

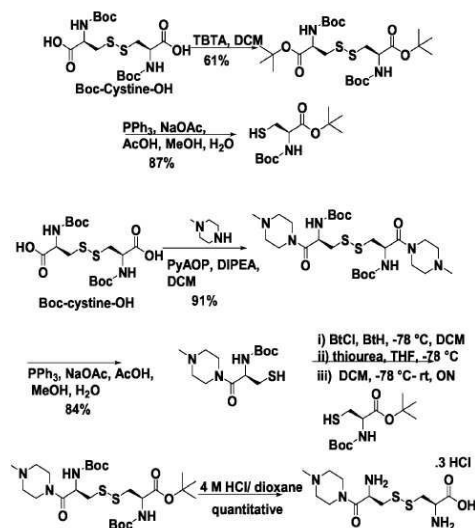
**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2022-0115601
(43) 공개일자 2022년08월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 295/08 (2006.01) A61K 31/4468 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) A61K 31/495 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
C07C 323/60 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 295/08 (2013.01)
A61K 31/4468 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7023817
- (22) 출원일자(국제) 2020년12월11일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년07월11일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/064583
- (87) 국제공개번호 WO 2021/119475
국제공개일자 2021년06월17일
- (30) 우선권주장
62/947,799 2019년12월13일 미국(US)
- (71) 출원인
렛거스, 더 스테이트 유니버시티 오브 뉴 저지
미국 뉴저지주 08901, 뉴 브런즈윅 소머셋 스트리트 83
- (72) 발명자
후, 룡칭
미국 뉴저지주 08502, 벨 미드 허드넷 레인 29
알바니안, 하이파
사우디아라비아 12392-4466, 리야드 프린스 압둘라지즈 이븐 투나얀 안 나킬 7468 아파트# 102
- (74) 대리인
특허법인차

전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 발명의 명칭 **시스틴뇨증에 대한 시스틴 다이아미드 유사체****(57) 요약**

본 문헌은 신규 시스틴 유사체, 시스틴 유사체의 제조 방법, 시스틴 유사체를 함유하는 조성물, 및 시스틴 결석 형성을 억제하고 시스틴뇨증의 치료를 위해 이러한 유사체를 사용하는 방법을 개시한다.

대표도 - 도1

(52) CPC특허분류

A61K 31/4545 (2013.01)
A61K 31/495 (2013.01)
A61P 13/02 (2018.01)
A61P 13/12 (2018.01)
C07C 323/60 (2013.01)
C07D 401/04 (2013.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 471/10 (2013.01)

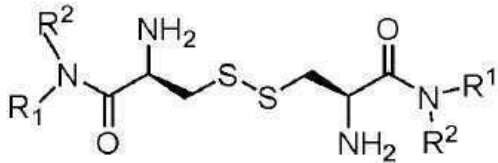
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I로 표시되는 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물 또는 그의 전구약물:

[화학식 I]



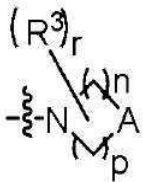
여기서 R¹ 및 R²의 각 쌍은 다음과 같이 독립적으로 정의됨:

a) R¹은 H이고, R²는 (CH₂)_mNR^aR^b이고, m은 2, 3 또는 4이고; 여기서 R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 C₁₋₈ 알킬이고, 대안적으로 R^a 및 R^b는 이들이 부착된 N과 함께 연결되어 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리 내 탄소는 O, S, NH 및 NC₁₋₈ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자에 의해 선택적으로 대체됨;

또는

b) R¹ 및 R²는 상기 아미드 질소와 함께 결합하여 화학식 X-1의 고리를 형성함:

[화학식 X-1]



여기서

R³은 C₁₋₈ 알킬이고; r은 0, 1 또는 2이고;

n, p 및 A는 다음과 같이 정의됨:

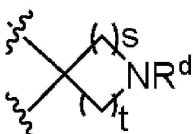
i) n 및 p는 독립적으로 2 또는 3이고;

A는 NR^c이고, 여기서 R^c는 H, C₂₋₈ 알킬 또는 C₃₋₈ 사이클로알킬이고;

ii) n은 0, 1 또는 2이고; p는 2 또는 3 또는 4이고;

A는 화학식 Y-1의 구조임:

[화학식 Y-1]



여기서 R^d 는 H 또는 C_{1-8} 알킬이고;

s는 0, 1 또는 2이고; t는 2, 3 또는 4이고; 단, n이 0일 때 s는 1 또는 2이고;

또는

iii) n 및 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고;

A는 $CH(CH_2)_qNR^eR^f$ 이고, 여기서

R^e 및 R^f 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬이고; q는 0 내지 3이고; 대안적으로, R^e 및 R^f 는 이들이 부착된 N과 함께 연결되어 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성함.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 이 H이고, R^2 가 $(CH_2)_mNR^aR^b$ 이고, m이 2 또는 3이고; R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 C_{1-2} 알킬인, 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물 또는 그의 전구약물.

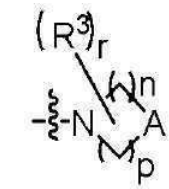
청구항 3

제1항에 있어서, R^1 이 H이고, R^2 가 $(CH_2)_mNR^aR^b$ 이고, m이 2 또는 3이고; 여기서 R^a 및 R^b 는 연결되어 5-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리 내 탄소는 0에 의해 선택적으로 대체되는 것인, 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물 또는 그의 전구약물.

청구항 4

제1항에 있어서, R^1 및 R^2 가 상기 아미드 질소와 함께 연결되어 화학식 X-1의 고리를 형성하는 것인, 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물 또는 그의 전구약물:

[화학식 X-1]



여기서 r은 0이고, n 및 p는 독립적으로 2 또는 3 또는 4이고;

A는 NR^c 이며, 여기서 R^c 는 수소, C_{2-8} 알킬 또는 C_{3-8} 사이클로알킬임.

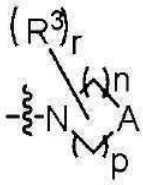
청구항 5

제4항에 있어서, n 및 p가 독립적으로 2이고, R^c 가 tert-부틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 및 사이클로펜틸로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물 또는 그의 전구약물.

청구항 6

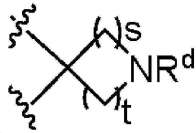
제1항에 있어서, R^1 및 R^2 가 상기 아미드 질소와 함께 연결되어 화학식 X-1의 고리를 형성하는 것인, 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물 또는 그의 전구약물:

[화학식 X-1]



여기서 r은 0이고, A는 화학식 Y-1임:

[화학식 Y-1]



청구항 7

제6항에 있어서, n이 0이고, s가 0, 1 또는 2인, 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물, 또는 그의 전구약물.

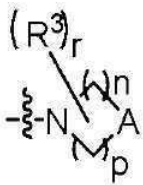
청구항 8

제6항에 있어서, n이 1 또는 2이고, s가 0, 1 또는 2인, 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물, 또는 그의 전구약물.

청구항 9

제1항에 있어서, R¹ 및 R²가 상기 아미드 질소와 함께 연결되어 화학식 X-1의 고리를 형성하는 것인, 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물, 또는 그의 전구약물:

[화학식 X-1]



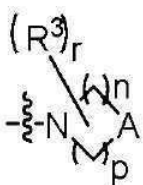
r은 0이고; n 및 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고;

A는 CH(CH₂)_qNR^eR^f이고, 여기서 R^e 및 R^f는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬이고; q는 0 내지 3임.

청구항 10

제1항에 있어서, R¹ 및 R²가 상기 아미드 질소와 함께 연결되어 화학식 X-1의 고리를 형성하는 것인, 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물 또는 그의 전구약물:

[화학식 X-1]

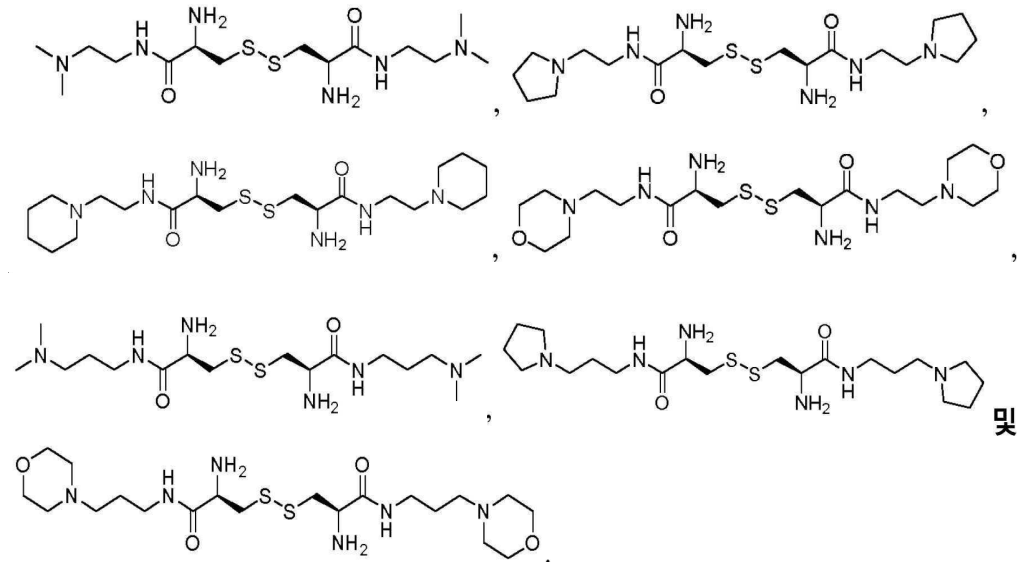


여기서 r은 0이고;

A는 $\text{CH}(\text{CH}_2)_q\text{NR}^e\text{R}^f$ 이고, 여기서 q는 0이고; R^e 및 R^f 는 이들이 부착된 N과 함께 연결되어 4-원 내지 8-원 헤테로 사이클릭 고리를 형성함.

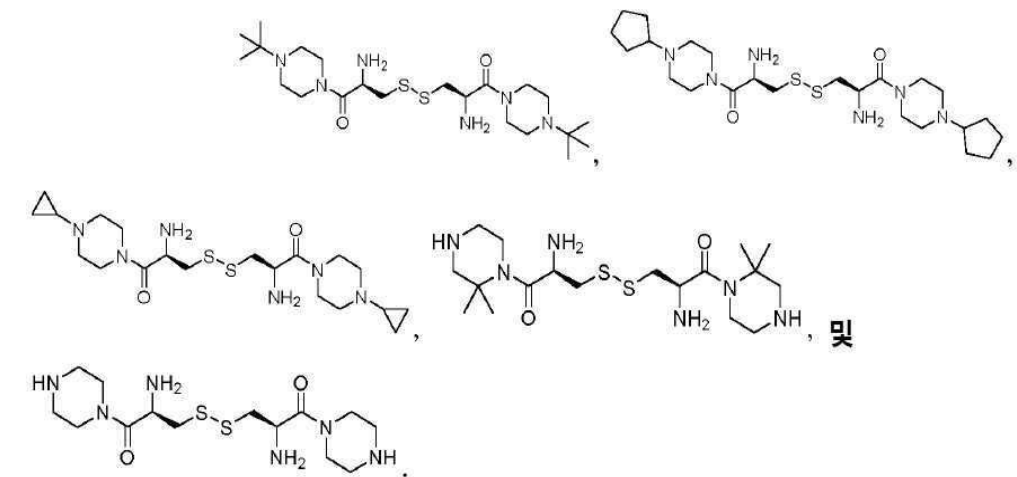
청구항 11

제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물 또는 그의 전구약물:



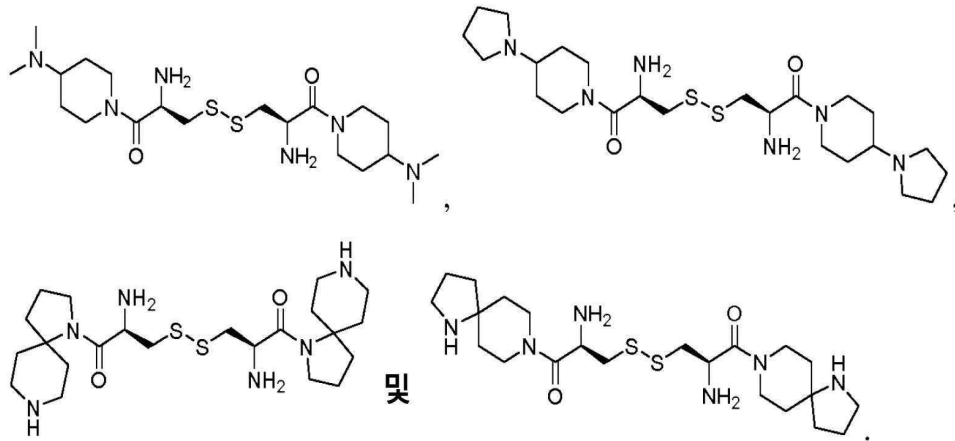
청구항 12

제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물 또는 그의 전구약물:



청구항 13

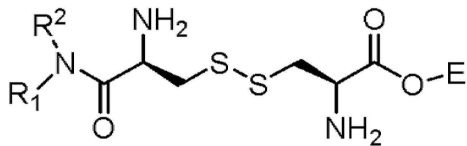
제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물 또는 그의 전구약물:



청구항 14

하기 화학식 II로 표시되는 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물 또는 그의 전구약물:

[화학식 II]



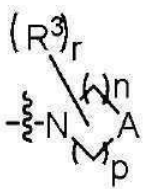
여기서 R¹ 및 R²의 각 쌍은 다음과 같이 독립적으로 정의됨:

a) R¹ 및 R² 각각은 독립적으로 H 또는 (CH₂)_mNR^aR^b이고, m은 2, 3 또는 4이고; 여기서 R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 C₁₋₈ 알킬이고, 대안적으로 R^a 및 R^b는 이들이 부착된 N과 함께 연결되어 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리 내 탄소는 O, S, NH 및 NC₁₋₈ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자로 선택적으로 대체되며, 단, R¹ 및 R² 중 적어도 하나는 (CH₂)_mNR^aR^b 임;

또는

b) R¹ 및 R²는 상기 아미드 질소와 함께 결합하여 화학식 P-1의 고리를 형성함:

[화학식 P-1]



여기서

R³은 C₁₋₈ 알킬이고; r은 0, 1 또는 2이고;

n, p 및 A는 다음과 같이 정의됨:

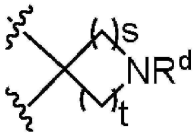
i) n 및 p는 독립적으로 2 또는 3이고;

A는 NR^c이고, 여기서 R^c는 H, C₂₋₈ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴 또는 5-원 내지 10-원 헤테로아릴이고;

ii) n은 0, 1 또는 2이고; p는 2 또는 3 또는 4이고;

A는 화학식 Q-1의 구조임:

[화학식 Q-1]



여기서 R^d 는 H 또는 C_{1-8} 알킬이고;

s는 0, 1 또는 2이고; t는 2, 3 또는 4이고; 단, n이 0일 때 s는 1 또는 2이고;

또는

iii) n 및 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고;

A는 $CH(CH_2)_qNR^eR^f$ 이고, 여기서

R^e 및 R^f 는 독립적으로 H 또는 C_{1-8} 알킬이고; q는 0 내지 3이고; 대안적으로, R^e 및 R^f 는 이들이 부착된 N과 함께 연결되어 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

E는 H 또는 C_{1-8} 알킬임.

청구항 15

제14항에 있어서, R^1 이 H이고, R^2 가 $(CH_2)_mNR^aR^b$ 이고, m이 2 또는 3이고; R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 C_{1-2} 알킬인, 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물, 또는 그의 전구약물.

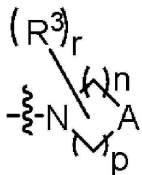
청구항 16

제14항에 있어서, R^1 이 H이고, R^2 가 $(CH_2)_mNR^aR^b$ 이고, m이 2 또는 3이고; 여기서 R^a 및 R^b 는 연결되어 5-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리 내 탄소는 0에 의하여 선택적으로 대체되는 것인, 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물, 또는 그의 전구약물.

청구항 17

제14항에 있어서, R^1 및 R^2 가 상기 아미드 질소와 함께 연결되어 화학식 P-1의 고리를 형성하는 것인, 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물, 또는 그의 전구약물:

[화학식 P-1]



여기서 r은 0이고, n 및 p는 독립적으로 2 또는 3 또는 4이고;

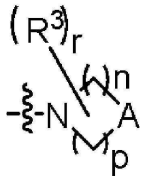
A는 NR^c 이며, 여기서 R^c 는 수소 또는 메틸임.

청구항 18

제14항에 있어서, R^1 및 R^2 가 상기 아미드 질소와 함께 연결되어 하기 화학식 P-1의 고리를 형성하는 것인, 화합

물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물, 또는 그의 전구약물:

[화학식 P-1]



여기서, r 은 0이고, n 및 p 는 독립적으로 2, 3 또는 4이고;

A 는 NR^c 이며, 여기서 R^c 는 C_{2-8} 알킬 또는 C_{3-8} 사이클로알킬임.

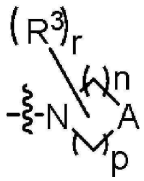
청구항 19

제18항에 있어서, n 및 p 가 독립적으로 2이고, R^c 가 tert-부틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸 및 사이클로펜틸로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물, 또는 그의 전구약물.

청구항 20

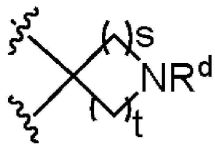
제14항에 있어서, R^1 및 R^2 가 상기 아미드 질소와 함께 연결되어 화학식 P-1의 고리를 형성하는 것인 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물 또는 그의 전구약물:

[화학식 P-1]



여기서 r 은 0이고, A 는 화학식 Q-1임:

[화학식 Q-1]



청구항 21

제20항에 있어서, n 이 0이고, s 가 1 또는 2인, 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물 또는 그의 전구약물.

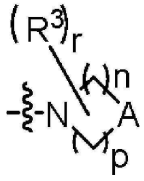
청구항 22

제20항에 있어서, n 이 1 또는 2이고, s 가 0, 1 또는 2인, 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물 또는 그의 전구약물.

청구항 23

제1항에 있어서, R^1 및 R^2 가 상기 아미드 질소와 함께 연결되어 화학식 P-1의 고리를 형성하는 것인, 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물 또는 그의 전구약물:

[화학식 P-1]



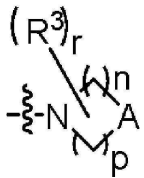
r은 0이고; n 및 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고;

A는 $\text{CH}(\text{CH}_2)_q\text{NR}^e\text{R}^f$ 이고, 여기서 R^e 및 R^f 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬이고; q는 0 내지 3임.

청구항 24

제1항에 있어서, R^1 및 R^2 가 상기 아미드 질소와 함께 연결되어 화학식 P-1의 고리를 형성하는 것인, 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물 또는 그의 전구약물:

[화학식 P-1]



여기서 r은 0이고;

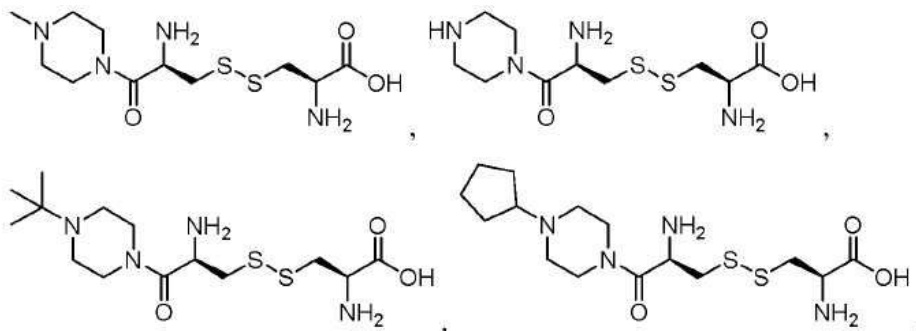
A는 $\text{CH}(\text{CH}_2)_q\text{NR}^e\text{R}^f$ 이고, 여기서 q는 0이고; R^e 및 R^f 는 이들이 부착된 N과 함께 연결되어 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성함.

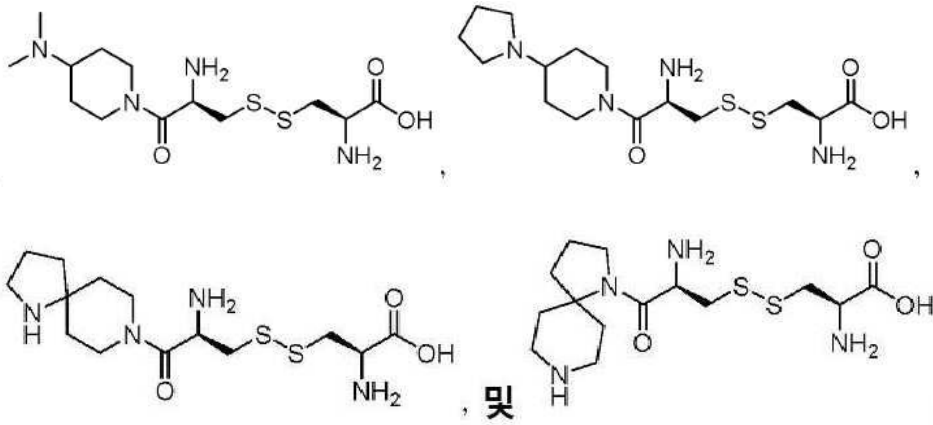
청구항 25

제14항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, E가 H인, 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물, 또는 그의 전구약물.

청구항 26

제14항에 있어서, 하기로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물 또는 그의 전구약물:





청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물, 또는 그의 전구약물 및 적어도 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용되는 염이 염산염인, 약제학적 조성물.

청구항 29

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물 또는 그의 전구약물 또는 제27항 또는 제28항의 약제학적 조성물의 약제학적 유효량을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, SLC3A1 유전자 및/또는 SLC7A9 유전자에서의 돌연변이와 관련된 질병의 치료 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 질병이 시스틴뇨증(cystinuria)인, 방법.

청구항 31

L-시스틴 신장 결석 형성의 성장을 치료, 억제 또는 지연시키는 방법으로서, 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물 또는 그의 전구약물 또는 제27항 또는 제28항의 약제학적 조성물의 약제학적 유효량을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 32

제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 인간인 방법.

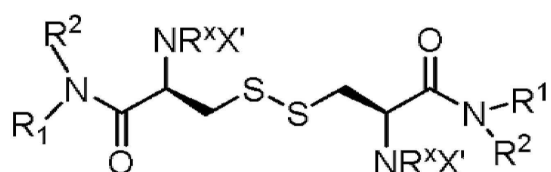
청구항 33

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 시트레이트 보충제, 아세타졸아미드, 및 킬레이트화제로 이루어진 군으로부터 선택된 2차 제제를 상기 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 34

하기 화학식 III으로 표시되는 전구약물 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 그의 용매화물:

[화학식 III]



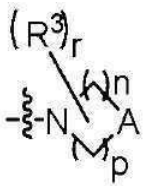
여기서 R^1 및 R^2 의 각 쌍은 다음과 같이 독립적으로 정의됨:

a) R^1 은 H 또는 X'이고, R^2 는 $(CH_2)_mNR^aR^b$ 이고, m은 2, 3 또는 4이고; 여기서 R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 C_{1-8} 알킬이고, 대안적으로 R^a 및 R^b 는 이들이 부착된 N과 함께 연결되어 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리 내 탄소는 O, S, NH 및 NC_{1-8} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자에 의해 선택적으로 대체됨;

또는

b) R^1 및 R^2 는 상기 아미드 질소와 함께 결합하여 화학식 X-1의 고리를 형성함:

[화학식 X-1]



여기서

R^3 은 C_{1-8} 알킬이고; r은 0, 1 또는 2이고;

n, p 및 A는 다음과 같이 정의됨:

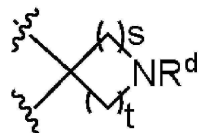
i) n 및 p는 독립적으로 2 또는 3이고;

A는 NR^c 이고, 여기서 R^c 는 H, C_{2-8} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬 또는 X'이고;

ii) n은 0, 1 또는 2이고; p는 2 또는 3 또는 4이고;

A는 화학식 Y-1의 구조임:

[화학식 Y-1]



여기서 R^d 는 H, C_{1-8} 알킬 또는 X'이고;

s는 0, 1 또는 2이고; t는 2, 3 또는 4이고; 단, n이 0일 때 s는 1 또는 2이고;

또는

iii) n 및 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고;

A는 $CH(CH_2)_qNR^eR^f$ 이고, 여기서

R^e 및 R^f 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬이고, 또는 R^e 및 R^f 중 하나는 C_{1-8} 알킬이고 다른 하나는 X'이고; q는 0 내지 3이고; 대안적으로, R^e 및 R^f 는 이들이 부착된 N과 함께 연결되어 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성함;

R^x 는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

X'는 H, 알콕시카르보닐(R'OCO) 또는 (아실옥시)알콕시카르보닐 [R'COOCH(R'')OCO]이고, 여기서 R'는 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고, R''는 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고, 단 X' 중 적어도 하나는 수소가 아님.

청구항 35

제34항에 있어서, R¹은 H이고, R²는 (CH₂)_mNR^aR^b이고, m은 2 또는 3이고; R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 C₁₋₂ 알킬인, 전구약물 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 그의 용매화물.

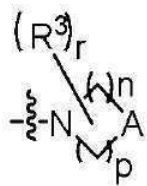
청구항 36

제34항에 있어서, R¹은 H이고, R²는 (CH₂)_mNR^aR^b 이고, m은 2 또는 3이고; 여기서 R^a 및 R^b는 연결되어 5-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리 내 탄소는 0에 의해 선택적으로 대체되는 것인, 전구약물 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 그의 용매화물.

청구항 37

제34항에 있어서, R¹ 및 R²가 상기 아마이드 질소와 함께 연결되어 화학식 X-1의 고리를 형성하는 것인, 전구약물 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 그의 용매화물:

[화학식 X-1]



여기서 r은 0이고, n 및 p는 독립적으로 2 또는 3 또는 4이고;

A는 NR^c이며, 여기서 R^c는 수소, C₂₋₈ 알킬 또는 C₃₋₈ 사이클로알킬임.

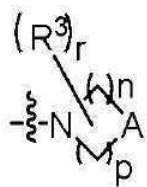
청구항 38

제37항에 있어서, n 및 p가 독립적으로 2이고, R^c가 tert-부틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸 및 사이클로펜틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 전구약물 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 용매화물.

청구항 39

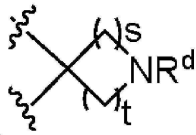
제34항에 있어서, R¹ 및 R²가 상기 아마이드 질소와 함께 연결되어 화학식 X-1의 고리를 형성하는 것인, 전구약물 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 용매화물:

[화학식 X-1]



여기서 r은 0이고, A는 화학식 Y-1임:

[화학식 Y-1]



청구항 40

제39항에 있어서, n이 0이고, s가 1 또는 2인, 전구약물 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 그의 용매화물.

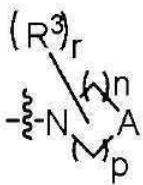
청구항 41

제39항에 있어서, n은 1 또는 2이고, s는 0, 1 또는 2인, 전구약물 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 그의 용매화물.

청구항 42

제34항에 있어서, R¹ 및 R²가 상기 아미드 질소와 함께 연결되어 화학식 X-1의 고리를 형성하는 것인 전구약물 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 용매화물:

[화학식 X-1]



r은 0이고; n 및 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고;

A는 CH(CH₂)_qNR^eR^f이고, 여기서 R^e 및 R^f는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬이고; q는 0 내지 3임.

청구항 43

제34항 내지 제42항 중 어느 한 항의 전구약물 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 그의 용매화물, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **연방 지원 연구**

[0002] 본원 발명은 국립 보건원과 국립 당뇨병 및 소화기 및 신장 질환 연구소에서 수여된 과제 번호 1R01DK112782-01 하에 미국 정부의 지원을 받아 이루어졌다. 상기 정부는 본원 발명에 대한 특정 권리를 가진다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본 특허 문서는 신규 시스틴 유사체(cystine analog), 시스틴 유사체의 제조 방법, 시스틴 유사체를 함유하는 조성물 및 시스틴 결석 형성을 억제하고 시스틴뇨증(cystinuria)을 치료하기 위해 이러한 유사체를 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 시스틴뇨증은 약 20,000명의 미국인에게 영향을 미치는 드문 만성 평생 질환이다. 이것은 두 유전자(SLC3A1 또는 SLC7A9) 중 하나의 돌연변이로 인한 상염색체 열성 장애의 결과로, 신장 근위 세뇨관 및 소장의 관강액에서 이염기성 아미노산의 비정상적인 수송을 초래한다. 미국 여성의 약 5%와 미국 남성의 약 12%가 일생 중 언젠가

는 신장 결석이 발생하며 남녀 모두에서 유병률이 증가하고 있다.

[0006] 신장 결석의 재발도 흔하다. 결석 형성자(stone former)의 거의 50%가 10년 이내에 재발할 것으로 추정된다. 신장 결석의 약 59%는 칼슘 옥살레이트 결석(순수) 또는 소량의 인산칼슘이 포함되어 있고; 10%는 주로 인산칼슘 결석이고; 17%는 요산 결석이고; 12%는 스트루바이트 또는 감염 결석이고; 나머지 2%는 시스틴 및 기타 결석이다. 시스틴 결석의 비율은 옥살산 칼슘 결석보다 훨씬 낮지만 시스틴 결석은 더 크고 더 자주 재발하며 만성 신장 질환을 유발할 가능성이 더 크다. 의학적으로는 신장, 요관, 및 방광의 시스틴 결석에 의해 발생하는 질환을 시스틴뇨증이라고 하며, 이는 유전적 이상으로 인해 신장 근위세뇨관과 소장의 관강액으로부터 이염기성(dibasic) 아미노산이 비정상적으로 수송(transport)되는 질환이다.

[0007] 시스틴뇨증은 평생 지속되는 만성 질환이며 40세 미만의 젊은 성인에게 가장 흔하다. 이는, 주요 근위 세뇨관 시스틴 및 이염기성 아미노산 수송체의 구성요소를 코딩하는, 염색체 2의 SLC3A1(A형) 또는 염색체 19의 SLC7A9(B형)의 두 유전자 중 하나의 돌연변이로 인한 상염색체 열성 장애의 결과이다. 시스틴뇨증의 현재 임상 치료는 소변 내 유리 시스틴 농도를 감소시키고 용해도를 증가시키는 것을 목표로 한다. 하루에 약 4-5리터의 높은 수분 섭취량과 구연산염 또는 중탄산염 염을 사용한 소변 pH의 알칼리화는 억제할 수 있지만 결석 형성을 완전히 예방하지는 못할 수 있다. 가혹한 상태에서는 D-페니실라민 또는 α-머캅토프로피오닐글리신과 L-시스틴의 반응을 활용하여 더 가용성인 비대칭 이황화물을 생성하는 킬레이션 요법이 필요하다. 이러한 약물은 미각 상실, 발열, 단백뇨, 혈청병형 반응, 심지어 술직한 신염 증후군과 같은 부작용이 있다.

[0008] 최근에 한 그룹의 연구원들은 맞춤형 성장 억제제인 L-시스틴 디메틸에스테르(CME)와 L-시스틴 메틸에스테르(CME)를 특정 결정 표면에 결합시킴으로써 달성되는 결정 성장 억제를 기반으로 시스틴뇨증을 예방하는 대체 접근법을 보고했다. CDME는 농도가 2 mg/L 이상인 물에서 L-시스틴의 결정화를 거의 완전히 억제한다. 세포 배양 실험에서 CDME는 약 1 mM에서 세포 생존력의 손실을 유발하고 쥐 연구에서 하루에 약 500 mg/kg의 용량에서 부작용을 보여준다.

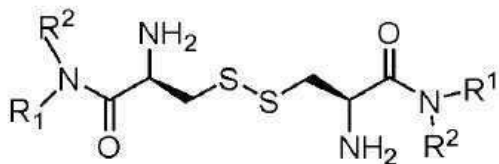
[0009] 시험관 내(in vitro) 연구에서 CDME가 시스틴 결석 형성을 억제하더라도 CDME의 메틸 에스테르는 거의 모든 장기와 조직, 소화 시스템, 혈액 및 간에서 가장 풍부하게 존재하는 다양한 에스테라제에 의해 절단될 수 있다. 또한, 시스틴 에스테르의 에스테르 매개 가수분해는 시스틴을 생성할 것이며, 이는 신장과 방광에서 이미 상승된 수준의 시스틴을 추가하고 잠재적으로 시스틴 결정 형성의 가능성을 증가시켜 문제를 더욱 악화시킬 것이다. 따라서, 시스틴뇨증을 치료하기 위한 새롭고 개선된 방법이 필요하다.

발명의 내용

[0010] **발명의 요약**

[0011] 본 특허 문헌의 일 측면은 하기 화학식 I로 표시되는 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물 또는 그의 전구약을 제공한다:

[0012] [화학식 I]



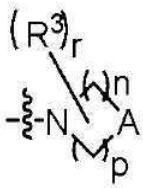
[0013] ...
 [0014] 여기서 R¹ 및 R²의 각 쌍은 다음과 같이 독립적으로 정의됨:

[0015] a) R¹ 은 H이고, R² 는 (CH₂)_mNR^aR^b이고, m은 2, 3 또는 4이고; 여기서 R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 C₁₋₈ 알킬이고, 대안적으로 R^a 및 R^b 는 이들이 부착된 N과 함께 연결되어 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리 내 탄소는 O, S, NH 및 NC₁₋₈ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자에 의해 선택적으로 대체됨;

[0016] 또는

[0017] b) R¹ 및 R² 는 상기 아미드 질소와 함께 결합하여 화학식 X-1의 고리를 형성함:

[0018] [화학식 X-1]



[0019] ...
[0020] 여기서

[0021] R³ 은 C₁₋₈ 알킬이고; r은 0, 1 또는 2이고;

[0022] n, p 및 A는 다음과 같이 정의됨:

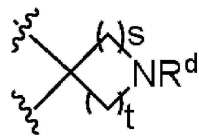
[0023] i) n 및 p는 독립적으로 2 또는 3이고;

[0024] A는 NR^c이고, 여기서 R^c는 H, C₂₋₈ 알킬 또는 C₃₋₈ 사이클로알킬이고;

[0025] ii) n은 0, 1 또는 2이고; p는 2 또는 3 또는 4이고;

[0026] A는 화학식 Y-1의 구조임:

[0027] [화학식 Y-1]



[0028] ...
[0029] 여기서 R^d 는 H 또는 C₁₋₈ 알킬이고;

[0030] s는 0, 1 또는 2이고; t는 2, 3 또는 4이고; 단, n이 0일 때 s는 1 또는 2이고;

[0031] 또는

[0032] iii) n 및 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고;

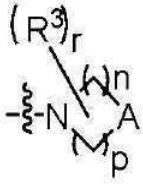
[0033] A는 CH(CH₂)_qNR^eR^f이고, 여기서

[0034] R^e 및 R^f는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬이고; q는 0 내지 3이고; 대안적으로, R^e 및 R^f 는 이들이 부착된 N과 함께 연결되어 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성함.

[0035] 일부 구현예들에서, R¹이 H이고, R²가 (CH₂)_mNR^aR^b 이고, m이 2 또는 3이고; R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 C₁₋₂ 알킬이다. 일부 구현예들에서, R¹이 H이고, R²가 (CH₂)_mNR^aR^b 이고, m이 2 또는 3이고; 여기서 R^a 및 R^b 는 연결되어 5-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리 내 탄소는 0에 의해 선택적으로 대체된다.

[0036] 일부 구현예들에서, R¹ 및 R²가 상기 아미드 질소와 함께 연결되어 화학식 X-1의 고리를 형성한다:

[0037] [화학식 X-1]



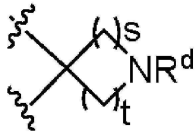
[0038]

[0039] 여기서 r은 0이고, n 및 p는 독립적으로 2 또는 3 또는 4이고;

[0040] A는 NR^c이며, 여기서 R^c는 수소, C₂₋₈ 알킬 또는 C₃₋₈ 사이클로알킬임. 일부 구현예들에서, n 및 p가 독립적으로 2이고, R^c가 tert-부틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 및 사이클로펜틸로 이루어진 군에서 선택되는 것이다.

[0041] 일부 구현예들에서, R¹ 및 R²가 상기 아미드 질소와 함께 연결되어 화학식 X-1의 고리를 형성하고, 여기서 r은 0이고, A는 하기 화학식 Y-1이다. 일부 구현예들에서, n은 0이고, s는 1 또는 2이다. n은 1 또는 2이고, s는 0, 1 또는 2이다.

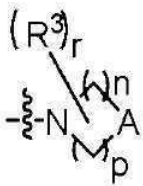
[0042] [화학식 Y-1]



[0043]

[0044] 일부 구현예들에서, R¹ 및 R²가 상기 아미드 질소와 함께 연결되어 화학식 X-1의 고리를 형성하고:

[0045] [화학식 X-1]

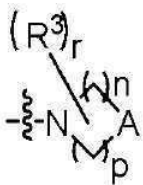


[0046]

[0047] 여기서 r은 0이고; n 및 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고; A는 CH(CH₂)_qNR^eR^f이고, 여기서 R^e 및 R^f는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬이고; q는 1, 2 또는 3이다.

[0048] 일부 구현예들에서, R¹ 및 R²가 상기 아미드 질소와 함께 연결되어 화학식 X-1의 고리를 형성하고:

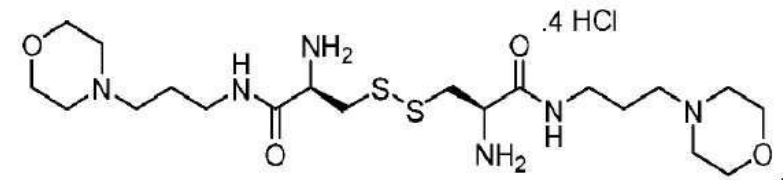
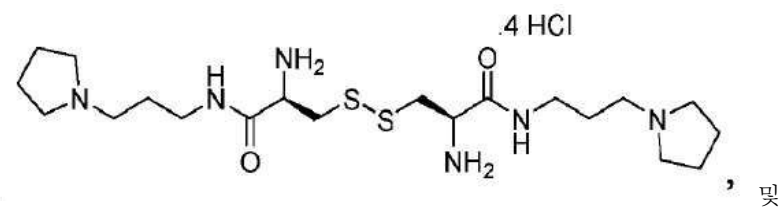
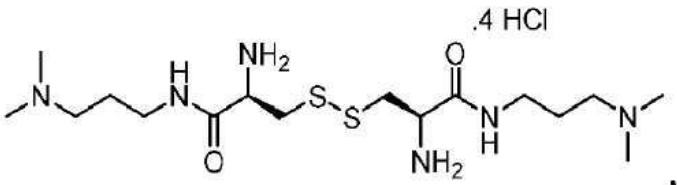
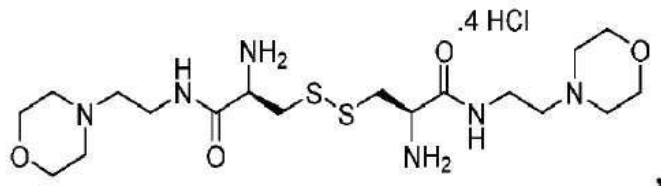
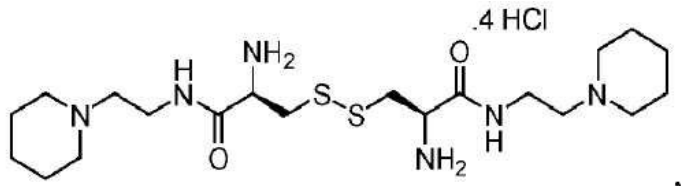
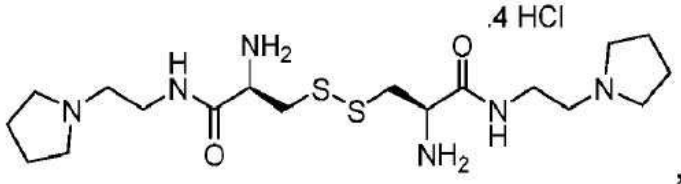
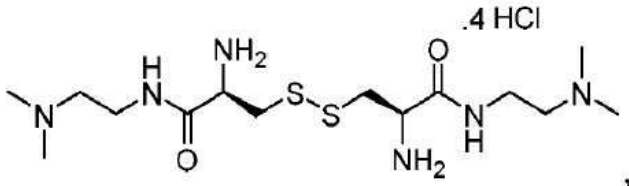
[0049] [화학식 X-1]



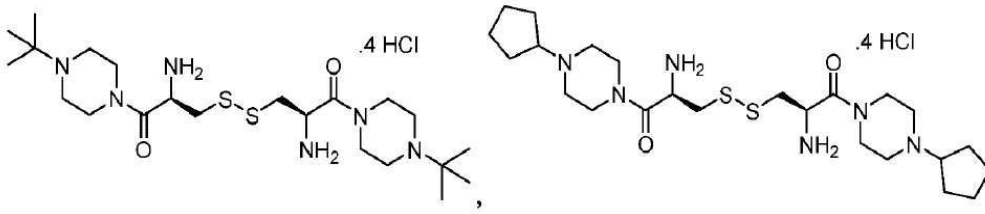
[0050]

[0051] 여기서 r은 0이고; A는 CH(CH₂)_qNR^eR^f이고, 여기서 q는 0이고; R^e 및 R^f는 이들이 부착된 N과 함께 연결되어 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성한다.

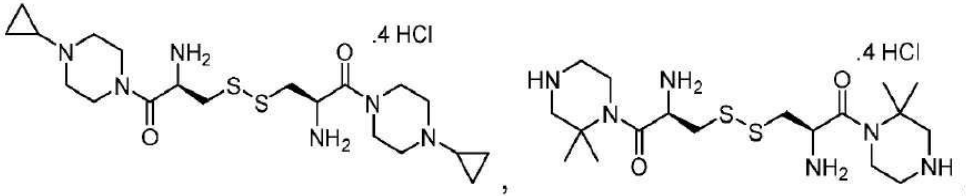
[0052] 일부 구현예들에서, 상기 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



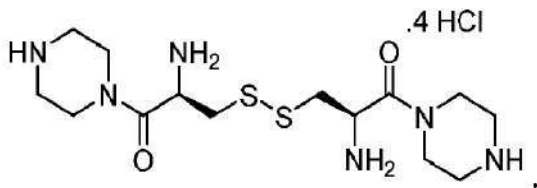
[0060] 일부 구현예들에서, 상기 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0061]

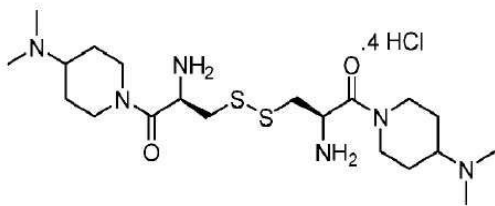


[0062]

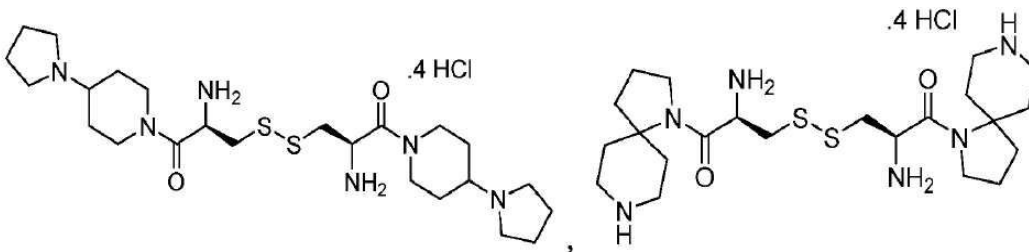


[0063] 및

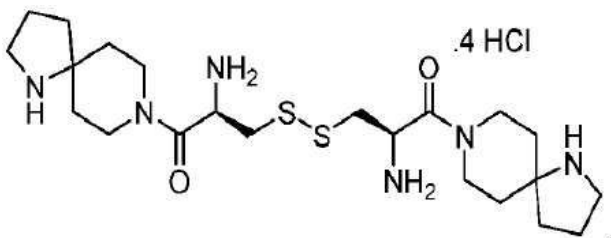
[0064] 일부 구현예들에서, 상기 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0065]



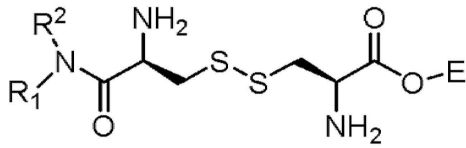
[0066]



[0067] 및

[0068] 또 다른 측면은 하기 화학식 II로 표시되는 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물 또는 그의 전구약물을 개시한다:

[0069] [화학식 II]



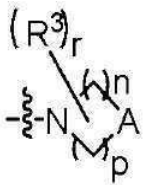
[0070] 여기서 R¹ 및 R²의 각 쌍은 다음과 같이 독립적으로 정의됨:

[0072] a) R¹ 및 R² 각각은 독립적으로 H 또는 (CH₂)_mNR^aR^b 이고, m은 2, 3 또는 4이고; 여기서 R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 C₁₋₈ 알킬이고, 대안적으로 R^a 및 R^b는 이들이 부착된 N과 함께 연결되어 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리 내 탄소는 O, S, NH 및 NC₁₋₈ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자로 선택적으로 대체되며, 단, R¹ 및 R² 중 적어도 하나는 (CH₂)_mNR^aR^b 임;

[0073] 또는

[0074] b) R¹ 및 R²는 상기 아미드 질소와 함께 결합하여 화학식 P-1의 고리를 형성함:

[0075] [화학식 P-1]



[0076] 여기서

[0078] R³은 C₁₋₈ 알킬이고; r은 0, 1 또는 2이고;

[0079] n, p 및 A는 다음과 같이 정의됨:

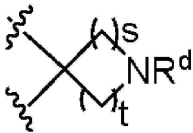
[0080] i) n 및 p는 독립적으로 2 또는 3이고;

[0081] A는 NR^c이고, 여기서 R^c는 H, C₂₋₈ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴 또는 5-원 내지 10-원 헤테로아릴이고;

[0082] ii) n은 0, 1 또는 2이고; p는 2 또는 3 또는 4이고;

[0083] A는 화학식 Q-1의 구조임:

[0084] [화학식 Q-1]



[0085] 여기서 R^d는 H 또는 C₁₋₈ 알킬이고;

[0087] s는 0, 1 또는 2이고; t는 2, 3 또는 4이고; 단, n이 0일 때 s는 1 또는 2이고;

[0088] 또는

[0089] iii) n 및 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고;

- [0090] A는 $\text{CH}(\text{CH}_2)_q\text{NR}^e\text{R}^f$ 이고, 여기서
- [0091] R^e 및 R^f 는 독립적으로 H 또는 C_{1-8} 알킬이고; q는 0 내지 3이고; 대안적으로, R^e 및 R^f 는 이들이 부착된 N과 함께 연결되어 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;
- [0092] E는 H 또는 C_{1-8} 알킬임.
- [0093] 본 개시내용의 또 다른 측면은, 본원에 기재된 상기 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물, 또는 그의 전구약물, 및 적어도 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0094] 본 개시내용의 또 다른 측면은 본원에 개시된 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물, 또는 그의 전구약물의 약제학적 유효량을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, SLC3A1 유전자 및/또는 SLC7A9 유전자에서의 돌연변이와 관련된 질병의 치료 방법을 개시한다. 일부 구현예들에서, 상기 질병은 시스틴뇨증(cystinuria)이다.
- [0095] 본 개시내용의 또 다른 측면은, 이를 필요로 하는 대상체에게 약제학적 유효량의 본원에 개시된 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물, 또는 그의 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 L-시스틴 신장 결석 형성의 성장을 치료, 억제 또는 지연시키는 방법을 제공한다.
- [0096] 본원에 개시된 상기 치료 방법들의 일부 구현예들에서, 2차 제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 상기 2차 제제의 비제한적인 예로는 시트레이트 보충제, 아세타졸아미드 및 킬레이트화제가 포함된다. 일부 구현예들에서, 상기 킬레이트화제는 페니실라민 또는 티오프로논이다.

도면의 간단한 설명

- [0097] 도 1은 화합물 LH1727의 합성을 예시한다.
- 도 2는 티올-황화물 교환에 이어 공기 산화를 통한 화합물 LH1727의 합성을 예시한다.
- 도 3은 메조-CDME(LH1728)의 합성을 예시한다.
- 도 4는 CDME 및 d1-CDME와 비교한 LH708 및 LH1727의 용량 반응(dose response) 곡선을 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0098] 본 특허 문헌은 시스틴뇨증과 같은 질병의 치료를 위한 신규 시스틴 유사체(analog) 화합물을 개시하고 있다. 상기 화합물은 시스틴 결정 형성을 억제하는 향상된 능력을 나타낸다.
- [0099] 하기 텍스트는 화합물 또는 질병 또는 상태를 치료하는 방법의 특정 구현예를 참조하거나 예시할 수 있지만, 화합물 또는 방법의 범위를 그러한 특정 참조 또는 구현예로 제한하려는 것은 아니다. 화합물의 치환 및 질병 또는 상태를 치료 또는 예방하기 위한 화합물의 양 또는 투여와 같은 실용적이고 경제적인 고려의 관점에서 통상의 기술자에 의해 다양한 변형이 이루어질 수 있다.
- [0100] 본 명세서에 사용된 관사 "a" 및 "an"은 달리 지시되지 않는 한 "하나 이상" 또는 "적어도 하나"를 지칭한다. 즉, 부정관사 "a" 또는 "an"에 의한 구현예의 임의의 요소 또는 구성요소에 대한 언급은 하나 이상의 요소 또는 구성요소가 존재할 가능성을 배제하지 않는다.
- [0101] 용어 "약제학적 조성물"은 희석제 또는 추가 담체와 같은 다른 화학 성분과 본원에 개시된 화합물의 혼합물을 지칭한다. 약제학적 조성물은 유기체에 대한 화합물의 투여를 용이하게 한다. 경구, 주사, 에어로졸, 비경구 및 국소 투여를 포함하나 이에 제한되지 않는 약제학적 조성물을 투여하는 다수의 기술이 본 기술 분야에 존재한다. 일부 구현예들에서, 본원에 개시된 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다. 본 명세서에 개시된 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 형태는 무기산 또는 유기산의 산부가염을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 무기산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산, 이황산, 질산, 인산, 과염소산 또는 브롬산으로부터 형성된 염; 유기산 부가염의 예는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 옥살산, 숙신산, 벤조산, 시트르산, 말레산, 말론산, 말산, 타르타르산, 글루콘산, 락트산의 염, 만델산, 글리콜산, 피루브산, 글루타르산, 아스코르빈산, 팔미트산, 히드록시말레산, 히드록시벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, 툴루엔술폰산, 에탄디술폰산, 게스티신산, 푸마르산, 락스, 살리실산, 프탈산, 엠본산, 아스파르트산, 글루탐산,

카실산, 베실산 또는 아세틸살리실산으로부터 형성된 염을 포함할 수 있다.

- [0102] 용어 "담체"는 세포 또는 조직 내로 화합물의 혼입을 촉진하는 화학적 화합물을 지칭한다.
- [0103] "회석제"라는 용어는 물에 회석하여 해당 조성물을 용해시킬 뿐만 아니라 화합물의 생물학적 활성 형태를 안정화시키는 화합물을 의미한다. 완충 용액에 용해된 염은 본 기술 분야에서 회석제로 사용된다. 일반적으로 사용되는 완충 용액 중 하나는 인산염 완충 식염수인데, 이는 인간 혈액의 염분 조건을 모방하기 때문이다. 완충염은 낮은 농도에서 용액의 pH를 제어할 수 있기 때문에 완충 회석제는 화합물의 생물학적 활성을 거의 변경하지 않는다. 본원에 사용된 "부형제"는 비제한적으로 조성물에 벌크, 일관성, 안정성, 결합 능력, 운환, 봉해 능력 등을 제공하기 위해 조성물에 첨가되는 불활성 물질을 지칭한다. "회석제"는 일종의 부형제이다.
- [0104] 용어 "생리학적으로 허용되는" 또는 "약제학적으로 허용되는"은 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 손상시키지 않는 담체 또는 회석제를 지칭한다.
- [0105] 용어 "치료적 유효량"은 질병의 증상을 예방, 완화 또는 개선하거나 치료되는 대상체의 생존을 연장하는데 효과적인 화합물의 양을 지칭한다. 치료적 유효량의 결정은 과도한 실험 없이 통상의 기술자의 능력 범위 내에 있다.
- [0106] 용어 "알킬"은 특히 약 18개 이하, 보다 특히 저급 알킬로서 1 내지 8개 탄소 원자, 더욱 더 구체적으로 1 내지 6개 탄소 원자를 갖는 1가 또는 2가 포화 알칸 라디칼 기를 지칭한다. 일부 구현예들에서, 2가 포화 알칸 라디칼은 또한 알킬렌으로 지칭된다. 그 탄화수소 사슬은 직쇄 또는 분지형일 수 있다. 용어 "C₁-C₁₀ 알킬" 또는 "C₁₋₁₀ 알킬"은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 지칭한다. 유사하게, 용어 "C₁-C₆ 알킬" 또는 "C₁₋₆ 알킬"은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 지칭한다. 비제한적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-헥실, n-옥틸, tert-옥틸 등과 같은 기를 포함한다. "C₂₋₈ 알킬"의 비제한적인 예는 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소-펜틸, 네오-펜틸, n-헥실, n-헥실, n-옥틸, tert-옥틸 등을 포함한다.
- [0107] 용어 "사이클로알킬"은 3 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖고 1 내지 3개의 알킬 기로 선택적으로 치환될 수 있는 융합 및 가교 고리 시스템을 포함하는 단일 고리 또는 다중 축합 고리를 갖는 고리 하이드로카르빌 기를 지칭한다. 이러한 사이클로알킬기는 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로옥틸, 1-메틸사이클로프로필, 2-메틸사이클로펜틸, 2-메틸사이클로옥틸 등과 같은 단일 고리 구조, 및 아다만타닐 등과 같은 다중 고리 구조를 포함한다.
- [0108] 용어 "헤테로사이클릭" 또는 "헤테로사이클릭" 기는 약 3 내지 약 12개의 원자, 예를 들어 4 내지 8개의 원자를 갖는 고리 구조이고, 여기서 상기 고리의 하나 이상의 원자는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고, 그 나머지 고리 원자는 탄소이다. 헤테로사이클릭은 모노사이클릭, 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교 고리 시스템일 수 있다. 본 특허 문서에 개시된 임의의 구현예에 대한 헤테로사이클릭 기의 예는 에폭시, 아제티디닐, 아지리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 이미다졸리디닐, 티아졸리디닐, 하이드로졸리디닐, 티아졸리디닐, 디티아졸리디닐, 디티아졸리디닐, 디티아졸리디닐, 피페리도닐, 4-피페리디노닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 1,1 디옥사이드, 모르폴리닐, 옥사제파닐, 아자비사이클로헥산, 아자비사이클로헥탄 및 옥사 아자비옥사이클로헥탄을 비제한적으로 포함한다. 본원에 개시된 임의의 구현예에 대한 4-원 내지 8-원 또는 5 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리의 예는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 아제파닐, 및 아조카닐을 포함한다.
- [0109] 화합물 또는 화합물 상에 존재하는 기(group)를 기술하기 위해 사용될 때 용어 "헤테로"는 화합물 또는 기에 존재하는 하나 이상의 탄소 원자가 질소, 산소 또는 황 헤테로원자에 의해 대체되었음을 의미한다. 헤테로는 알킬, 예를 들어 헤테로알킬, 사이클로헤테로알킬과 같은 상기 기재된 하이드로카빌 기 중 임의의 것에 적용될 수 있다.
- [0110] 용어 "할로젠"은 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.
- [0111] 용어 "카르복사미드"는 CONRR의 기를 지칭하며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 C₁-C₁₀ 알킬 또는 아릴이다.
- [0112] "방향족 고리" 또는 "아릴"이라는 용어는 모든 고리 원자가 탄소인 탄소 고리를 포함하는 1가 또는 2가 방향족 구조를 의미한다. 방향족 구조는 또한 하나 이상의 고리 원자가 헤테로원자(예: 산소, 황, 질소) 또는 아미노기인 헤테로방향족 또는 헤테로아릴 고리를 포함한다. 모두 탄소 고리 원자를 갖는 전형적인 아릴기는 아세안트

릴렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 플루오란텐, 플루오렌, 헥사센, 헥사펜, 헥실렌, 인다센, s-인
다센, 인단, 인텐, 나프탈렌, 옥타센, 옥타펜, 옥탈렌, 오발렌, 펜타-2,4-디엔, 펜타센, 펜탈렌, 펜타펜, 페틸
렌, 페날렌, 페난트렌, 피센 등으로부터 유도된 기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예들에서,
아릴 기는 6 내지 14개의 탄소 원자를 포함한다.

[0113] 전형적인 헤테로아릴기는 아크리딘, 카바졸, 신놀린, 푸란, 이미다졸, 인다졸, 인돌, 인돌린, 인돌리진, 이소벤
조푸란, 이소크로멘, 이소인돌, 이소인돌린, 이소퀴놀린, 이소티아졸, 이속사졸, 나프, 옥사디아졸, 옥사졸,
페난트리딘, 페난트롤린, 페나진, 프탈라진, 프테리딘, 퓨린, 피란, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리미
딘, 피롤, 피롤리진, 퀴나졸린, 퀴놀린, 퀴놀리진, 테트라디옥사졸, 트리옥사, 크산텐 등으로부터 유도되는 기
(group)를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0114] 용어 "대상체(subject)" 또는 "환자"는 포유동물을 지칭하며 인간 및 동물을 포함한다. 상기 동물은 예를 들어
양, 말, 소, 돼지, 개, 고양이, 쥐, 생쥐, 새 및 파충류를 포함한다.

[0115] 용어 "전구약물(prodrug)"은 생리학적 조건 하에서 각각 절단되고 생체내에서 본 화합물의 약학적 활성 형태를
형성하는 절단가능한 기를 갖는 본 특허 문헌의 화합물의 유도체를 포함하는 화합물을 지칭한다. 이러한 예는
저급 및 장쇄 알킬 에스테르 유도체 등, 콜린 및 N-알킬모르폴린 에스테르 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않
는다. 전구약물은 예를 들어 모산(parent acid)과 적합한 알코올의 반응에 의해 제조된 에스테르, 또는 모산 화
합물과 치환 또는 비치환된 아민, 또는 무수물 또는 혼합 무수물과의 반응에 의해 제조된 아마이드와 같은 통상의
기술자에게 잘 알려진 산 유도체를 포함한다. 어떤 경우에는 (아실옥시)알킬 에스테르 또는 ((알콕시카르보닐)
옥시)알킬에스테르와 같은 이중 에스테르 유형 전구약물을 제조하는 것이 바람직하다. 일부 예시적인 구현예에
서, 화합물 내의 아미노 기(NHC₁₋₆ 알킬 또는 NH₂)는 그의 전구약물에서 N₁₋₆ 알킬X' 또는 NHX'의 형태일 수 있고,
여기서 X'는 알콕시카르보닐(ROCO) 및 (아실옥시)알콕시카르보닐(RCOOCH(R')OCO일 수 있고, R'은 H 또는 알킬이
고, R는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 치환 또는 비치환된 C₃₋₈ 사이클로알
킬, 치환 또는 비치환된 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭, 및 치환 또는 비치환 5-원 내지 10-원
헤테로아릴이다.

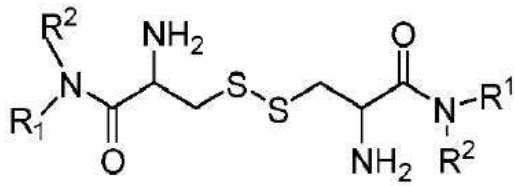
[0116] 용어 "용매화물"은 용매와 회합된(associated) 화합물의 형태를 지칭한다. 통상적인 용매는 물, 에탄올, 아세트
산 등을 포함한다. 본원 발명의 화합물은 예를 들어 결정질 형태로 제조될 수 있고 용매화되거나 수화될 수 있
다. 적합한 용매화물은 수화물과 같은 약제학적으로 허용되는 용매화물을 포함하고, 추가로 화학량론적 용매화
물 및 비화학량론적 용매화물 둘 다를 포함한다.

[0117] 임의의 질병 또는 상태의 "치료하는" 또는 "치료"라는 용어는 일부 구현예들에서 질병 또는 장애를 개선하는 것
(즉, 질병 또는 그의 임상 증상 중 적어도 하나의 발병을 저지 또는 감소시키는 것)을 지칭한다. 일부 구현예들
에서 "치료하는" 또는 "치료"는 대상에 의해 식별가능하지 않을 수 있는 적어도 하나의 물리적 매개변수를 개선
하는 것을 지칭한다. 일부 구현예들에서, "치료하는" 또는 "치료"는 물리적으로(예를 들어, 식별 가능한 증상의
안정화), 생리학적으로(예를 들어, 물리적 파라미터의 안정화), 또는 둘 모두로 질병 또는 장애를 조절하는 것
을 지칭한다. 일부 구현예들에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질병 또는 장애의 발병을 지연시키거나 심지어 이
를 예방하는 것을 지칭한다. "예방적 치료"는 질병의 진행을 예방하기 위해 사용되거나 질병이 발병할 위험이
있는 사람에 대한 예방 목적으로 사용되는 모든 치료 방식으로 해석되어야 한다.

[0118] 본원에 개시된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있으며; 따라서 이러한 화합물은 개별 입체 이성질
체(예: 하기 화학식 A에 나타낸 NH₂가 부착된 2개의 입체 중심에 대한 R,R; R,S, 또는 S,S) 또는 이들의 혼합으
로서 생성될 수 있다.

[0119] 본 특허 문헌의 일 측면은 하기 화학식 A로 표시되는 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물
또는 그의 전구약물을 제공한다:

[0120] [화학식 A]



[0121]

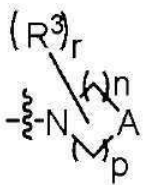
[0122] 여기서 R¹ 및 R²의 각 쌍은 다음과 같이 독립적으로 정의됨:

[0123] a) R¹ 은 H이고, R² 는 (CH₂)_mNR^aR^b 이고, m은 2, 3 또는 4이고; 여기서 R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 C₁₋₈ 알킬이고, 대안적으로 R^a 및 R^b 는 이들이 부착된 N과 함께 연결되어 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리 내 탄소는 O, S, NH 및 NC₁₋₈ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자에 의해 선택적으로 대체됨;

[0124] 또는

[0125] b) R¹ 및 R² 는 상기 아미드 질소와 함께 결합하여 화학식 X-1의 고리를 형성함:

[0126] [화학식 X-1]



[0127]

[0128] 여기서

[0129] R³ 은 C₁₋₈ 알킬이고; r은 0, 1 또는 2이고;

[0130] n, p 및 A는 다음과 같이 정의됨:

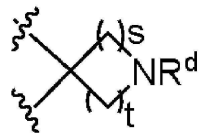
[0131] i) n 및 p는 독립적으로 2 또는 3이고;

[0132] A는 NR^c이고, 여기서 R^c는 H, C₂₋₈ 알킬 또는 C₃₋₈ 사이클로알킬이고;

[0133] ii) n은 0, 1 또는 2이고; p는 2 또는 3 또는 4이고;

[0134] A는 화학식 Y-1의 구조임:

[0135] [화학식 Y-1]



[0136]

[0137] 여기서 R^d 는 H 또는 C₁₋₈ 알킬이고;

[0138] s는 0, 1 또는 2이고; t는 2, 3 또는 4이고; 단, n이 0일 때 s는 1 또는 2이고;

[0139] 또는

[0140] iii) n 및 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고;

[0141] A는 $\text{CH}(\text{CH}_2)_q\text{NR}^e\text{R}^f$ 이고, 여기서

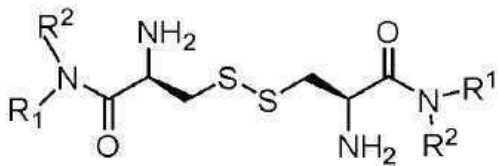
[0142] R^e 및 R^f 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬이고; q는 0 내지 3이고; 대안적으로, R^e 및 R^f 는 이들이 부착된 N과 함께 연결되어 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성함.

[0143] 상기 NH_2 -부착 탄소의 각각의 키랄 중심(chiral center)은 R 또는 S 배열을 가질 수 있다. 예를 들어, 화학식 A의 화합물은 2개의 키랄 중심에서 RR, RS 또는 SS 배열을 가질 수 있다.

[0144] 화학식에서 치환기가 두 번 이상 나타나는 경우, 그 정의는 다중 출현 위치에 관계없이 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, 각 경우의 R^3 은 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예들에서, R^1 은 각 경우에 동일하고 R^2 는 각 경우에 동일하다.

[0145] 일부 구현예들에서, 화학식 A는 화학식 I로 나타내어지며, 여기서 R^1 은 H이고, R^2 는 상기 정의된 바와 같다:

[0146] [화학식 I]



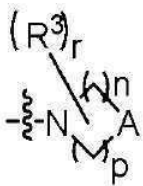
[0147]

[0148] 화학식 I의 일부 구현예들에서, R^1 이 H이고, R^2 가 $(\text{CH}_2)_m\text{NR}^a\text{R}^b$ 이고, m이 2 또는 3이고; R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 C_{1-2} 알킬이다. 일부 구현예들에서, R^a 및 R^b 는 둘 모두 메틸이다.

[0149] 화학식 I의 일부 구현예들에서, R^1 이 H이고, R^2 가 $(\text{CH}_2)_m\text{NR}^a\text{R}^b$ 이고, m이 2 또는 3이고; 여기서 R^a 및 R^b 는 연결되어 5-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리 내 탄소는 O에 의해 선택적으로 대체된다. 상기 5-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리의 예는 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 아제파닐 및 아조카닐을 포함한다.

[0150] 화학식 I의 일부 구현예들에서, R^1 및 R^2 가 상기 아미드 질소와 함께 연결되어 화학식 X-1의 고리를 형성한다:

[0151] [화학식 X-1]

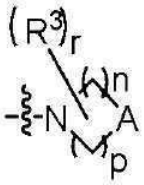


[0152]

[0153] 여기서 r은 0이고, n 및 p는 독립적으로 2 또는 3 또는 4이고; A는 NR^c 이며, 여기서 R^c 는 수소, C_{2-8} 알킬 또는 C_{3-8} 사이클로알킬이다. 화학식 X-1의 일부 구현예들에서, n 및 p는 각각 2이고, R^c 는 C_{2-8} 알킬 또는 C_{3-8} 사이클로알킬이다. 일부 구현예들에서, R^c 는 tert-부틸, tert-펜틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 일부 구현예들에서, n 및 p는 각각 2이고, R^c 는 tert-부틸, tert-펜틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다.

[0154] 화학식 I의 일부 구현예들에서, R^1 및 R^2 는 상기 아미드 질소와 함께 연결되어 화학식 X-1의 고리를 형성하고:

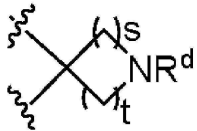
[0155] [화학식 X-1]



[0156]

[0157] 여기서 r은 0이고, A는 화학식 Y-1이고; n은 0, 1 또는 2이고; p는 2 또는 3 또는 4이고; A는 화학식 X-2의 구조이다:

[0158] [화학식 X-2]



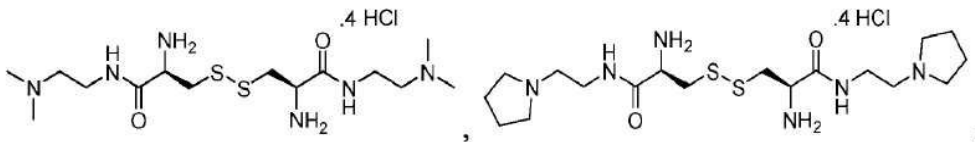
[0159]

[0160] 여기서 R^d는 H 또는 C₁₋₈ 알킬이고; s는 0, 1 또는 2이고; t는 2, 3 또는 4이고; 단, n이 0일 때 s는 1 또는 2이다. 일부 구현예들에서, n은 0, s는 1 또는 2이다. 일부 구현예들에서, n은 1 또는 2이고, s는 0, 1 또는 2이고, R^d는 H이다. 일부 구현예들에서, n은 2이고, s는 0, 1 또는 2이고, R^d는 H이다.

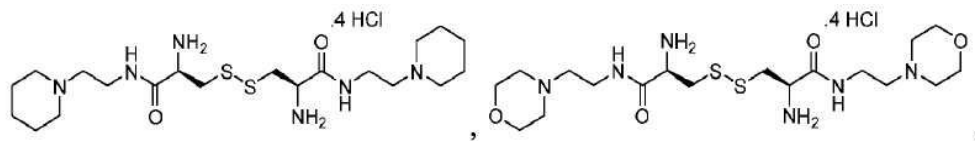
[0161] 화학식 I의 일부 구현예들에서, R¹ 및 R²가 상기 아마이드 질소와 함께 연결되어 화학식 X-1의 고리를 형성하고, 여기서 r은 0이고; n 및 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고; A는 CH(CH₂)_qNR^eR^f이고, 여기서 R^e 및 R^f는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬이고; q는 0 내지 3이다. 일부 구현예들에서, n 및 p는 독립적으로 1 또는 2이고, q는 0이다. 일부 구현예들에서, n 및 p는 독립적으로 1 또는 2이고, q는 0이고, R^e 및 R^f는 독립적으로 C₁₋₃ 알킬이다. 일부 구현예들에서, n 및 p는 각각 2이고, q는 0이고, R^e 및 R^f는 독립적으로 메틸 또는 에틸이다.

[0162] 화학식 I의 일부 구현예들에서, R¹ 및 R²가 상기 아마이드 질소와 함께 연결되어 화학식 X-1의 고리를 형성하고, 여기서 r은 0이고; n 및 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고, A는 CH(CH₂)_qNR^eR^f이고, 여기서 q는 0이고; R^e 및 R^f는 이들이 부착된 N과 함께 연결되어 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성한다. 일부 구현예들에서, n 및 p는 독립적으로 1 또는 2이고, q는 0이다. 일부 구현예들에서, n 및 p는 독립적으로 1 또는 2이고, q는 0이고, R^e 및 R^f는 이들이 부착되어 있는 N과 함께, 최대 4-원 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성한다. 4-원 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리의 예는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 아제파닐, 아조카닐, 피롤리디닐 및 피페리디닐을 포함한다.

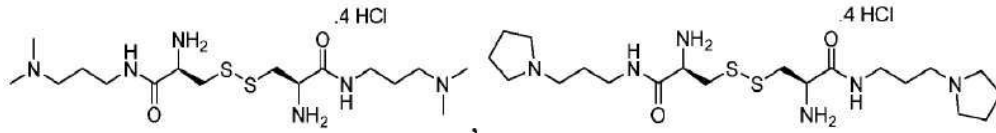
[0163] 일부 구현예들에서, 화학식 I의 화합물은 하기로부터 선택되는 화합물로부터 선택된다:



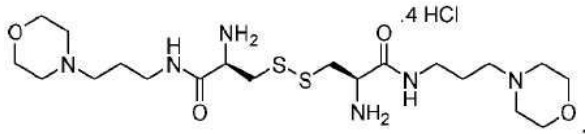
[0164]



[0165]



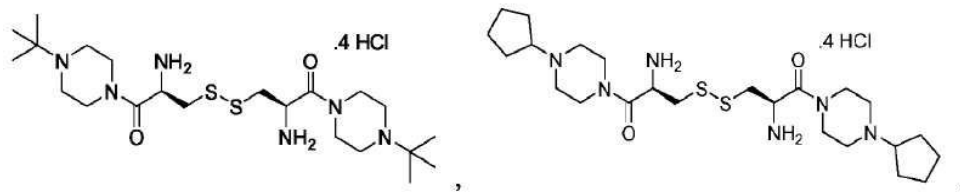
[0166]



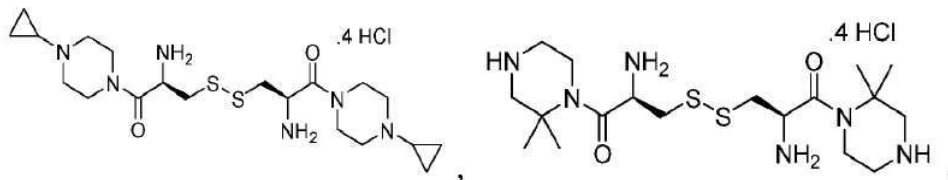
[0167]

[0168] 일부 구현예들에서, 화학식 I의 화합물은 하기로부터 선택되는 화합물로부터 선택된다:

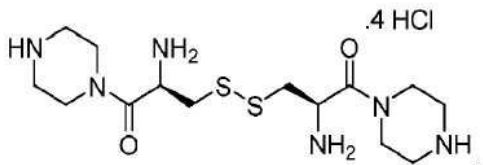
[0169]



[0170]

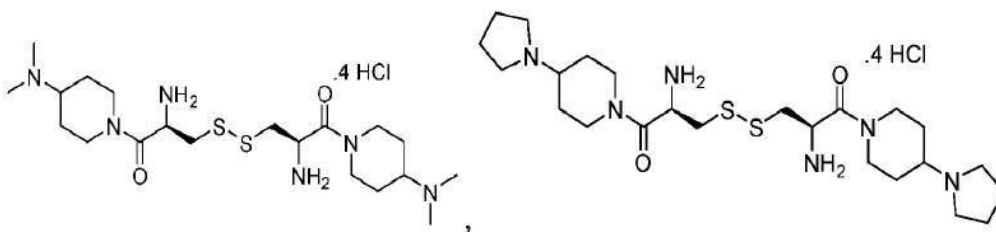


[0171]

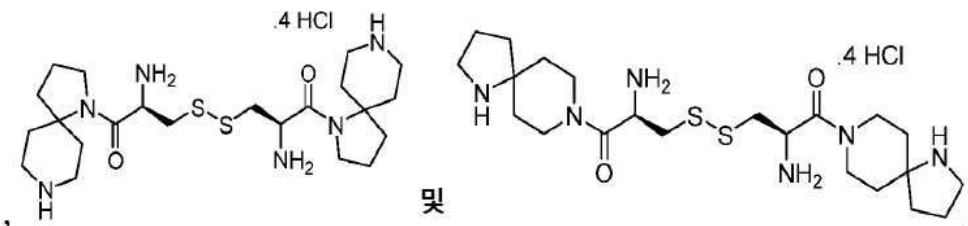


[0172] 일부 구현예들에서, 화학식 I의 화합물은 하기로부터 선택되는 화합물로부터 선택된다:

[0173]



[0174]

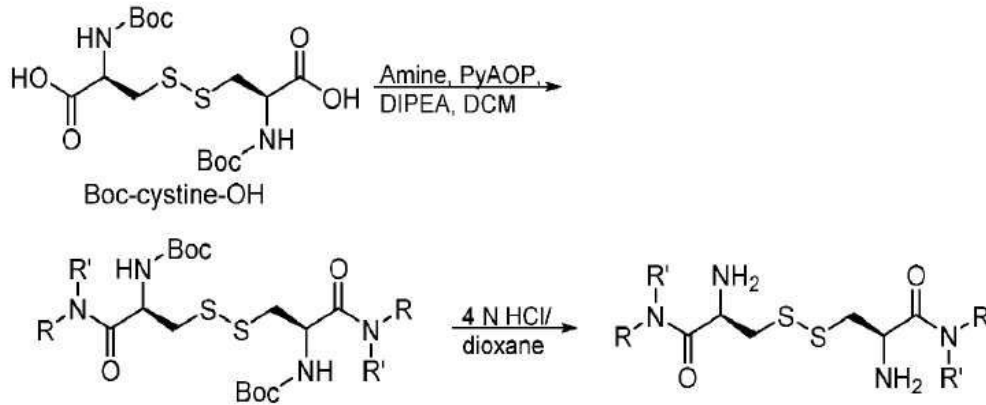


[0175] 본원에 개시된 임의의 구현예에서, 화합물은 또한 그의 염이 없는 형태일 수 있다. 예를 들어, 화합물은 상기 예시된 HCl 염의 무염(salt free) 형태일 수 있다.

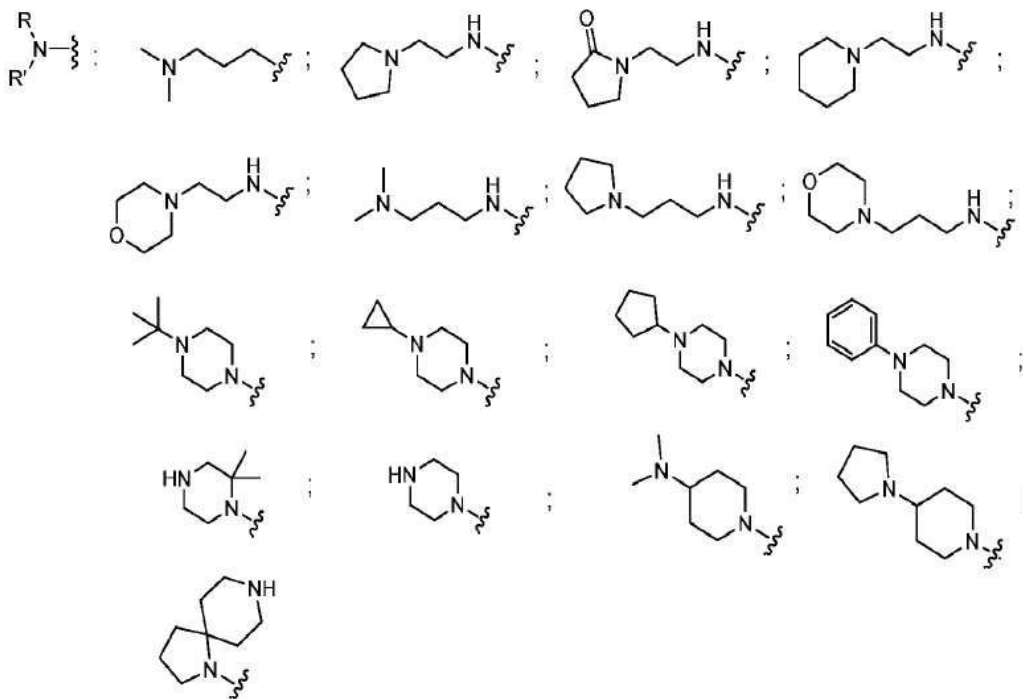
[0176] 본원에 개시된 화합물은 다양한 적합한 접근법을 통해 제조될 수 있다. 합성의 개별 단계에서의 반응 조건은 본

원의 예시적인 구현예들 및 미국 특허 제9,428,453호와 같은 본 기술 분야에서 이용가능한 문헌을 고려하여 결정될 수 있다. 이 합성은 또한 중간체에 대한 작용기의 선택적 보호를 포함할 수 있다. 다양한 작용기에 대한 보호기는 Peter Wuts et al., Wiley-Interscience의 Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4판에 보고된 바와 같이 본 기술 분야에 잘 알려져 있다. 상기 특허 및 참고 문헌의 전체 개시 내용은 본원에 참조로서 포함된다.

[0177] 본 특허 문서의 화합물에 대한 예시적인 합성 스킴은 다음과 같다:



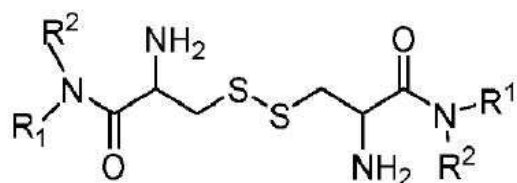
[0178]



[0179]

[0180] 관련 측면은 화학식 A'로 표시되는 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물 또는 그의 전구약물을 제공한다:

[0181] [화학식 A']



[0182]

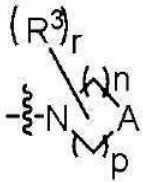
[0183] 여기서 R¹ 및 R²의 각 쌍은 다음과 같이 독립적으로 정의됨:

[0184] a) R^1 은 H이고, R^2 는 $(CH_2)_mNR^aR^b$ 이고, m은 2, 3 또는 4이고; 여기서 R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 C_{1-8} 알킬이고, 대안적으로 R^a 및 R^b 는 이들이 부착된 N과 함께 연결되어 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리 내 탄소는 O, S, NH 및 NC_{1-8} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자에 의해 선택적으로 대체됨;

[0185] 또는

[0186] b) R^1 및 R^2 는 상기 아마이드 질소와 함께 결합하여 화학식 X-1의 고리를 형성함:

[0187] [화학식 X-1]



[0188] .

[0189] 여기서

[0190] R^3 은 C_{1-8} 알킬이고; r은 0, 1 또는 2이고;

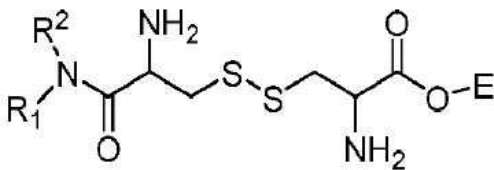
[0191] n 및 p는 독립적으로 2 또는 3이고;

[0192] A는 NR^c 이고, 여기서 R^c 는 C_{6-10} 아릴(예: 페닐 또는 나프틸) 또는 5-원 내지 10-원 헤테로아릴이다. 상기 C_{6-10} 아릴 및 5-원 내지 10-원 헤테로아릴은 C_{1-8} 알킬, 할로젠, CN, NO_2 , OH, SH 및 OC_{1-6} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된다.

[0193] 상기 치환기의 하위 구체에는 화학식 I에 대해 상기 기재된 바와 같다. 상기 NH_2 -부착 탄소에서 각각의 키랄(chiral) 중심은 R 또는 S 배열을 가질 수 있다. 예를 들어, 화학식 A'의 화합물은 2개의 키랄 중심에서 RR, RS 또는 SS 배열을 가질 수 있다. 일부 구현예들에서, 화학식 A'는 상기 2개의 키랄 중심에서 RR 배열을 갖는다.

[0194] 본 특허 문헌의 또 다른 측면은 하기 화학식 B로 표시되는 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매 화물 또는 그의 전구약물을 제공한다:

[0195] [화학식 B]



[0196] .

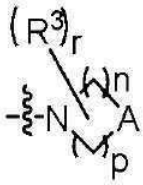
[0197] 여기서 R^1 및 R^2 의 각 쌍은 다음과 같이 독립적으로 정의됨:

[0198] a) R^1 및 R^2 각각은 독립적으로 H 또는 $(CH_2)_mNR^aR^b$ 이고, m은 2, 3 또는 4이고; 여기서 R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 C_{1-8} 알킬이고, 대안적으로 R^a 및 R^b 는 이들이 부착된 N과 함께 연결되어 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리 내 탄소는 O, S, NH 및 NC_{1-8} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자로 선택적으로 대체되며, 단, R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 $(CH_2)_mNR^aR^b$ 임;

[0199] 또는

[0200] b) R^1 및 R^2 는 상기 아마이드 질소와 함께 결합하여 화학식 P-1의 고리를 형성함:

[0201] [화학식 P-1]



[0202]

[0203] 여기서

[0204] R^3 은 C_{1-8} 알킬이고; r 은 0, 1 또는 2이고;

[0205] n , p 및 A 는 다음과 같이 정의됨:

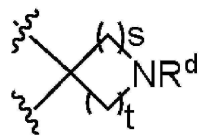
[0206] i) n 및 p 는 독립적으로 2 또는 3이고;

[0207] A 는 NR^c 이고, 여기서 R^c 는 H, C_{2-8} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴 또는 5-원 내지 10-원 헤테로아릴이고;

[0208] ii) n 은 0, 1 또는 2이고; p 는 2 또는 3 또는 4이고;

[0209] A 는 화학식 Q-1의 구조임:

[0210] [화학식 Q-1]



[0211]

[0212] 여기서 R^d 는 H 또는 C_{1-8} 알킬이고;

[0213] s 는 0, 1 또는 2이고; t 는 2, 3 또는 4이고; 단, n 이 0일 때 s 는 1 또는 2이고;

[0214] 또는

[0215] iii) n 및 p 는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고;

[0216] A 는 $CH(CH_2)_qNR^eR^f$ 이고, 여기서

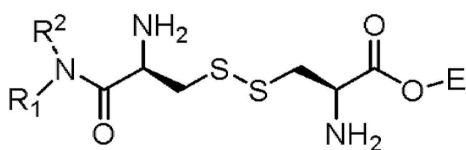
[0217] R^e 및 R^f 는 독립적으로 H 또는 C_{1-8} 알킬이고; q 는 0 내지 3이고; 대안적으로, R^e 및 R^f 는 이들이 부착된 N과 함께 연결되어 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0218] E 는 H 또는 C_{1-8} 알킬임.

[0219] 화학식 B에서 NH_2 가 부착된 탄소의 키랄 중심은 각각 R 또는 S 배열을 가질 수 있다. 예를 들어, 화학식 B의 화합물은 상기 2개의 키랄 중심에서 RR, RS 또는 SS 배열을 가질 수 있다.

[0220] 일부 구현예들에서, 화학식 B는 화학식 II의 형태이다:

[0221] [화학식 II]



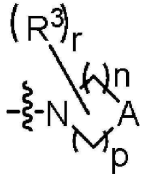
[0222]

[0223] 일부 구현예들에서, R^1 이 H이고, R^2 가 $(CH_2)_mNR^aR^b$ 이고, m 이 2 또는 3이고; R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 C_{1-2} 알

길이다. 일부 구현예들에서, R^1 이 H이고, R^2 가 $(CH_2)_mNR^aR^b$ 이고, m이 2 또는 3이고; 여기서 R^a 및 R^b 는 연결되어 5-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리 내 탄소는 0에 의하여 선택적으로 대체된다.

[0224] 일부 구현예들에서, R^1 및 R^2 가 상기 아미드 질소와 함께 연결되어 화학식 P-1의 고리를 형성한다:

[0225] [화학식 P-1]



[0226]

[0227] 여기서 r은 0이고, n 및 p는 독립적으로 2 또는 3 또는 4이고; A는 NR^c 이며, 여기서 R^c 는 수소 또는 메틸임.

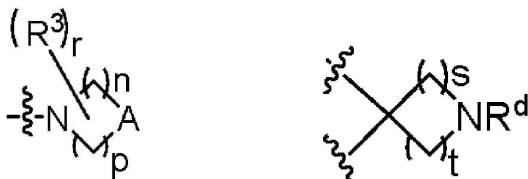
[0228] 일부 구현예들에서, R^1 및 R^2 가 상기 아미드 질소와 함께 연결되어 화학식 P-1의 고리를 형성하고, 여기서 r은 0이고, n 및 p는 독립적으로 2, 3 또는 4이고; A는 NR^c 이며, 여기서 R^c 는 C_{2-8} 알킬 또는 C_{3-8} 사이클로알킬이다.

일부 구현예들에서, n 및 p는 2이고, R^c 는 tert-부틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸 및 사이클로펜틸. 일부 구현예들에서, R^c 는 tert-부틸, 또는 사이클로펜틸이다.

[0229] 일부 구현예들에서, R^1 및 R^2 는 상기 아미드 질소와 함께 결합하여 화학식 P-1의 고리를 형성하고, 여기서 r은 0이고, n 및 p는 독립적으로 2 또는 3 또는 4이고; A는 NR^c 이며, 여기서 R^c 는 C_{6-10} 아릴(예: 페닐 또는 나프틸) 또는 5-원 내지 10-원 헤테로아릴이다. 상기 C_{6-10} 아릴 및 5-원 내지 10-원 헤테로아릴은 C_{1-8} 알킬, 할로젠, CN, NO_2 , OH, SH 및 OC_{1-6} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된다

[0230] 일부 구현예들에서, R^1 및 R^2 가 상기 아미드 질소와 함께 연결되어 화학식 P-1의 고리를 형성하고, 여기서 r은 0이고, A는 화학식 Q-1이다. 일부 구현예들에서, n은 0이고, s는 1 또는 2이다. 일부 구현예들에서, n은 1 또는 2이고, s는 0, 1 또는 2이다. 일부 구현예들에서, n은 0, p는 3, n은 1 또는 2이다. 일부 구현예들에서, n 및 p는 각각 2이고, s는 0이고, t는 2 또는 3이다.

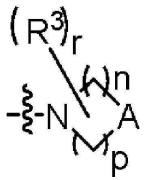
[0231] [화학식 P-1] [화학식 Q-1]



[0232]

[0233] 일부 구현예들에서, R^1 및 R^2 가 상기 아미드 질소와 함께 연결되어 화학식 P-1의 고리를 형성하고, 여기서 r은 0이고; n 및 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고; A는 $CH(CH_2)_qNR^eR^f$ 이고, 여기서 R^e 및 R^f 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 구현예들에서, q는 0이다.

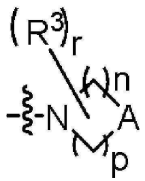
[0234] [화학식 P-1]



[0235]

[0236] 일부 구현예들에서, R¹ 및 R²가 상기 아미드 질소와 함께 연결되어 화학식 P-1의 고리를 형성하고, 여기서 A는 CH(CH₂)_qNR^eR^f 이고, 여기서 q는 0이고; R^e 및 R^f는 이들이 부착된 N과 함께 연결되어 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성한다. 일부 구현예들에서, R^e 및 R^f는 이들이 부착된 상기 N과 함께 4-원 또는 5-원 고리를 형성한다.

[0237] [화학식 P-1]

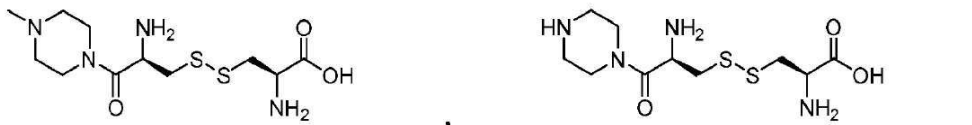


[0238]

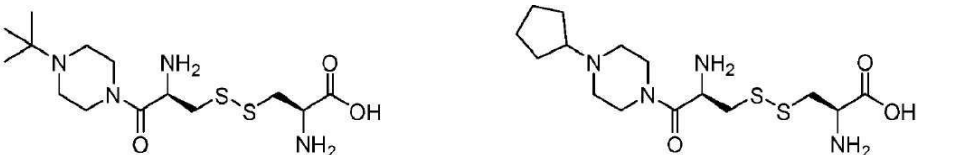
[0239] 일부 구현예들에서 E는 H이다. 일부 구현예들에서 E는 C₁₋₈ 알킬이다.

[0240] 일부 구현예들에서, 화학식 II의 화합물은 하기로부터 선택된다:

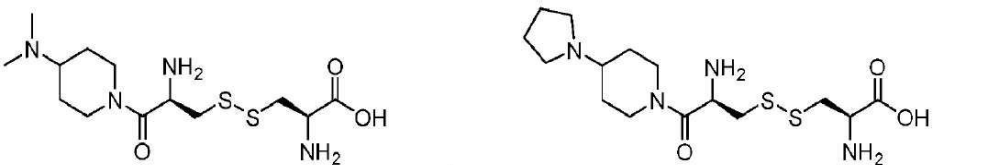
[0241]



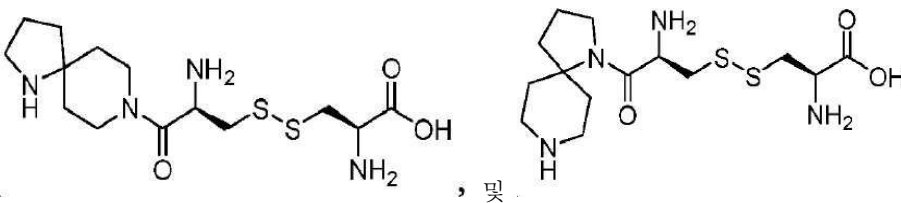
[0242]



[0243]

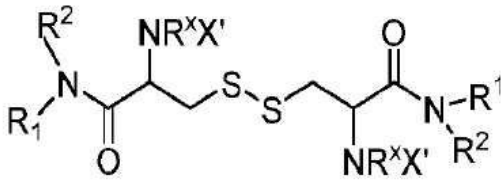


[0244]



[0245] 또 다른 측면은 화학식 C로 표시되는 전구약물 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:

[0246] [화학식 C]



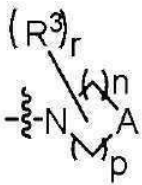
[0247] 여기서 R¹ 및 R²의 각 쌍은 다음과 같이 독립적으로 정의됨:

[0248] a) R¹은 H 또는 X'이고, R²는 (CH₂)_mNR^aR^b이고, m은 2, 3 또는 4이고; 여기서 R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 C₁₋₈ 알킬이고, 대안적으로 R^a 및 R^b는 이들이 부착된 N과 함께 연결되어 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리 내 탄소는 O, S, NH 및 NC₁₋₈ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자에 의해 선택적으로 대체됨;

[0250] 또는

[0251] b) R¹ 및 R²는 상기 아미드 질소와 함께 결합하여 화학식 X-1의 고리를 형성함:

[0252] [화학식 X-1]



[0253] 여기서

[0254] R³은 C₁₋₈ 알킬이고; r은 0, 1 또는 2이고;

[0255] n, p 및 A는 다음과 같이 정의됨:

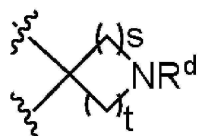
[0256] i) n 및 p는 독립적으로 2 또는 3이고;

[0257] A는 NR^c이고, 여기서 R^c는 H, C₂₋₈ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬 또는 X'이고;

[0258] ii) n은 0, 1 또는 2이고; p는 2 또는 3 또는 4이고;

[0259] A는 화학식 Y-1의 구조임:

[0260] [화학식 Y-1]



[0261] 여기서 R^d는 H, C₁₋₈ 알킬 또는 X'이고;

[0262] s는 0, 1 또는 2이고; t는 2, 3 또는 4이고; 단, n이 0일 때 s는 1 또는 2이고;

[0263] 또는

[0264] iii) n 및 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고;

[0267] A는 $\text{CH}(\text{CH}_2)_q\text{NR}^e\text{R}^f$ 이고, 여기서

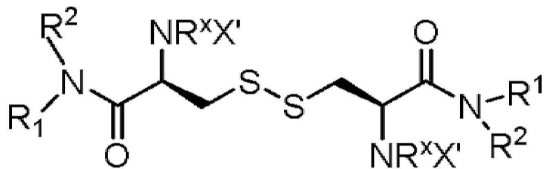
[0268] R^e 및 R^f 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬이고, 또는 R^e 및 R^f 중 하나는 C_{1-8} 알킬이고 다른 하나는 X' 이고; q 는 0 내지 3이고; 대안적으로, R^e 및 R^f 는 이들이 부착된 N과 함께 연결되어 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성함;

[0269] R^x 는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0270] X' 는 H, 알콕시카르보닐($\text{R}'\text{OCO}$) 또는 (아실옥시)알콕시카르보닐 [$\text{R}'\text{COOCH}(\text{R}'')\text{OCO}$]이고, 여기서 R' 는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고, R'' 는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고, 단 X' 중 적어도 하나는 수소가 아님.

[0271] 화학식 III의 전구약물 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 A 하에 예시된 임의의 화합물로부터 유도될 수 있다. 상기 화합물은 RR, RS 또는 SS 배열을 갖는 키랄 중심을 함유할 수 있다. 일부 구현예들에서, 화학식 C는 화학식 III에서와 같은 입체화학을 갖는다. 화학식 III의 모든 기는 R^x , X' , 항목 (a) 및 (b)를 포함하는 화학식 C에서 정의된 바와 같다.

[0272] [화학식 III]



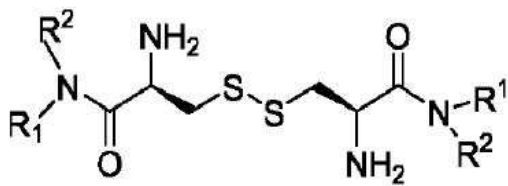
[0273]

[0274] 화학식에서 치환기가 두 번 이상 나타나는 경우, 그 정의는 다중 출현 위치에 관계없이 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, 각 경우에서 X' 와 R^1 은 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예들에서, R^1 은 각 경우에 동일하고 R^2 는 각 경우에 동일하다.

[0275] 화학식 III의 일부 구현예들에서, R^1 , R^2 또는 이들의 하위-구현예 중 어느 것도 X' 를 함유하지 않고, X' 는 상기 카르보닐 부분(moiety)에 대한 α 아미노기 중 하나 또는 둘 모두에만 존재한다.

[0276] 일부 구현예들에서, 상기 화합물은 화학식 III-a로 정의된다:

[0277] [화학식 III-a]

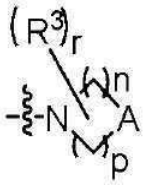


[0278]

[0279] 화학식 III-a의 일부 구현예들에서, R^1 은 알콕시카르보닐($\text{R}'\text{OCO}$) 또는 (아실옥시)알콕시카르보닐 [$\text{R}'\text{COOCH}(\text{R}'')\text{OCO}$]인 X' 이고, R^2 는 $(\text{CH}_2)_m\text{NR}^a\text{R}^b$ 이고, m 은 2 또는 3이고; R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 C_{1-2} 알킬이다. 화학식 III-a의 일부 구현예들에서, R^1 은 알콕시카르보닐($\text{R}'\text{OCO}$) 또는 (아실옥시)알콕시카르보닐 [$\text{R}'\text{COOCH}(\text{R}'')\text{OCO}$] 이고, R^2 는 $(\text{CH}_2)_m\text{NR}^a\text{R}^b$ 이고, m 은 2 또는 3이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 연결되어 5-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고 여기서 상기 고리 내의 탄소는 선택적으로 대체된다.

[0280] 화학식 III-a의 일부 구현예들에서, R^1 및 R^2 는 상기 아미드 질소와 함께 연결되어 화학식 X-1의 고리를 형성한다:

[0281] [화학식 X-1]



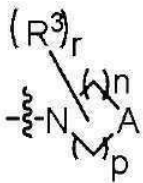
[0282]

[0283] 여기서 r은 0이고, n 및 p는 독립적으로 2 또는 3 또는 4이고;

[0284] A는 NX'이고, 여기서 X'는 알콕시카르보닐(R'OCO) 또는 (아실옥시)알콕시카르보닐(R'COOCH(R'')OCO)이다. 일부 구현예들에서, n 및 p는 독립적으로 2이고, R^c는 tert-부틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸 및 사이클로펜틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0285] 화학식 III-a의 일부 구현예들에서, R¹ 및 R²가 상기 아미드 질소와 함께 연결되어 화학식 X-1의 고리를 형성한다:

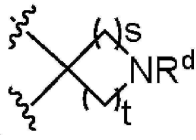
[0286] [화학식 X-1]



[0287]

[0288] 여기서 r은 0이고, A는 화학식 Y-1이고:

[0289] [화학식 Y-1]

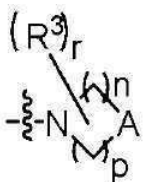


[0290]

[0291] R^d는 X'이고, 여기서 X'는 알콕시카르보닐(R'OCO) 또는 (아실옥시)알콕시카르보닐(R'COOCH(R'')OCO)이다. 일부 구현예들에서, n은 0이고, s는 1 또는 2이다. 일부 구현예들에서, n은 1 또는 2이고, s는 0, 1 또는 2이다.

[0292] 화학식 III-a의 일부 구현예들에서, R¹ 및 R²가 상기 아미드 질소와 함께 연결되어 화학식 X-1의 고리를 형성한다:

[0293] [화학식 X-1]



[0294]

[0295] r은 0이고; n 및 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고;

[0296] A는 CH(CH₂)_qNR^eR^f이고, 여기서 R^e 및 R^f 중 하나는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬이고 다른 하나는 알콕시카르보닐(R'OCO) 또는 (아실옥시)알콕시카르보닐(R'COOCH(R'')OCO)인 X'이고; q는 0 내지 3임.

[0297] 본 개시내용의 다른 측면은 치료 유효량의 상기 기재된 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물, 또는 그의 전구약물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다. 상기 약제학적 조성물은 또한 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 표면 활성제, 추가의 담체, 희석제, 부형제, 평활

화제, 현탁제, 필름 형성 물질, 및 코팅 보조제, 또는 이들의 조합; 및 본 명세서에 개시된 조성물을 포함할 수 있다. 치료 용도로 허용되는 추가 담체 또는 희석제는 제약 분야에 잘 알려져 있으며, 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)]에 기재되어 있으며, 이의 전체는 본원에 참고로 포함된다. 방부제, 안정제, 염료, 감미료, 향료, 향미제 등이 상기 약제학적 조성물에 제공될 수 있다. 예를 들면, 나트륨 벤조에이트, 아스코르브산 및 p-히드록시벤조산의 에스테르가 보존제로 첨가될 수 있다. 또한, 항산화제 및 현탁제가 사용될 수 있다. 다양한 구현예들에서, 알코올, 에스테르, 황산화 지방족 알코올 등이 표면 활성제로서 사용될 수 있고; 자당, 포도당, 유당, 전분, 미정질셀룰로오스, 결정화셀룰로오스, 만니톨, 경질무수규산염, 알루미늄산마그네슘, 메타규산알루미늄산마그네슘, 합성규산알루미늄, 탄산칼슘, 산탄산나트륨, 인산수소칼슘, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘 등을 들 수 있다. 부형제로 사용; 마그네슘 스테아레이트, 활석, 경화유 등이 평활제로 사용될 수 있고; 코코넛 오일, 올리브 오일, 참기름, 땅콩 오일, 대두는 현탁제 또는 율활제로 사용될 수 있고; 셀룰로오스 또는 당과 같은 탄수화물의 유도체로서 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 또는 폴리비닐의 유도체로서 메틸아세테이트-메타크릴레이트 공중합체가 현탁제로 사용될 수 있고; 및 에스테르 프탈레이트 등과 같은 가스체가 현탁제로 사용될 수 있다.

[0298] 본 명세서에 기재된 약제학적 화합물은 그 자체로 인간 환자에게 투여될 수 있거나, 병용 요법에서와 같이 다른 활성 성분(들), 또는 적합한 담체 또는 부형제(들)와 혼합되는 약제학적 조성물로 투여될 수 있다. 일부 구현예들에서, 투여 형태는 상기 화합물이 그 자체로 투여되는 형태를 포함한다. 또한, 투여 형태는 약제학적 조성물을 포함할 수 있다. 임의의 경우에, 투여 형태는 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이 특정 투여 프로토콜의 일부로서 질병을 치료하기에 충분한 양의 화합물을 포함할 수 있다. 본 출원의 화합물의 제형화 및 투여를 위한 기술은 "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition, 1990에서 찾을 수 있다.

[0299] 적합한 투여 경로는, 예를 들어, 경구, 직장, 경점막, 국소 또는 장 투여; 근육내, 피하, 정맥내, 골수내 주사, 뿐만 아니라 척수강내, 직접 뇌실내, 복강내, 비강내 또는 안구내 주사를 포함하는 비경구 전달을 포함한다. 상기 화합물은 또한 미리 결정된 속도로 연장 및/또는 시간 간격 펄스 투여를 위해 데포(depot) 주사, 삼투 펌프, 환제, 경피(전기수송 포함) 패치 등을 포함하는 지속 또는 제어 방출 투여 형태로 투여될 수 있다.

[0300] 상기 약제학적 조성물은 자체 공지된 방식으로, 예를 들어 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 부양, 유화, 캡슐화, 포획 또는 정제화 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0301] 상기 약제학적 조성물은 상기 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로 가공하는 것을 촉진하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 임의의 통상적인 방식으로 제형화될 수 있다. 적절한 제형은 선택한 투여 경로에 따라 다르다. 잘 알려진 기술, 희석제, 담체 및 부형제 중 임의의 것이 적절하고 본 기술 분야에서, 예를 들어, 위의 Remington's Pharmaceutical Sciences에서 이해되는 대로 사용될 수 있다.

[0302] 주사제는 액체 용액 또는 현탁액, 주사 전 액체에 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태, 또는 에멀전과 같은 통상적인 형태로 제조될 수 있다. 적합한 부형제는 예를 들어 물, 식염수, 텍스트로스, 만니톨, 락토스, 레시틴, 알루미늄, 글루타민산나트륨, 시스테인 하이드로클로라이드 등이다. 또한, 원하는 경우 주사 가능한 약제학적 조성물은 습윤제, pH 완충제 등과 같은 무독성 보조 물질을 소량 함유할 수 있다. 생리학적으로 호환되는 완충액에는 Hanks 용액, Ringer 용액 또는 생리 식염수 완충액이 포함되지만 이에 국한되지 않는다. 원하는 경우 흡수 강화 제제를 사용할 수 있다.

[0303] 경점막 투여의 경우, 투과하고자 하는 장벽에 적합한 침투제를 제제에 사용할 수 있다.

[0304] 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여를 위한 약제학적 제형은 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 추가로, 활성 화합물의 현탁액은 적절한 유성 주사 현탁액으로 제조될 수 있다. 수성 주사 현탁액에는 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨 또는 텍스트란과 같이 현탁액의 점도를 증가시키는 물질이 포함될 수 있다. 선택적으로, 현탁액은 또한 고농축 용액의 제조를 가능하게 하는 화합물의 용해도를 증가시키는 적절한 안정제 또는 제제를 함유할 수 있다. 주사용 제제는 방부제가 첨가된 단위 투여 형태, 예를 들어 앰플 또는 다중 투여 용기로 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있고, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제제화제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어 살균된 발열원이 없는 물과 함께 구성하기 위한 분말 형태일 수 있다.

- [0305] 경구 투여를 위해, 당해 조성물은 당해 분야에 널리 공지된 약제학적으로 허용되는 담체와 관심 조성물을 조합함으로써 용이하게 제형화될 수 있다. 양이온성 중합체 담체에 추가로 사용될 수 있는 이러한 담체는 환자가 경구 섭취하기 위해 정제, 환제, 당의정, 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로 조성물을 제형화할 수 있게 한다. 치료를 받다. 경구 사용을 위한 약제학적 제제는 활성 화합물을 고체 부형제와 조합하고, 선택적으로 생성된 혼합물을 분쇄하고, 원하는 경우 적합한 보조제를 첨가한 후 과립의 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 수득할 수 있다. 적합한 부형제는 특히 충전제, 예컨대 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당; 셀룰로오스 제제, 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 검, 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸-셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸-셀룰로오스 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP), 예를 들어 포비돈. 원하는 경우, 가교 폴리비닐피롤리돈(예: 크로스포비돈), 한천, 알긴산 또는 알긴산나트륨과 같은 이의 염과 같은 붕해제가 첨가될 수 있다. 당의정 코어에는 적절한 코팅이 제공된다. 이를 위해, 아라비아 검, 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 선택적으로 함유할 수 있는 농축된 당 용액이 사용될 수 있다. 식별을 위해 또는 활성 화합물 용량의 다양한 조합을 특성화하기 위해 염료 또는 안료를 정제 또는 당의정 코팅에 첨가할 수 있다.
- [0306] 경구로 사용할 수 있는 약제학적 제제에는 젤라틴으로 만든 푸시-핏(push-fit) 캡슐뿐만 아니라 젤라틴과 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제로 만든 부드럽고 밀봉된 캡슐이 포함된다. 푸시-핏 캡슐은 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제, 및/또는 활석 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제 및 선택적으로 안정화제와 혼합된 활성 성분을 함유할 수 있다. 연결 캡슐에서 활성 화합물은 지방유, 액체 과라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적절한 액체에 용해되거나 현탁될 수 있다. 또한 안정제를 첨가할 수 있다. 경구 투여를 위한 모든 제형은 이러한 투여에 적합한 용량이어야 한다.
- [0307] 협측(buccal) 투여를 위해, 조성물은 통상적인 방식으로 제형화된 정제 또는 로젠지의 형태를 취할 수 있다. 협측 점막 및 설하 투여가 고려된다.
- [0308] 흡입에 의한 투여를 위해, 조성물은 적합한 추진제, 예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적합한 기체를 사용하여 가압 팩 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이 제시 형태로 편리하게 전달될 수 있다. 가압 에어로졸의 경우 투여 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 예를 들어, 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 화합물의 분말 혼합물과 락토스 또는 전분과 같은 적합한 분말 베이스를 함유하여 제형화될 수 있다.
- [0309] 상기 조성물은 또한 예를 들어 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드와 같은 통상적인 좌약 기제를 함유하는 좌제 또는 정제 관장제와 같은 직장 조성물로 제형화될 수 있다.
- [0310] 관련된 측면은 본원에 개시된 상기 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 그의 약제학적 조성물, 및 대상체에서 SLC3A1 유전자 및/또는 SLC7A9 유전자의 돌연변이와 관련된 질병을 치료 또는 예방하기 위한 지침서를 포함하는, 키트를 제공한다. 일부 구현예들에서, 상기 키트는 이러한 질병을 치료하기 위한 추가 제제를 추가로 포함한다. 상기 2차 제제의 비제한적인 예는 시트레이트 보충제, 아세트아미노이드 및 킬레이트화제를 포함한다.
- [0311] 본 개시내용의 또 다른 측면은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 용매화물, 또는 그의 전구약물 또는 그의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 SLC3A1 유전자 및/또는 SLC7A9 유전자에서의 돌연변이와 관련된 질병을 치료하는 방법을 제공한다. 화학식 I의 화합물, 그의 염 또는 약제학적 조성물의 특정 구현예는 상기 기재된 바와 같다.
- [0312] 일부 구현예들에서, 상기 질병은 시스틴뇨증이다. 뇨(urine) 중 L-시스틴의 농도를 낮추고/낮추거나 뇨 중 L-시스틴 용해도를 증가시킴으로써, 본원에 개시된 화합물은 시스틴 결석 형성을 효과적으로 억제한다.
- [0313] 본 특허 문헌의 다른 측면은 약제학적 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 약제학적 염, 또는 그의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 L-시스틴 신장 결석 형성의 성장을 치료, 억제 또는 지연시키는 방법을 제공한다.
- [0314] 본 명세서에 개시된 방법은 인간 및 동물에 적용될 수 있다. 일부 구현예들에서, 대상체 또는 환자는 인간이다. 일부 구현예들에서, 대상체 또는 환자는 예를 들어 양, 말, 소, 돼지, 개, 고양이, 래트, 마우스, 새 및 파충류를 포함하는 동물이다. 일부 구현예들에서, 대상체 또는 환자는 길들여진 동물이다.

[0315] 본원에 개시된 임의의 방법들에서, 상기 화합물은 또한 시스틴뇨증의 치료에 사용되는 다른 제제 또는 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에 대한 이러한 치료 요법을 향상시킬 다른 제제와 조합하여 사용될 수 있다. 이러한 조합의 개별 성분은 치료 과정 동안 상이한 시간에 별도로 투여되거나, 분할 또는 단일 조합 형태로 이러한 치료가 필요한 환자 또는 환자의 영역에 동시에 투여될 수 있다. 따라서, 본원 발명은 동시 또는 교대 치료의 이러한 모든 요법을 포함하는 것으로 이해되어야 하고 용어 "투여"는 그에 따라 해석되어야 한다. 본원 발명의 화합물과 표적 상태를 치료하는 데 유용한 다른 제제의 조합의 범위는 원칙적으로 신장 결석 또는 관련된 만성 신장 질병과 관련된 장애를 치료하는 데 유용한 임의의 약제학적 조성물과의 임의의 조합을 포함하는 것으로 이해될 것이다. 일부 구현예들에서, 2차 제제는 시트레이트 보충제, 아세트아미노이드, 및 킬레이트화제로부터 선택된다.

[0316] 주치의는 독성 또는 장기 기능 장애로 인해 투여를 종료, 중단 또는 조정하는 방법 및 시기를 알고 있음을 유의해야 한다. 반대로, 주치의는 임상 반응이 적절하지 않은 경우(독성 제외) 치료를 더 높은 수준으로 조정해야 한다는 것을 알게 될 것이다. 관심 장애의 관리에서 투여된 용량의 크기는 치료할 상태의 중증도 및 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 상태의 중증도는 예를 들어 부분적으로 표준 예후 평가 방법에 의해 평가될 수 있다. 또한, 투여량 및 아마도 투여 빈도도 연령, 체중 및 개별 환자의 반응에 따라 달라질 것이다. 위에서 논의한 것과 유사한 프로그램이 수의학에서 사용될 수 있다.

[0317] 정확한 복용량은 약물별로 결정되지만 대부분의 경우 복용량과 관련하여 일부 일반화가 가능하다. 성인 인간 환자에 대한 1일 투여 요법은 예를 들어 활성 성분의 약 0.1 mg 내지 2000 mg, 바람직하게는 약 1 mg 내지 약 500 mg, 예를 들어 5 내지 200 mg의 경구 투여일 수 있다. 다른 구현예에서, 약 0.01 mg 내지 약 100 mg, 바람직하게는 약 0.1 mg 내지 약 60 mg, 예를 들어, 약 1 내지 약 40 mg의 활성 성분의 정맥내, 피하 또는 근육내 용량이 사용된다. 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 경우, 투여량은 유리산(free acid)으로 계산될 수 있다. 일부 구현예들에서, 상기 조성물은 1일 1 내지 4회 투여된다. 대안적으로, 상기 조성물은 바람직하게는 1일 최대 약 1000 mg의 용량으로 연속 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 특정 상황에서 효과적이고 공격적으로 치료하기 위해 상기 언급된 바람직한 투여량 범위를 초과하거나 훨씬 초과하는 양으로 본원에 개시된 화합물을 투여하는 것이 필요할 수 있다. 특히 공격적인 질병이나 상태. 일부 구현예들에서, 화합물은 연속 요법 기간 동안, 예를 들어 1주일 이상, 또는 수개월 또는 수년 동안 투여될 것이다.

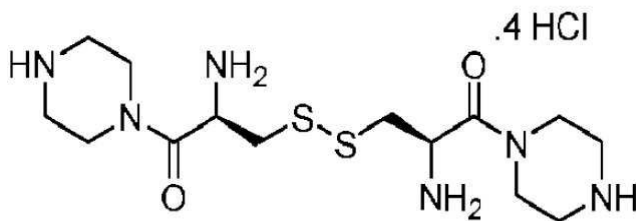
[0318] 투여되는 조성물의 양은 치료되는 대상, 대상의 체중, 상태의 중증도, 투여 방식 및 처방 의사의 판단에 따라 달라질 수 있다.

[0319] 상기 조성물은 원하는 경우 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유할 수 있는 팩 또는 디스펜서 장치로 제공될 수 있다. 상기 팩은 예를 들어 블리스터 팩과 같은 금속 또는 플라스틱 호일을 포함할 수 있다. 상기 팩 또는 디스펜서 장치에는 투여 지침서가 포함될 수 있다. 상기 팩 또는 디스펜서에는 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에서 규정한 형식으로 용기와 관련된 고지(notice)가 함께 제공될 수 있으며, 이 고지는 인체 또는 수의학적 투여용 약물 형태의 기관 승인을 반영한다. 예를 들어, 이러한 고지는 미국 식품의약국(FDA)에서 처방약에 대해 승인한 라벨 또는 승인된 제품 삽입물일 수 있다. 적합한 약제학적 담체에 제형화된 화합물을 포함하는 조성물은 또한 제조되고, 적절한 용기에 배치되고, 지시된 상태의 치료를 위해 라벨링될 수 있다.

[0320] [실시예]

[0321] 합성

[0322] 실시예 1: L-시스틴 비스피페라지드 테트라하이드로클로라이드 (LH1726)



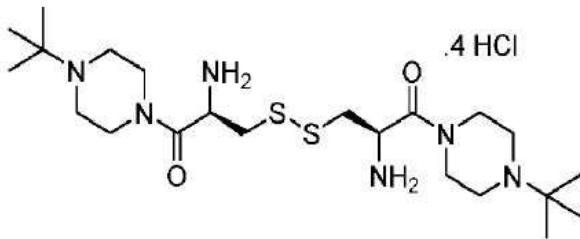
[0323]

[0324] Boc-L-시스틴-OH(70 mg, 0.16 mmol)를 2 mL의 무수 DCM에 현탁시켰다. DIEA(168 uL, 0.96 mmol)를 첨가하고 투

명한 용액을 얻었다. 이어서, *tert*-부틸 피페라진-1-카르복실레이트(90 mg, 0.48 mmol) 및 PyAOP(174 mg, 0.33 mmol)를 상기 용액에 첨가하고 이 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 두었다. 이 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 DCM(3 x 40 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15 mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고 황색 잔류물을 ISCO(5% MeOH:DCM + 0.1% TEA/DCM)를 통해 정제하고 생성물을 42%에서 용리시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 밝은 노란색 고체를 얻었다 (74 mg, 60% 수율). ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.43(s, 18H), 1.47(s, 18H), 3.01(b, 4H), 3.40-3.67(m, 16H), 4.93(t, 2H, *J* = 8 Hz), 5.44(d, 2H, *J* = 8Hz). ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ 169.16, 154.99, 154.44, 80.39, 49.13, 45.75, 42.23, 41.52, 28.33. LC-MS(ESI⁺) *m/z* 777.1 [M + H]⁺.

[0325] 상기 화합물(12 mg, 0.015 mmol)을 60 μL의 MeOH에 용해시키고 0°C로 냉각시켰다. 4 M HCl/디옥산(70 μL, 0.28 mmol)을 30분마다 상기 냉각된 용액에 4분량으로 첨가하고 각 첨가 후 이 용액을 실온으로 가온하였다. 여전히 약간의 단일-탈보호된(mono-deprotected) 생성물이 있었기 때문에 추가의 4 M HCl/디옥산(70 μL, 0.28 mmol)을 0°C에서 상기 용액에 2분량으로 첨가하고 이 용액을 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반되도록 두었다. 용매를 N₂를 통해 증발시키고 잔류물을 펌프에서 건조시켰다. 이어서, 잔류물을 최소량의 메탄올에 용해시키고 과량의 디에틸 에테르로 재결정화한 다음, 바이알을 원심분리하고 용매를 따라내었다; 이 정제 단계를 3회 반복하였다. 이 잔류물을 건조하여 황백색 고체를 얻었다 (6 mg, 85% 수율). ¹H NMR(400MHz, D₂O) δ 3.34-3.44(m, 12H), 3.71-3.77(m, 2H), 3.94-4.10(m, 8H). ¹³C NMR(100MHz, D₂O) δ 166.60, 49.70, 42.71, 39.36, 37.88. LC-MS(ESI⁺) *m/z* 377.2 [M + H]⁺. C₁₄H₂₉N₆O₂S₂⁺ [M + H]⁺에 대해 계산된 HRMS(ESI⁺) *m/z* 377.1788, 실측치 377.1799.

[0326] 실시예 2: *L*-시스틴비스(*N'*-*tert*-부틸피 페라지드)테트라하이드로클로라이드(LH1729)



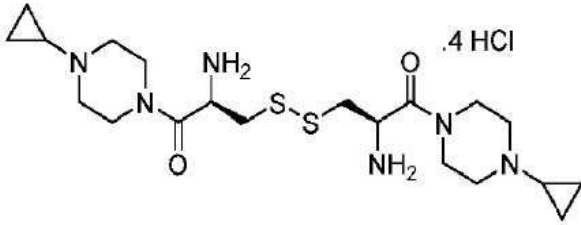
[0327] =

[0328] Boc-*L*-시스틴-OH(70 mg, 0.16 mmol)를 2 mL의 무수 DCM에 현탁시켰다. DIEA(168 μL, 0.96 mmol)를 첨가하고 투명한 용액을 얻었다. 이어서, 1-*tert*-부틸 피페라진(77 μL, 0.48 mmol) 및 PyAOP(174 mg, 0.33 mmol)를 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 두었다. 이 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 DCM(3 x 40 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15 mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조 시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔류물을 ISCO(20% MeOH:DCM + 0.1% TEA/DCM)를 통해 정제하고 생성물을 25%에서 용리시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 밝은 황색 고체를 얻었다(80 mg, 73% 수율). ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.06(s, 18H), 1.42(s, 18H), 2.56(b, 8H), 2.94-3.02(m, 4H), 3.64(b, 8H), 4.93 (b, 2H), 5.46(d, 2H, *J* = 8Hz). ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ 168.62, 155.04, 80.03, 49.05, 46.35, 45.51, 42.89, 41.84, 28.35, 25.84. LC-MS(ESI⁺) *m/z* 689.22 [M + H]⁺.

[0329] 상기 화합물(27 mg, 0.04 mmol)을 120 μL의 MeOH에 용해시키고 0°C로 냉각시켰다. 4 M HCl/디옥산(116 μL, 0.46 mmol)을 30분마다 냉각된 용액에 4회 나누어 첨가하고 용액을 각 첨가 후 실온으로 가온하였다. 여전히 약간의 단일-탈보호된 생성물이 있었기 때문에 추가의 4 M HCl/디옥산(58 μL, 0.23 mmol)을 0°C에서 용액에 첨가하고 용액을 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반되도록 두었다. 용매를 N₂를 통해 증발시키고 잔류물을 펌프에서 건조시켰다. 이어서, 잔류물을 최소량의 메탄올에 용해시키고 과량의 디에틸 에테르로 재결정화한 다음, 바이알을 원심분리하고 용매를 따라내었다; 이 정제 단계를 3회 반복하였다. 잔류물을 건조하여 황백색 고체를 얻었다(21 mg, 84% 수율). ¹H NMR(400MHz, D₂O) δ 1.46(s, 18H), 3.21-3.44(m, 12H), 3.76(b, 8H), 4.29(b,

2H). ^{13}C NMR(100MHz, D_2O) δ 166.33, 64.82, 49.74, 45.66, 42.94, 39.88, 37.55, 23.62. LC-MS(ESI^+) m/z 489.23 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{45}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 489.3040에 대해 계산된 HRMS(ESI^+) m/z , 실측치 489.3075.

[0330] 실시예 3: L-시스틴비스(*N'*-사이클로프로필피페라지)테트라하이드로클로라이드

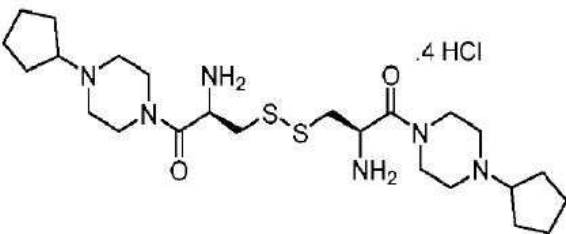


[0331]

[0332] Boc-L-시스틴-OH(70 mg, 0.16 mmol)를 2 mL의 무수 DCM에 현탁시켰다. DIEA(168 μL , 0.96 mmol)를 첨가하고 투명한 용액을 얻었다. 이어서, 1-사이클로프로필 피페라진(58 μL , 0.48 mmol) 및 PyAOP(174 mg, 0.33 mmol)를 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 두었다. 이 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 DCM(3 x 40 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15 mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조 시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고 암황색 잔류물을 ISCO(5% MeOH:DCM + 0.1% TEA/DCM)를 통해 정제하고 생성물을 25%에서 용리시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 황색 고체(70 mg, 67%)를 얻었다. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.40-0.46(m, 8H), 1.41(s, 18H), 1.60(b, 2H), 2.57-2.62(m, 8H), 2.96-3.03(m, 4H), 3.56(b, 8H), 4.93(t, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 5.47(d, 2H, $J = 8\text{Hz}$). ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 168.76, 155.02, 80.06, 53.10, 49.11, 45.84, 41.81, 38.20, 28.35, 5.93. LC-MS(ESI^+) m/z 657.09 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0333] 상기 화합물(28 mg, 0.04 mmol)을 120 μL 의 MeOH에 용해시키고 0°C로 냉각시켰다. 4 M HCl/디옥산(192 μL , 0.77 mmol)을 30분마다 냉각된 용액에 4회 나누어 첨가하고 용액을 각 첨가 후 실온으로 가온하였다. 용매를 N_2 를 통해 증발시키고 잔류물을 펌프에서 건조시켰다. 이어서, 잔류물(residue)을 최소량의 메탄올에 용해시키고 과량의 디에틸 에테르로 재결정화한 다음, 바이알을 원심분리하고 용매를 따라내었다; 이 정제 단계를 3회 반복하였다. 잔류물을 건조하여 황백색 고체를 얻었다(19 mg, 80%). ^1H NMR(400MHz, D_2O) δ 1.03(s, 8H), 2.91(b, 2H), 3.30-3.86(m, 20H), 4.69(b, 2H). ^{13}C NMR(100MHz, D_2O) δ 166.51, 51.88, 49.81, 42.57, 39.47, 37.86, 3.64. LC-MS(ESI^+) m/z 457.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI^+) m/z 457.2414, 실측치 457.2444.

[0334] 실시예 4: L-시스틴 비스(*N'*-사이클로펜틸피페라지드) 테트라하이드로클로라이드(LH1731)



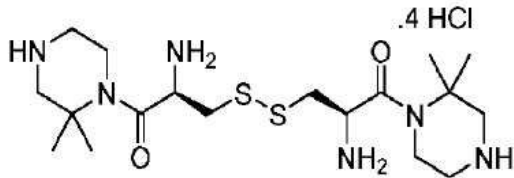
[0335]

[0336] Boc-L-시스틴-OH(70 mg, 0.16 mmol)를 2 mL의 무수 DCM에 현탁시켰다. DIEA(168 μL , 0.96 mmol)를 첨가하고 투명한 용액을 얻었다. 그 다음, 1-사이클로펜틸 피페라진(75 μL , 0.48 mmol) 및 PyAOP(174 mg, 0.33 mmol)를 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 두었다. 이 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 DCM(3 x 40 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15 mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조 시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔류물을 ISCO(20% MeOH:DCM + 0.1% TEA/DCM)를 통해 정제하고 생성물을 25%에서 용리시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 밝은 황색 고체를 얻었다 (85 mg, 75% 수율). ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.41(s, 18H),

1.48-1.58(m, 8H), 1.74(b, 4H), 1.89(b, 4H), 2.68(b, 8H), 2.98(b, 8H) b, 4H), 3.01-3.15(m, 2H), 3.75(b, 8H), 4.91(b, 2H), 5.44(d, 2H, $J = 8\text{Hz}$). ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 168.80, 155.05, 80.26, 67.55, 52.12, 51.58, 48.99, 45.82, 41.49, 29.74, 28.28. LC-MS(ESI^+) m/z 713.19 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0337] 상기 화합물(36 mg, 0.05 mmol)을 150 μL 의 MeOH에 용해시키고 0 $^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. 4 M HCl/디옥산(150 μL , 0.6 mmol)을 30분마다 냉각된 용액에 4분할로 첨가하고 용액을 각각의 첨가 후에 실온으로 가온하였다. 여전히 약간의 단일-탈보호된 생성물이 있었기 때문에 추가의 4 M HCl/디옥산(75 μL , 0.3 mmol)을 0 $^\circ\text{C}$ 에서 용액에 첨가하고 용액을 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반되도록 두었다. 용매를 N_2 를 통해 증발시키고 잔류물을 펌프에서 건조시켰다. 이어서, 잔류물을 최소량의 메탄올에 용해시키고 과량의 디에틸 에테르로 재결정화한 다음, 바이알을 원심분리하고 용매를 따라내었다; 이 정제 단계를 3회 반복하였다. 잔류물을 건조하여 황백색 고체를 얻었다(25 mg, 76% 수율). ^1H NMR(400MHz, D_2O) δ 1.64-1.83(m, 14H), 2.18(b, 4H), 3.16-3.43(m, 10H), 3.60-3.82(m, 10H), 4.24(b, 2H). ^{13}C NMR(100MHz, D_2O) δ 166.23, 68.22, 50.17, 49.74, 42.77, 39.72, 27.84, 23.34. LC-MS(ESI^+) m/z 513.32 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI^+) m/z 513.3040, 실측치 513.3069.

[0338] 실시예 5: L-시스틴 비스(2',2'-디메틸피페라지드) 테트라하이드로클로라이드(LH1733)

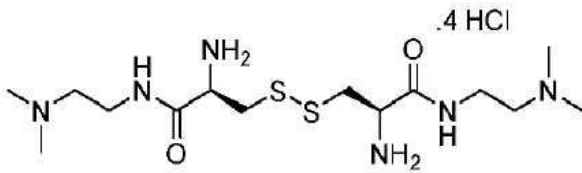


[0339]

[0340] Boc-L-시스틴-OH(70 mg, 0.16 mmol)를 2 mL의 무수 DCM에 현탁시켰다. DIEA(168 μL , 0.96 mmol)를 첨가하고 투명한 용액을 얻었다. 이어서, tert-부틸 2,2-디메틸 피페라진-1-카르복실레이트(103 mg, 0.48 mmol) 및 PyAOP(174 mg, 0.33 mmol)를 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 두었다. 이 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 DCM(3 x 40 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15 mL)로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고 황색 잔류물을 ISCO(5% MeOH:DCM + 0.1% TEA/DCM)를 통해 정제하고 생성물을 45%에서 용리시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 무색 오일을 얻었다 (80 mg, 60% 수율). ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.36(s, 12H), 1.41(s, 18H), 1.46(s, 18H), 2.99(b, 4H), 3.48-3.88(m, 12H), 4.88 (b, 2H), 5.32(b, 2H). ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 170.93, 155.11, 154.80, 80.31, 56.11, 54.05, 50.56, 49.34, 45.32, 43.935, 328.81 LC-MS(ESI^+) m/z 832.98 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0341] 상기 화합물(7 mg, 0.009 mmol)을 50 μL 의 MeOH에 용해시키고 0 $^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. 4 M HCl/디옥산(50 μL , 0.2 mmol)을 30분마다 냉각된 용액에 4회 나누어 첨가하고 용액을 각 첨가 후 실온으로 가온하였다. 여전히 약간의 단일-탈보호된 생성물이 있었기 때문에 추가의 4 M HCl/디옥산(25 μL , 0.1 mmol)을 0 $^\circ\text{C}$ 에서 용액에 첨가하고 용액을 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반되도록 두었다. 용매를 N_2 를 통해 증발시키고 잔류물을 펌프에서 건조시켰다. 이어서, 잔류물을 최소량의 메탄올에 용해시키고 과량의 디에틸 에테르로 재결정화한 다음, 바이알을 원심분리하고 용매를 따라내었다; 이 정제 단계를 3회 반복하였다. 잔류물을 건조하여 백색 고체를 얻었다 (4 mg, 80% 수율). ^1H NMR(400MHz, D_2O) δ 1.41-1.50(m, 12H), 3.34-3.50(m, 10H), 3.65-4.02(m, 6H), 4.28(b, 2H). ^{13}C NMR(100MHz, D_2O) δ 167.11, 55.09, 52.51, 49.72, 42.30, 39.06, 38.03, 22.45, 20.65. LC-MS(ESI^+) m/z 433.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI^+) m/z 433.2414, 실측치 433.2444.

[0342] 실시예 6: L-시스틴 비스(N',N'-디메틸에틸렌아미드) 테트라하이드로클로라이드(LH1734)

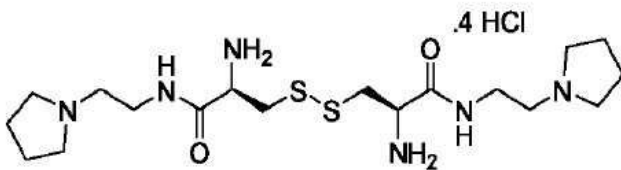


[0343]

[0344] Boc-L-시스틴-OH(200 mg, 0.45 mmol)를 6 mL의 무수 DCM에 현탁시켰다. DIEA(488 μ L, 2.8 mmol)를 첨가하고 투명한 용액을 얻었다. 그 다음, N,N-디메틸에틸렌디아민(151 μ L, 1.38 mmol) 및 PyAOP(522 mg, 1 mmol)를 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 두었다. 이 혼합물을 물(40 mL)로 희석하고 DCM(3 x 80 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시키고 잔류물을 ISCO(20% MeOH:DCM + 0.1% TEA/DCM)를 통해 정제하고 생성물을 70%에서 용리시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 황백색 고체를 얻었다(250 mg, 95% 수율). ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 1.36(s, 18H), 2.40(s, 12H), 2.64(t, 4H, J= 4Hz), 2.83(dd, 2H, J= 8, 12Hz), 3.08 (dd, 2H, J= 4, 12Hz), 3.24(b, 4H), 4.14(b, 2H), 7.05(d, 2H, J= 8Hz), 8.01(b, 2H). ^{13}C NMR(100MHz, DMSO) δ 170.44, 155.24, 78.36, 56.77, 53.64, 43.83, 40.54, 35.63, 28.12. LC-MS(ESI $^+$) m/z 581.2 [M + H] $^+$.

[0345] 상기 화합물(241 mg, 0.42 mmol)을 1 mL의 MeOH에 용해시키고 0 $^\circ$ C로 냉각시켰다. 4M HCl/디옥산(1.3 mL, 5.1 mmol)을 30분마다 냉각된 용액에 두 부분으로 첨가하고 용액을 각 첨가 후 실온으로 가온하였다. 여전히 약간의 단일-탈보호된 생성물이 있었기 때문에 추가의 4M HCl/디옥산(1.3 mL, 5.1 mmol)을 0 $^\circ$ C에서 용액에 첨가하고 용액을 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반되도록 두었다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔류물을 펌프에서 건조시켰다. 그 다음, 잔류물을 최소량의 메탄올에 용해시키고 과량의 디에틸 에테르로 재결정화한 다음 디에틸 에테르의 추가 세척으로 여과하였다. 잔류물을 수집하고 건조하여 황백색 고체를 얻었다 (160 mg, 73% 수율). ^1H NMR(400MHz, D $_2$ O) δ 2.99(s, 12H), 3.23-3.29(m, 2H), 3.39(t, 4H, J=4Hz), 3.45-3.50(m, 2H), 3.58-3.6 m, 2H), 3.77-3.83(m, 2H), 4.44(dd, 2H, J= 8, 12Hz). ^{13}C NMR(100MHz, D $_2$ O) δ 168.79, 56.14, 52.03, 43.25, 37.14, 35.00. LC-MS(ESI $^+$) m/z 381.21 [M + H] $^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2^+$ [M + H] $^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI $^+$) m/z 381.2101, 실측치 381.2125.

[0346] 실시예 7: L-시스틴 비스(N'-피롤리디노에틸렌아미드) 테트라하이드로클로라이드(LH1735)



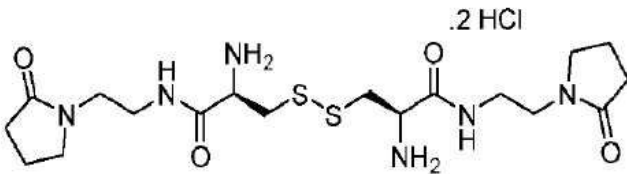
[0347]

[0348] Boc-L-시스틴-OH(70 mg, 0.16 mmol)를 2 mL의 무수 DCM에 현탁시켰다. DIEA(168 μ L, 0.96 mmol)를 첨가하고 투명한 용액을 얻었다. 그 다음, N-(2-아미노에틸)피롤-이딘(61 μ L, 0.48 mmol) 및 PyAOP(174 mg, 0.33 mmol)를 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 두었다. 이 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 DCM(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15 mL)로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고 황색 잔류물을 ISCO(10% MeOH:DCM + 0.1% TEA/DCM)를 통해 정제하고 생성물을 60%에서 용리시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 백색 고체를 얻었다(82 mg, 81%). ^1H NMR(400MHz, CDCl $_3$) δ 1.26(s, 18H), 1.68(b, 8H), 2.60(b, 12H), 2.86-3.10(m, 4H), 3.30(b, 4H), 4.47(b) 2H), 5.65(b, 2H), 7.64(b, 2H). ^{13}C NMR(100MHz, CDCl $_3$) δ 170.50, 155.54, 79.86, 54.70, 54.24, 53.96, 44.24, 37.89, 28.28, 23.31. LC-MS(ESI $^+$) m/z 633.26 [M + H] $^+$.

[0349] 상기 화합물(31 mg, 0.05 mmol)을 150 μ L의 MeOH에 용해시키고 0 $^\circ$ C로 냉각시켰다. 4 M HCl/디옥산(330 μ L, 1.3

mmol)을 두 부분으로 나누어 30분마다 냉각된 용액에 첨가하고, 각 첨가 후 용액을 실온으로 가온하였다. 여전히 약간의 단일-탈보호된 생성물이 있었기 때문에 추가의 4 M HCl/디옥산(330 μ L, 1.3 mmol)을 용액에 0°C에서 두 부분으로 첨가하고 용액을 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반되도록 두었다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔류물을 펌프에서 건조시켰다. 이어서, 황색 잔류물을 최소량의 메탄올에 용해시키고 과량의 디에틸 에테르로 재결정화한 다음, 바이알을 원심분리하고 용매를 따라내었다; 이 정제 단계를 6회 반복하였다. 잔류물을 건조시켜 황색 고체를 얻었다 (25 mg, 86%). $^1\text{H NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 2.01(b, 4H), 2.16(b, 4H), 3.15-3.25(m, 6H), 3.45(b, 6H), 3.57(b, 2H), 3.73(b, 6H), 4.41(b, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, D_2O) δ 168.70, 54.66, 53.34, 51.99, 37.07, 36.08, 22.68. LC-MS(ESI^+) m/z 433.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI^+) m/z 433.2414, 실측치 433.2439.

[0350] 실시예 8: L-시스틴 비스(N'-피롤리딘-2-온에틸렌아미드) 디하이드로클로라이드(LH1736)



[0351]

[0352]

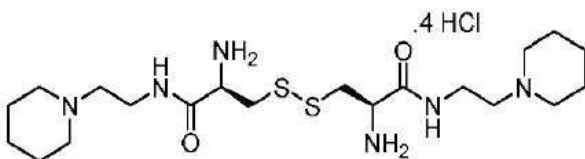
Boc-L-시스틴-OH(70 mg, 0.16 mmol)를 2 mL의 무수 DCM에 현탁시켰다. DIEA(168 μ L, 0.96 mmol)를 첨가하고 투명한 용액을 얻었다. 그 다음, N-(2-아미노에틸)피롤리딘(61 μ L, 0.48 mmol) 및 PyAOP(174 mg, 0.33 mmol)를 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 두었다. 이 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 DCM(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15 mL)로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고 황색 잔류물을 ISCO(10% MeOH:DCM + 0.1% TEA/DCM)를 통해 정제하고 생성물을 60%에서 용리시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 백색 고체를 얻었다(82 mg, 81%). $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.43(s, 18H), 1.95-2.01(m, 4H), 2.34(t, 4H, $J = 8\text{Hz}$), 2.98(b, 4H), 3.34-3.52(m, 12H), 4.60(b, 2H), 5.58(b, 2H), 7.94(b, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 175.86, 170.69, 155.61, 80.24, 54.52, 47.34, 44.77, 42.13, 37.08, 31.02, 28.38, 18.03. LC-MS(ESI^+) m/z 661.41 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0353]

상기 화합물(90 mg, 0.13 mmol)을 350 μ L의 MeOH에 용해시키고 0°C로 냉각시켰다. 4 M HCl/디옥산(920 μ L, 3.68 mmol)을 30분마다 냉각된 용액에 4분할로 첨가하고 용액을 각 첨가 후 실온으로 가온하였다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔류물을 펌프에서 건조시켰다. 이어서, 황색 잔류물을 최소량의 메탄올에 용해시키고 과량의 디에틸 에테르로 재결정화한 다음, 바이알을 원심분리하고 용매를 따라내었다; 이 정제 단계를 3회 반복하였다. 잔류물을 건조하여 황백색 고체를 얻었다(67 mg, 99%). $^1\text{H NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 2.04(b, 4H), 2.44(b, 4H), 3.12-3.19(m, 2H), 3.28-3.61(m, 14H), 4.32(b, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, D_2O) δ 178.87, 167.90, 51.93, 47.91, 41.84, 37.22, 36.93, 31.13, 17.39. LC-MS(ESI^+) m/z 461.43 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI^+) m/z 461.2000, 실측치 461.2028.

[0354]

실시예 9: L-시스틴 비스(N'-피페리디노에틸렌아미드) 테트라하이드로클로라이드(LH1737)



[0355]

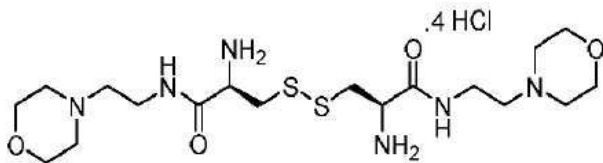
[0356]

Boc-L-시스틴-OH(70 mg, 0.16 mmol)를 2 mL의 무수 DCM에 현탁시켰다. DIEA(168 μ L, 0.96 mmol)를 첨가하고 투명한 용액을 얻었다. 이어서, 1-(2-아미노에틸)피페리딘(69 μ L, 0.48 mmol) 및 PyAOP(174 mg, 0.33 mmol)를 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 두었다. 이 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 DCM(2

x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고 황색 잔류물을 ISCO(5% MeOH:DCM + 0.1% TEA/DCM)를 통해 정제하고 생성물을 80%에서 용리시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 황백색 고체를 얻었다 (95 mg, 90%). ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.37(s, 2H), 1.59(b, 8H), 2.54(b, 12H), 2.96-3.10(m, 4H), 3.38(b, 4H), 4.53(b 2H), 5.65(d, 2H, J= 8Hz), 7.65(b, 2H). ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ 170.42, 155.53, 79.99, 57.22, 55.24, 54.22, 43.89, 36.11, 28.34, 25.06, 23.62. LC-MS(ESI⁺) m/z 661.33 [M + H]⁺.

[0357] 상기 화합물(38 mg, 0.06 mmol)을 150 uL의 MeOH에 용해시키고 0°C로 냉각시켰다. 4 M HCl/디옥산(404 uL, 1.62 mmol)을 30분마다 냉각된 용액에 두 부분으로 첨가하고 용액을 각 첨가 후 실온으로 가온하였다. 여전히 약간의 단일-탈보호된 생성물이 있었기 때문에 추가의 4 M HCl/디옥산(404 uL, 1.62 mmol)을 용액에 0°C에서 두 부분으로 첨가하고 용액을 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반되도록 두었다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔류물을 펌프에서 건조시켰다. 이어서, 잔류물을 최소량의 메탄올에 용해시키고 과량의 디에틸 에테르로 재결정화한 다음, 바이알을 원심분리하고 용매를 따라내었다; 이 정제 단계를 6회 반복하였다. 잔류물을 건조시켜 황색 고체(31 mg, 86%)를 얻었다. ¹H NMR(400MHz, D₂O) δ 1.15-1.19(m, 2H), 1.46-1.53(m, 6H), 1.96(b, 4H), 3.00(b, 4H), 3.19-3.25(m, 2H) 3.32(b, 4H), 3.41-3.47(m, 2H), 3.55-3.64(m, 6H), 3.71-3.77(m, 2H), 4.41(b, 2H). ¹³C NMR(100MHz, D₂O) δ 168.62, 55.06, 53.64, 51.98, 37.08, 34.47, 22.76, 21.00. LC-MS(ESI⁺) m/z 461.4 [M + H]⁺. C₂₀H₄₁N₆O₂S₂⁺ [M + H]⁺에 대해 계산된 HRMS(ESI⁺) m/z 461.2727, 실측치 461.2755.

[0358] 실시예 10: L-시스틴 비스(N'-모르폴리노에틸렌아미드) 테트라하이드로클로라이드(LH1738)

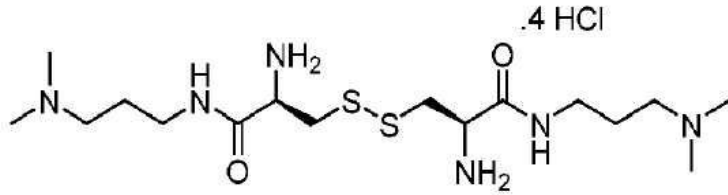


[0359]

[0360] Boc-L-시스틴-OH(70 mg, 0.16 mmol)를 2 mL의 무수 DCM에 현탁시켰다. DIEA(168 uL, 0.96 mmol)를 첨가하고 투명한 용액을 얻었다. 이어서, 4-(2-아미노에틸)모르폴린(63 uL, 0.48 mmol) 및 PyAOP(174 mg, 0.33 mmol)를 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 두었다. 이 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 DCM(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔류물을 ISCO(20% MeOH:DCM + 0.1% TEA/DCM)를 통해 정제하고 생성물을 35%에서 용리시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 백색 고체(85 mg, 80%)를 얻었다. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.44(s, 18H), 2.44-2.50(m, 12H), 2.97-3.01(m, 4H), 3.29-3.45(m, 4H), 3.67(t, 8H, J= 4Hz), 4.66(b, 2H), 5.63(d, 2H, J= 12Hz), 7.51(b, 2H). ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ 170.18, 155.73, 80.16, 66.91, 57.45, 54.49, 53.53, 45.29, 36.43, 28.42. LC-MS(ESI⁺) m/z 665.3 [M + H]⁺.

[0361] 상기 화합물(55 mg, 0.08 mmol)을 300uL의 MeOH에 용해시키고 0°C로 냉각시켰다. 4 M HCl/디옥산(376 uL, 1.5 mmol)을 30분마다 냉각된 용액에 4분량으로 첨가하고 용액을 각 첨가 후 실온으로 가온하였다. 여전히 약간의 단일-탈보호된 생성물이 있었기 때문에 추가의 4 M HCl/디옥산(188 uL, 0.74 mmol)을 0°C에서 용액에 첨가하고 실온으로 가온하고 30분 동안 교반되도록 두었다. 용매를 감압 하에 증발시키고 잔류물을 펌프에서 건조시켰다. 이어서, 잔류물을 최소량의 메탄올에 용해시키고 과량의 디에틸 에테르로 재결정화한 다음, 바이알을 원심분리하고 용매를 따라내었다; 이 정제 단계를 4회 반복하였다. 잔류물을 건조시켜 황색 고체(49 mg, 100%)를 얻었다. ¹H NMR(400MHz, D₂O) δ 3.20-3.28(m, 6H), 3.43-3.50(m, 6H), 3.60-3.68(m, 6H), 3.77-3.89(m, 6H), 4.13(b, 4H), 4.42-4.45(m, 2H). ¹³C NMR(100MHz, D₂O) δ 168.70, 63.71, 55.57, 52.06, 51.95, 37.01, 34.11. LC-MS(ESI⁺) m/z 465.37 [M + H]⁺. C₁₈H₃₇N₆O₄S₂⁺ [M + H]⁺에 대해 계산된 HRMS(ESI⁺) m/z 465.2313, 실측치 465.2340.

[0362] 실시예 11: L-시스틴 비스(N',N'-디메틸-1',3'-디아미노프로판아미드) 테트라하이드로클로라이드(LH1739)

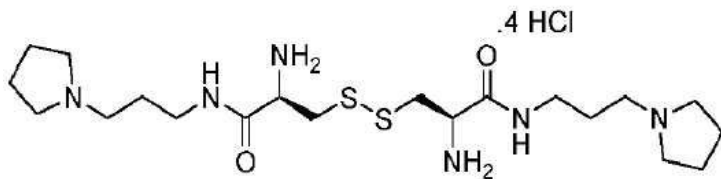


[0363]

[0364] Boc-L-시스틴-OH(70 mg, 0.16 mmol)를 2 mL의 무수 DCM에 현탁시켰다. DIEA(168 μ L, 0.96 mmol)를 첨가하고 투명한 용액을 얻었다. 이어서, 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(61 μ L, 0.48 mmol) 및 PyAOP(174 mg, 0.33 mmol)를 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 두었다. 이 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 DCM(3 x 40 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15 mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시키고 잔류물을 ISCO(20% MeOH: DCM + 0.1% TEA/DCM)를 통해 정제하고 생성물을 75%에서 용리시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 밝은 황색 고체를 얻었다 (55 mg, 58% 수율). ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.45(s, 18H), 1.64-1.72(m, 4H), 2.20(s, 12H), 2.31(t, 4H, J = 8Hz), 2.94-3.02(m, 4H), 3.25-3.33(m, 4H), 4.69(b, 2H), 5.61(d, 2H, J = 8Hz), 7.90(b, 2H). ¹³C NMR(100MHz, DMSO) δ 170.07, 155.76, 80.08, 57.68, 54.51, 45.88, 45.41, 38.53, 28.41, 27.23. LC-MS(ESI⁺) m/z 609.23 [M + H]⁺.

[0365] 상기 화합물(18 mg, 0.03 mmol)을 100 μ L의 MeOH에 용해시키고 0°C로 냉각시켰다. 4 M HCl/디옥산(90 μ L, 0.35 mmol)을 30분마다 냉각된 용액에 4회 나누어 첨가하고 용액을 각 첨가 후 실온으로 가온하였다. 여전히 약간의 단일-탈보호된 생성물이 있었기 때문에 추가의 4 M HCl/디옥산(90 μ L, 0.35 mmol)을 0°C에서 용액에 두 부분으로 첨가하고 용액을 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반되도록 두었다. 용매를 N₂를 통해 증발시키고 잔류물을 펌프에서 건조시켰다. 그 다음, 잔류물을 최소량의 메탄올에 용해시키고 과량의 디에틸 에테르로 재결정화한 다음, 바이알을 원심분리하고 용매를 따라내었다; 이 정제 단계를 3회 반복하였다. 잔류물을 건조하여 황백색 고체를 얻었다(11 mg, 68% 수율). ¹H NMR(400MHz, D₂O) δ 1.99-2.03(m, 4H), 2.91(s, 12H), 3.19-3.28(m, 6H), 3.35-3.43(m, 6H), 4.36(t, 2H, J = 8Hz). ¹³C NMR(100MHz, D₂O) δ 168.11, 55.34, 52.07, 42.87, 37.39, 36.68, 23.91. LC-MS(ESI⁺) m/z 409.26 [M + H]⁺. C₁₆H₃₇N₆O₂S₂⁺ [M + H]⁺에 대해 계산된 HRMS(ESI⁺) m/z 409.2414, 실측치 409.2438.

[0366] 실시예 12: L-시스틴 비스(1'-피롤리딘-3'-아미노프로판아미드) 테트라하이드로클로라이드(LH1740)

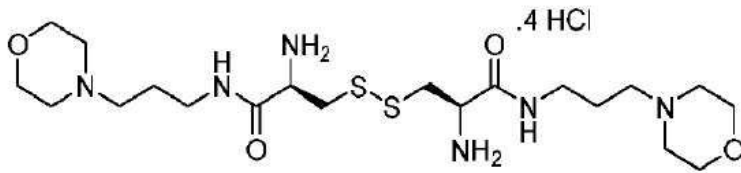


[0367]

[0368] Boc-L-시스틴-OH(70 mg, 0.16 mmol)를 2 mL의 무수 DCM에 현탁시켰다. DIEA(168 μ L, 0.96 mmol)를 첨가하고 투명한 용액을 얻었다. 이어서, 3-피롤리디노프로필아민(66 μ L, 0.48 mmol) 및 PyAOP(174 mg, 0.33 mmol)를 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 두었다. 이 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 DCM(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시키고 황색 잔류물을 ISCO(20% MeOH: DCM + 0.1% TEA/DCM)를 통해 정제하고 생성물을 80%에서 용리시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 황색 고체(85 mg, 81%)를 얻었다. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.31(s, 18H), 2.02(b, 12H), 2.93(b, 4H), 3.18(b, 4H), 3.30(b, 4H), 3.60(b, 4H), 4.40(b, 2H), 5.78(b, 2H), 8.35(b, 2H). ¹³C NMR(100MHz, DMSO) δ 171.23, 155.33, 79.70, 54.14, 53.58, 52.94, 42.70, 36.55, 28.29, 25.59, 23.23. LC-MS(ESI⁺) m/z 661.33 [M + H]⁺.

[0369] 상기 화합물(39 mg, 0.06 mmol)을 150 μ L의 MeOH에 용해시키고 0°C로 냉각시켰다. 4 M HCl/디옥산(400 μ L, 1.6 mmol)을 30분마다 냉각된 용액에 4분할로 첨가하고 용액을 각각의 첨가 후에 실온으로 가온하였다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔류물을 펌프에서 건조시켰다. 이어서, 잔류물을 최소량의 메탄올에 용해시키고 과량의 디에틸 에테르로 재결정화한 다음, 바이알을 원심분리하고 용매를 따라내었다; 이 정제 단계를 6회 반복하였다. 잔류물을 건조시켜 황색 고체를 얻었다(16 mg, 45%). ^1H NMR(400MHz, D_2O) δ 2.02-2.09(m, 8H), 2.16-2.24(m, 4H), 3.11-3.17(m, 4H), 3.27-3.33(m, 6H), 3.36-3.46(m, 6H), 3.70-3.76(m, 4H), 4.40(t, 2H, J= 8Hz). ^{13}C NMR(100MHz, D_2O) δ 168.10, 54.34, 52.59, 52.16, 37.52, 36.89, 25.27, 22.73. LC-MS(ESI^+) m/z 461.46 [M + H] $^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2^+$ [M + H] $^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI^+) m/z 461.2727, 실측치 461.2757.

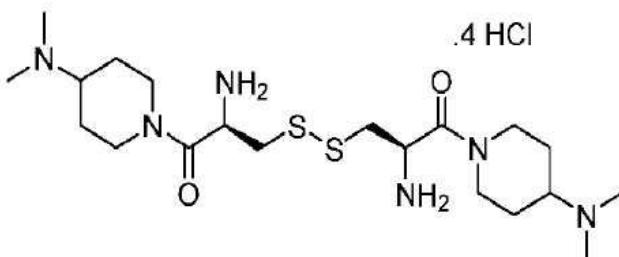
[0370] 실시예 13: L-시스틴 비스(1'-모르폴린-3'-아미노프로판아미드) 테트라하이드로클로라이드(LH1741)



[0371] [0372] Boc-L-시스틴-OH(70 mg, 0.16 mmol)를 2 mL의 무수 DCM에 현탁시켰다. DIEA(168 μ L, 0.96 mmol)를 첨가하고 투명한 용액을 얻었다. 이어서, 4-(2-아미노에틸)모르폴린(63 μ L, 0.48 mmol) 및 PyAOP(174 mg, 0.33 mmol)를 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 두었다. 이 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 DCM(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15 mL)로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔류물을 ISCO(20% MeOH:DCM + 0.1% TEA/DCM)를 통해 정제하고 생성물을 35%에서 용리시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 백색 고체(85 mg, 80%)를 얻었다. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.30(s, 18H), 1.60-1.68(m, 4H), 2.40(b, 12H), 2.88(b, 4H), 3.15-3.20(m, 4H), 3.61(b, 8H), 4.49(b, 2H), 5.60(b, 2H), 7.76(b, 2H). ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 170.27, 155.61, 79.99, 66.30, 56.48, 54.45, 53.46, 45.02, 38.09, 28.30, 25.56. LC-MS(ESI^+) m/z 693.32 [M + H] $^+$.

[0373] 상기 화합물(60 mg, 0.09 mmol)을 250 μ L의 MeOH에 용해시키고 0°C로 냉각시켰다. 4 M HCl/디옥산(584 μ L, 1.5 mmol)을 30분마다 냉각된 용액에 4분할로 첨가하고 용액을 각각의 첨가 후에 실온으로 가온하였다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔류물을 펌프에서 건조시켰다. 이어서, 황색 잔류물을 최소량의 메탄올에 용해시키고 과량의 디에틸 에테르로 재결정화한 다음, 바이알을 원심분리하고 용매를 따라내었다; 이 정제 단계를 6회 반복하였다. 잔류물을 건조시켜 황색 고체(40 mg, 85%)를 얻었다. ^1H NMR(400MHz, D_2O) δ 2.06-2.12(m, 4H), 3.27-3.33(m, 10H), 3.41-3.48(m, 6H), 3.62(b, 4H), 3.89(t, 4H, J = 12Hz), 4.20(b, 4H), 4.42(b, 2H). ^{13}C NMR(100MHz, D_2O) δ 168.16, 63.88, 54.89, 52.14, 51.91, 37.50, 36.82, 23.09. LC-MS(ESI^+) m/z 493.47 [M + H] $^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2^+$ [M + H] $^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI^+) m/z 493.2625, 실측치 493.2662.

[0374] 실시예 14: L-시스틴 비스(4'-(디메틸아미노)-피페리딘아미드) 테트라하이드로클로라이드 (LH1751)

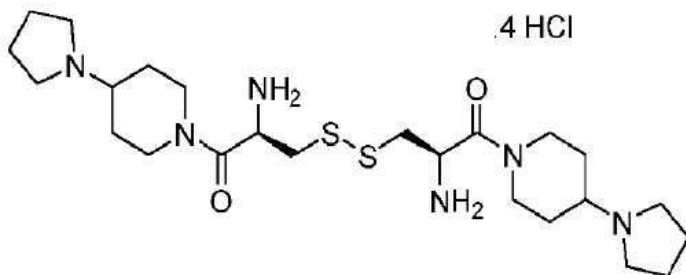


[0375]

[0376] Boc-L-시스틴-OH(50 mg, 0.11 mmol)를 1 mL의 무수 DCM에 현탁시켰다. DIEA(119 μ L, 0.68 mmol)를 첨가하고 투명한 용액을 얻었다. 이어서, 4-(디메틸아미노)피페리딘(40 μ L, 0.28 mmol) 및 PyAOP(125 mg, 0.24 mmol)를 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 두었다. 이 혼합물을 물 (15 mL)로 희석하고 DCM (3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔류물을 ISCO(20% MeOH:DCM + 0.3 N NH₃/DCM)를 통해 정제하고 생성물을 35%에서 용리시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 무색 오일을 얻었다(68 mg, 94% 수율). ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.40(s, 2H), 1.85(b, 4H), 2.24(s, 12H), 2.34(b, 2H), 2.58-2.67(m, 2H), 2.92-3.09(m, 6H), 4.07(b, 2H), 4.54(b, 2H), 4.93(b, 2H), 5.46(b, 2H). ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ 168.61, 155.00, 80.02, 74.76, 61.83, 53.42, 49.10, 44.83, 41.60, 29.01, 28.33. LC-MS(ESI⁺) m/z 633.1 [M + H]⁺.

[0377] 상기 화합물(24 mg, 0.036 mmol)을 500 μ L의 MeOH에 용해시키고 0°C로 냉각시켰다. 4 M HCl/디옥산(270 μ L, 1.08 mmol)을 30분마다 냉각된 용액에 두 부분으로 첨가하고 용액을 각 첨가 후 실온으로 가온하였다. 단일-탈보호된 생성물이 여전히 존재하므로 추가의 4 M HCl/디옥산(270 μ L, 1.08 mmol)을 0°C에서 용액에 첨가하고 용액을 실온으로 가온하고 3시간 동안 교반되도록 두었다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔류물을 펌프에서 건조시켰다. 그 다음 잔류물을 최소량의 메탄올에 용해시키고 과량의 디에틸 에테르로 재결정화하고 여과하였다. 잔류물을 건조하여 백색 고체를 얻었다(22 mg, 정량적 수율). ¹H NMR(400MHz, D₂O) δ 1.71-1.88(m, 4H), 2.25-2.36(m, 4H), 2.92(d, 12H, J=4Hz), 3.24-3.41(m, 6H), 3.62(b, 2H), 4.18(b, 2H), 4.64(b, 2H), 4.89-4.99(m, 2H). ¹³C NMR(100MHz, D₂O) δ 166.16, 62.56, 49.91, 44.13, 41.34, 39.77, 26.25, 25.46. LC-MS(ESI⁺) m/z 461.3 [M + H]⁺. C₂₀H₄₁N₆O₂S₂⁺ [M + H]⁺에 대해 계산된 HRMS(ESI⁺) m/z 461.2727, 실측치 461.2757.

[0378] 실시예 15: L-시스틴 비스(4'-(1''-피롤리디닐)피페리딘) 사염산염(LH1752)



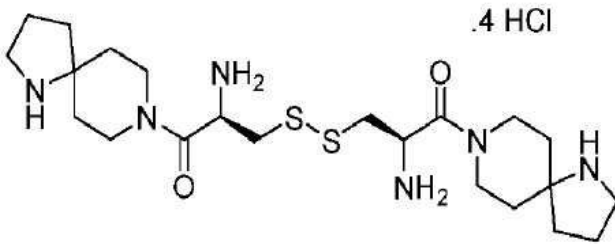
[0379]

[0380] Boc-L-시스틴-OH(50 mg, 0.11 mmol)를 1 mL의 무수 DCM에 현탁시켰다. DIEA(119 μ L, 0.68 mmol)를 첨가하고 투명한 용액을 얻었다. 이어서, 4-(1-피롤리디닐)-피페리딘(44 mg, 0.28 mmol) 및 PyAOP(125 mg, 0.24 mmol)를 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 두었다. 이 혼합물을 물(15 mL)로 희석하고 DCM(3x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고 황색 잔류물을 ISCO(20% MeOH:DCM + 0.3 N NH₃/DCM)를 통해 정제하고 생성물을 30%에서 용리시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 무색 오일을 얻었다(70 mg, 90% 수율). ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.40(s, 20H), 1.76(b, 8H), 1.92(b, 4H), 2.25(b, 4H), 2.55(b, 8H), 2.76-3.15(m, 8H), 4.01(b, 2H), 4.40(b, 2H), 4.94(b, 2H), 5.50(b, 2H). ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ 168.59, 155.11, 80.03, 74.76, 61.36, 51.39, 49.10, 44.24, 41.14, 31.93, 30.97, 28.34, 23.24. LC-MS(ESI⁺) m/z 633.1 [M + H]⁺.

[0381] 상기 화합물(22 mg, 0.03 mmol)을 500 μ L의 MeOH에 용해시키고 0°C로 냉각시켰다. 4 M HCl/디옥산(232 μ L, 0.93 mmol)을 두 부분으로 나누어 30분마다 냉각된 용액에 첨가하고, 각 첨가 후 용액을 실온으로 가온하였다. 단일-탈보호된 생성물이 여전히 존재하므로 추가의 4 M HCl/디옥산(232 μ L, 0.93 mmol)을 0°C에서 용액에 첨가하고 용액을 실온으로 가온하고 3시간 동안 교반되도록 두었다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔류물을 펌프에서 건조시켰다. 그 다음 잔류물을 최소량의 메탄올에 용해시키고 과량의 디에틸 에테르로 재결정화하고 여과하였다. 잔

류물을 건조하여 백색 고체를 얻었다(20 mg, 정량적 수율). ^1H NMR(400MHz, D_2O) δ 1.69-1.87(m, 4H), 2.02(b, 4H), 2.19(b, 4H), 2.35-2.43(m, 4H), 2.85-2.96(m, 2H) 3.20-3.46(m, 10H), 3.55(b, 2H), 3.71(b, 4H), 4.13(b, 2H), 4.59(b, 2H), 4.91-4.99(m, 2H). ^{13}C NMR(100MHz, D_2O) δ 165.86, 60.88, 51.76, 49.87, 43.90, 41.18, 28.52, 27.72, 22.48. LC-MS(ESI^+) m/z 513.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI^+) m/z 513.3040, 실측치 513.3070.

[0382] 실시예 16: L-시스틴 비스(1,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-일)테트라하이드로클로라이드(LH1753)



[0383]

[0384] 물 3 mL 중 탄산나트륨(331 mg, 3.12 mmol)을 디옥산 9 mL 중 1,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실산 tert-부틸 에스테르(375 mg, 1.56 mmol)의 혼합물에 첨가했다. 그리고 0°C로 냉각시켰다. Fmoc-Cl(605 mg, 2.34 mmol)을 냉각된 혼합물에 첨가한 다음, 반응 혼합물을 실온으로 만들고 2시간 동안 교반한 다음 혼합물을 냉각고에서 밤새 유지하였다. 이 혼합물을 가능한 한 농축하고 물(30 mL)로 희석하고 DCM(3 x 60 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시키고 황색 오일을 ISCO(50% EtOAc:헥산/헥산)를 통해 정제하고 생성물을 30%에서 용리시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 무색 오일(676 mg, 94%)을 얻었다. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.81(b, 2H), 1.22(b, 2H), 1.39(s, 9H), 1.82(b, 4H), 2.63(b, 2H), 3.32-3.45(m, 4H), 4.20(b, 2H), 4.61(b, 1H), 7.25(t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.34(t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.54(d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.71(d, 2H, $J=8\text{Hz}$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154.58, 153.57, 144.24, 141.35, 127.61, 126.99, 125.08, 119.94, 79.40, 66.34, 62.84, 47.48, 42.09, 34.91, 32.91, 31.59, 28.47, 22.19. LC-MS(ESI^+) m/z 633.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0385] 상기 화합물(324 mg, 0.7 mmol)을 디옥산 3 mL에 용해시키고 0°C로 냉각시켰다. 4M HCl/디옥산(4.7 mL, 18.92 mmol)을 냉각된 용액에 첨가하고 용액을 실온으로 가온하고 1.5시간 동안 교반되도록 두었다. 용매를 감압하에 증발시키고 백색 잔류물을 펌프에서 건조시켰다. 그 다음 잔류물을 최소량의 메탄올에 용해시키고 과량의 디에틸 에테르로 재결정화하고 여과하였다. 잔류물을 수집하고 건조하여 백색 고체를 얻었다(280 mg, 정량적 수율). ^1H NMR(400MHz, MeOD) δ 1.53(d, 2H, $J=12\text{Hz}$), 1.76(t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 1.99(t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 2.79(t, 2H, $J=12\text{Hz}$), 3.02(t, 2H, $J=12\text{Hz}$), 3.62-3.77(m, 3H), 4.20(dd, 2H, $J=4, 8\text{Hz}$), 4.41(d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.30(t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.38(t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.58(d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.78(d, 2H, $J=8\text{Hz}$). ^{13}C NMR(100MHz, MeOD) δ 145.39, 142.75, 128.82, 128.16, 126.01, 120.94, 67.62, 61.92, 47.40, 43.66, 36.22, 30.85, 23.00.

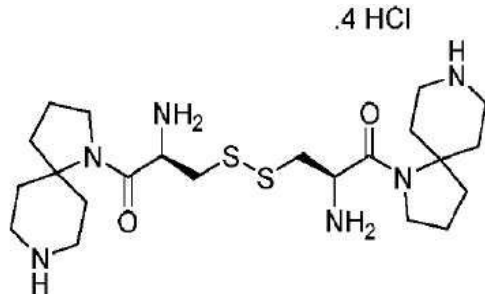
[0386] Boc-L-시스틴-OH(97 mg, 0.22 mmol)를 3 mL의 무수 DCM에 현탁시켰다. DIEA(460 μL , 2.64 mmol)를 첨가하고 투명한 용액을 얻었다. 이어서, 상기 제조된 화합물(263 mg, 0.66 mmol) 및 PyAOP(286 mg, 0.55 mmol)를 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 두었다. 이 혼합물을 물로 켄칭하고 감압 하에 가능한 한 농축하고 잔류물을 EtOAc(50 mL)에 용해시키고 물(2 x 25 mL), 0.5N KHSO_4 (25)(3 x 25 mL)로 세척하였다. mL) 물, (5 mL) 염수 및 Na_2SO_4 로 건조. 용매를 감압 하에 증발시키고 황색 잔류물을 ISCO(EtOAc/헥산)를 통해 정제하고 생성물을 70%에서 용리시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 백색 고체를 얻었다(248 mg, 정량적 수율). ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 1.33(d, 22H, $J=12\text{Hz}$), 1.73(b, 4H), 1.92(b, 4H), 2.34(b, 4H), 2.50-3.08(m, 8H), 3.20(b, 4H), 3.99(b, 2H), 4.24(b, 2H), 7.25(b, 2H), 7.32(t, 4H, $J=8\text{Hz}$), 7.40(t, 4H, $J=8\text{Hz}$), 7.60(b, 4H), 7.88(d, 4H, $J=8\text{Hz}$). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 168.12, 154.73, 152.55, 143.97, 140.75, 127.58,

127.06, 125.02, 120.05, 78.30, 65.58, 62.26, 49.50, 47.20, 46.76, 42.68, 34.40, 32.93, 32.07, 28.09, 21.59.

[0387] 상기 화합물(177 mg, 0.15 mmol)을 무수 DCM 9 mL에 용해시키고 0°C로 냉각시켰다. 피페리딘(155 uL, 1.57 mmol)을 냉각된 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 7시간 동안 교반되도록 두었다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고 추가의 피페리딘(155 uL, 1.57 mmol)을 냉각된 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 두었다. 용매를 증발시키고 황색 잔류물을 ISCO(10% MeOH/DCM)를 통해 정제하고 생성물을 90%에서 용리시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 무색 오일(70 mg, 70%)을 얻었다. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.41(s, 18H), 1.73(b, 2H), 1.89(m, 2H), 2.17(m, 12H), 2.81(m, 2H), 3.00(dd, 2H, J= 4, 12Hz), 3.17(m, 2H), 3.27(m, 2H), 3.45(m, 2H), 3.50(m, 2H), 4.02(b, 2H), 4.46(b, 2H), 5.05(b, 2H), 5.38(b, 2H), 9.98(b, 2H). ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ 169.54, 154.77, 80.18, 65.56, 47.78, 43.76, 43.30, 39.04, 38.74, 35.30, 33.82, 32.70, 28.32, 22.55.

[0388] 상기 화합물(7 mg, 0.01 mmol)을 50 uL의 MeOH에 용해시키고 0°C로 냉각시켰다. 4M HCl/디옥산(76 uL, 0.3 mmol)을 30분마다 냉각된 용액에 두 부분으로 첨가하고 용액을 각 첨가 후 실온으로 가온하였다. 용매를 N₂를 통해 증발시키고 잔류물을 펌프에서 건조시켰다. 그 다음 잔류물을 최소량의 메탄올에 용해시키고 과량의 디에틸 에테르로 재결정화하고 여과하였다. 잔류물을 건조하여 백색 고체를 얻었다(5 mg, 정량적 수율). ¹H NMR(400MHz, D₂O) δ 1.95-2.20(m, 12H), 3.19(t, 2H, J=12Hz), 3.25-3.47(m, 10H), 3.51-3.62(m, 2H), 3.98(m, 2H), 4.08(b, 2H), 4.29(b, 2H), 4.91(b, 2H). ¹³C NMR(100MHz, D₂O) δ 165.99, 65.81, 49.80, 44.40, 42.99, 39.98, 37.61, 33.46, 32.55, 22.30. LC-MS(ESI⁺) m/z 485.3 [M + H]⁺. C₂₂H₄₁N₆O₂S₂⁺ [M + H]⁺에 대해 계산된 HRMS(ESI⁺) m/z 485.2727, 실측치 485.2761.

[0389] 실시예 17: L-시스틴 비스(1,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-일)테트라하이드로클로라이드(LH1754)



[0390]

[0391] Boc-L-시스틴-OH(120 mg, 0.272 mmol)를 4 mL의 무수 DCM에 현탁시켰다. DIEA(285 uL, 1.63 mmol)를 첨가하고 투명한 용액을 얻었다. 이어서, 1,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카복실산 tert-부틸 에스테르(327 mg, 1.36 mmol) 및 PyAOP(355 mg, 0.68 mmol)를 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 교반되도록 두었다. 3시간 동안의 온도. 이 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 DCM(3 x 25 mL)으로 추출하고 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고 황색 잔류물을 ISCO(20% MeOH:DCM + 0.3 N NH₃/DCM)를 통해 정제하고 생성물을 25%에서 용리시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 무색 오일(80 mg, 33%)을 얻었다. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.21-1.25(m, 4H), 1.41(d, 36H, J=8Hz), 1.86-2.05(m, 8H), 2.70-2.98(m, 12H), 3.41(b, 2H), 3.70(b, 2H), 4.01(b, 2H), 4.10(b, 2H), 4.65(b, 2H), 5.34(b, 2H). ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ 168.87, 155.21, 154.52, 79.96, 79.42, 65.18, 52.42, 48.72, 41.83, 48.72, 41.83, 40.98, 34.96, 32.43, 28.45, 28.33, 22.70.

[0392] 상기 화합물(8 mg, 0.009 mmol)을 50 uL의 MeOH에 용해시키고 0°C로 냉각시켰다. 4M HCl/디옥산(76 uL, 0.3 mmol)을 30분마다 냉각된 용액에 두 부분으로 첨가하고 용액을 각 첨가 후 실온으로 가온하였다. 용매를 N₂를 통해 증발시키고 잔류물을 펌프에서 건조시켰다. 이어서, 잔류물을 최소량의 메탄올에 용해시키고 과량의 디에틸 에테르로 재결정화한 다음, 바이알을 원심분리하고 용매를 따라내었다; 이 정제 단계를 3회 반복하였다. 잔

류물을 건조하여 백색 고체를 얻었다(6 mg, 정량적 수율). ^1H NMR(400MHz, D_2O) δ 1.75(b, 4H), 1.97-2.10(m, 6H), 2.15-2.22(m, 2H), 2.90-2.96(m, 4H), 3.07-3.18(m, 6H), 3.38-3.47(m, 6H), 3.66-3.72(m, 2H), 3.77-3.82(m, 2H), 4.57-4.60(m, 2H). ^{13}C NMR(100MHz, D_2O) δ 165.92, 64.06, 51.94, 49.04, 42.18, 36.78, 34.57, 28.72, 28.08, 22.32. LC-MS(ESI $^+$) m/z 485.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS(ESI $^+$) m/z 485.2727, 실측치 485. 2761.

[0393] 실시예 18: S-(((R)-2-아미노-3-(4-메틸피페라진-1-일)-3-옥소프로필)티오)-L-시스테인 트리하이드로클로라이드 (LH1727)

[0394] Boc-L-시스테인-OH(1g, 2.27 mmol)를 무수 DCM 10 mL에 현탁시켰다. tert-부틸-2,2,2-트리클로로아세트이미데이트 (1.2 mL, 6.81 mmol)를 혼합물에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 추가의 tert-부틸-2,2,2-트리클로로아세트이미데이트 (0.6 mL, 3.4 mmol)를 혼합물에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 DCM 및 3% EtOAc/헥산으로 세척하였다. 여액을 감압 하에 증발시키고 잔류물을 ISCO(50% EtOAc:헥산/헥산)를 통해 정제하고 생성물을 20%에서 용리시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 무색 오일로서 diBoc-L-시스테인 디(t-부틸) 에스테르를 얻었다(760 mg, 61%). ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.45(d, 36H, $J = 12\text{Hz}$), 3.09-3.22(m, 4H), 4.45(b, 2H), 5.33(b, 2H). ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 169.63, 155.06, 82.70, 79.96, 53.81, 42.12, 28.33, 27.99.

[0395] 상기 화합물(693 mg, 1.25 mmol), 트리페닐포스핀(428 mg, 1.63 mmol), 아세트산나트륨(41 mg, 0.7 mmol)을 MeOH 6 mL, 물 3 mL 및 30 μL 의 혼합물에 현탁시켰다. 빙초산을 넣고 75m 동안 60 $^\circ\text{C}$ 로 가열한다. 이 혼합물을 가능한 한 농축시키고, DCM(200 mL)으로 희석하고, 물, 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조 시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고 황색 잔류물을 ISCO(50% EtOAc:헥산/헥산)를 통해 정제하고 생성물을 10%에서 용리시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 Boc-L-시스테인 t-부틸 에스테르를 백색 고체로서 수득하였다(600 mg, 87%). ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.45(d, 19H, $J = 12\text{Hz}$), 2.90-2.95(m, 2H), 4.45(b, 1H), 5.40(b, 1H). ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 169.29, 155.14, 82.67, 79.97, 55.09, 28.30, 28.01, 27.53.

[0396] Boc-L-시스테인-OH(1g, 2.27 mmol)를 무수 DCM 25 mL에 현탁시켰다. DIEA(2.4 mL, 13.62 mmol)를 첨가하고 투명한 용액을 얻었다. 그 다음, 1-메틸 피페라진(756 μL , 6.81 mmol) 및 PyAOP(2.9 g, 5.6 mmol)를 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 두었다. 이 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고 DCM(2 x 200 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조 시켰다. 용매를 감압 하에 증발시키고 황색 잔류물을 ISCO(20% MeOH:DCM + 0.3 N NH_3 /DCM)를 통해 정제하고 생성물을 90%에서 용리시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 옅은 노란색 오일로서 tert-부틸 ((2R, 2'R)-디술판디일비스(3-(4-메틸피페라진-1-일)-3-옥소프로판-1,2-디일))디카바메이트 (diBoc-LH708) (1250 mg, 91%)를 수득하였다. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.40(s, 18H), 2.27(s, 6H), 2.35-2.41(m, 8H), 2.92-3.04(m, 4H), 3.61(b, 8H), 4.92(b, 2H), 5.53(b, 2H). ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 168.80, 155.02, 80.05, 54.53, 49.05, 45.74, 42.22, 41.67, 28.34.

[0397] 상기에서 얻은 디-Boc 보호된 L-시스테인 디아미드(1071 mg, 1.77 mmol), 트리페닐 포스핀(604 mg, 2.3 mmol), 아세트산나트륨(58 mg, 0.7 mmol)을 10 mL의 MeOH, 5 mL의 물 및 42 μL 의 혼합물에 현탁시켜 75분 동안 60 $^\circ\text{C}$ 로 가열한다. 이 혼합물을 가능한 한 농축시키고, DCM(300 mL)으로 희석하고, 물(2 x 100 mL), 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조 시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고 밝은 황색 오일을 ISCO(20% MeOH:DCM + 0.3 N NH_3 /DCM)를 통해 정제하고 생성물을 35%에서 용리시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 Boc-L-시스테인 아미드를 무색 오일(900 mg, 84%)로서 얻었다. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.39(s, 9H), 1.50(t, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 2.25(s, 3H), 2.33-2.38(m, 4H), 2.62-2.86(m, 2H), 3.54-3.61(m, 4H), 4.70(b, 2H), 5.59(d, 2H, $J = 12\text{Hz}$). ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 168.58, 155.10, 80.02, 54.61, 51.63, 45.70, 42.18, 28.30, 27.39.

[0398] -78 $^\circ\text{C}$ 에서 아르곤 하에 무수 DCM 8 mL 중 1-클로로벤조트리아졸(74 mg, 0.48 mmol) 및 벤조트리아졸(29 mg, 0.24 mmol)의 교반된 용액에 상기 Boc-의 용액을 10분 동안 적가하였다. 무수 DCM 2 mL 중 L-시스테인 아미드

(73 mg, 0.24 mmol). 30분 후, 무수 THF 6 mL 중 티오우레아(54 mg, 0.72 mmol)의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 -78°C에서 추가로 15분 동안 교반되도록 두었다. 무수 DCM 2 mL 중 상기에서 얻은 Boc-L-시스틴 *t*-부틸 에스테르(100 mg, 0.36 mmol)를 -78°C에서 천천히 첨가하고 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고 밤새 교반되도록 두었다. 이 반응 혼합물을 추가의 DCM 세척으로 여과하고, 여액을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 ISCO(20% MeOH:DCM + 0.3 N NH₃/DCM)를 통해 정제하고 생성물을 25%에서 용리시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 무색 오일로서 diBoc L-시스틴 모노아미드 모노(*t*-부틸) 에스테르를 얻었다(80 mg, 58%). ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.40(d, 27H, *J* = 12Hz), 2.26(s, 3H), 2.34-2.41(m, 4H), 2.83-3.16(m, 4H), 3.60(b, 4H), 4.39(b, 1H), 4.87-4.93(m, 1H), 5.43(b, 2H). ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ 169.55, 168.91, 155.05, 82.70, 80.13, 55.02, 54.45, 53.93, 48.98, 45.80, 42.08, 28.35, 27.98.

[0399] 상기 화합물(15 mg, 0.025 mmol)을 100 μL의 디옥산에 용해시키고 0°C로 냉각시켰다. 4 M HCl/디옥산(324 μL, 1.3 mmol)을 30분마다 냉각된 용액에 두 부분으로 첨가하고 용액을 각 첨가 후 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 진탕하도록 두었다. 용매를 N₂를 통해 증발시키고 잔류물을 펌프에서 건조시켰다. 이어서, 잔류물을 최소량의 메탄올에 용해시키고 과량의 디에틸 에테르로 재결정화한 다음, 바이알을 원심분리하고 용매를 따라내었다; 이 정제 단계를 3회 반복하였다. 잔류물을 건조하여 백색 고체의 목적 화합물(LH1727)을 얻었다(11 mg, 정량적 수율). ¹H NMR(400MHz, D₂O) δ 2.83(d, 3H, *J* = 8Hz), 3.18-3.48(m, 8H), 3.67-3.80(m, 4H), 4.23(b, 1H), 4.37 (b, 1H). ¹³C NMR(100MHz, D₂O) δ 171.56, 166.67, 52.49, 49.52, 43.00, 42.47, 39.59, 37.09, 36.55. LC-MS(ESI⁺) *m/z* 323.2 [M + H]⁺. C₁₁H₂₃N₄O₃ S₂⁺ [M + H]⁺ 323.1206에 대해 계산된 HRMS(ESI⁺) *m/z*, 실측치 323.1233.

[0400] 실시예 19: *매*조 -시스틴 디메틸 에스테르 디하이드로클로라이드(LH1728)

[0401] D-시스틴-OH(500 mg, 2.1 mmol)를 메탄올 10 mL에 용해시키고 0°C로 냉각시켰다. 티오닐 클로라이드(1 mL, 12.5 mmol)를 용액에 천천히 첨가한 다음, 반응 혼합물을 실온이 되게 하고 밤새 교반되도록 두었다. 용매를 감압하에서 증발시킨 다음 클로로포름에 재용해시키고 다시 감압하에서 증발시켜 티오닐 클로라이드를 제거하는 것을 2회 반복하였다. 이어서, 백색 발포성 잔류물을 밤새 펌프 상에서 건조시켜 백색 고체로서 D-시스틴 디메틸 에스테르 디하이드로클로라이드를 수득하였다(701 mg, 98%). ¹H NMR(400MHz, D₂O) δ 3.34-3.45(m, 4H), 3.88(s, 6H), 4.61(b, 2H). ¹³C NMR(100MHz, D₂O) δ 169.13, 53.97, 51.56, 35.70.

[0402] D-시스틴 디메틸 에스테르(670 mg, 1.96 mmol)를 디옥산/물(2:1, 6 mL)에 용해시켰다. 2 mL의 물에 용해된 탄산나트륨(445 mg, 4.2 mmol) 용액을 용액에 첨가한 다음, 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 디-*tert*-부틸 피로카보네이트(1075 mg, 4.93 mmol)를 냉각된 혼합물에 한번에 첨가한 다음, 반응 혼합물을 실온이 되게 하고 5시간 동안 교반되도록 두었다. 반응 혼합물을 가능한 한 감압 하에 농축시킨 다음, EtOAc (15 mL)로 희석하였다. 유기 층을 물 (2 x 5 mL), 0.5 N KHSO₄ (2 x 5 mL), 포화 NaHCO₃ (3 x 5 mL) 및 염수 (3 mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 diBoc D-시스틴 디메틸 에스테르를 백색 고체로서 수득하였다(850 mg, 92%). ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.35(s, 18H), 3.07(b, 4H), 3.67(s, 6H), 4.51(b, 2H), 5.42(b, 2H). ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ 170.94, 155.02, 80.08, 66.96, 52.49, 41.13, 28.21.

[0403] 위에서 얻은 diBoc D-시스틴 디메틸 에스테르(800 mg, 1.7 mmol), 트리페닐 포스핀(493 mg, 1.88 mmol), 아세트산나트륨(56 mg, 0.68 mmol)을 MeOH 8 mL, 물 3.5 mL의 혼합물에 현탁시켰다. 및 58 μL의 빙초산을 첨가하고 3시간 동안 50°C로 가열하였다. 이 혼합물을 가능한 한 농축시키고, EtOAc(60 mL)로 희석하고, 물(2 x 20 mL), 염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조 시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔류물을 ISCO(EtOAc/헥산)를 통해 정제하고 생성물을 30%에서 용리시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 Boc-D-시스테인 메틸 에스테르를 무색 오일로서 얻었다(447 mg, 56%). ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.41(t, 1H, *J* = 8Hz), 1.44(s, 9H), 2.94-2.99(m, 2H), 3.77(s, 3H), 4.61(b, 1H), 5.42(b, 1H). ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ 170.82, 155.10, 80.27, 54.84, 52.68, 28.28, 27.32.

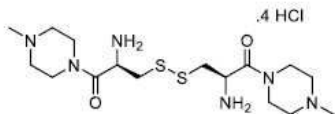
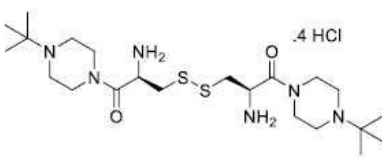
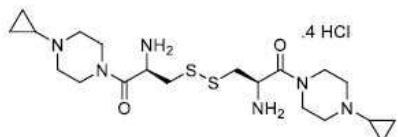
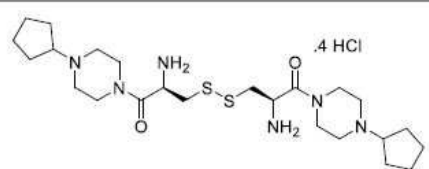
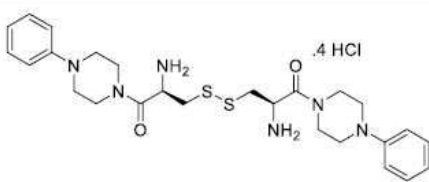
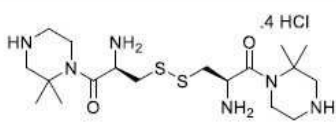
- [0404] -78℃에서 아르곤 하에 건조 DCM 22 mL 중 1-클로로벤조트리아졸(262 mg, 1.7 mmol) 및 벤조트리아졸(102 mg, 0.85 mmol)의 교반된 용액에 화합물 Boc-D-의 10mA 용액을 적가하였다. 건조 DCM 4 mL 중 시스테인 메틸 에스테르(200 mg, 0.85 mmol). 15분 후, 무수 THF 30 mL 중 티오우레아(195 mg, 2.6 mmol)의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 -78℃에서 추가로 15분 동안 교반되도록 두었다. 4 mL의 건조 DCM 중 Boc-L-시스테인 메틸 에스테르(200 mg, 0.85 mmol)를 -78℃에서 천천히 첨가하고 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고 밤새 교반되도록 두었다. 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고 잔류물을 EtOAc (200 mL)에 용해시키고 물 (4 x 50 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조 시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고 담백색 잔류물을 ISCO(50% EtOAc/헥산)를 통해 정제하고 생성물을 40%에서 용리시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 무색 오일로서 diBoc 메조-시스테인 디메틸 에스테르를 얻었다(250 mg, 63%). ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.44(s, 18H), 3.10-3.26(m, 4H), 3.76(s, 6H), 4.61(b, 2H), 5.38(b, 2H). ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ 171.20, 155.07, 80.35, 52.66, 41.25, 28.30. LC-MS(ESI⁺) m/z 469.45 [M + H]⁺.
- [0405] diBoc 메조-시스테인 디메틸 에스테르(7 mg, 0.015 mmol)를 50uL의 MeOH에 용해시키고 0℃로 냉각시켰다. 4 M HCl/디옥산(68 uL, 0.27 mmol)을 30분마다 냉각된 용액에 4회 나누어 첨가하고 용액을 각 첨가 후 실온으로 가온하였다. 추가의 4 M HCl/디옥산(17 uL, 0.07 mmol)을 냉각된 용액에 첨가하고 혼합물을 실온으로 가온하고 30분 동안 진탕되도록 두었다. 용매를 N₂를 통해 증발시키고 잔류물을 펌프에서 건조시켰다. 이어서, 황색 잔류물을 최소량의 메탄올에 용해시키고 과량의 디에틸 에테르로 재결정화한 다음, 바이알을 원심분리하고 용매를 따라내었다; 이 정제 단계를 3회 반복하였다. 잔류물을 건조하여 메조-시스테인 디메틸 에스테르 디하이드로클로라이드(LH1728)를 황백색 고체(4 mg, 80%)로서 얻었다. ¹H NMR(400MHz, D₂O) δ 3.39(b, 4H), 3.86(s, 6H), 4.58(b, 2H). ¹³C NMR(100MHz, D₂O) δ 169.12, 53.88, 51.43, 35.59. LC-MS(ESI⁺) m/z 269.1 [M + H]⁺. C₈H₁₇N₂O₄S₂⁺ [M + H]⁺ 269.0624에 대해 계산된 HRMS(ESI⁺) m/z, 실측치 269.0643.
- [0406] 실시예 20: LH1727의 합성에 의해 예시된 바와 같이 티올-설파이드 교환 후 공기 산화를 통한 L-시스테인 모노아미드의 합성
- [0407] L-시스테인 디아미드(예를 들어, LH708, 1.0 mg, 2.47 nmo) 및 L-시스테인(6 mg, 49.4 nmol, 20 당량)을 2.5 mL의 수산화암모늄(pH 10)에 용해시키고 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 아르곤 하에 4시간 동안 또는 L-시스테인 디아미드가 LCMS에 의해 모니터링되는 바와 같이 사라질 때까지 온도. 그 다음, 공기를 반응 혼합물에 도입하고 격렬한 교반을 밤새 계속하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 동결건조하여 L-시스테인 모노아미드(예: LH1727, 1.94 eq) 및 L-시스테인(9.03 eq) 및 소량의 L-시스테인 디아미드(예: LH708, 0.03 eq)의 정의된 혼합물을 얻었다. 필요한 경우 양이온 교환 크로마토그래피와 같은 추가 정제를 사용하여 구성 요소를 추가로 분리할 수 있다.
- [0408] 실시예 21: L-시스테인의 준안정 과포화 용액의 제조 및 결정화 억제 분석
- [0409] L-시스테인 과포화 용액의 제조를 위해 L-시스테인이 완전히 용해될 때까지 120℃에서 30분 동안 환류하에 70 mg의 L-시스테인을 100 mL의 Millipore 물(~3mM)에 용해시켰다. 그런 다음 과포화 용액을 오일 배스 온도가 40℃에 도달할 때까지 교반하면서 천천히 냉각되도록 하고 실험실 분위기에 따라 약 70분이 소요된다. L-시스테인 농도를 결정하기 위해 모든 테스트 화합물을 물에 용해시켜 10mM 스톱 용액을 형성했다. 각 용액의 5 μL을 495 μL L-시스테인 과포화 용액에 첨가했다. 이 혼합물을 25℃에서 72시간 동안 방치 하였다. 인큐베이션이 끝나면 혼합물을 13,000rpm에서 5분 동안 원심분리하고 상등액을 농도 측정을 위해 10배 희석했다. 표준 곡선을 구성하기 위해 L-Cystine(2.1 mg)을 0.1M Na₂CO₃ 용액(9 mL)에 용해하여 스톱 용액으로 1 mM 용액을 형성했다. 그런 다음, 50 μL L-시스테인 스톱 용액을 0.1 M Na₂CO₃(33.3 μL) 용액으로 0.6 mM로 희석하고 Millipore water 75, 200, 450 및 950 μL를 사용하여 각각 0.4, 0.2, 0.1, 0.05 mM 용액으로 희석했다.
- [0410] L-시스테인 농도 측정을 위한 형광 분석
- [0411] 10 μL의 각 L-시스테인 용액 또는 시험 화합물 희석 혼합물, 0.1 M 이염기성 인산나트륨 용액(1:9)에 녹인 DTT 용액(12.5 mM) 100 μL를 실온에서 10분 동안 혼합한 후 10 μL를 첨가했다. 요오도아세트산(100 mM)을 첨가하고 실온에서 추가로 15분 동안 계속 인큐베이션했다. 그런 다음 20 μL의 OPA(메탄올 중 100 mM)/NBC(메탄올 중

100 mM)(1:1)를 첨가했다. 유도체화를 3분 동안 진행한 후 혼합물 3 x 40 μ L를 384-웰 플레이트에 넣고 Ex 355 nm/Em 460 nm에서 판독했다. 각 실험 세트에 대해 표준 곡선을 반복하고 각 샘플의 L-시스틴 농도를 계산하는데 사용했다.

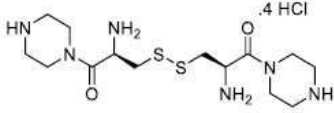
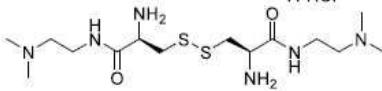
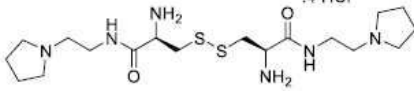
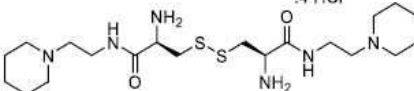
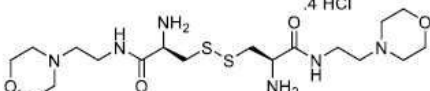
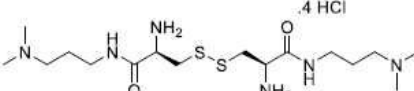
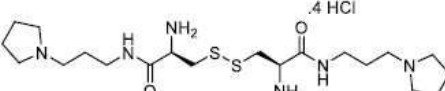
[0412] L-시스틴 농도 측정을 위한 시안화물-니트로프루시드 비색 분석 (Cyanide-nitroprusside Colorimetric Assay)

[0413] 3 x 40 μ L의 각 L-시스틴 용액 또는 테스트 화합물 희석 혼합물을 96웰 플레이트(검정색, 투명한 바닥)에 넣었다. PBS(pH=7.4)(1:7)에 녹인 시안화칼륨(30% w/v) 수용액 80 μ L를 각 웰에 첨가한 다음 플레이트를 550 rpm에서 25분 동안 흔들어서 주었다. 자동 디스펜서를 사용하여 10 μ L의 소듐 니트로프루시드 수용액(20% w/v)을 각 웰에 첨가한 다음 플레이트를 즉시 1500 rpm에서 20초 동안 원심분리했다. 그런 다음 Victor 3 V 플레이트 리더를 사용하여 530 nm에서 UV 흡광도를 측정했다. 표준 곡선은 각 플레이트에 대해 반복되었고 각 샘플의 L-시스틴 농도를 계산하는데 사용되었다.

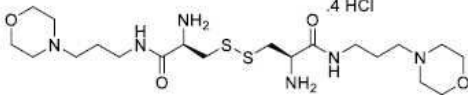
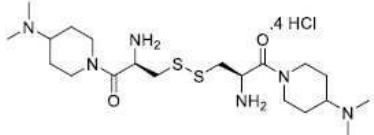
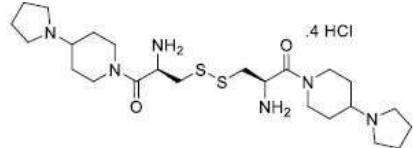
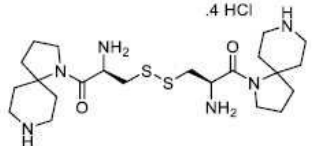
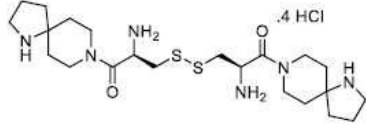
[0414] [표 1] L-시스틴의 수용성

화합물 ID	구조	EC ₅₀ (nM)	비율 ^a
1 LH708		42.8 ± 0.7	1.00
2 LH1729		32.0 ± 2.5	1.34
3 LH1730		68.8 ± 4.1	0.62
4 LH1731		39.5 ± 1.3	1.08
5 LH1732		500.3 ± 26.5	0.09
6 LH1733		108.0 ± 3.1	0.40

[0415]

7	LH1726		52.6 ± 0.8	0.81
8	LH1734		163.4 ± 10.8	0.26
9	LH1735		116.4 ± 6.1	0.37
10	LH1737		142.7 ± 9.8	0.30
11	LH1738		79.7 ± 7.7	0.54
12	LH1739		114.3 ± 9.4	0.37
13	LH1740		163.3 ± 12.5	0.26

[0416]

14	LH1741		160.2 ± 10.6	0.27
15	LH1751		51.2 ± 3.7	0.84
16	LH1752		36.5 ± 1.6	1.17
17	LH1754		120.2 ± 13.0	0.36
18	LH1753		25.1 ± 2.4	1.70

^a 비율은 대조군 L-시스틴 디메틸에스테르(CDME)에 대한 효능 개선을 나타낸다.

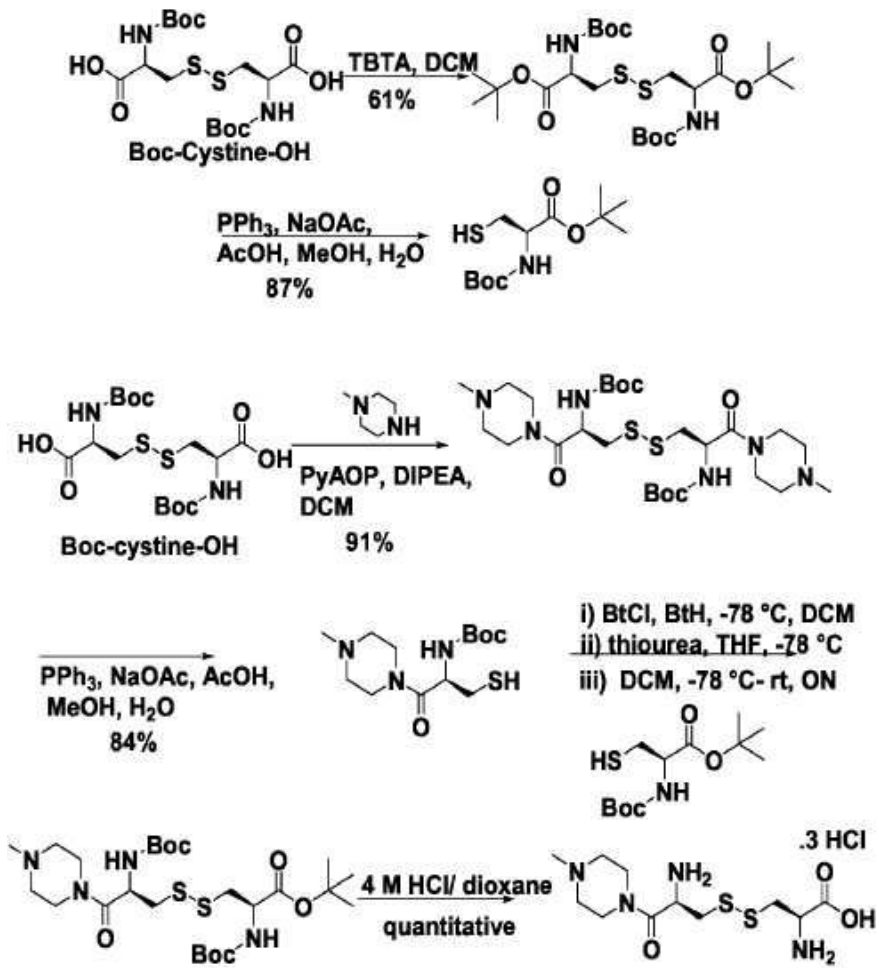
[0417]

[0418]

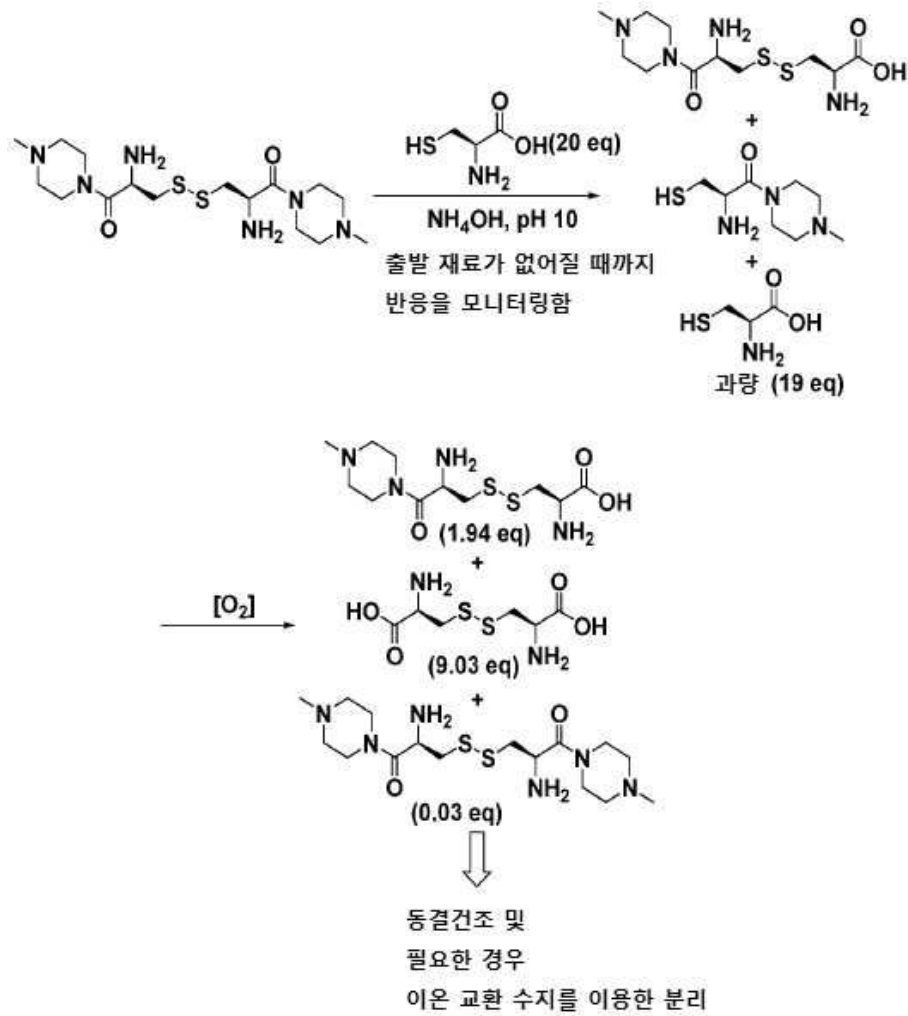
본 명세서에 기술된 섬유는 특별히 도시되고 기술된 것에 제한되지 않는다는 것이 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다. 오히려, 섬유의 범위는 다음 청구범위에 의해 정의된다. 위의 설명은 단지 실시예의 예시적인 예를 나타내는 것임을 이해해야 한다. 상기 설명은 가능한 모든 변형을 철저하게 열거하지 않았다. 대체 구현예들은 섬유의 특정 부분에 대해 제시되지 않았을 수 있으며 설명된 부분의 다른 조합으로 인해 발생할 수 있거나 설명되지 않은 다른 대체 구현예들이 일부에 대해 이용 가능할 수 있다는 것은 그 대안적인 구현예들의 면책 조항으로 간주되지 않는다. 설명되지 않은 많은 구현예들이 다음 청구범위의 문언적 범위 내에 있고 다른 것들은 균등하다는 것이 이해될 것이다.

도면

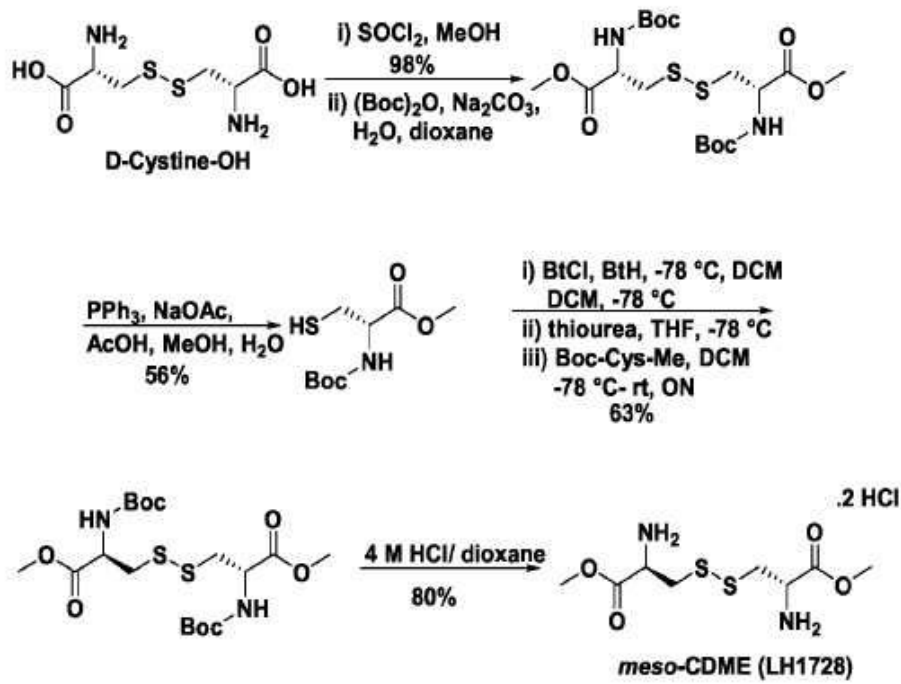
도면1



도면2



도면3



도면4

