



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0108088
(43) 공개일자 2017년09월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 323/29 (2006.01) *A61K 31/4965* (2006.01)
C07D 241/42 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07C 323/29 (2013.01)
A61K 31/4965 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7023776
- (22) 출원일자(국제) 2016년01월28일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2017년08월25일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/015353
- (87) 국제공개번호 WO 2016/123335
국제공개일자 2016년08월04일
- (30) 우선권주장
62/109,999 2015년01월30일 미국(US)

- (71) 출원인
페리온 사이언스 인코퍼레이티드
미국 27713 노스 캐롤라이나 듀햄 스위트 195 미리디언 파크웨이 2800
- (72) 발명자
존슨, 마이클, 로스
미국 27514 노스 캐롤라이나주 샤펠 힐 비캐트 53524
텔린, 윌리엄, 알.
- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 신규 모노티올 점액용해제

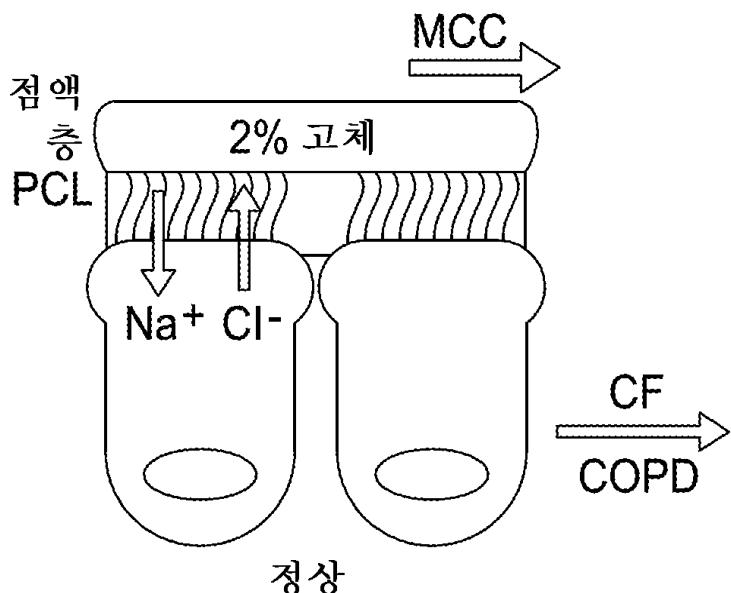
(57) 요 약

화학식 Ia-Id에 의해 나타내어지는 점액용해제가 제공된다. 또한, 화학식 Ia-Id에 의해 나타내어지는 화합물의 점액용해 특성을 이용하는 다양한 치료 방법이 제공된다. 본 발명의 하나의 목적은 과도한 점액 또는 점탄성, 응집성 또는 부착성 특성이 증가된 점액을 갖는 환자에서 점액의 액화를 증가시키는 방법에 관한 것이다. 방법

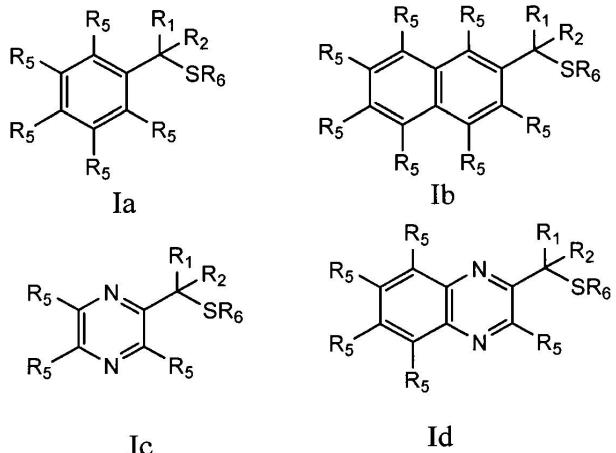
(뒷면에 계속)

대 표 도

A.



은 비정상적 또는 과도한 점액을 갖는 환자의 점액을 디티올 기 함유 점액용해 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시켜 뮤신 디솔피드 결합의 환원을 통해 점액 점탄성을 감소시키는 단계를 포함한다.



여기서 구조 가변기 R1, R2, R5 및 R6은 본원에 정의된 바와 같다.

(52) CPC특허분류

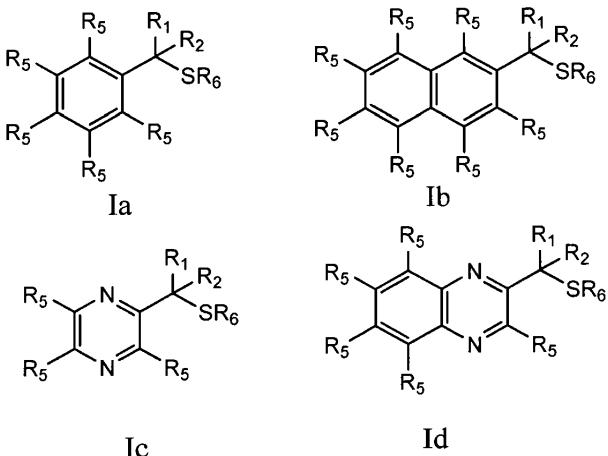
C07D 241/42 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

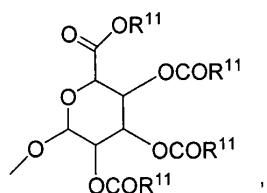
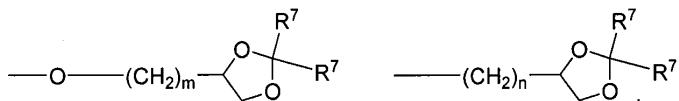
화학식 Ia-ID에 의해 나타내어지는 화합물 및 그의 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 다형체, 유사다형체 및 제약상 허용되는 염.



여기서

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 저급 알킬, 할로겐, 트리플루오로메틸, 히드록실-저급 알킬, 페닐, (페닐)-저급 알킬, (할로페닐)-저급 알킬, ((저급-알킬)페닐)-저급-알킬, ((저급-알콕시)페닐)-저급-알킬, (나프틸)-저급-알킬, 또는 (파리딜)-저급-알킬이고;

각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 할로겐, 트리플루오로메틸, 저급 알킬, 비치환 또는 치환된 페닐, 저급 알킬-티오, 페닐-저급 알킬-티오, 저급 알킬-술포닐, 또는 페닐-저급 알킬-술포닐, OH, $-(CH_2)_m-OR^8$, $-O-(CH_2)_m-$ OR^8 , $-(CH_2)_n-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-NR^7R^7$, $-(CH_2)_n-NR^{10}R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^7$, $-O-(CH_2)_m-NR^{10}R^{10}$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-(Z)_g-R^7$, $-O-(CH_2)_m-(Z)_g-R^7$, $-(CH_2)_n-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$, $-O-(CH_2)_m-CO_2R^7$, $-OSO_3H$, $-O$ -글루쿠로니드, $-O$ -글루코스,



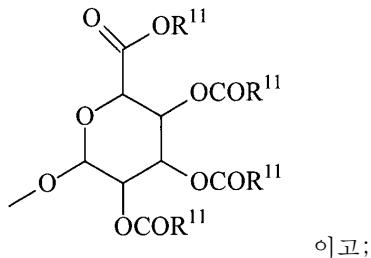
-링크-(CH₂)_m-CAP, -링크-(CH₂)_n(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CAP, -링크-(CH₂CH₂O)_m-CH₂-CAP, -링크-(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂-CAP, -링크-(CH₂)_m-(Z)_g-CAP, -링크-(CH₂)_n(Z)_g-(CH₂)_m-CAP, -링크-(CH₂)_n-NR¹³-CH₂(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CAP, -링크-(CH₂)_n-(CHOR⁸)_mCH₂-NR¹³-(Z)_g-CAP, -링크-(CH₂)_nNR¹³-(CH₂)_m(CHOR⁸)_nCH₂NR¹³-(Z)_g-CAP, -링크-(CH₂)_m-(Z)_g-(CH₂)_m-CAP, -링크-Z_g-(CH₂)_m-Het-(CH₂)_m-CAP이며,

단 적어도 1개의 R⁵기는 적어도 1개의 염기성 질소를 함유하고;

각각의 R⁶은 독립적으로 수소, -C(=O)-R⁷, 또는 자연 배위의 아미노 아실이고;

각각의 R⁷은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 페닐, 치환된 페닐, 저급 알킬 페닐, -CH₂(CHOR⁸)_m-CH₂OR⁸; 2-푸릴 또는 3-푸릴이고;

각각의 R⁸은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 저급 알킬 페닐, -C(=O)-R¹¹, 글루쿠로니드, 2-테트라하이드로파라닐, 또는



각각의 R⁹는 독립적으로 -CO₂R⁷, -CON(R⁷)₂, -SO₂CH₃, -C(=O)R⁷, -CO₂R¹³, -CON(R¹³)₂, -SO₂CH₂R¹³, 또는 -C(=O)R¹³○]고;

각각의 R¹⁰은 독립적으로 -H, -SO₂CH₃, -CO₂R⁷, -C(=O)-NR⁷R⁹, -C(=O)R⁷, 또는 -CH₂-(CHOH)_n-CH₂OH○]고;

각각의 Z는 독립적으로 -(CHOH)-, -C(=O)-, -(CHNR⁷R¹⁰)-, -(C=NR¹⁰)-, -NR¹⁰-, -(CH₂)_n-, -(CHNR¹³R¹³)-, -(C=NR¹³)-, 또는 -NR¹³, -CO₂H○]고;

각각의 R¹¹은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 페닐 저급 알킬 또는 치환된 페닐 저급 알킬이고;

각각의 R¹²는 독립적으로 -SO₂CH₃, -CO₂R⁷, -C(=O)NR⁷R⁹, -C(=O)R⁷, -CH₂(CHOH)_n-CH₂OH, -CO₂R¹³, -C(=O)NR¹³R¹³, 또는 -C(=O)R¹³○]고;

각각의 R¹³은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 페닐, 치환된 페닐 또는 -CH₂(CHOR⁸)_m-CH₂OR⁸, -SO₂CH₃, -CO₂R⁷, -C(=O)NR⁷R⁹, -C(=O)R⁷, -CH₂-(CHOH)_n-CH₂OH, -(CH₂)_m-NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_m-NR⁷R⁷, -(CH₂)_m-NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_m-(NR¹¹R¹¹R¹¹)⁺, -(CH₂)_m-(CHOR⁸)_m-NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_m-(CHOR⁸)_m-NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_m-NR¹⁰R¹⁰, -(CH₂)_m-(CHOR⁸)_m-(CH₂)_m-(NR¹¹R¹¹R¹¹)⁺, -(CH₂)_m-(CHOR⁸)_m-NR⁷R⁷○]고;

각각의 g는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고;

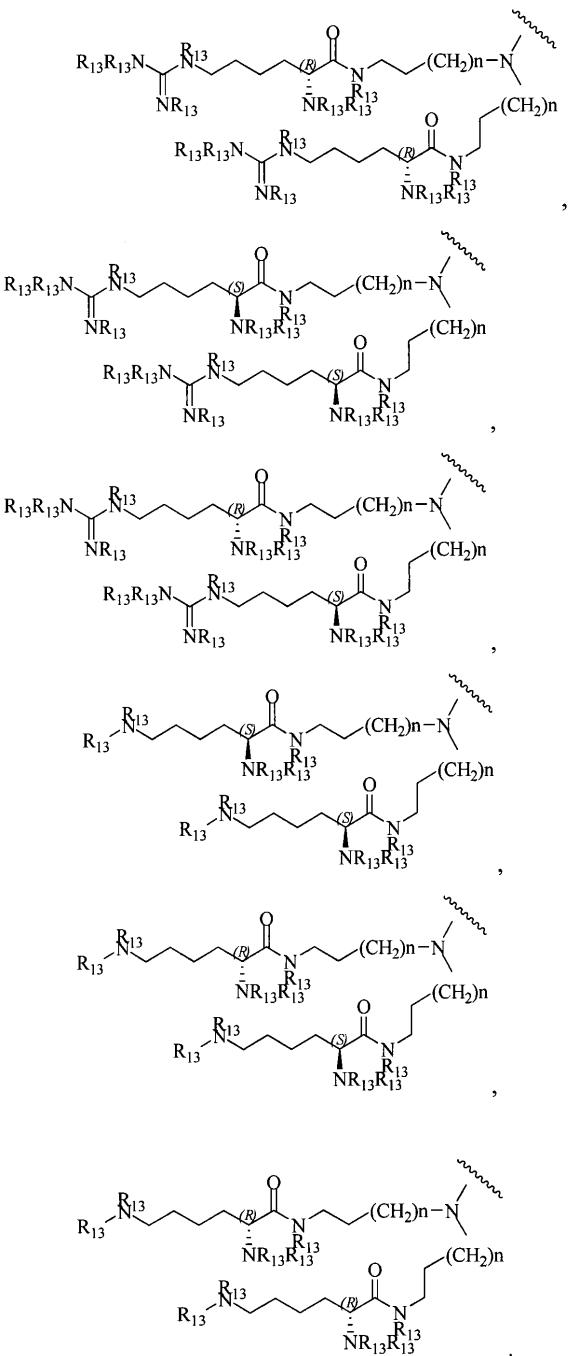
각각의 m은 독립적으로 1 내지 7의 정수이고;

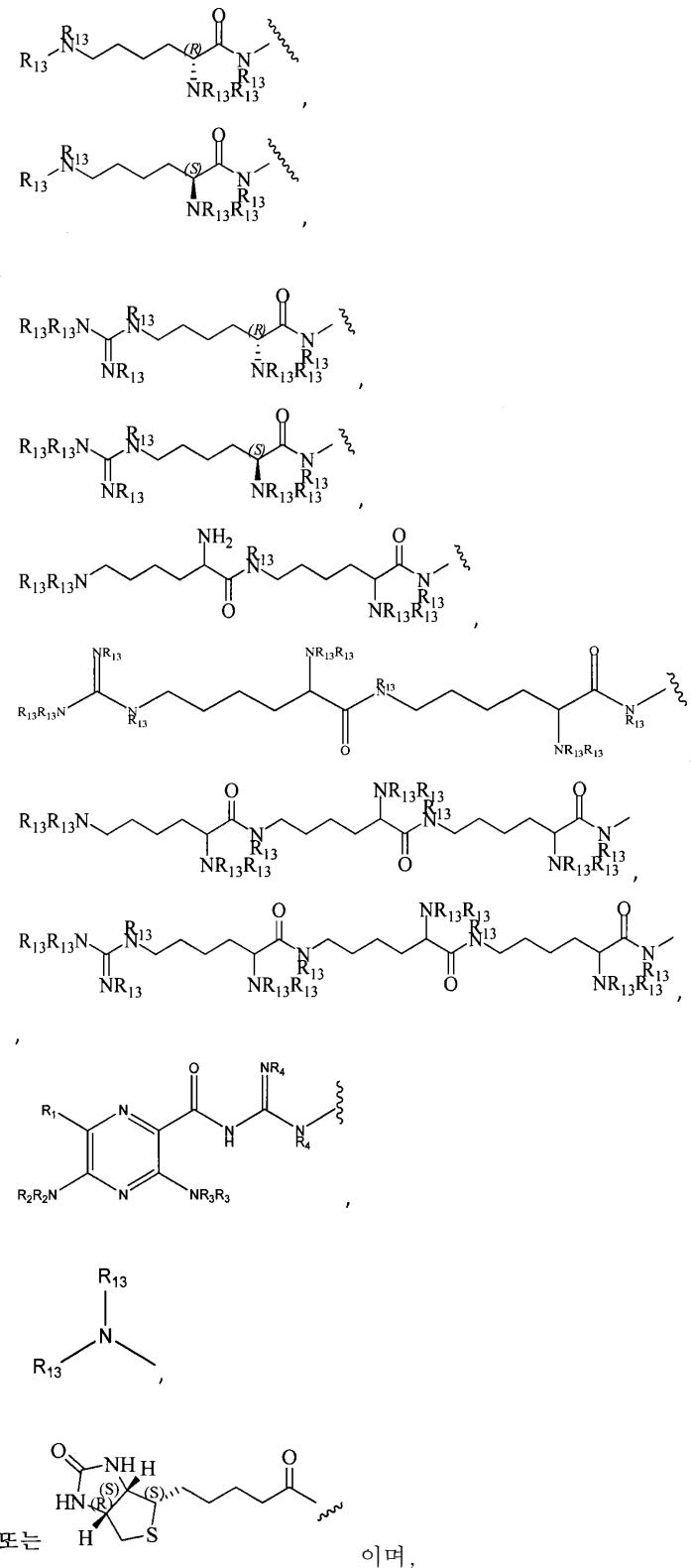
각각의 n은 독립적으로 0 내지 7의 정수이고;

각각의 -Het-는 독립적으로 $-N(R^7)-$, $-N(R^{10})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$; $-O-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-NR^7CO-$, $-CONR^7-$, $-N(R^{13})-$, $-SO_2NR^{13}-$, $-NR^{13}CO-$, 또는 $-CONR^{13}-\phi]$ 고;

각각의 링크는 독립적으로 $-O-$, $-(CH_2)_n-$, $-O(CH_2)_m-$, $-NR^{13}C(=O)-NR^{13}-$, $-NR^{13}C(=O)-(CH_2)_m-$, $-C(=O)NR^{13}-$, $(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_n-(Z)_g-(CH_2)_n-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^7-$, $-SO_2NR^{10}-$, 또는 $-Het-o-$ 로;

각각의 CAP은 독립적으로





단 임의의 $-CHOR^8-$ 또는 $-CH_2OR^8$ 기가 서로에 대해 1,2- 또는 1,3-에 위치하는 경우에, R^8 기는 임의로 함께 시클릭 일- 또는 이치환된 1,3-디옥산 또는 1,3-디옥솔란을 형성할 수 있다.

청구항 2

대상체의 점막 표면에 유효량의 제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 점막 표면으로부터 점액을 액화시키는 방법.

청구항 3

만성 기관지염을 치료하고/거나, 기관지확장증을 치료하고/거나, 낭성 섬유증을 치료하고/거나, 만성 폐쇄성 폐질환을 치료하고/거나, 천식을 치료하고/거나, 폐 섬유증을 치료하고/거나, 부비동염을 치료하고/거나, 질 건조증을 치료하고/거나, 안구 건조를 치료하고/거나, 안구 수화를 촉진하고/거나, 각막 수화를 촉진하고/거나, 점막 표면에서의 점액 청소를 촉진하고/거나, 쇼그伦병을 치료하고/거나, 원위 장 폐쇄 증후군을 치료하고/거나, 피부 건조를 치료하고/거나, 식도염을 치료하고/거나, 구강 건조를 치료하고/거나, 비강 탈수를 치료하고/거나, 인공호흡기-유도된 폐렴을 치료하고/거나, 천식을 치료하고/거나, 원발성 섬모 이상운동증을 치료하고/거나, 중이염을 치료하고/거나, 진단 목적으로 객담을 유도하고/거나, 시스틴축적증을 치료하고/거나, 기종을 치료하고/거나, 폐렴을 치료하고/거나, 변비를 치료하고/거나, 만성 계실염을 치료하고/거나, 비부비동염을 치료하는 방법이며,

이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 4

안구 분비물의 존재를 특징으로 하는 안질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 안구 분비물의 존재를 특징으로 하는 안질환을 치료하는 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 안질환이 안검염, 알레르기, 결막염, 각막 궤양, 트라코마, 선천성 단순 포진, 각막 찰과상, 외반, 안검 장애, 임균성 결막염, 포진성 각막염, 안염, 쇼그伦 증후군, 스티븐스-존슨 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 상태인 방법.

청구항 6

증가된 점액섬모 청소 및 점막 수화를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 삼투물질 및 제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 증가된 점액섬모 청소 및 점막 수화에 의해 호전되는 질환을 치료하는 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 질환이 만성 기관지염, 기관지확장증, 폐 섬유증, 낭성 섬유증, 천식, 부비동염, 질 건조증, 안구 건조, 쇼그伦병, 원위 장 폐쇄 증후군, 피부 건조, 식도염, 구강 건조 (구강건조증), 비강 탈수, 천식, 원발성 섬모 이상운동증, 중이염, 만성 폐쇄성 폐 질환, 기종, 폐렴, 계실염, 비부비동염 및 공기매개 감염으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 상태인 방법.

청구항 8

제6항에 있어서, 화합물이 삼투물질의 투여 전에 투여되는 것인 방법.

청구항 9

제6항에 있어서, 화합물이 삼투물질의 투여와 공동으로 투여되는 것인 방법.

청구항 10

제6항에 있어서, 화합물이 삼투물질의 투여 후에 투여되는 것인 방법.

청구항 11

제6항에 있어서, 삼투물질이 고장성 염수 또는 만니톨인 방법.

청구항 12

제6항에 있어서, 삼투물질이 호흡가능한 크기의 마이크로화된 입자로서 전달되는 염화나트륨인 방법.

청구항 13

제6항에 있어서, 유효량의 삼투물질 및 화학식 Ia-Id의 화합물이 제제를 비도 또는 폐 기도로 전달할 수 있는

장치를 사용하여 에어로졸화에 의해 투여되며, 여기서 에어로졸은 호흡가능한 크기인 방법.

청구항 14

(a) 제1항의 화합물 및 (b) 삼투 활성 화합물을 포함하는 조성물.

청구항 15

증가된 점액섬모 청소 및 점막 수화를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 삼투물질 및 제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 객담을 유도하는 방법.

청구항 16

증가된 점액섬모 청소 및 점막 수화를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 병원체에 의해 유발된 질환 또는 상태에 대한 예방적, 노출후 예방적, 방지적 또는 치유적 치료 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 병원체가 탄저병 또는 흑사병인 방법.

청구항 18

방사성핵종을 함유하는 호흡가능한 에어로졸에 의해 유발된 기도 및/또는 다른 신체 기관에 대한 결정적 건강 영향의 예방, 완화 및/또는 치료를 필요로 하는 인간에게 유효량의 제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서 방사성핵종을 함유하는 호흡가능한 에어로졸에 의해 유발된 기도 및/또는 다른 신체 기관에 대한 결정적 건강 영향을 예방, 완화 및/또는 치료하는 방법.

청구항 19

제1항의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 20

유효량의 제1항의 화합물 및 제2 치료제를 투여하는 것을 포함하는, 치료제의 점액 침투를 개선시키는 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 치료제가 삼투물질, 나트륨 채널 차단제, 분비촉진제, 기관지확장제, 항감염제, 항염증제 또는 유전자 담체인 방법.

청구항 22

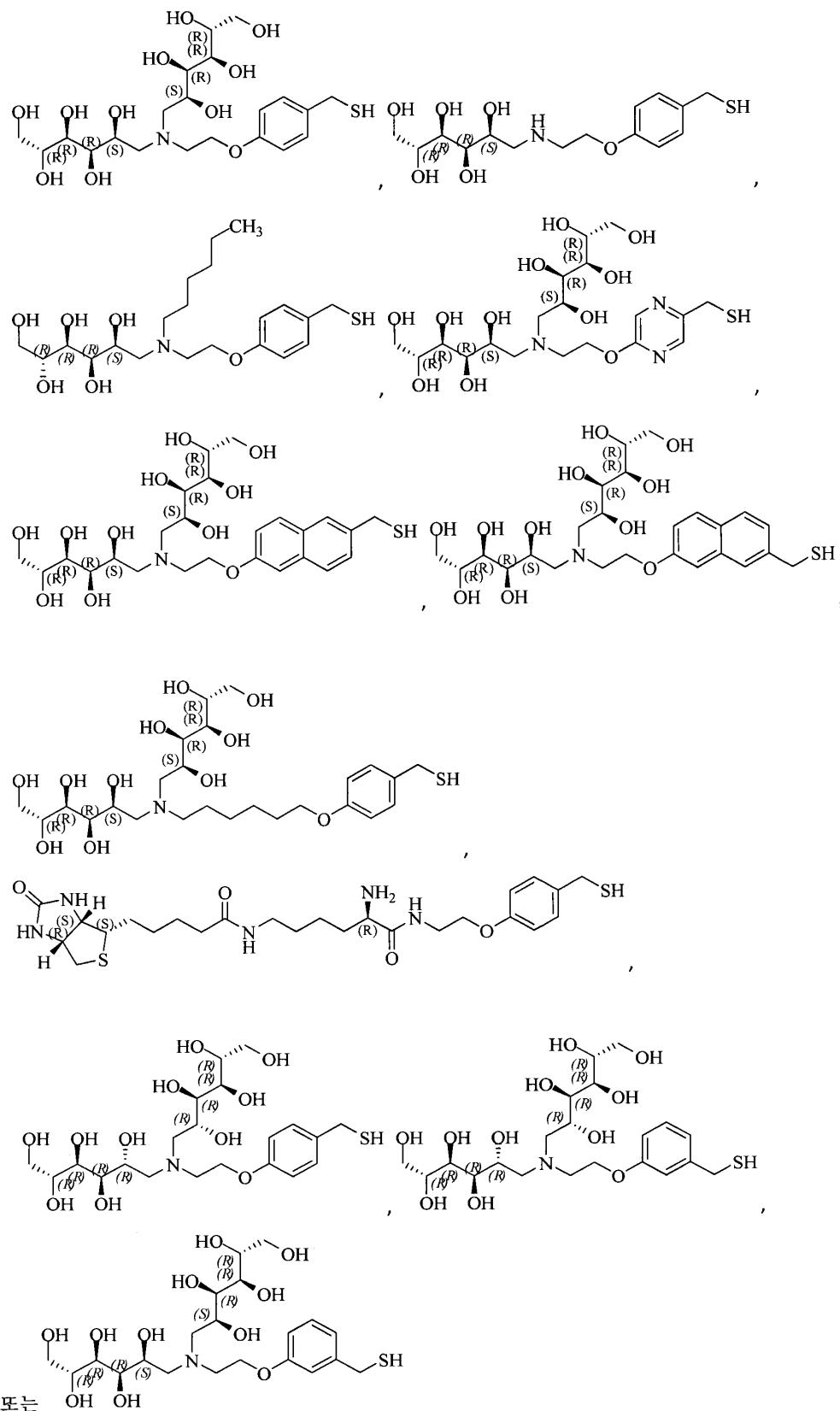
유효량의 제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 점막 염증을 감소시키는 방법.

청구항 23

유효량의 제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 점막 산소 자유 라디칼을 감소시키는 방법.

청구항 24

제1항에 있어서, 하기 화학식에 의해 나타내어지는 화합물.



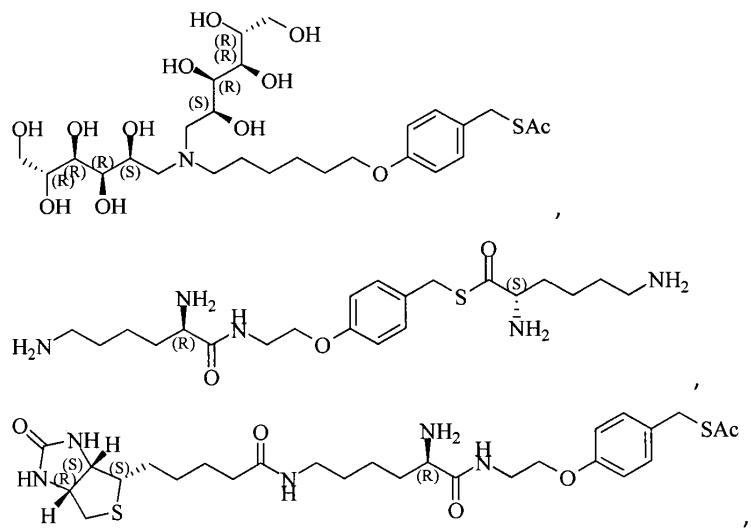
청구항 25

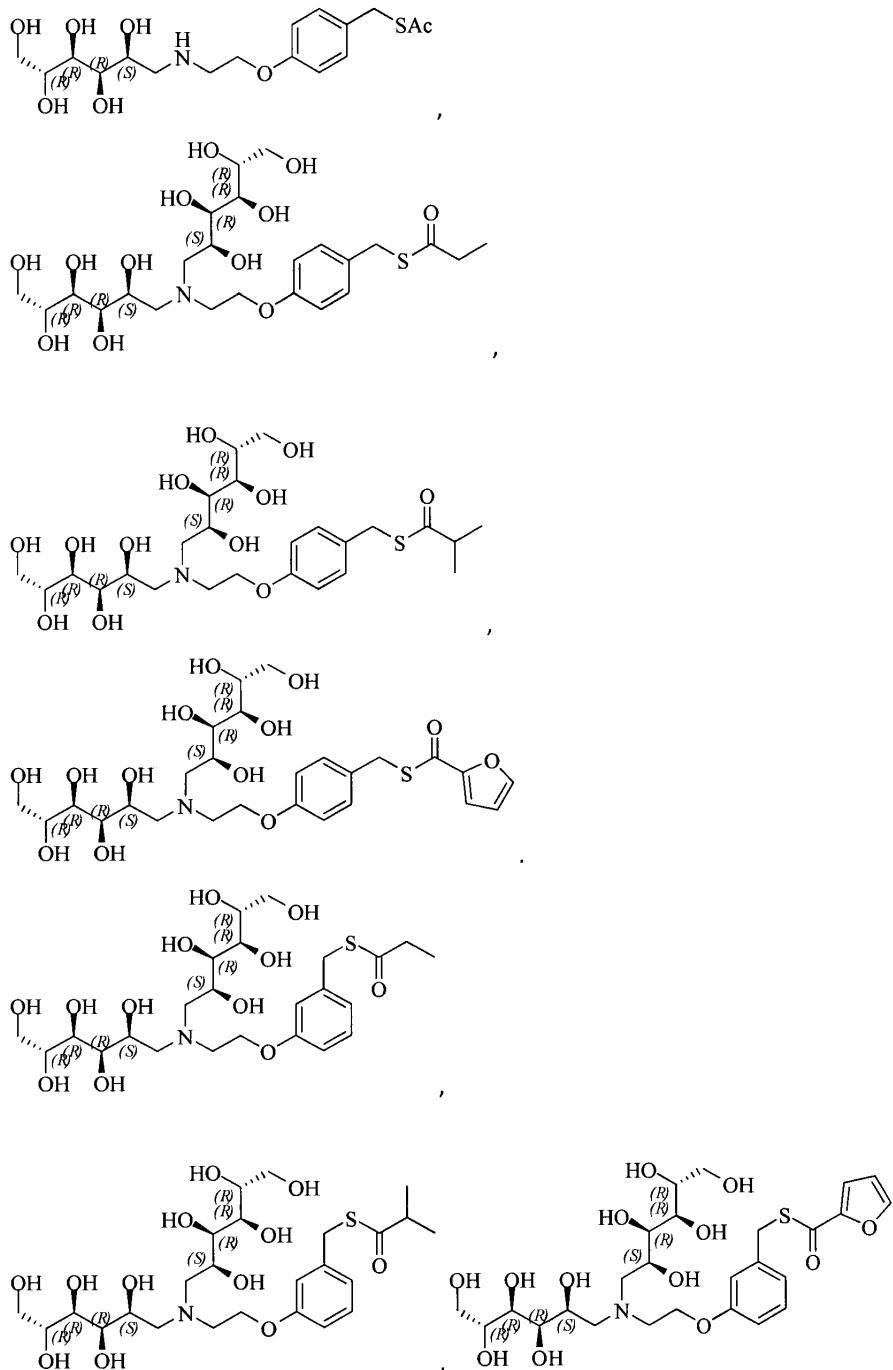
제1항에 있어서, 염산, 브로민화수소산, 황산, 인산, 질산, 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 숙신산, 말레산, 푸

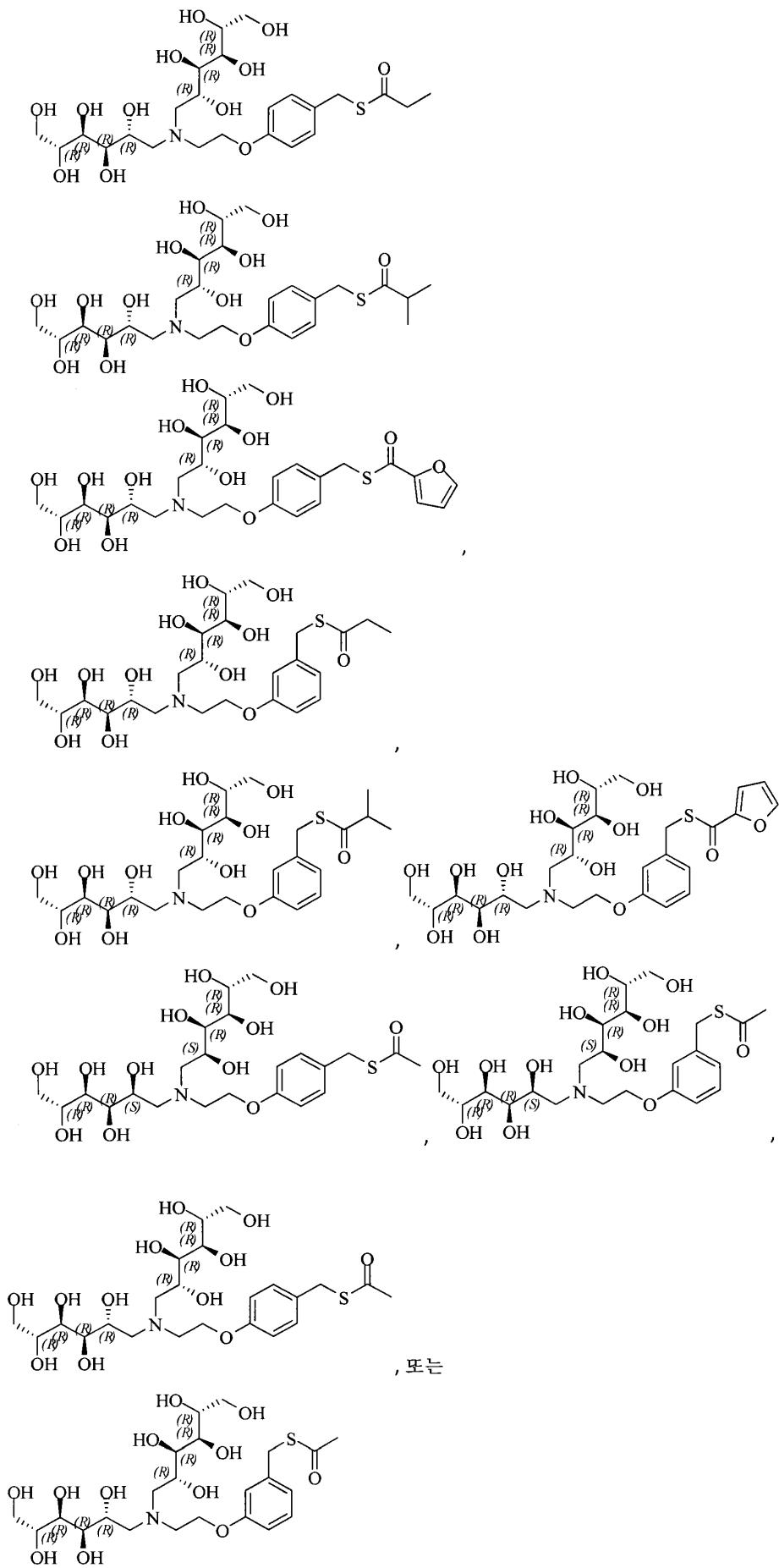
마르산, 글루콘산, 시트르산, 말산, 아스코르브산, 벤조산, 탄닌산, 팔미트산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌술폰산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 나프탈렌디술폰산, 폴리갈락투론산, 말론산, 술포살리실산, 글리콜산, 2-히드록시-3-나프토에이트, 파모에이트, 살리실산, 스테아르산, 프탈산, 만델산 및 락트산으로 이루어진 군으로부터 선택된 무기 산 또는 유기 산의 산 부가염인 화합물.

청구항 26

하기 화학식에 의해 나타내어지는 전구약물 화합물.







발명의 설명

기술 분야

- [0001] 계속 출원 정보
- [0002] 본 출원은 2015년 1월 30일에 출원되고 본원에 참조로 포함된 미국 가출원 일련 번호 62/109,999를 우선권 주장 한다.
- [0003] 발명의 분야
- [0004] 본 발명은 신규 모노티올 점액용해제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이들 본 발명의 점액용해제를 사용하는 다양한 치료 방법을 포함한다.

배경 기술

- [0005] 환경과 신체 사이의 계면에서의 점막 표면은 다수의 "선천성 방어", 즉 보호 메카니즘을 진화시켰다. 점액 수송 시스템은 흡입된 미립자/감염원에 대한 기도의 근본적 방어이다. 흡입된 입자는 점액 층에 포획되고, 후속적으로 점액 청소를 통해 폐 밖으로 추진된다. 점액 수송 시스템은 점액이 섬모 청소를 용이하게 하기 위해 잘 수화될 것을 요구한다. 충분한 점액 수화의 부재 하에서는, 점액이 과도하게 점성 및 부착성이 되어, 기도 점액 축적 및 감염을 유도할 수 있다.
- [0006] 전형적으로, 점막 표면 상의 액체 층의 양은 물 (및 양이온 반대이온)과 커플링된 음이온 (Cl^- 및/또는 HCO_3^-) 분비를 종종 반영하는 상피 액체 분비와, 물 및 반대 음이온 (Cl^- 및/또는 HCO_3^-)과 커플링된 Na^+ 흡수를 종종 반영하는 상피 액체 흡수 사이의 균형을 반영한다. 많은 점막 표면 질환은 (너무 적은) 분비와 (비교적 너무 많은) 흡수 사이의 불균형에 의해 생성되는 상기 점막 표면 상의 너무 적은 보호 액체에 의해 유발된다. 이들 점막 기능장애의 특징이 되는 결함있는 염 수송 과정은 점막 표면의 상피 층에 존재한다.
- [0007] 점액 수송 시스템에서의 이상은 낭성 섬유증 (CF) 및 만성 기관지염 (CB)을 포함하는 점액-폐쇄성 기도 질환의 복합체의 특징이 된다. 정상 점액 청소는 1) 기도 표면의 적절한 수화 및 2) 점액과 세포 표면 사이의 강한 부착성 및 응집성 상호작용의 부재를 요구한다. 수화는 섬모주위 및 점액 층에서의 뮤신의 농도에 의해 정의된다. 이온 수송 특성은 염 및 물 (즉 용매)의 양을 조절하고, 배상 세포 및 선은 기도 표면 상의 뮤신의 양을 제어한다. 낭성 섬유증 (CF), 담배 연기 노출과 연관된 만성 기관지염, 즉 COPD, 및 천식을 포함한 점액-폐쇄성 질환을 갖는 대상체는, 배상 세포 및 선상 증식증으로 인한 감소된 기도 수화 및 뮤신 과다분비의 결과로서, % 고체에 의해 정량화된 바와 같이 점액 농도의 증가를 나타낸다 (도 1 참조). 질환 중증도의 기능으로서 및 급성 악화에 있어서 둘 다, 상승된 뮤신 농도는, 상피 세포에 점착하고, 청소를 손상시키고, 염증 반응 및 기도 벽 손상을 촉발하고, 병원성 미생물에 대한 성장 배지로서의 역할을 하는 부착성 점액을 생성한다. 명백히, 기도로부터 이러한 비후된/부착된 점액의 청소를 증진시키는 것은 점액-폐쇄성 질환을 갖는 환자에게 이익이 될 가능성이 있다.
- [0008] 만성 기관지염의 가장 흔한 치사성 유전적 형태인 낭성 섬유증 (CF)을 비롯하여 만성 기관지염 (CB)은 신체가 폐로부터 정상적으로 점액을 청소하는데 실패하여 궁극적으로는 만성 기도 감염을 일으키는 것을 반영하는 질환이다. 정상 폐에서, 만성 폐내 기도 감염 (만성 기관지염)에 대한 1차 방어는 기관지 기도 표면으로부터 점액의 연속 청소에 의해 매개된다. 건강한 상태에서의 이 기능은 폐로부터 잠재적으로 유해한 독소 및 병원체를 효과적으로 제거한다. 최근의 데이터는 초기 문제, 즉 CB 및 CF 둘 다에서의 "기초적 결함"이 기도 표면으로부터의 점액 청소 실패라는 것을 나타낸다. 점액 청소 실패는 기도 표면 상의 액체 및 뮤신의 양 사이의 불균형을 반영한다. 이 "기도 표면 액체" (ASL)는 혈장과 유사한 비율로 주로 염 및 물로 구성된다 (즉, 등장성). 뮤신 거대분자는 잘-정의된 "점액 층"으로 조직화되며, 이는 정상적으로는 흡입된 박테리아를 포획하고 "섬모주위 액체" (PCL)로 칭해지는 묽은 저점도 용액을 휘젓는 섬모의 작용을 통해 폐 밖으로 수송된다. 질환 상태에서는, 기도 표면 상의 점액 및 ASL의 양에 불균형이 존재한다. 이는 ASL의 상대적 감소를 유발하여, 점액 농축, PCL의 유통 활성의 감소, 및 점액의 섬모 활동을 통한 구강으로의 청소 실패를 유도한다. 폐로부터의 점액의 기계적 청소의 감소는 기도 표면에 부착되는 점액의 만성 박테리아 콜로니화를 유도한다. 박테리아의 만성 체류, 점액-포획된 박테리아를 사멸시키는 국부 항미생물 물질의 만성적인 실패, 및 그에 따른 이 유형의 표면 감염에 대한 신체의 만성 염증 반응이 CB 및 CF 증후군을 유도한다.

[0009]

미국에서 현재 앓고있는 집단은 후천성 (주로 담배 연기 노출로 인한) 형태의 만성 기관지염을 갖는 12,000,000명의 환자 및 유전적 형태인 낭성 섬유증을 갖는 대략 30,000명의 환자이다. 대략 동일한 수의 두 집단이 유럽에 존재한다. 아시아에서는, CF가 거의 존재하지 않지만, CB의 발생률이 높으며, 나머지 국가들과 마찬가지로 증가하고 있다.

[0010]

현재 CB 및 CF를 유발하는 기초적 결함 수준에서 이들 질환을 특이적으로 치료하는 제품에 대한 많은 미충족 의료 필요가 존재한다. 만성 기관지염 및 낭성 섬유증의 현행 요법은 이들 질환의 증상 및/또는 후기 효과를 치료하는데 초점을 맞추고 있다. 따라서, 만성 기관지염의 경우에, β -효능제, 흡입용 스테로이드, 항콜린제, 및 경구 테오필린 및 포스포디에스테라제 억제제가 모두 개발 중에 있다. 그러나, 이들 약물 중 어떠한 것도 폐로부터의 점액 청소 실패라는 근본적 문제를 효과적으로 치료하지 못한다. 유사하게, 낭성 섬유증에서도, 동일한 범위의 약리학적 작용제가 사용된다. 이들 전략은 부착성 점액 덩어리에서 성장하는 박테리아를 사멸시키고자 헛되게 시도한 호중구에 의해 CF 폐에 침착된 DNA를 폐로부터 청소하도록 설계된 보다 최근의 전략 ("풀모자임"; 제넨테크)에 의해, 및 박테리아의 부착성 점액 플라크를 제거하기 위한 폐의 자체 사멸 메카니즘을 증대시키도록 설계된 흡입용 항생제 ("TOBI")의 사용을 통해 보완되어 왔다. 일반적인 신체의 원리는, 초기 병변이 치료되지 않는다면, 이 경우에 점액 체류/폐쇄, 박테리아 감염이 만성화되고, 항미생물 요법에 대해 점점 불응성이 된다. 따라서, CB 및 CF 폐 질환 둘 다에 대한 주요 미충족 치료적 필요는 기도 점액을 가동화하고 폐로부터 박테리아와 함께 그의 청소를 촉진하는 효과적인 수단이다.

[0011]

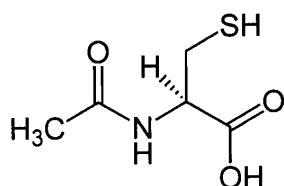
신체 내 및 신체 상의 다른 점막 표면은 그의 표면 상의 보호 표면 액체의 정상 생리상태에 있어서 미묘한 차이를 나타내지만, 질환의 병리생리상태는 공통의 주제, 즉 거의 없는 보호 표면 액체 및 손상된 점액 청소를 반영한다. 예를 들어, 구강건조증 (구강 건조)에서 구강은 이하 설하선 및 악하선이 액체를 분비하는데 실패하는 것으로 인해 액체가 고갈되어 있다. 유사하게, 견성 각결막염 (안구 건조)은 누선이 액체를 분비하는데 실패하거나 또는 과도한 증발성 유체 손실로부터 일어나는 불충분한 눈물 부피에 의해 유발된다. 비부비동염에서는, CB에서와 같이, 뮤신 분비, 상대 기도 표면 액체 고갈 및 점액 정체 사이의 불균형이 존재한다. 최종적으로, 위장관에서는, 말단 회장에서의 증가된 Na^+ (및 액체) 흡수와 조합된 근위 소장에서의 Cl^- (및 액체) 분비 실패가 원위 장 폐쇄 증후군 (DIOS)을 유도한다. 고령 환자에서 하행 결장에서의 과도한 Na^+ (및 부피) 흡수는 변비 및 계실염을 생성한다.

[0012]

급성 기관지염 및 만성 기관지염 둘 다의 높은 유병률은 이 질환 증후군이 미국에서 주요 건강 문제라는 것을 나타낸다. 점액 폐쇄성 질환의 병인에 있어서의 유의한 진전에도 불구하고, CF 및 COPD 둘 다의 약물요법은, 전형적으로 유지를 위한 흡입용 스테로이드 및 기관지확장제, 및 악화에 대한 항생제 및 고용량 스테로이드를 포함한 요법의 오래된 배열을 특징으로 하여왔다. 명백히, 필요한 것은 CB/CF를 갖는 환자의 폐로부터 점액의 청소를 회복시키는데 보다 효과적인 약물이다. 이들 새로운 요법의 가치는 CF 및 CB 집단 둘 다에 대한 삶의 질 및 지속기간에 있어서의 개선에 반영될 것이다.

[0013]

점액 청소를 증가시키기 위한 하나의 접근법은 중합체 점액 구조의 파괴를 통해 뮤신의 수송성을 증진시키는 것이다. 뮤신 단백질은 공유 (디슬피드) 및 비-공유 결합의 형성을 통해 고분자량 중합체로 조직화된다. 환원제에 의한 공유 결합의 파괴는 시험관내에서 점액의 점탄성 특성을 감소시키기 위한 널리-학립된 방법이며, 점액 부착력을 최소화하고 생체내 청소를 개선시키는 것으로 예측된다. 환원제는 시험관내에서 점액 점도를 감소시키는 것으로 널리 공지되어 있으며 통상적으로 객담 샘플을 처리하기 위한 보조제로서 사용된다 (Hirsch, S.R., Zastrow, J.E., and Kory, R.C. Sputum liquefying agents: a comparative in vitro evaluation. J.Lab.Clin.Med. 1969. 74:346-353). 환원제의 예는 N-아세틸 시스테인, N-아이스텔린, 카르보시스테인, 시스테아민, 글루타티온 및 티오로데신 함유 단백질을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 단백질 디-슬피드 결합을 환원시킬 수 있는 슬피드 함유 분자를 포함한다.



NAC

[0014]

[0015] N-아세틸 시스테인 (NAC)은 점성 또는 비후된 기도 점액을 물어지게 하기 위해 흉부 물리요법과 함께 사용하기 위한 것으로 승인되어 있다. CF 및 COPD에서 경구 또는 흡입용 NAC의 효과를 평가하는 임상 연구는 점액의 레올로지 특성의 개선 및 폐 기능의 개선과 폐 악화의 감소를 향한 경향을 보고한 바 있다 (Duijvestijn YCM and Brand PLP.; Systematic review of N-acetylcysteine in cystic fibrosis. Acta Paediatr 88: 38-41. 1999). 그러나, 우세한 임상 데이터는 NAC가 경구로 또는 흡입 에어로졸로서 투여되는 경우에 기껏해야 기도 점액 폐쇄를 치료하는데 미미하게 효과적인 치료제인 것으로 시사한다. NAC의 사용에 대한 기준 임상 문헌의 최근 코크런 검토는 CF에 대한 NAC의 효능을 지지하는 어떠한 증거도 찾아내지 못했다 (Nash EF, Stephenson A, Ratjen F, Tullis E.; Nebulized and oral thiol derivatives for pulmonary disease in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2009; 21(1):CD007168.).

[0016] 국소 폐 치료제로서의 NAC는 뮤신 디슬피드 결합의 환원에 최적이 아니다. 구체적으로, NAC는 효과적인 폐 약물의 기초적 특성을 지니지 않는데, NAC는 (1) 기도 표면 환경 (예를 들어 CF pH 6.5 - 7.2)에서 비교적 비효율적인 환원제이고; (2) 기도 표면으로부터 신속하게 대사 및 청소되기 때문이다 (Jayaraman S, Song Y, Vetrivel L, Shankar L, Verkman AS. Noninvasive in vivo fluorescence measurement of airway-surface liquid depth, salt concentration, and pH. J Clin Invest. 2001;107(3):317-24). 예를 들어, 기도 표면의 pH 환경 (CF 및 COPD 기도에서 pH 6.0 내지 7.2의 범위로 측정됨)에서, NAC는 단지 부분적으로만 음으로 하전된 티올레이트로서 그의 반응성 상태로 존재한다 (Jayaraman S, Song Y, Vetrivel L, Shankar L, Verkman AS. Noninvasive in vivo fluorescence measurement of airway-surface liquid depth, salt concentration, and pH. J Clin Invest. 2001;107(3):317-24) (도 3). 게다가, 동물 연구에서, 흡입에 의해 투여된 ¹⁴C-표지된 NAC는 대략 20분의 반감기 (공개되지 않은 관찰)로 폐로부터의 신속한 제거를 나타낸다. 생리적 기도 pH에서의 NAC의 비교적 낮은 환원 활성 및 폐 표면 상에서의 NAC의 짧은 반감기는 점액 폐쇄성 질환에서의 효과적인 점액 환원에 대한 강한 임상 증거의 결여를 설명해준다.

[0017] 추가적으로, NAC는 가장 통상적으로는 농축된 흡입 용액 (뮤코미스트(Mucomyst)®는 20% 또는 1.27M 용액임)으로서 투여된다. 그러나, 농축된 NAC 용액의 투여는 NAC의 내약성이 영향을 주는데, 그것은 (1) 불쾌한 황 맛/냄새; 및 (2) 구금 의약 예컨대 기관지확장제의 공-투여를 요구할 수 있는, 자극 및 기관지수축을 포함한 폐 부작용을 악화시키기 때문이다. 뮤코미스트가 1963년에 FDA에 의해 승인되었지만, 흡입 에어로졸로서 투여되는 어떠한 다른 환원제도 점액-폐쇄성 질환을 치료하는데 현재 이용가능하지 않다. 필요한 것은 손상된 점액 청소를 특징으로 하는 질환의 치료를 위한 효과적이고 안전하며 내약성이 우수한 환원제이다.

발명의 내용

[0018] 본 발명의 하나의 목적은 과도한 점액 또는 점탄성, 응집성 또는 부착성 특성이 증가된 점액을 갖는 환자에서 점액의 액화를 증가시키는 방법에 관한 것이다. 방법은 비정상적 또는 과도한 점액을 갖는 환자의 점액을 디티올 기 함유 점액용해 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시켜 뮤신 디슬피드 결합의 환원을 통해 점액 점탄성을 감소시키는 단계를 포함한다.

[0019] 본 발명의 목적은 N-아세틸시스테인 (NAC)과 비교하여 보다 효과적이고/거나 점막 표면으로부터 보다 덜 신속하게 흡수되고/거나 내약성이 보다 우수한 점액용해 화합물을 제공하는 것이다.

[0020] 본 발명의 또 다른 목적은 기도 표면의 생리적 환경에서 보다 활성인 화합물을 제공하는 것이다.

[0021] 본 발명의 또 다른 목적은 N-아세틸시스테인과 같은 화합물과 비교하여 보다 강력하고/거나 보다 덜 신속하게 흡수되는 화합물을 제공하는 것이다.

[0022] 따라서, 이러한 화합물은 NAC와 비교하여 점막 표면 상에서의 장기간의 약동학적 반감기를 제공할 것이다.

[0023] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 기재된 화합물의 약리학적 특성을 이용하는 치료 방법을 제공하는 것이다.

[0024] 특히, 본 발명의 목적은 점막 표면으로부터 점액 청소를 촉진하는데 의존하는 치료 방법을 제공하는 것이다.

[0025] 본 발명의 목적은 공지된 화합물과 비교하여 보다 강력하고/거나 점막 표면으로부터 보다 덜 신속하게 흡수되고/거나 보다 덜 가역적인 화합물을 제공하는 것이다.

[0026] 따라서, 화합물은 공지된 화합물과 비교하여 점막 표면 상에서의 장기간의 약동학적 반감기를 제공할 것이다.

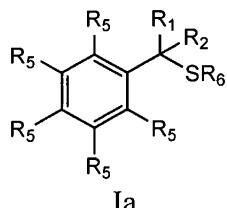
[0027] (1) 본 발명의 또 다른 목적은 공지된 화합물과 비교하여 점막 표면, 특히 기도 표면으로부터 보다 덜 신속하게

흡수되는 화합물을 제공하는 것이고; (2) 본 발명의 또 다른 목적은 NAC와 같은 화합물과 비교하여 보다 강력하고/거나 보다 덜 신속하게 흡수되고/거나 보다 적은 가역성을 나타내는 화합물을 제공하는 것이다. 따라서, 이러한 화합물은 이전 화합물과 비교하여 점막 표면 상에서의 장기간의 약동학적 반감기를 제공할 것이다.

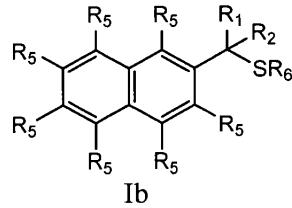
[0028] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 기재된 화합물의 약리학적 특성을 이용하는 치료 방법을 제공하는 것이다.

[0029] 특히, 본 발명의 목적은 점막 표면의 재수화에 의존하는 치료 방법을 제공하는 것이다.

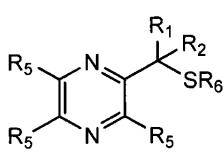
[0030] 본 발명의 목적은 구조 Ia-Id를 포함하는 화학식 I의 화합물에 의해 나타내어지는 디티올의 부류 및 그의 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 디형체, 유사다형체 및 제약상 허용되는 염에 의해 달성될 수 있다.



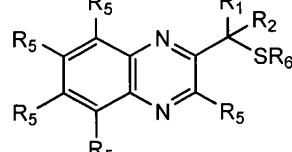
Ia



Ib



Ic



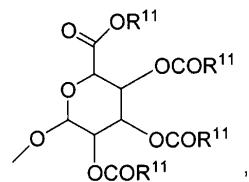
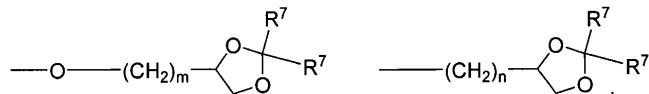
Id

[0031]

[0032] 여기서

[0033] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 저급 알킬, 할로겐, 트리플루오로메틸, 히드록실-저급 알킬, 페닐, (페닐)-저급 알킬, (할로페닐)-저급 알킬, ((저급-알킬 페닐)-저급-알킬, ((저급-알콕시)페닐)-저급-알킬, (나프틸)-저급-알킬, 또는 (파리딜)-저급-알킬이고;

[0034] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 할로겐, 트리플루오로메틸, 저급 알킬, 비치환 또는 치환된 페닐, 저급 알킬-티오, 페닐-저급 알킬-티오, 저급 알킬-술포닐, 또는 페닐-저급 알킬-술포닐, OH, $-(CH_2)_m-OR^8$, $-O-(CH_2)_m-OR^8$, $-(CH_2)_n-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-NR^7R^7$, $-(CH_2)_n-NR^{10}R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^7$, $-O-(CH_2)_m-NR^{10}R^{10}$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-(Z)_g-R^7$, $-O-(CH_2)_m-(Z)_g-R^7$, $-(CH_2)_n-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$, $-O-(CH_2)_m-CO_2R^7$, $-OSO_3H$, $-O-$ 글루쿠로니드, $-O-$ 글루코스,



[0035]

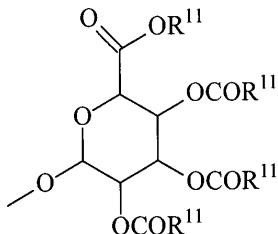
[0036] -링크-(CH₂)_m-CAP, -링크-(CH₂)_n(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CAP, -링크-(CH₂CH₂O)_m-CH₂-CAP, -링크-(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂-CAP, -링크-(CH₂)_m-(Z)_g-CAP, -링크-(CH₂)_n(Z)_g-(CH₂)_m-CAP, -링크-(CH₂)_n-NR¹³-CH₂(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CAP, -링크-(CH₂)_n(CHOR⁸)_mCH₂-NR¹³-(Z)_g-CAP, -링크-(CH₂)_nNR¹³-(CH₂)_m(CHOR⁸)_nCH₂NR¹³-(Z)_g-CAP, -링크-(CH₂)_m-(Z)_g-(CH₂)_m-CAP, -링크-Z_g-(CH₂)_m-Het-(CH₂)_m-CAP이며,

[0037] 단 적어도 1개의 R⁵기는 적어도 1개의 염기성 질소를 함유하고;

[0038] 각각의 R⁶은 독립적으로 수소, -C(=O)-R⁷, 또는 자연 아미노산 배위의 아미노 아실이고;

[0039] 각각의 R⁷은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 페닐, 치환된 페닐, 저급 알킬 페닐, -CH₂(CHOR⁸)_m-CH₂OR⁸, 2-푸릴 또는 3-푸릴이고;

[0040] 각각의 R⁸은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 저급 알킬 페닐, -C(=O)-R¹¹, 글루쿠로니드, 2-테트라하이드로파라닐, 또는



[0041] 이고;

[0042] 각각의 R⁹는 독립적으로 -CO₂R⁷, -CON(R⁷)₂, -SO₂CH₃, -C(=O)R⁷, -CO₂R¹³, -CON(R¹³)₂, -SO₂CH₂R¹³, 또는 -C(=O)R¹³o]고;

[0043] 각각의 R¹⁰은 독립적으로 -H, -SO₂CH₃, -CO₂R⁷, -C(=O)NR⁷R⁹, -C(=O)R⁷, 또는 -CH₂-(CHOH)_n-CH₂OH o]고;

[0044] 각각의 Z는 독립적으로 -(CHOH)-, -C(=O)-, -(CHNR⁷R¹⁰)-, -(C=NR¹⁰)-, -NR¹⁰-, -(CH₂)_n-,-(CHNR¹³R¹³)-, -(C=NR¹³)-, 또는 -NR¹³, -CO₂H o]고;

[0045] 각각의 R¹¹은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 페닐 저급 알킬 또는 치환된 페닐 저급 알킬이고;

[0046] 각각의 R¹²는 독립적으로 -SO₂CH₃, -CO₂R⁷, -C(=O)-NR⁷R⁹, -C(=O)-R⁷, -CH₂(CHOH)_n-CH₂OH, -CO₂R¹³, -C(=O)-NR¹³R¹³, 또는 -C(=O)R¹³o]고;

[0047] 각각의 R¹³은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 페닐, 치환된 페닐 또는 -CH₂(CHOR⁸)_m-CH₂OR⁸, -SO₂CH₃, -CO₂R⁷, -C(=O)NR⁷R⁹, -C(=O)-R⁷, -CH₂-(CHOH)_n-CH₂OH, -(CH₂)_m-NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_m-NR⁷R⁷, -(CH₂)_m-NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_m-(NR¹¹R¹¹R¹¹)⁺, -(CH₂)_m-(CHOR⁸)_m-(CH₂)_mNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_m-(CHOR⁸)_m-(CH₂)_mNR⁷R¹⁰, -(CH₂)_m-NR¹⁰R¹⁰, -(CH₂)_m-(CHOR⁸)_m-(CH₂)_m-(NR¹¹R¹¹R¹¹)⁺, -(CH₂)_m-(CHOR⁸)_m-(CH₂)_mNR⁷R⁷o]고;

[0048] 각각의 g는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고;

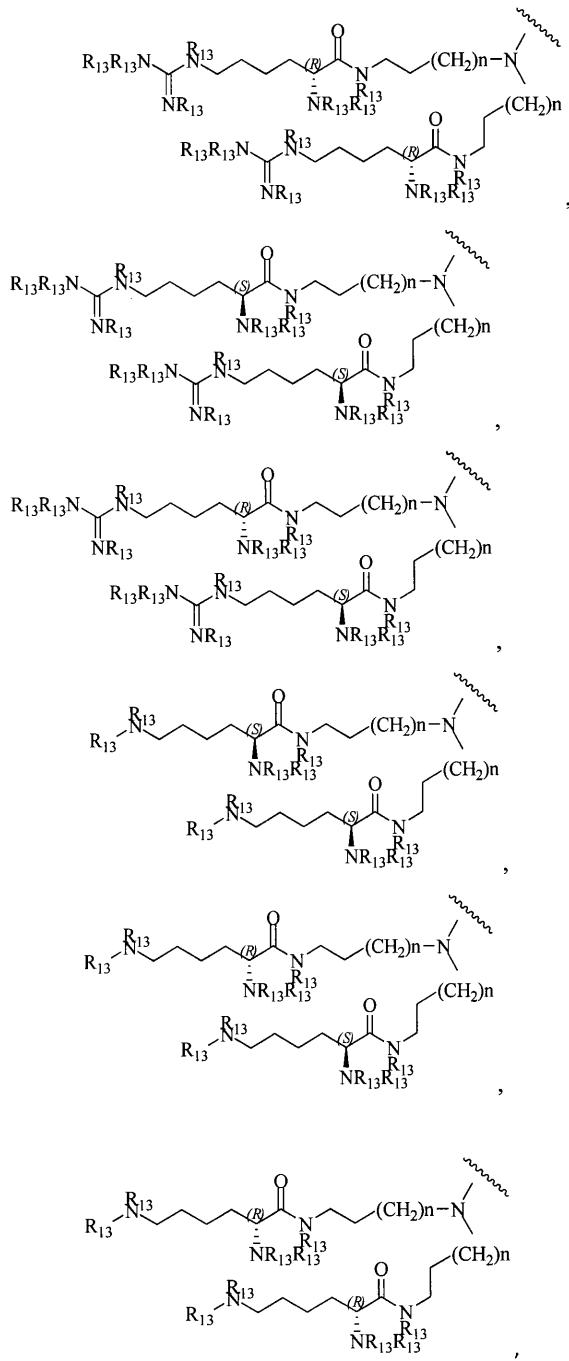
[0049] 각각의 m은 독립적으로 1 내지 7의 정수이고;

[0050] 각각의 n은 독립적으로 0 내지 7의 정수이고;

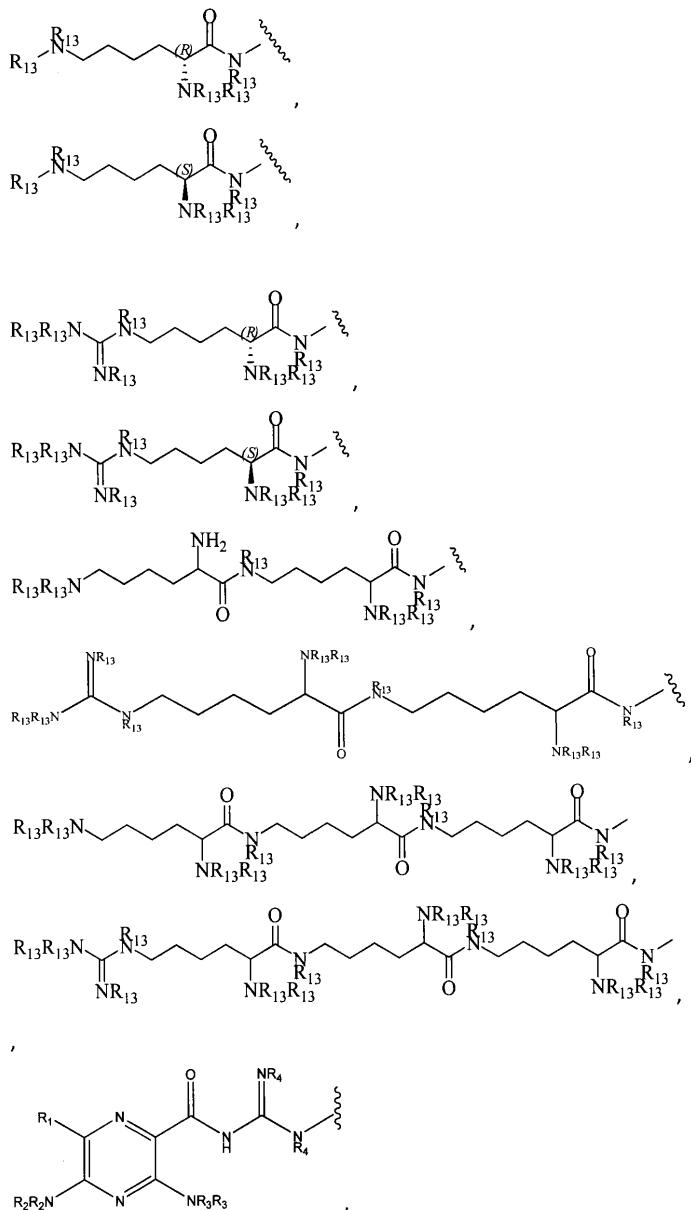
[0051] 각각의 -Het-는 독립적으로 $-N(R^7)-$, $-N(R^{10})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$; $-O-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-NR^7CO-$, $-CONR^7-$, $-N(R^{13})-$, $-SO_2NR^{13}-$, $-NR^{13}CO-$, 또는 $-CONR^{13}-\phi$]고;

[0052] 각각의 링크는 독립적으로 $-O-$, $-(CH_2)_n-$, $-O(CH_2)_m-$, $-NR^{13}C(=O)-NR^{13}-$, $-NR^{13}C(=O)-(CH_2)_m-$, $-C(=O)NR^{13}-$, $(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_n-(Z)-(CH_2)_n-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^7-$, $-SO_2NR^{10}-$, 또는 $-Het-\phi$]고;

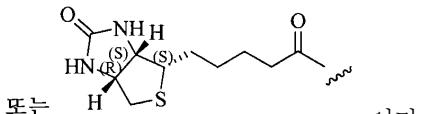
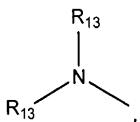
[0053] 각각의 CAP은 독립적으로



[0054]



[0055]



[0056]

단 임의의 $-\text{CHOR}^8-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ 기가 서로에 대해 1,2- 또는 1,3-에 위치하는 경우에, R^8 기는 임의로 함께 시클릭 일- 또는 이치환된 1,3-디옥산 또는 1,3-디옥솔란을 형성할 수 있다.

[0058]

본 발명은 또한 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0059]

본 발명은 또한 점막 방어의 회복을 필요로 하는 대상체에서 점액을 유효량의 본원에 기재된 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 점막 방어를 회복시키는 방법을 제공한다.

[0060]

본 발명은 또한 대상체의 점막 표면에 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 점액 점탄성

을 감소시키는 방법을 제공한다.

- [0061] 본 발명은 또한 대상체의 점막 표면에 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 점막 표면 상의 점액 점탄성을 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0062] 본 발명은 또한 대상체의 점막 표면에 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 점막 표면 상의 자유 라디칼을 스캐빈징하는 방법을 제공한다.
- [0063] 본 발명은 또한 대상체의 점막 표면에 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 점막 표면 상의 염증을 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0064] 본 발명은 또한 대상체의 점막 표면에 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 점막 표면 상의 산화 자유 라디칼을 켄칭하는 방법을 제공한다.
- [0065] 본 발명은 또한 대상체의 점막 표면에 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 점막 표면 상의 염증 세포를 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0066] 본 발명은 또한 점액 폐쇄성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 점액을 유효량의 본원에 기재된 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 점액 폐쇄성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0067] 본 발명은 또한 점액 부착의 치료를 필요로 하는 대상체에서 점액을 유효량의 본원에 기재된 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 점액 부착을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0068] 본 발명은 또한 폐 섬유증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 폐 섬유증을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0069] 본 발명은 또한 만성 기관지염의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 만성 기관지염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0070] 본 발명은 또한 낭성 섬유증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 낭성 섬유증을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0071] 본 발명은 또한 낭성 섬유증 악화의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 낭성 섬유증 악화를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0072] 본 발명은 또한 폐 섬유증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 폐 섬유증을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0073] 본 발명은 또한 기관지화장증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 기관지화장증을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0074] 본 발명은 또한 만성 폐쇄성 폐 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 만성 폐쇄성 폐 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0075] 본 발명은 또한 만성 폐쇄성 폐 질환 악화의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 만성 폐쇄성 폐 질환 악화를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0076] 본 발명은 또한 천식의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 천식을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0077] 본 발명은 또한 천식 악화의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 천식 악화를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0078] 본 발명은 또한 식도염의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 식도염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0079] 본 발명은 또한 대상체에게 본원에 기재된 유효 화합물을 인공호흡기에 의해 투여하는 것을 포함하는, 인공호흡기-유도된 폐렴을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0080] 본 발명은 또한 원발성 섬모 이상운동증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 원발성 섬모 이상운동증을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0081] 본 발명은 또한 기종의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하

는, 기종을 치료하는 방법을 제공한다.

[0082] 본 발명은 또한 폐렴의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 폐렴을 치료하는 방법을 제공한다.

[0083] 본 발명은 또한 비부비동염의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 비부비동염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0084] 본 발명은 또한 비강 탈수의 치료를 필요로 하는 대상체의 비도에 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 비강 탈수를 치료하는 방법을 제공한다.

[0085] 구체적 실시양태에서, 비강 탈수는 대상체에게 건조 산소를 투여하는 것에 의해 일어난다.

[0086] 본 발명은 또한 부비동염의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 부비동염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0087] 본 발명은 또한 변비의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 변비를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법의 한 실시양태에서, 화합물은 경구로 또는 좌제 또는 관장제를 통해 투여된다.

[0088] 본 발명은 또한 원위 장 폐쇄 증후군의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 원위 장 폐쇄 증후군을 치료하는 방법을 제공한다.

[0089] 본 발명은 또한 만성 계실염의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 만성 계실염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0090] 본 발명은 또한 진단 목적으로 객담의 유도를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 진단 목적으로 객담을 유도하는 방법을 제공한다.

[0091] 본 발명은 또한 흡입된 병원체의 처리를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 흡입된 병원체를 처리하는 방법을 제공한다.

[0092] 본 발명은 또한 흡입된 자극제의 처리를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 흡입된 자극제를 처리하는 방법을 제공한다.

[0093] 본 발명은 또한 흡입된 입자의 처리를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 흡입된 입자를 처리하는 방법을 제공한다.

[0094] 구체적 실시양태에서, 흡입된 입자는 분진, 과편 또는 방사성 물질을 포함한 불용성 입자이다.

[0095] 본 발명의 목적은 또한 탄저병의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 삼투물질을 투여하는 것을 포함하는, 탄저병을 치료하는 방법에 의해 달성될 수 있다.

[0096] 본 발명의 목적은 또한 병원체, 특히 생물테러에 사용될 수 있는 병원체에 의해 유발된 질환 또는 상태에 대한 예방적, 노출후 예방적, 방지적 또는 치유적 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 병원체, 특히 생물테러에 사용될 수 있는 병원체에 의해 유발된 질환 또는 상태에 대한 예방적, 노출후 예방적, 방지적 또는 치유적 치료 방법에 의해 달성될 수 있다.

[0097] 추가로 본 발명의 목적은 NAC와 같은 화합물과 비교하여 보다 강력하고/거나, 보다 특이적이고/거나, 점막 표면으로부터 보다 덜 신속하게 흡수되는 화학식 I의 점액용해제와 함께 삼투물질의 사용을 포함하는 치료를 제공하는 것이다.

[0098] 본 발명의 또 다른 측면은 삼투성 증진제와 함께 투여되는 경우에 NAC와 같은 화합물과 비교하여 보다 강력하고/거나 보다 덜 신속하게 흡수되고/거나 보다 적은 가역성을 나타내는 화학식 I의 점액용해제를 사용하는 치료를 제공하는 것이다. 따라서, 이러한 점액용해제는 삼투물질과 함께 사용되는 경우에 화합물이 단독으로 사용되는 경우와 비교하여 점막 표면 상에서의 증가된 약역학적 효과를 제공할 것이다.

[0099] 본 발명의 또 다른 목적은 NAC보다 점막 표면, 특히 기도 표면으로부터 덜 신속하게 흡수되는 화학식 I의 점액용해제 및 삼투물질을 함께 사용하는 치료를 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 목적은 화학식 I의 점액용해제 및 삼투물질을 함유하는 조성물을 제공하는 것이다.

[0100] 본 발명의 목적은 증가된 점액섬모 청소 및/또는 점막 수화를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 정의된

바와 같은 화학식 I의 화합물 및 삼투물질을 투여하는 것을 포함하는, 증가된 점액 청소 및 점막 수화에 의해 호전되는 질환을 치료하는 방법에 의해 달성될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0101]

- 도 1. CF/COPD의 발병 절차에서의 점액 탈수의 역할.
- 도 2. NAC에 비해 화합물 76의 증진된 뮤신 환원 능력.
- 도 3. 환원 활성의 손실이 없는 화합물 76의 변형.
- 도 4. 관련 기술분야에 공지된 화합물에 비한 환원 활성.
- 도 5. 화합물 76 치환의 이점.
- 도 6. 세포 투과 및 염증유발 효과를 평가하기 위한 통합된 검정.
- 도 7. 화합물 86의 전구약물.
- 도 8. COPD 객담에서의 화합물 85의 대사 활성화.
- 도 9. 1차 인간 기관지 상피 (HBE) 배양물 상에서의 점액 환원.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0102]

본원에 사용된 하기 용어는 나타낸 바와 같이 정의된다.

[0103]

"본 발명의 화합물"은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염을 의미한다.

[0104]

"화학식 I의 화합물"은 본원에서 화학식 I로 지정된 구조 화학식을 갖는 화합물을 의미한다. 화학식 I의 화합물은 용매화물 및 수화물 (즉, 화학식 I의 화합물과 용매와의 부가물)을 포함한다. 화학식 I의 화합물이 1개 이상의 키랄 중심을 포함하는 상기 실시양태에서, 상기 어구는 광학 이성질체 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 기하 이성질체 (시스-/트랜스-이성질현상)를 포함한 각각의 개별 입체이성질체 및 입체이성질체의 혼합물을 포괄하는 것으로 의도된다. 추가로, 화학식 I의 화합물은 또한 도시된 화학식(들)의 호변이성질체를 포함한다.

[0105]

상세한 설명 및 실시예 전반에 걸쳐, 화합물은 가능한 경우에, 캠브리지소프트 코포레이션/퍼킨엘머에서 판매되는 화합물을 명명하기 위한 켐드로우 울트라 11.0 소프트웨어 프로그램의 사용을 포함한 표준 IUPAC 명명 원리를 사용하여 명명된다.

[0106]

탄소 원자가 원자가 4를 생성하기 위해 도시된 부착 가변기의 충분한 수를 갖지 않는 일부 화학 구조 표현에서, 원자가 4를 제공하기 위해 필요한 나머지 탄소 치환기는 수소인 것으로 가정되어야 한다. 유사하게는, 결합이 말단 기를 특정하지 않으면서 도시되어 있는 일부 화학 구조에서, 이러한 결합은 관련 기술분야에서 통상적인 바와 같이 메틸 (Me , $-\text{CH}_3$) 기를 나타낸다.

[0107]

본 발명은 화학식 I의 화합물이 보다 강력하고/거나, 점막 표면, 특히 기도 표면에서 보다 덜 신속하게 흡수되고 보다 높은 농도를 달성하고 보다 높은 체류 시간을 갖고/거나, NAC 및 DTT와 비교하여 내약성이 보다 우수하다는 발견에 기초한다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 NAC와 비교하여 점막 표면에 대해 보다 큰 활성을 갖고/거나 보다 적은 세포 독성을 생성한다.

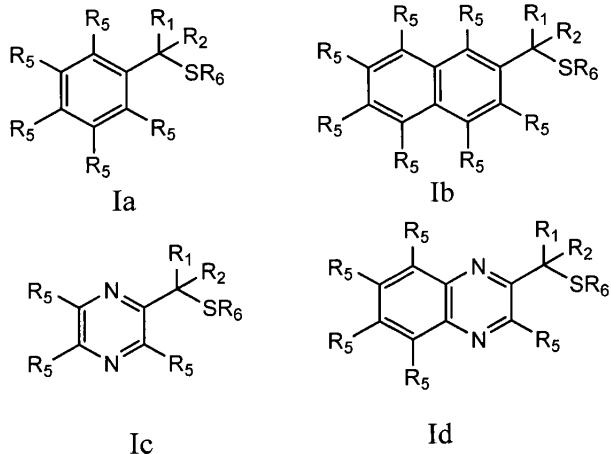
[0108]

본 발명은 화학식 I의 화합물이 NAC와 같은 화합물과 비교하여 보다 강력하고/거나, 점막 표면, 특히 기도 표면으로부터 보다 덜 신속하게 흡수되고/거나 상호작용으로부터 보다 덜 가역적이라는 발견에 기초한다.

[0109]

따라서, 화학식 I의 화합물은 이를 화합물과 비교하여 점막 표면 상에서의 보다 긴 반감기를 갖는다.

[0110] 구조 Ia-Id를 포함하는 화학식 I에 의해 나타내어지는 화합물에서:

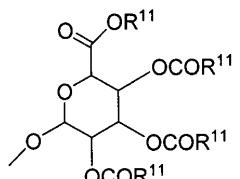
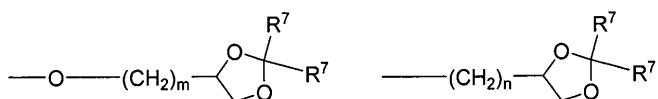


[0111]

[0112] 여기서 R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 저급 알킬, 할로겐, 트리플루오로메틸, 히드록실-저급 알킬, 페닐, (페닐)-저급 알킬, (할로페닐)-저급 알킬, ((저급-알킬)페닐)-저급-알킬, ((저급-알콕시)페닐)-저급-알킬, (나프틸)-저급-알킬, 또는 (페리딜)-저급-알킬이고;

[0113] R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 저급 알킬, 히드록실-저급 알킬, 페닐, (페닐)-저급 알킬, (할로페닐)-저급 알킬, ((저급-알킬)페닐)-저급-알킬, ((저급-알콕시)페닐)-저급-알킬, (나프틸)-저급-알킬, 또는 (페리딜)-저급-알킬이고;

[0114] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 할로겐, 트리플루오로메틸, 저급 알킬, 비치환 또는 치환된 페닐, 저급 알킬-티오, 페닐-저급 알킬-티오, 저급 알킬-술포닐, 또는 페닐-저급 알킬-술포닐, OH, $-(CH_2)_m-OR^8$, $-O-(CH_2)_m-OR^8$, $-(CH_2)_n-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-NR^7R^7$, $-(CH_2)_n-NR^7R^7$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^7$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^7$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-(Z)_g-R^7$, $-O-(CH_2)_m-(Z)_g-R^7$, $-(CH_2)_n-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$, $-O-(CH_2)_m-CO_2R^7$, $-OSO_3H$, $-O-\text{글루쿠로니드}$, $-O-\text{글루코스}$,



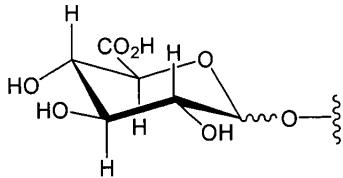
[0115]

[0116] $-\text{링크}-(CH_2)_m-\text{CAP}$, $-\text{링크}-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-\text{CAP}$, $-\text{링크}-(CH_2CH_2O)_m-\text{CH}_2-\text{CAP}$, $-\text{링크}-(CH_2CH_2O)_m-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CAP}$, $-\text{링크}-(CH_2)_m-(Z)_g-\text{CAP}$, $-\text{링크}-(CH_2)_n(Z)_g-(CH_2)_m-\text{CAP}$, $-\text{링크}-(CH_2)_n-NR^{13}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-\text{CAP}$, $-\text{링크}-(CH_2)_n-(CHOR^8)_m-CH_2-NR^{13}-(Z)_g-\text{CAP}$, $-\text{링크}-(CH_2)_n-NR^{13}-(CH_2)_m(CHOR^8)_n-CH_2NR^{13}-(Z)_g-\text{CAP}$, $-\text{링크}-(CH_2)_n-(Z)_g-(CH_2)_m-\text{CAP}$, $-\text{링크}$

$-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{(CH}_2\text{)}_m-\text{CAP}$, $-\text{링크}-(\text{CH}_2\text{)}_m-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}-(\text{CH}_2\text{)}_n-\text{CAP}$, $-\text{링크}-(\text{CH}_2\text{)}_n-(\text{Z})_g-(\text{CH}_2\text{)}_m-(\text{Z})_g-\text{CAP}$, 또는 $-\text{링크}-\text{Z}_g-(\text{CH}_2\text{)}_m-\text{Het}-(\text{CH}_2\text{)}_n-\text{CAP}$ 이며, 단 적어도 1개의 R^5 기는 적어도 1개의 염기성 질소를 함유한다.

[0117]

용어 $-0-$ 글루쿠로니드는, 달리 명시되지 않는 한, 하기에 의해 나타내어지는 기를 의미하며,

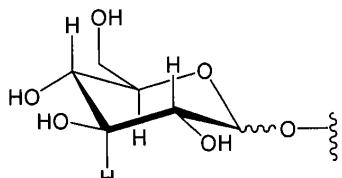


[0118]

여기서 $\sim\text{O}$ 는 글리코시드 연결이 고리 평면의 위 또는 아래에 존재할 수 있다는 것을 의미한다.

[0120]

용어 $-0-$ 글루코스는, 달리 명시되지 않는 한, 하기에 의해 나타내어지는 기를 의미하며,



[0121]

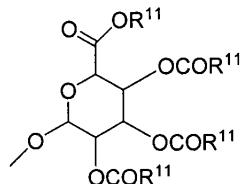
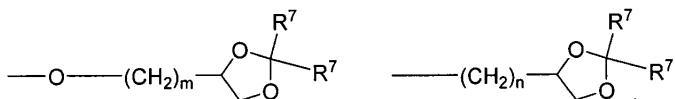
여기서 $\sim\text{O}$ 는 글리코시드 연결이 고리 평면의 위 또는 아래에 존재할 수 있다는 것을 의미한다.

[0123]

본 발명의 바람직한 실시양태에서, R^5 는 하기 중 하나이다:

[0124]

수소, 할로겐, 트리플루오로메틸, 저급 알킬, 비치환 또는 치환된 페닐, 저급 알킬-티오, 페닐-저급 알킬-티오, 저급 알킬-솔포닐, 또는 페닐-저급 알킬-솔포닐, OH, $-(\text{CH}_2\text{)}_m-\text{OR}^8$, $-0-(\text{CH}_2\text{)}_m-\text{OR}^8$, $-(\text{CH}_2\text{)}_n-\text{NR}^7\text{R}^{10}$, $-0-(\text{CH}_2\text{)}_m-\text{NR}^7\text{R}^{10}$, $-(\text{CH}_2\text{)}_n-\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$, $--(\text{CH}_2\text{)}_n(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n-\text{CH}_2\text{OR}^8$, $-0-(\text{CH}_2\text{)}_n(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n-\text{CH}_2\text{OR}^8$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\text{R}^8$, $-0-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^7\text{R}^{10}$, $-0-(\text{CH}_2\text{)}_m-\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$, $-0-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^7\text{R}^{10}$, $-(\text{CH}_2\text{)}_n-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{10}$, $-0-(\text{CH}_2\text{)}_n-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{10}$, $-(\text{CH}_2\text{)}_n-(\text{Z})_g-\text{R}^7$, $-0-(\text{CH}_2\text{)}_m-(\text{Z})_g-\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2\text{)}_n-\text{NR}^{10}-\text{CH}_2(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n-\text{CH}_2\text{OR}^8$, $-0-(\text{CH}_2\text{)}_m-\text{NR}^{10}-\text{CH}_2(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n-\text{CH}_2\text{OR}^8$, $-(\text{CH}_2\text{)}_n-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-0-(\text{CH}_2\text{)}_m-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{OSO}_3\text{H}$, $-0-$ 글루쿠로니드, $-0-$ 글루코스,



[0125]

바람직한 실시양태에서, 각각의 $-(\text{CH}_2\text{)}_n-(\text{Z})_g-\text{R}^7$ 은 상기 기재된 구조의 범주 내에 속하고, 독립적으로

[0127]

$-(\text{CH}_2\text{)}_n-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2\text{o}$]다.

[0128]

또 다른 바람직한 실시양태에서, 각각의 $-0-(\text{CH}_2\text{)}_m-(\text{Z})_g-\text{R}^7$ 은 상기 기재된 구조의 범주 내에 속하고, 독립적으로

[0129] $-O-(CH_2)_m-NH-C(=NH)-N(R^7)_2$, 또는

[0130] $-O-(CH_2)_m-CHNH_2-CO_2NR^7R^{10}$ 이다.

[0131] 또 다른 바람직한 실시양태에서, R^5 는 $-OH$, $-O-(CH_2)_m(Z)_gR^{12}$, $-Het-(CH_2)_m-NH-C(=NR^{13})-NR^{13}R^{13}$, $-Het-(CH_2)_n-(Z)_g-(CH_2)_m-NH-C(=NR^{13})-NR^{13}R^{13}$, $-Ring-C(=O)-CH_2-(CH_2)_m-(Z)_g-(CH_2)_m-CAP$, $-Ring-C(=O)-CH_2-(CH_2)_n-CR^{11}R^{11}-CAP$, $-Het-(CH_2)_m-CONR^{13}R^{13}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-O-(CH_2)_m-NR^{11}R^{11}$, $-O-(CH_2)_m-N^+(R^{11})_3$, $-(CH_2)_n-(Z)_g-(CH_2)_m-NR^{10}R^{10}$, $-Het-(CH_2)_m-(Z)_g-NH-C(=NR^{13})-NR^{13}R^{13}$, $-O-(CH_2)_m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-(Z)_g-R^7$, 또는 $-O-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$ 이다.

[0132] 특히 바람직한 실시양태에서, R^5 는 $-Ring-C(=O)-CH_2-(CH_2)_m-CAP$, $-Ring-C(=O)-CH_2-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CAP$, $-Ring-C(=O)-CH_2-(CH_2)_n-NR^{13}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CAP$, $-Ring-C(=O)-CH_2-(CH_2)_n-(Z)_g-CAP$, $-Ring-C(=O)-CH_2-(CH_2)_n-(Z)_g-(CH_2)_m-CAP$, $-Ring-C(=O)-CH_2-(CH_2)_n-NR^{13}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CAP$, $-Ring-C(=O)-CH_2-(CH_2)_n-(CHOR^8)_n-CH_2-NR^{13}-(Z)_g-CAP$, $-Ring-C(=O)-CH_2-(CH_2)_n-NR^{13}-(CH_2)_m(CHOR^8)_n-CH_2-NR^{13}-(Z)_g-CAP$, $-Ring-C(=O)-CH_2-(CH_2)_n-(Z)_g-(CH_2)_m-CAP$, $-Ring-C(=O)-NH-C(=O)-NH-(CH_2)_m-CAP$, $-Ring-C(=O)-CH_2-(CH_2)_m-C(=O)NR^{13}-(CH_2)_m-CAP$, $-Ring-C(=O)-CH_2-(CH_2)_n-(Z)_g-(CH_2)_m-(Z)_g-CAP$, 또는 $-Ring-Z_g-(CH_2)_m-Het-(CH_2)_m-CAP$ 이다.

[0133] 또 다른 특히 바람직한 실시양태에서, R^5 는 $-O-(CH_2)_m-NR^{10}R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-NR^7R^{10}-(CH_2)_n-NR^{10}R^{10}$, $-(CH_2)_n-NR^7R^7$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$ 이고,

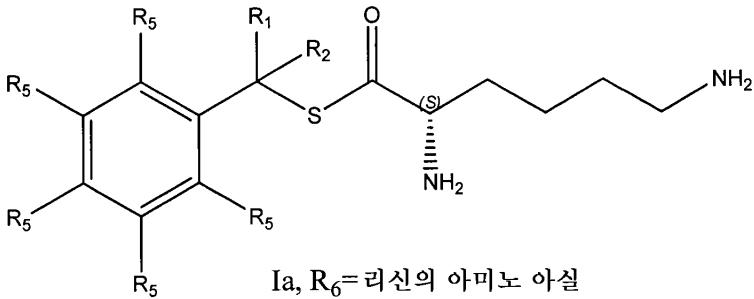
[0134] 각각의 R^6 은 독립적으로 수소, $-C(=O)-R^7$, 또는 자연 아미노산 배위의 아미노 아실이다.

[0135] 바람직한 실시양태에서, R^6 은 H, 이소부틸, 프로피오닐, 또는 2-푸로일이다.

[0136] 특히 바람직한 실시양태에서, R^6 은 아세틸이다.

[0137] 또 다른 바람직한 실시양태에서, R^6 은 $-(C=O)-CHNH_2-(CH_2)_4NH_2$ 이다.

[0138] 자연 아미노산 배위의 아미노 아실은 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 시스테인, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, 프롤린, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루타민, 아스파르트산, 글루탐산, 히스티딘, 리신 또는 아르기닌으로 구성된 20종의 자연 발생 아미노산을 지칭한다. 예를 들어, 리신의 $R^6 =$ 아미노 아실을 사용하는 화학식 Ia의 화합물의 구조는 하기와 같다:



[0139]

[0140] 각각의 R^7 은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 페닐, 치환된 페닐, 저급 알킬 페닐, $-CH_2(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$; 2-푸릴 또는 3-푸릴이다.

[0141] 바람직한 실시양태에서, R^7 은 이소프로필, 에틸, 또는 2-푸릴이다.

[0142] 특히 바람직한 실시양태에서, R⁷은 H 또는 메틸이다.

[0143] 본 발명의 화합물 내의 선택된 치환기는 재귀적 정도로 존재한다. 이와 관련하여, "재귀적 치환기"는 치환기가 그 자체의 또 다른 경우를 재인용할 수 있다는 것을 의미한다. 이러한 치환기의 재귀적 성질 때문에, 이론적으로, 많은 수의 화합물이 임의의 주어진 실시양태에 존재할 수 있다. 예를 들어, R⁹는 R¹³ 치환기를 함유한다. R¹³은 R¹⁰ 치환기를 함유할 수 있고, R¹⁰은 R⁹ 치환기를 함유할 수 있다. 의약 화학 기술분야의 통상의 기술자는 이러한 치환기의 총수가 의도된 화합물의 목적하는 특성에 의해 합리적으로 제한된다는 것을 이해한다. 이러한 특성은 예로서 제한 없이, 물리적 특성 예컨대 분자량, 용해도 또는 로그 P, 적용 특성 예컨대 의도된 표적에 대한 활성, 및 실용적 특성 예컨대 합성의 용이성을 포함한다.

[0144] 예로서 제한 없이, R⁵, R¹³ 및 R¹⁰은 특정 실시양태에서 재귀적 치환기이다. 전형적으로, 이를 각각은 주어진 실시양태에서 독립적으로 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 또는 0회 나타날 수 있다. 보다 전형적으로, 이를 각각은 주어진 실시양태에서 독립적으로 12회 이하로 나타날 수 있다. 보다 전형적으로, R⁹는 주어진 실시양태에서 0 내지 8회 나타날 것이고, R¹³은 주어진 실시양태에서 0 내지 6회 나타날 것이고, R¹⁰은 주어진 실시양태에서 0 내지 6회 나타날 것이다. 보다 더 전형적으로, R⁹는 주어진 실시양태에서 0 내지 6회 나타날 것이고, R¹³은 주어진 실시양태에서 0 내지 4회 나타날 것이고, R¹⁰은 주어진 실시양태에서 0 내지 4회 나타날 것이다.

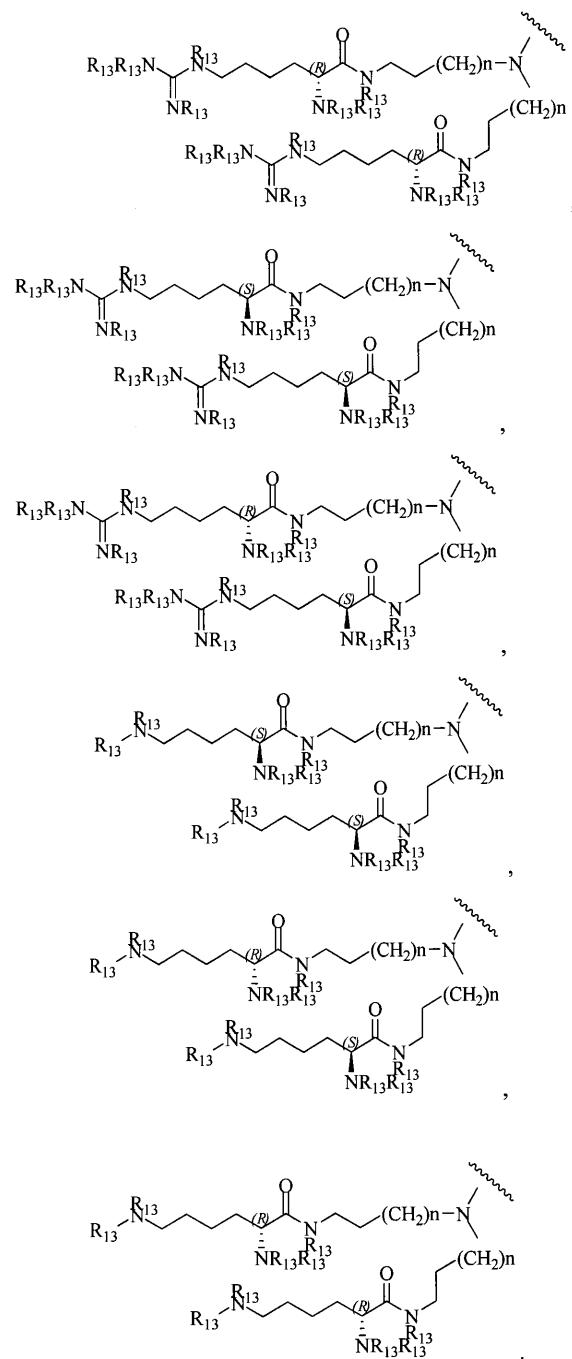
[0145] 재귀적 치환기는 본 발명의 의도된 측면이다. 의약 화학 기술분야의 통상의 기술자는 이러한 치환기의 다용성을 이해한다. 재귀적 치환기가 본 발명의 한 실시양태에서 존재하는 정도로, 총수는 상기 제시된 바와 같이 결정될 것이다.

[0146] 각각의 -Het-는 독립적으로 -N(R⁷)-, -N(R¹⁰)-, -S-, -SO-, -SO₂-; -O-, -SO₂NH-, -NHSO₂-, -NR⁷CO-, -CONR⁷-, -N(R¹³)-, -SO₂NR¹³-, -NR¹³CO-, 또는 -CONR¹³-이다. 바람직한 실시양태에서, -Het-는 -O-, -N(R⁷)-, 또는 -N(R¹⁰)-이다. 가장 바람직하게는, -Het-는 -O-이다.

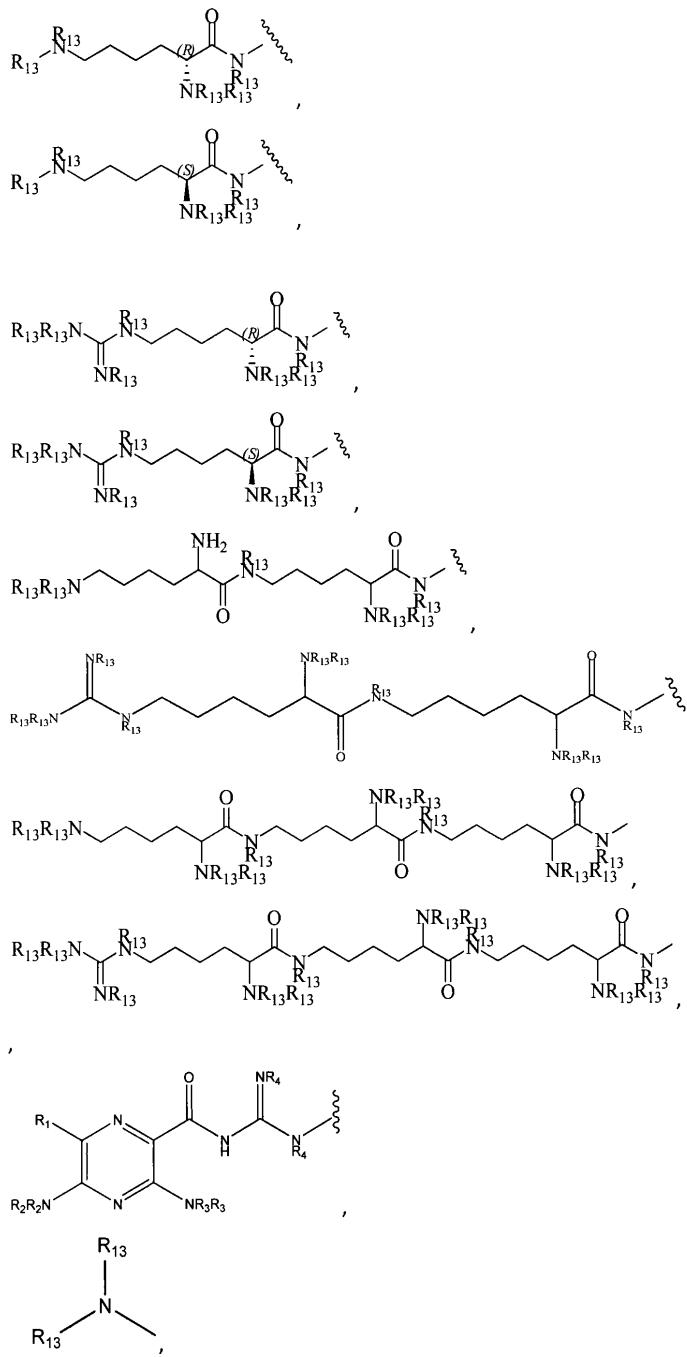
[0147] 각각의 -링크-는 독립적으로 -O-, -(CH₂)_n-, -O(CH₂)_m-, -NR¹³-C(=O)-NR¹³-, -NR¹³-C(=O)-(CH₂)_m-, -C(=O)NR¹³-(CH₂)_m-, -(CH₂)_n-(Z)_g-(CH₂)_n-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂NR⁷-, -SO₂NR¹⁰-, 또는 -Het-이다. 바람직한 실시양태에서, -링크-는 -O-, -(CH₂)_n-, -NR¹³-C(=O)-(CH₂)_m-, 또는 -C(=O)NR¹³-(CH₂)_m-이다.

[0148]

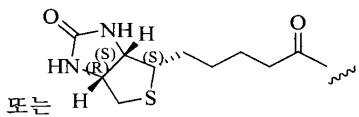
각각의 CAP는 독립적으로 하기이다.



[0149]

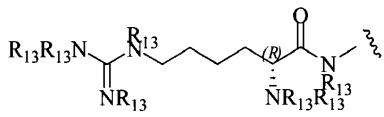


[0150]



[0151]

바람직한 실시양태에서, CAP는 하기이다.



[0153]

각각의 g 는 독립적으로 1 내지 6의 정수이다. 따라서, 각각의 g 는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6일 수 있다.

각각의 빠른 1 내지 7의 정수이다. 따라서, 각각의 빠른 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 수 있다.

- [0156] 각각의 n은 0 내지 7의 정수이다. 따라서, 각각의 n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 수 있다.
- [0157] 각각의 Z는 독립적으로 $-(\text{CHOH})-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-(\text{CHNR}^7\text{R}^{10})-$, $-(\text{C}=\text{NR}^{10})-$, $-\text{NR}^{10}-$, $-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CHNR}^{13}\text{R}^{13})-$, $-(\text{C}=\text{NR}^{13})-$, 또는 $-\text{NR}^{13}-$, 또는 CO_2H 이다. 특정 실시양태에서 $(Z)_g$ 에 의해 지정된 바와 같이, Z는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6회 나타날 수 있고, 각각의 경우의 Z는 독립적으로 $-(\text{CHOH})-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-(\text{CHNR}^7\text{R}^{10})-$, $-(\text{C}=\text{NR}^{10})-$, $-\text{NR}^{10}-$, $-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CHNR}^{13}\text{R}^{13})-$, $-(\text{C}=\text{NR}^{13})-$, 또는 $-\text{NR}^{13}-$ 이다. 따라서, 예로서 제한없이, $(Z)_g$ 는 $-(\text{CHOH})(\text{CHNR}^7\text{R}^{10})-$, $-(\text{CHOH})(\text{CHNR}^7\text{R}^{10})-\text{C}(=\text{O})-$, $-(\text{CHOH})(\text{CHNR}^7\text{R}^{10})-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CHOH})(\text{CHNR}^7\text{R}^{10})-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n-(\text{CHNR}^{13}\text{R}^{13})-$, $-(\text{CHOH})(\text{CHNR}^7\text{R}^{10})-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n-(\text{CHNR}^{13}\text{R}^{13})-\text{C}(=\text{O})-$ 등일 수 있다.
- [0158] $-\text{CHOR}^8-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ 기를 함유하는 임의의 가변기에서, 임의의 $-\text{CHOR}^8-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ 기가 서로에 대해 1,2- 또는 1,3-에 위치하는 경우에, R^8 기는 임의로 함께 시클릭 일- 또는 이치환된 1,3-디옥산 또는 1,3-디옥솔란을 형성할 수 있다.
- [0159] 본원에 기재된 화합물은 유리 염기로서 제조되고 사용될 수 있다. 대안적으로, 화합물은 제약상 허용되는 염으로서 제조되고 사용될 수 있다. 제약상 허용되는 염은 모 화합물의 목적하는 생물학적 활성을 보유하거나 증진시키고 목적하지 않는 독성학적 효과를 부여하지 않는 염이다. 이러한 염의 예는 (a) 무기 산, 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 황산, 인산, 질산 등으로 형성된 산 부가염; (b) 유기 산, 예컨대, 예를 들어 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 글루콘산, 시트르산, 말산, 아스코르브산, 벤조산, 탄닌산, 팔미트산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌솔폰산, 메탄솔폰산, p-톨루엔솔폰산, 나프탈렌디솔폰산, 폴리갈락투론산, 말론산, 술포살리실산, 글리콜산, 2-히드록시-3-나프토에이트, 파모에이트, 살리실산, 스테아르산, 프탈산, 만델산, 락트산 등으로 형성된 염; 및 (c) 원소상 음이온, 예를 들어 염소, 브로민 및 아이오딘으로부터 형성된 염이다.
- [0160] 화학식 I (Ia-ID)의 범주 내의 화합물의 모든 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 라세미 혼합물, 호변이성질체, 다형체, 유사다형체 및 그의 제약상 허용되는 염이 본 발명에 포함된다는 것을 주목하여야 한다. 이러한 거울상이성질체 및 부분입체이성질체의 모든 혼합물은 본 발명의 범주 내에 있다.
- [0161] 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 상이한 다형체 또는 유사다형체로서 존재할 수 있다. 본원에 사용된 결정질 다형성은 결정질 화합물이 상이한 결정 구조로 존재하는 능력을 의미한다. 결정질 다형성은 결정 패킹에서의 차이 (패킹 다형성) 또는 동일한 분자의 상이한 이형태체 사이의 패킹에서의 차이 (입체형태적 다형성)로부터 생성될 수 있다. 본원에 사용된 결정질 유사다형성은 화합물의 수화물 또는 용매화물이 상이한 결정 구조로 존재하는 능력을 의미한다. 본 발명의 유사다형체는 결정 패킹에서의 차이 (패킹 유사다형성)로 인해 또는 동일한 분자의 상이한 이형태체 사이의 패킹에서의 차이 (입체형태적 유사다형성)로 인해 존재할 수 있다. 본 발명은 화학식 I-III의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염의 모든 다형체 및 유사다형체를 포함한다.
- [0162] 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 또한 무정형 고체로서 존재할 수 있다. 본원에 사용된 무정형 고체는 고체에서의 원자의 위치의 장범위 규칙이 존재하지 않는 고체이다. 이 정의는 결정 크기가 2 나노미터 이하인 경우에도 적용된다. 용매를 포함한 첨가제가 본 발명의 무정형 형태를 생성하는데 사용될 수 있다. 본 발명은 화학식 I-III의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염의 모든 무정형 형태를 포함한다.
- [0163] 화학식 I의 화합물은 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 아미딘, 아미드, 구아니딘, 우레아, 티오우레아, 헤테로사이클 등이 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 화학식 I의 모든 실시양태의 아미딘, 아미드, 구아니딘, 우레아, 티오우레아, 헤테로사이클 등의 모든 가능한 호변이성질체 형태는 본 발명의 범주 내에 있다.
- [0164] "거울상이성질체"는 서로의 비-중첩가능한 거울상인 화합물의 2종의 입체이성질체를 지칭한다.
- [0165] 본원에 사용된 입체화학적 정의 및 규정은 일반적으로 문헌 [S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 및 Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York]에 따른다. 많은 유기 화합물은 광학 활성

형태로 존재하며, 즉 이들은 평면-편광의 평면을 회전시키는 능력을 갖는다. 광학 활성 화합물을 기재하는데 있어서, 접두어 D 및 L 또는 R 및 S는 그의 키랄 중심(들)에 대한 분자의 절대 배위를 나타내는데 사용된다. 접두어 d 및 l, D 및 L, 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의한 평면-편광의 회전에 대한 부호를 나타내는데 사용되며, S, (-) 또는 l은 화합물이 좌선성임을 의미하는 반면, 접두어가 R, (+) 또는 d인 화합물은 우선성이다. 주어진 화학 구조에 대해, 이를 입체이성질체는 이들이 서로 거울상인 것을 제외하고는 동일하다. 특정 입체이성질체는 또한 거울상이성질체로서 지칭될 수도 있고, 이러한 이성질체의 혼합물은 종종 거울상이성질체 혼합물로 불린다. 거울상이성질체의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물 또는 라세미체로서 지칭되며, 이는 화학 반응 또는 과정에서 입체선택성 또는 입체특이성이 존재하지 않은 경우에 나타날 수 있다. 용어 "라세미 혼합물" 및 "라세미체"는 광학 활성이 결여된, 2종의 거울상이성질체 종의 등몰 혼합물을 지칭한다.

[0166] 단일 입체이성질체, 예를 들어 입체이성질체가 실질적으로 없는 거울상이성질체는 광학 활성 분해제를 사용하는 부분입체이성질체의 형성과 같은 방법을 사용하여 라세미 혼합물의 분해에 의해 수득될 수 있다 ("Stereochemistry of Carbon Compounds," (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113:(3) 283-302). 본 발명의 키랄 화합물의 라세미 혼합물은 하기를 포함한 임의의 적합한 방법에 의해 분리 및 단리될 수 있다: (1) 키랄 화합물을 사용한 이온성 부분입체이성질체 염의 형성 및 분별 결정화 또는 다른 방법에 의한 분리, (2) 키랄 유도체화 시약을 사용한 부분입체이성질체 화합물의 형성, 부분입체이성질체의 분리, 및 순수한 입체이성질체로의 전환, 및 (3) 키랄 조건 하에 직접 실질적으로 순수한 또는 풍부화된 입체이성질체의 분리.

[0167] "부분입체이성질체"는 2개 이상의 키랄성 중심을 가지며 분자가 서로의 거울상이 아닌 입체이성질체를 지칭한다. 부분입체이성질체는 상이한 물리적 특성, 예를 들어 용점, 비점, 스펙트럼 특성 및 반응성을 갖는다. 부분입체이성질체의 혼합물은 고해상도 분석 절차 예컨대 전기영동 및 크로마토그래피 하에 분리될 수 있다.

[0168] 어떠한 특정한 이론에 제한되지는 않지만, 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물은 생체내에서 생물학적 감소제로서 기능하는 것으로 여겨진다. 점막 표면에 존재하는 상피 나트륨 채널을 차단함으로써, 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물은 점막 표면에 의한 물의 흡수를 감소시킨다. 이 효과는 점막 표면 상의 보호 액체의 부피를 증가시키고, 계를 재균형화하며, 이에 따라 질환을 치료한다.

[0169] 본원에 기재된 화합물은 유리 염기로서 제조되고 사용될 수 있다. 대안적으로, 화합물은 제약상 허용되는 염으로서 제조되고 사용될 수 있다. 제약상 허용되는 염은 모 화합물의 목적하는 생물학적 활성을 보유하거나 증진시키고 목적하지 않는 독성학적 효과를 부여하지 않는 염이다. 이러한 염의 예는 (a) 무기 산, 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 황산, 인산, 질산 등으로 형성된 산 부가염; (b) 유기 산, 예컨대, 예를 들어 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 글루콘산, 시트르산, 말산, 아스코르브산, 벤조산, 탄닌산, 팔미트산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌슬론산, 메탄슬론산, p-톨루엔슬론산, 나프탈렌디슬론산, 폴리갈락투론산, 말론산, 술포살리실산, 글리콜산, 2-히드록시-3-나프토에이트, 파모에이트, 살리실산, 스테아르산, 프탈산, 만델산, 락트산 등으로 형성된 염; 및 (c) 원소상 음이온, 예를 들어 염소, 브로민 및 아이오딘으로부터 형성된 염이다.

[0170] 화학식 X의 범주 내의 화합물의 모든 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 라세미 혼합물, 호변이성질체, 다형체, 유사다형체 및 제약상 허용되는 염은 본 발명에 포함된다는 것을 주목하여야 한다. 이러한 거울상이성질체 및 부분입체이성질체의 모든 혼합물은 본 발명의 범주 내에 있다.

[0171] 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 상이한 다형체 또는 유사다형체로서 존재할 수 있다. 본원에 사용된 결정질 다형성은 결정질 화합물이 상이한 결정 구조로 존재하는 능력을 의미한다. 결정질 다형성은 결정 패킹에서의 차이 (패킹 다형성) 또는 동일한 분자의 상이한 이형태체 사이의 패킹에서의 차이 (입체형태적 다형성)로부터 생성될 수 있다. 본원에 사용된 결정질 유사다형성은 화합물의 수화물 또는 용매화물이 상이한 결정 구조로 존재하는 능력을 의미한다. 본 발명의 유사다형체는 결정 패킹에서의 차이 (패킹 유사다형성)로 인해 또는 동일한 분자의 상이한 이형태체 사이의 패킹에서의 차이 (입체형태적 유사다형성)로 인해 존재할 수 있다. 본 발명은 화학식 I-III의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염의 모든 다형체 및 유사다형체를 포함한다.

[0172] 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 또한 무정형 고체로서 존재할 수 있다. 본원에 사용된 무정형 고체는 고체에서의 원자의 위치의 장범위 규칙이 존재하지 않는 고체이다. 이 정의는 결정 크기가 2 나노미터 이하인 경우에도 적용된다. 용매를 포함한 첨가제가 본 발명의 무정형 형태를 생성하는데 사용될 수 있다.

본 발명은 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염의 모든 무정형 형태를 포함한다.

[0173] 화학식 I의 화합물은 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 아미딘, 아미드, 구아닌, 우레아, 티오우레아, 헤테로사이를 등이 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 화학식 I-IV의 모든 실시양태의 아미딘, 아미드, 구아닌, 우레아, 티오우레아, 헤�테로사이를 등의 모든 가능한 호변이성질체 형태는 본 발명의 범주 내에 있다.

[0174] "거울상이성질체"는 서로 비-중첩가능한 거울상인, 화합물의 2종의 입체이성질체를 지칭한다.

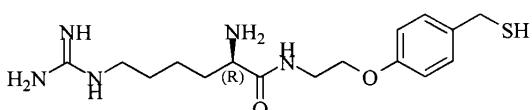
[0175] 본원에 사용된 입체화학적 정의 및 규정은 일반적으로 문헌 [S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 및 Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York]에 따른다. 많은 유기 화합물은 광학 활성 형태로 존재하며, 즉 이들은 평면-편광의 평면을 회전시키는 능력을 갖는다. 광학 활성 화합물을 기재하는데 있어서, 접두어 D 및 L 또는 R 및 S는 그의 키랄 중심(들)에 대한 분자의 절대 배위를 나타내는데 사용된다. 접두어 d 및 l, D 및 L, 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의한 평면-편광의 회전에 대한 부호를 나타내는데 사용되며, S, (-) 또는 l은 화합물이 좌선성임을 의미하는 반면, 접두어가 R, (+) 또는 d인 화합물은 우선성이다. 주어진 화학 구조에 대해, 이를 입체이성질체는 이들이 서로 거울상인 것을 제외하고는 동일하다. 특정 입체이성질체는 또한 거울상이성질체로서 지칭될 수도 있고, 이러한 이성질체의 혼합물은 종종 거울상이성질체 혼합물로 불린다. 거울상이성질체의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물 또는 라세미체로서 지칭되며, 이는 화학 반응 또는 과정에서 입체선택성 또는 입체특이성이 존재하지 않은 경우에 나타날 수 있다. 용어 "라세미 혼합물" 및 "라세미체"는 광학 활성이 결여된, 2종의 거울상이성질체 종의 등몰 혼합물을 지칭한다.

[0176] 단일 입체이성질체, 예를 들어 입체이성질체가 실질적으로 없는 거울상이성질체는 광학 활성 분해제를 사용하는 부분입체이성질체의 형성과 같은 방법을 사용하여 라세미 혼합물의 분해에 의해 수득될 수 있다 ("Stereochemistry of Carbon Compounds," (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113:(3) 283-302). 본 발명의 키랄 화합물의 라세미 혼합물은 하기를 포함한 임의의 적합한 방법에 의해 분리 및 단리될 수 있다: (1) 키랄 화합물을 사용한 이온성 부분입체이성질체 염의 형성 및 분별 결정화 또는 다른 방법에 의한 분리, (2) 키랄 유도체화 시약을 사용한 부분입체이성질체 화합물의 형성, 부분입체이성질체의 분리, 및 순수한 입체이성질체로의 전환, 및 (3) 키랄 조건 하에 직접 실질적으로 순수한 또는 풍부화된 입체이성질체의 분리.

[0177] "부분입체이성질체"는 2개 이상의 키랄성 중심을 가지며 분자가 서로의 거울상이 아닌 입체이성질체를 지칭한다. 부분입체이성질체는 상이한 물리적 특성, 예를 들어 용점, 비점, 스펙트럼 특성 및 반응성을 갖는다. 부분입체이성질체의 혼합물은 고해상도 분석 절차 예컨대 전기영동 및 크로마토그래피 하에 분리될 수 있다.

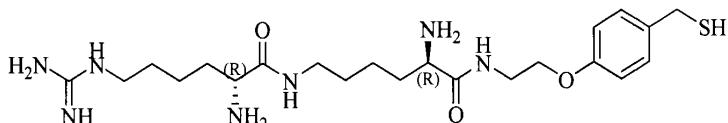
[0178] 상기 논의된 바와 같이, 본 발명의 조성물을 제조하는데 사용되는 화합물은 제약상 허용되는 유리 염기의 형태일 수 있다. 화합물의 유리 염기는 염보다 수용액 중에서 일반적으로 보다 덜 가용성이기 때문에, 유리 염기 조성물은 폐로의 활성제의 보다 지속적인 방출을 제공하기 위해 사용된다. 용액으로 용해되지 않은 미립자 형태로 폐에 존재하는 활성제는 생리학적 반응을 유도하기 위해 이용가능하지는 않지만, 용액으로 서서히 용해되는 생체이용가능한 약물의 데포로서의 역할을 한다.

[0179] 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이다.



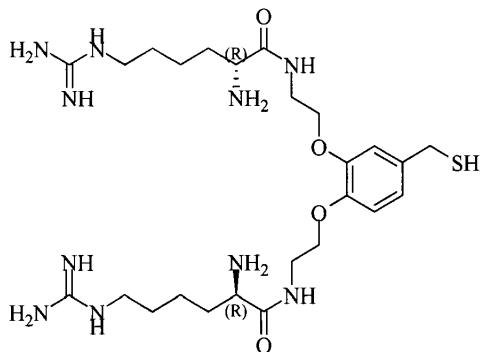
[0180]

[0181] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이다.



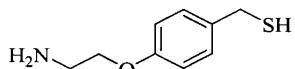
[0182]

[0183] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이다.



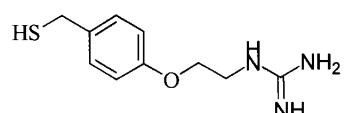
[0184]

[0185] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이다.



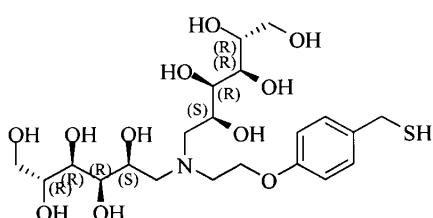
[0186]

[0187] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이다.



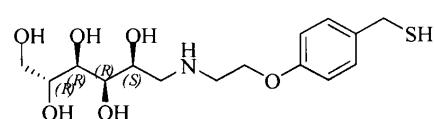
[0188]

[0189] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이다.



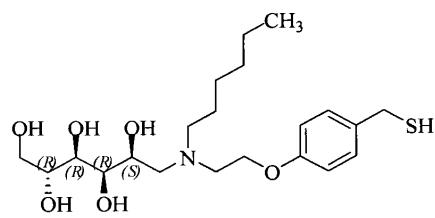
[0190]

[0191] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이다.



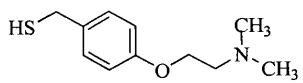
[0192]

[0193] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이다.

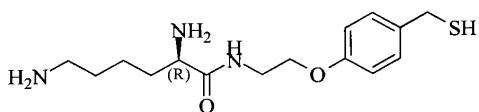


[0194]

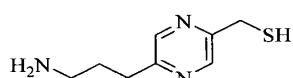
[0195] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이다.



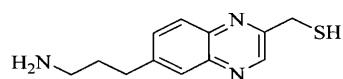
[0197] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이다.



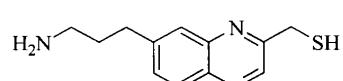
[0199] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이다.



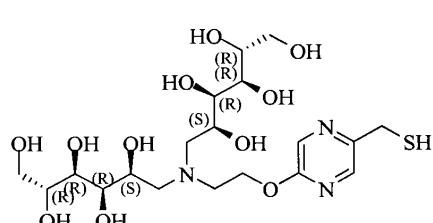
[0201] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이다.



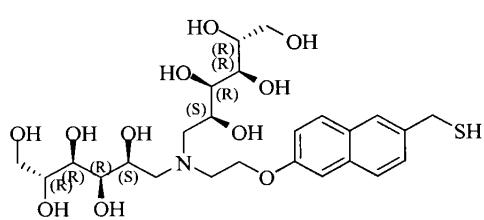
[0203] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이다.



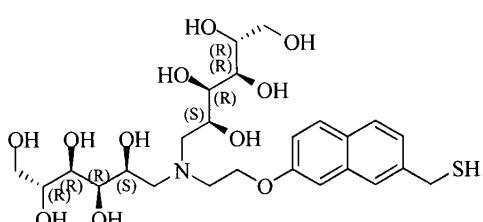
[0205] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이다.



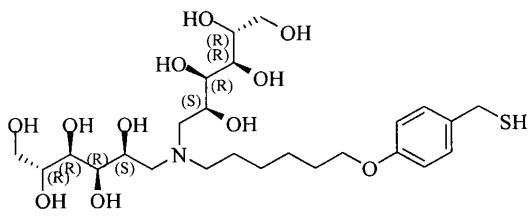
[0207] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이다.



[0209] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이다.

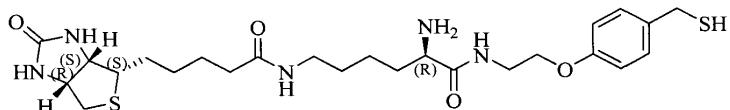


[0211] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이다.



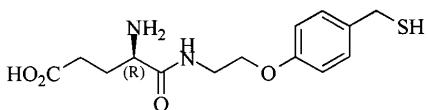
[0212]

[0213] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이다.



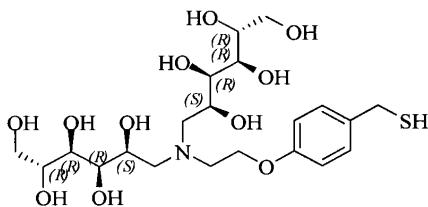
[0214]

[0215] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이다.



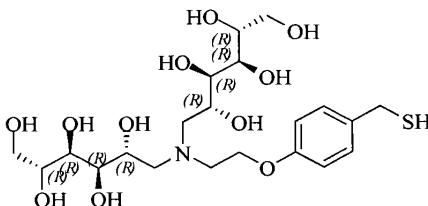
[0216]

[0217] 특히 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이다.



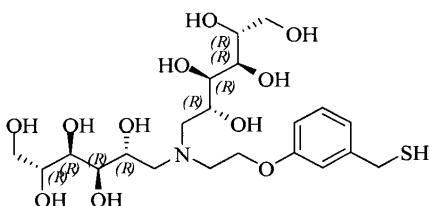
[0218]

[0219] 또 다른 특히 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이다.



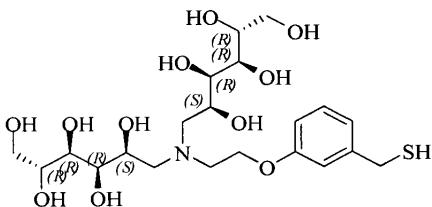
[0220]

[0221] 또 다른 특히 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이다.



[0222]

[0223] 또 다른 특히 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이다.



[0224]

[0225] 모노티울 점액용해제의 전구약물:

[0226] 많은 현대 약물은 고처리량 스크리닝 또는 조합 화학을 통해 발견된다. 이들 화합물은 종종 그의 높은 약리학적 효능으로 인해 선택되지만, 의도치 않게 불량한 약물-유사 특징 (예를 들어, 용해도, 생체이용률, 안정성)을 갖는다. 이들 생리화학, 생물제약 및 약동학 제한을 극복하기 위한 하나의 전략은 생체내에서 효소적 또는 화학적 변환을 겪을 때까지 불활성인 분자인 전구약물 형태의 화합물을 사용하는 것이다. 변형의 유형에 따라, 전구약물은 그의 활성 대응물보다 하기 주요 이점을 가질 수 있다: (1) 증가된 안정성 및 보관 수명, (2) 증가된 수용해도, (3) 개선된 생체이용률, (4) 증가된 친지성/투과성, 및 (5) 개선된 비경구 투여.

[0227]

전세계적으로 승인된 약물 중에서, 5-7%는 전구약물로서 분류될 수 있다. 이들 약물은 2개의 카테고리인 생체 전구체 전구약물 또는 담체-연결된 전구약물로 분류된다. 생체전구체 전구약물은 대사 또는 화학적 변환에 의해 약리학상 활성 약물로 전환된다. 담체-연결된 전구약물은 활성 모 분자에 공유 연결되는 프로모이어티를 갖는다. 이 프로모이어티는 통상적으로 효소적 가수분해에 의해 방출되어, 치료 위치에 전달되면 모 분자를 활성화시킨다. 전구약물 모이어티의 설계는 통상적으로 특정한 분자에서의 개선을 필요로 하는 약물-유사 특징, 프로모이어티를 잘 받아들이는 이용 가능한 관능기, 및 표적화된 기관 또는 조직에 기초한다. 프로모이어티가 입체 장애와 같은 이유로 인해 직접 부착될 수 없는 경우에, 스페이서 또는 링커가 또한 부가된다. 잘 허용되도록 하기 위해, 프로모이어티는 치료 조직에 도달할 때까지 비-면역원성이면서 안정하여야 하고, 모체로부터 절단되면 신체로부터 신속하게 배출되어야 한다. 에스테르는 모 약물로부터 편재성 에스테라제 (예를 들어, 아세틸콜린에스테라제, 부티릴콜린에스테라제, 카르복실에스테라제, 아릴에스테라제)에 의한 그의 제거의 용이성, 하전 기, 예컨대 카르복실산 및 포스페이트를 차폐시킴으로써 약물 용해도를 증가시킬 수 있는 능력, 및 비교적 간단한 합성으로 인해 가장 통상적으로 사용되는 프로모이어티 중 하나이다. 프로모이어티로서 이용되는 일부 다른 통상의 관능기는 하기이다: 카르보네이트, 카르바메이트, 아미드, 포스페이트, 및 옥심.

[0228]

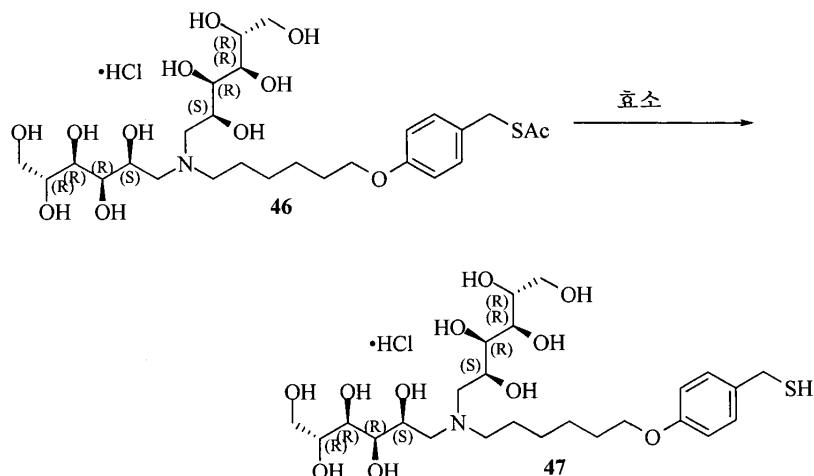
전구약물은 만성 기관지염의 가장 흔한 치사성 유전적 형태인 낭성 섬유증 (CF)을 비롯하여 만성 기관지염 (CB)과 같은 점액-폐쇄성 호흡기 질환을 위한 흡입 치료제로서 특히 유용할 수 있다. 본 발명자들은 또한 추가의 분자 특색이 모노티울 점액용해제의 내약성 및 작용 지속기간을 개선시킬 수 있는 것으로 가설화하였다.

[0229]

구체적으로, 본 발명자들은 효소적으로 불안정한 티올-캡핑기를 통합시킴으로써 점액용해 전구약물을 개발하였다. 이들 전구약물 점액용해제는 하기와 같은 점에서 유리하다: 1) 이들은 완전히 불활성이고, 따라서 용액 중 자동-산화로부터 보호된다는 점; 2) 티올 보호기는 화합물을 완전히 무취이도록 만든다는 점; 및 3) 분자는 생체내에서 활성화 속도를 변경하도록 설계될 수 있고, 따라서 화합물 활성화를 늦추고 약리학적 작용의 지속기간을 연장시키는데 사용될 수 있다는 점.

[0230]

본 발명은 세포외 환경에 존재하는 통상의 효소 (예를 들어, 뉴클레오티다제, 포스파타제 및 에스테라제)에 의해 활성화되는 일련의 점액용해 전구약물 ($R^6 = H$ 이외의 것 참조)을 제공한다. 개념 증명으로서, 활성화 에스테라제의 존재 또는 부재 하의 전구약물 화합물 46의 환원 동역학이 시험되었다. 시험된 조건 하에, 46 단독으로는 디슬퍼드 결합을 환원시키지 않으며,



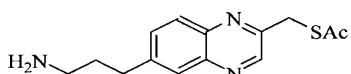
[0231]

[0232]

반면에 모 분자 47은 <10초 내에 모든 이용가능한 디슬퍼드를 완전히 환원시킨다. 그러나, 46을 효소적으로 절단할 수 있는 효소의 첨가는 반응 속도의 농도 의존성 증가를 일으킨다. 중요하게는, P-46 및 47 둘 다는 상기 예측된 것과 유사한 동역학으로 인간 점액 샘플에서 MUC5B를 환원시키며, 이는 활성화에 요구되는 효소적 활성이 점액 중에 존재한다는 것을 입증한다 (도 8 및 9).

[0233]

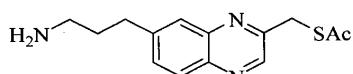
상기 논의된 바와 같이, 본 발명의 조성물을 제조하는데 사용되는 화합물은 제약상 허용되는 유리 염기 또는 산부가염의 형태일 수 있다. 바람직한 실시양태에서 화학식 I의 전구약물 화합물을 하기이다.



[0234]

[0235]

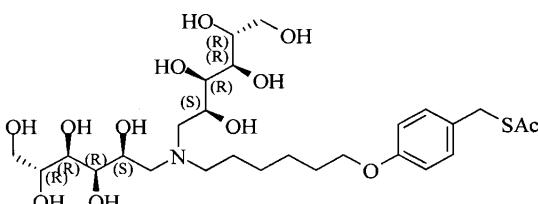
또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 1의 전구약물 화합물을 하기이다.



[0236]

[0237]

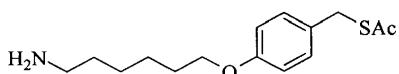
또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 전구약물 화합물은 하기이다.



[0238]

[0239]

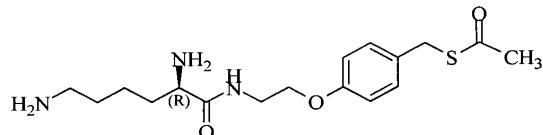
또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 전구약물 화합물은 하기이다.



[0240]

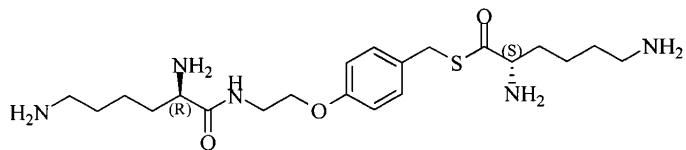
[0241]

또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 전구약물 화합물은 하기이다.



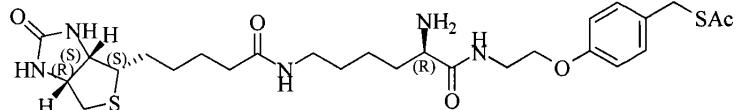
[0242]

[0243] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 전구약물 화합물은 하기이다.



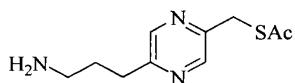
[0244]

[0245] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 전구약물 화합물은 하기이다.



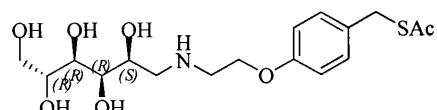
[0246]

[0247] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 전구약물 화합물은 하기이다.



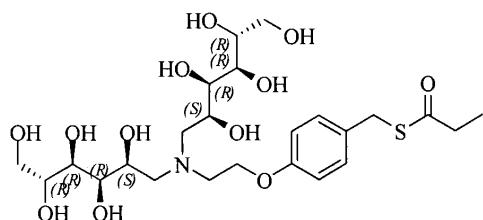
[0248]

[0249] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 전구약물 화합물은 하기이다.



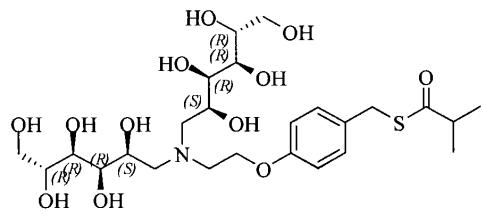
[0250]

[0251] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 전구약물 화합물은 하기이다.



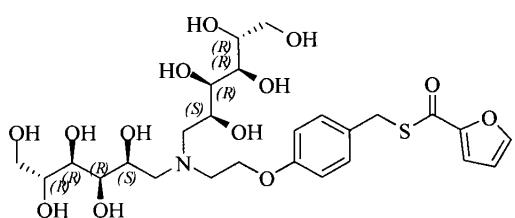
[0252]

[0253] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 전구약물 화합물은 하기이다.



[0254]

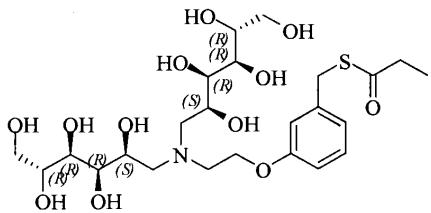
[0255] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 전구약물 화합물은 하기이다.



[0256]

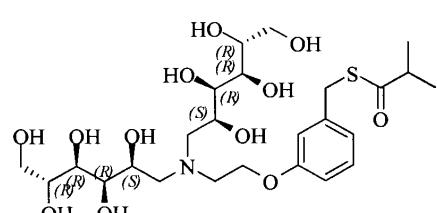
[0257]

또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 전구약물 화합물은 하기이다.



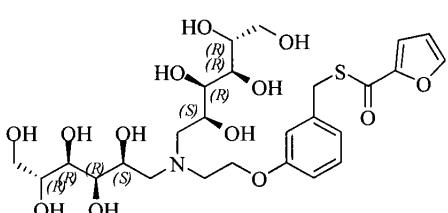
[0258]

또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 전구약물 화합물은 하기이다.



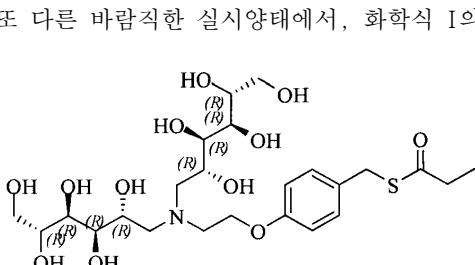
[0259]

또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 전구약물 화합물은 하기이다.



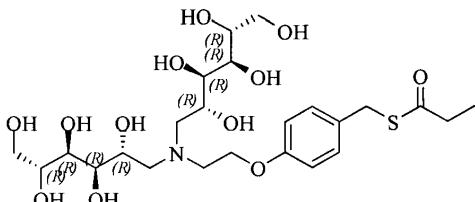
[0260]

또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 전구약물 화합물은 하기이다.



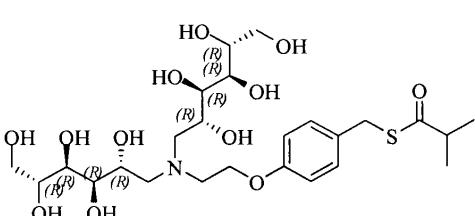
[0261]

또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 전구약물 화합물은 하기이다.



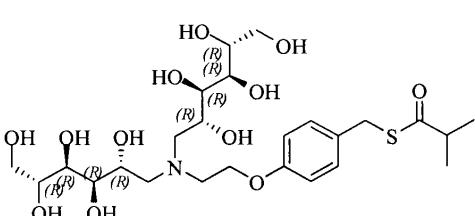
[0262]

또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 전구약물 화합물은 하기이다.



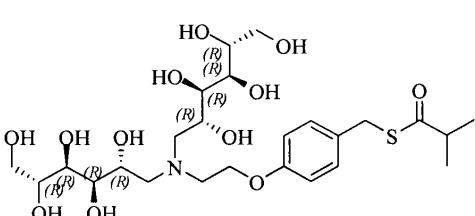
[0263]

또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 전구약물 화합물은 하기이다.



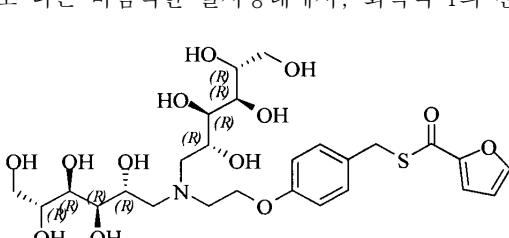
[0264]

또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 전구약물 화합물은 하기이다.



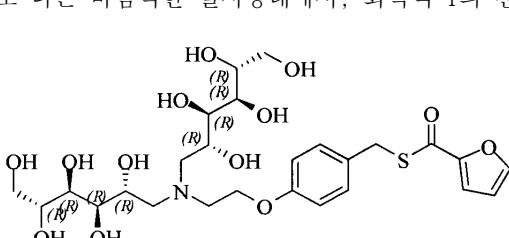
[0265]

또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 전구약물 화합물은 하기이다.



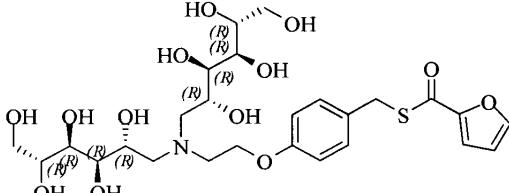
[0266]

또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 전구약물 화합물은 하기이다.



[0267]

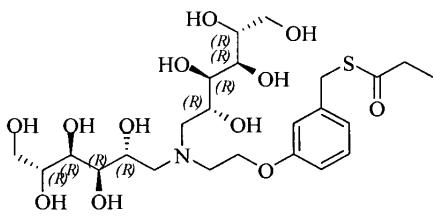
또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 전구약물 화합물은 하기이다.



[0268]

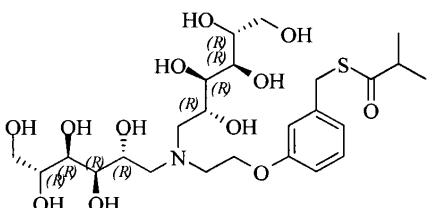
[0269]

또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 전구약물 화합물은 하기이다.



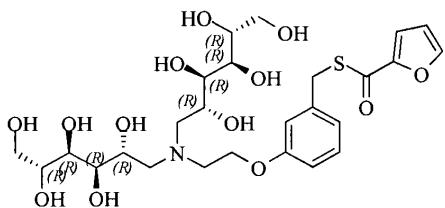
[0270]

또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 전구약물 화합물은 하기이다.



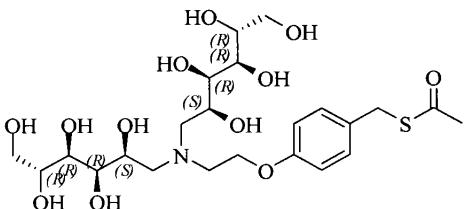
[0272]

또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 전구약물 화합물은 하기이다.



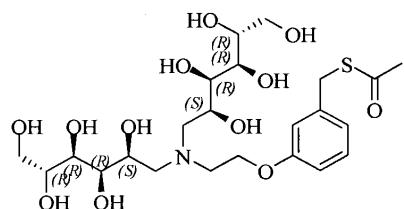
[0274]

특히 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 전구약물 화합물은 하기이다.



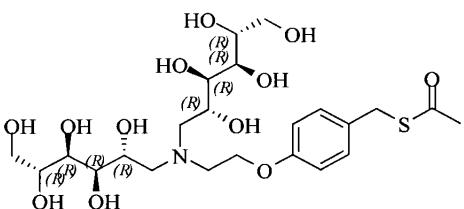
[0276]

또 다른 특히 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 전구약물 화합물은 하기이다.



[0278]

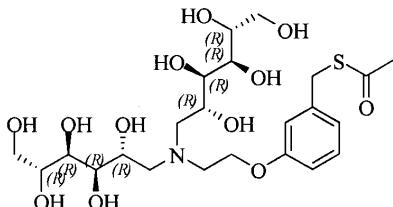
또 다른 특히 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 전구약물 화합물은 하기이다.



[0280]

[0281]

또 다른 특히 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 전구약물 화합물을 하기이다.



[0282]

[0283]

본 발명은 또한 상기 논의된 바와 같은 본원에 기재된 화합물의 특성을 이용하는 치료 방법을 제공한다. 따라서, 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있는 대상체는 낭성 섬유증, 폐 섬유증, 천식, 원발성 섬모 이상운동증, 만성 기관지염, 기관지확장증, 만성 폐쇄성 기도 질환을 앓는 환자, 인공 호흡 환자, 급성 폐렴을 갖는 환자 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명은 활성 화합물을 환자의 적어도 한쪽 폐에 투여한 다음 그 환자로부터 객담 샘플을 유도 또는 수집함으로써 환자로부터 객담 샘플을 수득하는데 사용될 수 있다. 전형적으로, 본 발명은 액체 에어로졸, 건조 분말, 또는 세척액을 통해 호흡기 점막 표면에 투여될 것이다.

[0284]

본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있는 대상체는 또한 비강으로 보충 산소가 투여되는 환자 (기도 표면을 건조시키는 경향이 있는 요법); 비강 기도 표면에 발생하는 알레르기성 질환 또는 반응 (예를 들어, 화분, 분진, 동물 털 또는 입자, 곤충 또는 곤충 입자 등에 대한 알레르기 반응)을 앓는 환자; 비강 기도 표면의 박테리아 감염, 예를 들어 스타필로코쿠스 감염, 예컨대 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) 감염, 헤모필루스 인플루엔자(*Hemophilus influenzae*) 감염, 스트렙토코쿠스 뉴모니아에(*Streptococcus pneumoniae*) 감염, 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*) 감염 등을 앓는 환자; 비강 기도 표면에 발생하는 염증성 질환을 앓는 환자; 또는 부비동염 (여기서 활성제 또는 활성제들은 부비동 내의 울혈된 유체의 배액을 촉진하는데 유효한 양으로 투여됨으로써 부비동 내의 울혈된 점액 분비의 배액을 촉진하기 위해 투여됨) 또는 이와 함께 비부비동염을 앓는 환자를 포함한다. 본 발명은 에어로졸 및 점적제를 포함한 국소 전달에 의해 비부비동 표면에 투여될 수 있다.

[0285]

본 발명은 유의한 이환율 및 사망률을 유도하는 폐포 간질의 점진적 반흔형성을 특징으로 하는 폐 질환인 섬유화성 특발성 간질성 폐렴 (fIIP)을 개선시키는데 사용될 수 있다. 특발성 폐 섬유증 (IPF)은 중앙 생존기간이 3년인 가장 흔하고 가장 중증인 형태의 fIIP이고, 미국에서 매년 50,000명의 개체에 발생하며, 본 발명자들의 집단이 나이듦에 따라 유병률이 증가할 것이다 (G. Raghu, D. Weycker, J. Edelsberg, W. Z. Bradford, G. Oster, Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 174, 810 (Oct 1, 2006)). 중요하게는, 대부분의 이전에 시도된 요법은 IPF에서 섬유증식성 매트릭스를 표적화하였지만, 이들은 비유효한 것으로 증명되었다. 희귀 돌연변이가 IPF와 연관되었지만, 그러나, 이를 변이체는 기인하는 위험의 적은 비율만을 설명한다. MUC5B가 확립된 IPF에 대한 고도로 유의하고 통상적인 유전적 위험 인자라는 최근의 발견 (M. A. Seibold et al., A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. N Engl J Med 364, 1503 (Apr 21, 2011).)은 MUC5B 변이체가 전임상 또는 경도 질환을 검출하는 잠재력을 갖는다는 것을 시사한다. 따라서, 본 발명은 폐 섬유증에 있어서 MUC5B에서의 근본적인 결함을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0286]

본 발명은 기도 표면 이외의 다른 점액 청소를 개선시키는데 사용될 수 있다. 이러한 다른 점막 표면은 위장 표면, 경구 표면, 비뇨-요도 표면, 및 안구 표면 또는 눈의 표면을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 활성 화합물은 유효량으로 국부로/국소로, 경구로 또는 직장으로를 포함한 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다.

[0287]

또 다른 측면에서, 공기매개 병원체로부터의 감염을 치료하기 위한 노출후 예방적 치료 또는 치유적 치료를 필요로 하는 개체의 폐에 유효량의 화학식 I-VII의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 공기매개 병원체로부터의 감염을 치료하기 위한 노출후 예방적 치료 또는 치유적 치료 방법이 제공된다. 본 발명의 예방적 노출후, 구출 및 치유적 치료 방법에 의해 보호될 수 있는 병원체는 구강, 코 또는 비강 기도를 통해 신체에 진입하여 폐로 진행할 수 있는 임의의 병원체를 포함한다. 전형적으로, 병원체는 자연 발생되거나 또는 에어로졸화에 의한 공기매개 병원체일 것이다. 병원체는 자연 발생될 수 있거나, 또는 에어로졸화 또는 병원체를 환경 내로 도입하는 다른 방법 후에 의도적으로 환경 내로 도입될 수 있다. 공기 중에서 자연적으로 전달되지 않는 많은 병원체는 생물테러에 사용하기 위해 에어로졸화되었거나 또는 에어로졸화될 수 있다. 본 발명의 치료가 유용할 수 있는 병원체는 NIAID에 의해 제시된 바와 같은 카테고리 A, B 및 C 우선순위 병원체를 포함하나 이에 제한되지는

않는다. 이들 카테고리는 일반적으로 질병 관리 예방 센터 (CDC)에 의해 편집된 목록에 상응한다. CDC에 의해 설정된 바와 같이, 카테고리 A 작용제는 인간-대-인간으로 용이하게 전파 또는 전달되어 높은 사망률을 유발할 수 있으며, 주요 공중 보건 영향에 대한 잠재성을 갖는 것이다. 카테고리 B 작용제는 그 다음으로 우선 순위를 갖고, 중간 정도로 전파가 용이하며, 중간 정도의 이환율 및 낮은 사망률을 유발하는 것을 포함한다. 카테고리 C는 그의 이용가능성, 생산 및 전파 용이성, 및 높은 이환율 및 사망률에 대한 잠재성 때문에 향후 대량 전파를 위해 조작될 수 있는 신종 병원체로 이루어진다. 이들 병원체의 특정한 예는 탄저병 및 흑사병이다. 보호될 수 있거나 또는 감염 위험이 감소될 수 있는 추가의 병원체는 인플루엔자 바이러스, 리노바이러스, 아데노바이러스 및 호흡기 세포융합 바이러스 등을 포함한다. 보호될 수 있는 추가의 병원체는 중증 급성 호흡기 증후군 (SARS)을 유발하는 것으로 여겨지는 코로나바이러스이다.

[0288] 본 발명은 또한 핵 공격, 예컨대 방사능 분산 장치 (RDD)의 폭발, 또는 사고, 예컨대 원자력 발전소의 재난으로부터의 방사능 물질, 특히 방사성 핵종을 함유하는 호흡가능한 에어로졸에의 노출에 의해 유발된 기도에 대한 결정적 건강 영향을 예방, 완화 및/또는 치료하기 위한 화학식 I의 점액용해제 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다. 이에 따라, 본원에는 방사성 핵종을 함유하는 호흡가능한 에어로졸에 의해 유발된 기도 및/또는 다른 신체 기관에 대한 결정적 건강 영향의 예방, 완화 및/또는 치료를 필요로 하는 인간에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간을 포함한 이를 필요로 하는 수용자에서 방사성 핵종을 함유하는 호흡가능한 에어로졸에 의해 유발된 기도 및/또는 다른 신체 기관에 대한 결정적 건강 영향을 예방, 완화 및/또는 치료하는 방법이 제공된다.

[0289] 핵 공격, 예컨대 방사능 분산 장치 (RDD)의 폭발, 또는 사고, 예컨대 원자력 발전소의 재난으로부터의 방사성 핵종을 함유하는 호흡가능한 에어로졸에의 공중 구성원의 노출에 대한 사후 관리 계획과 연관된 주요 관심사는 기도, 주로 폐에 대한 잠재적인 결정적 건강 영향을 어떻게 예방, 완화 또는 치료하는가이다. 이러한 고도로 내부 오염된 개체를 관리 및 치료하기 위해 제조된 약물, 기술 및 절차, 및 숙련된 요원이 필요하다.

[0290] 연구는 내부 침착된 방사성 핵종에 의해 유발되는 신체 내 기도 및 다양한 기관에 대한 잠재적 손상을 예방, 완화 또는 치료하는 방식을 결정하기 위해 수행되었다. 지금까지, 대부분의 연구 주의는 내부 침착된 방사성 핵종의 배출 또는 제거를 가속화함으로써 그로부터의 건강 영향을 완화시키도록 설계된 전략에 초점을 맞추었다. 이들 전략은, 혈류에 도달할 수 있으며 주어진 방사성 원소에 특이적인 원격 신체 부위에 침착되어 있는 가용성 화학적 형태에 초점을 맞추었다. 이러한 접근법은 침착된 방사성 핵종이 비교적 불용성 형태로 존재하는 경우에는 작용하지 않을 것이다. 연구는, 다수가 RDD로부터의 분산된 방사성 핵종의 대부분의 물리화학적 형태가 아니라면, 비교적 불용성 형태로 존재할 것임을 제시하였다.

[0291] 흡입된 불용성 방사성 에어로졸로부터 폐로의 방사선량을 효과적으로 감소시키는 것으로 공지된 유일한 방법은 기관지폐포 세척 또는 BAL이다. 폐포 단백증을 갖는 환자의 치료를 위해 이미 사용되고 있는 것으로부터 적합화된 이 기술은 심지어 연장된 기간에 걸쳐 수행될 때조차 안전하면서 반복가능한 시술인 것으로 제시되었다. 시술에서의 변경이 있기는 하지만, BAL에 대한 기초적 방법은 대상체를 마취시키고, 이어서 등장성 염수를 기능적 잔류 용량이 도달될 때까지 폐의 단일 엽에 천천히 도입하는 것이다. 이어서, 추가의 부피를 첨가하고, 중력에 의해 배액시킨다.

[0292] 동물에 대해 BAL을 사용한 연구의 결과는 심부 폐 함량의 약 40%가 BAL의 합리적인 순서에 의해 제거될 수 있다는 것을 나타낸다. 일부 연구에서, 회수되는 방사성 핵종의 양에는 동물에 따라 상당한 가변성이 존재하였다. 가변성에 대한 이유는 현재 이해되지 않는다.

[0293] 추가로, 동물에 대한 연구에 기초하여, BAL 요법으로부터의 유의한 선량 감소는 불용성 방사성 핵종의 흡입으로 인한 건강 영향을 완화시키는 것으로 여겨진다. 연구에서, 성체 개는 불용성 ¹⁴⁴Ce-FAP 입자를 흡입하였다. 개의 2개의 군에게는 방사선 폐장염 및 폐 섬유증을 유발하는 것으로 공지된 ¹⁴⁴Ce의 폐 함량 (약 2 MBq/kg 체질량)을 제공하였으며, 이때 1개의 군은 노출후 2 내지 56일 사이에 10회의 일측 세척으로 치료하고 나머지는 치료하지 않았다. 제3의 군은 치료 후 BAL-치료군에서 보이는 것에 필적하는 ¹⁴⁴Ce의 수준 (약 1 MBq/kg)에서 노출시켰지만, 이들 동물은 치료하지 않았다. 모든 동물은 16년으로 연장된 수명 동안 살게 하였다. 각각의 군의 개 사이에는 ¹⁴⁴Ce의 초기 폐 함량에 있어서 가변성이 있으므로, 각각의 군에 대한 선량 및 누적 선량은 중첩된다. 그럼에도 불구하고, 폐장염/섬유증으로부터의 위험을 감소시키는데 있어서의 BAL의 효과는 생존 곡선으로부터 명백하였다. 폐 함량이 1.5-2.5 MBq/kg인 비치료 개에서, 평균 생존 시간은 370 ± 65 d였다. 치

료된 개의 경우에, 평균 생존은 1270 ± 240 d였으며, 이는 통계적으로 유의하게 상이하였다. ^{144}Ce 의 폐 함량 0.6-1.4 MBq를 받은 제3의 군은 평균 생존 시간이 1800 ± 230 이었으며, 이는 치료군과 통계적으로 상이하지 않았다. 증가된 생존에 대해 동등하게 중요한 것으로, 고-선량 비치료군의 개는 폐에 대한 결정적 영향 (폐장염/섬유증)으로 죽었지만, 치료된 개는 죽지 않았다. 그 대신, 치료된 개는, 저-선량 비치료군의 개와 같이, 대부분 폐 종양 (헬관육종 또는 암종)을 가졌다. 따라서, BAL 치료로 인한 선량의 감소는 폐가 받은 방사선량에 기초하여 예측 가능한 폐에서의 생물학적 효과를 생성하는 것으로 보인다.

[0294] 이들 결과에 기초하여, 폐로부터 입자의 청소를 증진시키는 임의의 방법 또는 방법의 조합에 의해 잔류 방사능 선량을 추가로 감소시키는 것은 폐에 대한 건강 영향의 확률을 추가로 감소시킬 것으로 여겨진다. 그러나, BAL은 많은 결점을 갖는 시술이다. BAL은 숙련된 흉부외과의사에 의해 전문화된 의료 센터에서 수행되어야만 하는 고도 침습적 시술이다. 이에 따라, BAL 시술은 고비용이다. BAL의 결점을 고려하면, 이는 예를 들어 핵 공격의 경우에 방사성 입자의 가속화된 제거를 필요로 하는 인간에게 용이하게 및 즉시 이용가능한 치료 옵션은 아니다. 핵 공격 또는 핵 사고의 경우에, 노출되었거나 또는 노출될 위험이 있는 인간에게 즉시 및 비교적 용이하게 투여되는 치료가 필요하다. 흡입 에어로졸로서 투여된 나트륨 채널 차단제는 기도 표면의 수화를 회복시키는 것으로 제시되었다. 이러한 기도 표면의 수화는 축적된 점액 분비물 및 연관된 미립자 물질을 폐로부터 청소하는 것을 돋는다. 이에 따라, 어떠한 특정한 이론에 얹매이는 것은 아니지만, 나트륨 채널 차단제는 본 발명에 기재된 점액용해제와 조합되어 기도 통로로부터 방사성 입자의 제거를 가속화하는데 사용될 수 있는 것으로 여겨진다.

[0295] 상기 논의된 바와 같이, 더티 밤과 같은 방사능 공격 후 폐에 대한 최대 위험은 불용성 방사성 입자의 흡입 및 보유로부터 유발된다. 방사성 입자 보유의 결과로서, 폐로의 누적 노출이 유의하게 증가되며, 궁극적으로는 폐 섬유증/폐장염 및 잠재적으로는 사망에 이르게 된다. 불용성 입자는 용액 중에 존재하지 않기 때문에 이를 입자는 킬레이트화제에 의해 전신 청소될 수 없다. 지금까지, BAL을 통한 미립자 물질의 물리적 제거는 방사선-유도된 폐 질환을 완화시키는데 효과적인 것으로 제시된 유일한 치료 요법이다. 상기 논의된 바와 같이, BAL은 신체 내로 흡입된 방사성 입자의 영향을 감소시키기 위한 현실적인 치료 해결책은 아니다. 이에 따라, 기도 통로로부터 방사성 입자를 청소하는 것을 효과적으로 돋고, BAL과는 달리, 대규모 방사선 노출 시나리오에서 투여하기가 비교적 간단하고 규모조정가능한 치료 요법을 제공하는 것이 바람직하다. 추가로, 치료 요법은 비교적 단기간에 다수의 인간에게 용이하게 이용가능한 것이 바람직하다.

[0296] 본 발명의 측면에서, 방사성핵종을 함유하는 호흡가능한 에어로졸에 의해 유발된 기도 및/또는 다른 신체 기관에 대한 결정적 건강 영향을 예방, 완화 및/또는 치료하는 방법은 이를 필요로 하는 개체에게 유효량의 화학식 I의 점액용해제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다. 이러한 측면의 특색에서, 점액용해제는 삼투물질과 함께 투여된다. 추가로 이러한 특색과 관련하여, 삼투물질은 고장성 염수이다. 추가의 특색에서, 점액용해제 및 삼투물질은 이온 수송 조정제와 함께 투여된다. 추가로 이러한 특색과 관련하여, 이온 수송 조정제는 β -효능제, CFTR 강화제, 퓨린성 수용체 효능제, 루비프로스톤, 및 프로테아제 억제제로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 이러한 측면의 또 다른 특색에서, 방사성핵종은 코발트-60, 세슘-137, 아리듐-192, 라듐-226, 인-32, 스트론튬-89 및 90, 아이오딘-125, 탈륨-201, 납-210, 토륨-234, 우라늄-238, 플루토늄, 코발트-58, 크로뮴-51, 아메리슘, 및 퀴륨으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 추가의 특색에서, 방사성핵종은 방사성 폐기 장치로부터의 것이다. 또 다른 특색에서, 점액용해제 또는 그의 제약상 허용되는 염은 개체가 흡입하는 호흡가능한 입자의 에어로졸 혼탁액으로 투여된다. 추가의 특색에서, 점액용해제 또는 그의 제약상 허용되는 염은 방사성핵종에 대한 노출후 투여된다.

[0297] 본 발명은 주로 인간 대상체의 치료에 관한 것이지만, 수의학적 목적으로 다른 포유동물 대상체, 예컨대 개 및 고양이의 치료를 위해 또한 사용될 수 있다.

[0298] 본 발명의 또 다른 측면은 제약상 허용되는 담체 (예를 들어, 수성 담체 용액) 중에 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 조성물이다. 일반적으로, 화학식 I의 화합물은 점막 표면 상에서의 점액의 점도를 감소시키는데 유효한 양으로 조성물에 포함된다.

[0299] 점액용해 조합 요법:

[0300] 본 발명의 측면은 점액용해제와 본 발명에 기재된 화합물의 효능 및 내약성을 개선시키기 위한 다른 약물 또는 부형제와의 조합이다.

[0301] 본 발명의 한 실시양태에서, 점액용해제는 다른 치료제가 점액 층을 통해 기도 상피로 접근하게 하는데 이용된

다. 점액은 치료 분자가 그의 의도된 작용 부위에 도달하는 것을 방지할 수 있는 확산 장벽을 형성한다.

[0302] 기도 상피에서 하기 치료제의 그의 작용 부위로의 접근은 본 발명에 기재된 점액용해제를 사용한 사전- 또는 공-치료에 의해 증진될 수 있다.

[0303] 본 발명의 한 실시양태에서, 점액용해제는 다른 요법 또는 소분자 약물과 조합되어 유리한 상가적 또는 상승작용적 이익을 제공한다.

[0304] 삼투 활성제와의 점액용해 조합물:

[0305] 본 발명의 또 다른 측면은 환원제를 삼투물질과 조합하여 투여하는 것이다. 점액-폐쇄성 질환을 갖는 대상체에서 기도 표면 수화를 회복시키기 위한 간단한 수단은 고장성 삼투물질 용액 (가장 빈번하게는 7% 고장성 염수 (HS))을 흡입하는 것이며, 이는 기도 표면 상으로 물을 끌어당긴다. 기도 표면의 윤활 섬모주위 층 (PCL)의 재수화는 점액 청소를 용이하게 하고, 따라서 흡입된 감염원의 제거를 용이하게 한다. 고장성 용액의 투여에 의해 달성된 점액 재수화 및 환원제에 의한 점액 중합체의 파괴는 점액 점도 및 탄성의 상승작용적 감소를 가져와, 점액의 수송성 및 청소를 개선시킬 것으로 예상된다.

[0306] 흡입된 HS는 전국적으로 CF 환자의 ~60%에 의해 사용되는 바와 같이 고유한 치료제이지만, 폐 질환을 위한 일상 사용을 위한 것으로 FDA 승인되지는 않았다. 이에 따라, HS는 가장 효과적이고 내약성이 우수한 용량 및 투여 빈도를 확인하기 위한 엄격한 임상 시험을 겪지는 않았다. 대신에, HS 요법은 실제로 환자 및 의사에 의해 최적화되었다. 가장 통상적으로, HS는 치료당 4 mL의 7% 고장성 염수의 2회 15분 흡입 치료로서 투여된다. 환자에 의해 사용된 HS의 장성 (7% NaCl)은 일반적으로 허용되는 최대 농도 (즉, 최소 자극 또는 기관지수축)로서 확인되었다.

[0307] 화학식 I의 화합물은 또한 삼투물질과 함께 사용되어 점막 표면을 수화시키는데 필요한 화합물의 용량을 낮출 수 있다. 이 중요한 특성은 화합물이 목적하지 않는 부작용을 유발하는 보다 낮은 경향을 가질 것임을 의미한다. 본 발명의 활성 삼투물질은 삼투 활성인 분자 또는 화합물이다 (즉, "삼투물질"이다). 본 발명의 "삼투 활성" 화합물은 기도 또는 폐 상피 표면 상에서 막-불투과성 (즉, 본질적으로 비-흡수성)이다. 본원에 사용된 용어 "기도 표면" 및 "폐 표면"은 폐 기도 표면, 예컨대 기관지 및 세기관지, 폐포 표면, 및 비강 및 부비동 표면을 포함한다. 본 발명의 활성 화합물은 이온성 삼투물질 (즉, 염)일 수 있거나, 또는 비-이온성 삼투물질 (즉, 당, 당 알콜 및 유기 삼투물질)일 수 있다. 자연에서 라세미인 활성 화합물의 두 라세미 형태는 본 발명에 유용한 활성 화합물의 군에 포함되는 것으로 구체적으로 의도된다. 삼투 활성 화합물의 모든 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 다형체 및 유사다형체 및 라세미 혼합물은 본 발명에 포함된다는 것을 주목하여야 한다.

[0308] 본 발명의 활성 화합물은 이온성 삼투물질 (즉, 염)일 수 있거나, 또는 비-이온성 삼투물질 (즉 당, 당 알콜 및 유기 삼투물질)일 수 있다. 자연에서 라세미인 활성 화합물의 두 라세미 형태는 본 발명에 유용한 활성 화합물의 군에 포함되는 것으로 구체적으로 의도된다. 삼투 활성 화합물의 모든 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 다형체 및 유사다형체 및 라세미 혼합물은 본 발명에 포함된다는 것을 주목하여야 한다.

[0309] 이온성 삼투물질인 본 발명에 유용한 활성 삼투물질은 제약상 허용되는 음이온 및 제약상 허용되는 양이온의 임의의 염을 포함한다. 바람직하게는, 음이온 및 양이온 중 어느 하나 (또는 둘 다)는 이들이 투여되는 기도 표면에 관하여 비-흡수성이다 (즉, 삼투 활성이며 신속하게 활성 수송되지 않는다). 이러한 화합물은 FDA 승인된 상업용으로 판매되는 염에 함유되는 음이온 및 양이온을 포함하나 이에 제한되지는 않으며 (예를 들어, 본원에 참조로 포함된 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Vol. II, pg. 1457 (19.sup.th Ed. 1995)] 참조), 그의 통상적인 조합을 포함한 임의의 조합으로 사용될 수 있다.

[0310] 본 발명을 수행하는데 사용될 수 있는 제약상 허용되는 삼투 활성 음이온은 아세테이트, 벤젠су포네이트, 벤조에이트, 비카르보네이트, 비타르트레이트, 브로마이드, 에데트산칼슘, 카르네이트, 클로라이드, 시트레이트, 디히드로클로라이드, 에데테이트, 에디실레이트 (1,2-에탄디솔포네이트), 에스톨레이트 (라우릴 슬레이트), 에실레이트 (1,2-에탄디솔포네이트), 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트 (p-글리콜아미도페닐아르소네이트), 헥실레조르시네이트, 히드라바민 (N,N'-디(데히드로아비에틸)에틸렌디아민), 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드록시나프토에이트, 아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말레이트, 만텔레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸솔레이트, 뮤케이트, 나프실레이트, 니트레이트, 니트라이트, 파모에이트 (엠보

네이트), 판토테네이트, 포스페이트 또는 디포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 속시네이트, 술페이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트 (8-클로로테오필리네이트), 트리에티오다이드, 비카르보네이트 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특히 바람직한 음이온은 클로라이드 술페이트, 니트레이트, 글루코네이트, 아이오다이드, 비카르보네이트, 브로마이드, 및 포스페이트를 포함한다.

[0311] 본 발명을 수행하는데 사용될 수 있는 제약상 허용되는 양이온은 유기 양이온 예컨대 벤자린 (N,N' -디벤질에틸렌디아민), 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 (N -메틸 D-글루카민), 프로카인, D-리신, L-리신, D-아르기닌, L-아르기닌, 트리에틸암모늄, N-메틸 D-글리세롤 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특히 바람직한 유기 양이온은 3-탄소, 4-탄소, 5-탄소 및 6-탄소 유기 양이온이다. 본 발명의 실시에 유용한 금속성 양이온은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연, 철, 암모늄 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특히 바람직한 양이온은 나트륨, 칼륨, 콜린, 리튬, 메글루민, D-리신, 암모늄, 마그네슘, 및 칼슘을 포함한다.

[0312] 본 발명을 수행하기 위해 본원에 기재된 나트륨 채널 차단제와 함께 사용될 수 있는 삼투 활성 염의 구체적 예는 염화나트륨, 염화칼륨, 염화콜린, 아이오딘화콜린, 염화리튬, 염화메글루민, L-리신 클로라이드, D-리신 클로라이드, 염화암모늄, 황산칼륨, 질산칼륨, 글루콘산칼륨, 아이오딘화칼륨, 염화제2철, 염화제1철, 브로민화칼륨 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 단일 염 또는 상이한 삼투 활성 염의 조합이 본 발명을 수행하는데 사용될 수 있다. 상이한 염의 조합이 바람직하다. 상이한 염이 사용되는 경우에, 음이온 또는 양이온 중 하나는 상이한 염 중에서 동일할 수 있다.

[0313] 본 발명의 삼투 활성 화합물은 또한 비-이온성 삼투물질, 예컨대 당, 당-알콜 및 유기 삼투물질을 포함한다. 본 발명의 실시에 유용한 당 및 당-알콜은 3-탄당 (예를 들어, 글리세롤, 디히드록시아세톤); 4-탄당 (예를 들어, 에리트로스, 트레오스 및 에리트룰로스의 D 및 L 형태 둘 다); 5-탄당 (예를 들어, 리보스, 아라비노스, 크실로스, 릭소스, 프시코스, 프룩토스, 소르보스 및 타가토스의 D 및 L 형태 둘 다); 및 6-탄당 (예를 들어, 알토스, 알로스, 글루코스, 만노스, 굴로스, 이도스, 갈락토스 및 탈로스의 D 및 L 형태 둘 다, 및 알로-헵톨로스, 알로-헵톨로스, 글루코-헵톨로스, 만노-헵톨로스, 굴로-헵톨로스, 이도-헵톨로스, 갈락토-헵톨로스, 탈로-헵톨로스의 D 및 L 형태)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 실시에 유용한 추가의 당은 라피노스, 라피노스 시리즈 올리고사카라이드, 및 스타키오스를 포함한다. 본 발명에 유용한 각각의 당/당 알콜의 환원된 형태의 D 및 L 형태 둘 다는 또한 본 발명의 범주 내의 활성 화합물이다. 예를 들어, 글루코스는, 환원되는 경우에, 소르비톨이 되고; 따라서 본 발명의 범주 내에서, 소르비톨 및 당/당 알콜 (예를 들어, 만니톨, 둘시톨, 아라비톨)의 다른 환원된 형태는 본 발명의 활성 화합물이다.

[0314] 본 발명의 삼투 활성 화합물은 추가적으로 "유기 삼투물질"로 칭해지는 비-이온성 삼투물질의 패밀리를 포함한다. 용어 "유기 삼투물질"은 일반적으로 신장에서 세포내 오스몰랄농도를 제어하는데 사용된 분자를 지칭하는데 사용된다. 예를 들어, 각각 본원에 참조로 포함된 문헌 [J. S. Handler et al., Comp. Biochem. Physiol., 117, 301-306 (1997); M. Burg, Am. J. Physiol., 268, F983-F996 (1995)]을 참조한다. 본 발명자들이 본 발명의 어떠한 특정한 이론에 얹매이는 것을 원하지는 않지만, 이를 유기 삼투물질이 기도/폐 표면 상의 세포외 부피를 제어하는데 유용한 것으로 보인다. 본 발명에서 활성 화합물로서 유용한 유기 삼투물질은 하기 화합물의 3개의 주요 부류를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 폴리올 (다가 알콜), 메틸아민 및 아미노산. 본 발명의 실시에 유용한 것으로 고려되는 폴리올 유기 삼투물질은 이노시톨, 미오-이노시톨 및 소르비톨을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 실시에 유용한 메틸아민 유기 삼투물질은 콜린, 베타인, 카르니틴 (L-, D- 및 DL 형태), 포스포릴콜린, 리소-포스포릴콜린, 글리세로포스포릴콜린, 크레아틴 및 크레아틴 포스페이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 아미노산 유기 삼투물질은 글리신, 알라닌, 글루타민, 글루타메이트, 아스파르테이트, 프롤린 및 타우린의 D- 및 L-형태를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 실시에 유용한 추가의 삼투물질은 티홀로스 및 사르코신을 포함한다. 포유동물 유기 삼투물질이 바람직하며, 인간 유기 삼투물질이 가장 바람직하다. 그러나, 특정 유기 삼투물질은 박테리아, 효모 및 해양 동물 기원의 것이고, 이들 화합물은 또한 본 발명의 범주 내의 유용한 활성 화합물이다.

[0315] 특정 상황 하에, 삼투물질 전구체가 대상체에게 투여될 수 있고; 따라서, 이들 화합물은 또한 본 발명의 실시에 유용하다. 본원에 사용된 용어 "삼투물질 전구체"는 이화 또는 동화의 대사 단계에 의해 삼투물질로 전환되는 화합물을 지칭한다. 본 발명의 삼투물질 전구체는 글루코스, 글루코스 중합체, 글리세롤, 콜린, 포스파티딜콜린, 리소-포스파티딜콜린 및 무기 포스페이트 (이는 폴리올 및 메틸아민의 전구체임)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 범주 내의 아미노산 삼투물질의 전구체는 가수분해되어 삼투물질 아미노산을 생성하는 단백질, 펩티드 및 폴리아미노산, 및 대사 단계, 예컨대 아미노전이에 의해 삼투물질 아미노산으로 전환될 수

있는 대사 전구체를 포함한다. 예를 들어 아미노산 글루타민의 전구체는 폴리-L-글루타민이고, 글루타메이트의 전구체는 폴리-L-글루탐산이다.

[0316] 나트륨 채널 차단제와의 혼액용해 조합물:

기도 상피에 의한 배위된 이온 수송은 점막 표면의 수화 수준을 직접 조절한다. 중요하게는, 상피 나트륨 채널 (ENaC)을 통한 나트륨 흡수가 수화에서의 속도-제한 단계를 제공한다. ENaC에 기능 상실 돌연변이를 갖는 인간 대상체는 '습윤' 기도 표면 및 이례적으로 빠른 혼액 청소를 갖는다 (Kerem et al., N Engl J Med. 1999 Jul 15;341(3):156-62). 반대로, ENaC를 통한 증가된 나트륨 흡수는 폐 CF 환자에서 혼액 탈수 및 혼액 플러그 형성의 근본적인 원인인 것으로 제시되었다. 게다가, 폐에서 ENaC를 과다발현하는 트랜스제닉 마우스는 탈수된 기도 표면 및 감소된/부재하는 혼액 청소를 가져 사망에 이른다 (Hummel et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 Oct 14;94(21):11710-5). 임상 및 실험 데이터로부터 예측되는 바와 같이, ENaC의 약리학적 차단은 기도 표면 상의 액체를 보존하고, 혼액 청소를 증가시킨다 (Hirsh et al., J Pharmacol Exp Ther. 2008; 325(1):77-88). 특정한 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:

[0318] 소분자 채널 차단제: 소분자 ENaC 차단제는 ENaC 채널 세공을 통한 나트륨 수송을 직접 방지할 수 있다. 본 발명의 방법에 의해 투여될 수 있는 ENaC 차단제는 미국 특허 번호 6,858,614, 미국 특허 번호 6,858,615, 미국 특허 번호 6,903,105, 미국 특허 번호 6,995,160, 미국 특허 번호 7,026,325, 미국 특허 번호 7,030,117, 미국 특허 번호 7,064,129, 미국 특허 번호 7,186,833, 미국 특허 번호 7,189,719, 미국 특허 번호 7,192,958, 미국 특허 번호 7,192,959, 미국 특허 번호 7,241,766, 미국 특허 번호 7,247,636, 미국 특허 번호 7,247,637, 미국 특허 번호 7,317,013, 미국 특허 번호 7,332,496, 미국 특허 번호 7,345,044, 미국 특허 번호 7,368,447, 미국 특허 번호 7,368,450, 미국 특허 번호 7,368,451, 미국 특허 번호 7,375,107, 미국 특허 번호 7,399,766, 미국 특허 번호 7,410,968, 미국 특허 번호 7,820,678, 미국 특허 번호 7,842,697, 미국 특허 번호 7,868,010, 미국 특허 번호 7,875,619, 미국 특허 7,956,059, 미국 특허 8,008,494, 미국 특허 8,022,210, 미국 특허 8,124,607, 미국 특허 8,143,256, 미국 특허 8,163,758, 미국 특허 8,198,286, 미국 특허 8,211,895, 미국 특허 8,324,218, 미국 특허 8,507,497, 미국 특허 8,575,176, 미국 특허 8,669,262, 미국 특허 7,956,059, 미국 특허 8,008,494, 미국 특허 8,022,210, 미국 특허 8,124,607, 미국 특허 8,143,256, 미국 특허 8,163,758, 미국 특허 8,198,286, 미국 특허 8,211,895, 미국 특허 8,324,218, 미국 특허 8,507,497, 미국 특허 8,575,176, 미국 특허 8,669,262, 미국 특허 7,956,059, 미국 특허 8,008,494, 미국 특허 8,846,688, 미국 특허 8,022,210, 미국 9,029,382, 미국 특허 9,072,738, 미국 특허 9,102,633, 미국 특허 출원 공개 번호 US2014/0142118-A1, 미국 특허 출원 번호 US20140170244-A1, 및 미국 특허 출원 번호 US20140171447-A1에 의해 예시된 바와 같은 아밀로리드, 벤자밀, 페나밀 및 아밀로리드 유사체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0319] 프로테아제 억제제와의 혼액용해 조합물:

[0320] ENaC 단백질분해는 ENaC를 통한 나트륨 수송을 증가시키는 것으로 널리 기재되어 있다. 프로테아제 억제제는 내인성 기도 프로테아제의 활성을 차단하여, ENaC 절단 및 활성화를 방지한다. ENaC를 절단하는 프로테아제는 푸린, 메프린, 매트립타제, 트립신, 채널 연관된 프로테아제 (CAP) 및 호중구 엘라스타제를 포함한다. 본 발명의 방법에 의해 투여될 수 있는 이들 프로테아제의 단백질분해 활성을 억제할 수 있는 프로테아제 억제제는 카모스타트, 프로스타신, 푸린, 아프로티닌, 류펩틴 및 트립신 억제제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0321] 핵산 및 소형 간섭 RNA (siRNA)와의 혼액용해 조합물:

[0322] 안티센스 올리고뉴클레오티드, siRNA, miRNA, miRNA 모방체, 안타고미르, 리보자임, 압타머 및 디코이 올리고뉴클레오티드 핵산을 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 적합한 핵산 (또는 폴리핵산)이 본 발명을 수행하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 번호 20100316628을 참조한다. 일반적으로, 이러한 핵산은 17 또는 19개의 뉴클레오티드 길이, 내지 23, 25 또는 27개의 뉴클레오티드 길이, 또는 그 초과일 수 있다.

[0323] 임의의 적합한 siRNA 활성제가 본 발명을 수행하는데 사용될 수 있다. 예는 미국 특허 번호 7,517,865 및 미국 특허 출원 번호 20100215588; 20100316628; 20110008366; 및 20110104255에 기재된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일반적으로, siRNA는 17 또는 19개의 뉴클레오티드 길이, 내지 23, 25 또는 27개의 뉴클레오티드 길이, 또는 그 초과이다.

[0324] 분비촉진제와의 혼액용해 조합물:

[0325] 낭성 섬유증 (CF) 유전자에서의 돌연변이는 호흡 상피를 가로지르는 비정상적 이온 수송을 유발한다 (Matsui et al., Cell 1998;95:1005-15). CF를 갖는 환자에서 나트륨의 과도한 흡수 및 기도 상피에 의해 클로라이드를 분

비할 수 없는 것은 부적절한 염 흡수에 의해 생성된 삼투 구배 아래로 물 흡수를 유도하여, 기도 점액 분비물을 탈수시키고 PCL에서의 액체의 부피를 감소시킨다. COPD에서, 담배 연기는 CFTR 기능을 손상시켜, CF와 유사한 후천성 표현형을 생성시킨다.

[0326] **P2Y₂ 수용체 효능제:** 본 발명에 기재된 방법 및 문자와 조합되어 투여될 수 있는 작용제는 P2Y₂ 효능제의 군을 포함한다. 퓨린성 (P2Y₂) 수용체는 인간 기관지 상피 (HBE)의 내강 표면 상에 풍부하며, Cl⁻ 분비를 자극하고 Na⁺ 흡수를 억제하는 것으로 공지되어 있다 (Goralski et al., Curr Opin Pharmacol. 2010 Jun;10(3):294-9). UTP는 기도 상피에서 클로라이드 분비의 강한 자극, 나트륨 흡수의 억제 및 기도 표면 액체 층의 증가를 제공하여, 폐의 1차 방어 메카니즘인 점액 청소를 증가시키는 내인성 P2Y₂ 수용체 효능제의 예이다. CF의 기도 표면에 에어로졸을 통해 전달되는 우리딘-5-트리포스페이트 (UTP) 및 원발성 섬모 이상운동증 (PCD) 환자를 사용하는 초기 연구는 MC를 증진시키고 평균 기침 청소율을 개선시키는데 있어서 UTP의 유용성을 시사하였다.

[0327] 적합한 P2Y₂ 수용체 효능제는 각각이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 6,264,975, 미국 특허 번호 5,656,256, 미국 특허 번호 5,292,498, 미국 특허 번호 6,348,589, 미국 특허 번호 6,818,629, 미국 특허 번호 6,977,246, 미국 특허 번호 7,223,744, 미국 특허 번호 7,531,525 및 미국 특허 출원 2009/0306009 (이에 제한되지는 않음)에 기재되어 있다.

[0328] 대안적 클로라이드 채널, 예컨대 CaCC 및 CIC-2 부류 채널의 활성화제: CaCC는 포유동물 세포에서 광범위하게 발현되며, 여기서 이들은 경상피 유체 분비, 난모세포 수정, 후각 및 감각 신호 전달, 평활근 수축, 및 뉴런 및 심장 혼분을 포함한 폭넓은 범위의 생리학적 기능에 수반된다. 현행 전세포 분석은 막 탈분극 후 느린 활성화, 외향 정류 정상 상태 전류 및 클로라이드보다 더 큰 아이오사이드 투과성을 포함한, CaCC 서브페밀리 사이의 여러 공통 특색을 나타낸다. 단일 채널 분석은 심근세포에서의 2 pS 미만 내지 기도 상피 세포에서의 50 pS의 폭넓은 범위의 보고된 단일 채널 전도도를 갖는 4종 이상의 별개의 CaCC 하위부류를 시사하였다.

[0329] CaCC 활성화의 결과는 세포 유형 특이적이며, 예를 들어 상피 세포에서의 클로라이드 분비, 후각 수용체 뉴런에서의 활동 전위 생성, 평활근 수축, 및 난모세포 중 정액과다증의 방지이다. 일부 세포 유형, 예컨대 평활근 세포에서, 막 탈분극은 전압게이팅 칼슘 채널을 활성화시켜, 세포내 칼슘 농도를 증가시킨다. CaCC가 거의 30년전에 기능적으로 특징화되었지만, 그의 문자적 정체는 최근까지도 불명확하게 남아있으며, 잠재적 후보로는 베스트로핀 (BEST1-BEST4) (Sun et al., Proc Natl Acad Sci U S A 99, 4008-4013 (2002) 및 Tsunenari et al., J Biol Chem 278, 41114-41125 (2003)), 칼슘 활성화된 클로라이드 채널 CIC3 패밀리 단백질 (Gruber et al., Genomics 1998;54:200-214) 및 CIC3 (Huang P et al. (2001) Regulation of human CLC-3 channels by multifunctional Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase. JBC 276: 20093-100)이 포함된다. 3개의 독립적 실험실은 CaCC에 대한 강력한 후보로서, 아녹타민1로도 불리는 TMEM16A를 확인하였다 (Yang YD et al. (2008) TMEM16A confers receptor-activated calcium-dependent chloride conductance. Nature. 455: 1210-15; Caputo A et al. (2008) TMEM16A, a membrane protein associated with calcium-dependent chloride channel activity. Science. 322: 590-4; Schroeder BC et al. (2008) Expression cloning of TMEM16A as a calcium-activated chloride channel subunit. Cell. 134: 1019-29). 하기 3가지 상이한 전략이 사용되었다: 다중 막횡단 절편 및 미지의 기능을 갖는 막 단백질을 검색하기 위한 데이터베이스 (Yang YD et al. (2008) TMEM16A confers receptor-activated calcium-dependent chloride conductance. Nature. 455: 1210-15), 인터류킨 4 (I14) 처리된 기관지 상피 세포가 증가된 CaCC 활성을 나타낸다는 관찰 후의 기능적 유전체학 (Caputo A et al. (2008) TMEM16A, a membrane protein associated with calcium-dependent chloride channel activity. Science. 322: 590-4), 및 내인성 CaCC 활성을 갖지 않는 악솔로틀 난모세포를 사용하는 발현 클로닝 (Schroeder BC et al. (2008) Expression cloning of TMEM16A as a calcium-activated chloride channel subunit. Cell. 134: 1019-29). 전기생리학적 특성에 있어서 천연 CaCC에 대한 유사성, 다양한 형질감염된 세포계에서의 CaCC 전류의 외양, RNAi 녹다운 후 CaCC 전류의 감소, 및 그의 조직 분포를 포함한, TMEM16A가 CaCC의 주요 성분이라는 것을 시사하는 강력한 증거가 존재한다. TMEM16A는 칼슘 조절에 명백하게 수반되는 도메인 없이 8개의 추정 막횡단 절편을 갖는다.

[0330] CIC2는 세포 팽윤에 의해 활성화되는, 편재적으로 발현되는 내향 정류 클로라이드 채널이다. CIC2는 세포 부피 조절에 수반되는 것으로 생각되었지만, 많은 조직에서 특징화된 부피 감수성 클로라이드 채널로부터의 상이한 생물물리학적 특징을 갖는다. 적합한 대안적 클로라이드 채널 활성화제는 미국 특허 번호 6015828, 6159969 및 7253295에 기재되어 있다. 대안적 클로라이드 채널, 예컨대 CaCC 및 CIC-2 부류 채널의 활성화제의 치료 효능

은 본 발명의 화합물 투여 및 방법에 의해 증진될 수 있다.

[0331]

CFTR 활성의 조정제: 유전성 치사성 질환인 낭성 섶유증은 기도 상피에서 발현되는 cAMP 활성화된 클로라이드 채널인 CFTR 단백질을 코딩하는 유전자에서의 돌연변이에 의해 유발된다. CFTR에서의 다양한 돌연변이는 CFTR을 통한 기도 상피의 표면으로의 클로라이드 이온 분비 제한 및 나트륨 양이온의 과도한 흡수를 유도하는 나트륨 이온 흡수의 조절이상에 의해 이온 수송 기능장애를 유발한다. 이온 수송에 있어서 이들 결함은 기도 표면 액체 층의 손상된 수화, 점액 청소의 감소를 유발하고, 폐 기능의 점진적 손실을 유도한다. 최근에, CFTR 기능적 결함이 담배 연기 노출된 조직에 존재한다는 것이 제시되었으며, 따라서 COPD에서 CFTR 기능장애의 역할을 암시한다.

[0332]

1500개 초과의 추정 돌연변이가 CFTR에서 설명되었으며, 이는 유전적 결함의 문자 메카니즘에 따른 부류로 분류될 수 있다 (Rowe et al., *Pulm Pharmacol Ther.*, 23(4):268-78 (2010)). 각각의 이들 돌연변이의 생물학의 이해는 특정한 돌연변이 유형에 기초한 치료 전략으로 이어졌다. 부류 I 돌연변이는 CFTR의 코딩 영역 내에 조기 종결 코돈 (PTC, 예를 들어 넌센스 돌연변이)을 포함하며, 이는 정상 단백질 번역의 조기 말단절단을 유발한다. 이들 돌연변이는 CF 환자의 10%에서 발견되나, 아슈케나지 유대인에서 특히 통상적이다 (돌연변이 CFTR 대립유전자의 75%). 부류 II CFTR 돌연변이는 인간에서 가장 흔한 돌연변이인 F508del CFTR을 포함한다 (대립유전자의 75%를 차지하며 CF 환자의 대략 90%에서 발견됨). 508 위치에서의 페닐알라닌의 결실은 CFTR이 뉴클레오티드 결합 도메인 1 (NBD1)과 막횡단 도메인 사이의 도메인-도메인 상호작용에 의한 안정화 결핍을 특징으로 하는 비정상적 폴딩을 나타내도록 한다. 미스폴딩 단백질은 내형질 세망 (ER) 내의 세포 샤퍼론에 의해 인식되고, 프로테아솜에 지시되고, 세포 표면에의 그의 활성 부위에 도달하기 전에 신속하게 분해된다. 미스폴딩 단백질의 인식 및 분해를 담당하는 세포 기구는 100% 효율적이지 않기 때문에, 특정한 개체는 F508del CFTR의 표면 발현의 낮은 수준을 나타내며, 이는 F508del CFTR에 대해 동형접합인 개체에서 관찰된 부분적 CFTR 활성 (및 보다 경도의 CF 표현형)을 설명할 수 있고 단백질 복구를 보다 잘 받아들이는 집단을 나타낼 수 있다. 심지어 세포 표면에 있는 경우조차, F508del CFTR은 감소된 게이팅을 나타내며, 이는 미스폴딩 CFTR이 또한 감소된 CFTR 이온 채널 활성을 나타낸다는 것을 시사한다. 부류 III 및 IV CFTR 돌연변이는 세포 표면에 도달하지만 비정상적 채널 게이팅 (부류 III, 예를 들어 G551D) 또는 이온 채널 세공의 감소된 전도성 (부류 IV, 예를 들어 R117H)으로 인해 감소된 이온 수송 활성을 나타내는 전장 CFTR을 특징으로 한다. 유사하게, 스플라이싱 돌연변이체 (부류 V) 및 C-말단 내의 돌연변이 (부류 VI)는 또한 전장이지만, 형질 막 내의 활성 채널의 감소된 수로 인해 감소된 활성을 나타낸다. CFTR 돌연변이체의 문자적 근거는 복잡하고 아직 불완전하지만, CFTR 돌연변이체의 분류는 개발에서의 작용제의 활성에 기초하여 치료상 적절한 군으로 간소화될 수 있다. 전통적이면서 고처리량 둘 다인 약물 발견 프로그램은 특정 돌연변이 CFTR 대립유전자를 다루는 신규 화합물의 발견을 가져왔다. 이들 'CFTR 조정제'는 CFTR 단백질을 복구하도록 의도된 약리학적 작용제이고, 하기하는 각각의 섹션에 기재된다.

[0333]

형질 막에 존재하는 기능장애성 CFTR을 유발하는 세포-표면 낭성 섶유증 막횡단 전도도 조절자 CFTR 돌연변이 부류의 강화제는 부류 III, IV, V 및 VI 돌연변이를 포함하고, CFTR 활성화제에 대한 잠재적 표적을 나타낸다. G551D CFTR은 이 작용제 카테고리에 대한 원형 CFTR 대립유전자를 나타내는데, 이는 정상 표면 발현 및 반감기를 나타내지만, 뉴클레오티드 결합 도메인 내의 아데노신 트리포스페이트 (ATP) 결합 포켓에서의 아미노산 치환으로 인해 채널 게이팅에 심한 결함을 부여한다 (Gregory, R.J. et al. (1991) Maturation and function of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator variants bearing mutations in putative nucleotide-binding domains 1 and 2. *MCB* 11: 3886-93; Bompadre, S.G. et al. (2007) G551D and G1349D, two CF-associated mutations in the signature sequences of CFTR, exhibit distinct gating defects. *Gen Physiol.* 129: 285-298). 플라보노이드는 돌연변이 CFTR의 널리 공지된 활성화제이고, 인간 개체에서 유익한 효과에 대해 최초로 연구된 것 중 하나였다 (국소 투여를 포함함). 게니스테인과 같은 작용제는 비강 기도에서 효능 결여가 발생하였지만, 보다 최근의 노력은 코에서 플라보노이드 퀘르세틴의 활성을 입증하였다. 그러나, 플라보노이드 작용제는 불량한 용해도 및 전신 흡수에 의해 도전을 받고 있으며, 흡입용 치료제에 대한 불량한 개발 후보이다. 보다 최근의 발견 전략은 CFTR 활성을 '강화'하여, 잠재적으로 유해할 수 있는 과도한 구성적 활성화 (예컨대 특정 설사 질병에서 보이는 과도한 CFTR 활성화) 없이 내인성 조절 (예를 들어 시클릭 아데노신 모노포스페이트 (cAMP)-의존성 조절) 및 이온 수송을 회복시키는 화합물의 확인에 초점을 맞추었다. 이 유형의 작용제의 확인은 세포-기반 스크리닝 검정에서 음이온 전도도에 대한 효과를 측정함으로써 돌연변이 CFTR을 활성화시키는 작용제를 발견하는 고처리량 스크리닝-기반 전략을 잘 받아들인다. 클로라이드 감수성 염료, 막 전위의 형광 공명 에너지 전달-기반 분석, 및 기도 단층의 세포 전도도를 포함한 다수의 특정 전략이 이 종류의 스크린에 사용되었다. 돌연변이 CFTR의 소분자 강화제의 확인 및 특징화는 시험관내 및 클리닉에서 현저한 활

성을 갖는 작용제의 개발을 유도하였다.

[0334]

F508del CFTR의 폴딩을 교정하여 미스폴딩 단백질에 대한 이온 채널 활성을 회복시키려는 목표를 향해 유의한 노력이 기울여졌다. CFTR 생물발생과 상호작용하는 것으로 현재 공지된 많은 수의 단백질과 부합하는 세포 표적의 다양한 어레이가 조사되었다. 4-페닐 부티레이트와 같은 작용제는 폴딩 과정에 중요한 Hsc70 (또는 다른 세포 샤페론)을 하향조절하고, 클리닉에서 시험된 화합물의 초기 예를 나타낸다. 다른 보다 최근의 노력은 시험 화합물을 F508del 발현 세포와 함께 인큐베이션한 후 클로라이드 채널 기능에 대한 고치리량 라이브러리 스크린으로부터 이루어졌다. 다수의 이를 전략은 샤페론 경로를 통해 세포 생물발생을 다룰 수 있는 F508del 교정제를 확인하였다. 이러한 작용제의 약리학적 활성은 또한 세포 프로세싱 기구의 특색에 기인한 변경된 표면 리사이클링 또는 감소된 세포내이입 트래픽킹을 통해 형질 막에서 F508del CFTR 반감기를 증대시키는 것으로 보고되었다. 이 부류의 작용제는 그의 생체내 안전성이 확인된다면 잠재적 약물 개발 후보일 수 있다. 다른 화합물은 CFTR과 직접 상호작용하는 것으로 제시되었으며, 세포 폴딩 또는 세포 질 제어의 일반적 측면을 변경하는 작용제보다 더 큰 특이성을 제공할 수 있다. 미스폴딩 단백질에 대한 전반적 세포 반응이 또한 표적을 나타낼 수 있다. 히스톤 데아세틸라제 (HDAC)는 유전자 발현에 대한 광범위한 효과를 나타내고, HDAC 패밀리의 특정 구성원은 F508del CFTR의 분해를 촉진하는 ER 연관된 분해 경로에 수반된다. HDAC 억제제를 사용한 CF 세포의 처리는 ER 스트레스를 조정할 수 있고, HDAC, 예컨대 수베로일아닐리드히드록산, 뿐만 아니라 HDAC의 siRNA-침묵은 세포 막에서 F508del CFTR의 수준을 증가시킨다. 이들과 같은 접근법의 조합은 F508del 교정을 위한 다수의 잠재적 약리학적 작용제를 밝혀낸다. 1개 초과의 이러한 전략을 사용하는 F508del CFTR의 상가적 또는 상승작용적 구출은 CF 호흡기 상피에 정상 표현형을 부여하기에 충분한 이온 수송 활성의 달성이기는 기대를 제공할 수 있다.

[0335]

조기 종결 코돈 (PTC)의 전체 판독은 CF의 근본적인 원인 및 PTC에 의해 유발된 많은 다른 유전 질환을 다루는 또 다른 흥미로운 접근법을 나타낸다. 특정 아미노글리코시드 및 다른 작용제는 리보솜 서브유닛 내의 진핵 rRNA와 상호작용하는 능력을 갖는다. 이 상호작용은 원핵생물에서 보이는 것보다 훨씬 더 약하며 인간 개체에서의 아미노글리코시드 독성의 주요 원인과 구별되지만, 리보솜의 정상 교정 기능을 방해함으로서 진핵 변역의 충실도를 약간 감소시킬 수 있다. 조기 정지 코돈에서의 가까운 동족 아미노산의 삽입은, mRNA 전사체의 말단에 정상적으로 존재하는 여러 정지 코돈 중 1개가 도달되고 적당히 이용될 때까지, 단백질 변역이 계속되도록 한다. 전략의 특이성은 mRNA의 진짜 말단에서의 보다 큰 정지 코돈 충실도에 기인하였으며, 시험관내에서 천연 정지 코돈을 넘는 검출가능한 신장이 부재함을 입증함으로써 확인되었다.

[0336]

본 발명에 기재된 방법 및 분자와 조합되어 투여될 수 있는 CFTR 활성 조정 화합물은 US 2009/0246137 A1, US 2009/0253736 A1, US 2010/0227888 A1, US 7645789, US 2009/0246820 A1, US 2009/0221597 A1, US 2010/0184739 A1, US 2010/0130547 A1, US 2010/0168094 A1, US 7553855, US 7,772,259 B2, US 7,405,233 B2, US 2009/0203752, 및 US 7,499,570에 기재된 화합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0337]

항감염제와의 접액용해 조합물:

[0338]

만성 폐쇄성 폐 질환은 급성 및 만성 박테리아 감염 둘 다를 동반한다. 급성 및 만성 감염 둘 다는 폐 악화 형태의 급성 플레이-업을 갖는 만성 염증을 유도한다. 근본적인 염증은 다양한 흡입용 항염증제로 치료된다. 예를 들어, 낭성 섶유증에서 만성 감염을 유발하는 가장 흔한 박테리아는 슈도모나스 아에루기노사 (피. 아에루기노사)이고, 이 박테리아에 대해 효과적인 항생제가 치료의 주요 성분이다 (Flume, Am J Respir Crit Care Med. 176(10):957-69 (2007)). 또한 박테리아, 예컨대 스타필로코쿠스 아우레우스 (에스. 아우레우스), 부르크홀데리아 세파시아(*Burkholderia cepacia*) (비. 세파시아) 및 다른 그람 음성 유기체, 뿐만 아니라 혐기성균이 호흡 분비물로부터 단리되고, CF를 갖는 대상체는 그의 폐 건강을 유지하기 위해 이를 병원체의 치료로부터 이익을 얻을 수 있다. 혐기성 박테리아는 또한 CF 기도, 만성 부비동염을 갖는 대상체에서의 부비동, 및 가능하게는 COPD를 갖는 대상체의 기도의 특색으로서 인식된다. 유사하게, 특히 고령 집단에서 및 수면 동안 흡인 또는 미세흡인은 화학적 폐장염, 혐기성 감염 및 후속적 기관지확장증과 연관된다. 흡인-관련 폐장염 및 혐기성 감염의 이상적인 치료는 즉각적 치료일 것이다. 이에 따라, 항생제는 폐 악화 동안 및 만성 억제 요법으로서 초기 감염을 근절하는데 사용된다.

[0339]

항생제 활성의 주요 척도는 최소 억제 농도 (MIC)이다. MIC는 시험관내에서 미생물의 성장을 완전히 억제하는 항생제의 최저 농도이다. MIC는 항생제의 효력의 우수한 지표이지만, 항미생물 활성의 시간 경과에 관해서는 어떠한 것도 나타내지 않는다. PK 파라미터는 항생제의 폐 조직 수준 시간 경과를 정량화한다. 항생제 효능을 평가하는데 가장 중요한 3종의 약동학적 파라미터는 피크 조직 수준 (C_{max}), 최저 수준 (C_{min}) 및 조직 농도 시

간 곡선하 면적 (AUC)이다. 이들 파라미터는 조직 수준 시간 경과를 정량화하지만, 항생제의 사멸 활성을 설명 하지는 않는다.

[0340] PK 파라미터를 MIC와 통합시킴으로써 본 발명자들에게 항생제의 활성을 정량화하는 하기 3종의 PK/PD 파라미터가 제공된다: 피크/MIC 비, T>MIC, 및 24h-AUC/MIC 비. 피크/MIC 비는 단순히 C_{max}를 MIC로 나눈 것이다. T>MIC (MIC 초과 시간)은 혈청 수준이 MIC를 초과하는 투여 간격의 백분율이다. 24h-AUC/MIC 비는 24-시간-AUC를 MIC로 나눔으로써 결정된다. 사멸 활성을 가장 잘 설명하는 항생제의 3종의 약역학적 특성은 시간-의존성, 농도-의존성 및 지속적 효과이다. 사멸률은 또한 사멸에 필요한 시간의 길이 (시간-의존성) 또는 농도를 증가시키는 효과 (농도-의존성)에 의해 결정된다. 지속적 효과는 항생제후 효과 (PAE)를 포함한다. PAE는 항생제 노출 후 박테리아 성장의 지속적 억제이다.

[0341] 이들 파라미터를 사용하여, 항생제는 3종의 카테고리로 분류될 수 있다:

활성의 패턴	항생제	요법의 목표	PK/PD 파라미터
유형 I 농도-의존성 사멸 및 장기간 지속적 효과	아미노글리코시드 답토마이신 플루오로퀴놀론 케톨리드	농도 최대화	24h- AUC/MIC 피크/MIC
유형 II 시간-의존성 사멸 및 최소의 지속적 효과	카르바페넴 세팔로스포린 에리트로마이신 리네졸리드 페니실린	노출의 지속기간 최대화	T>MIC
유형 III 시간-의존성 사멸 및 중간 내지 장기간 지속적 효과	아지트로마이신 클린다마이신 옥사졸리디논 테트라시클린 반코마이신	약물의 양 최대화	24h- AUC/MIC

[0342]

[0343]

유형 I 항생제 (AG, 플루오로퀴놀론, 답토마이신 및 케톨리드)의 경우, 이상적인 투여 요법은 농도를 최대화하는 것인데, 농도가 높을수록 사멸의 정도가 광범위해지고 빨라지기 때문이다. 따라서, 24h-AUC/MIC 비 및 피크/MIC 비가 항생제 효능의 중요한 예측인자이다. 아미노글리코시드의 경우, 내성을 방지하기 위해 피크/MIC 비가 적어도 8-10인 것이 최고이다. 그림 음성 박테리아에 대한 플루오로퀴놀론의 경우, 최적 24h-AUC/MIC 비는 대략 125이다. 그림 양성에 대해서는, 40이 최적인 것처럼 보인다. 그러나, FQ에 대한 이상적인 24h-AUC/MIC 비는 문헌에서 폭넓게 달라진다.

[0344]

유형 II 항생제 (베타-락탐, 클린다마이신, 에리트로마이신, 카르바페넴 및 리네졸리드)는 완전한 반대 특성을 입증한다. 이들 항생제에 대한 이상적인 투여 요법은 노출의 지속기간을 최대화하는 것이다. T>MIC가 효능과 가장 상관관계가 있는 파라미터이다. 베타-락탐 및 에리트로마이신의 경우, 최대 사멸은 MIC 초과 시간이 투여 간격의 적어도 70%인 경우에 보인다.

[0345]

유형 III 항생제 (반코마이신, 테트라시클린, 아지트로마이신, 및 달포프리스틴-퀴누프리스틴 조합)는 혼합된 특성을 가지며, 이들은 시간-의존성 사멸 및 중간 지속적 효과를 갖는다. 이들 항생제에 대한 이상적인 투여 요법은 투여받는 약물의 양을 최대화하는 것이다. 따라서, 24h-AUC/MIC 비가 효능과 상관관계가 있는 파라미터이다. 반코마이신의 경우, 적어도 125의 24h-AUC/MIC 비가 필요하다.

[0346]

메로페넴에 감수성인 박테리아에 의해 유발된 호흡기 감염을 앓고 있는 CF, COPD, 비-CF 기관지확장증, 흡인성

폐렴, 천식 및 VAP 환자를 포함하나 이에 제한되지는 않는 환자는 상기 치료로부터 이익을 얻을 수 있다. 카르바페넴 항생제의 예는 하기이다: 이미페넴, 파니페넴, 메로페넴, 도리페넴, 비아페넴, MK-826, DA-1131, ER-35786, 레나페넴, S-4661, CS-834 (R-95867의 전구약물), KR-21056 (KR-21012의 전구약물), L-084 (LJC 11036의 전구약물) 및 CXA-101. 기재된 모든 항감염제의 치료 효능은 본 발명의 화합물 및 방법의 사전- 또는 공-투여에 의해 증진될 수 있다.

[0347] 예시적인 항염증제와의 접액용해 조합물:

[0348] 흡입용 코르티코스테로이드는 기류 제한을 유도하는 급성 및 만성 염증을 특징으로 하는 천식, COPD 및 다른 호흡기 질환에 대한 만성 관리의 표준이다. 본 발명에 기재된 방법 및 분자와 조합하여 투여하기에 적합한 항염증제의 예는 베클로메타손, 부데소니드 및 플루티카손, 및 비-스테로이드성 항염증 약물 (NSAID)로 공지된, 스테로이드를 함유하지 않는 항염증 의약의 군을 포함한다.

[0349] 아라키돈산 대사의 생성물, 특히 류코트리엔 (LT)은 폐 염증에 기여한다. 시스테이닐류코트리엔 (LTC4, LTD4 및 LTE4)은 호산구, 비만 세포 및 대식세포에 의해 우세하게 생산된다. 본 발명의 방법에 의해 투여하기에 적합한 류코트리엔 조절제의 예는 몬테루카스트, 질류톤 및 자피르루카스트를 포함한다.

[0350] 비만 세포 안정화제는 특정 알레르기성 장애를 예방 또는 제어하는데 사용된 크로몬 의약, 예컨대 크로몰린 (크로모글리크산나트륨)이다. 이들은 비만 세포 탈과립화에 필수적인 칼슘 채널을 차단하여, 세포를 안정화시키고, 이에 의해 히스타민 및 관련 매개자의 방출을 방지한다. 이들은 흡입기로서 천식을 치료하는데 사용되고, 비강 스프레이로서 고초열 (알레르기성 비염)을 치료하는데 사용되고, 점안제로서 알레르기성 결막염을 치료하는데 사용된다. 최종적으로, 이들은 경구 형태로 비만세포증의 회귀 상태를 치료하는데 사용된다.

[0351] PDE4 억제제는 폐 염증을 조정하는 것으로 제시되었으며, 만성 폐쇄성 폐 질환의 치료를 위해 사용되었다. 본 발명에 기재된 방법 및 분자와 조합하여 사용하기에 적합한 PDE4 억제제의 예는 테오필린 및 로플루밀라스트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0352] 예시적인 기관지확장제와의 접액용해 조합물:

[0353] 산화질소 (NO) 공여자: NO, NO 공여자, NO 및 폐록시나이트라이트 스캐빈저, 및 유도성 NO 신타제 활성 조정제. 산화질소는 흡입을 통해 외인성으로 투여될 수 있는 강력한 내인성 혈관확장제 및 기관지확장제이다. 이는 내피 세포 칼슘 의존성 효소인 산화질소 신타제를 통해 L-아르기닌의 말단 구아닌id 질소 원자의 전환에 의해 합성된 다음, 세포 막을 가로질러 확산되어 효소 구아닐레이트시클라제를 활성화시킨다. 이 효소는 시클릭 구아노신 모노포스페이트 (cGMP)의 합성을 증진시켜, 혈관 및 기관지 평활근의 이완 및 혈관의 확장을 유발한다 (Palmer, Circ Res., 82(8):852-61 (1998)).

[0354] 혈관을 라이닝하는 내피 세포에서 합성된 산화질소는 건강한 호흡 및 심혈관계를 유지하기 위해 필수적인 폭넓은 범위의 기능을 갖는다 (Megson IL et al. Expert Opin Investig Drugs. 2002 May;11(5):587-601.). 감소된 산화질소 이용가능성은 많은 질환의 개시 및 진행과 연루되어 있고, 질환 진행을 방지하는 것을 돋기 위한 보충적 산화질소의 전달은 매력적인 치료 옵션이다. 산화질소 공여자 약물은 전신 산화질소 전달의 유용한 수단을 나타내고, 유기 니트레이트가 다년간 협심증으로부터의 증상 완화를 위한 유효 요법으로서 사용되었다. 그러나, 니트레이트는 한계를 갖고, 산화질소가 중요한 생물학적 매개자라는 발견 이후로 다수의 대안적 산화질소 공여자 부류가 출현하였다.

[0355] 기도에서, NO는 거주 및 염증 세포에 의해 생산된다 (Ricciardolo FL et al. Curr Drug Targets 2006 Jun;7(6):721-35). NO는 효소 NO 신타제 (NOS)에 의해 촉매되는 L-아르기닌의 산화를 통해 생성된다. NOS는 하기 3종의 별개의 이소형으로 존재한다: 뉴런 NOS (nNOS), 유도성 NOS (iNOS) 및 내피 NOS (eNOS). NOS의 구성적 이소형 (nNOS 및 eNOS) 및 다른 NO-부가물 분자 (니트로소티올)로부터 유래된 NO는 기관지운동 긴장을 조정할 수 있다. NF-카파B-의존성 경로를 통해 상이한 시토카인에 의해 상향조절되는, NO 신타제의 유도성 이소형으로부터 유래된 NO는 면역조정 효과를 갖는 염증유발 매개자인 것으로 보인다. 노령 CF 환자에서, iNOS의 발현은 유의하게 감소된다 (Yoon et al., J Clin Invest. 2006 Feb;116(2):436-46). 만성 CF에서의 이 iNOS의 감소된 발현은 피. 아에루기노사의 뮤코이드 muc 돌연변이체 하위집단의 출현과 연관된다. 15 mM NO₂⁻는 pH 6.5에서의 CF 기도에서 mucA 피. 아에루기노사를 사멸시키는 것으로 시사되었다. NO는 그 자체로 또는 철-니트로실 종에 대한 전구체로서 이 항미생물 효과에 연루되었다. 따라서 흡입된 NaNO₂를 포함하나 이에 제한되지는 않

는 흡입된 NO_2^- 는 CF 요법으로서 관심을 갖는다. 산화성 스트레스 조건 하의 NO의 생산은 천식 및 COPD에서 염증 반응을 증폭시킬 수 있는 강한 산화제(반응성 질소 종)를 부수적으로 생성한다. 더욱이, NO는 내쉬어질 수 있고, 안정한 아토피성 천식에서 및 천식 및 COPD 둘 다에서의 악화 동안에 수준은 비정상적이다. 따라서 내쉬어진 NO는 근본적인 염증 과정을 모니터링하기 위한 비-침습적 도구일 수 있다. NOS 조절은 기도의 만성 염증성 질환, 예컨대 천식 및 COPD의 예방 및 치료에서의 신규 표적을 제공하는 것으로 시사된다.

[0356] 본 발명에 기재된 방법 및 분자와 조합하여 투여하기에 적합한 NO, NO 공여자 및 NO 신타제 활성 조정제의 예는 문헌 [Vallance et al. Fundam Clin Pharmacol. 2003 Feb;17(1):1-10, Al-Sa'doni HH et al. Mini Rev Med Chem. 2005 Mar;5(3):247-54, Miller MR et al. Br J Pharmacol. 2007 Jun;151(3):305-21. Epub 2007 Apr 2 및 Katsumi H et al. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2007 Jul;5(3):204-8]에 개시된 작용제인 흡입용 NO를 포함한다.

[0357] 특정 조건 하에, 유도성 NO 신타제 활성은 NO의 과다생산을 유도하고 이는 차례로 염증 및 조직 손상을 증가시킨다. 이들 조건 하에, 본 발명에 기재된 방법 및 분자와 조합하여 투여되는 하기 유도성 NO 신타제 억제제, NO 스캐빈저 및 폐록시니트라이트 스캐빈저가 적합하다: 문헌 [Bonnefous et al. J. Med. Chem., 2009, 52 (9), pp 3047-3062, Muscara et al. AJP - GI June 1999 vol. 276 no. 6 G1313-G1316 또는 Hansel et al. FASEB Journal. 2003;17:1298-1300].

[0358] 베타 2-아드레날린성 수용체 효능제: 수용체 효능제의 초-치료 농도의 투여는 수용체 탈감작 및 효능의 손실을 유도하는 것으로 확립되었다. 예를 들어, 이 현상은 베타 2-아드레날린수용체 기반 기관지확장제에 대해 기재되었다 (Duringer et al., Br J Pharmacol., 158(1):169-79 (2009)). 이들 수용체 효능제 작용제의 고농도는 수용체 인산화, 내재화 및 잠재적 분해를 유도한다. 환자에게 8 내지 24시간의 경과에 걸쳐 또는 밤새 비강 캐뉼라를 통해 흡입에 의해 빠른 네뷸라이저를 통한 볼루스 투여 후 속성내성을 유발하는 수용체 효능제의 투여는 속성내성의 감소된 정도로 인해 이러한 작용제의 효능을 개선시킨다. 베타 2-아드레날린성 수용체 효능제는 알부테롤, 레발부테롤, 살부타몰, 프로카테롤, 테르부탈린, 피르부테롤 및 메타프로테레놀을 포함한다. 베타 2-아드레날린성 수용체 효능제의 치료 효능은 본 발명의 화합물 및 방법의 사전- 또는 공-투여에 의해 증진될 수 있다.

[0359] 예시적인 유전자 담체와의 접액용해 조합물:

[0360] 유전자 요법의 투여를 위한 유전자 담체의 예는 바이러스, DNA:단백질 복합체, 플라스미드, DNA 및 RNA를 포함한다.

[0361] 다른 예시적인 치료제와의 접액용해 조합물:

[0362] 본 발명에 기재된 방법 및 분자와 조합하여 투여하기에 적합한 치료제의 다른 부류의 예는 항바이러스제 예컨대 리바비린, 항진균제 예컨대 암포테리신, 인트라코나졸 및 보리코나졸, 면역억제제, 항-주사 약물 예컨대 시클로스포린, 타크롤리무스 및 시롤리무스, 항콜린제 예컨대 이프라트로피움, 티오프로피움, 아클리디늄 및 기타를 포함하나 이에 제한되지는 않는 기관지확장제, PDE5 억제제 siRNA, 유전자 요법 백터, 암타머, 엔도텔린-수용체 길항제, 알파-1-항트립신, 프로스타시클린, 백신, PDE-4 및 PDE-5 억제제, 및 스테로이드 예컨대 베클라메타손, 부데소니드, 시클레소니드, 플루니솔리드, 플루티카손, 모메타손 및 트리암시놀론을 포함한다.

[0363] 실험 절차 및 생물학적 검정:

[0364] 물질 및 방법

[0365] 모든 상업용 물질은 달리 나타내지 않는 한 공급된 채로 사용하였다. 모든 용매는 시약 등급 또는 HPLC 등급이었다. 무수 THF, MeOH, CH_2Cl_2 는 시그마-알드리치로부터 구입하고, 추가의 건조 없이 사용하였다. 모든 반응은 사전-정제된 건조 Ar(g)의 분위기 하에 수행하였다. NMR 스펙트럼은 브루커 아반스-400 기기 상에 기록되었고, 용매 CDCl_3 , CD_3OD 및 DMSO-d_6 은 달리 명시되지 않는 한 알드리치 또는 캠브리지 이소토프 래보러토리즈로부터 구입하였다. 하기 약어가 다중도를 설명하는데 사용되었다: s=단일선, d=이중선, t=삼중선, q=사중선, m=다중선 및 br=넓음. 화학적 이동은 내부 표준으로서의 테트라메틸실란 (TMS)에 대해 ppm으로 보고되어 있다. 마이크로웨이브 반응은 바이오타지 마이크로웨이브 반응기 상에서 수행하였다. 모든 반응은 달리 나타내지 않는 한 아르곤 분위기 하에 오븐-건조된 유리제품에서 수행하였다. 반응은 시각화 작용제로서의 UV 광 및 전개제로서의 닌히드린 용액 및 열을 사용하여 0.25 mm 이. 머크 실리카-겔 플레이트 (60F-254) 상에서 수행된 TLC에 의해

모니터링하였다. 극성 화합물의 경우 반응은 HPLC 및 LCMS 분석에 의해 모니터링하였다. 이. 머크 실리카 젤 (60, 입자 크기 0.040-0.063 mm)을 플래쉬-칼럼 크로마토그래피에 사용하였다.

[0366]

LCMS 및 HPLC 방법:

[0367]

LCMS 분석은 시마즈 LCMS-LC-20AD 상에서 (달리 명시되지 않는 한) 254 nm에서 검출되는 선파이어 C18, 2.1x50 mm 분석 칼럼을 사용하여 수행하였다. 하기 시간 프로그램을 분당 0.40 mL의 유량으로 사용하였다.

[0368]

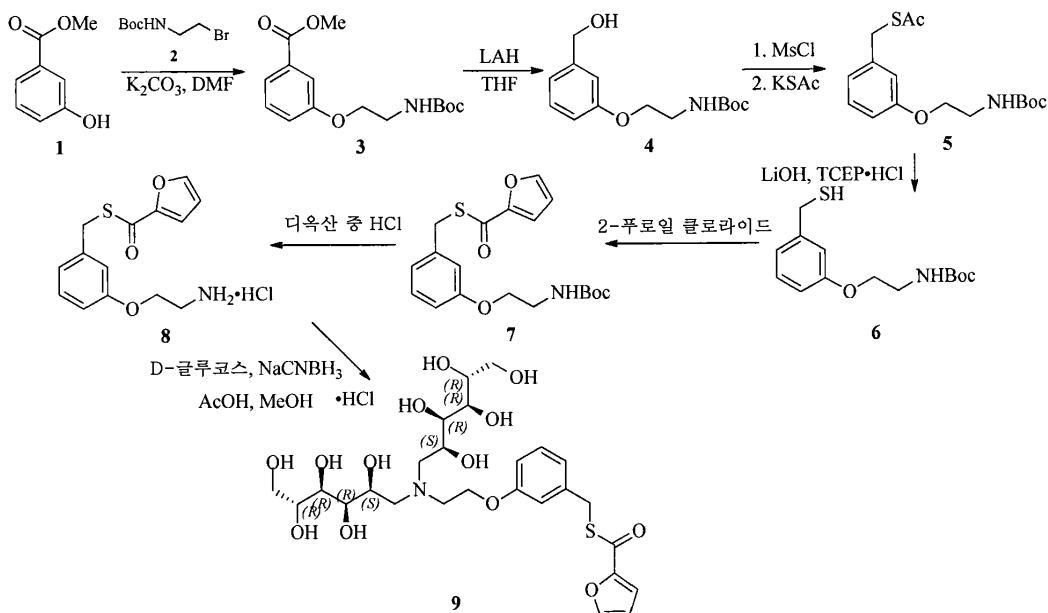
HPLC 분석은 시마즈 HPLC 시스템 상에서 (달리 명시되지 않는 한) 220 nm에서 검출되는 엑스테라 MS C18 칼럼 5 μ 4.6 x 150 mm 분석 칼럼을 사용하여 수행하였다.

[0369]

1. S-3-(2-(비)[스((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실)아미노)에톡시)벤질 푸란-2-카르보티오에이트 히드로클로라이드 (9)의 제조;

[0370]

반응식 1



[0371]

메틸 3-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)벤조에이트 (3)의 제조;

[0372]

DMF (40 mL) 중 화합물 1 (10.5 g, 69.0 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (19.0 g, 138 mmol)을 채우고, 실온에서 5분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 화합물 2 (24.1 g, 104 mmol)를 채우고, 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (300 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 3 (18.0 g, 89%)을 백색 검으로서 수득하였다: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (dt, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.34 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 5.04 (brs, 1H), 4.06 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.58-3.50 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); ESI MS m/z 296 [M + H]⁺.

[0373]

tert-부틸 (2-(3-(히드록시메틸)페녹시)에틸)카르바메이트 (4)의 제조;

[0374]

THF (500 mL) 중 화합물 3 (18.0 g, 61.0 mmol)의 용액에 0°C에서 15분에 걸쳐 조금씩 첨가된 수소화알루미늄 리튬 (3.50 g, 91.5 mmol)을 채웠다. 생성된 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 0°C의 냉장수로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (300 mL)로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 셀라이트 패드를 EtOAc (2 x 300 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 4 (14.0 g, 86%)를 점착성 고체로서 수득하였다: 1H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 7.26 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 2H), 6.80 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.10 (brs, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.01 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 1.97 (brs, 1H), 1.44 (s, 9H); ESI MS m/z 268 [M + H]⁺.

- [0376] S-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)벤질 에탄티오에이트 (5)의 제조;
- [0377] CH₂Cl₂ (500 mL) 중 4 (14.0 g, 52.4 mmol)의 용액에 Et₃N (21.5 mL, 157 mmol)에 이어서 메탄술포닐 클로라이드 (6.00 mL, 78.6 mmol)를 0°C에서 채우고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, CH₂Cl₂ (3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 메실화 생성물 (20.0 g, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다: ESI MS m/z 346 [M + H]⁺.
- [0378] DMF (50 mL) 및 THF (250 mL) 중 조 메실레이트 (20.0 g)에 KSAc (9.00 g, 78.8 mmol)를 채우고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 물 (100 mL)과 EtOAc (100 mL) 사이에 분배하였다. EtOAc 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 5 (두 단계에 걸쳐 22.0 g, 62%)를 황색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.19 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.83–6.80 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 6.8, 2.7 Hz, 1H), 4.99 (brs, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.99 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.56–3.44 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); ESI MS m/z 326 [M + H]⁺.
- [0379] tert-부틸 (2-(3-(메르캅토메틸)페녹시)에틸)카르바메이트 (6)의 제조;
- [0380] THF (20 mL), 메탄올 (20 mL) 및 물 (20 mL)의 혼합물 중 5 (4.00 g, 12.7 mmol)의 용액에 고체 LiOH · H₂O (1.06 g, 25.4 mmol)를 채우고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 TCEP · HC1 (1.81 g, 6.34 mmol)을 채우고, 추가로 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 용해시키고, 용액을 포화 수성 NaHCO₃ 용액 (40 mL)으로 세척하였다. EtOAc 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 티올 6 (3.40 g, 95%, 황색 액체)을 수득하고, 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.22 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 6.88–6.85 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.01 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.56–3.48 (m, 2H), 1.76 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H); ESI MS m/z 284 [M + H]⁺.
- [0381] S-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)벤질 푸란-2-카르보티오에이트 (7)의 제조;
- [0382] CH₂Cl₂ (60 mL) 중 화합물 6 (3.40 g, 120 mmol) 및 Et₃N (5.05 mL, 36.0 mmol)의 용액에 2-푸로일 클로라이드 (1.78 mL, 18.0 mmol)를 0°C에서 적가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, CH₂Cl₂ (3 x 60 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 7 (4.40 g, 97%)을 무색 액체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.58–7.54 (m, 1H), 7.24–7.17 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.92–6.88 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 3.5, 1.5 Hz, 1H), 4.99 (brs, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.00 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.56–3.37 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); ESI MS m/z 378 [M + H]⁺.
- [0383] S-3-(2-아미노에톡시)벤질 푸란-2-카르보티오에이트 히드로클로라이드 (8)의 제조;
- [0384] 화합물 7 (4.40 g, 11.7 mmol)을 실온에서 디옥산 중 4 N HCl (50 mL) 중에 용해시키고, 용액을 1시간 동안 교반하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 EtOAc로 연화처리하고, 여과에 의해 단리하여 염산 염 8 (3.40g, 93%)을 회백색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.77–7.74 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 3.9, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04–7.02 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 6.89 (ddd, J = 8.3, 2.7, 1.1 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 3.7, 1.1 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.21 (dd, J = 4.8, 2.1 Hz, 2H), 3.34 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 2H); ESI MS m/z 278 [M + H]⁺.
- [0385] S-3-(2-[비스((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실)아미노)에톡시)벤질 푸란-2-카르보티오에이트 히드로클로라이드 {(9)}의 제조;

[0386]

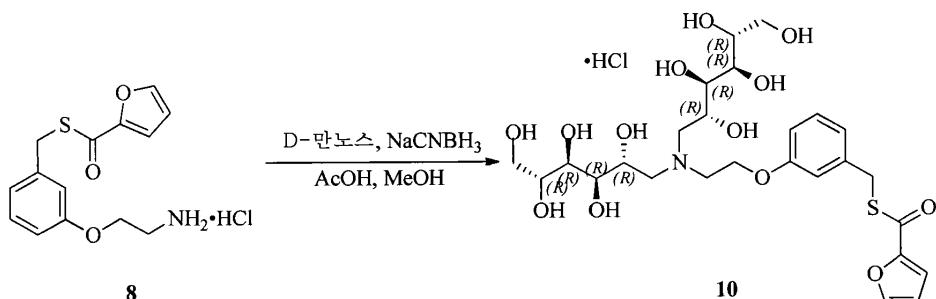
메탄올 (50 mL) 중 아민 8 (1.00 g, 3.20 mmol)의 용액에 D-글루코스 (2.30 g, 12.7 mmol) 및 아세트산 (0.76 mL, 12.7 mmol)에 이어서 소듐 시아노보로히드라이드 (800 mg, 12.7 mmol)를 채우고, 생성된 반응 혼합물을 50 °C로 가열하고, 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 추가의 D-글루코스 (0.58 g, 3.20 mmol), 아세트산 (0.19 mL, 3.20 mmol) 및 소듐 시아노보로히드라이드 (200 mg, 3.20 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 50°C에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 C18 골드 칼럼을 사용하여 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획의 pH를 물 중 4 N HCl을 사용하여 pH = 3으로 조정한 다음, 합하고, 용매를 동결건조에 의해 제거하여 HCl 염 9 (1.20 g, 59%)를 회백색 고체로서 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.76–7.74 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 3.4, 1.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 3.8, 1.9 Hz, 1H), 4.44–4.38 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.26–4.18 (m, 2H), 3.97–3.50 (m, 16H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85–8.68 (m, 1H), 8.03 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 3.8, 1.6 Hz, 1H), 5.21–4.50 (m, 11H), 4.44–4.31 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.23–4.16 (m, 1H), 4.13–3.99 (m, 2H), 3.84–3.22 (m, 16H); ESI MS m/z 606 [C₂₆H₃₉NO₁₃S + H]⁺.

[0387]

2. 화합물 S-3-(2-(비스((2R,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)아미노)에톡시)벤질 푸란-2-카르보티오에이트 히드로클로라이드 (10)의 제조;

[0388]

반응식 2



[0389]

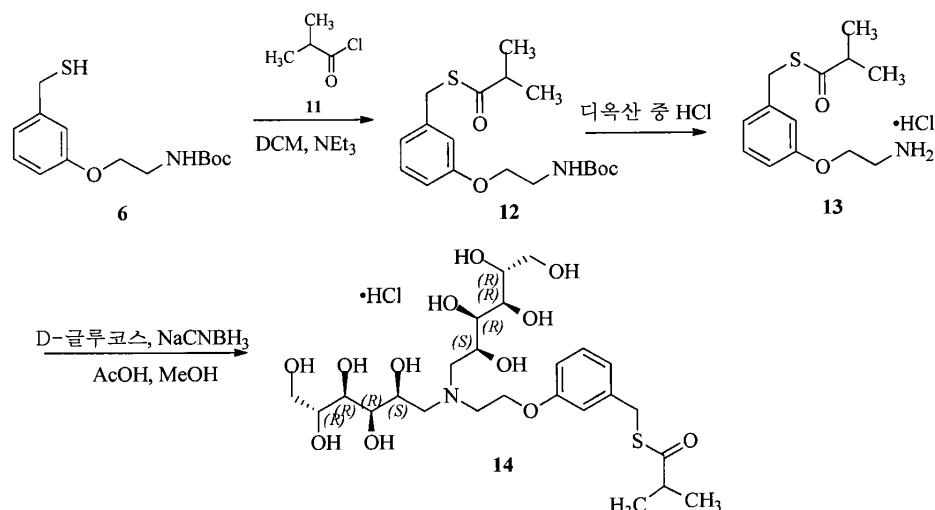
메탄올 (50 mL) 중 아민 8 (1.00 g, 3.20 mmol)의 용액에 D-만노스 (2.30 g, 12.7 mmol) 및 아세트산 (0.76 mL, 12.7 mmol)에 이어서 소듐 시아노보로히드라이드 (800 mg, 12.7 mmol)를 채우고, 생성된 혼합물을 가열하고, 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 추가의 D-만노스 (0.58 g, 3.20 mmol), 아세트산 (0.19 mL, 3.20 mmol) 및 소듐 시아노보로히드라이드 (200 mg, 3.20 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 50°C에서 추가로 1시간 동안 가열하였다. 이 때, 추가의 D-만노스 (0.58 g, 3.20 mmol), 아세트산 (0.19 mL, 3.20 mmol) 및 소듐 시아노보로히드라이드 (200 mg, 3.20 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (20 mL)을 첨가하고; 용매를 감압 하에 제거한 후, 추가의 물 (20 mL)을 첨가한 다음, 용액으로부터 고체를 침전시키고, 여과지를 통해 여과하고, 물/메탄올로 세척하여 10의 유리 염기를 수득하였다. 이어서, 유리 염기를 물 중 4 N HCl을 사용하여 산성화시켜 HCl 염을 만들고, 동결건조시켜 10 (1.38 g, 67%)을 회백색 고체로서 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.77–7.74 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 3.8, 0.8 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 3.9, 1.7 Hz, 1H), 4.46–4.36 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.19–4.08 (m, 2H), 3.94–3.59 (m, 14H), 3.55–3.43 (m, 2H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87–8.68 (m, 1H), 8.05–8.01 (m, 1H), 7.41 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05–7.00 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.96–6.89 (m, 1H), 6.75 (dd, J = 3.7, 1.9 Hz, 1H), 5.40–4.52 (m, 8H), 4.46–4.33 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.22–3.82 (m, 5H), 3.97–3.16 (m, 15H); ESI MS m/z 606 [C₂₆H₃₉NO₁₃S + H]⁺.

[0391]

3. S-3-(2-(비스((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-엔타하이드록시헥실)아미노)에톡시)벤질 2-메틸프로판ти오에이트 히드로클로라이드 (14)의 제조;

[0392]

반응식 3



[0393]

[0394]

S-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)벤질 2-메틸프로판티오에이트 (12)의 제조;

[0395]

CH₂Cl₂ (50 mL) 중 화합물 6 (2.60 g, 9.18 mmol) 및 Et₃N (3.75 mL, 27.5 mmol)의 용액에 이소부티릴 클로라이드 (11, 1.45 mL, 13.8 mmol)를 0°C에서 적가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, CH₂Cl₂ (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 12 (3.00 g, 93%)를 회백색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.19 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.99 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.26 (sep, J = 7.1 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.20 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ESI MS m/z 354 [M + H]⁺.

[0396]

S-3-((2-아미노에톡시)벤질 2-메틸프로판티오에이트 히드로클로라이드 (13)의 제조;

[0397]

화합물 12 (3.00 g, 8.40 mmol)를 실온에서 디옥산 중 4 N HCl (30 mL) 중에 용해시키고, 용액을 1시간 동안 교반하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 EtOAc로 연화처리하여 염산 염 13 (2.25 g, 93%)을 회백색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.88 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.35 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.75 (sep, J = 7.1 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ESI MS m/z 254 [M + H]⁺.

[0398]

S-3-((2-(비스((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-엔타히드록시헥실)아미노)에톡시)벤질 2-메틸프로판티오에이트 히드로클로라이드 (14)의 제조;

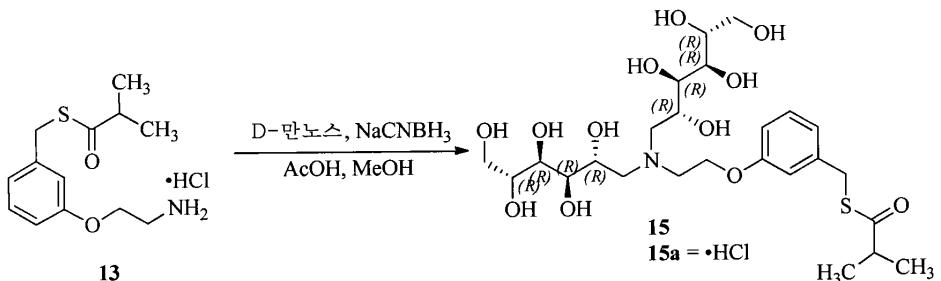
[0399]

메탄올 (50 mL) 중 아민 13 (935 mg, 3.20 mmol)의 용액에 D-글루코스 (2.30 g, 12.7 mmol) 및 아세트산 (0.76 mL, 12.7 mmol)에 이어서 소듐 시아노보로히드라이드 (800 mg, 12.7 mmol)를 채우고, 생성된 반응 혼합물을 가열하고, 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 추가의 D-글루코스 (0.58 g, 3.20 mmol) 및 아세트산 (0.19 mL, 3.20 mmol) 및 소듐 시아노보로히드라이드 (200 mg, 3.20 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 가열하면서 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 C18 골드 칼럼을 사용하여 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획의 pH를 물 중 4 N HCl을 사용하여 pH = 3으로 조정한 다음, 합하고, 용매를 동결건조에 의해 제거하여 14 (1.50 g, 76%)를 회백색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.23 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 7.4, 2.4 Hz, 2H), 4.44-4.36 (m, 2H), 4.29-4.18 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.93-3.50 (m, 16H), 2.75 (sep, J = 7.2 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 7.2 Hz, 6H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (brs, 1H), 7.24 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96-6.87 (m, 3H), 5.42-4.89 (m, 10H), 4.42-4.31 (m, 2H), 4.24-4.14 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 2H), 4.08 (s, 2H),

3.78–3.64 (m, 4H), 3.62–3.55 (m, 2H), 3.55–3.27 (m, 10H), 2.77 (sep, J = 7.0 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 6H); ESI MS m/z 582 [$C_{25}H_{43}NO_{12}S + H$]⁺.

4. S-3-(2-(비스((2R,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실)아미노)에톡시)벤질 2-메틸프로판티오에이트 히드로클로라이드 (15)의 제조;

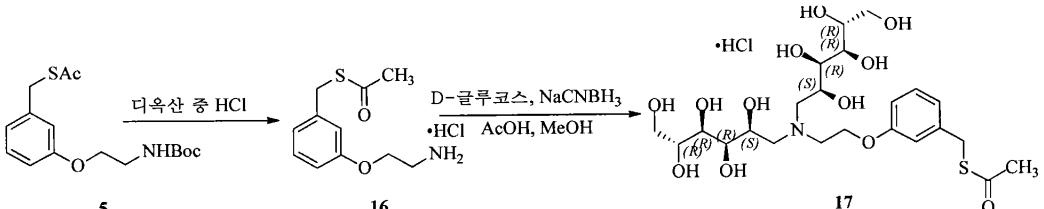
반응식 4



메탄올 (50 mL) 중 아민 13 (935 mg, 3.20 mmol)의 용액에 D-만노스 (2.30 g, 12.7 mmol) 및 아세트산 (0.76 mL, 12.7 mmol)에 이어서 소듐 시아노보로히드라이드 (800 mg, 12.7 mmol)를 채우고, 생성된 반응 혼합물을 가열하고, 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 추가의 D-만노스 (0.58 g, 3.20 mmol), 아세트산 (0.19 mL, 3.20 mmol) 및 소듐 시아노보로히드라이드 (200 mg, 3.20 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 50°C에서 추가로 1시간 동안 가열하였다. 1시간 후, 추가의 D-만노스 (0.58 g, 3.20 mmol), 아세트산 (0.19 mL, 3.20 mmol) 및 소듐 시아노보로히드라이드 (200 mg, 3.20 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (20 mL)을 첨가하고; 용매를 감압 하에 제거하고, 이어서 추가의 물 (20 mL)을 첨가하였다. 침전된 고체를 여과하고, 물/메탄올로 세척하여 유리 염기 15의 봉소 착물을 수득하였다. 이어서, 유리 염기를 물 중 4 N HCl을 사용하여 산성화시켜 염을 만든 다음, 동결건조시켜 15a (1.25 g, 63%)를 회백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.99–6.96 (m, 1H), 6.95–6.90 (m, 2H), 4.43–4.37 (m, 2H), 4.20–4.09 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.93–3.61 (m, 14H), 3.55–3.44 (m, 2H), 2.75 (sep, J = 7.2 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 7.2 Hz, 6H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (brs, 1H), 7.24 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98–6.88 (m, 3H), 5.29–4.54 (m, 10H), 4.42–4.33 (m, 2H), 4.24–3.91 (m, 5H), 4.08 (s, 2H), 3.81–3.21 (m, 14H), 2.77 (sep, J = 7.0 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 6H); ESI MS m/z 582 [C₂₅H₄₃NO₁₂S + H]⁺.

5. S-3-(2-(비스((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실)아미노)에톡시)벤질 에탄티오에이트 히드로클로라이드 (17)의 제조;

반응식 5



§ 3 (2) (이미 1)에 톤 시) 베지 에탄올 오에이트 헉드 르 쿠르 키아이드 (16)의 제조:

화합물 5 (4.00 g, 조 물질, 12.7 mmol)를 실온에서 디옥산 중 4 N HCl (40 mL) 중에 용해시키고, 용액을 1시간 동안 교반하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 EtOAc로 연화처리한 다음, 여과에 의해 단리하여 염산 염 16 (2.60 g, 79%)을 회백색 고체로서 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.93 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.4, 2.5, 1.1 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.0

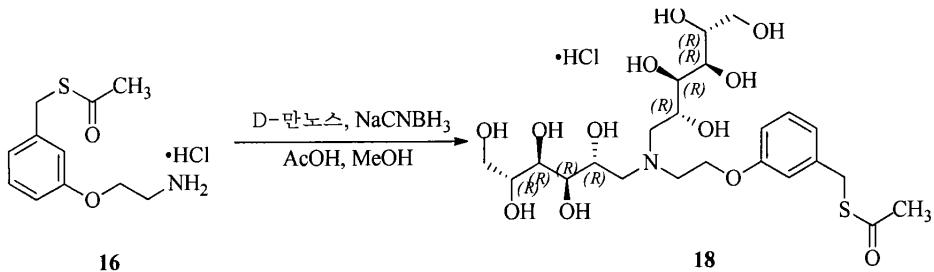
Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.35 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H); ESI MS m/z 226 [M + H]⁺.

S-3-(2-(비스((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실)아미노)에톡시)벤질 에탄티오에이트 히드로클로라이드(17)의 제조;

메탄올 (50 mL) 중 아민 16 (835 mg, 3.20 mmol)의 용액에 D-글루코스 (2.30 g, 12.7 mmol) 및 아세트산 (0.76 mL, 12.7 mmol)에 이어서 소듐 시아노보로히드라이드 (800 mg, 12.7 mmol)를 채우고, 생성된 반응 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 가열하였다. 추가의 D-글루코스 (0.58 g, 3.20 mmol), 아세트산 (0.19 mL, 3.20 mmol) 및 소듐 시아노보로히드라이드 (200 mg, 3.20 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 C18 골드 칼럼을 사용하여 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획의 pH를 물 중 4 N HCl을 사용하여 pH = 3으로 조정한 다음, 합하고, 용매를 동결건조에 의해 제거하여 17 (1.10 g, 58%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99–6.96 (m, 1H), 6.95–6.89 (m, 2H), 4.42–4.37 (m, 2H), 4.28–4.18 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.92–3.50 (m, 16H), 2.32 (s, 3H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (brs, 1H), 7.24 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96–6.87 (m, 3H), 5.89–5.16 (m, 2H), 4.63–4.15 (m, 10H), 4.13–4.01 (m, 3H), 4.09 (s, 2H), 3.78–3.66 (m, 4H), 3.63–3.55 (m, 2H), 3.54–3.26 (m, 10H), 2.35 (s, 3H); ESI MS m/z 554 [$\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO}_{12}\text{S} + \text{H}^+$].

6. S-3-(2-(비스((2R,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실)아미노)에톡시)벤질 에탄티오에이트 (18)의 제조;

반응식 6



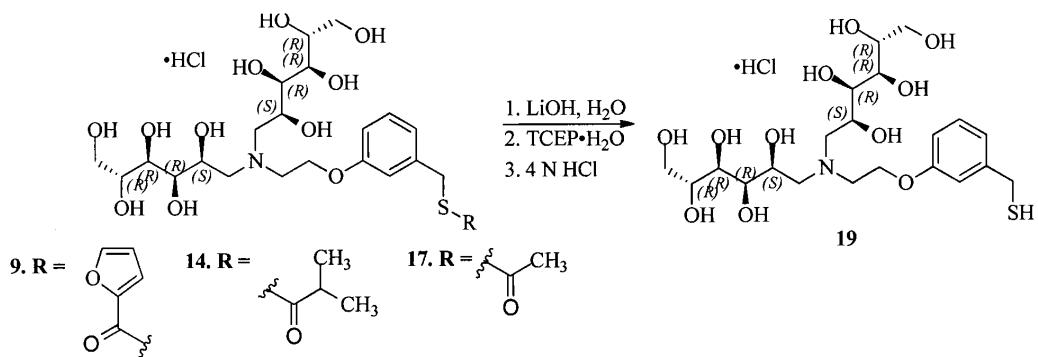
최초 등록일: 2021-06-01

메탄올 (50 mL) 중 아민 16 (835 mg, 3.20 mmol)의 용액에 D-글루코스 (2.30 g, 12.7 mmol) 및 아세트산 (0.76 mL, 12.7 mmol)에 이어서 소듐 시아노보로히드라이드 (800 mg, 12.7 mmol)를 채우고, 생성된 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 가열하였다. 추가의 D-글루코스 (0.58 g, 3.20 mmol), 아세트산 (0.19 mL, 3.20 mmol) 및 소듐 시아노보로히드라이드 (200 mg, 3.20 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 가열하였다. 제2 등량의 D-만노스 (0.58 g, 3.20 mmol), 아세트산 (0.19 mL, 3.20 mmol) 및 소듐 시아노보로히드라이드 (200 mg, 3.20 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하고; 용매를 감압 하에 제거한 후, 추가로 물을 첨가하고, 고체를 침전시키고, 물/메탄올로 세척하면서 여과하여 유리 염기 18의 봉소 착물을 수득하였다. 이어서, 유리 염기 착물을 물 중 4 N HCl을 사용하여 산성화시켜 HCl 염을 만들고, 동결건조시켜 18 (90% 순도, HPLC에 의함)을 회백색 고체로서 수득하였다. 고체를 추가로 C18 골드 칼럼을 사용하여 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 18 (450 mg, 24%)을 백색 고체로서 수득하고, 추가의 1.00 g의 18 (<95% 순도, HPLC에 의함)을 또한 단리하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99–6.97 (m, 1H), 6.95–6.90 (m, 2H), 4.42–4.37 (m, 2H), 4.19–4.11 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.94–3.61 (m, 14H), 3.55–3.44 (m, 2H), 2.32 (s, 3H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (brs, 1H), 7.25 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93–6.86 (m, 3H), 5.71–5.57 (m, 1H), 5.54–5.42 (m, 1H), 4.92–4.15 (m, 11H), 4.09 (s, 2H), 4.05–3.87 (m, 3H), 3.77–3.21 (m, 14H), 2.35 (s, 3H); ESI MS m/z 554 [$\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO}_1\text{S} + \text{H}^+$].

7. (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5S,5'S)-6,6'-(2-(3-(메르캅토메틸)페녹시)에틸)아잔디일)비스(헥산-1,2,3,4,5-펜타옹) 히드로클로라이드 (19)의 제조:

[0417]

반응식 7



[0418]

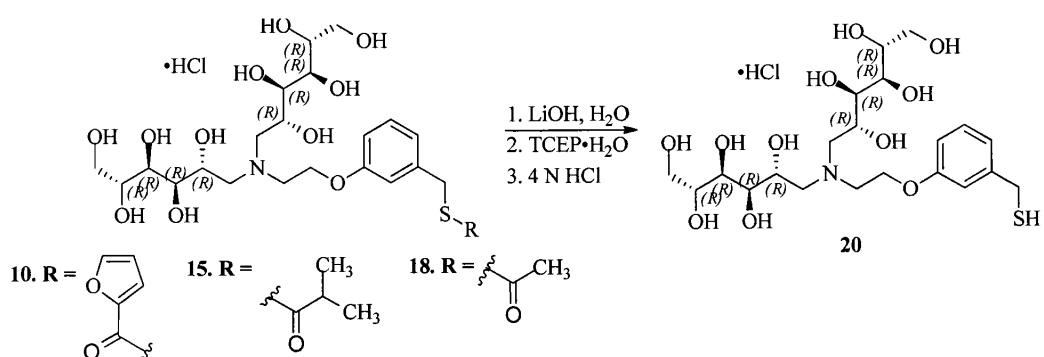
물 (15 mL) 중 9 (350 mg, 0.54 mmol)의 용액에 고체 LiOH · H₂O (69 mg, 1.63 mmol)를 채우고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 TCEP · HCl (154 mg, 0.54 mmol)을 채우고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물의 pH를 수성 4 N HCl에 의해 pH = 2로 가져오고, 용매를 제거하였다. 유사하게, 335 mg (0.54 mmol)의 14 및 150 mg (0.25 mmol)의 17을 LiOH · H₂O, TCEP · HCl로 처리하고, 4N HCl을 사용하여 산성화시킨 후, 9로부터의 생성물과 합하고, 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 550 mg (75%)의 순수한 화합물 19를 흡습성 백색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05–7.01 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 4.40–4.37 (m, 2H), 4.30–4.17 (m, 2H), 3.96–3.48 (m, 18H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (brs, 1H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01–6.98 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 4.72–4.15 (m, 10H), 4.14–4.02 (m, 2H), 3.78–3.66 (m, 7H), 3.64–3.55 (m, 2H), 3.53–3.28 (m, 11H), 2.88 (t, J = 7.7 Hz, 1H); ESI MS m/z 512 [C₂₁H₃₇NO₁₁S + H]⁺.

[0420]

8. (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5R,5'R)-6,6'-(2-(3-(메르캅토메틸)페녹시)에틸)아잔디일비스(헥산-1,2,3,4,5-펜타올) 히드로클로라이드 (20)의 제조;

[0421]

반응식 8



[0422]

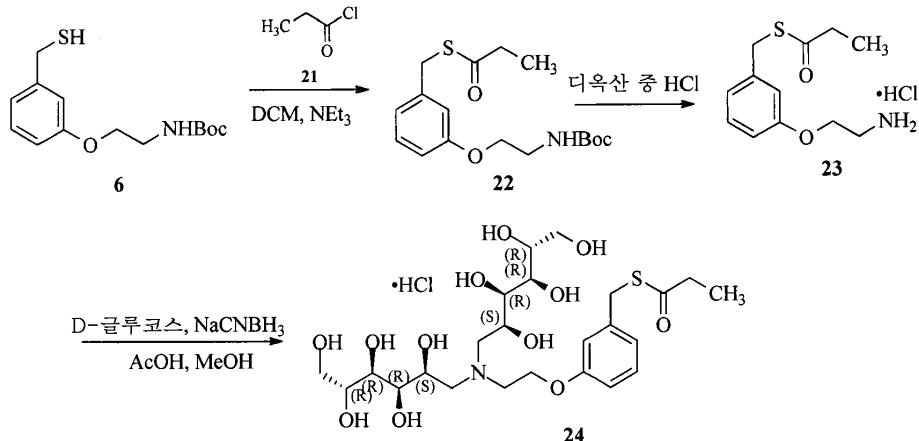
[0423]

물 (15 mL) 중 10 (350 mg, 0.54 mmol)의 용액에 고체 LiOH · H₂O (69 mg, 1.63 mmol)를 채우고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 TCEP · HCl (30.0 mg, 0.10 mmol)을 채우고, 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물의 pH를 수성 4 N HCl에 의해 pH = 2로 가져오고, 용매를 제거하였다. 유사하게, 220 mg (0.35 mmol)의 15 및 1.00 g (1.70 mmol)의 18을 LiOH · H₂O, TCEP · HCl로 처리하고, 4N HCl을 사용하여 산성화시킨 후, 10으로부터 유래된 생성물과 합하고, 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 동결건조시켜 750 mg (53%)의 순수한 화합물 20을 흡습성 백색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 4.46–4.37 (m, 2H), 4.22–4.09 (m, 2H), 3.96–3.61 (m, 16H), 3.56–3.44 (m, 2H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ

8.54 (brs, 1H), 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.9, 2.5 Hz, 1H), 5.35–4.71 (m, 10H), 4.47–4.28 (m, 2H), 4.09–3.93 (m, 2H), 3.78–3.23 (m, 17H), 2.88 (t, J = 7.7 Hz, 1H); ESI MS m/z 512 [C₂₁H₃₇NO₁₁S + H]⁺.

[0424] 9. S-3-(2-(비스((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실)아미노)에톡시)벤질 프로판ти오에이트 히드로클로라이드 (24)의 제조;

[0425] 반응식 9



[0426]

[0427] S-3-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)벤질 프로판티오에이트 (22)의 제조;

[0428]

CH₂Cl₂ (50 mL) 중 화합물 6 (2.70 g, 9.54 mmol) 및 Et₃N (3.90 mL, 28.6 mmol)의 용액에 프로피오닐 클로라이드 (21, 1.29 mL, 14.3 mmol)를 0°C에서 적가한 다음, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 물 (20 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, CH₂Cl₂ (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 22 (두 단계에 걸쳐 3.00 g, 93%)를 회백색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.99 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.56–3.465 (m, 2H), 2.59 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.19 (t, J = 7.9 Hz, 3H); ESI MS m/z 340 [M + H]⁺.

[0429]

S-3-(2-아미노에톡시)벤질 프로판ти오에이트 히드로클로라이드 (23)의 제조;

[0430]

화합물 22 (3.00 g, 8.84 mmol)를 실온에서 디옥산 중 4 N HCl (30 mL) 중에 용해시키고, 용액을 1시간 동안 교반하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 EtOAc로 연화처리하고, 여과에 의해 단리하여 염산 염 23 (2.20 g, 91%)을 회백색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.2, 2.5, 0.7 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.35 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.59 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ESI MS m/z 240 [M + H]⁺.

[0431]

S-3-(2-(비스((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실)아미노)에톡시)벤질 프로판ти오에이트 히드로클로라이드 (24)의 제조;

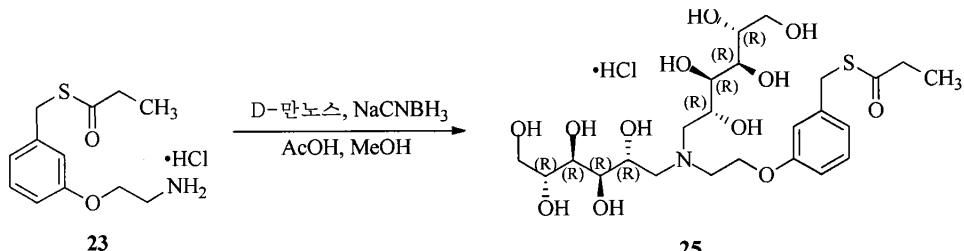
[0432]

메탄올 (50 mL) 중 아민 23 (880 mg, 3.20 mmol)의 용액에 D-글루코스 (2.30 g, 12.7 mmol) 및 아세트산 (0.76 mL, 12.7 mmol)에 이어서 소듐 시아노보로히드라이드 (800 mg, 12.7 mmol)를 채우고, 생성된 혼합물을 가열하고, 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 추가의 D-글루코스 (0.58 g, 3.20 mmol), 아세트산 (0.19 mL, 3.20 mmol) 및 소듐 시아노보로히드라이드 (200 mg, 3.20 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 C18 글드 칼럼을 사용하여 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획의 pH를 물 중 4 N HCl을 사용하여 pH = 3으로 조정한 다음, 합하고, 동결건조에

의해 제거하여 24 (1.67 g, 88%)를 회백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.22 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.99–6.96 (m, 1H), 6.96–6.89 (m, 2H), 4.43–4.37 (m, 2H), 4.29–4.17 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.93–3.51 (m, 16H), 2.59 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.9 Hz, 3H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (brs, 1H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96–6.85 (m, 3H), 4.83 (brs, 7H), 4.44–4.31 (m, 2H), 4.24–4.14 (m, 1H), 4.13–4.07 (m, 4H), 4.09 (s, 2H), 3.78–3.25 (m, 16H), 2.61 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.8 Hz, 3H); ESI MS m/z 568 [C₂₄H₄₁NO₁₂S + H]⁺.

[0433] 10. S-3-(2-(비스((2R,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하드록시헥실)아미노)에톡시)벤질 프로판티오에이트 히드로클로라이드 (25)의 제조;

[0434] 반응식 10



23

25

[0435]

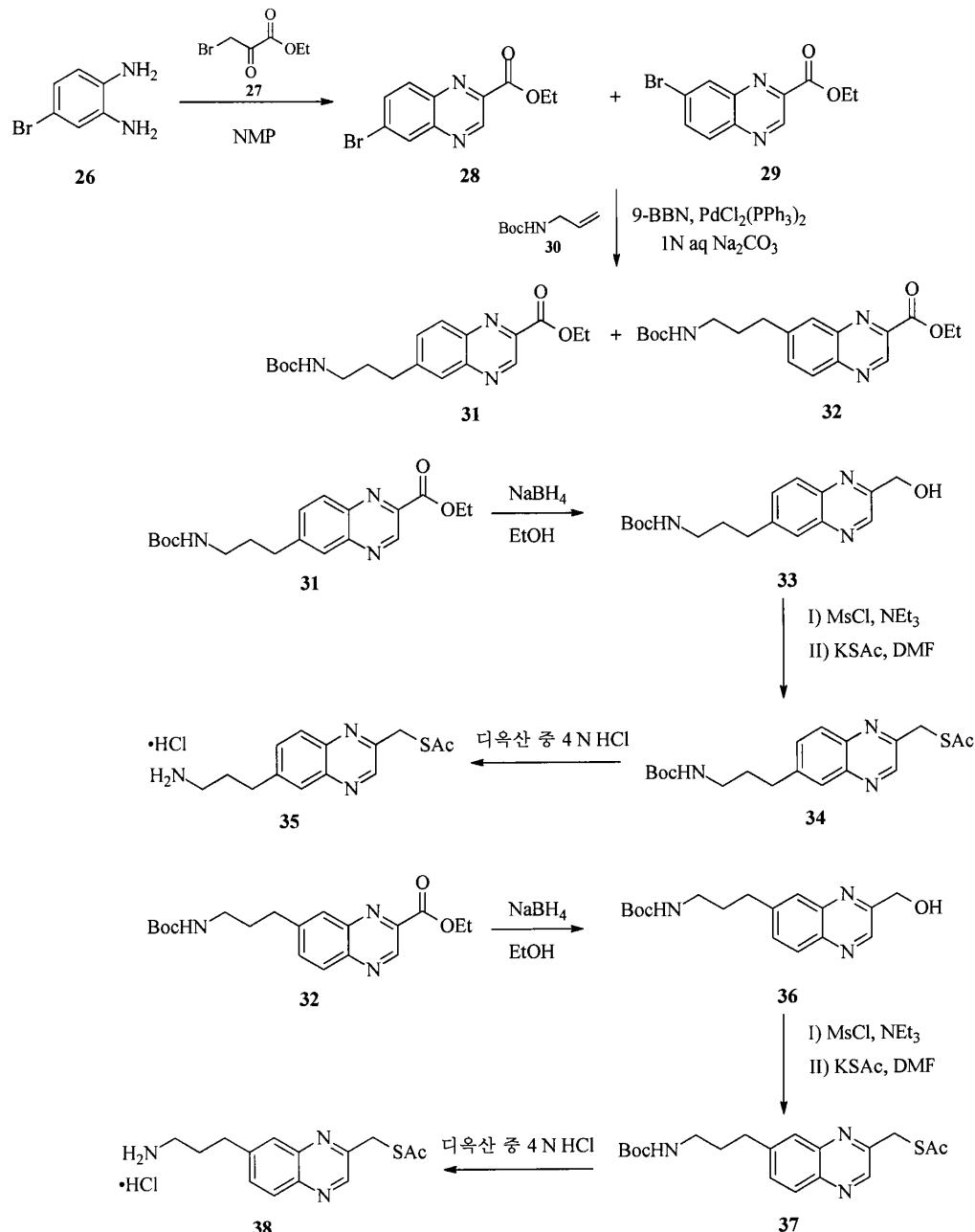
[0436] 메탄올 (50 mL) 중 아민 23 (880 mg, 3.20 mmol)의 용액에 D-만노스 (2.30 g, 12.7 mmol) 및 아세트산 (0.76 mL, 12.7 mmol)에 이어서 소듐 시아노보로히드라이드 (800 mg, 12.7 mmol)를 채우고, 생성된 혼합물을 가열하고, 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 추가의 D-만노스 (0.58 g, 3.20 mmol), 아세트산 (0.19 mL, 3.20 mmol) 및 소듐 시아노보로히드라이드 (200 mg, 3.20 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 가열하였다. 추가의 부분의 D-만노스 (0.58 g, 3.20 mmol), 아세트산 (0.19 mL, 3.20 mmol) 및 소듐 시아노보로히드라이드 (200 mg, 3.20 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (20 mL)을 첨가하고; 용매를 감압 하에 제거한 후, 추가의 물 (20 mL)을 첨가하고, 생성된 고체를 여과하고, 물/메탄올로 세척하여 25의 유리 염기를 수득하였다. 이어서, 유리 염기를 물 중 4 N HCl을 사용하여 산성화시켜 HCl 염을 만들고, 동결건조시켜 25 (1.30 g, 67%)를 회백색 고체로서 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00–6.96 (m, 1H), 6.96–6.90 (m, 2H), 4.44–4.11 (m, 2H), 4.22–4.11 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.94–3.61 (m, 14H), 3.57–3.44 (m, 2H), 2.59 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.9 Hz, 3H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (brs, 1H), 7.24 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.98–6.88 (m, 3H), 5.02–4.46 (m, 5H), 4.45–4.30 (m, 4H), 4.23–3.89 (m, 8H), 3.84–3.19 (m, 16H), 2.61 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.8 Hz, 3H); ESI MS m/z 568 [C₂₄H₄₁NO₁₂S + H]⁺.

[0437]

11. S-((6-(3-아미노프로필)퀴녹살린-2-일)메틸) 에탄티오에이트 히드로클로라이드 (35)의 제조 및 (S-((7-(3-아미노프로필)퀴녹살린-2-일)메틸) 에탄티오에이트 히드로클로라이드 (38)의 제조;

[0438]

반응식 11



[0439]

[0440]

에틸 6-브로모퀴녹살린-2-카르복실레이트 (28) 및 에틸 7-브로모퀴녹살린-2-카르복실레이트 (29)의 제조;

[0441]

1-메틸-2-페롤리디논 (50 mL) 중 4-브로모-o-페닐렌디아민 (10.0 g, 54.05 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 실온에서 에틸 브로모페루베이트 27 (20.9 g, 108.1 mmol)을 적가하였다. 20시간 후, 반응 혼합물을 물 (100 mL)과 에틸 아세테이트 (100 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (2 x 50 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 위치이성질체 28 및 29의 60:40% 혼합물 (6.50 g, 43%)을 수득하였으며, 이를 HPLC 및 LC-MS 분석에 의해 특징화하고, 후속 단계에 직접 사용하였다. ESI-LCMS m/z 282 ($M+H$)⁺.

[0442]

에틸 6-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)퀴녹살린-2-카르복실레이트 (31) 및 에틸 7-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)퀴녹살린-2-카르복실레이트 (32)의 제조;

[0443]

무수 THF (300 mL) 중 화합물 30 (3.64 g, 23.21 mmol)의 용액에 9-BBN (THF 116 mL 중 0.5 M, 58.05 mmol)을 아르곤 하에 첨가하였다. 밤은 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 화합물 28 및 29 (6.50 g, 23.2

mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (814 mg, 1.16 mmol) 및 2 N 수성 Na₂CO₃ (15 mL)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 EtOAc (200 mL)와 물 (200 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 분리하고, EtOAc (2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 놓축시켰다. 조 생성물을 실리카-겔 칼럼 크로마토그래피에 이어서 용리액으로서 헵탄 중 10% 에탄올로 키랄 HPLC (OD) 의해 정제하여 5.10 g, 61% (2.50 g의 32 및 1.75 g의 31)를 수득하였으며, 이를 ¹H NMR 및 LC-MS 분석에 의해 특징화하였다.

[0444] (31) ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.50 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 4.62-4.55 (m, 3H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.93 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.50 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H). ESI-LCMS m/z 360 (M+H)⁺.

[0445] (32) ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.48 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.76-7.72 (m, 1H), 4.62-4.53 (m, 3H), 3.24-3.17 (m, 2H), 2.92 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.05-1.91 (m, 2H), 1.50 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H). ESI-LCMS m/z 360 (M+H)⁺.

[0446] tert-부틸 (3-(2-(히드록시메틸)퀴녹살린-6-일)프로필)카르바메이트 (33)의 제조;

[0447] EtOH (100 mL) 중 화합물 31 (1.75 g, 4.87 mmol)의 용액에 수소화붕소나트륨 (926 mg, 24.3 mmol)을 0°C에서 채웠다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 잔류물을 EtOAc (100 mL)와 물 (100 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 분리하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 놓축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 33 (1.10 g, 71%)을 갈색 액체로서 수득하였으며, 후속 단계에 즉시 사용하였다; ESI MS m/z 318 [M + H]⁺.

[0448] S-((6-(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)퀴녹살린-2-일)메틸) 에탄티오에이트 (34)의 제조;

[0449] CH₂Cl₂ (100 mL) 중 33 (1.10 g, 3.47 mmol)의 용액에 Et₃N (0.6 mL, 4.16 mmol)에 이어서 메탄 술포닐 클로라이드 (490 mg, 4.16 mmol)를 0°C에서 채운 다음, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 회석하고, CH₂Cl₂ (3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 놓축시켜 메실화 생성물 (1.40 g, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다; ESI MS m/z 396 [M + H]⁺.

[0450] DMF (10 mL) 중 조 메실레이트 (1.40 g, 3.54 mmol)에 KSAc (1.02 g, 8.85 mmol)를 채우고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 물 (100 mL)과 EtOAc (100 mL) 사이에 분배하였다. EtOAc 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 놓축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 34 (두 단계에 걸쳐 700 mg, 54%)를 황색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 4.57 br s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.23-3.16 (m, 2H), 2.88 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); ESI MS m/z 376 [M + H]⁺.

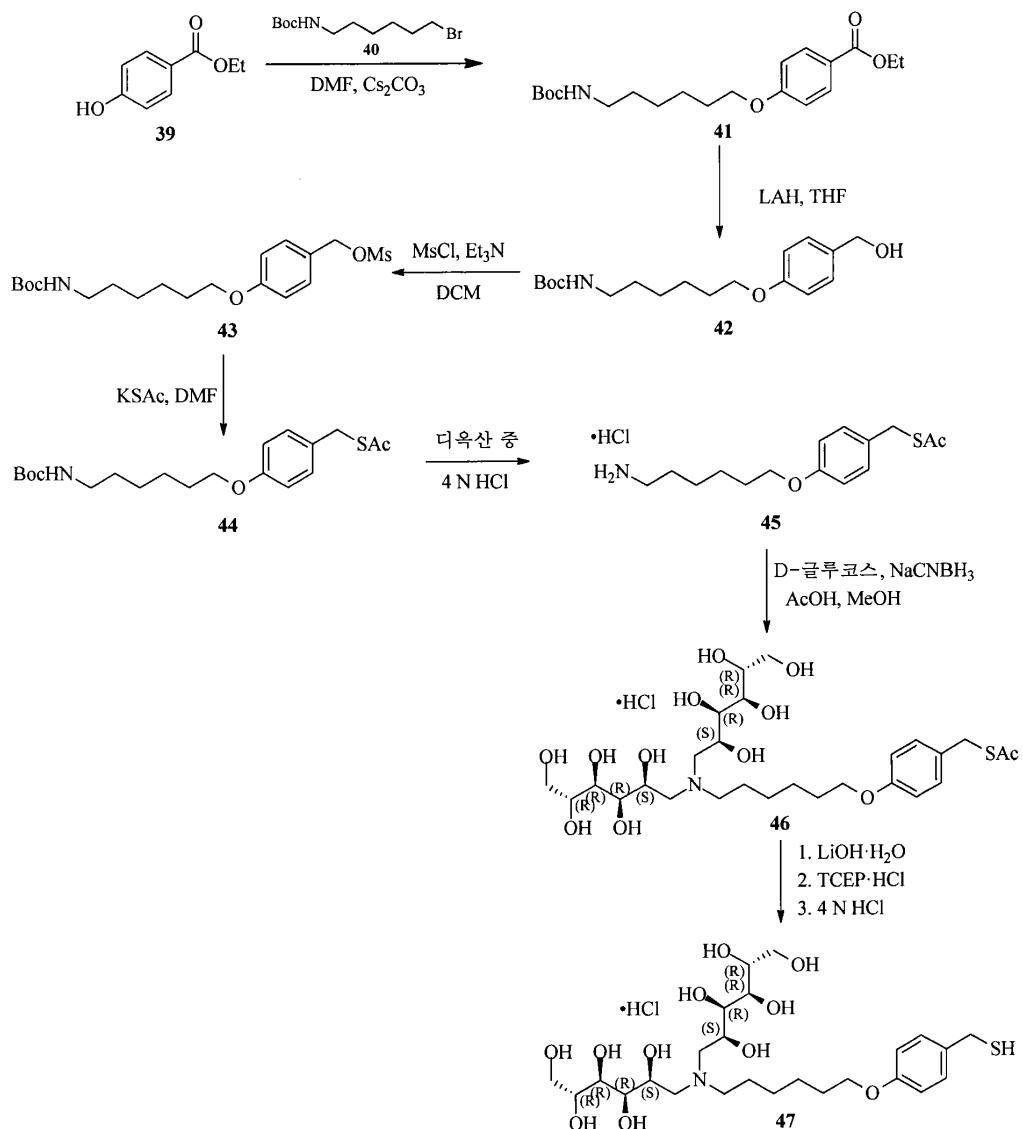
[0451] S-((6-(3-아미노프로필)퀴녹살린-2-일)메틸) 에탄티오에이트 히드로클로라이드 (35)의 제조;

[0452] 화합물 34 (500 mg, 1.33 mmol)를 DCM (5 mL) 중에 용해시키고, 이어서 디옥산 (5 mL) 중 4 N HCl를 실온에서 적가한 다음, 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 EtOAc/헥산으로 연화처리한 다음, 여과에 의해 단리하여 염산 염 35 (300 mg, 83%)를 회백색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.01-7.91 (m, 2H), 7.76-7.73 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.03-2.96 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (s, 1H), 7.99-7.91 (m, 5H), 7.77-7.71 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.95-2.77 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.05-1.92 (m, 2H); ESI MS m/z 276 [M + H]⁺.

- [0453] tert-부틸 (3-(3-(히드록시메틸)퀴녹살린-6-일)프로필)카르바메이트 (36)의 제조;
 EtOH (100 mL) 중 화합물 32 (1.15 g, 3.20 mmol)의 용액에 수소화붕소나트륨 (608 mg, 16.0 mmol)을 0°C에서 채웠다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 잔류물을 EtOAc (100 mL)과 물 (100 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 분리하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 36 (800 mg, 79%)을 갈색 액체로서 수득하였으며, 후속 단계에 즉시 사용하였다; ESI MS m/z 318 [M + H]⁺.
- [0454] (7-(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)퀴녹살린-2-일)메틸 메탄술포네이트의 제조;
 CH₂Cl₂ (100 mL) 중 36 (800 mg, 2.52 mmol)의 용액에 Et₃N (0.44 mL, 3.02 mmol)에 이어서 메탄 술포닐 클로라이드 (356 mg, 3.02 mmol)를 0°C에서 채운 다음, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 회석하고, CH₂Cl₂ (3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 메실화 생성물 (680 mg, 68% 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다; ESI MS m/z 396 [M + H]⁺.
- [0455] S-((7-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)퀴녹살린-2-일)메틸 에탄티오에이트 (37)의 제조;
 DMF (5 mL) 중 조 생성물 36 (680 mg, 1.72 mmol, 조 물질)에 KSAc (490 mg, 4.30 mmol)를 채우고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 물 (100 mL)과 EtOAc (100 mL) 사이에 분배하였다. EtOAc 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 37 (420 mg, 66%)을 황색 고체로서 수득하였다; ESI MS m/z 376 [M + H]⁺.
- [0456] S-((7-(3-아미노프로필)퀴녹살린-2-일)메틸) 에탄티오에이트 히드로클로라이드 (38)의 제조;
 화합물 37 (150 mg, 0.4 mmol)을 DCM (5 mL) 중에 용해시키고, 이어서 디옥산 중 4 N HCl (5 mL)을 실온에서 적가하고, 용액을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 EtOAc/헥산으로 세척한 다음, 여과에 의해 단리하여 염산 염 38 (66 mg, 61%)을 회백색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.06–7.99 (m, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.74–7.71 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.03–2.96 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.15–2.07 (m, 2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96–7.81 (m, 4H), 7.73–7.77 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.92 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.85–2.78 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.04–1.93 (m, 2H); ESI MS m/z 276 [M + H]⁺.
- [0457] 12. S-4-((6-아미노헥실)옥시)벤질 에탄티오에이트 히드로클로라이드 (45) 및 (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5S,5'S)-6,6'-(6-(4-(메르캅토메틸)페녹시)헥실)아잔디일)비스(헥산-1,2,3,4,5-펜타올) 히드로클로라이드 (47)의 제조;

[0462]

반응식 12



[0463]

[0464]

에틸 4-((6-((tert-부톡시카르보닐)아미노)헥실)옥시)벤조에이트 (41)의 제조;

[0465]

DMF (80 mL) 중 화합물 39 (3.00 g, 18.0 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (11.7 g, 36.1 mmol)을 채우고, 실온에서 5분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 화합물 40 (10.1 g, 36.1 mmol)을 채우고, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 41 (4.65 g, 70%)을 백색 검으로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다; ESI MS m/z 366 [M + H]⁺.

[0466]

tert-부틸 (6-(4-(히드록시메틸)페놀시)헥실)카르바메이트 (42)의 제조:

[0467]

THF (100 mL) 중 화합물 41 (4.60 g, 12.6 mmol)의 용액에 수소화알루미늄리튬 (515 mg, 15.1 mmol)을 0°C에서 조금씩 채웠다. 생성된 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 0°C의 빙냉수로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (200 mL)로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 셀라이트 패드를 EtOAc (2 x 200 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 42 (3.10 g, 76%)를 점착성 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다; ESI MS m/z 324 [M + H]⁺.

[0468]

4-((6-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)헥실)옥시)베질 메탄술포네이트 (43)의 제조;

[0469]

$\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5$ (100 mL) 중 42 (3.10 g, 9.50 mmol)의 용액에 Et_3N (1.66 mL, 11.5 mmol)을注入하여 메탄솔포닐 클로라이드를 얻는다.

이드 (1.35 g, 11.5 mmol)를 0°C에서 채운 다음, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, CH₂Cl₂ (3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 메실화 생성물 43 (3.40 g, 89%)을 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다: ESI MS m/z 401 [M + H]⁺.

[0470] S-4-((6-((tert-부톡시카르보닐)아미노)헥실)옥시)벤질 에탄티오에이트 (44)의 제조;

[0471] DMF (100 mL) 중 상기 생성물 43 (3.40 g, 8.47 mmol)에 KSAc (2.41 g, 21.1 mmol)를 채우고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 물 (100 mL)과 EtOAc (100 mL) 사이에 분배하였다. EtOAc 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 44 (2.80 g, 87%)를 황색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.49 (br s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.91 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.15-3.07 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.51-1.34 (m, 15H); ESI MS m/z 381 [M + H]⁺.

[0472] S-4-((6-아미노헥실)옥시)벤질 에탄티오에이트 히드로클로라이드 (45)의 제조;

[0473] 화합물 44 (2.80 g, 7.34 mmol)를 실온에서 디옥산 중 4 N HCl (20 mL) 중에 용해시킨 다음, 용액을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 EtOAc로 연화처리한 다음, 여과하여 염산 염 45 (1.80 g, 87%)를 흡습성 회백색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.17 (d, J = 8.8, 2H), 6.80 (d, J = 8.8, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.96 (t, J = 8.8, 6.2, 2H), 2.92 (t, J = 7.4, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.83-1.63 (m, 4H), 1.59-1.43 (m, 4H), ¹H NMR 300 MHz (DMSO-d₆): δ 7.88 (br s, 3H), 7.19 (d, J = 8.8, 2H), 6.84 (d, J = 8.8, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.93 (t, J = 6.4, 2H), 2.75 (br s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.73-1.51 (m, 4H), 1.42-1.33 (m, 4H); ESI MS m/z 282 [M + H]⁺.

[0474] S-4-((6-(비스((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실)아미노)헥실)옥시)벤질 에탄티오에이트 히드로클로라이드 (46)의 제조;

[0475] 베탄올 (50 mL) 중 아민 45 (500 mg, 1.78 mmol)의 용액에 D-글루코스 (960 mg, 5.33 mmol) 및 아세트산 (0.32 mL, 5.33 mmol)에 이어서 소듐 시아노보로히드라이드 (335 mg, 5.33 mmol)를 채우고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 추가의 D-글루코스 (640 mg, 3.56 mmol), AcOH (0.21 mL, 3.56 mmol) 및 소듐 시아노보로히드라이드 (223 mg, 3.56 mmol)를 채우고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 추가의 D-글루코스 (960 mg, 5.33 mmol), AcOH (0.32 mL, 5.33 mmol) 및 소듐 시아노보로히드라이드 (335 mg, 5.33 mmol)를 채우고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 반응 혼합물을 NaHCO₃ 용액으로 중화시키고, 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 순수한 46 (710 mg, 66%)을 백색 고체로서 수득하였다.

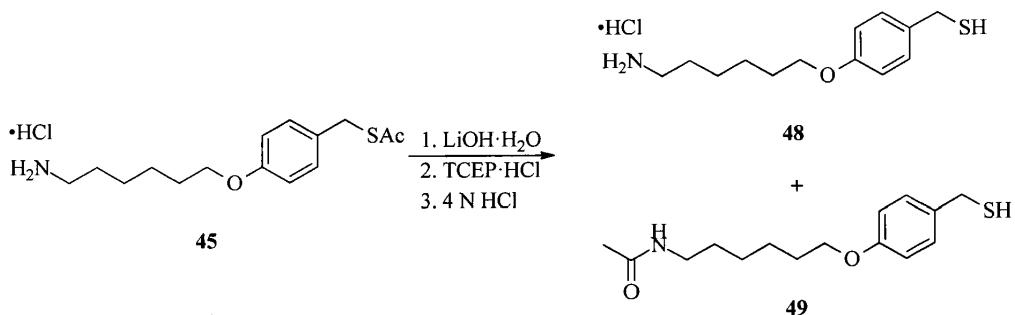
[0476] (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5S,5'S)-6,6'-(6-(4-(메르캅토메틸)페녹시)헥실)아잔디일)비스(헥산-1,2,3,4,5-펜타올) 히드로클로라이드 (47)의 제조;

[0477] 물 (20 mL) 중 화합물 46 (710 mg, 1.16 mmol)의 용액에 고체 LiOH · H₂O (195 mg, 4.66 mmol)를 채우고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 그 후 고체 TCEP · HCl (165 mg, 0.58 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 4 N HCl을 사용하여 산성화시키고, 잔류물을 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 염산 염 47 (420 mg, 64%)을 무색 점착성 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.22 (d, J = 8.6, 2H), 6.83 (d, J = 8.6, 2H), 4.16 (br s, 2H), 3.98-3.96 (m, 2H), 3.83-3.72 (m, 4H), 3.71-3.59 (m, 8H), 3.51-3.36 (m, 5H), 1.90-1.72 (m, 4H), 1.64-1.43 (m, 4H); ¹H NMR 300 MHz (DMSO-d₆): δ 8.74 (br s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6, 2H), 6.84 (d, J = 8.6, 2H), 5.45-5.40 (m, 2H), 4.79-4.45 (m, 8H), 4.00-3.91 (m, 4H), 3.70-3.64 (m, 4H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.51-3.38 (m, 7H), 3.26-3.14 (m, 5H), 2.73 (t, J = 7.4, 1H), 1.77-1.64 (m, 4H), 1.49-1.29 (m, 4H); ESI MS m/z 568 [M + H]⁺.

[0478] 13. 화합물 48 및 49의 제조;

[0479]

반응식 13



[0480]

[0481]

화합물 48 및 49의 제조:

[0482]

물 (50 mL) 중 45 (200 mg, 0.71 mmol)의 용액에 고체 LiOH · H₂O (120 mg, 2.84 mmol)를 채우고, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 TCEP · HCl (406 mg, 1.42 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 1 N HCl을 사용하여 산성화시키고, 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 48 (80 mg, 47%) 및 49 (50 mg, 25%)를 회백색 고체로서 수득하였다:

[0483]

(48): ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.22 (d, J = 8.6, 2H), 6.82 (d, J = 8.6, 2H), 3.96 (t, J = 6.2, 2H), 3.67 (br s, 2H), 2.92 (t, J = 7.4, 2H), 1.84-1.63 (m, 4H), 1.59-1.46 (m, 4H); ¹H NMR 300 MHz (DMSO-d₆): δ 7.85 (br s, 3H), 7.22 (d, J = 8.6, 2H), 6.85 (d, J = 8.6, 2H), 3.93 (t, J = 6.6, 2H), 3.67 (d, J = 7.2, 2H), 2.78-2.71 (m, 3H), 1.74-1.51 (m, 4H), 1.46-1.34 (m, 4H). ESI MS m/z 240 [M + H]⁺.

[0484]

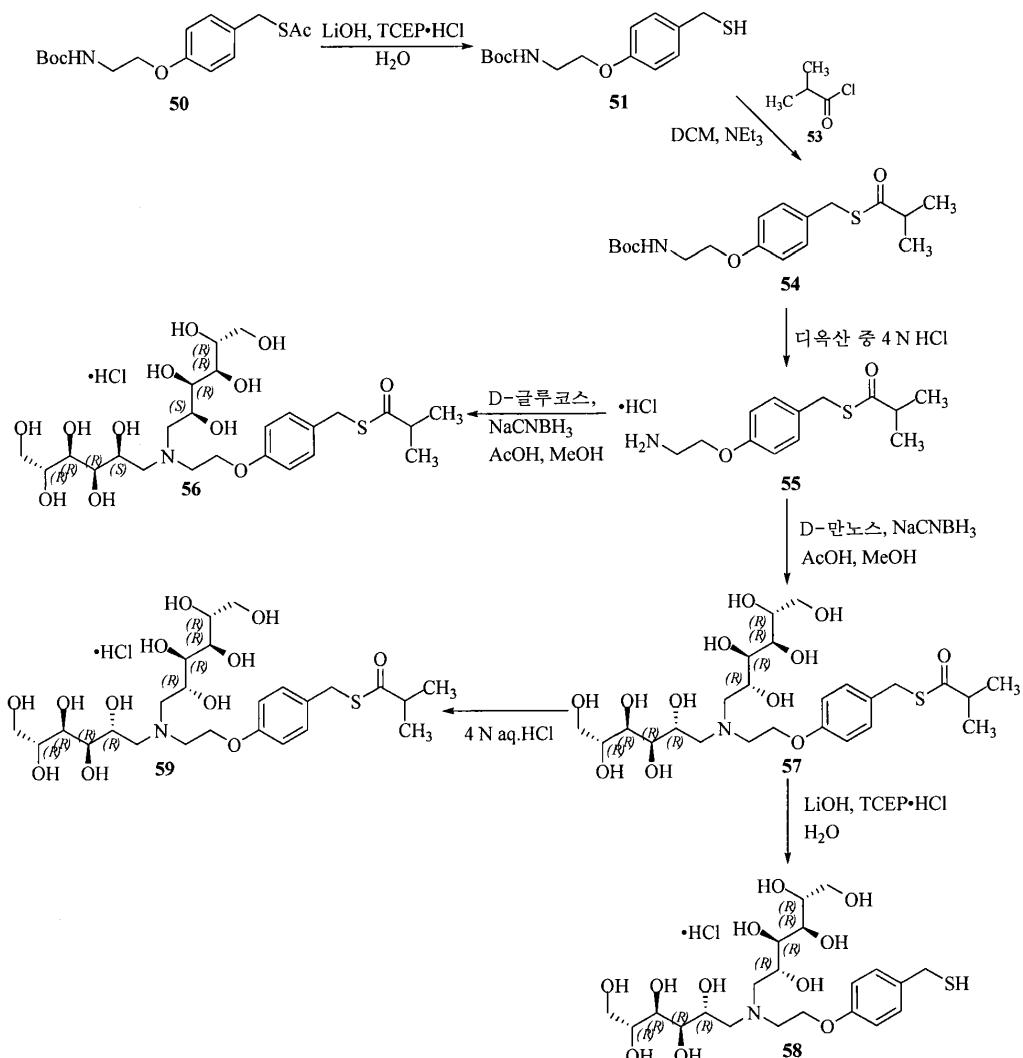
(49): ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.21 (d, J = 8.6, 2H), 6.82 (d, J = 8.6, 2H), 3.94 (t, J = 6.4, 2H), 3.67 (br s, 2H), 3.16 (t, J = 6.6, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.58-1.36 (m, 6H); ¹H NMR 300 MHz (DMSO-d₆): δ 7.75 (br s, 1H), 7.21 (d, J = 8.6, 2H), 6.84 (d, J = 8.6, 2H), 3.92 (d, J = 6.6, 2H), 3.67 (d, J = 7.6, 2H), 3.04-2.97 (m, 3H), 2.72 (t, J = 7.2, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.41-1.34 (m, 6H). ESI MS m/z 282 [M + H]⁺.

[0485]

14. S-4-(2-(비스((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실) 아미노)에톡시) 벤질 2-메틸프로판티오에이트 히드로클로라이드 (56); S-4-(2-(비스((2R,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실) 아미노)에톡시) 벤질 2-메틸프로판티오에이트 히드로클로라이드 (59); 및 (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5R,5'R)-6,6'-(2-(4-(메르캅토메틸) 페녹시) 에틸) 아잔디일) 비스 (헥산-1,2,3,4,5-펜타올) 히드로클로라이드 (58)의 제조;

[0486]

반응식 14



[0487]

[0488]

tert-부틸 (2-(4-(메르캅토메틸)페녹시)에틸)카르바메이트 (51)의 제조;

[0489]

THF (30 mL), 메탄올 (30 mL) 및 물 (30 mL)의 혼합물 중 50 (4.00 g, 12.3 mmol)의 용액에 고체 LiOH · H₂O (1.55 g, 36.9 mmol)를 채운 다음, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 TCEP · HCl (7.06 g, 24.6 mmol)을 채우고, 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc (200 mL) 중에 용해시키고, 용액을 포화 수성 NaHCO₃ 용액 (100 mL)으로 세척하였다. EtOAc 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 51 (3.00 g, 황색 액체)을 수득하였으며, 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다. ESI MS m/z 284 [M + H]⁺.

[0490]

S-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)벤질 2-메틸프로판티오에이트 (54)의 제조;

[0491]

CH₂Cl₂ (150 mL) 중 화합물 51 (3.00 g, 10.6 mmol) 및 Et₃N (1.78 mL, 12.72 mmol)의 용액에 이소부티릴 클로라이드 (1.34 g, 12.7 mmol)를 0°C에서 적가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (100 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, CH₂Cl₂ (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 54 (두 단계에 걸쳐 2.60 g, 60%)를 무색 액체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.96 (br s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.99 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.53–3.47 (m, 2H), 2.77–2.69 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.20 (s, 3H), 1.18 (s, 3H); ESI MS m/z 354 [M + H]⁺.

- [0492] S-4-(2-아미노에톡시)벤질 2-메틸프로판티오에이트 히드로클로라이드 (55)의 제조;
- [0493] 화합물 54 (2.60 g, 7.36 mmol)를 실온에서 디옥산 중 4 N HCl (26 mL) 중에 용해시키고, 용액을 2시간 동안 교반하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 EtOAc로 연화처리한 다음, 여과에 의해 단리하여 염산 염 55 (1.50 g, 81%)를 회백색 고체로서 수득하였다; ESI MS m/z 254 [M + H]⁺.
- [0494] S-4-(2-(비스((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실) 아미노)에톡시) 벤질 2-메틸프로판티오에이트 히드로 클로라이드 (56)의 제조;
- [0495] 메탄올 (75 mL) 중 아민 55 (1.70 g, 6.71 mmol)의 용액에 D-글루코스 (2.41 g, 13.4 mmol) 및 아세트산 (0.82 mL, 13.4 mmol)에 이어서 소듐 시아노보로히드라이드 (846 mg, 13.4 mmol)를 채우고, 생성된 혼합물을 실온에서 55°C에서 2시간 동안 교반하였다. 추가의 D-글루코스 (0.85 g, 3.36 mmol), AcOH (0.41 mL, 3,36 mmol) 및 소듐 시아노보로히드라이드 (423 mg, 3.36 mmol)를 채우고, 혼합물을 55°C에서 2시간 동안 교반하였다. 추가로 추가의 D-글루코스 (0.85 g, 3.36 mmol), AcOH (0.41 mL, 3,36 mmol) 및 소듐 시아노보로히드라이드 (423 mg, 3.36 mmol)를 채우고, 혼합물을 55°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 잔류물을 C18 골드 칼럼을 사용하여 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 순수한 56 (1.65 g, 42%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.42-4.35 (m, 2H), 4.27-4.17 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.93-3.49 (m, 16H), 2.77-2.70 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (br s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.37-4.29 (m, 3H), 4.26-3.82 (m, 12H), 3.76-3.56 (m, 7H), 3.54-3.27 (m, 10H), 2.78-2.72 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.10 (s, 3H); ESI MS m/z 582 [M + H]⁺.
- [0496] S-4-(2-(비스((2R,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실)아미노)에톡시) 벤질 2-메틸프로판티오에이트 (57)의 제조;
- [0497] 메탄올 (75 mL) 중 아민 55 (1.50 g, 5.92 mmol)의 용액에 D-만노스 (2.13 g, 11.8 mmol) 및 아세트산 (0.72 mL, 11.8 mmol)에 이어서 소듐 시아노보로히드라이드 (735 mg, 11.8 mmol)를 채우고, 생성된 혼합물을 실온에서 55°C에서 2시간 동안 교반하였다. 추가의 D-만노스 (1.07 g, 5.93 mmol), AcOH (0.36 mL, 5.93 mmol) 및 소듐 시아노보로히드라이드 (368 mg, 5.93 mmol)를 채우고, 혼합물을 55°C에서 2시간 동안 교반하였다. 추가로 추가의 D-만노스 (1.07 g, 5.93 mmol), AcOH (0.36 mL, 5.93 mmol) 및 소듐 시아노보로히드라이드 (368 mg, 5.93 mmol)를 채우고, 혼합물을 55°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 반응 혼합물을 물:메탄올 (100:20 mL)로부터 결정화하여 유리 염기 57의 붕소 착물 (2.25 g, 66%)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI MS m/z 582 [M + H]⁺.
- [0498] S-4-(2-(비스((2R,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실) 아미노)에톡시) 벤질 2-메틸프로판티오에이트 히드로 클로라이드 (59)의 제조;
- [0499] 화합물 57 (500 mg, 0.89 mmol)을 실온에서 4 N 수성 HCl (0.85 mL) 중에 용해시키고, 용액을 물로 희석하고, 동결건조시켜 염산 염 59 (490 g, 92%)를 흡습성 회백색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.42-4.36 (m, 2H), 4.18-4.01 (m, 4H), 3.93-3.58 (m, 14H), 3.53-3.44 (m, 2H), 2.77-2.70 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (br s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.37 (br s, 4H), 4.24-3.77 (m, 16H), 3.76-3.15 (m, 18H), 2.78-2.72 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.10 (s, 3H); ESI MS m/z 582 [M + H]⁺.
- [0500] (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5R,5'R)-6,6'-(2-(4-(메르캅토메틸) 폐녹시) 에틸) 아잔디일) 비스 (헥산-1,2,3,4,5-펜타올) 히드로클로라이드 (58)의 제조;
- [0501] 물 (50 mL) 중 화합물 57 (1.80 g, 3.09 mmol)의 용액에 고체 LiOH · H₂O (520 mg, 12.39 mmol)를 채우고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 그 후 고체 TCEP · HC1 (88 mg, 0.309 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 4 N HCl을 사용하여 산성화시키고, 잔류물을 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 염산 염 58 (1.45 g, 91%)을 무색 점착성 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (300

MHz, CD₃OD) δ 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.43–4.36 (m, 2H), 4.21–4.07 (m, 2H), 3.94–3.62 (m, 16H), 3.57–3.42 (m, 2H); ESI MS m/z 512 [M + H]⁺.

[0502]

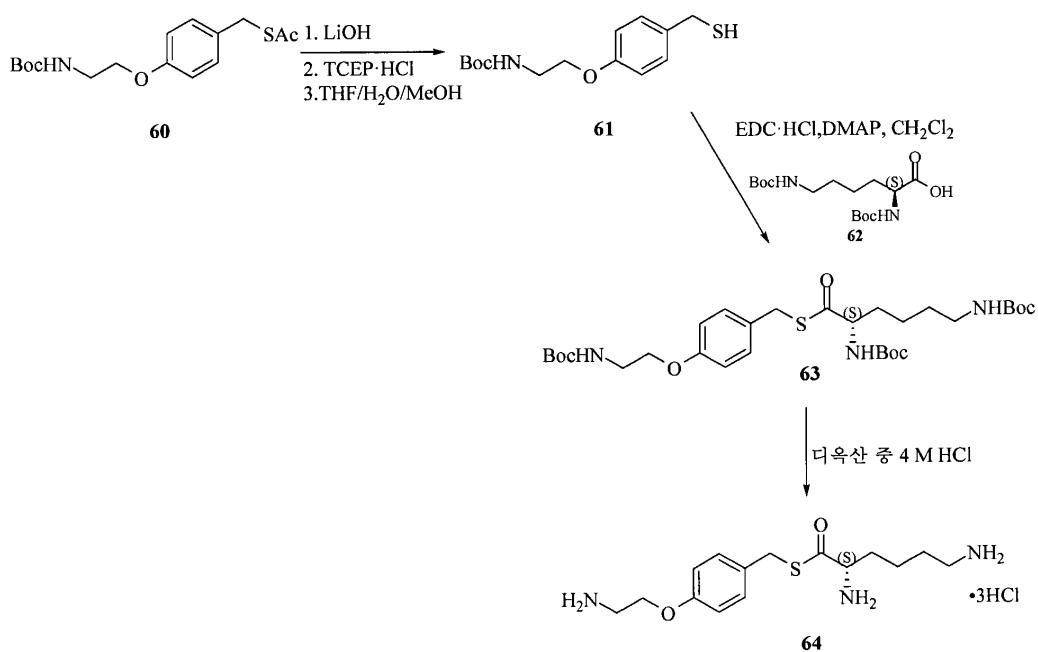
일반적 절차: 모든 시약 및 용매는 알드리치 케미칼 코포레이션, 캠-임팩스 인터내셔널 인크. 및 TCI 케미칼 인더스트리 캄파니 리미티드로부터 구입하였다. NMR 스펙트럼은 브루커 AC 400 (400 MHz에서의 ¹H NMR) 또는 브루커 AC 300 (300 MHz에서의 ¹H NMR) 상에서 수득하였다. 용매 CDCl₃, CD₃OD 및 DMSO-d₆은 달리 명시되지 않는 한 알드리치 또는 캠브리지 이소토프 래보러토리즈로부터 구입하였다. 화학적 이동은 내부 표준으로서의 테트라메틸실란 (TMS)에 대해 ppm으로 보고되어 있다. 데이터는 하기와 같이 보고되어 있다: 화학적 이동, 통합, 다중도 (s = 단일선, d = 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, br = 넓음, m = 다중선) 및 커플링 상수 (Hz). 플래쉬 크로마토그래피는 실리카겔 칼럼 (레디 셱. Rf, 텔레다인 이스코) 또는 역상 칼럼 (고성능 C18 골드 칼럼)이 채워진 콤비플래쉬 시스템 (콤비플래쉬 Rf, 텔레다인 이스코) 상에서 수행하였다. ESI 질량 스펙트럼은 시마즈 LCMS-2010 EV 질량 분광계 상에서 수득하였다. HPLC 분석은 시마즈 프로미너스 HPLC 시스템 상에서 (달리 명시되지 않는 한) 220 nm에서 검출되는 워터스 엑스테라 MS C18 5 μm 4.6x150mm 분석 칼럼을 사용하여 수득하였다. 모든 반응은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하고, 극성 화합물의 경우 반응은 HPLC 및 LCMS 분석에 의해 모니터링하였다.

[0503]

15. (S)-S-4-(2-아미노에톡시) 벤질 2,6-디아미노헥산티오에이트의 히드로클로라이드 염 (64)의 제조;

[0504]

반응식 15



[0505]

tert-부틸 (2-(4-(메르캅토메틸)페녹시)에틸)카르바메이트 (61)의 제조;

[0506]

THF (50 mL), 메탄올 (10 mL) 및 물 (20 mL)의 혼합물 중 60 (500 mg, 1.53 mmol)의 용액에 고체 LiOH · H₂O (258 mg, 6.15 mmol)를 채우고, 이어서 TCEP · HCl (880 mg, 3.06 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 4 N HCl을 사용하여 산성화시키고, 잔류물을 포화 물 (10 mL)과 EtOAc (100 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 61 (380 mg, 88%)을 회백색 점착성 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.97 (br s, 1H), 4.00 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.54–3.50 (m, 2H), 1.72 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H); ESI MS m/z 284 [M + H]⁺.

[0508]

(S)-S-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)벤질 2,6-비스((tert-부톡시카르보닐)아미노)헥산티오에이트

(63)의 제조;

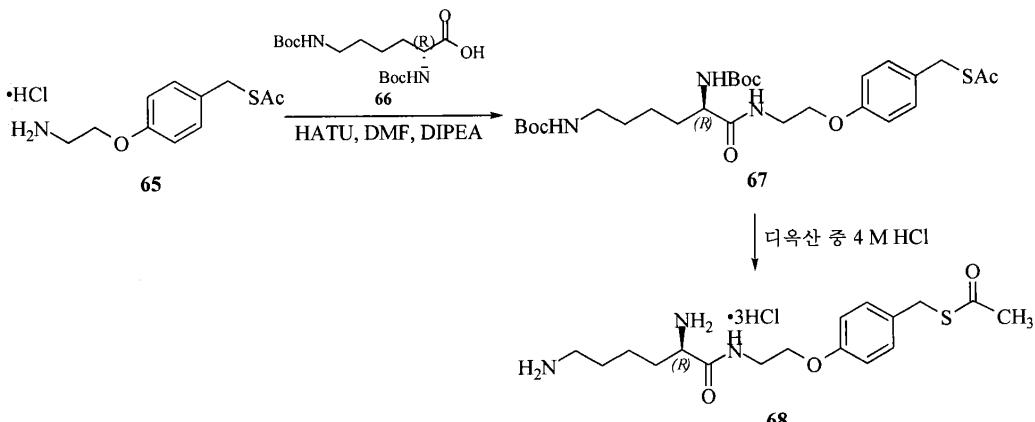
[0509] 화합물 61 (320 mg, 1.14 mmol) 및 산 62 (432 mg, 1.25 mmol)를 CH₂Cl₂ (100 mL) 중에 용해시키고, EDC · HCl (326 mg, 1.71 mmol) 및 DMAP (7.0 mg, 0.057 mmol)를 실온에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 반응 완료 후, 용액을 포화 수성 NaHCO₃ (2 x 50 mL)에 이어서 염수 (50 mL)로 신속하게 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 63 (620 mg, 89%)을 회백색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.11-4.98 (m, 2H), 4.54 (br s, 1H), 4.33 (br s, 1H), 4.05 (br s, 2H), 3.99 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.53-3.45 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.53-1.32 (m, 34H); ESI MS m/z 612 [M + H]⁺.

[0510] (S)-S-4-(2-아미노에톡시) 벤질 2,6-디아미노헥산티오에이트의 히드로클로라이드 염 (64)의 제조;

[0511] 화합물 63 (550 mg, 0.90 mmol)을 실온에서 디옥산 중 4 N HCl (10 mL) 중에 용해시키고, 용액을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 염산 염 564 (190 mg, 50%)를 흡습성 회백색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.29-4.18 (m, 5H), 3.35 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.73-1.48 (m, 4H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (br s, 3H), 8.28 (br s, 3H), 8.06 (br s, 3H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.22-4.15 (m, 5H), 3.21-3.14 (m, 2H), 2.74-2.66 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.61-1.49 (m, 2H), 1.44-1.27 (m, 2H). ESI MS m/z 312 [M + H]⁺.

[0512] 16. (R)-S-4-(2-(2,6-디아미노헥산아미도)에톡시) 벤질 에탄티오에이트의 히드로클로라이드 염 (68)의 제조;

[0513] 반응식 16



[0514]

[0515] (R)-S-4-(2-(2,6-비스((tert-부록시카르보닐)아미노)헥산아미도)에톡시) 벤질 에탄티오에이트 (67)의 제조;

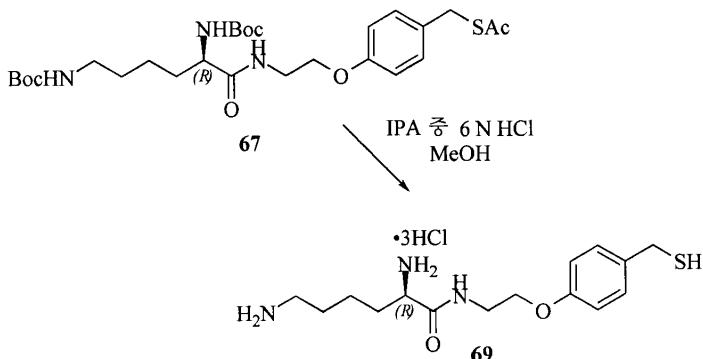
[0516] 화합물 65 (1.00 g, 4.44 mmol) 및 산 66 (1.69 mg, 4.88 mmol)을 DMF (50 mL) 중에 용해시키고, DIPEA (1.14 g, 8.88 mmol) 및 HATU (2.53 g, 6.66 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc (100 mL) 중에 용해시키고, 용액을 포화 수성 NaHCO₃ (2 x 100 mL)에 이어서 염수 (100 mL)로 신속하게 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 67 (1.60 g, 67%)을 회백색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.52 (br s, 1H), 5.07 (br s, 2H), 4.53 (br s, 1H), 4.08-3.95 (m, 5H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (br s, 1H), 1.89-1.56 (m, 4H), 1.53-1.19 (m, 24H); ESI MS m/z 554 [M + H]⁺.

[0517] (R)-S-4-(2-(2,6-디아미노헥산아미도)에톡시)벤질 에탄티오에이트의 히드로클로라이드 염 (68)의 제조;

[0518] 화합물 67 (300 mg, 0.542 mmol)을 실온에서 디옥сан 중 4 N HCl (10 mL) 중에 용해시키고, 용액을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 염산 염 68 (150 mg, 60%)을 흡습성 회백색 고체로서 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.08-4.05 (m, 4H), 3.85 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.59-3.54 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 2H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.91 (br s, 5H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.05-3.99 (m, 4H), 3.69 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.52-3.42 (m, 2H), 2.69 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.56-1.51 (m, 2H); ESI MS m/z 354 [$\text{M} + \text{H}]^+$.

[0519] 17. (R)-2,6-디아미노-N-(2-(4-(메르캅토메틸)페녹시)에틸)헥산아미드의 히드로클로라이드 염 (69)의 제조;

[0520] 반응식 17



[0521]

[0522] (R)-2,6-디아미노-N-(2-(4-(메르캅토메틸)페녹시)에틸)헥산아미드의 히드로클로라이드 염 (69)의 제조;

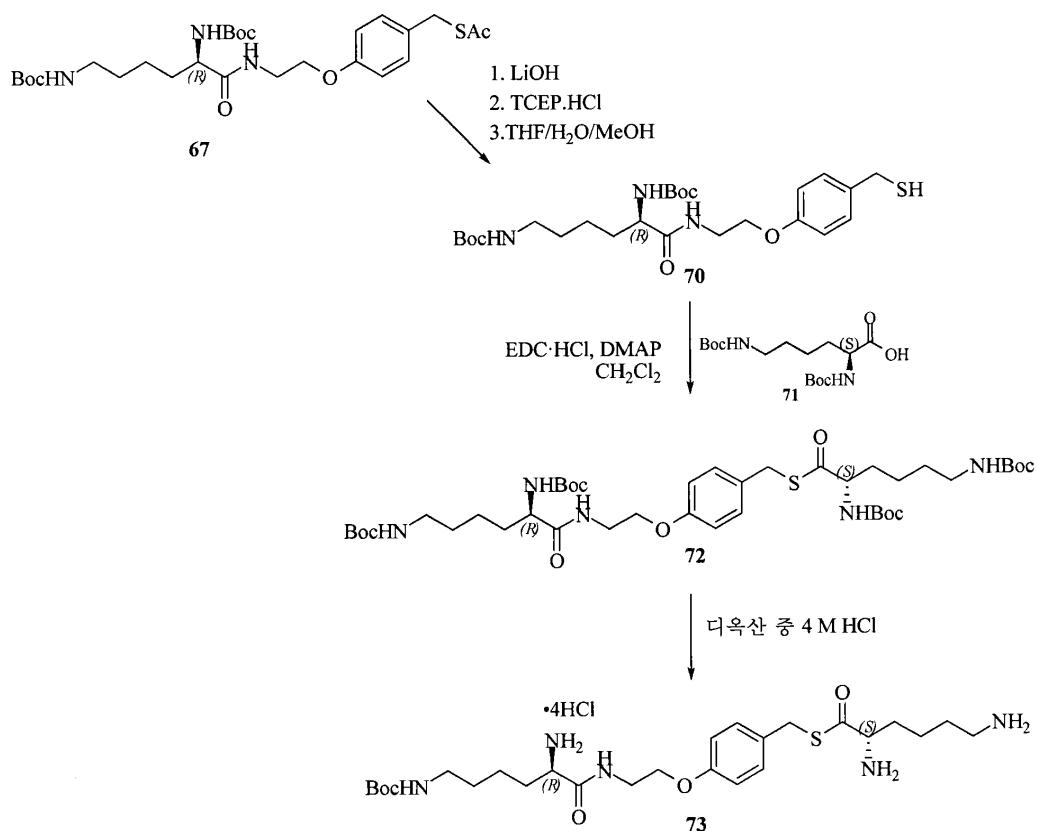
[0523] 화합물 67 (350 mg, 0.632 mmol)을 메탄올 (10 mL) 중에 용해시키고, 이어서 이소프로판올 중 6 N HCl (20 mL)을 실온에서 적가하고, 용액을 동일한 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 염산 염 69 (207 mg, 92%)를 흡습성 회백색 고체로서 수득하였다: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.09-4.03 (m, 2H), 3.88 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.71-3.55 (m, 4H), 2.81 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.50-1.39 (m, 2H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30-8.04 (m, 6H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.02 (br s, 2H), 3.77-3.67 (m, 3H), 3.52-3.41 (m, 3H), 2.80-2.68 (m, 3H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.39-1.29 (m, 2H); ESI MS m/z 312 [$\text{M} + \text{H}]^+$.

[0524]

18. (S)-S-4-(2-((R)-2-아미노-6-((tert-부톡시카르보닐)아미노)헥산아미도)에톡시)벤질 2,6-디아미노헥산티오에이트의 히드로클로라이드 염 (73)의 제조;

[0525]

반응식 18



[0526]

[0527]

(R)-디-tert-부틸 ((6-((2-(4-(메르캅토메틸)페녹시)에틸)아미노)-6-옥소헥산-1,5-디일)디카르바메이트 (70)의 제조;

[0528]

THF (50 mL), 메탄올 (10 mL) 및 물 (20 mL)의 혼합물을 중 67 (700 mg, 1.26 mmol)의 용액에 고체 LiOH · H₂O (212 mg, 5.06 mmol)를 채우고, 이어서 TCEP · HC1 (720 mg, 2.52 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 1 N HC1을 사용하여 산성화시키고, 잔류물을 포화 물 (10 mL)과 EtOAc (100 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 70 (500 mg, 78%)을 회백색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (d, J = 8.6, 2H), 6.83 (d, J = 8.6, 2H), 6.58 (br s, 1H), 5.10 (br s, 1H), 4.55 (br s, 1H), 4.08-3.97 (m, 3H), 3.72-3.58 (m, 4H), 3.11-2.98 (m, 2H), 1.90-1.53 (m, 6H), 1.51-1.17 (m, 25H); ESI MS m/z 512 [M + H]⁺.

[0529]

(S)-S-4-(2-((R)-2,6-비스((tert-부톡시카르보닐)아미노)헥산아미도) 에톡시)벤질 2,6-비스((tert-부톡시카르보닐)아미노)헥산티오에이트 (72)의 제조;

[0530]

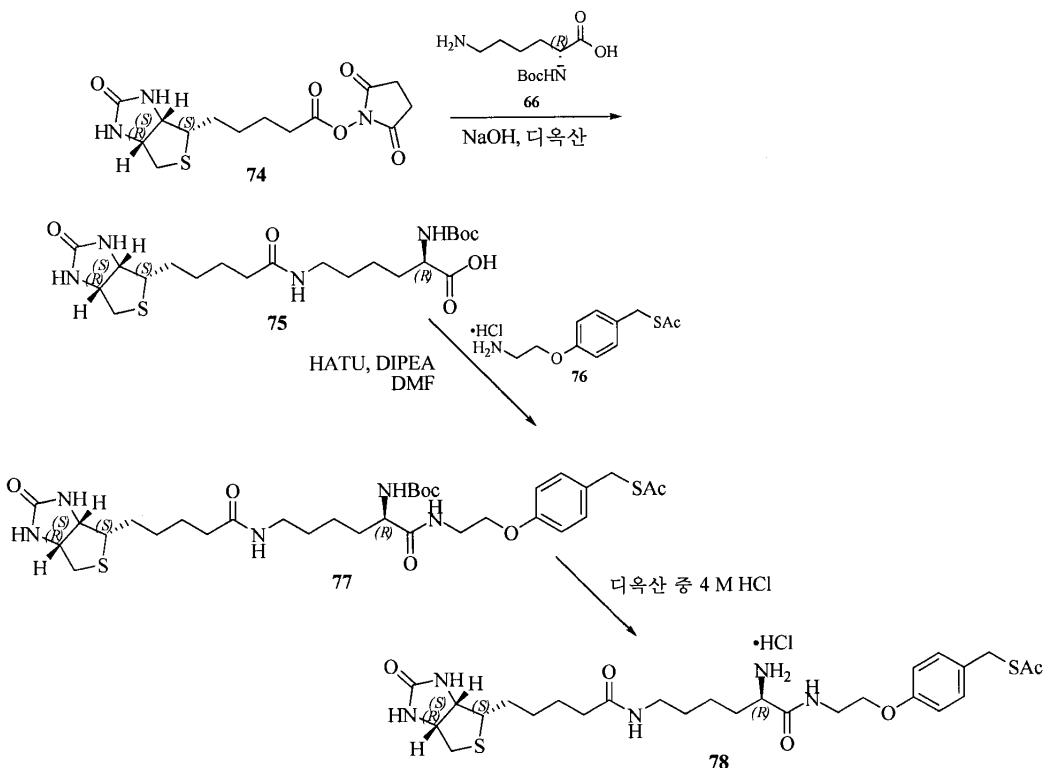
화합물 70 (500 mg, 0.97 mmol) 및 산 71 (372 mg, 1.07 mmol)을 CH₂Cl₂ (100 mL) 중에 용해시키고, EDC·HCl (277 mg, 1.45 mmol) 및 DMAP (6.0 mg, 0.048 mmol)를 실온에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 반응 완료 후, 용액을 포화 수성 NaHCO₃ (2 x 50 mL)에 이어서 염수 (50 mL)로 신속하게 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 72 (650 mg, 80%)를 회백색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (d, J = 8.6, 2H), 6.79 (d, J = 8.6, 2H), 6.53 (br s, 1H), 5.10 (br s, 1H), 4.57 (br s, 2H), 4.32 (br s, 1H), 4.08-3.98 (m, 5H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.14-3.01 (m, 4H), 1.90-1.73 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 3H), 1.52-1.30 (m, 45H); ESI MS m/z 840 [M + H]⁺.

[0531] (S)-S-4-(2-((R)-2-아미노-6-((tert-부톡시카르보닐)아미노)헥산아미도)에톡시)벤질 2,6-디아미노헥산티오에이트의 히드로클로라이드 염 (73)의 제조;

[0532] 화합물 72 (650 mg, 0.773 mmol)를 실온에서 디옥산 중 4 N HCl (10 mL) 중에 용해시키고, 용액을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 염산 염 73 (300 g, 66%)을 흡습성 회백색 고체로서 수득하였다: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.27 (d, J = 8.4, 2H), 6.89 (d, J = 8.4, 2H), 4.25 (br s, 3H), 4.07 (t, J = 5.4, 2H), 3.91 (t, J = 6.6, 1H), 3.70-3.59 (m, 3H), 2.96-2.80 (m, 4H), 2.06-1.80 (m, 4H), 1.78-1.61 (m, 4H), 1.57-1.40 (m, 4H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (t, J = 5.4, 1H), 8.73 (br s, 3H), 8.33 (br s, 3H), 8.08 (br s, 6H), 7.27 (d, J = 8.6, 2H), 6.90 (d, J = 8.6, 2H), 4.21 (br s, 3H), 4.07-3.96 (m, 2H), 3.77 (br s, 1H), 3.56-3.41 (m, 2H), 2.70 (br s, 4H), 1.84-1.69 (m, 4H), 1.64-1.48 (m, 4H), 1.47-1.34 (m, 4H); ESI MS m/z 540 [$\text{M} + \text{H}]^+$.

[0533] 19. S-4-(2-((R)-2-아미노-6-(5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사히드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-1)펜탄아미도)헥산아미도)에톡시) 벤질 에탄티오에이트의 히드로클로라이드 염 (78)의 제조;

[0534] 반응식 19



[0535]

[0536] (R)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-6-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사히드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)
펜탄아미도)헥산산 (75)의 제조;

[0537] 화합물 74 (900 mg, 2.63 mmol) 및 산 66 (973 mg, 3.95 mmol)을 디옥сан (50 mL) 중에 용해시키고, 6 N NaOH (10 mL)를 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 반응 완료 후, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 (2×100 mL)에 이어서 염수 (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 75 (700 mg, 56%)를 회백색 고체로서 수득하였다: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 4.53–4.49 (m, 1H), 4.34–4.30 (m, 1H), 4.06 (br s, 1H), 3.25–3.15 (m, 3H), 2.97–2.91 (m, 1H), 2.71–2.68 (m, 1H), 2.23–2.17 (m, 2H), 1.80–1.50 (m, 8H), 1.45 (s, 13 H); ESI MS m/z 473 [$\text{M} + \text{H}]^+$.

[0538] S-4-(2-((R)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-6-(5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사히드로-1H-티에노[3,4-d]이미다

졸-4-일)펜탄아미도)헥산아미도)에톡시)벤질 에탄티오에이트 (77)의 제조;

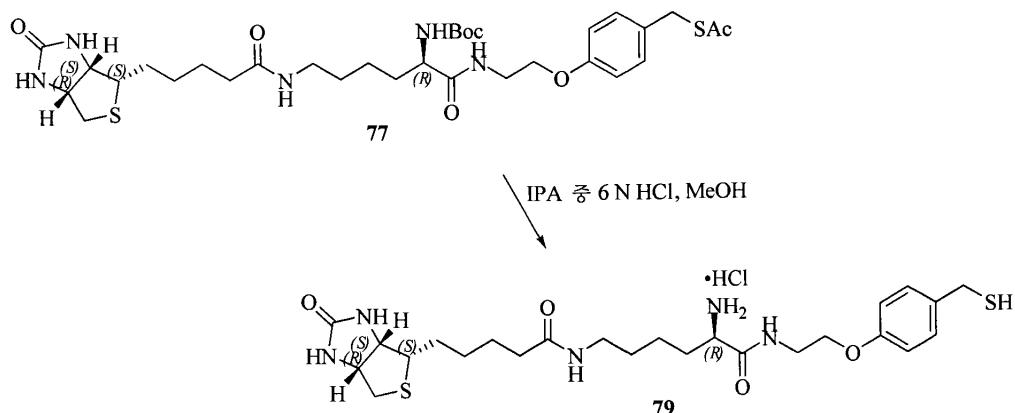
[0539] 화합물 75 (700 mg, 1.48 mmol) 및 아민 76 (367 mg, 1.63 mmol)을 DMF (50 mL) 중에 용해시키고, DIPEA (381 mg, 2.96 mmol) 및 HATU (843 mg, 2.22 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc (100 mL) 중에 용해시키고, 용액을 포화 수성 NaHCO₃ (2 x 100 mL)에 이어서 염수 (100 mL)로 신속하게 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 77 (725 mg, 71%)을 회백색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (br s, 1H), 6.09 (br s, 2H), 5.36 (br s, 1H), 5.24 (br s, 1H), 4.46 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.06 (br s, 2H), 4.01 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.23-3.11 (m, 3H), 2.95-2.66 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.82-1.57 (m, 8H), 1.55-1.31 (m, 15H); ESI MS m/z 540 [M + H]⁺.

[0540] S-4-(2-((R)-2-아미노-6-(5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사히드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜탄아미도)헥산아미도)에톡시)벤질 에탄티오에이트의 히드로클로라이드 염 (78)의 제조;

[0541] 화합물 77 (250 mg, 0.368 mmol)을 실온에서 디옥산 중 4 N HCl (5 mL) 중에 용해시키고, 용액을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 염산 염 78 (150 mg, 70%)을 흡습성 회백색 겉으로서 수득하였다: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.57-4.50 (m, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 4.06 (br s, 4H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.77-3.50 (m, 4H), 3.27-3.16 (m, 1H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.99-2.67 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.24-2.15 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.76-1.56 (m, 4H), 1.55-1.31 (m, 6H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (br s, 1H), 8.11 (br s, 3H), 7.72 (br s, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.38 (br s, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H), 4.07-3.96 (m, 4H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 3H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.03 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.70-1.19 (m, 12H); ESI MS m/z 616 [M + H]⁺.

[0542] 20. (R)-2-아미노-N-(2-(4-(메르캅토메틸)페녹시)에틸)-6-(5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사히드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜탄아미도)헥산아미드 히드로클로라이드 (79)의 제조;

[0543] 반응식 20



[0544]

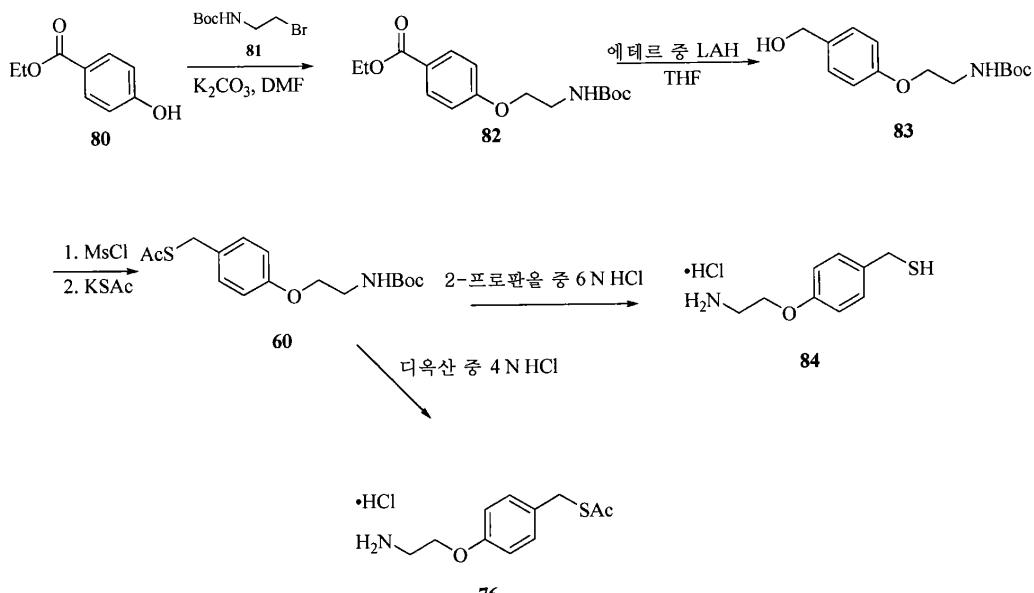
[0545] (R)-2-아미노-N-(2-(4-(메르캅토메틸)페녹시)에틸)-6-(5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사히드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜탄아미도)헥산아미드 히드로클로라이드 (79)의 제조;

[0546] 화합물 77 (475 mg, 0.699 mmol)을 메탄올 (5 mL) 중에 용해시키고, 이어서 이소프로판을 중 6 N HCl (15 mL)을 실온에서 적가하고, 용액을 동일한 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 염산 염 79 (260 mg, 69%)를 흡습성 회백색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.30-4.27

(m, 1H), 4.08–4.05 (m, 2H), 3.80 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.73–3.68 (m, 3H), 3.59–3.53 (m, 1H), 3.21–3.17 (m, 1H), 3.09 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.94–2.89 (m, 1H), 2.69 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.17 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.84–1.35 (m, 12H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.09 (br s, 3H), 7.73 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.36 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.13–3.97 (m, 3H), 3.75–3.62 (m, 3H), 3.57–3.42 (m, 2H), 3.17–3.05 (m, 1H), 2.97–2.91 (m, 2H), 2.84–2.70 (m, 2H), 2.57 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.04 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.69–1.42 (m, 6H), 1.41–1.19 (m, 6H); ESI MS m/z 574 [M + H]⁺.

[0547] 21. (4-(2-아미노에톡시)페닐)메탄티올 히드로클로라이드 (84)의 제조 및 S-4-(2-아미노에톡시)벤질 에탄티오에이트 히드로클로라이드 (76)의 제조;

[0548] 반응식 21



[0549]

[0550] 에틸 4-((2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)벤조에이트 (82)의 제조;

[0551]

DMF (100 mL) 중 화합물 80 (8.00 g, 48.2 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (26.6 g, 192.8 mmol)을 채우고, 실온에서 5분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 화합물 21 (21.5 g, 96.3 mmol)을 채우고, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (300 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 82 (10.2 g, 69%)를 백색 검으로서 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.03 (br s, 1H), 4.37–4.31 (m, 2H), 4.07 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.57–3.53 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 2H); ESI MS m/z 310 [M + H]⁺.

[0552]

tert-부틸 (2-(4-(히드록시메틸)페녹시)에틸)카르바메이트 (83)의 제조;

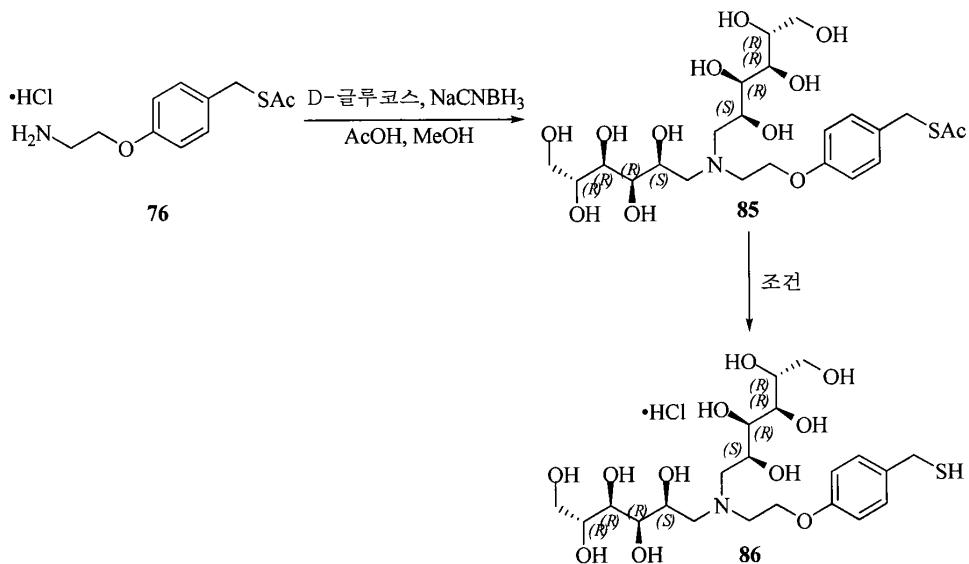
[0553]

THF (500 mL) 중 화합물 82 (10.0 g, 32.3 mmol)의 용액에 수소화알루미늄리튬 (디에틸 에테르 66.4 mL 중 1 M 용액, 32.3 mmol)을 0°C에서 적가로 채웠다. 생성된 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 0°C의 냉장 수로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (300 mL)로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 셀라이트 패드를 EtOAc (2 x 300 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 83 (6.10 g, 71%)을 점착성 고체로서 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.05 (br s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.99 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.54–3.46 (m, 2H), 2.03 (br s, 1H), 1.44 (s, 9H); ESI MS m/z 268 [M + H]⁺.

- [0554] S-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)벤질 에탄티오에이트 (60); SG-SUR-G-48/51의 제조;
- [0555] CH₂Cl₂ (100 mL) 중 23 (6.10 g, 22.8 mmol)의 용액에 Et₃N (2.76 g, 27.4 mmol)에 이어서 메탄솔포닐 클로라이드 (3.12 g, 27.4 mmol)를 0°C에서 채우고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, CH₂Cl₂ (3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 메실화 생성물 (8.20 g, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다: ESI MS m/z 346 [M + H]⁺.
- [0556] DMF (100 mL) 중 상기 조 생성물 (8.20 g, 조 물질)에 KSAc (6.70 g, 59.4 mmol)를 채우고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 물 (100.0 mL)과 EtOAc (100 mL) 사이에 분배하였다. EtOAc 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 1 (두 단계에 걸쳐 4.80 g, 65%)을 황색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.91 (s, 2H), 4.10 (s, 4H), 3.99 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 3.41 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.31 (s, 6H), 1.43 (s, 18); ESI MS m/z 326 [M + H]⁺.
- [0557] (4-(2-아미노에톡시)페닐)메탄티올 히드로클로라이드 (84)의 제조;
- [0558] 화합물 60 (325 mg, 1.0 mmol)을 메탄올 (5 mL) 중에 용해시키고, 이어서 이소프로판올 중 6 N HCl (1.0 mL, 6.0 mmol)을 실온에서 적가하고, 용액을 동일한 온도에서 48시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 EtOAc로 연화처리하여 염산 염 84 (190 mg, 87%)를 흡습성 회백색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.28 (d, J = 8.6, 3.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.6, 3.0 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.34 (dd, J = 5.0, 4.0 Hz, 2H). 400 MHz (DMSO-d₆): δ 7.90 (brs, 3H) 7.28 (d, J = 8.8, 3.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.8, 3.0 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.8 Hz, 1H); ESI MS m/z 184 [M + H]⁺.
- [0559] S-4-(2-아미노에톡시)벤질 에탄티오에이트 히드로클로라이드 (76)의 제조;
- [0560] 화합물 60 (5.00 g, 15.4 mmol)을 실온에서 디옥산 중 4 N HCl (20 mL) 중에 용해시키고, 용액을 1시간 동안 교반하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 MTBE로 연화처리하여 염산 염 76 (3.6 g, 90%)을 회백색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.23 (d, J = 8.5, 3.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.5, 3.0 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 5.2, 4.8 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.34 (dd, J = 5.1, 4.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H); 400 MHz (DMSO-d₆): δ 8.15 (brs, 3H) 7.23 (d, J = 8.4, 3.0 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.4, 3.0 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.18 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H); ESI MS m/z 226 [M + H]⁺.
- [0561] 22. S-4-(2-(비스((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실)아미노)에톡시) 벤질 에탄티오에이트 (25); SG-SUR-G-05; ALB187326의 제조 및 (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5S,5'S)-6,6'-((2-(4-(메르캅토메틸)페녹시) 에틸)아잔디일)비스(헥산-1,2,3,4,5-펜타올)의 히드로클로라이드 염 (86)의 제조;

[0562]

반응식 22



[0563]

[0564]

S-4-(2-(비스((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실)아미노)에톡시) 벤질 에탄티오에이트 (85)의 제조;

[0565]

메탄올 (50 mL) 중 아민 76 (300 mg, 1.33 mmol)의 용액에 D-글루코스 (720 mg, 4.0 mmol) 및 아세트산 (0.3 mL)을 연속적으로 채우고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 소듐 시아노보로히드라이드 (252 mg, 4.0 mmol)를 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 추가의 D-글루코스 (2.0 당량), AcOH (0.3 mL) 및 소듐 시아노보로히드라이드 (2.0 당량)를 채우고, 혼합물을 추가로 24시간 동안 교반하였다. 추가로 추가의 D-글루코스 (3.0 당량), AcOH (0.3 mL) 및 소듐 시아노보로히드라이드 (3.0 당량)를 채우고, 혼합물을 추가로 48시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 잔류물을 포화 수성 NaHCO_3 으로 중화시키고, C18 골드 칼럼을 사용하여 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 순수한 85 (450 mg, 61%)를 백색 고체로서 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.16 (br s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.97 (br s, 2H), 3.80–3.73 (m, 4H), 3.72–3.59 (m, 7H), 3.34 (br s, 1H), 3.25–3.12 (m, 2H), 2.96 (br s, 3H), 2.30 (s, 3H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.23–7.18 (m, 2H), 6.92–6.87 (m, 2H), 4.20–4.14 (m, 10H), 4.11–3.93 (m, 5H), 3.76–3.53 (m, 6H), 3.51–3.33 (m, 8H), 2.95–2.84 (m, 1H), 2.72–2.54 (m, 2H), 2.32 (s, 3H); ESI MS m/z 554 [$\text{M} + \text{H}]^+$.

[0566]

(2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5S,5'S)-6,6'-(2-(4-(메르캅토메틸)페녹시)에틸)아잔디일)비스(헥산-1,2,3,4,5-펜타울)의 히드로클로라이드 염 (86)의 제조;

[0567]

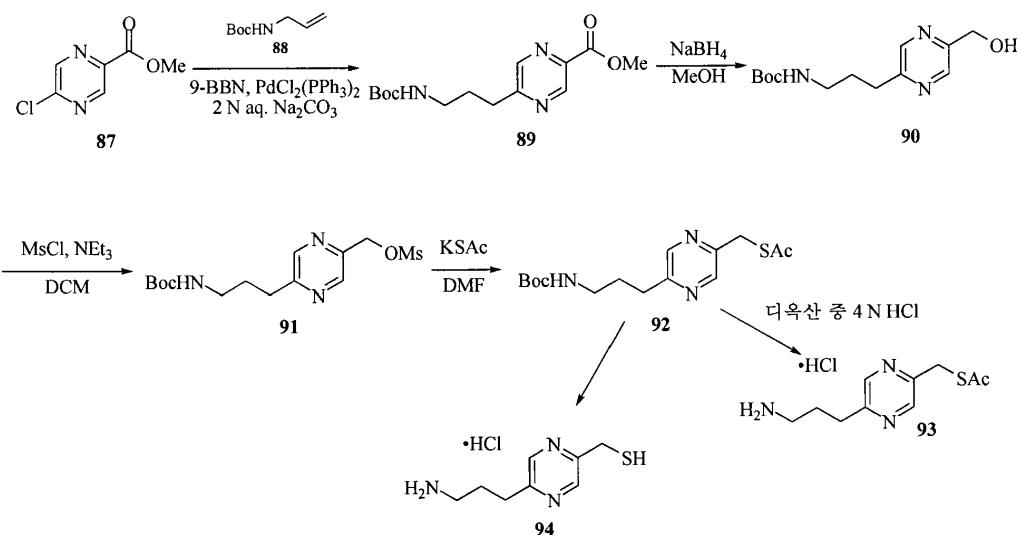
화합물 85 (200 mg, 0.361 mmol)를 메탄올 (5 mL) 중에 용해시키고, 이어서 이소프로판올 중 6 N HCl (15 mL)을 실온에서 적가하고, 용액을 동일한 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 염산 염 86 (50 mg, 28%)을 흡습성 회백색 고체로서 수득하였다: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.27 (d, $J = 8.6$, 2H), 6.96 (d, $J = 8.6$, 2H), 4.39 (br s, 2H), 4.21 (br s, 2H), 3.83 (br s, 3H), 3.80–3.73 (m, 3H), 3.71–3.60 (m, 10H), 3.59–3.47 (m, 4H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (br s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.6$, 2H), 6.94 (d, $J = 8.6$, 2H), 5.53–5.40 (m, 2H), 4.80 (br s, 2H), 4.63–4.28 (m, 8H), 4.06 (br s, 2H), 3.74–3.57 (m, 8H), 3.54–3.36 (m, 10H), 2.76 (t, $J = 7.4$, 1H). ESI MS m/z 512 [$\text{M} + \text{H}]^+$.

[0568]

23. S-((5-(3-아미노프로필)파라진-2-일)메틸) 에탄티오에이트 히드로클로라이드 (93)의 제조; 및 (5-(3-아미노프로필)파라진-2-일)메탄티올 히드로클로라이드 (94)의 제조;

[0569]

반응식 23



[0570]

[0571]

메틸 5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)피라진-2-카르복실레이트 (89)의 제조;

[0572]

무수 THF (100 mL) 중 화합물 88 (1.20 g, 7.64 mmol)의 용액에 9-BBN (THF 38 mL 중 0.5 M, 19.1 mmol)을 아르곤 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 화합물 27 (1.04 g, 6.11 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (311 mg, 0.38 mmol) 및 2 N 수성 Na_2CO_3 (15 mL)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 추가의 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 EtOAc (200 mL)와 물 (200 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 분리하고, EtOAc (2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 89 (900 mg, 53%)를 갈색 액체로서 수득하였으며, 후속 단계에 직접 사용하였다; ESI MS m/z 296 [M + H]⁺.

[0573]

tert-부틸 (3-(5-(히드록시메틸)피라진-2-일)프로필)카르바메이트 (90)의 제조;

[0574]

EtOH (100 mL) 중 화합물 89 (900 mg, 3.05 mmol)의 용액에 수소화붕소나트륨 (400 mg, 15.25 mmol)을 0°C에서 채웠다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 잔류물을 EtOAc (200 mL)와 물 (200 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 분리하고, EtOAc (2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 90 (550 mg, 68%)을 갈색 액체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CD₃C₆) δ 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.05 (br s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.99 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.54–3.46 (m, 2H), 2.03 (br s, 1H), 1.44 (s, 9H); ESI MS m/z 268 [M + H]⁺.

[0575]

(5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)피라진-2-일)메틸 메탄술포네이트 (91)의 제조;

[0576]

CH_2Cl_2 (30 mL) 중 90 (260 mg, 0.97 mmol)의 용액에 Et_3N (117 mg, 1.16 mmol)에 이어서 메탄술포닐 클로라이드 (132 mg, 1.16 mmol)를 0°C에서 채우고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, CH_2Cl_2 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 91 (210 mg, 63%)을 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다: ¹H NMR (300 MHz, CD₃C₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.63 (br s, 1H), 3.23–3.16 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.88 (t, J = 7.4, 2H), 2.00–1.91 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); ESI MS m/z 346 [M + H]⁺.

[0577]

S-((5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)피라진-2-일)메틸 에탄티오에이트 (92)의 제조;

[0578]

DMF (10 mL) 중 91 (210 mg, 0.608 mmol)의 용액에 KSAc (173 mg, 1.52 mmol)를 채우고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 물 (100.0 mL)과 EtOAc (100 mL) 사이에 분배하였다. EtOAc 층을 분

리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 92 (두 단계에 걸쳐 140 mg, 71%)를 황색 고체로서 수득하였다: ^1H NMR (300 MHz, CD₃Cl) δ 8.52 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 4.65 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.21-3.15 (m, 2H), 2.82 (t, J=7.4, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); ESI MS m/z 326 [M + H]⁺.

[0579] S-((5-(3-아미노프로필)파라진-2-일)메틸) 에탄티오에이트 히드로클로라이드 (93)의 제조;

화합물 92 (140 mg, 0.43 mmol)를 DCM (5 mL) 중에 용해시키고, 이어서 디옥산 중 4 N HCl (2 mL)을 실온에서 적가하고, 용액을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 염산 염 93 (80 mg, 71%)을 흡습성 회백색 고체로서 수득하였다: ^1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.62 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.04-2.92 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 2H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (br s, 3H), 4.24 (s, 2H), 2.87-2.78 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.03-1.90 (m, 2H); ESI MS m/z 226 [M + H]⁺.

[0581] (5-(3-아미노프로필)파라진-2-일)메탄티올 히드로클로라이드 (34)의 제조;

화합물 92 (600 mg, 1.84 mmol)를 메탄올 (5 mL) 중에 용해시키고, 이어서 이소프로판을 중 6 N HCl (30 mL)을 실온에서 적가하고, 용액을 동일한 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 염산 염 94 (290 mg, 85%)를 흡습성 청색-녹색 검으로서 수득하였다: ^1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.05-2.92 (m, 4H), 2.15-2.05 (m, 2H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.93 (br s, 3H), 3.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.05-2.92 (m, 4H), 2.15-2.05 (m, 2H); ESI MS m/z 184 [M + H]⁺.

[0583] DTNB 검정: 티올-함유 화합물, 예컨대 본 특허에 기재된 모노티올 점액용해제는 DTNB (5,5-디티오비스(2-니트로벤조산))와 반응하여 그의 단일 S-S 결합의 절단을 유발할 수 있다. DTNB 검정은 본 발명자들의 모노티올 화합물의 분석에서 이중 목적에 기여하는데, 그것이 (1) 점액용해 화합물의 "활성 농도" (반응 중에 S-S 결합을 절단할 수 있는 화합물의 양)를 결정하는데; 및 (2) 화합물이 S-S 결합을 절단할 수 있는 속도를 평가하는데 사용될 수 있다는 것이다. 절단될 때, 생성된 화합물인 NTB (2-니트로-5-티오벤조에이트)는 412 nm의 흡광도 (Abs₄₁₂)에서 분광광도계로 측정된 유색 생성물이다. NTB의 몰 흡광 계수 및 측정된 최대 Abs₄₁₂를 사용하여, 본 발명자들의 점액용해제와 반응한 DTNB의 몰 양을 계산할 수 있다. 모노티올 점액용해 화합물은 DTNB와 1:1 화학량론적 비로 반응한다 (즉, 모노티올 환원제 1 몰과 DTNB 1 몰이 반응할 때 NTB 1 몰이 생성된다). 화합물의 활성 농도를 정의하기 위해, 최종 농도의 22.5 μM 점액용해 환원제를 1 mL 50 mM 트리스-HCl 완충제 (pH 7.5) 중 과량의 DTNB (100 μM)와 합하였다. 최대 Abs₄₁₂를 측정한 다음, 이를 이용하여 활성 농도를 계산하였다. 관찰된 활성 농도가 예상된 활성 농도와 5% 초과로 상이하였다면, 각각의 반응에 첨가되는 화합물의 양을 이에 따라 조정하여 후속 단계에서의 환원 속도를 동역학적으로 시험하였다. 점액용해 환원 활성의 속도를 결정하기 위해, 22.5 μM 활성 환원제를 pH 범위 (6.0-7.5)에 걸친 1 mL 50 mM 트리스-HCl 완충제 중 45 μM DTNB와 합한다. Abs₄₁₂를 화합물의 첨가시에 실시간으로 기록하고, 두번째 순서의 동역학적 파라미터를 사용하여 비율을 계산하였다. 결과는 표 1에 표로 제시되어 있다.

[0584]

표 1. NAC와 비교한 본 발명의 화합물에 의한 DTNB 환원의 동역학적 반응 속도.

화합물	DTNB 환원 속도 (M-1 s-1)			
	pH 6	pH 6.5	pH 7	pH 7.5
NAC	10	26	69	230
76	253.2	654.24	1499	4633.8
69	485.93	-	-	-
86	160	-	-	-
48	190.8	-	-	-
47	211.3	-	-	-
19	182.52	-	-	-
58	258.31	-	-	-
20	307.08	-	-	-

[0585]

[0586]

전구약물 DTNB 검정: 본 검정은 본 발명자들의 모노티올 점액용해 화합물에 첨가된 전구약물 캡이 분자로부터 절단될 수 있는지 여부를 결정하도록 설계되었다. 만약 그렇다면, 결과는 DTNB 내 S-S 결합을 환원시킬 수 있는 "활성" 화합물일 것이다. 상기 기재된 DTNB 검정의 활성 농도 범위와 유사하게, 모노티올 전구약물을 최종 농도 22.5 μM 로 1 mL 50 mM 트리스-HCl 완충제 (pH 7.5) 중 과량의 DTNB (최종 100 μM)와 혼합하였으며, 최대 Abs_{412} 를 측정하였다. 정제된 가수분해성 효소 (예를 들어 돼지 간 에스테라제; 시그마)의 부재 하에, 관찰된 DTNB 절단의 양은 전구약물 화합물 상의 캡의 안정성에 대한 지표이다 (즉, 전구약물이 용액 중 무순상으로 남아있다면 $\text{Abs}_{412}=0$). 다음에, 5 μL 의 에스테라제 (황산암모늄 혼탁액으로서 구입하였으며, 이를 후속적으로 원심분리하여 에스테라제를 단리한 다음 반응 완충제 중에 용해시킨 후에 검정함)를 1 mL 50 mM 트리스-HCl 완충제 (pH 7.5) 중 과량의 DTNB (최종 100 μM) 및 22.5 μM 전구약물과 합한다. 전구약물 캡의 절단은 에스테라제-유리된 모노티올 분자에 의한 DTNB 절단을 통해 Abs_{412} 에서 실시간으로 시각화될 수 있다. 결과는 표 2에 표로 제시되어 있다.

[0587]

표 2. 효소의 첨가 및 비첨가 하의 전구약물의 환원.

화합물	에스테라제 부재 하의 환원	에스테라제 존재 하의 환원
59	아니오	예
18	아니오	예
25	아니오	예
15a	아니오	예
10	아니오	예
85	아니오	예
17	아니오	예
24	아니오	예
14	아니오	예
9	아니오	예
46	아니오	예

[0588]

[0589]

병렬 인공 막 투과성 (PAMPA) 검정: 본 검정은 인공 인지질 막을 가로지르는 소분자의 투과성을 측정하여 생체 내 약물 투과성을 예측하는 것을 드는다. 우선, 500 μM 원액을 PBS 중에 제조하고, 화합물 활성 농도를 결정하기 위해 DTNB 검정 (상기 기재됨)에 의해 시험하였다. 다음에, 300 μL 의 500 μM 화합물 원액 및 200 μL PBS를 각각 공여자 및 수용자 플레이트에 웰마다 첨가하였다 (BD 젠테스트(Gentest)TM 프리-코티드 PAMPA 플레이트 시스템). 이어서, 수용자 플레이트를 공여자 플레이트의 상단에 배치하고, 실온에서 5시간 동안 인큐베이션되도록 하였다. 인큐베이션 후에, 공여자 및 수용자 플레이트를 분리하였다. 각각의 반응에 대해, 샘플을 수용자 및 공여자 플레이트 둘 다로부터 취하고, 분광광도계로 판독하기 (최대 Abs_{412}) 전에 DTNB와 합하였다.

전구약물 샘플에 대해, 1 μ L의 정제된 에스테라제 (돼지 간 에스테라제; 시그마)를 웰마다 첨가하고, 샘플을 실온에서 5분 동안 인큐베이션하여 DTNB의 첨가 전에 전구약물 캡이 절단되도록 하였다. 각각의 샘플에 대한 공여자 및 수용자 플레이트 둘 다에서 확인된 화합물의 농도를 사용하여, 화합물 투과성 파라미터를 BD 젠테스트™ 프리-코티드 PAMPA 플레이트 시스템 매뉴얼에 약술된 식에 따라 계산하였다.

[0590] 뮤신 아가로스 겔 웨스턴 블롯: 본 발명자들의 모노티올 점액용해 화합물로 처리된 다양한 뮤신-함유 기질 (예를 들어 타액, 수거된 HBE 점액, 및 질환 객담)을 처리 기간의 완료시에 10배 과량의 N-에틸말레이미드로 켓팅하여 임의의 남아있는 활성 화합물을 알킬화하고 추가의 뮤신 환원을 방지한다. 10x 농축된 샘플 로딩 완충제를 각각의 샘플 (1x TAE/5% 글리세롤/0.1% SDS/브로모페놀 블루) 내로 희석한다. 샘플 (50 μ g)을 1x TAE/0.1% SDS로 이루어진 완충제 시스템을 사용하여 0.9% 아가로스 겔 상에서 전기영동에 의해 분석하였다. 아가로스 겔을 10 mM DTT를 함유하는 4xSSC (0.6 M NaCl, 60 mM 시트르산삼나트륨 탈수화물) 중에 15분 동안 침지시킨 후에 겔로부터의 샘플을 진공 블록터에 의해 니트로셀룰로스 막 상으로 옮겼다. 비활원 및 활원된 Muc5B를 Muc5B에 대해 지시된 폴리클로날 항체를 사용하여 리코르 오디세이 영상화 검출 시스템 상에서 시각화하였다.

[0591] BIP 유도: 활원체를 pH 7.5로 완충된 50 mM 트리스-HCl 중에 제조하였다. 각각의 화합물 용액 (15 μ L의 10 mM 화합물)을 24시간 동안 1차 HBE의 정단 표면에 첨가하였다. 이어서, 세포를 프로테아제 억제제 칵테일 (로슈) 및 1 mM 폐닐메틸су포닐 플루오라이드가 보충된 RIPA 완충제 (50 mM 트리스-HCl (pH 8.0)/150 mM NaCl/1.0% NP-40/0.5% 데옥시콜산나트륨/0.1% SDS) 중에 용해시켰다. 샘플을 동일한 총량의 단백질을 함유하도록 정규화하고, 이어서 2X SDS 샘플 완충제 (100 mM 트리스-HCl (pH 6.8)/4% SDS/0.05% 브로모페놀 블루/20% 글리세롤)를 첨가하였다. 샘플 (20 μ g)을 10% SDS-PAGE 겔 상에서 전기영동에 의해 분석하고, 니트로셀룰로스 막으로 옮겼다. BiP 수준을 BiP에 대해 지시된 폴리클로날 항체 및 리코르 오디세이 영상화 검출 시스템을 사용하여 시각화하였다. 탑시가르긴 (TG, 2.5 μ M) 및 DTT는 BiP 유도에 대한 양성 대조군으로서의 역할을 하였다.

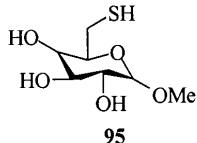
[0592] IL-8 분비: 활원체를 pH 7.5로 완충된 50mM 트리스-HCl 중에 제조하였다. 각각의 화합물 용액 (15 μ L의 10 mM 화합물)을 1차 HBE의 정단 표면에 첨가하였다. IL-8 분비를 씨모사이언티픽 인간 IL-8 ELISA 키트를 사용하여 투여후 24시간 동안 기저측 HBE 배지로부터 측정하였다. 샘플을 1:50으로 희석한 다음, 50 μ L의 각각의 희석물을 ELISA 플레이트에 첨가하였다. 샘플을 키트 매뉴얼에 약술된 바와 같은 표준 반응 조건에 따라 이중으로 완료하였다. 흡광도를 450 nm에서 측정하였다. 기지의 양의 인간 IL-8을 사용하여 표준으로부터 생성된 표준 곡선을 미지의 샘플 중 IL-8 양을 계산하는데 사용하였다. 낭성 섬유증 객담으로부터 정제된 점액농 물질 (SMM)로부터의 상청액을 IL-8 분비에 대한 양성 대조군으로서 사용하였다.

[0593] 이를 검정을 사용하는 데이터는 도 2-9에 편집되어 있고, 하기와 같이 상세하게 논의된다:

[0594] 도 2에 나타난 바와 같이, NAC에 비해 화합물 76의 증진된 뮤신 활원 능력이 제공된다. 신규 점액용해제는 현재 이용 가능한 작용제에 비해 유리한 특성을 갖는 치료제를 생산하기 위한 여러 특색을 포함한다. 단지 흡입을 위해 승인된 점액용해제인 NAC의 하나의 한계는 그의 매우 느린 활원 동역학이며, 매우 높은 약물 농도 및 긴 인큐베이션 시간 둘 다를 요구한다. 신규 점액용해 위헤드인 화합물 76은 NAC에 비해 유의하게 증진된 동역학을 나타낸다. 아가로스 겔 웨스턴 블롯에 의해 나타난 바와 같이, NAC (50 mM)에 비해 등몰량의 76은 NAC와 비교하여 타액 Muc5b의 유의하게 더 빠른 및 더 완전한 활원을 일으킨다. 게다가, 76은 NAC에 비해 5배 더 낮은 농도 (10 mM)에서 더 큰 Muc5b 활원을 일으킨다. 따라서, 76은 NAC와 비교하여 더 활성인 활원제의 특성을 나타낸다.

[0595] 도 3에 나타난 바와 같이, 화합물 76의 변형은 활원 활성의 손실 없이 달성될 수 있다. 76의 기능적 치환은, 유도체 86, 69 및 47에 의해 예시된 바와 같이, 76의 활원 활성을 보유한다. 도면에 나타난 바와 같이, 모든 화합물은 (웨스턴 블롯 상에서 고분자량 Muc5b 밴드의 손실에 의해 나타난 바와 같이) Muc5B를 활원시키는데 있어서 NAC보다 유의하게 더 활성이다.

[0596] 도 4에서는, 관련 기술분야에 공지된 화합물에 비해 화합물 86의 활원 활성이 나타난다. 아가로스 겔 웨스턴 블롯에 의해, 86은 NAC 및 관련 기술분야에 공지된 또 다른 작용제 (W02014153009에 기재된 화합물 95)에 비해 우수한 Muc5b 활원 활성을 나타낸다. 단지 86만이 30 mM에서 완전 Muc5b 활원 및 3 mM에서 부분 활원을 일으키고; 반면 다른 화합물은 단지 시험된 최고 농도 (30 mM)에서만 부분 Muc5b 활원을 일으킨다.



[0597]

[0598] 도 5는 화합물 76 치환의 이점을 나타낸다. 폐 점액용해제로서의 NAC의 주요 한계는 제한된 기도 표면 약물 보유이다 (뮤코미스트 제품 삽입물은 20분의 폐 표면 반감기를 나타낸다). 도면에 나타난 바와 같이 76 위헤드는 PAMPA 검정을 사용하여 측정된 바와 같이 비교적 친지성이며 막 투과성이다. 그러나, 치환된 76 분자, 예컨대 86 및 85 (이는 NAC에 비해 76의 증진된 활성을 보유함)는 더 극성이면서 덜 친지성이어서 불량한 막 투과성을 유발한다. 따라서, 데이터는 86 및 85가 유리하게는 폐 표면 상에 증진된 화합물 보유를 나타낼 것이라고 예측 한다.

[0599]

도 6은 세포 투과 및 염증유발 효과를 평가하기 위한 통합된 검정을 나타낸다. 화합물을 10 mM에서 24시간 동안 분극화된 HBE 세포의 정단 표면 상에서 인큐베이션하고, (A) BiP 단백질 또는 (B) IL-8 분비의 유도를 측정하였다. BiP 단백질의 유도는 단백질 합성 동안 디슬피드 결합 형성의 억제에 의해 유발될 수 있는 내형질 세망 (ER) 스트레스에 대한 마커이다. 86이 세포를 불량하게 투과할 것으로 예측됨에 따라, 이 화합물이 ER에 도달하지 않고, 따라서 BiP 발현을 유도하지 않을 것으로 예상되었다. 패널 A: 86 및 69는 비히클 대조군 (파선)에 비해 BiP 발현을 유도하지 않고, 반면에 투과성 환원제 (DTT) 및 탑시가르긴 (TG)은 유도한다. 따라서 데이터는 86 및 69가 정단 구획에 첨가될 때 세포에 유의하게 내재화되지 않는다는 것을 나타낸다. 패널 B: 화합물의 잠재적 염증유발 특성을 평가하기 위해, IL-8 분비를 24시간 화합물 인큐베이션 후에 측정하였다. 유의하게, 86은 IL-8에서의 변화 부재에 의해 입증된 바와 같이 염증유발 효과의 어떠한 증거도 가져오지 않았다. 그러나, 69는 양성 대조군 (SMM)과 함께, IL-8 분비를 증가시켰다. 86 및 69가 IL-8 분비를 증가시키지 않은 공통 위헤드인 76을 공유함에 따라, 본 발명자들은 86이 아니라 69 상에서의 치환이 이 효과의 원인이라고 결론 짓는다.

[0600]

도 7은 86의 전구약물을 나타낸다. 85는 86의 티오-아세테이트 유도체이다. 중요하게는, 전구약물 모이어티는 85를 무취 및 불활성으로 만든다 (화합물이 대사적으로 활성화될 때까지). 도면은 DTNB 검정에서 DTNB를 신속하게 절단하는 86을 나타낸다 (좌측 패널). 반대로 85는 DTNB를 절단하지 않으며 (중간 패널), 이는 화합물이 불활성이라는 것을 입증한다. 그러나, 에스테라제의 첨가는 85를 86으로 대사적으로 전환시켜, 그것이 DTNB를 가수분해하도록 한다 (우측 패널).

[0601]

도 8은 COPD 객담에서 85의 대사 활성화를 나타낸다. 점액용해 전구약물의 중요한 측면은 이들이 폐 표면 상의 점액에서 활성화되어야 한다는 것이다. 대사 활성화 및 동역학을 평가하기 위해, 86 (활성 대사물) 및 85 (전구약물)를 COPD를 갖는 환자로부터의 자발적으로 유도된 객담에서 인큐베이션하였다. 도면에 나타난 바와 같이, 86은 아가로스 겔 웨스턴 블롯에 의해 평가된 바와 같이 객담에서 Muc5b를 신속하게 환원시켰다. 85도 마찬가지로 Muc5b를 환원시키지만, 86에 비해 지연된 동역학으로 환원시킨다 (이는 85에서 86으로의 효소적 대사에 대한 요구를 반영함). 중요하게는, 이들 데이터는 인간 객담이 티오에스테르를 함유하는 화합물, 예컨대 85를 활성화시키는데 요구되는 효소를 함유한다는 것을 입증한다.

[0602]

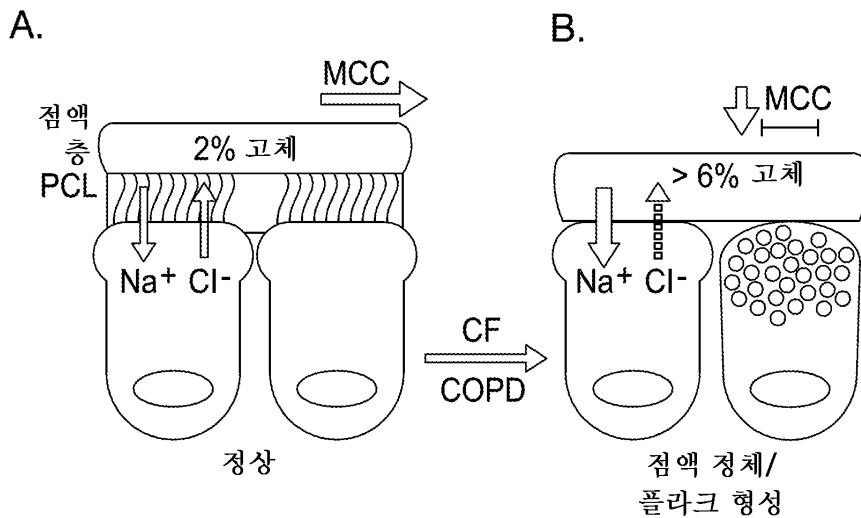
도 9는 1차 인간 기관지 상피 (HBE) 배양물 상에서의 점액 환원을 나타낸다. 뮤신 환원 동역학을 HBE 배양물의 정단 표면에 점액용해제를 첨가한 후 지시된 시간에서 웨스턴 블롯에 의해 평가하였다. 86은 점액의 신속한 환원을 일으키며, 이는 투여 24시간 후에 실질적으로 회수된다. 85는 보다 느린 환원 동역학 (예를 들어 1-2시간), 그러나 잠재적으로 보다 긴 작용 지속기간 (예를 들어 24시간)을 나타낸다. 중요하게는, 데이터는 점액을 갖는 인간 기도 상피가 85 전구약물을 활성 86 점액용해제로 대사할 수 있다는 것을 입증한다.

[0603]

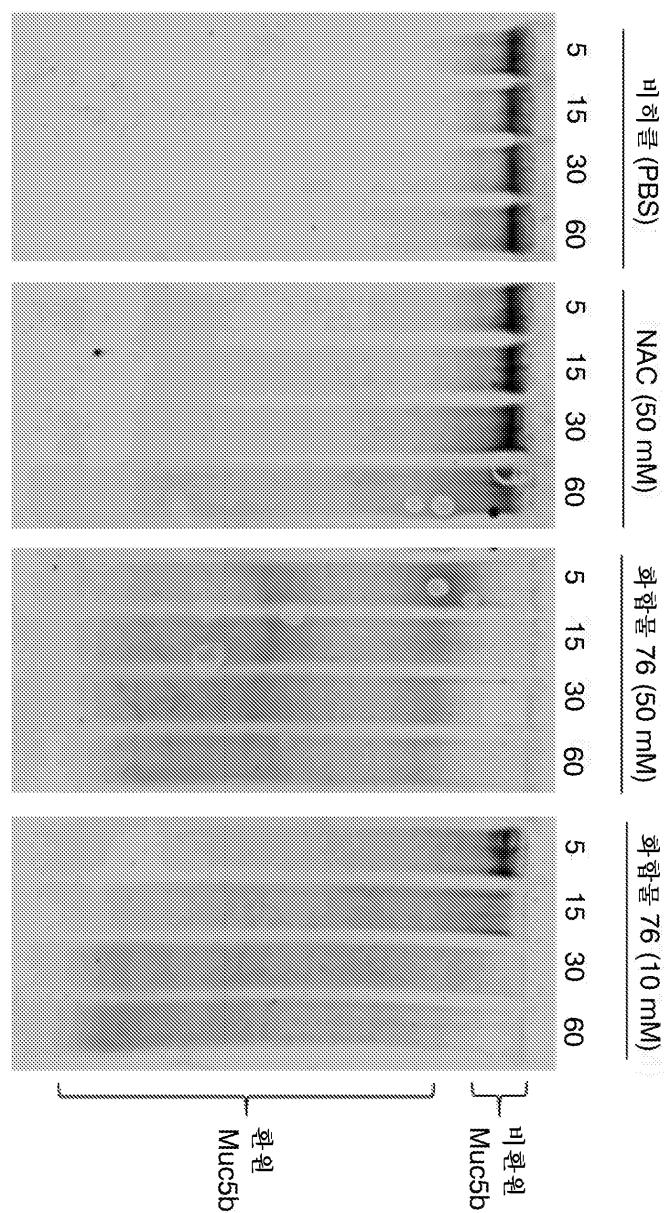
본 출원 전반에 걸쳐 상기 인용된 각각의 참고문헌은 본원에 참조로 포함된다. 상기 기재와 참고문헌 사이의 상충의 경우에, 본원에 제공된 기재가 우선한다.

도면

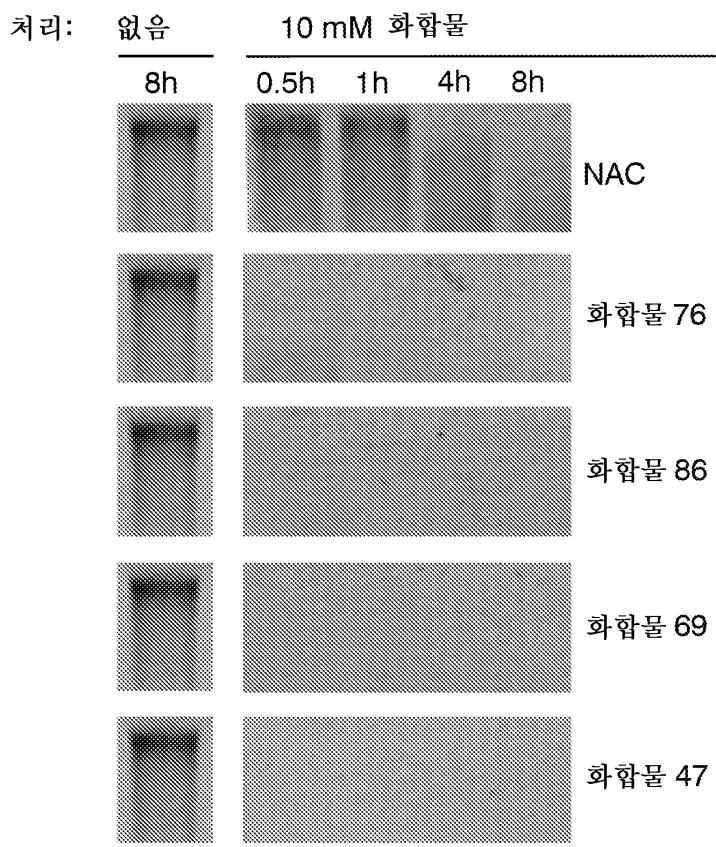
도면1



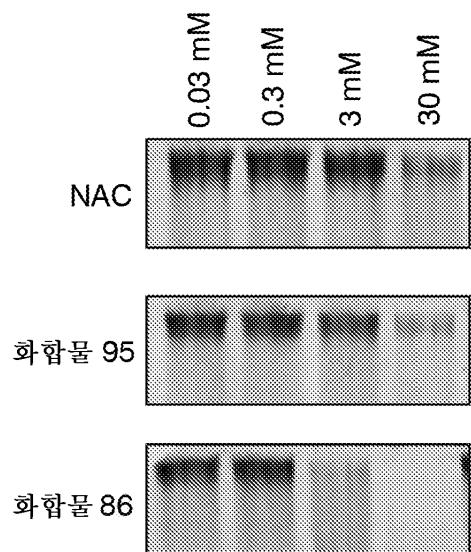
도면2



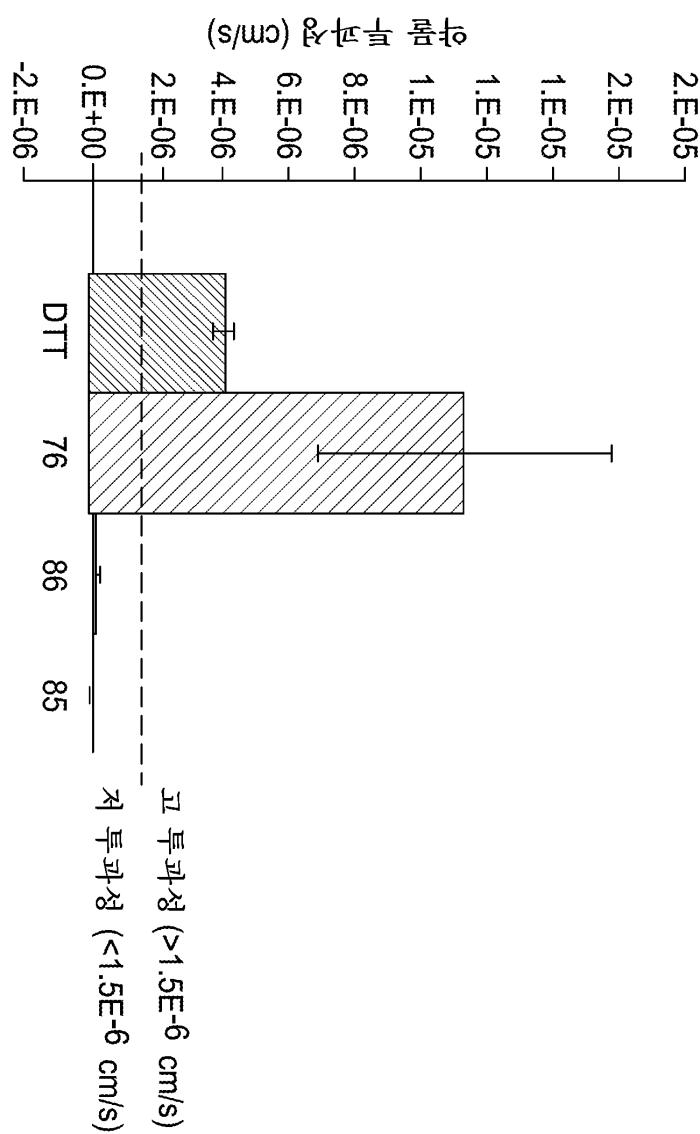
도면3



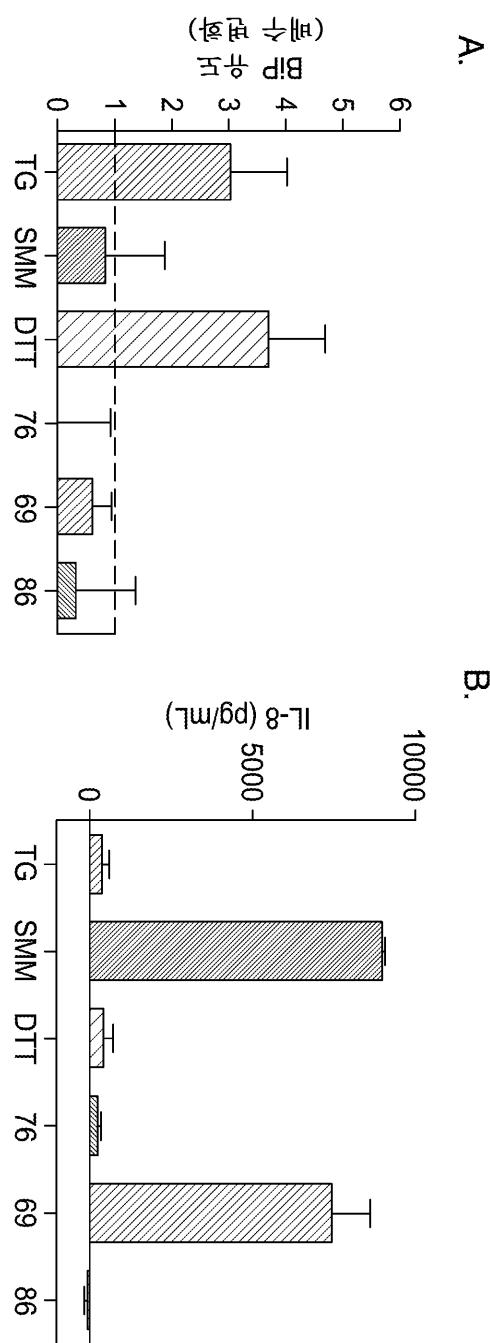
도면4



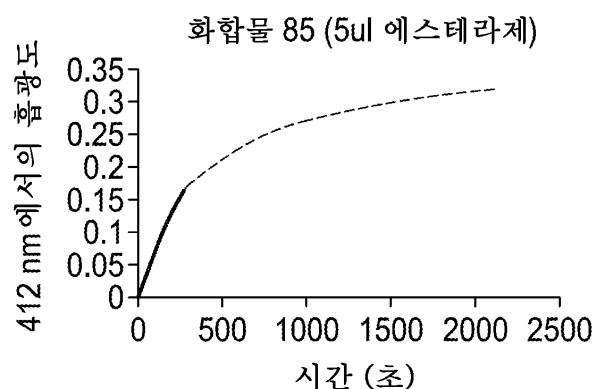
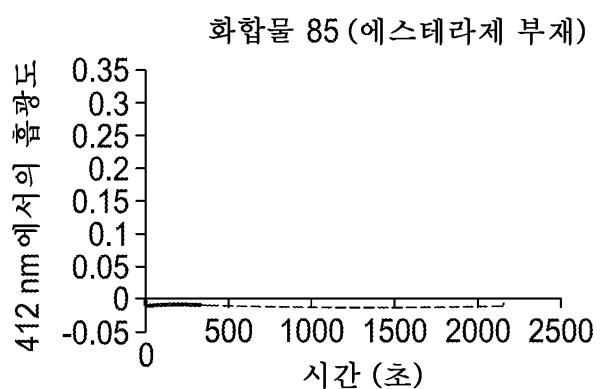
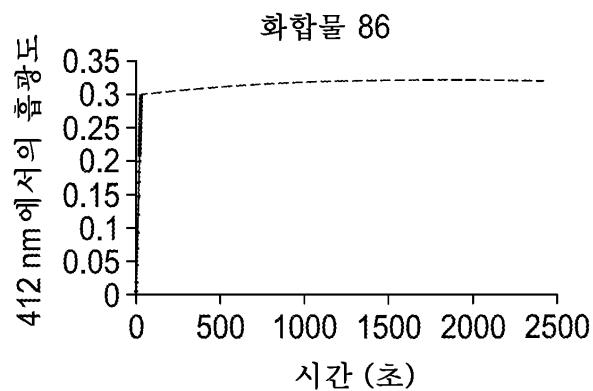
도면5



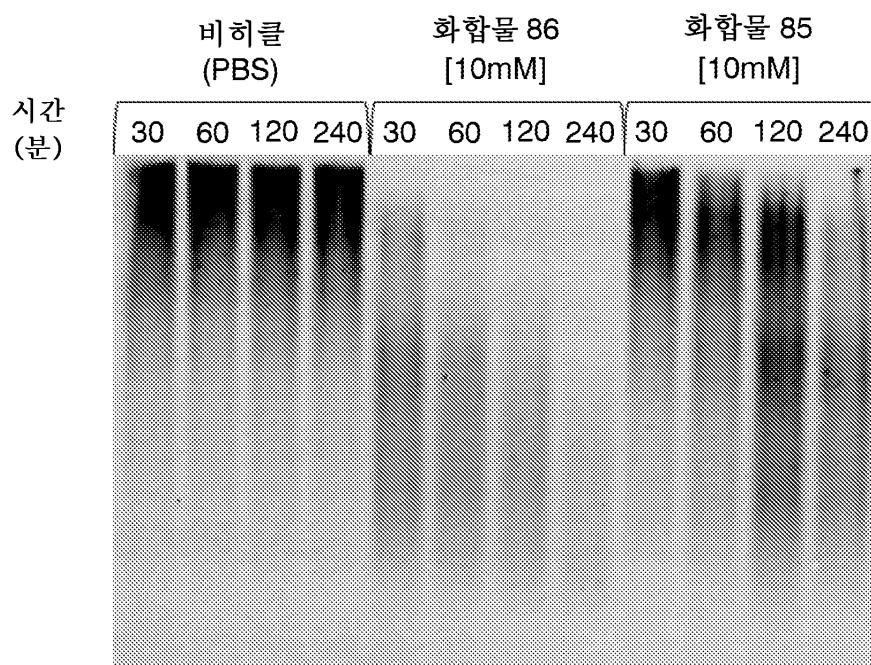
도면6



도면7



도면8



도면9

