



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0004303
(43) 공개일자 2024년01월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 291/06 (2006.01) A61K 31/54 (2006.01)
A61K 31/549 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 291/06 (2013.01)
A61K 31/54 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7035237
- (22) 출원일자(국제) 2022년04월28일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년10월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2022/053973
- (87) 국제공개번호 WO 2022/229907
국제공개일자 2022년11월03일
- (30) 우선권주장
63/181,492 2021년04월29일 미국(US)
- (71) 출원인
가이스틀리히 파마 아게
스위스, 볼후젠 6110, 반호프스트라세 40
- (72) 발명자
펠러, 토마스
스위스, 볼후젠 6110, 반호프스트라세 40, 씨/오
가이스틀리히 파마 아게
펠러, 한스
스위스, 맨네도르프 8708, 아우프도르프스트라세
112
코스탄, 제임스 씨.
미국, 펜실베이니아주 19460, 피닉스빌, 714 리딩
서클
- (74) 대리인
박경재

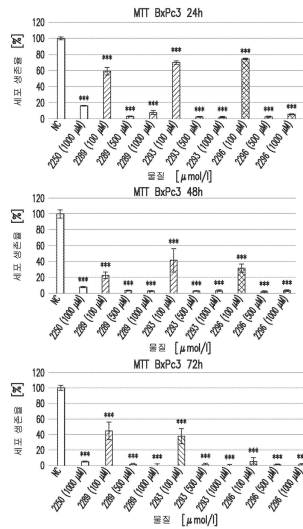
전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 항균제 및 항암제

(57) 요약

항중양제 및 항미생물제로서 유용한 화합물이 개시된다. 항중양제 및 항미생물 화합물을 사용하는 조성물과 방법이 개시된다.

대표도 - 도6



(52) CPC특허분류

A61K 31/549 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 31/04 (2018.01)

A61P 31/12 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

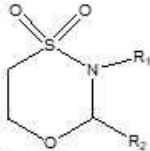
A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

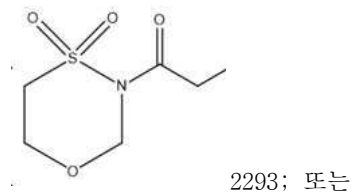
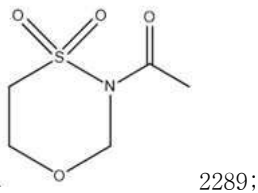
청구범위

청구항 1

화합물로서,



화학식 I에서, R₁은 -CO-아릴 또는 C1-C6 분지형 또는 비분지형 알킬이고, R₂는 H인, 상기 화학식 I의 화합물;



청구항 2

제1항에 따른 하나 이상의 화합물과, 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 조성물은 경구 투여 가능한 조성물의 형태인, 약학적 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서,

상기 조성물은 캡슐, 정제, 또는 약학적으로 허용되는 용액의 형태인, 약학적 조성물.

청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물은 약 0.01 내지 약 3% w/v의 농도로 상기 화합물을 함유하는, 약학적 조성물.

청구항 6

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 조성물은 약 0.01 내지 약 1000 µg/ml 농도로 상기 화합물을 함유하는, 약학적 조성물.

청구항 7

제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 조성물은 하나 이상의 가용화제(solubilizing agents)를 함유하는, 약학적 조성물.

청구항 8

제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 조성물은 폴리올을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 9

제2항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 조성물은 약학적으로 허용되는 주사 또는 주입 담체(infusion carrier)를 포함하는 주사 및/또는 주입 제제(formulation)인, 약학적 조성물.

청구항 10

제1항의 화합물을 하나 이상 포함하는, 경구 투여 제형.

청구항 11

암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법으로서,
청구항 제1항의 화합물, 청구항 제2항 내지 제9항 중 어느 한 항의 약학적 조성물, 또는 청구항 제10항의 경구 투여 제형을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서,
상기 암은: 교모세포종, 신경교종, 신경모세포종, 성상세포종, 암종성 수막염, 결장암, 직장암, 결장직장암, 난소암, 유방암, 전립선암, 폐암, 중피종, 흑색종, 신장암, 간암, 췌장암, 위암, 식도암, 방광암, 자궁경부암, 심장암, 담낭암, 피부암, 골암, 두경부암, 백혈병, 림프종, 림프육종, 선암종, 섬유육종, 또는 이의 전이(metastasis)인, 암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 13

미생물 감염을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법으로서,
청구항 제1항의 화합물, 청구항 제2항 내지 제9항 중 어느 한 항의 약학적 조성물, 또는 청구항 제10항의 경구 투여 제형을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 미생물 감염을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 14

대상체에서 종양 줄기 세포를 치료하는 방법으로서,
청구항 제1항의 화합물, 청구항 제2항 내지 제9항 중 어느 한 항의 약학적 조성물, 또는 청구항 제10항의 경구 투여 제형을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 종양 줄기 세포를 치료하는 방법.

청구항 15

항-혈관신생(anti-angiogenesis)이 필요한 대상체를 치료하는 방법으로서,
청구항 제1항의 화합물, 청구항 제2항 내지 제9항 중 어느 한 항의 약학적 조성물, 또는 청구항 제10항의 경구

투여 제형을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 항-혈관신생(anti-angiogenesis)이 필요한 대상체를 치료하는 방법.

청구항 16

항-세관형성(anti-tubulogenesis)이 필요한 대상체를 치료하는 방법으로서,

청구항 제1항의 화합물, 청구항 제2항 내지 제9항 중 어느 한 항의 약학적 조성물, 또는 청구항 제10항의 경구 투여 제형을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 항-세관형성(anti-tubulogenesis)이 필요한 대상체를 치료하는 방법.

청구항 17

박테리아 감염을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법으로서,

청구항 제1항의 화합물, 청구항 제2항 내지 제9항 중 어느 한 항의 약학적 조성물, 또는 청구항 제10항의 경구 투여 제형을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 박테리아 감염을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 18

바이러스 감염을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법으로서,

청구항 제1항의 화합물, 청구항 제2항 내지 제9항 중 어느 한 항의 약학적 조성물, 또는 청구항 제10항의 경구 투여 제형을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 바이러스 감염을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 19

대상체에게 병용치료 요법(co-therapeutic regimen)을 제공하는 방법으로서,

타우로리딘(taurolidine) 및/또는 타우롤탐(taurultam)을, 청구항 제1항의 하나 이상의 화합물, 청구항 제2항 내지 제9항 중 어느 한 항의 약학적 조성물, 또는 청구항 제10항의 경구 투여 제형과 병용하여, 상기 대상체에게 병용치료로서 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에게 병용치료 요법을 제공하는 방법.

청구항 20

상기한 반감기를 갖는 2개 이상의 화합물들을 사용하여 인간 대상체에게 타우로리딘 및/또는 타우롤탐의 약동학적 효과를 확장하는 방법으로서,

청구항 제1항의 하나 이상의 화합물과 병용하여 타우로리딘 및/또는 타우롤탐을 상기 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간 대상체에게 타우로리딘 및/또는 타우롤탐의 약동학적 효과를 확장하는 방법.

청구항 21

제19항에 있어서,

0.01 내지 500 mg/kg의 용량의 타우로리딘 및/또는 타우롤탐과 병용하여, 0.1 내지 1,000 mg/kg의 용량의 상기 하나 이상의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에게 병용치료 요법을 제공하는 방법.

청구항 22

제19항에 있어서,

약 0.1g 내지 약 100g의 상기 하나 이상의 화합물의 총 1일 용량을, 약 0.01 g 내지 약 50 g의 타우로리딘 및/또는 타우롤탐의 총 1일 용량과 병용하여, 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에게 병용치료 요법을 제공하는 방법.

청구항 23

대상체에게 병용치료 요법을 제공하는 방법으로서,

a) 청구항 제1항의 하나 이상의 화합물, 청구항 제2항 내지 제9항 중 어느 한 항의 약학적 조성물, 또는 청구항 제10항의 경구 투여 제형과, b) 카르무스틴, 시타라빈, 켄시타빈, 나브파클리탁셀(nabPaclitaxel), 아스파라기

나제, 프로카르바진, 미토마이신, 5-FU, 메토티렉세이트, 빈블라스틴, 다카르바진, 시스플라틴, 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맵, 하나 이상의 면역관문억제제, 하나 이상의 PARP 억제제, 하나 이상의 항-PD-1 약물, 도세탁셀, Onivyde®을 포함하는 이리노테칸, 독소루비신, 에블로티닙, 올라파립, 라파티닙, 토포테칸, 카페시타빈, 옥살리플라틴, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 또는 이들의 조합을, 상기 대상체에게 병용치료로서 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에게 병용치료 요법을 제공하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규 화합물 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 예를 들어, 환자의 암 치료 또는 환자의 미생물 감염 치료를 위한 많은 화합물이 알려져 있다.

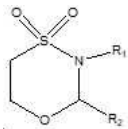
[0003] 해당 업계에서는 보다 강력한 항종양 및 항균 활성을 가지면서, 독성 및 부작용이 적고, 종양 또는 미생물 세포에 의한 치료에 대한 내성이 적은 새로운 화합물에 대한 필요성이 남아 있다.

발명의 내용

[0004] 본 발명에 따라, 새로운 화합물 및 그 용도가 개시된다.

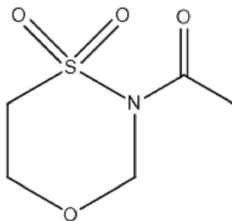
[0005] 일양태에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물로부터 선택된 화합물을 포함한다:

[0006] [화학식 I]

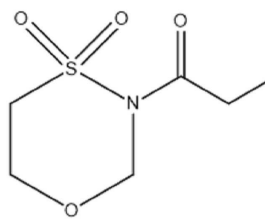


[0007] 여기서 R₁은 -CO-아릴(aryl), 또는 C1-C6 분지나 비분지 알킬이고, R₂는 H이다.

[0008] 일양태에서, 본 개시내용은 다음 중에서 선택된 화합물을 포함한다:

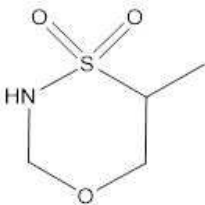


2289;



2293; 또는

[0009]



2296.

[0010]

[0011] 일양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 포함한다.

[0012] 일양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물을 포함하는 경구 투여 형태를 포함한다.

[0013] 일양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물, 조성물, 또는 경구 투여 형태를 대상체에 투여함으로써 대상체를 치료하는 방법을 포함한다.

[0014] 일양태에서, 본 개시내용은 암을 앓고 있는 대상체에게 본 개시내용의 화합물, 조성물, 또는 경구 투여 형태를 투여함으로써 대상체를 치료하는 방법을 포함한다.

- [0015] 일양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물, 조성물 또는 경구 투여 형태를 상기 대상체에 투여함으로써 대상체 내의 종양 줄기 세포를 치료하는 방법을 포함한다.
- [0016] 일양태에서, 본 개시내용은 항-혈관신생이 필요한 대상체에 본 개시내용의 화합물, 조성물 또는 경구 투여 형태를 투여함으로써, 항-혈관신생이 필요한 대상체를 치료하는 방법을 포함한다.
- [0017] 일양태에서, 본 개시내용은 항-세관형성(anti-tubulogenesis)이 필요한 대상체에 본 개시내용의 화합물, 조성물 또는 경구 투여 형태를 투여함으로써, 항-세관형성이 필요한 대상체를 치료하는 방법을 포함한다.
- [0018] 일양태에서, 본 개시내용은 박테리아 감염을 앓고 있는 대상체에 본 개시내용의 화합물, 조성물 또는 경구 투여 형태를 투여함으로써, 박테리아 감염을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법을 포함한다.
- [0019] 일양태에서, 본 개시내용은 바이러스 감염을 앓고 있는 대상체에 본 개시내용의 화합물, 조성물 또는 경구 투여 형태를 투여함으로써 대상체를 치료하는 방법을 포함한다.
- [0020] 일양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 적어도 하나의 화합물, 약학 조성물 또는 경구 투여 형태와 함께 타우롤리딘(taurolidine) 및/또는 타우롤탐(taurultam)을 포함하는 병용 치료 조성물 또는 요법을 포함한다.
- [0021] 일양태에서, 본 개시내용은 상이한 반감기를 갖는 적어도 2개의 화합물을 사용하여 인간 대상체에서 타우롤리딘 및/또는 타우롤탐의 약동학적 효과를 확대하는 방법을 포함하며, 이 방법은 본 개시내용의 적어도 하나의 화합물, 약학 조성물 또는 경구 투여 형태와 함께 타우롤리딘 및/또는 타우롤탐을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0022] 일양태에서, 본 개시내용은, a) 본 개시내용의 적어도 하나의 화합물, 약제학적 조성물, 또는 경구 투여 형태와, b) 카무스틴, 시타라빈, 젠시타빈, 나브파클리탁셀, 아스파라기나제, 프로카바진, 미토마이신, 5-FU, 메토틱렉세이트, 빈블라스틴, 다카바진, 시스플라틴, 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙, 하나 이상의 관문 억제제, 하나 이상의 PARP 억제제, 하나 이상의 항 PD-1 약물, 도세탁셀, 이리노테칸(오니바이드®을 포함함), 독소루비신, 엘로티닙, 올라파립, 라파티닙, 토포테칸, 카페시타빈, 옥살리플라틴, 사이클로포스파미드, 이포스파 미드, 또는 이들의 조합을 병용하는 것을 포함하는, 병용 요법 또는 치료 조성물을 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0023] 도 1은 MDA MB 468 세포를 사용한 세포 이동 분석(cell migration assay)이다.
- 도 2는 세포 생존율에 대한 MTT 분석이다.
- 도 3은 세포 증식을 위한 BrdU 분석이다.
- 도 4는 24시간, 48시간 및 72시간의 배양 기간 후 치료되지 않은 세포의 음성 대조군 = NC 및 1000 μM GP2250의 양성 대조군(positive control)과 비교하여 상이한 농도의 화합물 2289, 2293 및 2296을 갖는 Panc TuI 세포에 대한 MTT 세포 독성 분석 결과를 도시한다. 모든 물질은 24시간 후 치료되지 않은 대조군(NC)과 비교하여 100 μM 농도에서 분석된 세포주 Panc TuI의 세포 생존율에 유의미한 영향을 미치는 것으로 나타났다. 측정은 8배 측정으로 수행되었으며, p값은 t-테스트를 통해 계산되었다(* p ≤ 0.05 유의, ** p ≤ 0.01 매우 유의, *** p ≤ 0.001 매우 유의).
- 도 5는 24시간, 48시간 및 72시간의 배양 기간 후, 치료되지 않은 세포의 음성 대조군 = NC 및 1000 μM GP2250의 양성 대조군과 비교하여 상이한 농도의 화합물 2289, 2293 및 2296을 갖는 AsPc1 세포에 대한 MTT 세포독성 분석 결과를 나타낸다. 물질 2289 및 2296은 24시간 후 치료되지 않은 대조군(NC)에 비해 100 μM 농도에서 분석된 세포주 AsPc1의 세포 생존율에 유의한 영향을 미쳤으며, 물질 2293은 24시간 후 치료되지 않은 대조군(NC)에 비해 500 μM 농도에서 세포 생존율에 유의한 영향을 미쳤다. 측정은 8배 결정으로 수행되었으며 p-값은 t-테스트에 의해 계산되었다(* p ≤ 0.05 유의, ** p ≤ 0.01 매우 유의, *** p ≤ 0.001 매우 유의).
- 도 6은 24시간, 48시간 및 72시간의 배양 기간 후 치료되지 않은 세포의 음성 대조군 = NC 및 1000 μM GP2250의 양성 대조군과 비교하여 상이한 농도의 화합물 2289, 2293 및 2296을 갖는 BxPc3 세포에 대한 MTT 세포 독성 분석 결과를 나타낸 것이다. 모든 물질은 24시간 후 치료되지 않은 대조군(NC)과 비교하여 100 μM 농도에서 분석된 세포주 BxPc3의 세포 생존율에 유의미한 영향을 미치는 것으로 나타났다. 측정은 8배 측정으로 수행되었으며 p-값은 t-테스트를 통해 계산되었다(* p ≤ 0.05 유의, ** p ≤ 0.01 매우 유의, *** p ≤ 0.001 매우 유의).

도 7은 6시간의 배양 기간 후, 치료되지 않은 세포의 음성 대조군 = NC 및 양성 대조군인 1000 μ M GP2250과 비교하여 상이한 농도의 물질 2289, 2293 및 2296의 영향을 받은 세포주 Panc TuI, AsPc1 및 BxPc3의 증식 분석 결과를 나타낸다. 모든 물질은 치료되지 않은 대조군(NC)과 비교하여 500 μ M 농도에서 분석된 모든 세포주의 세포 증식에 유의미한 영향을 미치는 것으로 나타났다. 측정은 8배 측정으로 수행되었으며 p-값은 t-테스트를 통해 계산되었다(* $p \leq 0.05$ 유의, ** $p \leq 0.01$ 매우 유의, *** $p \leq 0.001$ 매우 유의).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0024] 본 개시내용의 주제의 양태들은 다양한 형태로 구체화될 수 있지만, 이하의 설명은 단지 본 개시내용에 의해 포괄되는 주제의 구체적인 예로서 이러한 형태들 중 일부를 개시하기 위한 것이다. 따라서, 본 개시내용의 주제는 그렇게 설명되고 예시된 형태나 양태로 한정되는 것은 아니다.
- [0025] 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해, 아래에서 다수의 용어들이 정의된다. 본 명세서에 정의된 용어들은 본 발명과 관련된 분야에서 통상의 기술자에게 통상적으로 이해되는 의미를 갖는다. "하나(a)", "하나(an)" 및 "상기(the)"와 같은 용어는 단일한 개체만을 지칭하기 위한 것이 아니라, 특정 실시예가 예시하기 위해 사용될 수 있는 일반적인 종류를 포함한다. 본 명세서의 용어는 본 발명의 특정 양태를 설명하기 위해 사용되었지만, 청구 범위에 기재된 경우를 제외하고는 그 사용이 본 발명을 한정하지 않는다.
- [0026] "억제(inhibiting)", "감소(reducing)", 또는 "예방(prevention)", 또는 이들 용어의 임의의 변형이 청구범위 및/또는 명세서에서 사용될 때, 원하는 결과를 달성하기 위한 측정 가능한 감소 또는 완전한 억제를 포함한다.
- [0027] 본 개시내용의 화합물은 본 개시내용에 따라 치료가 필요한 임의의 대상체에게 투여될 수 있다. 이러한 대상체는 다양한 질병, 장애 및 상태를 앓고 있거나 앓을 위험에 처할 수 있다. 예를 들어, 그러한 질병, 장애 및 상태는 미생물 제제에 의한 감염을 특징으로 할 수 있다. 일부 양태에서, 질병, 장애 및 상태는 암, 종양, 암 줄기 세포, 암의 가족력, 또는 암 위험과 관련된 양성 유전자 마커의 존재 또는 위험을 특징으로 할 수 있다.
- [0028] 특정 실시예에 따르면, 본 발명은 항종양 활성, 항균 활성 및/또는 다른 활성을 갖는 화합물에 관한 것이다.
- [0029] 특정 실시예에서, 본 발명의 화합물은 특히, 인간 환자와 같은 대상체의 암 및 종양의 치료에 유용하다. 따라서, 특정 실시예에서, 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 화합물을 이용한 암 및 종양의 치료와 관련된다. 가령, 교모세포종, 신경교종, 신경아세포종, 성상세포종 및 암성 수막염을 포함하는 중추 신경계 암, 대장암, 직장암 및 결장 직장암, 난소암, 유방암, 전립선암, 폐암, 증피종, 흑색종, 신장암, 간암, 췌장암, 위암과 같은 암, 식도암, 방광암, 자궁경부암, 심장암, 담낭암, 피부암, 골암, 두경부암, 백혈병, 림프종, 림프육종, 선암, 섬유육종 및 이의 전이 등이 본 발명의 특정 실시예에 따라 치료 대상으로 고려되는 질병이다. 일부 양태에서, 환자는 담도암; 교모세포종 및 수모세포종을 포함하는 뇌암; 유방암; 삼중 음성 유방암; 자궁암; 난관암; 자궁경부암; 용모막암종; 대장 암; 방광암; 자궁내막암; 망막모세포종; 질암; 외음부암; 식도암; 구강암; 위암; 신장암; 급성 림프구성 백혈병 및 골수성 백혈병을 포함한 혈액학적 신생물; 다발성 골수종; AIDS 관련 백혈병 및 성인 T세포 백혈병 림프종; 보웬병 및 과체트병을 포함하는 상피내 신생물; 간암(간암종); 폐암; 두경부암 또는 구강암(구강암, 인후암, 식도암, 비인두암, 턱암, 편도선암, 비강암, 입술, 침샘, 혀 등); 호지킨병 및 림프구성 림프종을 포함하는 림프종; 신경모세포종; 신경내분비 종양; 편평 세포 암종을 포함한 구강암; 부신암; 항문암; 혈관육종; 맹장암; 담관암; 골암; 카르시노이드 종양; 연조직 육종; 횡문근육종; 눈암; 상피 세포, 간질 세포, 생식 세포 및 중간엽 세포로부터 발생하는 암을 포함하는 난소암, 및 나팔관암; 담낭암; 췌장암; 전립선암; 직장암; 평활근육종, 횡문근육종, 지방육종, 섬유육종 및 골육종을 포함하는 육종; 흑색종, 카포시 육종, 기저 세포암 및 편평 세포암을 포함하는 피부암; 배종양(정상피종, 비정상피종[기형종, 용모막암종]), 간질종양 및 생식세포종양을 포함하는 고환암; 음경암; 혈관내피종; 위장암; 요관암; 요도암; 척추암; 뇌하수체암; 원발성 중추신경계(CNS) 림프종; 갑상선 선암종 및 수질암종을 포함한 갑상선암; 및 선암종 및 윌름스 종양을 포함한 신장암을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 종양이나 암을 경험한다. 일부 양태에서, 암 또는 종양에는 유방암, 전립선암, 결장직장암, 림프종, 다발성 골수종 및 흑색종이 포함된다. 약물 내성 종양, 예를 들어 다중 약물 내성(MDR) 종양은 또한, 고형 종양, 비-고형 종양 및 림프종인 약물 내성 종양을 포함하여 본 발명의 화합물을 사용하는 특정 실시예들에서 유용하다. 현재, 임의의 신생물 세포는 본 명세서에 기술된 방법을 사용하여 치료될 수 있다고 여겨진다.
- [0030] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "실질적으로" 및 "상당한"이라는 용어는 상당한 정도 또는 범위를 의미한다. 예를 들어, 이벤트, 상황, 특성 또는 속성과 함께 사용될 때, 이들 용어는 이벤트, 상황, 특성 또는 속성이 정확하게 발생하는 경우뿐만 아니라, 이벤트, 상황, 특성 또는 속성이 본 명세서에 기재된 예들의 일반

적인 허용 수준 또는 가변성을 설명하는 것과 같이 근사치에 근접하여 발생하는 경우를 지칭할 수 있다.

- [0031] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "약(about)"이라는 용어는 주어진 값이 종점(endpoint)보다 "약간 위(a little above)" 또는 "약간 아래(a little below)"에 있을 수 있음을 전달함으로써, 수치 범위 종점에 유연성을 제공하는 데 사용된다. 이 용어의 유연성의 정도는 특정 변수에 의해 결정될 수 있으며, 경험 및 본 명세서의 관련 설명에 기초하여 이를 결정하는 것이 당업자의 지식 범위 내에 있을 것이다. 예를 들어, 일양태에서, 유연성의 정도는 수치값의 약 ±10% 이내일 수 있다. 다른 양태에서, 유연성의 정도는 수치 값의 약 ±5% 이내일 수 있다. 또 다른 양태에서, 유연성의 정도는 수치 값의 약 ±2%, ±1%, 또는 ±0.05% 이내일 수 있다.
- [0032] 일반적으로, 본 명세서에서 "또는(or)"이라는 용어는 "및(and)" 및 "및/또는(and/or)"을 포함한다.
- [0033] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 복수의 화합물 또는 단계는 편의상 공통 목록으로 제시될 수 있다. 그러나, 이러한 목록은, 목록의 각 구성요소가 개별적으로 별개의 고유한 구성요소로 식별되는 것처럼 해석되어야 한다. 따라서, 그러한 목록의 개별 구성요소는, 반대되는 표시 없이 단지 공통 그룹에 제시되었다는 이유만으로 동일한 목록의 다른 구성요소와 사실상 동등한 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0034] 화학 구조에 기초하여 명백할 것이지만, 본 발명의 화합물은 유리 산(free acid) 형태, 유리 염기(free base) 형태, 약학적으로 허용되는 염(pharmaceutically acceptable salts), 약학적으로 허용되는 수화물, 약학적으로 허용되는 에스테르, 약학적으로 허용되는 용매, 약학적으로 허용되는 전구체, 약학적으로 허용되는 대사체 및 약학적으로 허용되는 입체 이성질체의 형태 중의 하나 이상에서 유용하게 사용될 수 있다. 개시된 화합물은 각각의 형태로 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0035] "약학적으로 허용되는 염", "수화물", "에스테르" 또는 "용매"는, 원하는 약리 활성을 가지며 생물학적으로 또는 다른 방식으로 바람직하지 않은 본 발명의 화합물의 염, 수화물, 에스테르 또는 용매를 지칭한다. 유기산은, 염, 수화물, 에스테르 또는 용해물, 가령 아세테이트(acetate), 아디페이트(adipate), 알지네이트(alginate), 아스파르트산염, 벤조산염, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 비설페이트, 설파메이트, 설페이트, 나프틸산염, 부티레이트, 구연산염, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실 설페이트, 에탄설포네이트, 푸마르산염, 글루코헵타노에이트, 글리세로인산염, 헤미설페이트헵타노에이트, 헥사노에이트, 2-하이드록시에탄설포네이트, 젯산염, 말레산염, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코틴산염, 옥살산염, 토실산염 및 운데카노에이트(undecanoate)를 생산하는 데 사용될 수 있다. 무기산은 염산염, 하이드로브로마이드, 하이드로요오드화물, 티오시아네이트와 같은 염, 수화물, 에스테르 또는 용해물을 생성하는데 사용될 수 있다. 다른 약학적으로 허용되는 염에는 염산염, 하이드로브로마이드, 황산염, 인산염, 타르산염, 푸마르산염, 말레산염, 옥살산염, 아세테이트, 프로피오네이트, 숙신산염, 만델산염, 메실산염, 베실산염 및 토실산염 등이 포함되지만 이에 국한되지 않는다.
- [0036] 염, 수화물, 에스테르 또는 용매화물(solvates)은 또한, 유기 염기를 사용하여 형성될 수 있다. 산성 화합물의 약학적으로 허용되는 염기 부가 염(pharmaceutically acceptable base addition salts)은 통상적인 방법에 의해 유기 및 무기 염기를 사용하여 형성될 수 있다. 예를 들어, 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 수산화물, 수산화 나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 탄산칼륨, 중탄산나트륨, 탄산마그네슘 등과 같은 탄산염 및 중탄산염, 암모니아, 1차, 2차 및 3차 아민 등을 포함한다. 또한, 본 화합물의 알루미늄염은 상응하는 나트륨염을 적절한 알루미늄 착물, 예를 들어 염화알루미늄 육수화물(aluminum chloride hexahydrate) 등과 처리하여 얻을 수 있다. 무독성 유기 염기에는 트리에틸아민, 부틸아민, 피페라진 및 트리(히드록시메틸)-메틸아민(tri(hydroxymethyl)-methylamine)이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. 적합한 염기 염, 수화물, 에스테르 또는 용매화물의 예에는, 암모니아의 수산화물, 탄산염 및 중탄산염, 나트륨, 리튬 및 칼륨 염과 같은 알칼리 금속 염, 칼슘 및 마그네슘 염과 같은 알칼리 토금속 염, 알루미늄 염 및 아연 염(zinc salts)이 포함된다. 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용되는 염기 부가염, 수화물, 에스테르 또는 용매화물의 형성에 적합한 유기 염기에는 무독성이고 이러한 염, 수화물, 에스테르 또는 용매화물을 형성하기에 충분히 강한 것들이 포함된다. 설명을 위해, 이러한 유기 염기의 부류(class)에는, 모노-, 디- 및 트리아릴아민, 가령 메틸아민, 디메틸아민, 트리에틸아민 및 디시클로헥실아민; 모노-, 디-, 트리에탄올아민, 가령 모노-, 디- 또는 트리히드록시알킬아민; 아미노산, 가령 아르기닌, 리신; 구아니딘; N-메틸글루코사민; N-메틸글루카민; L-글루타민; N-메틸-피페라진; 모르폴린; 에틸렌디아민; N-벤질-페네틸아민; (트리히드록시-메틸)아미노에탄 등이 포함될 수 있고, 예를 들어, Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, 66:1, 1-19 (1977)를 참조하라. 따라서, 염기성 질소 함유 그룹들은: 저급 알킬 할라이드, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아릴 황산염과 같은 디알킬 황산염; 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및

요오드화물과 같은 장쇄 할로젠화물; 및 벤질 및 페네틸 브로마이드와 같은 아랄킬 할로젠화물을 포함하는 제제(agent)로 4차화(quaternized)될 수 있다.

[0037] 염기성 화합물의 염, 수화물, 에스테르 또는 용매화물은, 옥사티아진 유사 화합물의 유리 염기를 수성 또는 수성 알코올 용액 또는 적절한 산이나 염기를 함유하는 다른 적합한 용매에 용해시키고, 용액을 증발시켜 염을 분리함으로써 제조될 수 있다. 대안적으로, 옥사티아진 유사 화합물의 유리 염기는 산과 반응할 수 있을 뿐만 아니라, 산 그룹을 갖는 옥사티아진 유사 화합물을 염기와 반응시켜 반응이 유기 용매에서 이루어질 수 있으며, 이 경우 염(salt)은 직접 분리되거나 용액을 농축하여 얻을 수 있다.

[0038] "약학적으로 허용되는 전구약물(pharmaceutically acceptable prodrug)"은 약리 효과(들)를 나타내기 전에 생체 변환을 거치는 본 발명의 화합물의 유도체들을 지칭한다. 전구약물은, 화학적 안정성 개선, 환자 수용성 및 순응도 개선, 생체이용률 개선, 작용 지속 시간 연장, 장기 선택성 개선, 제형 개선(예컨대, 수용성 증가) 및/또는 부작용 감소(예컨대, 독성)를 목표로 제제화된다. 전구약물은, 가령 *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Chemistry*, Fifth Ed., Vol. 1, pp. 172-178, 949-982 (1995)에 설명된 바와 같은, 당업자에게 알려진 방법을 사용하여 본 발명의 화합물로부터 쉽게 제조될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 수산기 또는 카르복시기를 에스테르로 전환하여 전구약물로 변형될 수 있다.

[0039] "약학적으로 허용되는 대사체(pharmaceutically acceptable metabolite)"는 대사적 변형을 거친 약물을 의미한다. 체내에 들어간 후 대부분의 약물은 물리적 특성과 생물학적 효과를 변화시킬 수 있는 화학 반응의 기질이 된다. 일반적으로 화합물의 극성에 영향을 미치는 이러한 대사 변환은, 약물이 체내에 분포하고 체외로 배설되는 방식을 변경한다. 그러나 어떤 경우에는, 치료 효과를 위해 약물의 대사가 필요하다. 예를 들어, 항대사제 계열의 항암제는 암세포로 운반된 후 활성 형태로 전환되어야 한다. 약물은 반드시 임의의 종류의 대사 변환을 거쳐야 하므로 약물 대사에 관여하는 생화학 반응은 매우 다양하고 복잡할 수 있다. 약물 대사의 주요 부위는 간이지만 다른 조직도 참여할 수 있다.

[0040] 또한, 특정 조성물, 농도, 투여 요법, 투여량, 증후군 또는 조건, 단계 등이 하나의 특정 양태의 맥락에서 논의될 수 있다. 이는 단지 편의를 위한 것이며, 그러한 개시내용은 본 명세서에 기재된 다른 양태에도 동일하게 적용 가능하다고 이해된다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물의 투여 방법과 관련하여 기술된 방법 단계, 활성제, 키트 또는 조성물의 목록은, 비록 이러한 방법 단계, 활성제, 키트나 조성물이 본 명세서의 해당 양태의 문맥에서 다시 목록화되지 않는다고 하더라도, 예컨대, 질병, 암의 위험이나 존재 또는 감염, 종양, 암 줄기 세포, 암의 가족력, 또는 암의 위험과 관련되는 양의 유전자 마커들과 관련되거나 이에 의해 발생하는 장애나 조건의 적어도 하나의 징후나 증상을 치료, 예방, 억제 또는 감소시키는 것에 대한, 방법의 단계, 활성제, 키트 또는 조성물과 관련된 양태들에 대한 직접적인 지원을 찾을 것이다.

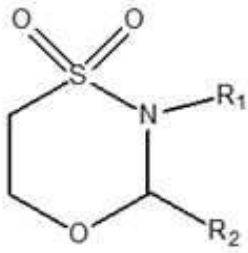
[0041] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료하기(treating)" 또는 "치료"는 당업자에게 잘 이해되는 바와 같이, 임상 결과를 포함하여 유익하거나 바람직한 결과를 얻기 위한 접근법을 의미한다. 유익하거나 바람직한 임상 결과에는 하나 이상의 증상 또는 상태의 완화 또는 개선, 질병 범위의 감소, 질병 상태의 안정화(즉, 악화되지 않음), 질병 진행의 지연 또는 둔화, 질병 상태의 개선 또는 완화, 질병 재발의 감소, 관해(부분적 또는 전체적)가 포함될 수 있지만 이에 국한되지 않는다(감지 가능 또는 감지 불가능 여부에 관계없음). "치료하기" 및 "치료"는, 치료를 받지 않을 경우의 예상 생존 기간과 비교하여 생존 기간을 연장하는 것을 의미하기도 한다. 본 명세서에 기술된 방법은 치료 방법으로서 유용할 뿐만 아니라 질병의 예방 또는 방지도 유용할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "치료"라는 용어는 본 발명의 화합물의 임의의 투여를 지칭할 수 있으며, 다음을 포함한다: (i) 질병의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내는 포유류, 예를 들어 인간에서, 질병을 예방 또는 억제하는 것(즉, 병리 및/또는 증상의 추가 발생을 저지하는 것); 또는 (ii) 질병의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내는 포유류, 예를 들어 인간에서, 질병을 개선하는 것(즉, 병리 및/또는 증상을 역전시키는 것)을 포함한다. 용어 "제어"는 제어 대상 질환의 예방, 치료, 근절, 개선 또는 다른 방식으로 심각성을 줄이는 것이 포함된다.

[0042] 농도, 양 및 다른 수치 데이터는 범위 형식으로 본 명세서에서 표현되거나 제시될 수 있다. 이러한 범위 형식은 단지 편의와 간결성을 위해 사용되는 것이므로, 범위의 한계로 명시적으로 기재된 수치 값뿐만 아니라, 마치 각 수치 값 및 하위 범위가 명시적으로 기재된 것처럼, 그 범위 내에 포함된 모든 개별 수치 값 또는 하위 범위를 포함하도록 유연하게 해석되어야 한다는 것을 이해하여야 한다. 예를 들어, "약 0.01 내지 2.0"의 수치 범위는 명시적으로 언급된 약 0.01 ~ 약 2.0의 값뿐만 아니라 표시된 범위 내의 개별 값 및 하위 범위도 포함하는 것으로 해석해야 한다. 따라서 이 수치 범위에는 0.5, 0.7, 1.5 등의 개별 값과, 0.5 내지 1.7, 0.7 내지 1.5, 1.0

내지 1.5 등과 같은 하위 범위가 포함된다. 또한, 이러한 해석은 범위의 폭이나 기술되는 특성에 관계없이 적용되어야 한다. 또한, 달리 명시되지 않는 한 모든 백분율은 중량 단위로 표시된다.

- [0043] 본 개시내용의 범위를 이해함에 있어서, 본 명세서에서 사용되는 "포함하는(including)" 또는 "포함하는(comprising)"이란 용어 및 그 파생어들은, 명시된 특징, 요소, 구성요소, 그룹, 정수 및/또는 단계의 존재를 명시하는 개방형 용어로 의도되지만, 명시되지 않은 다른 특징, 요소, 구성요소, 그룹, 정수 및/또는 단계의 존재를 배제하지는 않는다. 전술한 내용은 "포함", "갖는"의 용어 및 그 파생어와 같이 유사한 의미를 갖는 단어에도 적용된다. 본 명세서에서 사용되는 "구성하다(consisting)"라는 용어 및 그 파생어는, 명시된 특징, 요소, 구성요소, 그룹, 정수 및/또는 단계의 존재를 명시하지만, 명시되지 않은 다른 특징, 요소, 구성요소, 그룹, 정수 및/또는 단계의 존재는 배제하는 폐쇄적인 용어로 의도된다. 본 문서에서 사용되는 "본질적으로 구성되는"이라는 용어는, 명시된 특징, 요소, 구성요소, 그룹, 정수 및/또는 단계의 존재뿐만 아니라, 특징, 요소, 구성요소, 그룹, 정수 및/또는 단계의 기본적인 새로운 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않는 특징의 존재를 명시하기 위한 것이다. 이러한 전환 용어들(transition terms) 중 하나(예컨대, "포함", "구성" 또는 "본질적으로 구성")를 언급하는 것은 특별히 사용되지 않은 다른 전환 용어로의 대체를 직접적으로 지원하는 것으로 이해된다. 예를 들어, "포함"에서 "본질적으로 구성"으로 용어를 수정하는 경우, 이 정의에 따라 직접적인 지원을 받을 수 있다.
- [0044] 종양 줄기 세포(암 줄기 세포(CSC)라고도 함)는 질제 후 전이 형성 및 종양 재성장의 주요 동인으로 간주된다.
- [0045] 특정 실시예에서, 본 발명의 화합물은 특히 대상체의 종양 줄기 세포 치료에 유용하다.
- [0046] 특정 실시예에서, 본 발명의 화합물은 특히 대상체에서 교모세포종 종양 줄기 세포의 치료에 유용하다.
- [0047] 특정 실시예에서, 본 발명의 화합물은 특히 대상체에서 항혈관신생 효과를 제공하는데 유용하다.
- [0048] 특정 실시예에서, 본 발명의 화합물은 특히 대상체에서 항세관형성 효과를 제공하는 데 유용하다.
- [0049] 특정 실시예에서, 본 발명은 산화 스트레스, 아포토시스 및/또는 종양 부위에서 새로운 혈관의 성장을 억제함으로써 종양 세포 및/또는 CSC를 사멸시키거나 이들의 성장을 억제한다. 종양 세포 및/또는 CSC를 죽이는 주요 작용 메커니즘은 산화 스트레스이다. 종양 세포 및/또는 CSC는 또한 본 발명에 따른 세포사멸에 의해 사멸될 수 있다. 더 낮은 혈액 농도에서, 본 발명에 따른 화합물은 항혈관신생 작용 및 항세관형성 작용에 의해 종양 세포 성장을 억제하는 데 효과적이며, 따라서 이들 화합물은 완화 치료에 유용하다.
- [0050] 본 발명의 화합물은 타우로리딘 및 타우롤탐보다 혈류에서 훨씬 느리게 대사된다. 따라서, 유사한 효과를 달성하기 위해 이러한 화합물의 더 낮은 용량을 환자에게 투여할 수 있다.
- [0051] 본 발명의 화합물은 또한 특정 실시예에서 인간 환자와 같은 대상체의 미생물 감염 치료에 유용하다. 특정 실시양태에 따라 치료될 수 있는 미생물 감염에는 박테리아 감염, 진균 감염 및/또는 바이러스 감염이 포함된다.
- [0052] 암 환자는 면역 저하 경향이 있어 특히 수술 중 및/또는 수술 후에 미생물 감염에 취약하다.
- [0053] 특정 실시예에서, 본 발명의 화합물은 대상체에서 교모세포종을 치료하는데 사용된다.
- [0054] 특정 실시예에서, 본 발명의 화합물은 대상체에서 *S. aureus* 감염을 치료하는데 사용된다.
- [0055] 특정 실시예에서, 본 발명의 화합물은 대상체에서 메티실린 내성 황색 포도상구균(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) 감염을 치료하기 위해 본 발명에 따라 이용된다.
- [0056] 특정 실시예에서, 본 발명의 화합물은 대상체에서 대장균 감염을 치료하기 위해 본 발명에 따라 사용된다.
- [0057] 특정 실시예에서, 본 발명의 화합물은 대상체의 *H. pylori* 감염 및/또는 대상체의 *H. pylori*와 관련된 암(들)을 치료하기 위해 본 발명에 따라 사용된다.
- [0058] 특정 실시예에서, 본 발명의 화합물은 대상체에서 표피 포도구균 감염을 치료하기 위해 본 발명에 따라 이용된다.
- [0059] 특정 실시예에서, 본 발명의 화합물은 대상체에서 폐렴구균 감염을 치료하기 위해 본 발명에 따라 사용된다.
- [0060] 특정 실시예에서, 본 발명의 화합물은 대상체에서 화농성 연쇄상구균 감염을 치료하기 위해 본 발명에 따라 이용된다.
- [0061] 특정 실시예에서, 본 발명의 화합물은 대상체에서 장구균 감염을 치료하기 위해 본 발명에 따라 사용된다.

- [0062] 특정 실시예에서, 본 발명의 화합물은 대상체에서 헤모필루스 인플루엔자 감염을 치료하기 위해 본 발명에 따라 이용된다.
- [0063] 특정 실시예에서, 본 발명의 화합물은 대상체의 모락셀라 카타랄리스(*Moraxella catarrhalis*) 감염을 치료하기 위해 본 발명에 따라 사용된다.
- [0064] 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은, 하기의 박테리아 중 적어도 하나에 의한 감염으로 고통받는 대상을 치료하기 위해 본 발명에 따라 이용된다: *Enterococcus faecilis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Acineobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganelle morgani*, *Bactroides fragilis*, 및 *Helicobacter pylori*.
- [0065] 특정 실시예에서, 본 발명의 화합물은 대상체의 바이러스 감염을 치료하기 위해 본 발명에 따라 사용된다. 치료할 바이러스 감염은: 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 단순 포진 바이러스, 엡스타인-바 바이러스, SV-40 바이러스, 거대세포 바이러스, 아데노바이러스-5, 웨스트 나일 바이러스(WNV), 뎡기열 바이러스(DENV), 진드기 매개 뇌염 바이러스(TBEV), 황열병 바이러스(YFV), 일본 뇌염(JEV), 인플루엔자, 천연두 바이러스, 에볼라 바이러스, 마르부르크 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 루베올라 바이러스, 인유두종 바이러스, 수두 대상포진 바이러스, 거대세포바이러스, JC 바이러스, 랩도바이러스, 로타바이러스, 라이노바이러스, 아데노바이러스, 유두종바이러스, 파보바이러스, 피코르나바이러스, 폴리오바이러스, 볼거리 유발 바이러스, 광견병 유발 바이러스, 레오바이러스, 풍진 바이러스, 토가바이러스, 오르토믹소바이러스, 레트로바이러스, 헤파드나바이러스, 콕사키바이러스, 말 뇌염 바이러스, 에테르바이러스, 리프트밸리얼 바이러스, A형 간염 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, D형 간염 바이러스 또는 E형 간염 바이러스, 지카 바이러스, 아로아 바이러스, 튜레니 바이러스, 한타 바이러스, 엔테로바이러스, 에코바이러스, 칼시바이러스, 신드비스 바이러스, 로스 강 바이러스, 코로나바이러스, SARS-코로나바이러스, 랩도바이러스 계열, 베시쿨로바이러스, 리사 바이러스, 파라믹소바이러스 계열, 파라믹소바이러스, 볼거리 바이러스, 뉴캐슬병, 모르빌리바이러스, 뉴모바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 오르소믹소바이러스, 분야바이러스, 한타바이러스, 아레나바이러스 계열, 라사열 바이러스, 오르비바이러스, 콜로라도 진드기 열병을 포함한다.
- [0066] 특정 실시예에서, 본 발명의 화합물은 대상체의 진균 감염을 치료하기 위해 본 발명에 따라 사용된다. 본 개시 내용의 화합물은 인간을 포함하는 동물의 진균 감염의 치유적 또는 예방적 치료에 유용하다. 예를 들어, 이는 다른 유기체 중에서 칸디다(*Candida*), 트리코피톤(*Trichophyton*), 마이크로스포룸(*Microsporum*) 또는 표피피톤(*Epidermophyton*) 종에 의해 유발된 사람의 국소 진균 감염 또는 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)에 의해 유발된 점막 감염을 치료하는데 유용하다. 이는 또한, 예를 들어 *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides*, *Torulopsis glabrata*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma* 또는 *Blastomyces*에 의해 발생하는 전신 진균 감염의 치료에 사용될 수 있다.
- [0067] 인간 용도의 경우, 화학식 I의 항진균 화합물 및 그의 염은 단독으로 투여될 수 있지만, 일반적으로 의도된 투여 경로 및 표준 약학 실시와 관련하여 선택된 약학적 담체와 혼합하여 투여될 것이다. 예를 들어, 이들은 전분(starch) 또는 유당(lactose)과 같은 부형제를 함유하는 정제 형태로, 단독으로 또는 부형제와 혼합하여 캡슐 또는 난자 형태로, 또는 향미제 또는 착색제를 함유하는 엘릭서(elixir) 또는 현탁액 형태로 경구 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 구강 분해 정제(orally disintegrating tablet)가 사용될 수 있다. 이는 비경구적으로, 예를 들어 정맥내, 근육내, 방광내 또는 피하 주사될 수 있다. 비경구 투여의 경우, 다른 물질(예컨대, 용액을 혈액과 등장성(isotonic)이 되도록 만들기 위해 충분한 염 또는 포도당)을 함유할 수 있는 멸균 수용액 형태로 사용하는 것이 가장 바람직하다.
- [0068] 특정 실시예에서, 화학식 I에 따른 화합물이 본 발명에 따라 사용된다.
- [0069] [화학식 I]

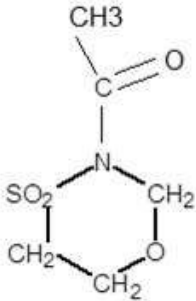


[0070] C1CCN(C1)S(=O)(=O)C2, 여기서 R₁은 -CO-아릴, 또는 C1-C6 분지형 또는 비분지형 알킬, 예를 들어 CH₃, COH, COCH₃, COCH₂CH₃, COCH₂CH₂CH₃일 수 있다. R₂는 H일 수 있다.

[0071] 특정 양태에서, R₁은 H가 아니다. 특정 양태에서, R₁은 벤질이 아니다. 특정 양태에서, R₁은 아릴이 아니다.

[0072] 특정 양태에서, R₂는 알킬이 아니다.

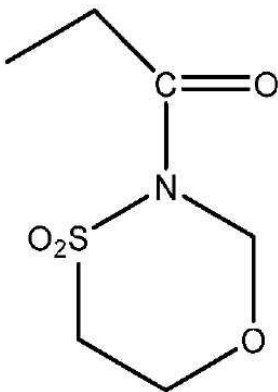
[0073] 특정 실시예에서, 신규 화합물 2289가 본 발명에 따라 이용된다. 화합물 2289는 다음과 같은 구조를 가지고 있다.



[0074] CC(=O)N1CCOC1S(=O)(=O)C2 2289.

[0075] 화합물 2289는 종양 및 암 줄기 세포, 바이러스, 박테리아 및/또는 진균 감염을 치료하고 억제하는 데 사용될 수 있다.

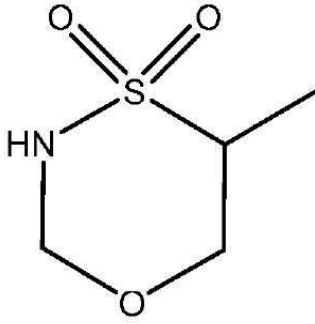
[0076] 특정 실시예에서, 신규 화합물 2293이 본 발명에 따라 이용된다. 화합물 2293은 다음과 같은 구조를 가지고 있다.



[0077] CCC(=O)N1CCOC1S(=O)(=O)C2 2293.

[0078] 화합물 2293은 종양 및 암 줄기 세포, 바이러스, 박테리아 및/또는 진균 감염을 치료하고 억제하는 데 사용될 수 있다.

[0079] 특정 실시예에서, 신규 화합물 2296이 본 발명에 따라 이용된다. 화합물 2296은 다음과 같은 구조를 가지고 있다.

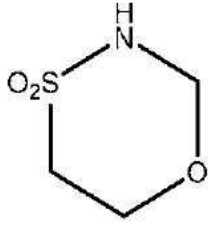


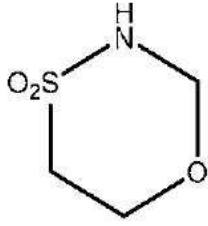
2296.

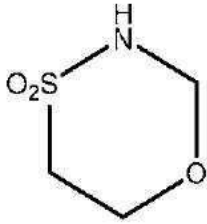
- [0080] .
- [0081] 화합물 2296은 종양 및 암 줄기 세포, 바이러스, 박테리아 및/또는 진균 감염을 치료하고 억제하는 데 사용될 수 있다.
- [0082] 필요한 화합물의 양은 종양 크기에 따라 달라진다. 일실시에에서, 본 발명은 종양 크기를 외과적으로 감소시키고 하나 이상의 화합물을 사용하여 치료하는 것을 포함한다. 종양을 감소시키기 위해 수술 전, 수술 중 또는 수술 후에 화합물을 투여할 수 있다. 본 발명에 따른 화합물은 제한 없이 캡슐, 정제, 정맥내(IV), 복강내(IP), 방광내 및/또는 종양에 직접 투여를 포함하는 임의의 적합한 방법에 의해 투여될 수 있다.
- [0083] 화합물이 다른 화학요법제와 같이 상처 치유를 억제하지 않기 때문에 수술 중 및 수술 직후에 화합물을 투여할 수 있다는 것이 예기치 않게 발견되었다.
- [0084] 본 개시내용의 화합물이 종양 줄기 세포를 죽이는 것이 예상치 못하게 발견되었는데, 이는 매우 드물고 아마도 통상적인 화학요법제 중에서는 알려지지 않았을 것이다. 기존의 화학요법제는 종양 줄기세포에 효과적이라면, 일반적으로 인간 환자에게 극도로 독성이 있는 매우 높은 용량에서만 효과적이다.
- [0085] 종양 세포를 죽이는 데 필요한 것보다 낮은 용량의 타우로리딘 및/또는 타우롤탐이 종양 줄기 세포를 죽인다는 것이 예기치 않게 발견되었다.
- [0086] 화학식 I의 화합물이 타우로리딘 및 타우롤탐의 반감기보다 상당히 긴 인간 혈액 내 반감기를 갖는다는 것이 예상치 못하게 발견되었다. 따라서, 이들 화합물은 환자의 혈류에서 덜 빠르게 제거되어서, 신체의 제거 메커니즘으로 인한 약물 효능의 손실을 효과적으로 지연시킨다.
- [0087] 따라서, 화합물 2289, 2293 및 2296 각각의 반감기는 인간 혈액에서 약 5 내지 6시간이다.
- [0088] 일부 실시예에서, 본 개시내용의 하나 이상의 화합물, 예를 들어 화학식 I, 2289, 2293 및 2296은 약 0.01 내지 약 1000 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도의 조성물로 투여된다. 일부 실시예에서, 화합물은 약 1 내지 약 100 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도로 조성물로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 약 10 내지 약 50 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도로 조성물로 투여된다. 조성물은 또한, 약 0.01 내지 약 1000 $\mu\text{g/ml}$, 약 1 내지 약 100 $\mu\text{g/ml}$, 또는 약 10 내지 약 50 $\mu\text{g/ml}$ 의 타우로리딘 및/또는 타우롤탐을 함유할 수 있다.
- [0089] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 하나 이상의 화합물은 약 0.001 내지 약 5 중량%, 약 0.01 내지 약 3.5 중량%, 약 0.1 내지 약 3 중량%, 약 0.5 내지 약 2.5 중량%, 또는 약 1 내지 약 2 중량%의 농도로 조성물로 투여된다. 일부 양태에서, 옥사티아진 유사 화합물은 약 0.01 내지 약 1.5%의 농도로 조성물에 제공된다. 일부 양태에서, 화합물은 약 0.1% 내지 약 1%의 농도로 조성물로 제공된다. 일부 양태에서, 화합물은 약 100 내지 약 5000 μM , 약 250 내지 약 2500 μM , 약 500 내지 약 2000 μM , 약 750 내지 약 1500 μM , 약 1000 내지 약 1250 μM 또는 언급된 범위 내의 다른 농도로 조성물로 제공된다. 조성물은 약 0.01 내지 약 3%, 약 0.1 내지 약 2.5%, 또는 약 1 내지 약 2%의 타우로리딘 및/또는 타우롤탐을 추가로 함유할 수 있다.
- [0090] 일부 양태에서, 본 개시내용의 하나 이상의 화합물은 단위 투여 형태의 조성물로 제공된다. 본 명세서에 사용된 "단위 투여 형태(unit dosage form)"는 우수한 의료 관행에 따라 포유동물, 예를 들어 인간 대상체와 같은 동물에게 단일 용량으로 투여하기에 적합한 양의 화합물을 함유하는 조성물이다. 이들 조성물은 약 0.1 mg(밀리그램) 내지 약 500 mg, 예를 들어 약 5 mg 내지 약 350 mg의 화합물을 함유할 수 있다. 본 발명의 조성물을 이용한 치료 빈도는 원하는 목표 혈장 수준을 달성하고 유지하기 위해 변경될 수 있다. 따라서, 치료 일정의 비제한적인 예는, 매일, 하루 2회, 하루 3회, 매주, 격주, 매일 및 이들의 조합이 포함된다. 대안적으로, 본 발명의 조성물은 또한 연속 주입 또는 볼루스(bolus)로서 1회, 2회, 3회 이상의 상이한 연속 주입, 예를 들어 투여된 약물의 상이한 속도 및 투여량으로 투여될 수 있으며, 이러한 요법은 선택적으로 하나 이상 추가 볼루스

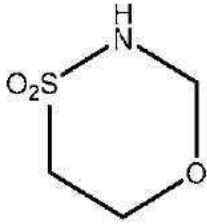
주입의 투여로 중단된다.

- [0091] 일양태에서, 본 개시내용의 하나 이상의 화합물은 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 조성물로 제공되며, 총 일일 투여량은 약 0.001g 내지 약 1000g, 예를 들어 약 0.01g 내지 약 500g, 0.1 내지 300g, 0.5 내지 200g, 1g 내지 100g, 또는 언급된 범위 내의 임의의 양일 수 있다. 1일 투여량은 경구 투여 가능한 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 1일 투여량은 캡슐제, 정제 또는 약학적으로 허용되는 용액의 형태로 투여될 수 있다. 일일 투여량은 약 0.01 내지 약 5% w/v, 약 0.1 내지 약 3% w/v, 약 0.5 내지 약 2.5% w/v, 또는 약 1 내지 약 2% w/v의 농도로 본 개시내용의 하나 이상의 화합물을 함유하는 형태로 투여될 수 있다.
- [0092] 일일 투여량은 약 0.001 µg/ml 내지 약 1000 µg/ml, 약 0.01 µg/ml 내지 약 750 µg/ml, 약 0.05 µg/ml 내지 약 500 µg/ml, 약 0.1 µg/ml 내지 약 300 µg/ml, 약 0.5 µg/ml 내지 약 200 µg/ml, 약 1 µg/ml 내지 약 100 µg/ml, 약 5 µg/ml µg/ml 내지 약 50 µg/ml, 약 10 µg/ml 내지 약 25 µg/ml, 또는 약 15 µg/ml 내지 약 20 µg/ml의 농도로 본 개시내용의 하나 이상의 화합물을 함유하는 형태로 투여될 수 있다. 일일 투여량은 하나 이상의 가용화제, 예를 들어 폴리올을 함유하는 형태로 투여될 수 있다.
- [0093] 조성물에 제공되는 유효 투여량은 1일당 약 0.01-500 mg/kg, 1일당 약 1-100 mg/kg, 또는 1일당 약 5-50 mg/kg의, 본 개시내용의 하나 이상의 화합물을 함유하는 투여량 단위를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 투여량 단위는 격일, 격주 또는 매주 투여된다.
- [0094] 일실시에에서, 화학식 I의 화합물은 종양 줄기 세포를 사멸시키기 위해 타우로리딘 및/또는 타우를탐과의 공동 요법으로 투여될 수 있다. 이러한 구현예에 따르면, 공동요법은 정상 종양 세포를 죽이는 데 필요한 것보다 종양 줄기 세포를 죽이는 데 더 낮은 용량의 약물을 필요로 한다는 것이 예기치 않게 발견되었다.
- [0095] 일실시에에서, 화학식 I의 화합물은 약 0.1 g 내지 약 100 g, 약 1 g 내지 약 80 g, 약 2 g 내지 약 50 g, 또는 약 5 g 내지 약 30 g의 1일 총 투여량으로 대상체에게 투여된다.
- [0096] 화합물의 유효 투여량은 약 0.1-1,000mg/kg/일, 바람직하게는 150-450mg/kg/일, 가장 바람직하게는 300-450mg/kg/일 범위 내의 투여량 단위이다.
- [0097] 주사 또는 주입에 적합한 제제는 증가된 화합물 농도의 용액을 제공하기 위해 하나 이상의 가용화제, 예를 들어 당, 폴리올, 계면활성제, 삼투제를 함유하는 등장액을 포함할 수 있다. 이러한 해결방안은 EP 253662 B1에 설명되어 있다. 용액은 링거 용액 또는 링거 젖산 용액을 사용하여 등장성으로 만들 수 있다. 이러한 용액 중의 화합물의 농도는 1 내지 60g/리터 범위일 수 있다.
- [0098] 본 명세서에서 사용된 용어 "폴리올(polyol)"은 일반 당류에 비해 많은 수산기(-OH) 그룹을 함유하는 당을 의미한다. 폴리올은, 알코올 및 탄수화물, 가령 만니톨, 소르비톨, 말티톨, 자일리톨, 이소말트, 에리트리톨, 락티톨, 수크로스, 글루코스, 갈락토스, 과당, 푸코스, 리보스, 락토스, 말토스 및 셀루비오스를 포함한다.
- [0099] 특정 실시예에서, 본 발명은 또한 예를 들어 상기 화합물의 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 활성, 예를 들어 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 100% 또는 그 이상의 상기 활성을 갖는 상기 화합물의 유도체에 관한 것이다.
- [0100] 특정 실시예에서, 본 발명은 또한 상기 화합물의 약학적으로 허용되는 용액을 비롯한 본 명세서에 기술된 화합물을 함유하는 조성물, 뿐만 아니라 상기 조성물을 함유하는 캡슐 및 정제와 같은 경구 투여 가능한 조성물에 관한 것이다.
- [0101] 특정 실시예에서, 본 발명의 화합물은 임의의 적합한 수단, 예를 들어 용액, 예를 들어 국소적, 정맥내 주입 등과 같은 전신적 방법으로 대상체 또는 환자에게 투여될 수 있다.
- [0102] 2289의 합성
- [0103] 화합물 2289는 다음의 비제한적인 합성 프로토콜에 따라 제조되었다:



[0104] 1. 다음 화합물  을 피리딘 존재 하에 약 100°C의 온도에서 아세트산 무수물과 반응시켜 화합물 2289를 형성하였다. 물을 첨가하고 침전물을 여과함으로써 반응 혼합물로부터 화합물 2289를 분리하였다. 수율(raw): 89%.



[0105] 2. 다음 화합물  을 피리딘 존재 하에 약 60°C의 온도에서 염화아세트산과 반응시켜 화합물 2289를 형성하였다. 물을 첨가하고 침전물을 여과함으로써 반응 혼합물로부터 화합물 2289를 분리하였다. 수율(crude): 57%.

[0106] 정제

[0107] 예를 들어:

[0108] - 에탄올

[0109] - 에틸아세테이트

[0110] - 에틸아세테이트 / 경질 석유를 이용하여 재결정화함.

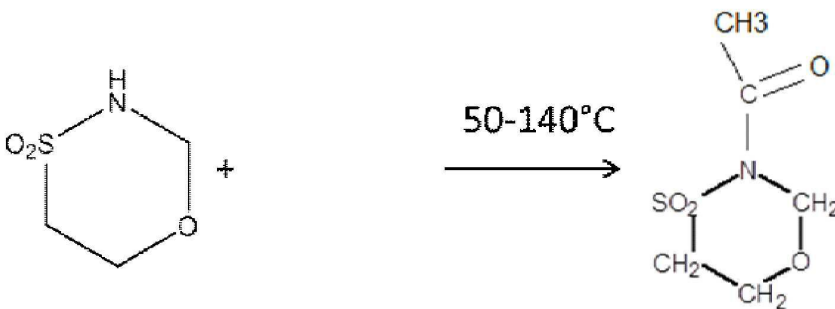
[0111] 물리적 특성

[0112] · 녹는점 범위: 79-83° C

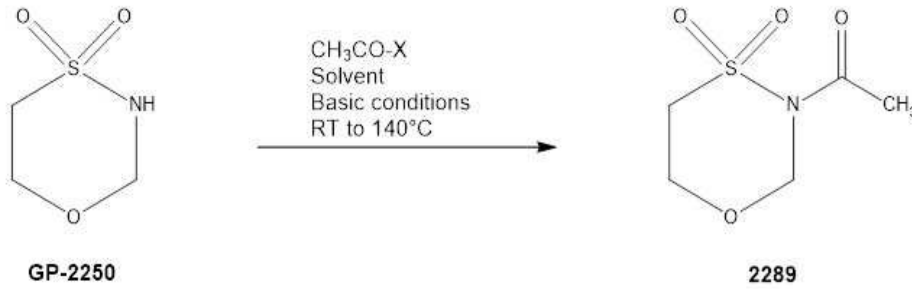
[0113] · 물에 대한 용해도: 상온에서 약 1.5%

[0114] NMR, IR 및 원소 분석을 통해 동일성(identity)이 검증되었다.

[0115] 일부 양태에서, 본 개시내용은 하기 반응에 의해 화합물 2289를 제조하는 방법을 포함한다:



[0116]



[0117]

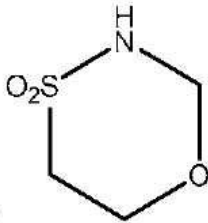
[0118] 일부 양태에서, X는 이탈기(leaving group)이다. 예를 들어, X는 할로젠이 예를 들어 Cl, Br, I인 아실 할라이드(acyl halide)일 수 있다. 다른 예에서, X는 CO=OR과 같은 무수물일 수 있다. 다른 예로서, X는 티오에스테르 SR 또는 에스테르 OR일 수 있다. 또 다른 예로서, X는 메실레이트 또는 토실레이트일 수 있다. 다른 예로서, X는 할로젠일 수 있다.

[0119]

2293의 합성

[0120]

화합물 2293은 다음의 비제한적인 합성 프로토콜에 따라 제조되었습니다:



[0121]

다음의 화합물 CCC(=O)Cl 을 피리딘의 존재 하에 프로피오닐 클로라이드(propionyl chloride)와 반응시켜 화합물 2293을 형성하였다. 화합물 2293은 피리딘 상(phase)에 잔류하고, 예를 들어 컬럼 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다.

[0122]

정제

[0123]

컬럼 크로마토그래피: 용리액 헥산/에틸 아세테이트 50:50

[0124]

물리적 특성

[0125]

· 녹는점 범위: 52-53° C

[0126]

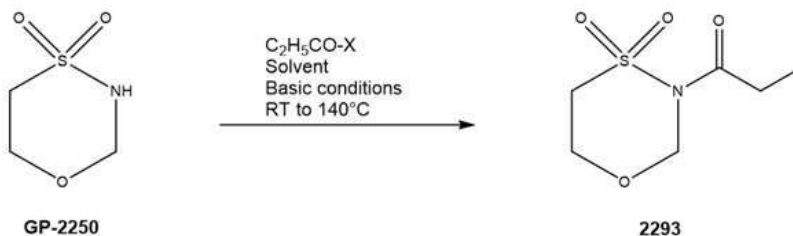
· 물에 대한 용해도: 실온에서 < 1.5%

[0127]

NMR, IR 및 MS를 통해 동일성을 확인하였다.

[0128]

일부 양태에서, 본 개시내용은 하기 반응에 의해 화합물 2293을 제조하는 방법을 포함한다:



[0129]

[0130] 일부 양태에서, X는 이탈기이다. 예를 들어, X는 할로젠이 예를 들어 Cl, Br, I인 아실 할라이드일 수 있다. 다른 예에서, X는 CO=OR과 같은 무수물일 수 있다. 다른 예로서, X는 티오에스테르 SR 또는 에스테르 OR일 수 있다. 또 다른 예로서, X는 메실레이트 또는 토실레이트일 수 있다. 다른 예로서, X는 할로젠일 수 있다.

[0131]

2296의 합성

[0132] 화합물 2296은 다음의 비제한적인 합성 프로토콜에 따라 제조된다:

[0133] 1-히드록시프로판-2-술폰아미드(1-hydroxypropane-2-sulfonamide)를 물에 용해시키고 메틸렌 글리콜과 반응하여 화합물 2296이 형성된다.

[0134] 수율(crude): 51%

[0135] 정제

[0136] 알코올성 용매를 이용한 재결정화.

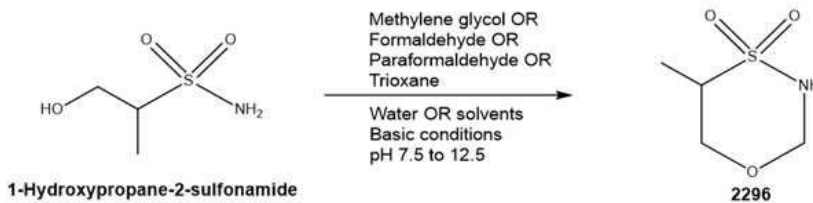
[0137] 물리적 특성

[0138] · 녹는점 범위: 74-75° C

[0139] · 물에 대한 용해도: 실온에서 최소 1%

[0140] NMR, IR 및 원소 분석을 통해 동일성이 확인되었다.

[0141] 일부 양태에서, 본 개시내용은 하기 반응에 의해 화합물 2296을 제조하는 방법을 포함한다:



[0142]

[0143] 위에 기술된 반응물은 대안적이며 비제한적이다. 당업자는 다른 대체 반응물이 반응에 사용될 수 있음을 인식할 것이다. 알코올, 예를 들어 에탄올 또는 메탄올, 아세트니트릴, 테트라히드로푸란(THF), 에틸 아세테이트 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 광범위한 용매가 사용될 수 있다.

[0144] 특정 실시예에서, 당업계에 공지된 실험실 유리제품으로 구성된 승화 장치는 본 발명에 따른 화합물을 정제하기 위한 승화 기술에 사용될 수 있다. 특정 실시예에서, 승화 용기는 진공 및 감압 하에서 가열된다. 화합물은 냉각된 표면에서 정제된 화합물로 휘발 및 응축되어 비휘발성 잔류물 불순물을 남긴다. 이 냉각된 표면은 종종 차가운 손가락의 형태를 취한다. 가열이 중단되고 진공이 해제되면 냉각된 표면에서 승화된 화합물을 수집할 수 있다.

[0145] 일 실시예에서, 본 개시내용은 종양 줄기 세포 사멸의 유효량의 타우로리딘, 타우롤탐, 또는 이들의 혼합물을 하나 이상의 화학식 I의 화합물과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 종양 줄기 세포를 사멸시키는 방법을 포함한다. 종양 줄기세포 사멸 유효량의 타우로리딘 및/또는 타우롤탐은 종양 세포 사멸에 필요한 타우로리딘 및/또는 타우롤탐의 양보다 적다. 일부 양태에서, 화학식 I의 화합물은: 카르무스틴, 시타라빈, 켄시타빈, 나브파클리탁셀(nabPaclitaxel), 아스파라기나제, 프로카르바진, 미토마이신, 5-FU, 메토크세이트, 빈블라스틴, 다카르바진, 시스플라틴, 카르보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙, 하나 이상의 면역관문 억제제, 하나 이상의 PARP 억제제, 하나 이상의 항-PD-1 약물, 도세탁셀, 이리노테칸(Onivyde® 포함함), 독소루비신, 에를로티닙, 올라파립, 라파티닙, 토포테칸, 카페시타빈, 옥살리플라틴, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 또는 이들의 조합과 병용투여된다. 일부 양태에서, 치료는 난소암에 대한 것이고, 화학식 I의 화합물은: 카르보플라틴, 파클리탁셀, 토포테칸, 베바시주맙, 하나 이상의 PARP 억제제, 하나 이상의 항-PD-1 약물, 또는 이들의 조합과 병용투여된다. 예를 들어, 하나 이상의 PARP 억제제는: Olaparib(Lynparza®), Niraparib(Zejula®), Rucaparib(Rubraca®) 및 Talazoparib(Talzenna®), Veliparib, Pamiparib, CEP9722, E7016, Iniparib, 3-Aminobenzamide, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 항-PD1 약물은: 펌브롤리주맙(Keytruda®), 니블루맙(Opdivo®), 세미플리맙(Libtayo®), 아테졸리주맙(Tecentriq®), 아벨루맙(Bavencio®), 및 두발루맙(Imfinzi®), 코시벨리맙(Cosibelimab), KN035, CK-301, AUNP12, CA-170, BMS-986189 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 치료는 췌장암을 위한 것이며, 화학식 I의 화합물은 췌장암 치료에 적합한 전술한 화합물 중의 하나 이상과 병용 투여된다.

[0146] 본 명세서에서 사용된 "공동 투여(co-administering)" 또는 "병용 투여(administering in combination)"라는 문구는 2개(또는 그 이상)의 제제가 시간적으로 병치적으로(temporal juxtaposition) 투여되는 것을 의미한다.

공동 투여 또는 병용은, 2개의 제제를 단일 제제로 혼합함으로써, 또는 2개의 제제를 별도로 그러나 동시에 투여하거나, 별도로 그리고 서로 짧은 시간 내에 투여함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 일반적으로 두 제제는 6 시간 내지 168 시간 범위 내에서 병용투여된다. 이 경우, 제제는 어느 순서로든 투여될 수 있다. 즉, 화학요법 약물이 먼저 투여될 수 있거나, 본 개시내용의 하나 이상의 화합물이 먼저 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 두 제제는 단일 제제로 공동 투여되거나 순차적으로 별도로 공동 투여된다.

- [0147] 일부 실시예에서, 타우로리딘, 타우롤탐 또는 이들의 혼합물은 종양 줄기 세포 사멸 조성물로 약 0.01 내지 약 500 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도로 투여된다. 일부 실시예에서, 타우로리딘, 타우롤탐 또는 이들의 혼합물은 약 0.1 내지 약 100 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도로 종양 줄기 세포 사멸 조성물로 투여된다. 일부 실시예에서, 타우로리딘, 타우롤탐 또는 이들의 혼합물은 약 10 내지 약 50 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도로 종양 줄기 세포 사멸 효과적인 조성물로 투여된다. 타우로리딘은 0.01 $\mu\text{g/ml}$ 의 시험관 내 조직 배양에서 종양 줄기 세포를 죽이는 데 효과적이다.
- [0148] 일부 실시예에서, 타우로리딘, 타우롤탐, 또는 이들의 혼합물은 약 0.001 내지 약 2%의 농도로 종양 줄기 세포 사멸 조성물로서 투여된다. 일부 실시예에서, 타우로리딘, 타우롤탐 또는 이들의 혼합물은 약 0.01 내지 약 1.5%의 농도로 종양 줄기 세포 사멸 조성물로 투여된다. 일부 실시예에서, 타우로리딘, 타우롤탐 또는 이들의 혼합물은 약 0.1% 내지 약 1%의 농도로 종양 줄기 세포 사멸 조성물로 투여된다.
- [0149] 일실시예에서, 타우로리딘, 타우롤탐 또는 이들의 혼합물은 종양 줄기세포 사멸을 위해 이를 필요로 하는 대상체에게 약 0.01g 내지 약 50g, 약 0.1g 내지 약 30g, 약 0.5g 내지 약 10g, 또는 약 1g 내지 약 5g의 총 1일 용량으로 투여된다.
- [0150] 종양 줄기세포 사멸 유효 용량의 타우로리딘, 타우롤탐 또는 이들의 혼합물은 1일 약 0.01-500 mg/kg, 바람직하게는 1-100 mg/kg, 가장 바람직하게는 5-50 mg/kg 범위 내의 용량 단위이다.
- [0151] 다른 실시예에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 하나 이상의 화합물을 단독으로 또는 타우로리딘 및/또는 타우롤탐과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 종양 줄기세포를 죽이는 방법을 포함한다. 이러한 기술은 반감기가 서로 다른 2종 이상의 화합물을 이용하여 종양줄기세포를 사멸시키고, 그에 따라 얻어지는 약동학적 효과를 확장시키는 방법을 제공한다.
- [0152] 일부 양태에서, 본 개시내용은 타우로리딘 및/또는 타우롤탐을 본 개시내용의 하나 이상의 화합물과 공동 투여함으로써 타우로리딘 및/또는 타우롤탐 요법의 치료 범위를 넓히는 것을 포함한다.
- [0153] 특정 양태에서, 다음과 같은 실험 프로토콜이 수행된다:
- [0154] 세포주 및 배양 조건
- [0155] 4개의 상이한 인간 암 세포주가 본 개시내용의 화합물을 시험하는데 사용된다: 췌장암 세포 Panc TuI(CLS Cell Lines Service, Eppenheim, Germany), 결장암 세포 HCT116(ATCC - LGC Standards GmbH, Wesel, Germany), 메르켈 세포 암종 세포 MCC 14.2 및 유선/유방암 세포 MDA MB 468(ATCC-LGC Standards GmbH, Wesel, Germany). HCT 116, MDA MB 468 및 Panc TuI 세포는, Dulbecco의 Modified Eagle Medium(DMEM)에서 배양되고, MCC 14.2는 RPMI 1640에서 유지된다. 모든 배양에는 페니실린(100U/ml), 스트렙토마이신(100U/ml) 및 2 mM의 L-글루타민. MCC 14.2 세포는 25 nM의 HEPES가 추가로 보완된다. 세포는 가습된 분위기에서 37° C 및 5%의 CO₂에서 단일층으로 성장된다.
- [0156] 본 발명의 화합물을 테스트하기 위해 다양한 그람 음성(gram-negative) 및 그람 양성(gram-positive) 박테리아가 사용된다: 황색포도상구균 및 대장균(ATCC - LGC Standards GmbH, Wesel, Germany); *Enterococcus faecilis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Acineobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganelle morgani*, *Bacteroides fragilis*, *Helicobacter pylori*(신선한 임상 분리물). *Bacteroides fragilis* 및 *Helicobacter pylori*를 제외한 모든 분리균은 Muller-Hinton-Agar로 배양된다. *Bacteroides fragilis*는 5% Horseblood와 20mg/l β -NAD를 함유한 Muller-Hinton-Agar로 배양된다. *Helicobacter pylori*는 Chocolat PolyViteX-Agar와 함께 배양된다.
- [0157] 세포 이동 분석
- [0158] 세포를 60 mm 접시에 넣어 융합성 단층을 생성하고 세포가 부착되고 퍼질 수 있도록 24시간 동안 배양한다. 융합 단층에 필요한 세포 수는 특정 세포 유형에 따라 다르다. 세포 단층의 스크래치(scratch)를 만든 후, 위상차

현미경으로 간격을 검사한다. 이미지는 시작 시점과, 스크래치를 닫는 세포 이동(48, 72 및 120시간(5d)) 동안 정기적인 간격으로 캡처되어서 세포 이동의 속도를 반정량화한다.

[0159] *MTT 세포독성 분석*

[0160] 세포를 개별적으로 파종(seed)하여서, 96웰 플레이트 형식으로 하위 융합성 단층을 얻고, 치료 전에 24시간 동안 배양한다. 항종양 활성에 관한 용량 반응을 조사하기 위해 세포들은, 모든 다양한 옥사티아지닌 유도체 및 대조군으로서 ddH₂O의 증가하는 농도(100, 200, 500, 1000, 1500, 2000 μmol/l)와 함께 24시간 및 48시간 동안 배양된다. 노출 시간 후 10 μl MTT(3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid) 시약(5 mg/ml)을 첨가하고, 보라색 Formazan 결정이 100 μl DMSO(디메틸설폭사이드)에 용해되기 전에 2시간 동안 배양한다. 세포의 생존율은 OD560(ASYS, UVM340, Anthos Mikrosysteme GmbH, Germany)을 측정하여 마이크로플레이트 흡광도 판독기를 사용함으로써 분석될 수 있다. 분석은 연속 계대(passage)의 3회의 독립적 실험에서 8회 반복을 사용하여 수행된다.

[0161] *ROS 분석*

[0162] 기능적 측면에 대한 추가적인 통찰력을 얻기 위해, 세포 수준의 활성 산소종(ROS)에 대한 화합물의 영향이 세포 ROS/초산화물 검출 분석 KIT(Abcam, Cambridge, UK)를 사용하여 제조 지침에 따라 분석된다.

[0163] *BrdU 증식 분석*

[0164] 세포를 개별적으로 파종(seed)하여 96웰 플레이트 형식으로 하위 융합성 단층을 얻고 치료전 24시간 동안 배양한다. 항증식 활성에 관한 용량 반응을 조사하기 위해, 제조업체의 지침에 따라 BrdU 증식 분석(5-브로모-2-데옥시우리딘)-ELISA(Roche Applied Science, Mannheim, Germany)전 6시간 동안 세포를 모든 다른 옥사티아지닌 유도체 및 ddH₂O의 증가하는 농도(100, 200, 500, 1000, 1500 및 2000 μmol/l)로 배양한다. 6시간의 배양 시간은 이전 실험에서 BrdU 증식 분석에 적합한 것으로 나타났다. 합성된 DNA의 양은 492 nm의 기준 파장으로 370 nm에서 측정하는 마이크로플레이트 흡광도 판독기(ASYS, UVM340, Anthos Mikrosysteme GmbH, Krefeld, Germany)를 사용하여 검출된다. BrdU 분석은 연속적인 계대를 통해 3회 독립적인 실험을 8회 반복하여 수행된다.

[0165] *디스크 확산 시험*

[0166] 화합물의 항균 가능성은 Muller-Hinton 세균 배양액(agar)을 사용한 Kirby-Bauer 디스크 확산 테스트로 조사된다. 시험 물질 10 mg을 함유한 증류수 150 μl에 담긴 직경 10 mm의 디스크를 해당 시험균의 잔디밭(pre-lawn)을 갖는 Muller-Hinton 세균 배양액(bioMeieux, Geneve, Switzerland) 위에 배치하였다. 플레이트를 37 °C에서 24시간 동안 배양하고, 억제 구역이 기록된다. 대조군으로는 배양 배지와 멸균 증류수를 사용하였다. N-아세틸시스테인(NAC)은 항산화 조절제로서 사용된다.

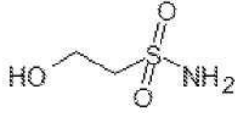
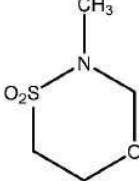
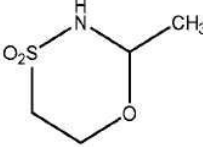
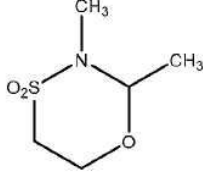
[0167] *통계*

[0168] MTT 및 BrdU 분석 결과(살아 있는/증식하는 세포의 백분율)는 평균 ± SEM으로 표시된다. 일원 분산 분석(one-way ANOVA)이 사용된 후 실험 그룹을 정규 분포와 비교하는 Tukey의 사후 테스트(post-hoc test)와, 적절한 경우 범주형 데이터에 대한 Fisher의 정확한 테스트가 후속되었다. P-값 ≤ 0.05는 통계적으로 유의한 것으로 간주된다.

[0169] *실시예들:*

[0170] *실시예 1:*

[0171] 세포 이동 분석: 치료되지 않는 대조군(NK) 및 양성 대조군(화합물 2250)과 비교한 화합물 2289, 2244, 2287, 2255, 2256의 세포의 이동. 비교 화합물 2244, 2287, 2255, 2256은 아래와 같은 구조를 갖는다:

2244	
2255	
2256	
2287	

[0172]

[0173]

세포 이동 분석을 사용하여, 2289, 음성 대조군 및 양성 대조군(2250)으로 치료 중인 다양한 암세포 개체의 이동 속도를 반정량화하였다. 도 1은 MDA MB 468의 용합 단층을 예시적으로 사용하는, 2~5일 후의 결과를 도시한다.

[0174]

도 1에 도시된 바와 같이, 세포가 스크래치 영역으로 멀리 이동하여 간격을 좁히는 치료되지 않은 대조군과 비교하여, 2250으로 치료된 배양물에서는 이동 속도가 명백히 억제되었다. 2289로 처리된 세포 배양물 또한, 2250 보다는 낮지만, 더 낮은 이동률을 나타냈다. 테스트된 다른 모든 파생물은 이동률이 감소하지 않았으며, 5일 후에 거의 완전히 닫힌 간격을 보여 치료되지 않은 대조군과 유사하였다. 결과는 테스트된 모든 세포주를 대표한다.

[0175]

실시예 2:

[0176]

화합물 2289, 2293 및 2296의 항종양 활성(anti-neoplastic activity)은 상기 기재된 MTT 분석 및 BrdU 분석에 따라 측정하였다.

[0177]

도 2에 도시된 바와 같이, 세포 생존성에 대한 MTT 분석에서, 2250 및 2289는 테스트된 모든 암 세포주(MDA MB 468, HT29, MCC 14.2, Panc Tu1) 내에서 살아있는 세포의 상당한 감소를 나타냈으며 둘 모두에 대한 다양한 민감성을 보였다. 물질(MDA에서는 MB 468이 가장 높은 반응률을 나타냈고, HT 29는 가장 낮은 반응률을 나타냈다).

[0178]

도 3에 도시된 바와 같이, 세포 증식에 대한 BrdU 분석에서, 2250 및 2289는 테스트된 모든 암 세포주 내에서 증식 세포의 상당한 감소를 보여주며, MDA MB 468이 가장 높은 반응률을 보였고, MCC 14.2가 가장 낮은 반응률을 나타냈다. 2250은 2289에 비해 전체적으로 더 높은 항증식 능력을 보여준다.

[0179]

실시예 3:

[0180]

화합물 2289, 2250, 2244, 2255, 2256, 2287, 2289, 2293 및 2296의 항균 활성은 세균 배양액 확산 테스트(agar diffusion test)를 사용하여 결정되었다. 결과는 다음과 같이 요약된다.

화합물	억제 구역	테스트된 박테리아 균주
2250	++ (24.5 mm; 49.5 mm; 42.5 mm)	Different a.o. Escherichia coli, Staphylococcus aureus (MRSA), Enterococcus faecalis
2244	-- (< 10 mm)	Different a.o. Escherichia coli, Enterococcus faecium
2255	-- (< 10 mm)	Different a.o. Escherichia coli, Staphylococcus aureus (MRSA)
2256	-- (< 10 mm)	Escherichia coli, Staphylococcus aureus (MRSA)
2287	-- (< 10 mm)	Escherichia coli, Staphylococcus aureus (MRSA)
2289	++ (18.5 mm; 27.5 mm)	Escherichia coli, Staphylococcus aureus (MRSA)

[0181]

[0182]

2289: 다양한 세균 균주의 억제 구역

[0183]

· 대장균(ATCC 8739), 그람 음성균: 18.5 mm

[0184]

· 황색 포도상 구균(ATCC 6538), 그람 양성균 : 27.5 mm

[0185]

2293: 다양한 세균 균주의 억제 구역

[0186]

· 대장균(ATCC 8739), 그람 음성균: 19.5 mm

[0187]

· 황색 포도상 구균(ATCC 6538), 그람 양성균 : 31.5 mm

[0188]

· 황색 포도상 구균(MRSA Nr. 2065), 그람 양성균 : 32.5 mm

[0189]

2296: 다양한 세균 균주의 억제 구역

[0190]

· 대장균(ATCC 8739), 그람 음성균: 23.0 mm

[0191]

· 황색 포도상 구균(ATCC 6538), 그람 양성균 : 38.0 mm

[0192]

· 황색 포도상 구균(MRSA Nr. 2065), 그람 양성균 : 43.0 mm

[0193]

실시예 4:

[0194]

다양한 옥사티아진 유도체를 사용하는 세포주 Panc TuI의 MTT 세포독성 분석이 수행되었다. 도 4는 24시간, 48시간 및 72시간의 배양 기간 후 음성 대조군 = 치료되지 않은 세포의 NC, 및 1000 μM GP2250의 양성 대조군과 비교하여 상이한 농도에서, 물질 2289, 2293 및 2296의 다양한 농도의 영향 하에서의 세포 생존성을 도시한다

[0195]

모든 물질은 24시간 후 치료되지 않은 대조군(NC)과 비교하여 100 μM 농도에서 분석된 세포주 Panc TuI의 세포 생존율에 상당한 영향을 미치는 것으로 나타났다.

[0196]

다양한 옥사티아진 유도체를 갖는 세포주 AsPc1의 MTT 세포독성 분석이 수행되었다. 도 5는 24시간, 48시간 및 72시간의 배양 기간 후 음성 대조군 = 치료되지 않은 세포의 NC 및 1000 μM GP2250의 양성 대조군과 비교하여 상이한 농도에서, 물질 2289, 2293 및 2296의 다양한 농도의 영향 하에서의 세포 생존성을 도시한다.

[0197]

물질 2289 및 2296은 24시간 후 치료되지 않은 대조군(NC)과 비교하여 100 μM 농도에서 분석된 세포주 AsPc1의 세포 생존성에 상당한 영향을 미치는 것으로 나타났다. 물질 2293은 24시간 후 치료되지 않은 대조군(NC)에 비

해 500 μM 농도에서 세포 생존율에 상당한 영향을 미치는 것으로 나타났다.

- [0198] 다양한 옥사티아진 유도체를 사용하여 세포주 BxPc3의 MTT 세포독성 분석이 수행되었다. 도 6은 24시간, 48시간 및 72시간의 배양 기간 후 음성 대조군 = 치료되지 않은 세포의 NC 및 1000 μM GP2250의 양성 대조군과 비교하여 상이한 농도에서, 물질 2289, 2293 및 2296의 다양한 농도의 영향 하에서의 세포 생존성을 도시한다. 72시간 모든 물질은 24시간 후 치료되지 않은 대조군(NC)과 비교하여 100 μM 농도에서 분석된 세포주 BxPc3의 세포 생존성에 상당한 영향을 미치는 것으로 나타났다.
- [0199] 다양한 옥사티아진 유도체를 갖는 세포주 Panc TuI, AsPc1 및 BxPc3의 증식 분석이 수행되었다. 도 7은 6시간의 배양 기간 후 음성 대조군 = 치료되지 않은 세포의 NC 및 1000 μM GP2250의 양성 대조군과 비교하여 상이한 농도에서 물질 2289, 2293 및 2296의 다양한 농도의 영향 하에서의 세포 증식을 도시한다. 모든 물질은 치료되지 않은 대조군(NC)과 비교하여 500 μM 농도에서 분석된 모든 세포주의 세포 증식에 중요한 영향을 나타낸다.
- [0200] 실시예 5:
- [0201] 타우로리딘의 반감기가 약 30분인 반면, 화합물 2250의 반감기는 훨씬 더 길다는 것이 기존에 보고된 바가 있다. 인간의 신선한 혈액 내에서 각 화합물 2289, 2293 및 2296의 반감기는 시험관 내 37° C에서 측정되었다.
- [0202] **2289 및 2293에서 2250으로 향하는 경우, K2-EDTA** 인간 혈액에 256 μM 의 2289 또는 2293; 26 μM 의 2250, 26 μM 의 2244(n=1)이 첨가(spike with)되었다. 풀(pool)을 20-25분 동안 37° C에서 유지한 후 분취량(aliquote)이 원심분리되었다(4° C에서 최소 5분 동안 2500 g). 원심분리 후 인간 혈장(human plasma)이 수집되었고, 즉시 **-80° C에서 냉동되었다**. 이 분취량은 T0에 해당한다.
- [0203] 나머지 풀(pool)을 분취하여 37° C로 유지하였다. 분취량을 수집하고, 원심분리(4° C에서 최소 5분 동안 2500g) 하였으며, **회수된 혈장은 적어도 0.25, 0.5, 1, 6, 8, 24 및 48시간 후에 -80° C에서 냉동되었다**.
- [0204] T0와 비교하여 각 시점에서 2289 및 2293의 피크 면적을 측정하여 안정성이 결정되었다.
- [0205] 2296의 대사산물인 1-하이드록시프로판-2-설폰아미드의 경우, **K2-EDTA** 인간 혈액에 2296을 256 μM 로 첨가하고, 1-하이드록시프로판-2-설폰아미드를 26 μM (n=1) 첨가하였다.
- [0206] 풀을 20-25분 동안 37° C에서 유지한 다음, 분취량이 원심분리되었다(4° C에서 최소 5분 동안 2500g). 원심분리 후 인간 혈장이 수집되어, 즉시 **-80° C에서 냉동되었다**. 이 분취량은 T0에 해당한다.
- [0207] 남은 풀(pool)을 분취하여 37° C로 유지하였다. 분취량이 수집되고, 원심분리(4° C에서 최소 5분 동안 2500g) 되었으며, **회수된 혈장은 적어도 0.5, 1, 3, 6, 8 및 24시간 후에 -80° C에서 냉동되었다**.
- [0208] T0와 비교하여 각 시점에서 2296개의 피크 면적을 측정하여 안정성이 결정되었다.
- [0209] 결과들은, 예기치 않게, 화합물 2296이 2250과 매우 유사한 인간 혈액 안정성 프로파일을 가짐을 보여주었다.

[0210] 1-히드록시프로판-2-술폰아미드가 존재하는 경우 2296에 대한 혈액 안정성 결과

2		37 °C 에서 2296 에서 1-히드록시프로판-2-술폰아미드로		
QC	시간(h)	면적	평균	%안정성
1	0	481875.6	478360.75	100
2		474845.9		
1	0.5	465193.4	466118.30	97
2		467043.2		
1	1	437761.3	441128.25	92
2		444495.2		
1	3	357474.9	340127.95	71
2		322781.0		
1	6	255851.7	248801.25	52
2		241750.8		
1	8	204171.0	199693.60	42
2		195216.2		
1	24	33754.0	35358.65	7
2		36963.3		
1	48	2719.8	2755.10	1
2		2790.4		

[0211]

[0212] 2244가 존재하는 경우 2250에 대한 혈액 안정성 결과

37 °C 에서 2250 에서 2244 로				
QC	시간(h)	면적	평균	%안정성
1	0	104556.2	106507.05	100
2		108457.9		
1	0.5	100166.7	101522.30	95
2		102877.9		
1	1	99813.3	100435.60	94
2		101057.9		
1	3	64110.6	67688.05	64
2		71265.5		
1	6	46378.1	46008.05	43
2		45638.0		
1	8	32608.4	34176.60	32
2		35744.8		
1	24	2973.3	2824.30	3
2		2675.3		
1	48	21.8	24.90	0
2		28.0		

[0213]

[0214] 결과들은, 예기치 않게, 화합물 2289 및 2293이 약 20분 내지 25분 내에 2250으로 대사되거나 분해된다는 점에서 2250과 인간 혈액 안정성 프로파일이 매우 유사하다는 것을 입증하였으며, 이는 2250으로 수행된 실험과 유사한 안정성 프로파일을 나타낸다.

37 °C 에서 2289 에서 2250 및 2244 로				
QC	시간(h)	면적	평균	%안정성
1	0	No peak	No peak	2250 으로 안정적으로 변환되지 않음
2		No peak		
1	0.25	No peak	No peak	NA
2		No peak		
1	0.5	No peak	No peak	NA
2		No peak		
1	1	No peak	No peak	NA
2		No peak		
1	6	No peak	No peak	NA
2		No peak		
1	8	No peak	No peak	NA
2		No peak		
1	24	No peak	No peak	NA
2		No peak		
1	48	No peak	No peak	NA
2		No peak		

[0215]

37 °C 에서 (2289 로부터) 2250 에서 2244 로				
QC	시간(h)	면적	평균	%안정성
1	0	110791.7	107230.25	100
2		103668.8		
1	0.25	102401.4	97129.65	91
2		91857.9		
1	0.5	100264.6	103079.35	96
2		105894.1		
1	1	96383.0	92960.90	87
2		89538.8		
1	6	46388.0	45423.85	42
2		44459.7		
1	8	31062.5	31429.45	29
2		31796.4		
1	24	2523.0	2587.00	2
2		2651.0		
1	48	40.8	49.15	0
2		57.5		

[0216]

37 °C 에서 2293 에서 2250 및 2244 로				
QC	시간(h)	면적	평균	%안정성
1	0	No peak	No peak	2250 으로 안정적으로 변환되지 않음
2		No peak		
1	0.25	No peak	No peak	NA
2		No peak		
1	0.5	No peak	No peak	NA
2		No peak		
1	1	No peak	No peak	NA
2		No peak		
1	6	No peak	No peak	NA
2		No peak		
1	8	No peak	No peak	NA
2		No peak		
1	24	No peak	No peak	NA
2		No peak		
1	48	No peak	No peak	NA
2		No peak		

[0217]

37 °C 에서 (2293 으로부터) 2250 에서 2244 로				
QC	시간(h)	면적	평균	%안정성
1	0	98045.8	96716.40	100
2		95387.0		
1	0.25	93443.9	95622.90	99
2		97801.9		
1	0.5	96124.9	94573.25	98
2		93021.6		
1	1	86856.8	88083.70	91
2		89310.6		
1	6	41523.7	42680.45	44
2		43837.2		
1	8	30965.5	30788.65	32
2		30611.8		
1	24	2722.0	2679.95	3
2		2637.9		
1	48	0.0	0.00	0
2		0.0		

[0218]

[0219]

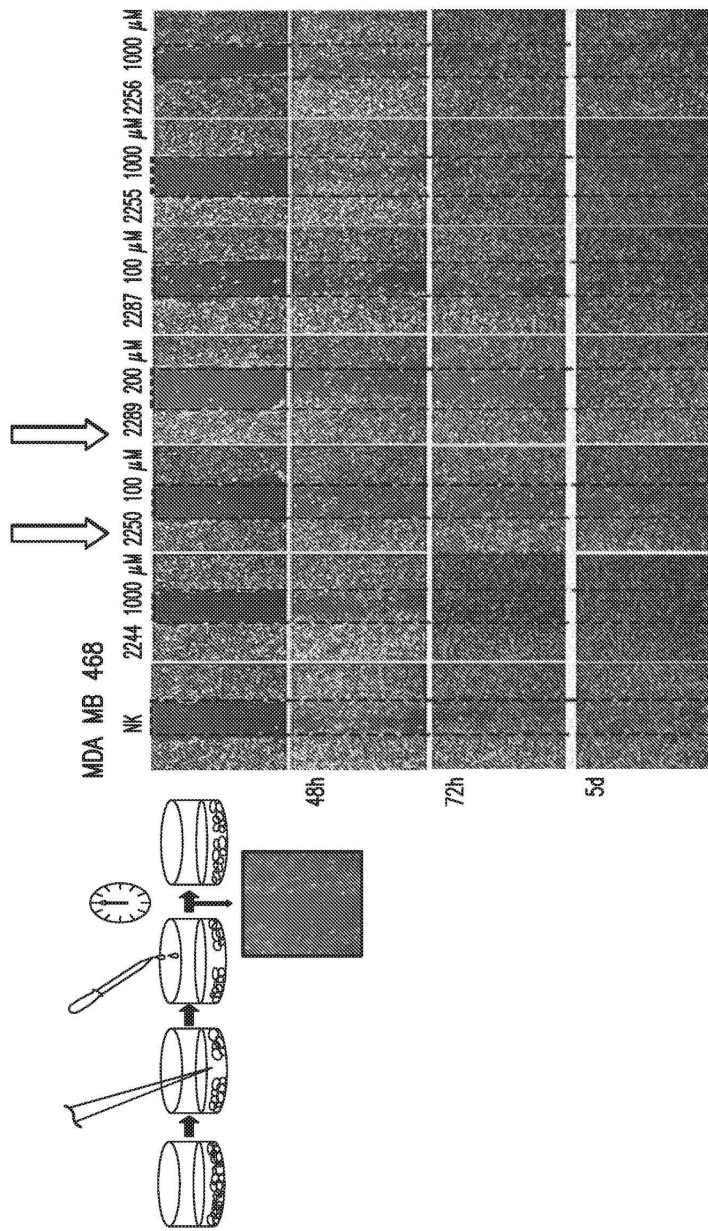
각각의 화합물 2296, 2289 및 2293(대사를 통해 2250까지)의 반감기는 타우로리딘(taurolidine)의 반감기보다 상당히 더 길다.

[0220]

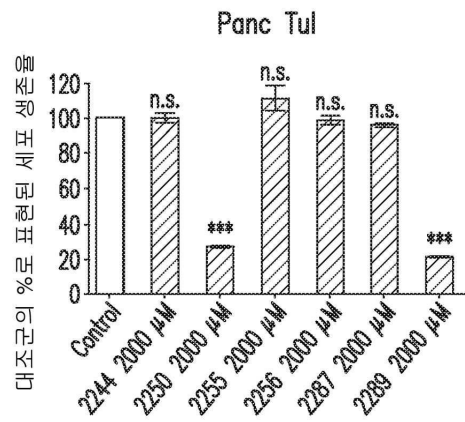
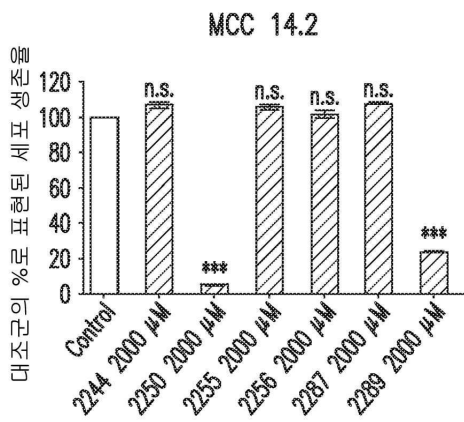
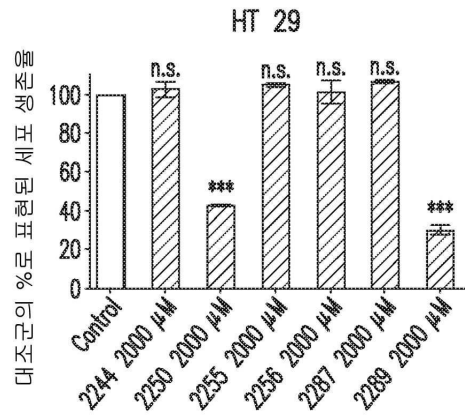
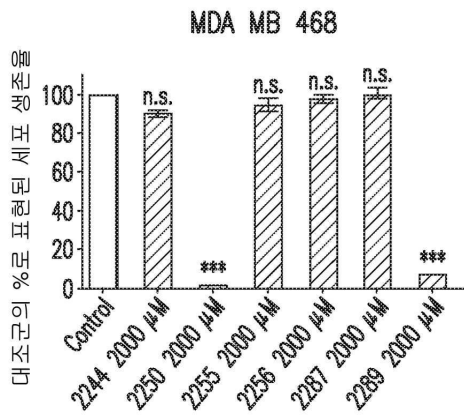
본 개시내용의 주제는, 특징의 다양한 조합 및 하위 조합을 포함하는 특정한 예시적인 실시예들을 참조하여 상당히 상세하게 설명되고 도시되었지만, 당업자는 그의 다른 양태들과, 변형 및 수정을 쉽게 이해할 수 있을 것이다. 이는 본 개시내용의 범위 내에 포함된다. 아울러, 이러한 양태들, 조합 및 하위 조합에 대한 설명은, 청구된 발명의 대상이 청구범위에 명시적으로 인용된 것 이외의 특징 또는 특징의 조합을 요구한다고 전달하려는 의도가 아니다. 따라서, 본 개시내용의 범위는 이하의 첨부된 청구항들의 사상 및 범위 내에 포함되는 모든 수정 및 변형을 포함하도록 의도된다.

도면

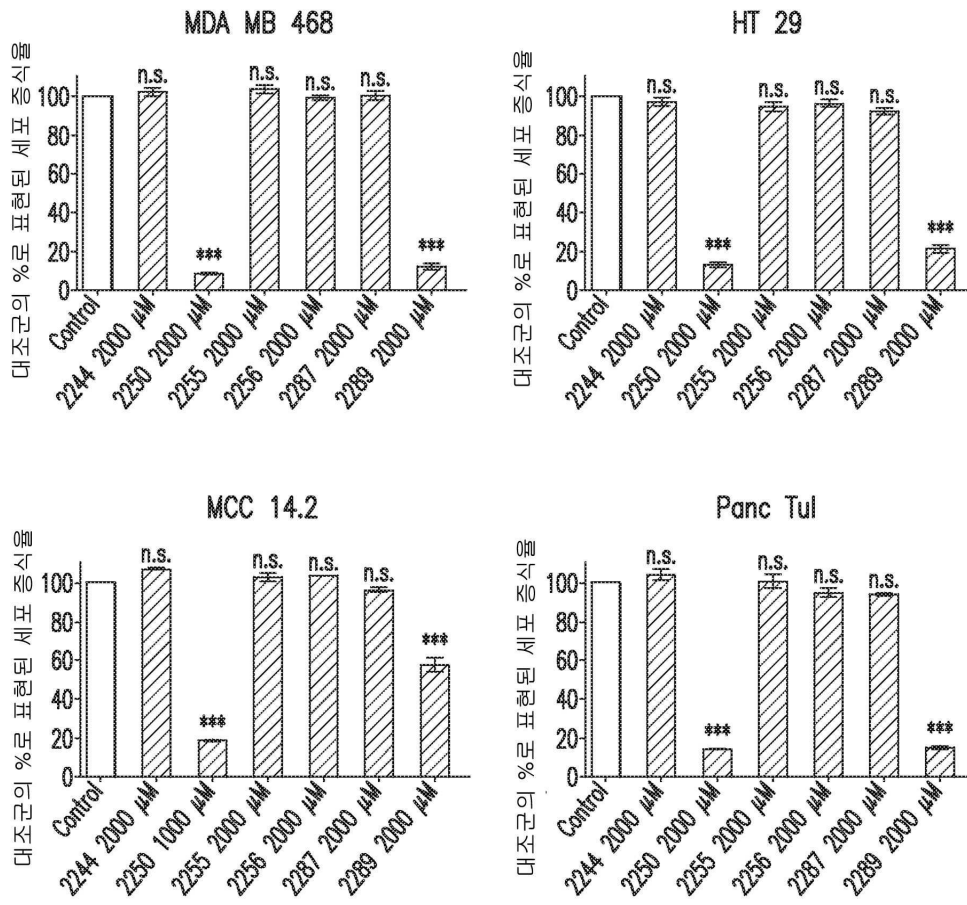
도면1



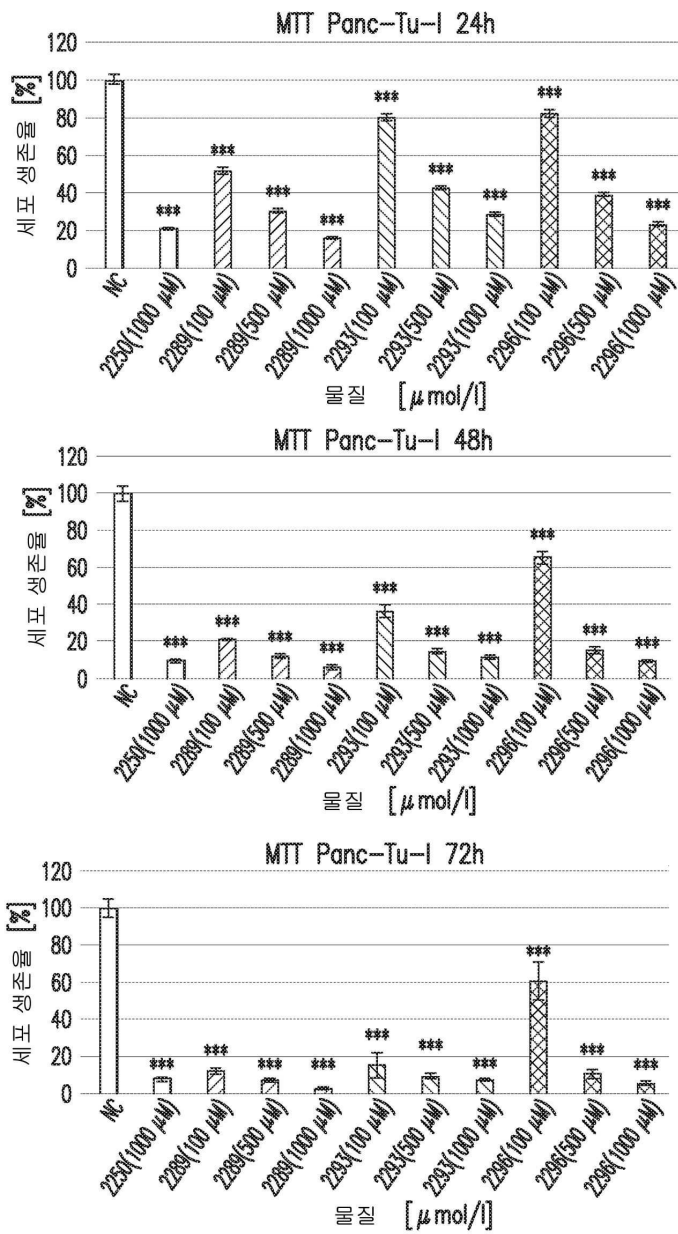
도면2



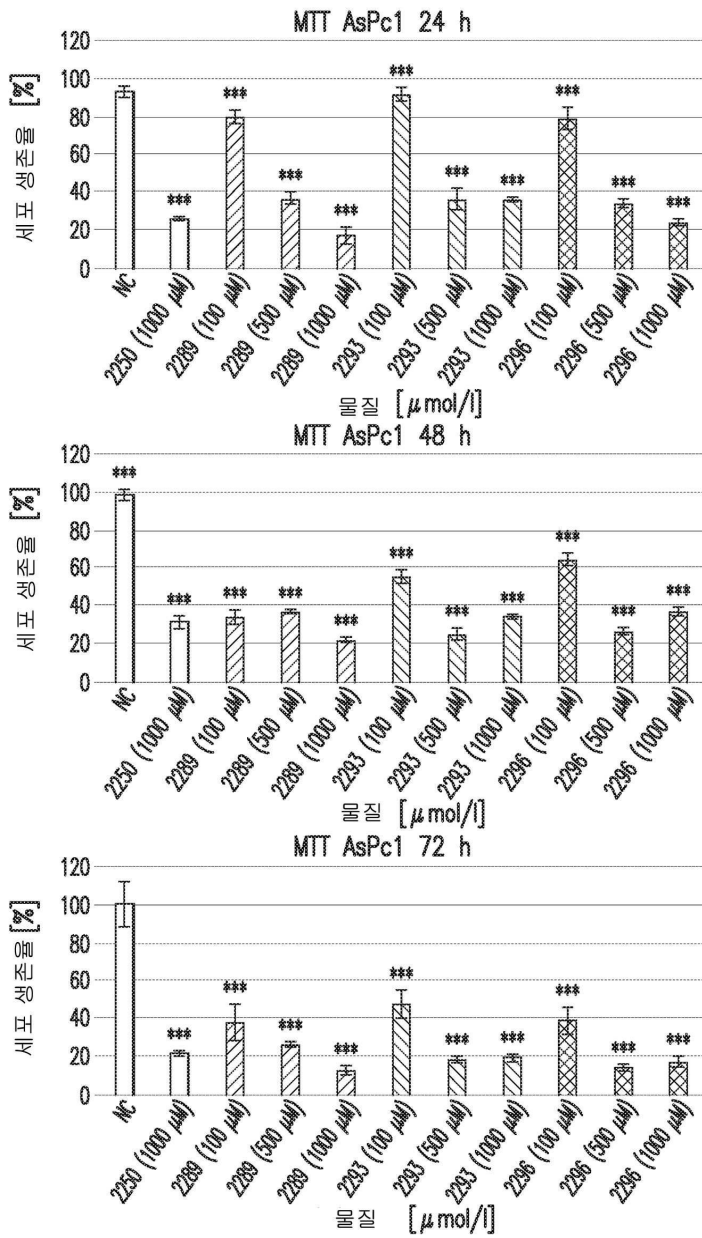
도면3



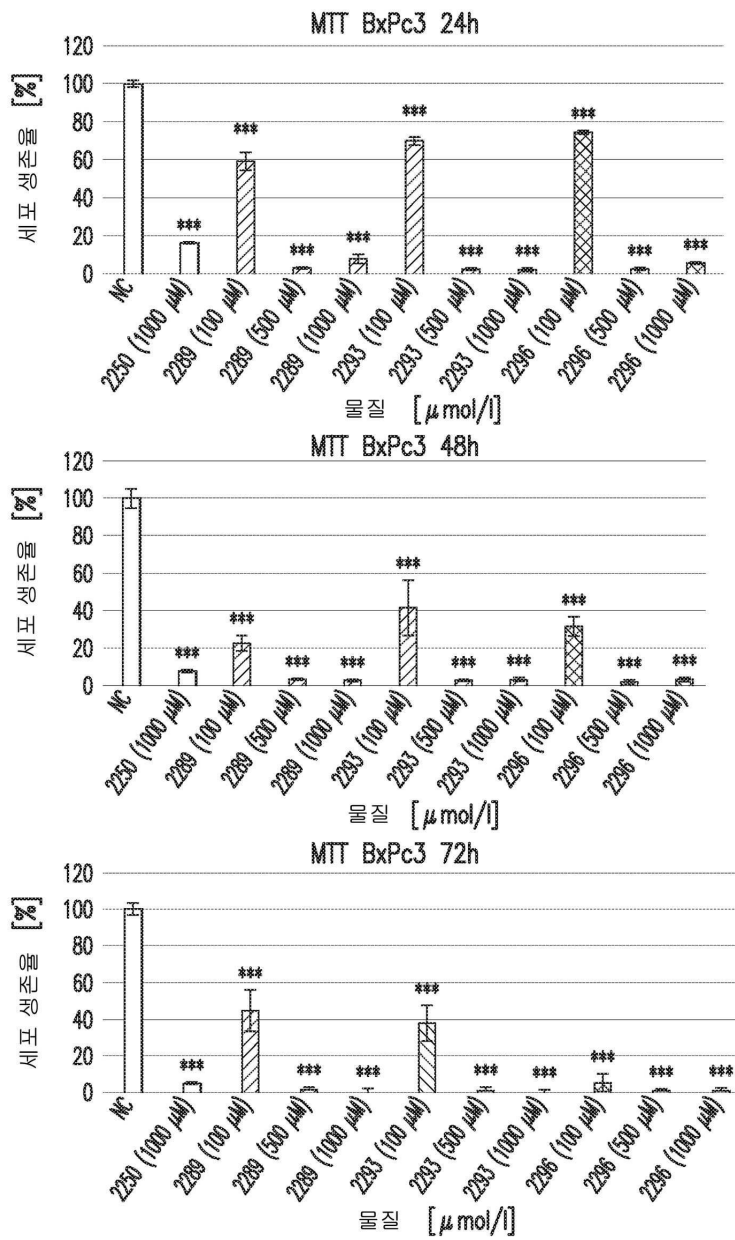
도면4



도면5



도면6



도면7

