



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0108380
(43) 공개일자 2024년07월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 339/04 (2006.01) A61K 31/385 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01) C07C 327/48 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 339/04 (2022.08)
A61K 31/385 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7012225
(22) 출원일자(국제) 2022년09월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년04월12일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2022/052325
(87) 국제공개번호 WO 2023/041906
국제공개일자 2023년03월23일
(30) 우선권주장
2113117.2 2021년09월14일 영국(GB)

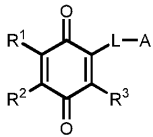
(71) 출원인
미토알엑스 테라퓨틱스 리미티드
영국 옥스포드 옥스포드셔 오엑스4 2에이치엔 옥
스포드 비즈니스 파크 가싱턴 로드 9400
(72) 발명자
와이트먼 매튜
영국 엑서터 테본 이엑스4 4큐제이 더 퀸즈 드라
이브 노스코트 하우스 유니버시티 오브 엑서터 내
토레그로사 로베르타
영국 엑서터 테본 이엑스4 4큐제이 더 퀸즈 드라
이브 노스코트 하우스 유니버시티 오브 엑서터 내
우드 마크
영국 엑서터 테본 이엑스4 4큐제이 더 퀸즈 드라
이브 노스코트 하우스 유니버시티 오브 엑서터 내
(74) 대리인
특허법인태평양

전체 청구항 수 : 총 23 항

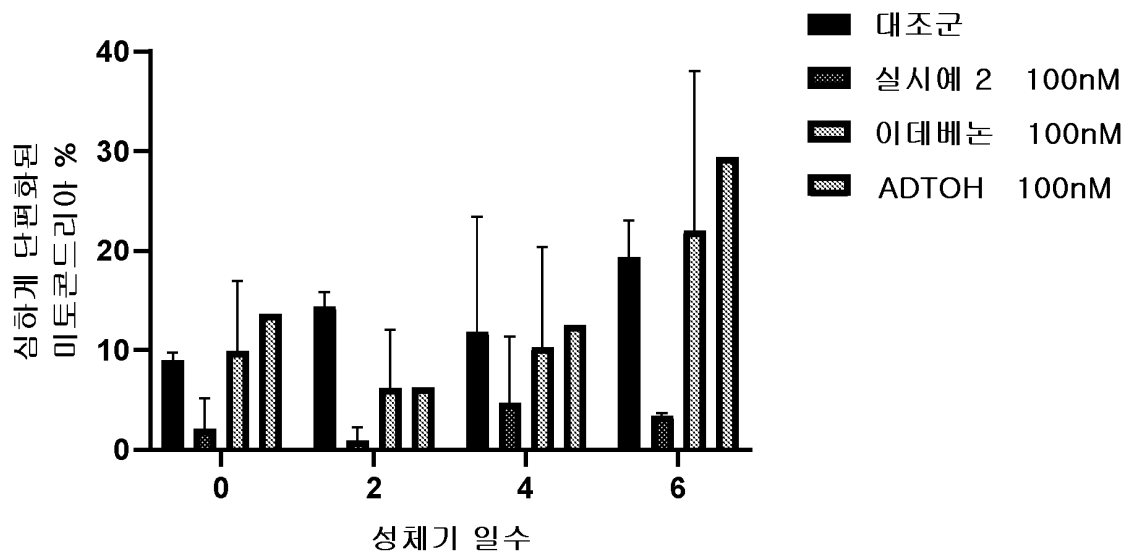
(54) 발명의 명칭 이데베논 유도체 및 식물의 치료에서의 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 인간 또는 동물 신체 또는 그로부터 유래된 조직 및 세포의 치료에 사용하기 위한 식 (I)의 화합물로
서, 황화수소를 방출할 수 있는 기에 결합된 미토콘드리아 표적화기를 포함하는 화합물, 및 식물의 치료에 있어
서의 그의 용도, 및 신규한 관련 화합물에 관한 것이다.



대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 21/00 (2018.01)

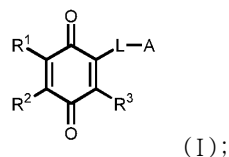
C07C 327/48 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



식 중, R¹ 및 R²는 C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기로부터 독립적으로 선택되거나, 함께 시클로알킬 또는 아릴 고리를 형성하고;

R³은 C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시기이고;

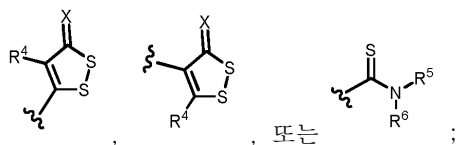
L은 연결기이고;

A는 황화수소를 방출할 수 있는 기이다.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

A 기는 다음으로부터 선택되고:



식 중, X는 S, O, 또는 N-OH이고, R⁴, R⁵, 및 R⁶은 H 또는 C₁₋₇ 알킬기로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 3

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

A는 티오카바모일기, 5-티옥소-5H-1,2-디티올-3-일기, 5-티옥소-5H-1,2-디티올-4-일기, 5-옥소-5H-1,2-디티올-3-일기, 5-옥소-5H-1,2-디티올-4-일기, 5-하이드록시이미노-5H-1,2-디티올-3-일기, 5-하이드록시이미노-5H-1,2-디티올-4-일기, 포스피노디티오에이트기 또는 포스피노디티오산기로부터 선택되는 화합물.

청구항 4

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서,

L은 임의 치환된 알킬 사슬, 임의 치환된 알케닐 사슬, 또는 임의 치환된 알키닐 사슬인 B 기를 포함하는 화합물.

청구항 5

청구항 1 내지 청구항 4 중 어느 한 항에 있어서,

L은 직접 결합, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -O-, -S-, -S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, -OC(=O)-, -OC(=O)CH₂O- 및 -C(=O)O-로부터 선택된 Z 기를 포함하는 화합물.

청구항 6

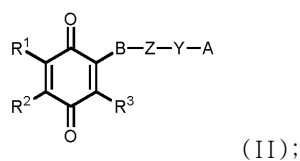
청구항 1 내지 청구항 5 중 어느 한 항에 있어서,

L은 임의 치환된 5-원 또는 6-원 시클로알킬 고리 또는 아릴 고리인 Y 기를 포함하는 화합물.

청구항 7

청구항 1 내지 청구항 6 중 어느 한 항에 있어서,

식 (II)를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



식 중, R^1 , R^2 , 및 R^3 은 청구항 1에 정의된 바와 같고;

B는 임의 치환된 알킬 사슬, 임의 치환된 알케닐 사슬, 또는 임의 치환된 알키닐 사슬이고;

Z는 직접 결합, $-C(=O)NH-$, $-NHC(=O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)CH_2O-$ 및 $-C(=O)O-$ 로부터 선택되고;

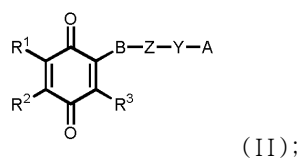
Y는 임의 치환된 5-원 또는 6-원 시클로알킬 또는 아릴 고리이고;

A는 황화수소를 방출할 수 있는 기이다.

청구항 8

청구항 1 내지 청구항 7 중 어느 한 항에 있어서,

식 (III)을 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



식 중, R_1 및 R_2 는 모두 C_{1-6} 알콕시기이거나, 함께 6-원 아릴 고리를 형성하고;

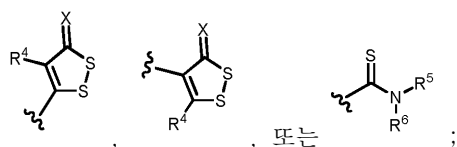
R^3 은 C_{1-6} 알킬기이고.

B는 임의 치환된 C_{6-14} 알킬 사슬이고;

Z는 $-C(=O)NH-$, $-NHC(=O)-$, $-O-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)CH_2O-$, $-OCH_2C(=O)O-$, 및 $-C(=O)O-$ 로부터 선택된 기이고;

Y는 임의 치환된 페닐기이고, Z 기 및 A 기는 페닐기 상에서 서로 파라로 부착되고;

A는 다음으로부터 선택되고:



식 중, X는 S, O, 또는 N-OH이고, R^4 , R^5 , 및 R^6 은 H 또는 C_{1-7} 알킬기로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 9

청구항 7에 있어서,

A는 티오키바모일기, 5-티옥소-5H-1,2-디티올-3-일기, 5-티옥소-5H-1,2-디티올-4-일기, 5-옥소-5H-1,2-디티올-3-일기, 5-옥소-5H-1,2-디티올-4-일기, 5-하이드록시이미노-5H-1,2-디티올-3-일기, 5-하이드록시이미노-5H-1,2-디티올-4-일기, 포스포노디티오에이트기 및 포스포노디티오산기로부터 선택되는 화합물.

청구항 10

청구항 1 내지 청구항 9 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 및 R^2 는 모두 -OMe이고, R^3 은 C_{1-3} 알킬기인 화합물.

청구항 11

청구항 1 내지 청구항 9 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 및 R^2 는 5-원 또는 6-원 아릴 고리를 형성하는 화합물.

청구항 12

청구항 7 또는 청구항 8에 있어서,

B는 치환되지 않은 C_{1-20} 알킬기인 화합물.

청구항 13

청구항 7, 청구항 8, 또는 청구항 11에 있어서,

Z는 $-C(=O)O-$ 또는 $-OC(=O)CH_2O-$ 인 화합물.

청구항 14

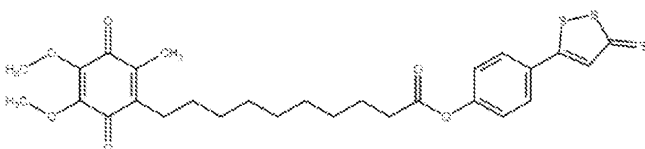
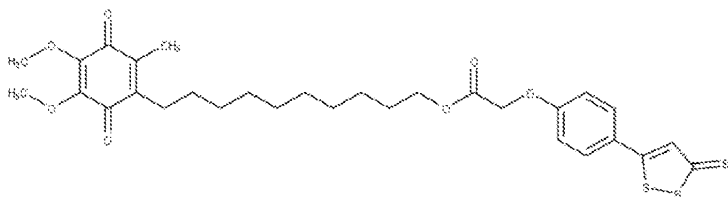
청구항 7, 청구항 8, 청구항 11, 및 청구항 12 중 어느 한 항에 있어서,

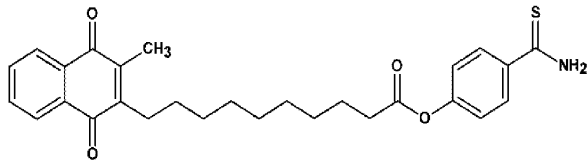
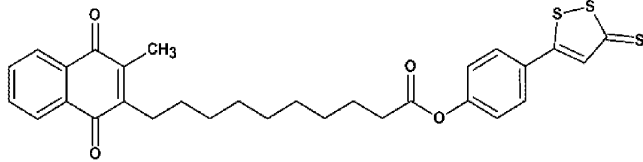
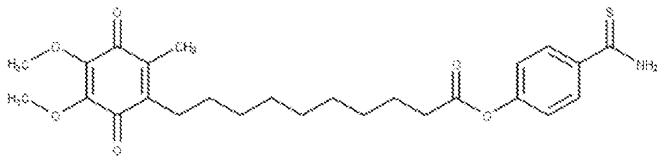
Y는 임의 치환된 페닐기이고, Z 기 및 A 기는 페닐기 상에서 서로 파라로 부착되는 화합물.

청구항 15

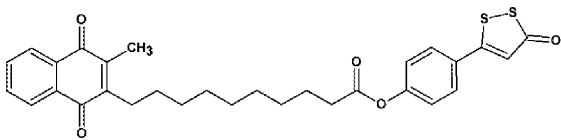
청구항 1에 있어서,

다음으로부터 선택되는 화합물:





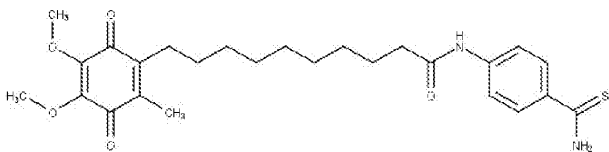
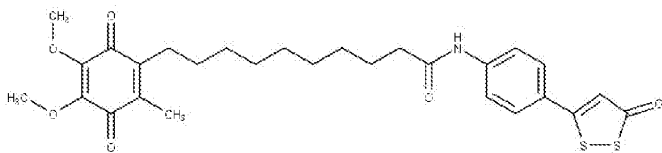
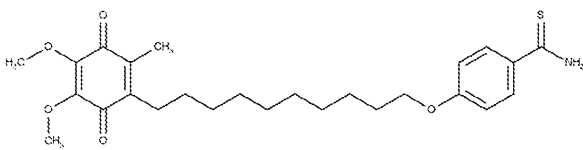
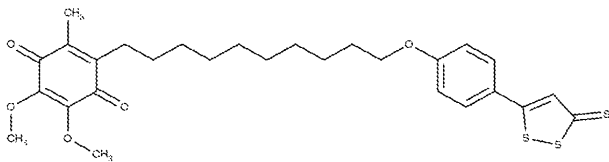
, 또는

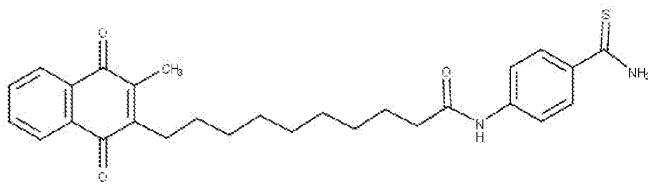
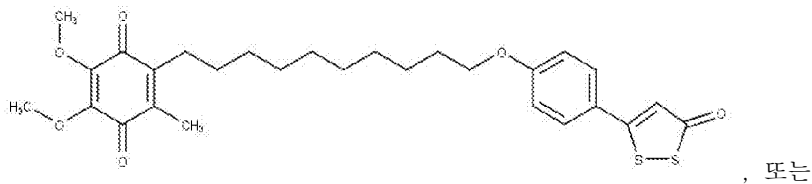
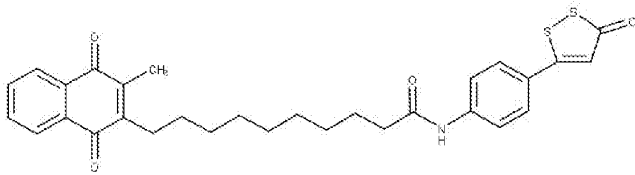
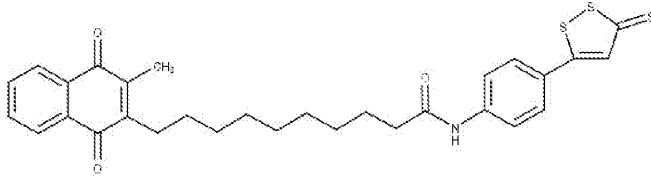
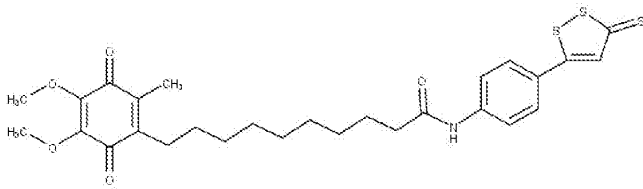


청구항 16

청구항 1에 있어서,

다음으로부터 선택되는 화합물:





청구항 17

청구항 1 내지 청구항 16 중 어느 한 항에 있어서,
의약으로서 사용하기 위한 화합물.

청구항 18

청구항 1 내지 청구항 17 중 어느 한 항에 있어서,
신경근 또는 근육 병태의 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 19

청구항 18에 있어서,
상기 신경근 또는 근육 병태는 미토콘드리아 H₂S 공여자에 의해 매개되는 화합물.

청구항 20

청구항 18에 있어서,
상기 신경근 병태 또는 근육 병태는 뒤시엔느근위축증(Duchenne Muscular dystrophy), COPD, 레이 증후군, 원발성 미토콘드리아 질환, 췌장섬 이식, 전자간증, 심장 이식, 신장 이식, 심혈관 기능장애, 둔부 흉부 외상 및 출혈성 쇼크, 괴사성 장염, 심근 재관류손상, 화상, 당뇨병성 혈관 질환, 알츠하이머병, 급성 신부전, 심정지

후 신경학적 손상, 및 고혈압으로부터 선택되는 화합물.

청구항 21

청구항 1 내지 청구항 16 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 22

청구항 21에 있어서,

신경근 또는 근육 병태의 치료에 사용하기 위한 약학적 조성물.

청구항 23

이를 필요로 하는 대상체에서 신경근 또는 근육 병태를 예방, 관리, 및/또는 치료하는 방법으로서,

상기 방법은 청구항 1 내지 청구항 16 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 청구항 21에 따른 약학적 조성물의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 인간 또는 동물 신체 또는 그로부터 유래된 조직 및 세포의 치료에 사용하기 위한 화합물로서, 황화수소를 방출할 수 있는 기에 연결된 미토콘드리아 표적화기를 포함하는 화합물, 및 식물의 치료에 있어서의 이의 용도, 및 신규한 관련 화합물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 미토콘드리아-표적화 H_2S 공여자 화합물

[0003] 2014년, 첫 번째 미토콘드리아-표적화된 H_2S 공여자 AP39가 보고되었다[Szczesny 등, 2014]. 화합물은 화합물의 친유성 및 테실- TPP^+ 의 양전하로 인해 미토콘드리아 내부로 흡수된다. AP39는 주로 미토콘드리아 내부에서 농도-의존적 방식으로 H_2S 의 세포내 수준을 증가시키고 내피 세포에서 ATP 생성을 증가시킬 뿐만 아니라 미토콘드리아 내부에서 단백질 과산화물을 증가시키는 것으로도 나타났다. 그러나, AP39는 흡습성이고, 수 용해도가 낮으며 잠재적인 독성 문제가 있어 약물로서 개발되지는 않았다.

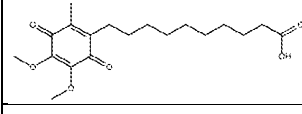
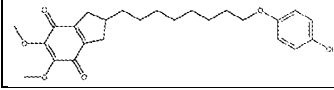
[0004] 이데베논(Idebenone)

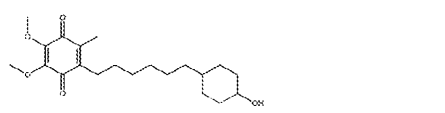
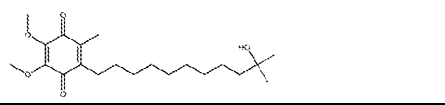
[0005] 코엔자임 Q10(CoQ10) 또는 유비퀴논은 1,4-벤조퀴논 고리의 존재로 인해 산화 환원 및 항산화 효과를 발휘한다. CoQ10은 또한 미토콘드리아 전자 수송 사슬에서 다른 산화 환원 담체와 상호작용하는 능력을 갖는다[Escribano-Lopez 등, 2019]. 동일한 항산화 특성을 갖지만 보다 양호한 생체이용률을 갖는 유사체를 수득하기 위해 이데베논이 1986년 Takeda Chemical Industries(일본, 오사카)에 의해 개발되었으며 연령과 관련된 뇌 기능장애에 대한 치료제로서 시판되었다[Sugiyama 및 Fujita, 1985]. 이데베논 및 유도체의 미토콘드리아 표적화 특성을 사용하여 H_2S 공여자를 미토콘드리아로 표적화하기 위한 연구는 수행되지 않아 왔다.

[0006] 다수의 이데베논 유도체가 항산화제로서 제조되었다:

표 1

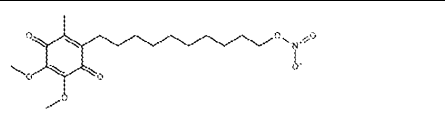
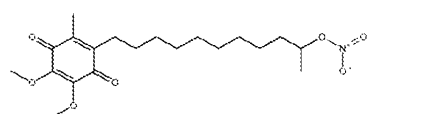
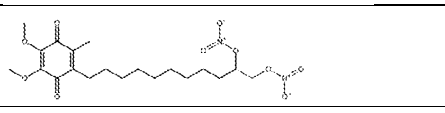
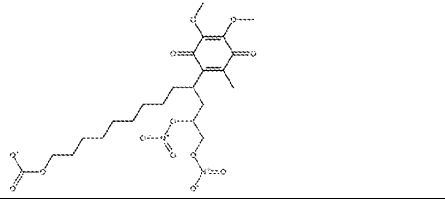
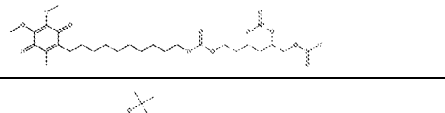
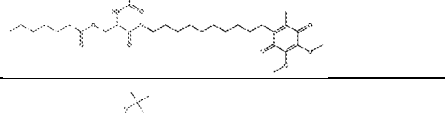
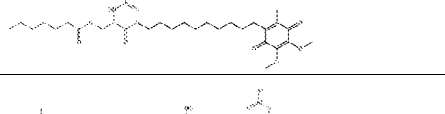
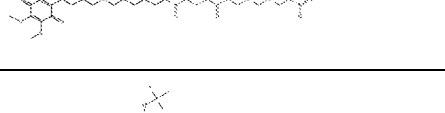
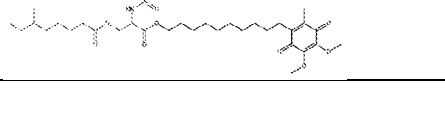
[0007]

구조	IUPAC	특허/출원
	10-(4,5-디메톡시-2-메틸-3,6-디옥소시클로헥사-1,4-디엔-1-일)데칸산	US4139545
	2-[8-(4-클로로페녹시)옥틸]-5,6-디메톡시-2,3-디하이드로-1H-인덴-4,7-디온	US6326369

	2-[6-(4-하이드록시시클로 5,6-디메톡시-3-메틸시클로헥사-2,5-디엔- 1,4-디온	US4897420
	2-(10-하이드록시-10-메틸운데실)-5,6-디메 톡시-3-메틸시클로헥사-2,5-디엔-1,4-디온	EP0201196

[0008] 또한 다수의 이데베논 유도체가 가스전달물질 산화질소의 공여자로서 제조되었다:

표 2

구조	IUPAC	특허/출원
	10-(4,5-디메톡시-2-메틸-3,6-디옥소시클로 헥사-1,4-디엔-1-일)데실 질산염	US9446015
	1-(4,5-디메톡시-2-메틸-3,6-디옥소시클로 헥사-1,4-디엔-1-일)운데칸-2-일 질산염	US9061962
	[11-(4,5-디메톡시-2-메틸-3,6-디옥소시클로 헥사-1,4-디엔-1-일)-1- 니트로옥시운데칸-2-일] 질산염	US9061962
	[10-(4,5-디메톡시-2-메틸-3,6-디옥소시클로 헥사-1,4-디엔-1-일)-12,13-디니트로옥시트 리데실] 탄산염	WO2015155234
	2-{10-[(5,6-비스(니트로옥시)헥실]옥시} 카르보닐]옥시]데실}-5,6-디메톡시-3-메틸시 클로헥사-2,5-디엔-1,4-디온	WO2015155234
	2-{10-[(5,6-비스(니트로옥시)헥실]옥시} 카르보닐]옥시]데실}-5,6-디메톡시-3-메틸 시클로헥사-2,5-디엔-1,4-디온	WO2015155234
	[3-[10-(4,5-디메톡시-2-메틸-3,6-디옥소시 클로헥사-1,4-디엔-1-일)데옥시]-2-[(2-메 틸프로판-2-일)옥시카르보닐아미노]-3-옥소 프로필] 헵타노에이트	WO2015155234
	[2-아미노-3-[10-(4,5-디메톡시-2-메틸- 3,6-디옥소시클로헥사-1,4-디엔-1-일)데옥 시]-3-옥소프로필] 6,7-디니트로옥시헵타노 에이트	WO2015155234
	[3-[10-(4,5-디메톡시-2-메틸-3,6-디옥소시 클로헥사-1,4-디엔-1-일)데옥시]-2-[(2-메 틸프로판-2-일)옥시카르보닐아미노]-3-옥소 프로필] 6-메틸옥타노에이트	WO2015155234

[0010] 미토콘드리아에 대해 표적화되는, 개선된 특성을 갖는 H₂S 공여 분자에 대한 충족되지 않은 중요한 임상적 요구가 남아 있다.

[0011] Lucia Montenegro 등의 "In Vitro Antioxidant Activity of Idebenone Derivative-Loaded Solid Lipid Nanoparticles"(Molecules 2017, 22, 887)는 미토콘드리아 기능장애를 포함하는 신경퇴행성 질환을 치료하기 위한 이데베논 유도체를 개시한다.

[0012] Li-Xia Qin 등의 "Coenzyme Q Functionalized CdTe/ZnS Quantum Dots for Reactive Oxygen Species (ROS) Imaging"(Chem. Eur. J. 2011, 17, 5262-5271)은 시험관 내 및 생체 내에서 산화환원 코엔자임 기능을 이미지

화하기 위한 프로브로서 CoQ 유도 QD를 개시한다.

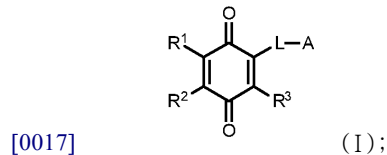
발명의 내용

[0013] 본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 활성 화합물, 구체적으로 미토콘드리아 표적화된 H₂S 공여자를 제공한다.

[0014] 본원에서 사용되는 용어 "활성"은 구체적으로 내인성 활성을 갖는 화합물(약물)뿐만 아니라 이러한 화합물의 전구약물을 포함하며, 전구약물 자체는 내인성 활성을 거의 나타내지 않거나 전혀 나타내지 않을 수 있다.

[0015] 본 발명의 일 양태는 본원에 기술된 바와 같은 활성 H₂S 공여 화합물에 관한 것으로서, 이는 미토콘드리아에 대해 표적화된다.

[0016] 본 발명의 제1 양태에 따르면, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0018] 식 중, R¹ 및 R²는 C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기로부터 독립적으로 선택되거나 함께 시클로알킬 고리 또는 아릴 고리를 형성하고;

[0019] R³은 C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시기이고;

[0020] L은 연결기이고;

[0021] A는 황화수소를 방출할 수 있는 기이다.

[0022] 본 발명자들은 식 (I)의 화합물이 신경근 병태 또는 근육 병태, 특히 미토콘드리아 H₂S 공여자(mtH₂SD)에 의해 매개되는 신경근 병태 또는 근육 병태에 대해 1,4-벤조퀴논 고리를 통해 미토콘드리아를 표적화하고 미토콘드리아에서 황화수소를 방출하여 바람직한 생리학적 효과를 생성함으로써 효과적인 치료를 제공할 수 있음을 발견하였다.

[0023] 본 발명의 제2 양태에 따르면, 의약으로서 사용하기 위한 제1 양태에 따른 화합물이 제공된다.

[0024] 본 발명의 제3 양태에 따르면, 신경근 병태 또는 근육 병태의 치료에 사용하기 위한 제1 양태에 따른 화합물이 제공된다.

[0025] 신경근 병태 또는 근육 병태는 mtH₂SD에 의해 매개될 수 있다. 신경근 병태 또는 근육 병태는 뒤시엔느근위축증(Duchenne Muscular dystrophy), COPD, 레이 증후군, 원발성 미토콘드리아 질환, 췌장섬 이식, 전자간증, 심장 이식, 신장 이식, 심혈관 기능장애, 둔부 흉부 외상 및 출혈성 쇼크, 괴사성 장염, 심근 재관류손상, 화상, 당뇨병성 혈관 질환, 알츠하이머병, 급성 신부전, 심정지 후 신경학적 손상, 및 고혈압으로부터 선택될 수 있다.

[0026] 적절하게는, 제1 양태에 따른 화합물은 미토콘드리아 기능장애를 포함하는 질환, 예컨대 위에 열거된 질환/병태의 치료에 사용하기 위한 것이다.

[0027] 본 발명의 제4 양태에 따르면, 제1 양태에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 약학적 조성물은 신경근 병태 또는 근육 병태의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다.

[0028] 본 발명의 제5 양태에 따르면, 신경근 병태 또는 근육 병태의 예방, 관리 및/또는 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 예방, 관리 및/또는 치료하는 방법이 제공되며, 방법은 제1 양태에 따른 화합물 또는 제4 양태에 따른 약학적 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0029] 본 발명의 또 다른 양태는 근육 이영양증과 같은 신경근 병태 또는 근육 병태를 치료하는, 본원에 기술된 바와 같은 활성 화합물에 관한 것이다.

[0030] 본 발명의 또 다른 양태는 mtH₂SD에 의해 매개되는 것으로 알려져 있거나 mtH₂SD(예를 들어, AP39)에 의해 치료 가능한 것으로 여겨지는 병태를 치료하는, 본원에 기술된 바와 같은 활성 화합물에 관한 것이다.

- [0031] 본 발명의 또 다른 양태는 본원에 기술된 바와 같은 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물에 관한 것이다.
- [0032] 본 발명의 또 다른 양태는 세포 내 H₂S 기증 방법에 관한 것으로서, 방법은 본원에 기술된 바와 같은 활성 화합물의 유효량과 상기 세포를 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0033] 본 발명의 또 다른 양태는 H₂S를 기증하는 방법에 관한 것으로서, 방법은 시험관 내 또는 생체 내에서 본원에 기술된 바와 같은 활성 화합물의 유효량과 세포를 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0034] 본 발명의 또 다른 양태는 환자의 병태를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 방법은 본원에 기술된 바와 같은 활성 화합물의 치료적 유효량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 하나의 적절한 구현예에서, 병태는 근육 이영양증이다. 하나의 적절한 구현예에서, 병태는 뒤시엔느근위축증이다.
- [0035] 본 발명의 또 다른 양태는 mtH2SD에 의해 매개되는 것으로 알려져 있거나 mH2SD(예를 들어, AP39)에 의해 치료 가능한 것으로 여겨지는 환자의 병태를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 방법은 본원에 기술된 바와 같은 활성 화합물의 치료적 유효량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0036] 본 발명의 또 다른 양태는 인간 또는 동물 신체를 치료하는 방법에 사용하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 활성 화합물에 관한 것이다.
- [0037] 본 발명의 또 다른 양태는 신경근 병태 또는 근육 병태의 치료에 사용하기 위한 의약을 제조하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 활성 화합물의 용도에 관한 것이다. 하나의 적절한 구현예에서, 증식성 병태는 근육 이영양증이다.
- [0038] 하나의 적절한 구현예에서, 증식성 병태는 뒤시엔느근위축증이다.
- [0039] 하나의 적절한 구현예에서, 증식성 병태는 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)이다.
- [0040] 본 발명의 또 다른 양태는, 예를 들어, 본원에서 논의된 바와 같이, mtH2SD에 의해 매개되는 것으로 알려져 있거나 mH2SD(예를 들어, AP39)에 의해 치료되는 것으로 알려진 병태를 치료를 위한 의약을 제조하기 위한 활성 화합물의 용도에 관한 것이다. 이러한 병태는 다음을 포함하지만 이에 한정되지 않는다:
- [0041] 뒤시엔느근위축증(Ellwood 등 2021)
- [0042] COPD, 기도 염증(Karaman 등, 2020)
- [0043] 레이 증후군, 원발성 미토콘드리아 질환(Fox 등, 2020)
- [0044] 췌장섬 이식(Nishime 등 2020)
- [0045] 전자간증(Sanchez-Aranguren 등, 2020; Covarrubias 등 2019)
- [0046] 심장 이식(Zhu 등 2019)
- [0047] 신장 이식(Juriasingani 등, 2018; Lobb 등 2017)
- [0048] 심혈관 기능장애(Latorre 등, 2018)
- [0049] 둔부 흉부 외상 및 출혈성 쇼크(Wepler 등, 2019)
- [0050] 괴사성 장염(Drucker 등, 2018)
- [0051] 심근 재관류손상(Karwi 등, 2017; Chatzianastasiou 등, 2016)
- [0052] 화상(Ahmad 등, 2016)
- [0053] 당뇨병성 혈관 질환(Gero 등, 2016)
- [0054] 알츠하이머병(Zhao 등, 2016)
- [0055] 급성 신부전(Ahmad 등, 2016)
- [0056] 심정지 후 신경학적 손상(Ikeda 등, 2015)
- [0057] 고혈압(Tomasova, 2015)

- [0058] 본 발명의 또 다른 양태는 (a) 바람직하게는 약학적 조성물로서 제공되고 적절한 용기 및/또는 적절한 패키징으로 제공된 활성 화합물; 및 (b) 사용 지침서, 예를 들어 활성 화합물을 투여하는 방법에 대한 서면 지침서를 포함하는 키트에 관한 것이다.
- [0059] 본 발명의 또 다른 양태는 본원에 기술된 바와 같은 합성 방법, 또는 본원에 기술된 바와 같은 합성 방법을 포함하는 방법에 의해 수득가능한 화합물에 관한 것이다.
- [0060] 본 발명의 또 다른 양태는 본원에 기술된 바와 같은 합성 방법, 또는 본원에 기술된 바와 같은 합성 방법을 포함하는 방법에 의해 수득되는 화합물에 관한 것이다.
- [0061] 본 발명의 또 다른 양태는 본원에 기술된 합성 방법에 사용하기에 적합한 본원에 기술된 바와 같은 신규한 중간체에 관한 것이다.
- [0062] 본 발명의 또 다른 양태는 본원에 기술된 합성 방법에서의 본원에 기술된 바와 같은 이러한 신규한 중간체의 용도에 관한 것이다.
- [0063] 본 발명은 또한 세포의 미토콘드리아에서 H_2S 를 생산하는 방법을 제공하며, 방법은 활성 화합물의 유효량과 상기 세포를 접촉시키는 단계를 포함한다. 이러한 방법은 시험관 내 또는 생체 내에서 실시될 수 있다. 일 구현예에서, 방법은 시험관 내에서 수행된다. 일 구현예에서, 방법은 생체 내에서 수행된다. 바람직하게는, 활성 화합물은 약학적으로 허용가능한 조성물의 형태로 제공된다.
- [0064] 당업자는 후보 화합물이 미토콘드리아 기능장애에 대항하는지를 용이하게 판단할 수 있다. 예를 들어, 특정 화합물에 의해 제공되는 미토콘드리아 기능장애의 수준을 평가하기 위해 편리하게 사용될 수 있는 하나의 검정이 아래의 실시예에 기술된다.
- [0065] 예를 들어, 세포 샘플은 시험관 내에서 성장할 수 있고 활성 화합물은 상기 세포와 접촉하게 되며, 화합물이 이들 세포에 미치는 효과가 관찰될 수 있다. "효과"의 예로서, 세포의 형태학적 상태(예를 들어, 살아 있거나 죽은 상태 등)가 판단될 수 있다. 활성 화합물이 세포에 영향을 미치는 것으로 밝혀지는 경우, 이는 동일한 세포 유형의 세포를 가진 환자를 치료하는 방법에서 화합물의 효능에 대한 예후 또는 진단 마커로서 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0066] 치료 방법
- [0067] 본 발명은 치료 방법을 추가로 제공하며, 방법은 치료를 필요로 하는 대상체에게 바람직하게는 약학적 조성물의 형태인 활성 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0068] 본 발명은 요법에 의해 인간 또는 동물 신체를 치료하는 방법, 예를 들어, H_2S 공여자에 의해 매개되는 병태, H_2S 공여자(예를 들어, AP39)에 의해 치료되는 것으로 알려진 병태, 또는 본원에 기술된 바와 같은 다른 병태의 치료에 사용하기 위한 활성 화합물을 추가로 제공한다.
- [0069] 본 발명은, 예를 들어, 미토콘드리아 기능장애에 의해 매개되는 병태, 또는 미토콘드리아 기능장애에 대항하는 것으로 알려진 화합물(예를 들어, AP39)에 의해 치료되는 것으로 알려진 병태를 치료하기 위한 의약을 제조를 위한 활성 화합물의 용도를 추가로 제공한다.
- [0070] 치료
- [0071] 본원에서 병태를 치료하는 맥락에서 사용되는 용어 "치료"는 일반적으로 인간 또는 (예를 들어, 수의학적 응용에서) 동물의 치료 및 요법에 관한 것으로, 여기서 일부 바람직한 치료 효과, 예를 들어 병태의 진행 속도의 억제, 일부 바람직한 치료 효과는 진행 속도의 감소, 진행 속도의 중단, 병태의 완화, 및 병태의 치유를 포함한다. 예방적 조치(즉, 예방)로서의 치료도 포함된다.
- [0072] 본원에서 사용되는 용어 "치료적 유효량"은 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는, 일부 바람직한 치료 효과를 생성하는데 효과적인 활성 화합물 또는 활성 화합물을 포함하는 물질, 조성물 또는 투여 형태의 양에 관한 것이다.
- [0073] 용어 "치료"는 2개 이상의 치료 또는 요법이 예를 들어 순차적으로 조합되거나 동시에 조합되는 병용 치료 및 병용 요법을 포함한다. 치료 및 요법의 예는 소분자, 유전자 요법, 세포 요법, 항체 요법을 포함하지만 이에 한

정되지 않는다.

- [0074] 또한 활성 화합물은 전술한 바와 같이 병용 요법에서 사용될 수 있는데, 즉 다른 제제, 예를 들어 스테로이드와 함께 사용될 수 있다.
- [0075] 본 발명은 또한 미토콘드리아 기능장애에 대항하고 미토콘드리아 기능장애에 의해 매개되는 병태를 치료하는 활성 화합물을 제공한다.
- [0076] 본원에서 사용되는 용어 "미토콘드리아 기능장애에 의해 매개되는 병태"는, 예를 들어, 미토콘드리아 기능장애가 병태의 발병, 진행, 발현 등에 중요하거나 필수적인 병태 또는 예를 들어 AP39와 같은 미토콘드리아 기능장애에 대항하는 화합물에 의해 치료되는 것으로 알려진 병태에 관한 것이다.
- [0077] 당업자는 후보 화합물이 임의의 특정 세포 유형에 대한 미토콘드리아 기능장애를 포함하는 병태를 치료하는지를 용이하게 판단할 수 있다. 예를 들어, 특정 화합물에 의해 제공되는 활성을 평가하기 위해 편리하게 사용될 수 있는 검정이 아래의 실시예에 기술된다.
- [0078] 본 발명은 또한 미토콘드리아 H₂S 공여자이며 미토콘드리아 기능장애를 포함하는 질환을 치료하는 활성 화합물을 제공한다. 이러한 적응증의 비제한적인 목록이 전술된다.
- [0079] 투여 경로
- [0080] 활성 화합물 또는 활성 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 전신/말초 또는 국소적으로(즉, 바람직한 작용 부위에서) 임의의 편리한 투여 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0081] 투여 경로는 다음을 포함하지만 이에 한정되지 않는다: (예를 들어, 섭취에 의한) 경구; 구강; 설하; 경피(예를 들어, 패치, 반창고 등 포함); 경점막(예를 들어, 패치, 반창고 등 포함); (예를 들어, 비강 분무에 의한) 비강 내; (예를 들어, 점안액에 의한) 안구; (예를 들어, 입 또는 코를 통해, 예를 들어, 에어로졸을 사용하는 흡입 또는 취입 요법에 의한) 폐; (예를 들어, 좌제 또는 관장제에 의한) 직장; (예를 들어, 질 삽입물에 의한) 질; 예를 들어, 주사에 의한 비경구(피하, 피내, 근육내, 정맥내, 동맥내, 심장내, 경막내, 척수내, 피막내, 피막하, 안와내, 복강내, 기관내, 피하, 관절내, 지주막하, 및 간질내를 포함); 데포 또는 저장조의 이식에 의한, 예를 들어, 피하 또는 근육내 투여.
- [0082] 대상체
- [0083] 대상체는 원핵생물(예를 들어, 박테리아) 또는 진핵생물(예를 들어, 원생생물, 진균류, 식물, 동물)일 수 있다.
- [0084] 대상체는 동물, 포유동물, 태반 포유동물, 유대목 동물, 단공류 설치류(예: 기니피그, 햄스터, 랫트, 마우스), 쥐과(예: 마우스), 토끼류(예: 토끼), 조류(예: 새), 개과(예: 개), 고양이과(예: 고양이), 말과(예: 말), 돼지과(예: 돼지), 양과(예: 양), 소과(예: 소), 영장류, 원숭이(예: 원숭이 또는 유인원), 원숭이 유인원 또는 인간일 수 있다.
- [0085] 또한, 대상체는, 예를 들어 포자, 씨앗, 난자, 유충, 번데기, 또는 태아의 발달 형태 중 어느 하나일 수 있다.
- [0086] 적절하게는, 대상체는 인간이다.
- [0087] 제형
- [0088] 활성 화합물은 단독으로 사용(예를 들어, 투여)될 수 있지만, 제형으로서 제시하는 것이 종종 바람직하다.
- [0089] 따라서, 본 발명의 일 양태는 본원에 기술된 바와 같은 화합물 및 담체를 포함하는 조성물에 관한 것이다.
- [0090] 일 구현예에서, 조성물은 본원에 기술된 바와 같은 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물(예를 들어, 제형, 제제, 의약)이다.
- [0091] 일 구현예에서, 조성물은 본원에 기술된 바와 같은 적어도 하나의 조성물과 함께 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제, 보조제, 충전제, 완충제, 보존제, 향산화제, 윤활제, 안정화제, 가용화제, 계면활성제(예: 스펀지), 마스크제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 포함하지만 이에 한정되지 않는 당업자에게 잘 알려진 다른 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 성분을 포함하는 약학적 조성물이다.
- [0092] 일 구현예에서, 조성물은 다른 활성제, 예를 들어 다른 치료제 또는 예방제를 추가로 포함한다.
- [0093] 적절한 담체, 희석제, 부형제 등은 표준 약학적 문서에서 찾을 수 있다. 예를 들어, 문헌[Handbook of

Pharmaceutical Additives, 2판(M. Ash 및 I. Ash 편집), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18판, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; 및 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2판, 1994]을 참조한다. 본 발명의 또 다른 양태는 약학적 조성물을 제조하는 방법에 관한 것으로, 방법은 적어도 하나의 상기 정의한 바와 같은 활성 화합물을 당업자에게 잘 알려진 다른 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 성분, 예를 들어 담체, 희석제, 부형제 등과 함께 혼합하는 단계를 포함한다. 개별 단위(예를 들어, 정제 등)로서 제형화되는 경우, 각각의 단위는 미리 결정된 양(투여량)의 활성 화합물을 함유한다.

- [0094] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용가능한"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 합리적인 이익/위험 비율에 상응하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제나 합병증 없이 문제의 대상체(예를 들어, 인간)의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 성분, 물질, 조성물, 투여 형태 등에 관한 것이다. 각각의 담체, 희석제, 부형제 등은 또한 제형의 다른 성분과 양립할 수 있다는 점에서 "허용가능한" 것이어야 한다.
- [0095] 제형은 약학 분야에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 방법은 활성 화합물을 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 결합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 활성 화합물을 담체(예를 들어, 액체 담체, 미분된 고체 담체 등)와 균일하고 긴밀하게 결합시킨 다음, 필요한 경우 생성물을 성형함으로써 제조된다.
- [0096] 제형은 급속 또는 저속 방출; 즉각 방출, 지연 방출, 점진적(timed) 방출 또는 서방출; 또는 이들의 조합을 제공하도록 제조될 수 있다.
- [0097] 제형은 적절하게는 액체, 용액(예를 들어, 수성, 비수성), 현탁액(예를 들어, 수성, 비수성), 유화액(예를 들어, 수중유, 유중수), 엘릭서, 시럽, 전기자, 구강청결제, 점적약(drops), 정제(예를 들어, 코팅정 포함), 과립, 분말, 사탕, 사탕형 알약(pastilles), 캡슐(예를 들어, 경질 젤라틴 캡슐 및 연질 젤라틴 캡슐 포함), 카세, 알약(pills), 앰플, 볼루스, 좌제, 질 삽입물, 틱크제, 겔, 페이스트, 연고, 크림, 로션, 오일, 발포제, 분무제, 미스트, 또는 에어로졸의 형태일 수 있다.
- [0098] 제형은 하나 이상의 활성 화합물 및, 예를 들어 침투 강화제, 투과 강화제, 및 흡수 강화제를 포함하는 임의적으로 다른 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 성분으로 함유된 패치, 접착 반창고, 봉대, 드레싱 등으로서 적절하게 제공될 수 있다. 제형은 또한 데포 또는 저장조의 형태로 적절하게 제공될 수 있다.
- [0099] 활성 화합물은 다른 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 성분에 용해되거나, 이에 현탁되거나, 이와 혼합될 수 있다. 활성 화합물은 활성 화합물을, 예를 들어 혈액 성분 또는 하나 이상의 기관으로 표적화하도록 설계된 리포솜 또는 다른 미세입자에 제공될 수 있다.
- [0100] (예를 들어, 섭취에 의한) 경구 투여에 적합한 제형은 액체, 용액(예를 들어, 수성, 비수성), 현탁액(예를 들어, 수성, 비수성), 유화액(예를 들어, 수중유, 유중수), 엘릭서, 시럽, 전기자, 정제, 과립, 분말, 캡슐, 카세, 알약, 앰플, 볼루스를 포함한다.
- [0101] 구강 투여에 적합한 제형은 구강청결제, 사탕, 사탕형 알약뿐만 아니라 패치, 접착 반창고, 데포 및 저장조를 포함한다. 사탕(lozenges)은 통상적으로 향미, 일반적으로 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸스가 첨가된 활성 화합물을 포함한다. 사탕형 알약(pastilles)은 통상적으로 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로오스 및 아카시아와 같은 불활성 매트릭스 내에 활성 화합물을 포함한다. 구강청결제는 통상적으로 적절한 액체 담체 내에 활성 화합물을 포함한다.
- [0102] 설하 투여에 적합한 제형은 정제, 사탕, 사탕형 알약, 캡슐, 및 알약을 포함한다.
- [0103] 경구 경점막 투여에 적합한 제형은 액체, 용액(예를 들어, 수성, 비수성), 현탁액(예를 들어, 수성, 비수성), 유화액(예를 들어, 수중유, 유중수), 구강청결제, 사탕, 사탕형 알약뿐만 아니라 패치, 접착 반창고, 데포 및 저장조를 포함한다.
- [0104] 비-구강 경점막 투여에 적합한 제형은 액체, 용액(예를 들어, 수성, 비수성), 현탁액(예를 들어, 수성, 비수성), 유화액(예를 들어, 수중유, 유중수), 좌제, 질 삽입물, 겔, 페이스트, 연고, 크림, 로션, 오일뿐만 아니라 패치, 접착 반창고, 데포 및 저장조를 포함한다.
- [0105] 경피 투여에 적합한 제형은 겔, 페이스트, 연고, 크림, 로션, 및 오일뿐만 아니라 패치, 접착 반창고, 봉대, 드레싱, 데포, 및 저장조를 포함한다.

- [0106] 정제는 임의적으로 하나 이상의 부속 성분과 함께 종래의 수단, 예를 들어 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 적합한 기계에서 활성 화합물을 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태로 압축하고, 임의적으로 하나 이상의 결합제(예를 들어, 포비돈, 젤라틴, 아카시아, 소르비톨, 트라가칸스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스); 충전제 또는 희석제(예를 들어, 락토오스, 미정질 셀룰로오스, 인산수소칼슘); 윤활제(예를 들어, 스테아린산마그네슘, 탈크, 실리카); 붕해제(예를 들어, 전분 글리콜산나트륨, 가교결합된 포비돈, 가교결합된 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨); 표면 활성제 또는 분산제 또는 습윤제(예를 들어, 라우릴 황산 나트륨); 보존제(예를 들어, 메틸 p-하이드록시벤조에이트, 프로필 p-하이드록시벤조에이트, 소르브산); 향미제, 향미 증강제, 및 감미료와 혼합되어 제조될 수 있다. 성형된 정제는 적절한 기계에서 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말형 화합물의 혼합물을 성형함으로써 제조될 수 있다. 정제는 임의적으로 코팅되거나 스코어링(scored)될 수 있고, 예를 들어 다양한 비율의 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스를 사용하여 내부의 활성 화합물의 지속 방출 또는 제어된 방출을 제공하여 바람직한 방출 프로파일을 제공하도록 제형화될 수 있다. 정제는, 예를 들어, 방출에 영향을 미치기 위한 코팅, 예를 들어 장용 코팅과 임의적으로 제공되어 위 이외의 장 부분에서 방출을 제공할 수 있다.
- [0107] 연고는 통상적으로 활성 화합물 및 파라핀 또는 수산화성 연고 베이스로부터 제조된다.
- [0108] 크림은 통상적으로 활성 화합물 및 수중유 크림 베이스로부터 제조된다. 바람직한 경우, 크림 베이스의 수성상은, 예를 들어 적어도 약 30% w/w의 다가 알코올, 즉 프로필렌 글리콜, 부탄-1,3-디올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤, 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 둘 이상의 하이드록실기 및 이들의 혼합물을 갖는 알코올을 포함할 수 있다. 국소 제형은 바람직하게는 피부 또는 영향을 받는 다른 영역으로의 활성 화합물의 흡수 또는 침투를 향상시키는 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 피부 침투 증강제의 예는 디메틸설폭시드 및 관련 유사체를 포함한다.
- [0109] 유화제는 통상적으로 활성 화합물 및 유상(oily phase)으로부터 제조되며, 이는 임의적으로 유화제(emulsifier)(달리 유화제(emulgent)로서 알려짐)만을 포함할 수 있거나, 지방 또는 오일이 포함된 유화제 또는 지방 및 오일 둘 모두가 포함된 적어도 하나의 유화제의 혼합물을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 친수성 유화제는 안정화제로서 작용하는 친유성 유화제와 함께 포함된다. 또한, 오일 및 지방 둘 다를 포함하는 것이 바람직하다. 동시에, 안정화제(들)가 포함되어 있거나 그렇지 않은 유화제(들)는 소위 유화 왁스를 구성하고, 오일 및/또는 지방과 함께 왁스는 크림 제형의 유성 분산상을 형성하는 소위 유화 연고 베이스를 구성한다.
- [0110] 적절한 유화제 및 유화 안정화제는 Tween 60, Span 80, 세토스테아릴 알코올, 미리스틸 알코올, 글리세릴 모노스테아레이트, 및 라우릴 황산 나트륨을 포함한다. 제형에 적합한 오일 또는 지방을 선택하는 것은 바람직한 화장품 특성의 달성에 기초하는데, 이는 약학적 유화액 제형에 사용될 가능성이 있는 대부분의 오일에서 활성 화합물의 용해도가 매우 낮을 수 있기 때문이다. 따라서, 크림은 바람직하게는 튜브 또는 다른 용기로부터 누출되는 것을 피하기 위해 적절한 일관성을 갖는, 끈적이지 않고, 얼룩지지 않으며, 세척가능한 제품이어야 한다. 직쇄 또는 분지쇄의 일염기성 또는 이염기성 알킬 에스테르, 예컨대 디-이소아디페이트, 이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르, 이소프로필 미리스테이트, 데실 올레에이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트, 또는 Crodamol CAP로 공지된 분지쇄 에스테르의 배합물이 사용될 수 있으며, 마지막 3개는 바람직한 에스테르이다. 이들은 요구되는 특성에 따라 단독으로 사용되거나 조합하여 사용될 수 있다. 대안적으로, 백색 연질 파라핀 및/또는 액체 파라핀 또는 다른 광유와 같은 고융점 지질이 사용될 수 있다.
- [0111] 담체가 액체인 비강내 투여에 적합한 제형은, 예를 들어 비강 분무, 점비액(nasal drops), 또는 네블라이저에 의한 에어로졸 투여를 포함하며, 활성 화합물의 수용액 또는 유성 용액을 포함한다.
- [0112] 담체가 고형분인 비강내 투여에 적합한 제형은, 예를 들어, 숨을 들이마시는 방식으로 투여되는, 즉 코에 가깝게 유지된 분말 용기로부터 비강 통로를 통한 신속한 흡입에 의해 투여되는, 예를 들어 약 20 내지 약 500 μ m 범위의 입자 크기를 갖는 거친 분말로서 제시된 것들을 포함할 수 있다.
- [0113] (예를 들어, 흡입 또는 주입 요법에 의한) 폐 투여에 적합한 제형은, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디코로-테트라플루오로에탄, 이산화탄소, 또는 다른 적절한 가스와 같은 적절한 추진제를 사용하여 가압 팩으로부터의 에어로졸 분무로서 제시된 것들을 포함한다.
- [0114] 안구 투여에 적합한 제형은 활성 화합물이 적절한 담체, 특히 활성 화합물에 대한 수성 용매에 용해되거나 이에 현탁되는 점안액을 포함한다.
- [0115] 직장 투여에 적합한 제형은, 예를 들어, 천연 또는 경화 오일, 왁스, 지방, 반액체 또는 액체 폴리올, 예를 들

어, 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적절한 염기를 갖는 좌제로서 제시되거나; 관장에 의한 처리를 위한 용액 또는 현탁액으로서 제시될 수 있다.

[0116] 질 투여에 적합한 제형은 활성 화합물에 더하여 당업계에 적절한 것으로 공지된 담체를 함유하는 질 삽입물, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 발포체, 또는 분무 제형으로서 제시될 수 있다.

[0117] (예를 들어, 주사에 의한) 비경구 투여에 적합한 제형은 수성 또는 비수성, 등장성, 발열원이 없는 멸균 액체 (예를 들어, 용액, 현탁액)를 포함하며, 여기서 활성 화합물은 (예를 들어, 리포솜 또는 다른 미세입자에) 용해되거나 현탁되거나 달리 제공된다. 이러한 액체는 다른 약학적으로 허용가능한 성분, 예컨대 항산화제, 완충액, 보존제, 안정화제, 세균발육저지제, 현탁제, 증점제, 및 제형을 의도된 수용자의 혈액(또는 다른 관련 체액)에 대해 등장성이게 하는 용질을 추가로 함유할 수 있다. 부형제의 예는, 예를 들어 물, 알코올, 폴리올, 글리세롤, 식물성 오일 등을 포함한다. 이러한 제형에 사용하기에 적합한 등장성 담체의 예는 염화나트륨 주사제, 링거 용액, 또는 젖산 링거 주사제를 포함한다.

[0118] 통상적으로, 액체 중 활성 화합물의 농도는 약 1ng/ml 내지 약 10μg/ml, 예를 들어 약 10ng/ml 내지 약 1μg/ml 이다. 제형은 단위 투여량 또는 다회 투여량의 밀봉 용기, 예를 들어 앰플 및 바이알에 제공될 수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용수의 첨가만을 필요로 하는 동결 건조(freeze-dried 또는 lyophilised) 상태로 보관될 수 있다. 즉석 주입 용액 및 현탁액은 멸균 분말, 과립, 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0119] 투여량

[0120] 당업자는 활성 화합물의 적절한 투여량 및 활성 화합물을 포함하는 조성물의 적절한 투여량이 환자마다 다를 수 있음을 이해할 것이다. 일반적으로 최적의 투여량을 결정하는 것은 임의의 위험 또는 유해한 부작용에 대해 치료 이익 수준의 균형을 잡는 것을 포함할 것이다. 선택된 투여량 수준은 특정 화합물의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 화합물의 배출 속도, 치료의 지속 기간, 다른 약물, 화합물, 및/또는 조합하여 사용되는 물질, 병태의 중증도, 및 환자의 인종, 성별, 연령, 체중, 병태, 전반적인 건강, 및 이전 병력을 포함하지만 이에 한정되지 않는 다양한 인자에 따라 달라질 것이다. 화합물의 양 및 투여 경로는 궁극적으로 의사, 수의사, 또는 임상치의 재량에 따라 결정되지만, 일반적으로 투여량은 작용 부위에서 실질적으로 해롭거나 유해한 부작용을 야기하지 않으면서 바람직한 효과를 달성하는 국소 농도를 달성하도록 선택될 것이다.

[0121] 투여는 치료 과정 전반에 걸쳐 연속적으로 또는 간헐적으로(예를 들어, 적절한 간격을 두고 분할된 투여량으로) 1회 투여량으로 실시될 수 있다. 가장 효과적인 투여 수단 및 투여량을 결정하는 방법은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 요법에 사용되는 제형, 요법의 목적, 치료 중인 표적 세포(들), 및 치료 중인 대상체에 따라 달라질 것이다. 단일 투여 또는 다회 투여는 치료 의사, 수의사, 또는 임상치가 선택하는 투여량 수준 및 투여 패턴으로 수행될 수 있다.

[0122] 키트

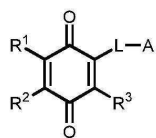
[0123] 본 발명의 일 양태는 (a) 바람직하게는 적절한 용기 및/또는 적절한 패키징으로 제공된 활성 성분; 및 (b) 사용 지침서, 예를 들어 활성 화합물을 투여하는 방법에 대한 서면 지침서 등을 포함하는 키트에 관한 것이다.

[0124] 서면 지침서는 또한 활성 성분이 적절한 치료제인 적응증의 목록을 포함할 수 있다.

[0125] 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 본 발명의 일 양태의 특징 및 적절한 구현에는 또한 본 발명의 다른 양태에 관한 것일 것이다.

[0126] 활성 화합물

[0127] 제1 양태의 화합물은 식 (I), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0128] (I);

[0129] 식 중, R¹ 및 R²는 C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기로부터 독립적으로 선택되거나 함께 시클로알킬 또는 아릴 고리를 형성하고;

[0130] R^3 은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시기이고;

[0131] L은 연결기이고;

[0132] A는 황화수소를 방출할 수 있는 기이다.

[0133] 일부 구현예에서, R_1 및 R_2 는 모두 C_{1-6} 알콕시기, 적절하게는 C_{1-3} 알콕시기, 적절하게는 -OMe이다.

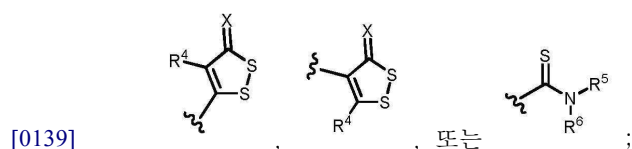
[0134] 적절하게는 R^3 은 C_{1-6} 알킬기, 적절하게는 C_{1-3} 알콕시기이다.

[0135] 적절하게는 R^1 및 R^2 는 모두 -OMe이고 R^3 은 C_{1-3} 알킬기이다.

[0136] R^1 및 R^2 가 함께 시클로알킬 또는 아릴 고리를 형성할 때, 시클로알킬 또는 아릴 고리는 적절하게는 5-원, 6-원, 및 7-원 시클로알킬 또는 아릴 고리, 적절하게는 5-원, 6-원, 및 7-원 아릴 고리이다. 시클로알킬 또는 아릴 고리는 적절하게는 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 알킬아미노, C_1 - C_4 알킬티오, 하이드록시, 아미노, 니트로, 티올, 클로로, 플루오로, 브로모, CF_3 , CHF_2 , 또는 CH_2F 기 중 하나 이상으로 임의 치환될 수 있다.

[0137] 일부 구현예에서, R^1 및 R^2 는 5-원 또는 6-원 아릴 고리, 적절하게는 6-원 아릴 고리를 형성한다. 따라서, 이러한 구현예에서, 화합물은 1,4-나프토크논기를 포함한다.

[0138] 적절하게는, 황화수소 A를 방출할 수 있는 기는 다음으로부터 선택된다:



[0140] 식 중, X는 S, O, 또는 N-OH이고, R^4 , R^5 , 및 R^6 은 H 또는 C_{1-7} 알킬기로부터 독립적으로 선택된다. C_{1-7} 알킬기는 적절하게는 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 알킬아미노, C_1 - C_4 알킬티오, 하이드록시, 아미노, 니트로, 티올, 클로로, 플루오로, 브로모, CF_3 , CHF_2 , 또는 CH_2F 기 중 하나 이상으로 임의 치환된다.

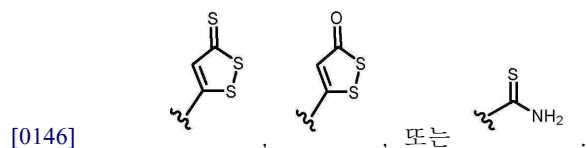
[0141] 적절하게는 X는 S 또는 O이다.

[0142] 적절하게는 R^4 는 H이다.

[0143] 적절하게는 R^5 및 R^6 은 메틸 또는 H, 적절하게는 H이다.

[0144] 적절하게는 A 기는 티오카르바모일 기, 5-티옥소-5H-1,2-디티올-3-일 기, 5-티옥소-5H-1,2-디티올-4-일 기, 5-옥소-5H-1,2-디티올-3-일 기, 5-옥소-5H-1,2-디티올-4-일 기, 5-하이드록시이미노-5H-1,2-디티올-3-일 기, 5-하이드록시이미노-5H-1,2-디티올-4-일 기, 포스포노디티오에이트기 또는 포스포노디티오산기로부터 선택된다.

[0145] 적절하게는 A는 다음 군으로부터 선택된다:



[0147] 적절하게는, 연결기 L은 임의 치환된 알킬 사슬, 임의 치환된 알케닐 사슬, 또는 임의 치환된 알키닐 사슬인 기 B를 포함한다. 적절하게는 B는 치환되지 않은 C_{1-20} 알킬 사슬, 적절하게는 C_{6-14} 알킬 사슬, 적절하게는 C_{8-12} 알킬 사슬이다.

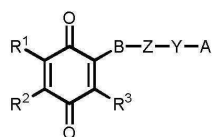
[0148] 적절하게는 연결기 L은 Z 기를 포함하고, 여기서 Z는 직접 결합, $-C(=O)NH-$, $-NHC(=O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)CH_2O-$ 및 $-C(=O)O-$ 로부터 선택된다. 적절하게는 Z는 $-C(=O)O-$ 또는 $-OC(=O)CH_2O-$

, 적절하게는 $-C(=O)O-$ 이다. 또한, Z는 $-OCH_2C(=O)O-$ 기일 수 있다.

[0149] 적절하게는 연결기 L은 임의 치환된 5-원 또는 6-원 시클로알킬 또는 아릴 고리인 Y 기를 포함한다. 적절하게는 Y는 임의 치환된 페닐기이고, Z 기 및 A 기는 페닐기 상에서 서로 파라로 (즉, 1,4 배열로) 부착된다. 적절하게는 Y는 치환되지 않은 페닐기이고, Z 기 및 A 기는 페닐기 상에서 서로 파라로 부착된다.

[0150] Y 기는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 알킬아미노, C_1-C_4 알킬티오, 하이드록시, 아미노, 니트로, 티올, 클로로, 플루오로, 브로모, CF_3 , CHF_2 , 또는 CH_2F 기 중 하나 이상으로 임의 치환될 수 있다.

[0151] 적절하게는, 제1 양태에 따른 화합물은 식 (II), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0152] (II);

[0153] 식 중 R^1 , R^2 , 및 R^3 은 위에서 정의된 바와 같고;

[0154] B는 임의 치환된 알킬 사슬, 임의 치환된 알케닐 사슬, 또는 임의 치환된 알킬닐 사슬이고;

[0155] Z는 직접 결합, $-C(=O)NH-$, $-NHC(=O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)CH_2O-$ 및 $-C(=O)O-$ 로부터 선택되고;

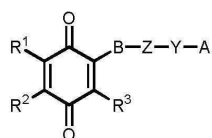
[0156] Y는 임의 치환된 5-원 또는 6-원 시클로알킬 또는 아릴 고리이고;

[0157] A는 황화수소를 방출할 수 있는 기이다.

[0158] 적절하게는, B, Z, Y, 및 A는 위에서 정의된 바와 같다.

[0159] 기가 "임의 치환된" 것으로 언급되는 경우, 상기 기는 적절하게는 이하에서 정의되고 "R" 기로서 지칭되는 하나 이상의 기로 임의 치환된다. 적절하게는, 상기 기는 하나 이상의 할로젠, 하나 이상의 아릴기, 하나 이상의 C_{1-6} 알킬기, 또는 하나 이상의 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된다.

[0160] 일부 구현예에서, 제1 양태에 따른 화합물은 식 (II), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0161] (II);

[0162] 식 중, R_1 및 R_2 는 모두 C_{1-6} 알콕시기이거나 함께 6-원 아릴 고리를 형성하고;

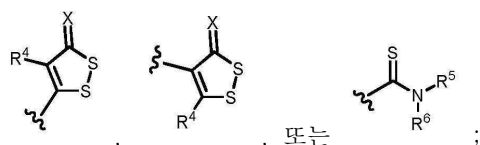
[0163] R^3 은 C_{1-6} 알킬기이고.

[0164] B는 임의 치환된 C_{6-14} 알킬 사슬이고;

[0165] Z는 $-C(=O)NH-$, $-NHC(=O)-$, $-O-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)CH_2O-$, $-OCH_2C(=O)O-$, 및 $-C(=O)O-$ 로부터 선택된 기이고;

[0166] Y는 임의 치환된 페닐기이고, Z 기 및 A 기는 페닐기 상에서 서로 파라로 부착되고;

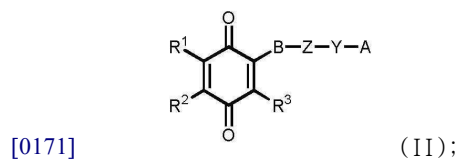
[0167] A는 다음으로부터 선택되고:



[0168] , 또는 ;

[0169] X는 S, O, 또는 N-OH이고, R⁴, R⁵, 및 R⁶은 H 또는 C₁₋₇ 알킬기로부터 독립적으로 선택된다.

[0170] 일부 구현예에서, 제1 양태에 따른 화합물은 식 (II), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



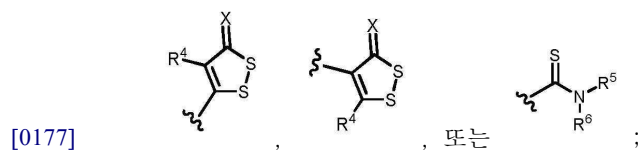
[0172] 식 중, R₁ 및 R₂는 모두 C₁₋₆ 알콕시기이거나 함께 6-원 아릴 고리를 형성하고;

[0173] R³은 C₁₋₆ 알킬기이고.

[0174] B는 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 알킬아미노, C₁₋₄ 알킬티오, 하이드록시, 아미노, 니트로, 티올, 클로로, 플루오로, 브로모, CF₃, CHF₂, 또는 CH₂F 기 중 하나 이상으로 임의 치환된 C₆₋₁₄ 알킬 사슬이고; Z는 -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -O-, -OC(=O)-, -OC(=O)CH₂O-, -OCH₂C(=O)O-, 및 -C(=O)O-로부터 선택된 기이고;

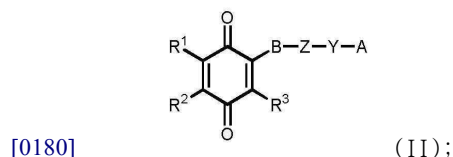
[0175] Y는 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 알킬아미노, C₁₋₄ 알킬티오, 하이드록시, 아미노, 니트로, 티올, 클로로, 플루오로, 브로모, CF₃, CHF₂, 또는 CH₂F 기 중 하나 이상으로 임의 치환된 페닐기로서, Z 기 및 A 기는 페닐기 상에서 서로 파라로 부착되고;

[0176] A는 다음으로부터 선택되고:



[0178] X는 S, O, 또는 N-OH이고, R⁴, R⁵, 및 R⁶은 H 또는 C₁₋₇ 알킬기로부터 독립적으로 선택된다.

[0179] 일부 구현예에서, 제1 양태에 따른 화합물은 식 (II), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0181] 식 중, R₁ 및 R₂는 모두 C₁₋₆ 알콕시기이거나 함께 6-원 아릴 고리를 형성하고;

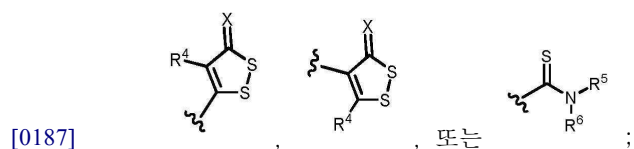
[0182] R³은 C₁₋₆ 알킬기이고.

[0183] B는 임의 치환된 C₆₋₁₄ 알킬 사슬이고;

[0184] Z는 -OC(=O)-, -OC(=O)CH₂O-, 및 -C(=O)O-로부터 선택되고;

[0185] Y는 임의 치환된 페닐기이고, Z 기 및 A 기는 페닐기 상에서 서로 파라로 부착되고;

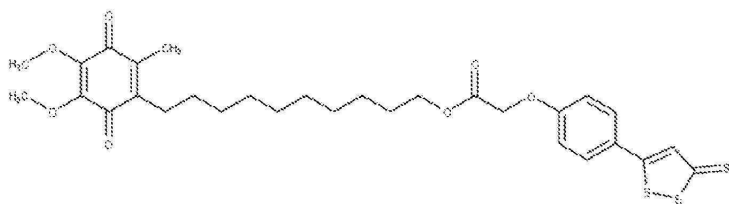
[0186] A는 다음으로부터 선택되고:



[0188] X는 S, O, 또는 N-OH이고, R⁴, R⁵, 및 R⁶은 H 또는 C₁₋₇ 알킬기로부터 독립적으로 선택된다.

[0189] 일부 구현예에서, 제1 양태에 따른 화합물은 후술하는 실시예 1~17로부터 선택된다.

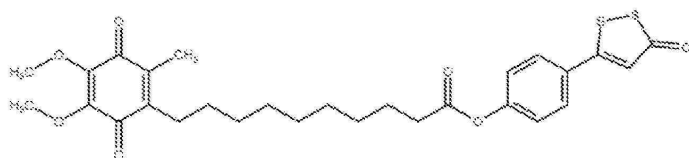
[0190] 일부 구현예에서, 제1 양태에 따른 화합물은 다음으로부터 선택된다:



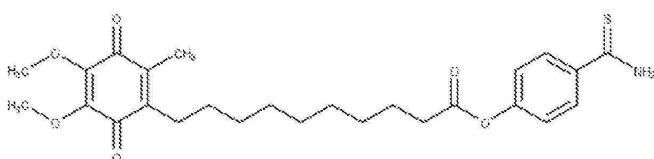
[0191] ,



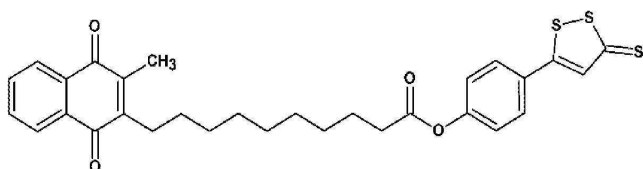
[0192] ,



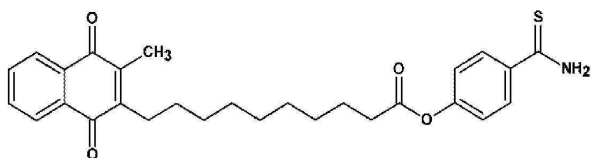
[0193] ,



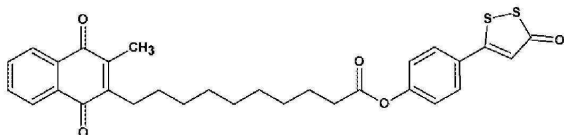
[0194] ,



[0195] ,



[0196] , 또는



[0197] .

[0198] 화학 용어

[0199] 본원에서 사용되는 용어 "카르보", "카르빌", "하이드로카르보", 및 "하이드로카르빌"은 탄소 원자 및 수소 원자만을 갖는 화합물 및/또는 기에 관한 것이다.

[0200] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로"는 적어도 하나의 헤테로원자, 예를 들어 붕소, 실리콘, 질소, 인, 산소, 및 황과 같은 (고리 헤테로원자로서도 적합한) 다가 헤테로원자, 및 불소, 염소, 브롬, 및 요오드와 같은 1가 헤테

- [0219] -OMe, -OEt, -O(tBu), 및 -OCH₂Ph;
- [0220] -SH;
- [0221] -SMe, -SEt, -S(tBu), 및 -SCH₂Ph;
- [0222] -C(=O)H;
- [0223] -C(=O)Me, -C(=O)Et, -C(=O)(tBu), 및 -C(=O)Ph;
- [0224] -C(=O)OH;
- [0225] -C(=O)OMe, -C(=O)OEt, 및 -C(=O)O(tBu);
- [0226] -C(=O)NH₂, -C(=O)NHMe, -C(=O)NMe₂, 및 -C(=O)NHEt;
- [0227] -NHC(=O)Me, -NHC(=O)Et, -NHC(=O)Ph, 숙신이미딜, 및 말레이미딜;
- [0228] -NH₂, -NHMe, -NHEt, -NH(iPr), -NH(nPr), -NMe₂, -NEt₂, -N(iPr)₂, -N(nPr)₂,
- [0229] -N(nBu)₂, 및 -N(tBu)₂;
- [0230] -CN;
- [0231] -NO₂;
- [0232] -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -tBu;
- [0233] -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CCl₃, -CBr₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, 및 -CH₂CF₃;
- [0234] -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CHF₂, 및
- [0235] -OCH₂CF₃;
- [0236] -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, 및 -CH(OH)CH₂OH;
- [0237] -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, 및 -CH₂CH₂NMe₂; 및,
- [0238] 임의 치환된 페닐.
- [0239] 하나의 적절한 구현예에서, 종종 본원에서 R로서 지칭되는 치환기(들)는 다음으로부터 독립적으로 선택된다: -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OMe, -OEt, -SH, -SMe, -SEt, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, -CONH₂, -CONHMe, -NH₂, -NMe₂, -NEt₂, -N(nPr)₂, -N(iPr)₂, -CN, -NO₂, -Me, -Et, -CF₃, -OCF₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, 및 -Ph.
- [0240] 하나의 적절한 구현예에서, 종종 본원에서 R로서 지칭되는 치환기(들)는 다음으로부터 독립적으로 선택된다: 하이드록시; 에테르(예를 들어, C₁₋₇ 알콕시); 에스테르; 아미도; 아미노; 및 C₁₋₇ 알킬(예를 들어, C₁₋₇ 알로알킬, C₁₋₇ 하이드록시알킬, C₁₋₇ 카르복시알킬, C₁₋₇ 아미노알킬, C₅₋₂₀ 아릴-C₁₋₇ 알킬 포함).
- [0241] 하나의 적절한 구현예에서, 종종 본원에서 R로서 지칭되는 치환기(들)는 다음으로부터 독립적으로 선택된다:
- [0242] -OH;
- [0243] -OMe, -OEt, -O(tBu), 및 -OCH₂Ph;
- [0244] -C(=O)OMe, -C(=O)OEt, 및 -C(=O)O(tBu);
- [0245] -C(=O)NH₂, -C(=O)NHMe, -C(=O)NMe₂, 및 -C(=O)NHEt;
- [0246] -NH₂, -NHMe, -NHEt, -NH(iPr), -NH(nPr), -NMe₂, -NEt₂, -N(iPr)₂, -N(nPr)₂,

- [0247] $-\text{N}(\text{nBu})_2$, 및 $-\text{N}(\text{tBu})_2$;
- [0248] $-\text{Me}$, $-\text{Et}$, $-\text{nPr}$, $-\text{iPr}$, $-\text{nBu}$, $-\text{tBu}$;
- [0249] $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, 및 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$;
- [0250] $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, and $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$; 및,
- [0251] $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$.
- [0252] 치환기는 이하에서 더욱 상세히 설명된다.
- [0253] C_{1-20} 알킬: 본원에서 사용되는 용어 " C_{1-20} 알킬"은, 지방족 또는 지환족 또는 이들의 조합일 수 있고, 포화, 부분 불포화, 또는 완전히 불포화될 수 있으며, 1개 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 C_{1-7} 탄화수소 화합물로부터 수소 원자를 제거함으로써 수득된 1가 모이어티에 관한 것이다.
- [0254] (치환되지 않은) 포화 선형 C_{1-20} 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸(아밀), n-옥틸, n-노닐, 및 n-데실을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0255] (치환되지 않은) 포화 분지형 C_{1-7} 알킬기의 예는 이소-프로필, 이소-부틸, 이차-부틸, 삼차-부틸, 및 네오-펜틸을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0256] 포화 지환족(탄소환식 포함) C_{1-7} 알킬기(" C_{3-7} 시클로알킬"이라고도 지칭됨)의 예는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다: 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 노르보난과 같은 치환되지 않은 기, 및 메틸시클로프로필, 디메틸시클로프로필, 메틸시클로부틸, 디메틸시클로부틸, 메틸시클로펜틸, 디메틸시클로펜틸, 메틸시클로헥실, 디메틸시클로헥실, 시클로프로필메틸, 및 시클로헥실메틸과 같은 치환된 기(예를 들어, 이러한 기를 포함하는 기).
- [0257] 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 (치환되지 않은) 불포화 C_{1-20} 알킬기(" C_{2-7} 알케닐" 기로도 지칭됨)의 예는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다: 에테닐(비닐, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 2-프로페닐(알릴, $-\text{CH}=\text{CH}=\text{CH}_2$), 이소프로페닐($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$), 부테닐, 펜테닐, 및 헥세닐.
- [0258] 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 (치환되지 않은) 불포화 C_{1-20} 알킬기(" C_{2-20} 알키닐" 기로도 지칭됨)의 예는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다: 에티닐(ethynyl, ethynyl), 및 2-프로피닐(프로파르길).
- [0259] 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 불포화 지환족(탄소환식) C_{1-7} 알킬기(또한 " C_{3-20} 시클로알케닐" 기로도 지칭됨)의 예는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다: 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 및 시클로헥세닐과 같은 미치환기, 및 시클로프로페닐메틸, 및 시클로헥세닐메틸과 같은 치환기(예를 들어, 이러한 기를 포함하는 기).
- [0260] 치환된 C_{3-20} -시클로알킬기의 추가 예는 예를 들어 다음으로부터 유래된 것들에 융합된 하나 이상의 다른 고리를 갖는 것들을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다: 인텐(C_9), 인단(2, 3-디하이드로-1H-인텐)(C_9), 테트라린(1, 2, 3, 4-테트라하이드로나프탈렌)(C_{10}), 아다만탄(C_{10}), 데칼린(데카하이드로나프탈렌)(C_{12}), 플루오렌(C_{13}), 페날렌(C_{13}). 예를 들어, 2H-인텐-2-일은 치환기(페닐)가 융합된 C_6 시클로알킬기이다.
- [0261] C_{3-20} 헤테로시클릴: 본원에서 사용되는 용어 " C_{3-20} 헤테로시클릴"은 C_{3-20} 헤테로고리 화합물의 고리 원자로부터 수소 원자를 제거함으로써 수득된 1가 모이어티에 관한 것으로서, 상기 화합물은 하나의 고리, 또는 2개 이상의 고리(예를 들어, 스피로, 융합, 가교)를 갖고, 3개 내지 20개의 고리 원자를 가지며, 이 중 1개 내지 10개는 고리 헤테로원자이고, 상기 고리(들) 중 적어도 하나는 헤테로고리 고리이다. 바람직하게는, 각각의 고리는 3개 내지 7개의 고리 원자를 가지며, 이 중 1개 내지 4개는 고리 헤테로원자이다.
- [0262] 이러한 맥락에서, 접두어(예를 들어, C_{3-20} , C_{3-7} , C_{5-6} 등)는 탄소 원자 또는 헤테로원자 여부와 상관없이 고리 원자의 수, 또는 고리 원자의 수의 범위를 나타낸다. 예를 들어, 본원에서 사용되는 용어 " C_{5-6} 헤테로시클릴"은 5

개 또는 6개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴기에 관한 것이다. 헤테로시클릴기의 예는 C₃₋₂₀ 헤테로시클릴, C₃₋₇ 헤테로시클릴, C₅₋₇ 헤테로시클릴을 포함한다.

[0263] (비방향족) 단환 헤테로시클릴기의 예는 다음으로부터 유래된 것들을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다:

[0264] N-i: 아지리딘(C₃), 아제티딘(C₄), 피롤리딘(테트라하이드로피롤)(C₅), 피롤린(예: 3-피롤린, 2,5-디하이드로피롤)(C₅), 2H-피롤 또는 3H-피롤(이소피롤, 이소아졸)(C₅), 피페리딘(C₆), 디하이드로피리딘(C₆), 테트라하이드로피리딘(C₆), 아제핀(C₇); O₁: 옥시란(C₃), 옥세탄(C₄), 옥솔란(테트라하이드로푸란)(C₅), 옥솔(디하이드로푸란)(C₅), 옥산(테트라하이드로피란)(C₆), 디하이드로피란(C₆), 피란(C₆), 옥세핀(C₇); S-i: 티란(C₃), 티에탄(C₄), 티올란(테트라하이드로티오펜)(C₅), 티안(테트라하이드로티오피란)(C₆), 티에핀(C₇); O₂: 디옥솔란(C₅), 디옥산(C₆), 및 디옥세핀(C₇); O₃: 트리옥산(C₆); N₂: 이미다졸리딘(C₅), 피라졸리딘(디아졸리딘)(C₅), 이미다졸린(C₅), 피라졸린(디하이드로피라졸)(C₅), 피페라진(C₆); N₁O₁: 테트라하이드로옥사졸(C₅), 디히드로옥사졸(C₅), 테트라하이드로이속사졸(C₅), 디하이드로이속사졸(C₅), 모르폴린(C₆), 테트라하이드로옥사진(C₆), 디히드로옥사진(C₆), 옥사진(C₆); N₁S₁: 티아졸린(C₅), 티아졸리딘(C₅), 티오모르폴린(C₆); N₂O₁: 옥사디아진(C₆); O₁S₁: 옥사티올(C₅) 및 옥사티안(티옥산)(C₆); 및, N₁O₁S₁: 옥사티아진(C₆).

[0265] 치환된 (비방향족) 단환 헤테로시클릴기의 예는 환형 형태의 당류, 예를 들어, 아라비노푸라노오스, 릭소푸라노오스, 리보푸라노오스, 및 자일로푸라노스와 같은 푸라노오스(C₅), 및 알로피라노오스, 알로피라노오스, 글루코피라노오스, 만노피라노오스, 갈로피라노오스, 이도피라노오스, 갈락토피라노오스, 및 탈로피라노오스와 같은 피라노아제(C₆)를 포함한다.

[0266] 헤테로아릴기이기도 한 헤테로시클릴기의 예는 아래에 아릴기로 기술되어 있다. C₅₋₂₀ 아릴: 본원에서 사용되는 용어 "C₅₋₂₀ 아릴"은 C₅₋₂₀ 방향족 화합물의 방향족 고리 원자로부터 수소 원자를 제거함으로써 수득된 1가 모이어티에 관한 것으로서, 상기 화합물은 하나의 고리, 또는 2개 이상의 고리(예를 들어, 융합)를 갖고, 5개 내지 20개의 고리 원자를 가지며, 상기 고리(들) 중 적어도 하나는 방향족 고리이다. 바람직하게는, 각각의 고리는 5개 내지 7개의 고리 원자를 갖는다. 이러한 맥락에서, 접두어(예를 들어, C₃₋₂₀, C₅₋₇, C₅₋₆ 등)는 탄소 원자 또는 헤테로원자 여부와 상관없이 고리 원자의 수, 또는 고리 원자의 수의 범위를 나타낸다. 예를 들어, 본원에서 사용되는 용어 "C₅₋₆ 아릴"은 5개 또는 6개의 고리 원자를 갖는 아릴기에 관한 것이다. 아릴기의 예는 C₃₋₂₀ 아릴, C₅₋₇ 아릴, C₅₋₆ 아릴을 포함한다.

[0267] "카르보아릴기"(예를 들어, C₅₋₂₀ 카르보아릴)에서와 같이 고리 원자는 모든 탄소 원자일 수 있다. 카르보아릴기의 예는 벤젠(즉, 페닐)(C₆), 나프탈렌(C₁₀), 아줄렌(C₁₀), 안트라센(C₁₄), 페난트렌(C₁₄), 나프타센(C₁₈), 및 피렌(C₁₆)으로부터 유래된 것들을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0268] 이 중 적어도 하나가 방향족 고리인 융합 고리를 포함하는 아릴기의 예는 인텐(C₉), 이소인텐(C₉), 및 플루오렌(C₁₃)으로부터 유래된 기를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0269] 대안적으로, "헤테로아릴기"에서와 같이 고리 원자는 산소, 질소, 및 황을 포함하지만 이에 한정되지 않는 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 이러한 경우, 기는 편리하게 "C₅₋₂₀ 헤테로아릴" 기로서 지칭될 수 있으며, "C₅₋₂₀"은 탄소 원자 또는 헤테로원자 여부와 상관없이 고리 원자를 나타낸다. 바람직하게는, 각각의 고리는 5개 내지 7개의 고리 원자를 가지며, 이 중 0개 내지 4개는 고리 헤테로원자이다.

[0270] 단환 헤테로아릴기의 예는 다음으로부터 유래된 것들을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다:

[0271] N₁: 피롤(아졸)(C₅), 피리딘(아진)(C₆); O₁: 푸란(옥솔)(C₅); S₁: 티오펜(티올)(C₅);

[0272] N₁O₁: 옥사졸(C₅), 이속사졸(C₅), 이속사진(C₆); N₂O₁: 옥사디아졸(푸라잔)(C₅); N₃O₁: 옥사트리아졸(C₅); N₁S₁: 티아졸(C₅), 이소티아졸(C₅); N₂: 이미다졸(1,3-디아졸)(C₅), 피라졸(1,2-디아졸)(C₅), 피리다진(1,2-디아진)(C₆),

피리미딘(1,3-디아진)(C₆)(예: 시토신, 티민, 우라실), 피라진(1,4-디아진)(C₆); N₃: 트리아졸(C₅), 트리아진(C₆); 및 N₄: 테트라졸(C₅).

[0273] 융합 고리를 포함하는 헤테로고리기(이들 중 일부는 헤테로아릴기이기도 함)의 예는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다: (2개의 융합 고리를 갖는) 벤조푸란(O₁), 이소벤조푸란(O₁), 인돌(N₁), 이소인돌(N₁), 퓨린(N₄)(예: 아데닌, 구아닌), 벤즈이미다졸(N₂), 벤조옥사졸(N₁O₁), 벤조이속사졸(N₁O₁), 벤조디옥솔(O₂), 벤조푸라잔(N₂O₁), 벤조트리아졸(N₃), 벤조티오푸란(S₁), 벤조티아졸(N₁S₁), 벤조티아디아졸(N₂S)로부터 유래된 C₉ 헤테로고리기; (2개의 융합 고리를 갖는) 벤조디옥산(O₂), 퀴놀린(N₁), 이소퀴놀린(N₁), 벤조옥사진(N₁O₁), 벤조디아진(N₂), 피리도피리딘(N₂), 퀴녹살린(N₂), 퀴나졸린(N₂)으로부터 유래된 C₁₀ 헤테로고리기; (3개의 융합 고리를 갖는) 카바졸(N₁), 디벤조푸란(O₁), 디벤조티오펜(S₁)으로부터 유래된 C₁₃ 헤테로고리기; 및, (3개의 융합 고리를 갖는) 아크리딘(N₁), 크산텐(O₁), 페녹사티인(O₁S₁), 페나진(N₂), 페녹사진(N₁O₁), 페노티아진(N₁S₁), 티안트렌(S₂), 페난트리딘(N₁), 페난트롤린(N₂), 페나진(N₂)으로부터 유래된 C₁₄ 헤테로고리기.

[0274] -NH-기의 형태인 질소 고리 원자를 갖는 헤테로고리기(헤테로아릴기 포함)는 N-치환, 즉 -NR-로서 치환될 수 있다. 예를 들어, 피롤은 N-메틸 치환되어, N-메틸피롤을 수득할 수 있다. N-치환기의 예는 C₁₋₇ 알킬, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴, C₅₋₂₀ 아릴, 및 아실기를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0275] -N= 기의 형태인 질소 고리 원자를 갖는 헤테로고리기(헤테로아릴기 포함)는 N-산화물의 형태로 치환된, 즉 -N(→O)=(-N⁺(→O-)=로도 표시됨)로서 치환될 수 있다. 예를 들어, 퀴놀린은 퀴놀린 N-산화물을 수득하도록 치환되고; 피리딘은 피리딘 N-산화물을 수득하도록 치환되고; 벤조푸라잔은 벤조푸라잔 N-산화물(벤조푸록산으로도 알려짐)을 수득하도록 치환될 수 있다. 환형 기는 고리 탄소 원자 상에 하나 이상의 옥소(=O) 기를 추가로 가질 수 있다. 이러한 기의 단환 예는 다음으로부터 유래된 것들을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다:

[0276] C₅: 시클로펜타논, 시클로펜테논, 시클로펜타디엔논; C₆: 시클로헥사논, 시클로헥세논, 시클로헥사디엔논; O₁: 푸라논(C₅), 피론(C₆); N₁: 피롤리돈(피롤리디논)(C₅), 피페리디돈(피페리돈)(C₆), 피페리디온(C₆); N₂: 이미다졸리돈(이미다졸리디논)(C₅), 피라졸론(피라졸리돈)(C₅), 피페라지논(C₆), 피페라진디온(C₆), 피리다지논(C₆), 피리미디논(C₆)(예: 시토신), 피리미딘디온(C₆)(예: 티민, 우라실), 바르비투르산(C₆); N₁S₁: 티아졸론(C₅), 이소티아졸론(C₅); N₁O₁: 옥사졸리논(C₅).

[0277] 이러한 기의 다환 예는 다음으로부터 유래된 것들을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다:

[0278] C₉: 인텐디온; N₁: 옥신돌(C₉); O₁: 벤조피론(예: 쿠마린, 이소쿠마린, 크로몬)(C₁₀); N₁O₁: 벤조옥사졸리논(C₉), 벤조옥사졸리논(C₁₀); N₂: 퀴나졸린디온(C₁₀); N₄: 퓨리논(C₉)(예: 구아닌).

[0279] 고리 탄소 원자 상에 하나 이상의 옥소(=O) 기를 갖는 환형 기의 또 다른 예는 다음으로부터 유래된 것들을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다:

[0280] 말레산 무수물(C₅), 숙신산 무수물(C₅), 및 글루타르산 무수물(C₆)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 환형 무수물(고리 중 -C(=O)-O-C(=O)-); 환형 탄산염(고리 중 -O-C(=O)-O-), 예컨대 에틸렌 탄산염(C₅) 및 1,2-프로필렌 탄산염(C₅); 숙신이미드(C₅), 말레이미드(C₅), 프탈이미드, 및 글루타르이미드(C₆)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 이미드(고리 중 -C(=O)-NR-C(=O)-); β-프로피오락톤, γ-부티로락톤, δ-발레로락톤(2-피페리돈), 및 ε-카프로락톤을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 락톤(환형 에스테르, 고리 중 -O-C(=O)-); β-프로피오락탐(C₄), γ-부티로락탐(2-피롤리돈)(C₅), δ-발레로락탐(C₆), 및 ε-카프로락탐(C₇)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 락탐(환형 아미드, 고리 중 -NR-C(=O)-); 환형 카바메이트(고리 중 -O-C(=O)-NR-), 예컨대 2-옥사졸리돈(C₅); 환형 우레아(고리 중 -NR-C(=O)-NR-), 예컨대 2-이미다졸리돈(C₅) 및 피리미딘-2,4-디온(예: 티민, 우라실)(C₆).

[0281] 전술한 C₁₋₂₀ 알킬, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴, 및 C₅₋₂₀ 아릴기는 단독으로 또는 다른 치환기의 일부에 관계없이, 그 자

체가 그들 자체 및 아래에 열거된 추가 치환기로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있다.

[0282] 수소: -H. 특정 위치에서의 치환기가 수소인 경우, 해당 위치에서 화합물이 "치환되지 않은" 것으로 지칭하는 것이 편리할 수 있음을 유의한다.

[0283] 할로: -F, -Cl, -Br, 및 -I.

[0284] 하이드록시: -OH.

[0285] 에테르: -OR로서, 여기서 R은 에테르 치환기, 예를 들어, C₁₋₇ 알킬기(또한 아래에서 논의되는 C₁₋₇ 알콕시기로서 지칭됨), C₃₋₂₀ 헤테로시클릴기(또한 C₃₋₂₀ 헤테로시클릴옥시기로서 지칭됨), 또는 C₅₋₂₀ 아릴기(또한 C₅₋₂₀ 아릴옥시기로서 지칭됨), 바람직하게는 C₁₋₇ 알킬기이다.

[0286] C₁₋₇ 알콕시: -OR로서, 여기서 R은 C₁₋₇ 알킬기이다. C₁₋₇ 알콕시기의 예는 -OCH₃(메톡시), -OCH₂CH₃(에톡시), 및 -OC(CH₃)₃(삼차-부톡시)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0287] 옥소(케토, -온): =O. 치환기로서 옥소기(=O)를 갖는 환형 화합물 및/또는 기의 예는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다: 탄소환식, 예컨대 시클로펜타논 및 시클로헥사논; 헤테로고리, 예컨대 피론, 피롤리돈, 피라졸론, 피라졸리논, 피페리돈, 피페리딘디온, 피페라진디온, 및 이미다졸리돈; 말레산 무수물 및 숙신산 무수물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 환형 무수물; 환형 탄산염, 예컨대 프로필렌 탄산염; 숙신이미드 및 말레이미드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 이미드; β-프로피오락톤, γ-부티로락톤, δ-발레로락톤, 및 ε-카프로락톤을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 락톤(환형 에스테르, 고리 중 -O-C(=O)-); 및 β-프로피오락탐, γ-부티로락탐, δ-발레로락탐, 및 ε-카프로락탐을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 락탐(환형 아마이드, 고리 중 -NH-C(=O)-).

[0288] 이미노(이민): -NR로서, 여기서 R은 이미노 치환기, 예를 들어 수소, C₁₋₇ 알킬기, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴기, 또는 C₅₋₂₀ 아릴기, 바람직하게는 수소 또는 C₁₋₇ 알킬기이다. 이미노기의 예는 =NH, =NMe, =NEt, 및 -NPh를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0289] 포르밀(카르브알데히드, 카르복스알데히드): -C(-O)H.

[0290] 아실(케토): -C(=O)R로서, 여기서 R은 아실 치환기, 예를 들어 C₁₋₂₀ 알킬기(또한 C₁₋₂₀ 알킬아실 또는 C₁₋₂₀ 알카노일로서 지칭됨), C₃₋₂₀ 헤테로시클릴기(또한 C₃₋₂₀ 헤테로시클릴라실로서 지칭됨), 또는 C₅₋₂₀ 아릴기(또한 C₅₋₂₀ 아릴라실로서 지칭됨), 바람직하게는 C₁₋₂₀ 알킬기이다. 아실기의 예는 -C(=O)CH₃(아세틸), -C(=O)CH₂CH₃(프로피오닐), -C(=O)C(CH₃)₃(부티릴), 및 -C(=O)Ph(벤조일, 페논)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0291] 아실할라이드(할로포르밀, 할로카르보닐): -C(=O)X로서, 여기서 X는 -F, -Cl, -Br, 또는 -I, 바람직하게는 -Cl, -Br, 또는 -I이다. 카르복시(카르복시산): -COOH.

[0292] 에스테르(카르복실레이트, 카르복실산 에스테르, 옥시카르보닐): -C(=O)OR로서, 여기서 R은 에스테르 치환기, 예를 들어 C₁₋₇ 알킬기, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴기, 또는 C₅₋₂₀ 아릴기, 바람직하게는 C₁₋₇ 알킬기이다. 에스테르기의 예는 -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OC(CH₃)₃, 및 -C(=O)OPh를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0293] 아실옥시(역 에스테르): -OC(=O)R로서, 여기서 R은 아실옥시 치환기, 예를 들어 C₁₋₇ 알킬기, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴기, 또는 C₅₋₂₀ 아릴기, 바람직하게는 C₁₋₇ 알킬기이다. 아실옥시기의 예는 -OC(=O)CH₃(아세톡시), -OC(=O)CH₂CH₃, -OC(=O)C(CH₃)₃,

[0294] -OC(=O)Ph, 및 -OC(=O)CH₂Ph를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0295] 아마이드(카르바모일, 카르바밀, 아미노카르보닐, 카르복사미드): -C(=O)NR¹R²로서, 여기서 R¹ 및 R²는 독립적으로 아미노기에 대해 정의된 바와 같은 아미노 치환기이다. 아마이드기의 예는 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)NH(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₂CH₃, 및 -C(=O)N(CH₂CH₃)₂뿐만 아니라, R¹ 및 R²가 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 예를 들어 피페리디노카르보닐, 모르폴리노카르보닐, 티오모르폴리노카르보닐, 및 피페라지노카르보닐에서

와 같은 헤테로고리 구조를 형성하는 아미도기를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

- [0296] 아실아미도(아실아미노): $-NR^1C(=O)R^2$ 로서, 여기서 R^1 은 아미드 치환기, 예를 들어, C_{1-7} 알킬기, C_{3-20} 헤테로시클릴기, 또는 C_{5-20} 아릴기, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬기이고, R^2 는 아실 치환기, 예를 들어, C_{1-7} 알킬기, C_{3-20} 헤테로시클릴기, 또는 C_{5-20} 아릴기, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬기이다.
- [0297] 아미노: $-NR^1R^2$ 로서, 여기서 R^1 및 R^2 는 독립적으로 아미노 치환기, 예를 들어 수소, C_{1-7} 알킬기(또한 C_{1-7} 알킬아미노 또는 디- C_{1-7} 알킬아미노로서 지칭됨), C_{3-20} 헤테로시클릴기, 또는 C_{5-20} 아릴기, 바람직하게는 H 또는 C_{1-7} 알킬기이거나, "환형" 아미노기인 경우, R^1 및 R^2 가 부착되는 질소 원자와 합쳐진 R^1 및 R^2 는 4개 내지 8개의 고리 원자를 갖는 헤테로고리 고리를 형성한다. 아미노기의 예는 $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, 및 $-NHPh$ 를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 환형 아미노기의 예는 아지리디노, 아제티디노, 피페리디노, 피페라지노, 모르폴리노, 및 티오모르폴리노를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0298] 니트로: $-NO_2$. 니트로소: $-NO$. 아지도: $-N_3$. 시아노(니트릴, 카르보니트릴): $-CN$. 이소시아노: $-NC$. 시아나토: $-OCN$. 이소시아나토: $-NCO$. 티오시아노(티오시아나토): $-SCN$. 이소티오시아노(이소티오시아나토): $-NCS$. 설프히드릴(티올, 메르캅토): $-SH$.
- [0299] 티오에테르(황화물): $-SR$ 로서, 여기서 R은 티오에테르 치환기, 예를 들어 C_{1-7} 알킬기(또한 C_{1-7} 알킬티오기로서 지칭됨), C_{3-20} 헤테로시클릴기, 또는 C_{5-20} 아릴기, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬기이다. C_{1-7} 알킬티오기의 예는 $-SCH_3$ 및 $-SCH_2CH_3$ 을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0300] 설펜산(설펜): $-S(=O)_2OH$.
- [0301] 설펜네이트(설펜산 에스테르): $-S(=O)_2OR$ 로서, 여기서 R은 설펜네이트 치환기, 예를 들어 C_{1-7} 알킬기, C_{3-20} 헤테로시클릴기, 또는 C_{5-20} 아릴기, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬기이다. 설펜네이트기의 예는 $-S(=O)_2OCH_3$ 및 $-S(=O)_2OCH_2CH_3$ 을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0302] 설펜(설펜닐): $-S(=O)_2R$ 로서, 여기서 R은 설펜 치환기, 예를 들어 C_{1-7} 알킬기, C_{3-20} 헤테로시클릴기, 또는 C_{5-20} 아릴기, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬기이다. 설펜기의 예는 $-S(=O)_2CH_3$ (메탄설펜닐, 메실), $-S(=O)_2CF_3$, $-S(=O)_2CH_2CH_3$, 및 4-메틸페닐설펜닐(토실)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0303] 설펜닐옥시: $-OS(=O)_2R$ 로서, 여기서 R은 설펜닐옥시 치환기, 예를 들어 C_{1-7} 알킬기, C_{3-20} 헤테로시클릴기, 또는 C_{5-20} 아릴기, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬기이다. 설펜닐옥시기의 예는 $-OS(=O)_2CH_3$ 및 $-OS(=O)_2CH_2CH_3$ 을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0304] 설펜닐옥시: $-OS(=O)R$ 로서, 여기서 R은 설펜닐옥시 치환기, 예를 들어 C_{1-7} 알킬기, C_{3-20} 헤테로시클릴기, 또는 C_{5-20} 아릴기, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬기이다. 설펜닐옥시기의 예는 $-OS(=O)CH_3$ 및 $-OS(=O)CH_2CH_3$ 을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0305] 설펜아미노: $-NR^1S(=O)_2OH$ 로서, 여기서 R^1 은 아미노기에 대해 정의된 바와 같은 아미노 치환기이다. 설펜아미노기의 예는 $-NHS(=O)_2OH$ 및 $-N(CH_3)S(=O)_2OH$ 를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0306] 설펜아미노: $-NR^1S(=O)_2R$ 로서, 여기서 R^1 은 아미노기에 대해 정의된 바와 같은 아미노 치환기이고, R은 설펜아미노 치환기, 예를 들어, C_{1-7} 알킬기, C_{3-20} 헤테로시클릴기, 또는 C_{5-20} 아릴기, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬기이다.
- [0307] 설펜아미노기의 예는 $-NHS(=O)_2CH_3$ 및 $-N(CH_3)S(=O)_2C_6H_5$ 를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0308] 설펜아미노: $-NR^1S(=O)R$ 로서, 여기서 R^1 은 아미노기에 대해 정의된 바와 같은 아미노 치환기이고, R은 설펜아미

노 치환기, 예를 들어, C_{1-7} 알킬기, C_{3-20} 헤테로시클릴기, 또는 C_{5-20} 아릴기, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬기이다.

[0309] 설펜아미노기의 예는 $-NHS(=O)CH_3$ 및 $-N(CH_3)S(=O)C_6H_5$ 를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0310] 설펜아미노: $-S(=O)NR^1R^2$ 로서, 여기서 R^1 및 R^2 는 독립적으로 아미노기에 대해 정의된 바와 같은 아미노 치환기이다. 설펜아미노기의 예는 $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)NH(CH_3)$, $-S(=O)N(CH_3)_2$, $-S(=O)NH(CH_2CH_3)$, $-S(=O)N(CH_2CH_3)_2$, 및 $-S(=O)NPh$ 를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0311] 설펜아미도: $-S(=O)_2NR^1R^2$ 로서, 여기서 R^1 및 R^2 는 독립적으로 아미노기에 대해 정의된 바와 같은 아미노 치환기이다. 설펜아미도의 예는 $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(CH_3)$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-S(=O)_2NH(CH_2CH_3)$, $-S(=O)_2N(CH_2CH_3)_2$, 및 $-S(=O)_2NPh$ 를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0312] 전술한 바와 같이, C_{1-20} 알킬기는, 예를 들어, 하이드록시(또한 C_{1-20} 하이드록시아킬기로서 지칭됨), C_{1-20} 알콕시(또한 C_{1-7} 알콕시아킬기로서 지칭됨), 아미노(또한 C_{1-20} 아미노알킬기로서 지칭됨), 할로(또한 C_{1-20} 할로알킬기로서 지칭됨), 카르복시(또한 C_{1-20} 카르복시아킬기로서 지칭됨), 및 C_{5-20} 아릴(또한 C_{5-20} 아릴- C_{1-7} 알킬기로서 지칭됨)로 치환될 수 있다.

[0313] 유사하게, C_{5-20} 아릴기는, 예를 들어, 하이드록시(또한 C_{5-20} 하이드록시아릴기로서 지칭됨), 할로(또한 C_{5-20} 할로아릴기로서 지칭됨), 아미노(예를 들어, 아닐린에서와 같이 또한 C_{5-20} 아미노아릴기로서 지칭됨), C_{1-7} 알킬(예를 들어, 톨루엔에서와 같이 또한 C_{1-7} 알킬- C_{5-20} 아릴기로서 지칭됨), 및 C_{1-7} 알콕시(예를 들어, 아니솔에서와 같이 또한 C_{1-7} 알콕시- C_{5-20} 아릴기로서 지칭됨)로 치환될 수 있다.

[0314] 이러한 치환된 기의 이들 예 및 다른 특정 예는 또한 이하에서 논의된다.

[0315] C_{1-20} 할로알킬기: 본원에서 사용되는 용어 " C_{1-20} 할로알킬기"는 적어도 하나의 수소 원자(예를 들어, 1, 2, 3)가 할로젠 원자(예를 들어, F, Cl, Br, I)로 치환된 C_{1-20} 알킬기에 관한 것이다. 하나 초과와 수소 원자가 할로젠 원자로 대체된 경우, 할로젠 원자는 독립적으로 동일하거나 상이할 수 있다. 모든 수소 원자는 할로젠 원자로 대체될 수 있으며, 이러한 경우 기는 편리하게 C_{1-20} 퍼할로알킬기로서 지칭될 수 있다. C_{1-7} 할로알킬기의 예는 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, 및 $-CH_2CF_3$ 를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0316] C_{1-20} 하이드록시아킬: 본원에서 사용되는 용어 " C_{1-7} 하이드록시아킬기"는 적어도 하나의 수소 원자가 하이드록시기로 치환된 C_{1-20} 알킬기에 관한 것이다. C_{1-7} 하이드록시아킬기의 예는 $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, 및 $-CH(OH)CH_2OH$ 를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0317] C_{1-20} 카르복시아킬: 본원에서 사용되는 용어 " C_{1-20} 카르복시아킬기"는 적어도 하나의 수소 원자가 카르복시기로 치환된 C_{1-20} 알킬기에 관한 것이다. C_{1-20} 카르복시아킬기의 예는 $-CH_2COOH$ 및 $-CH_2CH_2COOH$ 를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0318] C_{1-20} 아미노알킬: 본원에서 사용되는 용어 " C_{1-20} 아미노알킬기"는 적어도 하나의 수소 원자가 아미노기로 치환된 C_{1-20} 알킬기에 관한 것이다. C_{1-20} 아미노알킬기의 예는 $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, 및 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0319] C_{1-20} 알킬- C_{5-20} 아릴: 본원에서 사용되는 용어 " C_{1-20} 알킬- C_{5-20} 아릴"은 C_{1-20} 알킬기로 치환된 특정 C_{5-20} 아릴기를 기술한다. 이러한 기의 예는 톨릴(톨루엔에서와 같음), 자일릴(자일렌에서와 같음), 메틸릴(메틸렌에서와 같음), 스티릴(스티렌에서와 같음), 및 쿠메닐(쿠멘에서와 같음)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0320] C_{5-20} 아릴- C_{1-20} 알킬: 본원에서 사용되는 용어 " C_{5-20} 아릴- C_{1-20} 알킬"은 C_{5-20} 아릴기로 치환된 특정 C_{1-20} 알킬기를 기술한다.

[0321] 이러한 기의 예는 벤질(페닐메틸), 톨릴메틸, 페닐메틸, 및 트리페닐메틸(트리틸)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

- [0322] C_{5-20} 할로아릴: 본원에서 사용되는 용어 " C_{5-20} 할로아릴"은 하나 이상의 할로기로 치환된 특정 C_{5-20} 아릴기를 기술한다. 이러한 기의 예는 할로페닐(예를 들어, 오르토-치환된, 메타-치환된, 또는 파라-치환된 플루오로페닐, 클로로페닐, 브로모페닐, 또는 요오드페닐), 디할로페닐, 트리할로페닐, 테트라할로페닐, 및 펜타할로페닐을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0323] 두 자리 치환기. 일부 치환기는 두 자리이며, 즉 공유 부착을 위한 2개의 지점을 갖는다. 예를 들어, 두 자리 기는 2개의 상이한 기 상의 2개의 상이한 원자에 공유 결합될 수 있고, 이에 의해 이들 사이에서 링커로서 작용한다. 대안적으로, 두 자리 기는 동일한 기 상의 2개의 상이한 원자에 공유 결합될 수 있고, 이에 의해 이들이 부착되는 2개의 원자(및 존재하는 경우 임의의 개재 원자)와 함께 환형 또는 고리 구조를 형성할 수 있다. 이러한 방식으로, 두 자리 치환기는 헤테로고리기/화합물 및/또는 방향족기/화합물을 생성할 수 있다. 통상적으로, 고리는 3개 내지 8개의 고리 원자를 가지며, 고리 원자는 탄소 또는 2가 헤테로원자(예를 들어, 붕소, 실리콘, 질소, 인, 산소, 및 황, 통상적으로 질소, 산소, 및 황)이고, 상기 고리 원자 사이의 결합은 고리 원자의 원자 가에 의해 허용되는 바와 같이, 단일 결합 또는 이중 결합이다. 통상적으로, 두 자리 치환기는 부모 기에서 인접 원자, 즉 인접한 원자에 공유 결합된다.
- [0324] C_{1-20} 알킬렌: 본원에서 사용되는 용어 " C_{1-20} 알킬렌"은, 지방족 또는 지환족, 또는 이들의 조합일 수 있고, 포화, 부분 불포화, 또는 완전 불포화될 수 있으며, 1개 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 C_{1-20} 탄화수소 화합물의 2개의 수소 원자를 제거하되, 2개를 동일한 탄소 원자로부터 제거하거나 2개의 상이한 탄소 원자로부터 각각 하나씩 제거함으로써 수득된 두 자리 모이어티에 관한 것이다.
- [0325] 선형 포화 C_{1-20} 알킬렌기의 예는 n 이 1 내지 20의 정수인 $-(CH_2)_n$, 예를 들어 $-CH_2-$ (메틸렌), $-CH_2CH_2-$ (에틸렌), $-CH_2CH_2CH_2-$ (프로필렌), 및 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ (부틸렌)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0326] 분지형 포화 C_{1-20} 알킬렌기의 예는 $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2-$, 및 $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$ 를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0327] 선형 부분 불포화 C_{1-20} 알킬렌기의 예는 $-CH=CH-$ (vinylene), $-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH=CH-$, 및 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0328] 분지형 부분 불포화 C_{1-20} 알킬렌기의 예는 $-C(CH_3)=CH-$, $-C(CH_3)=CH-CH_2-$, 및 $-CH=CH-CH(CH_3)-$ 를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0329] 지환 포화 C_{1-20} 알킬렌기의 예는 시클로펜틸렌(예를 들어, 시클로펜트-1,3-일렌), 및 시클로헥실렌(예를 들어, 시클로헥스-1,4-일렌)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0330] 지환 부분 불포화 C_{1-20} 알킬렌기의 예는 시클로펜테닐렌(예를 들어, 4-시클로펜텐-1,3-일렌), 시클로헥세닐렌(예를 들어, 2-시클로헥센-1,4-일렌, 3-시클로헥센-1,2-일렌, 2,5-시클로헥사디엔-1,4-일렌)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0331] C_{5-20} 아릴렌: 본원에서 사용되는 용어 " C_{5-20} 아릴렌"은 C_{5-20} 방향족 화합물의 2개의 2개의 수소 원자를 제거하되, 2개의 상이한 고리 원자로부터 각각 하나씩 제거함으로써 수득된 두 자리 모이어티에 관한 것으로서, 상기 화합물은 하나의 고리, 또는 2개 이상의 고리(예를 들어, 융합)를 갖고, 5개 내지 20개의 고리 원자를 가지며, 상기 고리(들) 중 적어도 하나는 방향족 고리이다. 바람직하게는, 각각의 고리는 5개 내지 7개의 고리 원자를 갖는다.
- [0332] 고리 원자는 "카르보아릴렌기"에서와 같이 모든 탄소 원자일 수 있으며, 이러한 경우 기는 편리하게 " C_{5-20} 카르보아릴렌"기로서 지칭될 수 있다.
- [0333] 대안적으로, "헤테로아릴렌기"에서와 같이 고리 원자는 산소, 질소, 및 황을 포함하지만 이에 한정되지 않는 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 이러한 경우, 기는 편리하게는 " C_{5-20} 헤테로아릴렌"기로서 지칭될 수

있으며, 여기서 " C_{5-20} "은 탄소 원자 또는 헤테로원자 여부와 상관없이 고리 원자를 나타낸다.

- [0334] 바람직하게는, 각각의 고리는 5개 내지 7개의 고리 원자를 가지며, 이 중 0개 내지 4개는 고리 헤테로원자이다.
- [0335] 고리 헤테로원자를 갖지 않는 C_{5-20} 아릴렌기(즉, C_{5-20} 카르보아릴렌기)의 예는 벤젠(즉, 페닐)(C_6), 나프탈렌(C_{10}), 안트라센(C_{14}), 페난트렌(C_{14}), 및 피렌(C_{16})으로부터 유래된 것들을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0336] C_{5-20} 헤테로아릴렌기의 예는 푸란(옥솔), 티오펜(티올), 피롤(아졸), 이미다졸(1,3-디아졸), 피라졸(1,2-디아졸), 트리아졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 옥사디아졸, 및 옥사트리아졸로부터 유래된 C_5 헤테로아릴렌기; 및 이속사진, 피리딘(아진), 피리다진(1,2-디아진), 피리미딘 (1,3-디아진; 예를 들어, 시토신, 티민, 우라실), 피라진(1,4-디아진), 트리아진, 테트라졸, 및 옥사디아졸(푸라잔)로부터 유래된 C_6 헤테로아릴렌기를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0337] C_{5-20} 아릴렌- C_{1-20} 알킬렌: 본원에서 사용되는 용어 " C_{5-20} 아릴렌- C_{1-20} 알킬렌"은 C_{1-20} 알킬렌 모이어티인 -알킬렌-에 C_{5-20} 아릴렌 모이어티인 -아릴렌-이 연결된 것, 즉 -아릴렌-알킬렌-을 포함하는 두 자리 모이어티에 관한 것이다.
- [0338] C_{5-20} 아릴렌- C_{1-20} 알킬렌기의 예는 페닐렌-메틸렌, 페닐렌-에틸렌, 페닐렌-프로필렌, 및 페닐렌-에테닐렌(페닐렌 비닐렌으로도 알려짐)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0339] C_{5-20} 알킬렌- C_{1-20} 아릴렌: 본원에서 사용되는 용어 " C_{5-20} 알킬렌- C_{1-20} 아릴렌"은 C_{1-20} 아릴렌 모이어티인 -아릴렌-에 C_{5-20} 알킬렌 모이어티인 -알킬렌-이 연결된 것, 즉 -알킬렌-아릴렌-을 포함하는 두 자리 모이어티에 관한 것이다.
- [0340] C_{5-20} 알킬렌- C_{1-20} 아릴렌기의 예는 메틸렌-페닐렌, 에틸렌-페닐렌, 프로필렌-페닐렌, 및 에테닐렌-페닐렌(비닐렌 페닐렌으로도 알려짐)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0341] 이들 치환기의 잘 알려진 이온성, 염, 용매화물(예를 들어, 수화물), 및 보호된 형태가 상기에 포함된다. 예를 들어, 카르복실산($-COOH$)에 대한 언급은 또한 카르복실레이트($-COO^-$)를 포함한다. 유사하게, 아미노기에 대한 언급은 아미노기의 염, 예를 들어 염산염을 포함한다. 하이드록실기에 대한 언급은 또한 하이드록실기의 종래의 보호된 형태를 포함한다.
- [0342] 유사하게, 아미노기에 대한 언급은 또한 아미노기의 종래의 보호된 형태를 포함한다.
- [0343] 약어
- [0344] 편의상, 많은 화학적 모이어티는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 잘 알려진 약어를 사용하여 본원에서 나타낸다: 메틸(Me), 에틸(Et), n-프로필(nPr), 이소-프로필(iPr), n-부틸(nBu), 삼차-부틸(tBu), n-헥실(nHex), 시클로헥실(cHex), 페닐(Ph), 바이페닐(biPh), 벤질(Bn), 나프틸(naph), 메톡시(MeO), 에톡시(EtO), 벤조일(Bz), 및 아세틸(Ac).
- [0345] 편의상, 많은 화학적 화합물은 다음을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 잘 알려진 약어를 사용하여 본원에서 나타낸다: 메탄올(MeOH), 에탄올(EtOH), 이소-프로판올(i-PrOH), 메틸 에틸 케톤(MEK), 아세트산(AcOH), 디클로로메탄(염화 메틸렌, DCM), 트리플루오로아세트산(TFA), 디메틸포름아미드(DMF), 및 테트라하이드로푸란(THF).
- [0346] 이성질체, 염, 용매화물, 보호된 형태, 및 전구약물. 특정 화합물은 다음을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 하나 이상의 특정 기하학적 형태, 광학적 형태, 거울상 이성질체, 부분 입체이성질체, 에피머, 입체이성질체, 호변이성질체, 구조적 형태, 또는 아노머 형태로 존재할 수 있으며 이하에서는 "이성질체"(또는 "이성체 형태")로서 총칭된다: 시스- 및 트랜스-형태; E- 및 Z-형태; c-, t-, 및 r-형태; 엔도- 및 엑소-형성; R-, S-, 및 메소-형태; D- 및 L-형태; (+) 및 (-) 형태; 케토-, 에놀-, 및 엔올레이트-형태; sys- 및 항-형태; 동기- 및 항입상-형태; α- 및 β-형태; 축방향 및 수평방향 형태; 보트-, 의자-, 비틀림-, 봉투-, 및 반의자-형태; 및 이들의 조합.
- [0347] 호변이성질체 형태에 대해 아래에서 논의한 것을 제외하고, 본원에서 사용되는 용어 "이성질체"로부터 구체적으로 배제되는 것은, 구조적(또는 구성적) 이성질체(즉, 단지 공간 내 원자의 위치에 의해보다는 원자 사이의 연

결에서 상이한 이성질체)임을 유의한다. 예를 들어, 메톡시기 $-OCH_3$ 에 대한 언급은 그의 구조적 이성질체인 하이드록시메틸기($-CH_2OH$)에 대한 언급으로서 해석되어서는 안 된다. 유사하게, 오르토-클로로페닐에 대한 언급은 그의 구조적 이성질체인 메타-클로로페닐에 대한 언급으로서 해석되어서는 안 된다.

[0348] 그러나, 구조 부류에 대한 언급은 그 부류 내에 속하는 구조적 이성질체 형태를 잘 포함할 수 있다(예를 들어, C_{1-20} 알킬은 n-프로필 및 이소-프로필을 포함하고; 부틸은 n-, 이소-, sec-, 및 삼차-부틸을 포함하고; 메톡시페닐은 오르토-, 메타-, 및 파라-메톡시페닐을 포함함).

[0349] 상기 배제는 예를 들어 다음의 호변이성질체 쌍에서와 같이 호변이성질체 형태, 예를 들어 케토-, 에놀-, 및 에놀레이트-형태에 관한 것이 아니다: 케토/에놀(아래에 예시됨), 이민/에나민, 아미드/이미노 알코올, 아미딘/아미딘, 니트로소/옥심, 티오케톤/엔티올, N-니트로소/하이드록시아조, 및 니트로/아시-니트로.

[0350] 달리 명시되지 않는 한, 특정 화합물에 대한 언급은 라세미체 및 이들의 다른 혼합물을 포함하는 모든 이러한 이성질체 형태를 포함한다. 이러한 이성질체 형태의 제조 방법(예를 들어, 비대칭 합성) 및 분리 방법(예를 들어, 분획 결정화 및 크로마토그래피 수단)은 당업계에 공지되어 있거나, 공지된 방식으로 본원에 교시된 방법을 적용함으로써 쉽게 수득된다.

[0351] 달리 명시되지 않는 한, 특정 화합물에 대한 언급은 또한, 예를 들어 후술하는 바와 같이, 이온성, 염, 용매화물(예를 들어, 수화물), 보호된 형태, 및 이의 전구약물을 포함한다.

[0352] 활성 화합물의 상응하는 염, 예를 들어 약학적으로 허용가능한 염을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염의 예는 문헌[Berge 등, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, 페이지 1~19]에서 논의된다.

[0353] 예를 들어, 화합물이 음이온성이거나 음이온성일 수 있는 작용기를 갖는 경우(예를 들어, $-COOH$ 는 $-COO^-$ 일 수 있음), 염은 적절한 양이온으로 형성될 수 있다. 적합한 무기 양이온의 예는 Na^+ 및 K^+ 와 같은 알칼리 금속 이온, Ca^{2+} 및 Mg^{2+} 와 같은 알칼리 토양 양이온, 및 Al^{3+} 와 같은 다른 양이온을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 적절한 유기 양이온의 예는 암모늄 이온(즉, NH_4^+) 및 치환된 암모늄 이온(예를 들어, NH_3R^+ , $NH_2R_2^+$, NHR_3^+ , NR_4^+)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 적절한 치환된 암모늄 이온의 예는 다음으로부터 유래된 것들이다: 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진. 일반적 4차 암모늄 이온의 예는 $N(CH_3)_4^+$ 이다. 화합물이 양이온성이거나, 양이온성일 수 있는 작용기를 갖는 경우(예를 들어, $-NH_2$ 는 $-NH_3^+$ 일 수 있음), 염은 적절한 음이온으로 형성될 수 있다. 적합한 무기 음이온의 예는 다음의 무기산으로부터 유래된 것들을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다: 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산(sulfuric), 황산(sulfurous), 질산, 질소산, 인산(phosphoric), 및 인산(phosphorous). 적합한 유기 음이온의 예는 다음의 유기산으로부터의 음이온을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다: 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 하이드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 설파닐산, 2-아세티옥시벤조산, 푸마르산, 톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 에탄 디설폰산, 옥살산, 이세티온산, 및 발레르산.

[0354] 활성 화합물의 상응하는 용매화물을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 용어 "용매화물"은 용질(예를 들어, 활성 화합물, 활성 화합물의 염) 및 용매의 복합체를 지칭하기 위해 종래의 의미로 본원에서 사용된다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 수화물, 예를 들어, 일수화물, 이수화물, 삼수화물 등으로 편리하게 지칭될 수 있다.

[0355] 화학적으로 보호된 형태로 활성 화합물을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "화학적으로 보호된 형태"는 하나 이상의 반응성 작용기가 바람직하지 않은 화학 반응으로부터 보호되는 화합물, 즉 보호된 기 또는 보호기(마스킹된 또는 마스킹 기로도 알려짐)의 형태인 화합물에 관한 것이다. 반응성 작용기를 보호함으로써, 다른 보호되지 않은 반응성 작용기를 포함하는 반응은 보호된 기에 영향을 미치지 않고 수행될 수 있고; 보호기는 일반적으로 분자의 나머지에 실질적으로 영향을 미치지 않으며 후속 단계에서 제거될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green 및 P. Wuts, Wiley, 1991)] 및 문헌[Protective Groups in Organic Synthesis(T. Green 및 P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999)]을 참조한다.

- [0356] 예를 들어, 하이드록시기는 에테르(-OR) 또는 에스테르(-OC(=O)R), 예를 들어, t-부틸 에테르; 벤질, 벤즈히드릴(디페닐메틸), 또는 트리틸(트리페닐메틸) 에테르; 트리메틸실릴 또는 t-부틸디메틸실릴 에테르; 또는 아세틸 에스테르(-OC(=O)CH₃, -OAc)로서 보호될 수 있다.
- [0357] 예를 들어, 알데히드 또는 케톤기는, 예를 들어 일차 알코올과의 반응에 의해 카르보닐기(>C=O)가 디에테르(>C(OR)₂)로 변환되는 아세탈 또는 케탈로서 각각 보호될 수 있다. 알데히드 또는 케톤기는 산의 존재 하에 과량의 물을 사용하는 가수분해에 의해 쉽게 재생산된다.
- [0358] 예를 들어, 아민기는 예를 들어 아마이드(-NRCO-R) 또는 우레탄(-NRCO-OR)으로서 보호될 수 있다: 예를 들어, 메틸 아마이드(-NHCO-CH₃): 벤질옥시 아마이드(-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); t-부톡시 아마이드(-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); 2-바이페닐-2-프로폭시 아마이드(-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), 9-플루오레닐메톡시 아마이드(-NH-Fmoc), 6-니트로베트라트릴옥시 아마이드(-NH-Nvoc), 2-트리메틸실릴에틸옥시 아마이드(-NH-Teoc), 2,2,2-트리클로로에틸옥시 아마이드(-NH-Troc), 알릴옥시 아마이드(-NH-Alloc), 2-(페닐술포닐)에틸옥시 아마이드(-NH-Psec): 또는, 적절한 경우에(예를 들어, 환형 아민), 질산화물 라디칼(>N-O·)로서 보호될 수 있다.
- [0359] 예를 들어, 카르복실산기는 에스테르 또는 아마이드, 예를 들어, 벤질 에스테르; t-부틸 에스테르; 메틸 에스테르; 또는 메틸 아마이드로서 보호될 수 있다.
- [0360] 예를 들어, 티올기는 티오에테르(-SR), 예를 들어, 벤질 티오에테르; 아세트아미도메틸 에테르(-S-CH₂NHC(=O)CH₃)로서 보호될 수 있다.
- [0361] 전구약물의 형태로 활성 화합물을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "전구약물"은 대사될 때 바람직한 활성 화합물을 수득하는 화합물에 관한 것이다. 통상적으로, 전구약물은 비활성이거나 활성 화합물보다 덜 활성이지만, 유리한 취급, 투여, 또는 대사 특성을 제공할 수 있다. 예를 들어, 일부 전구약물은 활성 화합물의 에스테르이며; 대사 동안 에스테르기는 절단되어 활성 약물을 수득한다. 또한, 일부 전구약물은 효소적으로 활성화되어 활성 화합물, 또는 추가 화학 반응 시 활성 화합물을 수득하는 화합물을 수득한다. 예를 들어, 전구약물은 당 유도체 또는 다른 배당체 접합체일 수 있거나, 아미노산 에스테르 유도체일 수 있다.
- [0362] 용어 "이성질체"에 구체적으로 포함되는 것은 하나 이상의 동위원소 치환을 갖는 화합물임을 유의한다. 예를 들어, H는 ¹H, ²H(D), 및 ³H(T)를 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있고; C는 ¹²C, ¹³C, 및 ¹⁴C를 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있고; O는 ¹⁶O 및 ¹⁸O를 포함하는 임의의 동위원소 형태 등등일 수 있다.
- [0363] 달리 명시되지 않는 한, 특정 화합물에 대한 언급은 라세미체 및 이들의 다른 혼합물을 포함하는 모든 이러한 이성질체 형태를 포함한다. 이러한 이성질체 형태의 제조 방법(예를 들어, 비대칭 합성) 및 분리 방법(예를 들어, 분획 결정화 및 크로마토그래피 수단)은 당업계에 공지되어 있거나, 공지된 방식으로 본원에 교시된 방법을 적용함으로써 쉽게 수득된다.
- [0364] 달리 명시되지 않는 한, 특정 화합물에 대한 언급은 또한, 예를 들어 후술하는 바와 같이, 이온성, 염, 용매화물(예를 들어, 수화물), 보호된 형태, 및 이의 전구약물을 포함한다.
- [0365] 활성 화합물의 상응하는 염, 예를 들어 약학적으로 허용가능한 염을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염의 예는 문헌[Berge 등, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci.. Vol. 66, 페이지 1~19]에서 논의된다.
- [0366] 예를 들어, 화합물이 음이온성이거나 음이온성일 수 있는 작용기를 갖는 경우(예를 들어, -COOH는 -COO-일 수 있음), 염은 적절한 양이온으로 형성될 수 있다. 적합한 무기 양이온의 예는 Na⁺ 및 K⁺와 같은 알칼리 금속 이온, Ca²⁺ 및 Mg²⁺와 같은 알칼리 토양 양이온, 및 Al³⁺와 같은 다른 양이온을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 적절한 유기 양이온의 예는 암모늄 이온(즉, NH₄⁺) 및 치환된 암모늄 이온(예를 들어, NH₃R⁺, NH₂R₂⁺, NHR₃⁺, NR₄⁺)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 적절한 치환된 암모늄 이온의 예는 다음으로부터 유래된 것들이다: 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진. 일반적 4차 암모늄 이온의

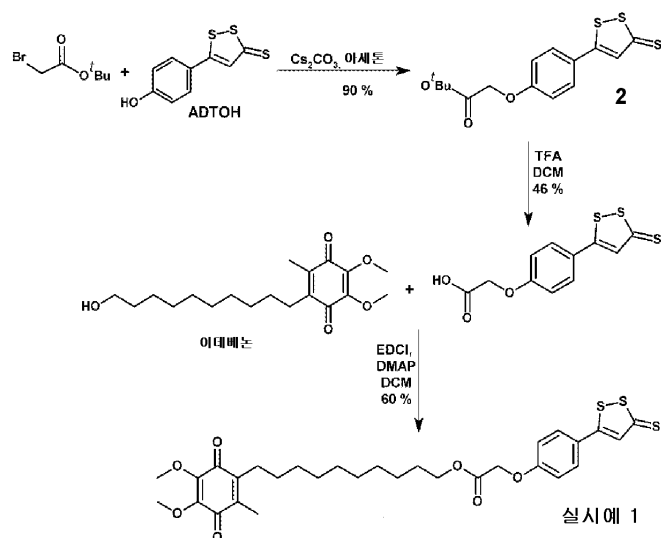
예는 $N(CH_3)_4^+$ 이다.

- [0367] 화합물이 양이온성이거나, 양이온성일 수 있는 작용기를 갖는 경우(예를 들어, $-NH_2$ 는 $-NH_3^+$ 일 수 있음), 염은 적절한 음이온으로 형성될 수 있다. 적합한 무기 음이온의 예는 다음의 무기산으로부터 유래된 것들을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다: 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산(sulfuric), 황산(sulfurous), 질산, 질소산, 인산(phosphoric), 및 인산(phosphorous). 적합한 유기 음이온의 예는 다음의 유기산으로부터의 음이온을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다: 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 하이드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 설파닐산, 2-아세티옥시벤조산, 푸마르산, 톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 에탄 디설폰산, 옥살산, 이세티온산, 및 발레르산.
- [0368] 활성 화합물의 상응하는 용매화물을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 용어 "용매화물"은 용질(예를 들어, 활성 화합물, 활성 화합물의 염) 및 용매의 복합체를 지칭하기 위해 종래의 의미로 본원에서 사용된다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 수화물, 예를 들어, 일수화물, 이수화물, 삼수화물 등으로 편리하게 지칭될 수 있다.
- [0369] 화학적으로 보호된 형태로 활성 화합물을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "화학적으로 보호된 형태"는 하나 이상의 반응성 작용기가 바람직하지 않은 화학 반응으로부터 보호되는 화합물, 즉 보호된 기 또는 보호기(마스킹된 또는 마스킹 기로도 알려짐)의 형태인 화합물에 관한 것이다. 반응성 작용기를 보호함으로써, 다른 보호되지 않은 반응성 작용기를 포함하는 반응은 보호된 기에 영향을 미치지 않고 수행될 수 있고; 보호기는 일반적으로 분자의 나머지에 실질적으로 영향을 미치지 않으며 후속 단계에서 제거될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green 및 P. Wuts, Wiley, 1991)] 및 문헌[Protective Groups in Organic Synthesis(T. Green 및 P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999)]을 참조한다.
- [0370] 예를 들어, 하이드록시기는 에테르($-OR$) 또는 에스테르($-OC(=O)R$), 예를 들어, t-부틸 에테르; 벤질, 벤즈히드릴(디페닐메틸), 또는 트리틸(트리페닐메틸) 에테르; 트리메틸실릴 또는 t-부틸디메틸실릴 에테르; 또는 아세틸 에스테르($-OC(=O)CH_3$, $-OAc$)로서 보호될 수 있다.
- [0371] 예를 들어, 알데히드 또는 케톤기는, 예를 들어 일차 알코올과의 반응에 의해 카르보닐기($>C=O$)가 디에테르($>C(OR)_2$)로 변환되는 아세탈 또는 케탈로서 각각 보호될 수 있다. 알데히드 또는 케톤기는 산의 존재 하에 과량의 물을 사용하는 가수분해에 의해 쉽게 재생산된다.
- [0372] 예를 들어, 아민기는 예를 들어 아마이드($-NRCO-R$) 또는 우레탄($-NRCO-OR$)으로서 보호될 수 있다: 예를 들어, 메틸 아마이드($-NHCO-CH_3$): 벤질옥시 아마이드($-NHCO-OCH_2C_6H_5$, $-NH-Cbz$); t-부톡시 아마이드($-NHCO-OC(CH_3)_3$, $-NH-Boc$); 2-바이페닐-2-프로폭시 아마이드($-NHCO-OC(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$, $-NH-Bpoc$), 9-플루오레닐메톡시 아마이드($-NH-Fmoc$), 6-니트로베트라트릴옥시 아마이드($-NH-Nvoc$), 2-트리메틸실릴에틸옥시 아마이드($-NH-Teoc$), 2,2,2-트리클로로에틸옥시 아마이드($-NH-Troc$), 알릴옥시 아마이드($-NH-Alloc$), 2-(페닐술포닐)에틸옥시 아마이드($-NH-Psec$): 또는, 적절한 경우에(예를 들어, 환형 아민), 질산화물 라디칼($>N-O\cdot$)로서 보호될 수 있다.
- [0373] 예를 들어, 카르복실산기는 에스테르 또는 아마이드, 예를 들어, 벤질 에스테르; t-부틸 에스테르; 메틸 에스테르; 또는 메틸 아마이드로서 보호될 수 있다.
- [0374] 예를 들어, 티올기는 티오에테르($-SR$), 예를 들어, 벤질 티오에테르; 아세트아미도메틸 에테르($-S-CH_2NHC(=O)CH_3$)로서 보호될 수 있다.
- [0375] 전구약물의 형태로 활성 화합물을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "전구약물"은 대사될 때 바람직한 활성 화합물을 수득하는 화합물에 관한 것이다. 통상적으로, 전구약물은 비활성이거나 활성 화합물보다 덜 활성이지만, 유리한 취급, 투여, 또는 대사 특성을 제공할 수 있다. 예를 들어, 일부 전구약물은 활성 화합물의 에스테르이며; 대사 동안 에스테르기는 절단되어 활성 약물을 수득한다. 또한, 일부 전구약물은 효소적으로 활성화되어 활성 화합물, 또는 추가 화학 반응 시 활성 화합물을 수득하는 화합물을 수득한다. 예를 들어, 전구약물은 당 유도체 또는 다른 배당체 접합체일 수 있거나, 아미노산 에스테르 유도체일 수 있다.

[0376] 실시예

[0377] 실시예 1의 합성

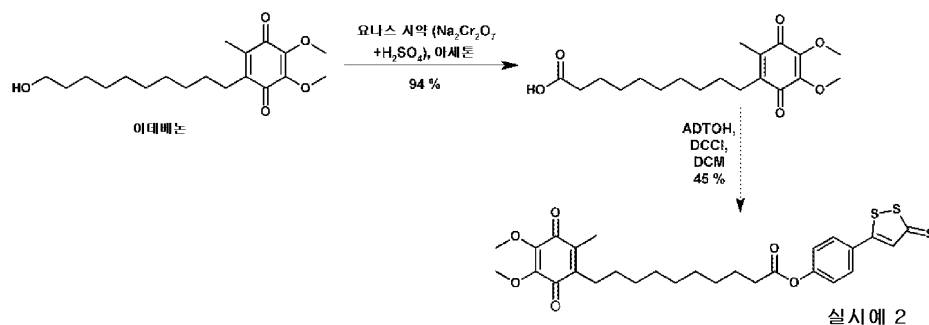
[0378] 실시예 1은 다음의 반응식을 사용하여 3단계로 (ADTOH로부터) 25%의 전체 수율로 제조되었다.



[0380] 반응식 1. 실시예 1 합성 경로. 먼저, 아세톤 중 탄산세슘(2 당량)과 함께 ADTOH(5-(4-하이드록시페닐)-3H-1,2-디티올-3-티온) 및 삼차-부틸 브로모아세트산(1.5 당량) 사이의 반응에 의해 2(90%)를 제조하였다. 이어서, 에스테르 보호기를 트리플루오로아세트산(10 당량)(46% 수율)으로 제거하였다. EDCI(1.5 당량) 및 DMAP(0.1 당량)를 사용하여 이데베논(1 당량)과의 결합 반응을 수행하여, 실시예 1을 수득하였다(60% 수율).

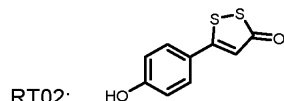
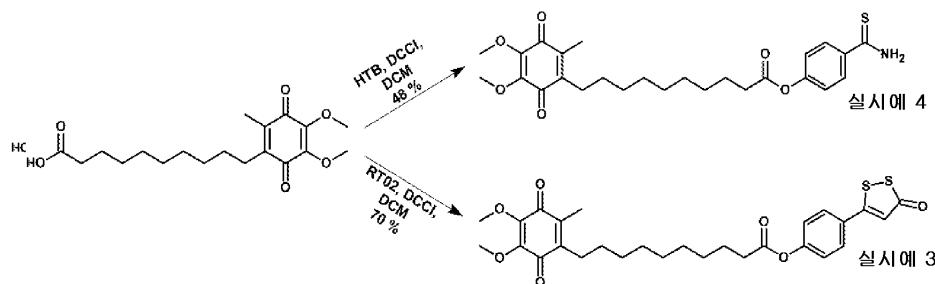
[0381] 실시예 2, 3, 4 합성

[0382] 또한 ADTOH를 이데베논에 결합시키기 위한 보다 효율적이고 대안적인 합성 접근법이 수행되었다. [특허 US8263094]에서 이전에 보고된 바와 같이 이데베논 중의 알코올 작용기를 존스 시약(황산이 포함된 삼산화크롬 또는 이크롬산염에 의해 제조된 크롬산)을 사용하여 카르복실산으로 산화시키고, ADTOH와 이데베논 카르복실산 사이에 결합 반응을 수행하여 실시예 2를 생성하였다.



[0384] 반응식 2: 실시예 2 합성 경로. 이크롬산 나트륨 이수화물 및 황산으로 제조된 존스 시약(16 당량)을 사용하여 이데베논 알코올 작용기를 카르복시산(94% 수율)으로 산화시켰다. 수득된 생성물을 EDCI(1.5 당량) 및 DMAP(0.1 당량)를 사용하여 ADTOH(1 당량)에 결합시켜 실시예 2(45% 수율)를 수득하였다.

[0385] 유사한 방식으로, 이데베논 카르복시산과 HTB(4-하이드록시티오벤조아미드) 및 중간체 RT02 둘 모두 사이의 결합 반응을 수행하였다. 실시예 3 및 실시예 4(반응식 3)는 (이데베논으로부터) 각각 45% 및 66%의 전체 수율로 수득되었다.



[0386]

[0387]

반응식 3. 실시예 3 및 실시예 4 합성 경로. 이데베논 카르복실산(1 당량)을 DCCI(N,N'-디시클로헥실카르보디이미드)(1.5 당량) 및 DMAP(4-디메틸아미노피리딘)(0.1 당량)을 사용하여 HTB 또는 RT02 (5-(4-하이드록시페닐)-3H-1,2-디티올-3-온)에 결합시켜 실시예 3(48% 수율) 및 실시예 4(70% 수율)을 생성하였다.

[0388]

실시예 1
(10-(4,5-디메톡시-2-메틸-3,6-디옥소시클로헥사-1,4-디엔-1-일)데실(4-(3-티옥소-3H-1,2-디티올-5일)페녹시)아세테이트). 실시예 1의 합성에서, 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피를 석유 에테르/아세트산에틸 1/1의 용매 혼합물을 사용하여 수행하여 RT154를 적색 오일(363mg, 60%, 0.60mmol)로서 수득하였다(cLogP=6.23). IR 스펙트럼 $\nu_{\text{최대}}/\text{cm}^{-1}$ = 2851 (m), 1760 (C=O) (m), 1607 (C=O) (s), 1523 (s), 1588 (w), 1487 (m), 1436 (m), 1412 (w), 1203 (w), 1184 (m), 1166 (m), 1024 (m), 945 (w), 835 (w), 743 (w). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) = 7.55 (2H, d, AA'BB'의 일부, J = 8 Hz, 아릴 CH), 7.31 (1H, s, 알켄 CH), 6.92 (2H, d, AA'BB'의 일부, J = 12 Hz, 아릴 CH), 4.63 (2H, s, OCCCH_3), 4.14 (2H, t, J = 8 Hz, CH_2O), 3.92 (6H, s, 2 x CH_3O), 2.37 (2H, t, J = 8 Hz, CH_2), 1.94 (3H, s, CH_3), 1.58 (2H, t, J = 8 Hz, CH_2), 1.27-1.19 (14H, m, 7 x CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) = 215.20 (C=S), 184.72 (C=O), 184.17 (C=O), 172.57 (COO), 168.19 (S-C=CH), 160.99 (아릴 CO), 144.30 (C=C), 143.03 (C=C), 138.70 (C=C), 134.94 (알켄 CH), 128.64 (아릴 CH), 125.15 (아릴 CC), 115.59 (아릴 CH), 65.80 (OCCCH_3), 65.23 (CH_2O), 61.17 (CH_3O), 29.81 (CH_2), 29.46 (CH_2), 29.40 (CH_2), 29.33 (CH_2), 29.14 (CH_2), 28.72 (CH_2), 28.50 (CH_2), 26.39 (CH_2), 25.77 (CH_2), 11.95 (CH_3).

[0389]

실시예 2 ((4-(3-티옥소-3H-1,2-디티올-5일)페녹시)10-(4,5-디메톡시-2-메틸-3,6-디옥소시클로헥사-1,4-디엔-1-일)데카노에이트). 실시예 2의 합성에서, 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피를 석유 에테르/아세트산에틸 2/1의 용매 혼합물을 사용하여 수행하여 생성물을 적색 오일(252mg, 45%, 0.45mmol)로서 수득하였다(cLogP=6.10). HRMS (ES)⁺ 질측치 m/z (상대 강도) 561.1445 (MH^+ ; 30), $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{O}_6\text{S}_3$ 561.1439, 226.9663 (MH -이데베논⁺; 100)을 필요로 한다. IR 스펙트럼 $\nu_{\text{최대}}/\text{cm}^{-1}$ = 1762 (C=O) (w), 1705 (C=O) (m), 1642 (s), 1605 (s), 1546 (w), 1436 (m), 1379 (w), 1263 (m), 1204 (m), 1172 (m), 1094 (w), 1025 (w), 836 (w). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) = 7.70 (2H, d, AA'BB'의 일부, J = 8 Hz, 아릴 CH), 7.42 (1H, s, 알켄 CH), 7.25 (2H, d, AA'BB'의 일부, J = 8 Hz, 아릴 CH), 4.01 (6H, s, 2 x CH_3O), 2.60 (2H, t, J = 8 Hz, CH_2), 2.47 (2H, t, J = 8 Hz, CH_2), 2.03 (3H, s, CH_3), 1.77 (2H, m, CH_2), 1.42-1.34 (12H, m, 6 x CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) = 215.51 (C=S), 184.72 (C=O), 184.18 (C=O), 171.78 (COO), 171.72 (S-C=CH), 153.71 (아릴 CO), 144.30 (C=C), 143.02 (C=C), 138.71 (C=C), 136.01 (알켄 CH), 129.10 (아릴 CC), 128.21 (아릴 CH), 122.96 (아릴 CH), 61.19 (CH_3O), 34.36 (CH_2), 29.79 (CH_2), 29.28 (CH_2), 29.19 (CH_2), 28.72 (CH_2), 26.40 (CH_2), 24.79 (CH_2), 11.95 (CH_3).

[0390]

실시예 3 ((4-카르바모티오일페녹시)10-(4,5-디메톡시-2-메틸-3,6-디옥소시클로헥사-1,4-디엔-1-일)데카노에이트

트). 실시예 3의 합성에서, 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피를 에테르/아세트산에틸 1/1의 용매 혼합물을 사용하여 수행하고, RTI64를 주황색 고정분(234mg, 48%, 0.48mmol)으로서 수득하였다(cLogP=5.59). HRMS (ES)⁺ 실측치 m/z (상대 강도) 488.2095 (MH⁺; 100), C₂₆H₃₄N₆O₆S 488.2107을 필요로 한다. ¹H-NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) = 7.90 (2H, d, AA'BB'의 일부, J = 8 Hz, 아릴 CH), 7.84 (1H, br s, NH), 7.55 (1H, br s, NH), 7.10 (2H, d, AA'BB'의 일부, J = 8 Hz, 아릴 CH), 3.98 (6H, s, 2 x CH₃O), 2.57 (2H, t, J = 8 Hz, CH₂), 2.44 (2H, t, J = 8 Hz, CH₂), 2.01 (3H, s, CH₃), 1.75 (2H, m, CH₂), 1.40-1.32 (12H, m, 6 x CH₂). ¹³C-NMR δ_C (100 MHz, CDCl₃) = 201.45 (C=S), 184.76 (C=O), 184.23 (C=O), 171.99 (COO), 153.58 (아릴 CO), 144.29 (C=C), 144.26 (C=C), 143.05 (C=C), 138.76 (C=C), 136.60 (아릴 CC), 128.53 (아릴 CH), 121.54 (아릴 CH), 61.18 (CH₃O), 34.36 (CH₂), 29.78 (CH₂), 29.24 (CH₂), 29.12 (CH₂), 28.97 (CH₂), 28.72 (CH₂), 26.40 (CH₂), 24.79 (CH₂), 11.95 (CH₃).

[0391]

실시예 4 ((4-(3-옥소-3H-1,2-디티올-5-일)페녹시)10-(4,5-디메톡시-2-메틸-3,6-디옥소시클로헥사-1,4-디엔-1-일)데카노에이트). 실시예 4의 합성에서, 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피를 석유 에테르/아세트산에틸 2/1의 용매 혼합물을 사용하여 수행하였다. 실시예 4를 주황색 고정분(381mg, 70%, 0.70mmol)으로서 수득하였다(cLogP=5.40). HRMS (ES)⁺ 실측치 m/z (상대 강도) 545.1663 (MH⁺; 20), C₂₈H₃₃O₇S₂ 545.1662, 210.9913 (MH-이 테베논⁺; 100)을 필요로 한다. IR 스펙트럼 ν_{최대}/cm⁻¹ = 3295 (m), 1760 (C=O) (w), 1734 (C=O) (w), 1706 (C=O) (w), 1641 (C=O) (s), 1604 (s), 1585 (s), 1457 (m), 1436 (m), 1373 (w), 1263 (m), 1126 (m), 1073 (m), 828 (w), 800 (w), 742 (w). ¹H-NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) = 7.58 (2H, d, AA'BB'의 일부, J = 8 Hz, 아릴 CH), 7.16 (2H, d, AA'BB'의 일부, J = 12 Hz, 아릴 CH), 6.75 (1H, s, 알켄 CH), 3.92 (6H, s, 2 x CH₃O), 2.52 (2H, t, J = 8 Hz, CH₂), 2.38 (2H, t, J = 8 Hz, CH₂), 1.94 (3H, s, CH₃), 1.69 (2H, m, CH₂), 1.33-1.25 (12H, m, 6 x CH₂). ¹³C-NMR δ_C (100 MHz, CDCl₃) = 194.02 (S-C=O), 184.73 (C=O), 184.19 (C=O), 171.80 (COO), 169.25 (S-C=CH), 153.41 (아릴 CO), 144.30 (C=C), 143.03 (C=C), 138.72 (C=C), 130.03 (아릴 CC), 127.82 (아릴 CH), 122.76 (아릴 CH), 118.03 (1H, s, 알켄 CH), 61.18 (CH₃O), 34.35 (CH₂), 29.80 (CH₂), 29.29 (CH₂), 29.19 (CH₂), 29.04 (CH₂), 28.72 (CH₂), 26.40 (CH₂), 24.80 (CH₂), 11.95 (CH₃).

[0392]

실시예 5, 실시예 6, 및 실시예 7의 합성을 위한 일반 절차. 이들 합성은 보고된 문헌 프로토콜([Gero 등 2016])을 수정하여 수행하였다. 10-(3-메틸-1,4-디옥소-1,4-디히드로나프탈렌-2-일)데칸산(292mg; 0.853mmol)을 디클로로메탄(8mL)에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 교반하고, ADTOH(193mg; 0.853mmol) 또는 HTB(131mg; 0.853mmol) 또는 5-(4-하이드록시페닐)-3H-1,2-디티올-3-온(179mg; 0.853mmol)을 첨가하였다. (실시예 5 및 실시예 7의 경우) 4-디메틸아미노피리딘(10mg; 0.085mmol) 및 N,N'-디시클로헥실카르보다이미드(264mg; 1.28mmol) 또는 (실시예 6의 경우) 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 하이드로염산염(164mg; 0.853mmol)를 초기 용액에 첨가하고, 이를 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용액을 여과하여 형성된 침전물을 제거하고, 용매를 진공에서 증발시켰다(실시예 5 및 실시예 7의 경우). 대안적으로, (실시예 6의 경우) 반응 혼합물을 탈이온수(6×15mL)로 세척하고, 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 미정제 생성물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 컬럼 상에 로딩하였다.

[0393]

10-(3-메틸-1,4-디옥소-1,4-디히드로나프탈렌-2-일)데칸산(2-메틸-1,4-나프토크논산 유도체)의 합성. 산 유도체 합성은 보고된 문헌 프로토콜([Salmon-Chemin 등 2001])을 약간 수정하여 수행되었다. 50mL의 탈기된 30% 수성 아세트니트릴 중 2-메틸-1,4-나프토크논(300mg; 1.74mmol) 및 운데칸디오익산(1.129g; 5.22mmol)을 함유하는 교반 용액에 질산은(88mg; 0.522mmol)을 첨가하였다. 12mL의 탈기된 30% 수성 아세트니트릴 중 과옥소디설페이트암모늄(516mg; 2.26mmol)의 용액을 15분에 걸쳐 교반된 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 질소 분위기 하에 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 실온으로 냉각시킨 후, 잔류물을 디클로로메탄(3×50 mL)으로 추출하고, 유기상을 합하고 탈이온수(3×50mL)로 세척하였다. 유기 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 컬럼 상에 로딩하고, 이를 3/1 석유 에테르 (bp 40~60℃)/아세트산에틸의 초기 용매 혼합물로 용리시키고, 이어서 2/1 석유 에테르(bp 40~60℃)/아세트산에틸 용매 혼합물로 용리시켜 표제 생성물을 황색 고정분(292mg; 49%; 0.853mmol)으로서 수득하였다. 10-(3-메

틸-1,4-디옥소-1,4-디하이드로나프탈렌-2-일)데칸산 $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) = 8.01-7.99 (2H, m, 아릴 CH), 7.63-7.60 (2H, m, 아릴 CH), 2.55 (2H, t, J = 8.0 Hz, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 2.27 (2H, t, J = 8.0 Hz, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 2.12 (3H, s, CH_3), 1.58-1.53 (2H, m, CH_2), 1.40-1.23 (12H, m, 6 x CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) = 185.42 (C=O), 184.75 (C=O), 179.86 (COOH), 147.55 (아릴 CC), 143.12 (아릴 CC), 133.33 (아릴 CH), 133.30 (아릴 CH), 132.20 (아릴 CC), 126.28 (아릴 CH), 126.18 (아릴 CH), 34.00 (CH_2), 29.94 (CH_2), 29.33 (CH_2), 29.29 (CH_2), 29.18 (CH_2), 29.01 (CH_2), 28.73 (CH_2), 27.10 (CH_2), 24.64 (CH_2), 12.66 (CH_2).

[0394]

실시예 5 (4-(3-티옥소-3H-1,2-디티올-5일)페녹시)10-(1,4-디히드로나프탈렌-2-일)데카노에이트. 실시예 5의 합성에서, 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피를 석유 에테르(bp 40~60°C)/아세트산에틸 3/1의 용매 혼합물을 사용하여 수행하고, RTK-46을 황색 왁스 고형분(179mg; 38%; 0.324mmol)으로서 수득하였다(cLogP=7.23). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) = 8.02-7.99 (2H, m, 아릴 CH), 7.63-7.60 (4H, m, 아릴 CH), 7.33 (1H, s, 알켄 CH), 7.16 (2H, d, AA'BB'의 일부, J = 8.0 Hz, 아릴 CH), 2.58-2.50 (4H, m, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ 및 $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 2.12 (3H, s, CH_3), 1.69-1.67 (2H, m, CH_2), 1.40-1.27 (12H, m, 6 x CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) = 215.52 (C=S), 185.40 (C=O), 184.77 (C=O), 171.76 (COO), 171.71 (아릴 CC), 153.71 (아릴 CC), 147.51 (아릴 CC), 143.14 (아릴 CC), 136.00 (알켄 CH), 133.36 (아릴 CH), 133.34 (아릴 CH), 132.20 (아릴 CC), 132.17 (아릴 CC), 129.09 (아릴 CC), 128.20 (아릴 CH), 126.28 (아릴 CH), 126.21 (아릴 CH), 122.95 (아릴 CH), 34.36 (CH_2), 29.95 (CH_2), 29.33 (CH_2), 29.30 (CH_2), 29.18 (CH_2), 29.02 (CH_2), 28.74 (CH_2), 27.10 (CH_2), 24.79 (CH_2), 12.68 (CH_3).

[0395]

실시예 6 (4-카바모티오일페녹시)10-(1,4-디히드로나프탈렌-2-일)데카노에이트. 실시예 6의 합성에서, 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피를 석유 에테르(bp 40~60°C)/아세트산에틸 2/1의 용매 혼합물로 시작한 다음 석유 에테르(bp 40~60°C)/아세트산에틸 1/1의 용매 혼합물로 수행하여, 실시예 6을 황색 고형분(98mg; 24%; 0.205mmol)으로서 수득하였다(cLogP=6.35). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) = 8.00-7.96 (2H, m, 아릴 CH), 7.81 (2H, d, AA'BB'의 일부, J = 8.0 Hz, 아릴 CH), 7.75 (1H, br s, NH), 7.61-7.60 (2H, m, 아릴 CH), 7.41 (1H, br s, NH), 7.02 (2H, d, AA'BB'의 일부, J = 8.0 Hz, 아릴 CH), 2.56-2.47 (4H, m, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ 및 $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 2.10 (3H, s, CH_3), 1.69-1.65 (2H, m, CH_2), 1.40-1.26 (12H, m, 6 x CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) = 201.49 (C=S), 184.76 (C=O), 184.78 (C=O), 171.98 (COO), 171.26 (아릴 CC), 153.59 (아릴 CC), 147.53 (아릴 CC), 143.15 아릴 (CC), 136.61 (아릴 CC), 133.67 (아릴 CH), 133.38 (아릴 CC), 128.49 (아릴 CH), 126.27 (아릴 CH), 126.19 (아릴 CH) 121.56 (아릴 CH), 34.36 (CH_2), 29.93 (CH_2), 29.31 (CH_2), 29.28 (CH_2), 29.15 (CH_2), 29.01 (CH_2), 28.74 (CH_2), 27.09 (CH_2), 24.79 (CH_2), 12.67 (CH_3).

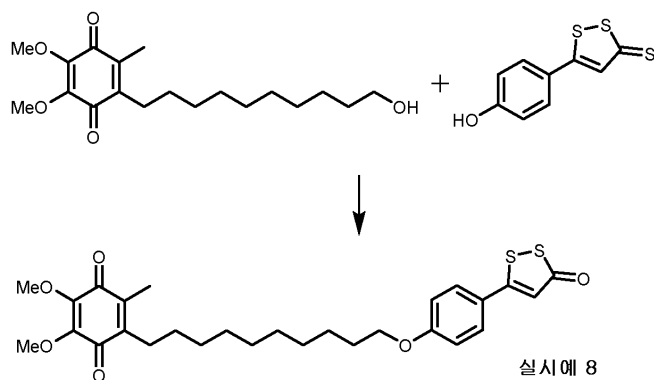
[0396]

실시예 7 (4-(3-옥소-3H-1,2-디티올-5일)페녹시)10-(1,4-디히드로나프탈렌-2-일)데카노에이트. 실시예 7의 합성에서, 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피를 석유 에테르(bp 40~60°C)/아세트산에틸 4/1의 용매 혼합물을 사용하여 수행하고, RTK-48을 황색 고형분(128mg; 28%; 0.239mmol)으로서 수득하였다(cLogP=6.75). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) = 8.00-7.99 (2H, m, 아릴 CH), 7.63-7.56 (4H, m, 아릴 CH), 7.15 (2H, d, AA'BB'의 일부, J = 8.0 Hz, 아릴 CH), 6.74 (1H, s, 알켄 CH), 2.56-2.50 (4H, m, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ 및 $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 2.12 (3H, s, CH_3), 1.69-1.57 (2H, m, CH_2), 1.34-1.27 (12H, m, 6 x CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) = 193.99 (S-C=O), 185.39 (C=O), 184.76 (C=O), 171.79 (COO), 169.23 (아릴 CC), 153.41 (아릴 CC), 147.51 (아릴 CC), 143.13 (아릴 CC), 133.36 (아릴 CH), 133.33 (아릴 CH), 132.20 (아릴 CC), 132.16 (아릴 CC), 130.02 (아릴 CC), 127.81 (아릴 CH), 126.27 (아릴 CH), 126.20 (아릴 CH), 122.76 (아릴 CH), 118.02 (알켄 CH), 34.36 (CH_2), 29.95 (CH_2), 29.33 (CH_2), 29.30 (CH_2), 29.18 (CH_2), 29.02 (CH_2), 28.74 (CH_2), 27.10 (CH_2), 24.80 (CH_2), 12.68 (CH_3).

[0397]

2,3-디메톡시-5-메틸-6-{10-[4-(3-설파닐리덴-3H-1,2-디티올-5일)페녹시]테실}시클로헥사-2,5-디엔-1,4-디온의

합성(실시예 8).



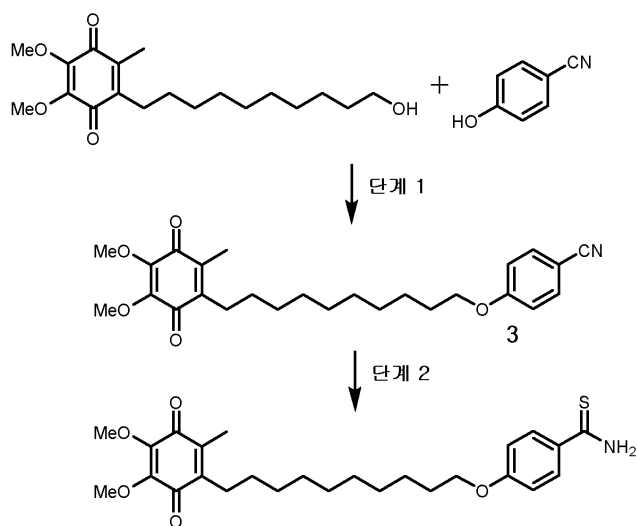
[0398]

[0399]

2-(10-하이드록시데실)-5,6-디메톡시-3-메틸-1,4-벤조퀴논(1.00g, 0.00295mol), 및 TPP(트리페닐 인산 염)(0.775g, 0.00295mol)를 질소 하에 건조 THF(12mℓ)에 용해시켰다. DEAD(디에틸 아조디카르복실레이트)(톨루엔 중 2.2M)(2.20mol/L, 1.34mℓ, 0.00295mol)를 적가하고(약간의 발열이 관찰됨), 실온에서 5분 동안 교반하였다. 5-(4-하이드록시페닐)디티올-3-티온(0.669g, 0.00295mol)을 첨가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, DCM으로 용리하였다. 대부분의 불순물을 제거하였다. 헥산 중 0~30% EtOAc에 채움집시켜 실시예 8의 생성물을 18% 수율로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 4.02 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 1.2 Hz, 6H), 2.49 - 2.39 (m, 2H), 2.01 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.81 (dt, J = 14.6, 6.7 Hz, 2H), 1.46 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 1.42 - 1.24 (m, 13H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 215.12 (C), 184.71 (C), 184.17(C), 173.17(C), 162.61 (C), 144.34 (C), 144.32 (C), 143.05 (C), 138.69 (C), 134.55 (CH), 128.58 (CH), 123.94 (C), 115.47 (CH), 68.48 (CH_2), 61.15 (CH), 29.81 (CH_2), 29.48 (CH_2), 29.40 (CH_2), 29.33 (CH_2), 29.29 (CH_2), 29.04 (CH_2), 28.72 (CH_2), 26.40 (CH_2), 25.94 (CH_2), 11.91 (CH_3). LCMS 80.5%, @ 225nm (+/- 50), MH^+ 547.0

[0400]

실시예 9의 합성



[0401]

[0402]

단계 1: 4-{[10-(4,5-디메톡시-2-메틸-3,6-디옥소시클로헥사-1,4-디엔-1-일)데실]옥시}벤조니트릴. 이테베논 (1g, 2.9mol) 및 4-하이드록시벤조니트릴(352mg, 2.9mol, 1 당량)의 합성을 THF(20mℓ)에 용해시켰다. 용해 후, TPP(852mg, 3.3mmol, 1.1 당량)를 첨가하고, 이어서 DEAD(톨루엔 중 2.2mol 줄, 1.48mℓ, 0.00325mol, 1.1 당량)를 적가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 용액을 농축시킨 후, 아세트산에틸:헥산 시스템으로 정제하여 생성물을 적색 점성 오일로서 수득하고, 이를 그대로 고형화시켜 중간체 생성물 3을 주황색 고형분(0.831g,

64% 수율)로서 수득하였다. Rf=0.22(20% 아세트산에틸:헥산). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 - 7.51 (m, 2H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 3.99 (d, J = 1.2 Hz, 9H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 2.009 (s, 3H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.42 - 1.23 (m, 14H). LCMS 75% @ 225nm (+/-50), MH⁺ 440, 441.

[0403]

단계 2: 4-([10-(4,5-디메톡시-2-메틸-3,6-디옥소시클로헥사-1,4-디엔-1-일)데실]옥시)벤젠-1-카르보티오아미드의 합성(화합물 9). 염화마그네슘 6수화물(189mg, 1.8mmol, 1당량) 및 황화수소나트륨(173mg, 1.8mmol, 2당량)을 THF(5ml)에서 교반하고, 중간체 3(408mg, 0.93mmol, 5ml THF 중 1 당량)을 첨가하였다. 이를 30℃로 가열하고, TLC가 완전한 반응을 나타낸 1시간 후, 반응물을 오일로 농축시켰다. 그런 다음, 유기상을 DCM에 용해시키고, 실리카 플러그를 통해 용리시키고, 관련 스팟을 농축시켰다. 그런 다음, 이를 0 내지 25% 아세트산에틸:헥산을 사용하여 Biotage 시스템으로 용리시켜 농축시킨 후 생성물을 주황색 고형분(실시예 9, 235mg, 53% 수율)으로서 수득하였다. Rf= 0.75(10% 아세트산에틸: DCM), 0.13(20% 아세트산에틸:헥산). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 - 7.48 (m, 2H), 7.02 - 6.85 (m, 2H), 5.28 (d, J = 22.5 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.89 (d, J= 1.1 Hz, 6H), 2.64 - 2.49 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.79 (dt, J= 14.6, 6.6 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 53.7 Hz, 14H). ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 162.49 (C), 140.03 (C), 129.83 (C), 136.64 (C), 136.62 (C), 133.96 (CH), 123.21 (C), 119.33 (C), 117.63 (C), 115.20 (CH), 103.64 (C), 68.45 (CH₂), 60.79 (CH₃), 60.73 (CH₃), 29.88 (CH₂), 29.51 (CH₂), 29.48(CH₂), 29.29 (CH₂), 28.97 (CH₂), 26.34 (CH₂), 25.91 (CH₂), 11.15 (CH₃). LCMS 95% @ 225nm (+/-50), MH⁻ 472.

[0404]

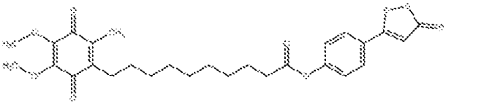
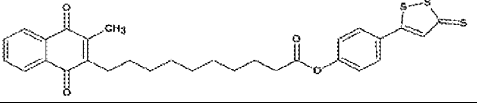
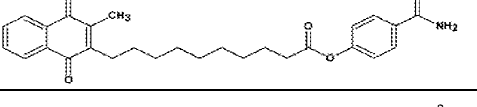
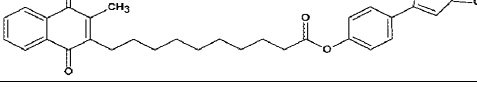
실시예 화합물 10~17는 화합물 1~9에 대해 전술한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[0405]

실시예 화합물 1~15의 구조가 후술된다.

표 3

[0406]

실시예	구조	명칭
1		10-(4,5-디메톡시-2-메틸-3,6-디옥소시클로헥사-1,4-디엔-1-일)데실 2-[4-(3-페닐피리덴-3H-1,2-디티올-5-일)페녹시]아세테이트
2		4-(3-페닐피리덴-3H-1,2-디티올-5-일)페닐 10-(4,5-디메톡시-2-메틸-3,6-디옥소시클로헥사-1,4-디엔-1-일)데카노에이트
3		4-(3-옥소-3H-1,2-디티올-5-일)페닐 10-(4,5-디메톡시-2-메틸-3,6-디옥소시클로헥사-1,4-디엔-1-일)데카노에이트
4		4-카르바모티오일페닐 10-(4,5-디메톡시-2-메틸-3,6-디옥소시클로헥사-1,4-디엔-1-일)데카노에이트
5		4-(3-페닐피리덴-3H-1,2-디티올-5-yl)페닐 10-(3-메틸-1,4-디옥소-1,4-디히드로나프탈렌-2-일)데카노에이트
6		4-카르바모티오일페닐 10-(3-메틸-1,4-디옥소-1,4-디히드로나프탈렌-2-일)데카노에이트
7		4-(3-옥소-3H-1,2-디티올-5-일)페닐 10-(3-메틸-1,4-디옥소-1,4-디히드로나프탈렌-2-일)데카노에이트

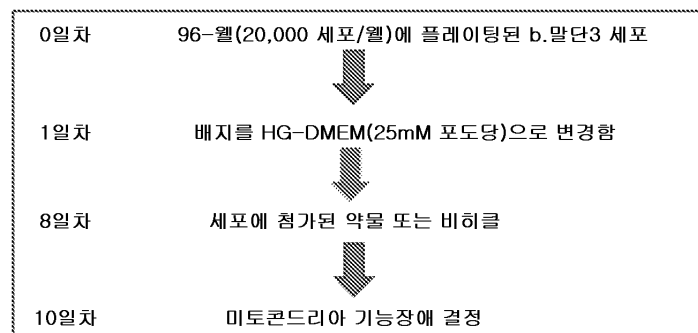
새 유지시키고, 다음 날 아침, 이들을 액체 질소 탱크로 옮겼다. 필요한 경우, 냉동 세포를 수조에서 37℃에서 1~2분 동안 가온하여 해동하고, 이어서 12ml의 보충된 DMEM이 담긴 사전 인큐베이션된(5분) T75 플라스크 내로 부드럽게 옮겼다. 세포가 플라스크 표면에 부착될 수 있도록, 이들을 밤새 인큐베이션한 다음, 오래된 세포 배지를 제거하고 신선한 DMEM을 플라스크에 첨가하였다.

[0411] 고혈당증(HQ-유도 미토콘드리아 기능장애

[0412] 생체 내 혈관 내피가 산화 스트레스의 일차 표적인 것으로 밝혀졌기 때문에 b.말단3 세포주를 산화 스트레스의 모델로서 사용하였다. 또한, 고혈압 및 당뇨병과 같은 심혈관 질환에서 내피 기능 상실 및 세포 사멸이 관찰되었다[Poredos 등, 2021]. 또한, 당뇨병성 미세혈관 합병증(즉, 신경병증, 신병증, 망막병증)은 주로 과도한 포도당 농도에 대한 조직의 연장된 노출에 의해 야기되며, 이는 미토콘드리아 ROS 생성의 증가, 미토콘드리아 막 전위의 변화, 및 ATP 합성의 손실을 초래한다[Vincent 등 2002; Kiritoshi 등, 2003; Manea 등 2004].

[0413] b.말단3 세포에서 고혈당증을 유도하기 위해 문헌 보고 프로토콜(Lorenzi 등 1985; Qu 등 2014)를 따랐다. 트립신화 후, 보충된 DMEM(플라스크 당 약 2ml)으로 세포를 희석하고, 결과적으로 3개 또는 4개의 상이한 플라스크로부터의 세포를 15ml 멸균 원뿔형 원심분리 튜브로 옮기고 5분 동안 원심분리하여 배지로부터 세포를 분리하였다. 그 후, 상청액 배지를 제거하고, 세포를 부드럽게 재현탁하고, 약 4ml의 신선한 보충된 DMEM과 혼합하였다. 20 μ l의 용액을 40 μ l의 트리판 블루에 첨가하고 10 μ l의 최종 용액을 세포 계수 슬라이드 이중 챔버 상에 로딩하였다. 트리판 블루는 살아있는 세포와 죽은 세포를 구별할 수 있도록 한다. 실제로, 죽은 세포에 의해서는 흡수되는 반면 살아있는 세포에서는 불투과성이다. 자동화된 세포 계수기를 사용하여 ml당 세포 수를 측정하였다. 일반적으로, 관찰값은 약 10⁻⁶ 세포/ml이었고, 결과적으로 세포 용액을 희석하여 96-웰 플레이트를 충전하는데 필요한 최소 부피에서 20,000 세포/웰의 농도를 수득하였다(200 μ l/웰, 하나의 플레이트에 대해 약 13ml, 이는 2개의 외부 컬럼 및 열(row)이 증발하기 쉽기 때문에 이들 웰 내의 세포 배지가 외부 세포 함유 웰이 증발하는 것을 방지하기 때문에 무세포 배지와 로딩되기 때문임). 세포를 가습된 인큐베이터에서 밤새 배양하여 이들이 플레이트 표면에 부착될 수 있게 하였다. 그 후, 배지를 제거하고(플레이트의 일부를 양성 대조군으로서 정상 포도당 DMEM으로 유지시킴), 보충된 고포도당 DMEM을 첨가하였다. 세포를 8일 동안 배양하였는데 이는 이전 연구에서 과도한 산화제 생성 및 미토콘드리아 막 과분극과 같은 광범위한 미토콘드리아 기능장애를 유도하는데 필요한 최소 시간인 것으로 판단되었기 때문이다(Lorenzi 등 1985; Qu 등 2014).

[0414] 8일차에, H₂S 공여자의 용액 또는 대조군 화합물 또는 PBS 비히클 용액(칼슘 및 마그네슘 염 및 10% DMSO 포함)의 10 μ l/웰(1/20 희석 인자)을 세포에 투여하였다. 세포의 DMSO의 최종 농도는 0.5%였다: 더 높은 DMSO 투여량은 세포에 대해 독성이 있을 수 있다. 화합물의 존재 하에 세포를 추가로 2일 동안 인큐베이션하고 10일 동안 고혈당증에 노출시킨 후에 미토콘드리아 산화제 및 미토콘드리아 막 과분극의 양을 결정하였다. 해당 절차에서 주목할 만한 것은 신규 화합물의 세포 보호 활성을 평가하기 위해 세포에서 미토콘드리아 기능장애가 이미 발생한 후에만 약물을 첨가하였다. 기술된 프로토콜은 아래 반응식에 요약되어 있다:



[0415]

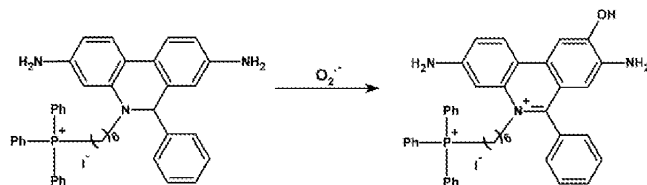
[0416] 0일차에, 세포(20,000 세포/ml)를 96-웰 플레이트에 플레이트링하였다. 세포를 37℃에서 밤새 배양하였다. 1일차에, 보충된 DMEM을 제거하고 고-포도당 보충된 DMEM을 첨가하였다. 8일차에, H₂S 공여자 화합물(실시예 1~7), 대조군 화합물 또는 대안적으로 비히클 용액을 세포에 첨가하였다. 10일차에, 미토콘드리아 기능장애를 결정하였다(Lorenzi 등 1985; Qu 등 2014).

[0417] 미토콘드리아 초산화물 생성

[0418] 미토콘드리아 초산화물 생성의 결정은 문헌(Mukhopadhyay, 2007)에 기술된 바와 같이 MitoSox Red로

수행되었다. Mitosox Red는 양의 탈국소화된 전하 및 극성으로 인하여 미토콘드리아에 의해 선택적으로 그리고 신속하게 흡수된다. 염료는 고 적색 형광을 나타내는 초산화물에 의해 소기관 내부에서 쉽게 산화될 수 있다. 염료는 초산화물에 대해 선택적이며, 질소 산화 종에 의해 산화되지 않는다[300].

[0419] 초산화물에 의한 Mitosox Red의 산화 반응. Mitosox Red의 산화된 형태는 DNA에 결합하여 형광을 생성한다 (Mukhopadhyay, 2007):



[0420]

[0421] Mitosox Red 프로토콜은 다음과 같이 실행되었다: 고혈당증에 10일간 노출되고 시험 화합물에 2일간 노출된 후, 배지를 제거하고 내피 세포를 100 μ l/웰의 PBS(칼슘 및 마그네슘 염 포함)로 2회 세척하였다. 이들을 50 μ l/웰의 5 μ M Mitosox Red 용액(DMSO 중 5mM 스톱 용액으로부터 유래된 5 μ l, 5ml의 칼슘/마그네슘 함유 PBS에 첨가됨)과 함께 37 $^{\circ}$ C에서 25분 동안 인큐베이션하였다. 그 후, 세포를 100 μ l/웰의 PBS(칼슘/마그네슘 염 포함)로 3회 세척하고, 100 μ l/웰의 판독 배지(칼슘/마그네슘이 보충된 PBS, 10%의 FBS 포함)를 로딩하였다. 그 후, Mitosox Red(Ex/Em: 510/580nm)의 산화가 ROX 필터(Ex/Em: 575/610nm)를 사용하여 Pherastar 마이크로플레이트 판독기 상에서 37 $^{\circ}$ C에서 60분 동안 동역학적으로 기록되었다. 미토콘드리아 ROS 생성은 형광 프로브 산화의 $V_{최대}$ 값으로 서 결정된다.

[0422] 결과

[0423] 표 4는 비교예 AP39 및 실시예 1~4에 대한 이러한 미토콘드리아 기능장애 스크리닝의 결과를 나타낸다.

표 4

생물학적으로 관련된 H_2S 공여자 특성.

화합물명	IC ₅₀ (미토콘드리아 전위 복원)(nM)	IC ₂₅ (미토콘드리아 ROS 수준 복원)(nM)	TC ₅₀ (μ M)	cLogP*	H-결합 공여자/H-결합 수용체
AP39	4	10	8	9.48	0 2
실시예 1	0.4	6.5	147	6.23	0 7
실시예 2	6	10	130	6.10	0 6
실시예 3	5	10	76	5.40	0 7
실시예 4	1	5	100	5.59	2 7

[0425] 표 4는 본 발명의 화합물이 강력하며 때로는 AP39보다 강력하고 덜 독성인 이점을 갖는다는 것을 보여준다. 이들은 증가된 수성 용해도의 예측자인 더 낮은 clogP를 가지며, 이들이 의약으로 더욱 쉽게 제형화될 수 있도록 한다. 대조적으로, AP39는 본 발명의 화합물보다 제형화를 훨씬 더 어렵게 하는 높은 흡습성을 겪는다.

[0426] 웜(worm) 스크리닝

[0427] 계통 및 배양 조건

[0428] 달리 언급되지 않는 한 C. 엘레간스(C. elegans) 균주를 선충 성장 배지(NGM) 한천 및 대장균 OP50의 잔디를 함유하는 페트리 접시 상에서 20 $^{\circ}$ C에서 배양하였다. 연구를 위한 동물을 중력 동기화에 의해 L1 단계로부터 바람직한 성인기일까지 연령 동기화시키고 성장시켰다. 본 연구에 사용된 C. 엘레간스 균주는 Caenorhabditis Genetics Center에 의해 제공된 브리스톨 균주 N2(WT)였다.

[0429] 미토콘드리아 및 세포 사멸 이미징

[0430] 미토콘드리아 네트워크를 조사하기 위해 치료 유무와 상관없이 미토콘드리아 이미징을 1일차 성인에서 사용하였다. 기술된 바와 같이 시험 화합물 상에서 워를 배양하였다. 커버슬립이 적용된 현미경 슬라이드 상에서 약 20 일의 1명의 성인을 20 μ l의 M9 완충액에 옮겼다. Nikon Eclipse 50i 현미경을 사용하여 40 $\times$ 배율로 워를 촬영하였다. 사용된 프로토콜은 Oh 및 Kim에 의해 기술된 바와 같았다. 간략하게 성체기 4일차 및 8일차에 동물을 평가하였으며, 여기서 죽은 근육 세포의 수는 구별되는 원형 핵 GFP 신호를 상실한 근육 세포의 수를 정량화하여 결정하였다. 커버슬립이 적용된 현미경 슬라이드 상에서 약 30마리의 동물을 20 μ l의 M9 완충액에 옮겼다. Nikon Eclipse 50i 현미경을 사용하여 10 $\times$ 배율로 워를 촬영하였다.

[0431] 결과

[0432] 도 1 내지 도 3은 시험 화합물의 워 스크리닝으로부터 수득된 결과를 보여준다.

[0433] 도 1은 C. 엘레간스에서 노화에 의해 야기된 미토콘드리아 네트워크의 단편화를 도시한다: 단편화는 실시예 2에 의해 억제되지만, 분자의 구성 부분인 이데베논 및 ADTOH에 의해 억제되지 않는다.

[0434] 도 2는 C. 엘레간스에서 노화에 의해 야기된 망화된 미토콘드리아의 감소를 도시한다. 이러한 네트워크는 실시예 2에 의해 보존되고, 분자의 구성 부분인 이데베논 및 ADTOH에 의해 보존되지 않는다.

[0435] 도 3은 실시예 2에 의해 억제될 수 있지만 그의 구성 부분인 이데베논 및 ADTOH에 의해서는 억제될 수 없는 노화 중인 C. 엘레간스에서 미토콘드리아 네트워크에 야기된 손상을 도시한다.

[0436] 이들 결과는 C. 엘레간스 모델에서 미토콘드리아 노화에 대한 본 발명의 화합물의 치료 효과를 명확하게 보여준다. 따라서, 화합물은 미토콘드리아 건강을 유지하는 것이 치료적인 적응증에서 유용성을 발견할 수 있다. 특히, C. 엘레간스 근육 노화는 인간 근감소증에 대해 잘 검증된 동물 모델이다([Christian 및 Benian, 2020]에서 검토됨).

[0437] 노화 일차 인간 폐 섬유아세포에서의 세포 생물 에너지 개선

[0438] 건강한 자원자로부터 인간 일차 폐 섬유아세포를 분리하고, 10% 소태아 혈청 및 1% 펜/스트랩 및 2nM L-글루타민이 보충된 DMEM에서 37 $^{\circ}$ C 및 5% CO₂에서 배양하였다. 노화를 유도하기 위해, 세포를 250 μ l의 세포 배양 배지 중 웰 당 50,000개의 세포 밀도로 Seahorse V7 플레이트 상에 시딩하고, 100nM H₂O₂를 함유하는 신선한 세포 배양 배지로 5일 동안 매일 처리한 다음 세포를 정상 배지와 함께 추가로 9일 동안 배양하였다. 노화 마커, 노화-연관- β -갈락토시다아제(SA- β gal; Cell Signalling kit #9860)에 대한 현미경 및 염색에 의해 노화를 확인하였다. 그런 다음, 세포를 화합물(0 내지 300nM)로 24시간 동안 추가로 처리하였고(대조군은 화합물이 없는 *SIP 세포임), 이 시간 후, 세포 생물 에너지는 후술하는 바와 같이 수행된 Seahorse XFe24 세포의 유량 분석기를 사용하여 결정하였다. *SIP - 노화-유도 표현형

[0439] 세포 대사 평가(Seahorse) - 폐 섬유아세포

[0440] 미토콘드리아 스트레스 및 당분해 스트레스 시험(Agilent, UK)의 경우, Seahorse XFe24 센서 카트리지를 Seahorse XF 교정액으로 수화하고, 비-CO₂ 인큐베이터에서 밤새 37 $^{\circ}$ C로 유지하였다. 세포 노화를 확인한 후, 배지를 시험 실시예 화합물(*0 내지 300nM)이 보충된 저 완충 Seahorse XF 배지로 교체하고, 세포를 비-CO₂ 인큐베이터에서 1시간 동안 37 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 플레이트를 Seahorse XFe24 분석기 상에 로딩하고, 3 사이클 동안 기저 산소 소모 속도(OCR)를 측정하였다. 기저 측정 후, 세포를 다음 매 3 사이클마다 주입하였다: 올리고마이신(최종 농도 1 μ M), FCCP(최종 농도 1 μ M), 및 로테논/항마이신 A(1:1 비율, 최종 농도 0.5 μ M). 3분 혼합, 2분 대기, 3분 측정 사이클로 8분마다 측정을 수행하였다. 세포의 산성화 속도(ECAR) 및 산소 소모 속도(OCR)를 3회의 베이스라인 사이클 동안 측정하고 주사 전략을 개시하였다. 모든 검정이 완료된 후, 배지를 제거하고, 세포를 수산화나트륨(웰 당 100 μ l의 50mM NaOH)으로 용해시켰다. 단백질 농도를 Bradford 방법을 사용하여 정량화하였다. OCR 및 ECAR 관독치를 각 웰의 총 단백질 농도로 정규화하였다.

[0441] 도 4는 시험 화합물 실시예 17에 대한 결과를 도시한다. 대조군과 비교하여 시험 화합물에 의해 제공된 OCR의 손실 감소는 이들 노화 세포에서 미토콘드리아의 기능장애가 실시예 17에 의해 역전됨을 보여준다. 이는 본 발명의 화합물이 노화 세포, 특히 노화 기도 근육 세포에 이점을 제공할 수 있고, 따라서 COPD의 치료에 이점을

제공할 수 있음을 입증한다.

[0442] C2C12 세포 배양 및 분화:

[0443] 세포 배양

[0444] 표 5 및 표 6 각각의 C2C12 근아세포 배지 요건 및 씨딩 밀도. 세포를 성장 배지의 배양물에서 하위-수축체(60~70%)로 유지시켰다. 분화를 위해, 세포를 표 6의 씨딩 밀도 및 부피에 따라 플레이트 배지에 플레이트하고, 37°C, 5% CO₂에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. 48시간(100% 융합) 후, 배지를 분화 배지로 교체하였다. 배지를 연속 6일 동안 매일 교체하였다. 혈청 결핍 아미노산 불량 배지에서 밤새 처리를 수행하였다(표 5). 모든 실험은 혈청-결핍 배지에서 수행하였다.

표 5

[0445] C2C12 근아세포 배양 및 분화를 위한 배지 조성물

배지	구성 요소
성장 배지	10% FBS, 4%(v/v) L-글루타민, 2% 페니실린/스트렙토마이신(펜/스트렙)이 보충된 고 포도당(25mM) DMEM
도금 배지	5.5mM 포도당, 10% FBS 및 2% 펜/스트렙이 보충된 4% L-글루타민이 포함된 포도당-무함유 DMEM
분화 배지	5.5mM 포도당, 2% 말 혈청 및 2% 펜/스트렙이 보충된 4% L-글루타민이 포함된 포도당-무함유 DMEM
아미노산-결핍 배지(EBSS)	중탄산나트륨(2.2g/L) 및 0.34mM AA 용액이 보충된 얼 밸런스 염 용액 1×.
Seahorse XF 배지 - 미토콘드리아 스트레스 시험	5.5mM 포도당, 2.5mM 피루브산나트륨, 2mM L-글루타민, pH 7.4를 갖는 XF DMEM

표 6

[0446] C2C12 근아세포 배양을 위한 씨딩 밀도 및 부피

배양 플랫폼	웰/접시 당 밀도	플레이트링 부피	분화 부피(μl)	실험 부피(μl)
T75 플라스크	1×10 ⁶	10ml	-	-
60mm 접시	2×10 ⁵	5ml	3ml	1.5ml
F-바닥 96 웰 플레이트	5×10 ³	200μl	200μl	50~200μl
Seahorse XFe96 마이크로 플레이트	3×10 ³	200μl	200μl	180μl

[0447] 세포 대사 평가(Seahorse) - 첫과 C2C12 골격근 근관

[0448] 미토콘드리아 스트레스 시험(Agilent, UK)의 경우, C2C12 근아세포를 전술한 바와 같이 3×10³ 세포/웰에서 Seahorse XFe96 마이크로플레이트에서 분화시켰다. Seahorse XFe96 센서 카트리지를 Seahorse XF 교정제 용액으로 수화시키고 비-CO₂ 인큐베이터에서 37°C에서 밤새 유지시켰다. 7일차에, 배지를 시험 실시예 화합물(*0 내지 300nM)이 보충된 저 완충 Seahorse XF 배지(표 6)로 교체하고, 세포를 비-CO₂ 인큐베이터에서 1시간 동안 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 플레이트를 Seahorse XFe96 분석기 상에 로딩하고, 4 사이클 동안 기저 산소 소모 속도(OCR)를 측정하였다. 기저 측정 후, 세포를 다음 매 4 사이클마다 주입하였다: 올리고마이신(최종 농도 2 μM), FCCP(최종 농도 1 μM), 및 로테논/항마이신 A(1:1 비율, 최종 농도 1 μM). 3분 혼합, 3분 측정 사이클로 6분마다 측정을 수행하였다. 세포의 산성화 속도(ECAR)를 4회의 베이스라인 사이클 동안 측정하고 주사 전략을 개시하였다. 모든 검정이 완료된 후, 배지를 제거하고, 세포를 수산화나트륨(웰 당 100μl의 50mM NaOH)으로 용해시켰다. 단백질 농도를 Bradford 방법을 사용하여 정량화하였다. OCR 및 ECAR 판독치를 각 웰의 총 단백질 농도로 정규화하였다.

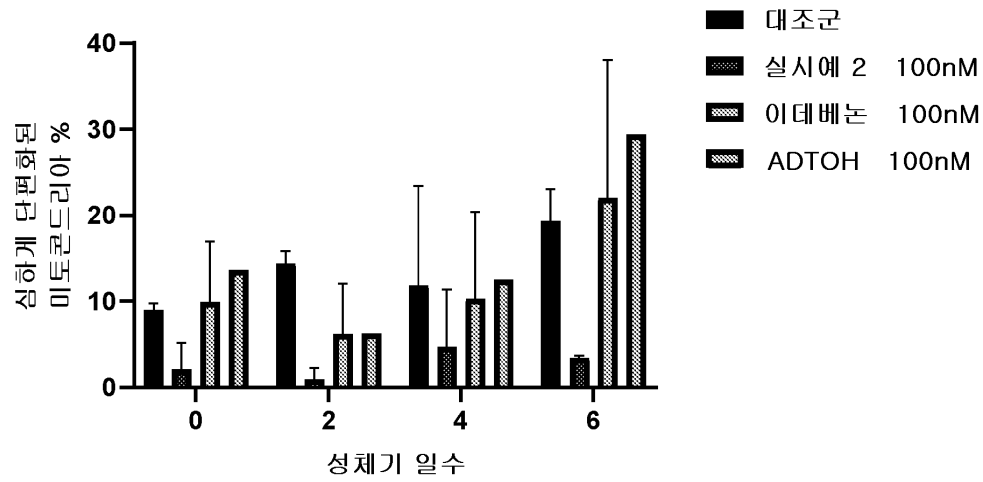
[0449] 참고문헌

[0450] Ahmad A 및 Szabo C (2016) Pharmacol Res 113 (Pt.A): 348~355

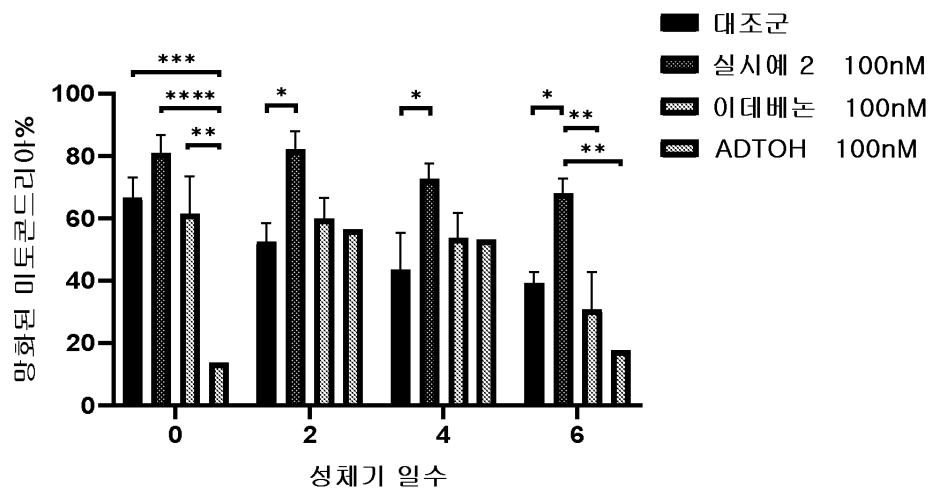
- [0451] Ahmad A 등(2016) Shock 45(1):88~97
- [0452] Berge SM 등(1977) J Pharm Sci 66(1):1~19
- [0453] Chatzianastasiou A 등(2016) J Pharmacol Exp Ther 358(3):431~440
- [0454] Christian, CJ 및 Benian GM(2020) Aging Cell 19(10):e13223
- [0455] Covarrubias AE 등(2019) Am J Pathol 189(1):104~114
- [0456] Drucker NA 등(2018) J Pediatr Surg. 53(9):1692~1698
- [0457] Ellwod RA 등(2021) Proc Natl Acad Sci USA 118(9):e2018342118
- [0458] Escribano-Lopez I 등(2019) Cell Physiol Biochem 52(2):186~197
- [0459] Fox BC 등(2020) J Inherit Metab Dis 44(2):367~375
- [0460] Gero D 등(2016) Pharmacol Res 113 (pt. A):186~198
- [0461] Ikeda K 등(2015) Nitric Oxide 49:90~96
- [0462] Juriasingani S 등(2018) Nitric Oxide 81:57~66
- [0463] Karaman Y 등(2021) Basic Clin Pharmacol Toxicol 128(5):652~660
- [0464] Karwi QG 등(2017) Br J Pharmacol 174(4):287~301
- [0465] Latorre E 등(2018) Aging 10(7):1666~1681
- [0466] Lobb I 등(2017) Am J Transplant 17(2):341~352
- [0467] Nishime K 등(2020) Am J Transplant doi: 10.1111/ajt.16401
- [0468] Oh K. H. 및 Kim H., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2013**, 110, 19024~19029).
- [0469] Poredos P 등(2021) Angiology doi:10.1177/0003319720987752
- [0470] Salmon-Chemin L 등(2001) J Med Chem 44(4):548~565
- [0471] Sanchez-Aranguren LC 등(2020) Sci Rep 10:15810
- [0472] Sugiyama Y 및 Fujita T (1985) FEBS Lett. 184(1):48~51
- [0473] Szczesny B 등(2014) Nitric Oxide 41:120~130
- [0474] Tomasova L (2015) Nitric Oxide 46:131~144
- [0475] Wepler M 등(2019) Shock 52(2):230~239
- [0476] Zhao F-L 등(2016) Oxid Med Cell Longev 2016:8360738
- [0477] Zhu C 등(2019) Am J Transplant 19(11):3139~3148

도면

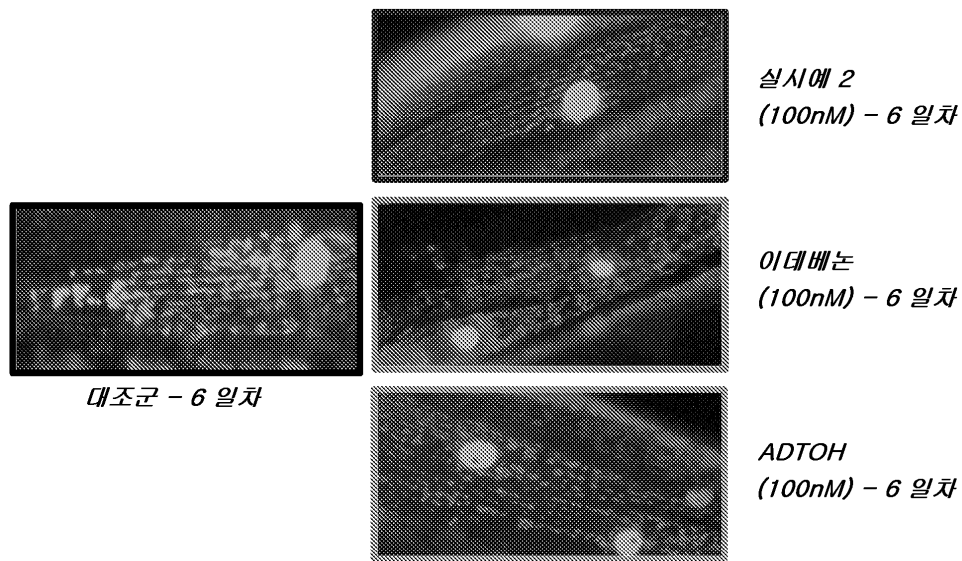
도면1



도면2



도면3



도면4

