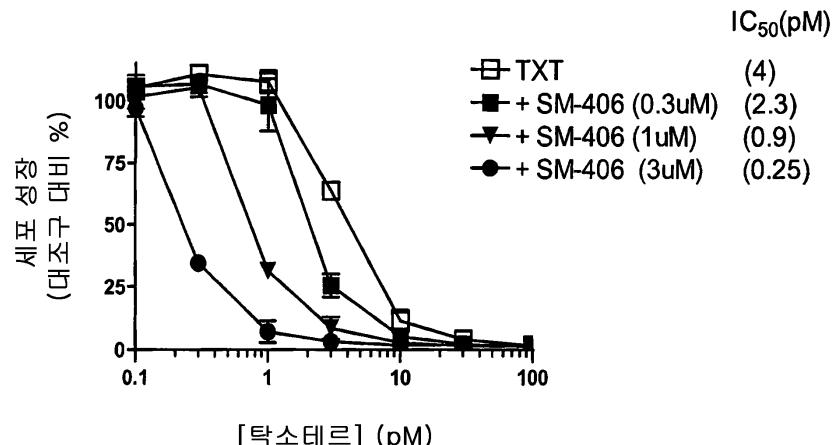


도면17



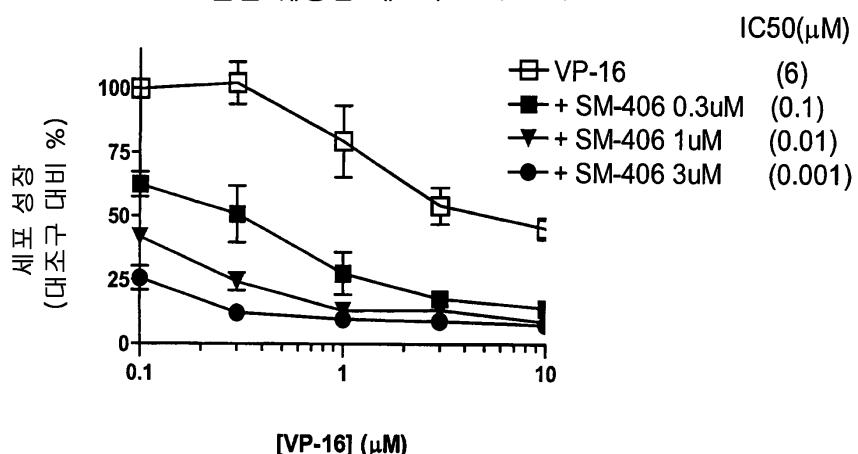
도면18

인간 유방암 세포주 MDA-MB-453

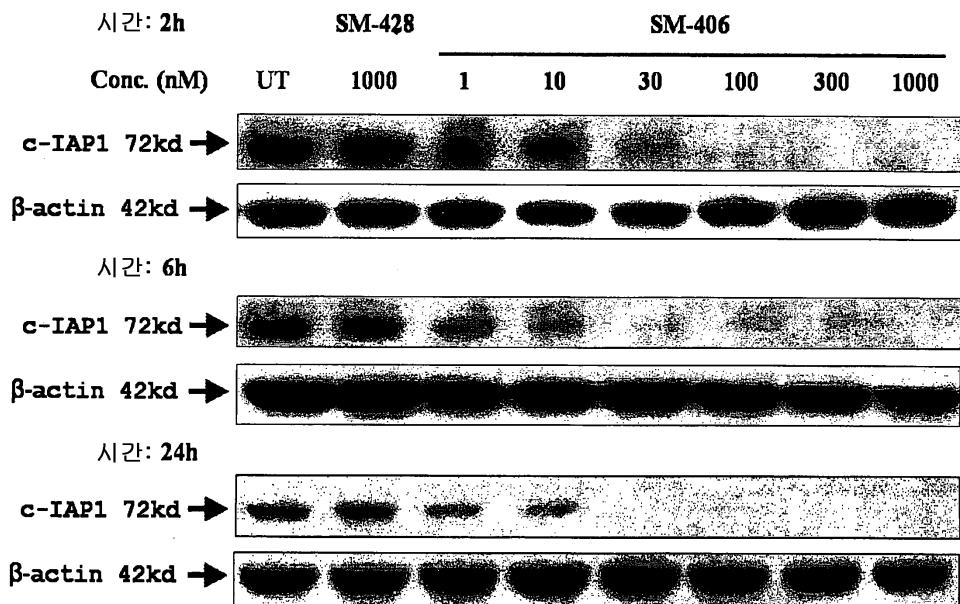


도면19

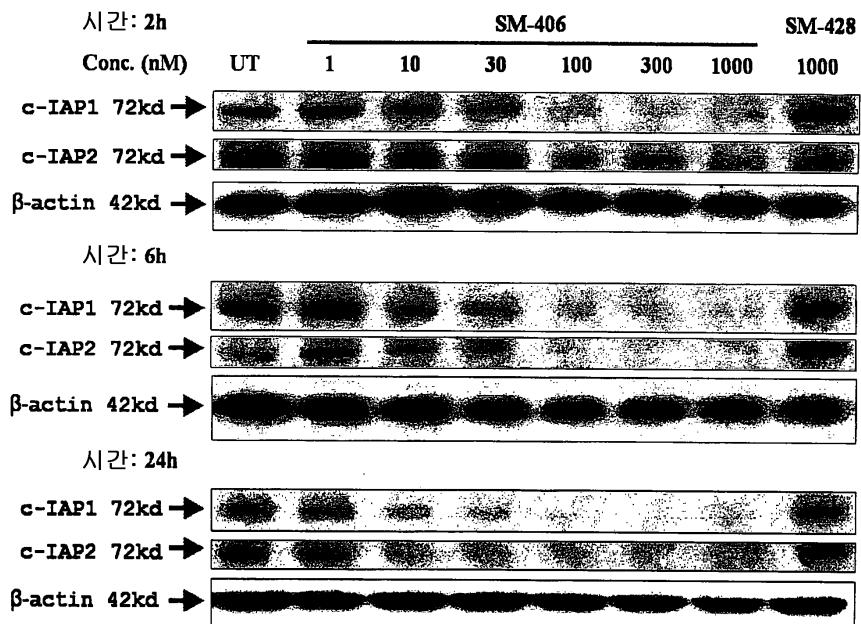
인간 췌장암 세포주 PANC-1



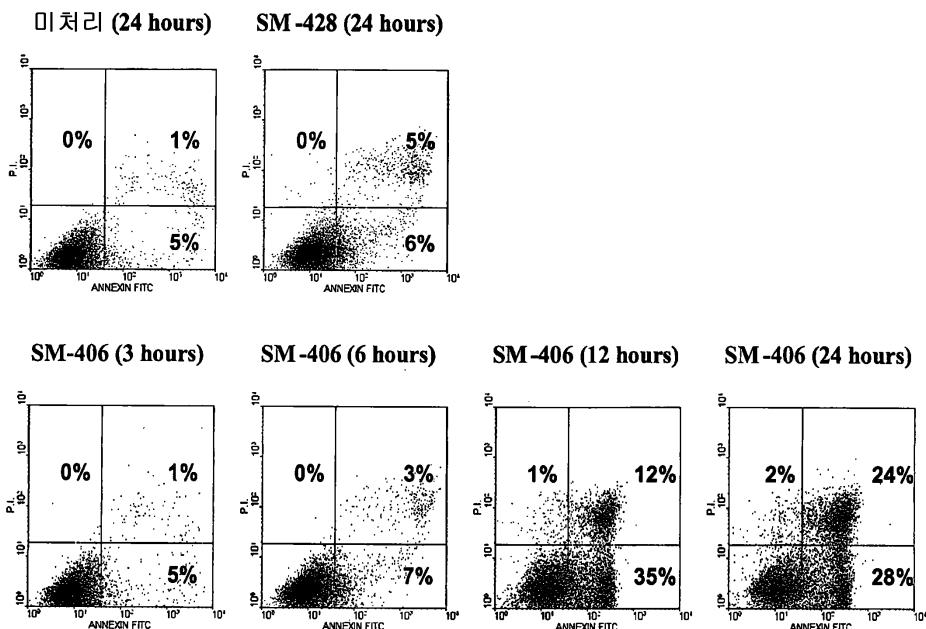
도면20



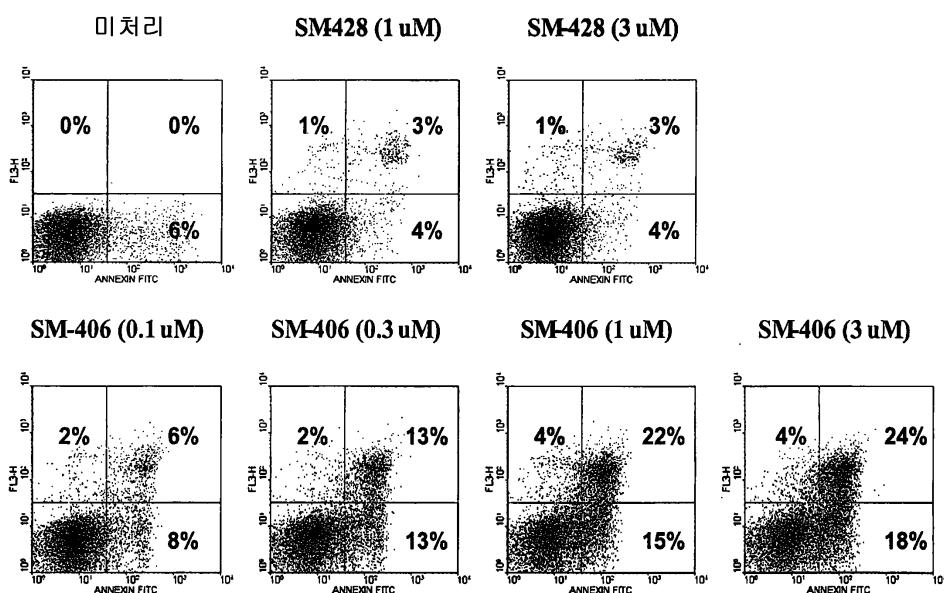
도면21



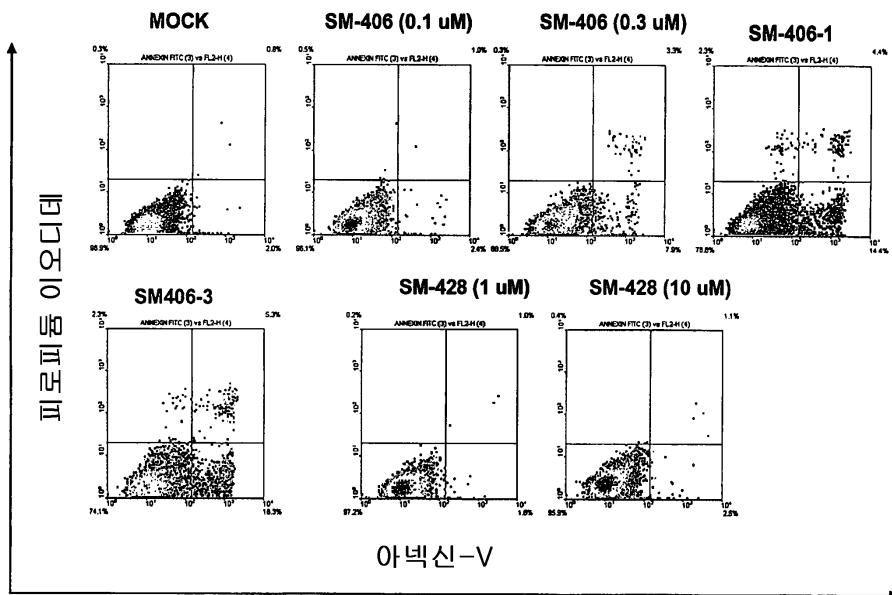
도면22



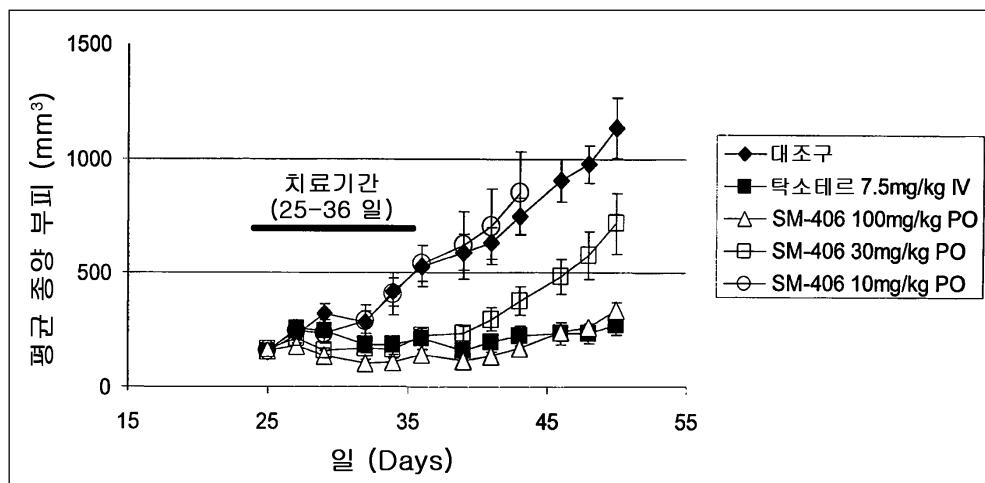
도면23



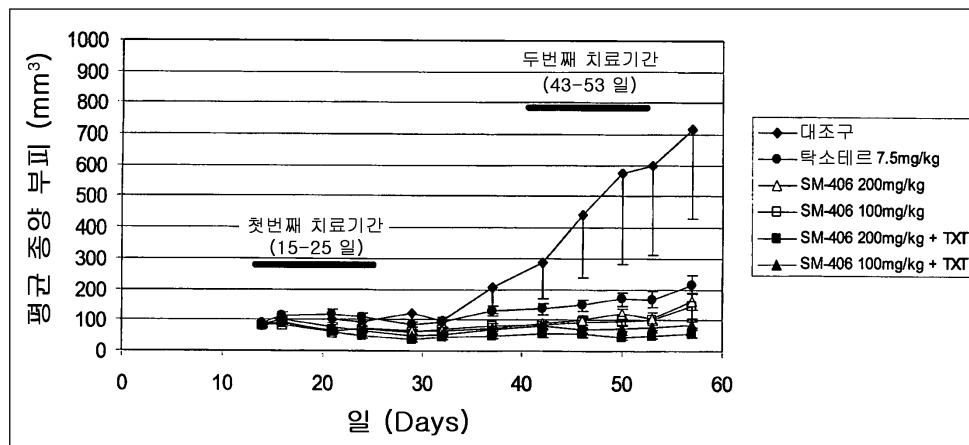
도면24



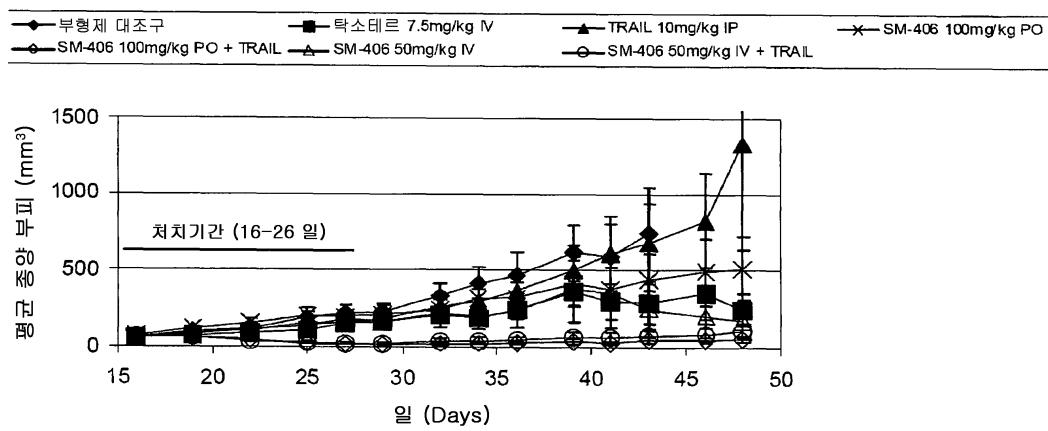
도면25



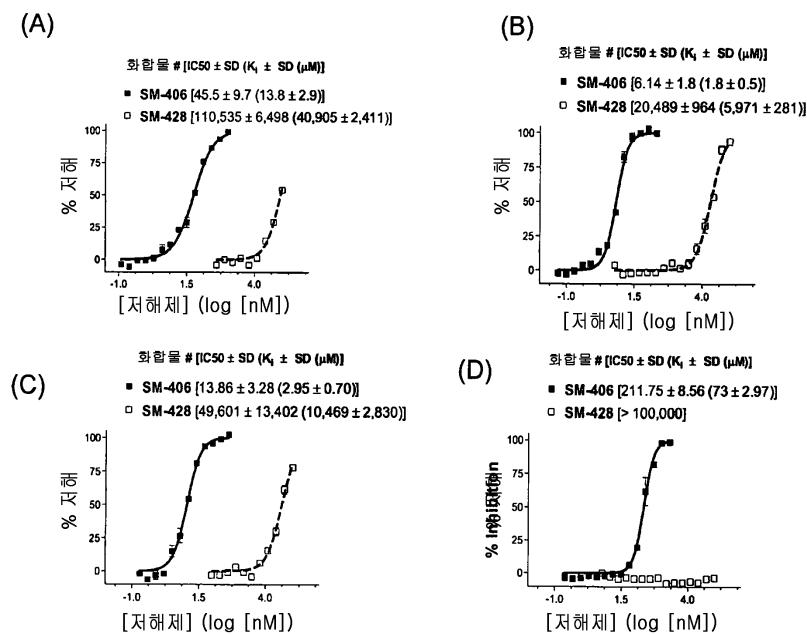
도면26



도면27



도면28



서 롤 목 록

- <110> The Regents of the University of Michigan
- <120> Diazo Bicyclic Smac Mimetics and the Uses Thereof
- <130> IPA090413
- <140> KR 10-2009-7023384
- <141> 2009-11-09
- <150> US 60/923,348
- <151> 2007-04-13
- <160> 2
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 4
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- <220>
- <223> Synthetic

<400> 1
Ala Val Pro Ile
1

<210> 2
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 2
Ala Thr Pro Phe
1