(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0108879
(43) 공개일자 2015년09월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/18 (2006.01) *A61K 31/341* (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/18 (2013.01)
A61K 31/341 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7022200
(22) 출원일자(국제) 2014년01월17일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2015년08월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/012089
(87) 국제공개번호 WO 2014/113700
국제공개일자 2014년07월24일
(30) 우선권주장
61/754,237 2013년01월18일 미국(US)
61/782,781 2013년03월14일 미국(US)

(71) 출원인
카르디옥실 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 노쓰캐롤라이나 27517 채플 힐 롤리 로드 1450 스위트 212 익스체인지 이스트
(72) 발명자
칼리쉬 빈센트 제이콥
미국 메릴랜드주 21401 아나폴리스 두보이스 로드 344
리어든 존
미국 노스캐롤라이나주 27517 채플 힐 익스체인지 이스트 롤리 로드 1450 스위트 2012
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 71 항

(54) 발명의 명칭 **니트록실 공여체를 포함하는 약제학적 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 *N*-치환된 하이드록실아민 유도체를 포함하는 니트록실 제공 약제학적 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 심혈관 질환(예를 들면, 심부전)을 치료하는데 매우 효과가 있고, 적합한 독물학적 프로파일을 갖고, 정맥내 또는 경구 투여를 위해 충분히 안정하다.

(52) CPC특허분류
A61K 47/40 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
C07C 317/14 (2013.01)
C07D 307/64 (2013.01)
(72) 발명자
브룩필드 프레더릭 아서
영국 오엑스14 4알제트 아빙턴 옥스퍼드셔 밀턴 파크 이노베이션 드라이브 114
코트니 스티븐 마틴
영국 오엑스14 4알제트 아빙턴 옥스퍼드셔 밀턴 파크 이노베이션 드라이브 114
프로스트 리사 마리
영국 오엑스14 4알제트 아빙턴 옥스퍼드셔 밀턴 파크 이노베이션 드라이브 114
토스카노 존 피.
미국 메릴랜드주 21057 글렌 암 트리 팜 코트 18

명 세 서

청구범위

청구항 1

사람 환자에게 니트록실 공여체 조성물을 투여함을 포함하는, 심부전의 치료 방법으로서, 상기 조성물은, 실시예 2에 기재된 절차에 의해 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 10분 초과의 반감기를 갖는 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 사이클로덱스트린을 포함하는, 심부전의 치료 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 실시예 2에 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 약 12분 내지 약 85분의 반감기를 갖는, 심부전의 치료 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 실시예 2에 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 약 25분 내지 약 75분의 반감기를 갖는, 심부전의 치료 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 실시예 2에 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 95분 미만의 반감기를 갖는, 심부전의 치료 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사이클로덱스트린이 사이클로덱스트린 분자당 6 또는 7개의 설포-*n*-부틸 에테르 그룹을 갖는 β-사이클로덱스트린의 설포-*n*-부틸 에테르 유도체인, 심부전의 치료 방법.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사이클로덱스트린이 캡티솔(CAPTISOL®)인, 심부전의 치료 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비가 약 0.02:1 내지 약 2:1인, 심부전의 치료 방법.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비가 약 0.05:1 내지 약 1.5:1인, 심부전의 치료 방법.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비가 약 0.5:1 내지 약 1:1인, 심부전의 치료 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 비경구 투여에 적합한, 심부전의 치료 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 조성물이 정맥내 투여에 적합한, 심부전의 치료 방법.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 상기 조성물이 약 4 내지 약 6의 pH에서 제형화되는, 심부전의 치료 방법.

청구항 13

제10항 또는 제11항에 있어서, 상기 조성물이 약 5 내지 약 6의 pH에서 제형화되는, 심부전의 치료 방법.

청구항 14

제10항 또는 제11항에 있어서, 상기 조성물이 약 5.5 내지 약 6의 pH에서 제형화되는, 심부전의 치료 방법.

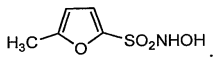
청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 심부전이 급성 비대상성 심부전(acute decompensated heart failure)인, 심부전의 치료 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 화학식 1의 화합물인, 심부전의 치료 방법:

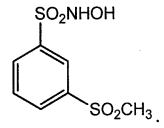
화학식 1



청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 화학식 2의 화합물인, 심부전의 치료 방법:

화학식 2



청구항 18

실시예 2에서 기재된 절차에 의해 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 10분 초과의 반감기를 갖는 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체를 포함하는 니트록실 공여체 조성물을 사람 환자에게 투여함을 포함하는, 심부전의 치료 방법으로서, 상기 조성물은 약 5 내지 약 6.5의 pH에서 비경구로 투여되는, 심부전의 치료 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 조성물이 정맥내로 투여되는, 심부전의 치료 방법.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 상기 조성물이 약 5.5 내지 약 6의 pH에서 투여되는, 심부전의 치료 방법.

청구항 21

제18항 또는 제19항에 있어서, 상기 조성물이 약 6의 pH에서 투여되는, 심부전의 치료 방법.

청구항 22

제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 실시예 2에서 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 약 12분 내지 약 85분의 반감기를 갖는, 심부전의 치료 방법.

청구항 23

제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 실시예 2에서 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 약 25분 내지 약 75분의 반감기를 갖는, 심부전의 치료 방법.

청구항 24

제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 실시예 2에서 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 95분 미만의 반감기를 갖는, 심부전의 치료 방법.

청구항 25

제18항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 안정화제를 추가로 포함하는, 심부전의 치료 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 안정화제가 사이클로덱스트린인, 심부전의 치료 방법.

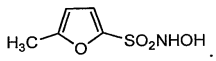
청구항 27

제26항에 있어서, 상기 사이클로덱스트린이 β-사이클로덱스트린인, 심부전의 치료 방법.

청구항 28

제18항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 화학식 1의 화합물인, 심부전의 치료 방법:

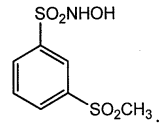
화학식 1



청구항 29

제18항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 화학식 2의 화합물인, 심부전의 치료 방법:

화학식 2



청구항 30

실시예 2에 기재된 절차에 의해 pH 7.4의 사람 혈장, 및 수성 완충제에서 측정될 때 10분 초과의 반감기를 갖는 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 약 5 내지 약 6의 pH를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 수성 완충제가 상기 조성물에 약 5.5 내지 약 6.2의 pH를 제공하는, 약제학적 조성물.

청구항 32

제30항에 있어서, 상기 수성 완충제가 상기 조성물에 약 6의 pH를 제공하는, 약제학적 조성물.

청구항 33

제30항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 완충제가 포스페이트 또는 아세테이트 완충제인, 약제학적 조성물.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 완충제가 인산칼륨 완충제인, 약제학적 조성물.

청구항 35

제33항에 있어서, 상기 완충제가 아세트산칼륨 완충제인, 약제학적 조성물.

청구항 36

제30항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 안정화제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 안정화제가 사이클로덱스트린인, 약제학적 조성물.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 사이클로덱스트린이 사이클로덱스트린 분자당 6 또는 7개의 설포-*n*-부틸 에테르 그룹을 갖는 β-사이클로덱스트린의 설포-*n*-부틸 에테르 유도체인, 약제학적 조성물.

청구항 39

제37항 또는 제38항에 있어서, 상기 사이클로덱스트린이 캡티솔인, 약제학적 조성물.

청구항 40

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물에 존재하는 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비가 약 0.02:1 내지 약 2:1인, 약제학적 조성물.

청구항 41

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물에 존재하는 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비가 약 0.05:1 내지 약 1.5:1인, 약제학적 조성물.

청구항 42

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물에 존재하는 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비가 약 0.5:1 내지 약 1:1인, 약제학적 조성물.

청구항 43

제30항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 실시예 2에서 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 약 12분 내지 약 85분의 반감기를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 44

제30항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 실시예 2에서 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 약 25분 내지 약 75분의 반감기를 갖는, 약제학적 조성물.

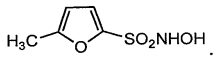
청구항 45

제30항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 실시예 2에서 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 95분 미만의 반감기를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 46

제30항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 화학식 1의 화합물인, 약제학적 조성물:

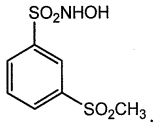
화학식 1



청구항 47

제30항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 화학식 2의 화합물인, 약제학적 조성물:

화학식 2



청구항 48

(i) 실시예 2에서 기재된 절차에 의해 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 10분 초과의 반감기를 갖는 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 (ii) 사이클로덱스트린을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 실시예 2에서 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 약 12분 내지 약 85분의 반감기를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 50

제48항에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 실시예 2에서 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 약 25분 내지 약 75분의 반감기를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 51

제48항에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 실시예 2에서 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 95분 미만의 반감기를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 52

제48항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사이클로덱스트린이 사이클로덱스트린 분자당 6 또는 7개의 설포-*n*-부틸 에테르 그룹을 갖는 β-사이클로덱스트린의 설포-*n*-부틸 에테르 유도체인, 약제학적 조성물.

청구항 53

제48항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사이클로덱스트린이 캡티솔인, 약제학적 조성물.

청구항 54

제48항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물에 존재하는 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비가 약 0.02:1 내지 약 2:1인, 약제학적 조성물.

청구항 55

제48항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물에 존재하는 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비가 약 0.05:1 내지 약 1.5:1인, 약제학적 조성물.

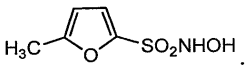
청구항 56

제48항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물에 존재하는 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비가 약 0.5:1 내지 약 1:1인, 약제학적 조성물.

청구항 57

제48항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 화학식 1의 화합물인, 약제학적 조성물:

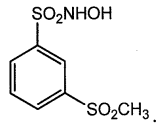
화학식 1



청구항 58

제48항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 화학식 2의 화합물인, 약제학적 조성물:

화학식 2



청구항 59

실시예 2에서 기재된 절차에 의해 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 10분 초과의 반감기를 갖는 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체, 및 사이클로덱스트린을 포함하는 혼합물로서, 상기 조성물에 존재하는 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비는 약 0.02:1 내지 약 2:1인, 혼합물.

청구항 60

제59항에 있어서, 동결건조에 의해 형성된, 혼합물.

청구항 61

제59항 또는 제60항에 있어서, 상기 조성물에 존재하는 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비가 약 0.05:1 내지 약 1.5:1인, 혼합물.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 조성물에 존재하는 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비가 약 0.5:1 내지 약 1:1인, 혼합물.

청구항 63

제59항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 완충제를 추가로 포함하는, 혼합물.

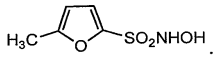
청구항 64

제63항에 있어서, 상기 완충제가 아세트산칼륨인, 혼합물.

청구항 65

제59항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 화학식 1의 화합물인, 혼합물:

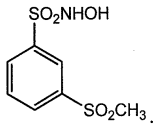
화학식 1



청구항 66

제59항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 화학식 2의 화합물인, 혼합물:

화학식 2



청구항 67

심혈관 질환을 치료하는데 유용한 약제의 제조를 위한 제30항 내지 제58항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 용도.

청구항 68

심부전을 치료하는데 유용한 약제의 제조를 위한 제30항 내지 제58항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 용도.

청구항 69

급성 비대상성 심부전을 치료하는데 유용한 약제의 제조를 위한 제30항 내지 제58항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 용도.

청구항 70

제30항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 심부전을 치료하는데 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 71

제30항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 급성 비대상성 심부전을 치료하는데 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

발명의 설명

배 경 기 술

[0001] 니트록실(HNO)은 *시험관내* 및 *생체내* 심부전 모델에서 긍정적인 심혈관 효과를 갖는 것으로 나타났다. 그러나, 생리적 pH에서, HNO는 하이포아질산으로 이량체화되고, 이것은, 이의 준안정성으로 인해, 그 후에 아산화질소로 탈수되며, 치료 용도를 위한 HNO는 공여체 화합물로부터 동일계(in situ)에서 생성되어야 한다. 니트록실을 제공할 수 있는 다양한 화합물이 니트록실에 반응하는 것으로 공지되거나 추측되는 장애를 치료하는데 사용하기 위해 기재되고 제안되었다. 예를 들면, 미국 특허 제6,936,639호; 제7,696,373호; 제8,030,356호; 제8,268,890호; 제8,227,639호; 및 제8,318,705호 및 미국 특허 공개공보 제2009/0281067호; 제2009/0298795호; 제2011/0136827호; 및 제2011/0144067호를 참고한다. 이들 화합물들 모두가 니트록실을 제공할 수 있더라도, 이들은 다양한 물리화학적 특성에서 상이하고, 특정 투여 경로를 통해 특정 임상적 병태를 치료하는데 최고로 적합한 물리화학 특성을 갖는 니트록실 공여체를 식별할 필요성이 남아있다.

[0002] 미국 특허 제8,030,056호는, 생리적 조건 하에서 니트록실을 제공할 수 있고 심부전 및 허혈/재관류 손상을 치료하는데 유용한 필로티산(Piloty's acid) 유형 화합물의 유도체의 합성을 기재한다. 니트록실 공여체 CXL-1020(*N*-하이드록시-2-메탄설포닐벤젠-1-설폰아미드)을 건강한 지원자에서의 I상 안전성 연구, 및 다수의 병원에서 수행되는 IIa상 위약-조절된, 이중 맹검, 용량-증가 연구에서 평가했다[참조: Sabbah *et al.*,

"Nitroxyl(HNO) a novel approach for the acute treatment of heart failure", *Circ Heart Fail.*, 2013년 10월 9일자로 온라인으로 공개됨(온라인 ISSN: 1941-3297, 프린트 ISSN: 1941-3289)]. 상기 연구는, 수축기 심부전을 갖는 환자에서, CXL-1020이, pH = 4의 수용액으로서 정맥내로 투여될 때, 좌심 및 우심 충만압 및 전신 혈관 저항을 감소시키며, 한편 심박출량 지수를 증가시킨다는 것을 입증했다. 따라서, 상기 연구는, CXL-1020이 심부전을 겪는 사람 환자에서 심근 기능을 증대시킨다는 것을 입증했다. 그러나, 혈류역학적 효과를 야기하는데 필요한 CXL-1020의 역치 용량에서, 상기 화합물은, 정맥내 주입 부위에서 그리고 상기 부위에 원위에서 허용되지 않는 수준의 염증성 자극을 포함하는 부작용을 유도하는 것으로 밝혀졌고, 저자는, 이러한 부작용으로 인해, 이 화합물이 사람 치료를 위한 실행가능한 후보일 수 없을 것이라고 보고한다.

[0003] 따라서, 심부전의 치료에 유용하고 적합한 독물학적 프로파일을 갖는 신규한 니트록실 제공 화합물(본원에 니트록실 공여체로서 언급됨) 및 조성물을 개발할 필요성이 있다. 이러한 화합물의 개발은 니트록실 제공과 관련된 약동학 프로파일, 및 독물학적 프로파일에 영향을 주는 인자들의 이해를 필요로 한다. 이들 인자들의 이해 실패는 임상적 용도를 위한 니트록실 공여체의 개발을 방해한다.

[0004] 더욱이, 니트록실 공여체를 제형화하는 것은 상당히 난제인 것으로 입증되었다. 현재 니트록실 공여체의 다수는 수용액에 불용성이고/이거나 불충분하게 안정하다. 용해도 및 안정성 문제는 종종 비경구 및/또는 경구 투여를 위한 약제학적 조성물에서 이러한 화합물의 사용을 방해한다. 따라서, 충분히 안정하고 유리한 약리학적 및 독물학적 프로파일을 갖는, 비경구 및/또는 경구 투여에 충분한 농도에서 니트록실 공여체를 함유하는 조성물을 개발할 필요성이 존재한다.

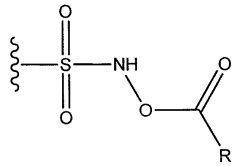
[0005] 본원의 섹션 1에서 임의의 참조의 인용은, 이러한 참조가 본원에 대해 선행 기술이라는 허가로서 해석되어서는 안된다.

발명의 내용

[0006] 본 발명은 심혈관 질환(예를 들면, 심부전)을 치료하는데 매우 효과적이고 적합한 독물학적 프로파일을 갖고, 정맥내 또는 경구 투여에 충분히 안정한 니트록실 제공 조성물의 발견에 관한 것이다.

[0007] 생리적 조건 하에 충분히 긴 반감기를 갖는 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체의 독물학적 프로파일이, 더 짧은 반감기(예를 들면, CXL-1020)를 갖는 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체의 독물학적 프로파일보다 유의미하게 더 우수함을 발견하였다. 특히, 짧은 반감기(즉, 실시예 2(섹션 5.2)에서 기재된 절차에 따라서 pH 7.4의 통기된 포스페이트 완충된 염수(PBS) 용액 또는 혈장(예를 들면, 사람 혈장)에서 측정될 때 10분 이하)를 갖는 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 비경구로(*예를 들면*, 정맥내로) 투여될 때 원하지 않는 독성을 가짐을 발견하였다. 용어 "*N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체"가 유리 설폰아미드 하이드록실 그룹을 갖는 화합물(예를 들면, 섹션 4.2의 표 1 및 2에 도시된 화합물), 및 설폰아미드의 *N*-하이드록시 그룹이 하기 도시된 바와 같이 에스테르화된 화합물 모두를 포함하는 것으로 이해될 것이다:

화학식 99

[0008] 

[0009] 상기 화학식 99에서, ≀는 화합물의 방향족, 헤테로방향족 또는 폴리사이클릭 부분을 나타낸다(R의 정의에 대해 섹션 4.2 참고).

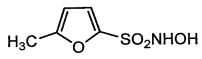
[0010] 본 발명에 따라서, PBS 또는 사람 혈장에서 측정될 때 10분 초과의 반감기를 갖는 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는, 10분 미만의 반감기를 갖는, CXL-1020과 같은 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체와 비교하여 독물학적 프로파일에서의 유의미한 향상을 보여주며, 동시에 심혈관 질환(예를 들면, 심부전)의 치료에서 높은 효능 수준을 보유한다.

[0011] 어떤 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물(즉, 니트록실 제공 조성물)에 유용한 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 실시예 2에서 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 통기된 포스페이트 완충된 염수(PBS) 용액에서 측정될 때 10분 초과의 반감기를 갖는다. 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 실시예 2에서 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 통기된 PBS 용액에서 측정될 때 약 12분 내지 약 150분의 반감기를 갖는다. 구체적 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 실시예 2에서 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 통기된 PBS 용액에서 측정될 때 약 15분 내지 약 70분의 반감기를 갖는다. 본 발명의 이러한 화합물의 구체적인 예시는 표 1 및 2에 열거된다(섹션 4.2 참고).

[0012] 어떤 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 실시예 2에서 명시된 조건 하에서 항응고제(예를 들면, 헤파린 또는 나트륨 시트레이트)의 존재 하에 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 10분 초과의 반감기를 갖는다. 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 실시예 2에서 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 10분 초과 내지 약 85분의 반감기를 갖는다. 일부 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 실시예 2에서 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 약 12분 내지 약 85분의 반감기를 갖는다. 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 실시예 2에서 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 약 25분 내지 약 75분의 반감기를 갖는다. 본 발명의 이러한 화합물의 구체적인 예시는 표 1 및 2에 열거된다.

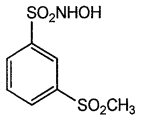
[0013] 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 화학식 1의 화합물이다:

화학식 1

[0014] 

[0015] 또 다른 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 화학식 2의 화합물이다:

화학식 2

[0016] 

[0017] 약 5 이상의 pH에서 제형화된, *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체를 포함하는 조성물이 I상 및 IIa상 임상 시험에서 평가된, 더 산성 pH 수준에서 제형화된, *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체를 포함하는 조성물, 예를 들면, CXL-1020 조성물에 비해, 유의미하게 향상된 독물학적 프로파일을 가짐을 추가로 발견하였다. 따라서, 다양한 양태에서, *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 약 5 내지 약 6의 pH(약 5, 약 5.5 또는 약 6의 pH)에서 비경구 주사용으로 제형화될 수 있다. 이 pH 범위 내에서의 제형화는, 더 산성 조성물에 비해 잠재적으로 바람직하지 않은 부작용을 완화(예를 들면, 감소된 정맥 자극)시킨다. 놀랍게도, 약 5 내지 약 6의 pH 범위 내의 pH에서의 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체의 제형화가 니트록실 공여체의 안정성에 불리한 영향 없이 달성될 수 있다.

[0018] 추가로, 특정 부형제가 본 발명의 조성물에 유용한 니트록실 공여체를 안정화시키고/시키거나 가용시키는데 사용될 수 있음이 발견되었다. 다양한 양태에서, 적어도 하나의 이러한 약제학적으로 허용되는 부형제는 적어도 한 종류의 사이클로덱스트린을 포함한다. 하나의 이러한 양태에서, 부형제는 β-사이클로덱스트린이다. 하나의 바람직한 β-사이클로덱스트린은 캡티솔(CAPTISOL®)이다.

[0019] 사이클로덱스트린(예를 들면, 캡티솔)이 개시된 약제학적 조성물에서 부형제로 제공되는 양태에서, 상기 조성물

중 사이클로덱스트린의 양은 니트록실 공여체의 용해도 및/또는 안정성에 의존적일 것이다. 예를 들면, 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비는 약 0.02:1 내지 약 2:1일 수 있다. 특정 양태에서, 상기 조성물에 존재하는 *N*--하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 사이클로덱스트린 사이의 몰비는 약 0.05:1 내지 약 1.5:1일 수 있다. 어떤 양태에서, 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비는 약 0.1:1 내지 약 1:1일 수 있다. 어떤 양태에서, 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비는 약 0.5:1 내지 약 1:1일 수 있다.

[0020] 본 발명의 화합물 및/또는 조성물은 니트록실 요법에 반응하는 다양한 병태들을 치료하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물 및/또는 조성물은 심혈관 질환의 발생을 치료하거나 예방하는데 사용될 수 있다. 어떤 양태에서, 본 발명의 니트록실 제공 조성물은 심혈관 질환, 허혈/재관류 손상, 폐고혈압증 또는 니트록실 요법에 반응하는 또 다른 병태를 치료하는데 사용될 수 있다. 특정 양태에서, 본 발명의 니트록실 제공 조성물은 심부전을 치료하는데 사용될 수 있다. 특정 양태에서, 본 발명의 화합물 및/또는 조성물은 비대상성 심부전(예를 들면, 급성 비대상성 심부전(acute decompensated heart failure))을 치료하는데 사용될 수 있다. 어떤 양태에서, 본 발명의 화합물 및/또는 조성물은 수축기 심부전을 치료하는데 사용될 수 있다. 특정 양태에서, 본 발명의 화합물 및/또는 조성물은 확장기 심부전을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0021] 한 측면에서, 본 발명의 화합물 및/또는 조성물은 비경구(예를 들면, 피하, 근육내, 정맥내 또는 피내) 투여를 통해 투여될 수 있다. 사람 대상체에게 비경구로(예를 들면, 정맥내로) 투여될 때, 예를 들면, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 약 5㎍/kg/분 내지 약 100㎍/kg/분의 속도로 투여될 수 있다. 어떤 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 약 10㎍/kg/분 내지 약 70㎍/kg/분의 속도로 사람 대상체에게 투여될 수 있다. 어떤 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 약 15㎍/kg/분 내지 약 50㎍/kg/분의 속도로 사람 대상체에게 투여될 수 있다. 어떤 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 약 20㎍/kg/분 내지 약 30㎍/kg/분의 속도로 사람 대상체에게 투여될 수 있다. 어떤 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 약 10㎍/kg/분 내지 약 20㎍/kg/분의 속도로 사람 대상체에게 투여될 수 있다.

[0022] 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물 및/또는 조성물은 경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 경구 투여용 화합물은 액체 또는 고체 투여형으로 제형화될 수 있다. 니트록실 공여체가 경구 액체 투여형으로 제형화되는 특정 양태에서, 폴리에틸렌 글리콜 300(PEG300)이 예시적인 부형제로서 제공될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0023] **도 1**은, 심부전의 개 빈맥-조율 모델(canine tachycardia-pacing model)을 사용하여, CXL-1020, 및 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 5개의 화합물들(화학식 1, 2, 83, 84 및 85의 화합물들)의 혈류역학적 프로파일을 보여준다(실시예 3 참고). 각각의 화합물은 100㎍/kg/분의 속도로 정맥내로 투여되었다. 혈류역학적 파라미터는 각각의 화합물의 투여 후 180분에 수득했다.

도 2는, 개 말초 정맥 독성 모델을 사용하여, 다수의 용량으로 24시간 주입 후 CXL-1020 및 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 화합물(화학식 1, 2, 83, 84, 85 및 86의 화합물들)의 독물학적 프로파일의 평가를 보여준다(실시예 5 참고). 측정된 주요 염증성 마커는 백혈구(WBC), 피브리노겐, 및 C-반응성 단백질(CRP)을 포함한다.

도 3은 상이한 용량의 CXL-1020, 및 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 4개의 화합물들(화학식 1, 2, 83 및 84의 화합물들)을 사용하여, 개 이식된 중심 카테터 72시간 모델을 사용하여 관찰된 염증의 측정을 보여준다(실시예 5 참고). 표에서 나타난 스코어는 카테터 팁(tip)에서, 및 카테터 팁 주위에서 그리고 카테터 팁에 근위에서 관찰된 부종, 출혈, 혈관 염증 및 혈관주위 염증의 현미경 병리학 소견을 기반으로 한다.

도 4는 3㎍/kg/분의 속도로 24시간 주입 후, 4 또는 6의 pH에서 제형화된, CXL-1020 및 본 발명의 2개의 화합물들(화학식 2 및 86의 화합물들)의 독물학적 프로파일의 평가를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 본 발명은 하기를 포함한다:

[0025] (1.) 사람 환자에게 니트록실 공여체 조성물을 투여함을 포함하는, 심부전의 치료 방법으로서, 상기 조성물은,

실시예 2에 기재된 절차에 의해 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 10분 초과의 반감기를 갖는 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 사이클로덱스트린을 포함하는, 심부전의 치료 방법.

[0026] (2.) 상기 (1.)에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 실시예 2에 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 약 12분 내지 약 85분의 반감기를 갖는, 심부전의 치료 방법.

[0027] (3.) 상기 (1.)에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 실시예 2에 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 약 25분 내지 약 75분의 반감기를 갖는, 심부전의 치료 방법.

[0028] (4.) 상기 (1.)에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 실시예 2에 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 95분 미만의 반감기를 갖는, 심부전의 치료 방법.

[0029] (5.) 상기 (1.) 내지 (4.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 사이클로덱스트린이 사이클로덱스트린 분자당 6 또는 7개의 설포-*n*-부틸 에테르 그룹을 갖는 β-사이클로덱스트린의 설포-*n*-부틸 에테르 유도체인, 심부전의 치료 방법.

[0030] (6.) 상기 (1.) 내지 (4.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 사이클로덱스트린이 캡티솔인, 심부전의 치료 방법.

[0031] (7.) 상기 (1.) 내지 (6.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비가 약 0.02:1 내지 약 2:1인, 심부전의 치료 방법.

[0032] (8.) 상기 (1.) 내지 (6.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비가 약 0.05:1 내지 약 1.5:1인, 심부전의 치료 방법.

[0033] (9.) 상기 (1.) 내지 (6.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비가 약 0.5:1 내지 약 1:1인, 심부전의 치료 방법.

[0034] (10.) 상기 (1.) 내지 (9.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물이 비경구 투여에 적합한, 심부전의 치료 방법.

[0035] (11.) 상기 (10.)에 있어서, 상기 조성물이 정맥내 투여에 적합한, 심부전의 치료 방법.

[0036] (12.) 상기 (10.) 또는 상기 (11.)에 있어서, 상기 조성물이 약 4 내지 약 6의 pH에서 제형화되는, 심부전의 치료 방법.

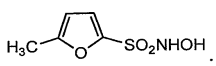
[0037] (13.) 상기 (10.) 또는 상기 (11.)에 있어서, 상기 조성물이 약 5 내지 약 6의 pH에서 제형화되는, 심부전의 치료 방법.

[0038] (14.) 상기 (10.) 또는 상기 (11.)에 있어서, 상기 조성물이 약 5.5 내지 약 6의 pH에서 제형화되는, 심부전의 치료 방법.

[0039] (15.) 상기 (1.) 내지 (14.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 심부전이 급성 비대상성 심부전인, 심부전의 치료 방법.

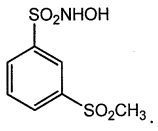
[0040] (16.) 상기 (1.) 내지 (15.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 화학식 1의 화합물인, 심부전의 치료 방법:

[0041] 화학식 1

[0042] 

[0043] (17.) 상기 (1.) 내지 (15.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 화학식 2의 화합물인, 심부전의 치료 방법:

[0044] 화학식 2

[0045] 

[0046] (18.) 실시예 2에서 기재된 절차에 의해 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 10분 초과의 반감기를 갖는 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체를 포함하는 니트록실 공여체 조성물을 사람 환자에게 투여함을 포함하는, 심부전의 치료 방법으로서, 상기 조성물은 약 5 내지 약 6.5의 pH에서 비경구로 투여되는, 심부전의 치료 방법.

[0047] (19.) 상기 (18.)에 있어서, 상기 조성물이 정맥내로 투여되는, 심부전의 치료 방법.

[0048] (20.) 상기 (18.) 또는 상기 (19.)에 있어서, 상기 조성물이 약 5.5 내지 약 6의 pH에서 투여되는, 심부전의 치료 방법.

[0049] (21.) 상기 (18.) 또는 상기 (19.)에 있어서, 상기 조성물이 약 6의 pH에서 투여되는, 심부전의 치료 방법.

[0050] (22.) 상기 (18.) 내지 (21.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 실시예 2에서 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 약 12분 내지 약 85분의 반감기를 갖는, 심부전의 치료 방법.

[0051] (23.) 상기 (18.) 내지 (21.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 실시예 2에서 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 약 25분 내지 약 75분의 반감기를 갖는, 심부전의 치료 방법.

[0052] (24.) 상기 (18.) 내지 (21.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 실시예 2에서 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 95분 미만의 반감기를 갖는, 심부전의 치료 방법.

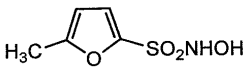
[0053] (25.) 상기 (18.) 내지 (24.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물이 안정화제를 추가로 포함하는, 심부전의 치료 방법.

[0054] (26.) 상기 (25.)에 있어서, 상기 안정화제가 사이클로덱스트린인, 심부전의 치료 방법.

[0055] (27.) 상기 (26.)에 있어서, 상기 사이클로덱스트린이 β-사이클로덱스트린인, 심부전의 치료 방법.

[0056] (28.) 상기 (18.) 내지 (27.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 화학식 1의 화합물인, 심부전의 치료 방법:

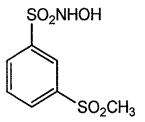
[0057] 화학식 1

[0058] 

.

[0059] (29.) 상기 (18.) 내지 (27.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 화학식 2의 화합물인, 심부전의 치료 방법:

[0060] 화학식 2

[0061] 

.

[0062] (30.) 실시예 2에 기재된 절차에 의해 pH 7.4의 사람 혈장, 및 수성 완충제에서 측정될 때 10분 초과의 반감기를 갖는 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 약 5 내지 약 6의 pH를 갖는, 약제학적 조성물.

[0063] (31.) 상기 (30.)에 있어서, 상기 수성 완충제가 상기 조성물에 약 5.5 내지 약 6.2의 pH를 제공하는, 약제학적 조성물.

[0064] (32.) 상기 (30.)에 있어서, 상기 수성 완충제가 상기 조성물에 약 6의 pH를 제공하는, 약제학적 조성물.

[0065] (33.) 상기 (30.) 내지 (32.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 완충제가 포스페이트 또는 아세테이트 완충제인, 약제학적 조성물.

[0066] (34.) 상기 (33.)에 있어서, 상기 완충제가 인산칼륨 완충제인, 약제학적 조성물.

[0067] (35.) 상기 (33.)에 있어서, 상기 완충제가 아세트산칼륨 완충제인, 약제학적 조성물.

[0068] (36.) 상기 (30.) 내지 (35.) 중 어느 하나에 있어서, 안정화제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

[0069] (37.) 상기 (36.)에 있어서, 상기 안정화제가 사이클로덱스트린인, 약제학적 조성물.

[0070] (38.) 상기 (37.)에 있어서, 상기 사이클로덱스트린이 사이클로덱스트린 분자당 6 또는 7개의 설포-*n*-부틸 에테르 그룹을 갖는 β-사이클로덱스트린의 설포-*n*-부틸 에테르 유도체인, 약제학적 조성물.

[0071] (39.) 상기 (37.) 또는 상기 (38.)에 있어서, 상기 사이클로덱스트린이 캡티솔인, 약제학적 조성물.

[0072] (40.) 상기 (37.) 내지 (39.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비가 약 0.02:1 내지 약 2:1인, 약제학적 조성물.

[0073] (41.) 상기 (37.) 내지 (39.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비가 약 0.05:1 내지 약 1.5:1인, 약제학적 조성물.

[0074] (42.) 상기 (37.) 내지 (39.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비가 약 0.5:1 내지 약 1:1인, 약제학적 조성물.

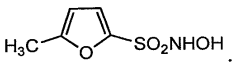
[0075] (43.) 상기 (30.) 내지 (42.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 실시예 2에서 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 약 12분 내지 약 85분의 반감기를 갖는, 약제학적 조성물.

[0076] (44.) 상기 (30.) 내지 (42.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 실시예 2에서 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 약 25분 내지 약 75분의 반감기를 갖는, 약제학적 조성물.

[0077] (45.) 상기 (30.) 내지 (42.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 실시예 2에서 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 95분 미만의 반감기를 갖는, 약제학적 조성물.

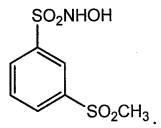
[0078] (46.) 상기 (30.) 내지 (42.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 화학식 1의 화합물인, 약제학적 조성물:

[0079] 화학식 1

[0080] 

[0081] (47.) 상기 (30.) 내지 (42.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 화학식 2의 화합물인, 약제학적 조성물:

[0082] 화학식 2

[0083] 

[0084] (48.) (i) 실시예 2에서 기재된 절차에 의해 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 10분 초과의 반감기를 갖는 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 (ii) 사이클로덱스트린을 포함하는 약제학적 조성물.

[0085] (49.) 상기 (48.)에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 실시예 2에서 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 약 12분 내지 약 85분의 반감기를 갖는, 약제학적 조성물.

[0086] (50.) 상기 (48.)에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 실시예 2에서 명시된 조건 하에서 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 약 25분 내지 약 75분의 반감기를 갖는, 약제학적 조성물.

[0087] (51.) 상기 (48.)에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 실시예 2에서 명시된 조건

하에서 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 95분 미만의 반감기를 갖는, 약제학적 조성물.

[0088] (52.) 상기 (48.) 내지 (51.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 사이클로덱스트린이 사이클로덱스트린 분자당 6 또는 7개의 설포-*n*-부틸 에테르 그룹을 갖는 β-사이클로덱스트린의 설포-*n*-부틸 에테르 유도체인, 약제학적 조성물.

[0089] (53.) 상기 (48.) 내지 (51.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 사이클로덱스트린이 캡티솔인, 약제학적 조성물.

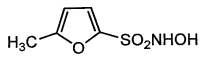
[0090] (54.) 상기 (48.) 내지 (53.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비가 약 0.02:1 내지 약 2:1인, 약제학적 조성물.

[0091] (55.) 상기 (48.) 내지 (53.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비가 약 0.05:1 내지 약 1.5:1인, 약제학적 조성물.

[0092] (56.) 상기 (48.) 내지 (53.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비가 약 0.5:1 내지 약 1:1인, 약제학적 조성물.

[0093] (57.) 상기 (48.) 내지 (53.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 화학식 1의 화합물인, 약제학적 조성물:

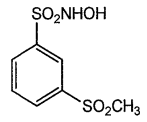
[0094] 화학식 1

[0095] 

.

[0096] (58.) 상기 (48.) 내지 (53.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 화학식 2의 화합물인, 약제학적 조성물:

[0097] 화학식 2

[0098] 

.

[0099] (59.) 실시예 2에서 기재된 절차에 의해 pH 7.4의 사람 혈장에서 측정될 때 10분 초과의 반감기를 갖는 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체, 및 사이클로덱스트린을 포함하는 혼합물로서, 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비는 약 0.02:1 내지 약 2:1인, 혼합물.

[0100] (60.) 상기 (59.)에 있어서, 동결건조에 의해 형성된, 혼합물.

[0101] (61.) 상기 (59.) 또는 상기 (60.)에 있어서, 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비가 약 0.05:1 내지 약 1.5:1인, 혼합물.

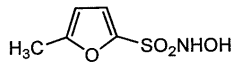
[0102] (62.) 상기 (61.)에 있어서, 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비가 약 0.5:1 내지 약 1:1인, 혼합물.

[0103] (63.) 상기 (59.) 내지 (62.) 중 어느 하나에 있어서, 완충제를 추가로 포함하는, 혼합물.

[0104] (64.) 상기 (63.)에 있어서, 상기 완충제가 아세트산칼륨인, 혼합물.

[0105] (65.) 상기 (59.) 내지 (64.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 화학식 1의 화합물인, 혼합물:

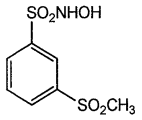
[0106] 화학식 1

[0107] 

.

[0108] (66.) 상기 (59.) 내지 (64.) 중 어느 하나에 있어서, 상기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 화학식 2의 화합물인, 혼합물:

[0109] 화학식 2

[0110] 

.

[0111] (67.) 심혈관 질환을 치료하는데 유용한 약제의 제조를 위한 상기 (30.) 내지 (58.) 중 어느 하나의 약제학적 조성물의 용도.

[0112] (68.) 심부전을 치료하는데 유용한 약제의 제조를 위한 상기 (30.) 내지 (58.) 중 어느 하나의 약제학적 조성물의 용도.

[0113] (69.) 급성 비대상성 심부전을 치료하는데 유용한 약제의 제조를 위한 상기 (30.) 내지 (58.) 중 어느 하나의 약제학적 조성물의 용도.

[0114] (70.) 상기 (30.) 내지 (58.) 중 어느 하나에 있어서, 심혈관 질환을 치료하는데 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

[0115] (71.) 상기 (30.) 내지 (58.) 중 어느 하나에 있어서, 심부전을 치료하는데 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

[0116] (72.) 상기 (30.) 내지 (58.) 중 어느 하나에 있어서, 급성 비대상성 심부전을 치료하는데 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

[0117] **4.1 정의**

[0118] 달리 명확히 지시되지 않으면, 본원에 사용된 하기 용어는 하기 지시된 의미를 갖는다.

[0119] "약제학적으로 허용되는 염"은 본원에 개시된 임의의 치료제의 염을 나타내고, 이 염은 당해 분야에 공지된 다양한 유기 및 무기 대이온들 중 어느 것을 포함할 수 있고, 약제학적으로 허용된다. 치료제가 산성 관능기를 함유하는 경우, 대이온의 다양한 예시적 양태는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등이다. 치료제가 염기성 관능기를 함유하는 경우, 약제학적으로 허용되는 염은 대이온으로서, 예로서, 유기 또는 무기 산, 예를 들면, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 타르트레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레에이트, 옥살레이트 등을 포함할 수 있다. 예시적인 염은, 이에 제한되지 않지만, 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 비설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 석시네이트, 말레에이트, 베실레이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, 및 p-톨루엔설포네이트 염들을 포함한다. 따라서, 염은 산성 관능 그룹, 예를 들면, 카복실산 관능 그룹, 및 약제학적으로 허용되는 무기 또는 유기 염기를 갖는 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물로부터 제조될 수 있다. 적합한 염기는, 이에 제한되지 않지만, 알칼리 금속, 예를 들면, 나트륨, 칼륨 및 리튬의 수산화물; 알칼리 토금속, 예를 들면, 칼슘 및 마그네슘의 수산화물; 다른 금속, 예를 들면, 알루미늄 및 아연의 수산화물; 암모니아, 및 유기 아민, 예를 들면 치환되지 않거나 또는 하이드록시-치환된 모노-, 디-, 또는 트리알킬아민; 디사이클로헥실아민; 트리부틸 아민; 피리딘; *N*-메틸-*N*-에틸아민; 디에틸아민; 트리에틸아민; 모노-, 비스-, 또는 트리스-(2-하이드록시-저급-알킬 아민), 예를 들면, 모노-, 비스-, 또는 트리스-(2-하이드록시에틸)아민, 2-하이드록시-3급-부틸아민, 또는 트리스-(하이드록시메틸)메틸아민, *N*,*N*-디-저급-알킬-*N*-(하이드록시-저급-알킬)-아민, 예를 들면, *N*,*N*-디메틸-*N*-(2-하이드록시에틸) 아민, 또는 트리-(2-하이드록시에틸)아민; *N*-*메틸*-D-글루카민; 및 아미노산 예를 들면, 아르기닌, 라이신 등을 포함한다. 염은 또한 염기성 관능 그룹, 예를 들면, 아미노 관능 그룹을 갖는 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 무기 또는 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 적합한 산은 황산수소염, 시트르산, 아세트산, 염산(HCl), 브롬화수소(HBr), 요오드화수소(HI), 질산, 인산, 락트산, 살리실산, 타르타르산, 아스코르브산, 석신산, 말레산, 베실산, 푸마르산, 글루콘산, 글루카론산, 포름산, 벤조산, 글루탐산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산 및 p-톨루엔설폰산을 포함한다.

[0120] "약제학적으로 허용되는 부형제"는, 이의 취급 또는 저장 특성을 향상시키거나 화합물 또는 약제학적 조성물의

투여를 위한 단위 투여형으로의 형성을 가능하게 하거나 용이하게 하기 위한, 약제학적 조성물에 첨가되는, 담체, 희석제, 보조제, 결합제, 및/또는 환자에게 치료제의 전달을 위한 비히클로서 사용되는, 자체가 치료제가 아닌, 임의의 물질을 나타낸다. 약제학적으로 허용되는 부형제는 약제학적 분야에 공지되고, 예를 들면, 문헌 [참조: Gennaro, Ed., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Ed.(Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000) 및 *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C.,(예를 들면, 각각 1st, 2nd 및 3rd Eds., 1986, 1994 및 2000)]에 개시된다. 당해 분야의 숙련가에게 공지된 바와 같이, 약제학적으로 허용되는 부형제는 다양한 기능을 제공할 수 있고, 습윤제, 완충제, 현탁제, 윤활제, 유화제, 붕해제, 흡착제, 보존제, 계면활성제, 착색제, 풍미제, 및 감미제로서 기재될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 부형제의 예는 제한 없이 하기를 포함한다: (1) 당, 예를 들면, 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스; (2) 전분, 예를 들면, 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로오스 및 이의 유도체, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 및 하이드록시프로필셀룰로오스; (4) 분말 트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 부형제, 예를 들면, 코코아 버터 및 좌제 왁스; (9) 오일, 예를 들면, 땅콩 오일, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브 오일, 옥수수기름 및 콩기름; (10) 글리콜, 예를 들면, 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예를 들면, 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예를 들면, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 발열원-비함유 물; (17) 등장성 염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알코올; (20) pH 완충된 용액; (21) 폴리에스테르, 폴리카보네이트 및/또는 폴리안하이드라이드; 및 (22) 약제학적 제형에 이용되는 다른 무독성 상용성 물질.

[0121] "단위 투여형"은 사람 또는 동물을 위한 단일 용량으로서 적합한 물리적으로 별개의 단위를 나타낸다. 각각의 단위 투여형은 원하는 효과를 생성하도록 계산된 치료제의 소정의 양을 함유할 수 있다.

[0122] 달리 분명히 지시되지 않으면, "환자"는 동물, 예를 들면, 이에 제한되지 않지만, 사람을 포함하는 포유동물을 나타낸다. 따라서, 본원에 개시된 방법은 사람 요법 및 수의적 적용에 유용할 수 있다. 특정 양태에서, 환자는 포유동물이다. 어떤 양태에서, 환자는 사람이다.

[0123] "유효량"은, 효능 및 독성 잠재력의 파라미터와 조합하여, 뿐만 아니라 활동중인 전문가의 지식을 기반으로 하여, 주어진 치료 형태에 효과적이어야 하는, 치료제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양을 나타낸다. 당해 분야에서 이해되는 바와 같이, 유효량은 1회 이상의 용량으로 투여될 수 있다.

[0124] "치료", "치료하는" 등은 임상 결과를 포함하는 이로운 또는 원하는 결과를 얻기 위한 접근법이다. 본 발명의 목적을 위해, 이로운 또는 원하는 결과는, 이에 제한되지 않지만, 병태의 발병 및/또는 진전의 억제 및/또는 저지 또는 이러한 병태의 중증도의 감소, 예를 들어, 병태와 관련된 증상의 수 및/또는 중증도의 감소, 병태로부터 고통받는 대상체의 삶의 질의 증가, 병태를 치료하는데 필요한 다른 약물의 양의 감소, 환자가 병태로 인해 복용하는 다른 약물의 효과의 증대, 및/또는 병태를 갖는 환자의 생존의 연장을 포함한다.

[0125] "예방하다", "예방하는" 등은 병태를 갖지는 않지만 병태의 진전 위험이 있는 환자에서 병태의 진전 가능성을 감소시킴을 나타낸다. "위험이 있는" 환자는 탐지가능한 병태를 가질 수 있거나 가지지 않을 수 있고, 본원에 개시된 치료 방법 전에 탐지가능한 병태를 나타낼 수 있거나 나타내지 않을 수 있다. "위험이 있는"은, 환자가 하나 이상의 소위 위험 인자를 가짐을 나타내며, 상기 위험 인자는 병태의 진전과 관련되고 당해 분야에 공지된 측정가능한 파라미터이다. 하나 이상의 이들 위험 인자를 갖는 환자는 이러한 위험 인자(들)가 없는 환자보다 병태를 진전시킬 가능성이 더 높다.

[0126] "양성 강심제(inotrope)"는 심근 수축 기능의 증가를 야기하는 제제를 나타낸다. 예시적인 양성 강심제는 *베타*-아드레날린성 수용체 작용제, 포스포디에스테라제 활성의 억제제, 및 칼슘-감작제이다. *베타*-아드레날린성 수용체 작용제는, 특히, 도파민, 도부타민, 테르부탈린 및 이소프로테레놀을 포함한다. 이러한 화합물의 유사체 및 유도체도 또한 의도된다. 예를 들면, 미국 특허 제4,663,351호는 경구로 투여될 수 있는 도부타민 전구약물을 개시한다.

[0127] "니트록실 요법에 반응하는" 병태는 생리적 조건 하에서 유효량의 니트록실을 제공하는 화합물의 투여가 병태를 치료하고/하거나 예방하는 임의의 병태를 포함하며, 상기 용어들은 본원에 정의된다. 니트록실 공여체의 투여 시 증상이 저지되거나 줄어드는 병태가 니트록실 요법에 반응하는 병태이다.

[0128] "폐고혈압증" 또는 "PH"는 폐동맥압이 상승된 병태를 나타낸다. PH의 현재 혈류역학적 정의는 휴식시 25㎜Hg

이상의 평균 폐동맥압(MPAP)이다[참조: Badesch *et al.*, *J. Amer. Coll. Cardiol.* 54(Suppl.):S55-S66(2009)].

[0129] "N/A"는 평가되지 않음을 의미한다.

[0130] "(C_1-C_6)알킬"은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 포화된 선형 및 분지된 탄화수소 구조물을 나타낸다. 특정 탄소 수를 갖는 알킬 잔기가 명명된 경우, 상기 탄소 수를 갖는 모든 기하 이성체들이 포함되는 것으로 의도되며; 따라서, 예를 들면, "프로필"은 *n*-프로필 및 이소-프로필을 포함하고 "부틸"은 *n*-부틸, *2급*-부틸, 이소-부틸 및 3급-부틸을 포함한다. (C_1-C_6)알킬 그룹의 예는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소-프로필, *n*-부틸, 3급-부틸, *n*-헥실 등을 포함한다.

[0131] "(C_1-C_4)알킬"은 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 갖는 포화된 선형 및 분지된 탄화수소 구조물을 나타낸다. (C_1-C_4)알킬 그룹의 예는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소-프로필, *n*-부틸 및 3급-부틸을 포함한다.

[0132] "(C_3-C_5)알킬"은 3, 4 또는 5개의 탄소 원자를 갖는 포화된 선형 및 분지된 탄화수소 구조물을 나타낸다. 특정 탄소 수를 갖는 알킬 잔기가 명명되는 경우, 상기 탄소 수를 갖는 모든 기하 이성체들이 포함되는 것으로 의도되며; 따라서, 예를 들면, "프로필"은 *n*-프로필 및 이소-프로필을 포함하고, "부틸"은 *n*-부틸, *2급*-부틸, 이소-부틸 및 3급-부틸을 포함한다. (C_3-C_5)알킬 그룹의 예는 *n*-프로필, 이소-프로필, *n*-부틸, 3급-부틸, *n*-펜틸 등을 포함한다.

[0133] "(C_2-C_4)알케닐"은 2, 3 또는 4개의 탄소 원자 및 임의의 위치에 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지된 불포화된 탄화수소 라디칼을 나타내며, 예를 들면, 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐(알릴), 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 1-메틸에테닐, 1-메틸-1-프로페닐, 2-메틸-2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-메틸-2-프로페닐 등이다.

[0134] "(C_2-C_3)알키닐"은 2 또는 3개의 탄소 원자를 갖고 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 직쇄 비-사이클릭 탄화수소를 나타낸다. (C_2-C_3)알케닐의 예는 -비닐, -알릴, 및 1-프로프-1-에닐을 포함한다.

[0135] "(C_5-C_7)헤테로사이클로알킬"은, 각각 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 환 헤테로원자를 함유하는 5원, 6원 또는 7원, 포화된 또는 불포화된, 브릿징된, 모노- 또는 바이사이클릭-헤테로사이클을 나타낸다. (C_5-C_7)헤테로사이클로알킬 그룹의 예는 피라졸릴, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로-옥사지닐, 테트라하이드로푸란, 티올란, 디티올란, 피롤린, 피롤리딘, 피라졸린, 피라졸리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 테트라졸, 피페리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 테트라하이드로푸라논, γ-부티로락톤, α-피란, γ-피란, 디옥솔란, 테트라하이드로피란, 디옥산, 디하이드로티오펜, 피페라진, 트리아진, 테트라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 디아제판, 옥사진, 테트라하이드로-옥사지닐, 이소티아졸, 피라졸리딘 등을 포함한다.

[0136] "(5원 또는 6원)헤테로아릴"은 5 또는 6원의 모노사이클릭 방향족 헤테로사이클 환, 즉, 적어도 하나의 환 헤테로원자, 예를 들면, 각각 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된, 1, 2, 3 또는 4개의 환 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 방향족 환을 나타낸다. -(5원 또는 6원)헤테로아릴의 예는 피리딜, 피롤릴, 푸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 피리다지닐, 피리미딜, 피라지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,5-트리아지닐 및 티오페닐을 포함한다.

[0137] "할로"는 -F, -Cl, -Br 또는 -I를 나타낸다.

[0138] "β-사이클로덱스트린의 설포-*n*-부틸 에테르 유도체"는 이의 수소 원자를 $-(CH_2)_4-S(O)_2-OH$ 또는 $-(CH_2)_4-S(O)_2-O^- Z^+$로 대체하여 각각 $-O-(CH_2)_4-S(O)_2-OH$ 또는 $-O-(CH_2)_4-S(O)_2-O^- Z^+$ 그룹을 제공하도록 유도된, 적어도 하나의 -OH 그룹을 갖는 β-사이클로덱스트린을 나타내며, 여기서 Z^+는 양이온, 예를 들면, 나트륨, 칼륨, 암모늄, 테트라메틸암모늄 등이다. 한 양태에서, 각각의 Z는 나트륨이다.

[0139] **4.2 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체**

[0140] 생리적 조건 하에서 충분히 긴 반감기를 갖는 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 더 짧은 반감기

를 갖는 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체(예를 들면, CXL-1020)와 비교하여 유의미하게 더 양호한 독물학적 프로파일을 가짐을 발견하였다. 이들 더 긴 반감기 니트록실 공여체는 정맥내로 투여될 때 CXL-1020과 유사한 효능 수준을 제공하지만, 유의미하게 감소된 부작용(예를 들면, 자극 및/또는 염증)을 나타낸다(실시예 4 내지 6 참고). 더욱이, 이들 니트록실 공여체는, 임상적으로 바람직한, 1시간 이내에 혈류역학적 효과의 개시를 제공한다.

[0141] 이론에 결부시키지 않고, 본 발명의 실시예에서 보고된 실험은, PBS 또는 사람 혈장에서 측정될 때(실시예 2 참고), 실질적으로 10분 미만의 반감기를 갖는 니트록실 공여체, 예를 들면, CXL-1020이 투여시 높은 국소 니트록실 농도를 야기하고, 높은 국소 니트록실 농도는 관찰된 부작용의 원인임을 시사한다. 고 농도에서 니트록실은 이량체화되어, 하이포아질산의 형성을 초래하며, 이것은 하이드록실 라디칼을 생성할 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 백혈구로부터 발생된 과산화물은 니트록실과 반응하여 하이드록실 라디칼을 형성할 수 있다. 하이드록실 라디칼은 내피 세포에 독성이어서, 염증 또는 불내성을 초래할 수 있다. 더 긴 반감기를 갖는 니트록실 화합물이, 이론상으로는, 유사한 메카니즘을 통해 하이드록실 라디칼을 생성할 수 있더라도, 이러한 라디칼의 형성은 저농도의 니트록실 때문에 감소되고, 이에 따라 이량체화되거나 과산화물과 반응하는 니트록실의 능력이 감소되는 것으로 예측될 것이다. 따라서, 매우 긴 반감기(예를 들면, 실시예 2에 기재된 방법에 따라서 사람 혈장에서 측정될 때 95분 초과)를 갖는 화합물은 유리한 독물학적 프로파일을 갖는 것으로 예측될 것이지만; 이들 화합물이 순환으로부터 제거되고/되거나 상당한 니트록실 형성 전에 희석되는 것으로 예측될 것이기 때문에, 이러한 화합물은 낮은 효능을 갖는 것으로 예측된다.

[0142] 따라서, 본 발명은, 각각 실시예 2에 기재된 절차에 따라서, pH 7.4에서 항응고제(예를 들면, 헤파린 또는 나트륨 시트레이트)의 존재 하에서 pH 7.4의 통기된 포스페이트 완충된 염수(PBS) 용액에서, 또는 사람 혈장에서 측정될 때 약 10분 초과의 반감기를 갖는 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 특정 양태에서, 본 발명은, 각각 실시예 2에 기재된 절차에 따라서, pH 7.4에서 항응고제(예를 들면, 헤파린 또는 나트륨 시트레이트)의 존재 하에서 pH 7.4의 통기된 포스페이트 완충된 염수(PBS) 용액에서, 또는 사람 혈장에서 측정될 때 약 17분 초과의 반감기를 갖는 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0143] 약 12분 내지 약 85분 범위 내의 반감기를 갖는 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는, 각각 실시예 2에 기재된 절차에 따라서, pH 7.4에서 항응고제(예를 들면, 헤파린 또는 나트륨 시트레이트)의 존재 하에서 pH 7.4의 통기된 포스페이트 완충된 염수(PBS) 용액에서, 또는 사람 혈장에서 측정될 때, 더 짧은 반감기를 갖는 화합물에 비해 유리한 효능 및 향상된 독물학적 프로파일을 갖는 것으로 밝혀졌다. 어떤 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는, 각각 실시예 2에 기재된 절차에 따라서, pH 7.4에서 항응고제(예를 들면, 헤파린 또는 나트륨 시트레이트)의 존재 하에서 pH 7.4의 통기된 포스페이트 완충된 염수(PBS) 용액에서, 또는 사람 혈장에서 측정될 때, 약 15분 내지 약 80분의 반감기를 갖는다. 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 니트록실 공여체는, 각각 실시예 2에 기재된 절차에 따라서, pH 7.4에서 항응고제(예를 들면, 헤파린 또는 나트륨 시트레이트)의 존재 하에서 pH 7.4의 통기된 포스페이트 완충된 염수(PBS) 용액에서, 또는 사람 혈장에서 측정될 때, 약 25분 내지 약 75분의 반감기를 갖는다. 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 니트록실 공여체는, 각각 실시예 2에 기재된 절차에 따라서, pH 7.4에서 항응고제(예를 들면, 헤파린 또는 나트륨 시트레이트)의 존재 하에서 pH 7.4의 통기된 포스페이트 완충된 염수(PBS) 용액에서, 또는 사람 혈장에서 측정될 때, 약 25분 내지 약 60분의 반감기를 갖는다. 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 니트록실 공여체는, 각각 실시예 2에 기재된 절차에 따라서, pH 7.4에서 항응고제(예를 들면, 헤파린 또는 나트륨 시트레이트)의 존재 하에서 pH 7.4의 통기된 포스페이트 완충된 염수(PBS) 용액에서, 또는 사람 혈장에서 측정될 때, 약 35분 내지 약 60분의 반감기를 갖는다. 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 니트록실 공여체는, 각각 실시예 2에 기재된 절차에 따라서, pH 7.4에서 항응고제(예를 들면, 헤파린 또는 나트륨 시트레이트)의 존재 하에서 pH 7.4의 통기된 포스페이트 완충된 염수(PBS) 용액에서, 또는 사람 혈장에서 측정될 때, 약 35분 내지 약 50분의 반감기를 갖는다. 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 니트록실 공여체는, 각각 실시예 2에 기재된 절차에 따라서, pH 7.4에서 항응고제(예를 들면, 헤파린 또는 나트륨 시트레이트)의 존재 하에서 pH 7.4의 통기된 포스페이트 완충된 염수(PBS) 용액에서, 또는 사람 혈장에서 측정될 때, 약 40분 내지 약 50분의 반감기를 갖는다.

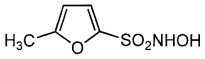
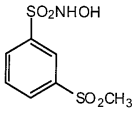
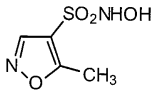
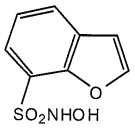
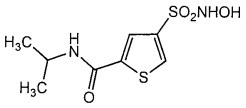
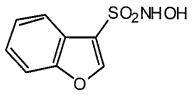
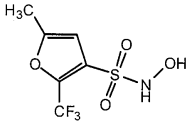
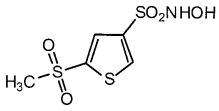
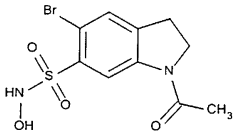
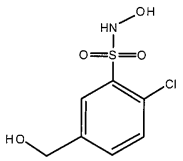
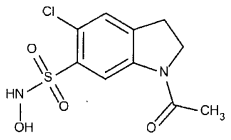
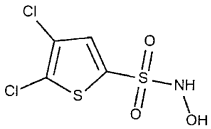
[0144] 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 생리적 pH(즉, 약 7.4의 pH) 및 생리적 온도(즉, 37℃의 온도)(함께 "생리적 조건")에서 니트록실을 제공할 수 있다. 니트록실 제공 능력의 수준은 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체의 이론상 화학양론적 최대치의 백분율로서 표현될

수 있다. "유의미한 수준의 니트록실"을 제공하는 화합물은, 다양한 양태에서, 생리적 조건 하에서 니트록실의 이론적 최대량의 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상 또는 약 95% 이상을 제공하는 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체를 의미한다. 특정 양태에서, 약제학적 조성물에 유용한 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 니트록실의 이론적 최대량의 약 70% 내지 약 90%를 제공한다. 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 니트록실의 이론적 최대량의 약 85% 내지 약 95%를 제공한다. 특정 양태에서, 약제학적 조성물에 유용한 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 니트록실의 이론적 최대량의 약 90% 내지 약 95%를 제공한다. 니트록실의 이론적 최대량의 약 40% 미만, 또는 약 50% 미만을 제공하는 화합물도 여전히 니트록실 공여체이며 개시된 방법에 사용될 수 있다. 니트록실의 이론적 양의 약 50% 미만을 제공하는 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 개시된 방법에 사용될 수 있지만, 더 높은 수준의 니트록실을 제공하는 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체와 비교하여 더 높은 투여 수준을 필요로 할 수 있다.

[0145] 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 또한, 니트록실 제공량이 일산화질소 제공량을 초과하는 한, 제한된 양의 일산화질소를 제공할 수 있음을 이해할 것이다. 어떤 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 생리적 조건 하에서 약 25몰% 이하의 일산화질소를 제공할 수 있다. 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 생리적 조건 하에서 약 20몰% 이하의 일산화질소를 제공할 수 있다. 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 생리적 조건 하에서 약 15몰% 이하의 일산화질소를 제공할 수 있다. 특정 양태에서, 본 개시 제공 화합물의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 생리적 조건 하에서 약 10몰% 이하의 일산화질소를 제공할 수 있다. 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 생리적 조건 하에서 약 5몰% 이하의 일산화질소를 제공할 수 있다. 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 생리적 조건 하에서 약 2몰% 이하의 일산화질소를 제공할 수 있다. 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 생리적 조건 하에서 유의미하지 않은 양(예를 들면, 약 1몰% 이하)의 일산화질소를 제공할 수 있다.

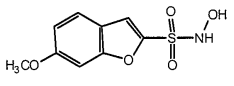
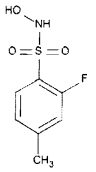
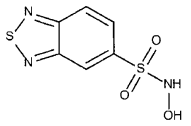
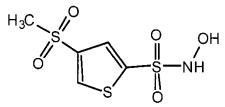
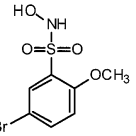
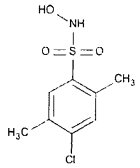
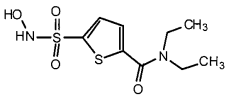
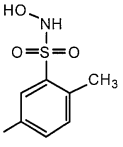
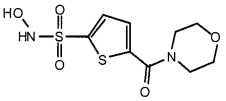
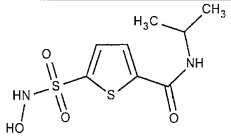
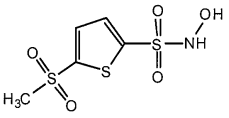
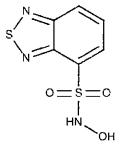
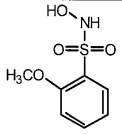
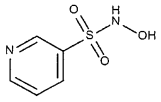
[0146] 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체의 특정 양태는 표 1 및 표 2에 제공된다. 표 1에 열거된 화합물들은, 본 발명의 목표들 중 하나에 따라서, 니트록실 공여체의 반감기 및 독물학적 프로파일을 최적화하도록 개발되었다. 표 2에 열거된 화합물들은 이전에 기재되었다(예를 들면, 미국 특허 제8,030,356호 참고, 이의 내용은 이의 전문이 본원 명세서에 참고로 인용된다). 표 1 및 표 2에 열거된 화합물들은 일반적으로, 통기된 포스페이트 완충된 염수(PBS) 용액 및/또는 혈장에서 측정될 때 10분 초과의 반감기를 갖는다(섹션 5.2의 표 4 참고).

[0147] **표 1. 본 발명의 대표적인 신규 *N*-하이드록시설폰아미드 화합물들**

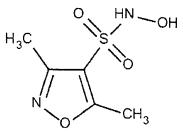
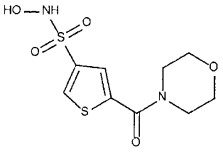
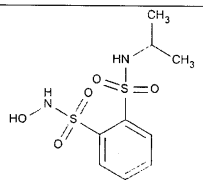
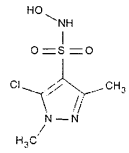
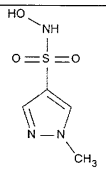
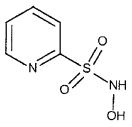
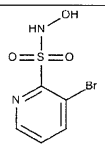
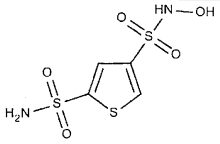
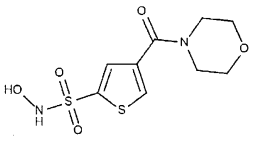
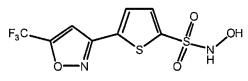
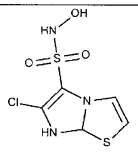
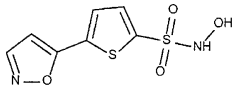
 *N*-하이드록시-5-메틸푸란-2-설폰아미드 (1)	 *N*-하이드록시-3-메탄설포닐벤젠-1-설폰아미드 (2)	 *N*-하이드록시-5-메틸-1,2-옥사졸-4-설폰아미드 (3)
 *N*-하이드록시-1-벤조푸란-7-설폰아미드 (4)	 4-(하이드록시설파모일)-*N*-(프로판-2-일)티오펜-2-카복스아미드 (5)	 *N*-하이드록시-1-벤조푸란-3-설폰아미드 (6)
 *N*-하이드록시-5-메틸-2-(트리플루오로메틸)푸란-3-설폰아미드 (7)	 *N*-하이드록시-5-메탄설포닐티오펜-3-설폰아미드 (8)	 1-아세틸-5-브로모-*N*-하이드록시-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설폰아미드 (9)
 2-클로로-*N*-하이드록시-5-(하이드록시메틸)벤젠-1-설폰아미드 (10)	 1-아세틸-5-클로로-*N*-하이드록시-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설폰아미드 (11)	 4,5-디클로로-*N*-하이드록시티오펜-2-설폰아미드 (12)

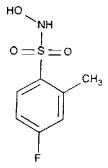
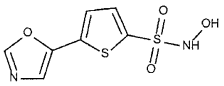
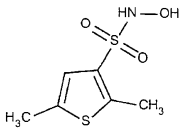
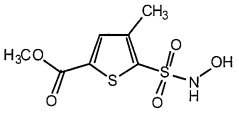
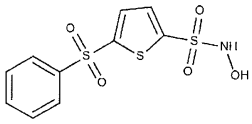
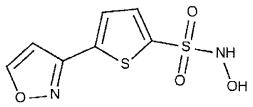
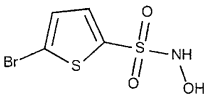
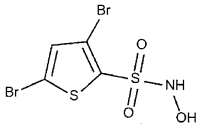
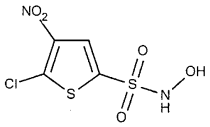
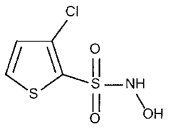
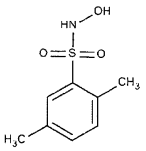
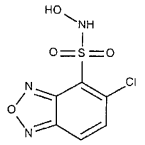
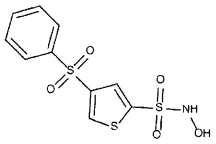
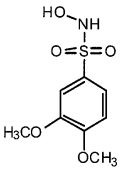
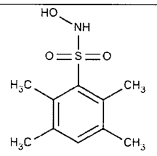
[0148]

[0149]

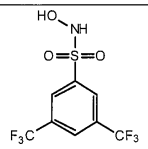
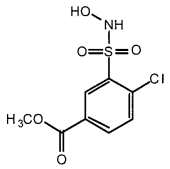
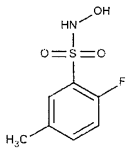
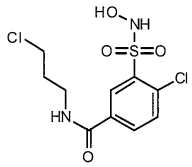
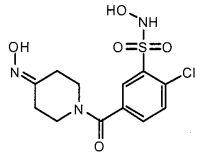
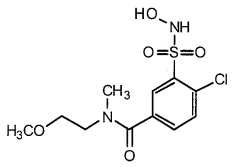
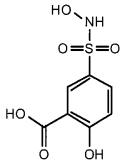
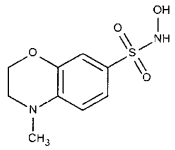
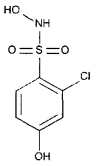
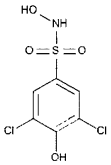
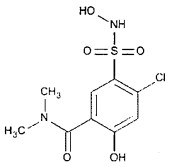
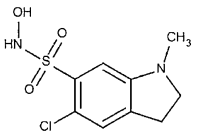
 *N*-하이드록시-6-메톡시-1-벤조푸란-2-설폰아미드 (13)	 2-플루오로-*N*-하이드록시-4-메틸벤젠-1-설폰아미드 (14)	 *N*-하이드록시-2,1,3-벤조티아디아졸-5-설폰아미드 (15)
 *N*-하이드록시-4-메탄설포닐티오펜-2-설폰아미드 (16)	 5-브로모-*N*-하이드록시-2-메톡시벤젠-1-설폰아미드 (17)	 4-클로로-*N*-하이드록시-2,5-디메틸벤젠-1-설폰아미드 (18)
 *N*,*N*-디에틸-5-(하이드록시설파모일)티오펜-2-카복스아미드 (19)	 5-플루오로-*N*-하이드록시-2-메틸벤젠-1-설폰아미드 (20)	 *N*-하이드록시-5-(모르폴린-4-카보닐)티오펜-2-설폰아미드 (21)
 5-(하이드록시설파모일)-*N*-(프로판-2-일)티오펜-2-카복스아미드 (22)	 *N*-하이드록시-5-메탄설포닐티오펜-2-설폰아미드 (23)	
	 *N*-하이드록시-2-메톡시벤젠-1-	 *N*-하이드록시피리딘-3-설폰아미드

[0150]

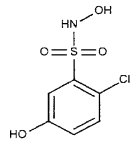
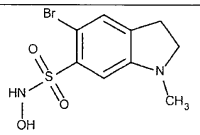
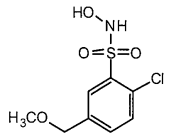
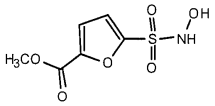
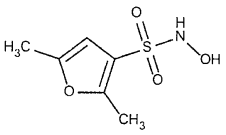
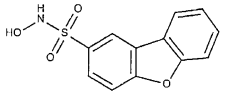
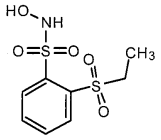
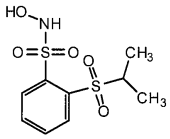
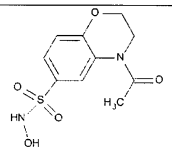
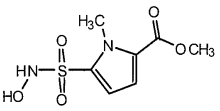
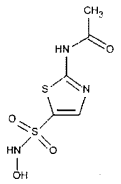
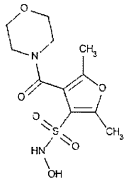
N-하이드록시-2,1,3-벤조티아디아졸-4-설폰아미드 (24)	설폰아미드 (25)	(26)
		
N-하이드록시-3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-설폰아미드 (27)	N-하이드록시-5-(모르폴린-4-카보닐)티오펜-3-설폰아미드 (28)	1-N-하이드록시-2-N-(프로판-2-일)벤젠-1,2-디설폰아미드 (29)
		
5-클로로-N-하이드록시-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-설폰아미드 (30)	N-하이드록시-1-메틸-1H-피라졸-4-설폰아미드 (31)	N-하이드록시피리딘-2-설폰아미드 (32)
		
3-브로모-N-하이드록시피리딘-2-설폰아미드 (33)	4-N-하이드록시티오펜-2,4-디설폰아미드 (34)	N-하이드록시-4-(모르폴린-4-카보닐)티오펜-2-설폰아미드 (35)
		
N-하이드록시-5-[5-(트리플루오로메틸)-1,2-옥사졸-3-일]티오펜-2-설폰아미드 (36)	6-클로로-N-하이드록시-7H,7aH-이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-설폰아미드 (37)	N-하이드록시-5-(1,2-옥사졸-5-일)티오펜-2-설폰아미드 (38)

 4-플루오로-*N*-하이드록시-2-메틸벤젠-1-설폰아미드 (39)	 *N*-하이드록시-5-(1,3-옥사졸-5-일)티오펜-2-설폰아미드 (40)	 *N*-하이드록시-2,5-디메틸티오펜-3-설폰아미드 (41)
 메틸 5-(하이드록시설파모일)-4-메틸티오펜-2-카복실레이트 (42)	 5-(벤젠설포닐)-*N*-하이드록시티오펜-2-설폰아미드 (43)	 *N*-하이드록시-5-(1,2-옥사졸-3-일)티오펜-2-설폰아미드 (44)
 5-브로모-*N*-하이드록시티오펜-2-설폰아미드 (45)	 3,5-디브로모-*N*-하이드록시티오펜-2-설폰아미드 (46)	 5-클로로-*N*-하이드록시-4-니트로티오펜-2-설폰아미드 (47)
 3-클로로-*N*-하이드록시티오펜-2-설폰아미드 (48)	 *N*-하이드록시-2,5-디메틸벤젠-1-설폰아미드 (49)	 5-클로로-*N*-하이드록시-2,1,3-벤족사디아졸-4-설폰아미드 (50)
 4-(벤젠설포닐)-*N*-		 *N*-하이드록시-2,3,5,6-테트라메틸벤젠-1-설폰아미드 (53)

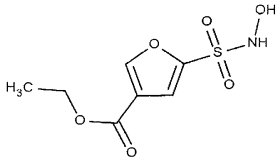
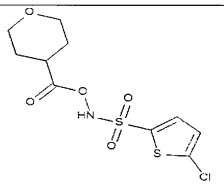
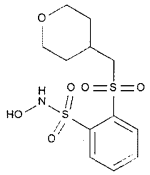
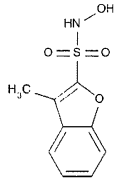
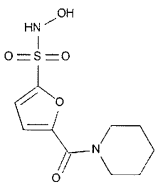
[0151]

하이드록시티오펜-2-설폰아미드 (51)	*N*-하이드록시-3,4-디메톡시벤젠-1-설폰아미드 (52)	
 *N*-하이드록시-3,5-비스(트리플루오로메틸)벤젠-1-설폰아미드 (54)	 메틸 4-클로로-3-(하이드록시설파모일)벤조에이트(55)	 2-플루오로-*N*-하이드록시-5-메틸벤젠-1-설폰아미드 (56)
 4-클로로-*N*-(3-클로로프로필)-3-(하이드록시설파모일)-벤즈아미드 (57)	 2-클로로-*N*-하이드록시-5-[4-(하이드록시이미노)피페리딘-1-카보닐]벤젠-1-설폰아미드 (58)	 4-클로로-3-(하이드록시설파모일)-*N*-(2-메톡시에틸)-*N*-메틸벤즈아미드 (59)
 2-하이드록시-5-(하이드록시설파모일)벤조산 (60)	 *N*-하이드록시-4-메틸-3,4-디하이드로-2H-1,4-벤족사진-7-설폰아미드 (61)	 2-클로로-*N*,4-디하이드록시벤젠-1-설폰아미드 (62)
 3,5-디클로로-*N*,4-디하이드록시벤젠-1-설폰아미드 (63)	 4-클로로-2-하이드록시-5-(하이드록시설파모일)-*N*,*N*-디메틸벤즈아미드 (64)	 5-클로로-*N*-하이드록시-1-메틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설폰아미드 (65)

[0152]

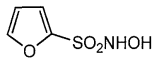
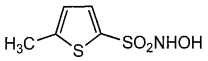
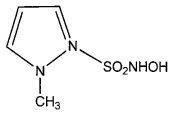
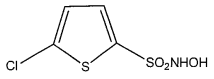
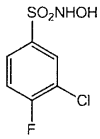
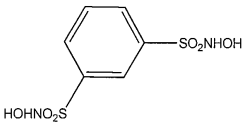
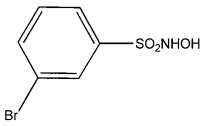
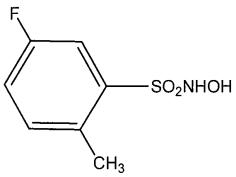
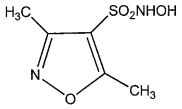
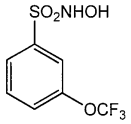
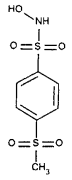
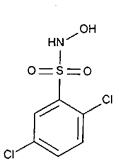
 2-클로로-*N*,5-디하이드록시벤젠-1-설폰아미드 (66)	 5-브로모-*N*-하이드록시-1-메틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설폰아미드 (67)	 2-클로로-*N*-하이드록시-5-(메톡시메틸)벤젠-1-설폰아미드 (68)
 메틸 5-(하이드록시설파모일)푸란-2-카복실레이트 (69)	 *N*-하이드록시-2,5-디메틸푸란-3-설폰아미드 (70)	 *N*-하이드록시-8-옥사트리사이클로[7.4.0.0]트리데카-1(9),2(7),3,5,10,12-헥사엔-4-설폰아미드 (71)
 2-(에탄설포닐)-*N*-하이드록시벤젠-1-설폰아미드 (72)	 *N*-하이드록시-2-(프로판-2-설포닐)벤젠-1-설폰아미드 (73)	 4-아세틸-*N*-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-설폰아미드 (74)
 메틸 5-(하이드록시설파모일)-1-메틸-1H-피롤-2-카복실레이트 (75)	 *N*-[5-(하이드록시설파모일)-1,3-티아졸-2-일]아세트아미드 (76)	 *N*-하이드록시-2,5-디메틸-4-(모르폴린-4-카보닐)푸란-3-설폰아미드 (77)

[0153]

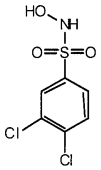
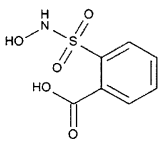
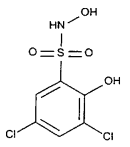
 에틸 5-(하이드록시설파모일)푸란-3-카복실레이트 (78)	 5-클로로티오펜-2-설폰아미도옥산-4-카복실레이트 (79)
 *N*-하이드록시-2-(옥산-4-일메탄설포닐)벤젠-1-설폰아미드 (80)	 *N*-하이드록시-3-메틸-1-벤조푸란-2-설폰아미드 (81)
 *N*-하이드록시-5-(피페리딘-1-카보닐)푸란-2-설폰아미드 (82)	

[0154]

[0155] **표 2. 원하는 반감기를 갖는 추가의 *N*-하이드록시설폰아미드 공여체들**

 *N*-하이드록시푸란-2-설폰아미드 (83)	 *N*-하이드록시-5-메틸티오펜-2-설폰아미드 (84)	 *N*-하이드록시-1-메틸-1H-피라졸-3-설폰아미드 (85)
 5-클로로-*N*-하이드록시티오펜-2-설폰아미드 (86)	 3-클로로-4-플루오로-*N*-하이드록시벤젠-1-설폰아미드 (87)	 1-*N*,3-*N*-디하이드록시벤젠-1,3-디설폰아미드 (88)
 3-브로모-*N*-하이드록시벤젠-1-설폰아미드 (89)	 5-플루오로-*N*-하이드록시-2-메틸벤젠-1-설폰아미드 (90)	 *N*-하이드록시-3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-설폰아미드 (91)
 *N*-하이드록시-3-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설폰아미드 (92)	 *N*-하이드록시-4-메탄설포닐벤젠-1-설폰아미드 (93)	 2,5-디클로로-*N*-하이드록시벤젠-1-설폰아미드 (94)

[0156]

 3,4-디클로로-*N*-하이드록시벤젠-1-설폰아미드 (95)	 2-(하이드록시설파모일)벤조산 (96)	 3,5-디클로로-*N*,2-디하이드록시벤젠-1-설폰아미드 (97)

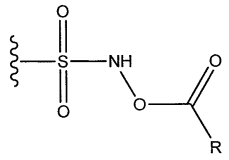
[0157]

[0158] 어떤 양태에서, 표 1 및 표 2에 열거된 니트록실 공여체를 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 전환시킬 수 있다. 대표적인 염은, 이에 제한되지 않지만, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 니트레이트, 비설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 글루타메이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 석시네이트, 말레에이트, 겐티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루코로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, *p*-톨루엔설포네이트 및 파모에이트 염들을 포함한다.

[0159] 일부 양태에서, 표 1 및 2에 열거된 화합물의 *N*-하이드록실 그룹을 하기 나타낸 화학식 99의 화합물을 생성하도

록 에스테르화시킬 수 있다:

[0160] 화학식 99

[0161] 

[0162] 상기 화학식 99에서, ≀는 - 존재는 경우, 표 1 및 2에 도시된 치환체(들)을 포함하는 - 표 1 및 2에 도시된 화합물들의 방향족, 헤테로방향족 또는 폴리사이클릭 부분을 니티내며, R은 수소, -(C_1-C_6)알킬, -(C_2-C_4)알케닐, 페닐, 벤질, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -(C_5-C_7)헤테로사이클로알킬, 벤질옥시, -O-(C_1-C_6)알킬, $-NH_2$, -NH-(C_1-C_4)알킬 또는 -N((C_1-C_4)알킬)$_2$이고, 여기서, 상기 -(C_1-C_6)알킬, -(C_2-C_4)알케닐, 페닐, 벤질, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -(C_5-C_7)헤테로사이클로알킬, 벤질옥시, -O-(C_1-C_6)알킬, -NH-(C_1-C_4)알킬 또는 -N((C_1-C_4)알킬)$_2$는 치환되지 않거나 할로, -(C_1-C_6)알킬, -(C_2-C_4)알케닐, -(C_2-C_3)알키닐, -(5원 또는 6원)헤테로아릴, -O-(C_1-C_6)알킬, -S-(C_1-C_6)알킬, -C(할로)$_3$, -CH(할로)$_2$, $-CH_2$(할로), -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, -NH-(C_1-C_4)알킬, -N(-(C_1-C_4)알킬)$_2$, -C(=O)(C_1-C_4)알킬, -C(=O)O(C_1-C_4)알킬, -OC(=O)(C_1-C_4)알킬, $-OC(=O)NH_2$, -S(=O)(C_1-C_4)알킬 또는 -S(=O)$_2$(C_1-C_4)알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 특정 양태에서, R은 메틸, 에틸, 벤질 또는 페닐이다. 특정 양태에서, R은 메틸 또는 에틸이다. 특정 양태에서, R은 메틸이다. 특정 양태에서, R은 에틸이다. 특정 양태에서, R은 벤질 또는 페닐이다. 특정 양태에서, R은 벤질이다. 특정 양태에서, R은 페닐이다.

[0163] **4.3 니트록실 제공 능력의 측정**

[0164] 화합물들은 일상적인 실험들에 의해 니트록실 제공에 대해 쉽게 시험된다. 니트록실이 제공되는지를 직접 측정하는 것이 통상적으로 실행 불가능하기 때문에, 화합물이 니트록실을 제공하는지를 결정하기 위한 몇몇 분석적 접근법을 적합한 대용법으로서 허용한다. 예를 들면, 관심 화합물을 밀봉된 컨테이너 중의 용액, 예를 들면, 포스페이트 완충된 염수(PBS) 또는 pH 약 7.4의 포스페이트 완충된 용액에 넣을 수 있다. 해리하기에 충분한 시간, 예를 들면, 수분에서 수시간이 경과한 후, 헤드스페이스 기체를 인출하고, 예를 들면, 기체 크로마토그래피 및/또는 질량분석법에 의해 분석하여 이의 조성을 결정한다. 기체 N_2O가 형성된 경우(이것은 HNO 이량체화에 의해 일어남), 시험은 니트록실 제공에 대해 양성이고 상기 화합물은 니트록실 공여체인 것으로 간주된다.

[0165] *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체의 *N*-하이드록실 그룹이 에스테르화된 화합물에 대해, 돼지 간 에스테라제(PLE)를 헤드스페이스 분석을 수행하는데 사용되는 스톡 용액에 첨가할 수 있다.

[0166] 원하는 경우, 니트록실 제공은 또한 시험 화합물을 메트미오글로빈(Mb^{3+})에 노출시켜 검출될 수 있다[참조: Bazylinski *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.* 107(26):7982-7986(1985)]. 니트록실은 Mb^{3+}와 반응하여 Mb^{2+}-NO 복합체를 형성하며, 이것은 자외선/가시광선 스펙트럼에서의 변화에 의해 또는 전자 상자성 공명(EPR)에 의해 검출될 수 있다. Mb^{2+}-NO 복합체는 대략 약 2의 g-값에서 집중되는 EPR 신호를 갖는다. 반면, 일산화질소는 Mb^{3+}와 반응하여, 존재하는 경우, 무시해도 좋은 EPR 신호를 갖는 Mb^{3+}-NO 복합체를 형성한다. 따라서, 화합물이 Mb^{3+}와 반응하여, 통상적인 방법, 예를 들면, 자외선/가시광선 또는 EPR에 의해 검출가능한 복합체를 형성하는 경우, 이때 상기 시험은 니트록실 제공에 대해 양성이다.

[0167] **4.4 약제학적 조성물**

[0168] 본 발명은 니트록실 공여체 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 부형제의 예는 상기 기재된 것들, 예를 들면, 담체, 계면활성제, 증점제 또는

유화제, 고체 결합제, 분산 또는 현탁 조제, 가용화제, 착색제, 풍미제, 코팅제, 붕해제, 윤활제, 감미제, 보존제, 등장제 및 이들의 임의의 배합물을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 부형제의 선택 및 용도는, 예를 들면, 문헌[참조: Troy, Ed., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Ed.(Lippincott Williams & Wilkin, Baltimore, MD, 2005)]에 교시된다.

[0169] 약제학적 조성물은, 하기를 위해 조정된 것들을 포함하는, 고체 또는 액체 형태로의 투여를 위해 제형화될 수 있다: (1) 예를 들면, 드렌치(예를 들면, 수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액), 정제(예를 들면, 협측, 설하 및 전신 흡수를 위해 표적화된 정제), 캐플렛, 볼루스, 산제, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트, 경질 젤라틴 캡슐, 연질 젤라틴 캡슐, 구강 스프레이, 트로키, 로젠지, 펠렛, 시럽, 현탁액, 엘릭시르, 액체, 에멀젼 및 마이크로에멀젼으로서 경구 투여를 위해; 또는 (2) 예를 들면, 멸균 용액 또는 현탁액으로서, 예를 들면, 피하, 근육내, 정맥내 또는 경막외 주사에 의한 비경구 투여를 위해. 약제학적 조성물은 즉시, 지속된 또는 제어된 방출을 위한 것일 수 있다.

[0170] 본원에 개시된 화합물 및 약제학적 조성물은 임의의 적절한 단위 투여형, 예를 들면, 캡슐, 사셰제, 정제, 산제, 과립, 용액, 수성 액체 중의 현탁액, 비-수성 액체 중의 현탁액, 수중유 액체 에멀젼, 유중수 액체 에멀젼, 리포좀 또는 볼루스로서 제조될 수 있다.

[0171] **4.4.1 비경구 투여용 조성물**

[0172] 본 발명은 비경구(예를 들면, 정맥내) 투여를 위한 니트록실 제공 조성물을 제공한다. 한 양태에서, 약제학적 조성물은 연속적 주입에 의한 정맥내 투여를 위해 제형화된다.

[0173] 비경구 투여에 적합한 다양한 양태의 약제학적 조성물은, 제한 없이, 예를 들면, 각각 항산화제, 완충제, 정균제, 및 당해 제형이 의도된 수용자의 혈액과 등장성이 되도록 하는 용질을 함유하는, 수성 멸균 주사 용액 또는 비-수성 멸균 주사 용액; 및 예를 들면, 각각 현탁제 및 증점제를 함유하는 수성 멸균 현탁액 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다. 제형을 단위-용량 또는 다중-용량 컨테이너, 예를 들면, 밀봉된 앰풀 또는 바이알로 제공할 수 있고, 사용 직전 멸균 액체 담체, 예를 들면, 물의 첨가만을 필요로 하는 냉동 건조(동결건조) 조건 하에서 저장할 수 있다. 대안적으로, 제형은 액체 형태일 수 있다.

[0174] 비경구로 투여되는 약제학적 조성물은 산성, 중성 또는 염기성 용액에서 투여될 수 있다. 한 양태에서, 니트록실 공여체를 포함하는 약제학적 조성물은 약 4 내지 약 5의 pH, 예를 들면, 이들 사이의 값들을 포함하는, 약 4, 약 4.5, 약 4.8 또는 약 5의 pH를 갖는 산성 용액에서 제형화될 수 있다. 공여체의 적당한 안정성을 달성하기 위하여 약 4의 pH가 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체를 제형화하는데 일반적으로 최적인 것으로 여겨지지만, 이러한 산성 조건 하에서의 제형화는 잠재적으로 비경구 투여 후 정맥 자극을 유발하거나 악화시킬 수 있음을 발견하였다. 자극의 양은 덜 산성인 매질에서 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체를 제형화하여 약화시킬 수 있다(실시예 6 및 **도 4** 참고).

[0175] 따라서, 어떤 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 일부 양태에서 약 5 내지 약 6.5, 일부 양태에서 약 5 내지 약 6, 일부 양태에서 약 5.5 내지 6, 일부 양태에서 약 5 내지 약 5.5, 일부 양태에서 약 5.2 내지 약 6.2, 일부 양태에서 약 5.5 내지 약 6.2, 일부 양태에서 약 5.8 내지 약 6.2, 특정 양태에서 약 6의 pH에서 비경구 주사용으로 제형화된다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 약 5의 pH에서 비경구 주사용으로 제형화된다.

[0176] 원하는 pH의 약제학적 조성물을 달성하기 위하여, *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체를 수성 완충제에서 제형화할 수 있다. 예를 들면, *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체를 포스페이트 또는 아세테이트 완충제에서 제형화할 수 있다. 특정 양태에서, *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체를 인산칼륨 또는 인산나트륨 완충제에서 제형화할 수 있다. 다른 양태에서, *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체를 인산칼륨 완충제 또는 인산나트륨 완충제에서 제형화한다. 다른 양태에서, *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체를 칼륨 시트레이트 완충제 또는 나트륨 시트레이트 완충제에서 제형화한다.

[0177] 수성 완충제는 또한 적절한 삼투압농도를 유지하기 위하여 적절한 당을 포함할 수 있다. 예를 들면, 약제학적 조성물은 적절한 덱스트로오스의 양을 포함할 수 있다. 본 발명의 실시예에서 예시된 약제학적 조성물은 일반적으로 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체, 임의로 사이클로덱스트린(섹션 4.4.3 참고) 및 적절한 완충제를 포함하는 농축물을 5% 덱스트로오스(D5W) 또는 2.5% 덱스트로오스(D2.5W)를 포함하는 수용액으로 희석

하여 제조되었다.

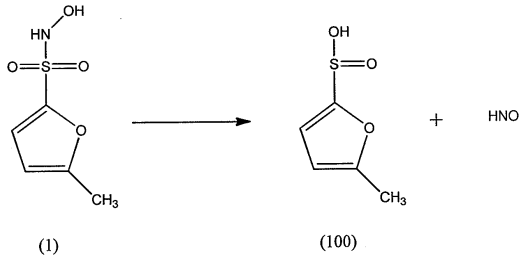
[0178] **4.4.2 경구 투여용 조성물**

[0179] *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체를 포함하는 약제학적 조성물은 경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 경구 투여용 화합물은 액체 또는 고체 투여형으로서 제형화될 수 있다. 니트록실 공여체가 경구 액체 투여형으로서 제형화되는 특정 양태에서, 폴리에틸렌 글리콜 300(PEG300)은 부형제로서 유용하게 제공될 수 있다.

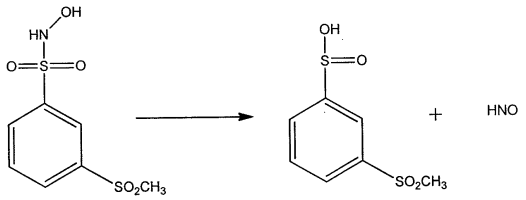
[0180] 경구 투여용 정제는 임의로 하나 이상의 부속 성분들과 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는, 임의로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 계면활성제 또는 분산제와 혼합된, 자유-유동 형태, 예를 들면, 분말 또는 과립 형태의 치료제 또는 치료제들을 적합한 기기에 압축시켜 제조할 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말 화합물의 혼합물을 적합한 기기에서 성형하여 제조될 수 있다. 정제는 임의로 코팅되거나 스코어링(scoring)될 수 있고, 그 안의 활성 성분의 서방성 또는 제어성 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 약제학적 활성 성분, 예를 들면, 그 안의 치료제 및 당해 분야에 공지된 기타 화합물의 이러한 서방성 또는 제어성 방출 조성물을 제형화하는 방법은 당해 분야에 공지되고 발행된 미국 특허(상기 특허의 일부는, 이에 제한되지 않지만, 미국 특허 제4,369,174호, 제4,842,866호를 포함함), 및 그 안에 인용된 참조들에 개시된다. 코팅제는 장으로 화합물의 전달을 위해 사용될 수 있다(예를 들면, 미국 특허 제6,638,534호, 제5,217,720호, 제6,569,457호, 및 그 안에 인용된 참조들 참고). 숙련가는, 정제 이외에, 기타 투여형이 활성 성분의 서방성 또는 제어성 방출을 제공하도록 제형화될 수 있음을 인지할 것이다. 이러한 투여형은, 이에 제한되지 않지만, 캡슐, 과립화 및 겔-캡(gel-cap)을 포함한다.

[0181] **4.4.3 안정화제 및 용해도 강화제(Enhancing Agent)**

[0182] *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는, 비경구 및 경구 투여용으로 제형화될 때 안정성 문제를 겪을 수 있음이 발견되었다. 특히, *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 약제학적 조성물에서 니트록실 및 적어도 하나의 부산물을 점차 방출하며, 이것은 조성물의 효능 및 안정성을 손상시킬 수 있다. 예를 들면, 화학식 1 및 화학식 2의 화합물은 하기 반응식에 따라서 니트록실 및 설핀산 부산물(각각, 화학식 100 및 화학식 101의 화합물)을 방출한다.

[0183] 

(1) (100)



(2) (101)

[0184]

[0185] 더욱이, *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 또한 경구 또는 비경구 투여형에서의 이의 사용을 제한하거나 방해하는 용해도 문제를 가질 수 있다. 따라서, 공여체가 치료학적 적용에 사용될 수 있기 전에 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체의 안정성 및 용해도의 증가는 중요할 수 있다.

[0186] 본 발명의 하나의 측면에 따라서, 사이클로덱스트린이 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체의 안정성 및/또는 용해도를 극적으로 증대시키는데 사용될 수 있음이 밝혀졌다. 구체적으로, 사이클로덱스트린은 환자에

게 투여 전 저장 동안 약제학적 조성물에서 니트록실 및 설핀산 부산물(예를 들면, 화학식 100 및 화학식 101의 화합물)의 형성을 완화시키거나 제거할 수 있다. 사이클로덱스트린의 존재는 또한 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체들 중 일부가 더 높은 pH(예를 들면 5 내지 6의 pH)에서 안정화되게 하며, 이것은, 섹션 4.4.2에서 논의된 이유로 인해, 향상된 독물학적 프로파일을 갖는 조성물의 생성을 초래한다.

[0187] 다양한 양태에서, 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제는 적어도 한 종류의 사이클로덱스트린을 포함한다. 특정 양태에서, 사이클로덱스트린은 α(1-4) 연결에 의해 연결된 글루코오스 단위를 갖는 사이클릭 구조물이다. 또 다른 양태에서, 사이클로덱스트린은 β-사이클로덱스트린이고, 즉, α(1-4) 연결에 의해 연결된 7개의 글루코오스 단위를 갖는 사이클릭 구조물이다. 또 다른 양태에서, 사이클로덱스트린은 이의 각각의 글루코피라노오스 단위에 3개의 이용가능한 하이드록실 그룹의 임의 조합을 유도체화하여 화학적으로 개질된다.

[0188] 약제학적으로 허용되는 부형제가 적어도 한 종류의 사이클로덱스트린을 포함하는 일부 양태에서, 사이클로덱스트린은 β-사이클로덱스트린의 설포(C_1-C_6)알킬 에테르 유도체이다. 이들 양태 중 몇몇에서, 사이클로덱스트린은 사이클로덱스트린 분자당 약 6 내지 약 7개의 설포(C_1-C_6)알킬 에테르 그룹을 갖는 β-사이클로덱스트린의 설포(C_1-C_6)알킬 에테르 유도체이다. 다양한 양태에서, 사이클로덱스트린은 사이클로덱스트린 분자당 평균 약 6 내지 약 7개의 설포(C_1-C_6)알킬 에테르 그룹을 갖는 β-사이클로덱스트린의 설포(C_1-C_6)알킬 에테르 유도체이다. 또 다른 이러한 양태에서, 사이클로덱스트린은 사이클로덱스트린 분자당 6 또는 7개의 설포(C_1-C_6)알킬 에테르 그룹을 갖는 β-사이클로덱스트린의 설포(C_1-C_6)알킬 에테르 유도체이다.

[0189] 약제학적으로 허용되는 부형제가 적어도 한 종류의 사이클로덱스트린을 포함하는 양태의 특정 시리즈에서, 사이클로덱스트린은 β-사이클로덱스트린의 설포(C_3-C_5)알킬 에테르 유도체이다. 하나의 이러한 양태에서, 사이클로덱스트린은 사이클로덱스트린 분자당 약 6 내지 7개의 설포(C_3-C_5)알킬 에테르 그룹을 갖는 β-사이클로덱스트린의 설포(C_3-C_5)알킬 에테르 유도체이다. 다양한 이러한 양태에서, 사이클로덱스트린은 사이클로덱스트린 분자당 평균 약 6 내지 약 7개의 설포(C_3-C_5)알킬 에테르 그룹을 갖는 β-사이클로덱스트린의 설포(C_3-C_5)알킬 에테르 유도체이다. 또 다른 이러한 양태에서, 사이클로덱스트린은 사이클로덱스트린 분자당 6 또는 7개의 설포(C_3-C_5)알킬 에테르 그룹을 갖는 β-사이클로덱스트린의 설포(C_3-C_5)알킬 에테르 유도체이다.

[0190] 약제학적으로 허용되는 부형제가 적어도 한 종류의 사이클로덱스트린을 포함하는 특정 양태에서, 사이클로덱스트린은 β-사이클로덱스트린의 설포부틸 에테르 유도체이다. 이들 양태들 중 몇몇에서, 사이클로덱스트린은 사이클로덱스트린 분자당 약 6 내지 약 7개의 설포부틸 에테르 그룹을 갖는 β-사이클로덱스트린의 설포부틸 에테르 유도체이다. 또 다른 이러한 양태에서, 사이클로덱스트린은 사이클로덱스트린 분자당 평균 약 6 내지 약 7개의 설포부틸 에테르 그룹을 갖는 β-사이클로덱스트린의 설포부틸 에테르 유도체이다. 또 다른 이러한 양태에서, 사이클로덱스트린은 사이클로덱스트린 분자당 6 또는 7개의 설포부틸 에테르 그룹을 갖는 β-사이클로덱스트린의 설포부틸 에테르 유도체이다.

[0191] 약제학적으로 허용되는 부형제가 적어도 한 종류의 사이클로덱스트린을 포함하는 어떤 양태에서, 사이클로덱스트린은 β-사이클로덱스트린의 설포-*n*-부틸 에테르 유도체이다. 하나의 이러한 양태에서, 사이클로덱스트린은 사이클로덱스트린 분자당 약 6 내지 약 7개의 설포-*n*-부틸 에테르 그룹을 갖는 β-사이클로덱스트린의 설포-*n*-부틸 에테르 유도체이다. 또 다른 이러한 양태에서, 사이클로덱스트린은 사이클로덱스트린 분자당 평균 약 6 내지 약 7개의 설포-*n*-부틸 에테르 그룹을 갖는 β-사이클로덱스트린의 설포-*n*-부틸 에테르 유도체이다. 또 다른 이러한 양태에서, 사이클로덱스트린은 사이클로덱스트린 분자당 6 또는 7개의 설포-*n*-부틸 에테르 그룹을 갖는 β-사이클로덱스트린의 설포-*n*-부틸 에테르 유도체이다.

[0192] 약제학적으로 허용되는 부형제가 적어도 한 종류의 사이클로덱스트린을 포함하는 다양한 특정 양태에서, 사이클로덱스트린은 생리적으로 적합한 pH 값, 예를 들면, 일부 양태에서 약 5.0 내지 약 6.8, 일부 양태에서 약 5.5 내지 약 6.5, 일부 양태에서 약 5.7 내지 약 6.3, 일부 양태에서 약 5.8 내지 약 6.2, 일부 양태에서 약 5.9 내지 약 6.1, 및 특정 양태에서 약 6.0의 pH에서 다수의 음전하를 포함한다. 하나의 이러한 양태에서, 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제는 캡티솔 사이클로덱스트린(Ligand Pharmaceuticals, La Jolla, CA)을 포함한다.

[0193] 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비는 약 0.02:1 내지 약 2:1일 수 있다. 어떤 양태에서, 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미

드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비는 약 0.05:1 내지 약 1.5:1일 수 있다. 어떤 양태에서, 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비는 약 0.1:1 내지 약 1:1일 수 있다. 어떤 양태에서, 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비는 약 0.5:1 내지 약 1:1일 수 있다. 어떤 양태에서, 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비는 약 0.7:1 내지 약 1:1일 수 있다. 어떤 양태에서, 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비는 약 0.1:1 내지 약 0.8:1일 수 있다. 어떤 양태에서, 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비는 약 0.1:1 내지 약 0.6:1일 수 있다. 어떤 양태에서, 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비는 약 0.2:1 내지 약 1:1일 수 있다. 어떤 양태에서, 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비는 약 0.2:1 내지 약 0.8:1일 수 있다. 어떤 양태에서, 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비는 약 0.4:1 내지 약 0.8:1일 수 있다. 어떤 양태에서, 상기 조성물에 존재하는 상기 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 상기 사이클로덱스트린 사이의 몰비는 약 0.4:1 내지 약 0.6:1일 수 있다. 특정 양태에서, 사이클로덱스트린은 캡티솔이다. 몰 양의 계산 목적을 위해, 캡티솔은 2163g/mol의 평균 분자량(MW)을 갖는 것으로 추정될 것이다.

[0194] *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체가 수성 조성물로서 비경구로(예를 들면, 정맥내로) 투여되는 양태에서, 사이클로덱스트린은 상기 조성물에서 약 0.001% 사이클로덱스트린(w/v) 내지 약 10% 사이클로덱스트린(w/v)의 범위 내로 존재할 수 있다. 일부 양태에서, 사이클로덱스트린은 상기 조성물에서 약 0.005% 사이클로덱스트린(w/v) 내지 약 8% 사이클로덱스트린(w/v)의 범위 내로 존재할 수 있다. 어떤 양태에서, 사이클로덱스트린은 상기 조성물에서 약 0.010% 사이클로덱스트린(w/v) 내지 약 6% 사이클로덱스트린(w/v)의 범위 내로 존재할 수 있다. 어떤 양태에서, 사이클로덱스트린은 상기 조성물에서 약 0.5% 사이클로덱스트린(w/v) 내지 약 8% 사이클로덱스트린(w/v)의 범위 내로 존재할 수 있다. 어떤 양태에서, 사이클로덱스트린은 상기 조성물에서 약 1% 사이클로덱스트린(w/v) 내지 약 8% 사이클로덱스트린(w/v)의 범위 내로 존재할 수 있다. 어떤 양태에서, 사이클로덱스트린은 상기 조성물에서 약 2% 사이클로덱스트린(w/v) 내지 약 8% 사이클로덱스트린(w/v)의 범위 내로 존재할 수 있다. 어떤 양태에서, 사이클로덱스트린은 상기 조성물에서 약 2% 사이클로덱스트린(w/v) 내지 약 6% 사이클로덱스트린(w/v)의 범위 내로 존재할 수 있다. 특정 양태에서, 사이클로덱스트린은 캡티솔이다.

[0195] 실시예 7에 기재된 바와 같이, 니트록실 공여체 및 사이클로덱스트린을 포함하는 조성물을 특정 pH에서 농축물로서 제조할 수 있다. 이러한 농축물은 특정 pH(예를 들면, pH 4)에서 사이클로덱스트린 수용액에 니트록실 공여체를 첨가하여 제조할 수 있다. 이후, 상기 농축물을 적절한 수용액(예를 들면, 완충제)으로 희석하고 환자에게 투여할 수 있다. 대안적으로, 니트록실 공여체 및 사이클로덱스트린을 포함하는 농축물은 분말을 형성하도록 동결건조될 수 있다. 동결건조된 분말을 투여 전에 적절한 수성 비히클에서 재구성할 수 있다.

[0196] **4.5 본 발명의 화합물 및 약제학적 조성물의 사용 방법**

[0197] 한 측면에서, 본 발명은, 생체내 니트록실 수준의 증가를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 화합물 또는 약제학적 조성물의 유효량을 투여함을 포함하는, 생체내 니트록실 수준을 증가시키는 방법을 제공한다. 다양한 양태에서, 환자는 니트록실 요법에 반응하는 병태를 갖거나, 갖는 것으로 의심되거나, 갖을 위험이 있다.

[0198] 특정 양태에서, 본 발명은, 본원에 개시된 화합물 또는 약제학적 조성물의 유효량을 환자(병태의 발병 및/또는 진전의 치료, 예방 또는 지연이 필요한 것으로 확인된 환자를 포함함)에게 투여함을 포함하는, 병태의 발병 및/또는 진전을 치료하거나, 예방하거나 지연시키는 방법을 제공한다. 병태의 발병 및/또는 진전의 치료, 예방 또는 지연을 필요로 하는 환자를 확인함은 의사, 임상 스태프, 비상 대응 직원 또는 기타 보건 전문가의 판단 내에 있을 수 있으며 주관적(예를 들면, 의견) 또는 객관적(예를 들면, 시험 또는 진단 방법에 의해 측정가능함)일 수 있다.

[0199] 본원에 개시된 방법에 포함되는 특정 병태는, 제한 없이, 심혈관 질환, 허혈/재관류 손상 및 폐고혈압증(PH)을 포함한다.

[0200] **4.5.1 심혈관 질환**

[0201] 한 양태에서, 본 발명은, 본원에 개시된 화합물 또는 약제학적 조성물의 유효량을 심혈관 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 심혈관 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0202] 본원에 개시된 화합물 및 조성물로 유용하게 치료될 수 있는 심혈관 질환 및 증상의 예는 니트록실 요법에 반응하는 심혈관 질환, 관상 폐쇄, 관상 동맥 질환(CAD), 협심증, 심장 발작, 심근 경색, 고혈압, 허혈성 심근병증 및 경색, 폐 울혈, 폐 부종, 심장 섬유증, 판막성 심질환, 심장막 질환, 순환 울혈 상태, 말초 부종, 복수, 샤가스병, 심실 비대, 심장 판막 질환, 심부전, 확장기 심부전, 수축기 심부전, 울혈성 심부전, 급성 울혈성 심부전, 급성 비대상성 심부전, 및 심장 비대를 포함한다.

[0203] **4.5.1.1 심부전**

[0204] 본 발명의 니트록실 제공 조성물은 심부전을 겪는 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. 심부전은 본원에 개시된 심부전 중 어느 것을 포함하는, 임의의 타입 또는 형태일 수 있다. 심부전의 비제한적 예는 초기 단계 심부전, 클래스 I, II, III 및 IV 심부전, 급성 심부전, 울혈성 심부전(CHF) 및 급성 울혈성 심부전을 포함한다. 한 양태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 급성 비대상성 심부전을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0205] 본 발명의 니트록실 제공 조성물이 심부전을 겪고 있는 환자를 치료하는데 사용되는 양태에서, 심부전을 치료하는 또 다른 활성제가 또한 투여될 수 있다. 하나의 이러한 양태에서, 니트록실 공여체는 양성 강심제 예를 들면, *베타*-작용제와 함께 투여될 수 있다. *베타*-작용제의 예는, 제한 없이, 도파민, 도부타민, 이소프로테레놀, 이러한 화합물의 유사체 및 이러한 화합물의 유도체를 포함한다. 또 다른 양태에서, 니트록실 공여체는 *베타*-아드레날린 수용체 길항제(또한 본원에 *베타*-길항제 또는 *베타*-차단제로서 언급됨)와 함께 투여될 수 있다. *베타*-길항제의 예는, 제한 없이, 프로프라놀롤, 메토프롤롤, 비소프롤롤, 부신돌롤 및 카르베딜롤을 포함한다.

[0206] 실시예 3에서 기재된 바와 같이, 심부전 모델은 몇몇 더 긴 반감기 니트록실 공여체를 포함하는 조성물의 혈류역학적 프로파일을 평가하는데 사용되었다. 실시예 3에서 논의된, **도 1**에서 나타낸 바와 같이, 본 발명의 조성물은 강심성 및 이완성의 유의미한 증대, 및 빈맥 없이 혈압에서의 적절한 감소를 야기했다. 더욱이, 유의미한 혈류역학적 효과의 개시는 신속하고(예를 들면, 1시간 이내), 모든 조성물에 대해, 거의-최고 효과가 2시간 내에 달성되었다.

[0207] 본 발명의 조성물의 혈류역학적 활성이, 정맥내로 투여될 때 니트록실 공여체 CXL-1020을 포함하는 조성물과 유사하더라도, CXL-1020보다 더 긴 반감기를 갖는 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체의 독물학적 프로파일은 CXL-1020을 포함하는 조성물과 비교하여 유의미하게 향상된다(실시예 5 및 6 및 **도 2-4** 참고). 예를 들면, 본 발명의 조성물에 유용한 니트록실 공여체의 "무독성량(No Observed Adverse Effect Levels: NOAEL)"은 CXL-1020에 대한 NOAEL보다 상당히 더 높았다(NOAEL 결정의 설명에 대해서는 실시예 5 참고). 특히, 화학식 1의 화합물은 이제까지 시험된 모든 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체들 중에서 가장 유리한 독물학적 프로파일을 갖고, 적어도 30㎍/kg/분만큼 높은 농도에서 정맥내로 투여될 때 염증의 임상 마커에 대한 유해 효과도 나타내지 않는다(**도 2**). 반대로, CXL-1020은 0.3㎍/kg/분만큼 낮은 농도에서 원하지 않는 부작용을 나타내기 시작한다.

[0208] **4.5.1.2 허혈/재관류 손상**

[0209] 또 다른 양태에서, 개시된 발명은, 본원에 개시된 화합물 또는 약제학적 조성물의 유효량을, 허혈/재관류 손상의 발병 및/또는 진전의 치료, 예방 또는 지연을 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는, 허혈/재관류 손상의 발병 및/또는 진전을 치료하거나, 예방하거나 지연시키는 방법을 제공한다.

[0210] 특정 양태에서, 상기 방법은 허혈/재관류 손상을 예방하기 위한 것이다. 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 허혈의 발병 전에 투여된다. 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 심근 허혈이 일어날 수 있는 수술, 예를 들면, 혈관성형술 또는 수술, 예를 들면, 관상 동맥 우회술 수술 전에 투여된다. 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 허혈 후 재관류 전에 투여된다. 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 허혈 및 재관류 후 투여된다.

[0211] 또 하나의 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 허혈 사건에 대한 위험이 있는 환자에게 투여될 수 있다. 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 미래 허혈 사건에 대한 위험이 있지만 허혈의 현재 증거가 없는 환자에게 투여된다. 환자가 허혈 사건에 대한 위험이 있는지의 결정은 당해 분야에 공지된 임의의 방법에 의해, 예를 들면, 환자 또는 환자의 병력을 검사함으로써 수행될 수 있다. 특정 양태에서, 환자는 이전에 허혈

사건을 가졌다. 따라서, 환자는 최초 또는 차후 허혈 사건의 위험이 있을 수 있다. 허혈 사건에 대한 위험이 있는 환자의 예는 공지된고콜레스테롤혈증, 허혈과 관련된 EKG 변화(예를 들면, 적절한 임상적 상황에서 피크 또는 역전 T-파 또는 ST 분절 상승 또는 저하), 활성 허혈과 관련되지 않은 비정상 EKG, 상승된 CKMB, 허혈의 임상적 증거(예를 들면, 압궤 흉골하 흉통 또는 상지 통증, 호흡 곤란 및/또는 발한), 심근 경색의 이전 병력, 상승된 혈청 콜레스테롤, 좌식 생활방식, 부분적 관상 동맥 폐쇄의 혈관조영술 증거, 심근 손상의 심장초음파 증거, 또는 미래의 허혈 사건에 대한 위험의 임의 다른 증거를 갖는 환자를 포함한다. 허혈 사건의 예는, 제한없이, 심근 경색(MI) 및 신경혈관 허혈, 예를 들면, 뇌혈관 사고(CVA)를 포함한다.

[0212] 또 다른 양태에서, 치료의 대상체는 이식될 장기이다. 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 이식 수용자의 장기의 재관류 전에 투여될 수 있다. 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은, 예를 들면, 장기 제거 과정에 사용되는 관류 삽입관을 통해, 제공자로부터 장기의 제거 전에 투여될 수 있다. 장기 제공자가 살아있는 제공자, 예를 들면 신장 제공자인 경우, 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물은 장기 제공자에게 투여될 수 있다. 특정 양태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물은 상기 화합물 또는 약제학적 조성물을 포함하는 용액에 장기를 저장하여 투여된다. 예를 들면, 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물은 장기 보존 용액, 예를 들면, 위스콘신 대학교 "UW" 용액에 포함될 수 있고, 상기 "UW" 용액은 에틸렌 글리콜, 에틸렌 클로로하이드린 및 아세톤이 실질적으로 없는 하이드록시에틸 전분을 포함하는 용액이다(미국 특허 제4,798,824호 참고). 특정 양태에서, 투여되는 본 발명의 약제학적 조성물은 장기의 조직에 대한 허혈/재관류 손상이 이식 장기의 수용자에게 재관류시 감소되게 한다. 특정 양태에서, 상기 방법은 위험한 조직에서 조직 괴사(경색부의 크기)를 감소시킨다.

[0213] 허혈/재관류 손상은 심근 조직 이외의 조직을 손상시킬 수 있고, 개시된 발명은 이러한 손상을 치료하거나 예방하는 방법을 포함한다. 다양한 양태에서, 허혈/재관류 손상은 비-심근이다. 특정 양태에서, 상기 방법은 뇌, 간, 창자, 신장, 장, 또는 심근 이외의 신체의 임의의 부위의 조직에서 허혈/재관류로부터의 손상을 감소시킨다. 또 다른 양태에서, 환자는 이러한 손상에 대한 위험이 있다. 비-심근 허혈에 대한 위험이 있는 사람의 선택은 심근 허혈에 대한 위험을 평가하는데 사용된 인디케이터의 결정을 포함할 수 있다. 그러나, 다른 인자들은 다른 조직에서 허혈/재관류에 대한 위험을 지시할 수 있다. 예를 들면, 수술 환자는 종종 수술 관련된 허혈을 경험한다. 따라서, 수술 예정인 환자는 허혈 사건에 대한 위험이 고려될 수 있다. 뇌졸중에 대한 하기 위험 인자들(또는 이들 위험 인자들의 서브셋)은 뇌 조직의 허혈에 대한 환자의 위험을 입증할 수 있다: 고혈압, 흡연, 경동맥 협착, 신체적 무기력, 진성 당뇨병, 고지질혈증, 일과성 허혈 발작, 심방세동, 관상 동맥 질환, 울혈성 심부전, 과거 심근 경색, 벽재 혈전증을 갖는 좌심실 기능이상, 및 승모판 협착[참조: Ingall, *Postgrad. Med.* 107(6):34-50(2000)]. 추가로, 노인층에서 치료되지 않은 전염성 설사의 합병증은 심근, 신장, 뇌혈관 및 장 허혈을 포함할 수 있다[참조: Slotwiner-Nie *et al.*, *Gastroenterol. Clin. N. Amer.* 30(3):625-635(2001)]. 대안적으로, 환자는 허혈성 장, 신장 및/또는 간 질환에 대한 위험 인자들을 기반으로 선택될 수 있다. 예를 들면, 치료는 저혈압 에피소드(예를 들면, 외과적 혈액 손실)의 위험이 있는 노령 환자에서 개시될 것이다. 따라서, 이러한 징조를 나타내는 환자는 허혈 사건에 대한 위험이 고려될 것이다. 또 다른 양태에서, 환자는 본원에 열거된 병태들, 예를 들면, 진성 당뇨병 및 고혈압 중 어느 하나 이상을 갖는다. 허혈, 예를 들면, 대뇌 동정맥 기형을 야기할 수 있는 기타 병태는 허혈 사건에 대한 환자의 위험을 입증할 수 있다.

[0214] **4.5.2 폐고혈압증**

[0215] 또 다른 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 폐고혈압증의 발병 및/또는 진전을 예방하거나 지연시키는데 사용될 수 있다. 하나의 이러한 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 폐동맥 고혈압(PAH)의 발병 및/또는 진전을 예방하거나 지연시키는데 사용될 수 있다.

[0216] 또 다른 양태에서, 개시된 본 발명은, 본원에 개시된 화합물 또는 약제학적 조성물의 유효량을, 평균 폐동맥압(MPAP)의 감소를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 평균 폐동맥압(MPAP)의 감소 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, MPAP는 약 50%까지 감소된다. 또 다른 양태에서, MPAP는 약 25%까지 감소된다. 또 다른 양태에서, MPAP는 약 20%까지 감소된다. 또 다른 양태에서, MPAP는 약 15%까지 감소된다. 또 다른 양태에서, MPAP는 10%까지 감소된다. 또 다른 양태에서, MPAP는 약 5%까지 감소된다. 또 다른 양태에서, MPAP는 약 12mmHg 내지 약 16mmHg이 되도록 감소된다. 또 다른 양태에서, MPAP는 약 15mmHg이 되도록 감소된다.

[0217] **4.6 투여 방식, 용법 및 용량 수준**

[0218] 본 발명의 화합물 및 약제학적 조성물은 비경구(예를 들면, 피하, 근육내, 정맥내 또는 피내) 투여를 통해 투여될 수 있다. 어떤 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 정맥내 주입에 의해 투여된다. 다른 양태에서, 본 발명의 화합물 및 약제학적 조성물은 경구 투여에 의해 투여될 수 있다.

[0219] 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 투여되는 경우, 투여량은 활성 약제학적 성분의 양, 즉, 약제학적 조성물에 존재하는 본 발명의 니트록실 공여체 화합물(들)의 양을 기준으로 표현된다.

[0220] 정맥내 투여를 위해, 용량은 단위 시간당 고정량 또는 단위 시간당 중량-기준 양과 같이 단위 시간당으로 유용하게 표현될 수 있다.

[0221] 다양한 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 적어도 약 0.1㎍/kg/분, 적어도 약 0.2㎍/kg/분, 적어도 약 0.3㎍/kg/분, 적어도 약 0.4㎍/kg/분, 적어도 약 0.5㎍/kg/분, 적어도 약 1㎍/kg/분, 적어도 약 2.5㎍/kg/분, 적어도 약 5㎍/kg/분, 적어도 약 7.5㎍/kg/분, 적어도 약 10㎍/kg/분, 적어도 약 11㎍/kg/분, 적어도 약 12㎍/kg/분, 적어도 약 13㎍/kg/분, 적어도 약 14㎍/kg/분, 적어도 약 15㎍/kg/분, 적어도 약 16㎍/kg/분, 적어도 약 17㎍/kg/분, 적어도 약 18㎍/kg/분, 적어도 약 19㎍/kg/분, 적어도 약 20㎍/kg/분, 적어도 약 21㎍/kg/분, 적어도 약 22㎍/kg/분, 적어도 약 23㎍/kg/분, 적어도 약 24㎍/kg/분, 적어도 약 25㎍/kg/분, 적어도 약 26㎍/kg/분, 적어도 약 27㎍/kg/분, 적어도 약 28㎍/kg/분, 적어도 약 29㎍/kg/분, 적어도 약 30㎍/kg/분, 적어도 약 31㎍/kg/분, 적어도 약 32㎍/kg/분, 적어도 약 33㎍/kg/분, 적어도 약 34㎍/kg/분, 적어도 약 35㎍/kg/분, 적어도 약 36㎍/kg/분, 적어도 약 37㎍/kg/분, 적어도 약 38㎍/kg/분, 적어도 약 39㎍/kg/분 또는 적어도 약 40㎍/kg/분의 양으로 정맥내로 투여된다.

[0222] 다양한 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 약 100㎍/kg/분 이하, 약 90㎍/kg/분 이하, 약 80㎍/kg/분 이하, 약 70㎍/kg/분 이하, 약 60㎍/kg/분 이하, 약 50㎍/kg/분 이하, 약 49㎍/kg/분 이하, 약 48㎍/kg/분 이하, 약 47㎍/kg/분 이하, 약 46㎍/kg/분 이하, 약 45㎍/kg/분 이하, 약 44㎍/kg/분 이하, 약 43㎍/kg/분 이하, 약 42㎍/kg/분 이하, 약 41㎍/kg/분 이하, 약 40㎍/kg/분 이하, 약 39㎍/kg/분 이하, 약 38㎍/kg/분 이하, 약 37㎍/kg/분 이하, 약 36㎍/kg/분 이하, 약 35㎍/kg/분 이하, 약 34㎍/kg/분 이하, 약 33㎍/kg/분 이하, 약 32㎍/kg/분 이하, 약 31㎍/kg/분 이하 또는 약 30㎍/kg/분 이하의 양으로 정맥내로 투여된다.

[0223] 일부 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 약 0.1㎍/kg/분 내지 약 100㎍/kg/분, 약 1㎍/kg/분 내지 약 100㎍/kg/분, 약 2.5㎍/kg/분 내지 약 100㎍/kg/분, 약 5㎍/kg/분 내지 약 100㎍/kg/분, 약 10㎍/kg/분 내지 약 100㎍/kg/분, 약 1.0㎍/kg/분 내지 약 80㎍/kg/분, 약 10.0㎍/kg/분 내지 약 70㎍/kg/분, 약 20㎍/kg/분 내지 약 60㎍/kg/분, 약 15㎍/kg/분 내지 약 50㎍/kg/분, 약 0.01㎍/kg/분 내지 약 1.0㎍/kg/분, 약 0.01㎍/kg/분 내지 약 10㎍/kg/분, 약 0.1㎍/kg/분 내지 약 1.0㎍/kg/분, 약 0.1㎍/kg/분 내지 약 10㎍/kg/분, 약 1.0㎍/kg/분 내지 약 5㎍/kg/분, 약 70㎍/kg/분 내지 약 100㎍/kg/분 또는 약 80㎍/kg/분 내지 약 90㎍/kg/분 범위의 양으로 정맥내로 투여된다.

[0224] 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 약 10㎍/kg/분 내지 약 50㎍/kg/분, 약 20㎍/kg/분 내지 약 40㎍/kg/분, 약 25㎍/kg/분 내지 약 35㎍/kg/분 또는 약 30㎍/kg/분 내지 약 40㎍/kg/분 범위의 양으로 정맥내로 투여된다. 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 약 20㎍/kg/분 내지 약 30㎍/kg/분의 양으로 정맥내로 투여된다.

[0225] 다양한 경구 투여 양태를 포함하는, 다양한 양태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물은 중량-기준 1일 투여 용법에 따라서 1일 1회 용량(QD) 또는 다수의 분할된 투여 용량들, 예를 들면, 1일 2회(BID), 1일 3회(TID), 또는 1일 4회(QID)로 투여된다.

[0226] 어떤 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 니트록실 제공 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 적어도 약 0.5mg/kg/d, 적어도 약 0.75mg/kg/d, 적어도 약 1.0mg/kg/d, 적어도 약 1.5mg/kg/d, 적어도 약 2mg/kg/d, 적어도 약 2.5mg/kg/d, 적어도 약 3mg/kg/d, 적어도 약 4mg/kg/d, 적어도 약 5mg/kg/d, 적어도 약 7.5mg/kg/d, 적어도 약 10mg/kg/d, 적어도 약 12.5mg/kg/d, 적어도 약 15mg/kg/d, 적어도 약 17.5mg/kg/d,

적어도 약 20mg/kg/d, 적어도 약 25mg/kg/d, 적어도 약 30mg/kg/d, 적어도 약 35mg/kg/d, 적어도 약 40mg/kg/d, 적어도 약 45mg/kg/d, 적어도 약 50mg/kg/d, 적어도 약 60mg/kg/d, 적어도 약 70mg/kg/d, 적어도 약 80mg/kg/d, 적어도 약 90mg/kg/d 또는 적어도 약 100mg/kg/d의 용량으로 투여된다.

[0227] 어떤 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 니트록실 제공 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 약 100mg/kg/d 이하, 약 100mg/kg/d 이하, 약 90mg/kg/d 이하, 약 80mg/kg/d 이하, 약 80mg/kg/d 이하, 약 75mg/kg/d 이하, 약 70mg/kg/d 이하, 약 60mg/kg/d 이하, 약 50mg/kg/d 이하, 약 45mg/kg/d 이하, 약 40mg/kg/d 이하, 약 35mg/kg/d 이하, 약 30mg/kg/d 이하의 용량으로 투여된다.

[0228] 다양한 양태에서, 상기 용량은 약 0.001mg/kg/d 내지 약 10,000mg/kg/d이다. 어떤 양태에서, 상기 용량 약 0.01mg/kg/d 내지 약 1,000mg/kg/d이다. 어떤 양태에서, 상기 용량은 약 0.01mg/kg/d 내지 약 100mg/kg/d이다. 어떤 양태에서, 상기 용량은 약 0.01mg/kg/d 내지 약 10mg/kg/d이다. 어떤 양태에서, 상기 용량은 약 0.1mg/kg/d 내지 약 1mg/kg/d이다. 어떤 양태에서, 상기 용량은 약 1g/kg/d 미만이다.

[0229] 어떤 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 상기 범위의 최저 말단이 약 0.1mg/kg/일 내지 약 90mg/kg/일의 어느 양이고 상기 범위의 최고 말단이 약 1mg/kg/일 내지 약 100mg/kg/일의 어느 양인 용량 범위로 투여된다(예를 들면, 한 시리즈의 양태에서 약 0.5mg/kg/일 내지 약 2mg/kg/일 및 또 다른 시리즈의 양태에서 약 5mg/kg/일 내지 약 20mg/kg/일).

[0230] 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는, 1일 1회(QD) 내지 1일 3회(TID) 투여되는, 약 3 내지 약 30mg/kg의 용량 범위에서 투여된다.

[0231] 어떤 양태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물은 균일(즉, 비-중량-기준) 투여 용법에 따라서 1회 1일 용량(QD) 또는 다중 분할된 투여 용량들, 예를 들면, 1일 2회(BID), 1일 3회(TID) 또는 1일 4회(QID)로 투여된다.

[0232] 다양한 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 적어도 약 0.01그램/일(g/d), 적어도 약 0.05g/d, 적어도 약 0.1g/d, 적어도 약 0.5g/d, 적어도 약 1g/d, 적어도 약 1.5g/d, 적어도 약 2.0g/d, 적어도 약 2.5g/d, 적어도 약 3.0g/d 또는 적어도 약 3.5g/d의 용량으로 투여된다.

[0233] 다양한 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 약 5g/d 이하, 약 4.5g/d 이하, 약 4g/d 이하, 약 3.5g/d 이하, 약 3g/d 이하, 약 2.5g/d 이하 또는 약 2g/d 이하의 용량으로 투여된다.

[0234] 어떤 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 약 0.01그램/일 내지 약 4.0그램/일의 용량으로 투여된다. 어떤 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는, 상기 범위의 최저 말단이 약 0.1mg/일 내지 약 400mg/일의 어느 양이고, 상기 범위의 최고 말단이 약 1mg/일 내지 약 4000mg/일의 어느 양인 용량으로 투여될 수 있다. 어떤 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 약 5mg/일 내지 약 100mg/일의 용량으로 투여된다. 다양한 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 약 150mg/일 내지 약 500mg/일의 용량으로 투여된다.

[0235] 비경구 또는 경구 투여를 위한 투여 간격은 환자의 요구에 따라서 조정될 수 있다. 투여 사이에 더 긴 간격을 위해, 연장된 방출 또는 데포 제형이 사용될 수 있다.

[0236] 본원에 개시된 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 추가 치료제의 투여 전, 추가 치료제의 투여와 실질적으로 동시에 또는 추가 치료제의 투여 후에 투여될 수 있다. 투여 용법은 추가 치료제로의 사전치료 및/또는 추가 치료제와의 공동-투여를 포함할 수 있다. 이러한 경우에, 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 N-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체 및 추가 치료제는 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0237] 투여 용법의 예는, 제한 없이, 하기를 포함한다: 각각의 화합물, 약제학적 조성물 또는 치료제의 순차적 방식으로의 투여; 및 각각의 화합물, 약제학적 조성물 또는 치료제의 실질적 동시 방식(예를 들면, 1회 단위 투여형과 같음) 또는 각각의 화합물, 약제학적 조성물 또는 치료제에 대한 다수의, 개별 단위 투여형들의 공동-투여.

[0238] "유효량" 또는 "용량"("용량 수준")은 다양한 인자들, 예를 들면, 선택된 특정 투여 방식, 투여 용법, 화합물 및 약제학적 조성물, 및 치료될 특정 병태 및 환자에 의존적일 것임이 당해 분야의 숙련가에 의해 이해될 것이다. 예를 들면, 적절한 용량 수준은 이용된 본 발명의 약제학적 조성물에 유용한 특정 N-하이드록시설폰아미드

타입 니트록실 공여체의 활성, 배출 속도 및 독성 잠재력; 치료될 환자의 연령, 체중, 일반적 건강, 성별 및 식이; 투여 빈도; 공동-투여될 기타 치료제(들); 및 병태의 유형 및 중증도에 따라 가변적일 수 있다.

[0239] **4.7 화합물 또는 약제학적 조성물을 포함하는 키트**

[0240] 본 발명은 본원에 개시된 화합물 또는 약제학적 조성물을 포함하는 키트를 제공한다. 특정 양태에서, 상기 키트는, 각각 무수 형태의 본원에 개시된 화합물 또는 약제학적 조성물, 및 약제학적으로 허용되는 액체 희석제를 포함한다.

[0241] 무수 형태의 화합물 또는 무수 형태의 약제학적 조성물 중 어느 하나는 물 약 2.0중량% 이하, 약 1.5중량% 이하, 약 1.0중량% 이하, 약 0.5중량% 이하, 약 0.3중량% 이하, 약 0.2중량% 이하, 약 0.1중량% 이하, 약 0.05중량% 이하, 약 0.03중량% 이하, 또는 약 0.01중량% 이하를 함유한다.

[0242] 약제학적으로 허용되는 액체 희석제는 당해 분야에 공지되고, 이에 제한되지 않지만, 멸균수, 생리식염수, 수성 덱스트로오스, 글리세롤, 글리세롤 용액 등을 포함한다. 적합한 액체 희석제의 기타 예는 문헌[참조: Nairn, "Solutions, Emulsions, Suspensions and Extracts," pp. 721-752 in Gennaro, Ed., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000)]에 개시된다.

[0243] 한 양태에서, 상기 키트는 화합물 또는 약제학적 조성물을 사용하기 위한 지침서를 추가로 포함한다. 지침서는 임의의 적절한 형태, 예를 들면, 서면 또는 전자 형태일 수 있다. 또 다른 양태에서, 지침서는 서면 지침서일 수 있다. 또 다른 양태에서, 지침서는 전자 저장 매체(예를 들면, 자기 디스켓 또는 광디스크)에 포함된다. 또 다른 양태에서, 지침서는 화합물 또는 약제학적 조성물, 및 상기 화합물 또는 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 방식에 관한 정보를 포함한다. 또 다른 양태에서, 지침서는 본원에 개시된 사용 방법(예를 들면, 심혈관 질환, 허혈/재관류 손상, 폐고혈압증 및 니트록실 요법에 반응하는 기타 병태로부터 선택된 병태의 발병 및/또는 진전을 치료하고/하거나 예방하고/하거나 지연시키는 방법)에 관한 것이다.

[0244] 또 다른 양태에서, 상기 키트는 적합한 패키징을 추가로 포함한다. 상기 키트가 하나 초과의 화합물 또는 약제학적 조성물을 포함하는 경우, 상기 화합물 또는 약제학적 조성물은 별도의 컨테이너에 허용되게 포장될 수 있거나, 교차 반응성 및 저장 수명이 허용되는 경우 하나의 컨테이너에 함께 포장될 수 있다.

[0245] **5.실시예**

[0246] 하기 실시예는 예시적 목적으로 주어지며 개시된 발명의 범위를 제한하기 위해 제공되어서는 안된다.

[0247] **5.1실시예 1: N_2O 정량화를 통해 결정된 HNO 생성**

[0248] 아산화질소(N_2O)는 HNO의 이량체화 및 탈수를 통해 생성되고, 니트록실 생성에 대한 가장 흔한 마커이다(참조: Fukuto *et al., Chem. Res. Toxicol.* 18:790-801(2005)). 그러나, 니트록실은 또한 산소에 의해 부분적으로 켄칭되어 N_2O를 생성하지 않는 생성물을 제공할 수 있다(참조: Mincione *et al., J. Enzyme Inhibition* 13:267-284(1998); 및 Scozzafava *et al., J. Med. Chem.* 43:3677-3687(2000)). 표준물로서 아산화질소 기체 또는 안젤리 염(AS)을 사용하여, 본 발명의 화합물로부터 방출된 N_2O의 상대적 양을 기체 크로마토그래피(GC) 헤드스페이스 분석을 통해 시험했다.

[0249] 본 발명의 화합물로부터 방출된 N_2O의 상대적 양을 결정하는 절차는 하기와 같다. GC를 스플릿 주입기(10:1 분할), 마이크로전자 포획 검출기 및 HP-MOLSIV 30m x 0.32mm x 25㎛ 분자체 모세관 컬럼이 장착된 아질런트 기체 크로마토그래프에서 수행했다. 헬륨을 캐리어(4mL/분) 기체로 사용하고 질소를 메이크-업(20mL/분) 기체로 사용했다. 주입기 오븐 및 검출기 오븐을 각각 200℃ 및 325℃에서 유지했다. 모든 아산화질소 분석을 200℃의 일정한 온도에서 유지된 컬럼 오븐과 함께 수행했다.

[0250] 모든 기체 주입은 자동화 헤드스페이스 분석기를 사용하여 이루어졌다. 바이알 여압은 15psi였다. 분석기 샘플 오븐, 샘플링 밸브 및 이동 라인을 각각 40℃, 45℃ 및 50℃에서 유지시켰다. 오븐 안정화, 바이알 여압, 루프 채움, 루프 평형 및 샘플 주사 시간은 각각 1.00분, 0.20분, 0.20분, 0.05분 및 1.00분이었다.

[0251] 모든 측정은 샘플 동일성(실제 바이알 용적은 ≤2.0% 상대 표준 편차(n=6)에 의해 가변적이었다)에 대해 사전-측정된 용적을 갖는 공칭 20mL 헤드스페이스 바이알의 배치를 사용했다. 배치에 대한 평균 바이알 용적은, 캡핑되고 밀봉된 빈(즉, 공기-채워진) 바이알 및 캡핑되고 밀봉된 탈이온수-채워진 바이알 사이의 중량 차이를 탈이온수의 공지된 밀도를 사용하여 계산한 후 평균함으로써 6개의 무작위로-선택된 바이알로부터 결정되었다. 블랭크는 2개의 바이알을 밀봉하고 캡핑하여 제조하고 이후 각각 온화한 아르곤 스트림으로 20초 동안 퍼징했다. 이후, 니트록실 표준물은 4개의 바이알을 밀봉하고 캡핑하여 제조하고 이후 각각 3000ppm 니트록실 표준물의 기체 실린더로부터의 온화한 스트림으로 1분 동안 퍼징했다.

[0252] CXL-1020(*N*-하이드록시-2-메탄설포닐벤젠-1-설폰아미드) "표준물"을, CXL-1020 10±0.5mg을 2회 정확하게 칭량하고 이것을 각각의 4mL 바이알에 첨가하여 제조했다. 오토 피펫을 사용하여, 아르곤-퍼징된 무수 DMF(Sigma-Aldrich) 1mL를 각각의 4mL 바이알에 가하여 각각의 샘플에 대한 CXL-1020 스톡 용액을 만들고 바이알을 캡핑하고 육안 관찰시 완전한 용해를 보장하도록 진탕시키고/진탕시키거나 초음파처리했다. 오토 피펫을 사용하여, 20mL 바이알에 PBS(사용 전 아르곤으로 적어도 30분 동안 퍼징됨) 5mL를 충전하고, 적어도 20초 동안 아르곤으로 퍼징하고, 고무 셉텀(septum)으로 밀봉했다. 50μL 시린지를 사용하여, CXL-1020 스톡 용액 50μL를, PBS를 포함하는 각각의 20mL 바이알에 주입했다.

[0253] 샘플을 하기와 같이 제조했다. 중복하여, 각각의 샘플 18±1mg을 각각의 4mL 바이알에 정확하게 칭량하여 넣었다. 오토 피펫을 사용하여, 아르곤-퍼징된 무수 DMF 1mL를 각각의 4mL 바이알에 가하여 각각의 샘플에 대한 샘플 스톡 용액을 만들고 바이알을 캡핑하고 육안 관찰시 완전한 샘플 용해를 보장하도록 진탕시키고/시키거나 초음파처리했다. 오토 피펫을 사용하여, 20mL 바이알에 PBS(사용 전 아르곤으로 적어도 30분 동안 퍼징됨) 5mL를 충전하고, 적어도 20초 동안 아르곤으로 퍼징하고, 고무 셉텀으로 밀봉했다. 바이알을 건조 블럭 히터에서 37℃에서 적어도 10분 동안 평형화시켰다.

[0254] 그 후, 50μL 시린지를 사용하여, 샘플 스톡 용액 50μL를 PBS를 포함하는 각각의 20mL 바이알에 주입했다. 이후 상기 바이알을 건조 블록 히터에서 일정 기간 동안 37℃에서 유지하여 건조 블록 히터에서 소모된 시간 + 샘플 주입 전 자동화 헤드스페이스 분석기 오븐에서 소모된 시간의 합이 원하는 항온처리 시간과 같게 하였다.

[0255] 오토-주입을 위한 순서는 하기와 같았다: 블랭크 레플리케이트(replicate) 1, 블랭크 레플리케이트 2, N_2O 표준물 레플리케이트 1, N_2O 표준물 레플리케이트 2, CXL-1020 표준물 레플리케이트 1, CXL-1020 표준물 레플리케이트 2, 샘플 1 레플리케이트 1, 샘플 1 레플리케이트 2, 샘플 2 레플리케이트 1, 샘플 2 레플리케이트 2 등, N_2O 표준물 레플리케이트 3 및 N_2O 표준물 레플리케이트 4로 종결함. 데이타를 입력하고, 이에 따라, 각각의 샘플에 대해, 각각의 항온처리 시간 동안 퍼센트로 상대적 N_2O 수율을 결정하고 계산하는데 엑셀 스프레드시트를 사용한다. 수득된 결과는 표 3에 제공된다. "-"는 결과가 측정되지 않았음을 지시한다.

[0256] **표 3. N_2O 헤드스페이스 분석 결과**

화합물 번호	화합물	상대적 N_2O 수율 (90 분 항온처리)	상대적 N_2O 수율 (360 분 항온처리)
1	*N*-하이드록시-5-메틸푸란-2-설폰아미드	52%	-
2	*N*-하이드록시-3-메탄설포닐벤젠-1-설폰아미드	82%	94%
3	*N*-하이드록시-5-메틸-1,2-옥사졸-4-설폰아미드	45%	56%
4	*N*-하이드록시-1-벤조푸란-7 설폰아미드	64%	-
5	4-(하이드록시설파모일)-*N*-(프로판-2-일)티오펜-2-카복스아미드	48%	72%
6	*N*-하이드록시-1-벤조푸란-3-설폰아미드	85%	-
7	*N*-하이드록시-5-메틸-2-(트리플루오로메틸)푸란-3-설폰아미드	51%	-
8	*N*-하이드록시-5-메탄설포닐티오펜-3-설폰아미드	77%	-
9	1-아세틸-5-브로모-*N*-하이드록시-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설폰아미드	53%	71%
10	2-클로로-*N*-하이드록시-5-(하이드록시메틸)벤젠-1-설폰아미드	91%	-
11	1-아세틸-5-클로로-*N*-하이드록시-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설폰아미드	55%	81%
12	4,5-디클로로-*N*-하이드록시티오펜-2-설폰아미드	29%	-
13	*N*-하이드록시-6-메톡시-1-벤조푸란-2-설폰아미드	86%	-
14	2-플루오로-*N*-하이드록시-4-메틸벤젠-1-설폰아미드	48%	70%
15	*N*-하이드록시-2,1,3-벤조티아디아졸-5-설폰아미드	59%	71%
16	*N*-하이드록시-4-메탄설포닐티오펜-2-설폰아미드	86%	-
17	5-브로모-*N*-하이드록시-2-메톡시벤젠-1-설폰아미드	53%	77%
18	4-클로로-*N*-하이드록시-2,5-디메틸벤젠-	56%	73%

[0257] ...

[0258]

화합물 번호	화합물	상대적 N_2O 수율 (90 분 항온처리)	상대적 N_2O 수율 (360 분 항온처리)
	1-설폰아미드		
19	*N*,*N*-디에틸-5-(하이드록시설파모일)티오펜-2-카복스아미드	77%	-
20	5-플루오로-*N*-하이드록시-2-메틸벤젠-1-설폰아미드	90%	-
21	*N*-하이드록시-5-(모르폴린-4-카보닐)티오펜-2-설폰아미드	73.5%	-
22	5-(하이드록시설파모일)-*N*-(프로판-2-일)티오펜-2-카복스아미드	85%	-
24	*N*-하이드록시-2,1,3-벤조티아디아졸-4-설폰아미드	60%	69%
25	*N*-하이드록시-2-메톡시벤젠-1-설폰아미드	7%	28%
26	*N*-하이드록시피리딘-3-설폰아미드	73.5%	-
27	*N*-하이드록시-3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-설폰아미드	35.5%	66%
28	*N*-하이드록시-5-(모르폴린-4-카보닐)티오펜-3-설폰아미드	74%	-
30	5-클로로-*N*-하이드록시-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-설폰아미드	27%	-
32	*N*-하이드록시피리딘-2-설폰아미드	71%	-
33	3-브로모-*N*-하이드록시피리딘-2-설폰아미드	85.5%	-
34	4-*N*-하이드록시티오펜-2,4-디설폰아미드	100%	-
35	*N*-하이드록시-4-(모르폴린-4-카보닐)티오펜-2-설폰아미드	100%	-
36	*N*-하이드록시-5-[5-(트리플루오로메틸)-1,2-옥사졸-3-일]티오펜-2-설폰아미드	51%	-
37	6-클로로-*N*-하이드록시-7H,7aH-이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-설폰아미드	51%	-
38	*N*-하이드록시-5-(1,2-옥사졸-5-일)티오펜-2-설폰아미드	25%	-
39	4-플루오로-*N*-하이드록시-2-메틸벤젠-1-설폰아미드	60%	75%
40	*N*-하이드록시-5-(1,3-옥사졸-5-일)티오펜-2-설폰아미드	50%	-
41	*N*-하이드록시-2,5-디메틸티오펜-3-설폰아미드	13%	-
42	메틸 5-(하이드록시설파모일)-4-	91%	-

화합물 번호	화합물	상대적 N_2O 수율 (90 분 항온처리)	상대적 N_2O 수율 (360 분 항온처리)
	메틸티오펜-2-카복실레이트		
43	5-(벤젠설포닐)-*N*-하이드록시티오펜-2-설폰아미드	82%	-
44	*N*-하이드록시-5-(1,2-옥사졸-3-일)티오펜-2-설폰아미드	81%	-
45	5-브로모-*N*-하이드록시티오펜-2-설폰아미드	76%	-
46	3,5-디브로모-*N*-하이드록시티오펜-2-설폰아미드	95%	-
47	5-클로로-*N*-하이드록시-4-니트로티오펜-2-설폰아미드	58%	70%
48	3-클로로-*N*-하이드록시티오펜-2-설폰아미드	82%	-
49	*N*-하이드록시-2,5-디메틸벤젠-1-설폰아미드	42%	68%
50	5-클로로-*N*-하이드록시-2,1,3-벤족사디아졸-4-설폰아미드	31%	-
51	4-(벤젠설포닐)-*N*-하이드록시티오펜-2-설폰아미드	96%	-
52	*N*-하이드록시-3,4-디메톡시벤젠-1-설폰아미드	11%	-
53	*N*-하이드록시-2,3,5,6-테트라메틸벤젠-1-설폰아미드	70%	-
54	*N*-하이드록시-3,5-비스(트리플루오로메틸)벤젠-1-설폰아미드	2%	-
55	메틸 4-클로로-3-(하이드록시설파모일)벤조에이트	87%	-
56	2-플루오로-*N*-하이드록시-5-메틸벤젠-1-설폰아미드	72%	78%
58	2-클로로-*N*-하이드록시-5-[4-(하이드록시이미노)피페리딘-1-카보닐]벤젠-1-설폰아미드	92%	-
59	4-클로로-3-(하이드록시설파모일)-*N*-(2-메톡시에틸)-*N*-메틸벤즈아미드	82%	-
60	2-하이드록시-5-(하이드록시설파모일)벤조산	9%	-
61	*N*-하이드록시-4-메틸-3,4-디하이드로-2H-1,4-벤족사진-7-설폰아미드	11%	-
62	2-클로로-*N*,4-디하이드록시벤젠-1-	28%	-

[0259]

화합물 번호	화합물	상대적 N_2O 수율 (90 분 항온처리)	상대적 N_2O 수율 (360 분 항온처리)
	설폰아미드		
64	4-클로로-2-하이드록시-5-(하이드록시설파모일)-*N*,*N*-디메틸벤즈아미드	36%	-
65	5-클로로-*N*-하이드록시-1-메틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설폰아미드	71%	-
66	2-클로로-*N*,5-디하이드록시벤젠-1-설폰아미드	80%	-
67	5-브로모-*N*-하이드록시-1-메틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설폰아미드	59%	-
68	2-클로로-*N*-하이드록시-5-(메톡시메틸)벤젠-1-설폰아미드	86%	-
69	메틸 5-(하이드록시설파모일)푸란-2-카복실레이트	100%	-
70	*N*-하이드록시-2,5-디메틸푸란-3-설폰아미드	6%	-
72	2-(에탄설포닐)-*N*-하이드록시벤젠-1-설폰아미드	97%	-
73	*N*-하이드록시-2-(프로판-2-설포닐)벤젠-1-설폰아미드	97%	-
74	4-아세틸-*N*-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-설폰아미드	17%	-
75	메틸 5-(하이드록시설파모일)-1-메틸-1H-피롤-2-카복실레이트	4%	-
76	*N*-[5-(하이드록시설파모일)-1,3-티아졸-2-일]아세트아미드	76%	-
77	*N*-하이드록시-2,5-디메틸-4-(모르폴린-4-카보닐)푸란-3-설폰아미드	14%	-
78	에틸 5-(하이드록시설파모일)푸란-3-카복실레이트	86%	-
83	*N*-하이드록시푸란-2-설폰아미드	42%	86%
84	*N*-하이드록시-5-메틸티오펜-2-설폰아미드	52%	67%
85	*N*-하이드록시-1-메틸-1H-피라졸-3-설폰아미드	33.5%	-
87	3-클로로-4-플루오로-*N*-하이드록시벤젠-1-설폰아미드	53%	79%

[0260]

화합물 번호	화합물	상대적 N_2O 수율 (90 분 항온처리)	상대적 N_2O 수율 (360 분 항온처리)
88	1-*N*,3-*N*-디하이드록시벤젠-1,3-디설폰아미드	53%	100%
90	5-플루오로-*N*-하이드록시-2-메틸벤젠-1-설폰아미드	90%	-
92	*N*-하이드록시-3-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설폰아미드	59%	-
93	*N*-하이드록시-4-메탄설포닐벤젠-1-설폰아미드	86%	-

[0261]

[0262] 화학식 99의 화합물에 대해, 결정은 상기 기재된 바와 같지만, 단, 효소 활성화된 샘플은 또한 하기와 같이 제조된다: (i) 돼지 간 에스테라제(PLE, E3019-20KU, 미가공, Sigma-Aldrich) 50mg을 정확히 칭량하여 20mL 헤드스페이스 바이알에 넣는다; (ii) 오토 피펫을 사용하여, 아르곤-퍼징된 무수 PBS 5mL를 첨가하여 PLE 스톡 용액을 형성한다; (iii) 바이알을 캡핑하고 진탕시켜 육안 관찰시 완전한 용해를 보장한다; (iv) 니트록실 공여체의 샘플을 상기 개시된 바와 같이 제조하지만, 단, PBS 4.75mL를 5mL 대신에 첨가한다; (v) 이후, 오토 피펫을 사

용하여, 20mL 바이알에 샘플 첨가 전에 PLE 스톡 용액 250㎕mL를 충전한다. 오토-주입을 위한 순서는 다음과 같다: 블랭크 레플리케이트 1, 블랭크 레플리케이트 2, N_2O 표준물 레플리케이트 1, N_2O 표준물 레플리케이트 2, CXL-1020 표준물 레플리케이트 1, CXL-1020 표준물 레플리케이트 2, 샘플 1(PLE 없음) 레플리케이트 1, 샘플 1(PLE 없음) 레플리케이트 2, 샘플 1(PLE 포함) 레플리케이트 1, 샘플 1(PLE 포함) 레플리케이트 2, 샘플 2(PLE 없음) 레플리케이트 1, 샘플 2(PLE 없음) 레플리케이트 2, 샘플 2(PLE 포함) 레플리케이트 1, 샘플 2(PLE 포함) 레플리케이트 2 등, N_2O 표준물 레플리케이트 3 및 N_2O 표준물 레플리케이트 4로 종결함.

[0263] 본 발명의 화합물로부터 방출된 N_2O의 상대적 양을 결정하기 위한 또 다른 절차는 하기와 같다. GC를 1041 수동 주입기, 전자 포획 검출기 및 25m 5Å 분자체 모세관 컬럼이 장착된 배리안 CP-3800 기기에서 수행한다. 등급 5.0 질소를 캐리어(8mL/분) 및 메이크-업(22mL/분) 기체 둘 다로 사용한다. 주입기 오븐 및 검출기 오븐을 각각 200℃ 및 300℃에서 유지한다. 모든 아산화질소 분석을 150℃의 일정한 온도에서 유지된 컬럼 오븐을 사용하여 수행한다. 모든 기체 주입은 샘플-록(lock)을 갖춘 100㎕L 기밀(gas-tight) 시린지를 사용하여 이루어진다. 샘플을, 샘플 동일성(실제 바이알 용적은 15.19 내지 15.20mL의 범위이다)에 대해 사전-측정된 용적을 갖는 15mL 호박색 헤드스페이스 바이알에서 제조한다. 바이알에, 아르곤으로 퍼징된, 디에틸렌트리아민 펜타아세트산 무수물(DTPA)을 함유하는 PBS 5mL를 충전하고, 고무 셉텀으로 밀봉한다. 바이알을 건조 블록 히터에서 37℃에서 적어도 10분 동안 평형화시킨다. AS의 10mM 스톡 용액을 10mM 수산화나트륨에서 제조하고, 니트록실 공여체 용액을 아세토니트릴 또는 메탄올에서 제조하고 제조 직후 사용한다. 이들 스톡 용액들로부터, 50㎕L를, 샘플-록을 갖춘 100㎕L 기밀 시린지를 사용하여 별개의 열-평형화된 헤드스페이스 바이알에 도입하여 0.1mM의 최종 기질 농도를 제공한다. 이후 기질을 90분 또는 360분 동안 항온처리한다. 이후, 헤드스페이스(60㎕L)를 샘플링하고 샘플 록을 갖춘 기밀 시린지를 사용하여 GC 장치 내로 연속 5회 주입한다. 이 절차를 공여체당 2개 이상의 바이알에 대해 반복한다.

[0264] **5.2 실시예 2: 혈장에서 니트록실 공여체의 *시험관내* 안정성**

[0265] 표 1 및 2로부터의 몇몇 화합물, 및 CXL-1020을 포스페이트 완충된 염수(PBS) 및 혈장에서 이들의 안정성에 대해 시험했다. 검정 시스템은 (i) pH 7.4에서 PBS, 또는 랫트, 개 또는 사람(적어도 3종의 제공자, 수컷, 풀링됨)으로부터의 혈장, 및 (ii) 혈장에서 수행되는 시험의 경우, 항응고제(나트륨 헤파린 또는 나트륨 시트레이트)를 포함했다. 각각의 시험 화합물(5㎕M)을 37℃의 PBS 또는 혈장에서 진탕시키면서 THERMOMIXER®에서 항온처리했다. 3개의 샘플(n=3)을 각각의 7번의 샘플링 시점에서 채취했다: 0, 10, 30, 60, 90, 180 및 360분. 상기 반응을 종료시키기 위해 샘플을 1% 포름산 및 내부 표준물을 함유하는 아세토니트릴 3 용적(즉, PBS 또는 혈장 용적의 3배)과 즉시 합했다. 시험 화합물의 AB SCIEX API 3000 LC-MS/MS 분석을 표준 곡선 없이 수행했다. 시험 화합물의 반감기($T_{1/2}$)를 피크 면적 반응 비를 사용하여 남아있는 퍼센트 값의 그래프로부터 결정했다. 결정된 반감기는 표 4에 제공된다. 다수 회 시험된 화합물에 대해, 표에 제공된 값은 레플리케이트 검정의 평균을 나타낸다.

[0266] **표 4. 니트록실 공여체의 반감기($T_{1/2}$)**

화합물 번호	화합물	T ½ (분) PBS	T ½ (분) 랫트	T ½ (분) 개	T ½ (분) 사람
CXL-1020	*N*-하이드록시-2-메탄설포닐벤젠-1-설폰아미드	2			2
1	*N*-하이드록시-5-메틸푸란-2-설폰아미드	68	40	25	65
2	*N*-하이드록시-3-메탄설포닐벤젠-1-설폰아미드	50	20	33	37
3	*N*-하이드록시-5-메틸-1,2-옥사졸-4-설폰아미드	98	37	38	71
4	*N*-하이드록시-1-벤조푸란-7 설폰아미드	149			
5	4-(하이드록시설파모일)-*N*-(프로판-2-일)티오펜-2-카복스아미드	136	104	28	24

[0267]

화합물 번호	화합물	T ½ (분) PBS	T ½ (분) 랫트	T ½ (분) 개	T ½ (분) 사람
7	*N*-하이드록시-5-메틸-2-(트리플루오로메틸)푸란-3-설폰아미드	224		56	
8	*N*-하이드록시-5-메탄설포닐티오펜-3-설폰아미드	42		27	
9	1-아세틸-5-브로모-*N*-하이드록시-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설폰아미드	2	>360		
10	2-클로로-*N*-하이드록시-5-(하이드록시메틸)벤젠-1-설폰아미드	5			
11	1-아세틸-5-클로로-*N*-하이드록시-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설폰아미드	5	<5		
12	4,5-디클로로-*N*-하이드록시티오펜-2-설폰아미드	20			
13	*N*-하이드록시-6-메톡시-1-벤조푸란-2-설폰아미드	42			
14	2-플루오로-*N*-하이드록시-4-메틸벤젠-1-설폰아미드	75	13		
15	*N*-하이드록시-2,1,3-벤조티아디아졸-5-설폰아미드	63			
16	*N*-하이드록시-4-메탄설포닐티오펜-2-설폰아미드	20			
17	5-브로모-*N*-하이드록시-2-메톡시벤젠-1-설폰아미드	59	>360		
18	4-클로로-*N*-하이드록시-2,5-디메틸벤젠-1-설폰아미드	56	>360		
19	*N,N*-디에틸-5-(하이드록시설파모일)티오펜-2-카복스아미드	44			
20	5-플루오로-*N*-하이드록시-2-메틸벤젠-1-설폰아미드	25	7		
21	*N*-하이드록시-5-(모르폴린-4-카보닐)티오펜-2-설폰아미드	39	36		
22	5-(하이드록시설파모일)-*N*-(프로판-2-일)티오펜-2-	33	23		

[0268]

[0269]

화합물 번호	화합물	T ½ (분) PBS	T ½ (분) 랫트	T ½ (분) 개	T ½ (분) 사람
	카복스아미드				
23	N-하이드록시-5-메탄설포닐티오펜-2-설폰아미드	66			
24	N-하이드록시-2,1,3-벤조티아디아졸-4-설폰아미드	37	14		
25	N-하이드록시-2-메톡시벤젠-1-설폰아미드	86			
26	N-하이드록시피리딘-3-설폰아미드	53	29		45
27	N-하이드록시-3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-설폰아미드	225	75		99
28	N-하이드록시-5-(모르폴린-4-카보닐)티오펜-3-설폰아미드	136			
30	5-클로로-N-하이드록시-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-설폰아미드	385			
31	N-하이드록시-1-메틸-1H-피라졸-4-설폰아미드	745			
32	N-하이드록시피리딘-2-설폰아미드	61	32		
35	N-하이드록시-4-(모르폴린-4-카보닐)티오펜-2-설폰아미드	58	19		
39	4-플루오로-N-하이드록시-2-메틸벤젠-1-설폰아미드	30	29		
47	5-클로로-N-하이드록시-4-니트로티오펜-2-설폰아미드	11	<5		
49	N-하이드록시-2,5-디메틸벤젠-1-설폰아미드	87	13		
51	4-(벤젠설포닐)-N-하이드록시티오펜-2-설폰아미드	15	7		
56	2-플루오로-N-하이드록시-5-메틸벤젠-1-설폰아미드	34	8		
83	N-하이드록시푸란-2-설폰아미드	37	43	38	16
84	N-하이드록시-5-메틸티오펜-2-설폰아미드	125	65	55	60
85	N-하이드록시-1-메틸-1H-	59		72	

화합물 번호	화합물	T ½ (분) PBS	T ½ (분) 랫트	T ½ (분) 개	T ½ (분) 사람
	피라졸-3-설폰아미드				
86	5-클로로-*N*-하이드록시티오펜-2-설폰아미드	38		12	18
87	3-클로로-4-플루오로-*N*-하이드록시벤젠-1-설폰아미드	101	49	24	
88	1-*N*,3-*N*-디하이드록시벤젠-1,3-디설폰아미드	38		16	
89	3-브로모-*N*-하이드록시벤젠-1-설폰아미드	76	38.4	34	
90	5-플루오로-*N*-하이드록시-2-메틸벤젠-1-설폰아미드	25.1	6.8	21	
91	*N*-하이드록시-3,5-디메틸-1,2,-옥사졸-4-설폰아미드	211	176	54,4	
92	*N*-하이드록시-3-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설폰아미드	58	35	19	40
92	*N*-하이드록시-3-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설폰아미드	57.9	35.1	18.5	
93	*N*-하이드록시-4-메탄설포닐벤젠-1-설폰아미드	68	38		35
95	3,4-디클로로-*N*-하이드록시벤젠-1-설폰아미드	>360	>360		
95	3,4-디클로로-*N*-하이드록시벤젠-1-설폰아미드	>360	>360		

[0270]

[0271] 화학식 99의 화합물의 반감기를 측정하기 위해, 돼지 간 에스테라제(PLE)의 스톡 용액을 상기 화합물의 첨가 전에 PBS 또는 혈장에 첨가한다.

[0272] **5.3 실시예 3: 정상 및 심부전 개에서 니트록실 공여체의 혈류역학적 효능(빈맥-조율 모델)**

[0273] **5.3.1 재료 및 방법**

[0274] 니트록실 공여체의 심혈관 효과를 지각있는, 슬링(sling)-구속된 비글 개에서 압력-용적(PV) 곡선(루프) 분석에 의해 시험했다. 동물을 표준 실험실 조건 하에서 물 및 상업적 개 사료의 섭취에 대해 자유롭게 접근하게 하였다. 형광 조명을 1일당 대략 12시간 동안 자동 타이머를 통해 제공했다. 때때로, 암 주기는 연구-관련된 활동으로 인해 간헐적으로 중단되었다. 온도 및 습도를 모니터링하고 1일간 기록하고, 각각 64°F 내지 84°F 및 30% 내지 70%에서 가능한 최대 한도로 유지했다. 개를 수술 전 적어도 1주의 기간 동안 순응시켰다. 수술 및 회복 후, 동물을 4.5시간까지의 기간 동안 슬링 구속에 순응시켰다. 동물을 수술 전 하룻밤 단식시켰다.

[0275] *수술 절차*

[0276] *마취*

[0277] 유치 정맥 카테터를 마취제 투여를 위해 말초 정맥(예를 들면, 두부)에 두었다. 일반적인 마취는 부프레노르핀(약 0.015mg/kg)의 정맥내(볼루스) 투여 이어서 프로포폴(약 6mg/kg)의 정맥내 볼루스에 의해 유도되었다. 추가로, 예방 항생제(세파졸린 20 내지 50mg/kg, *i.v.*를 통해)가 유도시 주어졌다. 커프트(cuffed) 기관내 튜브를 설치하고, 생리적 범위 내에서 $PaCO_2$ 값을 유지하기 위해서 용량-주기형(volume-cycled) 동물 인공호흡기(약 12.5mL/kg의 호흡 용량을 갖는 약 12 호흡/분)를 통해 폐에 100% O_2를 기계적으로 공급하는데 사용했다. 마취를 흡입 이소플루란(1% 내지 3%)으로 유지했다.

[0278] *심혈관 기구조작술*

[0279] 마취의 안정적인(수술) 수준이 확립되면, 좌측-개흉술을 수행하고(엄격한 무균 조건 하에서) 각각의 동물은, 좌심실(LV) 치수/용적을 제공하는 초음파-측미법 결정(sono-micrometry crystal)이 장기간 장착되었다. 추가로, 유체-충전된 카테터 및 고체-상태 모노미터(monometer)를 압력 모니터링을 위해 좌심실에 설치했다. 유체-충전된 카테터를 압력 모니터링/시험 물품 투여를 위해 우심실(RV) 및 대동맥(Ao)에 설치했다. 이척성 자동조절(heterometric autoregulation) 동안 LV 압력-용적 곡선의 생성을 위한 제어된 수축을 허용하기 위해, 하대정맥(IVC) 주변에 유압(생체내 계량) 폐색기를 설치하고/단단히 고정했다. 카테터/와이어는 무균 상태로 견갑골 사이에 삽입하여 설치되었다. 본 연구 과정에 걸쳐서, 유체-충전된 카테터를 응고 및 박테리아 성장 둘 모두를 예방하기 위하여 로킹(locking)-용액(2 내지 3mL의 타우롤리딘-시트레이트 용액, TCS-04; Access Technologies)으로 규칙적으로(적어도 주당 1회) 수세했다.

[0280] *심장박동기 이식*

[0281] 심혈관 기구조작술 후, 우측 목정맥을 주의해서 노출시키고 양극성 조율 유도/카테터(CAPSUREFIX® Novus; Medtronic)에 캐뉼러를 삽입했다. 형광투시 유도 하에, 이 조율 리드(pacing lead)는 우심실에 노르모그레이드(normograde)로 진입시키고 첨단 심장내막에 능동적으로 부착되었다(끼웠다). 상기 리드의 근위 말단을 조율 장치(Kappa 900; Medtronic)에 단단히 고정했다. 그 후에, 심장박동기를 목의 피하 포켓에 설치하고/단단히 고정했다.

[0282] 심장이 개흉술을 통해 노출되는 것을 고려하면, 양극성 조율 와이어를 우심실 중간-심근에 단단히 고정했다. 이 조율 리드를 견갑골 사이에 삽입/설치하고, 외부 충격 발생기/심장박동기와 함께 사용했다. 이식된 심내막 심장박동기를 외부/심외막 심장박동기에 대한 백업(back-up)으로서 사용했다.

[0283] *회복*

[0284] 개흉술로부터 흉부가 닫히기 전에, 수술 절차로부터 축적되는 임의의 유체 및/또는 기체의 배출을 위해 흉관을 설치했다. 상기 관을, 제거되는 유체의 양이 대략 24시간 기간 내에 흡인 당 35mL 미만이 될 때까지 1일 2회 흡인시켰다. 이후 흉관을 제거했다.

[0285] 모든 동물에게 예방 항생제(세파졸린 20 내지 50mg/kg, *i.v.*를 통해) 및 통증 약물(멜록시캄 약 0.2mg/kg, *i.v.*를 통해)을 투여했다. 필요한 경우, 펜타닐 패치(25 내지 50mcg/시간)를 포함하는 추가의 진통제를 또한 투여했다. 모든 수술적 절개는 겹겹이 봉합했고; 기저 근육조직은 흡수되기 쉬운 봉합사로 봉합했고 피부는 스테이플로 봉합했다.

[0286] 수술 후, 동물을 적어도 14일 동안 회복시켰다. 세팔렉신(20 내지 50mg/kg)을 적어도 7일 동안 경구로 BID 투여하고, 멜록시캄(0.1mg/kg)을 수술 후 적어도 2일 동안 경구로 또는 피하로 SID 투여했다. 회복기 전체에 걸쳐서, 동물은 정기적인 회복 징후에 대해 매일 관찰되었고, 상처 부위는 임의의 잠재적 감염 징후에 대해 관찰되었다. 통증, 고통 및/또는 감염을 경험한 동물에게 주치 수의사 및 연구 책임자는 관심을 기울였다. 피부 절개 스테이플을 수술 후 적어도 7일 동안 제거하지 않았다.

[0287] *심부전의 유도*

[0288] 수술로부터의 회복 및/또는 니트록실 공여체에 의한 투여로부터 충분한 세척 기간 후, 동물을, 심부전 증후군과 일치하는 좌심실 기능이상/리모델링을 일으키는 것을 목표로 하는 3-주 고박동 조율(210 ppm) 프로토콜에 적용했다. 요컨대, 이식된 심장박동기/우심실 리드를 통해, 심실(들)을 분당 210비트(bpm)에서 비동기로 그리고 연속적으로 조율했다. 좌심실 리모델링(및 심부전 유도)은 대략 조율 3주 후 약 60%로부터 약 35%의 표적 좌심실 LV 팽창까지의 심장초음파(예를 들면, 박출 계수 EF) 감소, 및 신경-호르몬(예를 들면, 약 300pM/L의 기저선으로부터 1800pM/L 초과로 N-말단 프로-브레인 나트륨이뇨 펩티드(NT proBNP) 상승) 변화 둘 모두에 의해 확인되었다. 심장초음파그래프(echocardiograph) 및 혈액 샘플을 조율의 부재 하에 수집했다(적어도 15분 동안).

[0289] **5.3.2 결과**

[0290] *혈류역학적 효능 평가*

[0291] 동물(정상 또는 심부전)은 비히클(대조군) 및 니트록실 공여체(CXL-1020 또는 화학식 1, 2, 83, 84 또는 85의 화합물) 둘 다에 의한 처리 동안 연구되었다. 각 투여 기간에, 지각있는 슬링-구속된 동물을 2 내지 3시간까지 동안 연속적으로 모니터링했다. 혈류역학적 안정화 후, 비히클의 주입을 개시했다. 그 직후에, 좌심실 전-부

하는 압력-용적 곡선/루프의 패밀리를 생성하기 위하여 단기 대정맥 폐쇄(혈관 폐색기의 일시적 팽창을 통해)에 의해 급속히 감소되었고; 3회까지 폐쇄를 수행하여, 시험들 간에 혈류역학적 회복을 감안했다. 비히클의 주입을 계속하고 30분 후 또 다른(기저선) 세트의 혈류역학적 데이타를 수집했다. 기저선 혈류역학적 데이타의 수집 후, 시험될 니트록실 공여체 화합물의 주입을 개시하고 타입 혈류역학적/기능적 파라미터를 하기로부터 선택된 4회까지의 시점에서 수득/수행했다: 비히클/시험 화합물 주입의 개시 후 30, 60, 90, 120 및 180분. 위약 또는 시간-조절 치료 그룹에 대해, 각각의 동물에게 180분까지 동안 적절한 위약의 주입물을 투여했다. 모든 경우에, 시험 화합물은 1mL/kg/hr의 일정한 정맥내 주입 속도로 전달되었고, 몰 당량 또는 몰 당량 용량 속도의 대략 2/3에서 비교되었다.

[0292] 생성된 좌심실 압력 및 용적 데이타를 분석하여 심근의 수축 및 활동적 상태를 나타내는 관계를 생성했다. 수축기 동맥압(SAP), 확장기 동맥압(DAP), 및 평균 동맥압(MAP)을 수집했다. 좌심실 역학적 및/또는 기하학적 지표를 압력(ESP, EDP, dP/dt max/min, 이완-tau의 시간-상수 [비-제로 점근선을 갖는 단일-지수 감소를 기반으로 함]) 및 용적(수축기말 용적(ESV), 확장기말 용적(EDV), 박출 용적(SV)) 신호로부터 수득했다. 또한, 하기의 측정치들은 전부하 감소의 단기 기간 동안 생성된 좌심실 압력-용적 데이타(PV 루프)로부터의 타입이었다: 압력 용적 면적(PVA) 및 박출 작업량(SW), 수축기말(ESPVR) 및 확장기말(EDPVR) 압력 용적 관계, 및 수축기말 압력 및 박출 용적 관계(동맥 탄력률(Ea)). 정상 개 및 심부전 개에서의 연구로부터 수득된 대표적인 데이타를 표 5 및 표 6에서 보여준다. 심부전 개에 대한 대표적인 데이타는 또한 **도 1**에서 보여준다. SVR(전신 혈관 저항) 감소는 혈관확장과 관련 있다.

[0293] **표 5. 정상 개에서 니트록실 공여체에 대한 혈류역학적 파라미터(기저선으로부터 % 변화)**

	화합물					
	대조군	CXL-1020	(1)	(2)	(83)	(84)
투여 속도 (μmol/kg/분)	0	100	50	100	65	77
동물의 수	3	6	8	4	4	4
HR	-2.21±1.51	6.71±4.72	-4±2	-6.17±5.58	2.89±2.94	4.31±2.98
ESP	-1.8±0.58	-17.79±3.09	-18±2	-15.22±2.39	-21.99±3.32	-16.85±2.33
EDV	2.62±0.42	-20.51±7.63	-6±2	-17.41±1.58	-16.88±1.69	-10.99±2.33
Tau	11.14±1.15	-6.58±4.53	-6±1	-6.40±7.11	-10.10±1.56	-9.60±6.06
SW	-2.80±1.26	-13.96±5.51	-11±4	-17.56±2.66	-19.18±6.70	-13.98±1.14
ESPVR	-3.20±1.15	28.25±8.69	19±1	25.87±5.04	29.33±8.36	50.71±8.14
PRSW	-0.78±0.38	12.60±2.96	12±1	12.88±1.12	19.79±3.39	17.70±2.35

약어:

HR: 심박수. 낮은 혈압에 대한 반사 반응 또는 심장에 대한 주요 약물 효과에 기인한 HR의 증가는 좋지 않다.

ESP: 수축기말 압력 - 하기 MAP와 유사.

EDP 또는 LVEDP: 확장기말 압력 (좌심실). 폐 압력과 관련됨. 감소는 폐 울혈의 감소를 나타낸다(급성 심부전 요법의 주요 목표).

Tau: 이완성 지표, 또는 확장 동안 심장의 이완. 감소는 긍정적이고 향상된 확장기 수행을 나타낸다.

SW: 박출 작업량. 심장이 주어진 전방 유동량을 창출하려는 작업 양의 측정.

ESPVR: 수축기말 압력 용적 관계. 강심성/수축성의 측정 (급성 심부전 요법의 주요 목표). 증가는 향상된 심장 수행 및 효율을 나타낸다.

[0294]

PRSW: 전부하 동원성 박출 작업량 - 상기 ESPVR과 유사.

SV: 박출 용적. 각각의 심장 박동에 의해 좌심실로부터 분출되는 혈액의 양. 강심제는, 동일한 부하 조건이 주어진다면, 박출 용적을 증가시킬 것이다.

MAP 또는 MBP: 평균 동맥압 또는 평균 혈압. 약한 강하는 긍정적이고 혈관확장의 증거이다.

EDV 또는 LVEDV: 확장기말 용적 (좌심실). 확장시 충전도 지표. 감소는 용적 과부하의 감소를 나타낸다.

[0295]

[0296] **표 6. 심부전 개에서 니트록실 공여체에 대한 혈류역학적 파라미터(기저선으로부터 % 변화)**

화합물	대조군	CXL-1020	(1)	(2)	(83)	(84)
투여 속도 (μmol/kg/분)	0	100	75	100	65	77
동물의 수	3	6	6	4	4	4
ESP	3.89±2.11	-14.78±3.24	-17±1	-13.83±3.30	-18.52±2.59	-13.72±2.83
HR	-5.08±5.83	-0.23±2.25	-6±2	-1.36±2.06	0.05±1.25	3.72±2.45
EDV	0.86±0.86	-12.03±3.72	-9±2	-3.26±1.05	-4.91±0.57	-13.43±4.63
SW	1.83±1.87	-12.01±4.24	10±5	-9.41±2.84	-9.63±1.70	-5.96±1.58
Tau	4.05±4.72	-17.27±1.39	-16±4	-12.51±2.72	-18.32±3.06	15.61±1.58
ESPVR	-3.14±0.87	45.42±16.48	29±1	22.84±5.69	38.06±8.79	51.01±5.85
PRSW	-0.88±0.68	21.97±3.79	22±1	17.91±1.47	14.90±2.27	25.03±2.52
	약어: HR, 심박수; ESP, 수축기말 압력; EDV, 확장기말 용적; Tau, 이완에 대한 시간 상수; SW, 박출 작업량; ESPVR, 수축기말 압력 용적 관계; PRSW, 전부하 동원성 박출 작업량.					

[0297]

[0298] 결과, 예를 들면, **도 1**에서의 결과는, 화학식 1, 2, 83, 84 및 85의 화합물이 정상 및 결함 개 모델 둘 모두에서 CXL-1020과 필적하는 혈류역학적 활성을 갖는다는 것을 입증한다.

[0299] **5.4 니트록실 공여체에 의한 독성학 연구**

[0300] **5.4.1 실시예 4: CXL-1020에 의한 생체내 시험**

[0301] 니트록실 공여체 CXL-1020(*N*-하이드록시-2-메탄설포닐벤젠-1-설폰아미드)의 생체내 시험 동안, 90μg/kg/분까지의 투여 속도(dose rate)에서 CXL-1020의 연속적 주입물로 처리된 개에서 내성을 평가하기 위해 14-일 연구를 수행했다. 이 첫 번째 연구는, CXL-1020이 60μg/kg/분의 투여 속도로 투여될 때 용인되는 것으로 발견되었다. 그러나, 예상외로, 염증의 임상 병리학 마커에서의 변화에서 반영된 바와 같이, 염증 과정과 일치하는 임상 병리학 변화가 60μg/kg/분 투여 속도에서 관찰되었다. 이러한 원하지 않는 부작용을 추가로 조사하기 위해, 개에서 추적 14-일 연구를 개시했다. 추적 연구는 다른 원하지 않는 부작용: 때때로 정상 사지 기능을 방해하는, 주입 카테터가 외과 수술로 이식된 개의 뒷다리에서 유의미한 종창 및 염증의 예상치 못한 발생; 샅굴 부위에서의 피부 변색; 감소된 활동; 식욕부진; 및 최고-투여 그룹에서, 접촉에 대한 피부 냉기(skin cold)의 출현으로 인해, 단지 4일 후에 종료되어야 했다.

[0302] 염증 및 뒷다리 종창의 원인을 결정하기 위해, 일련의 72-시간 연속적 주입 조사 연구를 다음의 6달에 걸쳐 수행했다. 이들 연구의 결과는, CXL-1020이, 수중 5% 덱스트로오스의 용액으로 희석되는, CXL-1020:캡티솔의 1:1 몰비의 pH 4 제형으로 투여될 때, 개에서 0.03μg/kg/분 이상의 투여 속도에서 염증성 과정과 일치하는 임상 병리학 변화를 일으킨다는 것을 보여주었다. 혈관 염증은 대퇴 정맥 내로의 카테터의 삽입 부위 주변(카테터 팁으로부터 15cm 위쪽), 카테터 팁에서, 및 카테터 팁으로부터 아래쪽에서 관찰되었다. 개의 뒷다리 종창 및 염증을 일으키는, 카테터 삽입 부위인, 제1 염증 부위는 초기-종료된 추적 연구에서 관찰되었다. 4에서 6으로 주입액 pH의 증가는 염증을 감소시키고, 염증성 프로파일을 대략 3-배 향상시킨다(**도 4** 참고). 그러나, CXL-1020이 개에서 3μg/kg/분 이상의 투여 속도로 투여될 때, 유의미한 원하지 않는 부작용도 여전히 입증되었다.

[0303] 카테터 삽입 부위-관련된 부작용을 피하고 혈관 염증이 이식된 카테터의 디자인으로 인한 것인지를 평가하기 위하여, 24-시간 연속적 주입 연구를 개에서 말초(두부) 정맥에 설치된 경피 카테터를 사용하여 수행했다. 주입 6시간 후, 유의미한 부종이 카테터 팁으로부터 아래쪽인, 전지 상부에서 관찰되었다. 주입 24시간 후, 이식된 중심 카테터를 사용한 이전 연구에서 관찰된 변화와 유사한 임상 병리학 변화를 탐지했다. 또한, 카테터 팁에서 중증이고 카테터 팁으로부터 아래로 갈수록 중증도가 점점 완화되는 혈전정맥염을 보여주는 현미경 병리학이 탐지되었다.

[0304] 국소 정맥염이 사람에서 더 긴 지속기간 투여시 일어날 것인지를 결정하기 위해, 더 긴 지속기간 연구를 건강한 지원자에서 수행했다. 더 긴 지속시간 연구는, 10명의 지원자의 코호트가 10, 20 및 30㎍/kg/분의 투여 속도에서 CXL-1020의 24-시간 연속적 주입물로 순차적으로 투여되는 용량 상승 연구를 각각의 코호트 사이의 안전성 평가와 함께 포함했다. 각 코호트는 2명의 위약 및 8명의 활성 치료로 구성되었고, 1명의 활성 치료 및 1명의 위약의 보초 쌍(sentinel pair)에 이어서 1명의 위약 및 7명의 활성 치료의 주요 그룹을 갖는다. 주입은 팔목 정맥 내로 삽입된 경피 카테터를 통해서였다. 주입 12시간 후 카테터를 반대쪽 상지로 전환시켰다. 24-시간 동안 10㎍/kg/분의 투여 속도가 잘 허용되는 것으로 밝혀졌다. 24-시간 동안 20㎍/kg/분의 용량으로 투여되는, 제2 코호트에서, 2명의 위약-처리된 지원자에서는 불리한 소견이 관찰되지 않았지만 모든 8명의 대상체에서는 주입 부위 정맥염과 일치하는 가벼운 소견(임상 병리학에서 임상적 징후 및/또는 변화)이 관찰되었다. 이들 결과를 토대로, 더 긴 지속시간 안전성 연구를 중지했다.

[0305] 시험적인 연구는, 더 높은, 그러나 여전히 임상적으로 바람직한 용량에서 CXL-1020의 바람직하지 않은 부작용의 원인을 결정하기 위해 계속되었다. 니트록실 제공 후에 남아있는 부분인 CXL-1020의 부산물로 수행한 연구는 부정적이었고, 이것은 CXL-1020의 부작용이 모 화합물 CXL-1020 또는 이로부터 생성된 HNO에 기인하였음을 암시한다. 연구를, CXL-1020과 구조적으로 관련이 없지만 니트록실 제공에 대한 유사한 반감기(약 2분의 반감기)를 갖는 대안적인 니트록실 공여체로 수행했다. 모든 경우에, 카테터 팁에서의 국소 혈관 부작용이 관찰되었다. 이들 결과는, 염증이 짧은 반감기 니트록실 공여체로부터 신속하게 방출되는 니트록실에 의해 야기됨을 시사했다.

[0306] **5.4.2 실시예 5: 더 긴 반감기 *N*-하이드록시설폰아미드 타입 니트록실 공여체는 CXL-1020에 비해 향상된 독물학 프로파일을 갖는다.**

[0307] 연구를 수컷 및 암컷 비글 개에서 수행했다. 동물을 표준 실험실 조건 하에서 물 및 상업적 개 사료의 섭취에 대해 자유롭게 접근하게 하였다. 연구 프로토콜에 의해 지시될 때, 혈액 샘플 수집 전에 동물을 단식시켰다. 형광 조명을 1일당 대략 12시간 동안 자동 타이머를 통해 제공했다. 때때로, 암 주기는 연구-관련된 활동으로 인해 간헐적으로 중단되었다. 온도 및 습도를 모니터링하고 1일간 기록하고, 각각 64°F 내지 84°F 및 30% 내지 70%에서 가능한 최대 한도로 유지했다. 개를 적어도 1주의 기간 동안 순응시켰다. 이 기간 동안, 매주 동물의 무게를 재고 일반적 건강 및 임의의 질환 징후에 대해서 관찰했다. 동물을 용량 투여 전 적어도 3일 동안 자켓을 입는데 순응시켰다. 추가로, 동물을 또한 자켓 순응 동안 엘리자베션 칼라(Elizabethan collar; e-collar)를 입는데 순응시켰다.

[0308] *수술 절차 및 투여 절차*

[0309] 동물에게 용량 투여 전날에 카테터를 삽입했다. 경피 카테터를 팔꿈치 원위부 두부 정맥에 설치했다(무균 기술 및 멸균 붕대를 사용함). 동물은 연속적 주입 용량 투여 동안 우리에서 자유롭게 움직였다. 연속적 주입 용량 투여를 용이하게 하기 위해, 말초 카테터를 개 자켓 아래로 보내지는 확장 세트(extension set)에 부착한 후 테더(tether) 주입 시스템에 부착했다. 동물이 말초에 설치된 경피 카테터에 접근하고/이를 제거하는 것을 방지하기 위하여, 카테터 삽입 부위를 Vet Wrap을 사용하여 붕대를 감았고 e-칼라를 치료의 지속기간(즉, 카테터 삽입 기간) 동안 동물에게 설치했다. 사전 처리 기간 동안, 정맥 카테터는 카테터 개방을 유지하기 위해 주사용 0.9% 염화나트륨, USP(염수)로 대략 2 내지 4mL/hr의 속도에서 연속적으로 주입되었다. 투여 전, 주입 시스템을 각각의 투여 용액으로 미리 채워서(느린 볼루스 주입), 주입 펌프가 개시되자마자 투여가 개시되도록 보장했다. 주입 라인은 대조군 또는 시험 화합물을 함유하는 저장소에 연결되었고 주입을 개시했다. 시험 조성물을 소정의 일정한 주입 속도(1 또는 2mL/kg/hr)에서 24시간 동안 연속적으로 주입하고, 몰 당량 투여 속도에서 비교했다.

[0310] *임상적 관찰, 임상 병리학, 및 현미경 병리학*

[0311] 각각의 동물에 대한 상세한 임상 검사를 1일 2회 수행하고 체온 측정 및 임상 병리학을 위한 혈액 샘플을 전-용량 및 조성물 주입 개시 후 6시간, 12시간, 24시간 및 72시간에 모든 동물로부터 수집했다. 연구 종료시, 모든 동물을 이들의 예정된 부검시 안락사시키고 완전한 부검 검사를 수행했다. 선택된 조직을 수집하고, 고정하고 차후 가능한 현미경 검사를 위해 저장했다. 주입 카테터를 함유하는 두부 정맥을 상완 정맥과 함께 손상되지 않게 절단하고 이의 전체 길이를 가지고 검사했다. 카테터 팁의 위치를 고정되지 않은 검체 상에 표시했다. 고정 후, 검체를 손질하고, 카테터 팁 및 카테터 팁의 근위 및 원위 모두의 주변 조직(즉, 카테터 팁에서 1cm 원위, 카테터 팁에서, 및 카테터 팁에서 1, 5, 10, 15 및 20cm 근위)을 나타내는 가로 조직 단면을 제공하도록 슬라이드로 가공했다. 카테터 팁에 관하여, "근위"는 심장에 대해 더 가까운 것으로 정의되고 "원위"는 심장으

로부터 더 먼 것으로 정의된다.

[0312] *안전성 평가*

[0313] 염증성 증후군과 일치하는 임상 병리학 변화를 화학식 1, 2, 83, 84, 85, 86의 화합물 및 CXL-1020의 일부 투여 속도에서 관찰했다. 각각의 화합물을 pH 4의 멸균수에서 캡티솔(7% w/v)과 함께 제형화했다. 대부분의 염증 감수성 바이오마커는 다음과 같았다: (1) 백혈구 수(WBC, **도 2**의 가장 오른쪽 부분에서의 값에 103을 곱함으로써 (백혈구 수)/μl로서 수득됨), (2) 피브리노겐 농도(**도 2**의 가장 오른쪽 부분에서 mg/dL로 주어짐), 및 (3) C-반응성 단백질(CRP) 농도(**도 2**의 가장 오른쪽 부분에서 mg/L로 주어짐). 변화의 중증도는 화합물의 동일성 및 화합물이 투여되는 투여 속도에 의존적이었다(**도 2**). **도 2**에서, 0(낮은 중증도)으로부터 2(높은 중증도)까지 범위의 스코어는 상기 도면의 가장 오른쪽 부분에 따르는 이들 염증 바이오마커 각각에 대해 부여되었다. 누적 스코어를 이들 마커 스코어의 합으로부터 계산했다. 이들 임상 병리학 마커를 기반으로 측정되고 CXL-1020에 대한 몰 당량 투여 속도(μg/kg/분)로 표시되는, NOAEL은 표 7에 제공된다.

[0314] **표 7. 니트록실 공여체의 관찰된 유해 효과 수준(NOAEL)이 없음**

[0315]

화합물	NOAEL (μg/kg/분) (실제량)
N-하이드록시-2-메탄설포닐벤젠-1-설폰아미드 (CXL-1020)	< 0.03
N-하이드록시-5-메틸푸란-2-설폰아미드 (1)	> 20
N-하이드록시-3-메탄설포닐벤젠-1-설폰아미드 (2)	3
N-하이드록시푸란-2-설폰아미드 (83)	3
N-하이드록시-5-메틸티오펜-2-설폰아미드 (84)	10
N-하이드록시-1-메틸-1H-피라졸-3-설폰아미드 (85)	3
5-클로로-*N*-하이드록시티오펜-2-설폰아미드 (86)	3

[0316] CXL-1020의 경우, 심지어 0.03μg/kg/분만큼 낮은 농도에서도, WBC, 피브리노겐 및 CRP에서의 유의미한 상승이 관찰되었다. 화학식 1, 2, 83, 84, 85 및 86의 더 긴 반감기 화합물 모두는 CXL-1020의 것보다 유의미하게 더 높은 용량에서 NOAEL을 갖는다. 화학식 1의 화합물은 가장 유리한 독물학적 프로파일을 가지며, 이것은 적어도 20μg/kg/분만큼 높은 용량에서도 유해 효과가 없음을 나타낸다. 이것은 CXL-1020에 비해 화학식 1의 화합물의 660-배 초과의 향상을 나타낸다.

[0317] 총체적으로, 이들 발견은, CXL-1020 주입이 염증성 증후군을 유발하고, 염증성 증후군은 본 발명의 더 긴 반감기 니트록실 공여체를 사용하는 경우에 실질적으로 감소됨을 시사한다.

[0318] 상기 발견은, 카테터 팁에서, 카테터 팁의 아래쪽에서, 및 특정 상황에서, 카테터 팁의 위쪽에서 CXL-1020과 관련된 혈관 독성이, 니트록실 방출에 의해 야기된 국소 염증에 기인하였음을 시사했다. 더욱이, 염증이 더 긴 반감기 니트록실 공여체를 사용하여 이들 부위에서 유의미하게 완화될 수 있음을 가정하였다. 이것의 확증은, 카테터 팁에 대한 카테터 트랙을 따라, 그리고 팁 20cm 아래를 지나서, 대퇴 정맥 내로의 삽입 부위(카테터 팁에서 15cm 원위)에서 혈관계의 상세한 조직병리학을 통해 니트록실 공여체를 평가함으로써 얻어졌다. 부종, 출혈, 혈관 염증 및 혈관주위 염증에 대한 현미경 병리학 소견은 니트록실 공여체의 특정 투여 속도에서 결정되었다.

[0319] **도 3**은, 혈관 염증의 중증도, 출혈, 혈전 및 혈관 변성/재생이 상기 기재된 바와 같이 혈관계의 단면에서 스코어링되는 현미경 병리학 소견의 종합 스코어를 나타내는 "히트-맵(heat-map)"을 나타낸다. (1) 부종, (2) 혈관 및 혈관주위 염증 및 (3) 출혈의 소견을 카테터 팁으로부터 1cm 원위(위쪽)에서 개시하여 카테터 팁으로부터 20cm 근위(아래쪽)로 진행되는 혈관의 단면에서 스코어링했다(각각은 0 = 정상 한계 내; 1 = 최소; 2 = 가벼움; 3 = 중간; 4 = 심각함으로부터 선택된 값을 부여함). 종합 스코어를 이들 소견 스코어의 합으로부터 계산했다. **도 3**에서, 누적 조직학 종합 스코어는 0 내지 2(낮은 중증도)로부터 11 내지 12(높은 중증도)까지의 범위이다. 현미경 변화의 중증도 및 이들이 검출되는 카테터 팁으로부터의 거리는 니트록실 공여체의 동일성 및 니트록실

공여체가 투여되는 투여 속도에 의존적인 것으로 관찰되었다. CXL-1020에 대해 몰 당량 투여 속도(μg/kg/분)로 표시되는, 일련의 니트록실 공여체에 대한 이들 현미경 병리학 마커를 기반으로 측정된 NOAEL 값은 표 8에 제공된다.

[0320] **표 8. 니트록실 공여체의 관찰된 유해 효과 수준(NOAEL)이 없음**

[0321]

화합물	NOAEL (μg/kg/분) (CXL-1020 에 대한 몰 당량)
N-하이드록시-2-메탄설포닐벤젠-1-설폰아미드 (CXL-1020)	< 3
N-하이드록시-5-메틸푸란-2-설폰아미드 (1)	≧ 180
N-하이드록시-3-메탄설포닐벤젠-1-설폰아미드 (2)	≧ 180
N-하이드록시푸란-2-설폰아미드 (83)	≧ 90
N-하이드록시-5-메틸티오펜-2-설폰아미드 (84)	≧ 60
N-하이드록시-1-메틸-1H-피라졸-3-설폰아미드 (85)	≧ 180
5-클로로-*N*-하이드록시티오펜-2-설폰아미드 (86)	≧ 180

[0322] 더 긴 반감기 니트록실 공여체(예를 들면, 화학식 83, 84, 85 및 86의 화합물)가 CXL-1020에 비해 실질적으로 향상된 독물학적 프로파일을 갖는다는 발견은 표 8에서 주어진다. 임의의 용량에서의 부작용 프로파일은 카테터 팁으로부터의 거리의 함수로서 중증도가 감소되었고, 혈관 부작용의 중증도는 용량이 감소함에 따라 감소되었다. 이들 발견은, 화학식 83, 84, 85 및 86의 화합물에 대한 큰 안전 한계를 확증하며, 이것은 사람에게 실질적으로 향상된 치료 지표, 및 치료적 유효 용량 및 투여 속도에서 정맥내 투여를 위한 적합성으로 해석할 수 있다.

[0323] **5.5 실시예 6: pH 증가는 독물학적 프로파일을 향상시킨다**

[0324] 3개의 니트록실 공여체(CXL-1020, 화학식 2 및 화학식 86의 화합물)를 pH 4 및 pH 6(아세트산칼륨 완충제에서)으로 제형화하고 조성물의 독물학적 프로파일을 평가했다. pH 4의 샘플의 경우, 조성물은 1:1 몰비의 니트록실 공여체:캡티솔을 혼합하고, 상기 혼합물을 동결건조한 후 동결건조된 혼합물을 D5W로 희석하여 제조했다. pH 6의 샘플의 경우, 조성물은 1:1 몰비의 니트록실 공여체:캡티솔을 혼합하고, 상기 혼합물을 동결건조한 후 동결건조된 혼합물을 5mM 인산칼륨을 포함하는 D5W로 희석하여 제조했다. 화합물을 3μg/kg/분의 속도로 주입했다. **도 4**에서 보여주는 바와 같이, 대략 4로부터 대략 6으로 주입액 pH의 증가는 3개의 화합물의 독성학을 향상시켰다.

[0325] **5.6 농축물 안정성 평가**

[0326] **5.6.1 실시예 7: 화학식 1의 화합물**

[0327] 화학식 1의 화합물 및 캡티솔의 액체 농축물의 안정성을 평가했다. 화학식 1의 화합물의 3개의 농도를 평가했다: 21.2mg/mL, 50mg/mL 및 100mg/mL. 표 9에서 요약된 바와 같이, 샘플을, 상이한 백분율의 캡티솔을 포함하는 4개의 수성 비히클에서 3개의 표적 농도로 제조했다. 적절한 양의 고체 및 비히클을 합하고, 완전히 용해되면, 각 샘플의 pH를 1N NaOH를 가하여 4.0이 되도록 조정했다. 샘플을 1.5-mL 규모로 제조했다. 분취량을 2℃-8℃ 및 25℃에서 저장했다.

[0328] **표 9. 화학식 1의 화합물 농축물 안정성의 평가를 위해 제조된 샘플**

샘플 #	화학식 1의 화합물 농도 (mg/mL)	% 캡티솔 (w/v)
C1	21.2	0
C2		30
C3	50	0
C4		10
C5		20
C6		30
C7	100	0
C8		10
C9		20
C10		30

[0329]

[0330] 제조시 및 저장 1, 3 및 7일 후, 샘플들을 이들의 각각의 온도 조건으로부터 제거하고 이들의 육안 외관을 적어 두었다. 샘플을 HPLC(XBridge 페닐 컬럼(Waters); 272nm에서의 UV 흡광도 검출기; 이동상 0.1%(v/v) 포름산을 함유하는 수성 아세토니트릴의 단계 구배)로 분석하고, 각 샘플의 pH를 측정했다. 그 결과를 표 10 및 표 11에 요약한다. 회수율 값은 농축물의 제조(t = 0) 직후 관찰된 농도로 정규화된다. 완전한 회수율(상기 방법의 정확도 내에서)은 2℃ 내지 8℃에서 7일에 걸쳐 저장된 모든 샘플에서 달성되지만, 25℃에서 저장된 모든 샘플에 대해서는 아니었다.

[0331] 상응하게, pH의 감소 및 황색 컬러 세기의 증가는 25℃의 온도에서 저장된 샘플에서보다 냉장된 샘플에서 덜 두드러졌다. 완전한 회수율은 30% 캡티솔로 제조된 21.2 및 50mg/mL 샘플에서 7일 후에 그리고 동일한 비히클로 제조된 100mg/mL 샘플에서 3일 후에 관찰되었다. 90% 초과의 회수율은 또한 20% 캡티솔로 제조된 50mg/mL 샘플에서 3일 후 관찰되었다. 안정성은 최저 농도, 높은 백분율의 캡티솔 및 낮은 온도에서 가장 우수했다.

[0332] **표 10. 농축물 안정성 샘플의 육안 외관**

샘플 #	% 캡티솔 (w/v)	화학식 1의 화합물 농도 (mg/mL)	저장 온도 (° C)	육안 외관			
				t = 0	t = 1 d	t = 3 d	t = 7 d
C1	0	21.2	2-8	A	A	A	A
			25		A	B	C
C2	30	21.2	2-8	A	A	A	A
			25		A	A	A
C3	0	50	2-8	B	B	B	B
			25		B	C	D
C4	10	50	2-8	B	B	B	B
			25		B	C	D
C5	20	50	2-8	B	B	B	B
			25		B	B	C
C6	30	50	2-8	B	B	B	B
			25		B	B	B
C7	0	100	2-8	B	B	B	B
			25		C	D	D
C8	10	100	2-8	B	B	B	B
			25		C	D	D
C9	20	100	2-8	B	B	B	B
			25		C	D	D
C10	30	100	2-8	B	B	B	B
			25		C	C	C

[0333]

[0334] A = 투명, 무색

[0335] B = 투명, 매우 엷은 황색

[0336] C = 투명, 담황색

[0337] D = 투명, 황색

[0338] **표 11. 농축물 안정성 샘플의 분석 결과**

샘플 #	% 캡티솔 (w/v)	농도 화학식 1의 화합물 (mg/mL)	저장 온도 (° C)	t0 으로부터의 회수율, %			pH			
				t = 1 d	t = 3 d	t = 7 d	t = 0	t = 1 d	t = 3 d	t = 7 d
C1	0	21.2	2-8	101%	100%	99%	4.03	3.41	3.03	2.81
			25	103%	82%	38%		3.50	1.73	1.29
C2	30	21.2	2-8	99%	101%	98%	4.02	3.93	3.82	3.72
			25	100%	101%	98%		3.65	3.44	3.23
C3	0	50	2-8	100%	99%	99%	4.02	3.38	3.25	3.00
			25	100%	79%	50%		2.93	1.38	1.13
C4	10	50	2-8	98%	96%	97%	4.00	3.35	3.29	3.22
			25	99%	82%	55%		3.03	1.66	1.29
C5	20	50	2-8	99%	97%	97%	4.00	3.14	3.13	3.04
			25	100%	92%	69%		2.87	2.05	1.42
C6	30	50	2-8	100%	100%	98%	3.98	3.61	3.61	3.40
			25	100%	101%	98%		3.21	2.95	2.84
C7	0	100	2-8	100%	97%	98%	3.96	2.96	2.86	2.75
			25	98%	70%	68%		2.13	1.14	1.07
C8	10	100	2-8	101%	100%	99%	4.02	2.51	2.41	2.18
			25	91%	78%	71%		1.67	1.21	1.12
C9	20	100	2-8	99%	99%	99%	3.96	3.30	3.20	3.03
			25	100%	84%	70%		2.57	1.42	1.14
C10	30	100	2-8	102%	102%	102%	3.99	3.39	3.27	3.11
			25	103%	101%	80%		2.90	2.20	1.31

[0339]

[0340] **5.6.2 실시예 8: 화학식 2의 화합물**

[0341] pH 4.0에서 비히클 30% 캡티솔(w/v) 중 화학식 2의 화합물(30mg/mL)의 액체 농축물의 저장 안정성을, 1, 3 및 7일 후 시점과 함께, 7일에 걸쳐 4℃ 및 25℃에서 평가했다. 각 시점에서, 샘플을 육안 외관, pH, 및 HPLC(XBridge 페닐 컬럼(Waters); 272nm에서의 UV 흡광도 검출기; 이동상 0.1%(v/v) 포름산을 함유하는 수성 아세토니트릴의 단계 구배)에 의한 농도 및 순도에 대해 평가했다.

[0342] pH를 4.0으로 조정한 수중 선택된 비히클, 캡티솔(30% w/v)은, 30그램의 캡티솔을 150mL 비커에 정확하게 칭량하여 넣고 물 45mL로 용해시켜 제조했다. pH를 0.1N HCl을 가하여 pH 4.0이 되도록 조정했다. 그 후에, 비히클을 메스 플라스크로 옮기고 물을 가하여 100mL 최종 용적이 되게 했다. 약 25℃의 온도에서 30분 동안 항온처리 후, 비히클의 pH를 0.1N HCl을 가하여 pH 4.0이 되도록 재조정했다. 비히클은 투명한, 무색 용액을 형성했다.

[0343] 화학식 2의 화합물의 농축 용액을 아래와 같이 제조했다. 교반 바 및 비히클 30mL를 150mL 비커에 가했다. 화학식 2의 화합물 대략 1.8g을 분배하고 낮은 내지 중간 교반 하에서 비커에 옮겼다. 약 25℃의 온도에서 45분 교반 후(빛으로부터 보호됨), 농축물은 용액에 부유하는 화학식 2의 화합물의 일부 작은, 백색 덩어리와 함께 투명한, 무색 용액을 형성했다. 남아있는 덩어리는 스패츌라를 사용하여 부드럽게 깨뜨렸다. 추가로 45분의 교반 후, 농축물은 임의의 가시적 고체가 없는 투명한, 무색 용액을 형성했다. 이후 농축물을 0.22㎛ PVDF 시린지 필터를 통해 여과했다(0.2㎛).

[0344] t = 0h 시험을 위해, 분취량을 바이알에 분배하고, HPLC(XBridge 페닐 컬럼(Waters); 272nm에서의 UV 흡광도 검출기; 이동상 0.1%(v/v) 포름산을 함유하는 수성 아세토니트릴의 단계 구배)로 분석하고 샘플 pH를 측정했다. 12개의 1mL 농축물의 분취량을 4℃ 및 25℃에서의 저장을 위해 마이크로원심분리기 튜브로 분배했다. 대략 저장 24, 72 및 168시간 후, 2개의 분취량을 각각의 저장 조건으로부터 제거하고 육안 외관, pH, 및 HPLC에 의한 농도 및 순도에 대해 평가했다. 모든 샘플은 투명한, 무색 용액이었다. 4℃ 및 25℃에서 저장된 샘플의 pH를 7일에 걸쳐 3.7로부터 각각 3.6 및 3.3으로 감소시켰다. 두 비히클은, 표 12에서 요약된 바와 같이, 30mg/mL 농도에서의 화학식 2의 화합물을 7일에 걸쳐 유지시켰다. 표 12에서, 용어 "c/c"는 투명하고 무색임을 나타낸다. 공지된 분해물(degradant)(화학식 101의 화합물)의 검출가능한 수준이 관찰되지 않았다.

[0345] **표 12. 7일에 걸친 저장 동안 화학식 2의 화합물의 농축물 용액의 관찰된 특성의 요약**

저장 조건	파라미터	샘플	시점			
			0 h	24 h	72 h	168 h
4° C	농도, mg/mL	1	30.3	30.6	29.6	29.7
		2		30.2	29.4	29.9
	pH	1	3.71	3.70	3.66	3.58
		2		3.70	3.66	3.61
	외관	1	c/c	c/c	c/c	c/c
		2		c/c	c/c	c/c
	관찰된 분해물 화학식 101의 화합물, mg/mL	1	없음	없음	없음	없음
		2		없음	없음	없음
25° C	농도, mg/mL	1	30.3	30.2	29.4	29.5
		2		30.2	29.8	29.4
	pH	1	3.71	3.47	3.34	3.32
		2		3.48	3.34	3.30
	외관	1	c/c	c/c	c/c	c/c
		2		c/c	c/c	c/c
	관찰된 분해물, 화학식 101의 화합물, mg/mL	1	없음	없음	없음	없음
		2		없음	없음	없음

[0346]

[0347] **5.7 정맥내 투여 용액의 안정성**

[0348] **5.7.1 실시예 9: 화학식 1의 화합물 - 25℃에서 저장된 투여 용액**

[0349] 시중에서 구입가능한 IV 희석제로 희석된 캡티솔 농축물로부터 제조된 화학식 1의 화합물의 투여 용액의 안정성을 48시간에 걸쳐 25℃에서 평가하고, 분석 시점은 희석 후 0, 8, 12, 16, 24 및 48시간에서였다. 필요로 하는 분석 시점으로 인해, 2개의 연구를 별개의 세트의 투여 용액을 사용하여 실행했다. 제1 그룹(그룹 A)은 16시간에서의 시점을 제외한 모든 시점을 포함했다. 제2 그룹(그룹 B)은 0 및 16시간에서만 분석을 필요로 했다. 2세트의 투여 용액을 제조하는데 사용된 농축물은 2개의 별도 바이알의 동일한 로트의 동결건조된 완제 의약품(drug product)으로부터 제조되었다(24mg/mL 화학식 1의 화합물/30% 캡티솔).

[0350] *농축물 제조*

[0351] 동결건조된 완제 의약품(24mg/mL 화학식 1의 화합물/30% 캡티솔, pH 4)의 하나의 바이알을 주사용 물 품질 물(WFI) 10mL로 재구성하여 각각의 농축물(투여 용액 그룹 A 및 B에 대해)을 제조했다. 생성된 용액의 pH 값을 측정했고, 두 바이알에 대해 대략 3.9인 것으로 결정되었다. pH 조정은 수행되지 않았다. 농축물을 희석하고 HPLC(XBridge 페닐 컬럼(Waters); 272nm에서의 UV 흡광도 검출기; 이동상 0.1%(v/v) 포름산을 함유하는 수성 아세토니트릴의 단계 구배)로 분석하고, 둘 모두는, 24mg/mL의 공칭 값 대신에, 20 내지 21mg/mL의 화학식 1의 화합물을 함유하는 것으로 결정되었으며, 이것은 표면상으로 총 용액 용적에 대한 용해된 API 및 캡티솔의 기여에 기인했다.

[0352] *희석제 제조*

[0353] 시중에서 구입가능한 아세트산칼륨 및 인산칼륨 용액을 평가를 위해 선택했다. 아세트산칼륨은 시중에서 구입되었고, USP 인산칼륨 용액은 상업적 제품에 대해 Hospira 제품 삽입물에 따라서 제조했다. 각각의 용액을 5% 덱스트로오스(D5W) 및 2.5% 덱스트로오스(D2.5W) 중에서 10mM이 되도록 희석했다. 시중에서 구입가능한 D5W는 WFI 품질 물로 2-배 희석되어 D2.5W 용액을 생성했다. 각각의 농축 용액 및 희석 용액의 pH를 측정했고; 그 결과는 표 13에 주어진다.

[0354] **표 13. 선택된 희석제의 pH 측정 결과**

희석제	농도	pH
아세테이트	D2.5W 중 10 mM	6.2
	D5W 중 10 mM	6.0
	초기 (2 M)	6.7
포스페이트	D2.5W 중 10 mM	6.8
	D5W 중 10 mM	6.7
	초기 (3 M)	6.5

[0355]

[0356] *투여 용액 제조*

[0357] 화학식 1의 화합물 농축물을 5mL 규모로 10mM 희석제 용액이 되도록 용적으로 희석하여, 표 14에 요약된 바와 같이, 화학식 1의 화합물의 8, 1 및 0.1mg/mL의 농도를 달성했다. 각각의 샘플을 중복하여 제조했다. 10% 캡티솔 용액 중의 덱스트로오스 함량을 감소시켜, 투여 용액이 실질적으로 등장성이 되도록 보장했다. 각각의 용액을 25℃에서 저장했다.

[0358] **표 14. 안정성 평가를 위한 투여 용액의 제조**

[0359]

화학식 1의 화합물 (mg/mL)	희석제	희석 인자	캡티솔 (% w/v)
8.0	D2.5W 중 10 mM 아세테이트 또는 포스페이트	3	10%
1.0	D5W 중 10 mM 아세테이트 또는 포스페이트	24	1.3%
0.1		240	0.1%

[0360] *샘플 분석*

[0361] 샘플을 제조시 및 25℃에서의 저장 8, 12, 16, 24 및 48시간 후 분석했다. 각 샘플의 육안 외관을 적어두고, pH를 측정하고 각 샘플을 농도, 및 주요 분해물, 화학식 100의 화합물의 존재에 대해 HPLC로 분석했다.

[0362] *결과*

[0363] 안정성 평가의 결과는 표 15, 표 16 및 표 17에 주어진다. 표 17에서, 샘플에서 분해물(화학식 100의 화합물)에 상응하는 피크의 존재는 "X"로 나타낸다.

[0364] 결과는 일반적으로 그룹 A 및 B에서 제조된 한 쌍의 상응하는 투여 용액들 내에서 그리고 상기 투여 용액들 사이에서 각각의 반복에 대해 일관되었다. 회수율 차이는 포스페이트 중 0.1mg/mL의 화학식 1의 화합물을 함유하도록 제조된 샘플에 대해 24 및 48시간 시점에서의 복제물들 사이에 관찰되었다.

[0365] 완전한 회수율(HPLC 방법의 정확도 내에서) 및 검출가능한 분해물(화학식 100의 화합물) 피크의 부재는 아세테이트계 및 포스페이트계 희석제 중의 8mg/mL의 화학식 1의 화합물로 제조되는 샘플에 대해 48시간에 걸쳐 유지되었다. 이들 샘플들은, 농축물에서 20 내지 21mg/mL 화학식 1의 화합물의 농도와 일치하는, 대략 7mg/mL의 화학식 1의 화합물을 실제로 함유했다. 모든 희석제에서, 안정성은 낮은 농도로 제조된 샘플에서보다 8mg/mL 화학식 1의 화합물로 제조된 샘플에서 더 우수했다. 이론에 결부시키지 않고, 낮은 농도의 화학식 1의 화합물로 제조된 것과 비교하여 이들 샘플의 더 양호한 안정성은 더 높은 캡티솔 농도(희석 용액 중 10%)에 기인하는 것일 수 있었다.

[0366] 모든 샘플들은 저장 48시간에 걸쳐서 여전히 투명하고 무색이었다. 모든 샘플들의 pH는 경시적으로 감소했다. 공지된 분해물(화학식 100의 화합물)은 0.1mg/mL의 화학식 1의 화합물을 함유하도록 제조된 모든 샘플에서 제조시(t0에서) 그리고 0.1mg/mL 및 1mg/mL의 화학식 1의 화합물을 함유하도록 제조된 모든 샘플에서 이후 모든 시점에서 관찰되었다.

[0367] 일반적으로, 안정성은 화학식 1의 화합물의 농도가 감소함에 따라 감소했다. 이론에 결부시키지 않고, 감소된 안정성은 투여 용액 중 낮은 퍼센트 캡티솔에 기인할 가능성이 있었다. 초기 분해도(16시간에 걸쳐)는 아세테이트계 및 포스페이트계 희석제 중의 0.1mg/mL의 화학식 1의 화합물을 함유하도록 제조된 샘플들에서 유사했다. 그러나, 1mg/mL를 함유하도록 제조된 샘플들의 안정성은 포스페이트에서보다 아세테이트에서 유의미하게 더 양호한 안정성을 입증했다.

[0368] **표 15. 25℃에서의 투여 용액 안정성 평가 결과, 퍼센트 회수**

투여 용액	반복	희석제	화학식 1의 화합물 mg/mL	화학식 1의 화합물 mg/mL		t0으로부터의 회수율				
				t0 (그룹 A)	t0 (그룹 B)	8 h (A)	12 h (A)	16 h (B)	24 h (A)	48 h (A)
1	a	D2.5W 중 10 mM 아세테이트	8.0	6.94	7.06	101%	102%	101%	102%	101%
	b			6.95	7.06	101%	102%	101%	102%	103%
2	a	D5W 중 10 mM 아세테이트	1.0	0.86	0.85	97%	97%	97%	94%	92%
	b			0.87	0.84	98%	98%	98%	96%	95%
3	a	D5W 중 10 mM 아세테이트	0.1	0.10	0.09	81%	78%	66%	67%	55%
	b			0.10	0.09	80%	75%	68%	63%	51%
4	a	D2.5W 중 10 mM 포스페이트	8.0	6.98	6.79	98%	99%	102%	99%	100%
	b			7.00	6.93	99%	94%	100%	100%	100%
5	a	D5W 중 10 mM 포스페이트	1.0	0.87	0.85	89%	86%	86%	78%	71%
	b			0.88	0.85	90%	83%	82%	79%	72%
6	a	D5W 중 10 mM 포스페이트	0.1	0.10	0.10	83%	78%	72%	62%	41%
	b			0.10	0.10	79%	72%	68%	50%	32%

[0369]

[0370] **표 16. 25℃에서의 투여 용액 안정성 평가 결과, pH**

투여 용액	반복	희석제	화학식 1의 화합물 mg/mL	pH						
				t0 (그룹 A)	t0 (그룹 B)	8 h (A)	12 h (A)	16 h (B)	24 h (A)	48 h (A)
1	a	D2.5W 중 10 mM 아세테이트	8.0	5.6	5.5	5.4	5.4	5.4	5.4	5.3
	b			5.6	5.5	5.5	5.4	5.4	5.3	5.3
2	a	D5W 중 10 mM 아세테이트	1.0	5.7	5.7	5.6	5.7	5.5	5.5	5.3
	b			5.9	5.7	5.7	5.8	5.5	5.5	5.4
3	a	D5W 중 10 mM 아세테이트	0.1	6.1	5.9	5.9	5.9	5.4	5.7	5.7
	b			5.8	5.9	5.9	5.9	5.3	5.7	5.5
4	a	D2.5W 중 10 mM 포스페이트	8.0	6.3	6.1	5.9	5.9	5.6	5.5	5.0
	b			6.3	6.2	5.9	5.8	5.6	5.5	4.7
5	a	D5W 중 10 mM 포스페이트	1.0	6.5	6.6	6.3	6.4	6.2	6.1	5.8
	b			6.6	6.5	6.3	6.4	6.1	6.3	6.0
6	a	D5W 중 10 mM 포스페이트	0.1	6.8	6.7	6.6	6.6	6.3	6.5	6.4
	b			6.8	6.8	6.5	6.5	6.2	6.5	6.4

[0371]

[0372] **표 17. 25℃에서의 투여 용액 안정성 평가 결과 - 화학식 100의 화합물의 출현 측정**

투여 용액	반복	희석제	화학식 1의 화합물 mg/mL	화학식 100의 화합물						
				t0 (그룹 A)	t0 (그룹 B)	8 h (A)	12 h (A)	16 h (B)	24 h (A)	48 h (A)
1	a	D2.5W 중 10 mM 아세테이트	8.0							
	b									
2	a	D5W 중 10 mM 아세테이트	1.0			X	X	X	X	X
	b					X	X	X	X	X
3	a	D5W 중 10 mM 아세테이트	0.1	X	X	X	X	X	X	X
	b			X	X	X	X	X	X	X
4	a	D2.5W 중 10 mM 포스페이트	8.0							
	b									
5	a	D5W 중 10 mM 포스페이트	1.0			X	X	X	X	X
	b					X	X	X	X	X
6	a	D5W 중 10 mM 포스페이트	0.1	X	X	X	X	X	X	X
	b			X	X	X	X	X	X	X

[0373]

[0374] **5.7.2 실시예 10: 화학식 1의 화합물 - 2℃ 내지 8℃에서 저장된 투여 용액 이어서 25℃에서 저장**

[0375] 시중에서 구입가능한 IV 희석제로 희석된 캡티솔 농축물로부터 제조된 화학식 1의 화합물의 투여 용액의 안정성을 실시예 9에 기재된 바와 같이 제조했다. 상기 용액을 2℃ 내지 8℃에서 24시간에 걸쳐 평가한 후 25℃에서 48시간에 걸쳐 저장했다. 표 18에서 보여주는 바와 같이, 화학식 1의 화합물의 회수율은 일반적으로 모든 투여 용액에 대해 25℃에서 저장된 상응하는 샘플에 대한 것보다 더 높았으며(이전 실시예로부터의 표 16 참고), 이는 25℃의 온도에서 저장 전에 2℃ 내지 8℃에서 제조되고 저장된 투여 용액에 대한 안정성이 향상되었음을 시사한다.

[0376] **표 18. 2℃ 내지 8℃ 및 25℃에서의 투여 용액 안정성 평가 결과, 퍼센트 회수**

샘플 #	희석제	화학식 1의 화합물 mg/mL	화학식 1의 화합물 mg/mL		t0 으로부터의 회수율						
			t0 (그룹 A)	t0 (그룹 B)	24 h (A)	24 h (B)	32 h (A)	36 h (A)	40 h (B)	48 h (A)	72 h (A)
			2-8° C	2-8° C	2-8° C	2-8° C	25° C 에서 8 h	25° C 에서 12 h	25° C 에서 16 h	25° C 에서 24 h	25° C 에서 48 h
1	D2.5W 중 10 mM 아세테이트	8.0	7.13	6.91	99%	103%	101%	99%	103%	97%	99%
2	D5W 중 10 mM 아세테이트	1.0	0.89	0.89	99%	100%	98%	98%	93%	95%	92%
3	D5W 중 10 mM 아세테이트	0.1	0.10	0.10	97%	97%	92%	89%	67%	82%	73%
4	D2.5W 중 10 mM 포스페이트	8.0	7.18	7.08	100%	102%	99%	99%	100%	97%	97%
5	D5W 중 10 mM 포스페이트	1.0	0.89	0.88	99%	101%	95%	93%	90%	87%	81%
6	D5W 중 10 mM 포스페이트	0.1	0.11	0.10	97%	97%	89%	86%	76%	76%	63%

[0377]

[0378] **5.7.3 실시예 11: 화학식 2의 화합물 - 25℃에서 저장된 투여 용액**

[0379] IV 투여를 위한 화학식 2의 화합물의 일련의 투여 용액을 평가했다. pH 4.0에서 30% 캡티솔의 비히클 중에서 30mg/mL로 제조된, 화학식 2의 화합물의 선택된 농축물을, 다양한 투여 용액으로 희석시, 낮은, 중간 및 높은 농도(각각 0.1, 1 및 5mg/mL)에서 평가했다. 화학식 2의 화합물의 0.1 및 1mg/mL로의 희석을 위해, 3개의 투여 용액을 평가했다; 1) D5W, 2) 5mM K-포스페이트(pH = 6)를 함유한 D5W 및 3) 20mM K-포스페이트(pH = 6)를 함유한 D5W. 화학식 2의 화합물의 5mg/mL로의 희석에 대해 동일-삼투압농도를 유지하기 위해, 투여 용액에서 덱스트로오스의 농도를 2.5%(w/v)로 감소시켰다. 따라서, 평가된 투여 용액은; (1) D2.5W,(2) 5mM K-포스페이트(pH = 6)를 함유한 D2.5W 및 (3) 20mM K-포스페이트(pH = 6)를 함유한 D2.5W였다.

[0380] 가능성 있는 투여 용액을 25℃에서 대략 0, 16, 24 및 48시간의 저장 후 육안 외관, pH, 삼투압농도, 및 HPLC(XBridge 페닐 컬럼(Waters); 272nm에서의 UV 흡광도 검출기; 이동상 0.1%(v/v) 포름산을 함유하는 수성 아세토니트릴의 단계 구배)에 의한 농도 및 순도에 대해 평가했다. 모든 샘플들은 투명하고 무색 용액이었으며 - 유일한 예외는 25℃에서 48시간 후 투명하고 밝은 황색 외관을 갖는 5mM 포스페이트를 함유한 D2.5W 중의 5mg/mL의 화학식 2의 화합물이었다. 모든 용액은 동일-삼투성(290 +/- 50mOsm/kg)이었고 - 유일한 예외는 대략 350mOsm/kg의 삼투압농도를 갖는 20mM 포스페이트를 함유한 D5W 중의 1mg/mL의 화학식 2의 화합물이었다. 더욱이, 5mM 포스페이트를 함유한 D2.5W 중의 5mg/mL의 화학식 2의 화합물을 제외하고는, 모든 다른 투여 용액은 0.1, 1 및 5mg/mL의 표적 농도에서 48시간에 걸쳐 화학식 2의 화합물을 지속시켰다. 또한, 활성 HNO 그룹의 방출에 의해 형성된, 공지된 분해물, 화학식 101의 화합물은 포스페이트 완충제를 함유하는 투여 용액에서 25℃에서 16시간 후 HPLC에 의해 소량으로 관찰되었다. 화학식 101의 화합물의 관찰된 양은 대략 상기 방법의 검출 한계였다.

[0381] 5mg/mL의 화학식 2의 화합물 투여 용액의 안정성을 pH 및 완충제의 함수로서 추가로 평가했다. pH 4.0에서 30% 캡티솔의 비히클 중 30mg/mL로 제조된, 화학식 2의 화합물의 농축 용액을 4개의 가능성 있는 투여 용액으로

5mg/mL가 되도록 희석했다. 4개의 투여 용액: 1) D2.5W, 5mM K-포스페이트(pH = 6.0), 2) 5mM K-시트레이트(pH = 6.0)를 함유한 D2.5W, 3) D2.5W, 5mM K-시트레이트(pH = 5.0) 및 4) D2.5W, 5mM K-아세테이트(pH = 5.0)를 평가했다. 화학식 2의 화합물의 모든 투여 용액은 동일-삼투성(290 +/- 50mOsm/kg)이었다. 25℃에서 대략 24 및 48시간의 저장 후, 투여 용액을 육안 외관, pH, 및 HPLC에 의한 농도 및 순도에 대해 평가했다. 비-포스페이트 투여 용액은 투명하고 무색이었으며, 화학식 2의 화합물을 5mg/mL의 표적 농도에서 48시간에 걸쳐서 지속시켰고; 한편 투여 용액 스크린과 일치했고, 5mM 포스페이트(pH 6.0)를 함유한 D2.5W 중 5mg/mL 화학식 2의 화합물 투여 용액은 외관상 투명하고, 밝은 황색이었고, 48시간 후 화학식 2의 화합물의 회수율은 단지 60%였다. 더욱이, 공지된 분해물, 화학식 101의 화합물은 모든 샘플에서 HPLC에 의해 소량으로 관찰되었지만, 단, D2.5W, 5mM 시트레이트(pH 5.0) 중 5mg/mL의 화학식 2의 화합물에 대해서는 아니었다.

[0382] 25℃에서의 저장 7일 후 비-포스페이트 투여 용액은 외관상 여전히 투명하고 무색이었다. 7일에 걸친 산도에서의 가장 적은 증가는 D2.5W, 5mM 시트레이트 pH 6.0 중 5mg/mL의 화학식 2의 화합물 투여 용액에 대해 측정되었고, 한편 D2.5W, 5mM 시트레이트 pH 5.0 투여 용액은 초기 24 내지 48시간에 걸쳐 가장 적은 pH 변화를 나타냈다. 더욱이, 25℃에서의 저장 14일 후, 5mM 시트레이트 pH 6.0을 함유하는 투여 용액을 갖는 샘플은 여전히 투명하고 무색 용액이었지만, pH 5.0의 5mM 시트레이트 또는 5mM 아세테이트를 함유하는 투여 용액은 투명한 황색 용액이었다. 결과는 표 19에 요약된다.

[0383] **표 19. 5mg/mL 투여 용액으로부터 화학식 2의 화합물의 회수율**

[0384]

투여 용액	샘플	시점		
		0 h	24 h	48 h
(1). D2.5W, 5 mM 포스페이트, pH 6.0	1	101%	100%	60.7%
	2	100%	100%	62.8%
(2). D2.5W, 5 mM 시트레이트, pH 6.0	1	101%	98.6%	96.7%
	2	101%	98.8%	96.5%
(3). D2.5W, 5 mM 시트레이트, pH 5.0	1	101%	100%	99.1%
	2	100%	102%	99.3%
(4). D2.5W, 5 mM 아세테이트, pH 5.0	1	95.6%	95.4%	95.4%
	2	96.0%	96.8%	94.8%

[0385] **5.8 실시예 12: 캡티솔/니트록실 공여체 비의 평가**

[0386] 화학식 1의 화합물을 모델 니트록실 공여체로서 선정했다. 안정성 평가를 계획된 독성학 연구를 기반으로 선택된 캡티솔(MW 2163g/mol) 대 화학식 1의 화합물(MW 177.18g/mol)의 몰비를 함유하는 농축물 용액으로 수행했다. 평가된 농축물은 표 20에 요약된다. 농축물 샘플을, 적절한 양의 고체 및 비히클을 배합하여 제조하고, 완전한 용해시, 각 샘플의 pH를 1N NaOH를 가하여 4.0이 되도록 조정했다. 샘플을 1.8-mL 규모로 제조했다. 각 용액의 분취량을 25℃에서 저장했다.

[0387] **표 20. 평가된 농축물 샘플의 요약**

[0388]

샘플 #	% 캡티솔 (w/v)	화학식 1의 화합물, mg/mL	표적 pH	몰비, 캡티솔 : 화학식 1의 화합물
C11	10%	40	4.0	0.20
C12	20%	40	4.0	0.41
C13	30%	40	4.0	0.61

[0389] 각각의 농축물 용액을, 독성학 연구 동안 투여되는 것으로 예상되는 최고 및 최저 농도(각각 8mg/mL 및 0.02mg/mL의 화학식 1의 화합물)가 되도록 IV 희석제로 추가로 희석했다. 평가된 투여 용액은 표 21에 요약된다. 비히클은 사람 혈액과 대략 동일삼투성(약 290mOsm/kg 물)인 투여가능한 제형을 생산하도록 선택되었다. 희석은 최고 농도 샘플에 대해 5-mL 규모로 그리고 최저 농도 샘플에 대해 25-mL 규모로 용적으로 수행되었다. 각 용액의 분취량을 25℃에서 저장했다.

[0390] **표 21. 평가된 투여 용액의 요약**

샘플 #	농축물 #	비히클	화학식 1의 화합물, mg/mL	희석 인자	최종 % 캡티솔 (약 w/v)
D7	C11	D5W	8	5	2%
D8	C12	D5W	8	5	4%
D9	C13	D2.5W	8	5	6%
D10	C11	D5W	0.02	2000	.005%
D11	C12	D5W	0.02	2000	.010%
D12	C13	D5W	0.02	2000	.015%

[0391]

[0392] 제조시(t0) 및 저장 1일(24시간) 및 2일(48시간) 후, 샘플을 저장으로부터 제거하고 이의 육안 외관을 적어두었다. 모든 농축물 샘플은 48시간에 걸쳐 투명하고 담황색을 유지했다. 투여 용액 D7 내지 D9는 각 시점에서 투명하고 매우 희끄무레했으며, 투여 용액 D10 내지 D12는 투명하고 무색을 유지했다. 각 시점에서, 샘플을 HPLC(XBridge 페닐 컬럼(Waters); 272nm에서의 UV 흡광도 검출기; 이동상 0.1%(v/v) 포름산을 함유하는 수성 아세토니트릴의 단계 구배)로 분석했다. 상기 농축물의 HPLC 분석 결과는 표 22에 요약된다. 상기 투여 용액의 HPLC 분석 결과는 표 23에 요약된다. 완전한 회수(상기 방법의 정확도 내에서)는 모든 농축물 및 투여 용액에서 48시간에 걸쳐 달성되었다. 화학식 1의 화합물의 주요 분해 생성물(즉, 화학식 100의 화합물)은 0.02mg/mL로 제조된 투여 용액에서 낮은 농도로 관찰되었다. 분해물 농도는 경시적으로 증가하지 않았고 화학식 1의 화합물의 회수율에 영향을 미치지 않았다.

[0393] **표 22. 농축 샘플의 HPLC 분석 결과**

샘플 #	% 캡티솔 (w/v)	화학식 1의 화합물, mg/mL			t0으로부터의 회수율, %	
		t = 0	t = 1 d	t = 2 d	t = 1 d	t = 2 d
C11	10	39.4	39.9	38.2	101%	97%
C12	20	40.9	39.9	40.6	97%	99%
C13	30	40.6	40.2	40.1	99%	99%

[0394]

[0395] **표 23. 투여 용액의 HPLC 분석 결과**

샘플 #	농축물 #	화학식 1의 화합물의 농도 mg/mL	화학식 1의 화합물, mg/mL			t0으로부터의 회수율, %	
			t = 0	t = 1 d	t = 2 d	t = 1 d	t = 2 d
D7	C11	8.00	7.96	8.07	7.99	101%	100%
D8	C12	8.00	8.06	8.06	7.85	100%	97%
D9	C13	8.00	8.20	8.17	8.06	100%	98%
D10	C11	0.02	0.018	0.019	0.019	106%	105%
D11	C12	0.02	0.020	0.020	0.020	100%	100%
D12	C13	0.02	0.019	0.021	0.020	108%	105%

[0396]

[0397] **5.9 화합물의 합성**

[0398] 본원에 개시된 화합물은 하기 개시된 방법에 따라서 또는 당해 분야에 공지된 절차에 의해 제조될 수 있다. 반응의 출발 물질은 시중에서 구입가능하거나 공지된 절차 또는 이의 명백한 변형에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 출발 물질의 일부는 상업적 공급자, 예를 들면, Sigma-Aldrich(St. Louis, MO)로부터 구입된다. 다른 출발 물질은 표준 참조 문서[참조: *March*'s *Advanced Organic Chemistry* (John Wiley and Sons) 및 *Larock*'s *Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers)]에 개시된 절차 또는 이의 명백한 변형에 의해 제조될 수 있다.

[0399] **실시예 13: *N*-하이드록시-5-메틸푸란-2-설폰아미드(1)의 제조**

[0400] 0℃로 냉각시킨 THF(6mL) 및 물(2mL) 중 하이드록실아민(50% 수용액 0.92mL; 13.8mmol)의 용액에 5-메틸푸란-2-설포닐 클로라이드(1g, 5.5mmol)를 THF(6mL) 중의 용액으로서 적가하여 온도를 10℃ 미만으로 유지했다. 상기 반응물을 5분 동안 교반시킨 후 TLC(1:1 헥산:에틸 아세테이트(H:EA))는 설포닐 클로라이드의 실질적으로 완전한 소모를 나타냈다. 상기 반응물을 50mL 디클로로메탄(DCM)으로 2회 희석하고 유기 부분을 분리하고 물

(10mL)로 세척했다. 유기 부분을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 생성물을 헵탄:EtOAc를 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하고 이어서 헵탄으로 분쇄(trituration)하여 표제 화합물을 황색 고체(0.59g, 61% 수율)로서 제공했다. LC-MS t_R = 0.91분;

[0401] ^{1}H NMR (DMSO, 500 MHz) δ ppm 9.82 (1H, d, *J*=3.1Hz), 9.64 (1H, d, *J*=3.2Hz), 7.10 (1H, d, *J*=3.4Hz), 6.36 (1H, d, *J*=3.4Hz), 2.36 (3H, s).

[0402] **실시예 14: *N*-하이드록시-3-메탄설포닐벤젠-1-설폰아미드(2)의 제조**

[0403] *3-메탄설포닐벤젠-1-설포닐 클로라이드*

[0404] 중간체 3-메탄설포닐벤젠-1-설포닐 클로라이드를 문헌[참조: Park *et al.*, *J. Med. Chem.* 51(21):6902-6915(2008)]에 개시된 방법에 따라서 합성했다. 구체적으로, 메틸 설포닐 벤젠(110g, 0.7mol)을 클로로설폰산(450mL, 6.7mol) 중에서 90℃에서 18시간 동안 가열한 후 상기 반응 혼합물을 약 21℃의 온도가 되도록 냉각시킨 후 분쇄된 얼음 위로 서서히 부었다. 생성된 슬러리를 EtOAc(각각의 추출에 대해 2L)로 2회 추출했다. 유기 부분을 합하고 염수(50mL)로 세척한 후 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 중간체 설포닐 클로라이드를 회백색 고체(125g, 75% 수율)로서 제공했다.

[0405] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.61 (1 h, t, *J*=1.7Hz), 8.35-8.31 (2H, m), 7.90 (1H, t, *J*=7.9Hz), 3.15 (3H, s).

[0406] *N-하이드록시-3-메탄설포닐벤젠-1-설폰아미드*

[0407] -5℃로 냉각시킨 THF(150mL) 및 물(25mL) 중의 수성 하이드록실아민(50% 수용액 16mL, 245mmol)의 용액에 3-메탄설포닐벤젠-1-설포닐 클로라이드(25g, 98mmol)를, 반응 온도를 10℃ 미만으로 유지하면서, 서서히 첨가했다. 상기 반응을, 설포닐 클로라이드의 실질적으로 완전한 소모가 관찰될 때까지(약 5분) 이 온도에서 유지하고, 이후 상기 반응물을 DCM(250mL)으로 희석하고, 유기 부분을 분리하고 물 50mL로 2회 세척했다. 수성 추출물을 합하고 DCM(각각의 세척에 대해 250mL)으로 2회 재세척했다. 모든 유기 부분들을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 베이지색 고체로서 제공했다. 분쇄를 헵탄:EtOAc(1:1; v:v)를 사용하여 수행하여 표제 화합물을 베이지색 고체(14g, 56% 수율)로서 제공했다. LC-MS t_R = 0.90분; 고분해능 질량 분석법(HRMS): 이론치($C_7H_9NO_5S_2$) = 249.9844, 측정치 = 249.9833;

[0408] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.85 (2H, q, *J*=3.3Hz), 8.31 (1H, t, *J*=1.6Hz), 8.28 (1H, dt, *J*=7.8, 1.3Hz), 8.14-8.19 (1H, m), 7.93 (1H, t, *J*=7.9Hz), 3.32 (3H, s).

[0409] **실시예 15: *N*-하이드록시-5-메틸-1,2-옥사졸-4-설폰아미드(3)의 제조**

[0410] 0℃로 냉각시킨 THF(6mL) 및 물(1mL) 중의 하이드록실아민(50% 수용액 0.45mL; 13.7mmol)의 용액에 5-메틸-1,2-옥사졸-4-설포닐 클로라이드(1.0g, 5.5mmol)를 분획으로 첨가하여 온도를 10℃ 미만으로 유지했다. 상기 반응물을 10분 동안 교반시킨 후 LC-MS는 설포닐 클로라이드의 완전한 소모를 나타냈다. 상기 반응물을 DCM(50mL)으로 희석하고 유기 부분을 분리하고 물(10mL)로 세척했다. 유기 부분을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 생성물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 표제 화합물을 회백색 고체(0.45g, 46% 수율)로서 제공했다. LC-MS t_R = 0.66분; HRMS: 이론치($C_4H_6N_2O_4S$) = 176.997, 측정치 = 176.9972;

[0411] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.83 (1H, s), 9.68 (1H, br. s.), 8.77 (1H, s), 2.64 (3H, s).

[0412] **실시예 16: *N*-하이드록시-1-벤조푸란-7-설폰아미드(4)의 제조**

[0413] 0℃로 냉각시킨 THF(12mL) 및 물(2mL) 중의 하이드록실아민(50% 수용액 0.76mL; 11.5mmol)의 용액에 1-벤조푸

란-7-설포닐 클로라이드(1g, 4.6mmol)를 분획으로 첨가하여 온도를 10℃ 미만으로 유지했다. 상기 반응물을 10분 동안 교반시킨 후 TLC(헵탄:EtOAc)는 설포닐 클로라이드의 실질적으로 완전한 소모를 나타냈다. 상기 반응물을 DCM(25mL)으로 희석하고 유기 부분을 분리하고 물(10mL)로 세척했다. 유기 부분을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 헵탄으로의 분쇄에 의해 표제 화합물을 회백색 고체(0.63g, 64% 수율)로서 제공했다. LC-MS t_R = 1.32;

[0414] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.75 (d, *J*=3.0Hz, 1H), 9.66 (1H, d, *J*=3.1Hz), 8.18 (1H, d, *J*=2.2Hz), 8.01 (1H, d, *J*=6.8Hz), 7.72 (1H, d, *J*=7.7Hz), 7.45 (1H, t, *J*=7.7Hz), 7.14 (1H, d, *J*=2.2Hz).

[0415] **실시예 17: 4-(하이드록시설파모일)-*N*-(프로판-2-일)티오펜-2-카복스아미드(5)의 제조**

[0416] *N*-(프로판-2-일)티오펜-2-카복스아미드

[0417] DCM(150mL) 중의 프로판-2-아민(9.7mL, 112.6mmol)의 용액을 질소 하에서 교반시키면서 0℃에서 냉각시켰다. 티오펜-2-카보닐 클로라이드(11.0mL, 102.3mmol)를 적가한 후 에틸 디이소프로필아민(19.5mL, 112.6mmol)을 첨가했다. 상기 반응 혼합물을 약 21℃의 온도로 가온되게 하고 교반을 18시간 동안 계속하고 이후 상기 반응 혼합물을 DCM(100mL)으로 추가로 희석하고 1M HCl 용액(2 x 50mL), 물(1 x 50mL), 포화된 $NaHCO_3$ 용액(1 x 25mL) 및 염수(2 x 25mL)로 세척한 후 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 *N*-(프로판-2-일)티오펜-2-카복스아미드를 백색 고체(18.1g, 99.2% 수율)로서 제공했다. LC-MS t_R = 1.43분;

[0418] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.54-7.46 (1H, m), 7.43 (1H, d, *J*=5.0Hz), 7.04 (1H, t, *J*=4.3Hz), 6.00 (1H, br s), 4.31-4.16 (1H, m, *J*=6.6Hz), 1.24 (6H, d, *J*=6.7Hz).

[0419] *5-[(프로판-2-일)카바모일]티오펜-3-설포닐 클로라이드*

[0420] 클로로설폰산(68.1mL, 1023.2mmol) 중의 *N*-(프로판-2-일)티오펜-2-카복스아미드(17.3g, 102.3mmol)의 용액을 2시간 동안 100℃에서 가열한 후, 상기 용액을 약 21℃의 온도로 냉각시키고 얼음(500mL) 위로 조심스럽게 부었다. 상기 수용액을 DCM(2 x 250mL)으로 추출하고 합한 유기 부분을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 원하는 화합물을 5-[(프로판-2-일)카바모일]티오펜-2-설포닐 클로라이드와의 혼합물로서 제공하고, 이것을 헵탄:EtOAc를 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 분리하여 생성물을 백색 고체(9.9g, 36.1% 수율)로서 제공했다. LC-MS t_R = 1.85분;

[0421] ^{1}H NMR (250 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.33 (1H, d, *J*=1.4Hz), 7.82 (1H, d, *J*=1.4Hz), 6.24 (1H, d, *J*=6.5Hz), 4.27 (1H, qd, *J*=6.6, 14.4Hz), 1.30 (6H, d, *J*=6.7Hz).

[0422] *4-(하이드록시설파모일)-N-(프로판-2-일)티오펜-2-카복스아미드*

[0423] 0℃로 냉각시킨 THF(30mL) 및 물(10mL) 중의 하이드록실아민(50% 수용액 6.1mL; 95.3mmol)의 용액에 5-[(프로판-2-일)카바모일]티오펜-3-설포닐 클로라이드(9.9g, 36.9mmol)를 THF(30mL) 중의 용액으로서 적가하여 온도를 10℃ 미만으로 유지했다. 상기 반응물을 10분 동안 교반시킨 후 LC-MS는 설포닐 클로라이드의 완전한 소모를 나타냈다. 상기 반응물을 DCM(100mL)으로 희석하고 유기 부분을 분리하고 물(50mL)로 세척했다. 수성 층을 DCM(2 x 50mL) 및 EtOAc(50mL)로 재추출했다. 모든 유기 부분을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 헵탄:EtOAc로의 분쇄에 의해 표제 화합물을 백색 고체(6.4g, 65.4% 수율)로서 제공했다. LC-MS t_R = 1.22분; HRMS: 이론치($C_8H_{12}N_2O_4S_2$) = 263.0160, 측정치 = 263.0164;

[0424] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.69 (1H, d, *J*=3.2Hz), 9.59 (1H, d, *J*=3.2Hz), 8.61 (1H, d, *J*=7.6Hz), 8.34 (1H, d, *J*=1.4Hz), 8.10 (1H, d, *J*=1.1Hz), 3.92-4.16 (1H, m), 1.15 (6H, d, *J*=6.6Hz).

[0425] **실시예 18: *N*-하이드록시-1-벤조푸란-3-설폰아미드(6)의 제조**

[0426] *1-벤조푸란-3-설포닐 클로라이드*

[0427] 1-벤조푸란-3-설포닐 클로라이드를 문헌[참조: Park *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Letters* 18(14):3844-3847(2008)]에 개시된 방법에 따라서 합성했다. 벤조푸란(4.2g, 35.6mmol)을 0℃에서 DMF(13mL) 중의 설푸릴 클로라이드(4.9mL, 60.4mmol)의 용액에 첨가하고 상기 반응물을 85℃가 되도록 3시간 동안 가열했다. TLC(헵탄:EtOAc)에 의해 측정된 바와 같이, 상기 반응을 실질적으로 완료한 후, 상기 반응물을 약 21℃의 온도로 냉각시키고 얼음 위에 부었다. 생성물을 EtOAc(2 x 50mL)로 추출하고 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 감압하에 농축시켰다. 생성물을 헵탄:EtOAc를 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하여 설포닐 클로라이드를 황색 오일(0.27g, 3.5% 수율)로서 제공했다. LC-MS t_R = 2.06분;

[0428] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.93 (1H, s), 7.68-7.81 (1H, m), 7.54 (1H, dd, *J*=8.1, 0.9Hz), 7.17-7.38 (2H, m).

[0429] *N-하이드록시-1-벤조푸란-3-설폰아미드*

[0430] 0℃로 냉각시킨 THF(1.25mL) 및 물(0.25mL) 중의 하이드록실아민(50% 수용액 0.1mL; 3.0mmol)의 용액에 1-벤조푸란-3-설포닐 클로라이드(0.26g, 1.2mmol)를 분획으로 첨가하여 온도를 10℃ 미만으로 유지했다. 상기 반응물을 10분 동안 교반시킨 후, LC-MS는 설포닐 클로라이드의 완전한 소모를 나타냈다. 상기 반응물을 DCM(10mL)으로 희석하고 유기 부분을 분리하고 물(5mL)로 세척했다. 유기 부분을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 생성물을 헵탄:EtOAc를 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하고 이어서 헵탄:DCM으로의 분쇄에 의해 표제 화합물을 황색 고체(0.03g, 12% 수율)로서 제공했다. LC-MS t_R = 1.45;

[0431] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.75 (2H, s), 8.68 (1H, s), 7.86 (1H, d, *J*=7.7Hz), 7.76 (1H, d, *J*=8.2Hz), 7.36-7.57 (2H, m).

[0432] **실시예 19: *N*-하이드록시-5-메틸-2-(트리플루오로메틸)푸란-3-설폰아미드(7)의 제조**

[0433] 0℃로 냉각시킨 THF(6mL) 및 물(1mL) 중의 하이드록실아민(50% 수용액 0.66mL; 10.1mmol)의 용액에 5-메틸-2-(트리플루오로메틸)푸란-3-설포닐 클로라이드(1g, 4.0mmol)를 분획으로 첨가하여 온도를 10℃ 미만으로 유지했다. 상기 반응물을 5분 동안 교반시킨 후 LC-MS는 설포닐 클로라이드의 완전한 소모를 나타냈다. 상기 반응물을 DCM(25mL)으로 희석하고 유기 부분을 분리하고 물(10mL)로 세척했다. 유기 부분을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 생성물을 헵탄으로 분쇄하여 표제 화합물을 회백색 고체(0.7g, 71% 수율)로서 제공하였다. LC-MS t_R = 1.64분;

[0434] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.81 (1H, d, *J*=3.3Hz), 9.68 (1H, d, *J*=3.2Hz), 7.37 (1H, s), 2.60 (3H, s).

[0435] **실시예 20: *N*-하이드록시-5-메탄설포닐티오펜-3-설폰아미드(8)의 제조**

[0436] *5-메탄설포닐티오펜-3-설포닐 클로라이드 및 5-메탄설포닐티오펜-2-설포닐 클로라이드*

[0437] 클로로설폰산(2.9mL, 43.2mmol) 중의 2-메탄설포닐티오펜(1.0g, 6.2mmol)의 용액을 90℃에서 1시간 동안 가열한 후 상기 용액을 약 21℃의 온도로 냉각시키고 얼음(20mL) 위로 조심스럽게 부었다. 수용액을 DCM(2 x 25mL)으로 추출했다. 유기 부분을 합하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 설포닐 클로라이드를 5-메탄설포닐티오펜-2-설포닐 클로라이드와의 혼합물로서 제공했다. 상기 혼합물을 헵탄:EtOAc를 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하고, 이것은 단지 2개의 이성질체들을 부분적으로 분리하고 설포닐 클로라이드는 다음 단계에서 채택되었다(0.5g, 다른 이성질체를 갖는 85:15 혼합물로서 31% 수율). LC-MS t_R = 1.67분;

[0438] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.99 (1H, d, J=1.6Hz), 7.69 (1H, d, J=1.6Hz), 3.36 (3H, s).

[0439] *N-하이드록시-5-메탄설포닐티오펜-3-설폰아미드*

[0440] 0℃로 냉각시킨 THF(6mL) 및 물(1mL) 중의 하이드록실아민(50% 수용액 0.3mL; 4.8mmol)의 용액에 5-메탄설포닐티오펜-3-설포닐 클로라이드 및 5-메탄설포닐티오펜-2-설포닐 클로라이드의 혼합물(LC-MS에 의해 85:15)(0.5g, 1.9mmol)을 분획으로 첨가하여 온도를 10℃ 미만으로 유지했다. 상기 반응물을 5분 동안 교반시킨 후 LC-MS는 설포닐 클로라이드의 완전한 소모를 나타냈다. 상기 반응물을 DCM(10mL)으로 희석하고 유기 부분을 분리하고 물(5mL)로 세척했다. 유기 부분을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 생성물을 역상 중성 제조용 HPLC에 의해 크로마토그래프하여 표제 화합물을 백색 고체(0.07g, 14% 수율)로서 제공했다. LC-MS t_R = 0.94;

[0441] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.85 (1H, d, J=2.8Hz), 9.78 (1H, d, J=2.8Hz), 8.65 (1H, d, J=1.6Hz), 7.98 (1H, d, J=1.4Hz), 3.46 (3H, s).

[0442] **실시예 21: 1-아세틸-5-브로모-*N*-하이드록시-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설폰아미드(9)**

[0443] *1-(5-브로모-2,3-디하이드로-1H-인돌-1-일)에탄-1-온*

[0444] 아세트산(12mL) 중의 5-브로모-2,3-디하이드로-1H-인돌(1.5g, 7.5mmol)의 용액에 아세틸 클로라이드(3.57g, 45.4mmol)를 첨가했다. 상기 반응물을 출발 물질의 소모가 실질적으로 완료될 때까지(약 1시간) 90℃로 가열하고 용매를 감압하에 제거했다. 유기 부분을 에틸 아세테이트에서 희석하고 중탄산나트륨 용액으로 세척했다. 합한 유기물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 갈색 고체(1.76g, 99.99% 수율)로서 제공했다.

[0445] ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.96 (1H, d, 8.7Hz), 7.40 (1H, d, 0.8Hz), 7.30 (1H, dd, 8.5, 2.0Hz), 4.09 (2H, t, 8.6Hz), 3.14 (2H, t, 8.5Hz), 2.14 (3H, s).

[0446] *1-아세틸-5-브로모-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설포닐 클로라이드*

[0447] 1-(5-브로모-2,3-디하이드로-1H-인돌-1-일)에탄-1-온(1.2g, 5.0mmol) 및 클로로설폰산(3.5g, 30mmol)을 밀봉된 튜브에서 80℃가 되도록 18시간 동안 가열했다. 상기 반응물을 얼음 위로 부어서 켄칭시키고 생성된 고체를 여과하고 감압하에 건조시킨 후 40% 헵탄:에틸 아세테이트를 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하여 표제 화합물을 회백색 고체(0.95g, 56% 수율)로서 제공했다.

[0448] ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (1H, s), 7.37 (1H, s), 4.09 (2H, t, 8.6Hz), 3.11 (2H, t, 8.5Hz), 2.14 (3H, s).

[0449] *1-아세틸-5-브로모-N-하이드록시-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설폰아미드*

[0450] -10℃에서 THF(2.5mL) 및 물(0.5mL) 중의 수성 하이드록실아민(1.6mL, 3.7mmol, 50% 수성)의 용액에, 1-아세틸-5-브로모-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설포닐 클로라이드(0.5g, 1.48mmol)를, -5℃의 내부 온도를 유지하면서, 분획으로 첨가했다. 교반을, 설포닐 클로라이드의 완전한 소모가 LC-MS로 관찰될 때까지 저온에서 계속했다. 디에틸 에테르를 첨가하고 상기 반응물을 10% 시트르산 용액으로 세척했다. 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 1-아세틸-5-브로모-*N*-하이드록시-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설폰아미드를 회백색 고체(0.32g, 66% 수율)로서 제공했다.

[0451] ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.44-9.76 (2H, m), 8.72 (1H, s), 7.68 (1H, s), 4.16 (2H, t, 8.6Hz), 3.22 (2H, t, 8.8Hz), 2.17 (3H, s);

[0452] 예측치 $[M-H]^-$ = 332.9545; 관찰치 $[M-H]^-$ = 332.9553.

[0453] **실시예 22: 2-클로로-*N*-하이드록시-5-(하이드록시메틸)벤젠-1-설폰아미드(10)**

[0454] *2-클로로-5-(하이드록시메틸)아닐린*

[0455] EtOH(23mL) 및 물(4.5mL) 중의 1-클로로-4-(하이드록시메틸)-2-니트로벤젠(4.5g, 24mmol)의 용액에 철(3.45g, 84mmol) 및 HCl(9 방울)을 첨가했다. 상기 반응물을 85℃로 4시간 동안 가열했다. 냉각된 반응 혼합물을 CELITE를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하고, 감압하에 농축시켜, 다음 단계에서 직접 사용했다(3.5g, 95% 수율).

[0456] ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 7.09 (1H, d, 8.1Hz), 6.76 (1H, d, 2.0Hz), 6.47 (1H, dd, 8.1, 1.9Hz), 5.10 (1H, t, 5.7Hz), 4.34 (2H, d, 5.8Hz).

[0457] *2-클로로-5-(하이드록시메틸)벤젠-1-설포닐 클로라이드*

[0458] 0℃로 냉각된 아세트산(3.2mL) 및 HCl(0.8mL) 중의 2-클로로-5-(하이드록시메틸)아닐린(0.5g, 3.1mmol)의 용액에 아질산나트륨(0.24g, 3.5mmol)을, 내부 온도를 <5℃로 유지하면서 분획으로 첨가했다. 상기 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 동시에, $CuCl_2 \cdot H_2O$(0.5g, 3.1mmol)를 0℃에서 AcOH:물(3.2mL:1.6mL)에 현탁시키고, 모든 $CuCl_2$가 용액이 될 때까지 0℃에서 교반시켰다. SO_2 기체를 손가락형 냉각기(cold finger)의 도움을 통해 -78℃에서 플라스크 내로 응축시키고, 디아조 화합물 및 $CuCl_2$ 용액을 첨가하고 상기 반응물을 0℃로 가온시켰다. 상기 반응물을 약 25℃의 온도가 되도록 2시간에 걸쳐서 가온시켰다. 상기 반응물을 얼음에 가하여 켄칭시키고 DCM(2 x 10mL)으로 추출했다. 유기물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 제공했다. 설포닐 클로라이드를 DCM으로 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하여 설포닐 클로라이드를 황색 오일(0.2g, 26% 수율)로서 제공했다.

[0459] ^{1}H NMR (250 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.14 (1H, d, 1.2Hz), 7.41-7.83 (2H, m), 4.79 (2H, s).

[0460] *2-클로로-N-하이드록시-5-(하이드록시메틸)벤젠-1-설폰아미드*

[0461] -5℃로 냉각된 테트라하이드로푸란(5mL) 및 물(1mL) 중의 하이드록실아민(50% 수용액 0.45mL; 15.5mmol)의 용액에 2-클로로-5-(하이드록시메틸)벤젠-1-설포닐 클로라이드(1.25g, 5.1mmol)를 테트라하이드로푸란(2.5mL) 중의 용액으로서 적가하여 온도를 0℃ 미만으로 유지했다. 상기 반응물을, TLC가 출발 물질의 실질적으로 완전한 소모를 지시할 때까지(대략 30분) 교반시켰다. 상기 반응물을 디클로로메탄(50mL)으로 희석하고 유기 분획을 물(1mL)로 세척한 후 분리하고 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. n-펜탄으로의 분쇄에 의해 *N-하이드록시*-5-메틸푸란-2-설폰아미드를 회백색 고체(0.37g, 30% 수율)로서 제공했다.

[0462] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.74 (2H, q, 3.0Hz), 7.98 (1H, d, 1.4Hz), 7.60 (2H, dt, 8.2, 5.0Hz), 5.51 (1H, s), 4.57 (2H, s).

[0463] **실시예 23: 1-아세틸-5-클로로-*N*-하이드록시-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설폰아미드(11)**

[0464] *1-(5-클로로-2,3-디하이드로-1H-인돌-1-일)에탄-1-온*

[0465] 아세트산(60mL) 중의 5-클로로-2,3-디하이드로-1H-인돌(6.0g, 39mmol)의 용액에 아세틸 클로라이드(18.4g, 23mmol)를 첨가했다. 상기 반응물을, 출발 물질의 소모가 실질적으로 완료될 때까지(약 1시간) 80℃로 가열하고 용매를 감압하에 제거했다. 유기 분획을 에틸 아세테이트(200mL)로 희석하고 중탄산나트륨 용액(2 x 100mL)으로 세척했다. 합한 유기물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 1-(5-클로로-2,3-디하이드로-1H-인돌-1-일)에탄-1-온을 갈색 고체(7.1g, 93% 수율)로서 제공했다.

[0466] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (1H, d, 8.6Hz), 7.28 (1H, s), 7.18 (12H, dd, 8.6, 2.0Hz), 4.10 (2H, t, 8.6Hz), 3.13 (2H, t, 8.6Hz), 2.14 (3H, s).

[0467] *1-아세틸-5-클로로-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설포닐 클로라이드*

[0468] 1-(5-클로로-2,3-디하이드로-1H-인돌-1-일)에탄-1-온(7g, 36mmol) 및 클로로설폰산(16.68g, 143mmol)을 70℃가 되도록 18시간 동안 가열했다. 상기 반응물을 얼음에 가하여 켄칭시키고 수득된 생성된 고체를 에틸 아세테이트(250mL)로 추출했다. 생성된 용액을 물(2 x 100mL)로 세척하고 유기 부분을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 아세틸-5-클로로-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설포닐 클로라이드를 제공했다. 상기 생성물을 40 내지 50% 에틸 아세테이트:헥산을 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하여 1-아세틸-5-클로로-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설포닐 클로라이드를 회백색 고체(7.2g, 68.4% 수율)로서 제공했다.

[0469] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (1H, s), 7.19 (1H, s), 4.09 (2H, t, 8.6Hz), 3.10 (2H, t, 8.5Hz), 2.14 (3H, s).

[0470] *1-아세틸-5-클로로-N-하이드록시-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설폰아미드*

[0471] -5℃로 냉각된 테트라하이드로푸란(40mL) 및 물(5mL) 중의 하이드록실아민(50% 수용액 1.8mL; 61.1mmol)의 용액에 1-아세틸-5-클로로-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설포닐 클로라이드(4.0g, 13.6mmol)를 테트라하이드로푸란(10mL) 중의 용액으로서 적가하여 온도를 0℃ 미만으로 유지했다. 상기 반응물을 30분 동안 교반시키고, TLC는 출발 물질의 실질적으로 완전한 소모를 지시했다. 상기 반응물을 물(5mL)로 희석하고 생성된 고체를 진공하에서 수집하고 물(2 x 10mL)로 추가로 세척한 후 진공하에서 건조시켜 1-아세틸-5-클로로-*N*-하이드록시-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설폰아미드를 백색 고체(3.0g, 76% 수율)로서 제공했다.

[0472] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.65 (1H, s), 9.55 (1H, s), 8.72 (1H, s), 7.68 (1H, s), 4.15 (2H, t, 8.6Hz), 3.22 (2H, t, 8.5Hz), 2.17 (3H, s);

[0473] 예측치 $[M-H]^-$ = 289.005; 관찰치 $[M-H]^-$ = 289.0059.

[0474] **실시예 24: 4,5-디클로로-*N*-하이드록시티오펜-2-설폰아미드(12)**

[0475] -5℃로 냉각된 테트라하이드로푸란(6mL) 및 물(1mL) 중의 하이드록실아민(50% 수용액 0.655mL; 10.0mmol)의 용액에 4,5-디클로로티오펜-2-설포닐 클로라이드(1.0g, 4.0mmol)를 테트라하이드로푸란(1mL) 중의 용액으로서 적가하여 온도를 0℃ 미만으로 유지했다. 상기 반응물을, TLC가 출발 물질의 실질적으로 완전한 소모를 지시할 때까지(대략 10분) 교반시켰다. 상기 반응물을 디에틸 에테르(20mL)로 희석하고 유기 부분을 시트르산 용액(2 x 1mL)으로 세척한 후 분리하고 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 디에틸 에테르:헵탄으로의 분쇄에 의해 4,5-디클로로-*N*-하이드록시티오펜-2-설폰아미드를 a-백색 고체(0.35g, 38% 수율)로서 제공했다.

[0476] ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 10.06 (1H, d 2.9Hz), 10.00 (1H, d, 2.7Hz), 7.73 (1H, s);

[0477] 예측치 $[M-H]^-$ = 245.8853; 관찰치 $[M-H]^-$ = 245.8845.

[0478] **실시예 25: *N*-하이드록시-6-메톡시-1-벤조푸란-2-설폰아미드(13)**

[0479] *2-(2-포르밀-5-메톡시페녹시)아세트산*

[0480] 수산화나트륨(20mL, 5.2g, 131mmol) 수용액을 2-하이드록시-4-메톡시벤즈알데히드(10g, 65mmol), 클로로아세트산(6.2g, 65mmol) 및 물(80mL)의 혼합물에 첨가했다. 상기 혼합물을 서서히 교반시킨 후 환류하에서 16시간 동안 가열한 후, 상기 반응 혼합물을 약 25℃의 온도로 냉각시키고, 이후 상기 반응 혼합물을 진한 HCl에 의해 pH 3이 되도록 산성화시켰다. 생성된 산성 용액을 에틸 아세테이트(3 x 50mL)로 추출한 후 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압하에 농축시켜 원하는 화합물을 갈색 오일로서 제공하고, 이것은 다음 단계에서 직접 사용되었다(11.5g, 83% 수율). LC-MS t_R = 0.75분, $[M+H]^+$ = 211.29

[0481] *6-메톡시-1-벤조푸란*

[0482] 나트륨 아세테이트(21.0g, 254mmol)를 아세트산 무수물(75mL) 및 아세트산(75mL) 중의 2-(2-포르밀-5-메톡시페녹시)아세트산(11.4g, 54mmol)의 혼합물에 첨가하고, 상기 반응물을 140℃가 되도록 18시간 동안 가열했다. 상기 반응 혼합물을 약 25℃의 온도에서 냉각시킨 후 물(100mL)을 첨가하고 생성된 수용액을 에틸 아세테이트(3 x 20mL)로 추출했다. 합한 유기 상을 포화된 중탄산나트륨 용액(3 x 30mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압하에 농축시켜 화합물을 갈색 오일로서 제공했다. 오일을, 헥산 중 0.5% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하여 담황색 오일(1.6g, 20%)을 제공하고, 이것은 ^{1}H NMR에 의해 확인되었다.

[0483] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (1H, t, 3.3Hz) 7.45 (1H, d, 8.5Hz), 7.04 (1H, d, 2.0Hz), 6.88 (1H, dd, 8.5, 2.3Hz), 6.70 (1H, dd, 2.2, 0.9Hz), 3.86 (3H, s).

[0484] *6-메톡시-1-벤조푸란-2-설포닐 클로라이드*

[0485] -78℃에서 THF(20mL) 중 6-메톡시-1-벤조푸란(1.6g, 10.8mmol)의 용액에 n-BuLi(헥산 중 2.5M 용액, 4.8mL, 11.8mmol)을 적가하고 이 온도에서 1시간 동안 교반을 계속했다. 1시간 동안 -50℃의 온도를 유지하고 교반을 이 온도에서 추가로 1시간 동안 계속하면서, 이산화황 기체를 상기 반응 혼합물 내로 버블링시켰다. 이 용액에 *N*-클로로석신아미드(2.2g, 16mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 -20℃로부터 약 25℃의 온도로 18시간에 걸쳐서 가온시켰다. 상기 반응 혼합물을 물(25mL)로 켄칭시키고 유기물을 에틸 아세테이트(2 x 20mL)로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 설포닐 클로라이드를 헥산 중 2% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하여 녹색 고체(0.8g, 30% 수율)를 제공했다.

[0486] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (1H, d, 8.8Hz), 7.59 (1H, d, 0.9Hz), 7.09 (1H, d, 2.1Hz), 7.05 (1H, dd, 8.8, 2.2Hz), 3.91 (s, 3H).

[0487] *N-하이드록시-6-메톡시-1-벤조푸란-2-설폰아미드*

[0488] THF(18mL) 중 수성 하이드록실아민(50% 용액 1.6mL, 33.0mmol)의 용액에 THF(6mL) 중 6-메톡시-1-벤조푸란-2-설포닐 클로라이드 용액(2.3g, 9.3mmol)을 0℃에서 적가했다. 상기 반응물을 30분 동안 교반시키고, TLC는 출발 물질의 실질적으로 완전한 소모를 지시했다. 상기 반응 혼합물을 디에틸 에테르(50mL)로 희석하고 물(2 x 15mL)로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압하에 농축시켜 화합물을 제공하고, 이것은 5% DCM 펜탄을 사용하여 분쇄하여 원하는 생성물을 회백색 고체(0.9g, 40% 수율)로서 수득했다.

[0489] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.13 (1H, d, 2.2Hz), 9.80 (1H, d, 1.9Hz), 7.69 (1H, d, 8.7Hz), 7.63 (1H, d, 0.9Hz), 7.32 (1H, d, 2.0Hz), 7.03 (1H, dd, 8.7, 2.2Hz), 3.85 (3H, s).

[0490] **실시예 26: 2-플루오로-*N*-하이드록시-4-메틸벤젠-1-설폰아미드(14)**

[0491] -10℃로 냉각된 테트라하이드로푸란(12mL) 및 물(2mL) 중 하이드록실아민(50% 수용액 1.5mL; 23.9mmol)의 용액에 2-플루오로-4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드(2.0g, 9.6mmol)를 분획으로 첨가하여 온도를 0℃ 미만으로 유지했다. 상기 반응물을 5분 동안 교반시킨 후 LC-MS는 출발 물질의 완전한 소모를 지시했다. 상기 반응물을 디에틸 에테르(30mL)로 희석하고 유기 부분을 10% 시트르산 용액(10mL)으로 세척한 후 분리하고 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 헵탄:디에틸 에테르로의 분쇄에 의해 *N*-하이드록시-설폰아미드를 회백색 고체(1.06g, 58% 수율)로서 제공했다.

[0492] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (2H, s), 7.69 (1H, t, 7.8Hz), 7.29 (1H, d, 11.5Hz), 7.23 (1H, d, 8.0Hz), 2.40 (3H, s);

[0493] 예측치 $[M-H]^-$ = 204.0131; 관찰치 $[M-H]^-$ = 204.0175.

[0494] **실시예 27: *N*-하이드록시-2,1,3-벤조티아디아졸-5-설폰아미드(15)**

[0495] -5℃로 냉각된 테트라하이드로푸란(6mL) 및 물(1mL) 중 수성 하이드록실아민(50% 용액 0.7mL, 10.65mmol)의 용액에 2,1,3-벤조티아디아졸-5-설포닐 클로라이드(1.0g, 4.3mmol)를, 10℃ 미만의 반응 온도를 유지하면서, 서서히 첨가했다. 상기 반응물을, 설포닐 클로라이드의 완전한 소모가 LC-MS에 의해 관찰될 때까지(약 5분) 이 온도에서 유지한 후, 상기 반응물을 에틸 아세테이트(20mL)로 희석하고 유기 부분을 분리하고, 물(2 x 5mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 *N*-하이드록시설폰아미드를 오렌지색 고체로서 제공하고, 설핀산 불순물을 제거하기 위하여 중탄산나트륨 용액(10mL)에 의한 추가의 세척을 필요로 했다. 분쇄를 헵탄:DCM(9:1, v:v)을 사용하여 수행하여 표제 화합물을 오렌지색 고체(0.53g, 54% 수율)로서 제공했다.

[0496] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (1H, d, 3.2Hz), 9.84 (1H, d, 3.2Hz), 8.62-8.53 (1H, m), 8.42-8.32 (1H, m), 8.04 (1H, dd, 9.2, 1.7Hz).

[0497] **실시예 28: *N*-하이드록시-4-메탄설포닐티오펜-2-설폰아미드(16)**

[0498] *3-(메틸설파닐)티오펜*

[0499] -40℃에서 헵탄(30mL) 중 3-브로모티오펜(3.3g, 0.02mol)의 용액에 n-부틸리튬(헥산 중 2.5M 용액 8.5mL) 용액을 적가했다. 테트라하이드로푸란(3mL)을 플라스크에 첨가하고 3-리티오티오펜을 백색 고체로서 침전시키고 상기 반응 혼합물을 약 25℃의 온도로 가온시켰다. 메틸 디설파이드(1.97mL, 0.02mol)를 생성된 용액에 적가하고 상기 반응 혼합물을 약 25℃의 온도에서 1시간 동안 교반시켰다. 물(10mL)을 상기 플라스크에 첨가하고, 유기층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 3-(메틸설파닐)티오펜을 무색 오일(2.6g, 98% 수율)로서 제공했다.

[0500] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.34 (1H, dd, *J*=5.0, 3.0Hz), 7.01 (1H, dd, *J*=5.0, 1.3Hz), 6.99 (1H, dd, *J*=3.0, 1.3Hz), 2.49 (3H, s).

[0501] *3-메탄설포닐티오펜*

[0502] 아세트산(20mL) 중 3-(메틸설파닐)티오펜(2.6g, 19.96mmol) 용액에 과산화수소(30% 수용액 4.53mL, 39.93mmol)를 첨가했다. 상기 반응물을 3시간 동안 환류되게 가열하고 약 25℃의 온도로 18시간 동안 냉각시킨 후 아세트산을 감압하에 제거했다. 생성된 유기물을 에틸 아세테이트(30mL)에 용해시키고 전체를 포화된 중탄산나트륨 용액(2 x 10mL)으로 세척했다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 황색 오일을 제공하고, 이것은 정치시 고형화되고 다음 단계에서 직접 사용되었다(2.2g, 67.9% 수율).

[0503] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.11 (1H, dd, *J*=3.1, 1.2Hz), 7.49 (1H, dd, *J*=5.1, 3.1Hz), 7.43 (1H, dd, *J*=5.2, 1.3Hz), 3.11 (3H, s).

[0504] *4-메탄설포닐티오펜-2-설포닐 클로라이드*

[0505] 클로로설폰산(8.11mL, 0.12mol)을 3-메탄설포닐티오펜(2.2g, 13.56mmol)에 첨가하고 상기 현탁액을 90℃가 되도록 1시간 동안 가열했다. 상기 용액을 약 25℃의 온도로 냉각시키고 얼음(100mL) 위에 부었다. 설포닐 클로라이드를 디클로로메탄(3 x 50mL)으로 추출하고 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 엷은 황갈색 고체(3.16g, 89% 수율)로서 제공했다.

[0506] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.50 (1H, d, *J*=1.6Hz), 8.17 (1H, d, *J*=1.6Hz), 3.19 (3H, s).

[0507] *N-하이드록시-4-메탄설포닐티오펜-2-설폰아미드*

[0508] -5℃로 냉각된 테트라하이드로푸란(12mL) 및 물(3mL) 중 수성 하이드록실아민(50% 수용액 2.03mL, 30.68mmol)의 용액에 4-메탄설포닐티오펜-2-설포닐 클로라이드(3.2g, 12.27mmol)를, 10℃ 미만의 반응 온도를 유지하면서, 서서히 첨가했다. 상기 반응물을, 설포닐 클로라이드의 실질적으로 완전한 소모가 TLC에 의해 관측될 때까지(약 15분) 이 온도에서 유지한 후, 상기 반응물을 디에틸 에테르(25mL)로 희석하고 유기 부분을 분리하고, 물(2 x 10mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 *N*-하이드록시설폰아미드를 회백

색 고체로서 제공했다. 분쇄를 디에틸 에테르를 사용하여 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(1.34g, 42.4% 수율)로서 제공했다. LC-MS t_R = 0.91분, $[M-H]^-$ = 256;

[0509] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.02 (1H, d, *J*=3.0Hz), 9.96 (1H, d, *J*=3.2Hz), 8.73 (1H, d, *J*=1.6Hz), 7.98 (1H, d, *J*=1.6Hz), 3.33 (3H, s).

[0510] **실시예 29: 5-브로모-*N*-하이드록시-2-메톡시벤젠-1-설폰아미드(17)**

[0511] -5℃로 냉각된 테트라하이드로푸란(30mL) 및 물(5mL) 중 수성 하이드록실아민(50% 용액 2.89mL, 43.78mmol)의 용액에 5-브로모-2-메톡시벤젠-1-설포닐 클로라이드(5g, 17.51mmol)를, 10℃ 미만의 반응 온도를 유지하면서, 서서히 첨가했다. 상기 반응물을, 설포닐 클로라이드의 완전한 소모가 LC-MS에 의해 관찰될 때까지(약 5분) 이 온도에서 유지한 후 상기 반응물을 디클로로메탄(50mL)으로 희석하고 유기 부분을 분리하고, 물(2 x 10mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 *N*-하이드록시설폰아미드를 회백색 고체로서 제공했다. 분쇄를 헵탄:DCM(1:1, v:v)을 사용하여 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(2.94g, 60% 수율)로서 제공했다. LC-MS t_R = 1.66분, $[M-H]^-$ = 281;

[0512] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (s, 1H), 9.39-9.17 (m, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.9, 2.6Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=8.9Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

[0513] **실시예 30: 4-클로로-*N*-하이드록시-2,5-디메틸벤젠-1-설폰아미드(18)**

[0514] -5℃로 냉각된 테트라하이드로푸란(30mL) 및 물(5mL) 중 수성 하이드록실아민(50% 용액 3.45mL, 52.28mmol)의 용액에 4-클로로-2,5-디메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드(5g, 20.91mmol)를, 10℃ 미만의 반응 온도를 유지하면서, 서서히 첨가했다. 상기 반응물을, 설포닐 클로라이드의 완전한 소모가 LC-MS에 의해 관찰될 때까지(약 5분) 이 온도에서 유지한 후 상기 반응물을 디클로로메탄(50mL)으로 희석하고 유기 부분을 분리하고, 물(2 x 10mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 *N*-하이드록시설폰아미드를 회백색 고체로서 제공했다. 분쇄를 헵탄:DCM(1:1, v:v)을 사용하여 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(3.26g, 66% 수율)로서 제공했다. LC-MS t_R = 1.86분, $[M-H]^-$ = 234;

[0515] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

[0516] **실시예 31: *N,N*-디에틸-5-(하이드록시설파모일)티오펜-2-카복스아미드(19)**

[0517] *N,N-디에틸티오펜-2-카복스아미드*

[0518] DCM(100mL) 중 디에틸아민(4.9g, 68.2mmol)의 용액에 트리에틸아민(6.9g, 68.2mmol) 및 티오펜-2-카보닐 클로라이드(10g, 68.2mmol)를 순차적으로 첨가하고 생성된 용액을 약 25℃의 온도에서 8시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 DCM(50mL)으로 희석하고 물(2 x 50mL)로 세척하고 및 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 생성물을 갈색 액체(11.0g, 87% 수율)로서 제공했다.

[0519] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (1H, dd, 5.0, 1.1Hz), 7.32 (1H, dd, 3.7, 1.1Hz), 7.04 (1H, dd, 5.0, 3.6Hz), 3.54 (4H, q, 7.1Hz), 1.26 (6H, t, 7.1Hz).

[0520] *5-(디에틸카바모일)티오펜-2-설포닐 클로라이드*

[0521] *N,N*-디에틸티오펜-2-카복스아미드(15.0g, 81.8mmol)의 빙냉 용액에 클로로설폰산(38.2g, 327mmol)을 적가하고,

생성된 용액을 0℃에서 30분 동안 교반시킨 후 80℃에서 12시간 동안 가열했다. 상기 반응 혼합물을 얼음에 가하여 켄칭시키고 생성된 산성 용액을 DCM(20mL)으로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 감압하에 농축시켜 설포닐 클로라이드를 이성질체들의 혼합물로서 수득했다. 원하는 화합물을 18% EtOAc:헥산을 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하여 수득했다(1.9g, 8% 수율).

[0522] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (1H, d, 4.1Hz), 7.28 (1H, t, 3.6Hz), 3.53 (4H, q, 7.1Hz), 1.28 (6H, t, 7.1Hz).

[0523] *N,N-디에틸-5-(하이드록시설파모일)티오펜-2-카복스아미드*

[0524] THF(20mL) 중 5-(디에틸카바모일)티오펜-2-설포닐 클로라이드(1.8g, 6.3mmol)의 용액을 물(5mL) 및 THF(20mL) 중 수성 하이드록실아민(0.5g, 15.8mmol)의 용액에, -10℃ 내지 -5℃의 온도를 유지하면서, 첨가했다. 생성된 반응물을 40분 동안 이 온도에서 교반시킨 후 상기 반응물은 TLC에 의해 실질적으로 완료된 것으로 보였다. 상기 반응물을 에틸 아세테이트(50mL)에 붓고 물(20mL)로 세척했다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 회백색 고체(1.9g)로서 수득했다. 원하는 *N*-하이드록시설폰아미드를 DCM:*n*-펜탄(2:8; v:v)으로의 분쇄에 의해 단리하여 백색 고체(1.0g, 56% 수율)를 제공했다.

[0525] ^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d_6) δ 9.90 (1H, d, 3.2Hz) 9.85 (1H, d, 3.2Hz) 7.59 (1H, d, 4.1Hz) 7.45 (1H, d, 4.1Hz) 3.45 (4H, q, 6.8Hz) 1.16 (6H, t, 6.4Hz);

[0526] ; 예측치 $[M-H]^-$ = 277.0317; 관찰치 $[M-H]^-$ = 277.0316.

[0527] **실시예 32: 5-플루오로-*N*-하이드록시-2-메틸벤젠-1-설폰아미드(20)**

[0528] -5℃로 냉각된 테트라하이드로푸란(10mL) 및 물(2mL) 중 수성 하이드록실아민(50% 용액 1.5mL, 23.9mmol)의 용액에 테트라하이드로푸란(2mL) 중 5-플루오로-2-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드(2.0g, 9.6mmol)의 용액을, 10℃ 미만의 반응 온도를 유지하면서, 서서히 첨가했다. 상기 반응물을, 설포닐 클로라이드의 완전한 소모가 LC-MS에 의해 관찰될 때까지(약 10분) 이 온도에서 유지한 후 상기 반응물을 디에틸 에테르(30mL)로 희석하고 유기 부분을 분리하고 1M 시트르산 용액(10mL)으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 *N*-하이드록시설폰아미드를 회백색 고체(0.64g, 32.1% 수율)로서 제공했다.

[0529] ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.77 (1H, m), 9.72 (1H, m), 7.59 (1H, dd, 8.7, 2.0Hz), 7.49 (1H, m), 7.46 (1H, m), 2.58 (1H, d, 0.8Hz);

[0530] ; 예측치 $[M-H]^-$ = 204.0131; 관찰치 $[M-H]^-$ = 204.0129.

[0531] **실시예 33: *N*-하이드록시-5-(모르폴린-4-카보닐)티오펜-2-설폰아미드(21)**

[0532] *4-[(티오펜-2-일)카보닐]모르폴린*

[0533] 0℃로 냉각된 디클로로메탄(50mL) 중 모르폴린(3.3mL, 37mmol) 및 디이소프로필에틸아민(6.5mL, 37mmol)의 용액에 티오펜-2-카보닐 클로라이드(5g, 34mmol)를 적가했다. 상기 반응 혼합물을 약 25℃의 온도에서 18시간 동안 교반시킨 후 1N HCl 용액(20mL)의 첨가에 의해 켄칭시켰다. 유기 부분을 물(10mL)로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 표제 화합물(7.01g, 65% 수율)을 제공했다.

[0534] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.76 (1H, dd, 5.0, 1.1Hz), 7.42 (1H, dd, 3.7, 1.2Hz), 7.12 (1H, dd, 4.9, 3.7Hz), 3.53-3.71 (8H, m).

[0535] *5-[(모르폴린-4-일)카보닐]티오펜-2-설포닐 클로라이드*

[0536] 클로로설폰산(45.57mL, 684.4mmol)을 4-[(티오펜-2-일)카보닐]모르폴린(13.5g, 68.44mmol)에 첨가하고 상기 현

탁액을 100℃로 2시간 동안 가열했다. 상기 용액을 약 25℃의 온도로 냉각시키고 얼음(500mL)에 부었다. 설포닐 클로라이드를 디클로로메탄(3 x 100mL)으로 추출하고 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 이성질체들의 혼합물(16.5 g)로서 제공하고, 이것은 0-50% 에틸 아세테이트:헵탄 구배를 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼에 의해 분리되었다(4.15g, 20.5% 수율).

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm

[0537] 7.19 (1H, d, *J*=3.7Hz), 7.07 (1H, d, *J*=3.8Hz), 3.62 (8H, s).

[0538] 다른 이성질체(5-(모르폴린-4-카보닐)티오펜-3-설포닐 클로라이드)를 상응하는 *N*-하이드록시설폰아미드의 합성에 사용하기 위해 단리했다(1.4g, 6.5% 수율).

^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*)

[0539] δ ppm 8.35 (1H, d, *J*=1.4Hz), 7.63 (1H, d, *J*=1.3Hz), 3.78 (8H, s).

[0540] *N*-하이드록시-5-[(모르폴린-4-일) 카보닐]티오펜-2-설폰아미드

[0541] -5℃로 냉각된 테트라하이드로푸란(2mL) 및 물(2mL) 중 수성 하이드록실아민(50% 용액 1.12mL, 16.91mmol)의 용액에 테트라하이드로푸란(10mL) 중 5-[(모르폴린-4-일)카보닐]티오펜-2-설포닐 클로라이드(2g, 6.76mmol)의 용액을, 10℃ 미만의 반응 온도를 유지하면서, 서서히 첨가했다. 상기 반응물을, 설포닐 클로라이드의 완전한 소모가 LC-MS에 의해 관찰될 때까지(약 10분) 이 온도에서 유지한 후, 상기 반응물을 디에틸 에테르(30mL)로 희석하고 유기 부분을 분리하고 물(10mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 *N*-하이드록시설폰아미드를 회백색 고체로서 제공했다. 분쇄를 헵탄을 사용하여 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(0.24g, 12.4% 수율)로서 제공했다. LC-MS t_R = 1.11분, $[M+H]^+$ = 293;

^{1}H NMR (500 MHz,

[0542] DMSO-d_6) δ ppm 9.90 (1H, s), 9.85 (1H, s), 7.60 (1H, d, *J*=3.9Hz), 7.48 (1H, d, *J*=3.9Hz), 3.63 (8H, s).

[0543] **실시예 34: 5-(하이드록시설파모일)-*N*-(프로판-2-일)티오펜-2-카복스아미드(22)**

[0544] *N*-(프로판-2-일)티오펜-2-카복스아미드

[0545] 0℃로 냉각된 디클로로메탄(50mL) 중 이소프로필아민(3.2mL, 37mmol) 및 디이소프로필에틸아민(5.3mL, 37mmol)의 용액에 티오펜-2-카보닐 클로라이드(5g, 34mmol)를 적가했다. 상기 반응 혼합물을 약 25℃의 온도에서 18시간 동안 교반시킨 후 1N HCl 용액의 첨가에 의해 켄칭시켰다. 유기 부분을 물로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 표제 화합물(5.78g, 99% 수율)을 제공했다.

[0546] 5-[(프로판-2-일)카바모일]티오펜-2-설포닐 클로라이드

[0547] 클로로설폰산(23mL, 337mmol)을 *N*-(프로판-2-일)티오펜-2-카복스아미드(5.7g, 33.7mmol)에 첨가하고, 상기 현탁액을 100℃로 90분 동안 가열했다. 상기 용액을 약 25℃의 온도로 냉각시키고 얼음(300mL)에 부었다. 설포닐 클로라이드를 디클로로메탄(3 x 100mL)으로 추출하고 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 이성질체들의 혼합물로서 제공하고 이것은 0 내지 30% 에틸 아세테이트:헵탄 구배를 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼에 의해 분리되었다(1.6g, 17.7% 수율).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.97

[0548] (1H, d, 6.7Hz), 7.30 (1H, d, 3.8Hz), 6.83 (1H, d, 3.8Hz), 3.71-3.82 (1H, m), 0.90 (6H, d, 6.7Hz).

[0549] 다른 이성질체(5-[(프로판-2-일)카바모일]티오펜-3-설포닐 클로라이드)를 이 합성으로부터 단리하고 상응하는 *N*-하이드록시설폰아미드를 제조하는데 사용했다(2.3g, 25.5% 수율).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.36 (1H, d, 7.8Hz), 7.91 (1H, d,

[0550] 1.2Hz), 7.64 (1H, d, 1.2Hz), 4.01 (1H, sept., 6.8Hz), 1.13 (6H, d, 6.6Hz).

[0551] *5-(하이드록시설파모일)-N-(프로판-2-일)티오펜-2-카복스아미드*

[0552] -5℃로 냉각된 테트라하이드로푸란(10mL) 및 물(1.6mL) 중 수성 하이드록실아민(50% 용액 0.99mL, 15mmol)의 용액에 5-[(프로판-2-일)카바모일]티오펜-2-설포닐 클로라이드(1.6g, 5.98mmol)를, 10℃ 미만의 반응 온도를 유지하면서, 서서히 분획으로 첨가했다. 상기 반응물을, 설포닐 클로라이드의 완전한 소모가 LC-MS에 의해 관찰될 때까지(약 10분), 이 온도에서 유지한 후 상기 반응물을 디에틸 에테르(30mL)로 희석하고 유기 부분을 분리하고 물(10mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 *N*-하이드록시설폰아미드를 백색 고체(0.7g, 44% 수율)로서 제공했다.

[0553] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.86 (1H, br. s.), 9.80 (1H, s), 8.57 (1H, d, 7.8Hz), 7.81 (1H, d, 4.0Hz), 7.63 (1H, d, 4.1Hz), 3.95-4.21 (1H, m), 1.16 (6H, d, 6.6Hz);

[0554] 예측치 $[M-H]^-$ = 263.0160; 관찰치 $[M-H]^-$ = 263.0161.

[0555] **실시예 35: *N*-하이드록시-5-메탄설포닐티오펜-2-설폰아미드(23)**

[0556] *5-메탄설포닐티오펜-2-설포닐 클로라이드*

[0557] 클로로설폰산(14.4mL, 215mmol)을 2-메탄설포닐티오펜(5.0g, 30.8mmol)에 첨가하고, 상기 반응물을 90℃가 되도록 1시간 동안 가열했다. 생성된 착색 용액을 얼음 위에 붓고 유기 부분을 DCM(2 x 30mL)으로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 원하는 설포닐 클로라이드를 원하지 않는 2,4 이성질체와의 혼합물로서 제공하고, 상기 혼합물을 상응하는 *N*-하이드록시설폰아미드의 합성에서 직접 사용했다(4.6g, 26% 수율). LC-MS t_R = 1.92분; $[M-Cl+OH+H]^+$ = 240.80;

[0558] ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) d 7.57 (1H, d, 3.8Hz), 7.18 (1H, d, 3.8Hz), 3.31 (3H, s).

[0559] *N-하이드록시-5-메탄설포닐티오펜-2-설폰아미드*

[0560] -10℃에서 THF(10mL) 및 물(2mL) 중 수성 하이드록실아민(50% 수용액 1.6mL, 24mmol)의 용액에 5-메탄설포닐티오펜-2-설포닐 클로라이드(1.3g, 4.8mmol)를, -5℃의 내부 온도를 유지하면서, 분획으로 첨가했다. 교반을, 설포닐 클로라이드의 완전한 소모가 LC-MS에 의해 관찰될 때까지 저온에서 계속했다. DCM(20mL)을 첨가하고 상기 반응물을 물(5mL)로 세척했다. 유기물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 원하는 *N*-하이드록시설폰아미드를 원하지 않는 2,4 이성질체와의 혼합물로서 회백색 고체로서 제공했다. 2개의 이성질체들의 분리는 산성 역상 제조용 HPLC에 의해 달성되어 원하는 2,5-이성질체(0.5g, 41% 수율)를 수득했다.

[0561] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.09 (2H, s), 7.91 (1H, d, 4.0Hz), 7.75 (1H, d, 4.0Hz), 3.48 (s, 3H).

[0562] **실시예 36: *N*-하이드록시-2,1,3-벤조티아디아졸-4-설폰아미드(24)**

[0563] -5℃로 냉각된 테트라하이드로푸란(6mL) 및 물(1mL) 중 수성 하이드록실아민(50% 용액 0.7mL, 10.65mmol)의 용액에 2,1,3-벤조티아디아졸-4-설포닐 클로라이드(1.0g, 4.3mmol)를, 10℃ 미만의 반응 온도를 유지하면서, 서서히 첨가했다. 상기 반응물을, 설포닐 클로라이드의 완전한 소모가 LC-MS에 의해 관찰될 때까지(약 5분) 이 온도에서 유지한 후 상기 반응물을 디클로로메탄(20mL)으로 희석하고 유기 부분을 분리하고, 물(2 x 5mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 *N*-하이드록시설폰아미드를 황색 고체로서 제공하고, 이것은 헵탄으로 분쇄되고 감압하에 건조시켰다(0.59g, 59.9% 수율). LC-MS t_R = 1.26분; $[M-H]^-$ = 230;

[0564] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 2H), 8.45 (dd, *J*=8.8, 0.9Hz, 1H), 8.28 (dd, *J*=7.0, 0.9Hz, 1H), 7.92 (dd, *J*=8.8, 7.1Hz, 1H);

[0565] 예측치 $[M-H]^-$ = 229.9694; 관찰치 $[M-H]^-$ = 229.9687.

[0566] **실시예 37: *N*-하이드록시-2-메톡시벤젠-1-설폰아미드(25)**

[0567] 0℃로 냉각된 물(1.6mL) 중 하이드록실아민 HCl(1.31g, 18.9mmol)의 용액에 물(2.4mL) 중 탄산칼륨(2.62g, 18.9mmol) 용액을, 5℃ 내지 15℃의 내부 반응 온도를 유지하면서, 적가했다. 상기 반응 혼합물을 15분 동안 교반시키고, 거기서, 테트라하이드로푸란(8mL) 및 메탄올(2.0mL)을 첨가했다. 2-메톡시벤젠-1-설포닐 클로라이드(1.96g, 9.48mmol)를, 15℃ 미만의 온도를 유지하면서 분획으로 첨가하고 상기 반응 혼합물을, 설포닐 클로라이드의 실질적으로 완전한 소모가 TLC에 의해 관찰될 때까지 5℃에서 교반시켰다. 생성된 현탁액을 감압하에 농축시켜 임의의 휘발물을 제거하고 수성 현탁액을 디에틸 에테르(2 x 50mL)로 추출했다. 유기 부분을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 *N*-하이드록시 설폰아미드를 백색 고체(0.4g, 21% 수율)로서 제공했다.

[0568] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.53 (1H, d, *J*=3.4Hz), 8.99 (1H, d, *J*=3.4Hz), 7.76 (1H, dd, *J*=7.8, 1.7Hz), 7.62-7.67 (1H, m), 7.23 (1H, d, *J*=8.3Hz), 7.11 (1H, t, *J*=7.6Hz), 3.89 (3H, s);

[0569] ; 예측치 $[M-H]^-$ = 202.0174; 관찰치 $[M-H]^-$ = 202.0155.

[0570] **실시예 38: *N*-하이드록시피리딘-3-설폰아미드(26)**

[0571] -15℃로 냉각된 테트라하이드로푸란(40mL) 중 수성 하이드록실아민(50% 용액 11.07mL, 167.5mmol)의 용액에 THF(30mL) 중 피리딘-3-설포닐 클로라이드(11.9g, 67mmol)의 현탁액을 서서히 첨가하고 온도를 첨가 내내 2℃ 내지 3℃ 미만으로 유지하고 교반을 추가로 10분 동안 계속한 후 LC-MS는 설포닐 클로라이드의 완전한 소모를 나타냈다. 디클로로메탄(50mL) 및 물(25mL)을 첨가하고 상기 혼합물을 진탕시키고, 2개의 층들을 분리하고 수성 층을 추가로 디클로로메탄(1x 50mL)으로 추출했다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 고체를 수득하고, 이것은 디클로로메탄에 불용성이고 디클로로메탄:헵탄(1:1 v:v)으로 분쇄하여 표제 화합물을 백색 고체(3.47g, 29.7% 수율)로서 수득했다.

[0572] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.85 (1H, d, *J*=2.8Hz), 9.80 (1H, s), 8.95 (1H, d, *J*=2.2Hz), 8.87 (1H, dd, *J*=4.8, 1.5Hz), 8.20 (1H, dt, *J*=8.0, 1.9Hz), 7.69 (1H, dd, *J*=8.0, 4.9Hz),

[0573] 예측치 $[M+H]^+$ = 175.0177; 관찰치 $[M+H]^+$ = 175.0172.

[0574] **실시예 39: *N*-하이드록시-3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-설폰아미드(27)**

[0575] -5℃로 냉각된 테트라하이드로푸란(160mL) 및 물(27mL) 중 수성 하이드록실아민(50% 용액 22.79mL, 0.35mol)의 용액에 디메틸-1,2-옥사졸-4-설포닐 클로라이드(27g, 138.02mmol)를, 10℃ 미만의 반응 온도를 유지하면서, 분획으로 서서히 첨가했다. 상기 반응물을, 설포닐 클로라이드의 완전한 소모가 LC-MS에 의해 관찰될 때까지(약 10분), 이 온도에서 유지한 후 상기 반응물을 디클로로메탄(250mL)으로 희석하고 유기 부분을 분리하고, 물(2 x 30mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 *N*-하이드록시설폰아미드를 백색 고체로서 제공했다. 분쇄를 헵탄을 사용하여 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(16.16g, 60.9% 수율)로서 제공했다. LC-MS t_R = 1.08분, $[M+H]^+$ = 193;

[0576] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (d, *J*=2.8Hz, 1H), 9.64 (d, *J*=2.8Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

[0577] **실시예 40: *N*-하이드록시-5-(모르폴린-4-카보닐)티오펜-3-설폰아미드(28)**

[0578] *5-(모르폴린-4-카보닐)티오펜-3-설포닐 클로라이드*

[0579] 4-(티오펜-2-카보닐)모르폴린(15g, 76.04mmol)에 클로로설폰산(35.44g, 304.18mmol)을 질소 분위기 하에서 -5 내지 0℃에서 적가했다. 온도를 0℃에서 30분 동안 유지한 후 약 25℃의 온도에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응이 관찰되지 않았고 온도를 또 다른 12시간 동안 80℃로 증가시켰다. 생성된 슬러리를 빙수(500mL) 위에 붓고 디클로로메탄(30mL)으로 추출한 후 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압하에 농축시켜 화합물을 이성질체들의 혼합물로서 수득했다. 설포닐 클로라이드를 EtOAc:헥산(30% EtOAc)을 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하여 표제 화합물을 무색 오일(3.0g, 13.34% 수율)로서 제공했다. LC-MS t_R = 1.18분, $[M+H]^+$ = 293;

[0580] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d, *J*=1.3Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=1.4Hz, 1H), 4.12 (d, *J*=7.1Hz, 1H), 3.78 (s, 8H), 2.09 (s, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.26 (t, *J*=7.1Hz, 1H).

[0581] **실시예 41: 1-*N*-하이드록시-2-*N*-(프로판-2-일)벤젠-1,2-디설폰아미드(29)**

[0582] *2-플루오로-N-(프로판-2-일)벤젠-1-설폰아미드*

[0583] DCM(50mL) 중 2-플루오로벤젠설포닐 클로라이드(3.6mL, 27.4mmol)의 용액을 0℃에서 냉각시키고 프로판-2-아민(3.5mL, 41.2mmol)을 첨가하고 이어서 피리딘(3.3mL, 41.2mmol)을 첨가했다. 상기 반응물을 약 25℃의 온도로 가온되게 방치시키고 교반을 1시간 동안 계속했다. 상기 반응물을 1M 수산화나트륨 용액(10mL)을 가하여 켄칭시키고 생성된 유기 부분을 물(10mL), 1M 수성 HCl(10mL) 및 염수(10mL)로 세척한 후 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 여액을 감압하에 농축시켜 정치시 고형화되는 오일을 수득했다(4.95g, 83% 수율).

[0584] ^{1}H N MR (250 MHz, 클로로포름 -*d*) δ 7.91 (1H, td, 7.6, 1.8Hz), 7.64-7.48 (1H, m), 7.26 (2H, m), 4.65 (1H, d, 6.5Hz), 3.63-3.40 (1H, m, 6.7Hz), 1.10 (6H, d, 6.5Hz).

[0585] *2-(벤질설파닐)-N-(프로판-2-일)벤젠-1-설폰아미드*

[0586] DMSO(8mL) 중 페닐메탄티올(648μL, 5.52mmol)의 용액에 NaOH(0.28g, 6.9mmol)를 첨가하고 상기 반응물을 20분 동안 교반시켰다(NaOH 펠렛이 용해될 때까지). 2-플루오로-*N*-(프로판-2-일)벤젠-1-설폰아미드(645μL, 4.6mmol)를 첨가하고 상기 반응 혼합물을 75℃에서 18시간 동안 가열했다. 상기 반응물을 약 25℃의 온도로 냉각시키고 물(1mL)을 첨가했다. 그 후에 상기 반응물을 진한 HCl로 산성화시킨 후 유기 부분을 에틸 아세테이트(2 x 10mL)로 추출했다. 합한 유기물을 물(5mL) 및 염수(5mL)로 세척한 후 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 오일을 수득하고, 이것은 7-50% 에틸 아세테이트:헵탄 구배를 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하여 원하는 화합물을 정치시 고형화되는 황색 오일로서 제공하고, 그 후에 헵탄으로 분쇄하여 회백색 고체(1.1 g 71% 수율)를 제공했다.

[0587] ^{1}H NMR (250 MHz, 클로로포름 -*d*) δ 8.14-8.00 (1H, m), 7.45-7.23 (8H, m), 5.35 (1H, d, 7.2Hz), 4.24 (2H, s), 3.37 (1H, sept., 6.6Hz), 0.98 (6H, d, 6.5Hz)

[0588] *2-[(프로판-2-일)설파모일]벤젠-1-설포닐 클로라이드*

[0589] 아세토니트릴(46mL), 아세트산(1.8mL) 및 물(1.2mL) 중 2-(벤질설파닐)-*N*-(프로판-2-일)벤젠-1-설폰아미드(1.5g, 4.67mmol)의 용액을 0℃(외부)에서 냉각시키고 1,3-디클로로-5,5-디메틸이미다졸리딘-2,4-디온(1.84g, 9.33mmol)을 한 분획으로 첨가하고 상기 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 상기 반응물을 DCM(50mL)으로 희석하고 유기 부분을 수성 포화된 중탄산나트륨 용액(10mL) 및 염수(20mL)로 세척한 후 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 무색 오일을 제공하고, 이것은 5-40% 헵탄:EtOAc 구배를 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하여 표제 화합물을 백색 고체(0.8g, 52% 수율)로서 제공했다.

[0590] ^{1}H NMR (250 MHz, 클로로포름 -*d*) δ 8.36 (2H, dt, 7.9, 1.5Hz), 7.95-7.77 (2H, m), 5.50 (1H, d, 7.3Hz), 3.66-3.42 (1H, m), 1.06 (6H, d, 6.6Hz).

[0591] *1-N-하이드록시-2-N-(프로판-2-일)벤젠-1,2-디설폰아미드*

[0592] 수성 하이드록실아민(50% 용액 0.8mL, 11.7mmol)의 용액에 THF(6mL) 및 물(1.5mL)을 첨가하고 상기 용액을 -10℃로 냉각시켰다. 이 냉각 용액에 THF(3mL) 중 2-[(프로판-2-일)설파모일]벤젠-1-설포닐 클로라이드(1.4g, 4.7mmol)의 용액을 적가하고, 첨가 내내 온도를 2 내지 3℃ 미만으로 유지했다. 상기 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반시키고 거기서 LC-MS는 설포닐 클로라이드의 완전한 소모를 나타냈다. 상기 반응물을 DCM(10mL)으로 희석하고 물(2mL)로 세척했다. 수성 층을 추가로 DCM(10mL)으로 추출하고 유기 층을 합하고 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 오일을 수득했다. 이 오일을 최소량의 DCM에 용해시킨 후 백색 고체가 침전될 때 헵탄을 첨가했다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 헵탄으로 세척하고 감압하에 건조시켜 1-*N*-하이드록시-2-*N*-(프로판-2-일)벤젠-1,2-디설폰아미드를 백색 고체(0.6g, 42% 수율)로서 제공했다.

[0593] ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 10.06 (1H, d, 3.4Hz), 9.09 (1H, d, 3.5Hz), 8.25-8.08 (2H, m), 8.01-7.78 (2H, m), 7.02 (1H, d, 7.5Hz), 3.41 (1H, dd, 13.5, 6.8Hz), 0.98 (6H, d, 6.5Hz).

[0594] **실시예 42: 5-클로로-*N*-하이드록시-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-설폰아미드(30)**

[0595] -5℃로 냉각된 테트라하이드로푸란(12mL) 및 물(2mL) 중 수성 하이드록실아민(50% 용액 1.4mL, 0.02mol)의 용액에 5-클로로-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드(2g, 8.7mmol)를, 10℃ 미만의 반응 온도를 유지하면서, 서서히 첨가했다. 상기 반응물을 설포닐 클로라이드의 실질적으로 완전한 소모가 TLC에 의해 관찰될 때까지(약 5분) 이 온도에서 유지한 후 상기 반응물을 디클로로메탄(20mL)으로 희석하고 유기 부분을 분리하고, 물(2 x 5mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 고체를 헵탄:디에틸 에테르(1:1 v:v)로부터의 분쇄에 의해 단리하여 *N*-하이드록시설폰아미드를 백색 고체(1.16g, 58% 수율)로서 제공했다.

[0596] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.56 (1H, d, 2.1Hz), 9.39 (1H, d, 2.3Hz), 3.77 (3H, s), 2.30 (3H, s),

[0597] 예측치 $[M-H]^-$ = 223.9897; 관찰치 $[M-H]^-$ = 223.9893.

[0598] **실시예 43: *N*-하이드록시-1-메틸-1H-피라졸-4-설폰아미드(31)**

[0599] -5℃로 냉각된 테트라하이드로푸란(3mL) 및 물(1mL) 중 수성 하이드록실아민(50% 용액 0.91mL, 13.84mmol)의 용액에 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드(1g, 5.54mmol)를, 10℃ 미만의 반응 온도를 유지하면서, 서서히 첨가했다. 상기 반응물을 설포닐 클로라이드의 실질적으로 완전한 소모가 TLC에 의해 관찰될 때까지(약 5분) 이 온도에서 유지한 후 상기 반응물을 디클로로메탄(10mL)으로 희석하고 이어서 (낮은 용해도로 인해 200mL)로 희석하고 유기 부분을 분리하고, 물(2 x 5mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 *N*-하이드록시설폰아미드를 백색 고체(641 mg, 65% 수율)로서 제공했다. LC-MS t_R = 0.38분, $[M+H]^+$ = 179;

[0600] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 3.89 (s, 3H).

[0601] **실시예 44: *N*-하이드록시피리딘-2-설폰아미드(32)**

[0602] 물(4.8mL) 중 탄산칼륨(6.2g, 45.0mmol)의 용액을 0℃의 물(7.2mL) 중 하이드록실아민 하이드로클로라이드(3.11g, 45.0mmol)의 용액에, 5℃ 내지 15℃의 내부 반응 온도를 유지하면서, 적가했다. 15℃ 미만의 온도를 유지하면서, 테트라하이드로푸란(24mL) 및 메탄올(6mL)을 첨가하고, 이어서 피리딘-2-설포닐 클로라이드(4.0g, 21.5mmol)를 분획으로 첨가하고 상기 반응 혼합물을 설포닐 클로라이드의 실질적으로 완전한 소모가 TLC에 의해 관찰될 때까지 약 25℃의 온도에서 교반시켰다. 생성된 현탁액을 농축시켜 임의의 휘발물을 제거하고 수성 현탁액을 디에틸 에테르(50mL)로 희석하고 상기 반응물을 물(10mL)로 세척했다. 유기물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 원하는 화합물의 재결정을 디에틸 에테르로부터 달성하여 예측된 생성물을 백색 고체(1.2g, 31% 수율)로서 제공했다.

[0603] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.98 (1H, d, 2.9Hz), 9.60 (1H, d, 2.9Hz), 8.78 (1H, ddd, 4.6, 1.7, 1.0Hz), 8.10 (1H, dd, 7.6, 1.7Hz), 8.01 (1H, dt, 7.8, 1.0Hz), 7.71 (1H, ddd, 7.6, 4.6, 1.2Hz);

[0604] 예측치 $[M-H]^-$ = 173.0021; 관찰치 $[M-H]^-$ = 173.0001.

[0605] **실시예 45: 3-브로모-*N*-하이드록시피리딘-2-설폰아미드(33)**

[0606] *3-브로모-2-메르캅토피리딘*

[0607] 가압 튜브에서 에탄올(5mL) 및 물(1mL) 중 2-클로로-3-브로모피리딘(0.5g, 2.5mmol)의 용액에 황화수소나트륨(0.73g, 13mmol)을 첨가했다. 상기 반응물을 140℃에서 18시간 동안 가열한 후 출발 물질이 남아있지 않았다. 생성물을 에틸 아세테이트(10mL)에 흡수시키고 10% 탄산칼륨 용액(5mL)으로 세척했다. 생성된 수성 추출물을 6N 염산을 사용하여 pH 5가 되도록 산성화시키고 에틸 아세테이트(2 x 25mL)로 추출했다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다(0.41g, 84% 수율).

[0608] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.05 (1H, dd, 7.5, 1.6Hz), 7.75 (1H, d, 5.1Hz), 6.66 (1H, dd, 7.6, 6.1Hz).

[0609] *3-브로모피리딘-2-설포닐 클로라이드*

[0610] 0℃로 냉각된 진한 염산(20mL) 중 2-메르캅토-3-브로모-피리딘(5.3g, 27.5mmol)의 용액에 염소 기체를, 실질적으로 완전한 포화가 달성될 때까지, 일정한 속도로 가했다. 반응 완료시, 설포닐 클로라이드를 빙수에 가하고 생성된 수성 상을 디클로로메탄(3 x 100mL)으로 추출했다. 합한 유기물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 설포닐 클로라이드를 상응하는 *N*-하이드록시설폰아미드의 합성에 직접 사용했다.

[0611] *3-브로모-N-하이드록시피리딘-2-설폰아미드*

[0612] 물(3.6mL) 중 탄산칼륨(3.21g, 23.3mmol)의 용액을 0℃의 물(2.4mL) 중 하이드록실아민 하이드로클로라이드(1.61g, 23.3mmol)의 용액에, 5℃ 내지 15℃의 내부 반응 온도를 유지하면서, 적가했다. 온도를 15℃ 미만으로 유지하면서, 테트라하이드로푸란(12mL) 및 메탄올(3mL)을 첨가하고, 이어서 3-브로모피리딘-2-설포닐 클로라이드(3.0g, 11.65mmol)를 분획으로 첨가하고 상기 반응 혼합물을 설포닐 클로라이드의 실질적으로 완전한 소모가 TLC에 의해 관찰될 때까지 약 25℃의 온도에서 교반시켰다. 생성된 현탁액을 농축시켜 임의의 휘발물을 제거하고 수성 현탁액을 디에틸 에테르(50mL)로 희석하고 상기 반응물을 물(10mL)로 세척했다. 수성 부분을 디에틸 에테르(2 x 15mL)로 재추출하고 합한 유기물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. *N*-하이드록시설폰아미드를 헵탄:에틸 아세테이트 구배를 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하여 예측된 생성물을 백색 고체(0.4g, 5% 수율)로서 제공했다.

[0613] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.34 (1H, d, 2.9Hz), 9.62 (1H, d, 2.9Hz), 8.71 (1H, dd, 4.5, 1.3Hz), 8.37 (1H, dd, 8.2, 1.3Hz), 7.62 (1H, dd, 8.1, 4.4Hz);

[0614] 예측치 $[M-H]^-$ = 250.9126; 관찰치 $[M-H]^-$ = 250.9135.

[0615] **실시예 46: 4-*N*-하이드록시티오펜-2,4-디설폰아미드(34)**

[0616] 4-*N*-하이드록시티오펜-2,4-디설폰아미드를 *N*-하이드록시설폰아미드의 합성에 대해 본원에-기재된 방법에 따라서 5-설파모일티오펜-3-설포닐 클로라이드(1g, 3.8mmol)로부터 합성했다.

[0617] ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 2H), 9.99 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.60 (1H, d, *J* 1.5Hz), 7.83 (1H, d, 1.5Hz).

[0618] **실시예 47: *N*-하이드록시-4-(모르폴린-4-카보닐)티오펜-2-설폰아미드(35)**

[0619] 수성 하이드록실아민(50% 용액 0.3mL, 4.2mmol)의 용액에 THF(3mL) 및 물(0.5mL)을 첨가하고 상기 용액을 -10℃로 냉각시켰다. 이 냉각 용액에 4-(모르폴린-4-카보닐)티오펜-2-설포닐 클로라이드(0.5g, 1.7mmol)를 분획으로 첨가하고, 첨가 내내 온도를 2 내지 3℃ 미만으로 유지했다. 상기 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반시키고 거기서 LC-MS는 설포닐 클로라이드의 완전한 소모를 나타냈다. 상기 반응물을 DCM(10mL)으로 희석하고 물(2mL)로 세척했다. 수성 층을 추가로 DCM(10mL)으로 추출하고 유기 층을 합하고 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 화합물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.2g, 40% 수율)로서 제공했다.

[0620] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.88 (1H, d, 2.9Hz), 9.80 (1H, d, 2.9Hz), 8.22 (1H, s), 7.67 (1H, s), 3.44-3.71 (8H, m);

[0621] 예측치 $[M-H]^-$ = 291.0109; 관찰치 $[M-H]^-$ = 291.0110.

[0622] **실시예 48: *N*-하이드록시-5-[5-(트리플루오로메틸)-1,2-옥사졸-3-일]티오펜-2-설폰아미드(36)**

[0623] *N*-하이드록시-5-[5-(트리플루오로메틸)-1,2-옥사졸-3-일]티오펜-2-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 5-[5-(트리플루오로메틸)-1,2-옥사졸-3-일]티오펜-2-설포닐 클로라이드(1g, 3.2mmol)로부터 합성하고 디에틸 에테르로부터 분쇄하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.7g, 71% 수율)로서 제공했다.

[0624] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.98 (1H, s), 9.95 (1H, br. s.), 8.17 (1H, s), 7.93 (1H, d, 4.0Hz), 7.78 (1H, d, 3.8Hz);

[0625] 예측치 $[M-H]^-$ = 312.9565; 관찰치 $[M-H]^-$ = 312.9564.

[0626] **실시예 49: 6-클로로-*N*-하이드록시-7H,7aH-이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-설폰아미드(37)**

[0627] 6-클로로-*N*-하이드록시-7H,7aH-이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 6-클로로-7H,7aH-이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-설포닐 클로라이드(0.1g, 0.4mmol)로부터 합성하고 디에틸 에테르로부터 분쇄하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.03g, 30% 수율)로서 제공했다.

[0628] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.02 (1H, br. s.), 9.84 (1H, s), 7.88 (1H, d, 4.6Hz), 7.61 (1H, d, 4.4Hz).

[0629] **실시예 50: *N*-하이드록시-5-(1,2-옥사졸-5-일)티오펜-2-설폰아미드(38)**

[0630] *N*-하이드록시-5-(1,2-옥사졸-5-일)티오펜-2-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 5-(1,2-옥사졸-5-일)티오펜-2-설포닐 클로라이드(5.0g, 20mmol)로부터 합성하고 헵탄으로 분쇄하여 원하는 화합물을 백색 고체(2.6g, 53% 수율)로서 제공했다.

[0631] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.96 (1H, s), 9.92 (1H, br. s.), 8.74 (1H, s), 7.79 (1H, d, 3.8Hz), 7.73 (1H, d, 4.0Hz), 7.13 (1H, s);

[0632] 예측치 $[M-H]^-$ = 244.9691; 관찰치 $[M-H]^-$ = 244.9702.

[0633] **실시예 51: 4-플루오로-*N*-하이드록시-2-메틸벤젠-1-설폰아미드(39)**

[0634] 4-플루오로-*N*-하이드록시-2-메틸벤젠-1-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방

법에 따라서 4-플루오로-2-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드(1.0g, 4.8mmol)로부터 합성하고 헵탄으로 분쇄하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.65g, 65% 수율)로서 제공했다.

[0635] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) d 9.60 (1H, s), 9.59 (1H, s), 7.89 (1H, dd, 8.7, 6.0Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 7.26 (1H, t, 8.5Hz), 2.60 (3H, s);

[0636] 예측치 $[M-H]^-$ = 204.0131; 관찰치 $[M-H]^-$ = 204.0138.

[0637] **실시예 52: *N*-하이드록시-5-(1,3-옥사졸-5-일)티오펜-2-설폰아미드(40)**

[0638] *N*-하이드록시-5-(1,3-옥사졸-5-일)티오펜-2-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 5-(1,3-옥사졸-5-일)-2-티오펜설포닐 클로라이드로부터 제조했다(0.02g, 1%).

[0639] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.91 (1H, s), 9.82 (1H, br. s.), 8.51 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.66 (1H, d, 3.7Hz), 7.56 (1H, d, 3.5Hz).

[0640] **실시예 53: *N*-하이드록시-2,5-디메틸티오펜-3-설폰아미드(41)**

[0641] *N*-하이드록시-2,5-디메틸티오펜-3-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 2,5-디메틸-3-티오펜설포닐 클로라이드(2.0g, 9.5mmol)로부터 제조하고 헵탄으로 분쇄하여 원하는 화합물을 황색 고체(0.5g, 25%)로서 제공했다.

[0642] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.53 (1H, d, 3.1Hz), 9.39 (1H, d, 3.1Hz), 6.89 (1H, s), 2.57 (3H, s), 2.38 (3H, s);

[0643] 예측치 $[M+H]^+$ = 208.0102; 관찰치 $[M+H]^+$ = 208.0374.

[0644] **실시예 54: 메틸 5-(하이드록시설파모일)-4-메틸티오펜-2-카복실레이트(42)**

[0645] 메틸 5-(하이드록시설파모일)-4-메틸티오펜-2-카복실레이트를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 메틸 5-(클로로설포닐)-4-메틸-2-티오펜카복실레이트(2.0g, 7.9mmol)로부터 제조하고 디에틸 에테르:헵탄으로 분쇄하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.96g, 49%)로서 제공했다.

[0646] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 9.91 (1H, s), 9.89 (1H, br. s.), 7.74 (1H, s), 3.85 (3H, s), 2.44 (3H, s);

[0647] 예측치 $[M-H]^-$ = 249.9844; 관찰치 $[M-H]^-$ = 249.9832.

[0648] **실시예 55: 5-(벤젠설포닐)-*N*-하이드록시티오펜-2-설폰아미드(43)**

[0649] 5-(벤젠설포닐)-*N*-하이드록시티오펜-2-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 5-(벤젠설포닐)티오펜-2-설포닐 클로라이드(2.5g, 7.7mmol)로부터 합성하고 헵탄:에틸 아세테이트 구배를 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하고 이어서 헵탄으로의 분쇄에 의해 원하는 화합물을 백색 고체(1.0g, 40% 수율)로서 제공했다.

[0650] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.12 (1H, d, 2.9Hz), 10.05 (1H, d, 2.9Hz), 8.06 (2H, d, 8.2Hz), 7.94 (1H, d, 4.0Hz), 7.77 (1H, d, 7.3Hz), 7.64-7.73 (3H, m);

[0651] 예측치 $[M-H]^-$ = 317.9565; 관찰치 $[M-H]^-$ = 317.9550.

[0652] **실시예 56: *N*-하이드록시-5-(1,2-옥사졸-3-일)티오펜-2-설폰아미드(44)**

[0653] *N*-하이드록시-5-(1,2-옥사졸-3-일)티오펜-2-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 5-(1,2-옥사졸-3-일)티오펜-2-설포닐 클로라이드(0.25g, 1.0mmol)로부터 합성하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.18g, 71% 수율)로서 제공했다.

[0654] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) d ppm 9.95 (1H, d, 2.4Hz), 9.91 (1H, d, 2.7Hz), 8.75 (1H, s), 7.79 (1H, d, 4.0Hz), 7.73 (1H, d, 3.8Hz), 7.14 (1H, s);

[0655] 예측치 $[M-H]^-$ = 244.9691; 관찰치 $[M-H]^-$ = 244.9693.

[0656] **실시예 57: 5-브로모-*N*-하이드록시티오펜-2-설폰아미드(45)**

[0657] 5-브로모-*N*-하이드록시티오펜-2-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 5-브로모티오펜 설포닐 클로라이드(2.0g, 7.6mmol)로부터 제조하고 디에틸 에테르로부터 분쇄하여 원하는 화합물을 백색 고체(1.2g, 60%)로서 제공했다.

[0658] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.88 (1H, s), 9.80 (1H, br. s.), 7.49 (1H, d, 4.0Hz), 7.40 (1H, d, 3.9Hz);

[0659] 예측치 $[M-H]^-$ = 255.8738; 관찰치 $[M-H]^-$ = 255.8727.

[0660] **실시예 58: 3,5-디브로모-*N*-하이드록시티오펜-2-설폰아미드(46)**

[0661] *3,5-디브로모티오펜-2-설포닐 클로라이드*

[0662] 0℃로 냉각된 DCM(10mL) 중 2,4-디브로모티오펜(2.0g, 8.2mmol)의 용액에 클로로설폰산(2.9g, 24mmol)을 적가했다. 교반을 추가로 3시간 동안 계속한 후 반응물을 얼음에 가하고 유기 부분을 DCM(3 x 50mL)으로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 원하는 설포닐 클로라이드를 제공하고, 이것은 상응하는 *N*-하이드록시설폰아미드의 합성에서 직접 사용했다(1.8g, 63% 수율);

[0663] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.15 (1H, s).

[0664] *3,5-디브로모-N-하이드록시티오펜-2-설폰아미드*

[0665] 3,5-디브로모-*N*-하이드록시티오펜-2-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 3,5-디브로모티오펜-2-설포닐 클로라이드(1.8g, 5.2mmol)로부터 제조하고 헵탄:에틸 아세테이트(1:1 v:v)를 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하고 이어서 디에틸 에테르:헵탄으로부터의 분쇄에 의해 원하는 화합물을 백색 고체(0.7g, 40% 수율)로서 제공했다.

[0666] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.02 (1H, d, 2.9Hz), 9.93 (1H, d, 2.9Hz), 7.59 (1H, s);

[0667] 예측치 $[M-H]^-$ = 333.7843; 관찰치 $[M-H]^-$ = 333.7949.

[0668] **실시예 59: 5-클로로-*N*-하이드록시-4-니트로티오펜-2-설폰아미드(47)**

[0669] 5-클로로-*N*-하이드록시-4-니트로티오펜-2-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 5-클로로-4-니트로티오펜-2-설포닐 클로라이드(2.0g, 7.6mmol)로부터 제조하고 헵탄:에틸 아세테

이트(1:7 v:v)를 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하여 원하는 화합물을 오렌지색 고체(0.95g, 48% 수율)로서 제공했다.

[0670] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.19 (1H, d, 3.6Hz), 8.05 (1H, s);

[0671] 예측치 $[M-H]^-$ = 256.9094; 관찰치 $[M-H]^-$ = 256.9087.

[0672] **실시예 60: 3-클로로-*N*-하이드록시티오펜-2-설폰아미드(48)**

[0673] *3 클로로-티오펜-2-설포닐 클로라이드*

[0674] 0℃로 냉각된 DCM(40mL) 중 3-클로로티오펜(20g, 0.17mol)의 용액에 클로로설폰산(34mL, 0.51mol)을 첨가하고 교반을 2시간 동안 계속한 후; 상기 반응 혼합물을 얼음 위에 붓고 생성된 용액을 DCM(3 x 50mL)으로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 원하는 화합물을 제공하고, 이것은 다음 단계에서 직접 사용되었다(3.5g, 20%).

[0675] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.75 (1H, d, 5.3Hz), 7.15 (1H, d, 5.3Hz).

[0676] *3-클로로-N-하이드록시티오펜-2-설폰아미드*

[0677] 3-클로로-*N*-하이드록시티오펜-2-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 3-클로로티오펜-2-설포닐 클로라이드(3.0g, 13.8mmol)로부터 제조하고 5% 에틸 아세테이트:헵탄으로부터의 재결정화에 의해 원하는 화합물을 백색 고체(1.39g, 46% 수율)로서 제공했다.

[0678] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.95 (1H, s.), 9.90 (1H, br. s.), 8.16 (1H, d, 5.4Hz), 7.35 (1H, d, 5.2Hz);

[0679] 예측치 $[M-H]^-$ = 211.9243; 관찰치 $[M-H]^-$ = 211.9241.

[0680] **실시예 61: *N*-하이드록시-2,5-디메틸벤젠-1-설폰아미드(49)**

[0681] *N*-하이드록시-2,5-디메틸벤젠-1-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 2,5-디메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드(1.0g, 4.9mmol)로부터 제조하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.6g, 60% 수율)로서 제공했다.

[0682] ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.48-9.54 (2H, m), 7.66 (1H, d, 1.2Hz), 7.34-7.40 (1H, m), 7.25-7.31 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.34 (3H, s);

[0683] 예측치 $[M-H]^-$ = 200.0381; 관찰치 $[M-H]^-$ = 200.0382.

[0684] **실시예 62: 5-클로로-*N*-하이드록시-2,1,3-벤족사디아졸-4-설폰아미드(50)**

[0685] 5-클로로-*N*-하이드록시-2,1,3-벤족사디아졸-4-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 5-클로로-2,1,3-벤족사디아졸-4-설포닐 클로라이드(1g, 3.9mmol)로부터 제조하고 헵탄:에틸 아세테이트(1:1 v:v)를 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하여 원하는 화합물을 회백색 고체(0.04g, 5% 수율)로서 제공했다.

[0686] ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.19 (1H, d, 2.9Hz), 9.95 (1H, d, 2.9Hz), 8.45 (1H, d, 9.4Hz), 7.82 (1H, d, 9.4Hz).

[0687] **실시예 63: 4-(벤젠설포닐)-*N*-하이드록시티오펜-2-설폰아미드(51)**

[0688] 4-(벤젠설포닐)-*N*-하이드록시티오펜-2-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법

에 따라서 4-(벤젠설포닐)티오펜-2-설포닐 클로라이드(1.0g, 3.1mmol)로부터 제조하고 30% 에틸 아세테이트:헵탄을 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하여 원하는 화합물을 회백색 고체(0.51g, 51% 수율)로서 제공했다.

[0689] ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.05 (1H, br. s), 9.44 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.09 (1H, m,),8.00 (1H, m,), 7.87 (1H, m,), 7.71 (3H, m,);

[0690] 예측치 $[M-H]^-$ = 317.9565; 관찰치 $[M-H]^-$ = 317.9602.

[0691] **실시예 64: *N*-하이드록시-3,4-디메톡시벤젠-1-설폰아미드(52)**

[0692] *N*-하이드록시-3,4-디메톡시벤젠-1-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 3,4-디메톡시벤젠-1-설포닐 클로라이드(2g, 8.46mmol)로부터 합성하고 디에틸 에테르:헵탄으로 분쇄했다(0.3g, 15% 수율).

[0693] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.48 (1H, d, 3.5Hz), 9.40 (1H, d, 3.5Hz), 7.42 (1H, dd, 8.4Hz, 2.1Hz),7.33 (1H, d, 2.0Hz), 7.16 (1H, d, 8.5Hz), 3.85 (1H, s), 3.81(1H, s,);

[0694] 예측치 $[M-H]^-$ = 232.028; 관찰치 $[M-H]^-$ = 232.0285.

[0695] **실시예 65: *N*-하이드록시-2,3,5,6-테트라메틸벤젠-1-설폰아미드(53)**

[0696] *N*-하이드록시-2,3,5,6-테트라메틸벤젠-1-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 2,3,5,6-테트라메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드(2g, 8.6mmol)로부터 제조하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.7g, 34% 수율)로서 제공했다.

[0697] ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.52 (1H, br. s), 9.36 (1H, s), 7.30 (1H, s), 2.50 (6H, s), 2.27 (6H, s);

[0698] 예측치 $[M-H]^-$ = 228.0694; 관찰치 $[M-H]^-$ = 228.074.

[0699] **실시예 66: *N*-하이드록시-3,5-비스(트리플루오로메틸)벤젠-1-설폰아미드(54)**

[0700] *N*-하이드록시-3,5-비스(트리플루오로메틸)벤젠-1-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 3,5-비스(트리플루오로메틸)벤젠-1-설포닐 클로라이드로부터 제조하고 디에틸 에테르:헵탄으로 분쇄하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.48g, 24% 수율)로서 제공했다.

[0701] ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.99 (2H, s), 8.58 (1H, s), 8.37 (2H, s);

[0702] 예측치 $[M-H]^-$ = 307.9816; 관찰치 $[M-H]^-$ = 307.9823.

[0703] **실시예 67: 메틸 4-클로로-3-(하이드록시설파모일)벤조에이트(55)**

[0704] *메틸 4-클로로-3-(클로로설포닐)벤조에이트*

[0705] 4-클로로-3-(클로로설포닐)벤조일 클로라이드(2g, 7.3mmol)에 MeOH(20mL)를 교반하면서 첨가했다. 10분 후 상기 반응물을 감압하에 농축시키고 상응하는 *N*-하이드록시설폰아미드의 합성에 직접 사용했다(1.9g, 96% 수율).

[0706] ^{1}H NMR (500 MHz,클로로포름-*d*) δ 8.79 (1H, d, *J* 2.0Hz), 8.30 (1H, dd, 8.3, 2.0Hz), 7.74 (1H, d, 8.3Hz), 3.99 (3H, s).

[0707] *메틸 4-클로로-3-(하이드록시설파모일)벤조에이트*

[0708] 메틸 4-클로로-3-(하이드록시설파모일)벤조에이트를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 메틸 4-클로로-3-(클로로설포닐)벤조에이트(0.7g, 2.6mmol)로부터 합성했다(0.3g, 45% 수율).

[0709] ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.05 (1H, br. s.), 9.90 (1H, s), 8.50 (1H, d, 2.1Hz), 8.18 (1H, dd, 8.4, 2.1Hz), 7.85 (1H, d, 8.2Hz), 3.90 (3H, s);

[0710] 예측치 $[M-H]^-$ = 263.9733; 관찰치 $[M-H]^-$ = 263.973.

[0711] **실시예 68: 2-플루오로-*N*-하이드록시-5-메틸벤젠-1-설폰아미드(56)**

[0712] 2-플루오로-*N*-하이드록시-5-메틸벤젠-1-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 2-플루오로-5-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드(1g, 4.8mmol)로부터 제조했다(0.19g, 20% 수율).

[0713] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.71 (2H, s), 7.61 (1H, dd, 6.6, 1.7Hz), 7.54 (1H, dt, 8.2, 2.3Hz), 7.33 (1H, dd, 10.0, 8.6Hz), 2.36 (3H, s);

[0714] 예측치 $[M-H]^-$ = 204.0131; 관찰치 $[M-H]^-$ = 204.0121.

[0715] **실시예 69: 4-클로로-*N*-(3-클로로프로필)-3-(하이드록시설파모일)-벤즈아미드(57)**

[0716] *2-클로로-5-[(3-클로로프로필)카바모일]벤젠-1-설포닐 클로라이드*

[0717] 클로로벤젠(20mL) 중 4-클로로-3-(클로로설포닐)벤조일 클로라이드(1.5g, 5.51mmol)의 용액에 아제티딘 하이드로클로라이드(0.54g, 5.79mmol)를 첨가하고 상기 반응물을 130℃가 되도록 18시간 동안 가열한 후 LC-MS는 출발 물질이 남아있지 않음을 나타냈다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 디에틸 에테르를 사용하여 분쇄하여 원하는 생성물을 회백색 고체로서 제공하고, 이것은 상응하는 *N*-하이드록시설폰아미드의 합성에 직접 사용되었다(1g, 55% 수율).

[0718] *4-클로로-N-(3-클로로프로필)-3-(하이드록시설파모일)-벤즈아미드*

[0719] 4-클로로-*N*-(3-클로로프로필)-3-(하이드록시설파모일)-벤즈아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 2-클로로-5-[(3-클로로프로필)카바모일]벤젠-1-설포닐 클로라이드(1g, 3.4mmol)로부터 제조하고 디에틸 에테르로 분쇄하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.13g, 14% 수율)로서 제공했다.

[0720] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.88 (1H, d, 2.7Hz), 9.81 (1H, d, 2.9Hz), 8.86 (1H, t, 5.4Hz), 8.45 (1H, d, 2.0Hz), 8.11 (1H, dd, 8.4, 2.0Hz), 7.81 (1H, d, 8.4Hz), 3.70 (2H, t, 6.5Hz), 3.40 (2H, q, 6.5Hz), 1.91-2.06 (2H, m).

[0721] **실시예 70: 2-클로로-*N*-하이드록시-5-[4-(하이드록시이미노)피페리딘-1-카보닐]벤젠-1-설폰아미드(58)**

[0722] *2-클로로-5-(4-옥소피페리딘-1-카보닐)벤젠-1-설포닐 클로라이드*

[0723] 클로로벤젠(15mL) 중 4-클로로-3-(클로로설포닐)벤조일 클로라이드(1.0g, 3.7mmol)의 용액에 4-피페리디논 하이드로클로라이드(0.59g, 3.9mmol)를 첨가하고 상기 반응물을 130℃가 되도록 18시간 동안 가열한 후 LC-MS는 출발 물질이 남아있지 않음을 나타냈다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 DCM(50mL)에 흡수시키고, 물(2

x 10mL)로 세척한 후 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 생성물을 제공하고, 이것을 디에틸 에테르로 분쇄하여 원하는 화합물을 회백색 고체(0.27g, 22% 수율)로서 제공했다.

[0724] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.96 (1H, d, 1.6Hz), 7.51-7.40 (2H, m), 3.74-3.56 (4H, m) 2.55-2.27 (4H, m).

[0725] *2-클로로-N-하이드록시-5-[4-(하이드록시이미노)피페리딘-1-카보닐]벤젠-1-설폰아미드*

[0726] 2-클로로-*N*-하이드록시-5-[4-(하이드록시이미노)피페리딘-1-카보닐]벤젠-1-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 2-클로로-5-(4-옥소피페리딘-1-카보닐)벤젠-1-설포닐 클로라이드(0.27g, 0.82mmol)로부터 합성하고 헵탄:디에틸 에테르로 분쇄하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.05g, 16% 수율)로서 제공했다.

[0727] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.98 (1H, m), 9.86 (1H, m), 7.95 (1H, m), 7.71 (2H, m), 3.59 (2H, m), 3.29 (2H, m), 3.16 (2H, m) 2.95 (2H, m).

[0728] **실시예 71: 4-클로로-3-(하이드록시설파모일)-*N*-(2-메톡시에틸)-*N*-메틸벤즈아미드(59)**

[0729] *2-클로로-5-[(2-메톡시에틸)(메틸)카바모일]벤젠-1-설포닐 클로라이드*

[0730] 클로로벤젠(25mL) 중 4-클로로-3-(클로로설포닐)벤조일 클로라이드(2.0g, 3.7mmol)의 용액에 2-(메톡시에틸)메틸아민 하이드로클로라이드(0.48g, 3.9mmol)를 첨가하고 상기 반응물을 130℃가 되도록 18시간 동안 가열한 후 LC-MS는 출발 물질이 남아있지 않음을 나타냈다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 이것을 상응하는 *N*-하이드록시설폰아미드의 합성에 직접 사용했다(2g, 75% 수율).

[0731] *4-클로로-3-(하이드록시설파모일)-N-(2-메톡시에틸)-N-메틸벤즈아미드*

[0732] 4-클로로-3-(하이드록시설파모일)-*N*-(2-메톡시에틸)-*N*-메틸벤즈아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 2-클로로-5-[(2-메톡시에틸)(메틸)카바모일]벤젠-1-설포닐 클로라이드(2g, 6.1mmol)로부터 합성하고 디에틸 에테르로 분쇄하고 이어서 에틸 아세테이트:헵탄(1:1 v:v)을 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼에 의해 원하는 화합물을 회백색 고체(0.17g, 9% 수율)로 제공했다.

[0733] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.98 (1H, m), 9.86 (1H, m), 7.95 (1H, m), 7.71 (2H, m), 3.59 (2H, m), 3.29 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.95 (3H, m).

[0734] **실시예 72: 2-하이드록시-5-(하이드록시설파모일)벤조산(60)**

[0735] 2-하이드록시-5-(하이드록시설파모일)벤조산을 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 5-(클로로설포닐)-2-하이드록시벤조산(1g, 4.2mmol)으로부터 제조하고 백색 고체(0.4g, 41% 수율)로서 단리했다.

[0736] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.75 (1H, br. s.), 10.66 (1H, s), 9.39 (1H, d, 2.1Hz), 9.04 (1H, dd, 8.8, 2.2Hz), 8.31 (1H, d, 5.0Hz);

[0737] 예측치 $[M-H]^-$ = 231.9916; 관찰치 $[M-H]^-$ = 231.9907.

[0738] **실시예 73: *N*-하이드록시-4-메틸-3,4-디하이드로-2H-1,4-벤족사진-7-설폰아미드(61)**

[0739] *N*-하이드록시-4-메틸-3,4-디하이드로-2H-1,4-벤족사진-7-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 4-메틸-3,4-디하이드로-2H-1,4-벤족사진-7-설포닐 클로라이드(0.9g, 3.8mmol)로부터 제조하고 헵탄:에틸 아세테이트로 분쇄하여 원하는 생성물을 회백색 고체(0.35g, 38% 수율)로서 제공했다.

[0740] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.40 (1H, br. s.), 9.32 (1H, s), 7.00-7.12 (2H, m), 6.83 (1H, d, 8.9Hz), 4.20-4.36 (2H, m), 3.24-3.35 (2H, m), 2.87 (3H, s);

[0741] 예측치 $[M+H]^+$ = 245.0595; 관찰치 $[M+H]^+$ = 245.0589.

[0742] **실시예 74: 2-클로로-*N*,4-디하이드록시벤젠-1-설폰아미드(62)**

[0743] *2-클로로-4-하이드록시벤젠-1-설포닐 클로라이드*

[0744] 0℃로 냉각된 아세트산(30mL) 및 HCl(7mL) 중 2-클로로-4-하이드록시아닐린(5.0g, 35mmol)의 용액에 아질산나트륨(2.65g, 38.5mmol)을, 내부 온도 <5℃를 유지하면서, 분획으로 첨가했다. 상기 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 동시에, $CuCl_2 \cdot H_2O$(5.98g, 34.8mmol)를 0℃에서 AcOH:물(20mL:10mL)에 현탁시키고, 모든 $CuCl_2$이 용액이 될 때까지 0℃에서 교반시켰다. SO_2 기체를 -78℃에서 손가락형 냉각기의 도움으로 플라스크 내로 응축시키고 디아조 화합물 및 $CuCl_2$ 용액을 첨가하고 상기 반응물을 0℃로 가온시켰다. 상기 반응물을 18시간에 걸쳐서 약 25℃의 온도로 가온시키고 얼음을 가해 켄칭시키고 디에틸 에테르(3 x 100mL)로 추출했다. 유기물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 제공하고, 이것은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

[0745] *2-클로로-N,4-디하이드록시벤젠-1-설폰아미드*

[0746] 2-클로로-*N*,4-디하이드록시벤젠-1-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 2-클로로-4-하이드록시벤젠-1-설포닐 클로라이드로부터 제조하고 1% MeOH:DCM을 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.3g, 15% 수율)로서 제공했다.

[0747] ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.93 (1H, s), 9.58 (1H, d, 3.0Hz), 9.42 (1H, d, 3.0Hz), 7.80 (1H, d, 8.7Hz), 6.97 (1H, d, 2.4Hz), 6.89 (1H, dd, 8.7, 2.4Hz)

[0748] 예측치 $[M-H]^-$ = 221.9628; 관찰치 $[M-H]^-$ = 221.9621.

[0749] **실시예 75: 3,5-디클로로-*N*,4-디하이드록시벤젠-1-설폰아미드(63)**

[0750] 3,5-디클로로-*N*,4-디하이드록시벤젠-1-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 3,5-디클로로-4-하이드록시벤젠-1-설포닐 클로라이드(1g, 3.8mmol)로부터 제조하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.05g, 5% 수율)로서 제공했다.

[0751] ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.60 (1H, br. s.), 9.43 (1H, s), 7.64 (2H, s).

[0752] **실시예 76: 4-클로로-2-하이드록시-5-(하이드록시설파모일)-*N*,*N*-디메틸벤즈아미드(64)**

[0753] *2-클로로-5-(디메틸카바모일)-4-하이드록시벤젠-1-설포닐 클로라이드*

[0754] 톨루엔(20mL) 중 5-(클로로설포닐)-2-하이드록시벤조산(1g, 4.2mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드(0.62mL, 8.4mmol)를 첨가하고 상기 반응물을 1시간 동안 또는 추가의 출발 물질이 없음이 TLC에 의해 명백할 때까지 환류되게 가열했다. 상기 반응물을 감압하에 농축시키고 아미드의 합성에서 직접 사용했다(1g, 82% 수율). 클로로벤젠(25mL) 중 4-클로로-5-(클로로설포닐)-2-하이드록시벤조일 클로라이드(1g, 3.5mmol)의 용액에 디메틸아민 하이드로클로라이드(0.31g, 3.9mmol)를 첨가하고 상기 반응물을 130℃가 되도록 18시간 동안 가열한 후 LC-MS는 출발 물질이 남아있지 않음을 나타냈다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 상응하는 *N*-하이드록시설폰아미드의 합성에 직접 사용했다(2.9g, 정량적 수율); LC-MS t_R = 1.75분, $[M+H]^+$ = 264.

[0755] *4-클로로-2-하이드록시-5-(하이드록시설파모일)-N,N-디메틸벤즈아미드*

[0756] 4-클로로-2-하이드록시-5-(하이드록시설파모일)-*N,N*-디메틸벤즈아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 2-클로로-5-(디메틸카바모일)-4-하이드록시벤젠-1-설포닐 클로라이드(2.9g, 9.7mmol)로부터 제조하고 DCM 중 10% MeOH을 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하고 이어서 DCM으로 분쇄하여 원하는 화합물을 회백색 고체(0.38g, 13% 수율)로서 제공했다.

[0757] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.42 (1H, br. s.), 9.67 (1H, d, 2.7Hz), 9.60 (1H, d, 2.9Hz), 7.68 (1H, s), 7.06 (1H, s), 2.96 (3H, br. s.), 2.81 (3H, br. s.);

[0758] 예측치 $[M-H]^-$ = 292.9999; 관찰치 $[M-H]^-$ = 293.0003.

[0759] **실시예 77: 5-클로로-*N*-하이드록시-1-메틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설폰아미드(65)**

[0760] *5-클로로-1-메틸-2,3-디하이드로-1H-인돌*

[0761] DMF(60mL) 중 5-클로로-2,3-디하이드로-1H-인돌(3.0g, 19.5mmol)의 용액에 디메틸카보네이트(5.27g, 58.6mmol) 및 탄산칼륨(1.35g, 9.75mmol)을 첨가했다. 상기 반응물을 18시간 동안 환류되게 가열한 후, 출발 물질이 없음이 LC-MS에 의해 명백했다. 상기 반응 혼합물을 약 25℃의 온도가 되도록 냉각시키고 생성물을 디에틸 에테르(250mL)로 추출하여 단리했다. 유기 부분을 물(2 x 100mL)로 세척하고 유기물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체(2.4g, 71% 수율)로서 제공했다.

[0762] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.67 (1H, br. s.), 7.27 (1H, s), 7.20 (1H, d, 8.7Hz), 3.97 (2H, t, 8.7Hz), 3.74 (3H, br. s.), 3.09 (2H, t, 8.7Hz).

[0763] *5-클로로-1-메틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설포닐 클로라이드*

[0764] 5-클로로-1-메틸-2,3-디하이드로-1H-인돌(0.6g, 3.6mmol) 및 클로로설폰산(1.7g, 14.3mmol)을 밀봉된 튜브에서 70℃가 되도록 18시간 동안 가열했다. 상기 반응물을 얼음 위로 부어서 켄칭시키고 생성된 고체를 감압하에 건조시킨 후 20% 헵탄:에틸 아세테이트를 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하여 표제 화합물을 백색 고체(0.37g, 38% 수율)로서 제공했다.

[0765] ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23 (1H, br. s.), 7.19 (1H, s), 3.97 (2H, t, 8.7Hz), 3.75 (3H, s), 3.07 (2H, t, 8.6Hz).

[0766] *5-클로로-N-하이드록시-1-메틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설폰아미드*

[0767] 5-클로로-*N*-하이드록시-1-메틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 5-클로로-1-메틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설포닐 클로라이드(0.35g, 1.3mmol)로부터 제조했다(0.19g, 55% 수율).

[0768] ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.54-9.72 (2H, m), 8.33 (1H, br. s.), 7.51 (1H, s), 4.03 (2H, t, 8.8Hz), 3.76 (3H, s), 3.18 (2H, t, 8.5Hz).

[0769] **실시예 78: 2-클로로-*N*,5-디하이드록시벤젠-1-설폰아미드(66)**

[0770] 2-클로로-*N*,5-디하이드록시벤젠-1-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 2-클로로-5-하이드록시 벤젠-1-설포닐 클로라이드(2.32g, 10mmol)로부터 제조하고 중성 역상 제조용 HPLC로 크로마토그래프하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.05g, 3% 수율)로서 제공했다.

[0771] ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.74 (2H, s), 7.31-7.53 (2H, m), 7.04 (1H, d, 8.7, 2.9Hz).

[0772] **실시예 79: 5-브로모-*N*-하이드록시-1-메틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설폰아미드(67)**

[0773] *5-브로모-1-메틸-2,3-디하이드로-1H-인돌*

[0774] 5-브로모-1-메틸-2,3-디하이드로-1H-인돌을 5-클로로-1-메틸-2,3-디하이드로-1H-인돌의 합성에 대해 기재된 방법을 사용하여 합성했다(1.1g, 54% 수율).

[0775] ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.60 (1H, br. s.), 7.40 (1H, d, 0.9Hz), 7.28-7.37 (1H, m), 3.96 (2H, t, 8.7Hz), 3.74 (3H, s), 3.10 (2H, t, 8.7Hz).

[0776] *5-브로모-1-메틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설포닐 클로라이드*

[0777] 5-브로모-1-메틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설포닐 클로라이드를 5-클로로-1-메틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설포닐 클로라이드의 합성에 대해 기재된 방법을 사용하여 합성했다.(0.29g, 34% 수율).

[0778] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (1H, br. s.), 7.37 (1H, s), 3.96 (2H, t, 8.7Hz), 3.74 (3H, br. s.), 3.07 (2H, t, 8.7Hz).

[0779] *5-브로모-N-하이드록시-1-메틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설폰아미드*

[0780] 5-브로모-*N*-하이드록시-1-메틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 브로모-1-메틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-설포닐 클로라이드(0.29g, 0.94mmol)로부터 제조했다(0.24g, 82% 수율).

[0781] ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.54-9.74 (2H, m), 8.38 (1H, br. s.), 7.68 (1H, s), 4.02 (2H, t, 8.7Hz), 3.76 (3H, s), 3.18 (2H, t, 8.6Hz).

[0782] **실시예 80: 2-클로로-*N*-하이드록시-5-(메톡시메틸)벤젠-1-설폰아미드(68)**

[0783] *1-클로로-4-(메톡시메틸)-2-니트로벤젠*

[0784] 1-클로로-4-(메톡시메틸)-2-니트로벤젠을 문헌[참조: Buenzli *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.* 120:12274-12288(1998)]에 상세히 기재된 방법에 따라서 합성했다. DMSO(50mL) 중 KOH(5.98g, 106mmol)의 용액에 4-클로로-3-니트로벤질 알코올(5.0g, 26.6mmol) 및 메틸 요오다이드(4mL, 64mmol)를 첨가했다. 교반을 1시간 동안 계속한 후 물(60mL)을 첨가하고 상기 반응물을 DCM(3 x 50mL)으로 추출하고, 물로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다(4.7g, 88% 수율).

[0785] ^{1}H NMR (250 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.86 (1H, d, 1.4Hz), 7.40-7.61 (2H, m), 4.49 (2H, s), 3.44 (3H, s).

[0786] *2-클로로-5-(메톡시메틸)벤젠-1-설포닐 클로라이드*

[0787] EtOH(14mL) 및 물(2mL) 중 1-클로로-4-(메톡시메틸)-2-니트로벤젠(2.7g, 13.4mmol)의 용액에 철(1.94g, 34.8mmol) 및 HCl(5 방울)을 첨가했다. 상기 반응물을 80℃가 되도록 1시간 동안 가열했다. 냉각된 반응 혼합물을 CELITE를 통해 여과하고, EtOAc(50mL)로 세척하고 감압하에 농축시키고 다음 단계에서 직접 사용했다. 0℃로 냉각된 아세트산(25mL) 및 HCl(6mL) 중 2-클로로-5-(메톡시메틸)아닐린(4.19g, 24.5mmol)의 용액에 아질산나트륨(1.85g, 26.9mmol)을, 내부 온도 <5℃를 유지하면서, 분획으로 첨가했다. 상기 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 동시에, $CuCl_2 \cdot H_2O$(4.16g, 24.5mmol)를 0℃에서 AcOH:물(25mL:10mL)에 현탁시키고, 모든 $CuCl_2$가 용액이 될 때까지 0℃에서 교반시켰다. SO_2 기체를 손가락형 냉각기의 도움으로 -78℃에서 플라스크 내로 응축시키고 디아조 화합물 및 $CuCl_2$ 용액을 첨가하고 상기 반응물을 0℃로 가온시켰다. 상기 반응물을 약 25℃의 온도가 되도록 2시간에 걸쳐 가온시켰다. 상기 반응물을 얼음을 가하여 켄칭시키고 DCM(3 x 50mL)으로 추출했다. 유기물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일(5.1g, 81% 수율)로서 제공했다.

[0788] ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.82 (1H, d, 2.0Hz), 7.30-7.48 (2H, m), 4.38 (2H, s), 3.27 (3H, s).

[0789] *2-클로로-N-하이드록시-5-(메톡시메틸)벤젠-1-설폰아미드*

[0790] 1-클로로-4-(메톡시메틸)-2-니트로벤젠을 N-하이드록시설폰아미드의 합성에 대해 본원에-기재된 방법에 따라서 2-클로로-5-(메톡시메틸) 벤젠-1-설포닐 클로라이드(1g, 3.9mmol)로부터 제조했다(0.55g, 56% 수율).

[0791] ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.69-9.89 (2H, m), 7.93 (1H, d, 1.7Hz), 7.68 (1H, d, 8.1Hz), 7.60 (1H, dd, 8.2, 2.0Hz), 4.49 (2H, s), 3.33 (3H, s);

[0792] 예측치 $[M-H]^-$ = 249.9941; 관찰치 $[M-H]^-$ = 249.9945.

[0793] **실시예 81: 메틸 5-(하이드록시설파모일)푸란-2-카복실레이트(69)**

[0794] 메틸 5-(하이드록시설파모일)푸란-2-카복실레이트를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 메틸 5-(클로로설포닐)푸란-2-카복실레이트(1.0g, 4.5mmol)로부터 제조하고 헵탄:에틸 아세테이트(4:1 v:v)를 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하고 이어서 헵탄으로부터 분쇄하여 원하는 화합물을 황색 고체(0.46g, 47% 수율)로서 제공했다.

[0795] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.28 (1H, d, 2.8Hz), 9.89 (1H, d, 2.8Hz), 7.48 (1H, d, 3.8Hz), 7.36 (1H, d, 3.6Hz), 3.87 (3H, s).

[0796] **실시예 82: *N*-하이드록시-2,5-디메틸푸란-3-설폰아미드(70)**

[0797] *N*-하이드록시-2,5-디메틸푸란-3-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 2,5-디메틸푸란-3-설포닐 클로라이드(0.5g, 2.6mmol)로부터 제조하고 DCM:헵탄으로 분쇄하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.34g, 69% 수율)로서 제공했다.

[0798] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm 6.65 (1H, d, 3.7Hz), 6.20 (1H, s), 6.13 (1H, s), 2.54 (3H, s), 2.28 (3H, s).

[0799] **실시예 83: *N*-하이드록시-8-옥사트리사이클로[7.4.0.0]트리데카-1(9),2(7),3,5,10,12-헥사엔-4-설폰아미드(71)**

[0800] *N*-하이드록시-8-옥사트리사이클로[7.4.0.0]트리데카-1(9),2(7),3,5,10,12-헥사엔-4-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 8-옥사트리사이클로[7.4.0.$0^{2,7}$]트리데카-1(9),2,4,6,10,12-헥사엔-4-설포닐 클로라이드(1.0g, 3.75mmol)로부터 합성하고 디에틸 에테르로 분쇄하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.46g, 48% 수율)로서 제공했다.

[0801] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.66 (1H, d, 3.3Hz), 9.62 (1H, d, 3.3Hz), 8.67 (1H, d, 1.7Hz), 8.35 (1H, d, 7.7Hz), 7.93-8.02 (2H, m), 7.80 (1H, d, 8.4Hz), 7.58-7.65 (1H, m), 7.49 (1H, t, 7.5Hz).

[0802] **실시예 84: 2-(에탄설포닐)-*N*-하이드록시벤젠-1-설폰아미드(72)**

[0803] *1-클로로-2-(에틸설파닐)벤젠*

[0804] MeOH(100mL) 중 나트륨 메톡사이드(5.6g, 103.7mmol)의 용액에 MeOH(50mL) 중 2-클로로벤젠-1-티올(10.0g, 69.1mmol)을 첨가했다. 상기 반응물을 0℃로 냉각시키고 MeOH(50mL) 중 요오도에탄(5.8mL, 72.6mmol)의 용액을 적가했다. 상기 반응물을 약 25℃의 온도에서 18시간 동안 교반시키고, 거기서 LC-MS는 출발 물질이 존재하지 않음을 나타냈다. 용매를 제거하고 상기 반응물을 물(100mL)을 가하여 켄칭시켰다. 유기물을 DCM(3 x 200mL)으로 추출하고, 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 원하는 화합물을 투명 오일(11.5g, 96% 수율)로서 제공했다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ ppm 7.36 (1H, dd, 7.9, 1.2Hz), 7.28-7.19 (2H, m), 7.13-7.07 (1H, m), 2.97 (2H, q, 7.4Hz), 1.37 (3H, t, 7.4Hz).

[0805]

[0806] *1-클로로-2-(에탄설포닐)벤젠*

[0807] DCM(230mL) 중 1-클로로-2-(에틸설파닐)벤젠(11.5g, 66.6mmol)의 용액을 10% 황산(345mL)의 0 내지 5℃ 용액에, 과망간산칼륨 고체(35.8g, 0.23mol)를 분획으로 동시 첨가하면서, 1시간에 걸쳐 첨가했다. 생성된 반응 혼합물을 약 25℃의 온도가 되도록 가온시키고 교반을 1시간 동안 계속한 후 LC-MS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 아황산수소나트륨(65g)을 상기 반응 혼합물에, 모든 색이 상기 반응물로부터 사라질 때까지 서서히 첨가하여 투명한, 무색 용액이 관찰되었고, 유기 상을 분리했다. 수성 상을 DCM(3 x 100mL)으로 재추출하고 합한 유기 부분을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 원하는 화합물을 투명한, 무색 오일로서 제공하고, 이것은 다음 단계에서 직접 사용되었다(14.0g, 99.99% 수율).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm 8.13 (1H, dd, 8.0, 1.1Hz), 7.62-7.54 (2H, m), 7.48 (1H, ddd, 8.6, 6.6, 2.1Hz), 3.44 (2H, q, 7.5Hz), 1.27 (3H, t, 7.5Hz).

[0808]

[0809] *1-(벤질설파닐)-2-(에탄설포닐)벤젠*

[0810] DMSO(70mL) 중 1-클로로-2-(에탄설포닐)벤젠(14.0g, 68.4mmol)의 용액에 (벤질설파닐)메탄이미드아미드 HCl(14.56g, 71.8mmol)을 첨가하고 상기 반응 혼합물을 10℃로 냉각시켰다. NaOH(6.84g, 171.0mmol)를 상기 반응 혼합물에 첨가하고 상기 반응물을 75℃가 되도록 18시간 동안 가열하고 약 25℃의 온도가 되도록 냉각시키고 여기서 교반은 추가로 72시간 동안 계속했다. 상기 반응물을 물(50mL)을 가하여 켄칭시키고 생성된 수용액을 DCM(4 x 100mL)으로 추출했다. 합한 유기물을 염수 용액(50mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 생성물을 황색 오일로서 제공하고, 이것을 50 내지 100% DCM 아세테이트:헵탄 구배를 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하여 원하는 화합물을 황색 오일(3.25g, 16% 수율)로서 제공했다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm 8.06-8.00 (1H, m), 7.54-7.45 (2H, m), 7.35 (1H, ddd, 8.5, 6.8, 1.9Hz), 7.32-7.21 (5H, m), 4.23 (2H, s), 3.37 (2H, d, 7.4Hz), 1.11 (3H, t, 7.4Hz).

[0811]

[0812] *2-(에탄설포닐)벤젠-1-설포닐 클로라이드*

[0813] < 10℃의 내부 온도를 1시간 동안 유지하면서, 염소 기체를 아세트산(110mL) 및 물(10mL) 중 1-(벤질설파닐)-2-(에탄설포닐)벤젠(3.25g, 11.1mmol)의 용액을 통과하여 버블링시켰다. 염소 기체의 부가 완료시, 설포닐 클로라이드를 DCM(100mL)으로 추출하고 물(100mL) 및 2.5% w:v NaOH 용액(50mL)으로 세척했다. 유기 부분을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 생성된 고체를 헵탄으로 분쇄하여 원하는 화합물을 백색 고체(2.7g, 89% 수율)로서 제공했다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm 8.44 (1H, dd, 7.8, 1.3Hz), 8.40 (1H, dd, 7.7, 1.4Hz), 7.97 (2H, dtd, 22.4, 7.6, 1.3Hz), 3.61 (2H, q, 7.5Hz), 1.36 (3H, t, 7.5Hz).

[0814]

[0815] *2-(에탄설포닐)-N-하이드록시벤젠-1-설폰아미드*

[0816] 2-(에탄설포닐)-*N*-하이드록시벤젠-1-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 2-(에탄설포닐)벤젠-1-설포닐 클로라이드(1.0g, 3.7mmol)로부터 합성하고 헵탄으로 분쇄하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.8g, 83% 수율)로서 제공했다.

^{1}H NMR (DMSO, 500 MHz) δ ppm 10.12 (1H, d, 3.5Hz), 8.96 (1H, d, 3.5Hz), 8.26-8.19 (2H, m), 8.08-7.99 (2H, m), 3.65 (2H, q, 7.4Hz), 1.17 (3H, t, 7.4Hz).

[0817]

[0818] **실시예 85: *N*-하이드록시-2-(프로판-2-설포닐)벤젠-1-설폰아미드(73)**

[0819] *1-클로로-2-(프로판-2-일설파닐)벤젠*

[0820] MeOH(100mL) 중 나트륨 메톡사이드(5.6g, 103.7mmol)의 용액에 MeOH(50mL) 중 2-클로로벤젠-1-티올(10.0g, 69.1mmol)을 첨가했다. 상기 반응물을 0℃로 냉각시키고 MeOH(50mL) 중 2-요오도프로판(7.26mL, 72.6mmol)의 용액을 적가했다. 상기 반응물을 약 25℃의 온도에서 18시간 동안 교반시키고, 거기서 LC-MS는 출발 물질이 여전히 존재함을 나타냈다. 2-요오도프로판(3mL, 30mmol) 및 나트륨 메톡사이드(3g, 29mmol)의 추가 분획을 첨가하고 교반을 출발 물질의 완전한 소모가 LC-MS에 의해 관찰될 때까지 추가 18시간 동안 계속했다. 용매를 제거하고 상기 반응물을 물(100mL)을 가하여 켄칭시켰다. 유기물을 DCM(3 x 200mL)으로 추출하고, 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 원하는 화합물을 투명 오일(12.8g, 99% 수율)로서 제공했다.

[0821] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm 7.39 (2H, d, 7.9Hz), 7.21 (1H, td, 7.6, 1.4Hz), 7.14 (1H, td, 7.7, 1.6Hz), 3.50 (1H, hept, 6.7Hz), 1.34 (6H, d, 6.7Hz).

[0822] *1-클로로-2-(프로판-2-설포닐)벤젠*

[0823] DCM(230mL) 중 1-클로로-2-(프로판-2-일설파닐)벤젠(12.8g, 68.3mmol)의 용액을 10% 황산(380mL)의 0 내지 5℃ 용액에, 과망간산칼륨 고체(36.7g, 0.23mol)를 분획으로 동시 첨가하면서, 1시간에 걸쳐 첨가했다. 생성된 반응 혼합물을 약 25℃의 온도로 가온시키고 교반을 1시간 동안 계속한 후 LC-MS는 상기 반응이 완료됨을 나타냈다. 아황산수소나트륨(60g)을 상기 반응 혼합물에, 모든 색이 상기 반응물로부터 소멸할 때까지 서서히 첨가하여 투명한 무색 용액이 관찰되었고, 유기 상을 분리했다. 수성 상을 DCM(3 x 100mL)으로 재추출하고 합한 유기 부분을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 원하는 화합물을 투명, 무색 오일(13.7g, 92% 수율)로서 제공했다.

[0824] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ ppm 8.17-8.06 (1H, m), 7.62-7.52 (2H, m), 7.46 (1H, ddd, 8.7, 5.5, 3.2Hz), 3.80 (1H, hept, 6.9Hz), 1.32 (6H, dd, 6.9, 0.9Hz).

[0825] *1-(벤질설파닐)-2-(프로판-2-설포닐)벤젠*

[0826] DMSO(70mL) 중 1-클로로-2-(프로판-2-설포닐)벤젠(13.7g, 62.6mmol)의 용액에 (벤질설파닐)메탄이미드아미드 HCl(13.3g, 65.8mmol)을 첨가하고 상기 반응 혼합물을 10℃로 냉각시킨다. NaOH(6.3g, 156.6mmol)를 상기 반응 혼합물에 첨가하고 상기 반응물을 75℃가 되도록 18시간 동안 가열했다. 상기 반응물을 물(50mL)을 가하여 켄칭시키고 생성된 수용액을 DCM(4 x 100mL)으로 추출했다. 합한 유기물을 염수 용액(50mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 생성물을 황색 오일로서 제공하고, 이것을 50 내지 100% DCM 아세테이트:헵탄 구배를 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하여 원하는 화합물을 황색 오일(4.7g, 20% 수율)로서 제공했다.

[0827] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm 8.03-7.98 (1H, m), 7.50-7.45 (2H, m), 7.36-7.21 (6H, m), 4.23 (2H, s), 3.82 (1H, dt, 13.7, 6.9Hz), 1.19 (6H, d, 6.9Hz).

[0828] *2-(프로판-2-설포닐)벤젠-1-설포닐 클로라이드*

[0829] < 10℃의 내부 온도를 1시간 동안 유지하면서, 염소 기체를 아세트산(140mL) 및 물(12mL) 중 1-(벤질설파닐)-2-(프로판-2-설포닐)벤젠(4.1g, 13.4mmol)의 용액을 통과하여 버블링시켰다. 염소 기체의 첨가 완료시, 설포닐 클로라이드를 DCM(100mL)으로 추출하고 물(100mL) 및 2.5% w:v NaOH 용액(50mL)으로 세척했다. 유기 부분을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 생성된 고체를 헵탄으로 분쇄하여 원하는 화합물을 백색 고체(2.9g, 77% 수율)로서 제공했다.

[0830] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm 8.42 (1H, dd, 7.8, 1.4Hz), 8.34 (1H, dd, 7.6, 1.6Hz), 7.93 (2H, dtd, 20.1, 7.5, 1.4Hz), 4.05 (1H, hept, 6.8Hz), 1.35 (6H, d, 6.9Hz).

[0831] *N-하이드록시-2-(프로판-2-설포닐)벤젠-1-설폰아미드*

[0832] *N*-하이드록시-2-(프로판-2-설포닐)벤젠-1-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 2-(프로판-2-설포닐)벤젠-1-설포닐 클로라이드(1.0g, 3.5mmol)로부터 제조하고 헵탄으로 분쇄하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.84g, 85% 수율)로서 제공했다.

[0833] ^{1}H NMR (DMSO, 500 MHz) δ ppm 10.11 (1H, d, 3.5Hz), 8.93 (1H, d, 3.5Hz), 8.26-8.22 (1H, m), 8.22-8.17 (1H, m), 8.06-7.99 (2H, m), 4.09 (1H, hept, 6.9Hz), 1.22 (6H, d, 6.8Hz).

[0834] **실시예 86: 4-아세틸-*N*-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-설폰아미드(74)**

[0835] 4-아세틸-*N*-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 4-아세틸-3,4-디하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-설포닐 클로라이드(0.72g, 2.6mmol)로부터 제조하고 디에틸 에테르로 분쇄하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.70g, 59% 수율)로서 제공했다.

[0836] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.50 (1H, br. s.), 9.43 (1H, br. s.), 7.47 (1H, d, 8.4Hz), 7.09 (1H, d, 8.5Hz), 4.36 (2H, t, 4.3Hz), 3.89 (2H, t, 4.4Hz), 2.27 (3H, s).

[0837] **실시예 87: 메틸 5-(하이드록시설파모일)-1-메틸-1H-피롤-2-카복실레이트(75)**

[0838] 메틸 5-(하이드록시설파모일)-1-메틸-1H-피롤-2-카복실레이트를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 메틸 5-(클로로설포닐)-1-메틸-1H-피롤-2-카복실레이트(0.46g, 1.9mmol)로부터 제조하고 디에틸 에테르로 분쇄하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.09g, 19% 수율)로서 제공했다.

[0839] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.47 (1H, d, 3.3Hz), 9.21 (1H, d, 3.5Hz), 7.70 (1H, d, 1.6Hz), 7.06 (1H, d, 1.9Hz), 3.91 (3H, s), 3.78 (3H, s).

[0840] **실시예 88: *N*-[5-(하이드록시설파모일)-1,3-티아졸-2-일]아세트아미드(76)**

[0841] *N*-[5-(하이드록시설파모일)-1,3-티아졸-2-일]아세트아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 2-(아세틸아미노)-1,3-티아졸-5-설포닐 클로라이드(0.28g, 1.3mmol)로부터 제조하고 디에틸 에테르로 분쇄하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.12g, 42% 수율)로서 제공했다.

[0842] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.80 (1H, d, 3.2Hz), 9.65 (1H, d, 3.3Hz), 7.94 (1H, s), 2.20 (3H, s).

[0843] **실시예 89: *N*-하이드록시-2,5-디메틸-4-(모르폴린-4-카보닐)푸란-3-설폰아미드(77)**

[0844] *4-(2,5-디메틸푸란-3-카보닐)모르폴린*

[0845] 0℃로 냉각된 DCM(30mL) 중 디이소프로필에틸아민(3.8mL, 21.5mmol) 및 모르폴린(1.79g, 20.5mmol)의 용액에 2,5 디메틸-푸란-3-카보닐 클로라이드(3.1g, 19.6mmol)를 첨가하고 생성된 용액을 약 25℃의 온도로 6시간 동안 가온시켰다. 상기 반응물을 1N HCl(20mL)을 가하여 켄칭시키고 유기 부분을 DCM(50mL)으로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 원하는 화합물을 갈색 오일(4.41g, 정량적 수율)로서 제공했다.

[0846] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.09 (1H, s), 3.40-3.63 (8H, m), 2.25 (3H, s), 2.21 (3H, s).

[0847] *2,5-디메틸-4-(모르폴린-4-카보닐)푸란-3-설포닐 클로라이드*

[0848] 4-(2,5-디메틸푸란-3-카보닐)모르폴린(2.0g, 9.6mmol)을 클로로설폰산(6.4mL, 95mmol)에 첨가하고 상기 반응물을 90℃가 되도록 1시간 동안 가열한 후 LC-MS는 출발 물질의 완전한 소모를 나타냈다. 상기 갈색 용액을 얼음 위로 붓고 유기 부분을 DCM(2 x 50mL)으로 추출하고 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 원하는 화합물을 갈색 고체로서 제공하고, 이것은 상응하는 *N*-하이드록시설폰아미드의 합성에 직접 사용되었다(2.29g, 78% 수율).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.03-3.85

[0849] (8H, m), 2.31 (3H, s), 2.07 (3H, s).

[0850] *N-하이드록시-2,5-디메틸-4-(모르폴린-4-카보닐)푸란-3-설폰아미드*

[0851] *N*-하이드록시-2,5-디메틸-4-(모르폴린-4-카보닐)푸란-3-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 2,5-디메틸-4-(모르폴린-4-카보닐)푸란-3-설포닐 클로라이드(2.3g, 7.4mmol)로부터 제조하고 DCM으로 분쇄하여 원하는 화합물을 회백색 고체(1.3g, 56% 수율)로서 제공했다.

[0852] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.71 (1H, d, 3.5Hz), 8.64 (1H, d, 3.6Hz), 3.62-3.78 (2H, m), 3.42 -3.62 (4H, m), 3.36-3.42 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.22 (3H, s).

[0853] **실시예 90: 에틸 5-(하이드록시설파모일)푸란-3-카복실레이트(78)**

[0854] 에틸 5-(하이드록시설파모일)푸란-3-카복실레이트를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 에틸 5-(클로로설포닐)푸란-3-카복실레이트(0.3g, 1.4mmol)로부터 제조하고 헵탄으로 분쇄하여 원하는 화합물을 회백색 고체(0.2g, 60% 수율)로서 제공했다.

[0855] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.14 (1H, br. s.), 9.88 (1H, s), 8.76 (1H, d, 0.8Hz), 7.38 (1H, d, 0.8Hz), 4.28 (2H, q, 7.1Hz), 1.21-1.35 (3H, t, 7.1Hz).

[0856] **실시예 91: 5-클로로티오펜-2-설폰아미도 옥산-4-카복실레이트(79)**

[0857] *[(3급-부톡시)카보닐]아미노 옥산-4-카복실레이트*

[0858] DCM(200mL) 중 테트라하이드로-2H-피란-4-카복실산(5.0g, 38.42mmol)의 용액에 EDCI(5.96g, 38.42mmol)를 첨가했다. 상기 반응물을 약 25℃의 온도에서 10분 동안 교반시키고 BOC 하이드록실아민(5.12g, 38.42mmol)을 첨가하고 교반을 18시간 동안 계속했다. 상기 반응 혼합물을 DCM(50mL)으로 희석하고 물(2 x 20mL) 및 염수(1 x 20mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 [(3급-부톡시)카보닐]아미노 옥산-4-카복실레이트를 밝은 오렌지색 오일(6.93g, 74% 수율)로서 수득했다.

[0859] ^{1}H NMR (250 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.00 (1H, br. s.), 3.98 (2H, td, 3.7, 11.7Hz), 3.60-3.32 (2H, m), 2.86-2.64 (1H, m), 1.79 (4H, s), 1.48 (9H, s).

[0860] *N-[(3급-부톡시)카보닐]5-클로로티오펜-2-설폰아미도 옥산-4-*카복실레이트

[0861] DCM(100mL) 중 [(3급-부톡시)카보닐]아미노 옥산-4-카복실레이트(2g, 8.15mmol)의 용액에 5-클로로티오펜-2-설포닐 클로라이드(1.09mL, 8.15mmol) 및 트리에틸아민(1.7mL, 12.23mmol)을 첨가하고, 이어서 DMAP(149 mg, 1.22mmol)를 첨가했다. 상기 반응 혼합물을 약 25℃의 온도에서 1시간 동안 교반시킨 후 물을 첨가했다(10mL). 상기 혼합물을 진탕시키고, 2개의 층들을 분리하고 유기 층을 수성 0.1M HCl(1 x 10mL), 물(1 x 10mL) 및 염수(1 x 10mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 오일을 수득했다. 생성물을 헵탄:EtOAc 30%-40%를 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하여 *N*-[(3급-부톡시)카보닐]5-클로로티오펜-2-설폰아미도 옥산-4-카복실레이트(0.92g, 27% 수율)를 수득했다.

[0862] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.65 (1H, d, 4.3Hz), 7.00 (1H, d, 4.1Hz), 4.01 (2H, td, 3.6, 11.7Hz), 3.55-3.46 (2H, m), 2.84 (1H, tt, 5.1, 9.8Hz), 2.00-1.87 (4H, m), 1.49 (9H, s).

[0863] *5-클로로티오펜-2-설폰아미도 옥산-4-카복실레이트*

[0864] DCM(8mL) 중 *N*-[(3급-부톡시)카보닐]5-클로로티오펜-2-설폰아미도 옥산-4-카복실레이트(0.86g, 2.0mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(2.24mL, 30.3mmol)을 첨가하고 상기 반응 혼합물을 약 25℃의 온도에서 1시간 동안 교반시켰다. 용매를 증발시켜 황색 오일을 수득하고, 이것을 헵탄:EtOAc 20%-50%를 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하여 5-클로로티오펜-2-설폰아미도 옥산-4-카복실레이트를 백색 고체(0.53g, 80% 수

율)로서 수득했다.

[0865] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.52 (1H, br. s.), 7.68 (1H, d, 4.1Hz), 7.39 (1H, d, 4.1Hz), 3.80 (2H, td, 3.5, 11.3Hz), 3.41-3.30 (2H, m), 2.78 (1H, tt, 4.1, 11.1Hz), 1.73 (2H, dd, 2.1, 12.8Hz), 1.62-1.49 (2H, m).

[0866] **실시예 92: *N*-하이드록시-2-(옥산-4-일메탄설포닐)벤젠-1-설폰아미드(80)**

[0867] *4-[(2-플루오로벤젠설포닐)메틸]옥산*

[0868] DMF(10mL) 중 4-(요오도메틸)옥산(1.0g, 4.4mmol) 및 2-플루오로벤젠-1-티올(0.57g, 4.4mmol)의 용액에 탄산칼륨(0.79g, 5.7mmol)을 첨가하고 상기 반응 혼합물을 약 25℃의 온도에서 18시간 동안 교반시켰다. 상기 반응물을 물(20mL)을 가하여 켄칭시키고 유기 부분을 DCM(50mL)으로 추출했다. 유기물을 물(10mL)로 세척한 후 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 생성물을 100-70% 헵탄:에틸 아세테이트를 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하여 원하는 화합물을 투명한, 무색 오일(0.9g, 92% 수율)로서 제공했다.

[0869] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.37 (1H, td, 7.6, 1.7Hz), 7.18-7.25 (1H, m), 6.99-7.17 (2H, m), 3.85-4.04 (2H, m), 3.35 (2H, td, 11.8, 2.0Hz), 2.84 (2H, d, 6.9Hz), 1.77-1.87 (2H, m), 1.65-1.77 (1H, m), 1.36 (2H, qd, 12.3, 4.4Hz).

[0870] *4-{[2-(벤질설파닐)벤젠설포닐]메틸}옥산*

[0871] DMSO(20mL) 중 4-[(2-플루오로벤젠설포닐)메틸]옥산(1.0g, 3.9mmol)의 용액에 벤질 카브아미미도티오에이트 하이드로클로라이드(0.84g, 4.2mmol)를 첨가하고 상기 혼합물을 NaOH(0.4g, 9.8mmol)의 첨가 동안 냉각시켜 내부 온도가 15℃ 내지 20℃ 미만으로 유지되었다. 상기 반응 혼합물을 75℃에서 2시간 동안 가열한 후 LC-MS는 출발 물질의 완전한 소모를 나타낸다. 상기 반응물을 약 25℃의 온도가 되도록 냉각시키고 1N HCl 용액(5mL)을 가하여 켄칭시켰다. 형성된 에멀젼을 에틸 아세테이트(2 x 50mL)로 추출하고 생성된 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 상기 오일을 20-40% 헵탄:에틸 아세테이트를 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하여 원하는 화합물을 황색 오일(1.2g, 87% 수율)로서 제공했다.

[0872] ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.78-7.95 (2H, m), 7.67 (1H, td, 7.7, 1.5Hz), 7.14-7.49 (6H, m), 4.40 (2H, s), 3.71 (2H, dt, 9.7, 1.9Hz), 3.30 (2H, d, 6.4Hz), 3.17 (2H, td, 11.6, 2.1Hz), 1.79-1.97 (1H, m), 1.48 (2H, dd, 13.0, 1.9Hz), 1.06-1.30 (2H, m).

[0873] *2-(옥산-4-일메탄설포닐)벤젠-1-설포닐 클로라이드*

[0874] < 10℃의 내부 온도를 1시간 동안 유지하면서, 염소 기체를 아세트산(35mL) 및 물(3mL) 중 4-{[2-(벤질설파닐)벤젠설포닐] 메틸}옥산(1g, 2.8mmol)의 용액을 통과하여 버블링시켰다. 염소 기체의 첨가 완료시 설포닐 클로라이드를 DCM(150mL)으로 추출하고 물(150mL) 및 2.5% w:v NaOH 용액(50mL)으로 세척했다. 유기 부분을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시키고 80% 에틸 아세테이트:헵탄을 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하여 원하는 화합물을 오일로서 제공하고, 이것은 상응하는 *N*-하이드록시설폰아미드의 합성에 직접 사용되었다(0.9g, 96% 수율).

[0875] ^{1}H NMR (500 MHz,클로로포름-*d*) δ ppm 8.40 (2H, ddd, 7.6, 5.9, 1.4Hz), 7.88-8.05 (2H, m), 3.87-4.03 (2H, m), 3.38-3.51 (3H, m), 2.99 (1H, br. s.), 2.41-2.64 (1H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 1.43-1.63 (2H, m).

[0876] *N-하이드록시-2-(옥산-4-일메탄설포닐)벤젠-1-설폰아미드*

[0877] *N*-하이드록시-2-(옥산-4-일메탄설포닐)벤젠-1-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 2-(옥산-4-일메탄설포닐)벤젠-1-설포닐 클로라이드(0.72g, 2.1mmol)로부터 제조하고 헵탄:에틸 아세테이트(1:1 v:v)를 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하여 원하는 화합물을 백색

고체(0.37g, 52% 수율)로서 제공했다.

[0878] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.11 (1H, d, 3.5Hz), 8.98 (1H, d, 3.5Hz), 8.23-8.28 (1H, m), 8.17-8.22 (1H, m), 7.99-8.04 (2H, m), 3.74-3.81 (2H, m), 3.62 (2H, d, 6.5Hz), 3.29 (2H, td, 11.6, 2.0Hz), 2.11-2.23 (1H, m), 1.66 (2H, dd, 13.1, 1.9Hz), 1.28-1.40 (2H, m).

[0879] **실시예 93: *N*-하이드록시-3-메틸-1-벤조푸란-2-설폰아미드(81)**

[0880] 에틸 *2-(2-아세틸페녹시)아세테이트*

[0881] 디메틸 포름아미드(75mL) 중 1-(2-하이드록시페닐)에탄-1-온(7.5g, 0.06mol)의 용액에 탄산칼륨(22.8g, 0.17mol)을 약 25℃의 온도에서 첨가했다. 상기 반응 혼합물을 10분 동안 교반시킨 후 에틸 브로모아세테이트(9.2mL, 0.08mol)를 첨가하고 교반을 추가로 5시간 동안 약 25℃의 온도에서 계속했다. TLC에 의해 관찰된, 반응의 완료 후, 상기 반응물을 에틸 아세테이트(150mL) 및 물(150mL)로 희석하고 유기 부분을 분리하고, 수성 부분을 에틸 아세테이트(2 x 150mL)로 추가로 추출했다. 합한 유기 층을 물(2 x 150mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 *O*-알킬화된 생성물을 무색 오일로서 제공했다. 생성물을 5-8% 에틸 아세테이트:헥산을 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하여 에틸 2-(2-아세틸페녹시)아세테이트를 회백색 고체(10.5g, 86% 수율)로서 수득했다.

[0882] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.78-7.74 (1H, m), 7.47-7.41 (1H, m), 7.08-7.02 (1H, m), 6.85-6.80 (1H, m), 4.72 (2H, s), 4.28 (2H, q, 7.1Hz), 2.72 (3H, s), 1.30 (3H, t, 7.1Hz).

[0883] *2-(2-아세틸페녹시)아세트산*

[0884] 에탄올:물(80mL:8mL) 중 에틸 2-(2-아세틸페녹시) 아세테이트(8g, 0.04mol)의 용액에 리튬 하이드록사이드 수화물(1:1:1)(4.5g, 0.11mol)을 0℃에서 첨가했다. 상기 반응 혼합물을 약 25℃의 온도에서 18시간 동안 교반시키고 반응의 완료 후(TLC에 의해 관찰됨), 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 생성물을 물(350mL)로 흡수시키고 디에틸 에테르(2 x 150mL)로 추출했다. 이후 수성 추출물을 0℃에서 1N HCl(약 2-3의 pH)을 사용하여 산성화시키고 디클로로메탄 (4 x 300mL)으로 추출했다. 합한 유기 층을 물(150mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 산 생성물을 회백색 고체로서 제공했다. 펜탄으로 분쇄하여 생성물 화합물을 회백색 고체(6.7g, 95.8% 수율)로서 제공했다.

[0885] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 13.16 (1H, s), 7.60-7.55 (1H, m), 7.54-7.49 (1H, m), 7.12-7.07 (1H, m), 7.07-7.02 (1H, m), 4.85 (2H, s), 2.62 (3H, s).

[0886] *3-메틸-1-벤조푸란*

[0887] 아세트산 무수물(48mL) 중 2-(2-아세틸페녹시)아세트산(8g, 0.041mol)의 용액에 나트륨 아세테이트(20.3g, 0.25mol)를 약 25℃의 온도에서 첨가했다. 상기 반응 혼합물을 18시간 동안 환류하에(140℃) 교반시켰다. 반응 완료시(TLC에 의해 확인됨), 상기 반응 혼합물을 얼음-냉각된 물(400mL)에 붓고 에틸 아세테이트 (3 x 400mL)로 추출했다. 합한 유기 층을 물(400mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 환화 생성물을 적색 오일로서 제공하고, 이것을 헥산으로 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하여 환화 생성물을 무색 액체(2.6g, 48% 수율)로서 제공했다.

[0888] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.55-7.51 (1H, m), 7.48-7.44 (1H, m), 7.42-7.39 (1H, m), 7.32-7.27 (1H, m), 7.27-7.22 (1H, m), 2.26 (3H, d, 1.3Hz).

[0889] *3-메틸-1-벤조푸란-2-설포닐 클로라이드*

[0890] -78℃로 냉각된, 디에틸 에테르(50mL) 중 3-메틸-1-벤조푸란(2.6g, 17.7mmol)의 용액에 n-BuLi(헥산 중 2.5M 용액 8.7mL, 21.64mmol)을 적가했다. 상기 반응물을 1시간 동안 교반시킨 후 SO_2 기체를 상기 반응물을 통과하여 버블링시키고 교반을 -50℃에서 추가로 1시간 동안 계속했다. 상기 반응물을 -20℃가 되도록 가온시키고

NCS(3.42g, 25.58mmol)를 분획으로 첨가하고 교반을 약 25℃의 온도에서 18시간 동안 계속했다. 출발 물질의 실질적으로 완전한 소모가 TLC에 의해 관찰된 후, 물(40mL)을 첨가하고 유기 부분을 에틸 아세테이트(3 x 20mL)로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 생성물을 헥산 중 0.5% 에틸 아세테이트를 사용하여 용출시키는 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래프하여 원하는 화합물을 황색 고체(2.5g, 55% 수율)로서 제공했다.

[0891] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.72 (1H, dd, 7.9, 0.9Hz), 7.64-7.58 (2H, m), 7.43 (1H, dd, 8.1, 4.2Hz), 2.65 (3H, s).

[0892] *N-하이드록시-3-메틸-1-벤조푸란-2-설폰아미드*

[0893] *N*-하이드록시-3-메틸-1-벤조푸란-2-설폰아미드를 N-하이드록시설폰아미드의 합성을 위한 본원에-기재된 방법에 따라서 3-메틸-1-벤조푸란-2-설포닐 클로라이드(1.5g, 6.5mmol)로부터 제조하고 5% DCM:펜탄으로 분쇄하여 원하는 화합물을 백색 고체(0.74g, 50% 수율)로서 제공했다.

[0894] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 10.11 (1H, d, 3.0Hz), 9.79 (1H, d, 3.0Hz), 7.81 (1H, ddd, 7.9, 1.1, 0.7Hz), 7.70-7.66 (1H, m), 7.55 (1H, ddd, 8.4, 7.2, 1.3Hz), 7.41 (1H, td, 7.6, 0.9Hz), 2.50 (3H, s).

[0895] **실시예 94: *N*-하이드록시-5-(피페리딘-1-카보닐)푸란-2-설폰아미드(82)**

[0896] *5-(피페리딘-1-카보닐)푸란-2-설포닐 클로라이드*

[0897] 삼산화황 피리딘 복합체(2.66g, 16.74mmol) 및 1,2 디클로로에탄(20mL)을 밀봉된 튜브에서 (푸란-2-카보닐) 피페리딘(2g, 11.16mmol)과 140℃에서 22시간 동안 가열한 후 상기 반응 혼합물을 약 25℃의 온도가 되도록 냉각시키고 상기 혼합물을 감압하에 농축시켜 슬러리를 제공했다. 상기 잔류물을 물(20mL) 중 탄산나트륨(1.7g, 16.74mmol)의 용액으로 처리하고 생성된 혼합물을 건조되게 증발시켰다. 상기 고체를 디클로로메탄(20mL)과 함께 교반시킨 후 에탄올(10mL)에서 30분 동안 환류시키고 여액을 감압하에 농축시켜 1.2g의 나트륨 염을 제공했다. 상기 나트륨 염을 메탄올(10mL)에 용해시키고 생성된 용액을 목탄으로 처리하고 CELITE를 통해 여과했다. 상기 여액을 감압하에 농축시켜 5-(피페리딘-1-카보닐)푸란-2-설폰산을 나트륨 염(950mg)으로서 제공했다. 상기 나트륨 염을 디클로로메탄(10mL)과 0℃에서 혼합하고 인 옥시클로라이드(2mL)에 서서히 첨가했다. 이후 오염화인(2.32g, 16.74mmol)을 상기 반응 혼합물에 0℃에서 분획으로 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 25℃의 온도가 되도록 가온시키고 추가로 2시간 동안 이 온도에서 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄(30mL) 및 물(20mL)로 희석하고, 유기 부분을 분리하고 및 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 5-(피페리딘-1-카보닐)푸란-2-설포닐 클로라이드(0.6g, 19% 수율)를 제공했다.

[0898] *N-하이드록시-5-(피페리딘-1-카보닐)푸란-2-설폰아미드*

[0899] -5℃로 냉각된 테트라하이드로푸란(7mL) 및 물(3mL) 중 수성 하이드록실아민(50% 수용액 0.3mL, 4.95mmol)의 용액에 THF(3mL) 중 5-(피페리딘-1-카보닐)푸란-2-설포닐 클로라이드(550mg, 1.98mmol)의 용액을, 10℃ 미만의 반응 온도를 유지하면서, 서서히 첨가했다. 상기 반응물을 설포닐 클로라이드의 실질적으로 완전한 소모가 TLC에 의해 관찰될 때까지(약 30분) 이 온도에서 유지한 후 상기 반응물을 디클로로메탄(20mL)으로 희석하고 유기 부분을 분리하고, 물(2 x 10mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 *N*-하이드록시-5-(피페리딘-1-카보닐)푸란-2-설폰아미드를 황색 고체로서 제공했다. 분쇄를 DCM:펜탄(1:1 v:v)을 사용하여 수행하고 이어서 디클로로메탄(2 x 1mL)으로 분쇄하여 표제 화합물을 회백색 고체(0.3g, 55% 수율)로서 제공했다.

[0900] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 10.13 (s, ^{1}H), 9.84 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.58 (s, 4H), 1.74-1.45 (m, 6H)

[0901] **실시예 95: *N*-하이드록시-5-메탄설포닐티오펜-2-설폰아미드(83)**

[0902] *5-메탄설포닐티오펜-2-설포닐 클로라이드*

[0903] 2-메탄설포닐티오펜(5g, 30.82mmol)을 클로로설폰산(14.37mL, 215.74mmol)에 첨가하고 생성된 용액을 90℃가

되도록 1시간 동안 가열한 후 상기 용액을 약 25℃의 온도가 되도록 냉각시킨 후 얼음(250mL) 위에 부었다. 생성된 현탁액을 디클로로메탄(3 x 100mL)으로 추출하고 합한 유기 부분을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 원하는 화합물을 엷은 황갈색 고체로서 제공하고, 이것은 상응하는 1,4 이성질체와의 혼합물로서 존재했고 그 자체로 상응하는 *N*-하이드록시설폰아미드의 합성에 직접 사용되었다(4.6g, 2,4 이성질체와의 1:1 혼합물로서 39% 수율).

[0904] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.59 (d, *J*=3.8Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=3.8Hz, 1H), 3.33 (s, 3H).

[0905] *N-하이드록시-5-메탄설포닐티오펜-2-설폰아미드*

[0906] -5℃로 냉각된 테트라하이드로푸란(15mL) 및 물(2.5mL) 중 수성 하이드록실아민(50% 용액 158mL, 23.97mmol)의 용액에 5-메탄설포닐티오펜-2-설포닐 클로라이드 및 5-메탄설포닐티오펜-3-설포닐 클로라이드(2.5g, 9.58mmol)의 1:1 혼합물을, 10℃ 미만의 반응 온도를 유지하면서, 서서히 첨가했다. 상기 반응물을 설포닐 클로라이드의 완전한 소모가 LC-MS에 의해 관찰될 때까지(약 5분) 이 온도에서 유지한 후 상기 반응물을 디클로로메탄(20mL)으로 희석하고 유기 부분을 분리하고, 물(2 x 5mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 *N*-하이드록시설폰아미드를, 부산물로서 상응하는 2,4 이성질체와의 1:1 혼합물로서 제공했다. 이후 상기 화합물을 산성 HPLC로 크로마토그래프하여 2개의 이성질체로 완전히 분리되었다(0.58g, 46% 수율).

[0907] **표제 화합물의** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.09 (s, 2H), 7.91 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 3.48 (s, 3H). **2,4 이성질체의** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) : ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 3.46 (s, 4H).

[0908] **실시예 96: *N*-하이드록시-5-메틸티오펜-2-설폰아미드(84)의 제조**

[0909] *5-메틸티오펜-2-설포닐 클로라이드*

[0910] 5-메틸티오펜-2-설포닐 클로라이드를 문헌[참조: Sone *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Japan* 58:1063-1064(1985)]에 개시된 방법에 따라서 합성했다. 새롭게 증류된 설푸릴 클로라이드(74.9mL, 0.93mol)를 얼음 냉각된 DMF(71.5mL, 0.93mol)에, 25℃ 미만의 온도를 유지하면서, 교반시키면서 적가했다. 10분 후 형성된 흡습성 고체 복합체를 동일한 온도에서 추가로 30분 동안 유지시켰다. 2-메틸 티오펜(70g, 0.71mol)을 상기 복합체에 첨가하고 상기 혼합물을 98℃에서 1시간 동안 가열했다. 상기 점성 갈색 혼합물을 냉각시키고, 빙수 위에 붓고 디에틸 에테르(2 x 1L)로 추출했다. 유기 층을 물(500mL), 5% $NaHCO_3$ 용액(200mL) 및 물(500mL)로 연속적으로 세척한 후 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 설포닐 클로라이드를 암갈색 액체로서 제공했다. 설포닐 클로라이드를 0-30% EtOAc:헵탄을 사용하여 용출시키는 CC로 크로마토그래프하였다(110g, 78% 수율).

[0911] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.69 (1H, d, *J*=3.9Hz), 6.88-6.83 (1H, m), 2.60 (3H, d, *J*=0.8Hz).

[0912] *N-하이드록시-5-메틸티오펜-2-설폰아미드*

[0913] -5℃로 냉각된 THF(60mL) 및 물(10mL) 중 수성 하이드록실아민(50% 수용액 8.4mL, 50.9mmol)의 용액에 5-메틸티오펜-2-설포닐 클로라이드(10g, 50.9mmol)를, 10℃ 미만의 반응 온도를 유지하면서, 서서히 첨가했다. 상기 반응물을 설포닐 클로라이드의 완전한 소모가 LC-MS에 의해 관찰될 때까지(약 5분) 이 온도에서 유지한 후 상기 반응물을 DCM(100mL)으로 희석하고 유기 부분을 분리하고 물(2 x 25mL)로 세척했다. 수성 추출물을 합하고 DCM(2 x 75mL)으로 재세척했다. 모든 유기 부분을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 *N*-하이드록시설폰아미드를 베이지색 고체로서 제공했다. 헵탄으로 분쇄하여 표제 화합물을 베이지색 고체(6.1g, 61.8% 수율)로서 제공했다. LC-MS t_R = 1.1분; HRMS: 이론치($C_5H_7NO_3S_2$) = 191.9789, 측정치 = 191.9781;

[0914] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.71 (1H, d, J=3.3Hz), 9.58 (1H, d, J=3.5Hz), 7.46 (1H, d, J=3.8Hz), 6.95 (1H, dd, J=3.7, 1.0Hz), 2.53 (3H, s).

[0915] **실시예 97: *N*-하이드록시-1-메틸-1H-피라졸-3-설폰아미드(85)**

[0916] -5℃로 냉각된 테트라하이드로푸란(48mL) 및 물(8mL) 중 수성 하이드록실아민(50% 용액 7.32mL, 110.73mmol)의 용액에 1-메틸-1H-피라졸-3-설포닐 클로라이드(8g, 44.29mmol)를, 10℃ 미만의 반응 온도를 유지하면서, 서서히 첨가했다. 상기 반응물을 설포닐 클로라이드의 실질적으로 완전한 소모가 TLC에 의해 관찰될 때까지(약 5분) 이 온도에서 유지한 후 상기 반응물을 디클로로메탄(50mL)으로 희석하고 유기 부분을 분리하고, 물(2 x 10mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 *N*-하이드록시설폰아미드를 회백색 고체로서 제공했다. 분쇄를 헵탄:DCM(1:1, v:v)을 사용하여 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(4.3g, 55% 수율)로서 제공했다. LC-MS t_R = 0.41분, $[M+H]^+$ = 179.

[0917] ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.62 (d, J=3.2Hz, 1H), 9.51 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.89 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.68 (d, J=2.3Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

[0918] **실시예 98: 3-클로로-4-플루오로-*N*-하이드록시벤젠-1-설폰아미드(87)의 제조**

[0919] 0℃로 냉각된 THF(12mL) 및 물(2mL) 중 하이드록실아민(50% 수용액 1.3mL; 21.8mmol)의 용액에 3-클로로-4-플루오로벤젠-1-설포닐 클로라이드(2g, 8.7mmol)를 분획으로 첨가하여 온도를 10℃ 미만으로 유지했다. 상기 반응물을 20분 동안 교반시킨 후 LC-MS는 설포닐 클로라이드의 완전한 소모를 나타냈다. 상기 반응물을 디에틸 에테르(2 x 50mL)로 희석하고 유기 부분을 분리하고 5% 시트르산 용액(10mL) 및 물(10mL)로 세척했다. 유기 부분을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 상기 생성물을 디에틸 에테르:헵탄으로 분쇄하여 표제 화합물을 백색 고체(1.14g, 58% 수율)로서 제공했다. LC-MS t_R = 1.54분; HRMS: 이론치 ($C_6H_5ClFNO_3S$) = 223.9584, 측정치 = 223.963;

[0920] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.79 (1H, d, 3.2Hz), 9.73 (1H, d, 3.2,Hz), 7.98 (1H, dd, 6.87Hz, 2.29,Hz), 7.85 (1H, m).

[0921] **실시예 99: 1-*N*,3-*N*-디하이드록시벤젠-1,3-디설폰아미드(88)**

[0922] -5℃로 냉각된 테트라하이드로푸란(12mL) 및 물(2mL) 중 수성 하이드록실아민(50% 용액 2.4mL, 36.35mmol)의 용액에 벤젠-1,3-디설포닐 디클로라이드(2g, 7.27mmol)를, 10℃ 미만의 반응 온도를 유지하면서, 서서히 첨가했다. 상기 반응물을 설포닐 클로라이드의 실질적으로 완전한 소모가 TLC에 의해 관찰될 때까지(약 5분) 이 온도에서 유지한 후 상기 반응물을 에틸 아세테이트(25mL)로 희석하고 유기 부분을 분리하고, 물(2 x 10mL) 및 염화암모늄(25mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 *N*-하이드록시설폰아미드를 백색 고체로서 제공했다. 분쇄를 헵탄을 사용하여 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(0.567g, 29% 수율)로서 제공했다. 여액의 1/3 용적으로 농축시켜 *N*-하이드록시설폰아미드의 제2 배치를 제공했다(0.327g, 17% 수율). LC-MS t_R = 0.87분;

[0923] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 2H), 9.82 (s, 2H), 8.28 (t, J=1.7Hz, 1H), 8.14 (dd, J=7.9, 1.8Hz, 2H), 7.91 (t, J=7.9Hz, 1H).

[0924] **실시예 100: 3-브로모-*N*-하이드록시벤젠-1-설폰아미드(89)**

[0925] 0℃로 냉각된 물(2.4mL) 중 하이드록실아민 HCl(1.62g, 23.48mmol)의 용액에 물(3.6mL) 중 탄산칼륨(3.24g, 23.48mmol)의 용액을, 5℃ 내지 15℃의 내부 반응 온도를 유지하면서 적가했다. 상기 반응 혼합물을 15분 동안

교반시키고, 거기서 테트라하이드로푸란(12mL) 및 메탄올(3.0mL)을 첨가했다. 3-브로모벤젠 설포닐 클로라이드(3.0g, 11.74mmol)를, 15℃ 미만의 온도를 유지하면서, 분획으로 첨가한 후 상기 반응 혼합물을 설포닐 클로라이드의 실질적으로 완전한 소모가 TLC에 의해 관찰될 때까지 약 25℃의 온도에서 교반시켰다. 생성된 현탁액을 감압하에 농축시켜 임의의 휘발물을 제거하고 수성 현탁액을 디에틸 에테르(2 x 50mL)로 추출했다. 유기 부분을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 *N*-하이드록시 설폰아미드를 백색 고체(1.8g, 61% 수율)로서 제공했다.

[0926] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.75 (1H, d, *J*=8.1Hz), 9.77 (1H, s), 7.92 (1H, d, *J*=8.1Hz), 7.95 (1H, t, *J*=1.7Hz), 7.84 (1H, d, *J*=7.8Hz), 7.60 (1H, t, *J*=7.9Hz);

[0927] 예측치 $[M-H]^-$ = 249.9174; 관찰치 $[M-H]^-$ = 249.9163.

[0928] **실시예 101: *N*-하이드록시-3-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설폰아미드(92)의 제조**

[0929] 0℃로 냉각된 THF(60mL) 및 물(10mL) 중 하이드록실아민(50% 수용액 6.4mL; 95.9mmol)의 용액에 3-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐 클로라이드(10g, 38.4mmol)를 분획으로 첨가하여 온도를 10℃ 미만으로 유지했다. 상기 반응물을 20분 동안 교반시킨 후 LC-MS는 설포닐 클로라이드의 완전한 소모를 나타냈다. 상기 반응물을 DCM(2 x 50mL)으로 희석하고 유기 부분을 분리하고 염화암모늄 용액(10mL) 및 물(10mL)로 세척했다. 유기 부분을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 상기 생성물을 헵탄으로 분쇄하여 표제 화합물을 백색 고체(6.77g, 66.6% 수율)로서 제공했다. LC-MS t_R = 1.67분; HRMS: 이론치($C_7H_6F_3NO_4S$) = 255.9891, 측정치 = 255.9903;

[0930] ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.82 (2H, s), 7.89 (1H, dt, *J*=7.3, 1.7Hz), 7.84-7.70 (3H, m).

[0931] **실시예 102: *N*-하이드록시-4-메탄설포닐벤젠-1-설폰아미드(93)**

[0932] -5℃로 냉각된 테트라하이드로푸란(60mL) 및 물(10mL) 중 수성 하이드록실아민(50% 용액 6.48mL, 98.15mmol)의 용액에 4-메탄설포닐벤젠-1-설포닐 클로라이드(10g, 39.26mmol)를 테트라하이드로푸란(20mL) 중 현탁액으로서, 10℃ 미만의 반응 온도를 유지하면서, 서서히 첨가했다. 상기 반응물을 설포닐 클로라이드의 완전한 소모가 LC-MS에 의해 관찰될 때까지(약 10분) 이 온도에서 유지한 후 상기 반응물을 디클로로메탄(150mL)으로 희석하고 유기 부분을 분리하고, 물(2 x 25mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 *N*-하이드록시설폰아미드를 회백색 고체로서 제공했다. 분쇄를 헵탄:DCM(9:1 v:v)을 사용하여 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(5.46g, 55.4% 수율)로서 제공했다. LC-MS t_R = 0.89분, $[M-H]^-$ = 250;

[0933] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.89 (1H, d, *J*=2.4Hz), 9.85 (1H, d, *J*=2.4Hz), 8.19 (2H, d, *J*=8.4Hz), 8.08 (2H, d, *J*=8.4Hz), 3.32 (3H, s).

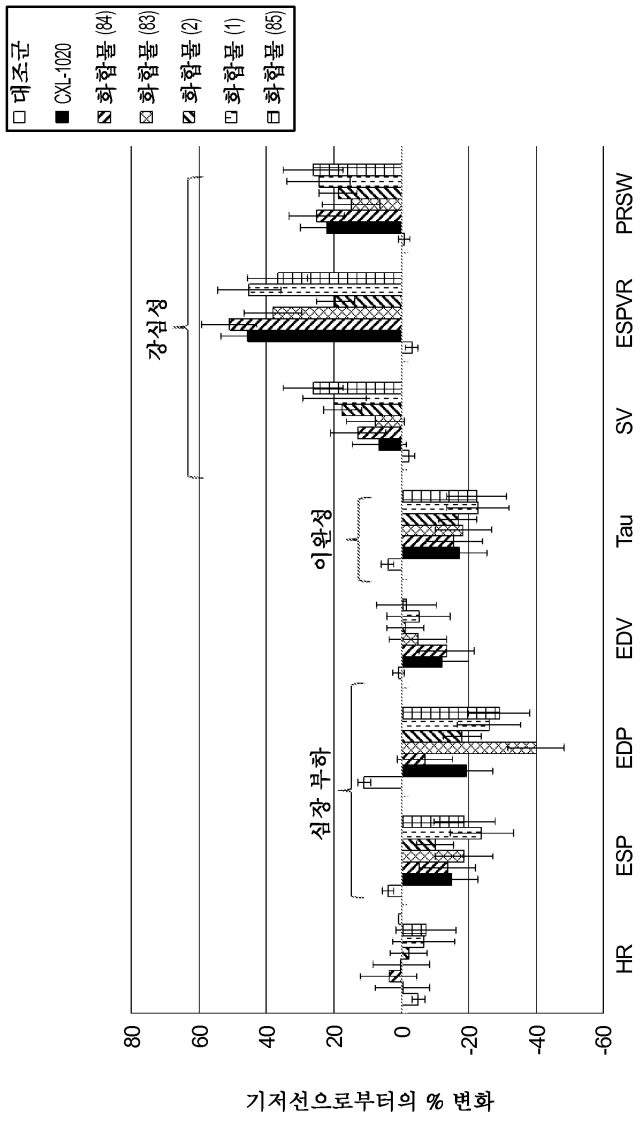
[0934] 개시된 발명의 특정 양태가 상기 및 하기 지시된 양태들 중 하나 이상에 관한 것일 수 있음이 당업자에게 분명할 것이다.

[0935] 본 발명이 이해의 명쾌함을 위해 실례 및 예시 방식으로 일부 상세하게 개시되더라도, 다양한 변화가 이루어질 수 있고 등가물이 본 발명의 진정한 취지 및 범위로부터 벗어나지 않고 치환될 수 있음이 당업자에게 분명하다. 따라서, 설명 및 예시는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

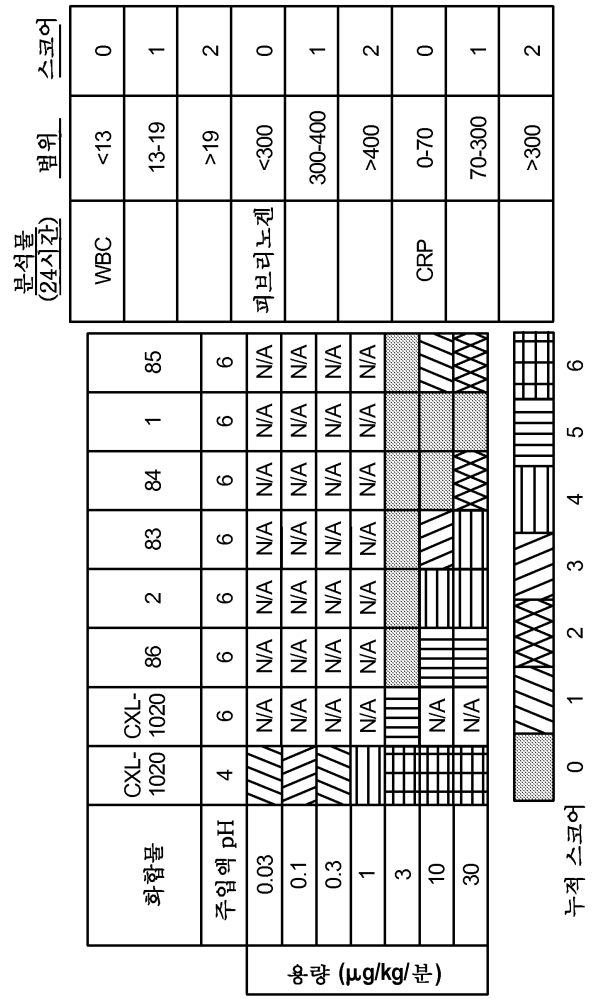
[0936] 본원에 개시된 모든 참조, 공보, 특허 및 특허 출원은 이들의 전문이 본원 명세서에 참고로 인용된다.

도면

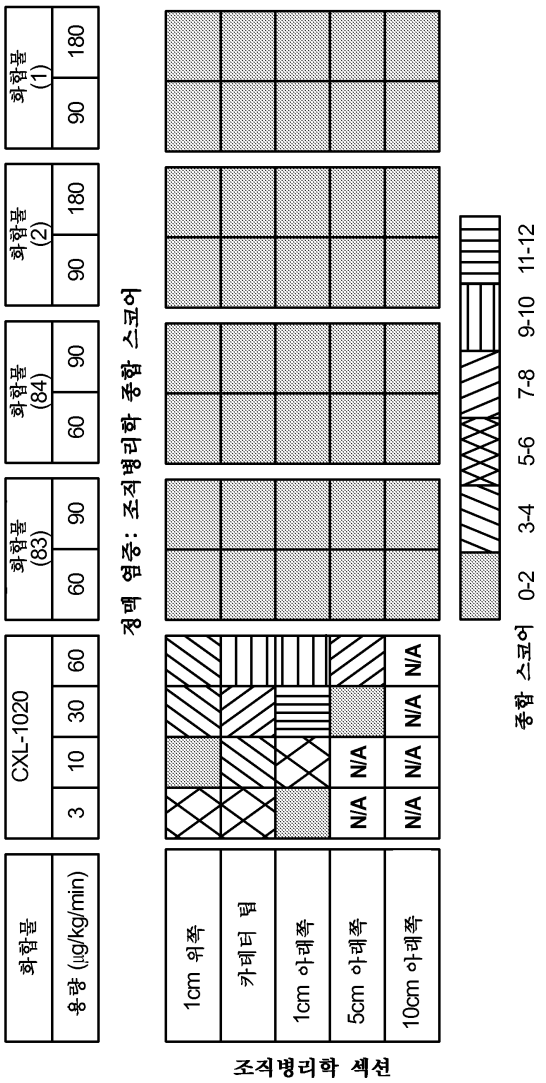
도면1


대조군
CXL-1020
화합물 (84)
화합물 (83)
화합물 (2)
화합물 (1)
화합물 (85)
강심성
이완성
심장 부하
HR
ESP
EDP
EDV
Tau
SV
ESPVR
PRSW
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
기저선으로부터의 % 변화

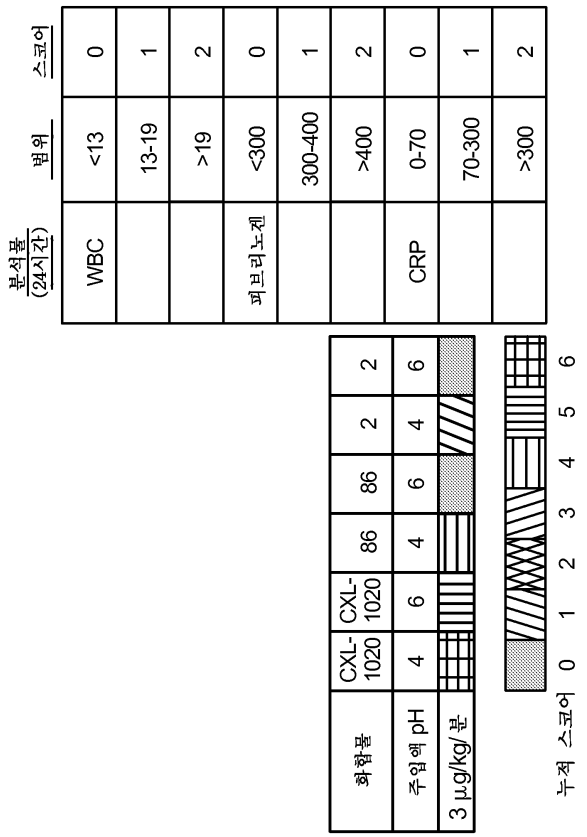
도면2


분석물 (24시간)
범위
스코어
WBC
<13
0
13-19
1
>19
2
퍼브리노젠
<300
0
300-400
1
>400
2
CRP
0-70
0
70-300
1
>300
2
용량 (μg/kg/분)
화합물
주입액 pH
CXL-1020
CXL-1020
86
2
83
84
1
85
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
6
4
6
6
6
6
6
6
6
N/A
누적 스코어
0
1
2
3
4
5
6

도면3


화합물
용량 (μg/kg/min)
CXL-1020
3
10
30
60
화합물 (83)
60
90
화합물 (84)
60
90
화합물 (2)
90
180
화합물 (1)
90
180
정맥 염증: 조직병리학 종합 스코어
1cm 위쪽
카테터 팁
1cm 아래쪽
5cm 아래쪽
10cm 아래쪽
N/A
N/A
N/A
N/A
N/A
N/A
N/A
N/A
조직병리학 섹션
종합 스코어
0-2
3-4
5-6
7-8
9-10
11-12

도면4


분석물 (24시간)
범위
스코어
WBC
<13
0
13-19
1
>19
2
퍼브리노겐
<300
0
300-400
1
>400
2
CRP
0-70
0
70-300
1
>300
2
화합물
CXL-1020
CXL-1020
86
86
2
2
주입액 pH
4
6
4
6
4
6
3 μg/kg/분
누적 스코어 0 1 2 3 4 5 6