



등록특허 10-2742339



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년12월13일  
(11) 등록번호 10-2742339  
(24) 등록일자 2024년12월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07C 49/733* (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)  
*A61P 39/06* (2006.01) *C07C 235/34* (2006.01)  
*C07C 49/637* (2006.01) *C07C 49/755* (2006.01)  
*C07C 59/86* (2006.01) *C07D 207/12* (2006.01)  
*C07D 207/16* (2006.01) *C07D 209/14* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07C 49/733* (2013.01)  
*A61K 45/06* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7032321
- (22) 출원일자(국제) 2018년04월20일  
심사청구일자 2021년03월31일
- (85) 번역문제출일자 2019년10월31일
- (65) 공개번호 10-2019-0134722
- (43) 공개일자 2019년12월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/AU2018/050360
- (87) 국제공개번호 WO 2018/191789  
국제공개일자 2018년10월25일

(30) 우선권주장  
2017901457 2017년04월21일 오스트레일리아(AU)

(56) 선행기술조사문현

JP2013541502 A\*

JP2014098042 A\*

JP2016520621 A\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문현

전체 청구항 수 : 총 11 항

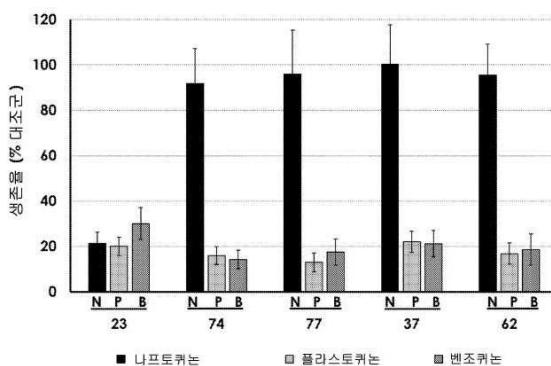
심사관 : 이진홍

(54) 발명의 명칭 치료 화합물 및 방법

**(57) 요약**

본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및 이의 제조 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질병의 치료 또는 예방에서 이들의 용도에 관한 것이다.

**대 표 도**



(52) CPC특허분류

*A61P 39/06* (2018.01)

*C07C 235/34* (2013.01)

*C07C 49/637* (2013.01)

*C07C 49/755* (2013.01)

*C07C 59/86* (2013.01)

*C07D 207/12* (2013.01)

*C07D 207/16* (2013.01)

*C07D 209/14* (2013.01)

(72) 발명자

**울리, 크리스텔 리**

오스트레일리아, 타스마니아 7109, 후온빌, 메인  
로드 4/175

---

**나디쿠디, 모닐라**

오스트레일리아, 타스마니아 7250, 뉴스테드, 엘든  
허스트 드라이브 13

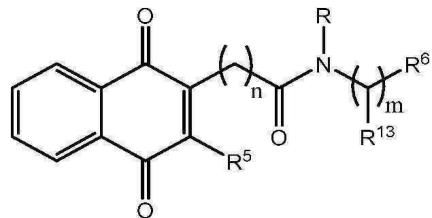
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

화학식 (Ib)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 Ib]



여기서,

R<sup>5</sup>는 H 및 메틸로부터 선택되고,

R<sup>6</sup>는 임의로 치환된 C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> 아릴이며,

R은 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고,

R<sup>13</sup>은 각 경우에 독립적으로 H, 임의로 치환된 폐닐, 및 임의로 치환된 벤질로부터 선택되며,

n은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택된 정수이고,

m은 0, 1, 2 및 3으로부터 선택된 정수이며,

임의의 치환기는 동일하거나 상이하고, 할로겐, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알콕시, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, -OH, 폐닐, 벤질, 폐녹시, 벤질옥시, 벤조일, 실릴, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-4</sub> 알킬, -N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, 머캅토, -P=O(OH)(NH<sub>2</sub>), -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHC<sub>1-4</sub> 알킬, -S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬카보닐, C<sub>1-6</sub> 알콕시카보닐, CO<sub>2</sub>H, -S(O)R'' (여기서, R''은 C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C<sub>4-9</sub> 시클로알킬임) 및 -S(O)<sub>2</sub>R'' (여기서, R''은 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>4-9</sub> 시클로알킬 또는 OH 임)로부터 선택된다.

#### 청구항 2

제 1항에 있어서, R<sup>6</sup>는 임의로 치환된 C<sub>6</sub> 아릴인 것을 특징으로 하는, 화합물.

#### 청구항 3

제 2항에 있어서, R<sup>6</sup>는 디메톡시 폐닐인 것을 특징으로 하는, 화합물.

#### 청구항 4

제 3항에 있어서, R<sup>6</sup>는 3,4-디메톡시 폐닐인 것을 특징으로 하는, 화합물.

#### 청구항 5

제 1항에 있어서, R<sup>5</sup>는 H인 것을 특징으로 하는, 화합물.

#### 청구항 6

제 1항에 있어서, R<sup>5</sup>는 메틸인 것을 특징으로 하는, 화합물.

### 청구항 7

하기의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:

지정번호	구조
UTA#35	
UTA#37	
UTA#47	
UTA#54	
UTA#55	
UTA#62	
UTA#65	

UTA#66	
UTA#72	
UTA#73	
UTA#74	
UTA#75	
UTA#76	
UTA#77	

UTA#78	
UTA#80	
UTA#81	
UTA#84	
UTA#88	
UTA#89	
UTA#91	

UTA#94	
UTA#95	
UTA#97	
UTA#113	
UTA#115	
UTA#116	
UTA#117	

### 청구항 8

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질환 또는 장애의 치료 또는 예방용 약학 조성물로서,

미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질환 또는 장애는 레버씨 유전성 시신경병증(LHON), 우성 시신경 위축(DOA), 리 증후군, 프리드리히 운동실조증, 미토콘드리아 근육병증, 뇌근육병증, 젓산산증, 뇌졸중-유사 증상(stroke-like symptoms, MELAS), MERRF(myoclonic epilepsy with ragged red fibers), 근신경성 위장 뇌근육병증(myoneurogenic gastrointestinal encephalomyopathy, MNGIE), 컨스-세이어 증후군, CoQ10 결핍증, 미토콘드리아 복합 결핍증(mitochondrial complex deficiencies), 신경병증(neuropathy), 운동 실조(ataxia), 망막색소변성증 (retinitis pigmentosa), 안검하수(ptosis) (NARP), 척수소뇌성 운동실조증 (spinocerebellar ataxias), 모세혈관확장성 운동실조증(ataxia telangiectasia), 안구운동실행증을 동반한 운동실조증 1 및 2(ataxia oculomotor apraxia 1 and 2 (AOA1 및 2)), 간질성 발작(epileptic seizures), 근위축성 측색 경화증(ALS), 운동 신경 질환(motor neuron disease, MND), 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 뇌졸중/재관류 손상(stroke/reperfusion injury), 치매 (dementia), 뒤센 근이영양증 (Duchenne muscular dystrophy, DMD), 베커 근이영양증(Becker muscular dystrophy, BMD), 지대 근이영양증(Limb-Girdle muscular dystrophy, LGMD), X-연관 확장성 심근증(X-linked dilated cardiomyopathy, XLDCM), 판토테네이트 키나제-관련 신경퇴화(pantothenate kinase-associated neurodegeneration, PKAN), 척수근위축증(spinal muscular atrophy, SMA), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 원발성 진행형 다발성 경화증(primary progressive multiple sclerosis, PP-MS), 쿠겔베르그-웰란더병(Kugelberg-Welander disease), 베르드니히-호프만병(Werdnig-Hoffmann disease),

진성 당뇨병 및 난청(diabetes mellitus and deafness, DAD), 볼프람 증후군(Wolfram syndrome), 비-알콜성 간질환, 노화-관련 육체적 쇠퇴(aging-related physical decline), 비만, 과체중, 진성 당뇨병, 제 2 형 당뇨병, 당뇨병성 망막증, 대사 증후군, 조현병(schizophrenia), 주요 우울 장애(major depressive disorder), 양극성 장애(bipolar disorder), 간질(epilepsy), 외상후 스트레스 장애(post-traumatic stress disorder, PTSD), 일주기 리듬 장애(circadian rhythm disorders), 궤양성 대장염(ulcerative colitis, UC), 크론병(Crohn's disease, CD), 관절염, 건선 또는 류마티스성 관절염, 편두통, 안구건조증, 포도막염(uveitis), 알러지성 결막염(allergic conjunctivitis), 수술 후 염증 및 급성 신부전(acute kidney injury)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

#### 청구항 9

제 8항에 있어서, 추가의 활성제를 더 포함하는, 약학 조성물.

#### 청구항 10

제 9항에 있어서, 추가의 활성제는 항당뇨제인 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

#### 청구항 11

삭제

#### 청구항 12

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 약물-유발 또는 환경-유발 미토콘드리아 기능 장애의 치료 또는 예방용 약학 조성물로서,

미토콘드리아 기능 장애는 항바이러스제; 항암제; 항생제; CNS 약물; 고혈압 약물; 안트라사이클린; 비-스테로이드성 항염증성 약물(NSAID); 마취제; 베타-차단제(beta-blocker); 항부정맥제(anti-arrhythmic); 항당뇨제; 항염증제; 또는 다른 체계의 사용에 의해 야기된 약물-유발 미토콘드리아 기능 장애인 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

#### 청구항 13

삭제

#### 청구항 14

삭제

#### 청구항 15

삭제

#### 청구항 16

삭제

#### 청구항 17

삭제

#### 청구항 18

삭제

#### 청구항 19

삭제

#### 청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 미토콘드리아 활성의 조절에 유용한 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질환 및 장애의 치료에서 이들 화합물의 용도에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 본 명세서에서 저자에 의해 언급된 간행물의 서지 사항은 기재의 말미에서 알파벳순으로 수집된다.

[0003] 본 명세서에서 임의의 종래의 간행물 (또는 이로부터 유래된 정보), 또는 알려진 모든 문제에 대한 언급은, 종

래의 간행물 (또는 이로부터 유래된 정보) 또는 알려진 문제가 본 명세서와 관련된 노력 분야에서 일반적인 지식의 일부를 형성함을 인정 또는 승인 또는 임의의 형태의 제안으로 간주되지 않고, 간주되어서는 안된다.

[0004] 미토콘드리아는 다양한 세포 대사 기능을 수행하는 세포질 소기관 (cytoplasmic organelles)이다. 미토콘드리아의 주요 기능은 산화적 인산화를 통해 아데노신 트리포스페이트 (adenosine triphosphate, ATP) 형태의 에너지를 생성하는 것이다. ATP는 세포에서 에너지 "통화(currency)" 또는 에너지 단위로서 기능하고, 진핵 세포는 미토콘드리아에 의해 수행되는 생화학적 과정으로부터 ATP의 대부분을 유도한다. 또한, 미토콘드리아는 신호전달 (signalling), 세포 분화, 및 세포 사멸의 조절에서 주요 역할을 한다. 미토콘드리아에 의해 수행되는 생화학적 과정은 산화된 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 (NAD+)로부터 환원된 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 (NADH + H<sup>+</sup>)를 생성하는 시트르산 회로 (크렙스 회로라고도 함), 및 NADH + H<sup>+</sup>가 NAD<sup>+</sup>로 다시 산화되는 산화적 인산화를 포함한다. 점점 더, 미토콘드리아는 다양한 질환 및 장애에 관련되어 있는 것으로 알려져 있다.

[0005] 미토콘드리아 기능 장애, 즉 일반적인 미토콘드리아 기능의 감소 또는 손상은 유전적 또는 환경적 요인 또는 이들의 조합에 기인할 수 있다. 미토콘드리아 기능 장애는 다양한 질환 상태에 기여하는 것으로 간주되며, 여러 유전적 장애의 특징이다. 100명의 신생아 중 최대 1명이 일생 동안 미토콘드리아 질환에 의해 영향을 받는 것으로 추정된다. 또한, 미토콘드리아 기능 장애는 신경퇴행성 장애, 당뇨병, 암, 실명, 난청(deafness), 심장병, 간 질환, 신장 질환, 위장 장애, 뇌출증, 발작, 알츠하이머병, 파킨슨병, 자폐증(autism), 양극성, 조현병, 우울증, 천식, 만성 피로, MERRF(myoclonic epilepsy with ragged red fibers); 미토콘드리아 근육병증 (mitochondrial myopathy), 뇌병증(encephalopathy), 젖산산증(lactic acidosis); 레버씨 유전성 시신경병증 (leber's hereditary optic neuropathy, LHON); 우성 시신경 위축(dominant optic atrophy, DOA); 리 증후군 (Leigh syndrome); 컨스-세이어 증후군(Kearns-Sayre syndrome, KSS); 프리드리히 운동실조증(Friedreich's ataxia, FRDA); 심근증(cardiomyopathy); 뇌근육병증 (encephalomyopathy); 신세뇨관 산증(renal tubular acidosis); 근위축성 측색 경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS); 현팅턴병, 및 전반적 발달 장애 (developmental pervasive disorders)를 포함하나 이에 한정되지 않는, 많은 일반적인 질환 및 건강 상태에서 근본적인 병태생리학(pathophysiology)의 일부를 형성할 수 있다고 생각된다.

[0006] 미토콘드리아 기능을 회복시키거나 또는 향상시킬 수 있는 요법의 확인은 광범위한 적용의 가능성성이 있다. 지금 까지, 상기 정후에 대한 치료 방법은 일반적으로 근본적인 미토콘드리아 기능 장애를 해결하기보다는 증상의 완화 및/또는 이차 또는 관련 질병의 치료에 관한 것이었다. 벤조퀴논, 이데베논은 청년의 미토콘드리아 기능 장애-유발 시력 손실 (레버씨 유전성 시신경병증, LHON)의 형태의 치료를 위해 2015년 유럽 의약청(European Medicines Agency)에 의해 승인되었다. 그러나, 이데베논은 매우 나쁜 생체이용률을 나타내고, 투여시 간에서 과도한 초회 통과 대사를 겪는다.

[0007] 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질환 및 장애의 치료를 위한 개선되고 구체적인 치료법이 필요하다.

## 발명의 내용

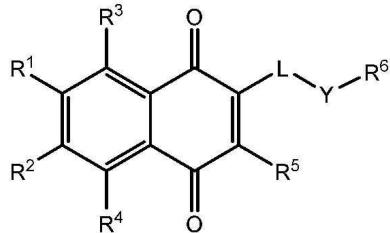
### 해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학 조성물을 제공한다. 일 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 미토콘드리아 활성의 조절에 유용하다. 다른 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 미토콘드리아 기능을 향상시키는데 유용하다. 또 다른 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 미토콘드리아 기능을 회복시키는데 유용하다. 또 다른 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 미토콘드리아 기능 장애로부터 보호하는데 유용하다.

[0009] 본 명세서에서 가능한 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학 조성물은 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질환 및 장애의 예방 및/또는 치료에 유용한 것으로 제안된다.

[0010] 하나 이상의 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다:

[0011] [화학식 I]



[0012]

여기서,

[0013]

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의로 치환된  $C_2-C_6$  알케닐, 임의로 치환된  $C_2-C_6$  알키닐, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알콕시, 할로겐, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  티오알킬,  $-SR$ ,  $-NRR'$ , 임의로 치환된  $C_3-C_7$  시클로알킬, 임의로 치환된  $C_2-C_{12}$  헤테로시클릴, 임의로 치환된  $C_5-C_{12}$  아릴, 및 임의로 치환된  $C_2-C_{12}$  헤테로아릴로부터 선택되며,

[0014]

$R^5$ 는 H, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의로 치환된  $C_2-C_6$  알케닐, 임의로 치환된  $C_2-C_6$  알키닐, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알콕시, 할로겐, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  티오알킬,  $-SR$ ,  $-NRR'$ , 임의로 치환된  $C_3-C_7$  시클로알킬, 임의로 치환된  $C_2-C_{12}$  헤�테로시클릴, 임의로 치환된  $C_5-C_{12}$  아릴, 및 임의로 치환된  $C_2-C_{12}$  헤테로아릴로부터 선택되고,

[0015]

L은 결합, 임의로 치환된  $C_1-C_{20}$  알킬렌, 임의로 치환된  $C_1-C_{20}$  알케닐렌, 임의로 치환된  $C_1-C_{20}$  알키닐렌으로부터 선택된 2가 링커이며;

[0016]

Y는 없거나 또는 임의로 치환된  $C_3-C_6$  시클로알킬렌, 임의로 치환된  $C_2-C_{12}$  헤테로시클릴, 임의로 치환된  $C_5-C_{12}$  아릴렌, 임의로 치환된  $C_2-C_{12}$  헤테로아릴렌,  $-C(O)-NR-$ ,  $-C(O)-NR-(CH_2)_y-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-C(O)-OR-$ ,  $-C(O)-O-(CH_2)_y-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(CX_3)-NR-$ ,  $-CRR'X-NR-$ ,  $-NR-C(O)-NR'-$ ,  $-O-C(O)O-$ ,  $-C=N-O-$ ,  $-SO_2-NR-$ ,  $-(CH_2)_x-NR-$ ,  $-(CH_2)_y-S-(CH_2)_z-$ ,  $-(CH_2)_y-O-(CH_2)_z-$ 로부터 선택된 2가 링커이고, 여기서 y 및 z는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택된 정수이며;

[0017]

$R^6$ 는 H,  $-COOR$ ,  $-OR$ ,  $-NRR'$ ,  $-SR$ , 임의로 치환된  $C_1-C_{20}$  알킬, 임의로 치환된  $C_2-C_{20}$  알키닐, 임의로 치환된  $C_3-C_7$  시클로알킬, 임의로 치환된  $C_5-C_{12}$  아릴, 임의로 치환된  $C_2-C_{12}$  헤테로아릴 또는 임의로 치환된  $C_2-C_{12}$  헤�테로시클릴, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알칸올아미노, 임의로 치환된 아미노산, 임의로 치환된 디펩티드, 임의로 치환된 트리펩티드, 및 임의로 치환된 폴리펩티드로부터 선택되고,

[0018]

또는 Y 및  $R^6$ 는 함께

[0019]

$-C(O)-[NR^7-C(R^8)(R^9)-C(O)]_w-OR^{10}$ ;

[0020]

$-C(O)-[NR^7-C(R^8)(R^9)-C(R^{11})(R^{12})]_w-OR^{10}$ ;

[0021]

$-[NR^7-C(R^8)(R^9)-C(O)]_w-OR^{10}$ ; 및

[0022]

$-[NR^7-C(R^8)(R^9)-C(R^{11})(R^{12})]_w-OR^{10}$  으로부터 선택된 기를 형성하며,

[0023]

여기서  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각 경우에 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬이고;  $R^9$ 는 각 경우에 독립적으로 H 및 아미노산 측쇄 또는 이의 유도체로부터 선택되며; w는 0 내지 20의 정수이고,

[0024]

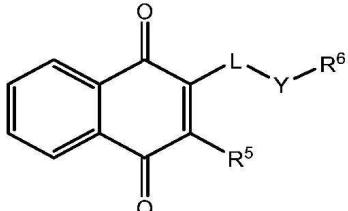
R 및 R'는 독립적으로 H, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의로 치환된  $C_3-C_7$  시클로알킬, 임의로 치환된  $C_2-C_{12}$  헤테

로시클릴, 임의로 치환된 C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> 아릴, 및 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로아릴이며,

[0026] X는 할로겐이다.

[0027] 다른 측면에서, 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다:

[화학식 Ia]



[0029]

여기서,

[0031] R<sup>5</sup>는 H 및 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로부터 선택되고,

[0032] L은 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬렌이며,

[0033] Y는 임의로 치환된 -C(O)-NR-, -C(O)-NR-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-, -C(O)-O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-로부터 선택된 2가 링커이고, 여기서 y 및 z는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택된 정수이며;

[0034] R<sup>6</sup>는 H, -COOR, 임의로 치환된 C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> 아릴, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 헤�테로아릴, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알칸올아미노, 임의로 치환된 아미노산으로부터 선택되고,

[0035] 또는 Y 및 R<sup>6</sup>는 함께

[0036] -C(O)-[NR<sup>7</sup>-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)-C(O)]<sub>w</sub>-OR<sup>10</sup>;

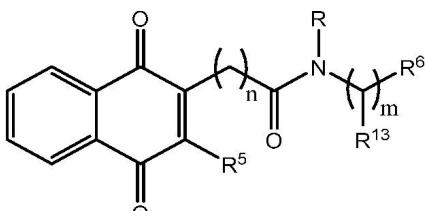
[0037] -C(O)-[NR<sup>7</sup>-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)-C(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>)]<sub>w</sub>-OR<sup>10</sup>로부터 선택된 기를 형성하며,

[0038] 여기서 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>는 각 경우에 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고; R<sup>9</sup>는 각 경우에 독립적으로 H 및 아미노산 측쇄 또는 이의 유도체로부터 선택되며; w는 0 내지 20의 정수이고,

[0039] R 및 R'는 독립적으로 H, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0040] 또 다른 측면에서, 화학식 (Ib)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다:

[화학식 Ib]



[0042]

여기서,

[0044] R<sup>5</sup>는 H 및 메틸로부터 선택되고,

[0045] R<sup>6</sup>는 H, -COOR, -OH, 임의로 치환된 C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> 아릴, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로아릴로부터 선택되며,

[0046] R은 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고,

- [0047]  $R^{13}$ 은 각 경우에 독립적으로 H, 임의로 치환된 페닐, 및 임의로 치환된 벤질로부터 선택되며,
- [0048] n은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택된 정수이고,
- [0049] m은 0, 1, 2 및 3으로부터 선택된 정수이다.
- [0050] 또한, 본 명세서에는 화학식 (I), 화학식 (Ia) 및 화학식 (Ib)의 화합물의 제조 방법이 교시되어 있다. 이들 방법은 유리하게는 비교적 적은 화학 단계 및/또는 고순도의 화학식 (I), 화학식 (Ia) 및 화학식 (Ib)의 화합물의 신속한 조립을 제공한다.
- [0051] 본 명세서에 정의된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여를 포함하는 포유류 피험자의 치료 방법이 본 명세서에서 추가로 고려된다. 상기 언급된 바와 같이, 본 명세서에서 가능한 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학 조성물은 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질환 및 장애의 예방 및/또는 치료에 유용한 것으로 생각된다.
- [0052] 일 실시예에서, 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질환 및 장애는 레버씨 유전성 시신경병증(LHON); 우성 시신경 위축(DOA), 리 증후군, 프리드리히 운동실조증, 미토콘드리아 근육병증, 뇌근육병증, 젖산산증, 뇌졸중-유사증상(stroke-like symptoms, MELAS), MERRF(myoclonic epilepsy with ragged red fibers), 근신경성 위장 뇌근육병증(myoneurogenic gastrointestinal encephalomyopathy, MNGIE), 컨스-세이어 증후군, CoQ.10 결핍증, 또는 미토콘드리아 복합 결핍증(mitochondrial complex deficiencies), 신경병증(neuropathy), 운동 실조(ataxia), 망막색소변성증(retinitis pigmentosa), 및 안검하수(ptosis) (NARP)를 포함하나 이에 한정되지 않는 주요 미토콘드리아 질환이다.
- [0053] 일 실시예에서, 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질환 및 장애는 척수소뇌성 운동실조증(spinocerebellar ataxias), 모세혈관화장성 운동실조증(ataxia telangiectasia), 안구운동실행증을 동반한 운동실조증 1 및 2(ataxia oculomotor apraxia 1 and 2 (AOA1 및 2)), 간질성 발작(epileptic seizures), 근위축성 측색 경화증(ALS), 운동 신경 질환(motor neuron disease, MND), 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 뇌졸중/재관류 손상(stroke/reperfusion injury), 또는 치매 (dementia), 듀센 근이영양증(Duchenne muscular dystrophy, DMD), 베커 근이영양증(Becker muscular dystrophy, BMD), 지대 근이영양증(Limb-Girdle muscular dystrophy, LGMD), X-연관 확장성 심근증(X-linked dilated cardiomyopathy, XLDCM), 판토테네이트 키나제-관련 신경퇴화(pantothenate kinase-associated neurodegeneration, PKAN), 척수근위축증(spinal muscular atrophy, SMA), 다발성 경화증(multiple sclerosis) 및 원발성 진행형 다발성 경화증(primary progressive multiple sclerosis, PP-MS), 쿠겔베르그-웰란더병(Kugelberg-Welander disease), 및 베르드니히-호프만병(Werdnig-Hoffmann disease), 진성 당뇨병 및 난청 (diabetes mellitus and deafness, DAD)을 포함하나 이에 한정되지 않는 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 신경퇴행성 질환 또는 신경근 질환이다.
- [0054] 일 실시예에서, 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질환 및 장애는 볼프람 증후군(Wolfram syndrome), 비-알콜성 간 질환 (즉, NAFLD, NASH, 간경변 (cirrhosis)), 노화-관련 육체적 쇠약(aging-related physical decline), 비만, 과체중, 진성 당뇨병, 제 2 형 당뇨병, 당뇨병성 망막증, 및 대사 증후군을 포함하나 이에 한정되지 않는 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 대사 장애이다.
- [0055] 일 실시예에서, 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질환 및 장애는 조현병 (schizophrenia), 주요 우울 장애(major depressive disorder), 양극성 장애 (bipolar disorder), 간질(epilepsy), 외상후 스트레스 장애(post-traumatic stress disorder, PTSD), 및 일주기 리듬 장애(circadian rhythm disorders)를 포함하나 이에 한정되지 않는 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 정신 장애이다.
- [0056] 일 실시예에서, 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질환 및 장애는 궤양성 대장염(ulcerative colitis, UC), 크론병(Crohn's disease, CD), 관절염, 건선 또는 류마티스성 관절염, 편두통, 안구건조증, 포도막염(uveitis), 알러지성 결막염 (allergic conjunctivitis), 수술 후 염증 및 급성 신부전(acute kidney injury)을 포함하나 이에 한정되지 않는 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 염증성 장애이다. 또한, 본 발명은 체중 증가의 효과를 감소시키는 수단으로서의 역할을 가진다. 따라서, 미토콘드리아 기능 장애를 표적으로 하는 치료적 및 미용적 측면이 있다.
- [0057] 일 실시예에서, 질환 및 장애는 약물-유발 또는 환경-유발 미토콘드리아 기능 장애에 의해 야기된다. 예를 들어, 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 요인은 항바이러스제; 항암제; 항생제; CNS 약물; 고혈압 약물; 안트라사이클린; 비-스테로이드성 항염증성 약물 (NSAID); 마취제; 베타-차단제(beta-

blocker); 항부정맥제(anti-arrhythmic); 항당뇨제; 항염증제; 또는 다른 제제에 기인한 약물- 또는 환경-유발 미토콘드리아 기능 장애를 포함한다.

[0058]

미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 항바이러스제의 예는 아바카비르(abacavir), 디다노신(didanosine), 엠프리시타빈(emtricitabine), 엔테카비르(entecavir), 라미부딘(lamivudine), 네비라핀(nevirapine), 텔비부딘(telbivudine), 테노포비르(tenofovir), 티프라나비르(tipranavir), 스타부딘(stavudine), 잘시타빈(zalcitabine), 및 지도부딘(zidovudine)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 항암제의 예는 삼산화비소(arsenic trioxide), 세툭시맙(cetuximab), 다카바진(dacarbazine), 테니류킨(denileukin), 디프티톡스(diftitox), 플루타미드(flutamide), 켐투주맙(gemtuzumab), 메토트렉세이트(methotrexate), 미톡산트론(mitoxantrone), 펜토스타틴(pentostatin), 및 타목시펜(tamoxifen)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 항생제의 예는 안티마이신(antimycin) A, 이소니아지드(isoniazid), 클로람페니콜(chloramphenicol), 에탐부톨(ethambutol), 젠타마이신(gentamycin), 케토코나졸(ketoconazole), 리네졸리드(linezolid), 스트렙토조신(streptozocin), 스트렙토마이신(streptomycin), 토브라마이신(tobramycin), 테트라사이클린(tetracyclines), 및 트로바플록사신(trofloxacin)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 CNS 약물의 예는 아미트립ти린(amitriptyline), 암페타민(amphetamines), 아토모세틴(atomoxetine), 클로르프로마진(chlorpromazine), 코카인(cocaine), 단트롤렌(dantrolene), 데시프라민(desipramine), 디발프로엑스(divalproex), 드로페리돌(droperidol), 펠바메이트(felbamate), 플루페나진(fluphenazine), 이미프라민(imipramine), 메스암페타민(methamphetamine), 날트렉손(naltrexone), 네파조돈(nefazodone), 페르골라이드(ergolide), 및 발프로산(valproic acid)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 고혈압 약물의 예는 보센탄(bosentan)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 안트라사이클린의 예는 다우노루비신(daunorubicin), 독소루비신(doxorubicin), 에피루비신(epirubicin), 및 이다루비신(idarubicin)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 비-스테로이드성 항염증성 약물(NSAIDs)의 예는 아스피린, 셀레콕시브(celecoxib), 디클로페낙(diclofenac), 디플루니살(diflunisal), 에토돌락(etodolac), 페노프로펜(fenoprofen), 이부프로펜(ibuprofen), 인도메타신(indomethacin), 케토프로펜(ketoprofen), 메페남산(mefenamic acid), 멜록시캄(me洛xicam), 나프록센(naproxen), 나부메톤(nabumetone), 옥사프로진(oxaprozin), 피록시캄(pi洛xicam), 살살레이트(salsalate), 설린닥(sulindac), 티오리다진(thioridazine), 및 톨메틴(tolmetin)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 마취제의 예는 부피바카인(bupivacaine) 및 이소플루란(isoflurane)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 베타-차단제의 예는 아테놀롤(atenolol)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 항부정맥제의 예는 아미오다론(amiodarone), 디소피라미드(disopyramide), 도페틸리드(dofetilide), 및 이부틸리드(ibutilide)를 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 항당뇨제의 예는 피오글리타존(pioglitazone) 및 로시글리타존(rosiglitazone)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 항염증제의 예는 프레드니솔론(prednisolone), 덱사메타손(dexamethasone), 히드로코르티손(hydrocortisone), 및 트리암시놀론(triamcinolone)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 다른 제제의 예는 클리오퀴놀(clioquinol), 시아나이드(cyanide), 헥사클로로펜(hexachlorophene), 로테논(rotenone), 및 스타틴(statins)을 포함한다.

[0059]

일 실시예에서, 포유류는 인간이다.

[0060]

또한, 본 명세서에 정의된 화학식(I)의 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 부형제를 포함하는 약학 조성물이 본 명세서에 교시되어 있다. 또한, 본 명세서에 정의된 화학식(I)의 화합물 및 하나 이상의 화장학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 부형제를 포함하는 화장료 조성물이 가능하다.

[0061]

또한, 치료를 필요로 하는 포유류 피험자의 치료를 위한 약제의 제조에서 본 명세서에 정의된 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도가 본 명세서에 교시되어 있다. 관련된 실시예에서, 치료를 필요로 하는 포유류 피험자의 치료에 사용하기 위한 본 명세서에 정의된 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본 명세서에서 가능하다. 다른 실시예에서, 노화의 효과를 개선하기 위해 포유류의 미용 치료에 사용하기 위한 본 명세서에 정의된 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본 명세서에서 가능하다. 일 실시예에서, 포유류는 인간이다.

## 과제의 해결 수단

[0062]

본 명세서 전체에서, 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 단어 "포함하다(comprise)", 또는 "포함하다(comprises)"

또는 "포함하는(comprising)"과 같은 변형은, 언급된 요소 또는 정수 또는 방법 단계 또는 요소들 또는 정수들 또는 방법 단계들의 군을 포함하나 임의의 다른 요소 또는 정수 또는 방법 단계 또는 요소들 또는 정수들 또는 방법 단계들의 군을 배제하지 않는 것으로 이해될 것이다.

[0063] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는, 문맥상 달리 명확하게 지시하지 않는 한, 복수의 측면을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "생물학적 조절체"에 대한 언급은 단일 생물학적 조절체뿐만 아니라 둘 이상의 생물학적 조절체를 포함하고; "제제"에 대한 언급은 단일 제제뿐만 아니라 둘 이상의 제제를 포함하며; "개시"에 대한 언급은 본 개시에 의해 교시된 단일 및 다중 측면 등을 포함한다. 본 명세서에서 교시되고 가능한 측면은 용어 "발명"에 의해 포함된다. 이러한 모든 측면은 본 발명의 범위 내에서 가능하다. 본 명세서에서 고려되는 임의의 변형 및 유도체는 본 발명의 "형태"에 포함된다.

[0064] 본 발명은 일반적으로 미토콘드리아 활성을 조절하는 화학식 (I), 화학식 (Ia) 및 화학식 (Ib)의 화합물에 관한 것이다. 일 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 미토콘드리아 기능을 향상시키는데 유용하다. 다른 실시예에서, 화학식 (I), 화학식 (Ia) 및 화학식 (Ib)의 화합물은 미토콘드리아 기능 장애를 회복시키는데 유용하다.

[0065] 또한, 본 발명은 비교적 적은 화학 단계 및/또는 고순도의 화학식 (I), 화학식 (Ia) 및 화학식 (Ib)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0066] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "미토콘드리온(mitochondrion)" 및 "미토콘드리아(mitochondria)"는 다양한 세포 대사 기능을 수행하는 세포질 소기관을 나타낸다. 미토콘드리아의 주요 기능은 산화적 인산화를 통해 아데노신 트리포스페이트 (ATP) 형태의 에너지를 생성하는 것이다. 또한, 미토콘드리아는 아폽토시스 또는 예정된 세포 사멸의 과정에서 중요한 역할을 한다. 또한, 미토콘드리아는 세포 내에서 적당한 수준의 칼슘 이온을 유지하는데 도움이 된다. 간 세포와 같은 특정 세포 유형에서, 미토콘드리아는 암모니아의 해독에 기여한다. 다른 문맥에서, 미토콘드리아는 혈액 성분뿐만 아니라 테스토스테론 및 에스트로겐과 같은 호르몬의 생성에 기여한다.

[0067] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "미토콘드리아 기능 장애"는 건강한 세포, 조직 및 장기에서 일반적인 미토콘드리아 기능의 감소 또는 손상을 나타낸다. 미토콘드리아 기능 장애는 광범위한 질환 및 장애와 관련이 있다. 어떤 경우, 미토콘드리아 기능 장애 및 관련 장애는 미토콘드리아 DNA 또는 미토콘드리아 성분을 코딩하는 핵 유전자에서 후천적 또는 유전적 돌연변이에 의해 야기될 수 있다. 다른 경우, 미토콘드리아 기능 장애는 약물 사용 또는 감염과 같은 불리한 환경적 요인에 기인한 것일 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "미토콘드리아 질환" 및 "미토콘드리아 장애" 및 관련 용어는 통용될 수 있으며, 달리 명시되지 않는 한, 불리한 환경적 요인에 기인한 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질환 또는 장애뿐만 아니라 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 후천적 또는 유전적 장애를 포함하는 것으로 이해된다.

[0068] 본 명세서에서 "조절하다" 또는 "조절"에 대한 언급은 상호 작용의 저해 및/또는 촉진으로 확장되고 이를 포함한다. 조절은 정상화(normalization) 및 향상을 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0069] 본 명세서에서 바이오마커의 "정상화" 또는 바이오마커를 "정상화한다"에 대한 언급은 바이오마커의 수준을 병리학적 값(pathological value)에서 정상 값 (normal value)으로 변화시키는 것을 나타내며, 여기서 에너지 바이오마커의 정상 값은 i) 건강한 사람 또는 피험자에서 바이오마커의 수준, 또는 ii) 사람 또는 피험자에서 하나 이상의 바람직하지 않은 증상을 완화시키는 에너지 바이오마커의 수준일 수 있다. 즉, 질환 상태에서 저하된 바이오마커를 정상화한다는 것은 바이오마커의 수준을 정상 (건강한) 값 또는 바람직하지 않은 증상을 완화시키는 값으로 증가시키는 것을 의미하고; 질환 상태에서 상승된 에너지 바이오마커를 정상화한다는 것은 에너지 바이오마커의 수준을 정상 (건강한) 값 또는 바람직하지 않은 증상을 완화시키는 값으로 감소시키는 것을 의미한다.

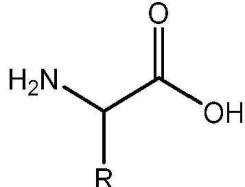
[0070] 본 명세서에서 바이오마커의 "향상" 또는 "향상시키다"에 대한 언급은 유익한 또는 바람직한 효과를 달성하기 위하여, 하나 이상의 바이오마커의 수준을 정상 값 또는 향상 전의 값으로부터 멀어지도록 변화시키는 것을 나타낸다. 예를 들어, 피험자에게 상당한 에너지 요구가 있는 상황에서, 그 피험자에서 ATP의 수준을 그 피험자에서 ATP의 정상 수준보다 높은 수준으로 증가시키는 것이 바람직할 수 있다. 또한, 바이오마커를 정상화하는 것이 피험자에 대한 최적의 결과를 달성할 수 없다는 점에서, 향상은 미토콘드리아 질환과 같은 질환 또는 병변을 앓는 피험자에서 유익한 효과일 수 있다; 이러한 경우, 하나 이상의 바이오마커의 향상이 유익할 수 있으며, 예를 들어, 정상보다 높은 수준의 ATP, 또는 정상보다 낮은 수준의 락트산 (락테이트)이 이러한 피험자에게 유익 할 수 있다.

[0071]

용어 "아미노산"은 본 명세서에서 가장 넓은 의미로 사용되며, 아미노 기 및 카복실산 기를 갖는 화합물을 나타낼 수 있다. 본 발명의 팜티드에 포함된 아미노산은 D- 또는 L-형태의 프로테오제닉(proteogenic) 또는 자연적으로 발생하는 아미노산일 수 있거나, 또는 D- 또는 L-형태의 비-프로테오제닉(non-proteogenic) 또는 비-자연적으로 발생하는 아미노산일 수 있다. 본 명세서에서 언급된 바와 같이, 상기 용어는 염, 이성질체, 호변이성질체(tautomers), 에스터 및 N-메틸화 아미노산을 포함하는 합성 아미노산 및 이의 유사체로 확장된다.

[0072]

본 명세서에서 사용된 용어 "아미노산 측쇄"는, 예를 들어 하기의 R 기호 표시된 α 탄소에 부착된 기를 나타낸다:



[0073]

자연적으로 발생하는 프로테오제닉 아미노산은 3개의 문자 코드 및 1개의 문자 코드와 함께 표 1에 나타내었다. L-아미노산은 대문자 또는 첫글자 대문자 (initial capital letters)를 사용하는 반면, D-아미노산은 소문자를 사용한다.

표 1

종래의 아미노산 코드

아미노산	L- 3개의 문자 코드	D- 3개의 문자 코드	L- 1개의 문자 코드	D- 1개의 문자 코드
알라닌	Ala	ala	A	a
아르기닌	Arg	arg	R	r
아스파라긴	Asn	asn	N	n
아스파르트산	Asp	asp	D	d
시스테인	Cys	cys	C	c
글루타민	Gln	gln	Q	q
글루타민산	Glu	glu	E	e
글리신*	Gly	gly	G	g
히스티딘	His	his	H	h
이소류신	Ile	ile	I	i
류신	Leu	leu	L	l
리신	Lys	lys	K	k
메티오닌	Met	met	M	m
페닐알라닌	Phe	phe	F	f
프롤린	Pro	pro	P	p
세린	Ser	ser	S	s
트레오닌	Thr	thr	T	t
프립토판	Trp	trp	W	w
티로신	Tyr	tyr	Y	y
발린	Val	val	V	v

[0076]

비천연(unnatural) 또는 비-프로테오제닉 아미노산의 예는 오르니틴, 노르류신, 4-아미노 부티르산, 4-아미노-3-히드록시-5-페닐헵탄산, 6-아미노헥산산, t-부틸글리신, 노르발린, 페닐글리신, 사르코신, 4-아미노-3-히드록시-6-메틸헵탄산 및 2-티에닐 알라닌을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본 명세서에서 고려되는 적당한 비-프로테오제닉 또는 비-자연적으로 발생하는 아미노산은 표 2에 나타내었다.

[0077]

[표 2]

비-종래의 아미노산	코드	비-종래의 아미노산	코드
$\alpha$ -아미노부티르산	Abu	L-N-메틸알라닌	Nmala
$\alpha$ -아미노- $\alpha$ -메틸부티레이트	Mgabu	L-N-메틸아르기닌	Nmarg
아미노시클로프로판-	Cpro	L-N-메틸아스파라긴	Nmasn
카복실레이트		L-N-메틸아스파르트산	Nmasp
아미노이소부티르산	Aib	L-N-메틸시스테인	Nmcys
아미노노보닐-	Norb	L-N-메틸글루타민	Nmgln
카복실레이트		L-N-메틸글루타민산	Nmglu
시클로헥실알라닌	Chexa	L-N-메틸히스티딘	Nmhis
시클로펜틸알라닌	Cpen	L-N-메틸이소류신	Nmile
D-알라닌	Dal	L-N-메틸류신	Nmleu
D-아르기닌	Darg	L-N-메틸리신	Nmlys
D-아스파르트산	Dasp	L-N-메틸메티오닌	Nmmet
D-시스테인	Dcys	L-N-메틸노르류신	Nmnle
D-글루타민	Dgln	L-N-메틸노르발린	Nmnva
D-글루타민산	Dglu	L-N-메틸오르니틴	Nmorn
D-히스티딘	Dhis	L-N-메틸페닐알라닌	Nmphe
D-이소류신	Dile	L-N-메틸프롤린	Nmpro
D-류신	Dleu	L-N-메틸세린	Nmser
D-리신	Dlys	L-N-메틸트레오닌	Nmthr
D-메티오닌	Dmet	L-N-메틸트립토판	Nmtrp
D-오르니틴	Dom	L-N-메틸티로신	Nmtyr
D-페닐알라닌	Dphe	L-N-메틸발린	Nmval
D-프롤린	Dpro	L-N-메틸에틸글리신	Nmetg
D-세린	Dser	L-N-메틸-t-부틸글리신	Nmtbug
D-트레오닌	Dthr	L-노르류신	Nle
D-트립토판	Dtrp	L-노르발린	Nva
D-티로신	Dtyr	$\alpha$ -메틸- $\alpha$ -아미노이소부티레이트	Maib
D-발린	Dval	$\alpha$ -메틸- $\gamma$ -아미노부티레이트	Mgabu
D- $\alpha$ -메틸알라닌	Dmala	$\alpha$ -메틸시클로헥실알라닌	Mchexa
D- $\alpha$ -메틸아르기닌	Dmarg	$\alpha$ -메틸시클로펜틸알라닌	Mcpen
D- $\alpha$ -메틸아스파라긴	Dmasn	$\alpha$ -메틸- $\alpha$ -나프탈알라닌	Manap
D- $\alpha$ -메틸아스파르테이트	Dmasp	$\alpha$ -메틸페니실아민	Mpen
D- $\alpha$ -메틸시스테인	Dmcys	N-(4-아미노부틸)글리신	Nglu
D- $\alpha$ -메틸글루타민	Dmgln	N-(2-아미노에틸)글리신	Naeg
D- $\alpha$ -메틸히스티딘	Dmhis	N-(3-아미노프로필)글리신	Norn
D- $\alpha$ -메틸이소류신	Dmile	N-아미노- $\alpha$ -메틸부티레이트	Nmaabu
D- $\alpha$ -메틸류신	Dmleu	$\alpha$ -나프탈알라닌	Anap
D- $\alpha$ -메틸리신	Dmlys	N-벤질글리신	Nphe
D- $\alpha$ -메틸메티오닌	Dmmet	N-(2-카바밀에틸)글리신	Ngln
D- $\alpha$ -메틸오르니틴	Dmorn	N-(카바밀메틸)글리신	Nasn
D- $\alpha$ -메틸페닐알라닌	Dmphe	N-(2-카복시에틸)글리신	Nglu
D- $\alpha$ -메틸프롤린	Dmpro	N-(카복시메틸)글리신	Nasp
D- $\alpha$ -메틸세린	Dmser	N-시클로부틸글리신	Ncbut
D- $\alpha$ -메틸트레오닌	Dmthr	N-시클로헵틸글리신	Nchep

[0078]

D- $\alpha$ -메틸 트립토판	Dmtrp	N-시클로헥실글리신	Nchex
D- $\alpha$ -메틸 티로신	Dmty	N-시클로데실글리신	Ncdec
D- $\alpha$ -메틸 발린	Dmval	N-시클로도데실글리신	Ncdod
D-N-메틸 알라닌	Dnmala	N-시클로옥틸글리신	Ncoct
D-N-메틸아트기닌	Dnmarg	N-시클로프로필글리신	Ncpro
D-N-메틸아스파라긴	Dnmasn	N-시클로운데실글리신	Ncund
D-N-메틸아스파르테이트	Dnmasp	N-(2,2-디페닐에틸)글리신	Nbhm
D-N-메틸시스테인	Dnmcts	N-(3,3-디페닐프로필)글리신	Nbhe
D-N-메틸글루타민	Dnmgln	N-(3-구아니도노프로필)글리신	Narg
D-N-메틸글루타메이트	Dnmglu	N-(1-히드록시에틸)글리신	Nthr
D-N-메틸히스티딘	Dnmhis	N-(히드록시에틸)글리신	Nser
D-N-메틸이소류신	Dnmile	N-(이미다졸릴에틸)글리신	Nhis
D-N-메틸류신	Dnmleu	N-(3-인돌릴에틸)글리신	Nhtrp
D-N-메틸리신	Dnmlys	N-메틸- $\gamma$ -아미노부티레이트	Nmgabu
N-메틸시클로헥실알라닌	Nmchexa	D-N-메틸메티오닌	Dnmmet
D-N-메틸오토니틴	Dnmorn	N-메틸시클로펜틸알라닌	Nmcpen
N-메틸글리신	Nala	D-N-메틸페닐알라닌	Dnmphe
N-메틸아미노이소부티레이트	Nmaib	D-N-메틸프롤린	Dnmpro
N-(1-메틸프로필)글리신	Nile	D-N-메틸세린	Dnmser
N-(2-메틸프로필)글리신	Nleu	D-N-메틸트레오닌	Dnmthr
D-N-메틸트립토판	Dnmtrp	N-(1-메틸에틸)글리신	Nval
D-N-메틸티로신	Dnmtyr	N-메틸-a-나프ти알라닌	Nmanap
D-N-메틸발린	Dnmval	N-메틸페니실라민	Nmpen
$\gamma$ -아미노부티르산	Gabu	N-(p-히드록시페닐)글리신	Nhtyr
L-t-부틸글리신	Tbug	N-(티오메틸)글리신	Ncys
L-에틸글리신	Etg	페니실라민	Pen
L-호모페닐알라닌	Hphe	L- $\alpha$ -메틸알라닌	Mala
L- $\alpha$ -메틸아트기닌	Marg	L- $\alpha$ -메틸아스파라긴	Masn
L- $\alpha$ -메틸아스파르테이트	Masp	L- $\alpha$ -메틸- $\gamma$ -부틸글리신	Mtbug
L- $\alpha$ -메틸시스테인	Mcys	L-메틸에틸글리신	Metg
L- $\alpha$ -메틸글루타민	Mgln	L- $\alpha$ -메틸글루타메이트	Mglu
L- $\alpha$ -메틸히스티딘	Mhis	L- $\alpha$ -메틸호모페닐알라닌	Mhphe
L- $\alpha$ -메틸이소류신	Mile	N-(2-메틸티오에틸)글리신	Nmet
L- $\alpha$ -메틸류신	Mleu	L- $\alpha$ -메틸리신	Mlys
L- $\alpha$ -메틸메티오닌	Mmet	L- $\alpha$ -메틸노트류신	Mnle
L- $\alpha$ -메틸노르발린	Mnva	L- $\alpha$ -메틸오토니틴	Morn
L- $\alpha$ -메틸페닐알라닌	Mphe	L- $\alpha$ -메틸프롤린	Mpro
L- $\alpha$ -메틸세린	Mser	L- $\alpha$ -메틸트레오닌	Mthr
L- $\alpha$ -메틸트립토판	Mtrp	L- $\alpha$ -메틸티로신	Mtyr
L- $\alpha$ -메틸발린	Mval	L-N-메틸호모페닐알라닌	Nmhphe
N-(N-(2,2-디페닐에틸)	Nnbhm	N-(N-(3,3-디페닐프로필)	Nnbhe
카바밀 메틸)글리신		카바밀 메틸)글리신	
1-카복시-1-(2,2-디페닐-	Nmhc		
에틸아미노)시클로프로판			

[0079]

[0080] 본 명세서에 사용된 용어 "디펩티드" 및 "트리펩티드"는 각각 2개 및 3개의 아미노산 잔기 또는 이의 유도체를 포함하는 펩티드를 나타낸다.

[0081] 용어 "폴리펩티드" 및 "펩티드"는 아미노산 잔기의 고분자를 나타내기 위해 본 명세서에서 통용된다. 상기 용어는 하나 이상의 아미노산 잔기가 상응하는 자연적으로 발생하는 아미노산의 인공 화학 유사체인 아미노산 고분자 및 자연적으로 발생하는 아미노산 고분자에 적용된다.

[0082] 본 명세서에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 용어 "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 기를 나타낸다. 용어 "C<sub>1-12</sub> 알킬"은 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 이러한 기를 나타내고, "저급 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 C<sub>1-6</sub> 알킬 기, 예를 들어 메틸 ("Me"), 에틸 ("Et"), n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸 등을 나타낸다.

[0083] 용어 "시클로알킬"은 비-방향족, 포화 비-방향족 탄소고리(carbocycles)를 나타낸다. 용어 "C<sub>4-9</sub> 시클로알킬"은, 예를 들어, 4 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 이러한 기를 나타낸다. 예로는 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함한다.

- [0084] 용어 "알케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 나타낸다. 용어 "C<sub>2-12</sub> 알케닐"은, 예를 들어, 2 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 이러한 기를 나타낸다. 알케닐의 예는 알릴, 프레닐(prenyl), 제라닐(geranyl), 1-메틸비닐, 부테닐, 이소-부테닐, 1,3-부타디에닐, 3-메틸-2-부테닐, 1,4-펜타디에닐, 1-펜테닐, 1-헥세닐, 3-헥사디에닐, 1,4-헥사디에닐, 및 1,3,5-헥사트리에닐을 포함한다.
- [0085] 용어 "시클로알케닐"은 단일 시클릭 고리 또는 다중 축합 고리, 및 바람직하게는 4 내지 11개의 탄소 원자를 포함하는 적어도 하나의 내부 불포화 점을 갖는 시클릭 알케닐 기를 나타낸다. 적당한 시클로알케닐 기의 예는, 예를 들어, 시클로부트-2-에닐, 시클로펜트-3-에닐, 시클로헥스-4-에닐, 시클로옥트-3-에닐, 인데닐 등을 포함한다.
- [0086] 용어 "알키닐"은 하나 이상의 삼중 결합, 바람직하게는 하나 또는 2개의 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 나타낸다. 용어 "C<sub>2-12</sub> 알키닐"은, 예를 들어, 2 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 이러한 기를 나타낸다. 예로는 2-프로피닐 및 2- 또는 3-부티닐을 포함한다.
- [0087] 본 명세서에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 용어 "알콕시"는 산소 결합 (-O-)을 통해 공유 결합된 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기를 나타내고, 용어 "C<sub>1-6</sub> 알콕시" 및 "저급 알콕시"는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 이러한 기, 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, t-부톡시 등을 나타낸다.
- [0088] 용어 "알칸올아미노" 및 "아미노 알콜"은 아미노기 (-NH<sub>2</sub>, -NHR, 및 -NR<sub>2</sub>) 및 알콜 또는 히드록실 기 (-OH)를 갖는 화합물을 나타내기 위해 가장 넓은 의미로 통용된다. 바람직한 실시예에서, 화학식 (I), 화학식 (Ia) 및 화학식 (Ib)의 화합물 또는 상기 언급된 실시예의 화합물은 하나 이상의 β-아미노 알콜을 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 β-아미노 알콜은 자연적으로 발생하는 및/또는 비-종래의 아미노산으로부터 유래될 수 있고, 따라서 예를 들어, 하기의 R 기로 표시되는 "아미노산 측쇄"를 포함할 수 있다:
- 
- [0089]
- [0090] 용어 "아릴"은 카보시클릭(비-헵테로시클릭) 방향족 고리 또는 고리 시스템을 나타낸다. 방향족 고리는 모노- 또는 비-시클릭 고리 시스템일 수 있다. 방향족 고리 또는 고리 시스템은 일반적으로 5 내지 10개의 탄소 원자로 구성된다. 적당한 아릴 기의 예는 폐닐, 비페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0091] 아릴기는 폐닐, 나프틸, 인데닐, 아줄레닐, 플루오레닐 또는 안트라세닐을 포함한다.
- [0092] 용어 "헵테로아릴"은 바람직하게는 2 내지 10개의 탄소 원자 및 고리 내의 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헵테로원자를 갖는 1가의 방향족 카보시클릭 기를 나타낸다. 바람직하게는, 헵테로원자는 질소이다. 이러한 헵테로아릴기는 단일 고리(예를 들어, 피리딜, 피롤릴 또는 퓨릴) 또는 다중 축합 고리(예를 들어, 인돌리지닐, 벤조티에닐 또는 벤조퓨라닐)를 가질 수 있다.
- [0093] 용어 "헵테로시클릴"은 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소 원자 및 고리 내의 질소, 황, 산소, 셀레늄 또는 인으로부터 선택된 1 내지 4개의 헵테로원자를 갖는 단일 고리 또는 다중 축합 고리를 갖는 1가의 포화 또는 불포화기를 나타낸다.
- [0094] 5-원 모노시클릭 헵테로시클릴 및 헵테로아릴 기의 예는 퓨릴, 티에닐, 피롤릴, H-피롤릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴(1,2,3- 및 1,2,4-옥사디아졸릴 포함), 티아졸릴, 이속사졸릴, 퓨라자닐(furazanyl), 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 트리아졸릴(1,2,3- 및 1,3,4-트리아졸릴 포함), 테트라졸릴, 티아디아졸릴(1,2,3- 및 1,3,4-티아디아졸릴 포함)을 포함한다.
- [0095] 6-원 모노시클릭 헵테로시클릴 및 헵테로아릴 기의 예는 피리딜, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라닐, 피라지닐, 피페리디닐, 1,4-디옥사닐, 모폴리닐, 1,4-디티아닐, 티오모폴리닐, 피페라지닐, 1,3,5-트리티아닐 및 트리아지닐을 포함한다.
- [0096] 8, 9 및 10-원 비시클릭 헵테로시클릴 및 헵테로아릴 기의 예는 1H 티에노[2,3-c]피라졸릴, 티에노[2,3-b]퓨릴,

인돌릴, 이소인돌릴, 벤조퓨라닐, 벤조티에닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 우리디닐(uridinyl), 푸리닐(purinyl), 신놀리닐(cinnolinyl), 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 벤조트리아지닐, 나프티리디닐, 프테리디닐 등을 포함한다.

[0097] 용어 "할로" 및 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도 기를 나타낸다.

[0098] 용어 "할로알킬"기는 할로겐으로 대체된 알킬 기 상에 하나 이상의 수소 원자를 가진다. 대표적인 예는  $-CF_3$  또는  $-CF_2H$ 이다.

[0099] 용어 "아릴옥시"는 산소 결합 ( $-O-$ )을 통해 부모 구조에 결합된 상기 기재된 아릴 기를 나타낸다. 대표적인 예는 폐녹시이다. 유사하게, 용어 "헤테로아릴옥시"는 산소 기를 통해 부모 구조에 결합된 상기 기재된 헤테로아릴 기를 나타낸다. 대표적인 예는 4, 6 또는 7-벤조[b]퓨라닐옥시 기이다.

[0100] 용어 "아실"은  $H-C(O)-$ , 알킬- $C(O)-$ , 시클로알킬- $C(O)-$ , 아릴- $C(O)-$ , 헤테로아릴- $C(O)-$  및 헤테로시클릴- $C(O)-$  기를 나타내며, 여기서 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴 및 헤�테로시클릴은 본 명세서에 기재되어 있다.

[0101] 용어 "옥시아실"은  $HOC(O)-$ , 알킬- $OC(O)-$ , 시클로알킬- $OC(O)-$ , 아릴- $OC(O)-$ , 헤테로아릴- $OC(O)-$  및 헤테로시클릴- $OC(O)-$  기를 나타내며, 여기서 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴 및 헤�테로시클릴은 본 명세서에 기재되어 있다.

[0102] 용어 "아실아미노"는  $-NR''C(O)R''$  기를 나타내며, 여기서 각  $R''$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤�테로시클릴이고, 각각의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴 및 헤�테로시클릴은 본 명세서에 기재되어 있다.

[0103] 용어 "알킬렌"은 바람직하게는 1 내지 20개의 탄소 원자, 더 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 2가 알킬 기를 나타낸다. 이러한 알킬렌 기의 예는 메틸렌 ( $-CH_2-$ ), 에틸렌 ( $-CH_2CH_2-$ ), 및 프로필렌 이성질체 (예를 들어,  $-CH_2CH_2CH_2-$  및  $-CH(CH_3)CH_2-$ ) 등을 포함한다.

[0104] 용어 "알케닐렌"은 하나 이상의 이중 결합을 함유하고 바람직하게는 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 2가 알케닐 기를 나타낸다. 이러한 알케닐렌 기의 예는 에테닐렌 ( $-CH=CH-$ ), 프로페닐렌, 프레네닐렌 (prenylene), 제라네닐렌(geranenylene) 및 이들의 이성질체를 포함한다.

[0105] 용어 "설파모일(sulfamoyl)"은  $-S(O)_2NR''R''$  기를 나타내며, 여기서 각  $R''$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴 및 헤�테로시클릴이고, 각각의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴 및 헤�테로시클릴은 본 명세서에 기재되어 있다.

[0106] 용어 "임의로 치환된"은 기가 하나 이상의 치환기를 포함할 수 있음을 의미한다. 기 상의 하나 이상의 수소 원자는 독립적으로 할로겐 (예를 들어,  $-CF_3$  또는  $-CF_2H$ 와 같은 할로알킬),  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $-(CH_2)_vC_{3-7}$  시클로알킬,  $-(CH_2)_vC_{4-7}$  시클로알케닐,  $-(CH_2)_v$  아릴,  $-(CH_2)_v$  헤테로시클릴,  $-(CH_2)_v$  헤테로아릴,  $-C_6H_4S(O)_qC_{1-6}$  알킬,  $-C(Ph)_3$ ,  $-CN$ ,  $-OR$ ,  $-O-(CH_2)_{1-6}-R$ ,  $-O-(CH_2)_{1-6}-OR$ ,  $-OC(O)R$ ,  $-C(O)R$ ,  $-C(O)OR$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-NR'R''$ ,  $-NO_2$ ,  $-NRC(O)R'$ ,  $-NRC(O)NR'R''$ ,  $-NRC(S)NR'R''$ ,  $-NRS(O)_2R'$ ,  $-NRC(O)OR'$ ,  $-C(NR)NR'R''$ ,  $-C(=NOR')R$ ,  $-C(=NOH)NR'R''$ ,  $-C(O)NR'R''$ ,  $-C(=NCN)-NR'R''$ ,  $-C(=NR)NR'R''$ ,  $-C(=NR')SR''$ ,  $-NR'C(=NCN)SR''$ ,  $-CONRSO_2R'$ ,  $-C(S)NR'R''$ ,  $-S(O)_qR$ ,  $-SO_2NR'R''$ ,  $-SO_2NRC(O)R'$ ,  $-OS(O)_2R$ ,  $-PO(OR)_2$  및  $-NO_2$ 로부터 선택된 치환기로 치환될 수 있으며;

[0107] 여기서  $v$ 는 0-6이고,  $q$ 는 0-2이며, 각  $R$ ,  $R'$  및  $R''$ 는 독립적으로  $H$ ,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $C_{3-7}$  시클로알킬,  $C_{4-7}$  시클로알케닐, 아릴, 헤�테로시클릴, 헤�테로아릴,  $C_{1-6}$  알킬아릴,  $C_{1-6}$  알킬헤테로아릴, 및  $C_{1-6}$  알킬헤테로시클릴로부터 선택되고, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤�테로시클릴, 헤테로아릴,  $C_{1-6}$  알킬아릴,  $C_{1-6}$  알킬헤테로아릴, 또는  $C_{1-6}$  알킬헤테로시클릴은 할로겐, 히드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시,  $-CO_2H$ ,  $CF_3$ ,  $CN$ , 폐닐,  $NH_2$  및  $-NO_2$ 로부터 선택된 1 내지 6개의 동일하거나 또는 상이한 기로 임의로 치환될 수 있거나; 또는  $R'$  및  $R''$ 가 동일한 질소 원자에 부착될 때, 이들은 이들이 부착된 원자와 함께 5 내지 7-원 질소 원자에 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있다.

- [0108] 일 실시예에서, 임의의 치환기는 할로겐 (특히, Cl, Br 또는 F), C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 (특히, -CF<sub>3</sub>), C<sub>1-6</sub> 할로알콕시 (예를 들어, -OCF<sub>3</sub>), -OH, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시, 벤조일, 실릴, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-4</sub> 알킬, -N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, 머캅토, -P=O(OH)(NH<sub>2</sub>), -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHC<sub>1-4</sub> 알킬, -S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬카보닐, C<sub>1-6</sub> 알콕시카보닐, CO<sub>2</sub>H, -S(O)R'' (여기서, R''은 저급 알킬 또는 시클로알킬임) 및 -S(O)<sub>2</sub>R'' (여기서, R''은 저급 알킬, 시클로알킬 또는 OH 임)로부터 선택될 수 있다.
- [0109] 비-방향족 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 화합물의 고리 원자에 대해서만 달리 정의되지 않는 한, 이러한 화합물의 고리 원자는 상기 기재된 임의의 치환기 대신에 또는 이에 더하여 하나 또는 2개의 =O 기로 임의로 치환될 수도 있다.
- [0110] 임의의 치환기가 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤�테로시클릴 기이거나 또는 함유하는 경우, 상기 기 자체는 할로겐, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 (특히, -CF<sub>3</sub>), C<sub>1-6</sub> 할로알콕시 (예를 들어, -OCF<sub>3</sub>), -OH, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시, 벤조일, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-4</sub> 알킬, -N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, 머캅토, -P=O(OH)(NH<sub>2</sub>), -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHC<sub>1-4</sub> 알킬, -S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬카보닐, C<sub>1-6</sub> 알콕시카보닐, CO<sub>2</sub>H, -S(O)R'' (여기서, R''은 저급 알킬 또는 시클로알킬임) 및 -S(O)<sub>2</sub>R'' (여기서, R''은 저급 알킬, 시클로알킬 또는 OH 임)로부터 선택된 1 내지 6개의 동일하거나 또는 상이한 치환기로 임의로 치환될 수 있다.
- [0111] 상기 기재된 바와 같이, 하나 이상의 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다:
- [0112] [화학식 I]
- 
- [0113]
- [0114] 여기서,
- [0115] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된 C<sub>1-C<sub>6</sub></sub> 알킬, 임의로 치환된 C<sub>2-C<sub>6</sub></sub> 알케닐, 임의로 치환된 C<sub>2-C<sub>6</sub></sub> 알키닐, 임의로 치환된 C<sub>1-C<sub>6</sub></sub> 알콕시, 할로겐, 임의로 치환된 C<sub>1-C<sub>6</sub></sub> 알킬할로, 임의로 치환된 C<sub>1-C<sub>6</sub></sub> 티오알킬, -SR, -NRR', 임의로 치환된 C<sub>3-C<sub>7</sub></sub> 시클로알킬, 임의로 치환된 C<sub>2-C<sub>12</sub></sub> 헤테로시클릴, 임의로 치환된 C<sub>5-C<sub>12</sub></sub> 아릴, 및 임의로 치환된 C<sub>2-C<sub>12</sub></sub> 헤�테로아릴로부터 선택되며,
- [0116] R<sup>5</sup>는 H, 임의로 치환된 C<sub>1-C<sub>6</sub></sub> 알킬, 임의로 치환된 C<sub>2-C<sub>6</sub></sub> 알케닐, 임의로 치환된 C<sub>2-C<sub>6</sub></sub> 알키닐, 임의로 치환된 C<sub>1-C<sub>6</sub></sub> 알콕시, 할로겐, 임의로 치환된 C<sub>1-C<sub>6</sub></sub> 알킬할로, 임의로 치환된 C<sub>1-C<sub>6</sub></sub> 티오알킬, -SR, -NRR', 임의로 치환된 C<sub>3-C<sub>7</sub></sub> 시클로알킬, 임의로 치환된 C<sub>2-C<sub>12</sub></sub> 헤�테로시클릴, 임의로 치환된 C<sub>5-C<sub>12</sub></sub> 아릴, 및 임의로 치환된 C<sub>2-C<sub>12</sub></sub> 헤�테로아릴로부터 선택되고,
- [0117] L은 결합, 임의로 치환된 C<sub>1-C<sub>20</sub></sub> 알킬렌, 임의로 치환된 C<sub>1-C<sub>20</sub></sub> 알케닐렌, 임의로 치환된 C<sub>1-C<sub>20</sub></sub> 알키닐렌으로부터 선택된 2가 링커이며;
- [0118] Y는 없거나 또는 임의로 치환된 C<sub>3-C<sub>6</sub></sub> 시클로알킬렌, 임의로 치환된 C<sub>2-C<sub>12</sub></sub> 헤�테로시클릴, 임의로 치환된 C<sub>5-C<sub>12</sub></sub> 아릴렌, 임의로 치환된 C<sub>2-C<sub>12</sub></sub> 헤�테로아릴렌, -C(O)-NR-, -C(O)-NR-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-, -C(O)-O-, -C(O)-OR-, -C(O)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-, -C(O)-, -C(CX<sub>3</sub>)-NR-, -CRR'X-NR-, -NR-C(O)-NR'-, -O-C(O)O-, -C=N-O-, -SO<sub>2</sub>-NR-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-NR-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-로부터 선택된 2가 링커이고, 여기서 y 및 z는 각각 독립적으로 0, 1, 2,

3 및 4로부터 선택된 정수이며;

[0119]  $R^6$ 는 H, -COOR, -OR, -NRR', -SR, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 알케닐, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 알키닐, 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬, 임의로 치환된 C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> 아릴, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로시클릴, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알칸올아미노, 임의로 치환된 아미노산, 임의로 치환된 디펩티드, 임의로 치환된 트리펩티드, 및 임의로 치환된 폴리펩티드로부터 선택되고,

[0120] 또는 Y 및 R<sup>6</sup>는 함께

[0121]  $-C(O)-[NR^7-C(R^8)(R^9)-C(O)]_w-OR^{10}$ ;

[0122]  $-C(O)-[NR^7-C(R^8)(R^9)-C(R^{11})(R^{12})]_w-OR^{10}$ ;

[0123]  $-[NR^7-C(R^8)(R^9)-C(O)]_w-OR^{10}$ ; 및

[0124]  $-[NR^7-C(R^8)(R^9)-C(R^{11})(R^{12})]_w-OR^{10}$  으로부터 선택된 기를 형성하며,

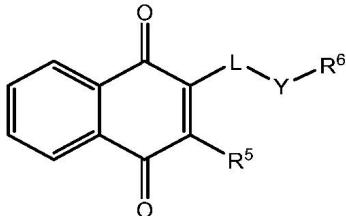
[0125] 여기서 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>는 각 경우에 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고; R<sup>9</sup>는 각 경우에 독립적으로 H 및 아미노산 측쇄 또는 이의 유도체로부터 선택되며; w는 0 내지 20의 정수이고,

[0126] R 및 R'는 독립적으로 H, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로시클릴, 임의로 치환된 C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> 아릴, 및 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 헤�테로아릴이며,

[0127] X는 할로겐이다.

[0128] 다른 측면에서, 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다:

[0129] [화학식 Ia]



[0130]

[0131] 여기서,

[0132] R<sup>5</sup>는 H 및 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로부터 선택되고,

[0133] L은 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬렌이며,

[0134] Y는 임의로 치환된 -C(O)-NR-, -C(O)-NR-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-, -C(O)-O-, -C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-로부터 선택된 2가 링커이고, 여기서 y 및 z는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택된 정수이며;

[0135] R<sup>6</sup>는 H, -COOR, 임의로 치환된 C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> 아릴, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 헤�테로아릴, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알칸올아미노, 임의로 치환된 아미노산으로부터 선택되고,

[0136] 또는 Y 및 R<sup>6</sup>는 함께

[0137]  $-C(O)-[NR^7-C(R^8)(R^9)-C(O)]_w-OR^{10}$ ;

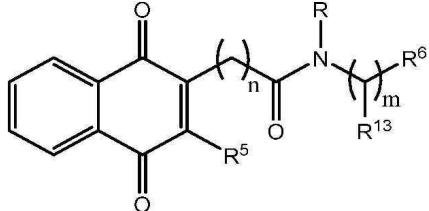
[0138]  $-C(O)-[NR^7-C(R^8)(R^9)-C(R^{11})(R^{12})]_w-OR^{10}$ 로부터 선택된 기를 형성하며,

[0139] 여기서  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각 경우에 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;  $R^9$ 는 각 경우에 독립적으로 H 및 아미노산 측쇄 또는 이의 유도체로부터 선택되며; w는 0 내지 20의 정수이고,

[0140] R 및 R'는 독립적으로 H, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0141] 또 다른 측면에서, 화학식 (Ib)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다:

[화학식 Ib]



[0143]

[0144] 여기서,

[0145]  $R^5$ 는 H 및 메틸로부터 선택되고,

[0146]  $R^6$ 는 H, -COOR, -OH, 임의로 치환된 C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> 아릴, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로아릴로부터 선택되고,

[0147] R은 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이며,

[0148]  $R^{13}$ 은 각 경우에 독립적으로 H, 임의로 치환된 페닐, 및 임의로 치환된 벤질로부터 선택되고,

[0149] n은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택된 정수이며;

[0150] m은 0, 1, 2 및 3으로부터 선택된 정수이다.

[0151] 일 실시예에서, L은 임의의 적당한 2가 링커 기이다. 일 실시예에서, L은 결합이다. 다른 실시예에서, L은 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬렌, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알케닐렌, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알키닐렌으로부터 선택된 2가 링커 기이다. 바람직한 일 실시예에서, L은 C<sub>2</sub> 알킬렌이다. 다른 바람직한 실시예에서, L은 C<sub>3</sub> 알킬렌이다. 또 다른 바람직한 실시예에서, L은 C<sub>4</sub> 알킬렌이다. 또 다른 바람직한 실시예에서, L은 C<sub>5</sub> 알킬렌이다. 또 다른 바람직한 실시예에서, L은 C<sub>10</sub> 알킬렌이다.

[0152] 일 실시예에서, Y는 없거나 또는 임의의 적당한 2가 링커 기이다. 일 실시예에서, Y는 없다. 다른 실시예에서, Y는 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬렌, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로시클릴, 임의로 치환된 C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> 아릴렌, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로아릴렌, -C(O)-NR-, -C(O)-NR-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-, -C(O)-O-, -C(O)-OR-, -C(O)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-, -C(O)-, -C(CX<sub>3</sub>)-NR-, -CRR'X-NR-, -NR-C(O)-NR'-, -O-C(O)O-, -C=N-O-, -SO<sub>2</sub>-NR-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-NR-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-로부터 선택된 2가 링커 기이고, 여기서 y 및 z는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택된 정수이며; R 및 R'는 독립적으로 H, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 헤�테로시클릴, 임의로 치환된 C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> 아릴, 및 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로아릴이며, X는 할로젠이다. 다른 바람직한 실시예에서, Y는 -C(O)-NH-이다. 다른 바람직한 실시예에서, Y는 -C(O)-이다. 다른 바람직한 실시예에서, Y는 -S-이다. 다른 바람직한 실시예에서, Y는 -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-이다. 또 다른 바람직한 실시예에서, Y는 -O-이다. 또 다른 바람직한 실시예에서, Y는 -C(O)-NR-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-이다. 또 다른 바람직한 실시예에서, Y는 -C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-이다.

[0153] 일 실시예에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 할로겐, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬할로, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 티오알킬, -SR, -NRR', 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 헤�테로시클릴, 임의로 치환

된  $C_5-C_{12}$  아릴, 및 임의로 치환된  $C_2-C_{12}$  헤테로아릴로부터 선택되며; 여기서, R 및 R'는 독립적으로 H, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의로 치환된  $C_3-C_7$  시클로알킬, 임의로 치환된  $C_2-C_{12}$  헤테로시클릴, 임의로 치환된  $C_5-C_{12}$  아릴, 및 임의로 치환된  $C_2-C_{12}$  헤�테로아릴이다. 바람직한 실시예에서,  $R^1, R^2, R^3$  및  $R^4$  중 하나 이상은 H이다. 다른 바람직한 실시예에서,  $R^1$ 은 H이다. 다른 바람직한 실시예에서,  $R^2$ 는 H이다. 다른 바람직한 실시예에서,  $R^3$ 은 H이다. 다른 바람직한 실시예에서,  $R^4$ 는 H이다.

[0154] 일 실시예에서,  $R^5$ 는 H, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의로 치환된  $C_2-C_6$  알케닐, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알콕시, 할로겐, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  티오알킬, -SR, -NRR', 임의로 치환된  $C_3-C_7$  시클로알킬, 임의로 치환된  $C_2-C_{12}$  헤�테로시클릴, 임의로 치환된  $C_5-C_{12}$  아릴, 및 임의로 치환된  $C_2-C_{12}$  헤�테로아릴로부터 선택되며; 여기서, R 및 R'는 독립적으로 H, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의로 치환된  $C_3-C_7$  시클로알킬, 임의로 치환된  $C_2-C_{12}$  헤�테로시클릴, 임의로 치환된  $C_5-C_{12}$  아릴, 및 임의로 치환된  $C_2-C_{12}$  헤�테로아릴이다. 바람직한 실시예에서,  $R^5$ 는 H이다. 다른 바람직한 실시예에서,  $R^5$ 는 메틸이다.

[0155] 일 실시예에서,  $R^6$ 는 H, -OR, -C(O)OR, C(O)NR, -NRR', -SR, 임의로 치환된  $C_1-C_{20}$  알킬, 임의로 치환된  $C_2-C_{20}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_2-C_{20}$  알키닐, 임의로 치환된  $C_3-C_7$  시클로알킬, 임의로 치환된  $C_5-C_{12}$  아릴, 임의로 치환된  $C_2-C_{12}$  헤�테로아릴 또는 임의로 치환된  $C_2-C_{12}$  헤�테로시클릴, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알칸올아미노, 임의로 치환된 아미노산, 임의로 치환된 디펩티드, 임의로 치환된 트리펩티드, 및 임의로 치환된 폴리펩티드로부터 선택되고; 여기서, R 및 R'는 독립적으로 H, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의로 치환된  $C_3-C_7$  시클로알킬, 임의로 치환된  $C_2-C_{12}$  헤�테로시클릴, 임의로 치환된  $C_5-C_{12}$  아릴, 및 임의로 치환된  $C_2-C_{12}$  헤�테로아릴이다. 바람직한 실시예에서,  $R^6$ 는 H이다. 다른 바람직한 실시예에서,  $R^6$ 는 임의로 치환된  $C_5-C_{12}$  아릴이다. 다른 바람직한 실시예에서,  $R^6$ 는 하나 이상의 알콕시 기로 치환된  $C_5-C_{12}$  아릴이다. 다른 바람직한 실시예에서,  $R^6$ 는 하나 이상의 메톡시 기로 치환된  $C_5-C_{12}$  아릴이다. 다른 바람직한 실시예에서,  $R^6$ 는 2개의 메톡시 기로 치환된  $C_6$  아릴이다. 다른 바람직한 실시예에서,  $R^6$ 는 3,4-디메톡시 페닐이다. 다른 바람직한 실시예에서,  $R^6$ 는 아미노산으로부터 유래된 기이다. 다른 바람직한 실시예에서,  $R^6$ 는 아미노 알콜로부터 유래된 기이다. 다른 바람직한 실시예에서,  $R^6$ 는 페닐 알라닌으로부터 유래된 기이다.

[0156] 다른 실시예에서, Y 및 R<sup>6</sup>는 함께 구조식

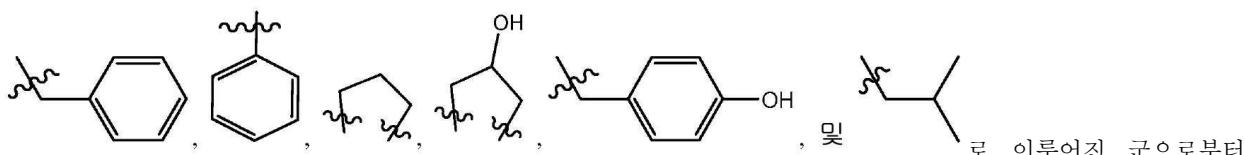
[0157] a)  $-C(O)-[NR^7-C(R^8)(R^9)-C(O)]_w-OR^{10};$

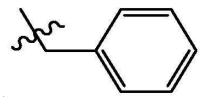
[0158] b)  $-C(O)-[NR^7-C(R^8)(R^9)-C(R^{11})(R^{12})]_w-OR^{10};$

[0159] c)  $-[NR^7-C(R^8)(R^9)-C(O)]_w-OR^{10};$  또는

[0160] d)  $-[NR^7-C(R^8)(R^9)-C(R^{11})(R^{12})]_w-OR^{10}$  의 기를 형성할 수 있으며,

[0161] 여기서  $R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각 경우에 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬이고;  $R^9$ 는 각 경우에 독립적으로 H 및 아미노산 측체 또는 이의 유도체로부터 선택되며; w는 0 내지 20의 정수이다. 일 실시예에서,  $R^7$ 은 H이다. 일 실시예에서,  $R^8$ 은 H이다. 일 실시예에서,  $R^{11}$ 은 H이다. 일 실시예에서,  $R^{12}$ 는 H이다. 일 실시예에서,  $R^{10}$ 은 H, 메틸, 에틸, 프로필 및 t-부틸로부터 선택된다. 일 실시예에서, w는 0 내지 10의 정수이다. 일 실시예에서, w는 1이다. 일 실시예에서, w는 2이다. 일 실시예에서, w는 3이다. 일 실시예에서,  $R^9$ 는 H 또는



이고, w는 1이다.

[0163] 본 명세서에 개시된 화학식 (I)의 화합물과 관련하여, (i) 내지 (viii) 중 임의의 하나 이상의 조합이 고려된다:

[0164] (i) R<sup>1</sup>은 H이고;

[0165] (ii) R<sup>2</sup>는 H이며;

[0166] (iii) R<sup>3</sup>은 H이고;

[0167] (iv) R<sup>4</sup>는 H이며;

[0168] (v) R<sup>5</sup>는 H이고; 또는

[0169] R<sup>5</sup>는 메틸이며;

[0170] (vi) L은 결합이고; 또는

[0171] L은 C<sub>2</sub> 알킬렌이며; 또는

[0172] L은 C<sub>3</sub> 알킬렌이고; 또는

[0173] L은 C<sub>4</sub> 알킬렌이며; 또는

[0174] L은 C<sub>5</sub> 알킬렌이고; 또는

[0175] L은 C<sub>10</sub> 알킬렌이며;

[0176] (vii) Y는 없고; 또는

[0177] Y는  $-C(O)-NH-$ 이며; 또는

[0178] Y는  $-C(O)-NH-(CH_2)_y-$ 이며; 또는

[0179] Y는  $-C(O)-NH-(CH_2)_2-$ 이며; 또는

[0180] Y는  $-C(O)-O-$ 이고; 또는

[0181] Y는  $-C(O)-$ 이며; 또는

[0182] Y는  $-S-$ 이고; 또는

[0183] Y는  $-S-(CH_2)_2-$ 이며; 또는

[0184] Y는  $-O-$ 이고;

[0185] (viii) R<sup>6</sup>는 H이며; 또는

[0186] R<sup>6</sup>는  $-COOH$ 이고; 또는

[0187]  $R^6$ 는 -페닐이며; 또는

[0188]  $R^6$ 는 3,4-디메톡시 페닐이고; 또는

[0189]  $R^6$ 는 해테로아릴이며; 또는

[0190]  $R^6$ 는 아미노산 또는 이의 유도체이고; 또는

[0191]  $R^6$ 는 아미노 알콜 또는 이의 유도체이며; 또는

[0192] Y 및  $R^6$ 는 함께 구조식

[0193] a)  $-C(O)-[NR^7-C(R^8)(R^9)-C(O)]_w-OR^{10}$ ;

[0194] b)  $-C(O)-[NR^7-C(R^8)(R^9)-C(R^{11})(R^{12})]_w-OR^{10}$ ;

[0195] c)  $-[NR^7-C(R^8)(R^9)-C(O)]_w-OR^{10}$ ; 또는

[0196] d)  $-[NR^7-C(R^8)(R^9)-C(R^{11})(R^{12})]_w-OR^{10}$  의 기를 형성하고,

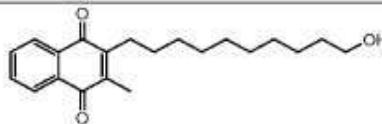
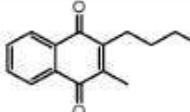
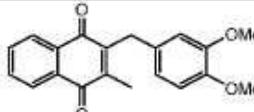
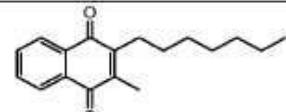
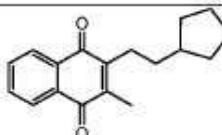
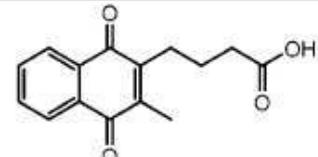
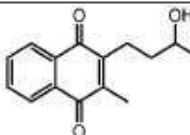
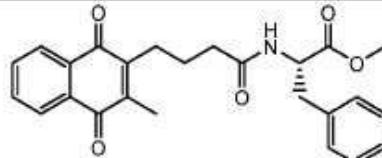
[0197] 여기서  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  및 w는 상기 정의된 바와 같다.

[0198] 화학식 (I)의 대표적인 화합물은 하기의 화합물을 포함한다:

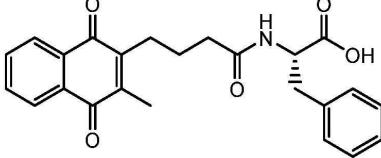
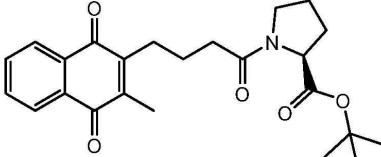
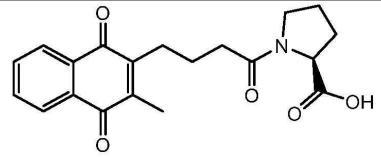
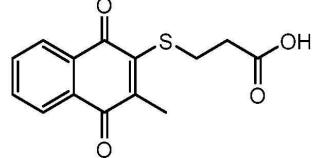
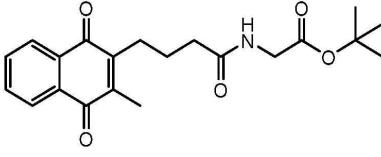
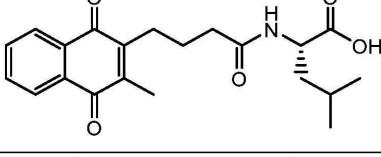
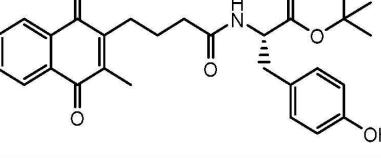
[0199] [표 3]

[0200]

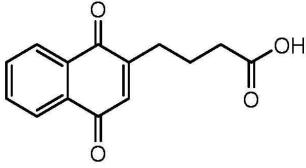
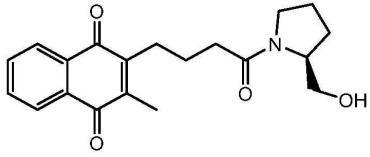
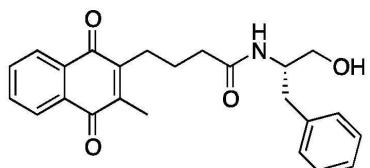
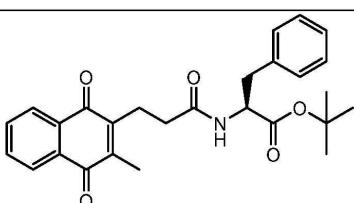
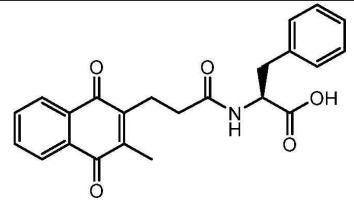
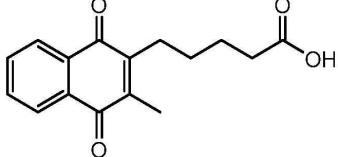
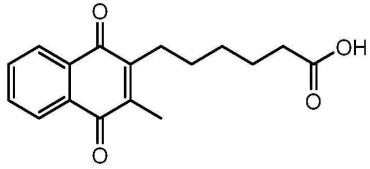
화학식 (I)의 대표적인 화합물

지정 번호	구조
UTA#2	
UTA#19	
UTA#20	
UTA#21	
UTA#22	
UTA#23	
UTA#24	
UTA#35	

[0201]

UTA#37	
UTA#42	
UTA#43	
UTA#46	
UTA#47	
UTA#54	
UTA#55	

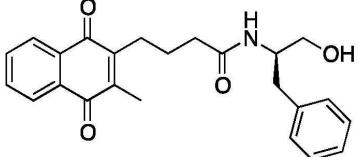
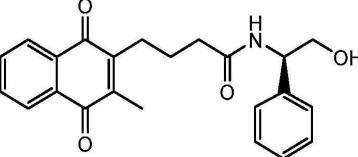
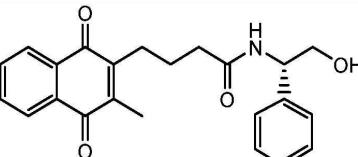
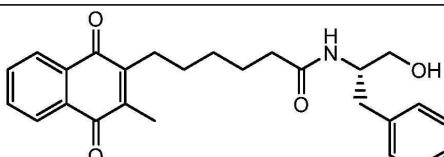
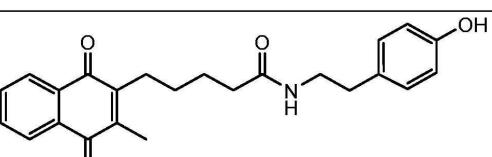
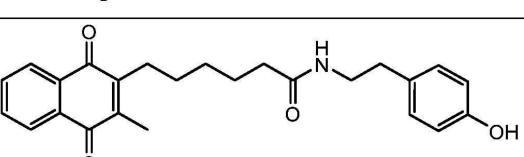
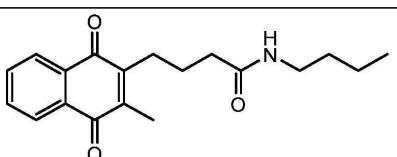
[0202]

UTA#59	
UTA#61	
UTA#62	
UTA#65	
UTA#66	
UTA#67	
UTA#70	

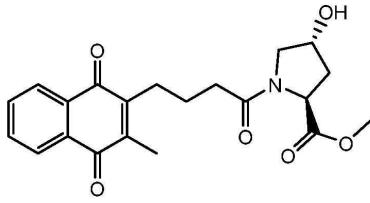
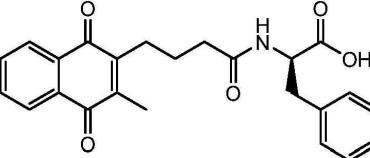
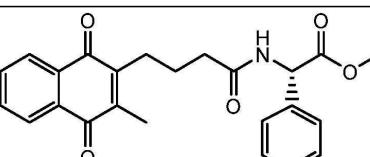
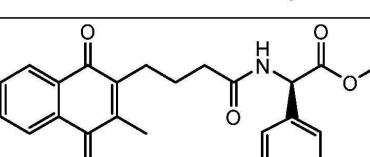
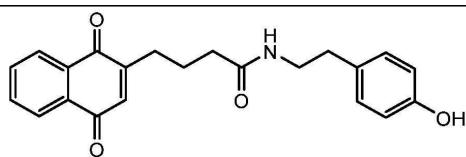
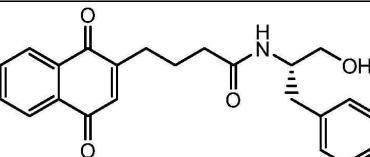
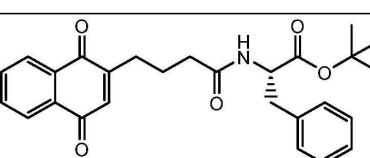
[0203]

UTA#71	
UTA#72	
UTA#73	
UTA#74	
UTA#75	
UTA#76	
UTA#77	

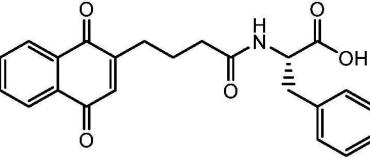
[0204]

UTA#78	
UTA#80	
UTA#81	
UTA#84	
UTA#88	
UTA#89	
UTA#91	

[0205]

UTA#93	
UTA#94	
UTA#95	
UTA#97	
UTA#113	
UTA#115	
UTA#116	

[0206]

UTA#117	
---------	---

[0207]

[0208] 화학식 (I), 화학식 (Ia) 및 화학식 (Ib)의 화합물 또는 상기 언급된 실시예의 화합물의 염은 바람직하게는 약학적으로 허용가능하나, 비-약학적으로 허용가능한 염이 약학적으로 허용가능한 염의 제조에서 중간체로서 유용하기 때문에, 비-약학적으로 허용가능한 염도 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 이해할 것이다. 또한, 화합물이 항-노화 목적으로 사용되는 한, 염은 화장학적으로 허용가능할 수 있다.

[0209]

화학식 (I), 화학식 (Ia) 및 화학식 (Ib)의 화합물 또는 상기 언급된 실시예의 화합물, 및 이의 염은 약학적으로 허용가능한 유도체의 형태로 제공될 수 있음을 이해할 것이다. 용어 "약학적으로 허용가능한 유도체"는 화학식 (I), 화학식 (Ia) 또는 화학식 (Ib)의 화합물 또는 이의 염의 약학적으로 허용가능한 에스터, 전구약물 (prodrugs), 용매화물 및 수화물을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 유도체는 피험자에게 투여시 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 활성 대사산물 또는 잔기를 (직접 또는 간접적으로) 제공할 수 있는 임의의 약학적으로 허용

가능한 수화물 또는 임의의 다른 화합물 또는 전구약물을 포함할 수 있다.

[0210] 약학적으로 허용가능한 염은 산 부가 염, 염기 부가 염 및 4차 아민 및 피리디늄의 염을 포함한다. 산 부가 염은 본 발명의 화합물, 및 염산, 브롬산, 황산, 인산, 메탄설폰산, 톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 아세트산, 프로페온산, 아스코르브산, 시트르산, 말론산, 퓨마르산, 말레산, 락트산, 살리실산, 설팜산 또는 타르타르산을 포함하나 이에 한정되지 않는 약학적으로 허용가능한 무기산 또는 유기산으로부터 형성된다. 4차 아민 및 피리디늄의 반대 이온은 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 설페이트, 포스페이트, 메탄설포네이트, 시트레이트, 아세테이트, 말로네이트, 퓨마레이트, 설플레이트 및 타르트레이트를 포함한다. 염기 부가 염은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 암모늄 및 알킬암모늄과 같은 염을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 또한, 염기성 질소-함유 기는 저급 알킬 할라이드, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드; 디알킬 설페이트, 예를 들어 디메틸 및 디에틸 설페이트; 등과 같은 물질로 4차화될 수 있다. 염은 알려진 방법으로, 예를 들어 적당한 용매의 존재 하에 적당한 산 또는 염기로 화합물을 처리하여 제조될 수 있다.

[0211] 화학식 (I), 화학식 (Ia) 및 화학식 (Ib)의 화합물 또는 상기 언급된 실시예의 화합물은 결정성 형태 및/또는 용매화물 (예를 들어, 수화물)일 수 있으며, 두 형태 모두 본 발명의 범위 내에 있는 것이다. 용어 "용매화물"은 용질 및 용매에 의해 형성된 가변 화학량론의 착물이다. 이러한 용매는 용질의 생물학적 활성을 방해해서는 안된다. 용매는 예를 들어 물, 에탄올 또는 아세트산일 수 있다. 용매화 방법은 일반적으로 당해 기술분야에 알려져 있다.

[0212] 용어 "전구약물"은 가장 넓은 의미로 사용되고, *in vivo*에서 본 발명의 화합물로 전환되는 유도체를 포함한다. 이러한 유도체는 통상의 기술자에게 쉽게 일어날 수 있으며, 예를 들어 유리 히드록시 기가 에스터 유도체로 전환되거나 또는 고리 질소 원자가 N-옥사이드로 전환되는 화합물을 포함한다. 에스터 유도체의 예는 알킬 에스터, 포스페이트 에스터 및 아미노산, 바람직하게는 발린으로부터 형성된 것들을 포함한다. 화학식 (I), 화학식 (Ia) 및 화학식 (Ib)의 화합물 또는 상기 언급된 실시예의 화합물의 전구약물인 임의의 화합물은 본 발명의 범위 및 사상 내에 있다.

[0213] 용어 "약학적으로 허용가능한 에스터"는 화학식 (I), 화학식 (Ia) 및 화학식 (Ib)의 화합물 또는 상기 언급된 실시예의 화합물의 생물학적으로 허용가능한 에스터, 예를 들어 설폰산 유도체, 포스폰산 유도체 및 카복실산 유도체를 포함한다.

[0214] 따라서, 본 발명의 다른 측면에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 염의 전구약물 또는 약학적으로 허용가능한 에스터가 제공된다.

[0215] 본 발명의 화합물은 적어도 하나의 비대칭 중심을 가지며, 따라서 하나 이상의 입체이성질체 형태로 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 본 발명은 이를 형태 각각에 개별적으로 및 라세미체를 포함한 이들의 혼합물로 확대된다. 이성질체는 크로마토그래피 방법에 의해 또는 분해제(resolving agent)를 이용하여 통상적으로 분리될 수 있다. 대안적으로, 개개의 이성질체는 키랄 중간체를 이용한 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 화합물이 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 경우, 본 발명에 포함된 화학식 (I), 화학식 (Ia) 및 화학식 (Ib)의 화합물 또는 상기 언급된 실시예의 화합물의 모든 이성질체 형태와 함께 Z- 및 E- 형태로 발생할 수 있다.

[0216] 또한, 본 발명은 가능한 경우 염 또는 본 발명의 상기 언급된 실시예의 약학적으로 허용가능한 에스터, 용매화물 및/또는 전구약물과 같은 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함한다.

[0217] 본 발명의 다른 측면에서, 치료적 유효량의 하나 이상의 상기 언급된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 임의로 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 측면은 화장학적 유효량의 하나 이상의 상기 언급된 화합물 또는 이의 화장학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 이의 화장학적으로 허용가능한 염, 및 임의로 화장학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 화장료 조성물이 제공된다. 화장료 제형은 노화의 효과를 개선하는데 유용하며, 항-노화 제형이라고 할 수 있다.

[0218] 용어 "조성물"은 담체로서 캡슐화 물질을 갖는 활성 성분의 제형을 포함하여, (다른 담체와 함께 또는 없이) 활성 성분이 담체로 둘러싸인 캡슐을 제공하는 것이다.

[0219] 약학 조성물 또는 제형은 경구, 직장, 비강, 국소 (구강(buccal) 및 설하 (sub-lingual) 포함), 안구, 질 또는 비경구 (근육 내, 피하 및 정맥 내 포함) 투여에 적합한 형태 또는 흡입 (inhalaion) 또는 통기 (insufflation)에 의한 투여에 적합한 형태를 포함한다.

- [0220] 따라서, 화학식 (I), 화학식 (Ia) 또는 화학식 (Ib)의 화합물 또는 상기 언급된 실시예의 화합물은, 통상적인 보조제, 담체 또는 희석제와 함께, 약학 조성물 및 이의 단위 제형의 형태로 배치될 수 있으며, 이러한 형태는 모두 경구용 정제 또는 충전된 캡슐과 같은 고체, 또는 용액, 혼탁액, 에멀젼, 엘릭시르, 또는 이들로 충전된 캡슐과 같은 액체로; 직장 투여용 좌제의 형태로; 또는 비경구용 (피하 포함) 멸균 주사 용액의 형태로 사용될 수 있다.
- [0221] 이러한 약학 조성물 및 이의 단위 제형은 추가의 활성 화합물 또는 주성분과 함께 또는 없이, 통상적인 비율로 통상적인 성분을 포함할 수 있고, 이러한 단위 제형은 사용될 일일 투여량 범위에 상응하는 임의의 적당한 유효량의 활성 성분을 함유할 수 있다. 따라서, 정제 당 10 밀리그램의 활성 성분, 또는 보다 광범위하게는 0.1 내지 100 밀리그램의 활성 성분을 함유하는 제형이 적당한 대표적인 단위 제형이다.
- [0222] 화학식 (I), 화학식 (Ia) 또는 화학식 (Ib)의 화합물 또는 상기 언급된 실시예의 화합물은 광범위한 경구, 국소, 안구 및 비경구 제형으로 투여될 수 있다. 하기의 제형은 활성 성분으로서 화학식 (I), 화학식 (Ia) 및 화학식 (Ib)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있음이 통상의 기술자에게 명백할 것이다.
- [0223] 화학식 (I), 화학식 (Ia) 또는 화학식 (Ib)의 화합물 또는 상기 언급된 실시예의 화합물로부터 약학 조성물을 제조하기 위해, 약학적으로 허용가능한 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고형 제제는 분말, 정제, 환제, 캡슐, 카세제 (cachets), 좌제, 일회용 과립제를 포함한다. 고체 담체는 희석제, 향미제, 가용화제, 윤활제, 혼탁제, 결합제, 보존제, 정제 봉해제, 또는 캡슐화 물질로서도 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다.
- [0224] 분말에서, 담체는 미분된(finely divided) 활성 성분과 혼합된 미분된 고체이다.
- [0225] 정제에서, 활성 성분은 필수 결합능(binding capacity)을 갖는 담체와 적당한 비율로 혼합되고 원하는 모양 및 크기로 압축된다.
- [0226] 분말 및 정제는 바람직하게는 5 또는 10 내지 약 70%의 활성 화합물을 함유한다. 적당한 담체는 마그네슘 카보네이트, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 당, 락토오스, 팩틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 저용점 왁스, 코코아 버터 등이다. 용어 "제제"는 담체와 함께 또는 없이 활성 성분이 담체에 의해 둘러싸여 있어 담체와 관련된 캡슐을 제공하는 담체로서 캡슐화 물질을 갖는 활성 화합물의 제형화를 포함하는 것이다. 유사하게, 카세제 및 로렌지(1ozenges)가 포함된다. 정제, 분말, 캡슐, 환제, 카세제 및 로젠지는 경구 투여에 적합한 고체 형태로 사용될 수 있다.
- [0227] 좌제의 제조를 위해, 먼저 지방산 글리세리드 또는 코코아 버터의 혼합물과 같은 저용점 왁스를 용융시키고, 교반에 의해 활성 성분을 그 안에 균질하게 분산시킨다. 그 다음, 용융된 균질 혼합물을 알맞은 크기의 주형에 붓고, 냉각시켜, 고형화시킨다.
- [0228] 질 투여에 적합한 제형은 활성 성분 이외에, 당해 기술분야에 적합한 것으로 알려진 담체를 함유하는 폐서리 (pessaries), 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 발포체 또는 스프레이로 제공될 수 있다.
- [0229] 액체 형태 제제는 용액, 혼탁액 및 에멀젼, 예를 들어, 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액을 포함한다. 예를 들어, 비경구 주사액 제제는 폴리에틸렌 글리콜 수용액의 용액으로 제형화될 수 있다.
- [0230] 멸균 액체 형태 조성물은 멸균 용액, 혼탁액, 에멀젼, 시럽, 엘릭시르, 또는 멸균 안구 용액을 포함한다. 활성 성분은 멸균수, 멸균 유기 용매 또는 이들의 혼합물과 같은 약학적으로 허용가능한 담체에 용해 또는 혼탁될 수 있다.
- [0231] 따라서, 화학식 (I), 화학식 (Ia) 및 화학식 (Ib)의 화합물 또는 상기 언급된 실시예의 화합물은 비경구 투여를 위해 (예를 들어, 주사, 예를 들어 볼루스 주사(bolus injection) 또는 연속 주입으로) 제형화될 수 있으며, 앰플, 미리-충전된 주사기, 소량 주입 또는 보존제가 첨가된 다회-용량 용기의 단위 제형으로 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 내의 혼탁액, 용액 또는 에멀젼과 같은 형태를 취할 수 있으며, 혼탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전에 적당한 비히클, 예를 들어 발열원-없는 멸균수(sterile, pyrogen-free water)와의 구성을 위해, 멸균 고체의 무균 분리에 의해 또는 용액으로부터의 동결 건조에 의해 얻어진 분말 형태일 수 있다.
- [0232] 경구용에 적합한 수용액은 활성 성분을 물에 용해시키고, 원하는 적당한 착색제, 향미제, 안정화제 및 증점제를 첨가함으로써 제조될 수 있다.

- [0233] 경구용에 적합한 수성 혼탁액은 미분된 활성 성분을 점성 물질, 예를 들어 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 또는 기타 잘 알려진 혼탁제와 함께 물에 분산시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0234] 또한, 사용 직전에, 경구 투여용 액체 형태 제제로 전환될 고형 제제가 포함된다. 이러한 액체 형태는 용액, 혼탁액 및 에멀젼을 포함한다. 이를 제제는 활성 성분 이외에, 착색제, 향미제, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.
- [0235] 표피(epidermis)에 국소 투여하기 위해, 본 발명에 따른 화합물은 연고, 크림 또는 로션, 또는 경피 패치로 제형화될 수 있다. 연고 및 크림은, 예를 들어 적당한 증점제 및/또는 젤화제를 첨가하여 수성 또는 유성 기제로 제형화될 수 있다. 로션은 수성 또는 유성 기제로 제형화될 수 있으며, 일반적으로 하나 이상의 유화제, 안정화제, 분산제, 혼탁제, 증점제 또는 착색제도 함유할 것이다.
- [0236] 구강 내 국소 투여에 적합한 제형은 향미 기제, 일반적으로 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸트 내 활성제를 포함하는 로렌지; 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로오스 및 아카시아와 같은 불활성 염기 내 활성 성분을 포함하는 향정(pastilles); 및 적당한 액체 담체 내 활성 성분을 포함하는 구강 세정제(mouthwashes)를 포함한다.
- [0237] 용액 또는 혼탁액은 통상적인 수단, 예를 들어 점적기(dropper), 피펫 또는 스프레이에 의해 비강에 직접 적용된다. 제형은 단일 또는 다회-용량 형태로 제공될 수 있다. 점적기 또는 피펫의 후자의 경우, 이는 환자가 적당한 미리결정된 부피의 용액 또는 혼탁액을 투여함으로써 달성될 수 있다. 스프레이의 경우, 이는 예를 들어 계량 분무 스프레이 펌프(metering atomising spray pump)에 의해 달성될 수 있다. 비강 전달 및 잔류(retention)를 개선하기 위해, 화학식(I), 화학식(Ia) 또는 화학식(Ib)의 화합물은 시클로덱스트린으로 캡슐화될 수 있거나, 또는 비강 점막에서의 전달 및 잔류를 향상시킬 것으로 예상되는 다른 제제와 함께 제형화될 수 있다.
- [0238] 또한, 기도(respiratory tract)로의 투여는 활성 성분이 클로로플루오로카본(CFC), 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄 또는 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소, 또는 기타 적당한 기체와 같은 적당한 추진제를 갖는 가압 팩(pressurized pack)으로 제공되는 에어로졸 제형에 의해 달성될 수 있다. 또한, 에어로졸은 알맞게 레시틴과 같은 계면활성제를 함유할 수 있다. 약물의 용량은 계량 밸브를 제공함으로써 조절될 수 있다.
- [0239] 대안적으로, 활성 성분은 건조 분말, 예를 들어 락토오스, 전분, 히드록시프로필메틸셀룰로오스와 같은 전분 유도체 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)과 같은 적당한 분말 기제에서 화합물의 분말 혼합물 형태로 제공될 수 있다. 알맞게 분말 담체는 비강 내에서 젤을 형성할 것이다. 분말 조성물은 단위 제형, 예를 들어 젤라틴의 캡슐 또는 카트리지, 또는 분말이 흡입기에 의해 투여될 수 있는 블리스터 팩(blister packs)으로 제공될 수 있다.
- [0240] 비강 내 제형을 포함하여 기도에 투여하기 위한 제형에서, 화합물은 일반적으로 예를 들어 약 5 내지 10 미크론 이하의 작은 입자 크기를 가질 것이다. 이러한 입자 크기는 당해 기술분야에서 알려진 방법, 예를 들어 미분화(micronisation)에 의해 얻어질 수 있다.
- [0241] 안구 투여를 위해, 본 발명에 따른 화합물은 멀균 안구 용액 또는 안구 전달 장치(예를 들어, 즉시 방출, 정시 방출(timed release) 또는 지속 방출(sustained release)을 용이하게 하는 콘택트 렌즈 등)로 제형화될 수 있다. 안구 투여를 위해, 조성물은 바람직하게는 안과용 조성물의 형태이다. 안과용 조성물은 바람직하게는 점안액(eye-drop) 제형으로 제형화되고, 눈으로의 투여를 용이하게 하기 위해 적당한 용기, 예를 들어 적당한 피펫이 장착된 점적기에 충전된다. 바람직하게는, 조성물은 정제수를 이용한 멀균 및 수성제이다. 본 발명의 화합물 이외에, 안과용 조성물은 계면활성제; 증점제; 항산화제; 에탄올 및 등장화제, 완충제, 보존제 및/또는 pH 조절제와 같은 기타 부형제 중 하나 이상을 함유할 수 있다. 안과용 조성물의 pH는 바람직하게는 4 내지 8의 범위 내에 있다.
- [0242] 원하는 경우, 활성 성분의 지속 방출을 제공하도록 구성된 제형이 사용될 수 있다. 또한, 제형은 노화의 효과를 개선하기 위해 화장료 용도에 적합한 형태일 수 있다.
- [0243] 약학 제제는 바람직하게는 단위 제형이다. 이러한 형태에서, 제제는 적당한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 세분화된다. 단위 제형은 별개의 양의 제제를 함유하는 포장물인 포장된 제제, 예를 들어 포장된 정제, 캡슐, 및 바이알 또는 앰플 내 분말일 수 있다. 또한, 단위 제형은 캡슐, 정제, 카세제 또는 로젠지 자체일 수

있거나, 또는 적당한 수의 임의의 포장된 형태의 이들일 수 있다.

[0244] 또한, 본 발명은 화학식 (I), 화학식 (Ia) 및 화학식 (Ib)의 화합물 또는 상기 언급된 실시예의 화합물이 단위 제형 내에 있는 경우 담체 없이 상기 화합물을 포함한다.

[0245] 투여될 화학식 (I), 화학식 (Ia) 및 화학식 (Ib)의 화합물 또는 상기 언급된 실시예의 화합물의 양은 화합물의 활성 및 치료될 질환에 따라 하루에 약 10 mg 내지 2000 mg의 범위일 수 있다.

[0246] 비강 내 투여용 액체 또는 분말, 경구 투여용 정제 또는 캡슐 및 정맥 내 투여용 액체가 바람직한 조성물이다.

[0247] 화학식 (I), 화학식 (Ia) 및 화학식 (Ib)의 화합물 또는 상기 언급된 실시예의 화합물의 약학 제제는 병용 요법에서 하나 이상의 다른 활성제와 공동-투여될 수 있다. 예를 들어, 활성 화합물의 약학 제제는 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질환 또는 장애를 치료하는데 사용되는데 하나 이상의 다른 제제와 함께 (예를 들어, 별도로, 동시에 또는 순차적으로) 공동-투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 약학 제제는 다른 미토콘드리아 보호제 또는 항산화제 화합물 또는 에너지 대사를 조절하는 성분, 예를 들어 세포 호흡의 전구체 또는 생성물과 함께 공동-투여될 수 있다. 일 실시예에서, 추가의 활성제로서 항당뇨제를 더 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0248] 또한, 활성 화합물의 약학 제제는 약물-유발 또는 환경-유발 미토콘드리아 기능 장애를 치료, 예방, 개선 또는 감소시키기 위해 (예를 들어, 별도로, 동시에 또는 순차적으로) 공동-투여될 수 있다. 예를 들어, 활성 화합물의 약학 제제는 결과로 생긴 약물-유발 또는 환경-유발 미토콘드리아 기능 장애를 치료, 예방, 개선 또는 감소시키기 위해, 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 다른 활성제와 함께 공동-투여될 수 있다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 다른 활성제의 예는 항바이러스제; 항암제; 항생제; CNS 약물; 고혈압 약물; 안트라사이클린; 비-스테로이드성 항염증성 약물 (NSAID); 마취제; 베타-차단제; 항부정맥제; 항당뇨제; 항염증제; 또는 다른 제제를 포함한다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물의 약학 제제는 다른 활성제의 투여와 관련된 미토콘드리아 활성 또는 기능에 대한 부정적인 영향을 치료, 예방, 개선 또는 감소시키기 위해 공동-투여될 수 있을 것으로 생각된다.

[0249] 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 항바이러스제의 예는 아바카비르(abacavir), 디다노신(didanosine), 엠트리시타빈(emtricitabine), 엔테카비르(entecavir), 라미부딘(lamivudine), 네비라핀(nevirapine), 텔비부딘(telbivudine), 테노포비르(tenofovir), 티프라나비르(tipranavir), 스타부딘(stavudine), 잘시타빈(zalcitabine), 및 지도부딘(zidovudine)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 항암제의 예는 삼산화비소 (arsenic trioxide), 세톡시맙(cetuximab), 다카바진(dacarbazine), 데니류킨(denileukin), 디프티톡스(diftitox), 플루타미드(flutamide), 젬투주맙(gemtuzumab), 메토트렉세이트(methotrexate), 미토산트론(mitoxantrone), 펜토스타틴(pentostatin), 및 타목시펜(tamoxifen)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 항생제는 안티마이신(antimycin) A, 이소니아지드(isoniazid), 클로람페니콜(chloramphenicol), 에탐부톨(ethambutol), 젠타마이신(gentamycin), 케토코나졸(ketoconazole), 리네졸리드(linezolid), 스트렙토조신(streptozocin), 스트렙토마이신(streptomycin), 토브라마이신(tobramycin), 테트라사이클린(tetracyclines), 및 트로바플록사신(trovafloxacin)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 CNS 약물의 예는 아미트립틸린(amitriptyline), 암페타민(amphetamines), 아토목세틴(atomoxetine), 클로르프로마진(chlorpromazine), 코카인(cocaine), 단트롤렌(dantrolene), 데시프라민(desipramine), 디발프로엑스(divalproex), 드로페리돌(droperidol), 펠바메이트(felbamate), 플루페나진(Fluphenazine), 이미프라민(imipramine), 메스암페타민(methamphetamine), 날트렉손(naltrexone), 네파조돈(nefazodone), 페르골라이드(ergolide), 및 발프로산(valproic acid)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 고혈압 약물의 예는 보센탄(bosentan)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 안트라사이클린의 예는 다우노루비신(daunorubicin), 독소루비신(doxorubicin), 에피루비신(epirubicin), 및 이다루비신(idarubicin)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 비-스테로이드성 항염증성 약물(NSAIDs)의 예는 아스피린, 셀레콕시브(celecoxib), 디클로페낙(diclofenac), 디플루니살(diflunisal), 에토돌락(etodolac), 페노프로펜(fenoprofen), 이부프로펜(ibuprofen), 인도메타신(indomethacin), 케토프로펜(ketoprofen), 메페남산(mefenamic acid), 멜록시캄(meloxicam), 나프록센(naproxen), 나부메톤(nabumetone), 옥사프로진(oxaprozin), 피록시캄(piroxican), 살살레이트(salsalate), 설린닥(sulindac), 티오리다진(thioridazine), 및 톨메틴(tolmetin)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 마취제의 예는 부피바카인(bupivacaine) 및 이소플루란(isoflurane)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에

부정적인 영향을 미치는 베타-차단제의 예는 아테놀롤(atenolol)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 항부정맥제의 예는 아미오다론(amiodarone), 디소파라미드(disopyramide), 도페틸리드(dofetilide), 및 이부틸리드(ibutilide)를 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 항당뇨제의 예는 피오글리타존(pioglitazone) 및 로시글리타존/rosiglitazone)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 항염증제의 예는 프레드니솔론 (prednisolone), 덱사메타손(dexamethasone), 히드로코르티손(hydrocortisone), 및 트리암시놀론(triamcinolone)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 다른 제제의 예는 클리오퀴놀(clioquinol), 시아나이드(cyanide), 헥사클로로펜(hexachlorophene), 로테논(rotenone), 및 스타틴(statins)을 포함한다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물의 약학 제제는 다른 활성제의 투여와 관련된 미토콘드리아 활성 또는 기능에 대한 부정적인 영향을 치료, 예방, 개선 또는 감소시키기 위해 공동-투여될 수 있는 것으로 생각된다.

[0250] 용어 "치료적 유효량"은 피험자, 예를 들어 이러한 치료를 필요로 하는 인간을 포함하여 포유류에게 투여될 때, 상기 정의된 바와 같이, 치료를 수행하기에 충분한 양을 나타낸다. 치료적 유효량은 치료받는 피험자 및 질환 상태, 고통의 중증도 및 투여 방식에 따라 달라질 수 있으며, 통상의 기술자에 의해 통상적으로 결정될 수 있다.

[0251] 본 명세서에서 사용된 용어 "치료"는 동물, 바람직하게는 포유류, 더 바람직하게는 인간에서의 질병 또는 질환의 임의의 치료를 포함하고, (i) 질환에 걸리기 쉬울 수 있으나 아직 진단되지 않은 피험자에서 질환 또는 질병이 발생하는 것을 방지하는 것; (ii) 질환 또는 질병을 저해하는 것, 즉 이의 발생을 저지하는 것; (iii) 질환 또는 질병을 완화시키는 것, 즉 퇴행을 야기하는 질환 또는 질병을 완화시키는 것을 포함한다. 또한, "치료"는 노화의 효과를 개선하기 위해 비-치료적 미용 치료를 포함하는 미용 치료를 포함한다.

[0252] 본 명세서에 정의된 화학식 (I), 화학식 (Ia) 및 화학식 (Ib)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 조성물의 투여를 포함하는 포유류 피험자의 치료 방법이 본 명세서에서 가능하다. 본 명세서에서 가능한 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학 조성물은 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질환 및 장애의 예방 및/또는 치료에 유용한 것으로 생각된다.

[0253] 일 실시예에서, 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질환 및 장애는 레버씨 유전성 시신경병증(LHON), 우성 시신경 위축(DOA), 리 증후군, 프리드리히 운동실조증, 미토콘드리아 근육병증, 뇌근육병증, 젖산산증, 뇌졸중-유사증상(stroke-like symptoms, MELAS), MERRF(myoclonic epilepsy with ragged red fibers), 근신경성 위장 뇌근육병증(myoneurogenic gastrointestinal encephalomyopathy, MNGIE), 컨스-세이어 증후군, CoQ.10 결핍증, 또는 미토콘드리아 복합 결핍증(mitochondrial complex deficiencies), 신경병증(neuropathy), 운동 실조(ataxia), 망막색소변성증(retinitis pigmentosa), 및 안검하수(ptosis) (NARP)를 포함하나 이에 한정되지 않는 주요 미토콘드리아 질환이다.

[0254] 일 실시예에서, 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질환 및 장애는 척수소뇌성 운동실조증(spinocerebellar ataxias), 모세혈관확장성 운동실조증(ataxia telangiectasia), 안구운동실행증을 동반한 운동실조증 1 및 2(ataxia oculomotor apraxia 1 and 2 (AOA1 및 2)), 간질성 발작(epileptic seizures), 근위축성 측색 경화증(ALS), 운동 신경 질환(motor neuron disease, MND), 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 뇌졸중/재판류 손상(stroke/reperfusion injury), 또는 치매 (dementia), 듀센 근이영양증(Duchenne muscular dystrophy, DMD), 베커 근이영양증(Becker muscular dystrophy, BMD), 지대 근이영양증(Limb-Girdle muscular dystrophy, LGMD), X-연관 확장성 심근증(X-linked dilated cardiomyopathy, XLDCM), 판토테네이트 키나제-관련 신경퇴화(pantothenate kinase-associated neurodegeneration, PKAN), 척수근위축증(spinal muscular atrophy, SMA), 다발성 경화증(multiple sclerosis) 및 원발성 진행형 다발성 경화증(primary progressive multiple sclerosis, PP-MS), 쿠겔베르그-웰란더병(Kugelberg-Welander disease), 및 베르드니히-호프만병(Werdnig-Hoffmann disease), 진성 당뇨병 및 난청 (diabetes mellitus and deafness, DAD)을 포함하나 이에 한정되지 않는 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 신경퇴행성 질환 또는 신경근 질환이다.

[0255] 일 실시예에서, 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질환 및 장애는 볼프람 증후군(Wolfram syndrome), 비-알콜성 간 질환 (즉, NAFLD, NASH, 간경변 (cirrhosis)), 노화-관련 육체적 쇠약(ageing-related physical decline), 비만, 과체중, 진성 당뇨병, 제 2 형 당뇨병, 당뇨병성 망막증, 및 대사 증후군을 포함하나 이에 한정되지 않는 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 대사 장애이다.

[0256] 일 실시예에서, 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질환 및 장애는 조현병 (schizophrenia), 주요 우울 장애(major depressive disorder), 양극성 장애 (bipolar disorder), 간질(epilepsy), 외상후 스트레스 장애(post-

traumatic stress disorder, PTSD), 및 일주기 리듬 장애(circadian rhythm disorders)를 포함하나 이에 한정되지 않는 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 정신 장애이다.

[0257] 일 실시예에서, 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질환 및 장애는 궤양성 대장염(ulcerative colitis, UC), 크론병(Crohn's disease, CD), 관절염, 건선 또는 류마티스성 관절염, 편두통, 안구건조증, 포도막염(uveitis), 알러지성 결막염 (allergic conjunctivitis), 수술 후 염증 및 급성 신부전(acute kidney injury)을 포함하나 이에 한정되지 않는 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 염증성 장애이다. 일 실시예에서, 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질환 또는 장애는 노화의 효과이다. 따라서, 본 명세서에 기재된 화합물은 미토콘드리아 기능 장애를 개선함으로써 항-노화 효과를 갖는 것으로 제시된다.

[0258] 일 실시예에서, 질환 및 장애는 약물-유발 또는 환경-유발 미토콘드리아 기능 장애에 의해 야기된다. 예를 들어, 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 요인은 항바이러스제; 항암제; 항생제; CNS 약물; 고혈압 약물; 안트라사이클린; 비-스테로이드성 항염증성 약물 (NSAID); 마취제; 베타-차단제(beta-blocker); 항부정맥제(anti-arrhythmic); 항당뇨제; 항염증제; 또는 다른 제제에 기인한 약물- 또는 환경-유발 미토콘드리아 기능 장애를 포함한다.

[0259] 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 항바이러스제의 예는 아바카비르(abacavir), 디다노신(didanosine), 엠트리시타빈(emtricitabine), 엔테카비르(entecavir), 라미부딘(lamivudine), 네비라핀(nevirapine), 텔비부딘(telbivudine), 테노포비르(tenofovir), 티프라나비르(tipranavir), 스타부딘(stavudine), 잘시타빈(zalcitabine), 및 지도부딘(zidovudine)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 항암제의 예는 삼산화비소 (arsenic trioxide), 세툭시맙(cetuximab), 다카바진(dacarbazine), 테니류킨(denileukin), 디프티톡스(diftitox), 플루타미드(flutamide), 쟈투주맙(gemtuzumab), 메토트렉세이트(methotrexate), 미톡산트론(mitoxantrone), 펜토스타틴(pentostatin), 및 타목시펜(tamoxifen)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 항생제의 예는 안티마이신(antimycin) A, 이소니아지드(isoniazid), 클로람페니콜(chloramphenicol), 에탐부톨(ethambutol), 젠타마이신(gentamycin), 케토코나졸(ketoconazole), 리네졸리드(linezolid), 스트렙토조신(streptozocin), 스트렙토마이신(streptomycin), 토브라마이신(tobramycin), 테트라사이클린(tetracyclines), 및 트로바플록사신(trovafloxacin)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 CNS 약물의 예는 아미트립ти린(amitriptyline), 암페타민(amphetamines), 아토모세틴(atomoxetine), 클로르프로마진(chlorpromazine), 코카인(cocaine), 단트롤렌(dantrolene), 데시프라민(desipramine), 디발프로엑스(divalproex), 드로페리돌(droperidol), 펠바메이트(felbamate), 플루페나진(fluphenazine), 이미프라민(imipramine), 메스암페타민(methamphetamine), 날트렉손(naltrexone), 네파조돈(cefazodone), 페르골라이드(ergolide), 및 발프로산(valproic acid)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 고혈압 약물의 예는 보센탄(bosentan)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 안트라사이클린의 예는 다우노루비신(daunorubicin), 독소루비신(doxorubicin), 에피루비신(epirubicin), 및 이다루비신(idarubicin)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 비-스테로이드성 항염증성 약물 (NSAIDs)의 예는 아스피린, 셀레콕시브(celecoxib), 디클로페낙(diclofenac), 디플루니살(diflunisal), 에토돌락(etodolac), 페노프로펜(fenoprofen), 이부프로펜(ibuprofen), 인도메타신(indomethacin), 케토프로펜(ketoprofen), 메페남산(mefenamic acid), 멜록시캄(meloxicam), 나프록센(naproxen), 나부메톤(nabumetone), 옥사프로진(oxaprozin), 피록시캄(piroxican), 살살레이트(salsalate), 설린닥(sulindac), 티오리다진(thioridazine), 및 톨메틴(tolmetin)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 마취제의 예는 부피바카인(bupivacaine) 및 이소플루란(isoflurane)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 베타-차단제의 예는 아테놀롤(atenolol)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 항부정맥제의 예는 아미오다론(amiodarone), 디소피라미드(disopyramide), 도페틸리드(dofetilide), 및 이부틸리드(ibutilide)를 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 항당뇨제의 예는 피오글리타존(pioglitazone) 및 로시글리타존(rosiglitazone)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 항염증제의 예는 프레드니솔론(prednisolone), 덱사메타손(dexamethasone), 히드로코르티손(hydrocortisone), 및 트리암시놀론(triamcinolone)을 포함한다. 미토콘드리아 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 다른 제제의 예는 클리오퀴놀(clioquinol), 시아나이드(cyanide), 헥사클로로펜(hexachlorophene), 로테논(rotenone), 및 스타틴(statins)을 포함한다.

[0260] 일 실시예에서, 포유류는 인간이다.

[0261] 본 명세서에서 사용된 용어 "예방하는(preventing)" 및 "예방(prophylaxis)"은 질환 또는 장애의 하나 이상의

증상의 출현을 방지하거나 또는 미연에 방지하기 위해 약제를 미리 투여하는 것을 나타낸다. 의료 분야의 통상의 기술자는 용어 "예방하다(prevent)"가 절대 용어(absolute term)가 아님을 인식한다. 의료 분야에서, 질병의 가능성 또는 중증도, 또는 질병의 증상을 실질적으로 감소시키기 위한 약물의 예방적 투여를 나타내는 것으로 이해되며, 이는 본 발명에서 의도된 의미이다. 이 분야의 표준 교재인 의사용 탁상 편람(Physician's Desk Reference)에서 사용된 바와 같이, 장애 또는 질환과 관련하여 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 질환 또는 장애가 완전히 나타나기 전에 질환 또는 장애의 원인, 효과, 증상 또는 진행을 방지하는 것을 나타낸다. 또한, 이것은 노화의 즉각적인 영향을 줄이기 위해 노화의 효과의 개선에 적용된다.

[0262] 화학식 (I), 화학식 (Ia) 또는 화학식 (Ib), 또는 상기 언급된 실시예의 화합물, 조성물 또는 제형과 관련하여 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는 치료를 필요로 하는 동물의 시스템으로 화합물을 도입하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 다른 활성제와 조합하여 제공되는 경우, "투여" 및 이의 변형은 각각 화합물 및 다른 활성제의 동시 및/또는 순차적 도입을 포함하는 것으로 이해된다.

[0263] 또한, 화학식 (I), 화학식 (Ia) 또는 화학식 (Ib)의 화합물, 또는 상기 언급된 실시예의 화합물은, 실험 시스템에서 하나 이상의 바이오마커를 조절하기 위해 *in vitro*, *in vivo*, 또는 *ex vivo* 실험과 같은 연구 적용에 사용될 수 있다. 이러한 실험 시스템은 세포 시료, 조직 시료, 세포 성분 또는 세포 성분들의 혼합물, 부분 장기, 전체 장기 또는 유기체일 수 있다. 이러한 연구 적용은 분석 시약으로서의 사용, 생화학적 경로의 설명, 또는 다른 제제가 본 발명의 하나 이상의 화합물의 존재/부재 하에 실험 시스템의 대사 상태에 미치는 영향의 평가를 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0264] 또한, 화학식 (I), 화학식 (Ia) 및 화학식 (Ib)의 화합물, 또는 상기 언급된 실시예의 화합물은, 생화학 검사 또는 분석에 사용될 수 있다. 이러한 검사는 상기 하나 이상의 화합물의 투여에 대한 피험자의 잠재적 반응(또는 특정 하위 집단의 피험자의 반응)을 평가하기 위해, 또는 화학식 (I) 또는 화학식 (Ia)의 화합물, 또는 상기 언급된 실시예의 화합물이 특정 피험자 또는 하위 집단의 피험자에서 최적의 효과를 생성하는 것을 결정하기 위해, 피험자로부터의 조직 또는 세포 시료와 함께 하나 이상의 화학식 (I), 화학식 (Ia) 및 화학식 (Ib)의 화합물, 또는 상기 언급된 실시예의 화합물의 배양을 포함할 수 있다. 따라서, 본 명세서에서 하나 이상의 바이오마커의 활성을 조절하는 화학식 (I), 화학식 (Ia) 및 화학식 (Ib)의 화합물, 또는 상기 언급된 실시예의 화합물을 동정하기 위한 분석 또는 스크리닝이 가능하며, 상기 분석은 i) 하나 이상의 바이오마커의 조절이 분석될 수 있는 피험자 또는 피험자 집단으로부터 세포 시료 또는 조직 시료를 얻는 단계; ii) 본 발명의 하나 이상의 화합물을 세포 시료(들) 또는 조직 시료(들)에 투여하는 단계; 및 iii) 하나 이상의 화합물의 투여 전의 바이오마커의 상태와 비교하여, 화합물이 적어도 2개의 화합물의 투여 후의 하나 이상의 바이오마커의 조절에 미치는 영향을 정량화하는 단계를 포함한다.

[0265] 또한, 본 명세서에서 하나 이상의 바이오마커의 활성을 조절하는 화학식 (I), 화학식 (Ia) 및 화학식 (Ib)의 화합물, 또는 상기 언급된 실시예의 화합물을 동정하기 위한 분석 또는 스크리닝이 가능하며, 상기 분석은 i) 하나 이상의 바이오마커의 조절이 분석될 수 있는 피험자 또는 피험자 집단으로부터 세포 시료 또는 조직 시료를 얻는 단계; ii) 본 발명의 적어도 2개의 화합물을 세포 시료(들) 또는 조직 시료(들)에 투여하는 단계; iii) 적어도 2개의 화합물의 투여 전의 바이오마커의 상태와 비교하여, 화합물이 적어도 2개의 화합물의 투여 후의 하나 이상의 바이오마커의 조절에 미치는 영향을 정량화하는 단계; 및 iv) 단계 iii)에서 결정된 조절량에 기초하여 치료, 억제 또는 조절에 사용하기 위한 화합물을 선택하는 단계를 포함한다.

[0266] 일 실시예에서, 바이오마커는 케모카인, 사이토카인, 성장 인자 또는 화학주성제(chemotactic agent)이다. 하나 이상의 바이오마커의 활성을 조절하는 화학식 (I), 화학식 (Ia) 및 화학식 (Ib)의 화합물, 또는 상기 언급된 실시예의 화합물을 동정하는 방법에서, 화합물은 하나 이상의 물리화학적, 약동학적, 생물학적, 및/또는 생리학적 특성에 기초하여 선택될 수 있다. 이러한 특성의 예는 결합 친화도, 선택도, 독성, 효능, 안정성, 친유성 및/또는 활성, 예를 들어 작용(agonism), 길항작용(antagonism) 및/또는 저해를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0267] 바이오마커와의 상호 작용은 핵 자기 공명(NMR), 질량 분석법(MS), 등온 적정 열량계(isothermal titration calorimetry, ITC), 동적 광 산란(DLS), 표면 플라즈몬 공명(SPR), 이중 분극 간섭계(dual polarization interferometry, DPI), 미소규모 열영동(microscale thermophoresis, MST), 젤 지연(gel retardation), 여과기 지연(filter retardation), 친화도 공동-전기영동(affinity co-electrophoresis), 생물 발광 공명 에너지 전달(bioluminescent resonance energy transfer, BRET) 분석법, 형광 공명 에너지 전달(fluorescence resonance energy transfer, FRET) 분석법, 형광 편광(fluorescence polarization, FP) 분석법, 섬광 근접 분석법(scintillation proximity assays) 또는 질량 분석 검출(mass spectrometric detection)과 결합된 표면을

포함하여 바이오칩 또는 다른 표면에 고정화와 같은 임의의 편리한 방법에 의해 검출될 수 있다.

[0268] 후자는 먼저 화합물을 칩에 고정시킨 다음, 시료를 침가함으로써 탈성될 수 있다. 대안적으로, 주어진 바이오마커는 칩에 고정되어 화합물이 이에 결합하는 능력을 스크리닝하는데 사용될 수 있다.

[0269] 물론, 화학식 (I), 화학식 (Ia) 또는 화학식 (Ib)의 화합물과 바이오마커 사이의 상호 작용을 스크리닝하는데 사용될 수 있는 다수의 다른 분석법이 존재한다. 다른 분석법은 여과기 결합 분석법이다. 이 분석법에서, 화합물 또는 바이오마커 중 하나는 형광 염료와 같은 식별 가능한 신호를 제공할 수 있는 리포터 분자로 표지되며 두 분자는 용액에서 상호 작용할 수 있다. 그 다음, 결과로 생성된 혼합물을 화합물 또는 바이오마커와 같은 성분들 중 하나를 지연시킬 수 있는 여과기를 통과시킨다.

[0270] 상이한 화합물은 상이한 생물학적 조절제와 상호 작용할 것이고, 또는 상이한 조절제는 상이한 화합물 또는 둘 모두와 상호 작용할 것이다. 또한, 상이한 화합물은 상이한 생물학적 조절제 수용체 사슬과 상호 작용할 수 있다. 따라서, 다른 분석법은 고정화된 케모카인을 운반하는 친화도 컬럼의 사용을 포함한다. 그 다음, 화합물을 컬럼을 통과시키고, 화합물의 자연의 존재를 측정하였다. 염 구배는 결합된 화합물을 용출시키는데 편리하게 사용된다.

[0271] 본 발명에 의해 고려되는 분석법의 다른 예는 기능 분석법, 예를 들어 전 세포(whole cell) 분석법을 포함한다. 이러한 기능 분석법은 결합 분석법보다 시험 된 화합물의 효과에 대한 더 유용한 정보를 제공할 수 있다.

[0272] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 표현 "약학적으로 허용가능한 염"은 주어진 화합물의 염을 나타내며, 상기 염은 의약품으로서 투여하기에 적합하다. 예를 들어, 이러한 염은 각각 산 또는 염기와 아미노 또는 카복실 기의 반응에 의해 형성될 수 있다.

[0273] 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 무기 염기 및 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유도된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 유기 염기로부터 유도된 염은 1차, 2차 및 3차 아민, 자연적으로-발생하는 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 및 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 트로메타민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 히드라바민(hydramine), 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, N-알킬글루카민, 테오브로민, 푸린, 피페라진, 피페리딘 및 N-에틸피페리딘을 포함하는 고리형 아민의 염을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 또한, 기타 카복실산 유도체, 예를 들어 카복스아미드(carboxamides), 저급 알킬 카복스아미드, 디(저급 알킬)카복스아미드 등을 포함한 카복실산 아미드가 유용할 것으로 이해되어야 한다.

[0274] 약학적으로 허용가능한 산 부가 염은 무기산 및 유기산으로부터 제조될 수 있다. 무기산으로부터 유도된 염은 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 유기산으로부터 유도된 염은 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 석신산, 말레산, 퓨마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등을 포함한다.

[0275] 용어 "보호기"는 화합물의 하나 이상의 히드록실, 티올, 아미노 또는 카복실 기에 결합될 때 이들 기에서 반응이 발생하는 것을 방지하고 통상적인 화학적 또는 효소적 단계에 의해 보호기를 제거하여 히드록실, 티올, 아미노 또는 카복실 기를 복구시킬 수 있는 임의의 기를 나타낸다. 사용되는 특정한 제거가능한 차단기는 중요하지 않으며, 바람직한 제거가능한 히드록실 차단기는 알릴, 벤질, 아세틸, 클로로아세틸, 티오벤질, 벤질리딘, 페닐, t-부틸-디페닐실릴과 같은 통상적인 치환기, 및 히드록실 작용기에 화학적으로 도입되고 추후에 생성물의 성질에 적합한 온화한 조건에서 화학적 또는 효소적 방법에 의해 선택적으로 제거될 수 있는 임의의 기타 기를 포함한다. 보호기는 [Greene and Wuts (1991), "Protective Groups in Organic Synthesis" 2<sup>nd</sup> Ed, John Wiley and Sons, N.Y]에 상세히 개시되어 있다.

[0276] 제거가능한 아미노 차단기의 예는 t-부톡시카보닐 (t-BOC), 벤질옥시카보닐 (CBZ), 플루오레닐메톡시카보닐 (FMOC), 알릴옥시카보닐 (ALOC) 등과 같은 통상적인 치환기를 포함하며, 이는 생성물의 성질에 적합한 통상적인 조건에 의해 제거될 수 있다.

[0277] 제거가능한 알콜 차단기의 예는 메틸 에테르, t-부틸 에테르, 실릴 에테르, 메톡시메틸 에테르 (MOM), 알릴 에테르, 벤질 에테르를 포함하는 에테르, 및 아세트산 에스터 (AcO-) 및 벤조산 에스터와 같은 에스터와 같은 통상적인 치환기를 포함하며, 이는 생성물의 성질에 적합한 통상적인 조건에 의해 제거될 수 있다.

[0278] 제거가능한 카보닐 또는 산 차단기의 예는 메틸 에스터, t-부틸 에스터, 벤질 에스터를 포함하는 에스터와 같

은 통상적인 치환기를 포함하며, 이는 생성물의 성질에 적합한 통상적인 조건에 의해 제거될 수 있다.

[0279] "선택도" 또는 "특이도"는 일반적으로 상이한 수용체에 대한 리간드의 결합 선호도의 척도 및/또는 수용체에 대한 상이한 리간드의 결합 선호도의 척도이다. 다른 수용체에 대한 이의 표적 수용체에 대한 리간드의 선택도는 각각의  $K_d$  값의 비 (즉, 각각의 리간드-수용체 복합체에 대한 해리 상수)에 의해 주어지고, 또는 생물학적 영향이  $K_d$  미만으로 관찰되는 경우, 선택도는 각각의  $EC_{50}$  값 (즉, 2개의 별개의 수용체와 상호 작용하는 리간드에 대한 최대 반응의 50%를 생성하는 농도)의 비에 의해 주어진다.

### 도면의 간단한 설명

[0280] 도 1: *in vitro*에서  $10 \mu M$ 에서의 로테논 독성에 대한 화학식 (I)의 화합물 ( $10 \mu M$ )의 세포보호 (Cytoprotective) 효과. 화학식 (I)의 대표적인 예 UTA23, UTA37, UTA62, UTA74, UTA77; 대조 물질은 나프토퀴논 부분이 벤조퀴논 또는 플라스토퀴논으로 치환된 유도체였다.

도 2: *in vitro*에서 로테논 독성에 대한 화학식 (I)의 화합물 ( $10 \mu M$ )의 세포보호 효과. 23 화합물 (흰색 원)은 이데베논 (점선, ~65% 생존율)에 비해 현저히 개선된 세포보호 활성을 나타내었다. 로테논에만 노출된 세포에서, 생존율은 100% (검은색 점선, 100% 생존율)에서 30% 이하 (점선, <30% 생존율)로 떨어졌다.

도 3: 로테논 독성에 대한 화학식 (I)의 화합물 ( $10 \mu M$ )로 처리한 후 *in vitro*에서 비교 ATP 수준. 7 화합물 (흰색 원)은 로테논의 존재 하에 이데베논 (점선, ~80% 생존율)에 비해 세포 ATP 수준을 현저히 증가시켰다. 로테논에만 노출된 세포에서, 생존율은 100% (검은색 점선, 100% 생존율)에서 30% 이하 (점선, <30% 생존율)로 떨어졌다. 모든 화합물을  $10 \mu M$ 에서 시험하였다.

도 4: 간 세포에서 이데베논과 비교한 화학식 (I)의 대표적인 화합물 ( $10 \mu M$ )의 *in vitro* 독성. HepG2 세포에서 콜로니 형성 분석을 이용하여 평가된 장기간 독성은 대표적인 화합물에 대해 14일 동안 평가되었다. 대표적인 화합물은 이데베논과 유사한 *in vitro* 독성을 나타내었다.

도 5: 레버씨 유전성 시신경병증 (LHON) 마우스 모델에서 화학식 (I)의 대표적인 화합물의 효능. C57BL/6 마우스 모델의 좌안에 로테논 ( $5 \mu M$ )을 주사하여 LHON을 유발시켰다 (참조, Heitz, F. D et al. (2012). *PLoS One.*, 7(9), e45182). 대표적인 화합물로 처리하면 이데베논 대조군에 비해 *in vivo* 시력 보호가 증가하였다. 대표적인 화합물 (UTA 37 및 UTA 77) 및 이데베논을 관찰 기간 동안  $200 \text{ mg/kg}$ 으로 투여하였다. 이 농도에서 대표적인 화합물 UTA 37 및 UTA 77에서는 통계학적으로 유의한 시력 보호가 관찰되었으나, 이데베논 (도 5에서 R로 표시됨)에서는 그렇지 않았다.

도 6: 화학식 (I)의 대표적인 화합물로 처리한 후 당뇨병성 망막증 랫트 모델에서의 혈당 반응. 4주에, 롱 에반스 랫트 (Long Evans rats)에게 스트렙토조토신 (STZ) ( $125 \text{ mg/kg}$ ) 삼투압 펌프를 이식하였으며, 혈당 수준은 시간이 지남에 따라 빠르게 증가하였다. 14주에, 화학식 (I)의 대표적인 화합물 (UTA37 4.6 mg/ml; UTA77 7.36 mg/ml), 이데베논 (#01로 표시됨;  $10 \text{ mg/ml}$ ) 또는 비히를 대조군의 점안액을 하루에 한번 투여하였다. 미처리 눈의 경우  $n = 23$  눈/군 (1-14 주), #01 처리된 눈의 경우  $n = 10$  눈/군 (14-18 주) &  $n = 7$  눈/군 (18-20 주), UTA37 및 UTA77의 경우 각각  $n = 4$  눈/군 및  $n = 7$  눈/군 (14-20 주), 비히를 처리의 경우  $n = 2$  눈/군.

도 7: 화학식 (I)의 대표적인 화합물로 처리한 후 당뇨병성 망막증 랫트 모델에서의 시력 (Visual acuity). 19주 동안 롱 에반스 랫트의 좌안 및 우안 모두에 대해 시운동성 반응 (optokinetic response)을 이용하여 시력을 측정하였다. 스트렙토조토신 (STZ) 투여 (4주)는 9주까지 반사 머리 움직임 (reflex head movement)을 현저히 손상시켰다. 14주에, 화학식 (I)의 대표적인 화합물 (UTA37 4.6 mg/ml; UTA77 7.36 mg/ml), 이데베논 (#01;  $10 \text{ mg/ml}$ ) 또는 비히를 대조군의 점안액을 하루에 한번 투여하였다. 미처리 눈의 경우  $n = 23$  눈/군 (1-14 주), 이데베논 (#01) 처리된 눈의 경우  $n = 10$  눈/군 (14-18 주) &  $n = 7$  눈/군 (18-19 주), UTA37 및 UTA77의 경우 각각  $n = 4$  눈/군 및  $n = 7$  눈/군 (14-19 주). 반면 비히를 대조군 처리의 경우  $n = 2$  눈/군. 오차 막대 = SEM.

도 8-11: 화학식 (I)의 대표적인 화합물 (UTA77)로 처리한 후 궤양성 대장염 마우스 모델; 도 8: 체중 감소; 도 9: 변의 굳기 (Stool consistency); 도 10: 혈변 (Bloody stools); 도 11: 질병 활동성 지표 (Disease activity index). 7일 동안 2.5% 텍스트란 설레이트 나트륨 (dextran sulfate sodium, DSS)을 투여하여 마우스에서 대장염을 화학적으로 유발시켰다. UTA77을 식품 분말 ( $200 \text{ mg/kg}$ 의 체중)로 제형화한 다음, 7일 동안 하루에 한번 경구투여하였다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0281]

실시예

[0282]

일반적인 합성 반응식 및 설명

[0283]

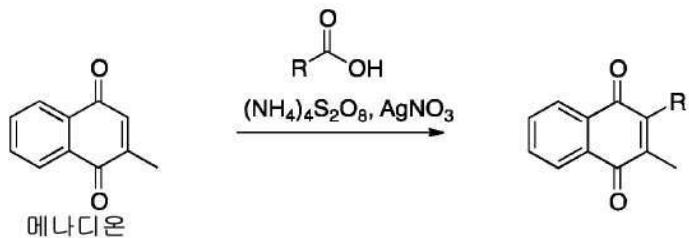
편의상, 많은 화학적 부분(chemical moieties)은 메틸(Me), 에틸(Et), n-프로필(nPr), 이소-프로필(iPr), n-부틸(nBu), tert-부틸(tBu), n-헥실(nHex), 시클로헥실(cHex), 페닐(Ph), 메톡시(MeO), 에톡시(EtO), 트리메틸실릴(TMS), tert-부틸옥시카보닐(Boc), 및 아세틸(Ac)을 포함하나 이에 한정되지 않는 잘 알려진 약어를 사용하여 나타낸다.

[0284]

편의상, 많은 화합물은 메탄올(MeOH), 에탄올(EtOH), 디에틸 에테르(Et<sub>2</sub>O), 에틸 아세테이트(EtOAc), 트리에틸아민(TEA), 디클로로메탄(메틸렌 클로라이드, DCM), 트리플루오로아세트산(TFA), 트리플루오로에탄올(TFE), 디메틸포름아미드(DMF), 나트륨 설페이트(sodium sulphate, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 테트라히드로퓨란(THF), *meta*-클로로페옥시벤조산(chloroperoxybenzoic acid, mCPBA), 헥사메틸디실라잔 나트륨 염(NaHMDS), 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU), 디메틸설폭시드(DMSO), 마그네슘 설페이트(MgSO<sub>4</sub>), 탄산수소 나트륨(sodium hydrogen carbonate, NaHCO<sub>3</sub>), tert-부탄올(*t*-BuOH), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카보디이미드 히드로클로로라이드 염(EDCI.HCl), 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(TBAF), 테트라-n-부틸암모늄 브로마이드(TBAB), N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA), tert-부틸디메틸실릴(TBDMS), 1-히드록시벤조트리아졸(HOBt), 트랜스-디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)(PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0)(Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), 트리-t-부틸 포스포늄 테트라플루오로보레이트(*t*-Bu<sub>3</sub>PH.BF<sub>4</sub>), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐(Xantphos), 트리페닐포스핀(PPh<sub>3</sub>), 디이소프로필 아조디카복실레이트(DIAD), 피리디늄 클로로크로메이트(PCC), 보란 디메틸설파이드(borane dimethylsulfide, BMS), 티타늄 이소프로포사이드(Ti(O*i*Pr)<sub>4</sub>), 나트륨 트리아세토부로하이드라이드(sodium triacetoxyborohydride, NaBH(OAc)<sub>3</sub>), 나트륨 시아노보로하이드라이드(NaBH<sub>3</sub>(CN)), 나트륨 보로하이드라이드(NaBH<sub>4</sub>), 염화 암모늄(NH<sub>4</sub>Cl), 클로로포름(CHCl<sub>3</sub>), 이산화망간(MnO<sub>2</sub>), 탄산칼륨(K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), 1,2-디클로로에탄(DCE), 아지드화 나트륨(sodium azide, NaN<sub>3</sub>), 아질산나트륨(sodium nitrite, NaNO<sub>2</sub>) 및 디-tert-부틸 디카보네이트(Boc<sub>2</sub>O)를 포함하나 이에 한정되지 않는 잘 알려진 약어를 사용하여 나타낸다.

[0285]

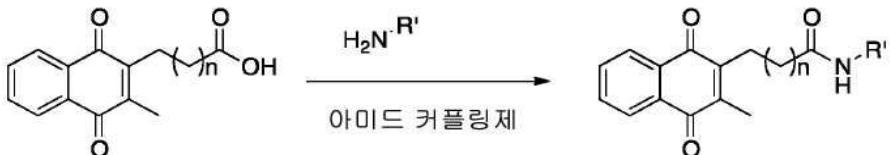
일반적 방법 A: 쿠논산 합성; 은 매개 라디칼 탈카복실화



[0286]

카복실산(2 당량)을 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(3:1) 내 메나디온(1 당량)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 75°C로 가열하였다. 이 용액에, AgNO<sub>3</sub>(0.1 당량)을 첨가한 다음, 10분에 걸쳐 H<sub>2</sub>O(5 mL) 내 (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>(2.5 당량)을 천천히 첨가하였다. 결과로 생성된 혼합물을 추가로 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디클로로메탄으로 추출한 다음, 유기 추출물을 H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과한 다음, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 얻고, 이를 플래시 크로마토그래피(실리카겔)로 정제하였다.

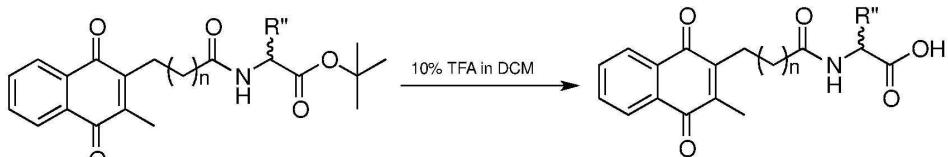
[0288] 일반적 방법 B: 퀴논 아미드 커플링



[0289]

[0290] 퀴논산 (1 당량)을  $N_2$  분위기 하에 무수 디클로로메탄 (5-10mL)에 첨가하고  $0^\circ C$ 로 냉각시켰다. 아민 (1 당량), 디메틸아미노파리딘 (DMAP, 0.1 당량), 트리에틸아민 ( $Et_3N$ , 2.5 당량) 및 커플링제 (1.4 당량)를 연속적으로 첨가하고, 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온시킨 후, 밤새도록 방치하였다. 반응을  $H_2O$  (20mL)로 중결시키고, 유기층을 포화  $KHSO_4$  용액, 포화  $NaHCO_3$  용액 및  $H_2O$ 로 세척하였다. 유기층을  $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과한 다음, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 얻고, 이를 플래시 크로마토그래피 (실리카겔)로 정제하여 순수한 유사체를 얻었다.

[0291] 일반적 방법 C: t-부틸 에스터 탈보호화 방법



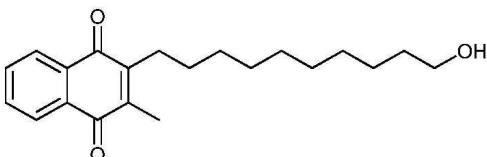
[0292]

[0293] t-부틸 에스터를 디클로로메탄 (5.0 mL) 내 10% TFA에 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새도록 실온에서 교반한 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 얻고, 플래시 크로마토그래피 (실리카겔)로 정제하여 순수한 유사체를 얻었다.

[0294] 대표적인 실시예

[0295] 화학식 (I)의 화합물의 대표적인 실시예는 일반적 방법 A, B 및/또는 C에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0296] 실시예 1: 2-(10-하드록시데실)-3-메틸-1,4-나프토퀴논 (UTA#2)

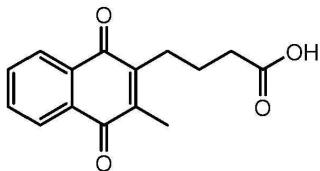


[0297]

[0298] UTA#2는 메나디온 (201 mg, 1.17 mmol) 및 11-하드록시운데칸산 (467 mg, 2.30 mmol)으로부터 일반적 방법 A에 따라 제조하였고, 생성물을 플래시 크로마토그래피 (40% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여,  $74-75^\circ C$ 의 녹는점을 갖는 19% 수율 (168 mg, 0.511 mmol)의 연한 황색 고체로서 UTA#2를 얻었다.

[0299]  $^1H$  NMR  $\delta$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz): 1.24 - 1.57 (m, 16H), 2.17 (s, 3H), 2.61 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.62 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 7.65 - 7.69 (m, 2H), 8.04 - 8.07 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR  $\delta$  ( $CDCl_3$ , 75 MHz): 12.8, 25.8, 27.2, 28.9, 29.5, 29.6, 29.7, 30.1, 32.9, 63.2, 126.3, 126.4, 132.3, 132.4, 133.4, 133.5, 143.3, 147.7, 184.9, 185.5 (하나의 탄소 중첩); HRMS:  $C_{21}H_{28}O_3$ 에 대해, 예측치 328.20384, 실효치 328.20383; MS  $m/z$  (EI+): 328 ( $M^+$ , 62), 310 (5), 211 (10), 187 (100), 174 (12), 158 (18); IR  $\nu_{max}$ : 3525, 2917, 2848, 1658, 1618, 1593, 1459, 1738, 1327, 1297, 717

[0300] 실시예 2: 4-(3-메틸-1,4-나프탈렌-2-일)-부탄산 (UTA#23)

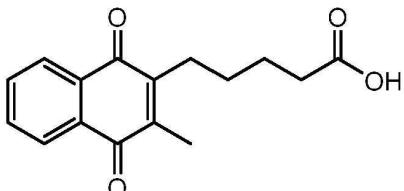


[0301]

[0302] UTA#23은 메나디온 (1.953 g, 11.34 mmol) 및 글루타르산 (3.041 g, 23.01 mmol)으로부터 일반적 방법 A에 따라 제조하였고, 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 다음에 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 74–78°C의 녹는점을 갖는 40% 수율 (1.169 g, 4.525 mmol)의 황색 고체로서 UTA#23을 얻었다.

[0303] <sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1.82 (quin, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.66 – 7.69 (m, 2H), 8.04 – 8.06 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR δ (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 12.84, 23.57, 26.41, 33.89, 126.43, 126.50, 132.24, 132.28, 133.61, 133.62, 144.15, 146.27, 179.39, 184.77, 185.36; IR V<sub>max</sub>: 3064, 2938, 2359, 2340, 1706, 1699, 1695, 1658, 1616, 1595, 1412, 1379, 1325, 1295, 1260, 717, 692, 66

[0304] 실시예 3: 25-(3-메틸-1,4-나프토퀴논-2-일)펜탄산 (UTA#67)

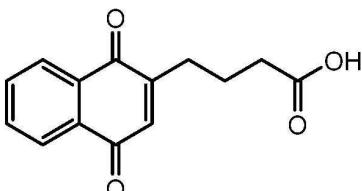


[0305]

[0306] UTA#67은 메나디온 (2.1636 g, 12.566 mmol) 및 아디프산 (3.7242 g, 25.484 mmol)으로부터 일반적 방법 A에 따라 제조하였고, 생성물을 플래시 크로마토그래피 (100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 다음에 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 66–70°C의 녹는점을 갖는 78% 수율 (2.6528 g, 9.7422 mmol)의 결정성 황색 고체로서 UTA#67을 얻었다.

[0307] <sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1.49 – 1.57 (m, 2H), 1.70 – 1.77 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.66 – 7.68 (m, 2H), 8.03 – 8.05 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR δ (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 12.7, 24.9, 26.7, 28.1, 33.8, 126.3, 126.4, 132.20, 132.21, 133.4, 133.5, 143.5, 146.8, 179.6, 184.7, 185.3; IR V<sub>max</sub>: 2939, 1705, 1658, 1618, 1595, 1379, 1327, 1294, 1261, 715

[0308] 실시예 4: 4-(1,4-나프토퀴논-2-일)부탄산 (UTA#59)



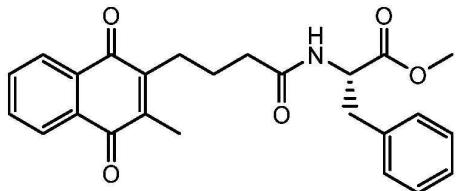
[0309]

[0310] UTA#59는 나프토퀴논 (1.9989 g, 12.64 mmol) 및 글루타르산 (0.8354 mg, 6.323 mmol)으로부터 일반적 방법 A에 따라 제조하였고, 생성물을 Reveleris (등록 상표) X2 자동 플래시 크로마토그래피 시스템 (용출제: 헥산 내 구배 0–80% 에틸 아세테이트, 컬럼: Reveleris (등록 상표) 실리카 24 g, 유속: 18 mL/min)으로 정제하여, 120–122°C의 녹는점을 갖는 42% 수율 (0.6546 g, 2.680 mmol)의 갈색 고체로서 UTA#59를 얻었다.

[0311] <sup>1</sup>H NMR δ (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 1.90 (quin, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.62 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 2H), 6.85 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.78 – 7.80 (m, 2H), 8.02 – 8.04 (m, 1H), 8.07 – 8.10 (m, 1H);

$^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz): 24.4, 30.0, 34.3, 126.8, 127.4, 133.4, 133.7, 134.8, 134.9, 136.0, 152.4, 186.1, 186.3 (하나의 탄소 결여 또는 중첩); IR  $V_{\text{max}}$ : 2956, 1699, 1660, 1620, 1953, 1417, 1327, 1303, 1265, 1143, 783, 661

[0312] 실시예 5: (*R*)-메틸-2-(4-(3-메틸-1,4-나프토퀴논-2-일)부타미도)-3-페닐프로파노에이트 (UTA#35)

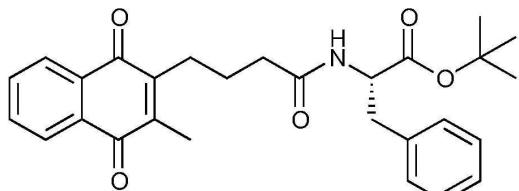


[0313]

[0314] UTA#35는 UTA#23 (107.7 mg, 0.4170 mmol) 및 (*R*)-페닐알라닌 메틸 에스터 (90.4 mg, 0.4193 mmol)로부터 일반적 방법 B에 따라 제조하였다. 생성물을 Reveleris (등록 상표) X2 자동 플래시 크로마토그래피 시스템 (용출제: 구배 100% 헥산 - 100% 에틸 아세테이트, 컬럼: Reveleris (등록 상표) 실리카 4 g, 유속: 18 mL/min)으로 정제하여, 29% 수율 (51.3 mg, 0.1223 mmol)의 황색 오일로서 UTA#35를 얻었다.

[0315]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.80 (quin,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.65 (t,  $J = 7.9$ , 2H), 3.15 (qd,  $J = 14.0, 6.0$  Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 6.11 (d,  $J = 7.8$ , 1H), 4.92 (q,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 7.12 - 7.14 (m, 2H), 7.24 - 7.31 (m, 3H), 7.70 - 7.72 (m, 2H), 8.07 - 8.10 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 12.9, 24.3, 26.4, 23.9, 38.1, 52.5, 53.2, 126.4, 126.5, 127.3 128.7 (2개의 탄소), 129.4 (2개의 탄소), 132.2, 132.3, 133.5, 133.6, 136.1, 144.2, 146.4, 172.0, 172.3, 184.9, 185.3; HRMS:  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_1\text{O}_5$ 에 대해, 예측치 419.17327, 실측치 419.17403; MS  $m/z$  (EI $^+$ ): 419 ( $M^+$ , 45), 241 (100), 197 (50), 162 (100), 120 (45); IR  $V_{\text{max}}$ : 3371, 3293, 2951, 1745, 1652, 1596, 1538, 1436, 1378, 1329, 1295, 1215, 717

[0316] 실시예 6: (*S*-*tert*-부틸-2-(4-(3-메틸-1,4-나프토퀴논-2-일)부탄아미도)-3-페닐프로파노에이트 (UTA#36)



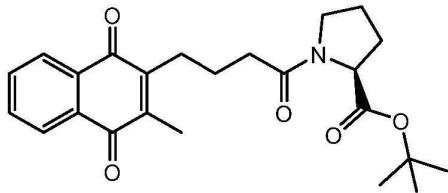
[0317]

[0318] UTA#36은 UTA#23 (504.2 mg, 1.9522 mmol) 및 L-페닐알라닌 *t*-부틸 에스터.HCl (489.4 mg, 1.9023 mmol)로부터 일반적 방법 B에 따라 제조하였고, 생성물을 플래시 크로마토그래피 (40% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여, 36% 수율 (317.3 mg, 0.6875 mmol)의 황색 오일로서 UTA#36을 얻었다.

[0319]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.40 (s, 9H), 1.78 (quin,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.27 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.62 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.04 - 3.13 (m, 2H), 4.77 (q,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 6.09 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.14 - 7.27 (m, 5H), 7.66 - 7.69 (m, 2H), 8.04 - 8.07 (m, 2H)

[0320]  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 12.8, 24.3, 26.3, 28.0 (3개의 탄소), 36.1, 38.2, 53.5, 82.4, 126.3, 126.4, 127.0, 128.4 (2개의 탄소), 129.5 (2개의 탄소), 132.21, 132.26, 133.4, 133.5, 136.3, 144.0, 146.4, 170.9, 171.8, 184.8, 185.3;  $[\alpha]_D^{20}$ : +36.24° ( $c 0.91$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $V_{\text{max}}$ : 3420, 2978, 1732, 1658, 1595, 1525, 1367, 1329, 1294, 1257, 1226, 1155, 700

[0321] 실시예 7: (S)-*tert*-부틸-1-(4-(3-메틸-1,4-나프토퀴논-2-일)부타노일)파롤리딘-2-카복실레이트 (UTA#42)

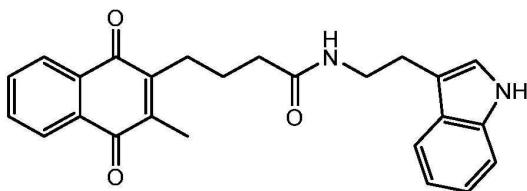


[0322]

[0323] UTA#42는 UTA#23 (196.9 mg, 0.7623 mmol) 및 L-프롤린 *t*-부틸 에스터.HCl (139.5 mg, 0.6716 mmol)로부터 일반적 방법 B에 따라 제조하였고, 생성물을 플래시 크로마토그래피 (60% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여, 53% 수율 (145.8 mg, 0.3543 mmol)의 황색 오일로서 UTA#42를 얻었다.

[0324]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.44 (s, 9H), 1.82 – 1.88 (m, 2H), 1.90 – 1.96 (m, 2H), 2.04 – 2.13 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.36 – 2.48 (m, 2H), 2.67 – 2.71 (m, 2H), 3.47 – 3.52 (m, 1H), 3.59 – 3.64 (m, 1H), 4.37 (dd,  $J = 8.5, 3.9$  Hz, 1H), 7.66 – 7.68 (m, 2H), 8.03 – 8.07 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 12.8, 23.7, 24.7, 26.5, 28.0 (3개의 탄소), 29.3, 34.1, 47.1, 59.5, 81.2, 126.2 (2개의 탄소), 132.23, 132.26, 133.3 (2개의 탄소), 144.0, 146.7, 171.0, 171.6, 184.7, 185.3;  $[\alpha]_D^{20} : +48.70^\circ$  ( $c 0.97, \text{CHCl}_3$ ); IR  $V_{\text{max}}$ : 2976, 2935, 1735, 1654, 1618, 1595, 1456, 1425, 1367, 1294, 1153, 719

[0325] 실시예 8: *N*-(2-(1*H*-인돌-3-일)에틸)-4-(3-메틸-1,4-나프토퀴논-2-일)부탄아미드 (UTA#73)

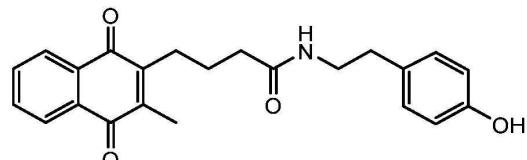


[0326]

[0327] UTA#73은 UTA#23 (193.9 mg, 0.7507 mmol) 및 트립타민 (123.5 mg, 0.7708 mmol)으로부터 일반적 방법 B에 따라 제조하였고, 생성물을 플래시 크로마토그래피 (80% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여, 42% 수율 (127.3 mg, 0.3178 mmol)의 갈색 점성 오일로서 UTA#73을 얻었다.

[0328]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.77 (quin,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.22 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.59 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 2.97 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.61 (q,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 6.13 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.01 (bs, 1H), 7.04 – 7.08 (m, 1H), 7.11 – 7.15 (m, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.64 – 7.67 (m, 2H), 7.99 – 8.04 (m, 2H), 8.69 (bs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 12.7, 24.3, 25.2, 26.3, 36.1, 39.9, 111.4, 112.7, 118.6, 119.3, 122.0, 122.2, 126.2 (2개의 탄소), 127.3, 132.02, 132.09, 133.42, 133.47, 136.4, 143.9, 146.2, 172.6, 184.8, 185.1; IR  $V_{\text{max}}$ : 3392, 3294, 2935, 1705, 1653, 1595, 1527, 1458, 1332, 1296, 740, 719

[0329] 실시예 9: *N*-(4-히드록시페네틸)-4-(3-메틸-1,4-나프토퀴논-2-일)부탄아미드 (UTA#74)

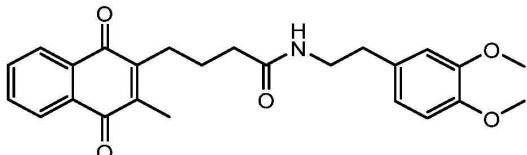


[0330]

[0331] UTA#74는 UTA#23 (235.6 mg, 0.9122 mmol) 및 티라민 (119.0 mg, 0.8675 mmol)으로부터 일반적 방법 B에 따라 제조하였고, 생성물을 플래시 크로마토그래피 (80% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여, 116–118°C의 녹는점을 갖는 33% 수율 (108.9 mg, 0.2885 mmol)의 황색 고체로서 UTA#74를 얻었다.

[0332]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.76 (quin,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.56 – 2.60 (m, 2H), 2.71 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.47 (q,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 6.22 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.96 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.62 – 7.65 (m, 2H), 7.97 – 8.00 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 12.7, 24.4, 16.3, 34.7, 36.1, 41.1, 115.7 (2개의 탄소), 126.3 (2개의 탄소), 129.8 (2개의 탄소), 129.9, 132.0, 132.1, 133.53, 133.59, 144.2, 146.2, 155.3, 173.1, 185.0, 185.2; IR  $V_{\text{max}}$ : 3365, 3306, 2935, 1654, 1616, 1595, 1541, 1516, 1375, 1330, 1296, 715

[0333] 실시예 10: *N*-(3,4-디메톡시페닐)-4-(3-메틸-1,4-나프토퀴논-2-일)부탄아미드 (UTA#77)

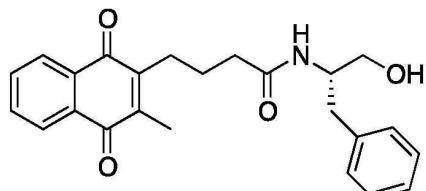


[0334]

[0335] UTA#77은 UTA#23 (187.5 mg, 0.7260 mmol) 및 3,4-디메톡시페닐에틸아민 (146.6 mg, 0.8088 mmol)으로부터 일 반적 방법 B에 따라 제조하였고, 생성물을 플래시 크로마토그래피 (90% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여, 105–108°C의 녹는점을 갖는 38% 수율 (117.0 mg, 0.2776 mmol)의 연한 오렌지 결정성 고체로서 UTA#77을 얻었다.

[0336]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.77 (quin,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.22 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.60 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.74 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.48 (q,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.94 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 6.68 – 6.76 (m, 3H), 7.63 – 7.66 (m, 2H), 7.98 – 8.02 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 12.7, 24.3, 26.3, 35.2, 36.1, 40.7, 55.8, 55.9, 111.4, 111.9, 120.7, 126.25, 126.29, 131.4, 132.0, 132.1, 133.4, 133.5, 144.0, 146.2, 147.7, 149.0, 172.3, 184.8, 185.1.; IR  $V_{\text{max}}$ : 3377, 3296, 2935, 2656, 1595, 1516, 1462, 1329, 1294, 1261, 1236, 1157, 1141, 1028, 717

[0337] 실시예 12: (S)-*N*-(1-히드록시-3-페닐프로판-2-일)-4-(3-메틸-1,4-나프토퀴논-2-일)부탄아미드 (UTA#62)



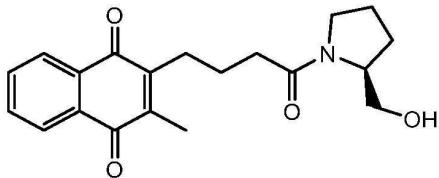
[0338]

[0339] UTA#62는 UTA#23 (133.5 mg, 5169 mmol) 및 L-페닐알라닌올 (76.4 mg, 0.5053 mmol)로부터 일 반적 방법 B에 따라 제조하였고, 생성물을 플래시 크로마토그래피 (100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 49% 수율 (97.7 mg, 0.2496 mmol)의 황색/오렌지 오일로서 UTA#62를 얻었다.

[0340]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.70 – 1.78 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.55 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.83 – 2.94 (m, 2H), 3.03 (bs, 1H), 3.59 (dd,  $J = 11.2, 5.4$  Hz, 1H), 3.71 (dd,  $J = 11.2, 3.8$  Hz, 1H), 4.21 – 4.29 (m, 1H), 6.31 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.15 – 7.27 (m, 5H), 7.64 – 7.69 (m, 2H), 8.00 – 8.05 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 12.7, 24.3, 26.2, 36.2, 37.0, 52.9, 64.1, 126.35, 126.36, 126.6, 128.6 (2개의 탄소), 129.2 (2개의 탄소), 132.0, 132.1, 133.5, 133.6, 137.9, 144.2, 146.2, 173.1, 185.12, 185.13;  $[\alpha]_D^{20} = -21.33^\circ$  ( $c 1.57, \text{CHCl}_3$ ); IR  $V_{\text{max}}$ : 3369, 3296, 2933, 1658, 1595, 1539, 1456, 1377, 1330, 1296, 1043, 717, 702

[0341]

실시예 13: (S)-2-(4-(2-(히드록시메틸)파롤리딘-1-일)-4-옥소부틸)-3-메틸-1,4-나프토퀴논 (UTA#61)



[0342]

[0343]

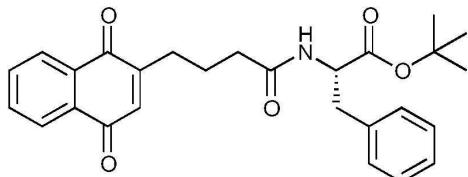
UTA#61은 UTA#23 (116.8 mg, 0.4522 mmol) 및 L-프롤린을 (159.1 mg, 0.7587 mmol)로부터 일반적 방법 B에 따라 제조하였고, 생성물을 플래시 크로마토그래피 (100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 36% 수율 (49.8 mg, 1459 mmol)의 황색 오일로서 UTA#61을 얻었다.

[0344]

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.60 (quin,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 1.82 – 2.02 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.39 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.67 – 2.72 (m, 2H), 3.50 – 3.55 (m, 1H), 3.66 (dd,  $J = 11.3, 2.8$  Hz, 1H), 4.15 – 4.22 (m, 1H), 7.66 – 7.68 (m, 2H), 8.03 – 8.07 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 12.8, 23.6, 24.5, 26.4, 28.3, 34.6, 48.1, 61.2, 67.3, 126.33, 126.37, 132.1, 132.2, 133.4, 133.5, 144.1, 146.6, 173.6, 184.9, 185.3;  $[\alpha]_D^{20} : -35.12^\circ$  ( $c$  0.41,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $V_{\text{max}}$ : 3367, 2953, 2877, 1695, 1654, 1616, 1595, 1454, 1329, 1296, 1047, 732, 719

[0345]

실시예 14: (S)-tert-부틸 2-(4-(1,4-나프토퀴논-2-일)부탄아미도)-3-페닐프로파노에이트 (UTA#116)



[0346]

[0347]

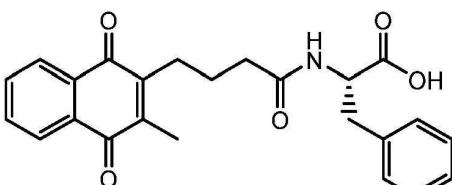
UTA#116은 UTA#59 (29.5 mg, 0.1208 mmol) 및 L-페닐 알라닌 t-부틸 에스터.HCl (34.8 mg, 0.1353 mmol)로부터 일반적 방법 B에 따라 제조하였고, 생성물을 Reveleris (등록 상표) X2 자동 플래시 크로마토그래피 시스템 (용출제: 구배 100% 헥산 – 80% 에틸 아세테이트, 컬럼: Reveleris (등록 상표) 실리카 24 g, 유속: 18 mL/min)으로 정제하여, 20% 수율 (10.9 mg, 0.0243 mmol)의 갈색 오일로서 UTA#116을 얻었다.

[0348]

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.43 (s, 9H), 1.91 (quin,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.29 (td,  $J = 7.5, 2.9$  Hz, 2H), 2.56 – 2.60 (m, 2H), 3.10 – 3.14 (m, 2H), 4.76 – 4.81 (m, 1H), 6.03 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.16 – 7.31 (m, 5H), 7.74 – 7.76 (m, 2H), 8.07 – 8.12 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 23.9, 28.1 (3개의 탄소), 29.1, 35.8, 38.2, 53.5, 82.5, 126.2, 126.7, 127.1, 128.5 (2개의 탄소), 129.6 (2개의 탄소), 132.2, 132.3, 133.7, 133.8, 135.3, 136.3, 150.9, 170.9, 172.5, 185.1, 185.2;  $[\alpha]_D^{20} : +38.46^\circ$  ( $c$  0.39,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $V_{\text{max}}$ : 3309, 2978, 2931, 1732, 1662, 1595, 1525, 1367, 1301, 1259, 1153, 700. UTA#116은 임의로 3번 위치 (R5)에서 메틸화될 수 있다.

[0349]

실시예 15: (S)-2-(4-(3-메틸-1,4-나프토퀴논-2-일)부탄아미도)-3-페닐프로판산 (UTA#37)



[0350]

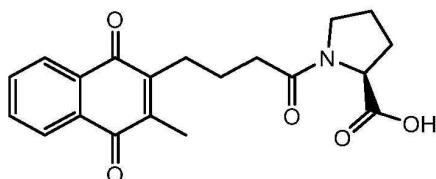
[0351]

UTA#37은 일반적 방법 C를 이용하여, UTA#36 (317.3 mg, 0.6875 mmol)의 탈보호화로부터 제조하였다. 생성물을 플래시 크로마토그래피 (5% 메탄올/에틸 아세테이트)로 정제하여, 79% 수율 (219.6 mg, 0.5416 mmol)의 갈색 점

성 오일로서 UTA#37을 얻었다.

[0352]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.72 – 1.79 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.58 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 3.12 (dd,  $J = 14.0$ , 7.0 Hz, 1H), 3.26 (dd,  $J = 14.1$ , 5.4 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 6.54 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.17 – 7.28 (m, 5H), 7.66 – 7.69 (m, 2H), 8.02 – 8.05 (m, 2H), 8.92 (bs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 12.8, 24.2, 26.2, 35.8, 37.3, 53.4, 126.4 (2개의 탄소), 127.2, 128.7 (2개의 탄소), 129.4 (2개의 탄소), 132.0, 132.2, 133.5, 133.6, 135.9, 144.3, 146.2, 173.5, 174.7, 185.1, 185.2;  $[\alpha]_D^{20} : +35.83^\circ$  ( $c$  0.24,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $V_{\max}$ : 3491, 2931, 1716, 1660, 1616, 1595, 1521, 1456, 1332, 1296, 1267, 1217, 702

[0353] 실시예 16: (S)-1-(4-(3-메틸-1,4-나프토퀴논-2-일)부타노일)파롤리딘-2-카복실산 (UTA#43)

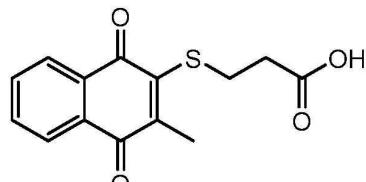


[0354]

UTA#43은 일반적 방법 C를 이용하여, UTA#42 (113.8 mg, 0.2766 mmol)의 탈보호화로부터 제조하였다. 생성물을 플래시 크로마토그래피 (3% 메탄올/에틸 아세테이트)로 정제하여, 65% 수율 (63.9 mg, 0.1798 mmol)의 갈색 점성 오일로서 UTA#43을 얻었다.

[0356]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.82 – 1.90 (m, 2H), 2.02 – 2.08 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.13 – 2.33 (m, 2H), 2.45 – 2.50 (m, 2H), .68 – 2.72 (m, 2H), 3.49 – 3.53 (m, 1H), 3.60–3.63 (m, 1H), 4.55 – 4.58 (m, 1H), 7.53 bs, 1H), 7.68 – 7.07 (m, 2H), 8.04 – 8.08 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 12.8, 23.3, 24.8, 26.4, 28.0, 34.1, 47.8, 59.7, 126.34, 126.38, 132.1, 132.2, 133.51, 133.56, 144.2, 146.3, 173.4, 173.9, 184.8, 185.3;  $[\alpha]_D^{20} : -65.80^\circ$  ( $c$  1.69,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $V_{\max}$ : 2976, 2956, 1732, 1658, 1616, 1595, 1456, 1329, 1294, 1188, 717

[0357] 실시예 17: 3-((3-메틸-1,4-나프토퀴논-2-일)티오)프로판산 (UTA#46)



[0358]

3-미캡토프로판산 (1.4 mL, 10.829 mmol)을 메탄올 (50 mL) 및 2-프로판올 (40 mL) 내 메나디온 (535.8 mg, 3.1119 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 디클로로메탄에 채-용해시킨 다음, 10% 구리 살레이트 용액 (2 x 25 mL) 및  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 25 mL)로 세척하였다. 유기층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과한 다음, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 얻었고, 이를 플래시 크로마토그래피 (30% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 48% 수율 (387.4 mg, 1.4021 mmol)의 적색 고체 오일로서 UTA#46을 얻었다. 문헌 [9]에 보고된 것과 일치하는 스펙트럼 자료.  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 2.34 (s, 3H), 2.75 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.42 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.69 – 7.71 (m, 2H), 8.06 – 8.09 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 15.4, 28.9, 35.4, 126.7, 126.9, 132.1, 132.9, 133.5, 133.8, 145.8, 147.6, 176.2, 181.3, 182.2

[0360]

약동학적/생물학적 실시예

- [0361] 실시예 18: (손상된 미토콘드리아 기능의 조건 하에서) 급성 ATP 구제 분석 (rescue assay)
- [0362] 미토콘드리아 장애는 손상된 미토콘드리아 기능을 특징으로 하며, 이는 일반적으로 ATP의 낮은 미토콘드리아 합성으로 표시된다. 이 에너지 위기는 세포 손상, 궁극적으로 세포 사멸의 주요 원인으로 여겨진다. 따라서, 세포 및 조직 기능을 정상화하기 위해서는 손상된 미토콘드리아 기능과 관련된 이상(aberrant) 에너지 상태를 개선하는 것이 필요하다.
- [0363] HepG2 세포를 96-웰 플레이트에 웰당 5000 세포의 밀도로 씨딩하고, 0.3 g/1 글루코오스, 10% FBS 및 페니실린-스트렙토마이신-글루타민이 있는 DMEM에서 24시간 동안 배양하였다. 글루코오스-없는 DMEM에서 60분 동안, 로테논 ( $10 \mu\text{M}$ )의 존재 또는 부재 하에, 세포를  $1 \mu\text{M}$  퀴논으로 처리하였다. 루시페라제에 의한 루시페린의 ATP-의 존성 효소적 산화로부터의 발광을 이용하여, ATP 수준을 정량화하였다. 세포를 200 rpm의 케도 진탕기(orbital shaker)에서 실온 (RT)에서 5분 동안  $40 \mu\text{l}$  ( $4 \text{ mM EDTA}, 0.2\% \text{ Triton X-100}$ )의 부피로 용해시켰다. 96-웰 플레이트에서,  $100 \mu\text{l}$ 의 ATP 측정 완충제 ( $25 \text{ mM HEPES pH } 7.25, 300 \mu\text{M D-루시페린}, 5 \mu\text{g/ml 반딧불이 루시페라제}, 75 \mu\text{M DTT}, 6.25 \text{ mM MgCl}_2, 625 \mu\text{M EDTA 및 } 1 \text{ mg/ml BSA}$ )를  $10 \mu\text{l}$  용해물과 결합하여 반응을 시작하였다. 다중모드 플레이트 판독기 (Fluoroscan Ascent, Thermo Scientific)를 이용하여, 발광을 즉시 정량화하였다. 상업용 BCA 분석법 (Protein DC; BioRad)을 이용하여, ATP 수준을 단백질 수준으로 표준화하였고, 변화를 DMSO-처리된 대조군 세포의 수준에 대한 백분율로서 계산하였다. 자료는 미처리 (로테논 없음) 대조군과 비교하여 % ATP로 나타낸다. 자료는 각각 6개의 복제 웰 ( $n=6$ )을 갖는 3개의 독립 실험의 평균 ± S.D.를 나타낸다.
- [0364] 화학식 (I)의 대표적인 화합물의 ATP 구제의 범위는 하기 표 4에 나타내었다. 비타민 K, 메나디온 및 이데베논을 비교 대조군으로 사용하였다. DMSO를 대조군으로 사용하였다.

표 4

ATP 구제 분석

화합물 번호 (즉, UTA#)	ATP 구제 [%]
비히클 대조군 (DMSO 만)	4.6
비타민 K	3.5
메나디온	30.6
이데베논	81.0
55	94.8
62	91.2
65	91.1
67	97.1
70	91.8
71	92.2
72	84.8
73	96.1
74	100.7
75	95.4
77	99.1
84	90.4

- [0366] 미토콘드리아 장애에서와 같이 변경된 미토콘드리아 기능은 세포 ATP 수준을 고갈시킬 수 있다. 표 4에서 강조된 바와 같이, 화학식 (I)의 대표적인 화합물은 손상된 미토콘드리아 기능의 조건 하에서 ATP 수준을 현저히 구제하는 반면, 비교 화합물 비타민 K 및 메나디온은 효과를 나타내지 않거나 또는 경미한 효과를 나타내었다.

#### 실시예 19: 미토콘드리아 저해제의 존재 하에 세포 생존율의 구제

- [0368] 미토콘드리아 기능 장애는, ATP 생성의 감소 및 활성 산소종의 생성 증가를 통해, 세포 생존을 현저히 감소시킨다. 따라서, 화학식 (I) 또는 화학식 (Ia)의 화합물 또는 상기 언급된 실시예의 화합물에서 보여지는 개선된 에너지 공급은, 미토콘드리아 기능 장애로부터 세포 생존율을 보호해야 한다.

- [0369] 나프토퀴논에 의한 HepG2 세포의 세포보호는 미토콘드리아 독소인 로테논의 존재 하에서 정량화되었다. 간략하게, 0.3 g/1 글루코오스, 10% FBS 및 페니실린-스트렙토마이신-글루타민이 있는 DMEM에서, HepG2 세포를 5000

세포/웰로 96-웰 플레이트에 씨딩하였다. 표준 조건 하에서 밤새도록 배양한 후, 세포를 2일 동안 시험 화합물 ( $10 \mu\text{M}$ )로 처리한 후, 6시간 동안 HBSS(Hank's balanced salt solution) 내  $10 \mu\text{M}$  시험 화합물의 존재 하에  $1 \mu\text{M}$  로테논으로 공격하였다. 그 다음, HBSS 내  $10 \mu\text{M}$  시험 화합물만으로 추가 18시간 동안 후-배양하였다. 세포 생존율의 측정을 위해, 세포를  $100 \mu\text{L}$  PBS로 2회 세척한 다음, 200rpm의 케도 진탕기에서 실온 (RT)에서 5분 동안  $40 \mu\text{L}$  용해 용액 ( $4\text{mM}$  EDTA, 0.2% Triton X-100)을 사용하여 용해시켰다. 그 다음,  $10 \mu\text{L}$ 의 용해물을 흰색 96 웰 플레이트에서 (상기 기재된)  $90 \mu\text{L}$ 의 효소-기질 혼합물과 혼합시키고, 플레이트-판독기 (Fluoroscan Ascent, Thermo Scientific)를 이용하여 발광을 즉시 측정하였다. 자료는 미처리 (로테논 없음) 대조군과 비교하여 % 생존율로 나타낸다. 자료는 각각 6개의 복제 웰 ( $n=6$ )을 갖는 3개의 독립 실험의 평균 ± S.D.를 나타낸다.

[0370] 화학식 (I)의 대표적인 화합물의 로테논 공격에 대한 세포 생존율의 보호 범위는 하기 표 5에 나타내었다. 비타민 K, 메나디온 및 이데베논을 비교 대조군으로 사용하였다. DMSO를 대조군으로 사용하였다.

### 표 5

세포 생존율 분석

화합물 번호	생존율 [%]
비히클 대조군 (DMSO 만)	6.6
비타민 K	14.5
메나디온	64.0
이데베논	66.2
37	100.3
43	92.7
46	80.5
54	98.7
61	100.7
62	93.1
72	90.7
73	86.2
74	91.7
77	95.9
80	87.6
81	83.8
88	91.8
89	85.2
91	82
95	86.1
97	84.8
115	80.8
117	80.3

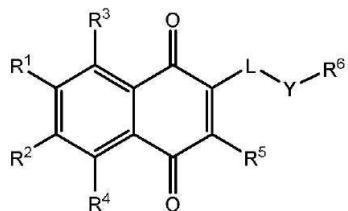
[0372] 표 5에서 강조된 바와 같이, 손상된 미토콘드리아 기능의 조건 하에서, 화학식 (I)의 대표적인 화합물은 특히 비교 화합물 메나디온 및 이데베논과 비교할 때 세포 생존율의 보호를 현저히 개선시킨다. 비교 화합물 비타민 K는 보호 효과를 나타내지 않았다.

#### 실시예 20: 미토콘드리아 저해제의 존재 하에 세포 생존율

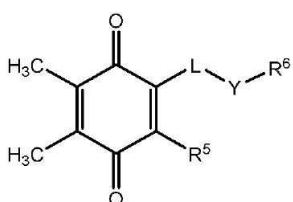
[0374] ( $10 \mu\text{M}$ )에서 로테논 독성에 대한 반응으로, *in vitro*에서 화학식 (I)의 대표적인 화합물의 세포보호 효과를 더 시험하였다. 실시예 19와 유사한 조건 하에서, 미토콘드리아 독소인 로테논의 존재 하에 HepG2 세포에서 대표적인 화합물을 평가하였다. 세포를 2일 동안 화학식 (I)의 대표적인 화합물 ( $10 \mu\text{M}$ )로 처리한 후, 세포를  $10 \mu\text{M}$  로테논으로 공격하였다.

[0375] 도 1에서 강조된 바와 같이, 손상된 미토콘드리아 기능의 조건 하에서, 화학식 (I)의 대표적인 화합물은 세포 생존율을 현저히 개선시킨다. 화학식 (I)의 대표적인 나프퀴논 화합물 (N으로 표시됨)은 상응하는 벤조퀴논 (B) 또는 플라스토퀴논 (C) 유도체와 비교하였다. L, Y, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>에서 동일한 치환기를 포함함에도 불구하고, 동등한 벤조퀴논 (B) 또는 플라스토퀴논 (P) 유도체는 상응하는 화학식 (I)의 나프토퀴논보다 전반적으로 더 낮은 세포

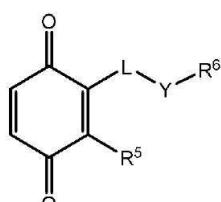
보호 활성을 나타내었다.



나프토퀴논  
화학식 (I)



비교 플라스토퀴논 (P)  
화학식 (II)



비교 벤조퀴논 (B)  
화학식 (III)

[0376]

도 2에서 강조된 바와 같이, 23 화합물 (흰색 원)은 이데베논 (점선, ~65% 생존율)에 비해 현저히 개선된 세포 보호 활성을 나타내었다. 로테논에만 노출된 세포에서, 생존율은 100% (검은색 점선, 100% 생존율)에서 30% 이하 (점선, <30% 생존율)로 떨어졌다.

[0378]

화학식 (I)의 대표적인 화합물의 로테논 공격에 대한 세포 생존율은 도 2의 자료에 상응하는, 하기 표 6에 요약되어 있다. 비타민 K, 메나디온 및 이데베논을 비교 대조군으로 사용하였다.

표 6

세포 생존율 [%] [10 μM] HepG2

화합물 번호	세포 생존율 [%]	SD	n
이데베논	66.2	13.9	11
비타민 K	14.5	7.6	3
메나디온	64.0	18.3	3
2	68.9	12.4	5
24	72.8	12.7	5
35	76.2	17.3	5
37	100.3	16.7	8
42	64.7	6.5	4
43	92.7	7.6	4
46	80.5	11.5	3
47	74.4	5.6	3
54	98.7	10.9	3
55	78.6	14.1	3
61	100.7	2.1	3
62	93.1	9.6	8
65	60.1	13.5	3
66	66.9	3.9	3
67	74.9	18.5	3
70	66.8	6	3
71	70.5	19.5	3
72	90.7	15.6	3
73	86.2	9.4	3
74	91.7	22.8	3
75	61.4	7.3	3
76	68.1	14.3	4
77	95.9	25.2	3
78	80.0	21.0	7
80	87.6	19.6	7
81	83.8	19.9	7
84	74.4	3.8	3
85	61.4	9.6	3
88	91.8	8.8	3
89	85.2	10.1	3
91	82.0	7.1	3
93	74.4	4.3	3

94	71.7	7.4	3
95	86.1	4.9	3
97	84.8	6.6	3
113	73.4	6.5	3
115	80.8	4.6	3
117	80.3	11.4	3

## [0380] 실시예 21: 미토콘드리아 저해제의 존재 하에 ATP 구제

(10  $\mu M$ )에서 로테논 독성에 대한 반응으로, *in vitro*에서 화학식 (I)의 대표적인 화합물의 ATP 구제의 범위를 더 시험하였다. 실시예 18과 유사한 조건 하에서, 미토콘드리아 독소인 로테논의 존재 하에 HepG2 세포에서 대표적인 화합물을 평가하였다. 세포를 2일 동안 화학식 (I)의 대표적인 화합물 (10  $\mu M$ )로 처리한 후, 세포를 10  $\mu M$  로테논으로 공격하였다.

도 3에서 강조된 바와 같이, 7 화합물 (흰색 원)은 로테논의 존재 하에 이데베논 (보라색 점선)에 비해 세포 ATP 수준을 현저히 증가시켰다. 로테논에만 노출된 세포에서, 생존율은 100% (검은색 점선, 100% 생존율)에서 30% 이하 (점선, <30% 생존율)로 떨어졌다. 모든 화합물을 10  $\mu M$ 에서 시험하였다.

화학식 (I)의 대표적인 화합물의 로테논 공격에 대한 ATP 구제는 도 2의 자료에 상응하는, 하기 표 7에 요약되어 있다. 비타민 K, 메나디온 및 이데베논을 비교 대조군으로 사용하였다.

표 7

% ATP 구제 [10  $\mu M$ ] HepG2

화합물 번호	% ATP 구제	SD	n
이데베논	81.0	10.0	13
비타민 K1	3.5	5.1	1
메나디온	30.6	0.6	1
20	44.46	5.6	1
22	33.0	11.2	1
24	47.4	14.2	1
35	76.7	7.6	4
37	64.2	1.6	6
42	79.1	9.3	3
46	53.7	7.1	3
47	76.4	5.2	3
54	66.1	12.6	3
55	94.8	4.1	3
59	79.9	20.2	3
61	78.6	5.1	3
62	91.2	6.6	7
65	91.1	11.7	3
66	73.3	17.3	3
67	97.1	12.2	3
70	91.8	12.8	3
71	92.2	3.1	3
72	84.8	17.6	3
73	96.1	1.4	3
74	100.7	3.9	3
75	95.4	9.5	3
76	51.4	6.9	3
77	99.1	7.6	3
78	84.2	10.1	6

80	89.1	12.2	6
81	89.9	13.1	6
83	73.5	5.0	3
84	90.4	4.5	3
88	80.2	20.8	3
89	90.0	15.5	3
91	77.4	10.2	3
93	82.7	9.0	3
94	65.3	3.8	3
95	83.7	5.3	3
97	81.1	8.2	3
113	65.6	8.8	3
115	67.2	3.5	3
117	40.4	3.1	3

## [0385] 실시예 22: 세포외 락테이트 수준에 대한 영향

[0386] 미토콘드리아 기능 장애 및 이후 감소된 ATP 생성은 일반적으로 ATP 수준을 유지하기 위해 증가된 해당 작용(glycolysis)을 통해 세포에 의해 보상된다. 그러나, 이는 또한 일반적으로 해당 작용 부산물 락테이트의 증가와 관련이 있다. 더 높은 농도의 락테이트는 배지를 산성화하고, *in vitro* 및 *in vivo*에서 독성이 된다(젖산산증이라 함). 따라서, 시험 화합물에 의한 락테이트 수준의 감소는 개선된 미토콘드리아 기능을 나타낸다.

[0387] 배양 배지 내 락테이트 농도는 효소-결합 비색 측정법(enzyme-linked colorimetric assay)으로 측정하였다. 간략하게, 150,000 HepG2 세포를 6-웰 플레이트 (Life Science, USA)의 각 웰에서 정상 성장 배지 (DMEM, 10% FCS, Pen/Strep)에 씨딩하고, 24시간 동안 배양하였다. 배지를 시험 화합물이 있는 또는 없는, (25 mM 글루코오스)를 함유하는 성장 배지로 교체하였다. 세포만을 함유하는 3개의 미처리 웰을 실험 기준 대조군으로 간주하고, 모든 화합물을 3개의 상이한 웰에서 동시에 시험하였다. 48시간 후에 상청액을 모으고, 96-웰 포맷으로 옮겼다. 90  $\mu$ l의 반응 완충제 (10 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> pH 7.8, 1 mg/ml BSA, 0.5 mM PMS, 2 mM EDTA, 0.6 mM DCPIP, 0.8 mM NAD<sup>+</sup>, 5 U/ml 글루타메이트-파루베이트-트랜스아미나제, 1.5 mM 글루타메이트, 12.5 U/ml 락테이트 탈수소효소(lactate dehydrogenase))를 첨가한 후, 플레이트를 다중모드 플레이트 판독기 (Multiscan Go, Thermo Scientific) 내에서 30°C에서 배양하고, 100분 동안 600 nm에서 흡광도를 측정하였다. 알려진 락테이트 농도로 첨가된 배지를 이용하여 표준 곡선을 그렸다. 마지막으로, 단백질 수준을 정량화하고, 각 웰의 락테이트 농도를 이의 단백질 함량으로 표준화한 다음, %의 대조군으로 나타내었다.

[0388] 본 발명의 시험 화합물 및 비교 화합물 비타민 K, 메나디온 및 이데베논에 의한 세포 배양 배지 내의 락테이트 감소의 범위는 하기 표 8에 나타내었다.

표 8

## 락테이트 수준에 대한 영향

화합물 번호	세포외 락테이트 [% 대조군]
비히클 대조군 (DMSO 만)	100
비타민 K	92.0
메나디온	163.3
이데베논	111.9
19	65.3
20	78.6
21	75.6
22	73
54	79.1
66	66
67	67.6

70	73.3
----	------

[0390] 표 8에서 강조된 바와 같이, 화학식 (I)의 대표적인 화합물은 락테이트 생성을 현저히 감소시켰으며, 이는 개선된 미토콘드리아 기능을 나타낸다. 대조적으로, 비교 화합물 메나디온 및 이데베논은 락테이트 농도를 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 비교 화합물 비타민 K는 단지 미미하나 유의하지 않은 효과를 나타내었다.

#### [0391] 실시예 23: *in vivo* 독성

[0392] *in vivo*에서 화학식 (I)의 대표적인 화합물의 독성은 간 세포에 있었다. 구체적으로, HepG2 세포에서 콜로니 형성 분석을 이용하여 평가된 장기간 독성은 10  $\mu\text{M}$ 의 화학식 (I)의 대표적인 화합물에 대해 14일 동안 평가되었다. 이데베논을 비교 대조군으로 사용하였다 (10  $\mu\text{M}$ ). 도 5에서 강조된 바와 같이, 본 발명의 대표적인 화합물은 이데베논과 유사한 *in vitro* 독성을 나타내었다.

#### [0393] 실시예 24: 레버씨 유전성 시신경병증(LHON) 모델에서의 활성

[0394] 화학식 (I)의 대표적인 화합물의 효능을 레버씨 유전성 시신경병증(LHON) 마우스 모델에서 평가하였다. LHON은 시력의 급격한 손실 및 실명을 야기하는 색 대비 감도(colour contrast sensitivity)를 특징으로 하는 희귀 유전 미토콘드리아 장애이다. LHON은 미토콘드리아 DNA (mtDNA) 돌연변이에 의해 야기되며, 그 중 3개의 소위 1차 mtDNA 돌연변이는 모든 LHON 사례의 95% 이상을 차지한다.

[0395] LHON 모델은 Heitz et al. 2012에 의해 기재된 바와 같이 C57BL/6 마우스 모델의 좌안에 로테논의 유리체 내 주사에 의해 유발되었다. 대표적인 화합물 (UTA 37 및 UTA 77) 및 이데베논은 관찰 기간 동안 200 mg/kg으로 투여하였다. 헤드 턴 수(number of head turns)를 평가하여 시력 손실을 측정하였다.

[0396] 과학적 목적을 위해 동물을 사용하기 위한 호주 코드 및 타스마니아 대학교 (UTAS) 동물 윤리위원회의 필수 동물 윤리 승인에 따라 (승인 번호 A0016080), C57BL/6 마우스 (수컷, 8-11 주령, 평균 체중 = 25g)를 사용하였다. 행동 시험에 사용되기 전에, 운송에 의해 유발된 스트레스를 감소시키기 위해 동물에게 동물 시설에 적응시키기 위해 적어도 7일이 주어졌다. 상기 기재된 바와 같이 시험 화합물을 개별 일일 먹이 분량에 혼합하여 모든 마우스에게 시험 화합물을 경구로 공급하였다 (Heitz, F. D. et al. (2012). *PLoS One.*, 7(9), e45182). 약물 섭취를 조절하기 위해, 마우스를 개별적으로 케이지에 넣고, 하우징 및 침구 물질, 작은 장난감, 고암 살균 화장실 를, 잡아먹기 위한 작은 나무 막대기 및 유리 구슬을 포함하는 풍부한 환경을 제공하여 자연스러운 행동의 기회를 제공하였다. 모든 마우스 (군당 n=10-11)는 미토콘드리아 독소인 로테논의 안구 내 주사 전 7일 동안 및 이후 연구 기간의 나머지 기간 동안 200 mg/kg 체중의 시험 화합물로 전처리되었다. 시험 화합물을 식품 분말로 제형화하여, 하루에 한번 케이지에 넣는 개별 분량을 제조하였다. 간략하게, 시험 화합물 (20 mg/ml)을 500 ml 의 0.5% 카복시메틸셀룰로오스 (CMC) 용액에서 4°C에서 밤새도록 교반하였다. 37.5 ml의 CMC 용액에, 41.25 g 수크로오스, 371.25 g 식품 분말 및 0.5% CMC 용액을 혼합하여 식품 매쉬를 제조하고, 이를 칭량 트레이에 분취하고 (5.5 g 분량), -20°C에서 개별적으로 저장하였다. 추가의 식품 펠렛 및 둘의 임의의 공급은 연구 전반에 걸쳐 보장되었다. 미토콘드리아 기능 장애로 인한 시력 손실을 유발시키기 위해, 마우스를 5% 이소플루란 (600 ml/min 산소)으로 마취시키고 수술 기간 동안 2% 이소플루란 (300 ml/min 산소)으로 감소시켰다. 안구 내 주사 전 및 후에, 멀균 식염수에 적신 면봉을 사용하여 눈 주위를 깨끗하게 하였다. 유리체 내 주사의 경우, 31-케이지 바늘을 사용하여 공막(sclera)을 천공하고, 눈을 부드럽게 마사지하여 소량의 유리체(vitreous)를 제거하여 이후의 안압(intraocular pressure)의 상승을 방지하였다. 그 다음, 10  $\mu\text{l}$  해밀턴 주사기 (안구 내 주사 키트, World Precision Instruments, USA)에 적합한 33-케이지 바늘을 사용하여 1  $\mu\text{l}$ 의 로테논 (디메틸설폐시드 내 5 mM)을 좌안의 유리체방(vitreous chamber)에 주사하였다. 우안은 내부 대조군의 역할을 하였다. 바늘 끝을 편평부(pars plana)의 수준에서 공막을 통해 유리체 내로 45° 각도로 눈의 상반구(superior hemisphere)에 삽입하였다. 이 투여 경로는 망막 박리(retinal detachment) 또는 렌즈 및 홍채를 포함한 눈 구조의 손상을 피한다. 그 다음, 마우스를 가열 패드에서 회수한 다음, 그들의 홈 케이지(home cages)로 돌려보냈다. 염증의 징후에 대해 수술 후 7일 동안 하루에 한번 주사된 눈을 주의 깊게 확인하였다. 상기 기재된 바와 같이, 시운동 반응(optomotor response)을 이용하여 마우스의 시력을 매주 반복적으로 검사하였다 (Heitz et al. 2012). 마우스를 수직 흑백 줄무늬 (1 cm 두께)가 있는 전동 드럼 (30 cm 직경)으로 둘러싸인 작은 플랫폼 상에 놓았다. 시스템에 10분의 적응 기간 후, 각 방향으로 2분 동안 2 회전/분으로 줄무늬를 시계 방향 및 반시계 방향으로 회전시켜 두 회전 사이에 30초 간격으로 시력 검사를 수행하였다. 머리 추적 움직임의 후속 점수를 위해 디지털 비디오 카메라로 마우스의 행동을 기록하였다. 비디오 자료의 모든 분석은 연구원 맹검 방법으로 수행되었다. 관찰 기간이 끝나면, 모든 마우스를 복강 내 나트륨 펜토바비탈(sodium pentobarbital) (110 mg/kg 체중)로 마취

시켰다.

[0397] 화학식 (I)의 대표적인 화합물로 처리하면 이데베논 대조군에 비해 *in vivo* 시력 보호가 증가하였다. 도 5에서 강조된 바와 같이, 이 농도에서 대표적인 화합물 UTA 37 및 UTA 77에서는 유의한 시력 보호가 관찰되었으나, 이데베논 (도 5에서 R로 표시됨)에서는 그렇지 않았다.

#### 실시예 25: 당뇨병성 망막증 모델에서의 활성

[0399] 당뇨병성 망막증 (DR)은 진성 당뇨병 환자에서 만성 고혈당증과 관련된 합병증이다. 본 발명의 화합물의 활성은 화학적으로 유발된 당뇨병성 망막증 랫트 모델에서 평가되었으며, 여기서 스트렙토조토신 (STZ) 투여는 롱 에반스 랫트에서 질환 발생을 유발한다. 화학식 (I)의 대표적인 화합물로 처리한 후 혈당 반응 및 시력을 각각 검사하였다.

[0400] 30주령; 평균 체중 = 400g의 수컷 롱 에반스 랫트를 사용하였다. 랫트를 12시간 - 12시간의 명암 주기로  $21 \pm 2$  °C에서 3개의 군에 수용하였다. 연구 전반에 걸쳐 임의로 먹이와 물을 제공하였다. 이전에 설명한 바와 같이 (Premilovac D, et al. (2017) *Sci Rep.* 7(1) pp. 14158), 고지방식이 (HFD; 비만 관련 인슐린 저항성을 야기함)와 삼투압 미니-펌프 전달된 스트렙토조토신 (STZ)을 조합하여 인슐린 생산 베타 세포의 수를 감소시키는 제 2 형 당뇨병을 유발시켰다. 이 조합은 인간 제 2 형 당뇨병을 대표하는 비만, 인슐린 저항성 표현형을 유지하면서 고혈당증의 결과 수준에 대한 조절을 제공한다.

[0401] 삼투압 미니 펌프를 외과적으로 이식하기 전에, 처음 4주 동안 체중, 혈당 수준, 수분 섭취 및 시력을 관찰하였다. 혈당 수준이 20 mM에 도달하자마자, 펌프를 제거하였다. 최초 수술 후 5주 이내에, 시력의 현저한 손실이 감지되었다. 시력 검사를 위해, 시운동성 반응(optokinetic response, OKR)을 측정하였다. 랫트를 수직 흑백 줄무늬 (6.11 cm 두께)가 있는 전동 드럼 (70 cm 직경)으로 둘러싸인 작은 플랫폼에 놓았다. 시스템에 10분의 적응 기간 후, 각 방향으로 2분 동안 2.61 회전/분으로 줄무늬를 시계 방향 및 반시계 방향으로 회전시켜 두 회전 사이에 30초 간격으로 시력 검사를 수행하여, 좌안 및 우안에 대해 시력을 평가하였다. 머리 추적 움직임의 후속 점수를 위해 디지털 비디오 카메라로 랫트의 행동을 기록하였다. 비디오 자료의 모든 분석은 연구원-맹검 방법으로 수행되었다.

[0402] 당뇨병 랫트 ( $n = 3-10$ )를 무작위로 4개의 상이한 연구 군으로 나누었다:

[0403] 1. 개입 없음(no intervention);

[0404] 2. 이데베논으로 처리;

[0405] 3. UTA 37로 처리;

[0406] 4. UTA 77로 처리.

[0407] 시험 화합물은, 이데베논의 경우 10 mg/ml, UTA 37의 경우 4.6 mg/ml 및 UTA 77의 경우 7.36 mg/ml의 점안액 (5% 텔록사폴(tyloxapol), 66 mM 시트레이트 완충제 pH 7.4 내 5% 미네랄 오일)에 용해시켰다. 14주부터, 당뇨병 랫트의 우안을 시험 화합물-함유 점안액으로 하루에 한번 처리하였다 (적용된 부피는 약 50  $\mu$ l). 좌안 (미 처리 눈)은 내부 대조군의 역할을 하였다. 관찰 기간이 끝나면 (21주), 모든 동물을 안락사시키고 조직을 모았다.

[0408] 도 6에서 강조된 바와 같이, 4주에 스트렙토조토신 (STZ) (125 mg/kg) 삼투압 펌프의 이식은 롱 에반스 랫트에서 혈당 수준을 빠르게 증가시켰다. 이데베논, UTA37 및 UTA 77 어느 하나를 포함하는 점안액의 하루에 한번 투여는 대조군 랫트에 비해 전신 혈당 수준을 현저히 변화시키지 않았다.

[0409] 도 7에서 강조된 바와 같이, 19주 동안 롱 에반스 랫트의 좌안 및 우안 모두에 대해 시운동성 반응(optokinetic response)을 이용하여 시력을 평가하였다. 4주에 스트렙토조토신 (STZ) 투여는 9주까지 반사 머리 움직임을 현저히 손상시켰다. 14주에, 화학식 (I)의 대표적인 화합물이 있는 점안액을 하루에 한번 투여하였다. 화학식 (I)의 화합물은 당뇨병성 망막증 모델에서 효과적이었다. 구체적으로는, 시운동성 반응에 의해 측정된 바와 같이, 화학식 (I)의 대표적인 화합물의 하루에 한번 투여는 STZ으로 손상 후에 시력을 부분적으로 회복시켰으며, 이는 이러한 화합물이 당뇨병과 관련된 안구 관련을 포함하여 당뇨병과 관련된 2차 합병증의 치료에 효과적일 수 있음을 시사한다.

#### 실시예 26: 대장염 모델에서의 활성

- [0411] 궤양성 대장염 (UC)은 일반적으로 결장(colon)과 직장(rectum)에서 위장관의 만성 염증의 한 형태이다. 증상은 점액이 있는 또는 없는 혈성 설사(bloody diarrhoea), 대변절박(rectal urgency), 이급후중(tenesmus), 복통, 체중 감소, 피로 및 장외 증상(extraintestinal manifestations)의 발생을 포함한다. 텍스트란 설페이트 나트륨(DSS)-유발 대장염 모델은 인간의 궤양성 대장염에 대한 관련 마우스 모델로 용인된다.
- [0412] 2.5% 텍스트란 설페이트 나트륨(DSS)을 투여하여 마우스에서 대장염을 화학적으로 유발시켰다. 화학식(I)의 대표적인 화합물인 UTA77로 처리한 후, 체중(도 8 참조), 변의 굳기(도 9 참조), 변의 혈액 함량(도 10 참조) 및 일반적인 질병 활동성 지표(도 11 참조)를 모두 평가하였다.
- [0413] 평균 체중 = 17g 인 7-8 주령의 암컷 C57BL/6 마우스를 사용하였다. 마우스를 무작위로 3개의 상이한 군으로 나누었다:
- [0414] 1. DSS가 없는 건강한 대조군,
  - [0415] 2. DSS가 있는 대조군,
  - [0416] 3. DSS 및 시험 화합물로 처리된 군(군 당 n=5).
- [0417] 1주일의 초기 적응 기간 동안 마우스의 체중을 매일 평가하였다(도 8). 모든 마우스는 비-공복(non-fasting)이었으며, 임의로 먹이 및 식수(고암 멸균된 수돗물)에 접근할 수 있었다. 화학식(I)의 대표적인 화합물을 식품 분말(200mg/kg 체중)로 제형화하여, 하루에 한번 케이지에 넣는 개별 분량을 제조하였다. 화학식(I)의 대표적인 화합물(20 mg/ml)을 500 ml의 0.5% 카복시메틸셀룰로오스(CMC) 용액에서 4°C에서 밤새도록 교반하였다. 37.5 ml의 CMC 용액에, 41.25 g 수크로오스, 371.25 g 식품 분말 및 0.5% CMC 용액을 혼합하여 식품 매쉬를 제조하고, 이를 청량 트레이에 분취하고(2.2 g 분량), -20°C에서 개별적으로 저장하였다. 0일부터 7일까지(종료일) 마우스의 식수에 2.5% w/v의 텍스트란 설페이트 나트륨(DSS, MW = 36,000-50,000, 대장염 등급, MP Biomedicals, USA)을 보충하여 대장염을 유발시켰다. 0일에, 모든 마우스의 무게를 재고, 변의 굳기 및 잠혈(occult blood)을 확인한 후, 이들을 DSS 및 시험 화합물에 노출시켰다. 대조군 동물은 DSS가 없는 고암 멸균된 식수 및 정상 식사 펠렛(normal chow pellets)만을 공급받는 반면, DSS-처리군은 0일부터 7일까지 수돗물 내 2.5% DSS를 제공받았다. 또한, 모든 대조군에는 시험 화합물이 없는 2.2g의 식품 매쉬를 공급하였다. 약물-처리군의 동물은 0일부터 7일까지 물 내 2.5%의 DSS가 있는 식품 매쉬에서 200mg/kg의 시험 화합물을 받았다. 체중(도 8 참조), 변의 굳기(도 9 참조), 변의 혈액 함량(도 10 참조)을 매일 기록하였다. 질병 활동성 지표(DAI)(도 11 참조)는 하기 표 9의 점수에 따라 계산되었다. 각 매개변수는 독립적으로 점수를 매기고, 3개의 매개변수를 모두 추가하여 DAI를 계산하였다.

#### 표 9

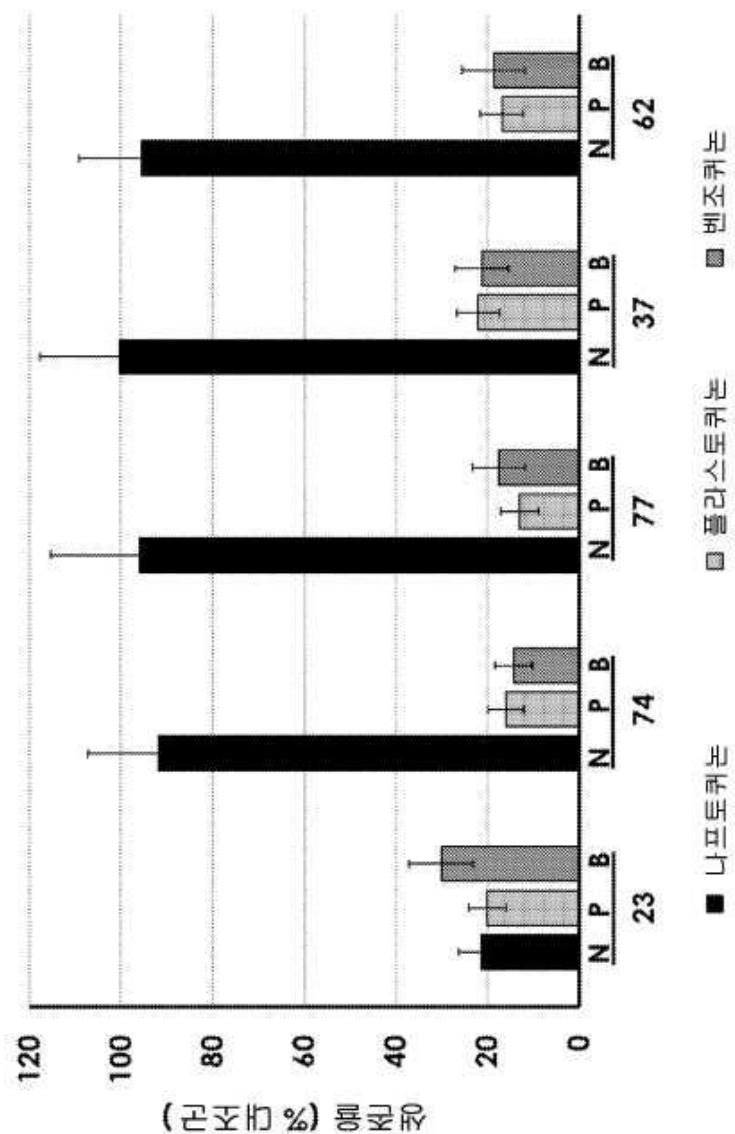
질병 활동성 지표(DAI) 계산을 위한 매개변수

점수	변의 굳기	변 내 혈액	체중 감소
0	정상 펠렛(Normal Pellet)	잠혈 음성(hemoccult negative)	0
1	부드러우나 형성됨(Soft but formed)	잠혈 양성(hemoccult positive)	1-5%
2	느슨한(Loose)/v. 부드러운 변	시각적으로 존재하는 혈액(blood visually present)	6-10%
3	물변(Watery Stool)	심한 출혈(gross bleeding)	11-15%

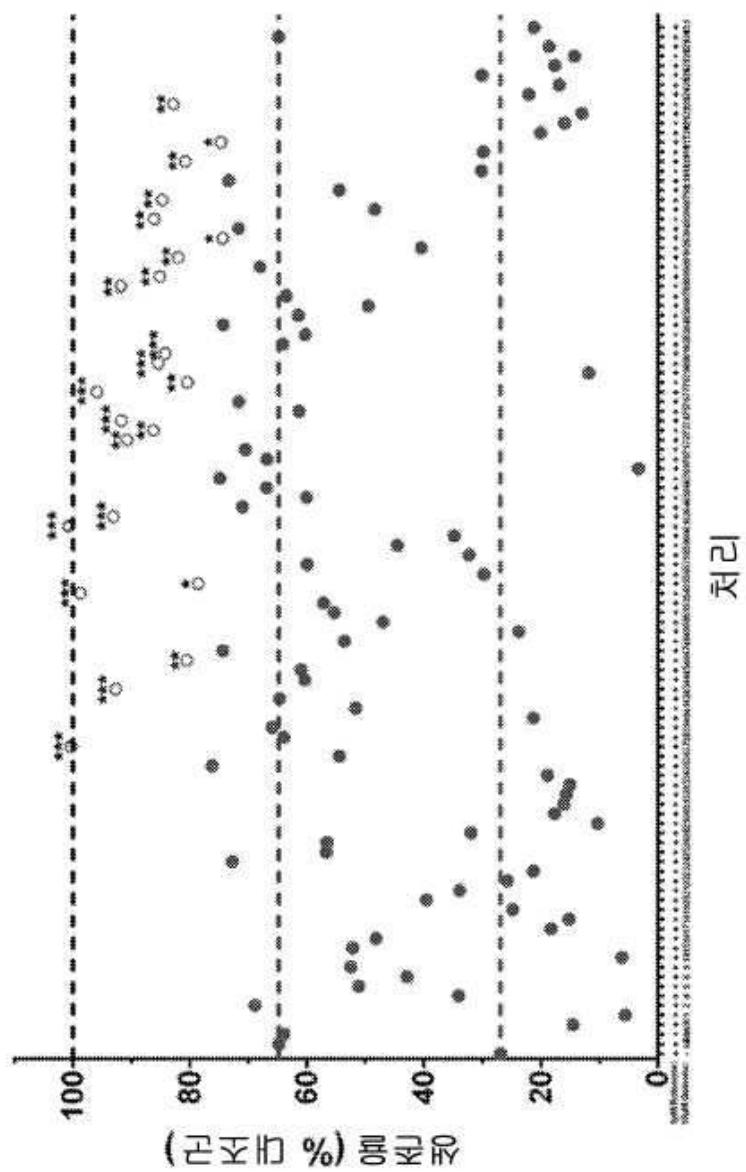
- [0418] UTA77로 처리된 마우스는 DSS 대조군과 비교할 때 감소된 질환 활성, 개선된 변 및 혈변의 감소를 나타내었다. 또한, UTA77로 처리된 마우스는 처리 기간 동안 DSS 대조군보다 적은 체중 감소를 나타내었다.

## 도면

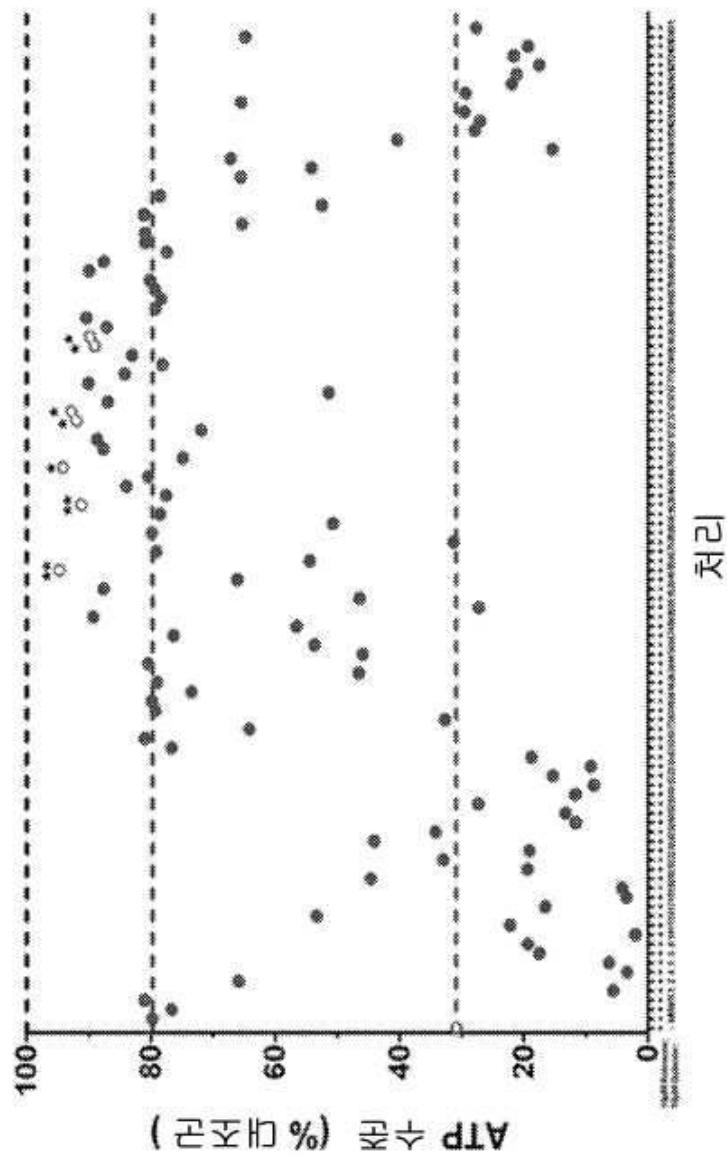
## 도면1



도면2

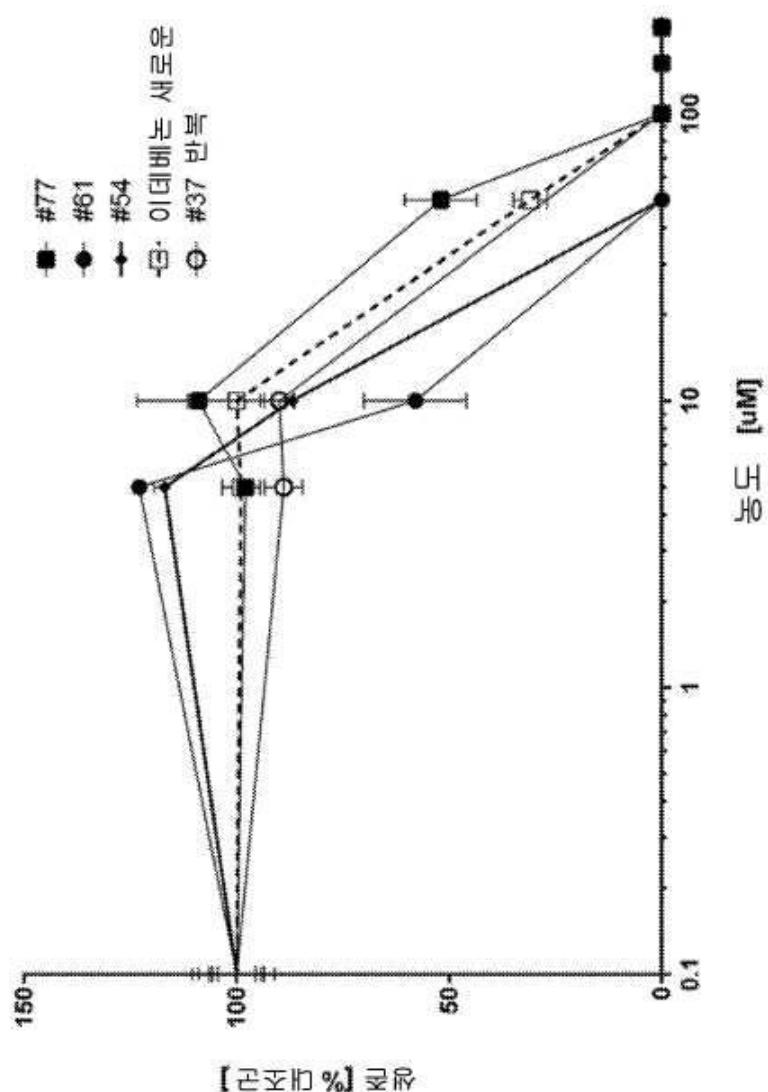


도면3

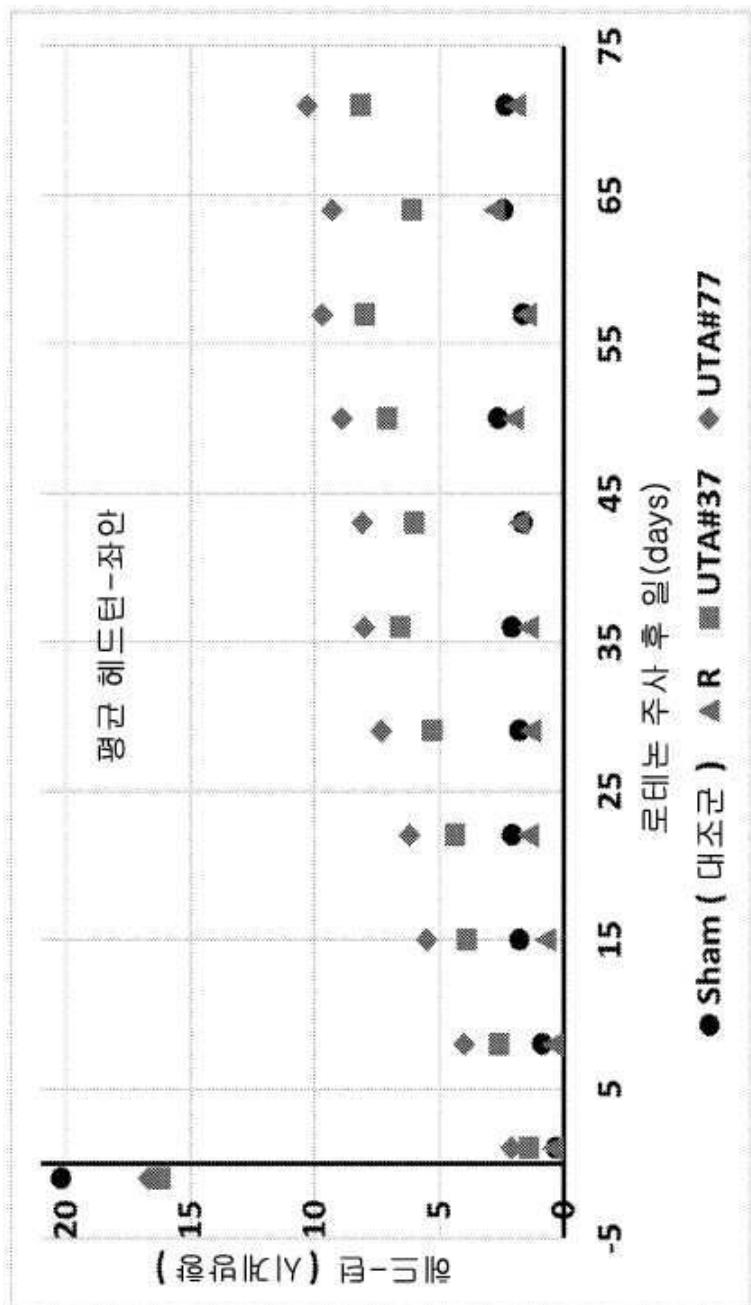


도면3

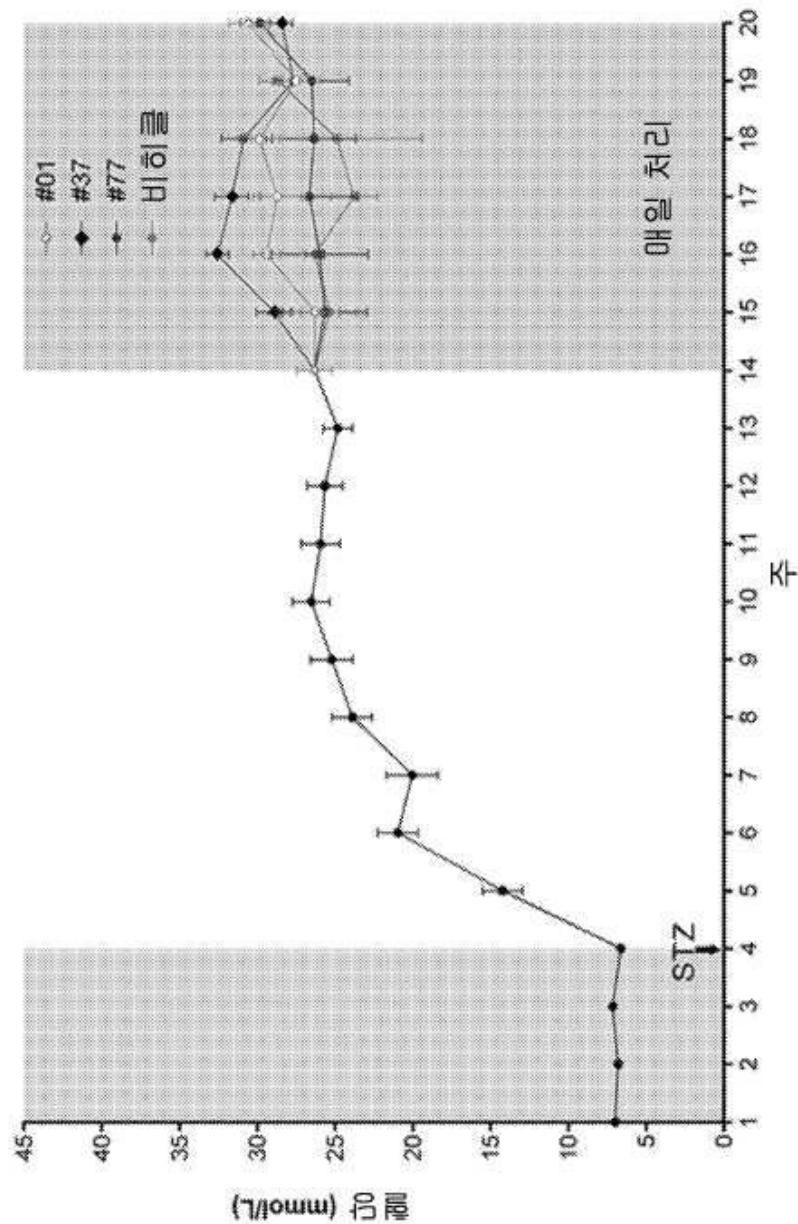
도면4



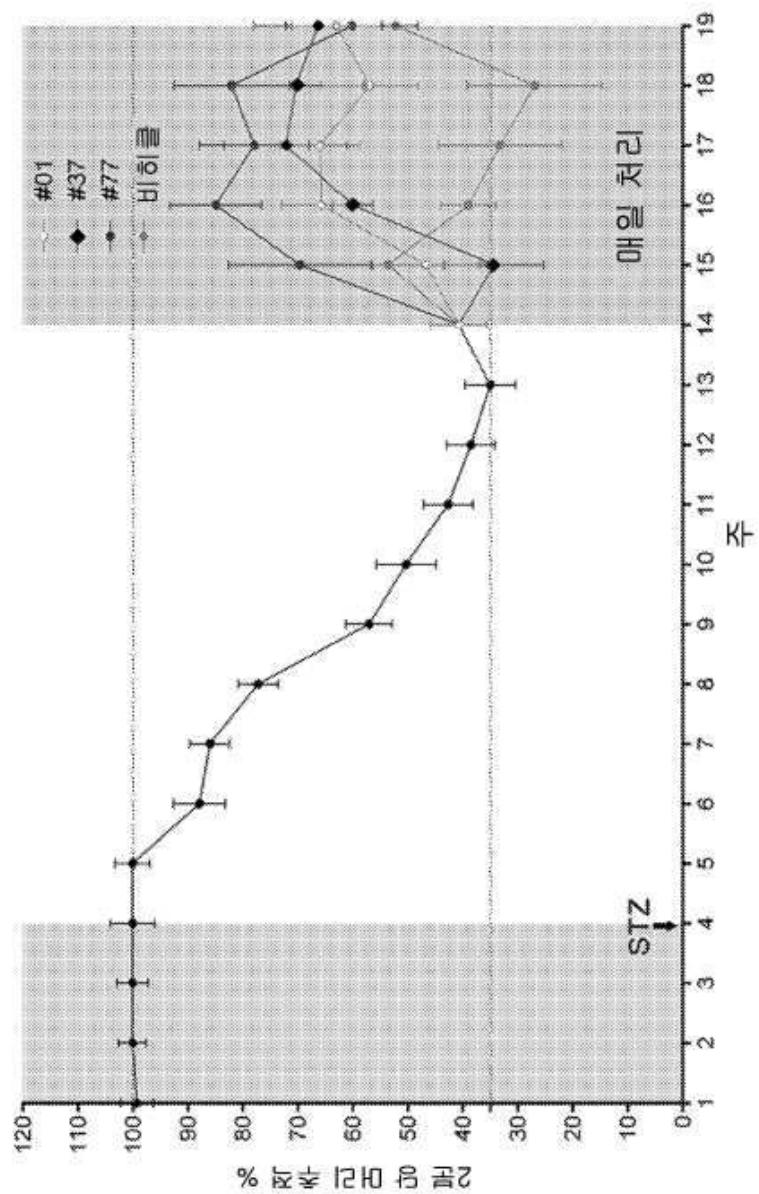
도면5



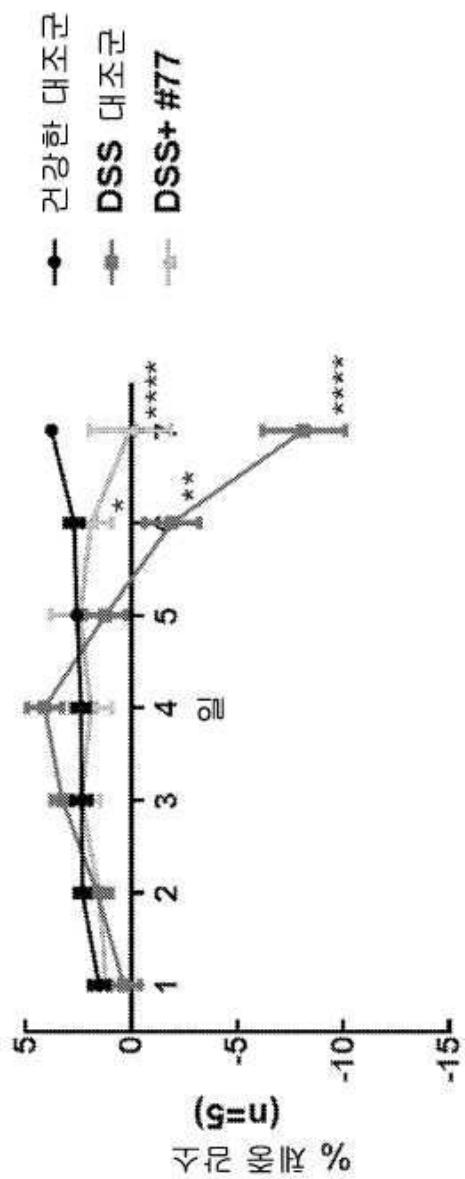
도면6



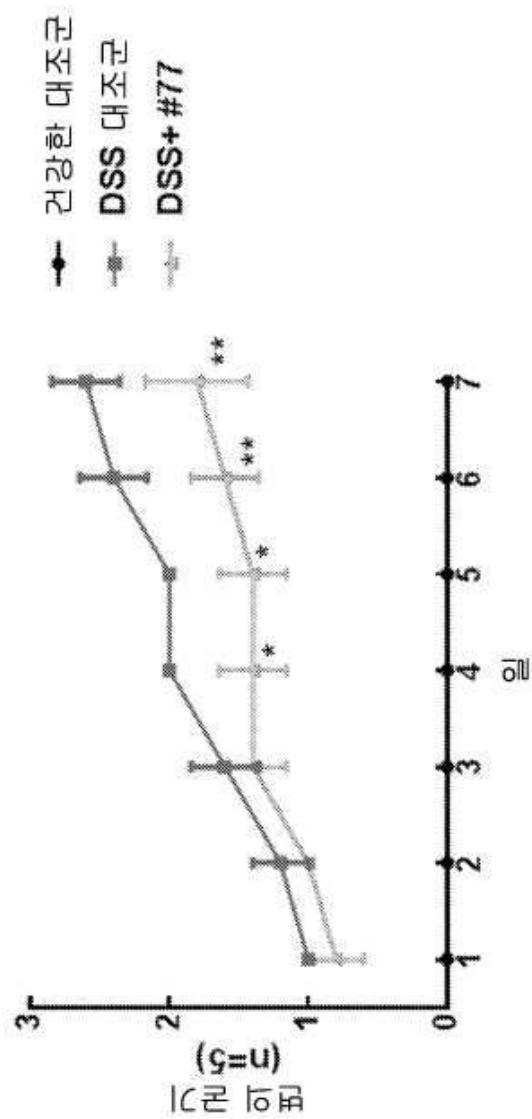
도면7



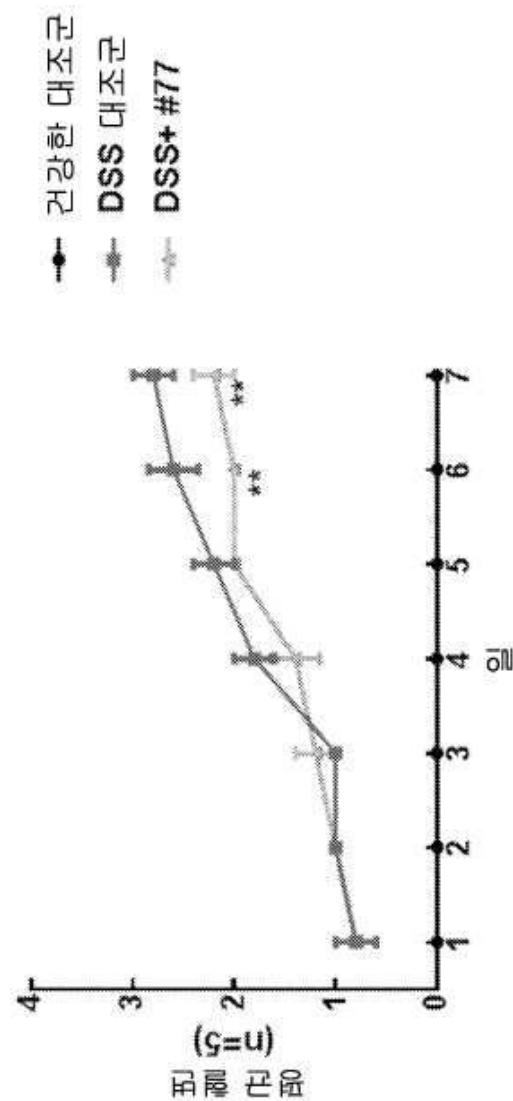
도면8



도면9



도면 10



도면 11

