



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년07월24일

(11) 등록번호 10-2137180

(24) 등록일자 2020년07월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/34 (2006.01) A61K 31/16 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/34 (2013.01)

A61K 31/16 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7010188

(22) 출원일자(국제) 2013년09월20일

심사청구일자 2018년08월22일

(85) 번역문제출일자 2015년04월20일

(65) 공개번호 10-2015-0079616

(43) 공개일자 2015년07월08일

(86) 국제출원번호 PCT/US2013/061050

(87) 국제공개번호 WO 2014/047519

국제공개일자 2014년03월27일

(30) 우선권주장

61/704,014 2012년09월21일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20030073736 A1

(73) 특허권자

로드아일랜드하스피탈

미합중국로드아일랜드02903프로비던스에디스트리트593

미드웨스턴 유니버시티

미국 일리노이주 다운너스 그로브 31 스트리트 555 (우: 60615)

(72) 발명자

완즈, 잭, 알.

미국 02818 로드아일랜드 이스트 그리니치 하이 호크 로드 1040

데 라 몬테, 수잔

미국 02818 로드아일랜드 이스트 그리니치 하이 호크 로드 1040

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 39 항

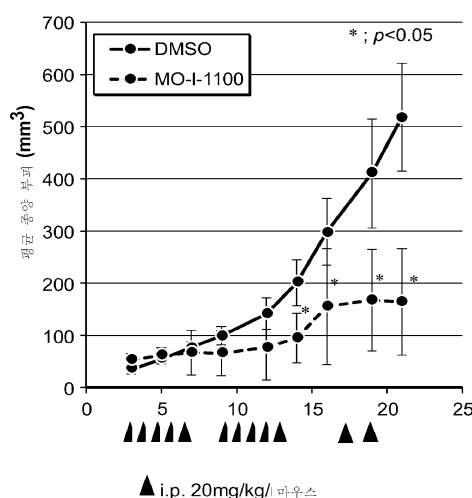
심사관 : 정혜진

(54) 발명의 명칭 암 치료를 위한 베타-하이드록실라제의 억제제

(57) 요약

본 발명은 신규한 2-아릴-5-아미노-3(2H)-푸라논 및 2-헤테로아릴-5-아미노-3(2H)-푸라논 화합물을 포함하는, 베타-하이드록실라제 (예를 들어, 아스파라틸 (아스파라기닐) β-하이드록실라제 (ASPH))의 활성을 조절하는 (예를 들어, 억제하는) 화합물, 이의 약제 조성물, 이의 합성 방법, 및 세포-부재 샘플, 세포-기반 검정 및 피검체에서 ASPH의 활성을 조절하기 위한 이러한 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 다른 양태는 세포 증식 질환을 개선시키거나 치료하기 위한 본원에 기술된 화합물의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도13b



(72) 발명자

아이하라, 아리히로

미국 02906 로드아일랜드 프로비덴스 아파트먼트
105 피트만 스트리트 77

울슨, 마크, 존

미국 85086 애리조나 피닉스 엔. 프라이드 드라이브
39925

토마스, 존-미첼

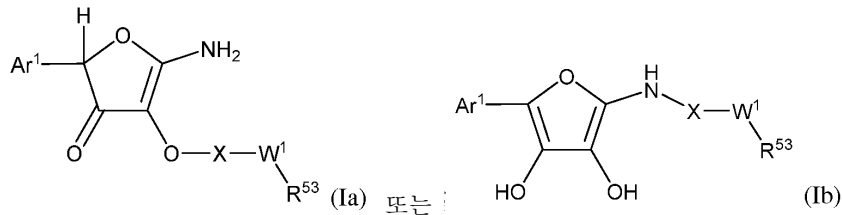
미국 85308 애리조나 글렌데일 엔. 54 레인 19246

명세서

청구범위

청구항 1

종양 세포를 ASPH 억제 화합물과 접촉시키는 것을 포함하고 세포 증식성 질환의 치료에서 종양 세포의 증식, 이동, 침윤, 또는 전이를 감소시키는 방법에서 사용하기 위한 아스파라틸 (아스파라기닐) 베타-하이드록실라제 (ASPH) 억제 화합물로서, ASPH 억제 화합물이 하기 화학식 Ia 또는 Ib, 또는 이의 염 또는 용매화물인, 아스파라틸 (아스파라기닐) 베타-하이드록실라제 (ASPH) 억제 화합물:



상기 식에서,

Ar^1 은 치환되거나 비치환된 C_6-C_{20} 아릴, 또는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 함유하는 5원 또는 6원 모노사이클릭 또는 8원 내지 12원 바이사이클릭 방향족 고리인 치환되거나 비치환된 헤테로아릴이며;

X는 C(O), C(S), 또는 S(O)₂이며;

W^1 은 X가 CO일 때에 단일 결합, O, CR^{50, 51}, 또는 NR⁵²이며, W^1 은 X가 SO₂일 때에 단일 결합, CR^{50, 51}, 또는 NR⁵²이며;

R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², 및 R⁵³ 각각은 수소, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환되거나 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환되거나 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환되거나 비치환된 C_6-C_{20} 아릴, 치환되거나 비치환된 C_7-C_{26} 아릴알킬, 및 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 모노사이클릭 또는 8원 내지 12원 바이사이클릭 방향족 고리인 치환되거나 비치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

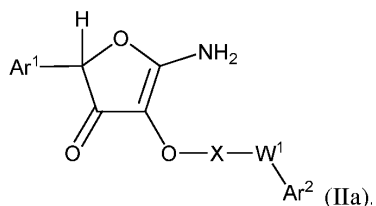
하나 이상의 치환체가 할로, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_bC(O)R_a, -S(O)_bR_a, -S(O)_bNR_aR_b, 또는 R_{S1}으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R_{S1}은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로아릴, 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬이며, b는 0, 1, 또는 2이며, R_a 및 R_b 각각은 독립적으로 H 또는 R_{S2}이며, R_{S2}는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로아릴, 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬이며; R_{S1} 및 R_{S2} 각각은 할로, OH, 옥소, C(O)OH, C(O)O- C_1-C_6 알킬, CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕실, 아미노, 모노- C_1-C_6 알킬아미노, 디- C_1-C_6 알킬아미노, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 및 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 비치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화합물이 화학식 Ia, 또는 이의 염 또는 용매화물인 ASPH 억제 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 IIa, 또는 이의 염 또는 용매화물인 ASPH 억제 화합물:



상기 식에서, Ar¹ 및 Ar² 각각은 독립적으로 비치환된 C₆-C₁₄ 아릴, O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 모노사이클릭 또는 8원 내지 12원 바이사이클릭 방향족 고리인 비치환된 5원 내지 12원 헤테로아릴, 또는 각각이 할로, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_bC(O)R_a, -S(O)_bR_a, -S(O)_bNR_aR_b, 또는 R_{S1}으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C₆-C₁₄ 아릴, 또는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 모노사이클릭 또는 8원 내지 12원 바이사이클릭 방향족 고리인 5원 내지 12원 헤테로아릴이며, R_{S1}은 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로아릴, 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬이며, b는 0, 1, 또는 2이며, R_a 및 R_b 각각은 독립적으로 H 또는 R_{S2}이며, R_{S2}는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 또는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; R_{S1} 및 R_{S2} 각각은 할로, OH, 옥소, C(O)OH, C(O)O-C₁-C₆ 알킬, CN, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕실, 아미노, 모노-C₁-C₆ 알킬아미노, 디-C₁-C₆ 알킬아미노, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 및 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 비치환된다.

청구항 4

제2항에 있어서, R⁵³이 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 할로, OH, CN, 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C₁-C₆ 알킬인 ASPH 억제 화합물.

청구항 5

제2항에 있어서, X가 S(O)₂이며, W¹이 CR⁵⁰R⁵¹인 ASPH 억제 화합물.

청구항 6

제2항에 있어서, X가 S(O)₂이며, W¹이 단일 결합인 ASPH 억제 화합물.

청구항 7

제2항에 있어서, X가 C(O)이며 W¹이 O이거나, X가 C(S)이며 W¹이 NR⁵²인 ASPH 억제 화합물.

청구항 8

제2항에 있어서, R⁵⁰, R⁵¹, 및 R⁵² 각각이 독립적으로 H, 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 할로, OH, CN, 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C₁-C₆ 알킬인 ASPH 억제 화합물.

청구항 9

제2항에 있어서, Ar^1 및 Ar^2 각각이 독립적으로 페닐, 나프틸, 또는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 모노사이클릭 또는 8원 내지 10원 바이사이클릭 방향족 고리인 5원 내지 10원 헤테로아릴이며, 이들 각각이 할로, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_bC(O)R_a, -S(O)_bR_a, -S(O)_bNR_aR_b, 또는 R_{S1}으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 비치환되며, R_{S1}이 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로아릴, 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬이며, b가 0, 1, 또는 2이며, R_a 및 R_b 각각이 독립적으로 H 또는 R_{S2}이며, R_{S2}가 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 또는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; R_{S1} 및 R_{S2} 각각이 할로, OH, 옥소, C(O)OH, C(O)O-C₁-C₆ 알킬, CN, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕실, 아미노, 모노-C₁-C₆ 알킬아미노, 디-C₁-C₆ 알킬아미노, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 및 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 비치환된 ASPH 억제 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, Ar^1 및 Ar^2 각각이 독립적으로 페닐, 나프틸, 또는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 모노사이클릭 또는 8원 내지 10원 바이사이클릭 방향족 고리인 5원 내지 10원 헤테로아릴이며, 이들 각각이 할로, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a, 또는 R_{S1}로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 비치환되고, R_{S1}이 C₁-C₆ 알킬이며, R_a 및 R_b 각각이 독립적으로 H 또는 R_{S2}이며, R_{S2}는 C₁-C₆ 알킬이며; R_{S1} 및 R_{S2} 각각이 할로, OH, C₁-C₆ 알콕실, 아미노, 모노-C₁-C₆ 알킬아미노, 및 디-C₁-C₆ 알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 비치환된 ASPH 억제 화합물.

청구항 11

제9항에 있어서, Ar^1 및 Ar^2 각각이 독립적으로 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 2-푸라닐, 2-티아졸릴, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-퀴놀리닐, 3-퀴놀리닐, 4-퀴놀리닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-시아노페닐, 3-시아노페닐, 4-시아노페닐, 3-카복시메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2,3-디클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,5-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 2,3-디메톡시페닐, 2,4-디메톡시페닐, 2,5-디메톡시페닐, 3,4-디메톡시페닐, 3,5-디메톡시페닐, 2-클로로-6-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 및 5-클로로-2-플루오로페닐로부터 선택된 ASPH 억제 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, 화합물이 화학식 Ib, 또는 이의 염 또는 용매화물인 ASPH 억제 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, R⁵³이 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 할로, OH, CN, 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C₁-C₆ 알킬인 ASPH 억제 화합물.

청구항 14

제12항에 있어서, R^{53} 이 비치환된 메틸 또는 에틸인 ASPH 억제 화합물.

청구항 15

제12항에 있어서, X가 $S(O)_2$ 이며, W^1 이 $CR^{50}R^{51}$ 인 ASPH 억제 화합물.

청구항 16

제12항에 있어서, X가 $S(O)_2$ 이며, W^1 이 단일 결합인 ASPH 억제 화합물.

청구항 17

제12항에 있어서, X가 $C(O)$ 이며 W^1 이 O이거나, X가 $C(S)$ 이며 W^1 이 NR^{52} 인 ASPH 억제 화합물.

청구항 18

제12항에 있어서, R^{50} , R^{51} , 및 R^{52} 각각이 독립적으로 H, 비치환된 C_1 - C_6 알킬, 또는 할로, OH, CN, 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 ASPH 억제 화합물.

청구항 19

제12항에 있어서, Ar^1 이 페닐, 나프틸, 또는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 모노사이클릭 또는 8원 내지 10원 바이사이클릭 방향족 고리인 5원 내지 10원 헤테로아릴이며, 이들 각각이 할로, CN, NO_2 , NO, N_3 , OR_a , NR_aR_b , $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $C(O)NR_aR_b$, $NR_bC(O)R_a$, $-S(O)_bR_a$, $-S(O)_bNR_aR_b$, 또는 R_{S1} 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 비치환되며, R_{S1} 이 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알킬닐, C_3 - C_8 사이클로알킬, C_6 - C_{10} 아릴, O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로아릴, 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬이며, b가 0, 1, 또는 2이며, R_a 및 R_b 각각이 독립적으로 H 또는 R_{S2} 이며, R_{S2} 가 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알킬닐, C_3 - C_8 사이클로알킬, C_6 - C_{10} 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 또는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; R_{S1} 및 R_{S2} 각각이 할로, OH, 옥소, $C(O)OH$, $C(O)O$ - C_1 - C_6 알킬, CN, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕실, 아미노, 모노- C_1 - C_6 알킬아미노, 디- C_1 - C_6 알킬아미노, C_3 - C_8 사이클로알킬, C_6 - C_{10} 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 및 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 비치환된 ASPH 억제 화합물.

청구항 20

제19항에 있어서, Ar^1 이 페닐, 나프틸, 또는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 모노사이클릭 또는 8원 내지 10원 바이사이클릭 방향족 고리인 5원 내지 10원 헤테로아릴이며, 이들 각각이 할로, CN, NO_2 , NO, N_3 , OR_a , NR_aR_b , $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, 또는 R_{S1} 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 비치환되며, R_{S1} 이 C_1 - C_6 알킬이며, R_a 및 R_b 각각이 독립적으로 H 또는 R_{S2} 이며, R_{S2} 가 C_1 - C_6 알킬이며; R_{S1} 및 R_{S2} 각각이 할로, OH, C_1 - C_6 알콕실, 아미노, 모노- C_1 - C_6 알킬아미노, 및 디- C_1 - C_6 알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 비치환된 ASPH 억제 화합물.

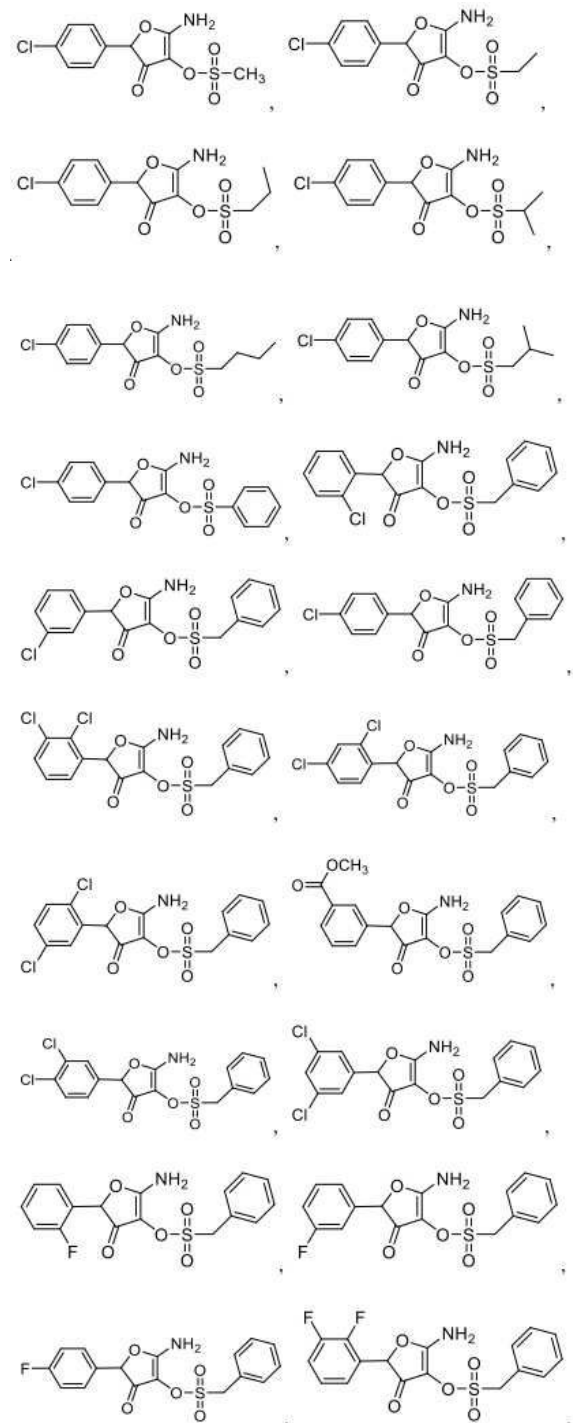
청구항 21

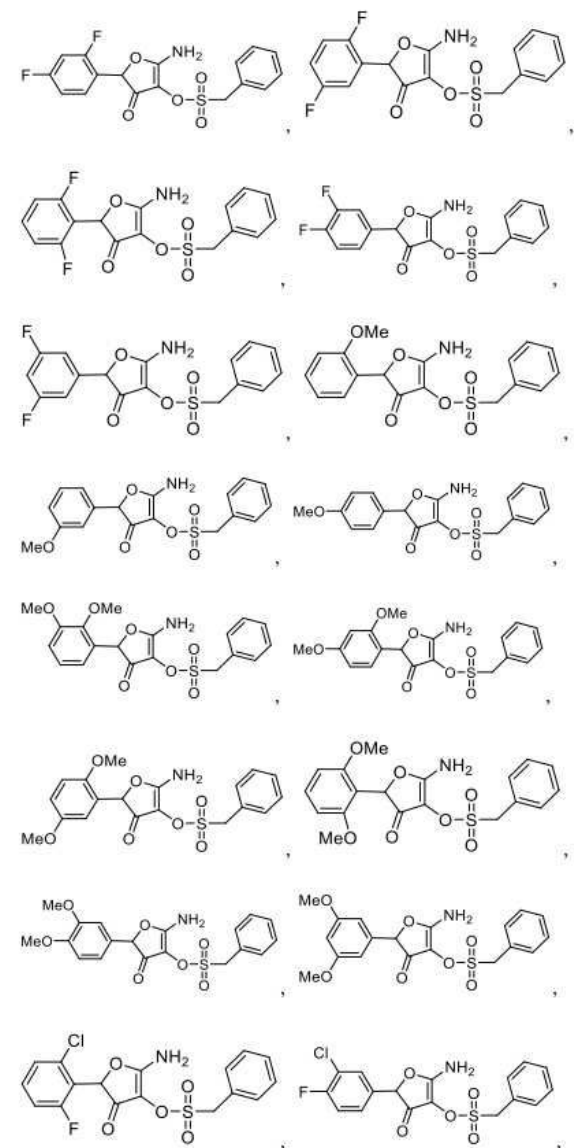
제19항에 있어서, Ar^1 이 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 2-푸라닐, 2-티아졸릴, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-퀴놀리닐, 3-퀴놀리닐, 4-퀴놀리닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4-트리플루오로메틸페닐,

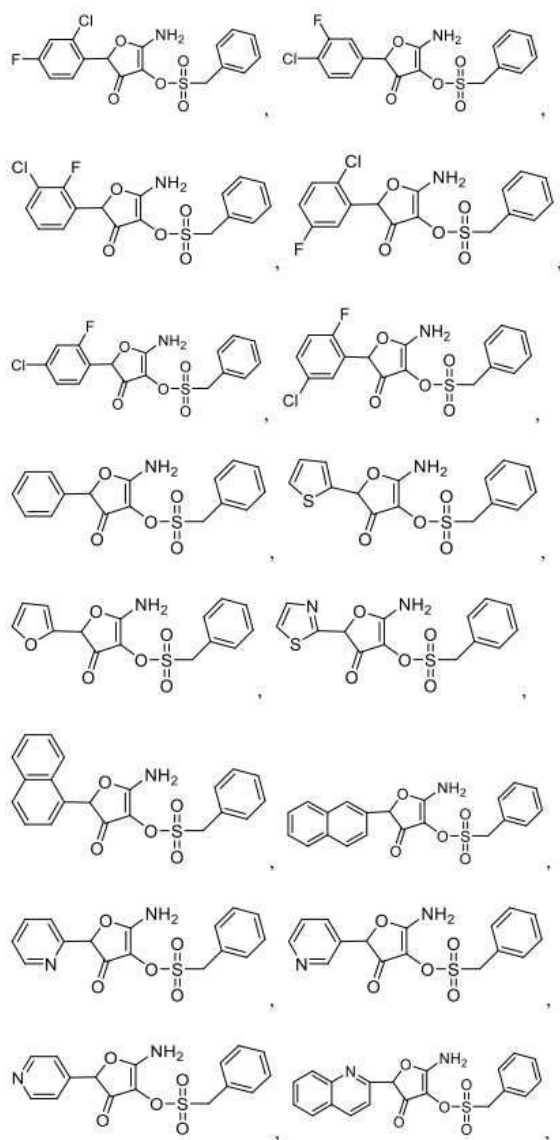
2-시아노페닐, 3-시아노페닐, 4-시아노페닐, 3-카복시메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2,3-디클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,5-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 2,3-디메톡시페닐, 2,4-디메톡시페닐, 2,5-디메톡시페닐, 3,4-디메톡시페닐, 3,5-디메톡시페닐, 2-클로로-6-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 및 5-클로로-2-플루오로페닐로부터 선택되는 ASPH 억제 화합물.

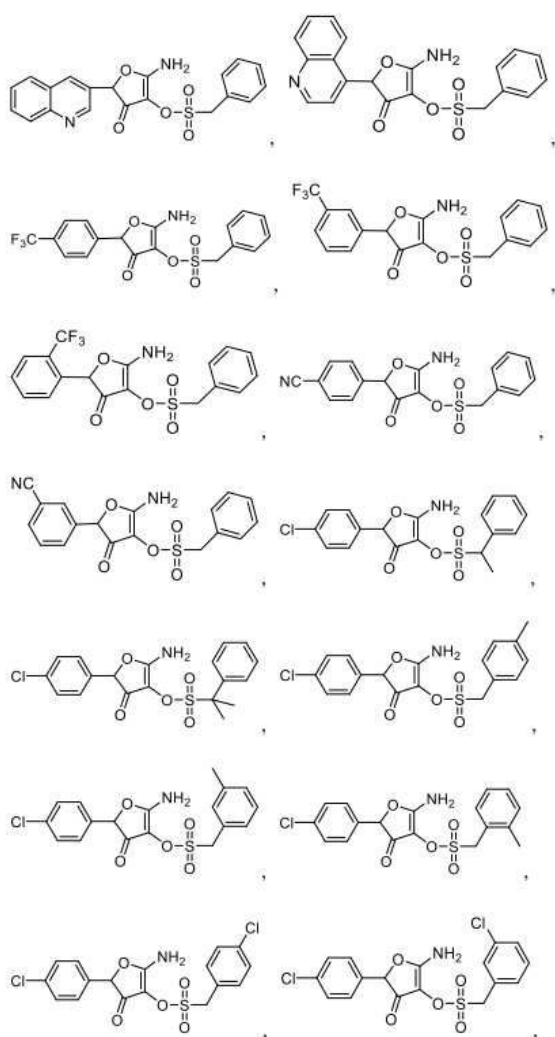
청구항 22

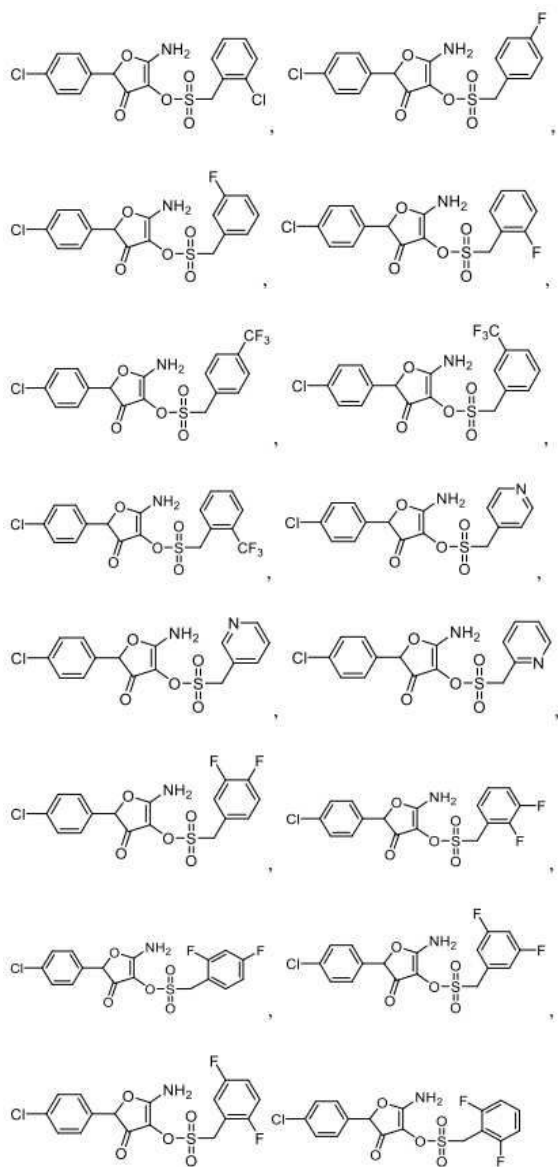
제1항에 있어서, 하기 화합물들로부터 선택된 ASPH 억제 화합물:

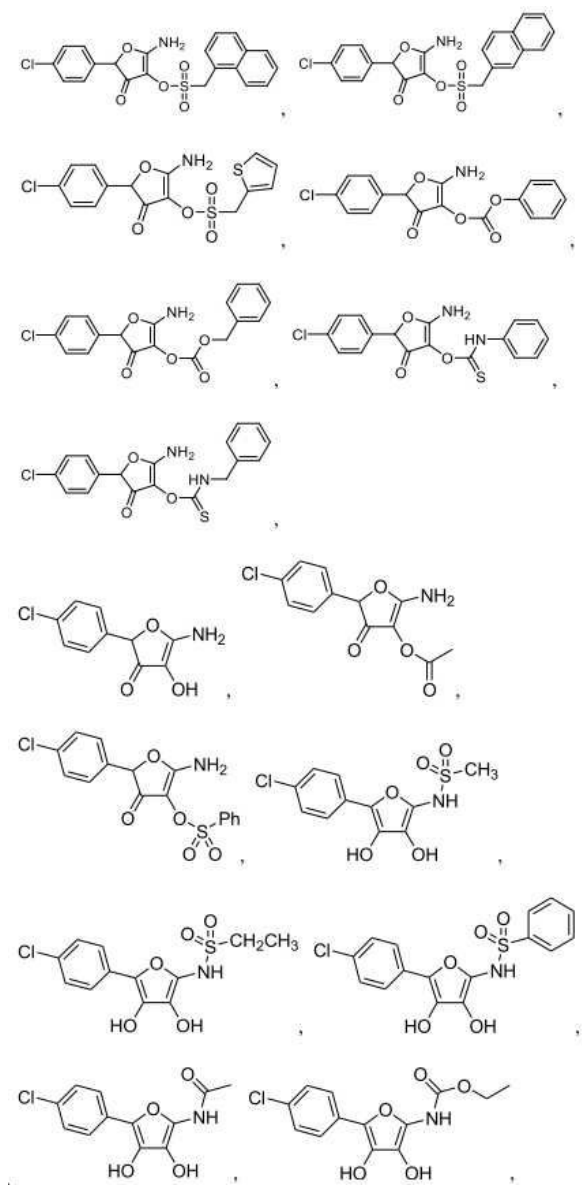


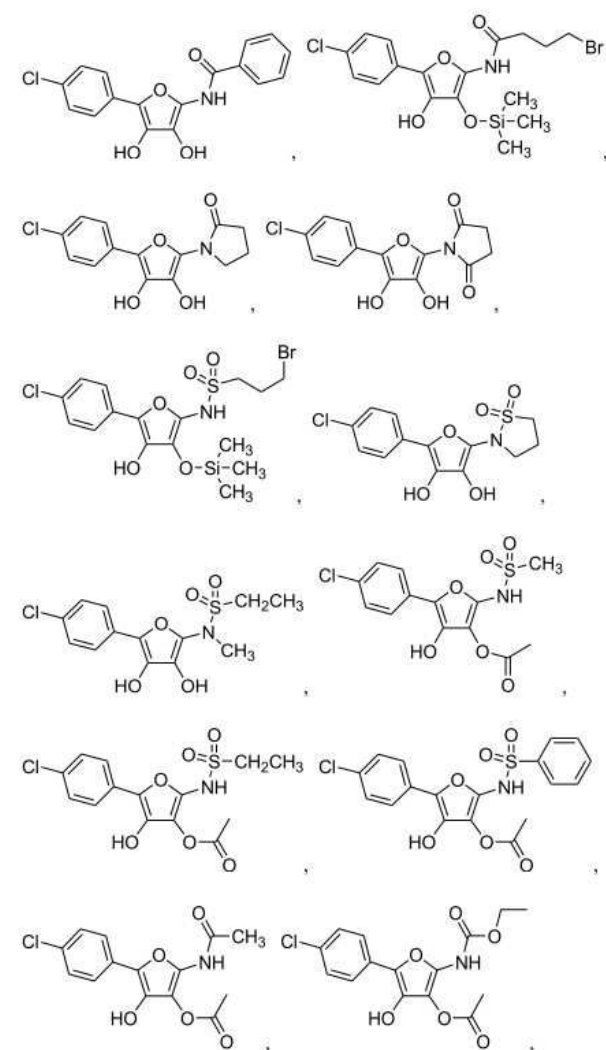


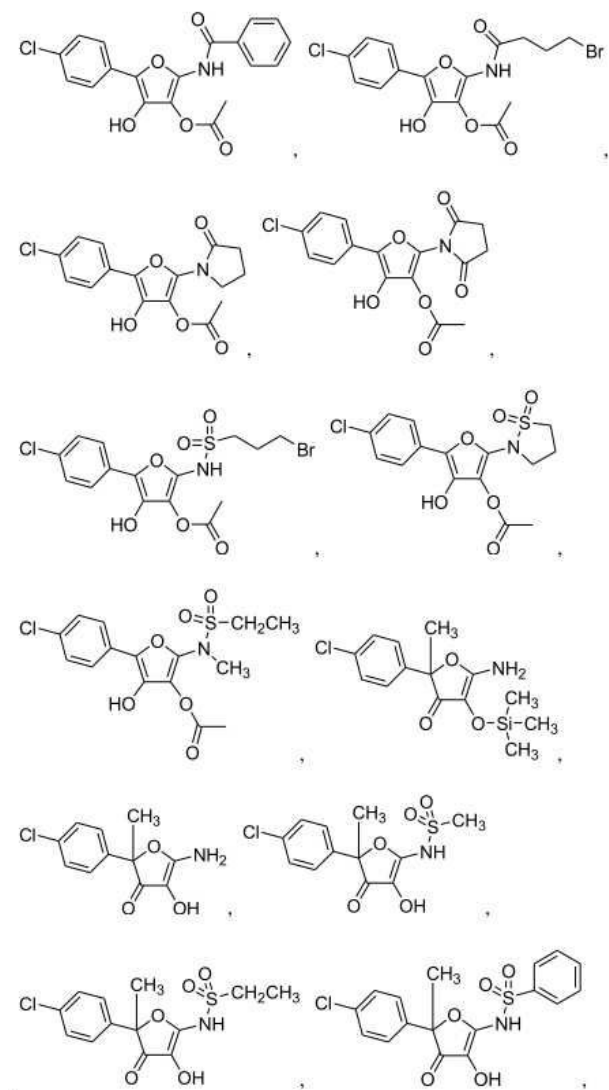


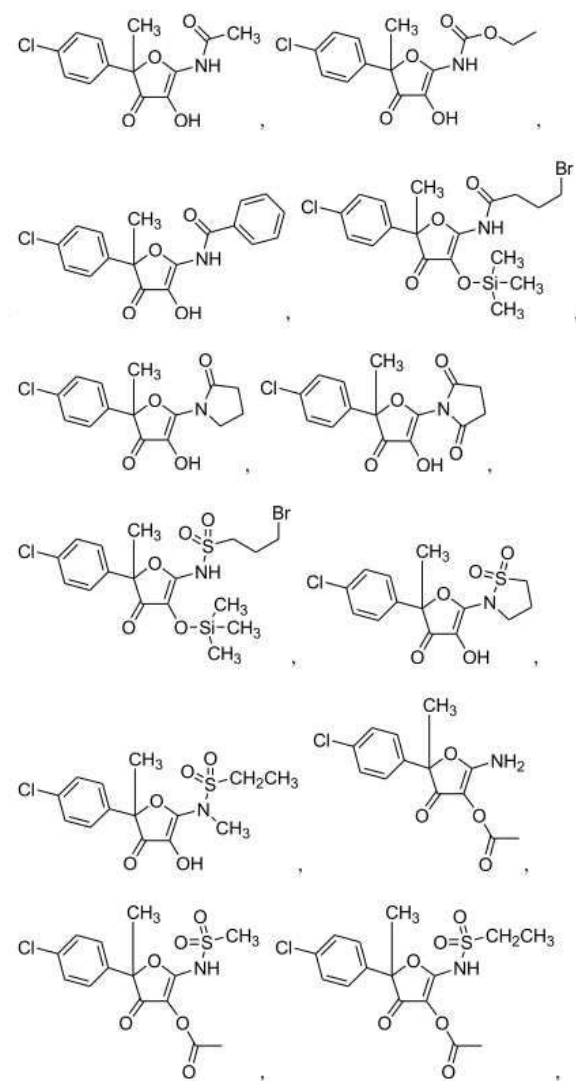


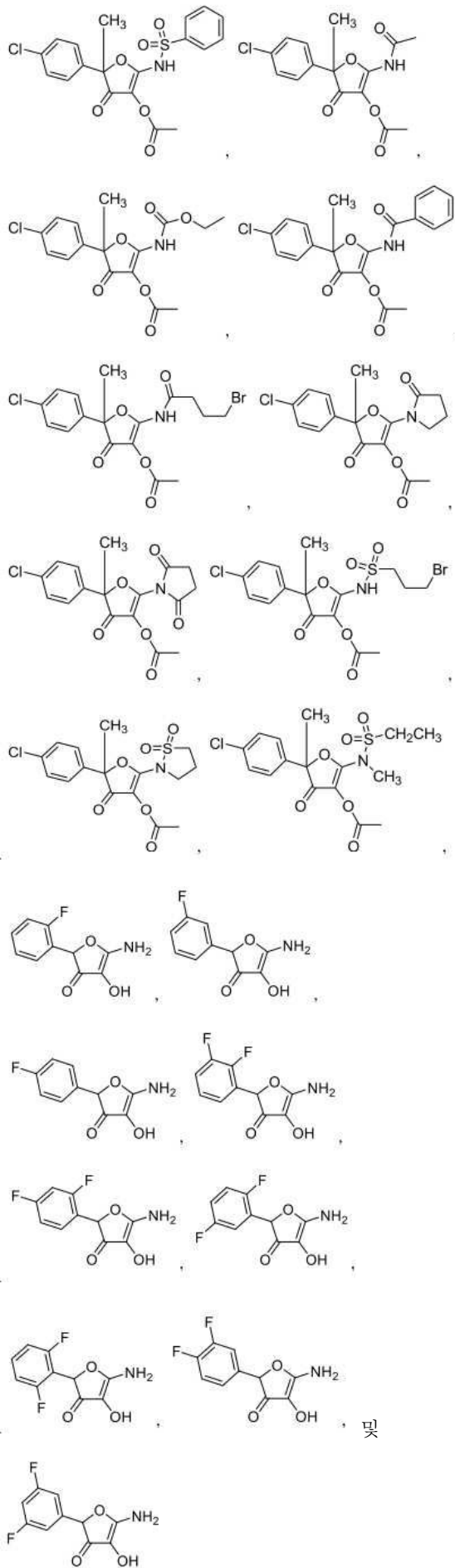












청구항 23

제1항에 있어서, 상기 종양 세포가 ASPH를 발현시키는 ASPH 억제 화합물.

청구항 24

제1항에 있어서, 상기 세포 증식성 질환이 췌장암, 간세포암, 담관암종, 폐암, 결장암, 유방암, 전립선암, 및 교모세포종을 포함하는 ASPH 억제 화합물.

청구항 25

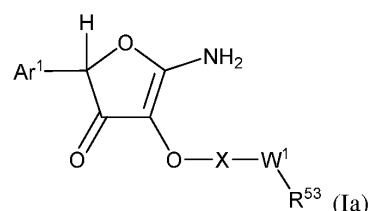
제1항에 있어서, 상기 화합물이 정맥내로, 경구로, 또는 피하로 투여되는 ASPH 억제 화합물.

청구항 26

제1항에 있어서, 상기 화합물이 0.01 내지 50 밀리그램/체중의 킬로그램의 용량으로 투여되는 ASPH 억제 화합물.

청구항 27

하기 화학식 Ia의 화합물, 또는 이의 염 또는 용매화물:



상기 식에서, Ar¹은 치환되거나 비치환된 C₆-C₂₀ 아릴 또는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 모노사이클릭 또는 8원 내지 12원 바이사이클릭 방향족 고리인 치환되거나 비치환된 헤테로아릴이며;

X는 C(O), C(S), 또는 S(O)₂이며;

W¹은 X가 CO일 때에 단일 결합, O, CR^{50, 51}, 또는 NR⁵²이며, W¹은 X가 SO₂일 때에 단일 결합, CR^{50, 51}, 또는 NR⁵²이며;

R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², 및 R⁵³ 각각은 수소, 치환되거나 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환되거나 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환되거나 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환되거나 비치환된 C₆-C₂₀ 아릴, 치환되거나 비치환된 C₇-C₂₆ 아릴알킬, 및 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 모노사이클릭 또는 8원 내지 12원 바이사이클릭 방향족 고리인 치환되거나 비치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며,

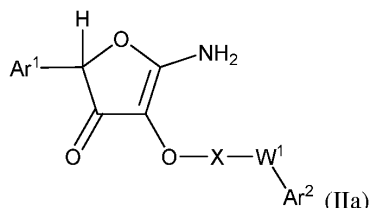
하나 이상의 치환체가 할로, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_bC(O)R_a, -S(O)_bR_a, -S(O)_bNR_aR_b, 또는 R_{S1}으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R_{S1}은 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로아릴, 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬이며, b는 0, 1, 또는 2이며, R_a 및 R_b 각각은 독립적으로 H 또는 R_{S2}이며, R_{S2}는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로아릴, 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬이며; R_{S1} 및 R_{S2} 각각은 할로, OH, 옥소, C(O)OH, C(O)O-C₁-C₆ 알킬, CN, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕실, 아미노, 모노-C₁-C₆ 알킬아미노, 디-C₁-C₆ 알킬아미노, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 및 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 비

치환되며;

단 Ar^1 이 4-클로로페닐일 때에, R^{53} 은 메틸 또는 비치환된 페닐이 아니다.

청구항 28

제27항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 IIa, 또는 이의 염 또는 용매화물인 화합물:



상기 식에서,

Ar^1 및 Ar^2 각각은 독립적으로 비치환된 C_6-C_{14} 아릴, O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 모노사이클릭 또는 8원 내지 12원 바이사이클릭 방향족 고리인 비치환된 5원 내지 12원 헤테로아릴, 또는 각각이 할로, CN, NO_2 , NO, N_3 , OR_a , NR_aR_b , $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $C(O)NR_aR_b$, $NR_bC(O)R_a$, $-S(O)_bR_a$, $-S(O)_bNR_aR_b$, 또는 R_{S1} 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C_6-C_{14} 아릴, 또는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 모노사이클릭 또는 8원 내지 12원 바이사이클릭 방향족 고리인 5원 내지 12원 헤테로아릴이며, R_{S1} 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로아릴, 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬이며, b는 0, 1, 또는 2이며, R_a 및 R_b 각각은 독립적으로 H 또는 R_{S2} 이며, R_{S2} 는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 또는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; R_{S1} 및 R_{S2} 각각은 할로, OH, 옥소, $C(O)OH$, $C(O)O-C_1-C_6$ 알킬, CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕실, 아미노, 모노- C_1-C_6 알킬아미노, 디- C_1-C_6 알킬아미노, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 및 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 비치환된다.

청구항 29

제27항에 있어서, R^{53} 이 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 할로, OH, CN, 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 30

제27항에 있어서, X가 $S(O)_2$ 이며, W^1 이 $CR^{50}R^{51}$ 인 화합물.

청구항 31

제27항에 있어서, X가 $S(O)_2$ 이며, W^1 이 단일 결합인 화합물.

청구항 32

제27항에 있어서, X가 $C(O)$ 이며 W^1 이 O이거나, X가 $C(S)$ 이며 W^1 이 NR^{52} 인 화합물.

청구항 33

제27항에 있어서, R^{50} , R^{51} , 및 R^{52} 각각이 독립적으로 H, 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 할로, OH, CN, 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 34

제28항에 있어서, Ar^1 및 Ar^2 각각이 독립적으로 페닐, 나프틸, 또는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 모노사이클릭 또는 8원 내지 10원 바이사이클릭 방향족 고리인 5원 내지 10원 헤테로아릴이며, 이들 각각이 할로, CN, NO_2 , NO, N_3 , OR_a , NR_aR_b , $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $C(O)NR_aR_b$, $NR_bC(O)R_a$, $-S(O)_bR_a$, $-S(O)_bNR_aR_b$, 또는 R_{S1} 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 비치환되며, R_{S1} 이 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로아릴, 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬이며, b가 0, 1, 또는 2이며, R_a 및 R_b 각각이 독립적으로 H 또는 R_{S2} 이며, R_{S2} 가 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 또는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; R_{S1} 및 R_{S2} 각각이 할로, OH, 옥소, $C(O)OH$, $C(O)O-C_1-C_6$ 알킬, CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕실, 아미노, 모노- C_1-C_6 알킬아미노, 디- C_1-C_6 알킬아미노, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 및 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 비치환된 화합물.

청구항 35

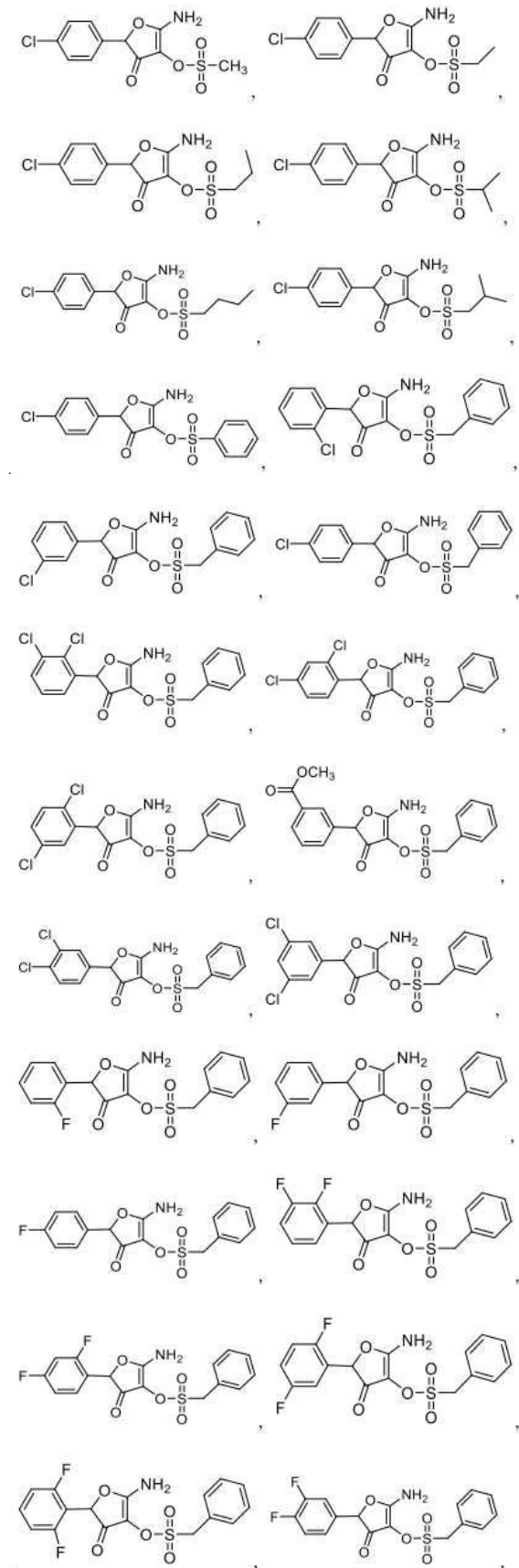
제34항에 있어서, Ar^1 및 Ar^2 각각이 독립적으로 페닐, 나프틸, 또는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 모노사이클릭 또는 8원 내지 10원 바이사이클릭 방향족 고리인 5원 내지 10원 헤테로아릴이며, 이들 각각이 할로, CN, NO_2 , NO, N_3 , OR_a , NR_aR_b , $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, 또는 R_{S1} 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 비치환되며, R_{S1} 이 C_1-C_6 알킬이며, R_a 및 R_b 각각이 독립적으로 H 또는 R_{S2} 이며, R_{S2} 가 C_1-C_6 알킬이며; R_{S1} 및 R_{S2} 각각이 할로, OH, C_1-C_6 알콕실, 아미노, 모노- C_1-C_6 알킬아미노, 및 디- C_1-C_6 알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 비치환된 화합물.

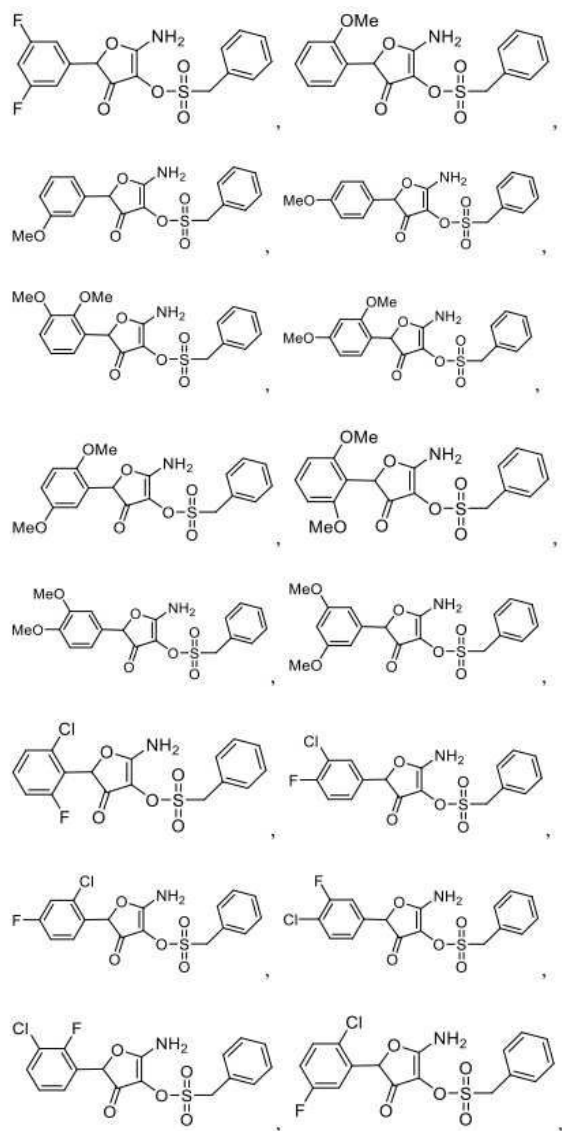
청구항 36

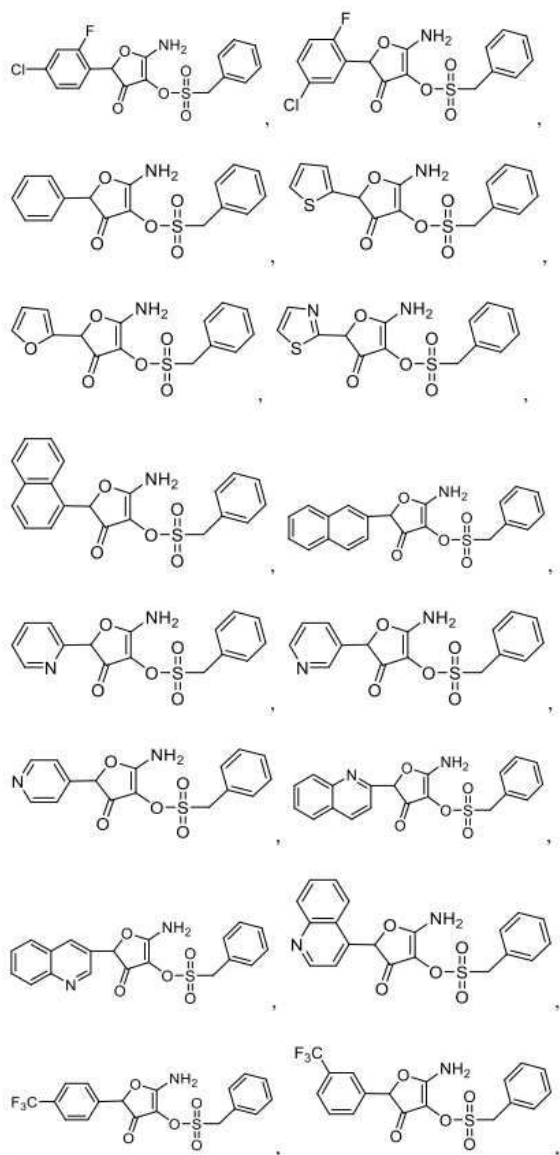
제34항에 있어서, Ar^1 및 Ar^2 각각이 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 2-푸라닐, 2-티아졸릴, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-퀴놀리닐, 3-퀴놀리닐, 4-퀴놀리닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-시아노페닐, 3-시아노페닐, 4-시아노페닐, 3-카복시메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2,3-디클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,5-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 2,3-디메톡시페닐, 2,4-디메톡시페닐, 2,5-디메톡시페닐, 3,4-디메톡시페닐, 3,5-디메톡시페닐, 2-클로로-6-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 및 5-클로로-2-플루오로페닐로부터 독립적으로 선택된 화합물.

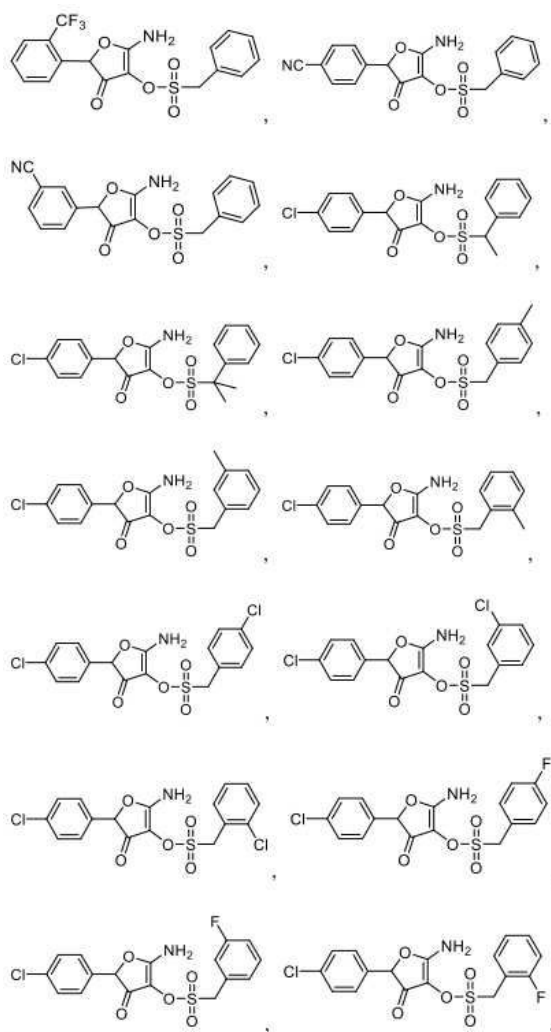
청구항 37

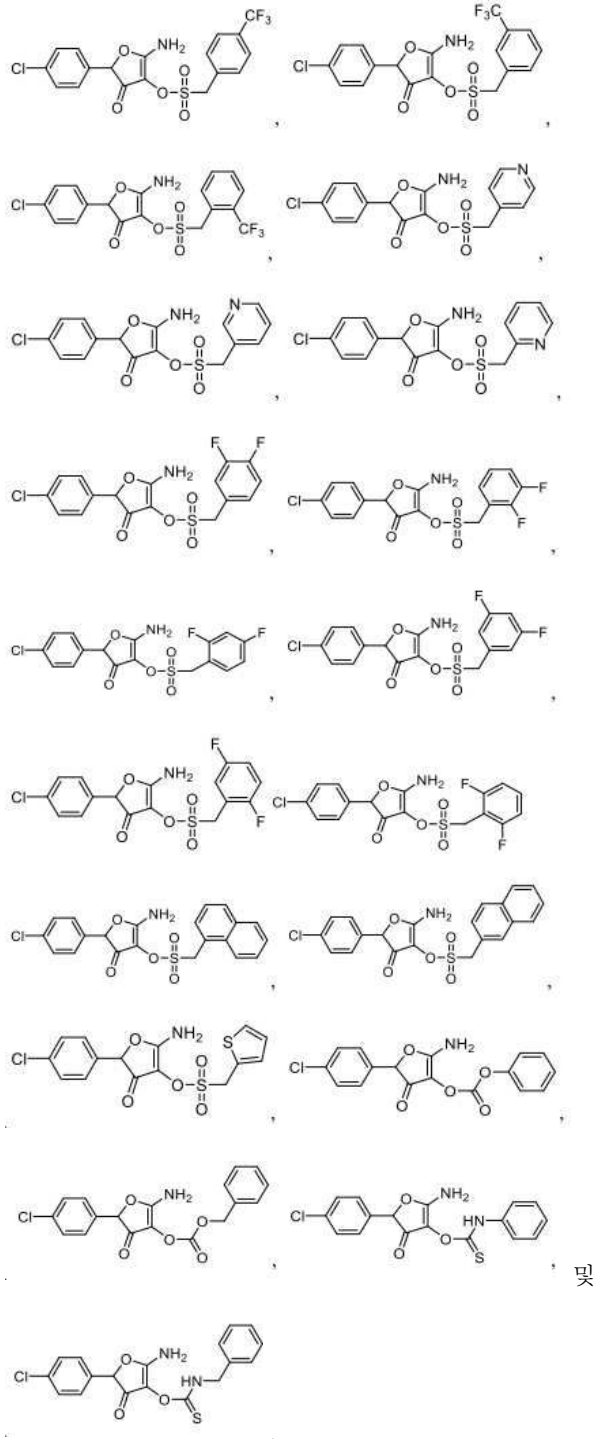
제27항에 있어서, 하기 화합물들로부터 선택된 화합물:









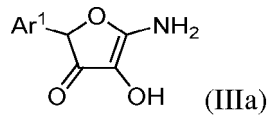


청구항 38

약제학적으로 허용되는 담체, 및 제27항의 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는, 세포 증식성 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약제 조성물로서, 상기 세포 증식성 질환이 췌장암, 간세포암, 담관암종, 폐암, 결장암, 유방암, 전립선암, 및 교모세포종을 포함하는, 약제 조성물.

청구항 39

하기 화학식 (IIIa)의 아민 화합물을 화학식 $\text{ClSO}_2(\text{CR}^{50,51})\text{Ar}^2$ 의 설포닐 클로라이드와 접촉시켜 제30항의 화합물을 제조하는 것을 포함하는, 제30항의 화합물을 제조하는 방법:



청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 371에 따라 2013년 9월 20일에 출원된 국제출원번호 PCT/US2013/061050호를 기초로 한 국내 단계 출원으로서, 이는 2012년 9월 21일에 출원된 미국가출원번호 제61/704,014호를 우선권으로 그리고 이의 이익을 주장하는 것이며, 이들 문헌의 전체 내용은 전문이 본원에 참고로 포함된다.

서열 목록의 참조를 통한 결합(INCORPORATION-BY-REFERENCE OF A SEQUENCE LISTING)

2015년 2월 18일에 생성되고 2015년 2월 18일에 수정된 19,903 바이트의 파일 크기인 파일 "761_190_010_US_ST25.txt"에 포함된 서열 목록은 이의 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 암과 같은 세포 증식 질환에 관한 것이다.

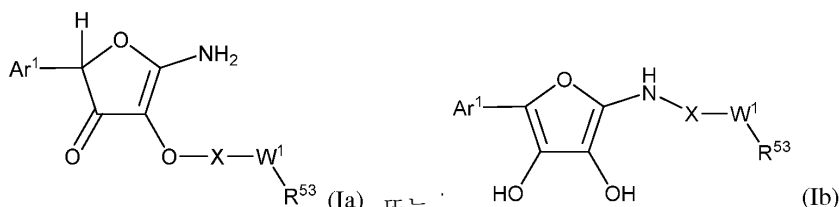
배경 기술

[0005] 간세포 암종(hepatocellular carcinoma; HCC)은 현재 50만명이 넘는 사람에게서 진단되는 5번째로 가장 널리 퍼져 있고 3번째로 가장 치명적인 타입의 암이며, 이는 전세계적으로 증가하고 있다[Fong et al. (1999) Ann Surg 229(6): 790-800]. 국소 치료는 외과적 적출, 간 이식 및 고주파 절제를 포함하는데, 이는 HCC의 치료를 위한 제1 선택으로서 여겨진다. 이러한 기술의 개선과 관련하여, HCC의 초기-단계 치료법이 진행되고 있다. 고주파 절제는 초기-단계 질환에 대해 입증된 잇점을 가지며, 이는 간경화증(cirrhosis)으로 인해 손상된 간 기능을 갖는 환자에서 수행될 수 있다. 그러나, 여러 HCC 종양은 고도의 악성 표현형을 갖는데, 이는 비록 이러한 것이 초기 단계에서 발견됨에도 불구하고 국소 제거 후에 공격적으로 재발하고, 매우 불량한 예후를 갖는다. 소라페닙(Sorafenib)은 HCC에 대한 전신 치료법으로서 입증된 보통의 임상적 잇점 및 승인을 갖는 유일한 약물이다. 이에 따라, HCC 및 다른 아스파라틸 (아스파라기닐) β -하이드록실라제 (ASPH)-발현 고형 종양에 대한 신규한 치료 방법의 개발이 절실히 요구되고 있다.

발명의 내용

[0006] 본원에는 간, 췌장, 위, 결장, 유방, 전립선, 폐, 뇌의 암, 뿐만 아니라 여러 다른 종양 타입의 암에서 고도로 과발현되는 ASPH의 β -하이드록실라제 활성을 억제하는 화합물의 패밀리가 기술된다. ASPH는 시험관내 및 생체 내 둘 모두에서 종양 세포 이동, 침윤, 운동성 및 먼 전이 확장을 증진시키기 위해 필수적이고 이를 위해 충분하다. β -하이드록실라제 효소 활성의 이러한 소분자 억제제의 투여는 종양 발달 및 성장, 뿐만 아니라 간으로의 먼 전이 확장을 감소시키고, 이에 따라, ASPH를 과발현시키는 다양한 치명적인 인간 종양을 치료하기 위한 약물로서 유용하다. 본 발명은 인간 및 동물 피검체에 투여를 위해 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 및 부형제가 없는, 소분자의 물질, 뿐만 아니라 인간 악성 종양의 치료에서 소분자의 용도를 포함한다. 본 화합물 및 방법은 확립된 종양의 성장을 방지할 뿐만 아니라 이의 성장 속도를 늦추고, 정상 세포에 대한 낮은 독성을 갖는다.

[0007] 일 양태에서, 본 발명은 종양 세포를 하기 화학식 Ia 또는 Ib인 ASPH 억제 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포 증식성 질환의 치료에서 종양 세포의 증식, 이동, 침윤, 또는 전이를 감소시키는 방법에서 사용하기 위한 ASPH 억제 화합물, 또는 이의 염, 에스테르, 대사물, 프로드러그, 또는 용매화물을 제공한다:



[0008]

[0009] 상기 식에서,

[0010] Ar^1 은 치환되거나 비치환된 C_6-C_{20} 아릴 또는 5원 내지 20원 헤테로아릴이며;

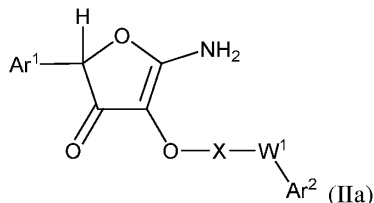
[0011] X는 C(O), C(S), 또는 S(O)₂이며;

[0012] W^1 은 X가 CO일 때에 단일 결합, O, CR^{50,51}, 또는 NR⁵²이며, W^1 은 X가 SO₂일 때에 단일 결합, CR^{50,51}, 또는 NR⁵²이며;

[0013] R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², 및 R⁵³ 각각은 수소, 치환되거나 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환되거나 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환되거나 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환되거나 비치환된 C₆-C₂₀ 아릴, 치환되거나 비치환된 C₇-C₂₆ 아릴알킬, 치환되거나 비치환된 5원 내지 20원 헤테로아릴, 및 치환되거나 비치환된 6원 내지 26원 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0014] 일 구체예에서, 상기 사용을 위한 화합물은 화학식 Ia, 또는 이의 염, 에스테르, 대사물, 프로드러그, 또는 용매화물이다. 화학식 Ia의 화합물은 적용 가능할 때에 하기 특성 중 하나 이상을 가질 수 있다.

[0015] 예를 들어, 화합물은 화학식 IIa, 또는 이의 염, 에스테르, 대사물, 프로드러그, 또는 용매화물이다:



[0016]

[0017] 상기 식에서,

[0018] Ar^1 및 Ar^2 각각은 독립적으로 비치환된 C_6-C_{14} 아릴, 비치환된 5원 내지 14원 헤테로아릴, 또는 각각이 할로, CN, NO_2 , NO, N_3 , OR_a , NR_aR_b , $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $C(O)NR_aR_b$, $NR_bC(O)R_a$, $-S(O)_bR_a$, $-S(O)_bNR_aR_b$, 또는 R_{S1} 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C_6-C_{14} 아릴 또는 5원 내지 14원 헤테로아릴이며, R_{S1} 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5원 또는 6원 헤테로아릴, 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬이며, b는 0, 1, 또는 2이며, R_a 및 R_b 각각은 독립적으로 H 또는 R_{S2} 이며, R_{S2} 는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; R_{S1} 및 R_{S2} 각각은 할로, OH, 옥소, $C(O)OH$, $C(O)O-C_1-C_6$ 알킬, CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕실, 아미노, 모노- C_1-C_6 알킬아미노, 디- C_1-C_6 알킬아미노, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 및 5원 또는 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다. 예를 들어, R^{53} 은 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 할로, OH, CN, 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0019] 예를 들어, X는 $S(O)_2$ 이며, W^1 은 $CR^{50}R^{51}$ 이다.

[0020] 예를 들어, X는 $S(O)_2$ 이며, W^1 은 단일 결합이다.

[0021] 예를 들어, X는 $C(O)$ 이며 W^1 은 O이거나, X는 $C(S)$ 이며 W^1 은 NR^{52} 이다.

[0022] 예를 들어, R^{50} , R^{51} , 및 R^{52} 각각은 독립적으로 H, 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 할로, OH, CN, 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0023] 예를 들어, Ar^1 및 Ar^2 각각은 독립적으로 페닐, 나프틸, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이며, 이들 각각은 할로, CN, NO_2 , NO, N_3 , OR_a , NR_aR_b , $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $C(O)NR_aR_b$, $NR_bC(O)R_a$, $-S(O)_bR_a$, $-S(O)_bNR_aR_b$, 또는 R_{S1} 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환되며, R_{S1} 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5원 또는 6원 헤테로아릴, 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬이며, b는 0, 1, 또는 2이며, R_a 및 R_b 각각은 독립적으로 H 또는 R_{S2} 이며, R_{S2} 는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; R_{S1} 및 R_{S2} 각각은 할로, OH, 옥소, $C(O)OH$, $C(O)O-C_1-C_6$ 알킬, CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕실, 아미노, 모노- C_1-C_6 알킬아미노, 디- C_1-C_6 알킬아미노, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 및 5원 또는 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다.

[0024] 예를 들어, Ar^1 및 Ar^2 각각은 독립적으로 페닐, 나프틸, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이며, 이들 각각은 할로, CN, NO_2 , NO, N_3 , OR_a , NR_aR_b , $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, 또는 R_{S1} 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환되며, R_{S1} 은 C_1-C_6 알킬이며, R_a 및 R_b 각각은 독립적으로 H 또는 R_{S2} 이며, R_{S2} 는 C_1-C_6 알킬이며; R_{S1} 및 R_{S2} 각각은 할로, OH, C_1-C_6 알콕실, 아미노, 모노- C_1-C_6 알킬아미노, 및 디- C_1-C_6 알킬아미노로

이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다.

- [0025] 예를 들어, Ar^1 및 Ar^2 각각은 독립적으로 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 2-푸라닐, 2-티아졸릴, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-퀴놀리닐, 3-퀴놀리닐, 4-퀴놀리닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-시아노페닐, 3-시아노페닐, 4-시아노페닐, 3-카복시메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2,3-디클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,5-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 2,3-디메톡시페닐, 2,4-디메톡시페닐, 2,5-디메톡시페닐, 3,4-디메톡시페닐, 3,5-디메톡시페닐, 2-클로로-6-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 및 5-클로로-2-플루오로페닐로부터 선택된다.
- [0026] 다른 구체예에서, 상기 사용을 위한 화합물은 화학식 Ib, 또는 이의 염, 에스테르, 대사물, 프로드러그, 또는 용매화물이다. 화학식 Ib의 화합물은 적용 가능할 때에 하기 특성 중 하나 이상을 가질 수 있다.
- [0027] 예를 들어, R^{53} 은 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 할로, OH, CN, 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0028] 예를 들어, R^{53} 은 비치환된 메틸 또는 에틸이다.
- [0029] 예를 들어, X는 $S(O)_2$ 이며, W^1 은 $CR^{50}R^{51}$ 이다.
- [0030] 예를 들어, X는 $S(O)_2$ 이며, W^1 은 단일 결합이다.
- [0031] 예를 들어, X는 $C(O)$ 이며 W^1 은 O이거나, X는 $C(S)$ 이며 W^1 은 NR^{52} 이다.
- [0032] 예를 들어, R^{50} , R^{51} , 및 R^{52} 각각은 독립적으로 H, 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 할로, OH, CN, 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0033] 예를 들어, Ar^1 은 페닐, 나프틸, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이며, 이들 각각은 할로, CN, NO_2 , NO, N_3 , OR_a , NR_aR_b , $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $C(O)NR_aR_b$, $NR_bC(O)R_a$, $-S(O)_bR_a$, $-S(O)_bNR_aR_b$, 또는 R_{S1} 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환되며, R_{S1} 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5원 또는 6원 헤테로아릴, 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬이며, b는 0, 1, 또는 2이며, R_a 및 R_b 각각은 독립적으로 H 또는 R_{S2} 이며, R_{S2} 는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; R_{S1} 및 R_{S2} 각각은 할로, OH, 옥소, $C(O)OH$, $C(O)O-C_1-C_6$ 알킬, CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕실, 아미노, 모노- C_1-C_6 알킬아미노, 디- C_1-C_6 알킬아미노, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 및 5원 또는 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다.
- [0034] 예를 들어, Ar^1 은 페닐, 나프틸, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이며, 이들 각각은 할로, CN, NO_2 , NO, N_3 , OR_a , NR_aR_b , $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, 또는 R_{S1} 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환되며, R_{S1} 은 C_1-C_6 알킬이며, R_a 및 R_b 각각은 독립적으로 H 또는 R_{S2} 이며, R_{S2} 는 C_1-C_6 알킬이며; R_{S1} 및 R_{S2} 각각은 할로, OH, C_1-C_6 알콕실, 아미노, 모노- C_1-C_6 알킬아미노, 및 디- C_1-C_6 알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다.
- [0035] 예를 들어, Ar^1 은 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 2-푸라닐, 2-티아졸릴, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-퀴놀리닐, 3-퀴놀리닐, 4-퀴놀리닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-시아노페닐, 3-시아노페닐, 4-시아노페닐, 3-카복시메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2,3-디클로로페닐,

2,4-디클로로페닐, 2,5-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 2,3-디메톡시페닐, 2,4-디메톡시페닐, 2,5-디메톡시페닐, 3,4-디메톡시페닐, 3,5-디메톡시페닐, 2-클로로-6-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 및 5-클로로-2-플루오로페닐로부터 선택된다.

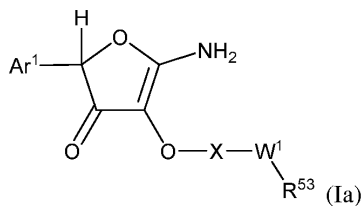
[0036] 일 구체예에서, 상기 종양 세포는 ASPH를 발현시킨다.

[0037] 특정 구체예에서, 상기 세포 증식성 질환은 췌장암, 간세포암, 담관암종, 폐암, 결장암, 유방암, 전립선암, 및 교모세포종을 포함한다.

[0038] 일 구체예에서, 상기 화합물은 정맥내로, 경구로, 또는 피하로 투여된다.

[0039] 일 구체예에서, 상기 화합물은 0.01 내지 50 밀리그램/체중의 킬로그램의 용량으로 투여된다.

[0040] 다른 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 Ia의 화합물, 또는 이의 염, 에스테르, 대사물, 프로드러그, 또는 용매 화합물을 특징으로 한다:



[0041] :

[0042] 상기 식에서,

[0043] Ar¹은 치환되거나 비치환된 C₆-C₂₀ 아릴 또는 5원 내지 20원 헤테로아릴이며;

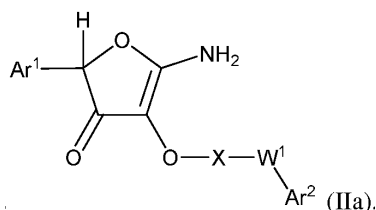
[0044] X는 C(O), C(S), 또는 S(O)₂이며;

[0045] W¹은 X가 CO일 때에 단일 결합, O, CR⁵⁰R⁵¹, 또는 NR⁵²이며, W¹은 X가 SO₂일 때에 단일 결합, CR⁵⁰R⁵¹, 또는 NR⁵²이며;

[0046] R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², 및 R⁵³ 각각은 독립적으로 수소, 치환되거나 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환되거나 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환되거나 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환되거나 비치환된 C₆-C₂₀ 아릴, 치환되거나 비치환된 C₇-C₂₆ 아릴알킬, 치환되거나 비치환된 5원 내지 20원 헤테로아릴, 및 치환되거나 비치환된 6원 내지 26원 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 단 Ar¹이 4-클로로페닐일 때에, R⁵³은 메틸 또는 비치환된 페닐이 아니다.

[0047] 화학식 Ia의 화합물은 적용 가능할 때에 하기 특성들 중 하나 이상을 가질 수 있다.

[0048] 예를 들어, 화합물은 화학식 IIa, 또는 이의 염, 에스테르, 대사물, 프로드러그, 또는 용매화물이다:



[0049] :

[0050] 상기 식에서,

[0051] Ar¹ 및 Ar² 각각은 독립적으로 비치환된 C₆-C₁₄ 아릴, 비치환된 5원 내지 14원 헤테로아릴, 또는 각각이 할로, CN, NO₂, NO, N₃, ORₐ, NRₐRᵇ, C(O)Rₐ, C(O)ORₐ, C(O)NRₐRᵇ, NRᵇC(O)Rₐ, -S(O)ᵇRₐ, -S(O)ᵇNRₐRᵇ, 또는 Rₛ₁으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C₆-C₁₄ 아릴 또는 5원 내지 14원 헤테로아릴이며, Rₛ₁은 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5원 또는 6원 헤테로아릴, 또는 4원

내지 12원 헤테로사이클로알킬이며, b 는 0, 1, 또는 2이며, R_a 및 R_b 각각은 독립적으로 H 또는 R_{S2} 이며, R_{S2} 는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; R_{S1} 및 R_{S2} 각각은 할로, OH, 옥소, $C(O)OH$, $C(O)O-C_1-C_6$ 알킬, CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕실, 아미노, 모노- C_1-C_6 알킬아미노, 디- C_1-C_6 알킬아미노, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 및 5원 또는 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다. 예를 들어, R^{53} 은 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 할로, OH, CN, 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0052] 예를 들어, X는 $S(O)_2$ 이며, W^1 은 $CR^{50}R^{51}$ 이다.

[0053] 예를 들어, X는 $S(O)_2$ 이며, W^1 은 단일 결합이다.

[0054] 예를 들어, X는 $C(O)$ 이며 W^1 은 O이거나, X는 $C(S)$ 이며 W^1 은 NR^{52} 이다.

[0055] 예를 들어, R^{50} , R^{51} , 및 R^{52} 각각은 독립적으로 H, 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 할로, OH, CN, 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

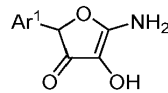
[0056] 예를 들어, Ar^1 및 Ar^2 각각은 독립적으로 페닐, 나프틸, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이며, 이들 각각은 할로, CN, NO_2 , NO, N_3 , OR_a , NR_aR_b , $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $C(O)NR_aR_b$, $NR_bC(O)R_a$, $-S(O)_bR_a$, $-S(O)_bNR_aR_b$, 또는 R_{S1} 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환되며, R_{S1} 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5원 또는 6원 헤테로아릴, 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬이며, b 는 0, 1, 또는 2이며, R_a 및 R_b 각각은 독립적으로 H 또는 R_{S2} 이며, R_{S2} 는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; R_{S1} 및 R_{S2} 각각은 할로, OH, 옥소, $C(O)OH$, $C(O)O-C_1-C_6$ 알킬, CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕실, 아미노, 모노- C_1-C_6 알킬아미노, 디- C_1-C_6 알킬아미노, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 및 5원 또는 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다.

[0057] 예를 들어, Ar^1 및 Ar^2 각각은 독립적으로 페닐, 나프틸, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이며, 이들 각각은 할로, CN, NO_2 , NO, N_3 , OR_a , NR_aR_b , $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, 또는 R_{S1} 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환되며, R_{S1} 은 C_1-C_6 알킬이며, R_a 및 R_b 각각은 독립적으로 H 또는 R_{S2} 이며, R_{S2} 는 C_1-C_6 알킬이며; R_{S1} 및 R_{S2} 각각은 할로, OH, C_1-C_6 알콕실, 아미노, 모노- C_1-C_6 알킬아미노, 및 디- C_1-C_6 알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다.

[0058] 예를 들어, Ar^1 및 Ar^2 각각은 독립적으로 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 2-푸라닐, 2-티아졸릴, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-퀴놀리닐, 3-퀴놀리닐, 4-퀴놀리닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-시아노페닐, 3-시아노페닐, 4-시아노페닐, 3-카복시메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2,3-디클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,5-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 2,3-디메톡시페닐, 2,4-디메톡시페닐, 2,5-디메톡시페닐, 3,4-디메톡시페닐, 3,5-디메톡시페닐, 2-클로로-6-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 및 5-클로로-2-플루오로페닐로부터 선택된다.

[0059] 본 발명은 또한, 약제학적으로 허용되는 담체, 및 화학식 Ia 또는 IIa의 화합물, 또는 이의 염, 에스테르, 대사물, 프로드러그, 또는 용매화물을 포함하는 약제 조성물을 제공한다.

[0060] 또 다른 양태에서, 본 발명은 X가 $S(O)_2$ 이며 W^1 이 $CR^{50}R^{51}$ 인 화학식 IIa의 화합물을 제조하는 방법을 특징으로 한



다. 본 방법은 하기 화학식 IIIa, $\text{CISO}_2(\text{CR}^{50}\text{R}^{51})\text{Ar}^2$ 의 설포닐 클로라이드와 접촉시켜 화학식 IIa의 화합물을 제조하는 것을 포함한다.

[0061] 또한, 본 발명에는 세포 증식성 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 피검체에 치료학적 유효량의 본원에 기술된 화합물, 예를 들어 본원에 기술된 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 또는 이의 염, 에스테르, 대사물, 프로드러그, 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는 세포 증식성 질환을 치료하거나 예방하는 방법이 제공된다. 일 구체예에서, 화합물은 본원에 기술된 화학식 IIa 또는 이의 염, 에스테르, 대사물, 프로드러그, 또는 용매화물이다. 다른 구체예에서, 화합물은 본원에 기술된 화학식 Ib 또는 이의 염, 에스테르, 대사물, 프로드러그, 또는 용매화물이며, 여기서 R^{53} 은 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는 할로, OH, CN, 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다.

[0062] 구체예에서, 본 방법은 치료되지 않은 종양 또는 치료되지 않은 환자와 비교하여 종양 질량, 부피, 또는 중량의 적어도 10%, 20%, 50%, 2배, 5배, 10배 또는 그 이상의 감소를 야기시킨다. 일부 경우에서, 종양은 완전히 근절된다. 유사하게, 화합물은 예를 들어, 종양 세포 이동 또는 침윤을 억제함으로써, 예를 들어 치료되지 않은 종양 또는 치료되지 않은 환자에서의 종양 세포 전이와 비교하여 전이를 적어도 10%, 20%, 50%, 2배, 5배, 10배 또는 그 이상 억제한다.

[0063] 소분자 억제제는 암과 같은 세포 증식성 질환에 대한 치료를 필요로 하는 피검체에 0.1 내지 10 마이크로몰에서 변하는 혈액 농도에 도달하기 위한 화합물의 충분한 양으로 투여된다. 화합물은 표준 요법, 예를 들어 매일, 2일에 한번, 3일에 한번, 5일에 한번, 또는 7일에 한번의 요법을 이용하여 투여된다. 화합물은 정맥내로, 경구로, 또는 피하로 투여된다. 상술된 혈액 수준에 도달하기 위해 제공되는 양은 0.01 내지 50 밀리그램/체중의 킬로그램의 범위이다. 조성물 및 방법은 암의 다른 치료 형태, 예를 들어 다른 화학치료제, 방사선, 및 수술을 받고/거나 전이성 질환으로 진단되거나 전이를 발달시킬 위험이 있는 피검체를 포함하는, 암으로부터 고통당하는 것으로 진단된 피검체의 치료를 위해 적합하다. 포유동물은 임의의 포유동물, 예를 들어 인간, 영장류, 마우스, 랫트, 개, 고양이, 말, 뿐만 아니라 식품 소비(food consumption)를 위해 키우는 가축 또는 동물, 예를 들어 소, 양, 돼지, 닭 및 염소일 수 있다. 바람직한 구체예에서, 포유동물은 인간이다.

[0064] 또한, 암 치료에서 종양 세포의 증식, 이동, 침윤, 또는 전이의 감소에서 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 본 발명의 ASPH 억제 화합물의 용도가 기술된다.

[0065] 또 다른 양태에서, 본 발명은 EGF-유사 도메인 펩티드를 검출 가능하게 표지된 α -케토글루타레이트 및 ASPH 효소와 접촉시키고, β -하이드록실라제 활성을 측정함으로써 ASPH 활성을 결정하는 방법을 제공한다. 일 구체예에서, 상기 α -케토글루타레이트는 ^{14}C -표지되며, β -하이드록실라제 활성은 유리된 $^{14}\text{CO}_2$ 를 검출함으로써 측정된다. 일 구체예에서, 상기 유리된 $^{14}\text{CO}_2$ 는 필터 상에 포집되고 방사능이 정량화된다. 일 구체예에서, 본 방법은 상기 ASPH 효소를 후보 화합물과 접촉시키는 것을 추가로 포함하며, 여기서 상기 화합물의 부재 하의 β -하이드록실라제 활성과 비교하여 상기 화합물의 존재 하에서의 β -하이드록실라제 활성의 감소는 상기 화합물이 ASPH 효소 활성을 억제함을 나타낸다. 일 구체예에서, 상기 EGF-유사 도메인은 SEQ ID NO:1의 아미노산 서열을 포함한다:

DGDQCETSPCQNGKCKDGLGEYTCTCLEGFEGKNCLEF (SEQ ID NO:1)

일 구체예에서, 상기 EGF-유사 도메인 펩티드는 SEQ ID NO:2의 공통 서열을 포함한다:

CDXXXCKXGXNGXCDXXCNNAACXXDGXDC (SEQ ID NO:2)

[0066] 본 발명의 다른 특성 및 장점들은 하기의 본 발명의 바람직한 구체예의 설명, 및 특허청구범위로부터 분명해질 것이다. 본원에 인용된 모든 참조문헌은 참고로 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0067] 도 1a 내지 1d는 현미경 사진이며, 도 1e는 췌장암, 정상 췌장 및 신경 내분비 췌장 종양에서 ASPH 발현을 나타

낸 막대 그래프이다. (a)는 40배율에서 PC에서의 ASPH 발현을 나타낸 것이며, (b)는 mAb RC-50으로의 400배율이다. (c)는 40배율에서의 정상 채장에서 ASPH 발현의 결여를 나타내며, (d)는 400배율을 나타낸 것이다. (e)는 ASPH 면역 반응성을 나타낸 것이다.

도 2a 내지 2d는 RC-50 mAb를 이용한 면역 조직화학적 염색 (HIS) 에 의한 인간 HCC 종양에서 ASPH 발현을 나타내는 현미경 사진이다. 종양 세포 대부분 또는 전부가 ASPH 단백질을 고도로 발현시킨다는 것이 주지된다. (a) 정상 간; (b, c 및 d) 인간 HCC 종양.

도 3a는 PC 세포 용해물로부터 유도된 ASPH에 의해 촉매화된 생화학적 반응의 다이어그램이다. 도 3b는 PC 세포 및 종양에서 ASPH 활성을 정량화하기 위한 관독을 예시하는 카툰(cartoon)이다. 도 3c는 포스포-스크린(phospho-screen)에 트랩핑 필터의 16시간 노출 후에 형광체-영상기(phosphor-imager)에 의해 얻어진 막의 이미지이다. 도 3d는 이미지 J 소프트웨어에 의해 세기가 계산되고 DMSO 대조군과 비교된 것을 도시한 막대 그래프이다. 수직 막대는 표준 편차를 나타낸다. 이러한 숫자들은 ASPH 촉매 활성과 관련한 측정 방법 및 데이터를 나타낸 것이다.

도 4a는 종양 부피를 도시한 선 그래프이며, 도 4b는 종양 중량을 도시한 막대 그래프이다. 데이터는 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}의 항종양 효과, 및 인간 채장 HPAFII 세포주에 개시된 PC 종양 성장을 나타낸 것이다. 각 그룹에는 15마리의 누드 마우스가 존재한다 (즉, i.p. 주사 ((20 mg/kg/마우스)). 수직 막대; 표준 오차.

도 5a 및 5b는 대사 활성 (a) 및 증식 (b)에 대한 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}의 효과를 도시한 선 그래프이다. 도 5c는 생존력 (c)에 대한 억제제의 효과를 도시한 막대 그래프이다. ASPH 발현이 결여된 NIH 3T3 세포는 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}의 항종양 활성에 대해 내성적임을 주지한다.

도 6a는 사진이며, 도 6b는 FOCUS HCC 세포에 의해 형성된 콜로니 형성 (악성 잠재성의 시험)이 5 μ M의 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}으로의 처리에 의해 현저히 억제됨을 나타낸 막대 그래프이다.

도 7a는 형광체-영상기에 의해 얻어진 막의 이미지이며, 도 7b는 화합물 405 {5c 또는 MO-I-500} 및 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100} 둘 모두가 도 3a 내지 3d에 도시된 고처리량 검정을 이용하여 ASPH 효소 활성 (β -하이드록실라제)을 억제함을 나타낸 막대 그래프이다.

도 8a 및 8b는 막대 그래프이며, 도 8c는 사진이며, 도 8d는 세포 대사 (a), 증식 (b), 및 콜로니 형성 (c, d)에 대한 화합물 405 {5c 또는 MO-I-500}의 효과를 도시한 막대 그래프이다. FOCUS HCC 세포 (ASPH를 발현시킴) 및 NIH-3T3 세포 (ASPH를 발현시키지 않음) 둘 모두가 성장 억제되는데, 이는 화합물 405 {5c 또는 MO-I-500}이 1.25 μ M에서 FOCUS 세포의 콜로니 형성을 현저히 억제하지만 ASPH에 대해 특이적이지 않음을 나타낸다는 것을 주지한다.

도 9a는 사진이며, 도 9b 및 9c는 FOCUS HCC 세포의 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100} 처리가 연결 아가에서 콜로니 형성의 수(a, b) 및 크기(a, c)를 감소시켜, 이에 따라 악성 변형의 엄격한 시험으로서 고정 비의존성 세포 성장(anchorage independent cell growth)을 감소시키는 것을 나타내는 막대 그래프이다.

도 10a는 사진이며, 도 10b 및 10c는 고정 비의존성 세포 성장에 대한 화합물 405 {5c 또는 MO-I-500}의 시험관내 효과를 도시한 막대 그래프이다. 0.5, 1, 및 5 μ M의 화합물 405 {5c 또는 MO-I-500}으로의 처리 후에 FOCUS 세포 콜로니의 수 및 크기의 두드러진 감소를 주지한다.

도 11a 내지 11d는 FOCUS HCC 세포의 세포 이동 및 침윤에 대한 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}의 효과를 도시한 막대 그래프이다. 이러한 화합물이 인간 간암 세포주의 이동 (a), 및 침윤 (d)을 현저하게 억제함을 주지한다.

도 12a 및 12b는 인간 HCC 세포주 (FOCUS)에서의 세포 운동성 및 침윤성에 대한 ASPH 억제제 화합물 405 {5c 또는 MO-I-500} 및 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}의 시험관내 효과를 도시한 막대 그래프이다.

도 13a는 사진이며, 도 13b는 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100} 처리가 면역결핍 무인 피하 이종이식 모델을 이용하여 생체내에서의 인간 간암의 크기 및 성장을 현저히 감소시키는 것을 도시한 선 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

용어 및 정의

하기는 명세서 및 특허청구범위 전반에 걸쳐 사용되는, 약어, 및 용어 및 이의 정의의 리스트이다.

[0068]

[0069]

- [0070] 일반적인 약어 및 이의 상응하는 의미는 aa 또는 AA = 아미노산; mg = 밀리그램(들); ml 또는 mL = 밀리리터(들); mm = 밀리미터(들); mM = 밀리몰; nmol = 나노몰(들); pmol = 피코몰(들); ppm = 백만분율; RT = 실온; U = 단위; ug, μ g = 마이크로 그램(들); ul, μ l = 마이크로 리터(들); uM, μ M = 마이크로몰, TEA = 트리에틸아민, LDA = 리튬 디이소프로필 아민, THF = 테트라하이드로퓨란, DMAP = 4-디메틸아미노피리딘, DMF = N,N'-디메틸포름아미드를 포함한다.
- [0071] 용어 "세포" 및 "세포들"은 포괄적인 것으로 의도되는데, 이는 세포의 동종 또는 이종 집단을 포함하는 세포주에서, 또는 조직 샘플에서, 또는 유기체의 일부, 예를 들어 하나 이상의 세포, 곤충의 유충, 또는 유전자 이식 포유동물에서와 같이, 분리되거나 배양된 상태로 존재할 수 있는 하나 이상의 세포를 지칭한다.
- [0072] 용어 "아미노산"은 달리 명시하지 않는 한, 자연발생 및 비-자연발생 아미노산 둘 모두를 포함한다.
- [0073] 용어 "유효량"은 통계학적으로 유의미한 효과를 형성시키는 고려되는 물질의 양을 의미한다. 예를 들어, 치료 용도를 위한 "유효량"은 측정 가능한 특성에서 임상적으로 유의미한 변화를 제공하기 위해 요구되는 본원의 활성 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 이러한 유효량은 일반적인 최적화 기술을 이용하여 결정될 것이고, 치료될 특정 증상, 환자의 상태, 투여 경로에 의존적이며, 본 발명의 화합물을 위해 요구되는 투약량은 치료군과 대조군 사이에 통계학적으로 유의미한 차이를 유발시키는 것으로 나타낸다.
- [0074] "치료학적 유효량"은 요망되는 치료학적 결과를 달성하기 위해 필수적인 투여량에서 그리고 필수적인 시간 동안에 효과적인 양을 지칭한다. 조절제의 치료학적 유효량은 질병 상태, 개체의 나이, 성별 및 중량, 및 개체에서 요망되는 반응을 이끌어내기 위한 조절제의 능력과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 투약 요법은 최적의 치료학적 반응을 제공하기 위해 조정될 수 있다. 치료학적 유효량은 또한 치료학적으로 유익한 효과가 조절제의 임의의 독성 또는 악영향에 비해 더욱 큰 양이다.
- [0075] "예방학적 유효량"은 요망되는 예방학적 결과를 달성하기 위해 필수적인 투여량에서 그리고 필수적인 시간 동안에 효과적인 양을 지칭한다. 예방학적 유효량은 치료학적 유효량에 대해 상술된 바와 같이 결정될 수 있다. 통상적으로, 예방학적 용량이 질환의 초기 단계 이전에 또는 초기 단계에서 피검체에 사용되기 때문에, 예방학적 유효량은 치료학적 유효량에 비해 적을 것이다.
- [0076] 본원에서 사용되는 용어 "세포 증식성 질환"은 세포의 조절되지 않거나 비정상 성장, 또는 둘 모두가 원치 않는 증상 또는 질환의 발달을 야기시킬 수 있는 증상을 지칭하는 것으로서, 이는 양성일 수 있거나, 암성이 아닐 수 있다. 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 예시적인 세포 증식성 질환은 세포 분화가 조절되지 않는 다양한 증상을 포함한다. 예시적인 세포 증식성 질환은 신생물, 양성 종양, 악성 종양, 전암성 상태, 인시튜 종양(*in situ* tumor), 캡슐화된 종양(encapsulated tumor), 전이 종양, 액체 종양, 고형 종양, 면역학적 종양, 혈액 종양, 암, 암종, 백혈병, 림프종, 육종, 및 빠르게 분화하는 세포를 포함하지만, 이로 한정되지 않는다. 본원에서 사용되는 용어 "빠르게 분화하는 세포"는 동일한 조직 내에서 이웃하거나 병치된 세포 중에서 예상되거나 관찰되는 것을 초과하거나 그보다 큰 속도로 분화하는 임의의 세포로서 규정된다. 세포 증식성 질환은 전암 또는 전암성 상태를 포함한다. 세포 증식성 질환은 암을 포함한다. 본원에 제공된 방법 및 용도는 암의 증상을 치료하거나 완화시키거나 이러한 목적을 위해 적합한 후보물질을 식별하기 위해 사용될 수 있다. 용어 "암"은 고형 종양, 뿐만 아니라 혈액 종양 및/또는 악성 종양을 포함한다. "전암 세포" 또는 "전암성 세포"는 전암 또는 전암성 상태인 세포 증식성 질환을 나타내는 세포이다. "암 세포" 또는 "암성 세포"는 암인 세포 증식성 질환을 나타내는 세포이다. 임의의 재현 가능한 측정 수단은 암 세포 또는 전암성 세포를 식별하기 위해 사용될 수 있다. 암 세포 또는 전암성 세포는 조직 샘플 (예를 들어, 생검 샘플)의 조직학적 타입 또는 등급에 의해 식별될 수 있다. 암 세포 또는 전암성 세포는 적절한 분자 마커의 사용을 통해 식별될 수 있다.
- [0077] 본원에서 사용되는 "치료하는" 또는 "치료하다"는 질환, 증상 또는 질병을 방지할 목적을 위한 환자의 관리 및 보호를 기술하고, 질환, 증상 또는 질병의 증상 또는 합병증을 완화시키거나 질환, 증상 또는 질병을 제거하기 위해, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드러그, 대사물, 다형체 또는 용매화물의 투여를 포함한다. 용어 "치료하다"는 또한 시험관 내에서의 세포 또는 동물 모델의 치료를 포함할 수 있다.
- [0078] 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드러그, 대사물, 다형체, 또는 용매화물은 또한 관련 질환, 증상 또는 질병을 예방하기 위해 사용될 수 있거나, 이러한 목적을 위해 적합한 후보물질을 식별하기 위해 사용될 수 있다. 본원에서 사용되는 "예방하는," "예방하다," 또는 "...를 보호하는"은 이러한 질환, 증상 또는 질병의 증상 또는 합병증의 발병을 감소시키거나 제거하는 것을 기술한다.
- [0079] 본원에서 사용되는 용어 "완화하다"는 질환의 징후 또는 증상의 중증도가 감소되는 공정을 기술하는 것을 의미

한다. 중요하게, 징후 또는 증상은 제거되지 않고 완화될 수 있다. 본 발명의 약제 조성물의 투여는 징후 또는 증상의 제거를 야기시킬 수 있으나, 제거가 요구되지 않는다. 유효 투여량은 징후 또는 증상의 중증도를 감소시킬 것으로 예상될 것이다. 예를 들어, 여러 위치에서 일어날 수 있는, 암과 같은 질환의 징후 또는 증상은 암의 중증도가 여러 위치들 중 적어도 하나 내에서 감소되는 경우 완화된다.

[0080] 본원에서 사용되는 "피검체"는 "이를 필요로 하는 피검체"와 교체 가능하며, 이들 둘 모두는 세포 증식 질환을 갖는 피검체, 또는 일반적으로 집단에 대해 이러한 질환의 발달의 증가된 위험을 갖는 피검체를 지칭한다. "피검체"는 포유동물을 포함한다. 포유동물은 예를 들어, 인간 또는 적절한 비-인간 포유동물, 예를 들어 영장류, 마우스, 랫트, 개, 고양이, 소, 말, 염소, 낙타, 양 또는 돼지일 수 있다. 피검체는 또한, 조류 또는 가금일 수 있다. 일 구체예에서, 포유동물은 인간이다. 이를 필요로 하는 피검체는 암 또는 전암성 상태를 갖는 것으로 종래에 진단되었거나 확인된 피검체일 수 있다. 이를 필요로 하는 피검체는 또한 암 또는 전암성 상태를 갖는 (예를 들어, 이로부터 고통당하는) 피검체일 수 있다. 대안적으로, 이를 필요로 하는 피검체는 일반적인 집단에 비해 이러한 질환을 발달할 증가된 위험을 갖는 피검체일 수 있다 (즉, 일반적인 집단에 비해 이러한 질환을 발달하는 성향이 있는 피검체). 이를 필요로 하는 피검체는 전암성 상태를 가질 수 있다. 용어 "동물"은 인간을 포함한다.

[0081] 용어 "임의적으로 치환된" 모이어티는 비치환된 화학적 모이어티 (예를 들어, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 등), 또는 탄화수소 골격의 하나 이상의 탄소 상의 하나 이상의 수소 원자를 대체하는 명시된 치환체를 갖는 화학적 모이어티 중 어느 하나를 지칭한다. 이러한 치환체는 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 하이드록실, 알킬카보닐옥시, 아릴카보닐옥시, 알콕시카보닐옥시, 아릴옥시카보닐옥시, 카복실레이트, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알콕시카보닐, 아미노카보닐, 알킬아미노카보닐, 디알킬아미노카보닐, 알킬티오카보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노를 포함함), 아실아미노 (알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 카바모일 및 우레이도를 포함함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카복실레이트, 설페이트, 알킬설퍼닐, 설퍼네이트, 설퍼모일, 설퍼아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다.

[0082] 용어 "치환된 아릴 또는 헤테로아릴"은 -OH, SH, -CN, -F, -Cl, -Br, -R, -NO₂, -NO, -NH₂, -NHR, -NRR, -C(O)R, -C(O)OH, -C(O)OR, -C(O)NH₂, -C(O)NHR, -C(O)NRR, 등과 같은 하나 이상의 치환체를 함유할 수 있는 방향족 또는 헤테로방향족 고리를 지칭하며, 여기서 각 R은 독립적으로 (C₁-C₅) 알킬, 치환된 (C₁-C₆) 알킬, (C₂-C₆) 알케닐, 치환된 (C₂-C₆) 알케닐, (C₂-C₆) 알키닐, 치환된 (C₂-C₆) 알키닐, (C₅-C₂₀) 아릴, 치환된 (C₅-C₂₀) 아릴, (C₆-C₂₆) 아릴알킬, 치환된 (C₆-C₂₆) 아릴알킬, 5원 내지 20원 헤테로아릴, 치환된 5원 내지 20원 헤테로아릴, 6원 내지 26원 헤테로아릴알킬 또는 치환된 6원 내지 26원 헤테로아릴알킬이다.

[0083] "아릴알킬" 또는 "아르알킬" 모이어티는 아릴로 치환된 알킬이다(예를 들어, 페닐메틸 (벤질)). "알킬아릴" 모이어티는 알킬로 치환된 아릴이다(예를 들어, 메틸페닐).

[0084] 화합물 X (예를 들어, 펩티드 또는 아미노산)의 "유도체"는 화합물 상의 하나 이상의 반응성기가 치환기로 유도체화된 X의 형태를 지칭한다. 펩티드 유도체는 아미노산 측쇄, 펩티드 골격, 또는 아미노 또는 카복시-말단이 유도체화된 펩티드 (예를 들어, 5-메틸화된 아미드 연결을 갖는 펩티드 화합물)를 포함한다.

[0085] 화합물 X의 "유사체"는 X의 기능적 활성을 위해 필수적인 X의 화학적 구조를 보유하고 또한 X와 상이한 특정 화학적 구조를 함유한 화합물을 지칭한다. 천연-발생 펩티드의 유사체는 하나 이상의 비-천연발생 아미노산을 포함하는 펩티드이다.

[0086] 용어 "미메틱(mimetic)"은 다른 공지된 화합물 또는 그러한 공지된 화합물의 특정 단편에 유사한 기능적 및/또는 구조적 성질을 갖는 화합물을 지칭한다. 화합물 X의 "미메틱"은 X의 기능적 활성을 위해 필수적인 X의 화학적 구조가 X의 구조를 모방한 다른 화학적 구조로 대체된 화합물을 지칭한다. 용어 미메틱, 및 특히 펩티도미메틱(peptidomimetic)은 동배체를 포함하는 것으로 의도된다.

[0087] 본원에서 사용되는 용어 "환형 기"는 약 3 내지 10, 바람직하게 약 4 내지 8, 및 더욱 바람직하게 약 5 내지 7 개의 탄소 원자를 갖는 환형 포화 또는 불포화 (즉, 방향족) 기를 포함하는 것으로 의도된다. 예시적인 환형 기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 사이클로옥틸을 포함한다. 환형 기는 비치환되거나 하나 이상의 고리 위치에서 치환될 수 있다. 이에 따라, 환형 기는 할로젠, 알킬, 사이클로알킬,

알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로사이클, 하이드록실, 아미노, 니트로, 티올, 아민, 이민, 아마이드, 포스포네이트, 포스핀, 카보닐, 카복실, 실릴, 에테르, 티오에테르, 설퍼닐, 설퍼네이트, 셀레노에테르, 케톤, 알데하이드, 에스테르, 'CF₃', 'CN', 등으로 치환될 수 있다.

[0088] 용어 "헤테로환형 기"는 약 3 내지 10, 바람직하게 약 4 내지 8, 및 더욱 바람직하게 약 5 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 환형 포화 또는 불포화 (즉, 방향족) 기를 포함하는 것으로 의도되며, 여기서 고리 구조는 약 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함한다. 헤테로환형 기는 피롤리돈, 옥솔란, 티올란, 이미다졸, 옥사졸, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린 및 피리딘을 포함한다. 헤테로환형 고리는 하나 이상의 위치에서 치환체, 예를 들어 할로젠, 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 다른 헤테로사이클, 하이드록실, 아미노, 니트로, 티올, 아민, 이민, 아마이드, 포스포네이트, 포스핀, 카보닐, 카복실, 에일릴(eilyl), 에테르, 티오에테르, 설퍼닐, 셀레노에테르, 케톤, 알데하이드, 에스테르, CF₃, CN 등으로 치환될 수 있다. 헤테로사이클은 또한 하기에 기술되는 바와 같은 다른 환형 기로 브릿징되거나 융합될 수 있다.

[0089] "아릴"은 "컨주게이션된(conjugated)"을 포함하는 방향성을 갖는 기, 또는 적어도 하나의 방향족 고리를 갖는 다환형 시스템을 포함하고, 고리 구조에서 임의의 헤테로원자를 함유하지 않는다. 예는 페닐, 벤질, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈레닐, 등을 포함한다.

[0090] "헤테로아릴" 기는 고리 구조에서 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 것을 제외하고 상기에서 정의된 바와 같은 아릴 기이고, 또한, "아릴 헤테로사이클" 또는 "헤테로방향족"으로서 지칭될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 탄소 원자, 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들어 1 또는 1 내지 2, 또는 1 내지 3, 또는 1 내지 4, 또는 1 내지 5 또는 1 내지 6개의 헤테로원자, 또는 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 5원, 6원 또는 7원 모노사이클릭, 또는 7원, 8원, 9원, 10원, 11원 또는 12원 바이사이클릭 방향족 헤테로사이클릭 고리를 포함하는 것으로 의도된다. 질소 원자는 치환되거나 비치환될 수 있다 (즉, N 또는 NR, 여기서 R은 H 또는 정의된 바와 같은 다른 치환체임). 질소 및 황 헤테로원자는 임의적으로 산화될 수 있다 (즉, N→O 및 S(O)_p, 여기서 p = 1 또는 2). 방향족 헤테로사이클에서 S 및 O 원자의 총 수는 1 보다 크지 않는다는 것이 주지된다.

[0091] 헤테로아릴 기의 예는 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 등을 포함한다.

[0092] 또한, 용어 "아릴" 및 "헤테로아릴"은 다환형 아릴 및 헤테로아릴 기, 예를 들어 트리사이클릭, 바이사이클릭, 예를 들어 나프탈렌, 벤조사졸, 벤조디옥사졸, 벤조티아졸, 벤조이미다졸, 벤조티오펜, 메틸렌디옥시페닐, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 나프트리딘, 인돌, 벤조푸란, 푸린, 벤조푸란, 데아자푸린, 인돌리진을 포함한다.

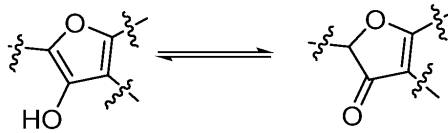
[0093] 다환형 방향족 고리의 경우에, 고리들 중 단지 하나가 방향족일 필요가 있지만(예를 들어, 2,3-디하이드로인돌), 모든 고리가 방향족일 수 있다(예를 들어, 퀴놀린). 제2 고리는 또한 융합되거나 브릿징될 수 있다.

[0094] 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 고리 위치에서 (예를 들어, 고리-형성 탄소 또는 헤테로원자, 예를 들어 N) 상술된 바와 같은 치환체, 예를 들어 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 하이드록실, 알콕시, 알킬카보닐옥시, 아릴카보닐옥시, 알콕시카보닐옥시, 아릴옥시카보닐옥시, 카복실레이트, 알킬카보닐, 알킬아미노카보닐, 아르알킬아미노카보닐, 알케닐아미노카보닐, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 아르알킬카보닐, 알케닐카보닐, 알콕시카보닐, 아미노카보닐, 알킬티오카보닐, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노를 포함함), 아실아미노 (알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 카바모일 및 우레이도를 포함), 아미디노, 이미노, 설퍼하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카복실레이트, 설페이트, 알킬설퍼닐, 설퍼네이트, 설퍼모일, 설퍼아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티로 치환될 수 있다. 아릴 및 헤테로아릴 기는 또한 치환족 또는 헤테로사이클릭 고리와 융합되거나 브릿징될 수 있으며, 이는 다환형 시스템 (예를 들어, 테트라린, 메틸렌디옥시페닐)을 형성하기 위한 방향족은 아니다.

[0095] 본원에서 사용되는 용어 "폴리사이클릭 기"는 둘 이상의 탄소가 두 개의 인접한 고리에 공통된 둘 이상의 포화 또는 불포화 (즉, 방향족) 환형 고리를 지칭하도록 의도되며, 예를 들어 고리는 "융합된 고리"이다. 인접하지 않은 원자를 통해 연결되는 고리는 "브릿징된" 고리라 지칭된다. 폴리사이클릭 기의 고리 각각은 상술된 치환체, 예를 들어 할로젠, 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 하이드록실, 아미노, 니트로, 티올, 아민, 이민, 아마이드, 포스포네이트, 포스핀, 카보닐, 카복실, 실릴, 에테르, 티오에테르, 설퍼닐, 셀레노에테르, 케톤, 알데

하이드, 에스테르, CF_3 , CN, 등으로 치환될 수 있다.

- [0096] 본원에서 사용되는 용어 "조절기(modulating group)" 및 "개질기(modifying group)"는 펩티드성 구조에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된 화학적 기를 기술하기 위해 교호적으로 사용된다. 예를 들어, 개질기(들)는 펩티드성 구조에 공유 결합에 의해 직접적으로 부착될 수 있거나, 개질기(들)는 안정한 비-공유 화합에 의해 간접적으로 부착될 수 있다.
- [0097] 본원에 기술된 화합물은 화합물 그 자체, 뿐만 아니라 적용 가능한 경우에 이의 염, 이의 용매화물, 및 이의 프로드러그를 포함한다. 예를 들어, 염은 음이온과 치환된 벤젠 화합물 상의 양이온으로 하전된 기 (예를 들어, 아미노) 간에 형성될 수 있다. 적합한 음이온은 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 설페이트, 바이설페이트, 설프메이트, 니트레이트, 포스페이트, 시트레이트, 메탄설포네이트, 트리플루오로아세테이트, 글루타메이트, 글루쿠로네이트, 글루타레이트, 말레이트, 말레에이트, 숙시네이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 토실레이트, 살리실레이트, 락테이트, 나프탈렌설포네이트, 및 아세테이트 (예를 들어, 트리플루오로아세테이트)를 포함한다. 용어 "약제학적으로 허용되는 음이온"은 약제학적으로 허용되는 염을 형성시키기 위해 적합한 음이온을 지칭한다. 마찬가지로, 염은 또한 양이온과 치환된 벤젠 화합물 상의 음으로 하전된 기 (예를 들어, 카복실레이트) 간에 형성될 수 있다. 적합한 양이온은 소듐 이온, 칼륨 이온, 마그네슘 이온, 칼슘 이온, 및 암모늄 양이온, 예를 들어 테트라메틸암모늄 이온을 포함한다. 치환된 벤젠 화합물은 또한 4차 질소 원자를 함유한 염을 포함한다.
- [0098] 프로드러그의 예는 피검체에 투여 시에, 활성의 치환된 벤젠 화합물을 제공할 수 있는 에스테르 및 다른 약제학적으로 허용되는 유도체를 포함한다.
- [0099] 추가적으로, 본 발명의 화합물, 예를 들어 화합물의 염은 수화된 또는 비수화된 (무수) 형태 또는 다른 용매 분자를 갖는 용매화물로서 존재할 수 있다. 수화물의 비제한적인 예는 일수화물, 이수화물 등을 포함한다. 용매화물의 비제한적인 예는 에탄올 용매화물, 아세톤 용매화물, 등을 포함한다.
- [0100] "용매화물"은 화학양론적 또는 비-화학양론적 양의 용매를 함유하는 용매 부가 형태를 의미한다. 일부 화합물은 결정질 고체 상태에서 고정된 물비의 용매 분자를 포집하는 경향을 가지고, 이에 따라 용매화물을 형성한다. 용매가 물인 경우에, 형성된 용매화물은 수화물이며, 용매가 알코올인 경우에, 형성된 용매화물은 알코올화물이다. 수화물은 하나 이상의 물 분자와 물질의 한 분자의 조합에 의해 형성되며, 여기서 물은 이의 분자 상태를 H_2O 로서 보유한다.
- [0101] 본 명세서에서, 화합물의 구조식은 일부 경우에 편의를 위하여 특정 이성질체를 나타내지만, 본 발명은 모든 이성질체, 예를 들어 기하 이성질체, 비대칭 탄소를 기반으로 한 광학 이성질체, 입체이성질체, 토포머, 등을 포함하는데, 반드시 모든 이성질체가 동일한 수준의 활성을 가질 수 있는 것은 아닌 것으로 이해된다. 또한, 결정 다형성은 화학식으로 표현되는 화합물에 대해 제시될 수 있다. 임의의 결정 형태, 결정 형태 혼합물, 또는 이의 무수물 또는 수화물이 본 발명의 범위에 포함된다는 것이 주지된다. 또한, 생체 내에서 본 화합물의 분해에 의해 형성되는 소위 대사물이 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0102] "토포머"는 평형 상태로 존재하고 하나의 이성질 형태에서 다른 이성질 형태로 용이하게 전환되는 둘 이상의 구조 이성질체들 중 하나이다. 이러한 전환은 인접한 컨주게이션된 이중 결합의 스위치에 의해 달성되는 수소 원자의 형식적인 이동을 초래한다. 토포머는 용액 중에 토포머 세트의 혼합물로서 존재한다. 토포머화가 가능한 용액에서, 토포머의 화학적 평형 상태에 도달할 것이다. 토포머들의 정확한 비는 온도, 용매 및 pH를 포함하는 여러 인자에 따른다. 토포머화에 의해 상호 전환 가능한 토포머의 개념은 소위 호변이성(tautomerism)이라 칭한다.
- [0103] 가능한 다양한 타입의 호변이성 중에서, 두 가지가 일반적으로 관찰된다. 케토-에놀 호변이성에서, 전자 및 수소 원자의 동시 이동이 일어난다. 고리-사슬 호변이성은 글루코오스에 의해 나타나는 바와 같이 이를 환형 (고리-형상) 형태로 제공하기 위해 동일한 분자에서 하이드록실 기 ($-\text{OH}$)들 중 하나와 반응하는 당 사슬 분자 중의 알데하이드 기 ($-\text{CHO}$)의 결과로서 일어난다.
- [0104] 통상적인 토포머 쌍에는 케톤-에놀, 아미드-니트릴, 락탐-락탐, 헤테로사이클릭 고리 (예를 들어, 구아닌, 티민, 및 시토신과 같은 뉴클레오타이드)에서 아미드-이미드산 호변이성, 이민-엔아민 및 엔아민-엔아민이 있다. 케톤-에놀 호변이성의 예는 하기와 같이 나타난다.



[0105]

[0106]

소분자는 질량이 2000 달톤 미만인 화합물이다. 소분자의 분자량은 바람직하게 1000 달톤 미만, 더욱 바람직하게 600 달톤 미만이며, 예를 들어 화합물은 500 달톤, 400 달톤, 300 달톤, 200 달톤 또는 100 달톤 미만이다.

[0107]

"포함하는," "함유하는," 또는 "에 의해 특징되는"과 동일한 전환 용어(transitional term) "포함하는"은 포괄적이거나 제한이 없고(open-ended), 추가적인, 인용되지 않은 구성요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는다. 반대로, 전환 구 "이루어진"은 청구항에서 특정되지 않은 임의의 구성요소, 단계 또는 구성성분을 배제한다. 전환 구 "를 필수적으로 포함하는(consisting essentially of)"은 특정된 물질 또는 단계 그리고 특허청구범위를 본 발명의 "기본적인 그리고 신규한 특징(들)에 악영향을 미치지 않는 것"으로 제한한다.

[0108]

소분자 억제제, 폴리뉴클레오타이드, 폴리펩티드, 또는 다른 제제와 같은 화합물은 정제되고/거나 분리된다. 정제된 화합물은 적어도 60 중량% (건조 중량)의 고려되는 화합물이다. 바람직하게, 제조물은 적어도 75 중량%, 더욱 바람직하게 적어도 90 중량%, 및 가장 바람직하게 적어도 99 중량%의 고려되는 화합물이다. 예를 들어, 정제된 화합물은 적어도 90 중량%, 91 중량%, 92 중량%, 93 중량%, 94 중량%, 95 중량%, 98 중량%, 99 중량%, 또는 100 중량% (w/w)의 요망되는 화합물인 것 중 하나이다. 순도는 임의의 적절한 표준 방법에 의해, 예를 들어 컬럼 크로마토그래피, 박막 크로마토그래피, 또는 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 분석에 의해 측정된다. 정제되거나 분리된 폴리뉴클레오타이드 (리보핵산 (RNA) 또는 데옥시리보핵산 (DNA))에는 이의 천연 발생 상태로 측면에 있는 유전자 또는 서열이 존재하지 않는다. "분리된" 또는 "정제된" 핵산 분자, 폴리뉴클레오타이드, 폴리펩티드, 또는 단백질에는 다른 세포 물질, 또는 재조합 기술에 의해 형성되는 경우 배양 배지, 또는 화학적으로 합성되는 경우 화학적 전구체 또는 다른 화합물질이 실질적으로 존재하지 않는다. 정제된 (purified)은 또한 인간 피검체에 대한 투여를 위해 안전한, 예를 들어 멸균도를 규정하며, 예를 들어 감염원 또는 독성 제제가 존재하지 않는다.

[0109]

상세한 설명

[0110]

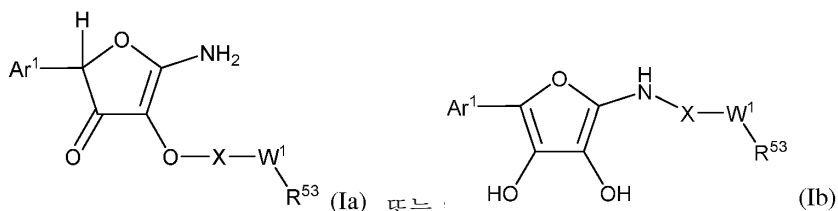
ASPH (a.k.a., AAH)는 α -케토글루타레이트-의존성 디옥시게나아제 패밀리 효소의 일원이다. 이는 ~86 kD의 예측된 분자량을 가지고 노치(Notch)와 같은 특정 수용체 단백질의 EGF-유사 도메인에서 특정 Asp (아스파르트레이트) 및 Asn (아스파라긴) 잔기의 하이드록실화를 촉매화한다. ASPH의 과발현은 간세포 암종, 담관 세포 암종, 췌장암, 전립선암, 유방암, 교모세포종, 폐 및 결장암을 포함하는 광범위한 악성 신생물에서 관찰되었다.

[0111]

그러나, ASPH는 태반의 영양층 세포를 증식시키기 위한 것을 제외하고 정상 성인 조직에서 낮은 또는 무시할 정도의 발현을 갖는다. 인간 HCC 세포주에서, ASPH는 노치 신호전달 캐스케이드의 상향조절 및 활성화를 통한 종양 세포의 운동성 및 침윤성을 증진시킨다. 실제로, ASPH 과발현은 HCC를 갖는 환자에 대해 불량한 예후 인자인 것으로 보고되었고, 초기 질환 재발 및 감소된 생존을 예측한다. 특히, 결장암에서, 좋지 못한 수술 결과와 ASPH 발현 간에 유의미한 연관성이 존재하는데, 이는 이러한 질환을 갖는 좋지 않은 예후를 나타내는 독립적인 위험 인자인 것으로 여겨진다. 높은 ASPH 발현을 갖는 다른 종양은 미국에서 5 내지 6%의 5년 생존율을 갖는 암 사망률의 네번째 주요 원인인 췌장암(PC)이다. PC는 대부분의 치료법에 대해 다루기 힘든 매우 공격적인 종양이다. PC의 분자 병인을 규정하고 더욱 효과적인 치료 전략을 개발할 필요성이 존재한다. ASPH에 의해 매개된 신호전달 경로는 종양 형성 동안에 PC의 성장 및 전이에 참여한다. PC 병인에서 ASPH 과발현의 역할에 대한 이러한 놀라운 발견은 ASPH가 치료법에 대한 분자 타겟이며 이러한 타입의 암에서 ASPH의 억제가 임상적 잇점을 형성시킨다는 것을 나타낸다.

[0112]

이에 따라, 일 양태에서, 본 발명은 종양 세포를 ASPH 억제 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 세포 증식성 질환의 치료에서 종양 세포의 증식, 이동, 침윤, 또는 전이를 감소시키는 방법에서 사용하기 위한 아스파라틸 (아스파라기닐) 베타-하이드록실라제 (ASPH) 억제 화합물을 특징으로 하는데, 여기서 ASPH 억제 화합물은 하기 화학식 Ia 또는 Ib, 또는 이의 염, 에스테르, 대사물, 프로드러그, 또는 용매화물이다:



[0113]

[0114]

[0115]

[0116]

[0117]

[0118]

[0119]

[0120]

상기 식에서,

Ar^1 은 치환되거나 비치환된 C_6-C_{20} 아릴 또는 5원 내지 20원 헤테로아릴이며;

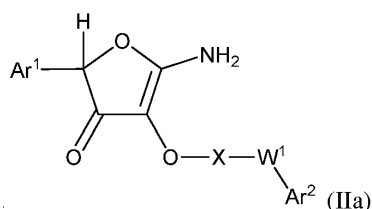
X는 C(O), C(S), 또는 S(O)₂이며;

W^1 은 X가 CO일 때에 단일 결합, O, $CR^{50,51}R^{51}$, 또는 NR^{52} 이며, W^1 은 X가 SO₂일 때에 단일 결합, $CR^{50,51}R^{51}$, 또는 NR^{52} 이며;

R^{50} , R^{51} , R^{52} , 및 R^{53} 각각은 독립적으로 수소, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환되거나 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환되거나 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환되거나 비치환된 C_6-C_{20} 아릴, 치환되거나 비치환된 C_7-C_{26} 아릴알킬, 치환되거나 비치환된 5원 내지 20원 헤테로아릴, 및 치환되거나 비치환된 6원 내지 26원 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

일 구체예에서, 상기 사용을 위한 화합물은 화학식 Ia, 또는 이의 염, 에스테르, 대사물, 프로드러그, 또는 용매화물이다. 화학식 Ia의 화합물은 적용 가능할 경우에 하기 특성들 중 하나 이상을 가질 수 있다.

예를 들어, 화합물은 하기 화학식 IIa, 또는 이의 염, 에스테르, 대사물, 프로드러그, 또는 용매화물이다:



[0121]

[0122]

[0123]

상기 식에서,

Ar^1 및 Ar^2 각각은 독립적으로 비치환된 C_6-C_{14} 아릴, 비치환된 5원 내지 14원 헤테로아릴, 또는 각각이 할로, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_bC(O)R_a, -S(O)_bR_a, -S(O)_bNR_aR_b, 또는 R_{S1}으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C_6-C_{14} 아릴 또는 5원 내지 14원 헤테로아릴이며, R_{S1}은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5원 또는 6원 헤테로아릴, 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬이며, b는 0, 1, 또는 2이며, R_a 및 R_b 각각은 독립적으로 H 또는 R_{S2}이며, R_{S2}는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; R_{S1} 및 R_{S2} 각각은 할로, OH, 옥소, C(O)OH, C(O)O- C_1-C_6 알킬, CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕실, 아미노, 모노- C_1-C_6 알킬아미노, 디- C_1-C_6 알킬아미노, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 및 5원 또는 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다. 예를 들어, R^{53} 은 비치환된 C_1-C_6 알킬 또는 할로, OH, CN, 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0124]

예를 들어, X는 S(O)₂이며 W^1 은 $CR^{50,51}R^{51}$ 이다.

[0125]

예를 들어, X는 S(O)₂이며, W^1 은 단일 결합이다.

- [0126] 예를 들어, X는 C(O)이며 W^1 은 O이거나, X는 C(S)이며 W^1 은 NR^{52} 이다.
- [0127] 예를 들어, R^{50} , R^{51} , 및 R^{52} 각각은 독립적으로 H, 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 할로, OH, CN, 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0128] 예를 들어, Ar^1 및 Ar^2 각각은 독립적으로 페닐, 나프틸, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이며, 이들 각각은 할로, CN, NO_2 , NO, N_3 , OR_a , NR_aR_b , $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $C(O)NR_aR_b$, $NR_bC(O)R_a$, $-S(O)_bR_a$, $-S(O)_bNR_aR_b$, 또는 R_{S1} 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환되며, R_{S1} 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5원 또는 6원 헤테로아릴, 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬이며, b는 0, 1, 또는 2이며, R_a 및 R_b 각각은 독립적으로 H 또는 R_{S2} 이며, R_{S2} 는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; R_{S1} 및 R_{S2} 각각은 할로, OH, 옥소, $C(O)OH$, $C(O)O-C_1-C_6$ 알킬, CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕실, 아미노, 모노- C_1-C_6 알킬아미노, 디- C_1-C_6 알킬아미노, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 및 5원 또는 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다.
- [0129] 예를 들어, Ar^1 및 Ar^2 각각은 독립적으로 페닐, 나프틸, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이며, 이들 각각은 할로, CN, NO_2 , NO, N_3 , OR_a , NR_aR_b , $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, 또는 R_{S1} 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환되며, R_{S1} 은 C_1-C_6 알킬이며, R_a 및 R_b 각각은 독립적으로 H 또는 R_{S2} 이며, R_{S2} 는 C_1-C_6 알킬이며, R_{S1} 및 R_{S2} 각각은 할로, OH, C_1-C_6 알콕실, 아미노, 모노- C_1-C_6 알킬아미노, 및 디- C_1-C_6 알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다.
- [0130] 예를 들어, Ar^1 및 Ar^2 각각은 독립적으로 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 2-푸라닐, 2-티아졸릴, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-퀴놀리닐, 3-퀴놀리닐, 4-퀴놀리닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-시아노페닐, 3-시아노페닐, 4-시아노페닐, 3-카복시메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2,3-디클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,5-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 2,3-디메톡시페닐, 2,4-디메톡시페닐, 2,5-디메톡시페닐, 3,4-디메톡시페닐, 3,5-디메톡시페닐, 2-클로로-6-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 및 5-클로로-2-플루오로페닐로부터 선택된다.
- [0131] 다른 구체예에서, 상기 사용을 위한 화합물은 화학식 Ib, 또는 이의 염, 에스테르, 대사물, 프로드러그, 또는 용매화물이다. 화학식 Ib의 화합물은 적용 가능한 경우에 하기 특성 중 하나 이상을 가질 수 있다.
- [0132] 예를 들어, R^{53} 은 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 할로, OH, CN, 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0133] 예를 들어, R^{53} 은 비치환된 메틸 또는 에틸이다.
- [0134] 예를 들어, X는 $S(O)_2$ 이며 W^1 은 $CR^{50}R^{51}$ 이다.
- [0135] 예를 들어, X는 $S(O)_2$ 이며, W^1 은 단일 결합이다.
- [0136] 예를 들어, X는 C(O)이며 W^1 은 O이거나, X는 C(S)이며 W^1 은 NR^{52} 이다.
- [0137] 예를 들어, R^{50} , R^{51} , 및 R^{52} 각각은 독립적으로 H, 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 할로, OH, CN, 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

- [0138] 예를 들어, Ar^1 은 페닐, 나프틸, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이며, 이들 각각은 할로, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_bC(O)R_a, -S(O)_bR_a, -S(O)_bNR_aR_b, 또는 R_{S1}으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환되며, R_{S1}은 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5원 또는 6원 헤테로아릴, 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬이며, b는 0, 1, 또는 2이며, R_a 및 R_b 각각은 독립적으로 H 또는 R_{S2}이며, R_{S2}는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; R_{S1} 및 R_{S2} 각각은 할로, OH, 옥소, C(O)OH, C(O)O-C₁-C₆ 알킬, CN, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕실, 아미노, 모노-C₁-C₆ 알킬아미노, 디-C₁-C₆ 알킬아미노, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 및 5원 또는 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다.
- [0139] 예를 들어, Ar^1 은 페닐, 나프틸, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이며, 이들 각각은 할로, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a, 또는 R_{S1}으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환되며, R_{S1}은 C₁-C₆ 알킬이며, R_a 및 R_b 각각은 독립적으로 H 또는 R_{S2}이며, R_{S2}는 C₁-C₆ 알킬이며; R_{S1} 및 R_{S2} 각각은 할로, OH, C₁-C₆ 알콕실, 아미노, 모노-C₁-C₆ 알킬아미노, 및 디-C₁-C₆ 알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다.
- [0140] 예를 들어, Ar^1 은 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 2-푸라닐, 2-티아졸릴, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-퀴놀리닐, 3-퀴놀리닐, 4-퀴놀리닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-시아노페닐, 3-시아노페닐, 4-시아노페닐, 3-카복시메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2,3-디클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,5-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 2,3-디메톡시페닐, 2,4-디메톡시페닐, 2,5-디메톡시페닐, 3,4-디메톡시페닐, 3,5-디메톡시페닐, 2-클로로-6-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 및 5-클로로-2-플루오로페닐로부터 선택된다.
- [0141] 일 구체예에서, 상기 종양 세포는 ASPH를 발현시킨다.
- [0142] 특정 구체예에서, 상기 세포 증식성 질환은 췌장암, 간세포암, 담관암종, 폐암, 결장암, 유방암, 전립선암, 및 교모세포종을 포함한다.
- [0143] 일 구체예에서, 상기 화합물은 정맥내로, 경구로, 또는 피하로 투여된다.
- [0144] 일 구체예에서, 상기 화합물은 0.01 내지 50 밀리그램/체중의 킬로그램의 용량으로 투여된다.
- [0145] ASPH는 간세포 암종(HCC)에서 고도의 보존된 세포-표면 단백질이다. 간 및 췌장 둘 모두는 초기 전구 세포 타입으로부터 유도되며, ASPH는 성인 조직이 아닌 배아에서 발현된다. ASPH 재발현은 도 1a 내지 1e에 도시된 바와 같이 면역 조직화학적 염색 (IHS)에 의해 인간 PC 조직 마이크로어레이에서 관찰되었다. ASPH의 고수준 세포 표면 국소화는 104 췌장 관 선암 중 101 (97%)로 존재하였으며, 정상 췌장, 및 다른 성인 인간 조직에서 무시할 정도로 발현된다. ASPH는 HCC 및 또한 PC에서 세포 이동, 침윤, 및 전이를 향상시킨다. ASPH에 의해 노치 신호전달의 활성화는 이러한 고도의 공격적 및 악성 표현형의 발생의 원인이 되는 최종 작동인자 메카니즘이다.
- [0146] 세포 타겟으로서 ASPH의 생물학적 성질
- [0147] ASPH의 조절, 발현, 및 기능은 여러 종양에서 관찰되었으며[미국특허번호 6,835,370; 7,094,556; 6,812,206; 6,815,415; 6,797,696; 6,783,758; 및 미국공개특허출원번호 2005-0123545; 본원에 참고로 포함됨], ASPH는 췌장관 선암(PC)에서 과발현되는 것으로 밝혀졌는데, 이는 PC의 치료를 위한 치료 타겟임을 나타낸다. ASPH는 세포 성장, 분화, 세포 이동, 부착, 및 운동성과 관련된 노치 및 재그드(Notch and Jagged; JAG)와 같은 단백질에 존재하는 표피 성장 인자(EGF)-유사 도메인에서 특정 아스파르트레이트 및 아스파라기닐 잔기의 β-카르본의 후-전이 하이드록실화를 촉매화한다. C-말단에서 촉매 활성 잔기는 ⁶⁷⁵His 잔기에 의해 부여된다. 알라닌에 대한

돌연변이는 ASPH 효소 및 변형 활성을 폐지시킨다. ASPH는 간, 췌장, 결장 및 폐와 같은 내피(endoderm)로부터 유도된 종양에서 과발현되고, 소포체(endoplasmic reticulum; ER)에서 세포외 환경에 접근 가능하게 되는 혈장 막으로 이동한다. 침윤성 조직이고, 이의 발현이 강력한 태반의 주목할 만한 예외하고는 정상 인간 조직에서 매우 낮은 발현은 무시해도 될 정도이다.

[0148] 화합물은 ASPH 하이드록실라제 활성을 억제하기 위해 종양 부위에 직접적으로 투여되거나 전신으로 투여된다.

[0149] 삭제

[0150] 삭제

[0151] 삭제

[0152] 인간 ASPH의 cDNA 서열 (SEQ ID NO:3)

```

cggaccgtgc aatggcccag cgtaagaatg ccaagagcag cggcaacagc agcagcagcg 61
gctccggcag cggtagcacg agtgcgggca gcagcagccc cggggcccgg agagagacaa 121
agcatggagg acacaagaat gggaggaaag gcggactctc gggaacttca ttcttcacgt 181
ggtttatggt gattgcattg ctgggcgtct ggacatctgt agctgtcgtt tggtttgatc 241
ttgttgacta tgaggaagtt ctaggaaaac taggaatcta tgatgctgat ggtgatggag 301
atthttgatg ggtgatgcc aaagttttat taggacttaa agagagatct acttcagagc 361
cagcagtcgc gccagaagag gctgagccac aactgagcc cgaggagcag gttcctgtgg 421
aggcagaacc ccagaatatc gaagatgaag caaaagaaca aattcagtcc cttctccatg 481
aaatggtaca cgcagaacat gttgagggag aagacttgca acaagaagat ggaccacacag 541
gagaaccaca acaagaggat gatgagtttc ttatggcgac tgatgtagat gatagatttg 601
agaccctgga acctgaagta tctcatgaag aaaccgagca tagttaccac gtggaagaga 661
cagtttcaca agactgtaat caggatatgg aagagatgat gtctgagcag gaaaatccag 721
attccagtga accagttaga gaagatgaaa gattgcacca tgatacagat gatgtaacat 781
accaagtcta tgaggaacaa gcagtatatg aacctctaga aaatgaaggg atagaaatca 841
cagaagtaac tgctccccct gaggataatc ctgtagaaga ttcacaggta attgtagaag 901
aagtaagcat ttttcctgtg gaagaacagc aggaagtacc accagaaaca aatagaaaaa 961
cagatgatcc agaacaaaaa gcaaaagtta agaaaaagaa gcctaaactt ttaataaat1021
ttgataagac tattaagct gaacttgatg ctgcagaaaa actccgtaaa aggggaaaaa1081
ttgaggaagc agtgaatgca ttaaaagaac tagtacgcaa ataccctcag agtccacgag1141
caagatatgg gaaggcgagc tgtgaggatg atttggtgga gaagaggaga agtaatgagg1201
tgctacgtgg agccatcgag acctaccaag aggtggccag cctacctgat gtccctgcag1261
acctgctgaa gctgagtttg aagcgtcgct cagacaggca acaatttcta ggtcatatga1321
gaggttcctt gcttaccctg cagagattag ttcaactatt tcccaatgat acttccttaa1381
aaaaatgacct tggcgtggga tacctcttga taggagataa tgacaatgca aagaaagt1441
atgaagaggt gctgagtgtg acacctaatg atggctttgc taaagtccat tatggcttca1501
tctgaagggc acagaacaaa attgctgaga gcatcccata ttaaaaggaa ggaatagaat1561
ccggagatcc tggcactgat gatgggagat tttatttcca cctgggggat gccatgcaga1621
gggttgggaa caaagaggca tataagtggg atgagcttgg gcacaagaga ggacactttg1681
catctgtctg gcaacgctca ctctacaatg tgaatggact gaaagcacag ccttggtgga1741
cccaaaaaga aacgggctac acagagttag taaagtcttt agaaagaaac tggaggttaa1801
tccgagatga aggccttgca gtgatggata aagccaaagg tctcttctctg cctgaggatg1861
aaaacctgag ggaaaaaggg gactggagcc agttcacgct gtggcagcaa ggaagaagaa1921
atgaaaatgc ctgcaaagga gctcctaaaa cctgtacctt actagaaaag ttccccgaga1981
caacaggatg cagaagagga cagatcaaat attccatcat gcaccccgag actcacgtgt2041
ggccgcacac agggcccaca aactgcaggc tccgaatgca cctgggcttg gtgattccca2101
aggaaggctg caagatttga tgtgccaaag agaccaggac ctgggaggaa ggcaagggtg2161
tcattcttga tgactccttt gagcacgagg tatggcagga tgccctcatc ttccggctga2221
tattcatcgt ggatgtgtgg catccggaac tgacaccaca gcagagacgc agccttcag2281
caatttagca tgaattcatg caagcttggg aaactctgga gaga

```

[0153]

[0154] (SEQ ID NO:3; GenBank Accession No. S83325; 코돈 엔코딩 개시 메티오닌은 밑줄쳐져 있음)

인간 ASPH의 아미노산 서열 (SEQ ID NO:4)

MAQRKNAKSS GNSSSSGSGS GSTSAGSSSP GARRETKHGG HKNGRKGGLS GTSFFTWMV 61
 IALLGVWTSV AVVWFDLVDY EEVLGKLGII DADGDGDFDV DDAKVLLGLK ERSTSEPAVP 121
 PEEAEPHTEP EEQVPVEAEP QNIEDEAKEQ IQSLLHEMVH AEHVEGEDLQ QEDGPTGEPQ 181
 QEDDEFLMAT DVDDRFFETLE PEVSHEETEH SYHVEETVSQ DCNQDMEEMM SEQENPDSSE 241
 PVVEDERLHH DTDDVTYQVY EEQAVYEPL ENEGIEITEVT APPEDNPVED SQVIVEEVS I 301
 FPVEEQQVEP PETNRKTDDP EQKAKVKKKK PKLLNKFDKT IKAELDAAEK LRKRGKIEEA 361
 VNAFKELVRK YPQSPRARYG KAQCEDDLAE KRRSNEVLRG AIETYQEVAS LPDVPADLLK 421
 LSLKRRSDRQ QFLGHMRGSL LTLQRLVQLF PNDTSLKNDL GVGYLLIGDN DNAKKVYEEV 481
 LSVTPNDGFA KVHYGFILKA QNKIAESIPY LKEGIESGDP GTDDGRFYFH LGDAMQVRGN 541
 KEAYKWYELG HKRGHFASVW QRSLYNVNGL KAQPWWTPKE TGYTELKSL ERNWKLRDE 601
 GLAVMDKAKG LFLPEDENLR EKGDSQFTL WQGGRRNENA CKGAPKTCTL LEKFPETTG 661
RRGQIKYSIM HPGTHVWPHT GPTNCRLRMH LGLVIPKEGC KIRCANETRT WEEGKVLIFD 721
 DSFEHEVWQD ASSFRLIFIV DVWHPELTPQ QRRSLPAI

(SEQ ID NO:4; GenBank Accession No. S83325; His 모티프는 밑줄쳐져 있으며, 촉매적 도메인 내의 보존 서열은 진하게 명시되었다)

[0155] 종양 성장을 억제하는 방법은 또한 NOTCH 폴리펩티드의 HAAH 하이드록실화를 억제하는 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 화합물은 NOTCH 폴리펩티드에서 EGF-유사 시스테인-풍부 반복 서열, 예를 들어 공통 서열 CDXXCXXKXGNGXCDXXCNAACXXDGXDC (SEQ ID NO:2)을 함유하는 것의 하이드록실화를 억제한다. EGF-유사 시스테인-풍부 반복 서열을 함유한 폴리펩티드는 내인성 NOTCH의 하이드록실화를 차단하기 위해 투여된다.

[0156] ASPH는 아마도 세포 패턴화 및 장기 발달을 위한 세포 운동성 및 이동을 증진시키기 위해 배아발생 동안에 여러 장기에서 발현된다. 이의 발현은 종양 형성 동안에 다시 나타나기 위해 단지 성인에서 "차단"되며, 여기서 이의 기능은 악성 표현형의 발생을 위해 요구될 수 있다. 이는 세포 증식 동안에 과발현되지 않는 것으로 나타난다. 그러나, 체장 상피내 병소의 형성이상 췌관 세포, 뿐만 아니라 B형 간염 (HBV) 또는 C형 간염 (HCV)에 감염된 간에서 형성이상 간세포에서 낮은 수준 발현이 존재한다. ASPH의 전사 조절은 3부로 된 신호전달 경로 IN/IGF1/IRS1/MAPK/ERK, IN/IGF1/IRS1/PI3K/AKT, 및 WNT/ β -카테닌에 의해 제공된다. ASPH의 후-전사 조절은 분자의 N-말단 영역에 위치한 GSK-3 β -관련 모티프의 포스포릴화에 의해 매개된다. ASPH가 이의 작동인자 기능을 행사하는 한 메카니즘은 세포 이동 및 침윤을 증진시키기 위해 다운스트림 Notch 신호전달을 활성화시키는 것이다.

[0157] 인간 종양에서의 ASPH 발현

[0158] 표 1은 다양한 인간 종양에서 각각 IHS 및 qRT-PCR에 의해 결정하는 경우에 단백질 및 RNA 수준에서의 ASPH의 과발현의 세부사항을 나타낸 것으로서, 이는 좋지 않은 예후를 갖는 다양한 인간 고형 악성 종양에 대한 치료학적 타겟임을 명시하는 것이다. 도 1 및 도 2는 IHS에 의한 ASPH 단백질 발현의 예를 나타낸 것이다.

표 1:

IHS 및 qRT-PCR에 의한 정상 조직과 비교한 인간 종양의 ASPH의 발현

종양 타입	수	양성인 수(%)
췌장암	101	98 (97%)
간세포암	95	87 (92%)
담관암종	20	20 (100%)
폐	16	16 (100%)
결장암	10	8 (80%)
유방암	17	17 (100%)
전립선암	32	30 (94%)
고형세포종	5	5 (100%)

[0159]

[0160] 삭제

[0161] ASPH β -하이드록실라제 활성의 종양원성 역할

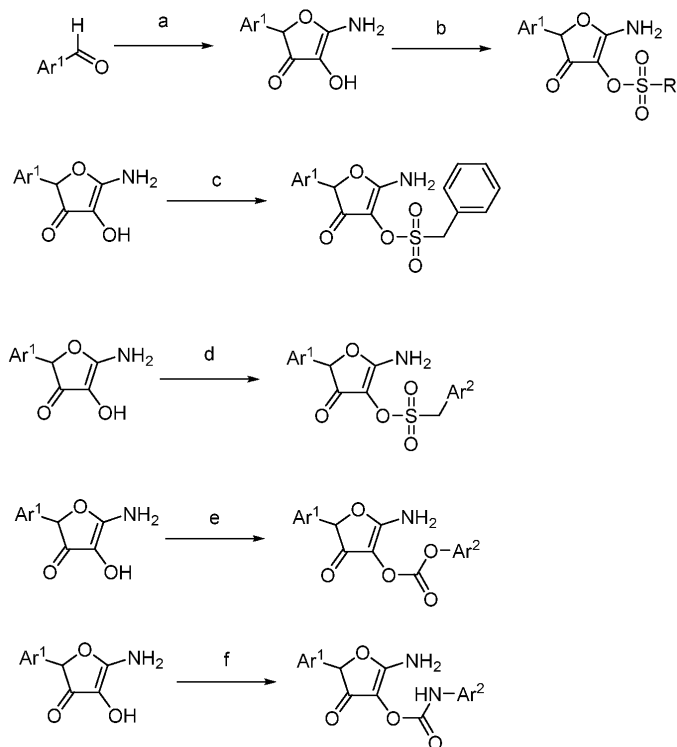
[0162] ASPH의 C-말단은 촉매적 부위 ($M^{670}HPGFH^{675}$)의 아미노산 (AA) 서열을 함유하며, 이의 서열은 인간, 랫트, 마우스, 및 소에서 동일하다. $H^{675}AA$ 는 Fe^{2+} 배위와 특이적으로 관련이 있고, 또한, 닭 및 파리(fly)에서 매우 보존되는, 이의 효소 활성화에 대해 중요하다. $H^{675}R$ 돌연변이는 β -하이드록실라제 활성을 야생형 단백질의 <1% 까지 감소시키며, $H^{675}D$ 는 이를 20%까지 감소시킨다. 이러한 상황 하에서, $H^{675}R$ 돌연변이 단백질은 "야생형" 서열과 비교하여 연질 아가 중에서의 세포 증식, 운동성, 이동, 침윤, 콜로니 형성, 뿐만 아니라 누드 마우스에서의 전이 및 종양 형성을 증진시키는 능력을 잃으며, 이는 또한 내인성 "야생형" 단백질의 기능을 억제하기 위해 음성 돌연변이체로서 기능할 수 있다. 이러한 발견은 β -하이드록실라제 활성의 억제가 항종양 효과를 증진시키는 것을 나타낸다. 촉매 부위 영역의 결정 구조는 공개된 데이터베이스 (RCSB 단백질 데이터베이스; 코드 3RCQ)에서 설명되고 입수 가능하다. 항종양제로서 사용하기 위한 소분자 억제제는 ASPH의 촉매 부위 영역에 적합하고 ASPH 효소 활성을 억제하는 이의 능력에 의해 확인되었다.

[0163] ASPH 효소 활성의 소분자 억제제 (SMI)의 발생

[0164] 본 발명의 화합물은 상업적으로 입수 가능한 출발 물질, 문헌에 공지된 화합물을 사용하거나, 용이하게 제조된 중간물로부터 당업자에게 공지되거나 본원에 교시의 측면에서 당업자에게 명확한 표준 합성 방법 및 절차를 이용하여 다양한 방식으로 제조될 수 있다. 유기 분자의 제조 및 작용기 변형 및 조작용을 위한 표준 합성 방법 및 절차는 관련 과학적 문헌으로부터 또는 당해 분야의 교과서로부터 얻어질 수 있다. 임의의 하나 또는 여러 소스로 한정하는 것은 아니지만, 전문 텍스트, 예를 들어 문헌 [Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); 및 L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), 이들 문헌은 본원에 참고로 포함됨]가 유용하고 당업자에게 공지된 유기 합성의 참조 교과서로 인식된다. 하기 합성 방법의 설명은 본 발명의 화합물의 제조를 위한 일반적인 절차를 예시하기 위해 고안된 것으로서, 이로 한정하지는 않는다.

[0165] 본원에 기술된 반응식에서, 여러 입체이성질체들이 형성될 수 있다. 특정 입체이성질체가 명시되어 있지 않을 때에, 반응으로부터 형성될 수 있는 모든 가능한 입체이성질체를 의미하는 것으로 이해된다. 당업자는 반응이 하나의 이성질체를 우선적으로 제공하기 위해 최적화될 수 있거나, 새로운 반응식이 단일 이성질체를 형성시키기 위해 고안될 수 있는 것으로 인식할 것이다. 혼합물들이 형성되는 경우에, 제조용 박막 크로마토그래피, 제조용 HPLC, 제조용 키랄 HPLC 또는 제조용 SFC와 같은 기술이 이성질체를 분리시키기 위해 사용될 수 있다.

[0166] 반응식 1



[0167]

[0168] 상기 반응식 1은 화학식 1a의 화합물에 대한 합성 전략을 나타낸 것이다. 반응 a 내지 f는 하기와 같다: (a) KCN, 글리옥살, Na₂CO₃, H₂O; (b) ClSO₂R, TEA, THF; (c) ClSO₂CH₂Ph, TEA, THF; (d) ClSO₂CH₂Ar², TEA, THF; (e) ClCO₂Ar², TEA, THF; (f) Ar²NCS, Na₂CO₃, H₂O.

[0169] ASPH에 대한 신규한 SMI의 합성 및 특정분석

ASPH 촉매 부위의 결정 구조를 기초로 하여, 촉매 부위의 포켓에 적합하고 β-하이드록실라제 활성을 억제하기 위해 일련의 모 화합물 및 유도체의 합성을 야기시키는 컴퓨터 생성 약물 디자인이 수행된다. 모 화합물 (화합물 307 {7c 또는 MO-I-1000}, 및 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100})은 고처리량 스크리닝 검정을 이용하여 β-하이드록실라제 활성의 억제를 위해 합성되고 시험되었다. ASPH 억제제의 합성은 두 단계로 달성되었다. 제1 단계는 아릴하이드록시테트론이미드를 수득하기 위한 방향족 알데하이드, 글리옥살 비설페이트 부가 생성물, 및 칼륨 시아나이드를 포함한 3 성분 반응이다.

[0170] 삭제

[0171] 제2 단계에서, 아릴하이드록시테트론이미드는 화학식 1a의 화합물을 수득하기 위해 건조 테트라하이드로푸란 중 에서 페닐메탄설폰일 클로라이드로 설폰화된다(반응식 1). 화합물은 ¹H 및 ¹³C 핵자기공명, 고해상도 질량 분광법, 고성능 액체 크로마토그래피, 적외선 분광법, 융점, 원소분석 및 등온 적정 열량법에 의한 ASPH에 대한 결합에 의해 특정분석되었다.

[0172] 삭제

[0173] 삭제

[0174] 삭제

[0175] 현존하는 구조 활성 관련 (SAR) 탐구

화합물 403 {3c 또는 MO-I-1000}, 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}, 화합물 404 {4c 또는 MO-I-400} 및 화합물 405 {5c 또는 MO-I-500}는 히트(hit)로서 확인되었다. 이는 선두 화합물 2 및 3으로서 거울상이성질체의 혼합물의 확인 및 화합물 405 {5c 또는 MO-I-500} 화합물이 ASPH 효소 활성에 대한 이의 작용을 통한 생물학적 활성을 나타낸 추가 인지를 초래한다.

[0176] ASPH 활성에 대한 고처리량 효소 검정의 특징분석

EGF 및 EGF-유사 도메인은 당해 분야에 널리 알려진 것으로서, 일반적으로 디설파이드 결합과 관련이 있는 것으로 보이는 (EGF에서) 6개의 시스테인 잔기를 포함한다. 주요 구조는 C-말단의 짧은 두 가닥의 시트에 루프에 의해 이어지는 두 가닥의 베타-시트이다. 보존적 시스테인들 간의 서브도메인은 길이가 다양하다. 예는 문헌 [Davis, CG, 1990, New Biol.2(5):410-9; Blomquist et al., 1984, Proc Natl Acad Sci U S A. 81(23):7363-7; Hommel et al., 1992, J Mol Biol. 227(1):271-82; Doolittle et al., 1984, Nature. 307(5951):558-60; Appella et al., 1988, FEBS Lett. 231(1):1-4; Sorkin A., 2001, Biochem Soc Trans. Aug;29(Pt 4):480-4, 이러한 문헌 각각은 본원에 참고로 포함됨]에 기술된 것을 포함한다.

도 3a 내지 도 3c는 ASPH 효소 활성을 측정하기 위한 검정의 개발 및 성능의 특성분석을 위한 전략을 나타낸 것이다. 도 3a는 ASPH에 의해 촉매화된 생화학적 반응을 기술한다. 도 3b는 검정의 판독을 도시한 것이다. 단 백질 용해물은 24 시간 동안 1 내지 10 μ M의 각 모 화합물로 처리된 FOCUS 세포 (높은 수준의 ASPH 세포 표면 발현)로부터 추출되었다. 검정 디자인에 항원 특이적 (ASPH) 포집 단계를 부가하기 위하여 용해물은 ASPH 모노클로날 항체 (mAbs)로 코팅된 96 웰-플레이트에 첨가되었다. 인큐베이션 및 세척 후에, 단지 ASPH는 각 웰 상에서 포집된다. 이러한 반응은 60 μ M의 EGF 도메인 함유 39AA 펩티드와 함께 수행되고, 100 μ M FeCl₂ 및 40 μ M ¹⁴C 표지된 α -케토글루타레이트는 각 웰에 첨가되었다. ¹⁴CO₂는 Ca(OH)₂에 액침된 유리 섬유 멤브레인 상에 포집되었다. 포집된 방사능은 도 3c에 도시된 바와 같이 형광체-영상기에 의해 정량화되었다. 도 3d는 1 μ M의 농도의 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}이 실질적으로 β -하이드록실라제 활성을 억제함을 나타낸다. 화합물은 PC 및 HCC 및 다른 ASPH-발현 종양에 대한 항종양제로서 임상적 사용을 위해 추가로 특징되었다.

[0177] 임상전 무런 모델에서 PC 성장 억제

[0178] ASPH 특이적 mAb 포집 효소 검정을 이용하여 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}이 β -하이드록실라제 활성을 억제함을 입증한 후에, 피하 (s.c.) 종양 성장의 누드 마우스 모델에서 항종양제로서의 이의 활성이 평가되었다. 높은 수준의 ASPH를 발현시키는 HPAFII AsPC-1 인간 PC 세포주는 누드 마우스의 등에 이식되었다 (5×10^6 cells s.c.). 종양은 1주 후에 대략 100 mm³로 성장하였으며, 이후에 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}이 50 mg/kg의 농도로 복강내 (i.p.) 투여되었다. 도 4a 및 4b에 도시된 바와 같은 치료 요법은 DMSO 비히클 주사를 수용한 대조군에서 관찰된 큰 크기의 종양으로 인하여, 5일 동안 매일 i.p. 주사, 이후 실험이 종결될 때까지 이틀에 한번 i.p. 주사를 포함하였다. 도 4a 및 4b는 연구 과정에 걸쳐 HPAFII 종양의 성장 속도 및 종양 형성의 실질적인 억제를 나타낸 것이다. 각 그룹 (대조군 대 치료군)에서 15마리의 누드 마우스가 존재한다. 이에 따라, 본 연구는 화합물(화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100})이 시험관 내에서 활성적이어서 ASPH β -하이드록실라제 활성을 억제하고 생체 내에서 항종양제로서 잘 수행됨을 나타낸다.

[0179] 세포 증식 및 대사에 대한 ASPH 억제제의 시험관내 효과

[0180] 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}으로의 연구

[0181] 세포 증식 및 생존율에 대한 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}의 효과를 평가하기 위하여 MTT 검정을 수행하였다. MTT는 살아있는 세포에서 자주색의 포르마잔으로 환원된다. FOCUS 세포는 높은 ASPH 발현 인간 HCC 세포주로서 사용되었다. 결과는, 24시간 동안 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}으로의 처리가 용량-의존적으로 FOCUS 세포에서 OD (광학 밀도) 수치를 감소시키는 것으로 나타난다 (도 5a 및 5b). 그러나, ASPH를 발현시키지 않는 마우스 배아 섬유아세포주인 NIH-3T3 세포에서, 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}은 MTT의 OD 수치에 대한 효과를 가지지 않는데, 이는 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}이 ASPH의 β -하이드록실라제 활성에 대해 매우 특이적이고 ASPH 발현이 없는 세포에 영향을 미치지 않음을 나타낸다. MTT 검정은 NAD(P)H-의존적 세포 산화환원 효소를 통해 세포 대사 활성을 측정한다. 그러나, 도 5c에 도시된 바와 같이, 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}은 또한 ASPH를 발현시키는 5 μ M에서의 인간 HCC 세포주 (FOCUS, Hep3B, HepG2 및 Huh7)에서 세포

생존률을 감소시키지만 (억제율 각각 37.9%, 60%, 59% 및 50%), ASPH를 발현시키지 않는 NIH 3T3 세포에서는 그러하지 않았다. 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}의 장기간 노출의 효과를 평가하기 위하여, 세포가 3주 동안 억제제로 처리되는 콜로니 형성 검정 (악성 잠재성 및 표현형의 검정)이 수행되었다. 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}로의 처리는 5 μ M 농도에서 감소된 콜로니 형성을 초래하였다 (억제율 36.8%)(도 6a 및 6b).

[0182] 화합물 405 {5c 또는 MO-I-500}에 대한 연구

[0183] 본 출원인은 화합물 405 {5c 또는 MO-I-500} 화합물을 사용하여 유사한 연구를 수행하였다. 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}에서의 발견과 유사하게, 본 출원인은 5 μ M에서의 화합물 405 {5c 또는 MO-I-500}이 또한 14 C₂-케토글루타레이트-의존적 포집 검정에 의해 측정되는 경우에 ASPH 효소 활성을 억제한다는 것을 관찰하였다. 화합물 405 {5c 또는 MO-I-500}의 구조는 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}과 상당히 상이하며, 화합물 405 {5c 또는 MO-I-500}의 생물학적 활성의 결과는 도 7a 및 7b에 도시되어 있다. 추가 실험으로 도 8a 내지 8d에 도시된 바와 같이 세포 증식 및 대사에 대한 화합물 405 {5c 또는 MO-I-500}의 시험관내 효과를 측정하였다. 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100} 효과와는 상반되게, 화합물 405 {5c 또는 MO-I-500}은 FOCUS 세포 (높은 수준의 ASPH 세포 표면 발현을 함유함) 및 NIH-3T3 세포 (이를 함유하지 않음) 둘 모두에서 마이크로몰 농도에서 세포 증식 및 대사 활성에 대한 현저한 효과를 갖는다. 이러한 발견은 화합물 405 {5c 또는 MO-I-500}이 하이드록실라제 억제 활성을 갖지만 또한 세포 생존 및 성장을 위해 중요할 수 있는 다른 하이드록실라제 또는 단백질을 아마도 억제함을 나타내는 것으로서, 이는 ASPH가 없는 NIH 3T3 세포가 이의 억제 효과에 대해 민감하기 때문이다. 콜로니 형성 검정이 더욱 두드러지는데, 이는 1.25 μ M 농도의 화합물 405 {5c 또는 MO-I-500}이 FOCUS HCC 세포의 콜로니 형성에 대한 실질적인 억제 효과를 가짐을 나타내며, 이는 이러한 검정에서 세포 변형의 높은 효능을 나타내는 것이다. 요약하면, 도 5a 내지 5c에 도시된 바와 같이, 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100} 및 화합물 405 {5c 또는 MO-I-500} 둘 모두는 ASPH β -하이드록실라제 활성, 세포 생존 및 대사, 뿐만 아니라 연결 아가 중에서의 콜로니 형성을 억제하지만, 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}은 ASPH의 β -하이드록실라제에 대해 더욱 고도로 특이적이다.

[0184] 삭제

[0185] 고정-비의존성 세포 성장을 위한 ASPH 억제제의 시험관내 효과

[0186] 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}에 대한 연구

[0187] 연결 아가에서 고정 비의존성 성장에 대한 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}의 효과가 평가되었다. 연결 아가에서 콜로니구체를 형성시키는 능력은 종양 형성 가능성에 대한 엄격한 시험인 것으로 여겨진다. ASPH 발현은 연결 아가에서 콜로니구체를 형성시키는 능력을 획득하는 세포를 초래한다. 이러한 결과는, ASPH가 생체 내에서 종양 형성, 성장, 침윤 및 전이에서 중요한 역할을 하는 것으로 나타낸다. 고정 비의존성 콜로니 형성을 위한 ASPH 억제제의 효과를 평가하기 위하여, FOCUS 세포는 연결 아가에서 이러한 ASPH 효소 억제제와 함께 또는 이의 없이 인큐베이션된다. 3주의 인큐베이션 후에, 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}은 FOCUS 세포의 콜로니구체 형성을 감소시켰다 (도 9a). 도 9b, 9c에 도시된 바와 같이, 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}로의 처리는 3주의 배양 후에 콜로니의 수 및 크기 둘 모두에 있어서 용량-의존적이고 고도로 유의미한 감소를 형성시켰다. 이러한 검정은 생체 내에서 점진적으로 성장하는 종양을 형성시키는 능력을 반영하는 악성 종양 성장을 모니터링하는 표준 방법이다. 이러한 결과는 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}이 시험관 내에서 악성 표현형의 발생을 약화시킨다는 것을 확인시킨다.

[0188] 화합물 405 {5c 또는 MO-I-500}로의 연구

[0189] 고정 비의존성 세포 성장에 대한 화합물 405 {5c 또는 MO-I-500}의 효과는 도 10a 및 10b에 도시된 바와 같이 평가되었다. 이는 연결 아가에서 성장된 HCC 세포의 1 μ M 노출이 형성된 콜로니의 수 및 콜로니 크기를 용량-의존 방식으로 급격하게 감소시킨다는 것이 두드러진다. 이에 따라, 화합물 405 {5c 또는 MO-I-500}은 생체내 종양 형성과 관련이 있는 세포 변형의 이러한 검정을 위한 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}과 같이, 고정 비의존성 세포 성장에 대한 매우 유사하지만 더욱 강력한 효과를 갖는다.

[0190] 인간 HCC 세포에서 세포 운동성 및 침윤성에 대한 ASPH 억제제의 시험관내 효과

[0191] 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}로의 연구

[0192] β -하이드록실라제 활성은 ASPH가 세포 운동성에 대한 이의 효과를 매개하기 위해 요구된다. 지향성 운동성은 다공성 막이 장착된 Boyden 챔버-타입 배양 인서트(Boyden chamber-tube culture insert)를 이용하여 측정되었다. FOCUS 세포는 24시간 동안 5 μ M의 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100} 및 화합물 405 {5c 또는 MO-I-500} β -하이드록실라제 억제제로 사전처리되고, 이후에 상부 챔버에 배치되었다. 이동은 30분 동안 진행되었다. 살아 있는 세포 밀도를 정량화하기 위해 ATPLite가 사용되었다. 막의 상부 웰 및 상부 표면에서의 세포는 이동하지 않은 세포의 수를 반영하며, 막의 바닥 표면에서 측정된 발광은 이동하고 부착되지 않은 세포의 수를 반영하며, 바닥 웰에서 측정된 발광은 이동하고 부착되지 않은 세포를 반영한다. 도 11a 내지 11c에 도시된 바와 같이, 이동된 전체 세포는 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100} 처리후에 감소되었지만, 부착되지 않은 세포의 집단은 변화되지 않았다. 이동하고 부착된 세포는 현저하게 감소되었다. 세포 침윤성은 마트리젤(matrigel) 코팅된 막을 이용한 침윤 검정에 의해 평가되었으며, 여기서 세포는 6시간 동안 진행되었다. 막의 바닥 표면 상에 부착된 것으로 확인된 것은 침윤하는 세포로서 여겨진다. 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100} 처리 FOCUS 세포는 대조군으로서 DMSO와 함께 인큐베이션된 세포와 비교하여 침윤성을 현저하게 감소시켰다 (도 11d). 결과는, 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}이 인간 HCC 세포의 세포 운동성, 이동 및 침윤성을 억제함을 나타낸다.

[0193] **화합물 405 {5c 또는 MO-I-500}로의 연구**

[0194] 세포 운동성 및 침윤성에 대한 ASPH 억제제의 생체내 효과는 인간 HCC FOCUS 세포주를 사용하여 평가되었다. 도 12a 내지 12b에 도시된 바와 같이, 화합물 405 {5c 또는 MO-I-500}은 또한 세포 운동성 및 침윤성에 대한 확연한 효과를 갖는다. 화합물 405 {5c 또는 MO-I-500}이 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}에 비해 세포 운동성 및 침윤성을 보다 약간 강하게 억제하지만, 둘 모두는 악성 표현형을 특징화하는 이러한 두 검정에서 고도로 활성적인 것이 주지된다. 이에 따라, ASPH- β -하이드록실라제의 이러한 소분자 억제제는 종양 세포가 이동하고 침윤하는 능력을 감소시킴으로써 전이 표현형의 기능에 대한 큰 효과를 가지고, 이에 따라 이의 생물학적 기능 및 전이 가능성을 실질적으로 변경시킨다.

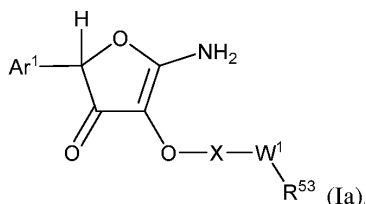
[0195] **인간 간세포 암종의 피하 이종 이식 발달 및 성장에 대한 ASPH 억제제, 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}의 생체내 효과**

[0196] 인간 HCC 세포주 FOCUS는 생체 내에서 매우 공격적인 종양 형성 세포주인 것으로 알려져 있다. ASPH 억제제의 생체내 항종양 효능을 조사하기 위하여, 하루에 20 mg/kg의 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}이 2주 동안 5일간 연속하여 투여되고 이후에 2일에 한번씩 투여되었다. 도 13a 내지 13b에 도시된 바와 같이, 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}의 투여는 HCC 피하 이종 이식 성장을 현저하게 감소시켰다. 평균 종양 부피는 치료후 12일째에 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}로의 처리에 의해 실질적으로 감소되었으며, 처리된 마우스에서의 종양 부피는 대조 마우스에서 관찰된 것과 비교하여 평균 31.7% 감소되었다 (도 13b). 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100} 처리된 마우스는 대조 마우스와 비교하여 소모성 또는 다른 부작용의 징후를 나타내지 않았다. 이에 따라, 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}은 이러한 용량 수준에서 잘 견디었으며, 여기서 두드러진 항종양 효능이 관찰되었다. 이에 따라, 특이적 β -하이드록실라제 억제제, 예를 들어 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}은 도 13a 및 13b에 도시된 바와 같이 HCC의 종양 성장을 실질적으로 감소시켰지만, 또한 체장암의 발달 및 성장을 억제하였는데 (도 4a 및 4b), 이는 종양이 또한 높은 수준의 ASPH의 발현을 갖기 때문이다. 이러한 발견은 임의의 ASPH 발현 인간 종양이 이러한 특이적 β -하이드록실라제 억제제에 대해 반응적임을 나타낸다. 이러한 ASPH 억제제 화합물은 나쁜 예후를 갖는 것으로 알려진 다수의 고형 인간 종양에 대해 실질적인 항종양 활성을 갖는 한 부류의 항종양제를 나타낸다.

[0197] ASPH는 고형 종양 내에 인간 종양 세포의 세포 표면 상에서 과발현되고, 정상 인간 조직에서 낮거나 무시할 정도의 발현을 갖는다. ASPH 발현은 모두는 아닐지라도 대부분의 종양 세포에 존재한다. ASPH는 또한 우수한 치료 타겟을 만드는 세포외 환경에 노출되는데, 왜냐하면 혈액을 통해 촉매 활성의 소분자 억제제로의 용이한 접근을 갖기 때문이다. 본원에 기술된 데이터는 하기 결론을 지지한다: ASPH 과발현은 HCC 세포 뿐만 아니라 다른 인간 종양 세포주의 운동성, 이동, 침윤 및 전이의 증가를 야기시킨다. 나쁜 예후를 갖는 여러 인간 고형 종양은 체장, 간세포, 담관, 결장, 유방, 전립선, 폐, 및 교모세포종 암을 포함하지만, 이로 한정되지 않는 세포 표면 상에서 ASPH를 과발현시킨다. 촉매 부위 및 효소 활성은 ASPH 매개 악성 변형, 및 침윤성 및 전이성 종양 표현형의 후속 발생에 대해 중요하다. ASPH는 Notch 신호전달 캐스케이드의 활성화에 의해 종양 세포의 증가된 이동, 침윤, 및 전이에 대한 이의 생물학적 효과를 발휘한다. β -하이드록실라제 활성의 소분자 억제제는 ASPH의 C-말단 촉매 부위의 결정 구조를 기초로 하여 발견되었다. 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100} 및 화합물 405 {5c 또는 MO-I-500}과 같은 이러한 억제제에 노출된 종양 세포는 연결 아가에서 증식, 이동, 침윤 및 콜로니 형성을 감소시키는 것으로서, 이는 이러한 세포가 성장하고 전이하는 능력을 손상시킨다. ASPH 효소 활성

의 이러한 소분자 억제제는 인간 체장 및 간암 성장 및 발달의 동물 모델에서 생체내에서 두드러지고 예상치 못한 항종양 효과를 갖는다. 이에 따라, 이러한 연구는, β -하이드록실라제 활성을 특이적으로 억제하는 화합물이 ASPH 발현 인간 고형 종양, 특히 나쁜 임상적 예후를 갖는 것으로 알려진 것, 예를 들어 체장암, 간세포암, 담관암종, 폐암, 결장암, 유방암, 전립선암, 및 교모세포종의 성장을 감소시키고/거나 이의 전이를 억제하는데 유용하다는 것을 나타낸다.

[0198] 다른 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 Ia의 화합물, 또는 이의 염, 에스테르, 대사물, 프로드러그, 또는 용매 화물을 특징으로 한다:



[0199]

상기 식에서,

[0200]

[0201] Ar^1 은 치환되거나 비치환된 C_6-C_{20} 아릴 또는 5원 내지 20원 헤테로아릴이며;

[0202]

[0202] X는 C(O), C(S), 또는 S(O)₂이며;

[0203]

[0203] W^1 은 X가 CO인 경우에, 단일 결합, O, $CR^{50}R^{51}$, 또는 NR^{52} 이며, W^1 은 X가 SO₂인 경우에, 단일 결합, $CR^{50}R^{51}$, 또는 NR^{52} 이며;

[0204]

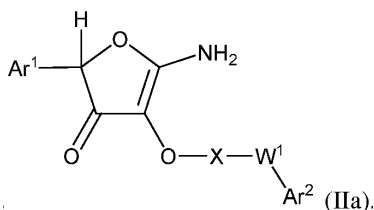
[0204] R^{50} , R^{51} , R^{52} , 및 R^{53} 각각은 독립적으로 수소, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환되거나 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환되거나 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환되거나 비치환된 C_6-C_{20} 아릴, 치환되거나 비치환된 C_7-C_{26} 아릴알킬, 치환되거나 비치환된 5원 내지 20원 헤테로아릴, 및 치환되거나 비치환된 6원 내지 26원 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 단 Ar^1 이 4-클로로페닐일 때에, R^{53} 은 메틸 또는 비치환된 페닐이 아니다.

[0205]

[0205] 화학식 Ia의 화합물은 적용 가능한 경우에, 하기 특성들 중 하나 이상을 가질 수 있다.

[0206]

[0206] 예를 들어, 화합물은 하기 화학식 IIa, 또는 이의 염, 에스테르, 대사물, 프로드러그, 또는 용매화물이다:



[0207]

상기 식에서,

[0208]

[0209] Ar^1 및 Ar^2 각각은 독립적으로 비치환된 C_6-C_{14} 아릴, 비치환된 5원 내지 14원 헤테로아릴, 또는 각각이 할로, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_bC(O)R_a, -S(O)_bR_a, -S(O)_bNR_aR_b, 또는 R_{S1}으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C_6-C_{14} 아릴 또는 5원 내지 14원 헤테로아릴이며, R_{S1}은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5원 또는 6원 헤테로아릴, 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬이며, b는 0, 1, 또는 2이며, R_a 및 R_b 각각은 독립적으로 H 또는 R_{S2}이며, R_{S2}은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; R_{S1} 및 R_{S2} 각각은 할로, OH, 옥소, C(O)OH, C(O)O- C_1-C_6 알킬, CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕실, 아미노, 모노- C_1-C_6 알킬아미노, 디- C_1-C_6 알킬아미노, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 및 5원 또는 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체

로 임의적으로 치환된다. 예를 들어, R^{53} 은 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 할로, OH, CN, 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0210] 예를 들어, X는 $S(O)_2$ 이며, W^1 은 $CR^{50}R^{51}$ 이다.

[0211] 예를 들어, X는 $S(O)_2$ 이며, W^1 은 단일 결합이다.

[0212] 예를 들어, X는 C(O)이며 W^1 은 O이거나, X는 C(S)이며 W^1 은 NR^{52} 이다.

[0213] 예를 들어, R^{50} , R^{51} , 및 R^{52} 각각은 독립적으로 H, 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 할로, OH, CN, 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0214] 예를 들어, Ar^1 및 Ar^2 각각은 독립적으로 페닐, 나프틸, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이며, 이들 각각은 할로, CN, NO_2 , NO, N_3 , OR_a , NR_aR_b , $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $C(O)NR_aR_b$, $NR_bC(O)R_a$, $-S(O)_bR_a$, $-S(O)_bNR_aR_b$, 또는 R_{S1} 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환되며, R_{S1} 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5원 또는 6원 헤테로아릴, 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬이며, b는 0, 1, 또는 2이며, R_a 및 R_b 각각은 독립적으로 H 또는 R_{S2} 이며, R_{S2} 는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; R_{S1} 및 R_{S2} 각각은 할로, OH, 옥소, $C(O)OH$, $C(O)O-C_1-C_6$ 알킬, CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕실, 아미노, 모노- C_1-C_6 알킬아미노, 디- C_1-C_6 알킬아미노, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 및 5원 또는 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다.

[0215] 예를 들어, Ar^1 및 Ar^2 각각은 독립적으로 페닐, 나프틸, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이며, 이들 각각은 할로, CN, NO_2 , NO, N_3 , OR_a , NR_aR_b , $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, 또는 R_{S1} 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환되며, R_{S1} 은 C_1-C_6 알킬이며, R_a 및 R_b 각각은 독립적으로 H 또는 R_{S2} 이며, R_{S2} 는 C_1-C_6 알킬이며; R_{S1} 및 R_{S2} 각각은 할로, OH, C_1-C_6 알콕실, 아미노, 모노- C_1-C_6 알킬아미노, 및 디- C_1-C_6 알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다.

[0216] 예를 들어, Ar^1 및 Ar^2 각각은 독립적으로 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 2-푸라닐, 2-티아졸릴, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-퀴놀리닐, 3-퀴놀리닐, 4-퀴놀리닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-시아노페닐, 3-시아노페닐, 4-시아노페닐, 3-카복시메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2,3-디클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,5-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 2,3-디메톡시페닐, 2,4-디메톡시페닐, 2,5-디메톡시페닐, 3,4-디메톡시페닐, 3,5-디메톡시페닐, 2-클로로-6-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 및 5-클로로-2-플루오로페닐로부터 선택된다.

[0217] 예를 들어, 화학식 Ia 또는 IIa의 화합물은 ASPH 억제 화합물이다.

[0218] 삭제

[0219] 삭제

[0220] 삭제

[0221]	삭제
[0222]	삭제
[0223]	삭제
[0224]	삭제
[0225]	삭제
[0226]	삭제
[0227]	삭제
[0228]	삭제
[0229]	삭제
[0230]	삭제
[0231]	삭제
[0232]	삭제
[0233]	삭제
[0234]	삭제
[0235]	삭제
[0236]	삭제
[0237]	삭제
[0238]	삭제

[0239]	삭제
[0240]	삭제
[0241]	삭제
[0242]	삭제
[0243]	삭제
[0244]	삭제
[0245]	삭제
[0246]	삭제
[0247]	삭제
[0248]	삭제
[0249]	삭제
[0250]	삭제
[0251]	삭제
[0252]	삭제
[0253]	삭제
[0254]	삭제
[0255]	삭제
[0256]	삭제

[0257]	삭제
[0258]	삭제
[0259]	삭제
[0260]	삭제
[0261]	삭제
[0262]	삭제
[0263]	삭제
[0264]	삭제
[0265]	삭제
[0266]	삭제
[0267]	삭제
[0268]	삭제
[0269]	삭제
[0270]	삭제
[0271]	삭제
[0272]	삭제
[0273]	삭제
[0274]	삭제

[0275]	삭제
[0276]	삭제
[0277]	삭제
[0278]	삭제
[0279]	삭제
[0280]	삭제
[0281]	삭제
[0282]	삭제
[0283]	삭제
[0284]	삭제
[0285]	삭제
[0286]	삭제
[0287]	삭제
[0288]	삭제
[0289]	삭제
[0290]	삭제
[0291]	삭제
[0292]	삭제

[0293]	삭제
[0294]	삭제
[0295]	삭제
[0296]	삭제
[0297]	삭제
[0298]	삭제
[0299]	삭제
[0300]	삭제
[0301]	삭제
[0302]	삭제
[0303]	삭제
[0304]	삭제
[0305]	삭제
[0306]	삭제
[0307]	삭제
[0308]	삭제
[0309]	삭제
[0310]	삭제

- [0311] 삭제
- [0312] 삭제
- [0313] 삭제
- [0314] 삭제
- [0315] 삭제
- [0316] 삭제
- [0317] 삭제
- [0318] 삭제
- [0319] 삭제
- [0320] 삭제
- [0321] 삭제
- [0322] 삭제
- [0323] 삭제
- [0324] 삭제
- [0325] 삭제
- [0326] 삭제
- [0327] 삭제
- [0328] 삭제

[0329] 삭제

[0330] 삭제

[0331] 삭제

[0332] 삭제

[0333] **본 발명의 화합물을 포함하는 조성물의 치료학적 용도**

[0334] 일부 양태에서, 본 발명은 피검체에서 세포 증식 질환을 치료하거나, 억제하거나, 예방하거나, 중증도를 감소시키거나, 위험을 감소시키거나, 저해하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 화합물, 이의 이성질체, 대사물, 토포머, 약제학적으로 허용되는 염, 제약품, 다형체, 결정, N-옥사이드, 수화물, 또는 이들의 임의의 조합의 용도를 제공한다.

[0335] **약제 조성물**

[0336] 본 발명의 관련된 양태는 상기에서 주지된 본 발명의 화합물을 포함하는, 약제 조성물을 포함한 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 일 양태는 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제, 및 치료학적 유효량의 상술된 화합물 또는 염을 포함하는 약제 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 양태는 경구 및 정맥내 적용 및 이식 가능한 물질에서 사용하기 위한 전술된 화합물의 약제학적 제형화 방법에 관한 것이다.

[0337] 본 발명의 다른 양태는 하나 이상의 본 발명의 상술된 화합물을 함유할 수 있는 약제 조성물을 포함하는 약제 조성물에 관한 것이다.

[0338] 통상적으로, 본 발명의 약제 조성물은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 뿐만 아니라 약제학적으로 허용되는 담체를 포함할 것이다. 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 임의의 적합한 어주버트, 담체, 부형제, 또는 안정화제를 지칭하고, 정제, 캡슐, 분말, 용액, 현탁액, 에멀전, 또는 이식가능한 디스크와 같은 고체 또는 액체 형태일 수 있다.

[0339] 통상적으로, 조성물은 어주버트, 담체 및/또는 부형제와 함께, 약 0.01 내지 99%, 바람직하게 약 20 내지 75%의 활성 화합물(들)을 함유할 것이다. 개체의 요구가 달라질 수 있지만, 각 성분의 최적의 유효량의 범위의 결정은 당해 기술 내에 존재한다. 통상적인 투약량은 약 0.01 내지 약 100 mg/kg 체중을 포함한다. 바람직한 투약량은 약 0.1 내지 약 100 mg/kg 체중을 포함한다. 가장 바람직한 투약량은 약 1 내지 약 100 mg/kg 체중을 포함한다. 본 발명의 화합물의 투여를 위한 치료 요법은 또한 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 즉, 투여 횟수 및 용량의 크기는 바람직하게 임의의 부작용을 최소화하면서 일반적인 최적화에 의해 확립될 수 있다.

[0340] **투약 형태**

[0341] 고체 단위 투약 형태는 통상적인 타입일 수 있다. 고체 형태는 캡슐, 등, 예를 들어 본 발명의 화합물 및 담체, 예를 들어 유효제 및 불활성 충전제, 예를 들어 락토즈, 수크로즈, 또는 옥수수전분을 함유하는 일반적인 젤라틴 타입일 수 있다. 다른 구체예에서, 이러한 화합물은 결합제, 예를 들어 아카시아, 옥수수전분, 또는 젤라틴, 붕해제, 예를 들어 옥수수 전분, 감자 전분, 또는 알긴산, 및 유효제, 예를 들어 스테아르산 또는 마그네슘 스테아레이트와 함께 통상적인 정제 베이스(tablet base), 예를 들어 락토즈, 수크로즈, 또는 옥수수전분으로 정제화된다.

[0342] 정제, 캡슐, 등은 또한 결합제, 예를 들어 검 트래거캔스, 아카시아, 옥수수 전분, 또는 젤라틴; 부형제, 예를 들어 디칼슘 포스페이트; 붕해제, 예를 들어 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산; 붕해제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트; 및 감미제, 예를 들어 수크로즈, 락토즈 또는 사카린을 함유할 수 있다. 투약 단위 형태가 캡슐일 때에, 이는 상기 타입의 물질에 추가하여, 액체 담체, 예를 들어 지방 오일을 함유할 수 있다.

[0343] **임의적 코팅**

[0344] 다양한 다른 물질은 코팅으로서 또는 투약 단위의 물리적 형태를 개질시키기 위해 존재할 수 있다. 예를 들어,

정제는 셀락, 당, 또는 둘 모두로 코팅될 수 있다. 시럽은 활성 성분에 추가하여, 감미제로서 수크로즈, 보존제로서 메틸 및 프로필파라벤, 염료, 및 착향제, 예를 들어 체리 또는 오렌지 착향물을 함유할 수 있다.

[0345] 부형제

[0346] 경구 치료 투여를 위해, 이러한 활성 화합물은 부형제와 함께 도입되고 정제, 캡슐, 엘릭시르, 현탁액, 시럽 등의 형태로 사용될 수 있다. 이러한 조성물 및 제조물은 적어도 0.1%의 활성 화합물을 함유할 것이다. 이러한 조성물 중의 화합물의 백분율은 물론, 다양할 수 있고, 통상적으로 단위 중량의 약 2% 내지 약 60%일 수 있다. 이러한 치료학적으로 유용한 조성물에서 활성 화합물의 양은 적합한 투약량이 얻어지게 하는 양이다. 본 발명에 따른 바람직한 조성물은 경구 투약 단위가 약 1 mg 내지 800 mg의 활성 화합물을 함유하도록 제조된다.

[0347] 투여 모드

[0348] 본 발명의 활성 화합물은 예를 들어, 불활성 희석제와 함께, 또는 공격 가능한(assailable) 식용 담체와 함께 경구로 투여될 수 있거나, 이러한 것은 경질 또는 연질 셀 캡슐에 밀봉될 수 있거나, 이러한 것은 정제로 압축될 수 있거나, 이러한 것은 규정식의 식품과 함께 직접적으로 도입될 수 있다.

[0349] 주사 가능한 용도를 위해 적합한 약제학적 형태는 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균 주사 가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조물을 위한 멸균 분말을 포함한다. 모든 경우에, 형태는 멸균일 것이고, 용이한 시린지 능력(syringability)이 존재하는 범위의 유체일 것이다. 이는 제조 및 저장의 조건 하에서 안정할 것이고, 박테리아 및 균주와 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존될 것이다. 담체는 예를 들어 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜, 등의 적합한 혼합물, 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.

[0350] 본 발명의 화합물 또는 약제 조성물은 또한, 약제학적 어쥬번트, 담체 또는 부형제와 함께 생리학적으로 허용되는 희석제 중의 이러한 물질의 용액 또는 현탁액에 의해 주사 가능한 투약량으로 투여될 수 있다. 이러한 어쥬번트, 담체 및/또는 부형제는 계면활성제 및 다른 약제학적으로 그리고 생리학적으로 허용되는 성분을 첨가하면서 또는 이를 첨가하지 않으면서, 멸균 액체, 예를 들어 물 및 오일을 포함하지만, 이로 한정되지 않는다. 예시적인 오일에는 원유, 동물성, 식물성 또는 합성 기원의 오일, 예를 들어 땅콩 오일, 대두유, 또는 미네랄 오일이 있다. 일반적으로, 물, 염수, 수성 텍스트로즈 및 관련된 당 용액, 및 글리콜, 예를 들어 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이 특히 주사 가능한 용액을 위한 바람직한 액체 담체이다.

[0351] 이식 가능한 용도를 위해 적합한 약제학적 형태는 폴리카복시페녹시프로판-세박산 (pCPP:SA) 폴리머, 폴리(D,L-락트산), 폴리하이드록시부티레이트, 라이신 디이소시아네이트 (LDI)-글리세롤 폴리우레탄, 및 폴리(D-L 락타이드-코-글리콜라이드)의 멸균 웨이퍼를 포함한다. 모든 경우에, 형태는 멸균일 것이고, 뇌에 외과적 이식을 위한 적합한 치수의 웨이퍼 또는 디스크일 것이다. 폴리머는 제작 및 저장의 조건 하에서 안정할 것이고, 박테리아 및 균주와 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존될 것이다. 웨이퍼는 24시간 내지 최대 6달 범위 동안 생분해성일 것이다.

[0352] 일 양태에서, 본 발명은 임의의 본 발명의 방법에서 사용하기 위한, 본원에 기술된 임의의 양태를 포함하는, 화합물 및 조성물을 제공한다. 일 양태에서, 본 발명의 화합물의 용도 또는 이를 포함하는 조성물은 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 피검체에서 요망되는 반응을 억제, 저해, 향상 또는 자극시키는데 유용성을 가질 것이다. 다른 구체예에서, 조성물은 추가 활성 성분을 추가로 포함할 수 있는데, 이의 활성은 본 발명의 화합물이 투여되는 특정 적용을 위해 유용하다.

[0353] 본 발명의 조절제 화합물을 포함하는 약제 조성물

[0354] 치료학적 조성물은 통상적으로 멸균되고 제조 및 저장의 조건 하에서 안정적이어야 한다. 조성물은 용액, 마이크로에멀전, 리조솜, 또는 높은 약물 농도에 대해 적합한 다른 정렬된 구조물로서 제형화될 수 있다. 담체는 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜, 등), 및 이의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해, 분산액의 경우에 요망되는 입자 크기의 유지에 의해 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 여러 경우에서, 조성물 중에 등장제, 예를 들어 당, 폴리알코올, 예를 들어 만니톨, 소르비톨, 또는 소듐 클로라이드를 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사 가능한 조성물의 장기적인 흡수는 조성물 중에 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 포함시킴으로써 조절될 수 있다. 또한, 조절제는 시간 방출 제형으로, 예를 들어 서방출 폴리머를 포함하는 조성물 5로 투여될 수 있다. 활성 화합물은 이식물 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템을 포함하는, 속방출, 예를 들어 조절된 방출 제형에 대해 화합물을

보호하는 담체와 함께 제조될 수 있다. 생분해성, 생체적합성 폴리머, 예를 들어 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리언하이드라이드, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르쏘에스테르, 폴리락트산 및 폴리락틱, 폴리글리콜 코폴리머 (PLG)가 사용될 수 있다. 이러한 제형을 제조하는 여러 방법은 특허를 받거나 당업자에게 일반적으로 알려져 있다.

- [0355] 투여 모드는 장내 전달을 위한 경구; 비내 전달을 위한 비내내; 혈액-뇌 배리어를 통한 전달을 위한 정맥내일 수 있다. 척추관(intrathecal), 근육내, 기관지내, 직장내, 안구내, 및 질내 전달을 포함하지만 이로 한정하지 않는 당해 분야에 공지된 바와 같은 다른 투여 모드는 또한, 사용될 수 있다.
- [0356] 조절제 화합물은 소장 전달을 위한 경구 투약 조성물로서 투여될 수 있다. 소장 전달을 위한 이러한 경구 투약 조성물은 당해 분야에 널리 공지되어 있고, 일반적으로 위내성 정제(gastroresistent tablet) 또는 캡슐을 포함한다 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Ed., Eds. Osol, Mack Publishing Co., Chapter 89 (1980); Digenis et al, J. Pharm. Sci., 83:915-921 (1994); Vantini et al, Clinica Terapeutica, 145:445-451 (1993); Yoshitomi et al, Chem. Pharm. Bull., 40:1902-1905 (1992); Thoma et al, Pharmazie, 46:331-336 (1991); Morishita et al, Drug Design and Delivery, 7:309-319 (1991); 및 Lin et al, Pharmaceutical Res., 8:919-924 (1991)]; 이러한 문헌 각각은 본원에 전문이 참고로 포함됨].
- [0357] 정제는 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 또는 셀룰로오스 아세테이트 테레프탈레이트와 같은 화합물의 첨가에 의해 위내성을 형성시킨다.
- [0358] 캡슐은 고체 투약 형태로서, 여기에서 밀착 연결 조절제 화합물(tight junction modulator compound)은 경질 또는 연결, 가용성 용기 또는 젤라틴의 셀에 밀봉된다. 캡슐의 제조에서 사용되는 젤라틴은 가수분해에 의해 콜라겐성 물질로부터 얻어진다. 두 가지 타입의 젤라틴이 존재한다. 타입 A는 산 처리에 의해 돼지 피부로부터 유도된 것이며, 타입 B는 알칼리 처리에 의해 뼈 및 동물 피부로부터 얻어진 것이다. 경질 젤라틴 캡슐의 사용은 개개 피검체를 위해 최고로 고려되는 정확한 투약 수준에서 밀착 연결 조절제 화합물 또는 이의 조합을 처방하는데 선택할 수 있다. 경질 젤라틴 캡슐은 두 개의 섹션으로 이루어지는데, 하나의 섹션은 다른 하나의 섹션 위로 슬라이핑되며(slipping), 이에 따라 밀착 연결 조절제 화합물을 완전히 둘러싼다. 이러한 캡슐은 조절제 화합물, 또는 조절제 화합물을 함유한 위내성 비드를 캡슐의 보다 긴 단부에 도입하고 이후에 캡 상에 슬라이핑(slipping)시킴으로써 채워진다. 경질 젤라틴 캡슐은 거의 젤라틴, FD&C 착색제, 및 때때로 불투명화제, 예를 들어 티탄 디옥사이드로부터 제조된다. USP는 제조 동안에 분해를 방지하기 위해 이러한 목적을 위한 젤라틴에 0.15% (w/v) 이산화황을 함유시킬 수 있다.
- [0359] 본 발명의 문맥에서, 소장 전달을 위한 경구 투약 조성물은 또한, 위에서의 위액에 의해 조절제 화합물이 현저하게 비활성화되는 것을 방지하는 수성 완충제를 함유하는 액체 조성물을 포함하는데, 이에 의해 조절제 화합물을 활성 형태로 소장에 도달하게 할 수 있다. 본 발명에서 이용될 수 있는 이러한 수성 완충제의 예는 비카보네이트 완충제 (pH 5.5 내지 8.7, 바람직하게 약 pH 7.4)를 포함한다.
- [0360] 경구 투약 조성물이 액체 조성물일 때에, 조성물이 안정성 문제를 최소화하기 위해 투여하기 직전에 제조되는 것이 바람직하다. 이러한 경우에, 액체 조성물은 수성 완충제에 동결 건조된 밀착 연결 조절제 화합물을 용해 시킴으로써 제조될 수 있다. 소장 전달을 위한 경구 투약 조성물은 또한 치료제 및 밀착 연결 조절제 화합물이 위에서의 위액에 의해 현저하게 비활성화되는 것을 방지하여 생물학적 활성 성분 및 밀착 연결 조절제 화합물을 활성 형태로 소장에 도달할 수 있게 하는 수성 완충제를 임의적으로 함유할 수 있는 액체 조성물을 포함한다. 본 발명에서 사용될 수 있는 이러한 수성 완충제의 예는 비카보네이트 완충제 (pH 5.5 내지 8.7, 바람직하게 약 pH 7.4)를 포함한다.
- [0361] 경구 투약 조성물이 액체 조성물인 경우에, 조성물이 안정성 문제를 최소화하기 위해 투여 직전제 제조되는 것이 바람직하다. 이러한 경우에, 액체 조성물은 수성 완충제에 동결 건조된 치료제 및 밀착 연결 조절제 화합물을 용해시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0362] 멸균 주사 가능한 용액은 요망되는 경우에 상술된 구성성분들 중 하나 또는 조합을 갖는 적절한 용매 중에 요망되는 양의 활성 화합물을 도입하고, 이후에 여과 멸균처리함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산물은 기본 분산 매질, 및 상술된 것으로부터 요구되는 다른 구성성분들을 함유한 멸균 비히클에 활성 화합물을 도입함으로써 제조된다. 멸균 주사 가능한 용액의 제조에서 사용되는 멸균 분말에 대하여, 바람직한 제조 방법은 진공 건조 및 냉동-건조로서, 이는 이의 이전 멸균-여과된 용액으로부터 활성 성분 및 임의의 추가의 요망되는 구성성분의 분말을 수득한다.

- [0363] "비내(nasal)" 전달 조성물은 "장" 전달 조성물이 위에서 활성제의 산성 분해를 방지하기 위해 위내성 성질을 가지는 반면, "비내" 전달 조성물이 일반적으로 점액섬모 청소를 감소시키고 비내로 투여되는 제제의 재현 가능한 생체이용률을 달성하기 위해 약 50 11m의 직경을 갖는 수용성 폴리머를 포함한다는 점에서 "장" 전달 조성물과는 상이하다.
- [0364] "정맥내" 전달 조성물은 "정맥내" 전달 조성물에서 위내성 또는 수용성 폴리머가 요구되지 않는다는 점에서 "비내" 및 "장" 전달 조성물 둘 모두와는 상이하다.
- [0365] 비내 전달을 위한 비내 투약 조성물은 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 이러한 비내 투약 조성물은 일반적으로 비내 투여를 위한 펩티드용 담체(Davis, In: Delivery Systems for Peptide Drugs, 125:1-21 (1986))로서 역할을 할 수 있는 약제학적 제형을 제조하기 위해 광범위하게 사용되는 수용성 폴리머를 포함한다 [Martin et al, In: Physical Chemical Principles of 20 Pharmaceutical Sciences, 3rd Ed., pages 592-638 (1983)]. 폴리머 매트릭스에 엠베딩된 펩티드의 비내 흡수는 비내 점액섬모 청소의 방해로 인해 향상되는 것으로 나타났다 [Illum et al, Int. J. Pharm., 46:261-265 (1988E)]. 다른 가능한 향상 메카니즘은 펩티드 흡수에 대해 증가된 농도 구배 또는 25 감소된 확산 경로를 포함한다 [Ting et al, Pharm. Res., 9:1330-1335 (1992)]. 그러나, 점액섬모 청소율의 감소는 비내로 투여된 전신 약물의 달성 또는 재현 가능한 생체이용률에 대한 양호한 방법인 것으로 예측된다 [Gonda et al, Pharm. Res., 7:69-75 (1990)]. 약 50 pm의 직경을 갖는 마이크로입자는 비강(nasal cavity)에 침착할 것으로 예상되며[Bjork et al, Int. J. Pharm., 62:187-192 (1990E); 및 Illum et al, Int. J. Pharm., 39:189-199 (1987)], 10 pm 이하의 직경을 갖는 마이크로입자는 코의 여과 시스템을 빠져나오고 하부 기도에 침착할 것으로 예상된다. 직경이 200 pm 보다 큰 마이크로입자는 비내 투여 후에 코에 잔류하지 않을 것이다[Lewis et al, Proc. Int. Symp. Control Rel. Bioact. Mater., 17:280-290 (1990)].
- [0366] 사용되는 특정 수용성 폴리머는 본 발명에서 중요한 것은 아니고, 비내 제형을 위해 사용되는 임의의 널리 공지된 수용성 폴리머로부터 선택될 수 있다. 비내 전달을 위해 유용한 수용성 폴리머의 통상적인 예는 폴리비닐 알코올 (pVA)이다. 이러한 물질은 물리적 성질이 분자량, 가수분해도, 가교 밀도, 결정화도에 의존적인 팽윤 가능한 친수성 폴리머이다 [Peppas et al, In: Hydrogels in Medicine and Pharmacy, 3:109-131 (1987)]. PVA는 상 분리, 분무-건조, 분무-엠베딩, 및 분무-조밀화를 통해 분산된 물질의 코팅에 사용될 수 있다 [Ting et al, supra].
- [0367] 본 발명의 조절제 화합물을 포함하는 "피부" 전달 조성물은 첨가되는 성분이 치료제 또는 면역원성 제제의 경피 전달에 악영향을 미치지 않는 한, 치료제 또는 면역원성 제제에 추가하여, 향수, 크림, 연고, 착색제, 및 다른 화합물을 포함할 수 있다. 통상적인 약제학적으로 허용되는 에멀전제, 계면활성제, 현탁제, 향산화제, 삼투성 향상제, 연장제, 희석제, 및 보존제가 또한 첨가될 수 있다. 수용성 폴리머가 또한 담체로서 사용될 수 있다.
- [0368] 사용되는 특정 치료제 또는 면역원성 제제는 본 발명에서 중요하지는 않고, 예를 들어, 임의의 약물 화합물, 생물학적 활성 펩티드, 백신, 또는 크기 또는 전하와는 무관하게 달리 관세포 통로를 통해 흡수되지 않는 임의의 다른 모이어티일 수 있다.
- [0369] 조성물 중의 활성 화합물의 양은 질환 상태, 개체의 연령, 성별 및 체중과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 투약 요법은 최적의 치료 반응을 제공하기 위해 조절될 수 있다. 예를 들어, 단일 환약이 투여될 수 있거나, 수 개의 분할된 용량이 시간에 따라 투여될 수 있거나, 용량이 긴급한 치료 상황에 의해 지시되는 바와 같이 비율적으로 감소되거나 증가될 수 있다. 특히, 투여의 용이성 및 투약량의 균일성을 위해 투약 단위 형태의 비경구 조성물을 제형화하는 것이 유리하다. 본원에서 사용되는 투약 단위 형태는 치료될 포유동물 피검체에 대해 단위 투약량으로서 적합한 물리적으로 35개의 별개의 단위를 지칭한다. 각 단위는 요망되는 약리학적 담체와 함께 요망되는 치료 효과를 형성시키기 위해 계산된 사전결정된 양의 활성 화합물을 함유한다. 본 발명의 투약 단위 형태에 대한 사양은 (a) 활성 화합물의 독특한 특징 및 달성될 특정 치료 효과, 및 (b) 개체에서 민감성의 치료를 위한 활성 화합물을 배합하는 분야에서 고유한 한계에 의해 지시되고 이에 직접적으로 의존적이다.
- [0370] 본원에서 사용되는 "약제학적으로 허용되는 담체"는 생리학적으로 혼화 가능한, 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 향균제 및 항진균제, 등장 및 흡수 지연 제제, 등을 포함한다. 일 구체예에서, 담체는 비경구 투여를 위해 적합하다. 담체는 중추신경계로 (예를 들어, 척수내로 또는 대뇌내로) 투여하기에 적합할 수 있다. 대안적으로, 담체는 정맥내, 복강내 또는 근육내 투여를 위해 적합할 수 있다. 다른 구체예에서, 담체는 경구 투여를 위해 적합하다. 약제학적으로 허용되는 담체는 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균 주사 가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조물을 위한 멸균 분말을 포함한다. 약제학적 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 제제의 사

용은 당해 분야에 널리 알려져 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 제제가 활성 화합물과 혼화 가능하지 않는 것을 제외하고, 본 발명의 약제 조성물에서 이의 사용이 고려된다. 보충적인 활성 화합물이 또한 조성물에 도입될 수 있다.

[0371] 본 발명의 특정 양태가 상세하게 기술되어 있지만, 본 발명의 전체 교시를 고려하여 이러한 세부사항에 대한 다양한 개질에 및 변형예가 개발될 수 있다는 것이 당업자에 의해 인식될 것이다. 이에 따라, 기술된 특정 배열은 단지 예시적인 것으로서, 본 발명의 범위로서 한정되는 것으로 의도되지 않으며, 이는 첨부된 특허청구범위, 및 이의 임의의 균등물의 전체 범위를 제공한다.

[0372] **실시예**

[0373] 상기 논의는 제한하기 위한 것이 아니고 본 발명의 원리 방법 및 조성물을 예시하기 위한 목적으로 제시된 하기 대표적인 실시예와 함께 보다 잘 이해될 수 있다. 다양한 다른 실시예는 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않으면서 본 명세서를 읽은 후에 당업자에게 명백하게 될 것이다. 이러한 모든 다른 실시예가 첨부된 특허청구범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0374] **일반적인 재료 및 방법**

[0375] 달리 명시하지 않는 한, 모든 부는 중량부 (예를 들어, % w/w)이며, 온도는 섭씨(℃)이다.











[0376] **일반적인 화학적 절차**

[0377] 용점은 후버 융점 장치로 결정된 것으로서, 보정되지 않은 것이다. 화합물에 대한 적외선 (IR) 스펙트럼은 Mattson Satellite FTIR 상의 KBr 디스크에서 cm^{-1} 단위로 기록되었다. ^1H 및 ^{13}C 스펙트럼은 Bruker Avance III DPX 300 MHz 기기 상에서 DMSO- d_6 중에서 기록되었다. ^{19}F 스펙트럼은 Bruker Avance III 600 (564.6 MHz) 상에서 DMSO- d_6 중에서 기록되었다. 화학적 이동은 내부 표준물질로서 테트라메틸실란으로 백만분율 (δ)로 표현되었다. 질량 분광법은 Cincinnati Mass Spectrometry 시설의 대학에서 Thermo Scientific LTQ-FT 상에서 수행되었다. 화합물의 순도는 Waters 2695 분리 모듈 및 NovaPak C18 $4\mu\text{m}$ $3.9\times 150\text{mm}$ 컬럼이 장착된 2487 듀얼 λ 흡광도 검출기를 이용하는 HPLC에 의해 모니터링된다. 이동상은 30분 구배를 이용하여 아세토니트릴/ H_2O 로 이루어진다. 모든 화합물은 $\geq 95\%$ 이다. 마이크로분석은 Atlantic Microlab Inc.에 의해 수행되며, 모든 화합물은 $\pm 0.4\%$ 인 것으로 확인된다. 모든 시약은 Sigma-Aldrich로부터 구입된 것이다. LogS, LogP, Log BBB, 인간 내장 흡수, p-글리코단백질 카테고리, CYP 2C9 pKi, hERG pIC50, CYP 2D6 친화력 카테고리, 경구 CNS 스코어, IV CNS 스코어, MW, 가요성, 및 전체 극성 표면적은 StarDrop 5.1.1 release Build 178을 이용하여 계산되었다.


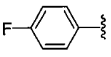

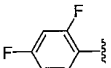
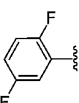
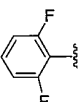
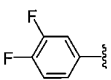
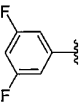

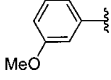
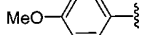
[0378] 반응식 1은 이러한 반응을 요약하기 위해 사용되는 합성 반응을 예시한 것이다. 표 2는 화학식 Ia, Ib, 및 IIa로부터 " Ar^1 " 또는 " Ar^2 "로서 도입될 수 있는 아릴 작용기의 비제한적인 리스트이다. 표 3 및 4는 본 출원에 기술된 다양한 중요 화합물의 구조, 화합물명, 및 번호를 예시한 것이다.

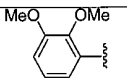
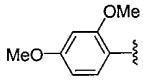
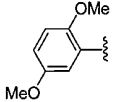
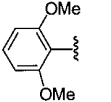
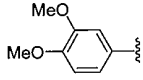
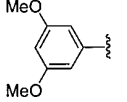
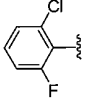
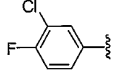
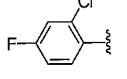
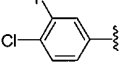
[0379] 표 2


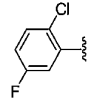
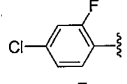
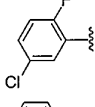





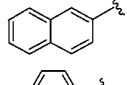



화학식 Ia, Ib, 및 IIa로부터 "Ar¹" 또는 "Ar²"로서 도입될 수 있는 아릴 작용기의 비제한적인 리스트

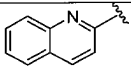
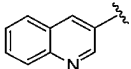

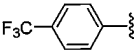
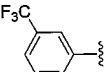

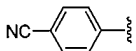
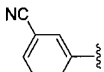
아릴 작용기 #	종래 아릴 작용기 #	작용기 구조	Ar ¹ 또는 Ar ²
201	a		2-클로로페닐
202	b		3-클로로페닐
203	c		4-클로로페닐
204	d		2,3-디클로로페닐
205	e		2,4-디클로로페닐
206	f		2,5-디클로로페닐
207	g		3-카복시메틸페닐
208	h		3,4-디클로로페닐
209	i		3,5-디클로로페닐
210	j		2-플루오로페닐

[0380]

아릴 작용기 #	종래 아릴 작용기 #	작용기 구조	Ar ¹ 또는 Ar ²
211	k		3-플루오로페닐
212	l		4-플루오로페닐
213	m		2,3-디플루오로페닐
214	n		2,4-디플루오로페닐
215	o		2,5-디플루오로페닐
216	p		2,6-디플루오로페닐
217	q		3,4-디플루오로페닐
218	r		3,5-디플루오로페닐
219	s		2-메톡시페닐
220	t		3-메톡시페닐
221	u		4-메톡시페닐

아릴 작용기 #	종래 아릴 작용기 #	작용기 구조	Ar ¹ 또는 Ar ²
222	v		2,3-디메톡시페닐
223	w		2,4-디메톡시페닐
224	x		2,5-디메톡시페닐
225	y		2,6-디메톡시페닐
226	z		3,4-디메톡시페닐
227	aa		3-5-디메톡시페닐
228	ab		2-클로로-6-플루오로페닐
229	ac		3-클로로-4-플루오로페닐
230	ad		2-클로로-4-플루오로페닐
231	ae		4-클로로-3-플루오로페닐

아릴 작용기 #	종래 아릴 작용기 #	작용기 구조	Ar ¹ 또는 Ar ²
232	af		3-클로로-2-플루오로페닐
233	ag		2-클로로-5-플루오로페닐
234	ah		4-클로로-2-플루오로페닐
235	ai		5-클로로-2-플루오로페닐
236	aj		Ph
237	ak		2-티오펜
238	al		2-푸란
239	am		2-티아졸
240	an		1-나프틸
241	ao		2-나프틸
242	ap		2-피리딜
243	aq		3-피리딜
244	ar		4-피리딜

아릴 작용기 #	종래 아릴 작용기 #	작용기 구조	Ar ¹ 또는 Ar ²
245	as		2-퀴놀리닐
246	at		3-퀴놀리닐
247	au		4-퀴놀리닐
248	av		4-트리플루오로메틸페닐
249	aw		3-트리플루오로메틸페닐
250	ax		2-트리플루오로메틸페닐
251	ay		4-시아노페닐
252	az		3-시아노페닐

[0381] 삭제

[0382] 삭제

[0383] 삭제

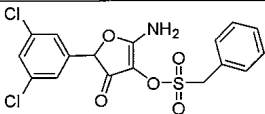
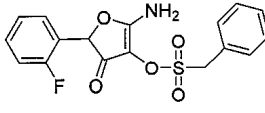
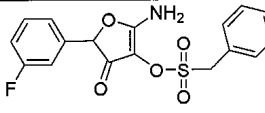
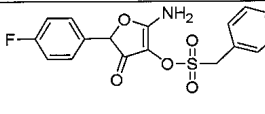
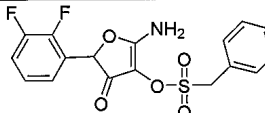
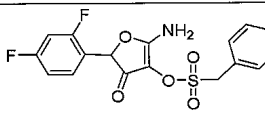
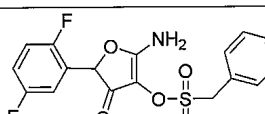
[0384] 표 3

실시예 1에 나열된 다양한 중요 화합물의 구조, 화합물명 및 번호

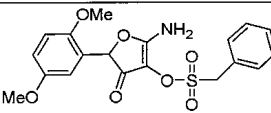
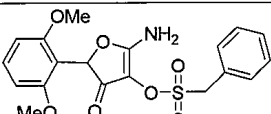
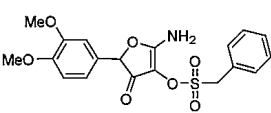
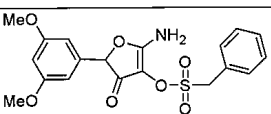
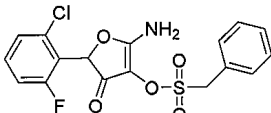
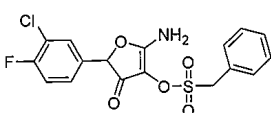
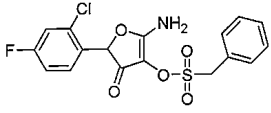
새로운 Cpd#	종래 Cpd #	구조	화합물명
301	1c		2-(4-클로로페닐)-4- [[메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
302	2c		2-(4-클로로페닐)-4- [[에틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
303	3c		2-(4-클로로페닐)-4-[[1- 프로필설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
304	4c		2-(4-클로로페닐)-4-[[2- 프로필설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
305	5c		2-(4-클로로페닐)-4-[[1- 부틸설포닐]옥시]-5-아미노- 3(2H)-푸라논
306	6c		2-(4-클로로페닐)-4-[[1- 프로필-2-메틸- 설포닐]옥시]-5-아미노- 3(2H)-푸라논
307	7c, MO-I- 1000		2-(4-클로로페닐)-4- [[페닐설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논

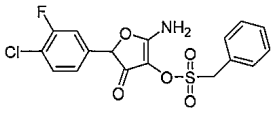
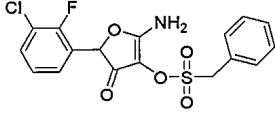
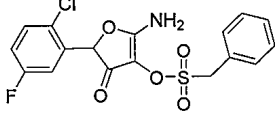
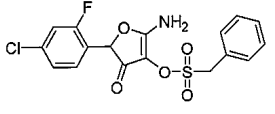
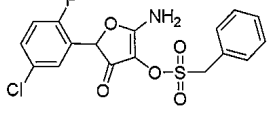
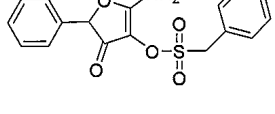
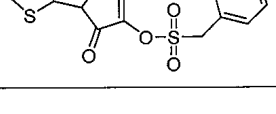
[0385]

새로운 Cpd#	종래 Cpd #	구조	화합물명
308	8a		2-(2-클로로페닐)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
309	8b		2-(3-클로로페닐)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
310	8c, MO-I- 1100		2-(4-클로로페닐)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
311	8d		2-(2,3-디클로로페닐)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
312	8e		2-(2,4-디클로로페닐)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
313	8f		2-(2,5-디클로로페닐)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
314	8g, MO-I- 1150		2-(3-카복시메틸페닐)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
315	8h, MO-I-		2-(3,4-디클로로페닐)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5-

새로운 Cpd#	종래 Cpd #	구조	화합물명
	1144		아미노-3(2H)-푸라논
316	8i		2-(3,5-디클로로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
317	8j		2-(2-플루오로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
318	8k		2-(3-플루오로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
319	8l		2-(4-플루오로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
320	8m		2-(2,3-디플루오로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
321	8n		2-(2,4-디플루오로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
322	8o		2-(2,5-디플루오로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

새로운 Cpd#	종래 Cpd #	구조	화합물명
323	8p		2-(2,6-디플루오로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
324	8q		2-(3,4-디플루오로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
325	8r		2-(3,5-디플루오로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
326	8s		2-(2-메톡시페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
327	8t		2-(3-메톡시페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
328	8u		2-(4-메톡시페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
329	8v		2-(2,3-디메톡시페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
330	8w		2-(2,4-디메톡시페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

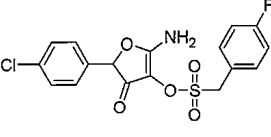
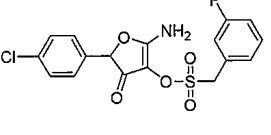
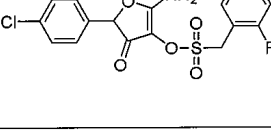
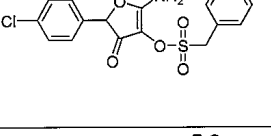
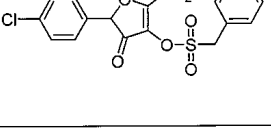
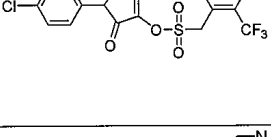
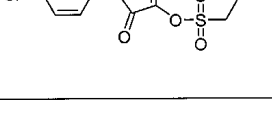
새로운 Cpd#	종래 Cpd #	구조	화합물명
331	8x		2-(2,5-디메톡시페닐)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
332	8y		2-(2,6-디메톡시페닐)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
333	8z		2-(3,4- 디메톡시페닐)-4- [[페닐메틸설포닐]옥 시]-5-아미노-3(2H)- 푸라논
334	8aa		2-(3,5-디메톡시페닐)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
335	8ab		2-(2-클로로-6- 플루오로페닐)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
336	8ac		2-(3-클로로-4- 플루오로페닐)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
337	8ad		2-(2-클로로-4- 플루오로페닐)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5-

새로운 Cpd#	종래 Cpd #	구조	화합물명
			아미노-3(2H)-푸라논
338	8ae		2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
339	8af		2-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
340	8ag		2-(2-클로로-5-플루오로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
341	8ah		2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
342	8ai		2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
343	8aj		2-(페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
344	8ak		2-(2-티오펴)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

새로운 Cpd#	종래 Cpd #	구조	화합물명
345	8al		2-(2-푸라닐)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
346	8am		2-(2-티아졸릴)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
347	8an		2-(1-나프틸)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
348	8ao		2-(2-나프틸)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
349	8ap		2-(2-피리딜)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
350	8aq		2-(3-피리딜)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
351	8ar		2-(4-피리딜)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
352	8as		2-(2-퀴놀리닐)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논

새로운 Cpd#	종래 Cpd #	구조	화합물명
353	8at		2-(3-퀴놀리닐)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
354	8au		2-(4-퀴놀리닐)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
355	8av, MO-I- 1151		2-(4- 트리플루오로메틸페닐)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
356	8aw		2-(3- 트리플루오로메틸페닐)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
357	8ax		2-(2- 트리플루오로메틸페닐)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
358	8ay		2-(4-니트릴페닐)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
359	8az		2-(3-니트릴페닐)-4- [[페닐메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논

새로운 Cpd#	종래 Cpd #	구조	화합물명
360	9c		2-(4-클로로페닐)-4-[[1-페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
361	10c		2-(4-클로로페닐)-4-[[1-메틸-1-페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
362	11c		2-(4-클로로페닐)-4-[[4-메틸페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
363	12c		2-(4-클로로페닐)-4-[[3-메틸페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
364	13c		2-(4-클로로페닐)-4-[[2-메틸페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
365	14c		2-(4-클로로페닐)-4-[[4-클로로페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
366	15c		2-(4-클로로페닐)-4-[[3-클로로페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
367	16c		2-(4-클로로페닐)-4-[[2-클로로페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

새로운 Cpd#	종래 Cpd #	구조	화합물명
368	17c		2-(4-클로로페닐)-4-[[4-플루오로페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
369	18c		2-(4-클로로페닐)-4-[[3-플루오로페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
370	19c		2-(4-클로로페닐)-4-[[2-플루오로페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
371	20c		2-(4-클로로페닐)-4-[[4-트리플루오로메틸페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
372	21c		2-(4-클로로페닐)-4-[[3-트리플루오로메틸페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
373	22c		2-(4-클로로페닐)-4-[[2-트리플루오로메틸페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
374	23c		2-(4-클로로페닐)-4-[[4-피리딜메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

새로운 Cpd#	종래 Cpd #	구조	화합물명
375	24c		2-(4-클로로페닐)-4-[[3- 피리딜메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
376	25c		2-(4-클로로페닐)-4-[[2- 피리딜메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
377	26c		2-(4-클로로페닐)-4- [[3,4- 디플루오로페닐메틸설포 닐]옥시]-5-아미노- 3(2H)-푸라논
378	27c		2-(4-클로로페닐)-4-[[2,3- 디플루오로페닐메틸설포닐] 옥시]-5-아미노-3(2H)- 푸라논
379	28c		2-(4-클로로페닐)-4-[[2,4- 디플루오로페닐메틸설포닐] 옥시]-5-아미노-3(2H)- 푸라논
380	29c		2-(4-클로로페닐)-4-[[3,5- 디플루오로페닐메틸설포닐] 옥시]-5-아미노-3(2H)- 푸라논
381	30c		2-(4-클로로페닐)-4-[[2,5- 디플루오로페닐메틸설포닐] 옥시]-5-아미노-3(2H)-

새로운 Cpd#	종래 Cpd #	구조	화합물명
			푸라논
382	31c		2-(4-클로로페닐)-4-[[2,6- 디플루오로페닐메틸설포닐] 옥시]-5-아미노-3(2H)- 푸라논
383	32c		2-(4-클로로페닐)-4-[[1- 나프틸메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
384	33c		2-(4-클로로페닐)-4-[[2- 나프틸메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
385	34c		2-(4-클로로페닐)-4-[[2- 티오펜메틸설포닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
386	35c		2-(4-클로로페닐)-4- [[페녹시카보닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
387	36c		2-(4-클로로페닐)-4- [[벤질옥시카보닐]옥시]-5- 아미노-3(2H)-푸라논
388	37c		2-(4-클로로페닐)-4- [[페닐아미노티오키카보닐]옥 시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
389	38c		2-(4-클로로페닐)-4- [[벤질아미노티오키카보닐]옥 시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0386] 삭제

[0387] 삭제

[0388] 삭제

[0389] 삭제

[0390] 삭제

[0391] 삭제

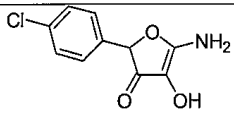
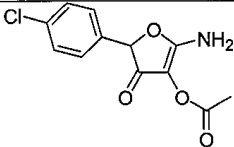
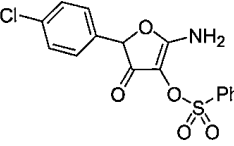
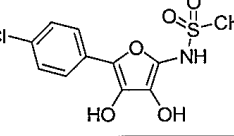
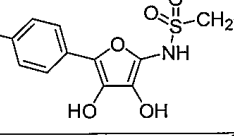
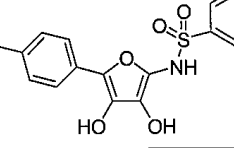
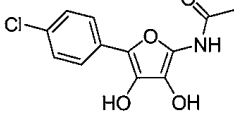
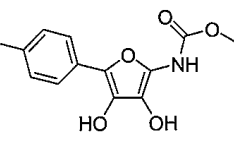
[0392] 삭제

[0393] 삭제

[0394] 삭제

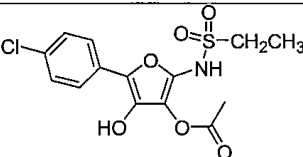
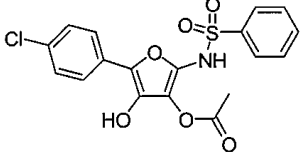
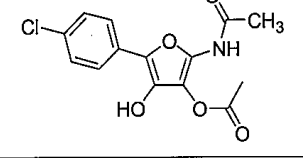
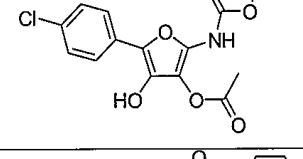
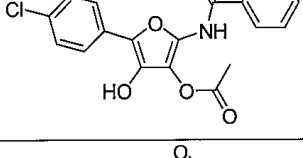
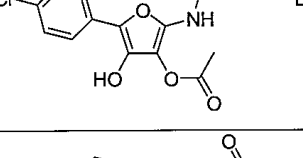
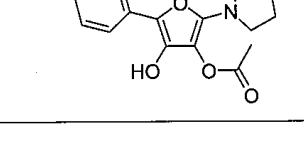
[0395] 표 4

[0396] 실시예 2에 나열된 다양한 중요 화합물의 구조, 화합물명 및 번호

새로운 Cpd #	종래 Cpd #	구조	화합물명
401	1c, MO-I-100		5-아미노-4-(4-클로로페닐)-푸란-3-온
402	2c, MO-I-300		2-(4-클로로페닐)-4-(아세톡시)-5-아미노-3(2H)-푸라논
403	3c, MO-I-1000, identical to 307		2-(4-클로로페닐)-4-[[페닐설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논
404	4c, MO-I-400		N-(3,4-디하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)메탄설포나미드
405	5c, MO-I-500		N-(3,4-디하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)에탄설포나미드
406	6c		N-(3,4-디하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)벤젠설포나미드
407	7c, MO-I-1600 series		N-(3,4-디하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)아세트아미드
408	8c, MO-I-1600 series		N-(3,4-디하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)-카바산 메틸 에스테르

[0397]

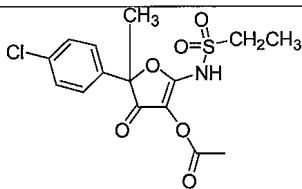
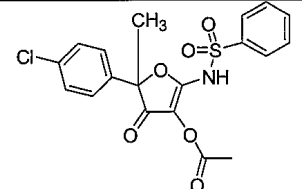
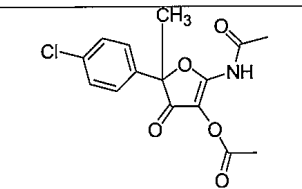
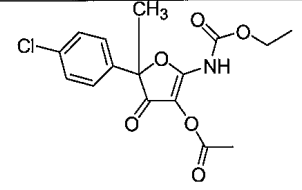
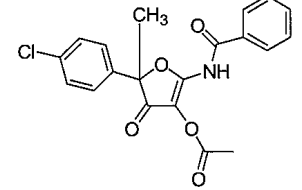
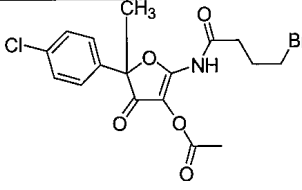
새로운 Cpd #	종래 Cpd #	구조	화합물명
409	9c		N-(3,4-디하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)벤즈아미드
410	10c		N-(3-트리메틸실릴옥시-4-디하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)-4-브로모-부탄아미드
411	11c		N-(3,4-디하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)-2-피롤리디논
412	12c		N-(3,4-디하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)숙신이미드
413	13c		N-(3-트리메틸실릴옥시-4-디하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)-3-브로모-프로필설향아미드
414	14c		N-(3,4-디하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)-1,1-디옥사이드-이소티아졸리딘
415	15c		N-메틸-N'-(3,4-디하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)에탄설향아미드
416	16c		N-(3-아세톡시-4-하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)메탄설향아미드

새로운 Cpd #	종래 Cpd #	구조	화합물명
417	17c		N-(3-아세톡시-4-하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)에탄설폰아미드
418	18c		N-(3-아세톡시-4-하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)벤젠설폰아미드
419	19c		N-(3-아세톡시-4-하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)-아세트아미드
420	20c		N-(3-아세톡시-4-하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)-카바산 메틸 에스테르
421	21c		N-(3-아세톡시-4-하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)벤즈아미드
422	22c		N-(3-아세톡시-4-하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)-4-브로모-부탄아미드
423	23c		N-(3-아세톡시-4-하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)-2-피롤리디논

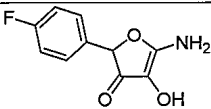
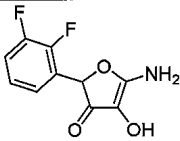
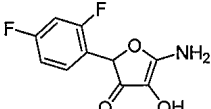
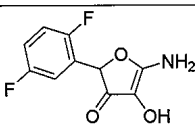
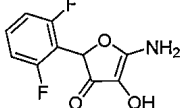
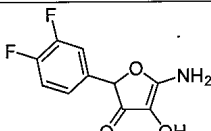
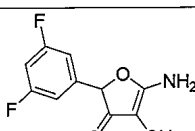
새로운 Cpd #	종래 Cpd #	구조	화합물명
424	24c		N-(3-아세톡시-4-하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)숙신아미드
425	25c		N-(3-아세톡시-4-하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)-3-브로모-프로필설포나미드
426	26c		N-(3-아세톡시-4-하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)-1,1-디옥사이드-이소티아졸리딘
427	27c		N-메틸-N'-(3-아세톡시-4-하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)에탄설포나미드
428	28c		5-아미노-2-(4-클로로페닐)-2-메틸-4-트리메틸실릴옥시-3(2H)-푸라논
429	29c		5-아미노-2-(4-클로로페닐)-2-메틸-4-하이드록시-3(2H)-푸라논
430	30c		N-(3-하이드록시-5-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-3(2H)-푸라노닐)-메탄설포나미드

새로운 Cpd #	종래 Cpd #	구조	화합물명
431	31c		N-(3-하이드록시-5-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-3(2H)-푸라노닐)-에탄설향아미드
432	32c		N-(3-하이드록시-5-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-3(2H)-푸라노닐)-벤젠설향아미드
433	33c		N-(3-하이드록시-5-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-3(2H)-푸라노닐)-아세트아미드
434	34c		N-(3-하이드록시-5-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-3(2H)-푸라노닐)-카바산 메틸 에스테르
435	35c		N-(3-하이드록시-5-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-3(2H)-푸라노닐)-벤즈아미드
436	36c		N-(3-하이드록시-5-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-3(2H)-푸라노닐)-4-브로모-부탄아미드
437	37c		N-(3-하이드록시-5-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-3(2H)-푸라노닐)-2-피롤리딘

새로운 Cpd #	종래 Cpd #	구조	화합물명
438	38c		N-(3-하이드록시-5-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-3(2H)-푸라노닐)-숙신아미드
439	39c		N-(3,4-디하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)-3-브로모-프로필설포나미드
440	40c		N-(3-하이드록시-5-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-3(2H)-푸라노닐)-1,1-디옥사이드-이소티아졸리딘
441	41c, MO-I-500 series		N-메틸-N'-(3-하이드록시-5-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-3(2H)-푸라노닐)-에탄설포나미드
442	42c, MO-I-300 series		5-아미노-2-(4-클로로페닐)-2-메틸-4-아세톡시-3(2H)-푸라논
443	43c		N-(3-아세톡시-5-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-3(2H)-푸라노닐)-메탄설포나미드

새로운 Cpd #	종래 Cpd #	구조	화합물명
444	44c		N-(3-아세톡시-5-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-3(2H)-푸라노닐)-에탄설펜아미드
445	45c		N-(3-아세톡시-5-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-3(2H)-푸라노닐)-벤젠설펜아미드
446	46c		N-(3-아세톡시-5-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-3(2H)-푸라노닐)-아세트아미드
447	47c		N-(3-아세톡시-5-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-3(2H)-푸라노닐)-카바산 메틸 에스테르
448	48c		N-(3-아세톡시-5-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-3(2H)-푸라노닐)-벤즈아미드
449	49c		N-(3-아세톡시-5-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-3(2H)-푸라노닐)-4-브로모-부탄아미드

새로운 Cpd #	종래 Cpd #	구조	화합물명
450	50c		N-(3-아세톡시-5-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-3(2H)-푸라노닐)-2-피롤리디논
451	51c		N-(3-아세톡시-5-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-3(2H)-푸라노닐)-숙신이미드
452	52c		N-(3-아세톡시-5-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-3(2H)-푸라노닐)-3-브로모-프로필설폰아미드
453	53c		N-(3-아세톡시-5-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-3(2H)-푸라노닐)-1,1-디옥사이드-이소티아졸리딘
454	54c		N-메틸-N'-(3-아세톡시-5-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-3(2H)-푸라노닐)-에탄설폰아미드
455	1j		5-아미노-4-하이드록시-2-(2-플루오로페닐)-푸란-3-온
456	1k		5-아미노-4-하이드록시-2-(3-플루오로페닐)-푸란-3-온

새로운 Cpd #	종래 Cpd #	구조	화합물명
457	1l		5-아미노-4-하이드록시-2-(4-플루오로페닐)-푸란-3-온
458	1m		5-아미노-4-하이드록시-2-(2,3-디플루오로페닐)-푸란-3-온
459	1n		5-아미노-4-하이드록시-2-(2,4-디플루오로페닐)-푸란-3-온
460	1o		5-아미노-4-하이드록시-2-(2,5-디플루오로페닐)-푸란-3-온
461	1p		5-아미노-4-하이드록시-2-(2,6-디플루오로페닐)-푸란-3-온
462	1q		5-아미노-4-하이드록시-2-(3,4-디플루오로페닐)-푸란-3-온
463	1r		5-아미노-4-하이드록시-2-(3,5-디플루오로페닐)-푸란-3-온

[0398] 약제

[0399] 약제

[0400] 약제

[0401] 약제

[0402] 약제

[0403] 약제

[0404] 약제

[0405] 실시예 1: 표 3에서의 화합물의 합성 및 특징분석

[0406] 아릴테트론이미드의 제조를 위한 일반적인 절차

[0407] 3구 유리 라운드 플라스크에서 칼륨 시아나이드 (0.91g)를 탈이온수 (30 mL) 중의 소듐 카보네이트 (1.7g)에 첨가하고, 얼음욕에 배치시켰다. 시스템을 진공 펌프 및 질소 가스를 이용하여 반복적으로 퍼징하였다. 이후에, O₂를 도입하지 않으면서, 글리옥살 (3.72g)을 시스템에 첨가하고, 반응물을 교반하면서 용해시켰다. 스톱퍼가 장착된 튜브에서, 적절한 아릴알데하이드 (7.11 mmole)를 1,4-디옥산 (5 mL)에 첨가하고, 퍼징하고, 이후에 시스템에 적가하였다. 이후에, 시스템을 얼음욕에서 제거하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후에, 아세트산 (5 mL)을 가스 버블이 아세트산 첨가로부터 더 이상 보이지 않을 때까지 또는 용액이 6 미만의 pH를 갖을 때까지 적가하였다. 용액을 진공 여과하고, 얼음 냉수 (5 mL), 메탄올 (5 mL) 및 에테르 (5 mL)로 세척하고, 이후에 공기 건조시켰다. 미정제 물질을 메탄올로 재결정화하고, 진공 여과로 수집하고, 디에틸 에테르로 세정하고, 진공 하에 건조시켰다.

[0408] 화합물 301 {1c}:

2-(4-클로로페닐)-4-[[메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0409] 아르곤 하에서 건조 THF 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(4-클로로페닐)-푸란-3-온의 용액에 건조 THF 중의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 중의 1 당량의 메탄설포닐 클로라이드를 적가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 이후에 암모늄 클로라이드 포화용액을 첨가하였다. 혼합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0410] 화합물 302 {2c}:

2-(4-클로로페닐)-4-[[에틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0411] 아르곤 하에서 건조 THF 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(4-클로로페닐)-푸란-3-온의 용액에 건조 THF 중의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 중의 1 당량의 메탄설포닐 클로라이드를 적가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 이후에 암모늄 클로라이드 포화용액을 첨가하였다. 혼합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0412] 화합물 303 {3c}:

2-(4-클로로페닐)-4-[[1-프로필설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0413] 아르곤 하에서 건조 THF 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(4-클로로페닐)-푸란-3-온의 용액에 건조 THF 중의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 중의 1 당량의 n-프로판설포닐 클로라이드를 적가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 이후에 암모늄 클로라이드 포화용액을 첨가하였다. 혼합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하고, 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0414] 화합물 304 {4c}:

2-(4-클로로페닐)-4-[[2-프로필설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0415] 아르곤 하에서 건조 THF 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(4-클로로페닐)-푸란-3-온의 용액에 건조 THF 중의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 중의 1 당량의 i-프로판설포닐 클로라이드를 적가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 이후에 포화 암모늄 클로라이드를 첨가하였다. 혼합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0416] 화합물 305 {5c}:

2-(4-클로로페닐)-4-[[1-부틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0417] 아르곤 하에서 건조 THF 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(4-클로로페닐)-푸란-3-온의 용액에 건조 THF 중의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 중의 1 당량의 n-부틸설포닐 클로라이드를 적가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 이후에 포화 암모늄 클로라이드를 첨가하였다. 혼합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하고, 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시

키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0418] 화합물 306 {6c}:

2-(4-클로로페닐)-4-[[1-프로필-2-메틸-설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0419] 아르곤 하에서 건조 THF 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(4-클로로페닐)-푸란-3-온의 용액에 건조 THF 중의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 중의 1 당량의 i-부탄설포닐 클로라이드를 적가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 이후에 암모늄 클로라이드 포화용액을 첨가하였다. 혼합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0420] 화합물 307 {7c}:

2-(4-클로로페닐)-4-[[페닐설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0421] 아르곤 가스 하에서 50 mL의 건조 THF에서 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(4-클로로페닐)-푸란-3-온을 4.7 g K_2CO_3 및 4.25 mL의 벤젠설포닐 클로라이드와 함께 16시간 동안 교반하였다. 반응을 여과하고, 여액을 24 mL 1N HCl로 산성화시키고, 20 mL의 디에틸 에테르로 5회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 여과 후에, 100 mL의 헥산을 용액을 첨가하여, 침전물을 형성시키고, 이를 진공 여과를 이용하여 수집하고, MeOH로 재결정화하였다. 수율 = 17%. mp 190-195°C; FTIR 3099, 1630; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.54 (s, 2H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.54 (s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 181.2, 173.4, 135.2, 135.0, 134.2, 133.9, 129.7, 129.2, 129.1, 129.0, 106.6, 82.9. 원소분석 이론치: C 52.54, H 3.31, N 3.83, Cl 9.69; 실험치: C 52.50, H 3.33, N 3.79, Cl 9.84; $C_{16}H_{12}ClNO_5S$; HPLC 잔류 시간: 32.2 min.

[0422] 화합물 308 {8a}:

2-(2-클로로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0423] 아르곤 하에서 건조 THF 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(2-클로로페닐)-푸란-3-온의 용액에 건조 THF 중의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 중의 1 당량의 페닐메틸설포닐 클로라이드를 적가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 이후에 암모늄 클로라이드 포화용액을 첨가하였다. 혼합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0424] 화합물 309 {8b}:

2-(3-클로로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0425] 아르곤 하에서 건조 THF 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(3-클로로페닐)-푸란-3-온의 용액에 건조 THF 중의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 중의 1 당량의 페닐메틸설포닐 클로라이드를 적가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 이후에 암모늄 클로라이드 포화용액을 첨가하였다. 혼합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하고, 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0426] 화합물 310 {8c 또는 MO-I-1100}:

2-(4-클로로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0427] 2.5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(4-클로로페닐)-푸란-3-온을 100 mL의 건조 THF 중에서 교반하였다. 1.31 mL의 TEA를 첨가하고, 30분 후에, 2.11g의 페닐메틸설포닐클로라이드를 반응에 첨가하였다. 반응을 24시간 동안 교반하였다. 반응을 여과하고, 여액을 24 mL 1N HCl로 산성화시키고, 20 mL의 디에틸 에테르로 5회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 염수로 여과하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 여과 후에, 용액을 감압 하에 농축시키고, 얻어진 고형물을 메탄올로부터 재결정화하였다. 수율 = 27%. FTIR 2957, 1636; 1H NMR (300 MHz,

DMSO-d₆, ppm) δ 8.79 (s, 2H), 7.60-7.49 (m, 4H), 7.43-7.35 (m, 5H), 5.80 (s, 1H), 4.97 (d, J = 14.1, 1H), 4.90 (d, J = 14.1, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 181.8, 173.9, 134.3, 134.1, 131.5, 129.3, 129.1, 129.1, 129.0, 128.9, 107.9, 83.1, 57.8. 원소분석 이론치: C 53.76, H 3.72, N 3.69; 실험치: C 53.90, H 3.68, N 3.70; C₁₇H₁₄ClNO₅S; HPLC 잔류 시간: 32.2 min.

[0428] 화합물 311 {8d}:

2-(2,3-디클로로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0429] 아르곤 하에서 건조 THF 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(2,3-디클로로페닐)-푸란-3-온의 용액에 건조 THF 중의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 중의 1 당량의 페닐메틸설포닐 클로라이드를 적가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 이후에 암모늄 클로라이드 포화용액을 첨가하였다. 혼합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0430] 화합물 312 {8e}:

2-(2,4-디클로로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0431] 아르곤 하에서 건조 THF 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(2,4-디클로로페닐)-푸란-3-온의 용액에 건조 THF 중의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 중의 1 당량의 페닐메틸설포닐 클로라이드를 적가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 이후에 암모늄 클로라이드 포화용액을 첨가하였다. 혼합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0432] 화합물 313 {8f}:

2-(2,5-디클로로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0433] 아르곤 하에서 건조 THF 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(2,5-디클로로페닐)-푸란-3-온의 용액에 건조 THF 중의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 중의 1 당량의 페닐메틸설포닐 클로라이드를 적가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 이후에 암모늄 클로라이드 포화용액을 첨가하였다. 혼합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0434] 화합물 314 {8g}:

2-(3-카복시메틸페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0435] 아르곤 하에서 건조 THF 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(3-카복시메틸페닐)-푸란-3-온의 용액에 건조 THF 중의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 중의 1 당량의 페닐메틸설포닐 클로라이드를 적가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 이후에 포화 암모늄 클로라이드를 첨가하였다. 혼합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0436] 화합물 315 {8h}:

2-(3,4-디클로로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0437] 아르곤 하에서 건조 THF 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(3,4-디클로로페닐)-푸란-3-온의 용액에 건조 THF 중의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 중의 1 당량의 페닐메틸설포닐 클로라이드를 적가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 이후에 포화 암모늄 클로라이드를 첨가하였다. 혼합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0438] 화합물 316 {8i}:

2-(3,5-디클로로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0439] 아르곤 하에서 건조 THF 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(3,5-디클로로페닐)-푸란-3-온의 용액에 건조 THF

중의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 중의 1 당량의 페닐메틸설포닐 클로라이드를 적가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 이후에 암모늄 클로라이드 포화용액을 첨가하였다. 혼합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0440] 화합물 317 {8j}:

2-(2-플루오로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0441] 아르곤 하에서 건조 THF 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(2-플루오로페닐)-푸란-3-온의 용액에 건조 THF 중의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 중의 1 당량의 페닐메틸설포닐 클로라이드를 적가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 이후에 암모늄 클로라이드 포화용액을 첨가하였다. 혼합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0442] 화합물 318 {8k}:

2-(3-플루오로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0443] 아르곤 하에서 건조 THF 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(3-플루오로페닐)-푸란-3-온의 용액에 건조 THF 중의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 중의 1 당량의 페닐메틸설포닐 클로라이드를 적가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 이후에 암모늄 클로라이드 포화용액을 첨가하였다. 혼합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0444] 화합물 319 {8l}:

2-(4-플루오로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0445] 아르곤 하에서 건조 THF 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(4-플루오로페닐)-푸란-3-온의 용액에 건조 THF 중의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 중의 1 당량의 페닐메틸설포닐 클로라이드를 적가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 이후에 암모늄 클로라이드 포화용액을 첨가하였다. 혼합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0446] 화합물 320 {8m}:

2-(2,3-디플루오로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0447] 아르곤 하에서 건조 THF 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(2,3-디플루오로페닐)-푸란-3-온의 용액에 건조 THF 중의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 중의 1 당량의 페닐메틸설포닐 클로라이드를 적가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 이후에 암모늄 클로라이드 포화용액을 첨가하였다. 혼합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0448] 화합물 321 {8n}:

2-(2,4-디플루오로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0449] 아르곤 하에서 건조 THF 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(2,4-디플루오로페닐)-푸란-3-온의 용액에 건조 THF 중의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 중의 1 당량의 페닐메틸설포닐 클로라이드를 적가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 이후에 암모늄 클로라이드 포화용액을 첨가하였다. 혼합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0450] 화합물 322 {8o}:

2-(2,5-디플루오로페닐)-4-[[페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0451] 아르곤 하에서 건조 THF 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(2,5-디플루오로페닐)-푸란-3-온의 용액에 건조 THF 중의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 중의 1 당량의 페닐메틸

설폰닐 클로라이드를 적가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 이후에 암모늄 클로라이드 포화용액을 첨가하였다. 혼합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0452] 화합물 323 {8p}:

2-(2,6-디플루오로페닐)-4-[[페닐메틸설폰닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0453] 아르곤 하에서 건조 THF 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(2,6-디플루오로페닐)-푸란-3-온의 용액에 건조 THF 중의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 중의 1 당량의 페닐메틸 설폰닐 클로라이드를 적가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 이후에 암모늄 클로라이드 포화용액을 첨가하였다. 혼합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0454] 화합물 324 {8q}:

2-(3,4-디플루오로페닐)-4-[[페닐메틸설폰닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0455] 아르곤 하에서 건조 THF 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(3,4-디플루오로페닐)-푸란-3-온의 용액에 건조 THF 중의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 중의 1 당량의 페닐메틸 설폰닐 클로라이드를 적가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 이후에 암모늄 클로라이드 포화용액을 첨가하였다. 혼합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0456] 화합물 325 {8r}:

2-(3,5-디플루오로페닐)-4-[[페닐메틸설폰닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0457] 아르곤 하에서 건조 THF 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(3,5-디플루오로페닐)-푸란-3-온의 용액에 건조 THF 중의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 중의 1 당량의 페닐메틸 설폰닐 클로라이드를 적가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 이후에 암모늄 클로라이드 포화용액을 첨가하였다. 혼합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0458] 화합물 355 {8av}:

2-(4-트리플루오로메틸페닐)-4-[[페닐메틸설폰닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0459] 아르곤 하에서 건조 THF 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(4-트리플루오로메틸페닐)-푸란-3-온의 용액에 건조 THF 중의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 중의 1 당량의 페닐메틸설폰닐 클로라이드를 적가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 이후에 암모늄 클로라이드 포화용액을 첨가하였다. 혼합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0460] 화합물 358 {ay}:

2-(4-니트릴페닐)-4-[[페닐메틸설폰닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0461] 아르곤 하에서 건조 THF 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(4-니트릴페닐)-푸란-3-온의 용액에 건조 THF 중의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 중의 1 당량의 페닐메틸설폰닐 클로라이드를 적가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 이후에 암모늄 클로라이드 포화용액을 첨가하였다. 혼합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0462] 화합물 359 {8az}:

2-(3-니트릴페닐)-4-[[페닐메틸설폰닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0463] 아르곤 하에서 건조 THF 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(3-니트릴페닐)-푸란-3-온의 용액에 건조 THF 중의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 중의 1 당량의 페닐메틸설폰닐 클로라이드를 적가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 이후에 암모늄 클로라이드 포화용액을 첨가하였다. 혼

합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0464] 화합물 368 {17c}:

2-(4-클로로페닐)-4-[[4-플루오로페닐메틸설포닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0465] 아르곤 하에서 건조 THF 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(4-클로로페닐)-푸란-3-온의 용액에 건조 THF 중의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 중의 1 당량의 4-플루오로페닐메틸설포닐 클로라이드를 적가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 이후에 암모늄 클로라이드 포화용액을 첨가하였다. 혼합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0466] 화합물 386 {35c}:

2-(4-클로로페닐)-4-[[페녹시카보닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0467] 아르곤 하에서 건조 THF 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(4-클로로페닐)-푸란-3-온의 용액에 건조 THF 중의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 중의 1 당량의 페닐클로로포르메이트를 적가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 이후에 암모늄 클로라이드 포화용액을 첨가하였다. 혼합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0468] 화합물 388 {37c}:

2-(4-클로로페닐)-4-[[페닐아미노티오카보닐]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라논

[0469] 탈이온수 (30 mL) 중의 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(4-클로로페닐)-푸란-3-온 and 소듐 카보네이트 (1.7g)의 교반 용액에 페닐이소티오시아네이트를 첨가하였다. 반응을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 암모늄 클로라이드 포화용액을 첨가하고, 혼합물을 30 mL의 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 고체를 메탄올로 재결정화하였다.

[0470] **실시예 2:**

표 4에서의 화합물의 합성 및 특징분석

[0471] **일반적인 절차**

[0472] 3구 유리 라운드 플라스크에서 칼륨 시아나이드 (0.91g)를 탈이온수 (30 mL) 중의 소듐 카보네이트 (1.7g)에 첨가하고, 얼음욕에 배치시켰다. 시스템을 진공 펌프 및 질소 가스를 이용하여 반복적으로 퍼징하였다. 이후에 O₂의 도입 없이 글리옥살 (3.72g)을 시스템에 첨가하고, 반응물을 교반하면서 용해시켰다. 스톱퍼가 장착된 튜브에서, 적절한 아릴알데하이드 (7.11 mmole)를 1,4-디옥산 (5 mL)에 첨가하고, 퍼징하고, 이후에 시스템에 적가하였다. 이후에, 시스템을 얼음욕에서 제거하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후에, 아세트산 (5 mL)을 가스 버블이 아세트산 첨가로부터 더 이상 보이지 않을 때까지, 또는 용액이 6 미만의 pH일 때까지 적가하였다. 용액을 진공 여과하고, 얼음 냉수 (5 mL), 메탄올 (5 mL) 및 에테르 (5 mL)로 세척하고, 이후에 공기 건조시켰다. 미정제 물질을 메탄올로 재결정화하고, 진공 여과로 수집하고, 디에틸 에테르로 세정하고, 진공 하에 건조시켰다.

[0473] **화합물 401 {1c}:**

[0474] **5-아미노-4-하이드록시-2-(4-클로로페닐)-푸란-3-온**

[0475] 수율 = 70%. mp 221-2°C; FTIR 3079, 1638; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 7.82 (s, 2H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.43 (s, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 182.6, 173.1, 135.7, 133.2, 128.9, 128.6, 111.7, 82.2. HRMS 이론치: 248.00849, 실험치: 248.00852 MNa⁺ = C₁₀H₈NO₃ClNa⁺; 원소분석 이론치: C 53.23, H 3.57, N 6.21, Cl 15.71; 실험치: C 53.35, H 3.61, N 6.24, Cl

15.83 $C_{10}H_8ClNO_3$; HPLC 잔류 시간: 16.7 min.

[0476] **화합물 455 {1j}:**

[0477] **5-아미노-4-하이드록시-2-(2-플루오로페닐)-푸란-3-온**

[0478] 수율 = 84%. mp 160-3°C; FTIR 3079, 1638; 1H NMR (DMSO- d_6) 5.60 (1H, s), 7.22-7.78 (4H, m); HRMS 이론치: 210.05610, 실험치: 210.05609 $MH^+ = C_{10}H_9FNO_3^+$; 원소분석 이론치: C 57.42, H 3.85, N 6.70, F 9.08; 실험치: C 57.50, H 3.92, N 6.61, F 8.99 $C_{10}H_8FNO_3$; HPLC 잔류 시간: 11.42 min.

[0479] **화합물 456 {1k}:**

[0480] **5-아미노-4-하이드록시-2-(3-플루오로페닐)-푸란-3-온**

[0481] 수율 = 60%. mp 168°C; FTIR 3356, 3129; 1H NMR (DMSO- d_6) 5.44 (1H, s), 7.05-7.27 (4H, m); HRMS 이론치: 210.05610, 실험치: 210.05609 $MH^+ = C_{10}H_9FNO_3^+$; 원소분석 이론치: C 57.42, H 3.85, N 6.70, F 9.08; 실험치: C 57.41, H 3.87, N 6.61, F 8.97 $C_{10}H_8FNO_3$; HPLC 잔류 시간: 12.63 min.

[0482] **화합물 457 {1l}:**

[0483] **5-아미노-4-하이드록시-2-(4-플루오로페닐)-푸란-3-온**

[0484] 수율 = 68%. mp 160°C; FTIR 3351, 3138; 1H NMR (DMSO- d_6) 5.41 (1H, s), 7.22-7.78 (4H, m); HRMS 이론치: 210.05610, 실험치: 210.05609 $MH^+ = C_{10}H_9FNO_3^+$; 원소분석 이론치: C 57.42, H 3.85, N 6.70, F 9.08; 실험치: C 57.42, H 3.97, N 6.66, F 8.90 $C_{10}H_8FNO_3$; HPLC 잔류 시간: 11.88 min.

[0485] **화합물 458 {1m}:**

[0486] **5-아미노-4-하이드록시-2-(2,3-디플루오로페닐)-푸란-3-온**

[0487] 수율 = 76%. mp 193°C; FTIR 3391, 3277, 1539; 1H NMR (DMSO- d_6) 5.68 (1H, s), 7.05-7.85 (3H, m); HRMS 이론치: 228.04668, 실험치: 228.04669 $MH^+ = C_{10}H_8F_2NO_3^+$; 원소분석 이론치: C 52.87, H 3.11, N 6.17, F 16.73; 실험치: C 53.10, H 3.11, N 6.17, F 16.57 $C_{10}H_7F_2NO_3$; HPLC 잔류 시간: 13.02 min.

[0488] **화합물 459 {1n}:**

[0489] **5-아미노-4-하이드록시-2-(2,4-디플루오로페닐)-푸란-3-온**

[0490] 수율 = 67%. mp 182-3°C; FTIR 3252, 1608; 1H NMR (DMSO- d_6) 5.59 (1H, s), 7.13-7.79 (3H, m); HRMS 이론치: 228.04668, 실험치: 228.04671 $MH^+ = C_{10}H_8F_2NO_3^+$; 원소분석 이론치: C 52.87, H 3.11, N 6.17, F 16.73; 실험치: C 52.84, H 3.00, N 6.16, F 16.59 $C_{10}H_7F_2NO_3$; HPLC 잔류 시간: 12.63 min.

[0491] **화합물 460 {1o}:**

[0492] **5-아미노-4-하이드록시-2-(2,5-디플루오로페닐)-푸란-3-온**

[0493] 수율 = 80%. mp 196°C; FTIR 3391, 3267; 1H NMR (DMSO d_6) 5.61 (1H, s), 7.03-7.84 (3H, m); HRMS 이론치: 228.04668, 실험치: 228.04670 $MH^+ = C_{10}H_8F_2NO_3^+$; 원소분석 이론치: C 52.87, H 3.11, N 6.17, F 16.73; 실험치: C 52.79, H 3.11, N 6.15, F 16.57 $C_{10}H_7F_2NO_3$; HPLC 잔류 시간: 12.09 min.

[0494] **화합물 461 {1p}:**

[0495] **5-아미노-4-하이드록시-2-(2,6-디플루오로페닐)-푸란-3-온**

[0496] 수율 = 70%. mp 159–60°C; FTIR 3535, 3406; ^1H NMR (DMSO- d_6) 5.68 (1H, s), 7.14–7.73 (3H, m); HRMS 이론치: 228.04668, 실험치: 228.04670 $\text{MH}^+ = \text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_2\text{NO}_3^+$; 원소분석 이론치: C 52.87, H 3.11, N 6.17, F 16.73; 실험치: C 52.62, H 3.10, N 5.94, F 16.57 $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_3$; HPLC 잔류 시간: 11.30 min.

[0497] **화합물 462 {1q}:**

[0498] **5-아미노-4-하이드록시-2-(3,4-디플루오로페닐)-푸란-3-온**

[0499] 수율 = 76%. mp 190–4°C; FTIR 3322, 3124; ^1H NMR (DMSO- d_6) 5.44 (1H, s), 7.13–7.85 (3H, m); HRMS 이론치: 228.04668, 실험치: 228.04670 $\text{MH}^+ = \text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_2\text{NO}_3^+$; 원소분석 이론치: C 52.87, H 3.11, N 6.17, F 16.73; 실험치: C 53.13, H 3.16, N 6.15, F 16.61 $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_3$; HPLC 잔류 시간: 13.79 min.

[0500] **화합물 463 {1r}:**

[0501] **5-아미노-4-하이드록시-2-(3,5-디플루오로페닐)-푸란-3-온**

[0502] 수율 = 58%. mp 190–1°C; FTIR 3346, 3143; ^1H NMR (DMSO- d_6) 5.68 (1H, s), 7.05–7.85 (3H, m); HRMS 이론치: 228.04668, 실험치: 228.04670 $\text{MH}^+ = \text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_2\text{NO}_3^+$; 원소분석 이론치: C 52.87, H 3.11, N 6.17, F 16.73; 실험치: C 52.88, H 3.06, N 6.15, F 16.70 $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_3$; HPLC 잔류 시간: 14.00 min.

[0503] **화합물 402 {40c 또는 2c}:**

[0504] **2-(4-클로로페닐)-4-(아세트시)-5-아미노-3(2H)-푸라는**

[0505] 1g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(4-클로로페닐)-푸란-3-온을 질소 가스 하에서 아세트산 무수물 중에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 -78°C로 냉각시키고, 동결건조시켰다. 건조된 물질을 MeOH로부터 재결정화하였다. 수율 = 44%. mp 221–2°C; FTIR 3030, 1628; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.30 (s, 2H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.63 (s, 1H), 2.14 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 182.4, 173.0, 168.9, 134.8, 133.8, 129.1, 129.1, 106.9, 83.2, 20.7. 원소분석 이론치: C 53.85, H 3.77, N 5.23; 실험치: C 53.76, H 3.90, N 5.24; $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}_4$; HPLC 잔류 시간: 19.7 min.

[0506] **화합물 307 {7c를 여분으로 갖는 3c, 동일}:**

[0507] **2-(4-클로로페닐)-4-[[페닐설폰일]옥시]-5-아미노-3(2H)-푸라는**

[0508] 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(4-클로로페닐)-푸란-3-온을 질소 가스 하에서 16시간 동안 50 mL의 건조 THF 중에서 4.7 g K_2CO_3 및 4.25 mL의 벤젠설폰일 클로라이드와 함께 교반하였다. 반응을 여과하고, 여액을 24 mL 1N HCl로 산성화시키고, 20 mL의 디에틸 에테르로 5회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 염수로 여과하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 여과 후에, 100 mL의 헥산을 용액에 첨가하여 침전물을 형성시키고, 이를 진공 여과를 이용하여 수집하고, MeOH로 재결정화하였다. 수율 = 17%. mp 190–195°C; FTIR 3034, 1630; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.54 (s, 2H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.54 (s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 181.2, 173.4, 135.2, 135.0, 134.2, 133.9, 129.7, 129.2, 129.1, 129.0, 106.6, 82.9. 원소분석 이론치: C 52.54, H 3.31, N 3.83, Cl 9.69; 실험치: C 52.50, H 3.33, N 3.79, Cl 9.84; $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}_5\text{S}$; HPLC 잔류 시간: 32.2 min.

[0509] **화합물 404 {41c 또는 4c}:**

[0510] **N-(3,4-디하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)메탄설폰아미드**

[0511] 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(4-클로로페닐)-푸란-3-온을 질소 가스 하에서 16시간 동안 50 mL의 건조 THF 중

에서 4.6 g K_2CO_3 및 1.5 mL의 메탄설폰닐 클로라이드와 함께 교반하였다. 반응을 여과하고, 여액을 24 mL 1N HCl로 산성화시키고, 20 mL의 디에틸 에테르로 5회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 염수로 여과하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 여과 후에, 100 mL의 헥산을 용액에 첨가하여, 침전물을 형성시키고, 이를 진공 여과를 이용하여 수집하고, MeOH로 재결정화하였다. 물질을 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하였다. 수율 = 18%. mp 175 °C; FTIR 3169, 1616; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.41 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 185.7, 165.1, 140.7, 136.9, 135.9, 133.5, 130.0, 129.7, 40.7. 원소분석 이론치: C 43.50, H 3.32, Cl 11.67, N 4.61; 실험치: C 43.66, H 3.40, Cl 11.54, N 4.55; $C_{11}H_{10}ClNO_5S$; HPLC 잔류 시간: 25.2 min.

[0512] **화합물 405 {42c 또는 5c}:**

[0513] ***N*-(3,4-다하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)에탄설폰아미드**

[0514] 5g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(4-클로로페닐)-푸란-3-온을 질소 가스 하에서 16시간 동안 50 mL의 건조 THF 중에서 4.6 g K_2CO_3 및 2.1 mL의 에탄설폰닐 클로라이드와 함께 교반하였다. 반응을 여과하고, 여액을 24 mL 1N HCl로 산성화하고, 20 mL의 디에틸 에테르로 5회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 염수로 여과하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 여과 후에, 100 mL의 헥산을 용액에 첨가하여, 침전물을 형성시키고, 이를 진공 여과를 이용하여 수집하고 에틸 아세테이트로 재결정화하였다. 수율 = 21%. mp 183-185°C; FTIR 3181, 1616; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.41 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.68 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 185.8, 165.1, 140.7, 136.8, 136.1, 133.5, 130.0, 129.7, 48.0, 8.6. 원소분석 이론치: C 45.36, H 3.81, Cl 11.16, N 4.41; 실험치: C 45.42, H 3.85, Cl 11.06, N 4.37; $C_{12}H_{12}ClNO_5S$; HPLC 잔류 시간: 29.9 min.

[0515] 삭제

[0516] 삭제

[0517] 삭제

[0518] **화합물 406 {43c 또는 6c}:**

[0519] ***N*-(3,4-다하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)벤젠설폰아미드**

[0520] 5 g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(4-플루오로페닐)-푸란-3-온을 건조 질소 하에서 50mL 건조 THF 중에서 교반하였다. 반응을 얼음욕에서 냉각시키고, 1 당량의 트리에틸아민을 적가하였다. 반응을 실온으로 가온시키고, 클로로트리메틸실란을 적가하고, 반응을 수욕과 함께 30분 동안 온화하게 환류시켰다. 1 당량의 벤젠 설폰닐 클로라이드를 적가하였다. 1 당량의 TEA를 적가하고, 반응을 수욕과 함께 1시간 동안 온화하게 환류시켰다. 반응을 실온으로 냉각시키고, 1 당량의 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 암모늄 설페이트 포화용액을 첨가하여 반응을 켄칭시키고, 반응을 20mL 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 에테르를 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 고형물을 수득하고, 이를 메탄올로 재결정화하였다.

[0521] **화합물 407 {44c 또는 7c}:**

[0522] ***N*-(3,4-다하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)아세트아미드**

[0523] 5 g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(4-플루오로페닐)-푸란-3-온을 건조 질소 하에서 50mL 건조 THF 중에서 교반하였다. 반응을 얼음욕에서 냉각시키고, 1 당량의 트리에틸아민을 적가하였다. 반응을 실온으로 가온시키고, 클로로트리메틸실란을 적가하고, 반응을 30분 동안 수욕으로 온화하게 환류시켰다. 1 당량의 아세틸 클로라이드

를 적가하였다. 1 당량의 TEA를 적가하고, 반응을 1시간 동안 수욕으로 온화하게 환류시켰다. 반응을 실온으로 냉각시키고, 1 당량의 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 암모늄 설페이트 포화용액을 첨가하여 반응을 켄칭시키고, 반응을 20mL 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 에테르를 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 고형물을 수득하고, 이를 메탄올로 재결정화하였다.

[0524] **화합물 409 {46c 또는 9c}:**

[0525] ***N*-(3,4-디하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)벤즈아미드**

[0526] 5 g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(4-플루오로페닐)-푸란-3-온을 건조 질소 하에서 50mL 건조 THF 중에서 교반하였다. 반응을 얼음욕에서 냉각시키고, 1 당량의 트리에틸아민을 적가하였다. 반응을 실온으로 가온시키고, 클로로트리메틸실란을 적가하고, 반응을 30분 동안 수욕으로 온화하게 환류시켰다. 1 당량의 벤조일 클로라이드를 적가하였다. 1 당량의 TEA를 적가하고, 반응을 1시간 동안 수욕으로 온화하게 환류시켰다. 반응을 실온으로 냉각시키고, 1 당량의 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 첨가하고 30분 동안 교반하였다. 암모늄 설페이트 포화용액을 첨가하여 반응을 켄칭시키고, 반응을 20mL 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 에테르를 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 고형물을 수득하고, 이를 메탄올로 재결정화하였다.

[0527] **화합물 412 {48c 또는 12c}:**

[0528] ***N*-(3,4-디하이드록시-5-(4-클로로페닐)-2-푸라닐)숙신이미드**

[0529] 5 g의 5-아미노-4-하이드록시-2-(4-플루오로페닐)-푸란-3-온을 건조 질소 하에서 50mL 피리딘 중에서 교반하였다. 1 당량의 숙신산 무수물을 첨가하고, 반응을 1시간 동안 수욕으로 온화하게 환류시켰다. 암모늄 설페이트 포화용액을 첨가하여 반응을 켄칭시키고, 반응을 20mL 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 비카보네이트 포화용액 및 염수로 세척하고, 에테르를 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 고형물을 수득하고, 이를 메탄올로 재결정화하였다.

표 5:

명세서에서 지지된 뉴클레오티드 및 아미노산 서열의 표

화합물명	설명	길이	타입	SEQ ID NO
EGF-유사 도메인 펩티드	DGDQCETSPC QNQGKCKDGL GEYTCCTCLE GFEGKNCELF	39	AA	1
EGF-유사 도메인 펩티드	CDXXXCXXK XGNGXCDXXC NNAACXXDX DC	31	AA	2
공통서열				
인간 ASPH 의 cDNA 서열 (GENBANK Accession No. S83325; 개시 메티오닌을 엔코딩하는 코돈은 밑줄 쳐짐)	<div>cggaacgtgc aatggccacg cgtaaagaatg ccaagagcag cgggaacagc agcagcagcg 61</div> <div>gtcccgagag cggtagacacg agtcgagcgc gcagagaccc cgggaccccg agagagacaa 121</div> <div>agcatggagc acacagagacg ggagagagag ggcagactctc gggagactta tctctcagcg 181</div> <div>ggcttctgac gatcgacttg ctggcgctct ggaactctgt agctgtcgct tgggttgatc 241</div> <div>ttgttgacta ggaagaagtc ctaggaaaac taggaactta tgaigtctgt ggtgatggag 301</div> <div>attttgatgc ggaatgatgc aagttttat taggaactta agagagatct acttcagagc 361</div> <div>cagcagtcgc gccagagagc gctgagccac acactgagcc cgaagagagc gttcctgtgg 421</div> <div>aggaagaaac ccagatatac gaagatgaag caaaagacaa aattcagctc ctctccctatg 481</div> <div>aaatggtaac cgcagaacat gctgagggag aagacttgca acaagaagat ggaagccagc 541</div> <div>gagacacaca acaagaagat gatgagtttc ttatggcgac tgatgtagat gatagatttg 601</div> <div>agacccctga acctgaagta tctcatgaag aaaccagaca tagttacac gtagagagaa 661</div> <div>cagtttcaca agactgtaac caggtatgag aagagatgat gctcgagcag gaaatccagc 721</div> <div>attccagtgca accagtagca gaagatgaac gatggcacca tgatcagat gatgaacat 781</div> <div>acaaagtcta tgggaacaca gcgtatatgt aactctaga aatgaaggg atagaacata 841</div> <div>cagaagtaac tgcctccccc gaggataatc ctgtagagca ttcaagagta attgtagaac 901</div> <div>aagtagatct ttttccctgtg gaagaaacgc aggaagcacc accgaacaca aatgaacaaa 961</div> <div>cagttgatcc agacaaacaa gcaaaagtta agaaagagaa gcttaacttt ttaataaatt1021</div> <div>ttgatagac catcaagctc gaacttgatc ctgcagacaa accctgtaaa aggggaacaa1081</div> <div>ttgagagag agtgaatgca tttaagagac tagtgcgcaa ataccctcaa agtccacagaa1141</div> <div>caagataacg gaagagccag tggagagatg atttgcttga gaagagagaa agtatagaa1201</div> <div>tgcacgtctg agcatctgag acctacacag agtgagcagc cctacacgag gtccctcgag1261</div> <div>acctgcgaaa gctgagcttg agagctcgct cagcagagca acaatttata ggcctatatg1321</div> <div>gaggttccct gcttaacctg cagagattag ttcaactatt tcccactgat acttcctaa1381</div> <div>aaatgacct tggctggga taacctctga tagagataaa tgacaatgca agaaagttt1441</div> <div>atgaagaggt gctgagtgat acactcaatg atgctgttgc taagctccat tatgtgtctaa1501</div> <div>tccctgaagg ccagaacaaa attgctgaga gcatccacata tttaagagaa ggaatagaat1561</div> <div>ccggagatcc tggcactgat gatggagatc ttattttoca cctgggggag gccatgcaga1621</div> <div>gggttgggaa caaaagagca tataagtgtg atgagcttgg gcacaagaga ggaactttg1681</div> <div>catctgtctg gcaacgctca ctctccaatg tgaatggact gaagacagag ccttggtgaa1741</div> <div>ccccaaagaa aacgggctac acagagttag taagctcttt agaaagaaac tggaggttaa1801</div> <div>tcccgatgaa aggccttgca gtgatggata aagcccaagg tctcttctgt cctgaggtatg1861</div> <div>aaaacctggg ggaacaaagg gactggagcc agttcacgct gtggcagcaa ggaagaaaga1921</div> <div>atgaaatgc ctgcacaaag gctctcaaaa cctctacatt actagaagag ttcccagaga1981</div> <div>caacaggtat ccagaagaga cagatcaaat attccatcat gaaccccggt actcacgtg2041</div> <div>ggcgcacac agggccacaa aactgcagcg tccgaatgca cctgggcttg gtgattccaa2101</div> <div>aggaaggttg cagagttcga tctgccacag agaccagcac ctgggaagaa ggaagggtgc2161</div> <div>tcaactttga tgactctttt gagcagcagg tacygcagga tgcctcatct ttcgcgtcag2221</div> <div>tattcatcgc ggaagcttgg catccggcac tgacacacaa gcaagagagc agcttccag2281</div> <div>caatttagca tgatttcagc caagcttggg aaactctgga gaga</div>	2324	DNA	3
인간 ASPH 의 아미노산 서열 (GenBank Accession No. S83325; His 모티프는 밑줄 쳐짐; 촉매 도메인 내의 보존된 서열은 진한 타입으로 표시됨)	<div>MAQRNAGS QNSGGSSSSG GGTNAGSSSP QARESTYAGG HNRKNGGLG QTSPTTNPWV 61</div> <div>IALLQWTVV AVFWTFLWV EKVLEKLTIV DADQGVGVV DAKVVLGLK EKVTSSEWV 121</div> <div>YEAHWVTFP EKVFFVWAFP QNIDSAKSG IQSLHEMNH ANHWSEDLQ QDQFFTFSPQ 181</div> <div>QKHQETMAT DVDRPFETLE FVSHSEHETV SYWVSEVTSQ DQDQMEEMM SGQENPSSSE 241</div> <div>PVVEDRLHG DTVQTVYQV EKVAVYEPLK NQIIEITDVT APPENPVED QVIVVEVSI 301</div> <div>PFVEQGVNP FETRKRKIDP HOKAVYKKKK PKLIJNKFTK IKASLDAKK LKRNKIKESA 361</div> <div>VNAFKELVRK YPGSPFARVY KACQEDQLAK KRSNSELVAG AISTYQEVAS LKDPVPDLAK 421</div> <div>LSLRRNSLRQ QFLGHQKSL LITQRLVQLF PMVTSLEMLD GVTLLIGDH DNARKVYEEV 481</div> <div>LSVTPEIDFA KVMGFILKA QNKARSIPY LKQSTRSDP GTDGRFPYH LGDAMQVGVN 541</div> <div>KEAYNVEYG HNRGHFAVW QRSLYVWNL KAQMNTPKK TQTTLEVLK EKNWKLIRDE 601</div> <div>GLAVNDFARK LFLFEDENLR EKDGNQFL KQQRNRNNA CKAPKTCIL LKFPFETTTC 661</div> <div>RRQIKYSIK HPTWVWHTT GPTNCRLESL LGLVIFKGC KIRCANHTKT WEDQVLIFD 721</div> <div>DSFHEWVOD ASFPRILFTV DVWPELITQ QRRSLPAT</div>	758	AA	4

[0530] 삭제

[0531] 삭제

[0532] 삭제

[0533] 삭제

[0534] 삭제

[0535] 삭제

[0536] 삭제

[0537]	삭제
[0538]	삭제
[0539]	삭제
[0540]	삭제
[0541]	삭제
[0542]	삭제
[0543]	삭제
[0544]	삭제
[0545]	삭제
[0546]	삭제
[0547]	삭제
[0548]	삭제
[0549]	삭제
[0550]	삭제
[0551]	삭제
[0552]	삭제
[0553]	삭제
[0554]	다른 구체예들

[0555] 삭제

[0556] 본 발명이 이의 바람직한 구체예를 참조로 하여 구체적으로 도시되고 기술되어 있지만, 당업자에 의해 형태 및 세부 사항의 다양한 변화가 첨부된 특허청구범위에 의해 포함된 본 발명의 범위로부터 벗어나지 않으면서 이루어질 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다.

참조문헌

본원에서 언급된 특허 및 과학 문헌은 당업자에게 이용 가능한 지식을 확립시킨다. 본원에서 인용된 모든 미국 특허 및 공개되거나 비공개된 미국특허출원은 참고로 포함된다. 본원에서 인용된 모든 공개된 해외 특허 및 특허 출원은 본원에서 참고로 포함된다. 본원에서 인용된 모든 다른 공개된 참고문헌, 문헌, 사본 및 과학 문헌은 본원에 참고로 포함된다.

특허문헌

1. U.S. Pat. No. 6,797,696; issued 2004-09-28, "Diagnosis and treatment of malignant neoplasms" by Wands; Jack R. (Waban, MA), de la Monte; Suzanne M. (East Greenwich, RI), Ince; Nedim (Boston, MA), Carlson; Rolf I. (Boston, MA).
2. U.S. Pat. No. 6,783,758; issued 2004-12-28, "Diagnosis and treatment of malignant neoplasms" by Wands; Jack R. (Waban, MA), de la Monte; Suzanne M. (East Greenwich, RI), Deutch; Alan H. (Columbia, MD), Ghanbari; Hossein A. (Potomac, MD).
3. U.S. Pat. No. 6,812,206; issued 2004-11-02, "Diagnosis and treatment of malignant neoplasms" by Wands; Jack R. (Waban, MA), de la Monte; Suzanne M. (East Greenwich, RI), Ince; Nedim (Boston, MA), Carlson; Rolf I. (Boston, MA)
4. U.S. Pat. No. 6,815,415; issued 2004-11-09, "Diagnosis and treatment of malignant neoplasms" by Wands; Jack R. (Waban, MA), de la Monte; Suzanne M. (East Greenwich, RI), Ince; Nedim (Boston, MA), Carlson; Rolf I. (Waban, MA).
5. U.S. Pat. No. 6,835,370; issued 2004-12-28, "Diagnosis and treatment of malignant neoplasms" by Wands; Jack R. (Waban, MA), de la Monte; Suzanne M. (East Greenwich, RI), Deutch; Alan H. (Columbia, MD), Ghanbari; Hossein A. (Potomac, MD).
6. U.S. Pat. No. 7,094,556; issued 2006-08-22, "Diagnosis and treatment of malignant neoplasms" by Wands; Jack R. (Waban, MA), de la Monte; Suzanne M. (East Greenwich, RI), Ince; Nedim (Boston, MA), Carlson; Rolf I. (Waban, MA).
7. U.S. Pat. Application Publication, 2005/0123545, published 2005-06-09, "Diagnosis and treatment of malignant neoplasms" by Wands, Jack R.; (Waban, MA); de la Monte, Suzanne M.; (East Greenwich, RI); Deutch, Alan H.; (Columbia, MD); Ghanbari, Hossein A.; (Potomac, MD).

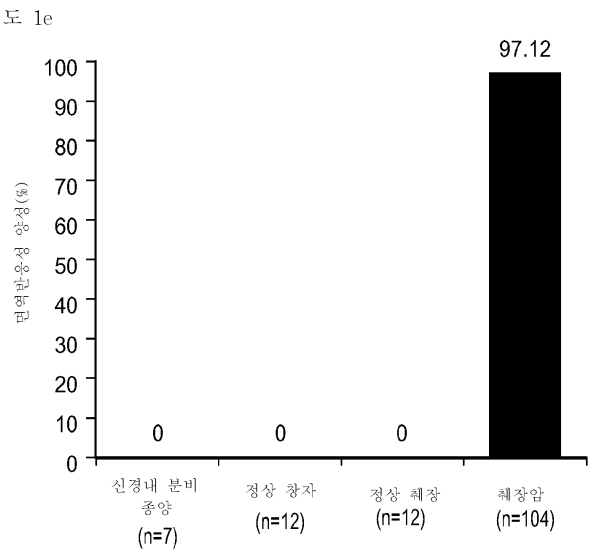
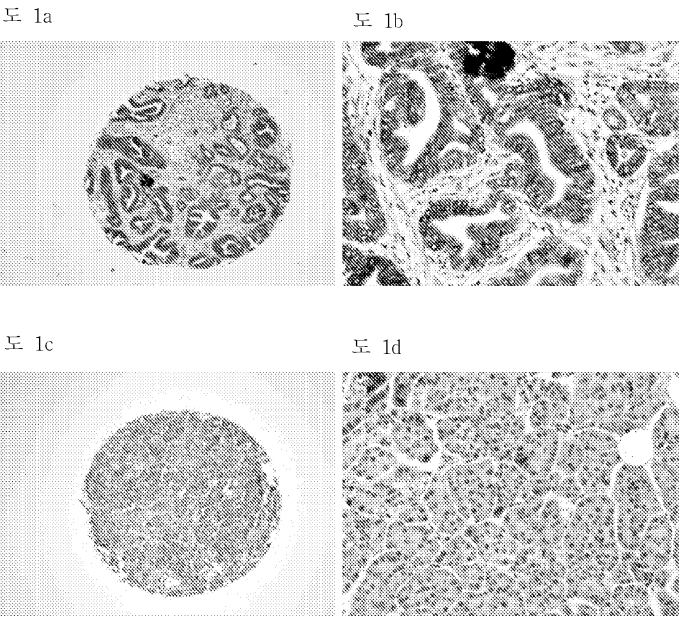
저널 문헌(Journal Articles)

1. Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH. (1999) An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. Ann Surg 229(6):790-800.
2. Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001.
3. Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999.
4. R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989).
5. L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994).

6. L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995).
7. Davis, CG, 1990, New Biol.2(5):410-9.
8. Blomquist et al., 1984, Proc Natl Acad Sci U S A. 81(23):7363-7.
9. Hommel et al., 1002, J Mol Biol. 227(1):271-82.
10. Doolittle et al., 1984, Nature. 307(5951):558-60.
11. Appella et al., 1988, FEBS Lett. 231(1):1-4.
12. Sorkin A., 2001, Biochem Soc Trans. Aug;29(Pt 4):480-4.
13. Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Ed., Eds. Osol, Mack Publishing Co., Chapter 89 (1980).
14. Digenis et al, J. Pharm. Sci., 83:915-921 (1994).
15. Vantini et al, Clinica Terapeutica, 145:445-451 (1993).
16. Yoshitomi et al, Chem. Pharm. Bull., 40:1902'1905 (1992).
17. Thoma et al, Pharmazie, 46:331-336 (1991).
18. Morishita et al, Drug Design and Delivery, 7:309-319 (1991).
19. Lin et al, Pharmaceutical Res., 8:919-924 (1991).
20. Martin et al, In: Physical Chemical Principles of 20 Pharmaceutical Sciences, 3rd Ed., pages 592-638 (1983).
21. Davis, In: Delivery Systems for Peptide Drugs, 125:1-21 (1986).
22. Illum et al, Int. J. Pharm., 46:261-265 (1988).
23. Ting et al, Pharm. Res., 9:1330-1335 (1992).
24. Gonda et al, Pharm. Res., 7:69-75 (1990).
25. Bjork et al, Int. J. Pharm., 62:187'192 (1990).
26. Illum et al, Int. J. Pharm., 39:189'199 (1987).
27. Lewis et al, Proc. Int. Symp. Control Rel. Bioact. Mater., 17:280-290 (1990).
28. Peppas et al, In: Hydrogels in Medicine and Pharmacy, 3:109-131 (1987).

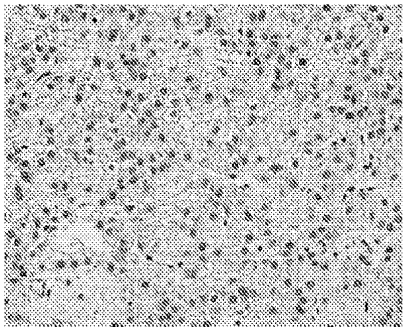
도면

도면1

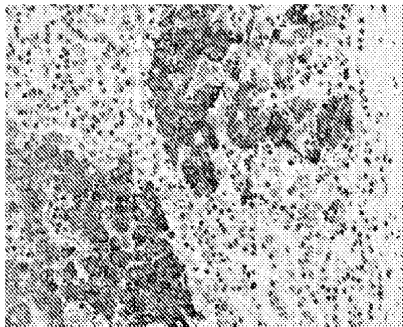


도면2

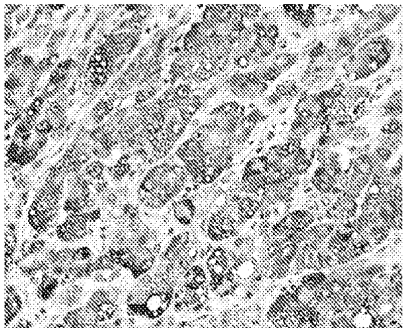
도 2a



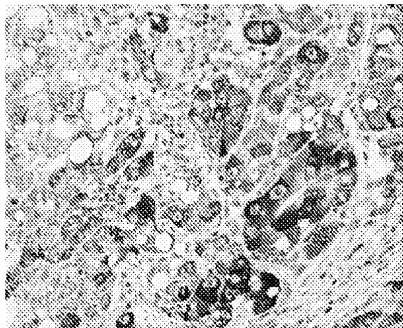
도 2b



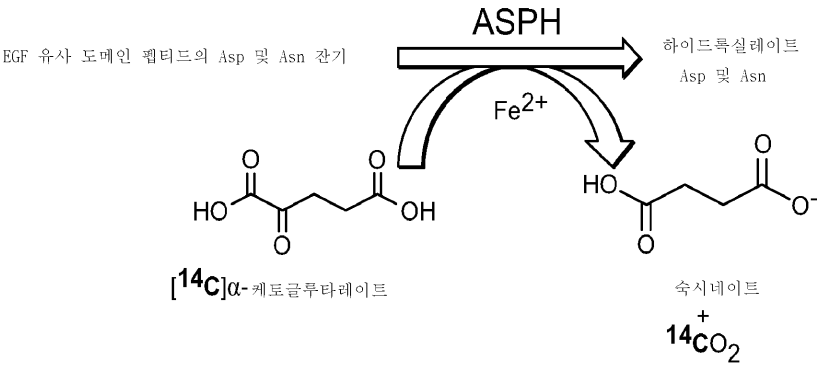
도 2c



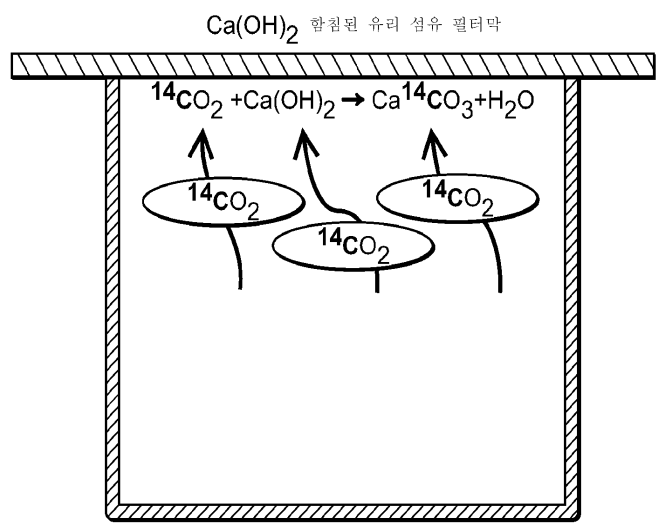
도 2d



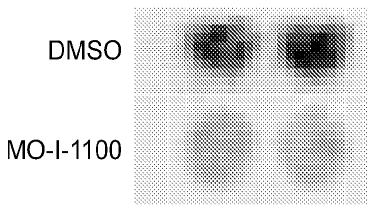
도면3a



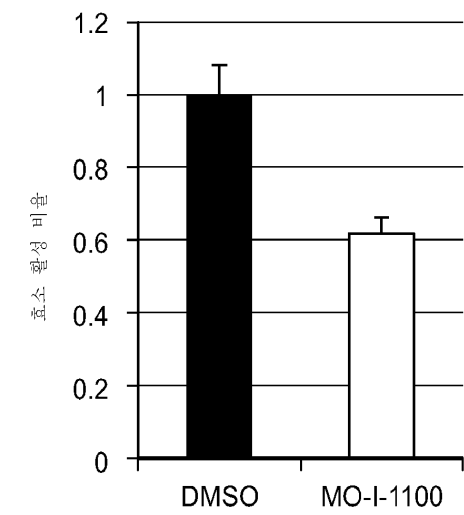
도면3b



도면3c

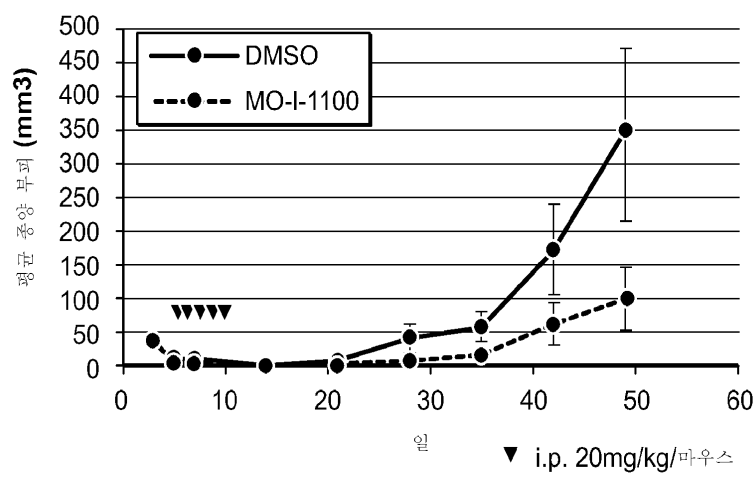


도면3d

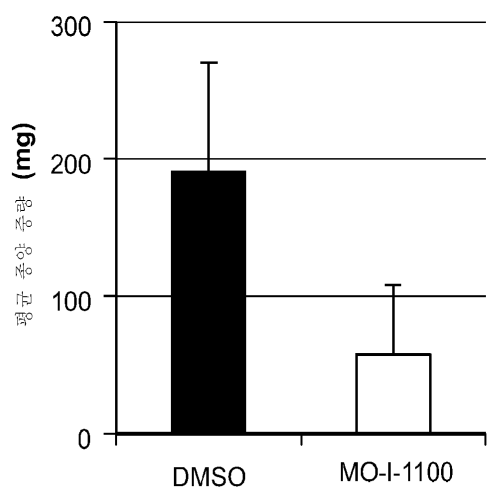


도면4

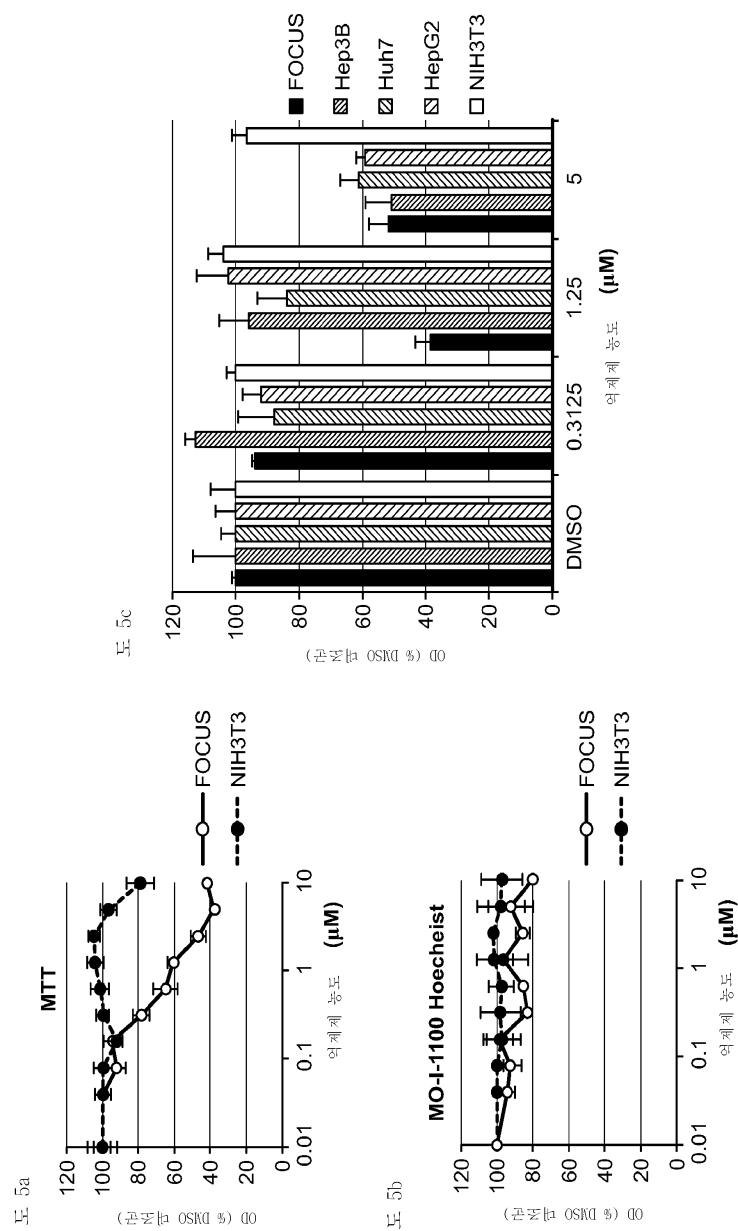
도 4a



도 4b

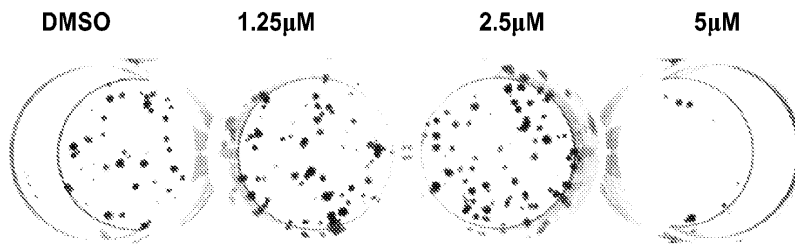


도면5

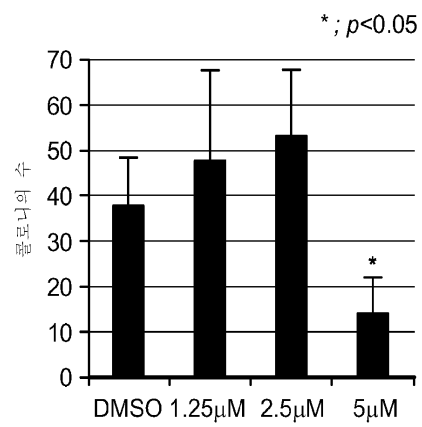


도면6

도 6a

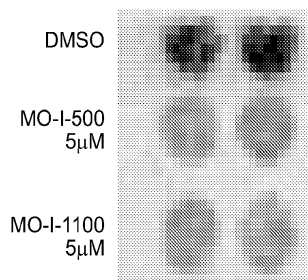


도 6b

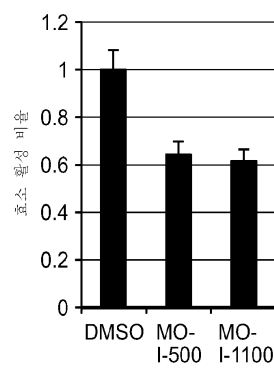


도면7

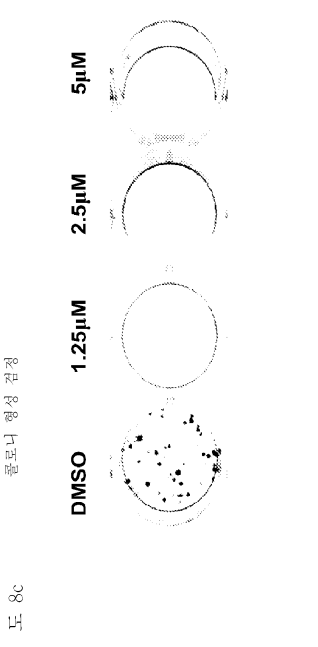
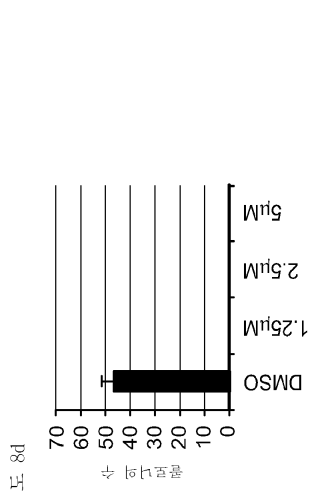
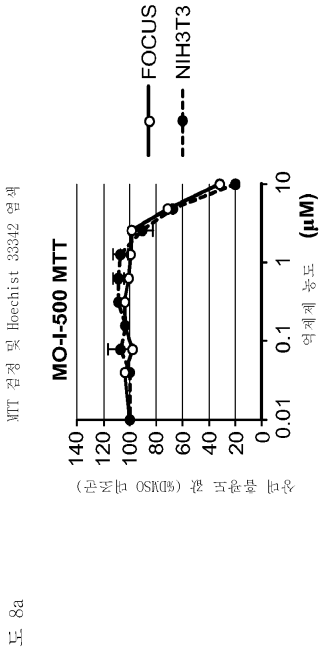
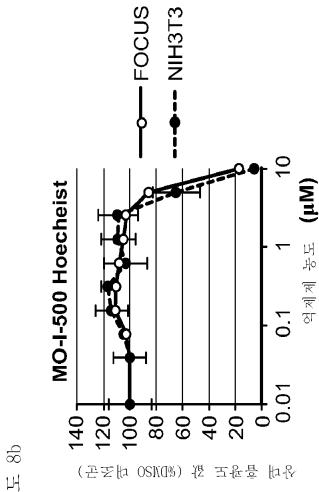
도 7a



도 7b

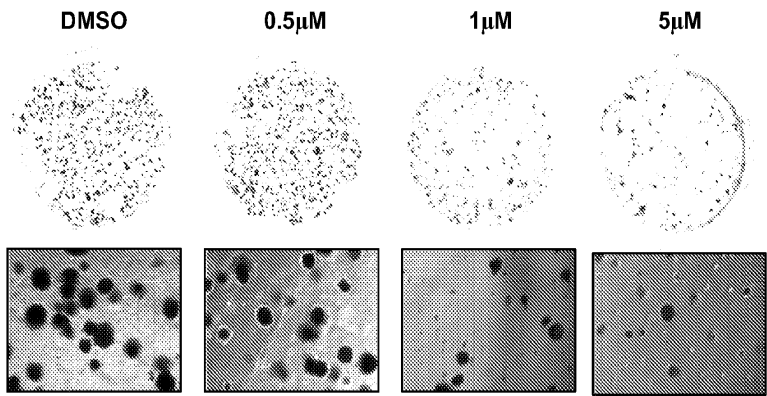


도면8

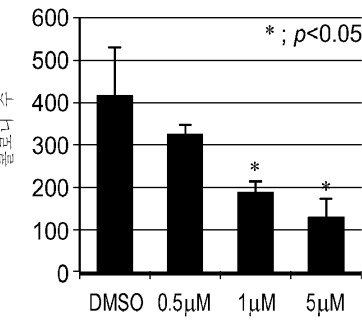


도면9

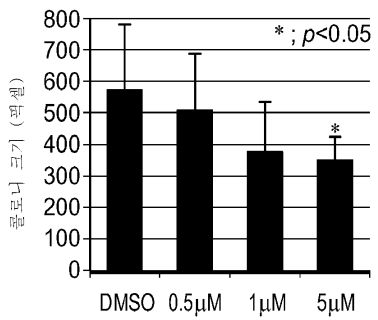
도 9a



도 9b

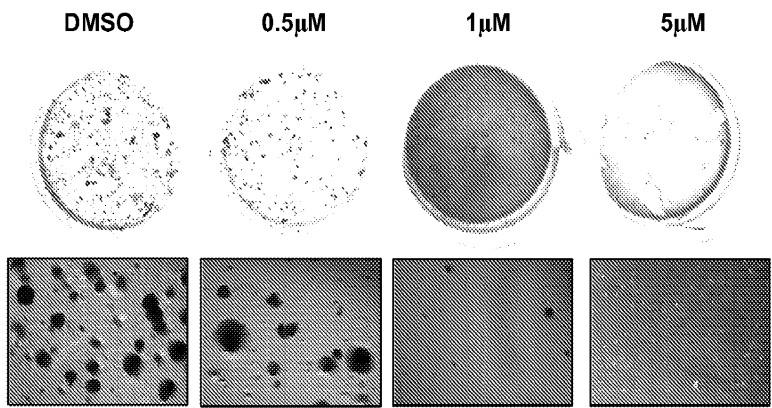


도 9c

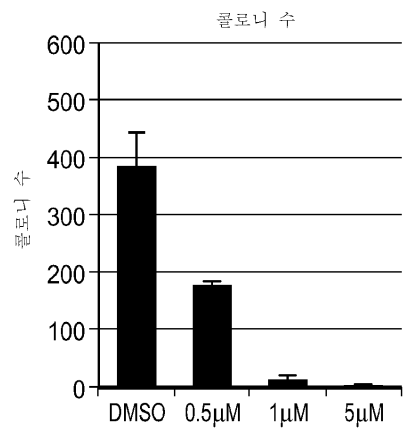


도면10

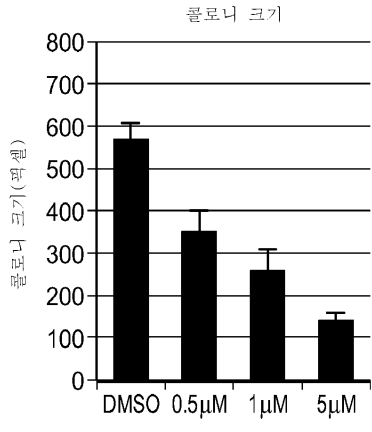
도 10a



도 10b

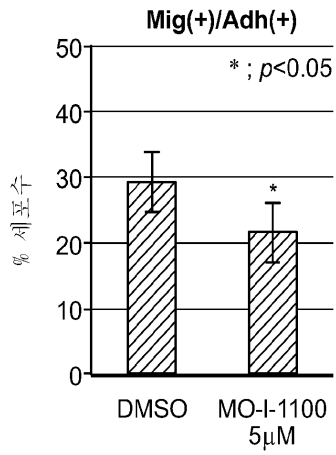


도 10c

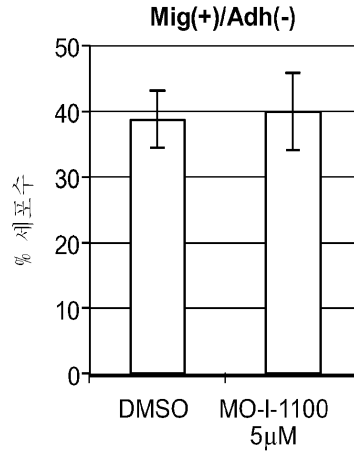


도면11

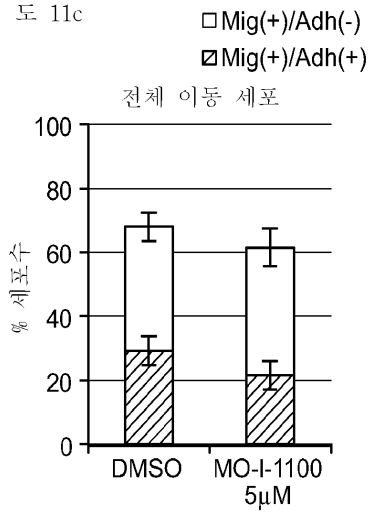
도 11a



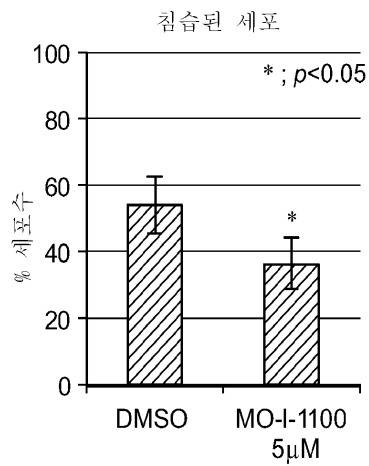
도 11b



도 11c

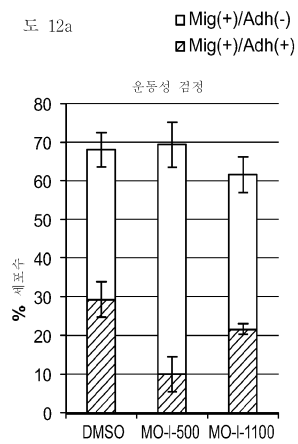


도 11d

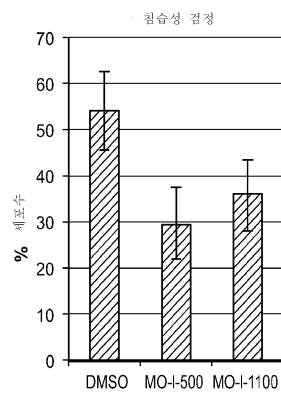


도면12

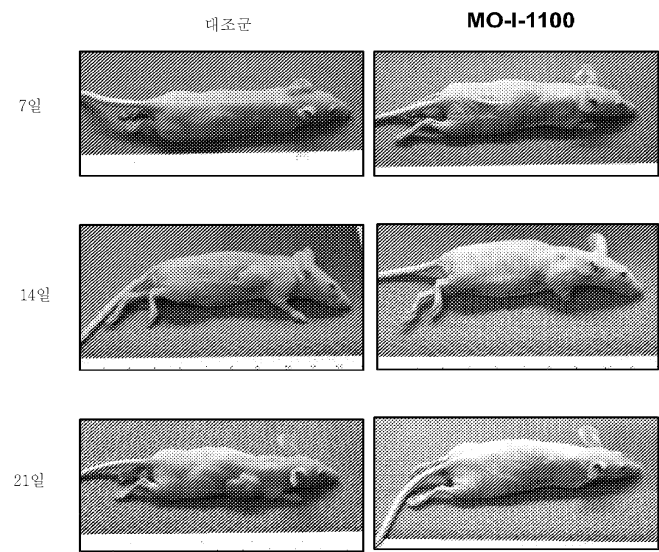
도 12a



도 12b



도면13a



도면13b

