

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0104165
(43) 공개일자 2012년09월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/12 (2006.01) **A61K 31/5377**
(2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(21) 출원번호 **10-2012-7007113**
(22) 출원일자(국제) **2010년09월02일**
심사청구일자 **없음**
(85) 번역문제출일자 **2012년03월19일**
(86) 국제출원번호 **PCT/US2010/047615**
(87) 국제공개번호 **WO 2011/028860**
국제공개일자 **2011년03월10일**
(30) 우선권주장
61/275,754 2009년09월02일 미국(US)

(71) 출원인
매사추세츠 제네럴 호스피털 코퍼레이션
미국, 매사추세츠 20114, 보스턴, 55 후르츠 스트리트
캔데라 테라퓨틱스 인코퍼레이티드
미국, 보스턴 매사추세츠 02199, 101 헌팅턴 애비뉴 - 4층, 파트너 이노베이션 펀드, 씨/오 칼 엠베르케
(72) 발명자
폴리, 마이클, 앤드류
미국, 매사추세츠 02467, 체스넛 힐, 94 쇼 로드
굴드, 로버트
미국, 매사추세츠 01915, 베벌리, 33 레이크쇼어 애비뉴
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
정영수

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **암 치료용 화합물 및 조성물**

(57) 요약

본 발명은 암의 치료 및 예방을 위한 화합물 및 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 정상 세포 대비 질환을 가진 세포에서 반응성 산소종 수준의 선택적 조절에 의해 치료될 수 있는 모든 질환에 대한 것이다. 상기 조성물의 제조 및 투여 방법이 또한 개시된다.

(72) 발명자

엘리엇, 피터

미국, 매사추세츠 01752, 말보로, 359 리틀필드 레인

맨디노바, 안나

미국, 매사추세츠 02460, 뉴턴, 390 린우드 애비뉴

리, 샘

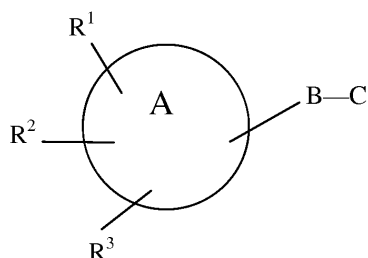
미국, 매사추세츠 02459, 뉴턴, 110 더블리 로드

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적으로 허용가능한 유도체:

[화학식 I]:



I

(여기서,

고리 A는 하나 이상의 모노시클릭 아릴, 하나 이상의 헤테로아릴, 3-7원 포화 또는 부분 불포화 카보시클릭 고리, 8-10원 바이시클릭 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 고리, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개의 헤테로원자를 갖는 7-10원 바이시클릭 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 고리, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개의 헤테로원자를 갖는 8-10원 바이시클릭 헤테로아릴 고리로 구성된 군으로부터 선택되며;

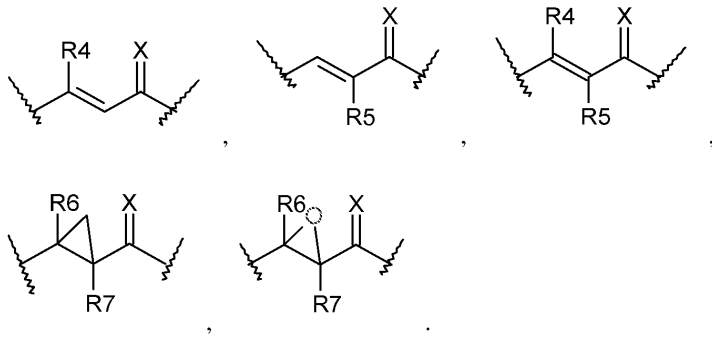
각각의 R^1 , R^2 , 및 R^3 은 수소, 할로젠, 중수소, CF_3 , CN, OR, SR, NRR, NRCOR, NRCONRR, $NRCO_2R$, COR, CO_2R , NOR, NO_2 , CONRR, $OC(O)NRR$, SO_2R , SO_2NRR , $NRSO_2R$, $NRSO_2NRR$, $C(O)C(O)R$, 또는 $C(O)CH_2C(O)R$, 알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 모르폴리노로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고,

여기서 R^1 및 R^2 또는 R^2 및 R^3 중 어느 하나는 선택적으로 함께 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-3개의 헤테로원자를 갖는 4-8원 포화, 부분 불포화, 또는 완전 불포화 고리를 형성하며;

각각의 R은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 지방족 부분(즉 알킬, 알케닐 또는 알키닐)으로부터 독립적으로 선택되거나,

또는 대안적으로, 동일한 질소 원자에 결합된 두 R 부분은 선택적으로 질소 원자와 함께 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-2개의 추가적인 헤테로원자를 갖는 3-7원 포화, 부분 불포화, 또는 완전 불포화 고리를 형성하고;

B는 하기로부터 선택된다:



(여기서:

R4, R5, R6 및 R7 은 치환 또는 비치환 C₁ 내지 C₁₂ 알킬, 치환 또는 비치환 C₁ 내지 C₁₂ 알케닐 또는 치환 또는 비치환 C₁ 내지 C₁₂ 알킬닐로부터 독립적으로 선택되고;

X는 O, S이고; 및

C는 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 포화 또는 불포화 헤테로아릴 또는 포화 또는 불포화 C₁ 내지 C₇ 헤테로시클릭이거나,

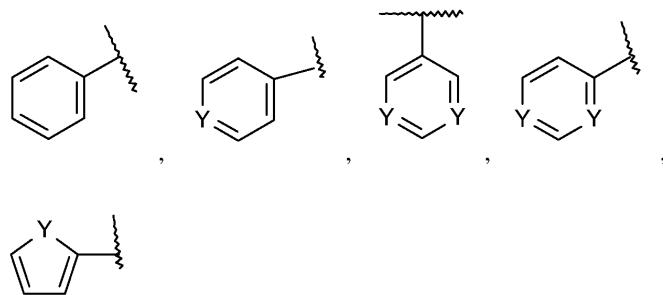
또는 C는 융합 고리이고;

여기서, 임의의 하나 이상의 H는 선택적으로 중수소로 대체된다)).

청구항 2

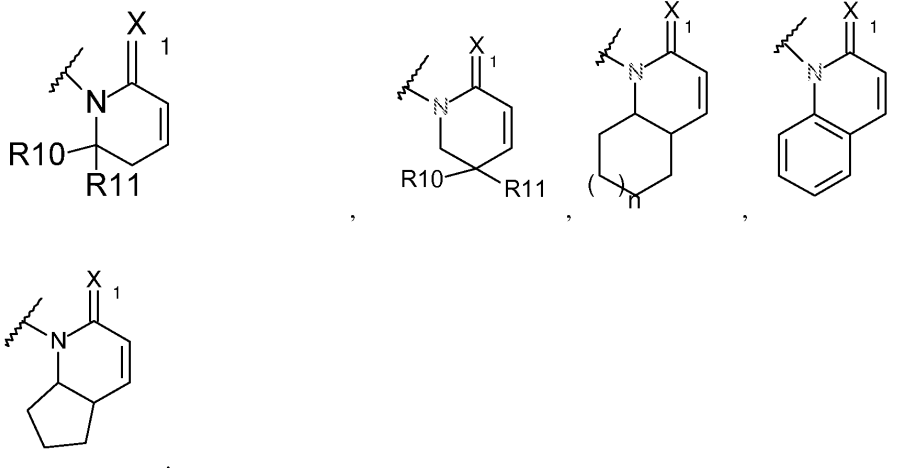
청구항 1에 있어서,

고리 A는 하기로부터 선택되고:



Y는 N, O 또는 S이며;

C는 하기로부터 선택되는 화합물:



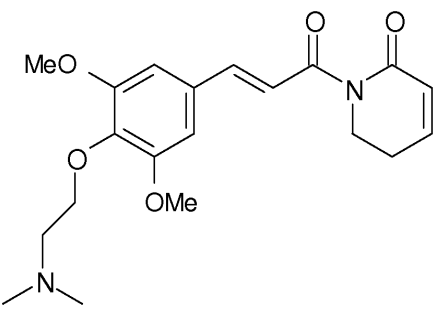
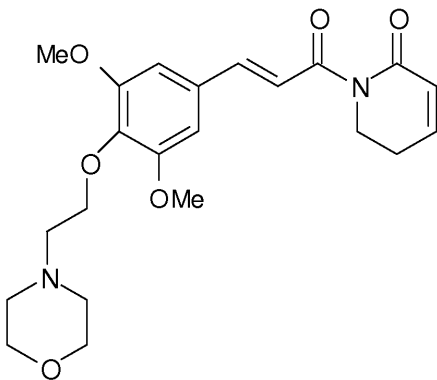
(여기서 C의 고리는 하나 이상의 R^{10} 및 R^{11} 로 선택적으로 치환되며, 상기 R^{10} 및 R^{11} 은 치환 또는 비치환 C_1 내지 C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환 C_1 내지 C_{12} 알켄 또는 치환 또는 비치환 C_1 내지 C_{12} 알칸, 에테르, 티오에테르, 아릴로부터 독립적으로 선택되고,

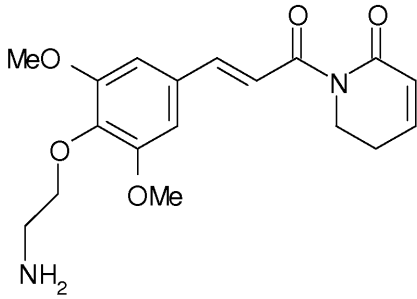
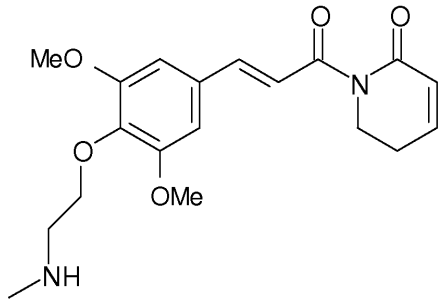
n 은 1, 2 또는 3이고; 및

X_1 은 O 또는 S이다).

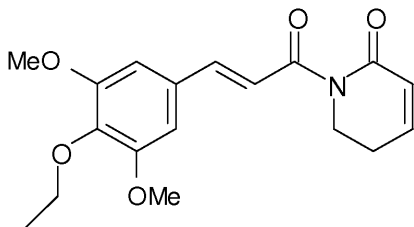
청구항 3

하기로부터 선택되는 화합물, 또는 이들의 약학적 염 또는 약학적으로 허용가능한 유도체:





및



청구항 4

하나 이상의 청구항 1의 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 5

청구항 4에 있어서, 하나 이상의 화학치료를 추가로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 6

청구항 1의 화합물 또는 그 염 또는 유사체의 치료적 유효량을 포함하는 약학적 조성물, 및 약학적 조성물의 제조 및/또는 투여를 위한 지시서를 포함하는 키트.

청구항 7

청구항 6에 있어서, 하나 이상의 화학치료를 추가로 포함하는 키트.

청구항 8

청구항 1의 화합물 또는 그 염 또는 유사체의 치료 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서의 암 치료 방법.

청구항 9

청구항 8에 있어서, 치료가 암의 추가 성장을 저해하는 방법.

청구항 10

청구항 8 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 암종, 육종, 흑색종, 췌장암, 유방암 또는 방광암인 방법.

청구항 11

청구항 8 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효량은 화학식 I의 화합물의 약 2.5mg/kg 내지 약 100mg/kg 인 방법.

청구항 12

청구항 1의 화합물을 포함하는 조성물의 유효량을 세포와 접촉시켜 세포 증식을 저해하는 단계를 포함하는 세포 증식의 저해 방법.

청구항 13

청구항 1의 화합물을 포함하는 조성물의 유효량을 세포 또는 세포군과 접촉시켜 세포 또는 세포군의 아포토시스를 증가시키는 단계를 포함하는 세포 또는 세포군의 아포토시스를 증가시키는 방법.

청구항 14

청구항 1의 화합물을 포함하는 조성물의 유효량을 세포 또는 세포군과 접촉시켜 세포 또는 세포군에서의 p53 활성을 증가시키는 단계를 포함하는 세포 또는 세포군에서의 p53 활성을 증가시키는 방법.

청구항 15

청구항 1에 있어서, 상기 염은 타르트레이트 또는 히드로클로라이드로부터 선택되는 화합물.

명세서

기술분야

[0001] 본 출원은 그 전문이 참조로 도입되는, 2009년 9월 2일자로 출원한 “암 치료용 화합물 및 조성물(COMPOUNDS AND COMPOSITIONS FOR TREATING CANCER)”이라는 표제의 미국 특허 가출원 번호 61/275,754를 우선권으로 청구한다.

[0002] 본 발명은 암의 치료 및 예방을 위한 화합물 및 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 정상 세포 대비 질환을 가진 세포에서 반응성 산소종 수준의 선택적 조절에 의해 치료될 수 있는 모든 질환에 대한 것이다. 상기 조성물의 제조 및 투여 방법이 또한 개시된다.

배경기술

[0003] 본 발명은 암을 치료 및 예방하거나 암의 강도 또는 기간을 감소시키기 위한 화합물 및 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 정상 세포 대비 질환을 가진 세포에서 반응성 산소종 수준의 선택적 조절에 의해 치료될 수 있는 모든 질환에 대한 것이다.

[0004] 모든 살아있는 호기성 세포는 보통 어느 정도의 반응성 산소종(ROS)에 노출되지만, ROS 수준이 상승하면 산화적 스트레스(OS)가 발생하여 산소 및 산소-유래 산화제를 만들어 내고, 이는 다시 세포 손상 속도를 증가시킨다. 세포는 ROS의 내인성 및 외인성 공급원에 모두 노출된다. 고수준에서 ROS는 DNA, 단백질, 지질, 및 다른 거대분자의 세포 손상을 통해 생리학적 기능을 손상시킬 수 있으며, 이는 암, 신경퇴화성 장애, 및 심혈관 질환 뿐만 아니라 노화를 포함하는 특정 인간 병리를 일으킬 수 있다. 또한 ROS는 아포토시스의 매개에 있어 중요하다.

[0005] 정상 세포가 아닌 암 세포에서 ROS의 수준을 선택적으로 증가시키는 것은 암 치료를 위해 안전하고 효과적인 방법이 될 수 있다.

[0006] ROS의 감소는 신경퇴화성 질환, 염증을 치료하며, 신경퇴화성 질환, 만성 염증성 질환, 염증성 장질환, 류마티스성 관절염, 건선, 다발성 경화증, 엔도톡신 쇼크, 골다공증, 알츠하이머 질환, 울혈성 심부전 및 피부 질환을 포함하는 광범위한 장애의 치료를 위한 것이다.

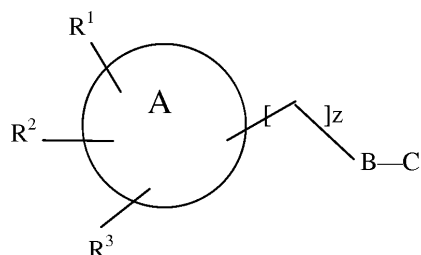
[0007] 암 세포에서 ROS를 증가시키면서도 정상 세포에서는 ROS 수준을 감소시키거나 유지할 수 있는 화합물이 여전히 요구되고 있다.

발명의 내용

[0008] 발명의 개요

[0009] 암의 치료 및 예방을 위해 유용한 화합물 및 조성물이 제공된다. 본 발명에는 하기 화학식 IA의 화합물, 또는 이들의 염, 유도체 또는 혼합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적으로 허용가능한 유도체가 포함된다:

[0010] [화학식 IA]



[0011] IA

[0012] 여기서:

[0013] 고리 A는 하나 이상의 모노시클릭 아릴, 하나 이상의 헤테로아릴, 3-7원 포화 또는 부분 불포화 카보시클릭 고리, 8-10원 바이시클릭 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 고리, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개의 헤테로원자를 갖는 7-10원 바이시클릭 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 고리, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개의 헤테로원자를 갖는 8-10원 바이시클릭 헤테로아릴 고리로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0014] 각각의 R¹, R², 및 R³은 수소, 할로젠, 중수소, CF₃, CN, OR, SR, NRR, NRCOR, NRCONRR, NRCO₂R, COR, CO₂R, NOR, NO₂, CONRR, OC(O)NRR, SO₂R, SO₂NRR, NRSO₂R, NRSO₂NRR, C(O)C(O)R, 또는 C(O)CH₂C(O)R, 알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 모르폴리노로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고,

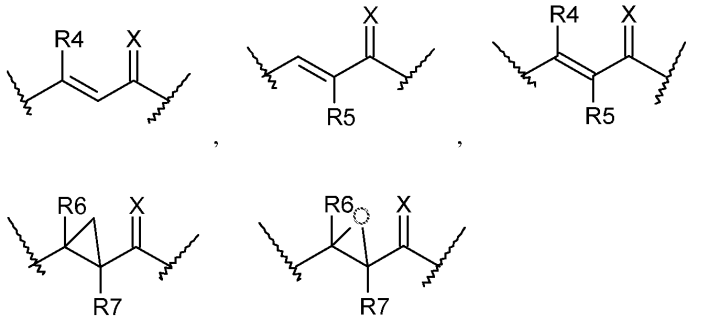
[0015] 여기서 R¹ 및 R² 또는 R² 및 R³ 중 어느 하나는 선택적으로 함께 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-3개의 헤테로원자를 갖는 4-8원 포화, 부분 불포화, 또는 완전 불포화 고리를 형성하며;

[0016] z는 0, 1 또는 2이고;

[0017] 각각의 R은 수소 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₄ 지방족 부분으로부터 독립적으로 선택되거나,

[0018] 또는 대안적으로, 동일한 질소 원자에 결합된 두 R 부분은 선택적으로 질소 원자와 함께 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-2개의 추가적인 헤테로원자를 갖는 3-7원 포화, 부분 불포화, 또는 완전 불포화 고리를 형성하고;

[0019] B는 하기로부터 선택되며:



[0020]

[0021] 여기서

[0022] R4, R5, R6 및 R7 은 치환 또는 비치환 C₁ 내지 C₁₂ 알킬, 치환 또는 비치환 C₁ 내지 C₁₂ 알케닐 또는 치환 또는 비치환 C₁ 내지 C₁₂ 알킬닐로부터 독립적으로 선택되고;

[0023] X는 O, S이고; 및

[0024] C는 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 포화 또는 불포화 헤테로아릴 또는 포화 또는 불포화 C₁ 내지 C₇ 헤테로시클릭이거나,

[0025] C는 융합 고리이고;

[0026] 여기서, 임의의 하나 이상의 H는 선택적으로 중수소로 대체된다.

[0027] 본 발명의 화합물은 파이프롤리딘을 원료로 사용하여 제조하지만, 파이프롤리딘에 비해 여러 장점을 제공할 수 있다. 실험 조사 과정에서, DMSO 중 0.25 mg/ml를 초과하는 파이프롤리딘은 인산염 완충 식염수중 또는 수중에 1:10으로 희석되는 경우 침전하는 것으로 나타났다. 또한 파이프롤리딘은 0.1 mg/mL에서는 수중 가용성인 것으로 나타났다. 본 발명의 화합물은 25mg/mL 이상의 농도에서 수중 가용성이 매우 높아 약학적 제조 및 전달을 촉진한다. 여러 화학치료제는 암 세포 및 정상 세포 모두에서 ROS 수준을 일시적으로 증가시킨다. 대조적으로 본 발명의 화합물은 매우 큰 치료 창을 가지며, 정상 세포에서 ROS를 증가시키거나 DNA를 손상시키지 않는다. 에토포시드, 5-플루오로우라실, 시스플라틴 및 탁솔과 같은 현재의 표준 물질에 비해, 본 발명의 약물은 대조군의 백분율에 대비한 순수한 암 세포 성장(흑색종, 난소암, 신장암, 교모세포종, 약물 내성 소세포성 폐암 세포주)에 대해 그 효과가 필적한다.

도면의 간단한 설명

[0028] 도 1은 췌장 세포에 대한 화합물의 효과를 나타낸다.

도 2는 본 발명의 화합물의 존재 하 정상 유방 상피의 생활성을 나타낸다.

도 3은EJ 방광암종 세포에 대한 화합물의 효과를 나타낸다.

도 4는 췌장 세포에 대한 화합물의 효과를 나타낸다.

도 5는 방광 종양 이종이식편을 보유한 마우스에 대한 SP2007 및 SP83의 효과를 나타낸다.

도 6은 암의 다양한 표지를 표적으로 하는 암 치료법을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 정의

[0030] "약" 또는 "대략"이라는 용어는 당업자에 의해 결정되는 특정 값의 허용가능한 오차 범위 내를 의미하며, 부분적으로 어떻게 값이 측정되거나 결정되는지, 즉 측정계의 한계에 의존할 것이다. 예를 들어 "약"은 당분야에서의 실시별로 1 또는 그 이상의 표준 편차 내를 의미할 수 있다. 대안적으로 제형물에 관하여 "약"은 최대 10%, 바람직하게는 최대 5% 범위를 의미할 수 있다.

[0031] "알킬", "알케닐", "알록시", "알킬렌", "알케닐렌", "알케닐", "알킬(아릴렌)", "알킬", 및 "아릴(알킬

렌)"이라는 용어에는 선형 및 분기형 알킬, 알케닐, 알콕시, 알킬렌, 알케닐렌, 알킬(아릴렌), 및 아릴(알킬렌)기가 각각 비제한적으로 포함된다.

[0032] "약학적으로 허용가능한"이라는 어구는 포유류에 투여 시 생리학적으로 관용가능하며 전형적으로 알려지성이거나 유사한 원치않는 반응, 예컨대 급성 위연동 이상항진, 현기증 등을 일으키지 않는 화합물 또는 조성물을 나타낸다.

[0033] "화합물의 유효량"이란 증상, 장애 또는 상태를 치료 또는 예방하기 위해 포유류에 투여 시, 상기 치료 또는 예방에 효과를 내기 충분한 화합물, 염 또는 염들(그 용매화물, 활성 대사산물, 전구약물, 또는 이들의 라세미체 또는 거울상이성질체(염이 키랄 중심을 갖는다고 가정할 때))의 양을 의미한다. "유효량"은 활성 성분, 치료할 증상, 장애, 또는 상태 및 그 중증도, 및 치료할 포유류의 연령, 체중, 신체 상태 및 반응성에 따라 다를 것이다. 본 발명의 하나의 구현예에 따르면, 화합물의 치료 유효량은 임의 하나의 상술된 장애를 치료하는데 효과적인 양이다. 화합물 또는 그 염 또는 염들은 제 2 약제(예컨대 약성 종양과 같은 임의의 상기 언급된 장애를 치료하기 위한 화학치료제, 또는 보조 화학치료제)로 증강될 수 있다.

[0034] "약학적 제형물의 유효량"은 일정 시기에 걸쳐 투여되는 대상체에서 상태를 치료 또는 예방하는데 효과적인, 예컨대 원하는 투여 간격 동안 치료 효과를 제공하는 기재된 약학적 제형물의 양이다. 일반적으로 약학적 제형물의 유효량에는 원하는 시기에 걸쳐 원하는 상태를 치료 또는 예방하기 위한 화합물, 그 염 또는 염들의 양이 포함된다.

[0035] 본원에서 사용되는 "치료하다"라는 용어에는 다음 중 하나 이상이 포함된다:

[0036] (a) 개시의 정지, 지연(즉 장애의 임상적 발현 이전 기간) 및/또는 장애의 발전 또는 악화의 위험성 감소;

[0037] (b) 예를 들어 암을 포함하는, 포유류에서 장애의 하나 이상의 증후의 경감 또는 완화; 또는

[0038] (c) 주어진 자극(예로 압력, 조직 손상 또는 저온)에 반응하는 것을 비제한적으로 포함하는, 포유류가 겪는 장애의 발현 강도 및/또는 기간의 경감 또는 완화.

[0039] "치료하다"라는 용어에는 또한 상태(예로 질환), 상태의 증후, 또는 상태에 대한 소인의 예방적 방지, 치료, 치유, 완화, 경감, 변경, 구제, 호전, 개선 또는 영향을 미치는 것이 포함된다.

[0040] 본원에서 사용되는 "지속 방출"이라는 용어는 동일한 활성 성분의 "즉시 방출" 제형물에 비해 더 낮은 피크 혈장 농도 및 연장된 T_{max} 를 일으키는 연장된 시기에 걸친 활성 성분의 방출을 나타낸다.

[0041] "생체이용률"이라는 용어는 활성 성분(화합물, 그 염 또는 염들) 또는 활성 부분이 약물 산물로부터 흡수되고 전신적으로 이용가능하게 되는 속도 및 정도를 나타낸다.

[0042] "다형체"라는 용어는 물질의 결정학적으로 상이한 형태를 나타낸다.

[0043] 본원에서 사용되는 "수화물"이라는 용어에는 (i) 분자형 내에 조합된 물을 함유하는 물질 및 (ii) 하나 이상의 결정 물 분자를 함유하는 결정성 물질 또는 유리수를 함유하는 결정성 재료가 비제한적으로 포함된다.

[0044] 본원에서 사용되는 "용매화물"이라는 용어에는 용매 분자 또는 이온과 화합물 또는 그 염 또는 염들의 분자 또는 이온의 분자적 또는 이온적 복합체가 비제한적으로 포함된다.

[0045] "보조 화학치료제"라는 용어에는 화학치료제의 부작용을 치료, 완화, 경감 또는 호전시키는 제제가 포함된다. 상기 제제에는 혈액 세포 성장 및 성숙을 개질하는 것들이 포함된다. 보조 화학치료제의 예에는 필그라스탐 및 에리트로포이에틴이 비제한적으로 포함된다.

[0046] "염"이라는 용어에는 화합물 염 또는 염들, 복합체 및 활성 대사산물, 전구약물, 라세미체, 거울상이성질체, 및 이들의 수화물이 포함된다.

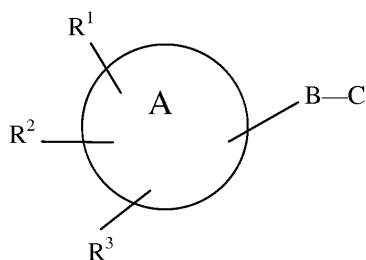
[0047] "화학치료제"라는 용어에는 약성 종양 및 이들의 전이를 고치거나, 예방, 치료, 치유, 완화, 경감, 변경, 구제, 호전, 개선 또는 영향을 미치는 임의의 제제가 포함된다. 상기 제제("항암제"로도 알려져 있음)의 예에는 프레드니손, 플루오로우라실(예로 5-플루오로우라실(5-FU)), 아나스트로졸, 비칼루타미드, 카르보플라틴, 시스플라틴, 클로람부실, 도세탁셀, 독소루비신, 플루타미드, 인터페론-알파, 레트로졸, 류프롤리드, 메게스트롤, 미토마이신, 파클리탁셀, 플리카마이신(Mithracin.TM.), 타목시펜, 티오테파, 토포테칸, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴 및 임의의 상기 물질의 임의의 조합이 비제한적으로 포함된다. 추가 예가 본원에 제공된다.

[0048] “수소” 또는 “H” 라는 용어에는 중수소를 포함하는 임의 형태의 수소가 포함된다.

[0049] **화합물**

[0050] 본 발명은 암을 치료 및 예방하는 화합물 및 조성물을 제공한다. 본 발명의 화합물에는 하기 화학식 I의 화합물, 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적으로 허용가능한 유도체가 포함된다:

[0051] [화학식 I]:



I

[0052]

[0053] 여기서:

[0054] 고리 A는 하나 이상의 모노시클릭 아릴, 하나 이상의 헤테로아릴, 3-7원 포화 또는 부분 불포화 카보시클릭 고리, 8-10원 바이시클릭 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 고리, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개의 헤테로원자를 갖는 7-10원 바이시클릭 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 고리, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개의 헤테로원자를 갖는 8-10원 바이시클릭 헤테로아릴 고리로 구성된 군으로부터 선택되며;

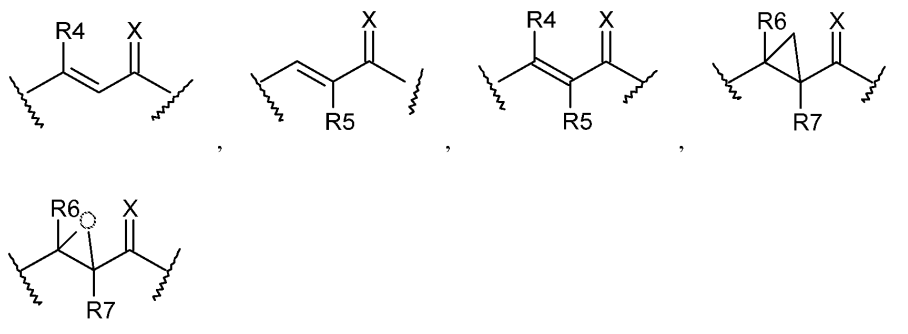
[0055] 각각의 R^1 , R^2 , 및 R^3 은 수소, 할로젠, 중수소, CF_3 , CN, OR, SR, NRR, NRCOR, NRCONRR, $NRCO_2R$, COR, CO_2R , NOR, NO_2 , CONRR, $OC(O)NRR$, SO_2R , SO_2NRR , $NRSO_2R$, $NRSO_2NRR$, $C(O)C(O)R$, 또는 $C(O)CH_2C(O)R$, 알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 모르폴리노로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고,

[0056] 여기서 R^1 및 R^2 또는 R^2 및 R^3 중 어느 하나는 선택적으로 함께 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-3개의 헤테로원자를 갖는 4-8원 포화, 부분 불포화, 또는 완전 불포화 고리를 형성하며;

[0057] 각각의 R은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 지방족 부분(즉, 알킬, 알케닐, 또는 알키닐)으로부터 독립적으로 선택되거나,

[0058] 또는 대안적으로, 동일한 질소 원자에 결합된 두 R 부분은 선택적으로 질소 원자와 함께 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-2개의 추가적인 헤테로원자를 갖는 3-7원 포화, 부분 불포화, 또는 완전 불포화 고리를 형성하고;

[0059] B는 하기로부터 선택되며:



[0060]

[0061] 여기서

[0062] R4, R5, R6 및 R7 은 치환 또는 비치환 C₁ 내지 C₁₂ 알킬, 치환 또는 비치환 C₁ 내지 C₁₂ 알케닐 또는 치환 또는 비치환 C₁ 내지 C₁₂ 알키닐로부터 독립적으로 선택되고;

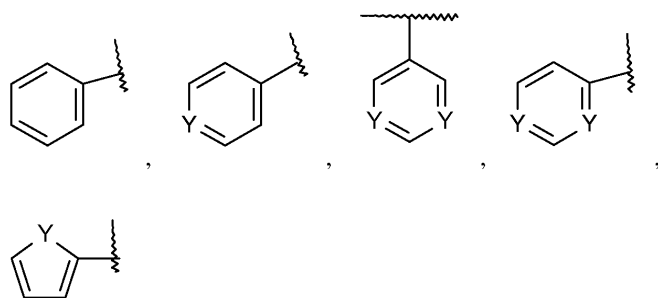
[0063] X는 O, S이고; 및

[0064] C는 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 포화 또는 불포화 헤테로아릴 또는 포화 또는 불포화 C₁ 내지 C₇ 헤테로시클릭이거나,

[0065] 또는 C는 융합 고리이고; 및

[0066] 여기서, 임의의 하나 이상의 H는 선택적으로 중수소로 대체된다.

[0067] 또 다른 구현예에 있어서, 본 발명의 화합물은 상기 화학식 I의 화합물에서 고리 A가 하기로부터 선택되며:

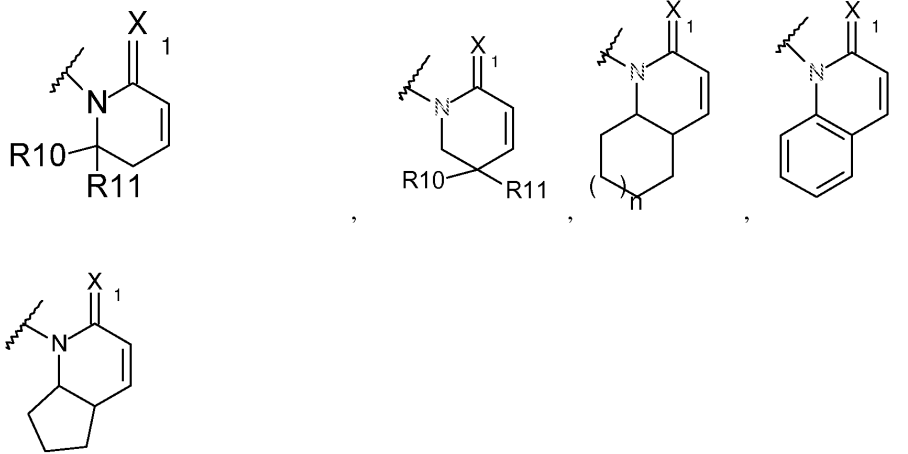


[0068]

[0069] 상기 고리는 상기 정의된 R1, R2 및 R3을 수반하고;

[0070] Y가 N, O 또는 S이고; 및

[0071] C가 하기로부터 선택되며:



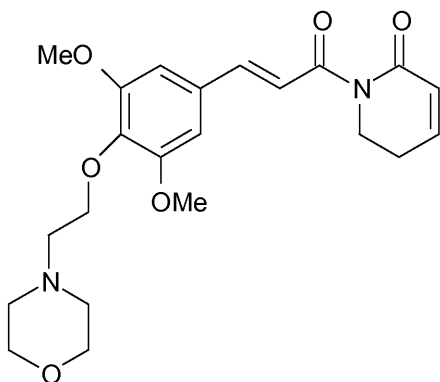
[0072]

[0073] 상기 고리는 하나 이상의 R^{10} 및 R^{11} 로 선택적으로 치환되고, 여기서 R^{10} 및 R^{11} 은 치환 또는 비치환 C_1 내지 C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환 C_1 내지 C_{12} 알케닐 또는 치환 또는 비치환 C_1 내지 C_{12} 알키닐, 에테르, 티오에테르, 아릴로부터 독립적으로 선택되며,

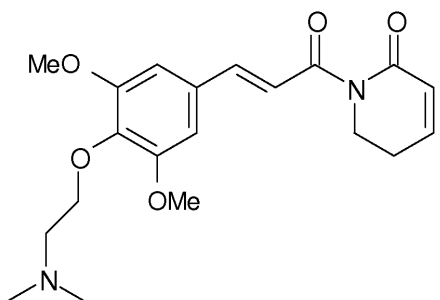
[0074] n은 1, 2 또는 3이고;

[0075] X_1 은 0 또는 S이다.

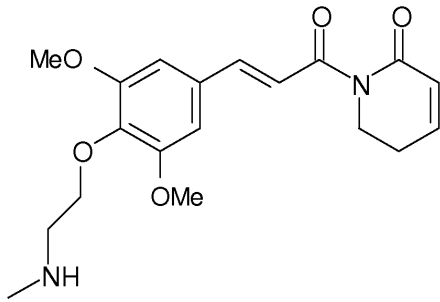
[0076] 바람직한 구현예에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화합물로 나타낸다:



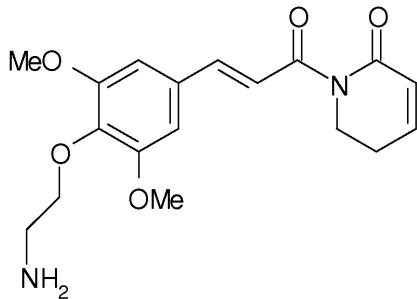
[0077]



[0078]

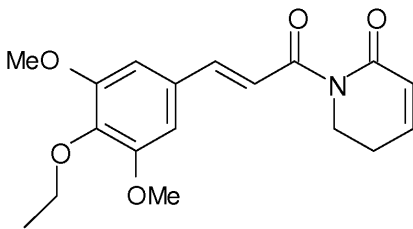


[0079]



[0080]

및



[0081]

[0082]

하나의 구현예에 있어서, 본 발명의 화합물은 정상 세포가 아닌 암 세포에서 ROS를 증가시키는 단백질과 상호작용한다. 하나의 구현예에 있어서, 본 발명의 화합물은 포스포- JNK 수준을 증가시킨다. 하나의 구현예에 있어서, 본 발명의 화합물은 p53 활성을 증가시킨다. 하나의 구현예에 있어서, 본 발명의 화합물은 p21 활성을 증가시킨다. 하나의 구현예에 있어서, 본 발명의 화합물은 친-생존 유전자 활성을 감소시킨다. 하나의 구현예에 있어서, 본 발명의 화합물은 암 세포주에서 아포토시스를 유도한다.

[0083]

또 다른 구현예에 있어서, 본 발명의 하나 이상의 화합물은 암 치료에 사용된다. 또 다른 구현예에는 본 발명의 화합물 투여에 의해 아포토시스를 증가시키는 방법이 포함된다. 또 다른 구현예에는 본 발명의 하나 이상의 화합물 투여에 의해 p53 활성을 증가시키는 방법이 포함된다. 또 다른 구현예에는 본 발명의 하나 이상의 화합물 투여에 의해 p21 활성을 증가시키는 방법이 포함된다. 또 다른 구현예에는 본 발명의 하나 이상의 화합물 투여에 의해 암 세포에서 DNA 손상을 우선적으로 유도하는 방법이 포함된다. 또 다른 구현예에는 본 발명의 하나 이상의 화합물 투여에 의한 정상 세포에서의 DNA 손상 억제 방법이다.

[0084]

또 다른 구현예에 있어서, 본 발명은 정상 세포 생존에 연관된 단백질의 발현을 개선시키는 방법을 제공한다. 또 다른 구현예에 있어서, 본 발명은 암 세포를 사멸시키면서 정상 세포를 살려두는 방법을 제공한다.

[0085]

또 다른 구현예에 있어서, 본 발명은 약 100mg/kg 내지 약 3000mg/kg 용량으로 본 발명의 화합물을 투여하는 방법을 제공한다. 또 다른 구현예에 있어서 본 발명은 약 2.5mg/kg 내지 약 10mg/kg 용량으로 본 발명의 화합물을 투여하는 방법을 제공한다. 다른 구현예에 있어서, 치료 유효량은 50 mg/kg 미만, 예컨대 45 mg/kg 미만, 40 mg/kg 미만, 35 mg/kg 미만, 30 mg/kg 미만, 25 mg/kg 미만, 20 mg/kg 미만 또는 15 mg/kg 미만이다. 다른 구현예에 있어서, 치료 유효량은 10 mg/kg 미만, 예컨대 9 mg/kg 미만, 8 mg/kg 미만, 7 mg/kg 미만, 6 mg/kg 미만, 5 mg/kg 미만, 4 mg/kg 미만, 3 mg/kg 미만 또는 2 mg/kg 미만이다. 다른 구현예에 있어서, 치료 유효량은 1.5 mg/kg 미만, 예컨대 1.4 mg/kg 미만, 1.3 mg/kg 미만, 1.2 mg/kg 미만, 1.1 mg/kg 미만, 1 mg/kg 미만, 0.9 mg/kg 미만, 0.8 mg/kg 미만, 0.7 mg/kg 미만, 0.6 mg/kg 미만, 0.5 mg/kg 미만, 0.4 mg/kg 미만, 0.3

mg/kg 미만, 0.2mg/kg 미만 또는 0.1 mg/kg 미만이다.

- [0086] 또 다른 측면에 있어서, 본 발명은 세포 증식의 저해 방법을 제공한다. 다른 구현예에 있어서, 세포 증식의 저해 방법에는 세포를 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물의 유효량과 접촉시켜 세포의 증식을 저해하는 단계가 포함된다. 다른 구현예에 있어서, 상기 방법에는 세포를 본 발명의 화합물 및 화학치료제와 접촉시키는 단계가 추가로 포함된다. 또 다른 측면에 있어서, 본 발명은 세포 또는 세포군의 아폽토시스 증가 방법을 제공한다. 다른 구현예에 있어서, 세포 또는 세포군의 아폽토시스 증가 방법에는 세포 또는 세포군을 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물의 유효량과 접촉시켜 세포 또는 세포군의 아폽토시스를 증가시키는 단계가 포함된다. 다른 구현예에 있어서, 세포군 중 아폽토시스를 겪는 세포의 수는 2배 이상 증가된다. 다른 구현예에 있어서, 세포군 중 아폽토시스를 겪는 세포의 수는 5배 이상 증가된다. 다른 구현예에 있어서, 세포군 중 아폽토시스를 겪는 세포의 수는 10배 이상 증가된다. 다른 구현예에 있어서, 상기 방법에는 세포를 본 발명의 화합물 및 화학치료제와 접촉시키는 단계가 추가로 포함된다.
- [0087] 또 다른 구현예에 있어서, 본 발명의 하나 이상의 화합물은 하나 이상의 화학치료제와 함께 투여된다. 또 다른 구현예에 있어서, 본 발명의 하나 이상의 화합물은 하나 이상의 화학치료제 이전에 투여된다. 또 다른 구현예에 있어서, 본 발명의 하나 이상의 화합물은 하나 이상의 화학치료제 이후에 투여된다.
- [0088] 화학치료제에는 암 치료를 위해 대상체에 투여되는 제제가 비제한적으로 포함된다. 화학치료제에는 항증식 화합물, 항암 화합물, 항암 보조 증강제 및 방사활성제가 비제한적으로 포함된다. 당업자는 다양한 화학치료제에 익숙하거나, 암 치료를 위해 의학 분야에서 사용되는 일상 분야의 제제를 찾아볼 수 있다.
- [0089] 화학치료제에는 하기 서브클래스의 화합물이 비제한적으로 포함된다: 항암제, 예컨대 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 히드로클로라이드; 아크로닌; 아도젤레신; 아드리아마이신; 알테스류킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 아미노글루테티미드; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나아제; 아스페를린; 아자시티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스타트; 부니오데파; 비칼루타미드; 비스안트렌 히드로클로라이드; 비스나피드 디메실레이트; 비젤레신; 블레오마이신 설페이트; 브레퀴나르 나트륨; 브로피리딘; 부셀판; 캅티노마이신; 칼루스테론; 카라세미드; 카르베티마; 카르보플라틴; 카르무스틴; 카루비신 히드로클로라이드; 카르젤레신; 세테핑골; 클로롬부실; 시클레마이신; 시스플라틴; 클라드리빈; 크리스나톨 메실레이트; 시클로포스파미드; 시타라빈; 다카르바진; DACA (N-[2- (디메틸-아미노)에틸]아크리딘-4-카르복사미드); 닥티노마이신; 다우노루비신 히드로클로라이드; 다우노마이신; 데시타빈; 텍소르마플라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 이페실레이트; 디아지퀴온; 독세탁셀; 독소루비신; 독소루비신 히드로클로라이드; 드록시펜; 드록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플루르니틴 히드로클로라이드; 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 히드로클로라이드; 에르볼로졸; 에스루비신 히드로클로라이드; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 인산나트륨; 에타니다졸; 에티오드화 오일 I 131; 에토포시드; 에토포시드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 히드로클로라이드; 파자라빈; 펜레티니드; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 5-FdUMP; 플루오로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리에신 나트륨; 챔시타빈; 챔시타빈 히드로클로라이드; 금 Au 198; 히드록시우레아; 이다루비신 히드로클로라이드; 이포스파미드; 일모포신; 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-1a; 인터페론 감마-1b; 이프로플라틴; 이리노테칸 히드로클로라이드; 란레오티드 아세테이트; 레트로졸; 류프롤리드 아세테이트; 리아로졸 히드로클로라이드; 로메트렉솔 나트륨; 로무스틴; 로속산트론 히드로클로라이드; 마소프로콜; 메이탄신; 메클로레타민 히드로클로라이드; 메게스트롤 아세테이트; 멜레게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가릴; 메르캅토포린; 메토트렉세이트; 메토트렉세이트 나트륨; 메토프린; 메투레데파; 미틴도미드; 미토카르신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신; 미토스페르; 미토탄; 미토잔트론 히드로클로라이드; 미코페놀산; 노코다졸; 노갈라마이신; 오르마플라틴; 옥시수란; 파클리탁셀 페가스파르가아제; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 페플로마이신 설페이트; 페르포스파미드; 피포브로만; 피포셀판; 피록산트론 히드로클로라이드; 플리카마이신; 플로메스탄; 포르피메르 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카르바진 히드로클로라이드; 푸로마이신; 푸로마이신 히드로클로라이드; 피라조푸린; 리보프린; 로글레티미드; 사핑골; 사핑골 히드로클로라이드; 세무스틴; 심트라젠; 스파르포세이트 나트륨; 스파르소마이신; 스피로게르마늄 히드로클로라이드; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 스트론튬 클로라이드 Sr 89; 솔로페누르; 탈리소마이신; 탁산; 탁소이드; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔록산트론 히드로클로라이드; 테모포르핀; 테니포시드; 테록시론; 테스토라톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오데파; 타이미탁; 티아조푸린; 티라파자민; 토무텍스; TOP-53; 토포테칸 히드로클로라이드; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트리시리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트립토텐린; 투볼로졸 히드로클로라이드; 우라실 무스타드; 우

레데파; 바프레오티드; 베르테포르핀; 빈블라스틴; 빈블라스틴 설페이트; 빈크리스틴; 빈크리스틴 설페이트; 빈데신; 빈데신 설페이트; 비네피딘 설페이트; 빈글리시네이트 설페이트; 빈류로신 설페이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈로시딘 설페이트; 빈줄리딘 설페이트; 볼로줄; 제니플라틴; 지노스타틴; 조루비신 히드로클로라이드; 2-클로로데옥시아데노신; 2'-데옥시포르마이신; 9-아미노캄토테신; 랄티트렉세드; N-프로파르길-5,8-디데아자엽산; 2-클로로-2' 아라비노-플루오로-2'-데옥시아데노신; 2-클로로-2'-데옥시아데노신; 아니소마이신; 트리코스타틴 A; hPRL-G129R; CEP-751; 리노미드; 피리트렉심 이세티오네이트; 시토글루시드; 타모솔로신 히드로클로라이드 및 펜토몬. 항암 화합물에는 20-에피-1,25 디히드록시비타민 D3; 5-에티닐우라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실폴벤; 아데시페놀; 아도젤레신; 알데스류킨; ALL-TK 길항제; 알트레타민; 암바무스틴; 아미독스; 아미포스틴; 아미노레볼린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐리드; 아나스트로졸; 안드로그래폴리드; 혈관신생 저해제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐릭스; 안티-도살라이징 형태형성 단백질-1; 안티안드로젠, 전립선암종; 안티에스트로젠; 안티네오플라스톤; 안티센스 올리고뉴클레오티드; 아피디콜린 글리시네이트; 아폼토시스 유전자 조절제; 아폼토시스 조절제; 아퓨린산; 아라-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 데아미나아제; 아설라크린; 아타메스탄; 아트리무스틴; 악시나스타틴 1; 악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자티로신; 바카틴 III 유도체; 발라놀; 바티마스타트; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린; 벤조일스타우로스포르린; 베타 락탐 유도체; 베타-알레틴; 베타클라마이신 B; 베틀린산; bFGF 저해제; 비칼루타미드; 비스안트렌; 비스아지리디닐스페르민; 비스나피드; 비스트라텐 A; 비젤레신; 브레플레이트; 브로피리민; 부도티탄; 부티오닌 설펡시민; 칼시포트리올; 칼포스틴 C; 캄토테신 유도체(예로 10-히드록시-캄토테신); 카나리폭스 IL-2; 카페시타빈; 카르복사미드-아미도-트리아졸; 카르복시아미도트리아졸; CaRest M3; CARN 700; 연골 유래 저해제; 카르젤레신; 카제인 키나아제 저해제(ICOS); 카스타노스페르민; 세크로핀 B; 세트로렐릭스; 클로린; 클로로퀴놀살린 설펡아미드; 시카프로스트; 시스-포르피린; 클라드리빈; 클로미펜 유사체; 클로트리마졸; 콜리스마이신 A; 콜리스마이신 13; 콤브레타스타틴 A4; 콤브레타스타틴 유사체; 코나게닌; 크람베시딘 816; 크리스나톨; 크립토피신 8; 크립토피신 A 유도체; 큐라신 A; 시클로펜탄트라퀴논; 시클로플라탐; 사이페마이신; 사이타라빈 옥포스페이트; 세포질 인자; 사이토스타틴; 다클릭시맵; 데시타빈; 데히드로디텐닌 데스로렐린; 텍시포스파미드; 텍스라족산; 텍스베라파밀; 디아지퀸; 디텐닌

[0090]

B; 디독스; 디에틸노르스페르민; 디히드로-5-아자시티딘; 디히드로탁솔; 디옥사마이신; 디페닐 스피로무스틴; 디스코데르몰리드; 도코사놀; 돌라세트론; 독시플루리딘; 드롤록시펜; 드로나비놀; 듀오카르마이신 SA; 엠셀린; 에코무스틴; 에델포신; 에드레콜로맵; 에플로르니틴; 엘레멘; 에미테푸르; 에피루비신; 에포틸론; 에피틸론; 에프리스테리드; 에스트라무스틴 유사체; 에스트로겐 작용제; 에스트로겐 길항제; 에타니다졸; 에토포시드; 에토포시드 4'-포스페이트(에토포포스); 엑세메스탄; 파드로졸; 파자라빈; 펜레티니드; 필그라스탐; 피나스테리드; 플라보피리돌; 플레젤라스틴; 플루아스테론; 플루다라빈; 플루오로다우노루비신 히드로클로라이드; 포르페니백스; 포르메스탄; 포스트리에신; 포테무스틴; 가돌리늄 텍사피린; 갈륨 니트레이트; 갈로시타빈; 가니렐릭스; 젤라티나아제 저해제; 쟈시타빈; 글루타티온 저해제; 햅셀팜; 헤레굴린; 헥사메틸렌 비스아세타미드; 하이페리신; 이반드론산; 이다루비신; 이독시펜; 이드라만톤; 일로포신; 일로마스타트; 이미다조아크리돈; 이미퀴모드; 면역 자극성 펩티드; 인슐린 유사 성장 인자-1 수용체 저해제; 인터페론 작용제; 인터페론; 인터류킨; 요오벤구안; 요오도독소루비신; 이포메아놀; 이리노테칸; 이로플라트; 이르소글라딘; 이소벤가졸; 이소호모할리콘드린 B; 이타세트론; 자스플라키놀리드; 카할라리드 F; 라멜라린-N 트리아세테이트; 란레오티드; 레이나마이신; 레노그라스탐; 렌티난 설페이트; 램톨스타틴; 레트로졸; 백혈병 저해 인자; 백혈구 알파 인터페론; 류프롤리드 + 에스트로겐 + 프로게스테론; 류프로렐린; 레바미솔; 리아로졸; 선형 폴리아민 유사체; 친유성 이당류 펩티드; 친유성 백금 화합물; 리소클린아미드 7; 로바플라틴; 롬브리신; 로메트렉솔; 로니다민; 록소잔트론; 로바스타틴; 록소리빈; 루르토테칸; 루테튬 텍사피린; 리소필린; 용해성 펩티드; 마이탄신; 만노스타틴 A; 마리마스타트; 마소프로콜; 마스핀; 매트리라이신 저해제; 기질 메탈로프로티나아제 저해제; 메노가릴; 메르바론; 메테렐린; 메티오나아제; 메토클로프라미드; MIF 저해제; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스탐; 미스매치된 이중쇄 RNA; 미트라신; 미토구아존; 미토라톨; 미토마이신 유사체; 미토나피드; 미토톡신 섬유아세포 성장 인자-사포닌; 미톡산트론; 모파로텐; 몰그라모스탐; 모노클로날 항체, 인간 양막 고나도트로핀; 모노포스포릴 지질 A + 미오박테리아 세포벽 sk; 모피다몰; 다중 약물 내성 유전자 저해제, 다중 종양 억제제 1-기반 치료법; 머스타드 항암제; 마이카페록시드 B; 미코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론; N-아세틸디날린; N-치환된 벤자미드; 나파렐린; 나그레스탐; 날록손+펜타조신; 나파빈; 나프테르핀; 나르토그라스탐; 네다플라틴; 네모루비신; 네리드론산; 중성 엔도펩티다아제; 닐루타미드; 니사마이신; 산화질소 조절제; 니트록시드 항산화제; 니트롤린; 06-벤질구아닌; 옥트레오티드; 오키세논; 올리고뉴클레오티드; 오나프리스톤; 온단세트론; 오라신; 경구 시토카인 유도체; 오르마플라틴; 오사테론; 옥살리플라틴; 옥사우노마이신; 파클리탁셀 유사체; 파클리탁셀 유도체;

팔라우아민; 팔미토일리족신; 파미드론산; 파낙시트리올; 파노미펜; 파라박틴; 파젤립틴; 페그아스파르가아제; 펠테신; 펜토산 폴리설페이트 나트륨; 펜토스타틴; 펜트로졸; 퍼플루브론; 퍼포스파미드; 페틸릴 알코올; 펜아 지노마이신; 페닐아세테이트; 포스파타아제 저해제; 피시바닐; 필로카르핀 히드로클로라이드; 피라루비신; 피 리트렉심; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 플라스미노겐 활성화제 저해제; 백금 복합체; 백금 화합물; 백금-트리아민 복합체; 포도필로톡신; 포르피메르 나트륨; 포르피로마이신; 프로필 비스-아크리돈; 프로스타글란딘 J2; 프로테 아좀 저해제; 단백질 A-기반 면역 조정제; 단백질 키나아제 C 저해제; 단백질 키나아제 C 저해제, 마이크로알갈; 단백질 티로신 포스파타아제 저해제; 퓨린 뉴클레오사이드 포스포릴라아제 저해제; 푸르푸린; 피라 졸로아크리딘; 피리독실화 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 접합체; raf 길항제; 랄티트렉시드; 라모세트론; ras 파 르네실 단백질 트랜스퍼라아제 저해제; ras 저해제; ras-GAP 저해제; 레텔립틴 데메틸화; 레늄 Re 186 에티드로 네이트; 리족신; 리보자임; RII 레티나미드; 로글레티미드; 로히투킨; 로무르티드; 로퀴니엑스; 루비기논 B1; 루복실; 사평골; 사인토펙; SarCNU; 사르코피톨 A; 사르그라모스틴; Sdi 1 모사제; 세무스틴; 노화 유래 저해제 1; 센스 올리고뉴클레오타이드; 신호 전달 저해제; 신호 전달 조정제; 단쇄 항원 결합 단백질; 시조피란; 소부족 산; 나트륨 보로캅테이트; 나트륨 페닐아세테이트; 솔베롤; 소마토메딘 결합 단백질; 소네르민; 스파르포식산; 스피카마이신 D; 스피로무스틴; 스피레노펜틴; 스폰지스타틴 1; 스쿠알라민; 줄기 세포 저해제; 줄기-세포 분할 저해제; 스티피아미드; 스트로메라이신 저해제; 설피노신; 수퍼활성 혈관작용성 내장 펩티드 길항제; 수라디스 타; 수라민; 스와이노신; 합성 글리코사아미노글리칸; 탈리무스틴; 타목시펜 메티오다이드; 타우로무스틴; 타자 로텐; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔루라피릴륨; 텔로머라아제 저해제; 테모포르핀; 테모졸로미드; 테니포시드; 테트라클로로테카옥시드; 테트라조민; 탈리블라스틴; 탈리도미드; 티오코랄린; 트롬보포이에틴; 트 롬보포이에틴 모사제; 타이말파신; 타이모포이에틴 수용체 작용제; 타이모트리난; 갑상선 자극 호르몬; 주식 에 틸 에티오프루핀; 티라파자민; 티타노센 디클로라이드; 토포테칸; 톱센틴; 토레미펜; 만능 줄기 세포 인자; 번역 저해제; 트레티노인; 트리아세틸유리딘; 트리스리빈; 트리메트렉세이트; 트립토헤린; 트로피세트론; 투로 스테리드; 티로신 키나아제 저해제; 티르포스틴; UBC 저해제; 유베니엑스 비노생식동-유래 성장 저해 인자; 유 로키나아제 수용체 길항제; 바프레오티드; 바리올린 B; 백터 시스템, 적혈구 유전자 치료법; 벨라레솔; 베라민; 베르딘; 베르테포르핀; 비노렐빈; 빈잘틴; 비탁신; 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질라스코브; 지노스타틴 스티말라머가 비제한적으로 포함된다. 항암 보조 증강제에는 트리시클릭 항우울 약물(예로 이미프라민, 데시프 라민, 아미트립틸린, 클로미프라민, 트리미프라민, 독세핀, 노르트리프틸린, 프로트리프틸린, 아목사핀 및 마프로틸 린); 비트리시클릭 항우울제 약물(예로 세르트랄린, 트라조돈 및 시탈로프람); Ca²⁺ 길항제(예로 베라파밀, 니 페디핀, 니트렌디핀 및 카로베린); 칼모둘린 저해제(예로 프레닐아민, 트리플루오로페라진 및 클로미프라민); 암포테리신 B; 트리파라놀 유사체(예로 타목시펜); 항부정맥 약물(예로 퀴니딘); 항고혈압 약물(예로 레세르 핀); 티올 고갈제(예로 부티오닌 및 설피시민) 및 다중 약물 내성 감소제, 예컨대 크레마포르 EL이 비제한적으 로 포함된다. 본 발명의 화합물은 또한 시토카인, 예컨대 과립구 집락 자극 인자와 함께 투여될 수 있다.

[0091] 방사활성제에는 피브리노겐 I 125; 플루테옥시글루코오스 F18; 플루오로도파 F 18; 인슐린 I 125; 인슐린 I 131; 요오벤구안 I 123; 요오디파미드 나트륨 I 131; 요오도안티피린 I 131; 요오도콜레스테롤 I 131; 요오도히 푸레이트 나트륨 I 123; 요오도히푸레이트-23-나트륨 I 125; 요오도히푸레이트 나트륨 I 131; 요오도피라세트 I 125; 요오도피라세트 I 131; 요오페타민 히드로클로라이드 I 123; 요오메틴 I 125; 요오메틴 I 131; 요오탈라메 이트 나트륨 I 125; 요오탈라메이트 나트륨 I 131; 요오티로신 I 131; 리오티로닌 I 125; 리오티로닌 I 131; 메 리소프롤 아세테이트 Hg 197; 메리소프롤 아세테이트- Hg 203; 메리소프롤 Hg 197; 셀레노메티오닌 Se 75; 테크 네튬 Tc 99m 안티몬 트리설피드 콜로이드; 테크네튬 Tc 99m 비시세이트; 테크네튬 Tc 99m 디소페닌; 테크네튬 Tc 99m 에티드로네이트; 테크네튬 Tc 99m 엑사메타짐; 테크네튬 Tc 99m 푸리포스민; 테크네튬 Tc 99m 글루셉테 이트; 테크네튬 99m 리도페닌; 테크네튬 Tc 99mm 메브로페닌; 테크네튬 Tc 99m 메드로네이트; 테크네튬Tc 99m 메드로네이트 디나트륨; 테크네튬 Tc 99m 메르티아티드; 테크네튬 Tc 99m 옥시드로네이트; 테크네튬 Tc 99m 펜 테테이트; 테크네튬 Tc 99m 펜테테이트 칼슘 트리나트륨; 테크네튬 Tc 99m 세스타미비; 테크네튬 Tc 99m 시보록 심; 테크네튬 Tc 99m 숙시머; 테크네튬 Tc 99m 황 콜로이드; 테크네튬 Tc 99m 테보록심; 테크네튬 Tc 99m 테트 로포스민; 테크네튬 Tc 99m 티아티드; 타이록신 I 125; 타이록신 I 131; 톨포비돈 I 131; 트리올레인 I 125; 트 리올레인 I 131이 비제한적으로 포함된다.

[0092] 본 발명의 화합물은 광범위한 암의 치료 및/또는 예방에 효과적이다. 상기 암에는 폐암, 방광암, 흑색종, 방광 암종, 췌장암, 유방암이 비제한적으로 포함된다.

[0093] 하나의 측면에 있어서, 본 발명은 암 치료 방법을 제공한다. 본원에서 사용되는 "암"이란 신체 기관 및 계의 정 상 기능을 방해하는 세포의 제어되지 않는 성장을 나타낸다. 원래 위치에서 이동하여 필수 기관으로 집중되는 암은 결과적으로 영향받은 기관의 기능적 악화를 통해 대상체의 사망을 일으킬 수 있다. 암종은 상피 세포에서

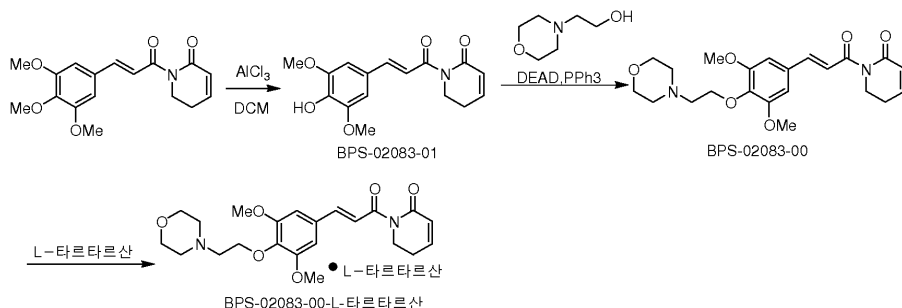
발생하는 전이성 암으로, 선암종 및 편평 세포 암종이 포함된다. 육종은 연결 또는 지지 조직의 암으로, 골육종, 연골육종 및 위장관 기질 종양이 포함된다. 조혈계 암, 예컨대 백혈병은 대상체의 정상 조혈 구획과 경쟁하여 조혈 부전(빈혈, 저혈소판증 및 중성구감소증의 형태)을 일으켜 궁극적으로는 사망을 일으킬 수 있다. 당업자는 암을 육종, 암종 또는 조혈계 암으로 분류할 수 있다. 본원에서 사용되는 암에는 하기 유형의 암이 포함된다: 유방암; 담관암; 방광암; 교모세포종 및 수모세포종을 포함하는 뇌암; 자궁 경부암; 융모막암종; 결장암; 자궁 내막암; 식도암; 위암; 급성 림프성 및 골수성 백혈병을 포함하는 조혈계 신생물; T-세포 급성 림프아구성 백혈병/림프종; 털세포 백혈병; 크롬성 골수성 백혈병, 다발성 골수종; AIDS-연관 백혈병 및 성인성 T-세포 백혈병 림프종; Bowen 질환 및 Paget 질환을 포함하는 상피내 신생물; 간암; 폐암; Hodgkin 질환 및 림프성 림프종을 포함하는 림프종; 신경교종; 편평 세포 암종을 포함하는 구강암; 상피 세포, 기질 세포, 생식 세포 및 중간엽 세포에서 일어나는 암을 포함하는 난소암; 췌장암; 전립선암; 직장암; 평활근모세포종, 횡문근육종, 지방육종, 섬유육종 및 골육종을 포함하는 육종; 흑색종, Kaposi 육종, 기저세포암 및 편평 세포암을 포함하는 피부암; 배 종양, 예컨대 고환종, 비고환종(기형종, 융모막암종), 기질 종양 및 생식 세포 종양을 포함하는 정소암; 갑상선 선암종 및 수질암종을 포함하는 갑상선암; 및 선암종 및 Wilms 종양을 포함하는 신장암. 다른 암은 당업자에게 공지되어 있다.

[0094] 상기 화합물은 카르복실산 및/또는 이들의 염의 형태일 수 있다. 염에는 유기 및 무기 염, 예를 들어 알칼리-금속 염, 예컨대 나트륨, 칼륨 및 리튬; 알칼리 토금속 염, 예컨대 마그네슘, 칼슘 또는 바륨; 암모늄 염; 염기성 아미노산, 예컨대 라이신 또는 아르기닌; 및 유기 아민, 예컨대 디메틸아민 또는 피리딘이 비제한적으로 포함된다. 바람직하게는 상기 염은 타르트레이트이며, 히드로클로라이드 염일 것이다. 염은 단가 또는 다가 염, 예컨대 모노나트륨 염 및 디-나트륨 염일 수 있다. 상기 염은 또한 에탄올 용매화물을 포함하는 용매화물일 수 있다.

[0095] 본원에 기재된 화합물은 본원에 기재된 방법으로 합성으로 쉽게 제조될 수 있다. 예를 들어 화합물은 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 다른 제조 방법은 당분야 숙련자에게 공지되어 있으며, 예를 들어 [Synthesis of diverse analogues of Oenostacin and their antibacterial activities (Vandana, Bioorganic & Medicinal Chemistry 15 (2007) 518-525); A Simple Regioselective Demethylation of p-Aryl Methyl Ethers Using Aluminum Chloride-Dichloromethane System (Negi, Synthetic Communications, 35: 15-21, 2005); Antiplatelet Activities of Newly Synthesized Derivatives of Piperlongumine (Park, *Phytother. Res.* 22, 1195-1199(2008)); On the structure of Pipertine and a synthesis of dihydropiplartine (Joshi, Tetrahedron Letters No.20, pp. 2395-2420, 1968); Synthesis and Molecular Structure of Piplartine (Boll, Tetrahedron Letters No.40, pp. 171-175, 1984); Isolation, Synthesis and Evolutionary Ecology of Piper Amides: June 2004 (Dyer); Inter- and Intraspecific Compararisons of Antiherbivore Defenses in Three Species of Rainforest Understory Shrubs (Fincher, J Chem Ecol (2008) 34: 558-557)]에 나와 있다. 이들 참조 문헌의 내용 및 이들 방법은 그 전문이 참조로 도입된다.

[0096] 본 발명의 화합물의 염은 당분야에 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어 나트륨 염은 화합물을 에탄올 중에 용해시키고 수성 수산화나트륨을 첨가하여 제조될 수 있다. 히드로클로라이드 및 타르트레이트 염은 실시예 1 및 2에 기재된 바와 같이 제조된다.

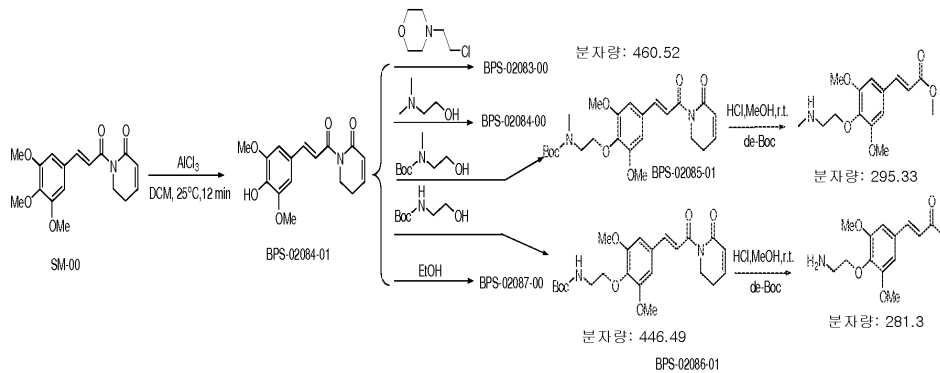
[0097] 반응식 I은 화합물 1 및 그 타르타르산 염의 제조를 나타낸다.



[0098]

[0099] [반응식 I]

[0100] 또 다른 구현에는 본 발명의 화합물의 제조 방법이다. 또 다른 구현에 있어서, 본 발명의 대표적 화합물의 제조를 반응식 II로 나타낸다:



[0101]

[0102] [반응식 II]-본 발명의 대표 화합물의 제조.

[0103] 기전

[0104] 어떠한 특정 이론에 구애되지 않고, 본 발명의 화합물은 산화적 스트레스를 감소시킴으로써 암 세포에서의 ROS 수준은 증가시키면서도 정상 세포에서의 DNA 손상은 감소시켜 이들의 치료 효과를 나타낸다. 반응성 산소종(ROS)으로의 노출에 따른 효과는 종종 세포 분화, 및 최종적으로는 지연된 기간에 걸친 아포토시스의 변화이다. 스트레스를 받지 않는 상태에서는 GSTP1이 JNK-c-JUN 복합체를 격리시킴으로써 JNK 인산화를 저해한다. 스트레스 인자는 GSTP1의 올리고머화를 유도하여 JNK-c-JUN 복합체를 해리시킨다. 이어서 JNK는 인산화되어 하류 키나아제 및 전사 인자를 활성화시킬 수 있다.

[0105] 반응성 산소종(ROS)은, 예를 들어 EJ 방광암종 세포, 유방암종 세포에서 증가된 것으로 나타났으며, GSTJ1의 제거는 ROS의 증가를 차단하는 것으로 나타났다. SP2007은 암 세포에서 ROS를 증가시키고 아포토시스를 유발하는 것으로 나타났다. 본 발명의 다른 화합물은 췌장암 세포, 유방 상피 및 EJ 방광 암 세포에 대해 생체 내에서 효과가 있는 것으로 나타났다.

[0106] 또한 본 발명의 화합물은 화합물이 가용성이 높은 전통적 파이프 롱검(*Piper longum*) 모분자에 비해 더 우수하다. 예를 들어 모 파이프 롱검이 수중 0.1 mg/ml의 양만 용해될 수 있는 반면, 본 발명의 화합물은 더 많은 양이 수용성이다. 예를 들어 본 발명의 한 화합물의 타르트레이트 염은 물 100mg/ml에서 수용성이다.

[0107] 약학적 형태

[0108] 투여 조성물은 대안적으로 고체 형태, 예컨대 정제, 캡슐 또는 입자, 예컨대 분말 또는 사슬일 수 있다. 고체 투여형은 화합물의 고체 형태를 활성 제제의 고체 형태와 혼합하여 제조될 수 있다. 대안적으로 고체는 화합물 및 활성 제제의 용액으로부터 당분야에 공지된 방법, 예컨대 동결 건조, 침전, 결정화 및 고체 분산에 의해 수득될 수 있다.

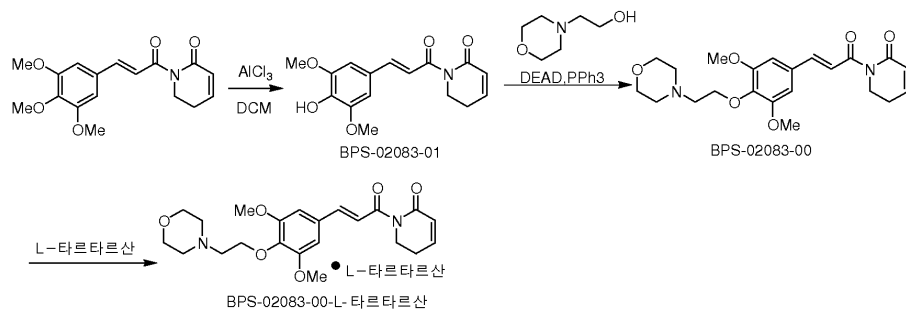
[0109] 본 발명의 투여 조성물에 사용되는 화합물의 양은 특정 화합물의 목적을 달성하기 위한 유효량이다. 그러나 투여 단위 형태가 복수의 화합물 조성을 함유하거나 분할된 약리학적, 생물학적, 치료적 또는 화학적 유효량을 함유할 수 있기 때문에, 상기 양은 조성물이 투여 단위 형태로 사용되는 경우에는 유효량보다 적을 수 있다. 전체 유효량은 전체적으로 활성 제제의 유효량을 함유하는 측정 단위로 투여될 수 있다.

[0110] 사용할 화합물의 총량은 당분야 숙련자에게 공지된 방법으로 결정될 수 있다.

[0111] 본 발명에서 개시된 화합물은 특히 경구, 비강내, 설하, 십이지장내, 피하, 협측, 결장내, 직장, 질, 점막, 폐, 경피, 피내, 비경구, 정맥내, 근육내, 기관내, 복강내 및 눈 투여 뿐만 아니라 혈관 뇌 장벽을 통과하는데 적합한 당분야 숙련자에게 공지된 임의의 투여형일 수 있다. 화합물은 또한 정맥 또는 동맥 내 주입에 의한 주사제 용으로 제조되거나, 또는 복강, 방광 또는 직접 종양 내로 주사될 수 있다. 국소 제제물, 예컨대 크림, 연고, 젤, 로션 또는 경피 패치도 투여형에 포함된다.

- [0112] 투여 단위 형태에는 또한 부형제, 희석제, 봉해제, 율활제, 가소제, 착색제, 풍미제, 맛 차단제, 설탕, 감미제, 염, 및 물, 1,2-프로판 디올, 에탄올, 올리브유 또는 이들의 임의 조합을 비제한적으로 포함하는 투여 전달체의 임의의 하나 또는 조합이 포함될 수 있다.
- [0113] 본 발명의 화합물 및 조성물은 조류, 예컨대 닭; 포유류, 예컨대 설치류, 소, 돼지, 개, 고양이, 영장류 및 특히 인간; 및 곤충을 비제한적으로 포함하는 임의 동물에 생물학적 또는 화학적 활성 제제를 투여하는데 유용하다.
- [0114] 본 발명의 화합물은 동물 및 인간에게, 직접 또는 통용되는 전달체와 함께 투여될 수 있다. 투여형은 특별히 제한되지 않으며, 경구 약물, 예컨대 정제, 캡슐, 과립, 입자 및 분말 또는 비경구 약물, 예컨대 주사제 및 좌약을 포함하여 사용에 필요한 바에 따라 적절히 선택된다.
- [0115] 경구 약물은 전분, 락토오스, 수크로오스, 만니톨, 카르복시메틸셀룰로오스, 옥수수 전분 또는 무기 염을 사용하여 일반적 방법으로 제조된다.
- [0116] 상기 유형의 약물에 있어서, 상기 언급된 전달체에 부가하여 결합제, 봉해제, 계면활성제, 율활제, 유동성 촉진제, 풍미제, 텅크제, 향수 등을 사용할 수 있다. 이들 물질의 일부 비제한적 예를 아래에 제시한다:
- [0117] 결합제; 전분, 텍스트린, 분말화 아카시아, 젤라틴, 히드록시프로필전분, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스, 결정성 셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 및 마크로골.
- [0118] 봉해제; 전분, 히드록시프로필전분, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 카르복시메틸셀룰로오스, 및 저치환 히드록시프로필셀룰로오스.
- [0119] 계면활성제: 나트륨 라우릴설페이트, 대두 레시틴, 수카로오스 지방산 에스테르 및 폴리소르베이트 80.
- [0120] 율활제; 활석, 왁스, 수소화 식물성 오일, 수카로오스 지방산 에스테르, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 알루미늄 스테아레이트 및 폴리에틸렌 글리콜.
- [0121] 유동성 촉진제; 경성 무수 규산, 건조 수산화알루미늄 겔, 합성 규산알루미늄 및 규산마그네슘.
- [0122] 본 발명의 화합물은 또한 현탁액, 에멀션, 시럽 또는 엘릭서의 형태로 투여될 수 있다. 이들 약물 형태에는 또한 풍미제, 향수 및 텅크제가 함유될 수 있다.
- [0123] 비경구 약물은 일반적 방법으로 제조될 수 있으며, 희석제, 예컨대 주사용 증류수, 생리 식염수, 글루코오스 수용액, 주사용 식물성 오일, 참기름, 땅콩유, 대두유, 옥수수유, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜을 사용할 수 있다. 필요한 경우, 제미시드, 방부제 및 안정화제를 첨가할 수 있다. 비경구 약물은 바이알 등에 충전되어 냉동된 후 일반적 동결 건조 기법에 의해 물을 제거할 수 있다. 액체 약물은 투여 직전 동결 건조된 약물로부터 재-제형화될 수 있다. 또한 등장화제, 안정화제, 방부제, 멸균제, 안정제 등을 첨가할 수 있다.
- [0124] 이들 화합물을 포함하는 조성물은 암 치료에 유용성을 갖는다.
- [0125] **바람직한 구현예의 설명**
- [0126] 하기 실시예는 본 발명을 제한하지 않고 예시한다. 모든 부는 달리 나타내지 않는 한 중량 기준으로 주어진다.
- [0127] **실시예 1**
- [0128] **화합물 제조**
- [0129] **1a. 화합물 1 및 그 타르타르산 염의 제조.**

[0130] 반응식 I은 화합물 1 및 그 타르타르산 염의 제조를 나타낸다.



[0131]

[0132] 반응식 I

[0133] BPS-02083-01의 제조

[0134] 무수 DCM 중 파이프리딘(5.60 g, 17.6 mmol)의 교반 용액에 AlCl_3 (23.3 g, 174 mmol)을 28°C 에서 첨가하였다. AlCl_3 는 용액 중에 완전 용해시킬 수 없었으며, 붉은색 현탁액이 28°C 에서 15분 동안 교반하는 동안 황색 현탁액이 되었다. 포화 NaHCO_3 를 첨가하고 혼합물을 디클로로메탄(150 mL*2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 mL*3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 진공 중에 농축하고 디클로로메탄/석유 에테르(v/v=2:3)로 세척하여 BPS-02083-01(3.5 g, 11.6 mmol, 66%)을 황색 고체로 얻었다. MS (ESI/FT-MS): 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 예측치 304.

[0135] 화합물 I의 제조

[0136] 무수 디클로로메탄(80 mL) 중 BPS-02083-01 중간체(1.94 g, 6.4 mmol), 2-모르폴리노에탄올(1.0 g, 7.7 mmol) 및 PPh_3 (2.52 g, 9.6 mmol)의 교반 용액에 디클로로메탄(20 mL) 중 DEAD(1.67 g, 9.6 mmol) 용액을 N_2 하 0°C 에서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고 하룻밤 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에 제거하고 실리카 겔 상의 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=1:1 내지 2:1)에 의해 정제하여 BPS-02083-00(1.4 g, 3.37 mmol, 53%)을 담황색 오일로 얻었다. MS (ESI/FT-MS): 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 예측치 417.

[0137] 화합물 1-L-타르타르산 염.

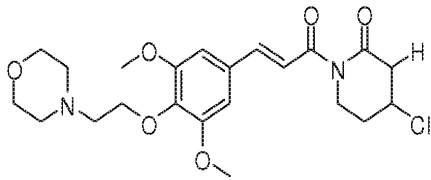
[0138] 디클로로메탄(25 mL) 중 BPS-02083-00[화합물 1](4.16 g, 10.0 mmol)의 용액에 디클로로메탄/메탄올(10 mL) 중 L-타르타르산(1.50 g, 10.0 mmol) 용액을 첨가하였다. 용매를 진공 중에 제거하여 BPS-02083-00의 L-타르타르산 염(5.66 g, 10.0 mmol, 100%)을 무색 고체로 얻었다. MS (ESI/FT-MS): 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 예측치 417, 유리 염기와 동일.

[0139] 실시예 2

[0140] 화합물 I HCl 염의 제조 시도

[0141] 화합물 I(진한 오일) (HPLC 순도 ~97%) BPS-02083-00 (100mg)의 유리 염기 5 g을 에테르(2.0 mL) 중에 용해시키고 -10°C 로 냉각하였다. 에테르 중 HCl (포화)을 첨가하고 10분 동안 교반하였다. 용매를 제거하여($<25^\circ\text{C}$) 무색 고체(BPS-02083-00-HCl)를 얻었다. 스펙트럼은 이것이 BPS-02083-00의 HCl 염이 아님을 나타내었다. 그 구조는 하기 화학식 B이다(이중 결합에 HCl 첨가).

[0142] [화학식 B]



정확한 질량: 452.17

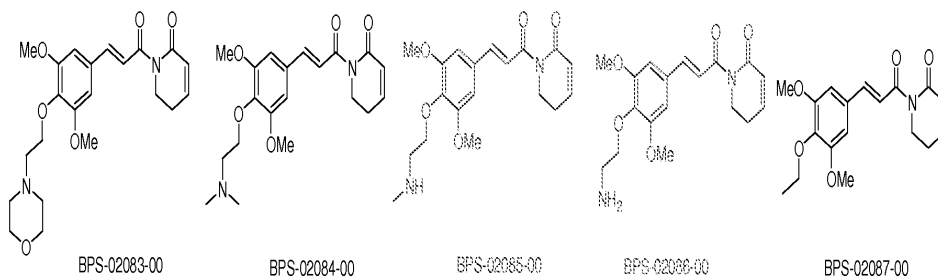
B

[0143]

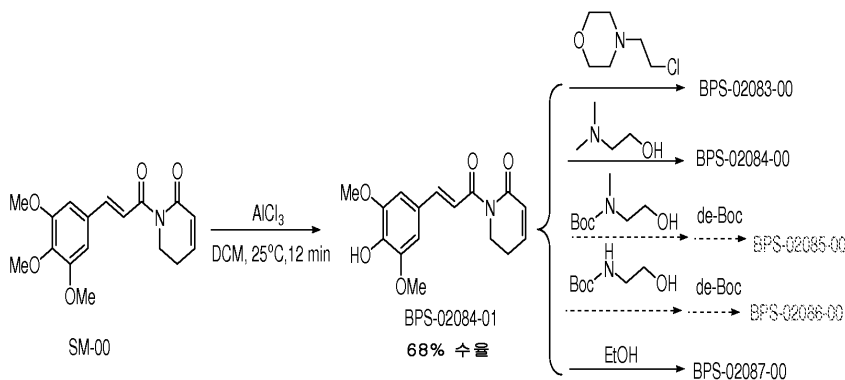
[0144] 실시예 3

[0145] 본 발명의 대표적 화합물의 제조

[0146] 중간체를 실시예 1에서와 같이 제조하고, 부산물을 형성하기 위한 de-boc 단계 절차를 다음과 같이 수행하였다. 메탄올(5.0ml) 중 BPS-02085(약 35 mg) 용액에 HCl(g)을 15분 동안 실온(20°C)에서 기포로 가하였다. 용매를 진공 중에 제거하고 잔류물을 TLC(DCM:MA:NH₃H₂O=70:4:1)로 정제하여 부산물(1NMR 및 LCMS 로 확인)을 얻었다. 실시예 3에 기재된 ad-boc 방법으로 제조할 수 있는 화합물의 비제한적 예를 아래에 나타낸다.



[0147]



[0148]

[0149] 실시예 4

[0150] 대표적 화합물 보고서

SM	양	산물	양	HPLC	HNMR	LCMS[M+H] ⁺
SM-00	190mg	BPS-02084-01	124mg+32mg SM-00	>95%	통과	304
SM-00	9.3mg	BPS-02084-01	254mg+84mg SM-00	>95%	통과	304
SM-00	13mg					304
SM-00	176mg					304
SM-00	190mg					304
BPS-02084-	56mg	BPS-02083-00	7.1mg	95.0%	통과	417

[0151]

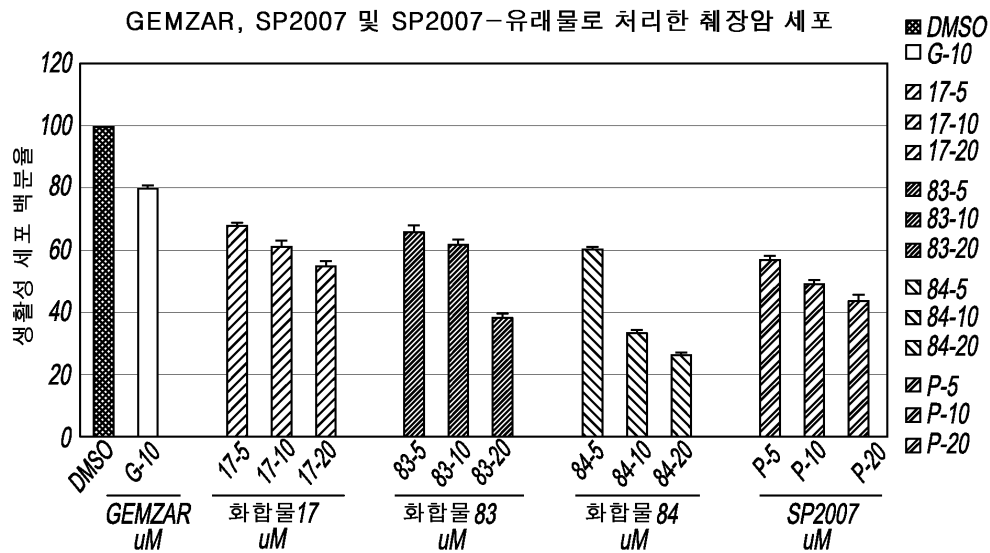
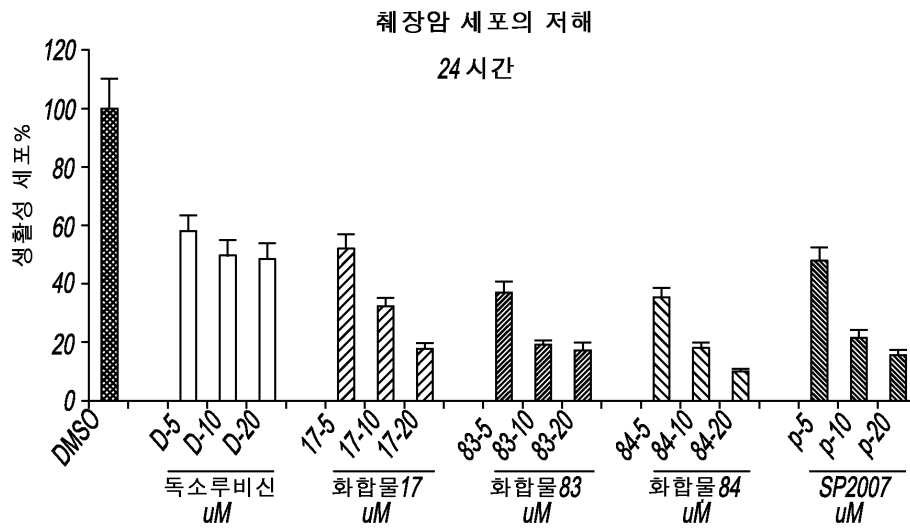
01						
BPS-02084-01	56mg	BPS-02084-00	22mg	96.1%	통과	375
BPS-02084-01	96mg	BPS-02085-01	30-40mg	>90%		통과
BPS-02085-01	30-40mg	BPS-02085-00	0mg			
BPS-02084-01	65mg+36mg	BPS-02086-01	25-30mg	>90%		통과
BPS-02086-01	25-30mg	BPS-02085-00	0mg			
BPS-02084-01	56mg	BPS-02087-00	42mg	97.1%	통과	332

[0152]

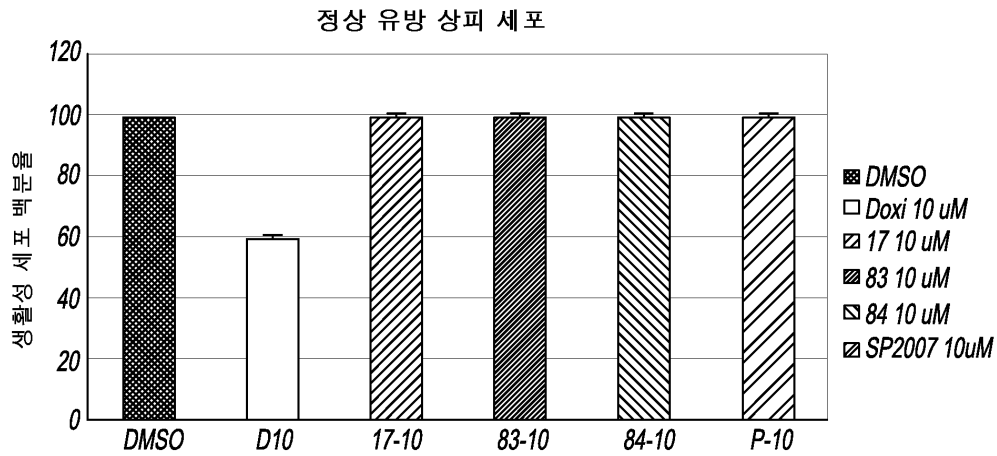
- [0153] 실시예 5
- [0154] 친-생존 유전자 억제에 대한 화합물의 효과
- [0155] 추가적인 연구는 본 발명의 화합물이 정상 세포, 예컨대 섬유아세포 및 각막세포를 살려 두면서 종양 세포, 예컨대 EJ 세포 및 HCT116 세포를 사멸시킴으로써 넓은 치료 창을 갖는다는 것을 나타낼 것이다. 연구들은 또한 정상 세포의 DNA는 본 발명의 화합물에 의해 영향받지 않으며, 정상 세포에서 ROS는 증가하지 않음을 나타낼 것이다.
- [0156] 도 1-4는 헤장암 세포, 유방 상피암 및 EJ 방광암 세포에 대한 화합물의 생체 내 유효성을 나타낸다.
- [0157] 실시예 6
- [0158] 방광 종양 이종이식편을 보유한 마우스에 대한 SP2007 및 SP83의 항종양 효과
- [0159] 방광 종양 이종이식편을 보유한 마우스에서 SP2007 및 SP83의 항종양 효과를 평가하였다.
- [0160] 대략 0.02 Kg 중량의 4마리 누드/누드 마우스를 하룻밤 동안 절식시키고 아베르틴(2,2,2, 트리브로모에탄올) 250mg/체중 kg으로 IP 주사하여 마취시켰다. 각각의 치료군에 있어서 각각 4마리의 누드/누드 마우스의 반대쪽 옆구리에 총 2×10^6 개 EJ 세포(일본 세포은행에서 입수)를 피하 이식하였다. 마우스에 음식과 물을 자유로이 공급하였다. 종양 질량이 대략 2 내지 5 mm 직경으로 자라면, 대조군 전달체, SP2007 또는 SP83을 매 24시간 마다 25일 동안 복강내 투여하였다(총 2 mg/kg). 대조군인 DMSO를 투여한 종양 마우스에 대비하여 SP2007 및 SP83을 투여한 종양 마우스에서의 항종양 효과를 관찰하였다. 결과를 도 5에 나타낸다.
- [0161] 본 발명을 어느 정도 구체성으로 기재하였으나, 본 개시는 단지 예시를 위해 수행되었으며, 본 발명의 요지 및 범위를 벗어나지 않으면서 구성의 세부 및 부분들의 배치에 여러 변형이 수행될 수 있음이 이해되어야 한다. 본 발명의 여러 변형은 스스로 상술된 설명의 견지에서 당분야 숙련자에게 자명할 것이다. 이러한 모든 자명한 변형은 첨부된 특허청구범위의 목적하는 범위 내에 포함된다.

도면

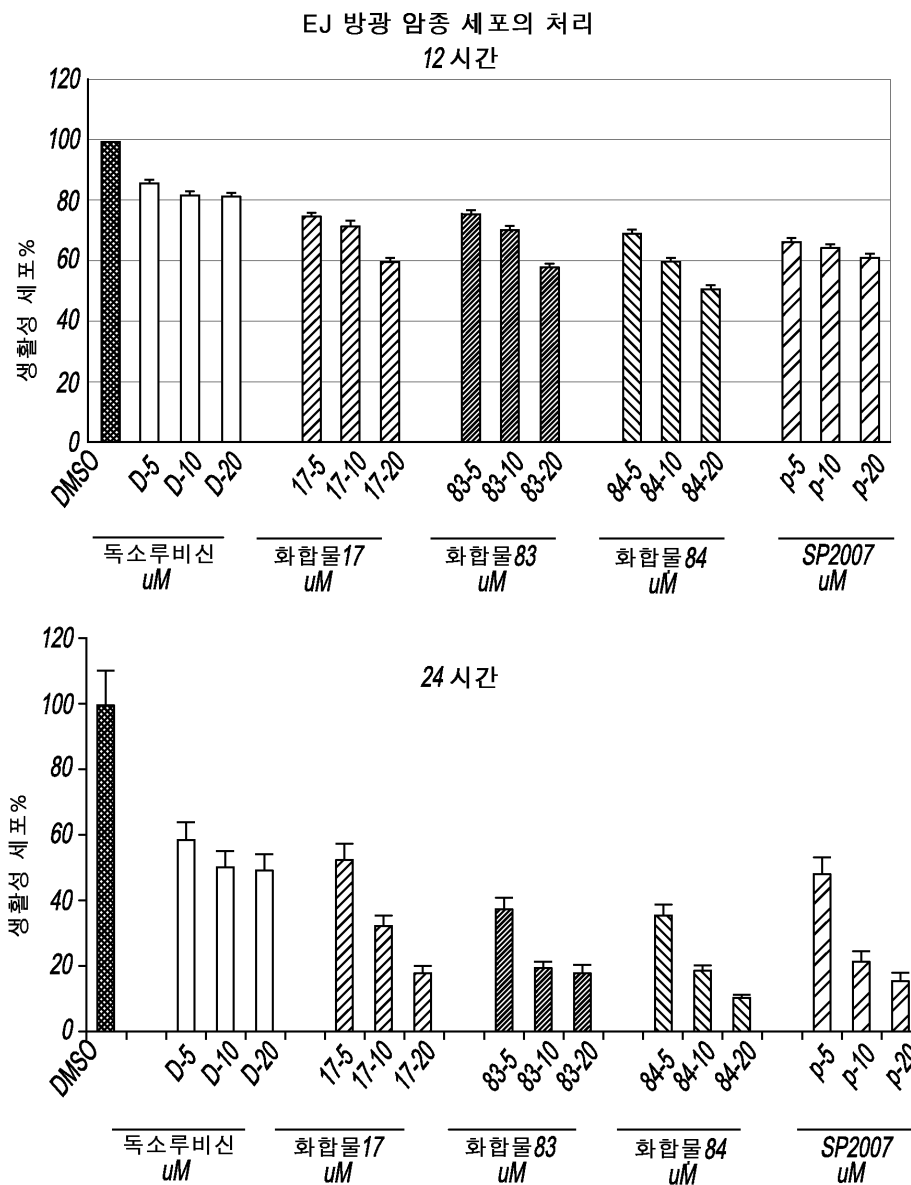
도면1



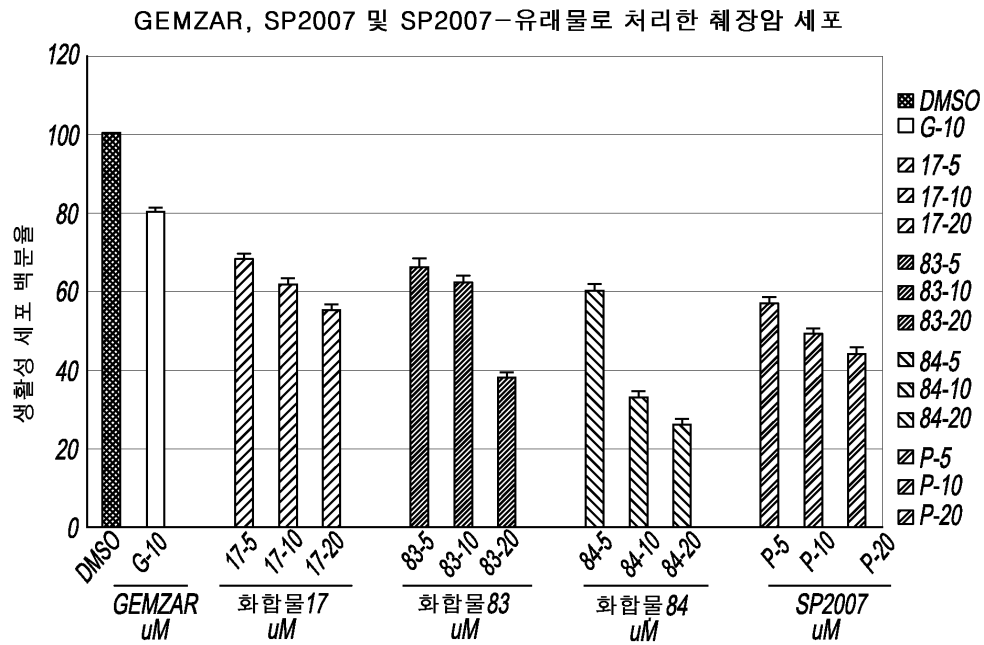
도면2



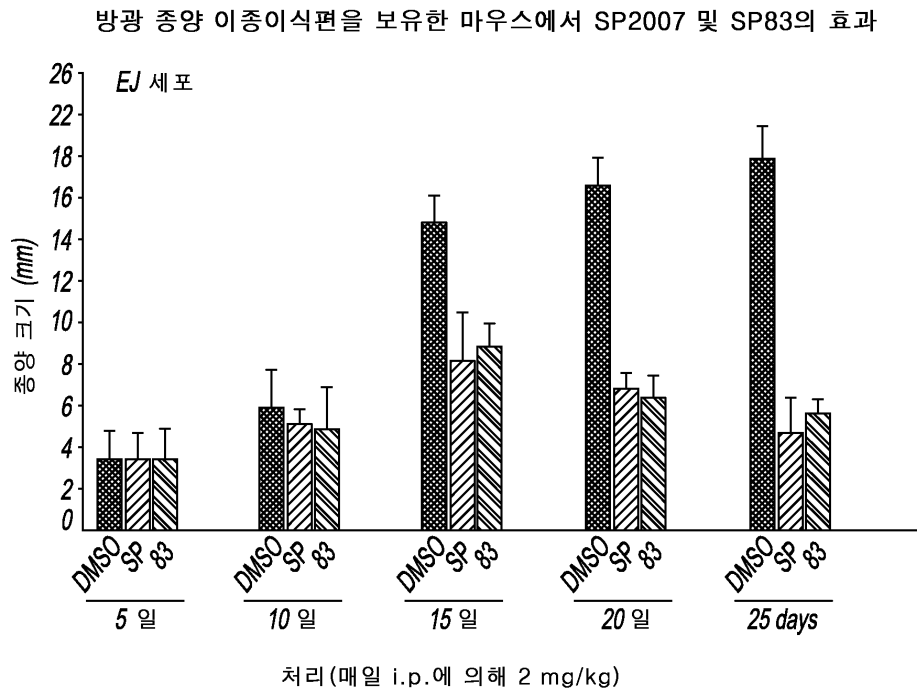
도면3



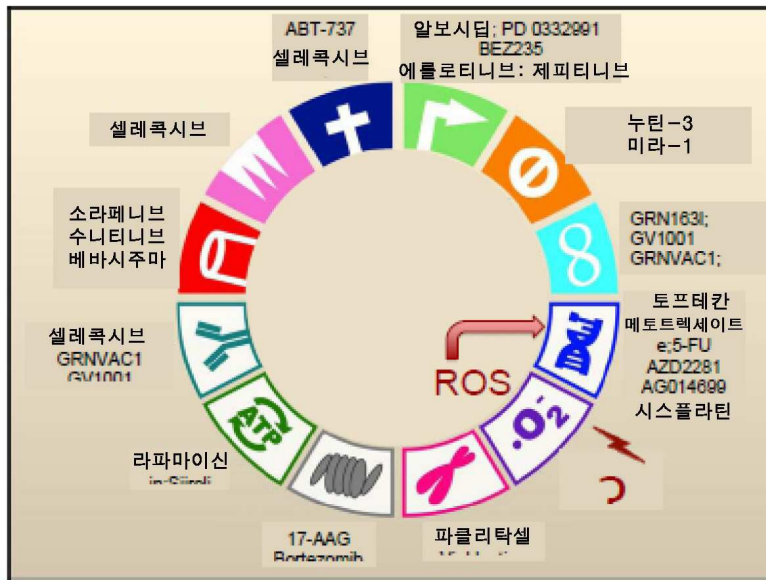
도면4



도면5



도면6



* Luo 등의 Cell 136:823(2009)로부터 채택됨