(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0067654
(43) 공개일자 2008년07월21일

(51) Int. Cl.
A61K 31/553 (2006.01) *A61K 31/4025* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7011406
(22) 출원일자 2008년05월13일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2008년05월13일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/068410
국제출원일자 2006년11월13일
(87) 국제공개번호 WO 2007/054579
국제공개일자 2007년05월18일
(30) 우선권주장
60/736,222 2005년11월14일 미국(US)

(71) 출원인
유니베르시태트 취리히
스위스 체하-8006 취리히 래미슈트라쎄 71
(72) 발명자
와흐텔, 마르코
스위스 체하-8032 취리히 슈타인비스스트라쎄 75 유니버시티칠드런스 호스피털 디파트먼트 온콜로지
샤퍼, 베아트, 베.
스위스 체하-8032 취리히 슈타인비스스트라쎄 75 유니버시티칠드런스 호스피털 디파트먼트 온콜로지
암스투츠, 랄프
스위스 체하-8032 취리히 슈타인비스스트라쎄 75 유니버시티칠드런스 호스피털 디파트먼트 온콜로지
(74) 대리인
양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 폐포성 횡문근육종에서 사용하기 위한 스타우로스포린유도체

(57) 요 약

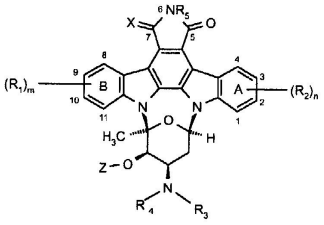
본 발명은, 증식성 질환, 특히 PAX3/FKHR 전위 및 PAX7/FKHR 전위를 비롯한 PAX/FKHR 전위와 관련된 질환, 보다 특히 고형 종양 질환, 예를 들어 육종, 가장 특히 폐포성 횡문근육종의 진행 지연 또는 치료를 위해 이온화 방사선과 함께 사용시에 효과적인 스타우로스포린 유도체에 관한 것이다.

특허청구의 범위

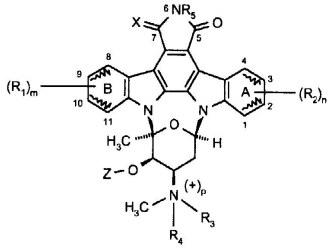
청구항 1

하기 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물로부터 선택된 화합물, 또는 1개 이상의 염-형성 기가 존재하는 경우에 그의 염을 투여하는 것을 포함하는, PAX/FKHR 전위와 관련된 증식성 질환의 치료가 필요한 대상체에서 PAX/FKHR 전위와 관련된 증식성 질환을 치료하는 방법.

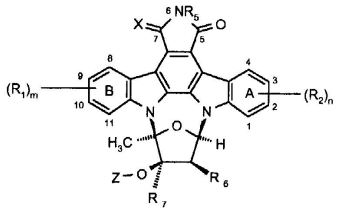
<화학식 I>



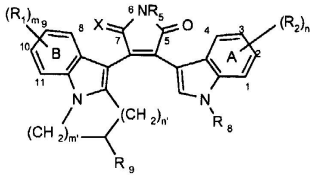
<화학식 II>



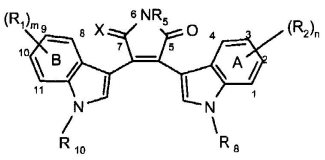
<화학식 III>



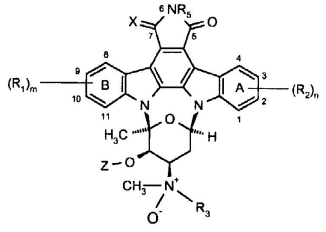
<화학식 IV>



<화학식 V>



<화학식 VI>



식 중,

R_1 및 R_2는 서로 독립적으로, 비치환 또는 치환 알킬, 수소, 할로겐, 히드록시, 에테르화 또는 에스테르화 히드록시, 아미노, 일치환 또는 이치환 아미노, 시아노, 니트로, 메르캅토, 치환 메르캅토, 카르복시, 에스테르화 카르복시, 카르바모일, N-일치환 또는 N,N-이치환 카르바모일, 술포, 치환 술포닐, 아미노술포닐, 또는 N-일치환 또는 N,N-이치환 아미노술포닐이고;

n 및 m은 서로 독립적으로, 0 내지 4의 수이고;

n' 및 m'는 서로 독립적으로, 1 내지 4의 수이고;

R_3, R_4, R_8 및 R_{10}은 서로 독립적으로, 수소, 각각 29개 이하의 탄소 원자를 갖는 지방족, 카르보시클릭 또는 카르보시클릭-지방족 라디칼, 각각 20개 이하의 탄소 원자 및 9개 이하의 헤테로원자를 갖는 헤테로시클릭 또는 헤테로시클릭-지방족 라디칼, 또는 30개 이하의 탄소 원자를 갖는 아실이거나 (여기서, R_4는 또한, 존재하지 않을 수 있음);

R_3이 30개 이하의 탄소 원자를 갖는 아실인 경우에 R_4는 아실이 아니고;

R_4가 존재하지 않는 경우에 p는 0이거나, 또는 R_3 및 R_4가 둘 다 존재하며 이들이 각각, 상기 언급된 라디칼들 중 하나인 경우에 p는 1이고;

R_5는 수소, 각각 29개 이하의 탄소 원자를 갖는 지방족, 카르보시클릭 또는 카르보시클릭-지방족 라디칼, 각각 20개 이하의 탄소 원자 및 9개 이하의 헤테로원자를 갖는 헤테로시클릭 또는 헤테로시클릭-지방족 라디칼, 또는 30개 이하의 탄소 원자를 갖는 아실이고;

R_7, R_6 및 R_9는 아실 또는 -(저급 알킬)-아실, 비치환 또는 치환 알킬, 수소, 할로겐, 히드록시, 에테르화 또는 에스테르화 히드록시, 아미노, 일치환 또는 이치환 아미노, 시아노, 니트로, 메르캅토, 치환 메르캅토, 카르복시, 카르보닐, 카르보닐디옥시, 에스테르화 카르복시, 카르바모일, N-일치환 또는 N,N-이치환 카르바모일, 술포, 치환 술포닐, 아미노술포닐, 또는 N-일치환 또는 N,N-이치환 아미노술포닐이고;

X는 2개의 수소 원자; 또는 1개의 수소 원자 및 히드록시; 또는 O; 또는 수소 및 저급 알콕시를 나타내고;

Z는 수소 또는 저급 알킬을 나타내고;

고리 A에서 물결선으로 표시된 2개의 결합은 존재하지 않으며 4개의 수소 원자로 대체되고, 고리 B에서 2개의 물결선 각각은 평행한 각 결합과 함께 이중 결합을 나타내거나; 또는

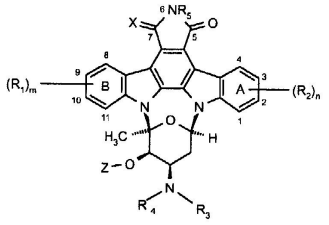
고리 B에서 물결선으로 표시된 2개의 결합은 존재하지 않으며 총 4개의 수소 원자로 대체되고, 고리 A에서 2개의 물결선 각각은 평행한 각 결합과 함께 이중 결합을 나타내거나; 또는

고리 A 및 고리 B 모두에서 4개의 물결선 결합은 모두 존재하지 않으며 총 8개의 수소 원자로 대체된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 I의 화합물, 또는 1개 이상의 염-형성 기가 존재하는 경우에 그의 염을 투여하는 것을 포함하며, 증식성 질환이 PAX/FKHR 전위와 관련된 증식성 질환인 방법.

<화학식 I>



식 중,

m 및 n은 각각 0이고;

R_3 및 R_4는 서로 독립적으로, 수소; 또는 카르복시, 저급 알콕시카르보닐 또는 시아노로부터 서로 독립적으로 선택된 라디칼로 일치환 또는 이치환 (특히, 일치환)되거나 치환되지 않은 저급 알킬이거나; 또는

R_4는 수소 또는 $-CH_3$이고;

R_3은 하위화학식 R^o-CO의 아실 [식 중, R^o는 저급 알킬; 아미노-저급 알킬 (여기서, 아미노 기는 저급 알콕시카르보닐로 보호되거나 보호되지 않은 형태로 존재함); 테트라히드로피라닐옥시-저급 알킬; 페닐; 이미다졸릴-저급 알콕시페닐; 카르복시페닐; 저급 알콕시카르보닐페닐; 할로겐-저급 알킬페닐; 이미다졸-1-일페닐; 피롤리디노-저급 알킬페닐; 피페라지노-저급 알킬페닐; (4-저급 알킬피페라지노메틸)페닐; 모르폴리노-저급 알킬페닐; 피페라지노카르보닐페닐; 또는 (4-저급 알킬피페라지노)페닐임]이거나;

하위화학식 R^o-O-CO-의 아실 (식 중, R^o는 저급 알킬임)이거나;

하위화학식 R^oHN-C(=W)-의 아실 (식 중, W는 산소이고; R^o는 모르폴리노-저급 알킬, 페닐, 저급 알콕시페닐, 카르복시페닐 또는 저급 알콕시카르보닐페닐임)이거나; 또는

R_3은 저급 알킬페닐술포닐, 통상적으로는 4-톨루엔술포닐이고;

R_5는 수소 또는 저급 알킬이고;

X는 2개의 수소 원자; 또는 O를 나타내고;

Z는 메틸 또는 수소이다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일]-N-메틸벤즈아미드를 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 증식성 질환을 앓는 온혈 동물이고, 상기 동물에게 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 증식성 질환에 대해 치료상 유효한 방식으로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 증식성 질환에 대해 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 증식성 질환의 진행 지연이 필요한 대상체에서 증식성 질환의 진행을 지연시키는 방법.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, PAX3/FKHR 전위 또는 PAX7/FKHR 전위로부터 선택된 PAX/FKHR 전위와 관련된 증식성 질환을 치료하는 방법.

청구항 8

증식성 질환의 진행 지연 또는 치료용 의약의 제조를 위한, 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물의 용도.

청구항 9

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 증식성 질환이 육종인 방법.

청구항 10

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 증식성 질환이 PAX3/FKHR 전위와 관련된 증식성 질환인 방법.

청구항 11

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 증식성 질환이 폐포성 횡문근육종인 방법.

청구항 12

A가 O 또는 NRN (여기서, RN은 수소 또는 저급 알킬임)을 나타내고; R이 수소 또는 저급 알킬이고; Z가 O 또는 결합인 화학식 I의 화합물 (또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 에스테르)을 사용설명서와 함께 포함하는, 증식성 질환의 치료에 사용하기 위한 패키지.

명 세 서

기 술 분 야

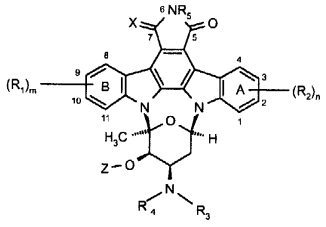
<1> 본 발명은 유기 화합물, 구체적으로는 증식성 질환, 특히 PAX/FKHR 전위와 관련된 질환, 특히 육종, 특히 폐포성 횡문근육종의 진행 지연 또는 치료용 제약 조성물에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

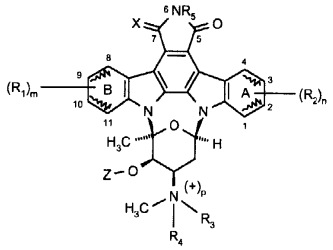
<2> 본 발명자들은 특정 FLT-3 억제제, 특히 스타우로스포린 유도체가 PAX/FKHR 전위와 관련된 질환, 특히 PAX/FKHR 발현과 관련된 질환, 가장 특히 소아 육종인 폐포성 횡문근육종 ("aRMS")의 치료에 사용시 효과적임을 발견하였다. 한 실시양태에서, aRMS는 t(2;13) 염색체 전위 현상을 통해 키메라 융합 단백질 PAX3/FKHR을 발현한다. 또다른 실시양태에서, aRMS는 t(1;13) 염색체 전위 현상을 통해 키메라 융합 단백질 PAX7/FKHR을 발현한다. 문헌 [Mendelian Inheritance in Man, accno. #268220]을 참조한다.

<3> 따라서, 본 발명은 증식성 질환, 특히 PAX/FKHR 전위와 관련된 질환, 특히 육종, 보다 특히 폐포성 횡문근육종의 진행 지연 또는 치료가 필요한 대상체에게 유효량의 하기 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 스타우로스포린 유도체 (화학식 II의 화합물은 화학식 I의 화합물의 부분적으로 수소화된 유도체임), 또는 1개 이상의 염-형성 기가 존재하는 경우에 그의 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 증식성 질환, 특히 PAX/FKHR 전위와 관련된 질환, 특히 육종, 보다 특히 폐포성 횡문근육종을 진행 지연시키거나 치료하는 방법을 제공한다.

화학식 I

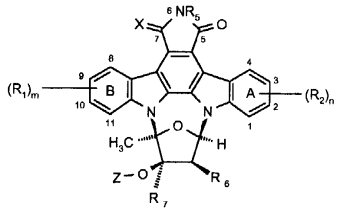
<4> 

화학식 II



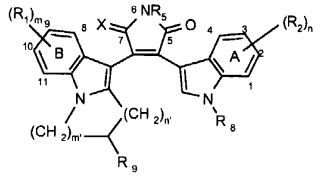
<5>

화학식 III



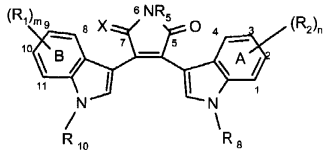
<6>

화학식 IV



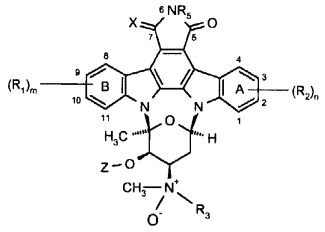
<7>

화학식 V



<8>

화학식 VI



<9>

<10> 식 중,

<11> R_1 및 R_2는 서로 독립적으로, 비치환 또는 치환 알킬, 수소, 할로겐, 히드록시, 에테르화 또는 에스테르화 히드록시, 아미노, 일치환 또는 이치환 아미노, 시아노, 니트로, 메르캅토, 치환 메르캅토, 카르복시, 에스테르화 카르복시, 카르바모일, N-일치환 또는 N,N-이치환 카르바모일, 술포, 치환 술포닐, 아미노술포닐, 또는 N-일치환 또는 N,N-이치환 아미노술포닐이고;

<12> n 및 m은 서로 독립적으로, 0 내지 4의 수이고;

<13> n' 및 m'는 서로 독립적으로, 0 내지 4의 수이고;

<14> R_3, R_4, R_8 및 R_{10}은 서로 독립적으로, 수소, $-O^-$, 30개 이하의 탄소 원자를 갖는 아실, 각각 29개 이하의 탄소 원자를 갖는 지방족, 카르보시클릭 또는 카르보시클릭-지방족 라디칼, 각각 20개 이하의 탄소 원자 및 9개 이하의 헤테로원자를 갖는 헤테로시클릭 또는 헤테로시클릭-지방족 라디칼, 또는 30개 이하의 탄소 원자를 갖는 아실이거나 (여기서, R_4는 또한, 존재하지 않을 수 있음);

<15> R_3이 30개 이하의 탄소 원자를 갖는 아실인 경우에 R_4는 아실이 아니고;

<16> R_4가 존재하지 않는 경우에 p는 0이거나, 또는 R_3 및 R_4가 둘 다 존재하며 이들이 각각, 상기 언급된 라디칼들 중 하나인 경우에 p는 1이고;

<17> R_5는 수소, 각각 29개 이하의 탄소 원자를 갖는 지방족, 카르보시클릭 또는 카르보시클릭-지방족 라디칼, 각각 20개 이하의 탄소 원자 및 9개 이하의 헤테로원자를 갖는 헤테로시클릭 또는 헤테로시클릭-지방족 라디칼, 또는 30개 이하의 탄소 원자를 갖는 아실이고;

<18> R_7, R_6 및 R_9는 아실 또는 -(저급 알킬)-아실, 비치환 또는 치환 알킬, 수소, 할로겐, 히드록시, 에테르화 또는 에스테르화 히드록시, 아미노, 일치환 또는 이치환 아미노, 시아노, 니트로, 메르캅토, 치환 메르캅토, 카르복시, 카르보닐, 카르보닐디옥시, 에스테르화 카르복시, 카르바모일, N-일치환 또는 N,N-이치환 카르바모일, 술포, 치환 술포닐, 아미노술포닐, 또는 N-일치환 또는 N,N-이치환 아미노술포닐이고;

<19> X는 2개의 수소 원자; 또는 1개의 수소 원자 및 히드록시; 또는 O; 또는 수소 및 저급 알콕시를 나타내고;

<20> Z는 수소 또는 저급 알킬을 나타내고;

<21> 고리 A에서 물결선으로 표시된 2개의 결합은 존재하지 않으며 4개의 수소 원자로 대체되고, 고리 B에서 2개의 물결선 각각은 평행한 각 결합과 함께 이중 결합을 나타내거나; 또는

<22> 고리 B에서 물결선으로 표시된 2개의 결합은 존재하지 않으며 총 4개의 수소 원자로 대체되고, 고리 A에서 2개의 물결선 각각은 평행한 각 결합과 함께 이중 결합을 나타내거나; 또는

<23> 고리 A 및 고리 B 모두에서 4개의 물결선 결합은 모두 존재하지 않으며 총 8개의 수소 원자로 대체된다.

<24> 이상 및 이하에서 사용된 일반적인 용어 및 정의는 상기 스타우로스포린 유도체와 관련하여 다음과 같은 의미를 갖는 것이 바람직하다.

<25> "저급"이란 선행어는, 관련 라디칼이 바람직하게는 7개 이하의 탄소 원자, 특히 4개 이하의 탄소 원자를 갖는 것을 나타낸다.

<26> 저급 알킬은 특히, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실 또는 헵틸이다.

<27> 비치환 또는 치환 알킬은 바람직하게는 C_1-C_{20}알킬, 특히 저급 알킬, 통상적으로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸이고, 이는 특히, 할로겐, 예를 들어 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, C_6-C_{14}아릴, 예를 들어 페닐 또는 나프틸, 히드록시, 에테르화 히드록시, 예를 들어 저급 알콕시, 페닐-저급 알콕시 또는 페닐옥시, 에스테르화 히드록시, 예를 들어 저급 알카노일옥시 또는 벤조일옥시, 아미노, 일치환 또는 이치환 아미노, 예를 들어 저급 알킬아미노, 저급 알카노일아미노, 페닐-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N,N-디-(페닐-저급 알킬)아미노, 시아노, 메르캅토, 치환 메르캅토, 예를 들어 저급 알킬티오, 카르복시, 에스테르화 카르복시, 예를 들어 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일, N-일치환 또는 N,N-이치환 카르바모일, 예를 들어 N-저급 알킬카르바모일 또는 N,N-디-저급 알킬카르바모일, 술포, 치환 술포, 예를 들어 저급 알칸술포닐 또는 저급 알콕시술포닐, 아미노술포닐, 또는 N-일치환 또는 N,N-이치환 아미노술포닐, 예를 들어 N-저급 알킬아미노술포닐 또는 N,N-디-저급 알킬아미노술포닐로 치환되거나 치환되지 않는다.

<28> 할로겐은 바람직하게는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 특히 불소 또는 염소이다.

<29> 에테르화 히드록시는 특히, 저급 알콕시, C_6-C_{14}아릴옥시, 예를 들어 페닐옥시, 또는 C_6-C_{14}아릴-저급 알콕시, 예를 들어 벤질옥시이다.

<30> 에스테르화 히드록시는 바람직하게는 저급 알카노일옥시 또는 C_6-C_{14}아릴카르보닐옥시, 예를 들어 벤조일옥시이다.

<31> 일치환 또는 이치환 아미노는 특히, 저급 알킬, C_6-C_{14}아릴, C_6-C_{14}아릴-저급 알킬, 저급 알카노일 또는 C_6-C_{12}아릴카르보닐로 일치환 또는 이치환된 아미노이다.

<32> 치환 메르캅토는 특히, 저급 알킬티오, C_6-C_{14}아릴티오, C_6-C_{14}아릴-저급 알킬티오, 저급 알카노일티오 또는 C_6-C_{14}아릴-저급 알카노일티오이다.

<33> 에스테르화 카르복시는 특히, 저급 알콕시카르보닐, C_6-C_{14}아릴-저급 알콕시카르보닐 또는 C_6-C_{14}아릴옥시카르보닐이다.

<34> N-일치환 또는 N,N-이치환 카르바모일은 특히, 저급 알킬, C_6-C_{14}아릴 또는 C_6-C_{14}아릴-저급 알킬로 N-일치환 또는 N,N-이치환된 카르바모일이다.

<35> 치환 술포닐은 특히, C_6-C_{14}아릴술포닐, 예를 들어 톨루엔술포닐, C_6-C_{14}아릴-저급 알칸술포닐 또는 저급 알칸술포닐이다.

<36> N-일치환 또는 N,N-이치환 아미노술포닐은 특히, 저급 알킬, C_6-C_{14}아릴 또는 C_6-C_{14}아릴-저급 알킬로 N-일치환 또는 N,N-이치환된 아미노술포닐이다.

<37> C_6-C_{14}아릴은 고리계 중에 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴 라디칼, 예를 들어 페닐, 나프틸, 플루오레닐 또는 인데닐이고, 이는 특히, 할로겐, 예를 들어 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 페닐 또는 나프틸, 히드록시, 저급 알콕시, 페닐-저급 알콕시, 페닐옥시, 저급 알카노일옥시, 벤조일옥시, 아미노, 저급 알킬아미노, 저급 알카노일아미노, 페닐-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N,N-디-(페닐-저급 알킬)아미노, 시아노, 메르캅토, 저급 알킬티오, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일, N-저급 알킬카르바모일, N,N-디-저급 알킬카르바모일, 술포, 저급 알칸술포닐, 저급 알콕시술포닐, 아미노술포닐, N-저급 알킬아미노술포닐 또는 N,N-디-저급 알킬아미노술포닐로 치환되거나 치환되지 않는다.

<38> 기호 n 및 m은 각각, 바람직하게는 1, 2 또는 특히 0이다. 일반적으로, n 및 m이 각각 0인 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다.

<39> 29개 이하의 탄소 원자를 갖고 바람직하게는 18개 이하, 특히 12개 이하, 일반적으로는 7개 이하의 탄소 원자를 가지며, 비시클릭 (acyclic) 치환체로 치환된 지방족 탄수화물 라디칼 R_3, R_4, R_8 또는 R_{10}은 포화 또는 불포화될 수 있고, 특히 비시클릭 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 직쇄형 또는 분지형 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알카디에닐 또는 저급 알키닐 라디칼이다. 저급 알킬은 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, n-헥실, 이소헥실 및 n-헵틸이고, 저급 알케닐은 예를 들어, 알릴, 프로페닐, 이소프로페닐, 2- 또는 3-메탈릴, 및 2- 또는 3-부테닐이고, 저급 알카디에닐은 예를 들어, 1-펜타-2,4-디에닐이고, 저급 알키닐은 예를 들어, 프로파르길 또는 2-부티닐이다. 상응하는 불포화 라디칼에서, 이중 결합은 특히, 자유 원자가에 기초하여 α-위치보다 높은 위치에 존재한다. 치환체는 특히, R^o의 치환체로서 하기 정의된 아실 라디칼, 바람직하게는 유리 또는 에스테르화 카르복시, 예를 들어 카르복시 또는 저급 알콕시카르보닐, 시아노 또는 디-저급 알킬아미노이다.

<40> 각각 29개 이하의 탄소 원자를 갖는 카르보시클릭 또는 카르보시클릭-지방족 라디칼 R_3, R_4, R_8 또는 R_{10}은 특히, R^o의 치환체로서 하기 언급된 라디칼로 치환되거나 치환되지 않은 형태로 존재하는 방향족, 지환족, 지환족-지방족 또는 방향족-지방족 라디칼이다. 방향족 라디칼 (아릴 라디칼) R_3 또는 R_4는 가장 특히, 페닐, 나프틸, 예를 들어 1- 또는 2-나프틸, 비페닐릴, 예를 들어 특히, 4-비페닐릴, 안트릴, 플루오레닐 및 아줄레닐, 및 1개 이상의 포화 고리를 갖는 이들의 방향족 유사체 (R^o의 치환체로서 하기 언급된 라디칼로 치환되거나 치환되지 않은 형태로 존재함)이다. 바람직한 방향족-지방족 라디칼은 아릴-저급 알킬- 및 아릴-저급 알케닐 라디칼, 예를 들어 말단 페닐 라디칼을 갖는 페닐-저급 알킬 또는 페닐-저급 알케닐, 예를 들어 벤질, 페네틸, 1-, 2- 또는 3-페닐프로필, 디페닐메틸(벤즈히드릴), 트리틸, 신나밀, 및 1- 또는 2-나프틸메틸이다. 비시클릭 라디칼, 예를 들어 저급 알킬을 갖는 아릴 라디칼 중에서 o-, m- 및 p-톨릴, 및 다양한 위치에서 메틸 라디칼을 갖는 크실릴

라디칼이 특히 언급된다.

<41> 29개 이하의 탄소 원자를 갖는 지환족 라디칼 R_3, R_4, R_8 또는 R_{10}은 특히, 치환 또는 바람직하게는 비치환된 모노-, 비- 또는 폴리시클릭 시클로알킬-, 시클로알케닐- 또는 시클로알카디에닐 라디칼이다. 14개 이하, 특히 12개 이하의 고리 탄소 원자, 및 3 내지 8원, 바람직하게는 5 내지 7원, 가장 특히 6원의 고리 (또한, 1개 이상, 예를 들어 2개의 지방족 탄화수소 라디칼, 예를 들어 상기 언급된 라디칼, 특히 저급 알킬 라디칼을 가질 수 있음) 또는 다른 지환족 라디칼을 치환체로서 갖는 라디칼이 바람직하다. 바람직한 치환체는 R^o에 대해 하기 언급된 비시클릭 치환체이다.

<42> 29개 이하의 탄소 원자를 갖는 지환족-지방족 라디칼 R_3, R_4, R_8 또는 R_{10}은, 비시클릭 라디칼, 특히 7개 이하, 바람직하게는 4개 이하의 탄소 원자를 갖는 비시클릭 라디칼, 예를 들어 특히, 메틸, 에틸 및 비닐이 상기 정의된 바와 같은 1개 이상의 지환족 라디칼을 갖는 것인 라디칼이다. 특히, 시클로알킬-저급 알킬 라디칼 및 그의 유사체 (고리 및/또는 쇄에서 불포화되지만 비-방향족이며, 쇄의 말단 탄소 원자에서 고리를 가짐)가 언급된다. 바람직한 치환체는 R^o에 대해 하기 언급된 비시클릭 치환체이다.

<43> 각각 20개 이하의 탄소 원자 및 9개 이하의 헤테로원자를 갖는 헤테로시클릭 라디칼 R_3, R_4, R_8 또는 R_{10}은 특히, 방향족 특성을 갖는 모노시클릭, 또는 비- 또는 폴리시클릭의 아자-, 티아-, 옥사-, 티아자-, 옥사자-, 디아자-, 트리아자- 또는 테트라자시클릭 라디칼, 및 이러한 유형의 부분적으로 포화되거나 가장 특히, 완전히 포화된 상응하는 헤테로시클릭 라디칼이고, 이들 라디칼은 필요한 경우, 추가의 비시클릭, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 라디칼을 가질 수 있고/거나 관능기, 바람직하게는 지방족 탄화수소 라디칼의 치환체로서 상기 언급된 관능기로 일치환, 이치환 또는 다치환될 수 있다. 가장 특히, 이들은 질소, 산소 또는 황 원자를 갖는 비치환 또는 치환 모노시클릭 라디칼, 예를 들어 2-아지리디닐, 및 특히, 이러한 유형의 방향족 라디칼, 예를 들어 피릴, 예를 들어 2-피릴 또는 3-피릴, 피리딜, 예를 들어 2-, 3- 또는 4-피리딜, 티에닐, 예를 들어 2- 또는 3-티에닐, 또는 푸릴, 예를 들어 2-푸릴이고, 산소, 황 또는 질소 원자를 갖는 유사한 비시클릭 라디칼은 예를 들어, 인돌릴, 통상적으로는 2- 또는 3-인돌릴, 퀴놀릴, 통상적으로는 2- 또는 4-퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 통상적으로는 3- 또는 5-이소퀴놀릴, 벤조푸라닐, 통상적으로는 2-벤조푸라닐, 크로메닐, 통상적으로는 3-크로메닐 또는 벤조티에닐, 통상적으로는 2- 또는 3-벤조티에닐이고, 여러개의 헤테로원자를 갖는 바람직한 모노시클릭 및 비시클릭 라디칼은 예를 들어, 이미다졸릴, 통상적으로는 2- 또는 4-이미다졸릴, 피리미디닐, 통상적으로는 2- 또는 4-피리미디닐, 옥사졸릴, 통상적으로는 2-옥사졸릴, 이속사졸릴, 통상적으로는 3-이속사졸릴, 티아졸릴, 통상적으로는 2-티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 통상적으로는 2-벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 통상적으로는 2-벤즈옥사졸릴, 또는 퀴나졸릴, 통상적으로는 2-퀴나졸리닐이다. 또한, 부분적으로 포화되거나 특히, 완전히 포화된 적절한 유사 라디칼, 예를 들어 2-테트라히드로푸릴, 2- 또는 3-피롤리디닐, 2-, 3- 또는 4-피페리딜, 2- 또는 3-모르폴리닐, 2- 또는 3-티오모르폴리닐, 2-피페라지닐, 및 N-일치환 또는 N,N'-비스-저급 알킬-2-피페라지닐 라디칼이 고려될 수 있다. 또한, 이들 라디칼은 1개 이상의 비시클릭, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 라디칼, 특히 상기 언급된 라디칼을 가질 수 있다. 헤테로시클릭 라디칼 R_3 또는 R_4의 자유 원자가는 그의 탄소 원자들 중 하나로부터 산출되어야 한다. 헤테로시클릴은 R^o에 대해 하기 언급된 치환체들 중 1개 이상, 바람직하게는 1개 또는 2개로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

<44> 헤테로시클릭-지방족 라디칼 R_3, R_4, R_8 또는 R_{10}은 특히, 7개 이하, 바람직하게는 4개 이하의 탄소 원자를 가지며 1개 또는 2개 이상의 헤테로시클릭 라디칼, 예를 들어 선행 단락에 언급된 헤테로시클릭 라디칼을 갖는 저급 알킬 라디칼, 예를 들어 상기 언급된 라디칼이고, 여기서 헤테로시클릭 고리는 그의 질소 원자들 중 하나에 의해 지방족 쇄에 연결될 수 있다. 바람직한 헤테로시클릭-지방족 라디칼 R_1은 예를 들어, 이미다졸-1-일메틸, 4-메틸피페라진-1-일메틸, 피페라진-1-일메틸, 2-(모르폴린-4-일)에틸 및 피리드-3-일메틸이다. 헤테로시클릴은 R^o에 대해 하기 언급된 치환체들 중 1개 이상, 바람직하게는 1개 또는 2개로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

<45> 각각 20개 이하의 탄소 원자 및 10개의 헤테로원자를 갖는 헤테로지방족 라디칼 R_3, R_4, R_8 또는 R_{10}은, 1개, 2개 또는 그 이상의 탄소 원자 대신에 동일하거나 상이한 헤테로원자들 (예를 들어, 특히 산소, 황 및 질소)을 함유하는 지방족 라디칼이다. 헤테로지방족 라디칼 R_1의 특히 바람직한 배열은, 바람직하게는 선형 알킬 중에서 1개 이상의 탄소 원자가 산소 원자 (반복 기, 필요한 경우 다중-반복 기 $(O\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-})_q$ (여기서, q는 1 내지 7임)가

형성되도록 여러개 (특히, 2개)의 탄소 원자에 의해 서로 분리되는 것이 바람직함)로 대체된 것인 옥사-알킬 라디칼의 형태를 취한다.

<46> 아실 이외의 R_3, R_4, R_8 또는 R_{10}으로서, 저급 알킬, 특히 메틸 또는 에틸; 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬, 특히 메톡시카르보닐메틸 또는 2-(tert-부톡시카르보닐)에틸; 카르복시-저급 알킬, 특히 카르복시메틸 또는 2-카르복시에틸; 또는 시아노-저급 알킬, 특히 2-시아노에틸이 특히 바람직하다.

<47> 30개 이하의 탄소 원자를 갖는 아실 라디칼 R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9 또는 R_{10}은 (필요한 경우, 관능기가 변형된) 카르복실산, 유기 술폰산 또는 (필요한 경우, 에스테르화된) 인산, 예를 들어 피로- 또는 오르토인산으로부터 유도된다.

<48> (필요한 경우, 관능기가 변형된) 카르복실산으로부터 유도된 아실 (Ac^1로 지칭됨)은 특히, 하위화학식 Y-C(=W)-의 아실 (식 중, W는 산소, 황 또는 이미노이고; Y는 수소, 29개 이하의 탄소 원자를 갖는 히드로카르빌 R°, 히드로카르빌옥시 R°-O-, 아미노 기 또는 치환 아미노 기, 특히 화학식 $R^\circ HN$- 또는 $R^\circ R^\circ N$- (식 중, R° 라디칼들은 서로 동일하거나 상이할 수 있음)의 아미노임)이다.

<49> 히드로카르빌 (탄화수소 라디칼) R°는 각각 29개 이하의 탄소 원자, 특히 18개 이하, 바람직하게는 12개의 탄소 원자를 갖는 비시클릭 (지방족), 카르보시클릭 또는 카르보시클릭-비시클릭 탄화수소 라디칼이고, 포화 또는 불포화된 치환 또는 비치환 라디칼이다. 상기 히드로카르빌 R°는 비시클릭 및/또는 시클릭 부분에서 1개 또는 2개 이상의 탄소 원자 대신에 동일하거나 상이한 헤테로원자들 (예를 들어, 특히 산소, 황 및 질소)을 함유할 수 있고, 이후에 헤테로시클릭 라디칼 (헤테로시클릴 라디칼) 또는 헤테로시클릭-비시클릭 라디칼로서 기재된다.

<50> 불포화 라디칼은 1개 이상의 (특히, 공액 및/또는 독립된 (isolated)) 다중 결합 (이중 또는 삼중 결합)을 함유하는 라디칼이다. 또한, "시클릭 라디칼"이란 용어에는 공액 이중 결합을 갖는 방향족 및 비-방향족 라디칼, 예를 들어 1개 이상의 6원 카르보시클릭 또는 5 내지 8원 헤테로시클릭 고리가 최대 개수의 비-축적성 (non-cumulative) 이중 결합을 함유하는 것인 라디칼이 포함된다. 1개 이상의 고리가 6원 방향족 고리 (즉, 벤젠 고리)로서 존재하는 것인 카르보시클릭 라디칼이 아릴 라디칼로서 정의된다.

<51> 비시클릭 비치환 탄화수소 라디칼 R°는 특히, 직쇄형 또는 분지형의 저급 알킬-, 저급 알케닐-, 저급 알카디에닐- 또는 저급 알키닐 라디칼이다. 저급 알킬 R°는 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, n-헥실, 이소헥실 및 n-헵틸이고, 저급 알케닐은 예를 들어, 알릴, 프로페닐, 이소프로페닐, 2- 또는 3-메탈릴 및 2- 또는 3-부테닐이고, 저급 알카디에닐은 예를 들어, 1-펜타-2,4-디에닐이고, 저급 알키닐은 예를 들어, 프로파르길 또는 2-부티닐이다. 상응하는 불포화 라디칼에서, 이중 결합은 특히, 자유 원자가에 기초하여 α-위치보다 높은 위치에 존재한다.

<52> 카르보시클릭 탄화수소 라디칼 R°는 특히, 모노-, 비- 또는 폴리시클릭 시클로알킬-, 시클로알케닐- 또는 시클로알카디에닐 라디칼, 또는 상응하는 아릴 라디칼이다. 14개 이하, 특히 12개 이하의 고리-탄소 원자, 및 3 내지 8원, 바람직하게는 5 내지 7원, 가장 특히 6원의 고리 (또한, 1개 이상, 예를 들어 2개의 비시클릭 라디칼, 예를 들어 상기 언급된 라디칼, 특히 저급 알킬 라디칼을 가질 수 있음) 또는 다른 지환족 라디칼을 갖는 라디칼이 바람직하다. 카르보시클릭-비시클릭 라디칼은, 비시클릭 라디칼, 특히 7개 이하, 바람직하게는 4개 이하의 탄소 원자를 갖는 비시클릭 라디칼, 예를 들어 특히, 메틸, 에틸 및 비닐이 1개 이상의 상기 정의된 카르보시클릭 (필요한 경우, 방향족) 라디칼을 갖는 것인 라디칼이다. 특히, 시클로알킬-저급 및 아릴-저급 알킬 라디칼, 및 그의 유사체 (고리 및/또는 쇄에서 불포화되며 쇄의 말단 탄소 원자에서 고리를 가짐)가 언급된다.

<53> 시클로알킬 R°는 가장 특히, 3 내지 10개의 탄소 원자를 가지며, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 비시클로[2,2,2]옥틸, 2-비시클로[2,2,1]헵틸 및 아다만틸이고, 이는 또한, 1개 또는 2개 이상의 (예를 들어, 저급의) 알킬 라디칼, 특히 메틸 라디칼로 치환될 수 있고, 시클로알케닐은 예를 들어, 1-, 2- 또는 3-위치에서 이중 결합을 갖는, 이미 언급된 모노시클릭 시클로알킬 라디칼들 중 하나이다. 시클로알킬-저급 알킬 또는 -저급 알케닐은 예를 들어, -메틸, -1- 또는 -2-에틸, -1- 또는 -2-비닐, -1-, -2- 또는 -3-프로필, 또는 -알릴 (상기 언급된 시클로알킬 라디칼들 중 하나로 치환됨)이고, 선형 쇄의 말단에서 치환된 것들이 바람직하다.

<54> 아릴 라디칼 R^0는 가장 특히, 페닐, 나프틸, 예를 들어 1- 또는 2-나프틸, 비페닐릴, 예를 들어 특히, 4-비페닐릴, 안트릴, 플루오레닐 및 아줄레닐, 및 1개 이상의 포화 고리를 갖는 이들의 방향족 유사체이다. 바람직한 아릴-저급 알킬 및 -저급 알케닐 라디칼은 예를 들어, 말단 페닐 라디칼을 갖는 페닐-저급 알킬 또는 페닐-저급 알케닐, 예를 들어 벤질, 페네틸, 1-, 2- 또는 3-페닐프로필, 디페닐메틸 (벤즈히드릴), 트리틸, 신나밀, 및 1- 또는 2-나프틸메틸이다. 아릴은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

<55> 헤테로시클릭 라디칼 (헤테로시클릭-비시클릭 라디칼 포함)은 특히, 방향족 특성을 갖는 모노시클릭, 또는 비- 또는 폴리시클릭의 아자-, 티아-, 옥사-, 티아자-, 옥사자-, 디아자-, 트리아자- 또는 테트라자시클릭 라디칼, 및 이러한 유형의 부분적으로 포화되거나 가장 특히, 완전히 포화된 상응하는 헤테로시클릭 라디칼이고, 이들 라디칼은 필요한 경우, 예를 들어 상기 언급된 카르보시클릭 또는 아릴 라디칼의 경우에서와 같이 추가의 비시클릭, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 라디칼을 가질 수 있고/거나 관능기로 일치환, 이치환 또는 다치환될 수 있다. 헤테로시클릭-비시클릭 라디칼의 비시클릭 부분은 예를 들어, 상응하는 카르보시클릭-비시클릭 라디칼에 대해 명시된 의미를 갖는다. 가장 특히, 이들은 질소, 산소 또는 황 원자를 갖는 비치환 또는 치환 모노시클릭 라디칼, 예를 들어 2-아지리디닐, 특히 이러한 유형의 방향족 라디칼, 예를 들어 피롤릴, 예를 들어 2-피롤릴 또는 3-피롤릴, 피리딜, 예를 들어 2-, 3- 또는 4-피리딜, 티에닐, 예를 들어 2- 또는 3-티에닐, 또는 푸릴, 예를 들어 2-푸릴이고, 산소, 황 또는 질소 원자를 갖는 유사한 비시클릭 라디칼은 예를 들어, 인돌릴, 통상적으로는 2- 또는 3-인돌릴, 퀴놀릴, 통상적으로는 2- 또는 4-퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 통상적으로는 3- 또는 5-이소퀴놀릴, 벤조푸라닐, 통상적으로는 2-벤조푸라닐, 크로메닐, 통상적으로는 3-크로메닐 또는 벤조티에닐, 통상적으로는 2- 또는 3-벤조티에닐이고, 여러개의 헤테로원자를 갖는 바람직한 모노시클릭 및 비시클릭 라디칼은 예를 들어, 이미다졸릴, 통상적으로는 2-이미다졸릴, 피리미디닐, 통상적으로는 2- 또는 4-피리미디닐, 옥사졸릴, 통상적으로는 2-옥사졸릴, 이속사졸릴, 통상적으로는 3-이속사졸릴, 티아졸릴, 통상적으로는 2-티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 통상적으로는 2-벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 통상적으로는 2-벤즈옥사졸릴, 또는 퀴나졸릴, 통상적으로는 2-퀴나졸리닐이다. 또한, 부분적으로 포화되거나 특히, 완전히 포화된 적절한 유사 라디칼, 예를 들어 2-테트라히드로푸릴, 4-테트라히드로푸릴, 2- 또는 3-피롤리딜, 2-, 3- 또는 4-피페리딜, 2- 또는 3-모르폴리닐, 2- 또는 3-티오모르폴리닐, 2-피페라지닐 및 N,N'-비스-저급 알킬-2-피페라지닐 라디칼이 고려될 수 있다. 또한, 이들 라디칼은 1개 이상의 비시클릭, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 라디칼, 특히 상기 언급된 라디칼을 가질 수 있다. 헤테로시클릭-비시클릭 라디칼은 특히, 7개 이하, 바람직하게는 4개 이하의 탄소 원자를 갖는 비시클릭 라디칼, 예를 들어 상기 언급된 비시클릭 라디칼로부터 유도되며 1개 또는 2개 이상의 헤테로시클릭 라디칼, 예를 들어 상기 언급된 헤테로시클릭 라디칼을 가질 수 있고, 여기서 고리는 그의 질소 원자들 중 하나에 의해 지방족 쇄에 연결될 수 있다.

<56> 앞서 언급된 바와 같이, 히드로카르빌 (헤테로시클릴 포함)은 1개 또는 2개 이상의 동일하거나 상이한 치환체 (관능기)들로 치환될 수 있고, 다음 치환체들 중 1개 이상이 고려될 수 있다: 저급 알킬; 유리, 에테르화 및 에스테르화 히드록실 기; 카르복시 기 및 에스테르화 카르복시 기; 메르캅토- 및 저급 알킬티오- 및 (필요한 경우, 치환된) 페닐티오 기; 할로겐 원자, 통상적으로는 염소 및 불소, 및 브롬 및 요오드; 할로겐-저급 알킬 기; 포르밀 (즉, 알데히도) 및 케토 기의 형태로 존재하는 옥소 기, 및 상응하는 아세탈 또는 케탈; 아지도 기; 니트로 기; 시아노 기; 1급, 2급 및 바람직하게는 3급의 아미노 기, 아미노-저급 알킬, 일치환 또는 이치환 아미노-저급 알킬, 1급 또는 2급 아미노 기 (통상적인 보호기, 특히 저급 알콕시카르보닐, 통상적으로는 tert-부톡시카르보닐로 보호됨), 저급 알킬렌디옥시, 및 유리 또는 관능기가 변형된 술포 기, 통상적으로는 술파모일 또는 술포 기 (유리 형태 또는 염으로서 존재함). 또한, 히드로카르빌 라디칼은 카르바모일, 우레이도 또는 구아니디노 기 (유리 형태이거나, 1개 또는 2개의 치환체를 가짐), 및 시아노 기를 가질 수 있다. 이상에서 사용된 "기들"란 용어에는 단일의 기도 포함된다.

<57> 할로겐-저급 알킬은 바람직하게는 1 내지 3개의 할로겐 원자를 함유하고, 트리플루오로메틸 또는 클로로메틸이 바람직하다.

<58> 히드로카르빌 중에 치환체로서 존재하는 에테르화 히드록실 기는 예를 들어, 저급 알콕시 기, 통상적으로는 메톡시-, 에톡시-, 프로폭시-, 이소프로폭시-, 부톡시- 및 tert-부톡시 기이고, 이는 또한, 특히 (i) 헤테로시클릴 [헤테로시클릴은, 바람직하게는 4 내지 12개의 고리 원자를 가질 수 있고, 부분적으로 또는 완전히 포화되거나 불포화될 수 있고, 모노- 또는 비시클릭이고, 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 가장 특히 피롤릴, 예를 들어 2-피롤릴 또는 3-피롤릴, 피리딜, 예를 들어 2-, 3- 또는 4-피리딜, 티에닐, 예를 들어 2- 또는 3-티에닐, 푸릴, 예를 들어 2-푸릴, 인돌릴, 통상적으로는 2- 또는 3-인돌릴, 퀴놀릴, 통상적으로는 2- 또는 4-퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 통상적으로는 3- 또는 5-이소퀴놀릴, 벤조푸라닐, 통상적

으로는 2-벤조푸라닐, 크로메닐, 통상적으로는 3-크로메닐, 벤조티에닐, 통상적으로는 2- 또는 3-벤조티에닐, 이미다졸릴, 통상적으로는 1- 또는 2-이미다졸릴, 피리미디닐, 통상적으로는 2- 또는 4-피리미디닐, 옥사졸릴, 통상적으로는 2-옥사졸릴, 이속사졸릴, 통상적으로는 3-이속사졸릴, 티아졸릴, 통상적으로는 2-티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 통상적으로는 2-벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 통상적으로는 2-벤즈옥사졸릴, 퀴나졸릴, 통상적으로는 2-퀴나졸리닐, 2-테트라히드로푸릴, 4-테트라히드로푸릴, 2- 또는 4-테트라히드로피라닐, 1-, 2- 또는 3-피롤리딜, 1-, 2-, 3- 또는 4-피페리딜, 1-, 2- 또는 3-모르폴리닐, 2- 또는 3-티오모르폴리닐, 2-피페라지닐 또는 N,N'-비스-저급 알킬-2-피페라지닐임]; 또는 (ii) 할로겐 원자 [예를 들어, 2,2,2-트리클로로에톡시, 2-클로로에톡시 또는 2-요오도에톡시 라디칼에서와 같이, 특히 2-위치에서 일치환, 이치환 또는 다치환됨]; 또는 (iii) 히드록시; 또는 (iv) 저급 알콕시 라디칼 [각각, 2-메톡시에톡시 라디칼에서와 같이, 특히 2-위치에서 바람직하게는 일치환됨]로 치환될 수 있다. 또한, 이러한 에테르화 히드록실 기는 비치환 또는 치환 페녹시 라디칼 및 페닐-저급 알콕시 라디칼, 예를 들어 특히, 벤질옥시, 벤즈히드릴옥시 및 트리페닐메톡시 (트리틸옥시), 및 헤테로시클릴옥시 라디칼, 예를 들어 특히, 2- 또는 4-테트라히드로피라닐옥시이고, 여기서 헤테로시클릴은, 바람직하게는 4 내지 12개의 고리 원자를 가질 수 있고, 부분적으로 또는 완전히 포화되거나 불포화될 수 있고, 모노- 또는 비시클릭이고, 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 가장 특히 피롤릴, 예를 들어 2-피롤릴 또는 3-피롤릴, 피리딜, 예를 들어 2-, 3- 또는 4-피리딜, 티에닐, 예를 들어 2- 또는 3-티에닐 또는 푸릴, 예를 들어 2-푸릴, 인돌릴, 통상적으로는 2- 또는 3-인돌릴, 퀴놀릴, 통상적으로는 2- 또는 4-퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 통상적으로는 3- 또는 5-이소퀴놀릴, 벤조푸라닐, 통상적으로는 2-벤조푸라닐, 크로메닐, 통상적으로는 3-크로메닐, 벤조티에닐, 통상적으로는 2- 또는 3-벤조티에닐, 이미다졸릴, 통상적으로는 1- 또는 2-이미다졸릴, 피리미디닐, 통상적으로는 2- 또는 4-피리미디닐, 옥사졸릴, 통상적으로는 2-옥사졸릴, 이속사졸릴, 통상적으로는 3-이속사졸릴, 티아졸릴, 통상적으로는 2-티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 통상적으로는 2-벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 통상적으로는 2-벤즈옥사졸릴, 퀴나졸릴, 통상적으로는 2-퀴나졸리닐, 2-테트라히드로푸릴, 4-테트라히드로푸릴, 2- 또는 4-테트라히드로피라닐, 1-, 2- 또는 3-피롤리딜, 1-, 2-, 3- 또는 4-피페리딜, 1-, 2- 또는 3-모르폴리닐, 2- 또는 3-티오모르폴리닐, 2-피페라지닐 또는 N,N'-비스-저급 알킬-2-피페라지닐이다.

<59> 이러한 문맥에서, 에테르화 히드록실 기는 실릴화 히드록실 기, 통상적으로는 예를 들어, 트리-저급 알킬실릴옥시, 통상적으로는 트리메틸실릴옥시 및 디메틸-tert-부틸실릴옥시, 페닐디-저급 알킬실릴옥시 및 저급 알킬-디페닐실릴옥시를 포함한다.

<60> 히드로카르빌 중에 치환체로서 존재하는 에스테르화 히드록실 기는 예를 들어, 저급 알카노일옥시이다.

<61> 히드로카르빌 중에 치환체로서 존재하는 카르복실 기는, 수소 원자가 상기 기술된 히드로카르빌 라디칼들 중 하나, 바람직하게는 저급 알킬- 또는 페닐-저급 알킬 라디칼로 대체된 것인 카르복실 기이고, 에스테르화 카르복실 기의 예로는 저급 알콕시카르보닐 또는 (필요한 경우, 페닐 부분에서 치환된) 페닐-저급 알콕시카르보닐, 특히 메톡시, 에톡시, tert-부톡시, 벤질옥시카르보닐 기 및 락톤화 카르복실 기가 있다.

<62> 히드로카르빌의 치환체로서의 1급 아미노 기 -NH_2는 통상적인 보호기로 보호된 형태로도 존재할 수 있다. 2급 아미노 기는 2개의 수소 원자 대신에 히드로카르빌 라디칼, 바람직하게는 비치환 히드로카르빌 라디칼, 통상적으로는 상기 언급된 히드로카르빌 라디칼들 중 하나, 특히 저급 알킬을 가지며, 보호된 형태로도 존재할 수 있다.

<63> 히드로카르빌 중에 치환체로서 존재하는 3급 아미노 기는 상이하거나 바람직하게는 동일한 2개의 히드로카르빌 라디칼 (헤테로시클릭 라디칼 포함), 예를 들어 상기 기술된 비치환 히드로카르빌 라디칼, 특히 저급 알킬을 갖는다.

<64> 바람직한 아미노 기는 화학식 $R_{11}(R_{12})N$-의 아미노기 [식 중, R_{11} 및 R_{12}는 각각 독립적으로, 수소, 비치환 비시클릭 C_1-C_7-히드로카르빌 (예를 들어, 특히 C_1-C_4알킬 또는 C_2-C_4알케닐) 또는 모노시클릭 아릴, 아르알킬 또는 아르알케닐 (필요한 경우, C_1-C_4-알킬, C_1-C_4-알콕시, 할로겐 및/또는 니트로로 치환되고, 10개 이하의 탄소 원자를 가짐)임 (여기서, 탄소-함유 라디칼들은 탄소-탄소 결합, 또는 산소 원자, 황 원자 또는 질소 원자 (필요한 경우, 히드로카르빌로 치환됨)를 통해 서로 연결될 수 있음)]이다. 이러한 경우, 이들은 아미노 기의 질소 원자를 갖는 질소-함유 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 특히 바람직한 이치환 아미노 기의 예는 다음과 같다: 디-저급 알킬아미노, 통상적으로는 디메틸아미노 또는 디에틸아미노, 피롤리디노, 이미다졸-1-일, 피페리디노, 피페라지노, 4-저급 알킬피페라지노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페라지노 또는 4-메틸피페라지노, 디페닐아

미노 및 디벤질아미노 (필요한 경우, 특히 페닐 부분에서, 예를 들어 저급-알킬, 저급-알콕시, 할로겐 및/또는 니트로로 치환됨); 또는 보호된 기, 특히 저급 알콕시카르보닐아미노, 통상적으로는 tert-부톡시카르보닐아미노, 페닐-저급 알콕시카르보닐아미노, 통상적으로는 4-메톡시벤질옥시카르보닐아미노, 및 9-플루오레닐메톡시카르보닐아미노.

<65> 아미노-저급 알킬은 가장 특히, 저급 알킬 쇄의 1-위치에서 아미노로 치환된 알킬이고, 특히 아미노메틸이다.

<66> 일치환 또는 이치환 아미노-저급 알킬은 1개 또는 2개의 라디칼로 치환된 아미노-저급 알킬이고, 여기서 아미노-저급 알킬은 가장 특히, 저급 알킬 쇄의 1-위치에서 아미노로 치환된 알킬이며, 특히 아미노메틸이고, 아미노 치환체는 바람직하게는 (2개의 치환체가 서로 독립적으로 각 아미노기에 존재하는 경우) 저급 알킬, 예를 들어 특히, 메틸, 에틸 또는 n-프로필, 히드록시-저급 알킬, 통상적으로는 2-히드록시에틸, C_3-C_8시클로알킬, 특히 시클로헥실, 아미노-저급 알킬, 통상적으로는 3-아미노프로필 또는 4-아미노부틸, N-일치환 또는 N,N-디(저급 알킬)-아미노-저급 알킬, 통상적으로는 3-(N,N-디메틸아미노)프로필, 아미노, N-일치환 또는 N,N-디-저급 알킬아미노 및 N-일치환 또는 N,N-디-(히드록시-저급 알킬)아미노를 포함하는 군으로부터 선택된 아미노 치환체이다.

<67> 또한, 이치환 아미노-저급 알킬은 (바람직하게는 1-위치에서) 질소 원자를 통해 저급 알킬에 결합되며 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개, 특히 0개 또는 1개의 또다른 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원의 포화 또는 불포화 헤테로시클릴이고, 이는 특히, 저급 알킬, 통상적으로는 메틸, 및 옥소를 포함하는 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 라디칼로 치환되거나 치환되지 않는다. 피롤리디노 (1-피롤리디닐), 피페리디노 (1-피페리디닐), 피페라지노 (1-피페라지닐), 4-저급 알킬피페라지노, 통상적으로는 4-메틸피페라지노, 이미다졸리노 (1-이미다졸릴), 모르폴리노 (4-모르폴리닐) 또는 티오모르폴리노, S-옥소-티오모르폴리노 또는 S,S-디옥소티오모르폴리노가 바람직하다.

<68> 저급 알킬렌디옥시는 특히, 메틸렌디옥시이다.

<69> 1개 또는 2개의 치환체를 갖는 카르바모일 기는 특히, 질소에서 1개 또는 2개의 라디칼로 치환된 아미노카르보닐 (카르바모일)이고, 아미노 치환체는 바람직하게는 (2개의 치환체가 서로 독립적으로 각 아미노기에 존재하는 경우) 저급 알킬, 예를 들어 특히, 메틸, 에틸 또는 n-프로필, 히드록시-저급 알킬, 통상적으로는 2-히드록시에틸, C_3-C_8시클로알킬, 특히 시클로헥실, 아미노-저급 알킬, 통상적으로는 3-아미노프로필 또는 4-아미노부틸, N-일치환 또는 N,N-디(저급 알킬)-아미노-저급 알킬, 통상적으로는 3-(N,N-디메틸아미노)프로필, 아미노, N-일치환 또는 N,N-디-저급 알킬아미노, 및 N-일치환 또는 N,N-디-(히드록시-저급 알킬)아미노를 포함하는 군으로부터 선택된 아미노 치환체이고, 아미노카르바모일 중의 이치환 아미노는 또한, 결합 질소 원자를 가지며 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개, 특히 0개 또는 1개의 또다른 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원의 포화 또는 불포화 헤테로시클릴이고, 이는 특히, 저급 알킬, 통상적으로는 메틸, 및 옥소를 포함하는 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 라디칼로 치환되거나 치환되지 않는다. 피롤리디노 (1-피롤리디닐), 피페리디노 (1-피페리디닐), 피페라지노 (1-피페라지닐), 4-저급 알킬피페라지노, 통상적으로는 4-메틸피페라지노, 이미다졸리노 (1-이미다졸릴), 모르폴리노 (4-모르폴리닐) 또는 티오모르폴리노, S-옥소-티오모르폴리노 또는 S,S-디옥소티오모르폴리노가 바람직하다.

<70> 유기 술폰산으로부터 유도된 아실 (Ac^2로 지칭됨)은 특히, 하위화학식 R^o-SO_2-의 아실 (식 중, R^o는 상기 일반적인 의미 및 구체적인 의미 (일반적으로, 구체적인 의미가 본원에서 바람직함)에서 정의된 바와 같은 히드로카르빌임)이다. 저급 알킬페닐술포닐, 특히 4-톨루엔술포닐이 특히 바람직하다.

<71> 인산으로부터 유도된 (필요한 경우, 에스테르화된) 아실 (Ac^3으로 지칭됨)은 특히, 하위화학식 $R^oO(R^oO)P(=O)$-의 아실 (식 중, R^o 라디칼들은 서로 독립적으로, 상기 명시된 일반적인 의미 및 구체적인 의미에서 정의된 바와 같음)이다.

<72> 이상 및 이하에서, 치환체에 대해 축소된 데이타가 주어진 경우가 바람직한 것으로 간주된다.

<73> 예를 들어, 본 발명에 따른 바람직한 화합물은, R^0가 저급 알킬, 특히 메틸 또는 에틸, 아미노-저급 알킬 (여기서, 아미노 기는 통상적인 아미노 보호기, 특히 저급 알콕시카르보닐, 통상적으로는 tert-저급 알콕시카르보닐, 예를 들어 tert-부톡시카르보닐에 의해 보호되거나 보호되지 않음), 예를 들어 아미노메틸, R,S-, R- 또는 바람직하게는 S-1-아미노에틸, tert-부톡시카르보닐아미노메틸, R,S-, R- 또는 바람직하게는 S-1-(tert-부톡시카르보닐아미노)에틸, 카르복시-저급 알킬, 통상적으로는 2-카르복시에틸, 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬, 통상적

으로는 2-(tert-부톡시카르보닐)에틸, 시아노-저급 알킬, 통상적으로는 2-시아노에틸, 테트라히드로피라닐옥시-저급 알킬, 통상적으로는 4-(테트라히드로피라닐)-옥시메틸, 모르폴리노-저급 알킬, 통상적으로는 2-(모르폴리노)에틸, 페닐, 저급 알킬페닐, 통상적으로는 4-메틸페닐, 저급 알콕시페닐, 통상적으로는 4-메톡시페닐, 이미다졸릴-저급 알콕시페닐, 통상적으로는 4-[2-(이미다졸-1-일)에틸)옥시페닐, 카르복시페닐, 통상적으로는 4-카르복시페닐, 저급 알콕시카르보닐페닐, 통상적으로는 4-에톡시카르보닐페닐 또는 4-메톡시페닐, 할로겐-저급 알킬페닐, 통상적으로는 4-클로로메틸페닐, 피롤리디노페닐, 통상적으로는 4-피롤리디노페닐, 이미다졸-1-일페닐, 통상적으로는 4-(이미다졸릴-1-일)페닐, 피페라지노페닐, 통상적으로는 4-피페라지노페닐, (4-저급 알킬피페라지노)페닐, 통상적으로는 4-(4-메틸피페라지노)페닐, 모르폴리노페닐, 통상적으로는 4-모르폴리노페닐, 피롤리디노-저급 알킬페닐, 통상적으로는 4-피롤리디노메틸페닐, 이미다졸-1-일-저급 알킬페닐, 통상적으로는 4-(이미다졸릴-1-일메틸)페닐, 피페라지노-저급 알킬페닐, 통상적으로는 4-피페라지노메틸페닐, (4-저급 알킬피페라지노메틸)-페닐, 통상적으로는 4-(4-메틸피페라지노메틸)페닐, 모르폴리노-저급 알킬페닐, 통상적으로는 4-모르폴리노메틸페닐, 피페라지노카르보닐페닐, 통상적으로는 4-피페라지노카르보닐페닐 또는 (4-저급 알킬-피페라지노)페닐, 통상적으로는 4-(4-메틸피페라지노)페닐과 같은 바람직한 의미를 갖는 것인 화합물이다.

<74> 바람직한 아실 라디칼 Ac^1은, 하위화학식 R^o-CO-의 카르복실산의 아실 라디칼 (식 중, R^o는 히드로카르빌 라디칼 R^o에 대한 상기 일반적인 의미 및 바람직한 의미 중 하나를 가짐)이다. 여기서, 특히 바람직한 라디칼 R^o는 저급 알킬, 특히 메틸 또는 에틸, 아미노-저급 알킬 (여기서, 아미노 기는 통상적인 아미노 보호기, 특히 저급 알콕시카르보닐, 통상적으로는 tert-저급 알콕시카르보닐, 예를 들어 tert-부톡시카르보닐에 의해 보호되거나 보호되지 않음), 예를 들어 아미노메틸, R,S-, R- 또는 바람직하게는 S-1-아미노에틸, tert-부톡시카르보닐아미노메틸, R,S-, R- 또는 바람직하게는 S-1-(tert-부톡시카르보닐아미노)에틸, 카르복시-저급 알킬, 통상적으로는 2-카르복시에틸, 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬, 통상적으로는 2-(tert-부톡시카르보닐)에틸, 테트라히드로피라닐옥시-저급 알킬, 통상적으로는 4-(테트라히드로피라닐)-옥시메틸, 페닐, 이미다졸릴-저급 알콕시페닐, 통상적으로는 4-[2-(이미다졸-1-일)에틸]옥시페닐, 카르복시페닐, 통상적으로는 4-카르복시페닐, 저급 알콕시카르보닐페닐, 통상적으로는 4-에톡시카르보닐페닐, 할로겐-저급 알킬페닐, 통상적으로는 4-클로로메틸페닐, 이미다졸-1-일페닐, 통상적으로는 4-(이미다졸릴-1-일)페닐, 피롤리디노-저급 알킬페닐, 통상적으로는 4-피롤리디노메틸페닐, 피페라지노-저급 알킬페닐, 통상적으로는 4-피페라지노메틸페닐, (4-저급 알킬피페라지노메틸)페닐, 통상적으로는 4-(4-메틸피페라지노메틸)페닐, 모르폴리노-저급 알킬페닐, 통상적으로는 4-모르폴리노메틸페닐, 피페라지노카르보닐페닐, 통상적으로는 4-피페라지노카르보닐페닐 또는 (4-저급 알킬피페라지노)페닐, 통상적으로는 4-(4-메틸피페라지노)페닐이다.

<75> 또다른 바람직한 아실 Ac^1은 탄산의 모노에스테르로부터 유도되며, 하위화학식 R^o-O-CO-를 갖는다. 저급 알킬 라디칼, 특히 tert-부틸이 상기 유도체 중에서 특히 바람직한 히드로카르빌 라디칼 R^o이다.

<76> 또다른 바람직한 아실 Ac^1은 탄산 (또는 티오탄산)의 아미드로부터 유도되며, 화학식 R^oHN-C(=W)- 또는 R^oR^oN-C(=W)- (식 중, R^o 라디칼들은 서로 독립적으로, 상기 정의된 바와 같고; W는 황 또는 특히, 산소임)를 갖는다. 특히, Ac^1이 화학식 R^oHN-C(=W)-의 라디칼 (식 중, W는 산소이고; R^o는 모르폴리노-저급 알킬, 통상적으로는 2-모르폴리노에틸, 페닐, 저급 알콕시페닐, 통상적으로는 4-메톡시페닐 또는 4-에톡시페닐, 카르복시페닐, 통상적으로는 4-카르복시페닐 또는 저급 알콕시카르보닐페닐, 통상적으로는 4-에톡시카르보닐페닐과 같은 바람직한 의미들 중 하나를 가짐)인 화합물이 바람직하다.

<77> 하위화학식 R^o-SO_2-의 바람직한 아실 Ac^2 (식 중, R^o는 상기 일반적인 의미 및 구체적인 의미에서 정의된 바와 같은 히드로카르빌임)는 저급 알킬페닐술포닐, 통상적으로는 4-톨루엔술포닐이다.

<78> p가 0인 경우, 질소 원자 결합 R_3은 비하전 상태이다. p가 1인 경우, R_4는 반드시 존재해야 하고, 따라서 질소 원자 결합 R_3 및 R_4 (4급 질소)는 (+)로 하전된다.

<79> 각각 29개 이하의 탄소 원자를 갖는 지방족, 카르보시클릭 또는 카르보시클릭-지방족 라디칼, 각각 20개 이하의 탄소 원자 및 9개 이하의 헤테로원자를 갖는 헤테로시클릭 또는 헤테로시클릭-지방족 라디칼, 또는 각각 30개 이하의 탄소 원자를 갖는 아실에 대한 정의는, 상응하는 라디칼 R_3 및 R_4에 대해 주어진 정의와 부합하는 것이 바람직하다. 특히 바람직한 R_5는 저급 알킬, 특히 메틸, 또는 가장 특히 수소이다.

<80> Z는 특히, 저급 알킬, 가장 특히 메틸, 또는 수소이다.

<81> 고리 A에서 물결선으로 표시된 2개의 결합이 존재하지 않는 경우, 화학식 I에서 1, 2, 3 및 4번 탄소 원자들 사이에 이중 결합 (테트라-수소화 유도체)이 존재하지 않으며 단일 결합만 존재하고, 고리 B는 방향족 (화학식 I에서 8번 탄소 원자와 9번 탄소 원자 사이에 이중 결합이 존재하고, 10번 탄소 원자와 11번 탄소 원자 사이에 이중 결합이 존재함)이다. 고리 B에서 물결선으로 표시된 2개의 결합이 존재하지 않는 경우, 화학식 I에서 8, 9, 10 및 11번 탄소 원자들 사이에 이중 결합 (테트라-수소화 유도체)이 존재하지 않으며 단일 결합만 존재하고, 고리 A는 방향족 (화학식 I에서 1번 탄소 원자와 2번 탄소 원자 사이에 이중 결합이 존재하고, 3번 탄소 원자와 4번 탄소 원자 사이에 이중 결합이 존재함)이다. 고리 A 및 고리 B에서 물결선으로 표시된 총 4개의 결합이 존재하지 않으며 총 8개의 수소 원자로 대체된 경우, 화학식 I에서 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 및 11번 탄소 원자들 사이에 이중 결합 (테트라-수소화 유도체)이 존재하지 않으며 단일 결합만 존재한다.

<82> 물론, 본 발명의 화합물은 제약상 (즉, 생리학상) 허용되는 염의 형태로도 존재할 수 있다 (단, 염-형성 기를 함유해야 함). 단리 및 정제의 경우에는 제약상 허용되지 않는 염도 사용될 수 있다. 치료 용도의 경우, 제약상 허용되는 염만이 사용되고, 이러한 염이 바람직하다.

<83> 따라서, 유리 산 기, 예를 들어 유리 술포, 포스포릴 또는 카르복실 기를 갖는 화학식 I의 화합물은 염, 바람직하게는 염-형성 염기성 성분과의 생리학상 허용되는 염으로서 존재할 수 있다. 이들은 주로, 금속 염 또는 암모늄 염, 예를 들어 알칼리 금속 염 또는 알칼리 토금속 염, 예를 들어 나트륨 염, 칼륨 염, 마그네슘 염 또는 칼슘 염, 또는 암모니아 또는 적합한 유기 아민, 특히 3급 모노아민 및 헤테로시클릭 염기, 예를 들어 트리에틸아민, 트리-(2-히드록시에틸)-아민, N-에틸피페리딘 또는 N,N'-디메틸피페라진과의 암모늄 염일 수 있다.

<84> 염기성을 갖는 본 발명의 화합물은 부가염, 특히 무기 산 및 유기 산과의 산 부가염, 및 4급 염으로도 존재할 수 있다. 따라서, 예를 들어 치환체로서 염기성 기, 예를 들어 아미노 기를 갖는 화합물은 통상적인 산과의 산 부가염을 형성할 수 있다. 적합한 산은 예를 들어, 할로겐화수소산, 예를 들어 염산 및 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산 또는 과염소산, 또는 지방족, 지환족, 방향족 또는 헤테로시클릭 카르복실산 또는 술폰산, 예를 들어 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 히드록시말레산, 옥살산, 피루브산, 페닐아세트산, 벤조산, p-아미노벤조산, 안트라닐산, p-히드록시벤조산, 살리실산, p-아미노살리실산, 파모산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 히드록시에탄술폰산, 에틸렌디술폰산, 할로벤젠술폰산, 톨루엔술폰산, 나프탈렌술폰산 또는 술파닐산, 메티오닌, 트립토판, 리신 또는 아르기닌, 및 아스코르브산이다.

<85> 예를 들어, 이상 및 이하에서 유리 화합물에 대한 모든 언급은, 유리 형태 및 염 형태 (신규 화합물 또는 그의 용매화물의 정제 또는 식별시에 중간체로서 사용될 수 있는 염 포함)의 (특히, 화학식 I의) 화합물들 사이의 밀접한 관계를 고려하면, 적절하고 유리한 경우, 상응하는 염 및 그의 용매화물 (예를 들어, 수화물)도 언급하는 것으로 이해되어야 한다.

<86> 화학식 A, B, C, D, I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물 (특히, R_5가 수소인 화합물)은 유용한 제약학적 특성을 갖는다.

<87> 이상 및 이하에서 라디칼 또는 화합물의 군이 언급되는 경우, 적절하고 편리하다면 일반적인 정의들은 이상 및 이하에서 언급된 보다 구체적인 정의들로 대체될 수 있다.

<88> R_1 및 R_2가 서로 독립적으로, 저급 알킬; 할로겐, C_6-C_{14}아릴, 히드록시, 저급 알콕시, 페닐-저급 알콕시, 페닐옥시, 저급 알카노일옥시, 벤조일옥시, 아미노, 저급 알킬아미노, 저급 알카노일아미노, 페닐-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N,N-디-(페닐-저급 알킬)아미노, 시아노, 메르캅토, 저급 알킬티오, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일, N-저급 알킬카르바모일, N,N-디-저급 알킬카르바모일, 술포, 저급 알칸술포닐, 저급 알콕시술포닐, 아미노술포닐, N-저급 알킬아미노술포닐 또는 N,N-디-저급 알킬아미노술포닐로 치환된 저급 알킬; 할로겐; 저급 알콕시; C_6-C_{14}아릴옥시; C_6-C_{14}아릴-저급 알콕시; 저급 알카노일옥시; C_6-C_{14}아릴카르보닐옥시; 저급 알킬, C_6-C_{14}아릴, C_6-C_{14}아릴-저급 알킬, 저급 알카노일 또는 C_6-C_{12}아릴카르보닐로 일치환 또는 이치환된 아미노; 시아노; 니트로; 메르캅토; 저급 알킬티오; C_6-C_{14}아릴티오; C_6-C_{14}아릴-저급 알킬티오; 저급 알카노일티오; C_6-C_{14}아릴-저급 알카노일티오; 카르복시; 저급 알콕시카르보닐, C_6-C_{14}아릴-저급 알콕시카르보닐; C_6-C_{14}아릴옥시카르보닐; 카르바모일; 저급 알킬, C_6-C_{14}아릴 또는 C_6-C_{14}아릴-저급 알킬로 N-일치환 또는 N,N-이치환된

카르바모일; 술포; C_6-C_{14}아릴술포닐; C_6-C_{14}아릴-저급 알칸술포닐; 저급 알칸술포닐; 또는 저급 알킬, C_6-C_{14}아릴 또는 C_6-C_{14}아릴-저급 알킬로 N-일치환 또는 N,N-이치환된 아미노술포닐 (여기서, C_6-C_{14}아릴은 고리계에서 6 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 아릴 라디칼이고, 이는 할로겐, 페닐 또는 나프틸, 히드록시, 저급 알콕시, 페닐-저급 알콕시, 페닐옥시, 저급 알카노일옥시, 벤조일옥시, 아미노, 저급 알킬아미노, 저급 알카노일아미노, 페닐-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N,N-디-(페닐-저급 알킬)아미노, 시아노, 메르캅토, 저급 알킬티오, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일, N-저급 알킬카르바모일, N,N-디-저급 알킬카르바모일, 술포, 저급 알칸술포닐, 저급 알콕시술포닐, 아미노술포닐, N-저급 알킬아미노술포닐 또는 N,N-디-저급 알킬아미노술포닐로 치환되거나 치환되지 않을 수 있음)이고;

<89> n 및 m이 서로 독립적으로, 0, 1 또는 2, 바람직하게는 0이고;

<90> R_3, R_4, R_8, R_{10}이 서로 독립적으로, 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐 또는 저급 알카디에닐이고, 이들은 각각, 일치환 또는 다치환되거나 치환되지 않고, 바람직하게는 저급 알킬; 히드록시; 저급 알콕시 [(i) 4 내지 12개의 고리 원자를 가지며 완전히 또는 부분적으로 포화되거나 불포화될 수 있고, 모노시클릭 또는 비시클릭이고, 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있는 헤테로시클릴 (가장 특히, 피롤릴, 예를 들어 2-피롤릴 또는 3-피롤릴, 피리딜, 예를 들어 2-, 3- 또는 4-피리딜, 또는 보다 넓은 의미에서 티에닐, 예를 들어 2- 또는 3-티에닐 또는 푸릴, 예를 들어 2-푸릴, 인돌릴, 통상적으로는 2- 또는 3-인돌릴, 퀴놀릴, 통상적으로는 2- 또는 4-퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 통상적으로는 3- 또는 5-이소퀴놀릴, 벤조푸라닐, 통상적으로는 2-벤조푸라닐, 크로메닐, 통상적으로는 3-크로메닐, 벤조티에닐, 통상적으로는 2- 또는 3-벤조티에닐, 이미다졸릴, 통상적으로는 1- 또는 2-이미다졸릴, 피리미디닐, 통상적으로는 2- 또는 4-피리미디닐, 옥사졸릴, 통상적으로는 2-옥사졸릴, 이속사졸릴, 통상적으로는 3-이속사졸릴, 티아졸릴, 통상적으로는 2-티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 통상적으로는 2-벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 통상적으로는 2-벤즈옥사졸릴, 퀴나졸릴, 통상적으로는 2-퀴나졸리닐, 2-테트라히드로푸릴, 4-테트라히드로푸릴, 4-테트라히드로피라닐, 1-, 2- 또는 3-피롤리딜, 1-, 2-, 3- 또는 4-피페리딜, 1-, 2- 또는 3-모르폴리닐, 2- 또는 3-티오모르폴리닐, 2-피페라지닐 또는 N,N'-비스-저급 알킬-2-피페라지닐), (ii) 할로겐, (iii) 히드록시 또는 (iv) 저급 알콕시로 일치환, 이치환 또는 삼치환되거나 치환되지 않을 수 있음]; 페녹시; 페닐-저급 알콕시; 헤테로시클릴옥시 (여기서, 헤테로시클릴은 피롤릴, 예를 들어 2-피롤릴 또는 3-피롤릴, 피리딜, 예를 들어 2-, 3- 또는 4-피리딜, 또는 보다 넓은 의미에서 티에닐, 예를 들어 2- 또는 3-티에닐 또는 푸릴, 예를 들어 2-푸릴, 인돌릴, 통상적으로는 2- 또는 3-인돌릴, 퀴놀릴, 통상적으로는 2- 또는 4-퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 통상적으로는 3- 또는 5-이소퀴놀릴, 벤조푸라닐, 통상적으로는 2-벤조푸라닐, 크로메닐, 통상적으로는 3-크로메닐, 벤조티에닐, 통상적으로는 2- 또는 3-벤조티에닐, 이미다졸릴, 통상적으로는 1- 또는 2-이미다졸릴, 피리미디닐, 통상적으로는 2- 또는 4-피리미디닐, 옥사졸릴, 통상적으로는 2-옥사졸릴, 이속사졸릴, 통상적으로는 3-이속사졸릴, 티아졸릴, 통상적으로는 2-티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 통상적으로는 2-벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 통상적으로는 2-벤즈옥사졸릴, 퀴나졸릴, 통상적으로는 2-퀴나졸리닐, 2-테트라히드로푸릴, 4-테트라히드로푸릴, 2- 또는 4-테트라히드로피라닐, 1-, 2- 또는 3-피롤리딜, 1-, 2-, 3- 또는 4-피페리딜, 1-, 2- 또는 3-모르폴리닐, 2- 또는 3-티오모르폴리닐, 2-피페라지닐 또는 N,N'-비스-저급 알킬-2-피페라지닐임), 예를 들어 특히, 2- 또는 4-테트라히드로피라닐옥시; 저급 알카노일옥시; 카르복시; 저급 알콕시카르보닐; 페닐-저급 알콕시카르보닐; 메르캅토; 저급 알킬티오; 페닐티오; 할로겐; 할로겐-저급 알킬; 옥소 (아실로 인해 1-위치에서는 제외됨); 아지도; 니트로; 시아노; 아미노; 모노-저급 알킬아미노; 디-저급 알킬아미노; 피롤리디노; 이미다졸-1-일; 피페리디노; 피페라지노; 4-저급 알킬피페라지노; 모르폴리노; 티오모르폴리노; 페닐 부분에서 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐 및/또는 니트로로 치환되거나 치환되지 않은 디페닐아미노 또는 디벤질아미노; 저급 알콕시카르보닐아미노; 페닐 부분에서 저급 알킬 또는 저급 알콕시로 치환되거나 치환되지 않은 페닐-저급 알콕시카르보닐아미노; 플루오레닐메톡시카르보닐아미노; 아미노-저급 알킬; 일치환 또는 이치환 아미노-저급 알킬 (여기서, 아미노 치환체는 저급 알킬, 히드록시-저급 알킬, C_3-C_8시클로알킬, 아미노-저급 알킬, N-일치환 또는 N,N-디(-저급 알킬)아미노-저급 알킬, 아미노, N-일치환 또는 N,N-디-저급 알킬아미노, 또는 N-일치환 또는 N,N-디-(히드록시-저급 알킬)아미노로부터 선택됨); 피롤리디노-저급 알킬; 피페리디노-저급 알킬; 피페라지노-저급 알킬; 4-저급 알킬피페라지노-저급 알킬; 이미다졸-1-일-저급 알킬; 모르폴리노-저급 알킬; 티오모르폴리노-저급 알킬; S-옥소-티오모르폴리노-저급 알킬; S,S-디옥소티오모르폴리노-저급 알킬; 저급 알킬렌디옥시; 술파모일; 술포; 카르바모일; 우레이도; 구아니디노; 시아노; 질소 상에서 1개 또는 2개의 라디칼로 치환된 아미노카르보닐 (카르바모일) 및 아미노카르보닐옥시 (여기서, 아미노 치환체들은 서로 독립적으로, 저급 알킬, 히드록시-저급 알킬, C_3-C_8시클로알킬, 아미노-저급 알킬, N-일치환 또는 N,N-디(-저급 알킬)아미노-저급 알킬, 아미노, N-일치환 또는 N,N-디-저급 알킬아미

노, 및 N-일치환 또는 N,N-디-(히드록시-저급 알킬)아미노를 포함하는 군으로부터 선택됨); 피롤리디노카르보닐; 피페리디노카르보닐; 피페라지노카르보닐; 4-저급 알킬피페라지노카르보닐; 이미다졸리노카르보닐; 모르폴리노카르보닐; 티오모르폴리노카르보닐; S-옥소-티오모르폴리노카르보닐; S,S-디옥소티오모르폴리노; 페닐, 나프틸, 말단 페닐 라디칼을 갖는 페닐-저급 알킬 또는 페닐-저급 알케닐 (저급 알킬, 저급 알케닐 또는 저급 알카디에닐로서 상기 언급된 라디칼로 일치환 또는 이치환되거나 치환되지 않음); 또는 헤테로시클릴-저급 알킬 (여기서, 헤테로시클릴은 피롤릴, 예를 들어 2-피롤릴 또는 3-피롤릴, 피리딜, 예를 들어 2-, 3- 또는 4-피리딜, 또는 보다 넓은 의미에서 티에닐, 예를 들어 2- 또는 3-티에닐 또는 푸릴, 예를 들어 2-푸릴, 인돌릴, 통상적으로는 2- 또는 3-인돌릴, 퀴놀릴, 통상적으로는 2- 또는 4-퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 통상적으로는 3- 또는 5-이소퀴놀릴, 벤조푸라닐, 통상적으로는 2-벤조푸라닐, 크로메닐, 통상적으로는 3-크로메닐, 벤조티에닐, 통상적으로는 2- 또는 3-벤조티에닐, 이미다졸릴, 통상적으로는 1- 또는 2-이미다졸릴, 피리미디닐, 통상적으로는 2- 또는 4-피리미디닐, 옥사졸릴, 통상적으로는 2-옥사졸릴, 이속사졸릴, 통상적으로는 3-이속사졸릴, 티아졸릴, 통상적으로는 2-티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 통상적으로는 2-벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 통상적으로는 2-벤즈옥사졸릴, 퀴나졸릴, 통상적으로는 2-퀴나졸리닐, 2-테트라히드로푸릴, 4-테트라히드로푸릴, 2- 또는 4-테트라히드로피라닐, 1-, 2- 또는 3-피롤리딜, 1-, 2-, 3- 또는 4-피페리딜, 1-, 2- 또는 3-모르폴리닐, 2- 또는 3-티오모르폴리닐, 2-피페라지닐 또는 N,N'-비스-저급 알킬-2-피페라지닐이고, 이들은 각각, 저급 알킬, 저급 알케닐 또는 저급 알카디에닐의 치환체로서 상기 언급된 라디칼로 일치환 또는 이치환되거나 치환되지 않음)로부터 독립적으로 선택된 치환체로 일치환 또는 이치환되거나;

<91> 하위화학식 Y-C(=W)-의 아실 (식 중, W는 산소이고; Y는 수소, R^{o}, R^{o}-O-, $R^{o}HN$- 또는 $R^{o}R^{o}N$- (여기서, 라디칼 R^{o}들은 서로 동일하거나 상이할 수 있음))이거나;

<92> 하위화학식 R^{o}-SO_2-의 아실이거나 (화학식 II의 화합물의 경우에 R_4는 또한, 존재하지 않을 수 있음);

<93> R_4가 화학식 II의 화합물의 경우에는 존재하지 않고, 화학식 I의 화합물의 경우에는 수소 또는 CH_3이고;

<94> R_3이 하위화학식 Y-C(=W)-의 아실 (식 중, W는 산소이고; Y는 수소, R^{o}, R^{o}-O-, $R^{o}HN$- 또는 $R^{o}R^{o}N$- (여기서, 라디칼 R^{o}들은 서로 동일하거나 상이할 수 있음))이거나;

<95> 하위화학식 R^{o}-SO_2-의 아실 [상기 라디칼에서, R^{o}는 치환 또는 비치환 저급 알킬, 특히 메틸 또는 에틸, 아미노-저급 알킬 히드록시-저급 알킬 (여기서, 아미노 기는 통상적인 아미노 보호기, 특히 저급 알콕시카르보닐, 통상적으로는 tert-저급 알콕시카르보닐, 예를 들어 tert-부톡시카르보닐로 보호되거나 보호되지 않음), 예를 들어 아미노메틸, R,S-, R- 또는 바람직하게는 S-1-아미노에틸, tert-부톡시카르보닐아미노메틸, R,S-, R- 또는 바람직하게는 S-1-(tert-부톡시카르보닐아미노)에틸, 카르복시-저급 알킬, 통상적으로는 2-카르복시에틸, 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬, 통상적으로는 2-(tert-부톡시카르보닐)에틸, 시아노-저급 알킬, 통상적으로는 2-시아노에틸, 테트라히드로피라닐옥시-저급 알킬, 통상적으로는 4-(테트라히드로피라닐)옥시메틸, 모르폴리노-저급 알킬, 통상적으로는 2-(모르폴리노)에틸, 페닐, 저급 알킬페닐, 통상적으로는 4-메틸페닐, 저급 알콕시페닐, 통상적으로는 4-메톡시페닐, 이미다졸릴-저급 알콕시페닐, 통상적으로는 4-[2-(이미다졸-1-일)에틸)옥시페닐, 카르복시페닐, 통상적으로는 4-카르복시페닐, 저급 알콕시카르보닐페닐, 통상적으로는 4-에톡시카르보닐페닐 또는 4-메톡시페닐, 할로겐-저급 알킬페닐, 통상적으로는 4-클로로메틸페닐, 피롤리디노페닐, 통상적으로는 4-피롤리디노페닐, 이미다졸-1-일페닐, 통상적으로는 4-(이미다졸릴-1-일)페닐, 피페라지노페닐, 통상적으로는 4-피페라지노페닐, (4-저급 알킬피페라지노)페닐, 통상적으로는 4-(4-메틸피페라지노)페닐, 모르폴리노페닐, 통상적으로는 4-모르폴리노페닐, 피롤리디노-저급 알킬페닐, 통상적으로는 4-피롤리디노메틸페닐, 이미다졸-1-일-저급 알킬페닐, 통상적으로는 4-(이미다졸릴-1-일메틸)페닐, 피페라지노-저급 알킬페닐, 통상적으로는 4-피페라지노메틸페닐, (4-저급 알킬피페라지노메틸)-페닐, 통상적으로는 4-(4-메틸피페라지노메틸)페닐, 모르폴리노-저급 알킬페닐, 통상적으로는 4-모르폴리노메틸페닐, 피페라지노카르보닐페닐, 통상적으로는 4-피페라지노카르보닐페닐 또는 (4-저급 알킬피페라지노)페닐, 통상적으로는 4-(4-메틸피페라지노)페닐과 같은 의미를 가짐]이고;

<96> R_4가 존재하지 않는 경우에 p가 0이거나, 또는 R_3 및 R_4가 둘 다 존재하며 이들이 각각, 상기 언급된 라디칼들 중 하나인 경우에 p가 1이고 (화학식 II의 화합물의 경우);

<97> R_5가 수소 또는 저급 알킬, 특히 수소이고;

<98> X가 2개의 수소 원자; 또는 O; 또는 1개의 수소 원자 및 히드록시; 또는 1개의 수소 원자 및 저급 알콕시를 나타내고;

<99> Z가 수소 또는 특히, 저급 알킬, 가장 특히 메틸이고;

<100> 화학식 II의 화합물의 경우, 고리 A에서 물결선으로 표시된 2개의 결합이 바람직하게는 존재하지 않으며 4개의 수소 원자로 대체되고, 고리 B에서 2개의 물결선 각각이 평행한 각 결합과 함께 이중 결합을 나타내거나; 또는

<101> 고리 B에서 물결선으로 표시된 2개의 결합이 존재하지 않으며 총 4개의 수소 원자로 대체되고, 고리 A에서 2개의 물결선 각각이 평행한 각 결합과 함께 이중 결합을 나타내거나; 또는

<102> 고리 A 및 고리 B 모두에서 4개의 물결선 결합이 모두 존재하지 않으며 총 8개의 수소 원자로 대체되는 것인 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물, 또는 1개 이상의 염-형성 기가 존재하는 경우에 그의 염이 바람직하다.

<103> m 및 n이 각각 0이고;

<104> R_3 및 R_4가 서로 독립적으로, 수소; 또는 카르복시, 저급 알콕시카르보닐 또는 시아노로부터 서로 독립적으로 선택된 라디칼로 일치환 또는 이치환 (특히, 일치환)되거나 치환되지 않은 저급 알킬이거나; 또는

<105> R_4가 수소 또는 $-CH_3$이고;

<106> R_3이 상기 정의된 바와 같거나, 또는 바람직하게는 하위화학식 R^o-CO의 아실 [식 중, R^o는 저급 알킬; 아미노-저급 알킬 (여기서, 아미노 기는 저급 알콕시카르보닐로 보호되거나 보호되지 않은 형태로 존재함); 테트라히드로피라닐옥시-저급 알킬; 페닐; 이미다졸릴-저급 알콕시페닐; 카르복시페닐; 저급 알콕시카르보닐페닐; 할로겐-저급 알킬페닐; 이미다졸-1-일페닐; 피롤리디노-저급 알킬페닐; 피페라지노-저급 알킬페닐; (4-저급 알킬피페라지노메틸)페닐; 모르폴리노-저급 알킬페닐; 피페라지노카르보닐페닐; 또는 (4-저급 알킬피페라지노)페닐임]이거나;

<107> 하위화학식 R^o-O-CO-의 아실 (식 중, R^o는 저급 알킬임)이거나;

<108> 하위화학식 R^oHN-C(=W)-의 아실 (식 중, W는 산소이고; R^o는 모르폴리노-저급 알킬, 페닐, 저급 알콕시페닐, 카르복시페닐 또는 저급 알콕시카르보닐페닐과 같은 의미를 가짐)이거나; 또는

<109> R_3이 저급 알킬페닐술포닐, 통상적으로는 4-톨루엔술포닐이고 (바람직한 R_3 기의 또다른 구체적인 예는 바람직한 화학식 II의 화합물에 대해 하기 기재된 것들임);

<110> R_5가 수소 또는 저급 알킬, 특히 수소이고;

<111> X가 2개의 수소 원자; 또는 O를 나타내고;

<112> Z가 메틸 또는 수소인 화학식 I의 화합물, 또는 1개 이상의 염-형성 기가 존재하는 경우에 그의 염이 특히 바람직하다.

<113> m 및 n이 각각 0이고;

<114> R_3 및 R_4가 서로 독립적으로, 수소; 또는 카르복시, 저급 알콕시카르보닐 또는 시아노로부터 서로 독립적으로 선택된 라디칼로 일치환 또는 이치환 (특히, 일치환)되거나 치환되지 않은 저급 알킬이거나 (여기서, R_4는 또한, 존재하지 않을 수 있음); 또는

<115> R_4가 존재하지 않고;

<116> R_3이 하위화학식 R^o-CO의 아실 [식 중, R^o는 저급 알킬, 특히 메틸 또는 에틸; 아미노-저급 알킬 (여기서, 아미노 기는 저급 알콕시카르보닐, 통상적으로는 tert-저급 알콕시카르보닐, 예를 들어 tert-부톡시카르보닐에 의해 보호되거나 보호되지 않음), 예를 들어 아미노메틸, R,S-, R- 또는 바람직하게는 S-1-아미노에틸, tert-부톡시카르보닐아미노메틸, R,S-, R- 또는 바람직하게는 S-1-(tert-부톡시카르보닐아미노)에틸; 테트라히드로피라닐옥시-저급 알킬, 통상적으로는 4-(테트라히드로피라닐)옥시메틸; 페닐; 이미다졸릴-저급 알콕시페닐, 통상적으로

는 4-[2-(이미다졸-1-일)에틸)옥시페닐; 카르복시페닐, 통상적으로는 4-카르복시페닐; 저급 알콕시카르보닐페닐, 통상적으로는 4-메톡시- 또는 4-에톡시카르보닐페닐; 할로겐-저급 알킬페닐, 통상적으로는 4-클로로메틸페닐; 이미다졸-1-일페닐, 통상적으로는 4-(이미다졸릴-1-일)페닐; 피롤리디노-저급 알킬페닐, 통상적으로는 4-피롤리디노메틸페닐; 피페라지노-저급 알킬페닐, 통상적으로는 4-피페라지노메틸페닐; (4-저급 알킬피페라지노메틸)페닐, 통상적으로는 4-(4-메틸피페라지노메틸)페닐; 모르폴리노-저급 알킬페닐, 통상적으로는 4-모르폴리노메틸페닐; 피페라지노카르보닐페닐, 통상적으로는 4-피페라지노카르보닐페닐; 또는 (4-저급 알킬피페라지노)페닐, 통상적으로는 4-(4-메틸피페라지노)페닐임]이거나;

<117> 하위화학식 R^{o}-O-CO-의 아실 (식 중, R^{o}는 저급 알킬임)이거나;

<118> 하위화학식 R^{o}HN-C(=W)-의 아실 (식 중, W는 산소이고; R^{o}는 모르폴리노-저급 알킬, 통상적으로는 2-모르폴리노에틸, 페닐, 저급 알콕시페닐, 통상적으로는 4-메톡시페닐 또는 4-에톡시페닐, 카르복시페닐, 통상적으로는 4-카르복시페닐, 또는 저급 알콕시카르보닐페닐, 통상적으로는 4-에톡시카르보닐페닐과 같은 바람직한 의미를 가짐)이거나;

<119> 저급 알킬페닐술포닐, 통상적으로는 4-톨루엔술포닐이고;

<120> R_4가 존재하지 않는 경우에 p가 0이거나, 또는 R_3 및 R_4가 둘 다 존재하며 이들이 각각, 상기 언급된 라디칼들 중 하나인 경우에 p가 1이고;

<121> R_5가 수소 또는 저급 알킬, 특히 수소이고;

<122> X가 2개의 수소 원자; 또는 O를 나타내고;

<123> Z가 메틸 또는 수소이고;

<124> 고리 A에서 물결선으로 표시된 2개의 결합이 바람직하게는 존재하지 않으며 4개의 수소 원자로 대체되고, 고리 B에서 2개의 물결선 각각이 평행한 각 결합과 함께 이중 결합을 나타내거나; 또는

<125> 고리 B에서 물결선으로 표시된 2개의 결합이 존재하지 않으며 총 4개의 수소 원자로 대체되고, 고리 A에서 2개의 물결선 각각이 평행한 각 결합과 함께 이중 결합을 나타내거나; 또는

<126> 고리 A 및 고리 B 모두에서 4개의 물결선 결합이 모두 존재하지 않으며 총 8개의 수소 원자로 대체되는 것인 화학식 II의 화합물, 또는 1개 이상의 염-형성 기가 존재하는 경우에 그의 염이 특히 바람직하다.

<127> 가장 특히 바람직한 화학식 II의 화합물, 또는 1개 이상의 염-형성 기가 존재하는 경우에 그의 제약상 허용되는 염은

<128> 8,9,10,11-테트라히드로스타우로스포린;

<129> N-[4-(4-메틸피페라진-1-일메틸)벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<130> N-(4-클로로메틸벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<131> N-(4-(피롤리딘-1-일메틸)벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<132> N-(4-(모르폴린-4-일메틸)벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<133> N-(4-(피페라진-1-일메틸)벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<134> N-에틸-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<135> N-토실-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<136> N-트리플루오로아세틸-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<137> N-[4-(2-이미다졸-1-일-에톡시)벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<138> N-메톡시카르보닐메틸-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<139> N-카르복시메틸-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<140> N-테레프탈로일메틸 에스테르-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<141> N-테레프탈로일-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<142> N-(4-에틸피페라지닐카르보닐벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<143> N-(2-시아노에틸)-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<144> N-벤조일-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<145> N,N-디메틸 -1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포리늄 요오다이드;

<146> N-BOC-글리실-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<147> N-글리실-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<148> N-(3-(tert-부톡시카르보닐)프로필)-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<149> N-(3-카르복시프로필)-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<150> N-(4-이미다졸-1-일)벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<151> N-[(테트라히드로-2h-피란-4-일옥시)아세틸]-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<152> N-BOC-l-알라닐-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<153> N-l-알라닐-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린 히드로클로라이드;

<154> N-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-6-메틸스타우로스포린;

<155> N-(4-카르복시페닐아미노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<156> N-(4-에틸페닐아미노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<157> N-(N-페닐아미노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<158> N-(N-[2-(1-모르폴리노)에틸]아미노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<159> N-(N-[4-메톡시페닐]아미노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<160> 1,2,3,4-테트라히드로-6-메틸스타우로스포린;

<161> N-BOC-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

<162> N-BOC-1,2,3,4-테트라히드로-6-메틸스타우로스포린;

<163> N-BOC-1,2,3,4-테트라히드로-6-메틸-7-옥소-스타우로스포린; 또는

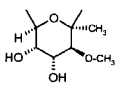
<164> 1,2,3,4,8,9,10,11-옥타히드로스타우로스포린

<165> 으로부터 선택된다.

<166> 1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린으로 지칭되는 화학식 I의 화합물 또는 (특히, 제약상 허용되는) 그의 염이 가장 특히 바람직하다 (화학식 I 중, m 및 n은 0이고; R_3은 수소이고; R_4는 존재하지 않거나 (단, 염이 존재하지 않는 경우임) (p = 0), 염이 존재하는 경우에 수소이고 (p = 1); R_5는 수소이고; 고리 A에서 물결선으로 표시된 2개의 결합은 존재하지 않으며 총 4개의 수소 원자로 대체되고; 고리 B에서 물결선으로 표시된 2개의 결합은 각각, 평행한 결합과 함께 이중 결합을 형성하고; X는 2개의 수소 원자를 나타내고; Z는 메틸임).

<167> A) X = O; R_1, R_2, R_5 = H; Q = $-(CH_2)_2-O-CH(CH_2)OH-(CH_2)_2-$;

<168> B) X = O; R_1, R_2, R_5 = H; Q = $-(CH_2)_2-O-CH(CH_2N(CH_3)_2)-(CH_2)_2-$; 또는

<169> C) X = 2개의 수소 원자; R_1, R_2, R_5 = H; Q = 

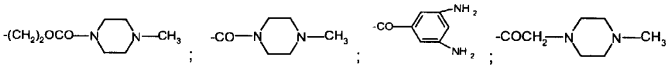
<170> 인 화학식 A의 화합물이 가장 특히 바람직하다.

<171> A) X = 2개의 수소 원자; R_1, R_2, R_3, R_5 = H; R_4 = CH_3; Z = CH_3 (스타우로스포린);

<172> B) X = 1개의 수소 원자 및 1개의 히드록시 [(R) 또는 (S) 이성질체 형태]; R_1, R_2, R_3, R_5 = H; R_4 = CH_3; Z = CH_3 (UCN-01 및 UCN-02);

<173> C) X = 2개의 수소 원자; R_1, R_2, R_5 = H; R_4 = CH_3; R_3 = 벤조일; Z = CH_3 (CGP41251 또는 PKC412 또는 미도스타우린 (MIDOSTAURIN));

<174> D) X = O; R_1, R_2, R_5 = H; R_3 = CH_3; R_4 = 에틸옥시카르보닐; Z = CH_3 (NA 382; CAS=143086-33-3);

<175> E) X = 1개의 수소 원자 및 1개의 히드록시; R_1, R_2, R_5 = H; R_3 = CH_3; Z = CH_3; R_4 = $-(CH_2)_2OH$; $-CH_2CH(OH)CH_2OH$; $-CO(CH_2)_2CO_2Na$; $-(CH_2)_3CO_2H$; $-COCH_2N(CH_3)_2$; ; ; ; 로부터 선택된 라디칼;

<176> F) X = 2개의 수소 원자; R_1, R_2, R_5 = H; R_3 = CH_3; Z = CH_3; R_4 = N-[O-(테트라히드로피란-4-일)-D-락토일]; N-[2-메틸-2-(테트라히드로피란-4-일옥시)-프로피오닐; N-[O-(테트라히드로피란-4-일)-L-락토일]; N-[O-(테트라히드로피란-4-일)-D-락토일]; N-[2-(테트라히드로-피란-4-일옥시)-아세틸)]로부터 선택된 라디칼;

<177> G) X = O; R_1, R_2, R_5 = H; R_3 = CH_3; Z = CH_3; R_4 = N-[O-(테트라히드로피란-4-일)-D-락토일]; N-[2-(테트라히드로-피란-4-일옥시)-아세틸)]로부터 선택된 라디칼; 또는

<178> H) X = 1개의 수소 원자 및 1개의 히드록시; R_1, R_2, R_5 = H; R_3 = CH_3; Z = CH_3; R_4 = N-[O-(테트라히드로피란-4-일)-D-락토일]; N-[2-(테트라히드로-피란-4-일옥시)-아세틸)]로부터 선택된 라디칼

<179> 인 화학식 I의 화합물이 가장 특히 바람직하다.

<180> "CAS"란 약어는 화학분야 초록집 (CHEMICAL ABSTRACTS) 등록 번호를 의미한다.

<181> 본 발명에 포함되는 가장 바람직한 화학식 I의 화합물, 예를 들어 미도스타우린 [국제 일반명 (International Nonproprietary Name)]은 유럽 특허 제0 296 110호 (1988년 12월 21일자 허여), 미국 특허 제5,093,330호 (1992년 3월 3일자 허여) 및 일본 특허 제2 708 047호에 구체적으로 기재되어 있다. 본 발명에 포함되는 여타 바람직한 화합물은 특허 출원 WO 95/32974 및 WO 95/32976 (모두 1995년 12월 7일자 공개)에 기재되어 있다. 이들 문헌에 기재된 모든 화합물은 이 거명을 통해 본 출원에 포함된다.

<182> A) X = 2개의 수소 원자; R_1, R_2, R_5 = H; R_6 = CH_3; R_7 = 메틸옥시카르보닐; Z = H (2-메틸 K252a);

<183> B) X = 2개의 수소 원자; R_1, R_2, R_5, R_6 = H; R_7 = 메틸옥시카르보닐; Z = H (K-252a); 또는

<184> C) X = 2개의 수소 원자; R_1, R_2, R_5, R_6 = H; R_7 = 메틸옥시카르보닐; Z = CH_3 (KT-5720)

<185> 인 화학식 III의 화합물이 가장 특히 바람직하다.

<186> A) X = O; R_1, R_2, R_5 = H; R_9 = CH_2-NMe_2; R_8 = CH_3; m' = n' = 2; 또는

<187> B) X = O; R_1, R_2, R_5 = H; R_9 = CH_2-NH_2; R_8 = CH_3; m' = 2; n' = 1 (Ro-31-8425; CAS=151342-35-7)

<188> 인 화학식 IV의 화합물이 가장 특히 바람직하다.

<189> A) X = O; R_1, R_2, R_5 = H; R_8 = CH_3; R_{10} = $-(CH_2)_3$-NH_2 (Ro-31-7549; CAS=138516-31);

<190> B) X = O; R_1, R_2, R_5 = H; R_8 = CH_3; R_{10}= $-(CH_2)_3$-S-(C=NH)-NH_2 (Ro-31-8220; CAS=125314-64-9)); 또는

<191> C) X = O; R_1, R_2, R_5 = H; R_8 = CH_3; R_{10} = $-CH_3$

<192> 인 화학식 V의 화합물이 가장 특히 바람직하다.

<193> A) X = 2개의 수소 원자; R_1, R_2, R_5 = H; R_4 = CH_3; Z = CH_3; R_3 = 메틸 또는 (C_1-C_{10})알킬, 아릴메틸, $C_6H_2CH_2$-

로부터 선택된 라디칼

<194> 인 화학식 VI의 화합물이 가장 특히 바람직하다.

<195> 스타우로스포린 유도체 및 그의 제조 방법은 당업자에게 잘 알려져 있는 수많은 선행 문헌에 구체적으로 기재되어 있다.

<196> 예를 들어, 화학식 A, B, C 및 D의 화합물 및 그의 제조 방법은 유럽 특허 제0 657 458호 (1995년 6월 14일자 허여), 유럽 특허 제0 624 586호 (1994년 11월 17일자 허여), 유럽 특허 제0 470 490호 (1992년 2월 12일자 허여), 유럽 특허 제0 328 026호 (1989년 8월 16일자 허여), 유럽 특허 제0 384 349호 (1990년 8월 29일자 허여), 및 문헌 [Barry M. Trost* and Weiping Tang Org. Lett., 3(21), 3409-3411]과 같은 수많은 출판물에 기재되어 있다.

<197> 화학식 I의 화합물 및 그의 제조 방법은 유럽 특허 제0 296 110호 (1988년 12월 21일자 허여) 및 미국 특허 제5,093,330호 (1992년 3월 3일자 허여) 및 일본 특허 제2 708 047호에 구체적으로 기재되어 있다. R_4 상에서 (테트라히드로피란-4-일)-락토일 치환을 갖는 화학식 I의 화합물은 유럽 특허 제0 624 590호 (1994년 11월 17일자 허여)에 기재되어 있다. 그밖의 화합물은 유럽 특허 제0 575 955호 (1993년 12월 29일자 허여), 유럽 특허 제0 238 011호 (1987년 9월 23일자 허여) (UCN-01), 국제 특허 출원 EP 98/04141 (1998년 7월 3일자로 WO 99/02532로서 공개)에 기재되어 있다.

<198> 화학식 II의 화합물 및 그의 제조 방법은 유럽 특허 제0 296 110호 (1998년 12월 21일자 허여) 및 미국 특허 제5,093,330호 (1992년 3월 3일자 허여) 및 일본 특허 제2 708 047호에 구체적으로 기재되어 있다.

<199> 화학식 III의 화합물 및 그의 제조 방법은 미국 특허 출원 US 920102 (1992년 7월 24일자 출원)를 우선권으로 주장하는 특허 출원 (즉, 유럽 특허 제0 768 312호 (1997년 4월 16일자 허여), 제1 002 534호 (2000년 5월 24일자 허여), 제0 651 754호 (1995년 5월 10일자 허여))에 구체적으로 기재되어 있다.

<200> 화학식 IV의 화합물 및 그의 제조 방법은 영국 특허 출원 GB 9309602 및 GB 9403249 (각각, 1993년 5월 10일자 및 1994년 2월 21일자 출원)를 우선권으로 주장하는 특허 출원 (즉, 유럽 특허 제0 624 586호 (1994년 11월 17일자 허여), 제1 002 534호 (2000년 5월 24일자 허여), 제0 651 754호 (1995년 5월 10일자 허여))에 구체적으로 기재되어 있다.

<201> 화학식 V의 화합물 및 그의 제조 방법은 영국 특허 출원 GB 8803048, GB 8827565, GB 8904161 및 GB 8928210 (각각, 1998년 2월 10일자, 1988년 11월 25일자, 1989년 2월 23일자 및 1989년 12월 13일자 출원)을 우선권으로 주장하는 특허 출원 (즉, 유럽 특허 제0 328 026호 (1989년 8월 16일자 허여) 및 제0 384 349호 (1990년 8월 29일자 허여))에 구체적으로 기재되어 있다.

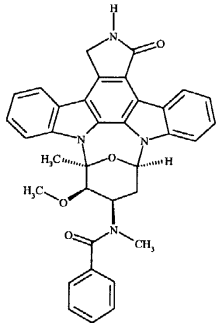
<202> 화학식 VI의 화합물 및 그의 제조 방법은 미국 특허 출원 07/777,395 (Con) (1991년 10월 10일자 출원)를 우선권으로 주장하는 특허 출원 (즉, 국제 특허 출원 WO 93/07153 (1993년 4월 15일자 공개))에 구체적으로 기재되어 있다.

<203> 특히, 스타우로스포린 유도체 화합물에 대해 특허 출원 또는 과학 문헌의 인용이 주어지는 각 경우에서, 최종 생성물의 특징부, 제약 제제 및 특허청구범위는 이들 문헌의 거명을 통해 본 출원에 포함된다.

<204> 코드 번호, 일반명 또는 상품명으로 식별되는 활성 물질들의 구조는 표준 일람 "머크 인덱스 (The Merck Index)"의 현행판 또는 데이타베이스, 예를 들어 패턴츠 인터내셔널 (Patents International) (예를 들어, IMS 월드 퍼블리케이션스 (IMS World Publications))로부터 취해질 수 있다. 이로써, 이들의 상응하는 내용은 이 거명을 통해 본원에 포함된다.

<205> 본 발명에 따른 바람직한 스타우로스포린 유도체는 하기 화학식 VII의 N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일]-N-메틸벤즈아미드 또는 그의 염 (이하, "화학식 VII의 화합물 또는 미도스타우린")이다.

화학식 VII



<206>

<207> 화학식 VII의 화합물은 미도스타우린 [국제 일반명] 또는 PKC412로도 알려져 있다.

<208> 미도스타우린은 천연 알칼로이드 스타우로스포린의 유도체이며, 유럽 특허 제0 296 110호 (1998년 12월 21일자 허여), 미국 특허 제5,093,330호 (1992년 3월 3일자 허여) 및 일본 특허 제2 708 047호에 구체적으로 기재되어 있다.

<209> 또한, 본 발명은 증식성 질환 치료용 의약의 제조를 위한, 화학식 I의 화합물 (또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 에스테르)의 용도를 제공한다.

<210> 또다른 측면에서, 본 발명은 증식성 질환, 특히 육종, 보다 특히 aRMS의 치료를 위한, 화학식 I의 화합물 (또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 에스테르)의 용도를 제공한다.

<211> 또다른 측면에서, 본 발명은 증식성 질환, 특히 육종, 보다 특히 aRMS의 치료에 사용하기 위한 활성 성분으로서의 화학식 I의 화합물 (또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 에스테르)을 제공한다.

<212> 또다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 (또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 에스테르)을 사용설명서와 함께 포함하는, 증식성 질환, 특히 육종, 보다 특히 aRMS의 치료에 사용하기 위한 패키지를 제공한다.

<213> 본원에서 사용된 "진행 지연"이란 용어는 치료할 증식성 질환의 초기에 있는 환자에게 조성물을 투여하는 것을 의미한다.

<214> 본원에서 사용된 "고형 종양 질환"이란 용어에는 갑상선암, 유방암, 난소암, 대장 및 일반적으로 위장관의 암, 자궁경부암, 폐암, 특히 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 두경부암, 방광암, 전립선암 또는 육종, 예를 들어 카포시 육종 (Kaposi's sarcoma) 또는 폐포성 횡문근육종이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 한 바람직한 실시양태에서, 치료할 종양 질환은 폐포성 횡문근육종, 신경교종, 전립선암 또는 갑상선 암이다. 본 발명의 조성물은 고형 종양 및 액형 종양의 성장을 억제한다. 또한, 종양 유형 및 사용되는 특정 조성에 따라 종양 부피의 감소가 달성될 수 있다. 본원에 개시된 조성물은 종양의 전이성 확장 및 미세전이의 성장 또는 발생의 방지에 있어서도 적합하다.

<215> 고형 종양 질환과 같은 증식성 질환의 특성은 다원적이다. 다양한 작용 메카니즘을 갖는 약물들이 특정 환경하에 조합될 수 있다. 그러나, 상이한 작용 방식을 갖는 약물들의 모든 조합이 반드시 유리한 효과를 갖는 조합이 되는 것은 아니다.

<216> 한 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 방사선과 조합되어 투여된다. 조합은, 이온화 방사선의 개별적, 동시적 또는 순차적 투여 없이 화학식 I의 화합물이 투여되거나 (화학식 I의 화합물의 투여는 연속적, 순차적 또는 산발적일 수 있음), 화학식 I의 화합물의 개별적, 동시적 또는 순차적 투여 없이 이온화 방사선이 투여된다면 (이온화 방사선의 투여는 연속적, 순차적 또는 산발적일 수 있음) 얻어지지 않을 상승적 효과가 나타나도록, 소정량의 이온화 방사선의 투여와 함께 소정량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 의미한다.

<217> 바람직하게는, 조합은

<218> a. 이온화 방사선의 선행, 동시 또는 후속 투여 없이 화학식 I의 화합물이 투여되거나 (투여는 연속적, 순차적 또는 산발적일 수 있음),

<219> b. 화학식 I의 화합물의 선행, 동시 또는 후속 투여 없이 이온화 방사선이 투여된다면 (투여는 연속적, 순차적

또는 산발적일 수 있음)

<220> 얻어지지 않을 상승적 항증식성 효과 및/또는 클론원성 (clonogenic) 세포 사멸 효과가 나타나도록, 소정량의 이온화 방사선의 투여와 함께 소정량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 의미한다.

<221> 이상 및 이하에서 언급된 "이온화 방사선"이란 용어는 전자기선 (예를 들어, X선 및 감마선) 또는 입자 (예를 들어, 알파 입자 및 베타 입자)로서 발생하는 이온화 방사선을 의미한다. 이온화 방사선은 방사선 요법 (이에 제한되지는 않음)으로 제공되고, 당업계에 공지되어 있다 (문헌 [Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, 248-275 (Devita et al., ed., 4th Ed., V1, 1993]).

<222> 본 발명의 또다른 조합에 있어서, 화학식 I의 화합물 및 제약상 허용되는 염 및 전구약물 유도체는, 관련된 치료적 유효량의 활성 성분을 임의로, 무기성 또는 유기성의 고체 또는 액체이며 투여에 적합한 제약상 허용되는 담체와 함께 또는 상기 담체와의 혼합 상태로 함유하는 제약 제제의 형태로 사용되는 것이 바람직하다.

<223> 바람직한 실시양태에서, 각 환자에게는 동일한 기간 동안 소정 용량의 이온화 방사선 및 화학식 I의 화합물이 투여된다.

<224> 또다른 실시양태에서, 이온화 방사선은 사전 처치 (pre-treatment)로서, 즉 본 발명의 조성물의 처치가 시작되기 전에 투여되고, 이온화 방사선은 정해진 기간 동안 환자에게 단독으로 투여된다 (예를 들어, 2일 또는 3일, 또는 2주 또는 3주 동안 이온화 방사선이 단독으로 매일 투여됨).

<225> 상기 언급된 바와 같이, 상기 언급된 질환 및 증상의 치료에 사용되는 FLT-3 억제제의 정확한 투여량은 수용자, 치료할 증상의 특성 및 중증도, 투여 방식을 비롯한 여러 인자에 따라 달라진다. 그러나, 일반적으로 FLT-3 억제제가 비경구, 예를 들어, 복강내, 정맥내, 근육내, 피하, 종양내 또는 직장내, 또는 소화관내, 예를 들어 경구, 바람직하게는 정맥내 또는 바람직하게는 경구, 정맥내로 체중 1 kg 당 0.1 내지 10 mg, 바람직하게는 1 내지 5 mg의 1일 투여량으로 투여되는 경우에 만족스러운 결과가 달성된다. 인체 시험 결과, 225 mg/일의 총 용량이 최대 내약 용량 (MTD)인 것으로 추정되었다. 바람직한 정맥내 1일 투여량은 체중 1 kg 당 0.1 내지 10 mg, 또는 보다 큰 영장류의 경우에 200 내지 300 mg이다. 통상적인 정맥내 투여량은 3 내지 5 mg/kg (1주일에 3 내지 5회)이다.

<226> FLT-3 억제제, 특히 미도스타우린은 약 250 mg/일 이하, 특히 225 mg/일 이하의 투여량으로 마이크로에멀션, 연질 겔 또는 고상 분산물과 같은 투여형으로 경구 투여되는 것이 가장 바람직하다 (하루에 1회, 2회 또는 3회 투여됨).

<227> 일반적으로, 최초에는 소량이 투여되고, 처치 중인 수용자를 위한 최적의 투여량이 결정될 때까지 투여량이 점차적으로 증가된다. 투여량의 상한은 부작용이 나타나는 수준이며, 치료할 수용자에 대한 시험에 의해 결정될 수 있다.

<228> FLT-3 억제제는 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 및 임의로, 1종 이상의 여타 통상적인 제약학적 보조제와 조합될 수 있고, 소화관내 투여, 예를 들어 경구 투여 (정제, 캡슐, 캐플릿 (caplet) 등의 형태)되거나, 비경구 투여, 예를 들어 복강내 또는 정맥내 투여 (멸균 주사용 용액 또는 현탁액의 형태)될 수 있다. 소화관내 및 비경구 투여용 조성물은 통상적인 방식에 의해 제조될 수 있다.

<229> 본 발명에 따른 주입 용액은 멸균 상태인 것이 바람직하다. 예를 들어, 멸균 여과막을 통한 여과에 의해 멸균이 용이하게 달성될 수 있다. 임의의 액체형 조성물의 무균적 (aseptic) 형성, 바이알의 무균적 충전, 및/또는 무균적 조건 하에 본 발명의 제약 조성물과 적합한 희석제의 조합은 당업자에게 잘 알려져 있다.

<230> FLT-3 억제제는, 상기 언급된 질환 및 증상의 치료에 효과적인 소정량의 활성 물질을 함유하는 소화관내 및 비경구 투여용 제약 조성물 (단일 투여형이며 제약상 허용되는 담체를 포함함)로 제제화될 수 있다.

<231> 유용한 FLT-3 억제제 조성물의 예는 유럽 특허 제0 296 110호, 제0 657 164호, 제0 296 110호, 제0 733 372호, 제0 711 556호, 제0 711 557호에 기재되어 있다.

<232> 바람직한 FLT-3 억제제 조성물은 유럽 특허 제0 657 164호 (1995년 6월 14일자 허여)에 기재되어 있다. 상기 제약 조성물에는 포화 폴리알킬렌 글리콜 글리세리드 중 화학식 I의 화합물 (예를 들어, 미도스타우린)의 용액 또는 분산물이 포함되고, 여기서 글리콜 글리세리드는 1종 이상의 C_8-C_{18} 포화 지방산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르와 글리세릴의 혼합물이다.

<233> FLT-3 억제제 조성물의 2가지 제조 방법이 하기 기재되어 있다.

<234> 조성물 A:

<235> 젤루시르 (Gelucire) 44/14 (82 부)를 60 ℃로 가열함으로써 용융시킨다. 분말화된 미도스타우린 (18 부)을 용융된 물질에 첨가한다. 생성된 혼합물을 균질화시키고, 얻어진 분산물을 다양한 크기의 경질 젤라틴 캡슐에 담는다 (일부는 25 mg 용량의 미도스타우린을 함유하고, 나머지는 75 mg 용량의 미도스타우린을 함유함). 생성된 캡슐은 경구 투여에 적합하다.

<236> 조성물 B:

<237> 젤루시르 44/14 (86 부)를 60 ℃로 가열함으로써 용융시킨다. 분말화된 미도스타우린 (14 부)을 용융된 물질에 첨가한다. 혼합물을 균질화시키고, 얻어진 분산물을 다양한 크기의 경질 젤라틴 캡슐에 담는다 (일부는 25 mg 용량의 미도스타우린을 함유하고, 나머지는 75 mg 용량의 미도스타우린을 함유함). 생성된 캡슐은 경구 투여에 적합하다.

<238> 가테포세 (Gattefosse)로부터 구입할 수 있는 젤루시르 44/14는 C_8-C_{18} 포화 지방산의 에스테르와 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜 (약 1500의 분자량을 가짐)의 혼합물이고, 지방산 성분의 조성에 대한 세부 내용은 다음과 같다: 4-10 중량% 카프릴산, 3-9 중량% 카프르산, 40-50 중량% 라우르산, 14-24 중량% 미리스트산, 4-14 중량% 팔미트산 및 5-15 중량% 스테아르산.

<239> 젤루시르 제제의 바람직한 예는 다음과 같이 구성된다:

<240> 젤루시르 (44/14): 47 g

<241> 미도스타우린: 3.0 g (60 mL 트위스트 오프 (twist off) 플라스크에 담김)

<242> 연질 겔의 바람직한 예는 다음과 같은 마이크로에멀션을 함유할 것이다:

<243> 옥수수 오일 글리세리드: 85.0 mg

<244> 폴리에틸렌 글리콜 400: 128.25 mg

<245> 크레모포르 (Cremophor) RH 40: 213.75 mg

<246> 미도스타우린: 25.0 mg

<247> DL 알파 토코페롤: 0.5 mg

<248> 무수 에탄올: 33.9 mg

<249> 전체 486.4 mg

<250> 그러나, 상기 기재가 예시만을 목적으로 한다는 점을 명백히 이해해야 한다.

<251> 특히, 본 발명의 조성물의 치료적 유효량의 각 조합 파트너는 동시적으로 투여되거나 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있고, 성분들은 개별적으로 투여되거나, 고정된 조합물로서 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 따른 증식성 질환의 진행 지연 또는 치료 방법은 (i) 제1 조합 파트너의 투여; 및 (ii) 제2 조합 파트너의 투여를 포함하고, 조합 파트너는 동시적으로, 임의의 순서로 순차적으로, 공동 치료적 유효량, 바람직하게는 상승적 유효량으로, 예를 들어 본원에 기재된 양에 상응하는 1일 또는 1주 투여량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물의 각 조합 파트너는 치료 기간 동안 시간차를 두고 개별적으로 투여되거나 동시에 투여될 수 있다. 또한, "투여"란 용어에는 생체 내에서 조합 파트너로 전환되는 화학식 I의 화합물의 전구약물을 사용하는 것이 포함된다. 따라서, 본 발명은 동시적 또는 교대적 처치의 모든 요법을 포함하는 것으로 이해되어야 하며, "투여"란 용어는 이에 따라 해석되어야 한다.

<252> 이온화 방사선 및 화학식 I의 화합물 각각의 투여량은 상승적인 비율로 이루어지는 것이 바람직하다.

<253> 특정 투여 방식 및 화학식 I의 화합물의 투여량은 담당의가 환자의 특성, 특히 연령, 체중, 생활 방식, 활동 수준 등을 고려하여 선택할 수 있다.

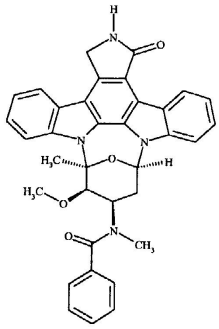
<254> 화학식 I의 화합물의 투여량은 각종 인자, 예를 들어 활성 성분의 효능 및 작용 지속 시간, 투여 방식, 이온화 방사선의 효능 및 작용 지속 시간, 및/또는 치료할 대상체의 성별, 연령, 체중 및 개인별 상태에 따라 달라질

수 있다.

<255> 이온화 방사선의 투여량은 각종 인자, 예를 들어 이온화 방사선의 효능 및 작용 지속 시간, 투여 방식, 투여 위치, 화학식 I의 화합물의 효능 및 작용 지속 시간, 및/또는 치료할 대상체의 성별, 연령, 체중 및 개인별 상태에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로, 이온화 방사선의 투여량은 방사선 흡수량, 흡수 시간 및 흡수율을 기준으로 정해지며, 담당의가 신중하게 정해야 한다.

<256> 본 발명의 한 바람직한 실시양태에서, 조합물은 하기 화학식 VII의 N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일]-N-메틸벤즈아미드 또는 그의 염을 포함한다.

<257> <화학식 VII>



<258>

<259> 또한, 본 발명은, 증식성 질환을 앓는 온혈 동물에게 증식성 질환에 대해 공동적으로 치료상 유효한 방식으로 본 발명의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 온혈 동물의 치료 방법에 관한 것이고, 여기서 조합 파트너들은 이들의 제약상 허용되는 염의 형태로 존재할 수 있다.

<260> 또한, 본 발명은 증식성 질환의 진행 지연 또는 치료를 위한, 그리고 증식성 질환의 진행 지연 또는 치료용 의약의 제조를 위한 본 발명의 조성물의 용도에 관한 것이다.

<261> 본 발명의 한 실시양태에서, 때때로 화학식 I의 화합물의 투여와 관련된 설사를 예방, 제어 또는 중지시키기 위해 지사제가 본 발명의 조성물과 함께 투여된다. 따라서, 본 발명은 또한, 본 발명의 조성물의 처치를 받는 환자에게 유효량의 지사제를 투여하는 것을 포함하는, 화학식 I의 화합물의 투여와 관련된 설사를 예방하거나 제어하는 방법에 관한 것이다. 지사제 및 그의 투여 프로토콜은 당업자에게 공지되어 있다. 본 발명의 방법 및 조성물에서 사용하기에 적합한 지사제로는 천연 아편유사제, 예를 들어 아편 팅크제, 파레고릭 (paregoric) 및 코데인 (codeine), 합성 아편유사제, 예를 들어 디페녹실레이트, 디페녹신 (difenoxin) 및 로페라미드 (loperamide), 비스무트 서브살리실레이트, 옥트레오티드 (예를 들어, 산도스타틴 (SANDOSTATIN, 상표명)으로서 입수가능함), 모틸린 (motilin) 길항제 및 전통적인 지사성 치료제, 예를 들어 카올린, 펙틴, 베르베린 (berberine) 및 무스카린제가 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

실 시 예

<262> 다음 실시예는 본 발명을 예시하나, 본 발명을 제한하는 것으로 해석되서는 안 된다.

<263> 실시예 1

<264> 염색체 전위의 생성물은 종양발생 과정에서 및 치료적 개입을 위한 표적으로서 중요한 역할을 한다. 그러나, 키나제 활성이 소분자 (글리벡 (Glivec))에 의해 특이적으로 억제될 수 있는 BCR/ABL과는 달리, 대부분의 염색체 전위는, 일반적으로 소분자 억제에 의해 보다 적게 변형되는 고유한 키메라 종양원성 전사 인자를 상향 조절하거나 생성한다.

<265> 최근, 본 발명자들은 t(2;13) 염색체 전위 현상을 통해 키메라 융합 단백질 PAX7/FKHR을 발현하는 소아 육종인 폐포성 횡문근육종 (aRMS)의 특징적인 유전자 표지 (gene signature)를 수립하였다. 이러한 표지를 기초로 하여, 심층적인 연구를 위해 수많은 잠재적 치료 표적 분자 (예를 들어, FGFR2)를 선별하였다. 본 발명자들은 원래 PKC에 대해 개발된 스타우로스포린 유도체, 즉 PKC412가 시험관 내에서 aRMS 세포의 성장을 효율적으로 억제하며 증진된 카스파제 3 활성을 통해 아팝토시스 (apoptosis)를 유도할 수 있음을 입증하였다. 또한, 마우스

이종이식 종양 모델의 경우, 종양 성장이 생체 내에서 억제될 수 있었다.

<266> siRNA 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 PAX3/FKHR의 특이적 하향 조절은 aRMS 세포에서 아팝토시스를 유사한 방식으로 유도할 수 있기 때문에, 본 발명자들은 CB1과 같은 특이적 표적 유전자의 발현을 분석함으로써, PAX3/FKHR에 대한 PKC412의 모든 잠재적 효과에 대해 연구하였다. 흥미롭게도, CB1 발현은 PKC412로 처치시 완전히 중단되었고, 이는 상기 화합물이 PAX3/FKHR의 활성을 조절한다는 점을 시사한다. 놀랍게도, 이러한 억제는 PAX3/NCOA1의 경우에도 관찰되었고, 따라서 이는 융합 단백질의 PAX3 부분이 PKC412의 억제 기능의 표적임을 시사한다. 최종적으로, 본 발명자들은 활성의 조절제로서 잠재적으로 작용하는 PAX3 영역에서의 여러 인산화 부위를 식별하였다.

<267> 상기 실험은, aRMS를 PKC412로 처리하면 시험관 내 및 생체 내에서 아팝토시스성 세포 사멸 및 종양 성장 억제가 유도됨을 시사하는데, 아마도 이는 키메라 종양원성 전사 인자인 PAX3/FKHR의 활성의 억제를 통해 매개될 것이다.