



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0120928
(43) 공개일자 2020년10월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 235/20 (2006.01) *A61K 31/15* (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01) *C07C 235/22* (2006.01)
C07C 235/24 (2006.01) *C07C 243/28* (2006.01)
C07C 255/29 (2006.01) *C07C 259/06* (2006.01)
C07C 309/15 (2006.01) *C07C 317/28* (2006.01)
C07D 305/08 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07C 235/20 (2013.01)
A61K 31/15 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7025750
- (22) 출원일자(국제) 2019년02월13일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년09월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/017881
- (87) 국제공개번호 WO 2019/160980
 국제공개일자 2019년08월22일
- (30) 우선권주장
 62/630,775 2018년02월14일 미국(US)
 62/631,442 2018년02월15일 미국(US)

- (71) 출원인
오레곤 헬스 앤드 사이언스 유니버시티
 미국 97239 오레곤주 포틀랜드 메일코드 엘106티
 티 사우쓰웨스트뱅크로프트 스트리트 690 오피스
 오브 테크놀로지 트랜스퍼 앤드 비즈니스 디벨롭
 먼트
- (72) 발명자
스캔런 토마스
 미국 오레곤주 97239 포틀랜드 사우쓰웨스트뱅크
 로프트 스트리트 0690 오레곤 헬스 앤드 사이언스
 유니버시티 오피스 오브 테크놀로지 트랜스퍼 앤
 드 비즈니스 디벨롭먼트
- (74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 **소베티륨의 유도체**

(57) 요약

신경퇴행성 장애 치료와 같은 질환에 유용성을 갖는, 갑상선유사약물로서 기능하는 화합물이 제공된다. 그와 같은 화합물을 함유하는 약제학적 조성물이 또한 제공되고, 그들의 사용 및 제조 방법도 제공된다. 그와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위체 또는 염은 본원에서 나 타난 바와 같이 화학식 (I)의 구조를 갖는다.

(52) CPC특허분류

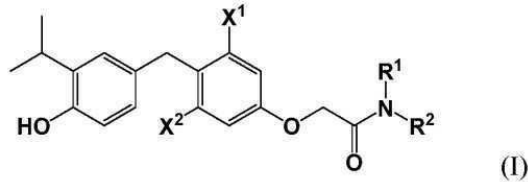
A61K 31/16 (2013.01)
C07C 235/22 (2013.01)
C07C 235/24 (2013.01)
C07C 243/28 (2013.01)
C07C 255/29 (2013.01)
C07C 259/06 (2013.01)
C07C 309/15 (2013.01)
C07C 317/28 (2013.01)
C07D 305/08 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매 화물, 동위체 또는 염:



상기 식에서,

X^1 및 X^2 는 독립적으로 염소 또는 브롬이고;

R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 카보사이클, C_3-C_6 카보사이클알킬, C_3-C_6 헤테로사이클 또는 C_3-C_6 헤테로사이클알킬이며, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 카보사이클, C_3-C_6 카보사이클알킬, C_3-C_6 헤테로사이클 또는 C_3-C_6 헤테로사이클알킬은 할로, 시아노, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$ 또는 $-S(O)_2OR^a$ 중 하나 이상으로 임의로 치환되고;

각각의 R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

단 R^1 이 수소이고 X^1 및 X^2 둘 모두가 브롬이거나 또는 X^1 및 X^2 둘 모두가 염소인 경우, R^2 는 메틸이 아니다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, X^1 및 X^2 둘 모두가 염소인, 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, X^1 및 X^2 둘 모두가 브롬인, 화합물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, X^1 이 염소이고 X^2 가 브롬인, 화합물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, X^1 이 브롬이고 X^2 가 염소인, 화합물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 수소인, 화합물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 수소인, 화합물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 $-OR^a$ 인, 화합물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 $-NR^aR^b$ 인, 화합물.

청구항 10

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^2 가 알킬인, 화합물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 알킬인, 화합물.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 상기 알킬이 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, 분지형 펜틸, *n*-헥실, 또는 분지형 헥실인, 화합물.

청구항 13

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 알케닐 또는 알키닐인, 화합물.

청구항 14

제 1 항 내지 제 6 항 및 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 프로페닐인, 화합물.

청구항 15

제 1 항 내지 제 6 항 및 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 프로피닐인, 화합물.

청구항 16

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 할로, 시아노, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$ 또는 $-S(O)_2OR^a$ 중 하나 이상으로 치환된 알킬인, 화합물.

청구항 17

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 C_3-C_6 카보사이클 또는 C_3-C_6 카보사이클알킬이고, 이들의 각각이 할로, 시아노, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$ 또는 $-S(O)_2OR^a$ 중 하나 이상으로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 18

제 17 항에 있어서, R^2 가 할로, 시아노, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$ 또는 $-S(O)_2OR^a$ 중 하나 이상으로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬인, 화합물.

청구항 19

제 17 항에 있어서, R^2 가 할로, 시아노, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$ 또는 $-S(O)_2OR^a$ 중 하나 이상으로 임의로 치환된 아릴인, 화합물.

청구항 20

제 17 항에 있어서, R^2 가 할로, 시아노, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$ 또는 $-S(O)_2OR^a$ 중 하나 이상으로 임의로 치환된

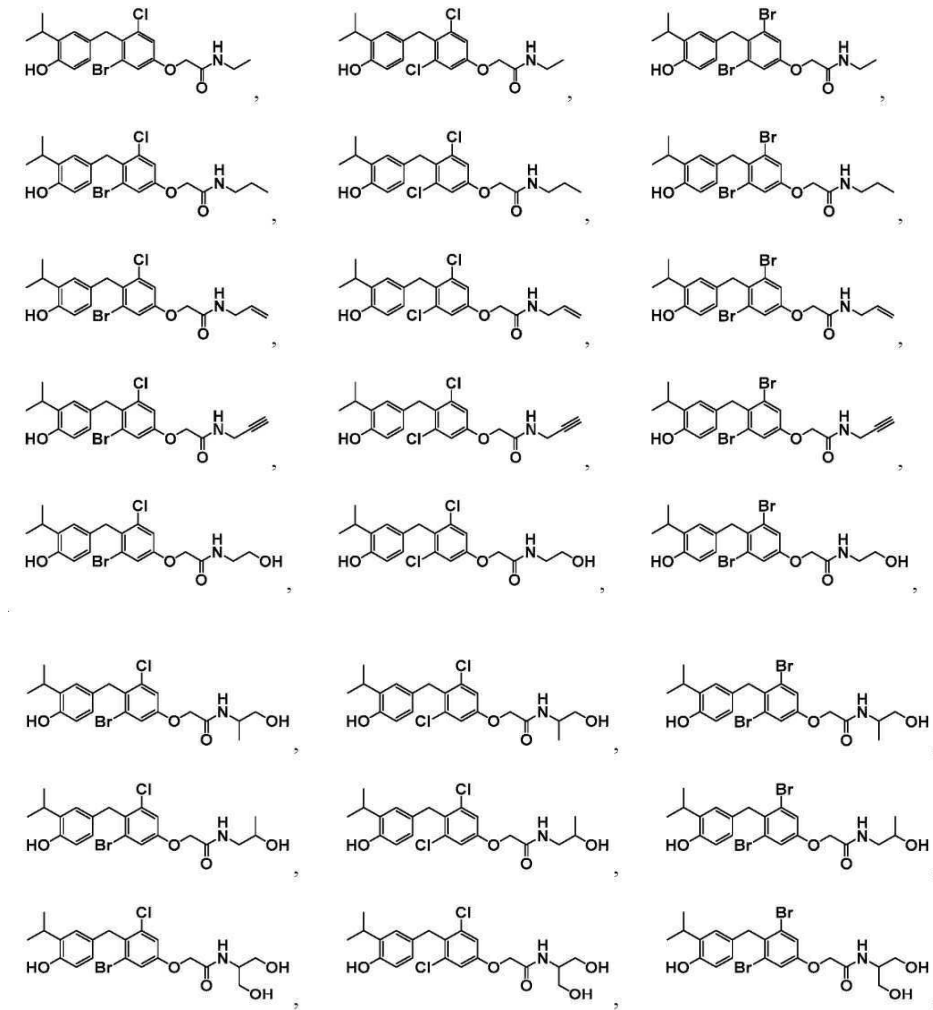
C₃-C₆ 카보사이클알킬인, 화합물.

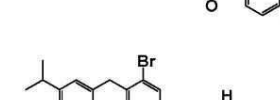
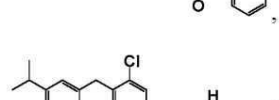
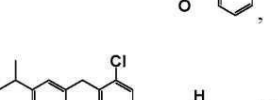
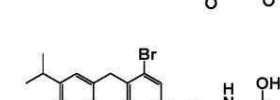
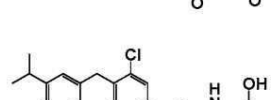
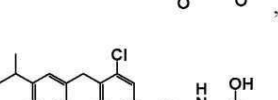
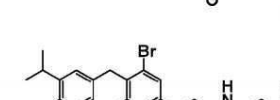
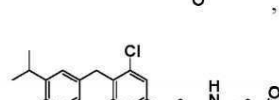
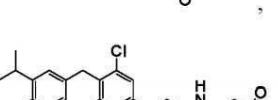
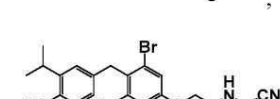
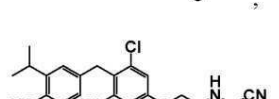
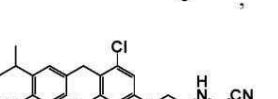
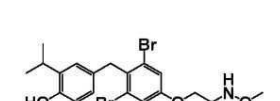
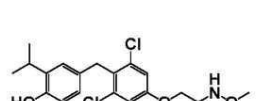
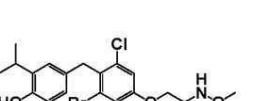
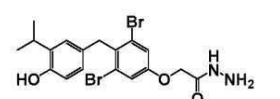
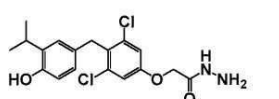
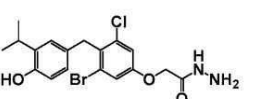
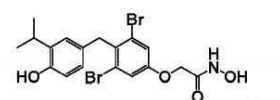
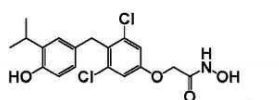
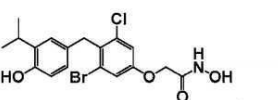
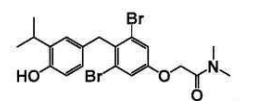
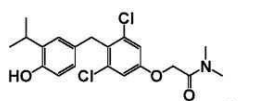
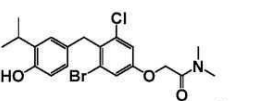
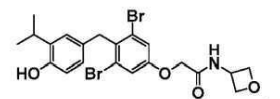
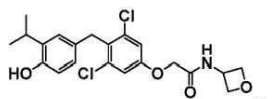
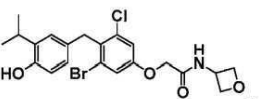
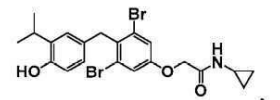
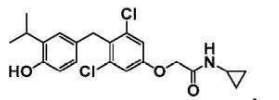
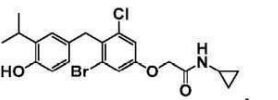
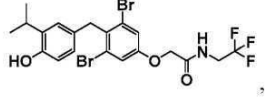
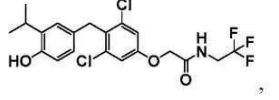
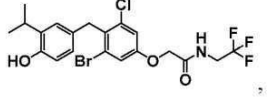
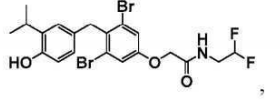
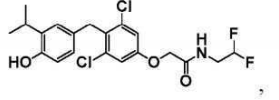
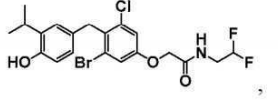
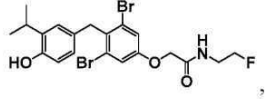
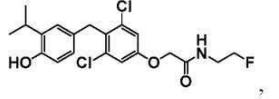
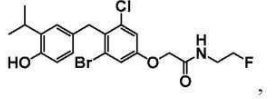
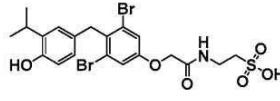
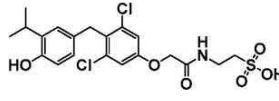
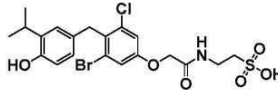
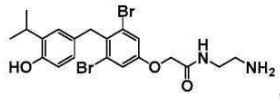
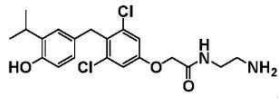
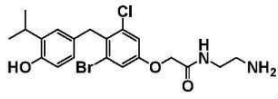
청구항 21

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 3- 내지 6-원 헤테로사이클 또는 3- 내지 6-원 헤테로사이클알킬이고, 이들의 각각이 할로, 시아노, -OR^a, -NR^aR^b, -S(O)₂R^a 또는 -S(O)₂OR^a 중 하나 이상으로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 22

제 1 항에 있어서, 하기 구조를 갖는, 화합물:





청구항 29

급성 과중성 뇌척수염(ADEM), 급성 출혈성 백질뇌염(AHL 또는 AHLE), 성인형 레프섬병, 유아형 레프섬병, 알렉산더병, 알츠하이머병, 발로 동심성 경화증, 카나반병, 중심성 뇌교 수초용해증(CPM), 뇌성마비, 뇌척수막색소 침착증, 만성 염증 탈수초성 다발신경증(CIDP), 데빅 증후군, 미만성 수초탈락성 경화증, 뇌척수염, 길란-바레 증후군, 특발성 염증 탈수초성 질환(IIDD), 크라베병, 레베르 유전성 시신경병증, 백질이영양증, 마르부르크 다발성 경화증, 마키아파바-비그나미병, 이염성 백질이영양증(MLD), 다병소성 운동 신경병증(MMN), 다발성 경화증(MS), 파라단백혈증 탈수초성 다발신경증, 펠리제우스-메르츠바하병(PMD), 진행성 다병소성 류코엔세파알로패티(PML), 열대성 경직 하반신마비(TSP), X-연관 부신백질이영양증(X-ALD, ALO, 또는 X-연관 ALO), 또는 젤웨거 증후군을 갖는 대상체의 치료 방법으로서, 상기 대상체에게 약제학적 유효량의 제 1 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위체 또는 염, 또는 제 23 항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 30

제 1 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항 또는 제 23 항에 있어서, 신경퇴행성 질환의 치료에서 사용하기 위한, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 약제학적 조성물.

청구항 31

제 30 항에 있어서, 상기 신경퇴행성 질환이 탈수초성 질환인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 약제학적 조성물.

청구항 32

제 30 항 또는 제 31 항에 있어서, 상기 신경퇴행성 질환이 X-연관 부신백질이영양증 또는 다발성 경화증인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 약제학적 조성물.

청구항 33

제 30 항에 있어서, 상기 신경퇴행성 질환이 급성 과중성 뇌척수염, 급성 출혈성 백질뇌염, 성인형 레프섬병, 알렉산더병, 알츠하이머병, 발로 동심성 경화증, 카나반병, 중심성 뇌교 수초용해증, 뇌성마비, 뇌척수막색소 침착증, 만성 염증 탈수초성 다발신경증, 데빅 증후군, 미만성 수초탈락성 경화증, 길란-바레 증후군, 특발성 염증 탈수초성 질환, 유아형 레프섬병, 크라베병, 레베르 유전성 시신경병증, 마르부르크 다발성 경화증, 마키아파바-비그나미병, 이염성 백질이영양증, 다병소성 운동 신경병증, 파라단백혈증 탈수초성 다발신경증, 펠리제우스-메르츠바하병, 비골근 위축증, 진행성 다병소성 백질뇌증, 횡단성 척수염, 열대성 경직 하반신마비, 반 데르크나프병, X-연관 부신백질이영양증, 또는 젤웨거 증후군인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 약제학적 조성물.

청구항 34

제 1 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항 또는 제 23 항에 있어서, 알츠하이머병의 치료에서 사용하기 위한, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 약제학적 조성물.

청구항 35

제 1 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항 또는 제 23 항에 있어서, 급성 과중성 뇌척수염(ADEM), 급성 출혈성 백질 뇌염(AHL 또는 AHLE), 성인형 레프섬병, 유아형 레프섬병, 알렉산더병, 알츠하이머병, 발로 동심성 경화증, 카나반병, 중심성 뇌교 수초용해증(CPM), 뇌성마비, 뇌척수막색소 침착증, 만성 염증 탈수초성 다발신경증(CIDP), 데빅 증후군, 미만성 수초탈락성 경화증, 뇌척수염, 길란-바레 증후군, 특발성 염증 탈수초성 질환(IIDD), 크라베병, 레베르 유전성 시신경병증, 백질이영양증, 마르부르크 다발성 경화증, 마키아파바-비그나미병, 이염성 백질이영양증(MLD), 다병소성 운동 신경병증(MMN), 다발성 경화증(MS), 파라단백혈증 탈수초성 다발신경증, 펠리제우스-메르츠바하병(PMD), 진행성 다병소성 류코엔세파알로패티(PML), 열대성 경직 하반신마비(TSP), X-연관 부신백질이영양증(X-ALD, ALO, 또는 X-연관 ALO), 또는 젤웨거 증후군의 치료에서 사용하기 위한, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 약제학적 조성물.

청구항 36

의약의 제조에서, 제 1 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 이의 약제학적으로 허용가능한 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위체 또는 염의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 갑상선유사 화합물 그리고 이를 함유하는 산물, 뿐만 아니라 그들의 사용 및 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

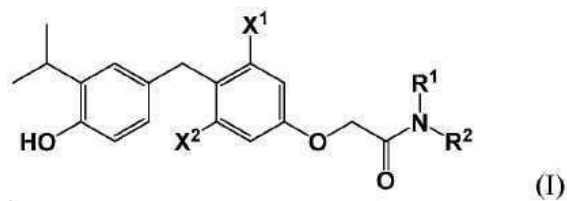
[0002] 갑상선 호르몬(TH)은 발달 동안에 희소돌기아교세포 분화 및 미엘린(myelin) 형성을 위한 핵심 신호이고, 다발성 경화증(MS)의 성인형 모델에서 재미엘린화를 또한 자극시킨다(Calza L 등, *Brain Res Revs* 48:339-346, 2005). 하지만, TH는 허용가능한 장기간 요법이 아닌데, 만성 갑상선 기능 항진증과 관련된 심장독성 및 골 탈 무기질화를 피하면서 재미엘린화가 달성될 수 있는 치료 윈도우가 사실상 없기 때문이다. 일부 갑상선 호르몬 유사체는 갑상선 호르몬 수용체의 분자적 및 생리적 특징을 탐구함으로써 TH의 관련된 불리한 면을 피하면서 갑상선 호르몬-반응성 유전자를 활성화시킬 수 있다(Malm J 등, *Mini Rev Med Chem* 7:79-86, 2007). 이들 수용체는 이중성 조직 분포를 갖고 중첩되지만 구별되는 표적 유전자 세트를 가진 2개의 주요 형태로 발현된다(Yen PM, *Physiol Rev* 81:1097-1142, 2001). TR α 는 심장, 뇌, 및 골에서 풍부화되고(enriched) 반면 TR β 는 간에서 풍부화된다(O'Shea PJ 등, *Nucl Recept Signal* 4:e011, 2006).

[0003] 선택적 갑상선유사약물 개발은 갑상선 호르몬 수용체 아형의 높은 서열 상동성으로 인해 기술적 어려움을 가져왔다; 즉, 리간드 결합 도메인 공동의 내부 표면 상의 단 하나의 아미노산 잔기가 $\alpha 1$ 과 $\beta 1$ 형태 사이에서 달라진다. GC-1은 시험관내(Chiellini G 등, *Chem Biol* 5:299-306, 1998; Yoshihara HAI 등, *J Med Chem* 46:3152-3161, 2003) 및 생체내(Trost SU 등, *Endocrinology* 141:3057-3064, 2000; Grover GJ 등, *Endocrinology* 145:1656-1661, 2004; Baxter JD 등, *Trends Endocrinol Metab* 15:154-157, 2004)에서 유의미한 TR β -선택성을 입증하였던 최초 강력한 유사체들 중 하나이었다.

[0004] 이 분야에서 진전이 이루어지는 동안, 추가적인 갑상선유사 화합물, 뿐만 아니라 이를 함유하는 산물, 및 그들의 사용 및 제조에 관련된 방법에 대한 요구가 종래 기술에서 남아 있다.

발명의 내용

[0005] 화학식 (I)에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위체 또는 염이 본원에서 개시된다:



[0006] 식중 X¹, X², R¹, 및 R²는 아래 정의된 바와 같다.

[0008] 한 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 또는 부형제와 조합된, 약제학적 유효량의 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위체 또는 염을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 한 구현예에서, 약제학적 조성물은 탈수초성 질환 예컨대 X-연관 부신백질이영양증 또는 다발성 경화증으로서 분류된 신경퇴행성 장애를 포함하는 신경퇴행성 장애 치료에서 사용하기 위한 것이다.

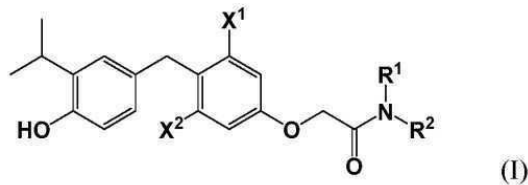
[0009] 한 구현예에서, 약제학적 유효량의 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 동종을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 대상체에서 신경퇴행성 장애의 치료 방법이 제공된다. 일부 양태에서, 신경퇴행성 장애는 탈수초성 질환 예컨대 X-연관 부신백질이영양증

또는 다발성 경화증으로서 분류될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명은 갑상선유사 화합물, 이를 포함하는 산물, 및 그들의 사용 및 합성 방법에 관한 것이다. 본 발명의 아미드 화합물은, 갑상선유사약물을 유리시키고 아미드를 절단하는 특정 히드롤라제 효소 지방산-아미드 히드롤라제(FAAH)용 기질로서 작용할 수 있다. 그러므로, 약물에 대한 프로드러그 전환은 FAAH의 높은 수준을 발현시키는 조직, 예컨대 중추 신경계에서 증가한다.

[0011] 일 구현예에서, 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위체 또는 염이 제공된다:



[0012]

상기 식에서,

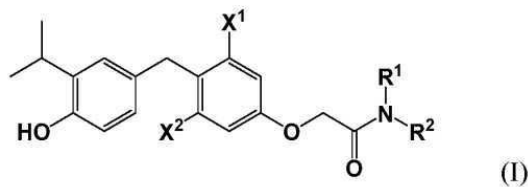
[0014] X^1 및 X^2 는 독립적으로 염소 또는 브롬이고;

[0015] R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 카보사이클, 카보사이클알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 카보사이클, 카보사이클알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클알킬은 할로, 시아노, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$ 또는 $-S(O)_2OR^a$ 중 하나 이상으로 임의로 치환되고;

[0016] 각각의 R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

[0017] 단 R^1 이 수소이고 X^1 및 X^2 둘 모두가 브롬이거나 X^1 및 X^2 둘 모두가 염소인 경우, R^2 는 메틸이 아니다.

[0018] 또 다른 구현예에서, 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위체 또는 염이 제공된다:



[0019]

상기 식에서,

[0021] X^1 및 X^2 는 독립적으로 염소 또는 브롬이고;

[0022] R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 카보사이클, C_3-C_6 카보사이클알킬, 3- 내지 6-원 헤테로사이클 또는 3- 내지 6-원 헤테로사이클알킬이고, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 카보사이클, C_3-C_6 카보사이클알킬, 3- 내지 6-원 헤테로사이클 또는 3- 내지 6-원 헤테로사이클알킬은 할로, 시아노, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$ 및 $-S(O)_2OR^a$ 의 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의로 치환되고;

[0023] 각각의 R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0024] 단 R^1 이 수소이고 X^1 및 X^2 둘 모두가 브롬이거나 X^1 및 X^2 둘 모두가 염소인 경우, R^2 는 메틸이 아니다.

[0025] 본원에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 추가 구현예에서, R^a 및 R^b

는 각각의 모습에서 수소 및 C₁-C₄ 알킬의 군으로부터 독립적으로 선택된다. 또 다른 구현예에서 R^a 및 R^b는 각각의 모습에서 수소 및 C₁-C₃ 알킬의 군으로부터 독립적으로 선택된다.

- [0026] 달리 특별히 정의되지 않는 한, 기술 용어는, 본원에서 사용된 바와 같이, 종래 기술에서 이해된 바와 같이 그들의 정상 의미를 갖는다. 용어 및 방법의 하기 설명은 본 화합물, 조성물 및 방법을 더욱 양호하게 기재하기 위해, 그리고 본 개시내용의 실시에서 당업자를 안내하기 위해 제공된다. 본 개시내용에서 사용된 전문용어가 특정 구현예 및 실시예만을 기재할 목적을 위한 것이고 제한되기 위한 것이 아님이 또한 이해되어야 한다.
- [0027] 본원에서 사용된 바와 같이, 단수 용어는 문맥이 분명히 달리 명시하지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 유사하게, 단어 "또는"은 문맥이 분명히 달리 명시하지 않는 한 "및"을 포함하기 위한 것이다. 또한, 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "포함한다"는 "포괄한다"를 의미한다. 그러므로 "A 또는 B를 포함하는"은 A, B, 또는 A 및 B를 포함하는 의미이다.
- [0028] 본원에서 사용된 바와 같이, "알킬"은 직쇄형 또는 분지형 포화된 탄화수소 기를 의미한다. "저급 알킬"은 1 내지 8개의 탄소 원자(C₁-C₈ 알킬), 일부 구현예에서 1 내지 6개의 탄소 원자(C₁-C₆ 알킬), 일부 구현예에서 1 내지 3개의 탄소 원자(C₁-C₃ 알킬), 일부 구현예에서 1 내지 4개의 탄소 원자(C₁-C₄ 알킬), 및 일부 구현예에서 1 내지 2개의 탄소 원자(C₁-C₂ 알킬)을 갖는 직쇄형 또는 분지형 알킬 기를 의미한다. 직쇄형 저급 알킬 기의 예는, 비제한적으로, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *n*-부틸, *n*-펜틸, *n*-헥실, *n*-헵틸, 및 *n*-옥틸 기를 포함한다. 분지형 저급 알킬 기의 예는, 비제한적으로, 이소프로필, *iso*-부틸, *sec*-부틸, *t*-부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, 및 2,2-디메틸프로필 기를 포함한다.
- [0029] 본원에서 사용된 바와 같이, "알케닐"은, 적어도 하나의 이중 결합이 2개의 탄소 원자 사이에서 실재하는 것을 제외하고, 상기 정의된 바와 같이 직선형 또는 분지형 쇠 알킬 기를 의미한다. 그러므로, 알케닐 기는 2 내지 약 20개의 탄소 원자(C₂-C₂₀ 알케닐), 및 전형적으로 2 내지 12개의 탄소(C₂-C₁₂ 알케닐) 또는, 일부 구현예에서, 2 내지 8개의 탄소 원자(C₂-C₈ 알케닐), 2 내지 6개의 탄소 원자(C₂-C₆ 알케닐), 2 내지 4개의 탄소 원자(C₂-C₄ 알케닐) 또는 2 내지 3개의 탄소 원자(C₂-C₃ 알케닐)을 갖는다. 그 예는, 비제한적으로 -CH=CH(CH₃), -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH(CH₃), -C(CH₂CH₃)=CH₂, 비닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 및 헥사디에닐을 특히 포함한다.
- [0030] 본원에서 사용된 바와 같이, "알키닐"은, 적어도 하나의 삼중 결합이 2개의 탄소 원자 사이에서 실재하는 것을 제외하고, 상기 정의된 바와 같이 직선형 또는 분지형 쇠 알킬 기를 의미한다. 그러므로, 알키닐 기는 2 내지 약 20개의 탄소 원자(C₂-C₂₀ 알키닐), 및 전형적으로 2 내지 12개의 탄소(C₂-C₁₂ 알키닐) 또는, 일부 구현예에서, 2 내지 8개의 탄소 원자(C₂-C₈ 알키닐), 2 내지 6개의 탄소 원자(C₂-C₆ 알키닐), 2 내지 4개의 탄소 원자(C₂-C₄ 알키닐), 또는 2 내지 3개의 탄소 원자(C₂-C₃ 알키닐)을 갖는다. 그 예는 비제한적으로 -C≡CH, -C≡C(CH₃), -C≡C(CH₂CH₃), -CH₂C≡CH, -CH₂C≡C(CH₃), 및 -CH₂C≡C(CH₂CH₃)을 특히 포함한다.
- [0031] 용어 "탄소환식" 및 "카보사이클"은 고리의 원자가 탄소인 고리 구조를 나타낸다. 카보사이클은 단환식 또는 다환식일 수 있다. 카보사이클은 포화된 및 불포화된 고리 둘 모두를 포괄한다. 카보사이클은 사이클로알킬 및 아릴 기 둘 모두를 포괄한다. 일부 구현예에서, 카보사이클은 3 내지 8개의 고리 구성원을 갖고, 반면에 다른 구현예에서 고리 탄소 원자의 수는 4, 5, 6, 또는 7개이다. 반대로 특별히 명시되지 않는 한, 탄소환식 고리는 N 치환체로 치환될 수 있으며, 여기서 N은 예를 들어, 아미노, 히드록시, 시아노, 카복시, 니트로, 티오, 알콕시, 및 할로젠 기를 가진 탄소환식 고리의 크기이다.
- [0032] 사이클로알킬 기는 치환 또는 비치환될 수 있는 고리 구조를 형성하는 알킬 기이다. 사이클로알킬의 예는 비제한적으로 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸 기를 포함한다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬 기는 3 내지 8개의 고리 구성원을 갖고, 반면에 다른 구현예에서 고리 탄소 원자의 수는 3 내지 5, 3 내지 6, 또는 3 내지 7개이다. 사이클로알킬 기는 다환식 사이클로알킬 기, 예컨대 비제한적으로, 노르보르닐, 아다만틸, 보르닐, 캄페닐, 이소캄페닐, 및 카레닐 기, 그리고 융합된 고리, 예컨대 비제한적으로, 데칼리닐 등을 추가로 포함한다. 사이클로알킬 기는 또한 상기 정의된 바와 같이 직선형 또는 분지형 쇠 알킬 기로 치환되는 고리를 포함한다. 대표적 치환된 사이클로알킬 기는, 예를 들어, 아미노, 히드록시, 시아노, 카복시, 니트로, 티오, 알콕시, 및 할로젠 기로 치환될 수 있는, 단일-치환된 또는 1회 초과

치환된, 예컨대, 비제한적으로, 2,2-, 2,3-, 2,4- 2,5- 또는 2,6-이치환된 사이클로헥실 기 또는 모노-, 디- 또는 트리-치환된 노르보르닐 또는 사이클로헥틸 기일 수 있다.

[0033] 아릴 기는 헤테로원자를 함유하지 않는 환식 방향족 탄화수소이다. 그러므로 아릴 기는, 비제한적으로, 페닐, 아줄레닐, 헵타레닐, 비페닐, 인다세닐, 플루오레닐, 펜안트레닐, 트리페닐레닐, 피레닐, 나프타세닐, 크리세닐, 비페닐레닐, 안트라세닐, 및 나프틸 기를 포함한다. 일부 구현예에서, 아릴 기는 상기 기의 고리 부분에서 6-14개의 탄소를 함유한다. 어구 "아릴 기"는 융합된 고리, 예컨대 융합된 방향족-지방족 고리 시스템 (예를 들면, 인다닐, 테트라히드로나프틸 등)을 함유하는 기를 포함한다. 일 구현예에서 "아릴"은 페닐 및 나프틸 기로부터 선택된다.

[0034] 본원에서 사용된 바와 같이, "카보사이클알킬"은 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의된 바와 같이 카보사이클 기에 대한 결합으로 대체되는 상기 정의된 바와 같이 알킬 기이다.

[0035] 사이클로알킬알킬로도 명명되는 (사이클로알킬)알킬 기는 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의된 바와 같이 사이클로알킬 기에 대한 결합으로 대체되는 상기 정의된 바와 같이 알킬 기이다.

[0036] 아르알킬 기는 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의된 바와 같이 아릴 기에 대한 결합으로 대체되는 상기 정의된 바와 같이 알킬 기이다. 대표적 아르알킬 기는 벤질 및 페닐에틸 기 및 융합된 (사이클로알킬아릴)알킬 기, 예컨대 4-에틸-인다닐을 포함한다. 아르알킬 기는 $-(CH_2)_n$ -페닐로서 또한 정의될 수 있고, 여기서 n은 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고 페닐 기는 아미노, 히드록시, 시아노, 카복시, 니트로, 티오, 알콕시, 및 할로젠 기로부터 선택된 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환체로 치환될 수 있다.

[0037] 용어 "할로젠" 및 "할로"는 F, Cl, Br, 또는 I를 지칭한다.

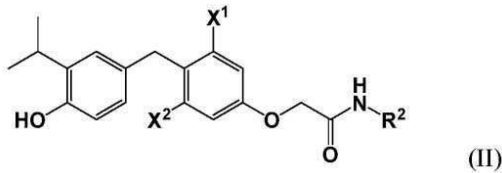
[0038] 본원에서 사용된 바와 같이, "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릴" 기는, 이들 중 하나 이상이 헤테로원자, 예컨대 비제한적으로, N, O, S, 또는 P인, 3개 이상의 고리 구성원을 함유하는 방향족 및 비-방향족 고리 화합물 (복소환식 고리)을 포함한다. 본원에서 정의된 바와 같이 헤테로사이클릴 기는 헤테로아릴 기 또는 적어도 하나의 고리 헤테로원자를 포함하는 부분적으로 또는 완전히 포화된 환식 기일 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클릴 기는 3 내지 20개의 고리 구성원을 포함하고, 반면에 다른 그와 같은 기는 3 내지 15개의 고리 구성원을 갖는다. 적어도 하나의 고리는 헤테로원자를 함유하지만, 다환식 시스템에서 모든 고리가 헤테로원자를 함유할 필요는 없다. 예를 들어, 디옥소라닐 고리 및 벤즈디옥소라닐 고리 시스템(메틸렌디옥시페닐 고리 시스템) 둘 모두는 본원의 의미 내에서 헤테로사이클릴 기이다. C₂-헤테로사이클릴로서 지정된 헤테로사이클릴 기는 2개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로원자를 가진 5-원 고리, 2개의 탄소 원자 및 4개의 헤테로원자를 가진 6-원 고리 및 기타 등등일 수 있다. 마찬가지로 C₄-헤테로사이클릴은 1개의 헤테로원자를 가진 5-원 고리, 2개의 헤테로원자를 가진 6-원 고리 등일 수 있다. 탄소 원자의 수 더하기 헤테로원자의 수는 고리 원자의 총 수와 같도록 합산한다. 포화된 복소환식 고리는 불포화된 탄소 원자를 함유하지 않는 복소환식 고리를 지칭한다. 일 구현예에서, "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릴" 기는 0, 1, 또는 2개의 고리 원자가 O, S, 및 N으로부터 선택된 헤테로원자일 수 있는 3- 내지 6-원 고리를 포함한다. 헤테로사이클릴 기의 예는 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오페닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피리미디닐, 피페라지닐, 이미다졸리디닐, 및 모폴리닐 기를 포함한다.

[0039] 헤테로아릴 기는 고리 구성원 중 하나 이상이 헤테로원자, 예컨대 비제한적으로 N, O, 및 S인, 5개 이상의 고리 구성원을 함유하는 방향족 고리 화합물이다. C₂-헤테로아릴로서 지정된 헤테로아릴 기는 2개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로원자를 가진 5-원 고리, 2개의 탄소 원자 및 4개의 헤테로원자를 가진 6-원 고리 및 기타 등등일 수 있다. 마찬가지로 C₄-헤테로아릴은 1개의 헤테로원자를 가진 5-원 고리, 2개의 헤테로원자를 가진 6-원 고리 등일 수 있다. 탄소 원자의 수 더하기 헤테로원자의 수는 고리 원자의 총 수와 같도록 합산한다. 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 기 예컨대 피롤릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 피리디닐, 티오페닐, 벤조티오페닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 아자벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 이미다조피리디닐, 이속사졸로피리디닐, 티아나프탈레닐, 푸리닐, 크산티닐, 아데니닐, 구아니닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 및 퀴나졸리닐 기를 포함한다. 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아릴 기"는, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 인돌릴 및 2,3-디히드로인돌릴을 비롯하여, 모든 고리가 반드시 방향족일 필요는 없으나 적어도 1개의 고리가 방향족인 융합된 고리 화합물을 포함한다.

[0040] 본원에서 사용된 바와 같이, "헤테로사이클알킬"은 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의된 바와 같이 헤테로사이클 기에 대한 결합으로 대체되는 상기 정의된 바와 같이 알킬 기이다. 헤테로사이클알킬 기의 예는 $-(CH_2)_n$ -옥시라닐, $-(CH_2)_n$ -옥세타닐, $-(CH_2)_n$ -테트라히드로푸라닐, $-(CH_2)_n$ -테트라히드로피라닐, $-(CH_2)_n$ -테트라히드로티오페닐, $-(CH_2)_n$ -테트라히드로피라닐, $-(CH_2)_n$ -피롤리디닐, $-(CH_2)_n$ -피페리디닐, $-(CH_2)_n$ -피리미디닐, $-(CH_2)_n$ -피페라지닐, $-(CH_2)_n$ -이미다졸리디닐, 및 $-(CH_2)_n$ -모폴리닐 기를 포함하고, 여기서 각각의 경우에 "n"은 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수를 나타낸다.

[0041] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "임의로 치환된"은 0, 1개, 또는 더 많은 치환체, 예컨대 0 내지 25개, 0 내지 20개, 0 내지 10개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 3개, 또는 0 내지 2개의 치환체를 갖는 (예를 들면, 알킬, 알케닐, 알키닐, 카보사이클, 카보사이클알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클알킬) 기를 지칭한다. 각각의 범위가 그 범위에서 각각의 자연수 정수, 예컨대 0, 1, 2, 또는 3개 치환체의 범위를 지칭하는 0 내지 3개를 포함하는 것으로 이해된다. 치환체는 비제한적으로 할로, 시아노, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$ 또는 $-S(O)_2OR^a$ 를 포함하고, 여기서 각각의 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_1 - C_6 알킬이다.

[0042] 또 다른 구현예에서, R^1 은 수소이고 화학식 (II)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위체 또는 염이 제공된다:



[0043]

[0044] 상기 식에서,

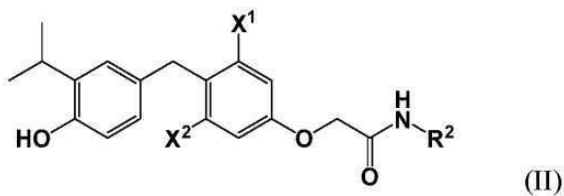
[0045] X^1 및 X^2 는 독립적으로 염소 또는 브롬이고;

[0046] R^2 는 수소, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 카보사이클, 카보사이클알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클알킬의 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 카보사이클, 카보사이클알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클알킬은 할로, 시아노, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $S(O)_2R^a$ 또는 $-S(O)_2OR^a$ 중 하나 이상으로 임의로 치환되고;

[0047] 각각의 R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

[0048] 단 X^1 및 X^2 둘 모두가 브롬이거나 X^1 및 X^2 둘 모두가 염소인 경우, R^2 는 메틸이 아니다.

[0049] 또 다른 구현예에서, R^1 은 수소이고 화학식 (II)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위체 또는 염이 제공된다:



[0050]

[0051] 상기 식에서,

[0052] X^1 및 X^2 는 독립적으로 염소 또는 브롬이고;

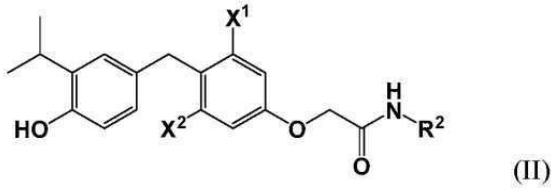
[0053] R^2 는 수소, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_3 - C_6 카보사이클, C_3 - C_6 카보사이클알킬, 3- 내지 6-원 헤테로사이클 및 3- 내지 6-원 헤테로사이클알킬의 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_1 - C_6 알킬,

C₂-C₆ 알킬닐, C₂-C₆ 알케닐, C₃-C₆ 카보사이클, C₃-C₆ 카보사이클알킬, 3- 내지 6-원 헤테로사이클 또는 3- 내지 6-원 헤테로사이클알킬은 할로, 시아노, -OR^a, -NR^aR^b, S(O)₂R^a 및 -S(O)₂OR^a의 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

[0054] 각각의 R^a 및 R^b는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0055] 단 X¹ 및 X² 둘 모두가 브롬이거나 X¹ 및 X² 둘 모두가 염소인 경우, R²는 메틸이 아니다.

[0056] 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위체 또는 염이 또한 제공된다:



[0057]

[0058] 상기 식에서,

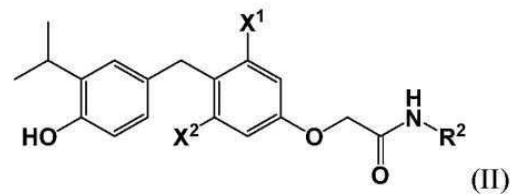
[0059] X¹ 및 X²는 독립적으로 염소 또는 브롬이고;

[0060] R²는 수소, -OR^a, -NR^aR^b, C₁-C₄ 알킬, C₂-C₄ 알케닐, C₂-C₄ 알킬닐, C₃-C₆ 카보사이클, C₃-C₆ 카보사이클알킬, 3- 내지 6-원 헤테로사이클 또는 3- 내지 6-원 헤테로사이클알킬의 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C₁-C₄ 알킬, C₃-C₆ 카보사이클, C₃-C₆ 카보사이클알킬, 3- 내지 6-원 헤테로사이클 또는 3- 내지 6-원 헤테로사이클알킬은 할로, 시아노, -OR^a, -NR^aR^b, S(O)₂R^a 및 -S(O)₂OR^a의 군으로부터 선택된 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의로 치환되고;

[0061] 각각의 R^a 및 R^b는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

[0062] 단 X¹ 및 X² 둘 모두가 브롬이거나 X¹ 및 X² 둘 모두가 염소인 경우, R²는 메틸이 아니다.

[0063] 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위체 또는 염이 또한 제공된다:

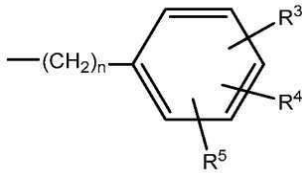


[0064]

[0065] 상기 식에서,

[0066] X¹ 및 X²는 독립적으로 염소 또는 브롬이고;

[0067] R²는 OH, -O-(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알킬, C₂-C₄ 알케닐, C₂-C₄ 알킬닐, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -(CH₂)_n-C₃-C₆ 사이클로알킬, -(CH₂)_n-3- 내지 6-원 헤테로사이클, -SO₃H, -SO₂-C₁-C₄ 알킬, 및



[0068] ...의 군으로부터 선택되고;

[0069] R^2 -O-(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알킬, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -SO₃H, 및 -SO₂-C₁-C₄ 알킬 기에서 C₁-C₄ 알킬 기의 각각은 OH 및 할로겐으로부터 선택된 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 치환되고,

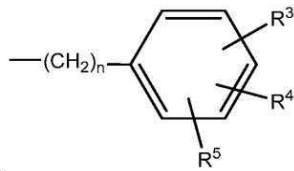
[0070] n은 각각의 경우에 0, 1, 2, 및 3으로부터 독립적으로 선택된 정수이고;

[0071] R³, R⁴, 및 R⁵는 수소, 할로겐, 및 OH로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0072] 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위체 또는 염이 또한 제공되고, 상기 식에서,

[0073] X¹ 및 X²는 독립적으로 염소 또는 브롬이고;

[0074] R²는 OH, -O-(C₁-C₃ 알킬), C₁-C₃ 알킬, C₂-C₃ 알케닐, C₂-C₃ 알키닐, -NH₂, -NH(C₁-C₃ 알킬), -N(C₁-C₃ 알킬)₂, -(CH₂)_n-C₃-C₆ 사이클로알킬, -(CH₂)_n-3- 내지 6-원 헤테로사이클, -SO₃H, -SO₂-C₁-C₃ 알킬, 및



[0075] ...의 군으로부터 선택되고;

[0076] R^2 -O-(C₁-C₃ 알킬), C₁-C₃ 알킬, -NH(C₁-C₃ 알킬), -N(C₁-C₃ 알킬)₂, 및 -SO₂-C₁-C₃ 알킬 기에서 C₁-C₃ 알킬 기의 각각은 OH 및 할로겐으로부터 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 치환체로 치환되고,

[0077] n은 각각의 경우에 0, 1, 2, 및 3으로부터 독립적으로 선택된 정수이고;

[0078] R³, R⁴, 및 R⁵는 수소, 할로겐, 및 OH로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0079] 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위체 또는 염이 또한 제공되고, 상기 식에서,

[0080] X¹ 및 X²는 독립적으로 염소 또는 브롬이고;

[0081] R²는 C₁-C₄ 알킬, C₂-C₄ 알케닐, 및 C₂-C₄ 알키닐의 군으로부터 선택된다.

[0082] 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위체 또는 염이 또한 제공되고, 상기 식에서,

[0083] X¹ 및 X²는 독립적으로 염소 또는 브롬이고;

[0084] R²는 -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), 및 -N(C₁-C₄ 알킬)₂의 군으로부터 선택된다.

[0085] 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위체 또는 염이 또한 제공되고, 상기 식에서,

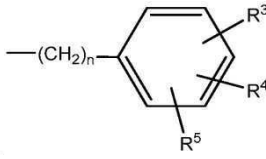
[0086] X¹ 및 X²는 독립적으로 염소 또는 브롬이고;

[0087] R²는 -(CH₂)_n-C₃-C₆ 사이클로알킬 및 -(CH₂)_n-3- 내지 6-원 헤테로사이클의 군으로부터 선택된다.

[0088] 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위체 또는

는 염이 또한 제공되고, 상기 식에서,

[0089] X^1 및 X^2 는 독립적으로 염소 또는 브롬이고;



[0090] R^2 는 이고;

[0091] n 은 각각의 경우에 0, 1, 2, 및 3으로부터 독립적으로 선택된 정수이고;

[0092] R^3 , R^4 , 및 R^5 는 수소, 할로젠, 및 OH로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0093] 일 구현예에서, X^1 및 X^2 둘 모두가 염소인 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 구조를 갖는 화합물이 제공된다. 또 다른 구현예에서, X^1 및 X^2 둘 모두는 브롬이다. 또 다른 구현예에서, X^1 은 염소이고 X^2 는 브롬이다. 또 다른 구현예에서, X^1 은 브롬이고 X^2 는 염소이다.

[0094] 일 구현예에서, R^2 가 수소인 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 구조를 갖는 화합물이 제공된다. 또 다른 구현예에서, R^2 는 $-OR^a$ 이다. 각각의 R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소 또는 알킬이다. 일 구현예에서, R^2 는 $-OH$ 또는 $-OMe$ 이다. 또 다른 구현예에서, R^2 는 $-NR^aR^b$ 이고, 각각의 R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소 또는 알킬이다. 일 구현예에서, R^2 는 $-NH_2$ 이다.

[0095] 또 다른 구현예에서, R^2 는 알킬이다. 일 구현예에서, R^2 는 포화된 알킬이다. R^2 는, 예를 들어, 메틸, 에틸, *m*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, 분지형 펜틸, *n*-헥실, 또는 분지형 헥실일 수 있다. 일부 구현예에서, R^2 는 메틸이다. 또 다른 구현예에서, R^2 는 불포화된 알킬이다. R^2 는, 예를 들어, 에틸, 에틸닐, 프로페닐, 또는 프로피닐일 수 있다. 일 구현예에서, 알킬은 할로, 시아노, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, 또는 $-S(O)_2OR^a$ 중 하나 이상으로 치환된다. 각각의 R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소 또는 알킬이다.

[0096] 또 다른 구현예에서, R^2 는 카보사이클 또는 카보사이클알킬이고, 이들의 각각은 할로, 시아노, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$ 또는 $-S(O)_2OR^a$ 중 하나 이상으로 임의로 치환된다.

[0097] 일 구현예에서, R^2 는 할로, 시아노, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$ 또는 $-S(O)_2OR^a$ 중 하나 이상으로 임의로 치환된 사이클로알킬이다. 또 다른 구현예에서, R^2 는 할로, 시아노, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$ 및 $-S(O)_2OR^a$ 로부터 선택된 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 치환된 사이클로알킬이다.

[0098] 일 구현예에서, R^2 는 할로, 시아노, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$ 또는 $-S(O)_2OR^a$ 중 하나 이상으로 임의로 치환된 아릴이다. 또 다른 구현예에서, R^2 는 할로, 시아노, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$ 및 $-S(O)_2OR^a$ 의 군으로부터 선택된 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 치환된 아릴이다.

[0099] 일 구현예에서, R^2 는 할로, 시아노, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$ 또는 $-S(O)_2OR^a$ 중 하나 이상으로 임의로 치환된 카보사이클알킬이다. 또 다른 구현예에서, R^2 는 할로, 시아노, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$ 및 $-S(O)_2OR^a$ 의 군으로부터 선택된 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 치환된 카보사이클알킬이다.

[0100] 또 다른 구현예에서, R^2 는 헤테로사이클 또는 헤테로사이클알킬이고, 이들의 각각은 할로, 시아노, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$ 또는 $-S(O)_2OR^a$ 중 하나 이상으로 임의로 치환된다. 각각의 R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소 또는 알킬이다. 또 다른 구현예에서, R^2 는 3- 내지 6-원 헤테로사이클 또는 3- 내지 6-원 헤테로사이클알킬이고, 이들

의 각각은 할로, 시아노, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$ 및 $-S(O)_2OR^a$ 로부터 선택된 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의로 치환된다. 각각의 R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소 또는 알킬이다.

[0101] 상기 기에서 각각의 R^a 및 R^b 는 수소 또는 C_1 - C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 각각의 상기 기에서 각각의 R^a 및 R^b 가 수소 및 C_1 - C_4 알킬로부터 독립적으로 선택되는 추가 구현예가 있다. 각각의 상기 기에서 각각의 R^a 및 R^b 가 수소 및 C_1 - C_3 알킬로부터 독립적으로 선택되는 추가 구현예가 또한 있다.

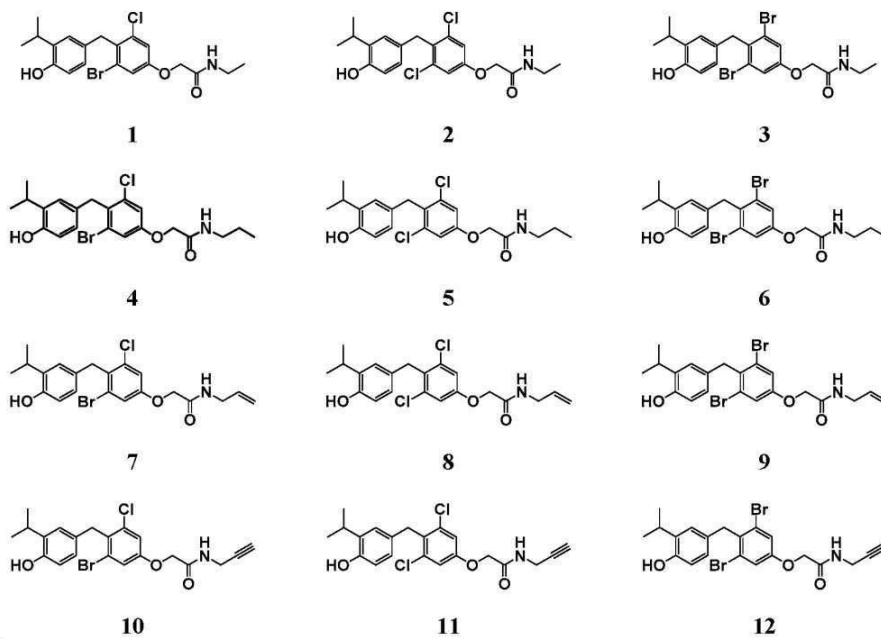
[0102] 또 다른 구현예에서, R^1 및 R^2 가 알킬인 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물이 제공된다. 일 구현예에서, R^1 및 R^2 둘 모두는 메틸이다.

[0103] 본원에서 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 추가 구현예에서, R^a 및 R^b 는 각각의 모습에서 수소 및 C_1 - C_4 알킬의 군으로부터 독립적으로 선택된다. 각각의 기 내의 또 다른 구현예에서 R^a 및 R^b 는 각각의 모습에서 수소 및 C_1 - C_3 알킬의 군으로부터 독립적으로 선택된다.

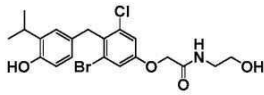
[0104] 적용가능한 경우 화학식 (I) 및 (II)의 대표적 화합물은 아래 표 1에서 열거된 화합물, 뿐만 아니라 이의 약제학적으로 허용가능한 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위체, 및 염을 포함한다.

[표 1]

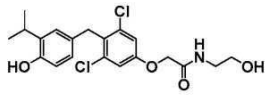
[0106] 대표적 화합물



[0107]



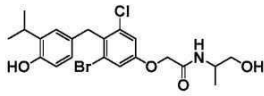
13



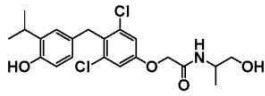
14



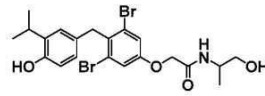
15



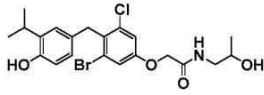
16



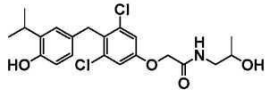
17



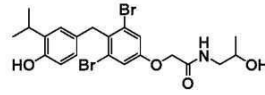
18



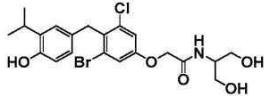
19



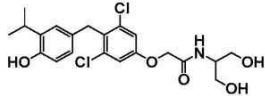
20



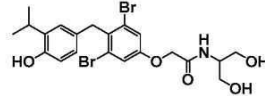
21



22

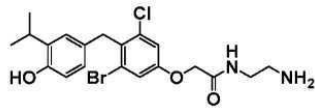


23

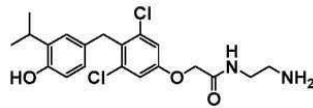


24

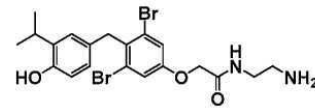
[0108]



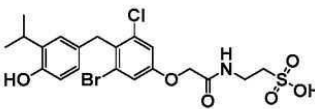
25



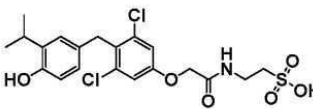
26



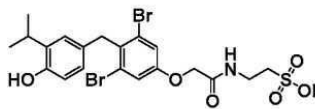
27



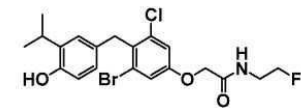
28



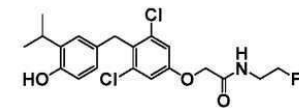
29



30



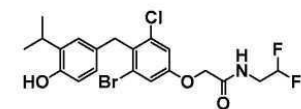
31



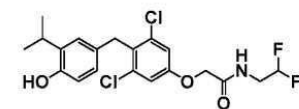
32



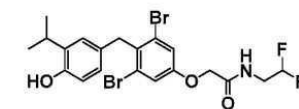
33



34

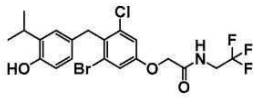


35

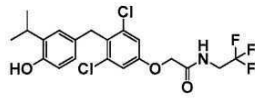


36

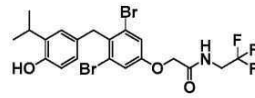
[0109]



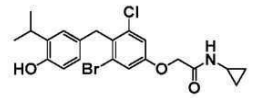
37



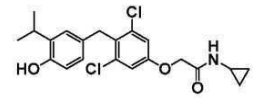
38



39



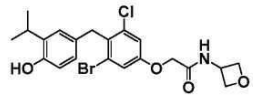
40



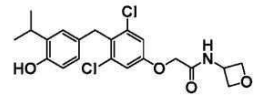
41



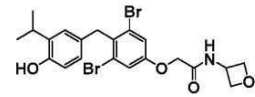
42



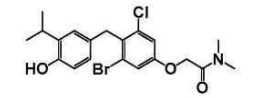
43



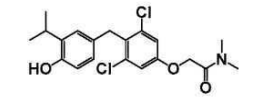
44



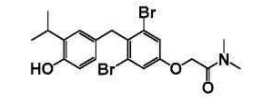
45



46

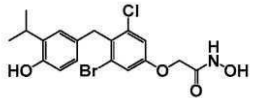


47

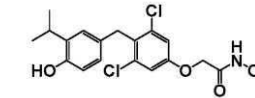


48

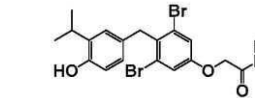
[0110]



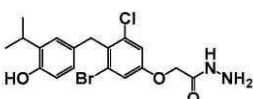
49



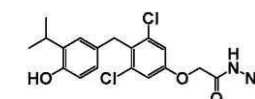
50



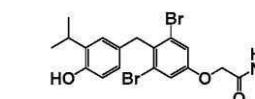
51



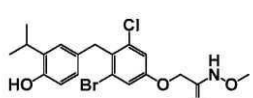
52



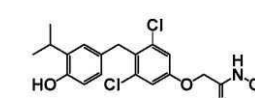
53



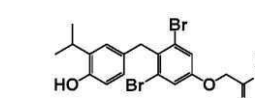
54



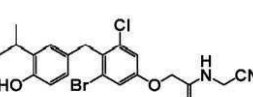
55



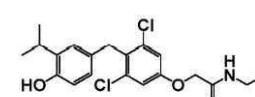
56



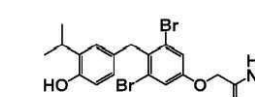
57



58

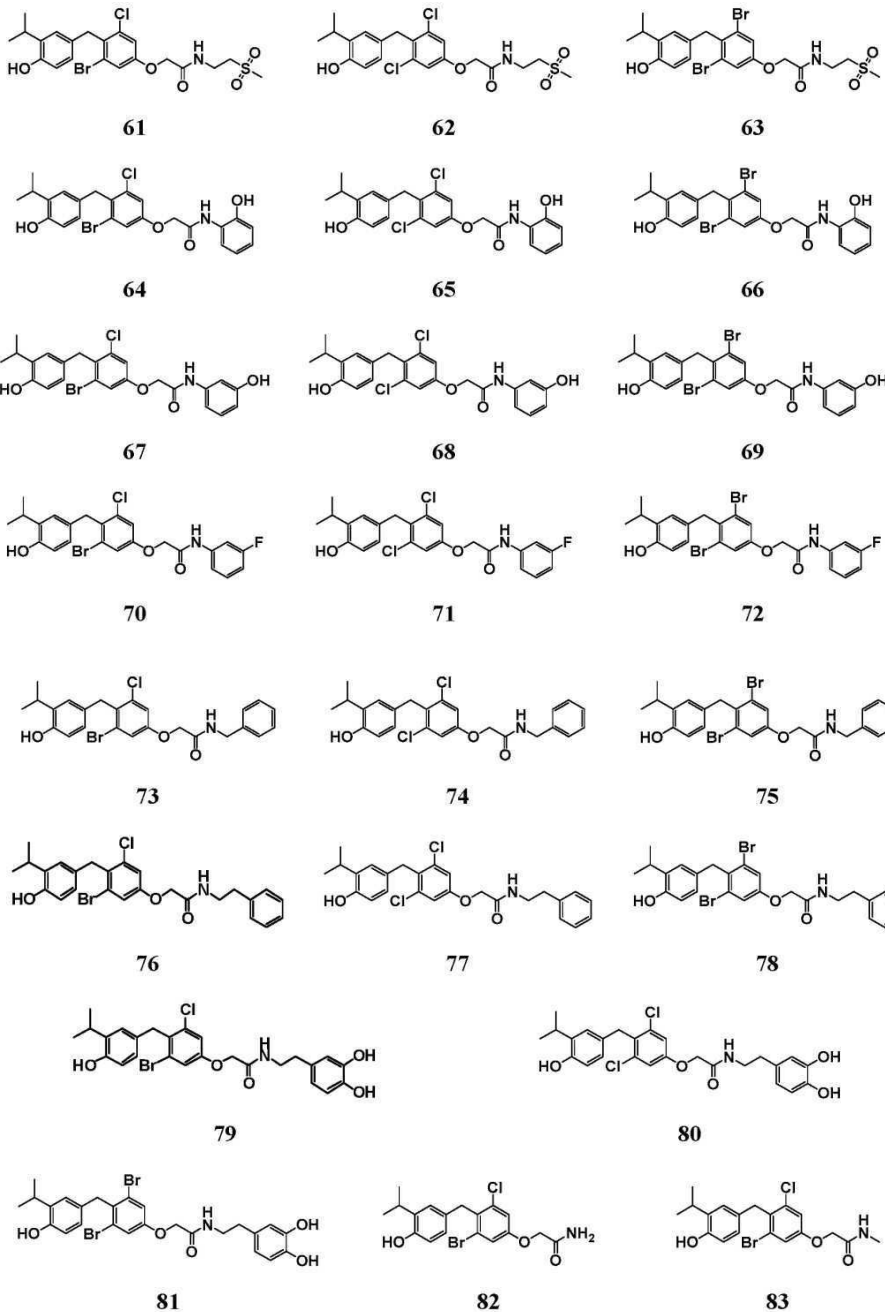


59



60

[0111]



[0112]

[0113]

[0114]

특정 입체화학 또는 이성질체 형태가 구체적으로 명시되지 않는 한, 구조의 모든 키랄, 부분입체이성질체, 라세미 형태는 의도된다. 본 개시내용에서 사용된 화합물은, 농축의 어느 정도에서, 묘사로부터 명백한 바와 같이 임의의 또는 모든 비대칭 원자에 농축된 또는 분해된 광학 이성질체를 포함할 수 있다. 두 라세미 및 부분입체 이성질체 혼합물, 뿐만 아니라 개별 광학 이성질체는 그들의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 파트너가 실질적으로 없도록 하기 위해 합성될 수 있고, 이들은 모두 본 개시내용의 특정 구현예의 범위 내이다.

[0115]

"수화물"은 물 분자를 가진 조성물에서 실재하는 화합물이다. 조성물은 물을 화학양론적 양, 예컨대 일수화물 또는 이수화물로 포함할 수 있거나, 물을 무작위 양으로 포함할 수 있다. 용어가 본원에서 사용되는 경우 "수화물"은 고체 형태를 지칭한다, 즉, 수화될 수 있는 동안, 수용액내 화합물은 상기 용어가 본원에서 사용되는 경우 수화물이 아니다.

[0116]

"용매화물"은 물 다른 용매가 물을 대체하는 것을 제외하고 유사한 조성물이다. 예를 들어, 메탄올 또는 에탄올은, 재차 화학양론적 또는 비-화학양론적일 수 있는, "알코올레이트"를 형성할 수 있다. 용어가 본원에서 사용되는 경우 "용매화물"은 고체 형태를 지칭한다, 즉, 용매화될 수 있는 동안, 용매에서 용액내 화합물은, 상기 용어가 본원에서 사용되는 경우 용매화물이 아니다.

- [0117] 본 개시내용의 화합물의 "동위체"는 그와 같은 원자의 동위체에 의해 대체된 화합물의 하나 이상의 원자를 갖는 화합물이다. 예를 들어, 이소토프세스는 화학식 (I) 및 (II)의 이소프로필 모이어티의 메틸기가 완전하게 또는 부분적으로 중수소화되는(예를 들면, $(D_3C)_2CH-$) 본 개시내용의 화합물과 같은 화합물의 하나 이상의 수소 원자 대신에 중수소를 가진 화합물을 포함한다. 본 개시내용의 동위체의 형성에서 실시될 수 있는 동위원소 치환은 비-방사성(안정한) 원자, 예컨대 중수소 및 탄소 13, 뿐만 아니라 방사성(불안정한) 원자, 예컨대 삼중수소, 탄소 14, 요오드 123, 요오드 125 등을 포함한다.
- [0118] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 종래의 방법에 의해 제조된 염을 지칭한다. 이들은 무기 및 유기 산, 예컨대, 비제한적으로, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 말산, 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 시트르산, 락트산, 푸마르산, 석신산, 말레산, 살리실산, 벤조산, 페닐아세트산, 및 만델산의 염기성 염을 포함한다. 현재 개시된 화합물의 "약제학적으로 허용가능한 염"은 양이온 예컨대, 비제한적으로, 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 아연으로부터, 그리고 염기 예컨대 암모니아, 에틸렌디아민, N-메틸-글루타민, 라이신, 아르기닌, 오르니틴, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 디에탄올아민, 프로카인, N-벤질펜에틸아민, 디에틸아민, 피페라진, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 및 테트라메틸암모늄 히드록시드로부터 형성된 것들을 또한 포함한다. 이들 염은 표준 절차에 의해, 예를 들어 적합한 유기 또는 무기 염기와 자유 산의 반응에 의해 제조될 수 있다. 본 명세서에서 인용된 임의의 화학적 화합물은 대안적으로 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로서 투여될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 염은 개시된 화합물의 자유 산, 염기, 및 썬비터이온성 형태를 또한 포괄한다. 예시적인 약제학적으로 허용가능한 염의 설명은 Stahl and Wermuth, Eds., *Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection and Use*, Wiley VCH (2008)에서 발견될 수 있다. 본원에서 개시된 화합물이 산성 기 예컨대 카복시기를 포함하는 경우, 카복시기용으로 적합한 약제학적으로 허용가능한 양이온 쌍은 당업자에게 널리 공지되고, 알칼리성, 알칼리토, 암모늄, 및 사차 암모늄 양이온을 비제한적으로 포함한다. 그와 같은 염은 당업자에게 공지된다. 유사하게 본원에서 개시된 화합물이 염기성 기 예컨대 아미노기를 포함하는 경우, 염기성 기용으로 적합한 약제학적으로 허용가능한 음이온 쌍은 유사하게 널리 공지되고 할라이드, 히드록시드, 퍼할레이트, 할라이트, 하이포할라이트, 설페이트, 설파이트, 포스페이트, 포스파이트, 니트레이트, 니트라이트, 및 당업자에 공지된 기타를 포함한다. 약리적으로 허용가능한 염의 추가의 예에 대하여, Berge 등, *J. Pharm. Sci.* 66, 1 (1977)을 참고한다.
- [0119] 특정 구현예에서, 본 발명은 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 또는 부형제와 함께 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 예를 들어, 활성 화합물은 일반적으로 담체와 혼합될 것이거나, 담체로 희석될 것이거나, 앰플, 캡슐, 사세트, 종이, 또는 다른 컨테이너의 형태일 수 있는 담체 내에서 봉입될 것이다. 활성 화합물이 담체와 혼합되는 경우, 또는 담체가 희석제로서 작용하는 경우, 활성 화합물용 비히클, 부형제, 또는 매체로서 작용하는 고체, 반-고체, 또는 액체 물질일 수 있다. 활성 화합물은 과립형 고체 담체에 흡착, 예를 들어 사세트에서 함유될 수 있다. 적합한 담체의 일부 예는 물, 염 용액, 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리히드록시에톡시화된 피마자유, 땅콩 오일, 올리브 오일, 젤라틴, 락토스, 백토, 수크로스, 텍스트린, 탄산마그네슘, 당, 사이클로덱스트린, 아미로스, 스테아르산마그네슘, 탈크, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아카시아, 스테아르산, 또는 셀룰로스의 저급 알킬 에테르, 규산, 지방산, 지방산 아민, 지방산 모노글리세리드 및 디글리세리드, 펜타에리트리톨 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌, 히드록시메틸셀룰로스, 및 폴리비닐피롤리돈이다. 유사하게, 담체 또는 희석제는 종래 기술에서 공지된 임의의 지속 방출 물질, 예컨대 왁스와 혼합된 또는 단독으로, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 포함할 수 있다.
- [0120] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적 조성물"은, 다른 첨가제를 또한 포함할 수 있는, 약제학적으로 허용가능한 담체와 제형화된, 그리고 포유동물에서 질환의 치료를 위하여 치료 레지멘의 일부로서 정부의 관리 기관의 승인으로 제조 또는 판매된, 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위체 또는 염을 함유하는 조성물을 지칭한다. 약제학적 조성물은, 예를 들어, 단위 투약 형태의 경구 투여용으로 (예를 들면, 정제, 캡슐, 타원형 당의정, 젤라틴캡슐, 또는 시럽); 국소 투여용으로 (예를 들면, 크림, 겔, 로션, 또는 연고); 정맥내 투여용으로 (예를 들면, 미립자 색전이 없는 멸균 용액으로서 그리고 정맥내 사용에 적합한 용매 시스템에서); 또는 본원에서 기재된 임의의 다른 제형으로 제형화될 수 있다. 적합한 제형의 선택 및 제조를 위한 종래의 절차 및 성분은, 예를 들어, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2005) 그리고 2013년에 공개된, *The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 36 NF31)*에서 기재된다.
- [0121] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용가능한 담체"는 개시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로

허용가능한 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위체 또는 염 이외의 그리고 환자에서 비독성 및 비-염증성의 특성을 갖는 임의의 성분(예를 들면, 활성 화합물을 현탁 또는 용해시킬 수 있는 담체)을 지칭한다. 부형제는, 예를 들어 하기를 포함할 수 있다: 부착방지제, 산화방지제, 결합제, 코팅물, 압축 조제, 붕해제, 염료(안료), 완화제, 유화제, 충전제(회석제), 피막형성제 또는 코팅물, 풍미제, 향료, 활택제(유동 향상제), 윤활제, 보존제, 인쇄 잉크, 흡수제, 현탁제 또는 분산제, 감미제, 또는 수화용수. 예시적인 부형제는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 부틸화된 히드록시톨루엔(BHT), 탈산칼슘, 인산칼슘(이염기성), 스테아르산칼슘, 크로스카르멜로스, 가교결합된 폴리비닐 피롤리돈, 시트르산, 크로스포비돈, 시스테인, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 락토스, 스테아르산마그네슘, 말티톨, 만니톨, 메티오닌, 메틸셀룰로스, 메틸 파라벤, 미세결정성 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 피롤리돈, 포비돈, 사전절라틴화된 전분, 프로필 파라벤, 레티닐 팔미테이트, 셀락, 이산화규소, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 시트르산나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 소르비톨, 전분(옥수수), 스테아르산, 스테아르산, 수크로스, 탈크, 이산화티타늄, 비타민 A, 비타민 E, 비타민 C, 및 자일리톨.

[0122] 제형은 활성 화합물과 유해하게 반응하지 않는 보조제와 혼합될 수 있다. 그와 같은 첨가제는 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 삼투압 영향용 염, 완충액 및/또는 착색 서브스틴스, 보존제, 감미제, 또는 풍미제를 포함할 수 있다. 조성물은 원한다면 또한 멸균될 수 있다.

[0123] 투여의 경로는 적절한 또는 원하는 작용 부위에 본 발명의 활성 화합물을 효과적으로 수송하는 임의의 경로, 예컨대 경구, 비강, 폐, 볼, 피하, 진피내, 경피, 또는 비경구, 예를 들면, 직장, 데포, 피하, 정맥내, 요도내, 근육내, 비강내, 안과 용액, 또는 연고일 수 있고, 경구 경로가 바람직하다.

[0124] 투약 형태는 1일 1회, 또는 1일 1회 초과, 예컨대 매일 2회 또는 3회 투여될 수 있다. 대안적으로, 처방의가 권할 만한 것으로 알려지면, 투약 형태는 매일보다 덜 빈번하게, 예컨대 격일로, 또는 매주 투여될 수 있다. 복용 레지멘은, 예를 들어, 치료받을 징후에 필요한 또는 유용한 정도로 용량 적정을 포함하고, 그러므로 환자의 바디가 치료에 적응하도록 및/또는 치료와 관련된 원치않는 부작용을 최소화 또는 회피하도록 한다. 다른 투약 형태는 지연된 또는 조절-방출 형태를 포함한다. 적합한 투약 요법 및/또는 형태는, 예를 들어, 참고로 본원에서 편입된, *Physicians' Desk Reference*의 최신판에서 발표된 것들을 포함한다.

[0125] 또 다른 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 회석제와 본 발명의 화합물의 제형화를 포함하는 본원에서 기재된 화합물의 조성물의 제조 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 회석제는 경구 투여에 적합하다. 일부 그와 같은 구현예에서, 상기 방법은 조성물을 정제 또는 캡슐로 제형화하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 회석제는 비경구 투여에 적합하다. 일부 그와 같은 구현예에서, 상기 방법은 동결건조된 제제를 형성하기 위해 조성물을 동결건조시키는 단계를 추가로 포함한다.

[0126] 또 다른 구현예에서, 신경퇴행성 질환을 가진 대상체의 치료 방법이 제공되고, 상기 방법은 대상체에게 약제학적 유효량의 화학식 (I) 또는 (II)의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위체 또는 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질환은 탈수초성 질환이다. 또 다른 구현예에서, 신경퇴행성 질환은 X-연관 부신백질이영양증 또는 다발성 경화증이다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질환은 급성 파종성 뇌척수염, 급성 출혈성 백질뇌염, 성인형 레프섬병, 알렉산더병, 알츠하이머병, 발로 동심성 경화증, 카나반병, 중심성 뇌교 수초용해증, 뇌성마비, 뇌척수막색소침착증, 만성 염증 탈수초성 다발신경증, 데빅 증후군, 미만성 수초탈락성 경화증, 길란-바레 증후군, 특발성 염증 탈수초성 질환, 유아형 레프섬병, 크라베병, 레베르 유전성 시신경병증, 마르부르크 다발성 경화증, 마키아파바-비그나미병, 이염성 백질이영양증, 다병소성 운동 신경병증, 파라단백혈증 탈수초성 다발신경증, 펠리제우스-메르츠바하병, 비골근 위축증, 진행성 다병소성 백질뇌증, 횡단성 척수염, 열대성 경직 하반신마비, 반 데르 크나프병, X-연관 부신백질이영양증, 또는 젤웨거 증후군이다.

[0127] 또 다른 구현예에서, 알츠하이머병을 가진 대상체의 치료 방법이 제공되고, 상기 방법은 대상체에게 약제학적 유효량의 화학식 (I) 또는 (II)의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위체 또는 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0128] 또 다른 구현예에서, 급성 파종성 뇌척수염(ADEM), 급성 출혈성 백질뇌염(AHL 또는 AHLE), 성인형 레프섬병, 유아형 레프섬병, 알렉산더병, 알츠하이머병, 발로 동심성 경화증, 카나반병, 중심성 뇌교 수초용해증(CPM), 뇌성마비, 뇌척수막색소침착증, 만성 염증 탈수초성 다발신경증(CIDP), 데빅 증후군, 미만성 수초탈락성 경화증, 뇌척수염, 길란-바레 증후군, 특발성 염증 탈수초성 질환(IIDD), 크라베병, 레베르 유전성 시신경병증, 백질이영

양증, 마르부르크 다발성 경화증, 마키아파바-비그나미병, 이염성 백질이영양증(MLD), 다병소성 운동 신경병증(MMN), 다발성 경화증(MS), 파라단백혈증 탈수초성 다발신경증, 펠리제우스-메르츠바하병(PMD), 진행성 다병소성 류코엔세파알로패티(PML), 열대성 경직 하반신마비(TSP), X-연관 부신백질이영양증(X-ALD, ALO, 또는 X-연관 ALO), 또는 젤웨거 증후군을 갖는 대상체의 치료 방법이 제공되고, 상기 방법은 대상체에게 약제학적 유효량의 화학식 (I) 또는 (II)의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위체 또는 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0129] 또 다른 구현예에서, 화학식 (I) 또는 (II)의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위체 또는 염, 또는 이의 약제학적 조성물은 신경퇴행성 질환의 치료에서 사용하기 위하여 제공된다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질환은 탈수초성 질환이다. 또 다른 구현예에서, 신경퇴행성 질환은 X-연관 부신백질이영양증 또는 다발성 경화증이다. 또 다른 구현예에서, 신경퇴행성 질환은 급성 파종성 뇌척수염, 급성 출혈성 백질뇌염, 성인형 레프섬병, 알렉산더병, 알츠하이머병, 발로 동심성 경화증, 카나반병, 중심성 뇌교 수초용해증, 뇌성마비, 뇌척수막색소침착증, 만성 염증 탈수초성 다발신경증, 데빅 증후군, 미만성 수초탈락성 경화증, 길란-바레 증후군, 특발성 염증 탈수초성 질환, 유아형 레프섬병, 크라베병, 레베르 유전성 시신경병증, 마르부르크 다발성 경화증, 마키아파바-비그나미병, 이염성 백질이영양증, 다병소성 운동 신경병증, 파라단백혈증 탈수초성 다발신경증, 펠리제우스-메르츠바하병, 비골근 위축증, 진행성 다병소성 백질뇌증, 횡단성 척수염, 열대성 경직 하반신마비, 반 데르 크나프병, X-연관 부신백질이영양증, 또는 젤웨거 증후군이다.

[0130] 또 다른 구현예에서, 화학식 (I) 또는 (II)의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위체 또는 염, 또는 이의 약제학적 조성물은 알츠하이머병의 치료에서 사용하기 위하여 제공된다.

[0131] 또 다른 구현예에서, 화학식 (I) 또는 (II)의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위체 또는 염, 또는 이의 약제학적 조성물은 급성 파종성 뇌척수염(ADEM), 급성 출혈성 백질뇌염(AHL 또는 AHLE), 성인형 레프섬병, 유아형 레프섬병, 알렉산더병, 알츠하이머병, 발로 동심성 경화증, 카나반병, 중심성 뇌교 수초용해증(CPM), 뇌성마비, 뇌척수막색소침착증, 만성 염증 탈수초성 다발신경증(CIDP), 데빅 증후군, 미만성 수초탈락성 경화증, 뇌척수염, 길란-바레 증후군, 특발성 염증 탈수초성 질환(IIDD), 크라베병, 레베르 유전성 시신경병증, 백질이영양증, 마르부르크 다발성 경화증, 마키아파바-비그나미병, 이염성 백질이영양증(MLD), 다병소성 운동 신경병증(MMN), 다발성 경화증(MS), 파라단백혈증 탈수초성 다발신경증, 펠리제우스메르츠바하병(PMD), 진행성 다병소성 류코엔세파알로패티(PML), 열대성 경직 하반신마비(TSP), X-연관 부신백질이영양증(X-ALD, ALO, 또는 X-연관 ALO), 또는 젤웨거 증후군의 치료에서 사용하기 위하여 제공된다.

[0132] 대상체, 예컨대 인간에서 질환 또는 병태의 치료를 위한 의약의 제조에서 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 이의 약제학적으로 허용가능한 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위체 또는 염의 용도가 또한 제공된다. 대상체, 예컨대 인간에서 질환 또는 병태의 치료를 위한 의약의 제조에서 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 이의 약제학적으로 허용가능한 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위체 또는 염의 용도가 또한 제공된다. 각각의 이들 용도에서 질환 또는 병태는 급성 파종성 뇌척수염(ADEM), 급성 출혈성 백질뇌염(AHL 또는 AHLE), 성인형 레프섬병, 유아형 레프섬병, 알렉산더병, 알츠하이머병, 발로 동심성 경화증, 카나반병, 중심성 뇌교 수초용해증(CPM), 뇌성마비, 뇌척수막색소침착증, 만성 염증 탈수초성 다발신경증(CIDP), 데빅 증후군, 미만성 수초탈락성 경화증, 뇌척수염, 길란-바레 증후군, 특발성 염증 탈수초성 질환(IIDD), 크라베병, 레베르 유전성 시신경병증, 백질이영양증, 마르부르크 다발성 경화증, 마키아파바-비그나미병, 이염성 백질이영양증(MLD), 다병소성 운동 신경병증(MMN), 다발성 경화증(MS), 파라단백혈증 탈수초성 다발신경증, 펠리제우스메르츠바하병(PMD), 진행성 다병소성 류코엔세파알로패티(PML), 열대성 경직 하반신마비(TSP), X-연관 부신백질이영양증(X-ALD, ALO, 또는 X-연관 ALO), 및 젤웨거 증후군의 군으로부터 선택될 수 있다

[0133] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "투여"는 본원에서 기재된 바와 같이 화합물, 화합물의 프로드러그, 또는 화합물 또는 프로드러그를 포함하는 약제학적 조성물의 제공을 지칭한다. 화합물 또는 조성물은 또 다른 사람에게 의해 대상체에게 투여될 수 있거나 대상체에 의해 자가-투여될 수 있다. 투여 경로의 비-제한 예는 경구, 비경구(예를 들면, 정맥내), 또는 국소이다.

[0134] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료"는 질환 또는 병리 상태의 징후 또는 증상을 개선시키는 개입을 지칭한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 질환, 병리 상태 또는 증상과 관련하여 용어 "치료", "치료한다" 및

"치료하는"은 치료의 임의의 관측가능한 유의한 효과를 또한 지칭한다. 유의한 효과는, 예를 들어, 감염되기 쉬운 대상체에서 질환의 임상 증상의 지연된 발병, 질환의 일부 또는 전부 임상 증상의 중증도에서 감소, 질환의 더딘 진전, 질환의 재발 수에서 감소, 대상체의 전체적인 건강 또는 웰빙에서 개선에 의해, 또는 특정 질환에 특이적인 종래 기술에서 널리 공지된 다른 파라미터에 의해 입증될 수 있다. 예방적 치료는, 병리학 발달의 위험 감소의 목적을 위하여, 질환의 징후를 나타내지 않거나 초기 징후만을 나타내는 대상체에게 투여된 치료이다. 치료적 처치는 질환의 징후 및 증상이 발생된 후 대상체에게 투여된 치료이다.

- [0135] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 동물(예를 들면, 포유동물, 예컨대 인간)을 지칭한다. 본원에서 기재된 방법에 따라 치료될 대상체는 탈수초성, 불충분한 미엘린화, 또는 미엘린 초의 발육부전을 포함하는 신경퇴행성 질환으로 진단된 대상체, 예를 들면, 다발성 경화증 또는 뇌성마비로 진단된 대상체, 또는 병태 발생의 위험에 처한 대상체일 수 있다. 진단은 종래 기술에서 공지된 임의의 방법 또는 기술로 수행될 수 있다. 당업자는 본 개시내용에 따라 치료될 대상체가, 질환 또는 병태와 관련된 하나 이상의 위험 인자의 존재로 인해 위험에 처한 대상체로서, 시험 없이, 표준 테스트를 거칠 수 있거나 확인될 수 있다는 것을 이해할 것이다.
- [0136] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "유효량"은 그 제제로 치료받고 있는 대상체에서 원하는 효과를 달성하는데 충분한 명시된 제제의 양을 지칭한다. 이상적으로, 제제의 유효량은 대상체에서 실질적인 독성 야기 없이 질환을 억제 또는 치료하는데 충분한 양이다. 제제의 유효량은 치료받고 있는 대상체, 고통의 중증도, 및 약제학적 조성물의 투여의 방식에 의존적일 것이다. 대상체에서 원하는 효과를 달성하는데 충분한 개시된 화합물의 유효량의 결정 방법은 본 개시내용의 면에서 당업자에 의해 이해될 것이다.
- [0137] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "급성 파종성 뇌척수염" 및 "ADEM"은 중추 신경계의 면역-매개된 탈수초성 질환을 지칭한다. ADEM은 일반적으로 바이러스성 감염 이후 발생하지만, 백신접종 이후 또는 박테리아 또는 기생충 감염 이후 또한 나타날 수 있다. 일부 경우에, ADEM은 자발적으로 발생한다. 질환은, 다발성 경화증과 유사한, 자가면역 탈수초성을 포함하고, 따라서 다발성 경화증 경계선 질환으로 고려된다. ADEM은 뇌 및 척수에서, 특히 백질에서 다중 염증성 병변을 생산한다. 병변은 전형적으로 대뇌반구, 소뇌, 뇌간, 및 척수 모두의 피질하 및 중심 백질 및 피질 회색-백색 접합부에서 발견되지만, 피질, 시상 및 기저핵의 뇌실주변 백질 및 회백질은 또한 포함될 수 있다. 환자가 1 초과 탈수초성 에피소드를 겪는 경우, 질환은 재발성 파종성 뇌척수염 또는 다중상 파종성 뇌척수염으로서 지칭된다.
- [0138] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "급성 출혈성 백질뇌염", "AHL", 및 "AHLE"는 ADEM의 초급성 및 흔히 치명적 형태를 지칭한다. 이 질환은 급성 괴사성 뇌병증(ANE), 급성 출혈성 뇌척수염(AHEM), 급성 괴사성 출혈성 백질뇌염(AHLE), 웨스트-허스트 증후군, 또는 허스트병으로서 또한 공지된다.
- [0139] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "성인형 레프섬병"은 세포 및 조직에서 피탄산의 과잉-축적과 관련되는 상염색체 열성 신경적 질환을 지칭한다. 성인형 레프섬병은 성인형 레프섬병 1 및 성인형 레프섬병 2 아형으로 분할된다. 레프섬병을 가진 개체는 신경 손상, 소뇌 퇴행, 및 말초 신경병증으로 나타난다. 침체 또는 차도의 기간이 발생하여도, 발병은 진행성 과정이 있는 소아기/청소년기에서 가장 흔하다. 증상은 또한 운동실조증, 비늘모양 피부(어린선), 난청, 그리고 백내장 및 야맹증을 포함하는 눈 문제를 포함한다.
- [0140] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알렉산더병"은 매우 희귀한, 선천성 탈수초성 질환을 지칭한다. 상기 질환은 발달 지체 및 신체적 특징에서의 변화를 야기시키는, 영아 및 소아를 주로 감염시킨다. 알렉산더병은 백질이영양증의 한 유형이다.
- [0141] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알츠하이머병"은 치매의 가장 통상적인 형태를 지칭한다. 알츠하이머병의 증상은 기억 상실, 혼란, 과민성, 공격, 기분 기복 및 언어의 문제를 포함한다. 이 질환은 대뇌피질 및 특정 피질 하 영역에서 뉴런 및 시냅스의 상실을 특징으로 한다. 상실은, 측두엽, 그리고 전두 피질 및 대상회의 일부에서의 퇴행을 포함하는, 감염된 영역의 전체 위축증을 초래한다. 아밀로이드 플라크 및 신경섬유 엉킴은 이 질환으로 시달리는 이들의 뇌에서 현미경검사로 가시적이다. 알츠하이머병의 원인은 알려져 있지 않지만; 질환이 뇌에서 연령 관련 미엘린 고장에 의해 야기되는 것을 포함하는, 몇 개의 가설이 실재한다.
- [0142] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "발로 동심성 경화증"은 표준 다발성 경화증과 유사한, 그러나 탈수초성된 조직이 동심성 층을 형성하는 특수성을 가진 탈수초성 질환을 지칭한다. 이 질환을 가진 환자는 생존할 수 있고/거나 자발적인 차도를 가질 수 있다. 전형적으로, 임상 과정은 일차 진행성이지만, 재발 완화성 과정은 보고되어 왔다.
- [0143] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "카나반병"은 뇌에서 신경 세포에 진행성 손상을 야기시키는 상염색체 열성

퇴행성 장애를 지칭한다. 카나반병은 백질이영양증이고 유아기의 가장 흔한 퇴행성 대뇌 질환 중 하나이다. 이 질환은 카나반-반보아트-베르트랑(Canavan-Van Bogaert-Bertrand)병, 아스파르토아실라제 결핍 및 아미노아실라제 2 결핍으로도 불린다.

- [0144] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "중심성 뇌교 수초용해증" 및 "CPM"은 뇌간에서, 더욱 정밀하게 뇌교로 불리는 영역에서 신경 세포의 미엘린 초의 심각한 손상에 의해 야기된 신경 질환을 지칭한다. 가장 흔한 원인은 저혈액 나트륨 수준(저나트륨혈증)의 신속한 정정이다. 이 장애에서 흔히 관측된 증상은 갑작스러운 하반신마비 또는 사지마비, 연하곤란, 말더듬증, 복시 및 의식 상실이다. 환자는 인지 기능이 온전하지만, 모든 근육이 눈 깜박임을 예외로 마비되는 갑급 증후군을 경험할 수 있다.
- [0145] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "뇌성마비"는 신체적 장애를 야기시키는 영구적, 비-진행성 운동 장애의 그룹을 지칭한다. 뇌성마비는 발달하는 뇌의 운동 제어 중심에 대한 손상으로 야기되고 임신 동안, 분만 동안, 또는 생후 최대 3살까지 발생할 수 있다. 뇌성마비를 가진 환자는 미엘린 초에 손상을 나타낸다.
- [0146] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "뇌건성 황색증"은 뇌 및 다른 조직에서 콜레스테롤의 한 형태(콜레스타놀)의 침착과 그리고 혈장내 콜레스테롤의 상승된 수준과 관련된 그러나 총 콜레스테롤 수준이 정상인 선천적 장애를 지칭한다. 사춘기 후 시작하는 진행성 소뇌 운동실조증 그리고 유년 백내장, 유년 또는 유아 발병형 만성 설사, 소아기 신경적 결손, 및 건성 또는 결절성 황색증을 특징으로 한다. 이 장애는 황색증의 상염색체 열성 형태이다. 백질이영양증으로 불리는 유전적 장애의 그룹 내에 해당한다.
- [0147] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "만성 염증 탈수초성 다발신경증" 및 "CIDP"는 주변 신경계의 후천적 면역-매개된 염증성 장애를 지칭한다. 상기 장애는 때때로 (신경근을 관여시키기 때문에) 만성 재발 다발성신경병증(CRP) 또는 만성 염증성 탈수초성 다발신경근병증으로 불린다. CIDP는 길랑-바레 증후군과 밀접하게 관련되고 그 급성 질환의 만성 대응물로 간주된다. 그것의 증상은 또한 진행성 염증성 신경병증과 유사하다. CIDP의 비대칭 변이체는 루이스-숨너 증후군으로서 공지된다. 상기 질환의 병리적 특징은 미엘린 초의 상실이다.
- [0148] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "탈수초성 질환"은 미엘린 초의 성장 또는 발달이 손상되는, 또는 미엘린이 손상되거나 상실되는 신경계의 임의의 질환을 지칭한다. 탈수초성은, 신경이 관여되는 감각, 운동, 인지, 또는 다른 기능에서 손상을 야기시키는, 이화된 신경에서 신호의 전도를 억제시킨다. 탈수초성 질환은 수많은 상이한 원인을 갖고 선천성 또는 후천적일 수 있다. 일부 경우에, 탈수초성 질환은 감염원, 자가면역 반응, 독성 제제 또는 외상성 손상에 의해 야기된다. 다른 사례에서, 탈수초성 질환의 원인은 알려지지 않거나("특발성")이거나 인자들의 조합으로부터 발생한다.
- [0149] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "데빅 증후군"은, 시신경의 염증(시신경염) 및 척수의 염증(척수염)을 초래하는, 사람의 면역계가 시신경 및 척수를 공격하는 자가면역성, 염증성 장애를 지칭한다. 척수 병변은 다리 또는 팔에서 다양한 정도의 약화 또는 마비, 감각의 상실, 및/또는 방광 및 창자 기능이상을 초래한다. 염증이 뇌에 또한 영향을 줄 수 있어도, 병변은 MS에서 관측된 것들과 상이하다. 데빅 증후군은 바디의 면역계가 미엘린 주위 신경 세포를 공격한다는 점에서 MS와 유사하다. 표준 MS와 달리, 공격은 NMO-IgG로 불리는 항체 보다는 면역계의 T 세포에 의해 매개된다고 여겨지지 않는다. 이들 항체는 세포막을 거쳐 물의 수송용 채널로서 작용하는 별아교세포의 세포막에서 아쿠아포린 4로 불리는 단백질을 표적한다. 데빅 증후군은 데빅 증후군 또는 시신경척수염(NMO)으로서 또한 공지된다.
- [0150] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "미만성 수초탈락성 경화증"은 의사중양성 탈수초성 병변으로서 임상적으로 나타내는 흔치 않은 신경퇴행성 질환을 지칭한다. 5 내지 14 세의 소아에게서 발병되며 소아기에서 일반적으로 시작하지만; 성인에서의 사례가 가능하다. 이 질환은 MS의 경계선 형태들 중 하나로 간주되고 때때로 설더병으로서 지칭된다.
- [0151] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "뇌척수염"은 뇌 및 척수의 염증을 지칭한다.
- [0152] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "길랑-바레 증후군"은, 주변 신경계를 감염시키는 장애인, 급성 다발성신경병증을 지칭한다. 발과 손에서 시작하고 몸통으로 이동하는 약화인, 상행 마비는 가장 전형적인 증상이고, 일부 아형은 감각 또는 통증에서의 변화, 뿐만 아니라 자율신경계의 기능 이상을 야기시킨다. 특히 호흡 근육이 감염되면 또는 자율신경계가 관여되면, 생명 위협 합병증을 야기시킬 수 있다. 이 질환은 일반적으로 감염에 의해 유발된다. 급성 염증성 탈수초성 다발성신경병증(AIDP)는 이 질환의 가장 흔한 아형이다. 길랑-바레 증후군의 다른 아형은 밀러 피셔 증후군, 급성 운동 축색돌기 신경병증(중국 마비성 증후군), 급성 운동 감각 축색돌기 신경병증, 급성 범자율신경병증, 및 빅커스텝 뇌간 뇌염을 포함한다.

- [0153] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "특발성 염증 탈수초성 질환" 및 "IIDD"는 임상, 이미지형성, 실험실 및 병리적 발견에 근거하여 일반적으로 분화될 수 있는 중추 신경계 장애의 광범위 스펙트럼을 지칭한다. 특발성 염증 탈수초성 질환은 때때로 다발성 경화증의 경계선 형태로서 공지된다. IIDD는 일반적으로, 비제한적으로, 시시경-척추 MS, 데비병, ADEM, 급성 출혈성 백질뇌염, 발로 동심성 경화증, 실더병, 마르부르크 다발성 경화증, 중앙성 다발성 경화증 및 고립성 경화증을 포함하는 다발성 경화증 변이체 질환의 집합을 지칭한다.
- [0154] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "유아형 레프섬병"은 초장쇄 지방산 및 분지형 쇠 지방산(예컨대 피탄 산) 및 플라즈말로젠 생합성의 이화에서 결핍과 관련된 페록시숨 생합성 장애를 지칭한다. 유아형 레프섬병은 희귀한, 상염색체 열성 선천성 장애이고, 페록시숨 생합성 장애의 Zellweger 스펙트럼에 속하는 3개의 페록시숨 생합성 장애 중 하나이다.
- [0155] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "크라베병"은 신경계의 미엘린 초를 감염시키는 희귀한, 종종 치명적 퇴행성 장애를 지칭한다. 스펅고지질의 기능이상 대사를 관여시킴에 따라, 스펅고지질증의 한 형태이다. 이 병태는 상염색체 열성 패턴에서 선천적이다. 크라베병은 구형체 세포 백질이영양증 또는 갈락토실세라미드 지방증으로서 또한 공지된다.
- [0156] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "레베르 유전성 시신경병증"은 중심 시력의 급성 또는 아급성 상실을 초래하는 망막 신경절 세포(RGCs) 및 그들의 축색돌기의 미토콘드리아적으로 선천적(모체부터 자손까지 전이된) 퇴행을 지칭하고; 이것은 우세하게 젊은 성인 남성을 감염시킨다.
- [0157] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "백질이영양증"은 미엘린 초의 성장 또는 발달에 영향을 주는 질환의 그룹을 지칭한다.
- [0158] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "백질뇌증"은 뇌의 백색 서브스텐스를 감염시키는 질환의 임의의 그룹을 지칭하고; 예를 들어, "백질 소실성 백질뇌증" 및 "독성 백질뇌증"을 포함하는 몇 개의 질환을 구체적으로 지칭할 수 있다. 백질뇌증은 백질이영양증-유사 질환이다.
- [0159] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "마르부르크 다발성 경화증"은 중추 신경계가 표준 다발성 경화증의 것에 대하여 비전형적 특성이 있는 다중 탈수초성 병변을 갖는 병태를 지칭한다. 이 질환은 다발성 경화증의 경계선 형태이고 종양성 다발성 경화증 또는 전격성 다발성 경화증으로서 또한 공지된다. 병변이 "종양-유사"이고 이들이 임상적으로, 방사선학적으로 및 때때로 병리적으로 종양을 모방하기 때문에 종양성으로 불린다.
- [0160] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "마키아파바-비그나미병"은 뇌량 탈수초성 및 괴사 및 후속적 위축증을 특징으로 하는 진행성 신경적 질환을 지칭한다. 만성 알코올중독자와 고전적으로 관련된다.
- [0161] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "이염성 백질이영양증" 및 "MLD"는 스펅고지질의 대사에 영향을 줌에 따라 스펅고지질증에서 뿐만 아니라, 백질이영양증의 계열에서 통상적으로 열거되는 리소좀 축적병을 지칭한다. MLD는 효소 아틸실파타제 A의 결핍으로 직접적으로 야기된다.
- [0162] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "다병소성 운동 신경병증" 및 "MMN"은 사지에서 근육이 서서히 약화하는 점진적으로 악화되는 병태를 지칭한다. 이 장애, 운동 신경병증 증후군은, 특히 근육 근다발수축이 존재하면, 임상 사진에서 유사성 때문에 근위축 측삭 경화증(ALS)으로 때때로 착각된다. MMN은 일반적으로 비대칭이고 자가면역인 것으로 여겨진다.
- [0163] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "다발성 경화증" 및 "MS"는, 일반적으로 차도 및 악화를 가지며 다중 및 다양한 신경적 증상 및 징후를 초래하는, 뇌 및 척수에서 탈수초성의 파종성 패치를 특징으로 하는 느린 진행성 CNS 질환을 지칭한다. MS의 원인은 알려져있지 않지만 면역학적 비정상은 의심된다. 증가된 계열 발병률은 유전적 감수성을 시사하고, 여성은 남성보다 어느 정도 더욱 자주 감염된다. MS의 증상은 약화, 협동운동 장애, 지각이상증, 언어 장애, 및 시각 장애, 가장 통상적으로 복시를 포함한다. 더욱 특이적 징후 및 증상은 병변의 위치 그리고 염증성 및 경화성 진행의 중증도 및 유해성에 의존한다. 재발 완화성 다발성 경화증(RRMS)은 전체적 또는 부분적 회복이 있는 분명히 정의된, 급성 공격 그리고 공격 사이에서 질환 진전 없음을 특징으로 하는 MS의 임상 과정이다. 이차-진행성 다발성 경화증(SPMS)은 초기에 재발 완화성이고, 그 다음 다양한 속도에서 진행성이 되고, 가능하게는 가끔의 재발 및 사소한 차도가 있는 MS의 임상 과정이다. 일차-진행성 다발성 경화증(PPMS)은 진행성 형태로 초기에 나타난다. 임상적으로 단리된 증후군은, CNS에서 하나 이상의 부위에 염증/탈수초성에 의해 야기되는 제1 신경 에피소드이다. 진행성-재발 다발성 경화증(PRMS)은, 급성 재발이 있지만 차도가 없으며 발병부터 꾸준히 악화되는 질환 상태를 특징으로 하는 MS의 희귀한 형태(~5%)이다.

- [0164] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "미엘린"은 특정 신경 섬유층의 축삭돌기 주변에서 (미엘린 초로서 또한 공지된) 초를 형성하는 지질 서브스טר네를 지칭한다. 미엘린은 신경 섬유층에서 신경 충격의 전도를 촉진시키는 작용을 하는 전기 절연체이다. "미엘린화"((또한 "미엘린화(myelination)"))는 신경 섬유층 주변에서 미엘린 초의 발달 또는 형성을 지칭한다. 유사하게, "재미엘린화"((또한, "재미엘린화(remyelination)"))는, 예컨대 손상, 독성 제제에 노출, 또는 염증 반응 이후, 또는 탈수초성 질환의 과정 동안 미엘린 초의 회복 또는 재형성을 지칭한다.
- [0165] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "신경퇴행성 질환"은 신경계의 진행성 악화를 특징으로 하는 임의의 유형의 질환을 지칭한다.
- [0166] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "신경병증"은 주변 신경계에서 기능적 방해 또는 병리적 변화를 지칭한다. 축삭돌기 신경병증은 축삭돌기의 정상 기능화를 방해하는 장애를 지칭한다.
- [0167] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "과라단백혈증 탈수초성 다발신경증"은 미엘린 관련된 당단백질(MAG)에 대한 자기 항체를 특징으로 하는 말초 신경병증의 한 유형을 지칭한다. 항-MAG 항체는 미엘린의 생산을 억제시키고, 그것에 의해 신경병증으로 이어진다.
- [0168] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "펠리제우스-메르츠바하병" 및 "PMD"는 협동운동, 운동 능력, 및 지적 기능이 다양한 정도로 지체되는 희귀한 중추 신경계 장애를 지칭한다. 상기 질환은 백질이영양증으로서 집합적으로 공지된 유전적 장애의 그룹 중 하나이다.
- [0169] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "비골근 위축증" 및 "PMA"는 다양한 신체 부분을 거쳐 촉각 및 근육 조직의 진행성 상실을 특징으로 하는 주변 신경계의 선천적 장애의 유전자적으로 및 임상적으로 이종성 그룹을 지칭한다. 이 질환은 샤르코-마리-투스병(CMT), 샤르코-마리-투스 신경병증 및 선천성 모터 및 감각 신경병증(HMSN)으로서 또한 공지된다.
- [0170] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "진행성 다병소성 백질뇌증" 및 "PML"은 다중 위치에서 뇌의 백질의 진행성 손상 또는 염증을 특징으로 하는 희귀한 및 일반적으로 치명적 바이러스 질환을 지칭한다. PML은 심각한 면역 결핍을 가진 사람에서 거의 독점적으로 발생한다. PML의 원인은 JC 바이러스로 불리는 폴리오마바이러스의 한 유형이다. 상기 바이러스는 널리 퍼지고, 일반 모집단의 86%가 항체를 나타내지만, 일반적으로 잠재성이 남아있어서, 면역계가 심하게 약화된 경우만 질환을 야기시킨다. PML은 탈수초성 질환이고, 여기에서 신경 세포의 축삭돌기를 피복하는 미엘린 초는 서서히 파괴되어, 신경 충격의 전달을 손상시킨다. 상기 질환은 심각한 면역 결핍을 가진 대상체(예를 들면, 인간), 예컨대 면역억제성 약물에 의지하는 이식 환자 또는 특정 종류의 약물을 받는 환자들에서 발생할 수 있다. 예를 들어, PML은 리톡시마의 투여(다발성 경화증의 치료에서 인가되지 않은 약품의 사용)와 관련되어 왔다. 뇌의 최외부(피질)로부터 축삭돌기로 대부분 구성되는, 백질에 영향을 준다. 증상은 약화 또는 마비, 시력 상실, 떠듬거리는 말투, 및 인지 악화를 포함한다.
- [0171] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "소베티롬"은 고콜레스테롤혈증용 잠재적 치료제로서 임상적으로 조사된 합성 디아릴메탄 유도체를 지칭한다(본원에서 참고로 편입되는, 미국 특허 번호 5,883,294를 참고한다). 문헌 및 규제 서류철에서 발견된 소베티롬에 대하여 다른 명칭은 QRX-431 및 GC-1을 포함한다.
- [0172] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "횡단성 척수염"은 축삭돌기 탈수초성로 이어지는, 척수의 회백질 및 백질의 염증 과정에 의해 야기된 신경성 장애를 지칭한다. 탈수초성은 감염 또는 백신접종 이후, 또는 다발성 경화증으로 인해 특발성으로 발생한다. 증상은 사지의 약화 및 저림 뿐만 아니라 운동, 감각, 및 괄약근 결핍을 포함한다. 심각한 요통은 일부 환자에서 질환의 발병시에 발생할 수 있다.
- [0173] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "열대성 경직 하반신마비" 및 "TSP"는 다리의 약화인 하반신마비를 초래하는 인간 T-림프친화성 바이러스에 의한 척수의 감염을 지칭한다. TSP는 HTLV 관련된 골수증 또는 만성 진행성 골수증으로서 또한 공지된다. 명칭이 시사하는 바와 같이, 이 질환은 카리브해 지역 및 아프리카를 포함하는 열대 지방에서 가장 흔하다.
- [0174] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "반 데르 크나프병"은 선천성 CNS 탈수초성 질환의 한 형태를 지칭한다. 이 질환은 백질이영양증의 한 유형이고 피질하 낭포를 가진 거대뇌성 백질뇌증(MLC)으로서 또한 공지된다.
- [0175] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "X-연관 부신백질이영양증", "X-ALD", "ALD", 및 "X-연관 ALD"는 진행성 뇌 손상, 정신적 악화, 부신의 부전, 근경직, 시각상실 및 결국 사망으로 이어지는 희귀한, 선천적 대사 장애를 지칭한다. ALD는 백질이영양증으로 불리는 선천적 장애의 그룹 중 하나의 질환이다. 부신백질이영양증은 미엘린을

점진적으로 손상시킨다. X-연관 ALD 남성 환자는 7개의 표현형으로 분할될 수 있다: 소아기 대뇌(영양 상태로 이어지는 진행성 신경퇴행성 쇠퇴), 청소년(소아기 대뇌 형태와 유사하지만 더 느린 진전), 부신척수신경병증(진행성 신경병증, 하반신마비가 대뇌 관여까지 진행시킬 수 있음), 성인 대뇌(치매, 소아기 대뇌 형태까지 유사한 진전), 올리브-뇌교-소뇌성(대뇌 및 뇌간 관여), 에디슨병(부신 기능부전), 무증상(임상 제시, 준임상 부신 기능부전, 또는 AMN 표현형 없음). X-연관 ALD 여성 환자는 5개의 표현형으로 분할될 수 있다: 무증상(신경 또는 부신 관여 없음), 온건한 골수증, 보통 내지 중증 골수증(남성 AMN 표현형과 유사), 대뇌(진행성 치매 및 쇠퇴), 및 부신(일차 부신 기능부전). X-연관 ALD 환자는 그들의 삶의 과정 동안 하나의 표현형에서 또 다른 표현형으로 진전할 수 있다. ALD는 에디슨-셀더병 또는 시에머링-크로이펠츠병으로서 또한 공지된다.

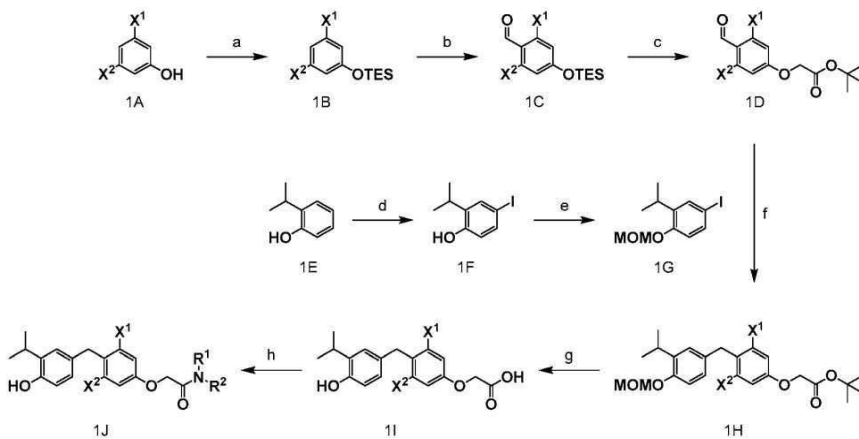
[0176] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "젤웨어 증후군"은 개체의 세포에서 기능적 페록시솜의 감소 또는 부재를 특징으로 하는, 희귀한 선천성 장애를 지칭한다. 이 질환은 백질이영양증으로서 분류되고 페록시솜 생합성 장애의 젤웨어 스펙트럼에 속하는 3개의 페록시솜 생합성 장애 중 하나이다.

[0177] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 구조를 갖는 화합물은 당업자에게 공지된 표준 합성 기술을 사용하여 합성될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 반응식 1에서 제시된 적절하게 변형된 합성 절차를 사용하여 합성될 수 있다.

[0178] 이를 위해, 본원에서 기재된 반응, 공정, 및 합성 방법은 하기 실험 섹션에서 기재된 특이적 조건에 제한되지 않고, 오히려 이 분야에서 적합한 기술을 가진 자에게 안내로서 의도된다. 예를 들어, 반응은 필요한 형질전환 [들]을 수행하기 위해 임의의 적합한 용매, 또는 다른 시약에서 수행될 수 있다. 일반적으로, 적합한 용매는 반응이 수행되는 온도(즉, 냉동 내지 비등 온도의 범위일 수 있는 온도)에서 반응물, 중간체 또는 생성물과 실질적으로 비-반응성인 양성자성 또는 비양성자성 용매이다. 주어진 반응은 1개의 용매 또는 1개 초과 용매의 혼합물에서 수행될 수 있다. 특정한 반응에 따라, 반응 이후 특정 워크업에 적합한 용매는 이용될 수 있다.

[0179] 4-히드록시-2,6-디할로벤즈알데히드 중간체는 리튬 아미드 시약으로 트리메틸실릴 에테르 보호된 3,5-디할로페놀의 4-위치의 선택적 탈양성자화로 생산된다. 이들 중간체는 Placzek AT and Scanlan TS, Tetrahedron 71, 5946-5951 (2015)에서 보고된 소베티롬 합성의 약간 변경된 버전에서 사용되었고; 이는 본원에서 참고로 편입된다. 4-히드록시-2,6-디할로벤즈알데히드 중간체는 페놀의 친핵성을 감소시키는 할로겐 치환으로 인해 표준 탄산 세슘/DMF 조건을 사용하여 *tert*-부틸 클로로아세테이트로 알킬화될 수 없다. 하지만, 반응은 *원위치* 핀클스테인(Finklestein) 반응을 통해 알킬 클로라이드를 알킬 아이오다이드로 전환시킨 후 양호한 수율로 완료되었다.

[0180] [반응식 1]



[0181] 시약 및 조건: (a) 트리메틸실릴 클로라이드, 이미다졸, DCM, 0°C, 95%; (b) (i) nBuLi, DIA/TMP, THF, -78°C (ii) DMF, 56-67%; (c) *tert*-클로로아세테이트, NaI, Cs2CO3, 아세톤, 60-65°C, 84-88%; (d) NaI, NaOH, NaOCl, MeOH, H₂O, 87% (e) MOMCl, TBAI, NaOH, DCM, H₂O, 81%; (f) (i) iPMgCl, THF, 0°C 내지 실온 (ii) 4, -78°C, 54-79%; (g) TFA, 트리메틸실란, DCM, 0°C 내지 실온, 58-69%; (h) MeOH, H₂SO₄, NHR¹R², 65°C 내지 실온.

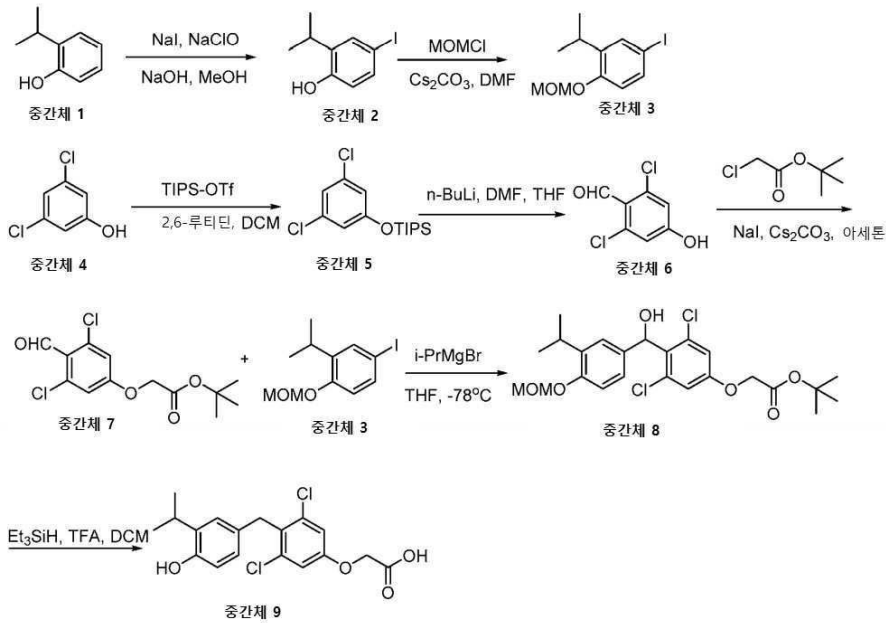
[0183] *tert*-부틸 옥시아세테이트 중간체 형성 후, 탄소-탄소 결합 형성은 카비놀 중간체를 형성하기 위해 벤즈알데히드를 공격하였던 1G로 아릴마그네슘을 형성함으로써 소베티롬과 동일한 방식으로 진행하였다. 아릴마그네슘 친

핵체는 극저온에서 아릴 클로라이드 또는 브로마이드와 유사하게 교환하지 않을 것이고 *tert*-부틸 에스테르 보호 기와 양립가능하다. 카비놀의 환원 그리고 *tert*-부틸 에스테르 및 메톡시메틸 에테르 보호 기의 탈보호는 디클로로메탄에 트리에틸실란 및 TFA와 동시에 진행하였다.

[0184] **실시예**

[0185] 본 발명은 하기 실시예로 추가로 설명된다. 아래 실시예는 비제한적이다 본 발명의 다양한 양태를 단지 대표한다. 본원에서 개시된 구조 내에서 단단하고 점으로 된 췌기는 상대적 입체화학을 설명하고, 절대적 입체화학은 구체적으로 언급 또는 기술된 경우에만 도시된다.

[0186] **중간체의 제조**



[0187]

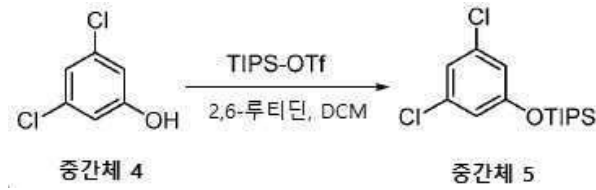
[0188]

[0189] 메탄올(10 L)내 2-이소프로필페놀(**중간체 1**)(840 g, 6.17 mol, 1.0 당량)의 용액에 NaI(924.5 g, 6.17 mol, 1.0 당량) 및 NaOH(246.7 g, 6.17 mol, 1.0 당량)가 첨가되었다. 혼합물은 -10°C로 냉각되었고 차아염소산나트륨(9.6 L, 6.17 mol, 물내 15%)은 4 시간 동안 적가되었다. 혼합물은 10% 수성 Na₂S₂O₃ (5 L)를 느리게 첨가함으로써 퀘칭되었고 혼합물은 농축된 히드로코릭 산으로 산성화되었다. 혼합물은 EtOAc(5L*2)로 추출되었다. 합쳐진 유기 상은 염수(5 L)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 진공에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 컬럼(석유 에테르/EtOAc = 100/1 내지 20/1)으로 정제되어 불그스름한 오일로서 4-아이오도-2-이소프로필-페놀(**중간체 2**)(800 g, 49% 수율)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.08 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.64 (m, 1H), 1.64 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[0190]

[0191] DMF(3.28 L)내 **중간체 2**(283 g, 1.08 mol, 1.0 당량)의 용액에 MOMCl(258.4 g, 3.24 mol, 3.0 당량) 및 Cs₂CO₃(1.05 kg, 3.24 mol, 3.0 당량)가 첨가되었다. 혼합물은 N₂ 대기 하에서 3 시간 동안 실온에서

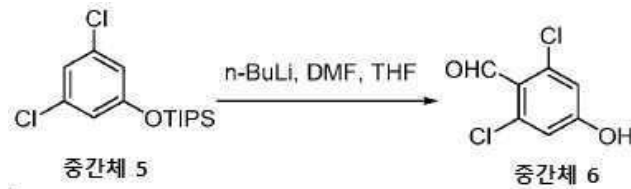
교반되었다. 혼합물은 물(10 L)로 희석되었고 EtOAc(5L x 2)로 추출되었다. 합쳐진 유기 층은 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 컬럼(석유 에테르/EtOAc = 100/1 내지 30/1)으로 정제되어 적색 오일로서 4-아이오도-2-이소프로필-1-(메톡시메톡시)벤젠(중간체 3)(250 g, 76% 수율)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.26-3.18 (m, 1 H), 1.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 6 H).



[0192]

[0193]

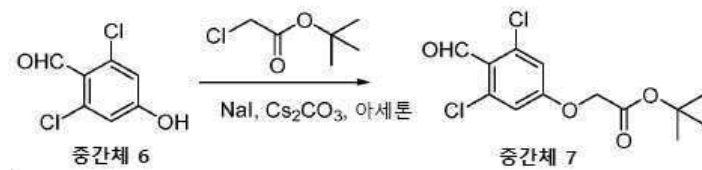
DCM(0.9 L)내 3,5-디클로로페놀(중간체 4)(70 g, 0.43 mol, 1.0 당량)의 용액에 2,6-루티딘(115.0 g, 1.07 mol, 2.5 당량)이 첨가되었다. 용액은 0°C로 냉각되었다. TIPS-OTf(171.1 g, 0.56 mol, 1.3 당량)가 적가되었다. 혼합물은 0°C에서 2시간 동안 교반되었다. 혼합물은 진공에서 농축되었다. 석유 에테르(500 mL)가 첨가되었고, 생성된 용액은 물(200mL*3), 및 염수(200 mL)로 세정되었고, 그 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 진공에서 농축되어 황색 오일로서 미정제 (3,5-디클로로페녹시)-트리이소프로필실란(중간체 5)(137 g, 정량적 수율)을 제공하였다. 이 미정제 생성물은 추가 정제 없이 다음의 단계에 사용되었다.



[0194]

[0195]

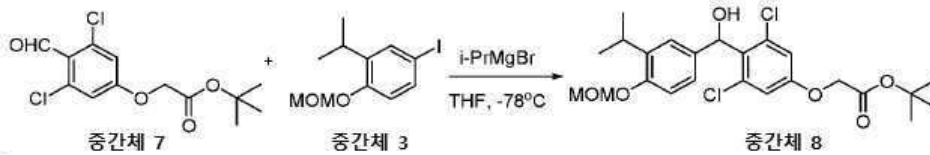
-75°C에서 THF(1.3 L)내 중간체 5(310 g, 0.98 mol, 1.0 당량)의 용액에 n-BuLi(0.44 L, 1.1 mol, 1.1 당량, THF내 2.3 M)이 적가되었다. 이 혼합물은 -70°C에서 50 분 동안 교반되었다. 반응 온도를 -65°C 미만으로 유지 하면서 무수 DMF(106.4 g, 1.5 mol, 1.5 당량)가 적가되었다. 반응 혼합물은 -65°C에서 3시간 동안 교반되었다. 혼합물은 수성 포화 NH₄Cl(500 mL)로 킨칭되었고 6N HCl로 산성화되었다. 혼합물은 EtOAc(1000mL*2)로 추출되었다. 합쳐진 EtOAc 상은 염수(500 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 진공에서 농축되어 황색 고체로서 2,6-디클로로-4-히드록시-벤즈알데히드(중간체 6)(90 g, 49% 수율)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.44 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 6.93 (s, 2H).



[0196]

[0197]

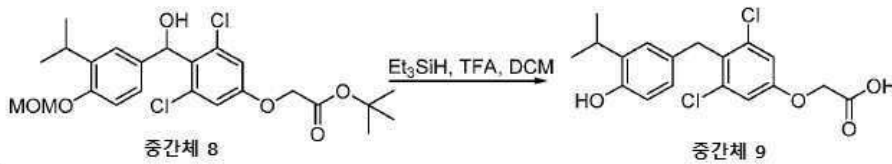
아세톤(3.2 L)내 중간체 6(176.0 g, 0.92 mol, 1.0 당량)의 용액에 NaI(276.2 g, 1.84 mol, 2.0 당량) 및 Cs₂CO₃(300 g, 0.92 mol, 1.0 당량)가 첨가되었다. Tert-부틸 2-클로로아세테이트(277.53 g, 1.84 mol, 2.0 당량)가 적가되었다. 혼합물은 2시간 동안 가열 환류되었다. 혼합물이 여과되었다. 여과물은 물(1 L)로 희석되었고, EtOAc(1L*2)로 추출되었다. 합쳐진 EtOAc 상은 염수(1 L)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 진공에서 농축되었다. 잔류물은 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르:EtOAc = 50:1 내지 20:1)로 정제되어 밝은 황색 고체로서 tert-부틸 2-(3,5-디클로로-4-포르밀-페녹시)아세테이트(중간체 7)(210 g, 75% 수율)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.27 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 1.42 (s, 9H).



[0198]

[0199]

THF(2.4 L)내 **중간체 3**(130 g, 0.42 mol, 1.29 당량)의 용액은 -20℃로 냉각되었다. i-PrMgCl(0.66 mol, 330 mL, 2.0 당량, THF내 2M)은 적가되었다. 혼합물은 실온에서 2시간 동안 교반되었다. 혼합물은 -68℃로 냉각되었고 THF (300 mL)내 **중간체 7** (100.5 g, 0.33 mol, 1.0 당량)는 적가되었다. 용액은 -68℃에서 2.5 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 수성의 포화 NH₄Cl (500 mL), 그 다음 물 (1 L)로 켄칭되었다. 혼합물은 EtOAc (1.2L*2)로 추출되었다. 합쳐진 EtOAc 상은 염수 (500 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카겔 크로마토그래피 (석유 에테르:EtOAc = 100:1 내지 20:1)로 정제되어 황색 오일로서 tert-부틸 2-[3,5-디클로로-4-[히드록시-[3-이소프로필-4-(메톡시메톡시)페닐]-메틸]페녹시]아세테이트 (**중간체 8**) (98 g, 61% 수율)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 2.4, 8.5 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.35-3.28(m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 6H).



[0200]

[0201]

0℃에서 DCM (1 L)내 **중간체 8**의 용액에 Et₃SiH (0.5 mol, 85 mL, 5.0 당량)가 첨가되었다. DCM (150 mL)내 TFA (352.4 g, 3.0 mol, 30.0 당량)는 적가되었다. 혼합물은 0℃에서 10 분 동안 교반되었고 실온에서 4시간 동안 교반되었다. 혼합물은 감압 하에서 증발되었다. 헥산(200 mL)은 잔류물에 첨가되었고 혼합물은 20 분 동안 교반되었다. 혼합물은 여과되었고 석유 에테르:EtOAc = 10:1로 세정되어 미정제 **중간체 9**(26 g, 69% 수율, 85% 순도)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.15 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.72 - 6.55 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 6H).



[0202]

[0203]

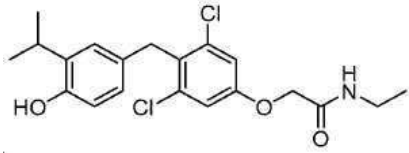
중간체 10은 단계 3에서 3,5-디클로로페놀을 3,5-디브로모페놀로 치환하여 상기 기재된 절차에 따라 제조되었다.

[0204]

동일한 절차로, "혼합된" 할로젠 치환체를 갖는 상응하는 중간체는 동일한 방식; 즉, **중간체 9** 및 **10** 각각에서 상기에서 나타낸 바와 같이 2개의 염소 또는 2개의 브롬 대신에 1개의 염소와 1개의 브롬으로 만들어질 수 있다. 그와 같은 혼합된 중간체는 단계 3에서 3,5-디클로로페놀을 3-클로로-5-브로모페놀로 치환하여 상기 기재된 절차에 따라 제조될 수 있다. 하기 실시예가 (그들의 합성에서 **중간체 9** 및 **10**을 이용하는) 2개의 클로로 또는 2개의 브로메 치환체를 갖는 화합물의 합성을 설명하는 동안, 상응하는 "혼합된" 화합물은 그와 같은 "혼합된" 중간체를 이용함으로써 동일한 방식으로 만들어질 수 있다.

[0205]

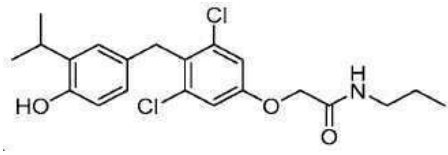
실시예 1



[0206] (화합물 2)

[0207] THF(10 mL)내 **중간체 9**(250 mg)의 용액에 에틸아민(3 당량), EDCI, HOBt, 및 디이소프로필아민(각각 1.5 당량)이 첨가되었다. 반응은 실온에서 밤새 교반되었다. 혼합물은 물(10 mL)로 희석되었고, EtOAc(10mL *3)으로 추출되었다. 합쳐진 EtOAc 상은 염수(10 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 감소 압력 하에서 농축되었고 prep-HPLC(30/70 내지 85/15 범위의 ACN/물)로 정제되어 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES-API) m/z 396.0/398.0.

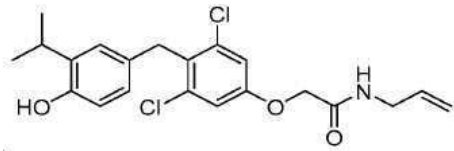
[0208] 실시예 2



[0209] (화합물 5)

[0210] 표제 화합물은 에틸아민을 n-프로필아민으로 치환하여 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 410.0/412.0.

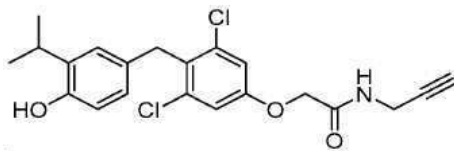
[0211] 실시예 3



[0212] (화합물 8)

[0213] 표제 화합물은 에틸아민을 알릴아민으로 치환하여 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 408.0/410.0.

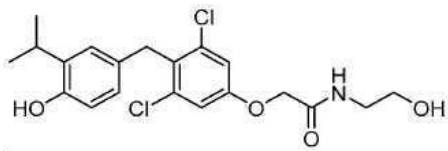
[0214] 실시예 4



[0215] (화합물 11)

[0216] 표제 화합물은 에틸아민을 프로파르길아민으로 치환하여 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 406.0/408.0.

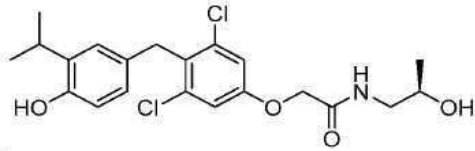
[0217] 실시예 5



[0218] (화합물 14)

[0219] 표제 화합물은 에틸아민을 2-아미노에탄올로 치환하여 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 412.0/413.9.

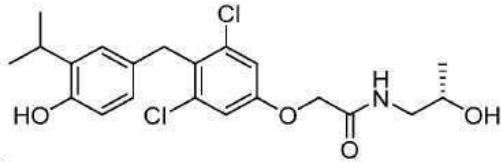
[0220] 실시예 6



[0221] (화합물 20-R)

[0222] 표제 화합물은 에틸아민을 (R)-(-)-1-아미노-2-프로판올로 치환하여 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 426.0/428.0.

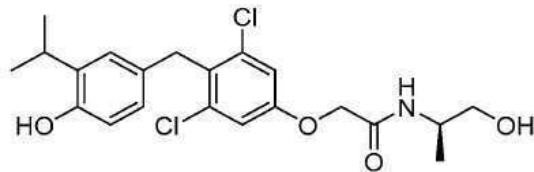
[0223] 실시예 7



[0224] (화합물 20-S)

[0225] 표제 화합물은 에틸아민을 (S)-(+)-1-아미노-2-프로판올로 치환하여 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 426.0/428.0.

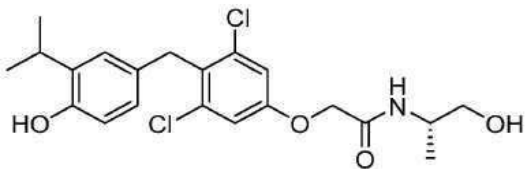
[0226] 실시예 8



[0227] (화합물 17-R)

[0228] 표제 화합물은 에틸아민을 (R)-(-)-2-아미노-1-프로판올로 치환하여 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 424.1/426.0.

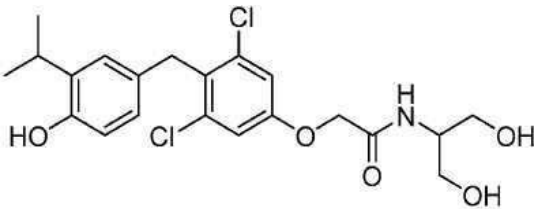
[0229] 실시예 9



[0230] (화합물 17-S)

[0231] 표제 화합물은 에틸아민을 (S)-(+)-2-아미노-1-프로판올로 치환하여 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 426.0/428.1.

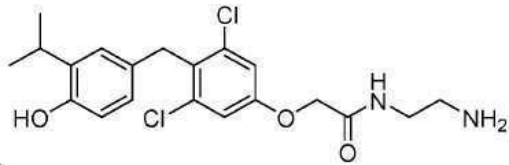
[0232] 실시예 10



[0233] (화합물 23)

[0234] 표제 화합물은 에틸아민을 2-아미노-1,3-프로판-디올로 치환하여 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 442.0/444.0.

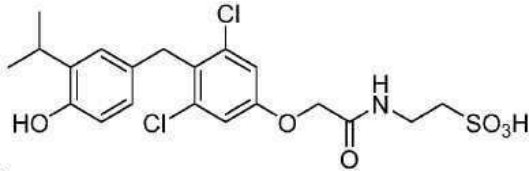
[0235] 실시예 11



[0236] (화합물 26)

[0237] 표제 화합물은 에틸아민을 에틸렌디아민으로 치환하여 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 411.0/413.0.

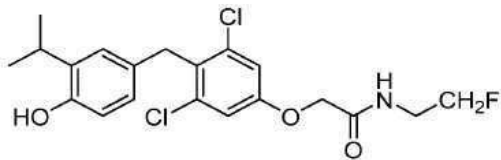
[0238] 실시예 12



[0239] (화합물 29)

[0240] 표제 화합물은 에틸아민을 2-아미노에탄술폰산으로 치환하여 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 474.0/475.9.

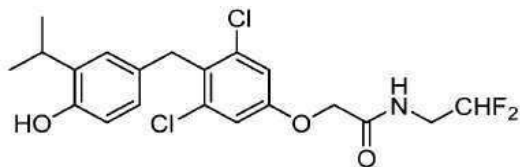
[0241] 실시예 13



[0242] (화합물 32)

[0243] 표제 화합물은 에틸아민을 2-플루오로에틸아민으로 치환하여 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 414.0/416.0.

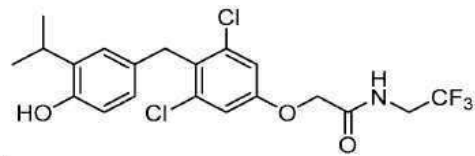
[0244] 실시예 14



[0245] (화합물 35)

[0246] 표제 화합물은 에틸아민을 2,2-디플루오로에틸아민으로 치환하여 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 432.0/434.0.

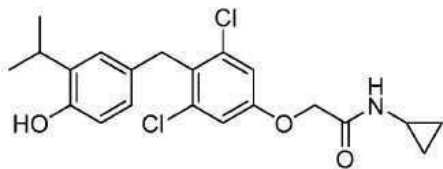
[0247] 실시예 15



[0248] (화합물 38)

[0249] 표제 화합물은 에틸아민을 2,2,2-트리플루오로에틸아민으로 치환하여 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 448.0/449.9.

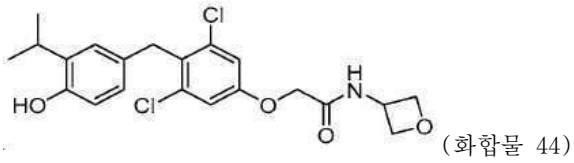
[0250] 실시예 16



[0251] (화합물 41)

[0252] 표제 화합물은 에틸아민을 사이클로프로필아민으로 치환하여 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 406.0/408.1.

[0253] 실시예 17



[0254] .

[0255] 표제 화합물은 에틸아민을 3-아미노옥세탄으로 치환하여 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 422.0/423.9.

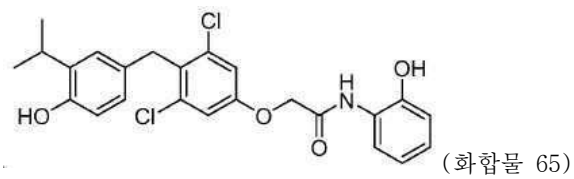
[0256] 실시예 18



[0257] .

[0258] 표제 화합물은 에틸아민을 디메틸아민으로 치환하여 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 394.0/395.9.

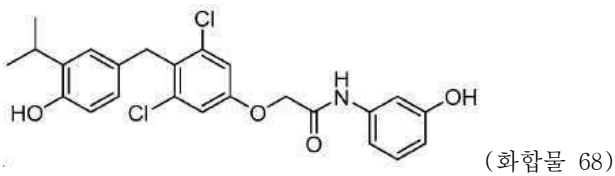
[0259] 실시예 19



[0260] .

[0261] 표제 화합물은 에틸아민을 2-히드록시아닐린으로 치환하여 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 457.8/460.0.

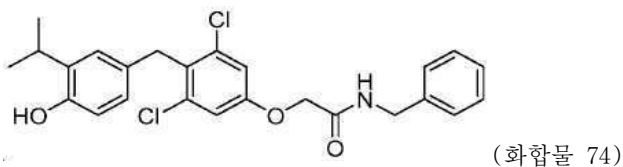
[0262] 실시예 20



[0263] .

[0264] 표제 화합물은 에틸아민을 3-히드록시아닐린으로 치환하여 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 458.0/460.0.

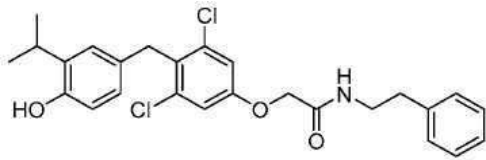
[0265] 실시예 21



[0266] .

[0267] 표제 화합물은 에틸아민을 벤질아민으로 치환하여 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 458.0/460.0.

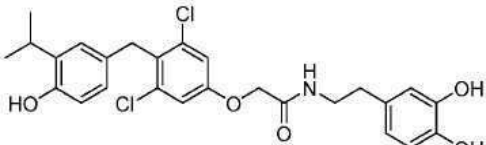
[0268] 실시예 22



[0269] (화합물 77)

[0270] 표제 화합물은 에틸아민을 2-펜에틸아민으로 치환하여 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 470.0/472.1.

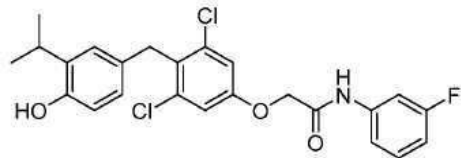
[0271] 실시예 23



[0272] (화합물 80)

[0273] 표제 화합물은 에틸아민을 2-(3,4-디히드록시)펜에틸아민으로 치환하여 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 502.1/504.0.

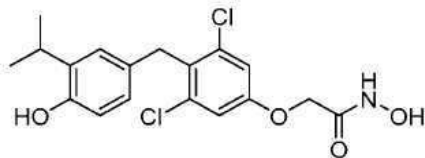
[0274] 실시예 24



[0275] (화합물 71)

[0276] 표제 화합물은 에틸아민을 3-플루오로아닐린으로 치환하여 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 460.0/462.0.

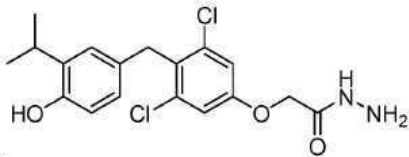
[0277] 실시예 25



[0278] (화합물 50)

[0279] 표제 화합물은 에틸아민을 (수용액으로서) 히드록실아민으로 치환하여 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 382.0/384.0.

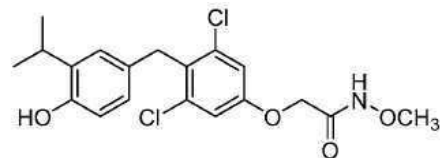
[0280] 실시예 26



[0281] (화합물 53)

[0282] 표제 화합물은 에틸아민을 (수용액으로서) 히드라진으로 치환하여 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 381.0/383.0.

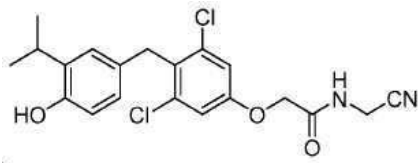
[0283] 실시예 27



[0284] (화합물 56)

[0285] 표제 화합물은 에틸아민을 메톡실아민 히드로클로라이드로 치환하여 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 398.1/400.0.

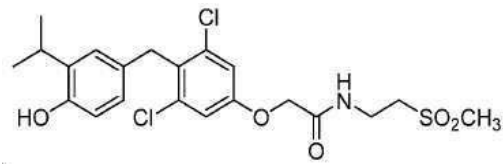
[0286] 실시예 28



[0287] (화합물 59)

[0288] 표제 화합물은 에틸아민을 아미노아세토니트릴로 치환하여 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 405.0/407.0.

[0289] 실시예 29



[0290] (화합물 62)

[0291] 표제 화합물은 에틸아민을 메틸-(2-아미노에틸)술폰으로 치환하여 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 473.9/475.8.

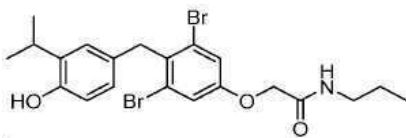
[0292] 실시예 30



[0293] (화합물 3)

[0294] THF(10 mL)내 **중간체 10**(250 mg)의 용액에 에틸아민(3 당량), EDCI, HOBt, 및 디이소프로필아민(각각 1.5 당량)이 첨가되었다. 반응은 실온에서 밤새 교반되었다. 혼합물은 물(10 mL)로 희석되었고, EtOAc(10mL *3)으로 추출되었다. 합쳐진 EtOAc 상은 염수(10 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 감소하다 압력 하에서 농축되었고 prep-HPLC(30/70 내지 85/15 범위의 ACN/물)로 정제되어 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES-API) m/z 486.0

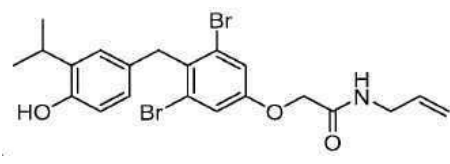
[0295] 실시예 31



[0296] (화합물 6)

[0297] 표제 화합물은 에틸아민을 n-프로필아민으로 치환하여 실시예 30의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 499.9.

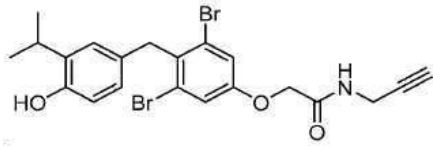
[0298] 실시예 32



[0299] (화합물 9)

[0300] 표제 화합물은 에틸아민을 알릴아민으로 치환하여 실시예 30의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 497.9.

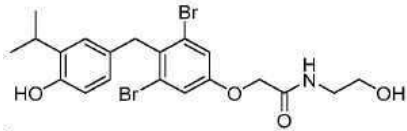
[0301] 실시예 33



[0302] (화합물 12)

[0303] 표제 화합물은 에틸아민을 프로파르길아민으로 치환하여 실시예 30의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 495.9.

[0304] 실시예 34



[0305] (화합물 15)

[0306] 표제 화합물은 에틸아민을 2-아미노에탄올로 치환하여 실시예 30의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 501.9.

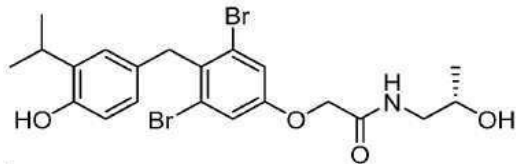
[0307] 실시예 35



[0308] (화합물 21-R)

[0309] 표제 화합물은 에틸아민을 (R)-(-)-1-아미노-2-프로판올로 치환하여 실시예 30의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 515.8

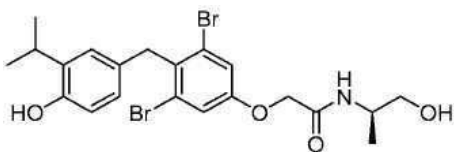
[0310] 실시예 36



[0311] (화합물 21-S)

[0312] 표제 화합물은 에틸아민을 (S)-(+)-1-아미노-2-프로판올로 치환하여 실시예 30의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 515.9.

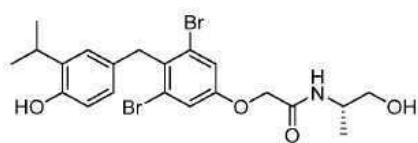
[0313] 실시예 37



[0314] (화합물 18-R)

[0315] 표제 화합물은 에틸아민을 (R)-(-)-2-아미노-1-프로판올로 치환하여 실시예 30의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 515.9.

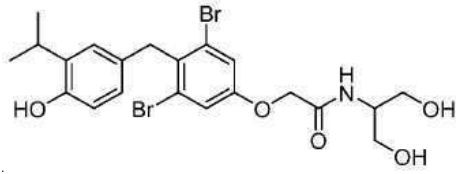
[0316] 실시예 38



[0317] (화합물 18-S)

[0318] 표제 화합물은 에틸아민을 (S)-(+)-2-아미노-1-프로판올로 치환하여 실시예 30의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 515.9.

[0319] 실시예 39



[0320] (화합물 24)

[0321] 표제 화합물은 에틸아민을 2-아미노-1,3-프로판-디올로 치환하여 실시예 30의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 529.8.

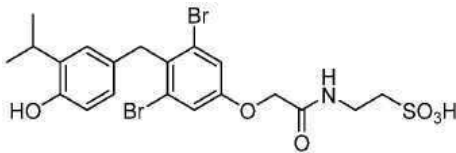
[0322] 실시예 40



[0323] (화합물 27)

[0324] 표제 화합물은 에틸아민을 에틸렌디아민으로 치환하여 실시예 30의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 500.9.

[0325] 실시예 41



[0326] (화합물 30)

[0327] 표제 화합물은 에틸아민을 2-아미노에탄술폰산으로 치환하여 실시예 30의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 563.8.

[0328] 실시예 42



[0329] (화합물 33)

[0330] 표제 화합물은 에틸아민을 2-플루오로에틸아민으로 치환하여 실시예 30의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 503.9.

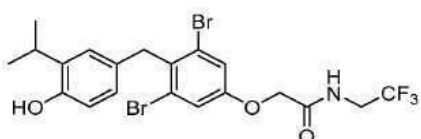
[0331] 실시예 43



[0332] (화합물 36)

[0333] 표제 화합물은 에틸아민을 2,2-디플루오로에틸아민으로 치환하여 실시예 30의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 519.8.

[0334] 실시예 44



[0335] (화합물 39)

[0336] 표제 화합물은 에틸아민을 2,2,2-트리플루오로에틸아민으로 치환하여 실시예 30의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 537.9.

[0337] 실시예 45



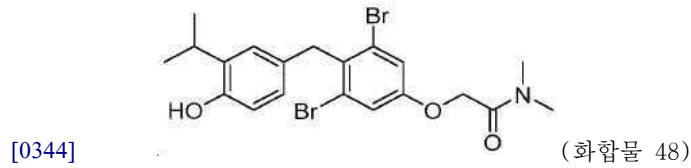
[0339] 표제 화합물은 에틸아민을 사이클로프로필아민으로 치환하여 실시예 30의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 497.9.

[0340] 실시예 46



[0342] 표제 화합물은 에틸아민을 3-아미노옥세탄으로 치환하여 실시예 30의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 513.9.

[0343] 실시예 47



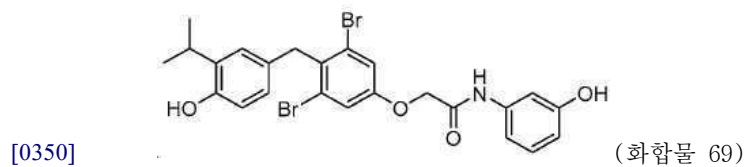
[0345] 표제 화합물은 에틸아민을 디메틸아민으로 치환하여 실시예 30의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 485.9

[0346] 실시예 48



[0348] 표제 화합물은 에틸아민을 2-히드록시아닐린으로 치환하여 실시예 30의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 547.8.

[0349] 실시예 49



[0351] 표제 화합물은 에틸아민을 3-히드록시아닐린으로 치환하여 실시예 30의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 547.9.

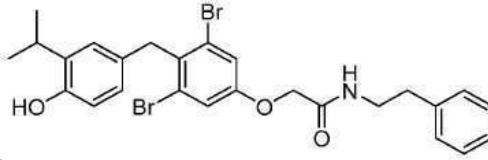
[0352] 실시예 50



[0353] (화합물 75)

[0354] 표제 화합물은 에틸아민을 벤질아민으로 치환하여 실시예 30의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 547.8.

[0355] 실시예 51



[0356] (화합물 78)

[0357] 표제 화합물은 에틸아민을 2-펜에틸아민으로 치환하여 실시예 30의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 559.9.

[0358] 실시예 52



[0359] (화합물 81)

[0360] 표제 화합물은 에틸아민을 2-(3,4-디히드록시)펜에틸아민으로 치환하여 실시예 30의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 591.9.

[0361] 실시예 53



[0362] (화합물 72)

[0363] 표제 화합물은 에틸아민을 3-플루오로아닐린으로 치환하여 실시예 30의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 549.9.

[0364] 실시예 54



[0365] (화합물 51)

[0366] 표제 화합물은 에틸아민을 (수용액으로서) 히드록실아민으로 치환하여 실시예 30의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 471.8.

[0367] 실시예 55



[0368] (화합물 54)

[0369] 표제 화합물은 에틸아민을 (수용액으로서) 히드라진으로 치환하여 실시예 30의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-

API) m/z 472.8.

[0370] 실시예 56



[0371] (화합물 57)

[0372] 표제 화합물은 에틸아민을 메톡시아민 히드로클로라이드로 치환하여 실시예 30의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 487.9.

[0373] 실시예 57



[0374] (화합물 60)

[0375] 표제 화합물은 에틸아민을 아미노아세토니트릴로 치환하여 실시예 30의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 494.9.

[0376] 실시예 58



[0377] (화합물 63)

[0378] 표제 화합물은 에틸아민을 메틸-(2-아미노에틸)술폰으로 치환하여 실시예 30의 절차에 따라 제조되었다. MS(ES-API) m/z 561.9.

[0379] 실시예 59

[0380] 조직 분포 스크린:

[0381] 스킷 C57/BL6 마우스에서 조직 농도 연구를 위하여, 테스트 화합물은, 0.05 mg/mL의 농도에서, NMP/솔루톨/PBS 용액으로서 제형화되었고 SC 주입을 통해 0.100 mg/kg의 표적화된 용량이 있는 2 mL/kg으로 투약되었다. 혈장, 뇌, 간 및 다른 선택된 조직 샘플은 시점당 3마리 동물로 투약후 1 시간에 수집되었다. 상기에서 언급된 바와 같이, 본 발명의 아마이드 화합물은, 갑상선유사약물을 유리시키는, 아마이드를 절단시키는, 특이적 히드롤라제 효소 지방산-아미드 히드롤라제(FAAH)용 기질로서 작용할 수 있다. 그러므로, 약물에 대한 프로드러그 전환은 FAAH의 높은 수준을 발현시키는 조직, 예컨대 중추 신경계에서 향상된다. (전환된 프로드러그로부터) 약물의 조직 균질물 및 혈장 농도는 0.0200-0.0500 ng/mL 또는 0.100-0.500 ng/g의 정량화의 하한을 가진 LC-MS/MS를 사용하여 결정되었다. 조직 대 혈장의 농도 비는 결정되었고 표 2에서 보고된다.

[0382] [표 2]

대표적 화합물의 조직 분포

| 실시예 # | 화합물 # | 혈장 약물 수준 (ng/ml) | 뇌 약물 수준 (ng/g) | 간 약물 수준 (ng/g) |
|-------|-------|---------------------|-------------------|-------------------|
| 1 | 2 | 2.5 | 12 | 19 |
| 2 | 5 | 1.2 | 3.9 | 8 |
| 3 | 8 | 2.8 | 11 | 23 |
| 4 | 11 | 7.7 | 16 | 68 |
| 5 | 14 | 3.2 | 3.2 | 32 |
| 6 | 20-R | 2.4 | 2.9 | 19 |
| 7 | 20-S | 1.7 | 1.8 | 13 |
| 8 | 17-R | 1.6 | 2.2 | 13 |
| 9 | 17-S | 3.6 | 3.2 | 28 |
| 10 | 23 | 1.7 | 0.17 | 20 |
| 11 | 26 | 0.09 | 0.13 | 1.2 |
| 12 | 29 | 1.2 | <0.1 | 24 |
| 13 | 32 | 6.7 | 18 | 56 |
| 14 | 35 | 9.6 | 16 | 55 |
| 15 | 38 | 6.6 | 9.9 | 35 |
| 16 | 41 | 6.0 | 19 | 48 |
| 17 | 44 | 8.5 | 15 | 81 |
| 18 | 47 | 5.3 | 30 | 44 |
| 19 | 65 | 11 | 3.2 | 87 |
| 20 | 68 | 14 | 2.3 | 110 |
| 21 | 74 | 0.87 | 3.1 | 5.9 |
| 22 | 77 | 0.50 | 1.2 | 3.3 |
| 23 | 80 | 0.20 | 0.38 | 1.8 |
| 24 | 71 | 5.2 | 0.98 | 32 |
| 25 | 50 | 27 | 2.6 | 180 |
| 26 | 53 | 13 | 21 | 110 |
| 27 | 56 | 31 | 4.4 | 210 |
| 28 | 59 | 6.5 | 5.5 | 62 |
| 29 | 62 | 2.8 | 0.58 | 23 |
| 30 | 3 | 6.0 | 11 | 39 |
| 42 | 33 | 6.0 | 12 | 30 |

[0383]

[0384] 실시예 60

[0385] 추가의 동물 검정:

[0386] 상호활성화 검정

[0387] 인간 상피 신장 세포(HEK 293)는 10% 우태 혈청, 50 유닛/mL 페니실린 및 50 µg/mL 스트렙토마이신을 함유하는 돌베코 변형된 이글 4.5 g/L 글루코스 배지(높은 글루코스 DMEM)에서 80% 밀집도(confluency)로 성장된다. 세포는 0.25% 트립신으로 트립신화되고, 그 다음 높은 글루코스 DMEM을 사용하여 5x10⁵ 세포/mL로 희석된다. 세포는 5x10⁴ 세포/웰로 Costar 3917 96-웰 플레이트에 첨가되고, 그 다음 37°C에서 24 시간 동안 인큐베이션된다. 1.5 µg의 TR 발현 벡터(전장 TRα-CMV 또는 TRβ-CMV), 개똥벌레 루시퍼라제 코딩 서열에 연결된 최소 티미딘 키나제 프로모터의 업스트림 클로닝된 4개의 뉴클레오타이드(AGGTCAcaggAGGTCA(서열번호: 1))에 의해 이격된 DR4 갑상선 호르몬 반응 인자(TRE) 직접 반복부를 함유하는 1.5 µg의 리포터 플라스미드, 및 0.75 µg의 pRL-SV40 구성적 레닐라(Renilla) 루시퍼라제 리포터 플라스미드는 540 µL의 OptiMEM에 희석된다. 27 µL의 리포펙타민 시약은 540 µL의 OptiMEM에 희석되었다. 플라스미드 및 리포펙타민 희석액은 조합되고 그 다음 실온에서 10 분 동안 인큐베이션된다. 그 다음에 혼합물은 4.29 mL의 OptiMEM에 희석되었다. 플레이트는 웰당 염화마그네슘 또는 염화칼슘 없이 pH 7.2에서 100 µL의 포스페이트 완충 식염수(PBS)로 세정된다. 형질감염 혼합물은 웰당 50 µL에서 첨가되고, 그 다음 37°C에서 4 시간 동안 인큐베이션된다. 15 mM HEPES 및 비카보네이트, 5 mM L-글루타민, 목탄-박리된 FBS, 50 유닛/mL 페니실린 및 50 µg/mL 스트렙토마이신을 함유하는 페놀 레드없는 변형된 DME/F-12 램 배지는 50 µL/웰로 첨가되었고, 그 다음 플레이트는 37°C에서 20 시간 동안 인큐베이션된다. 약물 스톱은 DMSO내 10 mM에서 만들어지고, 그 다음 DME/F-12 램에서 1X 농도로 연속으로 희석된다. 플레이트는 웰당 100 µL의 PBS(pH 7.2)로 세정된다. 100 µL의 각각의 약물 스톱은 웰들에 3중으로 첨가되었고, 그 다음 플레이트는 37°C에서 24 시간 동안 인큐베이션된다.

- [0388] 세포는 Promega DualGlo 키트를 사용하여 루시퍼라제 활성에 대하여 분석된다. 50 μL 의 루시퍼라제 시약은 웰 당 첨가되고, 플레이트는 15 분 동안 실온에서 흔들렸고, 그 다음 플레이트는 개봉벌레 루시퍼라제 활성에 대하여 판독되었다. 50 μL 부피의 Stop & Glo Reagent는 웰 당 첨가되었고, 그 다음 플레이트는 *레닐라* 루시퍼라제 활성에 대하여 판독되었다. *레닐라* 내부 대조군에 대하여 정규화된 데이터는 EC_{50} 값 \pm SEM을 생성하기 위해 S 자형 용량 반응 모델을 사용하는 GraphPad Prism v.4a로 분석된다.
- [0389] 동물 연구
- [0390] 실험 프로토콜은 실험실 동물의 케어 및 사용에 관한 미국 국립보건원 가이드라인(National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)를 준수하고 오레곤 건강 및 과학 대학 기관의 동물 케어 및 사용 위원회(Oregon Health & Science University Institutional Animal Care & Use Committee)에 의해 승인된다. 8 내지 10 주령인 야생형 슛컷 C57BL/6J 마우스는 음식 및 물에 자유롭게 접근가능한 12 시간 명-암 사이클이 있는 기후 제어실에 하우징된다.
- [0391] 분포 연구
- [0392] 마우스는 9.14 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 으로 GC-1, 및 0.914, 9.14, 및 30.5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 으로 유사체가 복강내로(ip) 1회 주입된다. 안락사는 1 시간에 용량당 3마리 마우스에서 수행되었고 조직 및 혈액은 수확된다. 조직은 즉시 냉동되고 혈액은 빙상에 최소 30 분 동안 유지되었고 그 다음 7,500 x G에서 15 분 동안 스피ن 다운되었다. 혈청(100 μL)는 수집되었고 샘플이 가공되는 때까지 -80°C 에서 조직과 보관되었다.
- [0393] 혈청 가공
- [0394] 혈청 샘플은 실온으로 가온되고 10 μL 의 2.99 μM 내부 표준(D6-GC-1)은 그들에 첨가되었다. 아세트니트릴(500 μL)은 첨가되었고 샘플은 20 초 동안 와동되었다. 샘플은 그 다음 10,000 x G로 15 분 동안 4°C 에서 원심분리되었다. 다음으로, 90%의 상부 상청액은 유리 시험관으로 이전되었고 1.5 시간 동안 45°C 에서 스피드백(speedvac)을 사용하여 농축되었다. 건조된 샘플은 그 다음 400 μL 의 50:50 ACN:H₂O에 용해되었고 20 초 동안 와동되었다. 수득한 혼합물은 에펜도르프 튜브로 이전되었고 10,000 x G에서 15 분 동안 원심분리되었다. 상청액은 0.22 μM 원심 필터로 여과되었고 LCMS/MS 분석을 위하여 제출되었다. 표준 곡선은 T3, GC-1, 또는 유사체가 주입되지 않은 8-10 주령 마우스로부터 100 μL 의 혈청으로 만들어졌다. 가공은 필터링 후 샘플이 6개의 바이알로 분할되는 것을 제외하고 정확히 동일하게 수행되었다. GC-1, JD-20, 및 JD-21은 6개 바이알 중 5개에 첨가되어 (0.1 pg/ μL , 1 pg/ μL , 10 pg/ μL , 100 pg/ μL , 및 1000 pg/ μL)의 매트릭스내 각각의 화합물의 최종 농도를 만든다.
- [0395] 뇌 가공
- [0396] 뇌 샘플은 실온으로 가온되고 5개의 GoldSpec 1/8 크롬 강철 볼(Applied Material Technologies)을 가진 균질기 튜브로 옮긴다. 수득된 튜브는 칭량되었고 그 다음 1 mL의 H₂O, 이어서 10 μL 의 2.99 μM 내부 표준(D6-소베티롬)이 첨가되었다. 튜브는 비드 버그(Bead Bug)로 30 초 동안 균질화되었고 그 다음 3 mL의 ACN을 함유하는 Falcon® 튜브로 이전되었다. 1 mL 부피의 ACN은 균질기 튜브를 세정하는데 사용되었다. 그 다음 용액은 Falcon® 튜브로 다시 옮겼다. 샘플은 그 다음 샘플이 4시간 동안 45°C 에서 스피드백을 사용하여 유리관에서 농축된 것을 제외하고 상기 기재된 혈청 가공을 위한 동일한 방법을 사용하여 가공되었다.
- [0397] 유전자 활성화
- [0398] 마우스는 비히클(1:1 염수/DMSO), 0.305 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 으로 T3, 9.14 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 으로 GC-1, 및 0.914, 9.14, 및 30.5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 으로 유사체가 복강내로(ip) 1회 주입된다. 안락사는 2 시간에 용량당 3 마리 마우스로 수행되었고 조직은 수확된다. qPCR 분석을 위하여 수집된 뇌 조직은, 선택적인 DNase 처리 단계 동안 Qiagen RNase 없는 DNase 키트를 사용하여, Trizol 시약 및 PureLink RNA 미니 키트를 사용하는 RNA 추출용 프로토콜에 따라 가공된다. 1 μg 의 추출된 RNA는 Qiagen QuantiTect Reverse Transcription 키트를 사용하여 역전사(RT) 반응을 통해 cDNA를 합성하는데 사용되었다. DNA 오염은 RT 효소의 첨가 없이 1개의 샘플 중복화에 의해 제어되었다. 무모(*Hr*) 유전자의 발현은 Qiagen으로부터 QuantiTect SYBR 그린 PCR 키트를 사용하는 QPCR로 측정되었다. 무모(Fwd: CCAAGTCTGGGCCAAGTTTG(서열번호: 2); Rev: TGTCCTGGTCCGATTGGAA(서열번호: 3))용 프라이머 서열은 Barca-Mayo19에 의해 이전에 기재된다. 템플레이트 cDNA는 qPCR 반응에서 RT 시약의 간섭을 최소화하기 위해 2-배 희석되었다. 글리세르알데히드-3-포스페이트 탈수소효소(*GAPDH*)는 샘플 사이에서 정규화에 사용된 하우스키핑 유전자이었다. 단일 용량 실험용 데이터 분석은 *Hr* 유전자 발현에서 상대적 차이를 보기 위해 비교 CT 방법

을 사용하여 실시되었다. 용량-반응 실험용 데이터 분석은 EC₅₀값 ± SEM을 생성하기 위해 S자형 용량 반응 모델을 사용하는 GraphPad Prism v.4a를 사용하여 실시되었다.

[0399] 화학 일반

[0400] ¹H NMR은 Bruker 400에서 취득된다. 모든 ¹H NMR은 NMR 용매 참조 피크(D6-아세톤, CDCl₃)에 보정된다. 무수 테트라히드로푸란(THF) 및 디메틸포름아미드(DMF)는 Seca Solvent System으로부터 취득된다. 사용된 모든 다른 용매는 Sigma-Aldrich 또는 Fisher로부터 구매된다. 최종 화합물의 순도 분석은 HPLC에 의해 >95%인 것으로 결정되었다. HPLC 분석은 15 분 동안 10% 내지 95% 아세트니트릴(0.1% TFA)의 구배를 가진 Agilent Eclipse Plus C18 5 μM 칼럼(4.6 x 250 mm)이 있는 Varian ProStar HPLC에서 수행되었다.

[0401] 상기 기재된 다양한 구현예는 추가 구현예를 제공하기 위해 조합될 수 있다. 본 명세서에서 참조되고/거나 출원 데이터 시트에서 열거된 모든 미국 특허, 미국 특허 출원 공개, 미국 특허 출원, 해외 특허, 해외 특허 출원 및 비-특허 공보는, 그들 전체가 본원에서 참고로 편입된다. 구현예의 양태는, 더욱 추가 구현예를 제공하기 위해 다양한 특허, 출원 및 공보의 개념을 사용하도록 필요하면, 변형될 수 있다.

[0402] 이들 및 다른 변화는 상기 상세한 설명의 면에서 구현예에 실시될 수 있다. 일반적으로, 하기 청구항들에서, 사용된 용어는 명세서 및 청구항에서 개시된 특이적 구현예로 청구항을 제한하도록 해석되지 않아야 하고, 그와 같은 청구항이 적격인 등가물의 전체 범위와 함께 모든 가능한 구현예를 포함하도록 해석되어야 한다. 따라서, 청구항은 본 개시내용에 의해 제한되지 않는다.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Oregon Health & Science University

<120> DERIVATIVES OF SOBETIROME

<130> 600098.401W0

<140> PCT/US2019/017881

<141> 2019-02-13

<150> US 62/630,775

<151> 2018-02-14

<150> US 62/631,442

<151> 2018-02-15

<160> 3

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic sequence

<400> 1

| | |
|---------------------------|----|
| aggtcacagg aggtca | 16 |
| <210> 2 | |
| <211> 20 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |
| <220> | |
| <223> Forward primer | |
| <400> 2 | |
| ccaagtctgg gccagtttg | 20 |
| <210> 3 | |
| <211> 20 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |
| <220> | |
| <223> Reverse primer | |
| <400> 3 | |
| tgtccttggt ccgattggaa | 20 |