



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0045354
 (43) 공개일자 2009년05월07일

(51) Int. Cl.

C07C 327/56 (2006.01) *C07C 337/06* (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7005624

(22) 출원일자 2009년03월19일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2009년03월19일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/018378

국제출원일자 2007년08월20일

(87) 국제공개번호 WO 2008/024303

국제공개일자 2008년02월28일

(30) 우선권주장

60/839,034 2006년08월21일 미국(US)

60/841,408 2006년08월31일 미국(US)

(71) 출원인

신타 파마슈티칼스 코프.

미국 매사추세츠 렉싱턴 하트웰 애브뉴 45 (우:02421)

(72) 발명자

챈, 쇼우준

미국 01730 매사추세츠 베드포드 던스터 로드 19
코야, 케이죠

미국 02467 매사추세츠 체스트넛 힐 본나드 로드
234

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

남상선

전체 청구항 수 : 총 176 항

(54) 증식성 장애를 치료하기 위한 화합물

(57) 요 약

화학식 (I), (III), (IV), (VII), (X), (XI), (XII), (XIII) 및 (XIV)의 화합물(식 중 변수는 청구항에 정의된 바와 같음), 본 발명의 화합물을 사용하여 암과 같은 증식성 장애에 걸린 대상을 치료하기 위한 방법, 및 Hsp70 유도 및/또는 자연 살상 유도에 반응하는 장애를 치료하기 위한 방법이 개시되어 있다. 또한 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물이 개시되어 있다.

(72) 발명자

뎁코, 자차리

미국 02144 매사추세츠 소머빌 세인트 제임스 애브
뉴 31비]

선, 리준

미국 01451 매사추세츠 하바드 데롯 로드 148

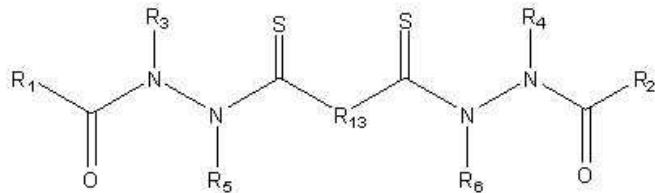
특허청구의 범위

청구항 1

화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는

그의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그:

화학식 (I)



상기 식에서,

R_1 및 R_2 는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 할로, 니트로, 시아노, 구아나디노, $-\text{OR}_{17}$, $-\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$, $-\text{C(O)R}_{17}$, $-\text{C(O)OR}_{17}$, $-\text{OC(O)R}_{17}$, $-\text{C(O)NR}_{19}\text{R}_{20}$, $-\text{NR}_{18}\text{C(O)R}_{17}$, $-\text{OP(O)(OR}_{17})_2$, $-\text{SP(O)(OR}_{17})_2$, $-\text{SR}_{17}$, $-\text{S(O)}_{\text{p}}\text{R}_{17}$, $-\text{OS(O)}_{\text{p}}\text{R}_{17}$, $-\text{S(O)}_{\text{p}}\text{OR}_{17}$, $-\text{NR}_{18}\text{S(O)}_{\text{p}}\text{R}_{17}$, 또는 $-\text{S(O)}_{\text{p}}\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$ 이고;

R_3 및 R_4 는 독립적으로 $-\text{H}$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이고;

R_5 및 R_6 는 독립적으로 $-\text{H}$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이고;

R_{13} 은 공유결합, 또는 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬렌기이고;

R_{17} 및 R_{18} 은, 각각의 경우, 독립적으로, $-\text{H}$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬, 선택적으로 치환된 헤테로아랄킬이고;

R_{19} 및 R_{20} 은, 각각의 경우, 독립적으로, $-\text{H}$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬, 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아랄킬이거나; 또는 R_{19} 및 R_{20} 는 그들에 부착된 질소와 함께 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴을 형성하며;

p는 1 또는 2임(단, R_{13} 이 $-\text{CH}_2-$, R_3 및 R_4 가 모두 폐닐이고 R_5 및 R_6 가 모두 $-\text{H}$ 일 때, R_1 및 R_2 가 모두 폐닐은 아니고; R_{13} 이 $-\text{CH}_2-$, R_3 및 R_4 가 모두 폐닐이고 R_5 및 R_6 가 모두 $-\text{H}$ 일 때, R_1 및 R_2 가 모두 메틸은 아니다).

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R_1 및 R_2 는 각각 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이고;

R_3 및 R_4 는 각각 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치

환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴인 화합물.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

R_5 는 $-H$ 이고 R_6 는 $-H$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클이며;

R_3 및 R_4 는 각각 알킬기인 화합물.

청구항 4

제 3 항에 있어서, R_1 및 R_2 는 각각 치환 또는 비치환된 페닐기이고 R_3 및 R_4 는 각각 메틸 또는 에틸인 화합물.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

R_1 및 R_2 는 모두 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클이고;

R_5 는 $-H$ 이며;

R_6 는 $-H$ 또는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴인 화합물.

청구항 6

제 5 항에 있어서, R_1 및 R_2 는 모두 하나 이상의 알킬기에 의해 선택적으로 치환된 C3-C8 사이클로알킬기이고; R_3 및 R_4 는 모두 알킬기이며; 상기 R_6 는 $-H$ 또는 메틸인 화합물.

청구항 7

제 6 항에 있어서, R_1 및 R_2 는 모두 사이클로프로필 또는 1-메틸사이클로프로필인 화합물.

청구항 8

제 1 항에 있어서, R_{13} 이 공유결합인 화합물.

청구항 9

제 1 항에 있어서, R_{13} 이 $-CH_2CH_2CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2$ 인 화합물

청구항 10

제 1 항에 있어서,

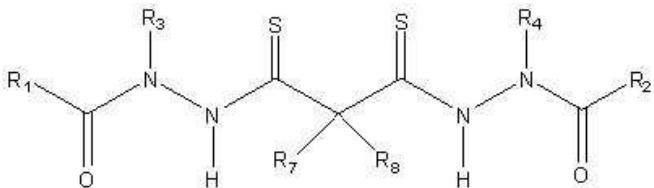
R_{13} 이 $-C(R_7)(R_8)-$ 고;

R_7 및 R_8 은 각각 독립적으로 $-H$ 또는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴 이거나, 또는 R_7 이 $-H$ 이고 R_8 이 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴인 화합물.

청구항 11

제 1 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 (II)로 표시되는 화합물:

화학식 (II)



상기 식에서,

R₇ 및 R₈는 각각 독립적으로 -H 또는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 이거나, 또는 R₇이 -H이고 R₈이 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴임.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

R₁ 및 R₂는 모두 폐닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 폐닐; R₃ 및 R₄는 모두 에틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 4-시아노페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 4-메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 폐닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 폐닐; R₃ 및 R₄는 모두 에틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 4-시아노페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 3-시아노페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 3-플루오로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 4-클로로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 3-메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,3-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,3-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디플루오로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디플루오로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디클로로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디메틸페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 폐닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 2,5-디메톡시페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 은 메틸; R_8 은 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 에틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 1-메틸사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 1-메틸사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 은 메틸; R_8 은 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 1-메틸사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 은 에틸; R_8 은 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 1-메틸사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 은 n -프로필이고 R_8 은 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 1-메틸사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 1-메틸사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 에틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 1-메틸사이클로프로필; R_3 는 메틸, 및 R_4 는 에틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 2-메틸사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 2-페닐사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 1-페닐사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 사이클로부틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 사이클로펜틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 사이클로헥실; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 사이클로헥실; R_3 및 R_4 는 모두 폐닐; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 메틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 메틸; R_3 및 R_4 는 모두 폐닐; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 t -부틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 메틸; R_3 및 R_4 는 모두 폐닐; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 t -부틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 에틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H; 또는

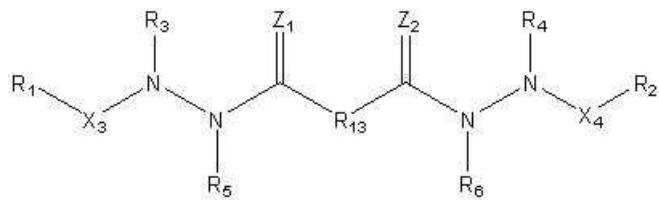
R_1 및 R_2 는 모두 n -프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H인 화합물.

청구항 13

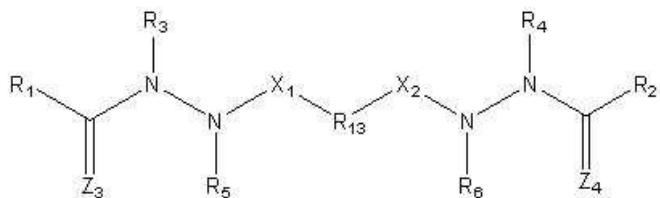
화학식 (III) 또는 (IV)로 표시되는 화합물 또는

그의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그:

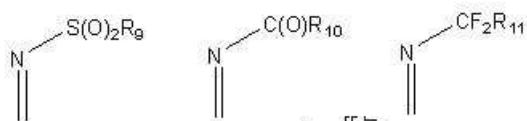
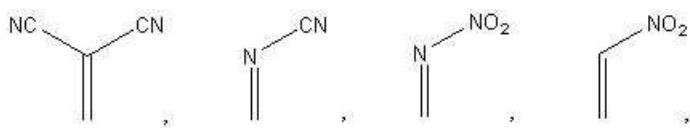
화학식 (III)



화학식 (IV)



상기 식에서,



X_1 , X_2 , X_3 및 X_4 는

로 이루어진 군에서 독립적으

로 선택되며;

Z_1 , Z_2 , Z_3 , 및 Z_4 는 각각 독립적으로 0 또는 S^{\bullet} 이고;

R_1 및 R_2 는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 할로, 니트로, 시아노, 구아나디노, $-\text{OR}_{17}$, $-\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$, $-\text{C(O)R}_{17}$, $-\text{C(O)OR}_{17}$, $-\text{OC(O)R}_{17}$, $-\text{C(O)NR}_{19}\text{R}_{20}$, $-\text{NR}_{18}\text{C(O)R}_{17}$, $-\text{OP(O)(OR}_{17})_2$, $-\text{SP(O)(OR}_{17})_2$, $-\text{SR}_{17}$, $-\text{S(O)R}_{17}$, $-\text{OS(O)R}_{17}$, $-\text{S(O)R}_{17}$, $-\text{NR}_{18}\text{S(O)R}_{17}$, 또는 $-\text{S(O)NR}_{19}\text{R}_{20}$ (단, 화학식 (III)에 대해서 R_1 및 R_2 는 $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, 또는 $-\text{NH}_2$ 가 아니다)이며;

R_3 및 R_4 는 독립적으로 $-\text{H}$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이고;

R_5 및 R_6 는 독립적으로 $-\text{H}$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이며;

R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$, 할로, $-\text{OR}_{17}$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케-

닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

R_{13} 은 공유결합, 또는 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬렌기이며;

R_{17} 및 R_{18} 은, 각각의 경우, 독립적으로, -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테르아랄킬이고;

R_{19} 및 R_{20} 은, 각각의 경우, 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬, 또는 선택적으로 치환된 헤�테르아랄킬이거나; 또는 R_{19} 및 R_{20} 는 그들에 부착된 질소와 함께 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴을 형성하며;

p는 1 또는 2임.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

R_1 및 R_2 는 각각 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이며;

R_3 및 R_4 는 각각 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴인 화합물.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

R_5 는 -H이고 R_6 는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴이며;

R_3 및 R_4 는 각각 알킬기인 화합물.

청구항 16

제 15 항에 있어서, R_1 및 R_2 는 각각 치환 또는 비치환된 폐닐기이고 R_3 및 R_4 는 각각 메틸 또는 에틸인 화합물.

청구항 17

제 13 항에 있어서,

R_1 및 R_2 는 모두 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴이고;

R_5 는 -H이며;

R_6 는 -H 또는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴인 화합물.

청구항 18

제 17 항에 있어서, R_1 및 R_2 는 모두 하나 이상의 알킬기에 의해 선택적으로 치환된 C3-C8 사이클로알킬기이고;

R_3 및 R_4 는 모두 알킬기이며; R_6 는 -H 또는 메틸인 화합물.

청구항 19

제 18 항에 있어서, R_1 및 R_2 는 모두 사이클로프로필 또는 1-메틸사이클로프로필인 화합물.

청구항 20

제 13 항에 있어서, R_{13} 이 공유결합인 화합물.

청구항 21

제 13 항에 있어서, R_{13} 이 $-CH_2CH_2CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2$ 인 화합물

청구항 22

제 13 항에 있어서,

R_{13} 이 $-C(R_7)(R_8)-$ 이고;

R_7 및 R_8 는 각각 독립적으로 -H 또는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴; 또는 R_7 이 -H이고 R_8 이 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴인 화합물.

청구항 23

제 13 항에 있어서, Z_1 및 Z_2 가 모두 0인 화합물.

청구항 24

제 13 항에 있어서, Z_1 및 Z_2 가 모두 S인 화합물.

청구항 25

제 13 항에 있어서, Z_3 및 Z_4 가 모두 0인 화합물.

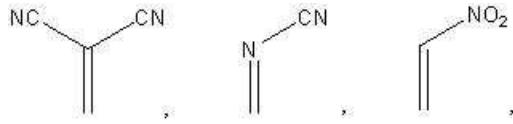
청구항 26

제 13 항에 있어서, Z_3 및 Z_4 가 모두 S인 화합물.

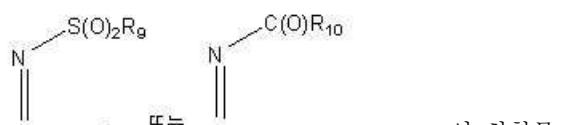
청구항 27

제 13 항에 있어서, R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 은 각각 독립적으로 -H 또는 선택적으로 치환된 알킬인 화합물.

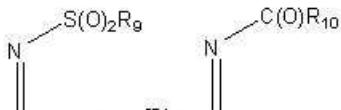
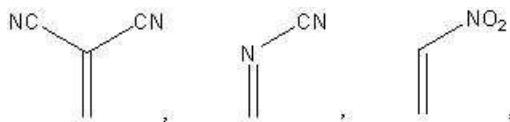
청구항 28



제 13 항에 있어서, X_1 및 X_2 는 모두



청구항 29



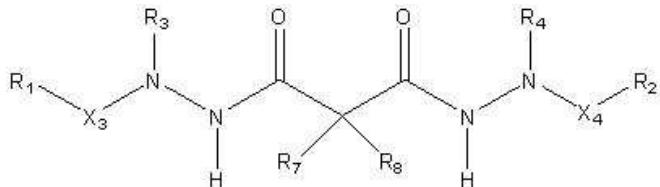
제 13 항에 있어서, X_3 및 X_4 는 모두

인 화합물.

청구항 30

제 13 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 (V)인 화합물:

화학식 (V)



상기 식에서,

R_7 및 R_8 은 각각 독립적으로 $-H$ 또는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 또는 R_7 은 $-H$ 이고 R_8 은 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴임.

청구항 31

제 30 항에 있어서, X_3 및 X_4 는 모두 인 화합물.

청구항 32

제 31 항에 있어서, R_9 이 선택적으로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 33

제 32 항에 있어서, 상기 알킬기가 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, C3-C8 사이클로알킬, C3-C8 사이클로알케닐, 페닐, 벤질 또는 저급 할로알킬기에 의해 선택적으로 치환된 화합물.

청구항 34

제 32 항에 있어서, R_1 및 R_2 는 각각 선택적으로 치환된 아릴기이고; R_3 및 R_4 는 각각 선택적으로 치환된 알킬기인 화합물.

청구항 35

제 34 항에 있어서, R_1 및 R_2 는 각각 선택적으로 치환된 페닐이고; R_3 및 R_4 는 각각 메틸 또는 에틸기인 화합물.

청구항 36

제 35 항에 있어서, R₇ 및 R₈는 모두 -H인 화합물.

청구항 37

제 30 항에 있어서,

R₁ 및 R₂는 모두 폐닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 폐닐; R₃ 및 R₄는 모두 에틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 4-시아노페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 4-메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 폐닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 폐닐; R₃ 및 R₄는 모두 에틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 4-시아노페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 3-시아노페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 3-플루오로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 4-클로로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 3-메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,3-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,3-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디플루오로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디플루오로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디클로로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디메틸페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 폐닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 에틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 1-메틸사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 1-메틸사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 은 메틸; R_8 은 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 1-메틸사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 은 에틸; R_8 은 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 1-메틸사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 은 n -프로필이고 R_8 은 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 1-메틸사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 1-메틸사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 2-페닐사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 2-페닐사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 사이클로부틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 사이클로펜틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 사이클로헥실; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 사이클로헥실; R_3 및 R_4 는 모두 페닐; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 메틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 메틸; R_3 및 R_4 는 모두 페닐; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 t -부틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 메틸; R_3 및 R_4 는 모두 페닐; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 t -부틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

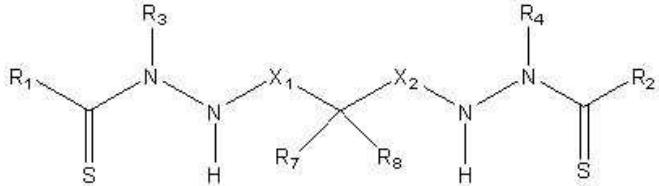
R_1 및 R_2 는 모두 에틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H; 또는

R_1 및 R_2 는 모두 n -프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H인 화합물.

청구항 38

제 13 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 (VI)인 화합물:

화학식 (VI)



상기 식에서,

R_7 및 R_8 는 각각 독립적으로 -H 또는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된

헤테로사이클릴, 또는 R₇이 -H이고 R₈이 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴임.

청구항 39

제 38 항에 있어서,

R₁ 및 R₂는 모두 폐닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 폐닐; R₃ 및 R₄는 모두 에틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 4-시아노페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 4-메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 폐닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 4-시아노페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 3-시아노페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 3-플루오로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 4-클로로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 3-메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,3-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,3-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디플루오로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디플루오로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디클로로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디메틸페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 폐닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 에틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 에틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 n-프로필이고 R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 메틸;

R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2-메틸사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2-페닐사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 1-페닐사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 사이클로부틸; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 사이클로펜틸; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 사이클로헥실; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 사이클로헥실; R₃ 및 R₄는 모두 페닐; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 메틸; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 메틸; R₃ 및 R₄는 모두 t-부틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 메틸; R₃ 및 R₄는 모두 페닐; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 t-부틸; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 에틸; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H; 또는

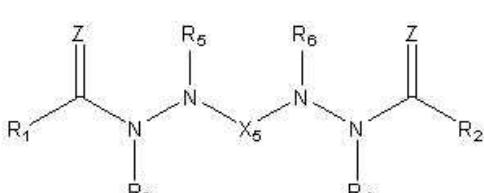
R₁ 및 R₂는 모두 n-프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H인 화합물.

청구항 40

화학식 (VII)로 표시되는 화합물 또는

그의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그:

화학식 (VII)



상기 식에서,

각각의 Z는 독립적으로 O 또는 S이거나;

X₅는 $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-P(O)(OR_{12})-$, $-S(O)_2R_{13}S(O)_2-$, $-S(O)_2OS(O)_2-$, $-S(O)_2SS(O)_2-$, $-S(O)_2N(R_5)S(O)_2-$, $-P(O)(OR_{12})R_{13}P(O)(OR_{12})-$, $P(O)(OR_{12})OP(O)(OR_{12})-$, $-P(O)(OR_{12})SP(O)(OR_{12})-$, 또는 $-P(O)(OR_{12})N(R_5)P(O)(OR_{12})-$

이며;

R_1 및 R_2 는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 할로, 니트로, 시아노, 구아나디노, $-OR_{17}$, $-NR_{19}R_{20}$, $-C(O)R_{17}$, $-C(O)OR_{17}$, $-OC(O)R_{17}$, $-C(O)NR_{19}R_{20}$, $-NR_{18}C(O)R_{17}$, $-OP(O)(OR_{17})_2$, $-SP(O)(OR_{17})_2$, $-SR_{17}$, $-S(O)pR_{17}$, $-OS(O)pR_{17}$, $-S(O)pOR_{17}$, $-NR_{18}S(O)pR_{17}$, 또는 $-S(O)pNR_{19}R_{20}$ (단, Z_3 또는 Z_4 중 어느 하나가 0이면, R_1 또는 R_2 는 $-OR_{17}$ 가 아니며, Z 가 0이면, R_1 또는 R_2 는 $-OR_{17}$ 또는 $-NR_{19}R_{20}$ 가 아니다)이고;

R_3 및 R_4 는 독립적으로 $-H$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이며;

R_5 및 R_6 는 독립적으로 $-H$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이고;

R_{12} 는 독립적으로 $-H$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 또는 할로이며;

R_{13} 은 공유결합, 또는 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬렌기이며;

R_{17} 및 R_{18} 은, 각각의 경우, 독립적으로, $-H$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아랄킬이고;

R_{19} 및 R_{20} 은, 각각의 경우, 독립적으로, $-H$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬, 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아랄킬이거나; 또는 R_{19} 및 R_{20} 은 그들에 부착된 질소와 함께 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴을 형성하며;

p 는 1 또는 2임.

청구항 41

제 40 항에 있어서, 모든 Z 기가 S인 화합물.

청구항 42

제 40 항에 있어서, 모든 Z 기가 0인 화합물.

청구항 43

제 40 항에 있어서, X_5 는 $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, 또는 $-P(O)(OR_{12})-$ 인 화합물.

청구항 44

제 40 항에 있어서, X_5 는 $-S(O)_2R_{13}S(O)_2-$ 또는 $-P(O)(OR_{12})R_{13}P(O)(OR_{12})-$ 인 화합물.

청구항 45

제 40 항에 있어서,

R_1 및 R_2 는 각각 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

R_3 및 R_4 는 각각 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클인 화합물.

청구항 46

제 45 항에 있어서,

R_5 는 $-H$ 이고 R_6 는 $-H$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클이며;

R_3 및 R_4 는 각각 알킬기인 화합물.

청구항 47

제 46 항에 있어서, R_1 및 R_2 는 각각 치환 또는 비치환된 페닐기이고, R_3 및 R_4 는 각각 메틸 또는 에틸인 화합물.

청구항 48

제 40 항에 있어서,

상기 R_1 및 R_2 는 모두 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클이고;

R_5 는 $-H$ 이며;

R_6 는 $-H$ 또는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클인 화합물.

청구항 49

제 48 항에 있어서, R_1 및 R_2 는 모두 하나 이상의 알킬기에 의해 선택적으로 치환된 C3-C8 사이클로알킬기이고; R_3 및 R_4 는 모두 알킬기이며; R_6 는 $-H$ 또는 메틸인 화합물.

청구항 50

제 49 항에 있어서, R_1 및 R_2 는 모두 사이클로프로필 또는 1-메틸사이클로프로필인 화합물.

청구항 51

제 40 항에 있어서, R_{13} 은 공유결합인 화합물.

청구항 52

제 40 항에 있어서, R_{13} 은 $-CH_2CH_2CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$ 인 화합물.

청구항 53

제 40 항에 있어서,

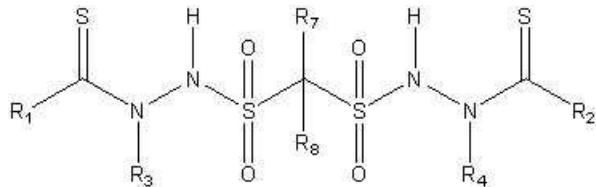
R_{13} 은 $-C(R_7)(R_8)-\circ]$ 이고;

R_7 및 R_8 은 각각 독립적으로 $-H$ 또는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클, 또는 R_7 은 $-H$ 이고 R_8 은 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화합물.

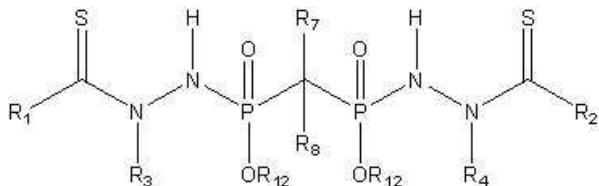
청구항 54

제 40 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (VIII) 또는 (IX)로 표시되는 화합물:

화학식 (VIII)



화학식 (IX)



상기 식에서,

R₇ 및 R₈은 각각 독립적으로 -H 또는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 또는 R₇이 -H이고 R₈이 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴임.

청구항 55

제 54 항에 있어서,

R₁ 및 R₂는 모두 폐닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 폐닐; R₃ 및 R₄는 모두 에틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 4-시아노페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 4-메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 폐닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 폐닐; R₃ 및 R₄는 모두 에틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 4-시아노페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 3-시아노페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 3-플루오로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 4-클로로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 3-메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,3-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,3-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디플루오로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디플루오로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디클로로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 폐닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 에틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 에틸; R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 n-프로필이고 R₈은 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 메틸;

R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 에틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃은 메틸, 및 R₄는 에틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 2-페닐사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 1-페닐사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 사이클로부틸; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 사이클로펜틸; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 사이클로헥실; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 사이클로헥실; R₃ 및 R₄는 모두 페닐; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 메틸; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 메틸; R₃ 및 R₄는 모두 t-부틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R₁ 및 R₂는 모두 메틸; R₃ 및 R₄는 모두 폐닐; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 *t*-부틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

R_1 및 R_2 는 모두 에틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H; 또는

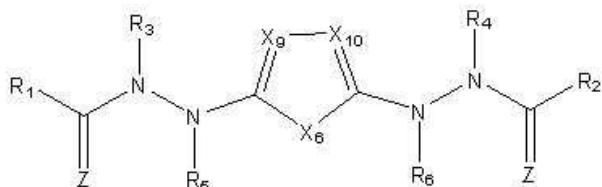
R_1 및 R_2 는 모두 *n*-프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H인 화합물.

청구항 56

화학식 (X)로 표시되는 화합물 또는

그의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그:

화학식 (X)



상기 식에서,

X_6 는 $-O-$, $-S-$, $-N(R_5)-$, 또는 $-C(R_5)_2-$ 이고;

X_9 및 X_{10} 는 독립적으로 $-C(R_5)-$ 이며;

각각의 Z 는 독립적으로 O 또는 S이고;

R_1 및 R_2 는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 할로, 니트로, 시아노, 구아나디노, $-OR_{17}$, $-NR_{19}R_{20}$, $-C(O)R_{17}$, $-C(O)OR_{17}$, $-OC(O)R_{17}$, $-C(O)NR_{19}R_{20}$, $-NR_{18}C(O)R_{17}$, $-OP(O)(OR_{17})_2$, $-SP(O)(OR_{17})_2$, $-SR_{17}$, $-S(O)pR_{17}$, $-OS(O)pR_{17}$, $-S(O)pOR_{17}$, $-NR_{18}S(O)pR_{17}$, 또는 $-S(O)pNR_{19}R_{20}$ (단, Z 가 0이면, R_1 또는 R_2 는 $-OR_{17}$ 이 아니다);

R_3 및 R_4 는 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

R_5 및 R_6 는 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이며;

R_{17} 및 R_{18} 는, 각각의 경우, 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아랄킬이고;

R_{19} 및 R_{20} 은, 각각의 경우, 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로아랄킬이거나; 또는 R_{19} 및 R_{20} 은 그들에 부착된 질소와 함께 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴을 형성하며;

p는 1 또는 2임.

청구항 57

제 56 항에 있어서,

R_1 및 R_2 는 각각 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

R_3 및 R_4 는 각각 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴인 화합물.

청구항 58

제 57 항에 있어서,

R_5 는 $-H$ 이고 R_6 는 $-H$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴이며;

R_3 및 R_4 는 각각 알킬기인 화합물.

청구항 59

제 58 항에 있어서, R_1 및 R_2 는 각각 치환 또는 비치환된 페닐기이고, R_3 및 R_4 는 각각 메틸 또는 에틸인 화합물.

청구항 60

제 56 항에 있어서,

R_1 및 R_2 는 모두 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴이고;

R_5 은 $-H$ 이며;

R_6 은 $-H$ 또는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴인 화합물.

청구항 61

제 60 항에 있어서, R_1 및 R_2 는 모두 하나 이상의 알킬기에 의해 선택적으로 치환된 C3-C8 사이클로알킬기이고; R_3 및 R_4 는 모두 알킬기이며; R_6 는 $-H$ 또는 메틸인 화합물.

청구항 62

제 61 항에 있어서, R_1 및 R_2 는 모두 사이클로프로필 또는 1-메틸사이클로프로필인 화합물.

청구항 63

제 56 항에 있어서, 모든 Z기가 0인 화합물.

청구항 64

제 56 항에 있어서, 모든 Z기가 S인 화합물.

청구항 65

제 56 항에 있어서, X_6 는 $-O-$ 또는 $-N(R_5)-$ 인 화합물.

청구항 66

제 65 항에 있어서, X_6 는 $-O-$ 또는 $-NH-$ 인 화합물.

청구항 67

제 56 항에 있어서, R₅ 및 R₆는 모두 -H인 화합물.

청구항 68

제 67 항에 있어서,

R₁ 및 R₂는 모두 페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

R₁ 및 R₂는 모두 페닐; R₃ 및 R₄는 모두 에틸;

R₁ 및 R₂는 모두 4-시아노페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

R₁ 및 R₂는 모두 4-메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

R₁ 및 R₂는 모두 4-시아노페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

R₁ 및 R₂는 모두 3-시아노페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

R₁ 및 R₂는 모두 3-플루오로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

R₁ 및 R₂는 모두 4-클로로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

R₁ 및 R₂는 모두 2-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

R₁ 및 R₂는 모두 3-메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

R₁ 및 R₂는 모두 2,3-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디플루오로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디클로로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디메틸페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

R₁ 및 R₂는 모두 사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

R₁ 및 R₂는 모두 사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 에틸;

R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 에틸;

R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃는 메틸, 및 R₄는 에틸;

R₁ 및 R₂는 모두 2-메틸사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

R₁ 및 R₂는 모두 2-페닐사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

R₁ 및 R₂는 모두 1-페닐사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

R₁ 및 R₂는 모두 사이클로부틸; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

R₁ 및 R₂는 모두 사이클로펜틸; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

R₁ 및 R₂는 모두 사이클로헥실; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

R₁ 및 R₂는 모두 사이클로헥실; R₃ 및 R₄는 모두 페닐;

R_1 및 R_2 는 모두 메틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 메틸; R_3 및 R_4 는 모두 t -부틸;

R_1 및 R_2 는 모두 메틸; R_3 및 R_4 는 모두 페닐;

R_1 및 R_2 는 모두 t -부틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 에틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; 또는

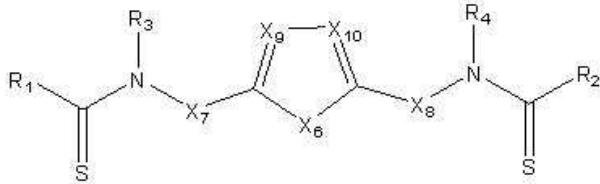
R_1 및 R_2 는 모두 n -프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸인 화합물.

청구항 69

화학식 (XI)로 표시되는 화합물 또는

그의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그:

화학식 (XI)



상기 식에서,

X_6 은 $-O-$, $-S-$, $-N(R_5)-$, 또는 $-C(R_5)_2-\circ]$ 고;

X_7 및 X_8 은 독립적으로 $-O-$, $-S-$, $-N(R_5)-$, 또는 $-C(R_5)_2-\circ]$ 며;

X_9 및 X_{10} 은 독립적으로 $-C(R_5)-\circ]$ 고;

R_1 및 R_2 는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 할로, 니트로, 시아노, 구아나디노, $-OR_{17}$, $-NR_{19}R_{20}$, $-C(O)R_{17}$, $-C(O)OR_{17}$, $-OC(O)R_{17}$, $-C(O)NR_{19}R_{20}$, $-NR_{18}C(O)R_{17}$, $-OP(O)(OR_{17})_2$, $-SP(O)(OR_{17})_2$, $-SR_{17}$, $-S(O)_pR_{17}$, $-OS(O)_pR_{17}$, $-S(O)_pOR_{17}$, $-NR_{18}S(O)_pR_{17}$, 또는 $-S(O)_pNR_{19}R_{20}$ 이며;

R_3 및 R_4 는 독립적으로 $-H$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이고;

R_5 및 R_6 는 독립적으로 $-H$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이며;

R_{17} 및 R_{18} 는, 각각의 경우, 독립적으로, $-H$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아랄킬이고;

R_{19} 및 R_{20} 은, 각각의 경우, 독립적으로, $-H$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아랄킬, 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아랄킬이고;

R_{19} 및 R_{20} 은, 각각의 경우, 독립적으로, $-H$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아랄킬, 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아랄킬이고;

된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아랄킬이거나; 또는 R_{19} 및 R_{20} 은 그들에 부착된 질소와 함께 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴을 형성하며;

p 는 1 또는 2임.

청구항 70

제 69 항에 있어서,

R_1 및 R_2 는 각각 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이고;

R_3 및 R_4 는 각각 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴인 화합물.

청구항 71

제 70 항에 있어서,

R_5 는 $-H$ 이고 R_6 는 $-H$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴이며;

R_3 및 R_4 는 각각 알킬기인 화합물.

청구항 72

제 71 항에 있어서, R_1 및 R_2 는 각각 치환 또는 비치환된 폐닐기이고, R_3 및 R_4 는 각각 메틸 또는 에틸인 화합물.

청구항 73

제 69 항에 있어서,

R_1 및 R_2 는 모두 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴이고;

R_5 은 $-H$ 이며;

R_6 은 $-H$ 또는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴인 화합물.

청구항 74

제 73 항에 있어서, R_1 및 R_2 는 모두 하나 이상의 알킬기에 의해 선택적으로 치환된 C3-C8 사이클로알킬기이고; R_3 및 R_4 는 모두 알킬기이며; R_6 는 $-H$ 또는 메틸인 화합물.

청구항 75

제 74 항에 있어서, R_1 및 R_2 는 모두 사이클로프로필 또는 1-메틸사이클로프로필인 화합물.

청구항 76

제 69 항에 있어서, X_6 는 $-O-$ 또는 $-N(R_5)-$ 인 화합물.

청구항 77

제 76 항에 있어서, X_6 는 $-O-$ 또는 $-NH-$ 인 화합물.

청구항 78

제 69 항에 있어서, X_7 및 X_8 는 모두 -0- 또는 -N(R_5)-인 화합물.

청구항 79

제 78 항에 있어서, X_7 및 X_8 는 모두 -N(H)-인 화합물.

청구항 80

제 69 항에 있어서,

R_1 및 R_2 는 모두 폐닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 폐닐; R_3 및 R_4 는 모두 에틸;

R_1 및 R_2 는 모두 4-시아노페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 4-메톡시페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 4-시아노페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 2,5-디메톡시페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 3-시아노페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 3-플루오로페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 4-클로로페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 2-디메톡시페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 2,3-디메톡시페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 2,5-디플루오로페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 2,5-디클로로페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 2,5-디메틸페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 에틸;

R_1 및 R_2 는 모두 1-메틸사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 1-메틸사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 에틸;

R_1 및 R_2 는 모두 1-메틸사이클로프로필; R_3 는 메틸, 및 R_4 는 에틸;

R_1 및 R_2 는 모두 2-메틸사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 2-페닐사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 1-페닐사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 사이클로부틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 사이클로펜틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 사이클로헥실; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 사이클로헥실; R_3 및 R_4 는 모두 페닐;

R_1 및 R_2 는 모두 메틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 메틸; R_3 및 R_4 는 모두 t -부틸;

R_1 및 R_2 는 모두 메틸; R_3 및 R_4 는 모두 페닐;

R_1 및 R_2 는 모두 t -부틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 에틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; 또는

R_1 및 R_2 는 모두 n -프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸인 화합물.

청구항 81

제 80 항에 있어서, X_7 및 X_8 은 모두 $-N(H)-$ 인 화합물.

청구항 82

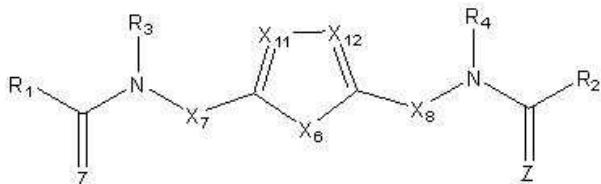
제 81 항에 있어서, X_6 는 $-O-$ 또는 $-NH-$ 인 화합물.

청구항 83

화학식 (XII)로 표시되는 화합물 또는

그의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그:

화학식 (XII)



상기 식에서,

X_6 는 $-O-$, $-S-$, $-N(R_5)-$, 또는 $-C(R_5)_2-O-$ 이고;

X_7 및 X_8 은 독립적으로 $-O-$, $-S-$, $-N(R_5)-$, 또는 $-C(R_5)_2-O-$ 이며;

X_{11} 및 X_{12} 는 독립적으로 $-C(R_5)-$ 또는 $-N-$ (단, 하나 이상의 X_{11} 또는 X_{12} 는 $-N-$ 임)이고;

각각의 Z 는 독립적으로 O 또는 S 이며;

R_1 및 R_2 는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 할로, 니트로, 시아노, 구아나디노, $-OR_{17}$, $-NR_{19}R_{20}$, $-C(O)R_{17}$, $-C(O)OR_{17}$, $-OC(O)R_{17}$, $-C(O)NR_{19}R_{20}$, $-NR_{18}C(O)R_{17}$, $-OP(O)(OR_{17})_2$, $-SP(O)(OR_{17})_2$, $-SR_{17}$, $-S(O)_pR_{17}$, $-OS(O)_pR_{17}$, $-S(O)_pOR_{17}$, $-NR_{18}S(O)_pR_{17}$, 또는 $-S(O)_pNR_{19}R_{20}$ 이고;

R_3 및 R_4 는 독립적으로 $-H$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적

으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이며;

R_5 및 R_6 는 독립적으로 $-H$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이고;

R_{17} 및 R_{18} 은, 각각의 경우, 독립적으로, $-H$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테르아랄킬이며;

R_{19} 및 R_{20} 은, 각각의 경우, 독립적으로, $-H$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테르아랄킬이거나; 또는 R_{19} 및 R_{20} 은 그들에 부착된 질소와 함께 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴을 형성하며;

p 는 1 또는 2임(단, 모든 Z기가 0이면, R_1 또는 R_2 중 어느 하나도 $-OR_{17}$ 이 아니며, 모든 Z기가 0이고 X_7 및 X_8 가 모두 $-CH_2-$ 이면, R_1 또는 R_2 중 어느 하나도 $-NR_{19}R_{20}$, 또는 폐널이 아니다).

청구항 84

제 83 항에 있어서,

R_1 및 R_2 각각 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이고;

R_3 및 R_4 는 각각 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴인 화합물.

청구항 85

제 84 항에 있어서,

R_5 는 $-H$ 이고 R_6 는 $-H$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴이며;

R_3 및 R_4 는 각각 알킬기인 화합물.

청구항 86

제 85 항에 있어서, R_1 및 R_2 는 각각 치환 또는 비치환된 폐널기이고, R_3 및 R_4 는 각각 메틸 또는 에틸인 화합물.

청구항 87

제 83 항에 있어서,

R_1 및 R_2 는 모두 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴이고;

R_5 은 $-H$ 이며;

R_6 은 $-H$ 또는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴인 화합물.

청구항 88

제 87 항에 있어서, 상기 R_1 및 R_2 는 모두 하나 이상의 알킬기에 의해 선택적으로 치환된 C3-C8 사이클로알킬기이고; 상기 R_3 및 R_4 는 모두 알킬기이며; R_6 는 -H 또는 메틸인 화합물.

청구항 89

제 88 항에 있어서, 상기 R_1 및 R_2 는 모두 사이클로프로필 또는 1-메틸사이클로프로필인 화합물.

청구항 90

제 83 항에 있어서, 상기 X_6 는 -O- 또는 -N(R_5)-인 화합물.

청구항 91

제 90 항에 있어서, 상기 X_6 는 -O- 또는 -NH-인 화합물.

청구항 92

제 83 항에 있어서, 상기 X_7 및 X_8 는 모두 -O- 또는 -N(R_5)-인 화합물.

청구항 93

제 92 항에 있어서, 상기 X_7 및 X_8 는 모두 -N(H)-인 화합물.

청구항 94

제 83 항에 있어서, 상기 X_{11} 및 X_{12} 는 모두 -N-인 화합물.

청구항 95

제 83 항에 있어서,

R_1 및 R_2 는 모두 페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 페닐; R_3 및 R_4 는 모두 에틸;

R_1 및 R_2 는 모두 4-시아노페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 4-메톡시페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 4-시아노페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 2,5-디메톡시페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 3-시아노페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 3-플루오로페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 4-클로로페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 2-디메톡시페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 3-메톡시페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 2,3-디메톡시페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 2,5-디플루오로페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 2,5-디클로로페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 2,5-디메틸페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 에틸;

R_1 및 R_2 는 모두 1-메틸사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 1-메틸사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 에틸;

R_1 및 R_2 는 모두 1-메틸사이클로프로필; R_3 는 메틸, 및 R_4 는 에틸;

R_1 및 R_2 는 모두 2-메틸사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 2-페닐사이클로프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 사이클로부틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 사이클로펜틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 사이클로헥실; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 사이클로헥실; R_3 및 R_4 는 모두 페닐;

R_1 및 R_2 는 모두 메틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 모두 메틸; R_3 및 R_4 는 모두 t -부틸;

R_1 및 R_2 는 모두 메틸; R_3 및 R_4 는 모두 페닐;

R_1 및 R_2 는 모두 t -부틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

R_1 및 R_2 는 앤틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; 또는

R_1 및 R_2 는 모두 n -프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸인 화합물.

청구항 96

제 95 항에 있어서, 상기 X_7 및 X_8 은 모두 $-N(H)-$ 인 화합물.

청구항 97

제 96 항에 있어서, 상기 X_6 은 $-O-$ 또는 $-NH-$ 인 화합물.

청구항 98

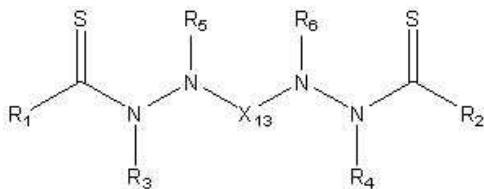
제 95 항에 있어서, 상기 X_{11} 및 X_{12} 는 모두 $-N(R_5)-$ 인 화합물.

청구항 99

화학식 (XIII)로 표시되는 화합물 또는

그의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그:

화학식 (XIII)



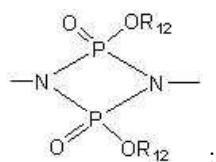
상기 식에서,

X₁₃는 -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -P(O)(OR₁₂)-, -S(O)₂R₁₃S(O)₂-, -S(O)₂OS(O)₂-, -S(O)₂SS(O)₂-, -S(O)₂N(R₅)S(O)₂-, -P(O)(OR₁₂)R₁₃P(O)(OR₁₂)-, P(O)(OR₁₂)OP(O)(OR₁₂)-, -P(O)(OR₁₂)SP(O)(OR₁₂)-, -C(O)R₁₃S(O)₂-, -C(O)C(=NNHR₂₆)C(O)-, -S(O)₂NR₂₇C(O)- 또는 -P(O)(OR₁₂)N(R₅)P(O)(OR₁₂)-이 고;

R₁ 및 R₂는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 할로, 니트로, 시아노, 구아나디노, -OR₁₇, -NR₁₉R₂₀, -C(O)R₁₇, -C(O)OR₁₇, -OC(O)R₁₇, -C(O)NR₁₉R₂₀, -NR₁₈C(O)R₁₇, -OP(O)(OR₁₇)₂, -SP(O)(OR₁₇)₂, -SR₁₇, -S(O)pR₁₇, -OS(O)pR₁₇, -S(O)pOR₁₇, -NR₁₈S(O)pR₁₇, 또는 -S(O)pNR₁₉R₂₀(단, R₃, R₄, R₅, 및 R₆가 모두 -H이면, R₁ 또는 R₂ 중 어느 하나도 -OR₁₇, -NR₁₉R₂₀, -NR₁₈C(O)R₁₇, 또는 페닐이 아니다)이며;

R₃ 및 R₄는 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이고;

R₅ 및 R₆는 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 또는 R₅ 및 R₆는 그들에 결합된 질소 원자들 및 X₁₃과 함께 하기 링 구조를 형성하며:



R₁₂는 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 또는 할로이고;

R₁₃은 공유결합, 또는 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬렌기이며;

R₁₇ 및 R₁₈은, 각각의 경우, 독립적으로, -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테르아랄킬이고;

R₁₉ 및 R₂₀은, 각각의 경우, 독립적으로, -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬, 또는 선택적으로 치환된 헤�테르아랄킬이거나; 또는 R₁₉ 및 R₂₀은 그들에 부착된 질소와 함께 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴을 형성하며;

R₂₆은 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐기이고;

R_{27} 은 $-H$ 또는 선택적으로 치환된 알킬기이며;

p 는 1 또는 2임.

청구항 100

제 99 항에 있어서, X_{13} 은 $-C(O)-$ 인 화합물.

청구항 101

제 100 항에 있어서,

R_1 및 R_2 는 각각 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

R_3 및 R_4 는 각각 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴인 화합물.

청구항 102

제 101 항에 있어서,

R_5 는 $-H$ 이고 R_6 는 $-H$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴이며;

R_3 및 R_4 는 각각 알킬기인 화합물.

청구항 103

제 102 항에 있어서, R_1 및 R_2 는 각각 치환 또는 비치환된 페닐기이고, R_3 및 R_4 는 각각 메틸 또는 에틸인 화합물.

청구항 104

제 103 항에 있어서, R_5 및 R_6 는 모두 $-H$ 인 화합물.

청구항 105

제 100 항에 있어서,

R_1 및 R_2 는 모두 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴이고;

R_5 은 $-H$ 이며;

R_6 은 $-H$ 또는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴인 화합물.

청구항 106

제 105 항에 있어서, R_1 및 R_2 는 모두 하나 이상의 알킬기에 의해 선택적으로 치환된 C3-C8 사이클로알킬기이고; R_3 및 R_4 는 모두 알킬기이며; R_6 는 $-H$ 또는 메틸인 화합물.

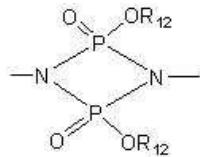
청구항 107

제 106 항에 있어서, R_1 및 R_2 는 모두 사이클로프로필 또는 1-메틸사이클로프로필인 화합물.

청구항 108

제 99 항에 있어서, X_{13} 은 $-C(O)R_{13}S(O)_2-$, $-C(O)C(=NNHR_{26})C(O)-$, $-S(O)_2NR_{27}C(O)-$, 또는 R_5 및 R_6 는 그들에 결

합된 질소원자들 및 X₁₃과 함께 하기 렁 구조를 형성하는 화합물:



청구항 109

제 108 항에 있어서,

R₁ 및 R₂는 각각 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

R₃ 및 R₄는 각각 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클인 화합물.

청구항 110

제 109 항에 있어서,

R₅는 -H이고 R₆는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클이며;

R₃ 및 R₄는 각각 알킬기인 화합물.

청구항 111

제 110 항에 있어서, R₁ 및 R₂는 각각 치환 또는 비치환된 페닐기이고, R₃ 및 R₄는 각각 메틸 또는 에틸인 화합물.

청구항 112

제 111 항에 있어서, R₅ 및 R₆는 모두 -H인 화합물.

청구항 113

제 108 항에 있어서,

R₁ 및 R₂는 모두 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클이고;

R₅은 -H이며;

R₆은 -H 또는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클인 화합물.

청구항 114

제 113 항에 있어서, R₁ 및 R₂는 모두 하나 이상의 알킬기에 의해 선택적으로 치환된 C3-C8 사이클로알킬기이고; R₃ 및 R₄는 모두 알킬기이며; R₆는 -H 또는 메틸인 화합물.

청구항 115

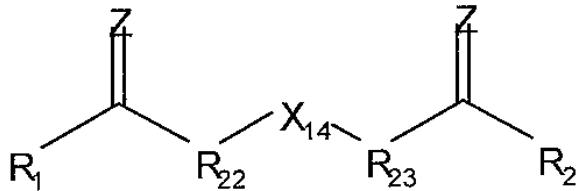
제 114 항에 있어서, R₁ 및 R₂는 모두 사이클로프로필 또는 1-메틸사이클로프로필인 화합물.

청구항 116

화학식 (XIV)로 표시되는 화합물 또는

그의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그:

화학식 (XIV)



상기 식에서,

각각의 Z는 독립적으로 O 또는 S이고;

X₁₄는 -C(O)-; -S(O)-, -S(O)₂-, -P(O)(OR₁₂)-이며;

R₁ 및 R₂는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 할로, 니트로, 시아노, 구아나디노, -OR₁₇, -NR₁₈R₂₀, -C(O)R₁₇, -C(O)OR₁₇, -OC(O)R₁₇, -C(O)NR₁₈R₂₀, -NR₁₈C(O)R₁₇, -OP(O)(OR₁₇)₂, -SP(O)(OR₁₇)₂, -SR₁₇, -S(O)pR₁₇, -OS(O)pR₁₇, -S(O)pOR₁₇, -NR₁₈S(O)pR₁₇, 또는 -S(O)pNR₁₉R₂₀(단, 모든 Z기가 0이고 X₁₄이 -C(O)-이면, R₁ 또는 R₂ 중 어느 하나도 -OR₁₇이 아니다)이고;

각각의 R₅는 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이며;

R₁₂는 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 또는 할로이고;

R₁₇ 및 R₁₈은 각각의 경우, 독립적으로, -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬, 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아랄킬이며;

R₁₉ 및 R₂₀은, 각각의 경우, 독립적으로, -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬, 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아랄킬이거나; 또는 R₁₉ 및 R₂₀은 그들에 부착된 질소와 함께 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴을 형성하며;

R₂₂ 및 R₂₃은 각각 독립적으로 -N(R₅)-N(R₅)-C(R₅)₂- 또는 -C(R₅)₂-N(R₅)-N(R₅)-이고;

p는 1 또는 2임.

청구항 117

제 116 항에 있어서, R₁ 및 R₂는 각각 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴인 화합물.

청구항 118

제 117 항에 있어서, R₁ 및 R₂는 각각 치환 또는 비치환된 폐닐기인 화합물.

청구항 119

제 116 항에 있어서, R_1 및 R_2 는 모두 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클인 화합물

청구항 120

제 119 항에 있어서, R_1 및 R_2 는 모두 하나 이상의 알킬기에 의해 선택적으로 치환된 C3-C8 사이클로알킬기인 화합물.

청구항 121

제 120 항에 있어서, R_1 및 R_2 는 모두 사이클로프로필 또는 1-메틸사이클로프로필인 화합물.

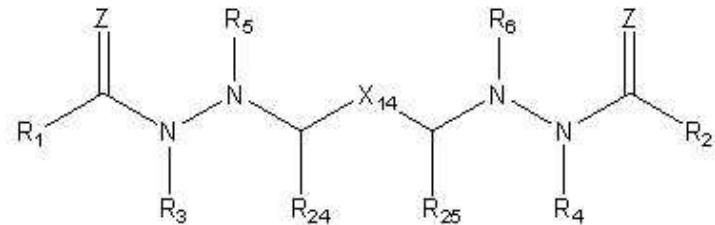
청구항 122

제 116 항에 있어서, 모든 Z기가 S인 화합물.

청구항 123

제 116 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 (XV)로 표시되는 화합물 :

화학식 (XV)



상기 식에서,

R_3 및 R_4 는 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이고;

R_6 는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이며;

R_{24} 및 R_{25} 는 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴임.

청구항 124

제 123 항에 있어서,

R_1 및 R_2 는 각각 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이고;

R_3 및 R_4 는 각각 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴인 화합물.

청구항 125

제 124 항에 있어서,

R_5 는 $-H$ 이고 R_6 는 $-H$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이며;

R_3 및 R_4 는 각각 알킬기인 화합물.

청구항 126

제 125 항에 있어서, R_1 및 R_2 는 각각 치환 또는 비치환된 페닐기이고, R_3 및 R_4 는 각각 메틸 또는 에틸인 화합물.

청구항 127

제 123 항에 있어서,

R_1 및 R_2 는 모두 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴이고;

R_5 은 $-H$ 이며; 및

R_6 은 $-H$ 또는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴인 화합물.

청구항 128

제 127 항에 있어서, R_1 및 R_2 는 모두 하나 이상의 알킬기에 의해 선택적으로 치환된 C3-C8 사이클로알킬기이고; R_3 및 R_4 는 모두 알킬기이며; R_6 는 $-H$ 또는 메틸인 화합물.

청구항 129

제 128 항에 있어서, R_1 및 R_2 는 모두 사이클로프로필 또는 1-메틸사이클로프로필인 화합물.

청구항 130

제 123 항에 있어서, R_{24} 및 R_{25} 는 각각 알킬기인 화합물.

청구항 131

제 130 항에 있어서, R_{24} 및 R_{25} 는 각각 메틸 또는 에틸인 화합물.

청구항 132

제 123 항에 있어서, R_{24} 및 R_{25} 는 $-H$ 인 화합물.

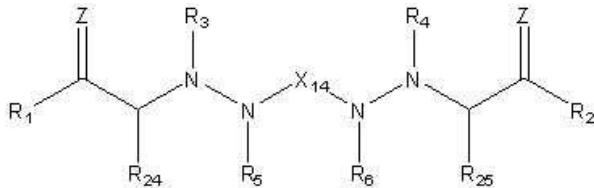
청구항 133

제 123 항에 있어서, 모든 Z기가 S인 화합물.

청구항 134

제 116 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 (XVI)로 표시되는 화합물:

화학식 (XVI)



상기 식에서,

R₃ 및 R₄는 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

R₆는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이며;

R₂₄ 및 R₂₅는 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴임.

청구항 135

제 134 항에 있어서,

R₁ 및 R₂는 각각 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이고;

R₃ 및 R₄는 각각 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴인 화합물.

청구항 136

제 135 항에 있어서,

R₆는 -H이고 R₅는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴이며;

R₃ 및 R₄는 각각 알킬기인 화합물.

청구항 137

제 136 항에 있어서, R₁ 및 R₂는 각각 치환 또는 비치환된 폐닐기이고, R₃ 및 R₄는 각각 메틸 또는 에틸인 화합물.

청구항 138

제 134 항에 있어서,

R₁ 및 R₂는 모두 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴이고;

R₅은 -H이며;

R₆은 -H 또는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴인 화합물.

청구항 139

제 138 항에 있어서, R₁ 및 R₂는 모두 하나 이상의 알킬기에 의해 선택적으로 치환된 C3-C8

사이클로알킬기이고; R₃ 및 R₄는 모두 알킬기이며; R₆는 -H 또는 메틸인 화합물.

청구항 140

제 139 항에 있어서, R₁ 및 R₂는 모두 사이클로프로필 또는 1-메틸사이클로프로필인 화합물.

청구항 141

제 134 항에 있어서, R₂₄ 및 R₂₅는 각각 알킬기인 화합물.

청구항 142

제 141 항에 있어서, R₂₄ 및 R₂₅는 각각 메틸 또는 에틸인 화합물.

청구항 143

제 134 항에 있어서, R₂₄ 및 R₂₅는 -H인 화합물.

청구항 144

제 134 항에 있어서, 모든 Z기가 S인 화합물.

청구항 145

약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제 및 제 1 항 내지 제 144 항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 146

제 145 항에 있어서, 하나 이상의 부가적인 치료제를 더 포함하는 약학적 조성물.

청구항 147

증식성 장애를 가진 대상을 치료하는 방법에 있어서, 제 1 항 내지 144 항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 상기 대상에 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 148

제 147 항에 있어서, 상기 증식성 장애는 건선, 라이터 증후군, 모공 홍반성 비강진, 및 각질화 장애의 과증식성 변종(hyperproliferative variants of disorders of keratinization)(예를 들어, 광선각화증, 노인성 각화증), 또는 공피증(scleroderma)인 방법.

청구항 149

제 148 항에 있어서, 상기 증식성 장애는 평활근 세포 증식, 전신성 경화증, 간경변, 성인 호흡 장애 증후군, 특발성 심근증(idiopathic cardiomyopathy), 홍반성 루프스, 망막증, 당뇨병성 망막증, 심장비후(cardiac hyperplasia), 양성 전립선 비대증, 난소 낭종, 폐섬유화증, 자궁 내막증, 섬유종(fibromatosis), 과오종(harmatomas), 림프관종증(lymphangiomatosis), 유육종증, 또는 유건종(desmoid tumors)인 방법.

청구항 150

대상의 암을 치료하는 방법에 있어서, 제 1 항 내지 144 항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 상기 대상에 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 151

제 150 항에 있어서, 상기 암이 다제내성암(multidrug resistant cancer)인 방법.

청구항 152

제 150 항에 있어서, 상기 대상에 부가적 항암제를 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 153

제 152 항에 있어서, 상기 부가적 항암제는 마이크로튜블 안정화제인 방법.

청구항 154

제 153 항에 있어서, 상기 마이크로튜블 안정화제는 택솔®(Taxol®), 택솔® 유사체, 디스코델모라이드(Discodermolide), 에포틸론 A(Epothilone A), 에포틸론 B, 에포틸론 C, 에포틸론 D, 에포틸론 E, 에포틸론 F, 에포틸론 B-N-옥사이드(Epothilone B-N-Oxide), 에포틸론A N-옥사이드, 16-아자-에포틸론 B, 21-아미노에포틸론 B, 21-하이드록시에포틸론 D, FR-182877, BSF-223651, AC-7739, AC-7700, 페지아놀리드 B(Fijianolide B), 라울리말리드(Laulimalide), 카리배오시드(Caribaeoside), 카리배올린(Caribaeolin), 탁칼로놀리드(Taccalonolide), 에레우테로빈(Eleutherobin), 사르코딕티인(Sarcodictyin); 라울리말리드(Laulimalide), 덱티오스타틴-1(Dictyostatin-1), 자트로판 에스테르(Jatrophane esters), 또는 그들의 유사체 및 유도체로 이루어진 군에서 선택되는 방법.

청구항 155

대상의 암을 치료하는 방법에 있어서, 택솔 또는 택솔 유사체 및 제 1 항 내지 제 144 항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 상기 대상에 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 156

제 155 항에 있어서, 상기 암이 면역치료제에 민감한 암인 방법.

청구항 157

제 156 항에 있어서, 면역치료제에 민감한 상기 암이 신세포암, 흑색종, 다발성 골수종, 골수종, 림프종, 비소세포폐암, 편평상피세포암종, 기저 세포암, 섭유육종 및 악성 뇌종양인 방법.

청구항 158

제 157 항에 있어서, 상기 암이 흑색종인 방법.

청구항 159

제 157 항에 있어서, 상기 암이 신세포암인 방법.

청구항 160

대상의 암을 치료하는 방법에 있어서, 면역치료제 및 제 1 항 내지 제 144 항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 상기 대상에 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 161

대상의 암을 치료하는 방법에 있어서, 택솔® 또는 택솔® 유사체, 면역치료제, 및 제 1 항 내지 제 144 항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 상기 대상에 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 162

대상 내 암의 재발을 방지하는 방법에 있어서, 제 1 항 내지 제 144 항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 상기 대상에 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 163

대상 내 암의 재발을 방지하는 방법에 있어서, 택솔® 또는 택솔® 유사체 및 제 1 항 내지 제 144 항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 상기 대상에 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 164

제 160 항 내지 제 163 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 신세포암, 흑색종, 다발성 골수종, 골수종, 림프

종, 비소세포폐암, 편평상피세포암종, 기저 세포암, 섬유육종 및 악성 뇌종양인 방법.

청구항 165

제 164 항에 있어서, 상기 암이 흑색종인 방법.

청구항 166

제 165 항에 있어서, 상기 암이 신세포암인 방법.

청구항 167

제 162 항 또는 제 163 항에 있어서, 상기 대상에 면역치료제를 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 168

제 167 항에 있어서, 상기 암이 신세포암, 흑색종, 다발성 골수종, 골수종, 림프종, 비소세포폐암, 편평상피세포암종, 기저 세포암, 섬유육종 및 악성 뇌종양인 방법.

청구항 169

제 168 항에 있어서, 상기 암이 흑색종인 방법.

청구항 170

제 168 항에 있어서, 상기 암이 신세포암인 방법.

청구항 171

신생혈관형성의 치료 또는 억제가 필요한 대상 내 치료 또는 억제 방법에 있어서, 제 1 항 내지 제 144항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 상기 대상에 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 172

Hsp70 반응성 장애의 치료 또는 방지 방법에 있어서, 제 1 항 내지 제 144항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 상기 대상에 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 173

제 172 항에 있어서, 상기 Hsp70 반응성 장애는 알츠하이머병, 혼팅턴 병, 파킨슨병, 해면상뇌증(spongiform encephalopathies), 척수/연수성 근위축증(spinal/bulbar muscular atrophy), 가족성 근위축성측삭경화증, 즉 상동맥경화증, 외상성 뇌손상(cerebral trauma) 또는 척수 외상인 방법

청구항 174

제 172 항에 있어서, 상기 Hsp70 반응성 장애가 화학요법에 의해 야기된 신경손상인 방법.

청구항 175

자연살상세포 반응성 장애를 치료하는 방법에 있어서, 제 1 항 내지 제 144 항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 대상에 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 176

제 175 항에 있어서, 상기 자연살상세포 반응성 장애가 박테리아 감염, 바이러스 감염, 균감염(fungus infection), 기생충 감염, 그들의 조합인 방법.

명세서

기술분야

관련 출원

<2> 본 출원은 2006년 8월 21일 출원된 미국 임시 출원번호 제 60/839,034 호, 및 2006년 8월 31일 출원된 미국 임시 출원번호 제 60/841,408 호의 우선권을 주장하며, 상기 출원의 전체 가르침은 본 명세서 내에 참조문헌으로 포함된다.

배경 기술

- <3> 열 충격 단백질(Heat shock protein(HSP))은 신생 폴리펩ти드(nascent polypeptides)의 폴딩을 지탱하고, 단백질 응집(protein aggregation)을 방지하며, 다른 단백질을 막을 가로질러 수송하는 거의 모든 원핵 및 진핵세포 안에서 발견된다. Hsp70 패밀리 내의 단백질(집합적으로 "Hsp70"으로 칭함)은 한편으로는 환경 스트레스 후의 치명적 피해로부터 세포를 보호하고, 다른 한편으로는 면역증개성 세포 응해 공격(immune mediated cytolytic attack)용 세포를 타겟으로 하는 두 가지 역할을 한다. 세포질 내 Hsp70의 증가된 발현이 세포질성 단백질의 미스폴딩, 응집 및 변성을 방지하고 다양한 세포사멸경로를 억제함으로써 광범위한 범위의 세포를 스트레스로부터 보호한다고 알려져 있다(Mosser, et al., Mol Cell Biol. 2000 October; 20(19): 7146-7159; Yenari, Adv Exp Med Biol, 2002, 513, 281-299; Kiang and Tsokos, Pharmacol Ther. 1998; 80(2):182-201). 하지만, 막-결합(membrane-bound) Hsp70은 자연 살상 세포에 의해 중개되는 세포 응해 공격용 타겟 구조를 제공한다.
- <4> 세포는 온도, 상해(외상), 유전적 질병, 대사성 결합, 아폽토시스, 감염, 독소, 방사, 산화제, 영양소 또는 대사성 산물의 과잉/부족 등으로 인해 스트레스를 경험할 수 있다. 예를 들어, 하기의 다양한 의학적 컨디션에 의해 손상된 세포가 Hsp70에 반응하여 보호적 효과를 경험할 수 있다는 것이 이 기술분야에 알려져 있다.
- <5> 신경퇴행을 초래할 수 있는 단백질 미스폴딩/응집 컨디션은 알츠하이머병(Zhang, et al., J. Neuroscience, 2004, 24(23), 5315-5321; Klettner, Drug News Perspect, 2004 17(5), 299-306); 헌팅턴 병(Klettner, ibid); 파킨슨 병(Auluck, et al., Science, 2002, 295(5556), 865-868) 등을 포함한다. 다른 신경퇴행성 컨디션은 척수/연수성 근위축증(Sobue, Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi, 2001, 21(1), 21-25); 및 가족성 근위축성측삭경화증(familial amyotrophic lateral sclerosis)(Howland, et al., Proc Nat Acad Sci USA, 2002, 99(3), 1604-1609; Sobue, ibid; Vleminck, et al., J Neuropathol Exp Neurol, 2002, 61(11), 968-974)을 포함한다.
- <6> 허혈 및 관련된 산화적 손상은 뉴런 및 신경교(Carmel, et al., Exp Neurol, 2004, 185(1) 81-96; Renshaw and Warburton, Front Biosci, 2004, 9, 110-116; Yenari, Adv Exp Med Biol, 2002, 513, 281-299; Kelly and Yenari, Curr Res Med Opin, 2002, 18 Suppl 2, s55-60; Lee, et al., Exp Neurol, 2001, 170(1), 129-139; Klettner, ibid; Klettner and Herdegen, Br J Pharmacol, 2003, 138(5), 1004-1012); 심근(Marber, M.S., et al. (1995) J. Clin. Invest. 95:1446-1456; Plumier, J.C., et al. (1995) J. Clin. Invest. 95:1854-1860; Radford, N.B., et al. (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93(6): 2339-2342; Voss, et al., Am J Physiol Heart Circ Physiol 285: H687-H692, 2003); 간 조직(Doi, et al., Hepatogastroenterology. 2001 Mar-Apr;48(38):533-40; Gao, et al. World J Gastroenterol 2004;10(7):1019-1027); 골격근(Lepore et al., Cell Stress & Chaperones, 2001, 6(2), 93-96); 콩팥조직(Chen, et al., Kidney Int. 1999; 56: 1270-1273; Beck, et al., Am J Physiol Renal Physiol 279: F203-F215, 2000.); 폐 조직(Hiratsuka, et al., J Heart Lung Transplant. 1998 Dec;17(12):1238-46); 췌장 조직(Bellmann, et al., J Clin Invest. 1995 June; 95(6): 2840-2845) 등을 포함하는 다양한 조직에 영향을 미친다.
- <7> 뉴런을 손상시키는 발작 컨디션은 예를 들어 간질성 발작(Yenari, ibid; Blondeau, et al. Neuroscience 2002, 109(2), 231-241); 또는 화학적으로 유도된 발작(Tsuchiya, et al., Neurosurgery, 2003, 53(5), 1179-1187)을 포함한다.
- <8> 열적 스트레스는 열, 열사병 등과 같은 고체온 컨디션(Barclay and Robertson, J Neurobiol, 2003 56(4), 360-271; Sato, et al., Brain Res, 1996, 740(1-2), 117-123); 및 저체온증(Kandor and Goldberg, Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 May 13; 94(10): 4978-4981)을 포함한다.
- <9> 노화는 평활근 세포에 영향을 미치는 죽상동맥경화증과 같은 컨디션을 포함한다(Minowada, G. and Welch, W.J. (1995) J. Clin. Invest. 95:3-12; Johnson, A.J., et al. (1995) Arterio. Thromb. Vasc. Biol. 15(1):27-36.).
- <10> 다른 컨디션은 예를 들어, 자외선이 젖과 동물의 섬유아세포와 같은 조직에 주는 방사선 손상(Simon, M.M., et al. (1995) J. Clin. Res. 95(3): 926-933), 및 망막 세포에 주는 빛 손상(Yu, et, al, Molecular Vision

2001; 7:48-56)을 포함한다.

- <11> 외상은 예를 들어 기계적 상해, 예를 들어 녹내장 내 망막신경절에 가해지는 압력 손상(Ishii, et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(5), 1982-1992)을 포함한다.
- <12> 독성 컨디션은 화학약품 또는 생화학약품, 예를 들어 메탐페타민(Malberg & Seiden, Poster "MDMA Administration Induces Expression of HSP70 in the Rat Brain" Society for Neuroscience Annual Meeting, New Orleans, LA, October 25-30, 1997); 항레트로바이러스성 HIV 요법(antiretroviral HIV therapeutics)(Keswani, et al., Annals Neurology, 2002, 53(1), 57-64); 중금속, 아미노산 유사체, 화학적 산화제, 에탄올, 글루타메이트, 및 다른 독소(Ashburner, M. and Bonner, J.J. (1979) Cell: 17:241-254; Lindquist, S. (1986) Ann. Rev. Biochem. 55:1151-1191; Craig, E.A. (1985) Crit. Rev. Biochem. 18(3):239-280; Morimoto, et al., In: The Biology of Heat Shock Proteins and Molecular Chaperone, (1994) pp. 417-455. Cold Spring Harbor Laboratory Press. Cold Spring Harbor, N.Y.) 등의 투약을 포함한다.
- <13> 따라서, Hsp70에 반응하는 장애를 치료하기 위해서 Hsp70의 발현을 증가시키는 새로운 방법에 대한 요구가 있다.
- <14> 세포외 Hsp70 및 막 결합 Hsp70가 선천적 면역체계의 활성화에 중요한 역할을 한다는 것이 밝혀졌다. 단핵세포는 용해가능한 Hsp70 단백질에 반응하여 염증전 사이토카인을 분비한다는 것이 밝혀졌으며, 막 결합 Hsp70은 자연 살상 세포에 의한 세포 용해 공격에 타겟 구조를 제공한다는 것이 밝혀졌다.
- <15> 일종의 백혈구인 자연 살상(NK) 세포는 신체의 면역체계의 중요한 구성요소가 된다고 알려져있다. NK 세포의 특징적인 기능이 사전 면역조치 없는 자발적 세포독성이기 때문에, NK 세포는 면역체계 내 방어의 제1선이 될 수 있고, 암 세포 및 감염성 질환을 공격하는 역할을 있다고 여겨진다. 면역결핍 질환, 노화, 독소 노출, 자궁내막증 등과 같은 많은 컨디션은 대상의 NK 세포 활성이 낮아지게 하거나 또는 NK 세포가 기능장애가 되게 할 수 있다.
- <16> 예를 들어, 만성피로증후군(만성 피로 면역 기능장애 증후군) 또는 앱스타인바 바이러스(Epstein-Barr virus), 바이러스성 질환 후 피로 증후군(post viral fatigue syndrome), 이식 후 증후군(post-transplantation syndrome) 또는 숙주-이식편 질환(host-graft disease), 항암제 또는 산화질소 신타아제 저해제와 같은 약에의 노출, 자연 노화, 및 중증 복합 면역결핍병, 가변성 면역결핍 증후군 등과 같은 다양한 면역결핍 컨디션과 같은 컨디션에서 대상은 감소된 또는 부족한 NK 세포 활성을 가질 수 있다(Caligiuri M, Murray C, Buchwald D, Levine H, Cheney P, Peterson D, Komaroff AL, Ritz J. Phenotypic and functional deficiency of natural killer cells in patients with chronic fatigue syndrome. Journal of Immunology 1987; 139: 3306-13; Morrison LJA, Behan WHM, Behan PO. Changes in natural killer cell phenotype in patients with post-viral fatigue syndrome. Clinical and Experimental Immunology 1991; 83: 441-6; Klingemann, HG Relevance and Potential of Natural Killer Cells in Stem Cell Transplantation Biology of Blood and Marrow Transplantation 2000;6:90-99; Ruggeri L, Capanni M, Mancusi A, Aversa F, Martelli MF, Velardi A. Natural killer cells as a therapeutic tool in mismatched transplantation. Best Pract Res Clin Haematol. 2004 Sep;17(3):427-38; Cifone MG, Ulisse S, Santoni A. Natural killer cells and nitric oxide. Int Immunopharmacol. 2001 Aug;1(8):1513-24; Plackett TP, Boehmer ED, Faunce DE, Kovacs EJ. Aging and innate immune cells. J Leukoc Biol. 2004 Aug;76(2):291-9. Epub 2004 Mar 23; Alpdogan O, van den Brink MR. IL-7 and IL-15: therapeutic cytokines for immunodeficiency. Trends Immunol. 2005 Jan;26(1):56-64; Heusel JW, Ballas ZK. Natural killer cells: emerging concepts in immunity to infection and implications for assessment of immunodeficiency. Curr Opin Pediatr. 2003 Dec;15(6):586-93; Hacein-Bey-Abina S, Fischer A, Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of X-linked severe combined immunodeficiency. Int J Hematol. 2002 Nov;76(4):295-8; Baumert E, Schlesier M, Wolff-Vorbeck G, Peter HH. Alterations in lymphocyte subsets in variable immunodeficiency syndrome Immun Infekt. 1992 Jul;20(3):73-5.).
- <17> NK 세포는 박테리아, 바이러스, 균, 원생동물 기생충, 복합 감염, 예를 들어, 복합 박테리아/바이러스 감염 등과 같은 광범위한 범위의 감염성 병원체에 대해 활성을 가진다고 알려져 있다. NK 세포는 병원체가 대상 세포, 예를 들어, 상당한 부분의 바이러스 및 세포내 감염을 형성할 수 있는 많은 다른 병원체 안에서 복제하는 세포내 감염과 싸우는데 특히 중요하다고 여겨지고 있다.

- <18> 예를 들어, 크립토코쿠스 네오포르만스 (*Cryptococcus neoformans*), 피부사상균, 예를 들어, 트리코포톤 러브럼 (*Trichophyton rubrum*), 캔디다 알비칸스(*Candida albicans*), 콕시디오이데스 임미티스(*Coccidioides immitis*), 파라콕시디오이데스 브라실리엔시스(*Paracoccidioides brasiliensis*) 등과 같은 광범위한 범위의 균감염이 NK 세포의 타겟이 된다고 보고되고 있다(Hidore MR, Mislan TW, Murphy JW. Responses of murine natural killer cells to binding of the fungal target *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun.* 1991 Apr;59(4):1489-99; Akiba H, Motoki Y, Satoh M, Iwatsuki K, Kaneko F; Recalcitrant trichophytic granuloma associated with NK-cell deficiency in a SLE patient treated with corticosteroid. *Eur J Dermatol.* 2001 Jan-Feb;11(1):58-62; Mathews HL, Witek-Janusek L. Antifungal activity of interleukin-2-activated natural killer (NK1.1+) lymphocytes against *Candida albicans*. *J Med Microbiol.* 1998 Nov;47(11):1007-14; Ampel NM, Bejarano GC, Galgiani JN. Killing of *Coccidioides immitis* by human peripheral blood mononuclear cells. *Infect Immun.* 1992 Oct;60(10):4200-4; Jimenez BE, Murphy JW. In vitro effects of natural killer cells against *Paracoccidioides brasiliensis* yeast phase. *Infect Immun.* 1984 Nov;46(2):552-8.).
- <19> 또한 NK 세포의 타겟이 되는 것은 박테리아, 특히 세포내 박테리아, 예를 들어 마이코박테리움 투베르클로시스 (*Mycobacterium tuberculosis*), 마이코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*), 리스테리아 모노사이토제네스 (*Listeria monocytogenes*), 인간 면역결핍 바이러스(human immunodeficiency virus), 헤르페스바이러스 (herpesviruses), 간염 등과 같은 많은 다른 바이러스들, 및 바이러스/박테리아 공동-감염이다(Esin S, Batoni G, Kallenius G, Gaines H, Campa M, Svenson SB, Andersson R, Wigzell H. Proliferation of distinct human T cell subsets in response to live, killed or soluble extracts of *Mycobacterium tuberculosis* and *Myco. avium*. *Clin Exp Immunol.* 1996 Jun;104(3):419-25; Kaufmann SH. Immunity to intracellular bacteria. *Annu Rev Immunol.* 1993;11:129-63; See DM, Khemka P, Sahl L, Bui T, Tilless JG. The role of natural killer cells in viral infections. *Scand J Immunol.* 1997 Sep;46(3):217-24; Brenner BG, Dascal A, Margolese RG, Wainberg MA. Natural killer cell function in patients with acquired immunodeficiency syndrome and related diseases. *J Leukoc Biol.* 1989 Jul;46(1):75-83; Kottilil S. Natural killer cells in HIV-1 infection: role of NK cell-mediated non-cytolytic mechanisms in pathogenesis of HIV-1 infection. *Indian J Exp Biol.* 2003 Nov;41(11):1219-25; Herman RB, Koziel MJ. Natural killer cells and hepatitis C: is losing inhibition the key to clearance? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004 Dec;2(12):1061-3; Beadling C, Slifka MK. How do viral infections predispose patients to bacterial infections? *Curr Opin Infect Dis.* 2004 Jun;17(3):185-91).
- <20> 게다가, NK 세포는 톡소플라스마증, 트리파노소마증, 리슈마니아증, 및 말라리아를 포함한 원충성 감염, 특히 세포내 감염과 싸운다(Korbel DS, Finney OC, Riley EM. Natural killer cells and innate immunity to protozoan pathogens. *Int J Parasitol.* 2004 Dec;34(13-14):1517-28; Ahmed JS, Mehlhorn H. Review: the cellular basis of the immunity to and immunopathogenesis of tropical theileriosis. *Parasitol Res.* 1999 Jul;85(7):539-49; Osman M, Lausten SB, El-Sefi T, Boghdadi I, Rashed MY, Jensen SL. Biliary parasites. *Dig Surg.* 1998;15(4):287-96; Gazzinelli RT, Denkers EY, Sher A. Host resistance to *Toxoplasma gondii*: model for studying the selective induction of cell-mediated immunity by intracellular parasites. *Infect Agents Dis.* 1993 Jun;2(3):139-49; Askonas BA, Bancroft GJ. Interaction of African trypanosomes with the immune system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1984 Nov 13;307(1131):41-9; Allison AC, Eugui EM. The role of cell-mediated immune responses in resistance to malaria, with special reference to oxidant stress. *Annu Rev Immunol.* 1983;1:361-92.).
- <21> NK 세포는 막 결합 Hsp70를 제시하는 암 세포를 공격하는 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. 막 결합 Hsp70이 NK 세포의 표면에서 CD94 리셉터에 결합하여 그들로 하여금 많은 양의 효소, 막 결합 Hsp70와의 상호작용을 통해 종양 세포 내에 들어가서 세포사멸을 유도하는 것으로 생각되는 그랜자임 B(granzyme B),를 생산하고 분비하도록 한다고 여겨지고 있다(Radons and Multhoff, Exerc. Immunol. Rev. (2005), 11:17-33 참조). 따라서, 암 및 NK 유도에 반응하는 다른 장애의 치료를 위해서 NK 세포 활성을 증가시키기 위한 유효한 처리법에 대한 긴급한 요구가 있다.

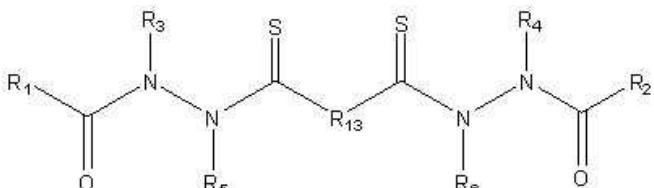
발명의 상세한 설명

<22> 발명의 요약

<23> 본 발명의 임의의 화합물은 세포 내 Hsp70 생산을 유도하고 그로 인해 세포질 안 및 세포 표면 상의 Hsp70의 레벨을 증가시킨다. 게다가, 본 발명의 임의의 화합물은 다제내성 암세포주(multi-drug resistant cancer cell lines)를 포함한 암 세포주에 세포독성을 나타내며, 택솔(Taxol) 및 탁산(taxane) 유사체의 항-종식성 및 세포 사멸 활성(항암 활성)을 증가시킨다.

<24> 일 실시예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I) 또는 그의 호변체, (tautomers), 약학적으로 허용가능한 염(pharmaceutically acceptable salts), 용매화합물(solvates), 포접화합물(clathrates), 또는 프로드러그(prodrugs)로 표시되며:

<25> 화학식 (I)



<26>

<27> 상기 식에서,

<28> R₁ 및 R₂는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 할로, 니트로, 시아노, 구아나디노, -OR₁₇, -NR₁₉R₂₀, -C(O)R₁₇, -C(O)OR₁₇, -OC(O)R₁₇, -C(O)NR₁₉R₂₀, -NR₁₈C(O)R₁₇, -OP(O)(OR₁₇)₂, -SP(O)(OR₁₇)₂, -SR₁₇, -S(O)pR₁₇, -OS(O)pR₁₇, -S(O)pOR₁₇, -NR₁₈S(O)pR₁₇, 또는 -S(O)pNR₁₉R₂₀이고;

<29> R₃ 및 R₄는 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이며;

<30> R₅ 및 R₆는 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이고;

<31> R₁₃은 공유결합, 또는 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬렌기이며;

<32> R₁₇ 및 R₁₈은, 각각의 경우, 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테르아랄킬이고;

<33> R₁₉ 및 R₂₀은, 각각의 경우, 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬, 또는 선택적으로 치환된 헤�테르아랄킬이거나; 또는 R₁₉ 및 R₂₀은 그들에 결합된 질소와 함께 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴을 형성하며;

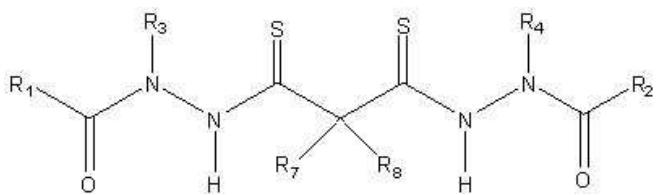
<34> p는 1 또는 2이다.

<35> 화학식 (I)의 화합물의 한 실시예에서, R₁₃이 -CH₂- , R₃ 및 R₄가 모두 페닐이고 R₅ 및 R₆가 모두 -H일 때, R₁ 및 R₂가 모두 페닐은 아니다.

<36> 화학식 (I)의 화합물의 한 실시예에서, R₁₃이 -CH₂- , R₃ 및 R₄가 모두 페닐이고 R₅ 및 R₆가 모두 -H일 때, R₁ 및 R₂가 모두 메틸은 아니다.

<37> 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (II)로 표시되며:

<38> 화학식 (II)



<39>

<40> 상기 식에서,

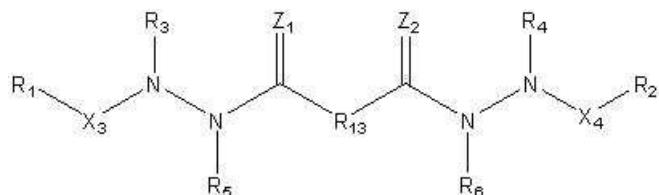
<41> R₇ 및 R₈은 각각 독립적으로 -H 또는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 또는 R₇이 -H이고 R₈이 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

<42> R₁, R₂, R₃, 및 R₄는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

<43> 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (III) 또는 (IV) 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그로 표시되며:

<44>

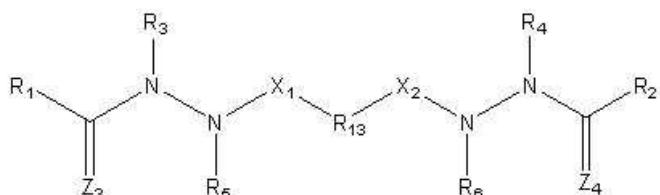
화학식 (III)



<45>

<46>

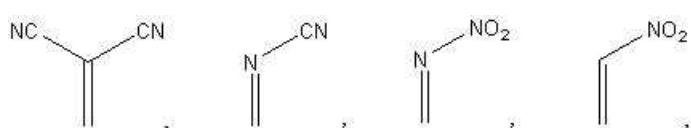
화학식 (IV)



<47>

<48>

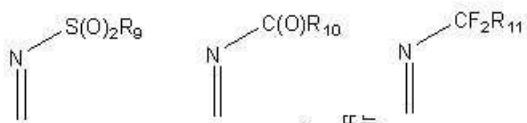
<49> 상기 식에서,



<50>

X₁, X₂, X₃ 및 X₄는

로 이루어진 군에서 독립적으



로 선택되며;

<51> Z_1, Z_2, Z_3 , 및 Z_4 는 각각 독립적으로 0 또는 S이고;

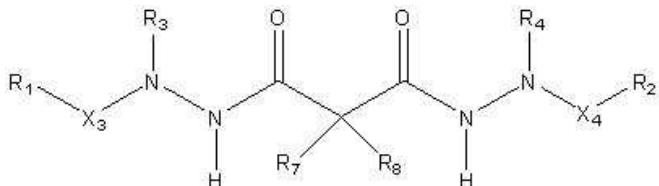
<52> R_9, R_{10} , 및 R_{11} 는 각각 독립적으로 -H, -NR₁₉R₂₀, 할로, -OR₁₇, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이며;

<53> $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$, 및 R_{13} 은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

<54> 화학식 (III)의 화합물의 한 실시예에서, R_1 및 R_2 는 -OH, -SH, 또는 -NH₂가 아니다.

<55> 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (V)로 표시되며:

<56> 화학식 (V)

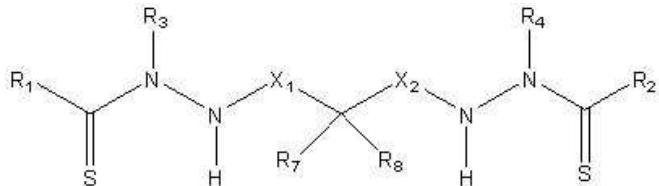


<57>

<58> 상기 식에서, R_1, R_2, R_3 , 및 R_4 는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같고, X_3 및 X_4 는 화학식 (III)에서 정의된 바와 같으며, R_7 및 R_8 은 화학식 (II)에서 정의된 바와 같다.

<59> 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (VI)으로 표시되며:

<60> 화학식 (VI)



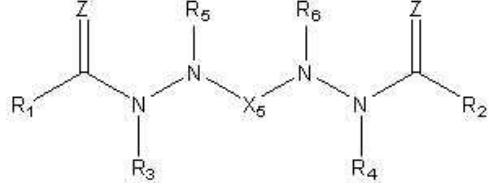
<61>

<62>

<63> 상기 식에서, R_1, R_2, R_3 , 및 R_4 는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같고, X_1 및 X_2 는 화학식 (IV)에서 정의된 바와 같으며, R_7 및 R_8 은 화학식 (II)에서 정의된 바와 같다.

<64> 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (VII) 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그로 표시되며:

<65> 화학식 (VII):



<66>

<67> 상기 식에서,

<68> 각각의 Z는 독립적으로 0 또는 S이고;

<69> X_5 는 $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-P(O)(OR_{12})-$, $-S(O)_2R_{13}S(O)_2-$, $-S(O)_2OS(O)_2-$, $-S(O)_2SS(O)_2-$, $-S(O)_2N(R_5)S(O)_2-$, $-P(O)(OR_{12})R_{13}P(O)(OR_{12})-$, $P(O)(OR_{12})OP(O)(OR_{12})-$, $-P(O)(OR_{12})SP(O)(OR_{12})-$, 또는 $-P(O)(OR_{12})N(R_5)P(O)(OR_{12})-$

이며;

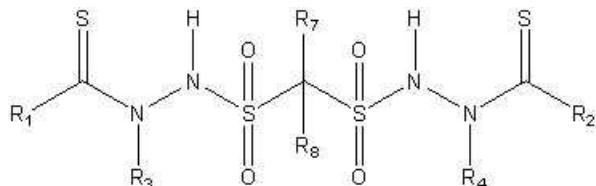
<70> R₁₂는 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는 할로이고;

<71> R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, 및 R₁₃은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

<72> 화학식 (VII)의 화합물의 일 실시예에서, Z₃ 또는 Z₄ 중 어느 하나가 0이면, R₁ 또는 R₂는 -OR₁₇이 아니다. 화학식 (VII)의 화합물의 일 실시예에서, Z가 0이면, R₁ 또는 R₂는 -OR₁₇ 또는 -NR₁₉R₂₀가 아니다

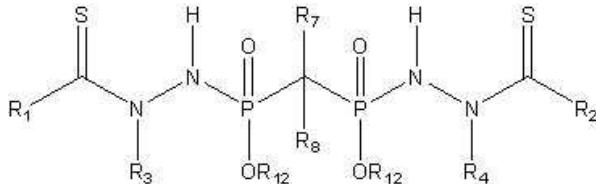
<73> 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (VIII) 또는 (IX)로 표시되며:

<74> 화학식 (VIII)



<75>

<76> 화학식 (IX)



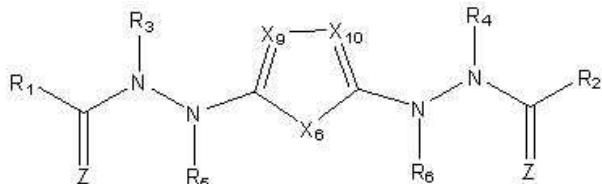
<77>

<78>

<79> 상기 식에서, R₁, R₂, R₃, 및 R₄는 화학식 (I)에 정의된 바와 같고, R₇ 및 R₈은 화학식 (II)에 정의된 바와 같으며, R₁₂는 화학식 (VII)에 정의된 바와 같다.

<80> 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (X) 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그로 표시되며:

<81> 화학식 (X)



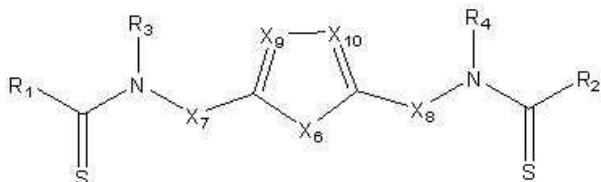
<82>

<83>

<84> 상기 식에서, X₆는 -O-, -S-, -N(R₅)-, 또는 -C(R₅)₂-이며; X₉ 및 X₁₀은 독립적으로 -C(R₅)-이며; R₁, R₂, R₃, 및 R₄는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다. Z는 화학식 (VII)에서 정의된 바와 같다.

<85> 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (XI) 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그로 표시되며:

<86> 화학식 (XI)



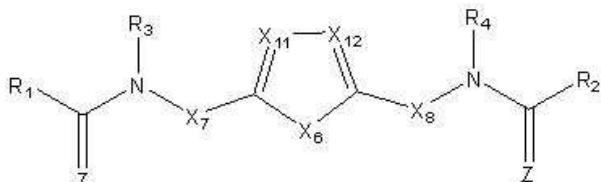
<87>

<88>

<89> 상기 식에서, X_6 는 $-O-$, $-S-$, $-N(R_5)-$, 또는 $-C(R_5)_2-O$ 이고, X_7 및 X_8 은 독립적으로 $-O-$, $-S-$, $-N(R_5)-$, 또는 $-C(R_5)_2-O$ 이며, R_2 , R_3 , 및 R_4 는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다. X_9 및 X_{10} 은 화학식 (X)에서 정의된 바와 같다.

<90> 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (XII) 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그로 표시되며:

<91>

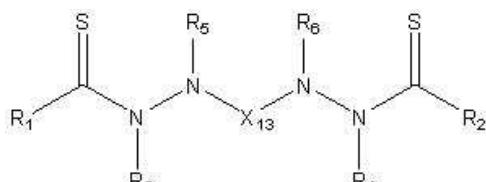


<92>

<93> 상기 식에서, X_{11} 및 X_{12} 는 독립적으로 $-C(R_5)-$ 또는 $-N-$ 이다(단, X_{11} 또는 X_{12} 중 하나 이상이 $-N-$ 이다). X_7 및 X_8 은 화학식 (XI)에 정의된 바와 같다. R_1 , R_2 , R_3 , 및 R_4 는 화학식 (I)에 정의된 바와 같다. Z 는 화학식 (VII)에 정의된 바와 같다.

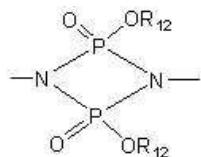
<94> 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (XIII) 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그로 표시되며:

<95>



963

<97> 상기 식에서, X_{13} 은 $-C(O)-$; $-S(O)_2-$, $-P(O)(OR_{12})-$, $-S(O)_2R_{13}S(O)_2-$, $-S(O)_2OS(O)_2-$, $-S(O)_2SS(O)_2-$, $-S(O)_2N(R_5)S(O)_2-$, $-P(O)(OR_{12})R_{13}P(O)(OR_{12})-$, $P(O)(OR_{12})OP(O)(OR_{12})-$, $-P(O)(OR_{12})SP(O)(OR_{12})-$, $-C(O)R_{13}S(O)_2-$, $-C(O)(=NNHR_{26})C(O)-$, $-S(O)_2NR_{27}C(O)-$ 또는 $-P(O)(OR_{12})N(R_5)P(O)(OR_{12})-$ 이다. R_5 및 R_6 는 독립적으로 $-H$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이거나, 또는 R_5 및 R_6 는 그들에 결합된 질소원자들 및 X_{13} 과 함께 하기 령 구조를 형성한다:



-08-

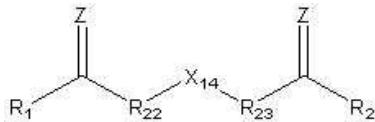
<99> R₂₆는 선택적으로 치환되어 알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐기이다. R₂₇은 -H 또는 선택적으로 치환된

알킬기이다. R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{12} 및 R_{13} 은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

<100> 화학식 (XIII)의 화합물의 일 실시예에서, R_3 , R_4 , R_5 , 및 R_6 가 모두 $-H$ 이면, R_1 또는 R_2 중 어느 하나도 $-OR_{17}$, $-NR_{19}R_{20}$, $-NR_{18}C(O)R_{17}$, 또는 페닐이 아니다.

<101> 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (XIV) 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그로 표시되며:

<102> 화학식 (XIV)



<103>

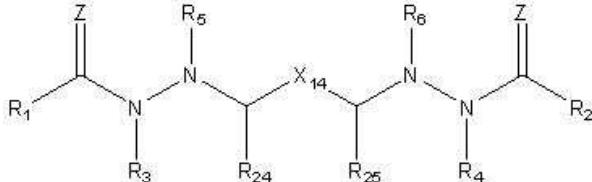
<104>

<105> 상기 식에서, X_{14} 는 $-C(O)-$; $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-P(O)(OR_{12})-\circ$ 고; R_{22} 및 R_{23} 은 각각 독립적으로 $-N(R_5)-N(R_5)-C(R_5)_2-$ 또는 $-C(R_5)_2-N(R_5)-N(R_5)-\circ$ 이며; R_1 및 R_2 는 화학식 (I)에 정의된 바와 같다.

<106> 화학식 (XIV)의 화합물의 일 실시예에서, 모든 Z기가 0이고 X_{14} 이 $-C(O)-$ 이면, R_1 또는 R_2 중 어느 하나도 $-OR_{17}$ 은 아니다.

<107> 일 실시예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (XV) 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그로 표시되며:

<108> 화학식 (XV)



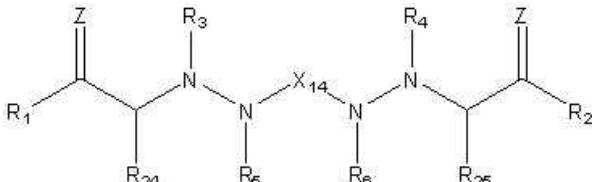
<109>

<110>

<111> 상기 식에서, R_{24} 및 R_{25} 는 독립적으로 $-H$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 및 Z 는 화학식 (I)에 정의된 바와 같다. X_{14} 는 화학식 (XIV)에 정의된 바와 같다.

<112> 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (XVI) 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그로 표시되며:

<113> 화학식 (XVI):



<114>

<115>

<116> 상기 식에서, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , 및 Z 는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다. X_{14} 는 화학식 (XIV)에서 정의된 바와 같다. R_{24} 및 R_{25} 는 화학식 (XV)에서 정의된 바와 같다.

<117> 본 발명의 다른 실시예는 본 발명의 화합물, 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물이다. 상기 약학적 조성물은 치료법에, 예를 들어 항증식제(예를 들어, 항암제)로써 사용될 수 있다. 게다가, 상기 약학적 조성물은 Hsp70 유도에 반응하는 장애를 치료하기 위한 치료법에 사용될 수 있거나, 또는 상기 약학적 조성물은 박테리아 감염, 균 감염, 바이러스 감염, 또는 기생충 감염과 같은 자연살상세포유도에 반응하는 장애를 치료하기 위한 치료법에 사용될 수 있다.

<118> 본 발명은 또한 암과 같은 증식성 질환이 있는 대상을 치료하는 방법을 제공하는 것이다. 상기 방법은 본 발명의 화합물, 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그의 유효량을 상기 대상에 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 화합물, 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그는 단일-요법으로써 투여될 수 있거나(즉, 항증식성 약만이 상기 대상에 투여됨) 또는 하나 이상의 다른 항암성 약과 동시-투여된다. 일 실시예에서, 본 발명의 화합물, 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그는 Taxol® 또는 탁산 유도체(taxane derivative)와 함께 투여된다.

<119> 개체 내의 암과 같은 증식성 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서 본 발명의 화합물, 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그의 용도가 본 발명에 또한 제공되어 있다.

<120> 본 발명은 또한 알츠하이머병, 헌팅턴 병, 파킨슨 병, 및 근위축성측삭경화증과 같은 Hsp70 반응성 장애를 가진 대상을 치료하기 위한 방법을 제공하는 것이다. 상기 방법은 본 발명의 화합물, 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그의 유효량을 상기 대상에 투여하는 것을 포함한다.

<121> 개체 내의 알츠하이머병, 헌팅턴 병, 파킨슨 병, 및 근위축성측삭경화증과 같은 Hsp70 유도 반응 장애용 약제의 제조에 있어서 본 발명의 화합물, 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그의 용도가 본 발명에 또한 제공되어 있다.

<122> 본 발명은 또한 박테리아 감염, 균 감염, 바이러스 감염 또는 기생충 감염과 같은 자연살상세포 반응성 장애를 가진 대상을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 본 발명의 화합물, 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그의 유효량을 상기 대상에 투여하는 것을 포함한다.

<123> 개체 내의 박테리아 감염, 균 감염, 바이러스 감염, 또는 기생충 감염과 같은 자연살상세포 유도 반응성 장애용 약제의 제조에 있어서 본 발명의 화합물, 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그의 용도가 본 발명에 또한 제공되어 있다.

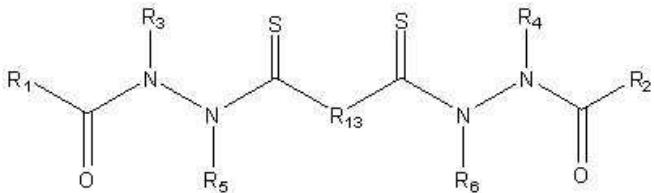
<124> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 제조방법을 제공한다.

<125> 본 발명의 화합물 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그는 단독으로 또는 다른 항암제와 조합하여 다제내성이 생긴 암을 포함한 암과 같은 증식성 장애를 치료하는데 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 다른 약 처방계획(regimen)이 실패했거나 또는 효과가 없게 된 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 추가적으로, 본 발명의 화합물은 택솔 또는 탁산 유사물과 같은 다른 항암약제와 조합하여 사용될 때 특히 효과적이다.

발명의 상세한 설명

<127> 일 실시예에서, 본 발명은 하기에 나타낸 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그를 제공하며:

<128> 화학식 (I)



<129>

<130>

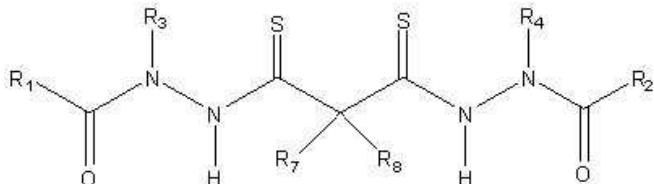
<131> 상기 식에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, 및 R₁₃은 상기에서 정의된 바와 같다.

<132> 화학식 (I)의 화합물의 일 실시예에서, R₁₃이 -CH₂-, R₃ 및 R₄가 모두 페닐이고 R₅ 및 R₆ 가 모두 -H이면, R₁ 및 R₂가 모두 페닐은 아니다.

<133> 화학식 (I)의 화합물의 일 실시예에서, R₁₃이 -CH₂-, R₃ 및 R₄가 모두 페닐이고 R₅ 및 R₆가 모두 -H이면, R₁ 및 R₂가 모두 메틸은 아니다.

<134> 일 실시예에서, 본 발명은 하기에 나타낸 바와 같은 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그를 제공하며:

<135> 화학식 (II)



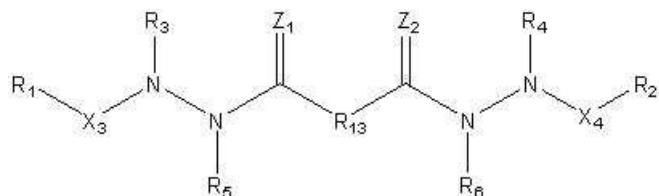
<136>

상기 식에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, 및 R₈은 상기에서 정의된 바와 같다.

<138> 일 실시예에서, 본 발명은 하기에 나타낸 바와 같은 화학식 (III) 및 화학식 (IV)의 화합물 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그를 제공하며:

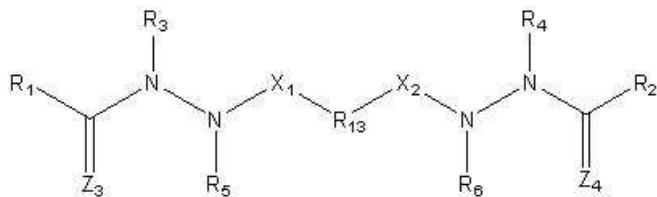
<139>

화학식 (III)



<140>

화학식 (IV)



<142>

<143>

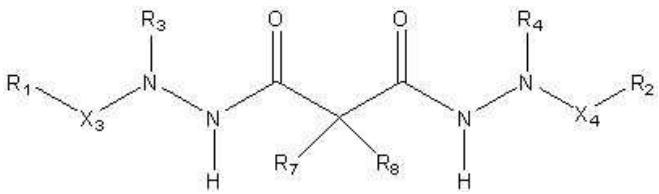
<144> 상기 식에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₃, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, X₁, X₂, X₃ 및 X₄ 는 상기에서 정의된 바와 같다.

<145> 화학식 (III)의 화합물의 일 실시예에서, R₁ 및 R₂는 -OH, -SH, 또는 -NH₂가 아니다.

<146> 일 실시예에서, 본 발명은 하기에 나타낸 바와 같은 화학식 (V)의 화합물 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그를 제공하며:

<147>

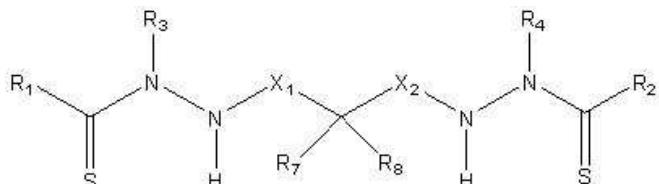
화학식 (V)



<149> 상기 식에서, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , X_3 및 X_4 는 상기에서 정의된 바와 같다.

<150> 일 실시예에서, 본 발명은 하기에 나타낸 바와 같은 화학식 (VI)의 화합물 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그를 제공하며:

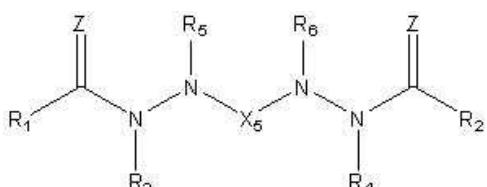
<151> 화학식 (VI)



<154> 상기 식에서, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , X_1 및 X_2 는 상기에서 정의된 바와 같다.

<155> 일 실시예에서, 본 발명은 하기에 나타낸 바와 같은 화학식 (VII)의 화합물 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그를 제공하며:

<156> 화학식 (VII)

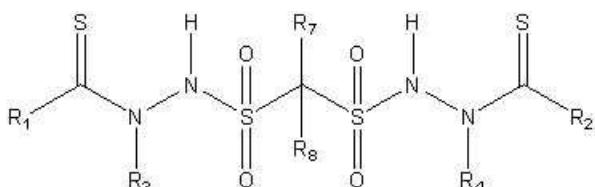


<158> 상기 식에서, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , 및 X_5 는 상기에서 정의된 바와 같다.

<159> 화학식 (VII)의 화합물의 일 실시예에서, Z_3 또는 Z_4 중 어느 하나가 0이면, R_1 또는 R_2 는 $-\text{OR}_{17}$ 이 아니다. 화학식 (VII)의 화합물의 일 실시예에서, Z 가 0이면, R_1 또는 R_2 는 $-\text{OR}_{17}$ 또는 $-\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$ 이 아니다.

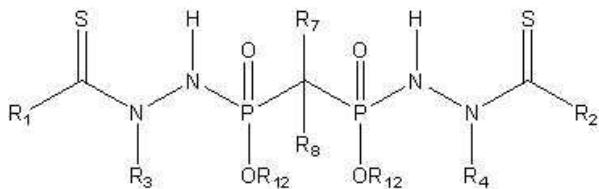
<160> 일 실시예에서, 본 발명은 하기에 나타낸 바와 같은 화학식 (VIII) 또는 (IX)의 화합물 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그를 제공하며:

<161> 화학식 (VIII)



<163>

화학식 (IX)



<164>

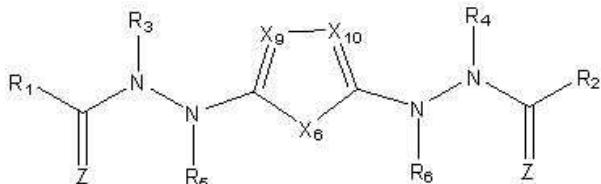
상기 식에서, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 및 R_{12} 은 상기에서 정의된 바와 같다.

<165>

일 실시예에서, 본 발명은 하기에 나타낸 바와 같은 화학식 (X)의 화합물 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그를 제공하며:

<167>

화학식 (X)



<168>

상기 식에서, X_6 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , 및 Z 는 상기에서 정의된 바와 같다.

<169>

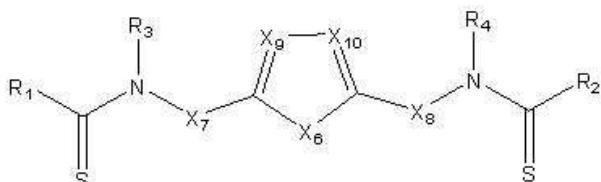
화학식 (X)의 화합물의 일 실시예에서, Z 가 0이면, R_1 또는 R_2 는 $-\text{OR}_{17}$ 이 아니다.

<170>

일 실시예에서, 본 발명은 하기에 나타낸 바와 같은 화학식 (XI)의 화합물 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그를 제공하며:

<171>

화학식 (XI)



<172>

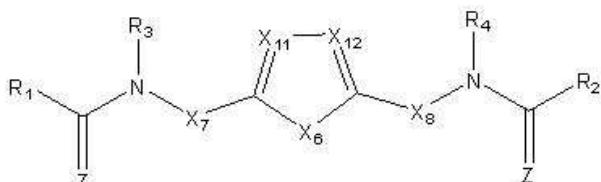
상기 식에서, X_6 , X_7 , X_8 , R_2 , R_3 , 및 R_4 는 상기에서 정의된 바와 같다.

<173>

일 실시예에서, 본 발명은 하기에 나타낸 바와 같은 화학식 (XII)의 화합물 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그를 제공하며:

<174>

화학식 (XII)



<175>

상기 식에서, X_{11} , X_{12} , X_7 , X_8 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 및 Z 는 상기에서 정의된 바와 같다.

<176>

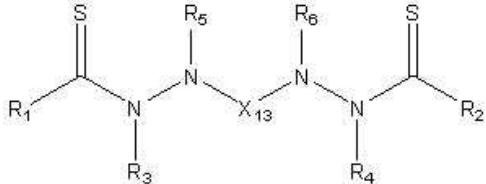
<182> 화학식 (XII)의 화합물의 일 실시예에서, X_{11} 또는 X_{12} 중 하나 이상이 $-N-$ 이다.

<183> 화학식 (XII)의 화합물의 일 실시예에서, 모든 Z기가 0이면, R_1 또는 R_2 중 어느 하나도 $-OR_{17}$ 이 아니다.

<184> 화학식 (XII)의 화합물의 일 실시예에서, 모든 Z기가 0이고 X_7 및 X_8 이 모두 $-CH_2-$ 이면, R_1 또는 R_2 중 어느 하나도 $-NR_{19}R_{20}$, 또는 페닐이 아니다.

<185> 일 실시예에서, 본 발명은 하기에 나타낸 바와 같은 화학식 (XIII)의 화합물 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그를 제공하며:

<186> 화학식 (XIII)



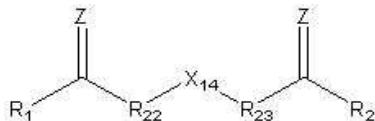
<187>

상기 식에서, X_{13} , R_1 , R_2 , R_3 , 및 R_4 는 상기에서 정의된 바와 같다.

<189> 화학식 (XIII)의 화합물의 일 실시예에서, R_3 , R_4 , R_5 , 및 R_6 가 모두 $-H$ 이면, R_1 또는 R_2 중 어느 하나도 $-OR_{17}$, $-NR_{19}R_{20}$, $-NR_{18}C(O)R_{17}$, 또는 페닐이 아니다.

<190> 일 실시예에서, 본 발명은 하기에 나타낸 바와 같은 화학식 (XIV)의 화합물 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그를 제공하며:

<191> 화학식 (XIV)



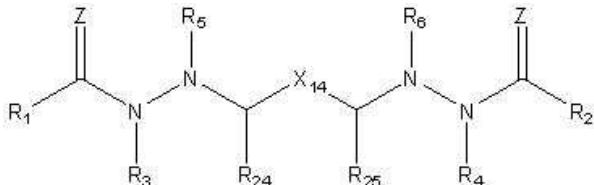
<192>

상기 식에서, X_{14} , R_{22} , R_{23} , R_1 및 R_2 는 상기에서 정의된 바와 같다.

<194> 화학식 (XIV)의 화합물의 일 실시예에서, 모든 Z기가 0이고 X_{14} 가 $-C(O)-$ 이면, R_1 또는 R_2 중 어느 하나도 $-OR_{17}$ 이 아니다.

<195> 일 실시예에서, 본 발명은 하기에 나타낸 바와 같은 화학식 (XV)의 화합물 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그를 제공하며:

<196> 화학식 (XV)

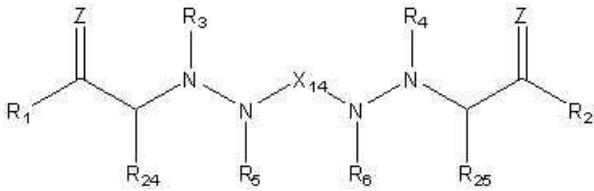


<197>

상기 식에서, R_{24} , R_{25} , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , Z 및 X_{14} 는 상기에서 정의된 바와 같다.

<200> 일 실시예에서, 본 발명은 하기에 나타낸 바와 같은 화학식 (XVI)의 화합물 또는 그의 호변체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 프로드러그를 제공하며:

<201> 화학식 (XVI)



<202>

<203>

<204> 상기 식에서, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , Z , X_{14} , R_{24} 및 R_{25} 는 상기에서 정의된 바와 같다.

<205>

화학식 (I) 내지 (XVI)으로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, R_1 및 R_2 는 각각 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 한 측면에서, R_1 및 R_2 는 각각 치환 또는 비치환된 페닐기이다. 한 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 페닐이다. 다른 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 4-시아노페닐이다. 다른 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 4-메톡시페닐이다. 또 다른 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 2,5-디메톡시페닐이다. 다른 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 3-시아노페닐이다. 또 다른 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 3-플루오로페닐이다. 다른 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 4-클로로페닐이다. 또 다른 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 2-디메톡시페닐이다. 다른 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 3-메톡시페닐이다. 한 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 2,3-디메톡시페닐이다. 다른 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 2,5-디플루오로페닐이다. 또 다른 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 2,5-디클로로페닐이다. 다른 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 2,5-디메틸페닐이다.

<206>

화학식 (I) 내지 (XVI)으로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, R_1 및 R_2 는 모두 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이다. 한 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 하나 이상의 알킬기에 의해 선택적으로 치환된 C3-C8 사이클로알킬기다. 다른 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 사이클로프로필 또는 1-메틸사이클로프로필이다. 한 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 사이클로프로필이다. 또 다른 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 1-메틸사이클로프로필이다. 다른 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 2-페닐사이클로프로필이다. 다른 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 1-페닐사이클로프로필이다. 또 다른 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 사이클로부틸이다. 다른 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 사이클로펜틸이다. 다른 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 사이클로헥실이다. 또 다른 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 메틸이다. 다른 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 메틸이다. 한 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 *t*-부틸이다. 다른 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 에틸이다. 또 다른 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 *n*-프로필이다. 다른 측면에서, R_1 및 R_2 는 할로알킬이다.

<207>

화학식 (I) 내지 (XVI)으로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, R_1 및 R_2 는 모두 할로, 니트로, 시아노, 구아나디노, $-OR_{17}$, $-NR_{19}R_{20}$, $-C(O)R_{17}$, $-C(O)OR_{17}$, $-OC(O)R_{17}$, $-C(O)NR_{19}R_{20}$, $-NR_{18}C(O)R_{17}$, $-OP(O)(OR_{17})_2$, $-SP(O)(OR_{17})_2$, $-SR_{17}$, $-S(O)_pR_{17}$, $-OS(O)_pR_{17}$, $-S(O)_pOR_{17}$, $-NR_{18}S(O)_pR_{17}$, 또는 $-S(O)_pNR_{19}R_{20}$ 이다. 한 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 $-OR_{17}$ 이다. 한 측면에서, R_1 및 R_2 는 모두 $-NR_{19}R_{20}$ 이다.

<208>

화학식 (I) 내지 (XIII), (XV) 또는 (XVI)으로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, R_3 및 R_4 는 각각 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴이다. 한 측면에서, R_3 및 R_4 는 각각 알킬기이다. 다른 측면에서, R_3 및 R_4 는 각각 메틸 또는 에틸이다.

<209>

화학식 (I), (III), (IV), (VII), (X), (XIII), (XV), 또는 (XVI)으로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, R_5 는 $-H$ 이고 R_6 는 $-H$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴이다. 한 측면에서, R_6 는 $-H$ 또는 메틸이다.

- <210> 화학식 (I), (III), (IV), (VII), (X), (XIII), (XV), 또는 (XVI)으로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, R_1 및 R_2 는 각각 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; R_3 및 R_4 는 각각 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이다.
- <211> 화학식 (I), (III), (IV), (VII), (X), (XIII), (XV), 또는 (XVI)으로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, R_5 는 -H이고 R_6 는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴이고; R_3 및 R_4 는 각각 알킬기이다.
- <212> 화학식 (I), (III), (IV), (VII), (X), (XIII), (XV), 또는 (XVI)으로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, R_1 및 R_2 는 각각 치환 또는 비치환된 폐닐기이고, R_3 및 R_4 는 각각 메틸 또는 에틸이다.
- <213> 화학식 (I), (III), (IV), (VII), (X), (XIII), (XV), 또는 (XVI)으로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, R_1 및 R_2 는 모두 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴이고; R_5 는 -H이며; R_6 는 -H 또는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴이다.
- <214> 화학식 (I), (III), (IV), (VII), (X), (XIII), (XV), 또는 (XVI)으로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, R_1 및 R_2 는 모두 하나 이상의 알킬기에 의해 선택적으로 치환된 C3-C8 사이클로알킬기이고; R_3 및 R_4 는 모두 알킬기이며; R_6 는 -H 또는 메틸이다.
- <215> 화학식 (I), (III), (IV), (VII) 또는 (XIII)으로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, R_{13} 은 공유결합이다.
- <216> 화학식 (I), (III), (IV), (VII) 또는 (XIII)으로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, R_{13} 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이다.
- <217> 화학식 (I), (III), (IV), (VII) 또는 (XIII)으로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, R_{13} 은 $-\text{C}(\text{R}_7)(\text{R}_8)-$ 이다.
- <218> 화학식 (II), (V), (VI), (VIII), 또는 (IX)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서,
- <219> R_1 및 R_2 는 모두 폐닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;
- <220> R_1 및 R_2 는 모두 폐닐; R_3 및 R_4 는 모두 에틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;
- <221> R_1 및 R_2 는 모두 4-시아노페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 은 메틸; R_8 은 -H;
- <222> R_1 및 R_2 는 모두 4-메톡시페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;
- <223> R_1 및 R_2 는 모두 폐닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 은 메틸; R_8 은 -H;
- <224> R_1 및 R_2 는 모두 폐닐; R_3 및 R_4 는 모두 에틸; R_7 은 메틸; R_8 은 -H;
- <225> R_1 및 R_2 는 모두 4-시아노페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;
- <226> R_1 및 R_2 는 모두 2,5-디메톡시페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;
- <227> R_1 및 R_2 는 모두 2,5-디메톡시페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 은 메틸; R_8 은 -H;
- <228> R_1 및 R_2 는 모두 3-시아노페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;
- <229> R_1 및 R_2 는 모두 3-플루오로페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 -H;

- <230> R₁ 및 R₂는 모두 4-클로로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H ;
- <231> R₁ 및 R₂는 모두 2-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;
- <232> R₁ 및 R₂는 모두 3-메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;
- <233> R₁ 및 R₂는 모두 2,3-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;
- <234> R₁ 및 R₂는 모두 2,3-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H ;
- <235> R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디플루오로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;
- <236> R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디플루오로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H ;
- <237> R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디클로로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;
- <238> R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디메틸페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;
- <239> R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;
- <240> R₁ 및 R₂는 모두 페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;
- <241> R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H ;
- <242> R₁ 및 R₂는 모두 사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;
- <243> R₁ 및 R₂는 모두 사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 에틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;
- <244> R₁ 및 R₂는 모두 사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H ;
- <245> R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;
- <246> R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 메틸; R₈은 -H ;
- <247> R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 에틸; R₈은 -H ;
- <248> R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇은 n-프로필이고 R₈은 -H;
- <249> R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 메틸;
- <250> R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 에틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;
- <251> R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃는 메틸, 및 R₄는 에틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;
- <252> R₁ 및 R₂는 모두 2-메틸사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;
- <253> R₁ 및 R₂는 모두 2-페닐사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;
- <254> R₁ 및 R₂는 모두 1-페닐사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;
- <255> R₁ 및 R₂는 모두 사이클로부틸; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;
- <256> R₁ 및 R₂는 모두 사이클로펜틸; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;
- <257> R₁ 및 R₂는 모두 사이클로헥실; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;
- <258> R₁ 및 R₂는 모두 사이클로헥실; R₃ 및 R₄는 모두 페닐; R₇ 및 R₈는 모두 -H;
- <259> R₁ 및 R₂는 모두 메틸; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; R₇ 및 R₈는 모두 -H;

- <260> R_1 및 R_2 는 모두 메틸; R_3 및 R_4 는 모두 t -부틸; R_7 및 R_8 는 모두 $-H$;
- <261> R_1 및 R_2 는 모두 메틸; R_3 및 R_4 는 모두 페닐; R_7 및 R_8 는 모두 $-H$;
- <262> R_1 및 R_2 는 모두 t -부틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 $-H$;
- <263> R_1 및 R_2 는 모두 에틸; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 $-H$; 또는
- <264> R_1 및 R_2 는 모두 n -프로필; R_3 및 R_4 는 모두 메틸; R_7 및 R_8 는 모두 $-H$ 이다.
- <265> 화학식 (III) 또는 (IV)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, Z_1 및 Z_2 는 모두 0이다.
- <266> 화학식 (III) 또는 (IV)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, Z_1 및 Z_2 는 모두 S이다.
- <267> 화학식 (III) 또는 (IV)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, Z_3 및 Z_4 는 모두 0이다.
- <268> 화학식 (III) 또는 (IV)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, Z_3 및 Z_4 는 모두 S이다.
- <269> 화학식 (III) 또는 (IV)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 은 각각 독립적으로 $-H$ 또는 선택적으로 치환된 알킬이다.
- <270> 화학식 (III)으로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, X_3 및 X_4 는 모두
-
- , 또는
-
- 이다.
- <271>
- <272> 화학식 (IV)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, X_1 및 X_2 는 모두
-
- , 또는
-
- 이다.
- <273> 화학식 (V)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, X_3 및 X_4 는 모두
-
- 이다. 더욱 구체적으로는, R_9 는 선택적으로 치환된 알킬이다. 더욱 더 구체적으로는, R_9 은 메틸이다.

- <274> 화학식 (VII)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, X_5 는 $-S(O)_2OS(O)_2-$, $-S(O)_2SS(O)_2-$, $-S(O)_2N(R_5)S(O)_2$, $P(O)(OR_{12})OP(O)(OR_{12})-$, $-P(O)(OR_{12})SP(O)(OR_{12})-$, 또는 $-P(O)(OR_{12})N(R_5)P(O)(OR_{12})-$ 이다.
- <275> 화학식 (VII), (X), (XII), (XIV), (XV), 또는 (XVI)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, 모든 Z기는 $S\circ$ 이다.
- <276> 화학식 (VII), (X), (XII), (XIV), (XV), 또는 (XVI)으로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, 모든 Z기는 0이다.
- <277> 화학식 (VII)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, X_5 는 $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, 또는 $-P(O)(OR_{12})-$ 이다. 한 측면에서, X_5 는 $-S(O)_2-$ 이다. 한 측면에서, X_5 는 $-P(O)(OR_{12})-$ 이다.
- <278> 화학식 (VII)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, X_5 는 $-S(O)_2R_{13}S(O)_2-$ 또는 $-P(O)(OR_{12})R_{13}P(O)(OR_{12})-$ 이다. 한 측면에서, X_5 는 $-S(O)_2R_{13}S(O)_2-$ 이다. 한 측면에서, X_5 는 $-P(O)(OR_{12})R_{13}P(O)(OR_{12})-$ 이다.
- <279> 화학식 (X), (XI) 또는 (XII)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, X_6 는 $-O-$ 또는 $-N(R_5)-\circ$ 이다. 한 측면에서, X_6 는 $-O-$ 또는 $-NH-$ 이다. 한 측면에서, X_6 는 $-O-$ 이다. 한 측면에서, X_6 는 $-NH-\circ$ 이다.
- <280> 화학식 (X), (XI) 또는 (XII)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, X_6 는 $-S-$ 이다.
- <281> 화학식 (X), (XI) 또는 (XII)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, X_6 는 $-C(R_5)_2-\circ$ 이다.
- <282> 화학식 (X) 또는 (XI)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, X_9 및 X_{10} 은 모두 $-CH-$ 이다.
- <283> 화학식 (X) 또는 (XI)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, X_9 및 X_{10} 은 독립적으로 $-CH-$, $-C(CH_3)-$ 또는 $-C(CH_2CH_3)-\circ$ 이다.
- <284> 화학식 (X), (XI) 또는 (XII)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, R_1 및 R_2 는 모두 페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;
- <285> R_1 및 R_2 는 모두 페닐; R_3 및 R_4 는 모두 에틸;
- <286> R_1 및 R_2 는 모두 4-시아노페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;
- <287> R_1 및 R_2 는 모두 4-메톡시페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;
- <288> R_1 및 R_2 는 모두 4-시아노페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;
- <289> R_1 및 R_2 는 모두 2,5-디메톡시페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;
- <290> R_1 및 R_2 는 모두 3-시아노페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;
- <291> R_1 및 R_2 는 모두 3-플루오로페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;
- <292> R_1 및 R_2 는 모두 4-클로로페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;
- <293> R_1 및 R_2 는 모두 2-디메톡시페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;
- <294> R_1 및 R_2 는 모두 3-메톡시페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;
- <295> R_1 및 R_2 는 모두 2,3-디메톡시페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;
- <296> R_1 및 R_2 는 모두 2,5-디플루오로페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;
- <297> R_1 및 R_2 는 모두 2,5-디클로로페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;
- <298> R_1 및 R_2 는 모두 2,5-디메틸페닐; R_3 및 R_4 는 모두 메틸;

<299> R₁ 및 R₂는 모두 사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

<300> R₁ 및 R₂는 모두 사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 에틸;

<301> R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

<302> R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 에틸;

<303> R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃는 메틸, 및 R₄는 에틸;

<304> R₁ 및 R₂는 모두 2-페닐사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

<305> R₁ 및 R₂는 모두 2-페닐사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

<306> R₁ 및 R₂는 모두 1-페닐사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

<307> R₁ 및 R₂는 모두 사이클로부틸; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

<308> R₁ 및 R₂는 모두 사이클로펜틸; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

<309> R₁ 및 R₂는 모두 사이클로헥실; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

<310> R₁ 및 R₂는 모두 사이클로헥실; R₃ 및 R₄는 모두 페닐;

<311> R₁ 및 R₂는 모두 메틸; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

<312> R₁ 및 R₂는 모두 메틸; R₃ 및 R₄는 모두 t-부틸;

<313> R₁ 및 R₂는 모두 메틸; R₃ 및 R₄는 모두 페닐;

<314> R₁ 및 R₂는 모두 t-부틸; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

<315> R₁ 및 R₂는 에틸; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; 또는

<316> R₁ 및 R₂는 모두 n-프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸이다.

<317> 화학식 (XI) 또는 (XII)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, X₇ 및 X₈은 모두 -O- 또는 -N(R₅)-이다. 한 측면에서, X₇ 및 X₈은 모두 -N(H)-이다. 한 측면에서, X₇ 및 X₈은 모두 -O-이다.

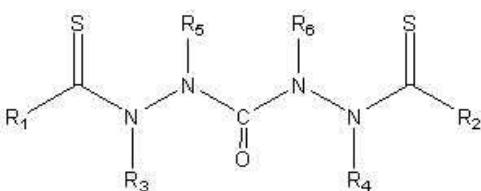
<318> 화학식 (XI) 또는 (XII)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, X₇ 및 X₈은 모두 -S-이다.

<319> 화학식 (XI) 또는 (XII)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, X₇ 및 X₈은 모두 -C(R₅)₂-이다.

<320> 화학식 (XI) 또는 (XII)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, X₁₁ 및 X₁₂는 모두 N이다.

<321> 화학식 (XIII)으로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, 상기 화합물은 화학식 (XIIIA)로 표시된다:

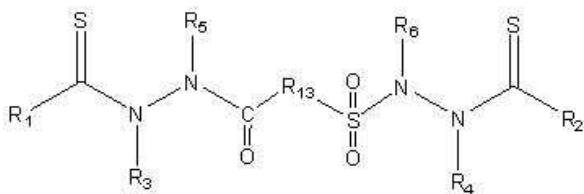
<322> 화학식 (XIIIA)



<323>

<324> 화학식 (XIII)으로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, 상기 화합물은 화학식 (XIIIB)로 표시된다:

<325> 화학식 (XIIIB)



<326>

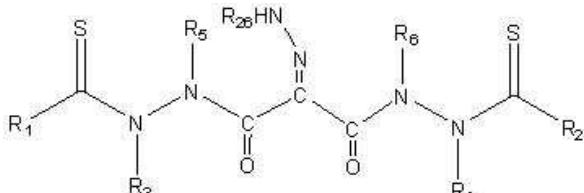
<327> 더욱 구체적으로는, R₁₃은 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬렌기이다. 더욱 더 구체적으로는, R₁₃은 -CH₂-이다.

<328>

화학식 (XIII)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, 상기 화합물은 화학식 (XIIIC)로 표시된다:

<329>

화학식 (XIIIC)



<330>

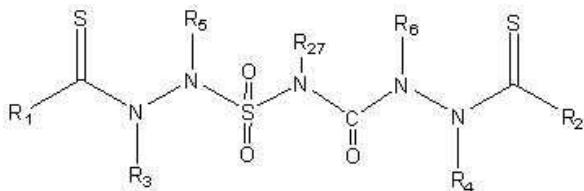
<331> 더욱 구체적으로는, R₂₆는 선택적으로 치환된 페닐기(예를 들어, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, C3-C8 사이클로알킬, C3-C8 사이클로알케닐, 페닐(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된), 벤질(저급알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된), 저급 할로알킬, -C(O)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(O)R₃₁, 할로, -OR₃₀, -SR₃₀, 시아노, 니트로, 할로알콕시, -C(O)R₃₀, -NR₂₈R₂₉, -C(O)OR₃₀ 및 -OC(O)R₃₀에 의해서) 또는 선택적으로 치환된 C1-C6 알킬기(예를 들어, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, C3-C8 사이클로알킬, C3-C8 사이클로알케닐, 페닐(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된), 벤질(저급알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된), 저급 할로알킬, -C(O)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(O)R₃₁, 할로, -OR₃₀, -SR₃₀, 시아노, 니트로, 할로알콕시, -C(O)R₃₀, -NR₂₈R₂₉, -C(O)OR₃₀ 및 -OC(O)R₃₀에 의해서)이다.

<332>

화학식 (XIII)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, 상기 화합물은 화학식 (XIIID)로 표시된다:

<333>

화학식 (XIIID)



<334>

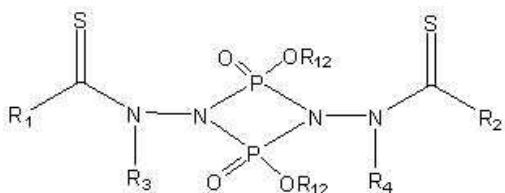
<335> 더욱 구체적으로, R₂₇는 -H이다.

<336>

화학식 (XIII)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, 상기 화합물은 화학식 (XIIIE)로 표시된다:

<337>

화학식 (XIIIE)



<338>

<339> 더욱 구체적으로, R₁₂는 선택적으로 치환된 알킬기(예를 들어, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, C3-C8 사이클로알킬, C3-C8 사이클로알케닐, 페닐(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된), 벤질(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된), 저급 할로알킬, -C(O)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(O)R₃₁, 할로, -OR₃₀, -SR₃₀, 시아노, 니트로, 할로알콕시, -C(O)R₃₀, -NR₂₈R₂₉, -C(O)OR₃₀ 및 -OC(O)R₃₀에 의해서) 또는 선택적으로 치환된 페닐기(예를 들어, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, C3-C8 사이클로알킬, C3-C8 사이클로알케닐, 페닐(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된), 벤질(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된), 저급 할로알킬, -C(O)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(O)R₃₁, 할로, -OR₃₀, -SR₃₀, 시아노, 니트로, 할로알콕시, -C(O)R₃₀, -NR₂₈R₂₉, -C(O)OR₃₀ 및 -OC(O)R₃₀에 의해서)이다. 더욱 구체적으로, R₁₂는 페닐기이다.

<340> 화학식 (XIII), (XIIIA), (XIIIB), (XIIIC), (XIIID) 또는 (XIIIE)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, R₁ 및 R₂는 각각 선택적으로 치환된 아릴기(예를 들어, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, C3-C8 사이클로알킬, C3-C8 사이클로알케닐, 페닐(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된), 벤질(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된), 저급 할로알킬, -C(O)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(O)R₃₁, 할로, -OR₃₀, -SR₃₀, 시아노, 니트로, 할로알콕시, -C(O)R₃₀, -NR₂₈R₂₉, -C(O)OR₃₀ 및 -OC(O)R₃₀에 의해서)이고; R₃ 및 R₄는 각각 선택적으로 치환된 알킬기(예를 들어, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, C3-C8 사이클로알킬, C3-C8 사이클로알케닐, 페닐(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된), 벤질(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된), 저급 할로알킬, -C(O)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(O)R₃₁, 할로, -OR₃₀, -SR₃₀, 시아노, 니트로, 할로알콕시, -C(O)R₃₀, -NR₂₈R₂₉, -C(O)OR₃₀ 및 -OC(O)R₃₀에 의해서)이다. 더욱 구체적으로, R₁ 및 R₂는 각각 선택적으로 치환된 페닐이고; R₃ 및 R₄는 각각 메틸 또는 에틸이다. 화학식 (XIII), (XIIIA), (XIIIB), (XIIIC), (XIIID)에 대해 더욱 더 구체적으로는, R₅ 및 R₆는 모두 -H이다.

<341> 화학식 (XIII), (XIIIA), (XIIIB), (XIIIC), (XIIID) 또는 (XIIIE)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서,

<342> R₁ 및 R₂는 모두 페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

<343> R₁ 및 R₂는 모두 페닐; R₃ 및 R₄는 모두 에틸;

<344> R₁ 및 R₂는 모두 4-시아노페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

<345> R₁ 및 R₂는 모두 4-메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

<346> R₁ 및 R₂는 모두 4-시아노페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

<347> R₁ 및 R₂는 모두 2,5-d디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

<348> R₁ 및 R₂는 모두 3-시아노페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

<349> R₁ 및 R₂는 모두 3-플루오로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;

- <350> R₁ 및 R₂는 모두 4-클로로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;
- <351> R₁ 및 R₂는 모두 2-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;
- <352> R₁ 및 R₂는 모두 3-메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;
- <353> R₁ 및 R₂는 모두 2,3-디메톡시페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;
- <354> R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디플루오로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;
- <355> R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디클로로페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;
- <356> R₁ 및 R₂는 모두 2,5-디메틸페닐; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;
- <357> R₁ 및 R₂는 모두 사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;
- <358> R₁ 및 R₂는 모두 사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 에틸;
- <359> R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;
- <360> R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 에틸;
- <361> R₁ 및 R₂는 모두 1-메틸사이클로프로필; R₃는 메틸, 및 R₄는 에틸;
- <362> R₁ 및 R₂는 모두 2-메틸사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;
- <363> R₁ 및 R₂는 모두 2-페닐사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;
- <364> R₁ 및 R₂는 모두 1-페닐사이클로프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;
- <365> R₁ 및 R₂는 모두 사이클로부틸; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;
- <366> R₁ 및 R₂는 모두 사이클로펜틸; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;
- <367> R₁ 및 R₂는 모두 사이클로헥실; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;
- <368> R₁ 및 R₂는 모두 사이클로헥실; R₃ 및 R₄는 모두 페닐;
- <369> R₁ 및 R₂는 모두 메틸; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;
- <370> R₁ 및 R₂는 모두 메틸; R₃ 및 R₄는 모두 t-부틸;
- <371> R₁ 및 R₂는 모두 메틸; R₃ 및 R₄는 모두 페닐;
- <372> R₁ 및 R₂는 모두 t-부틸; R₃ 및 R₄는 모두 메틸;
- <373> R₁ 및 R₂는 에틸; R₃ 및 R₄는 모두 메틸; 또는
- <374> R₁ 및 R₂는 모두 n-프로필; R₃ 및 R₄는 모두 메틸이다. 화학식 (XIII), (XIIIA), (XIIIB), (XIIIC) 또는 (XIIID)에 대해 더욱 구체적으로는, R₅ 및 R₆는 모두 -H이다.
- <375> 화학식 (XIV), (XV), 또는 (XVI)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, X₁₄는 -C(O)-이다.
- <376> 화학식 (XIV), (XV), 또는 (XVI)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, X₁₄는 -S(O)-이다.
- <377> 화학식 (XIV), (XV), 또는 (XVI)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, X₁₄는 -S(O)₂-이다.
- <378> 화학식 (XIV), (XV), 또는 (XVI)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, X₁₄는 -P(O)(OR₁₂)-이다.

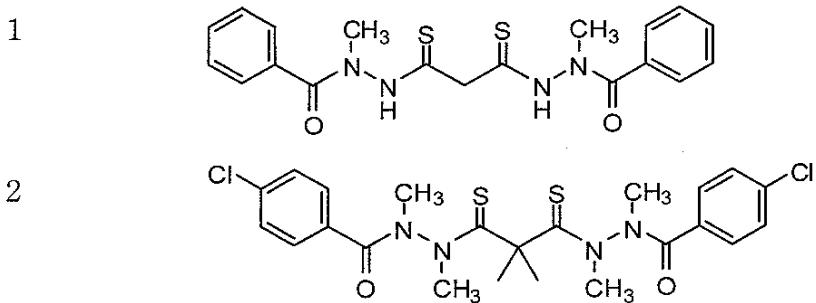
<379> 화학식 (XV) 또는 (XVI)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, R₂₄ 및 R₂₅는 각각 알킬기이다. 한 양상에서, R₂₄ 및 R₂₅는 각각 메틸 또는 에틸이다.

<380> 화학식 (XV) 또는 (XVI)로 표시되는 화합물의 다른 실시예에서, R₂₄ 및 R₂₅는 각각 -H이다.

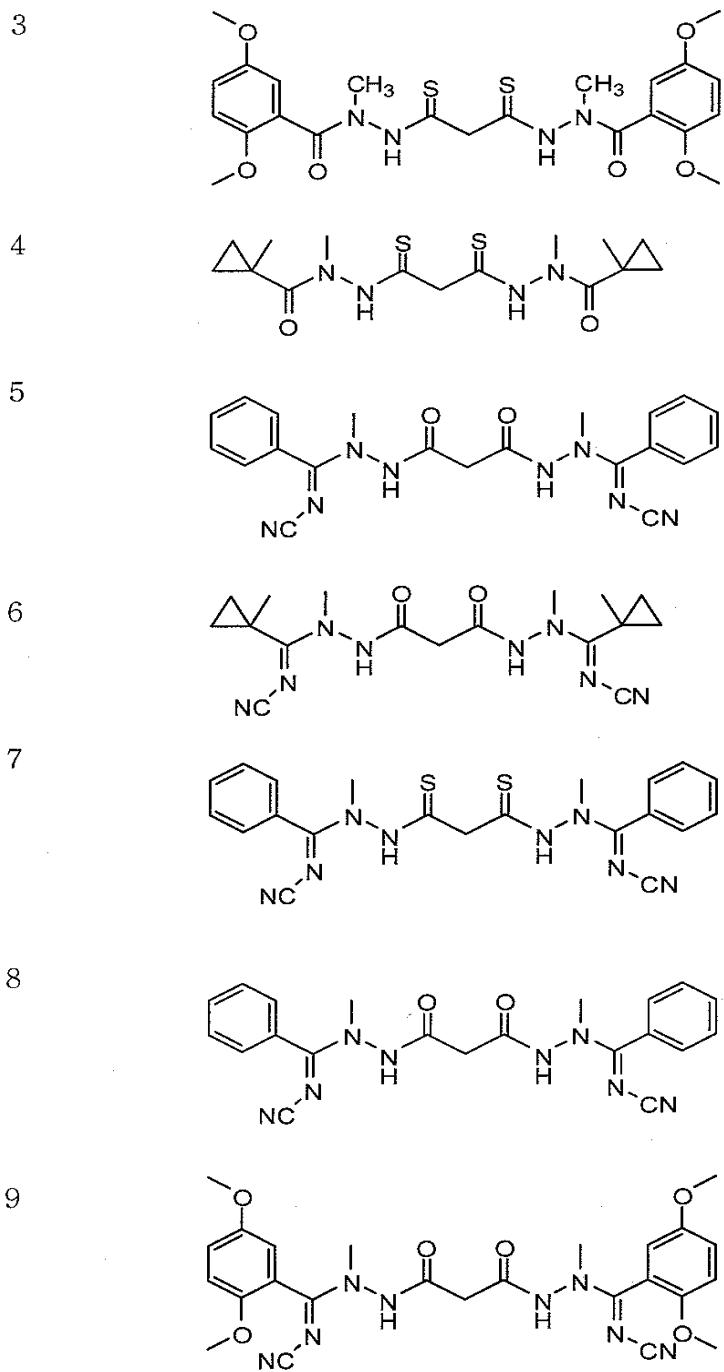
<381> 본 발명의 대표적인 화합물은 아래 표 1에 묘사되어 있으며, 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 수화물, 다형체(polymorphs) 또는 그의 프로드러그를 포함한다.

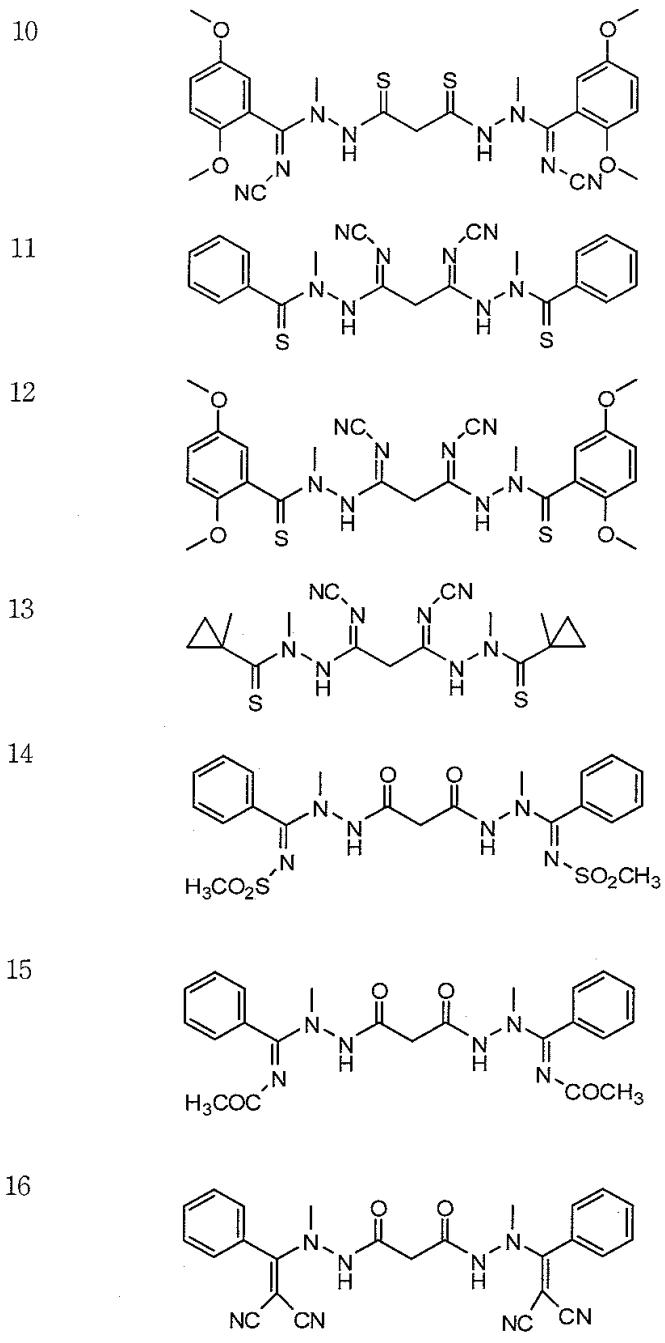
<382>

화합물번호 구조

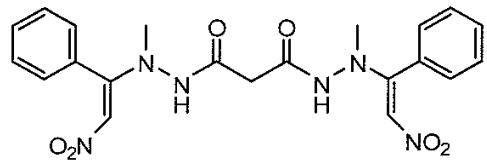


<383>

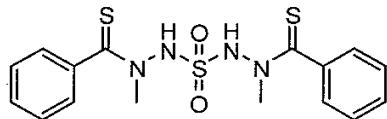




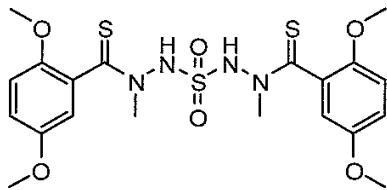
17



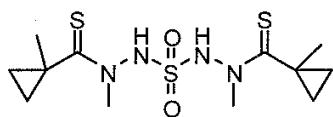
18



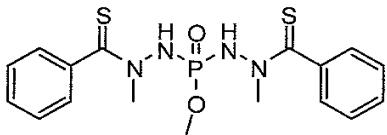
19



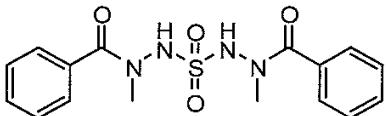
20



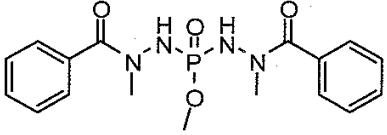
21



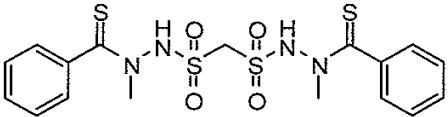
22

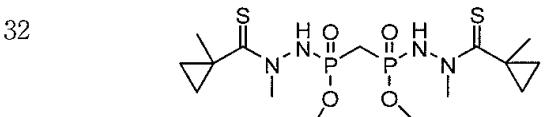
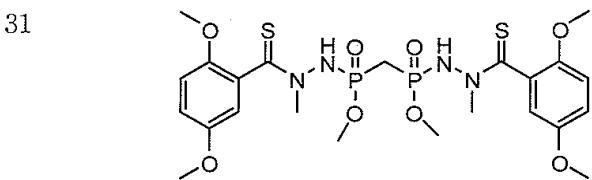
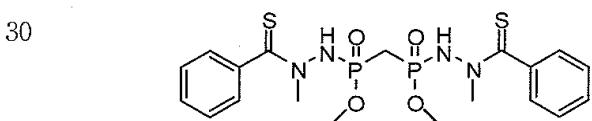
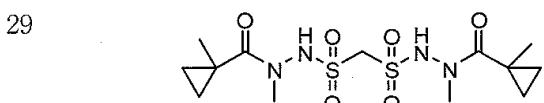
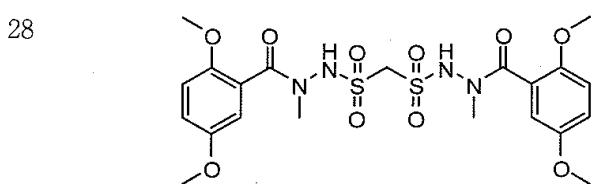
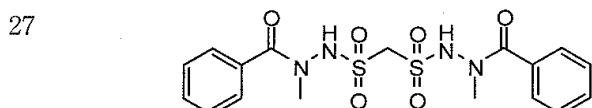
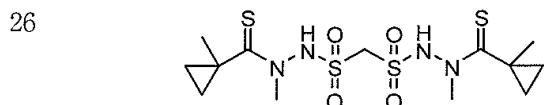
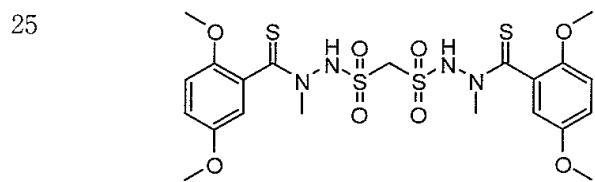


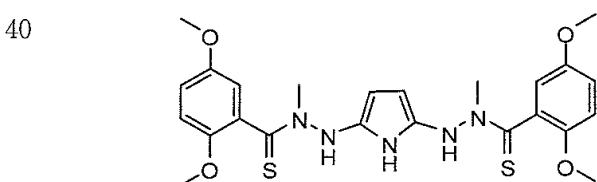
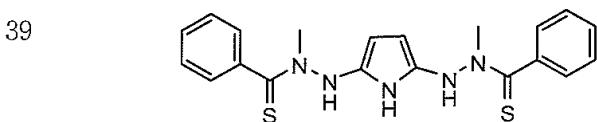
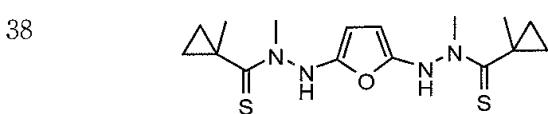
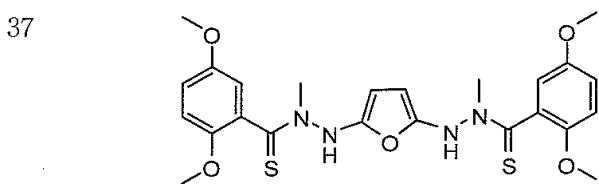
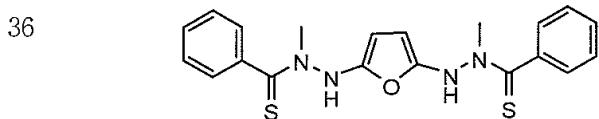
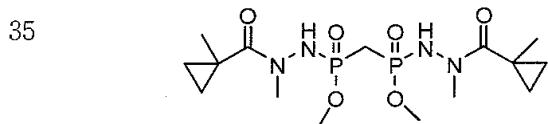
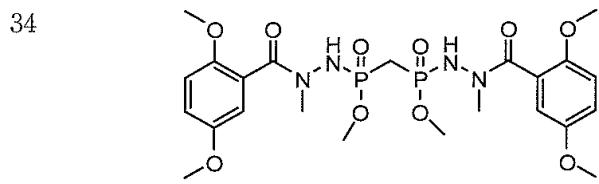
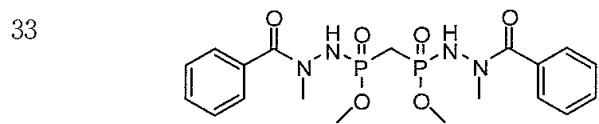
23

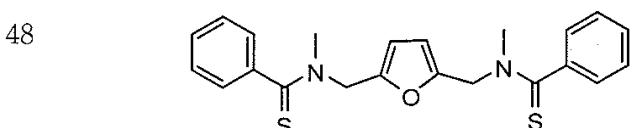
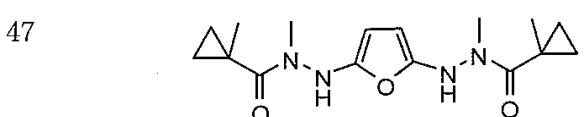
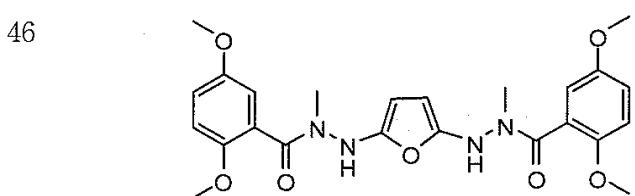
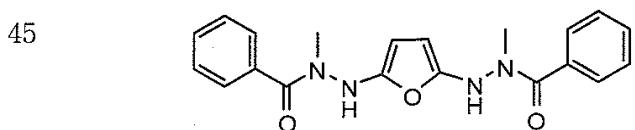
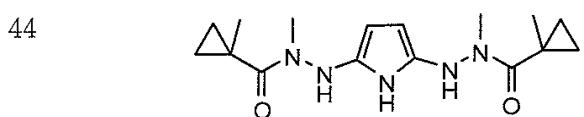
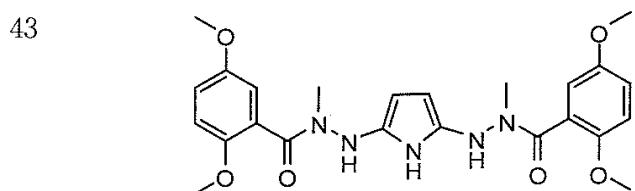
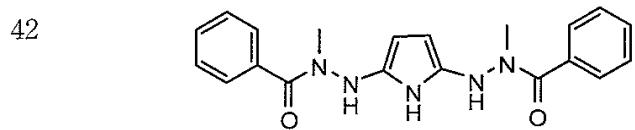
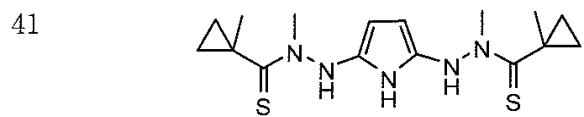


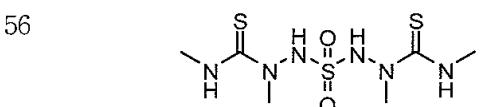
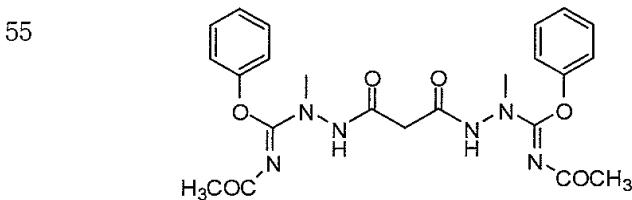
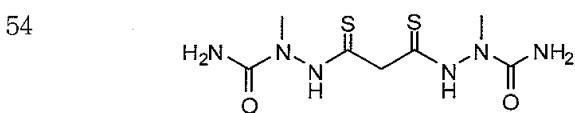
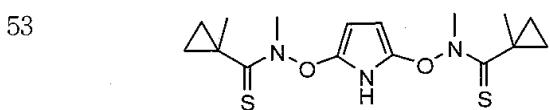
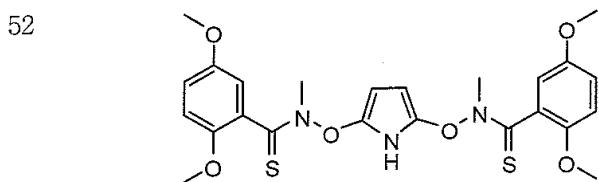
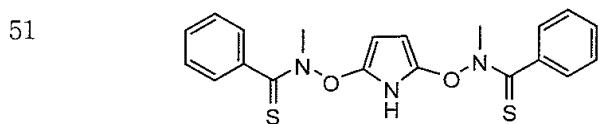
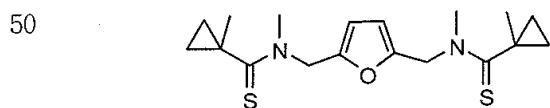
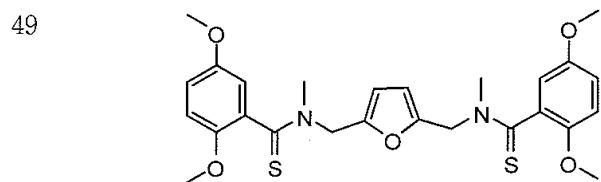
24

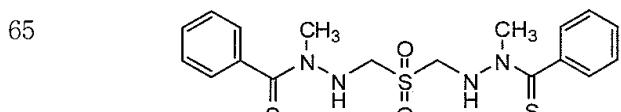
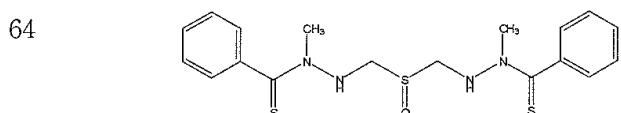
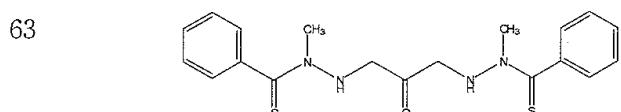
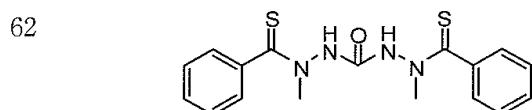
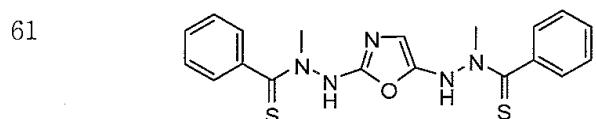
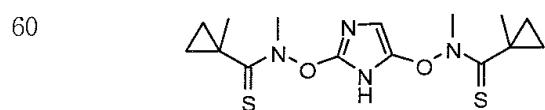
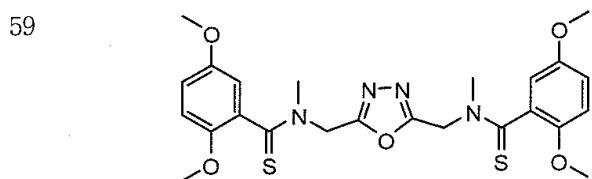
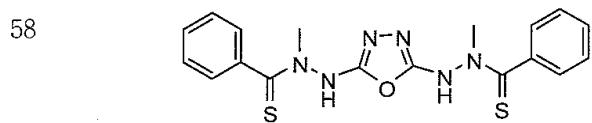
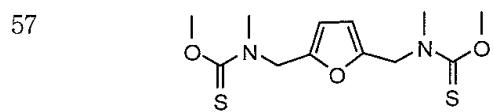


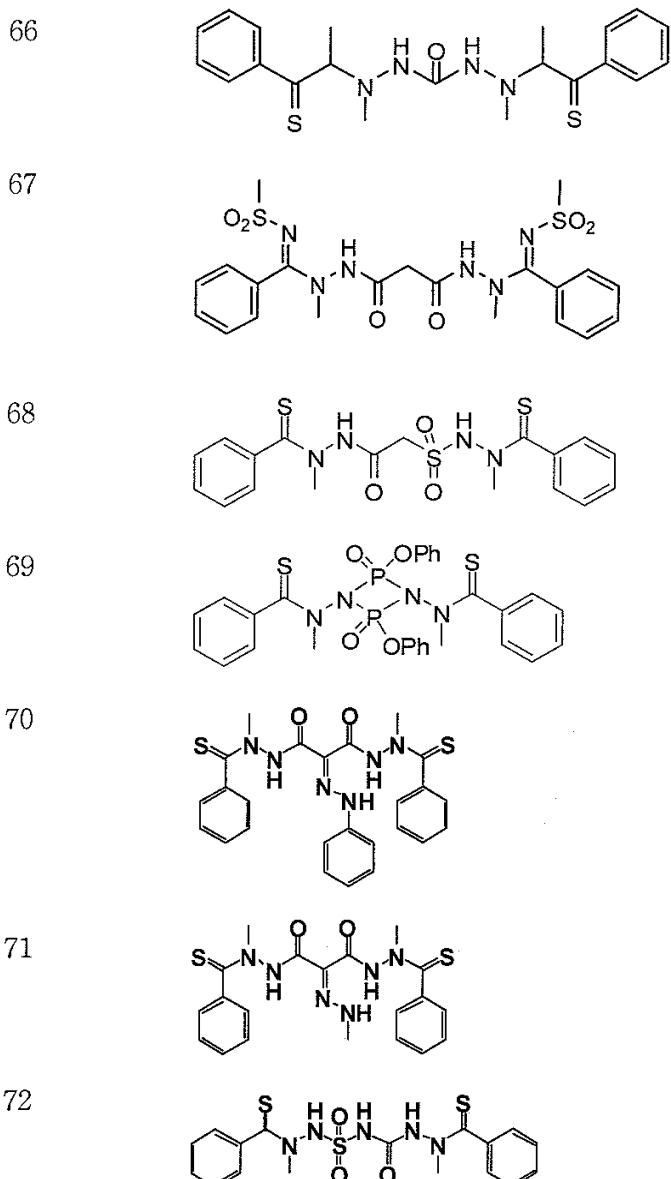












<392>

<393>

한 실시예에서, 본 발명의 화합물은 표 2에 열거된 특허 및 특허 출원에 공개된 화합물을 포함하지 않는다.

<394>

표 2

<395>

특허 또는 특허 출원 번호	공개 번호	출원일	공개일
U.S. 6,800,660	U.S. 2005/0009920	2002, 7, 10	2003, 6, 26
U.S. 7,037,940	U.S. 2003/0119914	2004, 5, 14	2005, 1, 13
U.S. 11/244,324	U.S. 2006/0122183	2005, 10, 5	2006, 6, 8
U.S. 6,762,204	U.S. 2003/0045518	2002, 7, 10	2003, 3, 6
U.S. 6,924,312	U.S. 2003/0195258	2003, 1, 15	2003, 10, 16
U.S. 7,001,923	U.S. 2004/0235909	2004, 3, 18	2004, 11, 25
U.S. 11/244,427	U.S. 2006/0116374	2005, 10, 5	2006, 6, 1
U.S. 6,825,235	U.S. 2003/0069225	2002, 7, 10	2003, 4, 10
U.S. 7,074,952	U.S. 2004/0229952	2004, 3, 24	2004, 11, 18
U.S. 11/440,429	공개되지 않았음	2006, 5, 24	공개되지 않았음
U.S. 11/157,213	U.S. 2006/0135595	2005, 6, 20	2006, 6, 22
U.S. 11/432,307	공개되지 않았음	2006, 5, 11	공개되지 않았음

- <396> 본원에서 사용되는 "알킬"이라는 용어는 1 내지 10의 탄소 원자를 가지는 포화 직쇄 또는 분자 비환형 탄화수소를 의미한다. 대표적인 포화 직쇄 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐 및 n-데실을 포함한다; 반면에 포화 분자 알킬은 이소프로필, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 4-메틸헥실, 5-메틸헥실, 2,3-디메틸부틸, 2,3-디메틸펜틸, 2,4-디메틸펜틸, 2,3-디메틸헥실, 2,4-디메틸헥실, 2,5-디메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,2-디메틸헥실, 3,3-디메틸펜틸, 3,3-디메틸헥실, 4,4-디메틸헥실, 2-에틸펜틸, 3-에틸펜틸, 2-에틸헥실, 3-에틸헥실, 4-에틸헥실, 2-메틸-2-에틸펜틸, 2-메틸-3-에틸펜틸, 2-메틸-4-에틸펜틸, 2-메틸-2-에틸헥실, 2-메틸-3-에틸헥실, 2-메틸-4-에틸헥실, 2,2-디에틸펜틸, 3,3-디에틸헥실, 2,2-디에틸헥실, 3,3-디에틸헥실 등을 포함한다. "(C₁-C₆) 알킬"이라는 용어는 1 내지 6의 탄소 원자를 가지는 포화 직쇄 또는 분자 비환형 탄화수소를 의미한다. 대표적인 (C₁-C₆) 알킬기는 1 내지 6의 탄소 원자를 가지는 위에 보인 것들이다. 본 발명의 화합물에 포함된 알킬기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.
- <397> 본원에서 사용되는 "알케닐"이라는 용어는 2 내지 10의 탄소 원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 가지는 포화 직쇄 또는 분자 비환형 탄화수소를 의미한다. 대표적인 직쇄 및 분자 (C₂-C₁₀) 알케닐은 비닐, 알릴, 1-부테닐, 2-부테닐, 이소부틸레닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-메틸-1-부테닐, 2-메틸-2-부테닐, 2,3-디메틸-2-부테닐, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 1-헵테닐, 2-헵테닐, 3-헵테닐, 1-옥테닐, 2-옥테닐, 3-옥테닐, 1-노네닐, 2-노네닐, 3-노네닐, 1-데세닐, 2-데세닐, 3-데세닐 등을 포함한다. 알케닐기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.
- <398> 본원에서 사용되는 "알키닐"이라는 용어는 2 내지 10의 탄소 원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 가지는 포화 직쇄 또는 분자 비환형 탄화수소를 의미한다. 대표적인 직쇄 및 분자 알키닐은 아세틸레닐, 프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 1-펜ти닐, 2-펜티닐, 3-메틸-1-부티닐, 4-펜티닐, 1-헥시닐, 2-헥시닐, 5-헥신닐, 1-헵티닐, 2-헵티닐, 6-헵티닐, 1-옥티닐, 2-옥티닐, 7-옥티닐, 1-노나닐, 2-노나닐, 8-노나닐, 1-데시닐, 2-데시닐, 9-데시닐 등을 포함한다. 알키닐기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.
- <399> 본원에서 사용되는 "사이클로알킬"이라는 용어는 3 내지 20의 탄소 원자를 가지는 포화, 모노- 또는 폴리사이클릭 알킬 라디칼을 의미한다. 대표적인 사이클로알킬은 사이클로프로필, 1-메틸사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, -사이클로데실, 옥타하이드로-펜탈레닐 등을 포함한다. 사이클로알킬기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 어떤 실시예에서, 사이크로알킬은 3 내지 10의 탄소 원자를 포함한다. 어떤 실시예에서, 사이크로알킬은 3 내지 8의 탄소 원자를 포함한다. 어떤 실시예에서, 사이크로알킬은 3 내지 6의 탄소 원자를 포함한다.
- <400> 본원에서 사용되는 "사이클로알케닐"이라는 용어는 사이클릭 시스템에서의 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합과 3 내지 20의 탄소 원자를 가지는 모노- 또는 폴리- 사이클릭 비방향족 알킬 라디칼을 의미한다. 대표적인 사이클로알케닐은 사이클로펜테닐, 사이클로펜타디에닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵테닐, 사이클로헵타디에닐, 사이클로헵타트리에닐, 사이클로로옥테닐, 사이클로로옥타디에닐, 사이클로로옥타트리에닐, 사이클로옥타테트라에닐, 사이클로노네닐, 사이클로노나디에닐, 사이클로데세닐, 사이클로데카디에닐, 1,2,3,4,5,8-헥사하이드로나프탈레닐 등을 포함한다. 사이클로알케닐기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 어떤 실시예에서, 사이클로알케닐은 3 내지 10의 탄소 원자를 포함한다. 어떤 실시예에서, 사이클로알케닐은 3 내지 8의 탄소 원자를 포함한다. 어떤 실시예에서, 사이클로알케닐은 3 내지 6의 탄소 원자를 포함한다.
- <401> 본원에서 사용되는 "할로알킬"이라는 용어는 하나 이상(모두를 포함하여)의 수소 라디칼이 할로기로 치환되는 알킬기를 의미하는데, 여기에서 각 할로기는 -F, -Cl, -Br, 및 -I로부터 독립적으로 선택된다. "할로메틸"이라는 용어는 한 개부터 세 개의 수소 라디칼이 할로기로 대체된 메틸을 의미한다. 대표적인 할로알킬기는 트리플로우로메틸, 브로모메틸, 1,2-디클로로에틸, 4-요오도부틸, 2-플루오로펜틸 등을 포함한다.
- <402> 본원에서 사용되는 "알콕시"는 산소 링커를 통하여 다른 부위에 부착되는 알킬기이다.
- <403> 본원에서 사용되는 "할로알콕시"는 산소 링커를 통하여 다른 부위에 부착되는 할로알킬기이다.
- <404> 본원에서 사용되는 "방향족 고리" 또는 "아릴"이라는 용어는 적어도 하나의 고리가 방향족 화합물인 탄화수소 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 라디칼을 의미한다. 적절한 아릴기의 예들은, 5,6,7,8-테트라하이드로나프틸과 같은 벤조-융합 카르복실릭 부위뿐만 아니라 페닐, 톨릴, 안트라세닐, 플루오레닐, 인데닐, 아플레닐, 및 나프틸을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 아릴기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 한 실시예

에서, 아릴기는 6 내지 14멤버 고리이다. 한 실시예에서, 아릴기는 모노사이클릭 고리인데, 이 고리는, 본원에서 "(C₆)아릴"이라 불리우는, 6개의 탄소 원자를 포함한다.

<405> 본원에서 사용되는 "아랄킬"이라는 용어는 (C₁-C₆) 알킬렌기에 의하여 다른 기에 부착되는 아릴기를 의미한다.

대표적인 아랄킬기는 벤질, 2-페닐-에틸, 나프트-3-일-메틸 등등을 포함한다. 아랄킬기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

<406> 본원에서 "알킬렌"이라는 용어는 두 부착점을 가지는 알킬기를 나타낸다. "(C₁-C₆)알킬렌"이라는 용어는 1 내지 6의 탄소 원자를 가지는 알킬렌기를 나타낸다. 적쇄 (C₁-C₆)알킬렌기가 바람직하다. 알킬렌기의 한정되지 않은 예는 메틸렌(-CH₂-), 에틸렌(-CH₂CH₂-), n-프로필렌(-CH₂CH₂CH₂-), 이소프로필렌(-CH₂CH(CH₃)-) 등등을 포함한다. 알킬렌기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

<407> 본원에서 사용되는 "헥테로사이클릴"이라는 용어는 포화형 고리 또는 불포화형 비방향족 고리인 모노사이클릭(전형적으로 3- 내지 10-멤버를 가지는) 또는 폴리사이클릭(전형적으로 7- 내지 20-멤버를 가지는) 헥테로사이클릭 고리 시스템을 의미한다. 3- 내지 10-멤버 헥테로사이클은 5개의 헥테로원자까지 함유할 수 있으며; 7- 내지 20-멤버 헥테로사이클은 7개의 헥테로원자까지 함유할 수 있다. 전형적으로, 헥테로사이클은 적어도 하나의 탄소 원자 고리 멤버를 가진다. 각 헥테로원자는 산화되거나(예, N(O)) 또는 4차화될 수 있는 질소; 산소; 설포시드 및 설폰을 포함하는 설퍼에서 독립적으로 선택된다. 헥테로사이클은 헥테로원자 또는 탄소 원자를 통하여 부착될 수 있다. 대표적인 헥테로사이클은 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 하이단토이닐, 발레로락타밀, 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라하이드로퓨라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피린디닐, 테트라하이드로피리미디닐, 테트라하이드로티오페닐, 테트라하이드로티오피라닐 등등을 포함한다. 헥테로원자는 종래의 기술분야에서 통상의 기술을 가진 자들에게 알려진 보호기로 치환될 수 있는데, 예를 들면, 질소 위의 수소는 터트-부톡시카르보닐기로 치환될 수 있다. 또한, 헥테로사이클릴은 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 그와 같은 치환된 헥테로사이클릭기의 유일한 안정화된 이성질체가 본 정의에서 고려된다. 어떤 실시예에서, 헥테로사이클릴은 3 내지 10의 고리 원자 및 N, O 및 S에서 선택되는 1 내지 3의 헥테로원자를 포함한다. 어떤 실시예에서, 헥테로사이클릴은 3 내지 8의 고리 원자 및 N, O 및 S에서 선택되는 1 내지 3의 헥테로원자를 포함한다. 어떤 실시예에서, 헥테로사이클릴은 3 내지 6의 고리 원자 및 N, O 및 S에서 선택되는 1 내지 3의 헥테로원자를 포함한다.

<408> 본원에서 사용되는 "헥테로방향족", "헥테로아릴" 또는 그와 같은 용어는 탄소 원자 고리 멤버 및 하나 이상의 헥테로원자 고리 멤버를 포함하는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 헥테로방향족 고리를 의미한다. 각 헥테로원자는 산화되거나(예, N(O)) 또는 4차화될 수 있는 질소; 산소; 설포사이드 및 설폰을 포함하는 설퍼에서 독립적으로 선택된다. 대표적인 헥테로아릴기는 피리딜, 1-옥소-피리딜, 퓨라닐, 벤조[1,3]디옥솔릴, 벤조[1,4]디옥시닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 아이속사졸릴, 퀴놀리닐, 피라졸릴, 아이소티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트라이아지닐, 트라이아졸릴, 티아디아졸릴, 아이소퀴놀리닐, 인다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조퓨릴, 인돌리지닐, 이미다조피리딜, 테트라졸릴, 벤지미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤족사디아졸릴, 인돌릴, 테트라하이드로인돌릴, 아자인돌릴, 이미다조피리딜, 퀴나졸리닐, 퓨리닐, 피롤로[2,3]피리미디닐, 피라졸로[3,4]피리미디닐, 이미다조[1,2-a]피리딜, 및 벤조티에닐을 포함한다. 한 실시예에서, 헥테로방향족 고리는 5 내지 8 멤버 모노사이클릭 헥테로아릴 고리에서 선택된다. 다른 기에 대한 헥테로방향족 또는 헥테로아릴 고리의 부착점은 헥테로방향족 또는 헥테로아릴 고리의 탄소 원자 또는 헥테로원자일 수 있다. 헥테로아릴기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

<409> 본원에서 사용되는 "(C₅)헥테로아릴"이라는 용어는 5 멤버의 방향족 고리를 의미하는데, 이 고리에서 적어도 하나의 원자는, 예를 들어, 산소, 황, 또는 질소와 같은 헥테로원자이다. 대표적인 (C₅)헥테로아릴은 퓨라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 아이속사졸릴, 피라졸릴, 아이소티아졸릴, 피라지닐, 트라이아졸릴, 티아디아졸릴 등등을 포함한다.

<410> 본원에서 사용되는 "(C₆)헥테로아릴"이라는 용어는 6 멤버의 방향족 고리를 의미하는데, 이 고리에서 적어도 하나의 원자는, 예를 들어, 산소, 질소 또는 황과 같은 헥테로원자이다. 대표적인 (C₆)헥테로아릴은 피리딜, 피리다지닐, 피라지닐, 트라이아지닐, 테트라지닐 등등을 포함한다.

<411> 본원에서 사용되는 "헥테로아랄킬"이라는 용어는 (C₁-C₆)알킬렌에 의하여 다른 기에 부착되는 헥테로아릴기를 의

미한다. 대표적인 헤테로아랄킬은 2-(피리딘-4-일)-프로필, 2-(티엔-3-일)-에틸, 이미다졸-4-일-메틸 등을 포함한다. 헤테로아랄킬기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

<412> 본원에서 사용되는 "할로겐" 또는 "할로"라는 용어는 -F, -Cl, -Br 또는 -I을 의미한다.

<413> 알킬기, 알킬렌기, 알케닐기, 알키닐기, 사이클로알킬기, 사이클로알케닐기, 헤테로사이클릴기, 아릴기, 아랄킬기, 헤테로아릴기, 및 헤�테로아랄킬기의 적절한 치환기는 본 발명의 안정한 화합물을 형성할 수 있는 것들이다.

<414> 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤�테로아릴알킬의 치환기의 예는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬, 선택적으로 치환된 헤테로아랄킬, 할로알킬, -C(O)NR₂₈R₂₉, -C(S)NR₂₈R₂₉, -C(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(O)R₃₁, -NR₃₀C(S)R₃₁, -NR₃₀C(NR₃₂)R₃₁, 할로, -OR₃₀, 시아노, 니트로, 할로알콕시, -C(O)R₃₀, -C(S)R₃₀, -C(NR₃₂)R₃₀, -NR₂₈R₂₉, -C(O)OR₃₀, -C(S)OR₃₀, -C(NR₃₂)OR₃₀, -OC(O)R₃₀, -OC(S)R₃₀, -OC(NR₃₂)R₃₀, -NR₃₀C(O)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(S)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -OC(O)NR₂₈R₂₉, -OC(S)NR₂₈R₂₉, -OC(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(O)OR₃₁, -NR₃₀C(S)OR₃₁, -NR₃₀C(NR₃₂)OR₃₁, -S(O)_hR₃₀, -OS(O)_pR₃₀, -NR₃₀S(O)_pR₃₀, -S(O)_pNR₂₈R₂₉, -OS(O)_pNR₂₈R₂₉, 또는 -NR₃₀S(O)_pNR₂₈R₂₉을 포함한다.

<415> 어떤 실시예에서, 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤�테로사이클릴, 아릴, 아랄킬, 헤�테로아릴 및 헤�테로아릴알킬을 위한 치환기의 예들은 알킬(페닐, 벤질, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성되는 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤�테로사이클릴, 아릴(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성되는 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 헤테로아릴, 아랄킬(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성되는 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 헤테로아랄킬, 할로알킬, -C(O)NR₂₈R₂₉, -C(S)NR₂₈R₂₉, -C(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(O)R₃₁, -NR₃₀C(S)R₃₁, -NR₃₀C(NR₃₂)R₃₁, 할로, -OR₃₀, 시아노, 니트로, 할로알콕시, -C(O)R₃₀, -C(S)R₃₀, -C(NR₃₂)R₃₀, -NR₂₈R₂₉, -C(O)OR₃₀, -C(S)OR₃₀, -C(NR₃₂)OR₃₀, -OC(O)R₃₀, -OC(S)R₃₀, -OC(NR₃₂)R₃₀, -NR₃₀C(O)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(S)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -OC(O)NR₂₈R₂₉, -OC(S)NR₂₈R₂₉, -OC(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(O)OR₃₁, -NR₃₀C(S)OR₃₁, -NR₃₀C(NR₃₂)OR₃₁, -S(O)_hR₃₀, -OS(O)_pR₃₀, -NR₃₀S(O)_pR₃₀, -S(O)_pNR₂₈R₂₉, -OS(O)_pNR₂₈R₂₉, 또는 -NR₃₀S(O)_pNR₂₈R₂₉을 포함한다.

<416> 대안적으로, 예시적인 치환기는 저급 알킬(페닐, 벤질, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 아킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성되는 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 저급 알케닐, 저급 알키닐, C3-C8 사이클로알킬, C3-C8 사이클로알케닐, 3 내지 8 맴버 헤테로사이클릴, 페닐(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 5 내지 6 맴버 헤테로아릴, 저급 아랄킬(예를 들어 벤질이고, 저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 저급 헤테로아랄킬, 저급 할로알킬, -C(O)NR₃₃R₂₉, -C(S)NR₃₃R₂₉, -C(NR₃₂)NR₃₃R₂₉, -NR₃₀C(O)R₃₁, -NR₃₀C(S)R₃₁, -NR₃₀C(NR₃₂)R₃₁, 할로, -OR₃₀, 시아노, 니트로, 할로알콕시, -C(O)R₃₀, -C(S)R₃₀, -C(NR₃₂)R₃₀, -NR₃₃R₂₉, -C(O)OR₃₀, -C(S)OR₃₀, -C(NR₃₂)OR₃₀, -OC(O)R₃₀, -OC(S)R₃₀, -OC(NR₃₂)R₃₀, -NR₃₀C(O)NR₃₃R₂₉, -NR₃₀C(S)NR₃₃R₂₉, -NR₃₀C(NR₃₂)NR₃₃R₂₉, -OC(O)NR₃₃R₂₉, -OC(S)NR₃₃R₂₉, -OC(NR₃₂)NR₃₃R₂₉, -NR₃₀C(O)OR₃₁, -NR₃₀C(S)OR₃₁, -NR₃₀C(NR₃₂)OR₃₁, -S(O)_hR₃₀, -OS(O)_pR₃₀, -NR₃₀S(O)_pR₃₀, -S(O)_pNR₃₃R₂₉,

<417> -OS(O)_pNR₃₃R₂₉, 및 -NR₃₀S(O)_pNR₃₃R₂₉을 포함한다.

<418> 대안적으로, 예시적인 치환기는 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, C3-C8 사이클로알킬, C3-C8 사이클로알케닐, 3 내지 8 맴버 헤테로사이클릴, 페닐(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노,

디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 $-OH$ 로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 5 내지6 멤버 헤테로아릴, 저급 아랄킬(예를 들어 벤질이고, 저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 $-OH$ 으로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 저급 헤테르아랄킬, 저급 할로알킬, $-C(O)NR_{33}R_{29}$, $-C(S)NR_{28}R_{29}$, $-NR_{30}C(O)R_{31}$, $-NR_{30}C(S)R_{31}$, 할로, $-OR_{30}$, $-SR_{30}$, 시아노, 니트로, 할로알콕시, $-C(O)R_{30}$, $-C(S)R_{30}$, $-NR_{28}R_{29}$, $-C(O)OR_{30}$, $-C(S)OR_{30}$, $-OC(O)R_{30}$, $-OC(S)R_{30}$, $-OC(NR_{32})R_{30}$ 및 $-NR_{30}C(O)NR_{28}R_{29}$ 을 포함한다. 대안적으로, 예시적인 치환기는 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, C3-C8 사이클로알킬, C3-C8 사이클로알케닐, 페닐(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 $-OH$ 로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 벤질(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 $-OH$ 로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 저급 할로알킬, $-C(O)NR_{28}R_{29}$, $-NR_{30}C(O)R_{31}$, 할로, $-OR_{30}$, $-SR_{30}$, 시아노, 니트로, 할로알콕시, $-C(O)R_{30}$, $-NR_{28}R_{29}$, $-C(O)OR_{30}$ 및 $-OC(O)R_{30}$ 을 포함한다.

여기에서, R_{28} 및 R_{29} 는, 각 경우에, 독립적으로, H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬, 또는 선택적으로 치환된 헤�테르아랄킬이며; 또는 R_{28} 및 R_{29} 은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴을 형성하고; R_{30} 및 R_{31} 는, 각 경우에 있어서, 독립적으로, H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬, 또는 선택적으로 치환된 헤�테르아랄킬이며; 그리고 R_{32} 는, 각 경우에 있어서, 독립적으로, H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬, 또는 선택적으로 치환된 헤�테르아랄킬, , $-C(O)R_{30}$, $-C(O)NR_{28}R_{29}$, $-S(O)_pR_{30}$, 또는 $-S(O)_pNR_{28}R_{29}$ 이며; p는 1 또는 2이고; 그리고 h는 0, 1 또는 2이다.

어떤 실시예에서, R₂₈ 및 R₂₉는, 각 경우에 있어서, 독립적으로, H, 알킬(페닐, 벤질, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 알케닐, 알키닐, C3-C8 사이클로알킬, C3-C8 사이클로알케닐, 3 내지 8 멤버 헤테로사이클릴, C6-C14 아릴(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH으로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 5 내지 14 멤버 헤테로아릴, 아랄킬(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 또는 헤�테로아랄킬이며; 또는 R₂₈ 및 R₂₉는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 3 내지 8 멤버 헤�테로사이클릴 또는 5 내지 6 멤버 헤�테로아릴을 형성하며; R₃₀ 및 R₃₁는, 각 경우에 있어서, 독립적으로, H, 알킬(페닐, 벤질, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 알케닐, 알키닐, C3-C8 사이클로알킬, C3-C8 사이클로알케닐, 3 내지 8 멤버 헤�테로사이클릴, C6-C14 아릴(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 5 내지 14 멤버 헤�테로아릴, 아랄킬(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된) 또는 헤�테로아랄킬이고; 그리고 R₃₂는, 각 경우에 있어서, 독립적으로, H, 알킬(페닐, 벤질, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 알케닐, 알키닐, C3-C8 사이클로알킬, C3-C8 사이클로알케닐, 3 내지 8 멤버 헤�테로사이클릴, C6-C14 아릴(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된)

택적으로 치환된), 5 내지 14 멤버 혜테로아릴, 아랄킬(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 또는 혜테로아랄킬, -C(O)R₃₀, -C(O)NR₂₈R₂₉, -S(O)_pR₃₀, 또는 -S(O)_pNR₂₈R₂₉이다.

<421> 어떤 실시예에서, R₂₈ 및 R₂₉는, 각 경우에 있어서, 독립적으로, H, 저급 알킬(페닐, 벤질, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 저급 알케닐, 저급 알키닐, C3-C8 사이클로알킬, C3-C8 사이클로알케닐, 3 내지 6 멤버 혜테로사이클릴, 페닐(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 5 내지 6 멤버 혜테로아릴, 저급 아랄킬(예를 들어 벤질이며, 저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 또는 저급 혜테로아랄킬이며, 또는 R₂₈ 및 R₂₉은 이들이 부착된 질소와 함께 3 내지 6 멤버 혜테로사이클릴 또는 5 내지 6 멤버 혜테로아릴을 형성하고; 각 경우의 R₃₀ 및 R₃₁는, 독립적으로, H, 저급 알킬(페닐, 벤질, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 저급 알케닐, 저급 알키닐, C3-C8 사이클로알킬, C3-C8 사이클로알케닐, 3-6 멤버 혜테로사이클릴, 페닐(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 5 내지 6 멤버 혜테로아릴, 저급 아랄킬(예를 들어 벤질이며, 저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 또는 저급 혜테로아랄킬이고; 그리고 R₃₂는, 각 경우에 있어서, 독립적으로, H, 저급 알킬(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 저급 알케닐, 저급 알키닐, C3-C8 사이클로알킬, C3-C8 사이클로알케닐, 3 내지 6 멤버 혜테로사이클릴, 페닐(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 5 내지 6 멤버 혜테로아릴, 저급 아랄킬(예를 들어 벤질이며, 저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 또는 저급 혜테로아랄킬, -C(O)R₃₀, -C(O)NR₂₈R₂₉, -S(O)_pR₃₀, 또는 -S(O)_pNR₂₈R₂₉이다.

<422> 어떤 실시예에서, R₂₈ 및 R₂₉는, 각 경우에 있어서, 독립적으로, H, 저급 알킬(페닐, 벤질, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 저급 알케닐, 저급 알키닐, C3-C6 사이클로알킬, C3-C6 사이클로알케닐, 페닐(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 또는 저급 아랄킬(예를 들어 벤질이며, 저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 또는 저급 혜테로사이클릴 또는 5 내지 6 멤버 혜테로사이클릴 또는 5 내지 6 멤버 혜테로아릴을 형성하며; 각 경우에서 R₃₀ 및 R₃₁는, 독립적으로, H, 저급 알킬(페닐, 벤질, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 저급 알케닐, 저급 알키닐, C3-C6 사이클로알킬, C3-C6 사이클로알케닐, 페닐(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 또는 저급 아랄킬(예를 들어 벤질이고, 저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된)이고; 그리고 R₃₂는, 각 경우에 있어서, 독립적으로, H, 저급 알킬(페닐, 벤질, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 저급 알케닐, 저급 알키닐, C3-C6 사이클로알킬, C3-C6 사이클로알케닐, 페닐(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)

아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 저급 아랄킬(예를 들어 벤질이고, 저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), -C(O)R₃₀, -C(O)NR₂₈R₂₉, -S(O)_pR₃₀, 또는 -S(O)_pNR₂₈R₂₉이다.

<423> 어떤 실시예에서, R₂₈ 및 R₂₉는, 각 경우에 있어서, 독립적으로, H, 저급 알킬(페닐, 벤질, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 저급 알케닐, 저급 알키닐, 페닐(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH으로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 또는 벤질(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된)이며; R₂₈ 및 R₂₉는 이들이 부착된 질소와 함께 5 내지6 멤버 헤테로사이클릴 또는 5 내지6 멤버 헤�테로아릴을 형성하며; 각 경우에서 R₃₀ 및 R₃₁는, 독립적으로, H, 저급 알킬(페닐, 벤질, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 저급 알케닐, 저급 알키닐, 페닐(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 또는 벤질(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된)이고; 그리고 R₃₂는, 각 경우에 있어서, 독립적으로, H, 저급 알킬(페닐, 벤질, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 저급 알케닐, 저급 알키닐, 페닐(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), 또는 벤질(저급 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노(저급 알킬)아미노, 디(저급 알킬)아미노, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시 및 -OH로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된), -C(O)R₃₀, -C(O)NR₂₈R₂₉, -S(O)_pR₃₀, 또는 -S(O)_pNR₂₈R₂₉이다.

<424> 어떤 실시예에서, R₂₈ 및 R₂₉는, 각 경우에 있어서, 독립적으로, H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 페닐 또는 벤질이고; 또는 R₂₈ 및 R₂₉는 이들이 부착된 질소와 함께 5 내지 6 멤버 헤�테로사이클릴 또는 5 내지 6 멤버 헤�테로아릴을 형성하며; 각 경우에서의 R₃₀ 및 R₃₁는, 독립적으로, H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 페닐, 또는 벤질이고; 그리고 R₃₂는, 각 경우에 있어서, 독립적으로, H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 페닐, 또는 벤질, -C(O)R₃₀, -C(O)NR₂₈R₂₉, -S(O)_pR₃₀, 또는 -S(O)_pNR₂₈R₂₉이다.

<425> 덧붙여, 알킬기, 사이클로알킬기, 알킬렌기, 헤테로사이클릴기, 그리고 알케닐기, 사이클로알케닐기, 알키닐기, 아랄킬기, 및 헤테로아랄킬기의 포화 부분은 =O, =S, =N-R₃₂로도 치환될 수 있다.

<426> 헤테로사이클릴기, 헤�테로아릴기, 또는 헤�테로아랄킬기는 질소 원자를 함유한 경우, 치환되거나 미치환될 수 있다. 헤�테로아릴기의 방향족 고리에서의 질소 원자가 치환기를 가지는 경우 질소는 4차 질소일 수 있다.

<427> 본원에서 사용된 "피검체", "환자" 및 "포유동물"이라는 용어는 호환하여 사용된다. "피검체" 및 "환자"라는 용어는 동물(예컨대, 닭, 메추라기 또는 칠면조와 같은 조류, 또는 포유동물), 바람직하게는 비영장류(예컨대, 소, 돼지, 말, 양, 토끼, 기니피그, 쥐, 고양이, 개 및 생쥐)와 영장류(예컨대, 원숭이, 침팬지 및 인간)를 포함하는 포유동물, 더욱 바람직하게는 인간을 일컫는다. 한 실시예에서, 피검체는 가축(예컨대, 말, 소, 돼지 또는 양), 또는 애완동물(예컨대, 개, 고양이, 기니피그 또는 토끼)와 같이 인간이 아닌 동물이다. 바람직한 실시예에서, 피검체는 인간이다.

<428> 본원에서 사용되는 "저급"이라는 용어는 네개의 탄소 원자까지 가지는 군을 일컫는다. 예를 들어, "저급 알킬"은 1 내지 4의 탄소 원자를 가지는 알킬 라디칼을 일컫고, "저급 알콕시"는 "-O-(C₁-C₄)알킬"을 일컫고, 그리고 "저급 알케닐" 또는 "저급 알키닐"은 2 내지 4의 탄소 원자를 가지는 알케닐 또는 알키닐 라디칼을 각각 일

컫는다. "저급 아랄킬"은 (C_1-C_4)알킬렌에 의하여 다른 기에 부착되는 아릴기를 나타낸다. "저급 헤테로아랄킬"은 (C_1-C_4)알킬렌에 의하여 다른 기에 부착되는 헤테로아릴기를 나타낸다.

<429> 달리 표시되어 있지 않은 한, 반응성 기능기((제한 없이) 카르복시 부위, 하이드록시 부위, 티올 부위 및 아미노 부위와 같은)을 함유하는 본 발명의 화합물 또한 그들의 보호된 유도체를 포함한다. "보호된 유도체"는 반응성 자리 또는 자리들이 하나 이상의 보호기에 의하여 블로킹되어 있는 화합물이다. 하이드록실기에서의 적절한 보호기의 예들은 벤질, 메톡시메틸, 알릴, 트리메틸실릴, 터트-부틸디메틸실릴, 아세테이트 등등을 포함한다. 적절한 아민 보호기의 예들은 벤질옥시카르보닐, 터트-부톡시카르보닐, 터트-부틸, 벤질 및 플루오레닐메틸옥시-카르보닐(Fmoc)을 포함한다. 적절한 티올 보호기의 예들은 벤질, 터트-부틸, 아세틸, 메톡시메틸 등을 포함한다. 다른 적절한 보호기는 종래의 기술분야에서 통상의 기술을 가진 이들에게 잘 알려져 있고, T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1981에서 확인된 것들을 포함한다.

<430> 본원에서 사용되는 "본 발명의 화합물"이라는 용어 및 이와 유사한 용어는 화학식 (I) 내지 (XVI) 및 표 1의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 수화물, 다형체 또는 그의 프로드러그를 일컬으며, 또한 그의 보호된 유도체를 포함한다.

<431> 본 발명의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 함유할 수 있어서, 이중-결합 이성질체(예컨대, 기하 이성질체), 거울상 이성질체, 또는 부분입체 이성질체와 같은 입체 이성질체로 존재한다.

<432> 본 발명에 따르면, 본 발명의 화합물을 포함하는, 본원에서 묘사된 화학 구조는, 해당 화합물의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 기하 이성질체 모두를, 즉 입체화학적 순수형(예로써, 기하학적 순수, 거울상 이성질체적 순수, 또는 부분입체 이성질체적 순수)과 이성질체 혼합물(예로써, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 및 기하 이성질체의 혼합물) 둘 다를 포함한다. 어떤 경우에, 하나의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 기하 이성질체는 다른 이성질체에 비하여 우수한 활성 또는 향상된 독성 또는 키네틱 프로파일(kinetic profile)을 가질 것이다. 그 경우에, 본 발명의 화합물의 그러한 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 기하 이성질체가 바람직하다.

<433> 본원에서 사용된 "다형체"라는 용어는 본 발명의 화합물의 고체 결정형 또는 그의 복합체를 의미한다. 동일한 화합물의 서로 다른 다형체는 다른 물리적, 화학적 및/또는 분광학적 성질을 나타낼 수 있다. 다른 물리적 성질은, 안정성(예로써, 빛 또는 열에 대하여), 압축성 및 밀도(제형화 및 제품 제조에서 중요한), 그리고 용출률(생체이용률에 영향을 줄 수 있는)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 안정성의 차이는 화학 반응성의 변화(예를 들어, 또 다른 다형체를 포함한 경우보다 하나의 다형체를 포함할 때 제형(dosage form)이 더 빨리 변색할 정도의 차등 산화) 또는 기계적 특징(예로써, 역학적으로 유리한 다형체가 열역학적으로 더 안정한 다형체로 변환할 때 알약은 스토리지 상에서 부서진다) 또는 둘 다(예로써, 하나의 다형체의 알약은 높은 습도에 더 과손되기 쉽다)에서 올 수 있다. 다형체의 서로 다른 물리적 성질은 그들의 처리과정에 영향을 줄 수 있다. 예를 들어, 하나의 다형체는, 예컨대, 그의 입자들의 형상 또는 크기 분포로 인하여, 다른 것 보다 솔베이트를 형성하기가 더 쉽거나 여과 또는 세정으로 불순물을 없애기가 더 어렵다.

<434> 본원에서 사용되는 "수화물"이라는 용어는 본 발명의 화합물 또는 그의 염을 의미하며, 비공유 분자력에 의하여 결합된 물의 화학양론적 또는 비화학양론적 양을 더 포함한다.

<435> 본원에서 사용된 "포접화합물"이라는 용어는 그 안에 잡힌 게스트 분자(예로써, 용매 또는 물)를 가지는 공간을 함유하는 결정 격자형태의 본 발명의 화합물 또는 그의 염을 의미한다.

<436> 본원에서 사용되고 달리 표시되어 있지 않는 한, "프로드러그"라는 용어는 가수분해, 산화, 또는 그렇지 않다면 생물학적 조건(시험관내 또는 생체내)하에서 반응할 수 있어서 본 발명의 화합물을 제공하는 화합물의 유도체를 의미한다. 프로드러그는 생물학적 조건하에서 그러한 반응에 대해 활성을 가지게 되거나, 또는 그들의 비반응형으로 활성을 가질수 있다. 본 발명에서 고려되는 프로드러그의 예들은, 생체가수분해가능한 아미드, 생체가수분해가능한 에스테르, 생체가수분해가능한 카르바메이트, 생체가수분해가능한 카르보네이트, 생체가수분해가능한 우레이드, 및 생체가수분해가능한 포스페이트 유사체와 같은 생체가수분해가능한 부위를 포함하는 화학식 (I) 내지 (XVI) 및 표 1의 화합물의 유사체 또는 유도체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 프로드러그의 다른 예들은 $-NO$, $-NO_2$, $-ONO$, 또는 $-ONO_2$ 부위를 포함하는, 화학식 (I) 내지 (XVI) 및 표 1의 화합물의 유도체를 포함한다. 프로드러그는 [1 Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery (1995) 172-178, 949-982

(Manfred E. Wolff ed., 5th ed)]에 기술된 것과 같이, 잘 알려진 방법을 이용하여 전형적으로 제조할 수 있다.

<437> 본원에서 사용되고 달리 표시되어 있지 않는 한, "생체가수분해가능한 아미드", "생체가수분해가능한 에스테르", "생체가수분해가능한 카르바메이트", "생체가수분해가능한 카르보네이트", "생체가수분해가능한 우레이드" 및 "생체가수분해가능한 포스페이트 유사체"라는 용어들은 아미드, 에스테르, 카르바메이트, 카르보네이트, 우레이드, 또는 포스페이트 유사체를 각각 의미하는데, 그것들은 1) 화합물의 생물학적 활성을 파괴하지 않고 향상된 수용해도, 혈액내에서의 향상된 순환 반감기(예를 들어, 프로드러그의 감소된 물질대사 때문에), 향상된 흡수력, 향상된 작용 지속 시간, 또는 향상된 작용 개시 시간과 같은 생체내 유리한 성질을 화합물에 부여하거나; 또는 2) 그 자체로 생물학적으로 비활성이나 생체내에서는 생물학적 활성 화합물로 변환한다. 생체가수분해가능한 아미드의 예들은, 저급 알킬 아미드, α-아미노산 아미드, 알콕시아실 아미드, 그리고 알킬아민알킬카르보닐 아미드를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 생체분해가능한 에스테르의 예들은, 저급 알킬 에스테르, 알콕시아실옥시 에스테르, 알킬 아실아미노 알킬 에스테르, 및 콜린 에스테르를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 생체가수분해가능한 카르바메이트의 예들은, 저급 알킬아민, 치환된 에틸렌디아민, 아미노산, 하이드록시알킬아민, 헤테로사이클릭 및 헤테로방향족 아민, 및 폴리에테르 아민을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

<438> 본원에서 사용되는 "Hsp70"은, 예를 들어 구조적, 동종적, 세포-특이적, 글루코스-조절적, 유도적, 등등의 형태를 포함하여, 약 70-킬로달톤의 질량을 가지는 열충격 단백질(heat shock proteins) 군의 각 요소를 포함한다. 특이적 Hsp70 단백질의 예들은 hsp70, hsp70hom; hsc70; Grp78/BiP; mt-hsp70/Grp75, 등을 포함한다. 일반적으로, 공지된 방법은 유도성 Hsp70의 발현을 증가시킨다. 기능적으로, 70-kDa HSP (HSP70) 군은 세포질, 미토콘드리아 및 소포체에서 단백질의 접힘(folding), 수송(transport) 및 조립(assembly)을 보조하는 샤프론(chaperones) 군이다. 인체 내의 막-결합 Hsp70인, Hsp70 군은 고도로 관련된 단백질의 군을 인코딩하는 적어도 11개의 유전자를 포함한다. 예로써, Tavaria, et al., Cell Stress Chaperones, 1996;1(1):23-28; Todryk, et al., Immunology. 2003, 110(1): 1-9; 및 Georgopoulos and Welch, Annu Rev Cell Biol. 1993;9:601-634 참조; 이 문헌들의 전체 내용은 참조로서 본원에 포함되어 있다.

<439> 본원에서 사용되는 "Hsp70-반응성 장애(Hsp70-responsive disorder)"는 스트레스받은 세포가 증가된 Hsp70 발현에 의하여 치료될 수 있는 의학적 상태이다. 그런 장애는, 알츠하이머병(Alzheimers' disease); 헌팅تون병(Huntington's disease); 파킨슨병(Parkinson's disease); 척수/연수 근육 위축(spinal/bulbar muscular atrophy)(예로써, 신장병(Kennedy's disease), 척수소뇌 운동실조 장애(spinocerebellar atactic disorders) 및 다른 신경근 위축(neuromuscular atrophies); 유전적 근위측성 측색 경화증(familial amyotrophic lateral sclerosis); 허혈증(ischemia); 발작(seizure); 저체온증(hypothermia); 이상고열(hyperthermia); 화상(burn trauma); 동맥경화증(atherosclerosis); 방사선 노출(radiation exposure); 녹내장(glaucoma); 독소 노출(toxin exposure); 기계적 상해(mechanical injury); 염증(inflammation); 자가면역 질환(autoimmune disease); 감염(infection)(박테리아, 바이러스, 균류, 기생체의); 등등을 포함하나 이에 한정되지 않는, 넓고 다양한 세포성 스트레스 요인에 의하여 생길 수 있다.

<440> 어떤 실시예에서, Hsp70-반응성 장애는 신경퇴화성 장애(neurodegenerative disorder)이다. 본원에서 사용되는 신경퇴화성 장애는 대뇌, 척수, 및 말초신경(예로써, 신경근 접합에서)과 같은 신경의 퇴화, 더 일반적으로는 대뇌 및 척수 신경의 퇴화, 또는 바람직한 실시예에서는 대뇌 신경의 퇴화를 포함한다. 신경퇴화성 장애는 알츠하이머병; 헌팅تون병; 파킨슨병; 척수/연수 근육 위축 및 다른 신경근 위축; 유전적 근위측성 측색 경화증 또는 유해산소 제거효소(superoxide dismutase, SOD) 돌연변이와 관련된 기타 질병을 포함할 수 있다. 신경퇴화성 장애는 또한 허혈, 발작, 열 스트레스, 방사선, 독성 노출, 감염, 상해, 등등에 의하여 발생하는 신경의 퇴화를 또한 포함할 수 있다.

<441> 어떤 실시예에서, Hsp70-반응성 장애는 알츠하이머병; 헌팅تون병; 파킨슨병; 해면상 뇌변증(spongiform encephalopathies); 등등과 같은 단백질의 응집/misfolding)의 장애이다.

<442> 다른 실시예에서 Hsp70 반응성 장애는 신경 손상을 일으키거나 일으킬 수 있는 치료 또는 상태이다. 본 발명의 방법에서 사용되는 화합물은 i) 신경 손상을 일으키거나 일으킬 수 있는 상태를 겪거나 또는 ii) 신경 손상을 일으키거나 일으킬 수 있는 치료를 받는 피검체에서, 신경 손상(의 징후를 막음)을 감소시키거나 막는데 사용(예를 들어 신경 보호를 제공)될 수 있다. 하나의 견지에서, 신경 손상을 일으키거나 일으킬 수 있는 치료는 방사선 치료이다. 다른 견지에서, 그 치료는 화학요법이다. 하나의 견지에서, 화학 요법은 세포분열 저지제(예컨대, 빈크리시틴(vincristine), 비노렐빈(vinorelbine), 파클리탁셀(paclitaxel), 또는 파클리탁셀 유사체)를 투여하는 것을 포함한다. 하나의 견지에서, 화학요법은 파클리탁셀을 투여하는 것을 포함한다. 하나의

견지에서, 화학요법은 플래티늄 유도체(예로씨, 시스플래티늄, 카보플라틴, 또는 옥살리플라틴)를 투여하는 것을 포함한다. 어떤 실시예에서, 본 발명의 방법에 사용되는 화합물들은 신경 손상을 일으키거나 일으킬 수 있는 치료에 병용 요법으로써 동시에 투여될 수 있다. 다른 실시예에서, 본 발명의 방법에 사용되는 화합물은 신경 손상을 일으키거나 일으킬 수 있는 치료의 전 또는 후에 투여될 수 있다. 어떤 실시예에서, 본 발명의 방법에 사용되는 화합물은 신경 손상을 일으키는 또는 일으킬 수 있는 치료의 전 또는 후에, 30분 내지 12시간, 1시간 내지 6 시간 사이에 투여될 수 있다.

<443> 신경 손상은, 방사선 치료; 화합요법, 예컨대, 시스플래티늄(cisplatinum), 카보플라틴(carboplatin), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 빙크리스틴(vincristine), 빙블라스틴(vinblastine), 비노렐빈(vinorelbine), 빈데신(vindesine), 이포스파미드(ifosfamide), 메토트렉세이트(methotrexate), 클라드리빈(cladribine), 알트레타민(altrretamine), 플루다라빈(fludarabine), 프로카바진(procarbazine), 티오텐파(thiotepa), 테니포시드(teniposide), 삼산화 비소(aromatic trioxide), 알렘투주맙(alemtuzumab), 카페시타빈(capecitabine), 다카르바진(dacarbazine), 데니루킨 디프티톡스(denileukin diftitox), 인터페론 알파(interferon alpha), 리포소말다우노루비신(liposomal daunorubicin), 트레티노인(tretinoin), 에토포시드/VP-16(etoposide/VP-16), 시타라빈(cytarabine), 헥사메틸멜라민(hexamethylmelamine), 수라민(suramin), 파클리탁셀(paclitaxel), 도세택셀(docetaxel), 켐시티빈(gemcitabine), 탈리도미드(thalidomide), 및 볼테조맙(bortezomib); 심장 또는 혈액 약물, 예컨대, 아미다론(amiodarone), 하이드랄라진(hydralazine), 디곡신(digoxin), 및 퍼실린(perhexiline); 감염에 대항하는 약물, 예컨대, 메트로니다졸(metronidazole), 니트로푸란토인(nitrofurantoin), 탈리도미드(thalidomide), 및 INH; 피부 상태를 치료하기 위한 약물, 예컨대, 덱손(dapsone); 항경련제, 예컨대, 페니토인(phenytoin); 항알콜 약물, 예컨대, 디설피람(disulfiram); HIV 약물, 예컨대, 지도부딘(zidovudine), 디다논신(didanosine), 스타부딘(stavudine), 잘시타빈(zalcitabine), 리토나비르(ritonavir), d4T, ddC, ddl, 및 암프레나비르(amprenavir); 콜레스테롤 약물, 예컨대, 로바스타틴(lovastatin), 프라바스타틴(pravastatin), 인다파미드(indapamid), 심바스타틴(simvastatin), 플루바스타틴(fluvastatin), 아토르바스타틴(atorvastatin), 세리바스타틴(cerivastatin), 및 젬피브로질(gemfibrozil); 항류마티스제(anti rheumatics), 예컨대, 클로로퀸(chloroquine), 콜히친(cholchicine), 유기금(organic gold), 및 페니실라민(penicillamine); 아산화질소; 리튬; 그리고 에르고트(ergots)를 포함하나, 이에 한정되지 않은 많은 치료제에 의하여 생길 수 있다.

<444> 어떤 실시예에서, Hsp70-반응성 장애는 허혈이다. 허혈은, 산소 결핍, 글루코스 결핍, 재관류에 대한 산화 스트레스(oxidative stress), 및/또는 글루메이트 독성(glutamate toxicity), 등등을 포함하는 다수의 경로를 통하여 조직을 손상시킬 수 있다. 허혈은 내인성 조건(예를 들어, 뇌출증, 심장마비, 등등), 우발적인 기계적 손상, 외과적 손상(예를 들어, 이식된 장기에 대한 재관류 스트레스), 기타등등으로부터 생길 수 있다. 대안적으로, 허혈에 의하여 손상될 수 있는 조직은 신경, 심장근, 간 조직, 골격근, 신장 조직, 폐 조직, 척장 조직, 등등을 포함한다. 바람직한 실시예에서, Hsp70-반응성 장애는 대뇌의 또는 척수의 허혈이다. 다른 바람직한 실시예에서, Hsp70-반응성 장애는 심장의 허혈이다.

<445> 다양한 실시예에서, Hsp70-반응성 장애는 발작, 예컨대, 간질 발작, 상해-유도 발작, 화학적 유도 발작, 기타등등이다.

<446> 어떤 실시예에서, Hsp70-반응성 장애는 열적 스트레스에 기인한다. 열적 스트레스는 고체온증(예로씨, 열병, 열사병, 화상, 등등)과 저체온증을 포함한다. 바람직한 실시예에서 장애는 고체온증이다. 다른 바람직한 실시예에서, Hsp70-반응성 장애는 화상으로 인한 외상이다.

<447> 바람직한 실시예에서, Hsp70-반응성 장애는 동맥경화증이다.

<448> 다양한 실시예에서, Hsp70-반응성 장애는 방사선 손상, 예를 들어, 가시광선, 자외선, 마이크로파, 우주선(cosmic rays), 알파 방사선, 베타 방사선, 감마 방사선, X-선, 등등에 기인한다. 예를 들어, 손상은 방사선 요법에 의하여 암을 치료받는 피검체에 있어서 비암성 조직에 대한 방사선 손상일 수 있다. 바람직한 실시예에서, Hsp70-반응성 장애는 가시광 또는 자외선으로부터의 방사선 손상이다.

<449> 다양한 실시예에서, Hsp70-반응성 장애는 기계적 손상, 예를 들어 외과 수술, 사고, 어떤 질병 상황(예컨대, 녹내장에서의 압력 손상) 등등으로 인한 외상이다. 바람직한 실시예에서, Hsp70-반응성 장애는 대뇌의 또는 척수의 외상이다. 다른 바람직한 실시예에서, Hsp70-반응성 장애는 녹내장(망막 신경절에 압력 손상을 주는)이다.

<450> 다양한 실시예에서, Hsp70-반응성 장애는 독성에의 노출이다. 바람직한 실시예에서, Hsp70-반응성 장애는 메탐

페타민(methamphetamine); 항레트로바이러스성HIV 치료(예로씨, 뉴클레오시드 역전사효소 억제제); 중금속(예로씨, 수은, 납, 비소, 카드뮴, 그의 화합물, 기타등등), 아미노산 유사체, 화학 산화제, 에탄올, 글루타메이트, 대사 억제제, 항생물질, 등등에서 선택된 신경독에의 노출이다.

<451> 본 발명의 어떤 화합물은 또한 자연 살상(Natural Killer, NK) 세포 활성도를 증가시킨다. 본원에서 사용된 "NK 세포-반응성 장애"는 NK 세포 활성도의 증가에 의하여 향상되는 의학적 상태이다. 예를 들어, NK 세포-반응성 장애를 가진 피검체는 감염 또는 감염의 가능성 때문에 면역 시스템 증대가 필요할 수 있다. 어떤 실시예에서, 그와 같은 피검체는 감염이 될 수 있고(병원에서와 같이 병원체가 존재하는 감염성의 환경에 노출되어), 그 증상은 본원에 공지된 방법에 의하여 완화시킬 수 있다. 예를 들어, 치료가 필요한 피검체는 (박테리아, 바이러스, 균, 또는 원생동물 기생충에) 감염될 수 있고 활성NK 세포의 공지된 방법이 그를 위한 치료법이 될 수 있다.

<452> 어떤 실시예에서, NK 세포-반응성 장애를 가지는 피검체는 면역 결핍증을 가진다. 예를 들어, 감염에 대하여 불완전한, 손상된, 또는 그렇지 않다면 면역 반응이 제대로 발휘되지 못하는 방어체계를 가지는, 또는 감염 환경에 영향받기 쉬운, 또는 기타등등의 피검체는 예방 치료가 필요하거나 그로부터 도움을 받을 수 있다. 예를 들어, 피검체는 병원체가 존재하는 감염 환경, 예컨대 병원에 있을 수 있고; 개방 상처(open wound) 또는 화상 상처를 가질 수 있고; 선천적 또는 후천적 면역 결핍(예를 들어, 중증 통합 면역결핍증 또는 "버블 보이(bubble boy)" 증상, 가변성 면역결핍증, 후천성 면역 결핍증, 등등)을 가질 수 있고; 물리적 조건, 나이, 독성 노출, 약물 효과(예컨대 이식 수용자에서, 면역 억제제) 또는 부작용(예컨대 항암제에 의한), 기타등등으로 인하여 부진한 면역 시스템을 가질 수 있다.

<453> 어떤 실시예에서, 만성 피로 증후군(만성 피로 면역 기능 장애 증후군) 또는 앱스탁인-바 바이러스 감염(Epstein-Barr virus infection), 바이러스성 질환 후 피로 증후군(post viral fatigue syndrome), 이식 후 증후군(post-transplantation syndrome)(특히, 동종 이식(allogeneic transplants)) 또는 숙주-이식 질환(host-graft disease), 항암제 또는 산화 질소 합성 효소 저해제(nitric oxide synthase inhibitors)와 같은 약물에 의 노출, 자연 노화, 및 중증 통합 면역 결핍증과 같은 다양한 면역 결핍 상태, 가변성 면역결핍증, 등등과 같은 상태에서, 감소되거나 부족한 NK 세포 활성도를 가진 피검체에서의 NK 세포 활성도를 증가시킬 수 있다.

<454> 어떤 실시예에서, NK 세포-반응성 장애를 가지는 피검체는 균혈증을 위한 치료가 필요하다. 균혈증은 혈류내의 박테리아 감염의 상태이다. 패혈증성 쇼크는 전신 염증을 동반하는 심한 국소 감염 또는 균혈증 감염, 다시 말하면, 수액 요법(fluid therapy)으로는 치료하기 어려운 수술 중 저관류(hypoperfusion) 및 저혈압을 가지는 패혈증을 포함한다. 패혈증, 또는 전신 염증 반응 증후군은, 급성 염증을 일으킬 수 있는 감염, 췌장염, 화상, 외상과 같은 다양한 중증 상태를 포함한다. 패혈증 쇼크는 일반적으로 그램-음성 생물(gram-negative organisms), 포도상구균(staphylococci), 또는 수막염구균(meningococci)에 의한 감염과 관련이 있다. 패혈증 쇼크는 급성 순환 부전(acute circulatory failure), 일반적으로는 저혈압, 및 다발성 장기 부전(multiorgan failure)에 의하여 특징지어질 수 있다.

<455> 일시적 균혈증은 수술 또는 외상의 상처에 의하여 생길 수 있다. 그램-음성 균혈증은 간헐적이며 면역체계가 약해졌을 때 발생한다; 그것은 건강한 사람에게는 영향을 주지는 않겠지만, 화학 요법 후, 약화되고 잠재적인 질병을 가지는 면역이 약화된 환자에서, 그리고 영양 부족의 환경에서 매우 중요할 수 있다. 감염은 일반적으로 폐에서, 비뇨생식기(genitourinary, GU) 또는 위장(gastrointestinal, GI)관에서, 또는 욕창(decubitus ulcer)을 가지는 환자의 피부와 같은 연조직에서, 위험한 상태의 환자의 구강 궤양, 및 심장 판막성 심장 질환, 인공심장판막(prosthetic heart valves), 또는 기타 이식 장기를 가지는 환자에서 일어날 수 있다.

<456> 일반적으로, 그램-음성 균혈증은 만성적으로 아프고 면역약화된 환자에게서 나타난다. 또한 그러한 환자에게서, 호기성 간균, 혐기성 생물, 및 진균류에 의하여 혈류 감염이 발생할 수 있다. 박테로이드(bacteroides)는, 특히 여성에게서, 복부 및 골반의 감염성 문제들을 일으킬 수 있다. 일시적 또는 지속된 균혈증은 일반적으로, 심낭(pericardium) 또는 더 큰 관절과 같은, 뇌막강 또는 장액강의 전이성 감염을 일으킬 수 있다. 엔테로코커스(enterococcus), 스타필로코커스(staphylococcus), 또는 진균류는 내막염을 일으키나, 그램-음성 균혈증에서는 덜 흔하다. 스타필로코커스성 균혈증은 IV 약물 사용자에게는 일반적이고, 그램-양성 박테리아성 내막염의 전형적인 원인이 될 수 있다.

<457> 전신성 진균 감염의 발생은, 특히 인간에 있어서, 부분적으로는 중장년층, AIDS 환자, 화학 요법을 경험한 환자, 화상 환자, 당뇨병 케토산증(diabetic ketoacidosis)을 지닌 환자, 및 면역억제성 약물에 대한 이식 환자와 같이 면역반응이 제대로 발휘되지 않는 면역 시스템을 가지는 환자의 수의 증가로 인하여, 상당한 증가하였

다. 한 연구는 입원 중에 얻은 감염으로 인한 사망률의 약 40%가 진균증으로 인한 것이라는 것을 밝혔다; Sternberg et. al., *Science*, Vol. 266, (1994), pp.1632-1634 참조, 그 전체 내용이 참조로서 본 명세서에 포함되어 있다.

<458>

다양한 실시예에서, NK 세포-반응성 장애를 가지는 환자는 병원성 피부사상균(pathogenic dermatophyte), 병원성 섬유상 사상균(pathogenic filamentous fungus), 및/또는 예로써 이스트와 같은 병원성 비-섬유상 사상균(pathogenic non-filamentous fungus), 기타등등과 같은 진균의 감염을 치료할 필요가 있을 수 있다. 병원성 피부사상균은, 예컨대, 트리코피톤(*Trichophyton*), 백선증(*Tinea*), 마이크로스포روم(*Microsporum*), 에피데르모피톤(*Epidermophyton*), 등등의 속을 포함할 수 있다. 병원성 섬유상 사상균은, 예컨대, 아스페르길러스(*Aspergillus*), 히스토플라스마(*Histoplasma*), 크립토코커스(*Cryptococcus*), 마이크로스포럼(*Microsporum*), 기타등등과 같은 속을 포함할 수 있다. 이스트와 같은 병원성 비섬유상 사상균은, 예를 들어, 칸디다(*Candida*), 말라세지아(*Malassezia*), 트라이코스포론(*Trichosporon*), 로도토롤라(*Rhodotorula*), 토룰롭시스(*Torulopsis*), 블라스토마이세스(*Blastomyces*), 파라콕시디오이데스(*Paracoccidioides*), 콕시디오이데스(*Coccidioides*), 등등의 속을 포함할 수 있다. 다양한 실시예에서, 피검체는 아스페르길러스(*Aspergillus*)속 또는 트리코피톤(*Trichophyton*)속에 의한 진균 감염을 치료받을 수 있다. 트리코피톤의 종은, 예컨대, 트리코피톤 멘타그로파이트(*Trichophyton mentagrophytes*), 트리코피톤 루브룸 (*Trichophyton rubrum*), 트리코피톤 쉬오엔레이니(*Trichophyton schoenleinii*), 트리코피톤 톤슈란스(*Trichophyton tonsurans*), 트리코파이톤 베루코섬(*Trichophyton verrucosum*), 및 트리코피톤 비올라세움(*Trichophyton violaceum*)을 포함할 수 있다. 아스페르길러스의 종은, 예컨대 아스페르길러스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*), 아스페르길러스 플레버스(*Aspergillus flavus*), 아스페르길러스 나이거(*Aspergillus niger*), 아스페르길러스 암스테로다미(*Aspergillus amstelodami*), 아스페르길러스 칸디다스(*Aspergillus candidus*), 아스페르길러스 카르네우스(*Aspergillus carneus*), 아스페르길러스 니둘란스(*Aspergillus nidulans*), 아스페르길러스 오리재(*A oryzae*), 아스페르길러스 레스트릭투스(*Aspergillus restrictus*), 아스페르길러스 시도위(*Aspergillus sydowi*), 아스페르길러스 테리우스(*Aspergillus terreus*), 아스페르길러스 우스투스(*Aspergillus ustus*), 아스페르길러스 버시컬러(*Aspergillus versicolor*), 아스페르길러스 카에시엘루스(*Aspergillus caesiellus*), 아스페르길러스 클라바투스(*Aspergillus clavatus*), 아스페르길러스 아베나세우스(*Aspergillus avenaceus*), 및 아스페르길러스 디플렉투스 (*Aspergillus deflectus*)를 포함할 수 있다. 어떤 실시예에서, 피검체는 병원성 피부사상균, 예를 들어, 트리코피톤(예, 트리코피톤 루브룸), 백선증, 마이크로스포룸, 또는 에피데르모피톤; 또는 크립토코커스(예, 크립토코커스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*)), 칸디다(예, 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)), 파라콕시디오이데스(예, 파라콕시디오이데스 브라실리엔시스(*Paracoccidioides brasiliensis*)), 또는 콕시디오이데스(예, 콕시디오이데스 이미티스(*Coccidioides immitis*))에 의한 진균 감염을 치료받을 수 있다. 특별한 실시예에서, 피검체는 트리코피톤 루브룸, 크립토코커스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 파라콕시디오이데스 브라실리엔시스, 또는 콕시디오이데스 이미티스에 의한 진균 감염을 치료받을 수 있다.

<459>

따라서, 다양한 실시예에서, 피검체는 트리코피톤, 백선종, 마이크로스포룸, 에피데르모피톤, 아스페르길러스, 히스토플라스마(*Histoplasma*), 크립토코커스, 마이크로스포룸, 칸디다, 말라세지아(*Malassezia*), 트라이코스포론(*Trichosporon*), 로도토롤라(*Rhodotorula*), 토룰롭시스(*Torulopsis*), 블라스토마이세스(*Blastomyces*), 파라콕시디오이데스(*Paracoccidioides*), 및 콕시디오이데스의 속으로부터 선택된 진균에 의하여 감염될 수 있다. 어떤 실시예에서, 피검체는 트리코피톤, 백선종, 마이크로스포룸, 에피데르모피톤; 크립토코커스, 칸디다, 파라콕시디오이데스, 및 콕시디오이데스의 속으로부터 선택된 진균에 의하여 감염될 수 있다. 어떤 실시예에서, 피검체는 트리코피톤 루브룸(*Trichophyton rubrum*), 크립토코커스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 파라콕시디오이데스 브라실리엔시스(*Paracoccidioides brasiliensis*), 및 콕시디오이데스 이미티스(*Coccidioides immitis*)로부터 선택된 진균에 의하여 감염될 수 있다.

<460>

다양한 실시예에서, NK 세포-반응성 장애를 가지는 환자는, 예를 들어, 알로크로마티움(*Allochromatium*), 아시네토박터(*Acinetobacter*), 간균(*Bacillus*), 캄필로박터(*Campylobacter*), 클라미디아(*Chlamydia*), 클라미도필라(*Chlamydophila*), 클로스트리듐(*Clostridium*), 시트로박터(*Citrobacter*), 에스케리키아(*Escherichia*), 엔테로박터(*Enterobacter*), 엔테로코커스(*Enterococcus*), 프란시셀라(*Francisella*), 헤모필루스(*Haemophilus*), 헬리코박터(*Helicobacter*), 클렙시엘라(*Klebsiella*), 리스테리아(*Listeria*), 모렉셀라(*Moraxella*), 마이코박테리움(*Mycobacterium*), 마이크로코커스(*Micrococcus*), 나이세리아(*Neisseria*), 프로테우스(*Proteus*), 슈도모나스(*Pseudomonas*), 살모넬라(*Salmonella*), 세라티아(*Serratia*), 쉬겔라(*Shigella*), 스테노트로포모나스(*Stenotrophomonas*), 스타필로코커스(*Staphylococcus*), 스트렙토코커스(*Streptococcus*), 시네코코커스(*Synechococcus*), 비브로(*Vibrio*), 및 예르시나(*Yersina*)에서 선택된 속의 박테리아; 또는 웨토스트렙토코키

(Peptostreptococci), 포필로모나스(Porphyromonas), 악티노마이세스(Actinomyces), 클로스트리듐(Clostridium), 박테로이데스(Bacteroides), 프레보텔라(Prevotella), 언에어로바이오스피리辱(Aerobiospirillum), 퓨조박테리움(Fusobacterium), 및 빌로필라(Bilophila)에서 선택된 박테리아 속에 의하여 발생된 박테리아 감염을 치료할 필요가 있을 수 있다. 어떤 실시예에서, NK 세포-반응성 장애를 가지는 피검체는 알로크로마티움 비노숨(*Allochromatium vinosum*), 아시네토박터 바우마니(*Acinetobacter baumanii*), 바실러스 안트라시스(*Bacillus anthracis*), 캄펠로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 클라미디아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*), 클라미디아 뉴모니아(*Chlamydia pneumoniae*), 클로스트리듐 종(*Clostridium spp.*), 시트로박터 종(*Citrobacter spp.*), 에스케리아 콜리(*Escherichia coli*), 엔터로박터 종(*Enterobacter spp.*), 엔터로코커스 패칼리스(*Enterococcus faecalis*), 엔터로코커스 파에시움(*Enterococcus faecium*), 프란시셀라 투라렌시스(*Francisella tularensis*), 해모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*), 헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*), 클렙시엘라 종(*Klebsiella spp.*), 리스테리아 모노사이트제네스(*Listeria monocytogenes*), 모락셀라 카타르할리스(*Moraxella catarrhalis*), 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 나이세리아 메닌기티디스(*Neisseria meningitidis*), 나이세리아 고노르해(*Neisseria gonorrhoeae*), 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*), 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*), 슈도모나스 애루지노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 살모넬라 종(*Salmonella spp.*), 세라티아 종(*Serratia spp.*), 쉬겔라 종(*Shigella spp.*), 스테노트로포모나스 말토필라(*Stenotrophomonas maltophilia*), 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스타필로코커스 에피더미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 스트렙토코커스 뉴모니에(*Streptococcus pneumoniae*), 스트렙토코커스 파이오제네스(*Streptococcus pyogenes*), 스트렙토코커스 아갈اكت아(*Streptococcus agalactiae*), 예르시나 페스티스(*Yersina pestis*), 및 예르시나 엔터로코리티가(*Yersina enterocolitica*), 기타등등; 또는 웨토스트렙토코키 아사카롤리티쿠스(*Peptostreptococci asaccharolyticus*), 웨토스트렙토코키 마그누스(*Peptostreptococci magnus*), 웨토스트렙토코키 마이크로스(*Peptostreptococci micros*), 웨토스트렙토코키 프레보티(*Peptostreptococci prevotii*), 포르피로모나스 아사카롤리티카(*Porphyromonas asaccharolytica*), 포르피로모나스 카노리스(*Porphyromonas canoris*), 포르피로모나스 긴기발리스(*Porphyromonas gingivalis*), 포르피로모나스 마카캐(*Porphyromonas macacae*), 악티노마이세스 이스라엘리(*Actinomyces israelii*), 악티노마이세스 오돈톨리티쿠스(*Actinomyces odontolyticus*), 악티노마이세스 이노콤(*Clostridium innocuum*), 로스크리듐 클로스트리디오포르메(*Clostridium clostradioforme*), 클로스크리듐 디피실레(*Clostridium difficile*), 박테로이드 텍툼(*Bacteroides tectum*), 박테로이드 우레올리티쿠스(*Bacteroides ureolyticus*), 박테로이드 그라실리스(캄필로박터 그라실리스)(*Bacteroides gracilis*(*Campylobacter gracilis*)), 프레보텔라 인터메디아(*Prevotella intermedia*), 프레보텔라 헤파리놀리티카(*Prevotella heparinolytica*), 프레보텔라 오리스-부카(*Prevotella oris-buccae*), 프레보텔라 비비아(*Prevotella bivia*), 프레보텔라 멜라니노제니아(*Prevotella melaninogenica*), 푸소박테리움 마니포르메(*Fusobacterium naviforme*), 푸소박테리움 네크로포룸(*Fusobacterium necrophorum*), 푸소박테리움 바리움(*Fusobacterium varium*), 푸소박테리움 울세란스(*Fusobacterium ulcerans*), 푸소박테리움 루시(*Fusobacterium russii*), 빌로필라 와드스워티아(*Bilophila wadsworthia*), 해모필루스 두크레이(*Haemophilus ducreyi*); 칼럼마토박테리움 그라눌로마티스(*Calymmatobacterium granulomatis*), 등등으로 인한 박테리아 감염을 치료받을 필요가 있을 수 있다.

<461> 본 발명의 화합물은 세포내 감염을 가지는 피검체를 치료하는데 특별히 유용할 수 있다고 여겨진다. NK 세포는 세포내 감염에 대하여 특별히 효과적이라고 종래의 기술에서 일반적으로 여겨진다. 세포내 감염은 감염 병원체의 일부가 환자의 세포 내에 존재하는 것이다.

<462> 예를 들어, 세포내 감염은 다음으로부터 선택되는 하나 이상의 박테리아에 의하여 생길 수 있다: 에를리키아(예, 에를리키아 센네트(*Ehrlichia sennetsu*), 에를리키아 카니스(*Ehrlichia canis*), 에를리키아 차펜시스(*Ehrlichia chaffeensis*), 에를리키아 파고사이토필라(*Ehrlichia phagocytophilia*), 등등과 같이 림파구 및 호중성 백혈구(neutrophil) 내에 작은 원형질 봉입체로서 나타날 수 있는 절대 세포내 박테리아(obligate, intracellular bacteria)); 리스테리아(예, 리스테리아 모노사이토제네스(*Listeria monocytogenes*)); 레지오넬라(예, 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*)); 리케차(예, 리케차 프로와제키(*Rickettsiae prowazekii*), 리케차 타이피(*Rickettsiae typhi*)(리케차 모오세리(*Rickettsiae mooseri*)), 리케차 리케치(*Rickettsiae rickettsii*), 리케차 츠츠가무시(*Rickettsiae tsutsugamushi*), 리케차 시비리카(*Rickettsiae sibirica*); 리케차 아우스트랄리스(*Rickettsiae australis*); 리케차 코노리(*Rickettsiae conorii*); 리케차 아카리(*Rickettsiae akari*); 리케차 부르네티(*Rickettsiae burnetii*)); 클라미디아(예, 클라미디아 프시타시(*Chlamydia psittaci*); 클라미디아 뉴모니아(*Chlamydia pneumoniae*); 클라미디아 트라코마티스(*Chlamydia*

trachomatis), 등등); 마이코박테리움(마이코박테리움 투버콜로시스(*Mycobacterium tuberculosis*); 마이코박테리움 마리눔(*Mycobacterium marinum*); 마이코박테리움 알비움 복합체(*Mycobacterium Avium Complex*); 마이코박테리움 보비스(*Mycobacterium bovis*); 마이코박테리움 스크로풀라시움(*Mycobacterium scrofulaceum*); 마이코박테리움 울세란스(*Mycobacterium ulcerans*); 마이코박테리움 레프래(*Mycobacterium leprae*)(레프로시(*Leprosy*), 한센 바실러스(*Hansen's Bacillus*)); 브루셀라(예, 브루셀라 멜리텐시스(*Bruceella melitensis*); 브루셀라 아보르투스(*Bruceella abortus*); 브루셀라 수이스(*Bruceella suis*); 브루셀라 카니스(*Bruceella canis*)); 콕시엘라 속(*genus Coxiella*)(예, 콕시엘라 부르네티(*Coxiella burnetii*)); 등등. 따라서, 어떤 실시예에서, 피검체는 예를리키아; 리스테리아; 레지오넬라; 리케챠; 클라미디아; 마이코박테리움; 브루셀라; 및 콕시엘라의 속으로부터 선택된 박테리아에 의하여 세포내 박테리아에 감염될 수 있다.

<463> 다양한 실시예에서, NK 세포-반응 장애를 가지는 피검체는 하나 이상의 상부 기도(upper respiratory tract) 박테리아에 의한 박테리아 감염을 치료할 필요가 있을 수 있다. 상부 기도 박테리아의 예들은 레지오넬라, 슈도모나스, 기타등과 같은 속에 속하는 것을 포함한다. 어떤 실시예에서, 박테리아는 슈도모나스 애루지노사(*Pseudomonas aeruginosa*)일 수 있다. 특별한 실시예에서, 박테리아는 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*)(예로써, 혈청군 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 등등을 포함하는), 레지오넬라 뉴모프리(*Legionella dumofflii*), 레지오넬라 롱비아체(*Legionella longbeacheae*), 레지오넬라 미크다데이(*Legionella micdadei*), 레지오넬라 오아크리드젠시스(*Legionella oakridgensis*), 레지오넬라 필레이(*Legionella feelei*), 레지오넬라 아나사(*Legionella anisa*), 레지오넬라 사인텔렌시(*Legionella sainthelensi*), 레지오넬라 보제마니(*Legionella bozemanii*), 레지오넬라 고르마니(*Legionella gormanii*), 레지오넬라 와드스워티(*Legionella wadsworthii*), 레지오넬라 조르다니스(*Legionella jordanis*), 또는 레지오넬라 고르마니(*Legionella gormanii*)일 수 있다.

<464> 어떤 실시예에서, NK 세포-반응성 장애를 가지는 피검체는 피검체 내의 만성 기관지염의 급성 박테리아성 악화(acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis, ABECB)를 일으키는 것에 의한 박테리아 감염을 치료할 필요가 있을 수 있다. 전형적으로, ABECB는 스트렙토코커스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*), 해모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*), 해모필루스 파라인플루엔자(*Haemophilus parainfluenzae*), 또는 모락셀라 카타랄리스(*Moraxella catarrhalis*)에 의하여 생길 수 있다.

<465> 어떤 실시예에서, NK 세포-반응성 장애를 가지는 피검체는 피검체 내에 급성의 공동체성 폐렴(community acquired pneumonia, CAP)을 일으키는 것에 의한 박테리아 감염을 치료할 필요가 있을 수 있다. 전형적으로, CAP는 스트렙토코커스 뉴모니아, 해모필루스 인플루엔자, 모락셀라 카타랄리스, 마이코플라즈마 뉴모니아(*Mycoplasma pneumoniae*), 클라미디아 뉴모니아(*Chlamydia pneumoniae*), 또는 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*)에 의하여 생길 수 있다. 특별한 실시예에서, CAP는 예컨대 스트렙토코커스 뉴모니아의 다제 내성주인 약물 내성 박테리아에 의하여 생길 수 있다.

<466> 다양한 실시예에서, NK 세포-반응성 장애를 가지는 피검체는 스트렙토코커스 뉴모니아, 해모필루스 인플루엔자, 해모필루스 파라인플루엔자, 모락셀라 카타랄리스, 마이코프라스마 뉴모니아, 클라미디아 뉴모니아, 클렙시엘라 뉴모니아, 스타필로코커스 아우레우스, 스트렙토코커스 피요제네스(*Streptococcus pyogenes*), 아시네토박터 루오피(*Acinetobacter lwoffii*), 클렙시엘라 옥시토카(*Klebsiella oxytoca*), 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*), 또는 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*)에 의한 박테리아 감염을 치료할 필요가 있을 수 있다.

<467> 다양한 실시예에서, NK 세포-반응성 장애를 가지는 피검체는 상악동 병원성 박테리아(maxillary sinus pathogenic bacteria)에 의한 박테리아 감염을 치료할 필요가 있을 수 있다. 본원에서 사용되는 상악동 병원성 박테리아는 급성 또는 만성적 상악동으로부터 분리되는 박테리아 균주, 즉, 예를 들어, 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스트렙토코커스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*), 해모필루스 종(*Haemophilus spp.*), 모락셀라 카타랄리스(*Moraxella catarrhalis*), 비발효성 그램 음성 바실루스의 혐기성 균주, 나이세리아 메닌기티데스(*Neisseria meningitidis*) 또는 β -용혈성 스트렙토코커스(β -haemolytic *Streptococcus*)의 상악동 분리체이다.

<468> 다양한 실시예에서, 상악동 병원성 박테리아는 급성 또는 만성적 상악동염으로부터 분리된 박테리아 균주; 스타필로코커스 아우레우스, 스트렙토코커스 뉴모니아, 해모필루스 종, 모락셀라 카타랄리스, 비발효성 그램 음성 간균의 혐기성 균주, 나이세리아 메닌기티디스, β -용혈성 스트렙토코커스, 해모필루스 인플루엔자, 엔터로박테리아세아(*Enterobacteriaceae*), 비발효성 그램 음성 간균, 스트렙토코커스 뉴모니아, 스트렙토코커스 피요제네스, 메치실린-내성 스타필로코커스 종, 레지오넬라 뉴모필리아, 마이코플라스마 종 및 클라미디아 종, 해모필루

스 인플루엔자, 해모필루스 파라인플루엔자, 캡토스트렙토-스, 박테로이드 종, 및 박테로이드 우레알리티커스 (*Bacteroides urealyticus*)의 상악동 분리체를 포함할 수 있다.

<469> 다양한 실시예에서, NK 세포-반응성 장애를 가지는 피검체 내에서 요로감염증(urinary tract infection, UTI)을 일으키는 박테리아 감염을 치료할 필요가 있을 수 있다. UTI의 예는 요도염(urethritis), 방광염(cystitis), 전립선염(prostatitis), 콩팥염(pyelonephritis)(급성, 만성적, 및 황색육아종의(xanthogranulomatous)), 그리고 조혈성 UTI(예컨대, 살모넬라, 스타필로코커스 아우레우스, 등등과 같은 유독성 간균을 지닌 균혈증으로부터)를 포함한다. 전형적으로, UTI는, 에스케리키아(예로씨, 에스케리키아 콜리(*Escherichia coli*)), 클렙시엘라, 프로테우스, 엔터로박터, 슈도모나스, 및 세라티아와 같은 그람-음성 호기성 박테리아; 그람-음성 협기성 박테리아; 예를 들어, 엔테로코씨(예로씨, 엔테로코커스 패칼리스(*Enterococcus faecalis*) 및 스타필로코커스 종(예, 스타필로코커스 사프로피티쿠스(*Staphylococcus saprophyticus*), 스타필로코커스 아우레우스, 등등)과 같은 그람-양성 박테리아; 마이코박테리움 투베르콜로시스(*Mycobacterium tuberculosis*); 그리고 성인성 박테리아 감염(sexually transmitted bacterial infections)(예, 클라미디아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*), 나이세리아 고노로해(*Neisseria gonorrhoeae*), 등등)에 의하여 생길 수 있다.

<470> 어떤 실시예에서, NK 세포-반응성 장애를 가지는 피검체는, 예를 들어, 트레포네마 팔리듐(*Treponema pallidum*); 트리코모나스 바지날리스(*Trichomonas vaginalis*); 칸디다 (칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)); 나이세리아 고노로해(*Neisseria gonorrhoeae*); 클라미디아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*); 마이코플라스마 제니탈리움(*Mycoplasma genitalium*), 우레아플라스마 우레아리티쿰(*Ureaplasma urealyticum*); 해모필루스 듀크레이(*Haemophilus ducreyi*); 칼리마토박테리움 그라눌로마티스(*Calymmatobacterium granulomatis*)(이전에는 도노바니아 그라눌로마티스(*Donovania granulomatis*)); 헤르페스 심플렉스 바이러스(herpes simplex viruses)(HSV-1 또는 HSV-2); 인체유도종바이러스(human papillomavirus, HPV); 인체면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV); 다양한 박테리아의(쉬겔라, 캄필로박터, 또는 살모넬라), 바이러스성의(A 형 간염(hepatitis A)), 또는 기생의(기아르디아(Giardia) 또는 아모에바(amoeba), 예로씨, 엔타모에바 디스파(*Entamoeba dispar*)(이전에는 엔타모에바 히스톨리티카); 기타등등의 성인성 질환을 일으키는 미생물에 의한 감염을 치료할 필요가 있을 수 있다.

<471> 따라서, 다양한 실시예에서, NK 세포-반응성 장애를 가지는 피검체는 상부 기도 박테리아 감염, 만성 기관지염의 급성 박테리아성 악화; 급성의 공동체성 폐렴, 상악동 병원성 박테리아; 요로감염증; 또는 성인성 감염을 일으키는 감염을 치료할 필요가 있을 수 있다.

<472> 본 방법은 바이러스성 감염을 가지는 피검체를 치료하는데 특히 효과적이라고 여겨진다. 따라서, 다양한 실시예에서, NK 세포-반응성 장애를 가지는 피검체는, 피코르나비러스(Picornaviruses)(예, 폴리오 바이러스(Polio Virus), 리노바이러스(rhinoviruses), 그리고 에코바이러스(echoviruses) 및 콕사키바이러스(coxsackieviruses)); 파르보비리다에(Parvoviridae)(휴먼 파르보바이러스 B19(Human Parvovirus B19)); 간염, 예로씨, 헤파드나바이러스(Hepadnavirus)(B형 간염); 파포바바이러스(Papovavirus)(JC 바이러스(JC Virus); 아데노바이러스(Adenovirus)(인체 아데노바이러스(Human Adenovirus)); 헤르페스바이러스(Herpessvirus)(예, 사이토메갈로바이러스(Cytomegalovirus), 엡스테인 바 바이러스(Epstein Barr Virus)(모노클레오시스(Mononucleosis)), 모노클레오시스-유사 증후군(Mononucleosis-Like Syndrome), 로제올라 인팜툼(Roseola Infantum), 바리셀라 조스터 바이러스(Varicella Zoster Virus)(수두(Chicken Pox)), 헤르페스 조스터(Herpes Zoster)(대상포진(Shingles)), 헤르페스 심플렉스 바이러스(Herpes Simplex Virus)(구강 헤르페스, 생식기 헤르페스), 폭스바이러스(Poxvirus)(천연두); 칼리시바이러스(Calicivirus)(노르워크 바이러스(Norwalk Virus)), 아르보바이러스(Arbovirus)(예, 토가바이러스(Togavirus)(루벨라 바이러스(Rubella virus), 뎅기 바이러스(Dengue virus)), 플라비바이러스(Flavivirus)(황열바이러스), 분야바이러스(Bunyavirus)(캘리포니아 뇌염 바이러스), 리오바이러스(Reovirus)(로타바이러스(Rotavirus)); 코로나바이러스(Coronavirus)(코로나바이러스); 레트로바이러스(Retrovirus)(인체 면역결핍 바이러스 1, 인체 면역결핍 바이러스 2); 라브도바이러스(Rhabdovirus)(광견병 바이러스), 필로바이러스(Filovirus)(마르버그 바이러스(Marburg Virus), 에볼라 바이러스(Ebola virus), 다른 출혈 바이러스 질환); 파라믹소바이러스(Paramyxovirus)(홍역 바이러스, 유행성 이하선염 바이러스); 오르토믹소바이러스(Orthomyxovirus)(인플루엔자 바이러스); 아레나바이러스(Arenavirus)(라사열(Lassa Fever)); 인간 T-세포 백혈병 바이러스(human T-cell Lymphotropic virus) 타입 I 및 II (HTLV-I, HTLV II); 인간 유두종바이러스(human papillomavirus, HPV); 기타등등과 같은 바이러스에 의한 감염을 치료할 필요가 있을 수 있다. 따라서, 다양한 실시예에서, 피검체는 피코르나바이러스(Picornavirus); 파르보비리다에

(Parvoviridae); 헤파티티스 바이러스(Hepatitis virus); 파포바바이러스(Papovavirus); 아데노바이러스(Adenovirus); 헤르페스바이러스(Herpesvirus), 폭스바이러스(Poxvirus); 칼리시바이러스(Calicivirus); 아르보바이러스(Arbovirus); 코로나바이러스(Coronavirus); 레트로바이러스(Retrovirus); 랍도바이러스(Rhabdovirus); 파라믹소바이러스(Paramyxovirus); 오르토믹소바이러스(Orthomyxovirus); 아레나바이러스(Arenavirus); 인간 T-세포 백혈병 바이러스; 인간 유두종바이러스; 및 인간 면역결핍 바이러스로부터 선택된 바이러스에 의하여 감염될 수 있다

<473> 어떤 실시예에서, NK 세포-반응성 장애를 가지는 피검체는 인체 면역결핍 바이러스-1, 인체 면역결핍 바이러스-2, 사이토메갈로바이러스, 엡스테인 바 바이러스, 모노누클레오시스-유사 증후군, 로젤플라 인팜툼, 바리셀라 조스터 바이러스, 헤르페스 조스터, 헤르페스 심플렉스 바이러스, 또는 헤파티티스와 같은 바이러스에 의한 감염 또는 그의 감염을 치료할 필요가 있을 수 있다.

<474> 본 방법이 기생충 감염을 가진 피검체를 치료하는데 특히 효과적일 수 있다고 여겨진다. 따라서, 다양한 실시예에서, NK 세포-반응성 장애를 가지는 피검체는, 플라스모디아(Plasmodia)(말라리아 모기에 의하여 일반적으로 전달되는, 예컨대, 플라스모디아 팔시파룸(*Plasmodia falciparum*), 플라스모디아 비박스(*Plasmodia vivax*), 플라스모디아 오발레(*Plasmodia ovale*), 및 플라스모디아 말라리아(*Plasmodia malariae*)); 리슈마니아 (*Leishmania*)(모래파리에 의하여 전달되고 절대 세포내 원생동물, 예컨대, 리슈마니아 도노바니(*Leishmania donovani*), 리슈마니아 인판툼(*Leishmania infantum*), 리슈마니아 쳐가시(*Leishmania chagasi*), 리슈마니아 멕시카나(*Leishmania mexicana*), 리슈마니아 아마조네시스(*Leishmania amazonensis*), 리슈마니아 베네주엘레니시스(*Leishmania venezuelensis*), 리슈마니아 트로피카(*Leishmania tropica*); 리슈마니아 메이저(*Leishmania major*); 리슈마니아 아에티오피카(*Leishmania aethiopica*); 및 비안니아 아속(subgenus *Viannia*), 리슈마니아 비안니아 브라질리엔시스(*Leishmania Viannia braziliensis*), 리슈마니아 비안니아 가이아네시스(*Leishmania Viannia guyanensis*), 리슈마니아 비안니아 파나멘시스(*Leishmania Viannia panamensis*), 및 리슈마니아 비안니아 페루비아나(*Leishmania Viannia peruviana*)에 의하여 야기되는); 트리파노소마(Trypanosoma)(예컨대, 트리파노소마 브루세이 감비엔세(*Trypanosoma brucei gambiense*)에 의하여 야기되는 수면병, 그리고 트리파노소마 브루세이 로데시엔세(*Trypanosoma brucei rhodesiense*)); 내글레리아(Naegleria) 또는 아칸타모에바(Acanthamoeba)의 속의 아메바(amoebas); 엔타모에바(Entamoeba) 속(엔타모에바 히스톨리티카(*Entamoeba histolytica*) 및 엔타모에바 디스파(*Entamoeba dispar*)와 같은 병원체; 지아디아 람블리아(*Giardia lamblia*); 크립토스포리디움(Cryptosporidium); 이소스포라(Isospora); 사이클로스포라(Cyclospora); 마이크로스포리디아(Microsporidia); 아스카리스 룰브리코이데스(*Ascaris lumbricoides*); 쉬스토소마(Schistosoma) 속(예; S. 해마토비움(S. haematobium); S. 만소니(S. mansoni); S. 자포니쿰(S. japonicum); S. 메콩기(S. mekongi); S. 인터칼라툼(S. intercalatum))의 혈액 흡충으로 인한 감염; 톡소플라스모시스(Toxoplasmosis)(예, 톡소플라스마 곤디(*Toxoplasma gondii*)); 트레포네마 팔리듐(*Treponema pallidum*); 트리코모나스 바기날리스(*Trichomonas vaginalis*); 등등에 의한 감염을 치료할 필요가 있을 수 있다.

<475> 어떤 실시예에서, NK 세포-반응성 장애를 가지는 피검체는 톡소플라스마 곤디(*Toxoplasma gondii*), 트리파노소마 브루세이 감비엔세(*Trypanosoma brucei gambiense*), 트리마노소마 브루세이 로데시엔세(*Trypanosoma brucei rhodesiense*), 레이슈마니아 도노바니(*Leishmania donovani*), 레이슈마니아 인판툼(*Leishmania infantum*), 레이슈마니아 쳐가시(*Leishmania chagasi*), 레이슈마니아 멕시카나(*Leishmania mexicana*), 레이슈마니아 아마조네시스(*Leishmania amazonensis*), 레이슈마니아 베네주엘렌시스(*Leishmania venezuelensis*), 레이슈마니아 트로피카(*Leishmania tropica*); 레이슈마니아 메이저(*Leishmania major*); 레이슈마니아 에티오피카(*Leishmania aethiopica*); 및 비안니아 아속, 레이슈마니아 비안니아 브라질리엔시스(*Leishmania Viannia braziliensis*), 레이슈마니아 비안니아 가이아네시스(*Leishmania Viannia guyanensis*), 레이슈마니아 비안니아 파나멘시스(*Leishmania Viannia panamensis*), 레이슈마니아 비안니아 페루비아나(*Leishmania Viannia peruviana*), 플라스모디아 팔시파룸(*Plasmodia falciparum*), 플라스모디아 비박스(*Plasmodia vivax*), 플라스모디아 오발레(*Plasmodia ovale*), 및 플라스모디아 말라리아(*Plasmodia malariae*)로부터 선택되는 원생생물에 의하여 감염될 수 있다.

<476> 지난 세기에, 항생물질은 사망률의 현저한 감소를 가져올 정도로 발전하였다. 불행하게도, 그 광범위한 사용은, 예컨대, 메칠린 내성 스타필로코커스 아우레우스(methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), 반코마이신 내성 엔터로코키(vancomycin resistant enterococci, VRE), 및 페니실린-내성 스트렙토코커스 뉴모니아(penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, PRSP)와 같은 항생제 내성 박테리아의 출현을 야기하였다. 어떤 박테리아는 항생제들의 범위에 내성을 갖는데, 예를 들어 마이코박테리움 투베르콜로시스(*Mycobacterium*

tuberculosis) 균주는 이소니아지드(isoniazid), 리팜핀(rifampin), 에탐부톨(ethambutol), 스트렙토마이신(streptomycin), 에티오나미데(ethionamide), 카나마이신(kanamycin), 및 리파부틴(rifabutin)에 내성을 가진다. 이러한 내성에 더하여, 세계 여행이 상대적으로 알려지지 않은 박테리아를 고립 지역으로부터 새로운 집단으로 퍼지게 하였다. 또한, 생물학적 무기로써의 박테리아의 위협이 있다. 이러한 박테리아는 현존하는 항생제로 쉽게 치료할 수 없다.

<477> 본 발명의 화합물은 약물-내성 병원체, 예를 들어, 약물 내성 박테리아, 또는 많은 바이러스와 같이 약물이 소용이 되지 않는 병원체를 지닌 피검체를 치료하는데 특별히 효과적일 수 있다고 여겨진다. 이론에 얹매이지 않고서, 본 발명의 화합물이 NK 세포 활성도를 증가시킴으로써 반응할 수 있어서, NK 세포는 병원체 또는 감염된 세포에 화합물이 직접 작용하는 것과는 별도로 감염성 미생물 또는 감염된 세포를 죽일 수 있다고 여겨진다. 따라서, 본 발명의 화합물은 전형적으로 박테리아 자체에 직접적으로 반응할 수 있는 항생제와 같은 일반적인 항-감염 약물과는 별도인 적어도 하나의 반응 모드를 가질 수 있다고 여겨진다.

<478> 약물 내성 병원체는 적어도 하나의 그리고 전형적으로 다제(multiple agents)에 내성을 가질 수 있는데, 예를 들어, 약물 내성 박테리아는 하나의 항생제, 또는 페니실린, 메치실린, 2세대 세팔로스포린(second generation cephalosporins)(예, 세푸록심, 등등), 마크롤리드(macrolides), 테트라사이클린(tetracyclines), 트리메토프림/메톡사졸(trimethoprim/methoxazole), 반코마이신(vancomycin), 등등과 같은 전형적으로는 적어도 두 항생제에 내성을 가질 수 있다.

<479> 예를 들어, 어떤 실시예에서, 피검체는 다제 내성 스트렙토코커스 뉴모니아(multiple drug resistant *Streptococcus pneumoniae*, MDRSP)(전에는 페니실린 내성 스트렙토코커스 뉴모니아(penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*, PRSP), 반코마이신 내성 엔테로코커스(vancomycin resistant Enterococcus), 메치실린 내성 스타필로코커스 아우레우스(methicillin resistant *Staphylococcus Aureus*), 페니실린 내성 뉴모코커스(penicillin resistant *Pneumococcus*), 항생제 내성 살모네라(antibiotic resistant *Salmonella*), 내성 및 복합-내성 나이세리아 고노르헤(resistant and multi-resistant *Neisseria Gonorrhoea*)(예, 테르라사이클린, 페니실린, 플루오로퀴놀론(fluoroquinolones), 세팔로스포린, 세프트리액손(ceftriaxone)(로세핀(Rocephin)), 세픽сим(Cefixime)(슈프락스(Suprax)), 아지스로마이신(Azithromycin), 등등), 그리고 내성 및 복합-내성 투베르쿨로시스(예컨대, 이소니아지드(Isoniazid), 리팜핀(Rifampin), 에탐부톨(Ethambutol), 피라진아마이드(Pyrazinamide), 아미노글리코사이드(Aminoglycoside), 카프레오마이신(Capreomycin), 시프로플록사신(Ciprofloxacin), 오플록사신(Ofloxacin), 제미플록사신(gemifloxacin), 사이클로세린(Cycloserine), 에티오나마이드(Ethionamide), 파라-아미노살리실산(para-aminosalicylic acid) 등등에 내성을 가지는)의 균주로부터 선택된 박테리아를 치료할 수 있다.

<480> 어떤 실시예에서, NK 세포 활성도는 면역결핍증을 가지는 피검체에서 증가할 수 있다. 다양한 실시예에서, 이것은 감소된 또는 결핍된 NK 세포 활성도에 기인할 수 있다. 어떤 실시예에서, 면역결핍증은, NK 세포에 직접적으로 영향을 주지 않는 것일지라도, 임의의 알려진 면역결핍증일 수 있다. 이론에 얹매이지 않고서, 증가된 NK 세포 활성도는 많은 면역결핍 상태에서 면역 기능을 증대시킬 수 있어서, NK 세포 활성도와 직접적으로 관련있는 양상과는 별도로 면역결핍의 양상을 적어도 부분적으로 "보상"한다.

<481> 다양한 실시예에서, 면역결핍 장애는 감염에 증대된 감수성을 가진 장애, 예를 들어, 다음으로부터 선택되는 하나 이상의 장애를 포함할 수 있다: 순환상 및 전신상 장애(겹상적혈구증(sickle cell disease), 당뇨병(diabetes mellitus), 신장염(nephrosis), 정맥류(varicose veins), 선천적 심장(congenital cardiac) 결함); 폐쇄성 장애(obstructive disorders)(수뇨관 또는 요도의 협착증, 기관지 천식, 기관지 확장증, 알레지성 비염, 폐쇄된 유스타키오판); 포피 결함(습진, 화상, 두개골 골절, 정중선굴관(midline sinus tracts), 속눈썹의 이상(ciliary abnormalities); 1차 면역결핍((X-연관 무감마글로불린혈증(X-linked agammaglobulinemia), 디조지이형(DiGeorge anomaly), 만성적 육아종갑상선 질환(chronic granulomatous disease), C3 결핍증(C3 deficiency)); 2차 면역결핍(영양실조, 미숙, 임파종, 비장절제술, 요독증, 면역억제성 치료, 단백소실창자병증(protein-losing enteropathy), 만성적 바이러스 질환); 혼하지 않은 비생물학적 요소(항생성 과도성장(antibiotic overgrowth), 저항성 유기체를 갖는 만성적 감염, 계속적인 재감염(오염수 공급, 전염성 접촉, 오염된 흡입 치료 장치)); 이물체, 외상(뇌실 지름길(ventricular shunts), 중심 정맥 카테터(central venous catheter), 인공 심장 판박(artificial heart valves), 비뇨기 카테터(urinary catheter), 흡입된 이물체(aspirated foreign bodies)) 동종 이식(allogeneic transplant), 이식편대숙주 질환(graft-versus-host disease), 자궁의 기능장애(uterine dysfunction)(예, 자궁내막증), 등등.

<482> 다양한 실시예에서, 면역결핍 장애는, 예를 들어, 유아의 일과성 저감마글루불린혈증(transient hypogammaglobulinemia of infancy), 선택 IgA 결핍(selective IgA deficiency), X-연관 무감마글로불린혈증(브루톤 무감마글로불린혈증(Bruton's Agammaglobulinemia)); 선천성 무감마글루불린혈증), 공통 가변성 면역결핍증(common variable immunodeficiency)(후천성 무감마글로불린혈증), 과-IgM 면역결핍증(hyper-IgM immunodeficiency), IgG 아형 결핍(IgG subclass deficiency), 만성적 점막피부칸디다증(chronic mucocutaneous Candidiasis), 복합 면역결핍증(combined immunodeficiency), 위스코트-알드리치 증후군(Wiskott-Aldrich syndrome), 운동실조증-모세관화장증(ataxia-telangiectasia), X-연관 림프증식성 증후군(X-linked lymphoproliferative syndrome), 과-IgE 증후군(hyper-IgE syndrome)(잡-부클레이 증후군(Job-Buckley Syndrome)), 만성적 육아종 질환(chronic granulomatous disease), 백혈구 부착 결핍증(leukocyte adhesion deficiency)(MAC-1/LFA-1/CR3 결핍), 등등을 포함할 수 있다.

<483> 다양한 실시예에서, 면역결핍 장애는 예를 들어 다음과 같은 1차 면역결핍 장애를 포함할 수 있다: B-세포(항체) 결핍증(X-연관 무감마글로불린혈증; 과-IgM를 가지는 Ig 결핍증(XL); IgA 결핍증); IgG 아형 결핍증, 보통의 또는 높은 IgG를 가지는 항체 결핍증, 흉선종(thymoma)을 가지는 면역결핍증, 분류불능형 면역결핍증, 유아의 일과성 저감마글루불린혈증; T-세포(세포의) 결핍증(우세한 T-세포 결핍증: 디조지 이형, 만성적 점막피부칸디다증, IgG를 가지는 복합 면역결핍증((네젤로프 증후군), 누클레오사이드 포스포릴라아(Nucleoside phosphorylase) 결핍증(AR), 자연 살상 세포 결핍증(Natural killer cell deficiency), 특발성 CD4 림프구감소증(Idiopathic CD4 lymphocytopenia), 복합 T- 및 B-세포 결핍증: 중증 복합 면역결핍증(AR 또는 XL), 아데노신 디아미나아제(Adenosine deaminase) 결핍증(AR), 망상의 발생장애(Reticular dysgenesis), 베어 림프구 증후군(Bare lymphocyte syndrome), 운동실조증-모세관화장증(AR), 위스코트-알드리치 증후군(Wiskott-Aldrich syndrome)(XL), 단-가지의 왜소증(Short-limbed dwarfism), XL 림프증식성 증후군(XL lymphoproliferative syndrome)); 포식 장애(Phagocytic disorders)(셀이도의 결합: 고면역글로불린혈증 E 증후군((Hyperimmunoglobulinemia E syndrome), 백혈구 부착 결함 타입 1(AR), 미생물 활성의 결함: 만성적 육아종감상선 질환(XL or AR), 호중성 G6PD 결함(Neutrophil G6PD deficiency), 미엘로퍼옥시다아제 결핍증(Myeloperoxidase deficiency)(AR), 체디악-히가시 증후군(Chediak-Higashi syndrome)(AR)); 보완성 장애(Complement disorders)(보완성 성분의 결함: C1q 결핍증, 제어 단백질의 결함: C1 억제자 결핍증(D1), 요소 I(C3b 비활성제) 결핍증(ACD), 요소 H 결핍증(ACD), 요소 D 결핍증(ACD), 프로페딘(Properdin) 결핍증(XL)); 기타등등.

<484> 다양한 실시예에서, 면역결핍 장애는 2차 면역 결핍, 예를 들어, 다음으로부터 선택된 하나 이상의 상태를 포함할 수 있다: 미숙한 신생아(면역 시스템의 미성숙으로 인한 생리적 면역결핍증); 유전성 및 대사성 질환(염색체 이상(예, 다운 증후군)), 요독증, 당뇨병(예, 말초 순환 및 신경 기능장애와 연관된 괴저(gangrene)와 같은 당뇨병으로부터의 합병증), 영양실조, 비타민 및 미네랄 결핍증, 단백소실창자병증, 콩팥 증후군, 근진장성 이영양증(Myotonic dystrophy), 겹상적혈구증(Sickle cell disease); 면역억제제(방사선, 면역억제성 약물, 코르티코스테로이드(Corticosteroids), 항-림프구(Anti-lymphocyte) 또는 항가슴샘세포(anti-thymocyte) 글루불린, 항 T-세포 단일클론 항체(Anti-T-cell monoclonal antibodies); 감염 질환(선천성 풍진(Congenital rubella), 바이러스성 발진(Viral exanthems)(예, 홍역, 수두), HIV 감염, 거대세포바이러스 감염(Cytomegalovirus infection), 감염 단핵구증(Infectious mononucleosis), 급성 박테리아성 질환(Acute bacterial disease), 중증 미코박테리아성 또는 진균성 질환); 침투성 및 혈액성 질환(Infiltrative and hematologic diseases)(조직구증(Histiocytosis), 사르코이드증(Sarcoidosis), 호지킨 질환(Hodgkin's disease) 및 림프종(lymphoma), 백혈병(Leukemia), 골수증(Myeloma), 무과립구증(Agranulocytosis) 및 재생불량빈혈(aplastic anemia)); 수술 및 외상(화상, 비장절제술(Splenectomy), 마취(Anesthesia), 상처(wounds)); 그리고 잡다한(SLE, 만성 활성화 감염(Chronic active hepatitis), 알코올성 간경변(Alcoholic cirrhosis), 노화(Aging), 항경련 약물(Anticonvulsive drugs), 이식편대숙주 질환(Graft-vs.-host disease); 등등.

<485> 어떤 실시예에서, NK 세포-반응성 장애를 가지는 피검체는 화상 또는 상처를 치료할 필요가 있을 수 있다. 일반적으로, 그러한 상처 또는 화상은 피검체의 면역 방어에 상당한 짐을 주는 중증 상해이다. 예를 들어, 어떤 실시예에서, 피검체는 피검체의 몸의 표면적의 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 75%, 또는 그 이상을 덮는 제2 도 또는 제 3 도의 화상을 치료한다. 또한, 어떤 실시예에서, 피검체는 다음과 같은 상처 또는 부상을 치료하는데, 예를 들어, 약 1 cm², 2 cm², 5 cm², 10 cm², 20 cm², 50 cm² 또는 그 이상, 또는 피검체의 몸의 표면적의 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 또는 그 이상의 개방 상처(open wound); 총합하여 적어도 1 cm, 2 cm, 3 cm, 4 cm, 5 cm, 7 cm, 10 cm, 20 cm, 25 cm, 50 cm 길이로 피부를 관통하는 하나 이상의 절개; 절단

(amputation); 등등.

<486> 다양한 실시예에서, NK 세포-반응성 장애를 가지는 피검체는 항생제 내성 박테리아에 의하여 감염될 수 있다. 어떤 실시예에서, 피검체는 복합 약물 내성 스트렙토코커스 뉴모니아, 반코마이신 내성 엔테로코커스, 메치실린 내성 스타필로코커스 아우레우스, 페니실린 내성 뉴모코커스, 항생제 내성 살모넬라, 내성/복합-내성 나이세리아 고노레아, 및 내성/복합-내성 투베르콜로시스에서 선택된 박테리아에 감염될 수 있다. 어떤 실시예에서, 피검체는, 페니실린, 메치실린, 2세대 세팔로스포린, 마크롤리드, 테트라사이클린, 트리메토프림/메톡사졸, 반코마이신, 테트라사이클린, 플루오로퀴놀론, 세프트리악손, 세핀, 아지스로마이신, 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아마이드, 아미노글리코사이드, 카프레오마이신, 시프로플록사신, 오플록사신, 제미플록사신, 사이클로세린, 에티오나마이드, 및 파라-아미노살리사이클릴산에서 선택된 적어도 하나의 항생제에 내성을 가지는 박테리아에 의하여 감염될 수 있다.

<487> 따라서, 다양한 실시예에서, NK 세포 반응성 장애를 가지는 피검체는 면역결핍 장애를 가질 수 있다. 어떤 실시예에서, 피검체는 1차 면역결핍 장애를 가질 수 있다. 어떤 실시예에서, 피검체는 2차 면역결핍 장애를 가질 수 있다.

<488> 어떤 실시예에서, 면역결핍 장애는 요독증, 당뇨병(그의 감염성 합병증), 영양실조, 비타민 및 미네랄 결핍증, 단백소실창자병증, 콩팥 증후군, 근긴장성 이영양증, 겸상적혈구증; 기타등등을 포함할 수 있다.

<489> 어떤 실시예에서, 면역결핍 장애는 면역억제제, 예로씨, 방사선, 면역억제성 약물, 코르티코스테로이드, 항-림프구성 또는 항가슴샘세포성 글루불린, 항 T-세포 단일클론 항체; 기타등등에 의하여 생기거나 부분적으로 생길 수 있다.

<490> 어떤 실시예에서, 면역결핍 장애는 수술 및 외상, 예를 들어, 화상, 비장절제술, 마취, 부상, 이식된 의료기 (implanted medical devices); 기타등등에 의하여 생기거나 부분적으로 생길 수 있다.

<491> 어떤 실시예에서, 면역결핍 장애는 만성 피로 증후군(만성적 피로 면역 기능장애 증후군); 앱스테인-바 바이러스 감염, 바이러스 질환후 피로 증후군(post viral fatigue syndrome)(이식편대숙주 질환), 일산화질소 합성효소 억제제에의 노출, 노화, 중증 복합 면역결핍증(severe combined immunodeficiency), 가변성 면역결핍 증후군, 등등을 포함할 수 있다.

<492> NK 세포 활성도를 증가시키는 것은 또한 신경퇴화성 장애(neurodegenerative disorder)를 포함하나, 이에 한정하지 않은 장애를 가지는 피검체를 치료하는데 유익하다. 본원에서 사용되는 신경퇴화성 장애는 대뇌의, 척수의, 및 말초의 신경(예, 신경근육 접합 부위에서)의 퇴화, 더 일반적으로 대뇌의 및 척수의 신경의 퇴화를 포함한다. 신경퇴화성 장애는, 알츠하이머병; 헌팅تون병; 파킨슨병; 척수/연수 근육 위축(예, 신장병), 척수소뇌운동실조 장애 및 다른 신경근 위축; 유전적 근위측성 측색 경화증; 허혈증; 발작; 저체온증; 이상고열; 화상; 동맥경화증; 방사선 노출; 녹내장; 독소 노출; 기계적 상해; 염증; 간질 발작, 상해-유도 발작, 화학적 유도 발작, 또는 유해산소 제거효소(SOD) 돌연변이와 관련된 다른 질환; 기타등등을 포함할 수 있다. 신경퇴화성 장애는 또한, 허혈, 발작, 열적 스트레스, 방사선, 독소 노출, 상해, 기타등등에 의하여 발생하는 신경의 퇴화를 포함할 수 있다. 허혈은 산소 고갈, 글루코스 고갈, 재판류에 대한 산화 스트레스, 및/또는 글루타메이트 독성, 기타등등을 포함하여, 다수의 경로를 통하여 조직을 손상시킬 수 있다. 허혈은 내인성 조건(예를 들어, 발작, 심장마비, 기타등등), 우발적인 기계적 손상, 외과적 손상(예를 들어, 이식된 장기에 대한 재판류 스트레스), 기타등등으로부터 생길 수 있다. 대안적으로, 허혈에 의하여 손상될 수 있는 조직은 신경, 심장근, 간 조직, 골격근, 신장 조직, 폐 조직, 혀장 조직, 기타등등을 포함한다.

<493> 증가하는 NK 세포 활동도가 유익이 될 수 있는 기타의 장애는, 열적 스트레스(열적 스트레스는 고열(예로씨, 열, 일사병, 화상, 기타등등으로부터 오는) 및 저체온을 포함한다); 예컨대, 가시광, 자외광, 마이크로파, 우주광선, 알파 방사선, 베타 방사선, 감마 방사선, X-선, 기타등등으로 인한 방사선 손상, (예를 들어, 손상은 방사선 치료에 의하여 암을 치료받는 피검체에서 비종양성 조직에 대한 방사선 손상일 수 있다); 기계적 손상, 예로씨, 수술로 인한 외상, 어떤 질병 상태(예컨대, 녹내장에서의 압력 손상) 등등; 그리고 독소에 대한 노출, 예컨대, 메탐페타민(methamphetamine), 항레트로바이러스 HIV 치료(예컨대, 누클레오사이드 역전사 효소 억제제); 중금속(예컨대, 수은, 납, 비소, 카드뮴, 그의 화합물, 기타등등), 아미노산 유사체, 화학적 산화제, 에탄올, 글루타메이트, 대사 억제제, 항생제, 기타등등으로 인한 장애를 포함한다.

<494> 본 발명의 다른 실시예는 암을 가지는 피검체를 치료하는 방법이다. 선택적으로, 본 발명의 방법은 하기에 기술된 바와 같이 다제 내성 암에 사용될 수 있다. 본 발명은 화학식 (I)부터 (XVI) 및 표 1의 화합물, 호변체, 약

학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 수화물, 또는 그의 전구 약물의 유효양을 투여하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 하나 이상의 추가적인 항암 약물이 본 발명의 화합물과 함께 투여될 수 있다. 항암 약물의 예들은 하기에 기술되어 있다. 바람직하게는, 공동으로 투여된 항암 약물은 택솔(Taxol®) 또는 탁산 유도체(taxanes derivative)와 같은 세포내 미소관을 안정화시키는 약품이다.

<495> 상기에 기술한 바와 같이, 본 발명의 실시예는 암을 지닌 피검체를 치료하는 것에 관한 것이다. "암을 지닌 피검체를 치료하는 것"은 다음 중 하나 이상을, 부분적으로 또는 실질적으로, 성취하는 것을 포함한다: 암의 성장 또는 변식을 저지시키는 것, 암의 정도를 줄이는 것(예컨대, 종양의 사이즈를 줄이거나 암이 침범한 부위의 수를 줄이는 것), 암의 성장률을 억제하는 것, 그리고 임상 증상 또는 암과 관련된 표시(조직 또는 혈청 성분에서)를 개량 또는 개선시키는 것.

<496> 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 암의 재발을 방지하기 위한 보조 치료로서 투여될 수 있다. 예를 들어, II 및 III 단계의 흑색종은 일반적으로 수술로 치료하여 흑색종을 제거하고 뒤이어 화학요법 치료에 의하여 암의 재발을 방지한다. 하나의 실시예에서, 하나 이상의 추가적 항암 약물이 보조 치료로서의 본 발명의 화합물과 함께 공동으로 투여될 수 있다. 항암 약물의 예들이 하기에 기술되어 있다. 한 실시예에서, 공동으로 투여된 항암 약물은 택솔(Taxol®) 또는 탁산 유도체와 같은 세포내 미소관을 안정화시키는 약품이다. 다른 실시예에서, 공동으로 투여된 항암 약물은 면역치료적 항암제이다.

<497> 본 발명의 방법에 의하여 치료되거나 막을 수 있는 암은, 인체 육종 및 암종, 예컨대, 섭유육종(fibrosarcoma), 점액육종(myxosarcoma), 지방육종(liposarcoma), 연골육종(chondrosarcoma), 골육종(osteogenic sarcoma), 척색종(chordoma), 혈관육종(angiosarcoma), 내피육종(endothelial sarcoma), 림프관육종(lymphangiosarcoma), 림프관내피육종(lymphangiomyomatosis), 윤활막종(synovioma), 종피종(mesothelioma), 유잉종양(Ewing's tumor), 평활근육종(leiomyosarcoma), 횡문근육종(rhabdomyosarcoma), 대장암종(colon carcinoma), 대장직장암(rectal cancer), 항문암(anal carcinoma), 식도암(esophageal cancer), 위암(gastric cancer), 간세포성종(hepatocellular cancer), 방광암(bladder cancer), 자궁내막암(endometrial cancer), 췌장암(pancreatic cancer), 유방암(breast cancer), 난소암(ovarian cancer), 전립선암(prostate cancer), 위암(stomach cancer), 심방 점액종(atrial myxomas), 편평세포암종(squamous cell carcinoma), 기저세포암종(basal cell carcinoma), 샘암종(adenocarcinoma), 한선암종(sweat gland carcinoma), 피지샘암종(sebaceous gland carcinoma), 갑상선 및 부갑상선 종양(thyroid and parathyroid neoplasms), 유두암종(papillary carcinoma), 유두모양샘암종(papillary adenocarcinomas), 낭샘암종(cystadenocarcinoma), 속질암종(medullary carcinoma), 기관지유래암종(bronchogenic carcinoma), 신세포암종(renal cell carcinoma), 간암/hepatoma), 담관암종(bile duct carcinoma), 융모막암종(choriocarcinoma), 고환종(seminoma), 배아암종(embryonal carcinoma), 빌름 종양(Wilms' tumor), 자궁경부암(cervical cancer), 고환암(testicular tumor), 폐암종(lung carcinoma), 소세포폐암종(small cell lung carcinoma), 비소세포폐암(non-small-cell lung cancer), 방광암종(bladder carcinoma), 상피내암종(epithelial carcinoma), 신경아교종(glioma), 뇌하수체 종양(pituitary neoplasms), 별아교세포증(astrocytoma), 속질모세포증(medulloblastoma), 머리인두종(craniopharyngioma), 뇌실막세포증(ependymoma), 송파체종(pinealoma), 혈관모세포종(hemangioblastoma), 청신경종(acoustic neuroma), 신경집종(schwannomas), 희소돌기아교세포종(oligodendrogloma), 수막종(meningioma), 척수 종양(spinal cord tumors), 흑색종(melanoma), 신경아세포종(neuroblastoma), 갈색세포종(pheochromocytoma), 1 내지 3 타입 내분비샘 종양(Types 1-3 endocrine neoplasia), 망막아종(retinoblastoma); 백혈병(leukemias), 예컨대, 급성 림프구성 백혈병 및 급성 골수구성 백혈병(골수모구성(myeloblastic), 전골수구성(promyelocytic), 골수단구성(myelomonocytic), 단핵세포성(monocytic) 및 적백혈병(erythroleukemia)); 만성 백혈병(만성 골수구성(과립구성) 백혈병) 및 만성 림프구성 백혈병); 그리고 진성적혈구증가증(polycythemia vera), 림프종(lymphoma)(호지킨병(Hodgkin's disease) 및 비호지킨병(non-Hodgkin's disease), 다발성 골수종(multiple myeloma), 발덴스트룀 마크로글로불린증(Waldenstrom's macroglobulinemia), 및 중쇄병(heavy chain disease)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

<498> 백혈병의 다른 예들은 급성 및/또는 만성 백혈병, 예를 들어 림프구성 백혈병(예컨대, p388 (뮤린) 세포주에 의해 예증된), 거대 과립상 림프구성 백혈병(large granular lymphocytic leukemia), 및 림프모구성 백혈병(lymphoblastic leukemia); T-세포 백혈병(T-cell leukemias), 예컨대, T-세포 백혈병(예를 들어, CEM, Jurkat, 및 HSB-2(급성), YAC-1 (뮤린) 세포주에 의해 예증된), T-림프구성 백혈병, 및 T-림프모구성 백혈병; B 세포 백혈병(예를 들어, SB (급성) 세포주에 의해 예증된), 및 B-림프구성 백혈병; 혼합 세포 백혈병, 예컨대, B 및 T 세포 백혈병, 및 B 및 T 림프구 백혈병; 골수성 백혈병, 예컨대, 과립구 백혈병, 골수구성 백혈병(예컨대,

HL-60(풋골수세포) 세포주에 의해 예증된), 및 골수 백혈병(예컨대, K562(만성) 세포주에 의해 예증된); 호중구성 백혈병; 호산구성 백혈병; 단구성 백혈병 (예컨대, THP-1(급성) 세포주에 의해 예증된); 골수 단구성 백혈병; 내겔리-타입(Naegeli-type) 골수성 백혈병; 및 비림프구성 백혈병을 포함한다. 백혈병의 다른 예들은 문헌(Chapter 60 of The Chemotherapy Sourcebook, Michael C. Perry Ed., Williams & Williams (1992) 및 Section 36 of Holland Frie Cancer Medicine 5th Ed., Bast et al. Eds., B.C. Decker Inc. (2000))에 기재되어 있다. 참고 문헌의 전체 교시내용은 본 명세서에 참고로서 포함되어 있다..

<499>

본 발명의 방법에 의하여 치료되거나 막을 수 있는 추가적인 암은, 혀, 입, 후두를 포함하는 구강 및 후두의 암, 및 기타 구강암; 식도, 소장, 직장, 항문, 항문관, 항문직장, 간 및 간내 쓸개관, 쓸개 및 다른 담즙, 췌장 및 기타 소화기관을 포함하는, 소화기 계통의 암; 후두 및 기관지를 포함하는, 호흡기 계통의 암; 뼈 및 관절의 암; 연조직(심자율 포함하여)의 암; 자궁경부, 자궁체부, 난소, 음문, 하문 및 다른 생식기, 여성, 정소, 음경 및 다른 생식기, 남성을 포함하는, 생식기 계통의 암; 신장 및 신후, 및 요관 및 다른 비뇨기 기관을 포함하는, 비뇨기 계통의 암; 눈 및 안와의 암; 급성 골수성 백혈구 및 만성 골수성 백혈구를 포함하는 백혈병을 포함하나, 이에 한정하지 않는다.

<500>

한 실시예에서, 공지된 방법은 다발성 골수종과 같이 비-고형암을 가지는 피검체를 치료하는데 특히 효과적이라 여겨진다. 다른 실시예에서, 공지된 방법은 T-백혈병(예컨대, Jurkat 및 CEM 세포주에 의해 예증된); B-백혈병 (예컨대, SB 세포주에 의해 예증된); 풋골수세포(예컨대, HL-60 세포주에 의해 예증된); 자궁 육종(예컨대, MES-SA 세포주에 의해 예증된); 단구 백혈병(예컨대, THP-1(급성) 세포주에 의해 예증된); 및 림프종(U937 세포주에 의해 예증된)에 대하여 특별히 효과적이라 여겨진다.

<501>

다른 실시예에서, 공지된 방법은 면역민감성 암을 가지는 피검체를 치료하는데 특별히 효과적이라 여겨진다. 면역민감성 암은 면역요법의 치료에 반응하는 암이다. 면역요법은 아래에 좀더 자세히 기술되어 있다. 면역요법에 반응하는 암은 신세포암종(renal cell carcinoma), 흑색종(표면상으로 번지는 흑색종(superficial spreading melanoma), 결절성 흑색종(nodular melanoma), 선단 흑자성 흑색종(acral lentiginous melanoma), 허친슨의 주근깨(Hutchinson's Freckle)라고도 불리는 악성 흑점 흑색종(1entigo maligna melanoma)을 포함하는), 다발성 골수종, 골수종, 림프종, 비-소세포폐암, 편평세포육종, 기저세포육종, 섬유육종 및 악성 뇌종양을 포함한다.

<502>

다른 실시예에서, 공지된 방법은 흑색종 피검체를 치료하는데 특히 효과적이라 여겨진다.

<503>

다른 실시예에서, 공지된 방법은 콩팥세포암종 피검체를 치료하는데 특히 효과적이라 여겨진다.

<504>

공지된 방법은 그의 암이 "다제 내성(multi-drug resistant)"이 된 피검체를 치료하는데 있어서 특히 효과적이다. 처음에 항암제에 반응했던 암은 암을 지닌 피검체의 치료에 항암제가 더 이상 유효하지 않는 경우에 항암제에 대해 내성을 지니게 된다. 예를들어, 많은 종양은 처음에는 크기가 감소하거나 완화됨으로써 항암제를 이용한 치료에 반응할 것이나, 결국에는 항암제에 대한 내성이 발달할 것이다. 약물 내성 종양은 항암제의 투여량을 증가하여 투여하더라도, 외관상 완화된 후에 성장 및/또는 재출현을 재기하는 것이 특징이다. 2개 이상의 항암제에 대한 내성이 발달된 암을 "다제 내성"이라 한다. 예를들어, 암은 3개 이상의 항암제, 종종 5개 이상의 항암제, 때때로 10개 이상의 항암제에 대해 내성이 되는 것이 일반적이다.

<505>

많은 비암종성 질환은 과형성증이라 불리는 과도한 또는 과증식 세포 성장을 수반한다. 본원에서 사용되는 "증식성 장애", "과증식 장애" 및 "세포 증식성 장애"는 세포의 병리적 성장을 수반하는 질병 또는 의학적 질환을 의미하도록 교환가능하게 사용된다. 그러한 장애는 암을 포함한다.

<506>

비종양성 증식성 장애는 평활근 세포 증식(smooth muscle cell proliferation), 전신경화증(systemic sclerosis), 간의 간경화증(cirrhosis of the liver), 성인성 호흡곤란증후군(adult respiratory distress syndrome), 특발성 심근병증(idiopathic cardiomyopathy), 홍반루푸스(lupus erythematosus), 예컨대 당뇨성 망막병증 또는 기타 망막병증과 같은 망막병증(retinopathy), 심장 증식증, 예를들어 전립샘비대 및 난소낭과 같은 생식기 계통 관련 장애, 폐섬유증, 자궁내막증, 섬유종증, 과오종(harmatomas), 림프관종증(lymphangiomatosis), 사코이드증(sarcoidosis) 및 데스모이드 종양(desmoid tumors), 등등을 포함한다.

<507>

평활근 세포 증식은 증식성 혈관 장애(proliferative vascular disorders), 예를들어, 내막평활근 세포 과증식, 재협착 및 혈관 폐쇄, 특히 생물학적으로 또는 또는 기계적으로 매개된 혈관 손상, 예컨대 풍선 혈관성 형술 또는 혈관 협착증과 관련된 혈관 손상 후의 협착증(stenosis)을 포함한다. 더욱이, 내막평활근 세포 과증식은 혈관계가 아닌 평활근에서의 과증식, 예를들어 천식 환자에서의 폐의 기관지 기도, 신장 간질성 섬유증을 지닌 환자의 신장, 등등에서의 쓸개관 폐색에서의 과증식을 포함할 수 있다.

- <508> 비종양성 증식 장애는 건선 및 이의 변형된 임상적 형태, 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 홍새털진비늘증(pityriasis rubra pilaris), 및 각질화의 과증식 변이 장애(예를 들어, 광선각화증(actinic keratosis), 노인성 각화증(senile keratosis))와 같은 피부에서의 세포의 과증식, 피부경화증(scleroderma), 등등을 또한 포함한다.
- <509> 기타 항증식성 또는 항암성 치료는 증식성 질환 및 암을 치료하기 위하여 본 발명의 화합물과 결합될 수 있다. 본 발명의 독창적인 항암제와 결합되어 사용될 수 있는 다른 요법 또는 항암제는 수술, 방사선 치료(감마-방사선, 중성빔 방사선치료, 전자빔 방사선치료, 양자 치료(proton therapy), 근접치료, 및 전신 방사성 동위원소를 포함하나, 이에 제한을 받지 않고), 내분비 치료, 생물학적 반응 개질제(인터페론, 인터루킨, 및 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF)를 포함하나, 이에 제한을 받지 않고), 고온요법 및 냉동요법, 역효과를 약화시키는 제재(예, 항구토제), 및 기타 승인된 화학요법을 포함한다.
- <510> 본 발명의 통합 치료의 예방적 또는 치료적 제재는 연속적으로 또는 동시에 투여될 수 있다.
- <511> 본원에서 사용되는 "고온요법", "고온 치료", "열 치료", 및 "열 요법"이라는 용어는 신체 조직이 고온(113 °F에까지)에 노출되는 치료를 의미하는 것으로 교환가능하게 사용될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어는 국부적, 국소적, 및 전신을 포함하여, 고체온의 모든 형태를 포함한다. 마이크로파, 고주파, 레이저, 및 초음파와 같은 에너지의 다양한 형상이 열을 희망하는 영역에 전달하는데 이용될 수 있다. 치료 온도는 종양의 위치 및 사용된 접근법에 따라 변한다.
- <512> 국소적 고온요법에서, 열은 좁은 범위(예, 종양)에 가해진다. 국소적 고온 요법에의 접근법은 종양 위치에 따라 변한다. 외부 접근법은 피부 바로 밑 또는 피부 내에서의 종양을 치료하는데 이용된다. 이 방법에서, 도포기(applicators)를 종양의 근처 또는 주위에 위치시키고 에너지를 종양에 직접적으로 전달한다. 관강내(intraluminal) 또는 강내(endocavitary) 접근법은 체강의 내부 또는 근처의 종양에 에너지를 전달하기 위한 탐침을 사용한다. 간질 접근법은, 마취 하에 종양에 탐침 또는 바늘을 삽입함으로써, 신체 내 깊은 곳의 종양(예, 뇌종양)을 치료하는데 이용될 수 있다.
- <513> 국부적 고온요법에서, 조직의 넓은 범위(예, 체강, 기관, 또는 팔다리)에 열을 가한다. 깊은 조직 접근법은 외부 도포기를 사용함으로써 신체 내의 암(예, 자궁경부암 또는 방광암)을 치료하는데 사용된다. 국부적 관류 접근법은 팔다리 또는 기관 내의 암(예, 흑색종, 간암, 또는 폐암)을 치료하는데 사용될 수 있다. 이 접근법에서, 혈액의 일부는 제거되고 가열된 다음 팔다리 또는 기관으로 다시 공급된다. 항암 약물은 이 과정 동안에 주어진다. 지속적 고온 복막 관류(Continuous hyperthermic peritoneal perfusion, CHPP)은 복막강 내의 암(예, 복막 중피종 또는 위암)을 치료하는데 사용된다. 이 접근법에서, 가열된 항암 약물은 복막강을 통하여 공급된다.
- <514> 전신 고온요법은 전이암을 치료하는데 이용된다. 이 접근법에서, 전신은 열적 챕버(thermal chambers) 또는 열수 블랭킷(hot water blankets)과 같은 다양한 기술을 사용하여 107-108 °F까지 가열된다.
- <515> 고온 상태는 Hsp70의 합성을 유도하는 것으로 알려져 있다.
- <516> "유효량"은 화합물이 피검체에 투여되는 경우 이로운 임상 결과가 달성되는 화합물의 양을 의미한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물이 암을 지닌 피검체에게 투여되는 경우, "이로운 임상적 결과"는 치료가 없을 때와 비교하여 종양 크기의 감소, 전이의 감소, 암과 관련된 증상의 중증도의 감소 및/또는 환자의 수명의 증가를 포함한다. 본 발명의 화합물이 Hsp70-반응 장애 또는 NK 세포-반응 장애를 지닌 환자에 투여될 경우, "이로운 임상 결과"는 치료가 없을 때와 비교하여 장애와 관련된 증상의 중증도 또는 수의 감소, 감염의 제거, 또는 환자의 수명의 증가를 포함한다. 환자에 투여된 화합물의 정밀한 양은 질환의 타입 및 중증도 및 환자의 특성, 예를 들어 일반적인 건강, 나이, 성별, 체중 및 약에 대한 견딤(tolerance)에 좌우될 것이다. 또한 그것은 암의 정도, 중증도 및 타입에 좌우될 수 있다. 당업자는 이러한 요인 및 기타 요인에 따라 적절한 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 공지된 화합물의 유효량은 통상적으로 하루에 약 1 mg/mm^2 내지 하루에 약 10 grams/mm^2 , 바람직하게는 하루에 10 grams/mm^2 내지 약 5 grams/mm^2 의 범위이다. 암의 치료를 위하여 또 다른 항암제와 함께 투여될 경우, 두번째 항암제의 "유효량"은 사용된 약물의 타입에 좌우될 것이다. 적당한 투여량은 승인된 항암제에서 알려져 있고 환자의 상태, 치료되는 암의 형태, 및 사용되는 본 발명의 화합물에 따라 당업자에 의하여 조절될 수 있다.
- <517> 본 발명의 다른 실시예는 본 발명의 화합물, 또는 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 그의 프로드러그, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물이다.

<518>

적절한 약학적으로 허용가능한 담체는 공지된 이염(disalts)의 생물학적 활성을 저지하지 않는 불활성 성분을 포함할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 담체는 생적합적(biocompatible)이어야 하는데, 예컨대, 비독성, 비염증성, 비면역성, 및 괴검체에 투여시 원하지 않는 기타의 반응이 없어야 한다. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA.에 기술된 것과 같은 표준 약학적 제형 기술(standard pharmaceutical formulation techniques)이 사용될 수 있다. 투여될 화합물의 제형은 선택된 투여의 경로(예, 용액, 애열전, 캡슐)에 따라 가변될 것이다. 비경구투여를 위한 적절한 약학적 담체는, 예를 들어, 무균수, 생리식염, 정균식염(약 0.9% mg/ml 벤질 알코올을 함유하는 식염), 인산-완충 식염, Hank 용액, 링거 락테이트(Ringer's-lactate), 기타등등을 포함한다. 캡슐화 조성물(경질 젤라틴 또는 사이클로덱스트린(cyclodextrins)의 코팅물에서와 같은)을 위한 방법은 종래의 기술(Baker, et al., "Controlled Release of Biological Active Agents", John Wiley and Sons, 1986)에서 알려져 있다.

<519>

본 발명의 화합물은, 예를 들어, 캡슐, 부유액 또는 알약을 경구적으로(orally), 또는 비경구 투여(parenteral administration)에 의한 것을 포함하여, 다양한 경로에 의하여 투여될 수 있다. 비경구 투여는, 예를 들어, 근육내, 정맥내, 피부밑, 또는 복막내 주사에 의한 것과 같은, 전신 투여를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한, 치료될 암의 형태에 따라, 경구로(예, 식이), 국소적으로, 흡입(예를 들어, 기관지내, 비강내, 경구흡입 또는 비강내 적하)에 의하여, 또는 직장으로 투여될 수 있다. 경구 및 비경구 투여는 바람직한 투여의 방법이다.

<520>

지금은 많은 신약이 종양학자에 의하여 암을 지닌 환자를 치료하는데 사용가능하게 되었다. 때때로, 종양은, 동일한 약을 개별적으로 및 연속적으로 투여될때보다 항암 약물을 조합하여 환자에 투여할 때, 치료에 더욱 반응한다. 이런 접근의 잇점은 종양 세포가 복합적 반응을 가지는 재제들로 동시에 공격받기 때문에 항암제가 때때로 상승적으로 거동한다는 것이다. 따라서, 이러한 약물들을 조합하여 투입함으로써 종양 크기의 더 급격한 감소를 성취하는 것이 종종 가능하다. 조합형 화학요법의 다른 잇점은 종양이 완전하게 제거되기 쉽고 환자를 치료하는데 사용된 항암 약물에 대한 내성을 덜 개발시킬 것 같다는 것이다.

<521>

선택적으로, 본 발명의 화합물, 또는 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물, 또는 그의 프로드러그는, 암과 같은 중식성 장애를 지닌 환자를 치료하기 위하여, 또는 암과 같은 중식성 장애의 재발을 방지하기 위하여, 아드리마이신(Adriamycin), 닥티노마이신(Dactinomycin), 벨로마이신(Bleomycin), 빈블라스틴(Vinblastine), 시스플라틴(Cisplatin), 아시비신(acivicin); 아클라루비신(aclarubicin); 아코다졸 하이드로클로라이드(acodazole hydrochloride); 아크로닌(acronine); 아도젤레신(adozelesin); 알데슬루킨(aldesleukin); 알트레타민(altretamine); 암보마이신(ambomycin); 아메탄트론 아세테이트(ametantrone acetate); 아미노글루테트이미드(aminoglutethimide); 암사크린(amsacrine); 아나스트로졸(anastrozole); 안트라마이신(anthramycin); 아스파라기나제(asparaginase); 아스페를린(asperlin); 아자시티딘(azacitidine); 아제테파(azetepa); 아조토마이신(azotomycin); 바티마스타트(batimastat); 벤조데파(benzodepa); 비카루타마이드(bicalutamide); 비산트렌 하이드로클로라이드(bisantrene hydrochloride); 비스나파이드 디메실레이트(bisnafide dimesylate); 비젤레신(bizelesin); 블레오마이신 설페이트(bleomycin sulfate); 브레퀴나르 소디움(brequinar sodium); 브로피리민(propirimine); 부술판(busulfan); 칙티노마이신(cactinomycin); 칼루스테론(calusterone); 카라세마이드(caracemide); 카르베티머(carbetimer); 카르보플라틴(carboplatin); 카르무스틴(carmustine); 카루비신 하이드로클로라이드(carubicin hydrochloride); 카르젤레신(carzelesin); 세데핀골(cedefingol); 클로람부실(chlorambucil); 시롤레마이신(cirolemycin); 클라드리빈(cladribine); 크리스나톨 메실레이트(crisnatol mesylate); 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide); 시타라빈(cytarabine); 다카르바진(dacarbazine); 다우노루비신 하이드로클로라이드(daunorubicin hydrochloride); 테시타빈(decitabine); 텍소르마플라틴(dexormaplatin); 데자구아닌(dezaguanine); 데자구아닌 메실레이트(dezaguanine mesylate); 디아지퀸(diaziquone); 독소루비신(doxorubicin); 독소루비신 하이드로클로라이드(doxorubicin hydrochloride); 드롤록시펜 (droloxifene); 드롤록시펜 시트레이트(droloxifene citrate); 드로모스탈론 프로피오네이트(dromostanolone propionate); 두아조마이신(duazomycin); 에다트렉세이트(edatrexate); 에플로르니틴 하이드로클로라이드(eflornithine hydrochloride); 엘사미트신(elsamitrucin); 에놀플라틴(enoplatin); 엔프로메이트(enpromate); 에피프로피딘(epipropidine); 에피루비신 하이드로클로라이드(epirubicin hydrochloride); 에르불로졸(erbulozole); 에소루비신 하이드로클로라이드(esorubicin hydrochloride); 에스트라무스틴(estramustine); 에스트라무스틴 포스페이트 소듐(estramustine phosphate sodium); 에타니다졸(etanidazole); 에토포시드(etoposide); 에토포시드 포스페이트(etoposide phosphate); 에토프린(etoprime); 파드로졸 하이드로클로라이드(fadroazole hydrochloride); 파자라빈(fazarabine); 펜레티니드(fenretinide); 폴록수리딘

(flouxuridine); 플루다라빈 포스페이트(fladarabine phosphate); 플루오로우라실(fluorouracil); 플루로시타빈(fluorocitabine); 포스퀴돈(fosquidone); 포스트리에신 소듐(fostriecin sodium); 켐시타빈(gemcitabine); 켐시타빈 하이드로클로라이드(gemcitabine hydrochloride); 하이드록시우레아(hydroxyurea); 이다루비신 하이드로클로라이드(idarubicin hydrochloride); 이포스파마이드(ifosfamide); 일모포신(ilmofosine); 인터루킨 II(interleukin II)(재조합 인터루킨 II, 또는 rIL2를 포함하여), 인터페론 알파-2a(interferon alfa-2a); 인터페론 알파-2b(interferon alfa-2b); 인터페론 알파-n1(interferon alfa-n1); 인터페론 알파-n3(interferon alfa-n3); 인터페론 베타-I a (interferon beta-I a); 인터페론 베타-I b(interferon gamma-I b); 이프로플라틴(iproplatin); 이리노테칸 하이드로클로라이드(irinotecan hydrochloride); 란레오타이드 아세테이트(lanreotide acetate); 레트로졸(letrozole); 류프롤라이드 아세테이트(leuprolide acetate); 리아로졸 하이드로클로라이드(liazozole hydrochloride); 로메트렉솔 소듐(lometrexol sodium); 로무스틴(lomustine); 로속산트론 하이드로클로라이드(losoxanthrone hydrochloride); 마소프로콜(masoprolac); 메이탄신(maytansine); 메클로레타민 하이드로클로라이드(mechlorethamine hydrochloride); 메게스트롤 아세테이트(megestrol acetate); 멜렌게스트롤 아세테이트(melengestrol acetate); 멜팔란(melphalan); 메노가릴(menogaril); 머르캡토퓨린(mercaptopurine); 메토트렉세이트(methotrexate); 메트토렉세이트 소듐(methotrexate sodium); 메토프린(metoprine); 메투레데파(meturedopa); 미틴도마이드(mitindomide); 미토카신(mitocarcin); 미토크로민(mitocromin); 미토길린(mitogillin); 미토말신(mitomycin); 미토마이신(mitomycin); 미토스페르(mitosper); 미토탄(mitotane); 미톡산트론 하이드로클로라이드(mitoxanthrone hydrochloride); 미코페놀릭산(mycophenolic acid); 노코다졸(nocodazole); 노랄라마이신(nogalamycin); 오르마플라틴(ormaplatin); 옥시수란(oxisuran); 페가스파르가제(pegaspargase); 펠리오마이신(peliomycin); 펜타mustine; 페프로마이신 설페이트(peplomycin sulfate); 페르포스파마이드(perfosfamide); 피포브로만(pipobroman); 피포술판(piposulfan); 피록산트론 하이드로클로라이드(piroxanthrone hydrochloride); 플리카마이신(plicamycin); 플로메스탄(plomestane); 포르피머 소듐(porfimer sodium); 포르피로마이신(porfirymycin); 프레드니무스틴(prednimustine); 프로카르바진 하이드로클로라이드(procarbazine hydrochloride); 푸로마이신(puromycin); 푸로마이신 하이드로클로라이드(puromycin hydrochloride); 피라조푸린(pyrazofurin); 리보푸린(riboprime); 로겔티마이드(roglestatide); 살핀꼴(safingol); 살핀꼴 클로라이드(safingol hydrochloride); 세무스틴(semustine); 심트라제(simtrazene); 스타르포세이트 소듐(sparfosate sodium); 스파르소마이신(sparsomycin); 스피로게르마니움 하이드로클로라이드(spriogermanium hydrochloride); 스피로무스틴(spiromustine); 스피로플라틴(spiroplatin); 스트렙토니그린(streptonigrin); 스트렙토조신(streptozocin); 술로페뉴르(sulofenur); 탈리소마이신(talisomycin); 테코갈란 소듐(tecogalan sodium); 테가푸르(tegafur); 텔록산트론 하이드로클로라이드(teloxanthrone hydrochloride); 템포포르핀(tempoporfin); 테니포시드(teniposide); 테록시론(teroxirone); 테스토락톤(testolactone); 티아미프린(thiamiprime); 티오구아닌(thioguanine); 티오텐파(thiotepa); 티아조푸린(tiazofurin); 티라파자민(tirapazamine); 토레미펜 시트레이트(toremifene citrate); 트레스톨론 아세테이트(trestolone acetate); 트리시리빈 포스페이트(triciribine phosphate); 트리메트렉세이트(trimetrexate); 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트(trimetrexate glucuronate); 트립토렐린(triptorelin); 투불로졸 하이드로클로라이드(tubulozole hydrochloride); 우라실 무스타드(uracil mustard); 우레데파(uredepa); 바프레오타이드(vapreotide); 베르테포르핀(verteporfin); 빈블라스틴 설페이트(vinblastine sulfate); 빙크리스틴 설페이트(vincristine sulfate); 빈데신(vindesine); 빈데신 설페이트(vindesine sulfate); 비네피딘 설페이트(vinepidine sulfate); 빈글리시네이트 설페이트(vinylglycinate sulfate); 빈레우로신 설페이트(vinleurosine sulfate); 비노렐빈 타르트레이트(vinorelbine tartrate); 빈로시딘 설페이트(vinrosidine sulfate); 빈졸리딘 설페이트(vinzolidine sulfate); 보로졸(vorozole); 제니플라틴(zeniplatin); 지노스타틴(zinostatin); 조루비신 하이드로클로라이드(zorubicin hydrochloride)와 같은 다른 항암제와 함께 공동으로 투여될 수 있다.

<522>

암과 같은 증식성 장애를 지닌 환자를 치료하기 위하여, 또는 암과 같은 증식성 장애의 재발을 막기 위하여, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 기타 약물은 다음을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 20-epi-1,25 디하이드록시비타민 D3(20-epi-1,25 dihydroxyvitamin D3); 5-에티닐우라실(5-ethynyluracil); 아비라테론(abiraterone); 아클라루비신(aclarubicin); 아실풀벤(acylfulvene); 아데시페놀(adecyphenol); 아도젤레신(adozelesin); 알데스루킨(aldesleukin); ALL-TK 길항제(ALL-TK antagonists); 알트레타민(altretamine); 암바무스틴(ambamustine); 아미독스(amidox); 아미포스틴(amifostine); 아미노레불리닉산(aminolevulinic acid); 암루비신(amrubicin); 암사크린(amsacrine); 아나그렐리드(anagrelide); 아나스트로졸(anastrozole); 안드로그라폴리드(andrographolide); 신혈관형성 억제제(angiogenesis inhibitors); 길항제 D(antagonist D); 길항제 G(antagonist G); 안타렐리스(antarelix); 항-도르살라이징 모르포지네틱 단백질-1(anti-dorsalizing

morphogenetic protein-1); 항안드로겐(anti androgen), 전립선암제(prostatic carcinoma); 항에스트로겐(antiestrogen); 안티오네플라스톤(antineoplaston); 안티센스 올리고누클레오티드(antisense oligonucleotides); 아피디콜린 글리시네이트(aphidicolin glycinate); 아폽토시스 유전자 조절제(apoptosis gene modulators); 아폽토시스 조절제; 아퓨린산(apurinic acid); ara-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 디아미나제(arginine deaminase); 아술라크린(asulacrime); 아타메스탄(atamestane); 아트리무스틴(atrimustine); 악시나스타틴 1(axinastatin 1); 악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론(azasetron); 아자톡신(azatoxin); 아자티로신(azatyrosine); 박카틴 III 유도체(baccatin III derivatives); 발라놀(balanol); 바티마스탈트(batimastat); BCR/ABL 길항제; 벤조클로린(benzochlorins); 벤조일스타우로스포린(benzoylstaurosporine); 베타 락탐 유도체; 베타-알레틴(beta-alethine); 베타클라마이신 B(betaclamycin B); 베툴린산(betulinic acid); bFGF 억제제; 비칼루타미드(bicalutamide); 비산트렌(bisantrene); 비사지리디닐스페르민(bisaziridinylspermine); 비스나피드(bisnafide); 비스트라텐 A(bistratene A); 비젤레신(bizelesin); 브레플레이트(breflate); 브로피리민(propirimine); 부토티탄(budotitane); 부티오닌 설폭시민(buthionine sulfoximine); 칼시포트리올(calcipotriol); 칼포스틴 C(calphostin C); 캄프토테신 유도체(camptothecin derivatives); 카나리폭스 IL-2(canarypox IL-2); 카페시타빈(capecitabine); 카르복사미드-아미노-트리아졸(carboxamide-amino-triazole); 카르복시아미도트리아졸(carboxyamidotriazole); CaRest M3; CARN 700; 카르틸라게 유도된 억제제(cartilage derived inhibitor); 카르젤레신(carzelesin); 카제인 키나아제 억제제(casein kinase inhibitors: ICOS); 카스타노스페르민(castanospermamine); 세크로핀B(cecropin B); 세트로렐릭스(cetrorelix); 클로를린(chlorlins); 클로로퀴녹살린 설폰아미드(chloroquinoxaline sulfonamide); 시카프로스트(cicaprost); 시스-포르피린(cis-porphyrin); 클라드리빈(cladribine); 클로미펜 유사체(clomifene analogues); 클로트리마졸(clotrimazole); 콜리스마이신 A(collismycin A); 콜리스마이신 B(collismycin B); 콤브레타스타틴 A4(combretastatin A4); 콤브레스타스타틴 유사체(combretastatin analogue); 코나게닌(conagenin); 크램베스시딘 816(crambescidin 816); 크리스나톨(crisnatol); 크립토피신 8(cryptophycin 8); 크립토피신 A 유사체(cryptophycin A derivatives); 쿠라신 A(curacin A); 사이클로펜타트라퀴논(cyclopentanthraquinones); 사이클로플라탐(cycloplatan); 시페마이신(cypemycin); 시타라빈 옥포스페이트(cytarabine ocfosfate); 시톨리틱 인자(cytolytic factor); 시토스타틴(cytostatin); 다클릭시맙(daclizimab); 데시타빈(decitabine); 데히드로디데닌 B(dehydratedidemnin B); 데슬로렐린(deslorelin); 텍사메타손(dexamethasone); 덱시포스파미드(dexifofamide); 덱스라족산(dexrazoxane); 덱스베라파밀(dexverapamil); 디아지퀴온(diaiquone); 디데민 B(didemnin B); 디독스(didox); 디에틸노르스페르민(diethylnor spermine); 디하이드로-5-아자시티딘(dihydro-5-azacytidine); 9-디옥사마이신(9-dioxamycin); 디페닐 피로무스틴(diphenyl spiromustine); 도코사놀(docosanol); 돌라세트론(dolasetron); 독시플루리딘(doxifluridine); 드롤록시펜(droloxifene); 드로나비놀(dronabinol); 두오카르마이신 SA(duocarmycin SA); 에브셀렌(ebselen); 에코무스틴(ecomustine); 에델포신(edelfosine); 에드레콜로맙(edrecolomab); 에플로르니틴(eflornithine); 엘레멘(elemene); 에미테푸르(emitefur); 에피루비신(epirubicin); 에프리스테리드(epristeride); 에스트라무스틴 유사체(estramustine analogue); 에스트로겐 효능제(estrogen agonists); 에스트로겐 길항제(estrogen antagonists); 에타니다졸(etanidazole); 에토포시드 포스페이트(etoposide phosphate); 엑세메스탄(exemestane); 파드라졸(fadrozole); 파자라빈(fazarabine); 웬레티니드(fenretinide); 필그라스팀(filgrastim); 피나스테리드(finasteride); 플라보피리돌(flavopiridol); 플레겔라스틴(flezelastine); 플루아스테론(fluasterone); 플루다라빈(fludarabine); 플루오로다우노루니신 하이드로클로라이드(fluorodaunorunicin hydrochloride); 포르페니멕스(forfenimex); 포르메스타틴(formestane); 포스트리에신(fostriecin); 포데무스틴(fotemustine); 가돌리늄 텍사피린(gadolinium texaphyrin); 갈륨 니트레이트(gallium nitrate); 갈로시타빈(gemcitabine); 글루타티온 억제제(glutathione inhibitors); 헬설팜(hepsulfam); 해레굴린(heregulin); 핵사메틸렌 비스아세타미드(hexamethylene bisacetamide); 히페리신(hypericin); 이반드론산(ibandronic acid); 이다루비신(idarubicin); 이독시펜(idoxifene); 이드라만تون(idramantone); 일모포신(ilmofosine); 일로마스타트(ilomastat); 이미다조크리돈(imidazoacridones); 이미퀴모드(imiquimod); 면역자극 펩티드(immunostimulant peptides); 인슐린-유사 성장 인자-1 수용체 억제제(insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor); 인터페론 효능제(interferon agonists); 인페페론(interferons); 인터류킨(interleukins); 이오벤구안(iobenguane); 요오도독소루비신(iododoxorubicin); 이포메아놀(ipomeanol), 4-아이로플락트(iroplact); 이르소글라다인(irsogladine); 이소벤가졸(isobengazole); 이소호모할리콘드린B(isohomohalicondrin B); 이타세트론(itasetron); 자스플라키놀리드(jasplakinolide); 카할라이드F(kahalalide F); 라멜라린-N 트리아세테이트(lamellarin-N triacetate); 란레오티드(lanreotide); 레이나마이

신(leinamycin); 레노가스팀(lenograstim); 렌티난 설레이트(lentinan sulfate); 렙톨스타틴(leptolstatin); 레트로졸(letrozole); 류케미아 억제 인자(leukemia inhibiting factor); 류코사이트 알파 인터페론(leukocyte alpha interferon); 류프롤리드+에스트로겐+프로게스테론; 류프롤렐린(lepuprorelin); 레바미솔(levamisole); 리아로졸(liarozole); 선형 폴리아민 유사체(linear polyamine analogue); 친지성 디사카라이드 펩티드(lipophilic disaccharide peptide); 친지성 플라티늄 화합물(lipophilic platinum compounds); 리소클린아미드 7(lissoclinamide 7); 로바플라틴(lobaplatin); 롬브리신(lombricine); 로메트렉솔(lometrexol); 로니다민(lonidamine); 로속산트론(losoxantrone); 로바스타틴(lovastatin); 록소리빈(loxoribine); 루르토테칸(lurtotecan); 루테튬 텍사피린(lutetium texaphyrin); 리소필린(lysofylline); 라이틱 펩티드(lytic peptides); 메인탄신(maitansine); 만노스타틴 A(mannostatin A); 마리마스타트(marimastat); 마소프로콜(masoprolol); 마스핀(maspin); 마트릴리신 억제제(matrilysin inhibitors); 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제(matrix metalloproteinase inhibitors); 메노가릴(menogaril); 메르바론(merbarone); 메테렐린(meterelin); 메티오니나제(methioninase); 메토클로프라미드(metoclopramide); MIF 억제제; 미페프리스톤(mifepristone); 밀테포신(miltefosine); 미리모스팀(mirimostim); 미스매치된 이중 가닥 RNA: 미토구아존(mitoguazone); 미토락톨(mitolactol); 미토마이신 유사체(mitomycin analogues); 미토나피드(mitonafide); 미토톡신 섬유아세포 성장 인자-사포린(mitotoxin fibroblast growth factor-saporin); 미토크산트론(mitoxantrone); 모파로텐(mofarotene); 몰그라모스팀(molgramostim); 모노클론성 항체(monoclonal antibody), 인체 코리오닉 고나도트로핀(human chorionic gonadotrophin); 모노포스포릴 지질 A+마이오박테리움 세포벽 sk(monophosphoryl lipid A+myobacterium cell wall sk); 모피다몰(mopidamol); 다중 약물 내성 유전자 억제제; 다중 종양 억제인자 1-기재 치료제(multiple tumor suppressor 1-based therapy); 머스타드 항암제(mustard anticancer agent); 마이카페록시드 B(mycaperoxide B); 마이코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론(myriaporone); N-아세틸디날린(N-acetyl dinanine); N-치환된 벤즈아미드; 나파렐린(nafarelin); 나그레스팀(nagrestip); 날록손+펜타조신(naloxone+pentazocine); 나파빈(napavine); 나프테르핀(naphterpin); 나르토그라스팀(nartograstim); 네다플라틴(nedaplatin); 네모루비신(nemorubicin); 네리드론산(neridronic acid); 중성 엔도펩티다제(neutral endopeptidase); 닐루타미드(nilutamide); 니사마이신(nisamycin); 니트릭 옥사이드 조절제(nitric oxide modulators); 니트록사이드 항산화제(nitroxide antioxidant); 니트룰린(nitrallyn); 06-벤질구아닌(06-benzylguanine); 옥트레오디트(octreotide); 오키세논(okicenone); 올리고누클레오티드(oligonucleotides); 오나프리스톤(onapristone); 온단세트론(ondansetron); 오라신(oracin); 경구 시토킨 유도제(oral cytokine inducer); 오르마플라틴(ormaplatin); 오사테론(osaterone); 옥살리플라틴(oxaliplatin); 옥사우노마이신(oxaunomycin); 팔라우아민(palauamine); 팔미토일리죽신(palmitoylrhizoxin); 팔미드론산(pamidronic acid); 파낙시트리올(panaxytriol); 판노미펜(panomifene); 파라박틴(parabactin); 파젤립틴(pazelliptine); 페가스파르가제(pegaspargase); 펠데신(peldesine); 펜토산 폴리설페이트 소듐(pentosan polysulfate sodium); 펜토스타틴(pentostatin); 펜트로졸(pentrozole); 페르플루보론(perflubron); 페르포스파미드(perfosfamide); 페릴릴 알콜(perillyl alcohol); 페나지노마이신(phenaazinomycin); 페닐아세테이트(phenylacetate); 포스파타제 억제제(phosphatase inhibitors); 피시바닐(picibanil); 필로카르핀 히드로클로라이드(pilocarpine hydrochloride); 피라루비신(pirarubicin); 피리트렉심(piritrexim); 플라세틴 A(placetin A); 플라세틴 B; 플라스미노겐 활성화제 억제제(plasminogen activator inhibitor); 플라티늄 복합체; 플라티늄 화합물; 플라티늄-트리아민 복합체(platinum-triamine complex); 포르피메르 소듐(porfimer sodium); 포르피로마이신(porfirromycin); 프레드니손(prednisone); 프로필 비스-아크리돈(propyl bis-acridone); 프로스타글란дин J2(prostaglandin J2); 프로테아좀 억제제(proteasome inhibitors); 단백질 A-기재 면역 조절제(protein A-based immune modulator); 단백질 키나아제 C 억제제(protein kinase C inhibitor); 단백질 키나아제 C 억제제, 미크로알갈(microalgal); 단백질 티로신 포스파타제 억제제(protein tyrosine phosphatase inhibitors); 퓨린 누크레오시드 포스포릴라제 억제제(purine nucleoside phosphorylase inhibitors); 푸르푸린(; purpurins); 피라졸로아크리딘(pyrazoloacridine); 피리독실화된 혜모글로빈 폴리옥시에틸렌 접합(pyridoxylated hemoglobin polyoxyethylene conjugate); raf 길항제; 랄티트렉세드(raltitrexed); 라모세트론(ramosetron); ras 과르네실 단백질 트랜스페라제 억제제 (ras farnesyl protein transferase inhibitors); ras 억제제; ras-GAP 억제제; 데메틸화된 레텔립틴(retelliptine demethylated); 레늄 Re 186 에티드로네이트(rhenium Re 186 etidronate); 리죽신(rhizoxin); 리보자임; RII 레틴아미드(retinamide); 로글레티미드(rogletimide); 로히투킨(rohitukine); 로무르티드(romurtide); 로퀴니멕스(roquinimex); 루비기논 B1(rubiginone B1); 루복실(ruboxy1); 사핀골(safingol); 사인토핀(saintopin); SarCNU; 사르코피톨 A(sarcophytol A); 사르그라모스팀(sargramostim); Sdi 1 의태체(Sdi 1 mimetics); 세무스틴(semustine); 노화 유도된 억제제 1(senescence derived inhibitor 1); 센스 올리코누클레오티드(sense oligonucleotides); 신호

전달 억제제; 신호 전달 조절제; 단쇄 항원-결합 단백질; 시조피란(sizofiran); 소부족산(sobuzoxane); 소듐 보로카프테이트(sodium borocaptate); 소듐 폐닐아세테이트(sodium phenylacetate); 솔베롤(solverol); 소마토메딘 결합 단백질(somatomedin binding protein); 소네르민(sonermin); 스파르포시산(sparfusic acid); 스피카마이신 D(spicamycin D); 스피로무스틴(spiromustine); 스플레노펜틴(splenopentin); 스폰지스타틴 1(spongistatin 1); 스쿠알라민(squalamine); 줄기세포 억제제; 줄기세포 분화 억제제; 스티피아민(stipiamide); 스트로멜리신 억제제(stromelysin inhibitors); 살피노신(sulfinosine); 초활성 장 펩티드 길항제; 수라디스타(suradista); 수라민(suramin); 스와인소닌(swainsonine); 합성 글리코사미노글리칸; 탈리무스틴(tallimustine); 타목시펜 메티오디드(tamoxifen methiodide); 타우로무스틴(tauromustine); 타자로텐(tazarotene); 테코갈란 소듐(tecogalan sodium); 테가푸르(tegafur); 텔루라피릴륨(tellurapyrylium); 텔로머라제 억제제(telomerase inhibitors); 템포포르핀(temoporfin); 템오졸로미드(temozolamide); 텐니포시드(teniposide); 테트라크로로테카옥시드(tetrachlorodecaoxide); 테트라조민(tetrazomine); 탈리블라스틴(thaliblastine); 티오코랄린(thiocoraline); 트롬보포이에틴(thrombopoietin); 트롬보포이에틴 의태체; 티말파신(thymalfasin); 티모포이에틴 수용체 효능제(thymopoietin receptor agonist); 티모트리난(thymotrinan); 티로이드 자극 호르몬; 주석 에틸 에티오푸르포린(tin ethyl etiopurpurin); 티라파자민(tirapazamine); 티타노센 바이클로라이드(titanocene bichloride); 톱센틴(topsentin); 토레미펜(toremifene); 토티포멘트 줄기세포 인자(totipotent stem cell factor); 번역 억제제(translation inhibitors); 트레티노인(tretinoin); 트리아세틸우리딘(triacetyluridine); 트리시리빈(triciribine); 트리메트렉세이트(trimetrexate); 트리프토렐린(triptorelin); 트로피세트론(tropisetron); 투로스테리드(turosteride); 티로신 키나아제 억제제(tyrosine kinase inhibitors); 티르포스틴(tyrphostins); UBC 억제제; 우베니멕스(ubenimex); 비뇨생식동-유도된 성장억제 인자(urogenital sinus-derived growth inhibitory factor); 우로키나아제 수용체 길항제(urokinase receptor antagonists); 바프레오티드(vapreotide); 바리올린 B(variolin B); 벡터 시스템, 적혈구 유전자 치료제(vector system, erythrocyte gene therapy); 벨라레솔(velaresol); 베라민(veramine); 베르딘(verdins); 베르테포르핀(verteporfin); 비노렐빈(vinorelbine); 빙크살틴(vinxaltinge); 비탁신(vitaxin); 보로졸(vorozole); 자노테론(zanoterone); 제니플라틴(zeniplatin); 질라스코르브(zilascorb); 및 지노스타틴 스티말라메르(zinostatin stimalamer). 바람직한 추가적 항암 약물은 5-플루오로우라실(5-fluorouracil) 및 류코보린(leucovorin)이다.

<523>

암과 같은 증식성 장애를 지닌 환자를 치료하기 위하여, 또는 암과 같은 증식성 장애의 재발을 막기 위하여, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 치료용 항체의 예들은 전이성 유방암을 지닌 환자를 치료하기 위한 인간화 항-HER2 단일클론 항체인 HERCEPTIN® (트라스투주맙(Trastuzumab) (Genentech, CA); 응혈을 방지하기 위한 혈소판 위의 항-당단백질 IIb/IIIa 수용체인 REOPRO® (암식시맙(abciximab)) (Centocor); 급성 공활 동종이식 거부(acute renal allograft rejection)를 방지하기 위한 면역억제제, 인간화 항-CD25 단일클론 항체인 ZENAPAX® (다클리주맙(daclizumab) (Roche Pharmaceuticals, Switzerland); 뮤린 항-17-IA 세포 항원 IgG2a 항체인 PANOREX™(Glaxo Wellcome/Centocor); 뮤린 항-유전자형(GD3 epitope) IgG 항체인 BEC2(ImClone System); 키메라(chimeric) 항-EGFR IgG 항체인 IM-C225(ImClone System); 인간화 항-V β 3 인테그린(integrin) 항체인 VITAXINTM(Applied Molecular Evolution/MedImmune); 인간화 항-CD52 IgG1 항체인 Campath 1H/LDP-03(Leukosite); 인간화 항-CD33 IgG 항체인 Smart M195(Protein Design Lab/Kanebo); 키메라 항-CD20 IgG1 항체인 RITUXANTM(IDEC Pharm/Genentech, Roche/Zettyaku); 인간화 항-CD22 IgG 항체인 LYMPHOCIDE™ (Immunomedics); LYMPHOCIDE™ Y-90 (Immunomedics); Lymphoscan (Tc-99m-표지; 방사선영상; Immunomedics); Nuvion (항 CD3; Protein Design Labs); 인간화 항-ICAM3 항체인 CM3 (ICOS Pharm); 영장류화 항-CD80 항체인 IDEC-114 (IDEC Pharm/Mitsubishi); 방사선표지된 뮤린 항-CD20 항체인 ZEVALINTM (IDEC/Schering AG); 인간화 항-CD40L 항체인 IDEC-131 (IDEC/Eisai); 영장류화 항-CD4 항체인 IDEC-151 (IDEC); 영장류화 항-CD23 항체인 IDEC-152 (IDEC/Seikagaku); 인간화 항-CD3 IgG 항체인 SMART (Protein Design Lab); 인간화 항-보체 요소 5(C5) 항체인 5G1.1 (Alexion Pharm); 인간화 항-TNF- α 항체인 D2E7 (CAT/BASF); 인가화 항-TNF- α Fab 단편인 CDP870 (Celltech); 영장류화 항-CD4 IgG1 항체인 IDEC-151 (IDEC Pharm/SmithKline Beecham); 인간화 항-CD4 IgG 항체인 MDX-CD4 (Medarex/Eisai/Genmab); CD20-sreptavidin (+바이오텐-이튜롭 90; NeoRx); 인간화 항-TNF- α IgG4 항체인 CDP571 (Celltech); 인간화 항- α 4 β 7 항체인 LDP-02 (LeukoSite/Genentech); 인간화 항-CD4 IgG 항체인 OrthoClone OKT4A (Ortho Biotech); 인간화 항-CD40L IgG 항체인 ANTOVATM (Biogen); 인간화 항-VLA-4 IgG 항체인 ANTEGRENTM (Elan); 및 인간화 항-TGF- β 2인 CAT-152 (Cambridge Ab Tech)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

<524>

암과 같은 증식성 장애를 지닌 환자를 치료하기 위하여, 또는 암과 같은 증식성 장애의 재발을 막기 위하여, 본

발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 화학요법제의 예들은 아킬화제, 항대사제, 천연물, 또는 호르몬을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 방법 및 조성물에서 T-세포 악성 종양의 치료 또는 방지에 유용한 아킬화제의 예들은 질소 머스타드(nitrogen mustards)(예, 메클로로에타민(mechloroethamine), 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide), 클로람부실(chlorambucil), 기타등등), 아킬 설포네이트(alkyl sulfonates)(예, 부술판(busulfan)), 니트로소우레아(nitrosoureas)(예, 칼무스틴(carmustine), 로무시트네(lomusitne), 기타등등), 또는 트리아젠(데칼바진(decarbazine)), 기타등등을 포함하나, 이에 한정하지 않는다. 본 발명의 방법 및 조성물에서 T-세포 악성종양의 치료 또는 방지에 유용한 항대사제의 예들은 폴산 유사체(folic acid analog)(예, 메토트렉세이트(methotrexate)), 또는 피리미딘 유사체(pyrimidine analogs)(예, 사이타라빈(Cytarabine)), 퓨린 유사체(purine analogs)(예, 머르캡토퓨린(mercaptopurine), 티오구아닌(thioguanine), 펜토스타틴(pentostatin))을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 방법 및 조성물에서 T-세포 악성종양의 치료 또는 방지에 유용한 천연물의 예들은 빈카 알칼로이드(vinca alkaloids)(예, 빈블라스틴(vinblastin), 빙크리스틴(vincristine)), 에피포도필로톡신(epipodophyllotoxins)(예, 에토포사이드(etoposide)), 항생제(예, 다우노루비신(daunorubicin), 독소루비신(doxorubicin), 블레오마이신(bleomycin)), 효소(예, L-아스파라기나아제), 또는 생물학적 반응 조절제(biological response modifiers)(예, 인터페론 알파)를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

<525>

본 발명의 방법과 조성물에서 암과 같은 증식성 장애의 치료 및 방지에 유용한 아킬화제의 예들은 질소 머스타드(nitrogen mustards)(예, 메클로로에타민(mechloroethamine), 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide), 클로람부실(chlorambucil), 기타등등), 에틸렌이민(ethylenimine) 및 메틸멜라민(methylmelamines)(예, 헥사메틸 멜라민(hexamethylmelamine), 티오텐파(thiotepa)), 아킬 설포네이트(alkyl sulfonates)(예, 부술판(busulfan)), 니트로소우레아(nitrosoureas)(예, 칼무스틴(carmustine), 로무시트네(lomusitne), 세무스틴(semustine), 스트렙토조신(streptozocin), 등등), 또는 트리아젠(데칼바진(decarbazine), 기타등등)을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 방법과 조성물에서 암의 치료 및 방지에 유용한 항대사제의 예들은 폴산 유사체(folic acid analog)(예, 메토트렉세이트(methotrexate)), 또는 피리미딘 유사체(pyrimidine analogs)(예, 플루오로우라실(fluorouracil), 플록소우리딘(floxouridine), 사이타라빈(Cytarabine)), 퓨린 유사체(purine analogs)(예, 머르캡토퓨린(mercaptopurine), 티오구아닌(thioguanine), 펜토스타틴(pentostatin))을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 방법 및 조성물에서 암의 치료 및 방지에 유용한 천연물의 예들은 빈카 알칼로이드(vinca alkaloids)(예, 빈블라스틴(vinblastin), 빙크리스틴(vincristine)), 에피포도필로톡신(epipodophyllotoxins)(예, 에토포사이드(etoposide), 테니포사이드(teniposide)), 항생제(예, 악티노마이신D(actinomycin D), 다우노루비신(daunorubicin), 독소루비신(doxorubicin), 블레오마이신(bleomycin), 플리카마이신(plicamycin), 미토마이신(mitomycin)), 효소(예, L-아스파라기나아제), 또는 생물학적 반응 조절제(biological response modifiers)(예, 인터페론 알파)를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 방법과 조성물에서 암의 치료 및 방지에 유용한 호르몬 및 길항제의 예들은 아드레노코르티코스테로이드(adrenocorticosteroids)(예 프레드니손(prednisone)), 프로게스틴(progestins)(예, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트(hydroxyprogesterone caproate), 메게스트롤 아세테이드(megestrol acetate), 메드록시프로게스테론 아세테이드(medroxyprogesterone acetate)), 에스트로겐(estrogens)(예, 디에틸스틸베스트롤(diethylstilbestrol), 에티닐 에스트라디올(ethinyl estradiol)), 항에스트로겐(antiestrogen)(예, 타목시펜(tamoxifen)), 안드로겐(androgens)(예, 테스토스테론 프로피오네이트(testosterone propionate), 플루옥시메스테론(fluoxymesterone)), 항안드로겐(antiandrogen)(예, 플루타마이드(flutamide)), 고나도트로핀 방출 호르몬 유사체(gonadotropin releasing hormone analog)(예, 류프롤라이드(leuprolide))를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 암의 치료 또는 방지를 위한 본 발명의 방법에 그리고 본 발명의 조성물과 함께 사용될 다른 재제는 플라티늄 착체(platinum coordination complexes)(예, 시스플라틴(cisplatin), 카르보블라틴(carboblatin)), 안트라세네디온(anthracenedione)(예, 미토산트론(mitoxantrone)), 치환된 우레아(substituted urea)(예, 하이드록시우레아(hydroxyurea)), 메틸 하이드라진 유도체(methyl hydrazine derivative)(예, 프로카르바진(procabazine)), 부신피질 억제제(adrenocortical suppressant)(예, 미토탄(mitotane), 아미노글루테트이미드(aminoglutethimide))를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

<526>

한 실시예에서, 본 발명의 화합물은 암과 같은 증식성 장애의 치료를 위한, 또는 암과 같은 증식성 장애의 재발을 방지하기 위한 면역치료제에 조합하여 사용될 수 있다. 면역치료법(또한 생물학적 반응 조절제 치료, 생물적 치료, 생물요법, 면역 치료, 또는 생물학적 요법이라 불리는)은 병과 싸우기 위하여 면역 시스템의 일부를 이용하는 치료법이다. 면역 요법은 면역 시스템이 암세포를 인식하는 것을 돋거나, 또는 암세포에 대항하는 반응을 강화시킬 수 있다. 면역 요법은 능동적 및 수동적 면역 요법을 포함한다. 수동적 면역 요법이 일반적으로 신체

외부에서 생긴 면역 시스템 성분을 이용하는데 반하여, 능동적 요법은 신체 자체의 면역 시스템을 자극한다.

<527> 능동적 면역 요법의 예들은 다음을 포함한다: 암 백신, 종양 세포 백신(자가의(autologous) 또는 동종이계의(allogeneic)), 수지상 세포 백신(dendritic cell vaccines), 항원 백신(antigen vaccines), 항-유전자형 백신(anti-idiotype vaccines), DNA 백신, 림포카인-활성 살상(Lymphokine-Activated Killer, LAK) 세포 치료, 또는 인터루킨-2(IL-2)을 지닌 종양 침투 림프구(Tumor-Infiltrating Lymphocyte, TIL) 백신. 능동적 면역 요법은 현재 흑색종, 신장(콩팥)암, 방광암, 전립선암, 난소암, 유방암, 대장암, 폐암, 백혈병, 전립선암, 비호지킨 병 림프종, 췌장, 림프종, 다발성 골수종, 두경부암, 간암, 악성 뇌종양, 및 진행성 흑색종을 포함하는 여러가지 타입의 암들의 치료에 테스트되거나 그 테스트에 사용되고 있다.

<528> 수동적 면역 요법의 예들은 다음을 포함한다: 단일클론 항체 및 독소를 함유하는 표적 치료(targeted therapies). 단일클론 항체는 네이키드 항체(naked antibodies) 및 결합 항체(conjugated antibodies)(또한 태그형, 라벨형, 또는 탑재형 항체라 불리는)를 포함한다. 결합 단일클론 항체가 화학요법 약물(화학적으로 표지된), 방사능표지 입자(방사성 동위원소로 표지된), 또는 독소(면역독소)와 결합하는 반면에 네이키드 단일클론 항체는 약물 또는 부착된 방사능표지 물질을 가지지 않는다. 다음을 포함하는 암을 치료하기 위한 많은 네이키드 단일클론 항체가 승인되어 왔다: B-세포 비호지킨 림프종을 치료하는데 사용되는 CD20 항원에 대한 항체인 리툭시맙(Rituximab)(리툭산((Rituxan)); 진행형 유방암을 치료하는데 사용되는 HER2 단백질에 대한 항체인 트라스투주맙(Trastuzumab)(헤르셉틴(Herceptin)); B 세포 만성 림프구성 백혈병(B-CLL)을 치료하는데 사용되는 CD52에 대한 항체인 알렛주맙(Alemtuzumab)(캠패스(Campath)); 진행형 결장암을 치료하고 두경부암을 치료하기 위하여 이리노테칸(irinotecan)과 조합하여 사용되는 EGFR 단백질에 대한 항체인 세툭시맙(Cetuximab)(에트비툭스(Erbitux)); VEGF 단백질에 대항하여 반응하는 항신혈관생성 요법이고 전이성 결장암을 치료하기 위하여 화학요법과 조합하여 사용되는 베바시주맙(Bevacizumab)(아바스틴(Avastin)). 다음을 포함하는 많은 결합형 단일클론 항체가 암을 치료하는데에 승인되어 왔다: 암성 B 림프구에 직접 방사능을 전달하고 B 세포 비호지킨 림프종을 치료하는데 사용되는 방사성원소로 표지된 항체 이블투모맙 티옥세탄(Ibritumomab tiuxetan)(제밸린(Zevalin)); 소정 타입의 비호지킨 림프종을 치료하는데 사용되는 방사성원소로 표지된 토시투모맙(Tositumomab)(벡사(Bexxar)); 및 칼리케아미신(calicheamicin)을 함유하고 급성 골수성 백혈병을 치료하는데 사용되는 면역독소 견투주맙 오조가마신(Gemtuzumab ozogamicin)(미로타그(Mylotarg)). BL22은 모발상 세포성 백혈병의 치료를 위한 테스트에 현재에 사용되는 복합 단일클론 항체이고 백혈병, 림프종, 및 뇌종양을 치료하는 과정에서의 여러가지의 면역독성 임상 실험이 있다. 또한 결장암 및 난소암을 탐지하기 위한 OncoScint 및 전립선암을 탐지하기 위한 ProstaScint을 포함하는 암을 탐지하는데 사용되는 승인된 방사선 동위원소가 표지된 항체가 있다. 독소를 함유하는 표적 요법은 성장 요소와 연관된 독소이고 항체를 함유하지 않는다. 승인된 독소를 함유하는 표적 요법의 예는 피부 림프종(피부 T 세포 림프종) 타입을 치료하는데 사용되는 덴닐루킨 디프티톡스(denileukin diftitox)(온택(Ontak))이다.

<529> 보조 면역요법의 예들은 다음을 포함한다: 과립성 백혈구-거식 세포 클로니-자극 인자(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF), 과립성 백혈구-클로니 자극 인자(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF), 거식 세포 염증 단백질(macrophage inflammatory protein, MIP)-1-알파, 인터루킨(IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21, 및 IL-27을 포함하는), 종양 괴사 인자(TNF-알파를 포함하는), 및 인터페론(IFN-알파, IFN-베타, 및 IFN-감마를 포함하는); 수산화알루미늄(alum); 칼메트-구에린 간균(Bacille Calmette-Gu  rin, BCG); 키홀 림펫 혈모시아닌(Keyhole limpet hemocyanin, KLH); 프로인트 불완전 보조제(Incomplete Freund's adjuvant, IFA); QS-21; DETOX; 레바미졸(Levamisole); 및 디니트로페닐(Dinitrophenyl, DNP). 임상 연구는, IFN-알파와 같이, IL-2를 기타 사이토kin(cytokines)과 결합시키는 것이 상승 반응을 이끈다는 것을 보였다.

<530> 몇가지의 면역요법이 흑색종 환자를 치료하는데 이용되고 있다. IFN-알파 및 IL-2는 대사 흑색종을 지닌 사람의 치료에 승인되었다. BCG는 흑색종 백신 및 기타 면역요법과 조합하여 테스트되고 있다. 종양-침투성 림프구는 1 단계 임상 시험에서 흑색종 종양의 수축을 보였다. 강글리오사이드 항원(ganglioside antigens)에 대한 인체 단일클론 항체는 피부 재발 흑색종 종양을 퇴행시키는 것을 보였다. 자가성 및 동종이계성 종양 세포 백신, 항원 백신(다가 항체 백신(polyvalent antigen vaccines)을 포함하여), 바이러스 백신 및 수지상 세포 백신 중에는 종양을 수축시키는 것을 보였다. 임상 시험은 이런저런 흑색종 면역요법에서 계속된다. 고 IgM 반응을 지닌 흑색종 환자는 종종 IgM항체가 없거나 낮은 환자들보다 더 잘 생존한다(Morton et al., 1992). 결합된 IL-12/TNF-alpha 면역요법은 대조구 및 사이토kin만으로 치료된 쥐들과 비교하여 쥐들의 세가지 종양 모델(B16F10 흑색종, 루이스 허파(Lewis lung (LL/2) 상피암 및 L1 육종)에서 종양 성장을을 상당히 저지시키는 것을

보였다. IFN-알파는 악성 흑색종, 만성 골수성 백혈병(CML), 모발성 세포 백혈병, 및 카포시 육종(Kaposi's sarcoma)의 치료를 위하여 승인된다.

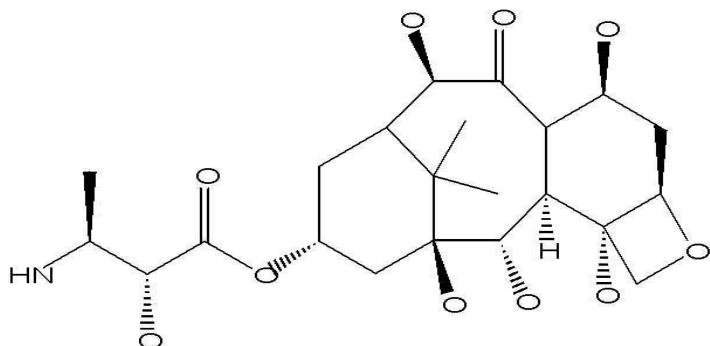
<531> 몇가지 타입의 면역 요법은 콩팥암을 지닌 환자를 치료하는데 사용되고 있다. IFN-알파 및 IL-2는 대사성 콩팥(신장)암을 지닌 사람의 치료를 위하여 승인되었다. IL-2, 인터페론, 및 화학요법을 이용하는 통합 요법은 콩팥암의 치료를 위하여 테스트 중에 있다. 종양 세포 백신 및 보조 BCG를 사용한 치료는 몇 명의 진행형 콩팥암 환자에서의 종양을 수축시키는 것을 보였다. DNA 백신 및 종양-침투 램프구 또한 콩팥암의 치료제로서 테스트 중에 있다. 키메라 이중특이적 G250/항-CD3 단일클론 항체(Chimeric bispecific G250/anti-CD3 monoclonal antibodies)는 클론화 인체 CD8+ T 세포 또는 IL-2 자극 말초 혈액 램프구에 의하여 콩팥 세포 암종 세포 주(renal cell carcinoma cell lines)의 세포 용해를 조정하는 것을 보였다.

<532> 본원에서 사용되는 "마이크로튜불린 안정화제"는 미소관의 안정화로 인하여 G2-M기에서 세포의 성장을 저지함으로써 거동하는 항암제를 의미한다. 마이크로튜불린 안정화제인 제제는 암과 같은 증식성 장애를 가지는 환자를 치료하기 위하여, 또는 암과 같은 증식성 장애의 재발을 방지하기 위하여 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 마이크로튜불린 안정화제의 예들은 택솔 및 택솔 유사체를 포함한다. 마이크로튜불린 안정화제의 추가적인 예들은 다음의 시판 중인 약물 및 연구 중인 약물이 있으나 이에 한정되지 않는다: 디스코데르몰리드(Discodermolide)(또한 NVP-XX-A-296로도 알려진); 에포틸론(Epothilones)(예컨대, 에포틸론 A, 에포틸론 B, 에포틸론 C(데스옥시에포틸론 A(desoxyepothilone A) 또는 dEpoA로서도 알려진); 에포틸론 D(KOS-862, dEpoB 및 테스옥시에포틸론 B로도 알려진); 에포틸론 E; 에포틸론 F; 에포틸론 B N-옥사이드(Epothilone B N-oxide); 에포틸론 A N-옥사이드; 16-아자-에포틸론 B(16-aza-epothilone B); 21-아미노에포틸론 B(21-aminoepothilone B)(BMS-310705로서도 알려진); 21-히드록시에포틸론 D(21-hydroxyepothilone D)(데스옥시에포틸론 F 및 dEpoF로서도 알려진), 26-플루오로에포틸론(26-fluoroepothilone)); FR-182877(Fujisawa, WS-9885B로서도 알려진); BSF-223651 (BASF, ILX-651 및 LU-223651로서도 알려진); AC-7739 (Ajinomoto, AVE-8063A 및 CS-39.HCl로서도 알려진); AC-7700 (Ajinomoto, AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl 및 RPR-258062A로서도 알려진); 피지아놀리드 B(Fijianolide B); 라울리말리드(Laulimalide); 카리바에오시드(Caribaeoside); 카립에올린(Caribaeolin); 타칼로노리드(Taccaonolide); 엘레우테로빈(Eleutherobin); 사르코디시토신(Sarcodictyin); 라울리말리드(Laulimalide); 딕티오스타틴-1(Dictyostatin-1); 자트로판 에스테르(Jatrophane esters); 및 그의 유사체 및 유도체.

<533> 본원에서 사용되는 "마이크로튜불린 억제제"는 튜불린 중합 또는 미소관 집합(microtubule assembly)을 저지함으로써 거동하는 항암제를 의미한다. 마이크로튜불린 억제제인 제제는 암과 같은 증식성 장애를 가지는 환자를 치료하기 위하여, 또는 암과 같은 증식성 장애의 재발을 방지하기 위하여 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 마이크로튜불린 억제제의 예들은 다음과 같은 시판 중인 약물 및 연구 중인 약물이 있으나, 이에 한정되지 않는다: 에르불로졸 (R-55104로서도 알려진); 돌라스타틴 10(Dolastatin 10)(DLS-10 및 NSC-376128로서도 알려진); 미보불린 이세티오네이트(Mivobulin isethionate)(CI-980으로서도 알려진); 빙크리스틴(Vincristine); NSC-639829; ABT-751 (Abbott, E-7010으로서도 알려진); 알토르히르틴(Altorthyrins) (알토르히르틴 A 및 알토르히르틴 C와 같은); 스폰기스타틴(Spongistatins)(스폰기스타틴 1, 스폰기스타틴 2, 스폰기스타틴 3, 스폰기스타틴 4, 스폰기스타틴 5, 스폰기스타틴 6, 스폰기스타틴 7, 스폰기스타틴 8 및 스폰기스타틴 9와 같은); 세마도틴 하이드로클로라이드(Cemadotin hydrochloride) (LU-103793 및 NSC-D-669356으로서도 알려진); 오리스타틴 PE(Auristatin PE)(NSC-654663으로서도 알려진); 소블리도틴(Soblidotin)(TZT-1027로서도 알려진), LS-4559-P (Pharmacia, LS-4577로서도 알려진); LS-4578 (Pharmacia, LS-477-P로서도 알려진); LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia); RPR-112378 (Aventis); 빙크리스틴 설레이트, DZ-3358 (Daiichi), GS-164 (Takeda); GS-198 (Takeda); KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences); SAH-49960 (Lilly/Novartis); SDZ-268970 (Lilly/Novartis); AM-97 (Armad/Kyowa Hakko); AM-132 (Armad); AM-138 (Armad/Kyowa Hakko); IDN-5005 (Indena); 크립토피신 52(Cryptophycin 52)(LY-355703으로서도 알려진); 비틸레부아미드(Vitilevuamide); 투불리신 A(Tubulysin A); 카나덴솔(Canadensol); 센타우레이딘(Centaureidin)(NSC-106969로서도 알려진); T-138067 (Tularik, T-67, TL-138067 및 TI-138067로서도 알려진); COBRA-1 (Parker Hughes Institute, DDE-261 및 WHI-261로서도 알려진); H10 (Kansas State University); H16 (Kansas State University); 온코시딘 A1(Oncocidin A1)(BTO-956 및 DIME로서도 알려진); DDE-313 (Parker Hughes Institute); SPA-2 (Parker Hughes Institute); SPA-1 (Parker Hughes Institute, SPIKET-P로서도 알려진); 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, MF-569로서도 알려진); 나르코신 (NSC-5366으로서도 알려진); 나스카핀(Nascapine), D-24851 (Asta Medica); A-105972 (Abbott); 헤미아스테를린(Hemiassterlin); 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, MF-191로서도 알려진); TMPN (Arizona State University); 바

나도센 아세틸아세토네이트(Vanadocene acetylacetone); T-138026 (Tularik); 몬사트롤(Monsatrol); 이나노신(Inanocine) (NSC-698666으로서도 알려진); 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine); A-204197 (Abbott); T-607 (Tularik, T-900607로서도 알려진); RPR-115781 (Aventis); 엘레우테로빈(Eleutherobins)(데스메틸엘레우테로빈(Desmethyleleutherobin), 이소엘레우테로빈 A(Isoeleutherobin A), 및 Z-엘레우테로빈(Z-Eleutherobin)과 같은); 할리콘드린 B(Halichondrin B); D-64131 (Asta Medica); D-68144 (Asta Medica); 디아존아미드 A(Diazonamide A); A-293620 (Abbott); NPI-2350 (Nereus); TUB-245 (Aventis); A-259754 (Abbott); 디오조스타틴(Diozostatin); (-)-페닐아히스틴((-)-Phenylahistin)(NSCL-96F037로서도 알려진); D-68838 (Asta Medica); D-68836 (Asta Medica); 마이오세베린 B(Myoseverin B); D-43411 (Zentaris, D-81862로서도 알려진); A-289099 (Abbott); A-318315 (Abbott); HTI-286 (SPA-110, 트리플루올로아세테이트 염(trifluoroacetate salt)으로서도 알려진)(Wyeth); D-82317 (Zentaris); D-82318 (Zentaris); SC-12983 (NCI); 레스베라스타틴 포스페이트 소듐(Resverastatin phosphate sodium); BPR-OY-007 (National Health Research Institutes); SSR-250411 (Sanofi); 콤브레타스타틴 A4(Combretastatin A4); 및 그의 유사체 및 유도체.

<534> "파클리탁셀(paclitaxel)"이라고도 불리는 택솔®은 미소관 형성을 강화하거나 안정화함으로써 거동하는 항암제로 잘 알려져 있다. 택솔®의 구조는 도 1에 보인다. 택솔®의 많은 유사체는, 택소테레®를 포함하여, 알려져 있는데, 그의 구조는 도 2에 보인다. 택소테레®는 "도세택솔(docetaxol)"이라고도 불린다. 기타 택솔® 유사체들의 구조는 도 3 내지 23에 보인다. 이 화합물들은 공통의 구조 특징으로서 기초 탁산(taxane) 구조를 가지며 또한 미소관의 안정화에 기인하여 G2-M 기에서의 세포를 포획하는 능력을 가지는 것으로 보였다. 따라서, 넓은 범위의 치환기가 생물학적 활성에 반대의 영향을 주지 않고 탁산 구조를 부착할 수 있음이 도 3 내지 23으로부터 명백하다. 택솔 유사체의 사이클로헥산 고리의 영, 하나 또는 둘 다가 지시된 위치에서 이중 결합을 가질 수 있다는 것 또한 명백하다. 명확하게 하기 위하여, 기본 탁산 구조를 구조식 (XXVI)을 통하여 아래에 보인다.



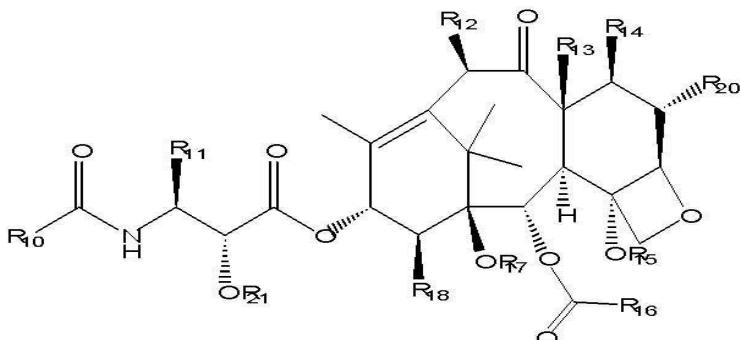
<535>

<536> (XXVI)

<537> 구조식 (XXVI)에 의하여 나타낸 탁산 구조에 있어서 이중 결합을 사이클로헥산 고리에서 생략했다. 기본 탁산 구조는 도 3 내지 23 및 아래의 구조식 (XXVII) 및 (XXVIII)에 나타낸 바와 같이, 하나 또는 양쪽의 사이클로헥산 고리에서 영(zero) 또는 하나의 이중 결합을 포함할 수 있다. 구조적 변형이 택솔 유사체 사이에 공통으로 일어나는 부분을 나타내기 위하여 구조식 (XXVI)에서 많은 원자들 또한 생략했다. 예를 들어, 탁산 구조 상에서 간단하게 산소 원자로 치환하는 것은 하이드록실, 아실, 알콕시 또는 기타 산소를 가지는 치환기가 그 부분에 공통으로 발견된다는 것을 나타낸다. 탁산 구조 위의 여러가지 치환기는 미소관 형성을 강화하거나 안정화시키는 기능을 잃지 않고서 만들어 질 수 있다. 따라서, "택솔® 유사체"라는 용어는 본원에서 기본 탁산 구조를 가지며 미소관 형성을 촉진하는 화합물을 의미하는 것으로 정의된다. 택솔® 유사체는 나노입자 콜로이드 조성물로서 제형될 수 있어서 주입 시간을 향상시키고 어떤 환자에게는 과민 반응을 일으키는 크레모포어(Cremophor)를 가진 약물을 전달할 필요가 없다. 나노입자 콜로이드 조성물로서 제형되는 택솔® 유사체의 예는 살린(saline)으로 재구성되는 단백질 안정화 파클리탁셀(protein-stabilized paclitaxel)의 나노입자 콜로이드 조성물인 아브락산(Abraxane)이 있다.

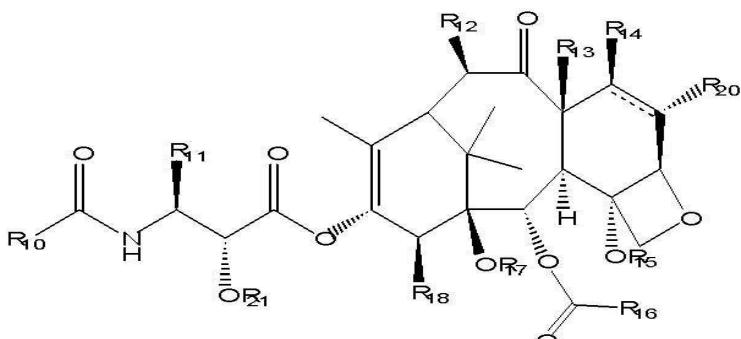
<538>

일반적으로, 본원에서 사용되는 택솔® 유사체를 구조식 (XXVII) 또는 (XXVIII)로 나타낸다:



<539>

<540> (XXVII)



<541>

<542> (XXVIII)

R₁₀은 저급 알킬기, 치환된 저급 알킬기, 페닐기, 치환된 페닐기, -SR₁₉, -NHR₁₉ 또는 -OR₁₉이다.

R₁₁는 저급 알킬기, 치환된 저급 알킬기, 아릴기 또는 치환된 아릴기이다.

R₁₂는 -H, -OH, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 저급 알콕시, 치환된 저급 알콕시, -O-C(0)-(저급 알킬), -O-C(0)-(치환된 저급 알킬), -O-CH₂-O-(저급 알킬) -S-CH₂-O-(저급 알킬)이다.

<546>

R₁₃는 -H, -CH₃, 또는, R₁₄와 함께 주어지는 경우, -CH₂-이다.

R₁₄는 -H, -OH, 저급 알콕시, -O-C(0)-(저급 알킬), 치환된 저급 알콕시, -O-C(0)-(치환된 저급 알킬), -O-CH₂-O-P(O)(OH)₂, -O-CH₂-O-(저급 알킬), -O-CH₂-S-(저급 알킬), 또는 R₂₀과 함께 주어지는 경우, 이중결합이다.

R₁₅는 -H, 저급 아실, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 알콕시메틸, 알킬티오메틸(alkthiomethyl), -OC(0)-O-(저급 알킬), -OC(0)-O(치환된 저급 알킬), -OC(0)-NH(저급 알킬) 또는 -OC(0)-NH(치환된 저급 알킬)이다.

<549>

R₁₆는 페닐 또는 치환된 페닐이다.

R₁₇은 -H, 저급 아실, 치환된 저급 아실, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, (저급 알콕시)메틸, 또는 (저급 알킬)티오메틸이다.

R₁₈은 -H, -CH₃ 또는, R₁₇ 및 R₁₈이 결합된 탄소 원자와 함께 주어지는 경우, 5 또는 6 맴버 비방향족 해테로사이클릭 고리이다.

R₁₉는 저급 알킬기, 치환된 저급 알킬기, 페닐기, 치환된 페닐기이다.

R₂₀는 -H 또는 할로겐이다.

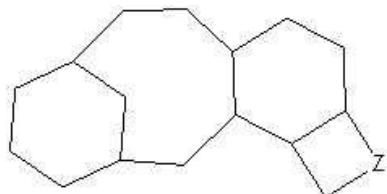
R₂₁는 -H, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 저급 아실 또는 치환된 저급 아실이다.

<555> 바람직하게는, 구조식 (XXVII) 및 (XXVIII)의 변형이 다음과 같이 정의된다:

R₁₀는 폐닐, 터트-부톡시, -S-CH₂-CH-(CH₃)₂, -S-CH(CH₃)₃, -S-(CH₂)₃CH₃, -O-CH(CH₃)₃, -NH-CH(CH₃)₃, -CH=C(CH₃)₂ 또는 파라-클로로페닐이고; R₁₁은 폐닐, (CH₃)₂CHCH₂-,-2-퓨라닐, 사이클로프로필 또는 파라-톨루일이고; R₁₂는 -H, -OH, CH₃CO- 또는 -(CH₂)₂N-모르폴리노이고; R₁₃는 메틸이거나, R₁₃ 및 R₁₄은, 함께 주어지는 경우, -CH₂의 고; R₁₄는 -H, -CH₂SCH₃ 또는 -CH₂O-P(O)(OH)₂이고; R₁₅는 CH₃CO- 이고; R₁₆는 폐닐이고; R₁₇는 -H이거나, R₁₇ 및 R₁₈은, 함께 주어지는 경우, -O-CO-O-이고; R₁₈은 -H이고; R₂₀은 -H 또는 -F이고; 그리고, R₂₁은 -H, -C(O)-CHBr-(CH₂)₁₃-CH₃ 또는 -C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃; -C(O)-CH₂-CH(OH)-COOH, -C(O)-CH₂-O-C(O)-CH₂CH(NH₂)-CONH₂, -C(O)-CH₂-O--CH₂CH₂OCH₃ 또는 -C(O)-O-C(O)-CH₂CH₃이다.

<557> 택솔® 유사체는 또한 폴리아크릴아미드와 같이, 약학으로 허용가능한 폴리머에 결합하거나 매달려 있을 수 있다. 이 타입의 폴리머의 한 예는 도 24에 보인다. 본원에서 사용되는 "택솔® 유사체"라는 용어는 그러한 폴리머를 포함한다.

<558> 어떤 실시예에서, 택솔® 유사체는 구조식 XXIX로 나타낸 탁산 구조를 가지는데, 여기에서 Z는 O, S, 또는 NR이다. 구조식 XXIX에 보인 탁산 구조를 가지는 택솔® 유사체는 탁산 구조에 부착되는 다양한 치환기를 가질 수 있으며, 예컨대 도 3 내지 23에 보인 바와 같이, 영, 하나 또는 양쪽 사이클로헥산 고리에서 이중결합을 가질 수 있다.



<559> (XXIX)

<560> 다양한 택솔® 유사체 및 택솔® 제형은 Hennenfent et al. (2006) *Annals of Oncology* 17:735-749; Gradishar (2006) *Expert Opin. Pharmacother.* 7(8):1041-53; Attard et al. (2006) *Pathol Biol* 54(2):72-84; Straubinger et al. (2005) *Methods Enzymol.* 391:97-117; Ten Tije et al. (2003) *Clin Pharmacokinet.* 42(7):665-85; 및 Nuijen et al. (2001) *Invest New Drugs.* 19(2):143-53에 기술되어 있는데, 그것들의 전체 내용은 참조로서 본원에 포함된다. ,

<562> 어떤 실시예에서, 본 발명은 신혈관형성을 치료하거나 저지하는 방법이 필요한 피검체에 그 방법을 제공하는데, 이 방법은 화학식 (I) 내지 (XVI) 및 표 1에 나타낸 화합물의 유효량을 환자에 투여하는 것을 포함한다. 본원에서 사용된 "신혈관형성(angiogenesis)"이라는 용어는 조직이나 기관에서 새로운 혈관을 생성하는 기초적인 과정을 이른다. 신혈관형성은, 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는, 질병 또는 상태에 수반되거나 관련이 있다: 암; 눈의 신생혈관 질환; 나이와 관련된 황반 퇴행; 당뇨병성 망막증, 미숙아 망막증; 각막 이식편 거부; 신생 혈관 녹내장; 수정체 후부 섬유증식증; 유행성 각막결막염; 비타민 A 결핍증; 콘택 렌즈 과작용; 아토피성 각막염; 상윤부 각막염; 익상편 건성 각막염; 스조그렌(sjogrens); 주사성 여드름; 사마귀; 습진; 피렉테누로시스(phylectenulosis); 매독; 미코박테리아 감염; 지질 퇴행; 화학적 화상; 박테리아성 궤양; 진균성 궤양; 단순 포진 감염; 대상 포진 감염; 원생생물 감염; 카포시육종(Kaposi's sarcoma); 모렌 궤양(Mooren's ulcer); 테리엔 모서리 퇴행(Terrien's marginal degeneration); 모서리 각질용해증(marginal keratolysis); 류마티스성 관절염; 전신성 낭창; 다발동맥염; 트라우마; 웨제너 사르코이도시스(Wegener's sarcoidosis); 공막염; 스티븐-존슨 질환(Stevens-Johnson disease); 유사물집증; 방사상 각막 절개; 각막 이식 거부(corneal graft rejection); 당뇨병성 망막증; 황반 퇴행; 겹형 적혈구 빈혈증; 사르코이드; 매독; 탄성 섬유 가성 황색종(pseudoxanthoma elasticum); 파겟 질환(Paget's disease); 정맥 폐쇄; 동맥폐쇄; 경동맥 폐쇄성 질환; 만성 포도막염/유리체염; 마이크로박테리아 감염; 리메 질환(Lyme's disease); 전신 홍반성 루프스(systemic lupus erythematosis); 미숙아의 망막병증; 에일즈 질환(Eales' disease); 베체트 질환(Behcet's disease), 망막염 또는 맥락막염을 일으키는 감염; 추정된(presumed) 눈의 히스토플라스마증(ocular histoplasmosis); 베스츠 질환(Best's disease); 근시(myopia); 시신경 유두 소와(optic pits); 스타르가트 질환(Stargardt's disease); 부분 플란티스(pars planitis); 만성 망막 박리; 과다점도 증후군; 특소플라즈마증(toxoplasmosis); 외상 및 래

이자 후 합병증; 피부홍조와 관련된 질환(신생혈관형성(neovascularization of the angle)); 증식성 유리체망막 병증을 모든 형식을 포함하는 섬유상혈관 또는 섬유상 조직의 비정상적 증식에 의하여 생긴 질환; 류마티스 관절염; 뼈관절염; 궤양성 대장염; 크론 질환(Crohn's disease); 바르토넬라증(Bartonellosis); 동맥경화증; 오슬러-웨버-렌두 질환(Osler-Weber-Rendu disease); 유전성 출혈 모세혈관 확장; 폐혈관종증(pulmonary hemangiomatosis); 전자간증(pre-eclampsia); 자궁내막증; 간 및 신장의 섬유증; 발생적 이상(기관분화)(developmental abnormalities (organogenesis), 피부 변색(예컨대, 혈관종, 화염상모반, 또는 단순모반); 창상치유; 비대성반흔(hypertrophic scars), 예컨대 켈로이드(keloids); 상처 과립화(wound granulation); 혈관 유착; 묘소열(고양이 할퀴기 병)(cat scratch disease(Rochele ninalia quintosa)); 궤양(헬리코박터 파이롤리(Helicobacter pylori)); 각막결막염; 잇몸염(gingivitis); 치주 질환; 잇몸종(epulis); 감염; 편도염; 비만; 비염; 후두염; 기관염; 기관지염; 세기관지염; 폐렴; 간질성폐섬유증; 폐부종; 신경표피염; 갑상선 확장; 자궁내막증; 사구체신염; 위염; 염증성 뼈 및 연골 파괴; 혈전색전 질환; 및 베저병(Buerger's disease). 항-신혈관형성은 실시예 9 및 10에서 본 명세서에 기술된 방법과 같이, 종래 기술의 당업자에게 알려진 방법에 의하여 증명될 수 있다.

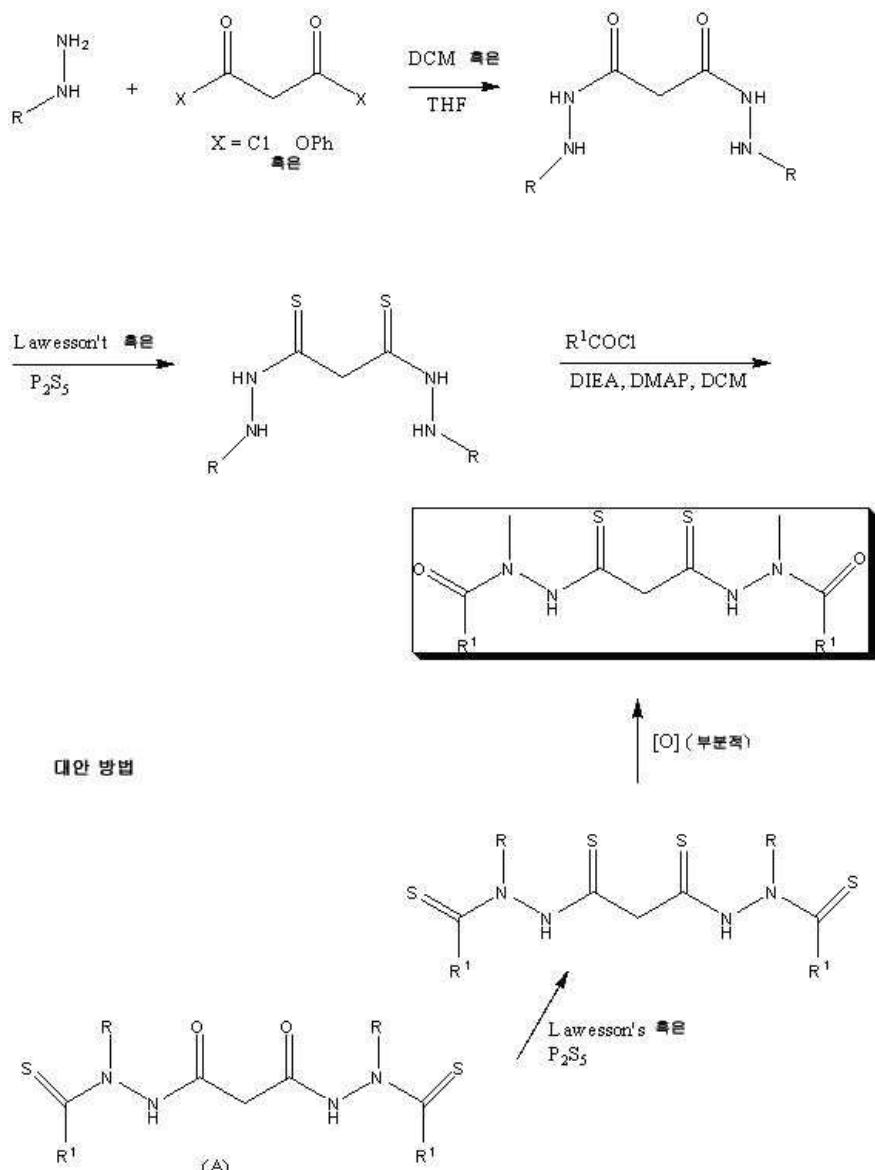
<563> 본 발명의 화합물과 함께 공동-투여될 수 있는 항-신혈관형성제는 달테파린(Dalteparin), 수라민(Suramin), ABT-510, 콤브레타스타틴 A4 인산염(Combretastatin A4 Phosphate), 레날리도미드(Lenalidomide), LY317615 (엔자스타우린(Enzastaurin)), 대두 이소플라본(Soy Isoflavone)(제니스테인; 분리대두단백질(Genistein); Soy Protein Isolate)), 탈리도미드(Thalidomide), AMG-706, 항-VEGF 항체(베바시주맙(Bevacizumab); Avastin™), AZD2171, Bay 43-9006 (소라페니브 토실레이트(Sorafenib tosylate)), PI-88, PTK787/ZK 222584 (바탈라닙(Vatalanib)), SU11248 (수니티닙 말레이트(Sunitinib malate)), VEGF-트랩(Trap), XL184, ZD6474, ATN-161, EMD 121974 (Cilenigotide), 셀레콕시브(Celecoxib), 안지오스타틴(Angiostatin), 엔도스타틴(Endostatin), 레그레넥스(Regranex), 아플리그라프(Apligraf), 파클리타셀(Paclitaxel), 테트라사이클린(tetracyclines), 클라리스마이신(clarithromycin), 라식스(lasix), 캡토프릴(captopril), 아스피린(aspirin), 비타민 D3 유사체(Vitamin D3 analogs), 레티노이드(retinoids), 이미퀴모드(Imiquimod), 인터페론(Interferon alfa2a), 미노사이클린(Minocycline), 드레싱을 함유하는 구리 웨პ타이드(copper peptide containing dressings), 루센티스TM (LucentisTM), ATG002, 폐갑타닙 소듐(Pegaptanib Sodium), 트립토파닐-tRNA 합성효소(Tryptophanyl-tRNA synthetase), 스쿠알라민 락테이트(squalamine lactate), 아네코르타베 아세테이트(anecortave acetate), AdPEDF, AG-013958, JSM6427, TG100801, 베글린(Veglinc), 아스코르브산 에테르(및 그들의 유사체), 및 파미드로네이트(Pamidronate)를 포함한다.

<564> 본원에서 사용되는 "예방" 또는 "예방하다"는 상태나 질환이, 부분 예방 또는 재발 방지와 같이, 본 발명의 화합물로 인한 치료가 없을 때보다 본 발명의 화합물로 치료할 때가 덜 재발할 것 같다(예컨대, 적어도 10%, 20%, 30% 40% 또는 50% 덜 일어날 것 같은)는 것을 의미한다. 이와 같이, 공지된 요법은 치료될 상태 또는 질환의 재발 가능성을 줄일 것이다.

<565> 본 발명의 화합물은 하기의 도해에 따라 또는 종래 기술의 당업자에게 알려진 방법에 의하여 제조할 수 있다.

<566>

도해 I:

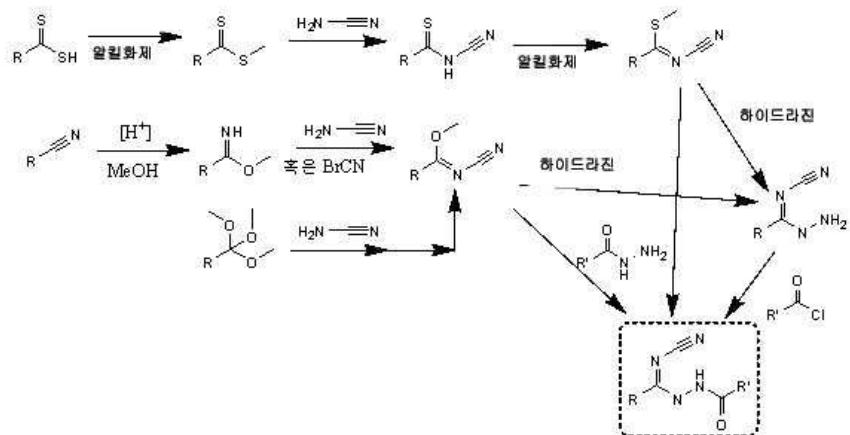


<567>

도해 I에서 식 A의 화합물은 전체가 본 명세서에 참조로서 포함된 미국 특허발명 No. 6,800,660, 미국 특허발명 No. 6,762,204, 또는 미국 특허발명 No. 6,825,235에 따라, 또는 종래 기술의 당업자에 알려진 방법에 의하여 제조할 수 있다.

<569>

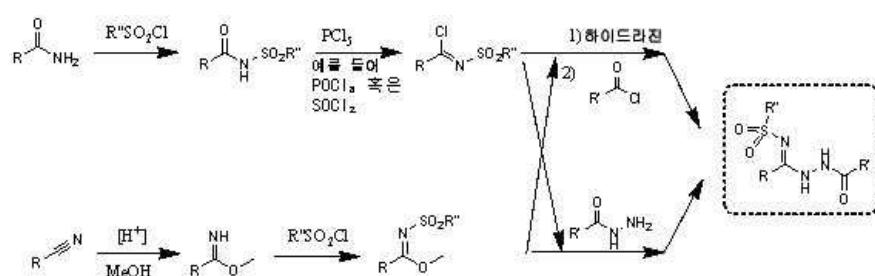
도해 II:



<570>

<571>

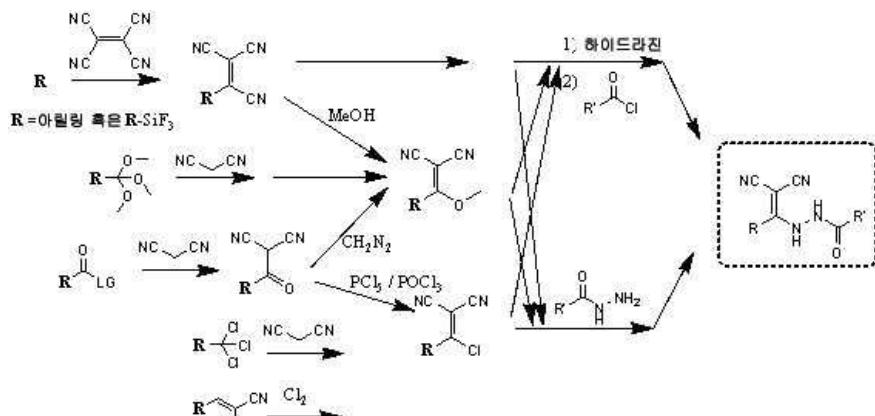
도해 III:



<572>

<573>

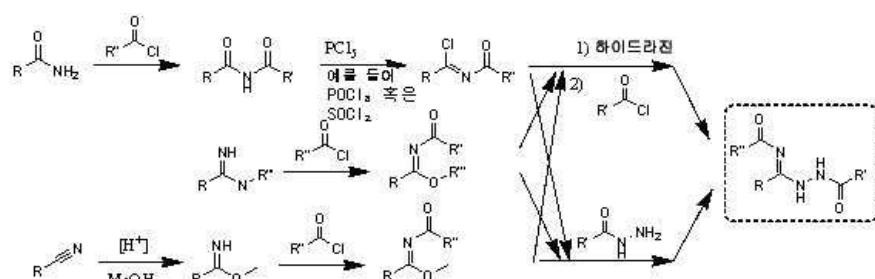
도해 IV:



<574>

<575>

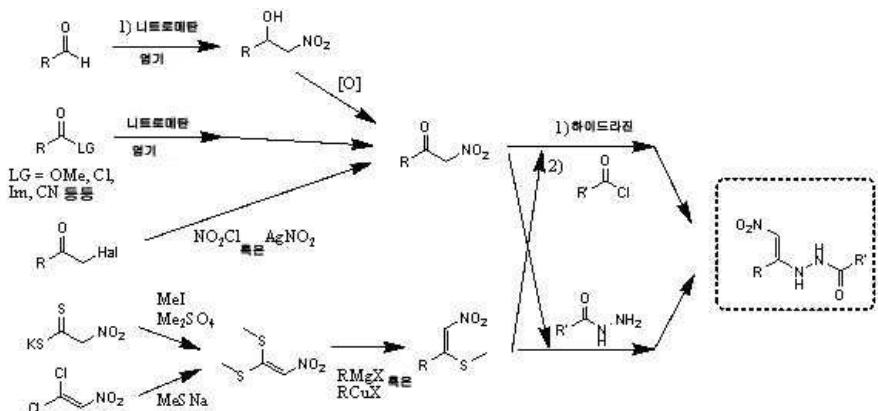
도해 V:



<576>

<577>

도해 VI:



<578>

<579>

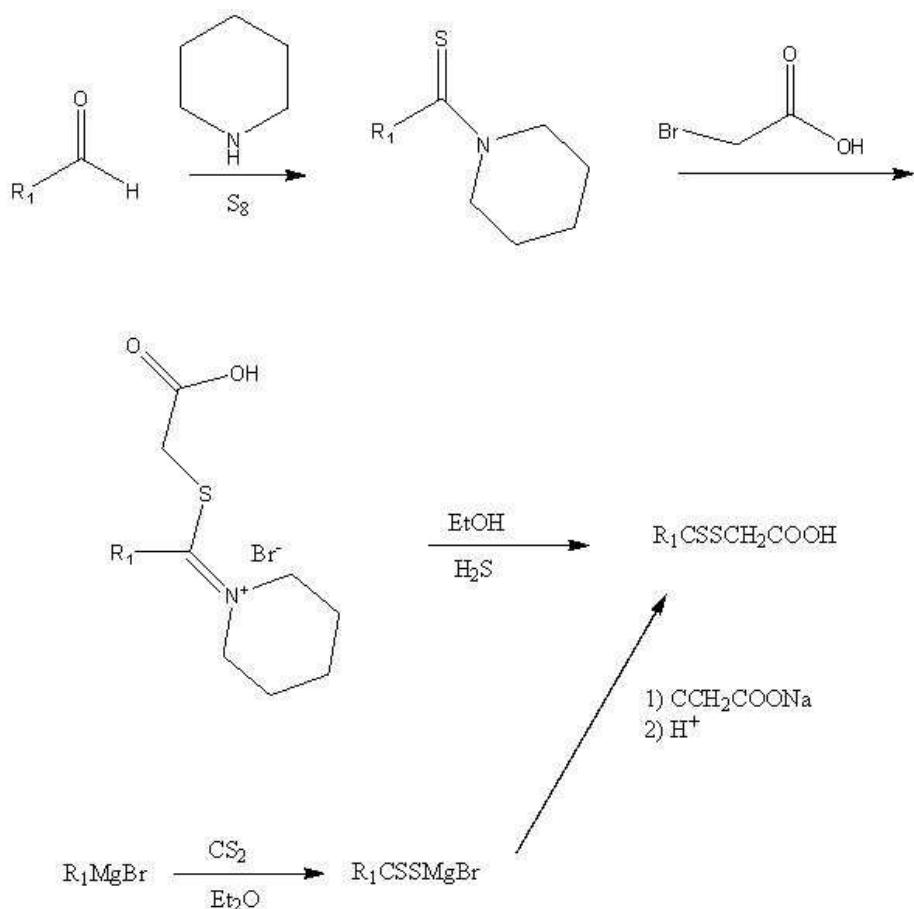
도해 II 내지 VI에서, 티오하이드라지드(thiohydrazide), 티오산 클로라이드(thioacid chloride), 또는 다른 카르보닐 모방제가 하이드라지드 및 산 클로라이드 대신에 사용될 수 있다. 알킬화 하이드라진 및 하이드라지드가 하이드라진 또는 하이드라지드 대신에 사용될 수 있다. 카르보닐 모방체가 카르보닐기 또는 티오카르보닐기를 대신할 수 있고, 하나의 도해에서의 하이드라진 모방체가 다른 도해에서의 "하이드라지도필리(hydrazidophile)"과 반응한다.

<580>

도해 VII:

<581>

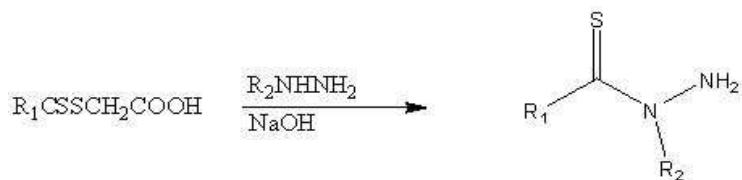
A.



<582>

<583>

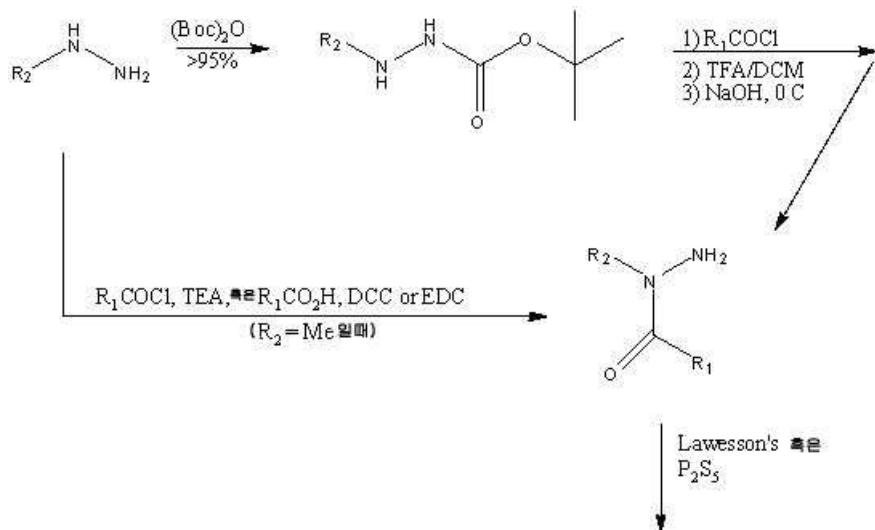
B.



<584>

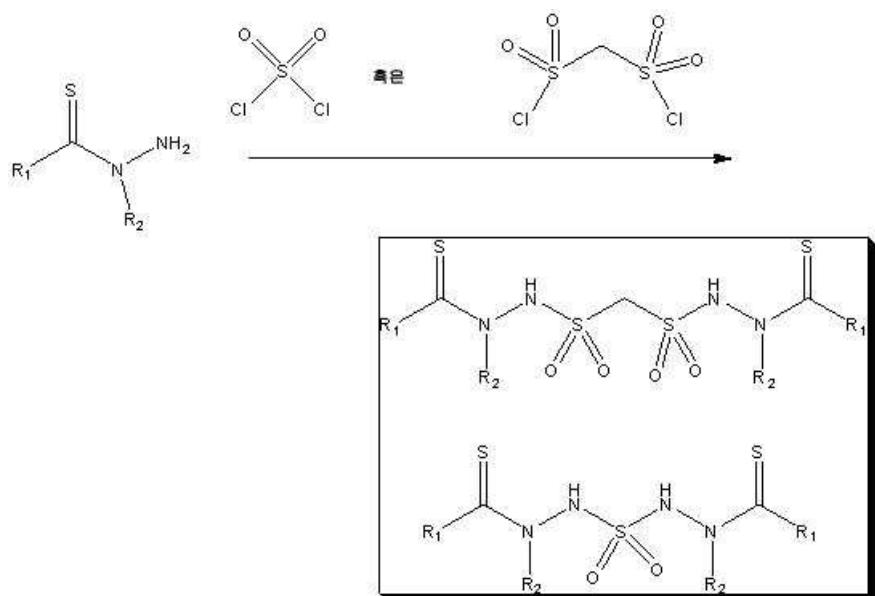
<585>

C.



<586>

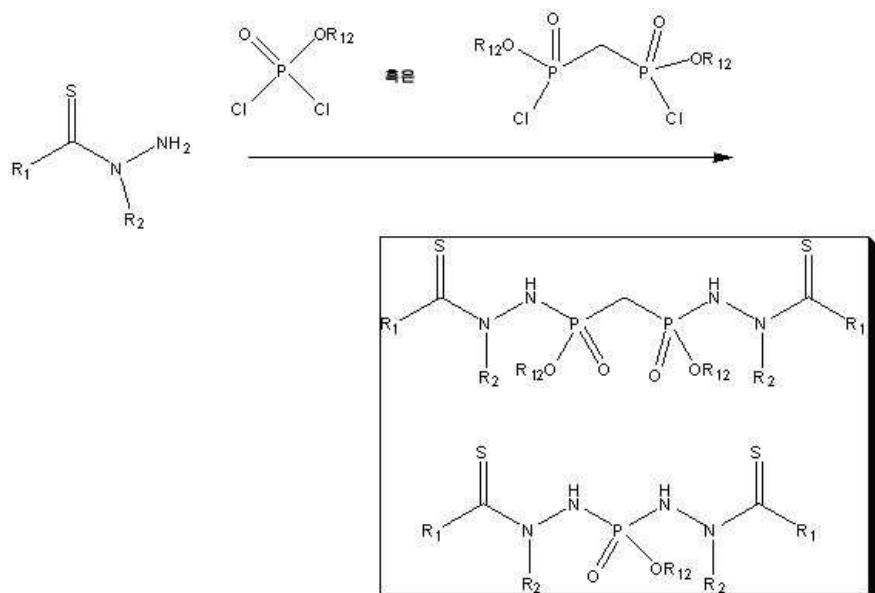
<587>



<588>

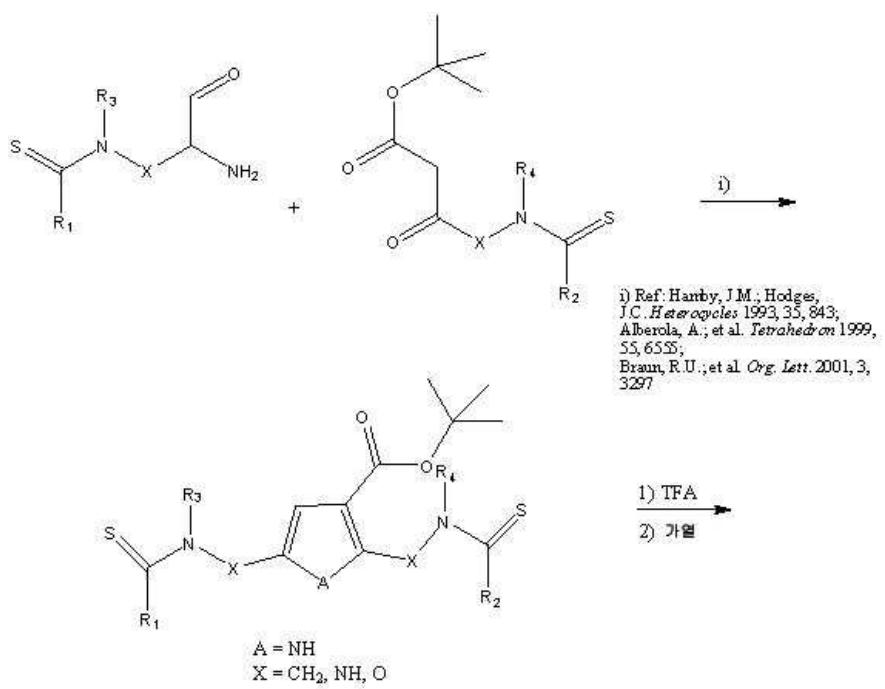
<589>

E.



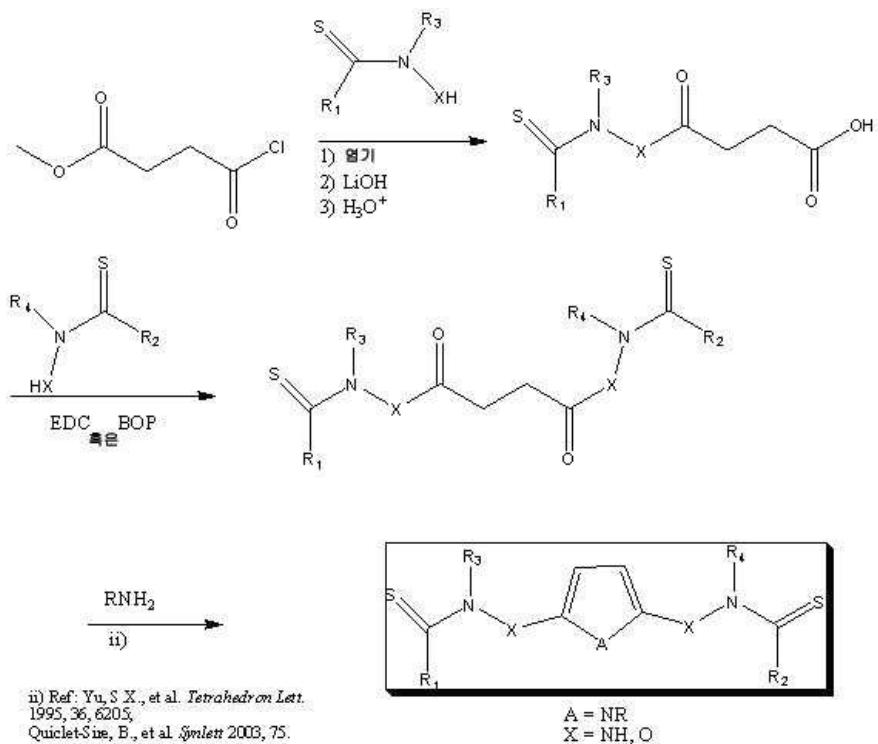
<590>

<591>



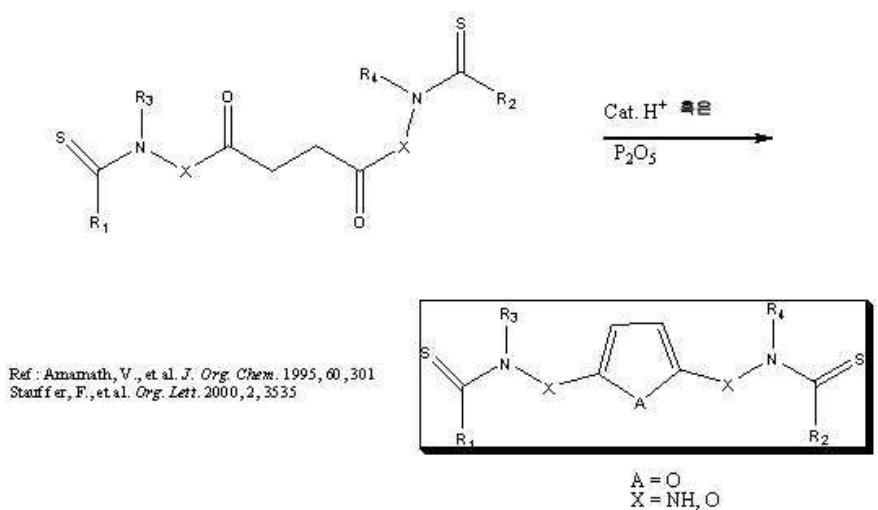
5923

<593>

도해 IX:

<594>

<595>

도해 X:

<596>

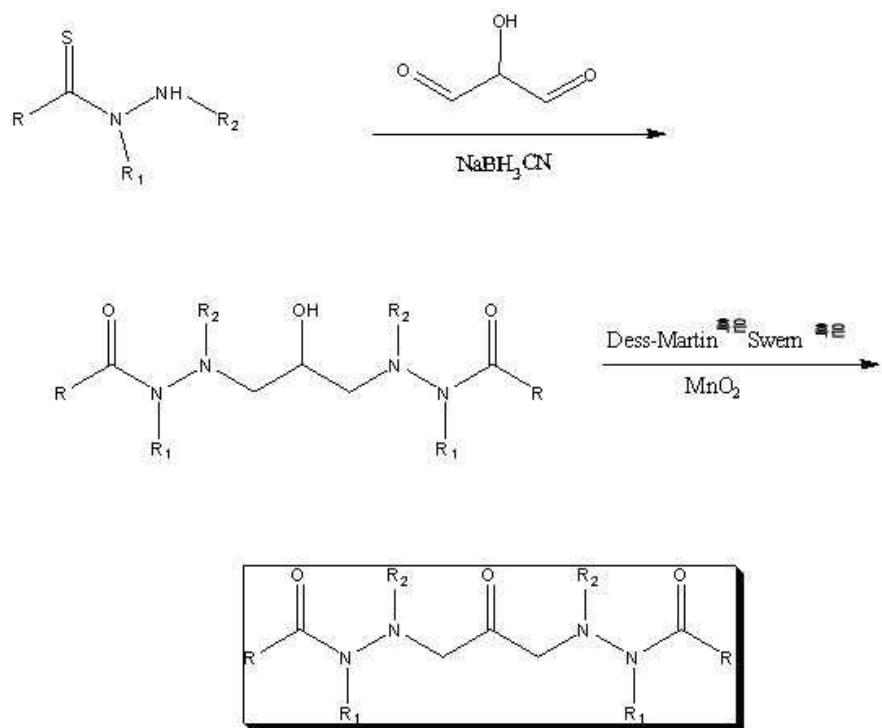
도해 XI.

<598>

위의 도해 VII의 A 내지 C 참조.

<599>

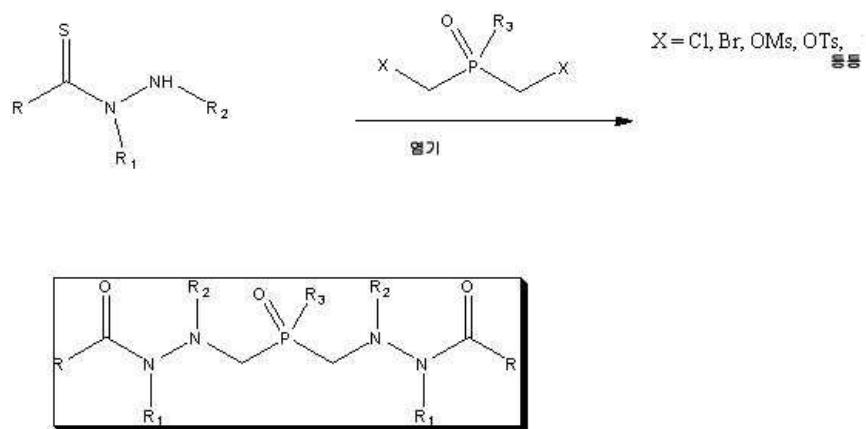
A.



<600>

<601>

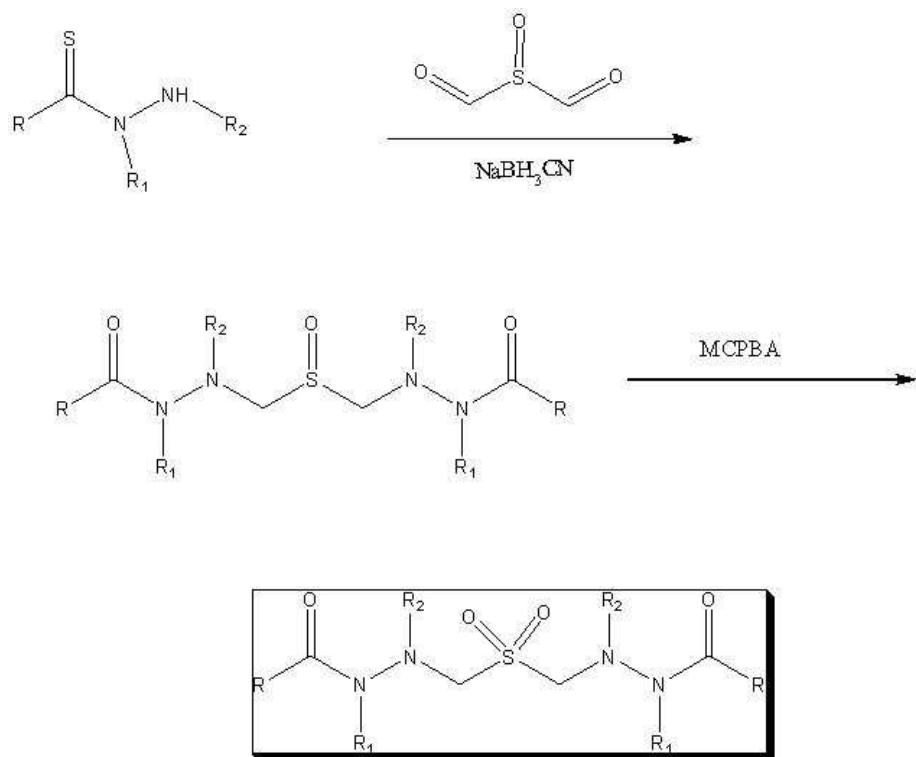
B.



<602>

<603>

C.

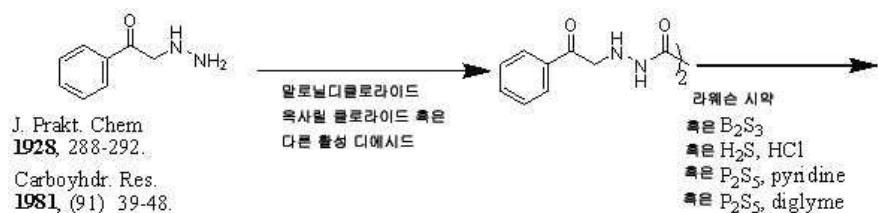


<604>

도해 XII.

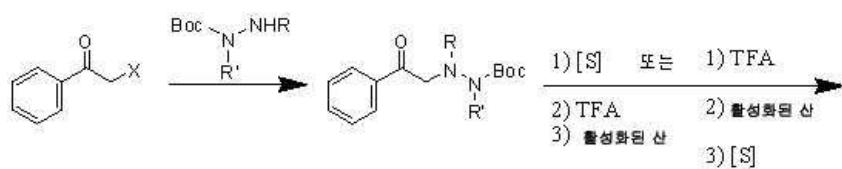
<605>

A.

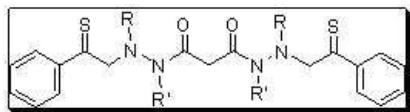


<607>

B.

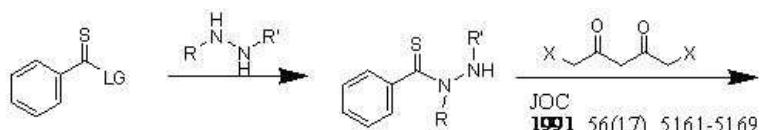


<609>



<610>

C.



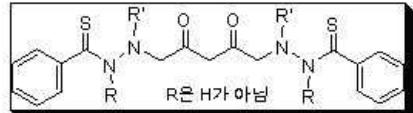
JOC 1991, 56(17), 5161-5169

Helv. Chim. Acta

1947, (30), 350.

Helv. Chim. Acta

1949, (32), 1584-1590.



<611>

<612>

위 도해에 언급된 참고문헌 각각의 전체 내용은 참조로서 본 명세서에 포함되어 있다. 본 발명은 다음의 실시예들에 의하여 설명되며, 그 실시예들은 어떠한 방식으로든 한정되고자 하는 바가 아니다.

실시예

<617>

실시예 1: 본 발명의 화합물이 생체 내 항암제의 항암활성을 증가시킨다

<618>

A. 생체 내 항종양 연구의 일반적 절차

<619>

종양 성장 억제 분석(tumor growth inhibition assay)을 사용하여 종양이 있는 마우스에 대한 신규 화합물의 생체 내 항암 증가 효과가 평가되었다. 종양 세포 혼탁액을 마우스의 옆구리에 피하로 주입함으로써 종양세포를 이식하였다. 종양이 자리잡은 후(부피는 약 100 mm^3 이었다) 본 발명의 화합물 및 다른 항암제(예를 들어, 이하에서 예로써 사용될 파클리탁셀)로 종양의 치료가 시작되었다. 그후 동물에 IV 경로를 통해 화합물 및 파클리탁셀을 투여하는 다수의 주입 스케줄이 시작되었다. 종양은 1주일에 2회, 측정되었다. 이 분석을 하는 동안, 체중 감소를 포함한 독성의 징후에 대해 동물이 매일 모니터되었다.

<620>

B. 절차

<621>

50% DMEM/Dulbecco Modified Eagle Medium (고(高) 글루코스), 50% RPMI 1640, 10% FBS/우태혈청(하이브리도마테스트됨; 무균 여과됨), 1% L-글루타민, 1% 페니실린-스트렙토마이신. 1% MEM 소디움 피루베이트 및 1% MEM 비필수아미노산으로부터 추가 배지가 제조되었다. FBS는 Sigma Chemical 社로부터 입수되었고, 다른 성분들은 Invitrogen Life Technologies(미국)으로부터 입수되었다. 추가 배지는 37°C까지 데웠다. 그리고 50mL의 배지가 175cm^2 의 조직 배양 플라스크에 첨가되었다.

<622>

분석에 사용된 세포는 어메리칸 타입 컬쳐 컬렉션(American Type Culture Collection)에서 입수한 MDA-435 인간 유방암종(Human Breast Carcinoma)이다. 액체질소에 냉동된 세포 스타크로부터 MDA-435 세포 1 바이알(vial)을 꺼냈다. 세포의 냉동된 바이알을 즉시 37°C의 중탕냄비에 넣고, 해동될 때까지 서서히 휘저었다. 동결-바이알(freeze-vial)을 70% 에탄올로 닦고, 즉시 세포는 피펫을 사용하여 추가 배지를 포함하는 175cm^2 의 조직 배양 플라스크에 넣어졌다. 세포는 밤새 배양되었고, 배지는 제거되었고 다음 날 신선한 추가 배지로 교체되었다. 플라스크가 대략 90%가 융합(confluent) 될 때까지 플라스크는 배양되었다. 이것은 일반적으로 대충 5 내지 7일이 걸린다.

<623>

플라스크는 실온의 무균 인산염완충액(PBS) 10mL로 세척되었다. 데워진 트립신-EDTA(Invitrogen) 5mL를 세포의 플라스크에 첨가함으로써 세포는 트립신화되었다. 그 후 세포는 세포가 플라스크의 표면에서 떨어지기 시작할 때까지 37°C에서 2 내지 3분동안 배양되었다. 동일 부피의 추가 배지(5 mL)가 플라스크에 첨가되었다. 모든 세포는 50mL 투브에 수집되었고, 20°C에서 1,000RPM으로 5분동안 원심분리되었다. 상동액은 흡인되었고 세포 웰렛은 10mL의 추가 배지에 재현탁되었고, 세포수가 세어졌다. 1-3배만 세포/플라스크가 5 내지 7 개의 조직 배양 플라스크들(175cm^2) 안에 뿐려졌다. 각각의 플라스크는 50mL의 추가 배지를 포함해야 한다. 플라스크는 대략 90%가 융합(confluent) 될 때까지 배양되었다. 종양 이식에 충분한 세포가 성장할 때까지 세포의 통과 과정(passaging)이 반복되었다.

<624> 상기 세포의 트립신화 및 원심분리를 위한 상기 절차는 다음과 같다. 상등액은 흡인되었고, 세포 펠렛을 무균 PBS 10 ml에 재현탁하고 세포수를 세었다. 세포를 원심분리한 후, 종양 이식에 필요한 정확한 수의 세포의 주입을 위해 적당한 부피의 무균 PBS로 재현탁하였다. MDA-435의 경우, 0.1ml/마우스 내에 5백만개의 세포를 주입하기 위해서 1억개의 세포를 2.0ml의 무균 PBS로 혼탁시켜 최종 농도가 5천만개 세포/ml이었다.

<625> 마우스(CD-1 nu/nu)는 Charles River Laboratories에서 입수된다: 명명: Cr1:CD-1-nuBR, 나이: 6 내지8주령. 마우스는 실험 절차에 사용되기 전 1주간 순응되도록 하였다.

<626> MDA-435 종양 세포 혼탁액은 일반적으로 암컷 CD-1 nu/nu 마우스의 지방체(corpus adiposum)에 주입된다. 이 지방체는 마우스의 배 복부 내장(ventral abdominal viscera) 내에 위치한다. 종양 세포는 복부의 우측 사분면 내에 위치한 지방체 내의 관골(골반뼈) 및 대퇴골(퇴절)의 접합점에 피하로 주입된다. 27 G (1/2 인치) 주사를 사용하여 무균 PBS 0.1ml 내의 5백만개의 MDA-435 세포가 주입된다. MDA-435 종양은 일반적으로 이식 후 2-3 주에 발달된다.

<627> 화합물 저장 용액(Compound stock solution)은 화합물을 세포-배양-등급 DMSO(디메틸суլ포사이드) 내에 원하는 농도로 용해시킴으로써 제조된다. DMSO 내 이 저장용액은 모든 파우더가 용해될 때까지 초음파 중탕 냄비(ultrasonic water bath) 안에서 초음파로 분해되었다.

<628> 제형(formulation) 용매는 다음과 같이 제조된다: 20%의 크레모포어 RH40(Cremophore RH40)(BASF 사에서 입수한 폴리옥실 40 경화피마자유) 수용액은 처음 100% Cremophore RH40를 50-60°C의 중탕냄비에서 그것이 액화되어 투명해질 때까지 가열함으로써 제조되었다. 40 ml의 멀균수를 포함하는 원뿔형 원심분리튜브에 100%의 크레모포어 RH40 10ml를 나누어 떨어뜨려넣었다(크레모포어 RH40 의 1:5 희석). 20% 의 크레모포어 RH40 용액은 다시 투명해질 때까지 재가열되고, 튜브를 여러 번 뒤집음으로써 혼합되었다. 이 20% 크레모포어 RH40 용액은 실온에 저장되어, 3개월까지 보관되었다.

<629> 화합물 투여를 위한 투약 용액(Dosing solution)의 제조: 화합물 저장 용액은 20%의 크레모포어 RH40에 의해 1:10 희석되었다: 1) 10 mg/ml의 본 발명의 화합물의 투약용액 2.0ml는 100mg/ml의 화합물 저장 용액을 20%의 크레모포어 RH40 수용액 1.8ml로 희석함으로써 제조되었고: 2) 1 mg/ml의 파클리탁셀(Sigma Chemical 사에서 입수) 및 5mg/ml의 화합물(1)의 2.0ml을 포함하는 투약용액은 본 발명의 화합물의 DMSO 저장용액(50 mg/ml) 0.1ml와 파클리탁셀 DMSO 저장용액(10 mg/ml) 0.1ml를 혼합하고 20%의 크레모포어 RH40 수용액 1.8ml로 희석함으로써 수득된다. 투약 용액용 최종 제형은 10% DMSO, 18% Cremophore RH40 및 72% 물이었다.

<630> 투약 용액(투약 부피 : 0.01 ml/gram=10 ml/kg)이 MDA-435 인간 유방 종양을 지닌 마우스의 정액 내로 주입되었다. 하기 표는 일반적인 투약 프로토콜을 보여준다.

그룹	투약 화합물
1	단지 부형약만
2	파클리탁셀(5 mg/kg)
3	본 발명의 화합물(50 mg/kg)
4	파클리탁셀(5 mg/kg) 및 본 발명의 화합물(25 mg/kg)
5	파클리탁셀(5 mg/kg) 및 본 발명의 화합물(50 mg/kg)

<632> 결과

<633> 본 발명의 화합물은 독성의 증가없이 파클리탁셀의 항-종양 활성을 상당히 증가시킬 것으로 예상된다.

<634> 실시예 2 내지 6

<635> 열 충격 단백질(Hsp)에 다양한 스트레스 컨디션을 유도했고 그들의 변성을 방지하기 위해서 다른 단백질에 결합시켰다. Hsp는 세포를 세포사멸사로부터 보호할 수 있다. Hsp70의 생산을 유도하는 약품은 광범위한 범위의 손상으로부터 보호적 활성을 가질 수 있고, 신경성 장애에 특히 유용할 수 있다. 본 발명의 Hsp70 유도 화합물의 신경보호제 활성은 다양한 동물 신경성 질환 모델에서 평가될 수 있다. 구체적으로는, 뇌졸증, 근위축성 축색경화증, 헌팅턴병, 파킨슨병, 및 알츠하이머병의 동물 모델이 효능을 테스트하기에 적당한 세팅이다. 몇몇 예시적인 동물 모델이 하기에 제공된다.

<636> 실시예 2: 뇌 허혈(뇌졸증)

<637> 본 발명의 Hsp70 유도 화합물을 이용한 개시된 치료의 이점이 뇌졸증에 걸린 설치류 모델에서 평가될 수 있다. 예를 들어 Longa, et al. (Longa, E.Z., Weinstein, P.R., Carlson, S., and Cummins, R. (1989) Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke* 20:84-91)에 기재된 뇌졸증 모델이 사용될 수 있다. .

<638> 쥐(rat)는 케타민으로 마취된 후, 두개강 외 혈관폐쇄(extracranial vascular occlusion)에 의한 경색이 유도되었다. 4-0 나일론 관내강 봉합(intraluminal suture)은 경부 내경동맥(cervical internal carotid artery)에 자리를 잡고 두개강 내로 전진시켜 중앙 대뇌동맥(middle cerebral artery)으로 혈류가 가는 것을 막는다. 외경동맥(external carotid artery)의 모든 분지(branches) 및 내경동맥(internal carotid artery)의 모든 두개강 외(extracranial) 분지를 가로막음으로써 측부 혈류(Collateral blood flow)는 감소된다. 본 발명의 화합물은 경색 유도 바로 전 또는 바로 후에 투약될 수 있다. 투약량은, 예를 들어, 1주일에 한번, 1주일에 세번, 또는 매일, 10 내지 100mg/체중kg 으로 임의의 통상적인 투여의 방법, 예를 들어, 경구로 또는 정맥 내로 투여될 수 있다. 화합물의 효능을 평가하기 위해서 신경결손(Neurologic deficit), 사망률(mortality), 육안병리소견(gross pathology)(경색 크기), 및 조직화학염색(histochemical staining)이 분석될 수 있다. 이것이 매우 민감한 모델이고, 경색 후 3일까지 죽음이 종종 관측되기 때문에, 모델링은 약의 단일 투여만으로 구성될 수 있다.

<639> 실시예 3: 가족성 근위축성 축색경화증(ALS)

<640> ALS의 치료에 있어서 본 발명의 화합물의 효능은 SOD1 유전자이식 마우스 모델을 사용함으로써 설계될 수 있다 (Gurney, M.E., Pu, H., Chiu, A.Y., Dal Canto, M.C., Polchow, C.Y., Alexander, D.D., Caliendo, J., Hentati, A., Kwon, Y.W., and Deng, H.X. (1994) Motor neuron degeneration in mice that express a human CuZn superoxide dismutase mutation. *Science* 264:1772-1775). 인간 CuZn 슈퍼옥사이드 디스뮤타제(SOD)의 돌연변이가 가족성 ALS를 가진 환자에서 발견되었다. 아미노산 93의 글라이신이 알라닌으로 치환된 인간 SOD 유전자의 발현은 유전자이식 마우스 내의 운동뉴런병의 원인이 되었다. 척수에서 운동뉴런이 손실된 결과, 마우스는 마비되었고 5 내지 6개월령에서 죽었다.

<641> 본 발명의 Hsp70 유도 화합물의 효능을 테스트하기 위해서, SOD1 돌연변이(*SOD1*^{G93A})를 가진 유전자이식 마우스를 화합물로 치료했고, 병에 대한 효과가 모니터되었다. 2.5 내지 3개월령의 이 동물에서 증상이 임상적으로 명백하였다. 이 시기에 화합물의 투약이 시작될 수 있다. 투약량은 예를 들어 일주일에 한번 또는 일주일에 세번, 경구 또는 정맥 내로 10 내지 100mg/체중kg으로 투여될 수 있다. 종료점은 운동 기능의 기능적 손상뿐만 아니라 조직학적 변화를 포함한다. 후자의 종료점은 운동뉴런의 변성 및 척수 운동 뉴런 내 신경미세섬유가 풍부한 세포함유물의 외관을 평가하는 뇌 및 척수 조직의 병적변화를 포함한다. 만약 장기 투여가 실시되면, 마우스 생존에 대한 효과가 평가될 수 있다.

<642> 실시예 4: 헌팅턴 병(HD)

<643> 본 발명의 Hsp70 유도 화합물의 이 질병 세팅에 대한 효능을 테스트할 수 있도록 하는HD의 유전자이식 마우스 모델이 존재한다(Mangiarini, L., Sathasivam, K., Seller, M., Cozens, B., Harper, A., Hetherington, C., Lawton, M., Trottier, Y., Lehrach, H., Davies, S.W., and Bates, G.P. (1996) Exon 1 of the HD gene with an expanded CAG repeat is sufficient to cause a progressive neurological phenotype in transgenic mice. *Cell* 87:493-506; Carter, R.J., Lione, L.A., Humby, T., Mangiarini, L., Mahal, A., Bates, G.P., Dunnett, S.B., and Morton, A.J. (1999) Characterization of progressive motor deficits in mice transgenic for the human Huntington's disease mutation. *J. Neuroscience* 19:3248-3257). HD는CAG/풀리클루타민 반복서열(repeat expansion)에 의해 야기된다. 이 유전자이식 마우스(R6/2 유전자이식)는 (CAG)115-(CAG)150 반복서열을 가진 인간 HD 유전자의 5' 말단을 가진다. 이 마우스는 비정상 및 비자발적 움직임, 멀림, 및 간질성 발작을 포함한 HD에 유사한 진행성 신경병리(progressive neurological pathologies)를 나타낸다.

<644> 이 유전자이식 마우스는 대략 8주령일 때 명백한 행동변화를 나타낸다. 빠르게는 5주 내지 6주령에서, 그들은 더욱 섬세한 운동 기술의 부족을 나타낸다. 본 발명의 Hsp70 유도 화합물은 다양한 시기(예를 들어, 5주 내지 6주령의 나이)에 시작하여 체중 kg 당 10 내지 100 mg의 투약량으로 정맥 내 또는 경구 투여에 의해 투여될 수 있다. 화합물은 다수의 다른 투약 스케줄에 따라 투여될 수 있다(예를 들어 일주일에 한번 vs. 일주일에 세번). HD 마우스 내 신경학적 기능의 손실을 막는 화합물의 활성을 평가하기 위해서 스위밍 탱크(swimming tank), 빔워킹(beam walking), 로타로드 장치(rotarod apparatus), 및 풋프린트 테스트(Carter, et al., 1999 참조) 와

같은 하나 이상의 설치류 운동 테스트의 수행이 실시될 수 있다.

<645> 실시예 5: 파킨슨병(PD)

그 질병이 화학적 처리에 의해 유도되는, 두가지의 광범위하게 사용되는 PD 모델이 있다. 이것들은 6-OHDA (Zigmond, M.J. and Stricker, E.M. (1984) Parkinson's disease: studies with an animal model. *Life Sci.* 35:5-18; Sauer, H. and Oertel, W.H. (1994) Progressive degeneration of nigrostriatal dopamine neurons following intrastriatal terminal lesions with 6-hydroxydopamine: a combined retrograde tracing and immunocytochemical study in the rat. *Neuroscience* 59:401-415) 및 MPTP (Langston, J.W., Forno, L.S., Rebert, C.S., and Irwin, I. (1984) Selective nigral toxicity after systemic administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the squirrel monkey. *Brain Res.* 292:390-4) 모델이다. 6-OHDA를 사용한 본 발명의 Hsp70 유도 화합물의 테스트의 예가 기재되어 있다.

<647> PD의 사이트인 흑색질 내 뉴런의 시각화를 용이하게 하기 위해서 짧은 성인 수컷 쥐의 뇌 내의 선조체에 플루오로-골드(FG)를 정위적 주입(stereotactic injection)에 의해 주입하였다. 마취 하에서, 4%의 FG 용액 0.2 μ l가 정위적 주입(시상(矢狀) 봉합과 관상(冠狀) 봉합의 접합점으로부터 1mm 전방, 3mm 측면, 및 경뇌막으로부터 양쪽 선조체 안으로 4.5mm 내면)에 의해 투여되었다. FG 투입 일주일 후, 쥐는 FG 주입과 동일 등위에 뇌의 일면의 선조체 내에 6-OHDA(4 μ l의 염수에 20 μ g 용해됨; Sigma)의 정위적 주입을 받았다. 본 발명의 Hsp70 유도 화합물은 체중 kg 당 10 내지 100 mg의 투약량으로 정맥 내 또는 구강 투여될 수 있다. 이 화합물은 6-OHDA 주입시 또는 6-OHDA 처리 후 얼마간의 시간 후(예를 들어, 2-4 주)에 투여될 수 있다. 6-OHDA 주입 8 내지 16 주 후, 쥐를 죽였다. 이 모델의 종료점은 1) 살아 있는 동안 다양한 시기에 고전적 신경학적 판독(classical neurological read-out)을 사용한 터닝(회전) 행동을 평가함으로써 모니터된 행동 변화이며, 및 2) 죽인 후, 뇌가 제거되었고, 크라이오스테트를 사용하여 얇은 섹션을 만들었고, Zigmond and Stricker (1984)에 기재된 바와 같은 면역조직화학이 실시되었다. 본 발명의 Hsp70 유도 화합물의 효능은 흑색질 도파민성 뉴런(nigral dopaminergic neurons) 손실의 감소뿐만 아니라 회전 행동의 감소에 의해 입증되었다.

<648> 실시예 6: 알츠하이머병(AD)

<649> AD의 몇몇 유전자이식 마우스 모델이 있다. AD 내의 약의 효능을 테스트하기 위해 널리 사용되는 그러한 모델 중 하나는 Holcomb, et al. (Holcomb, L., Gordon, M.N., McGowan, E., Yu, X., Benkovic, S., Jantzen, P., Wright, K., Saad, I., Mueller, R., Morgan, D., Sanders, S., Zehr, C., O'Campo, K., Hardy, J., Prada, C.M., Eckman, C., Younkin, S., Hsiao, K., and Duff, K. (1998) Accelerated Alzheimer-type phenotype in transgenic mice carrying both mutant amyloid precursor protein and presenilin 1 transgenes. *Nature Medicine* 4:97-100)에 의해 기재되었다. 이 모델은 AD와 관련된 두 가지 다른 유전자를 포함한다. 하나는 아밀로이드 전구체 단백질(APP) 내의 돌연변이이다. 돌연변이체 APP (K670N,M671L) 유전자도입 라인인 Tg2576는 초기에 아밀로이드 베타-단백질 레벨을 상승시켰고, 그 후 뇌 내의 세포 외 AD-타입 A 베타-디파짓(deposit)을 발달시킨다. 다른 유전자는 돌연변이된 프레세닐린-1(presenilin-1)(PS1) 유전자이다. Tg2576 및 PS1 돌연변이 PS1M146L 유전자 도입 라인간의 교배에 의해 이종으로 유전자 도입된 자손은 그들의 단일 유전자 도입 Tg2576 마우스보다 더욱 일찍 대뇌 피질 및 해마상 융기 내에 섬유형태로 꾸인 에이-베타(fibrillar A-beta) 디파짓을 큰 수로 발달시킨다.

<650> 본 발명의 Hsp70 유도 화합물은 다양한 시기에 마우스에 투약될 수 있다. 약 투약 시작시 마우스의 나이는 다양 할 수 있다. 예를 들어, 치료 시작 시기는 뇌 디파짓이 처음 탐지될 수 있는 3개월령일 수 있다. 투약량은, 예를 들어 구강 또는 정맥 내 경로로 일주일에 한번 또는 세번, 10 내지 100mg/체중 kg으로 투여될 수 있다. 약 치료의 효과는 미로 테스트시 마우스의 기능을 평가하는 것뿐만 아니라 뇌 내의 AD-타입 디파짓을 측정함으로써 평가될 수 있다.

<651> 실시예 7: 열 충격 단백질 70(Hsp70)의 측정

<652> 혈장 Hsp70은 하우스 내 수정된 프로토콜에 따라서 샌드위치 ELISA 키트(Stressgen Bioreagents Victoria, British Columbia, CANADA)에 의해 측정될 수 있다. 간략하게는, 혈장 표본 내 Hsp70과 Hsp70 표준의 일련의 농도가 항-Hsp70 항체가 코팅된 96-웰 플레이트 상에서 캡쳐되었다. 그 후 캡쳐된 Hsp70는 비오티닐화된 항-Hsp70 항체에 의해 탐지되었고, 그 후 유로퓸-결합된 스트렙타비딘으로 배양되었다. 각 배양 후, 결합되지 않은 물질들은 세척에 의해 제거되었다. 마지막으로, 항체-Hsp70 캠플렉스는 유로퓸의 시간 분해 형광측정법에 의해 측정되었다. Hsp70의 농도는 표준곡선으로부터 계산되었다.

<653> 실시예 8: 자연살상세포 세포독성 활성의 측정

<654> 대상 내 NK 세포 활성을 평가하기 위해서 하기 절차가 사용될 수 있다. 이 절차는 Kantakamalakul W, Jaroenpool J, Pattanapanyasat K. A novel enhanced green fluorescent protein (EGFP)-K562 flow cytometric method for measuring natural killer (NK) cell cytotoxic activity. J Immunol Methods. 2003 Jan 15; 272:189-197를 개조한 것이며, 그 전체 가르침은 본 명세서 내에 참조문헌으로 포함되었다.

<655> 재료 및 방법: 인간 적백혈병성 세포주(Human erythroleukaemic cell line), K562 은 어메리칸 타입 컬쳐 컬렉션(American Type Culture Collection)(CCL-243, American Type Culture Collection, Manassas, VA)으로부터 입수하여, RPMI-1640 배지(Cat#11875-093Gibco Invitrogen Corp, Carlsbad, CA)에서 배양되었고, 37°C, 5% CO₂ 하에서 10%의 열 불활성화 송아지 태아 혈청(Gibco), 2mM의 L-글루타민, 100 μg/ml의 스트렙토마이신 및 100 IU/ml의 페니실린이 보충되었다. K562 세포에 녹색 형광 단백질(green fluorescent protein (eGFP))를 암호화하는 레트로바이러스성(retroviral) 백터가 형질도입되었다. 안정한 세포주는 항생물질인 G418에 의해 선발되었다. 섹션 후, 대략 99.6%의 G418 저항성 세포는 eGFP 포지티브이다.

<656> 대상의 말초혈액 단핵세포(peripheral blood mononuclear cells (PBMCs))는 임상 연구 사이트에 의해 제조되었고, 나트륨 헤파린을 가진 BD배큐테이너 세포 제조 튜브(제품 번호: 362753, Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) 내에 수용되었다.

<657> 1X10⁶ 세포/ml의 농도에서 시작한 효과기 세포(환자의 PBMC) 800μl의 두 배의 일련의 희석물이 네 개의 개별적인 폴리스티렌 12X75-mm 튜브에 담겨졌다. 대수기(Log phase) 성장 타겟 세포(K562/eGFP)는 성장 배지(RPMI-1640)에 의해 1X10⁵ 세포/ml의 농도까지 조절되었고, 그후 타겟 100 μl가 튜브에 첨가되어 효과기/타겟(E/T) 비율 80:1, 40:1, 20:1, 10:1을 제공한다. 효과기 세포 단독 및 타겟 세포 단독이 대조군으로써 사용된다. 모든 튜브는 37°C, 5% CO₂에서 대략 3.5 시간 동안 배양되었다. 1 mg/ml 농도의 프로피디움 요오드화물(PI) 10 μl가 효과기를 포함하는 각각의 튜브와 타겟 대조군 튜브에 첨가되었고, 그 후 실온에서 15분 동안 배양되었다.

<658> FACSCalibur 플로우 사이토미터(flow cytometer)(Becton Dickinson)로 세포독성 활성이 분석되었다. 녹색 및 적색 형광 내 eGFP 및 PI 방출의 대수 증폭뿐만 아니라 포워드 및 사이드 스캐터(FSC/SSC) 시그널의 선형 증폭이 획득된다. 획득을 위한 통문(gating)을 가지고 있지 않은 샘플 튜브 당 1만 이벤트가 분석을 위해 수집되었다. 살아 있는 타겟 세포와 죽은 타겟 세포를 계산하기 위해서 eGFP 대 PI의 2-파라미터 닷-플랏(dot plot)용 데이터 분석이 CELLQuest(Becton Dickinson Biosciences) 소프트웨어를 사용하여 실시되었다. 파편 및 죽은 세포는 포워드 라이트 스캐터(forward light scatter)의 쓰레스홀드(threshold)를 세팅하기 위해 배제되었다.

<659> 실시예 9: HUVEC 세포 이동의 억제

<660> 본 발명의 화합물이 내피 세포 기능에 영향을 주는지 시험하기 위해서, 본 발명의 화합물의 존재 하에서 체외 인간 제대정맥 내피세포(HUVEC) 이동 분석이 실시되었다. HUVEC 세포(통과4)가 12-웰 플레이트 상에서 배양되었고, 6-7% CO₂가 공급된 도립현미경 상의 라이브-셀 이미징 시스템에 의해 저속도촬영 이미징이 실시되었다. 온도는 37°C로 유지되었다. 이미지는 2X 오브젝티브를 사용하여 매 30분마다 106시간 까지 또는 20X 오브젝티브를 사용하여 매 60초마다 30분 동안 촬영되었다. 융합 HUVEC 배양물은 빈 부분(blank area)을 만들기 위해서 유사하게 긁어 내었고, 그 후 처리 없이 HUVEC 배지 내에서 15시간 동안 배양되었다. 각각의 웰에 대한 저속도 촬영 시퀀스로써 이미지화되는 이동 부분(migration areas)이 이동 속도를 표준화/보정하기 위한 기초로써 사용된다. 그 후, 각각의 웰에 대해서 저속도 촬영 시퀀스를 발생시키기 위해서 다른 처리 하에서 세포의 이동이 동시에 이미지화된다. 저속도 촬영 영화는 이동 세포에 의해 커버된 부분을 측정함으로써 더 분석된다. 실험을 하는 동안, HUVEC 세포는 VEGF 및 기본 FGF의 존재에 의해 활성화된다. 본 발명의 화합물(예를 들어 100nM 및 1μM)은 HUVEC 세포의 빈 부분으로의 이동을 완벽하게 막을 것으로 예상되며, 이것은 본 발명의 화합물이 VEGF 및 기본 FGF에 의해 유도된 활성화된 HUVEC 세포의 체외 이동의 잠재적 억제 효과를 지님을 나타낸다.

<661> 상기 처리를 하는 동안 HUVEC 행동을 추적하는 것이 또한 가능하다. HUVEC 세포는 본 발명의 화합물 처리 24시간 후 수축하기 시작할 것으로 예상된다.

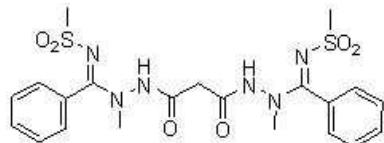
<662> 실시예 10: HUVEC 세포의 증가된 VE-카드헤린 연접(VE-cadherin junctions)

<663> HUVEC 세포 간의 VE-카드헤린 연접을 시험하기 위해서 항-VE-카드헤린 항체를 사용한 면역형광 연구가

시행되었다. HUVEC 세포는 DMSO 또는 본 발명의 화합물(예를 들어, 10, 100 및 1,000nM)로 24시간 동안 처리되었고 이뮤노스테이닝을 위해 고정되었다. 모든 처리시 DMSO 농도는 1:100이다. 면역형광 시그널을 증가시키기 위해서, 세포는 2 가지 다클론성 항-인간 VE-카헤드린 Abs의 혼합물로 염색된 후 형광성 제 2 항체의 혼합물로 염색되었다. 본 발명의 화합물을 가지고, DMSO 처리된 배양물과 비교하여 VE-카헤드린 염색이 세포-세포 연접 부위에서는 특히 강력할 것이지만, 비-접촉 부위는 그렇지 않을 것으로 예상된다. 본 발명의 화합물은 연접에서의 VE-카헤드린 분자의 축적의 유도를 통한 것과 마찬가지로 활성화된 인간 내피세포의 세포-세포 연접의 어셈블리를 증가시킬 것으로 예상된다. 이 효과는 세포의 제한된 운동성 및 내피의 투과성의 감소를 가져올 수 있고, 그 결과 세포 이동 억제 및 본 발명의 화합물의 잠재적 항신생혈관 생성 효과에 기여한다

실시예 11. 본 발명의 화합물의 합성

A. N'1,N'3-비스(메탄술론이미노(페닐)메틸)-N'1,N'3-디메틸말로노하이드라지드(화합물 67)의 합성



플라스크를 디클로로메탄(10mL), N-(메틸술포닐)벤즈이미도일 클로라이드(188 mg; 1.1 mmol), N'1,N'3-디메틸말로노하이드라지드(88 mg; 0.55 mmol), 및 디이소프로필에틸아민(0.5 mL)으로 채우고, 그 용액을 밤새 교반시켰다. 그 후 그 용액을 1N의 NH₄Cl로 세척하였고, 생성물을 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 N'1,N'3-비스(메탄술폰이미노(페닐)메틸)-N'1,N'3-디메틸말로노하이드라지드(138mg)를 백색 폼(foam)으로 써 수득하였다. C₂₁H₂₆N₆O₆S₂에 대한 ESMS 계산값 522.1; 발견값: 523.2 (M+1).

N-(메틸술포닐)벤즈이미도일 클로라이드의 합성

플라스크에 N-메탄솔폰아미도 벤즈아미드(1.0 g; 5 mmol) 포스포러스 웜타클로라이드(1 g) 및 클로로벤젠(20 mL)을 채우고, 그 용액을 환류 하에 한 시간 동안 가열시켰다. 생성물을 컬럼크로마토그래피를 사용하여 정제하여 N-(메틸솔포닐)벤즈이미도일 클로라이드(256mg)을 수득하였다.

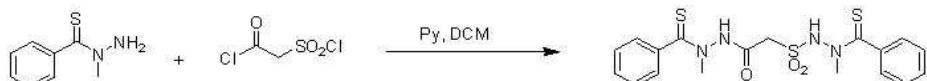
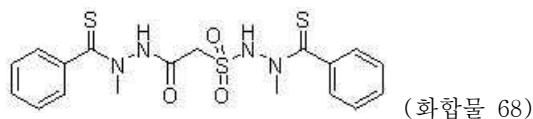
N¹,N³-디메틸말로노하이드라지드의 합성

플라스크를 하기 단계에서 수득한 조 N'1,N'3-디카르복시벤질옥시-N'1,N'3-디메틸말로노-하이드라이드, 메탄올, 탄소상 10% 팔라듐으로 채우고, 수소 환경 하에 두고 밤새 교반시켰다. 혼탁액을 셀라이트를 통해서 여과시켰고 건조될 때까지 증발시켜서 N'1,N'3-디메틸말로노하이드라지드(2.4 g; 15 mmol)를 수득하였다.

N'1,N'3-디카르복시벤질옥시-N'1,N'3-디메틸말로노하이드라지드의 합성

플라스크를 벤질 1-메틸하이드라진카르복실레이트(9.0g; 50 mmol), 말론산(2.5g; 25 mmol), 디클로로메탄(50 mL), 및 1-에틸-3-(3'-디메틸아미노프로필)카르보디이미드(10g; 5.25 mmol)로 채우고, 그 용액을 한 시간 동안 교반시켰다. 유기용액을 포화 암모늄 클로라이드로 세척하였고, 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N'1,N'3-디카르복시벤질옥시-N'1,N'3-디메틸말로노하이드라지드(15mmol)를 수득하였다.

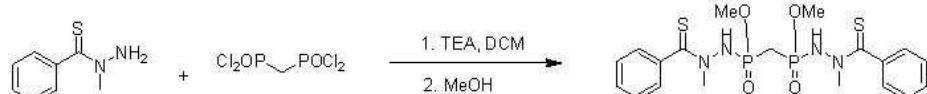
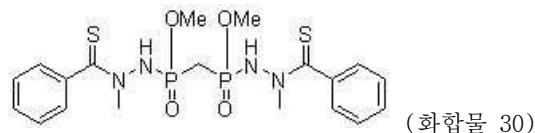
B. N'-메틸-2-(2-메틸-2-(페닐카르보노티오닐)하이드라지닐)-2-옥소-N'-(페닐카르보노티오닐)에탄술포노하이드라지드(화합물 68)의 합성



DCM(20mℓ) 및 피리딘(1mℓ) 내 N-메틸벤조티오하이드라지드(10 mmol)의 0 °C 용액에 2-(클로로술포닐)아세틸 클로라이드(5mmol)를 적가하였다. 물(20mℓ)에 븂기 전에 혼합물을 실온에서 2시간 동안 두었다. 유기층이 분리되어, 건조되고 중발도업고 결과 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 68을 황색의 고체(0.8 g)로

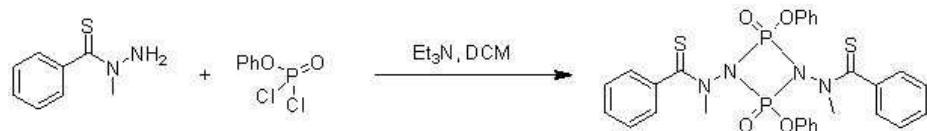
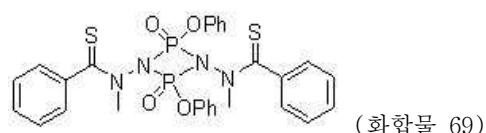
수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.5 (m, 1H), 7.4 (m, 10H), 4.4 (m, 1H), 3.4-3.8 (m, 8H) ppm; $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_3$ 에 대한 ESMS 계산값: 436.1; 발견값: 437.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

<678> C. 디메틸 N,N'-메틸렌비스(N'-메틸-N'-(페닐카르보노티오닐)-포스포노하이드라지드(화합물 30)의 합성



<681> DCM (20ml) 및 TEA(1ml) 내 N-메틸벤조티오하이드라지드(18 mmol)의 0°C 용액에 메틸렌디포스포닉 디클로라이드(9 mmol)를 적가하였다. 무수 메탄올(2 ml)을 첨가하기 전에 혼합물을 실온에 2시간 동안 두었고, 실온에서 하루 동안 교반시켰다. 혼합물은 농축되었고 EtOAc(10ml) 및 물(10ml)에 배분되었고; 유기층을 분리, 건조 및 증발시키고 결과 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 30을 황색의 기름(0.20g)으로 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.5 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 10H), 3.6-4.0 (m, 6H), 3.3-3.6 (m, 8H) ppm; $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{P}_2\text{S}_2$ 에 대한 ESMS 계산값: 500.1; 발견값: 501.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

<682> D. 화합물 69의 합성

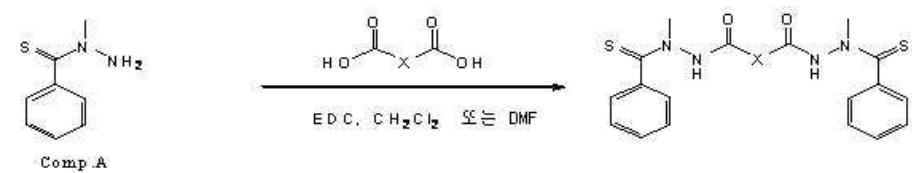


<685> DCM(20ml) 내 N-메틸벤조티오하이드라지드(10mmol)의 0°C 용액에 페닐 포스포로디클로리레이트(5mmol)를 적가하였다. 물(20ml)에 끓기 전에 혼합물을 실온에서 2시간 동안 두었다. 유기층을 분리, 건조 및 증발시키고, 결과 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 69(0.8 g)를 황색 고체로 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.6 (m, 4H), 7.2-7.5 (m, 16H), 3.3-3.6 (m, 6H) ppm; $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{P}_2\text{S}_2$ 에 대한 ESMS 계산값 608.1; 발견값: 609.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

<686> E. 화합물 70 및 71의 합성

<687> 화합물 70 및 71이 도식 A에 기재된 바와 같이 제조되었다 :

<688> 도식 A

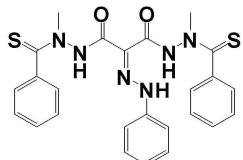


<689>

<690> DMF 또는 DCM(10ml) 내 Comp. A(335 mg, 2.0 mmol) 및 디카르복실산(1.0mmol)의 용액에 EDC(480mg, 2.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 12 시간 동안 교반되었다. 완료는 TLC에 의해 판단되었다. 반응 혼합물은 DCM(25

ml)으로 희석되었고 물과 염수로 세척시켰다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고 여과시켰다. 용매 제거 후, 생성물은 크로마토그래피 컬럼으로 정제되었다.

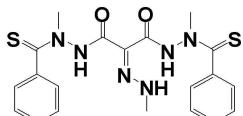
<691> N'1,N'3-디메틸-N'1,N'3-디(페닐카르보노티오닐)-2-(2-페닐하이드라조노)-말로노하이드라지드(화합물 70)



<692>

<693> C₂₅H₂₄N₆O₂S₂에 대한 ESMS 계산값: 504.14; 발견값: 505.2 (M+H)⁺.

<694> N'1,N'3-디메틸-2-(2-메틸하이드라조노)-N'1,N'3-디(페닐카르보노티오닐)-말로노하이드라지드(화합물 71)



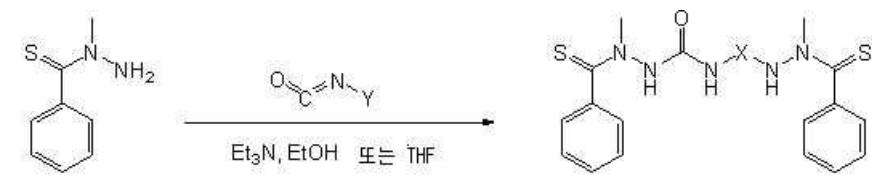
<695>

<696> C₂₀H₂₂N₆O₂S₂에 대한 ESMS 계산값: 442.12; 발견값: 443.3 (M+H)⁺.

<697> F. 2-메틸-N-(2-메틸-2-(페닐카르보노티오닐)하이드라지닐슬포닐)-2-(페닐카르보노티오닐)하이드라진카르복스아미드(화합물 72)의 합성

<698> 화합물 72가 도식 B에 기재된 바와 같이 제조되었다.

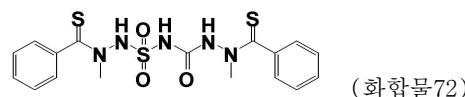
<699> 도식 B



Comp. A

<700>

<701> THF 또는 EtOH(15ml) 내 comp. A(335mg, 2.0 mmol) 및 이소시아네이트 화합물(1.0mmol)의 용액에 Et₃N(300mg, 3.0 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 12 시간 동안 교반되었다. 완료는 TLC에 의해 판단되었다. 반응 혼합물은 진공 하에서 농축되었고, 잔여물은 DCM (25ml)으로 희석되었고 물과 염수로 세척되었다. 유기층은 MgSO₄로 건조되었고 여과되었다. 용매 제거 후, 생성물은 크로마토그래피 컬럼으로 정제되었다.



<702>

<703> C₁₇H₁₉N₅O₃S₃에 대한 ESMS 계산값: 437.07; 발견값: 438.1 (M+H)⁺.

<704> 실시예 12: 테스트된 화합물에 의한 Hsp70 유도

<705> Hsp70 RNA 유도를 유도하는 본 발명의 화합물의 능력이 정량 PCR 분석에 의해 검사되었다. Ramos B 세포는 각 화합물 500nM로 6시간 동안 처리되었고, RNA가 세포로부터 분리되었다. 정량 PCR은 다음에 기술된 바와 같이 실시되었다:

<706> 정량 PCR에 관한 상세사항은 다음과 같다:

<707> 각 샘플로부터 얻은 RNA 500ng이 iScript cDNA 합성키트(Biorad, Cat# 170-8891)을 사용한 cDNA 합성에 사용되었다. 표준 프로토콜을 사용하여 iCycler 기계(Biorad) 내에서 정량 PCR을 실시하기 위해서 cDNA 혼합물 1μl가 iQ SYBR 그린 슈퍼믹스(Biorad, Cat# 170-8882)와 함께 사용되었다. 각 샘플/시간 포인트에 대한 QPCR이 중복

하여 실시되었다. 다음의 유도성 인간 Hsp70 용 프라이머와 gapdh가 사용되었다:

<708> Hsp70-F3 5`-AAG-GAC-ATC-AGC-CAG-AAC-AAG-CG-3'

<709> Hsp70-R3 5`-AAG-AAG-TCC-TGC-AGC-AGC-TTC-TGC-3'

<710> Gapdh-F2 5`-AAG-GTC-GGA-GTC-AAC-GGA-TTT-GGT-3`

<711> Gapdh-R2 5`-CAT-GGT-TCA-CAC-CCA-TGA-CGA-ACA-3'

<712> Ct 값이 iCycler 프로그램에서 얻어졌고, gapdh 발현과 관련한 타겟의 양을 결정하기 위한 식 ($2^{-\Delta \Delta C_T}$)에 사용되었다. 이것은 Hsp70의 절대 발현을 각 샘플 내 gapdh의 상응하는 레벨과 비교하는 것이다. 중복 웨일은 평균을 내었다. N-말로닐-비스(N'-메틸-N'티오벤조일하이드라지드)(화합물 B)의 Hsp70 유도량은 100%로 설정되었고, 본 발명의 화합물에 의한 Hsp70의 유도 퍼센트는 100%에 대해 결정되었다.

<713> Hsp70 RNA 유도를 유도하는 정량 PCR 분석에 의한 본 발명의 화합물의 능력은 하기 표에 리스트되어 있다.

화합물 번호	화합물 B에 대한 유도 %	DMSO에 대한 폴드 유도
67	0.75	1.87
68	11.78	29.27
30	0.34	0.85
33	0.14	0.35
71	17.59	46.88

<715> 본 명세서 내에 참조문헌으로써 명백하게 포함되지 않은 본 명세서 내에 인용한 모든 간행물의 관련 가르침은 그 전체가 본 명세서 내에 참조문헌으로써 포함된다. 본 발명이 그 바람직한 실시예를 참조하여 특히 설명되고 기재되어 있지만, 첨부된 청구항에 의해 포함되는 발명의 범위를 벗어나지 않고 그 형태 및 상세사항에 다양한 변형을 가할 수 있다는 것을 이 기술분야의 당업자라면 이해할 것이다.

도면의 간단한 설명

<613> 도 1 은 택솔®(Taxol®(파클리탁셀))의 구조이다.

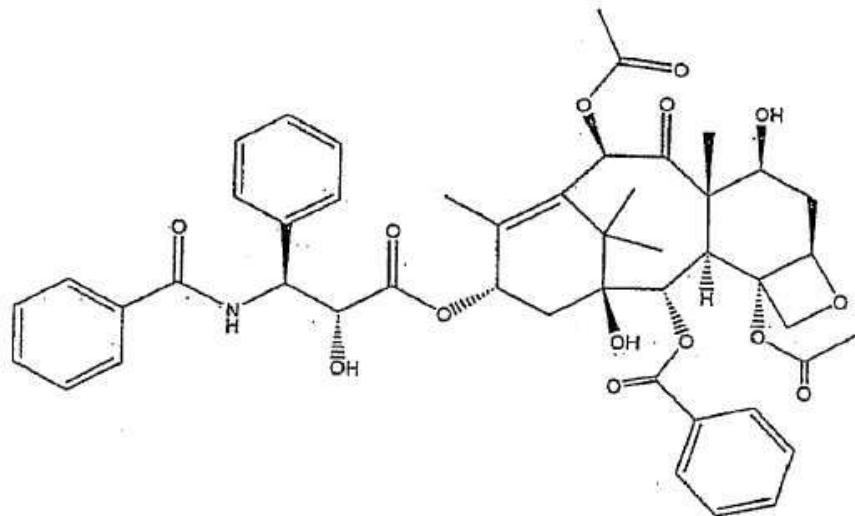
<614> 도 2는 택소티어®(Taxotere®(도세탁셀))의 구조이다.

<615> 도 3 내지 23은 각각 특정 택솔® 유사물의 구조를 도시한 것이다.

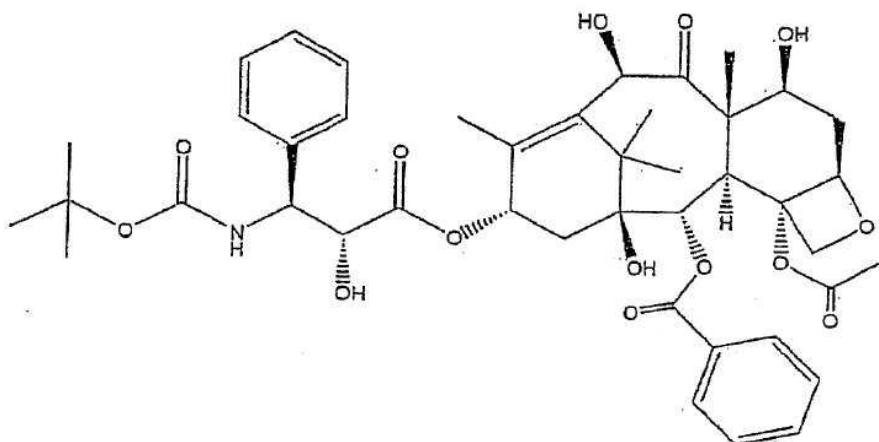
<616> 도 24는 폴리머 백본에 부착된 택솔® 유사물기를 포함하는 폴리머의 구조이다. 상기 폴리머는 도시된 세 개의 단량체의 3량체이다.

도면

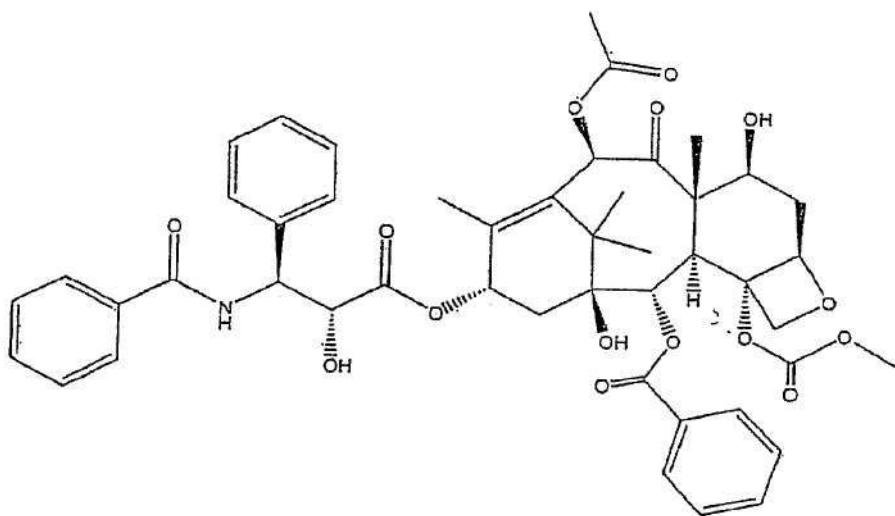
도면1



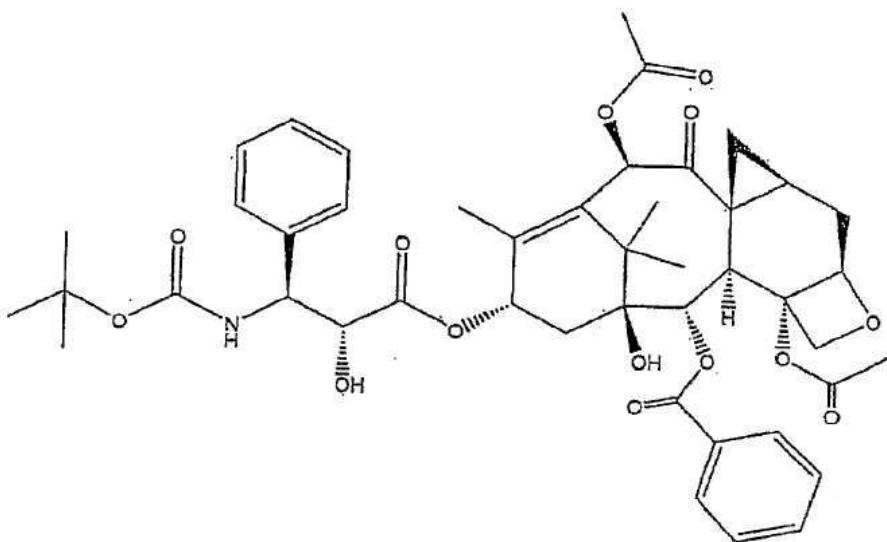
도면2



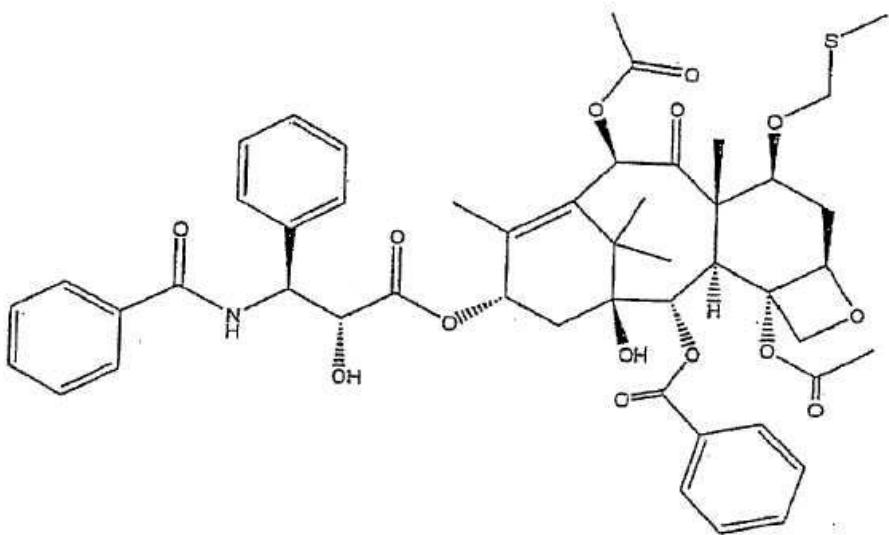
도면3



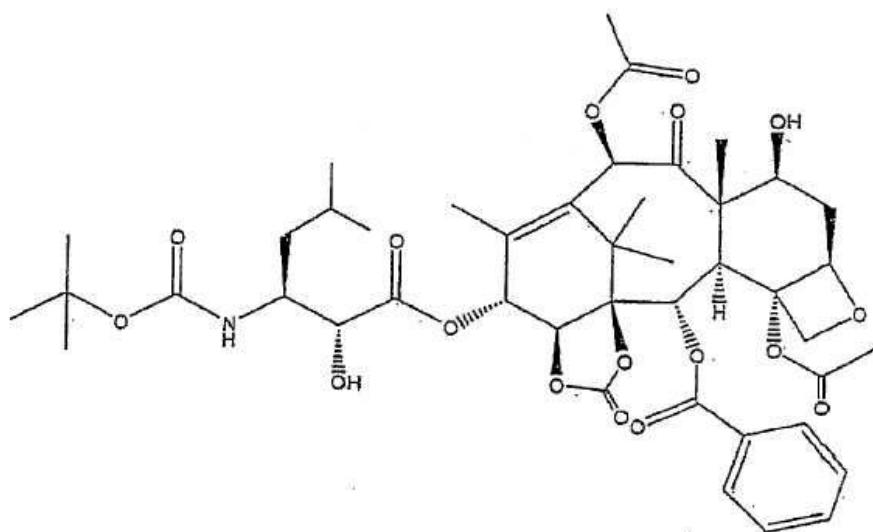
도면4



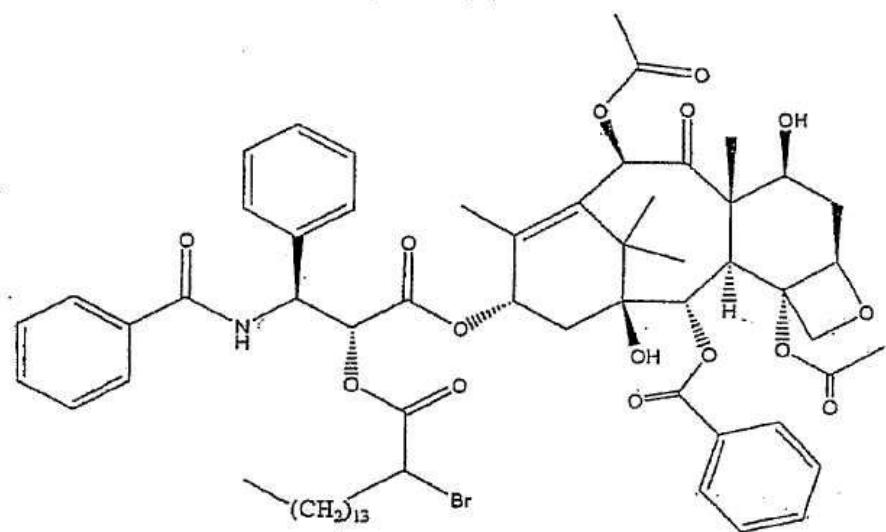
도면5



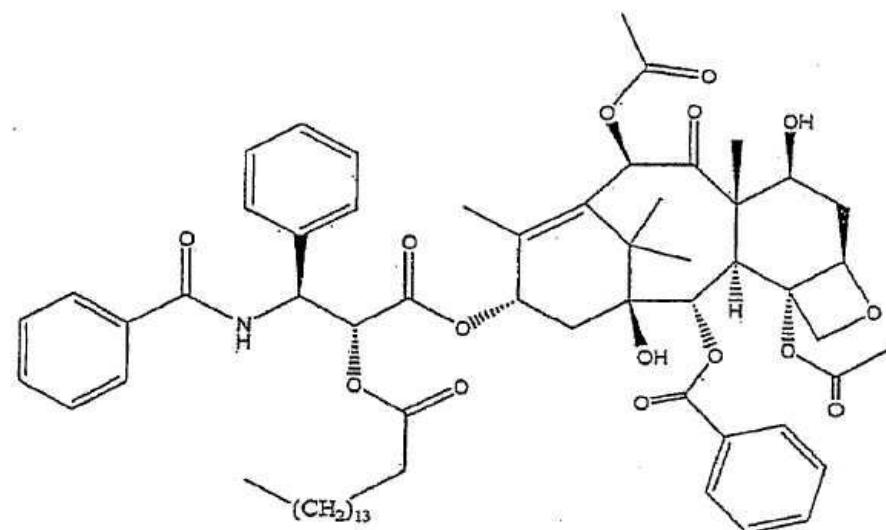
도면6



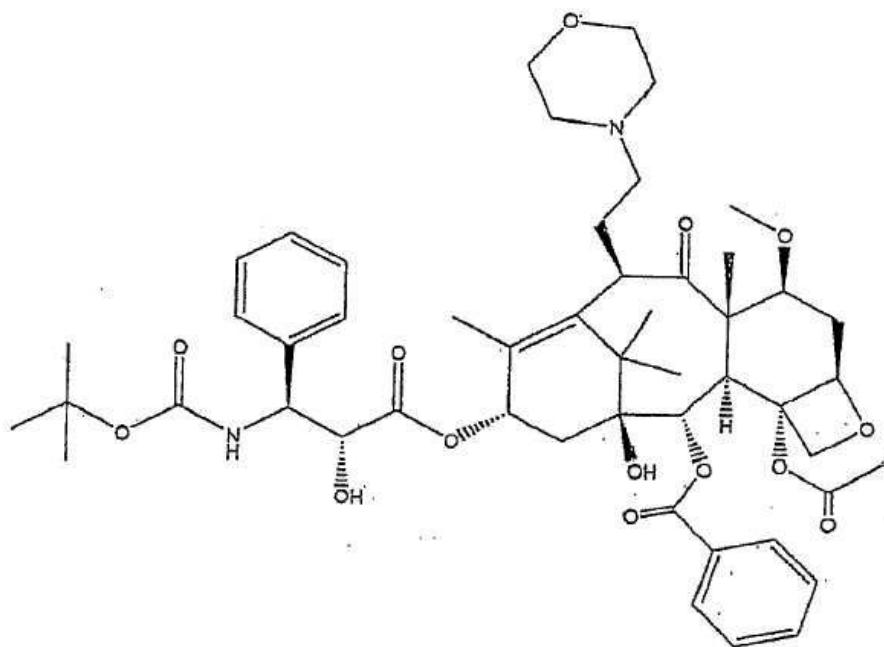
도면7



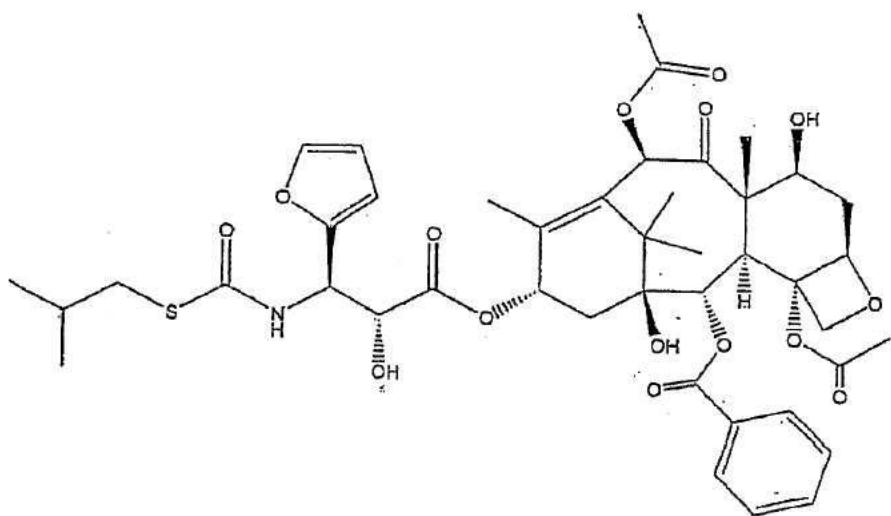
도면8



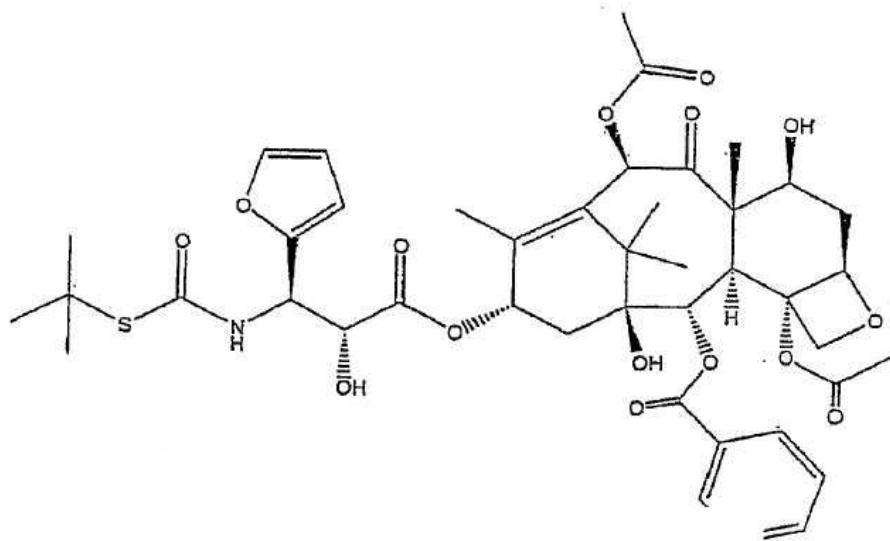
도면9



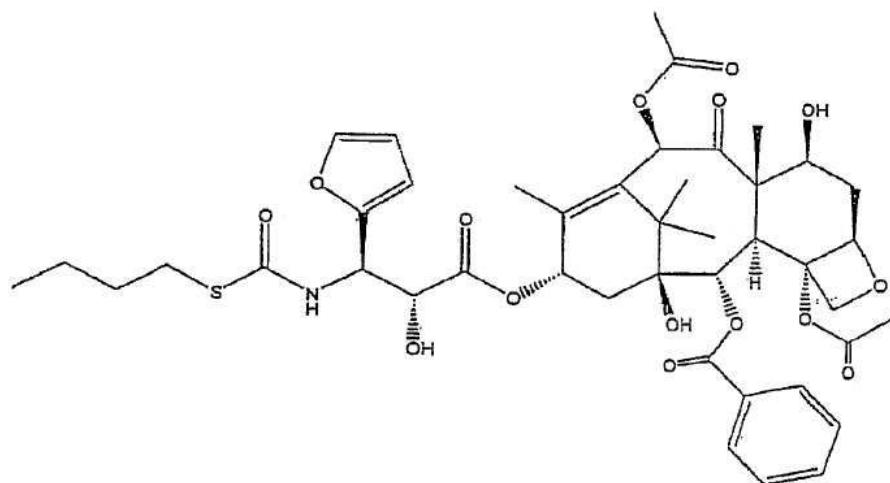
도면10



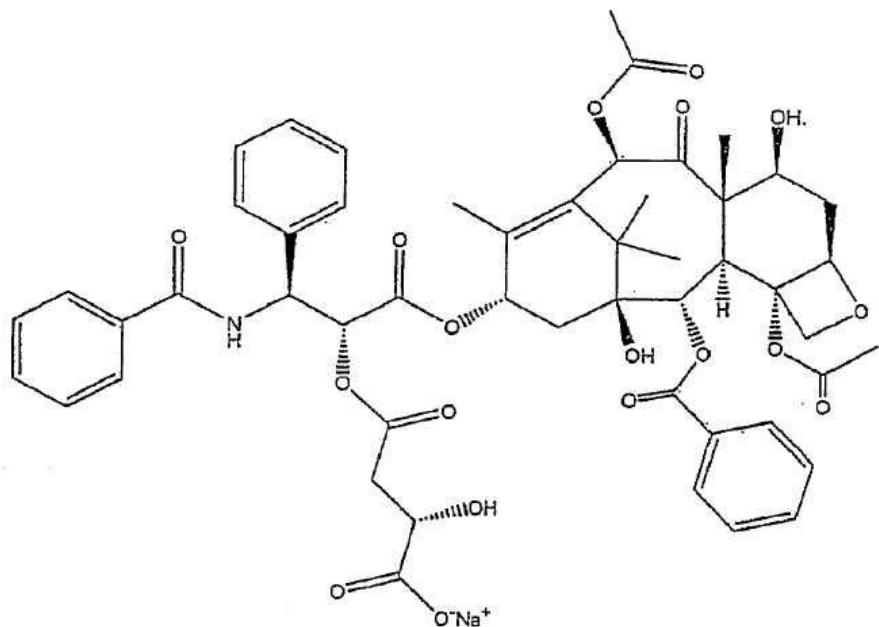
도면11



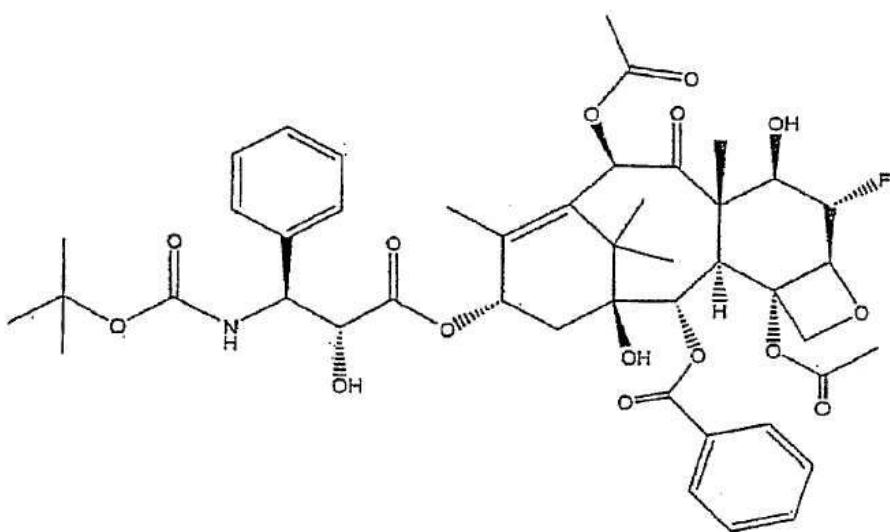
도면12



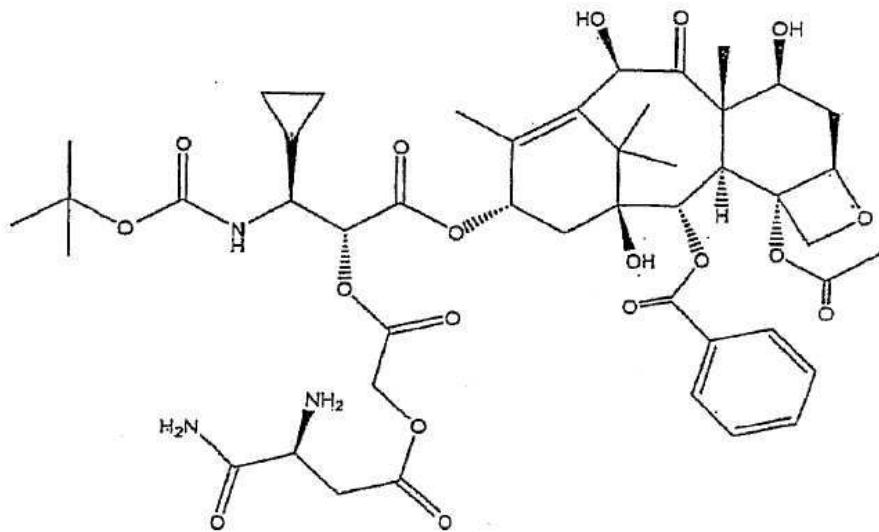
도면13



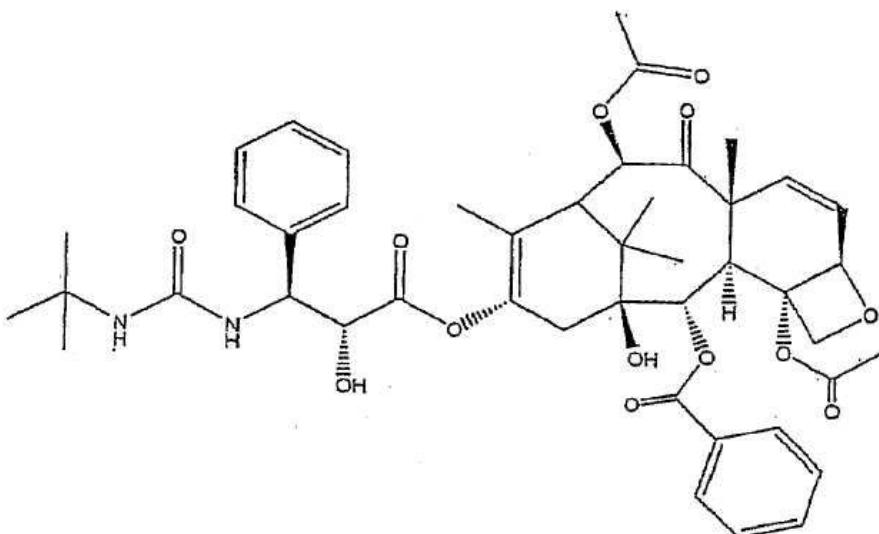
도면14



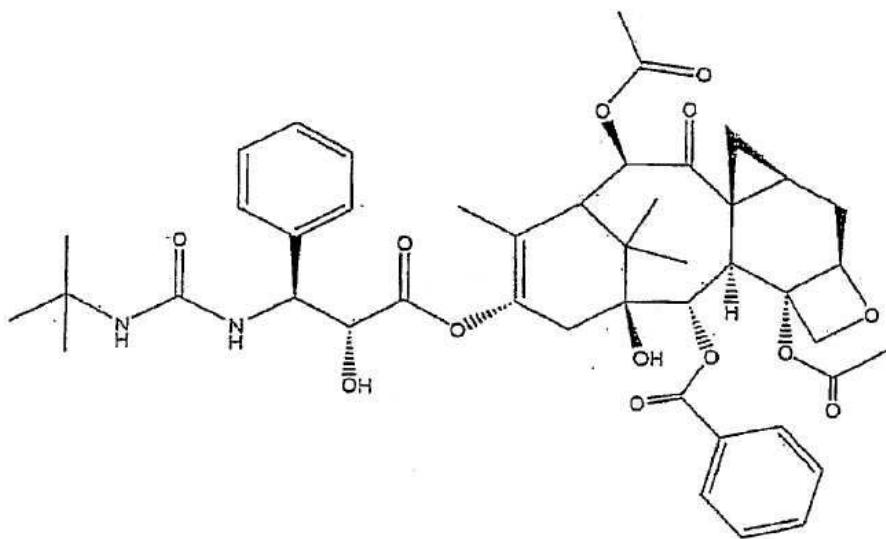
도면15



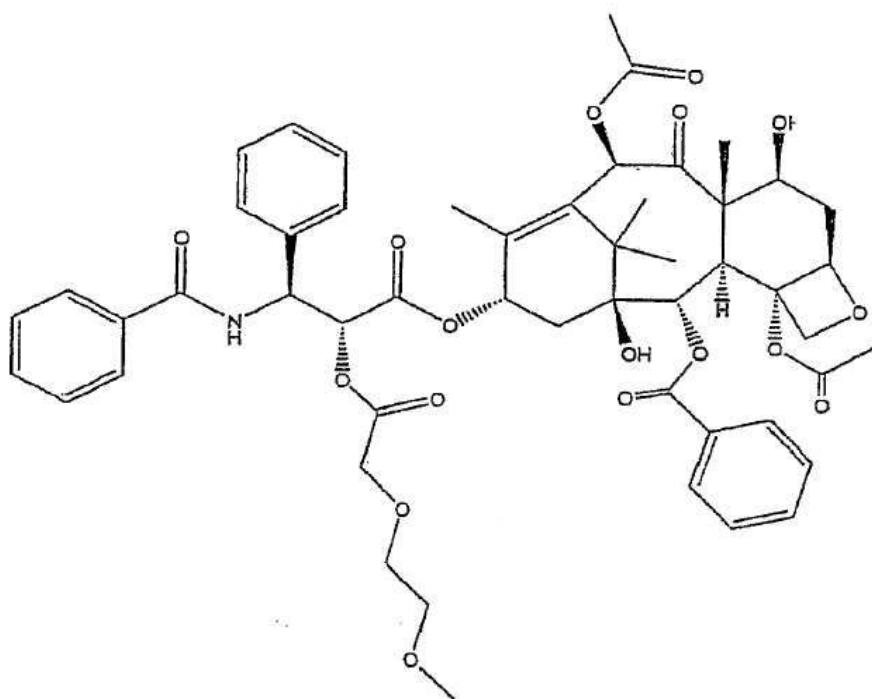
도면16



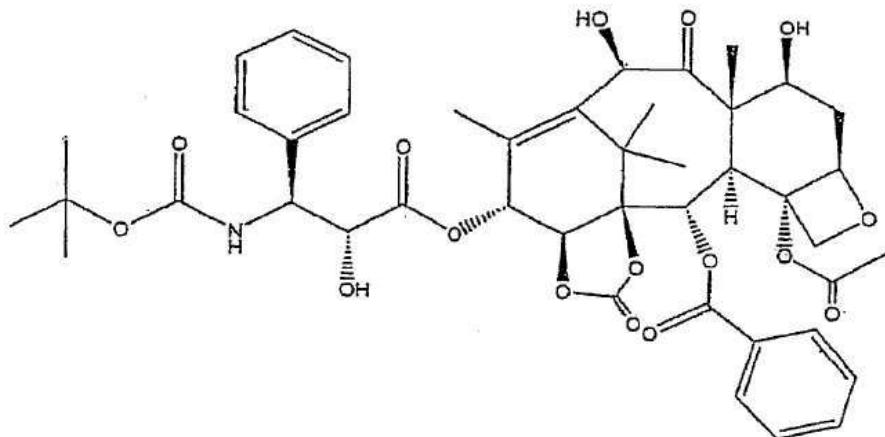
도면17



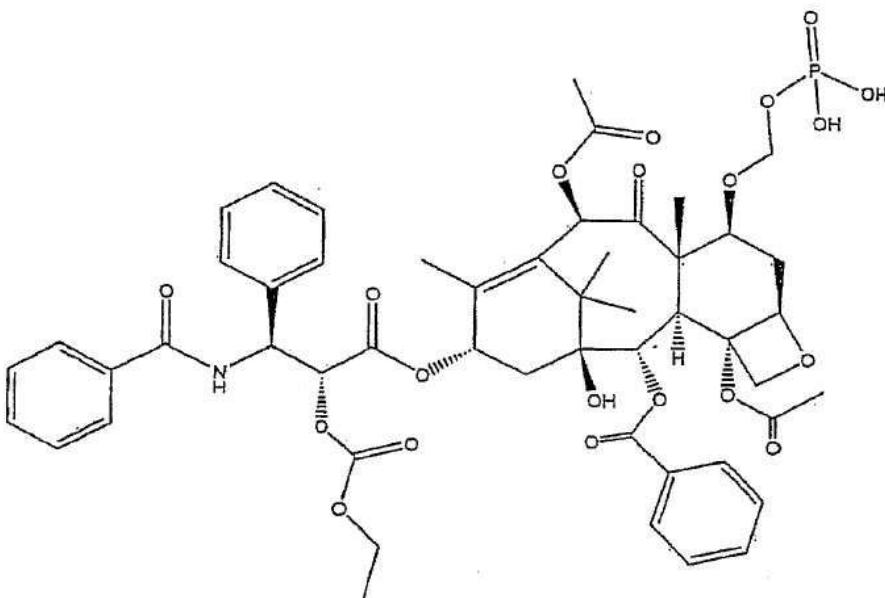
도면18



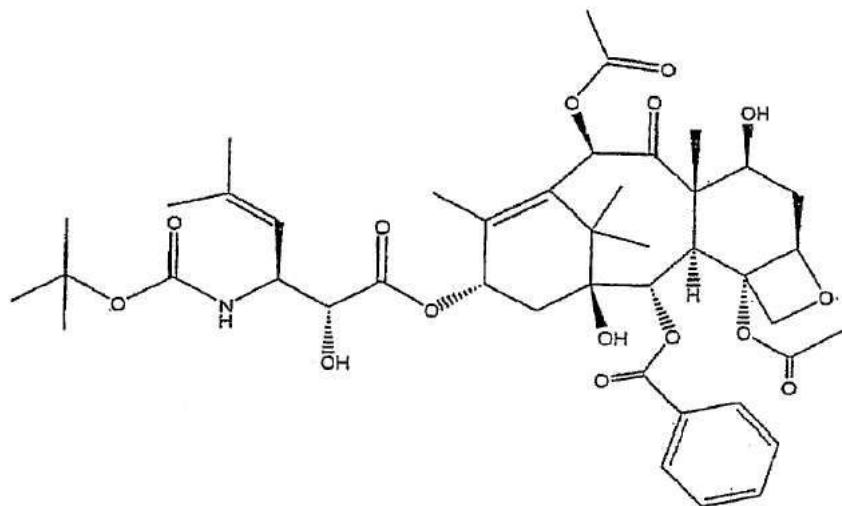
도면19



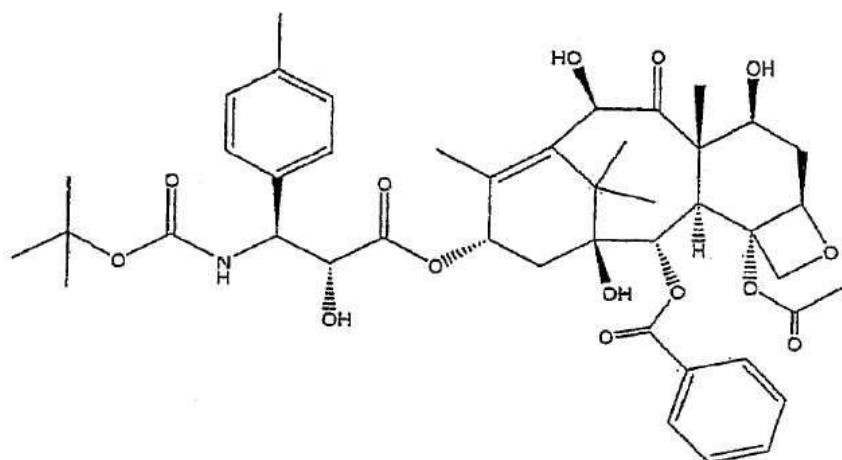
도면20



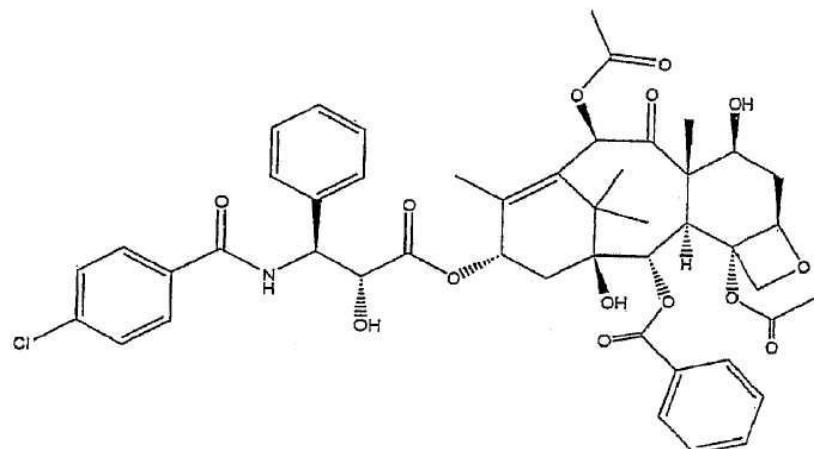
도면21



도면22



도면23



도면24

