



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0000469
(43) 공개일자 2015년01월02일

(51) 국제특허분류(Int. C1.)	(71) 출원인
C07C 33/14 (2006.01) C07C 35/18 (2006.01)	네온씨 테크놀로지스, 아이엔씨.
A61K 31/045 (2006.01)	미국, 캘리포니아 91367, 우드랜드 힐즈, #900, 21700 옥나드 스트릿
(21) 출원번호 10-2014-7016865	(72) 발명자
(22) 출원일자(국제) 2012년11월21일	챈, 토마스
심사청구일자 없음	미국, 캘리포니아 91011, 라 캐나다, 5155 라 캐나다 비엘브이디.
(85) 번역문제출일자 2014년06월19일	레빈, 다니엘
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/066379	미국, 캘리포니아 91011, 라 캐나다, 220 스타라 이트 크레스트 드라이브
(87) 국제공개번호 WO 2013/119304	(74) 대리인
국제공개일자 2013년08월15일	푸팔리, 새티쉬
(30) 우선권주장	미국, 캘리포니아 91701, 란초 쿠카몽가, 6550 베네토 플레이스
13/566,731 2012년08월03일 미국(US)	허용록
61/562,105 2011년11월21일 미국(US)	

전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 중수소-풍부 페릴릴 알콜, 이소-페릴릴 알콜 및 그의 유도체를 포함하는 약학 조성물

(57) 요 약

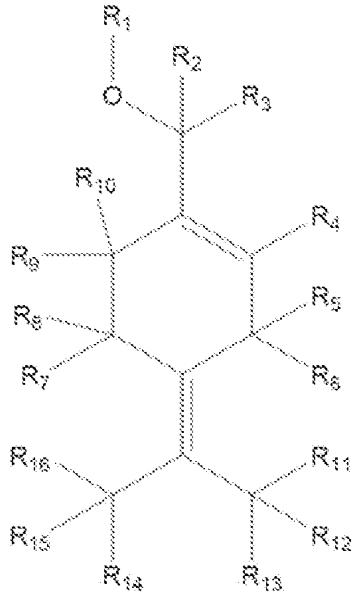
본 발명은 페릴릴 알콜과 같은 중수소-풍부 모노테르펜 또는 세스퀴데르펜, 또는 이소페릴릴 알콜과 같은 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜의 중수소-풍부 이성질체 또는 유사체를 제공한다. 본 발명은 페릴릴 알콜 카바메이트와 같은 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜의 중수소-풍부 유도체, 또는 이소페릴릴 알콜 카바메이트와 같은 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜의 이성질체 또는 유사체의 중수소-풍부 유도체를 제공한다. 중수소-풍부 유도체는 화학적 치료제와 같은 치료제와 콘쥬게이션된 페릴릴 알콜 또는 이소페릴릴 알콜일 수 있다. 본 발명은, 중수소-풍부 화합물의 치료적 유효량을 환자에게 전달하는 단계를 포함하는 암과 같은 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

특허청구의 범위

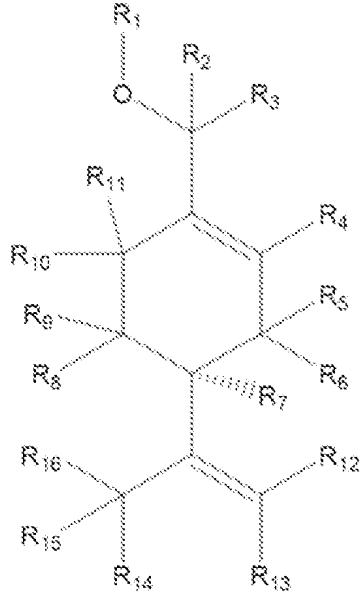
청구항 1

화학식 1 또는 화학식 2의 중수소-풍부 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



[화학식 2]

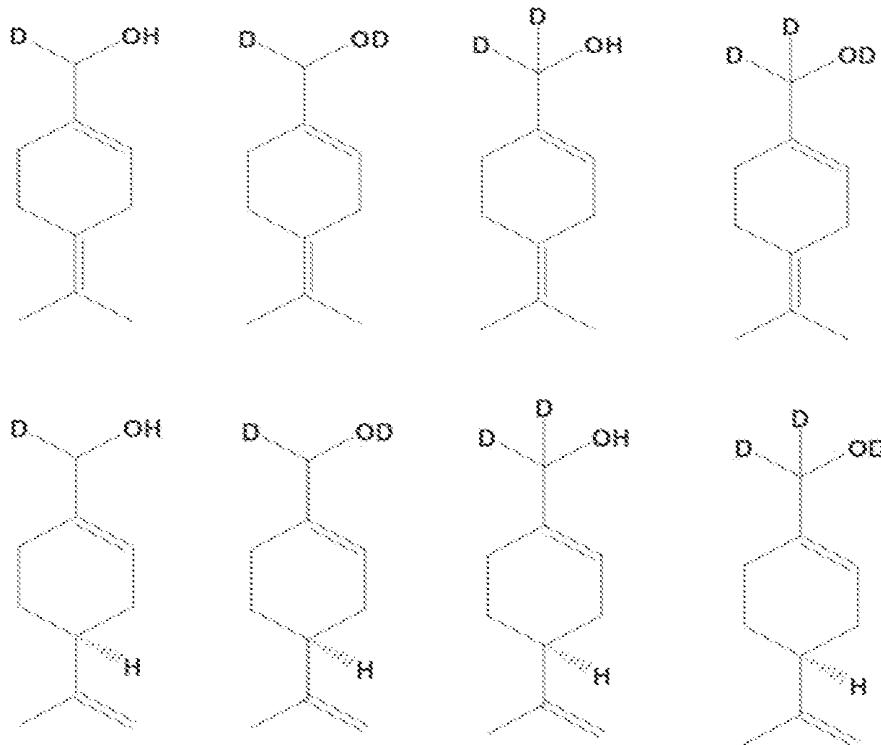


여기서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆은 수소-1 및 중수소로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 적어도 하나는 중수소이고; 중수소의 존재비는 적어도 약 10%이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 중수소-풍부 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 중수소-풍부 화합물:



청구항 3

중수소의 존재비가 적어도 약 10%인 중수소-풍부 페릴릴 알콜 또는 이소페릴릴 알콜.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

치료제와 콘쥬게이션되어 카바메이트를 형성하는 것을 특징으로 하는 중수소-풍부 화합물.

청구항 5

중수소의 존재비가 적어도 약 10%인 중수소-풍부 페릴릴 알콜 카바메이트 또는 이소페릴릴 알콜 카바메이트.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

중수소의 존재비는 적어도 약 20% 또는 적어도 약 30%인 것을 특징으로 하는 중수소-풍부 화합물.

청구항 7

제 5 항에 있어서,

페릴릴 알콜 또는 이소페릴릴 알콜은 치료제와 콘쥬게이션되어 카바메이트를 형성하는 것을 특징으로 하는 중수소-풍부 화합물.

청구항 8

제 4 항 또는 제 7 항에 있어서,

상기 치료제는 DNA 알킬화제, 토포이성질화효소 억제제, 소포체 스트레스 유도제, 백금 화합물, 항대사제, 효소 억제제, 및 수용체 길항제로 구성된 군으로부터 선택되는 화학적 치료제인 것을 특징으로 하는 중수소-풍부 화합물.

청구항 9

제 4 항 또는 제 7 항에 있어서,

상기 치료제는 디메틸셀레콕시브(DMC), 테모졸로미드(TMZ) 및 롤리프람으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 중수소-풍부 화합물.

청구항 10

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 따른 중수소-풍부 화합물을 포함하는 약학 조성물.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

DNA 알킬화제, 토포이성질화효소 억제제, 소포체 스트레스 유도제, 백금 화합물, 항대사제, 효소 억제제, 및 수용체 길항제로 구성된 군으로부터 선택되는 화학적 치료제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 12

제 10 항에 있어서,

디메틸셀레콕시브(DMC), 테모졸로미드(TMZ) 및 롤리프람으로 구성된 군으로부터 선택되는 치료제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 13

제 4 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 따른 중수소-풍부 화합물을 포함하는 약학 조성물.

청구항 14

치료적 유효량의 중수소-풍부 페릴릴 알콜, 중수소-풍부 이소페릴릴 알콜, 중수소-풍부 페릴릴 알콜 카바메이트, 및/또는 중수소-풍부 이소페릴릴 알콜 카바메이트를 포함하는 약학 조성물을 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 포유류에서 질병을 치료하는 방법.

청구항 15

제 10 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물을 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 포유류에서 질병을 치료하는 방법.

청구항 16

제 14 항 또는 제 15 항에 있어서,

상기 질병은 암인 것을 특징으로 하는 포유류에서 질병을 치료하는 방법.

청구항 17

제 16 항에 있어서,

상기 암은 신경계의 종양인 것을 특징으로 하는 포유류에서 질병을 치료하는 방법.

청구항 18

제 17 항에 있어서,

질병은 악성 뇌교종인 것을 특징으로 하는 포유류에서 질병을 치료하는 방법.

청구항 19

제 14 항 또는 제 15 항에 있어서,

약학 조성물은 흡입, 비강내, 경구, 정맥내, 피하 또는 근육내로 투여되는 것을 특징으로 하는 포유류에서 질병

을 치료하는 방법.

청구항 20

제 14 항 또는 제 15 항에 있어서,

포유류를 방사선으로 치료하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 포유류에서 질병을 치료하는 방법.

청구항 21

제 20 항에 있어서,

약학 조성물은 방사선 이전, 도중 또는 이후에 투여되는 것을 특징으로 하는 포유류에서 질병을 치료하는 방법.

청구항 22

제 14 항 또는 제 15 항에 있어서,

포유류에게 화학적 치료제를 투여하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 포유류에서 질병을 치료하는 방법.

청구항 23

제 22 항에 있어서,

약학 조성물은 화학적 치료제의 투여 이전, 도중 또는 이후에 투여되는 것을 특징으로 하는 포유류에서 질병을 치료하는 방법.

청구항 24

제 22 항에 있어서,

화학적 치료제는 DNA 알킬화제, 토포이성질화효소 억제제, 소포체 스트레스 유도제, 백금 화합물, 항대사제, 효소 억제제, 및 수용체 길항제로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 포유류에서 질병을 치료하는 방법.

청구항 25

제 22 항에 있어서,

화학적 치료제는 디메틸셀로콕시브(DMC), 테모졸로미드(TMZ) 및 롤리프람으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 포유류에서 질병을 치료하는 방법.

청구항 26

제 14 항 또는 제 15 항에 있어서,

약학 조성물은 비강 전달 장치를 사용하여 투여되는 것을 특징으로 하는 포유류에서 질병을 치료하는 방법.

청구항 27

제 26 항에 있어서,

상기 비강 전달 장치는 비강내 흡입기, 비강내 분무 장치, 분무기, 네브라이저, 정량 투약 흡입기(MDI), 가압된 투약 흡입기, 취입기, 단위 투약 용기, 펌프, 점적기, 스퀴즈 병 및 양방향 장치(bi-directional device)로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 포유류에서 질병을 치료하는 방법.

명세서

기술 분야

[0001] 본원은 미국가출원 번호 61/562,105(2011년 11월 21일 출원), 및 미국특허출원 번호 13/566,731(2012년 8월 3일 출원)에 대해 우선권을 주장하며, 각각은 전체가 참조로서 본원에 포함된다.

[0002] 본 발명은 중수소-풍부 페릴릴 알콜(POH), 중수소-풍부 이소페릴릴 알콜(iso-POH) 및 그의 유도체에 관한 것이다.

배경기술

[0003] 중추신경계(CNS) 암의 형태로 가장 일반적인 악성 뇌교종(malignant glioma)은 현재 본질적으로 불치병으로 고려된다. 다양한 악성 신경교종들 중, 역행성 별세포종(anaplastic astrocytoma)(등급 III) 및 다형성아교모세포종(glioblastoma multiforme)(GBM; 등급 IV)는 그들의 강력한 성장 및 현재 사용가능한 치료요법에 대한 내성 때문에 특히 나쁜 예후를 가진다. 악성 뇌교종에 대한 현재 기본적인 치유법은 수술, 전리 방사선, 및 화학 요법으로 구성된다. 약의 지속된 개발에도 불구하고, 지난 50년은 악성 뇌교종에 대한 예후에 현저한 개선을 보이지 못했다. Wen et al., Malignant gliomas in adults, *New England J Med.*, 359; 492-507, 2008. Stupp et al., Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma, *New England J Med.*, 352: 987-996, 2005.

[0004] 다양한 유형의 화학적 치료제에 대한, 악성 뇌교종을 포함하는 종양의 나쁜 반응성은 종종 고유한 약물 내성 때문이다. 게다가, 초기에는 잘-반응하는 종양의 후천적 내성 및 원치않는 부작용은 화학적 치료제를 사용하는 장-시간의 치료를 자주 어렵게 하는 다른 문제점이다. 자연 발생적 모노테르펜인 페릴릴 알콜(POH)은 CNS 암, 유방암, 퀘장암, 폐암, 흑색종 및 대장암을 포함하는 다양한 암들에 대한 효과적인 약제로 제안되어 왔다. Gould, M., Cancer chemoprevention and therapy by monoterpenes, *Environ. Health Perspect.*, 1997 June; 105(Suppl 4): 977-979. 페릴릴 알콜 및 레티노이드 둘 모두를 함유하는 하이브리드 분자(hybrid molecule)는 아폽토시스-유도 활성(apoptosis-inducing activity)을 증가시키기도록 제조되었다. Das et al., Design and synthesis of potential new apoptosis agents: hybrid compounds containing perillyl alcohol and new constrained retinoids, *Tetrahedron Letters* 2010, 51, 1462-1466.

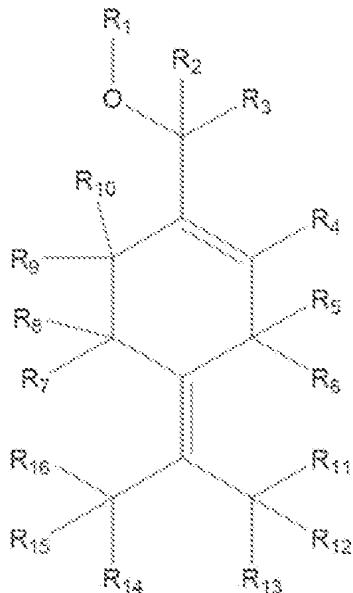
[0005] 그러나, POH는 신속히 대사된다. 페릴릴 알콜 및 그의 유도체의 성능을 향상시키기 위하여, 예를 들어, 저 용량을 사용하는 것, 다른 치료제와 콘쥬게이션된 페릴릴 알콜 또는 이소페릴릴 알콜과 같은 이성질체 또는 유사체를 포함하는 페릴릴 알콜의 중수소화형태를 제조하고 이러한 물질을 악성 뇌교종과 같은 암 뿐만 아니라 파킨슨병 및 알츠하이머병과 같은 다른 뇌 장애의 치료에 사용하는 것이 필요하다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

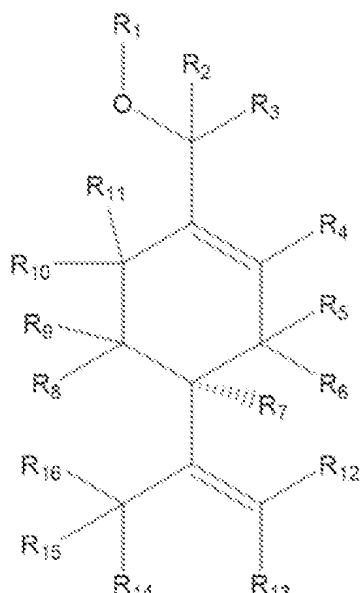
[0006] 본원은 화학식 1 또는 화학식 2의 중수소-풍부 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 1



[0007]

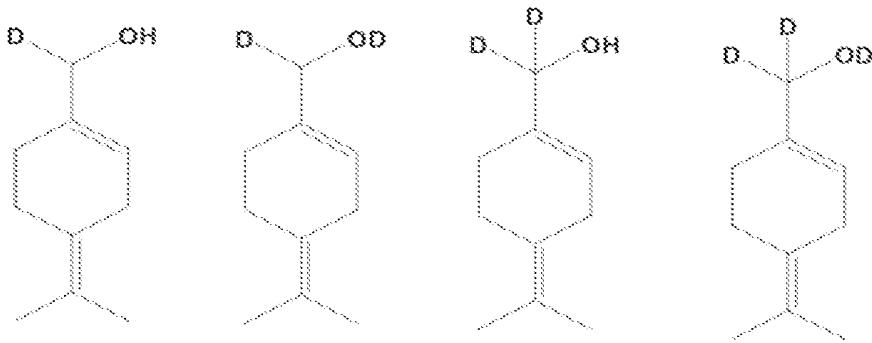
화학식 2



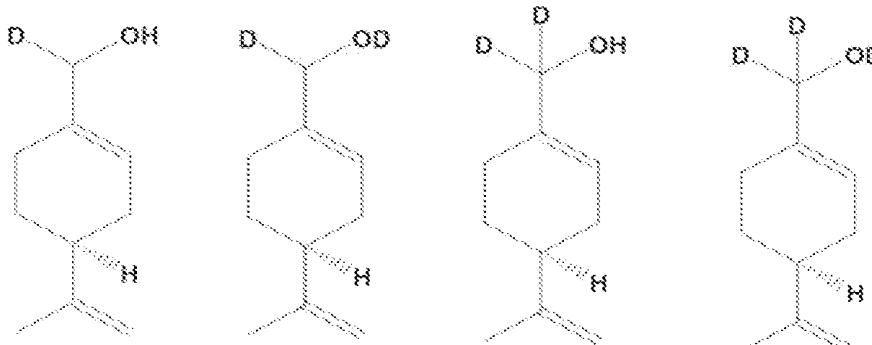
[0008]

[0009] 여기서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆은 수소-1 및 중수소로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆ 중 적어도 하나는 중수소이다.

[0010] 예를 들어, 중수소-풍부 화합물은 하기 중 하나 일 수 있다.



[0011]



[0012]

[0013] 본원은 중수소-풍부 페릴릴 알콜 또는 이소페릴릴 알콜을 제공한다.

[0014] 본 중수소-풍부 화합물은 치료제와 콘쥬게이션되어 카바메이트(carbamate)를 형성할 수 있다. 본원은 중수소-풍부 페릴릴 알콜 카바메이트 또는 이소페릴릴 알콜 카바메이트도 제공한다. 예를 들어, 페릴릴 알콜 또는 이소페릴릴 알콜은 치료제와 콘쥬게이션되어 카바메이트를 형성한다. 치료제는 DNA 알킬화제, 토포이성질화효소 (topoisomerase) 억제제, 소포체 스트레스 유도제, 백금 화합물, 항대사제, 효소 억제제, 및 수용체 길항제를 포함하지만 이제 제한되지 않는 화학적 치료제일 수 있다. 예를 들어, 치료제는 디메틸셀로콕시브(dimethyl celcoxib)(DMC), 테모졸로미드(temozolomide)(TMZ) 또는 롤리프람(rolipram)일 수 있다.

[0015] 중수소-풍부 화합물에서, 중수소의 존재비는 약 10% 이상, 약 20% 이상, 또는 약 30% 이상일 수 있다.

[0016] 본원은 본 중수소-풍부 화합물을 포함하는 약학 조성물도 제공한다. 약학 조성물은 DNA 알킬화제, 토포이성질화효소 (topoisomerase) 억제제, 소포체 스트레스 유도제, 백금 화합물, 항대사제, 효소 억제제, 및 수용체 길항제로 구성되는 군으로부터 선택된 화학적 치료제를 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 약학 조성물은 디메틸셀로콕시브(DMC), 테모졸로미드(TMZ) 및 롤리프람(rolipram)과 같은 치료제를 더 포함할 수 있다.

[0017] 본원은 포유 동물의 질병을 치료하는 방법을 더 제공하는데, 상기 방법은 중수소-풍부 페릴릴 알콜, 중수소-풍부 이소페릴릴 알콜, 중수소-풍부 페릴릴 알콜 카바메이트, 및/또는 중수소-풍부 이소페릴릴 알콜 카바메이트의 치료적 유효량을 포유류에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0018] 본원은 포유 동물의 질병을 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 본원에 개시된 약학 조성물을 포유류에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0019] 상기 방법은 방사선으로 포유류를 치료하는 단계, 및/또는 화학적 치료제를 포유류에게 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 약학 조성물 또는 중수소-풍부 화합물은 방사선 및/또는 화학적 치료제의 투여 이전, 도중 또는 이후에 투여될 수 있다. 화학적 치료제는 DNA 알킬화제, 토포이성질화효소 억제제, 소포체 스트레스 유도제, 백금 화합물, 항대사제, 효소 억제제, 및 수용체 길항제일 수 있다. 예를 들어, 화학적 치료제는 디메틸셀로콕시브(DMC), 테모졸로미드(TMZ) 및 롤리프람(rolipram)일 수 있다.

[0020] 질병은 신경계의 종양과 같은 암(예, 교아종)일 수 있다.

[0021] 약학 조성물 또는 중수소-풍부 화합물은 호흡으로, 비강내로, 경구적으로, 정맥내로, 피하로 또는 근육 내로 투

여될 수 있다.

[0022] 약학 조성물 또는 중수소-풍부 화합물은 비강내 흡입기, 비강내 분무 장치, 분무기(atomizer), 네블라이저(nebulizer), 정량 흡입기(metered dose inhaler, MDI), 가압된 투약 흡입기(pressurized dose inhaler), 취입기(insufflator), 단위 용량 용기, 펌프, 점적기(dropper), 스퀴즈 병(squeeze bottle) 및 양방향 장치(bi-directional device)와 같은 비강 전달 장치를 사용하여 투여될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 본 발명은 중수소-풍부 화합물, 및 중수소-풍부 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 구체적으로, 본 발명은 중수소-풍부 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜(예, 중수소-풍부 페릴릴 알콜), 및 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜의 중수소-풍부 이성질체 또는 유사체(예, 중수소-풍부 이소페릴릴 알콜)를 제공한다.

[0024] 본 발명은 중수소-풍부 페릴릴 알콜 유도체와 같은 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜의 중수소-풍부 유도체도 제공한다. 예를 들어, 중수소-풍부 페릴릴 알콜 유도체는 중수소-풍부 페릴릴 알콜 카바메이트일 수 있다. 페릴릴 알콜 유도체는 화학적 치료제와 같은 치료제와 콘쥬게이션된 페릴릴 알콜일 수 있다.

[0025] 본 발명은 중수소-풍부 이소페릴릴 알콜 유도체와 같은 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜의 이성질체 또는 유사체의 중수소-풍부 유도체를 더 제공한다. 예를 들어, 중수소-풍부 이소페릴릴 알콜 유도체는 중수소-풍부 이소페릴릴 알콜 카바메이트일 수 있다. 이소페릴릴 알콜 유도체는 화학적 치료제와 같은 치료제와 콘쥬게이션된 이소페릴릴 알콜일 수 있다.

[0026] 본 발명에 의해 또 포함되는 것은 본 발명의 중수소-풍부 화합물(또는 그의 약학적으로 허용가능한 염)의 치료적 유효량 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물이다.

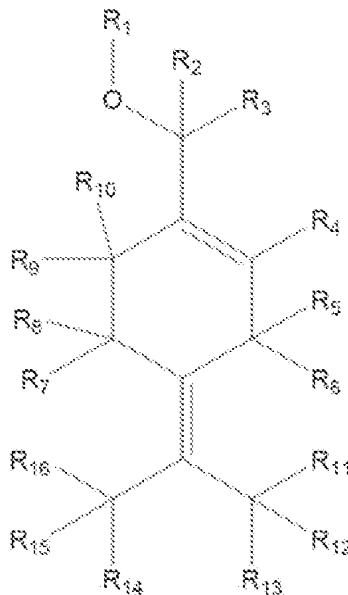
[0027] 본 발명은 암, 또는 다른 신경계 장애와 같은 질병을 치료하기 위해 중수소-풍부 화합물 또는 약학 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 본 발명의 화합물 또는 약학 조성물은 단독으로 투여되거나, 방사선, 수술 또는 화학적 치료제와 함께 병용될 수 있다. 중수소-풍부 분자는 항바이러스제, 항-염증제 또는 항생제와 함께 공동투여될 수도 있다. 약제는 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 다른 활성제(들)의 투여 이전, 도중 또는 이후에 투여될 수 있다.

[0028] 당해 분야의 통상의 기술자는 H 원자를 갖는 모든 화합물에서 H 원자가 ¹H(수소-1, 프로튬) 및 D(중수소, 수소-2, ²H)의 혼합물(약 0.015%가 D)을 나타내는 것으로 인식한다. 따라서, 중수소-풍부 화합물(또는 중수화된 화합물)은 자연 존재비 0.015% 보다 많은 중수소 비율을 가진다. 본원에서 사용된 바와 같이, 중수소 비율에 대해 주어진 모든 백분율은 몰 백분율이다.

[0029] 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜의 이성질체 또는 유사체는 이소페릴릴 알콜(이소-POH)일 수 있다. 이소페릴릴 알콜은 페릴릴 알콜의 임의의 이성질체 또는 유사체를 포함한다. 일 실시예에서, 이소페릴릴 알콜은 (4-이소프로필리텐 시클로헥스-1-에닐)메탄올이다. 이소페릴릴 알콜의 다른 예는 (4-이소프로필 시클로헥사-1,3-디에닐)메탄올, (4-이소프로필 시클로헥사-1,4-디에닐)메탄올, (4-이소프로필페닐)메탄올 및 (4-이소프로페닐페닐)메탄올을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0030] 본 발명은 화합물의 적어도 한 위치가 중수소로 풍부한 중수소-풍부 이소페릴릴 알콜을 제공한다. 일 실시예에서, 중수소-풍부 이소페릴릴 알콜은 하기 화학식 1로 제시되거나 그의 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0031]



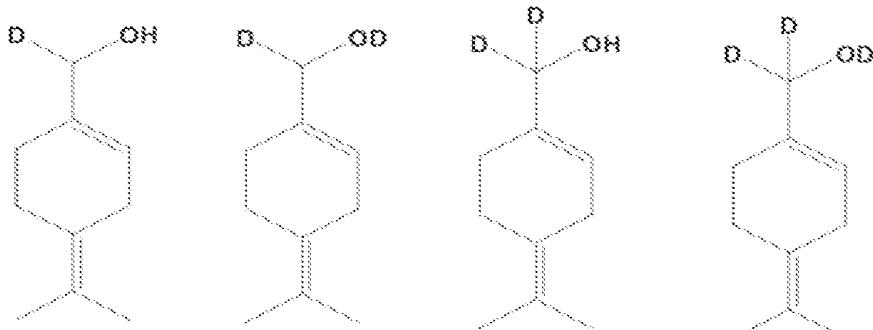
[0032]

[0033]

여기서, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 은 수소-1(1H) 및 중수소로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 중 적어도 하나는 중수소이다.

[0034]

중수소-풍부 이소페릴릴 알콜의 제한되지 않는 예는 하기 예시된다.



[0035]

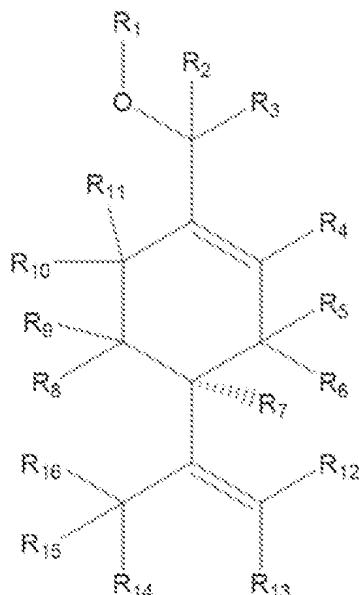
[0036]

중수소-풍부 이소페릴릴 알콜은 상업적으로 공급된 페릴릴 알콜 또는 이소페릴릴 알콜의 산화 이후에, 중수소-풍부 수소화물 환원제를 사용하거나 적절한 촉매와 함께 중수소 가스의 사용에 의한 산화된 중간체의 환원에 의해 제조되거나, 다른 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0037]

본 발명은 화합물의 적어도 한 위치가 중수소로 풍부한 중수소-풍부 페릴릴 알콜을 제공한다. 일 실시예에서, 중수소-풍부 페릴릴 알콜은 하기 화학식 2으로 제시되거나 그의 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0038]



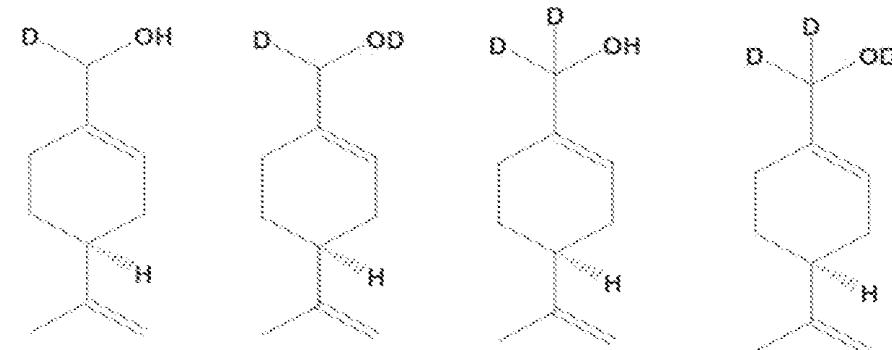
[0039]

[0040]

여기서, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 은 수소-1(1H) 및 중수소로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 중 적어도 하나는 중수소이다.

[0041]

중수소-풍부 페릴릴 알콜의 제한되지 않는 예는 하기와 예시된다.



[0042]

[0043]

분자에서 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 R_{16} 과 같은 주어진 위치를 설명하기 위해 사용되는 경우에 용어 "는 중수소이다", 또는 분자식의 그림에서 주어진 위치를 나타내기 위해 사용된 "D"는, 특정 위치가 0.015%의 자연 존재비보다 많게 중수소로 풍부하다는 것을 의미한다.

[0044]

본원에서 용어 "중수소의 존재비"는 수소의 위치 중 분자 내의 주어진 위치에서 중수소(D, 또는 2H)의 함유 백분율을 지칭한다. 예를 들어, 주어진 위치에서 약 6%의 중수소의 존재비는 주어진 샘플에서 분자의 약 6%가 특정 위치에서 중수소를 함유한다는 것을 의미한다.

[0045]

본 중수소-풍부 화합물에서 중수소의 존재비는 약 1% 이상, 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 98% 이상, 약 99% 이상, 약 0.5% 내지 약 100%, 약 1% 내지 약 100%, 약 5% 내지 약 100%, 약 6% 내지 약 100%, 약 7% 내지 약 100%, 약 10% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 100%, 약 30% 내지 약 100%, 약 40% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 100%, 약 60% 내지 약 100%, 약 70% 내지 약 100%, 약 80% 내지 약 100%, 또는 약 90% 내지 약 100% 일 수 있다.

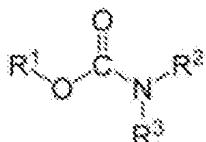
- [0046] 중수소 풍부는 질량 분광법, NMR 분광법 및 적외선 분광법과 같은 분석 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 일 실시예에서, 중수소 풍부는 ^1H NMR에 의해 결정된다.
- [0047] 본 발명의 중수소-풍부 페릴릴 알콜은 수소 원자 대신에 중수소가 포함되도록 합성될 수 있다. 예를 들어, 중수소는 대사 분해가 생체 내에서 진행되는 카비놀 측쇄에서 수소 원자 대신에 포함될 수 있다. 중수소 원자는 종래의 페릴릴 알콜 또는 이소페릴릴 알콜에 대한 대사 속도에 비해 대사 과정을 지연시키거나 늦춘다. 어떠한 특정 생리적 기작에 한정됨 없이, 이러한 늦춤은 페릴릴 알콜 탈수소 효소의 활성 부위에서의 동력학적 동위 원소 효과 때문이다. 중수소는 분자 내의 많은 다른 곳에서 포함될 수도 있다. 일 실시예에서, 중수소는 카비놀 모이어티에 포함될 수 있는데, 이때 1, 2 또는 3 중수소 원자는 수소 원자 대신에 포함되어서 페릴릴 알콜 또는 이소페릴릴 알콜의 임의의 동위 원소 유사체가 만들어질 수 있다.
- [0048] 이것의 느린 대사 때문에, 페릴릴 알콜 또는 이소페릴릴 알콜의 중수소화된 형태는 종래의 비-중수소화된 물질에 비해 치료적 효능에 있어서 현저한 개선을 보여줄 것이다.
- [0049] 본원에서 설명된 중수소-풍부 화합물은 하나 이상의 중수소 원자를 함유할 수 있다. 화합물은 부분적으로 또는 완전히 중수소화될 수 있다. 본원에서 설명된 임의의 화합물은 중수소-풍부형일 수 있다.
- [0050] 모노테르펜은 두 개의 이소프렌 단위(isoprene units)로 구성된 테르펜을 포함한다. 모노테르펜은 선형(비고리형)이거나 고리를 함유할 수 있다. 모노테르페노이드의 유도체도 본 발명에 포함된다. 모노테르페노이드는 모노테르펜의 산화 또는 전위(rearrangement)와 같은 생화학적 개질에 의해 제조될 수 있다. 모노테르펜 및 모노테르페노이드의 예는 페릴릴 알콜(S(-)) 및 (R(+)), 오시멘(ocimene), 미르센(myrcene), 게라니올(geraniol), 시트랄(citral), 시트로넬롤(citronellol), 시트로넬랄(citronellal), 리날로올(linalool), 피넨(pinene), 테르피네올(terpineol), 테르피넨(terpinen), 리모넨(limonene), 테르피넨(terpinenes), 펠란드렌(phellandrenes), 테르피놀렌(terpinolene), 테르피넨-4-올(또는 차나무 오일), 피넨(pinene), 테르피네올(terpineol), 테르피넨(terpinen); 멘톨(menthol), 티몰(thymol) 및 카바크롤(cavacrol)과 같은 모노시클릭 테르펜(terpenes)으로부터 유도되는 *p*-시멘(*p*-cymene); 캠포(camphor), 보르네올(borneol) 및 유칼립톨(eucalyptol)과 같은 비시클릭 모노테르페노이드(bicyclic monoterpenoids)를 포함한다.
- [0051] 모노테르펜은 탄소 골격의 구조에 의해 구별될 수 있고, 비고리형 모노테르펜(예, 미르센, (Z)- 및 (E)-오시멘, 리날로올, 게라니올, 네롤, 시트로넬롤, 미르세롤, 게라니알, 시트랄 a, 네랄, 시트랄 b, 시트로넬랄 등), 모노시클릭 모노테르펜(예, 리모넨, 테르피넨, 펠란드렌, 테르피놀렌, 멘톨, 카베올 등), 비시클릭 모노테르펜(예, 피넨, 미르테놀, 미르테날, 베르바놀, 베르바논, 피노카르베올, 카렌, 사비넨, 캄펜, 튜젠 등), 및 트리시클릭 모노테르펜(예, 트리시클렌)으로 그룹지어질 수 있다. 참조, *Encyclopedia of Chemical Technology*, Fourth Edition, Volume 23, page 834-835.
- [0052] 모노테르펜의 구체적인 예는 페릴릴 알콜(POH)이다.
- [0053] 본 발명의 세스퀴테르펜은 세 개의 이소프렌 단위로 구성된 테르펜을 포함한다. 세스퀴테르펜은 선형(비고리형)이거나 고리를 함유할 수 있다. 세스퀴테르페노이드의 유도체도 본 발명에 포함된다. 세스퀴테르페노이드는 세스퀴테르펜의 산화 또는 전위와 같은 생화학적 개질에 의해 제조될 수 있다. 세스퀴테르펜의 예는 파네솔(farnesol), 파네살(farnesal), 파네실산(fanesylic acid) 및 네로리돌(nerolidol)을 포함한다. PCT 출원번호 PCT/US2011/027051 및 PCT/US2011/049392. U.S. 출원번호 13/040,059. 이런 모든 출원서는 전체가 참조로서 본원에 포함된다.
- [0054] 본 발명은 중수소-풍부 페릴릴 알콜 유도체와 같은 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜의 중수소-풍부 유도체를 제공한다. 예를 들어, 중수소-풍부 페릴릴 알콜 유도체는 중수소-풍부 페릴릴 알콜 카바메이트일 수 있다. 페릴릴 알콜 유도체는 화학적 치료제와 같은 치료제와 콘쥬게이션된 페릴릴 알콜일 수 있다.
- [0055] 본 발명은 중수소-풍부 이소페릴릴 알콜 유도체와 같은 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜의 이성질체 또는 유사체의 중수소-풍부 유도체를 더 제공한다. 예를 들어, 중수소-풍부 이소페릴릴 알콜 유도체는 중수소-풍부 이소페릴릴 알콜 카바메이트일 수 있다. 페릴릴 알콜 유도체는 화학적 치료제와 같은 치료제와 콘쥬게이션된 이소페릴릴 알콜일 수 있다.
- [0056] 유도체들은, 페릴릴 알콜 또는 이소페릴릴 알콜의 원자 위치 뿐만 아니라 페릴릴 알콜 또는 이소페릴릴 알콜과 콘쥬게이션된 치료제의 원자 위치를 포함하여 임의의 소정의 원자 위치에서 중수소화될 수 있다.
- [0057] 중수소-풍부 화합물은, 예를 들어 중수소와 수소를 교환하거나 중수소-풍부 시작 물질 또는 중간체와 혼합물을

합성하는 것에 의해 제조될 수 있다. 일 실시예에서, 중수소는 리튬 알루미늄 중수소화물, 중수소 가스 또는 다른 시약을 포함하지만 이제 제한되지 않는 중수소-함유 시약에 의해 도입될 수 있다. 또 다른 실시예에서, 중수소화의 소정의 부위에 따라서, D₂O로부터의 중수소는 최종 약물 화합물 또는 약물 분자를 합성하는데에 사용되는 시약 안으로 직접적으로 교환될 수 있다.

[0058] 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜의 중수소화된 유도체(또는 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜의 이성질체 또는 유사체의 중수소화된 유도체)는 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜(또는 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜의 이성질체 또는 유사체)의 카바메이트, 에스테르, 에테르, 알콜 및 알데히드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명은 중수소-풍부 페릴릴 알콜 또는 이소페릴릴 알콜의 유도체 및 콘쥬게이트도 제공한다.

[0059] 유도체들은 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜(예, POH)의 카바메이트, 에스테르, 에테르, 알콜 및 알데히드; 또는 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜의 이성질체 또는 유사체(예, iso-POH)의 카바메이트, 에스테르, 에테르, 알콜 및 알데히드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 알콜류는 카바메이트류, 에스테르류, 에테르류, 알데히드류 또는 산으로 유도체화될 수 있다.

[0060] 카바메이트는 산소 및 질소에 측면에 위치된 카보닐기에 기초한 관능기를 함유하는 화합물의 부류를 지칭한다.



[0061]

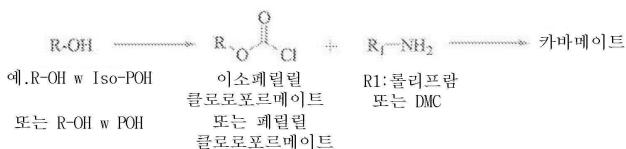
[0062] 상기 식에서 R¹, R² 및 R³은 치환될 수 있는 알킬, 아릴 등과 같은 기(group)일 수 있다. 질소 및 산소 상의 R기는 고리를 형성할 수 있다. R¹-OH는 모노테르펜일 수 있다, 예, POH 또는 iso-POH. R²-N-R³ 모이어티는 치료제일 수 있다.

[0063]

카바메이트는 이소시아네이트 및 알콜을 반응시키거나, 또는 클로로포르메이트와 아민을 반응시켜서 합성될 수 있다. 카바메이트는 포스진 또는 포스진 등가물을 사용하여 반응시켜서 합성될 수 있다. 예를 들어, 카바메이트는 포스진 가스, 디포스진 또는 두 개의 아민 또는 아민과 알콜을 갖는 트리포스진과 같은 고체 포스진 전구체를 반응시켜서 합성될 수 있다. 카바메이트(우레탄으로도 알려짐)는 또한 요소(urea) 중간체와 알콜의 반응으로부터 만들어질 수 있다. 디메틸 카보네이트 및 디페닐 카보네이트는 카바메이트를 제조하기 위해서도 사용된다. 대안으로, 카바메이트는 비스메틸살리실카보네이트(BMSC)와 같은 에스테르-치환 디아릴 카보네이트와 알콜 및/또는 아민 전구체의 반응을 통해 합성될 수 있다. U.S. 특허공개번호 2010/0113819.

[0064]

카바메이트는 하기 접근법에 의해 합성될 수 있다.

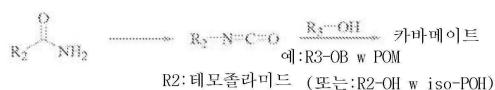


[0065]

[0066] 적절한 반응 용매는 테트라하이드로퓨란, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 아세톤 및 디이소프로필 에테르를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 반응은 약 -70°C 내지 약 80°C, 또는 약 -65°C 내지 약 50°C의 온도 범위에서 수 행될 수 있다. 이소페릴릴 클로로포르메이트(또는 페릴릴 클로로포르메이트) 대 기질 R-NH₂의 몰비는 약 1:1 내지 약 2:1, 약 1:1 내지 약 1.5:1, 약 2:1 내지 약 1:1, 또는 약 1.05:1 내지 약 1.1:1의 범위일 수 있다. 적절한 염기는 트리에틸아민, 포타슘 카보네이트, N,N'-디이소프로필에틸아민, 부틸 리튬, 및 포타슘-1-부톡시드와 같은 유기 염기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0067]

대안으로, 카바메이트는 하기 접근법에 의해 합성될 수 있다:



[0068]

[0069] 적절한 반응 용매는 디클로로메탄, 디클로로에탄, 톨루엔, 디이소프로필 에테르, 및 테트라하이드로퓨란을 포함하

지만 이에 제한되지 않는다. 반응은 약 25°C 내지 약 110°C, 또는 약 30°C 내지 약 80°C의 온도 범위, 또는 약 50°C에서 수행될 수 있다. 이소페릴릴 알콜 대 기질 R-N=C=O의 몰비는 약 1:1 내지 약 2:1, 약 1:1 내지 약 1.5:1, 약 2:1 내지 약 1:1, 또는 약 1.05:1 내지 약 1.1:1의 범위일 수 있다.

[0070] 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜 알콜의 에스테르류, 또는 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜의 이성질체 또는 유사체의 알콜의 에스테르류는 무기산 또는 유기산으로부터 유도될 수 있다. 유기산은 인산, 황산 및 질산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 유기산은 벤조산, 지방산, 아세트산 및 프로피온산과 같은 카복실산, 및 하나 이상의 카복실산 관능기를 함유하는 임의의 치료제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 알콜의 에스테르류의 예는 카복실산 에스테르(예, 벤조에이트 에스테르, 지방산 에스테르(예, 팔미테이트 에스테르, 리놀레이트 에스테르, 스테아레이트 에스테르, 부티릴 에스테르 및 올레이트 에스테르), 아세테이트, 프로파오네이트(또는 프로파노에이트), 및 포르메이트), 포스페이트, 설페이트, 및 카바메이트(예, N,N-디메틸아미노카보닐)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0071] 페릴릴 알콜의 유도체는 페릴릴 알콜 카바메이트, 페릴릴 알콜 에스테르, 페릴릭 알데히드, 디히드로페릴산, 페릴산, 페리릭 알데히드 유도체, 디히드로페릴산 에스테르 및 페릴산 에스테르를 포함한다. 페릴릴 알콜의 유도체는 또한 그의 산화물 및 친핵성/친전자성 첨가 유도체를 포함할 수 있다. U.S. 특허공개번호 2009/0031455. U.S. 특허번호 6,133,324 및 3,957,856.

[0072] 이소페릴릴 알콜의 유도체는 이소페릴릴 알콜 카바메이트, 이소페릴릴 알콜 에스테르, 이소페릴릴 알콜 에스테르, 이소페릴릭 알데히드, 이소페릴산, 이소페릴릭 알데히드 유도체, 및 이소페릴산 에스테르를 포함한다. 이소페릴릴 알콜의 유도체는 또한 그의 산화물 및 친핵성/친전자성 첨가 유도체를 포함할 수 있다. 이소페릴릴 알콜의 유도체의 소수의 예는 화학 문헌에서 보고된다. 참조, U.S. 특허번호 5,994,598 및 일본특허번호 07048264A.

[0073] 특정 실시예에서, POH 카바메이트(또는 iso-POH 카바메이트)는 제1 시약인 페릴릴 클로로포르메이트를 디메틸 셀로콕시브(DMC), 테모졸로미드(TMZ) 및 롤리프람과 같은 제2 시약과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 합성된다. 반응은 테트라히드로퓨란, 및 n-부틸리튬과 같은 염기의 존재하에서 수행될 수 있다. 페릴릴 클로로포르메이트(또는 이소페릴릴 클로로포르메이트)는 POH(또는 iso-POH)를 포스진과 반응시켜 제조될 수 있다. 예를 들어, 카바메이트 결합을 통해 테모졸로미드와 콘쥬게이션된 POH(또는 iso-POH)는 테모졸로미드를 옥살릴 클로라이드와 반응시킨 뒤, 페릴릴 알콜(또는 iso-POH)과 반응시켜서 합성될 수 있다. 반응은 1,2-디클로로에탄의 존재하에서 수행될 수 있다.

[0074] 본 발명에 의해 포함된 POH 카바메이트는 4-(비스-N,N'-4-아이소프로페닐 시클로헥스-1-에닐메틸옥시 카보닐[5-(2,5-디메틸페닐)-3-트리플루오로메틸 피라졸-1-일]벤젠술폰아미드, 4-(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-옥소-피롤리딘-1-카복실산 4-아이소프로페닐 시클로헥스-1-에닐메틸 에스테르, 및 (3-메틸 4-옥소-3,4-디히드로이미다조[5,1-d][1,2,3,4]테트라진-8-카보닐)카밤산-4-아이소프로페닐 시클로헥스-1-에닐메틸 에스테르를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0075] 본 발명에 의해 포함된 Iso-POH 카바메이트는 (3-메틸 4-옥소-3,4-디히드로이미다조[5,1-d][1,2,3,5]테트라진-8-카보닐)-카밤산-4-아이소프로필리덴 시클로헥스-1-에닐메틸 에스테르, 4-(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-옥소-피롤리딘-1-카복실산 4-아이소프로필리덴 시클로헥스-1-에닐메틸 에스테르, 4-(비스-N,N'-4-아이소프로필리덴 시클로헥스-1-에닐메틸옥시 카보닐[5-(2,5-디메틸페닐)-3-트리플루오로메틸피라졸-1-일]벤젠술폰아미드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이러한 화합물을 생성하는 화학 반응의 구체적인 사항은 하기 실시예에서 설명된다.

[0076] 특정 실시예에서, 페릴릴 알콜 유도체는 POH의 팔미토일 에스테르 및 POH의 리놀레오일 에스테르와 같은 페릴릴 알콜 지방산 에스테르일 수 있으며; iso-페릴릴 알콜 유도체는 iso-POH의 팔미토일 에스테르 및 iso-POH의 리놀레오일 에스테르와 같은 이소페릴릴 알콜 지방산 에스테르일 수 있다.

[0077] 또한, 중수소-풍부 페릴릴 알콜 또는 이소페릴릴 알콜은 항암제(예, 테모졸로미드)와 같은 다른 치료제의 모이어티와 콘쥬게이션 될 수 있는데, 이러한 콘쥬게이션은 중수소화된 이소페릴릴 알콜 모이어티 및 다른 치료제의 모이어티 사이에서 카바메이트 또는 다른 화학적 연결기를 통해 이루어지며, 이렇게 콘쥬게이션된 화합물은 모이어티 그 자체 또는 양쪽 모이어티와 비교할 때 순(net) 치료적 효과를 가진다.

[0078] 모노테르펜(또는 세스퀴테르펜) 유도체는 치료제와 콘쥬게이션된 모노테르펜(또는 세스퀴테르펜)일 수 있다. 본 발명에 의해 포함된 모노테르펜(또는 세스퀴테르펜) 콘쥬게이트는 치료제에 화학적 연결기를 통해 공유 결합

된 모노테르펜(또는 세스퀴테르펜)을 갖는 분자이다.

[0079] 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜의 이성질체 또는 유사체의 유도체는 치료제와 콘쥬게이션된 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜의 이성질체 또는 유사체일 수 있다. 본 발명에 의해 포함된 콘쥬게이트는 치료제에 화학적 연결기를 통해 공유결합된 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜의 이성질체 또는 유사체를 갖는 분자일 수 있다.

[0080] 콘쥬게이트에서 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜(또는 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜의 이성질체 또는 유사체) 대 치료제의 몰비는 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 2:1, 3:1, 4:1, 또는 임의의 다른 적절한 몰비일 수 있다. 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜(또는 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜의 이성질체 또는 유사체) 및 치료제는 카바메이트, 에스테르, 에테르 결합, 또는 임의의 다른 적절한 화학적 관능기를 통해 공유결합될 수 있다. 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜(또는 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜의 이성질체 또는 유사체) 및 치료제가 카바메이트 결합을 통해 콘쥬게이션되는 경우에, 치료제는 하나 이상의 카복실산 관능기를 함유하는 임의의 약제, 또는 하나 이상의 아민 관능기를 함유하는 임의의 약제일 수 있다. 구체적인 예에서, 페릴릴 알콜(또는 iso-POH) 콘쥬게이트는 화학적 치료제에 화학적 연결기를 통해 공유결합된 페릴릴 알콜(또는 iso-POH)이다.

[0081] 본 발명에 따르면, 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜(또는 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜의 이성질체 또는 유사체)과 콘쥬게이션될 수 있는 치료제는, 화학적 치료제, CNS 장애의 치료를 위한 치료제(알츠하이머병, 파킨슨병, 다발성 경화증, 주의력 결핍 과잉 활동 장애 또는 ADHD, 정신적 장애, 정신병 및 우울증과 같은 초기 퇴행성 신경 장애를 포함), 면역치료제, 혈관형성 억제제, 및 항-고혈압제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜(또는 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜의 이성질체 또는 유사체)과 콘쥬게이션될 수 있는 항암제는 암 세포 또는 피검자에게 하기 효과들 중 하나 이상의 효과를 가질 수 있다: 세포사; 감소된 세포 증식; 세포수의 감소; 세포 성장의 억제; 아폽토시스; 괴사; 유사분열의 실패; 세포 순환의 정지; 감소된 세포 크기; 감소된 세포 분할; 감소된 세포 생존; 감소된 세포 대사; 세포 손상 또는 세포 독성의 표지; 종양 수축과 같은 세포 손상 또는 세포 독성의 간접적인 지시; 피검자의 생존의 향상; 또는 바람직하지 않거나, 원치 않거나 비정상적인 세포 증식과 관련된 표징의 소멸. U.S. 특허공개번호 2008/0275057.

[0082] 화학적 치료제는 DNA 알킬화제, 토포이성질화효소 억제제, 소포체 스트레스 유도체, 백금 화합물, 항대사제, 빈카알칼로이드(vinca alkaloids), 탁산(taxanes), 에포тиلون(epothilones), 효소 억제제, 수용체 길항제, 티로신 키나아제 억제제, 봉소 방사선증감제(즉, 벨카데), 및 화학적 치료 병용 요법을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0083] DNA 알킬화제의 제한되지 않은 예는 시클로포스파미드(Cyclophosphamide)(이포스파미드(Ifosfamide), 트로포스파미드(Trofosfamide)), 클로람부실(Chlorambucil)(멜팔란(Melphalan), 프레드니무스틴(Prednimustine)), 벤더마스틴(Bendamustine), 우라mustine(乌拉mustine) 및 에스트라마스틴(Estramustine)과 같은 질소 머스타드(nitrogen mustards); 카머스틴(Carmustine)(BCNU), 로머스틴(Lomustine)(세머스틴(Semustine)), 포테머스틴(Fotemustine), 니머스틴(Nimustine), 라니머스틴(Ranimustine) 및 스트렙토조신(Streptozocin)과 같은 니트로소요소(nitrosoureas); 부술판(Busulfan)(만노술판(Mannosulfan), 트레오술판(Treosulfan))과 같은 알킬 술포네이트; 카보퀸(Carboquone), 트리아지퀸(Triaziquone), 트리에틸렌멜라민(Triethylenemelamine)과 같은 아지리딘(Aziridines); 히드라진(Hydrazines)(프로카바진(Procarbazine)); 다카바진(Dacarbazine) 및 테모졸로미드(Temozolomide)와 같은 트리아阱; 알트레타민(Altretamine) 및 미토브로니톨(Mitobronitol)이다.

[0084] 토포이성질화 효소 I 억제제의 제한되지 않은 예는 Pommier Y. (2006) *Nat. Rev. Cancer* 6(10): 789-802 및 U.S. 특허공개번호 2005/10250854에 설명된 바와 같은 SN-38, APC, NPC, 캄포테신, 토포테칸(topotecan), 엑사테칸 메실레이트(exatecan mesylate), 9-니트로캄프토테신(9-nitrocamptothecin), 9-아미노캄프토테신, 루토테칸(lurtotecan), 루비테칸(rubitecan), 실라테칸(silatecan), 지마테칸(gimatecan), 디플로모테칸(diflomotecan), 엑스타테칸(extatecan), BN-80927, DX8951f, 및 MAG-CPT를 포함하는 캄포테신(Camptothecin) 유도체; Li et al. (2000) *Biochemistry* 39(24): 7107-7116 및 Gatto et al. (1996) *Cancer Res.* 15(12): 2795-2800에 설명된 바와 같은 베르베리루빈(berberrubine) 및 코랄린(coraline)을 포함하는 프로토베르베린 알칼로이드(Protoberberine alkaloids) 및 그의 유도체; Makhey et al. (2003) *Bioorg. Med. Chem.* 11(8): 1809-1820에서 설명된 바와 같은 벤조[i]페안트리딘, 니티딘(Nitidine) 및 파가로닌(fagaronine)을 포함하는 펜안트롤린 유도체; Xu (1998) *Biochemistry* 37(10): 3558-3566에 설명된 바와 같은 테르벤즈이미다졸(Terbenzimidazole) 및 그의 유도체; 및 Foglesong et al. (1992) *Cancer Chemother. Pharmacol.* 30(2):123-125, Crow et al. (1994) *J. Med. Chem.* 37(19):3191-3194, 및 Crespi et al. (1986) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 136(2): 521-8에서 설명된 바와 같은 독소루비신, 다우노루비신 및 미톡신트론을 포함하는 안트라시클

린(Anthracycline) 유도체를 포함한다. 토포이성질화 효소 II 억제제는 에토포시드(Etoposide) 및 테니포시드(Teniposide)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이중 토포이성질화 효소 I and II 억제제는 Denny and Baguley (2003) *Curr. Top. Med. Chem.* 3(3):339-353에서 설명된 바와 같은 사인토핀(Saintopin) 및 다른 나프테센디온(Naphthecenediones), DACA 및 다른 아크리딘-4-카복사민데스(Acridine-4-Carboxamides), 인토플리신(Intoplicine) 및 다른 벤조피리도인돌(Benzopyridoindoles), TAS-I03 및 다른 7H-인테노[2,1-c]퀴놀린-7온, 피라졸로아크리딘(Pyrazoloacridine), XR 11576 및 다른 벤조페나진(Benzophenazines), XR 5944 및 다른 이합체 화합물, 7-옥소-7H-디벤즈[f,ij]이소퀴놀린 및 7-옥소-7H-벤조[e]피리미딘, 및 안트라센닐-아미노산 콘쥬게이트를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 약제는 토포이성질화 효소 II를 억제하고 DNA 인터칼레이션(intercalation) 활성을 가지는데, 이러한 예로는 안트라시클린(아클라루비신(Aclarubicin), 다우노루비신(Daunorubicin), 독소루비신(Doxorubicin), 에피루비신(Epirubicin), 이다루비신(Idarubicin), 암루비신(Amrubicin), 피라루비신(Pirarubicin), 발루비신(Valrubicin), 조루비신(Zorubicin)) 및 안트라센디온(미톡산트론(Mitoxantrone) 및 퍽산트론(Pixantrone))이 있지만 이에 제한되지 않는다.

[0085] 소포체 스트레스 유도제의 예는 디메틸-셀레콕시브(DMC), 넬피나비르, 셀레콕시브, 및 봉소 방사선증감제(즉, 벨카데(보테조미브(bortezomib))를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0086] 백금계 화합물은 DNA 알킬화제의 하위부류이다. 이러한 약제의 제한되지 않은 예는 시스플라틴(Cisplatin), 네다플라틴(Nedaplatin), 옥살리플라틴(Oxaliplatin), 트리플라틴 테트라니트레이트(Triplatin tetranitrate), 사트라플라틴(Satraplatin), 아로플라틴(Aroplatin), 로바플라틴(Lobaplatin), 및 JM-216을 포함한다(참조, McKeage et al. (1997) *J. Clin. Oncol.* 20:1232-1237 및 일반적으로, CHEMOTHERAPY FOR GYNECOLOGICAL NEOPLASM, CURRENT THERAPY AND NOVEL APPROACHES, Series Basic and Clinical Oncology, Angioli et al. Eds., 2004).

[0087] "FOLFOX"는 결장암을 치료하는데 사용되는 병용 치료법의 한 유형에 대한 약어이다. 이것은 5-FU, 옥살리플라틴(oxaliplatin) 및 루코보린(leucovorin)을 포함한다. 이런 치료에 관한 정보는 2008년 1월 16일부로 접근이 허용된 국립 암 연구소 웹사이트, cancer.gov에서 얻을 수 있다.

[0088] "FOLFOX/BV"는 결장암을 치료하는데 사용되는 병용 치료법의 한 유형에 대한 약어이다. 이런 치료법은 5-FU, 옥살리플라틴, 루코보린 및 베바시자맙(Bevacizumab)을 포함한다. 나아가, "XELOX/BV"는 결장암을 치료하는데 사용된 또 다른 병용 치료법으로서, 옥살리플라틴 및 베바시주맙과 함께 카페시타빈(젤로다)로 알려진 5-FU의 프로드력을 포함한다. 이러한 치료와 관련한 정보는 국립 암 연구소 웹사이트, cancer.gov 또는 2008년 5월 27일부로 접근이 허용된 미국종합암네트워크 웹 사이트, nccn.org로부터 얻을 수 있다.

[0089] 항대사제의 제한되지 않은 예는 폴산계(Folic acid based), 즉, 아미노테린(Aminopterin), 메토트렉세이트(Methotrexate) 및 페메트렉스드(Pemetrexed)와 같은 디하이드로폴레이트 환원효소 억제제; 랄티트렉스드(Raltitrexed), 페메트렉스드(Pemetrexed)와 같은 티미딜레이트(thymidylate) 합성효소 억제제; 퓨린계, 즉, 펜토스타틴(Pentostatin)과 같은 아데노신 탈아미노화 효소 억제제, 티오구아닌과 메르캅토퓨린과 같은 티오푸린, 클라드리빈(Cladribine), 클로파라빈(Clofarabine), 플루다라빈(Fludarabine), 또는 구아닌/구아노신: 티오푸린(예, 티오구아닌)과 같은 할로겐화/리보뉴클레오티드 환원효소 억제제; 또는 피리미딘계, 즉, 시토신/시티딘: 아자시티딘 및 테시타빈과 같은 저메틸화제(hypomethylating agent), 시타라빈과 같은 DNA 중합효소 억제제, 쟈시타빈과 같은 리보뉴클레오티드 환원효소 억제제, 또는 티민/티미딘: 플루오로우라실(5-FU)와 같은 티미딜레이트 합성효소 억제제를 포함한다. 5-FU에 대한 등가물은 그의 프로드력, 유사체 및 유도체를 포함하며, 그 예로는 Papamichael (1999) *The Oncologist* 4:478-487에서 설명되는 바와 같은, 5'-디옥시-5-플루오로우리딘(독시플루로이딘(doxifluroidine)), 1-테트라하이드로푸라닐-5-플루오로우라실(프토라피(ftorafur)), 카페시타빈(젤로다), S-I(MBMS-247616, 테가퍼(tegafur) 및 두 개의 조절제, 5-클로로-2,4-디히드록시피리딘 및 포타슘옥소네이트로 구성됨), 랄리티트렉스드(raltitrexed)(토무덱스(tomudex)), 놀라트렉스드(nolatrexed)(티미타크(Thymitaq), AG337), LY231514 및 ZD9331이 있다.

[0090] 빈카알칼로이드의 예는 빈블라스틴(Vinblastine), 빈크리스틴(Vincristine), 빈플루닌(Vinflunine), 빈데신(Vindesine) 및 비노렐빈(Vinorelbine)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0091] 탁산의 예는 도세탁셀(docetaxel), 라로탁셀(Larotaxel), 오르타탁셀(Ortataxel), 파클리탁셀(Paclitaxel) 및 테세탁셀(Tesetaxel)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 에포테린의 예는 이아베필론(iabepilone)이다.

[0092] 효소 억제제의 예는 파네실트랜스파라아제 억제제(티피파미브(Tipifamib)); CDK 억제제(알보시입(Alvocidib),

셀리시클립(Seliciclib)); 프로티아좀 억제제(proteasome inhibitor)(티아조퓨린(Tiazofurine)); 및 리폭시케나아제 억제제(lipoxygenase inhibitor)(마소프로콜(Masoprolol))을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 수용체 길항제의 예는 ERA(아트라센탄(Atrasentan)); 레티노이드 X 수용체(벡사로텐(Bexarotene)); 및 성 스테로이드(테스토락톤(Testolactone))를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0093] 티로신 키나아제 억제제의 예는 ErbB: HER1/EGFR(에로티닙(Erlotinib), 게피티닙(Gefitinib), 라파티닙(Lapatinib), 반데타닙(Vandetanib), 수니티닙(Sunitinib), 네라티닙(Neratinib)); HER2/neu(라파티닙, 네라티닙); RTK 클래스 III: C-kit(악시티닙(Axitinib), 수니티닙, 소라페닙(Sorafenib)), FLT3(레스타우르티닙(Lestaurtinib)), PDGFR(악시티닙, 수니티닙, 소라페닙); 및 VEGFR(반데타닙(Vandetanib), 세막사닙(Semaxanib), 세디라닙(Cediranib), 악시티닙, 소라페닙); bcr-abl(이마티닙(Imatinib), 널로티닙(Nilotinib), 다사티닙(Dasatinib)); Src(보수티닙(Bosutinib)) 및 앤누스 키나아제 2(레스타우르티닙)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0094] "라파티닙"(Tykerb®)은 이중 EGFR 및 erbB-2 억제제이다. 라파티닙은 많은 임상실험에서 항암 단일요법으로서 조사되었을 뿐만 아니라 트라스투주맙(trastuzumab), 카페시타빈, 레트로졸, 파클리탁셀 및 FOLFIRI(이리노테칸(irinotecan, 5-플루오로우라실 및 루코보린(leucovorin))와의 병용에 대해서도 조사되었다. 전이성 유방암, 두경부암, 폐암, 위암, 신장암 및 방광암의 경구적 치료에 대한 시험 3 단계를 진행 중이다.

[0095] 라파티닙의 화학적 등가물은 티로신 키나아제 억제제(TKI) 또는 대체물로 HER-1 억제제 또는 HER-2 억제제인 소분자 또는 화합물이다. 몇몇 TKI는 효과적인 항종양 활성을 가지는 것으로 발견되고 증명되었고, 또한 임상실험 중에 있다. 이러한 것들의 예는 작티마(Zactima)(ZD6474), 이레사(Iressa)(게피티닙), 이마티닙 메실레이트(imatinib mesylate)(ST1571; 글리벡), 에로티닙(erlotinib)(OSI-1774; 타세바(Tarceva)), 카네르티닙(canertinib)(CI 1033), 세막사닙(SU5416), 바탈라닙(vatalanib)(PTK787/ZK222584), 소라페닙(sorafenib)(BAY 43-9006), 수텐트(sutent)(SUI 1248) 및 레피트모미드(lefotimomide)(SU101)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0096] PTK/ZK는, 모든 VEGF 수용체(VEGFR), 혈소판-유래 성장 인자(PDGF) 수용체, c-KIT 및 c-Fms를 표적화하는 광범위한 특이성을 가진 티로신 키나아제 억제제이다. Drebs (2003) Idrugs 6(8):787-794. PTK/ZK는, VEGFR-1(Flt-1), VEGFR-2(KDR/Flk-1) 및 VEGFR-3(Flt-4)를 포함하여 VEGF를 결합하는 알려진 모든 수용체의 활성을 억제함으로써 혈관형성 및 럼프관신생을 차단하는 표적화 약물이다. PTK/ZK의 화학적 명칭은 1-[4-클로로아닐리노]-4-[4-페리딜메틸]프탈라진 숙시네이트 또는 1-프탈라진아민, N-(4-클로로페닐)-4-(4-페리디닐메틸)-부탄디오에이트(1:1)이다. PTK/TK의 동의어 및 유사체는 바탈라닙, CGP79787D, PTK787/ZK 222584, CGP-79787, DE-00268, PTK-787, PTK787A, VEGFR-TK 억제제, ZK222584 및 ZK로 알려져 있다.

[0097] 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜(또는 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜의 이성질체 또는 유사체)과 콘쥬게이션될 수 있는 화학적 치료제는, 암사크린(amsacrine), 트라벡테딘(Trabectedin), 레티노이드(알리트레티노인(Alitretinoin), 트레티노인(Tretinoin)), 아르세닉 트리옥시드(Arsenic trioxide), 아스파라진 고갈제(아스파라기나아제/페가스파가제(Asparaginase/Pegaspargase), 셀레콕시브(Celecoxib), 테메콜신(Demecolcine), 엘레스클로몰(Elesclomol), 엘사미트루신(Eksamitruclin), 에토글루시드(Etoglucid), 로니다민(Lonidamine), 루칸톤(Lucanthone), 미토쿠아존(Mitoguazone), 미토탄(Mitotane), 오블리메르센(Oblimersen), 템시롤리무스(Temsirolimus) 및 보리노스타트(Vorinostat)를 포함할 수도 있다.

[0098] 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜(또는 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜의 이성질체 또는 유사체)은 혈관형성 억제제와 콘쥬게이션될 수 있다. 혈관형성 억제제의 예는 안지오스타틴(angiostatin), 안지오자임(angiozyme), 안티트롬빈 III, AG3340, VEGF 억제제, 바티마스탈트(batimastat), 베바시주맙(bevacizumab)(아바스틴), BMS-275291, CAI, 2C3, HuMV833 칸스타틴(Constatin), 카프토프릴(Captopril), 카복시아미도트리아졸, 연골 유래 억제제(CDI), CC-5013, 6-O-(클로로아세틸-카보닐)-푸마길룰(6-O-(chloroacetyl-carbonyl)-fumagillool), COL-3, 콤브레타스탄, 콤브레타스탄 A4 포스페이트, 달테파린(Dalteparin), EMD 121974(실렌기티드(Cilengitide)), 엔도스타틴, 엘로티닙, 게피티닙(이레싸(Iressa)), 게니스테인(genistein), 할로파기논 히드로브로미드, Id1, Id3, IM862, 이마티닙 메실레이트, IMC-IC11 유도 단백질 10, 인터페론-알파, 인터류킨 12, 라벤더스탄 A(lavendustatin A), LY317615 또는 AE-941, 마리마스타트(marimastat), mspin, 메드록시프로게스테론 아세테이트, Meth-1, Meth-2,2-메톡시에스트라디올(2-ME), 네오바스타트, 오테오폰틴 분할 제품(oteopontin cleaved product), PEX, 안료 상피 성장 인자(PEGF), 혈소판 인자 4, 프롤락틴 단편(prolactin fragment), 프로리페린-관련 단백질(PR)(proliferin-related protein), PTK787/ZK222584, ZD6474, 재조합 인간 혈소판 인자

4(rPF4), 레스틴, 스쿠알라민, SU5416, SU6668, SU11248 수라민(suramin), 탁솔(Taxol), 테코갈란(Tecogalan), 탈리도미드(thalidomide), 트롬보스폰딘(thrombospondin), TNP-470, 트로포닌-1, 바소스타틴, VEG1, VEGF-Trap 및 ZD6474를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0099] 혈관형성 억제제의 제한되지 않은 예는 티로신 키나아제 수용체 Flt-1(VEGFR1) 및 Flk-1/KDR(VEGFR2)의 억제제와 같은 티로신 키나아제 억제제, 상피-유래, 섬유아세포-유래, 또는 혈소판 유래 성장 인자의 억제제, MMP(매트릭스 메탈로프로테아제) 억제제, 인테그린 차단제(integrin blockers), 펜토산 폴리슬레이트, 엔지오텐신 II 길항제, 아스파린 및 이부프로펜과 같은 시클로옥시게나아제 억제제(비-스테로이드 성 항-염증 약물(NSAID), 뿐만 아니라 셀레콕시브 및 로페콕시브와 같은 선택적 시클로옥시게나아제-2 억제제를 포함), 및 스테로이드 성 항-염증제(예, 코르티코스테로이드, 미네랄로코르티코이드, 텍사메타손, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드, 베타메타손)를 포함한다.

[0100] 혈관형성을 조절하거나 억제하는 다른 치료제는, 혜파린, 저분자량 혜파린, 및 카복시펩티다아제 U 억제제(활성 트롬빈 활성화 섬유소 분해 억제제[TAFla]의 억제제로도 알려져 있음)를 제한없이 포함하는 응고 및 섬유소 분해 시스템을 조절하거나 억제하는 약제를 포함한다. 미국 특허공개 번호 2009/0328239. 미국 특허번호 7,638,549.

[0101] 항-고혈압제의 제한되지 않은 예는 엔지오텐신 전환 효소 억제제(예, 카포프릴(captopril), 에날아프릴(enalapril), 델아프릴(delapril) 등), 엔지오텐신 II 길항제(예, 칸데사탄 실렉세틸(candesartan cilexetil), 칸데사탄, 로사탄(losartan)(또는 코자르(Cozaar), 로사탄 포타슘, 에프로사탄, 발사탄(또는 디오반(Diovan), 터미사탄(termisartan), 이르베사탄(irbesartan), 타소사탄(tasosartan), 올메사탄(olmesartan), 올메사탄 메독소밀(olmesartan medoxomil) 등), 칼슘 길항제(예, 마니디핀(manidipine), 니페디핀(nifedipine), 암로디핀(amlodipine)(또는 암로딘(Amlodin)), 에포니디핀(efondipine), 니카디핀(nicardipine) 등), 이뇨제(diuretics), 레닌 억제제(예, 알리스키렌(aliskiren) 등), 알도스테론 길항제(예, 스피로놀락톤, 에플레레논(epplerenone) 등), 베타-차단제(예, 메토프롤롤(또는 토포롤(Toporol), 아테놀롤(atenolol), 프로프라놀롤, 카베딜롤(carvedilol), 펀돌롤(pindolol) 등), 혈관확장제(예, 니트레이트, 가용성 구아닐레이트 시클라아제 촉진제 또는 활성제, 프로스타시클린(prostacycline) 등), 엔지오텐신 백신, 클로니딘(clonidine) 등을 포함한다. 미국 특허공개번호 2010/0113780.

[0102] 모노테르펜 또는 세스퀴테르펜(또는 모노테르펜 또는 세스테르펜의 이성질체 또는 유사체)과 콘쥬게이션 할 수 있는 다른 치료제는, 세트랄린(Sertraline)(졸로프트(Zoloft)), 토피라메이트(Topiramate)(토파맥스(Topamax)), 둘록세틴(Duloxetine)(심발타(Cymbalta)), 수마트립탄(Sumatriptan)(이미트렉스(Imitrex)), 프레가발린(Pregabalin)(리리카(Lyrica)), 라모트리긴(Lamotrigine)(라믹탈(Lamictal)), 발라시클로비르(Valaciclovir)(발트렉스(Valtrex)), 탐술로신(Tamsulosin)(플로맥스(Flomax)), 지도부딘(Zidovudine)(콤비비르(Combivir)), 라미부딘(Lamivudine)(콤비비르), 에파비렌즈(Efavirenz)(서스티바(Sustiva)), 아바카비르(Abacavir)(에프지콤(Epzicom)), 로피나비르(Lopinavir)(칼레트라(Kaletra)), 피오글리타존(Pioglitazone)(악토스(Actos)), 테슬로라티딘(Desloratadine)(클라리넥스(Clarinex)), 세티리진(Cetirizine)(지르텍(Zyrtec)), 펜토프라졸(Pentoprazole)(프로토닉스(Protonix)), 란소프라졸(Lansoprazole)(프레바시드(Prevacid)), 레베프라졸(Rebeprazole)(아시펙스(Aciphex)), 목시플록사신(Moxifloxacin)(아벨록스(Avelox)), 멜록시캡(Meloxicam)(모빅(Mobic)), 도르졸라미드(Dorzolamide)(트러스폿(Truspot)), 디클로페낙(Diclofenac)(볼타렌(Voltaren)), 엔라프릴(Enlapril)(바소텍(Vasotec)), 몬텔루카스트(Montelukast)(신구레어(Singulair)), 실데나필(Sildenafil)(비아그라(Viagra)), 카베딜롤(Carvedilol)(코렉(Coreg)), 라미프릴(Ramipril)(엘릭스(Delix)), 및 L-DOPA를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0103] 본 발명에 의해 포함되는 것은 존재하는 중수소-풍부 화합물 및 앞서 논의한 것들 중 적어도 하나의 치료제의 혼합물 및/또는 공동제제(coformulations)이다.

[0104] 본 화합물의 순도는 가스 크로마토그래피(GC) 또는 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 분석될 수 있다. 순도를 분석하고 불순물의 존재를 결정하기 위한 다른 기술은 질량 분광법(MS), GC-MS, 적외선 분광법(IR), 핵자기 공명(NMR) 분광법 및 얇은막 크로마토그래피(TLC)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 키랄 순도(chiral purity)는 키랄 GC 또는 광학 회전의 측정에 의해 분석될 수 있다.

[0105] 본 화합물은 결정화법과 같은 방법에 의해 또는 화합물의 고유한 물리화학적 특성(예, 용해도 또는 극성)에 따른 불순물로부터 화합물을 분리하는 것에 의해 정제될 수 있다. 따라서, 본 화합물은 예비 크로마토그래피, (분별) 중류법, 또는 (분별) 결정화법과 같은 당해 분야에 달려진 적절한 분리 기술에 의해 분리될 수 있다.

[0106]

본 발명의 화합물 및 방법은 Ras 단백질을 억제하는데 사용될 수 있다. Ras과(Ras family)는 세포의 신호 전달에서 수반되는 소 GTP아제(small GTPases)의 단백질 과이다. Ras 신호의 활성화는 세포 성장, 분화 및 생존을 유도한다. *ras* 유전자의 돌연변이는 그것을 영구히 활성화할 수 있고, 세포외 신호(extracellular signals)의 부재에서도 세포 안으로 부적절한 전달을 유도한다. 이러한 신호들이 세포 성장 및 분열을 야기하기 때문에, 탈기능화된(dysregulated) Ras 신호전달은 결국 종양 형성 및 암으로 이어질 수 있다. Ras에서 돌연변이를 활성화하는 것은 모든 인간 종양의 20~25%에서 발견되고 특정 종양 유형에서 최대 90%로 발견된다. Gddosell DS(1999), Downward J., "The molecular perspective: the ras oncogene". *Oncologist* 4(3): 263-4. (January 2003). "Targeting RAS signaling pathways in cancer therapy", *Nat. Rev. Cancer* 3(1): 11-22. Ras 과의 멤버들은 HRAS; KRAS; NRAS; DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; MRAS; NLIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; 및 RRAS를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. Wennerberg K, Rossman KL, Der CJ(March 2005). "The Ras superfamily at a glance". *J. Cell. Sci.* 118(Pt 5): 843-6.

[0107]

본 중수소-풍부 화합물은 약학 조성물로 제형화될 수 있다. 중수소-풍부 화합물은 약학 조성물 내에 약 0.01 %(w/w) 내지 약 100 %(w/w), 약 0.1 %(w/w) 내지 약 80 %(w/w), 약 1 %(w/w) 내지 약 70 %(w/w), 약 10 %(w/w) 내지 약 60 %(w/w), 또는 약 0.1 %(w/w) 내지 약 20 %(w/w)의 양으로 존재할 수 있다.

[0108]

본 화합물 또는 약학 조성물은 당해 분야에 알려진 임의의 경로로 투여될 수 있으며, 이러한 경로들은 흡입, 비강내, 경구, 경피, 안구, 복강, 흡입, 정맥내, ICV, 낭내 주사(intracisternal injection) 또는 투입, 피하, 이식(implant), 질, 설하, 요도(예, 요도 좌제), 피하, 근육내, 정맥내, 직장, 설하, 점막, 안내(ophthalic), 척추, 척수, 관절내, 동맥내, 지주막하(sub-arachnoid), 기관지 및 림프 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 비강내 투여용 제형은 분무 또는 방울로서 전달될 수 있으며; 흡입용 제형은 분무기 또는 유사한 장치를 사용하여 전달될 수 있으며; 국부용 제형은 젤, 연고, 크림, 에어로졸 등의 형태일 수 있으며; 경피용 제형은 경피 패치 또는 이온토포레시스(iontophoresis)를 통해 투여될 수 있다. 조성물들은 정제, 환약, 캡슐, 반고체, 파우더, 서방형 제형, 용액, 혼탁액, 엘리시제, 에어로졸, 또는 임의의 다른 적절한 조성물의 형태를 가질 수도 있다.

[0109]

이러한 약학 조성물을 제조하기 위하여, 본 발명의 하나 이상의 화합물은, 종래의 약학적 화합물 제조 기술에 따른, 약학 적으로 허용가능한 담체(carrier), 보조제(adjuvant) 및/또는 부형제와 혼합될 수 있다. 본 조성물에서 사용될 수 있는 약학적으로 허용가능한 담체는 인산완충식염수(phosphate buffer saline solution), 물 및 에멀전(예, 수중유 에멀전 또는 유중수 에멀전), 및 다양한 유형의 습윤제와 같은 임의의 표준 약학적 담체를 포함한다. 조성물들은 전분, 셀룰로오스, 활석, 글루코오스, 락토오스, 수크로오스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악(chalk), 실라카겔, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 소듐 클로라이드, 건조 탈지 분유 등과 같은 고형 약학적 부형제를 추가적으로 함유할 수 있다. 액체 및 반고체 부형제는 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 물, 에탄올 및 다양한 오일로부터 선택되는데, 상기 다양한 오일은 땅콩유, 대두유, 미네랄유, 참기름 등과 같은 식물성 또는 합성 유래 오일, 동물 유래 오일, 석유 유래 오일을 포함한다. 액형 담체, 특히 주사용 용액은 물, 식염수, 수성 텍스트로오스 및 글리콜을 포함한다. 담체의 예로는, 안정화제 및 보조제가 있다, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, edited by E.W. Martic(Mack Publishing Company, 18th ed., 1990) 참조. 조성물들은 안정화제 및 보존제도 포함할 수 있다.

[0110]

본 발명은 중수소-풍부 화합물, 예를 들어 중수소-풍부 폐릴릴 알콜, 중수소-풍부 이소폐릴릴 알콜, 중수소-풍부 폐릴릴 알콜 카바메이트 또는 중수소-풍부 이소폐릴릴 알콜 카바메이트의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 질병 치료 방법을 제공한다.

[0111]

여기서 사용된, 용어 "치료적 유효량"은 특정 장애 또는 질병을 치료하기에 충분한 양, 또는 그렇지 않으면 장애 또는 질병을 치료하는 약리학적 반응을 얻기 위한 충분한 양이다. 투여의 용량 및 가장 효과적인 수단을 결정하기 위한 방법은 치료에 사용된 조성물, 치료의 목적, 치료되는 표적 세포, 및 치료되는 피검자에 따라 달라질 수 있다. 치료 용량은 안전과 효능을 최적화하기 위하여 적정될 수 있다. 단일 또는 다중 투여는 의사에 의해 선택되는 패턴 및 용량 수준으로 수행될 수 있다. 적절한 제형 및 약제를 투여하는 방법은 당해 분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 약 0.01 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg으로 투여된다. 여기서 설명된 화합물이 다른 약제 또는 치료법과 공-투여되는 경우에, 유효량은 약제가 단독으로 사용되는 경우보다 적을 수 있다.

[0112]

경피 제형은 셀룰로오스계 매질, 예를 들어, 메틸 셀룰로오스 또는 히드록시에틸 셀룰로오스와 같은 틱스트로피

(thixotropic) 또는 젤상의 담체에 활성제를 포함시켜서 제조될 수 있으며, 이로부터 얻은 제형은 경피 장치에 패킹되어 착용자의 피부에 피부 접촉이 보장되도록 구성된다. 만일 조성물이 젤의 형태이면, 조성물은 환자의 막, 예를 들어 어깨 또는 상부 팔 또는 상반신의 피부, 바람직하게는 온전하고, 깨끗하고 건조한 피부 상에 문질러 질 수 있으며, 거기에서 본 조성물이 환자의 혈청에 전달되기에 충분한 시간동안 유지될 수 있다. 젤 형태의 본 발명의 조성물은 튜브, 봉지(sachet), 또는 정량 펌프에 함유될 수 있다. 이러한 튜브 또는 봉지는 조성물의 단일 용량 또는 그 이상을 함유할 수 있다. 정량 펌프는 조성물의 단일 정량 용량이 제공되도록 할 수 있다.

[0113] 본 발명은 비강내 투여를 위해 전술한 바와 같은 조성물을 제공한다. 이와 같이, 조성물은 침투 증강제를 더 포함할 수 있다. Southall et al. Developments in Nasal Drug Delivery, 2000. 본 화합물은 용액, 에멀젼, 혼탁액, 방울과 같은 액체 형태에서, 파우더, 젤, 또는 연고와 같은 고체 형태에서, 에어로졸로서 비강 내로 투여될 수 있다.

[0114] 비강내 약물 전달 장치는 당해 분야에 잘 알려져 있다. 비강 약물 전달은 비강내 흡입기, 비강내 분무 장치, 분무기, 비강 분무 병, 단위 투약 용기, 펌프, 점적기, 스퀴즈 병, 네블라이저, 정량 투약 흡입기(MDI), 정량 흡입기, 가압된 투약 흡입기, 취입기, 양방향 장치를 포함하지만 이에 제한되지 않는 장치를 사용하여 수행될 수 있다. 비강 전달 장치는 비강에 정확히 효과적인 투여량을 투여하도록 계량될 수 있다. 비강 전달 장치는 단일 단위 전달 또는 다중 단위 전달을 위한 것일 수 있다. 구체적인 예에서, Kurve Technology(Bethell, Washington)로부터의 ViaNase Electronic Atomizer는 본 발명에서 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 튜브, 카테터, 주사기, 팩테일(packtail), 플레젯(pledget), 비강 탐폰(nasal tampon)을 통해서 전달되거나, 점막하 조직 주입에 의해서도 전달될 수 있다. 미국 특허공개번호 2009/0326275, 2009/0291894, 2009/0281522 및 2009/0317377.

[0115] 본 화합물은 표준 방법을 사용하여 에어로졸로서 제형화될 수 있다. 화합물은 용매와 함께 또는 용매 부재하에서 제형화될 수 있고, 담체와 함께 또는 담체 없이 제형화될 수 있다. 제형은 용액일 수 있거나, 하나 이상의 계면활성제를 포함하는 수성 에멀젼일 수 있다. 예를 들어, 에어로졸 분무는 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 탄화수소, 압축 공기, 질소, 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스와 같은 적합한 추진약과 함께 가압된 용기로부터 발생될 수 있다. 투약 단위는 정량을 전달하기 위한 벨브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 펌프 분무 디스펜서는 정량 용량 또는 특정 크기 또는 소적 크기를 갖는 용량을 배출할 수 있다. 여기서 사용된, 용어 "에어로졸"은 가스에서의 고온 고체 입자 또는 액체 용액 소적을 지칭한다. 구체적으로, 에어로졸은 모노테르펜(또는 세스퀴테르펜)의 소적으로 이루어진 가스-함유 혼탁액을 포함하며, 이러한 에어로졸은 MDI, 네블라이저, 또는 미스트 분무기와 같은 임의의 적절한 장치에서 생산될 수 있다. 에어로졸은 공기중에 또는 다른 담체 가스에 혼탁된 본 발명의 조성물의 건조 분말 조성물도 포함한다. Gonda(1990) Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems 6:273-313. Raeburn et al., (1992) Pharmacol. Toxicol. Methods 27:143-159.

[0116] 본 화합물은 액체 에어로졸, 또는 고체 에어로졸과 같은 에어로졸로서 비강에 전달될 수 있다. 본 화합물은 비강 취입기에 의해 전달되는 마이크로스피어와 같은 형태의 분말로서 비강에 전달될 수 있다. 본 화합물은 고체 표면, 예를 들어 담체에 흡수될 수 있다. 분말 또는 마이크로스피어는 건조, 공기-배출가능(dispensable) 형태에서 투여될 수 있다. 분말 또는 마이크로스피어는 취입기의 용기 내에 저장될 수 있다. 대안으로, 분말 또는 마이크로스피어는 젤라틴 캡슐과 같은 캡슐 안에 채워질 수 있거나, 비강 투여에 적합한 다른 단일 투약 단위 안에 채워질 수 있다.

[0117] 약학 조성물은 예를 들어 젤, 연고, 비강 에멀젼, 로션, 크림, 비강 탐폰, 점적기, 또는 생체결합성 스트립(bioadhesive strip)의 형태로 비강 내에 조성물의 직접적인 배치에 의해 비강에 전달될 수 있다. 특정 실시예에서, 예컨대 흡수율을 향상시키기 위해서, 비강 내에서 약학 조성물의 체류 시간을 연장시키는 것이 바람직하다. 따라서, 약학 조성물은 생체결합성 폴리머, 겸(예, 크산탄 겸), 키토산(예, 고도로 정제된 양이온성 폴리사카라이드), 페틴(또는 비강 점막에 적용되는 경우에 에멀젼화되거나 젤과 같이 결죽해지는 임의의 탄수화물), 마이크로스피어(예, 전분, 알부민, 텍스트란, 시클로렉스트란), 젤라틴, 리포좀, 카마마, 폴리비닐알콜, 알기네이트, 아카시아, 키토산 및/또는 셀룰로오스(예, 메틸 또는 프로필; 히드록실 뜰느 카복시; 카복시메틸 또는 히드록시프로필)와 함께 임의적으로 제형화될 수 있다.

[0118] 본 화합물을 함유하는 조성물은 기도(respiratory tract), 즉, 폐 안으로 경구 흡입에 의해 투여될 수 있다.

[0119] 흡입가능한 약제에 대한 전형적인 전달 시스템은 네블라이저 흡입기, 건조 분말 흡입기(DPI), 및 정량 흡입기

(MDI)를 포함한다.

[0120] 네블라이저 장치는 치료제를 미스트로 분부하기 위한 액체의 형태로 만드는 고속도 공기의 스트림을 발생시킨다. 치료제는 용액과 같은 액체 형태에서 또는 적합한 크기의 입자들의 혼탁액에서 제형화된다. 일 실시예에서, 입자들은 미세화된다. 용어 "미세화하다"는 약 10 μm 미만의 직경을 갖는 입자들이 약 90% 이상 되도록 하는 것을 정의한다. 적합한 네블라이저 장치는 구입가능하며, 예를 들어 PARI GmbH(Starnberg, Germany)에서 구입가능하다. 다른 네블라이저 장치는 Respimat(Boehringer Ingelheim) 및 예를 들어 미국특허 7,568,180 및 6,123,068 및 WO97/12687에 개시된 것들을 포함한다. 본 화합물은 수성 용액 또는 액체 혼탁액으로서 네블라이저 장치에서 사용하기 위해 제형화될 수 있다.

[0121] DPI 장치는 들숨 과정에서 환자의 공기-스트림에서 분산될 수 있는 자유 흐름 분말(free flowing powder)의 형태로 치료제를 일반적으로 투여한다. 외부 에너지원을 사용하는 DPI 장치도 본 발명에서 사용될 수 있다. 자유 흐름 분말을 얻기 위하여, 본 화합물은 적합한 부형제(예, 락토오스)와 함께 제형화될 수 있다. 건조 분말 제형은 예를 들어 약 1 μm 내지 100 μm 의 입자 크기를 갖는 건조 락토오스를 본 화합물의 미세화된 입자들과 혼합한 뒤 건조 블렌딩(dry blending)하는 것에 의해 제조될 수 있다. 대안으로, 화합물은 부형제 없이 제형화될 수 있다. 제형은 건조 분말 디스펜서 안으로 투입되거나, 건조 분말 전달 장치와 함께 사용하기 위한 캡슐 또는 흡입 카트리지안으로 투입된다. 구입가능한 DPI 장치의 예들은 Diskhaler(GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, N.C.)(참조, 예, 미국특허 5,035,237); Diskus(GlaxoSmithKline)(참조, 예, 미국특허 6,378,519); Turbuhaler(AstraZeneca, Wilmington, Del.)(참조, 예, 미국특허 4,524,769); 및 Rotahaler(GlaxoSmithKline)(참조, 예, 미국특허 4,353,365)를 포함한다. 적합한 DPI 장치의 추가적인 예는 미국특허 5,415,162, 5,239,993, 및 5,715,810 및 그들의 참조문헌에서 설명된다.

[0122] MDI 장치는 압축된 추진가스를 사용하여 저장된 조성물의 정량을 일반적으로 방출한다. MDI 투여를 위한 제형은 액형 추진제 내에 활성 성분의 용액 또는 혼탁액을 포함한다. 추진제의 예들은 1,1,1,2-테트라플루오로데탄(HFA 134a) 및 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로-n-프로판(HFA 227)과 같은 히드로플루오로알кан(HFA), 및 CCl_3F 와 같은 클로로플루오로카본을 포함한다. MDI 투여를 위한 HFA 제형의 추가적인 성분은 에탄올, 펜탄, 물과 같은 공-용매; 및 소르비탄 트리올레이트, 올레산, 레시틴, 및 글리세린과 같은 계면활성제를 포함한다.(참조, 예, 미국특허 5,225,183, EP0717987, 및 WO 92/22286). 제형은 MDI 장치의 일부를 형성하는 에어로졸 캐니스터 안으로 투입된다. HFA 추진제와 함께 사용하기 위해 특별히 개발된 MDI 장치의 예는 미국특허 6,006,745 및 6,143,227에서 제공된다. 흡입 투약에 적합한 장치 및 적합한 제형을 제조하는 공정에 대한 예는 미국특허 6,268,533, 5,983,956, 5,874,063 및 6,221,398, 및 WO 99/53901, WO 00/61108, WO 99/55319 및 WO 00/30614를 참조한다.

[0123] 본 화합물 또는 약학 조성물은 흡입을 통한 전달을 위한 리포좀 또는 마이크로캡슐 내에 캡슐화될 수 있다. 리포좀은 지질 이층 막 및 수성 내부로 구성된 소낭이다. 지질 막은 인지질로 만들어질 수 있으며, 이러한 예로는 레시틴 및 리소레시틴과 같은 포스파티딜콜린; 포스파티딜세린 및 포스파티딜글리세롤과 같은 산성 인지질; 및 포스파티딜에탄올아민 및 스피고미엘린과 같은 스피고인지질을 포함한다. 대안으로, 콜레스테롤이 첨가될 수 있다. 마이크로캡슐은 코팅재로 코팅된 입자이다. 예를 들어, 코팅재는 막-형성 폴리머, 소수성 가소제, 표면 활성제 및/또는 윤활유 질소- 함유 폴리머의 혼합물로 구성될 수 있다. 미국특허 6,313,176 및 7,563,768.

[0124] 본 화합물 또는 약학 조성물은 단독으로 사용되거나, 유방암 또는 흑색종과 같은 국부 암의 치료를 위해 국부 적용을 통한 다른 화학적 치료제와 병용하여 사용될 수 있다. 본 화합물은 또한 통증 약제의 경피 전달을 위한 마취제 또는 진통제와 병용하여 사용될 수 있다.

[0125] 또한, 본 발명은 안구 투여를 위해 전술한 바와 같은 조성물 또는 화합물을 제공한다. 이렇듯, 조성물은 침투 증강제를 더 포함할 수 있다. 안구 투여를 위해, 여기서 설명된 조성물은 용액, 에멀젼, 혼탁액 등으로 제형화될 수 있다. 눈에 화합물을 투여하기에 적합한 다양한 비히클(vehicles)은 당해 분야에 알려져 있다. 구체적으로 제한되지 않은 예는 미국특허 6,261,547; 6,197,934; 6,056,950; 5,800,807; 5,776,445; 5,698,219; 5,521,222; 5,403,841; 5,077,033; 4,882,150; 및 4,738,851에서 설명된다.

[0126] 본 화합물 또는 약학 조성물은 단시간 또는 장시간동안 상기 질병의 치료를 위해 단독으로 주어지거나, 다른 약물과 병용하여 주어질 수 있다. 본 화합물 또는 약학 조성물은 포유류, 바람직하게는 인간에게 투여될 수 있다. 포유류는 젖과, 래트, 래빗, 유인원, 소(bovine), 양(ovine), 돼지(porcine), 개과, 고양이과(feline),

가축, 스포츠 동물(sport animals), 애완동물, 말(equine), 및 영장류를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0127] 본 화합물 또는 조성물은 암과 같은 질병을 치료하기 위하여 단독으로 투여되거나, 방사선 또는 다른 약제(예, 화학적치료제)와 함께 투여될 수 있다. 치료는 다른 약제의 투여 이전 또는 이후에 투여될 본 화합물 또는 조성물과 함께 순차적으로 이루어질 수 있다. 예를 들어, 중수소-풍부 페릴릴 알콜(또는 이소페릴릴 알콜)은 암 환자가 방사선 또는 화학적치료에 민감해지도록 사용될 수 있다. 대안으로, 약제는 동시에 투여될 수 있다.

[0128] 본 중수소-풍부 화합물은 방사선 치료와 병용하여 사용될 수 있다. 일 실시예에서, 본 발명은 방사선을 이용하여 악성 뇌교종 세포와 같은 종양 세포를 치료하는 방법에 대해 제공되며, 여기서 세포는 본 발명의 중수소-풍부 화합물(예, 중수소-풍부 페릴릴 알콜 또는 중수소-풍부 이소페릴릴 알콜)의 유효량으로 처치된 후, 방사선에 노출된다. 본 발명의 화합물에 의한 치료는 방사선 이전, 도중 및/또는 이후에 있을 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 방사선치료의 개시 1주일 전에 지속적인 투여를 시작할 수 있고, 방사선치료의 종료 후 2주 동안 지속될 수 있다. 미국특허 5,587,402 및 5,602,184.

[0129] 일 실시예에서, 본 발명은 악성 뇌교종 세포와 같은 종양 세포를 화학적 치료제로 치료하는 방법에 대해 제공되는데, 여기서 세포는 본 발명의 중수소-풍부 화합물(예, 중수소-풍부 페릴릴 알콜 또는 중수소-풍부 이소페릴릴 알콜)의 유효량으로 처치된 후, 화학적치료제에 노출된다. 본 발명의 화합물에 의한 치료는 화학적 치료 이전, 도중 및/또는 이후에 있을 수 있다.

[0130] 본 발명의 화합물 또는 약학 조성물은 악성 뇌교종(예, 성상세포종, 미분화성상세포종, 다형성신경교아종), 망막아종, 모양세포성상세포종(등급 I), 뇌수막종, 전이성 뇌 종양, 신경아세포종, 뇌하수체 선종, 두개골 기저수막종, 및 두개골 기저 암과 같은 신경계 암의 치료에 사용될 수 있다.

[0131] 본 발명의 화합물 또는 약학 조성물에 의해 치료될 수 있는 암은 폐암, 귀, 코 및 인후 암, 백혈병, 대장암, 흑색종, 췌장암, 유방암(mammary cancer), 전립선암, 유방암(breast cancer), 조혈세포암(hematopoietic cancer), 난소암, 기저세포암, 담도암; 방광암; 골암; 유방암; 자궁경부암; 응모암; 결장 및 직장 암; 결합조직암; 소화기관의 암; 자궁내막암; 식도암; 안암(eye cancer); 두경부암; 위암; 내상피 종양; 신장암; 후두암; 급성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병을 포함하는 백혈병; 간암; 호킨스 및 비-호킨스 림프종을 포함하는 림프종; 골수종; 섬유종, 신경아세포종; 구강암(예, 입술, 혀, 입, 및 인두); 난소암; 췌장암; 전립선암; 망막아종; 횡문근육종; 직장암; 신장암(renal cancer); 순환계의 암; 육종; 피부암; 위암; 고환암; 갑상선암; 자궁암; 비뇨기계 암; 뿐만 아니라 다른 상피성암 및 육종들을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 미국특허 7,601,355.

[0132] 본 발명은 알츠하이머병, 파킨슨병, 정신적 장애, 정신병 및 우울증과 같은 일차 퇴행성 신경 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않은 CNS 장애들을 치료하는 방법도 제공한다. 자폐증도 본 조성물 및 방법에 의해 치료될 수 있다. 치료는 본 발명의 화합물의 단독 사용 또는 파킨슨병, 알츠하이머병, 또는 정신적 장애의 치료에 사용된 현재 약물과 병용하여 구성될 수 있다.

[0133] 본 발명은, 면역 중재 치료 이전 또는 도중에, 본 발명의 화합물(예, 중수소-풍부 페릴릴 알콜 또는 중수소-풍부 이소페릴릴 알콜) 또는 약학 조성물의 유효량에 세포를 노출시키는 단계를 포함하는 면역 중재 치료 반응을 개선하는 방법도 제공한다. 바람직한 면역 중재제는 인터류킨, 림포킨, 모노킨, 인터페론 및 케모킨과 같은 시토킨이다.

[0134] 발명은 시험관 내에서, 탈체에서, 또는 생체 내에서 세포의 성장을 억제하는 방법도 제공하는데, 여기서 세포는 예를 들어 암세포이고 본원에 설명된 본 화합물의 유효량과 접촉된다.

[0135] 과증식성 세포 또는 조직과 같은 병리학적 세포 또는 조직은, 본 발명의 화합물 또는 조성물의 유효량과 상기 세포 또는 조직을 접촉시키는 것에 의해 치료될 수 있다. 암세포와 같은 세포들은 일차 암세포일 수 있거나, American Type Culture Collection(ATCC)와 같은 조직 은행으로부터 얻은 배양된 세포일 수 있다. 병리학적 세포들은 전신암(systemic cancer), 신경교종, 수막종, 뇌하수체 선종의 세포일 수 있거나, 전신암, 폐암, 전립선암, 유방암, 조혈세포암 또는 난소암으로부터의 CNS 전이세포일 수 있다. 세포들은 척추동물, 바람직하게는 포유류, 더 바람직하게는 인간으로부터 유래될 수 있다. 미국특허공개번호 2004/0087651. Balassiano et al.(2002) *Intern. J. Mol. Med.* 10:785:788. Thorne, et al.(2004) *Neuroscience* 127:481-496. Fernandes, et al.(2005) *Oncology Reports* 13: 943-947. Da Fonseca, et al.(2008) *Surgical Neurology* 70:259267. Da Fonseca, et al.(2008) *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 56:267-276. Hashizume, et al.(2008) *Neuroncology* 10:112-120.

[0136]

본 조성물의 효능은 당해 분야에 잘 알려진 방법을 사용하여 확인될 수 있다. 예를 들어, 본 화합물의 세포 독성은 MTT[3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-데페닐 테트라졸리움 브로미드] 세포독성 검정에 의해 연구될 수 있다. MTT 검정은 대사작용으로 활성 세포에 의해 MTT, 테트라졸리움 염의 섭취의 원리에 기초하는데, 이것은 청색 포마존 생성물로의 대사되어 분광학적으로 읽어질 수 있다. *J. of Immunological Methods* 65:55-63, 1983. 본 화합물의 세포독성은 콜로니 형성 검정(colony formation assay)에 의해 연구될 수 있다. VEGF 분비 및 IL-8 분비의 억제에 대한 기능 검정은 ELISA를 통해 수행될 수 있다. 본 화합물에 의한 세포 순환 차단은 표준 프로페디움 요오드화물(PI) 염색 및 유동세포 분석에 의해 연구될 수 있다. 침습 억제는 Boyden 챔버에 의해 연구될 수 있다. 이 검정에서, 재구성된 기저막, Matrigel은 주화성 필터 상에 코팅되고 Boyden 챔버에서 세포의 이동에 대한 장벽으로서 작용한다. 침습성 능력을 갖는 세포만이 Matrigel 장벽을 통과할 수 있다. 다른 검정들은 세포 생존능력 검정, 아폽토시스 검정, 및 형태학적 검정을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0137]

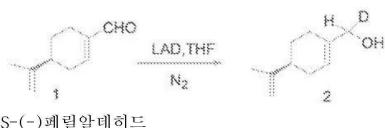
하기는 본 발명의 실시예이고 이에 제한되지는 않는다.

[0138]

실시예 1 중수소화된 페릴릴 알콜의 합성

[0139]

반응식 1:



[0140]

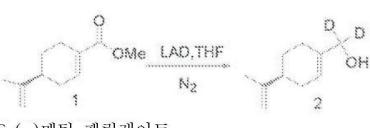
(S)-4-아이소프로페닐-1-시클로헥센-1-메탄-*a*-*d*1-올(2)의 합성

[0141]

N_2 하에서 온도를 $10^\circ C$ 미만으로 유지하면서, 건조 THF(20 mL) 중의 (S)-페릴알데히드(1, 2.0g, 13.3 mmol) 차가운 용액에 리튬알루미늄중수소화물(LAD, THF 내에 1.0 M, 21.2mL, 21.3mmol)을 서서히 첨가했다. 반응 혼합물을 실온까지 서서히 데운 뒤, 2.0h 동안 환류를 위해 가열했다. 포화 황산 나트륨 용액으로 반응 혼합물을 조심스럽게 담금질(quenched)했고, 얻은 리튬 염을 여과하고 에틸아세테이트로 세척했다. 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조한 뒤, 여과했다. 여과물을 농축하고, 결과로 얻은 오일을 톰슨 싱글 StEP(Thomson single StEP) 40g 컬럼에 통과시키고 7% 에틸 아세테이트/헥센(120mL)으로 용출했다. 깨끗한 분획이 혼합되고 진공 하에서 농축되어서, 무색의 오일로서 화합물 2를 얻었다. 중량: 1.78g. 수율: 88%. 1H -NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.48(m, 1H), 1.73(s, 3H), 1.84-1.99(m, 2H), 2.11(m, 4H), 3.99(d, 1H), 4.71(m, 2H), 5.71(bs, 1H). MS(APCI +ve mode): 분자 이온 피크가 관찰되었다.

[0142]

반응식 2:



[0143]

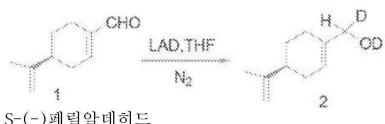
(S)-4-아이소프로페닐-1-시클로헥센-1-메탄-*a*, *a*'-*d*2-올(2)의 합성

[0144]

N_2 하에서 온도를 $10^\circ C$ 미만으로 유지하면서, 건조 THF(20 mL) 중의 (S)-메틸페릴레이트(1, 2.0g, 11 mmol) 차가운 용액에 리튬알루미늄중수소화물(LAD, THF 내에 1.0 M, 16.6mL, 16.6mmol)을 서서히 첨가했다. 반응 혼합물을 실온까지 서서히 데운 뒤, 2.0h 동안 실온에서 교반했다. 포화 황산 나트륨 용액으로 반응 혼합물을 조심스럽게 담금질(quenched)했고, 얻은 리튬 염을 여과하고 에틸아세테이트로 세척했다. 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조한 뒤, 여과했다. 여과물을 농축하고, 결과로 얻은 오일을 톰슨 싱글 StEP(Thomson single StEP) 40g 컬럼에 통과시키고 5% 에틸 아세테이트/헥센(150mL)으로 용출했다. 깨끗한 분획이 혼합되고 진공 하에서 농축되어서, 무색의 오일로서 화합물 2를 얻었다. 중량: 1.34g. 수율: 79%. 1H -NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.45-

1.49(m, 1H), 1.73(s, 3H), 1.84-1.98(m, 2H), 2.11-2.17(m, 4H), 4.71(m, 2H), 5.69(bs, 1H). MS(APCI +ve mode): 분자 이온 피크가 관찰되었다.

반응식 3:

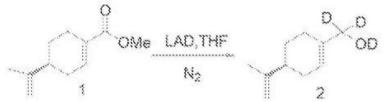


S-(-)페릴알테히드

(S)-4-이소프로페닐-1-시클로헥센-1-듀테로메탄-*q*-*d1*-올(2)의 합성

N_2 하에서 온도를 10°C 미만으로 유지하면서, 건조 THF(20 mL) 중의 (S)-페릴알데히드(**1**, 2.0g, 13.3 mmol) 차가운 용액에 리튬알루미늄증수소화물(LAD, THF 내에 1.0 M, 21.2mL, 21.3mmol)을 서서히 첨가했다. 반응 혼합물을 실온까지 서서히 데운 뒤, 2.0h 동안 환류를 위해 가열했다. D_2O 중의 5% 증수소산화 나트륨으로 반응 혼합물을 조심스럽게 담금질(quenched)했다. 얻은 리튬 염을 여과하고 에틸아세테이트로 세척했다. 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조한 뒤, 여과했다. 여과물을 농축하고, 결과로 얻은 오일 잔류물을 톰슨 싱글 StEP(Thomson single StEP) 40g 컬럼에 통과시키고 7% 에틸 아세테이트/헥센(120mL)으로 용출했다. 깨끗한 분획이 혼합되고 진공 하에서 농축되어서, 무색의 오일로서 화합물 **2**를 얻었다.

반응식 4:



S-(-)메틸 폐릴레이트

(S)-4-օ) 수프로페닐-1-시클로헵세-1-듄 트로메탄- α , α' -d2-օ(2)의 합성

N_2 하에서 온도를 10°C 미만으로 유지하면서, 건조 THF(20 mL) 중의 (S)-메틸페릴레이트(**1**, 2.0g, 11 mmol) 차가운 용액에 리튬알루미늄중수소화물(LAD, THF 내에 1.0 M, 16.6mL, 16.6mmol)을 서서히 첨가했다. 반응 혼합물을 실온까지 서서히 데운 뒤, 2.0h 동안 실온에서 교반했다. D_2O 중의 5% 중수소산화 나트륨으로 반응 혼합물을 조심스럽게 담금질(quenched)했다. 얻은 리튬 염을 여과하고 에틸아세테이트로 세척했다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조한 뒤, 여과했다. 여과물을 농축했다. 결과로 얻은 오일 잔류물을 톰슨 싱글 StEP(Thomson single STEP) 40g 컬럼에 통과시키고 7% 에틸 아세테이트/헥센(120mL)으로 용출했다. 깨끗한 분획이 혼합되고 진공 하에서 농축되어서, 무색의 오일로서 화합물 **2**를 얻었다.

설시예 2 중수소화 이소-페릴릴 알콜의 합성: 4-이소프로필리네-1-시클로헥센-1-메탄- α , α '-d2-을

반응식:



— 17 —

부틸리튬 2.5 M 용액(5.6 mL, 14.1 mmol)을 첨가했다. -78°C 에서 1시간 동안 교반한 후, 온도를 -78°C 미만으로 유지하면서 10분동안 전조 THF(10 mL) 중에 케톤의 용액(1, 1.3 g, 9.4 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 1시간동안 교반했다. 온도를 -78°C 미만으로 유지하면서 전조 THF(15 mL) 중에 페닐트리플로이미드

(3.53 g, 9.86 mmol)의 용액을 서서히 첨가했다. 반응 혼합물을 0°C까지 서서히 가열했고, 0°C에서 2시간동안 유지한 뒤, 포화 염화 암모늄 용액으로 담금질했다. 분리된 유기층을 물(15 mL), 브라인(15 mL)으로 세척했고 황산나트륨으로 건조했다. 여과된 유기층을 진공하에서 농축했다. 결과로 얻은 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제했다.[컬럼 치수: 직경: 6.0 cm, 높이: 12 cm, 실리카: 200 메시, 헥산(200 mL)으로 용출함] 유사한 분획을 혼합했고 진공하에서 농축하여 오일로서 **2**를 얻었다. 중량: 0.9g. 중량 수율: 38%. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.168(s, 3H), 1.71(s, 3H), 2.37(m, 2H), 2.46(m, 2H), 2.91(m, 2H), 5.73(m, 1H). MS(APCI +ve mode): 분자 이온 피크가 관찰되었다.

[0160] 4-이소프로필리덴 시클로헥스-1-엔 카복실산 메틸 에스테르(3)의 합성:

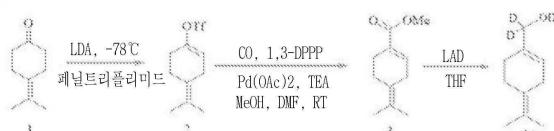
[0161] $\text{N}^{\prime}\text{N}$ -디메틸포름아미드(1.5 mL) 중에 화합물 **2**(0.2 g, 0.74 mmol)의 용액에 메탄올(1.0 mL), 트리에틸아민(0.17 mL, 1.2 mmol), 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판(0.03 g, 0.07 mmol) 및 팔라듐아세테이트(0.04 g, 0.07 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물에서 가스를 제거한 뒤, 5시간 동안 일산화탄소 하의(풍선 압력) 실온에서 교반했다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트(15 mL)로 희석하고 0.5N HCl (15 mL), 브라인(15 mL)로 세척한 뒤, 황산나트륨 상에서 건조했다. 여과된 유기층을 진공 하에서 농축하고, 결과 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제했다.[컬럼 치수: 직경: 6.0 cm, 높이: 12 cm, 실리카: 200 메시, 헥산(200 mL)으로 용출한 후 에틸아세테이트:헥산(2%, 150 mL)로 용출함] 유사한 분획을 혼합했고 진공하에서 농축하여 오일을 얻었다. 중량: 0.07 g. 수율: 52%.

[0162] 4-이소프로필리덴-1-시클로헥센-1-메탄- α , α' -d2-올(4)의 합성

[0163] N_2 하에서 온도를 10°C 미만으로 유지하면서, 건조 THF(20 mL) 중의 메틸에스테르(**3**, 2.0g, 11 mmol) 차가운 용액에 리튬알루미늄중수소화물(THF 내에 1.0 M, 16.6 mL, 16.6 mmol)을 서서히 첨가했다. 반응 혼합물을 실온까지 서서히 데운 뒤, 2.0h 동안 실온에서 교반했다. 포화 황산나트륨 용액으로 반응 혼합물을 조심스럽게 담금질(quenched)했다. 얻은 리튬 염을 여과하고 에틸아세테이트로 세척했다. 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조한 뒤, 여과했다. 여과물을 농축했고, 결과로 얻은 오일을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **4**를 얻었다.

[0164] 실시예 3 중수소화 이소-페릴릴 알콜의 합성: 4-이소프로필리덴-1-시클로헥센-1-듀테로 메탄- α , α' -d2-올

[0165] 반응식:

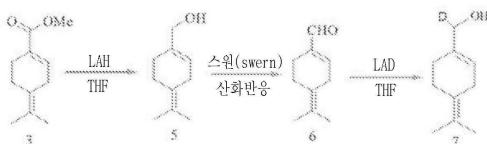


[0166]

[0167] N_2 하에서 온도를 10°C 미만으로 유지하면서, 건조 THF(20 mL) 중의 메틸에스테르(**3**, 2.0g, 11 mmol) 차가운 용액에 리튬알루미늄중수소화물(THF 내에 1.0 M, 16.6 mL, 16.6 mmol)을 서서히 첨가했다. 반응 혼합물을 실온까지 서서히 데운 뒤, 2.0h 동안 실온에서 교반했다. D_2O (6 mL) 중의 5% 중수소산화 나트륨으로 반응 혼합물을 조심스럽게 담금질(quenched)했다. 얻은 리튬 염을 여과하고 에틸아세테이트로 세척했다. 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조한 뒤, 여과했다. 여과물을 농축했고, 결과로 얻은 오일 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **4A**를 얻었다.

[0168] 실시예 4 중수소화 이소-페릴릴 알콜의 합성: 4-이소프로필리덴-1-시클로헥센-1-메탄- α -d1-올

[0169] 반응식:



[0170]

[0171] 4-이소프로필리덴 시클로헥스-1-에닐 메탄올(5)의 합성

[0172]

5분에 걸쳐서 10°C에서, 건조 THF(10 mL) 중의 메틸에스테르(3, 1.0g, 5.54 mmol)를 건조 THF(20 mL) 중의 리튬알루미늄수소화물(0.25 g, 6.6 mmol)에 첨가했다. 혼합물을 환류를 위해 서서히 가열했고 2시간 동안 유지했다. 반응 혼합물을 냉각했고, 포화 황산나트륨 용액(2.0 mL)에 담금질했다. 리튬 염을 여과했고 뜨거운 에틸아세테이트로 세척했다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과한 뒤, 진공 하에서 농축해서, 무색의 오일을 수득했다. 중량: 0.67 g. 수율: 80%. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.65(s, 3H), 1.69(s, 3H), 1.77(bs, OH), 2.09(m, 2H), 2.33(t, 2H), 2.79(br s, 2H); MS(APCI +ve mode): m/e : 152(M^+ , 3.5%), 135.07(100%), 107.12(5%).

[0173] 4-이소프로필리덴-시클로헥스-1-에닐 카브알데히드(6)의 합성:

[0174]

-78°C에서, 건조 DMSO(0.5 mL)를 디클로로메탄(15 mL) 중의 옥살릴클로라이드 차가운 용액에 첨가하고, 혼합물을 20분 동안 교반했다. DCM 5 mL 중의 알콜(5, 1.0 g, 6.5 mmol)을 10분에 걸쳐서 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반한 뒤, 트리에틸아민(0.8 mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0.5시간 동안 교반한 뒤, 실온까지 데웠다. 물(20 mL)을 첨가하고 DCM 층을 분리했다. 수성 층을 DCM(20 mL)을 사용하여 추출하여 분리했다. 혼합된 DCM 층을 물로 세척하고, 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조했다. 여과된 유기 층을 진공 하에서 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 화합물 6을 얻었다.

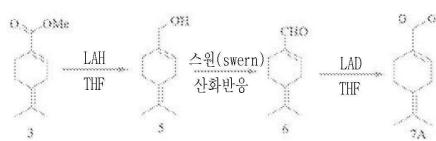
[0175] 4-이소프로필리덴-1-시클로헥센-1-메탄- α -d1-올(7)의 합성:

[0176]

N_2 하에서 온도를 10°C 미만으로 유지하면서, 건조 THF(20 mL) 중의 알데히드(6, 2.0g, 13.3 mmol) 차가운 용액에 리튬알루미늄중수소화물(THF 내에 1.0 M, 21.2 mL, 21.3 mmol)을 서서히 첨가했다. 반응 혼합물을 실온까지 서서히 데운 뒤, 2.0h 동안 환류를 위해 가열했다. 포화 황산나트륨 용액으로 반응 혼합물을 조심스럽게 담금질(quenched)했다. 얻은 리튬 염을 여과하고 에틸아세테이트로 세척했다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조한 뒤, 여과했다. 여과물을 농축하고, 결과로 얻은 오일을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 7를 얻었다.

[0177] 실시예 5 중수소화 이소-페릴릴 알콜의 합성: 4-이소프로필리덴-1-시클로헥센-1-듀테로 메탄- α -d1-올

[0178] 반응식:



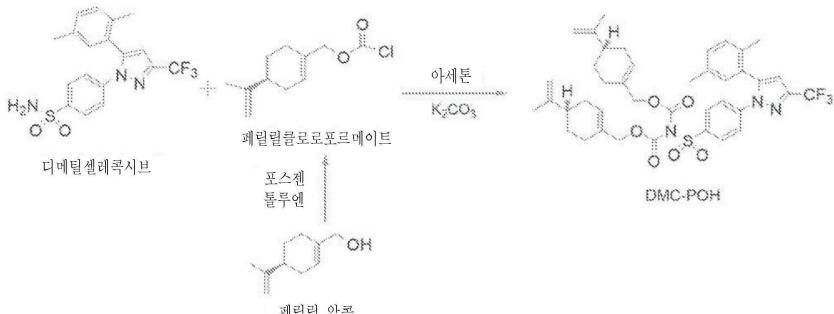
[0179]

[0180]

N_2 하에서 온도를 10°C 미만으로 유지하면서, 건조 THF(20 mL) 중의 알데히드(6, 2.0g, 13.3 mmol) 차가운 용액에 리튬알루미늄중수소화물(THF 내에 1.0 M, 21.2 mL, 21.3 mmol)을 서서히 첨가했다. 반응 혼합물을 실온까지 서서히 데운 뒤, 2.0h 동안 환류를 위해 가열했다. D_2O (6.0 mL) 중의 5% 중수소산화나트륨으로 반응 혼합물을 조심스럽게 담금질(quenched)했고, 얻은 리튬 염을 여과하고 에틸아세테이트로 세척했다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조한 뒤, 여과했다. 여과물을 농축하고, 결과로 얻은 오일 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 7A를 얻었다.

[0181] 실시예 6 디메틸 셀리콕시브 비스POH 카바메이트(4-(비스-N,N'-4-이소프로페닐 시클로헥스-1-에닐메틸옥시 카보닐[5-(2,5-디메틸페닐)-3-트리플루오로메틸 피라졸-1-일]벤젠솔폰아미드)의 합성

[0182] 반응식은 다음과 같다:



[0183]

[0184] 온도를 10°C 내지 15°C로 유지하면서, 건조 톨루엔(30 mL) 중의 폐릴릴 알콜(2.0 g, 13.1 mmol)과 탄산칼륨(5.4 g, 39.1 mmol)의 혼합물에 포스젠(Phosgene)(톨루엔 중의 20 %, 13 mL, 26.2 mmol)을 30분에 걸쳐서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온까지 데웠고, N₂ 하에서 8.0시간 동안 교반했다. 물(30 mL)로 반응 혼합물을 담금질했고 유기 층을 분리했다. 수성 층을 톨루엔(20 mL)로 추출했고 혼합된 유기 층을 물(50 mL x 2), 브라인(15%, 30 mL)으로 세척한 뒤, 황산나트륨(20 g) 상에서 건조했다. 여과된 유기 층을 진공하에서 농축하여 오일과 같은 폐릴릴 클로로포르메이트를 얻었다. 중량: 2.5 g; 수율: 89%. ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 1.5(m, 1H), 1.7(s, 3H), 1.8(m, 1H), 2.0(m, 1H), 2.2(m, 4H), 4.7(dd, 4H); 5.87(m, 1H).

[0185] N₂ 하에서 5분에 걸쳐서, 건조 아세톤(10 mL) 중의 디메틸셀리콕시브(0.2 g, 0.50 mmol)과 탄산칼륨(0.13 g, 1.0 mmol)의 혼합물에 폐릴릴 클로로포르메이트(0.11 g, 0.55 mmol)를 서서히 첨가했다. 반응 혼합물을 환류를 위해 가열했고, 3시간 동안 유지했다. TLC 분석이 디메틸셀리콕시브의 존재(>60%)를 지시하였기 때문에, 또 다른 1.0 당량의 폐릴릴 클로로포르메이트를 첨가했고, 추가 5시간 동안 환류했다. 반응 혼합물을 냉각했고, 아세톤을 진공 하에서 농축시켜서 잔류물을 얻었다.

[0186] 결과로 얻은 잔류물을 물(15 mL) 중에 혼탁시켰고, 에틸아세테이트(3 x 15 mL)로 추출했다. 혼합된 유기 층을 물(20 mL)로 세척한 뒤, 브라인(15%, 20 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조했다. 여과된 유기 층을 진공 하에서 농축하여 컬럼 크로마토그래피로 정제할 잔류물을 얻었고[컬럼 치수: 직경: 1.5 cm, 높이: 10 cm, 실리카: 230~400 메시], 헥산(100 mL)으로 용출한 뒤, 헥산/에틸아세테이트(95:5, 100 mL)의 혼합물로 용출했다. 헥산/에틸아세테이트 분획을 혼합하고 진공 하에서 농축하여 끈적한 덩어리를 얻었다.

[0187] 생성물 POH 카바메이트는 120 mg의 중량 및 수율 31%를 보였다. ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 0.9(m, 2H), 1.4(m, 2H), 1.7(m, 7H*), 1.95(m, 8H*), 2.1(m, 4H), 2.3(s, 3H), 4.4(d, 2H), 4.7(dd, 2H), 5.6(br d, 2H), 6.6(s, 1H), 7.0(br s, 1H), 7.12(d, 1H), 7.19(d, 1H), 7.4(d, 2H), 7.85(d, 2H); MS, m/e: 751.8(M⁺ 3%), 574.3(100%), 530.5(45%), 396(6%).

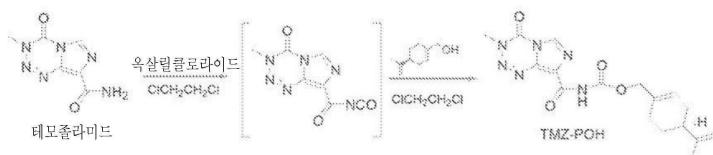
[0188] *N.B. NMR 적분에서 무시된 추정 불순물로부터 중첩되는 추가적인 2H.

[0189] 생성물 POH 카바메이트는 부분적으로 또는 완전히 중수소화될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 H 원자는 중수소일 수 있다.

[0190] 실시예 7 테모졸로미드 POH 카바메이트(3-메틸 4-옥소-3,4-디히드로이미다조[5,1-d][1,2,3,5]테트라진-8-카보닐)-카밤산-4-이소프로페닐 시클로헥스-1-에닐메틸에스테르)의 합성

[0191]

반응식은 다음과 같다:



[0192]

[0193]

N_2 하에서 온도를 10°C 로 유지하면서, 1,2-디클로로에탄(10 mL) 중의 테모ゾ라미드 혼합물(OChem Incorporation, 0.1 g, 0.5 mmol)에 옥살릴클로라이드(0.13 g, 1.0 mmol)를 2분에 걸쳐서 서서히 첨가했다. 반응 혼합물을 실온까지 데운 뒤, 3시간 동안 환류를 위해 가열했다. 과잉의 옥살릴클로라이드 및 1,2-디클로로에탄을 진공하에서 농축하여 제거했다. 결과로 얻은 잔류물을 1,2-디클로로에탄(15 mL)에 재용해시키고, 반응 혼합물을 N_2 하에서 10°C 로 냉각했다. 1,2-디클로로에탄(3 mL) 중의 페릴릴 알콜(0.086 g, 0.56 mmol) 용액을 5분에 걸쳐서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온까지 데우고 14시간 동안 교반했다. 1,2-디클로로에탄을 진공하에서 농축하여 잔류물을 얻었고, 이를 헥산과 함께 저작(triturated)했다. 결과로 얻은 황색 고체를 여과하고 헥산으로 세척했다. 중량: 170 mg; 수율: 89%. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8 1.4-2.2(m, 10H), 4.06(s, 3H), 4.6-4.8(m, 4H), 5.88(br s, 1H), 8.42(s, 1H), 9.31(br s, 1H); MS, 분자 이온 피크가 관찰되지 않았다. m/e: 314(100%), 286.5(17%), 136(12%).

[0194]

대안으로, 하기 과정에 따라서 테모졸로미드 POH 카바메이트를 합성했다. N_2 하에서 온도를 10°C 로 유지하면서, 1,2-디클로로에탄(10 mL) 중의 테모졸로미드 혼합물(OChem Incorporation, 0.1 g, 0.5 mmol)에 옥살릴클로라이드(0.13 g, 1.0 mmol)를 2분에 걸쳐서 서서히 첨가했다. 반응 혼합물을 실온까지 데운 뒤, 3시간 동안 환류를 위해 가열했다. 과잉의 옥살릴클로라이드 및 1,2-디클로로에탄을 진공하에서 농축하여 제거했다. 결과로 얻은 잔류물을 1,2-디클로로에탄(15 mL)에 재용해시키고, 반응 혼합물을 N_2 하에서 10°C 로 냉각했다. 1,2-디클로로에탄(3 mL) 중의 페릴릴 알콜(0.086 g, 0.56 mmol) 용액을 5분에 걸쳐서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온까지 데우고 14시간 동안 교반했다. 1,2-디클로로에탄을 진공하에서 농축하여 잔류물을 얻었고, 이를 짧은 실리카-프리그 컬럼으로 정제했고(컬럼 치수: 직경: 2 cm, 높이: 3 cm, 실리카: 230~400 메시), 헥산/에틸아세테이트(1:1, 100 mL)의 혼합물로 용출했다. 헥산/에틸아세테이트 분획을 혼합하고 진공 하에서 농축하여, 백색 고체 잔류물을 얻었으며, 이를 헵탄과 함께 저작하고 여과하여, 백색 고체를 얻었다. 중량: 170 mg; 수율: 89%. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.4-2.2(m, 10H), 4.6(s, 3H), 4.6-4.8(m, 4H), 5.88(br s, 1H), 8.42(s, 1H), 9.31(br s, 1H); MS, 분자 이온 피크가 관찰되지 않았다. m/e: 314(100%), 286.5(17%), 136(12%).

[0195]

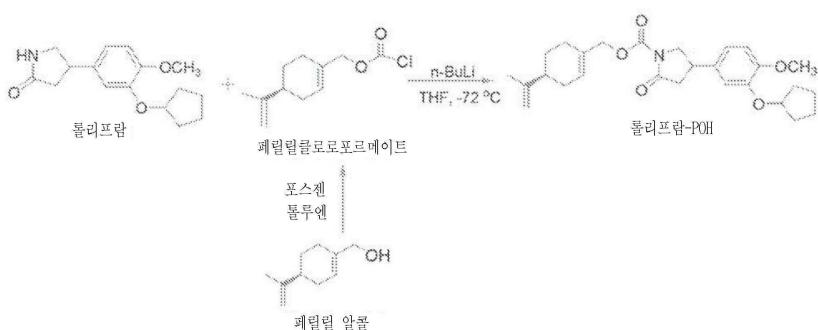
생성물 POH 카바메이트는 부분적으로 또는 전체적으로 중수소화될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 H 원자는 중수소일 수 있다.

[0196]

실시예 8 롤리프람 POH 카바메이트(4-(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-옥소-피롤리딘-1-카복실산 4-이소프로페닐 시클로헥스-1-에닐메틸에스테르)

[0197]

반응식은 다음과 같다:



[0198]

온도를 10°C 내지 15°C 로 유지하면서, 건조 톨루엔(30 mL) 중의 페릴릴 알콜(2.0 g, 13.1 mmol)과 탄산칼륨(5.4

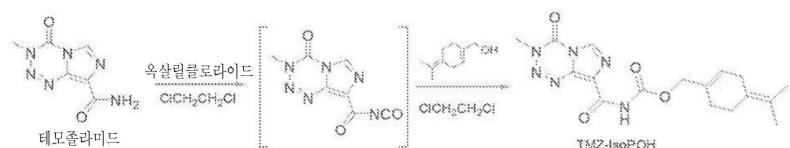
g, 39.1 mmol)의 혼합물에 포스젠(Phosgene)(톨루엔 중의 20 %, 13 mL, 26.2 mmol)을 30분에 걸쳐서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온까지 데웠고, N₂ 하에서 8.0시간 동안 교반했다. 물(30 mL)로 반응 혼합물을 담금질했고 유기 층을 분리했다. 수성 층을 틀루엔(20 mL)로 추출했고 혼합된 유기 층을 물(50 mL x 2), 브라인(15%, 30 mL)으로 세척한 뒤, 황산나트륨(20 g) 상에서 건조했다. 여과된 유기 층을 진공하에서 농축하여 오일과 같은 폐릴릴 클로로포르메이트를 얻었다. 중량: 2.5 g; 수율: 89%. ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 1.5(m, 1H), 1.7(s, 3H), 1.8(m, 1H), 2.0(m, 1H), 2.2(m, 4H), 4.7(dd, 4H); 5.87(m, 1H).

[0200] N₂ 하에서 5분에 걸쳐서 -72°C에서, 건조 THF 중의 롤리프람 용액(GL synthesis, Inc., 0.1 g, 0.36 mmol)에 부틸리튬(2.5 M, 0.18 mL, 0.45 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 -72°C에서 1.0시간 동안 교반한 후에, 온도를 -72°C로 유지하면서 폐릴릴 클로로포르메이트(THF 4 mL에 용해됨)를 15분에 걸쳐서 첨가했다. 반응 혼합물을 2.5시간 동안 교반하고 포화 염화암모늄(5 mL)로 담금질했다. 반응 혼합물을 실온까지 데웠고, 에틸아세테이트로 추출했다(2 x 15 mL). 혼합된 유기 층을 물(15 mL), 브라인(15%, 15 mL)으로 세척한 뒤, 황산나트륨 상에서 건조했다. 여과된 유기 층을 농축하여 오일을 얻었으며, 이를 컬럼 크로마토그래피로 정제하고[컬럼 치수: 직경: 1.5 cm, 높이: 10 cm, 실리카: 230-400 메시], 8% 에틸아세테이트/헥산(100 mL)의 혼합물로 용출한 뒤, 12% 에틸아세테이트/헥산(100 mL)으로 용출했다. 12% 에틸아세테이트/헥산 분획을 혼합하고 진공 하에서 농축하여, 끈적한 고체를 수득했다. 중량: 142 mg; 수율: 86%. ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 1.5(m, 1H), 1.6(m, 2H), 1.7(s, 3H), 1.9(m, 6H), 2.2(m, 5H), 2.7(m, 1H), 2.9(m, 1H), 3.5(m, 1H), 3.7(m, 1H), 3.8(s, 3H), 4.2(m, 1H), 4.7(m, 6H), 5.8(br s, 1H), 6.8(m, 3H); MS, m/e: 452.1(M⁺ 53%), 274.1(100%), 206.0(55%).

[0201] 생성물 POH 카바메이트는 부분적으로 또는 전체적으로 중수소화될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 H 원자는 중수소일 수 있다.

실시예 9 테모졸로미드(TMZ)와 콘쥬게이션된 이소-POH의 합성

[0203] 반응식은 다음과 같다:



[0204]

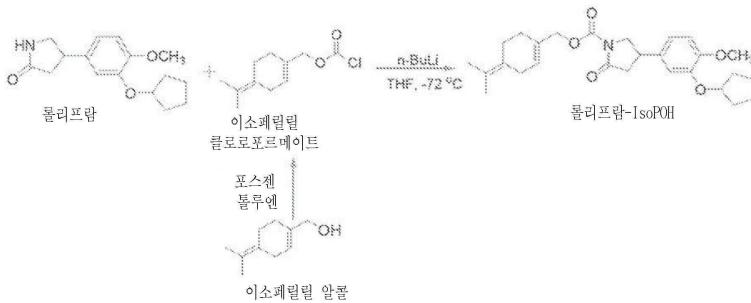
[0205] (3-메틸 4-옥소-3,4-디하드로이미다조[5,1-d][1,2,3,5]테트라진-8-카보닐)-카bam산-4-이소프로필리덴 시클로헥스-1-에닐메틸에스테르의 제조:

[0206] N₂ 하에서 온도를 10°C로 유지하면서, 1,2-디클로로에탄(15 mL) 중의 테모졸아미드 혼합물(공급처: OChem Incorporation, Lot#0711185A; 0.2 g, 1.0 mmol)에 옥살릴클로라이드(0.26 g, 2.0 mmol)를 5분에 걸쳐서 서서히 첨가했다. 반응 혼합물을 실온까지 데운 뒤, 2.5시간 동안 환류를 위해 가열했다. 과잉의 옥살릴클로라이드 및 1,2-디클로로에탄을 진공하에서 농축하여 제거했다. 결과로 얻은 잔류물을 1,2-디클로로에탄(20 mL)에 재용해시키고, 반응 혼합물을 N₂ 하에서 5°C로 냉각했다. 1,2-디클로로에탄(5 mL) 중의 이소페릴릴 알콜(0.17 g, 1.12 mmol) 용액을 10분에 걸쳐서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온까지 데우고 12시간 동안 교반했다. 1,2-디클로로에탄을 진공 하에서 농축하여 잔류물을 얻었고, 이를 헥산과 함께 저작(triturated)했다. 결과로 얻은 황색 고체를 여과하고 헥산으로 세척했다.

[0207] 생성물 이소-POH 카바메이트는 부분적으로 또는 전체적으로 중수소화될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 H 원자는 중수소일 수 있다.

실시예 10 롤리프람과 콘쥬게이션된 이소-POH의 합성

[0209] 반응식은 다음과 같다:



[0210]

[0211]

4-(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-옥소-피롤리딘-1-카복실산 4-이소프로필리덴 시클로헥스-1-에닐메틸에스테르의 제조:

[0212]

온도를 10°C 내지 12°C로 유지하면서, 건조 톨루엔(45 mL) 중의 이소페릴릴 알콜(3.0 g, 19.7 mmol)과 탄산칼륨(8.1 g, 58.6 mmol)의 혼합물에 포스젠(Phosgene)(톨루엔 중의 20%, 19.5 mL, 39.4 mmol)을 45분에 걸쳐서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온까지 데웠고, N₂ 하에서 10시간 동안 교반했다. 물(40 mL)로 반응 혼합물을 담금질했고 유기 층을 분리했다. 수성 층을 톨루엔(30 mL)로 추출했고 혼합된 유기 층을 물(40 mL x 2), 브라인(10%, 40 mL)으로 세척한 뒤, 황산나트륨(25 g) 상에서 건조했다. 여과된 유기 층을 진공하에서 농축하여 오일과 같은 이소페릴릴 클로로포르메이트를 얻었다.

[0213]

N₂ 하에서 10분에 걸쳐서 -72°C에서, 건조 THF(8 mL) 중의 물리프람 용액(공급처: GL synthesis, Inc., Lot# GLS-SH-110809; 0.2 g, 0.72 mmol)에 부틸리튬(2.5 M, 0.36 mL, 0.90 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 -72°C에서 1.0시간 동안 교반한 후에, 온도를 -72°C로 유지하면서 이소페릴릴 클로로포르메이트(0.16 g, 0.76 mmol, THF 4 mL에 용해됨)를 10분에 걸쳐서 첨가했다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하고 포화 염화암모늄(10 mL)로 담금질했다. 반응 혼합물을 실온까지 데웠고, 에틸아세테이트로 추출했다(2 x 20 mL). 혼합된 유기 층을 물(20 mL), 브라인(10%, 25 mL)으로 세척한 뒤, 황산나트륨 상에서 건조했다. 여과된 유기 층을 농축하여 오일을 얻었으며, 이를 컬럼 크로마토그래피로 정제하고[컬럼 치수: 직경: 1.5 cm, 높이: 15 cm, 실리카: 230~400 메시], 5% 에틸아세테이트/헥산(120 mL)의 혼합물로 용출한 뒤, 10% 에틸아세테이트/헥산(150 mL)으로 용출했다. 10% 에틸아세테이트/헥산 분획을 혼합하고 진공 하에서 농축하여, 끈적한 고체를 수득했다.

[0214]

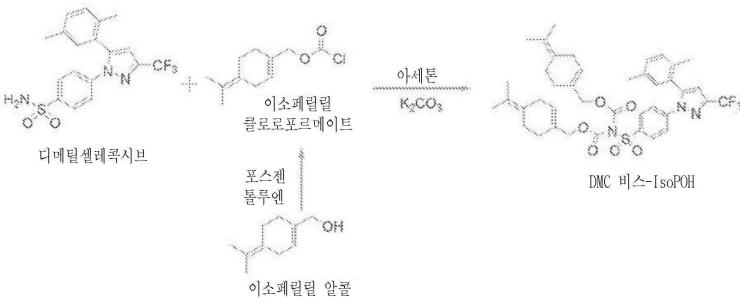
생성물 이소-POH 카바메이트는 부분적으로 또는 전체적으로 중수소화될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 H 원자는 중수소일 수 있다.

[0215]

실시예 11 디메틸셀레콕시브 비스 이소-POH 카바메이트 콘쥬게이트의 합성

[0216]

반응식은 다음과 같다:



[0217]

4-(비스-N,N'-4-이소프로필리덴 시클로헥스-1-에닐메틸옥시 카보닐[5-(2,5-디메틸 페닐)-3-트리플루오로메틸 피라졸-1-일]벤젠솔폰아미드의 제조:

[0219]

온도를 10°C 내지 12°C로 유지하면서, 건조 톨루엔(45 mL) 중의 이소페릴릴 알콜(3.0 g, 19.7 mmol)과 탄산칼륨(8.1 g, 58.6 mmol)의 혼합물에 포스젠(Phosgene)(톨루엔 중의 20%, 19.5 mL, 39.4 mmol)을 45분에 걸쳐서 첨

가했다. 반응 혼합물을 실온까지 데웠고, N₂ 하에서 10시간 동안 교반했다. 물(40 mL)로 반응 혼합물을 담금질했고 유기 층을 분리했다. 수성 층을 톨루엔(30 mL)로 추출했고 혼합된 유기 층을 물(40 mL x 2), 브라인(10%, 40 mL)으로 세척한 뒤, 황산나트륨(25 g) 상에서 건조했다. 여과된 유기 층을 진공하에서 농축하여 오일과 같은 이소페릴릴 클로로포르메이트를 얻었다.

[0220] N₂ 하에서 5분에 걸쳐서, 건조 아세톤(25 mL) 중의 디메틸셀레록시브(0.2 g, 0.50 mmol)과 탄산칼륨(0.14 g, 1.0 mmol)의 혼합물을 서서히 첨가했다. 혼합물을 환류를 위해 가열했고 4시간 동안 유지했다. 반응물을 냉각하고 아세톤을 진공하에서 농축했다. 결과로 얻은 잔류물을 물(25 mL)중에 혼탁시키고 에틸아세테이트로 추출했다(3 x 20 mL). 혼합된 유기 층을 물(40 mL)로 세척한 뒤, 브라인(10%, 30 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조했다. 여과된 유기 층을 진공하에서 농축하여 잔류물을 얻었으며, 이를 컬럼 크로마토그래피로 정제하고[컬럼 치수: 직경: 1.5 cm, 높이: 15 cm, 실리카: 230-400 메시], 헥산(100 mL)로 용출한 뒤, 헥산/에틸아세테이트(95:5, 100 mL)의 혼합물로 용출했다. 헥산/에틸아세테이트 분획을 혼합하고 진공하에서 농축하여, 끈적한 덩어리를 얻었다.

[0221] 생성물 이소-POH 카바메이트는 부분적으로 또는 전체적으로 중수소화될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 H 원자는 중수소일 수 있다.

[0222] 본 발명의 범위는 구체적으로 보여지거나 본원에서 설명된 것에 제한되지 않는다. 통상의 기술자는 설명된 실시예의 재료들, 구성들, 구조들 및 치수에 적절한 대안이 존재할 것으로 인식할 것이다. 특히 및 다양한 공개문현을 포함하여 다양한 참조문현이 본 발명의 설명에서 인용되고 논의된다. 이러한 참조문현의 인용 및 논의는 단지 본 발명의 설명을 명확하게 하기 위해 제공된 것이고, 본원에 설명된 발명에 대한 선행문현으로 인정하는 것이 아니다. 본 명세서에서 인용되고 논의된 모든 참조문현은 그 전체가 참조로서 본원에 포함된다. 본원에 설명된 변형, 수정 및 다른 구현은 본원의 사상 및 범위로부터 벗어나지 않고 통상의 기술자에 의해 이루어질 것이다. 본 발명의 특정 실시예는 보여지고 설명되었지만, 변화 및 수정은 본 발명의 사상 및 범위로부터 벗어나지 않고 이루어질 수 있다는 것이 통상의 기술자에게 자명할 것이다. 전술한 설명 및 첨부된 도면에서 제시한 것들은 예시의 방식으로만 제공되는 것이고 제한하기 위해 제공되는 것이 아니다.