

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07C 317/10 (2006.01)

C07C 317/14 (2006.01)

(11) 공개번호

10-2006-0109871

(43) 공개일자

2006년10월23일

(21) 출원번호 10-2006-7007327

(22) 출원일자 2006년04월17일

번역문 제출일자 2006년04월17일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/037293

(87) 국제공개번호

WO 2005/046599

국제출원일자 2004년11월08일

국제공개일자

2005년05월26일

(30) 우선권주장

60/520,523

2003년11월14일

미국(US)

(71) 출원인

템플 유니버시티-오브 더 커먼웰스 시스템 오브 하이어 에듀케이션  
미합중국 19122 펜실바니아, 필라델피아 브로드 스트리트 앤드 몽고메리 애비뉴  
온코노바 테라퓨틱스, 인코포레이티드  
미국, 뉴저지 08648, 로렌스빌, 993 레녹스 드라이브, 스위트 200

(72) 발명자

레디 프렘쿠마 이.  
미국, 펜실바니아 19085, 빌라노바, 에테베리 로드 547  
레디 라마나 엠. 브이.  
미국, 펜실바니아 19082, 어퍼 다비, 세인트 조셉 드라이브 921  
벨 스탠리 씨.  
미국, 펜실바니아 19072, 나버쓰, 브레번 레인 732

(74) 대리인

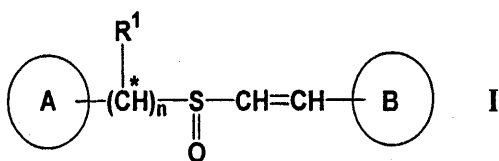
특허법인씨엔에스

심사청구 : 없음

(54) 증식성 질병 치료용 알파, 베타-불포화 설폭시드

요약

화학식 I의  $\alpha,\beta$ -불포화 설폭시드는 예를 들어, 항암제를 포함하는 항증식제, 및 방사선보호 및 화학보호제로서 유용하다.



색인어

방사선, 암, 증식성 질병, 백혈병, 골수

## 명세서

### 기술분야

#### 관련 출원에 대한 교차 참조

본 출원은 2003, 12, 14자로 제출된 동시계류중인 미 가출원 일련번호 60/520,523의 우선권을 주장한다.

#### 발명의 분야

본 발명은 이에 한정하는 것은 아니나 암을 포함하는 증식성 질병의 치료용 조성물 및 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이온 방사선 및 세포독성 화학 요법제의 세포독성 영향으로부터 보호를 제공하는 조성물에 관한 것이다.

### 배경기술

#### 이온 방사선 건강 위험

이온 방사선은 주로 세포독성 영향을 통해 세포 및 조직에 악영향을 준다. 사람에서, 이온 방사선에 대한 노출은 주로 치료 기술(항암 방사선요법과 같은)을 통해 혹은 직업적 및 환경적 노출을 통해 일어난다.

#### 방사선의 치료학적 투여

이온 방사선에 대한 주요 노출 공급원은 암 또는 다른 증식성 질병의 치료시 치료 방사선의 투여이다. 치료 의사에 의해 처방된 치료 코스에 따라, 다중 투여가 수주 내지 수개월의 코스에 걸쳐 개체에게 주어질 수 있다.

치료 방사선은 비정상적 조직에 의해 흡수되는 투여량을 최대화하고 그 부근의 정상적 조직에 의해 흡수되는 투여량을 최소화하기 위해 일반적으로 비정상적 증식성 조직을 함유하는 규정된 영역의 개체의 신체에 적용된다. 그러나, 비정상적 조직에 대하여 치료 이온 방사선을 선택적으로 투여하는 것은 (불가능하지 않은 경우)어려운 것이다. 따라서, 비정상 조직에 근접한 정상 조직이 또한 치료 코스에 걸쳐 이온 방사선의 잠재적으로 해로운 투여에 노출된다.

"전신 방사" 또는 "TBI"라고 불리우는 방법으로 개체의 전신이 방사선에 노출되는 것이 필요한 일부 치료가 있다. 비정상적 증식성 세포 파괴시 방사요법 기술의 효능은 따라서 부근의 정상 세포에 대하여 관련된 세포독성 영향에 의해 평가된다. 이 때문에, 방사요법 기술은 본래 좁은 치료 지수를 가지며 이는 대부분의 종양의 부적절한 치료를 일으킨다. 가장 우수한 방사요법 기술조차도 불완전한 종양 감소, 종양 재발, 증가하는 종양 존재량, 및 방사선 저항성 종양의 유도를 일으킬 수 있다.

이온 방사선의 효과적인 투여를 가하면서 정상 조직 위험을 감소시키기 위해 여러 가지 방법이 고안되었다. 이러한 기술은 브래키테라피, 분별 및 과분별 투여, 복합 투여 스케줄 및 운반 시스템, 및 선형 엑셀러레이터를 이용한 고전압 요법을 포함한다. 그러나, 이러한 기술은 방사선의 치료 영향 및 바람직하지 않은 영향 간의 균형을 잡기 위한 시도일뿐 전체 효능은 달성되지 않았다.

예를 들어, 전이성 종양을 갖는 개체에 대한 한 치료는 이들의 조혈모세포를 수거한 다음 고 투여량의 이온 방사선으로 개체를 치료하는 것을 포함한다. 이 치료는 개체의 종양 세포를 파괴하도록 고안되지만, 또한 이들의 정상 조혈세포를 파괴하는 부작용을 갖는다. 따라서, 개체의 골수(조혈모세포를 함유하는)의 일부가 방사선 치료전에 제거된다. 개체를 치료하면 자가이식 조혈모세포가 이의 몸에 돌려 보내진다.

그러나, 만일 종양 세포가 종양의 일차 부위로부터 멀리 전이되는 경우, 일부 종양 세포가 수거된 조혈세포 집단을 오염시키는 가능성이 높다. 만일 개체가 다양한 급성 골수성 백혈병의 FAB(French-American-British) 아형, 만성 골수성 백혈병(CML), 또는 급성 림프성 백혈병(ALL)과 같은 골수의 암으로부터 고통받는 경우 수거된 조혈세포 집단은 또한 신생물성 세포를 함유할 수 있다. 따라서, 전이된 종양 세포 또는 내재하는 신생물성 세포는 개체에 상기 줄기세포를 재도입하기 전에 반드시 제거되거나 사멸되어야 한다. 만일 어떠한 살아있는 발암성 세포 또는 신생물성 세포가 개체내로 재도입되는 경우, 이들은 재발을 일으킬 수 있다.

수거된 골수로부터 발암성 혹은 신생물성 세포를 제거하는 종래 방법은 전체-집단 종양세포 분리 또는 사멸 전략에 기초하며, 이는 전형적으로 악성 세포를 함유하는 모든 세포를 사멸 혹은 제거하지 못한다. 이러한 방법은 결집된 주변 혈세포의 류코페테시스, 종양 세포의 면역친화-기초 선별 혹은 사멸, 또는 종양세포를 선택적으로 사멸시키기 위한 세포독성제 혹은 감광제의 사용을 포함한다. 최상의 경우, 악성 세포 존재량은 여전히 초기 수거물내에 존재하는 100,000 세포당 1-10 종양세포로 존재할 수 있다(Lazarus et al. J. of Hematotherapy, 2(4):457-66, 1993).

따라서, 골수내에 존재하는 악성 세포를 선택적으로 파괴시키면서 이식 대상자내에 조혈 재구성에 필요한 정상적인 조혈 모세포를 보존하도록 고안된 퍼징 방법이 요구된다.

#### 직업적/환경적 방사선 노출

이온 방사선에 대한 노출은 또한 직업적 환경에서 또한 일어날 수 있다. 이온 방사선의 직업적 투여는 예를 들어 핵 발전 및 핵 무기 산업에서와 같이 방사선에 대한 노출(또는 잠재적 노출)을 포함하는 일에 종사하는 자에게 주어질 수 있다. 핵 반응기에 의해 발전되는 베셀상에 주둔하는 군사 대원, 또는 방사능 낙진에 의해 오염된 지역에서의 수행을 요구하는 군인은 이온 방사선과 유사한 위험에 노출된다. 직업적 노출은 또한 핵 반응기 또는 방사능 물질을 포함하는 파멸성 이벤트를 다루는데 불려지는 구조 및 응급 대원에게서 일어날 수 있다. 다른 직업적 노출의 공급원은 방사능 의약품, 화재 경보기, 응급 신호 및 기타 소비제품 제조의 기계부, 플라스틱, 및 용매 잔류물일 수 있다. 직업적 노출은 또한 핵 발전 베셀에 종사하는 자, 특히 핵 반응기를 돌보는 자, 핵 무기 낙진에 의해 오염된 지역에서 수행하는 군인, 및 핵 사고를 다루는 응급 대원에게서 일어날 수 있다. 이온 방사선에 대한 환경적 노출은 또한 핵 무기 폭발(실험실상의 또는 전시도중), 핵 폐기물 저장 및 핵 연료의 가공 및 재가공 및 라돈 가스 또는 우라늄과 같은 자연적으로 발생하는 방사능 물질로부터 발생하는 악티늄의 방전으로부터 일어날 수 있다. 또한 고갈된 우라늄을 함유하는 병기의 사용으로 전투지역의 저-수준 방사능 오염을 일으키는 것과 관련된 것이 증가하고 있다.

어떠한 공급원으로부터의 방사선 노출은 급성(단일 대 노출) 또는 만성(시간에 걸친 일련의 소 저수준, 또는 연속적인 저수준 노출 확산)으로 분류될 수 있다. 방사선 병은 일반적으로 충분한 투여량의 급성 노출로부터 발생하고 탈모, 허약, 구토, 설사, 피부 화상 및 위장관 및 점막의 출혈을 포함하는 정연된 형태를 보이는 특성적인 일련의 증상으로 나타난다. 유전적 결함, 불임증 및 암(특히 골수암)이 종종 시간 경과에 따라 발달한다. 만성 노출은 일반적으로 암 및 조로와 같은 지연성의 학적 문제와 관련된다. 125,000 밀리렘의 급성 전신 노출은 방사선병을 일으킬 수 있다. 방사요법에 사용되는 것과 같은 국소 투여는 방사선병을 일으키지 않을 수 있지만, 노출된 세포의 손상 또는 사멸을 일으킬 수 있다.

예를 들어, 일주일미만으로 주어지는 (1 Gy와 동등한) 100,000-125,000 밀리렘의 급성 전신 방사선 투여는 피부 화상 또는 발진, 점막 및 GI 출혈, 메스꺼움, 설사 및/또는 과다 피로와 같은 주목할만한 생리학적인 영향을 일으킬 수 있다. 조혈 및 면역억제적 세포 파괴, 모발 손실(탈모증), 위장관, 및 구강 점막의 탈락, 간의 정맥 폐쇄 및 대뇌 혈관의 만성 혈관 증생, 백내장, 폐렴, 피부 변성, 및 증가된 암 빈도와 같은 장기간 세포독성 및 유전학적 영향이 시간 경과에 따라 또한 나타날 수 있다. (0.1와 동등한) 10,000 밀리렘미만의 급성 투여는 전형적으로 즉시 관찰가능한 생물학적 또는 생리학적인 영향을 일으키지 않으나 장기간 세포독성 혹은 유전학적 영향이 일어날 수 있다.

예를 들어, 500,000 - 1백만 밀리렘(5-10 Gy와 동등)의 이온 방사선의 충분한 다량 급성 투여는 즉시 개체를 사멸시킬 수 있다. 수십만 밀리렘의 투여는 "급성 방사선 중독"으로 불리우는 조건으로 7-21일내에 사멸할 수 있다. 전하는 바에 의하면, 체르노빌 소방관들의 일부는 200,000-600,000 밀리렘(2-6Gy와 동등)의 범위내 급성 투여를 받은 급성 방사선 중독으로 사망하였다. 약 200,000 밀리렘이하의 급성 투여는 사망을 일으키지 않지만, 노출된 개체는 상기한 바와 같이 장기간 세포독성 혹은 유전학적 영향으로 고통받기 쉽다.

급성 직업적 노출은 일반적으로 우발적인 방사선 방출에 노출되는 핵 발전소 근로자 또는 핵 반응기 또는 이외 방사능 물질의 공급원과 관련된 재앙에 대응하는 화재 및 응급 대원에게 일어난다. 응급 상황에서 급성 직업적 노출에 대하여 제시된 한계는 Brookhaven National Laboratories에 의해 개발되었으며 표 1에 주어진다.

표 1:

투여 한계에 대한 전신 조건	요구 행동	노출 조건
10,000 밀리렘*	개인 보호	자발적, 보다 낮은 투여가 실행되지 않는 경우

25,000 밀리렘	인명구조 작업; 일반 대중 보호	자발적, 보다 낮은 투여가 실행되지 않는 경우
>25,000 밀리렘	인명구조 작업; 대집단 보호	자발적, 보다 낮은 투여가 실행되지 않으며 위험이 분명히 설명되는 경우

\*100,000 밀리렘은 1 시버트(Sv)와 동등하다. 감마 방사선과 같은 방사선을 투과하기 위한 1 Sv는 약 그레이(Gy)와 동등하다. 따라서 Gy 투여량은 매 100,000 밀리렘에 대한 1 Gy로 추정될 수 있다.

만성 투여는 시간에 걸쳐 주어지는 저수준(즉, 100-5000밀리렘) 증분 또는 연속성 방사선 투여이다. 만성 투여의 예는 년당 ~5000 밀리렘의 전신 투여를 포함하며, 이는 전형적으로 핵 발전소에서 일하는 성인이 받는 투여량이다. 이와 대비하여, 원자력 에너지 위원회는 일반 대중의 구성원들이 년당 100 밀리렘이상을 투여받지 않도록 제시하고 있다. 만성 투여는 예를 들어, 나이들어서 방사선-유도 암 발생의 증가 위험의 출현과 같은 장기 세포독성 및 유전학적 영향을 일으킬 수 있다. 이온 방사선에 대한 만성 노출과 관련되어 제시된 한계는 표 2에 주어진다.

표 2:

기관 또는 대상자	연중 직업적 투여량(밀리렘)
전신	5000
눈의 렌즈	15,000
손 및 손목	50,000
어느 개체 기관	50,000
임신중인 근로자	500/9개월
훈련받은 미성년(16-18)	100

비교용으로 표 3에 일반 공급원으로부터의 방사선 투여량을 나타내었다.

표 3:

공급원	투여량(밀리렘)
텔레비전	<1/yr
감마선, Jet Cross Country	1
마운틴 배케이션 - 2주	3
원자력 시험 낙진	5
미국 물, 식품 및 공기(평균)	30/yr
숲	50/yr
콘크리트	50/yr
벽돌	75/yr
가슴 X-선	100
우주 방사선(해양 수준)	40/yr(고도 100ft당 1 밀리렘 증가)
자연 환경 샌 프란시스코	120/yr
자연 환경 덴버	50/yr
근로자에 대한 원자력 에너지 위원회 한계	5000/yr
완비된 치과 X-선	5000
자연 환경, 브라질, 포코스 데 칼드라스	7000/yr
전신 진단 X-선	100,000
암 치료	500,000(국소)
방사선 병 - 나가사키	125,000(단일 투여)
LD50 나가사키 및 히로시마	400,000-500,000(단일 투여)

연당 5000 밀리렘(연당 0.05Gy)이상의 만성 투여는 급성 투여를 받은 자에 대하여 기술된 것과 유사한 장기간 세포독성 또는 유전학적 영향을 일으킬 수 있다. 일부 해로운 세포독성 혹은 유전학적 영향은 연당 5000밀리렘보다 현저히 적은 만성 투여에서 또한 일어날 수 있다. 방사선 보호용으로, 0이상의 어느 투여량도 방사선-유도 암의 위험을 증가시킬 수 있는 것으로 추정된다(즉, 역치가 존재하지 않는다). 역학 연구 결과, 암으로 사망하는 추정 수명 위험은 전신에 대한 방사선 투여의 램당 약 0.04% 높은 것으로 밝혀졌다.

항-방사선 복 또는 다른 보호 장치는 방사선 노출 감소에 효과적이거나, 이러한 장치는 비싸며, 다루기 힘들며 일반적으로 대중에게 유용하지 않다. 더욱이, 방사선보호 장치는 방사선치료도중 벗어난 방사선 노출로부터 종양에 인접한 일반 조직을 보호하지 않는다. 따라서, 이온 방사선 노출에 대한 위험이 초래되거나 초래될 위험에 있는 개체를 보호하는 실질적인 방법이 요구된다. 치료적 방사선에 있어서, 방사선의 해로운 영향에 취약하도록 종양 세포를 남겨두면서 정상 세포의 보호를 증가시키는 것이 바람직하다. 또한, 직업적 또는 환경적 노출 또는 특정 치료적 기술로 발생할 수 있는 것과 같은 예견되거나 의도하지 않은 전신 방사선으로부터 전신 보호를 제공하는 것이 바람직하다.

약학적 방사선보호제는 비용-효율적이고, 효과적이며 쉽게 이용가능한 방사선보호 장치의 대안을 제공한다. 그러나, 약학적 조성물을 이용한 정상 세포의 방사선 보호에 있어 종래 시도는 전체적으로 성공적이지 못하였다. 예를 들어, 주변 혈 전구 세포 이동시 지시되는 사이토키인은 방사 전에 주어지는 경우 골수보호 효과를 제공하지만(Neta et al., Semin. Radial. Oncol. 6:306-320, 1996), 전신성 보호를 제공하지 못한다. 단독 또는 생물학적 반응 조절제와 함께 투여되는 다른 화학적 방사선보호제는 마우스에서 소 보호 효과를 나타내지만, 큰 포유류에 대한 이러한 화합물의 적용은 성공적이지 못하였으며 화학적 방사선보호가 어느 정도 가치가 있는지 의문이었다(Maisin, J.R., Bacq and Alexander Award Lecture, "Chemical radioprotection: past, present, and future prospects", Int J. Radiat Biol. 73:443-50, 1998). 암성 조직에서 방사선의 효과를 우선적으로 증가시키는 것으로 알려져 있는 약학 방사선 증감제는 분명히 이온 방사선에 대한 노출로부터 정상 조직의 일반적 전신성 보호에 부적합하다.

이온 방사선 노출에 대한 위험이 초래되거나 초래될 위험에 있는 개체를 보호하는 치료제가 요구된다. 치료적 방사선에 있어서, 방사선의 해로운 영향에 취약하도록 종양 세포를 남겨두면서 정상 세포의 보호를 증가시키는 것이 바람직하다. 또한, 직업적 또는 환경적 노출 또는 특정 치료적 기술로 발생할 수 있는 것과 같은 예견되거나 의도하지 않은 전신 방사선으로부터 전신 보호를 제공하는 것이 바람직하다.

#### 실험적 화학치료의 독성 부작용으로부터 보호

실험적 화학치료는 외과적으로 절제불가능한 진전된 암 또는 표준 화학치료 및 방사선 요법에 대해 난치성인 암을 갖는 것으로 진단된 환자에게 제공되는 주된 치료이다. 보다 효과적인 약물류에 대해서는 치유적 특성이 아직까지 제한되어 있다. 이는 이들의 상대적으로 좁은 치료 지수, 한정된 투여량, 지연된 치료 및 단지 상대적으로 큰 비율의 부분 종양 감소 때문이다. 이러한 상태는 종종 재발, 증가된 종양 존재량, 및 약물 저항성 종양으로 이어진다.

항암 약물의 치료 지수를 증가시키기 위해 여러 가지 세포보호제가 제안되었다. 메토크세이트 독성에 있어서, 이러한 제제는 아스파라기나아제, 로코보렘 팩터, 티미딘, 및 카비헵티다아제를 포함한다. 안트라시클린의 광범위한 사용때문에, 다양한 정도의 효능을 갖는 특정 및 비-특정 세포보호제가 제안되었으며 이에 코르티코스테로이드, 테스라죽산 및 스타우로스포린이 포함된다. 후자는 정상 세포에서 G1/S 제한 차단을 포함하는 점에서 관심대상이다(Chen et al., Proc AACR 39:4436A, 1998).

시스플라틴은 광범위하게 사용되며 소 치료 지수를 가지며, 이는 세포보호제에 대해 연구 및 조사가 자극되었다. 이중 임상적 포텐셜을 갖는 시스플라틴에 대한 세포보호제는 메스나, 글루타티온, 소디움 티오설페이트, 및 아미포스틴이다(Griggs, Leuk. Res. 22 Suppl 1:S27-33, 1998; List et al., Semin. Oncol. 23(4 suppl 8):58-63, 1996; Taylor et al., Eur. J. Cancer 33(10):1693-8, 1997). 이들 및 플루오로피리미딘 독성용 옥소닉 산, 또는 파클리텍셀 PC12 세포 독성용 프로셉티드와 같은 이외 다른 제안된 세포보호제는 정상 복제 세포를 정지 상태로 되게 하는 기작에 의해 기능을 나타내는 것으로 보인다.

화학치료제의 세포독성 부작용으로부터 사람을 포함하는 동물을 보호하는데 있어 효과적인 새로운 세포보호제가 요구된다.

#### $\alpha,\beta$ -불포화 설폰 화합물

특정  $\alpha,\beta$ -불포화 설폰, 특히 스티릴벤질 설폰은 항증식성, 방사선보호성 및 화학보호 활성을 갖는 것으로 나타났다. 참조, 미국 특허 6,599,932, 6,576,675, 6,541,475, 6,486,210, 6,414,034, 6,359,013, 6,201,154, 6,656,973 및 6,762,207.

#### 대사성 설폰사이드 산화

설펁시드 작용기는 시토크롬 P-450과의 산화 효소를 통해 이에 상응하는 설펁으로 대사적으로 산화된다. 시토크롬 P-450 효소는 예를 들어, 약물 분자와 같은 기질이 산화되고 철이 환원되는 레독스 반응을 매개하는 철-기초 단백질이다.

설펁시드 부의 산화 대사작용은 설펁시드 화합물 투여에 의해 이용되며 이는 활성 대사산물 설펁 화합물로 대사적으로 전환된다. 이러한 전략의 일 예는 술린닥 설펁시드의 투여이며, 통상적으로 처방되는 항염증 약물은 부가적으로 암 화학예방 활성을 갖는 것으로 나타났다. 참조, Thompson et al., Cancer Research, 1997, Jan. 15. 57(2), pg.267-271.

술린닥 설펁시드는 항염증 활성을 갖지 않지만 대사적으로 활성 설펁으로 전환되는 프로드럭이다. 술린닥 설펁시드는 투여되면 간 및 결장에서 박테리아 마이크로플로라에 의해 항염증 설펁 형태로 쉽게 환원된다. 그러나, 술린닥 설펁시드는 또한 간에서 대사적으로 설펁으로 산화되고 이는 후속적으로 담즙 및 소장에서 분비된다. 설펁 대사산물은 항염증 활성을 갖지 않지만, 설펁은 여전히 종양 세포 성장을 억제하고 세포사멸을 유도하는 능력을 보유한다. 참조 S. M Ficher, Frontiers in Bioscience, 2, pg. 482-500, (1997).

## 정의

### 일반

용어 "개체" 또는 "대상자"는 사람 및 사람이 아닌 동물을 포함한다. 개시된 방사선보호 및 세포보호 방법과 관련하여, 이러한 용어는 달리 언급하지 않는한 이온 방사선 노출 또는 하나 또는 그 이상의 세포독성 화학치료제에 대한 위험이 초래되거나 초래될 위험에 있는 기관에 대한 것이다.

증식성 질병으로부터 고통받는 환자에 대한 치료를 설명하기 위해 사용된 표현 "유효량"은 암 또는 비정상적 세포 증식이 나타나는 다른 질병으로부터 고통받는 환자에게 투여하는 경우, 종양 세포의 성장을 억제하거나 혹은 택일적으로 암 세포의 세포사멸을 유도하는, 바람직하게 종양 세포의 세포사멸을 유도하여 치료학적으로 유용하고 증식성 세포에 선택적인 세포독성 영향을 일으키는 화학식 I의 화합물의 양을 가리킨다. 용어 "유효량"은 종양 세포의 성장을 억제하거나 암 세포의 세포사멸을 유도하는 양으로 활성 대사산물로 대사되는 화학식 I 화합물의 양을 포함한다.

용어 "항체"는 본래의 항원-바인딩 면역글로블린 분자 뿐만 아니라 Fab, Fab' 및 F(ab')<sub>2</sub> 프레그먼트, 또는 본래 항체의 항원-바인딩 능력을 보유하는 어느 다른 프레그먼트와 같은 이들의 항원-바인딩 프레그먼트를 포함한다.

표현 "인간화 항체"는 비-인간 종 면역글로블린으로부터 유도된 CDR's(complementary determining regions) 및 인간 면역글로블린으로부터 유도된 나머지 항체 분자를 갖는 항체를 칭한다.

표현 "키메라 항체"는 다른 종으로부터 유도된 가변 부위 및 불변 부위를 포함하는 항체를 의미한다.

표현 "인간화 키메라 항체"는 적어도 불변 부위가 인간-유래인 키메라 항체를 의미한다.

표현 "단일특이 폴리클로날 항체"는 단일 항원에 대한 특이성을 갖는 다중 항체종을 포함하는 항체 제조물을 의미한다.

용어 "증식성 질병"은 세포가 비정상적으로 촉진되는 속도로 신체에 의해 만들어지는 질병을 의미한다.

### 방사선보호

본 명세서에 사용된 "이온화 방사선"은 세포 및 조직에 의해 흡수되는 경우 반응성 산소종의 형성 및 DNA 손상을 유도하기에 충분한 에너지의 방사선이다. 이러한 타입의 방사선은 X-선, 감마선, 및 입자 충격(예, 중성자 빔, 전자 빔, 양성자, 중간자 등)을 포함하며, 의학 시험 및 치료, 과학용, 산업적 시험, 제조 및 멸균, 무기 및 무기 개발, 및 다수의 다른 용도에 사용된다. 방사선은 전형적으로 래드 또는 그레이(Gy)와 같은 흡수된 투여량의 유니트로 측정되거나(여기서, 1 래드는 0.01 Gy 임), 램 또는 시버트(Sv)와 같은 유니트로 측정된다(여기서, 1 램은 0.01 Sv임).

Sv는 Gy 투여량에 조직 손상을 포함하는 팩터를 곱한 것이다. 예를 들어, 투과 이온 방사선(예, 감마 및 베타 방사선)은 약 1의 팩터를 가지며, 따라서 1 Sv = ~1 Gy이다. 알파 선은 20의 팩터를 가지며, 따라서 1 Gy의 알파 방사선 = 20 Sv이다.

"유효량의 이온 방사선"이란 개체에서 비정상적으로 증식하는 세포를 사멸시키거나 혹은 증식을 감소시키는데 효과적인 이온 방사선의 양을 의미한다. 골수 퍼징과 관련하여 사용된, "유효량의 이온 방사선"은 개체로부터 제거되는 골수 시료에서 악성 세포를 사멸시키거나 혹은 증식을 감소시키는데 효과적인 이온 방사선의 양을 의미한다.

"이온 방사선에 대한 급성 노출" 또는 "이온 방사선의 급성 투여"는 24시간미만내에 개체에 의해 흡수되는 이온 방사선의 투여를 의미한다. 급성 투여는 방사선치료 기술에서와 같이 국소화될 수 있으며, 도는 개체의 전신에 의해 흡수될 수 있다. 급성 투여는 전형적으로 10,000 밀리렘(0.1 Gy)이상이지만 보다 낮을 수 있다.

"이온 방사선에 대한 만성 노출" 또는 "이온 방사선의 만성 투여"는 24시간이상의 기간에 걸쳐 개체에 의해 흡수되는 이온 방사선의 투여를 의미한다. 이 투여는 간헐적이거나 연속적일 수 있으며 국소화되거나 개체의 전신에 흡수될 수 있다. 만성 투여는 전형적으로 10,000 밀리렘(0.1 Gy)미만이지만 보다 높을 수 있다.

"이온 방사선에 대한 노출 위험에 있는"이란 개체가 예를 들어, 예정된 방사선치료 기간에 의해 의도적으로 혹은 우발적으로 미래에 이온 방사선에 노출될 수 있는 것을 의미한다. 우발적인 노출은 사고 혹은 계획되지 않은 환경적 또는 직업적 노출을 포함한다.

"유효량의 방사선보호 화합물"은 개체의 정상 세포에서 방사선과 관련된 독성을 감소 혹은 제거하고, 그리고 또한 그 개체에서 비정상적으로 증식하는 세포에 직접적인 세포독성 영향을 제공하기에 효과적인 화학식 I의 화합물의 양을 의미한다. 골수 퍼징과 관련되어 사용된 "유효량"의 화학식 I의 방사선보호 화합물은 개체로부터 제거되는 골수에서 악성 세포에 대한 직접적인 세포독성 영향을 제공하기에 효과적인 화합물의 양을 의미한다.

## 세포보호

유사분열기 세포 사이클 억제제 또는 토포이소머라아제 억제제의 "유효량"이란 숙주 동물에서 암 세포의 사멸 또는 증식을 감소시키는데 효과적인 상기 억제제의 양을 의미한다.

화학식 I의 세포보호 화합물의 "유효량"이란 동물 세포의 정상 세포에 대해 유사분열기 세포 사이클 억제제 또는 토포이소머라아제 억제제의 독성을 감소시키는데 효과적인 화합물의 양을 의미한다.

표현 "세포 사이클"은 일련의 단계 - 간기 및 M(유사 분열)기 - 및 S기(합성 단계)로 알려진 DNA 합성이 진행되는 시기의 간기의 세분, 및 유사분열로부터 S기가 분리되는 껍으로 구성되는 사이클 기간에서 세포 발달의 일반적인 설명에 대한 것이다. G1은 유사분열후 DNA 합성시작전의 껍이며, G2는 DNA 합성이 완료되고 유사분열 및 세포분열전의 껍이다. 따라서 간기는 연속적인 G1, S 및 G2기로 구성되며, 일반적으로 전 세포 사이클 시간의 90%이상을 포함한다. M기는 핵 분열(유사분열) 및 세포질 분열(사이토키네시스)로 구성된다. M기의 초기도중, 복제된 염색체는 이들의 연장된 간기 컨디션으로부터 모아 진다. 핵 엔벨로프는 깨지고, 각 염색체는 이동하여 핵 내용물이 분리됨에 따라 자매 염색분체의 쌍 분리가 일어난다. 그 다음, 두 개의 새로운 핵 엔벨로프가 형성되고 세포질이 분할되어 각각 단일 핵을 갖는 두 개의 자녀 세포를 생성한다. 이러한 세포질 분열 공정은 M기를 종결하고 다음 세포 사이클의 간기 시작을 나타낸다. M기의 종료로부터 생겨난 자녀 세포는 새로운 사이클의 간기를 시작한다.

"유사분열기 세포 사이클 억제제"는 그 작용 기전이 세포 사이클중 어느 부분의 유사분열(M)기를 통한 세포 이동의 억제를 포함하는 화학제를 의미한다.

"토포이소머라아제 억제제"는 그 작용 기전이 토포이소머라아제의 기능을 저해하는 것을 포함하는 화학제를 의미한다.

"토포이소머라아제"는 DNA 이중나선중 하나 또는 모든 스트랜드에서 일시적인 브레이크를 유도함으로써 한 위상 형태로부터 다른 위상 형태로 DNA가 전환되는 것을 촉진하는 효소를 의미한다.

"위상 이성질체"는 이들의 수퍼코일링 상태만 다른 분자이다. 타입 I 토포이소머라아제는 DNA의 한 스트랜드를 자르고 음으로 수퍼코일링된 DNA를 풀지만, 양으로 수퍼코일링된 DNA에 대해서는 작용하지 않는다. 타입 II 토포이소머라아제는 DNA의 양 스트랜드를 모두 자르고 DNA에서 음 수퍼코일링 정도를 증가시킨다.

## 화학

단독으로 사용되거나 혹은 다른 용어와 함께 사용된 용어 "알케닐"은 다른 언급이 없는 한, 규정된 수의 탄소수를 가지며 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합을 함유하는 안정한 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 탄화수소기를 의미한다. 예로 비닐, 프로페닐 (알릴), 크로틸, 이소펜테닐, 부타디에닐, 1,3-펜타디에닐, 1,4-펜타디에닐, 시클로펜테닐, 시클로펜타디에닐 및 보다 높은 동족체 및 이성질체를 포함한다. 알켄으로부터 유도된 이가 라디칼은  $-CH=CH-CH_2-$ 로 예시된다.

그 자체 혹은 알콕시, 할로알킬 또는 아미노알킬과 같은 다른 치환체의 일부로서 용어 "알킬"은 다른 언급이 없는 한, 지정된 탄소원자수(즉, C1-C6은 1-6탄소를 의미함)를 갖는 포화 탄화수소 라디칼을 의미하며, 직쇄, 분지쇄, 시클릭 및 폴리시클릭 기를 포함한다. 예로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 테르트-부틸, 펜틸, 네오펜틸, 헥실, 시클로헥실, 노보닐 및 시클로프로필메틸을 포함한다. 가장 바람직하게는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬이며, 특히 에틸, 메틸 및 이소프로필이 바람직하다.

치환된 알킬 또는 알케닐은 할로젠, -OH, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -CF<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -CN 및 -NO<sub>2</sub>로 구성되는 그룹으로부터 선택된 한개, 두개 또는 세개의 치환체로 치환된, 상기 정의한 바와 같은 알킬 또는 알케닐을 의미하며, 바람직하게 할로젠, -OH, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 트리플루오로메틸 및 -CO<sub>2</sub>H로부터 선택된, 보다 바람직하게는 할로젠 및 -OH로부터 선택된 한개 또는 두개의 치환체를 함유한다. 치환된 알킬의 예는 이에 한정하는 것은 아니나 2,2-디플루오로프로필, 2-카르복시시클로펜틸 및 3-클로로프로필을 포함한다.

그 자체 혹은 다른 치환체의 일부로서 용어 "알케닐"은 다른 언급이 없는 한 이가 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 탄화수소 라디칼을 의미한다.

그 자체 혹은 다른 용어와 함께 사용된 용어 "알콕시"는 다른 언급이 없는 한, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 1-프로폭시, 2-프로폭시(이소프로폭시) 및 보다 높은 동족체 및 이성질체와 같은 산소 원자를 통해 그 분자의 나머지에 연결된, 상기 정의한 바와 같은 지정된 수의 탄소수를 갖는 알킬기를 의미한다. (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시가 바람직하며, 특히 에톡시 및 메톡시가 바람직하다.

용어 "아민" 또는 "아미노"는 일반식 -NRR'의 라디칼을 가리키며, 여기서 R 및 R'는 수소 또는 하이드로카르빌 라디칼로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 여기서 R 및 R'는 결합하여 헤테로사이클을 형성한다. 아미노기의 예는 -NH<sub>2</sub>, 메틸 아미노, 디에틸 아미노, 아닐리노, 벤질 아미노, 피페리디닐, 피페라지닐 및 인돌리닐을 포함한다.

용어 "방향족"은  $\pi$ (파이) 전자가 디로칼라이즈드된 방향 특성( $4n+2$ )을 갖는 하나이상의 폴리불포화 고리를 갖는 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 칭한다.

단독 혹은 다른 용어와 함께 사용된 용어 "아릴"은 다른 언급이 없는 한, 하나이상의 고리(전형적으로 한개, 두개 또는 세개의 고리)를 함유하는 카르복시클릭 방향족 시스템을 의미하며, 여기서 이러한 고리는 비페닐과 같이 펜던트 방식으로 함께 결합할 수 있으며, 또는 나프탈렌과 같이 융합될 수 있다. 예로 페닐; 안트라실; 및 나프틸을 포함한다. 페닐 및 나프틸이 바람직하며 페닐이 가장 바람직하다.

용어 "아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬"은 1-3 탄소 알킬렌 사슬이 예를 들어, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-페닐과 같은 아릴기에 결합된 라디칼을 의미한다. 아릴(CH<sub>2</sub>)- 및 아릴(CH(CH<sub>3</sub>))-가 바람직하다. 용어 "치환된 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬"은 아릴기가 치환된 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬 라디칼을 의미한다. 치환된 아릴(CH<sub>2</sub>)-가 바람직하다. 마찬가지로, 용어 "헤테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬"은 1-3 탄소 알킬렌 사슬이 예를 들어, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-피리딜과 같은 헤테로아릴기에 결합된 라디칼을 의미한다. 헤테로아릴(CH<sub>2</sub>)-가 바람직하다. 용어 "치환된 헤테로아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬"은 헤테로아릴기가 치환된 헤테로아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬 라디칼을 의미한다. 치환된 헤테로아릴(CH<sub>2</sub>)-가 바람직하다.

용어 "아릴렌"은 그 자체 혹은 다른 치환체의 일부로서 다른 언급이 없는 한, 이가 아릴 라디칼을 의미한다. 이가 페닐 라디칼이 바람직하며, 특히 1,4-이가 페닐 라디칼이 바람직하다.



용어 "시클로알킬"은 고리-함유 알킬 라디칼을 가리킨다. 예로 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로프로필 메틸 및 노르보닐을 포함한다.

용어 "할로" 또는 "할로젠"은 그 자체 혹은 예를 들어, 할로알킬과 같은 다른 치환체의 일부로서, 다른 언급이 없는 한, 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드, 바람직하게 불소, 염소, 또는 브롬, 보다 바람직하게 불소 또는 염소를 의미한다.

용어 "할로알킬"은 다른 언급이 없는 한, 적어도 하나의 할로젠 치환체를 함유하며 할로젠 이외의 다른 치환체가 없는 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다. 알킬기에 대한 모든 치환가능한 수소의 치환에 있어 다중 할로젠 치환체는 동일하거나 다를 수 있다.

자체적으로 또는 다른 용어와 함께 사용된 용어 "헤테로알킬"은 다른 언급이 없는 한, 규정된 수의 탄소원자 및 O, N, 및 S로 구성되는 그룹으로부터 선택된 한개, 두개, 세개 또는 네개의 헤테로원자로 구성되는 안정한 직쇄 혹은 분지쇄 라디칼을 의미하며, 여기서 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있으며 질소 헤테로원자는 임의로 쿼터나이징되거나 산화될 수 있다. 헤테로원자(들)는 나머지의 헤테로알킬기와 헤테로알킬기내 가장 말단 탄소원자에 결합된 것 뿐만 아니라 이에 결합되는 프레그먼트 사이를 포함하는 헤테로알킬기의 어느 위치에 놓여질 수 있다. 예로  $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ ,  $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ , 및  $-CH_2CH_2-S(=O)-CH_3$ 를 포함한다. 예를 들어,  $-CH_2-NH-OCH_3$  또는  $-CH_2-CH_2-S-S-CH_3$ 와 같이, 최대 두개의 헤테로원자가 연속될 수 있다.

자체적으로 혹은 다른 용어와 함께 사용된 용어 "헤테로알케닐"은 다른 언급이 없는 한, 규정된 수의 탄소원자 및 O, N, 및 S로 구성되는 그룹으로부터 선택된 하나 또는 둘의 헤테로원자로 구성되는 안정한 직쇄 혹은 분지쇄 모노불포화 혹은 디불포화 탄화수소 라디칼을 의미하며, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있으며 질소 헤테로원자는 임의로 쿼터나이징될 수 있다. 최대 두개의 헤테로원자가 연속적으로 놓여질 수 있다. 예는  $-CH=CH-O-CH_3$ ,  $-CH=CH-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-CH=N-OCH_3$ ,  $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$  및  $-CH_2-CH=CH-CH_2-SH$ 를 포함한다.

자체적으로 혹은 다른 치환체의 일부로서, 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 다른 언급이 없는 한, 탄소 원자와 그리고 N, O, 및 S로 구성되는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자로 구성되는 비치환 혹은 치환된 안정한 모노- 또는 멀티시클릭 헤테로시클릭 고리 시스템이며, 여기서 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있으며, 질소원자는 임의로 쿼터나이징될 수 있다. 헤테로시클릭 시스템은 다른 언급이 없는 한, 안정한 구조를 제공하는 어느 헤테로원자 또는 탄소 원자에 결합될 수 있다.

용어 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"은 방향족 특성을 갖는 헤테로시클을 칭한다. 모노시클릭 헤테로아릴기는 5-, 6-, 또는 7-멤버드 고리이며, 이의 예는 피롤릴, 퓨릴, 티에닐, 피리딜, 피리미딜 및 피라지닐이다. 폴리시클릭 헤테로아릴은 다중 방향족 고리를 포함하거나 부분적으로 포화된 하나 이상의 고리를 포함할 수 있다. 부분적으로 포화된 고리를 함유하는 폴리시클릭 헤테로아릴기의 예는 테트라히드로퀴놀릴 및 2,3-디히드로벤조퓨릴을 포함한다. 화학식 I의 화합물에 있어서, 고리 A 또는 고리 B에 대한 결합 지점은 방향족 모노시클릭 고리의 일부인 원자상이거나 혹은 방향족 고리 자체인 폴리시클릭 방향족의 고리 성분인 것으로 이해된다.

비-방향족 헤테로시클의 예는 아지리딘, 옥시란, 티란, 아제티딘, 옥세탄, 티에탄, 피롤리딘, 피롤린, 이미다졸린, 피라졸리딘, 디옥솔란, 설포란, 2,3-디히드로퓨란, 2,5-디히드로퓨란, 테트라히드로퓨란, 티오판, 피페리딘, 1,2,3,6-테트라히드로피리딘, 1,4-디히드로피리딘, 피페라진, 모폴린, 티오모폴린, 피란, 2,3-디히드로피란, 테트라히드로피란, 1,4-디옥산, 1,3-디옥산, 호모피페라진, 호모피리리딘, 1,3-디옥세판, 4,7-디히드로-1,3-디옥세핀 및 헥사메틸렌옥시드와 같은 모노시클릭기를 포함한다.

헤테로아릴기의 예는 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 특히 2- 및 4-피리미디닐, 피리다지닐, 티에닐, 퓨릴, 피롤릴, 특히, 2-피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 특히 3- 및 5-피라졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 테트라졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 1,3,4-옥사디아졸릴을 포함한다.

폴리시클릭 헤테로시클의 예는 인돌릴, 특히 3-, 4-, 5-, 6- 및 7-인돌리닐, 퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 특히 1- 및 5-이소퀴놀릴, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀릴, 시놀리닐, 퀴녹스알리닐, 특히 2- 및 5-퀴녹스알리닐, 퀴나졸리닐, 프탈라지닐, 1,8-나프티리디닐, 1,4-벤조디옥사닐, 쿠마린, 디히드로쿠마린, 벤조퓨릴, 특히 3-, 4-, 1,5-나프티리

디닐, 5-, 6- 및 7-벤조퓨릴, 2,3-디히드로벤조퓨릴, 1,2-벤즈이소옥사졸릴, 벤조티에닐, 특히 3-, 4-, 5-, 6-, 및 7-벤조티에닐, 벤조옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 특히 2-벤조티아졸릴 및 5-벤조티아졸릴, 퓨리닐, 벤즈이미다졸릴, 특히 2-벤즈이미다졸릴, 벤즈트리아졸릴, 티옥산티닐, 카바졸릴, 카볼리닐, 아크리디닐, 피롤리지디닐, 및 퀴놀리지디닐을 포함한다.

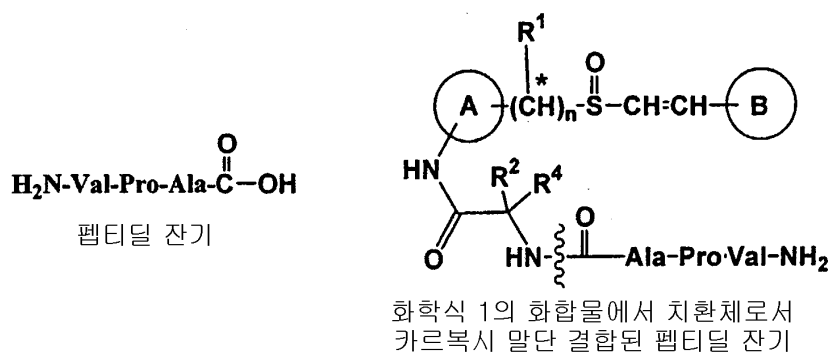
자체 혹은 다른 치환제의 일부로서 용어 "헥테로아릴렌"은 다른 언급이 없는 한, 이가 헥테로아릴 라디칼을 의미한다. 5- 또는 6- 멤버드 모노시클릭 헥테로아릴렌이 바람직하다. 보다 바람직하게는 피리딘, 피퍼라진, 피리미딘, 피라진, 퓨란, 티오펜, 피롤, 티아졸, 이미다졸 및 옥사졸로부터 선택된 이가 헥테로아릴 고리를 포함하는 헥테로아릴렌 부이다.

본 발명의 화합물에 있어서, 방향족 또는 헤테로방향족 고리가 한 지점에 결합되고 그 고리는 부분적으로 포화된 폴리시클릭 고리를 포함하는 경우, 방향족 또는 헤테로방향족 고리상의 결합 지점은 폴리시클릭 고리의 방향족 고리 성분의 고리 원자상이다. 예를 들어, 부분 포화 헤테로방향족 고리, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린상에서 결합 지점은 5-, 6-, 7- 및 8- 지점에서의 고리 원자일 수 있다.

상기 언급한 헤테로시클릴 및 헤테로아릴 부의 리스트는 이에 한정하는 것이 아니며 대표적으로 나타낸 것이다.

용어 "히드로카르빌"은 수소 및 탄소 원자만을 포함하는 어느 부를 칭한다. 바람직한 헤테로아틸기는 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)히드로카르빌이며, 보다 바람직하게는 (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)히드로카르빌이며, 가장 바람직하게는 벤질 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이다.

표현 "카르복시 말단 결합 펩티딜 잔기"는 화학식 I의 분자상의 치환체로서 펩티드 라디칼을 칭한다. 상기 라디칼은 하기 스킴 1의 대표적 예로 나타난 바와 같이 펩티딜 잔기의 카르복시 작용기를 통해 결합되어 카르복스아미드 또는 카르복실릭 에스테르를 형성한다.

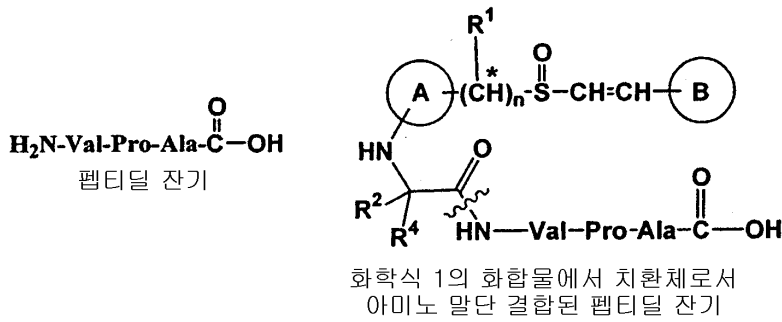


스킴 1

아미노 말단 결합 펩티딜 잔기를 포함하는 상기 아미노산 잔기는 천연 또는 비천연 아미노산 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 비천연 아미노산은 20 필수 아미노산 이외의 아미노산이다. 비천연 아미노산의 일 예는 D-아미노산, 즉, 천연 L-아미노산의 입체 화학에 상반되는 입체화학을 갖는 아미노산이다. 비천연 아미노산의 다른 예는 예를 들어, α-에틸 글리신 또는 α-페닐 글리신과 같은 천연 아미노산에서 발생하는 측쇄와 다른 측쇄를 갖는 아미노산이다. 3번째 예는 백본 변이를 갖는 아미노산이다. 아미노산 백본 변이의 예는 Freidinger의 락탐과 같은 β-알라닌 및 β-턴 미메틱을 포함한다. 비천연 아미노산의 4번째 예는 예를 들어, α,α-디메틸 글리신과 같은 두개의 α-치환체를 갖는 아미노산이다.

카르복시 말단 결합 펩티딜 잔기의 아미노 말단은 비치환 아미노기이거나 치환될 수 있다. 아미노 말단상의 치환은 모노- 및 디-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -C(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>히드로카르빌) 및 t-부톡시카보닐(BOC), 카보벤실록시(CBZ), 2,4-디메톡시벤질 및 Fmoc와 같은 일반적으로 사용되는 질소 보호기를 포함한다.

표현 "아미 말단 결합 펩티딜 잔기"는 화학식 I의 화합물상에서 치환체로서 펩티드 라디칼을 칭한다. 상기 라디칼은 하기 스킴 2에 대표적 예로 나타난 바와 같이 펩티딜 잔기의 말단 아미노 작용기를 통해 결합되어 카르복스아미드, 설폰아미드, 우레아 또는 티오우레아를 형성한다.



스킴 2

상기 아미노 말단 결합 펩티딜 잔기의 카르복시 말단은 자유 카르복실기 또는 이들의 염이거나, 또는 에스테르 또는 아마이드로 유도될 수 있다. 적절한 에스테르는 알킬, 아릴 및 아릴알킬 에스테르를 포함한다. 적절한 아마이드는 일차 아마이드 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, 바람직하게 메틸 또는 에틸; 아릴, 바람직하게 페닐; 및 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬기, 바람직하게 벤질 또는 치환 벤질로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 질소 치환체를 포함하는 2차 및 3차 아마이드를 포함한다.

상기 카르복시 말단 결합 펩티딜 잔기와 마찬가지로, 상기 아미노 말단 결합 펩티딜 잔기를 포함하는 아미노산은 천연 또는 비천연 아미노산 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

용어 "(Cx-Cy)퍼플루오로알킬"(여기서 x<y)은 최소의 x 탄소원자 및 최대의 y 탄소원자를 갖는 알킬기를 의미하며, 여기서 모든 수소원자는 불소 원자로 대체된다. 바람직하게는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)퍼플루오로알킬이며, 보다 바람직하게는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)퍼플루오로알킬이며, 가장 바람직하게는 CF<sub>3</sub>이다.

용어 "트리플루오로(Cx-Cy)알킬"은 최소의 x 탄소원자 및 최대의 y 탄소원자를 갖는 알킬기를 의미하며, 여기서 말단 탄소상의 3 수소 원자(-CH<sub>3</sub>)는 불소 원자로 대체된다. 예로 -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> 및 -CH(CH<sub>3</sub>)-CF<sub>3</sub>를 포함한다.

용어 "디플루오로(Cx-Cy)알킬"은 최소의 x 탄소원자 및 최대의 y 탄소원자를 갖는 알킬기를 의미하며, 여기서 하나의 탄소원자는 두개의 불소 원자로 이중적으로 치환된다. 불소 치환 탄소는 말단 CH<sub>3</sub> 및 인접 탄소를 포함하는 적어도 두개의 치환가능한 수소를 갖는 사슬내의 어느 탄소일 수 있으며, 디플루오로(Cx-Cy)알킬은 분자의 나머지에 결합된다. 예로 -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>H 및 -CF<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> 및 3,3-디플루오로시클로헥실을 포함한다.

용어 "치환"은 원자 또는 원자가가 다른 기에 결합된 치환체로 수소를 대체한 것을 의미한다. 아릴 및 헤테로아릴기에 있어서, 용어 "치환"은 어느 수준의 치환, 즉, 모노-, 디-, 트리-, 테트라-, 또는 펜타-치환을 칭하며, 여기서 이러한 치환은 허용된다. 치환체는 독립적으로 선택되며, 치환은 어느 화학적으로 접근가능한 지점에 존재할 수 있다.

## 발명의 상세한 설명

### 발명의 요약

본 발명의 목적은 화합물, 약학 조성물 및 치료 방법을 제공하는 것이다. 생물학적으로 활성적인 화합물은 α,β-불포화 설폰사이드 또는 이의 염 형태이다.

본 발명의 목적은 암 및 다른 증식성 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 화합물, 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 목적은 치료학적으로 유용한 농도에서 종양 세포 사멸시 선택적인 화합물을 제공하는 것이다.

본 발명의 목적은 신생물성 세포를 선택적으로 세포사멸하도록 유도하는 화합물, 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 증식성 질병의 예방적 치료를 가능케하는 화합물, 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 이온 방사선 노출에 대한 위험이 있거나, 미래에 초래될 위험이 있거나 혹은 위험에 있는 개체에서 이온 방사선의 세포독성 및 유전학적 영향으로부터 정상 세포 및 조직을 보호하기 위한 화합물, 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.

이온 방사선에 대한 노출은 암 및 다른 증식성 질병의 치료 도중 조절된 투여시 발생하거나 고 위험 활성 또는 환경적 노출 도중 전체적으로 집단에 대해 표준 허용치이상으로 비조절된 투여시 발생할 수 있다.

본 발명의 목적은 암 및 다른 증식성 질병의 치료에 사용되는 화학치료제, 특히 유사분열기 세포 사이클 억제제 및 토포이소머라아제 억제제의 세포독성 영향으로부터 개체를 보호하기 위한 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.

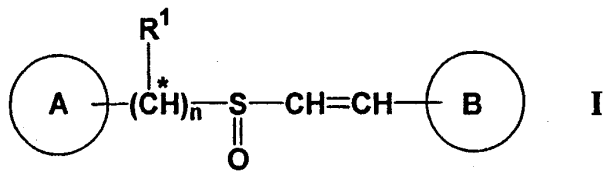
본 발명의 목적은 정상 세포에 대한 세포독성 영향을 감소 혹은 제거하는 암 및 다른 증식성 질병의 치료를 위한 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 목적은 암 또는 다른 증식성 질병의 치료에 사용되는 화학치료제, 특히 유사분열기 세포 사이클 억제제 및 토포이소머라아제 억제제의 영향을 증가시키는 것이다.

본 발명의 목적은 세포보호성 화합물이 비-종양화된 조직에서 가역 사이클링 휴지 상태를 유도하는 화학치료제의 투여전 세포보호성 화합물의 투여를 포함하는 암 또는 다른 증식성 질병 치료를 위한 치료 프로그램을 제공하는 것이다.

본 발명의 목적은 암 및 다른 증식성 질병의 치료에 사용되는 화학치료제, 특히 유사분열기 세포 사이클 억제제 및 토포이소머라아제 억제제의 투여를 안전하게 증가시키는 방법을 제공하는 것이다.

일 건지에 따르면, 본 발명은 화학식 I의 새로운 화합물에 관한 것이다:



여기서:

A는 치환 또는 비치환 아릴이거나, 치환 또는 비치환 헤테로아릴이며;

B는 치환 또는 비치환 아릴이거나, 치환 또는 비치환 헤테로아릴이며;

n은 0 또는 1이며; 그리고

R¹은 -H; -(C₁-C₈)히드록시, 바람직하게 -(C₁-C₆)알킬, 보다 바람직하게 -(C₁-C₆)알킬, 가장 바람직하게 -CH₃ 또는 -C₂H₅; -CN; -CO₂(C₁-C₆)알킬, 바람직하게 -CO₂(C₁-C₄)알킬, 가장 바람직하게 -CO₂CH₃, -CO₂(에틸) 또는 -CO₂(t-부틸); 또는 할로(C₁-C₆)알킬, 바람직하게 트리플루오로(C₁-C₆)알킬 또는 디플루오로(C₁-C₆)알킬, 보다 바람직하게 트리플루오로(C₁-C₃)알킬 또는 디플루오로(C₁-C₃)알킬, 가장 바람직하게 -CF₃ 또는 -CHF₂이며;

여기서:

탄소-탄소 이중결합상의 치환체의 형태는 E- 또는 Z-이며;

설폰사이드 황 원자상의 치환체의 형태는 R-, S- 또는 R-과 S-의 어느 혼합이며;

\*는 R¹이 -H가 아닌 경우, 지정된 탄소원자상의 치환체의 형태는 R-, S- 또는 R-과 S-의 어느 혼합이거나; 이들의 염을 나타내며;

단, A 및 B가 모두 페닐인 경우 A 또는 B중 적어도 하나는 치환된다.

일 구현에 따르면, A 및 B는 치환 및 비치환 아릴로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

다른 구현에 따르면, A 및 B는 치환 및 비치환 헤테로아릴로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

다른 구현에 따르면, A는 치환 또는 비치환 아릴이며 B는 치환 또는 비치환 헤테로아릴이다.

다른 구현에 따르면, B는 치환 또는 비치환 아릴이며 A는 치환 또는 비치환 헤테로아릴이다.

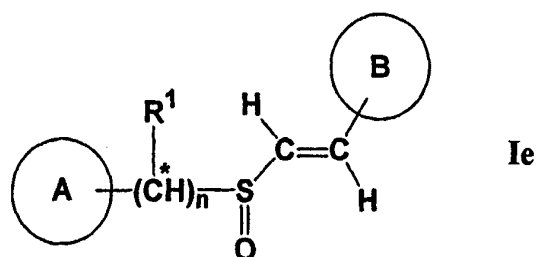
일 구현에 따르면, 설폰사이드 황 원자상의 치환체의 형태는 R-과 S-의 라세믹 혼합이다.

일 구현에 따르면, \*표시된 탄소 원자상의 치환체의 형태는 R-과 S-의 라세믹 혼합이다.

일 구현에 따르면, n은 1이다.

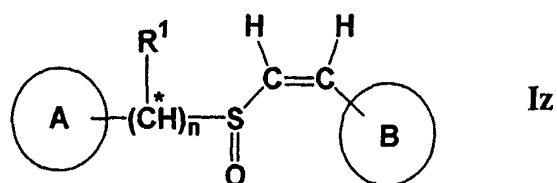
일 구현에 따르면, R<sup>1</sup>은 -H이다.

일 종속-구현에 따르면, 화학식 I의 화합물은 화학식 Ie의 화합물이다:



여기서 탄소-탄소 이중 결합의 두 탄소상의 치환체의 형태는 E-이다.

다른 종속-구현에 따르면, 화학식 I의 화합물은 화학식 Iz의 화합물이다:



여기서 탄소-탄소 이중 결합의 두 탄소상의 치환체의 형태는 Z-이다.

A 및 B를 포함하는 치환 아릴 및 헤테로아릴기에 대한 치환체는 바람직하게 할로젠; -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)히드로카빌, 바람직하게 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 보다 바람직하게 -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, 가장 바람직하게 -CH<sub>3</sub> 및 -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; -C(=O)R<sup>2</sup>; -NR<sup>2</sup><sub>2</sub>; -NHC(=O)R<sup>3</sup>; -NHSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>; -NHR<sup>4</sup>; -NHCR<sup>2</sup>R<sup>4</sup>C(=O)R<sup>6</sup>; -NHSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>; -C(=O)OR<sup>2</sup>; -C(=O)NHR<sup>2</sup>; -NO<sub>2</sub>; -CN; -OR<sup>2</sup>; -P(=O)(OH)<sup>2</sup>; 디메틸아미노(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시); -NHC(=NR<sup>2</sup>)NHR<sup>2</sup>; -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)할로알킬, 바람직하게 트리플루오로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 및 디플루오로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 보다 바람직하게 트리플루오로(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬 및 디플루오로(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, 가장 바람직하게 -CF<sub>3</sub> 및 -CHF<sub>2</sub>; -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)할로알콕시, 바람직하게 트리플루오로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 및 디플루오로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 보다 바람직하게 트리플루오로(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시 및 디플루오로(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시, 가장 바람직하게 -OCF<sub>3</sub> 및 -OCHF<sub>2</sub>; 및 -N=CH-R<sup>7</sup>로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

각  $R^2$ 는 -H 및  $-(C_1-C_8)$ 히드로카빌, 바람직하게  $-(C_1-C_6)$ 알킬, 보다 바람직하게  $-(C_1-C_3)$ 알킬, 가장 바람직하게  $-CH_3$  또는  $-C_2H_5$ 로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

각  $R^3$ 는 -H;  $-(C_1-C_8)$ 히드로카빌, 바람직하게  $-(C_1-C_6)$ 알킬, 보다 바람직하게  $-(C_1-C_3)$ 알킬, 가장 바람직하게  $-CH_3$  및  $-C_2H_5$ ;  $-O(C_1-C_8)$ 히드로카빌, 바람직하게  $-O(C_1-C_6)$ 알킬, 보다 바람직하게  $-O(C_1-C_3)$ 알킬, 가장 바람직하게  $-OCH_3$  및  $-OC_2H_5$ ; 치환 및 비치환 아릴, 바람직하게 치환 및 비치환 페닐; 치환 헤테로시클릴( $C_1-C_3$ )알킬; 헤테로아릴( $C_1-C_3$ )알킬;  $-(C_2-C_{10})$ 헤테로알킬;  $-(C_1-C_6)$ 할로알킬, 바람직하게 트리플루오로( $C_1-C_6$ )알킬 또는 디플루오로( $C_1-C_6$ )알킬, 보다 바람직하게 트리플루오로( $C_1-C_3$ )알킬 및 디플루오로( $C_1-C_3$ )알킬, 가장 바람직하게  $-CF_3$  및  $-CHF_2$ ;  $-CR^2R^4NHR^5$ ;  $-N(R^2)_2$ ,  $-(C_1-C_3)$ 알킬렌 $NH_2$ ;  $-(C_1-C_3)$ 알킬렌 $-N(CH_3)_2$ ;  $-(C_1-C_3)$ 퍼플루오로알킬렌 $-N(CH_3)_2$ ;  $-(C_1-C_3)$ 알킬렌 $-N^+(C_1-C_3)_3$ ;  $-(C_1-C_3)$ 알킬렌 $-N^+(CH_2CH_2OH)_3$ ;  $-(C_1-C_3)$ 알킬렌 $-OR^2$ ;  $-(C_1-C_4)$ 알킬렌 $-CO_2R^2$ ;  $-(C_1-C_4)$ 알킬렌 $-C(=O)$ 할로젠;  $-(C_1-C_3)$ 알킬렌 $-C(=O)(C_1-C_3)$ 알킬; 및  $-(C_1-C_4)$ 퍼플루오로알킬렌 $-CO_2R^2$ 로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

각  $R^4$ 는 -H,  $-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-(CH_2)_3-NH-C(NH_2)(=NH)$ ,  $-CH_2C(=O)NH_2$ ,  $-CH_2COOH$ ,  $-CH_2SH$ ,  $-(CH_2)_2C(=O)-NH_2$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-CH_2-(2-이미다졸릴)$ ,  $-(CH_2)_4-NH_2$ ,  $-(CH_2)_2-S-CH_3$ , 페닐,  $-CH_2$ -페닐,  $-CH_2-OH$ ,  $-CH(OH)-CH_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2-(3-인돌릴)$ , 및  $-CH_2-(4-히드록시페닐)$ 로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

각  $R^5$ 는 -H 및 1-3 아미노산을 함유하는 카르복시 말단 결합 펩티딜 잔기로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 펩티딜 잔기의 말단 아미노기는  $-NH_2$ ;  $-NHC(=O)(C_1-C_6)$ 알킬;  $-NH(C_1-C_6)$ 알킬;  $-NH(C_1-C_6)$ 알킬 $_2$  및  $-NHC(=O)O(C_1-C_7)$ 히드로카빌, 바람직하게  $-NHC(=O)O(C_1-C_6)$ 알킬 및  $-NHC(=O)O$ -벤질로 구성되는 그룹으로부터 선택된 작용기로 표현되며;

각  $R^6$ 은  $-OR^2$  및 1-3 아미노산을 함유하는 N-말단 결합 펩티딜 잔기로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 펩티딜 잔기의 말단 카르복실기는  $-CO_2R^2$  및  $-C(=O)NR^2_2$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되며; 그리고

각  $R^7$ 은 치환 및 비치환 아릴, 바람직하게 치환 및 비치환 페닐; 및 치환 및 비치환 헤테로아릴로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며; 또는

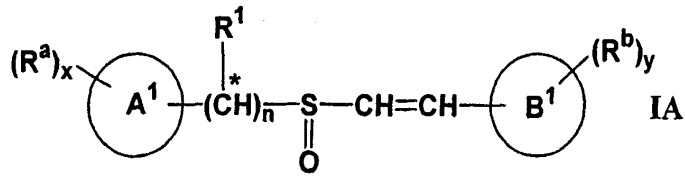
이러한 화합물의 염, 바람직하게 이러한 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

치환 아릴  $R^3$  및  $R^7$ 상의 치환체 및 치환 헤테로아릴  $R^7$ 상의 치환체는 바람직하게 할로젠,  $(C_1-C_8)$ 히드로카빌,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ , N-메틸피페라지닐,  $-OH$  및  $-O(C_1-C_8)$ 히드로카빌로부터 선택된다.

헤테로시클릴( $C_1-C_3$ )알킬  $R^3$ 상의 치환체는 바람직하게  $-(C_1-C_7)$ 히드로카빌, 보다 바람직하게  $-(C_1-C_6)$ 알킬;  $-(C(=O)(C_1-C_6))$ 알킬, 보다 바람직하게  $-C(=O)(C_1-C_3)$ 알킬, 가장 바람직하게 아세틸; 및  $-(C_1-C_6)$ 퍼플루오로알킬, 보다 바람직하게  $-(C_1-C_3)$ 퍼플루오로알킬, 가장 바람직하게  $-CF_3$ 로 부터 선택된다.

#### 화학식 IA의 화합물

화학식 I의 화합물의 일 구현에 따르면, 화학식 IA에 따른 화합물이 제공된다:



여기서:

$A^1$  및  $B^1$ 은 독립적으로 아릴 또는 헤테로 아릴이며;

$x$  및  $y$ 는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이며;

각  $R^a$ 는 할로젠;  $-(C_1-C_8)$ 히드로카빌,  $-C(=O)R^2$ ,  $-NR^2_2$ ,  $-NHC(=O)R^3$ ,  $-NHSO_2R^3$ ,  $-NHR^4$ ,  $-NHCR^2R^4C(=O)R^6$ ,  $-C(=O)OR^2$ ,  $-C(=O)NHR^2$ ;  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^2$ ,  $-P(=O)(OH)_2$ , 디메틸아미노( $C_2-C_6$  알콕시),  $-NHC(=NH)NHR_2$ ,  $-(C_1-C_6)$ 할로알킬,  $-(C_1-C_6)$ 할로알콕시 및  $-N=CH-R^7$ 으로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

각  $R^b$ 는  $-(C_1-C_8)$ 히드로카빌,  $-C(=O)R^2$ , 할로젠,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^2$ ,  $-C(=O)OR^2$ ,  $-NR^2_2$ ,  $(C_1-C_6)$ 할로알킬 및  $(C_1-C_6)$ 할로알콕시로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며; 또는

이러한 화합물의 염, 바람직하게 이러한 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하며;

단,  $x$  또는  $y$ 의 최고값은  $x$  또는  $y$ 가 결합되는 고리에서 치환가능한 수소 원자의 수와 동일하며; 그리고

$A^1$  및  $B^1$ 은 모두 페닐인 경우,  $x$ 와  $y$ 의 합은 0보다 크다.

화학식 IA의 화합물의 일 구현에 따르면,  $x$ 와  $y$ 의 합은 0보다 크다.

화학식 IA의 화합물의 다른 구현에 따르면,  $x$ 와  $y$ 의 합은 1보다 크다.

화학식 IA의 화합물의 다른 구현에 따르면,  $x$ 와  $y$ 의 합은 2보다 크다.

화학식 IA의 화합물의 다른 구현에 따르면,  $x$ 와  $y$ 의 합은 3보다 크다.

화학식 IA의 화합물의 일 구현에 따르면,  $x$  및  $y$  모두 0보다 크다.

화학식 IA의 화합물의 다른 구현에 따르면,  $x$  및  $y$  모두 1보다 크다.

화학식 IA의 화합물의 다른 구현에 따르면,  $x$  및  $y$  모두 2보다 크다.

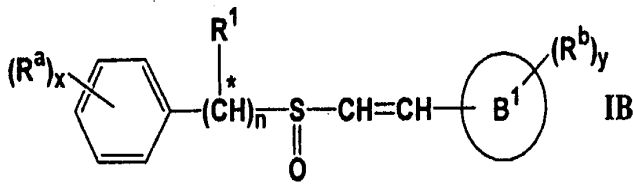
#### A. 화학식 IA의 화합물의 제 1 구현

화학식 IA의 화합물의 제 1 구현에 따르면,  $A^1$ 은 아릴 고리이다.

바람직한 화합물은 예를 들어, (1E)-2-(4-플루오로페닐)-1-[(나프틸메틸)설피닐]에텐; (1E)-2-(4-클로로페닐)-1-[(나프틸메틸)-설피닐]에텐; (1E)-2-(4-브로모페닐)-1-[(나프틸메틸)설피닐]에텐; (1E)-2-(2-니트로페닐)-1-[(나프틸메틸)설피닐]에텐; (1E)-2-(3-니트로페닐)-1-[(나프틸메틸)설피닐]에텐; (1E)-2-(4-니트로페닐)-1-[(나프틸메틸)설피닐]에텐; 및 이들의 염을 포함한다.

#### 1. 화학식 IB의 화합물

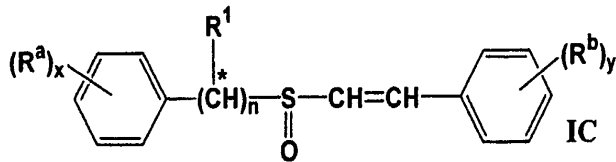
화학식 IA의 화합물의 제 1 구현의 종속-구현에 따르면, 화학식 IB에 따른 화합물 또는 이의 염이 제공된다:



바람직하게, 화학식 IB의 화합물에 있어서, 각  $R^a$ 는 할로젠,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(=O)OR_2$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $(C_1-C_6)$ 트리플루오로알콕시 및  $-CF_3$ 로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

#### a. 화학식 IC의 화합물

화학식 IB에 따른 화합물의 종속-구현에 따르면, 화학식 IC에 따른 화합물 또는 이의 염이 제공된다:



바람직하게, 화학식 IC의 화합물에 있어서, 각  $R^a$  및  $R^b$ 는 할로젠,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-NO_2$ ,  $-CN$  및  $-CF_3$ 로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

바람직하게, 화학식 IC에 따른 화합물에 있어서, 탄소-탄소 이중 결합상의 치환체의 형태는 E-이다.

바람직하게 화학식 IC의 화합물에 있어서,  $x$  및  $y$ 는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

바람직하게 화학식 IC의 화합물에 있어서,  $n$ 은 1이다.

바람직하게 화학식 IC의 화합물에 있어서,  $R^1$ 은  $-H$ 이다.

화학식 IC에 따른 바람직한 화합물은 예를 들어, (1E)-1-{[(3-아미노-4-메톡시페닐)메틸]설퍼닐}-2-(2,4,6-트리메톡시-페닐)에탄; (1E)-1-{[(3-히드록시-4-메톡시페닐)메틸]설퍼닐}-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)에탄; (1E)-1-{[(4-메톡시-3-니트로페닐)메틸]-설퍼닐}-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)에탄; 2-({[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}-메틸)-2-메톡시페닐]아미노}설퍼닐)아세트산; 2-{N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}-메틸)-2-메톡시페닐]카바모일}아세트산; [5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}메틸)-2-메톡시페닐]아미노카복사미드; 2-([5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}메틸)-2-메톡시페닐]아미노)아세트산; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}메틸)-2-메톡시페닐](3,5-디니트로페닐)카복사미드; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}메틸)-2-메톡시페닐](3,5-디아미노-페닐)카복사미드; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}-메틸)-2-메톡시페닐]-2-클로로아세트아미드; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}메틸)-2-메톡시페닐]-2-(4-메틸-피페라지닐)아세트아미드; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}-메틸)-2-메톡시페닐]벤자미드; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}메틸)-2-메톡시페닐](4-니트로페닐)카복사미드; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}메틸)-2-메톡시페닐](4-아미노페닐)카복사미드; (1E)-1-({[(3-[(1Z)-1-아자-2-(4-니트로페닐)비닐]-4-메톡시페닐]메틸]설퍼닐}-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)-에탄; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}메틸)-2-메톡시페닐](2R)-2,6-디아미노헥산아미드; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}메틸)-2-메톡시페닐](2R)-2-아미노-3-히드록시프로판아미드; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}-메틸)-2-메톡시페닐](2S)-2-아미노-3-히드록시프로판아미드; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}메틸)-2-메톡시페닐]아미노-아미드; (1E)-1-({[4-메톡시-3-(메틸아미노)페닐]메틸]설퍼닐)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)에탄; N-[5-({[(1E)-2-



(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]아세트아미드; [5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설피닐}메틸)-2-메톡시페닐][(2,4-디니트로페닐)설피닐]아민; [5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설피닐}메틸)-2-메톡시페닐][(2,4-디아미노페닐)설피닐]아민; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]-2-(디메틸-아미노)아세트아미드; 2-{[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]아미노}프로파노익 산; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐][4-(4-메틸-피퍼라지닐)페닐]카복사미드; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]-2-히드록시아세트아미드; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]-2-피리딜-아세트아미드; {N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]카바모일}메틸 아세테이트; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]-2-히드록시프로판아미드; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]-2-(트리에틸아미노)아세트아미드; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]-2-[트리스(2-히드록시에틸)아미노]아세트아미드; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]-2-히드록시-2-메틸프로판아미드; 1-{N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]카바모일}-이소프로필 아세테이트; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]-2,2,2-트리플루오로아세트아미드; [5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐][(트리플루오로메틸)설피닐]아민; 3-{N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]-카바모일}프로파노익 산; 3-{N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]카바모일}프로파노일 클로라이드; 3-{[N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]카바모일}메틸]옥시카보닐}프로파노익 산; 4-{N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]카바모일}부타노익 산; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]-2-(포스포노옥시)아세트아미드, 디소디움염; 4-{[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]아미노}-부타노익 산; 3-{[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]아미노}프로파노익 산; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]메톡시카복사아미드; [5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]-[(4-메톡시페닐)설피닐]아민; {N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]카바모일}에틸 아세테이트; 메틸-3-{N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]카바모일}프로파네이트; 에틸-2-{N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]카바모일}아세테이트; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]-2,2,3,3,3-펜타플루오로프로판아미드; 메틸-2-{N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]카바모일}-2,2-디플루오로-아세테이트; 3-{N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]카바모일}-2,2,3,3-테트라플루오로프로파노익 산; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]-2-아미노-아세트아미드; 2-{N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]카바모일}-2,2-디플루오로아세트 산; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]-2-(디메틸아미노)-2,2-디플루오로아세트아미드, 4-((1E)-2-{[4-플로오로페닐]메틸}설피닐}-비닐)벤조익 산; 4-((1E)-2-{[4-요오드페닐]메틸}설피닐}비닐)벤조익 산; 4-((1E)-2-{[4-클로로페닐]메틸}설피닐}비닐)벤조익 산; 1-[5-((1E)-2-{[4-클로로페닐]메틸}설피닐}비닐)-2-플루오로-페닐]-2-(디메틸아미노)에탄-1-온; (1E)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-{[4-브로모페닐]메틸}-설피닐}에탄; (1E)-2-(3-아미노-4-플루오로페닐)-1-{[4-클로로페닐]-메틸}설피닐}에탄; (1E)-1-{[4-플루오로페닐]메틸}설피닐}-2-(2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐)에탄; (1E)-1-{[4-클로로페닐]메틸}설피닐}-2-(2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐)에탄; (1E)-1-{[4-브로모페닐]메틸}-설피닐}-2-(2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐)에탄; (1E)-2-(4-플루오로페닐)-1-{[2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐]-메틸}설피닐}에탄; (1E)-2-(4-브로모페닐)-1-{[2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐]-메틸}설피닐}에탄; (1E)-1-{[3,4-디클로로페닐]메틸}설피닐}-2-(2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐)-에탄; (1E)-1-{[4-요오드페닐]메틸}설피닐}-2-(2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐)에탄; (1E)-1-{[4-플루오로페닐]메틸}설피닐}-2-(2-히드록시-3,5-디니트로페닐)에탄; (1E)-1-{[4-브로모페닐]메틸}설피닐}-2-(2-히드록시-3,5-디니트로페닐)에탄; (1E)-1-{[4-클로로모페닐]메틸}설피닐}-2-(2-히드록시-3,5-디니트로페닐)에탄; (1E)-1-{[2,4-디클로로페닐]메틸}-설피닐}-2-(2-히드록시-3,5-디니트로페닐)에탄; (1E)-1-{[4-메톡시페닐]-메틸}설피닐}-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)에탄; (1E)-1-{[4-메톡시페닐]메틸}설피닐}-2-(3-메틸-2,4-디메톡시페닐)에탄; (1E)-1-{[4-메톡시페닐]메틸}설피닐}-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)에탄; (1E)-1-{[2-니트로-4,5-디메톡시페닐]메틸}설피닐}-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-에탄; (1E)-1-{[2-니트로-4,5-디메톡시페닐]메틸}설피닐}-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)에탄; (1E)-1-{[2-니트로-4,5-디메톡시페닐]메틸}-설피닐}-2-(3-메틸-2,4-디메톡시페닐)에탄; (1E)-1-{[4-플루오로페닐]-메틸}설피닐}-2-(2,3,4-트리플루오로페닐)에탄; (1E)-1-{[4-클로로페닐]-메틸}설피닐}-2-(2,3,4-트리플루오로페닐)에탄; (1E)-1-{[4-메톡시페닐]-메틸}설피닐}-2-(2,6-메톡시-4-히드록시페닐)에탄; (1E)-1-{[4-메톡시페닐]메틸}설피닐}-2-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)에탄; (1E)-1-{[4-메톡시페닐]메틸}설피닐}-2-(2,4,5-트리메톡시페닐)에탄; (1E)-1-{[4-메톡시페닐]메틸}설피닐}-2-(2,3,4-트리메톡시페닐)에탄; (1E)-1-{[4-메톡시페닐]메틸}설피닐}-2-(3-니트로-4-히드록시-5-메톡시페닐)에탄; (1E)-1-{[4-메톡시페닐]메틸}설피닐}-2-(3,4-디메톡시-6-니트로

[illegible]

플루오로페닐)-1-{[(4-메틸페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-2-(4-브로모페닐)-1-{[(4-메틸페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-2-(2-니트로페닐)-1-{[(4-메틸페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-2-(3-니트로페닐)-1-{[(4-메틸페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-2-(3-니트로페닐)-1-{[(4-메틸페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-2-(4-니트로페닐)-1-{[(4-메틸페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-2-(4-플루오로페닐)-1-{[(4-메톡시페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-2-(4-클로로페닐)-1-{[(4-메톡시페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-2-(4-브로모페닐)-1-{[(4-메톡시페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-2-(2-니트로페닐)-1-{[(4-메톡시페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-2-(3-니트로페닐)-1-{[(4-메톡시페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-2-(4-니트로페닐)-1-{[(4-메톡시페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-2-(4-클로로페닐)-1-{[(4-니트로페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-2-(4-플루오로페닐)-1-{[(4-니트로페닐)메틸]설피닐}에텐; 및 이들의 염을 포함한다.

#### (i) 화학식 IC에 따른 화합물의 제 1 바람직한 종속-구현

화학식 IC에 따른 화합물의 일 바람직한 종속-구현에 따르면,

$R^a$ 는 염소, 불소 및 브롬으로 구성되는 그룹으로부터 선택되고, 그리고 결합되어지는 고리의 파라 지점에 결합되며;

$x$ 는 0 또는 1이며;

$R^b$ 는 염소, 불소, 브롬, 메틸 및 메톡시로 구성되는 그룹으로부터 선택되고, 그리고 결합되어지는 고리의 오르토 또는 파라 지점에 결합되며; 그리고

$y$ 는 0, 1, 2 또는 3인 화합물이 제공된다.

바람직하게, 탄소-탄소 이중결합상의 치환체의 형태는 E-이다.

화학식 IC에 따른 화합물의 상기 바람직한 종속-구현에 따른 화합물은 예를 들어, (1E)-2-(2-클로로페닐)-1-[벤질설피닐]에텐; (1E)-2-(4-클로로페닐)-1-[벤질설피닐]에텐; (1E)-1-{[(4-클로로페닐)메틸]설피닐}-2-(4-플루오로페닐)에텐; (1E)-2-(4-클로로페닐)-1-{[(4-클로로페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-2-(4-플루오로페닐)-1-{[(4-플루오로페닐)메틸]설피닐}설피닐}에텐; (1E)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-{[(4-플루오로페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-1-{[(4-브로모페닐)메틸]설피닐}-2-(4-플루오로페닐)-2-에텐; (1E)-2-(4-브로모페닐)-1-{[(4-브로모페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-2-(4-브로모페닐)-1-{[(4-플루오로페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-1-{[(4-브로모페닐)메틸]설피닐}-2-(4-클로로페닐)에텐; 및 이들의 염을 포함한다.

#### (ii) 화학식 IC에 따른 화합물의 제 2 바람직한 종속-구현

화학식 IC에 따른 화합물의 제 2 바람직한 종속-구현에 따르면,

각  $R^a$  및  $R^b$ 는  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시, 할로젠 및 니트로로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, 그리고 이들이 결합되는 고리의 오르토 또는 파라 지점에 결합되며;

$x$  및  $y$ 는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3인 화합물이 제공된다.

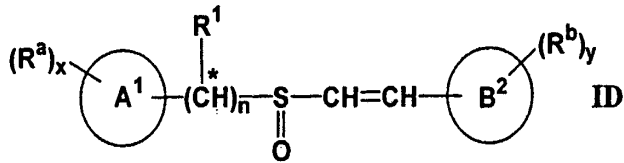
바람직하게, 화학식 IC에 따른 화합물의 제 2 바람직한 종속-구현에 있어서, 탄소-탄소 이중결합상의 치환체의 형태는 Z-이다.

화학식 IC의 화합물의 제 2 바람직한 종속-구현에 따른 바람직한 화합물은 예를 들어, (1Z)-2-페닐-1-[벤질설피닐]에텐; (1Z)-1-{[(4-클로로페닐)메틸]설피닐}-2-페닐에텐; (1Z)-1-{[(2-클로로페닐)메틸]-2-페닐에텐; (1Z)-1-{[(4-플루오로페닐)메틸]설피닐}-2-페닐에텐; (1Z)-2-(4-클로로페닐)-1-[벤질설피닐]에텐; (1Z)-2-(4-클로로페닐)-1-{[(4-클로로페닐)메틸]설피닐}에텐; (1Z)-2-(4-클로로페닐)-1-{[(2-클로로페닐)메틸]설피닐}에텐; (1Z)-2-(4-클로로페닐)-1-{[(4-플루오로페닐)메틸]설피닐}에텐; (1Z)-2-(4-플루오로페닐)-1-[벤질설피닐]에텐; (1Z)-2-(4-플루오로페닐)-1-{[(4-클로로페닐)메틸]설피닐}에텐; (1Z)-2-(4-플루오로페닐)-1-{[(2-클로로페닐)메틸]설피닐}에텐; (1Z)-2-(4-플루오로페닐)-1-{[(4-플루오로페닐)메틸]설피닐}에텐; (1Z)-2-(4-브로모페닐)-1-[벤질설피닐]에텐; (1Z)-2-(4-브로모페닐)-1-{[(4-클로로페닐)메틸]설피닐}에텐; (1Z)-2-(4-브로모페닐)-1-{[(2-클로로페닐)메틸]설피닐}에텐;

(1Z)-2-(4-브로모페닐)-1-[[4-플루오로페닐]메틸]설피닐}에텐; (1Z)-2-(4-메틸페닐)-1-[벤질설피닐]에텐; (1Z)-2-(4-메틸페닐)-1-[[4-클로로페닐]메틸]설피닐}에텐; (1Z)-2-(4-메틸페닐)-1-[[2-클로로페닐]메틸]설피닐}에텐; (1Z)-2-(4-메틸페닐)-1-[[4-플루오로페닐]-메틸]설피닐}에텐; (1Z)-2-(4-플루오로페닐)-1-[[4-요오드페닐]메틸]-설피닐}에텐; 및 이들의 염을 포함한다.

## B. 화학식 IA의 화합물의 제 2 구현

화학식 IA의 화합물의 제 2 구현에 따르면, 화학식 ID의 화합물 또는 이의 염이 제공된다.



상기 식에서 B²는 페닐 이외의 헤테로아릴 및 아릴로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

바람직하게, B²는 퓨릴, 티에닐, 피롤릴, 티아졸릴, 피리딜, 티에닐-1-디옥시드, 안트릴, 및 나프틸로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

바람직하게, 화학식 ID의 화합물에 있어서, n은 1이다.

바람직하게, 화학식 ID의 화합물에 있어서, R¹은 -H이다.

바람직하게, 화학식 ID의 화합물에 있어서, Rᵃ는 할로젠, (C₁-C₃)알콕시, -CN, -NO₂ 및 -CF₃로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

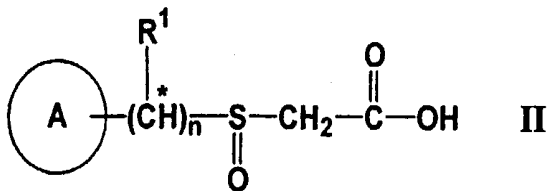
바람직하게, 탄소-탄소 이중결합상의 치환체의 형태는 E-이다.

화학식 IA의 화합물의 제 2 종속-구현에 따른 바람직한 화합물은 예를 들어, (1E)-1-[[4-플루오로페닐]-메틸]설피닐}-2-(2-피리딜)에텐; (1E)-1-[[4-플루오로페닐]메틸]-설피닐}-2-(3-피리딜)에텐; (1E)-1-[[4-플루오로페닐]메틸]설피닐}-2-(4-피리딜)에텐; (1E)-1-[[4-클로로페닐]메틸]설피닐}-2-(2-피리딜)에텐; (1E)-1-[[4-클로로페닐]메틸]설피닐}-2-(3-피리딜)에텐; (1E)-1-[[4-클로로페닐]메틸]설피닐}-2-(4-피리딜)에텐; (1E)-1-[[4-브로모페닐]-메틸]설피닐}-2-(2-피리딜)에텐; (1E)-1-[[4-브로모페닐]메틸]-설피닐}-2-(3-피리딜)에텐; (1E)-1-[[4-브로모페닐]메틸]설피닐}-2-(4-피리딜)에텐; (1E)-1-[[4-플루오로페닐]메틸]설피닐}-2-(2-티에닐)에텐; (1E)-1-[[4-클로로페닐]메틸]설피닐}-2-(2-티에닐)에텐; (1E)-1-[[4-브로모페닐]메틸]설피닐}-2-(2-티에닐)에텐; (1E)-2-(4-브로모(2-티에닐))-1-[[4-플루오로페닐]메틸]-설피닐}에텐; (1E)-2-(5-브로모(2-티에닐))-1-[[4-플루오로페닐]메틸]-설피닐}에텐; (1E)-2-(5-브로모(2-티에닐))-1-[[4-클로로페닐]메틸]-설피닐}에텐; (1E)-2-(5-브로모(2-티에닐))-1-[[4-브로모페닐]메틸]-설피닐}에텐; 2-((1E)-2-[[4-플루오로페닐]메틸]설피닐}비닐)티올-1,1-디온; 2-((1E)-2-[[4-클로로페닐]-메틸]설피닐}비닐)티올-1,1-디온; 2-((1E)-2-[[4-브로모페닐]메틸]-설피닐}비닐)티올-1,1-디온; (1E)-1-[[4-플루오로페닐]메틸]설피닐}-2-(3-티에닐)에텐; (1E)-1-[[4-클로로페닐]메틸]설피닐}-2-(3-티에닐)에텐; (1E)-1-[[4-브로모페닐]메틸]설피닐}-2-(3-티에닐)에텐; (1E)-1-[[4-요오드페닐]메틸]설피닐}-2-(3-티에닐)에텐; (1E)-1-[[4-메틸페닐]-메틸]설피닐}-2-(3-티에닐)에텐; (1E)-1-[[4-메톡시페닐]메틸]설피닐}-2-(3-티에닐)에텐; (1E)-1-[[4-트리플루오로메틸페닐]메틸]설피닐}-2-(3-티에닐)-에텐; (1E)-1-[[2,4-디클로로페닐]메틸]설피닐}-2-(3-티에닐)-에텐; (1E)-1-[[3,4-디클로로페닐]메틸]설피닐}-2-(3-티에닐)-에텐; (1E)-1-[[4-시아노페닐]메틸]설피닐}-2-(3-티에닐)에텐; (1E)-1-[[4-니트로페닐]메틸]설피닐}-2-(3-티에닐)에텐; 3-((1E)-2-[[4-플루오로페닐]메틸]설피닐}비닐)티올-1,1-디온; 3-((1E)-2-[[4-클로로페닐]메틸]설피닐}비닐)티올-1,1-디온; 3-((1E)-2-[[4-브로모페닐]메틸]설피닐}비닐)티올-1,1-디온; 3-((1E)-2-[[4-메톡시페닐]메틸]설피닐}비닐)티올-1,1-디온; 3-((1E)-2-[[2,4-디클로로페닐]메틸]설피닐}비닐)티올-1,1-디온; (1E)-1-[[4-플루오로페닐]메틸]설피닐}-2-(2-퓨릴)에텐; (1E)-1-[[4-클로로페닐]메틸]설피닐}-2-(2-퓨릴)에텐; (1E)-1-[[4-브로모페닐]메틸]설피닐}-2-(2-퓨릴)에텐; (1E)-1-[[4-플루오로페닐]메틸]설피닐}-2-(3-퓨릴)에텐; (1E)-1-[[4-플로로페닐]메틸]설피닐}-2-(3-퓨릴)에텐; (1E)-1-[[4-브로모페닐]메틸]설피닐}-2-(3-퓨릴)에텐; (1E)-1-[[4-요오드페

닐)메틸]설피닐}-2-(3-퓨릴)에텐; (1E)-1-{[(4-메틸페닐)메틸]설피닐}-2-(3-퓨릴)에텐; (1E)-1-{[(4-메톡시페닐)메틸]설피닐}-2-(3-퓨릴)에텐; (1E)-1-{[(4-트리플루오로메틸페닐)설피닐]-2-(3-퓨릴)에텐; (1E)-1-{[(2,4-디클로로페닐)메틸]설피닐}-2-(3-퓨릴)에텐; (1E)-1-{[(3,4-디클로로페닐)메틸]설피닐}-2-(3-퓨릴)에텐; (1E)-1-{[(4-시아노페닐)메틸]설피닐}-2-(3-퓨릴)에텐; (1E)-1-{[(4-니트로페닐)메틸]설피닐}-2-(3-퓨릴)에텐; (1E)-1-{[(4-클로로페닐)메틸]설피닐}-2-(1,3-티아졸-2-일)에텐; (1E)-1-{[(4-클로로페닐)메틸]설피닐}-2-피롤-2-일에텐; (1E)-1-{[(4-브로모페닐)메틸]설피닐}-2-피롤-2-일에텐; (1E)-1-{[(4-클로로페닐)메틸]설피닐}-2-(5-니트로(3-티에닐)에텐; (1E)-1-{[(4-요오드페닐)메틸]설피닐}-2-(5-니트로(3-티에닐)에텐; (1E)-1-{[(2,4-디클로로페닐)메틸]설피닐}-2-(5-니트로(3-티에닐)에텐; (1E)-1-{[(4-메톡시페닐)메틸]설피닐}-2-(5-니트로(3-티에닐)에텐; (1E)-1-{[(4-플루오로페닐)메틸]설피닐}-2-나프틸에텐; (1E)-1-{[(4-플루오로페닐)메틸]설피닐}-2-(2-나프틸)에텐; (1E)-1-{[(4-클로로페닐)메틸]설피닐}-2-나프틸에텐; (1E)-1-{[(4-클로로페닐)메틸]설피닐}-2-(2-나프틸)에텐; (1E)-1-{[(4-브로모페닐)메틸]설피닐}-2-나프틸에텐; (1E)-1-{[(4-브로모페닐)메틸]설피닐}-2-(2-나프틸)에텐; (1E)-2-(9-안트릴)-1-{[(4-플루오로페닐)메틸]설피닐}-에텐; (1E)-2-(9-안트릴)-1-{[(4-클로로페닐)메틸]설피닐}-에텐; (1E)-2-(9-안트릴)-1-{[(4-브로모페닐)메틸]설피닐}-에텐; 및 이들의 염을 포함한다.

#### 새로운 합성 중간체

본 발명은 또한 화학식 I의 화합물 제조에 유용한 중간체에 관한 것이다. 따라서, 화학식 II에 따른 중간체 화합물 또는 이들의 염이 제공된다:

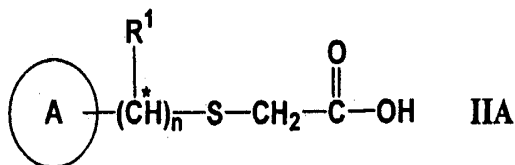


상기 식에서

A, n, R<sup>1</sup> 및 \*은 화학식 I의 화합물에 대해 본 명세서에 정의한 바와 같다.

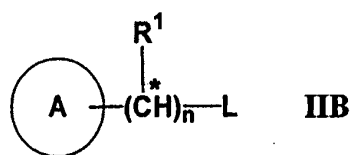
바람직하게, 화학식 II의 화합물에 있어서 A는 비치환 페닐과 다르다.

화학식 II 중간체는 예를 들어 화학식 IIA의 중간체 또는 이들의 염을 설피드를 설피드스로 산화시킬 수 있는 산화제와 반응시키고 반응 산물로부터 화학식 II의 화합물을 분리함으로써 제조될 수 있다:



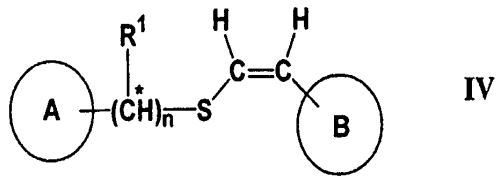
상기 식에서 A, n, R<sup>1</sup> 및 \*은 화학식 I의 화합물에 대해 본 명세서에 정의한 바와 같다.

화학식 IIA 화합물은 예를 들어 화학식 IIB의 화합물을 메캅토아세트산과 반응시키고 반응 산물로부터 화학식 IIA의 화합물을 분리함으로써 제조될 수 있다.



상기 식에서 L은 이탈기이다.

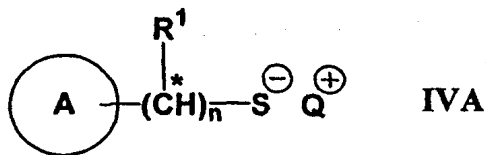
본 발명의 다른 구현에 따르면, 화학식 I의  $\alpha,\beta$ -불포화 설폭시드를 제조하는데 유용한 화학식 IV에 따른 중간체 화합물 또는 이들의 염이 제공된다:



상기 식에서 A, B, n, R<sup>1</sup> 및 \*은 화학식 I의 화합물에 대해 본 명세서에 정의한 바와 같으며, 탄소-탄소 이중결합의 두 탄소상의 치환체 형태는 E-이다.

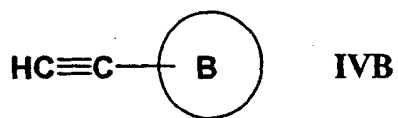
바람직하게, 화학식 IV의 화합물에 있어서 A 및 B는 비치환 페닐과 다르다.

화학식 IV 화합물은 예를 들어 화학식 IVA:



(상기 식에서 Q<sup>+</sup>는 바람직하게 알칼리 금속, 알칼리토 금속 및 전이 금속으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 카운터이온이다.)

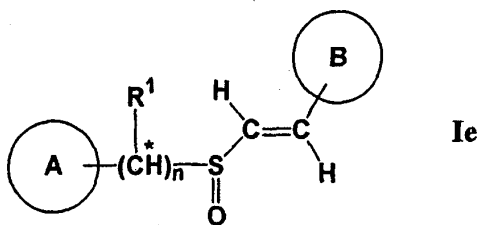
의 화합물을 화학식 IVB:



의 화합물과 반응시키고 반응 산물로부터 화학식 IV의 화합물을 분리함으로써 제조될 수 있다.

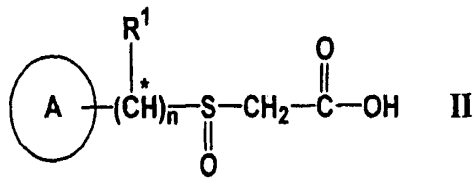
#### 화학식 I의 화합물 제조 방법

본 발명에 따른 화합물 제조 방법이 제공된다. 이러한 일 구현에 따르면, 화학식 Ie:

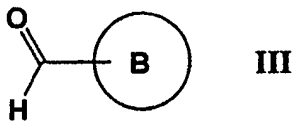


(상기 식에서 A, B, R<sup>1</sup> 및 n은 본 명세서에 정의한 바와 같다.)

의 화합물은 화학식 II:

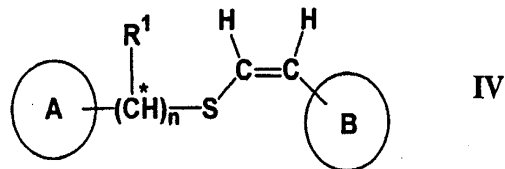


의 화합물을 화학식 III:



의 화합물과 반응시키고 반응 산물로부터 화학식 Ie의 화합물을 분리함으로써 제조된다.

다른 구현에 따르면, 화학식 Iz의 화합물이 화학식 IV:

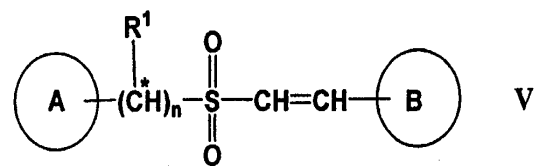


의 화합물을 설퍼드를 설펍시드로 산화시킬 수 있는 산화제와 반응시키고 반응 산물로부터 화학식 Iz의 화합물을 분리함으로써 제조된다.

#### 화학식 I에 따른 화합물이 화학 중간체로 이용되는 경우의 방법

본 발명의 다른 구현에 따르면, 화학식 I에 따른 화합물은 α,β-불포화 설펍의 제조시 화학 중간체로 이용될 수 있다.

이러한 구현에 따르면, 화학식 V:



(상기 식에서 A, B, n, R<sup>1</sup> 및 \*은 화학식 I에 따른 화합물에 대해 정의한 바와 같으며, 탄소-탄소 이중결합상의 치환체 형태는 E- 또는 Z- 이다.)

에 따른 화합물 및 이들의 염은

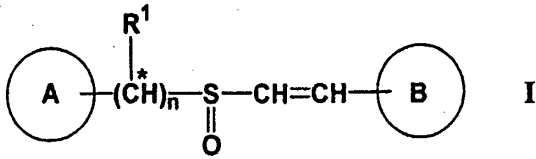
(a) 본 명세서에 정의한 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물을 설펍시드를 설펍으로 산화시킬 수 있는 적어도 하나의 산화제와 반응시키는 단계; 및

(b) 반응 산물로부터 화학식 V에 따른 화합물을 분리하는 단계

에 의해 제조된다.

#### 화학식 I의 화합물의 약학 조성물

본 발명의 다른 구현에 따르면, 약학적으로 허용가능한 담체 및 화학식 I에 따른 화합물 또는 이러한 화합물의 염을 포함하는 약학 조성물이 제공된다.



상기 식에서 고리 A, 고리 B, R1 및 \*은 화학식 I에 대해 상기한 바와 같다.

본 발명의 다른 구현으로, 화학식 I-L-Ab의 접합체가 제공되며, 상기 식에서 I는 화학식 I의 화합물이며; Ab는 항체이며; 그리고 -L-은 상기 항체에 화학식 I의 화합물을 공유 결합하는 단일 결합 혹은 연결기이다.

이의 접합체의 종속-구현에 따르면, 접합체를 형성하는 화학식 I의 화합물은 화학식 Ie, Iz 또는 IA의 화합물이다.

상기 접합체의 바람직한 종속-구현으로, 상기 항체(Ab)는 모노클로날 항체 또는 모노스페시픽 폴리클로날 항체이다.

상기 접합체의 보다 바람직한 종속-구현으로 상기 항체(Ab)는 종양-특이 항체이다.

약학적으로 허용가능한 담체 및 화학식 I-L-Ab에 따른 적어도 하나의 접합체를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

본 발명의 다른 구현으로,  $\beta$ -락타마아제 효소에 대한 기질로서 유도된 화학식 I의 화합물이 제공된다.

#### 치료 방법

본 발명의 다른 구현에 따르면, 유효량의 적어도 하나의 화학식 I의 화합물 또는 적어도 하나의 화학식 I-L-Ab의 접합체를 단독으로 혹은 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 개체에 투여하는 것을 포함하는 증식성 질병, 특히 암을 위한 개체 치료 방법이 제공된다.

본 발명의 다른 구현에 따르면, 유효량의 적어도 하나의 화학식 I의 화합물 또는 적어도 하나의 화학식 I-L-Ab의 접합체를 단독으로 혹은 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 개체에 투여하는 것을 포함하는 암으로 고통받는 개체에서 종양 세포의 세포사멸을 유도하는 방법이 제공된다.

본 발명의 다른 구현에 따르면, 유효량의 적어도 하나의 화학식 I의 화합물 또는 적어도 하나의 화학식 I-L-Ab의 접합체를 단독으로 혹은 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 개체에 투여하는 것을 포함하는 암으로 고통받는 개체에서 종양 세포의 성장을 억제하는 방법이 제공된다.

본 발명의 다른 구현에 따르면, 이온 방사선 노출에 대한 위험이 초래되거나 초래될 위험에 있는 개체에서 정상 세포에 대한 이온 방사선의 영향을 감소 혹은 제거하는 방법이 제공된다. 이 방법은 이온 방사선 노출 전 혹은 후에 적어도 하나의 화학식 I의 화합물을 단독으로 혹은 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 개체에 투여하는 것을 포함한다.

본 발명의 다른 구현에 따르면, 유효량의 적어도 하나의 화학식 I의 방사선보호 화합물을 단독으로 혹은 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 다른 증식성 질병 치료에 사용되는 치료적 이온 방사선의 투여를 안전하게 증가시키는 방법이 제공된다. 이러한 방사선보호 화합물은 개체의 정상 세포에서 일시적 방사능저항성 표현형을 유도한다.

본 발명의 다른 구현에 따르면, 이온 방사선 노출로부터 치료가능한 방사선 손상이 초래되거나 초래될 위험에 있는 개체를 치료하는 방법이 제공된다. 이 방법은 개체가 이온 방사선 노출로부터 치료가능한 방사선 손상이 초래되기 전 혹은 후에 유효량의 적어도 하나의 화학식 I의 방사선보호 화합물을 단독으로 혹은 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 투여하는 것을 포함한다.



본 발명의 다른 구현에 따르면, 적어도 하나의 화학식 I에 따른 화합물, 또는 적어도 하나의 화학식 I-L-Ab에 따른 접합체의

- (a) 증식성 질병으로 고통받는 개체에서 증식성 질병 치료;
- (b) 암으로 고통받는 개체에서 종양 세포의 성장 억제;
- (c) 암으로 고통받는 개체에서 종양 세포의 세포사멸 유도;
- (d) 이온 방사선 노출로부터 치료가능한 방사선 손상이 초래되거나 초래될 위험에 있는 개체 치료;
- (e) 이온 방사선 노출에 대한 위험이 초래되거나 초래될 위험에 있는 개체에서 정상 세포에 대한 이온 방사선의 영향 감소 혹은 제거;
- (f) 암 또는 다른 증식성 질병 치료에 사용되는 치료적 이온 방사선 투여의 안전한 증가;
- (g) 세포독성제 투여의 세포독성 부작용으로부터 개체 보호;

를 위한 의약 제작용 약학 조성물의 단독 또는 일부로서의 용도가 제공된다.

본 발명의 다른 구현에 따르면,

- (1) 유효량의 적어도 하나의 화학식 I의 방사선보호 화합물 또는 적어도 하나의 화학식 I-L-Ab의 접합체를 투여하는 단계; 및
- (2) 유효량의 치료 이온 방사선을 투여하는 단계;

를 포함하는 증식성 질병, 특히 암을 위한 개체 치료 방법이 제공된다.

본 발명의 다른 구현에 따르면,

- (1) 개체의 골수 일부를 제거하는 단계;
- (2) 제거된 골수에 유효량의 적어도 하나의 화학식 I의 방사선 보호 화합물을 투여하는 단계; 및
- (3) 유효량의 이온 방사선으로 제거된 골수를 조사하는 단계;

를 포함하는 개체의 골수에서 악성 세포의 수를 감소시키는 방법이 제공된다.

개체의 골수에서 악성 세포의 수를 감소시키는 상기 방법의 일 종속-구현으로, 상기 방법은 나아가 제거된 골수를 조사된 골수로 대체하는 단계를 포함한다.

본 발명의 다른 구현에 따르면, 세포독성제의 투여에 앞서 개체에 유효량의 적어도 하나의 화학식 I의 세포보호 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 세포독성제, 특히 유사분열기 세포 사이클 억제제 또는 토포이소머라아제 억제제 투여의 세포 독성 부작용으로부터 개체를 보호하는 방법이 제공되며, 여기서 유사분열기 세포 사이클 억제제 또는 토포이소머라아제 억제제는 화학식 I의 화합물이 아니다.

유사분열기 억제제는 이에 한정하는 것은 아니나, 예를 들어, 빈크리스틴 및 빈블라스틴, 특히 빈크리스틴과 같은 빈카 알칼로이드; 예를 들어, 파클리탁셀 및 파클리탁셀의 유사체, 특히 파클리탁셀과 같은 택세인; 예를 들어, 리족신, 메이탄신, 안사미토신 P-3, 포몹신 A, 돌라스테틴 10 및 할리크론딘 B와 같은 천연 발생 마크롤리드; 콜히친 및 콜히친의 유도체를 포함한다.

파클리탁셀은 난소, 유방 및 폐 암의 온건한 성공을 갖는 초기 치료에 현재 사용되고 있는 항-유사분열 약물이다. 빈크리스틴은 유방암, 호지킨 악성림프종 및 유아암의 치료에 폭넓게 사용되는 잘 정립된 항-유사분열 약물이다.

토포이소머라아제 억제제는 토포이소머라아제 I, 토포이소머라아제 II 또는 두가지 모두의 억제제일 수 있다. 토포이소머라아제 I은 이에 한정하는 것은 아니나 아드리아마이신 및 에토포시드를 포함한다. 토포이소머라아제 II 억제제는 이에 한정하는 것은 아니나 캄포테신, 이리노테칸, 토포테칸 및 미톡산트론을 포함한다.

본 발명의 다른 구현에 따르면,

(1) 유효량의 적어도 하나의 화학식 I의 세포보호 화합물 또는 적어도 하나의 화학식 I-L-Ab의 접합체를 투여하는 단계; 및

(2) 적어도 하나의 화학식 I의 세포보호 화합물 또는 적어도 하나의 화학식 I-L-Ab의 접합체의 투여후, 유효량의 적어도 하나의 유사분열기 억제제 또는 토포이소머라아제 억제제를 투여하는 단계;

를 포함하는 증식성 질병, 특히 암을 위한 개체 치료 방법이 제공된다.

### 발명의 상세한 설명

#### 증식성 질병의 치료

본 발명에 따르면,  $\alpha, \beta$ -불포화 설폭시드 및 이들의 염은 암 세포의 증식을 선택적으로 억제하고 정상 세포의 사멸(또는 감소된 사멸)없이 여러 가지 종양 세포 타입을 사멸하는 것으로 여겨진다. 정상 세포가 일시적으로 성장-저지되거나 사멸되는 않는 농도에서 세포가 사멸되는 것으로 여겨진다.

발명의 화합물은 암으로 고통받는 개체(동물 및 사람을 포함하는 포유류)에 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물은 종양 세포의 증식을 억제시키는 것으로 여겨지며, 일부 화합물에 대해서는 세포 사멸을 유도하는 것으로 여겨진다. 세포 사멸은 아포토시스의 유도로부터 기인하는 것으로 여겨진다. 상기 화합물은 이에 한정하는 것은 아니나, 난소암; 자궁경부암; 유방암; 전립선암; 고환암, 폐암, 신장암; 결장암; 피부암; 뇌암; 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 및 만성 림프구성 백혈병을 포함하는 백혈병을 포함하는 광범위한 범위의 종양 타입에 대해 효과적인 것으로 여겨진다.

더욱 특히, 본 발명의 화합물, 조성물 및 방법에 의해 치료될 수 있는 암은 이에 한정하는 것은 아니나 다음과 같이 포함한다:

심장: 육종(혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종 및 기형증;

폐: 기관지암종(편평상피세포, 미분화된 소세포, 미분화된 거대세포, 선암), 치조(기관지) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골종 과오종, 중피종;

위장관: 식도(편평상피세포암, 선암, 평활근육종, 림프종), 위(암종, 림프종, 평활근육종), 췌장(도관 선암, 인슐리노마, 글루카곤종, 다발성 위궤양, 카르치노이드 종양, 비포마), 소장(선암, 림프종, 카르치노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경 섬유종, 섬유종), 대장(선암, 관상 선종, 용모 선종, 과오종, 평활근종);

비뇨 생식기: 신장(선암, 빌립스 종양[신아세포종], 림프종, 백혈병), 방광 및 요도(편평상피세포암, 이행세포암, 선암), 전립선(편평상피세포암, 육종), 정소(정상피종, 기형종, 태아 암종, 기형암종, 용모상극암, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종양 및 지방종);

간: 간암(간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 혈관종;

뼈: 골원성 육종(골육종), 섬유육종, 악성육종, 연골육종, 유잉육종, 악성 림프종(세망세포육종), 다발성 골수종, 악성 거대세포 종양 척색종, 골연골종(외골연성), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액 섬유종, 유골골종 및 거대세포암;

신경계: 두개골(골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성골염), 뇌척수막(수막종, 수막육종, 다형성교종), 뇌(성상세포종, 수모세포종, 신경교종, 상의세포종, 배아종[송과체종], 다형성 아교모세포종, 편지교종, 신경초종, 망막아세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 수막종, 신경교종, 육종);

산부인과: 자궁(자궁내막암), 자궁경부(자궁경부암, 전종양 자궁경부 이형성), 난소(난소암[장액성 악성선종, 점액성 악성선종, 비분류성 난소암], 과립막-협막세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양, 미분화세포종, 악성 기형종), 음문(편평상피세포암, 상피내 암, 선암, 섬유 육종, 흑색종), 질(클리어 세포암, 편평상피세포암, 보토리오이드육종[태아 횡문근육종], 나팔관(암종);

혈액: 혈액(골수성 백혈병[급성 및 만성], 급성 림프성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 골수증식성 질환, 다발성 골수종, 마이엘로디스플라스트 증후군), 호즈킨즈 림프종, 비-호즈킨즈 림프종[악성 림프종] 및 발덴스트림 마크로글로브린혈증;

피부: 악성 흑색종, 기저 세포암, 편평상피세포 암, 카포시 육종, 몰스 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선; 및 부신; 신경아세포종.

암은 전이성이거나 그렇지 않은 고형 종양일 수 있다. 암은 또한 백혈병에서와 같이 확산 조직으로서 일어날 수 있다. 따라서, 본 명세서에 기재된 용어 "종양 세포"는 상기 확인된 질병중 어느 하나에 걸려있는 세포를 포함한다.

상기 화합물은 또한 비-암 증식성 질병, 즉, 양성 표지로 특징지어지는 증식성 질병의 치료에 유용한 것으로 사료된다. 이러한 질병은 세포가 비정상적인 증가 속도로 몸에 의해 생성되는 점에서 또한 "세포증식성" 또는 "과증식성"으로 알려져 있다. 본 발명의 화합물에 의해 치료가능한 것으로 사료되는 비-암 증식성 질병은 예를 들어, 신생아에서의 혈관종, 이차 진행성 다발성 경화증, 아테롬 경화증, 만성진행형 골수발생 질병, 신경 섬유종, 신경절신경종증, 켈로이드 형성, 골(骨) 파제트병, 섬유 아세포 유방병, 자궁 섬유종, 페로니즈 앤드 듀푸트렌 섬유종, 양성 증식성 유방 질병, 양성전립선비대, 만성 유전성 림프계 증식 증후군(X-linked lymphoproliferative disorder)(둔켄병), 전사후 림프증식성 질환(PTLD), 만성성 퇴행, 및 당뇨병 망막병증 및 증식성 초자체-망막병증(PVR)과 같은 망막병증을 포함한다.

본 발명의 화합물에 의해 치료가능한 것으로 여겨지는 다른 비-암 증식성 질병은 암성 질병에 대해 증가된 진행 위험과 관련된 전-암 림프증식성 세포를 포함한다. 많은 비-암 림프증식성 질병은 엡스테인-바 바이러스(EBV) 및 헤파타이티스 C와 같은 잠복성 바이러스 감염과 관련된다. 이러한 질병은 종종 양성 병리로 시작하고 시간 함수에 따라 림프성 신형성으로 진행된다.

본 발명의  $\alpha, \beta$ -불포화 설폭시드 화합물을 이용한 종양 세포의 치료는 세포 증식의 억제 및 세포자살성 세포사멸의 유도를 이끄는 것으로 여겨진다.

#### 방사능보호 치료

본 발명의 화합물은 또한 이온 방사선에 대한 급성 및 만성 노출의 영향으로부터 정상 세포 및 조직을 보호하는 것으로 여겨진다.

개체는 증식성 질병의 치료를 위해 치료 방사선을 겪게되는 경우 이온 방사선에 노출될 수 있다. 상기 화합물은 비정상 조직의 치료 방사도중 정상 세포 보호에 효과적인 것으로 여겨진다. 상기 화합물은 또한 백혈병을 위한 방사선 치료도중 정상 세포 보호에 유용한 것으로 여겨지며, 특히 자가이식성 골수이식으로 부터 이온 방사선을 이용한 악성 세포의 퍼짐시 유용한 것으로 여겨진다.

본 발명에 따르면, 본 발명의 방사보호 화합물이 조사전에 투여되는한 치료 이온 방사선은 처방된 치료 코스에 부합하는 어떠한 스케줄 및 어떠한 투여량으로 개체에 투여될 수 있다. 치료코스는 개체마다 다르며, 당해 기술분야의 통상의 숙련자는 주어진 임상 상태에서 치료 방사선의 적절한 투여량 및 스케줄을 쉽게 정할 수 있다.

#### 화학보호 치료

또한, 본 발명의 화합물은 예를 들어, 유사분열기 세포 사이클 억제제 및 토포이소머라아제 억제제와 같은 세포독성제에 대한 노출의 영향으로부터 정상 세포 및 조직을 보호하는 것으로 여겨진다.

## 유사분열기 세포 사이클 억제제

세포 사이클의 일반적 설명은 일련의 단계 - 간기 및 M(유사 분열)기 - 및 S기(합성 단계)로 알려진 DNA 합성이 진행되는 시기로의 간기의 세분, 및 유사분열로부터 S기가 분리되는 껍으로 구성되는 사이클 기간에서 세포 발달의 일반적인 설명에 대한 것이다. G1은 유사분열후 DNA 합성시작전의 껍이며, G2는 DNA 합성이 완료되고 유사분열 및 세포분열전의 껍이다. 따라서 간기는 연속적인 G1, S 및 G2기로 구성되며, 일반적으로 전 세포 사이클 시간의 90%이상을 포함한다. M기는 핵 분열(유사분열) 및 세포질 분열(사이토키네시스)로 구성된다. M기의 초기도중, 복제된 염색체는 이들의 연장된 간기 컨디션으로부터 모아 진다. 핵 엔벨로프는 깨지고, 각 염색체는 이동하여 핵 내용물이 분리됨에 따라 자매 염색분체의 쌍 분리가 일어난다. 그 다음, 두 개의 새로운 핵 엔벨로프가 형성되고 세포질이 분할되어 각각 단일 핵을 갖는 두 개의 자녀 세포를 생성한다. 이러한 세포질 분열 공정은 M기를 종결하고 다음 세포 사이클의 간기 시작을 나타낸다. M기의 종료로부터 생겨난 자녀 세포는 새로운 사이클의 간기를 시작한다.

유사분열기 세포 사이클 억제제는 그 작용 기전이 세포 사이클중 어느 부분의 유사분열(M)기를 통한 세포 이동의 억제를 포함하는 화학제이다. 이러한 제제는 예를 들어, 이에 한정하는 것은 아니나, 파클리탁셀 및 그 유사체와 같은 택세인; 빈크리스틴 및 빈블라스틴과 같은 빈카 알칼로이드; 콜히친; 에스트라머스틴; 및 리족신, 메이탄신, 안사미토신 P-3, 포몹신 A, 돌라스테틴 10 및 할리크론딘 B와 같은 천연 발생 마크롤리드를 포함한다.

파클리탁셀은 난소, 유방 및 폐 암의 온건한 성공을 갖는 초기 치료에 현재 사용되고 있는 항-유사분열 약물이다. 빈크리스틴은 유방암, 호지킨 악성림프종 및 유아암의 치료에 폭넓게 사용되는 잘 정립된 항-유사분열 약물이다.

## 토포이소머라아제 억제제

토포이소머라아제 억제제는 그 작용 기전이 토포이소머라아제의 작용을 억제하는 것을 포함하는 화학 제제이다.

토포이소머라아제는 DNA 이중가닥중 하나 또는 양 가닥에서 일시적 브레이크를 유도함으로써 하나의 위상 형태로부터 다른 위상 형태로 DNA의 전환을 촉진하는 효소 그룹으로 구성된다. 위상이성질체는 이들의 수퍼코일상 상태만 다른 분자이다. 토포이소머라아제는 복제 및 전사도중 비틀림 스트레스를 완화시킨다.

세가지 타입의 토포이소머라아제가 사람에서 보고되었다. 이들은 토포이소머라아제 I(91kDa 모노머), 및 토포이소머라아제 II이며, 이는 또한 II $\alpha$ (170kDa 다이머), 및 II $\beta$ (180kDa 다이머)로 하위 분류된다. 상기 세가지 다른 타입은 세계의 별도 염색체상에 있는 유전자에 의해 암호화된다. 보다 단순한 유기체는 토포이소머라아제 I만 가지나, 보다 고등의 유기체는 세가지 모든 타입의 토포이소머라아제를 갖는다. 토포이소머라아제 II $\alpha$ 는 모든 진핵생물에 존재하며, II $\beta$ 는 척추 동물에서만 존재하고 증식보다 세포 분화와 보다 근접하게 관련이 있는 것으로 여겨진다. 토포이소머라아제 II $\beta$ 는 타입 II $\alpha$ 와 고 상동성을 갖는 것으로 여겨진다.

토포이소머라아제는 DNA 분자의 포스포디에스테르 백본에서 브레이크다운 및 재결합 반응을 촉진함으로써 작용한다. 토포이소머라아제 I은 이중가닥 DNA 분자에서 단일 가닥을 가역적으로 분할하는 한편, 토포이소머라아제 II는 양 DNA 가닥을 브레이크 및 재결합시킨다. 이러한 반응은 "분할가능 복합체(cleavable complexes)"로 알려진 일시적 반응 중간체를 통해 진행되는 것으로 여겨지며, 상기 효소(또는 효소 서브유닛)는 티로신 및 DNA 기질 백본의 분할된 포스포디에스테르 결합을 포함하는 공유결합을 형성한다.

토포이소머라아제는 암 치료에 중요한 화학치료 표적이 되어왔다. 캄포테신 및 그 유도체는 토포이소머라아제 I - DNA 복합체의 수준에 특이적으로 작용하고 DNA 분할을 자극하는 것으로 보고되었다.  $\beta$ -라파콘과 같은 제제는 토포이소머라아제 I - DNA 복합체의 형성을 차단함으로써 작용한다. 토포이소머라아제 I 또는 토포이소머라아제 II $\alpha$ /II $\beta$ -이성질체를 표적하거나 또는 세가지 모든 타입의 토포이소머라아제를 표적할 수 있는 여러 가지 새로운 화합물이 개발되었다. 토포이소머라아제 II의 억제는 상호작용의 복잡성에 기인하여 보다 도전적인 것으로 여겨진다. 대부분의 토포이소머라아제 II의 억제제는 라이게이션 단계를 차단하며, 이는 DNA와 효소 사이에 안정화된 "분할가능 복합체"를 이끈다. 대부분의 효소 억제제들은 효소 활성부내로 혹은 가까운 알로스테릭 자리내로 도킹하여 정상 기질의 반응을 차단함으로써 작용한다. 토포이소머라아제 II의 억제는 두 부분을 포함한다: 억제제 분자의 방향족 부분이 DNA 염기쌍들 사이에 삽입되고 다른 보다 극성 부분은 토포이소머라아제와 상호작용한다. 토포이소머라아제 II 억제제(예, 독소루비신 및 에토포시드)는 종래의 경쟁적 억제제로서 보다는 독으로 작용하기때문에, 이들의 작용은 세포에서 효소의 수준에 따라 달라진다. 상대적으로 보다 높은 수준의 토포이소머라아제 II를 함유하는 신속히 증식하는 세포는 이러한 제제에 보다 민감한 것으로 보여진다. 다른 한편, 분화된 세포는 상대적으로 낮은 토포이소머라아제 II 수준을 가지며 이러한 억제제의 작용에 상당히 보다 저항적이다.

토포이소머라아제 I의 억제제는 예를 들어, 아드리아마이신, 에토포시드,  $\beta$ -락파콘(Calbiochem No. 428022), AG-555 (Calbiochem No. 112270), 10-히드록시캄프토테신(Calbiochem No. 390238), AG-1387(Calbiochem No. 658520), 레베카마이신(Calbiochem No. 553700), 노갈라마이신(Calbiochem No. 488200), 및 토포테칸(Calbiochem No. 614800)을 포함한다.

토포이소머라아제 II의 억제제는 예를 들어, 캄프토테신, 이리노테칸 및 토포테칸, 암사크린(Calbiochem No. 171350), 올린트리카르복실산(Calbiochem No. 189400), 브루네오마이신(Calbiochem No. 571120), 엘립티신(Calbiochem No. 324688), 에피루비신(Calbiochem No. 324905), 에토포시드(Calbiochem No. 341205), 제니스테인(Calbiochem No. 345834), 및 멤브라논(Calbiochem No. 445800)을 포함한다.

토포이소머라아제 I 및 II의 억제제는 예를 들어, 아클라루비신(Calbiochem No. 112270), 콘고시딘(Calbiochem No. 480676), 다우노마이신(Calbiochem No. 251800), 엘라직 산(Calbiochem No. 324683), 및 사루민(Calbiochem No. 574625)을 포함한다.

#### 본 발명의 $\alpha,\beta$ -불포화 설폭시드

본 발명의 화합물은 이들이 정상 세포를 보호할 뿐만 아니라 종양 세포에서 작동가능하게 세포독성인 것으로 여겨지는 점에서 다른 알려진 세포보호제와 다르다. 정상 세포에서, 본 발명의 세포보호 화합물은 가역적인 휴지기를 유도하여 유사분열기 세포 사이클 억제제 및 토포이소머라아제 억제제의 세포독성 영향에 대해 정상 세포가 상대적으로 저항할 수 있도록 하는 것으로 여겨진다.

또한, 어떠한 이론으로 한정하려는 것은 아니나, 본 발명의 설폭시드는 대사되어 대사물을 활성화시키며, 이러한 대사는 이에 한정하는 것은 아니나 설폭시드부의 설포닐기의 산화를 포함한다. 항증식 활성, 방사보호 활성 및 화학보호 활성을 포함하는  $\alpha,\beta$ -불포화 설포닐기의 생물학적 활성은 미국 특허 6,201,154, 6,359,013, 6,414,034, 6,486,210, 6,541,475, 6,548,553, 6,576,675, 6,599,932, 및 PCT 공개: WO 02069892A3, WO 03064616A2, WO 03072062A2 및 WO 03072063A2에 기술되어 있다.

본 발명 화합물의 고리 시스템 A 및 B는 임의로 치환된다. 화학식 I의 고리 시스템 A 및 B상에서 어떠한 정도의 치환이 가능하다. 상기 아릴 및 헤테로아릴 고리 A 및 B는 바람직하게 모노-, 디- 또는 트리 치환되거나, 완전히 치환될 수 있다. 즉, A 및 B상의 모든 고리 수소 원자가 치환체로 대체된다.

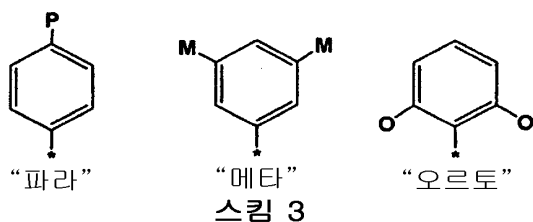
화학식 I의 A 및 B의 고리 수소에 대한 치환 패턴은 어느 패턴의 치환을 포함할 수 있다. 예를 들어, 페닐 A 또는 B 고리상에 트리-치환은 포지션 2, 3 및 4, 포지션 2, 4 및 5, 포지션 3, 4 및 5, 포지션 2, 5 및 6 또는 포지션 2, 4 및 6에서의 치환을 포함할 수 있다. 마찬가지로, 페닐 A 또는 B 고리의 테트라-치환의 패턴은 예를 들어, 포지션 2, 3, 4 및 5, 포지션 2, 4, 5 및 6, 또는 포지션 2, 3, 5 및 6에서의 치환을 포함할 수 있다. 페닐 A 또는 B 고리의 디-치환은 예를 들어, 2 및 3 포지션, 2 및 4 포지션, 2 및 5 포지션, 2 및 6 포지션, 3 및 4 포지션, 3 및 5 포지션, 또는 3 및 6 포지션에서의 치환을 포함할 수 있다.

5-멤버 헤테로아릴 A 또는 B 고리상에서의 치환 패턴은 또한 헤테로방향족 고리내에 함유된 헤테로원자의 수와 헤테로아릴 고리의 결합 지점에 대해 고려해야 한다. 헤테로아릴 고리가 이의 두 지점을 통해 결합되는, 하나의 헤테로원자를 함유하는 5 멤버 헤테로방향족 고리상에서의 치환은 다양한 치환 패턴을 예시한다. 상기 언급한 5 멤버 헤테로아릴 고리상에서의 치환은 예를 들어, 모노-치환에 대해 3, 4 또는 5 포지션에서 존재하며, 디-치환에 대해 3 및 4, 3 및 5, 또는 4 및 5 포지션에서 존재할 수 있다.

페닐 A 또는 B 고리가 모노-치환되는 경우, 그 치환체는 바람직하게 오르토- 또는 파라-포지션에 위치한다. 페닐 A 또는 B 고리가 디-치환되는 경우, 그 치환체는 바람직하게 오르토- 및 파라-포지션, 또는 메타- 및 파라-포지션에 위치한다.

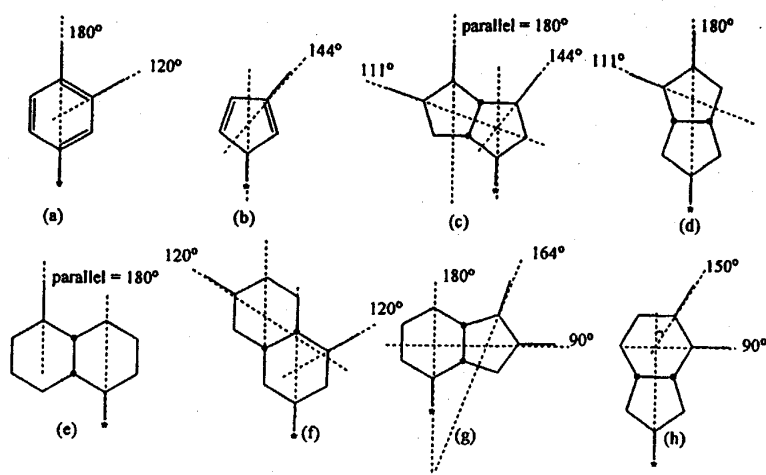
특정 바람직한 구현에 따르면, 화학식 I의 아릴 또는 헤테로아릴 A 고리의 메타- 및 파라-포지션이 치환된다. 바람직하게, 이러한 구현에서 상기 파라 치환체는 할로젠 또는  $(C_1-C_6)$ 알콕시이며, 그리고 상기 메타 치환체는 아미노, 알킬 아미노, 아실 아미노 또는 설포닐 아미노이다.

용어 "파라-", "메타-" 및 "오르토-"를 제외하고, 고리상의 치환 위치선은 번호 방식에 의해 표시될 수 있다. 그러나 번호 방식은 종종 다른 고리 시스템과 일치하지 않는다. 6-멤버 방향족 시스템에서, 공간적 배열은 하기 스킴 3에 나타난 바와 같이 1,4-치환에 대해 일반 명명법 "파라", 1,3-치환에 대해 "메타" 그리고 1,2-치환에 대해 "오르토"로 상기한 바와 같이 특정된다.



방향족 고리는 본질적으로 평면이기 때문에, 이러한 명명은 기하학적으로 커뮤니케이션될 수 있는, 본질적으로 6-멤버 고리상의 기하학적 위치선을 정의하는 것으로, 즉, 오르토 치환체는 이에 대해 오르토로서 칭하여지는 레퍼런스 치환체와 60°의 평각을 형성한다. 마찬가지로, 메타 치환체는 120°평각을 정의하며 파라 치환체는 180°평각을 정의한다.

어느 평면 고리 시스템에서 일반적인 방식으로 치환체 패턴을 표시하기 위해, 오르토-메타-파라 명명법만이 6-멤버 모노 사이클에 대한 설명이 되는 것으로, 즉, 5-멤버 방향족 고리 또는 비시클릭 고리상에는 "파라" 치환체가 없다. 그러나, 두 치환체간의 평각 또는 평각의 범위의 정의는 관련된 특정 고리의 특성과 관계없이 특정 치환 패턴을 쉽게 커뮤니케이션하는 규정이다. 따라서, 6-멤버 방향족 고리에서 파라 치환체는 어느 치환체에 의해 다른 평면 모노- 또는 비시클릭 고리에 가깝게 접근되며, 이는 레퍼런스 치환체와 약 144-180°의 평각을 형성한다. 마찬가지로, 6-멤버 방향족 고리에서 메타 치환체는 어느 치환체에 의해 다른 평면 모노- 또는 비시클릭 고리에 근접하며, 이는 레퍼런스 치환체와 약 90-144°의 평각을 형성한다. 이러한 방식으로 커뮤니케이션될 수 있는 여러 가지 예의 치환 패턴을 스킴 4에 나타내었다.



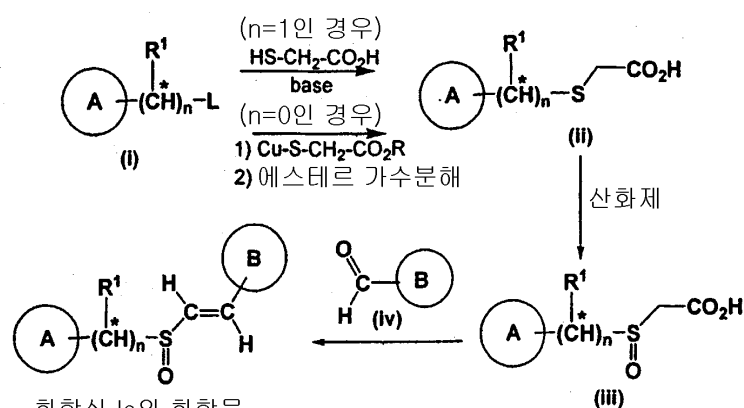
일부 예에서, 참각(true angle)은 치환체와 레퍼런스 치환체사이에 형성되지 않는다. 이의 일 예는 상기 (e) 구조로 나타난 바와 같은 1- 및 5-포지션에서 치환된 나프탈렌 시스템이다. (e) 구조에서 1- 및 5-포지션 결합으로 정의되는 라인간에 기하학적 교차는 존재하지 않는다. 그러나, 이러한 "병렬" 결합을 180° 각으로 정의하는 것으로 간주하고 6-멤버 평면 고리의 파라-배열을 접근시키는 것이 합당하다.

#### 본 발명의 화합물 제조

화학식 I의  $\alpha,\beta$ -불포화 설폭시드는 통상의 숙련 화학자의 능력내에서 합성 유기 화학을 통해 제조될 수 있다. 화학식 Ie 및 화학식 Iz의 화합물은 바람직하게 각각 (E)- 또는 (Z)- 올레핀의 제조에 선택적인 방법을 통해 제조된다.

#### 본 발명의 (E)-화합물 제조

화학식 Ie의 (E)- $\alpha,\beta$ -불포화 설폭시드의 바람직한 제조는 하기 스킴 5에 따른 A-(CHR<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-설피닐 아세트산(여기서 A, B, n 및 R<sup>1</sup>은 상기 화학식 I에 대해 정의한 바와 같다)(iii)과 B-알데히드(iv)의 Knoevenagel 축합에 의한다



스킴 5

스킴 5에 따르면, A-(CHR<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-설피닐 아세트산(ii)(n이 1인 화합물에 대해)은 티오글리콜릭 산의 적절한 염과 A-(CHR<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-L 화합물(여기서 A, n 및 R<sup>1</sup>은 본 명세서에 정의한 바와 같으며 L은 적절한 이탈기이다)(i)의 반응에 의해 형성된다. 적절한 티오글리콜레이트 염은 소듐 및 포타슘 염과 같은 알칼리 금속 염을 포함한다. 적절한 이탈기는 예를 들어, 할로젠, 토실, 노실, 트리필 또는 메실을 포함한다. 상기 반응은 바람직하게 극성 용매, 보다 바람직하게 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 알코올, 예를 들어, 메탄올에서 수행된다. 상기 반응은 바람직하게 주위 온도보다 높은 온도에서, 보다 바람직하게 50°C 이상, 가장 바람직하게 용매의 환류 온도에서 수행된다.

n이 0인 경우의 스킴 5의 화학식 (ii)의 화합물에 있어서, 이에 상응하는 아릴 또는 헤테로아릴 설피드 아세트산은 n이 1인 경우의 화학식 (i)의 중간체에 티오글리콜릭 산 에스테르의 구리 염 첨가에 의해 제조될 수 있으며, 여기서 R은 알킬기, 바람직하게 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 보다 바람직하게 메틸, 에틸 또는 t-부틸이다. 상기 반응은 바람직하게 예를 들어, 피리딘, 퀴놀린 또는 루티딘과 같은 염기성 용매 또는 예를 들어, 디메틸 포름아미드(DMF), 디메틸설폭시드(DMSO), 테트라하이드로-2H-피롤리딘(NMP) 또는 헥사메틸포스포아미드(HMPA)와 같은 극성 비양성자성 용매에서 상승된 온도에서, 바람직하게 50°C 이상, 보다 바람직하게 100°C 이상에서 수행된다.

택일적으로, n이 0인 경우의 스킴 5의 화학식 (ii)의 화합물에 있어서, 이에 상응하는 아릴 또는 헤테로아릴 설피드 아세트산은 n이 0이며 L은 할로젠, 바람직하게 염소 또는 브롬인 경우의 화학식 (i)의 중간체에 티오글리콜릭 산 에스테르, 바람직하게 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 에스테르, 보다 바람직하게 메틸, 에틸 또는 t-부틸 에스테르의 첨가에 의해 제조될 수 있다. 상기 반응은 0가 팔라듐 또는 니켈 촉매, 바람직하게 공기-안정 팔라듐 촉매, 보다 바람직하게 디하이드로젠 디클로로-비스-(디-테르트-부틸포스포피니토(P)디팔라테이트(2-))[391663-95-7] 또는 디하이드로젠 디-p-클로로-테트라키스-(디-테르트-부틸포스포피니토(P)디팔라테이트(2-))[391708-31-8]에 의해 촉진될 수 있다. 상기 반응은 적절한 염기, 바람직하게 소듐-테르트-부톡시드의 존재하에서 수행된다. 상기 반응은 바람직하게 적절한 용매, 바람직하게 50°C 이상의 비등점을 갖는 용매, 보다 바람직하게 톨루엔, 자일렌, 메시틸렌, DMF, NMP 및 THF로 구성되는 그룹으로부터 선택된 용매에서 수행된다. 참조, Li 등., J. Org. Chem., 2001, 66, 8677-8681; 및 Li 등., J. Org. Chem., 2002, 67, 3643-3650.

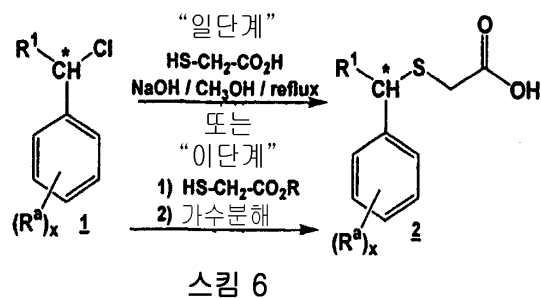
그 다음 스킴 5에서 설피드 아세트산 화합물(ii)은 적절한 산화제로 산화되어 이에 상응하는 설피닐 아세트산 화합물(iii)로 제공된다. 적절한 산화제는 설피드를 설폭시드로 선택적으로 산화시킬 수 있는 어느 산화제이다. 그 예로 3-클로로퍼벤조산(MCPBA)(Aldrich 27,303-1) 및 포타슘 퍼옥시모노설페이트(Aldrich 22,803-6)을 포함한다. 산화는 바람직하게 저온에서, 바람직하게 -40 ~ 0°C에서 수행된다. 반응은 바람직하게 적절한 용매에서 수행된다. 적절한 용매는 바람직하게 모노극성 유기 용매, 보다 바람직하게 예를 들어, 디클로로메탄(DCM)과 같은 할로젠화 용매이다.

벤질아민 및 글라시얼 아세트산의 존재하에서 Knoevenagel 반응을 통한 B-알데히드(iv)를 이용한 (iii)의 축합은 원하는 화학식 Ie의 (E)- $\alpha,\beta$ -불포화 설폭시드를 생성한다.

중간체 설폰아세트 산(iii)을 통한 상기 스킴 5에 따른 화학식 Ie의 (E)- $\alpha,\beta$ -불포화 설폰시드, (E)-A-CHR<sup>1</sup>SOCH=CH-B를 제조하는 투-파트 합성 방법을 아래에 보다 상세히 나타낸다. 하기 합성 방법은 A 및 B가 모두 페닐인 화합물의 합성을 나타낸다. 그러나 이 방법은 다른 아릴 및 헤테로아릴 A 및 B 고리를 포함하는 화학식 I의 화합물의 예이다.

#### 일반 방법 1: (E)- $\alpha,\beta$ -불포화 설폰시드의 합성

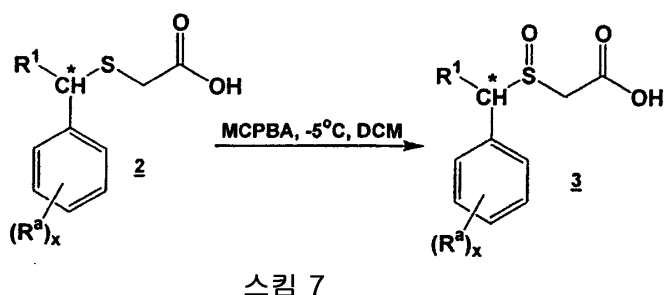
##### 단계 A. 치환 벤질티오아세트산의 합성:



스킴 6에 따라, 메탄올(500mL)에 용해된 차가운(0℃) 용액의 소듐 히드록시드(40g, 1mol)에 티오글리콜릭 산(46g, 0.5mol)을 30분에 걸쳐 서서히 첨가한다. 이에 따라 형성된 침전된 소듐 티오글리콜레이트는 반응 혼합물의 교반 및 약 50℃로의 워밍에 의해 용해된다. 그 다음 상기 용액은 실온으로 냉각된다. 반응의 발열성을 완화시키기 위해 치환된 벤질 클로라이드 **1**(80.5g, 0.5mol)을 부분적가한다. 그 다음 결과물인 반응 혼합물을 2시간동안 환류에서 가열한 다음 주위 온도로 냉각하고 농축된 염산(100mL)을 함유하는 부서진 얼음(1Kg)상에 붓는다. 고형 백색 침전물이 형성된다. 침전물을 여과하고, 얼음 냉각수로 세정하고 진공하에서 건조하여 벤질티오아세트산 **2**를 수득한다.

상기 단계 A에 택일적인 방안으로, 상기 벤질티오아세트산 중간체 **2**는 티오글리콜릭 산을 티오글리콜레이트 에스테르(HS-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>R)(여기서 R은 알킬기이며, 전형적으로 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬기이다)로 치환함으로써 스킴 6에 나타낸 2-단계 경로를 통해 생성될 수 있다. 이러한 에스테르 제제의 반응은 알킬티오아세테이트 중간체의 형성을 이끌며 이는 후속적으로 가수분해되어 이에 상응하는 벤질티오아세트산 **2**가 수득된다.

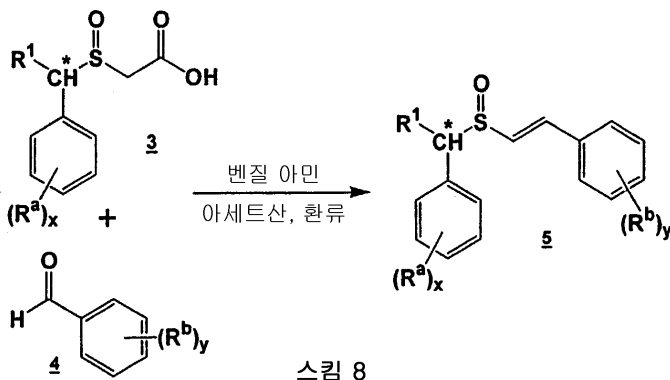
##### 단계 B. 치환된 벤질설피닐아세트산 **3**의 합성:



스킴 7에 따르면, 무수 디클로로메탄(DCM)(15mL)에 용해된 벤질티오아세트산 **2**(10mmol)의 냉각 용액에 MCPBA(20mmol, 50% 농도 베이스, Lancaster)를 첨가한다. 반응 혼합물은 약 -5℃에서 6시간동안 교반된다. 침전된 3-클로로 벤조산은 여과에 의해 제거된다. 여과물은 물로 세정되고, 마스네슈 설페이트를 통해 건조되고 농축된다. 용매 제거후, 치환된 벤질설피닐아세트산 **3**은 결정화 또는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제된다.

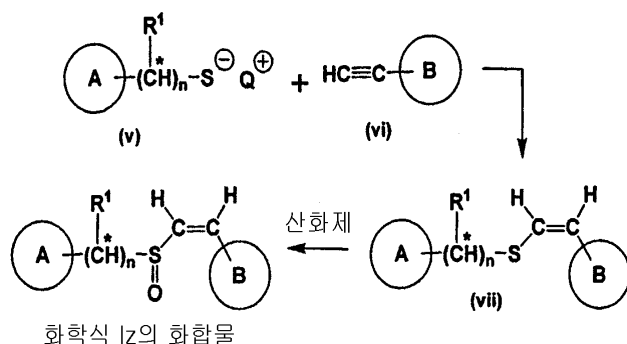
##### 단계 C. (E)-치환된 스티릴벤질 설폰시드 **5**의 합성:





스킴 8에 따르면, 글래시얼 아세트산(20mL)에 용해된 치환 벤질설폰아세트산 **3**(20mmol)의 용액을 촉매량의 벤질아민(0.5mL)의 존재하에서 치환 벤즈알데히드 **4**(20mmol)로 처리한다. 그 결과물인 반응 혼합물은 6시간동안 환류에서 가열된 다음 주위 온도로 냉각된다. 냉각 후, 에테르(100mL)를 반응 혼합물에 첨가한다. 그 결과물인 혼합물을 포화 수성 소듐 하이드로젠 카보네이트(3x30mL), 소듐 비설포이트(40mL), 희석 염산(40mL) 및 물(60mL)로 연속적으로 세정한다. 그 다음 에테르층을 무수 칼슘 클로라이드를 통해 건조하고 농축한다. 그 결과물인 고형 잔류물은 결정화 또는 실리카겔상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 화학식 **5**의 (E)- $\alpha,\beta$ -불포화 설폰시드가 수득된다.

#### 화학식 I<sub>2</sub>의 (Z)- $\alpha,\beta$ -불포화 설폰시드의 제조



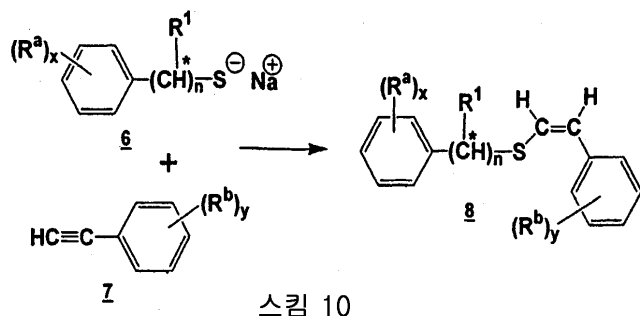
스킴 9에 따르면, 화학식 I<sub>2</sub>의 (Z)- $\alpha,\beta$ -불포화 설폰시드는 스킴 9에 따라 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴아세틸렌 (vi)에 적절한 티올 염(v)의 친핵성 첨가에 의해 바람직하게 제조된다. A, B, n 및 R<sub>1</sub>은 상기 화학식 I에 대해 정의한 바와 같으며, Q<sup>+</sup>는 카운터이온, 바람직하게 소듐, 리튬 또는 포타슘과 같은 알칼리 금속, 예를 들어, 칼슘 또는 마그네슘과 같은 알칼리 토류 금속, 또는 아연이나 구리같은 전이금속이다. 상기 방법은 (Z)-스티릴 벤질설폰시드의 제조에 대해 Reddy 등(Sulfur Letters 13:83-90(1991))에 의해 기술된 방법과 유사하다.

설피드 중간체(vii)는 그 다음 적절한 산화제에 의해 산화된다. 적절한 산화제는 설피드를 화학식 I<sub>2</sub>의 설폰시드로 산화시킬 수 있는 것이다. 이러한 반응에 적절한 산화제는 (E)- $\alpha,\beta$ -불포화 설폰시드의 제조시 설피드 아세트산(ii)의 설폰시드 아세트산(iii)으로의 산화에 대해 상기한 바와 같다.

다음은 화학식 I<sub>2</sub>  $\alpha,\beta$ -불포화 설폰시드, (Z)-A-CHR<sup>1</sup>SOCH=CH-B를 제조하는 보다 상세한 두-파트 합성법이다. 이 방법은 A 및 B가 모두 페닐인 경우를 나타낸다. 그러나, 상기 방법은 다른 아릴 및 헤테로아릴 A 및 B 고리를 포함하는 화학식 I의 화합물 제조에 적용가능하다.

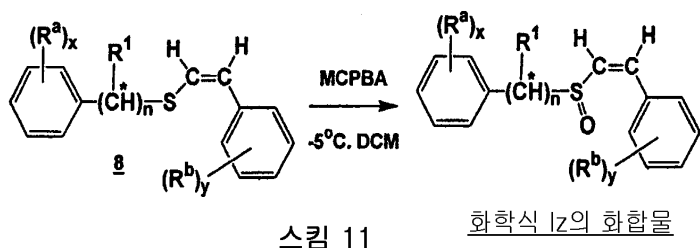
#### 일반 방법 2: (Z)- $\alpha,\beta$ -불포화 설폰시드의 합성

##### 단계 A. 중간체 설피드의 제조



스킴 10에 따르면, 460mg(0.02g 원자)의 (i) 소듐, (ii) 치환 또는 비치환 벤질 메르캅탄(0.02mol) 및 (iii) 순수 메탄올 80mL로부터 제조된 치환 혹은 비치환 소듐 벤질티올레이트 **6**의 환류 메탄올성 용액에 갓 증류된 치환 혹은 비치환 페닐아세틸렌 **7**을 첨가한다. 그 결과물인 혼합물은 환류 온도에서 20시간동안 가열된 다음 주위 온도로 냉각되고 부셔진 얼음상에 부어진다. 그 결과물인 조 산물은 메탄올 또는 수성 메탄올로부터 여과, 건조 및 재결정화되어 순수 (Z)-스티릴 벤질설피드 **8**이 수득된다.

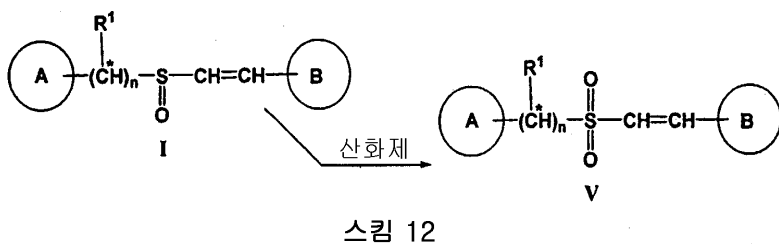
단계 B. 설피드 8에서 이에 상응하는 화학식 Iz 설피드로서의 산화



스킴 11에 따르면, 무수 DCM(30mL)에 용해된 (Z)- $\alpha,\beta$ -불포화 설피드 **8**(3.0g)의 냉각 용액(-5 ~ 10°C)에 MCPBA (20mmol, 50% 농도 베이스, Laccaster)를 첨가한다. 반응 혼합물을 -5°C에서 6시간동안 교반한다. 침전된 3-클로로벤조산을 여과에 의해 제거한다. 여과물은 물로 세정되고, 마그네슘 설페이트로 건조되고 농축된다. 용매 제거후, 화학식 I의 산물 (Z)- $\alpha,\beta$ -불포화 설피드는 결정화 또는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제된다.

$\alpha,\beta$ -불포화 설피드 제조시 중간체로서의  $\alpha,\beta$ -불포화 설피드

본 발명의 화합물은 스킴 12에 나타난 바와 같은  $\alpha,\beta$ -불포화 설피드 합성시 새로운 중간체로 이용될 수 있다.



스킴 12에 따르면, 설피드를 설피드로 산화시킬 수 있는 어느 제제의 사용에 의해 화학식 I에 따른  $\alpha,\beta$ -불포화 설피드는 산화되어 이에 상응하는 화학식 V에 따른 설피드로 산화될 수 있다. 적절한 산화제는 하이드로젠 퍼옥시드와 같은 퍼옥시드, 메타-클로로퍼옥시벤조산(MCPBA)과 같은 과산 또는 OXONE(포타슘 퍼옥시모노설페이트)과 같은 퍼설페이트를 포함한다. 상기 반응은 바람직하게 적절한 용매의 존재하에서 수행된다. 적절한 용매는 예를 들어, 물, 아세트산 또는 디클로로메탄(DCM)과 같은 비-극성 용매를 포함한다. 상기 반응은 약 30-100°C와 같은 상승된 온도에서 클래시얼 아세트산 (25mL)내에 용해된 30% 하이드로젠 퍼옥시드(0.12mol)를 이용하여 1-2시간 환류함으로써 수행될 수 있다. 상기 반응이 완료되면, 반응 혼합물은 주위 온도로 냉각되고 부셔진 얼음상에 부어진다. 산물이 침전되고 후속적으로 적절한 용매로부터 여과 및 재결정화에 의해 수집된다. 적절한 용매는 물을 포함하며, 그리고 THF, 아세톤, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 및 아세토니트릴과 같은 하나 이상의 수-혼화성 유기 용매와 물의 혼합물을 포함한다.

접합체를 형성하기 위한 본 발명 화합물의 유도체화

바람직하게, 유도체는 카르복실산 유도체를 포함한다. 캐리어는 적절한 숙주 동물에서 면역반응을 생성할 수 있도록 충분히 큰 어느 분자를 포함할 수 있다. 이러한 바람직한 캐리어는 KHL(keyhole limpet hemocyanin)이다. 또한, 본 발명의 화합물의 A 또는 B의 치환체의 구조적 성분(예, 펩티딜 치환체와 같은)은 스티릴 설펜에 대한 항체를 일으키기에 충분한 항원 활성을 잠재적으로 제공할 수 있다. 항체, 바람직하게 모노클로날 항체 및 모노특이 폴리클로날 항체, 가장 바람직하게 종양-특이 항체가 본 발명의 화합물에 공유 결합될 수 있다.

화학식 I(또는 화학식 Ie, Iz 또는 IA)와 항체간의 공유 연결기는 가장 단순한 형태로 항체 화학식 I의 화합물을 연결시키는 단일 공유결합을 포함할 수 있다. 보다 일반적으로, 화학식 I의 화합물은 적절한 이작용성 연결제를 이용하여 항체에 결합된다. 용어 “이작용성 연결제”는 일반적으로 스페이서 엘레먼트에 의해 연결되는 2 반응성 부를 포함하는 분자를 칭한다. 이러한 정황에서 용어 “반응성 부”는 항체 및 화학식 I의 화합물상에서 작용기와의 반응에 의해 항체 또는 화학식 I의 화합물과 결합할 수 있는 화학 작용기를 칭한다.

화학식 I의 화합물과 항체사이의 연결기로서 형성되는 공유 결합의 예는 항체 및 화학식 I의 산화에 의해 형성되는 디설피드 결합이며, 여기서 화학식 I의 A 또는 B상의 치환체는 하나이상의 시스테인 아미노산을 함유하는 펩티딜부를 포함한다. 상기 시스테인 잔기는 화학식 I의 적절한 화합물 1mg 및 0.5당량의 원하는 항체를 1.5mL의 0.1%(v/v) 17.5mM 아세트산, pH8.4에 용해시킨 다음, 질소 플러싱하고 0.01M  $K_2Fe(CN)_6$ 으로 플러싱함으로써 산화되어 디설피드 결합이 형성될 수 있다. 실온에서 1시간동안 배양후, 부가 펩타이드는 HPLC에 의해 정제된다.

화학식 I의 화합물과 항체사이의 적절한 공유 결합의 다른 예는 항체(Ab)의 일차 구조의 일부를 형성하는 카르복실산기(예, 글루탐릭 또는 아스파틱 산 잔기)와 본 발명의 화합물상에 있는 아미노기의 반응에 의해 형성되는 아마이드 결합이다. 택일적으로, 아마이드 결합은 만일 반응부가 전환된 경우에 형성될 수 있다. 즉, 화학식 I의 화합물은 카르복실산 작용기르 함유하고 Ab 구조내에 있는 아미노 작용기와 반응할 수 있다.

택일적으로, 화합물 I의 화합물 및 항체 Ab는 이작용성 연결제를 이용하여 공유결합될 수 있다. 본 발명의 이러한 일 구현으로, 화학식 I의 A 또는 B상의 치환체가 펩티딜부를 포함하는 화학식 I의 화합물은 이작용성 연결제를 이용하여 항체에 커플링된다.

예를 들어, 첨가 생성물은 Cheronis 등., J Med Chem. 37:348(1994)에 따라 항체 및 화학식 I의 화합물의 S-(-N-헥실숙신이미도)-변형 유도체를 일차 제조함으로써 제조될 수 있다. N-헥실말레이미드, 변형 항체 및 화학식 I의 전구체는 Bodanszky and Bodanszky(The Practice of Peptide Synthesis; Springer-Verlag, New York, pp.29-31(1984))에 따라 0°C에서 포화  $NaHCO_3$ 내에 두 화합물을 혼합함으로써 N-(메톡시카보닐)말레이미드 및 N-헥실아민으로부터 제조된다. 그 결과물인 반응 혼합물의 산물은 에틸 아세테이트로 추출한 다음 물로 세척하고  $Na_2SO_4$ 로 건조하고 진공에서 농축되어 분리됨으로써 연한 황색 오일로서 N-헥실말레이미드가 생성된다. S-(N-헥실숙신이미도)-변형 항체 및 화학식 I 화합물은 DMF(3.3mL/mM 펩타이드)내에 1.5부 N-헥실말레이미드와 1부 펩타이드를 혼합한 다음 30볼륨의 0.1M 암모늄 비카보네이트, pH 7.5에 첨가함으로써 시스테인-함유 펩타이드 및 N-헥실말레이미드로부터 제조된다. 이러한 방식으로 수행되는 S-알킬화 반응은 30내에 완료된다. 그 결과물인 S-(N-헥실숙신이미도)-변형 펩타이드 단량체는 제조용 역상 HPLC에 의해 정제된 다음 플러피한 백색 분말로서 동결건조되었다.

비스-숙신이미도헥산 펩타이드 헤테로다이머(여기서 하나의 펩타이드는 항체이며 다른 하나의 펩타이드는 화학식 I의 A 또는 B상의 치환체가 펩티딜부를 포함하는 화학식 I 화합물이다)는 시스테인-치환 펩타이드로부터 상기 Cheronis 등에 의한 방법에 따라 제조될 수 있다. 1부 비스-말레이미도헥산의 혼합물은 DMF(3.3mL/mM 펩타이드)내에 2부 펩타이드 단량체와 함께 혼합되고 0.1 암모늄 비카보네이트, pH 7.5에 첨가함으로써 제조된다. 반응 혼합물은 실온에서 교반되고 통상적으로 30분내에 완료된다. 그 결과물인 비스-숙신이미도헥산 펩타이드 다이머는 제조용 역상 HPLC에 의해 정제된다. 그 물질을 동결건조하여 플러피한 백색 분말을 얻는다.

화학식 I-L-Ab의 공유 결합 첨가 생성물은 예를 들어, 디숙신이미딜 타르트레이트, 숙신이미딜 서베레이트, 에틸렌 글리콜비스-(숙신이미딜 숙시네이트), 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠("DFNB"), 4,4'-디이소티오시아노-2,2'-디설펜산 스티벤("DIDS"), 및 비스-말레이미도헥산("BMH")와 같은 호모-이작용성 연결제(여기서 두 반응성 부는 동일하다)를 이용하여 제조될 수 있다. 결합 반응은 Ab와 화학식 I의 A 또는 B상의 치환체상에 적어도 일부로서 펩티딜부를 갖는 화학식 I의 화합물간에 무작위로 일어난다.

택일적으로, 헥테로-이작용성 연결제가 사용될 수 있다. 이러한 제제는 예를 들어, N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오)프로피오네이트("SPDP"), 설포숙신이미딜-2-(p-아지도살리실아미도)에틸-1-3'-디티오프로피오네이트("SASD", Pierce Chemical Company, Rockford, IL), N-말레이미도벤조일-N-히드록시-숙신이미딜 에스테르("MBS"), m-말레이미도벤조일설포숙신이미딜 에스테르("설포-MBS"), N-숙신이미딜(4-요오도아세틸)아미노벤조에이트("SIAB"), 숙신이미딜 4-(N-말레이미도메틸)-시클로헥산-1-카르복실레이트("SMCC"), 숙신이미딜-4-(p-말레이미도페닐)부틸레이트("SMPB"), 설포숙신이미딜(4-요오도아세틸)아미노-벤조에이트("설포-SIAB"), 설포숙신이미딜 4-(N-말레이미도메틸)-시클로헥산-1-카르복실레이트("설포-SMCC"), 설포숙신이미딜 4-(p-말레이미도페닐)-부틸레이트("설포-SMPB"), 브로모아세틸-p-아미노벤조일-N-히드록시-숙신이미딜 에스테르, 요오도아세틸-N-히드록시숙신이미딜 에스테르 등을 포함한다.

헥테로-이작용성 결합을 위해, 화학식 I의 화합물은 예를 들어, 이작용성 제제의 N-히드록시숙신이미딜부로 유도되며 그 결과물인 유도 화합물은 크로마토그래피에 의해 정제된다. 그 다음, 적절한 종양-특이 Mab는 원하는 첨가생성물 성분간의 직접적인 시퀀스 바인딩을 확실히 하기 위해 이작용성 연결제의 제2작용기와 반응한다.

단백질-단백질 접합체를 형성하기 위한 전형적인 헥테로-이작용성 연결제는 하나의 작용기로서 아미노-반응성 N-히드록시숙신이미딜 에스테르(NHS-에스테르) 및 다른 작용기로서 설피드릴 반응기를 갖는다. 우선, Mab 또는 화학식 I 화합물의 표면 잔기의 엡실론-아미노기는 가교제의 NHS-에스테르기로 아세틸화된다. 프리 설피드릴기를 갖는 잔류 성분은 가교제의 설피드릴 반응기와 반응하여 공유 가교 다imer를 형성한다. 일반적인 티올 반응기는 예를 들어 말레이미드, 피리딜 디설피드 및 활성 할로젠을 포함한다. 예를 들어, MBS는 아미노 반응기로서 NHS-에스테르 및 설피드릴 반응기로서 말레이미드부를 갖는다.

광반응성 페닐 아지드와 같은 광활성 헥테로-이작용성 연결제가 또한 사용될 수 있다. 이러한 제제중 하나인 SASD가 이의 NHS-에스테르기를 통해 Mab 또는 A 또는 B상의 적어도 하나의 치환체가 펩티드부를 포함하는 화학식 I 화합물에 결합될 수 있다. 접합 반응은 실온, pH 7에서 약 10분간 수행된다. 결합되어지는 화합물에 대해 약 1 - 20몰의 가교제가 사용될 수 있다.

연결기(-L-)로서 유용한 여러가지 이작용성 연결기는 모노클로날 항체에 소분자를 결합시키는데 특별히 사용되는 것이 있으며 이러한 다수가 일반적으로 유용하다. 예를 들어 N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오)-프로피오네이트(SPDP), 2-이미노티올란(2-IT), 3-(4-카르복사아미도페닐디티오)프로피온티오이미데이트(CDPT), N-숙신이미딜아세틸티오아세테이트(SATA), 에틸-S-아세틸-프로피온티오이미데이트(AMPT) 및 N-숙신이미딜-3-(4-카르복사아미도페닐디티오)프로피오네이트(SCDP)를 포함한다. 이러한 연결기를 이용한 면역진주제이트의 제조방법은 Toxin-Targeted Design for Anticancer Therapy. II: Preparation and Biological Comparison of Different Chemically Linked Gelonin-Antibody Conjugates(Cattel 등. J. Pharm. Sci., 82:7, p699-704, 1993)에 상세히 나와있다.

본 발명의 일 구현에 따라 항체는 종양-특이 항체, 보다 바람직하게 종양-특이 모노클로날 항체 또는 종양-특이 모노스페시픽 폴리클로날 항체를 포함한다.

모노클로날 항체는 항원-바인딩 사이트를 보유하는 프레그먼트를 생성하기 위해 단백질 가수분해 효소에 의해 유용하게 분할될 수 있다. 예를 들어, 중성 pH에서 IgG 항체의 파파인을 이용한 단백질 분해 처리는 "Fab" 프레그먼트로 불리우며 각각 헤비 체인의 프레그먼트(Fd)에 디설피드-결합된 하나의 본래 라이트 체인을 함유하는 두개의 동일한 프레그먼트를 생성한다. 각 Fab 프레그먼트는 하나의 항원-결합부를 갖는다. IgG 분자의 나머지 부분은 "Fc"로 알려진 다이머이다. 마찬가지로, 펩신은 pH 4에서 분할하여 F(ab')<sub>2</sub> 프레그먼트라 불리우는 프레그먼트를 형성한다.

이러한 프레그먼트의 제조방법은 당해 기술분야의 숙련자에게 알려져 있다. 참조, Goding, Monoclonal Antibodies Principles and Practice, Academic Press(1983), p.119-123. Fab 및 F(ab')<sub>2</sub> 프레그먼트와 같은 항원 바인딩 사이트를 함유하는 항-DBF-MAF 모노클로날 항체의 프레그먼트는 이들의 감소된 면역성에 기인하여 치료적용에 바람직할 수 있다. 이러한 프레그먼트는 면역성 Fc 부를 함유하는 본래 항체보다 면역성이 덜하다.

사람 질병의 치료시 동물 기원 모노클로날 항체의 치료 사용에서 증감 영향은 동일한 Fab 프레그먼트, 하지만 동일한 대상에게 미리 투여되는 Mab's내에 함유된 것과 다른 Fc 프레그먼트로부터 생성된 하이브리드 분자를 이용함으로써 감소될 수 있다. 본 발명의 모노클로날 항체로부터 형성되는 이러한 하이브리드 분자가 치료에 사용될 수 있는 것으로 예측된다. 증

감 영향은 예를 들어, 마우스/사람 키메라 항체, 또는 휴머니자이드(즉, CDR-그래프팅된) 항체와 같은 마우스/사람 키메라 항체를 제조함으로써 더욱 감소될 수 있다. 이러한 모노클로날 항체는 가변 부위, 즉, 항원 바인딩 부위, 및 다른 종으로부터 유래된 불변 부위를 포함한다.

키메라 동물-사람 모노클로날 항체는 당해 기술분야에 잘 알려진 통상의 재조합 DNA 및 유전자 트랜스펙션 기술에 의해 제조될 수 있다. 알려진 항원-바인딩 특이성을 갖는 마우스 항체-생성 골수종 세포주의 가변 부위 유전자가 사람 면역글로블린 불변 부위 유전자와 연결된다. 이러한 유전자 구조물이 마우스 골수종 세포내로 트랜스펙션되는 경우, 상당히 사람적이거나 마우스에서 생성되는 항원-바인딩 특이성을 갖는 항체가 생성된다. 모리슨 등(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81, 6851-6855, 1984)에 의해 입증된 바와 같이, 키메라 헤비 체인 V 부위 엑손 (VH)-휴먼 헤비 체인 C 부위 유전자 및 키메라 마우스 라이트 체인 V 부위 엑손(V\*)-사람 \* 라이트 체인 유전자 구조물 모두는 마우스 골수종 세포주내로 트랜스펙션되는 경우 발현될 수 있다. 키메라 헤비 및 라이트 체인 유전자 모두가 동일한 골수종 세포내로 트랜스펙션되는 경우, 본래의 H<sub>2</sub>L<sub>2</sub> 키메라 항체가 생성된다. V 및 C 부위 유전자의 게놈 클론을 결합함으로써 이러한 키메라 항체를 생성하기 위한 방법은 Morrison 등의 상기 언급한 논문 및 Boulianne 등의 Nature 312, 642-646(1984)에 기술되어 있다. 사람-마우스 키메라 \* 체인의 마우스 골수종 세포의 트랜스펙션 후 사람 헤비 체인 프로모터로부터 고수준 발현에 대한 설명은 Tan 등, J. Immunol. 135, 3564-3567, 1985를 참조바란다. 게놈 DNA를 결합하는 택일적인 방안으로서, Whitte 등, Protein Eng. 1, 499-505, 1987 및 Liu 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84, 3439-3443, 1987에 기술된 바와 같이 관련 V 및 C 부위의 cDNA 클론이 키메라 항체의 생성을 위해 결합될 수 있다.

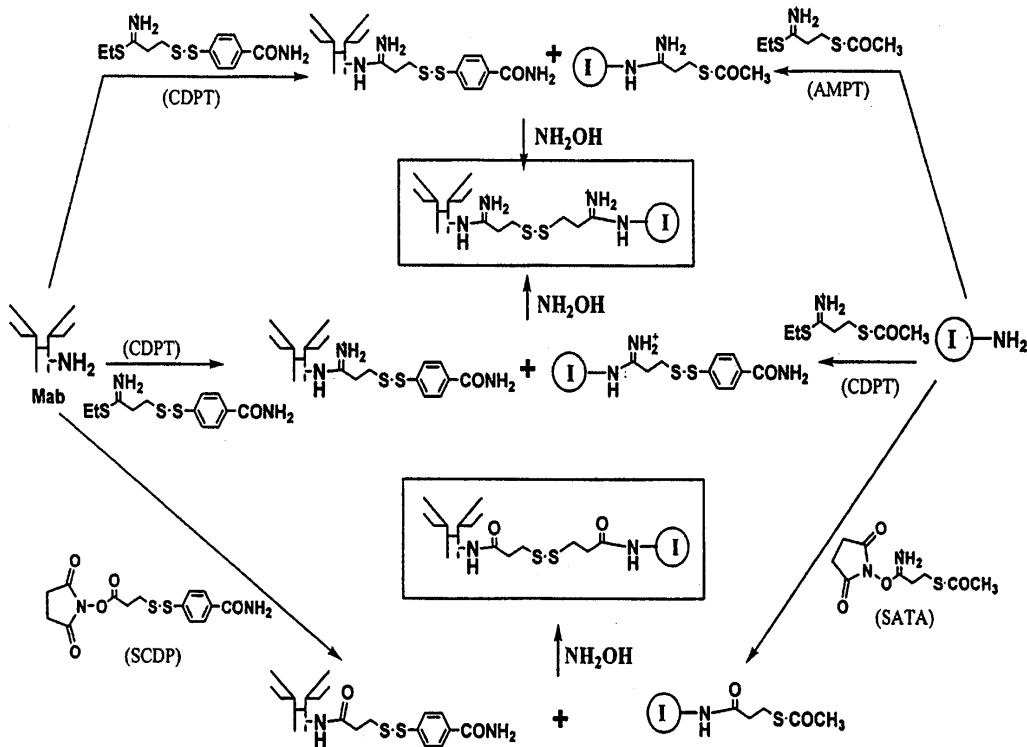
키메라 항체 제조의 예로서 하기 미국특허들을 참조바란다: 5,292,867; 5,091,313; 5,204,244; 5,202,238; 및 5,169,939. 이러한 특허의 전체 설명, 및 상기에서 언급한 공개문헌은 본 명세서에 참고문헌으로 편입된다. 이러한 어느 재조합 기술은 로던트/사람 키메라 항-DBP-MAF 모노클로날 항체의 생성에 이용가능하다.

뮤린 항체의 면역성을 더욱 감소시키기 위해, "휴머니자이드" 항체가 제작되며, 이는 마우스 항체의 최소 필수부분, CDRs (complementarity-determining regions)만이 사람 V 부위 프레임워크 및 사람 C 부위와 결합된다(Jones 등, Nature 321, 522-525, 1986; Verhoeyen 등, Science 239, 1534-1536, 1988; Reichmann 등, 322, 323-327, 1988; Hale 등, Lancet 2, 1394-1399, 1988; Queen 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86, 10029-10033, 1989). 상술한 논문의 전문은 본 명세서에 참고문헌으로 편입된다. 이 기술은 휴머니자이드 항체에서 이종 개체 요소의 감소를 최소로 이끈다. 로던트 항원 바인딩 사이트는 로던트 항체로부터 전체 가변 도메인보다는 항원 바인딩 사이트만을 이식함으로써 직접 사람 항체 내로 형성된다. 이러한 기술은 감소된 사람 면역성을 갖는 키메라 로던트/사람 항체를 생성하는데 유용하다. 여러 가지 이러한 모노클로날 항체, 키메라 동물-사람 모노클로날 항체, 휴머니자이드 항체 및 이들의 항원-바인딩 프레그먼트가 유용하게 제조된다. 일부 예는 다음을 포함한다:

Satumomab Pendetide(Cytogen, TAG-72에 대한 뮤린 Mab); Igovomab(CIS Bio, 종양-관련 항원 CA 125에 대한 뮤린 Mab 프레그먼트 Fab2); Arcitumomab(Immunomedics, 사람 CEA(carcinoembryonic antigen)에 대한 뮤린 Mab 프레그먼트 Fab); Capromab Pentetate(Cytogen, 종양 표면 항원 PSMA에 대한 뮤린 Mab); Tecnemab K1(Sorin, HMW-MAA에 대한 뮤린 Mab 프레그먼트(Fab/Fab2 혼합)); Nofetumomab(Boehringer Ingelheim/NeoRx, 암종-관련 항원에 대한 뮤린 Mab 프레그먼트(Fab)); Rituximab(Genentech/IDEC Pharmaceuticals, B 림프구 표면상의 CD20 항원에 대한 키메라 Mab); Trastuzumab(Genintech, 사람 상피 성장인자 2(HER 2)에 대한 휴머니자이드 항체); Votumumab (Organon Teknika, 시토키라틴 종양-관련 항원에 대한 사람 Mab); Ontak(Seragen/Ligand Pharmaceuticals, 표면 IL-2 리셉터를 디스플레이하는 세포를 표적하는 IL-2-디프테리아 독소 융합 단백질); IMC-C225(EGFR에 바인딩하는 키메라 이자이드 모노클로날 항체); LCG-Mab(Cytoclonal Pharmaceuticals, 폐암 유전자 LCG에 대한 모노클로날 항체); ABX-EGF(Abgenix, 상피 성장 인자 리셉터(EGFr)에 대한 완전 사람 모노클로날 항체); 및 Epratuzumab(Immunomedics, 휴머니자이드 항-CD22 모노클로날 항체).

나아가, 화학식 I의 화합물은 적절한 이작용성 연결기(-L-)를 통해 항체, 바람직하게 종양-특이 모노클로날 항체(Mab)에 쉽게 공유 결합되어 화학식 I-L-Ab의 접합체를 생성할 수 있다. 또한, 화학식 Ie, Iz 및 IA의 화합물은 적절한 이작용성 연결기(-L-)를 통해 항체(Ab), 바람직하게 종양-특이 모노클로날 항체(Mab)에 쉽게 공유 결합되어 화학식 I-L-Ab, Iz-L-Ab 또는 IA-L-Ab의 접합체를 생성할 수 있다. 화학식 I-L-Ab의 본 발명 화합물 제조를 위한 일반 합성 경로는 스킴 13에

나타내어지며, 여기서  $\textcircled{1}-\text{NH}_2$ 는 화학식 I에 따른 화합물이며, 여기서 A 또는 B 고리상의 적어도 하나의 치환체는  $-\text{NH}_2$ 이다.



스킴 13

본 발명의 화합물에서 기하학적 및 입체학적 이소머리즘

#### E-Z-이소머리즘

본 발명의 α,β-불포화 설폭시드는 올레핀 이중결합의 존재에 기인하여 발생하는 이소머리즘으로 특징지어진다. 이러한 이소머리즘은 일반적으로 시스-트랜스 이소머리즘으로 간주되나 보다 포괄적인 명명법은 E- 및 Z- 표시를 이용한다. 상기 화합물은 Cahn-Ingold-Prelog 시스템, IUPAC 1974 Recommendations, Section E: Stereochemistry(Nomenclature of Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 4<sup>th</sup>ed., 1992, p.127-138)에 따라 명명된다. 이러한 시스템의 명명법을 이용하여, 이중결합에 대한 4 그룹은 일련의 룰에 따라 우선 순위가 매겨진다. 그 다음, 이중결합의 동일한 측면상에 있는 두개의 보다 높은 랭킹 그룹을 갖는 이성질체는 Z(독일어로 함께를 의미하는 "zusammen")으로 표시된다. 이중결합의 반대 측면상에 두개의 보다 높은 랭킹 그룹이 존재하는 다른 이성질체는 E(독일어로 반대를 의미하는 "entgegen")로 표시된다. 따라서 탄소-탄소 이중결합상에 4 그룹이 랭크되는 경우, A는 최저 랭크이고 D는 최고 랭크이며, A>B>C>D이며, 이성질체는 스킴 14로 명명된다.

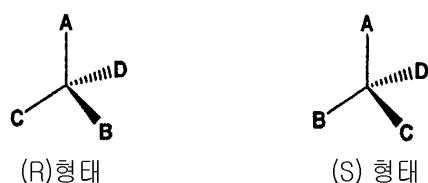


스킴 14

달리 표시하지 않는한, 하기 스킴 15에 나타난 바와 같은 두 형태 및 이의 혼합물이 "α,β-불포화 설폭시드"의 견지내에 포함된다.

#### B. 광학 이소머리즘

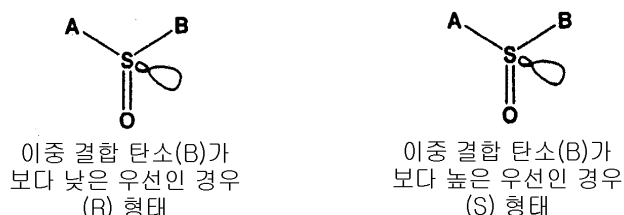
본 발명은 또한 화학식 I에 따른 화합물의 분리된 광학 이성질체에 관한 것이다. 카이럴 센터의 존재로 발생하는 이성질체는 "거울상 이성질체"라 불리우는 한쌍의 포개놓을 수 없는 이성질체를 포함한다. 순수 화합물의 단일 거울상 이성질체는 광학적으로 활성적이다. 즉, 이들은 평면 편광의 평면을 회전시킬 수 있다. 단일 거울상 이성질체는 Cahn-Ingold-Prelog 시스템에 따라 명명된다. 참조 March, Advanced Organic Chemistry, 4th Ed., (1992), p.109. 상기 4 그룹의 우선 랭킹이 정해지면, 그 분자는 최저 랭킹기가 관찰자로부터 멀리 떨어지도록 배향된다. 그 다음, 다른 그룹의 하향 랭크 순서가 시계방향으로 이어지는 경우, 그 분자는 (R)로 표시되며, 만일 다른 그룹의 하향 랭크 순서가 반시계방향으로 이어지는 경우, 그 분자는 (S)로 표시된다. 예를 들어, 스킴 16에서 Cahn-Ingold-Prelog 랭킹은  $A > B > C > D$ 이다. 최저 랭킹 원자, D는 관찰자로부터 멀리 배향된다.



스킴 16

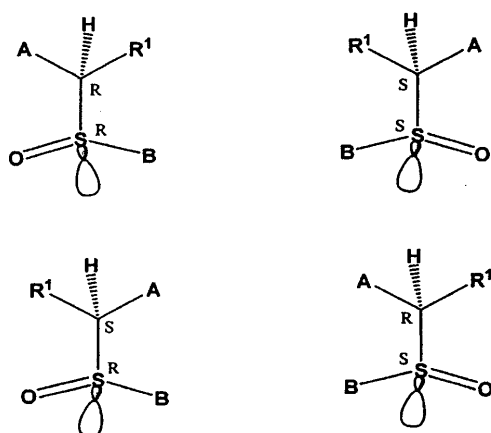
화학식 I의 설폭시드는 설폭시드 황원자인 적어도 하나의 카이럴 센터를 갖는다. 또한 n이 1이고  $R^1$ 이 수소가 아닌 화학식 I의 화합물은 잠재적으로 제2 카이럴 센터를 갖는다.

본 발명의 화합물에서 설폭시드 카이럴 센터에 있어서, 카이럴 황에 대한 최저 순서(빈 궤도) 및 최고 순서(설폭시드 산소) 원자가 고정된다. 본 발명 화합물의 절대적인 형태는 스킴 17에 나타난 설폭시드기에 결합되는 두 탄소원자의 우선 랭킹에 따라 달라진다.



스킴 17

특정 화합물은 하나 이상의 카이럴 센터를 가질 수 있다. 예를 들어, n은 1이며  $R^1$ 은 수소가 아닐 수 있다. 만일 화합물이 하나 이상의 카이럴 센터를 갖는다면, 스킴 18에 예시된 바와 같은 부분입체 이성질체가 형성된다.



스킴 18

본 발명은 부분입체 이성질체 뿐만 아니라 이들의 라세믹 및 리솔브드 형태도 포함하는 것으로 의도된다. 부분입체 이성질체 쌍은 노말 및 역상 크로마토그래피, 및 결정화를 포함하는 공지된 분리 기술에 의해 분해될 수 있다.

"분리된 광학 이성질체"란 이에 상응하는 동일한 화학식의 광학 이성질체로부터 실질적으로 정제된 화합물을 의미한다. 바람직하게, 분리된 이성질체는 중량으로 적어도 약 80%, 보다 바람직하게 적어도 90% 순도, 보다 바람직하게 적어도 98% 순도, 가장 바람직하게 적어도 약 99% 순도이다.

분리된 광학 이성질체는 잘 알려진 카이럴 분리기술에 의해 라세믹 혼합물로부터 정제될 수 있다. 이러한 한 방법에 따라, 화학식 I의 구조를 갖는 화합물의 라세믹 혼합물 또는 이들의 카이럴 중간체는 일련의 DAICEL CHIRALPAK 컬럼 패밀리의 멤버(Daicel Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japan)와 같은 적절한 카이럴 컬럼을 이용하여 HPLC에 의해 99중량% 순도 광학 이성질체로 분리된다. 상기 컬럼은 제조자의 지시에 따라 수행된다.

### 본 발명 화합물의 염

본 발명의 화합물은 염의 형태를 취할 수 있다. 용어 "염"은 알칼리 금속염 및 자유 산 또는 자유 염기의 첨가 염을 형성하는데 일반적으로 사용되는 염을 포함한다. 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 약학적 적용시 사용되는 범위내의 독성 프로필을 갖는 염을 칭한다. 약학적으로 허용가능한 염은 그림 에도 불구하고 합성 프로세스에서 사용되는 것과 같은 본 발명의 실행시 사용되는 고 결정성과 같은 특성을 가질 수 있다. 적절한 약학적으로 허용가능한 산 첨가 염은 무기산 또는 유기산으로부터 제조될 수 있다. 이러한 무기산의 예는 하이드로클로릭, 하이드로부로믹, 하이드로요오딕, 니트릭, 카보닉, 설푸릭 및 포스포릭 산이다. 적절한 유기산은 유기산의 지방족, 시클로지방족, 방향족, 방향 지방족, 헤테로시클릭, 카르복실릭 및 설포닉 류로부터 선택될 수 있으며, 이들의 예는 포르믹, 아세트, 프로피오닉, 숙시닉, 글리콜릭, 글루코닉, 락틱, 말릭, 타르타릭, 시트릭, 아스코르빅, 글루쿠로닉, 말레익, 푸마릭, 피루빅, 아스파틱, 글루타믹, 벤조익, 안트라닐릭, 메실릭, 4-히드록시벤조익, 페닐아세트, 만델릭, 엠보닉(파모익), 메탄설포닉, 에탄설포닉, 벤젠설포닉, 판토텐닉, 2-히드록시 에탄설포닉, 톨루엔설포닉, 설파닐릭, 시클로헥실아미노설포닉, 스테아릴, 알기닉, 베타-히드록시부티릭, 살리실릭, 갈락타릭 및 갈락투로닉 산이다. 약학적으로 허용가능한 산 첨가 염의 예는 예를 들어, 퍼클로레이트 및 테트라플루오로보레이트를 포함한다.

본 발명의 적절한 약학적으로 허용가능한 염기 첨가염은 예를 들어, 칼슘, 마그네슘, 포타슘, 소듐 및 아연으로부터 제조된 금속염 또는 N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 (N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 제조된 유기염을 포함한다. 약학적으로 허용불가능한 염의 예는 리튬염 및 시아네이트염을 포함한다. 이러한 모든 염은 예를 들어, 적절한 산 또는 염기를 화학식 I의 화합물과 반응시킴으로써 이에 상응하는  $\alpha, \beta$ -불포화 설포시드로부터 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다.

### 약학 조성물

본 발명의 설포시드는 약학적으로 허용가능한 캐리어와 함께 약학 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 이러한 배합물내에서 활성 성분은 0.1-99.99중량% 포함된다. "약학적으로 허용가능한 캐리어"란 상기 배합물의 다른 성분과 혼화가능하며 수용자에게 해로운 영향을 주지않는 어느 캐리어, 희석제 또는 부형제를 의미한다.

본 발명의 화합물은 암으로 고통받는 개체(동물 및 사람을 포함하는 포유류)에 투여될 수 있다.

상기 화합물은 또한 비-암 증식성 질병, 즉, 양성으로 특징지어지는 증식성 질병의 치료에 유용하다. 이러한 질병은 또한 세포가 불규칙적으로 증강된 속도로 몸에 의해 만들어지는 점에서 "세포 증식성" 또는 "과증식성"으로 알려져 있다. 이러한 질병은 이에 한정하는 것은 아니나 다음과 같이 포함한다: 신생아에서 헤망지오마토시스(hemangiomatosis), 2차 진행성 다발성 경화증, 만성 진행성 골수발생 질병, 신경섬유종증, 신경절신경종증, 켈로이드 형성, 뼈의 파젯트병, 유방의 섬유성낭종, 페로니즈 앤드 듀푸트렌 섬유증, 재발협착 및 경화.

### 본 발명 화합물의 투여

상기 화합물은 경구 및 비경구 투여를 포함하는 어느 경로에 의해 투여될 수 있다. 비경구 투여는 예를 들어, 정맥내, 근육내, 동맥내, 복막내, 비강내, 직장내, 질내, 방광내(예, 방광을 통한), 피내, 국소 또는 피하 투여를 포함한다. 또한 보다 지연된 시간으로 약물의 전신성 혹은 국소적 방출이 일어나도록 조절된 배합물로 환자의 체내에 약물을 점적주사하는 것이 본 발명의 견지내에 포함된다. 예를 들어, 약물은 순환으로 조절된 방출을 위해 또는 종양 성장의 국소 부위로 방출하도록 저장소에 배치될 수 있다.



활성제는 바람직하게 선택된 투여 경로 및 표준 약학 수행에 기초하여 선택된 약학적으로 허용가능한 캐리어와 함께 투여된다. 상기 활성제는 약학 제조 분야의 표준 수행에 따른 투여 형태로 배합될 수 있다. 참조 Alphonso Gennaro, ed., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA. 적절한 투여 형태는 예를 들어, 정제, 캡슐, 용액, 주사용액, 트로키, 좌제 또는 서스펜션을 포함할 수 있다.

비경구 투여에 있어서, 상기 활성제는 물, 오일(특히 야채 오일), 에탄올, 식염수, 수성 텍스트로즈(글루코즈) 및 관련 당 용액, 글리세롤, 또는 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜과 같은 적절한 캐리어 또는 희석제와 함께 혼합될 수 있다. 비경구 투여용 용액은 바람직하게 상기 활성제의 수용해성 염을 함유한다. 안정화제, 항산화제 및 보존제가 또한 첨가될 수 있다. 적절한 항산화제는 설프이트, 아스코르빅산, 시트릭산 및 그 염, 및 소듐 EDTA를 포함한다. 적절한 보존제는 벤잘코늄 클로라이드, 메틸- 또는 프로필-파라벤, 및 클로르부탄올을 포함한다. 비경구 투여용 조성물은 수성 또는 비수성 용액, 분산물, 서스펜션 또는 에멀전의 형태를 취할 수 있다.

경구 투여에 있어서, 상기 활성제는 정제, 캡슐, 필, 분말, 과립 또는 다른 적절한 경구 투여형태의 제조를 위한 하나 이상의 고형 불활성 성분과 혼합될 수 있다. 예를 들어, 상기 활성제는 필러, 바인더, 휴맥턴트, 붕해제, 용해 지연제, 흡수 촉진제, 습윤제, 흡수제 또는 윤활제와 같은 적어도 하나의 부형제와 혼합될 수 있다. 일 정제 구현에 따르면, 상기 활성제는 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 마그네슘 스테아레이트, 만니톨 및 전분과 혼합된 다음 통상의 정제화 방법에 의해 정제로 형성될 수 있다.

증식성 질병의 치료를 위해 치료적 이득을 확보하기 위한 본 발명에 따른 화합물의 특정 투여량은 물론 환자의 크기, 중량, 나이 및 성별, 증식성 질병의 특성 및 단계, 증식성 질병의 공격성, 및 화합물의 투여 경로를 포함하는 각 환자의 특정 환경에 의해 정해될 것이다.

예를 들어, 약 0.05-50mg/kg/day의 일일 투여량이 이용될 수 있다. 보다 높거나 낮은 투여량이 또한 예측된다.

#### 방사선보호

본 발명의 화합물은 또한 이온 방사선 노출에 대한 위험이 있거나, 미래에 초래될 위험이 있거나 혹은 위험에 있는 개체에서 이온 방사선의 세포독성 및 유전학적 영향으로부터 정상 세포를 보호하는데 유용한 것으로 사료된다.

방사선보호를 위한 치료적 이득을 확보하기 위한 본 발명에 따른 화합물의 특정 투여량은 환자의 크기, 중량, 나이 및 성별, 이온 방사선의 타입, 투여량 및 시기, 및 본 발명 화합물의 투여 경로를 포함하는 각 환자의 특정 환경에 의해 정해될 것이다.

예를 들어, 약 0.05-50mg/kg/day의 일일 투여량이 이용될 수 있다. 보다 높거나 낮은 투여량이 또한 예측된다.

개체에 의한 방사선 노출은 개체에 투여되는 치료 방사선을 포함할 수 있으며, 또는 일부에 있어서는 개체로부터 제거되는 골수에 투여되는 치료 방사선을 포함할 수 있다.

개체는 또한 상기 배경기술 항목에서 언급한 바와 같이 직업적 또는 환경적 공급원으로부터 이온 방사선에 노출될 수 있다. 본 발명의 목적상, 방사선의 공급원은 개체에 의해 흡수되는 타입(즉, 급성 또는 만성) 및 투여 수준만큼 중요하지는 않다. 이하 설명은 직업적 및 환경적 공급원으로부터 이온 방사선 노출을 포함하는 것으로 이해된다.

즉시 치명적이지 않은 이온 방사선에 대한 급성 또는 만성 노출의 영향으로부터 고통받는 개체는 치료가능한 방사선 손상을 갖는 것으로 간주된다. 이러한 치료가능한 방사선 손상은 본 발명의 화합물 및 방법에 의해 감소하거나 제거될 수 있다.

치료가능한 방사선 손상을 일으킬 수 있는 이온 방사선의 급성 투여는 예를 들어, 24시간이내에 약 10,000밀리렘(0.1Gy)-1,000,000밀리렘(10Gy), 바람직하게 24시간이내에 약 25,000밀리렘(0.25Gy)-200,000밀리렘(2Gy), 보다 바람직하게 24시간이내에 약 100,000밀리렘(1Gy)-150,000밀리렘(1.5Gy)으로 국소 투여 또는 전신 투여를 포함한다.

치료가능한 방사선 손상을 일으킬 수 있는 이온 방사선의 만성 투여는 24시간이상의 기간에 걸친 약 100밀리렘(.001Gy)-10,000밀리렘(0.1Gy), 바람직하게 약 1000밀리렘(.01Gy)-5000밀리렘(.05Gy)의 전신 투여, 또는 24시간이상의 기간에 걸친 15,000밀리렘(0.15Gy)-50,000밀리렘(0.5Gy)의 국소 투여를 포함한다.

방사선보호: 치료적 이온 방사선

치료적 이온 방사선을 받는 개체에 방사선보호 투여를 위해, 본 발명의 화합물은 정상 세포에 방사선보호 효과를 낼 수 있도록 충분한 농도로 개체의 정상 세포에 이를 수 있을 정도로 치료 방사선에 충분히 앞서 투여되어야 한다. 특정 화합물의 약동학은 당해 기술분야에 알려진 수단에 의해 측정될 수 있으며 특정 개체에서 화합물의 조직 수준은 통상적인 분석에 의해 검출될 수 있다.

상기 화합물은 방사선 조사 투여전 약 24시간, 바람직하게 약 18시간 이내에 투여될 수 있다. 일 구현으로, 상기 치료는 치료 방사선의 투여전 적어도 약 3-12시간에 투여된다. 가장 바람직하게, 상기 화합물은 방사선 노출전 약 18시간에 한번 그리고 약 6시간에 다시 한번 투여된다.

하나이상의  $\alpha, \beta$ -불포화 설폭시드가 동시에 투여되거나, 혹은 다른  $\alpha, \beta$ -불포화 설폭시드가 치료도중 다른 시기에 투여될 수 있다.

치료 방사선이 연속 형태로 투여되는 경우, 방사선 치료 스케줄내에 하나이상의 방사선보호 화합물의 투여를 끼워넣는 것이 바람직하다. 상기한 바와 같이, 본 발명의 다른 방사선보호 화합물은 치료도중 동시에 또는 다른 시기에 투여될 수 있다. 바람직하게, 방사선보호 화합물과 치료 방사선의 투여는 약 24시간 기간으로 분리된다. 보다 바람직하게, 방사선보호 화합물과 치료 방사선의 투여는 약 6-18시간으로 분리된다. 이러한 전략은 치료방사선의 항암활성에 영향을 주지않고 방사선-유도 부작용의 현저한 감소를 이끌것이다.

예를 들어, 0.1Gy의 투여량으로 치료 방사선이 총 6-8주의 기간동안 2일의 휴식기를 가지고 5일 연속 매일 주어질 수 있다. 하나이상의  $\alpha, \beta$ -불포화 설폭시드는 매 방사선 라운드에 앞서 18시간에 개체에 투여될 수 있다. 그러나, 방사선보호 화합물에 의해 제공되는 정상 세포의 보호에 기인하여, 보다 공격적인 치료 스케줄, 즉, 보다 높은 투여량의 운반이 본 발명에 의해 예측되는 것으로 강조되어야 한다. 따라서, 상기 화합물의 방사선보호 효과는 치료방사선의 치료 지수를 증가시키며, 주변 정상 세포 및 조직에 증가된 손상을 일으킬 위험없이 현재 제안된 수준이상의 치료 방사선의 투여량을 의사가 안전하게 증가시키는 것을 허용할 수 있다.

방사선보호: 방사선-처리된 골수

본 발명의 방사선보호 화합물은 또한 골수내로 전이된 혈액성 신생물 세포 또는 종양 세포를 파괴하도록 디자인된 방사선 치료로부터 정상 골수 세포를 보호하는데 유용하다. 이러한 세포는 예를 들어, 골수 백혈 세포를 포함한다. 골수 및 체내 어디에서의 이러한 세포의 출현은 급성 골수성 백혈병(AML)FAB(French-American-British) 서브타입, 만성 골수성 백혈병(CML) 및 급성 림프성 백혈병(ALL)과 같은 여러가지 질병 컨디션과 관련된다.

특히 CML은 혈액, 골수, 비장, 간, 및 다른 조직에서 미성숙 과립성 백혈구(예, 호중구, 호산구, 및 호염기구)의 비정상적 증식 및 이러한 조직에서 과립성 백혈구 전구체의 축적으로 특징지어진다. 이러한 증상을 갖는 개체는 전형적으로 혈액 마이크로리터당 20,000 백혈구이상을 가지며 그 수는 400,000을 초과할 수 있다. 실질적으로 모든 DML 환자는 미성숙 배 세포가 신속히 증식하는 도중 질병의 말단 단계인 "블라스트 크라이시스"로 전개되어 사망하게 된다.

다른 개체는 전이성 종양으로 고통받으며 전신 방사선 치료(TBI)를 요한다. TBI는 또한 개체의 조혈세포를 사멸하기때문에, 개체 골수의 일부는 후속적인 재이식을 위해 방사선에 제거된다. 그러나, 전이성 종양 세포는 골수에 존재하기 쉽고 재이식은 종종 단 시간내에 암의 재발을 일으킨다.

골수 또는 전이성 종양의 신생물성 질병을 나타내는 개체는 골수의 일부를 제거하고(소위 "하베스팅"이라 불리움), 수거된 악성 간세포의 골수를 퍼징하고 퍼징된 골수를 재이식함으로써 치료될 수 있다. 바람직하게, 개체는 자가성의 퍼징된 골수가 재이식되기전에 방사선 또는 일부 다른 항암 치료로 치료된다.

따라서, 본 발명은 개체의 골수의 일부를 제거하는 단계, 본 발명에 따른 적어도 하나의 방사선보호 화합물의 유효량을 투여하는 단계 및 골수에서 악성 세포가 사멸되도록 충분한 투여량의 이온 방사선으로 상기 처리된 골수를 조사하는 단계를 포함하는 골수에서 악성 세포의 수를 감소시키는 방법을 제공한다. 본 명세서에 사용된, "악성 세포"는 종양 세포 또는 신생물성 세포와 같이 어느 비조절적으로 증식하는 세포를 의미한다. 상기 방사선보호 화합물은 이온 방사선의 해로운 영향으로부터 골수에 존재하는 정상 조혈 세포를 보호한다. 상기 화합물은 또한 악성 세포에 직접적인 사멸 효과를 나타낸다. 골수내 악성 세포의 수는 재이식전에 현저히 감소되어 재발을 최소화한다.

바람직하게, 각  $\alpha, \beta$ -불포화 설폭시드는 약 0.25-100마이크로몰; 보다 바람직하게, 약 1.0-50마이크로몰; 특히 약 2.0-25마이크로몰의 농도로 골수에 투여된다. 특히 바람직한 농도는 0.5, 1.0 및 2.5마이크로몰 및 5, 10 및 20마이크로몰이다. 보다 높거나 낮은 농도가 또한 사용될 수 있다.

상기 방사선보호 화합물은 수거된 골수에 직접 첨가될 수 있으나, 바람직하게 디메틸설폭시드(DMSO)와 같은 유기 용매에 용해된다. 하기에 보다 상세히 설명되는 것과 같은  $\alpha, \beta$ -불포화 설폭시드의 약학 조성물이 또한 사용될 수 있다.

바람직하게, 상기 방사선보호 화합물은 방사선 노출전 약 20시간에, 바람직하게 방사선 노출전 약 24시간이하에 수거된 골수에 첨가된다. 일 구현으로, 상기 방사선보호 화합물은 방사선 노출전 적어도 약 6시간에 수거된 골수에 투여된다. 하나 이상의 화합물이 동시에 투여되거나 혹은 다른 화합물이 다른 시기에 투여될 수 있다. 다른 투여 방법이 또한 예측된다.

만일 개체가 퍼징된 골수의 재이식전에 이온 방사선으로 치료되는 경우, 개체는 상기한 바와 같이 이온 방사선 투여를 받기전에 하나 이상의 방사선보호 화합물로 치료될 수 있다.

#### 방사선보호: 환경적 또는 직업적 방사선 노출

본 발명은 또한 유효량의 적어도 하나의 방사선보호 화합물을 투여함으로써 정상 세포 및 조직에 방사선 노출의 세포독성 영향을 감소 혹은 제거하는 것을 포함하는, 이온 방사선에 급성 혹은 만성 노출로부터 치료가능한 방사선 손상을 입은 개체를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 화합물은 바람직하게 예를 들어, 노출후 0-6시간과 같이 방사선 노출후 가능한 단 시간내에 투여된다.

치료가능한 방사선 손상은 개체에 세포독성 및 유전적 독성(즉, 해로운 유전학적) 영향의 형태를 취할 수 있다. 다른 구현으로, 이에 따라 급성 혹은 만성 방사선 노출 전에 유효량의 적어도 하나의 방사선보호 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 정상 세포 및 조직에 방사선 노출의 세포독성 영향을 감소 혹은 제거하는 방법이 제공된다. 상기 화합물은 예를 들어, 방사선 노출전 약 24시간에, 바람직하게 방사선 노출전 약 18시간이하에 투여될 수 있다. 일 구현으로, 상기 화합물은 방사선 노출전 적어도 약 6시간에 투여된다. 보다 바람직하게, 상기 화합물은 방사선 노출전 약 18시간에 투여되고 약 6시간에 다시 투여된다. 하나 이상의 방사선보호 화합물이 동시에 투여되거나, 또는 다른 방사선보호 화합물이 다른 시기에 투여될 수 있다.

다중 급성 노출이 예측되는 경우, 본 발명의 방사선보호 화합물은 여러 회 투여될 수 있다. 예를 들어, 화재 또는 응급 요원이 오염된 지역을 수회 들어가야만 하는 경우, 본 발명의 방사선보호 화합물은 매 노출전 투여될 수 있다. 바람직하게, 상기 화합물의 투여와 방사선 노출은 약 24시간 기간으로 분리된다. 보다 바람직하게, 방사선보호 화합물의 투여 및 방사선 노출은 약 6-18시간으로 분리된다. 핵 발전소의 작업자는 이온 방사선에 대한 노출 영향을 감소 혹은 제거하기위해 매 교대 시작전 유효량의 본 발명의 방사선보호 화합물이 투여될 수 있는 것이 예측된다.

만일 개체가 이온 방사선에 만성 노출이 예측되는 경우, 방사선보호 화합물은 예측되는 노출기간에 걸쳐 주기적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 핵 발전소 작업자 또는 방사능 낙진으로 오염된 전선에서 수행하는 군인은 방사선 손상의 영향을 완화시키기위해 매 24시간마다, 바람직하게 매 6-18시간마다 상기 방사선보호 화합물이 주어질 수 있다. 마찬가지로, 상기 방사선보호 화합물은 그 지역이 탈오염되거나 시민들이 보다 안전한 환경으로 이동할때까지 방사능 낙진으로 오염된 지역에서 생존해 있는 시민에 주기적으로 투여될 수 있다.

#### 화학보호

본 발명의 화합물은 암 및 다른 증식성 질병의 치료에 사용되는 화학치료제, 특히 유사분열기 세포 사이클 억제제 및 토포이소머라아제 억제제의 세포독성 부작용으로부터 개체를 보호하는데 유용한 것으로 사료된다.

화학보호에 대한 치료적 이득을 확보하기위한 본 발명에 따른 화합물의 특정 투여량은 환자의 크기, 중량, 나이 및 성별, 이온 방사선의 타입, 투여량 및 시기, 및 본 발명 화합물의 투여 경로를 포함하는 각 환자의 특정 환경에 의해 정해질 것이다.

예를 들어, 약 0.05-50mg/kg/day의 일일 투여량이 이용될 수 있다. 보다 높거나 낮은 투여량이 또한 예측된다.

화학치료제의 부작용으로부터 세포보호를 제공하기 위해, 세포독성 약물, 즉, 유사분열기 세포 사이클 억제제 또는 토포이소머라아제 억제제의 투여 스케줄은  $\alpha, \beta$ -불포화 설폭시드가 세포독성 약물이전에 투여되는 조건을 갖는 어떠한 스케줄일 수 있다. 상기 세포보호 화합물은 전자가 정상 세포에 세포보호 효과를 제공하기에 충분한 농도로 환자의 정상 세포에 이를 수 있도록 세포독성 약물에 충분히 앞서 투여되어야만 한다. 또한, 특정 환자에서 특정 약물의 개인적인 약물 약동학 및 혈액 수준은 당해 기술분야에 알려진 방법에 의해 정해질 수 있는 팩터이다.

상기 세포독성 화합물은 세포독성 약물 투여전, 적어도 약 1시간, 바람직하게 적어도 약 2시간, 보다 바람직하게 적어도 약 4시간에 투여된다. 상기 화합물은 세포독성 약물 투여전, 약 48시간정도로 긴 시간, 바람직하게 약 36시간이하에 투여된다. 가장 바람직하게, 상기 화합물은 세포독성 약물전 약 24시간에 투여된다. 상기 화합물은 세포독성 영향전 24시간이하에 투여될 수 있으나, 상기 화합물의 보호 효과는 세포독성 약물전 약 24시간에 투여되는 경우에 가장 우수하다. 하나 이상의 세포독성 약물이 투여될 수 있다. 마찬가지로, 하나 이상의  $\alpha, \beta$ -불포화 설폭시드가 조합될 수 있다.

상기 세포독성 약물 또는 약물들이 연속적인 형태로 투여되는 경우, 두 약물 타입의 투여는 4-48시간 기간, 바람직하게 12-36시간 기간, 가장 바람직하게 24시간 기간으로 분리하는 경고를 갖는 스케줄로 본 발명의 세포보호 화합물을 끼워넣는 것이 실질적으로 유용하다. 이러한 전략은 항암활성에 영향을 주지않고 세포독성 약물 부작용을 완전히 근절하는데 부분적으로 기여할 것이다.

예를 들어, 유사분열 억제제는 매일, 또는 매 4일, 또는 매 21일 주어질 수 있다. 상기  $\alpha, \beta$ -불포화 설폭시드는 세포보호제 및 항종양제로서 억제제 투여의 매 라운드이전 24시간에 주어질 수 있다.

## 실시에

본 발명의 실시는 하기 비-제한적 실시예를 통해 설명된다. 하기 각 실시예에서, 설피닐 아세트산 화합물  $A-CH_2-SO-CH_2-COOH$ 는 상기 일반식 1: (E)- $\alpha, \beta$ -불포화 설폭시드의 합성의 파트 A에 따라 제조된다. (Z)-설피드 중간체는 상기 일반식 2: (Z)- $\alpha, \beta$ -불포화 설폭시드의 합성의 파트 A에 따라 제조된다. 최종 (E)- 및 (Z)-설폭시드 화합물  $A-(CHR^1)_n-SO-CH=CH-B$ 는 2-프로판올로부터 재결정화되며 순도는 HPLC에 의해 확인된다.

## 실시예 1-14 - 본 발명의 (E) 화합물의 합성

표 4에서 설피닐 아세트산 X(10mmol) 및 카르복스알데히드 Y(10mmol)의 용액이 일반식 1, 단계 C에 따라 적용된다. 그 결과물인 산물은 실리카겔상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 표 4에 열거된 반응 산물이 생성된다.

표 4

Ex.#	설피닐 아세트산 X	카르복스알데히드 Y	반응 산물
1	4-플루오로벤질-설피닐아세트산	2-피리딘-카르복스알데히드	(1E)-1-{[(4-플루오로페닐)-메틸]설피닐}-2-(2-피리딜)-에텐
2	4-플루오로벤질-설피닐아세트산	3-피리딘-카르복스알데히드	(1E)-1-{[(4-플루오로페닐)-메틸]설피닐}-2-(3-피리딜)-에텐
3	4-플루오로벤질-설피닐아세트산	4-피리딘-카르복스알데히드	(1E)-1-{[(4-플루오로페닐)-메틸]설피닐}-2-(4-피리딜)-에텐
4	4-클로로벤질-설피닐아세트산	2-피리딘-카르복스알데히드	(1E)-1-{[(4-클로로페닐)-메틸]설피닐}-2-(2-피리딜)-에텐
5	4-클로로벤질-설피닐아세트산	3-피리딘-카르복스알데히드	(1E)-1-{[(4-클로로페닐)-메틸]설피닐}-2-(3-피리딜)-에텐
6	4-클로로벤질-설피닐아세트산	4-피리딘-카르복스알데히드	(1E)-1-{[(4-클로로페닐)-메틸]설피닐}-2-(4-피리딜)-에텐
7	4-브로모벤질-설피닐아세트산	2-피리딘-카르복스알데히드	(1E)-1-{[(4-브로모페닐)-메틸]설피닐}-2-(2-피리딜)-에텐
8	4-브로모벤질-설피닐아세트산	3-피리딘-카르복스알데히드	(1E)-1-{[(4-브로모페닐)-메틸]설피닐}-2-(3-피리딜)-에텐
9	4-브로모벤질-설피닐아세트산	4-피리딘-카르복스알데히드	(1E)-1-{[(4-브로모페닐)-메틸]설피닐}-2-(4-피리딜)-에텐

10	4-플루오로벤질-설페닐아세트산	2-티오펜-카르복스알데히드	(1E)-1-[[ (4-플루오로페닐)-메틸]설페닐]-2-(2-티에닐)-에텐
11	4-클로로벤질-설페닐아세트산	2-티오펜-카르복스알데히드	(1E)-1-[[ (4-클로로페닐)-메틸]설페닐]-2-(2-티에닐)-에텐
12	4-브로모벤질-설페닐아세트산	2-티오펜-카르복스알데히드	(1E)-1-[[ (4-브로모페닐)-메틸]설페닐]-2-(2-티에닐)-에텐
13	4-플루오로벤질-설페닐아세트산	4-브로모-2-티오펜-카르복스알데히드	(1E)-2-(4-브로모(2-티에닐)-1-[[ (4-플루오로페닐)메틸]-설페닐]에텐
14	4-클로로벤질-설페닐아세트산	4-브로모-2-티오펜-카르복스알데히드	(1E)-2-(4-브로모(2-티에닐)-1-[[ (4-클로로페닐)메틸]-설페닐]에텐

#### 실시에 15-28 - 본 발명의 (Z)-화합물의 합성

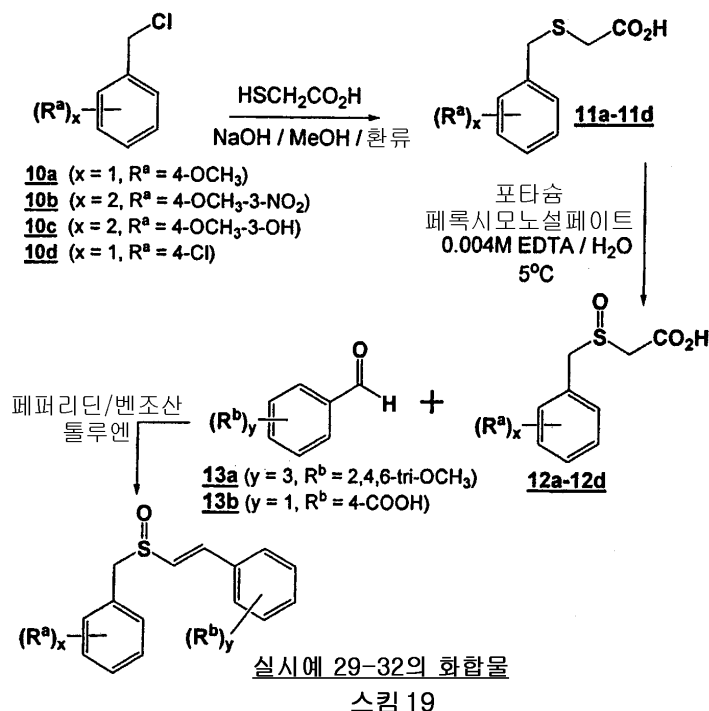
아릴 또는 헤테로아릴 아세틸렌 A 및 메르캅탄 B의 용액(표 5에 제공됨)이 일반식 2, 단계 A에 따라 적용되어 설페이드 C가 형성된다. 설페이드 C는 그 다음 일반식 2, 단계 B에 따라 산화되어 설펡시드 D가 형성되며, 이는 컬럼 크로마토그래피 및/또는 재결정화에 의해 정제된다.

표 5

Ex.#	아세틸렌 A	메르캅탄 B	설페이드 C	설펡시드 D
15	4-클로로-페닐-아세틸렌	4-클로로-벤질 메르캅탄	(1Z)-2-(4-클로로페닐)-1-[(4-클로로-페닐)-메틸티오]에텐	(1Z)-2-(4-클로로페닐)-1-[[ (4-클로로페닐)-메틸]설페닐]에텐
16	4-클로로-페닐-아세틸렌	4-클로로-벤질 메르캅탄	(1Z)-2-(4-클로로페닐)-1-[(2-클로로-페닐)-메틸티오]에텐	(1Z)-2-(4-클로로페닐)-1-[[ (2-클로로페닐)-메틸]설페닐]에텐
17	4-클로로-페닐-아세틸렌	4-플루오로-벤질 메르캅탄	(1Z)-2-(4-클로로페닐)-1-[(2-플루오로-페닐)-메틸티오]에텐	(1Z)-2-(4-클로로페닐)-1-[[ (2-플루오로페닐)-메틸]설페닐]에텐
18	4-플루오로-페닐-아세틸렌	벤질 메르캅탄	(1Z)-2-(4-플루오로페닐)-1-(벤질티오)에텐	(1Z)-2-(4-플루오로페닐)-1-[벤질설페닐]에텐
19	4-플루오로-페닐-아세틸렌	4-클로로-벤질 메르캅탄	(1Z)-2-(4-플루오로페닐)-1-[(4-클로로-페닐)-메틸티오]에텐	(1Z)-2-(4-플루오로페닐)-1-[[ (4-클로로페닐)-메틸]설페닐]에텐
20	4-플루오로-페닐-아세틸렌	2-클로로-벤질 메르캅탄	(1Z)-2-(4-플루오로페닐)-1-[(2-클로로-페닐)-메틸티오]에텐	(1Z)-2-(4-플루오로페닐)-1-[[ (2-클로로페닐)-메틸]설페닐]에텐
21	4-플루오로-페닐-아세틸렌	4-플루오로-벤질 메르캅탄	(1Z)-2-(4-플루오로페닐)-1-[(4-플루오로-페닐)-메틸티오]에텐	(1Z)-2-(4-플루오로페닐)-1-[[ (2-플루오로페닐)-메틸]설페닐]에텐
22	4-브로모-페닐-아세틸렌	벤질 메르캅탄	(1Z)-2-(4-브로모-페닐)-1-(벤질티오)-에텐	(1Z)-2-(4-브로모페닐)-1-[벤질설페닐]에텐
23	4-브로모-페닐-아세틸렌	4-클로로-벤질 메르캅탄	(1Z)-2-(4-브로모페닐)-1-[(4-클로로-페닐)-메틸티오]에텐	(1Z)-2-(4-브로모페닐)-1-[[ (4-클로로페닐)-메틸]설페닐]에텐
24	4-브로모-페닐-아세틸렌	2-클로로-벤질 메르캅탄	(1Z)-2-(4-브로모페닐)-1-[(2-클로로-페닐)-메틸티오]에텐	(1Z)-2-(4-브로모페닐)-1-[[ (2-클로로페닐)-메틸]설페닐]에텐
25	4-브로모-페닐-아세틸렌	4-플루오로-벤질 메르캅탄	(1Z)-2-(4-브로모페닐)-1-[(4-플루오로-페닐)-메틸티오]에텐	(1Z)-2-(4-브로모페닐)-1-[[ (4-플루오로페닐)-메틸]설페닐]에텐
26	4-메틸-페닐-아세틸렌	벤질 메르캅탄	(1Z)-2-(4-메틸-페닐)-1-(벤질티오)-에텐	(1Z)-2-(4-메틸페닐)-1-[벤질설페닐]에텐
27	4-메틸-페닐-아세틸렌	4-클로로-벤질 메르캅탄	(1Z)-2-(4-메틸페닐)-1-[(4-클로로-페닐)-메틸티오]에텐	(1Z)-2-(4-메틸페닐)-1-[[ (4-클로로페닐)-메틸]설페닐]에텐
28	4-메틸-페닐-아세틸렌	2-클로로-벤질 메르캅탄	(1Z)-2-(4-메틸페닐)-1-[(2-클로로-페닐)-메틸티오]에텐	(1Z)-2-(4-메틸페닐)-1-[[ (2-클로로페닐)-메틸]설페닐]에텐

#### 실시에 29-32: 본 발명의 부가적인 (E)-화합물의 제조

또한 본 발명의 (E)-화합물이 스킴 19에 따라 제조된다. 스킴 19에 따라 제조되는 화합물은 하기 표 6에 나열된다.



#### 단계 A. 벤질티오아세트 산 **11a-d**의 일반 제조

메탄올(500ml)내에 용해된 차가운(약 0°C) 용액의 소듐 히드록시드(40g, 1mol)에 티오글리콜릭 산(46g, 0.5mol)을 30분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 소듐 티오글리콜레이트의 고형 침전물이 형성되었다. 혼합물을 교반하고 약 50°C로 승온시켜 침전물을 용해하였다. 침전된 소듐 티오글리콜레이트를 용해한 후, 그 결과물인 용액을 실온(25°C)으로 냉각하였다. 냉각된 용액에 치환 벤질 클로라이드(10a, 10b, 10c 또는 10d)를 일정 속도로 부분적가하였으며, 이때 그 결과물인 혼합물의 온도는 첨가도중 40°C이하로 유지하였다. 치환 벤질 클로라이드의 첨가가 완료되는 경우, 그 결과물인 혼합물을 승온시켜 환류하였으며 2시간동안 환류 온도를 유지하였다. 그 다음 데워진 혼합물을 실온(25°C)으로 냉각하고 염산(12M, 100mL)을 함유하는 크러쉬 아이스(1Kg)상에 부었다. 백색 침전물이 형성되었다. 침전물을 여과하고 아이스 콜드 수로 세척하고(3x100mL) 진공하에서 건조하여 바랐던 벤질티오아세트 산(**11a**, **11b**, **11c** 또는 **11d**)가 수득되었다.

#### 단계 B. 벤질설피닐아세트 산 **12a-12d**의 일반 제조

탈이온수(150mL)내에 담긴 격렬하게 교반된 소듐 히드록시드(3g, 0.076mol) 용액에 단계 A에 따라 제조된 치환 벤질티오아세트 산(**11a**, **11b**, **11c** 또는 **11d**)(0.058mol)을 첨가하였다. 그 결과물인 서스펜션을 실온(25°C)에서 10분간 교반하였다. 교반된 용액에 소듐 비카보네이트(39.25g, 0.467mol) 및 아세트(49mL)을 첨가하였다. 그 결과물인 혼합물을 약 1°C로 냉각하였다. 냉각된 용액에 수성 에틸렌디아민테트라아세트 산(EDTA)(123mL의 0.004M 용액)에 용해된 포타슘 페록시모노설페이트(0.038mol)를 10분에 걸쳐 첨가하여 서스펜션으로서 반응 혼합물을 형성하였다. 반응 온도는 포타슘 페록시모노설페이트 용액의 첨가도중 5°C이하로 유지되었다. 반응 혼합물은 5분간 교반되었다. 그 다음 반응은 2°C에서 수성 소듐 비설피트(물 30ml에 담긴 14.7g)의 첨가에 의해 중단되었다. 반응이 중단된 반응 혼합물은 수성 HCL(6N, 88mL)의 첨가에 의해 산성화되었다. 소듐 클로라이드(73.6g)를 상기 산성화된 반응 혼합물에 첨가하고 그 결과물인 혼합물을 에틸 아세테이트(2x75mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물은 물(50mL) 및 염수(50mL)과 혼합 및 세척된 다음 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조되었다. 건조된 추출물은 진공하에서 여과 및 농축되어 바랐던 치환 벤질 설피닐아세트 산 화합물이 수득되었다(수율 64-73%). 화합물 **12a**: m.p. = 110-111°C, 화합물 **12b**: m.p. = 142-146°C, 화합물 **12c**: m.p. = 144-146°C, 화합물 **12d**: m.p. = 124-126°C.

#### 단계 C. 실시예 29-32의 화합물의 일반 제조

톨루엔(100mL, 25°C)에 담긴 단계 B에 따라 제조된 치환 벤질설피닐아세트 산(**12a**, **12b**, **12c** 또는 **12d**) 용액(10mmol)에 촉매량의 피페리딘(0.1mL) 및 벤조산(134mg)을 첨가하였다. 그 결과물인 혼합물에 치환 벤즈알데히드 **13a** 또는 **13b** (10mmol)를 첨가하여 반응 혼합물을 형성하였다. 반응 혼합물을 환류 온도로 승온하고 Dean-Stark 트랩이 장착된 반응

용기에서 6시간동안 환류 유지하였다. 6시간후, 반응 혼합물을 실온(25℃)으로 냉각하였다. 냉각된 반응 혼합물을 포화 수성 소듐 하이드로젠 카보네이트(3x30mL), 포화 수성 소듐 비설피트(1x40mL), 수성 염산(1N, 1x40mL), 및 물(1x60mL)로 연속적으로 세정하였다. 톨루엔층은 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 진공하에서 여과 및 농축하여 고형 잔류물이 수득되었다. 농축후 얻어진 고형 잔류물을 결정화에 의해 혹은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표 6에 열거된 바와 같은 하기의 바랐던 화합물이 수득되었다.

표 6

실시예 #	수율	M.P. °C	구조
29	27%	92-94	
30	33%	140-146	
31	18%	112-115	
32	43%	270-274	
33	24	136-140	

실시예 33: (E)-2,4,6-트리메톡시스티릴-4-메톡시-3-니트로벤질설폭시드의 환원에 의한 (E)-2,4,6-트리메톡시스티릴-4-메톡시-3-아미노벤질설폭시드의 제조

(E)-2,4,6-트리메톡시스티릴-4-메톡시-3-니트로벤질설폭시드(1.3mmol)를 아세톤과 물의 2:1 혼합물(50mL)에 용해하였다. 그 결과물인 혼합물을 50℃로 가열하였다. 50℃로 30분간 가열 후, 소듐 디티오나이트(26.3mmol)를 가열된 반응 혼합물에 첨가하였다(20분에 걸쳐 부분적가). 그 결과물인 혼합물은 50℃에서 1시간동안 유지한 다음 실온(25℃)으로 냉각하였다. 물(50mL)을 냉각된 혼합물에 첨가하였다. 그 결과물인 혼합물은 에틸 아세테이트(3x50mL)로 추출되었다. 에틸 아세테이트 추출물은 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$ 와 혼합 및 세정되었다. 에틸 아세테이트 추출물은 무수 소듐 설페이트로 건조되고, 감압하에서 여과 및 농축되어 조 생성물이 수득되었다. 조 생성물은 2-프로판올로부터 재결정화되어 표 6에 나타난 바와 같은, 바랐던 (E)-2,4,6-트리메톡시 스티릴-3-아미노-4-메톡시벤질설폭시드가 수득되었다.

실시예 34: (E)-2,4,6-트리메톡시스티릴-4-메톡시벤질 설폭시드를 제조하기위한 (E)-2,4,6-트리메톡시스티릴-4-메톡시벤질 설폭시드(본 발명의 화합물)의 산화

(E)-2,4,6-트리메톡시스티릴-4-메톡시벤질 설폭시드(3g)를 글래시얼 아세트산(30mL)에 용해하고 0℃로 냉각한다. 냉각된 용액에 하이드로젠 퍼옥시드(7.5mL의 30% 용액)를 첨가하여 반응 혼합물을 형성한다. 반응 혼합물을 환류 온도로 가열하고 1시간동안 환류로 유지한다. 1시간 후, 가열된 반응 혼합물은 크리쉬 아이스(200g)상에 부어진다. 고형 침전물이 형성된다. 침전물은 여과, 건조, 및 재결정화에 의해 2-프로판올로부터 분리되어 바랐던 (E)-2,4,6-트리메톡시스티릴-4-메톡시벤질 설폭시드가 수득된다.

실시예 35: 종양 세포주에 대한  $\alpha,\beta$ -불포화 설폭시드의 영향A. 세포B. 설폭시드 처리 및 생존능 어세이

전립선, 결장, 폐 및 유방 기원의 종양 세포에 대한 화학식 I에 따른  $\alpha,\beta$ -불포화 설폭시드의 영향은 다음 세포주를 이용하여 조사되었다: 전립선 세포주 DU-145; 결장 암종 세포주 DLD-1; 비-소 세포 폐암종 세포주 H157; 및 유방 종양 세포주 BT-20. BT-20은 에스트로젠-비반응성 세포주이다. BT-20, DLD-1 및 H157은 페니실린 및 스트렙토마이신이 보충된 10% 우태아 혈청을 함유하는 DMEM(Dulbecco's modified Eagle's medium)에서 배양되었다. DU145는 페니실린 및 스트렙토마이신을 함유하는 10% 우태아 혈청이 함유된 RPMI에서 배양되었다. NIH/3T3(노말 무린 섬유아세포) 및 HFL-1 세포(노말 디플로이드 사람 폐 섬유아세포)는 페니실린 및 스트렙토마이신이 보충된 10% 송아지 혈청을 함유하는 DMEM에서 배양되었다.

세포는 6-웰 플레이트당  $1.0 \times 10^5$  세포 수준의 밀도로 플레이팅되었다. 세포 배양물은 5% CO<sub>2</sub>의 습 분위기에서 37°C로 유지되었다.

세포는 10nM-5 $\mu$ M 농도 범위의 투여량으로 본 발명의 화합물로 처리되었으며, 세포 생존능은 96시간후에 트립판 블루 익스클루전 방법에 의해 측정되었다.

그 결과를 표 7에 나타내었다. 값은 GI<sub>50</sub>, 즉, 비이클(DMSO) 처리된 세포와 비교하여 50% 성장 억제에 요구되는 농도로 기록된다. 표 7에 기록된 값을 나타내었다: \*\*\*=10-100nM; \*\*=100nM-1 $\mu$ M; 및 \*= >1 $\mu$ M.

세포는 10nM-5 $\mu$ M 농도 범위에서 시험 화합물로 처리되었으며, 세포 생존능은 96시간후에 트립판 블루 익스클루전 방법에 의해 측정되었다.

표 7

실시예 #	DU145, BT20, H157, DLD1에 대한 GI <sub>50</sub>
29	**
30	*
31	***
32	무시험
33	***

실시예 36: 배양된 노말 휴먼 세포에 대한  $\alpha,\beta$ -불포화 설폭시드의 방사선보호 효과

배양된 노말 휴먼 세포에 대한  $\alpha,\beta$ -불포화 설폭시드의 방사선보호 효과가 다음과 같이 평가된다.

HFL-1 세포는 10% 우태아 혈청 및 항생제가 함유된 DMEM에서 10mm<sup>2</sup>당 3000세포의 세포 밀도로 24웰 디쉬에 플레이팅된다.  $\alpha,\beta$ -불포화 설폭시드 시험 화합물을 용매로서 DMSO를 이용하여 0.25, 0.5, 1.0 및 2.0 마이크로몰 농도로 24시간 후에 세포에 첨가한다. 대조군 세포는 DMSO 단독으로 처리된다. 상기 세포는 시험 화합물 또는 DMSO에 24시간 노출된다. 그 다음 상기 세포는 공급원으로서 <sup>137</sup>세슘이 장착된 J.L. Shepherd Mark I, Model 30-1 Irradiator를 이용하여 10Gy 또는 15Gy의 이온 방사선(IR)으로 조사된다.

조사후, 시험 세포 및 대조군 세포상의 배지는 제거되고 시험 화합물 또는 DMSO가 없는 새로운 성장 배지로 대체된다. 조사된 세포는 96시간동안 배양되고 이중 웰은 트립신처리되고 100mm<sup>2</sup> 조직 배양 디쉬상에 재플레이팅된다. 재플레이팅된 세포는 새로운 배지를 1번 갈아주는 일반 조건하에서 3주간 배양된다. 각 100mm<sup>2</sup> 배양 디쉬의 콜로니 수는 생존 세포의 수를 나타내며, 이는 하기에 나타낸 바와 같이 디쉬를 염색함으로써 측정된다.



각 방사선보호된 세포의 클론 성장으로부터 유도된 콜로니를 가시화하고 세기위해, 배지를 제거하고 플레이트를 주위 온도에서 인산완충염수로 1회 세척한다. 상기 세포를 1:10 희석된 Modified Giemsa 염색액(Sigma)로 20분간 염색한다. 염색액을 제거하고 플레이트를 수돗물로 세척한다. 플레이트를 공기-건조하고, 각 플레이트로부터 콜로니 수를 세고 이중 플레이트로부터 평균을 측정한다.

실시예 37: 본 발명의  $\alpha, \beta$ -불포화 설폭시드를 이용한 전처리 후, 정상 및 악성 조혈 전구 세포 성장에 미치는 이온 방사선 노출의 영향

본 발명의  $\alpha, \beta$ -불포화 설폭시드로 전처리된 정상 및 악성 조혈 전구 세포 성장에 미치는 이온 방사선 노출의 영향은 조사 후 전처리된 세포의 클로닝 효율 및 발달을 평가함으로써 측정된다.

조혈 전구 세포를 확보하기위해, 사람 골수 세포(BMC) 또는 말초 혈액 세포(PB)를 일반 건강한 지원자 혹은 급성이나 만성 골수성 백혈병(AML, CML) 지원자로부터 Ficoll-Hypaque 밀도 구배 원심분리에 의해 얻어지며, 면역자성 비드(Dynal A.S., Oslo, Norway)를 이용하여  $CD34^+$  세포를 양성적으로 선택함으로써 조혈 전구 세포에 대해 부분적으로 농축된다.  $CD34^+$  세포는 보충된 알파 배지에 부유되고 1:20 희석으로 마우스 항-HPCA-I으로 45분간, 4°C에서 튜브를 부드럽게 인버팅하면서 배양된다. 세포는 보충된 알파 배지에서 3회 세척된 다음, 염소 항-마우스 IgG1(면역비드/107  $CD34^+$  세포 75 $\mu$ l)의 Fc 프레그먼트로 코팅된 비드와 함께 배양된다. 배양(4°C) 45분 후, 비드에 부착된 세포는 자성 입자 농축기를 이용하여 제조사의 지시에 따라 양성적으로 선택된다.

$2 \times 10^4$   $CD34^+$  세포는 2% 사람 AB 혈청 및 10mM Hepes 버퍼를 함유하는 총 체적 0.4mL의 IMDM(Iscove's modified Dulbecco's medium)으로 5mL 폴리프로필렌 튜브(Fisher Scientific, Pittsburgh, PA)에서 배양된다.  $\alpha, \beta$ -불포화 설폭시드 시험 화합물은 상기 세포에 4가지 다른 농도로(0.25 $\mu$ M, 0.5 $\mu$ M, 1.0 $\mu$ M 및 2.0 $\mu$ M)로 첨가된다. 대조군 세포는 DMSO 단독이 주어진다. 상기 세포는 20-24시간동안 배양되고 5Gy 또는 10Gy의 이온 방사선으로 조사된다.

조사후 즉시, 배지는 제거되고 시험 화합물 또는 DMSO없이 새로운 배지로 대체된다. 조사후 24시간에, 플라스마 클롯 또는 메틸셀룰로오스 배양을 플라이팅하기위해 처리된 세포 및 대조군 세포가 준비된다. 플라이팅전에 세포(디쉬당  $1 \times 10^4$   $CD34^+$  cells)는 세정되지 않는다.

처리된 조혈 전구 세포의 클로닝 효율 및 발달의 평가는 본질적으로 Gewirtz 등(Science 242, 1303-1306(1988))에 보고된 바와 같이 수행된다.

실시예 38: 본 발명의  $\alpha, \beta$ -불포화 설폭시드 전처리 후, 이온 방사선을 이용한 골수 퍼징

골수는 표준기술을 이용하여 수술실에서 전신 마취하에 개체의 장골에서 수거된다. 다중 흡입이 해파린처리된 주사기내로 취해진다. 개체가 체중 kg당 약  $4 \times 10^8 - 8 \times 10^8$ 의 프로세싱된 골수 세포를 받을 수 있을 정도로 충분한 골수가 수거된다. 따라서, 약 750-1000mL의 골수가 수거된다. 흡입된 골수는 즉시 100mL의 배지당 보존제-무함유 해파린 10,000 유닛을 함유하는 운반 배지(TC-199, Gibco, Grand Island, New York)내에 옮겨진다. 흡입된 골수는 세포 응집물, 찌꺼기 및 골 입자가 없는 세포 서스펜션을 얻기위해 3 점진 미세 메쉬를 통해 여과된다. 그 다음 여과된 골수는 "버피 코트" 생성물(즉, 적혈구 세포 및 혈소판이 없는 백혈구)을 제조하는 자동 세포 분리기(예, Cobe 2991 Cell Processor)내에서 더욱 처리된다. 그 다음 버피 코트 제조물은 추가 가공 및 보관을 위해 운반 팩에 넣어진다. 이는 표준 방법을 이용하여 액체 질소에 퍼징될때까지 보관될 수 있다. 택일적으로, 퍼징은 즉시 수행될 수 있으며, 그 다음 퍼징된 골수는 이식을 위해 준비될 때까지 액체 질소내에 냉동 보관될 수 있다.

퍼징 방법은 다음과 같이 수행된다. 버피 코트 제조물내 세포는 약 20% 자가 혈장을 함유하는 TC-199내에 약  $2 \times 10^7$ /mL의 세포 농도로 조절된다. 본 발명의  $\alpha, \beta$ -불포화 설폭시드는 예를 들어, 0.25-2.0 $\mu$ M의 농도로 상기 세포 서스펜션을 함유하는 운반 팩에 첨가되며 20-24시간동안 37°C 워터 배스에서 젤렌 셰이킹하에 배양된다. 그 다음 운반 팩은 5-10Gy 이온 방사선에 노출된다. 예를 들어, rH IL-3 또는 rH GM-CSF와 같은 재조합 사람 조혈 성장 인자는 상기 서스펜션에 첨가되어 조혈 신생물의 성장을 자극할 수 있으며 이에 따라 이온 방사선에 대한 이들의 반응성을 증가시킬 수 있다.

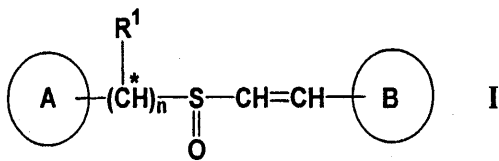
그 다음 상기 세포는 액체 질소에서 동결되거나 약 20% 자가 혈장을 함유하는 TC-199에서 4℃로 한번 세정된다. 세정된 세포는 그 다음 상기 개체내로 주입된다. 가능한한 멸균 조건하에서 작업을 조심스럽게 해야하며 항상 세심한 무균처리 기술을 유지해야 한다.

본 명세서에 인용된 모든 참고문헌이 참고문헌으로 편입된다. 본 발명은 정신 또는 본질적인 이의 속성을 벗어나지 않고 다른 특정 형태로 구현될 수 있으며, 이에 따라 기준은 상기 명세서보다는 본 발명의 견지를 나타낸 첨부된 청구범위로 이루어져야 한다.

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1.

화학식 I에 따른 화합물 또는 이러한 화합물의 염:



여기서:

A는 치환 또는 비치환 아릴이거나, 치환 또는 비치환 헤테로아릴이며;

B는 치환 또는 비치환 아릴이거나, 치환 또는 비치환 헤테로아릴이며, 단 A 및 B가 모두 페닐인 경우 A 또는 B중 적어도 하나는 치환되며;

n은 0 또는 1이며;

R<sup>1</sup>은 -H; -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)히드록시, -CN, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이며;

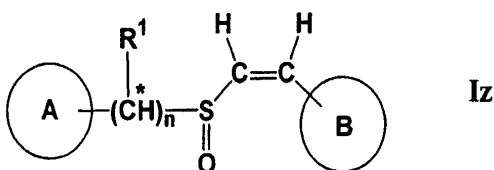
탄소-탄소 이중결합상의 치환체의 형태는 E- 또는 Z-이며;

설폰사이드 황 원자상의 치환체의 형태는 R-, S- 또는 R-과 S-의 어느 혼합이며;

\*는 R<sup>1</sup>이 -H이외의 다른 것인 경우, 지정된 탄소원자상의 치환체의 형태는 R-, S- 또는 R-과 S-의 어느 혼합을 나타낸다.

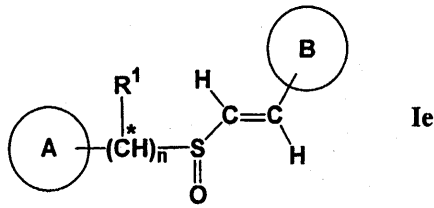
### 청구항 2.

제 1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 Iz의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물.



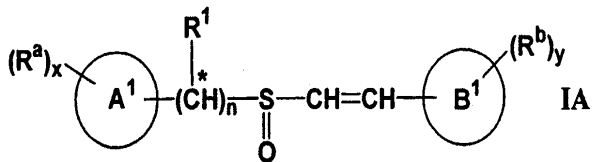
### 청구항 3.

제 1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 Ie의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물.



### 청구항 4.

제 1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 IA의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물.



여기서:

A<sup>1</sup> 및 B<sup>1</sup>은 독립적으로 아릴 또는 헤테로 아릴이며;

x 및 y는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이며, 단 x 또는 y의 최고값은 x 또는 y가 결합되는 고리에서 치환가능한 수소 원자의 수와 동일하며, 그리고 A<sup>1</sup> 및 B<sup>1</sup>은 모두 페닐인 경우, x와 y의 합은 0보다 크며;

각 R<sup>a</sup>는 할로젠; -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)히드로카빌, -C(=O)R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup><sub>2</sub>, -NHC(=O)R<sup>3</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -NHR<sup>4</sup>, -NHCR<sup>2</sup>R<sup>4</sup>C(=O)R<sup>6</sup>, -C(=O)OR<sup>2</sup>, -C(=O)NHR<sup>2</sup>; -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>2</sup>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, 디메틸아미노(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시), -NHC(=NH)NHR<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)할로알킬, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)할로알콕시 및 -N=CH-R<sup>7</sup>으로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

각 R<sup>b</sup>는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)히드로카빌, -C(=O)R<sup>2</sup>, 할로젠, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>2</sup>, -C(=O)OR<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup><sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)할로알킬 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)할로알콕시로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

각 R<sup>2</sup>는 -H 및 -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)히드로카빌로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

각 R<sup>3</sup>는 -H; -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)히드로카빌, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)히드로카빌, 치환 및 비치환 아릴, 치환 헤테로시클릴(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬; 헤테로 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬; -(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)헤테로알킬; -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)할로알킬, -CR<sup>2</sup>R<sup>4</sup>NHR<sup>5</sup>; -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬렌NH<sub>2</sub>; -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬렌-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)퍼플루오로알킬렌-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬렌-N<sup>+</sup>(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬렌-N<sup>+</sup>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>3</sub>; -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬렌-OR<sup>2</sup>; -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬렌-CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>; -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬렌-C(=O)할로젠; 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬렌-C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬; 및 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)퍼플루오로알킬렌-CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

각 R<sup>4</sup>는 -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-C(NH<sub>2</sub>)(=NH), -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>SH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(=O)-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>-(2-이미다졸릴), -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>, 페닐, -CH<sub>2</sub>-페닐, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH(OH)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-(3-인돌릴), 및 -CH<sub>2</sub>-(4-히드록시페닐)로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

각 R<sup>5</sup>는 -H 및 1-3 아미노산을 함유하는 카르복시 말단 결합 펩티딜 잔기로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 펩티딜 잔기의 말단 아미노기는 -NH<sup>2</sup>; -NHC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬; -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬; -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)<sub>2</sub> 및 -NHC(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)히드로카빌로 구성되는 그룹으로부터 선택된 작용기로 표현되며;

각 R<sup>6</sup>은 -OR<sup>2</sup> 및 1-3 아미노산을 함유하는 N-말단 결합 펩티딜 잔기로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 펩티딜 잔기의 말단 카르복실기는 -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> 및 -C(=O)NR<sup>2</sup>로 구성되는 그룹으로부터 선택되며; 그리고

각 R<sup>7</sup>은 치환 및 비치환 아릴 및 치환 및 비치환 헤테로아릴로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

## 청구항 5.

제 4항에 있어서, x와 y의 합은 0보다 큰 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 6.

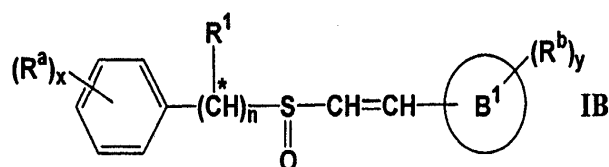
제 5항에 있어서, A<sup>1</sup>은 아릴 라디칼인 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 7.

제 6항에 있어서, (1E)-2-(4-플루오로페닐)-1-[(나프틸메틸)설피닐]에텐; (1E)-2-(4-클로로페닐)-1-[(나프틸메틸)설피닐]에텐; (1E)-2-(4-브로모페닐)-1-[(나프틸메틸)설피닐]에텐; (1E)-2-(2-니트로페닐)-1-[(나프틸메틸)-설피닐]에텐; (1E)-2-(3-니트로페닐)-1-[(나프틸메틸)설피닐]에텐; (1E)-2-(4-니트로페닐)-1-[(나프틸메틸)설피닐]에텐; 및 이의 염으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 8.

제 6항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 IB의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물.

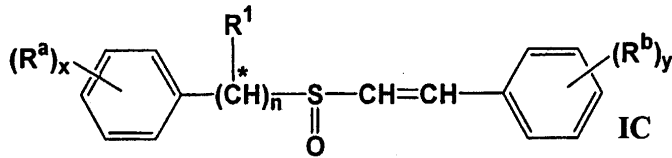


## 청구항 9.

제 8항에 있어서, 각 R<sup>a</sup>는 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(=O)OR<sup>2</sup>, -OH, -NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)트리플루오로알콕시 및 -CF<sub>3</sub>로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 10.

제 9항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 IC의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물.



## 청구항 11.

제 10항에 있어서, 각  $R^a$  및  $R^b$ 는 할로젠,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-NO_2$ ,  $-CN$  및  $-CF_3$ 로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 12.

제 10항에 있어서, 탄소-탄소 이중결합상의 치환체 형태는 *E*-인 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 13.

제 12항에 있어서,  $x$  및  $y$ 는 독립적으로 0, 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 14.

제 12항에 있어서, (1E)-1-{{[(3-아미노-4-메톡시페닐)메틸]설퍼닐}-2-(2,4,6-트리메톡시-페닐)에탄}; (1E)-1-{{[(3-히드록시-4-메톡시페닐)메틸]설퍼닐}-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)에탄}; (1E)-1-{{[(4-메톡시-3-니트로페닐)메틸]설퍼닐}-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)에탄}; 2-{{[5-{{[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시-페닐)비닐]설퍼닐}-메틸]-2-메톡시페닐]아미노}설퍼닐}아세트산; 2-{{N-[5-{{[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}-메틸]-2-메톡시-페닐]카바모일}아세트산}; [5-{{[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}메틸]-2-메톡시페닐]아미노카복사미드; 2-{{[5-{{[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}메틸]-2-메톡시페닐]아미노}아세트산}; N-[5-{{[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}메틸]-2-메톡시페닐}(3,5-디니트로페닐)카복사미드; N-[5-{{[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}메틸]-2-메톡시페닐}(3,5-디아미노-페닐)카복사미드; N-[5-{{[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}-메틸]-2-메톡시페닐]-2-클로로아세트아미드; N-[5-{{[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}메틸]-2-메톡시페닐]-2-(4-메틸-피페라지닐)아세트아미드; N-[5-{{[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}-메틸]-2-메톡시페닐]벤자미드; N-[5-{{[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}메틸]-2-메톡시페닐}(4-니트로페닐)카복사미드; N-[5-{{[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}메틸]-2-메톡시-페닐}(4-아미노페닐)카복사미드; (1E)-1-{{[(3-[(1Z)-1-아자-2-(4-니트로페닐)비닐]-4-메톡시페닐]메틸]설퍼닐}-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)-에탄}; N-[5-{{[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}메틸]-2-메톡시페닐}(2R)-2,6-디아미노헥산아미드; N-[5-{{[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}메틸]-2-메톡시페닐}(2R)-2-아미노-3-히드록시프로판아미드; N-[5-{{[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}-메틸]-2-메톡시페닐}(2S)-2-아미노-3-히드록시프로판아미드; N-[5-{{[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}메틸]-2-메톡시페닐]아미노-아미드; (1E)-1-{{[(4-메톡시-3-(메틸아미노)페닐]메틸]설퍼닐}-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)에탄}; N-[5-{{[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}메틸]-2-메톡시페닐]아세트아미드; [5-{{[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}메틸]-2-메톡시페닐}[(2,4-디니트로페닐)설퍼닐]아민; [5-{{[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}메틸]-2-메톡시페닐}[(2,4-디아미노페닐)설퍼닐]아민; N-[5-{{[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]설퍼닐}메틸]-2-메톡시페닐]-2-(디메틸-아

미노)아세트아미드; 2-{[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]아미노}프로파노익 산; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐][4-(4-메틸-피퍼라지닐)페닐]카복사미드; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]-2-히드록시아세트아미드; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]-2-피리딜-아세트아미드; {N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]카바모일}메틸 아세테이트; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]-2-히드록시프로판아미드; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]-2-(트리에틸아미노)아세트아미드; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]-2-[트리스(2-히드록시에틸)아미노]아세트아미드; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]-2-히드록시-2-메틸프로판아미드; 1-{N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]카바모일}-이소프로필 아세테이트; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]-2,2,2-트리플루오로아세트아미드; [5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐][(트리플루오로메틸)설포닐]아민; 3-{N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]-카바모일}프로파노익 산; 3-{N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]카바모일}프로파노일 클로라이드; 3-[(N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]카바모일}메틸)옥시카보닐]프로파노익 산; 4-{N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]카바모일}부타노익 산; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]-2-(포스포노옥시)아세트아미드, 디소디움염; 4-{[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]아미노}-부타노익 산; 3-{[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]아미노}프로파노익 산; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]메톡시카복스아미드; [5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]-[(4-메톡시페닐)설포닐]아민; {N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]카바모일}에틸 아세테이트; 메틸-3-{N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]카바모일}프로파네이트; 에틸-2-{N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]카바모일}아세테이트; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]-2,2,3,3,3-펜타플루오로프로판아미드; 메틸-2-{N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]카바모일}-2,2-디플루오로-아세테이트; 3-{N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]카바모일}-2,2,3,3-테트라플루오로프로파노익 산; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]-2-아미노-아세트아미드; 2-{N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]카바모일}-2,2-디플루오로아세트 산; N-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐]-설피닐}메틸)-2-메톡시페닐]-2-(디메틸아미노)-2,2-디플루오로아세트아미드, 4-((1E)-2-{[4-플루오로페닐]메틸}설피닐)-비닐)벤조익 산; 4-((1E)-2-{[(4-요오드페닐)메틸]설피닐}비닐)벤조익 산; 4-((1E)-2-{[(4-클로로페닐)메틸]설피닐}비닐)벤조익 산; 1-[5-((1E)-2-{[(4-클로로페닐)메틸]설피닐}비닐)-2-플루오로-페닐]-2-(디메틸아미노)에탄-1-온; (1E)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-{[(4-브로모페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-2-(3-아미노-4-플루오로페닐)-1-{[(4-클로로페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-1-{[(4-플루오로페닐)메틸]설피닐}-2-(2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐)에텐; (1E)-1-{[(4-클로로페닐)메틸]설피닐}-2-(2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐)에텐; (1E)-1-{[(4-브로모페닐)메틸]설피닐}-2-(2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐)에텐; (1E)-2-(4-플루오로페닐)-1-{[(2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-2-(4-클로로페닐)-1-{[(2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-2-(4-브로모페닐)-1-{[(2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-1-{[(3,4-디클로로페닐)메틸]설피닐}-2-(2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐)-에텐; (1E)-1-{[(4-요오드페닐)메틸]설피닐}-2-(2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐)에텐; (1E)-1-{[(4-플루오로페닐)메틸]설피닐}-2-(2-히드록시-3,5-디니트로페닐)에텐; (1E)-1-{[(4-브로모페닐)메틸]설피닐}-2-(2-히드록시-3,5-디니트로페닐)에텐; (1E)-1-{[(4-클로로페닐)메틸]설피닐}-2-(2-히드록시-3,5-디니트로페닐)에텐; (1E)-1-{[(2,4-디클로로페닐)메틸]-설피닐}-2-(2-히드록시-3,5-디니트로페닐)에텐; (1E)-1-{[(4-메톡시페닐)메틸]설피닐}-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)에텐; (1E)-1-{[(4-메톡시페닐)메틸]설피닐}-2-(3-메틸-2,4-디메톡시페닐)에텐; (1E)-1-{[(4-메톡시페닐)메틸]설피닐}-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)에텐; (1E)-1-{[(2-니트로-4,5-디메톡시페닐)메틸]설피닐}-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-에텐; (1E)-1-{[(2-니트로-4,5-디메톡시페닐)메틸]설피닐}-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)에텐; (1E)-1-{[(2-니트로-4,5-디메톡시페닐)메틸]-설피닐}-2-(3-메틸-2,4-디메톡시페닐)에텐; (1E)-1-{[(4-플루오로페닐)메틸]설피닐}-2-(2,3,4-트리플루오로페닐)에텐; (1E)-1-{[(4-클로로페닐)메틸]설피닐}-2-(2,3,4-트리플루오로페닐)에텐; (1E)-1-{[(4-메톡시페닐)메틸]설피닐}-2-(2,6-메톡시-4-히드록시페닐)에텐; (1E)-1-{[(4-메톡시페닐)메틸]설피닐}-2-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)에텐; (1E)-1-{[(4-메톡시페닐)메틸]설피닐}-2-(2,4,5-트리메톡시페닐)에텐; (1E)-1-{[(4-메톡시페닐)메틸]설피닐}-2-(2,3,4-트리메톡시페닐)에텐; (1E)-1-{[(4-메톡시페닐)메틸]설피닐}-2-(3-니트로-4-히드록시-5-메톡시페닐)에텐; (1E)-1-{[(4-메톡시페닐)메틸]설피닐}-2-(3,4-디메톡시-6-니트로페닐)에텐; (1E)-1-{[(4-메톡시페닐)메틸]설피닐}-2-(3,4-디메톡시-5-요오드페닐)에텐; (1E)-1-{[(4-메톡시페닐)메틸]설피닐}-2-(2,6-디메톡시-4-플루오로페닐)에텐; (1E)-1-{[(4-메톡시페닐)메틸]-설피닐}-2-(2-히드록시-4,6-디메톡시페닐)에텐; (1E)-1-{[(4-메톡시페닐)메틸]설피닐}-2-(2,4,6-트리메틸페닐)에텐; (1E)-1-{[(4-클로로페닐)메틸]설피닐}-

[illegible]

2-(4-플루오로페닐)-1-{[(4-메톡시페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-2-(4-클로로페닐)-1-{[(4-메톡시페닐)메틸]-설피닐}에텐; (1E)-2-(4-브로모페닐)-1-{[(4-메톡시페닐)메틸]-설피닐}에텐; (1E)-2-(2-니트로페닐)-1-{[(4-메톡시페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-2-(3-니트로페닐)-1-{[(4-메톡시페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-2-(4-니트로페닐)-1-{[(4-메톡시페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-2-(4-클로로페닐)-1-{[(4-니트로페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-2-(4-플루오로페닐)-1-{[(4-니트로페닐)-메틸]설피닐}에텐; 및 이들의 염으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 15.

제 10항에 있어서,

$R^a$ 는 염소, 불소 및 브롬으로 구성되는 그룹으로부터 선택되며, 그리고 상기  $R^a$ 는 결합되어지는 고리의 파라 지점에 결합되며;

$x$ 는 0 또는 1이며;

$R^b$ 는 염소, 불소, 브롬, 메틸 및 메톡시로 구성되는 그룹으로부터 선택되고, 그리고 상기  $R^b$ 는 결합되어지는 고리의 오르토 또는 파라 지점에 결합되며; 그리고

$y$ 는 0, 1, 2 또는 3인 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 16.

제 15항에 있어서, 탄소-탄소 이중결합상의 치환체 형태는 *E*-인 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 17.

제 16항에 있어서, (1E)-2-(2-클로로페닐)-1-[벤질설피닐]에텐; (1E)-2-(4-클로로페닐)-1-[벤질설피닐]에텐; (1E)-1-{[(4-클로로페닐)메틸]설피닐}-2-(4-플루오로페닐)에텐; (1E)-2-(4-클로로페닐)-1-{[(4-클로로페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-2-(4-플루오로페닐)-1-{[(4-플루오로페닐)메틸]설피닐}설피닐}에텐; (1E)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-{[(4-플루오로페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-1-{[(4-브로모페닐)메틸]설피닐}-2-(4-플루오로페닐)-2-에텐; (1E)-2-(4-브로모페닐)-1-{[(4-브로모페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-2-(4-브로모페닐)-1-{[(4-플루오로페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-1-{[(4-브로모페닐)메틸]-설피닐}-2-(4-클로로페닐)에텐; 및 이들의 염으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 18.

제 10항에 있어서,

각  $R^a$  및  $R^b$ 은 ( $C_1$ - $C_6$ )알킬, ( $C_1$ - $C_6$ )알콕시, 할로젠 및 니트로로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, 그리고 이들이 결합되는 고리의 오르토 또는 파라 지점에 결합되며;

$x$  및  $y$ 는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3인 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 19.

제 18항에 있어서, 탄소-탄소 이중결합상의 치환체 형태는 *Z*-인 것을 특징으로 하는 화합물.

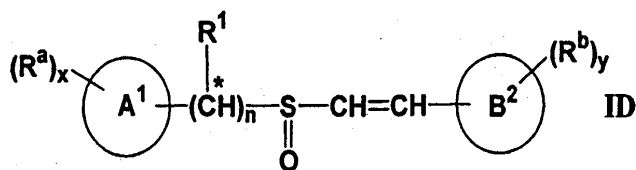


## 청구항 20.

제 19항에 있어서, (1Z)-2-페닐-1-[벤질설피닐]에텐; (1Z)-1-{[(4-클로로페닐)메틸]설피닐}-2-페닐에텐; (1Z)-1-[(2-클로로페닐)메틸]-2-페닐에텐; (1Z)-1-{[(4-플루오로페닐)메틸]설피닐}-2-페닐에텐; (1Z)-2-(4-클로로페닐)-1-[벤질설피닐]에텐; (1Z)-2-(4-클로로페닐)-1-{[(4-클로로페닐)메틸]설피닐}에텐; (1Z)-2-(4-클로로페닐)-1-[(2-클로로페닐)메틸]설피닐에텐; (1Z)-2-(4-클로로페닐)-1-{[(4-플루오로페닐)메틸]설피닐}에텐; (1Z)-2-(4-플루오로페닐)-1-[벤질설피닐]에텐; (1Z)-2-(4-플루오로페닐)-1-{[(4-클로로페닐)메틸]설피닐}에텐; (1Z)-2-(4-플루오로페닐)-1-[(2-클로로페닐)메틸]설피닐에텐; (1Z)-2-(4-플루오로페닐)-1-{[(4-플루오로페닐)메틸]설피닐}에텐; (1Z)-2-(4-브로모페닐)-1-[벤질설피닐]에텐; (1Z)-2-(4-브로모페닐)-1-{[(4-클로로페닐)메틸]설피닐}에텐; (1Z)-2-(4-브로모페닐)-1-[(2-클로로페닐)메틸]설피닐에텐; (1Z)-2-(4-브로모페닐)-1-{[(4-플루오로페닐)메틸]설피닐}에텐; (1Z)-2-(4-메틸페닐)-1-[벤질설피닐]에텐; (1Z)-2-(4-메틸페닐)-1-{[(4-클로로페닐)메틸]설피닐}에텐; (1Z)-2-(4-메틸페닐)-1-[(2-클로로페닐)메틸]설피닐에텐; (1Z)-2-(4-메틸페닐)-1-{[(4-플루오로페닐)메틸]설피닐}에텐; (1Z)-2-(4-플루오로페닐)-1-{[(4-요오드페닐)메틸]설피닐}에텐; 및 이들의 염으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 21.

제 5항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 ID의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물.



상기 식에서 B<sup>2</sup>는 페닐이외의 다른 헤테로아릴 및 아릴로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

## 청구항 22.

제 21항에 있어서, B<sup>2</sup>는 헤테로아릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 23.

제 21항에 있어서, B<sup>2</sup>는 퓨릴, 티에닐, 피롤릴, 티아졸릴, 피리딜, 티에닐-1-디옥시드, 안트릴, 및 나프틸로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 24.

제 23항에 있어서, 탄소-탄소 이중결합상의 치환체 형태는 E-인 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 25.

제 24항에 있어서, R<sup>a</sup>는 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시, -CN, -NO<sub>2</sub>, 및 -CF<sub>3</sub>로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 26.

제 25항에 있어서, (1E)-1-[[4-플루오로페닐)-메틸]설피닐}-2-(2-피리딜)에텐; (1E)-1-[[4-플루오로페닐)메틸]-설피닐}-2-(3-피리딜)에텐; (1E)-1-[[4-플루오로페닐)메틸]설피닐}-2-(4-피리딜)에텐; (1E)-1-[[4-클로로페닐)메틸]설피닐}-2-(2-피리딜)에텐; (1E)-1-[[4-클로로페닐)메틸]설피닐}-2-(3-피리딜)에텐; (1E)-1-[[4-클로로페닐)메틸]설피닐}-2-(4-피리딜)에텐; (1E)-1-[[4-브로모페닐)-메틸]설피닐}-2-(2-피리딜)에텐; (1E)-1-[[4-브로모페닐)메틸]-설피닐}-2-(3-피리딜)에텐; (1E)-1-[[4-브로모페닐)메틸]설피닐}-2-(4-피리딜)에텐; (1E)-1-[[4-플루오로페닐)메틸]설피닐}-2-(2-티에닐)에텐; (1E)-1-[[4-클로로페닐)메틸]설피닐}-2-(2-티에닐)에텐; (1E)-1-[[4-브로모페닐)메틸]설피닐}-2-(2-티에닐)에텐; (1E)-2-(4-브로모(2-티에닐))-1-[[4-플루오로페닐)메틸]-설피닐}에텐; (1E)-2-(5-브로모(2-티에닐))-1-[[4-플루오로페닐)메틸]-설피닐}에텐; (1E)-2-(5-브로모(2-티에닐))-1-[[4-클로로페닐)메틸]-설피닐}에텐; (1E)-2-(5-브로모(2-티에닐))-1-[[4-브로모페닐)메틸]-설피닐}에텐; 2-((1E)-2-[[4-플루오로페닐)메틸]설피닐}비닐)티올-1,1-디온; 2-((1E)-2-[[4-클로로페닐)-메틸]설피닐}비닐)티올-1,1-디온; 2-((1E)-2-[[4-브로모페닐)메틸]-설피닐}비닐)티올-1,1-디온; (1E)-1-[[4-플루오로페닐)메틸]설피닐}-2-(3-티에닐)에텐; (1E)-1-[[4-클로로페닐)메틸]설피닐}-2-(3-티에닐)에텐; (1E)-1-[[4-브로모페닐)메틸]설피닐}-2-(3-티에닐)에텐; (1E)-1-[[4-요오드페닐)메틸]설피닐}-2-(3-티에닐)에텐; (1E)-1-[[4-메틸페닐)-메틸]설피닐}-2-(3-티에닐)에텐; (1E)-1-[[4-메톡시페닐)메틸]설피닐}-2-(3-티에닐)에텐; (1E)-1-[[4-트리플루오로메틸페닐)메틸]설피닐}-2-(3-티에닐)-에텐; (1E)-1-[[2,4-디클로로페닐)메틸]설피닐}-2-(3-티에닐)-에텐; (1E)-1-[[3,4-디클로로페닐)메틸]설피닐}-2-(3-티에닐)-에텐; (1E)-1-[[4-시아노페닐)메틸]설피닐}-2-(3-티에닐)에텐; (1E)-1-[[4-니트로페닐)메틸]설피닐}-2-(3-티에닐)에텐; 3-((1E)-2-[[4-플루오로페닐)메틸]설피닐}비닐)티올-1,1-디온; 3-((1E)-2-[[4-클로로페닐)메틸]설피닐}비닐)티올-1,1-디온; 3-((1E)-2-[[4-브로모페닐)메틸]설피닐}비닐)티올-1,1-디온; 3-((1E)-2-[[4-메톡시페닐)메틸]설피닐}비닐)티올-1,1-디온; 3-((1E)-2-[[2,4-디클로로페닐)메틸]설피닐}비닐)티올-1,1-디온; (1E)-1-[[4-플루오로페닐)메틸]설피닐}-2-(2-퓨릴)에텐; (1E)-1-[[4-클로로페닐)메틸]설피닐}-2-(2-퓨릴)에텐; (1E)-1-[[4-브로모페닐)메틸]설피닐}-2-(2-퓨릴)에텐; (1E)-1-[[4-플루오로페닐)메틸]설피닐}-2-(3-퓨릴)에텐; (1E)-1-[[4-플로로페닐)메틸]설피닐}-2-(3-퓨릴)에텐; (1E)-1-[[4-브로모페닐)메틸]설피닐}-2-(3-퓨릴)에텐; (1E)-1-[[4-요오드페닐)메틸]설피닐}-2-(3-퓨릴)에텐; (1E)-1-[[4-메틸페닐)메틸]설피닐}-2-(3-퓨릴)에텐; (1E)-1-[[4-메톡시페닐)메틸]설피닐}-2-(3-퓨릴)에텐; (1E)-1-[[4-트리플루오로메틸페닐)설피닐]-2-(3-퓨릴)에텐; (1E)-1-[[2,4-디클로로페닐)메틸]설피닐}-2-(3-퓨릴)에텐; (1E)-1-[[3,4-디클로로페닐)메틸]설피닐}-2-(3-퓨릴)에텐; (1E)-1-[[4-시아노페닐)메틸]설피닐}-2-(3-퓨릴)에텐; (1E)-1-[[4-니트로페닐)메틸]설피닐}-2-(3-퓨릴)에텐; (1E)-1-[[4-클로로페닐)메틸]설피닐}-2-(1,3-티아졸-2-일)에텐; (1E)-1-[[4-클로로페닐)메틸]설피닐}-2-피롤-2-일에텐; (1E)-1-[[4-브로모페닐)메틸]설피닐}-2-피롤-2-일에텐; (1E)-1-[[4-클로로페닐)메틸]설피닐}-2-(5-니트로(3-티에닐)에텐; (1E)-1-[[4-요오드페닐)메틸]설피닐}-2-(5-니트로(3-티에닐)에텐; (1E)-1-[[2,4-디클로로페닐)메틸]설피닐}-2-(5-니트로(3-티에닐)에텐; (1E)-1-[[4-메톡시페닐)메틸]설피닐}-2-(5-니트로(3-티에닐)에텐; (1E)-1-[[4-플루오로페닐)메틸]설피닐}-2-나프틸에텐; (1E)-1-[[4-플루오로페닐)메틸]설피닐}-2-(2-나프틸)에텐; (1E)-1-[[4-클로로페닐)메틸]설피닐}-2-나프틸에텐; (1E)-1-[[4-클로로페닐)메틸]설피닐}-2-(2-나프틸)에텐; (1E)-1-[[4-브로모페닐)메틸]설피닐}-2-나프틸에텐; (1E)-1-[[4-브로모페닐)메틸]설피닐}-2-(2-나프틸)에텐; (1E)-2-(9-안트릴)-1-[[4-플루오로페닐)메틸]설피닐}-에텐; (1E)-2-(9-안트릴)-1-[[4-클로로페닐)메틸]설피닐}에텐; (1E)-2-(9-안트릴)-1-[[4-브로모페닐)메틸]설피닐}에텐; 및 이들의 염으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 27.

약학적으로 허용가능한 캐리어 및 제 1항에 따른 화합물을 포함하는 약학 조성물.

## 청구항 28.

화학식 I-L-Ab의 접합체.

상기 식에서 I은 제 1항에 따른 화합물이며;

Ab는 항체이며; 그리고

-L-은 상기 항체에 상기 화합물을 공유 결합하는 단일 공유 결합 혹은 연결기이다.

## 청구항 29.

제 28항에 있어서, 상기 항체 Ab는 모노클로날 항체 또는 모노스페시픽 폴리클로날 항체인 것을 특징으로 하는 집합체.

## 청구항 30.

제 29항에 있어서, 상기 항체 Ab는 종양-특이 항체인 것을 특징으로 하는 집합체.

## 청구항 31.

약학적으로 허용가능한 캐리어 및 제 28항에 따른 적어도 하나의 집합체를 포함하는 약학 조성물.

## 청구항 32.

제 1항에 따른 화합물의 유효량을 증식성 질병을 가진 개체에 투여하는 것을 포함하는 증식성 질병을 위한 개체 치료 방법.

## 청구항 33.

제 32항에 있어서, 상기 증식성 질병은 신생아에서의 혈관종; 이차 진행성 다발성 경화증; 만성진행형 골수발생 질병; 신경 섬유종; 신경절신경종증; 켈로이드 형성; 골(骨) 파제트병; 섬유낭성 질병, 사르코이드증; 페로니즈 앤드 듀푸트렌 섬유증, 경화증, 아테롬성 동맥 경화증 및 혈관 재발협착증으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 34.

제 32항에 있어서, 상기 증식성 질병은 암인 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 35.

제 34항에 있어서, 상기 암은 난소암, 유방암, 전립선암, 고환암, 폐암, 신장암, 결장암, 피부암, 뇌암, 및 백혈병으로 구성 되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 36.

제 35항에 있어서, 개체에 유효량의 치료 이온방사선을 투여하는 것을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 37.

개체에 유효량의 제 1항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는 암으로 고통받는 개체에서 종양 세포의 세포사멸을 유도하는 방법.

### 청구항 38.

제 37항에 있어서, 상기 종양 세포는 난소, 유방, 전립선, 폐, 결장, 신장 및 뇌 종양으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 39.

개체에 유효량의 제 28항에 따른 적어도 하나의 접합체를 투여하는 것을 포함하는 암으로 고통받는 개체를 치료하는 방법.

### 청구항 40.

이온 방사선 노출 전 혹은 후에 유효량의 적어도 하나의 제 1항에 따른 방사선보호 화합물을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 이온 방사선 노출에 대한 위험이 초래되거나 초래될 위험에 있는 개체에서 정상 세포에 대한 이온 방사선의 영향을 감소 혹은 제거하는 방법.

### 청구항 41.

제 40항에 있어서, 상기 방사선보호 화합물은 개체가 이온 방사선에 노출되기 전에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 42.

제 41항에 있어서, 상기 방사선보호 화합물은 개체가 이온 방사선에 노출되기 전 적어도 약 4시간에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 43.

제 42항에 있어서, 상기 방사선보호 화합물은 개체가 이온 방사선에 노출되기 전 약 24시간이하에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 44.

제 43항에 있어서, 상기 방사선보호 화합물은 개체가 이온 방사선에 노출되기 전 약 18시간 및 약 6시간에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 45.

제 40항에 있어서, 상기 방사선보호 화합물은 개체가 이온 방사선에 노출된 후에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 46.

제 45항에 있어서, 상기 방사선보호 화합물은 개체가 이온 방사선에 노출된 후 0-6시간에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 47.

(a) 유효량의 적어도 하나의 제 1항에 따른 방사선보호 화합물을 개체에 투여하는 단계; 및

(b) 유효량의 치료 이온 방사선을 투여하는 단계

를 포함하는, 증식성 질병을 위한 개체 치료 방법.

#### 청구항 48.

제 47항에 있어서, 상기 증식성 질병은 암인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 49.

(a) 개체의 골수 일부를 제거하는 단계;

(b) 유효량의 적어도 하나의 제 1항에 따른 방사선보호 화합물을 상기 골수에 투여하는 단계;

(c) 상기 골수를 유효량의 이온 방사선으로 조사하는 단계

를 포함하는 개체의 골수에서 악성 세포수를 감소시키는 방법.

#### 청구항 50.

제 49항에 있어서, 상기 골수를 개체내로 재이식하는 것을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 51.

제 49항에 있어서, 상기 개체는 상기 골수의 재이식전에 치료 이온 방사선을 받으며, 그리고 상기 치료 이온 방사선을 받기 전에 적어도 하나의 제 1항의 방사선보호 화합물을 투여받는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 52.

제 49항에 있어서, 상기 방사선보호 화합물은 골수의 이온 방사선 노출 전 적어도 약 6시간에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 53.

제 49항에 있어서, 상기 방사선보호 화합물은 골수의 이온 방사선 노출 전 약 20시간에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 54.

제 49항에 있어서, 상기 방사선보호 화합물은 골수의 이온 방사선 노출 전 적어도 약 24시간에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 55.

유사분열기 세포 사이클 억제제 또는 토포이소머라아제 억제제의 투여에 앞서 개체에 유효량의 적어도 하나의 제 1항에 따른 세포보호 화합물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 유사분열기 세포 사이클 억제제 또는 토포이소머라아제 억제제는 제 1항의 화합물이 아닌, 유사분열기 세포 사이클 억제제 또는 토포이소머라아제 억제제 투여의 세포 독성 부작용으로부터 개체를 보호하는 방법.

#### 청구항 56.

제 55항에 있어서, 상기 유사분열기 세포 사이클 억제제는 빈카 알칼로이드, 택세인, 천연 발생 마크롤리드, 및 콜히친 및 이의 유도체로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 57.

제 56항에 있어서, 상기 유사분열기 세포 사이클 억제제는 파클리탁셀 및 빈크리스틴으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 58.

제 55항에 있어서, 상기 토포이소머라아제 억제제는 캄포테신, 에토포시드 및 미톡산트론으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 59.

제 55항에 있어서, 상기 세포보호 화합물은 유사분열기 세포 사이클 억제제 또는 토포이소머라아제 억제제 투여 전 적어도 약 1시간에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 60.

제 59항에 있어서, 상기 세포보호 화합물은 유사분열기 세포 사이클 억제제 또는 토포이소머라아제 억제제 투여 전 적어도 약 12시간에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 61.

제 60항에 있어서, 상기 세포보호 화합물은 유사분열기 세포 사이클 억제제 또는 토포이소머라아제 억제제 투여 전 적어도 약 24시간에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 62.

유효량의 적어도 하나의 제 1항에 따른 세포보호 화합물을 개체에 투여한 다음, 제 1항에 따른 세포보호 화합물의 투여 후 유효량의 적어도 하나의 유사분열기 세포 사이클 억제제 또는 토포이소머라아제 억제제를 개체에 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 다른 증식성 질병 치료 방법.

## 청구항 63.

제 62항에 있어서, 상기 유사분열기 세포 사이클 억제제는 빈카 알칼로이드, 택세인, 천연 발생 마크롤리드, 및 콜히친 및 이의 유도체로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 64.

제 63항에 있어서, 상기 유사분열기 세포 사이클 억제제는 파클리탁셀 및 빈크리스틴으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 65.

제 62항에 있어서, 상기 토포이소머라아제 억제제는 캄포테신, 에토포시드 및 미톡산트론으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 66.

제 62항에 있어서, 상기 세포보호 화합물은 유사분열기 세포 사이클 억제제 또는 토포이소머라아제 억제제 투여 전 적어도 약 1시간에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 67.

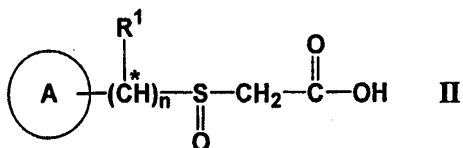
제 66항에 있어서, 상기 세포보호 화합물은 유사분열기 세포 사이클 억제제 또는 토포이소머라아제 억제제 투여 전 적어도 약 12시간에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 68.

제 67항에 있어서, 상기 세포보호 화합물은 유사분열기 세포 사이클 억제제 또는 토포이소머라아제 억제제 투여 전 적어도 약 24시간에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 69.

(a) 화학식 II:

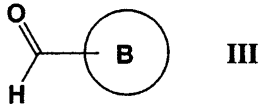


(상기 식에서 A는 치환 또는 비치환 아릴이거나, 치환 또는 비치환 헤테로아릴이며;

n은 0 또는 1이며; 그리고

$R^1$ 은 -H,  $-(C_1-C_8)$ 히드록시, -CN,  $-CO_2(C_1-C_6)$ 알킬 또는 할로( $C_1-C_8$ )알킬이다)

의 화합물을 화학식 III:



(상기 식에서 B는 치환 또는 비치환 아릴이거나, 치환 또는 비치환 헤테로아릴이다)

의 화합물과 반응시키는 단계; 및

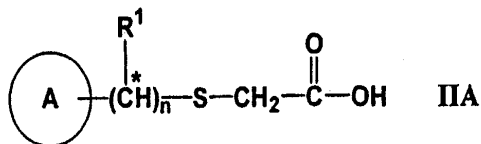
(b) 반응 산물로부터 제 3항에 따른 화합물을 분리하는 단계

를 포함하는 제 3항에 따른 화합물을 제조하는 방법.

## 청구항 70.

제 69항에 있어서, 화학식 II의 화합물은

(a) 설피드를 설피드산으로 산화시킬 수 있는 산화제와 화학식 IIA



의 화합물을 반응시키는 단계; 및

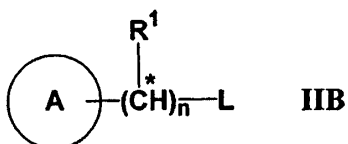
(b) 반응 산물로부터 화학식 II의 화합물을 분리하는 단계

에 의해 제조되는 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 71.

제 70항에 있어서, 화학식 IIA의 화합물은

(a) 화학식 IIB:





(상기 식에서 L은 이탈기이다)

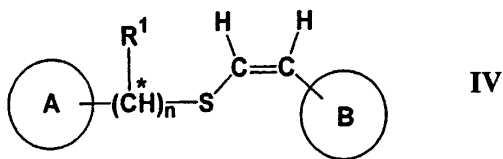
의 화합물을 메르캅토아세트산과 반응시키는 단계; 및

(b) 반응 산물로부터 화학식 IIA의 화합물을 분리하는 단계

에 의해 제조되는 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 72.

(a) 화학식 IV:



(상기 식에서 A는 치환 또는 비치환 아릴이거나, 치환 또는 비치환 헤테로아릴이며;

B는 치환 또는 비치환 아릴이거나, 치환 또는 비치환 헤테로아릴이며;

n은 0 또는 1이며; 그리고

R<sup>1</sup>은 -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)히드록시, -CN, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)알킬이다)

의 화합물을 설피드를 설피드스로 산화시킬 수 있는 산화제와 반응시키는 단계; 및

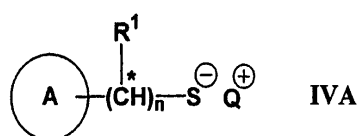
(b) 반응 산물로부터 제 2항에 따른 화합물을 분리하는 단계

를 포함하는 제 2항에 따른 화합물을 제조하는 방법.

## 청구항 73.

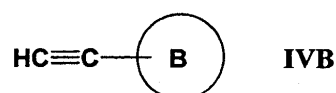
제 72항에 있어서, 화학식 IV의 화합물은

(a) 화학식 IVA:



(상기 식에서 Q+는 알칼리 금속, 알칼리 토류 금속 및 전이 금속으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 카운터이온이다)

의 화합물을 화학식 IVB:



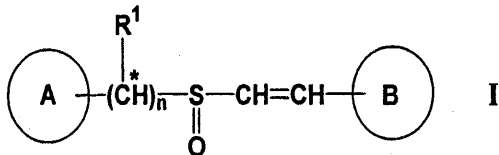
의 화합물과 반응시키는 단계; 및

(b) 반응 산물로부터 화학식 IV의 화합물을 분리하는 단계

에 의해 제조되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 74.

(a) 화학식 I에 따른 화합물 또는 이러한 화합물의 염:



(여기서:

A는 치환 또는 비치환 아릴이거나, 치환 또는 비치환 헤테로아릴이며;

B는 치환 또는 비치환 아릴이거나, 치환 또는 비치환 헤테로아릴이며, 단 A 및 B가 모두 페닐인 경우 A 또는 B중 적어도 하나는 치환되며;

n은 0 또는 1이며;

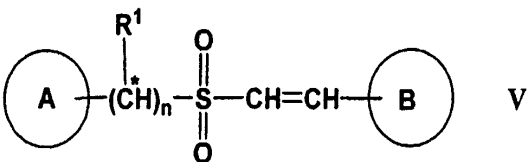
R<sup>1</sup>은 -H; -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)히드록시카빌, -CN, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이며;

탄소-탄소 이중결합상의 치환체의 형태는 E- 또는 Z-이며; 그리고

설포시드 황 원자상의 치환체의 형태는 R-, S- 또는 R-과 S-의 어느 혼합이다)

을 설포시드릴 설포스로 산화시킬 수 있는 산화제와 반응시키는 단계; 및

(b) 반응 산물로부터 화학식 V:



(여기서:

A는 치환 또는 비치환 아릴이거나, 치환 또는 비치환 헤테로아릴이며;

B는 치환 또는 비치환 아릴이거나, 치환 또는 비치환 헤테로아릴이며, 단 A 및 B가 모두 페닐인 경우 A 또는 B중 적어도 하나는 치환되며;

n은 0 또는 1이며;

R<sup>1</sup>은 -H; -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)히드록시카빌, -CN, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이며;

탄소-탄소 이중결합상의 치환체의 형태는 *E*- 또는 *Z*-이며; 그리고

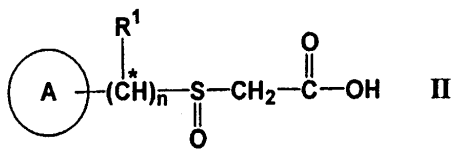
\*는 R<sup>1</sup>이 -H이외의 다른 것인 경우, 지정된 탄소원자상의 치환체의 형태는 R-, S- 또는 R-과 S-의 어느 혼합을 나타낸다)

에 따른 화합물을 분리하는 단계

를 포함하는 화학식 V에 따른 화합물 또는 이러한 화합물의 염을 제조하는 방법.

## 청구항 75.

화학식 II에 따른 화합물 또는 이러한 화합물의 염:



여기서:

A는 비치환 페닐이 아닌 치환 또는 비치환 아릴이거나, 치환 또는 비치환 헤테로아릴이며;

n은 0 또는 1이며; 그리고

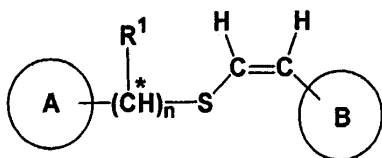
R<sup>1</sup>은 -H; -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)히드로카빌, -CN, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이며;

설폭시드 황 원자상의 치환체의 형태는 R-, S- 또는 R-과 S-의 어느 혼합이며; 그리고

\*는 R<sup>1</sup>이 -H이외의 다른 것인 경우, 지정된 탄소원자상의 치환체의 형태는 R-, S- 또는 R-과 S-의 어느 혼합을 나타낸다.

## 청구항 76.

화학식 IV에 따른 화합물 또는 이러한 화합물의 염:



여기서:

A 및 B는 비치환 페닐이 아닌 치환 또는 비치환 아릴이거나, 치환 또는 비치환 헤테로아릴이며;

n은 0 또는 1이며; 그리고

R<sup>1</sup>은 -H; -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)히드로카빌, -CN, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이며;

설폭시드 황 원자상의 치환체의 형태는 R-, S- 또는 R-과 S-의 어느 혼합이며; 그리고

\*는 R<sup>1</sup>이 -H이외의 다른 것인 경우, 지정된 탄소원자상의 치환체의 형태는 R-, S- 또는 R-과 S-의 어느 혼합을 나타낸다.

#### 청구항 77.

제 1항에 따른 화합물의 분리된 광학 이성질체.