(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년06월27일
(11) 등록번호 10-2678696
(24) 등록일자 2024년06월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 279/22 (2006.01) *A61K 31/155* (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01) *A61K 31/395* (2020.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) *C07D 213/82* (2006.01)
C07D 273/02 (2006.01) *C07D 317/40* (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 279/22 (2013.01)
A61K 31/155 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7018932
(22) 출원일자(국제) 2018년12월03일
심사청구일자 2021년11월19일
(85) 번역문제출일자 2020년06월30일
(65) 공개번호 10-2020-0105833
(43) 공개일자 2020년09월09일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/063580
(87) 국제공개번호 WO 2019/109067
국제공개일자 2019년06월06일
(30) 우선권주장
62/593,731 2017년12월01일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
JP2013028562 A*
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 23 항

(73) 특허권자
울트라제닉스 파마수티컬 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 94949, 노바토, 60 레베로니 코트
(72) 발명자
찬 이우모
미국 캘리포니아주 94949 노바토 레베로니 코트 60 울트라제닉스 파마수티컬 인코포레이티드 내
카키스 에밀 디.
미국 캘리포니아주 94949 노바토 레베로니 코트 60 울트라제닉스 파마수티컬 인코포레이티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인태평양

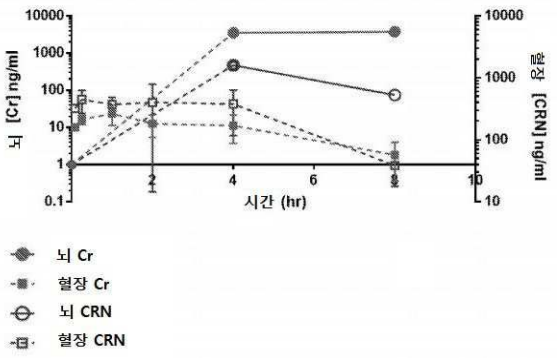
심사관 : 방성철

(54) 발명의 명칭 **크레아틴 전구약물, 조성물과 이의 사용 방법**

(57) 요 약

본 개시 내용은 크레아틴 결핍 치료에 유용한 크레아틴 전구약물 유사체 및 이의 조성물을 제공한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 31/16 (2013.01)
A61K 31/395 (2022.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)
A61P 9/10 (2018.01)
C07D 213/82 (2013.01)
C07D 273/02 (2013.01)
C07D 317/40 (2013.01)
C07D 498/10 (2013.01)

(72) 발명자
트로티어-포리온 알렉산드라
미국 캘리포니아주 94949 노바토 레베로니 코트 60 울트라제닉스 파마수티컬 인코포레이티드 내
브루베이커 윌리엄 에프.
미국 캘리포니아주 94949 노바토 레베로니 코트 60 울트라제닉스 파마수티컬 인코포레이티드 내
나테산 아르준
미국 캘리포니아주 94949 노바토 레베로니 코트 60 울트라제닉스 파마수티컬 인코포레이티드 내
리 폴
미국 캘리포니아주 94949 노바토 레베로니 코트 60 울트라제닉스 파마수티컬 인코포레이티드 내
파이피-마리시치 샤릴
미국 캘리포니아주 94949 노바토 레베로니 코트 60 울트라제닉스 파마수티컬 인코포레이티드 내
라포인트 데이비드
미국 캘리포니아주 94609 오클랜드 42번 스트리트 676
리자르자부루 마이크 이.
미국 캘리포니아주 94044 퍼시피카 팔로우 드라이브 1159

(56) 선행기술조사문헌
US07319157 B1*
US20160289175 A1*
WO2003097604 A1*
WO2016110822 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

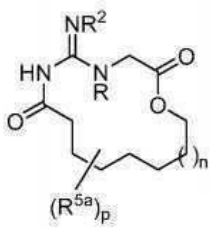
명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 III-A의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

[화학식 III-A]



위의 화학식 III-A에서,

R은 $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$ 또는 $-CD_3$이고;

R^1은 선형 또는 분지형 알킬, 또는 선형 또는 분지형 알케닐이고;

R^2는 수소, $-C(O)NHR^5$, $-C(O)R^1$ 또는 $-C(O)OR^5$이고;

R^5는 H, 또는 선형 또는 분지형 알킬이고;

R^{5a}는 할로겐, -OH, $-OR^5$, 옥소, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C_1$-C_6 알킬 또는 $-C_1$-C_6 할로알킬이고;

동일하거나 인접한 탄소 상의 2개의 R^{5a}는 3 내지 6원 융합 또는 스피로 사이클로알킬 고리, 또는 3 내지 6원 융합 또는 스피로 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11이고; 및

p는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

R은 $-CH_3$ 또는 $-CD_3$인 화합물.

청구항 3

청구항 1에 있어서,

R^2는 H인 화합물.

청구항 4

청구항 1에 있어서,

n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7인 화합물.

청구항 5

청구항 1에 있어서,

p는 0, 1 또는 2인 화합물.

청구항 6

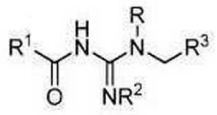
청구항 1에 있어서,

R^{5a}는 $-C_1-C_6$ 알킬인 화합물.

청구항 7

화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

[화학식 I]



위의 화학식 I에서,

R은 $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$ 또는 $-CD_3$이고;

R^1 및 R^6은 이들이 각각 결합된 원자와 함께 12 내지 25원 고리를 형성하는 알킬렌 그룹 또는 알케닐렌 그룹이고, 상기 알킬렌 그룹 또는 상기 알케닐렌 그룹을 만드는 1, 2, 3 또는 4개의 $-CH_2-$ 단위는 -O-, S- 또는 -N-에서 선택되는 헤테로 원자로 선택적으로 대체되고, 단 인접한 $-CH_2-$는 대체되지 않으며; 상기 알킬렌 그룹 또는 상기 알케닐렌 그룹은 하나 이상의 R^4로 선택적으로 치환되고;

R^2는 수소, $-C(O)NHR^5$, -C(O)(선형 또는 분지형 알킬), -C(O)(선형 또는 분지형 알케닐) 또는 $-C(O)OR^5$이고;

R^3은 $-C(O)OR^6$이고;

R^4는 할로겐, -OH, $-OR^5$, 옥소, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-C_1-C_6$ 할로알킬이고;

R^5는 선형 또는 분지형 알킬이고; 및

동일하거나 인접한 탄소 상의 2개의 R^4는 3 내지 6원 융합 또는 스피로 사이클로알킬 고리, 또는 3 내지 6원 융합 또는 스피로 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다.

청구항 8

청구항 7에 있어서,

a) R은 $-CH_3$ 또는 $-CD_3$이고; 또는

b) R^2는 수소인 화합물.

청구항 9

청구항 7에 있어서,

R^6 및 R^1은 함께 이들이 각각 결합된 원자와 함께 13 내지 24원 고리를 형성하는 알킬렌 그룹 또는 알케닐렌 그룹이고, 상기 알킬렌 그룹 또는 상기 알케닐렌 그룹을 만드는 1, 2, 3 또는 4개의 $-CH_2-$ 단위는 -O-, S- 또는 -N-에서 선택되는 헤테로 원자로 선택적으로 대체되고, 단 인접한 $-CH_2-$는 대체되지 않으며; 상기 알킬렌 그룹 또는 상기 알케닐렌 그룹은 하나 이상의 R^4로 선택적으로 치환되는 화합물.

청구항 10

청구항 7에 있어서,

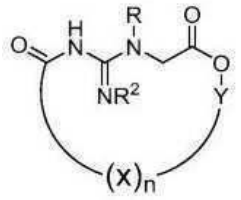
상기 화합물은 나트륨염, 칼륨염, 리튬염, Na_2PO_4H염, 염산염, 포름산염, 트리플루오로아세트산염, 아세트산염 또는 트리클로로아세트산/2리튬염으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 11

청구항 7에 있어서,

상기 화합물은 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

[화학식 II]



위의 화학식 II에서,

R은 $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$ 또는 $-CD_3$이고;

R^2는 수소, $-C(O)NHR^5$, -C(O)(선형 또는 분지형 알킬), -C(O)(선형 또는 분지형 알케닐) 또는 $-C(O)OR^5$이고;

각 경우의 X는 독립적으로 $-C(R^{5a})_2-C(R^{5a})_2-$, $-CH(R^{5a})-CH(R^{5a})-$, $-C(R^{5a})=C(R^{5a})-$, $-O-C(R^{5a})_2-$, $-O-CH(R^{5a})-$, $-C(R^{5a})_2-O-$ 또는 $-CH(R^{5a})-O-$이고;

Y는 $-C(R^{5a})_2-$, $-CH(R^{5a})-$, $-C(R^{5a})_2-C(R^{5a})_2-$, $-CH(R^{5a})-CH(R^{5a})-$, $-C(R^{5a})=C(R^{5a})-$, $-C(R^{5a})_2-O-$ 또는 $-CH(R^{5a})-O-$이고;

n은 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고, n이 2일 때 Y는 $C(R^{5a})_2-C(R^{5a})_2-$, $-CH(R^{5a})-CH(R^{5a})-$, $-C(R^{5a})=C(R^{5a})-$, $-C(R^{5a})_2-O-$ 또는 $-CH(R^{5a})-O-$이고;

R^5는 H, 또는 선형 또는 분지형 알킬이고;

R^{5a}는 H, 할로겐, -OH, $-OR^5$, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-C_1-C_6$ 할로알킬이고;

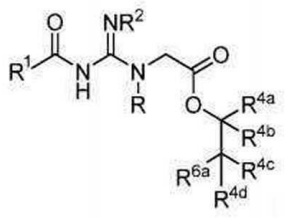
동일하거나 인접한 탄소 상의 2개의 R^{5a}는 3 내지 6원 융합 또는 스피로 사이클로알킬 고리, 또는 3 내지 6원 융합 또는 스피로 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다.

청구항 12

청구항 7에 있어서,

상기 화합물은 화학식 I-A의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

[화학식 I-A]



위의 화학식 I-A에서,

R은 $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$ 또는 $-CD_3$이고;

R^2는 수소, $-C(O)NHR^5$, -C(O)(선형 또는 분지형 알킬), -C(O)(선형 또는 분지형 알케닐) 또는 $-C(O)OR^5$이고;

R^4는 할로겐, -OH, $-OR^5$, 옥소, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C_1$-C_6 알킬 또는 $-C_1$-C_6 할로알킬이고;

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} 및 R^{4d}는 각각 독립적으로 H, 할로겐, -OH, $-OR^5$, 옥소, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C_1$-C_6 알킬 또는 $-C_1$-C_6 할로알킬이고;

R^5는 선형 또는 분지형 알킬이고;

R^{6a} 및 R^1은 이들이 각각 결합된 원자와 함께 12 내지 25원 고리를 형성하는 알킬렌 그룹 또는 알케닐렌 그룹이고, 상기 알킬렌 그룹 또는 상기 알케닐렌 그룹을 만드는 1, 2, 3 또는 4개의 $-CH_2-$ 단위는 -O-, S- 또는 -N-에서 선택되는 헤테로 원자로 선택적으로 대체되고, 단 인접한 $-CH_2-$는 대체되지 않으며; 상기 알킬렌 그룹 또는 상기 알케닐렌 그룹은 하나 이상의 R^4로 선택적으로 치환되고;

R^{4a} 및 R^{4b} 또는 R^{4c} 및 $R4^d$는 함께 3 내지 6원 스피로 사이클로알킬 고리 또는 3 내지 6원 스피로 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있거나;

R^{4b} 및 R^{4c}는 함께 3 내지 6원 융합 사이클로알킬 고리 또는 3 내지 6원 융합 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다.

청구항 13

청구항 12에 있어서,

R^{4a}는 $-C_1$-C_6 알킬인 화합물.

청구항 14

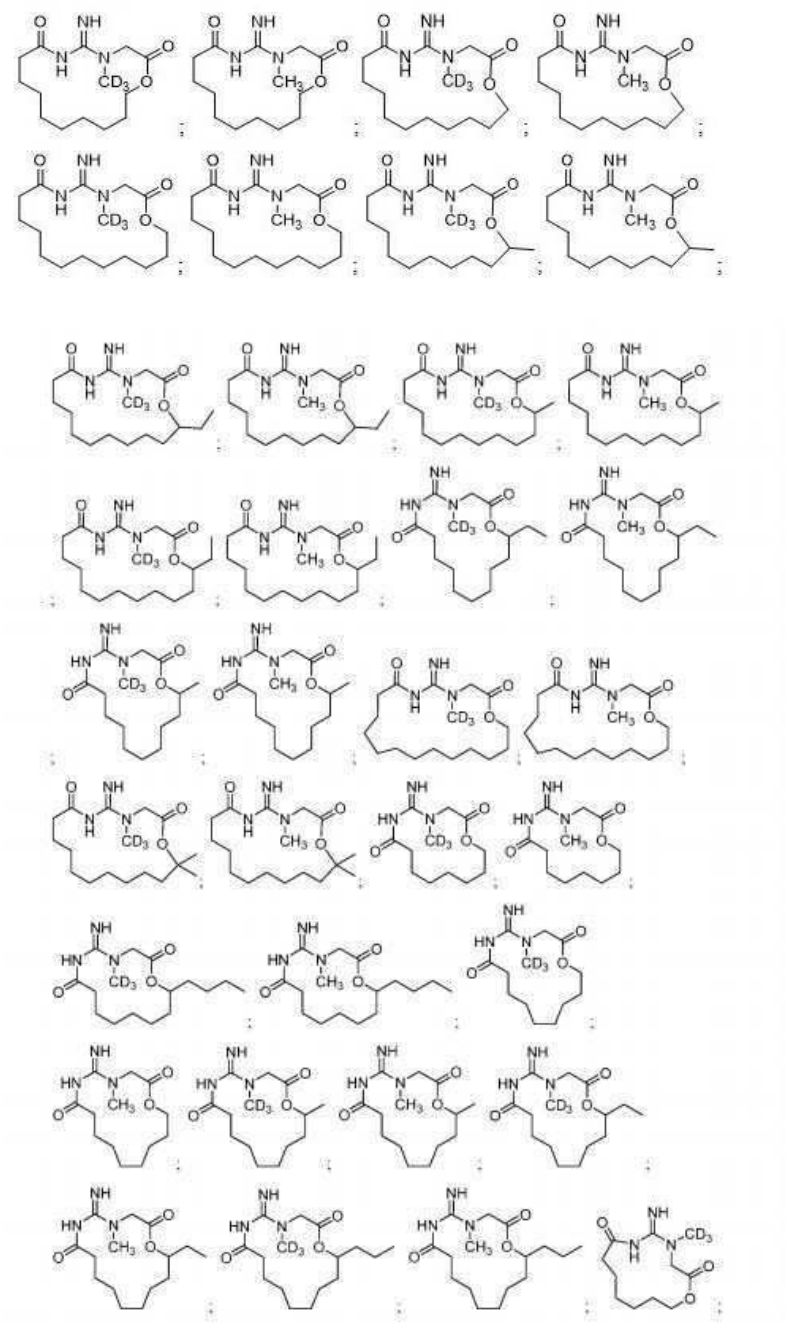
청구항 12에 있어서,

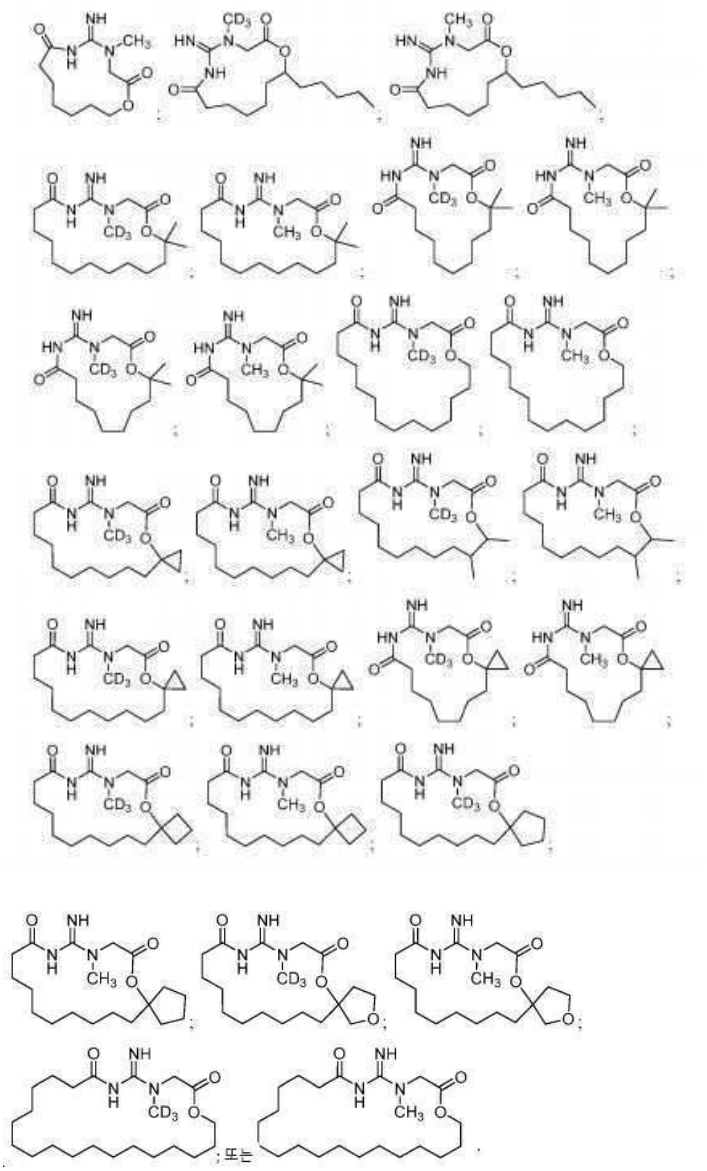
R^{4b}, R^{4c} 및 R^{4d}는 H인 화합물.

청구항 15

청구항 1에 있어서,

다음으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

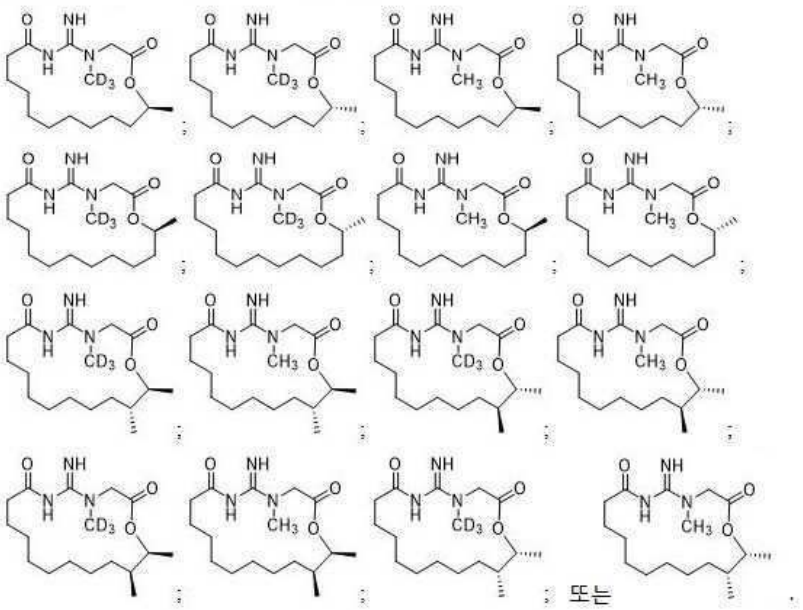




청구항 16

청구항 1에 있어서,

다음으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



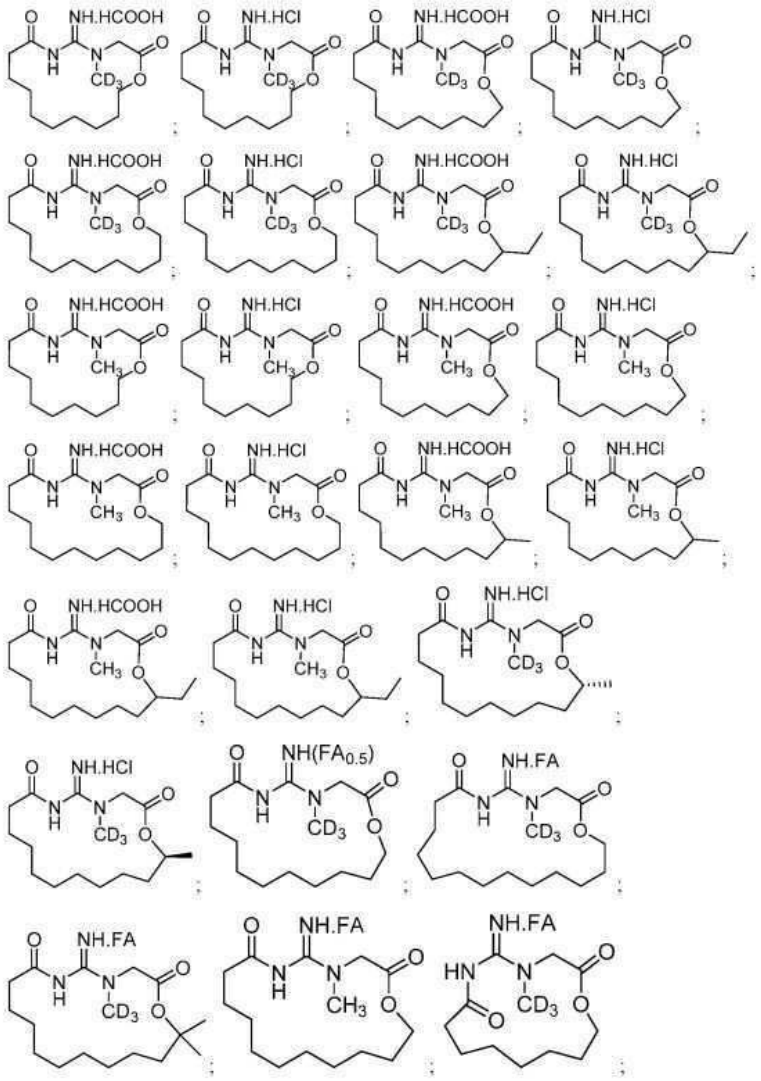
또는

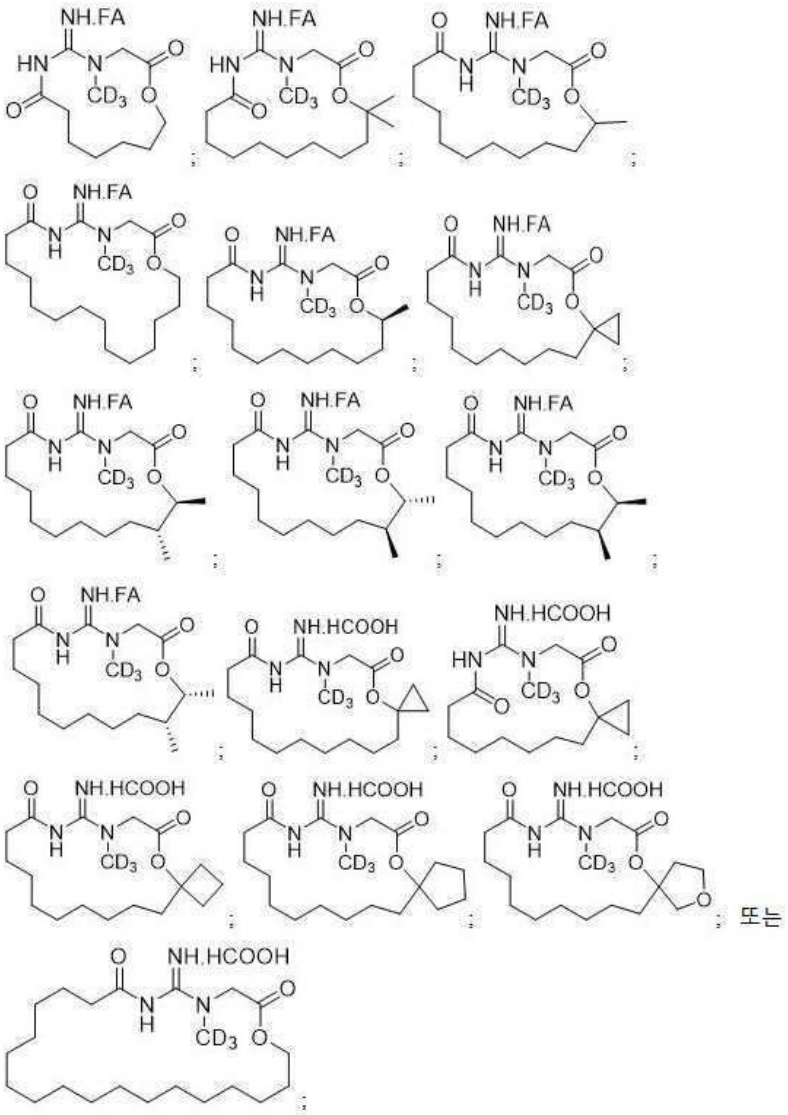
.

청구항 17

청구항 1에 있어서,

다음으로부터 선택되는 화합물:



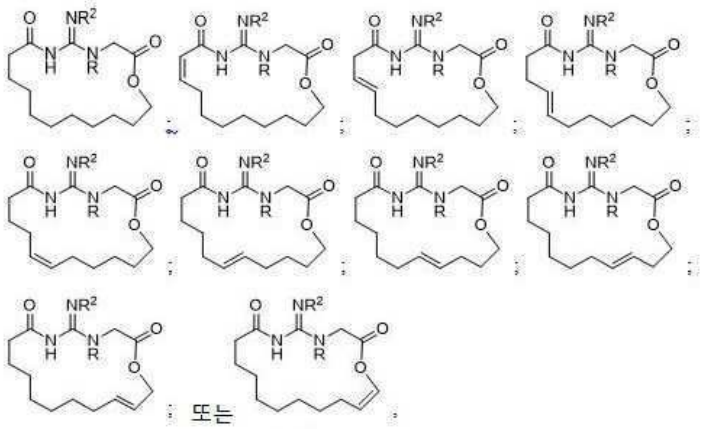


여기서 FA는 포름산(HCOOH)이다.

청구항 18

청구항 1에 있어서,

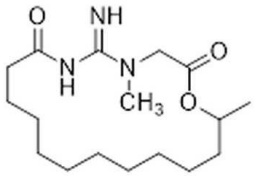
다음으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



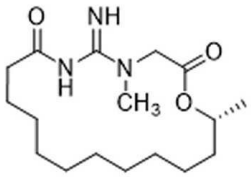
여기서, R은 $-CH_3$ 또는 $-CD_3$이고, R^2는 H이다.

청구항 19

하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



또는

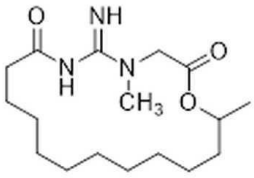


.

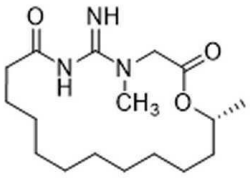
청구항 20

청구항 19에 있어서,

상기 화합물은



또는



의 염산염인 화합물.

청구항 21

청구항 1 내지 청구항 20 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 질환의 치료용 약제학적 조성물로서,

상기 질환은 허혈, 산화 스트레스(oxidative stress), 신경퇴행성 질환, 허혈성 재관류 손상, 심혈관 질환, 크레아틴 키나아제 시스템에 영향을 미치는 유전병, 다발성 경화증, 정신병적 장애 또는 근피로인 약제학적 조성물.

청구항 22

청구항 21에 있어서,

상기 크레아틴 키나아제 시스템에 영향을 미치는 유전병은 크레아틴 수송체 장애 또는 크레아틴 합성 장애인 약제학적 조성물.

청구항 23

청구항 22에 있어서,

상기 크레아틴 수송체 장애는 크레아틴 수송체 결핍인 약제학적 조성물.

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

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 교차 참조**

[0002] 본 출원은 2017년 12월 1일에 출원된 미국 가출원 제62/593,731호를 우선권 주장하며, 그 개시 내용은 모든 목적을 위해 전문이 참고로 포함된다.

[0003] **개시 내용 분야**

[0004] 본 개시 내용은 막 투과성 크레아틴 전구약물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 호변 이성질체

또는 입체 이성질체, 상기 크레아틴 전구약물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 허혈, 심부전, 신경퇴행성 질환 및 크레아틴 키나아제 시스템에 영향을 미치는 유전병을 포함하나 이에 제한되지 않은 질환을 치료하는 방법을 기술한다. 일부 실시양태에서, 본 개시 내용은 크레아틴 전구약물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체, 또는 이의 약제학적 조성물의 투여를 포함하는, 크레아틴 키나아제 시스템에 영향을 미치는 유전병, 예를 들어, 크레아틴 수송체 장애 또는 크레아틴 합성 장애의 치료를 기술한다.

배 경 기 술

[0005] 자연 발생 아미노산 유도체인 크레아틴은 세포 에너지 대사에 중요한 역할을 한다. 크레아틴은 아데노신 트리포스페이트(ATP)와 함께 크레아틴 키나아제에 의해 인산화될 때, 중요한 세포 에너지 비축물인 고에너지 포스포크레아틴(크레아틴 포스페이트), 및 아데노신 디포스페이트(ADP)를 형성한다. 크레아틴 키나아제에 의한 인산화는 가역적이므로, 포스포크레아틴은 필요에 따라 ATP의 형성을 증가시켜 체내 세포에 에너지를 공급하는 것을 돕는다. 이 상호작용은 ATP 농도를 극심한 소비 순간에 일정한 수준으로 유지한다. 예를 들어, 세포 작업 중에 ATP를 가능한 한 빨리 보충하는 것이 매우 중요하다. 인체의 총 크레아틴의 약 95% 초과가 골격근과 뇌에 위치한다.

[0006] 

[0007] 크레아틴 키나아제 시스템은 고 ATP 가수분해 부위에서 고갈된 ATP 수준을 회복시키고 포스포크레아틴 형태의 에너지를 중간 에너지 운반체, 여러 효소 반응, 및 다양한 세포 내 구조를 통한 확산을 수반하는 공정에 의해 미토콘드리아로부터 세포의 다른 부분으로 전달하기 위한 에너지 완충제로서 세포 내 에너지 대사 기능에서 이중 역할을 한다.

[0008] 에너지 대사의 기능 장애는 많은 질환을 유발할 수 있는 것으로 알려졌다. 특히, 허혈 동안 산소 및 글루코스 박탈로 인한 세포 ATP의 손실은 조직 사멸의 원인이다. 포스포크레아틴은 막 전위, 대사 산물의 활성화 또는 세포의 수축 활성을 유지하는데 있어서 거대 포스페이트의 비축물을 나타낸다. 그것은 세포에서의 에너지 소비가 증가함에 따라 ATP 수준을 유지하는데, 즉 ADP 상의 오르토-포스페이트 잔기를 회복시킨다. 포스포크레아틴 및 크레아틴은 또한 세포 과정의 알로스테릭(allosteric) 조절제이다. 크레아틴 키나아제 시스템은 포유동물 세포에서 ATP 고갈을 방지하는 주요 생화학적 메커니즘이다. 세포에서의 포스포크레아틴의 수준은 허혈성 손상에 대한 내성을 예측하는 중요한 예측자이며, 크레아틴 포스페이트의 나머지 저장소는 조직 손상 정도와 관련이 있다. 따라서 크레아틴은 심장 및 뇌 허혈, 신경퇴행성(예를 들어, 파킨슨병, 알츠하이머병 및 헌팅턴병), 크레아틴 결핍과 관련된 발달 장애, 장기 이식물 생존력, 및 근피로 및 크레아틴 결핍과 관련된 기타 질병의 치료에 사용될 수 있다. 이제 크레아틴 생합성 결함의 치료에 있어서는 임상적으로 상당한 개선이 있지만 크레아틴의 흡수는 특히 뇌에서 크레아틴 수송체에 크게 의존하기 때문에 크레아틴 수송체 결함의 치료에 있어서는 아니다. 문헌에서, 크레아틴 수송체는 BBB에서 크레아틴의 흡수, 뇌 세포 내 및 이들 사이의 크레아틴의 흡수 및 이동, 및 뉴런 시냅스에서의 크레아틴의 흡수 및 재흡수와 같은 다수의 역할을 하는 것으로 여겨진다. 위장 흡수, 및 뇌 및 뇌 세포로의 흡수에 대한 도전으로 인해, 생합성 장애의 치료에는 고용량의 크레아틴이 필요하다. 크레아틴의 효과적인 사용을 위해, 현재 생산되는 조성물은 하루에 최대 20g의 소비가 필요하다. 이러한 높은 용량의 크레아틴은 질소 교환 장애, 위장 장애, 설사 등과 같이 유기체에 부정적인 결과를 초래할 수 있다. L-아르기닌 및 L-글리신과 같은 아미노산에 의해 보충된 크레아틴의 사용에 기초한 일부 임상 연구는 크레아틴 수송체 결함이 있는 환자의 장기간 추적 관찰에서 임상적 특징의 개선을 나타내지 않았다. 합성의 아미노산 전구체의 이러한 보충은 또한 신경독성일 수 있는 중간 구아니디노아세트산의 축적을 초래할 수 있다. 이것은 또한 치료시 임상적 특징의 개선 부족에 기여할 수 있다. 크레아틴 수송체 결핍에서, 크레아틴 및/또는 포스포크레아틴은 BBB를 통해 뇌에 접근할 수 없고 일단 뇌에서는 뇌 세포에 의해 흡수될 수 없다. 따라서, 크레아틴 수송체 결함을 치료하기 위해 성공적인 치료 전략이 여전히 발견될 필요가 있다.

[0009] 크레아틴 보충은 세포 내 크레아틴 포스페이트 수준을 증가시킨다(Harris 등, Clinical Sci 1992, 83, 367-74). 크레아틴은 활성 크레아틴 수송체 SLC6A8을 통해 건강한 개인의 혈액-뇌 장벽을 쉽게 가로지르고, 뇌 크레아틴 수치는 경구 투여를 통해 증가될 수 있다(Dechent 등, Am J Physiol 1999, 277, R698-704). 장기간 크레

아틴 보충은 크레아틴 포스페이트의 세포 풀을 상승시키고 조직 허혈 및 근피로에 대한 내성을 증가시킬 수 있다.

[0010] 크레아틴 대체가 크레아틴 합성의 상염색체 열성(autosomal recessive) 장애에 효과적이라는 일부 임상적 증거가 이용 가능하다. 크레아틴 또는 오르니틴 보충제로 치료한 아르기닌:글리신 아미디노트랜스퍼라제(arginine:glycine amidinotransferase, AGAT) 결핍 및 구아니디노아세테이트 메틸트랜스퍼라제(guanidinoacetate methyltransferase, GAMT) 결핍 환자는 발작, 지적 장애 및 발달 결과에서 개선을 보여주었다(참조: Stockler-Ipsiroglu 등 *Mol. Genet. Metab.* **2014**, *111*, 16-25 및 Bianchi, 등 2007, 모든 목적을 위해 둘 다 전문이 본원에 포함됨).

[0011] 따라서, 크레아틴의 투여는 일부 치료적 유용성이 있을 수 있지만, 크레아틴 수송체와 무관하게 장벽 조직 및 세포막에 대해 더욱 안정적이고 더욱 투과성인 변형된 크레아틴 분자는 특히 크레아틴 수송체 결함이 있는 환자를 위해 치료적 가치가 향상될 것이다.

발명의 내용

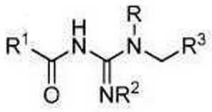
해결하려는 과제

[0012] 본 개시 내용의 크레아틴 전구약물은 크레아틴 수송체와 무관하게 수동 확산 또는 능동 수송에 의해 세포로 들어가고, 세포의 세포질 내로 크레아틴을 방출하도록 설계된다. 이러한 전구약물은 또한 장 점막, 혈액-뇌 장벽 및 혈액-태반 장벽과 같은 중요한 장벽 조직을 가로지를 수 있다. 생물학적 막을 통과하는 능력으로 인해, 크레아틴 전구약물은 크레아틴 키나아제 시스템을 통해 ATP 고갈된 세포에서 에너지 항상성을 회복 및 유지하고, 추가 허혈성 스트레스로부터 조직을 보호하기 위해 ATP 수준을 신속하게 회복시킬 수 있다. 본 개시 내용의 크레아틴 전구약물은 또한 일관된 전신 농도의 크레아틴을 전달하는데 사용될 수 있다.

과제의 해결 수단

[0013] 일 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물은 화학식 I의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다:

[0014] [화학식 I]

[0015] 

[0016] 위의 화학식 I에서,

[0017] R은 $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$ 또는 $-CD_3$이고;

[0018] R^1은 선형 또는 분지형 알킬, 선형 또는 분지형 알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴이고, R^1은 R^4로 선택적으로 치환되고;

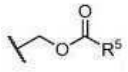
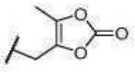
[0019] R^2는 수소, $-C(O)NHR^5$, $-C(O)R^1$ 또는 $-C(O)OR^5$이고;

[0020] R^3은 $-C(O)OR^6$ 또는 -알킬(OH)이고;

[0021] 또는 대안적으로, R^2 및 R^3은 이들이 각각 결합된 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성하는 알킬렌 그룹이고, 상기 5 내지 6원 고리는 옥소로 선택적으로 치환되고;

[0022] R^4는 할로겐, -OH, $-OR^5$, 옥소, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C_1$-C_6 알킬 또는 $-C_1$-C_6 할로알킬이고;

[0023] R^5는 선형 또는 분지형 알킬이고;

[0024] R^6은 H, 선형 또는 분지형 알킬,  또는  이고;

[0025] 또는 대안적으로, R^6 및 R^1은 이들이 각각 결합된 원자와 함께 12 내지 25원 고리를 형성하는 알킬렌 그룹 또는 알케닐렌 그룹이고, 상기 알킬렌 그룹 또는 상기 알케닐렌 그룹을 만드는 1, 2, 3 또는 4개의 $-CH_2-$ 단위는 -O-, S- 또는 -N-에서 선택되는 헤테로 원자로 선택적으로 대체되고, 단 인접한 $-CH_2-$는 대체되지 않으며; 상기 알킬렌 그룹 또는 상기 알케닐렌 그룹은 하나 이상의 R^4로 선택적으로 치환되고;

[0026] 동일하거나 인접한 탄소 상의 2개의 R^4는 3 내지 6원 융합 또는 스피로 사이클로알킬 고리, 또는 3 내지 6원 융합 또는 스피로 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다.

[0027] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, R은 $-CH_3$ 또는 $-CD_3$이다.

[0028] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, R^1은 $-C_6-C_{20}$ 알킬 또는 $-C_6-C_{20}$ 알케닐이다. 일부 실시양태에서, R^1은 $-C_6-C_{18}$ 알킬 또는 $-C_6-C_{18}$ 알케닐이다. 다른 실시양태에서, R^1은 피리딜이다.

[0029] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, R^2는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2는 $-C(O)OR^5$이다.

[0030] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, R^5는 선형 또는 분지형 $-C_1-C_6$ 알킬이다.

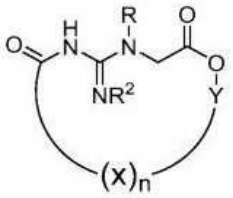
[0031] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, R^3은 $-C(O)OR^6$이다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, R^6은 H, 또는 선형 또는 분지형 $-C_1-C_8$ 알킬이다.

[0032] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, R^6 및 R^1은 이들이 각각 결합된 원자와 함께 12 내지 25원 고리를 형성하는 알킬렌 그룹 또는 알케닐렌 그룹이고, 상기 알킬렌 그룹 또는 상기 알케닐렌 그룹을 만드는 1, 2, 3 또는 4개의 $-CH_2-$ 단위는 -O-, S- 또는 -N-에서 선택되는 헤테로 원자로 선택적으로 대체되고, 단 인접한 $-CH_2-$는 대체되지 않으며; 상기 알킬렌 그룹 또는 상기 알케닐렌 그룹은 하나 이상의 R^4로 선택적으로 치환된다. 일 실시양태에서, R^6 및 R^1은 이들이 각각 결합된 원자와 함께 13 내지 24원 고리를 형성하는 비치환된 알킬렌 그룹 또는 비치환된 알케닐렌 그룹이다.

[0033] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 나트륨염, 칼륨염, 리튬염, 염산염, 포름산염, 트리플루오로아세트산염, 아세트산염 또는 트리클로로아세트산/2리튬염으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0034] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다:

[0035] [화학식 II]

[0036] 

[0037] 위의 화학식 II에서,

[0038] R은 $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$ 또는 $-CD_3$이고;

[0039] R^2는 수소, $-C(O)NHR^5$, $-C(O)R^1$ 또는 $-C(O)OR^5$이고;

[0040] R^1은 선형 또는 분지형 알킬, 또는 선형 또는 분지형 알케닐이고, R^1은 R^4로 선택적으로 치환되고;

[0041] R^4는 할로겐, -OH, $-OR^5$, 옥소, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C_1$-C_6 알킬 또는 $-C_1$-C_6 할로알킬이고;

[0042] 각 경우의 X는 독립적으로 $-C(R^{5a})_2-C(R^{5a})_2-$, $-CH(R^{5a})-CH(R^{5a})-$, $-C(R^{5a})=C(R^{5a})-$, $-O-C(R^{5a})_2-$, $-O-CH(R^{5a})-$, $-C(R^{5a})_2-O-$ 또는 $-CH(R^{5a})-O-$이고;

[0043] Y는 $-C(R^{5a})_2-$, $-CH(R^{5a})-$, $-C(R^{5a})_2-C(R^{5a})_2-$, $-CH(R^{5a})-CH(R^{5a})-$, $-C(R^{5a})=C(R^{5a})-$, $-C(R^{5a})_2-O-$ 또는 $-CH(R^{5a})-O-$이고;

[0044] n은 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고, n이 2일 때 Y는 $C(R^{5a})_2-C(R^{5a})_2-$, $-CH(R^{5a})-CH(R^{5a})-$, $-C(R^{5a})=C(R^{5a})-$, $-C(R^{5a})_2-O-$ 또는 $-CH(R^{5a})-O-$이고;

[0045] R^5는 H, 또는 선형 또는 분지형 알킬이고;

[0046] R^{5a}는 H, 할로겐, -OH, $-OR^5$, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C_1$-C_6 알킬 또는 $-C_1$-C_6 할로알킬이고;

[0047] 동일하거나 인접한 탄소 상의 2개의 R^{5a}는 3 내지 6원 융합 또는 스피로 사이클로알킬 고리, 또는 3 내지 6원 융합 또는 스피로 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다.

[0048] 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, X 중 하나 이상은 $-C(R^{5a})_2-C(R^{5a})_2-$, $-CH(R^{5a})-CH(R^{5a})-$ 또는 $-C(R^{5a})=C(R^{5a})-$이고, R^{5a}는 H 또는 $-C_1$-C_6 알킬이고; 동일하거나 인접한 탄소 상의 2개의 R^{5a}는 3 내지 6원 융합 또는 스피로 사이클로알킬 고리, 또는 3 내지 6원 융합 또는 스피로 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다. 일 실시양태에서, X는 $-CH_2CH_2-$, -CH=CH-, $-O-CH_2-$ 또는 $-CH_2-O-$이다.

[0049] 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, Y는 $-C(R^{5a})_2-$, $-CH(R^{5a})-$, $-C(R^{5a})_2-C(R^{5a})_2-$, $-CH(R^{5a})-CH(R^{5a})-$ 또는 $-C(R^{5a})=C(R^{5a})-$이고, R^{5a}는 H 또는 $-C_1$-C_6 알킬이고;동일하거나 인접한 탄소 상의 2개의 R^{5a}는 3 내지 6원 융합 또는 스피로 사이클로알킬 고리, 또는 3 내지 6원 융합 또는 스피로 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다. 일 실시양태에서, Y는 $-C(R^{5a})_2-$, $-CH(R^{5a})-$, $-C(R^{5a})_2-C(R^{5a})_2-$, $-CH(R^{5a})-CH(R^{5a})-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, -CH=CH-,



이고; R^{5a}는 선형 또는 분지형 $-C_1$-C_6 알킬이다.

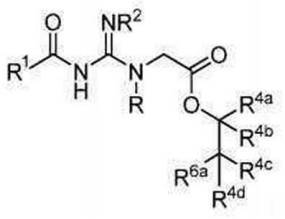
[0050] 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R은 $-CH_3$ 또는 $-CD_3$이다.

[0051] 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R^2는 수소이다.

[0052] 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 나트륨염, 칼륨염, 리튬염, 염산염, 포름산염, 트리플루오로아세트산염, 아세트산염 또는 트리클로로아세트산/2리튬염으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0053] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 화학식 I-A의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다:

[0054] [화학식 I-A]



[0055]

[0056] 위의 화학식 I-A에서,

[0057] R은 $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$ 또는 $-CD_3$이고;

[0058] R^2는 수소, $-C(O)NHR^5$, $-C(O)R^1$ 또는 $-C(O)OR^5$이고;

[0059] R^3은 $-C(O)OR^6$ 또는 -알킬(OH)이고;

[0060] 또는 대안적으로, R^2 및 R^3은 이들이 각각 결합된 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성하는 알킬렌 그룹이고, 상기 5 내지 6원 고리는 옥소로 선택적으로 치환되고;

[0061] R^4는 할로겐, -OH, $-OR^5$, 옥소, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-C_1-C_6$ 할로알킬이고;

[0062] R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} 및 R^{4d}는 각각 독립적으로 H, 할로겐, -OH, $-OR^5$, 옥소, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-C_1-C_6$ 할로알킬이고;

[0063] R^5는 선형 또는 분지형 알킬이고;

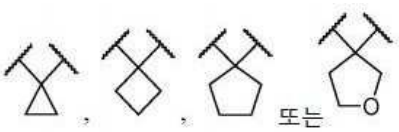
[0064] R^{6a} 및 R^1은 이들이 각각 결합된 원자와 함께 12 내지 25원 고리를 형성하는 알킬렌 그룹 또는 알케닐렌 그룹이고, 상기 알킬렌 그룹 또는 상기 알케닐렌 그룹을 만드는 1, 2, 3 또는 4개의 $-CH_2-$ 단위는 -O-, S- 또는 -N-에서 선택되는 헤테로 원자로 선택적으로 대체되고, 단 인접한 $-CH_2-$는 대체되지 않으며; 상기 알킬렌 그룹 또는 상기 알케닐렌 그룹은 하나 이상의 R^4로 선택적으로 치환되고;

[0065] R^{4a} 및 R^{4b} 또는 R^{4c} 및 R^{4d}는 함께 3 내지 6원 스피로 사이클로알킬 고리 또는 3 내지 6원 스피로 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있거나;

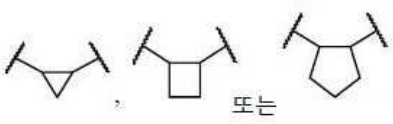
[0066] R^{4b} 및 R^{4c}는 함께 3 내지 6원 융합 사이클로알킬 고리 또는 3 내지 6원 융합 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다.

[0067] 화학식 I-A의 화합물의 일 실시양태에서, R^{4a}는 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 화학식 I-A의 화합물의 일 실시양태에서, R^{4b}는 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 화학식 I-A의 화합물의 일 실시양태에서, R^{4c}는 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 화학식 I-A의 화합물의 일 실시양태에서, R^{4b}, R^{4c} 및 R^{4d}는 H이다. 화학식 I-A의 화합물의 일 실시양태에서, R^{4b} 및 R^{4d}는 H이다.

[0068] 화학식 I-A의 화합물의 일 실시양태에서, R^{4a} 및 R^{4b}는 함께 3 내지 6원 스피로 사이클로알킬 고리 또는 3 내지 6원 스피로 헤테로사이클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^{4a} 및 R^{4b}는 함께



을 형성한다. 화학식 I-A의 화합물의 일 실시양태에서, R^{4b} 및 R^{4c}는 함께 3 내지 6원 융합 사이클로알킬 고리 또는 3 내지 6원 융합 헤테로사이클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서,

R^{4b} 및 R^{4c}는 함께  을 형성한다.

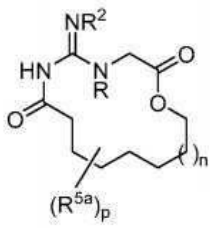
[0069] 화학식 I-A의 화합물의 일 실시양태에서, R은 $-CH_3$ 또는 $-CD_3$이다.

[0070] 화학식 I-A의 화합물의 일 실시양태에서, R^2는 수소이다.

[0071] 화학식 I-A의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 나트륨염, 칼륨염, 리튬염, 염산염, 포름산염, 트리플루오로아세트산염, 아세트산염 또는 트리클로로아세트산/2리튬염으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0072] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 화학식 III의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다:

[0073] [화학식 III-A]

[0074] 

[0075] 위의 화학식 III-A에서,

[0076] R은 $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$ 또는 $-CD_3$이고;

[0077] R^1은 선형 또는 분지형 알킬, 또는 선형 또는 분지형 알케닐이고;

[0078] R^2는 수소, $-C(O)NHR^5$, $-C(O)R^1$ 또는 $-C(O)OR^5$이고;

[0079] R^5는 H, 또는 선형 또는 분지형 알킬이고;

[0080] R^{5a}는 할로겐, -OH, $-OR^5$, 옥소, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C_1$-C_6 알킬 또는 $-C_1$-C_6 할로알킬이고;

[0081] 동일하거나 인접한 탄소 상의 2개의 R^{5a}는 3 내지 6원 융합 또는 스피로 사이클로알킬 고리, 또는 3 내지 6원 융합 또는 스피로 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0082] n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11이고;

[0083] p는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

[0084] 화학식 III-A의 화합물의 일 실시양태에서, R은 $-CH_3$ 또는 $-CD_3$이다.

[0085] 화학식 III-A의 화합물의 일 실시양태에서, R^2는 수소이다.

[0086] 화학식 III-A의 화합물의 일 실시양태에서, n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이다.

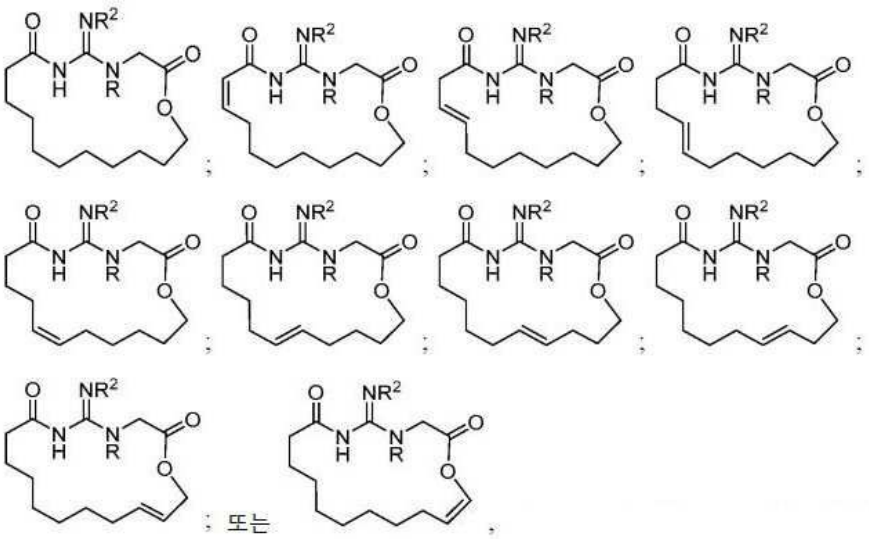
[0087] 화학식 III-A의 화합물의 일 실시양태에서, p는 0, 1 또는 2이다.

[0088] 화학식 III-A의 화합물의 일 실시양태에서, R^{5a}는 $-C_1$-C_6 알킬이다.

[0089] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 표 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택된다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 표 B 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택된다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 표 C 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택된다. 화학식 I, I-A, II, III 및/또는 III-A의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 표 D 또는

이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택된다. 화학식 I, I-A, II, III 및/또는 III-A의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 표 E로부터 선택된다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 표 S1으로부터 선택된다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 표 S2로부터 선택된다.

[0090] 화학식 I, I-A, II, III 및/또는 III-A의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0091]

[0092] 여기서, R은 $-CH_3$ 또는 $-CD_3$이고, R^2는 H이다.

[0093] 본 개시 내용의 일 실시양태에서, 본 개시 내용의 크레아틴 유사체 또는 크레아틴 전구약물을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 일 실시양태에서, 크레아틴 유사체 또는 크레아틴 전구약물은 화학식 I, I-A, II, III 및/또는 III-A의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용되는 담체이다.

[0094] 본 개시 내용의 일 실시양태에서, 크레아틴 또는 중수소화 크레아틴을 이를 필요로 하는 환자에게 전달하는 방법이 제공된다. 본원에 기술된 방법에서, 치료적 유효량의 화학식 I, I-A, II, III 및/또는 III-A의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 이를 필요로 하는 환자에게 투여된다.

[0095] 본 개시 내용의 일 실시양태에서, 크레아틴 결핍 치료가 필요한 환자에서 크레아틴 결핍을 치료하는 방법이 제공된다. 본원에 기술된 방법에서, 치료적 유효량의 화학식 I, I-A, II, III 및/또는 III-A의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 이를 필요로 하는 환자에게 투여된다.

[0096] 일 실시양태에서, 크레아틴 결핍은 크레아틴 수송체 기능 장애와 관련된 질환 또는 병태를 포함한다. 다른 실시양태에서, 크레아틴 결핍은 크레아틴 합성 장애와 관련된 질환 또는 병태를 포함한다.

[0097] 본 개시 내용의 일 실시양태에서, 질환 치료가 필요한 환자에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 본원에 기술된 방법에서, 치료적 유효량의 화학식 I, I-A, II, III 및/또는 III-A의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 이를 필요로 하는 환자에게 투여되며, 상기 질환은 허혈, 산화 스트레스(oxidative stress), 신경퇴행성 질환, 허혈성 재관류 손상, 심혈관 질환, 크레아틴 키나아제 시스템에 영향을 미치는 유전병, 다발성 경화증, 정신병적 장애 또는 근피로이다. 일 실시양태에서, 크레아틴 키나아제 시스템에 영향을 미치는 유전병은 크레아틴 수송체 장애 또는 크레아틴 합성 장애이다.

[0098] 본 개시 내용의 일 실시양태에서, 치료적 유효량의 화학식 I, I-A, II, III 및/또는 III-A의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 근력 강화가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 환자의 근력 강화 방법.

도면의 간단한 설명

[0099] 도 1은 화합물 **15**로 처리되고 8시간에 걸쳐 측정된 CrT KO 마우스의 혈장 및 뇌에서의 d3-크레아틴 및 d3-크레아티닌 수준을 비교하는 단일 용량 연구로부터의 데이터의 그래프이다. Cr = d3-크레아틴; CRN =

d3-크레아티닌.

도 2는 q.d(1일 1회)로 투여된 화합물 **14**의 총 7회 주입 후 측정된, 인간이 아닌 영장류의 뇌에서의 d3-크레아틴 및 d3-크레아티닌 수준을 비교하는 다중-용량 연구로부터의 데이터의 그래프이다. Cr = d3-크레아틴; CRN = d3-크레아티닌.

도 3은 화합물 **14** 또는 화합물 **15**를 마우스에 10㎎/㎏ IV 투여한 후 시간 경과에 따른 뇌에서의 d3-크레아틴의 농도를 나타낸다.

도 4는 화합물 **14** 또는 화합물 **15**를 마우스에 10㎎/㎏ IV 투여한 후 시간 경과에 따른 뇌에서의 d3-크레아티닌의 농도를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0100] *정의*

[0101] 용어 "a" 및 "an"은 수량의 제한을 나타내는 것이 아니라, 언급된 항목 중 적어도 하나의 존재를 나타낸다. 용어 "또는" 또는 "및/또는"은 2개의 단어 또는 표현이 함께 또는 개별적으로 취해짐을 나타내는 기능 단어로서 사용된다. 용어 "포함하는(comprising)", "갖는(having)", "포함하는(including)" 및 "함유하는(containing)"은 개방형 용어로 해석되어야 한다(즉, "포함하지만 이에 제한되지 않는"을 의미함). 동일한 구성요소 또는 특성에 대한 모든 범위의 엔드포인트(endpoints)는 포괄적이며 독립적으로 결합 가능하다.

[0102] 용어 "약" 및/또는 "대략"은 수치 및/또는 범위와 함께 사용될 수 있다. 용어 "약"은 언급된 값에 가까운 값을 의미하는 것으로 이해된다. 예를 들어, "약 40[단위]"는 40의 ±25% 이내(예를 들어, 30 내지 50), ±20% 이내, ±15%, ±10%, ±9%, ±8%, ±7%, ±6%, ±5%, ±4%, ±3%, ±2%, ±1%, ±1% 미만, 또는 그 안의 또는 그 이하의 임의의 다른 값 또는 값의 범위를 의미할 수 있다. 또한, "약 [값] 미만" 또는 "약 [값]보다 큰"이라는 문구는 본원에 제공된 용어 "약"의 정의를 고려하여 이해해야 한다. 용어 "약" 및 "대략"은 호환적으로 사용될 수 있다.

[0103] 용어 "본 화합물(들)" 또는 "본 개시 내용의 화합물(들)"은 본원에 개시된 구조식에 의해 포괄되는 화합물을 지칭하고, 그 구조가 본원에 개시된 구조식 내의 임의의 아속(subgenus) 및 특정 화합물을 포함한다. 화합물은 이의 화학 구조 및/또는 화학명으로 식별될 수 있다. 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 함유할 수 있고, 따라서 이중 결합 이성질체(즉, 기하 이성질체), 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체와 같은 입체 이성질체로서 존재할 수 있다. 따라서, 본원에 도시된 화학 구조는 입체 이성질체적으로 순수한 형태(예를 들어, 기하학적으로 순수한, 거울상 이성질체적으로 또는 부분입체 이성질체적으로 순수한), 및 거울상 이성질체 혼합물 및 입체 이성질체 혼합물을 포함하는 예시된 화합물의 모든 가능한 거울상 이성질체 및 입체 이성질체를 포함한다. 거울상 이성질체 및 입체 이성질체 혼합물은 당업자에게 잘 알려진 분리 기술 또는 키랄 합성 기술을 사용하여 이의 구성요소 거울상 이성질체 또는 입체 이성질체로 분해될 수 있다. 화합물은 또한 에놀 형태, 케토 형태 및 이들의 혼합물을 포함하는 여러 호변 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 본원에 도시된 화학 구조는 예시된 화합물의 모든 가능한 호변 이성질체 형태를 포함한다. 기재된 화합물은 또한 하나 이상의 원자가 통상적으로 자연에서 발견되는 원자 질량과 상이한 원자 질량을 갖는 동위원소 표지된 화합물을 포함한다. 본 개시 내용의 화합물에 포함될 수 있는 동위원소의 예는 ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 화합물은 용매화되지 않은 형태로, 및 수화된 형태를 포함한 용매화된 형태로서 및 N-산화물로서 존재할 수 있다. 일반적으로, 화합물은 수화되거나 용매화될 수 있거나 N-산화물일 수 있다. 특정 화합물은 다수의 결정질 또는 비정질 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본원에서 고려되는 용도에 대해 동등하며 본 개시 내용의 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 또한, 화합물의 부분 구조가 예시될 때, 괄호는 해당 분자의 나머지 부분에 대한 부분 구조의 부착점을 나타낸다는 것을 이해해야 한다.

[0104] "입체 이성질체"는 동일한 결합에 의해 결합된 동일한 원자로 구성되지만 서로 다른 3차원 구조를 가지며, 그 구조가 상호 교환될 수 없는 화합물을 지칭한다. 본 개시 내용은 다양한 입체 이성질체 및 이들의 혼합물을 고려하고, 분자가 서로 중첩될 수 없는 거울상인 2개의 입체 이성질체를 지칭하는 "거울상 이성질체"를 포함한다.

[0105] 본 개시 내용의 화합물은 또한 여러 호변 이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 하나의 호변 이성질체를 본원에 도시한 것은 단지 편의를 위한 것이며, 도시된 형태의 다른 호변 이성질체도 포함하는 것으로 이해된다. 본원에 사용된 용어 "호변 이성질체"는 균형을 이루어 함께 존재할 수 있도록 서로 쉽게 변하는 이성질체를 지칭한다. 따라서, 본원에 도시된 화학 구조는 예시된 화합물의 모든 가능한 호변 이성질체 형태를 포함한다.

[0106] 두 글자 또는 기호 사이에 있지 않은 대시("-")는 모이어티 또는 치환기에 대한 부착점을 나타내기 위해 사용된다. 예를 들어, $-CONH_2$는 탄소 원자를 통해 부착된다.

[0107] "알킬"은 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서 모(parent) 알칸의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 포화 분지형, 직쇄 또는 사이클릭 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 용어 "알킬"은 아래에 정의한 바와 같은 "사이클로알킬"을 포함한다. 전형적인 알킬 그룹은 메틸; 에틸; 프로판-1-일, 프로판-2-일(이소프로필), 사이클로프로판-1-일 등과 같은 프로필; 부탄-1-일, 부탄-2-일(sec-부틸), 2-메틸-프로판-1-일(이소부틸), 2-메틸-프로판-2-일(t-부틸), 사이클로부탄-1-일 등과 같은 부탄일 등을 포함하지만 이제 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 알킬 그룹은 1 내지 20개의 탄소 원자를 포함한다(C_1-C_{20} 알킬). 다른 실시양태에서, 알킬 그룹은 1 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다(C_1-C_{10} 알킬). 또 다른 실시양태에서, 알킬 그룹은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함한다(C_1-C_6 알킬). C_1-C_6 알킬은 또한 "저급 알킬"로 알려졌다.

[0108] 알킬 그룹이 다른 원자에 추가로 연결될 때, 이는 "알킬렌" 그룹이 된다는 점에 유의한다. 다시 말해서, 용어 "알킬렌"은 2가 알킬을 지칭한다. 예를 들어, $-CH_2CH_3$은 에틸이고, $-CH_2CH_2-$는 에틸렌이다. 즉, "알킬렌"은 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서, 모 알칸, 알켄 또는 알킨의 단일 탄소 원자 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 포화 또는 불포화, 분지형, 직쇄 또는 사이클릭 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 용어 "알킬렌"은 아래에 정의한 바와 같은 "사이클로알킬렌"을 포함한다. 용어 "알킬렌"은 구체적으로 임의의 정도 또는 수준으로 포화된 그룹, 즉 독점적으로 단일 탄소-탄소 결합이 있는 그룹, 하나 이상의 이중 탄소-탄소 결합이 있는 그룹, 하나 이상의 삼중 탄소-탄소 결합이 있는 그룹, 및 단일, 이중 및 삼중 탄소-탄소 결합이 혼합되어 있는 그룹을 포함하고자 한다. 일부 실시양태에서, 알킬렌 그룹은 1 내지 20개의 탄소 원자를 포함한다(C_1-C_{20} 알킬렌). 다른 실시양태에서, 알킬렌 그룹은 1 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다(C_1-C_{10} 알킬렌). 또 다른 실시양태에서, 알킬렌 그룹은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함한다(C_1-C_6 알킬렌).

[0109] "알케닐"은 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서 모 알켄의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합이 있는 불포화 분지형, 직쇄 또는 사이클릭 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 용어 "알케닐"은 아래에 정의한 바와 같은 "사이클로알케닐"을 포함한다. 상기 그룹은 이중 결합(들)에 대한 시스 또는 트랜스 형태일 수 있다. 전형적인 알케닐 그룹은 에테닐; 프로프-1-엔-1-일, 프로프-1-엔-2-일, 프로프-2-엔-1-일(알릴), 프로프-2-엔-2-일, 사이클로프로프-1-엔-1-일; 사이클로프로프-2-엔-1-일과 같은 프로페닐; 부트-1-엔-1-일, 부트-1-엔-2-일, 2-메틸-프로프-1-엔-1-일, 부트-2-엔-1-일, 부트-2-엔-1-일, 부트-2-엔-2-일, 부트-1,3-디엔-1-일, 부트-1,3-디엔-2-일, 사이클로부트-1-엔-1-일, 사이클로부트-1-엔-3-일, 사이클로부타-1,3-디엔-1-일 등과 같은 부테닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0110] "알키닐"은 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서 모 알킨의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합이 있는 불포화 분지형, 직쇄 또는 사이클릭 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 전형적인 알키닐 그룹은 에티닐; 프로프-1-인-1-일, 프로프-2-인-1-일 등과 같은 프로피닐; 부트-1-인-1-일, 부트-1-인-3-일, 부트-3-인-1-일 등과 같은 부티닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0111] "알콕시"는 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서 식 $-O-R^{199}$의 라디칼을 지칭하고, 여기서 R^{199}는 본원에 정의한 바와 같은 알킬 또는 치환된 알킬이다.

[0112] "아실"은 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서 라디칼 $-C(O)R^{200}$을 지칭하고, 여기서 R^{200}은 본원에 정의한 바와 같은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로알킬, 치환된 헤테로알킬, 헤테로아릴알킬 또는 치환된 헤테로아릴알킬이다. 대표적인 예는 포밀, 아세틸, 사이클로헥실카보닐, 사이클로헥실메틸카보닐, 벤조일, 벤질카보닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0113] "아릴"은 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서 본원에 정의한 바와 같이 모 방향족 고리 시스템의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 1가 방향족 탄화수소 그룹을 지칭한다. 전형적인 아릴 그룹은 아세안트릴렌(aceanthrylene), 아세나프틸렌(acenaphthylene), 아세페난트릴렌(acephenanthrylene), 안트라센, 아줄렌(azulene), 벤젠, 크리센(chrysene), 코로넨(coronene), 플루오란텐, 플루오렌, 헥사센(hexacene), 헥사펜(hexaphene), 헥살렌(hexalene), *as*-인다센(*as*-indacene), *s*-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 옥타센(octacene), 옥타펜(octaphene), 옥탈렌(octalene), 오발렌(ovalene), 펜타-2,4-디엔, 펜타센(pentacene), 펜탈렌(pentalene), 펜타펜(pentaphene), 페릴렌, 페날렌(phenalene), 페난트렌, 피센(picene), 플레이아덴

(pleiadene), 피렌(pyrene), 피란트렌(pyranthrene), 루비센(rubicene), 트리페닐렌, 트리나프탈렌 등으로부터 유도된 그룹을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 아릴 그룹은 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함한다(C_6-C_{20} 아릴). 다른 실시양태에서, 아릴 그룹은 6 내지 15개의 탄소 원자를 포함한다(C_6-C_{15} 아릴). 또 다른 실시양태에서, 아릴 그룹은 6 내지 15개의 탄소 원자를 포함한다(C_6-C_{10} 아릴).

[0114] "아릴알킬"은 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp^3 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 하나가 본원에 정의한 바와 같은 아릴 그룹으로 대체된 비환식 알킬 그룹을 지칭한다. 즉, 아릴알킬은 또한 아릴로 치환된 알킬로 간주할 수 있다. 전형적인 아릴알킬 그룹은 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 2-페닐에텐-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 2-나프틸에텐-1-일, 나프토벤질, 2-나프토페닐에탄-1-일 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 알킬 모이어티가 의도되는 경우, 명명법 아릴알킬, 아릴알케닐 및/또는 아릴알키닐이 사용된다. 일부 실시양태에서, 아릴알킬 그룹은 (C_6-C_{30}) 아릴알킬이고, 예를 들어, 아릴알킬 그룹의 알킬, 알케닐 또는 알키닐 모이어티는 (C_1-C_{10}) 알킬이고 아릴 모이어티는 (C_6-C_{20}) 아릴이다. 다른 실시양태에서, 아릴알킬 그룹은 (C_6-C_{20}) 아릴알킬이고, 예를 들어, 아릴알킬 그룹의 알킬, 알케닐 또는 알키닐 모이어티는 (C_1-C_8) 알킬이고 아릴 모이어티는 (C_6-C_{12}) 아릴이다. 또 다른 실시양태에서, 아릴알킬 그룹은 (C_6-C_{15}) 아릴알킬이고, 예를 들어, 아릴알킬 그룹의 알킬, 알케닐 또는 알키닐 모이어티는 (C_1-C_5) 알킬이고 아릴 모이어티는 (C_6-C_{10}) 아릴이다.

[0115] "카보사이클릭" 또는 "카보사이클릴"은 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서 본원에 정의한 바와 같은 사이클로알킬, 사이클로알케닐 및 사이클로알키닐을 포함하는 포화 또는 부분 포화, 방향족이 아닌 사이클릭 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 전형적인 카보사이클릴 그룹은 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산 등으로부터 유도된 그룹을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬 그룹은 3 내지 10개의 고리 원자를 포함한다(C_3-C_{10} 사이클로알킬). 다른 실시양태에서, 사이클로알킬 그룹은 3 내지 7개의 고리 원자를 포함한다(C_3-C_7 사이클로알킬). 카보사이클릴은 1가 또는 다가 결합을 통해 사이클로알킬의 탄소 원자에 부착되는, N, P, O, S 및 Si를 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 헤테로 원자로 추가로 치환될 수 있다.

[0116] "헤테로알킬"은 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서 하나 이상의 탄소 원자가 각각 서로 독립적으로 동일하거나 상이한 헤테로 원자 또는 헤테로 원자 그룹으로 대체된 알킬 그룹을 지칭한다. 탄소 원자를 대체할 수 있는 전형적인 헤테로 원자 또는 헤테로 원자 그룹은 -O-, -S-, -N-, -Si-, -NH-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -S(O)NH-, $-S(O)_2NH-$ 등 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 헤테로 원자 또는 헤테로 원자 그룹은 알킬 그룹의 임의의 내부 위치에 배치될 수 있다. 이들 그룹에 포함될 수 있는 전형적인 헤테로 원자 그룹은 -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, $-NR^{201}R^{202}-$, =N-N=, -N=N-, $-N=N-NR^{203}R^{204}$, $-PR^{205}-$, $-P(O)_2-$, $-POR^{206}-$, $-O-P(O)_2-$, -SO-, $-SO_2-$, $-SnR^{207}R^{208}-$ 등을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 여기서 R^{201}, R^{202}, R^{203}, R^{204}, R^{205}, R^{206}, R^{207} 및 R^{208}은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬, 치환된 사이클로헤테로알킬, 헤테로알킬, 치환된 헤테로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 치환된 헤테로아릴알킬이다.

[0117] "헤테로사이클릭" 또는 "헤테로사이클릴"은 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서 하나 이상의 탄소 원자가 독립적으로 동일하거나 상이한 헤테로 원자로 대체된 카보사이클릭 라디칼을 지칭한다. 헤테로사이클릴은 1가 또는 다가 결합을 통해 헤테로사이클릴의 탄소 원자에 부착되는, N, P, O, S 및 Si를 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 헤테로 원자로 추가로 치환될 수 있다. 탄소 원자(들)를 대체하는 전형적인 헤테로 원자는 N, P, O, S, Si 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 전형적인 헤테로사이클릴 그룹은 에폭사이드, 아지린(azirine), 티란(thiirane), 이미다졸리딘, 모폴린, 피페라진, 피페리딘, 피라졸리딘, 피롤리돈, 퀴누클리딘 등으로부터 유도된 그룹을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클릴 그룹은 3 내지 10개의 고리 원자를 포함한다(3 내지 10원 헤테로사이클릴). 다른 실시양태에서, 헤테로사이클릴 그룹은 5 내지 7개의 고리 원자를 포함한다(5 내지 7원 헤테로사이클릴). 사이클로헤테로알킬 그룹은 헤테로 원자, 예를 들어, 질소 원자에서 (C_1-C_6) 알킬 그룹으로 치환될 수 있다. 특정 예로서, N-메틸-이미다졸리디닐, N-메틸-모폴리닐, N-메틸-피페라지닐, N-메틸-피페리디닐, N-메틸-피라졸리디닐 및 N-메틸-피롤리디닐이 "헤테로사이클릴"의 정의

에 포함된다. 헤테로사이클릴 그룹은 고리 탄소 원자 또는 고리 헤테로 원자를 통해 해당 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 본원에 사용된 헤테로사이클릴은 글루코스 잔기, 뉴클레오사이드 잔기 및 아스코르브산 잔기를 포함한다.

[0118] "할로"는 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서 라디칼 -F, -Cl, -Br 또는 -I를 지칭한다.

[0119] "헤테로아릴"은 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서 본원에 정의한 바와 같이 모 헤테로방향족 고리 시스템의 단일 원자로부터 하나의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 1가 헤테로방향족 라디칼을 지칭한다. 전형적인 헤테로아릴 그룹은 아크리딘, β-카볼린, 크로만, 크로멘, 신놀린, 푸란, 이미다졸, 인다졸, 인돌, 인돌린, 인돌리진, 이소벤조푸란, 이소크로멘, 이소인돌, 이소인돌린, 이소퀴놀린, 이소티아졸, 이속사졸, 나프티리딘, 옥사디아졸, 옥사졸, 페리미딘, 페난트리딘, 페난트롤린, 페나진, 프탈라진, 프테리딘, 퓨린, 피란, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리진, 퀴나졸린, 퀴놀린, 퀴놀리진, 퀴녹살린, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오펜, 트리아졸, 크산텐 등으로부터 유도된 그룹을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 그룹은 5 내지 20개의 고리 원자를 포함한다(5 내지 20원 헤테로아릴). 다른 실시양태에서, 헤테로아릴 그룹은 5 내지 10개의 고리 원자를 포함한다(5 내지 10원 헤테로아릴). 예시적인 헤테로아릴 그룹은 푸란, 티오펜, 피롤, 벤조티오펜, 벤조푸란, 벤즈이미다졸, 인돌, 피리딘, 피라졸, 퀴놀린, 이미다졸, 옥사졸, 이속사졸 및 피라진으로부터 유도된 것을 포함한다.

[0120] "헤테로아릴알킬"은 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp^3 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 하나가 헤테로아릴 그룹으로 대체된 비환식 알킬 그룹을 지칭한다. 특정 알킬 모이어티가 의도되는 경우, 명명법 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐 및/또는 헤테로아릴알키닐이 사용된다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴알킬 그룹은 6-21원 헤테로아릴알킬이고, 예를 들어, 헤테로아릴알킬의 알킬, 알케닐 또는 알키닐 모이어티는 (C_1-C_6) 알킬이고 헤테로아릴 모이어티는 5-15원 헤테로아릴이다. 다른 실시양태에서, 헤테로아릴알킬은 6-13원 헤테로아릴알킬이고, 예를 들어, 알킬, 알케닐 또는 알키닐 모이어티는 (C_1-C_3) 알킬이고 헤테로아릴 모이어티는 5-10원 헤테로아릴이다.

[0121] "아미드"는 질소 원자에 연결된 카보닐 그룹으로 구성된 작용기를 함유하는 유기 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 아미드 그룹은 하기 구조식으로 나타낼 수 있다:

[0122]  R은 선택적으로 치환된 탄화수소 모이어티이고; R' 및 R"는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 탄화수소 모이어티이다.

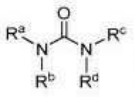
[0123] "락탐" 그룹은 사이클릭 아미드이다. 즉, 락탐은 R 및 R' 또는 R 및 R"가 이들이 부착된 탄소 및 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 사이클릭 그룹을 형성하는 상기 구조식의 아미드이다.

[0124] "에스테르"는 옥소산을 하이드록실 화합물과 반응/축합시켜 유도된 유기 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 아미드 그룹은 하기 구조식으로 나타낼 수 있다:

[0125]  R 및 R'는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 탄화수소 모이어티이다.

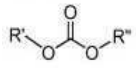
[0126] "락톤" 그룹은 사이클릭 에스테르이다. 즉, 락톤은 R 및 R'가 이들이 부착된 탄소 및 산소 원자와 함께 포화, 불포화 또는 방향족일 수 있는 선택적으로 치환된 사이클릭 그룹을 형성하는 상기 구조식의 에스테르이다.

[0127] "우레아" 또는 "카바마이드"는 하기 구조식의 유기 화합물을 지칭한다:

[0128]  R^a, R^b, R^c 및 R^d는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 탄화수소 모이어티이다.

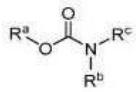
[0129] 사이클릭 우레아는 R^a, R^b, R^c 및 R^d 중 임의의 2개가 이들이 부착된 탄소 및 질소 원자와 함께 포화, 불포화 또는 방향족일 수 있는 선택적으로 치환된 사이클릭 그룹을 형성하는 상기 구조식의 우레아이다.

[0130] "카보네이트"는 하기 구조식의 유기 화합물을 지칭한다:

[0131]  R' 및 R"는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 탄화수소 모이어티이다.

[0132] 사이클릭 카보네이트는 R' 및 R"가 이들이 부착된 탄소 및 산소 원자와 함께 포화, 불포화 또는 방향족일 수 있는 선택적으로 치환된 사이클릭 그룹을 형성하는 상기 구조식의 카보네이트이다.

[0133] "카바메이트"는 하기 구조식의 유기 화합물을 지칭한다:

[0134]  R^a, R^b 및 R^c는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 탄화수소 모이어티이다.

[0135] 사이클릭 카바메이트는 R^a 및 R^b 또는 R^a 및 R^c 중 임의의 2개가 이들이 부착된 탄소 및 질소/산소 원자와 함께 포화, 불포화 또는 방향족일 수 있는 선택적으로 치환된 사이클릭 그룹을 형성하는 상기 구조식의 카바메이트이다.

[0136] "탄화수소"는 수소 및 탄소로 구성된 유기 화합물을 지칭한다. 탄화수소는 선형, 분지형 또는 사이클릭일 수 있으며; 아렌, 알칸, 알켄, 사이클로알칸, 알킨 등을 포함한다. 용어 "치환된 탄화수소"는 탄소 또는 수소 원자가 탄소 또는 수소가 아닌 원자로 대체된 탄화수소를 지칭한다. 치환된 탄화수소는 치환된 아렌, 치환된 알칸, 헤테로알칸, 치환된 알켄, 헤테로알켄, 치환된 사이클로알칸, 헤테로사이클로알칸, 치환된 알킨 등을 포함한다.

[0137] "전구약물"은 생체 내에서 활성제로 전환될 치료적 활성제의 유도체를 지칭한다. 즉, 전구약물은 약물의 전구체이다.

[0138] 본원에 사용된 "크레아틴 유사체"는 크레아틴의 전구약물인 "크레아틴 전구약물"을 포함한다.

[0139] "보호 그룹"은 분자 마스크에서 반응성 작용기에 부착될 때 작용기의 반응성을 감소시키거나 방지하는 원자의 그룹을 지칭한다. 보호 그룹의 예는 Green 등, "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2nd ed. 1991) 및 Harrison 등, "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996)에서 찾을 수 있다. 대표적인 아미노 보호 그룹은 포밀, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤질, 벤질옥시카보닐("CBZ"), tert-부톡시카보닐("Boc"), 트리메틸실릴("TMS"), 2-트리메틸실릴-에탄설포닐("SES"), 트리틸 및 치환된 트리틸 그룹, 알릴옥시카보닐, 9-플루오레닐메틸옥시카보닐("FMOC"), 니트로-베라트릴옥시카보닐("NVOC") 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 대표적인 하이드록실 보호 그룹은 하이드록실 그룹이 벤질과 같은 아실화 또는 알킬화된 것, 및 트리틸 에테르 및 알킬 에테르, 테트라하이드로피라닐 에테르, 트리알킬실릴 에테르 및 알릴 에테르를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0140] "염"은 모 화합물의 원하는 약리학적 활성을 갖는 화합물의 염을 지칭한다. 이러한 염은 다음을 포함한다: (1) 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산으로 형성된 산 부가염; 또는 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일) 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄-디설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄포설폰산, 4-메틸바이사이클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산 등의 유기산으로 형성된 산 부가염; 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어, 알칼리 금속 이온(예를 들어, 리튬, 나트륨, 칼륨), 알칼리 토류 이온(예를 들어, 칼슘, 마그네슘) 또는 알루미늄 이온으로 대체될 때 형성된 염; 또는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸글루카민 등과 같은 유기 염기와의 배위물. 일부 실시양태에서, 염은 Na_2PO_4H 염을 포함한다.

[0141] "용매화물"은 용매화(용매 분자와 용질의 분자 또는 이온의 조합)에 의해 형성된 화합물, 또는 하나 이상의 용매 분자와 용질 이온 또는 분자, 즉 본 발명의 화합물로 구성된 집합체를 의미한다. 물이 용매인 경우, 상응하는 용매화물은 "수화물"이다.

[0142] "약제학적으로 허용되는"이란 생물학적으로 또는 다른 방식으로 바람직하지 않은 것이 아닌 물질을 의미하는 것으로, 즉 상기 물질은 임의의 중요한 바람직하지 않은 생물학적 효과를 유발하거나 이것이 함유된 조성물의 임의의 다른 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않는 것으로 환자에게 투여되는 약제학적 조성물에 혼입될 수

있다. 용어 "약제학적으로 허용되는"이 약제학적 담체 또는 부형제를 지칭하기 위해 사용될 때, 그 담체 또는 부형제는 요구되는 독성학적 및 제조 시험 표준을 충족시키거나 미국 식품의약국(FDA)의 비활성 성분 가이드에 포함되어 있음을 암시한다.

[0143] 아민 옥사이드 또는 아민-N-옥사이드로도 알려진 "N-옥사이드"는 본 개시 내용의 화합물의 아민 그룹의 산화를 통해 본 개시 내용의 화합물로부터 유도되는 화합물을 의미한다. N-옥사이드는 전형적으로 작용기 $R_3N^+-O^-$(때때로 $R_3N=O$ 또는 $R_3N\rightarrow O$로 기록됨)를 함유한다.

[0144] 용어 "치환된"은 구체적으로 당업계에 공통적인 하나 이상의 치환을 예상하고 허용한다. 그러나 당해 분야의 기술자는 치환기가 화합물의 유용한 특성에 악영향을 미치거나 그 기능을 방해하지 않도록 선택되어야 한다는 것을 일반적으로 이해한다. 적합한 치환기는, 예를 들어, 할로겐 그룹, 퍼플루오로알킬 그룹, 퍼플루오로알콕시 그룹, 알킬 그룹, 알케닐 그룹, 알키닐 그룹, 하이드록시 그룹, 옥소 그룹, 머캅토 그룹, 알킬티오 그룹, 알콕시 그룹, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹, 아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시 그룹, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬 그룹, 아릴알콕시 또는 헤테로아릴알콕시 그룹, 아미노 그룹, 알킬- 및 디알킬아미노 그룹, 카바모일 그룹, 알킬카보닐 그룹, 카복실 그룹, 알콕시카보닐 그룹, 알킬아미노카보닐 그룹, 디알킬아미노 카보닐 그룹, 아릴카보닐 그룹, 아릴옥시카보닐 그룹, 알킬설포닐 그룹, 아릴설포닐 그룹, 사이클로알킬 그룹, 시아노 그룹, C_1-C_6 알킬티오 그룹, 아릴티오 그룹, 니트로 그룹, 케토 그룹, 아실 그룹, 보로네이트 또는 보로닐 그룹, 포스페이트 또는 포스포닐 그룹, 설파밀 그룹, 설포닐 그룹, 설피닐 그룹 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. "치환된 아릴알킬"과 같은 치환된 조합의 경우, 아릴 또는 알킬 그룹 중 하나가, 또는 아릴 및 알킬 그룹 둘 다가 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 또한, 일부 경우에, 적합한 치환기는 조합하여 당해 분야의 기술자에게 공지된 하나 이상의 고리를 형성할 수 있다.

[0145] 용어 "선택적으로 치환된"은 치환기 그룹의 존재 또는 부재를 의미한다. 예를 들어, 선택적으로 치환된 알킬은 비치환된 알킬 및 치환된 알킬 둘 다를 포함한다. 특정 그룹을 치환하는데 사용된 치환기는 전형적으로 상기 특정된 다양한 그룹으로부터 선택되는 동일하거나 상이한 그룹 중 하나 이상으로 추가로 치환될 수 있다.

[0146] 특정 그룹 또는 라디칼에서 포화된 탄소 원자를 치환하는데 유용한 치환기 그룹은 $-R^a$, 할로, $-O^-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $=S$, $-NR^cR^c$, $=NR^b$, $=N-OR^b$, 트리할로메틸, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ 및 $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 여기서 R^a는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^b는 독립적으로 수소 또는 R^a이고; 각각의 R^c는 독립적으로 R^b이거나, 또는 대안적으로, 2개의 R^c는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 동일하거나 상이한 추가의 헤테로 원자를 1 내지 4개 선택적으로 포함할 수 있는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 사이클로헤테로알킬을 형성할 수 있다. 특정 예로서, $-NR^cR^c$는 $-NH_2$, -NH-알킬, N-피롤리디닐 및 N-모폴리닐을 포함하는 것을 의미한다. 다른 특정 예로서, 치환된 알킬은 -알킬렌-O-알킬, -알킬렌-헤테로아릴, -알킬렌-사이클로헤테로알킬, $-$알킬렌$-C(O)OR^b$, $-$알킬렌$-C(O)NR^bR^b$ 및 $-CH_2-CH_2-C(O)-CH_3$를 포함하는 것을 의미한다. 하나 이상의 치환기 그룹은 이들이 결합된 원자와 함께 사이클로알킬 및 사이클로헤테로알킬을 포함하는 사이클릭 고리를 형성할 수 있다.

[0147] 유사하게, 특정 그룹 또는 라디칼에서 불포화된 탄소 원자를 치환하는데 유용한 치환기 그룹은 $-R^a$, 할로, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$, 트리할로메틸, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$,

$-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ 및 $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 여기서 R^a, R^b 및 R^c는 앞에서 정의한 바와 같다.

[0148] 헤테로알킬 및 사이클로헤테로알킬 그룹에서 질소 원자를 치환하는데 유용한 치환기 그룹은 $-R^a$, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$, 트리할로메틸, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ 및 $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 여기서 R^a, R^b 및 R^c는 앞에서 정의한 바와 같다.

[0149] 용어 "아미노산"은 아미노 그룹(NH_2), 카복실 그룹(COOH) 및 임의의 다양한 사이드 그룹을 함유하는 유기 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 폴리펩티드(천연 아미노산 또는 자연 발생 아미노산으로도 알려짐)에 자연적으로 도입된 22개의 아미노산은 구조식 $NH_2CHRCOOH$를 가지며, 여기서 R은 수소, 선택적으로 치환된 탄화수소 모이어티 등을 포함하는 모이어티이다. 특정 아미노산은 L 및 D 아미노산으로 지정된 2개의 입체 이성질체를 갖는 것으로 일반적으로 알려졌다. 본원에 언급된 아미노산은 L 이성질체, D 이성질체 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 또한, L, D 또는 혼합된 아미노산 중 임의의 것은 추가의 입체 이성질체 중심(들)을 그 구조에 추가로 함유할 수 있다. 아미노 및 카복실 그룹은 알파, 베타, 감마, 델타 또는 다른 위치에 위치할 수 있다. 본 개시 내용에 적합한 아미노산은 자연 발생 아미노산 또는 자연 발생이 아닌(예를 들어, 합성) 아미노산일 수 있다. 아미노산의 예는 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 발린, 셀레노시스테인(selenocysteine), 피롤리신(pyrrolysine), 피로글루타메이트(pyroglutamate) 및 이의 임의의 유도체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0150] 본원에 사용된 용어 "펩티딜 그룹"은 아미노산(들)의 NH_2 및/또는 OH 그룹으로부터 수소 원자의 제거에 의해 하나 이상의 아미노산(들)으로부터 유도된 유기 모이어티를 의미한다. 펩티딜 그룹이 단일 아미노산으로부터 유도될 때, 이는 모노펩티딜 그룹이다. 펩티딜 그룹이 다중 아미노산 분자로부터 유도될 때, 이는 멀티펩티딜 그룹, 예를 들어, 디펩티딜 또는 트리펩티딜이다. 멀티펩티딜 그룹의 아미노산은 아미드 결합(들)을 통해 서로 연결된다. 본원에 사용된 용어 "디펩티드"는 단일 아미드 결합에 의해 연결된 2개의 아미노산을 함유하는 분자를 나타내며, 본원에 사용된 용어 "트리펩티드"는 2개의 아미드 결합에 의해 연결된 3개의 아미노산을 함유하는 분자를 나타낸다.

[0151] "이탈 그룹"은 친핵체에 의해 치환될 수 있는 원자 또는 그룹을 지칭하고 할로겐, 예컨대 클로로, 브로모, 플루오로 및 요오도, 알콕시카보닐(예를 들어, 아세 톡시), 아릴옥시카보닐, 메실옥시, 토실옥시, 트리플루오로메탄설포닐옥시, 아릴옥시(예를 들어, 2,4-디니트로페녹시), 메톡시, N,O-디메틸하이드록실아미노 등을 포함한다.

[0152] "크레아틴 키나아제 시스템"은 크레아틴 수송체, 크레아틴, 크레아틴 키나아제, 크레아틴 포스페이트, 및 크레아틴, 크레아틴 키나아제 및/또는 크레아틴 포스페이트의 세포 내 에너지 수송을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 크레아틴 키나아제 시스템은 미토콘드리아 및 세포질 크레아틴 키나아제 시스템을 포함한다. 크레아틴 키나아제 시스템에 영향을 미치는 것은 크레아틴 키나아제 시스템을 포함하는 화합물 및 단백질의 수송, 합성, 대사, 전좌 등을 의미한다.

[0153] "즉시 방출" 또는 "즉각 방출"이란, 약 75% 이상의 활성 제제가 투여 2시간 이내에, 구체적으로 투여 1시간 내에 방출되는 통상적인 또는 수정되지 않은 방출을 의미한다.

[0154] "지속 방출"은, 활성제의 방출이 일정 기간에 걸쳐 제어되거나 수정되는 투여형을 의미한다. 지속은, 예를 들어, 특정 시간에 연장, 제어, 지연, 정기(timed) 또는 펄스형 방출을 의미할 수 있다. 대안적으로, 제어는 활성제의 방출이 즉시 방출 투여형보다, 예를 들어, 적어도 몇 시간 이상 더 길게 연장되는 것을 의미할 수 있다.

[0155] "유효량" 또는 "치료적 유효량"이란 크레아틴 수송체 결핍과 관련된 것과 같은 질환을 치료하기 위해 환자에게 투여될 때 이러한 질병 치료를 수행하기에 충분한 본 화합물의 양을 의미한다. "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 활성제, 질환 및 그 중증도, 및 치료될 환자의 연령, 체중 및 다른 상태에 따라 달라질 것이다.

[0156] 본원에 사용된 용어 "치료하는(treating)" 및 "치료(treatment)"는 임상 결과를 포함하여 유익하거나 바람직한 결과를 얻기 위한 접근법을 지칭한다. 본 개시 내용의 목적을 위해, 유익하거나 바람직한 임상 결과는 다음 중 하나 이상을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 질환으로 인한 하나 이상의 증상의 심각성 및/또는 빈도의 감소, 질환 정도의 약화, 질환 안정화(예를 들어, 질환 악화의 예방 또는 지연), 질환 진행의 지연 또는 둔화, 질환 상태 개선, 크레아틴, 포스포크레아틴의 생산, 흡수 및 유지의 증가(예를 들어, 크레아틴의 세포 내 생산 증가), 및 크레아틴/포소포크레아틴, 세포 내 ATP 및, 체내, 특히 뇌, 골격근 및 심장에서 크레아틴/포스포크레아틴 수준을 조절하는 기타 단백질의 수준 회복, 질환을 치료하는데 필요한 하나 이상의 다른 약물의 복용량 감소 및/또는 삶의 질 향상. 본원에 기술된 화합물 또는 조성물로 환자를 "치료하는" 것은 질환 또는 병태를 억제하거나 이의 퇴행을 유발하기 위한 개체의 관리를 포함한다.

[0157] "예방(prophylaxis)" 또는 "예방 치료(prophylactic treatment)" 또는 "예방 치료(preventive treatment)"는 증상 발현 및/또는 그 근본 원인의 예방, 예를 들어, 질병 또는 병태가 발병하기 쉬운(예를 들어, 유전적 소인, 환경적 요인, 질병 또는 장애의 소인 등의 결과로서 더 큰 위험에 처해 있는) 환자의 질병 또는 병태의 예방을 지칭한다. 예방은, 예를 들어, GNE 근육병, 아르기닌:글리신 아미디노트랜스퍼라제(AGAT) 결핍, 및 구아니디노아세테이트 메틸트랜스퍼라제(GAMT) 결핍을 포함하며, 여기서 근육의 만성 질환 변화는 비가역적이고 동물 모델 데이터가 예방에 대해 치료 이점을 시사한다.

[0158] "질환"은 질환, 장애, 병태, 증상 또는 징후를 지칭한다.

[0159] "약제학적 조성물"은 본 개시 내용의 하나 이상의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 비히클을 지칭하며, 여기서 본 개시 내용의 하나 이상의 화합물은 환자에게 투여되거나, 조직 또는 기관과 접촉되거나 세포와 접촉된다. "약제 학적으로 허용되는"은 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되거나 승인될 수 있음을, 또는 미국 약전 또는 동물, 더욱 특별히 인간에서 사용하기 위해 일반적으로 인정되는 다른 약전에 의해 승인되거나 승인될 수 있음을 의미한다.

[0160] "약제학적으로 허용되는 염"은 모 화합물의 원하는 약리학적 활성을 보유하는 화합물의 염을 지칭한다. 이러한 염은 다음을 포함한다: (1) 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산으로 형성된 산 부가염; 또는 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄-디설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄포설폰산, 4-메틸바이사이클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산 등과 같은 유기산으로 형성된 산 부가염; 및 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어, 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온 또는 알루미늄 이온으로 대체될 때 형성된 염; 또는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸글루카민 등과 같은 유기 염기와의 배위물. 특정 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 하이드로클로라이드 염이다.

[0161] "약제학적으로 허용되는 비히클"은 본 개시 내용의 화합물과 함께 환자에게 투여될 수 있고 이의 약리학적 활성을 파괴하지 않으며 치료적으로 유효한 양의 상기 화합물을 제공하기에 충분한 용량으로 투여될 때 비독성인, 약제학적으로 허용되는 희석제, 약제학적으로 허용되는 보조제, 약제학적으로 허용되는 부형제, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 상기한 것 중 임의의 것의 조합을 지칭한다.

[0162] "담체"는 화합물과 함께 투여되는 희석제, 보조제, 부형제 또는 비히클을 지칭한다.

[0163] 용어 "환자"는 동물, 예를 들어, 포유동물을 지칭하며, 인간, 소, 말, 고양이(feline), 개(canine), 설치류 또는 영장류를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 환자는 인간이다.

[0164] "AUC"는 환자에게 화합물을 투여한 후 시간의 함수로서 환자의 생물학적 유체에서의 화합물 또는 이의 대사 산물의 농도를 나타내는 곡선 아래의 면적이다. 특정 실시양태에서, 화합물은 전구약물일 수 있고 대사 산물은 약물일 수 있다. 생물학적 유체의 예는 혈장 및 혈액을 포함한다. AUC는 다양한 시간 간격으로 액체 크로마토그래피-탠덤 질량 분석법(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)과 같은 방법을 사용하여 혈장 또는 혈액과 같은 생물학적 유체에서 화합물 또는 이의 대사 산물의 농도를 측정하고, 혈장 농도 대 시간 곡선 아래의 면적을 계산함으로써 결정할 수 있다. 약물 농도 대 시간 곡선으로부터 AUC를 계산하기 위한 적합한 방법은 당업계에 잘 알려졌다. 본 개시 내용과 관련하여, 약물 또는 이의 대사 산물에 대한 AUC는 본 개시 내용의 상응하는 화합물을 환자에게 투여한 후 환자의 혈장, 혈액 또는 다른 생물학적 유체 또는 조직에서 약물의

농도를 시간 경과에 따라 측정함으로써 결정할 수 있다.

[0165] "생체이용률"은 환자에게 약물 또는 이의 전구약물을 투여한 후 환자의 전신 순환에 도달하는 약물의 속도 및 양을 지칭하고, 예를 들어, 약물에 대한 혈장 또는 혈액 농도 대 시간 프로파일을 평가함으로써 결정할 수 있다. 혈장 또는 혈액 농도 대 시간 곡선을 특성화하는 데 유용한 매개변수는 곡선 아래의 면적(AUC), 최대 농도까지의 시간(T_{max}) 및 최대 약물 농도(C_{max})를 포함하며, 여기서 C_{max}는 환자에게 약물 또는 약물 형태의 용량을 투여한 후 환자의 혈장 또는 혈액 내 약물의 최대 농도이고, T_{max}는 환자에게 약물 또는 약물 형태의 용량을 투여한 후 환자의 혈장 또는 혈액 내 약물의 최대 농도(C_{max})까지의 시간이다.

[0166] "C_{max}"는 환자에게 약물 또는 전구약물의 용량을 투여한 후 환자의 혈장 또는 혈액 내 약물의 최대 농도이다.

[0167] "T_{max}"는 환자에게 약물 또는 전구약물의 용량을 투여한 후 환자의 혈장 또는 혈액 내 약물의 최대(피크) 농도(C_{max})까지의 시간이다.

[0168] *화합물의 실시양태*

[0169] 크레아틴 수송체 결함(creatine transporter defect, CTD)은 크레아틴이 결함이 있는 크레아틴 수송체로 인해 뇌 및 근육으로 올바르게 수송되지 않는 크레아틴 대사의 선천적 오류이다. CTD는 SLC6A8 유전자의 돌연변이에 의해 야기된 X 연관 열성 장애이다. 선진국에는 CTD 환자가 5만 명으로, 경증에서 중증의 표현형을 가진 여성이 있는 것으로 추정된다. 전형적인 임상적 특성은 발작, 진행성 지적 장애, 자폐증, 언어 지체(speech/language delay), 대운동 지연(gross motor delay) 및 행동 문제와 같은 CNS 장애를 포함한다. 비-CNS 장애는 근육 저산소증 및 비대가 포함한다.

[0170] CTD 및 종종 심각한 관련 병태의 과잉을 다루기 위해, 본 개시 내용의 크레아틴 전구약물은 중요한 장벽 조직, 예컨대 장 점막, 혈액-뇌 장벽 및 혈액-태반 장벽을 가로지르도록 설계되었다. 생물학적 막을 통과하는 능력으로 인해, 크레아틴 전구약물은 크레아틴 키나아제 시스템을 통해 ATP 고갈된 세포에서 에너지 항상성을 회복 및 유지하고, 추가 허혈성 스트레스로부터 조직을 보호하기 위해 ATP 수준을 신속하게 회복시킬 수 있다. 따라서, 임의의 이론에 구속되지 않고, 본 개시 내용의 크레아틴 전구약물은 크레아틴 키나아제에 대한 더 높은 자유 에너지 또는 더 낮은 친화성을 가질 것이고, 더욱 심각한 에너지 고갈 조건하에서 ATP를 재생성할 수 있을 것이다. 본 개시 내용의 크레아틴 전구약물은 또한 크레아틴의 일관된 전신 농도를 전달하는데 사용될 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 전구약물은 CTD 및 에너지 대사의 기능 장애에 의해 야기되는 관련 병태를 치료하는데 효과적일 수 있다.

[0171] 일 측면에서, 본 개시 내용은 환자에게 투여시 크레아틴으로 적어도 부분적으로 전환되는 크레아틴 유사체에 관한 것이다. 본 개시 내용은 일부 측면에서, 환자에게 투여시 중수소화 크레아틴으로 부분적으로 방출될 중수소화 크레아틴 유사체에 관한 것이다. 본 개시 내용은 중수소화 또는 비중수소화된 것일 수 있는 크레아틴 유사체 또는 크레아틴 전구약물을 포함한다. 일 실시양태에서, 중수소화 크레아틴 유사체 또는 중수소화 크레아틴 전구약물은 상응하는 비중수소화 크레아틴 유사체 또는 비중수소화 크레아틴 전구약물과 비교할만한 생체 내 및 시험관 내 활성을 갖는다. 크레아틴 유사체 또는 크레아틴 전구약물의 중수소화는 내인성 비중수소화 크레아틴 및 크레아티닌으로부터 이들의 효과를 분리하는 능력으로 인해 상기 유사체 또는 상기 전구약물의 생체 내 활성 및 그 운명을 정량화하고 분석하는데 특히 유용하다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물의 중수소화는 상기 화합물의 효과의 검출 및 정량화를 향상시키며 반드시 상기 화합물의 효능을 변형 및/또는 향상시키는 것은 아니다.

[0172] 본 개시 내용의 일 실시양태에서, 크레아틴 유사체는 지방산 아미드 쇄를 포함하며, 이는 지방산 아미드 크레아틴으로 지칭되거나 FAA-Cr로 표시될 수 있다.

[0173] 일 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물은 순환에서 화학적으로 및 대사적으로 안정하다. 다른 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물은 혈액-뇌 장벽을 통과할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물은 뇌에서 뉴런, 신경교세포(glial cells), 성상 세포(astrocytes) 및/또는 희소돌기세포(oligodendrites)에 들어가 크레아틴 또는 중수소화 크레아틴을 방출할 수 있다. 일 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물은 이를 필요로 하는 환자에게 투여시 실질적으로 크레아티닌으로 고리화되지 않는다. 일 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물은 시험관 내 조건과 비교할 때 고리화에 의해 생체 내에서 더 적은 크레아티닌을 생성한다.

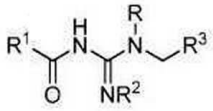
[0174] 일 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물은 크레아티닌으로의 순환보다 뇌에서 크레아틴의 방출을 선호한다. 일

부 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물은 동일한 몰 당량으로 투여될 때 이전에 알려진 크레아틴 전구약물과 비교할 때 뇌에서 더 많은 양의 크레아틴을 방출한다. 일부 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물은 동일한 몰 당량으로 투여될 때 이전에 공지된 크레아틴 전구약물과 비교하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 때 더 적은 양의 고리화된 크레아티닌 부산물을 제공한다. 일 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물은 뇌에서 방출된 크레아티닌의 양보다 뇌에서 더 많은 크레아틴을 방출한다. 일 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물은 뇌에서의 크레아티닌의 농도보다 뇌에서 더 높은 크레아틴 농도를 제공한다. 일 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물은 혈장 내 크레아티닌 농도보다 더 높은 혈장 내 크레아틴 농도를 제공한다.

[0175] 임의의 특정 이론에 구속되지 않고, 본 개시 내용의 화합물의 투여는 치료중인 대상체의 뇌에서 크레아틴의 방출을 선호한다는 것이 발견되었다. 이 바람직한 경로는 크레아티닌의 형성을 초래하는 바람직하지 않은 고리화 부반응에 비해 우세하다. 이와 같이, 본원에 기재된 전구약물 화합물은 CTD의 치료에 효과적인 것으로 여겨진다.

[0176] 일 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물은 화학식 I의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다:

[0177] [화학식 I]

[0178] 

[0179] 위의 화학식 I에서,

[0180] R은 $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$ 또는 $-CD_3$이고;

[0181] R^1은 선형 또는 분지형 알킬, 선형 또는 분지형 알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴이고, R^1은 R^4로 선택적으로 치환되고;

[0182] R^2는 수소, $-C(O)NHR^5$, $-C(O)R^1$ 또는 $-C(O)OR^5$이고;

[0183] R^3은 $-C(O)OR^6$ 또는 -알킬(OH)이고;

[0184] 또는 대안적으로, R^2 및 R^3은 이들이 각각 결합된 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성하는 알킬렌 그룹이고, 상기 5 내지 6원 고리는 옥소로 선택적으로 치환되고;

[0185] R^4는 할로겐, -OH, $-OR^5$, 옥소, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C_1$-C_6 알킬 또는 $-C_1$-C_6 할로알킬이고;

[0186] R^5는 선형 또는 분지형 알킬이고;

[0187] R^6은 H, 선형 또는 분지형 알킬, 

이고;

[0188] 또는 대안적으로, R^6 및 R^1은 이들이 각각 결합된 원자와 함께 12 내지 25원 고리를 형성하는 알킬렌 그룹 또는 알케닐렌 그룹이고, 상기 알킬렌 그룹 또는 상기 알케닐렌 그룹을 만드는 1, 2, 3 또는 4개의 $-CH_2-$ 단위는 -O-, S- 또는 -N-에서 선택되는 헤테로 원자로 선택적으로 대체되고, 단 인접한 $-CH_2-$는 대체되지 않으며; 상기 알킬렌 그룹 또는 상기 알케닐렌 그룹은 하나 이상의 R^4로 선택적으로 치환되고;

[0189] 동일하거나 인접한 탄소 상의 2개의 R^4는 3 내지 6원 융합 또는 스피로 사이클로알킬 고리, 또는 3 내지 6원 융합 또는 스피로 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다.

[0190] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, R은 $-CH_3$ 또는 $-CD_3$이다.

[0191] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, R^1은 $-C_6-C_{20}$ 알킬 또는 $-C_6-C_{20}$ 알케닐이다. 일부 실시양태에서, R^1은 $-C_6-C_{18}$ 알킬 또는 $-C_6-C_{18}$ 알케닐이다. 다른 실시양태에서, R^1은 피리딜이다.

[0192] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, R^2는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2는 $C(O)OR^5$이다.

[0193] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, R^5는 선형 또는 분지형 $-C_1-C_6$ 알킬이다.

[0194] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, R^3은 $-C(O)OR^6$이다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, R^6은 H, 또는 선형 또는 분지형 $-C_1-C_8$ 알킬이다.

[0195] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, R^6 및 R^1은 이들이 각각 결합된 원자와 함께 12 내지 25원 고리를 형성하는 알킬렌 그룹 또는 알케닐렌 그룹이고, 상기 알킬렌 그룹 또는 상기 알케닐렌 그룹을 만드는 1, 2, 3 또는 4개의 $-CH_2-$ 단위는 -O-, S- 또는 -N-에서 선택되는 헤테로 원자로 선택적으로 대체되고, 단 인접한 $-CH_2-$는 대체되지 않으며; 상기 알킬렌 그룹 또는 상기 알케닐렌 그룹은 하나 이상의 R^4로 선택적으로 치환된다. 일 실시양태에서, R^6 및 R^1은 이들이 각각 결합된 원자와 함께 13 내지 24원 고리를 형성하는 비치환된 알킬렌 그룹 또는 비치환된 알케닐렌 그룹이다.

[0196] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, R^4는 할로겐, -OH, $-O(C_1-C_6$ 알킬), 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ 알킬), $-N(C_1-C_6$ 알킬)$_2$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-C_1-C_6$ 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4는 할로겐, -OH, $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-C_1-C_6$ 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4는 선형 또는 분지형 $-C_1-C_6$ 알킬이다.

[0197] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 동일한 탄소 상의 2개의 R^4는 3 내지 6원 스피로 사이클로알킬 고리 또는 3 내지 6원 스피로 헤테로사이클릭 고리를 형성한다.

[0198] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 인접한 탄소 상의 2개의 R^4는 3 내지 6원 융합 사이클로알킬 고리 또는 3 내지 6원 융합 헤테로사이클릭 고리를 형성한다.

[0199] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 나트륨염, 칼륨염, 리튬염, Na_2PO_4H염, 염산염, 포름산염, 트리플루오로아세트산염, 아세트산염 또는 트리클로로아세트산/2리튬염으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 염이다. 일 실시양태에서, 화학식 I의 약제학적으로 허용되는 염은 수화물일 수 있다.

[0200] 일 실시양태에서, R은 CH_3이다. 다른 실시양태에서, R은 CD_3이다.

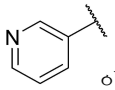
[0201] 일 실시양태에서, R^1은 C1-C20 알킬 또는 C2-C20 알케닐이다. 일 실시양태에서, R^1은 C6-C20 알킬 또는 C6-C20 알케닐이다. 일 실시양태에서, R^1은 C6-C20 알킬이다. 일 실시양태에서, R^1은 C6-알킬, C7-알킬, C8-알킬, C9-알킬, C10-알킬, C11-알킬, C12-알킬, C13-알킬, C14-알킬, C15-알킬, C16-알킬, C17-알킬, C18-알킬, C19-알킬 또는 C20-알킬로부터 선택되는 선형 또는 분지형, 선택적으로 치환된 알킬이다. 일 실시양태에서, R^1은 C6-알킬, C7-알킬, C8-알킬, C9-알킬, C10-알킬, C11-알킬, C12-알킬, C13-알킬, C14-알킬, C15-알킬, C16-알킬, C17-알킬, C18-알킬, C19-알킬 또는 C20-알킬로부터 선택되는 선형 알킬이다. 다른 실시양태에서, R^1은 C6-알킬, C7-알킬, C8-알킬, C9-알킬, C10-알킬, C11-알킬, C12-알킬, C13-알킬, C14-알킬, C15-알킬, C16-알킬, C17-알킬, C18-알킬, C19-알킬 또는 C20-알킬로부터 선택되는 비치환된 선형 알킬이다.

[0202] 일 실시양태에서, R^1은 C6-C20 알케닐이다. 일 실시양태에서, R^1은 C6-알케닐, C7-알케닐, C8-알케닐, C9-알케닐, C10-알케닐, C11-알케닐, C12-알케닐, C13-알케닐, C14-알케닐, C15-알케닐, C16-알케닐, C17-알케닐, C18-알케닐, C19-알케닐 또는 C20-알케닐로부터 선택되는 선형 또는 분지형, 선택적으로 치환된 알케닐이다. 다른 실시양태에서, R^1은 C6-알케닐, C7-알케닐, C8-알케닐, C9-알케닐, C10-알케닐, C11-알케닐, C12-알케닐, C13-알케닐, C14-알케닐, C15-알케닐, C16-알케닐, C17-알케닐, C18-알케닐, C19-알케닐 또는 C20-알케닐로부

터 선택되는 선형 알케닐이다. 다른 실시양태에서, R^1은 C6-알케닐, C7-알케닐, C8-알케닐, C9-알케닐, C10-알케닐, C11-알케닐, C12-알케닐, C13-알케닐, C14-알케닐, C15-알케닐, C16-알케닐, C17-알케닐, C18-알케닐, C19-알케닐 또는 C20-알케닐로부터 선택되는 비치환된 선형 알케닐이다.

[0203] 일부 실시양태에서, R^1이 알케닐일 때, 이 알케닐은 1 내지 10개의 이중 결합을 함유할 수 있다. 일 실시양태에서, R^1이 알케닐일 때, 이 알케닐은 1, 2, 3 또는 4개의 이중 결합을 함유할 수 있다. 일 실시양태에서, R^1이 다수의 이중 결합을 함유하는 알케닐일 때, 이중 결합은 E 또는 Z 형태이거나 이들이 혼합되어 있을 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1이 다수의 이중 결합을 함유하는 알케닐일 때, 모든 이중 결합은 Z 배향이다.

[0204] 일 실시양태에서, R^1은 아릴 또는 헤테로아릴이다. 일 실시양태에서, R^1은 아릴이다. 일 실시양태에서, R^1은 R^4로 선택적으로 치환된 페닐이다.

[0205] 일 실시양태에서, R^1은 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^1은 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이다. 일 실시양태에서, R^1은 R^4로 선택적으로 치환된 피리딜이다. 다른 실시양태에서, R^1은  ,  , 또는  로부터 선택된다. 일 실시양태에서, R^1은  이다.

[0206] 일 실시양태에서, R^2는 수소이다. 다른 실시양태에서, R^2는 $-C(O)NHR^5$, $-C(O)R^1$ 또는 $-C(O)OR^5$이다.

[0207] 일 실시양태에서, R^2는 $-C(O)OR^5$이다. 다른 실시양태에서, R^2는 $-C(O)OR^5$이고, 여기서 R^5는 선형 또는 분지형 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2는 $-C(O)OC(CH_3)_3$이다.

[0208] 일 실시양태에서, R^2는 $-C(O)NHR^5$이다. 다른 실시양태에서, R^2는 $-C(O)NHR^5$이고, 여기서 R^5는 선형 또는 분지형 C_1-C_6 알킬이다.

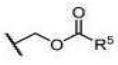
[0209] 일 실시양태에서, R^2는 $-C(O)R^1$이다. 일 실시양태에서, R^2는 $-C(O)R^1$이고, 여기서 R^1은 C6-C20 알킬 또는 C6-C20 알케닐이다. 일 실시양태에서, R^2는 $-C(O)R^1$이고, 여기서 R^1은 C6-C20 알킬이다. 일 실시양태에서, R^2는 $-C(O)R^1$이고, 여기서 R^1은 C6-알킬, C7-알킬, C8-알킬, C9-알킬, C10-알킬, C11-알킬, C12-알킬, C13-알킬, C14-알킬, C15-알킬, C16-알킬, C17-알킬, C18-알킬, C19-알킬 또는 C20-알킬로부터 선택되는 선형 또는 분지형, 선택적으로 치환된 알킬이다. 일 실시양태에서, R^2는 $-C(O)R^1$이고, 여기서 R^1은 C6-알킬, C7-알킬, C8-알킬, C9-알킬, C10-알킬, C11-알킬, C12-알킬, C13-알킬, C14-알킬, C15-알킬, C16-알킬, C17-알킬, C18-알킬, C19-알킬 또는 C20-알킬로부터 선택되는 선형 알킬이다. 다른 실시양태에서, R^2는 $-C(O)R^1$이고, 여기서 R^1은 C6-알킬, C7-알킬, C8-알킬, C9-알킬, C10-알킬, C11-알킬, C12-알킬, C13-알킬, C14-알킬, C15-알킬, C16-알킬, C17-알킬, C18-알킬, C19-알킬 또는 C20-알킬로부터 선택되는 비치환된 선형 알킬이다.

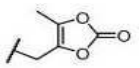
[0210] 일 실시양태에서, R^2는 $-C(O)R^1$이고, 여기서 R^1은 C6-C20 알케닐이다. 일 실시양태에서, R^2는 $-C(O)R^1$이고, 여기서 R^1은 C6-알케닐, C7-알케닐, C8-알케닐, C9-알케닐, C10-알케닐, C11-알케닐, C12-알케닐, C13-알케닐, C14-알케닐, C15-알케닐, C16-알케닐, C17-알케닐, C18-알케닐, C19-알케닐 또는 C20-알케닐로부터 선택되는 선형 또는 분지형, 선택적으로 치환된 알케닐이다. 다른 실시양태에서, R^2는 $-C(O)R^1$이고, 여기서 R^1은 C6-알케닐, C7-알케닐, C8-알케닐, C9-알케닐, C10-알케닐, C11-알케닐, C12-알케닐, C13-알케닐, C14-알케닐, C15-알케닐, C16-알케닐, C17-알케닐, C18-알케닐, C19-알케닐 또는 C20-알케닐로부터 선택되는 선형 알케닐이다. 다른 실시양태에서, R^2는 $-C(O)R^1$이고, 여기서 R^1은 C6-알케닐, C7-알케닐, C8-알케닐, C9-알케닐, C10-알케닐, C11-알케닐, C12-알케닐, C13-알케닐, C14-알케닐, C15-알케닐, C16-알케닐, C17-알케닐, C18-알케닐, C19-알케닐 또는 C20-알케닐로부터 선택되는 비치환된 선형 알케닐이다.

[0211] 일부 실시양태에서, R^2는 $-C(O)R^1$이고, 여기서 R^1은 알케닐이고 R^1은 1 내지 10개의 이중 결합을 함유한다. 일

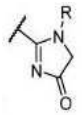
실시양태에서, R^2는 $-C(O)R^1$이고, 여기서 R^1은 알케닐이고 R^1은 1, 2, 3 또는 4개의 이중 결합을 함유할 수 있다. 일 실시양태에서, R^2는 $-C(O)R^1$이고, 여기서 R^1은 다수의 이중 결합을 함유하는 알케닐이고, 각각의 이중 결합은 E 또는 Z 형태이거나 이들이 혼합되어 있을 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2는 $-C(O)R^1$이고, 여기서 R^1은 다수의 이중 결합을 함유하는 알케닐이고, 모든 이중 결합은 Z 배향이다.

[0212] 일 실시양태에서, R^3은 $-C(O)OR^6$이다. 다른 실시양태에서, R^3은 $-C(O)OR^6$이고, 여기서 R^6은 H, 또는 선형 또는 분지형 알킬이다. 일 실시양태에서, R^3은 $-C(O)OR^6$이고, 여기서 R^6은 H이다. 일부 실시양태에서, R^3은 $-C(O)OR^6$이고, 여기서 R^6은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^3은 $-C(O)OR^6$이고, 여기서 R^6은 직쇄 또는 분지쇄 C1-C10 알킬이다. 일 실시양태에서, R^3은 $-C(O)OR^6$이고, 여기서 R^6은 직쇄 또는 분지쇄 C1-C8 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^6은 C1-알킬, C2-알킬, C3-알킬, C4-알킬, C5-알킬, C6-알킬, C7-알킬, C8-알킬, C9-알킬 또는 C10-알킬로부터 선택되는 직쇄 알킬이다. 일 실시양태에서, R^3은 $-C(O)OR^6$이고, 여기서 R^6은 C3-알킬, C4-알킬, C5-알킬, C6-알킬, C7-알킬, C8-알킬, C9-알킬 또는 C10-알킬로부터 선택되는 분지쇄 알킬이다. 일 실시양태에서, R^3은 $-C(O)OR^6$이고, 여기서 R^6은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸 또는 n-옥틸이다.

[0213] 일 실시양태에서, R^3은 $-C(O)OR^6$이고, 여기서 R^6은  이다. 다른 실시양태에서, R^3은 $-C(O)OCH_2OC(O)R^5$이고, 여기서 R^5는 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬이다. 다른 실시양태에서, R^3은 $-C(O)OCH_2OC(O)R^5$이고, 여기서 R^5는 C1-알킬, C2-알킬, C3-알킬, C4-알킬, C5-알킬 또는 C6-알킬로부터 선택되는 선형 알킬이다. 일 실시양태에서, R^3은 $-C(O)OCH_2OC(O)R^5$이고, 여기서 R^5는 메틸이다. 다른 실시양태에서, R^3은 $-C(O)OCH_2OC(O)R^5$이고, 여기서 R^5는 C3-알킬, C4-알킬, C5-알킬 또는 C6-알킬로부터 선택되는 분지형 알킬이다.

[0214] 일 실시양태에서, R^3은 $-C(O)OR^6$이고, 여기서 R^6은  이다.

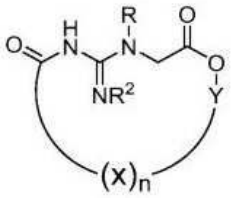
[0215] 일 실시양태에서, R^3은 -알킬렌-(OH)이다. 일 실시양태에서, R3은 -(C1-C10 알킬렌)-(OH)이다. 일 실시양태에서, R^3은 -(C1 알킬렌)-(OH), -(C2 알킬렌)-(OH), -(C3 알킬렌)-(OH), -(C4 알킬렌)-(OH), -(C5 알킬렌)-(OH), -(C6 알킬렌)-(OH), -(C7 알킬렌)-(OH), -(C8 알킬렌)-(OH), -(C9 알킬렌)-(OH) 또는 -(C10 알킬렌)-(OH)이다. 일 실시양태에서, R3은 -메틸렌-(OH)이다.

[0216] 일 실시양태에서, R^2 및 R^3은 알킬렌 그룹이고, 함께 옥소로 선택적으로 치환된 5 내지 6원 고리를 형성한다. 일 실시양태에서, R^2 및 R^3은 알킬렌 그룹이고, 함께 옥소로 선택적으로 치환된 5원 고리를 형성한다. 다른 실시양태에서, R^2 및 R^3은 알킬렌 그룹이고, 함께 옥소로 선택적으로 치환된 6원 고리를 형성한다. 일 실시양태에서, R^2 및 R^3은 함께  를 형성한다.

[0217] 일 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 약제학적으로 허용되는 염으로 존재한다. 일 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 나트륨염이다. 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 리튬염이다. 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 염산염이다. 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 트리클로로아세트산 2리튬염(TCA/2Li염)이다.

[0218] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다:

[0219] [화학식 II]



[0220]

[0221] 위의 화학식 II에서,

[0222] R은 CH_3, CH_2D, CHD_2 또는 CD_3이고;

[0223] R^2는 수소, $-C(O)NHR^5$, $-C(O)R^1$ 또는 $-C(O)OR^5$이고;

[0224] R^1은 선형 또는 분지형 알킬, 또는 선형 또는 분지형 알케닐이고, R^1은 R^4로 선택적으로 치환되고;

[0225] R^4는 할로겐, -OH, $-OR^5$, 옥소, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C_1$-C_6 알킬 또는 $-C_1$-C_6 할로알킬이고;

[0226] 각 경우의 X는 독립적으로 $-C(R^{5a})_2-C(R^{5a})_2-$, $-CH(R^{5a})-CH(R^{5a})-$, $-C(R^{5a})=C(R^{5a})-$, $-O-C(R^{5a})_2-$, $-O-CH(R^{5a})-$, $-C(R^{5a})_2-O-$ 또는 $-CH(R^{5a})-O-$이고;

[0227] Y는 $-C(R^{5a})_2-$, $-CH(R^{5a})-$, $-C(R^{5a})_2-C(R^{5a})_2-$, $-CH(R^{5a})-CH(R^{5a})-$, $-C(R^{5a})=C(R^{5a})-$, $-C(R^{5a})_2-O-$ 또는 $-CH(R^{5a})-O-$이고;

[0228] n은 3, 4, 5 또는 6이고, n이 3일 때 Y는 $-CH(R^{5a})-CH(R^{5a})-$, $-C(R^{5a})=C(R^{5a})-$ 또는 $-CH(R^{5a})-O-$이고;

[0229] R^5는 H, 또는 선형 또는 분지형 알킬이고;

[0230] R^{5a}는 H, 할로겐, -OH, $-OR^5$, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C_1$-C_6 알킬 또는 $-C_1$-C_6 할로알킬이고;

[0231] 동일하거나 인접한 탄소 상의 2개의 R^{5a}는 3 내지 6원 융합 또는 스피로 사이클로알킬 고리, 또는 3 내지 6원 융합 또는 스피로 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다.

[0232] 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, X 중 하나 이상은 $-C(R^{5a})_2-C(R^{5a})_2-$, $-CH(R^{5a})-CH(R^{5a})-$ 또는 $-C(R^{5a})=C(R^{5a})-$이고, 여기서 R^{5a}는 H 또는 $-C_1$-C_6 알킬이고; 동일하거나 인접한 탄소 상의 2개의 R^{5a}는 3 내지 6원 융합 또는 스피로 사이클로알킬 고리, 또는 3 내지 6원 융합 또는 스피로 헤테로사이클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, X는 $-CH_2CH_2-$, -CH=CH-, $-O-CH_2-$ 또는 $-CH_2-O-$이다.

[0233] 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, Y는 $-C(R^{5a})_2-$, $-CH(R^{5a})-$; $-C(R^{5a})_2-C(R^{5a})_2-$, $-CH(R^{5a})-CH(R^{5a})-$ 또는 $-C(R^{5a})=C(R^{5a})-$이고, 여기서 R^{5a}는 H 또는 $-C_1$-C_6 알킬이고; 동일하거나 인접한 탄소 상의 2개의 R^{5a}는 3 내지 6원 융합 또는 스피로 사이클로알킬 고리, 또는 3 내지 6원 융합 또는 스피로 헤테로사이클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, Y는 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ 또는 -CH=CH-이다. 다른 실시양태에서, Y는 $-C(R^{5a})_2-$, $-CH(R^{5a})-$; $-C(R^{5a})_2-C(R^{5a})_2-$, $-CH(R^{5a})-CH(R^{5a})-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, -CH=CH-,



이고; 여기서 R^{5a}는 선형 또는 분지형 $-C_1$-C_6 알킬이다.

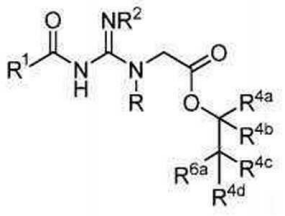
[0234] 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R은 $-CH_3$ 또는 $-CD_3$이다.

[0235] 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R^2는 수소이다.

[0236] 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 나트륨염, 칼륨염, 리튬염, Na_2PO_4H염, 염산염, 포름산염, 트리플루오로아세트산염, 아세트산염 또는 트리클로로아세트산/2리튬염으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 염이다. 일 실시양태에서, 화학식 II의 약제학적으로 허용되는 염은 수화물일 수 있다.

[0237] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 화학식 I-A의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다:

[0238] [화학식 I-A]

[0239] 

[0240] 위의 화학식 I-A에서,

[0241] R은 $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$ 또는 $-CD_3$이고;

[0242] R^2는 수소, $-C(O)NHR^5$, $-C(O)R^1$ 또는 $-C(O)OR^5$이고;

[0243] R^3은 $-C(O)OR^6$ 또는 -알킬(OH)이고;

[0244] 또는 대안적으로, R^2 및 R^3은 이들이 각각 결합된 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성하는 알킬렌 그룹이고, 상기 5 내지 6원 고리는 옥소로 선택적으로 치환되고;

[0245] R^4는 할로겐, -OH, $-OR^5$, 옥소, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C_1$-C_6 알킬 또는 $-C_1$-C_6 할로알킬이고;

[0246] R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} 및 R^{4d}는 각각 독립적으로 H, 할로겐, -OH, $-OR^5$, 옥소, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C_1$-C_6 알킬 또는 $-C_1$-C_6 할로알킬이고;

[0247] R^5는 선형 또는 분지형 알킬이고;

[0248] R^{6a} 및 R^1은 이들이 각각 결합된 원자와 함께 12 내지 25원 고리를 형성하는 알킬렌 그룹 또는 알케닐렌 그룹이고, 상기 알킬렌 그룹 또는 상기 알케닐렌 그룹을 만드는 1, 2, 3 또는 4개의 $-CH_2-$ 단위는 -O-, S- 또는 -N-에서 선택되는 헤테로 원자로 선택적으로 대체되고, 단 인접한 $-CH_2-$는 대체되지 않으며; 상기 알킬렌 그룹 또는 상기 알케닐렌 그룹은 하나 이상의 R^4로 선택적으로 치환되고;

[0249] R^{4a} 및 R^{4b} 또는 R^{4c} 및 $R4^d$는 함께 3 내지 6원 스피로 사이클로알킬 고리 또는 3 내지 6원 스피로 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0250] R^{4b} 및 R^{4c}는 함께 3 내지 6원 융합 사이클로알킬 고리 또는 3 내지 6원 융합 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다.

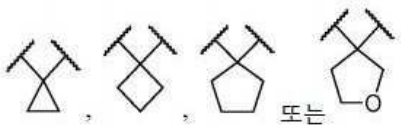
[0251] 본원에 기재된 바와 같이, 화학식 I에 대해 기재된 실시양태 중 임의의 하나가 화학식 I-A의 화합물에 적용될 수 있다.

[0252] 화학식 I-A의 화합물의 일 실시양태에서, R^{4a}는 $-C_1$-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{4a}는 $-C_1$-C_6 알킬이고 R^{4b},

R^{4c} 및 R^{4d}는 H이다. 다른 실시양태에서, R^{4a} 및 R^{4b}는 $-C_1$-C_6 알킬이고 R^{4c} 및 R^{4d}는 H이다. 다른 실시양태에서, R^{4a} 및 R^{4c}는 $-C_1$-C_6 알킬이고 R^{4b} 및 R^{4d}는 H이다.

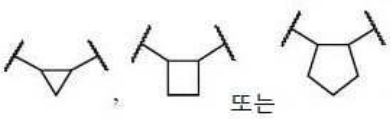
[0253] 화학식 I-A의 화합물의 일 실시양태에서, R^{4b}는 $-C_1$-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{4b}는 $-C_1$-C_6 알킬이고 R^{4a}, R^{4c} 및 R^{4d}는 H이다. 일 실시양태에서, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} 및 R^{4d}는 각각 독립적으로 H이다.

[0254] 화학식 I-A의 화합물의 일 실시양태에서, R^{4a} 및 R^{4b}는 함께 3 내지 6원 스피로 사이클로알킬 고리 또는 3 내지 6원 스피로 헤테로사이클릭 고리를 형성한다. 일부 시양태에서, R^{4a} 및 R^{4b}는 함께



를 형성한다.

[0255] 화학식 I-A의 화합물의 일 실시양태에서, R^{4b} 및 R^{4c}는 함께 3 내지 6원 융합 사이클로알킬 고리 또는 3 내지 6원 융합 헤테로사이클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^{4b} 및 R^{4c}는 함께



를 형성한다.

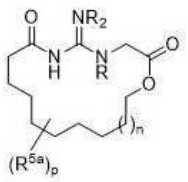
[0256] 화학식 I-A의 화합물의 일 실시양태에서, R은 $-CH_3$ 또는 $-CD_3$이다.

[0257] 화학식 I-A의 화합물의 일 실시양태에서, R^2는 수소이다.

[0258] 화학식 I-A의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 나트륨염, 칼륨염, 리튬염, 염산염, 포름산염, 트리플루오로아세트산염, 아세트산염 또는 트리클로로아세트산/2리튬염으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 염이다. 화학식 I-A의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 나트륨염, 리튬염, 염산염, 포름산염, 트리플루오로아세트산염, 아세트산염 또는 트리클로로아세트산/2리튬염으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0259] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 화학식 III의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다:

[0260] [화학식 III]

[0261] 

[0262] 위의 화학식 III에서,

[0263] R은 CH_3, CH_2D, CHD_2 또는 CD_3이고;

[0264] R^1은 선형 또는 분지형 알킬, 또는 선형 또는 분지형 알케닐이고;

[0265] R^2는 수소, $-C(O)NHR^5$, $-C(O)R^1$ 또는 $-C(O)OR^5$이고;

[0266] R^5는 H, 또는 선형 또는 분지형 알킬이고;

[0267] R^{5a}는 할로겐, -OH, $-OR^5$, 옥소, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C_1$-C_6 알킬 또는 $-C_1$-C_6 할로알킬이고;

[0268] n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0269] p는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

[0270] 화학식 III의 화합물의 일 실시양태에서, R은 CH_3 또는 CD_3이다.

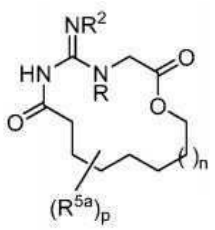
[0271] 화학식 III의 화합물의 일 실시양태에서, R^2는 H이다.

[0272] 화학식 III의 화합물의 일 실시양태에서, n은 1이다. 일부 실시양태에서, n은 2이다. 일 실시양태에서, n은 3이다.

[0273] 화학식 III의 화합물의 일 실시양태에서, p는 0, 1 또는 2이다.

[0274] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 화학식 III-A의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다:

[0275] [화학식 III-A]

[0276] 

[0277] 위의 화학식 III-A에서,

[0278] R은 $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$ 또는 $-CD_3$이고;

[0279] R^1은 선형 또는 분지형 알킬, 또는 선형 또는 분지형 알케닐이고;

[0280] R^2는 수소, $-C(O)NHR^5$, $-C(O)R^1$ 또는 $-C(O)OR^5$이고;

[0281] R^5는 H, 또는 선형 또는 분지형 알킬이고;

[0282] R^{5a}는 할로겐, -OH, $-OR^5$, 옥소, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C_1$-C_6 알킬 또는 $-C_1$-C_6 할로알킬이고;

[0283] 동일하거나 인접한 탄소 상의 2개의 R^{5a}는 3 내지 6원 융합 또는 스피로 사이클로알킬 고리, 또는 3 내지 6원 융합 또는 스피로 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0284] n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11이고;

[0285] p는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

[0286] 화학식 III-A의 화합물의 일 실시양태에서, R은 $-CH_3$ 또는 $-CD_3$이다.

[0287] 화학식 III-A의 화합물의 일 실시양태에서, R^2는 수소이다.

[0288] 화학식 III-A의 화합물의 일 실시양태에서, n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다. 일부 실시양태에서, n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9이다. 다른 실시양태에서, n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다. 일 실시양태에서, n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이다.

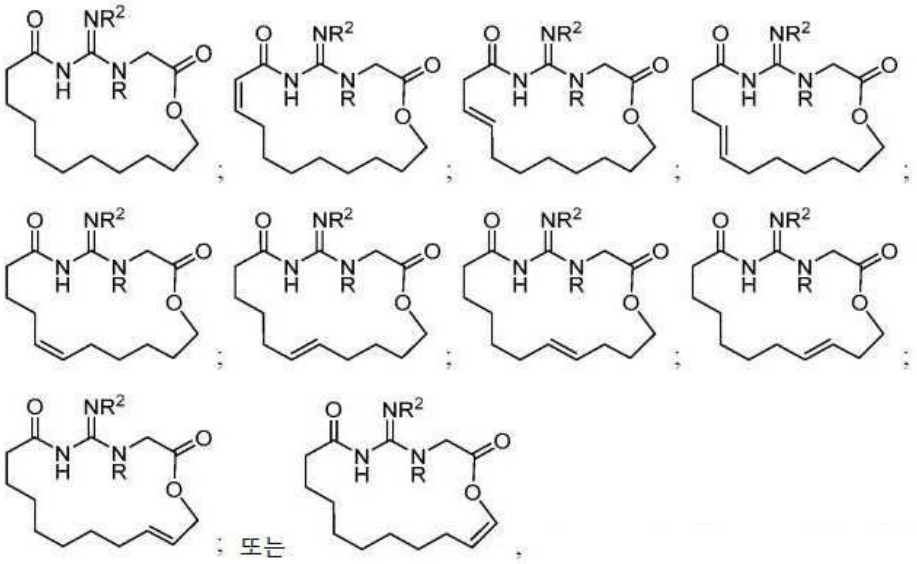
[0289] 화학식 III-A의 화합물의 일 실시양태에서, p는 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 일 실시양태에서, p는 0, 1 또는 2이다.

[0290] 화학식 III-A의 화합물의 일 실시양태에서, R^5는 선형 또는 분지형 $-C_1$-C_6 알킬이다.

[0291] 화학식 III-A의 화합물의 일 실시양태에서, R^{5a}는 할로겐, -OH, $-O(C_1$-C_6 알킬), 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 알킬), $-N(C_1$-C_6 알킬$)_2$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C_1$-C_6 알킬 또는 $-C_1$-C_6 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{5a}는 할로겐, -OH,

$-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-C_1-C_6$ 할로알킬이다. 다른 실시양태에서, R^{5a}는 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{5a}는 선형 또는 분지형 $-C_1-C_6$ 알킬이다.

[0292] 화학식 I, I-A, II, III 및/또는 III-A의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되거나, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



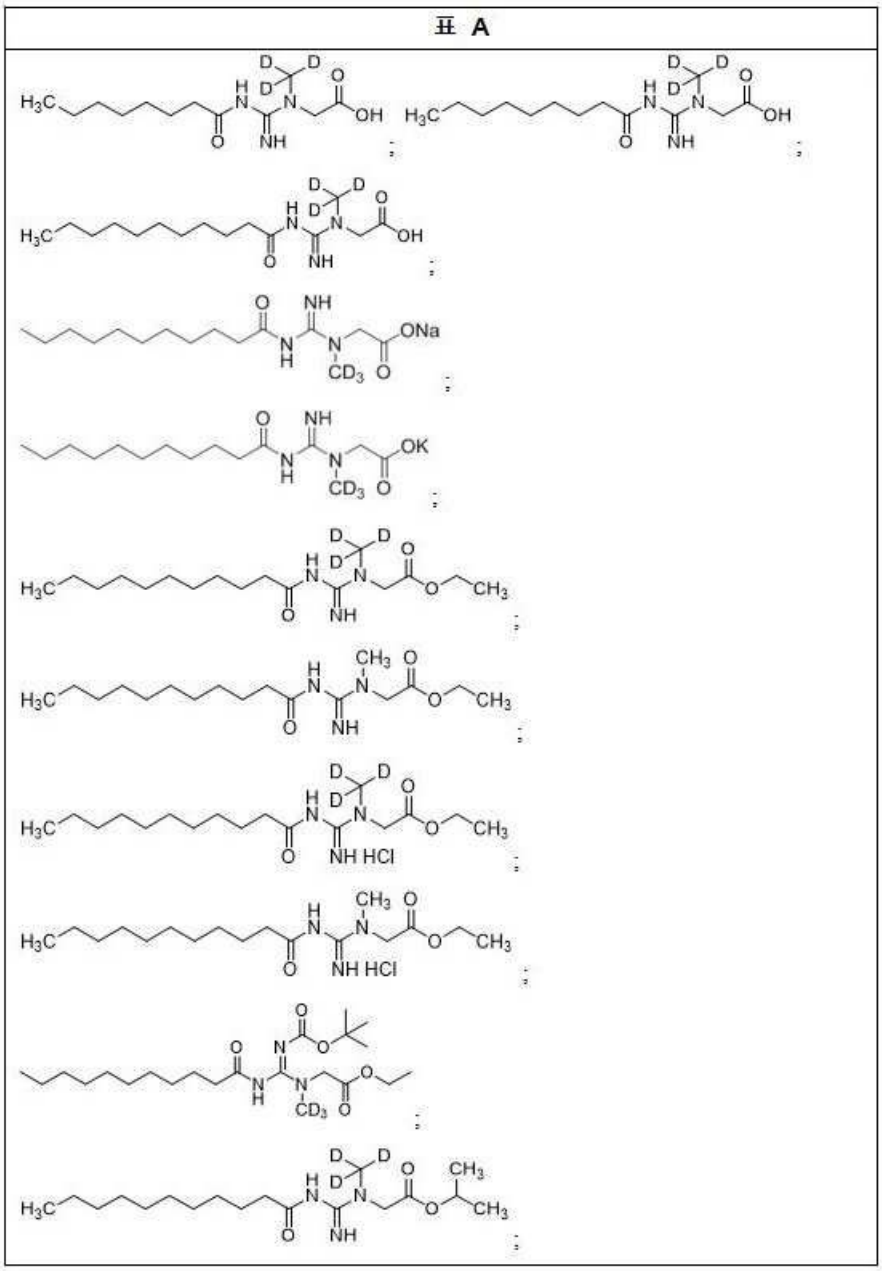
[0293] ; 또는 .

[0294] 여기서 R은 $-CH_3$ 또는 $-CD_3$이고 R^2는 H이다.

[0295] 화학식 III 또는 III-A의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 나트륨염, 칼륨염, 리튬염, Na_2PO_4H염, 염산염, 포름산염, 트리플루오로아세트산염, 아세트산염 또는 트리클로로아세트산/2리튬염으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 염이다. 일 실시양태에서, 화학식 III 또는 III-A의 약제학적으로 허용되는 염은 수화물일 수 있다.

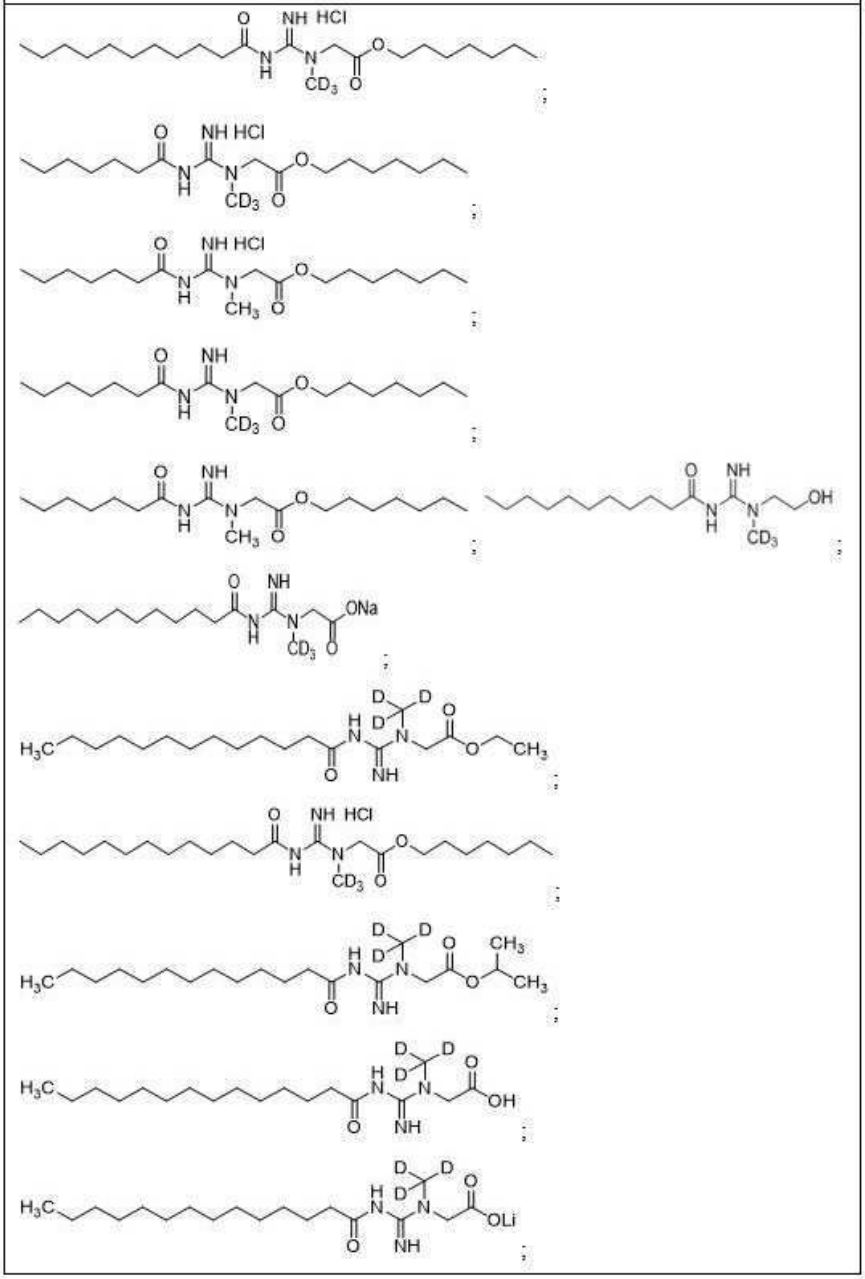
[0296] 화학식 I의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 표 A으로부터 선택되거나, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

표 A



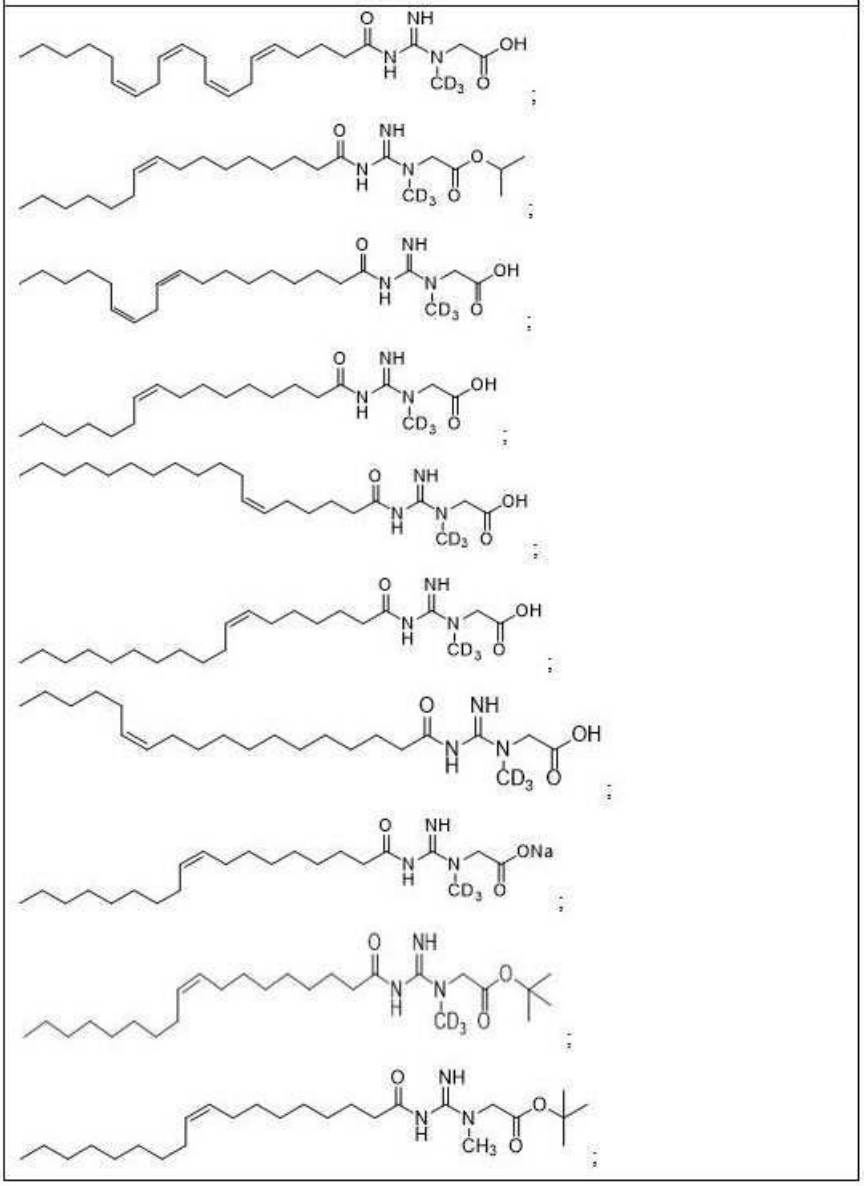
[0297]

표 A



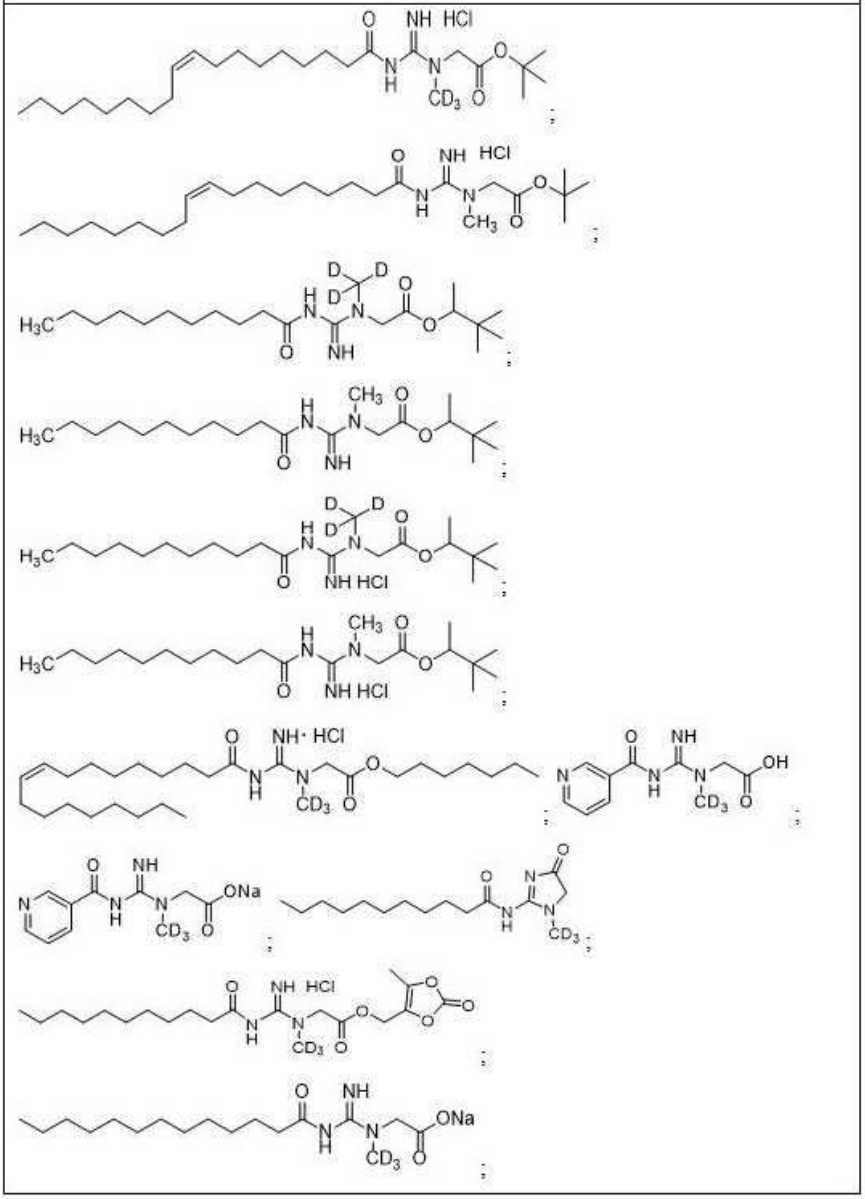
[0298]

표 A



[0299]

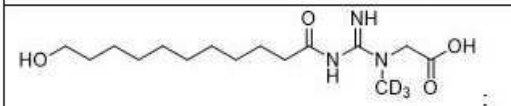
표 A

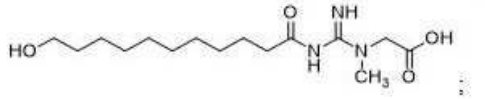


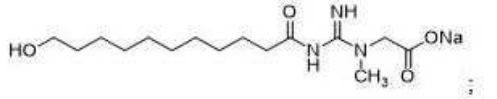
[0300]

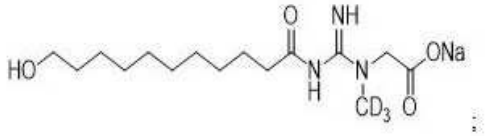
[0301]

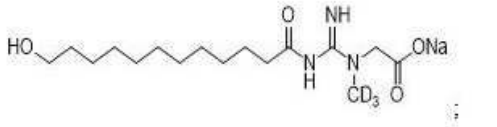
표 A

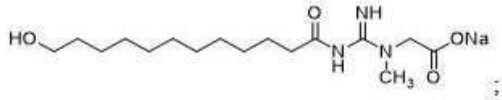

;

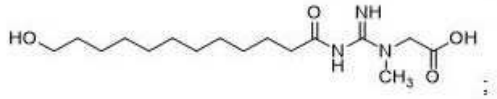

;

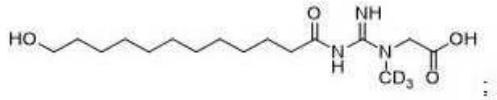

;

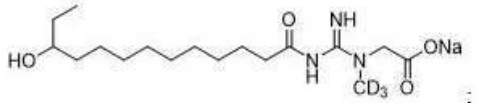

;


;


;


;


;


;

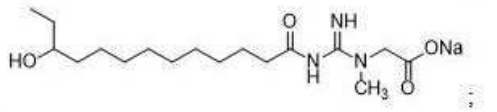
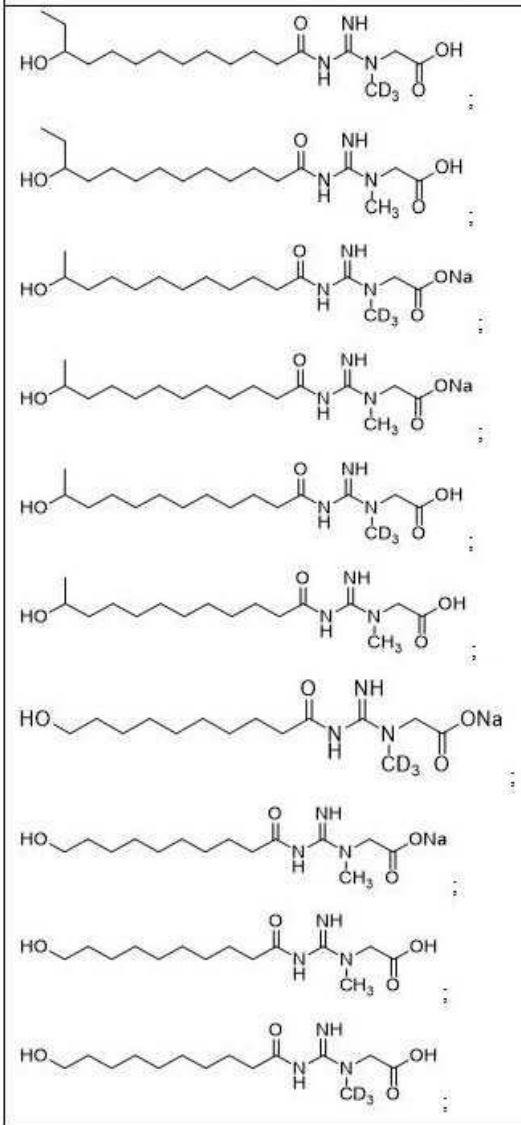

;

표 A

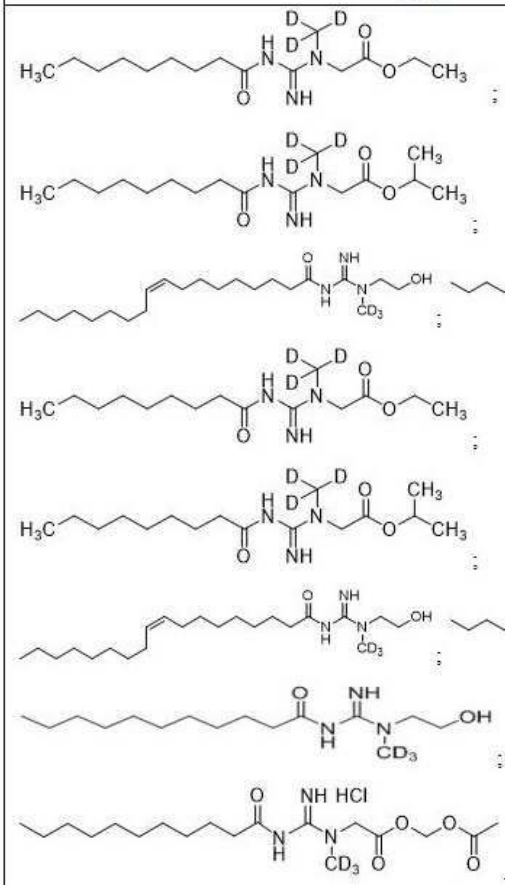


[0302]

[0303] 화학식 I의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 표 B로부터 선택되거나, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

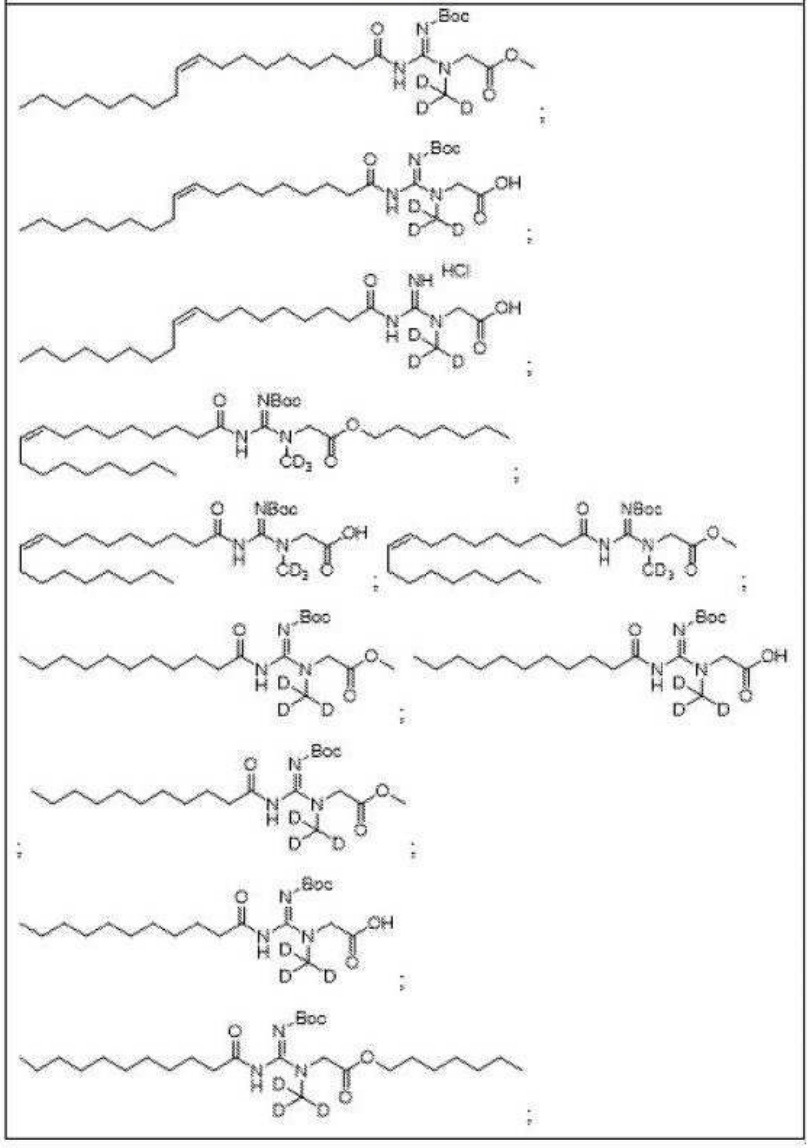
[0304]

표 B



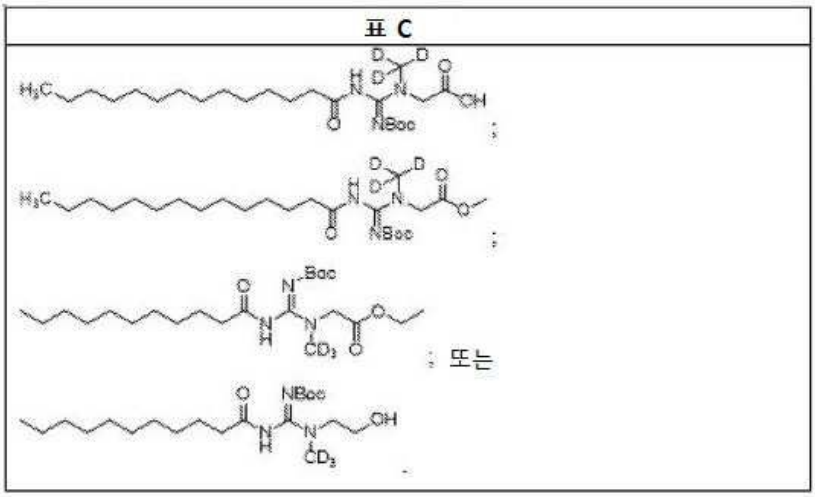
[0305] 화학식 I의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 표 C로부터 선택되거나, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

표 C



[0306]

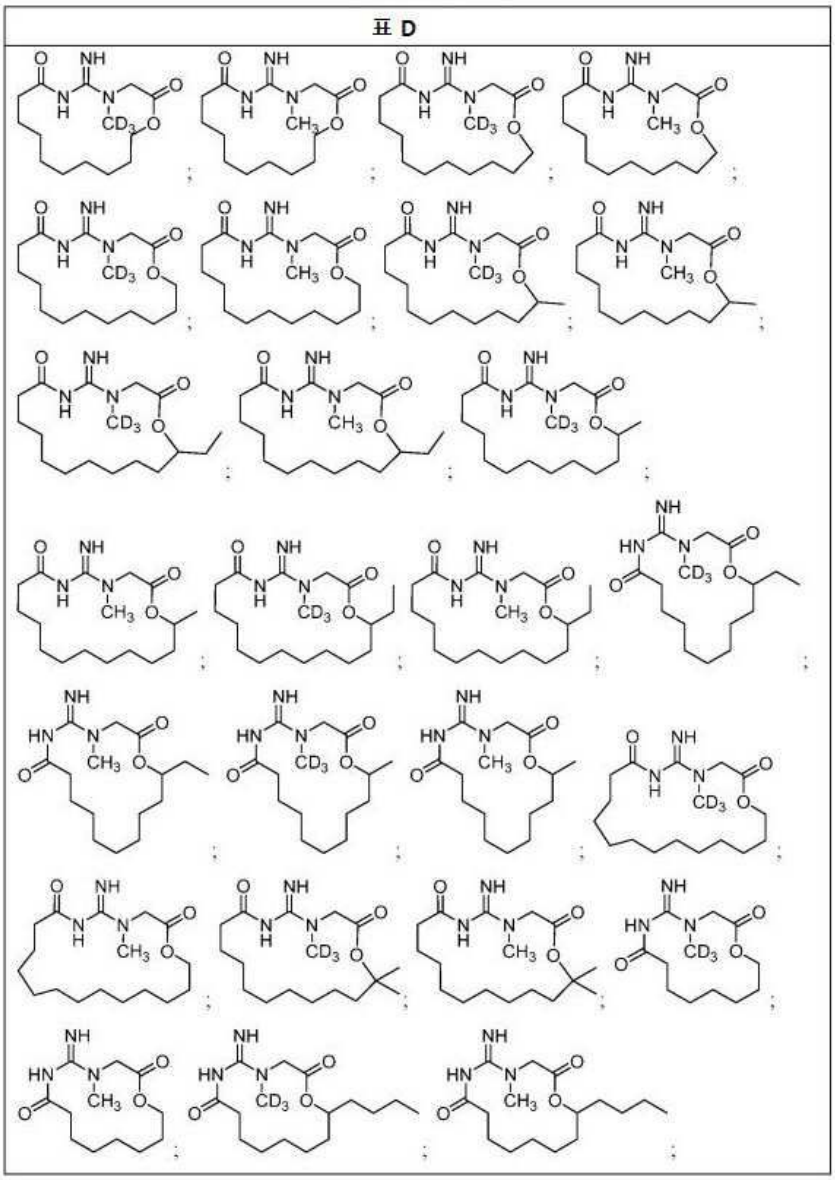
표 C



[0307]

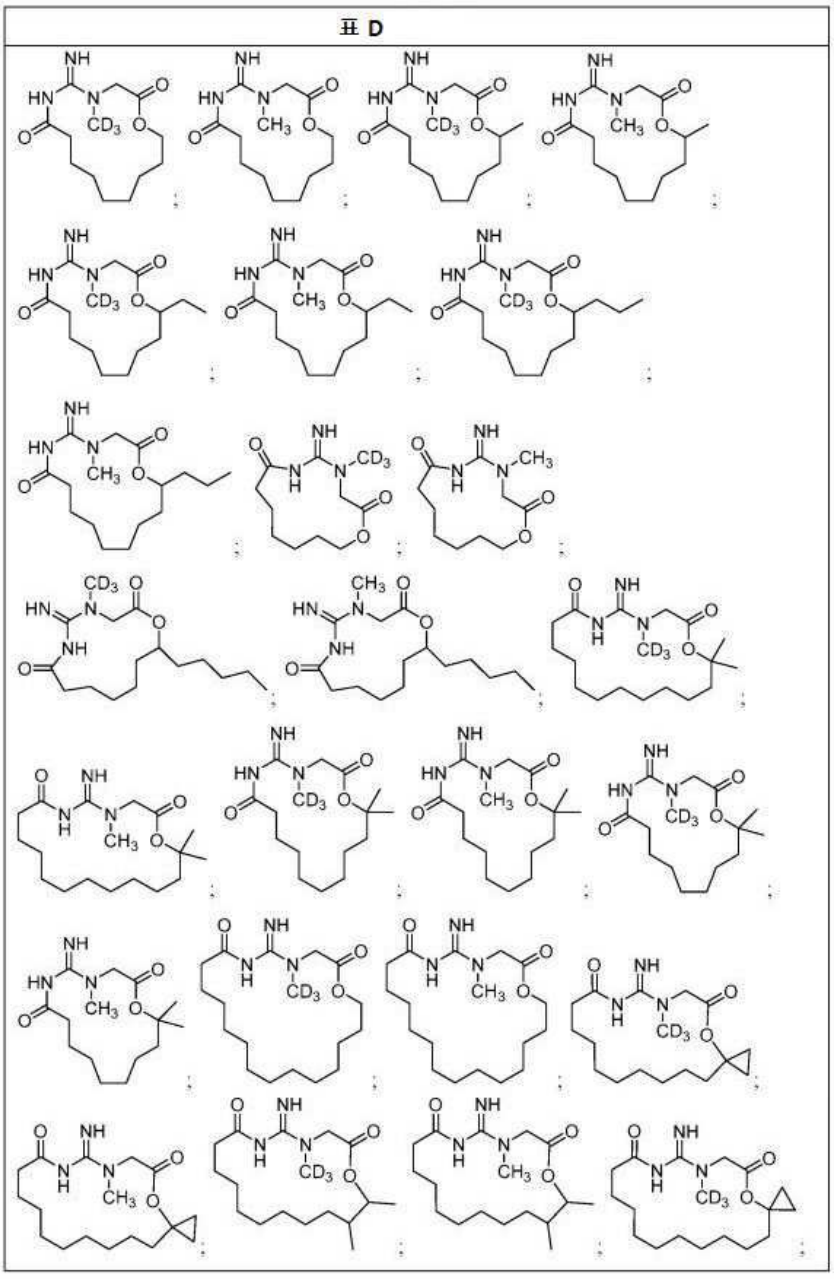
[0308] 화학식 I, I-A, II, III 및/또는 III-A의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 표 D로부터 선택되거나, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

표 D



[0309]

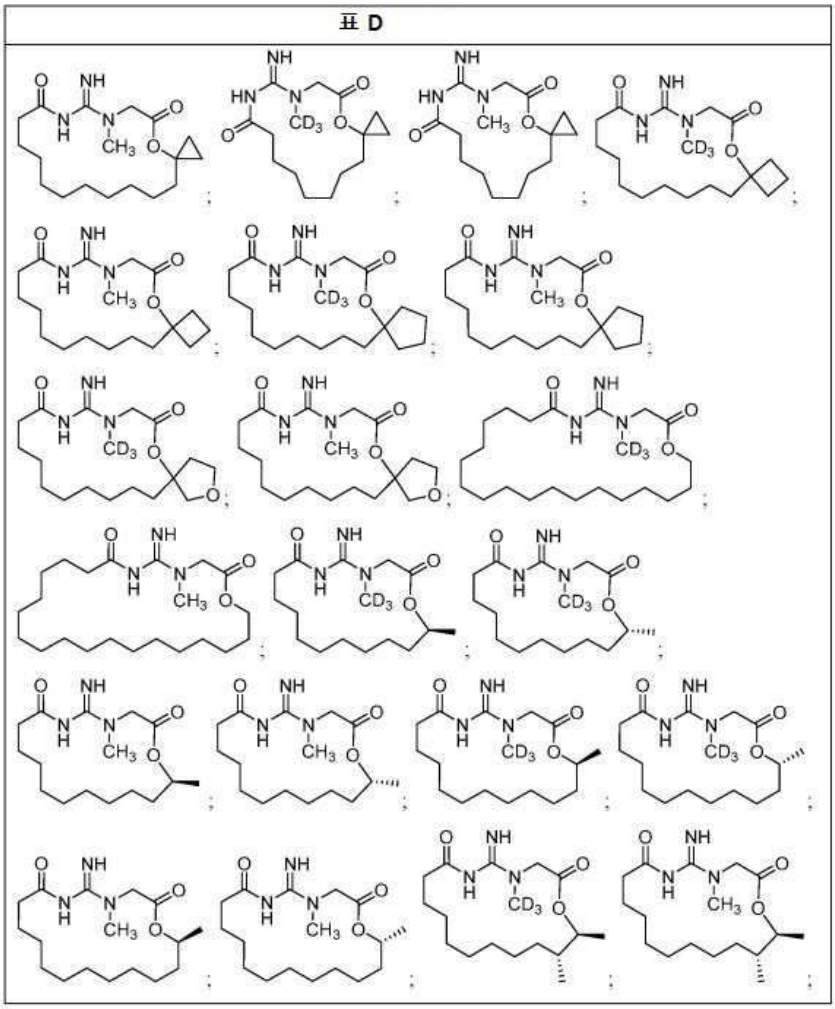
표 D



[0310]

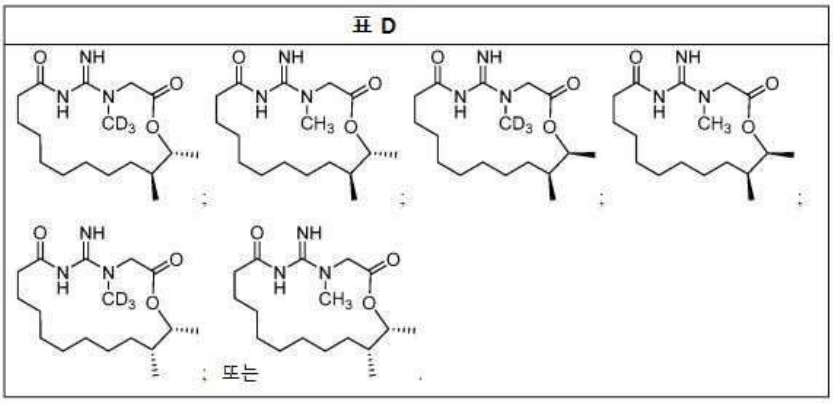
[0311]

표 D



[0312]

표 D



; 또는

[0313] 화학식 I, I-A, II, III 및/또는 III-A의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 표 E로부터 선택된다:

[0314]

표 E

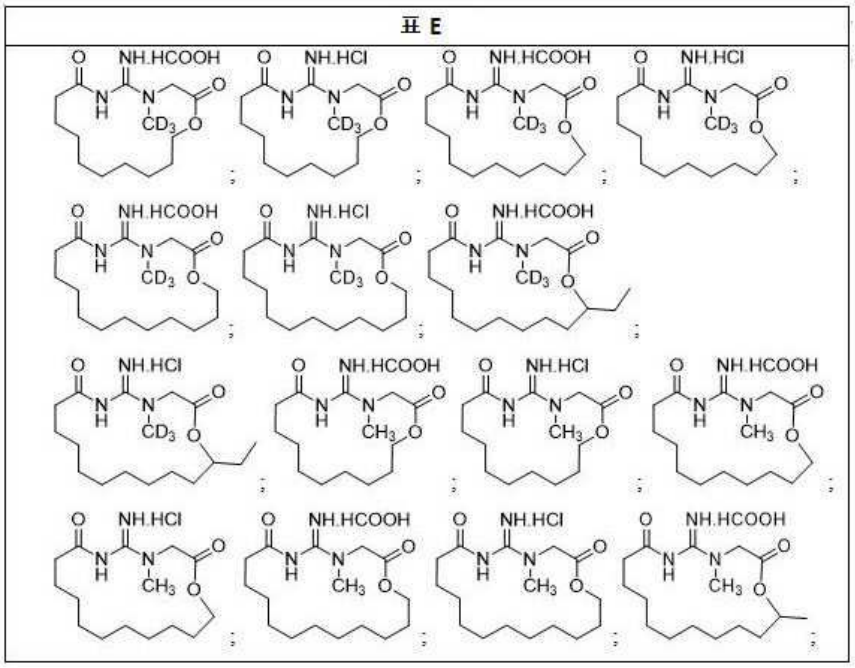
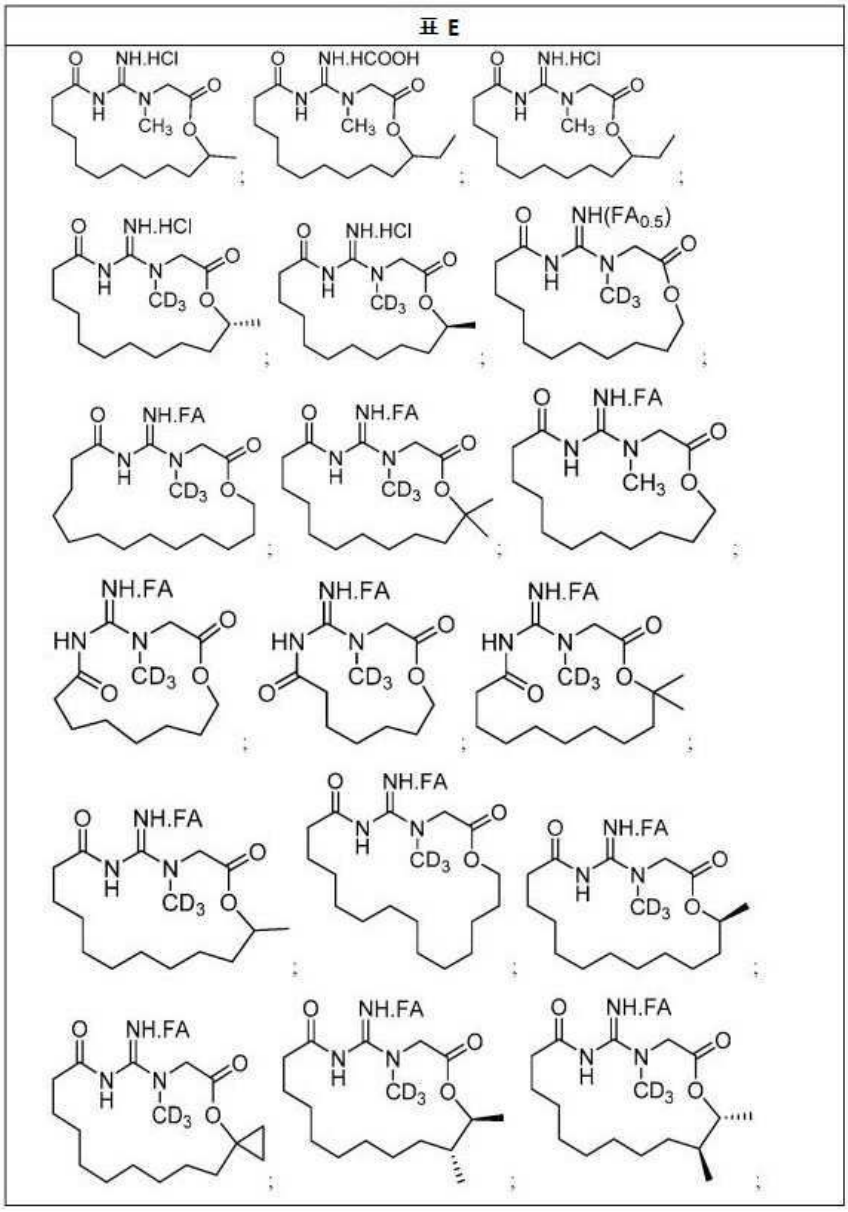
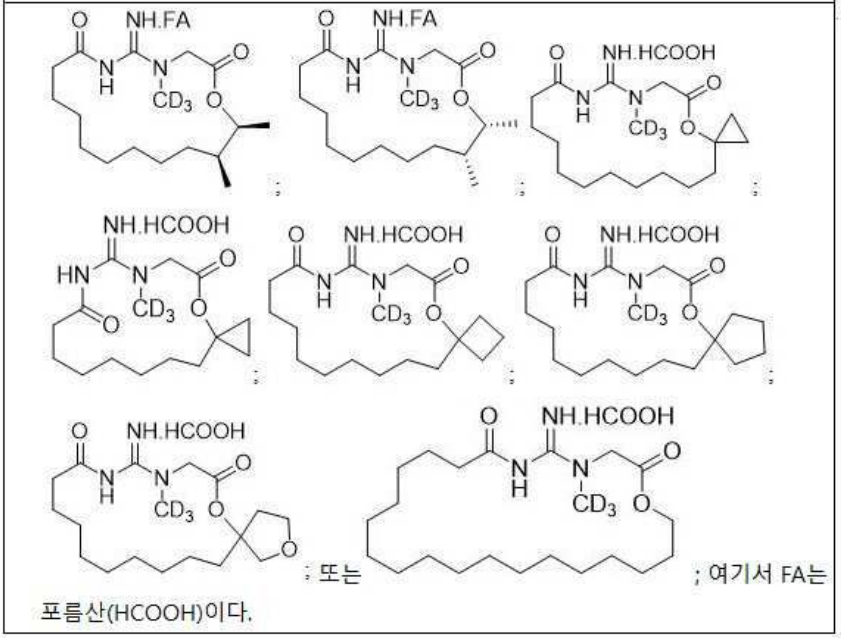


표 E



[0315]

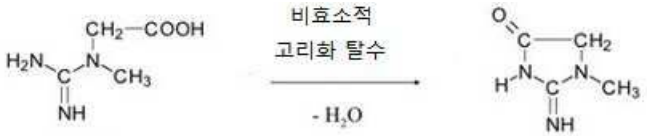
표 E



[0316]

[0317] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 표 S1으로부터 선택된다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 표 S2로부터 선택된다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 표 2A, 2B 또는 2C로부터 선택된다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 표 2B로부터 선택된다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 표 3A 또는 3B로부터 선택된다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 상기 화합물은 표 3B로부터 선택된다.

[0318] 일 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물은 전구약물 절단 동안 크레아틴 방출을 증가시키도록 설계된다. 다른 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물은 데드-엔드 대사 산물(dead-end metabolite)인 크레아티닌으로의 고리화를 최소화하도록 설계된다.



[0319]

[0320] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3이 -C(O)OR^6이고, 여기서 R^6이 선형 또는 분지형 알킬인 것은 다음에 의해 뇌에서의 뉴런/신경교세포에 의한 BBB 교차 및/또는 흡수를 향상시킨다: 1) 생리적 pH에서 상응하는 산(COOH)의 음전하를 차폐함, 2) 화합물의 소수성을 증가시킴 및/또는 3) BBB를 통한 유출로부터 및/또는 뇌에서의 뉴런/신경교세포로부터 화합물을 보호함.

[0321] 일 실시양태에서, 임의의 이론에 구속되지 않고, 지방산 아미드쇄(화학식 I에서 R^1이 알킬 또는 알케닐임)를 갖는 본 개시 내용의 화합물의 절단은 주로 뇌에서 발현되는 지방산 아미드 가수분해물(FAAH) 효소(FAAH1/2)에 의해 매개될 수 있다. 다른 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물의 절단은 다른 효소에 의해 매개될 수 있다.

[0322] 일 실시양태에서, 하나 이상의 중수소 원자를 포함하는 본 개시 내용의 화합물은 조직에서 내인성 크레아틴의 검출 및 구별을 용이하게 하는 데 유용할 수 있다.

[0323] *조성물의 실시 양태 및 투여 경로*

[0324] 본 개시 내용의 화합물은 약제학적 조성물로서 제제화될 수 있다. 일 실시양태에서, 이러한 조성물은 본 개시 내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함한다. 일 실시양태에서, 상기 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체 또는 약제학적으로 허용되는 비히클을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 약제학적 조성물은 본 개시 내용의 화합물을 하나 초과로 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 비히클은

희석제, 보조제, 부형제 및 담체를 포함한다.

[0325] 약제학적 조성물은 표준 절차를 사용하여 제조할 수 있다(참조: 예를 들어, "Remington's The Science and Practice of Pharmacy", 21st edition, Lippincott, Williams & Wilcox, 2005, 이의 전문이 본원에 참고로 포함됨). 약제학적 조성물은 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 드라제 제조(dragee-making), 분말화(levigating), 유화, 캡슐화, 포집 또는 동결 건조 공정으로 제조할 수 있다. 약제학적 조성물은 본원에 개시된 화합물의 제제로의 가공을 용이하게 하는, 약제학적으로 사용될 수 있는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 보조제를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화할 수 있다. 적절한 제제는 부분적으로 투여 경로에 의존할 수 있다.

[0326] 일 실시양태에서, 약제학적 조성물은 환자에게 투여시 본 개시 내용의 화합물(크레아틴 전구약물), 크레아틴 또는 중수소화 크레아틴의 치료적 혈장 농도를 제공할 수 있다. 크레아틴 전구약물의 프로모이어티(promoiety)는 생체 내에서 화학적으로 및/또는 효소적으로 절단되어 크레아틴을 방출할 수 있다. 장 내강, 장 조직, 혈액, 간, 뇌 또는 포유동물의 임의의 다른 적합한 조직에 존재하는 하나 이상의 효소는 투여된 전구약물의 프로모이어티를 효소적으로 절단할 수 있다. 예를 들어, 프로모이어티는 위장관에 의한 흡수 후(예를 들어, 장 조직, 혈액, 간 또는 포유동물의 다른 적합한 조직에서) 절단될 수 있다. 특정 실시양태에서, 크레아틴은 장 점막 장벽을 통과하는 동안 프로모이어티에 접합된 상태로 유지되어 전조직 대사(presystemic metabolism)로부터 보호된다. 특정 실시양태에서, 크레아틴 전구약물은 본질적으로 대사되어 장세포(enterocyte) 내에서 상응하는 크레아틴을 방출하지 않지만, 전신 순환 내에서 모 약물로 대사된다. 위장관에 의한 흡수 후 크레아틴 전구약물의 프로모이어티의 절단은 전구약물이 능동 수송, 수동 확산 또는 능동 및 수동 프로세스의 조합에 의해 전신 순환계로 흡수될 수 있게 한다.

[0327] 크레아틴 전구약물은 혈액-뇌 장벽과 같은 생물학적 장벽을 통한 전구약물의 통과 후에도 그대로 유지될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 개시 내용에 의해 제공되는 전구약물은 부분적으로 절단될 수 있으며, 예를 들어, 하나 이상의, 그러나 전부는 아닌 프로모이어티가 생물학적 장벽을 통한 통과 전에 또는 세포, 조직 또는 기관에 의해 흡수되기 전에 절단될 수 있다. 크레아틴 전구약물은 전신 순환에서 온전한 상태로 유지될 수 있으며 수동적 또는 능동적 수송 메커니즘에 의해 기관의 세포에 의해 흡수될 수 있다. 특정 실시양태에서, 크레아틴 전구약물은 친유성일 것이며 세포막을 통해 수동적으로 전위할 수 있다. 세포 흡수 후, 크레아틴 전구약물은 화학적으로 및/또는 효소적으로 절단되어 상응하는 화합물을 세포의 세포질로 방출하여 상기 화합물의 세포 내 농도가 증가할 수 있다. 특정 실시양태에서, 크레아틴 전구약물은 미토콘드리아 막과 같은 세포 내 막에 투과성일 수 있고, 이로써 전구약물의 전달을 용이하게 하고, 이어서 프로모이어티 또는 프로모이어티들 및 본 개시 내용의 화합물의 미토콘드리아와 같은 세포 내 오가넬라(organelle)로의 절단을 용이하게 한다.

[0328] 일 실시양태에서, 약제학적 조성물 또는 본 개시 내용은 부형제, 보조제, 담체, 희석제, 결합제, 윤활제, 붕해제, 착색제, 안정화제, 계면활성제, 충전제, 완충제, 증점제, 유화제, 습윤제 등을 포함한, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 비히클을 포함할 수 있다. 비히클은 약제학적 조성물의 다공성 및 투과성을 변경하고, 수화 및 붕해 특성을 변경하고, 수화를 제어하고, 제조성을 향상시키는 등을 위해 선택할 수 있다.

[0329] 특정 실시양태에서, 본 개시 내용의 약제학적 조성물은 위장 상피를 통한 본 개시 내용의 화합물의 흡수를 용이하게 하는 보조제를 포함할 수 있다. 이러한 증강제는, 예를 들어, 위장관에서 타이트-접합점을 개방하거나 p-당단백질 등과 같은 세포 성분의 효과를 변형시킬 수 있다. 적합한 증강제는 살리실산의 알칼리 금속염, 예컨대 나트륨 살리실레이트, 카프릴산 또는 카프르산의 알칼리 금속염, 예컨대 나트륨 카프릴레이트 또는 나트륨 카프레이트 등을 포함할 수 있다. 증강제는, 예를 들어, 나트륨 데옥시콜레이트와 같은 담즙염을 포함할 수 있다. 다양한 p-당단백질 조절제가 미국 특허 제5,112,817호 및 미국 특허 제5,643,909호에 기재되어 있다. 다양한 흡수 향상 화합물 및 물질이 미국 특허 제5,824,638호 및 미국 출원 제2006/0046962호에 기재되어 있다. 세포막의 투과성을 향상시키는 다른 보조제는 레조르시놀, 계면활성제, 폴리에틸렌 글리콜 및 담즙산을 포함한다.

[0330] 특정 실시양태에서, 본 개시 내용의 약제학적 조성물은 본 개시 내용의 화합물의 효소 분해를 감소시키는 보조제를 포함할 수 있다. 단백질 미소구, 리포좀, 다당류 등을 이용한 미세캡슐화가 또한 투여된 화합물의 효소 분해를 감소시키는데 효과적일 수 있다.

[0331] 본 개시 내용의 약제학적 조성물은 경구, 비경구, 정맥 내, 동맥 내, 관상동맥 내, 심낭 내, 혈관주위 내, 근육 내, 피하, 피부 내, 복강 내, 동맥 내, 근육 내, 복강 내, 비강 내, 경막 외, 설하, 비강 내, 뇌 내, 질 내, 경피, 직장, 흡입 스프레이에 의해, 직장 또는 국소 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 적합한 경로에 의해 원하는 대로 통상적인 비독성의 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 및 비히클을 함유하는 투여 단위 제

제로 투여될 수 있다.

[0332] 특정 실시양태에서, 본 개시 내용의 약제학적 조성물은 경구 투여용으로 제제화될 수 있다. 경구 투여용으로 제제화된 약제학적 조성물은 위장관 전체를 통해, 또는 위장관의 특정 영역 또는 영역들에서 본 개시 내용의 화합물의 흡수를 제공할 수 있다. 특정 실시양태에서, 약제학적 조성물은 상부 위장관으로부터, 및 특정 실시양태에서 소장으로부터 본 개시 내용의 화합물의 흡수를 향상시키기 위해 제제화될 수 있다. 이러한 조성물은 약학 분야에 공지된 방식으로 제조될 수 있으며, 본 개시 내용의 화합물 이외에도 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 비히클, 투과성 증강제 및/또는 제2 치료제를 추가로 포함할 수 있다.

[0333] 특정 실시양태에서, 본 개시 내용의 약제학적 조성물은 방출, 생체이용률, 치료 효능, 치료 능력, 안정성 등을 향상, 조절 및/또는 제어하기 위한 물질을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 치료 효능을 향상시키기 위해, 본 개시 내용의 화합물은 하나 이상의 활성제와 공동 투여되어 위장관으로부터 본 개시 내용의 화합물의 흡수 또는 확산을 증가시키거나 전신 순환에서 약물의 분해를 억제할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물은 본 개시 내용의 화합물의 치료 효능을 향상시키는 약리학적 효과가 있는 활성제와 공동 투여될 수 있다.

[0334] 본 개시 내용의 약제학적 조성물은 용액, 현탁액, 에멀젼, 정제, 환제, 펠렛, 캡슐, 액체를 함유하는 캡슐, 분말, 서방성 제제, 좌제, 에멀젼, 에어로졸, 스프레이, 현탁액의 형태 또는 사용하기에 적합한 임의의 다른 형태를 취할 수 있다. 경구 전달용 약제학적 조성물은, 예를 들어, 정제, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 과립, 분말, 에멀젼, 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르의 형태일 수 있다. 경구 투여된 조성물은 하나 이상의 선택적인 제제, 예를 들어, 프럭토즈, 아스파탐 또는 사카린과 같은 감미제, 페퍼민트, 윈터그린 오일과 같은 향미제 또는 체리 착색제 및 보존제를 함유하여 약제학적으로 맛좋은 제제를 제공할 수 있다. 또한, 정제 또는 환제 형태인 경우, 상기 조성물은 위장관에서의 붕해 및 흡수를 지연시켜 장기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공하도록 코팅될 수 있다. 경구 조성물은 만니톨, 락토즈, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린, 셀룰로오스, 탄산마그네슘 등과 같은 표준 비히클을 포함할 수 있다. 이러한 비히클은 제약 등급일 수 있다. 예를 들어, 현탁액, 엘릭시르 및 용액과 같은 경구 액체 제제의 경우, 적합한 담체, 부형제 또는 희석제는 물, 식염수, 알킬렌 글리콜(예를 들어, 프로필렌 글리콜), 폴리알킬렌 글리콜(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜) 오일, 알코올, pH 4 내지 pH 6 사이의 약산성 완충제(예를 들어, 아세테이트, 시트레이트, 약 5mM 내지 약 50mM의 아스코르베이트) 등을 포함한다. 또한, 향미제, 보존제, 착색제, 담즙염, 아실카르니틴(acylcarnitine) 등이 첨가될 수 있다.

[0335] 본 개시 내용의 화합물이 산성이면, 유리산, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로서 임의의 상기 기재된 제제에 포함될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염은 유리산의 활성을 실질적으로 유지하고, 염기와의 반응에 의해 제조될 수 있으며, 상응하는 유리산 형태보다 수성 및 다른 양성자성 용매에 더 가용성인 경향이 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물의 나트륨염이 상기 기재된 제제에 사용된다.

[0336] 본 개시 내용의 약제학적 조성물은, 예를 들어, 정맥 안으로(정맥 내), 동맥 안으로(동맥 내), 근육 안으로(근육 내), 피부 밑에(피하 또는 데포 제제(depot formulation)로), 심낭에, 관상 동맥에 주사에 의한 투여를 포함하여 비경구 투여용으로 제제화될 수 있거나, 또는 조직 또는 기관에 전달하기 위한 용액으로서, 예를 들어, 심폐기(cardiopulmonary bypass machine)에서 사용하거나 이식 조직 또는 기관을 세척하기 위한 용액으로서 사용될 수 있다. 주사용 조성물은 정맥 내, 동맥 내, 관상동맥 내, 심낭 내, 혈관주위 내, 근육 내, 피하, 피부 내, 복강 내 및 관절 내를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 주사 가능한 투여 경로용 약제학적 조성물일 수 있다. 특정 실시양태에서, 주사용 약제학적 조성물은 심장, 심낭 또는 관상 동맥으로 직접 투여하기 위한 약제학적으로 적합한 조성물일 수 있다.

[0337] 비경구 투여에 적합한 본 개시 내용의 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 멸균 등장성 수성, 수혼화성 또는 비수성 비히클과 조합하여 본 개시 내용의 하나 이상의 화합물을 포함할 수 있다. 비경구용 약제학적 조성물은 착화제 및 표면 작용제와 같은 약물 용해도를 증가시키고 유지하는 물질, 염화나트륨, 덱스트로즈 및 글리세린과 같이 용액을 등장성 또는 생리학적 pH에 가깝게 하는 화합물, 항산화제, 불활성 가스, 킬레이트제 및 완충제와 같은 용액의 화학적 안정성을 향상시키는 물질, 화학적 및 물리적 안정성을 향상시키는 물질, 자기 응집 또는 계면 유도 응집을 최소화하는 물질, 계면과의 단백질 상호 작용을 최소화하는 물질, 항균제를 포함한 보존제, 현탁제, 유화제 및 상기한 것의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 비경구 투여용 약제학적 조성물은 용액, 현탁액, 에멀젼, 리포좀, 미소구, 나노시스템 및 용액으로 재구성될 분말로 제제화될 수 있다. 비경구 제제는 "Remington, The Science and Practice of Pharmacy," 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Chapter 41-42, pages 802-849, 2005에 기재되어 있다.

[0338] 특정 실시양태에서, 본 개시 내용의 약제학적 조성물은 의도된 수용자에게 전달하기 전에, 전달 중에 또는 전달 후에 이식 조직 또는 기관을 세척하기 위해 제제화될 수 있다. 이러한 조성물은 이식용 조직 또는 기관의 준비 전 또는 준비 동안 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 약제학적 조성물은 심장 수술 동안 투여되는 심장마비 용액일 수 있다. 특정 실시양태에서, 약제학적 조성물은, 예를 들어, 심폐기와 함께 사용되어 약제학적 조성물을 심장에 제공할 수 있다. 이러한 약제학적 조성물은 심장 수술의 유도, 유지 또는 재관류 단계 중에 사용될 수 있다(참조: 예를 들어, Chang 등, *Masui* 2003, 52(4), 356-62; Ibrahim 등, *Eur. J. Cardiothorac Surg* 1999, 15(1), 75-83; von Oppell 등, *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991, 102(3), 405-12; 및 Ji 등, *J. Extra Corpor Technol* 2002, 34(2), 107-10). 특정 실시양태에서, 약제학적 조성물은 펌프 또는 퍼퓨저(perfuser)와 같은 기계 장치를 통해 전달될 수 있다(참조: 예를 들어, Hou and March, *J Invasive Cardiol* 2003, 15(1), 13-7; Maisch 등, *Am. J Cardiol* 2001, 88(11), 1323-6; 및 Macris and Igo, *Clin Cardiol* 1999, 22(1, Suppl 1), 136-9).

[0339] 연장 전달을 위해, 본 개시 내용의 약제학적 조성물은 주입, 예를 들어, 피하, 피부 내 또는 근육 내 주사에 의한 투여를 위해 데포 제제로서 제공될 수 있다. 따라서, 특정 실시양태에서, 약제학적 조성물은 적합한 중합체성 또는 소수성 물질과 함께, 예를 들어, 약제학적으로 허용되는 오일 중 에멀젼, 이온 교환 수지 또는 난용성 유도체, 예를 들어, 본 개시 내용의 화합물의 난용성염 형태로서 제제화될 수 있다.

[0340] 본 개시 내용의 약제학적 조성물은 전문이 참고로 포함된 당업계에 공지된 절차를 이용하여 환자에게 투여한 후 본 개시 내용의 화합물의 즉시, 지속 또는 지연 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다(참조: 예를 들어, Allen 등 al., "Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems", 8th ed., Lippincott, Williams & Wilkins, August 2004).

[0341] *투여형의 실시양태*

[0342] 본 개시 내용의 약제학적 조성물은 단위 투여형으로 제제화될 수 있다. 단위 투여형은 치료중인 환자에 대한 단위 투여량으로서 적합한 물리적으로 별개의 단위를 의미하며, 각 단위는 의도된 치료 효과를 생성하도록 계산된 소정량의 본 개시 내용의 화합물을 함유한다. 단위 투여형은 단일 일일 투여량 또는 다중 일일 투여량, 예를 들어, 하루에 2 내지 4회일 수 있다. 다중 일일 투여량이 사용되는 경우, 단위 투여량은 각 투여량이 동일하거나 상이할 수 있다. 하나 이상의 투여형은 단일 시점에 또는 시간 간격 동안 환자에게 투여될 수 있는 투여량을 포함할 수 있다.

[0343] 본 개시 내용의 약제학적 조성물은 본 개시 내용의 화합물의 즉시 방출 및/또는 지속 방출을 제공하는 투여형으로 사용될 수 있다. 적절한 유형의 투여형은 치료되는 질환, 장애 또는 병태 및 투여 방법에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 심부전 또는 뇌졸중과 같은 급성 허혈 병태의 치료를 위해서는, 비경구 투여되는 즉시 방출 약제학적 조성물 또는 투여형의 사용이 적절할 수 있다. 만성 신경퇴행성 장애의 치료를 위해서는, 경구 투여되는 제어 방출 약제학적 조성물 또는 투여형이 적절할 수 있다.

[0344] 특정 실시양태에서, 투여형은 환자에게 하루에 1회, 2회, 3회 또는 더 빈번하게 투여되도록 구성될 수 있다. 투여는 단독으로 또는 다른 약물과 함께 제공될 수 있으며, 질환, 장애 또는 병태의 효과적인 치료를 위해 필요한 한 계속될 수 있다.

[0345] 본 개시 내용의 크레아틴 전구약물을 포함하는 본 개시 내용의 약제학적 조성물은 비경구 투여, 경구 투여 또는 임의의 다른 적절한 투여 경로에 의해 즉시 방출되도록 제제화될 수 있다.

[0346] 제어 약물 전달 시스템은 시스템이 약물을 특정 속도로 계속 전달하는 한 약물 수준이 치료 윈도 내에서 유지되고 유효하고 안전한 혈액 수준이 일정 기간 유지되는 방식으로 약물을 전달하도록 설계될 수 있다. 제어 약물 전달은 즉시 방출 투여형으로 관찰된 변동과 비교하여 약물의 실질적으로 일정한 혈액 수준을 생성할 수 있다. 일부 약물은 치료 과정 전반에 걸쳐 일정한 혈류 및 조직 농도를 유지하는 것이 가장 바람직한 치료 방식이다. 이들 약물의 즉시 방출은 원하는 반응을 이끌어내는 데 필요한 수준보다 높은 혈중 수준을 유발할 수 있으며, 이는 약물을 낭비하고 독성 부작용을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 제어 약물 전달은 최적의 치료가 가능하며 투여 횟수를 줄일 수 있을 뿐만 아니라 부작용의 심각성을 줄일 수도 있다. 제어 방출 투여형의 예는 용해 제어 시스템, 확산 제어 시스템, 이온 교환 수지, 삼투압 제어 시스템, 침식성 매트릭스 시스템, pH 독립 제제, 위체류 시스템 등을 포함한다.

[0347] 특정 실시양태에서, 본 개시 내용의 경구 투여형은 제어 방출 투여형일 수 있다. 제어 전달 기술은 위장관의 특정 영역 또는 영역들에서 약물의 흡수를 향상시킬 수 있다. 본 개시 내용의 특정 약제학적 조성물에 대해 적절

한 경구 투여형은 적어도 부분적으로 본 개시 내용의 화합물의 위장 흡수 특성, 위장관에서의 본 개시 내용의 화합물의 안정성, 본 개시 내용의 화합물의 약동학 및 의도된 치료 프로파일에 따라 달라질 수 있다. 본 개시 내용의 특정 화합물에 대해 적절한 제어 방출 경구 투여형이 선택될 수 있다. 예를 들어, 위 체류 경구 투여형은 주로 상부 위장관으로부터 흡수되는 화합물에 적합할 수 있고, 서방성 경구 투여형은 주로 하부 위장관으로부터 흡수되는 화합물에 적합할 수 있다.

[0348] 특정 화합물은 주로 소장으로부터 흡수된다. 일반적으로, 화합물은 소장의 길이를 약 3 내지 5시간에 통과한다. 소장에 의해 쉽게 흡수되지 않거나 쉽게 용해되지 않는 화합물은 소장에서의 활성제 흡수 윈도가 너무 짧아서 원하는 치료 효과를 제공할 수 없다. 위 체류 투여형, 즉 장기간 동안 위에 유지되도록 설계된 투여형은 상부 위장관에 의해 가장 쉽게 흡수되는 약물의 생체이용률을 증가시킬 수 있다. 통상적인 투여형태의 위에서의 체류 시간은 1 내지 3시간이다. 위를 통과한 후, 투여형이 결장에 도달하기 전에 생체이용률의 윈도는 대략 3 내지 5 시간이다. 그러나 투여형이 위에서 유지되면, 약물은 소장에 도달하기 전에 방출될 수 있고, 더욱 쉽게 흡수될 수 있는 상태에서 용액으로 장에 들어갈 것이다. 위 체류 투여형의 다른 용도는 장의 염기성 조건에 불안정한 약물의 생체이용률을 개선하는 것이다(참조: 예를 들어, Hwang 등, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1998, 15, 243-284). 상부 위장관으로부터 약물 흡수를 향상시키기 위해, 몇몇 위 체류 투여형이 개발되었다. 예는 하이드로겔(참조: 예를 들어, 미국 출원 제2003/0008007호), 부력 매트릭스(buoyant matrices)(참조: 예를 들어, 미국 출원 제2006/0013876), 중합체 시트(참조: 예를 들어, 미국 출원 제2005/0249798호), 초미세 발포체(microcellular foams)(참조: 예를 들어, 미국 출원 제2005/0202090호) 및 팽윤성 투여형(참조: 예를 들어, 미국 출원 제2005/0019409호; 미국 특허 제6,797,283호; 미국 출원 제2006/0045865호; 미국 출원 제2004/0219186호; 미국 특허 제6,723,340호; 미국 특허 제6,476,006호; 미국 특허 제6,120,803호; 미국 특허 제6,548,083호; 미국 특허 제6,635,280호; 미국 특허 제5,780,057호)을 포함한다. 생체결합성 중합체(bioadhesive polymer)가 또한 위 점막뿐만 아니라 다수의 점막 표면으로 약물의 제어된 전달을 위한 비히클을 제공할 수 있다(참조: 예를 들어, 미국 특허 제6,235,313호; 미국 특허 제6,207,197호; 미국 출원 제2006/0045865호 및 미국 출원 제2005/0064027호). 이온 교환 수지는 잠재적으로 접착에 의해 위 체류를 연장하는 것으로 나타났다.

[0349] 팽윤 및 팽창 시스템에서, 주위의 위 내용물과 관련하여 팽윤하고 밀도를 변화시키는 투여형은 통상적인 투여형보다 더 오랫동안 위에 유지될 수 있다. 투여형은 약물을 방출하기 전에 완전성을 유지하면서 물을 흡수하고 팽윤하여 젤라틴성 외부 표면을 형성하고 위 내용물 표면의 표면에 부유할 수 있다. 수화 및 팽윤만으로는 부족할 때 습윤을 방해하고 부유를 향상시키기 위해 지방 물질을 첨가할 수 있다. 가스를 방출하는 물질이 또한 위 체류 투여형의 밀도를 감소시키기 위해 포함될 수 있다. 팽윤은 또한 투여형의 크기를 상당히 증가시킬 수 있으며, 이에 의해 비붕해되고 팽윤된 고체 투여형이 유문(pylorus)을 통해 소장으로 배출되는 것을 방해할 수 있다. 팽윤성 투여형은 코어 함유 약물 및 팽윤제를 캡슐화하거나 약물, 팽윤제 및 하나 이상의 침식성 중합체를 조합함으로써 형성할 수 있다.

[0350] 위 체류 투여형은 또한 약물 및 위에서 본래의 크기 및 형태로 개방되는 수불용성 확산성 중합체를 함유하는 접힌 얇은 시트 형태일 수 있으며, 이는 팽창된 투여형이 유문 괄약근을 통해 통과되는 것을 방지 또는 억제하기에 충분히 크다.

[0351] 부유 및 부력 위 체류 투여형은 위 내용물 상에 부유할 수 있는 밀봉되고 캡슐화된 코어 내에 가스를 포획하도록 설계될 수 있고, 이로써 더 긴 시간, 예를 들어 9 내지 12시간 동안 위에 유지될 수 있다. 부력 효과로 인해, 이들 시스템은 식도 영역으로의 위 내용물 환류를 방지하는 보호층을 제공할 수 있고 제어 방출 장치에 사용될 수 있다. 부유 시스템은, 예를 들어, 보호막으로 코팅된 약물을 함유하는 중공 코어를 함유할 수 있다. 코어에 포획된 공기는 가용성 성분이 방출되고 시스템이 붕괴할 때까지 위 내용물로부터 투여형을 부유시킨다. 다른 부유 시스템에서, 코어는 약물 및 활성화될 때 가스를 발생시킬 수 있는 화학 물질을 함유한다. 예를 들어, 카보네이트 및/또는 바이카보네이트를 함유하는 코팅된 코어는 위의 염산과의 반응으로 또는 시스템에 포함된 유기산과의 반응으로 이산화탄소를 생성할 수 있다. 반응에 의해 생성된 가스는 투여형을 부유시키도록 유지된다. 팽창된 투여형은 생성된 가스가 보호 코팅을 통해 천천히 침투할 때 이후에 붕괴하고 위로부터 제거된다.

[0352] 생체결합성 중합체는 또한 위 점막뿐만 아니라 다수의 점막 표면으로 약물의 전달을 제어하기 위한 비히클을 제공할 수 있다(참조: 예를 들어, 미국 특허 제6,235,313호; 및 미국 특허 제6,207,197호). 생체결합성 시스템은 약물 및 다른 부형제를 생체결합성 중합체 내에 포함함으로써 설계될 수 있다. 섭취시, 상기 중합체는 수화되고 위장관의 점막에 부착된다. 위장관의 원하는 영역 또는 영역들에 부착되는 생체결합성 중합체가 선택될 수

있다. 생체결합성 중합체는 위 및 소장을 포함하여 위장관의 표적 부위로의 전달을 최적화하도록 선택될 수 있다. 접착 메커니즘은 중합체-점액 경계에서의 정전 결합 및 수소 결합의 형성을 통한 것으로 생각된다. 미국 출원 제2006/0045865호 및 제2005/0064027호는 상부 및 하부 위장관 모두로 약물을 전달하는데에 유용한 생체결합성 전달 시스템을 개시하고 있다.

[0353] 이온 교환 수지는 잠재적으로 접착에 의해 위 체류를 연장하는 것으로 나타났다.

[0354] 위 체류 경구 투여형은 주로 상부 위장관으로부터 흡수되는 약물의 전달에 적절하게 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 개시 내용의 특정 화합물은 제한된 결장 흡수를 나타낼 수 있고, 주로 상부 위장관으로부터 흡수될 수 있다. 따라서, 상부 위장관에서 본 개시 내용의 화합물을 방출하는 및/또는 상부 위장관을 통한 투여형의 통과를 지연시키는 투여형은 본 개시 내용의 화합물의 경구 생체이용률을 향상시키는 경향이 있을 것이다. 본원에 개시된 다른 형태의 크레아틴 전구약물은 위 체류 투여형과 함께 적절하게 사용될 수 있다.

[0355] 중합체 매트릭스는 또한 장기간에 걸쳐 약물의 제어 방출을 달성하기 위해 사용되었다. 이러한 지속 또는 제어 방출은 주위의 위액이 매트릭스를 통해 확산하고 약물에 도달하고 약물을 용해시키고 용해된 약물과 함께 다시 확산하는 속도를 제한하거나 천천히 침식되고 주위 액체에 신선한 약물을 지속적으로 노출하는 매트릭스를 사용함으로써 달성될 수 있다. 이들 방법에 의해 기능 하는 중합체 매트릭스의 기재가, 예를 들어, Skinner, 미국 특허 제6,210,710호 및 제6,217,903호; 미국 특허 제5,451,409호; 미국 특허 제5,945,125호; PCT 국제공보 제WO 96/26718호; 미국 특허 제4,915,952호; 미국 특허 제5,328,942호; 미국 특허 제5,783,212호; 미국 특허 제6,120,803호; 및 미국 특허 제6,090,411호에서 발견된다.

[0356] 장기간 동안 위장에 남아 있는 다른 약물 전달 장치는, 예를 들어, 입자를 함유하는 하이드로겔 저장소(미국 특허 제4,871,548호); 팽윤성 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 중합체(미국 특허 제4,871,548호); 평면 생침식성 중합체(미국 특허 제4,767,627호); 복수의 압축성 체류 아암(미국 특허 제5,443,843호); 친수성 수팽윤성의 가교결합된 중합체 입자(미국 특허 제5,007,790호); 및 알부민 가교결합된 폴리비닐피롤리돈 하이드로겔(Park 등, J. Controlled Release 1992, 19, 131-134)을 포함한다.

[0357] 특정 실시 양태에서, 본 개시 내용의 약제학적 조성물은 다수의 상이한 투여형으로 실시될 수 있으며, 이는 경구 투여시 본 개시 내용의 화합물의 지속 방출을 제공하도록 적합화될 수 있다. 지속 방출 경구 투여형은 장기간에 걸쳐 약물을 방출하는데 사용될 수 있으며, 약물 또는 약물 형태가 하부 위장관으로 전달되는 것이 바람직한 경우 유용하다. 서방형 경구 투여형은 저장소 장치 및 매트릭스 장치와 같은 확산 제어 시스템, 용해 제어 시스템, 삼투 시스템 및 침식 제어 시스템을 포함한다. 서방형 경구 투여형 및 이의 제조 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다(참조: 예를 들어, "Remington's Pharmaceutical Sciences," Lippincott, Williams & Wilkins, 21st edition, 2005, Chapters 46 and 47; Langer, Science 1990, 249, 1527-1533; 및 Rosoff, "Controlled Release of Drugs," 1989, Chapter 2).

[0358] 서방형 경구 투여형은 약물의 치료적 농도를 혈장, 혈액, 뇌척수액과 같은 생물학적 유체 또는 조직 또는 기관에서 장기간 동안 유지하는 임의의 경구 투여형을 포함한다. 서방형 경구 투여형은 저장소 장치 및 매트릭스 장치와 같은 확산 제어 시스템, 용해 제어 시스템, 삼투 시스템 및 침식 제어 시스템을 포함한다. 서방형 경구 투여형 및 이의 제조 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다(참조: 예를 들어, "Remington's: The Science and Practice of Pharmacy," Lippincott, Williams & Wilkins, 21st edition, 2005, Chapters 46 and 47; Langer, Science 1990, 249, 1527-1533; 및 Rosoff, "Controlled Release of Drugs," 1989, Chapter 2).

[0359] 확산 제어 시스템에서, 수불용성 중합체는 투여형으로부터의 유체의 흐름 및 이어서 용해된 약물의 유출을 제어한다. 확산 및 용해 과정 둘 다 투여형으로부터의 약물의 방출에 관여한다. 저장소 장치에서, 약물을 포함하는 코어는 중합체로 코팅되고, 매트릭스 시스템에서 약물은 매트릭스 전체에 분산된다. 에틸셀룰로오스 또는 셀룰로오스 아세테이트와 같은 셀룰로오스 중합체가 저장소 장치에 사용될 수 있다. 매트릭스 시스템에 유용한 물질의 예는 메타크릴레이트, 아크릴레이트, 폴리에틸렌, 아크릴산 공중합체, 폴리비닐클로라이드, 고 분자량 폴리비닐 알코올, 셀룰로오스 유도체, 및 지방산, 글리세라이드 및 카르나우바 왁스와 같은 지방 화합물을 포함한다.

[0360] 용해 제어 시스템에서, 약물의 용해 속도는 서서히 용해 가능한 중합체 또는 마이크로캡슐화에 의해 제어된다. 코팅이 용해되면 약물이 용해될 수 있게 된다. 코팅 또는 코팅들의 두께 및/또는 조성을 변화시킴으로써, 약물 방출 속도를 조절할 수 있다. 일부 용출 제어 시스템에서, 총 투여량의 일부는 즉시 방출 성분을 포함할 수 있다. 용해 제어 시스템은 캡슐화/저장소 용해 시스템 및 매트릭스 용해 시스템을 포함한다. 캡슐화된 용해 시스

템은 약물의 입자 또는 과립을 상이한 두께의 서서히 용해 가능한 중합체로 코팅하거나 마이크로캡슐화함으로써 제조할 수 있다. 용해 제어 시스템에 유용한 코팅 물질의 예는 젤라틴, 카르나우바 왁스, 셀락, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 및 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트를 포함한다. 매트릭스 용해 장치는, 예를 들어, 서서히 용해 가능한 중합체 담체를 갖는 약물을 정제 형태로 압축함으로써 제조할 수 있다.

[0361] 삼투 펌프 시스템으로부터 약물의 방출 속도는 삼투제를 함유하는, 반투막을 가로질러 저장소로 유입되는 유체에 의해 결정된다. 약물은 약제와 혼합되거나 저장소에 위치한다. 투여형은 하나 이상의 작은 오리피스를 함유하며 이로부터 용해된 약물이 삼투압으로 인한 물의 유입 속도에 의해 결정된 속도로 펌핑된다. 투여형 내의 삼투압이 증가함에 따라, 약물이 오리피스(들)를 통해 방출된다. 방출 속도는 일정하며 약물의 혈장 및/또는 혈중 농도를 비교적 일정하게 유지하는 엄격한 한계 내에서 제어할 수 있다. 삼투 펌프 시스템은 위장관의 환경과 무관하게 약물의 지속적인 방출을 제공할 수 있다. 약물 방출 속도는 삼투제 및 하나 이상의 오리피스의 크기를 변경함으로써 수정될 수 있다.

[0362] 침식 제어 시스템으로부터 약물의 방출은 담체 매트릭스의 침식 속도에 의해 결정된다. 약물은 중합체 전체에 분산되고 약물 방출 속도는 중합체의 침식 속도에 의존한다. 약물 함유 중합체는 벌크 및/또는 투여형의 표면으로부터 분해될 수 있다.

[0363] 서방형 경구 투여형은 경구 투여를 위한 임의의 적절한 형태, 예를 들어 정제, 환제 또는 과립 형태일 수 있다. 과립은 캡슐에 충전되거나 정제로 압축되거나 액체 현탁액에 포함될 수 있다. 서방형 경구 투여형은 추가로, 예를 들어, 산 보호, 삼키기 쉬움, 풍미, 확인 등을 제공하기 위한 외부 코팅을 포함할 수 있다.

[0364] 특정 실시양태에서, 서방형 경구 투여형은 치료적 유효량의 본 개시 내용의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 비히클을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 서방형 경구 투여형은 치료적 유효량 미만의 본 개시 내용의 화합물 및 약제학적 유효 비히클을 포함할 수 있다. 치료적 유효량 미만의 본 개시 내용의 화합물을 각각 포함하는 다중 서방형 경구 투여형은, 예를 들어, 허혈, 산화 스트레스, 근위축성 측색경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS), 헌팅턴병, 파킨슨병 또는 알츠하이머병을 포함한 신경퇴행성 질환, 허혈성 재관류 손상, 심혈관 질환, 다발성 경화증(MS), 정신병적 장애, 크레아틴 키나아제 시스템에 영향을 미치는 유전자병 또는 근피로와 같은 에너지 대사 장애와 관련된 환자의 질환을 치료하기 위한 치료적 유효 용량 또는 요법을 제공하기 위해 1회 또는 일정 기간에 걸쳐 투여될 수 있다.

[0365] 본 개시 내용의 서방형 경구 투여형은 본 개시 내용의 화합물이 위장관, 예를 들어, 소장 또는 결장의 적절한 영역으로부터 흡수되는 능력을 용이하게 하기 위해 투여형으로부터 본 개시 내용의 화합물을 방출할 수 있다. 특정 실시양태에서, 서방형 경구 투여는 약 4시간 이상, 약 8시간 이상, 약 12시간 이상, 약 16시간 이상, 약 20시간 이상, 및 특정 실시 양태에서는 약 24시간 이상에 걸쳐 상기 투여형으로부터 본 개시 내용의 화합물을 방출할 수 있다. 특정 실시양태에서, 서방형 경구 투여형은 약 0 내지 약 4시간 내에 약 0wt% 내지 약 20wt%, 약 0 내지 약 8시간 내에 약 20wt% 내지 약 50wt%, 약 0 내지 약 14시간 내에 약 55wt% 내지 약 85wt% 및 약 0 내지 약 24시간 내에 약 80wt% 내지 약 100wt%의 전달 패턴으로 투여형으로부터 본 개시 내용의 화합물을 방출할 수 있다. 특정 실시 양태에서, 서방형 경구 투여형은 약 0 내지 약 4시간 내에 약 0wt% 내지 약 20wt%, 약 0 내지 약 8시간 내에 약 20wt% 내지 약 50wt%, 약 0 내지 약 14시간 내에 약 55wt% 내지 약 85wt% 및 약 0 내지 약 20시간 내에 약 80wt% 내지 약 100wt%의 전달 패턴으로 투여형으로부터 화학식 I 및/또는 화학식 II의 화합물을 방출할 수 있다. 특정 실시양태에서, 서방형 경구 투여형은 약 0 내지 약 2시간 내에 약 0wt% 내지 약 20wt%, 약 0 내지 약 4시간 내에 약 20wt% 내지 약 50wt%, 약 0 내지 약 7시간 내에 약 55wt% 내지 약 85wt% 및 약 0 내지 약 8시간 내에 약 80wt% 내지 약 100wt%의 전달 패턴으로 투여형으로부터 본 발명의 화합물을 방출할 수 있다.

[0366] 본 개시 내용의 화합물을 포함하는 서방형 경구 투여형은 환자에게 경구 투여한 후, 시간이 지남에 따라 환자의 혈장, 혈액 또는 조직에서 본 개시 내용의 상응하는 화합물의 농도를 제공할 수 있다. 본 개시 내용의 화합물의 농도 프로파일은 본 개시 내용의 상응하는 화합물의 투여량에 비례하는 AUC를 나타낼 수 있다.

[0367] 사용된 특정 형태의 제어 방출 경구 투여형에 관계없이, 본 개시 내용의 화합물은 본 개시 내용의 화합물의 연장된 치료적 농도를 환자의 혈장 및/또는 혈액에 제공하기에 충분한 시간 동안 경구 투여된 투여형으로부터 방출될 수 있다. 경구 투여 후, 본 개시 내용의 화합물을 포함하는 투여형은 환자에게 상기 투여형을 경구 투여한 후 약 4시간 이상, 약 8시간 이상, 약 12시간 이상, 약 16시간 이상, 및 특정 실시양태에서는 약 20시간 이상의 연속 시간 동안 환자의 혈장 및/또는 혈액에서 본 개시 내용의 상응하는 화합물의 치료적 유효 농도를 제공할 수 있다. 본 개시 내용의 화합물의 치료적 유효 농도가 유지되는 연속 시간 기간은 동일하거나 상이할 수 있다.

본 개시 내용의 화합물의 치료상 효과적인 혈장 농도가 유지되는 연속 기간은 경구 투여 직후 또는 시간 간격 후에 시작할 수 있다.

[0368] 특정 실시양태에서, 환자의 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위한 경구 투여는 본 개시 내용의 화합물을 포함할 수 있으며, 여기서 경구 투여형은 환자에게 상기 경구 투여형을 단일 투여한 후 4시간 이상, 약 8시간 이상, 약 12시간 이상, 약 16시간 이상 및 약 20시간 이상으로부터 선택되는 제1 연속 시간 동안 환자의 혈장 내에서 본 개시 내용의 상응하는 화합물의 치료적 유효 농도를 제공하도록 적합화된다.

[0369] *본 화합물(크레아틴 전구약물)의 유용성의 실시양태*

[0370] 크레아틴 키나아제(크레아틴-크레아틴 포스페이트) 시스템은 세포 내 에너지 항상성을 유지하는데 많은 기능을 제공한다(참조: 예를 들어, Walsh 등, J Physiol, 2001, 537, 971-978). 포스포크레아틴은 ATP 이용률이 미토콘드리아 호흡에 의한 ATP 생성률보다 클 때 작동하는 고 에너지 전좌의 세포 내 부위에서 시간적 에너지 완충제로서 작용한다. 미토콘드리아 크레아틴 키나아제는 새로 합성된 ATP의 고 에너지 포스페이트 결합이 크레아틴으로 전달되어 ATP보다 훨씬 안정적인 포스포크레아틴을 생성하도록 한다. 포스포크레아틴은 세포 전체에 확산할 수 있으며, 이의 고 에너지 포스페이트 결합은 다른 크레아틴 키나아제 효소가 전략적으로 위치하는 중 에너지 이용 부위(heavy energy utilization site)에서 ADP로부터 ATP를 재생하는데 사용될 수 있다. 이들 부위는 이온 수송에 관여하는 막, 미세소관을 따라 물질을 전 시냅스 말단으로 또는 그로부터 운반하는 것과 관련된 축삭 영역 및 신경 전달에 에너지가 필요한 전 시냅스 말단을 포함한다. 뉴런은 크레아틴을 합성하지만, 또한 크레아틴 수송체를 통한 크레아틴의 뉴런으로의 수송에 크게 의존하지만, 크레아틴의 양은 손상 중에 심하게 고갈될 수 있다. 골격근 및 심장근과 마찬가지로, 뉴런 크레아틴 저장은 크레아틴의 경구 보충에 의해 어느 정도 증가할 수 있다. 크레아틴 키나아제 시스템은 또한 세포 내 공간 에너지 전달 메커니즘으로 작용한다. 에너지 운반체로서의 이 역할에서, 미토콘드리아 내의 ATP-ADP 시스템에 의해 생성된 에너지는 세포기질 내 크레아틴-크레아틴 포스페이트 시스템에 결합하고, 이는 높은 세포 내 에너지 변환 부위에서 미토콘드리아 외 ATP-ADP 시스템에 결합한다. 크레아틴-크레아틴 포스페이트 시스템은 또한 크레아틴 키나아제가 ATP-소비 및 ATP-생성 경로에 기능적으로 결합된 세포 내 위치에서 ATP-ADP 농도 비율을 유지하는 저 역치 ADP 센서로서 작용하는 것으로 여겨진다. 예를 들어, 크레아틴은 미토콘드리아 크레아틴 키나아제에 의해 촉매되고 아데닌 뉴클레오티드 트랜스로카제(translocase)에 기능적으로 커플링된 반응에서 미토콘드리아 호흡으로부터 유래한 ATP와 반응할 수 있으며, 이에 의해 국소 ADP 농도의 증가 및 미토콘드리아 호흡의 자극을 초래하는 것으로 나타났다. 따라서 크레아틴 키나아제 시스템은 세포, 조직, 및 뉴런 및 근육과 같은 고 에너지 소비가 요구되는 기관에서 ATP 항상성을 포함한 에너지 항상성을 유지하는데 특히 중요하다.

[0371] 일 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물은 크레아틴 수송체와 분리된 수동 확산 또는 능동 수송 메커니즘에 의해 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier, BBB)을 가로질러 뇌의 뉴런 및 신경교로 수송하도록 설계된다. 일부 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물은 세포로 흡수될 때 전구약물이 중수소화되면 크레아틴 또는 중수소화 크레아틴을 방출할 것이다. 일 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물은 크레아틴 및 포스포크레아틴의 전반적인 결핍을 특징으로 하는 크레아틴 수송체 결핍(creatine transporter deficient, CTD) 환자의 뇌에 크레아틴을 전달하는데 유용하다.

[0372] 일 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물은 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 때 이전에 알려진 크레아틴 유사체 또는 보호되지 않은 크레아틴의 투여와 비교하여 개선된 흡수(uptake/absorption)를 나타내기 때문에 더욱 높은 농도의 크레아틴(또는 중수소화 크레아틴)을 표적화된 조직으로 전달할 수 있다. 일부 실시양태에서, 개선된 흡수(uptake/absorption)는 크레아틴 수송체 발현 또는 활성이 하향 조절되는 병태 또는 질환을 치료 또는 개선하는데 유용할 수 있다. 일 실시양태에서, 환자에게 투여될 때 본 개시 내용의 화합물은 이를 필요로 하는 대상체에게 크레아틴을 제공함으로써 하향 조절된 크레아틴 수송체 활성의 효과를 상쇄(counter/offset)시킬 수 있으며, 이는 본 개시 내용의 개선된 흡수(uptake/absorption) 특성에 의해 가능하다. 비기능적이거나 하향 조절된 크레아틴 수송체는 크레아틴을 뇌로 전달하는데 비능률적이거나 무익할 수 있다.

[0373] CTD 환자는 크레아틴 수송이 결여되어 있어, 외인성 공급원으로부터 크레아틴을 도입하거나 또는 크레아틴을 합성 장소로부터 뇌 내의 소비 장소로 교환할 수 없다. 크레아틴은 ATP의 에너지 저장으로서 포스포크레아틴으로 전환된다. 증가한 에너지 수요 동안, ATP는 가역 반응을 통해 포스포크레아틴으로부터 재합성된다. 따라서 크레아틴 또는 포스포크레아틴의 전달은 환자의 에너지 저장 시스템을 복원 또는 개선할 것이다.

[0374] 일 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 먼저 뉴런 및/또는 신경아교세포 등으로 운반되고 흡수될 수 있고, 이어서 본 개시 내용의 화합물은 크레아틴 전달이 필요한 뇌 또는 표적 세포에 직접 크레아틴(또는 중수소화 크레아

틴)을 방출할 수 있다.

[0375] 일 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물 및 본원에 기재된 바와 같은 약제 학적 조성물은 에너지 대사 기능 장애와 관련된 환자의 질환, 장애 또는 병태의 치료에 유용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 에너지 대사 기능 장애는 세포 내 ATP 농도의 고갈, 세포 내 크레아틴 및 크레아틴 포스페이트 농도 감소, 세포 내 크레아틴 포스페이트 대 ATP 농도비의 감소 및/또는 질병에 의해 영향을 받는 조직 또는 기관에서의 크레아틴 키나아제 시스템의 기능 장애를 포함한다. 특정 실시양태에서, 에너지 대사 기능 장애는 질환에 의해 영향을 받는 조직 또는 기관에서 감소된 세포 내 ATP 농도를 포함한다. 특정 실시양태에서, 에너지 대사 기능 장애는 질환에 의해 영향을 받는 조직 또는 기관에서 감소된 세포 내 크레아틴 및 크레아틴 포스페이트 농도를 포함한다. 특정 실시양태에서, 에너지 대사 기능 장애는 크레아틴 키나아제 시스템 및/또는 질환에 의해 영향을 받는 조직 또는 기관의 다른 세포 내 에너지 경로의 기능 장애를 포함한다. 특정 실시양태에서, 에너지 대사 기능 장애와 관련된 질환은 허혈, 산화 스트레스, 신경퇴행성 질환, 허혈성 재관류 손상, 심혈관 질환, 다발성 경화증, 정신병적 장애 및 근피로로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 질환을 치료하는 것은 질환에 의해 영향을 받는 조직 또는 기관에서 에너지 항상성에 영향을 미치는 것을 포함한다.

[0376] 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적 조성물은 치료적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여함으로써 환자의 산화 스트레스와 관련된 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 산화 스트레스는 허혈 또는 신경퇴행성 장애와 관련이 있다. 본 발명의 방법은 조직 또는 기관을 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시킴으로써 산화 스트레스 조직 또는 기관을 치료하는 단계를 포함한다.

[0377] 본 발명의 화합물 및 약제학적 조성물은 세포 내 크레아틴 수준의 급격한 증가가 치료 효과가 있는 질환, 장애 또는 병태의 치료에 유용할 수 있다.

[0378] 본 개시내용의 일 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 유효량의 본 개시 내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 치료가 필요한 환자에게 투여함으로써 크레아틴 결핍의 치료에 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 본 방법은 본 개시 내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하고; 투여시, 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 약 4시간 초과 동안 치료적 유효량의 크레아틴을 연속적으로 제공한다. 일부 실시양태에서, 크레아틴 결핍과 관련된 질환, 장애 또는 병태는 허혈, 허혈성 재관류 손상, 이식 관류, 신경퇴행성 질환, 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 근위축성 측색경화증, 근위축성 측색경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS), 크레아틴 수송체 기능 장애 및 크레아틴 생합성 장애를 포함하는 뇌 크레아틴 결핍 증후군(cerebral creatine deficiency syndromes, CCDS), 다발성 경화증, 정신병적 장애, 조현병, 양극성 장애, 불안증, 근육간대경련 뇌전증(myoclonic epilepsy)을 포함한 뇌전증, 및 근육에서 임상 증상이 나타나는 발작, 근위측증, 미토콘드리아 질환과 관련된 근육병증, 예컨대 미토콘드리아 근육병증, 크레아틴 키나아제 시스템, 근피로, 근력, 기관 및 세포 생존력에 영향을 미치는 유전병 또는 글루코스 수준 조절과 관련된 질환이다. 본원에 사용된 "근위측증"은 전형적으로 진행성 골격근 약화, 근육 단백질의 결함, 및 근육 세포 및 조직의 사멸을 특징으로 하는 근육 질환을 지칭한다. 근위측증은 종종 근골격계를 약화시키고 운동을 방해한다. 근위측증의 예는 베커 근위측증(Becker muscular dystrophy), 선천성 근위측증, 뒤쉔 근위측증(Duchenne muscular dystrophy), 원위 근위측증, 에머리-드라이프스 근위측증(Emery-Dreifuss muscular dystrophy), 안면견갑상완근 근위측증(facioscapulohumeral muscular dystrophy), 사지 근위측증(limb-girdle muscular dystrophy), 근긴장성 근위측증(myotonic muscular dystrophy), 안구인두근위축증(oculopharyngeal muscular dystrophy) 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 더욱 자세한 내용은 특허 공보 US 8202852에 나와 있으며, 그 내용은 참고로 포함된다.

[0379] 용어 "뇌 크레아틴 결핍 증후군"은 크레아틴 합성의 선천성 오류 또는 크레아틴 수송의 선천성 오류를 특징으로 하는 장애를 포함한다. 일 실시양태에서, 뇌 크레아틴 결핍 증후군은 크레아틴 생합성 장애(AGAT 및 GAMT 결핍) 및 크레아틴 수송 체 장애를 포함한다. 뇌에서의 비정상적인 크레아틴 수송 기능은 크레아틴 수송체 기능 장애로 인해 대상체의 뇌에서의 저농도의 크레아틴으로 대상체가 고통받을 수 있게 한다. 이 장애에서, 손상된 에너지 대사는 손상된 학습 기능 장애, 인지 기능 및 신경 증후군, 예컨대 발달 장애, 경증 뇌전증 및 심각한 표현 언어 장애와 관련이 있는 것으로 여겨진다. 예를 들어, 크레아틴 수송체 기능 장애는 크레아틴 생합성 및 세포막을 통한 수송의 선천적 오류 그룹을 포함하는 뇌 크레아틴 결핍 증후군(CCDS)을 유발할 수 있다. 이러한 질환은 다음의 심각한 신경 특징과 관련된다: 정신 지체, 표현 언어 지연, 만연성 발달 장애, 자폐증, 자폐 스펙트럼 장애(autism spectrum disorder), 자폐증 유사 행동, 아스퍼거 증후군, 주의력 결핍 과잉행동 장애

(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD), 근육간대경련 뇌전증을 포함한 뇌전증 및 근육에서 임상 증상이 있는 발작을 포함한 발작. 크레아틴이 세포 포스포크레아틴 에너지 시스템에 관여하기 때문에 상기 질환은 뇌의 크레아틴 결핍과 신경계의 대사 장애가 특징이다. 환자를 치료하는 유일한 방법은 크레아틴을 뇌로, 더욱 구체적으로는 표적 세포로 가져 와서 뇌 크레아틴 풀을 회복시키는 것이다. 혈액 뇌 장벽(BBB)에 기능성 크레아틴 수송체가 없으면 크레아틴이 뇌로 유입되는 것을 막아 인지 기능에 영향을 줄 수 있다. 예를 들어, 크레아틴 아미노산 및 포스포크레아틴-Mg 복합체는 뇌졸중, 허혈 또는 저산소증의 생체 내 동물 모델에서 신경보호 활성을 나타낸다. 또한, 크레아틴 수송체 SLC6A8 녹아웃 마우스의 치료로서 사이클로크레아틴을 사용한 9주 치료는 사이클로크레아틴 및 포스포사이클로크레아틴 ^{31}P-MRS 신호의 증가뿐만 아니라 행동 시험 결과의 정규화를 초래했다.

[0380] 뇌 세포가 크레아틴 전달을 위한 궁극적인 표적이므로, 반드시 혈액 뇌 장벽(BBB)을 가로질러 간질 공간으로 이동하여 표적 뇌 세포로 침투해야 한다. 크레아틴은 단독으로 생물학적 막을 가로질러 쉽게 확산하지 않지만 크레아틴 수송체 SLC6A8에 의해 매개되는 능동적 수송 과정을 통해 BBB를 효율적으로 가로지른다. 일부 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물은 BBB를 통과하고/하거나 유리 크레아틴으로서 표적화된 세포 내에서 방출될 수 있다.

[0381] 일부 실시양태에서, 본 화합물은 생물학적 유체에서 안정하고, 수동 확산 또는 능동 수송에 의해 세포로 들어가고, 상응하는 크레아틴 또는 크레아틴 유사체를 세포의 세포질 내로 방출한다. 이러한 전구약물 유사체는 또한 장 점막, 혈액-뇌 장벽 및 혈액-태반 장벽과 같은 중요한 장벽 조직을 가로지를 수 있다. 생물학적 막을 통과하는 능력으로 인해, 이들 전구약물은 크레아틴 키나아제 시스템을 통해 ATP 고갈된 세포에서 에너지 항상성을 복원 및 유지하고, 정상적인 에너지 항상성을 위해 ATP 수준을 복원하고 추가 허혈성 스트레스로부터 조직을 보호할 수 있다.

[0382] 다른 실시양태에서, 상기 방법은 약 1시간 내지 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22, 약 23 또는 약 24시간의 기간 동안 치료적 유효량의 크레아틴을 연속적으로 제공할 수 있다.

[0383] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 방법은 투여량 횟수의 동일한 배율 비로 뇌에 크레아틴 또는 d3-크레아틴 축적을 제공할 수 있는데, 예를 들어, 7회의 일일 투여량은 뇌의 크레아틴 또는 d3-크레아틴의 7배 증가를 초래할 것이다.

[0384] 일 실시양태에서, 치료적 유효량은 환자에게 투여되는 양을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, 치료적 유효량은 개체의 근육 조직에 전달되는 양을 지칭한다. 본 개시 내용의 화합물은 투여시 생체 내에서 크레아틴으로 전환된다. 즉, 본 발명의 화합물은 투여시 크레아틴 경로에서 하나 이상의 화합물로 또는 이의 유도체(크레아틴 자체 포함)로 대사된다.

[0385] 본 개시내용의 화합물 및 본 조성물은 에너지 대사 기능 장애와 관련된 환자의 질환, 장애 또는 병태의 치료에 유용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 에너지 대사 기능 장애와 관련된 질환은 허혈, 산화 스트레스, 신경퇴행성 질환, 허혈성 재관류 손상, 심혈관 질환, 다발성 경화증, 정신병적 장애 및 근피로로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 질환을 치료하는 것은 질환에 의해 영향을 받는 조직 또는 기관에서 에너지 항상성에 영향을 미치는 것을 포함한다.

[0386] **허혈**

[0387] 본 발명의 화합물 및 약제학적 조성물은 급성 또는 만성 허혈성 질환, 장애 또는 병태를 치료하는데 사용될 수 있다. 허혈은 세포, 조직 또는 기관에서의 산소 공급 및 수요의 불균형이다. 허혈은 산소 결핍을 포함한 저산소증, 정상적인 세포 생체 에너지를 위한 대사 기질의 부족 및 대사 폐기물의 축적을 특징으로 한다. 조직 또는 기관의 허혈은 동맥 경화, 혈전증, 색전증, 비틀림 또는 압박, 쇼크 또는 출혈과 같은 저혈압, 증가한 조직 질량(비대증), 증가한 작업량(빈맥, 운동) 및/또는 심장 확장과 같은 감소된 조직 스트레스에 의해 혈관 불충분으로 인해 발생할 수 있다. 허혈은 또한 외상 또는 수술 절차로 인해 발생할 수 있다. 손상의 중증도 및 지속 기간에 따라, 허혈은 세포 기능의 가역적 손실 또는 비가역적 세포 사멸을 초래할 수 있다. 상이한 세포 유형은 영향을 받는 조직(들) 또는 기관(들)의 세포 에너지 요건에 적어도 부분적으로 의존하여 허혈 손상에 대해 상이한 역치를 갖는다. 뉴런(3-4분), 심장근, 간세포, 신장 관상 세포, 위장 상피(20-80분) 및 섬유 모세포, 표피 및 골격근(시간)과 같은 실질 세포(parenchymal cell)는 기질 세포(stromal cell)보다 허혈성 손상에 더 취약하다. 많은 연구에서 크레아틴 키나아제 시스템의 기능적 능력과 주어진 조직의 허혈성 내성 간의 상관관계를 제

안하고, 크레아틴 키나아제 시스템의 기능적 능력을 향상시키기 위한 전략이 조직의 허혈성 내성을 향상시키는데 효과적일 수 있음을 나타낸다(참조: 예를 들어, Wyss and Kaddurah-Daouk, Physiological Reviews, 2000, 80(3), 1107-1213, 전문이 본원에 참고로 포함됨). 예를 들어, 경구 크레아틴 보충은 미토콘드리아 사이토크롬 C 방출 및 하류 카스파제-3 활성화를 억제하여 허혈성 신경 보호를 제공한다. 사이토 크롬 C 방출 및 카스파제-3 활성화의 억제 및 신경 보호와 관련하여, 크레아틴 투여는 허혈 매개된 ATP 고갈을 억제한다.

[0388] 본 발명의 화합물 및 약제학적 조성물은 급성 또는 만성 허혈을 치료하는데 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 뇌, 뉴런, 심장, 폐, 신장 또는 장과 같은 높은 에너지 수요를 특징으로 하는 조직 또는 기관에서 허혈의 급성 또는 응급 치료에 특히 유용할 수 있다.

[0389] 저에너지 보유분에 비해 고에너지 요건은 뇌를 저산소 상태에 특히 취약하게 만든다. 뇌는 전체 체중의 작은 부분(약 2%)만 구성하지만, O_2 소비량의 불균형적으로 큰 비율(약 20%)을 차지한다. 생리학적 조건하에서, 증가한 O_2 수요는 뇌 혈류의 증가에 의해 신속하고 적절하게 보상된다. 저산소증/허혈 기간이 길수록 영향을 받는 뇌 영역이 더 넓고 확산한다. 허혈성 손상에 가장 취약한 영역은 뇌간, 해마 및 대뇌 피질이다. 산소화가 회복되지 않는 한 부상이 진행되어 결국에는 돌이킬 수 없게 된다. 급성 세포 사멸은 주로 괴사를 통해 발생하지만 저산소증은 또한 아폽토시스를 지연시킨다. 또한 시냅스 전 뉴런으로부터의 글루타메이트 방출은 Ca^{2+} 유입을 추가로 향상시키고 시냅스 후 세포에서 치명적인 붕괴를 초래할 수 있다. 허혈이 너무 심하지 않은 경우, 세포는 퍼넘브러(penumbra)라 불리는 과정에서 단백질 합성 및 자발적 전기 활동과 같은 일부 기능을 억제할 수 있으며, 이는 O_2 공급이 재개되는 경우 역전될 수 있다. 그러나 화학적으로 스트레스를 받는 조직에 산소 수준을 회복시키는 과정, 예를 들어, 재관류는 또한 주로 반응성 산소 종의 생성 및 염증 세포 침윤을 통해 비가역적 세포 사멸을 유도할 수 있다.

[0390] 뉴런은 에너지 생성 기질의 이용 가능성에 의해 제한되며, 주로 글루코스, 케톤체 또는 락테이트를 사용하는 것으로 제한된다. 뉴런은 글루코스 또는 케톤체를 생산 또는 저장하지 않으며 기질 없이는 상당한 시간 생존할 수 없으며, 기질은 혈류에서 직접 또는 간접적으로 흡수되어 사용된다. 따라서, 에너지 생성 기질의 지속적인 공급은 뇌 전체와 신체의 나머지 부분에 에너지 생성 기질을 공급하기에 충분한 양으로 혈액 내에 항상 존재해야 한다. 뇌 세포는 ATP를 생성하기 위한 최적의 산화적 인산화 속도를 유지하기 위해 약 5mM 글루코스(또는 이의 등가물)의 농도가 있어야 한다. 영양소는 세포막을 통과하여 세포로 들어간다. 영양소 전달은 종종 경구 섭취, 흡수, 순환 수송 및 간질 플럭스와 같은 세포막 외부의 메커니즘에 의존한다. 세포 부근에 국한되면, 막 특이적 과정은 혈액-뇌 장벽을 가로지른 다음 세포 내부 및 다양한 아세포 소기관으로 영양소를 수송하는 역할을 한다. 영양소 수송은 ATPase에 의한 ATP의 분해에 의해 가능해진다. Na^+/K^+ ATPase에 의해 생성된 Na^+ 구배는 세포에 의해 영양분 분자를 세포막을 가로질러 운반하는데 사용될 수 있다.

[0391] 산소 또는 글루코스의 부족은 뉴런이 ATP를 합성하는 능력을 방지하거나 제한한다. 세포 내 크레아틴/포스포크레아틴 시스템은 산소 또는 글루코스의 부족을 어느 정도 보상할 수 있다. 크레아틴 키나아제는 정상적인 뇌 조직에서 크레아틴으로부터 포스포크레아틴의 합성을 촉매한다. ATP 고갈 조건하에서, 포스포크레아틴은 이의 포스페이트 그룹을 ATP를 재합성하기 위해 ADP에 제공할 수 있다. 그러나 완전한 무산소증 후에 뉴런 포스포크레아틴 함량이 제한되거나 허혈성 포스포크레아틴이 또한 급속히 고갈된다. ATP 고갈은 Na^+/K^+ ATPases를 차단하여 뉴런이 탈분극하고 막 전위를 잃는 것으로 생각된다.

[0392] 고갈된 산소 수준은 궁극적으로 세포 사멸을 초래할 수 있는 세포 생체 에너지 및 기능에 대한 몇 가지 다른 결과를 갖는다. 예를 들어, 기능 이상 생체 에너지는 또한 칼슘 항상성 손상을 포함한다. 칼슘의 조절은 뉴런의 적절한 기능과 생존에 중심적인 역할을 한다. 세포막에 위치한 칼슘 펌프는 ATP를 사용하여 뉴런 밖으로 칼슘 이온을 운반한다. 칼슘 펌프의 적절한 활동은 뉴런, 미토콘드리아 및 소포체(endoplasmic reticulum) 항상성의 유지에 필수적이다. 칼슘 펌프 기능의 변화는 세포 내에서 효소 활성을 조절하고 또한 세포 사멸을 초래할 수 있는 미토콘드리아 투과성 전이를 유발하는데 중요한 역할을 한다. 예를 들어, 세포 내 Ca^{2+} 대사는 알츠하이머병에서 세포 사멸에 기여하는 것으로 여겨진다. 예를 들어, 산화 스트레스 상태하에서, 산소 자유 라디칼의 생성은 내인성 자유 라디칼 보호 메커니즘을 초과한다. 이는 막 지질, 핵산 및 기능성 단백질을 포함하는 중요한 세포 생체 분자에 대한 직접적인 자유 라디칼 손상에 의해; 그리고 중요한 신호 변환 경로의 변조에 의해 뉴런 대사 및 기능을 손상시킨다. 신경 기능은 세포들 사이의 전기 충격의 전달에 의존한다. 이 활성은 인지질 이중층에 각각 현탁된 다수의 막 단백질의 정확한 작용에 의존한다. 이 동적 막 미세환경의 최적 활성은 지질 성분

의 정확한 상태 및 화학적 조성에 의존한다. 적절한 인지질 환경이 없으면, 세포 채널 단백질, 효소 및 수용체는 일관된 수준의 최적 기능을 달성할 수 없다. 또한, 산화 스트레스 및/또는 비정상적인 메틸 대사는 내장된 기능성 단백질에 대한 후속 부작용으로 막 지질 이중층의 유동성을 감소시킬 수 있다. 기능 이상 생체 에너지는 또한 호흡 사슬(respiratory chain)을 따라 고 에너지 전자의 통과에 악영향을 줄 수 있다.

[0393] 아폽토시스는 적절한 환경하에서 개별 신경 세포가 세포 사멸을 초래하는 과정을 개시하는 프로그램된 세포 사멸의 에너지 요구 과정을 지칭한다. 상기 논의된 특정 메커니즘은 산화 스트레스, 칼슘 과부하, 세포 에너지 결핍, 영양 인자 철수(trophic factor withdrawal) 및 비정상적인 아밀로이드 전구체 단백질 처리를 포함하는 아폽토시스 경로를 개시할 수 있다. 허혈에서, 저산소성 손상에 의해 가장 심각하게 영향을 받는 뇌 조직 영역의 뉴런은 괴사에 의해 빠르게 죽는 반면, 낮은 정도의 저산소증에 노출된 뉴런은 아폽토시스에 의해 죽는다. 괴사성 세포 사멸에서 아폽토시스성 세포 사멸로의 이동은 세포 내 ATP 수준의 향상과 관련이 있다. 크레아틴 보충은 ATP 수준을 완충시키고 세포 사멸을 감소시켜 무산소성 및 허혈성 손상으로부터 보호할 수 있는 능력을 향상시킬 수 있음이 밝혀졌다(Balestrino 등, Amino Acids, 2002, 23, 221-229; 및 Zhu 등, J Neurosci 2004, 24(26), 5909-5912, 각각의 전문이 본원에 참고로 포함됨).

[0394] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 및 약제학적 조성물은 뇌 허혈(뇌졸중) 및 심근 허혈(심장 경색)을 포함하는 심혈관 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 허혈성 심장병은 많은 급성 심근 경색, 울혈성 심부전, 부정맥 및 돌연 심장사의 근본 원인으로서 모든 선진국에서 이환율과 사망률의 주요 원인이다. 미국에서 허혈성 심장병은 모든 사망의 거의 20%(매년 약 600,000명 사망)를 유발하며 이러한 사망 중 다수는 환자가 병원에 도착하기 전에 발생한다. 약 110만 명의 미국인이 매년 새로운 또는 재발 급성 심근 경색을 겪을 것이며, 많은 생존자는 심부전과 사망으로 진행하면서 지속적인 이환율을 경험할 것이다. 인구가 고령화되고 비만 및 당뇨병과 같은 동반 질환이 더 널리 퍼지면서 허혈성 심장 질환으로 인한 공중 보건 부담이 증가할 가능성이 있다.

[0395] 최적의 세포 생체 에너지는 (1) 산소 및 기질의 미토콘드리아로의 적절한 전달; (2) 미토콘드리아의 산화 능력; (3) 적당량의 고 에너지 포스페이트 및 크레아틴 포스페이트/ATP 비율; (4) 미토콘드리아에서 에너지 이용 장소로의 효율적인 에너지 전달; (5) ATPase 근처의 ATP/ADP 비율에 대해 적절한 지역 규제; 및 (6) 세포에서 에너지 항상성을 유지하기 위해 이용 장소로부터의 효율적인 피드백 시그널링에 달렸다. 이러한 심장 에너지 경로에서의 결함은 다양한 기원의 확장성 및 비대성 심근 병증, 심장 전도 결함 및 허혈성 심장 질환과 같은 심혈관 질환에서 발견되었다(Saks 등, J Physiol 2006, 571.2, 253-273; Ventura-Clapier 등, J Physiol 2003, 555.1, 1-13; 및 Ingwall and Weiss, Circ Res 2004, 95, 135-145, 각각의 전문이 본원에 참고로 포함됨). 크레아틴 포스페이트/ATP 비율의 감소는 중간 정도의 작업량에서도 인간의 심부전 및 실험적 심부전에서 일관되게 보고된다. 크레아틴, 크레아틴 수송체, 크레아틴 포스페이트 및 ATP가 현저하게 감소하고 크레아틴 포스페이트/ATP 비율의 감소는 선천성 심부전에서의 사망률의 예측 인자이다. 또한, 크레아틴 수송체 단백질 발현의 하향 조절은 심장병의 실험동물 모델뿐만 아니라 인간 심근 부전에서도 나타났으며, 이는 심장 부전에서 측정된 일반적으로 낮아진 크레아틴 포스페이트 및 크레아틴 수준이 하향 조절된 크레아틴 수송 능력과 관련됨을 나타낸다.

[0396] 심혈관 질환은 고혈압, 울혈성 심부전 또는 심근 경색 후의 심부전과 같은 심부전, 부정맥, 좌심실 이완기 기능 장애, 이완기 심부전 또는 이완성 충진 장애와 같은 이완기 기능 장애, 수축기 기능 장애, 심근 허혈과 같은 허혈, 비대성 심근병증 및 확장성 심근병증과 같은 심근병증, 돌연 심장사, 심근 섬유증, 혈관 섬유증, 손상된 동맥 순응, 심근 괴사 병변, 심장 혈관 손상, 심장 혈관 염증, 급성 심근경색 후 및 만성 심근경색 후 병태 둘 다를 포함한 심근 경색, 관상 동맥 성형술, 좌심실 비대, 감소된 박출률, 관상 동맥 혈전증, 심장 병변, 심장 혈관벽 비대, 내피 비후, 심근염, 및 섬유소성 괴사 또는 관상 동맥과 같은 관상 동맥 질환을 포함한다. 관상 동맥 허혈성 심장 질환과 관련하여 전신성 고혈압으로 인한 심실 비대는 돌연사, 경색 후 심부전 및 심장 파열의 주요 위험 인자로 인식된다. 좌심실 비대가 심한 환자는 저산소증 또는 허혈에 특히 취약하다.

[0397] 본 발명의 화합물의 신경보호 효과는, 예를 들어, Cimino 등, Neurotoxicol 2005, 26(5), 9929-33; Konstas 등, Neurocrit Care 2006, 4(2), 168-78; Wasterlain 등, Neurology 1993, 43(11), 2303-10; 및 Zhu 등, J Neuroscience 2004, 24(26), 5909-5912에 설명된 것과 같은 뇌 허혈의 동물 모델을 사용하여 결정될 수 있다.

[0398] **허혈성 재관류 손상**

[0399] 재관류 손상은 허혈 기간 후에 혈액 공급이 조직으로 복귀할 때의 조직 훼손이다. 조직 또는 기관에서의 산소의 부재 및 혈액으로부터의 영양소의 부재는 순환 회복이 정상적인 기능의 회복보다는 산소로 인한 염증 및 산화 손상을 발생시키는 상태가 된다. 허혈성 재관류 손상의 훼손은 부분적으로 훼손된 조직의 염증 반응에 기인한다. 재관류는 뇌졸중과 뇌 외상과 관련된 뇌의 허혈 캐스케이드에 기여한다. 허혈 및 재관류의 반복된 발

작(bout)은 또한 욕창 및 당뇨병성 족부 궤양과 같은 만성 상처의 형성 및 치료 실패를 초래하는 요인으로 여겨진다(Mustoe, Am J Surgery 2004, 187 (5), S65-S70, 전문이 본원에 참고로 포함됨). 특정 실시양태에서, 본 개시 내용의 방법 및 조성물은 근육 및 기관, 예를 들어, 심장, 간, 신장, 뇌, 폐, 비장 및 스테로이드생성(steroidogenic) 기관, 예를 들어, 갑상선, 부신 및 생식선을 허혈성 재관류 손상으로부터 보호할 수 있다.

[0400] 허혈 후 재관류는 포유동물에서 골격근 및 심장근 손상의 주요 원인이다. 허혈은 감소된 혈류의 결과로 조직 또는 기관에 공급되는 산소의 감소에 의해 야기되며 기관 기능 장애를 유발할 수 있다. 감소된 혈액 공급은 심근 경색, 협착증, 우발적 혈관 손상 또는 수술 절차와 같은 혈관 혈전증으로 인한 폐색 또는 혈액 역전으로 인해 발생할 수 있다. 조직 또는 기관으로의 산소 혈액의 적절한 공급의 재확립은 허혈성 재관류 손상 또는 폐색 재관류 손상으로 알려진 과정인 손상을 증가시킬 수 있다. 허혈성 재관류 손상으로 인한 합병증에는 뇌졸중, 치명적 또는 비치명적 심근 경색, 심근 리모델링, 동맥류, 말초 혈관 질환, 조직 괴사, 신부전 및 근긴장의 수술후 손실이 포함된다.

[0401] 과도 기간의 허혈 후에 관상동맥 혈류의 회복(재관류)은 근세포 생존에 필요하고 호기성 대사를 회복시키기 위해 필요하지만 세포 손상을 악화시킬 수 있는 별도의 일련의 스트레스를 도입한다. 재관류 동안 생성된 반응성 산소 종은 심근세포 내의 단백질 및 막 구조를 훼손시키고 아폽토시스를 야기하는 신호 전달 경로를 활성화할 수 있다. 허혈 후 내피 세포로의 백혈구의 부착은 모세혈관을 막고 염증 매개체를 방출할 수 있다. 재관류시, 활성화된 보체 카테콜아민 및 혈장에 함유되거나 심근 벽 내에서 국소적으로 정교한 다른 신호 전달 분자의 유입은 또한 심근세포 내 이벤트 과정에 영향을 미칠 수 있다. 허혈의 직접적인 결과와 마찬가지로 재관류 손상은 급성 관상동맥 증후군의 중요한 특징이다. 이러한 손상은 관상동맥 혈전증의 섬유소용해 결과 및 폐색 혈관을 여는 데 현재 일반적으로 사용되는 치료법인 급성 혈관성형술의 섬유소용해 약물의 결과로서 자발적으로 발생한다.

[0402] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 및 이의 조성물은 허혈성 재관류 손상과 관련된 병태를 치료하거나 허혈성 재관류 손상을 감소시키는 데 사용될 수 있다. 허혈성 재관류 손상은 산소 결핍, 호중구 활성화 및/또는 골수세포형 과산화효소(myeloperoxidase) 생성과 관련될 수 있다. 허혈성 재관류 손상은 다수의 질환 상태의 결과일 수 있거나, 예를 들어, 혈병, 협착증 또는 수술에 의해 의원적으로(iatrogenically) 유발될 수 있다.

[0403] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 및 이의 조성물은 뇌졸중, 치명적 또는 비치명적 심근 경색, 말초 혈관 질환, 조직 괴사 및 신부전, 및 허혈성 재관류 손상으로 인한 근긴장의 수술 후 손실을 치료하는데 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법 및 조성물은 허혈성 재관류 손상 정도를 감소시키거나 완화한다.

[0404] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 및 이의 조성물은 혈관 협착, 혈전증, 우발적 혈관 손상 또는 수술 절차로 인한 폐색 또는 혈액 전환과 관련된 허혈성 재관류 손상을 치료, 감소 또는 예방하는데 사용될 수 있다.

[0405] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 및 이의 조성물은 또한 심근 경색, 뇌졸중, 간헐적 파행, 말초 동맥 질환, 급성 관상동맥 증후군, 심혈관 질환 및 혈관 폐색으로 인한 근육 손상과 같은 허혈성 재관류와 관련된 임의의 다른 병태를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0406] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 및 이의 조성물은 또한 심근 경색, 협착증, 하나 이상의 혈전, 뇌졸중, 간헐적 파행, 말초 동맥 질환, 급성 관상동맥 증후군, 심혈관 질환 또는 혈관 폐색으로 인한 근육 손상과 관련된 재관류 손상을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0407] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 및 이의 조성물은 심장 수술과 관련하여, 예를 들어, 심근에 대한 허혈 또는 재관류 손상을 예방 또는 최소화하기 위한 심혈 관계 용액에 또는 이와 함께 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 방법 및 조성물은 심근에 대한 허혈성 재관류 손상을 예방 또는 감소시키기 위해 심장 수술 동안 심폐기와 함께 사용될 수 있다.

[0408] 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법 및 조성물은 근육 및 기관, 예를 들어, 심장, 간, 신장, 뇌, 폐, 비장 및 스테로이드생성(steroidogenic) 기관, 예를 들어, 갑상선, 부신 및 생식선을 허혈 재관류 손상으로 인한 훼손으로부터 보호할 수 있다.

[0409] 본 발명의 화합물 및 약제학적 조성물은 조직 또는 기관을 유효량의 상기 화합물 또는 상기 약제학적 조성물과 접촉시킴으로써 조직 또는 기관에서의 허혈성 재관류 손상을 치료하는데 사용될 수 있다. 조직 또는 기관은 환자 체내 또는 환자 외부, 즉 체외에 있을 수 있다. 조직 또는 기관은 이식 조직 또는 기관일 수 있고, 상기 화합물 또는 상기 약제학적 조성물은 조직 또는 기관의 제거 전에, 이의 수송 동안, 이의 이식 동안 및/또는 조직

또는 기관이 수용자에게 이식된 후에 이식 조직 또는 기관과 접촉될 수 있다.

[0410] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물은 심장 수술과 같은 수술에 의해 야기되는 허혈 관류 손상을 치료하는데 사용될 수 있다. 화합물 또는 약제학적 조성물은 수술 전, 수술 동안 및/또는 수술 후에 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물은 심장근, 골격근 또는 평활근을 포함한 근육에 대한 허혈성 재관류 손상을 치료하고, 특정 실시양태에서는 심장, 폐, 신장, 비장, 간, 신경 또는 뇌와 같은 기관에 대한 허혈성 재관류 손상을 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 수술 전, 수술 동안 및/또는 수술 후에 투여될 수 있다.

[0411] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 약제학적 조성물은 심장근, 골격근 및 평활근을 포함한 근육에 대한 허혈 관류 손상을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0412] 허혈성 재관류 손상을 치료하기 위한 본 발명의 화합물의 효능은 동물 모델을 사용하여 임상 시험으로 평가될 수 있다. 허혈성 재관류 손상 치료에서 효능을 평가하기 위한 유용한 방법의 예가, 예를 들어, Prass 등, J Cereb Blood Flow Metab 2007, 27(3), 452-459; Arya 등, Life Sci 2006, 79(1), 38-44; Lee 등, Eur. J. Pharmacol 2005, 523(1-3), 101-108; 및 미국 출원 제2004/0038891호에 개시되어 있다. 이식 관류/재관류 평가에 유용한 방법이, 예를 들어, Ross 등, Am J. Physiol-Lung Cellular Mol. Physiol. 2000, 279(3), L528-536에 설명되어 있다.

[0413] **이식 관류**

[0414] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 기관을 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물로 관류시킴으로써 기관 이식물의 생존력을 향상시키는 데 사용될 수 있다. 크레아틴 포스페이트 수준이 향상되면 기관에 대한 허혈성 훼손을 방지하거나 최소화할 것으로 예상된다. 기관 제거 동안, 기증자 기관의 제거 후, 이식 중 및/또는 기관 이식 후에 크레아틴 전구약물의 관류는 기관, 특히 심장 또는 췌장과 같은 대사 활성 기관의 생존력을 향상시킬 수 있으며, 이에 따라 기관 이식에 대한 거부율을 줄이고/줄이거나 시간 윈도를 증가시킨다.

[0415] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 및 이의 조성물은 체외 조직 또는 기관에서 허혈성 재관류 손상을 치료, 예방 또는 감소시키는 데 사용될 수 있다. 체외 조직 또는 기관은 이식과 같이 개체 내가 아닌(생체 외라고도 함) 조직 또는 기관이다. 조직 및 기관 이식의 경우, 제거된 공여자의 조직 및 기관은 또한 이동 중에, 이식 동안 및 이식자에게 이식된 후에 재관류 손상에 취약하다. 본 방법 및 조성물은, 예를 들어, 이식 가능한 조직 또는 기관을 유지 또는 보존하기 위해 사용되는 용액을 보충함으로써 이식 가능한 조직 또는 기관의 생존력을 향상시키기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 상기 방법 및 조성물은 수송 동안 이식 가능한 조직 또는 기관을 세척하기 위해 사용될 수 있거나 이식 전에, 이식 동안 또는 이식 후에 이식 가능한 조직 또는 기관과 접촉하여 배치될 수 있다.

[0416] **신경퇴행성 질환**

[0417] 세포 사멸을 특징으로 하는 신경퇴행성 질환은 뇌졸중, 외상성 뇌 손상, 척수 손상과 같은 급성과, 근위축성 측색경화증, 헌팅턴병, 파킨슨병 및 알츠하이머병과 같은 만성으로 분류될 수 있다. 이들 질환은 원인이 다르고 다른 뉴런 집단에 영향을 미치지만, 세포 내 에너지 대사에서 유사한 손상을 공유한다. 예를 들어, ATP의 세포 내 농도가 감소하면 Ca^{2+}의 수축기 축적이 발생하고 쉽게 산소 종의 형성을 자극한다. Ca^{2+} 및 반응성 산소 종은 차례로 아폽토시스 세포 사멸을 유발할 수 있다. 이들 장애의 경우, 총 크레아틴 농도, 크레아틴 포스페이트 농도, 크레아틴 키나아제 활성 및/또는 크레아틴 수송체 함량의 감소로 반영되는 바와 같이 뇌 크레아틴 대사의 손상도 명백하다(참조: 예를 들어, Wyss and Kaddurah-Daouk, Physiol Rev 2000, 80, 1107-1213; Tarnopolsky and Beal, Ann Neurol 2001, 49, 561-574; 및 Butterfield and Kanski, Mech Ageing Dev 2001, 122, 945-962, 각각의 전문이 본원에 참고로 포함됨).

[0418] 급성 및 만성 신경퇴행성 질환은 높은 이환율 및 사망률과 관련된 질환이며, 이의 치료에 이용할 수 있는 옵션은 거의 없다. 뇌졸중, 뇌 외상, 척수 손상, 근 위축성 측색경화증, 헌팅턴병, 알츠하이머병 및 파킨슨병을 포함하는 많은 신경퇴행성 질환의 특징은 신경 세포 사멸이다. 세포 사멸은 괴사 또는 아폽토시스에 의해 발생한다. 중추 신경계에서 괴사 세포 사멸은 뇌 또는 척수에 대한 급성 허혈 또는 외상성 손상에 따른다. 그것은 갑작스러운 생화학적 붕괴에 가장 큰 영향을 받는 영역에서 발생하여 자유 라디칼과 흥분 독소를 생성시킨다. 미토콘드리아 및 핵 팽창, 소기관의 용해 및 핵 주위의 염색질 응축은 핵 및 세포질 막의 파열 및 무작위 효소 절단에 의한 DNA의 분해로 이어진다. 아폽토시스 세포 사멸은 급성 및 만성 신경계 질환의 특징일 수 있다. 아폽

토시스는 손상에 의해 크게 영향을 받지 않는 영역에서 발생한다. 예를 들어, 허혈 후, 저산소증이 가장 심각한 병변의 코어에서 괴사성 세포 사멸이 있고, 부종 혈류가 저산소증의 정도를 감소시키는 퍼넘브러에서 아폽토시스가 발생한다. 아폽토시스성 세포 사멸은 또한 뇌 또는 척수 손상 후 나타나는 병변의 구성요소이다. 만성 신경퇴행성 질환에서, 아폽토시스는 세포 사멸의 주된 형태이다. 아폽토시스에서, 생화학적 캐스케이드는 세포 생존에 필요한 분자 및 세포 사멸의 프로그램을 매개하는 다른 것들을 파괴하는 프로테아제를 활성화한다. 카스파제는 아폽토시스 동안 세포의 형태학적 변화에 직간접적으로 기여한다(Friedlander, N Engl J Med 2003, 348(14), 1365-75). 경구 크레아틴 보충은 미토콘드리아 사이토크롬 C 방출 및 다운스트림 카스파제-3 활성화, 및 뇌 허혈에서 카스파제 매개된 세포 사멸 캐스케이드의 ATP 고갈 억제를 억제하는 것으로 나타났고(Zhu 등, J Neurosci 2004, 24 (26), 5909-5912) 이는 크레아틴 키나아제 시스템의 조작이 만성 신경퇴행성 질환에서 아폽토시스성 세포 사멸을 제어하는데 효과적일 수 있음을 나타낸다.

[0419] 크레아틴 투여는 특히 파킨슨병, 헌팅턴병 및 ALS의 동물 모델에서 신경보호 효과를 나타내고(Wyss and Schulze, Neuroscience 2002, 112(2), 243-260, 전문이 본원에 참고로 포함됨) 산화 스트레스의 수준은 다양한 신경퇴행성 질환에서 대사 결정의 결정 인자인 것으로 인식된다. 크레아틴 매개된 신경보호의 메커니즘에 관한 현재의 가설은 에너지 저장 향상뿐만 아니라 크레아틴 키나아제의 옥토머 형태(octomeric conformation)에 의한 미토콘드리아 투과성 전이 기공(mitochondrial permeability transition pore)의 안정화를 포함한다. 따라서, 더 높은 수준의 세포 내 크레아틴은 세포의 전반적인 생체 에너지 상태를 개선해 세포가 손상에 더욱 내성을 갖게 하는 것으로 여겨진다.

[0420] **파킨슨병**

[0421] 파킨슨병은 근육이 휴식 중일 때의 진전(안정 떨림(resting tremor)), 자발적 운동의 둔화 및 증가된 근긴장(강직(rigidity))을 특징으로 하는 천천히 진행하는 신경계의 퇴행성 장애이다. 파킨슨병에서, 기저핵, 예를 들어, 흑질(substantia nigra)의 신경 세포는 퇴화되어 기저핵에서 신경 세포 사이의 연결 수와 도파민의 생성을 감소시킨다. 결과적으로, 기저핵은 근육의 움직임을 부드럽게 할 수 없고 자세의 변화를 조정할 수 없으며, 떨림, 조화운동불능(incoordination) 및 운동 둔화와 감소(운동완서(bradykinesia))를 초래한다(Blandini, 등, Mol. Neurobiol. 1996, 12, 73-94).

[0422] 산화 스트레스는 파킨슨병 조직에서 볼 수 있는 대사 악화의 인자일 수 있는 것으로 여겨지고(Ebadi 등, Prog Neurobiol 1996, 48, 1-19; Jenner and Olanow, Ann Neurol 1998, 44 Suppl 1, S72-S84; 및 Sun and Chen, J Biomed Sci 1998, 5, 401-414, 각각의 전문이 본원에 참고로 포함됨) 크레아틴 보충은 신경보호 효과를 나타냈다(Matthews 등, Exp Neurol, 1999, 157, 142-149, 전문이 본원에 참고로 포함됨).

[0423] 파킨슨병을 치료하기 위한 본 발명의 화합물의 투여 효능은 파킨슨병의 동물 및 인간 모델과 임상 연구를 사용하여 평가할 수 있다. 파킨슨병의 동물 및 인간 모델이 알려졌다(참조: 예를 들어, O'Neil 등, CNS Drug Rev. 2005, 11(1), 77-96; Faulkner 등, Ann. Pharmacother. 2003, 37(2), 282-6; Olson 등, Am. J. Med. 1997, 102(1), 60-6; Van Blercom 등, Clin Neuropharmacol. 2004, 27(3), 124-8; Cho 등, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2006, 341, 6-12; Emborg, J. Neuro. Meth. 2004, 139, 121-143; Tolwani 등, Lab Anim Sci 1999, 49(4), 363-71; Hirsch 등, J Neural Transm Suppl 2003, 65, 89-100; Orth and Tabrizi, Mov Disord 2003, 18(7), 729-37; Betarbet 등, Bioessays 2002, 24(4), 308-18; 및 McGeer and McGeer, Neurobiol Aging 2007, 28(5), 639-647).

[0424] **알츠하이머병**

[0425] 알츠하이머병은 신경 세포의 손실과 노인성반(senile plaques) 및 신경 섬유 엉킴(neurofibrillary tangles)의 발생을 포함하는 뇌 조직의 퇴행을 특징으로 하는 정신 기능의 점진적인 손실이다. 알츠하이머병에서 뇌의 일부가 퇴화되어 신경 세포를 파괴하고 신경 전달 물질에 대한 유지 뉴런의 반응성을 감소시킨다. 뇌 조직의 이상은 노인성 또는 신경반, 예를 들어, 아밀로이드라고 하는 비정상적인 불용성 단백질을 함유하는 죽은 신경 세포 덩어리 및 신경 세포 내 불용성 단백질의 꼬인 가닥인 신경 섬유 엉킴으로 구성된다.

[0426] 산화 스트레스는 산화 손상의 표적 중 하나인 크레아틴 키나아제가 있는 알츠하이머병 조직에서 볼 수 있는 대사 악화의 인자일 수 있다고 생각되고(Pratico 등, FASEB J 1998, 12, 1777-1783; Smith 등, J Neurochem 1998, 70, 2212-2215; 및 Yatin 등, Neurochem Res 1999, 24, 427-435, 각각의 전문이 본원에 참고로 포함됨) 연구들은 크레아틴 포스페이트의 세포 내 수준과 치매의 진행 사이의 상관관계를 보여 주었다(Pettegrew 등, Neurobiol Aging 1994, 15, 117-132, 전문이 본원에 참고로 포함됨).

[0427] 알츠하이머병을 치료하기 위한 본 발명의 화합물의 투여 효능은 알츠하이머병의 동물 및 인간 모델과 임상 연구를 사용하여 평가할 수 있다. 알츠하이머병을 치료하기 위한 화합물의 효능을 평가하기 위한 유용한 동물 모델이 예를 들어, Van Dam and De Dyn, Nature Revs Drug Disc 2006, 5, 956-970; Simpkins 등, Ann NY Acad Sci, 2005, 1052, 233-242; Higgins and Jacobsen, Behav Pharmacol 2003, 14(5-6), 419-38; Janus and Westaway, Physiol Behav 2001, 73(5), 873-86; 및 Conn, ed., "Handbook of Models in Human Aging," 2006, Elsevier Science & Technology에 기재되어 있다.

[0428] **헌팅턴병**

[0429] 헌팅턴병은 특이적 세포 사멸이 신선조체(neostriatum) 및 피질에서 일어나는 상염색체 우성 신경퇴행성 장애이다(Martin, N Engl J Med 1999, 340, 1970-80, 전문이 본원에 참고로 포함됨). 발병은 보통 삶의 40대 또는 50대에 발생하며, 발병 연령에서 평균 생존은 14 내지 20년이다. 헌팅턴병은 치명적이며 효과적인 치료법이 없다. 증상은 특징적인 운동 장애(헌팅턴 무도병(Huntington's chorea)), 인지 기능 장애 및 정신의학적 증상을 포함한다. 이 질환은 단백질 헌팅틴에서 CAG 코딩된 폴리글루타민 반복체의 비정상적인 확장을 암호화하는 돌연변이에 의해 야기된다. 다수의 연구에 따르면 자유 라디칼 생성의 결과로 산화 스트레스로 인한 미토콘드리아 훼손으로 인해 에너지 대사가 점진적으로 손상되는 것으로 나타났다. 헌팅턴병 동물 모델에서의 전임상 연구는 크레아틴 투여의 신경 보호 효과를 기록 하였다. 예를 들어, 크레아틴에 의한 신경보호는 뇌에서 크레아틴 포스페이트 및 크레아틴의 더욱 높은 수준 및 감소된 락테이트 수준과 관련이 있는데, 이는 개선된 에너지 생산과 일치한다(참조: Ryu 등, Pharmacology & Therapeutics 2005, 108 (2), 193-207, 전문이 본원에 참고로 포함됨).

[0430] 헌팅턴병 치료를 위한 본 발명의 화합물의 투여 효능은 헌팅턴병의 동물 및 인간 모델과 임상 연구를 사용하여 평가할 수 있다. 헌팅턴병의 동물 모델은, 예를 들어, Riess and Hoersten, 미국 출원 제2007/0044162호; Rubinsztein, Trends in Genetics, 2002, 18(4), 202-209; Matthews 등, J. Neuroscience 1998, 18(1), 156-63; Tadros 등, Pharmacol Biochem Behav 2005, 82(3), 574-82, 및 미국 특허 제6,706,764호, 및 미국 출원 제2002/0161049호, 제2004/0106680호 및 제2007/0044162호에 개시되어 있다. 헌팅턴병을 치료하기 위한 크레아틴 보충의 효능을 평가하는 위약 대조 임상 시험은 Verbessem 등, Neurology 2003, 61, 925-230에 개시되어 있다.

[0431] **근위축성 측색경화증(ALS)**

[0432] 근위축성 측색경화증(ALS)은 뇌, 뇌줄기 및 척수에서 운동 뉴런의 진행성 및 특이적 손실을 특징으로 하는 진행성 신경퇴행성 장애이다(Rowland and Schneider, N Engl J Med 2001, 344, 1688-1700, 전문이 본원에 참고로 포함됨). ALS는 일반적으로 팔이나 다리 위쪽으로 진행되는, 종종 손에서 발생하고 발에서 덜 빈번한 약화(weakness)로 시작한다. 시간이 지남에 따라 약화가 증가하고 경련이 발생하여 근경련과 조임에 이은 근육 경련 및 아마도 떨림이 특징이다. 평균 발병 연령은 55 세이며 임상 발병 후 평균 기대 수명은 4년이다. ALS에 대해 유일하게 알려진 치료법은 릴루졸(riluzole)인데, 이는 단지 약 3개월까지 생존을 연장할 수 있다. 경구 크레아틴은 ALS의 트랜스제닉 동물 모델에서 신경보호 효과를 제공하는 것으로 나타났다(Klivenyi 등, Nat Med 1999, 5, 347-50, 전문이 본원에 참고로 포함됨).

[0433] ALS를 치료하기 위한 본 발명의 화합물의 투여 효능은 ALS의 동물 및 인간 모델과 임상 연구를 사용하여 평가할 수 있다. ALS의 자연 질환 모델은 마우스 모델(운동 뉴런 변성, 진행성 운동 신경병증 및 비틀거림) 및 유전성 개 척추 근육 위축성 개 모델(Pioro and Mitsumoto, Clin Neurosci, 19954996, 3 (6), 375-85)을 포함한다. ALS의 실험적으로 생산되고 유전자 조작된 동물 모델이 또한 치료 효능을 평가하는데 유용할 수 있다(참조: 예를 들어, Doble and Kennelu, Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2000, 1(5), 301-12; Grieb, Folia Neuropathol. 2004, 42(4), 239-48; Price 등, Rev Neurol (Paris), 1997, 153(8-9), 484-95; 및 Klivenyi 등, Nat Med 1999, 5, 347-50). 특히, SOD1-G93A 마우스 모델은 ALS에 대해 인정된 모델이다. ALS의 치료를 평가하는데 유용한 임상 시험 프로토콜의 예는, 예를 들어, Mitsumoto, Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2001, 2 Suppl 1, S10-S14; Meininger, Neurodegener Dis 2005, 2, 208-14; 및 Ludolph and Sperfeld, Neurodegener Dis. 2005, 2(3-4), 215-9에 설명되어 있다.

[0434] **다발성 경화증**

[0435] 다발성 경화증(MS)은 중추 신경계의 단리성 축삭 미엘린 시트에 대한 자가면역 공격에 의해 야기되는 중추 신경계의 다발성 염증성 자가면역 질환이다. 탈수 초화는 국소 축삭의 파괴 및 비가역적인 뉴런 세포 사멸로 전도의 붕괴 및 중증 질환으로 이어진다. MS의 증상은 각각의 개별 환자에 따라 매우 다양한데 특정 패턴의 운동, 감각 및 지각 장애를 나타낸다. MS는 병리학적으로 뇌 및 척수 내의 다수의 염증성 병소, 탈수초화 플라크, 신경아교

증 및 축삭 병리로 대표되며, 이들 모두는 신경계 장애의 임상 증상에 일조한다(참조: 예를 들어, Wingerchuk, Lab Invest 2001, 81, 263- 281; 및 Virley, NeruoRx 2005, 2(4), 638-649). 질환을 유발하는 인과적 이벤트는 완전히 이해되지는 않지만, 대부분의 증거는 환경적 요인뿐만 아니라 특정 유전적 소인과 함께 자가면역 병인을 암시한다. 기능 손상, 장애(disability) 및 핸디캡(handicap)은 마비, 지각 및 옥틴성 장애(sensory and octintive disturbance), 경직, 떨림, 조정 부족 및 시각 장애로 표현되며, 이는 개체의 삶의 질에 영향을 미친다. MS의 임상적 추이는 개체마다 다를 수 있지만, 상기 질환은 변함없이 재발 완화형, 2차 진행형 및 1차 진행형의 세 가지 형태로 분류될 수 있다. 크레아틴 섭취만으로는 MS가 있는 개체의 운동 능력을 향상시키는 데 효과적이지 않은 것으로 보이지만(Lambert 등, Arch Phys Med Rehab 2003, 84(8), 1206-1210), 몇몇 연구는 질환의 병인 및 증상과 함께 크레아틴 포스페이트 대사의 기능 장애를 암시한다(Minderhoud 등, Arch Neurol 1992, 49 (2), 161-5; He 등, Radiology 2005, 234(1), 211-7; Tartaglia 등, Arch Neurology 2004, 61(2), 201-207; Duong 등, J Neurol 2007, Apr. 20; Ju 등, Magnetic Res Imaging 2004, 22, 427-429).

[0436] 임상 시험에서의 MS 치료 효능의 평가는 확장형 장애 척도 점수(Expanded Disability Status Scale)(Kurtzke, Neurology 1983, 33, 1444-1452) 및 MS 기능성 복합물(Fischer 등, Mult Scler, 1999, 5, 244-250)과 자기 공명 영상 병변 부하, 바이오마커 및 자체 보고된 삶의 질(참조: 예를 들어, Kapoor, Cur Opinion Neurol 2006, 19, 255-259)과 같은 도구를 사용하여 달성될 수 있다. 잠재적인 치료법을 식별하고 검증하는데 유용한 것으로 나타난 MS의 동물 모델은 MS의 임상적 및 병리학적 징후를 시뮬레이션하는 실험적 자가 면역성/알레르기성 뇌척수염(EAE) 설치류 모델(Werkerle and Kurschus, Drug Discovery Today : Disease Models, Nervous System Disorders, 2006, 3(4), 359-367; Gijbels 등, Neurosci Res Commun 2000, 26, 193-206; 및 Hofstetter 등, J Immunol 2002, 169, 117-125) 및 인간이 아닌 영장류 EAE 모델(Hart 등, Immunol Today 2000, 21, 290-297)이 포함된다.

[0437] **정신병적 장애**

[0438] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 정신병적 장애, 예를 들어, 조현병, 양극성 장애 및 불안증을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0439] **조현병**

[0440] 조현병은 만성의 중증 불능화 뇌 장애로, 320만 명의 미국인을 포함하여 전 세계 사람들의 약 1%가 앓고 있다. 조현병은 망상, 환각 및 다른 사람들로부터 환자 관심사의 광범위한 철회와 같이 사고 과정의 기능 장애를 특징으로 하는 신경정신병 장애 그룹을 포함한다. 조현병은 망상에 의한 집착 또는 청각 환각을 특징으로 하는 망상형 조현병(paranoid schizophrenia), 혼란스러운 발언, 혼란스러운 행동 및 건조한(flat) 또는 부적절한 감정을 특징으로 하는 파과형 또는 혼란성 조현병(hebephrenic or disorganized schizophrenia); 운동 불능, 과도한 운동 활동 또는 기괴한 자세의 가정과 같은 신체적 증상에 의해 지배되는 긴장형 조현병(catatonic schizophrenia); 다른 서브타입의 증상 특징의 조합을 특징으로 하는 미분류 조현병(undifferentiated schizophrenia); 및 사람이 현재 양성 증후군을 겪고 있지 않지만 조현병의 음성 및/또는 인지성 증후군을 나타내는 잔류 조현병(residual schizophrenia)의 서브타입을 포함한다(참조: DSM-IV-TR classifications 295.30 (Paranoid Type), 295.10 (Disorganized Type), 295.20 (Catatonic Type), 295.90 (Undifferentiated Type), 및 295.60 (Residual Type); Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, American Psychiatric Association, 297-319, 2005). 조현병은 상기한 것 및 다른 기타 밀접하게 관련된 정신병적 장애, 예컨대 정신분열형 장애, 분열정동 장애, 망상 장애, 단기 정신병적 장애(brief psychotic disorder), 공유 정신병적 장애(shared psychotic disorder), 일반적인 의학적 상태로 인한 정신병적 장애, 물질 유발 정신병 장애(substance-induced psychotic disorder) 및 불특정 정신병적 장애를 포함한다(DSM-IV-TR, 4 th Edition, pp. 297-344, American Psychiatric Association, 2005).

[0441] 조현병 증상은 양성, 음성 또는 인지성으로 분류될 수 있다. 조현병의 양성 증후군은 망상 및 환각을 포함하며, 이는, 예를 들어, 양성 및 음성 증후군 척도(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)를 사용하여 측정할 수 있다(Kay 등, Schizophrenia Bulletin 1987, 13, 261-276). 조현병의 음성 증후군은, 예를 들어, 음성 증후군 평가 척도(Scales for the Assessment of Negative Symptoms, SANS)를 사용하여 측정할 수 있는 무딤, 무반응, 무언어증(alogia) 및 사회적 금단에 대한 영향을 포함한다(Andreasen, 1983, Scales for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Iowa City, Iowa). 조현병의 인지성 증후군은 양성 및 음성 증후군 척도 인식 하위척도(PANSS-인지 하위척도)를 사용하여(Lindenmayer 등, J Nerv Ment Dis 1994, 182, 631-638) 또는, 예를 들어, 위스콘신 카드 분류 검사(Wisconsin Card Sorting Test)를 사용하는 것과 같은 인지 작업을

수행하는 능력을 평가함으로써(참조: 예를 들어, Green 등, Am J Psychiatry 1992, 149, 162-67; 및 Koren 등, Schizophr Bull 2006, 32(2), 310-26) 측정할 수 있는 조직화 장애 및 지적 지식 사용 장애를 포함한다.

[0442] 뇌에서의 고 에너지 포스페이트 대사의 기능 장애와 조현병의 상관관계를 지지하는 많은 연구가 있다(Fukuzako, World J Biol Psychiatry 2001, 2(2), 70-82; 및 Gangadhar 등, Prog Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2006, 30, 910-913). 조현병을 앓고 있는 환자는 뇌의 왼쪽 및 오른쪽 전두골 영역에서 낮은 포스포크레아틴 수준을 보이며, 이는 적대감-의심 및 불안-우울증 평가 하위척도와 밀접한 상관관계가 있다(Deicken 등, Biol Psychiatry 1994, 36(8), 503-510; Volz 등, Biol Psychiatry 1998, 44, 399-404; and Volz 등, Biol Psychiatry 2000, 47, 954-961). 이에 따라 조현병의 치료를 위해 크레아틴 보충이 제안되었다(참조: 예를 들어, Lyoo 등, Psychiatry Res: Neuroimaging 2003, 123, 87-100).

[0443] 조현병을 치료하기 위한 크레아틴 전구약물 및 이의 약제학적 조성물의 효능은 당업자에게 공지된 방법에 의해 결정할 수 있다. 예를 들어, 조현병의 음성, 양성 및/또는 인지성 증후군(들)은 환자의 치료 전후에 측정할 수 있다. 이러한 증후군(들)의 감소는 환자의 상태가 개선되었음을 나타낸다. 조현병 증후군의 개선은, 예를 들어, 음성 증후군 평가 척도(SANS), 양성 및 음성 증후군 척도(PANSS)(참조: 예를 들어, Andreasen, 1983, Scales for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Iowa City, Iowa; and Kay 등, Schizophrenia Bulletin 1987, 13, 261-276) 및 위스콘신 카드 분류 검사(WCST)와 같은 인지 결핍 검사 및 기타 인지 기능 측정(참조: 예를 들어, Keshavan 등, Schizophr Res 2004, 70(2-3), 187-194; Rush, Psychiatric Measures, American Psychiatric Publishing 2000; Sajatovic and Ramirez, Rating Scales in Mental Health, 2nd ed, Lexi-Comp, 2003, Keefe, 등, Schizophr Res. 2004, 68(2-3), 283-97; 및 Keefe 등, Neuropsychopharmacology, 19 Apr. 2006)을 사용하여 평가될 수 있다.

[0444] 크레아틴 전구약물 및 이의 약제학적 조성물의 효능은 정신분열형 장애의 동물 모델을 사용하여 평가할 수 있다(참조: 예를 들어, Geyer and Moghaddam, in "Neuropsychopharmacology," Davis 등, Ed., Chapter 50, 689-701, American College of Neuropsychopharmacology, 2002). 예를 들어, 래트에서의 조건 회피 반응 행위(conditioned avoidance response behavior, CAR) 및 강직 현상(catalepsy) 시험은 각각 항정신병 활성 및 EPS 효과 책임을 예측하는데 유용한 것으로 나타났다(Wadenberg 등, Neuropsychopharmacology, 2001, 25, 633-641).

[0445] **양극성 장애**

[0446] 양극성 장애는 극단적인 기분의 기간을 특징으로 하는 정신과적 병태이다. 기분은 울증(예를 들어, 지속적인 슬픔, 불안, 죄책감, 분노, 고립 및/또는 절망감, 수면 및 식욕 장해, 일반적으로 즐기는 활동의 피로 및 상실, 집중 문제, 외로움, 자기 혐오, 무관심 또는 무심, 비인격화, 성활동에 대한 관심 상실, 수줍음 또는 사회 불안증, 과민성, 만성 통증, 동기 부여 부족 및 병적/자살성 관념)부터 조증(예를 들어, 기쁨, 행복감, 자극 및/또는 의혹)까지의 범위에서 발생할 수 있다. 양극성 장애는 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed., Text Revision (DSM-IV-TR), American Psychiatric Assoc., 200, pages 382-401에 정의되고 분류되어 있다. 양극성 장애에는 양극성 I 장애, 양극성 II 장애, 순환증(cyclothymia) 및 달리 명시되지 않은 양극성 장애가 포함된다.

[0447] 양극성 우울증이 있는 환자는 아마도 미토콘드리아 에너지 대사(Stork and Renshaw, Molecular Psychiatry 2005, 10, 900-919)와 관련이 있는 감소된 수준의 포스포크레아틴 및 크레아틴 키나아제를 특징으로 하는 뇌 고에너지 포스페이트 대사가 손상된 것으로 나타났다(Kato 등, J Affect Disord 1994, 31(2), 125-33; 및 Segal 등, Eur Neuropsychopharmacology 2007, 17, 194-198).

[0448] 양극성 장애의 치료는 몽고메리-아스베르크 우울 평가 척도(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), 해밀턴 우울 척도(Hamilton Depression Scale), 라스킨 우울 척도(Raskin Depression Scale), 파이너 기준(Feighner criteria) 및/또는 임상 글로벌 인상 척도 점수(Clinical Global Impression Scale Score)와 같은 등급 척도를 사용하여 임상 시험으로 평가할 수 있다(Gijsman 등, Am J Psychiatry 2004, 161, 1537-1547).

[0449] **불안증**

[0450] 불안증은 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed., Text Revision (DSM-IV-TR), American Psychiatric Assoc., 200, pages 429-484에 정의되고 분류되어 있다. 불안 장애는 공황 발작, 광장 공포증, 광장 공포증이 없는 공황 장애, 공황 장애의 병력이 없는 광장 공포증, 특정 공포증, 사회 공포증, 강

박 장애, 외상 후 스트레스 장애, 급성 스트레스 장애, 범불안 장애, 일반적인 의학 상태로 인한 불안 장애, 물질 유발 불안 장애 및 달리 명시되지 않은 불안 장애를 포함한다. 최근 연구는 반란원중심(centrum semiovale)(대뇌 백질의 대표적인 영역)에서 크레아틴/포스포크레아틴의 감소된 수준과 불안증 중증도와의 상관관계를 기록했다(Coplan 등, Neuroimaging, 2006, 147, 27-39).

[0451] 불안증 치료를 평가하는데 유용한 동물 모델은 두려움 강화 놀람(fear-potentiated startle)(Brown 등, J Experimental Psychol, 1951, 41, 317-327), 고가식 십자 미로(elevated plus maze)(Pellow 등, J Neurosci. Methods 1985, 14, 149-167; 및 Hogg, Pharmacol Biochem Behavior 1996, 54(1), 21-20), 및 고가식 십자 미로에서의 두려움 강화 행동(Korte and De Boer, Eur J Pharmacol 2003, 463, 163-175)을 포함한다. 항불안제에 민감한 다른 동물 모델(Martin, Acta Psychiatr Scand Suppl 1998, 393, 74-80)과 같이 불안증의 유전자 동물 모델이 알려졌다(Toh, Eur J Pharmacol 2003, 463, 177-184).

[0452] 임상 시험에서, 건강한 지원자 및 불안 장애가 있는 환자에게 적용되는 실험적 불안증을 유도하기 위한 심리적 절차를 사용하여(참조: 예를 들어, Graeff, 등, Brazilian J Medical Biological Res 2003, 36, 421-32) 또는 First 등, Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Patient Edition (SCIDIP), Version 2. Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, New York, 1995에 설명된 대로 DSM-IV 축 I 장애(DSM-IV Axis I Disorders)에 대한 구조화 임상 면담(Structured Clinical Interview)을 기반으로 환자를 선택함으로써 효능을 평가할 수 있다. 예를 들어, 펜실베니아 걱정 설문(Penn State Worry Questionnaire)(Behar 등, J Behav Ther Exp Psychiatr 2003, 34, 25-43), 해밀턴 불안 및 우울 척도(Hamilton Anxiety and Depression Scales), 스필버거 상태 불안 검사(Spielberger State-Trait Anxiety Inventory) 및 리보비츠 사회 불안증 척도(Liebowitz Social Anxiety Scale)를 포함한 불안증 및 치료 효능을 평가하기 위해 다양한 척도를 사용할 수 있다(Hamilton, J Clin Psychiatry 1980, 41, 21-24; Spielberger and Vagg, J Personality Assess 1984, 48, 95-97; 및 Liebowitz, J Clin Psychiatry 1993, 51, 31-35 (Suppl.)).

[0453] **크레아틴 합성 및 수송 시스템에 영향을 미치는 유전병**

[0454] 세포 내 크레아틴 풀은 식이로부터 크레아틴을 흡수하고 내인성 크레아틴 합성에 의해 유지된다. 많은 조직, 특히 뇌, 간 및 췌장은 Na^{+}-Cl^{-} 의존성 크레아틴 수송체(SLC6A8)를 함유하며, 이는 원형질막을 통한 활성 크레아틴 수송을 담당한다. 크레아틴 생합성은 두 가지 효소, 즉 L-아르기닌:글리신 아미디노트랜스퍼라제(AGAT) 및 구아니디노아세테이트 트랜스퍼라제(GAMT)의 작용을 포함한다. AGAT는 아르기닌의 아미디노 그룹의 글리신으로의 이동을 촉매하여 오르니틴 및 구아니디노아세테이트를 생성한다. 구아니디노아세테이트는 GAMT에 의해 아미디노 그룹에서 메틸화되어 크레아틴을 생성한다(참조: 예를 들어, Wyss 및 Kaddurah-Daouk, Phys Rev 2000, 80, 1107-213).

[0455] 인간에서, 크레아틴 생합성에서 2가지 유전자 오류 및 크레아틴 수송체에서 하나의 유전자 오류가 공지되어 있고 AGAT, GAMT 및 크레아틴 수송체의 결핍을 포함한다(Schulze, Cell Biochem, 2003, 244(1-2), 143-50; Sykut-Cegielska 등, Acta Biochimica Polonica 2004, 51(4), 875-882). 크레아틴 합성 장애가 있는 환자는 크레아틴 및 크레아틴 포스페이트이 전신 고갈되어 있다. AGAT 결핍에 영향을받은 환자는 정신 및 운동 지체, 언어 발달의 심각한 지연 및 열성 경련을 보일 수 있다(Item 등, Am J Hum Genet. 2001, 69, 1127-1133). GAMT 결핍에 영향을 받은 환자는 활발한 언어의 부재를 동반한 발달 지연, 자해를 동반한 자폐증, 추체외로증상(extra pyramidal symptoms) 및 뇌전증을 보일 수 있다(Stromberger 등, J Inherit Metab Dis 2003, 26, 299-308). 크레아틴 수송체 결핍 환자는 크레아틴 및 크레아틴 포스페이트의 세포 내 고갈을 보인다. 크레아틴 수송체를 코딩하는 유전자는 X 염색체에 위치하며, 발병된 남성 환자는 경증 내지 중증의 정신 지체를 보이며 발병된 여성은 더욱 온화한 증상을 보인다(Salomons 등, J. Inherit Metab Dis 2003, 26, 309-18; Rosenberg 등, Am J Hum Genet. 2004, 75, 97-105; deGrauw 등, Neuropediatrics 2002, 33(5), 232-238; Clark 등, Hum Genet, 2006, April).

[0456] 하루에 약 350㎎ 내지 2g/kg 체중의 용량의 크레아틴 보충이 AGAT 또는 GAMT 결핍의 임상 증상을 해결하는 데 효과적인 것으로 나타났다(참조: 예를 들어, Schulze, Cell Biochem, 2003, 244(1-2), 143-50). 그러나, GAMT 및 AGAT 결핍 환자와는 달리, 크레아틴 수송체 결핍 환자에서 경구 크레아틴 보충은 뇌 크레아틴 수준의 향상을 초래하지 않는다(참조: 예를 들어, Stockler-Ipsiroglu 등, Physician's Guide to the Treatment and Follow up of Metabolic Diseases, eds Blau 등, Springer Verlag, 2004).

[0457] **근피로**

[0458] 고강도 운동 동안, ATP 가수분해는 크레아틴 키나아제 반응을 통해 크레아틴 포스페이트에 의해 초기에 완충된다(Kongas and van Beek, 2nd Int. Conf. Systems Biol 2001, Los Angeles Calif., Omnipress, Madison, Wis., 198-207; 및 Walsh 등, J Physiol 2001, 537.3, 971-78, 각각의 전문이 본원에 참고로 포함됨). 운동 중에는 크레아틴 포스페이트가 ATP 재생을 위해 즉시 이용 가능하지만, 몇 초의 지연으로 당 분해가 유도되고, 미토콘드리아 산화 인산화의 자극은 더욱 지연된다. 근육에 크레아틴 포스페이트 저장이 제한되어 있기 때문에 고강도 운동 중에는 크레아틴 포스페이트가 약 10초 이내에 고갈된다. 크레아틴 포스페이트의 근육 저장을 증가시켜 크레아틴 포스페이트 고갈을 지연시킴으로써 근육 성능이 향상될 수 있다고 제안되었다. 크레아틴 및/또는 크레아틴 포스페이트 보충이 간헐적인 최대초과 운동(supramaximal exercise)에서 근육 성능을 향상시킬 수 있지만, 보충이 내구성 성능을 향상시킨다는 징후는 없다. 한편, 크레아틴 포스페이트의 정맥 주사는 장기간의 준최대 운동(submaximal exercise) 동안 운동 허용능(exercise tolerance)을 향상시키는 것으로 보인다(Clark, J Athletic Train, 1997, 32, 45-51, 전문이 본원에 참고로 포함됨).

[0459] **근력**

[0460] 정상적인 건강한 개체의 식이 크레아틴 보충은 근육 기능에 유리한 부작용이 있으며, 따라서 아마추어 및 프로 운동에 의한 사용이 증가되었다. 크레아틴 보충은 강렬한 운동의 첫 몇 초 동안 ATP를 즉시 재생하는 가장 중요한 에너지원인 크레아틴 포스페이트의 근육 저장을 증가시키고 회복 기간 동안의 크레아틴 포스페이트 풀의 회복을 촉진하고 운동 중 아데노신 뉴클레오티드의 분해 및 아마도 또한 젖산의 축적을 억제함으로써 전반적인 근육 성능을 향상시킬 수 있다는 증거가 있다(참조: 예를 들어, Wyss and Kaddurah-Daouk, Physiol Rev 2000, 80(3), 1107-1213).

[0461] 그러나, 정상적인 건강한 개체에 있어서, 크레아틴을 지속적으로 장기간 사용하면 아마도 크레아틴 수송체 활성 및 수송체 단백질 함량의 하향 조절의 결과로서(Snow and Murphy, Mol Cell Biochem 2001, 224(1-2), 169-181, 전문이 본원에 참고로 포함됨) 근육에서 상승된 크레아틴 및 크레아틴 포스페이트를 유지하지 못한다(참조: 예를 들어, Juhn 등, Clin J Sport Med 1998, 8, 286-297; Terjung 등, Med Sci Sports Exerc 2000, 32, 706-717 및 Vandenberghe 등, J Appl Physiol 1997, 83, 2055-2063, 각각의 전문이 본원에 참고로 포함됨). 따라서, 크레아틴 수송체와 무관한 본 발명의 크레아틴 전구약물은 포유동물, 특히 인간의 근력을 유지, 회복 및/또는 향상시키는 데 사용될 수 있다.

[0462] 근력을 유지, 회복 및/또는 향상시키기 위한 본 발명의 화합물 투여 효능은 동물 및 인간 모델과 임상 연구를 사용하여 평가할 수 있다. 근력 평가에 사용될 수 있는 동물 모델은, 예를 들어, Wirth 등, J Applied Physiol 2003, 95, 402-412 및 Timson, J. Appl Physiol 1990, 69(6), 1935-1945에 개시되어 있다. 근력은, 예를 들어, Oster, 미국 출원 제2007/0032750호, 미국 출원 제2007/0012105호에 개시된 방법 및/또는 당업자에게 공지된 다른 방법을 사용하여 인간에서 평가될 수 있다.

[0463] **기관 및 세포 생존력**

[0464] 특정 실시양태에서, 연구 또는 세포 이식을 위한 생존 가능한 뇌, 근육, 췌장 또는 다른 세포 유형의 단리는 세포를 관류시키고/시키거나 세포를 크레아틴 또는 크레아틴 포스페이트 유사체 전구약물을 함유하는 분리 배지 또는 성장 배지와 접촉시킴으로써 향상될 수 있다. 특정 실시양태에서, 조직 기관 또는 세포의 생존력은 조직 기관 또는 세포를 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시킴으로써 개선될 수 있다.

[0465] **글루코스 수준 조절과 관련된 질환**

[0466] 크레아틴 포스페이트의 투여는 혈장 글루코스 수준을 낮추므로, 고혈당증, 인슐린 의존성 또는 비의존성 당뇨병과 같은 글루코스 수준 조절과 관련된 질환 및 당뇨병의 부차적인 관련 질환을 치료하는데 유용할 수 있다(미국 출원 제2005/0256134호).

[0467] 글루코스 수준 조절과 관련된 질환을 치료하기 위한 본 발명의 화합물의 투여 효능은 동물 및 인간 모델과 임상 연구를 사용하여 평가할 수 있다. 화합물은 래트, 토끼 또는 원숭이와 같은 동물에 투여될 수 있고 혈장 글루코스 농도를 다양한 시간에 측정할 수 있다(참조: 예를 들어, 미국 출원 제2003/0232793호). 인슐린 의존성 또는 비의존성 당뇨병 및 당뇨병의 부차적인 관련 질환을 치료하기 위한 화합물의 효능은, 예를 들어, Shafrir, "Animal Models of Diabetes," Ed., 2007, CRC Press; Mordes 등, "Animal Models of Diabetes," 2001, Harwood Academic Press; Mathe, Diabete Metab 1995, 21(2), 106-111; 및 Rees and Alcolado, Diabetic Med. 2005, 22, 359-370에 개시되어 있다.

[0468] *본 화합물의 투여량 및 투여의 실시양태*

[0469] 본 개시 내용의 화합물 또는 이의 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적으로 허용되는 용매화물은 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애를 치료하기 위해 투여될 수 있다.

[0470] 본원에 개시된 특정 질환, 장애 또는 병태의 치료에 효과적일 본 발명의 화합물의 양은 질환, 장애 또는 병태의 성질에 의존할 것이고 당업계에 공지된 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있다. 또한, 최적의 투여량 범위를 식별하는 것을 돕기 위해 시험관 내 또는 생체 내 분석이 선택적으로 사용될 수 있다. 투여되는 화합물의 양은 다른 요인들 중에서도 치료되는 환자, 환자의 체중, 환자의 건강, 치료되는 질병, 고통의 중증도, 투여 경로, 화합물 효능 및 처방 의사의 판단에 따라 달라질 수 있다.

[0471] 전신 투여의 경우, 치료적 유효 용량은 시험관 내 분석으로부터 초기에 추정될 수 있다. 예를 들어, 투여량은 유익한 순환 조성물 농도 범위를 달성하기 위해 동물 모델로 수립할 수 있다. 초기 투여량은 또한 당업계에 공지된 기술을 사용하여 생체 내 데이터, 예를 들어, 동물 모델로부터 추정될 수 있다. 이러한 정보는 인간에서의 유용한 투여량을 더욱 정확하게 결정하는 데 사용될 수 있다. 당업자는 동물 데이터에 기초하여 인간으로의 투여를 최적화할 수 있다.

[0472] 크레아틴은 인체에서 자연 발생하며 신장, 췌장 및 간에 의해 부분적으로 합성되고(하루에 약 1 내지 2gm), 음식으로 부분적으로 섭취된다(하루에 약 1 내지 5gm). 세포는 크레아틴 수송체를 통해 크레아틴을 적극적으로 흡수한다. 세포 내에서, 크레아틴 키나아제는 크레아틴을 인산화하여 시간 및 공간 에너지 완충제로서 작용할 수 있는 크레아틴 포스페이트 풀을 형성한다.

[0473] 크레아틴, 크레아틴 포스페이트 및 이의 유사체는 부작용 없이 고용량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 크레아틴 일수화물은 운동 선수 및 보디 빌더에게 2 내지 3gm/일 범위의 양으로 투여되었으며, 크레아틴 포스페이트는 부작용 없이 정맥 내 주사로 최대 8gm/일로 심장 질환 환자에게 투여되었다. 최대 1% 사이클로크레아틴을 함유한 식이를 섭취한 동물은 부작용을 나타내지 않았다(참조: 예를 들어, Griffiths and Walker, J. Biol. Chem. 1976, 251(7), 2049-2054; Annesley 등, J Biol Chem 1978, 253(22), 8120-25; Lillie 등, Cancer Res 1993, 53, 3172-78; 및 Griffiths, J Biol Chem 1976, 251(7), 2049-54).

[0474] 특정 실시양태에서, 본 발명 화합물의 치료적 유효 용량은 하루에 약 1mg-당량 내지 약 20,000mg-당량의 크레아틴 포스페이트 유사체, 하루에 약 100mg-당량 내지 약 12,000mg-당량의 크레아틴 포스페이트 유사체, 하루에 약 1,000mg-당량 내지 약 10,000mg-당량의 크레아틴 포스페이트 유사체, 및 특정 실시 양태에서는 하루에 약 4,000 mg-당량 내지 약 8,000mg-당량의 크레아틴 포스페이트 유사체를 포함할 수 있다.

[0475] 투여량은 단일 투여형 또는 다중 투여형으로 투여될 수 있다. 다중 투여형이 사용되는 경우, 각 투여형 내에 함유된 화합물의 양은 동일하거나 상이할 수 있다. 투여량에 함유된 본 발명의 화합물의 양은 투여 경로 및 환자의 질환, 장애 또는 병태가 급성, 만성 또는 급성 및 만성 투여의 조합에 의해 효과적으로 치료되는지에 따라 달라질 수 있다.

[0476] 특정 실시양태에서, 투여 용량은 독성 용량보다 적다. 본원에 기재된 조성물의 독성은 세포 배양 또는 실험동물에서의 표준 제약 절차, 예를 들어, LD_{50}(군집의 50% 치사 용량) 또는 LD_{100}(군집의 100% 치사 용량)을 측정함으로써 결정될 수 있다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량 비율이 치료 지수이다. 특정 실시양태에서, 약제학적 조성물은 높은 치료 지수를 나타낼 수 있다. 이들 세포 배양 분석 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 인간에게 사용하기에 독성이 아닌 용량 범위를 수립하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물의 투여량은 유효 용량을 포함하고 독성이 거의 없는 또는 전혀 없는, 혈액, 혈장 또는 중추 신경계에서 순환 농도 범위 내에 있을 수 있다. 투여량은 사용된 투여형 및 사용된 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 변할 수 있다.

[0477] 치료 동안, 투여량 및 투여 스케줄은 질병을 치료하기에 유효한 양의 크레아틴 및 크레아틴 포스페이트의 충분하거나 일정한 상태 수준을 제공할 수 있다. 특정 실시양태에서, 증량 용량이 투여될 수 있다.

[0478] 일 실시양태에서, 본 개시 내용은 본 개시 내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 서방성 약제학적 조성물을 제공하며, 여기서 본 개시 내용의 화합물, 크레아틴 또는 중수소화 크레아틴의 방출은 약 4시간 이상 지속한다. 다른 실시양태에서, 상기 화합물의 방출은 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22, 약 23 또는 약 24시간 지속한다.

[0479] 다른 실시양태에서, 본 개시 내용은 본 개시 내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화

물을 포함하는 서방형 약제학적 조성물을 제공하며, 여기서 본 개시 내용의 화합물, 크레아틴 또는 중수소화 크레아틴으로부터의 약리학적 효과는 상기 조성물의 투여시 약 4시간 이상 지속한다. 다른 실시양태에서, 상기 화합물로부터의 약리학적 효과는 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22, 약 23 또는 약 24시간 지속한다.

[0480] 다른 실시양태에서, 본 개시 내용은 본 개시 내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 서방형 약제학적 조성물을 제공하고; 여기서 상기 조성물은 투여시 약 4시간 이상 동안 치료적 유효량의 상기 화합물을 제공한다. 다른 실시양태에서, 상기 조성물은 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22, 약 23 또는 약 24시간 동안 치료적 유효량의 상기 화합물을 제공한다.

[0481] 특정 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 단일 1회 용량으로 또는 만성적으로 투여될 수 있다. 만성적이란 본 개시 내용의 방법 및 조성물이 주어진 개체에 1회 이상 실시되는 것을 의미한다. 예를 들어, 만성 투여는 당업자에게 명백한 바와 같이, 개체를 포함하여 동물에게 매일, 하루에 두 번 또는 더 자주 또는 덜 빈번하게 투여되는 약제학적 조성물의 다중 용량일 수 있다. 다른 실시양태에서, 상기 방법 및 조성물은 급성으로 실시된다. 급성이란 본 개시 내용의 방법 및 조성물이 허혈성 또는 폐색성 이벤트에 근접하거나 동시성인 기간에 실시되는 것을 의미한다. 예를 들어, 급성 투여는 심근 경색과 같은 허혈성 또는 폐색성 이벤트의 발병시, 뇌졸중과 같은 허혈성 또는 폐색성 이벤트의 초기 징후 시, 또는 수술 전, 수술 도중 또는 수술 후에 투여되는 약제학적 조성물의 단일 용량 또는 다중 용량일 수 있다. 허혈성 또는 폐색성 이벤트에 근접하거나 동시성인 기간은 허혈성 이벤트에 따라 변할 수 있지만, 예를 들어, 심근 경색, 뇌졸중 또는 간헐성 파행증(intermittent claudication)의 증상을 경험한 약 30분 이내일 수 있다. 특정 실시양태에서, 급성 투여는 허혈성 이벤트 후 약 1시간 이내의 투여이다. 특정 실시양태에서, 급성 투여는 허혈성 이벤트 후 약 2시간, 약 6시간, 약 10시간, 약 12시간, 약 15시간 또는 약 24시간 이내의 투여이다.

[0482] 특정 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 만성적으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 만성 투여는 하루 동안 주기적으로 투여되는 여러 정맥 주사를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 만성 투여는 매일, 약 2일마다, 약 3 내지 15일마다, 약 5 내지 10일마다, 및 특정 실시 양태에서는 약 10일마다 볼루스 또는 연속 주입으로 투여되는 하나의 정맥 내 주사를 포함할 수 있다.

[0483] 특정 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 용매화물은 하나 이상의 다른 치료제와의 병용 요법에 사용될 수 있다. 본 개시 내용의 화합물 및 다른 치료제(들)는 부가적으로 또는 특정 실시양태에서는 상승적으로 작용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물은 다른 치료제, 예를 들어, 에너지 대사 기능 장애와 관련된 질환 치료; 근피로 치료; 근력과 지구력 향상; 기관 이식의 생존력 향상; 및 단리된 세포의 생존력 개선을 위한 화합물의 투여와 동시에 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 용매화물은 다른 치료제, 예를 들어, CCDS/CTD와 같은 에너지 대사 장애와 관련된 질환, 허혈, 심실 비대, 신경퇴행성 질환, 예컨대 ALS, 헌팅턴병, 파킨슨병 또는 알츠하이머병, 수술 관련 허혈성 조직 손상 및 재관류 조직 손상 치료; 다발성 경화증(MS) 치료; 조현병, 양극성 장애 또는 불안증과 같은 정신병적 장애 치료; 근피로 치료; 근력과 지구력 향상; 기관 이식물의 생존력 향상; 및 단리된 세포의 생존력 개선을 위한 화합물을 투여하기 전 또는 후에 투여할 수 있다.

[0484] *조합 사용의 실시양태*

[0485] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체 또는 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 용매화물은 1종 이상의 다른 치료제와의 병용 요법에 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 다른 치료제(들)는 부가적으로 또는 특정 실시양태에서는 상승적으로 작용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 다른 치료제, 예를 들어, 에너지 대사 장애와 관련된 질병 치료; 근피로 치료; 근력과 지구력 향상; 장기 이식물의 생존력 향상; 및 단리된 세포의 생존력 개선을 위한 화합물의 투여와 동시에 투여할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물, 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 상기한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 용매화물은 다른 치료제, 예를 들어, CCDS/CTD와 같은 에너지 대사 장애와 관련된 질환, 허혈, 심실 비대, 신경퇴행성 질환, 예컨대 ALS, 헌팅턴병, 파킨슨병 또는 알츠하이머병, 수술 관련 허혈성 조직 손상 및 재관류 조직 손상 치료; 다발성 경화증(MS) 치료; 조현병, 양극성 장애 또는 불안증과 같은 정신병적 장애 치료; 근피로 치료; 근력과 지구력 향상; 장기 이식물의 생존력 향상; 및 단리된 세포의 생존력 개선을 위한 화합물의 투여 전 또는 후에 투여할 수 있다.

[0486] 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 하나 이상의 화합물과 더불어 동일하거나 상이한 질병, 장애 또는 병태를 치료하는데 효과적인 하나 이상의 치료제를 포함할 수 있다.

[0487] 본 발명의 방법은 본 발명의 하나 이상의 화합물 또는 약제학적 조성물 및 하나 이상의 다른 치료제의 투여를 포함하며, 단 병용 투여가 본 발명의 하나 이상의 화합물의 치료 효능을 억제하지 않고/않거나 부작용을 일으키지 않아야 한다.

[0488] 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 본 발명의 화합물을 함유하는 것과 동일한 약제학적 조성물 또는 투여형의 일부, 또는 상이한 조성물 또는 투여형의 일부일 수 있는 다른 치료제의 투여와 동시에 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 다른 치료제의 투여 전 또는 후에 투여할 수 있다. 병용 요법의 특정 실시양태에서, 병용 요법은, 예를 들어, 특정 약물과 관련된 부작용을 최소화하기 위해 본 발명의 조성물과 다른 치료제를 포함하는 조성물을 교차 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 화합물이 독성을 포함하지만 이에 제한되지 않는 부작용을 잠재적으로 생성할 수 있는 다른 치료제와 동시에 투여되는 경우, 치료제는 부작용이 발생하는 역치 아래로 떨어지는 용량으로 유리하게 투여될 수 있다.

[0489] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물은 파킨슨병 치료를 위한 다른 화합물, 예컨대 아만타딘(amantadine), 벤즈트로핀(benztropine), 브로모크립틴(bromocriptine), 레보도파(levodopa), 퍼골리드(pergolide), 프라미펙솔(pramipexole), 로피니롤(ropinirole), 셀레질린(selegiline), 트리헥실페니딜(trihexyphenidyl) 또는 상기한 것 중 임의의 것의 조합을 포함하거나 이와 함께 환자에게 투여될 수 있다.

[0490] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물은 알츠하이머병을 치료하기 위한 다른 화합물, 예컨대 도네페질(donepezil), 갈란타민(galantamine), 메만틴(memantine), 리바스티그민(rivastigmine), 타크린(tacrine) 또는 상기한 것 중 임의의 것의 조합을 포함하거나 이와 함께 환자에게 투여될 수 있다.

[0491] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물은 ALS를 치료하기 위한 다른 화합물, 예컨대 릴루졸을 포함하거나 이와 함께 환자에게 투여될 수 있다.

[0492] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물은 허혈성 뇌졸중을 치료하기 위한 다른 화합물, 예컨대 아스피린(aspirin), 니모디핀(nimodipine), 클로피도그렐(clopidogrel), 프라바스타틴(pravastatin), 비분획 헤파린(unfractionated heparin), 엡티피바티드(eptifibatide), β-차단제, 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제, 에녹사파린(enoxaparin) 또는 상기한 것 중 임의의 것의 조합을 포함하거나 이와 함께 환자에게 투여될 수 있다.

[0493] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물은 허혈성 심근 병증 또는 허혈성 심장 질환을 치료하기 위한 다른 화합물, 예컨대 라미프릴(ramipril), 캅토프릴(captopril) 및 리시노프릴(lisinopril)과 같은 ACE 억제제; n-차단제, 예컨대 아세부톨롤(acebutolol), 아테놀롤(atenolol), 베탁솔롤(betaxolol), 비소프롤롤(bisoprolol), 카테올롤(carteolol), 나돌롤(nadolol), 펜부톨롤(penbutolol), 프로프라놀롤(propranolol), 티몰롤(timolol), 메토프롤롤(metoprolol), 카베딜롤(carvedilol) 및 알도스테론(aldosterone); 이뇨제; 디지톡신(digitoxin) 또는 상기한 것 중 임의의 것의 조합을 포함하거나 이와 함께 환자에게 투여될 수 있다.

[0494] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물은 심혈관 질환을 치료하기 위한 다른 화합물, 예컨대 혈액 희석제(blood-thinner), 콜레스테롤 저하제, 항혈소판제, 혈관 확장제, β-차단제, 안지오텐신 차단제, 디기탈리스(digitalis) 및 상기한 것 중 임의의 것의 유도체 또는 조합을 포함하거나 이와 함께 환자에게 투여될 수 있다.

[0495] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물은 MS를 치료하기 위한 다른 화합물을 포함하거나 이와 함께 환자에게 투여될 수 있다. MS를 치료하는데 유용한 약물의 예는 메틸프레드니솔론(methylprednisolone)과 같은 코르티코스테로이드; IFN-β1a 및 IFN-β1b와 같은 IFN-β; 글라티라머 아세테이트(Copaxone®); 나탈리주맙(natalizumab)과 같은 최종 항원(very late antigen)-4(VLA-4) 인테그린(Tysabri®)에 결합하는 모노클로날 항체; FTY 720 sphinogosie-1 포스페이트 조절제와 같은 면역 조절제 및 BW755c, 피록시캄(piroxicam) 및 페니돈(phenidone)과 같은 COX-2 억제제; 및 글루타메이트 흥분독성(excitotoxicity) 및 iNOS의 억제제, 자유-라디칼 스캐빈저 및 양이온 채널 차단제를 포함하는 신경보호 치료; 메만틴; 토피라메이트(topiramate)와 같은 AMPA 길항제; 및 글리신-부위 NMDA 길항제를 포함한다(Virley, NeruoRx 2005, 2(4), 638-649, 및 이의 참고 문헌; 및 미국 출원 제2004/0102525호).

[0496] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물은 조현병을 치료하기 위한 다른 화합물을 포함하거

나 이와 함께 환자에게 투여될 수 있다. 조현병의 치료에 유용한 항정신병제의 예는 아세토페나진(acetophenazine), 알세록시론(alseroxylon), 아미트리프틸린(amitriptyline), 아리피프라졸(aripiprazole), 아스테미졸(astemizole), 벤즈퀴나미드(benzquinamide), 카페나진(carphenazine), 클로르메자논(chlormezanone), 클로르프로마진(chlorpromazine), 클로르프로틱센(chlorprothixene), 클로자핀(clozapine), 데시프라민(desipramine), 드로페리돌(droperidol), 알로페리돌(aloperidol), 플루페나진(fluphenazine), 플루펜틱솔(flupenthixol), 글리신(glycine), 옥사핀(oxapine), 메소리다진(mesoridazine), 몰린돈(molindone), 올란자핀(olanzapine), 온단세트론(ondansetron), 퍼페나진(perphenazine), 피모지드(pimozide), 프로클로페라진(prochlorperazine), 프로사이클리딘(procyclidine), 프로마진(promazine), 프로피오마진(propiomazine), 퀘티아핀(quetiapine), 레목시프라이드(remoxipride), 레세르핀(reserpine), 리스페리돈(risperidone), 세르틴돌(sertindole), 설피라이드(sulpiride), 테르페나딘(terfenadine), 트리에틸페라진(thiethylperzaine), 티오리다진(thioridazine), 티오틱센(thiothixene), 트리플루오페라진(trifluoperazine), 트리플루프로마진(triflupromazine), 트리메프라진(trimeprazine) 및 지프라시돈(ziprasidone)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 조현병 증상의 치료에 유용한 다른 항정신병제는 아미설프라이드(amisulpride), 발라페리돈(balaperidone), 블로난세린(blonanserin), 부타페라진(butaperazine), 카페나진(carphenazine), 에플라반세린(eplavanserin), 일로페리돈(iloperidone), 라믹탈(lamictal), 온산탄트(onsanetant), 팔리페리돈(paliperidone), 페로스피론(perospirone), 피페라스타진(piperacetazine), 라클로프라이드(raclopride), 레목시프리드(remoxipride), 사리조탄(sarizotan), 소네피프라졸(sonepiprazole), 설피라이드(sulpiride), 지프라시돈(ziprasidone) 및 조테핀(zotepine); 세로토닌과 도파민(5HT/D2) 작용제, 예컨대 아세나핀(asenapine) 및 비페프루녹스(bifeprunox); 탈레탄트(talnetant) 및 오사네탄트(osanetant)와 같은 뉴로키닌 3 길항제; CX-516, 갈란타민(galantamine), 메만틴, 모다피닐(modafinil), 오카페리돈(ocaperidone) 및 톨카폰(tolcapone)과 같은 AMPAkines; 및 D-세린, D-알라닌, D-사이클로세린 및 N-메틸 글리신과 같은 α-아미노산을 포함한다.

[0497] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물은 아리피프라졸(aripiprazole), 카바마제핀(carbamazepine), 클로나제팜(clonazepam), 클로니딘(clonidine), 라모트리진(lamotrigine), 퀘티아핀(quetiapine), 베라파밀(verapamil) 및 지프라시돈과 같은 양극성 장애를 치료하기 위한 다른 화합물을 포함하거나 이와 함께 환자에게 투여될 수 있다.

[0498] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물은 알프라졸람(alprazolam), 아테놀롤, 부시피론(busipirone), 클로르디아제폭사이드(chlordiazepoxide), 클로니딘, 클로라제페이트(clorazepate), 디아제팜(diazepam), 독세핀(doxepin), 에스시탈로프람(escitalopram), 할라제팜(halazepam), 하이드록시진(hydroxyzine), 로라제팜(lorazepam), 프로클로르페라진(prochlorperazine), 나돌롤(nadolol), 옥사제팜(oxazepam), 파록세틴(paroxetine), 프로클로르페라진, 트리플루오페라진 및 벤라팍신(venlafaxine)과 같은 불안증을 치료하기 위한 다른 화합물을 포함하거나 이와 함께 환자에게 투여될 수 있다.

[0499] **실시예**

[0500] 하기 실시예는 본 발명의 화합물의 특성화 및 본 발명의 화합물의 용도에 대한 분석을 상세하게 기술한다. 본 개시 내용의 범위를 벗어나지 않으면서 재료 및 방법 모두에 대한 많은 변형이 실시될 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다.

[0501] *일반적인 실험*

[0502] 화합물의 NMR 스펙트럼을 25℃에서 400MHz(1H)에서 획득하였다. 달리 명시되지 않는 한 1H NMR 스펙트럼을 0.3Hz 라인 확장으로 처리하였다. LC-MS 분석을 위해, Waters XBridge C18 4.6 × 50㎜, 3.5㎜를 45℃의 온도 및 1.8㎖/분의 유속, 10㎖ 주입, 이동상: A = 0.05%의 NH_4HCO_3을 함유하는 물, B = 아세토니트릴; 분 단위의 체류 시간으로 사용하였다. 분석법 세부 정보: (I) UV/Vis 다이오드 어레이 검출기 G1315D 및 Agilent 6110™ 질량 분석기가 있는 Binary Pump G1312A™에서 양이온 및 음이온 전기분무 모드로 214 및 254nm UV 검출 및 1.3분 선형 구배로 5-95% B의 구배로 작동 (II) 1.4분 동안 95% B에서 유지 (III) 0.1분 선형 구배로 95-5% B로 감소 (IV) 5% B에서 0.3분 유지. UV 광을 사용하는 실리카겔 코팅된 유리판 상의 박막 크로마토그래피 및/또는 요오드 처리로 가시화하여 반응 진행을 관찰하였다. 가변 유량이 5 내지 100㎖/분인 바이오타지(Biotage) 상에서 순상 플래쉬 크로마토그래피 정제를 수행하였다. 가변 파장 UV 흡수(200-360nm)에 의해 피크가 검출되었다. MassLynx 4.1 소프트웨어를 사용하여 작동되는 Waters 2545 바이너리 펌프(Binary pump)가 장착된 Waters 2767 Liquid Handler를 사용하여 분취 역상 크로마토그래피를 달성하였다. Waters 2489 UV-Vis 및 Waters 3100 Mass를 사용하여 탐색하였다. (I) 5분 선형 구배로 5-95% B의 구배 (II) 95% B에서 4분 동안 유지 (III) 0.2분 선

형 구배에서 95-5% B로 감소 (IV) 5% B에서 3분 동안 유지. Prep-HPLC의 경우, Agela Durasher Prep C18 10㎛ 21.5 × 250㎜를 25℃의 온도 및 30㎖/분의 유속, 1000㎖ 주입, 이동상: A = 0.05% NH_4HCO_3 함유 물, 이동상 B = 아세토니트릴에서 사용하였다.

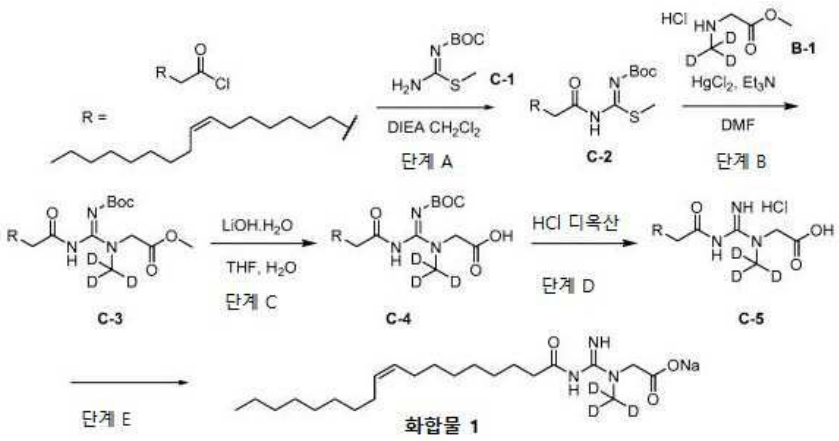
[0503] [표 S1]

합성된 화합물(실시예 1-7)의 구조 정보

화합물	R1*	R1 대사 산물	R	염	이중 결합
1	C18	올레산	H	Na	cis-9
2	C18	올레산	에스테르, C7	HCl	cis-9
3	C11	운데실산	H	유리	0
4	C11	운데실산	H	Na	0
5	C11	운데실산	에스테르, C7	HCl	0
6	C14	미리스트산	H	유리	0
7	C14	미리스트산	H	Li	0
8	C11	운데실산	에스테르, C2	HCl	0
9	C11	운데실산	에탄올	HCl	0

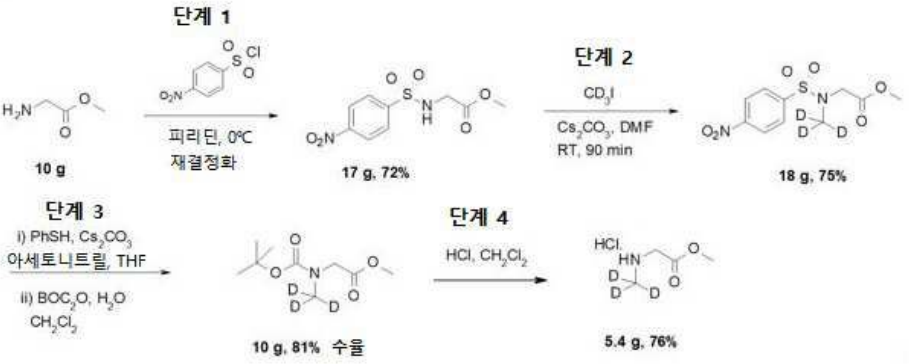
[0504] * R1 탄소수는 R1이 부착된 카보닐 탄소를 포함한다.

[0505] **실시예 1**: 나트륨 N-(메틸-d3)-N-(N-올레오일카밤이미도일)글리시네이트(화합물 1)의 합성



[0506]

[0507] B-1의 합성



[0508]

[0509] 단계 1: 메틸 2-[(4-니트로페닐)설포닐아미노]아세테이트의 합성. 교반 막대 및 질소 유입구가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 글리신 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(10.5g, 84mmol) 및 피리딘(80㎖)을 채웠다. 이 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 이 혼합물을 10℃ 미만으로 유지하면서 4-니트로벤젠설포닐 클로라이드(18.6g, 84mmol)를 나누어 첨가하였다. 이어서, 반응물을 밤새 교반하면서 실온으로 가온하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 물(500㎖)에 부었다. 침전물이 형성되었고 이를 여과하고 진공하에 건조시켰다. 이 물질을 다음 단계에서와 같이 사용

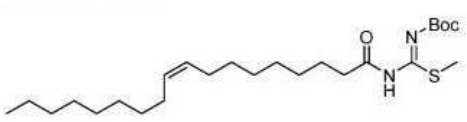
하였다. 수득된 양: 16.6g, 61mmol, 72% 수율. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 8.33-8.41 (m, J=8.9 Hz, 2H), 8.03-8.11 (m, J=8.9 Hz, 2H), 5.21 (br. s., 1H), 3.89 (s, 2H), 3.68 (s, 3H).

[0510] 단계 2: 메틸 2-[(4-니트로페닐)설포닐-(트리중수소메틸)아미노]아세테이트의 합성. 교반 막대 및 질소 유입구가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 메틸 2-[(4-니트로페닐)설포닐아미노]아세테이트(16.4g, 60mmol), DMF(240mℓ) 및 CD_3I(3.7mℓ, 60mmol)를 채웠다. 실온에서 이 혼합물에 Cs_2CO_3(19.5g, 60mmol)를 첨가하고 45분 동안 반응되도록 하였다. LCMS는 출발 물질의 소비를 보여 주었다. 반응 혼합물을 물(1000mℓ)에 붓고, EtOAc(3 × 500mℓ)로 추출하고, 합한 유기 상을 LiCl(500mℓ)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 용매를 감압하에 증발시켰다. 이 물질을 다음 단계에서와 같이 사용하였다. 수득된 양: 18.0g, 60mmol, ~100% 수율. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 8.38 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.02 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.67 (s, 3H). (NMR은 일부 DMF를 나타냄).

[0511] 단계 3: 메틸 2-[tert-부톡시카보닐(트리중수소메틸)아미노]아세테이트의 합성. 교반 막대 및 질소 유입구가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 메틸 2-[(4-니트로페닐)설포닐(트리중수소메틸)아미노]아세테이트(17.5g, 60mmol), Cs_2CO_3(39.0g, 120mmol), 아세토니트릴(100mℓ) 및 THF(10mℓ)를 채웠다. 이 용액에 티오페놀(25mℓ, 240mmol)을 첨가하고 반응물을 45℃에서 90분 동안 가열하였다. LCMS 및 TLC는 출발 물질의 소비를 보여주었다. 반응 혼합물을 MTBE(500mℓ)로 희석하고 물(5 × 100mℓ)로 추출하였다. 이어서, 합한 물 추출물을 MTBE(500mℓ)로 세척하였다. 이어서, 물 혼합물에 DCM(500mℓ)을 첨가한 다음 BOC_2O(26.2g, 120mmol)를 첨가하였다. 2상 반응 혼합물을 밤새 격렬하게 교반하였다. 상을 분리하고, 수성물을 DCM (250mℓ × 5)으로 추출하고, 합한 유기 상을 건조시키고(Na_2SO_4), 용매를 감압하에 증발시켰다. 이 물질을 헵탄-EtOAc, 0%에서 30% EtOAc 구배로 용리시키는 120g 실리카 카트리지를 사용하여 크로마토그래피로 정제하였다. 수득된 양: 10g, 48.5mmol, 81% 수율. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 3.99 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.75 (d, J=2.9 Hz, 3H), 1.44 (s, 4H), 1.48 (s, 5H).

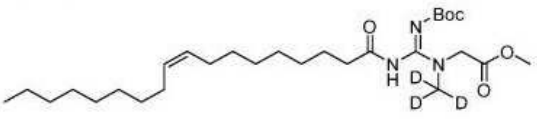
[0512] 단계 4: 메틸 2-(트리중수소메틸아미노)아세테이트.HCl(**B-1**)의 합성. 교반 막대가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 메틸 2-[tert-부톡시카보닐(트리중수소메틸)아미노]아세테이트(10.3g, 50mmol) 및 건조 DCM(50mℓL)을 채웠다. 이 혼합물에 50mℓ의 HCl(디옥산 중 4.0M)을 첨가하였다. 1시간 후, TLC는 SM의 소비를 보여 주었다. 혼합물을 MTBE(500mℓ)에 붓고 생성된 침전물을 여과하고 진공하에 건조시켰다. 이 물질을 다음 단계에서와 같이 사용하였다. 수득된 양: 5.4g, 38mmol, 76% 수율. ^{1}H NMR (메탄올-d_4) δ: 3.97 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

[0513] 단계 A: **C-2**의 합성

[0514] 

[0515] 교반 막대 및 질소 유입구가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄(30mℓ) 중의 **C-1**(1.1g, 5.5mmol), 올레오일 클로라이드(1.5g, 5mmol) 및 DIPEA(1.3g, 10mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 염수(80mℓ)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 용매를 감압하에 증발시켰다. 이 물질을 PE-EA, 0%에서 15% 에틸 아세테이트 구배로 용리시키는 20g 실리카 카트리지를 사용하여 크로마토그래피로 정제하여 **C-2**를 무색 오일로서 수득하였다: 2.1g, 4.6mmol, 90% 수율. ES LC-MS *m/z* = 455.7 ($M+H^+$).

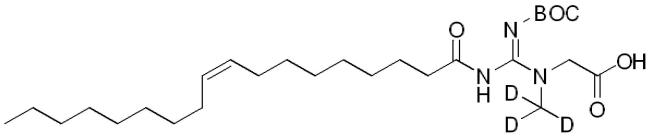
[0516] 단계 B: **C-3**의 합성

[0517] 

[0518] 교반 막대 및 질소 유입구가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 DMF(15mℓ) 중의 C-2(2.1g, 4.6mmol), B-1(723mg, 5.1mmol), $HgCl_2$(1.4g, 5.1mmol) 및 Et_3N(1.4g, 13.8mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 50mℓ의 EA를 첨가한 후, 혼합물을 염수(80mℓ × 3)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 이 물질을 PE-EA, 0%에서 15% 에틸 아세테이트 구배로 용리시키는 20g 실리카 카트리지를 사

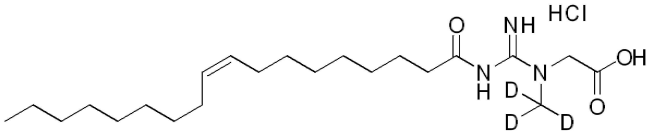
용하여 크로마토그래피로 정제하여 C-3을 황색 오일로서 수득하였다: 2g, 3.90mmol, 85% 수율. ES LC-MS m/z = 513.7 ($M+H^+$).

[0519] 단계 C: **C-4**의 합성

[0520] 

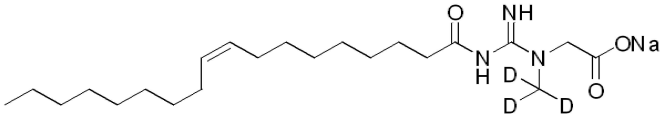
[0521] 교반 막대 및 질소 유입구가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 20㎖의 (THF:H_2O = 6:1) 중의 **C-3**(2.0g, 3.9mmol) 및 LiOH.H_2O(195mg, 4.4mmol)를 채웠다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 감압하에 농축시켰다. 20㎖의 물을 첨가한 후, 혼합물, HCl(1N)을 pH = 5가 될 때까지 첨가하였다. 이어서 50㎖의 EA를 첨가하고 혼합물을 염수(50㎖)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 용매를 감압하에 증발시켰다. 이 물질을 PE-EA, 0%에서 30% 에틸 아세테이트 구배로 용리시키는 20g 실리카 카트리지를 사용하여 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써 **C-4**를 황색 오일로서 수득하였다: 1.7g, 3.4mmol, 75% 수율. ES LC-MS m/z = 499.6 ($M+H^+$).

[0522] 단계 D: **C-5**의 합성

[0523] 

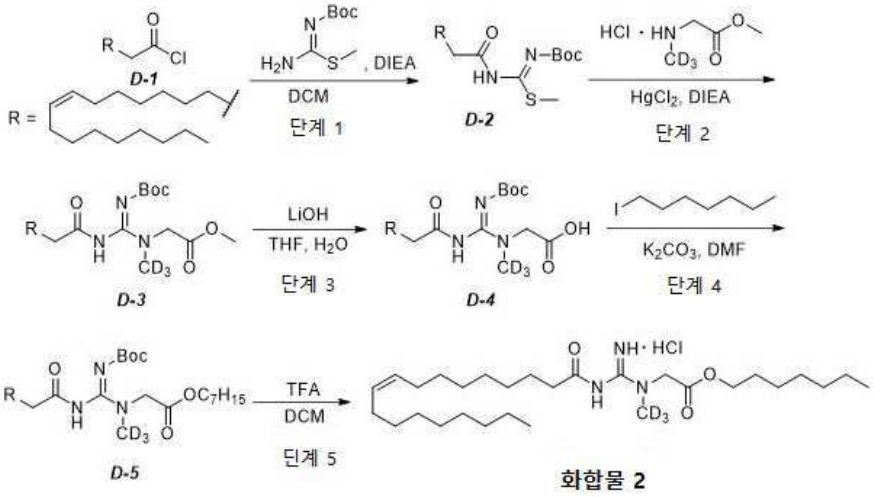
[0524] 교반 막대가 장착된 바이알에 15㎖의 HCl 1,4-디옥산(4N) 중의 **C-4**(700mg, 1.4mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켰다. 이어서, 잔사에 THF 5㎖를 첨가하고 HPLC로 정제하여 화합물 **C-5**를 백색 고체로서 수득하였다: 150mg, 0.37mmol, 33% 수율. ES LC-MS m/z = 399.7 ($M+H^+$).

[0525] 단계 E: 나트륨 N-(메틸-d3)-N-(N-올레오일카밤이미도일)글리시네이트(화합물 **1**)의 합성

[0526] 

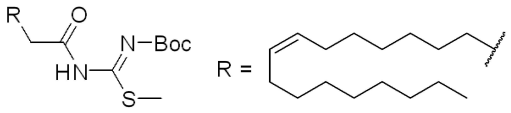
[0527] 교반 막대가 장착된 바이알에 물 15㎖ 중의 **C-5**(150mg, 0.37mmol) 및 NaOH(20mg, 0.41mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 용매를 동결 건조기 상에서 제거하여 나트륨 N-(메틸-d3)-N-(N-올레오일카밤이미도일)글리시네이트(화합물 **1**)를 백색 고체로서 수득하였다: 70mg, 0.16mmol, 50% 수율. ES LC-MS m/z = 399.7 ($M+H^+$). NMR (400 MHz, d6-DMSO): 5.27-5.35 (2H, m), 3.70-4.00 (1H, br), 3.42-3.58 (1H, br), 2.02-2.14 (2H, m), 1.90-2.02 (4H, m), 1.40-1.55 (2H, m), 1.15-1.35 (20H, m), 0.85 (3H, t, J = 6.2 Hz).

[0528] **실시예 2**: (Z)-헵틸 2-(1-트리중수소메틸-3-올레오일구아니디노)아세테이트 하이드로클로라이드(화합물 **2**)의 합성



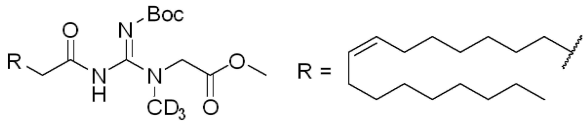
[0529]

[0530] 단계 1: **D-2**의 합성

[0531] 

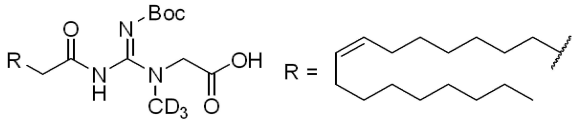
[0532] 교반 막대 및 질소 유입구가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄(20㎖) 중의 **D-1**(846㎎, 2.82㎜ol), (Z)-tert-부틸 아미노(메틸티오)메틸렌카바메이트(447㎎, 2.35㎜ol, **C-1**) 및 DIPEA(909㎎, 7.05㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 염수(80㎖)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 용매를 감압하에 증발시켰다. 미정제(crude) 물질을 PE-EA, 0%에서 15% 에틸 아세테이트 구배로 용리시키는 20g 실리카 카트리지를 사용하여 크로마토그래피로 정제하여 **D-2**를 무색 오일로서 수득하였다: 846㎎, 1.86㎜ol, 79% 수율. ES LC-MS *m/z* = 455.4 ($M+H^+$).

[0533] 단계 2: **D-3**의 합성

[0534] 

[0535] 교반 막대 및 질소 유입구가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 DMF(15㎖) 중의 **D-2**(846㎎, 1.86㎜ol), 메틸 2-(트리중수소메틸아미노)아세테이트 하이드로클로라이드(265㎎, 1.86㎜ol), $HgCl_2$(505㎎, 1.86㎜ol) 및 DIPEA(720㎎, 5.58㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였고, 이때 50㎖의 H_2O를 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트(30㎖ × 3)로 추출하고, 염수(80㎖ × 3)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 용매를 감압하에 증발시켰다. 미정제 물질을 PE-EA, 0%에서 15% 에틸 아세테이트 구배로 용리시키는 20g 실리카 카트리지를 사용하여 크로마토 그래피로 정제하여 **D-3**을 무색 오일로서 수득하였다: 850㎎, 1.66㎜ol, 89% 수율. ES LC-MS *m/z* = 513.4 ($M+H^+$).

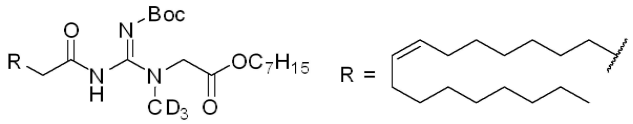
[0536] 단계 3: **D-4**의 합성

[0537] 

[0538] 교반 막대 및 질소 유입구가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 20㎖의 (THF:H_2O = 6:1) 중의 **D-3**(850㎎, 1.66㎜ol) 및 LiOH.H_2O(350㎎, 8.30㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 감압하에 농축시켰다. 물 20㎖를 첨가 한 후, 이 혼합물을 pH = 5가 될 때까지 HCl(1N)로 산성화하고 에틸 아세테이트로

추출하고, 염수(50㎖)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 용매를 감압하에 증발시켜 미정제 **D-4**를 황색 오일로서 수득하였다: 800mg. ES LC-MS *m/z* = 499.4 ($M+H^+$).

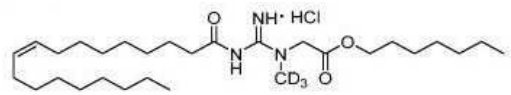
[0539] 단계 4: **D-5**의 합성



[0540]

[0541] 교반 막대가 장착되고 DMF(15㎖) 중의 **D-4**(단계 3으로부터 미정제 800mg)를 함유하는 둥근 바닥 플라스크에 1-1-요오도헵탄(375mg, 1.66mmol) 및 K_2CO_3(343mg, 2.49mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물(60㎖)에 붓고 EA(3 × 30㎖)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(2 × 20㎖)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(1:0 내지 1:1의 PE:EA)로 정제하여 **D-5**를 무색 오일로서 수득하였다: 620mg, 1.04mmol, 63% 수율. ES LC-MS *m/z* =597.4 $(M+H)^+$.

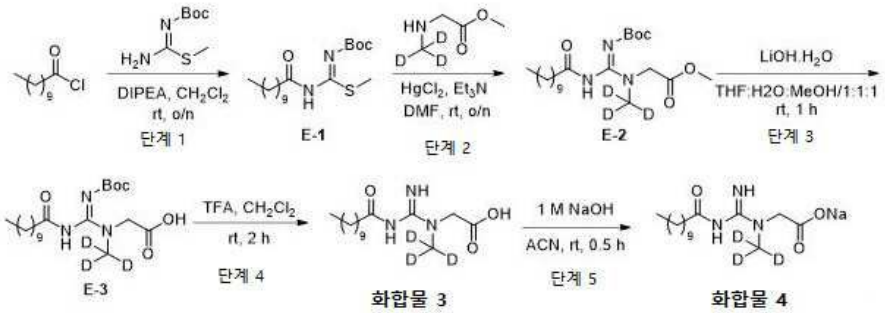
[0542] 단계 5: **D-5**의 합성



[0543]

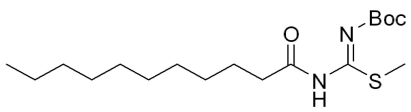
[0544] 교반 막대가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 **D-5**(500mg, 0.84mmol), 6㎖의 DCM 및 TFA(3㎖)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매 및 여분의 TFA를 제거하고 미정제 잔사를 표준 TFA 첨가제 조건을 사용하여 Prep-HPLC로 정제하였다. Prep-HPLC에 의해 수득된 분획을 합하고 HCl(수성, 1M, 6㎖)을 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 30분 동안 교반하고 동결 건조시켜 (Z)-헵틸 2-(1-트리중수소메틸-3-올레오일구아니디노)아세테이트 하이드로클로라이드(화합물 **2**)를 백색 고체로서 수득하였다: 105mg, 0.20mmol, 23% 수율. ES LC-MS *m/z* = 497.4 $(M-HCl+H)^+$. NMR (400 MHz, d6-DMSO): 11.08-11.02 (1H, m), 9.33-9.19 (2H, s), 5.37-5.32 (2H, m), 4.62-4.41 (2H, m), 4.11-4.09 (2H, t, J=6.2 Hz), 1.98 (4H, m), 1.59-1.57 (4H, m), 1.26-1.24 (30H, m), 0.86-0.84 (3H, t, *J* = 4.6 Hz).

[0545] **실시예 3**: N-(트리중수소메틸)-N-(N-운데카노일카밤이미도일)글리신(화합물 **3**) 및 나트륨 2-(1-트리중수소메틸)-3-운데카노일구아니디노)아세테이트염(화합물 **4**)의 합성



[0546]

[0547] 단계 1: **E-1**의 합성

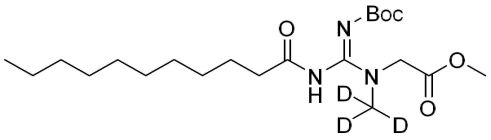


[0548]

[0549] 교반 막대가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄(100㎖) 중의 (Z)-tert-부틸아미노(메틸티오)메틸렌카바메이트(2.5g, 13.15mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(4.24g, 32.89mmol)을 첨가하였다. 이어서, 이 혼합물에 실온에서 밤새 DCM(2㎖) 중의 운데카노일 클로라이드(4.03g, 19.73mmol)를 적가하였다. 반응이 완료되면 DCM(200㎖)을 첨가하고 물(60㎖ × 3), 염수(60㎖)로 세척하고, 건조 및 증발시켰다. 미정제물을

SGC(PE:EA/20:1)로 정제하여 (Z)-tert-부틸 메틸티오(운데 칸아미도)메틸렌카바메이트(**E-1**)를 백색 고체로서 수득하였다(4.56g, 12.74mmol, 96% 수율). ES LC-MS *m/z* = 359.2 ($M+H^+$).

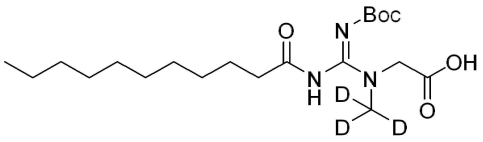
[0550] 단계 2: **E-2**의 합성



[0551]

[0552] 교반 막대가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 DMF(50㎖) 중의 (Z)-tert-부틸메틸티오(운데칸아미도)메틸렌카바메이트(1.7g, 4.75mmol), 메틸 2-[tert-부톡시카보닐(트리중수소메틸)아미노]아세테이트 하이드로클로라이드(**B-1**, 실시예 1 참조)(810mg, 5.70mmol) 및 트리에틸아민(1.44g, 14.25mmol)을 첨가하였다. 이어서, 이 반응에 염화수은(II)(1.41g, 5.22mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 이때 에틸 아세테이트(200㎖)를 첨가하고, 물(3 × 60㎖), 염수 (60㎖)로 세척하고, 건조 및 증발시켜 (Z)-메틸 2-(2-(tert-부톡시카보닐)-1-트리중수소메틸-3-운데카노일구아니디노)아세테이트(**E-2**)를 담황색 고체로서 수득하고(1.9g, 4.56mmol, 101% 수율) 추가 정제없이 다음 단계에 직접 사용하였다. ES LC-MS *m/z* =417.0 ($M+H^+$).

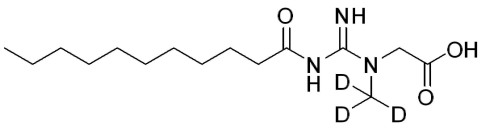
[0553] 단계 3: **E-3**의 합성



[0554]

[0555] 교반 막대가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 THF:MeOH: H2O(1:1:1, 209㎖) 중의 (Z)-메틸 2-(2-(tert-부톡시카보닐)-1-트리중수소메틸-3-운데카노일구아니디노)아세테이트(1.9g, 4.56mmol) 및 수산화리튬 수화물(798mg, 19mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 증발시키고, 물(20㎖)을 첨가하고, 디클로로메탄(2 × 10㎖)으로 추출하고, 1N HCl로 pH = 6으로 조정하고, 에틸 아세테이트(3 × 50㎖)로 추출하고, 건조 및 증발시켜 (Z)-2-(2-(tert-부톡시카보닐)-1-트리중수소메틸-3-운데카노일구아니디노)아세테이트 산(**E-3**)을 무색 오일로서 수득하고(1.12g, 2.78mmol, 58% 수율) 추가 정제없이 다음 단계에 직접 사용하였다. ES LC-MS *m/z* = 403.3 ($M+H^+$).

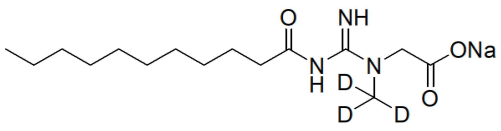
[0556] 단계 4: N-(트리중수소메틸)-N-(N-운데카노일 카밤이미도일)글리신(화합물 **3**)의 합성



[0557]

[0558] 교반 막대가 장착되고 디클로로메탄(5㎖) 중의 (Z)-메틸 2-(2-(tert-부톡시카보닐)-1-트리중수소메틸-3-운데카노일구아니디노)아세테이트산(880mg, 2.18mmol)이 채워진 둥근 바닥 플라스크에 트리플루오로아세트산(3㎖)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 증발시키고, AcCN(8㎖)에 용해시키고, 수성 K_2CO_3로 pH = 7로 조정하고, DMF(10㎖)를 첨가하고, 여과하고, 물-AcCN(0%에서 69% AcCN 구배)으로 용리시키는 플래쉬 크로마토그래피(SNAP C18, 40G)로 정제하여 2-(1-트리중수소메틸-3-운데카노일구아니디노)아세트산(화합물 **3**)을 백색 고체로서 수득하였다(286mg, 0.94mmol, 43% 수율).

[0559] 단계 5: 나트륨 2-(1-트리중수소메틸)-3-운데카노일구아니디노)아세테이트염(화합물 **4**)의 합성

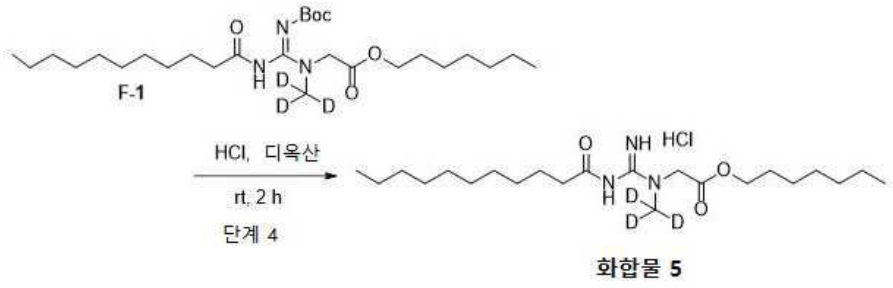


[0560]

[0561] 교반 막대가 장착되고 AcCN(10㎖) 중의 2-(1-트리중수소메틸-3-운데카노일구아니디노)아세트산(130mg, 0.43mmol)으로 채워진 둥근 바닥 플라스크에 0.43㎖의 1M NaOH를 적가하였다. 이 혼합물은 5분 후에 현탁액을 형성했고 이 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응물에 물(30㎖)을 첨가하고 동결 건조시

켜 2-(1-트리중수소메틸-3-운데카노일구아니디노)아세트산 나트륨염(화합물 **4**)을 백색 고체로서 수득하였다(133.8mg, 0.41mmol, 91% 수율). ES LC-MS *m/z* = 303.2 ($M+H^+$). ^1H NMR (디메틸 설폭사이드-d) δ: 3.85 (s, 1H), 3.47 (s, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.48 (s, 2H), 1.23 (s, 14H), 0.87 (t, *J* = 13.6Hz, 3H).

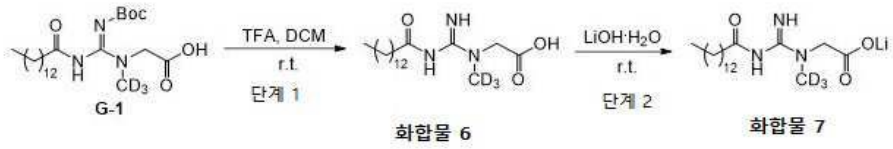
[0562] **실시예 4**: 헵틸 N-(메틸-d3)-N-(N-운데카노일카밤이미도일)글리시네이트 하이드로클로라이드(화합물 **5**)의 합성



[0563]

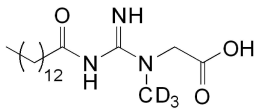
[0564] 교반 막대가 장착된 바이알에 HCl 1,4-디옥산(4N) 25㎖ 중의 실시예 2에 따라 합성된 **F-1**(425mg, 0.85mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켰다. 잔사에 5㎖의 THF를 첨가하고 HPLC로 정제하였다. 정제된 분획에 0.1㎖의 HCl(1N)을 첨가하고 동결 건조시켜 표제 화합물(화합물 **5**)을 백색 고체로서 수득하였다: 150mg, 0.38mmol, 44% 수율. ES LC-MS *m/z* = 401.7 ($M+H^+$). NMR (400 MHz, d6-DMSO): 10.8-11.4 (1H, br), 9.10-9.40 (2H, m), 4.30-4.75 (2H, m), 4.10 (2H, t, J=6.2 Hz), 1.42-1.66 (4H, m), 1.10-1.40 (24H, m), 0.82-0.92 (6H, m).

[0565] **실시예 5**: N-(트리중수소메틸)-N-(N-테트라데카노일카밤이미도일)글리신(화합물 **6**) 및 리튬 2-(1-트리중수소메틸-3-테트라데카노일구아니디노)아세테이트(화합물 **7**)의 합성



[0566]

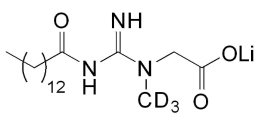
[0567] 단계 1: N-(트리중수소메틸)-N-(N-테트라데카노일카밤이미도일)글리신(화합물 **6**)의 합성



[0568]

[0569] 교반 막대가 장착되고 테트라하이드로푸란(20㎖) 중의 실시예 3에 따라 합성된 (Z)-메틸 2-(2-(tert-부톡시카보닐)-1-트리중수소메틸-3-테트라데카노일구아니 디노)아세테이트(1.0g, 2.2mmol, **G-1**)로 채워진 둥근 바닥 플라스크에 H_2O(10㎖) 중의 LiOH·H_2O(275mg, 6.6mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1.0시간 동안 교반하였다. 반응 후, 용매를 진공에서 제거하고, 잔류 수용액을 0℃에서 1N HCl 용액으로 pH = 4로 산성화한 다음, 에틸 아세테이트(3 × 30㎖)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(50%에서 100%의 석유 에테르:에틸 아세테이트)로 정제하여 (Z)-2-(2-(tert-부톡시카보닐)-1-트리중수소메틸-3-테트라데카노일구아니디노)아세트산을 무색 오일로서 수득하였다(460mg, 1.04mmol, 화합물 **6**, 47% 수율). ES LC-MS *m/z* = 445.3 ($M+H^+$).

[0570] 단계 2: 리튬 2-(1-트리중수소메틸-3-테트라데카노일구아니디노)아세테이트(화합물 **7**)의 합성

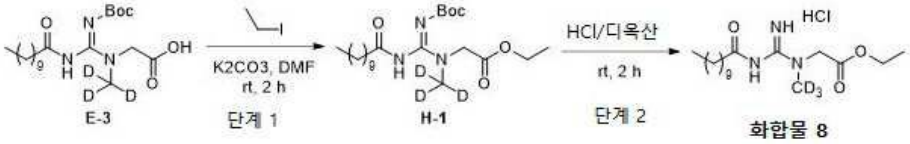


[0571]

[0572] 교반 막대가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 2-(1-트리중수소메틸-3-테트라데카노일구아니디노)아세트산(80.0mg, 0.23mmol; 화합물 **6**) 및 H_2O(20㎖)를 채웠다. 이 용액에 LiOH.H_2O(8.4mg, 0.20mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을

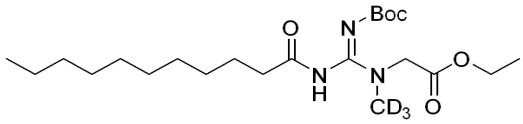
실온에서 30분 동안 교반한 다음, 디클로로메탄(10㎖ × 2)으로 추출하였다. 수성 상을 분리하고 동결 건조시켜 리튬 2-(1-트리중수소메틸-3-테트라데카노일구아니디노)아세테이트를 백색 고체로서 수득하였다(52㎎, 0.148mmol, 화합물 **7**, 64.3% 수율). ES LC-MS *m/z* = 345.3 $(M-Li+2H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, d^6-DMSO): δ: 3.80-4.10 (br, 1H), 3.45-3.60 (br, 1H), 2.07 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.42-1.53 (m, 2H), 1.15-1.30 (m, 20H), 0.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0573] **실시예 6**: 에틸 2-(1-트리중수소메틸)-3-운데카노일구아니디노)아세테이트 염화수소염(화합물 **8**)의 합성



[0574]

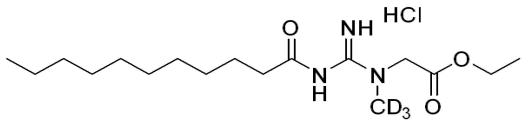
[0575] 단계 1: **H-1**의 합성



[0576]

[0577] 교반 막대가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 N,N-디메틸포름아미드(4㎖) 중의 2-(1-트리중수소메틸-3-운데카노일구아니디노)아세트산(400㎎, 0.995mmol), 실시예 3에 따라 합성된 화합물 **E-3** 및 탄산칼륨(275㎎, 1.99mmol)을 채우고 요오도에탄(233㎎, 1.493mmol)을 적가하였다. 이 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이 반응물에 에틸 아세테이트(60㎖)를 첨가하고, 물(20㎖ × 3) 및 염수 (20㎖)로 세척하고, 건조 및 증발시키고, Prep-TLC(PE:EA/4:1)로 정제하여 (Z)-에틸 2-(2-(tert-부톡시카보닐)-1-트리중수소메틸-3-운데카노일구아니디노)아세테이트를 백색 고체로서 수득하였다(270㎎, 0.628mmol, 62% 수율). ES LC-MS *m/z* = 431.0 $(M+H^+)$.

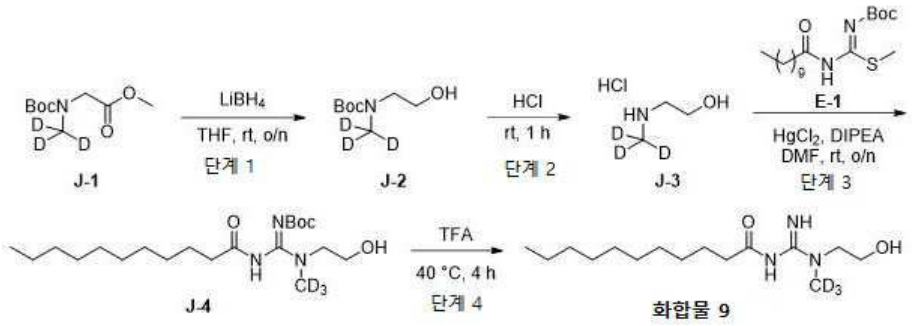
[0578] 단계 2: 에틸 2-(1-트리중수소메틸)-3-운데카노일구아니디노)아세테이트 염화수소염(화합물 **8**)의 합성



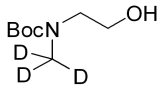
[0579]

[0580] 교반 막대가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 HCl/디옥산(5㎖) 중의 (Z)-에틸 2-(2-(tert-부톡시카보닐)-1-트리중수소메틸-3-운데카노일구아니디노)아세테이트(270㎎, 0.628mmol; 화합물 **H-1**)를 첨가하였다. 이 반응물을 35℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응물을 증발시키고, 아세토니트릴(1㎖) 및 물(2.5㎖)에 용해시키고, Prep-HPLC(포름산)로 정제하고, 수성 염화수소(2㎖, 1N)를 첨가하고 동결 건조시켜 에틸 2-(1-트리중수소메틸)-3-운데카노일구아니디노)아세테이트 염화수소염을 백색 고체로서 수득하였다(62.8㎎, 0.171mmol, 화합물 **8**, 30% 수율). ES LC-MS *m/z* = 331.3 $(M+H^+)$. ^{1}H NMR (디메틸 설폭사이드-d) δ: 11.20-11.12 (m, 1H), 9.21 (br s, 2H), 4.59-4.37 (m, 2H), 4.18-4.13 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.24-1.20 (m, 17H), 0.87-0.84 (m, 3H).

[0581] **실시예 7**: (N-(N-(2-하이드록시에틸)-N-트리중수소메틸카밤이미도일)운데칸아미드(화합물 **9**)의 합성

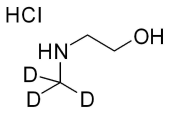
[0582] 

[0583] 단계 1: **J-2**의 합성

[0584] 

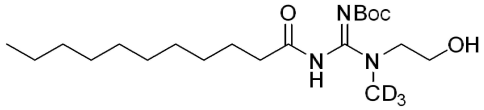
[0585] THF 30㎖ 중의 메틸 2-(tert-부톡시카보닐(트리중수소메틸)아미노)아세테이트(5.0g, 24.3mmol, 실시예 1, B-1의 합성 참조)의 용액에 LiBH4(18㎖, THF 중 1M)를 0℃에서 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물을 HCOOH로 pH = 6으로 켄칭하였다. 용매를 제거하고 잔류 수용액을 EtOAc(3 × 30㎖)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 tert-부틸 2-하이드록시에틸(트리중수소메틸)카바메이트를 무색 오일로서 수득하였다(3.76g, 87% 수율; 화합물 **J-2**). ES LC-MS *m/z* = 201 $(M+Na^+)$.

[0586] 단계 2: **J-3**의 합성

[0587] 

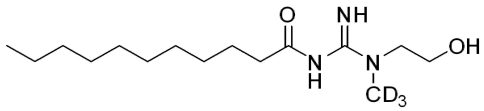
[0588] HCl(10㎖, 디옥산 중 4M) 중의 tert-부틸 2-하이드록시에틸(트리중수소메틸)카바메이트(3.76g, 21.1mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 다음 단계에 직접 사용되는 무색 오일로서 2-(트리중수소메틸 아미노)에탄올(2.45g, 100% 수율; 화합물 **J-3**)로 농축시켰다.

[0589] 단계 3: **J-4**의 합성

[0590] 

[0591] 15㎖의 DMF 중의 tert-부틸메틸티오(운데칸아미도)메틸렌카바메이트(700mg, 1.96mmol), 실시예 3에 따라 합성된 화합물 **E-1** 및 2-(트리중수소메틸아미노)에탄올(313mg, 2.74mmol; 화합물 **J-3**)의 용액에 $HgCl_2$(533mg, 1.96mmol) 및 DIPEA(759mg, 5.88mmol)를 첨가하고 이 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 50㎖의 EA를 첨가하고 이 혼합물을 물(3 × 50㎖)로 세척하였다. 이어서, 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 tert-부틸 ((2-하이드록시에틸)(트리중수소메틸)아미노)(운데칸아미도)메틸렌카바메이트(758mg, 미정제, 2㎖의 EA에 용해됨)를 고체로서 수득하였다(화합물 **J-4**). ES LC-MS *m/z* = 389 $(M+H)^+$.

[0592] 단계 4 : (N-(N-(2-하이드록시에틸)-N-트리중수소메틸카밤이미도일)운데칸아미드(화합물 **9**)의 합성

[0593] 

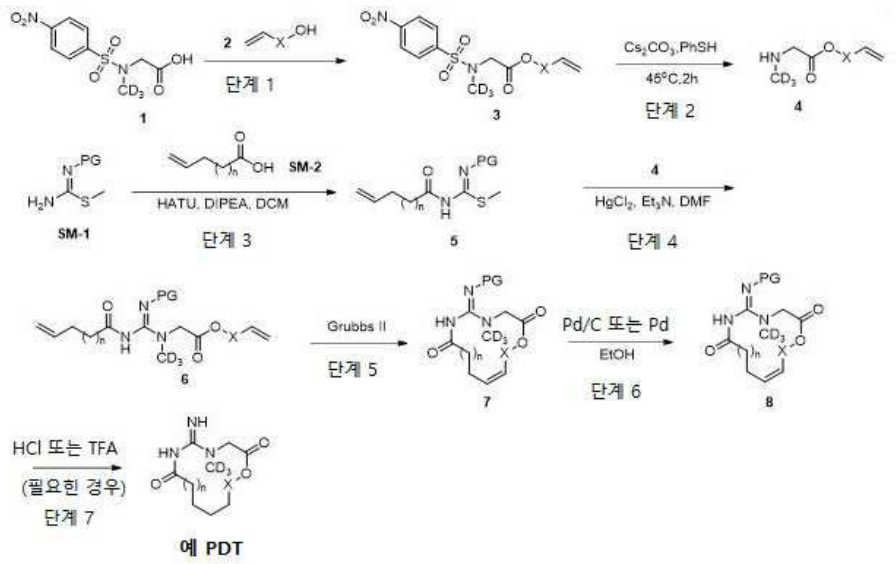
[0594] TFA(15㎖) 중의 tert-부틸 ((2-하이드록시에틸)(트리중수소메틸)아미노)(운데칸아미도)메틸렌카바메이트(758mg, 미정제, 2㎖의 EA에 용해됨; 화합물 **J-4**)의 혼합물을 40℃에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축시

키고 잔사를 Prep-HPLC(TFA 조건)로 정제하였다. 생성물을, 1N HCl을 첨가하여 HCl염으로 전환시켜 HCl염 (N-(N-(2-하이드록시에틸)-N-트리중수소메틸 카밤이미도일)운데칸아미드)를 백색 고체로 수득하였다(39.5mg, 7% 수율, 화합물 **9**). ES LC-MS *m/z* = 289 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (MeOD) δ: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 3.82-.384(m, 2H), 3.68 (brs, 2H), 2.53 (brs, 2H), 1.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.32-1.36 (m, 14H), 0.92 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0595] ***마크로사이클릭 화합물에 대한 일반적인 절차***

[0596] **예 PDT**는 적절한 용매에서 표준 화학 기술을 사용하여 제조할 수 있다(반응식 1). 예를 들어, 중간체 **3**은 먼저 표준 조건을 사용하여 **1**의 산 클로라이드를 형성한 후 중간체 **2**를 첨가함으로써 제조할 수 있다. 페닐 설파이드와 탄산세슘을 사용하여 4-니트로페닐설포닐 그룹을 제거하여 중간체 **4**를 수득하였다. DIPEA와 같은 아민 염기와 HATU와 같은 표준 커플링 시약을 사용하여 적절하게 보호된 **SM-1**(Boc 또는 Cbz)을 **SM-2**에 결합하면 5가 되며 이것은 이어서 염화수은 및 TEA와 같은 아민 염기를 사용하여 4에 결합시켜 중간체 **6**을 수득하였다. 희석 조건하에서 Grubb II 루테늄 촉매와 같은 적절한 촉매 및 중간체 **6**을 사용하는 개환 복분해 반응으로 중간체 **7**을 수득하였다. 수소 가스 분위기 하에서 중간체 **7**을 Pd/C 또는 PtO2와 같은 적절한 촉매에 적용하여 Cbz 그룹이 사용된 경우에는 **예 PDT**를, Boc 보호 그룹이 사용된 경우에는 중간체 **7**을 수득하였다. Boc 보호 그룹을 함유하는 중간체 **7**은 다이옥산 중의 TFA 또는 1N HCl로 처리함으로써 **예 PDT**로 쉽게 전환될 수 있다.

[0597] **반응식 1**. 일반 합성

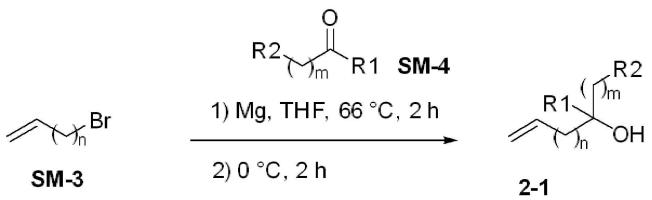


[0598]

[0599] ***중간체 2에 대한 일반적인 절차(반응식 1)***

[0600] 중간체 **2**는 X에 따라 여러 표준 화학 기술을 사용하여 제조할 수 있다(시판되지 않는 경우). 다음은 다양한 중간체 **2**의 합성의 예이다.

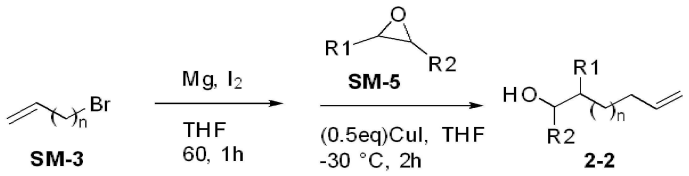
[0601] ***중간체 2-1에 대한 일반적인 절차***



[0602]

[0603] 중간체 **2-1**은 적절한 용매에서 표준 화학 기술을 사용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, **SM-3**을 고온에서 마그네슘 금속으로 처리하여 상응하는 그리냐르 시약으로 전환한 다음 적절한 케톤 또는 알데히드와 반응시켜 **2-1**을 수득할 수 있다.

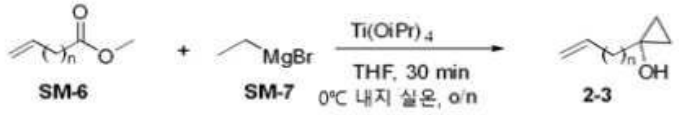
[0604] *중간체 2-2에 대한 일반적인 절차*



[0605]

[0606] 중간체 **2-2**는 적절한 용매에서 표준 화학 기술을 사용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, **SM-3**은 고온에서 마그네슘 금속 및 요오드로 처리함으로써 그리냐르 시약으로 전환할 수 있고, 이어서 적절한 온도에서 요오드화구리의 존재하에 적절한 에폭사이드와 반응하여 **2-2**를 수득할 수 있다.

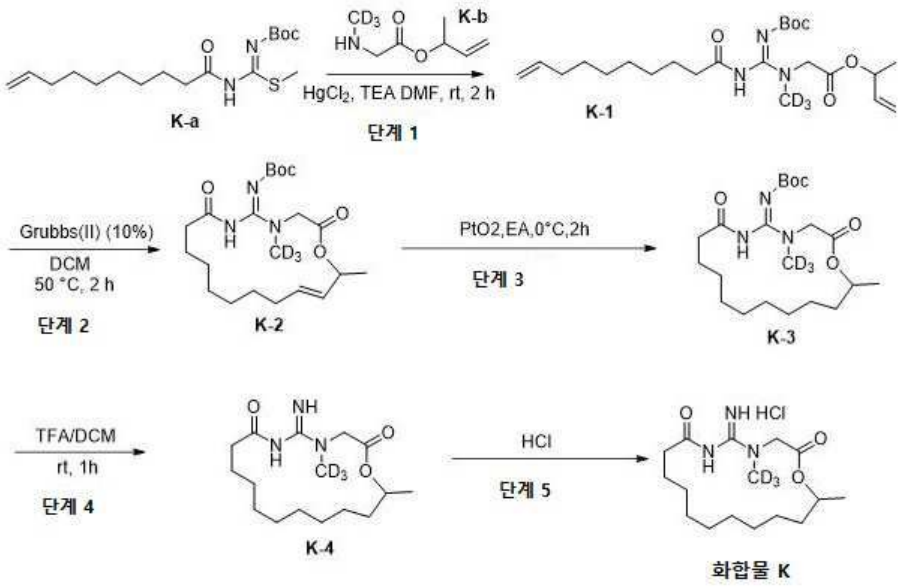
[0607] *중간체 2-3에 대한 일반적인 절차*



[0608]

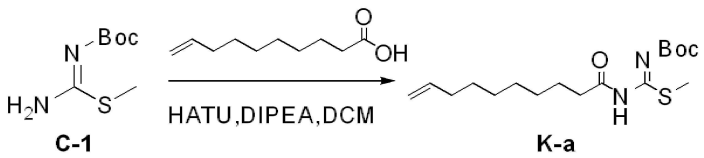
[0609] 중간체 **2-3**은 적절한 용매에서 표준 화학 기술을 사용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, 중간체 **2-3**은 저온에서 티타늄(IV)의 존재하에 **SM-6**과 에틸 그리냐르(SM-7)를 반응시켜 쿨린코비치(Kulinkovich) 반응을 사용하여 제조할 수 있다.

[0610] **실시예 7**: 5-이미노-4-트리듀테리오메틸구아니디노-17-디메틸-1-옥사-4,6-디아 자사이클로헵타데칸-2,7-디온 디하이드로클로라이드(화합물 **K**)의 합성



[0611]

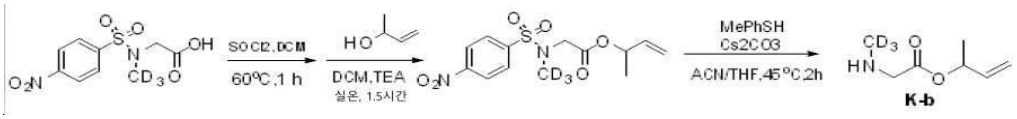
[0612] 단계 a: 화합물 K-a의 합성



[0613]

[0614] 화합물 K-a는 (Z)-tert-부틸 아미노(메틸티오)메틸렌카바메이트 및 데크-9-엔산으로부터 출발하여 실시예 10, 단계 3에 따라 합성하였다. 또한 벤질 (Z)-(아미노(메틸티오)메틸렌)카바메이트 대신에 tert-부틸 (Z)-(아미노(메틸티오)메틸렌)카바메이트로부터 출발하여 실시예 29, 단계 1을 참조한다.

[0615] 단계 b : 화합물 K-b의 합성

[0616] 

[0617] 티오닐 클로라이드(20㎖) 및 디클로로메탄(20㎖) 중의 2-(N-트리듀테리오메틸구아니디노-4-니트로페닐설폰아미도)아세트산(3.78g, 13.6mmoL)의 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 합한 유기물을 농축시켰다. 이어서, 생성된 화합물을 디클로로메탄(40㎖) 및 부트-3-엔-2-올(980mg, 13.6mmoL)에 용해시키고, 트리에틸아민(4.12g, 40.8mmoL)을 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물(50㎖)을 첨가하고 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬(석유 에테르:에틸 아세테이트/5:1)로 정제하여 부트-3-엔-2-일 2-(N-트리듀테리오메틸구아니디노-4-니트로페닐설폰아미도)아세테이트를 백색 고체로서 수득하였다(3.6g, 80% 수율). ES LC-MS *m/z* = 332.1($M+H^+$).

[0618] 아세토니트릴(50㎖) 및 테트라하이드로푸란(5㎖) 중의 부트-3-엔-2-일 2-(N-트리듀테리오메틸구아니디노-4-니트로페닐설폰아미도)아세테이트(3.6g, 10.87mmol), p-티오크레졸(1.61g, 13mmol), 탄산세슘(5.31g, 16.3mmol)의 혼합물을 45℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시키고, 잔사를 크로마토그래피(메탄올:디클로로메탄/5:1)로 정제하여 부트-3-엔-2-일 2-(트리듀테리오메틸구아니디노)아세테이트를 황색 액체로서 수득하였다(**K-b**, 1g, 63% 수율). ^1H NMR (DMSO-d) δ: 5.91-5.83(m, 1H), 5.32-5.10(m, 2H), 3.25(s, 2H), 1.26-1.25(m, 3H).

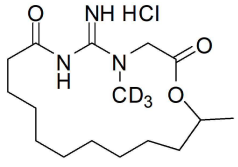
[0619] 단계 1: 화합물 K-1의 합성. (Z)-tert-부틸-데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트(2.3g, 6.7mmol), 화합물 K-b (982mg, 6.7mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드(35㎖) 중의 트리에틸아민(2.03g, 20.1mmol)의 용액의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 이염화수은(2.18g, 8.04mmol)의 혼합물을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물(40㎖)을 첨가하고 이 혼합물을 에틸 아세테이트(40㎖ × 3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬(석유 에테르:에틸 아세테이트 5:1)로 정제하여 (Z)-부트-3-엔-2-일-2-(2-(tert-부톡시카보닐)-3-데크-9-에노일-1-트리듀테리오메틸구아니디노)아세테이트를 백색 고체로서 수득하였다(화합물 K-1; 2.7g, 91% 수율). ES LC-MS *m/z* = 441.3 ($M+H^+$).

[0620] 단계 2: 화합물 K-2의 합성. 디클로로메탄(950㎖) 중의 화합물 K-1(953mg, 2.17mmol) 및 Grubbs(II)(183mg, 0.217mmol)의 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 합한 유기물을 농축시켰다. 잔사를 플래쉬(석유 에테르:에틸 아세테이트 5:1)로 정제하여 (Z)-tert-부틸-((E)-4-트리듀테리오메틸구아니디노-17-메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데크-15-엔-5-일리덴)카바메이트를 옅은 황색 오일로서 수득하였다(화합물 K-2; 693mg, 77% 수율). ES LC-MS *m/z* = 413.2 ($M+H^+$). 0℃

[0621] 단계 3: 화합물 K-3의 합성. 에틸 아세테이트(10㎖) 중의 화합물 K-2(310mg, 0.75mmol) 및 산화백금(IV)(31mg, 10%)의 혼합물을 H_2 벌룬하에 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켰다. 잔사를 플래쉬(석유 에테르:에틸 아세테이트 3:1)로 정제하여 (Z)-tert-부틸-4-트리듀테리오메틸구아니디노-17-메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타칸-5-일리덴카바메이트를 황색 오일로서 수득하였다(화합물 K-3; 93mg, 30% 수율). ES LC-MS *m/z* = 415.2 ($M+H^+$).

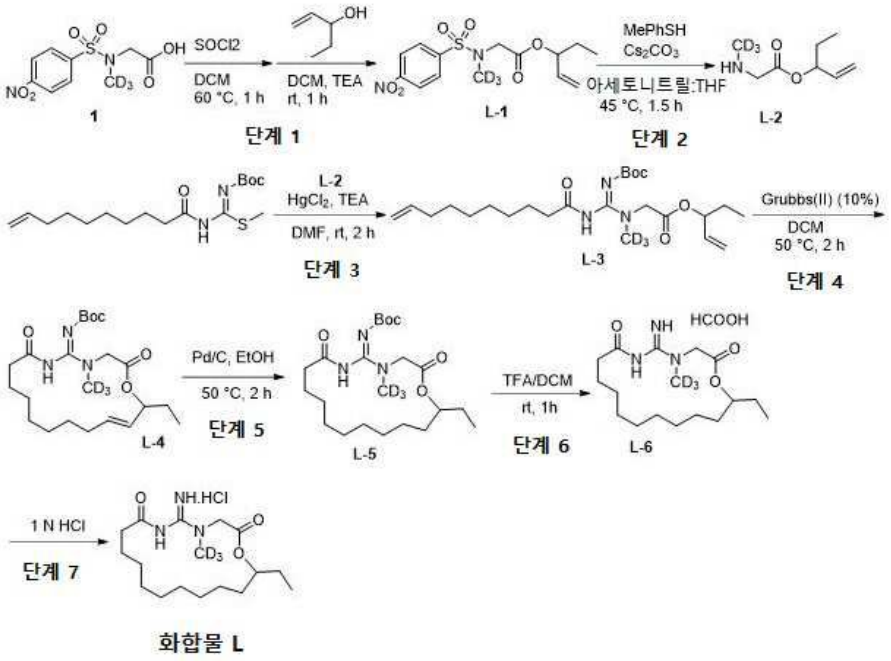
[0622] 단계 4: 화합물 K-4의 합성. 디클로로메탄(4㎖) 및 트리플루오로아세트산(1㎖) 중의 화합물 K-3(100mg, 0.24mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 합한 유기물을 농축시켰다. 잔사를 메탄올로 용해시키고 Pre-HTLC(FA)로 정제하여 5-이미노-4-트리듀테리오메틸구아니디노-17-디메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데칸-2,7-디온을 백색 오일로서 수득하였다(화합물 K-4; 48mg, 63% 수율). ES LC-MS *m/z* = 314.2 ($M+H^+$).

[0623] 단계 5 : **화합물 K**의 합성

[0624] 

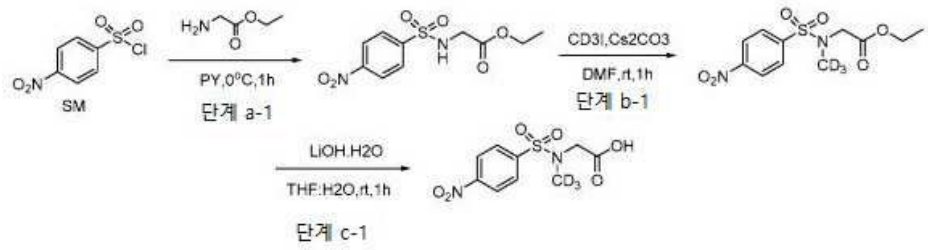
[0625] 물(50㎖) 및 아세토니트릴(4㎖) 중의 화합물 K-4(120㎎, 0.38mmol)의 혼합물. 염산(1N)으로 용액의 pH를 4-5로 조정하였다. 이 용액을 진공 동결 건조시켜 5-이미노-4-트리듀테리오메틸구아니디노-17-디메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데칸-2,7-디온 디하이드로클로라이드를 백색 오일로서 수득하였다(화합물 K; 90㎎, 75% 수율). ES LC-MS *m/z* = 314.2($M+H^+$). ^1H NMR (DMSO-d) δ: 11.46 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 5.27 (1H, AB, *J*=18.1 Hz), 4.90-5.03 (m, 1H), 4.35 (1H, AB, *J*=19.0Hz), 2.66-2.81 (m, 1H), 2.25-2.40 (m, 1H), 1.43-1.45 (m, 4H), 1.21 (3H, d, *J*=6.3Hz), 1.20-1.35 (m, 12H).

[0626] **실시예 8**: 17-에틸-5-이미노-4-트리중수소메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데칸-2,7-디온 염산 염(화합물 **L**)의 합성



[0627]

[0628] 화합물 1의 합성.



[0629]

[0630] 단계 a-1: 피리딘(140㎖) 중의 에틸 2-아미노아세테이트(64g, 288mmol)의 혼합물을 0℃에서 교반하고, 피리딘(60㎖) 중의 4-니트로벤젠-1-설포닐 클로라이드(40g, 288mmol)의 혼합물을 적가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 잔사를 재결정으로 정제하여 에틸 2-(4-니트로페닐설폰아미도)아세테이트를 황색 고체로서 수득하였다(70g, 63% 수율). ES LC-MS *m/z* = 289.2($M+H^+$).

[0631] 단계 a-2: 에틸 2-(4-니트로페닐설폰아미도)아세테이트(30g, 104.1mmol), 탄산세슘(51g, 156.2mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드(75㎖) 중의 요오도메탄-d3(16.6g, 114.6mmol)의 용액의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 용액을 빙수(500㎖)에 붓고 여과하여 에틸 2-(N-트리듀테리오메틸구아니디노-4-니트로페닐설폰아미도)아세테이트를 수득하였다(30g, 94% 수율). ES LC-MS *m/z* = 328.3 ($M+Na^+$).

[0632] 단계 a-3 : 테트라하이드로푸란(80㎖) 중의 에틸 2-(N-트리듀테리오메틸구아니디노-4-니트로페닐설폰아미도)아세테이트(40g, 131.1mmol)의 혼합물을 실온에서 교반하고 물(40㎖) 중의 수산화리튬 일수화물 용액(10.5g, 262.2mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 합한 유기물을 농축시키고, 용액의 pH를 염산(1N)으로 4-5로 조정하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄(150㎖ × 3)으로 추출하고, 합한 유기물을 무

수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 2-(N-**트리듀테리오메틸구아니디노**-4-니트로페닐설폰아미도)아세트산을 수득하였다(33g, 91% 수율, **1**). ^{1}H NMR (DMSO-d) δ: 12.9(s, 1H), 8.38-8.42(m, 2H), 8.04-8.08(m, 2H), 3.99(s, 1H).

[0633] 단계 1: 화합물 L-1의 합성. 교반 막대가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 DCM(18㎖) 중의 2-[(4-니트로페닐)설포닐-(트리중수소메틸)아미노]아세트산(2g, 7.22mmol)을 채우고 빙욕에서 $SOCl_2$(18㎖)를 첨가하고 60℃에서 1시간 동안 환류시켰다. 이 반응물을 증발시키고 DCM(30㎖)에 용해시켰다. DCM(15㎖) 중의 펜트-1-엔-3-올(652㎎, 7.58mmol) 및 트리에틸아민(2.19g, 21.66mmol)의 용액에 빙욕에서 적가한 후, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물에 DCM(100㎖)을 첨가하고, 물(40㎖ × 3) 및 염수(40㎖)로 세척하고, 건조 및 증발시키고, (PE:EA/0%-18%로 용리시키는 플래쉬 크로마토그래피(40G)로 정제하여 펜트-1-엔-3-일-2-(N-트리중수소메틸-4-니트로페닐설폰아미도)아세테이트를 옅은 황색 고체로서 수득하였다(화합물 L-1; 2.78g, 7.55mmol, 108% 수율). ES LC-MS *m/z* =368.0 (M+Na$^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.36-8.33 (m, 2H), 8.01-7.98 (m, 2H), 5.31-5.30 (m, 1H), 5.21-5.17 (m, 2H), 5.09-5.07 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 1.42-1.34 (m, 2H), 0.89-0.84 (m, 3H).

[0634] 단계 2: 화합물 L-2의 합성. 교반 막대가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 ACN:THF(10:1, 80㎖) 중의 화합물 L-1(2.78g, 7.55mmol) 및 Cs_2CO_3(5.2g, 16.12mmol)을 채우고 실온에서 4-메틸벤젠티올(2g, 16.12mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 45℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과, 증발시키고, SGC(PE:EA/10:1에서 DCM:MeOH/10:1)로 정제하여 펜트-1-엔-3-일-2-(트리중수소메틸아미노)아세테이트를 옅은 황색 오일로서 수득하였다(화합물 L-2; 910㎎, 5.68mmol, 71% 수율). 미정제물을 정제하지 않고 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0635] 단계 3: 화합물 L-3의 합성. 교반 막대가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 DMF(35㎖) 중의 (Z)-tert-부틸 데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트(1.69g, 4.74mmol, **K-a**, 실시예 7 참조), 화합물 L-2(910㎎, 5.68mmol) 및 TEA(958㎎, 9.48 mmol)를 채우고 실온에서 $HgCl_2$(1420㎎, 5.21 mmol)를 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물에 EA(100㎖)를 첨가하고, 물(30㎖ × 3) 및 염수(30㎖)로 세척하고, 건조 및 증발시키고, (PE:EA/0%-20%)로 용리시키는 플래쉬 크로마토그래피(40G)로 정제하여 (Z)-펜트-1-엔-3-일-2-(2-(tert-부 톡시카보닐)-3-데크-9-에노일-1-트리듀테리오메틸구아니디노)아세테이트를 무색 오일로서 수득하였다(화합물 L-3; 1.54g, 3.38mmol, 71% 수율). ES LC-MS *m/z* = 455.1 (M+H$^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.95 (br s, 1H), 5.8-5.7 (m, 2H), 5.27-5.13 (m, 2H), 5.01-4.91 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 2.21 (br s, 2H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 2H), 1.49 (s, 2H), 1.33 (s, 10H), 1.25 (s, 8H), 0.87-0.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

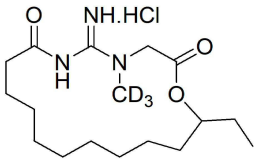
[0636] 단계 4: 화합물 L-4의 합성. 교반 막대가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 DCM(1200㎖) 중의 화합물 L-3(1.54g, 3.38mmol)을 채우고 실온에서 Grubbs(II)(575㎎, 0.67mmol)를 첨가하였다. 이 반응물을 아르곤과 함께 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에톡시에텐(10㎖)으로 켄칭하고, 증발시키고, (PE:EA/0%-25%)로 용리시키는 플래쉬 크로마토그래피(20G)로 정제하여 (Z)-tert-부틸-((E)-17-에틸-4-트리중수소메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데크-15-엔-5-일리덴)카바메이트를 옅은 갈색 오일로서 수득하였다(화합물 L-4; 1220㎎, 2.86mmol, 86% 수율). ES LC-MS *m/z* = 427.2 (M+H$^+$).

[0637] 단계 5: 화합물 L-5의 합성. 교반 막대가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 에틸 아세테이트(10㎖) 중의 화합물 L-4(500㎎, 1.17mmol)를 채우고 실온에서 산화제이백금(51㎎)을 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 수소와 함께 3시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 여과, 증발시키고, Pre-HPLC(FA)로 정제하여 (Z)-벤질-((E)-14-부틸-4-트리중수소메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로테트라데크-11-엔-5-일리덴)카바메이트를 백색(pale white) 고체로서 수득하였다(화합물 L-5; 400㎎, 0.93mmol, 36% 수율). ES LC-MS *m/z* = 429.2 (M+H$^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.87 (s, 1H), 4.82-4.81 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 4.20-4.02 (m, 2H), 2.24-2.13 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 5H), 1.40-1.35 (m, 9H), 1.23 (s, 2H), 0.85-0.81 (t, *J*=7.2 Hz,3H).

[0638] 단계 6: 화합물 L-6의 합성. 교반 막대가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 DCM(6㎖) 중의 화합물 L-5(250㎎, 0.58mmol)을 채우고 트리플루오로아세트산(2㎖)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 증발시키고, ACN(3 ㎖)에 용해시키고, Pre-HPLC(FA)로 정제하고, 동결 건조시켜 18-에틸-5-이미노-4-트리중수소메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로옥타데칸-2,7-디온을 백색 고체로서 수득하였다(화합물 L-6; 90㎎, 0.27mmol, 47%

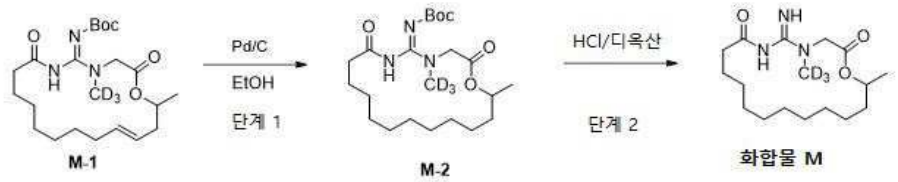
수율). ES LC-MS *m/z* = 329.2 ($M+H^+$). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 10.75 (br s, 1H), 9.43-9.21 (br s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.39 (br s, 1H), 2.41 (s, 1H), 1.57-1.51 (m, 6H), 1.25 (s, 12H), 0.86-0.82 (t, *J*=7.6 Hz, 3H).

[0639] 단계 7: **화합물 L**의 합성

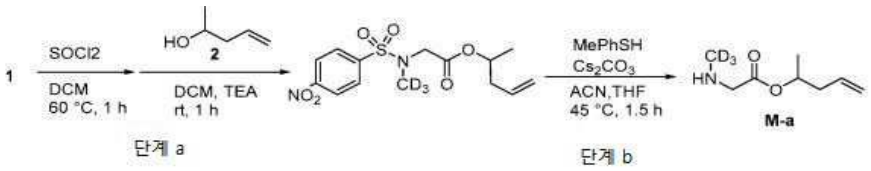
[0640] 

[0641] 교반 막대가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 ACN(5㎖) 및 물(5㎖) 중의 화합물 L-6(90㎎, 0.27mmol)을 채우고 1N HCl(0.5㎖)을 첨가하고 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이 반응액을 동결 건조시켜 17-에틸-5-이미노-4-트리중수소메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데칸-2,7-디온 염산염을 백색 고체로서 수득하였다(화합물 L; 84.5㎎, 0.25mmol, 97%). ES LC-MS *m/z* = 329.2 ($M+H^+$). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 11.30 (s, 1H), 9.40-9.23 (m, 2H), 5.24-5.20 (m, 1H), 4.85-4.84 (m, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.31 (s, 1H), 1.58-1.51 (m, 6H), 1.26 (s, 12H), 0.87-0.83 (t, J=7.2 Hz, 3H)

[0642] **실시예 9**: 5-이미노-4-트리듀테리오메틸구아니디노-18-메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로옥타데칸-2,7-디온(화합물 **M**)의 합성

[0643] 

[0644] *M-a의 합성*

[0645] 

[0646] 단계 a: 펜트-4-엔-2-일 2-(N-트리중수소메틸-4-니트로페닐설폰아미도)아세테이트. 디클로로메탄(20㎖) 중의 2-(N-트리중수소메틸-4-니트로페닐설폰아미도)아세트산(2.2g, 7.94mmol) 및 이염화황(20㎖)의 혼합물을 60℃로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 농축시키고, 잔사를 디클로로메탄(20㎖)으로 용해시키고, 빙수에서 디클로로메탄(20㎖) 중의 펜트-4-엔-2-올(750㎎, 8.72mmol) 및 트리에틸아민(2g, 19.85mmol)의 혼합물을 첨가한 다음 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물(40㎖)을 첨가하고 이 혼합물을 디클로로메탄(40㎖ × 3)으로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1)로 정제하여 펜트-4-엔-2-일 2-(N-트리중수소메틸-4-니트로페닐설폰아미도)아세테이트를 백색 고체로서 수득하였다(1.983g, 72%). ES LC-MS *m/z* = 368.1 ($M+Na^+$).

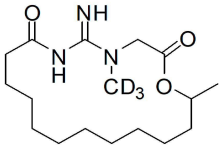
[0647] 단계 b: M-a의 합성. 아세토니트릴(30㎖) 및 테트라하이드로푸란(3㎖) 중의 펜트-4-엔-2-일 2-(N-트리중수소메틸-4-니트로페닐설폰아미도)아세테이트(1.983g, 5.75mmol), 4-메틸벤젠티올(1.43g, 11.5mmol) 및 탄산세슘(3.75g, 11.5mmol)의 혼합물을 45℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피(0.1% 수산화암모늄과 함께 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 펜트-4-엔-2-일 2-(트리중수소메틸아미노)아세테이트를 황색 액체로서 수득하였다(713㎎, 78%). ES LC-MS *m/z* = 161.3 ($M+H^+$).

[0648] *M의 합성*: 화합물 M-1을 (Z)-tert-부틸-데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트(**K-a**, 실시예 7 참조) 및 펜트-4-엔-2-일-2-(트리듀테리오메틸구아니디노)(**M-a**)로 출발하여 실시예 7, 단계 1 및 2에 따라 합성하였다. 화

합물 M-1을 옅은 황색 오일로서 수득하였다(743mg, 53% 수율). ES LC-MS *m/z* = 427.2 ($M+H^+$).

[0649] 단계 1: 화합물 M-2의 합성. 에탄올(5mℓ) 중의 화합물 M-1(500mg, 1.17mmol) 및 탄소상 팔라듐 10%(80mg, 20%)의 혼합물을 H_2 벌룬하에 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켜 (Z)-tert-부틸-4-트리듀테리오메틸구아니디노-18-메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로옥타데칸-5-일리덴카바메이트를 백색 고체로서 수득하였다(화합물 M-2; 454mg, 90% 수율). ES LC-MS *m/z* = 429.3 ($M+H^+$).

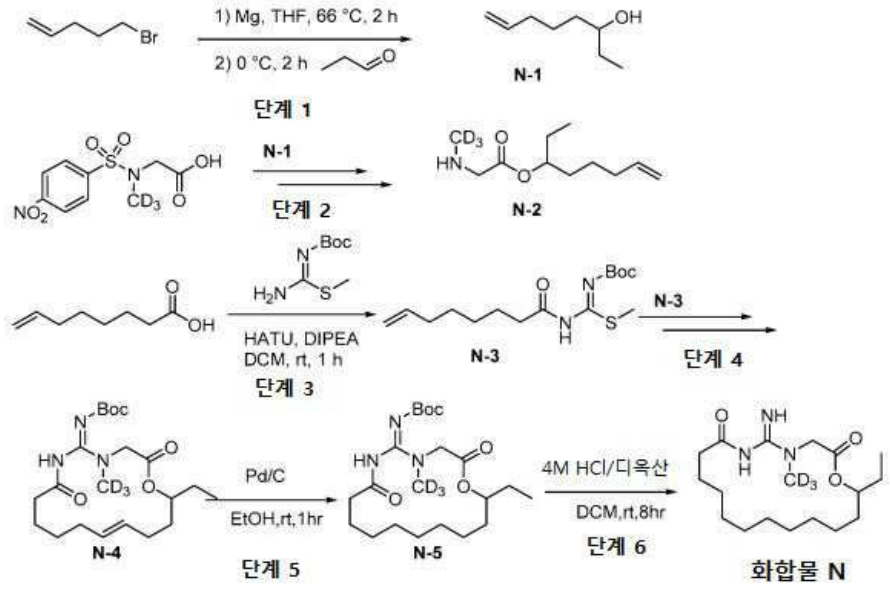
[0650] 단계 2: **화합물 M**의 합성



[0651]

[0652] HCl/디옥산(15mℓ) 중의 화합물 M-2(716mg, 1.67mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 합한 유기물을 농축시켰다. 잔사를 메탄올로 용해시키고 Pre-HPLC(FA)로 정제하여 5-이미노-4-트리듀테리오메틸구아니디노-18-메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로옥타데칸-2,7-디온을 흰색 고체로서 수득하였다(화합물 M; 280mg, 51% 수율). ES LC-MS *m/z* = 329.2 ($M+H^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d) δ:9.4-10.2 (br, 1H), 7.0-7.8 (br, 1H), 4.80-4.92 (m, 2H), 3.85 (1H, AB, *J*=17.5Hz), 1.95-2.15 (m,2H), 1.40-1.60 (m,4H), 1.18 (3H, dr, *J*=6.3Hz), 1.15-1.35 (m, 14H).

[0653] **실시예 10**: 18-에틸-5-이미노-4-트리중수소메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로옥타데칸-2,7-디온(화합물 **N**)의 합성



[0654]

[0655] 단계 1. 화합물 N-1의 합성. 교반 막대 및 질소 유입구가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 테트라하이드로푸란(건조, 100mℓ) 중의 5-브로모펜트-1-엔(10g, 67.11mmol), 마그네슘(2.42g, 100.67mmol) 및 요오드(5 과립)를 채웠다. 이 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 실온으로 냉각시켰다("B 용액"). THF(건조, 50mℓ) 중의 프로피온알데히드(3.89g, 67.11mmol)의 용액에 -30℃에서 B 용액을 적가하였다. 이어서, 이 반응물을 -30℃에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응물을 2시간 동안 실온으로 가온하고, 포화 수성 염화암모늄(60mℓ)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(80mℓ × 3)로 추출하고, 물(60mℓ × 1) 및 염수(60mℓ)로 세척하고, 건조 및 증발시키고, 124℃(오일욕)에서 진공 증류하여 옥트-7-엔-3-올을 무색 오일로서 수득하였다(화합물 N-1; 1.77g, 14.04mmol, 26% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ:5.83-5.76 (m, 1H), 5.02-4.91 (m, 2H), 4.26 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 3.31-3.28 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.47-1.22 (m, 6H), 0.88-0.81 (m, 3H).

[0656] 단계 2. 화합물 N-2의 합성. 화합물 N-2를 2-[(4-니트로페닐)설포닐(트리중수소메틸)아미노]아세트산 및 화합물 N-1로부터 출발하여, 실시예 8, 단계 1 및 2에 따라 합성하였다. 화합물 N-2(옥트-7-엔-3-일-2-(트리중수소메틸

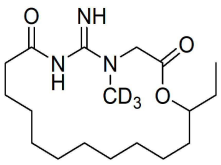
아미노)아세테이트)를 옅은 갈색 오일로서 수득하였다(1.7g, 8.42mmol, 51% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 5.80-5.74 (m, 1H), 5.02-4.92 (m, 2H), 4.79-4.76 (m, 1H), 3.26 (br s, 2H), 2.04-1.97 (m, 3H), 1.57-1.44 (m, 4H), 1.38-1.29 (m, 2H), 0.85-0.80 (m, 3H).

[0657] 단계 3. 화합물 N-3의 합성. 교반 막대가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄(15㎖) 중의 옥트-7-엔산(1g, 7.04mmol) 및 HUTU(4.01g, 10.56mmol)를 채우고 실온에서 DCM(10㎖) 중의 (Z)-벤질-아미노(메틸티오)메틸렌카바메이트(1.40g, 7.39mmol) 및 DIPEA(1.82g, 14.08mmol)를 적가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 DCM(100㎖)에 첨가하고, 물(30㎖ × 3) 및 염수 (40㎖)로 세척하고, 건조 및 증발시키고, (PE:EA/0%-18%)로 용리시키는 플래쉬 크로마토그래피(40G)로 정제하여 (Z)-tert-부틸-메틸티오(옥트-7-엔아미도)메틸렌카바메이트를 백색 고체로서 수득하였다(화합물 N-3; 1.72g, 8.04mmol, 77% 수율). ES LC-MS *m/z* = 215.1 (M-99$^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 11.15 (s, 1H), 5.79-5.75 (m, 1H), 5.02-4.92 (m, 2H), 2.34-2.31 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.42 (S, 9H), 1.36-1.26 (m, 4H).

[0658] 단계 4. 화합물 N-4의 합성. 화합물 N-4를 화합물 N-2 및 화합물 N-3으로부터 출발하여 실시예 8, 단계 3 및 4에 따라 합성하였다. (Z)-벤질-((E)-14-부틸-4-트리중수소메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로테트라데크-11-엔-5-일리덴)카바메이트를 무색 오일로서 수득하였다(화합물 N-4; 900mg, 2.45mmol, 78% 수율). ES LC-MS *m/z* = 441.4 (M+H$^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.85 (br s, 1H), 5.29-5.27 (m, 2H), 4.73 (br s, 1H), 4.19-4.09 (m, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.00-1.96 (m, 4H), 1.48-1.15 (m, 21H), 0.85-0.81 (t, *J*=7.6 Hz, 3H).

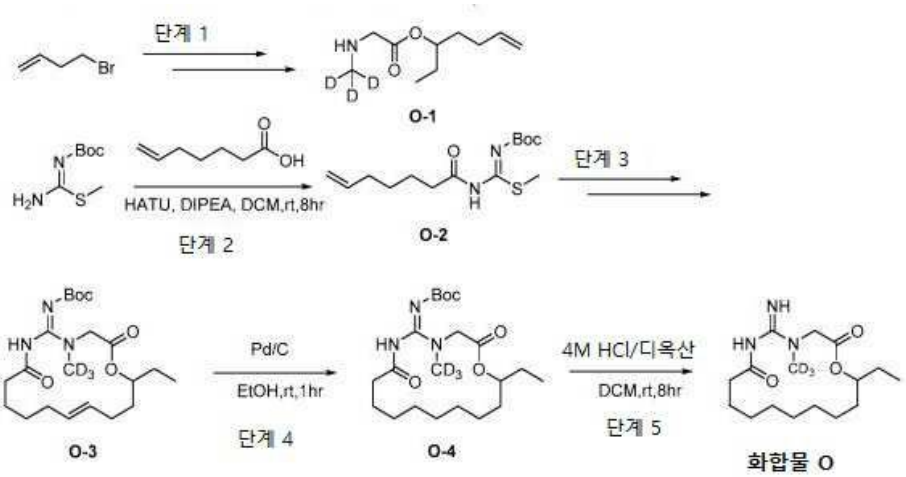
[0659] 단계 5. 화합물 N-5의 합성. 화합물 N-5를 실시예 9, 단계 1에 따라 화합물 N-4로부터 합성하였다. (Z)-벤질-((E)-14-부틸-4-트리중수소메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로테트라데크-11-엔-5-일리덴)카바메이트를 무색 오일로서 수득하였다(280mg, 0.63mmol, 69% 수율). ES LC-MS *m/z* = 443.4 (M+H$^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.93-9.92 (d, *J*=6 Hz, 1H), 4.77-4.75 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.24-4.00 (m, 2H), 2.24-2.17 (m, 2H), 1.57-1.10 (m, 29H), 0.85-0.81 (t, *J*=7.6 Hz, 3H).

[0660] 단계 6. **화합물 N**의 합성

[0661] 

[0662] 화합물 N을 화합물 N-5로부터 출발하여 실시예 9, 단계 2에 따라 합성하였다. 18-에틸-5-이미노-4-트리중수소메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로옥타데칸-2,7-디온을 백색 고체로서 수득하였다(화합물 N; 140.2mg, 0.408mmol, 59% 수율). ES LC-MS *m/z* = 343.2 (M+H$^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.80 (br s, 1H), 7.39 (br s, 1H), 4.90-4.86 (d, *J*=18 Hz, 1H), 4.77-4.74 (t, *J*=6 Hz,1H), 3.94-3.90 (d, *J*=17.2 Hz,1H), 2.10-2.05 (q, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.58-1.50 (m, 6H), 1.25 (s, 14H), 0.86-0.81 (t, *J*=7.6 Hz, 3H).

[0663] **실시예 11**: 16-에틸-5-이미노-4-트리중수소메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로헥사데칸-2,7-디온(**화합물 O**)의 합성



[0664]

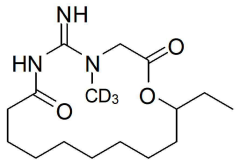
[0665] 단계 1. 화합물 O-1의 합성. 화합물 O-1을 4-브로모부트-1-엔으로부터 출발하여 실시예 10, 단계 1 및 2에 따라 합성하였다. 헵트-6-엔-3-일-2-(트리중수소메틸아미노)아세테이트를 옅은 황색 오일로서 수득하였다(화합물 O-1; 0.9g, 4.79mmol, 85% 수율).

[0666] 단계 2. 화합물 O-2의 합성. 화합물 O-2를 (Z)-tert-부틸 아미노(메틸티오)메틸렌카바메이트 및 헵트-6-엔산으로부터 출발하여 실시예 10, 단계 3에 따라 합성하였다. (Z)-tert-부틸 헵트-6-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트를 백색 고체로서 수득하였다(화합물 O-2; 4.4g, 94% 수율). ES LC-MS m/z = 201.1 ($M-Boc+H^+$).

[0667] 단계 3. 화합물 O-3의 합성. 화합물 O-3을 화합물 O-1 및 화합물 O-2로부터 출발하여 실시예 8, 단계 3 및 4에 따라 합성하였다. (Z)-tert-부틸-((E)-16-에틸-4-트리중수소메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로헥사데크-12-엔-5-일리덴)카바메이트를 황색 오일로서 수득하였다(화합물 O-3; 380mg, 81% 수율). ES LC-MS *m/z* = 413(M+1).

[0668] 단계 4. 화합물 O-4의 합성. 실시예 9, 단계 1에 따라 화합물 O-3으로부터 합성한 화합물 O-4. (Z)-tert-부틸-16-에틸-4-트리중수소메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로헥사데칸-5-일리덴카바메이트를 갈색 오일로 수득하였다(화합물 O-4; 320mg, 98% 수율). ES LC-MS *m/z* = 415 (M+1).

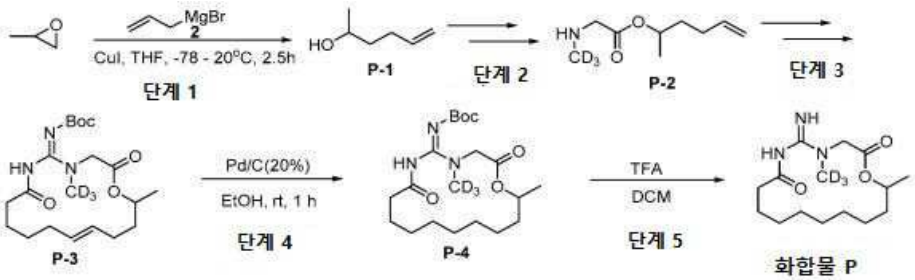
[0669] 단계 5. **화합물 O**의 합성



[0670]

[0671] 화합물 O를 화합물 O-4로부터 출발하여 실시예 9, 단계 2에 따라 합성하였다. 16-에틸-5-이미노-4-트리중수소메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로헥사데칸-2,7-디온을 백색 고체로서 수득하였다(화합물 O; 80mg, 33% 수율). ES LC-MS m/z = 315 (M+1).

[0672] **실시예 12**: 5-이미노-4-트리중수소메틸,16-메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로헥사데칸-2,7-디온(**화합물 P**)의 합성



[0673]

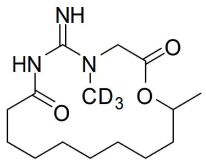
[0674] 단계 1. P-1의 합성. 2-메틸옥시란(3.5g, 60mmol)을 알릴 마그네슘 브로마이드(Et_2O 중 1M, 90㎖, 90mmol)에 적가한 후 -78℃에서 CuI(1.14g, 6mmol)를 첨가하고 이 온도에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 포화 수성 NH_4Cl(100㎖)을 첨가하고 유기 상을 분리하였다. 유기물을 합하고, 건조시키고($MgSO_4$), 진공에서 농축시켜 헥스-5-엔-2-올을 오일로서 수득하였다(화합물 P-1): 3.5g, 58% 수율, ES LCMS m/z = 115.3 ($M+H^+$). 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 5.93 - 5.69 (m, 1H), 5.11 - 4.84 (m, 2H), 4.37 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 3.58 (dt, J = 11.6, 5.7 Hz, 1H), 2.18 - 1.86 (m, 2H), 1.48 - 1.24 (m, 2H), 1.18 - 1.10 (m, 2H), 1.03 (dd, J = 8.7, 6.2 Hz, 3H).

[0675] 단계 2. P-2의 합성. 화합물 P-2를 2-[(4-니트로페닐)설포닐-(트리중수소메틸)아미노]아세트산 및 화합물 P-1로부터 출발하여 실시예 8, 단계 1 및 2에 따라 합성하였다. 미정제 헥스-5-엔-2-일 2-(메틸메틸아미노)아세테이트를 황색 오일로서 수득하였다(화합물 P-2; 1.0g, 100% 수율). ES LC-MS m/z = 175.1 ($M+H^+$).

[0676] 단계 3. P-3의 합성. 화합물 P-3을 화합물 P-2 및 화합물 O-2로부터 출발하여 실시예 8, 단계 3 및 4에 따라 합성하였다. (Z)-tert-부틸-((E)-4-트리중수소메틸,16-메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로헥사데크-12-엔-5-일리덴)카바 메이트를 황색 오일로서 수득하였다(화합물 P-3; 400mg, 36% 수율). ES LC-MS *m/z* = 399.2 ($M+H^+$).

[0677] 단계 4. P-4의 합성. 화합물 P-4를 Pd/C(20%)를 사용하여 화합물 P-3으로부터 실시예 9, 단계 1에 따라 합성하였다. (Z)-tert-부틸-4-트리중수소메틸,16-메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로헥사데칸-5-일리덴카바메이트를 황색 고체로서 수득하였다(화합물 P-4; 300mg, 75% 수율). ES LC-MS *m/z* = 401.3 ($M+H^+$).

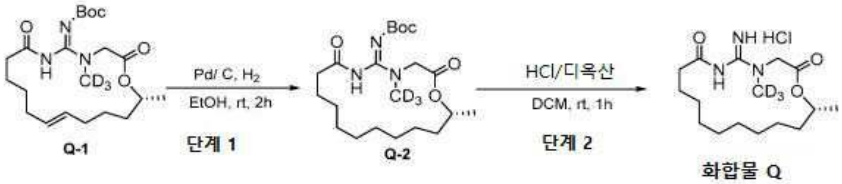
[0678] 단계 5. **화합물 P**의 합성



[0679]

[0680] 화합물 P를 화합물 P-4로부터 출발하여 실시예 9, 단계 2에 따라 합성하였다. 5-이미노-4-트리중수소메틸,16-메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로헥사데칸-2,7- 디온을 백색 고체로서 수득하였다(화합물 P; 100mg, 44% 수율). ES LC-MS m/z = 301.2 (M+H+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.82 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.17 - 4.89 (m, 1H), 4.68 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.24 - 1.91 (m, 2H), 1.50 (d, J = 36.5 Hz, 4H), 1.28 - 0.99 (m, 13H).

[0681] **실시예 13**: (R)-5-이미노-4,17-디메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데칸-2,7-디온 하이드로클로라이드(**화합물 Q**)의 합성

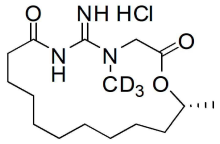


[0682]

[0683] 일반적으로, 화합물 Q를 2-메틸옥시란 대신에 (S)-2-메틸옥시란으로부터 출발하고 알릴 마그네슘 브로마이드 대신에 4-브로모부트-1-엔으로부터 출발하여 실시예 12에 따라 합성하였다. 화합물 Q-1, (Z)-tert-부틸-((R,E)-4-트리중수소메틸,17-메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데크-12-엔-5-일리덴)카바메이트를 황색 오일로서 수득하였다(800mg, 88% 수율). ES LC-MS m/z = 413.2 ($M+H^+$).

[0684] 단계 1. 화합물 Q-2의 합성. 화합물 Q-2를 Pd/C(20%)를 사용하여 화합물 Q-1로부터 실시예 9, 단계 1에 따라 합성하였다. (R,Z)-tert-부틸-4-트리중수소메틸,17-메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데칸-5-일리덴카바메이트를 황색 고체로서 수득하였다(화합물 Q-2; 750mg, 94% 수율). ES LC-MS *m/z* = 415.3 ($M+H^+$).

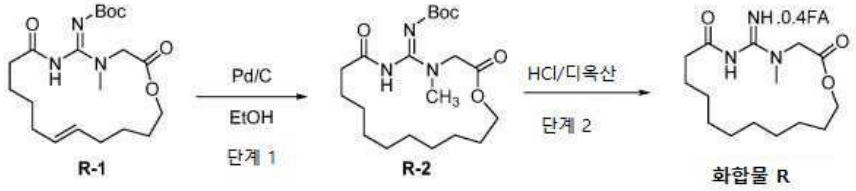
[0685] 단계 2. **화합물 Q**의 합성.



[0686]

[0687] 화합물 Q를 화합물 Q-2로부터 출발하여 실시예 9, 단계 2에 따라 합성하였다. (R)-5-이미노-4,17-디메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데칸-2,7-디온 하이드로클로라이드를 백색 고체로서 수득하였다(화합물 Q; 340mg, 60% 수율) ES LC-MS m/z = 315.2 ($M+H^+$). 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.43 (s, 1H), 9.31 (d, *J* = 55.0 Hz, 2H), 5.25 (d, *J* = 19.1 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.35 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 1.51 (s, 4H), 1.37 - 1.04 (m, 15H).

[0688] **실시예 14**: 5-이미노-4-메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데칸-2,7-디온 포르메이트(**화합물 R**)의 합성



[0689]

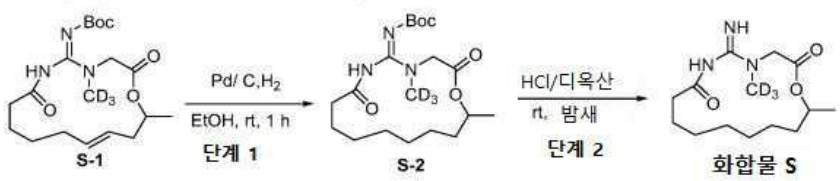
[0690] 일반적으로, 화합물 R을 2-[(4-니트로페닐)설포닐-(트리중수소메틸)아미노]아세트산 대신에 N-메틸-N-((4-니트로페닐)설포닐)글리신으로부터 출발하고 펜트-1-엔-3-올 대신에 헥스-5-엔-1-올로부터 출발하고 이어서 단계 3에서 (Z)-tert-부틸 데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트 대신에 O-2로부터 출발하여 실시예 8에 따라 합성하였다. 화합물 R-1, (Z)-tert-부틸-((E)-4-메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데크-12-엔-5-일리덴)카바메이트를 검정색 오일로서 수득하였다(878mg, 81%). ES LC-MS *m/z* = 396.3 ($M+H^+$).

[0691] 단계 1. 화합물 R-2의 합성. 화합물 R-2를 Pd/C(20%)를 사용하여 화합물 R-1로부터 실시예 9, 단계 1에 따라 합성하였다. (Z)-tert-부틸 4- 메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데칸-5-일리덴카바메이트를 황색 고체로서 수득하였다(화합물 R-2; 660mg, 75%) ES LC-MS *m/z* = 398.3 ($M+H^+$).

[0692] 단계 2. **화합물 R**의 합성.

[0693] 화합물 R을 화합물 R-2로부터 출발하여 실시예 9, 단계 2에 따라 합성하였다. 5-이미노-4-메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데칸-2,7-디온 포르메이트를 백색 고체로서 수득하였다(화합물 R; 102mg, 45%). ES LC-MS *m/z* = 298.2 ($M+H^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d) δ:8.16 (s,0.4 H), 4.32 (s,2 H), 4.15-4.12 (t,2 H), 2.92 (s, 3 H), 2.04-2.00 (t,2 H), 1.55-1.51 (t, 4 H), 1.30-1.24 (m,12 H).

[0694] **실시예 15**: 5-이미노-4-트리중수소메틸-15-메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로펜타데칸-2,7-디온(**화합물 S**)의 합성



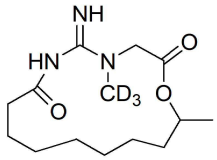
[0695]

[0696] 일반적으로, 화합물 S를 단계 1에서 펜트-1-엔-3-올 대신에 펜트-4-엔-2-올을 사용하고 단계 3에서 (Z)-tert-부틸 데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트 대신에 O-2를 사용하여 실시예 8에 따라 합성하였다. 화합물 S-1, (Z)-tert-부틸-((E)-4-트리중수소메틸-15-메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로펜타데크-12-엔-5-일리덴)카바메이트를 황색 고체로서 수득하였다(1.112g, 75%). ES LC-MS *m/z* = 385.3 ($M+H^+$).

[0697] 단계 1. 화합물 S-2의 합성. 화합물 S-2를 Pd/C(20%)를 사용하여 화합물 S-1로부터 실시예 9, 단계 1에 따라 합성하였다. (Z)-tert-부틸-4-트리중수소메틸-15-메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로펜타데칸-5-일리덴카

바메이트를 황색 고체로서 수득하였다(화합물 S-2; 1.047g, 94%). ES LC-MS *m/z* = 387.3 ($M+H^+$).

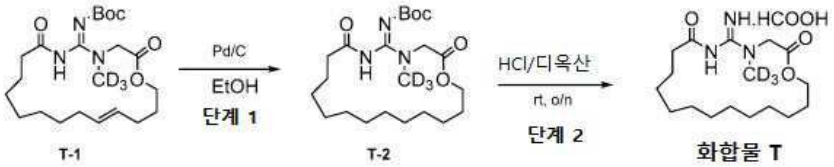
[0698] 단계 2. **화합물 S**의 합성



[0699]

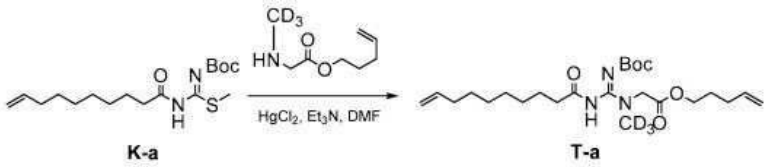
[0700] 화합물 S를 화합물 S-2로부터 출발하여 실시예 9, 단계 2에 따라 합성하였다. 5-이미노-4-트리중수소메틸-15-메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로펜타데칸-2,7-디온을 백색 고체로서 수득하였다(화합물 S; 148mg, 59%). ES LC-MS *m/z* = 287.2 ($M+H^+$). ^1H NMR (DMSO-d) δ:5.00-4.95 (t,1 H), 4.54-4.50 (m,1 H), 3.95-3.91 (m,1 H), 2.06-1.94 (t, 2 H), 1.58-1.47 (t,4 H), 1.30-1.16 (t, 11 H).

[0701] **실시예 16**: 5-이미노-4-트리듀테리오메틸구아니디노-1-옥사-4,6-디아자사이클로노나데칸-2,7-디온 포르메이트(**화합물 T**)의 합성



[0702]

[0703] *T-a의 합성*



[0704]

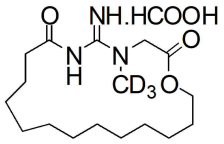
[0705] (Z)-tert-부틸 데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트(1.96g, 5.37mmol; **K-a**) 펜트-4-에닐 2-(트리듀테리오메틸구아니디노)아세테이트(1.1g, 6.87mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드(30㎖) 중의 트리에틸아민(1.74g, 17.2mmol)의 용액의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 이염화수은(1.7g, 6.3mmol)의 혼합물을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물(40㎖)을 첨가하고 이 혼합물을 에틸 아세테이트(40㎖ × 3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬(석유 에터테르:에틸 아세테이트/5:1)로 정제하여 (E)-펜트-4-에닐 2-(2-(tert-부톡시카보닐)-3-데크-9-에노일-1-트리듀테리오메틸구아니디노)아세테이트를 백색 고체로서 수득하였다(2.39g, 92% 수율, **T-a**). ES LC-MS *m/z* = 455.3 ($M+H^+$).

[0706] *T의 합성*

[0707] 일반적으로, 화합물 T를 실시예 8에 기재된 절차에 따라 합성하였다. 화합물 T-1, (E)-tert-부틸 ((E)-4-트리듀테리오메틸구아니디노-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로노나데크-15-엔-5-일리덴)카바메이트를 실시예 8, 단계 4에 따라 화합물 T-a로부터 합성하고, 옅은 황색 오일로서 수득하였다(892mg, 40% 수율). ES LC-MS *m/z* = 426.3 ($M+H^+$).

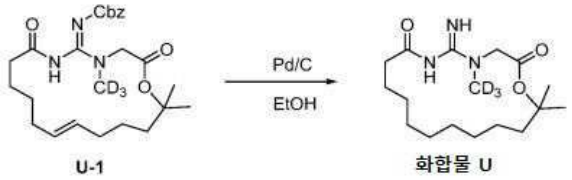
[0708] 단계 1. 화합물 T-2의 합성. 화합물 T-2를 Pd/C(20%)를 사용하여 화합물 T-1로부터 실시예 9, 단계 1에 따라 합성하였다. (E)-tert-부틸-4-트리듀테리오메틸구아니디노-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로노나데칸-5-일리덴카바메이트를 백색 고체로서 수득하였다(화합물 T-2; 300mg, 34% 수율). ES LC-MS *m/z* = 428.3($M+H^+$).

[0709] 단계 2. **화합물 T**의 합성

[0710] 

[0711] 화합물 T를 화합물 T-2로부터 출발하여 실시예 9, 단계 2에 따라 합성하였다. 5-이미노-4-트리듀테리오메틸구아니디노-1-옥사-4,6-디아자사이클로노나데칸-2,7-디온 포르메이트를 백색 고체로서 수득하였다(화합물 T; 65mg, 28% 수율). ES LC-MS *m/z* = 329.2($M+H^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d) δ: 9.3-10.0 (br, 1H), 7.1-7.7 (br, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.08 (2H, t, J=6.3Hz), 2.06 (2H, t, J=7.7Hz), 1.53-1.62 (m, 2H), 1.44-1.53 (m, 2H), 1.20-1.36 (m, 16H).

[0712] **실시예 17**: 5-이미노-4-트리중수소메틸-17,17-디메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데칸-2,7-디온(**화합물 U**)의 합성

[0713] 

[0714] 일반적으로, 화합물 U-1을 펜트-1-엔-3-올 대신에 2-메틸헵트-6-엔-2-올을 사용하고 (Z)-tert-부틸 데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트 대신에 (Z)-벤질 헵트-6-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트를 사용하여 실시예 8에 따라 합성하였다.

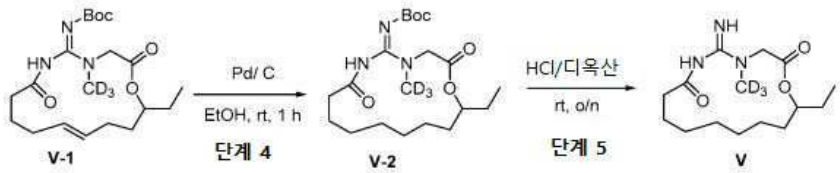
[0715] 2-메틸헵트-6-엔-2-올: 건조 테트라하이드로푸란(200㎖) 중의 5-브로모펜트-1-엔(10.0g, 67.5mmol), 마그네슘(3.24g, 135mmol) 및 미량의 요오드의 혼합물을 질소하에 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시키고, 아세톤(7.83g, 135mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 염화암모늄 포화 용액과 상기 혼합물을 에틸 아세테이트(200㎖ * 3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 감압 증류에 의해 정제하여 2-메틸헵트-6-엔-2-올을 무색 오일로서 수득하였다(4.0g, 46%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 5.75-5.83 (m, 1 H), 4.92-5.03 (m, 2 H), 1.97-2.0 (m, 2 H), 1.35-1.41 (m, 4 H), 1.19 (s, 6 H).

[0716] (Z)-벤질 헵트-6-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트를 데크-9-엔산을 헵-6-엔산으로 대체함으로써 화합물 GG-1과 유사한 절차를 사용하여 실시예 29에 따라 제조할 수 있다.

[0717] 화합물 U-1, (Z)-벤질 ((E)-4-트리중수소메틸-17,17-디메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데크-12-엔-5-일리덴)카바메이트를 황색 오일로서 수득하였다(600mg, 79%). ES LC-MS *m/z* = 461.3 ($M+H^+$).

[0718] 화합물 U를 Pd/C(20%)를 사용하여 화합물 U-1로부터 출발하여 실시예 9, 단계 1에 따라 합성하였다. 5-이미노-4-트리중수소메틸-17,17-디메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데칸-2,7-디온을 백색 고체로서 수득하였다(화합물 U; 75mg, 35%). ES LC-MS *m/z* = 329.3 ($M+H^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.89 (ds, 1H), 7.45 (ds, 1 H), 4.27 (s, 2 H), 2.05-2.08 (m, 2 H), 1.75-1.80 (m, 2 H), 1.50-1.55 (m, 2 H), 1.47 (s, 6 H), 1.25-1.38 (m, 12 H).

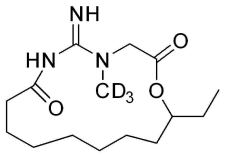
[0719] **실시예 18**: 15-에틸-5-이미노-4-(메틸-d_3)-1-옥사-4,6-디아자사이클로펜타데칸-2,7-디온(**화합물 V**)의 합성

[0720] 

[0721] 일반적으로, 화합물 V를 실시예 11에 따라 단계 2에서 헵트-6-엔산 대신에 헥스-5-엔산을 사용하여 합성하였다. 화합물 V-1을 갈색 오일로서 수득하였다(0.9g, 2.26mmol, 수율: 74.0%). ES LC-MS m/z = 399.3 $(M+H)^+$.

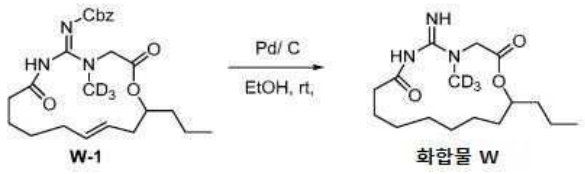
[0722] 단계 1. 화합물 V-2의 합성. 화합물 V-2를 화합물 V-1로부터 실시예 9, 단계 1에 따라 합성하였다. 화합물 V-2를 담황색 오일로서 수득하였다(0.82g, 2.05mmol, 수율: 96.1%). ES LC-MS m/z = 401.3 $(M+H)^+$.

[0723] 단계 2. **화합물 V**의 합성

[0724] 

[0725] 화합물 V를 화합물 V-2로부터 출발하여 실시예 9, 단계 2에 따라 합성하였다(375mg, 1.25mmol, 수율: 62.5%). ES LC-MS m/z = 301.2 $(M+H)^+$.

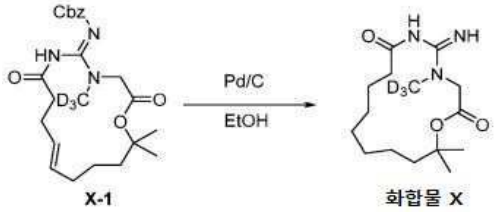
[0726] **실시예 19**: 5-이미노-4-트리중수소메틸-15-프로필-1-옥사-4,6-디아자사이클로펜타데칸-2,7-디온(**화합물 W**)의 합성

[0727] 

[0728] 일반적으로, 화합물 W-1을 펜트-1-엔-3-올 대신에 헵트-1-엔-4-올을 사용하고 (Z)-tert-부틸 데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트 대신에 벤질 (Z)-(헵트-6-엔아미도)(메틸티오)메틸렌)카바메이트(실시예 17 참조)를 사용하여 실시예 8에 따라 합성하였다. 화합물 W-1, (Z)-벤질 ((E)-4-트리중수소메틸-2,7-디옥소-15-프로필-1-옥사-4,6-디아자사이클로펜타데크-12-엔-5-일리덴)카바메이트를 황색 오일로서 수득하였다(880mg, 93%). ES LC-MS m/z = 447.3 $(M+H^+)$.

[0729] 화합물 W를 Pd/C(20%)를 사용하여 화합물 W-1로부터 출발하여 실시예 9, 단계 1에 따라 합성하였다. 5-이미노-4-트리중수소메틸-15-프로필-1-옥사-4,6-디아자사이클로펜타데칸-2,7-디온을 백색 고체로서 수득하였다(화합물 W; 130mg, 46%). ES LC-MS m/z = 315.3 $(M+H^+)$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.77 (ds, 1 H), 7.39 (ds, 1 H), 4.92 (s, 1 H), 4.57-4.60 (m, 1 H), 3.95-3.99 (m, 1 H), 1.98-2.06 (m, 2 H), 1.44-1.57 (m, 6 H), 1.19-1.30 (m, 10 H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

[0730] **실시예 20**: 5-이미노-15,15-디메틸-4-(메틸-d_3)-1-옥사-4,6-디아자사이클로펜타데칸-2,7-디온(**화합물 X**)의 합성

[0731] 

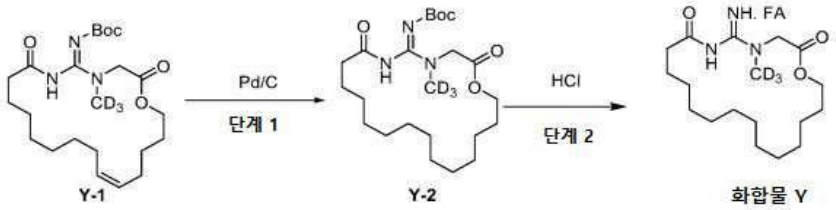
[0732] 일반적으로, 화합물 X-1을 펜트-1-엔-3-올 대신에 2-메틸헵트-6-엔-2-올(실시예 17 참조)을 사용하고 (Z)-tert-부틸 데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트 대신에 벤질 (Z)-((메틸티오)(펜트-4-엔아미도)메틸렌)카바메이트를 사용하여 실시예 8에 따라 합성하였다. 화합물 X-1을 황색 오일로서 수득하였다(2.2g, 50%). ES LC-MS m/z = 433 $[M+H^+]$.

[0733] 벤질 (Z)-((메틸티오)(펜트-4-엔아미도)메틸렌)카바메이트: 디클로로메탄(60㎖) 중의 벤질 (Z)-(아미노(메틸티오)메틸렌)카바메이트(3.5g, 15.6mmol), 펜트-4-엔산(1.6g, 15.6mmol), HATU(7.11g, 18.72mmol) 및 N,N-디이소프로필-에틸아민(4.0g, 31.2mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물(50㎖)을 첨가하고 이 혼합물을 디

클로로메탄(60㎖ × 3)으로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 20:1)로 정제하여 벤질 (Z)-((메틸티오)(펜트-4-엔아미도)메틸렌)카바메이트를 백색 고체로서 수득하였다(4.6g, 94%). ES LC-MS *m/z* = 307 [M+H$^+$].

[0734] 화합물 X를 Pd/C(20%)를 사용하여 화합물 X-1로부터 출발하여 실시예 9, 단계 1에 따라 합성하였다. 화합물 X를 황색 고체로서 수득하였다(0.2g, 13%). ES LC-MS *m/z* = 301.3 [M+H$^+$]. ^{1}HNMR (DMSO-*d*6, 400MHz) δ: 9.84 (br s, 1H), 7.34 (bs, 1H), 4.24 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.78 (br s, 2H) 1.47 (s, 6H) 1.34 (br s, 1H)1.29-1.22 (m, 8H).

[0735] **실시예 21**: 5-이미노-4-트리중수소메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로이코세인-2,7-디온 포르메이트(**화합물 Y**)의 합성



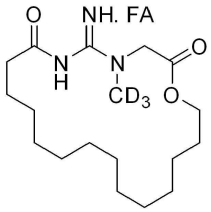
[0736]

[0737] 일반적으로, 화합물 Y를 L-2 대신에 헥스-5-에닐 2-(트리중수소메틸아미노)아세테이트를 사용하고 (Z)-tert-부틸 데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트 대신에 (Z)-tert-부틸 데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트(실시예 7 참조를 사용하여 실시예 8에 따라 합성하였다. 화합물 Y-1, (Z)-tert-부틸 ((Z)-4-트리중수소메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로이코스-15-엔-5-일리덴)카바메이트를 황색 오일로서 수득하였다(1.29g, 90%). ES LC-MS *m/z* = 441.3 (M+H$^+$).

[0738] 헥스-5-에닐 2-(트리중수소메틸아미노)아세테이트: 아세토니트릴(30㎖) 및 테트라하이드로푸란(3㎖) 중의 헥스-5-에닐 2-(N-트리중수소메틸-4-니트로페닐설폰아미도)아세테이트(2.4g, 6.69mmol), 4-메틸벤젠티올(1.66g, 13.38mmol) 및 탄산세슘(4.36g, 13.38mmol)의 혼합물을 45℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피(0.1% 수산화암모늄과 함께 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 헥스-5-에닐 2-(트리중수소메틸아미노)아세테이트를 황색 오일로서 수득하였다(900mg, 77%). ES LC-MS *m/z* = 175.2 (M+H$^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 5.75-5.85 (m, 1 H), 4.94-5.95 (m, 2 H), 4.06 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.01-2.07 (m, 2 H), 1.55-1.62 (m, 2 H), 1.36-1.49 (m, 2 H).

[0739] 단계 1. 화합물 Y-2의 합성. 화합물 Y-2를 Pd/C(20%)를 사용하여 화합물 Y-1로부터 실시예 9, 단계 1에 따라 합성하였다. (Z)-tert-부틸 4-4-트리중수소메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로이코세인-5-일리덴카바메이트를 황색 오일로서 수득하였다(화합물 Y-2; 1.1g, 85%). ES LC-MS *m/z* = 443.4 (M+H$^+$).

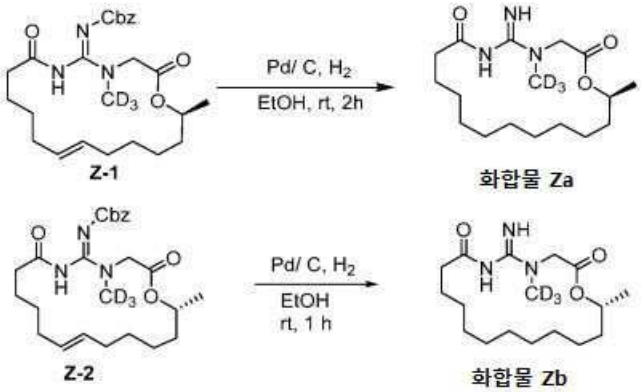
[0740] 단계 2. **화합물 Y**의 합성



[0741]

[0742] 화합물 Y를 화합물 Y-2로부터 출발하여 실시예 9, 단계 2에 따라 합성하였다. 5-이미노-4-트리중수소메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로이코세인-2,7-디온 포르메이트를 백색 고체로서 수득하였다(화합물 Y; 100mg, 30%). ES LC-MS *m/z* = 343.3 (M+H$^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.5 (bs, 1 H), 8.15 (bs, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 4.06 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.04-2.08 (m, 2 H), 1.55-1.59 (m, 2 H), 1.47-1.51 (m, 2 H), 1.26-1.35 (m, 18 H).

[0743] **실시예 22**: (S)-5-이미노-4-트리중수소메틸-18-메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로옥타데칸-2,7-디온(**화합물 Za**) 및 (R)-5-이미노-4-트리중수소메틸-18-메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로옥타데칸-2,7-디온(**화합물 Zb**)의 합성



[0744]

[0745] 일반적으로, 화합물 Z-1 및 Z-2를 각각 펜트-1-엔-3-올 대신에 (S)-옥트-7-엔-2-올 또는 (R)-옥트-7-엔-2-올을 사용하고 (Z)-tert-부틸 데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트 대신에 (Z)-벤질 헵트-6-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트(실시예 17 참조)를 사용하여 실시예 8에 따라 합성하였다. 화합물 Z-1, (Z)-벤질 ((S,E)-4-트리중수소메틸-18-메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로옥타데크-12-엔-5-일리덴)카바메이트를 황색 고체로서 수득하였다(490mg, 65%). ES LC-MS m/z = 461.5 ($M+H^+$). 화합물 Z-2, (Z)-벤질 ((R,E)-4-트리중수소메틸-18-메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로옥타데크-12-엔-5-일리덴)카바메이트를 옅은 갈색 고체로서 수득하였다(830mg, 1.8mmol, 94% 수율). ES LC-MS *m/z* =461.2 ($M+H^+$).

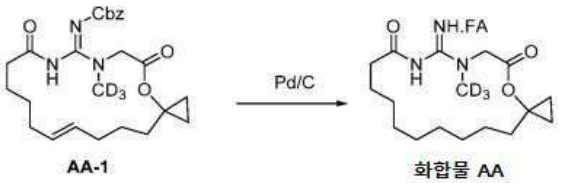
[0746] (S)-옥트-7-엔-2-올: 건조 테트라하이드로푸란(300㎖) 중의 5-브로모펜트-1-엔(14.9g, 100mmol), 마그네슘(4.8g, 200mmol) 및 20방울의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. -30℃로 냉각시키고, 요오드화구리(950mg, 5mmol)를 첨가하고 (S)-2-메틸옥시란(5.8g, 100mmol)을 적가한 후, 이 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 염화암모늄 포화 용액(500㎖)을 첨가하고 이 혼합물을 에틸 아세테이트(300㎖ * 3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 다음 단계를 위한 (S)-옥트-7-엔-2-올을 황색 오일로서 수득하였다(10g, 78%). ^{1}H NMR (DMSO-d) δ: 5.79-5.9 (m, 1 H), 4.92-5.07 (m, 2 H), 3.56-3.60 (m, 1 H), 2.00-2.03 (m, 2 H), 1.15-1.35 (m, 6 H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 3 H).

[0747] (R)-옥트-7-엔-2-올: 교반 막대 및 질소 유입구가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 테트라하이드로푸란(건조, 100㎖) 중의 5-브로모펜트-1-엔(15g, 100.67mmol), 마그네슘(3.62g, 151.01mmol) 및 요오드(5과립)를 채웠다. 이 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 실온으로 냉각시켜 B 용액을 얻었다. THF(건조, 50㎖) 중의 (S)-2-메틸옥시란(5.84g, 100.67mmol) 및 요오드화구리(3.22g, 50.34mmol)의 용액에 -30℃에서 B 용액을 적가하였다. 이어서, 이 반응물을 -30℃에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응물을 2시간 동안 실온으로 가온하고, 포화 수성 염화암모늄(60㎖)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(80㎖ × 3)로 추출하고, 물(60㎖ × 1) 및 염수(60㎖)로 세척하고, 건조 및 증발시키고 124℃(오일욕)에서 진공 증류하여 (R)-옥트-7-엔-2-올을 연한 황색 오일로서 수득하였다(9g, 70% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 5.85-5.74 (m, 1H), 5.09-4.92 (m, 2H), 4.32 (d, *J*=4.8Hz, 2H), 3.57-3.53 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.37-1.24 (m, 6H), 1.24 (s, 3H).

[0748] 화합물 Za를 Pd/C(20%)를 사용하여 화합물 Z-1로부터 출발하여 실시예 9, 단계 1에 따라 합성하였다. (S)-5-이미노-4-트리중수소메틸-18-메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로옥타데칸-2,7-디온을 백색 고체로서 수득하였다(화합물 Za; 137mg, 40%). ES LC-MS *m/z* = 329.5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d) δ: 4.85-4.91 (m, 2 H), 3.83-3.84 (d, J = 17.6 Hz, 1 H), 2.00-2.14 (m, 2 H), 1.50-1.58 (m, 2 H), 1.22-1.34 (m, 14 H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3 H).

[0749] 화합물 Zb를 화합물 Z-2로부터 출발하여 실시예 9, 단계 1에 따라 합성하였다. (R)-5-이미노-4-트리중수소메틸-18-메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로옥타데칸-2,7-디온을 백색 고체로서 수득하였다(화합물 Zb; 261.9mg, 0.796mmol, 44% 수율). ES LC-MS *m/z* = 329.2 ($M+H^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d) δ: 9.80 (br s, 1H), 7.38 (br s, 1H), 4.85 (t, *J*=7.6 Hz, 2H) 3.85 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.54-1.48 (m, 4H), 1.27-1.16 (m, 17H).

[0750] **실시예 23**: 8-이미노-7-트리중수소메틸-4-옥사-7,9-디아자스피로[2.16]노나데칸-5,10-디온 포르메이트(**화합물 AA**)의 합성



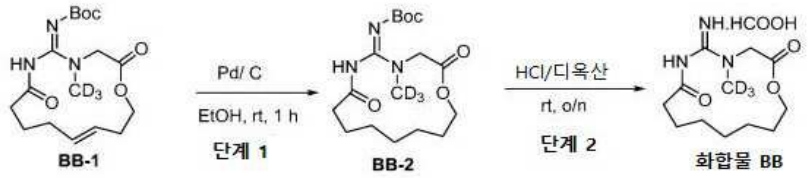
[0751]

[0752] 일반적으로, 화합물 AA-1을 펜트-1-엔-3-올 대신에 1-(펜트-4-에닐)사이클로프로판올을 사용하고 (Z)-tert-부틸 데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트 대신에 (Z)-벤질 헵트-6-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트(실시예 17 참조)를 사용하여 실시예 8에 따라 합성하였다. 화합물 AA-1, (Z)-벤질 ((E)-7-트리중수소메틸-5,10-디옥소-4-옥사-7,9-디아자스피로[2.16]노나데크-15-엔-8-일리덴)카바메이트를 황색 고체로서 수득하였다(800㎎, 90%). ES LC-MS *m/z* = 459.3 ($M+H^+$).

[0753] 1-(펜트-4-에닐)사이클로프로판올: 건조 테트라하이드로푸란(60㎖) 중의 메틸 헥스-5-에노에이트(2.56g, 20mmol) 및 티타늄(IV) 이소프로폭사이드(7.95g, 28mmol)의 혼합물을 0℃에서 교반하고, 에틸마그네슘 브로마이드 용액(56㎖, 56mmol, 테트라하이드로푸란 중 1.0M)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 1N 염산을 첨가하고 이 혼합물을 에틸 아세테이트(50㎖ * 3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 1-(펜트-4-에닐)사이클로프로판올을 황색 오일로서 수득하였다(2.3g, 91%). ^{1}H NMR (DMSO-d) δ: 5.76-5.84 (m, 1 H), 4.92-5.03 (m, 2 H), 2.02-2.07 (m, 2 H), 1.49-1.57 (m, 2 H), 1.41-1.45 (m, 2 H), 0.50-0.53 (m, 2 H), 0.28-031 (m, 2 H).

[0754] 화합물 AA를 Pd/C(20%)를 사용하여 화합물 AA-1로부터 출발하여 실시예 9, 단계 1에 따라 합성하였다. 8-이미노-7-트리중수소메틸-4-옥사-7,9-디아자스피로[2.16]노나데칸-5,10-디온 포르메이트를 백색 고체로서 수득하였다(화합물 AA; 200㎎, 35%). ES LC-MS *m/z* = 327.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d) δ: 4.28 (s, 2H), 2.03-2.07 (m, 2H), 1.63-1.67 (m, 2H), 1.51-1.56 (m, 2H), 1.39-1.44 (m, 2H), 1.20-1.35 (m, 10H), 0.80-0.84 (m, 2H), 0.63-0.66 (m, 2H).

[0755] **실시예 24**: 5-이미노-4-트리듀테리오메틸구아니디노-1-옥사-4,6-디아자사이클로테트라데칸-2,7-디온 포르메이트(**화합물 BB**)의 합성



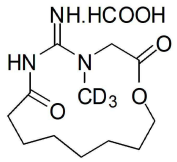
[0756]

[0757] 일반적으로, 화합물 BB를 L-2 대신에 부트-3-에닐 2-(트리듀테리오메틸구아니디노)아세테이트(실시예 26 참조)를 사용하고 (Z)-tert-부틸 데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트 대신에 (Z)-tert-부틸 헥스-5-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트를 사용하여 실시예 8에 따라 합성하였다. 화합물 BB-1, (Z)-tert-부틸 ((E)-4-트리듀테리오메틸구아니디노-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로테트라데크-11-엔-5-일리덴)카바메이트를 옅은 황색 오일로서 수득하였다(604㎎, 97% 수율). ES LC-MS *m/z* = 356.2 ($M+H^+$).

[0758] (Z)-tert-부틸 데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트: (Z)-벤질 아미노(메틸티오)메틸렌카바메이트(1.8g, 9.65mmol), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(4g, 10.5mmol) 및 디클로로메탄(50㎖) 중의 헥스-5-엔산(1g, 8.77mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(2.25g, 17.54mmol)의 용액의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물(50㎖)을 첨가하고 이 혼합물을 디클로로메탄(50㎖ × 3)으로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬(석유 에테르:에틸 아세테이트/10:1)로 정제하여 (Z)-tert-부틸 헥스-5-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트를 백색 고체로서 수득하였다(1.54g, 61% 수율). ES LC-MS *m/z* = 287.1($M+H^+$).

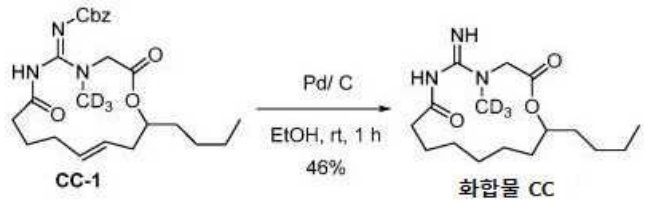
[0759] 단계 1. 화합물 BB-2의 합성. 화합물 BB-2를 Pd/C(20%)를 사용하여 화합물 BB-1로부터 실시예 9, 단계 1에 따라 합성하였다. tert-부틸 4-트리듀테리오메틸구아니디노-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로테트라데칸-5-일리덴카바메이트를 백색 오일로서 수득하였다(화합물 BB-2; 260㎎, 47% 수율). ES LC-MS *m/z* = 359.2($M+H^+$).

[0760] 단계 2. **화합물 BB**의 합성

[0761] 

[0762] 화합물 BB를 화합물 BB-2로부터 출발하여, 실시예 9, 단계 2에 따라 합성하였다. 5-이미노-4-트리듀테리오메틸구아니디노-1-옥사-4,6-디아자사이클로테트라데칸 -2,7-디온 포르메이트를 백색 오일로서 수득하였다(화합물 BB; 90mg, 50% 수율). ES LC-MS *m/z* = 259.1(M+H$^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d) δ:9.5-10.2 (br, 1H), 7.2-7.8 (br, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.15 (2H, t, J=4.7Hz), 2.06 (2H, t, J=5.9Hz), 1.28-1.62 (m, 8H), 1.10-1.20 (m, 2H).

[0763] **실시예 25**: 14-부틸-5-이미노-4-트리중수소메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로테트라데칸-2,7-디온(**화합물 CC**)의 합성

[0764] 

[0765] 일반적으로, 화합물 CC-1을 펜트-1-엔-3-올 대신에 옥트-1-엔-4-올을 사용하고 (Z)-tert-부틸 데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트 대신에 (Z)-벤질 헥스-5-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트를 사용하여 실시예 8에 따라 합성하였다. 화합물 CC-1, (Z)-벤질 ((E)-14-부틸-4-트리중수소메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로테트라데크-11-엔-5-일리덴)카바메이트를 무색 오일로서 수득하였다(930mg, 2.09mmol, 79% 수율). ES LC-MS *m/z* = 447.1 (M+H$^+$). ^{1}H NMR (디메틸 설폭사이드-d6) δ: 9.81 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 5H), 5.21-5.20 (m, 2H), 4.95-4.85 (m, 3H), 4.44 (br s, 1H), 4.18 (br s, 1H), 4.05-4.00 (m, 2H), 2.36 (br s, 1H), 2.16-1.98 (m, 8H), 1.69-1.51 (m, 4H), 1.29-1.15 (m, 8H), 0.87-0.84 (m, 3H).

[0766] 옥트-1-엔-4-올: 교반 막대 및 질소 유입구가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 테트라하이드로푸란(건조, 100mℓ) 중의 펜탄알(10g, 116.28mmol)을 채웠다. 이 혼합물에 테트라하이드로푸란(120mℓ) 중의 알릴 마그네슘 브로마이드(116.28mmol)를 -30℃에서 적가하였다. 이 반응물을 2시간 동안 실온으로 가온하고, 포화 수성 염화 암모늄(60mℓ)으로 켄칭하고 에틸 아세테이트(80mℓ × 3)로 추출하고, 물(60mℓ × 1) 및 염수(60mℓ)로 세척하고, 건조 및 증발시키고, 124℃(오일욕)에서 진공 증류하여 옥트-1-엔-4-올을 무색 오일로서 수득하였다(5.1g, 34% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 5.85-5.78 (m, 1H), 5.04-4.96 (m, 2H), 4.40-4.39 (m, 1H), 3.44-3.43 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.37-1.20 (m, 6H), 0.88-0.81 (m, 3H).

[0767] (Z)-벤질 헥스-5-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트: 교반 막대가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄(15mℓ) 중의 헥스-5-엔산(800mg, 7.02mmol) 및 HUTU(4g, 10.53mmol)를 채우고 실온에서 DCM(5mℓ) 중의 (Z)-벤질 아미노(메틸티오)메틸렌카바메이트(1.65g, 7.37mmol) 및 DIPEA(1.81g, 14.04mmol)를 적가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물에 DCM(100mℓ)을 첨가하고, 물(30mℓ × 3) 및 염수(40mℓ)로 세척하고, 건조 및 증발시키고, (PE:EA/0%-18%)로 용리시키는 플래쉬 크로마토그래피(40G)로 정제하여 (Z)-벤질 헥스-5-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트를 백색 고체로서 수득하였다(1.8g, 5.63mmol, 80% 수율). ES LC-MS *m/z* = 321.0 (M+H$^+$). ^{1}H NMR (디메틸 설폭사이드-d6) δ: 11.20 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 5H), 5.80-5.74 (m, 1H), 5.08-4.96 (m, 4H), 2.36-2.33 (t, *J*=14.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 2H).

[0768] 화합물 CC를 화합물 CC-1로부터 출발하여 실시예 9, 단계 1에 따라 합성하였다. 14-부틸-5-이미노-4-트리중수소메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로테트라데칸-2,7-디온을 백색 고체로서 수득하였다(화합물 CC; 319.1mg, 1.02mmol, 46% 수율). ES LC-MS *m/z* = 315.1 (M+H$^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 9.74 (br s, 1H), 7.39 (br s, 1H), 4.80-4.78 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.53-4.90 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.96-1.90

(m, 1H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.33-1.05 (m, 12H), 0.87-0.84 (t, *J*=13.6 Hz, 3H).

[0769] **실시예 26**: 5-이미노-4-트리중수소메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로펜타데칸-2,7-디온(**화합물 DD**)의 합성



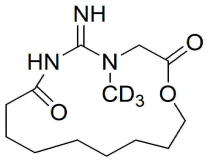
[0770]

[0771] 일반적으로, 화합물 DD를 L-2 대신에 부트-3-에닐 2-(트리중수소메틸아미노)아세테이트를 사용하고 (Z)-tert-부틸 데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트 대신에 (Z)-tert-부틸 헵트-6-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트(실시예 17 참조)를 사용하여 실시예 8에 따라 합성하였다. 화합물 DD-1, (Z)-tert-부틸 ((E)-4-트리중수소메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로펜타데크-12-엔-5-일리덴)카바메이트를 옅은 황색 오일로서 수득하였다(600mg, 1.62mmol, 75% 수율). ES LC-MS *m/z* = 371.1 ($M+H^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d) δ: 9.78 (br s, 1H), 5.36-5.34 (m, 2H), 4.17-4.03 (m, 4H), 2.29-2.28 (m, 2H), 2.26-2.09 (m, 2H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.50-1.32 (m, 13H).

[0772] 부트-3-에닐 2-(트리중수소메틸아미노)아세테이트를 펜트-4-엔-2-올 대신에 부트-3-엔-1-올을 사용하여 화합물 **M-a**를 합성하기 위해 기재된 실시예 9에 따라 합성하여 부트-3-에닐 2-(N-트리중수소메틸-4-니트로페닐설폰아미도)아세테이트를 수득하고 이를 부트-3-에닐 2-(트리중수소메틸아미노)아세테이트로 전환하였다. 부트-3-에닐 2-(N-트리중수소메틸-4-니트로페닐설폰아미도)아세테이트를 옅은 황색 고체로서 수득하였다(1.6g, 4.83mmol, 67% 수율). ES LC-MS *m/z* =332.0 ($M+H^+$), 349.0 ($M+H2O^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8.43-8.40 (m, 2H), 8.09-8.06 (m, 2H), 5.76-5.69 (m, 1H), 5.11-5.03 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.06-4.03 (t, *J*=6.4Hz, 2H), 2.29-2.24 (q, *J*=6.8 Hz 2H). 교반 막대가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 ACN:THF(10:1, 80mℓ) 중의 부트-3-에닐 2-(N-트리중수소메틸-4-니트로페닐설폰아미도)아세테이트(2.1g, 6.34mmol) 및 Cs2CO3(4.12g, 12.69mmol)를 채우고 4-메틸벤젠티올(1.57g, 12.69mmol)을 실온에서 첨가하였다. 이 반응물을 45℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과하고, 증발시키고, SGC(PE:EA/10:1→DCM:MeOH/10:1)로 정제하여 부트-3-에닐 2-(트리중수소메틸아미노)아세테이트를 옅은 황색 오일로서 수득하였다(930mg, 6.37mmol) 46% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 5.83-5.73 (m, 1H), 5.13-5.03 (m, 2H), 4.11-4.06 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.36-2.31 (m, 2H), 1.92 (s, 1H).

[0773] 단계 1. 화합물 DD-2의 합성. 화합물 DD-2를 실시예 9, 단계 1에 따라 화합물 DD-1로부터 합성하였다. (Z)-tert-부틸 4-트리중수소메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로펜타데칸-5-일리덴카바메이트를 무색 오일로서 수득하였다(화합물 DD-2; 210mg, 0.78mmol, 34% 수율). ES LC-MS *m/z* = 373.2 ($M+H^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d) δ: 9.88 (s, 1H), 4.19 (s, 4H), 2.19-2.17 (m, 2H), 1.52-1.50 (m, 4H), 1.36-1.31 (m, 17H).

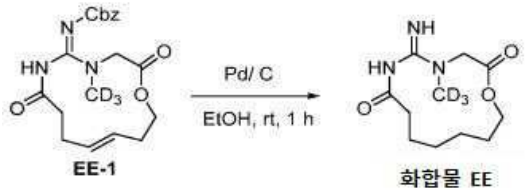
[0774] 단계 2. **화합물 DD**의 합성



[0775]

[0776] 화합물 DD를 화합물 DD-2로부터 출발하여 실시예 9, 단계 2에 따라 합성하였다. 백색 고형물로서 5-이미노-4-트리중수소메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로펜타데칸-2,7-디온(화합물 DD; 80.2mg, 0.29mmol, 37% 수율). ES LC-MS *m/z* = 273.1 ($M+H^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d) δ: 9.67 (br s, 1H), 7.37 (br s, 1H), 4.23-4.14 (m, 4H), 2.01-1.98 (t, *J*=6.4 Hz 2H), 1.59 (s, 2H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.29-1.25 (m, 8H).

[0777] **실시예 27**: 5-이미노-4-트리중수소메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로트리데칸-2,7-디온(**화합물 EE**)의 합성

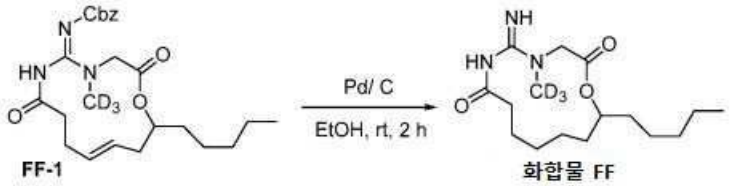


[0778]

[0779] 일반적으로, 화합물 EE-1을 펜트-1-엔-3-올 대신에 부트-3-엔-1-올을 사용하고 (Z)-tert-부틸 데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트 대신에 (Z)-벤질 메틸티오(펜트-4-엔아미도)메틸렌카바메이트(실시예 20 참조)를 사용하여 실시예 8에 따라 합성하였다. 화합물 EE-1, (Z)-벤질 ((E)-14-부틸-4-트리중수소메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로테트라데크-11-엔-5-일리덴)카바메이트를 무색 오일로서 수득하였다(270mg, 0.72mmol, 53% 수율). ES LC-MS *m/z* = 377.1 ($M+H^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 9.89 (s, 1H), 7.39-7.29 (m, 5H), 5.32-5.16 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.26 (br s, 4H), 2.23-2.15 (m, 6H).

[0780] 화합물 EE를 화합물 EE-1로부터 출발하여 실시예 9, 단계 1에 따라 합성하였다. 5-이미노-4-트리중수소메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로트리데칸-2,7-디온을 백색 고체로서 수득하였다(화합물 EE; 69.7mg, 0.28mmol, 41% 수율). ES LC-MS *m/z* = 245.1 ($M+H^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 9.64 (br s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 4.22-4.05 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.53-1.40 (m, 4H), 1.25-1.20 (m, 2H).

[0781] **실시예 28**: 5-이미노-4-트리중수소메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로트리데칸-2,7-디온(**화합물 FF**)의 합성



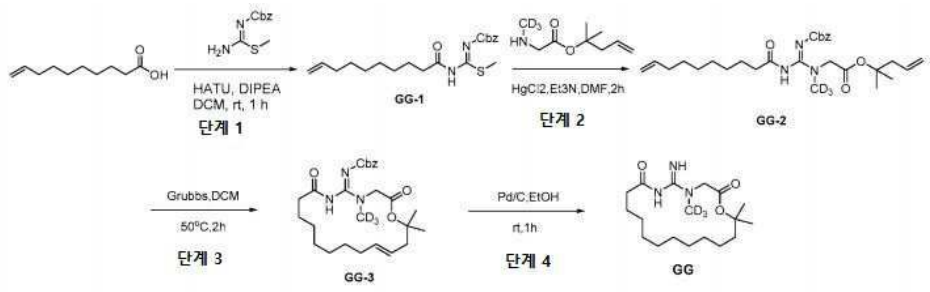
[0782]

[0783] 일반적으로, 화합물 FF-1을 펜트-1-엔-3-올 대신에 논-1-엔-4-올을 사용하고 (Z)-tert-부틸 데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트 대신에 (Z)-벤질 메틸티오(펜트-4-엔아미도)메틸렌카바메이트(실시예 20 참조)를 사용하여 실시예 8에 따라 합성하였다. 화합물 FF-1, (Z)-벤질 ((E)-4-트리중수소메틸-2,7-디옥소-13-펜틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로트리데크-10-엔-5-일리덴)카바메이트를 옅은 황색 고체로 수득하였다(600mg, 1.34mmol, 67% 수율). ES LC-MS *m/z* = 447.1 ($M+H^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 9.90 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 5H), 5.28-5.21 (m, 2H), 4.97-4.86 (m, 3H), 4.45-4.06 (m, 2H), 2.29-1.96 (m, 6H), 1.48-1.47 (d, *J*=4.4 Hz, 2H), 1.23 (s, 7H), 0.86-0.83 (t, *J*=6.8 Hz, 3H).

[0784] 논-1-엔-4-올: 교반 막대가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 테트라하이드로푸란(100㎖) 중의 헥산알(10g, 100mmol)을 채우고, -20℃에서 알릴 마그네슘 브로마이드(100㎖, 100mmol)를 적가하였다. 이어서, 이 혼합물을 2시간 동안 실온으로 가온하였다. 이 반응물을 수성 염화암모늄(60㎖)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(100㎖ x 3)로 추출하고, 물(60㎖ x 3) 및 염수(60㎖)로 세척하고, 건조시키고 미정제물로 증발시켰다. 미정제물을 오일욕(110 ~ 120℃)으로 증류시켜 논-1-엔-4-올을 무색 오일로서 수득하였다(5g, 35.21mmol, 35% 수율). ^{1}H NMR (CDCl3) δ: 5.85-5.79 (m, 1H), 5.02-4.96 (m, 2H), 4.42-4.40 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 1 H), 2.11--2.08 (q, *J*=6 Hz, 2H), 1.40-1.25 (m, 8H), 0.87-0.80 (m, 3H).

[0785] 화합물 FF를 화합물 FF-1로부터 출발하여 실시예 9, 단계 1에 따라 합성하였다. 5-이미노-4-트리중수소메틸-13-펜틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로트리데칸-2,7-디온을 백색 고체로서 수득하였다(화합물 FF; 239.7mg, 0.763mmol, 56% 수율). ES LC-MS *m/z* = 315.2 ($M+H^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 9.61 (br s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.37 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.78 (m, *J*=16.8 Hz 1H), 2.49-2.18 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.71-1.04 (m, 16H), 0.86-0.83 (t, *J*=13.6 Hz, 3H).

[0786] **실시예 29**: 5-이미노-4-트리듀테리오메틸구아니디노-18-디메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로옥타데칸-2,7-디온(**화합물 GG**)의 합성

[0787] 

[0788] 단계 1. (Z)-벤질 아미노(메틸티오)메틸렌카바메이트(1g, 5.88mmol), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(2.68g, 7.05mmol) 및 디클로로메탄(35㎖) 중의 데크-9-엔산(1.45g, 6.47mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(1.52g, 11.76mmol)의 용액의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물(40㎖)을 첨가하고 이 혼합물을 디클로로메탄(40㎖ × 3)으로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬(석유 에테르:에틸 아세테이트/10:1)로 정제하여 (Z)-벤질 데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트를 백색 고체로서 수득하였다(**GG-1**, 1.88g, 86% 수율). ES LC-MS *m/z* = 377.1 ($M+H^+$).

[0789] 단계 2. 화합물 **GG-1**(1.88g, 5mmol), 2-메틸펜트-4-엔-2-일 2-(트리듀테리오메틸구아니디노)아세테이트(820mg, 4.7mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드(40㎖) 중의 트리에틸아민(1.42g, 14.1mmol)의 용액의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 이염화수은(1.4g, 5.2mmol)의 혼합물을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물(40㎖)을 첨가하고 이 혼합물을 에틸 아세테이트(40㎖ x 3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬(석유 에테르:에틸 아세테이트/5:1)로 정제하여 (Z)-2-메틸펜트-4-엔-2-일 2-(2-(벤질옥시카보닐)-3-데크-9-에노일-1-트리듀테리오메틸구아니디노)아세테이트를 백색 고체로서 수득하였다(**GG-2**, 1.8g, 72% 수율). ES LC-MS *m/z* = 503.3 ($M+H^+$).

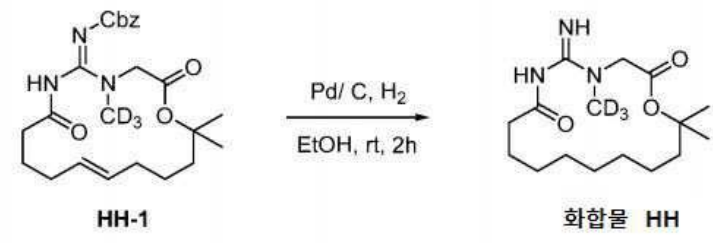
[0790] 단계 3. 디클로로메탄(1L) 중의 화합물 **GG-2**(1g, 2mmol) 및 Grubbs(Ⅱ)(170mg, 0.2mmol)의 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 합한 유기물을 농축시켰다. 잔사를 플래쉬(석유 에테르:에틸 아세테이트/5:1)로 정제하여 (Z)-벤질 ((E)-4-트리듀테리오메틸구아니디노-18-디메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6)-디아자사이클로옥타데크-14-엔-5-일리덴)카바메이트를 옅은 황색 오일로서 수득하였다(750mg, 79% 수율). ES LC-MS *m/z* = 475.2 ($M+H^+$).

[0791] 단계 4. 화합물 GG의 합성

[0792] 
화합물 GG

[0793] 화합물 **GG**를 화합물 GG-1로부터 출발하여 실시예 9, 단계 1에 따라 합성하였다. 5-이미노-4-트리듀테리오메틸구아니디노-18-디메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로옥타데칸-2,7-디온을 백색 고체로서 수득하였다(화합물 GG; 40mg, 25% 수율). ES LC-MS *m/z* = 343.2 ($M+H^+$). ^1H NMR (DMSO-d) δ:9.4-10.1 (br, 1H), 7.0-7.7 (br, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.06 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.70-1.82 (m, 2H), 1.46-1.55 (m,2H), 1.38 (s, 6H), 1.20-1.35 (m, 16H).

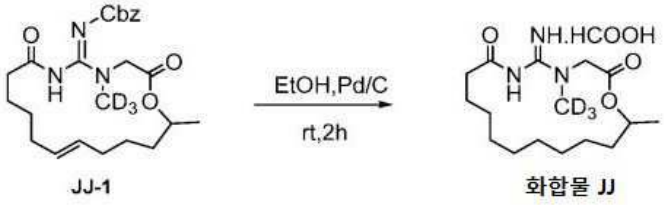
[0794] **실시예 30**: 5-이미노-4-트리중수소메틸-16,16-디메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로헥사데칸-2,7-디온(**화합물 HH**)의 합성

[0795] 

[0796] 일반적으로, 화합물 HH-1을 펜트-1-엔-3-올 대신에 2-메틸헵트-6-엔-2-올(실시예 17 참조)을 사용하고 (Z)-tert-부틸 데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트 대신에 (Z)-벤질 헥스-5-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트(실시예 25 참조)를 사용하여 실시예 8에 따라 합성하였다. 화합물 HH-1, (Z)-벤질 ((E)-4-트리중수소메틸-16,16-디메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로헥사데크-11-엔-5-일리덴)카바메이트를 황색 오일로서 수득하였다(600mg, 71% 수율). ES LC-MS *m/z* = 447 (M+1).

[0797] 화합물 HH를 화합물 HH-1로부터 출발하여 실시예 9, 단계 1에 따라 합성하였다. 5-이미노-4-트리중수소메틸-16,16-디메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로헥사데칸-2,7-디온을 백색 고체로서 수득하였다(155mg, 37% 수율). ES LC-MS *m/z* = 315 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.94 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.53 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.20 (t, J = 24.5 Hz, 10H).

[0798] **실시예 31**: 5-이미노-4-트리듀테리오메틸구아니디노-17-메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데칸-2,7-디온 포르메이트(**화합물 JJ**)의 합성

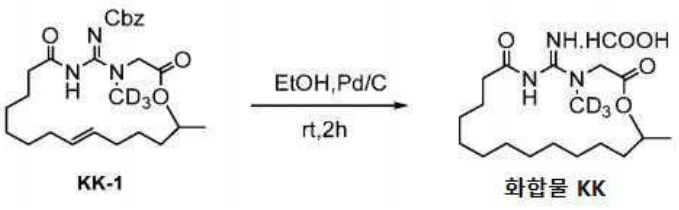
[0799] 

[0800] 일반적으로, 화합물 JJ-1을 화합물 L-2 대신에 헵트-6-엔-2-일 2-(트리듀테리오메틸구아니디노)아세테이트를 사용하고 (Z)-tert-부틸 데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트 대신에 (Z)-벤질-헵트-6-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트(실시예 17 참조)를 사용하여 실시예 8에 따라 합성하였다. 화합물 JJ-1, (Z)-벤질 ((E)-4-트리듀테리오메틸구아니디노-17-메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데크-12-엔-5-일리덴)카바메이트를 옅은 황색 오일로서 수득하였다(500mg, 53% 수율). ES LC-MS *m/z* = 447.2 ($M+H^+$).

[0801] 헵트-6-엔-2-일 2-(트리듀테리오메틸구아니디노)아세테이트: 헵트-6-엔-2-일 2-(N-트리듀테리오메틸구아니디노-4-니트로페닐설폰아미도)아세테이트(2.04g, 5.47mmol), p-티오크레졸(814mg, 6.56mmol), 아세토니트릴(20㎖) 중의 탄산세슘(2.67g, 8.2mmol) 및 테트라하이드로푸란(2㎖)의 혼합물을 45℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시키고, 잔사를 크로마토그래피(메탄올:디클로로메탄/5:1)로 정제하여 헵트-6-엔-2-일 2-(트리듀테리오메틸구아니디노)아세테이트를 황색 액체로서 수득하였다(1g, 97% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d) δ:5.79-5.74(m, 1H), 5.02-4.84(m, 2H), 3.21(s, 2H), 2.38(s,1H), 2.03-1.98(m,2H), 1.52-1.33(m,4H), 1.15(s, 3H).

[0802] 화합물 JJ를 Pd/C(20%)를 사용하여 화합물 JJ-1로부터 출발하여 실시예 9, 단계 1에 따라 합성하였다. 5-이미노-4-트리듀테리오메틸구아니디노-17-메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데칸-2,7-디온 포르메이트를 백색 고체로서 수득하였다(화합물 JJ; 310mg 44% 수율) ES LC-MS *m/z* = 315.2($M+H^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d) δ:9.3-10.2 (br, 1H), 7.0-7.8 (br, 1H), 4.92-5.00 (m,1H), 4.88 (1H, AB, J=17.6Hz), 3.26 (1H, AB, J=17.7Hz), 1.92-2.12 (m, 2H), 1.40-1.58 (m, 4H), 1.20-1.35 (m, 12H), 1.17 (3H, d, J=6.4Hz).

[0803] **실시예 32**: 5-이미노-4-트리듀테리오메틸구아니디노-17-메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데칸-2,7-디온 포르메이트(**화합물 KK**)의 합성



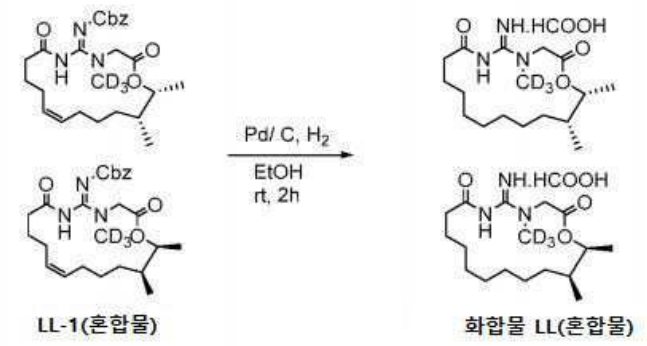
[0804]

[0805] 일반적으로, 화합물 KK-1을 화합물 L-2 대신에 헵트-6-엔-2-일 2-(트리듀테리오메틸구아니디노)아세테이트(실시예 31 참조)를 사용하고 (Z)-tert-부틸 데크-9- 엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트 대신에 (Z)-벤질 메틸티오(논-8-엔아미도)메틸렌카바메이트를 사용하여 실시예 8에 따라 합성하였다. 화합물 KK-1, (E)-벤질 ((E)-4-트리듀테리오메틸구아니디노-19-메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로노나데크-14-엔-5-일리덴)카바메이트를 옅은 황색 액체로서 수득하였다(557mg, 59% 수율). ES LC-MS *m/z* = 475.3 ($M+H^+$).

[0806] *(Z)-벤질 메틸티오(논-8-엔아미도)메틸렌카바메이트의 합성:* (Z)-벤질 아미노(메틸티오)메틸렌카바메이트(1.44g, 6.4mmol), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(1.65g, 7.68mmol) 및 디클로로메탄(30㎖) 중의 논-8-엔산(1g, 6.4mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(2.92g, 7.68mmol)의 용액의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물(60㎖)을 첨가하고 이 혼합물을 디클로로메탄(60㎖ × 3)으로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬(석유 에테르:에틸 아세테이트/10:1)로 정제하여 (Z)-벤질 메틸티오(논-8-엔아미도)메틸렌카바메이트를 백색 고체로서 수득하였다(1.82g, 78% 수율). ES LC-MS *m/z* = 385.1($M+Na^+$).

[0807] 화합물 KK를 Pd/C(20%)를 사용하여 화합물 KK-1로부터 출발하여 실시예 9, 단계 1에 따라 합성하였다. 5-이미노-4-트리듀테리오메틸구아니디노-19-디메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로노나데칸-2,7-디온 포르메이트를 백색 고체로서 수득하였다(화합물 KK; 180mg, 57% 수율). ES LC-MS *m/z* = 343.2($M+H^+$). ^1H NMR (DMSO-d) δ:9.3-10.1 (br, 1H), 7.1-7.8 (br, 1H), 4.81-4.91 (m, 1H), 4.75 (1H, AB, J=17.1Hz), 3.78 (1H, AB, J=17.4Hz), 1.98-2.15 (m, 2H), 1.40-1.60 (m, 4H), 1.17 (3H,d,J=6.3Hz), 1.19-1.35 (m,16H).

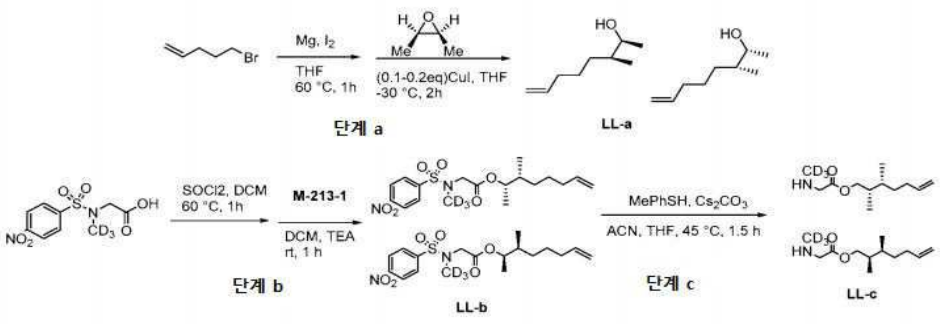
[0808] **실시예 33**: (16S,17S)-5-이미노-4-트리중수소메틸-16,17-디메틸-2,7-디온 포르메이트(**화합물 LL**)의 합성



[0809]

[0810] 일반적으로, 화합물 LL-1을 화합물 L-2 대신에 (2R,3S)-2,3-디메틸헵트-6-에닐-2-(트리듀테리오메틸구아니디노)아세테이트를 사용하고 (Z)-tert-부틸 데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트 대신에 (Z)-벤질 헥스-5-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트(실시예 25 참조)를 사용하여 실시예 8에 따라 합성하였다. 화합물 LL-1, (Z)-벤질 ((16S, 17S, Z)-4-트리중수소메틸-16,17-디메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데크-11-엔-5-일리덴)카바메이트를 무색 액체로서 수득하였다(1.16g, 99% 수율). ES LC-MS *m/z* = 461.2 ($M+H^+$).

[0811] *(2R, 3S)-2,3-디메틸헵트-6-에닐-2-(트리듀테리오메틸구아니디노)아세테이트의 합성:*



[0812]

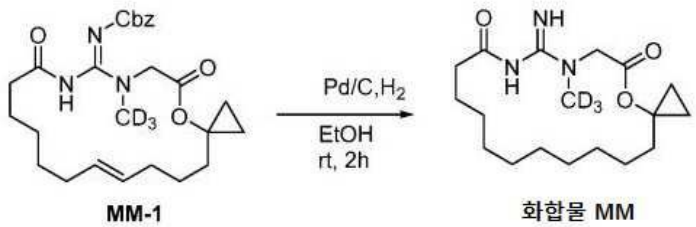
[0813] 단계 a. 테트라하이드로푸란(200㎖) 중의 Mg 터닝(1.94g, 81.1mmol)의 교반된 현탁액에 5-브로모펜트-1-엔(10g, 67.57mmol), 요오드(약간)를 첨가하고 히트 건으로 때때로 가열하여 반응을 시작했고, 이 온도에서 10분 동안 교반하였다. 테트라하이드로푸란(50㎖) 중의 (2R,3S)-2,3-디메틸옥시란(4.86g, 67.57mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 -30℃에서 2시간 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트(200㎖ × 3)로. 합한 유기물을 염수로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축 및 증류하여 (2S,3S)-3-메틸옥트-7-엔-2-올을 황색 액체로서 수득하였다(LL-a, 4.15g, 43% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d) δ:5.80-5.78 (m, 1H), 5.01-4.91 (m, 2 H), 4.25 (s, 1H), 3.5 (s, 1H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.41-1.29 (m,4H), 0.99-0.98 (m, 3H), 0.80-0.78 (m,3H).

[0814] 단계 b. 티오닐 클로라이드(25㎖) 및 디클로로메탄(25㎖) 중의 2-(N-트리듀테리오메틸구아니디노-4-니트로페닐설폰아미도)아세트산(3g, 10.8mmol)의 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 합한 유기물을 농축시켰다. 이어서, 생성된 화합물을 디클로로메탄(50㎖)에 용해시키고 (2S,3S)-3-메틸옥트-7-엔-2-올(1.85g, 13mmol), 트리에틸아민(3.28g, 32.5mmol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물(50㎖)을 첨가하고 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬(석유 에테르:에틸 아세테이트/5:1)로 정제하여 (2R,3S)-3-메틸옥트-7-엔-2-일 2-(N-트리듀테리오메틸구아니디노-4-니트로페닐설폰아미도)아세테이트를 백색 고체로서 수득하였다(LL-b, 2.89g, 66% 수율). ES LC-MS *m/z* = 424.1(M+Na$^+$).

[0815] 단계 c. (2R,3S)-3-메틸옥트-7-엔-2-일 2-(N-트리듀테리오메틸구아니디노-4-니트로페닐설폰아미도)아세테이트(2.89g, 7.2mmol), p-티오크레졸(1.07mg, 8.65mmol), 아세토니트릴(40㎖) 중의 탄산세슘(3.52g, 10.8mmol) 및 테트라하이드로푸란(4㎖)의 혼합물을 45℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시키고, 잔사를 크로마토그래피(메탄올:디클로로메탄/5:1)로 정제하여 (2S,3R)-2,3-디메틸헵트-6-에닐 2-(트리듀테리오메틸구아니디노)아세테이트를 황색 액체로서 수득하였다(LL-c, 1.2g, 80% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d) δ:5.79-5.75 (m,1H), 5.02-4.92 (m, 2H), 4.81-3.21 (m, 1H), 2.00-1.99 (m,2H), 1.98 (s,1H), 1.72-1.50 (m, 1H), 1.37-1.31 (m,3H), 1.31-1.30 (m, 3H), 0.86-0.84 (m,3H).

[0816] *화합물 LL의 합성.* 화합물 LL을 화합물 LL-1(혼합물)로부터 출발하여 실시예 9, 단계 1에 따라 합성하였다. (16S, 17S)-5-이미노-4-트리중수소메틸-16,17-디메틸-2,7-디온 포르메이트를 백색 고체로서 수득하였다(화합물 LL 혼합물; 188mgg, 46% 수율). ES LC-MS *m/z* = 329.2(M+H$^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d) δ:9.4-10.1 (br, 1H), 7.1-7.7 (br, 1H), 4.92-5.01 (m, 1H), 4.80 (1H, AB, J=17.5Hz), 3.86 (1H, AB, J=17.6Hz), 1.94-2.12 (m, 2H), 1.12 (3H, d, J=6.6Hz), 0.86 (3H, d, J=6.9Hz), 1.04-1.64 (m,5H).

[0817] **실시예 34**: 8-이미노-7-트리중수소메틸-4-옥사-7,9-디아자스피로[2.17]이코세인-5,10-디온(**화합물 MM**)의 합성



[0818]

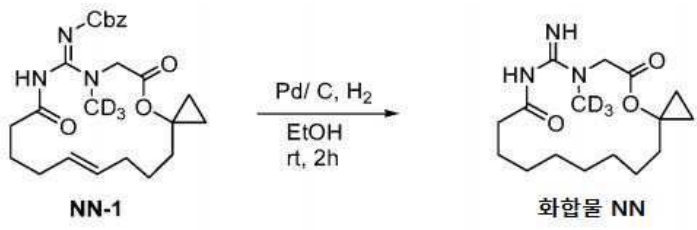
[0819] 일반적으로, 화합물 MM-1을 화합물 L-2 대신에 1-(펜트-4-에닐)사이클로프로필 2-(트리중수소메틸아미노)아세테

이트(실시예 23 참조)를 사용하고 (Z)-tert-부틸 데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트 대신에 (Z)-벤질 메틸티오(옥트-7-엔아미도)메틸렌카바메이트를 사용하여 실시예 8에 따라 합성하였다. 화합물 MM-1, (Z)-벤질 ((E)-7-트리중수소메틸-5,10-디옥소-4-옥사-7,9-디아자스피로[2.17]이코스-16-엔-8-일리덴)카바메이트를 황색 오일로서 수득하였다(900mg, 81% 수율). ES LC-MS *m/z* = 473 (M+1).

[0820] (Z)-벤질 메틸티오(옥트-7-엔아미도)메틸렌카바메이트: 디클로로메탄(20mℓ) 중의 (Z)-벤질 아미노(메틸티오)메틸렌카바메이트(1.7g, 7.74mmol), 옥트-7-엔산(1.0g, 7.04), HATU(3.2g, 8.45mmol) 및 TEA(2.9mℓ, 21.12mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물(50mℓ)을 첨가하고 이 혼합물을 디클로로메탄(50mℓ × 3)으로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1)로 정제하여 (Z)-벤질 메틸티오(옥트-7-엔아미도)메틸렌카바메이트를 백색 고체로서 수득하였다(1.9g, 77% 수율). ES LC-MS *m/z* = 349(M+1).

[0821] 화합물 MM을 Pd/C(20%)를 사용하여 화합물 MM-1로부터 출발하여 실시예 9, 단계 1에 따라 합성하였다. 8-이미노-7-트리중수소메틸-4-옥사-7,9-디아자스피로[2.17]이코세인-5,10-디온을 백색 고체로서 수득하였다(화합물 MM; 101.7mg, 31% 수율). ES LC-MS *m/z* = 341 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.79 (s, 1H), 7.74 - 6.95 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.14 - 1.95 (m, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.30 (t, J = 19.8 Hz, 14H), 0.80 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 0.64 (q, J = 5.9 Hz, 2H).

[0822] **실시예 35**: 5-이미노-4-트리중수소메틸-16-사이클로프로필-1-옥사-4,6-디아자사이클로헥사데칸-2,7-디온(**화합물 NN**)의 합성

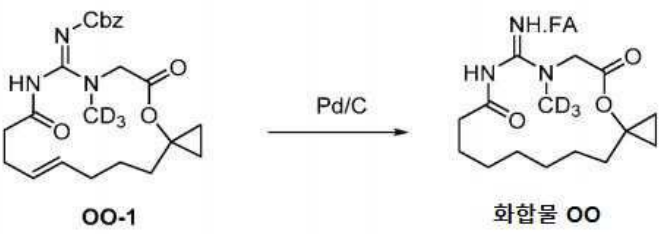


[0823]

[0824] 일반적으로, 화합물 NN-1을 화합물 L-2 대신에 1-(펜트-4-에닐)사이클로프로필-2-(트리중수소메틸아미노)아세테이트(실시예 23 참조)를 사용하고 (Z)-tert-부틸 데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트 대신에 (Z)-벤질-헥스-5-엔아미도-(메틸티오)-메틸렌카바메이트(실시예 25 참조)를 사용하여 실시예 8에 따라 합성하였다. 화합물 NN-1, (Z)-벤질 ((E)-4-트리중수소메틸-16-사이클로프로필-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로헥사데크-11-엔-5-일리덴)카바메이트를 무색 오일로서 수득하였다(370mg, 0.83mmol, 91% 수율). ES LC-MS *m/z* = 445.3 ($M+H^+$).

[0825] 화합물 NN을 화합물 NN-1로부터 출발하여 실시예 9, 단계 1에 따라 합성하였다. 5-이미노-4-트리중수소메틸-16-사이클로프로필-1-옥사-4,6-디아자사이클로헥사데칸-2,7-디온을 백색 고체로서 수득하였다(화합물 NN; 145mg, 0.46mmol, 57% 수율). ES LC-MS *m/z* = 313.2 ($M+H^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 9.83 (br s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 4.25 (br s, 1H), 2.12-2.09 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 1.70-1.62 (m, 4H), 1.43-1.41 (m, 2H), 1.26 (s, 6H), 1.18-1.17 (m, 2H), 0.80-0.78 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.64-0.60 (t, *J*=6.0 Hz, 2H).

[0826] **실시예 36**: 5-이미노-4-트리중수소메틸-16-사이클로프로필-1-옥사-4,6-디아자사이클로헥사데칸-2,7-디온(**화합물 OO**)의 합성



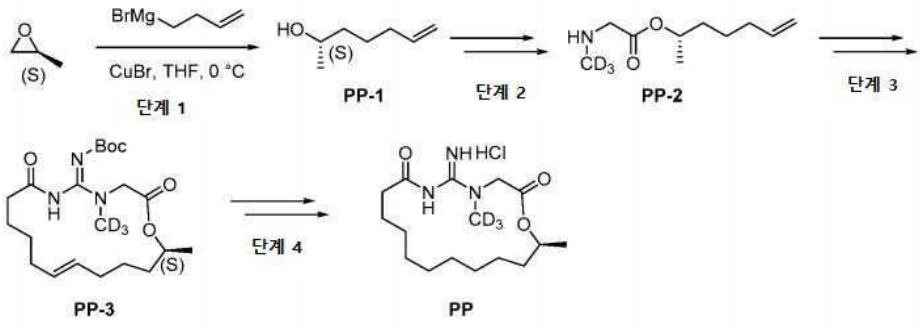
[0827]

[0828] 일반적으로, 화합물 OO-1을 화합물 L-2 대신에 1-(펜트-4-에닐)사이클로프로필 2-(트리중수소메틸아미노)아세테이트(실시예 23 참조)를 사용하고 (Z)-tert-부틸 데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트 대신에 (Z)-벤질 메틸티오(펜트-4-엔아미도)메틸렌카바메이트(실시예 20 참조)를 사용하여 실시예 8에 따라 합성하였다. 화합물

OO-1, (Z)-벤질 ((E)-4-트리중수소메틸-15-사이클로프로필-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로펜타데크-10-엔-5-일리덴)카바메이트를 무색 오일로서 수득하였다(644mg, 1.49mmol, 80% 수율). ES LC-MS *m/z* = 431 ($M+H^+$). ^{1}H NMR 디메틸 설폭사이드-d6) δ: 9.99 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 5H), 5.37-5.36 (m, 2H), 4.95 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 2.22 (m, 4H), 2.00-1.98 (s, 2H), 1.49 (s, 2H), 1.23 (s, 2H), 0.81 (m, 2H), 0.66 (m, 2H).

[0829] 화합물 OO를 화합물 OO-1로부터 출발하여 실시예 9, 단계 1에 따라 합성하였다. 5-이미노-4-트리중수소메틸-15-사이클로프로필-1-옥사-4,6-디아자사이클로펜타데칸-2,7-디온 포르메이트를 백색 고체로서 수득하였다(268mg, 0.90mmol, 60% 수율). ES LC-MS *m/z* = 299.2 ($M+H^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 4.20 (s, 2H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.51-1.48 (m, 2H), 1.41-1.40 (m, 2H), 1.29-1.24 (m, 6H), 0.81-0.78 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 2H).

[0830] **실시예 37**: (S)-5-이미노-17-메틸-4-(메틸-d3)-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데칸-2,7-디온 하이드로클로라이드(**화합물 PP**)의 합성

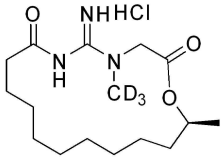
[0831] 

[0832] 단계 1. PP-1의 합성. (S)-2-메틸옥시란(2.1mℓ, 30mmol)을 아르곤 분위기 하에서 무수 THF 70mℓ에 용해시켰다. 이 용액에 CuBr(214mg, 1.5mmol)을 첨가하고 0℃로 냉각시켰다. 3-부테닐마그네슘 브로마이드(THF 중 0.5M, 70 mℓ, 35mmol)를 15분에 걸쳐 교반 반응 혼합물에 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 30분에 걸쳐 실온으로 가온하였다. LCMS에 의해 반응이 완료된 것으로 판단되면, 포화 수성 NH_4Cl(100mℓ)을 첨가하고 유기 상을 분리하였다. 유기물을 합하고, 건조시키고($MgSO_4$) 진공하에 농축시켜 미정제 (S)-헵트-6-엔-2-올을 수득하였다. 미정제 생성물을 헥산 중 5%에서 40% 에틸 아세테이트 구배를 이용한 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 순수한 (S)-헵트-6-엔-2-올을 무색 오일로서 수득하였다(화합물 PP-1): 2.42g, 70% 수율, ES LCMS m/z = 115.3 ($M+H^+$). 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 5.82 (ddt, J=17.03, 10.26, 6.68, 6.68 Hz, 1 H) 5.02 (dq, J=17.16, 1.73 Hz, 1 H) 4.96 (ddt, J=10.20, 2.16, 1.10, 1.10 Hz, 1 H) 3.76 - 3.87 (m, 1 H) 2.02 - 2.16 (m, 2 H) 1.36 - 1.57 (m, 6 H) 1.20 (d, J=6.02 Hz, 3 H).

[0833] 단계 2. PP-2의 합성. 화합물 PP-2를 2-[(4-니트로페닐)설포닐-(트리중수소메틸)아미노]아세트산 및 화합물 PP-1로부터 출발하여 실시예 8, 단계 1 및 2에 따라 합성하였다. (S)-헵트-6-엔-2-일 (메틸-d3)글리시네이트를 오일로서 수득하였다(화합물 PP-2; 0.87g, 42% 수율). ES LC-MS m/z = 189.1 ($M+H^+$).

[0834] 단계 3. PP-3의 합성. 화합물 PP-3을 화합물 PP-2 및 화합물 O-2로부터 출발하여 실시예 8, 단계 3 및 4에 따라 합성하였다. tert-부틸 ((S, 5Z, 12E)-17-메틸-4-(메틸-d3)-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데크-12-엔-5-일리덴)카바메이트를 오일로서 수득하였다(화합물 PP-3; 675mg, 64% 수율). ES LC-MS *m/z* = 413.3 ($M+H^+$).

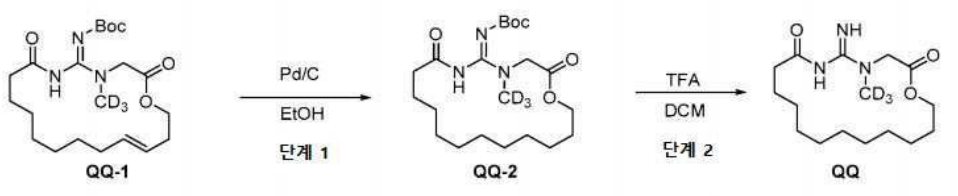
[0835] 단계 4. **화합물 PP**의 합성.

[0836] 

[0837] 화합물 PP를 실시예 13, 단계 1 및 단계 2에 따라 단계 1에서 Pd/C(10%)를 사용하여 화합물 PP-3으로부터 합성

하였다. (S)-5-이미노-17-메틸-4-(메틸)-d3)-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데칸-2,7-디온 하이드로클로라이드를 백색 고체로서 수득하였다(화합물 PP; 193mg, 88% 수율). ES LC-MS m/z = 315.2 ($M+H^+$). 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.43 (s, 1H), 9.31 (d, *J* = 55.0 Hz, 2H), 5.25 (d, *J* = 19.1 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.35 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 1.51 (s, 4H), 1.37 - 1.04 (m, 15H).

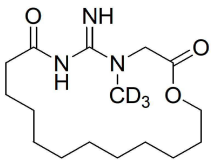
[0838] **실시예 38**: 5-이미노-4-트리중수소메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로옥타데칸-2,7-디온(**화합물 QQ**)의 합성

[0839] 

[0840] 일반적으로, 화합물 QQ-1을 L-2 대신에 부트-3-에닐 2-(트리중수소메틸아미노)아세테이트(실시예 26 참조)를 사용하고 (Z)-tert-부틸 데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트 대신에 tert-부틸 (Z)-(데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌)카바메이트(실시예 7 참조)를 사용하여 실시예 8에 따라 합성하였다. 화합물 QQ-1, (Z)-tert-부틸 ((E)-4-트리중수소메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로옥타데크-15-엔-5-일리덴)카바메이트를 검정색 오일로서 수득하였다(2.165g, 80%). ES LC-MS *m/z* = 413.4 (M+H+).

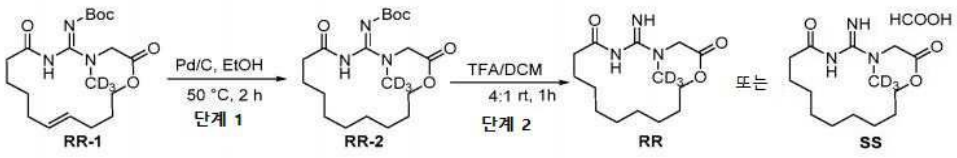
[0841] 단계 1. 화합물 QQ-2의 합성. 화합물 QQ-2를 Pd/C(20%)를 사용하여 화합물 QQ-1로부터 실시예 9, 단계 1에 따라 합성하였다. (Z)-tert-부틸 4-트리중수소메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로옥타데칸-5-일리덴카바메이트를 황색 오일로서 수득하였다(화합물 QQ-2; 1.3g, 60%). ES LC-MS *m/z* = 415.4 ($M+H^+$).

[0842] 단계 2. **화합물 QQ**의 합성

[0843] 

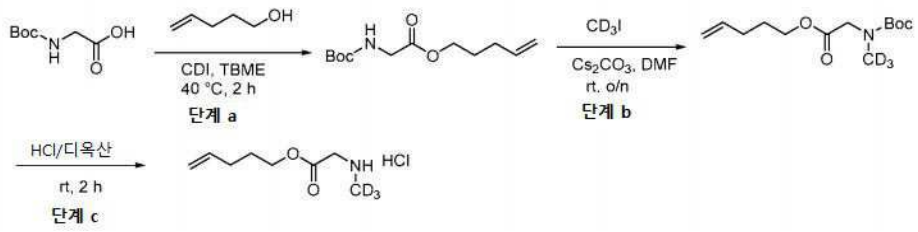
[0844] 화합물 QQ를 화합물 QQ-2로부터 출발하여 실시예 9, 단계 2에 따라 합성하였다. 5-이미노-4-트리중수소메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로옥타데칸-2,7-디온을 백색 고체로서 수득하였다(화합물 QQ; 510mg, 52%). ES LC-MS *m/z* = 315.4 ($M+H^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d) δ:4.35 (s,2 H), 4.10-4.07 (t,2 H), 2.07-2.03 (t,2 H), 1.60-1.59 (m, 2H), 1.52-1.49 (t,2 H), 1.30-1.26 (t,14 H).

[0845] **실시예 39** : 5-이미노-4-트리중수소메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로헥사데칸-2,7-디온(**화합물 RR**) 및 5-이미노-4-트리중수소메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로헥사데칸-2,7-디온 포름산염(**화합물 SS**)의 합성

[0846] 

[0847] 일반적으로, 화합물 RR-1을 L-2 대신에 펜트-4-에닐 2-(트리중수소메틸아미노)아세테이트를 사용하고 (Z)-tert-부틸 데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트 대신에 (Z)-tert-부틸 헵트-6-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트(실시예 10 참조)를 사용하여 실시예 8에 따라 합성하였다. 화합물 RR-1, (Z)-tert-부틸 ((E)-4-트리중수소메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로헥사데크-12-엔-5-일리덴)카바메이트를 무색 오일로서 수득하였다(290mg, 0.75mmol, 59% 수율). ES LC-MS *m/z* = 385.3 ($M+H^+$).

[0848] *펜트-4-에닐 2-(트리중수소메틸아미노)아세테이트의 합성*



[0849]

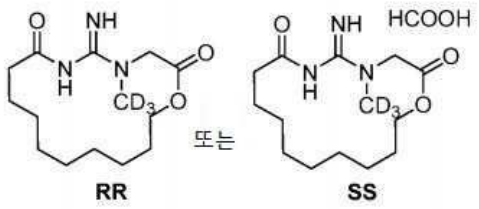
[0850] 단계 a. 교반 막대 및 질소 유입구가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 TBME(15㎖) 중의 CDI(4.4g, 27.14mmol)를 채우고 ~ 40℃로 가열하였다. TBME(20㎖) 중의 2-(tert-부톡시카보닐아미노)아세트산(5g, 28.57mmol)의 용액을 제조하고 슬러리에 첨가하였다. 0.5시간 후 펜트-4-엔-1-올(2.33g, 27.14mmol)을 20분에 걸쳐 적가하였다. 이 반응물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1N HCl 용액(12㎖)을 첨가하고, 분리하고 유기층을 1N HCl 용액(12㎖ × 1) 및 물(12㎖ × 1)로 세척하고, 건조 및 증발시켜 펜트-4-에닐 2-(tert-부톡시카보닐아미노)아세테이트를 무색 오일로서 수득하였다(4.3g, 17.7mmol, 60%). ES LC-MS *m/z* = 144.2 ($M-99^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 5.8505.74 (m, 1H), 5.05-4.99 (m, 3H), 4.16-4.12 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.76-1.71 (q, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H).

[0851] 단계 b. 교반 막대가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 THF:DMF(10:1, 45㎖) 중의 나트륨 수소(1.5g, 39.51mmol)를 채우고 빙욕에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응물을 빙욕에서 15분 동안 THF:DMF(10:1, 2㎖) 중의 펜트-4-에닐 2-(tert-부톡시카보닐아미노)아세테이트(4.8g, 19.75mmol)에 적가하였다. 이어서, 요오드화중수소(8.6g, 59.26mmol)를 빙욕에서 적가하였다. 이 반응물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 빙욕에서 물(20㎖)에 적가하고 에틸 아세테이트(150㎖)를 첨가하고, 분리하고, 물(30㎖ × 2) 및 염수(30㎖)로 세척하고, 건조 및 증발시키고, SGC(PE:EA/90:1)로 정제하여 펜트-4-에닐 2-(tert-부톡시카보닐(트리중수소메틸)아미노)아세테이트를 연한 황색 오일로서 수득하였다(1.6g, 6.15mmol, 31%). ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 5.84-5.77 (m, 1H), 5.05-4.97 (m, 2H), 4.10-4.04 (m, 2H), 3.95-3.92 (t, *J*=4.8 Hz, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.39-1.33 (m, 9H).

[0852] 단계 c. 교반 막대가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 HCl/디옥산(20㎖) 중의 펜트-4-에닐 2-(tert-부톡시카보닐(트리중수소메틸)아미노)아세테이트(1.6g, 6.15mmol)를 채우고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 증발시켜 펜트-4-에닐 2-(트리중수소메틸아미노)아세테이트를 백색 고체로서 수득하였다(1.5g, 7.65mmol, 125% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 9.57 (br s, 2H), 5.85-5.75 (m, 1H), 5.07-4.96 (m, 2H), 4.18-4.13 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.12-2.07 (q, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.72-1.65 (m, 3H).

[0853] 단계 1. 화합물 RR-2의 합성. 화합물 RR-2를 실시예 9, 단계 1에 따라 화합물 RR-1로부터 합성하였다. (Z)-tert-부틸 4-트리중수소메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로헥사데칸-5-일리덴카바메이트를 백색 고체로서 수득하였다(화합물 RR-2; 380mg, 0.75mmol, 131% 수율). 미정제물을 정제하지 않고 다음 단계에 직접 사용하였다. ES LC-MS *m/z* = 387.3 ($M+H^+$).

[0854] 단계 2. **화합물 RR** 및 **화합물 SS**의 합성

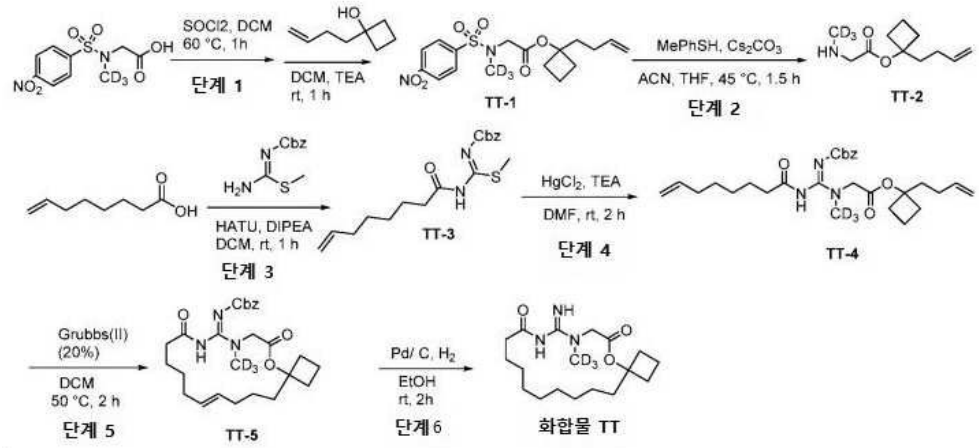


[0855]

[0856] 교반 막대가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 DCM(4㎖) 중의 화합물 RR-2(380mg, 0.75mmol)를 채우고 트리플루오로아세트산(1㎖)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 증발시키고 THF(3㎖)에 용해시키고, Pre-HPLC(FA)로 정제하고, 동결 건조시켜 5-이미노-4-트리중수소메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로헥사데칸-2,7-디온 포름산염을 백색 고체로서 수득하고(화합물 SS; 151.6mg, 0.53mmol, 51% 수율) ES LC-MS *m/z* = 287.3 ($M+H^+$). ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 10.58 (br s, 1H), 9.42-9.24 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 1.59 (s,

4H), 1.25-1.19 (m, 12H) 5-이미노-4-트리중수소메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로헥사데칸-2,7-디온(유리 염기)을 백색 고체로서 수득하였다(화합물 RR; 55.4mg, 0.19mmol, 18% 수율). ES LC-MS *m/z* = 287.3 ($M+H^+$). ^1H NMR (DMSO-d6) δ: 9.82 (br s, 1H), 7.41 (br s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.16-4.13 (t, *J*=4.8 Hz, 2H), 2.10-2.07 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 1.56-1.51 (q, *J*=6.0 Hz, 4H), 1.26-1.18 (m, 10H).

[0857] **실시예 40**: 5-이미노-4-트리중수소메틸-17-사이클로부탄-1-옥사-4,6-디아자 사이클로헵타데칸-2,7-디온 포르메이트(**화합물 TT**)의 합성



[0858]

[0859] 단계 1. 디클로로메탄(50㎖) 중의 2-(N-트리중수소메틸-4-니트로페닐설폰아미도)아세트산(2.8g, 10mmol) 및 티오닐 클로라이드(sulfurous dichloride)(50㎖)의 혼합물을 60도로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 농축시키고, 잔사를 디클로로메탄(50㎖)으로 용해시키고, 이를 빙수에서 디클로로메탄(50㎖) 중의 1-(부트-3-에닐)사이클로부탄올(1.27g, 10mmol) 및 트리에틸아민(2.02g, 20mmol)의 혼합물에 첨가한 다음 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물(50㎖)을 첨가하고 이 혼합물을 디클로로메탄(50㎖ × 3)으로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1)로 정제하여 1-(부트-3-에닐)사이클로부틸 2-(N-트리중수소메틸-4-니트로페닐설폰아미도)아세테이트를 황색 오일로서 수득하였다(TT-1; 2.43g, 63%). ES LC-MS *m/z* = 407.7($M+Na^+$).

[0860] 단계 2. 아세토니트릴(30㎖) 및 테트라하이드로푸란(3㎖) 중의 화합물 TT-1(2.43g, 6.3mmol), 4-메틸벤젠티올(1.56g, 12.6mmol) 및 탄산세슘(4.11g, 12.6mmol)의 혼합물을 45도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피(0.1% 수산화암모늄과 함께 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 1-(부트-3-에닐)사이클로부틸 2-(트리중수소메틸아미노)아세테이트를 황색 오일로서 수득하였다(TT-2; 1.06g, 84%) . ^1H NMR (DMSO-d) δ: 5.03-4.93 (m, 2 H), 3.37 (s, 2 H), 2.32-2.29 (m, 2 H), 2.27-2.22 (m, 2 H), 2.21-2.17 (m, 4 H), 2.038-2.031 (m, 1 H), 1.83 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H).

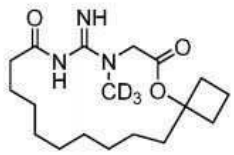
[0861] 단계 3. 디클로로메탄(50㎖) 중의 (Z)-벤질 아미노(메틸티오)메틸렌카바메이트(3.15g, 14.1mmol), 옥트-7-엔산(2g, 14.1mmol), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(6.43g, 16.9mmol) 및 N,N-디이소프로필-에틸아민(3.64g, 28.2mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물(50㎖)을 첨가하고 이 혼합물을 디클로로메탄(60㎖ × 3)으로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1)로 정제하여 (Z)-벤질 메틸티오(옥트-7-엔아미도)메틸렌카바메이트를 백색 고체로서 수득하였다(TT-3; 4.43g, 90%). ES LC-MS *m/z* = 370.8($M+Na^+$).

[0862] 단계 4. N,N-디메틸포름아미드(20㎖) 중의 화합물 TT-3(1.4g, 4mmol), 화합물 TT-2(805mg, 4mmol) 및 트리에틸아민(808mg, 8mmol)의 혼합물을 실온에서 교반하고, 염화수은(II)(1.08g, 4mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 밤새 교반하였다. 물(100㎖)을 첨가하고 이 혼합물을 에틸 아세테이트(50㎖ × 3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1)로 정제하여 (Z)-1-(펜트-4-에닐)사이클로부탄 2-(2-(벤질옥시카보닐)-1-트리듀테리오메틸구아니디노-3-옥트-7-에노일구아니디노)아세테이트를 무색 오일로서 수득하였다(TT-4; 1.5g, 75%). ES LC-MS m/z = 522.8

(M+Na$^+$).

[0863] 단계 5. 디클로로메탄(1500㎖) 중의 화합물 TT-4(1.7g, 3.6mmol) 및 Grubbs II(305mg, 0.36mmol)의 혼합물을 N2하에 50도에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에톡시에텐(5㎖)을 첨가하고 이 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 농축시키고 잔사를 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트=5:1)로 정제하여 (Z)-벤질 ((E)-4-트리중수소메틸-17-사이클로부탄-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데크-12-엔-5-일리덴)카바메이트를 황색 오일로서 수득하였다(TT-5; 533mg, 33%). ES LC-MS m/z = 473.7 (M+H$^+$).

[0864] 단계 6. 화합물 TT의 합성

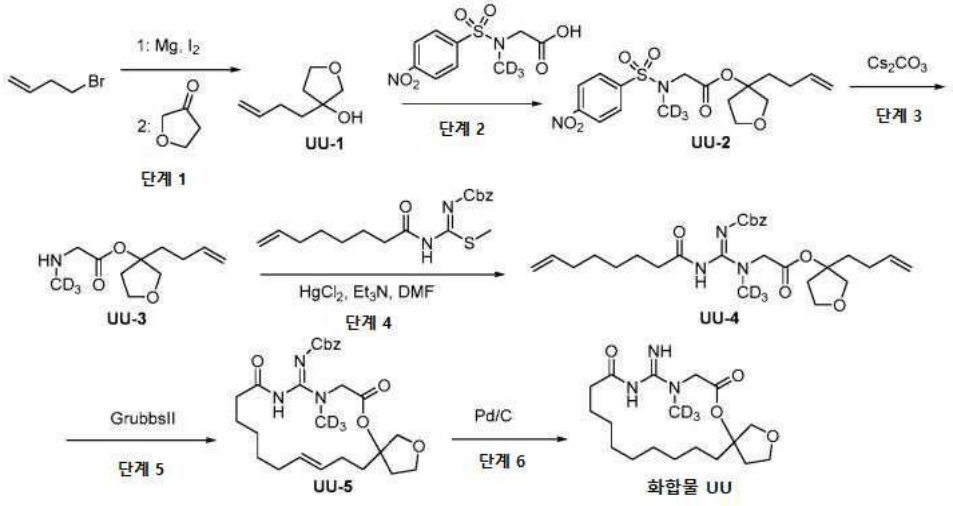


화합물 TT

[0865]

[0866] 에탄올(10㎖) 중의 화합물 TT-5(533mg, 1.13mmol) 및 Pd/C(106mg, 20%)의 혼합물을 실온에서 H_2 벌룬하에 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켰다. 잔사를 Pre-HPLC(0.2% 포름산과 함께 물 중의 40% 아세토니트릴)로 정제하여 5-이미노-4-트리중수소메티-17-사이클로부탄-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데칸-2,7-디온 포르메이트를 백색 고체로서 수득하였다(54mg, 11%). ES LC-MS *m/z* = 341.4 (M+H)$^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d) δ: 4.31 (s, 2 H), 2.22-2.17 (m, 2 H), 2.13-2.08 (m, 2 H), 2.05-2.02 (m, 2 H), 1.87-1.83 (m, 2 H), 1.78-1.75 (m, 1 H), 1.64-1.61 (m, 1 H), 1.53-1.49 (m, 2 H), 1.28-1.22 (m,12 H).

[0867] **실시예 41**: 10-이미노-9-트리중수소메틸-2,6-디옥사-9,11-디아자스피로[4.16]헨이코세인-7,12-디온(**화합물 UU**)의 합성



[0868]

[0869] 단계 1. 테트라하이드로푸란(30㎖) 중의 마그네슘(6.1g, 251mmol)의 교반된 현탁액에 4-브로모부트-1-엔(3.0g, 22.2mmol)을 첨가하고 히트 건으로 때때로 가열하여 반응을 시작하였다. 이 온도에서 1시간 동안 교반한 후 남은 4-브로모부트-1-엔(30.0g, 222mmol)을 유출 온도에서 적가하였다. 0℃로 냉각하면서, 테트라하이드로푸란(140㎖) 중의 디하이드로푸란-3(2H)-온(17.2g, 200mmol)의 용액을 적가하였다. 1시간 동안 가열 환류시킨 후, 이 혼합물을 포화 수성 암모니아 클로라이드/얼음 1:1에 부었다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(300㎖ * 3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 짧은 비그럭스(vigreux) 컬럼으로 정제하여 3-(부트-3-에닐)테트라하이드로푸란-3-올을 황색 오일로서 수득하였다(UU-1; 9.4g, 33%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 5.81-5.87 (m, 1 H), 4.92-5.04 (m, 2 H), 4.61 (ds, 1 H), 3.71-3.84 (m, 2 H), 3.42-3.52 (m, 2 H), 2.09-2.16 (m, 2 H), 1.72-1.79 (m, 2 H), 1.58-1.62 (m, 2 H).

[0870] 단계 2. 디클로로메탄(15㎖) 중의 2-(N-트리중수소메틸-4-니트로페닐설폰아미도)아세트산(2.77g, 10mmol) 및 설

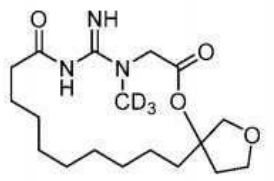
퍼러스 디클로라이드(15㎖)의 혼합물을 60도로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 농축시키고, 잔사를 디클로로메탄(50㎖)으로 용해시키고, 이를 빙수에서 디클로로메탄(20㎖) 중의 화합물 UU-1(1.7g, 12mmol) 및 트리에틸아민(3.03g, 30mmol)의 혼합물에 첨가한 후 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물(50㎖)을 첨가하고 이 혼합물을 디클로로메탄(50㎖ * 3)으로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1)로 정제하여 3-(부트-3-에닐)테트라하이드로푸란-3-일 2-(N-트리중수소메틸-4-니트로페닐설폰아미도)아세테이트를 무색 오일로서 수득하였다(UU-2; 3.2g 80%). ES LC-MS *m/z* = 423.7 ($M+Na^+$).

[0871] 단계 3. 아세토니트릴(40㎖) 및 테트라하이드로푸란(4㎖) 중의 화합물 UU-2(3.12g, 7.78mmol), 4-메틸벤젠티올(1.93g, 15.56mmol) 및 탄산세슘(5.07g, 5.56mmol)의 혼합물을 45도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피(0.1% 수산화암모늄과 함께 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 3-(부트-3-에닐)테트라하이드로푸란-3-일 2-(트리중수소메틸아미노)아세테이트를 적색 오일로서 수득하였다(UU-3; 1.3g, 77%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 5.81-5.87 (m, 1 H), 4.92-5.04 (m, 2 H), 4.61 (s, 1 H), 3.72-3.84 (m, 2 H), 3.42-3.52 (m, 2 H), 2.09-2.16 (m, 2 H), 1.72-1.79 (m, 2 H), 1.60 (t, J = 8.0 Hz, 2 H).

[0872] 단계 4. N,N-디메틸포름아미드(30㎖) 중의 (Z)-벤질 메틸티오(옥트-7-엔아미도)메틸렌카바메이트(2.09g, 6.0mmol), 화합물 UU-3(1.3g, 6.0mmol) 및 트리에틸아민(1.21g, 12mmol)의 혼합물을 실온에서 교반하고, 염화수은(II)(1.82g, 6.6mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 물(150㎖)을 첨가하고 이 혼합물을 에틸 아세테이트(50㎖ * 3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1)로 정제하여 (Z)-3-(부트-3-에닐)테트라하이드로푸란-3-일 2-(2-(벤질옥시카보닐)-1-트리중수소메틸-3-옥트-7-에노일구아니디노)아세테이트를 황색 오일로서 수득하였다(UU-4; 2.7g, 90%). ES LC-MS *m/z* = 516.8 ($M+H^+$).

[0873] 단계 5. 디클로로메탄(2L) 중의 화합물 UU-4(2.0g, 3.9mmol) 및 Grubbs II(330mg, 0.39mmol)의 혼합물을 N_2하에 50도에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에톡시에텐(5㎖)을 첨가하고 이 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 농축시키고 잔사를 Pre-TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)로 정제하여 (Z)-벤질 ((E)-9-트리중수소메틸-7,12-디옥소-2,6-디옥사-9,11-디아자스피로[4.16]헤니코스-18-엔-10-일리덴)카바메이트를 황색 오일로서 수득하였다(UU-5; 1.5g, 78%). ES LC-MS *m/z* = 488.8 ($M+H^+$).

[0874] 단계 6. 화합물 UU의 합성

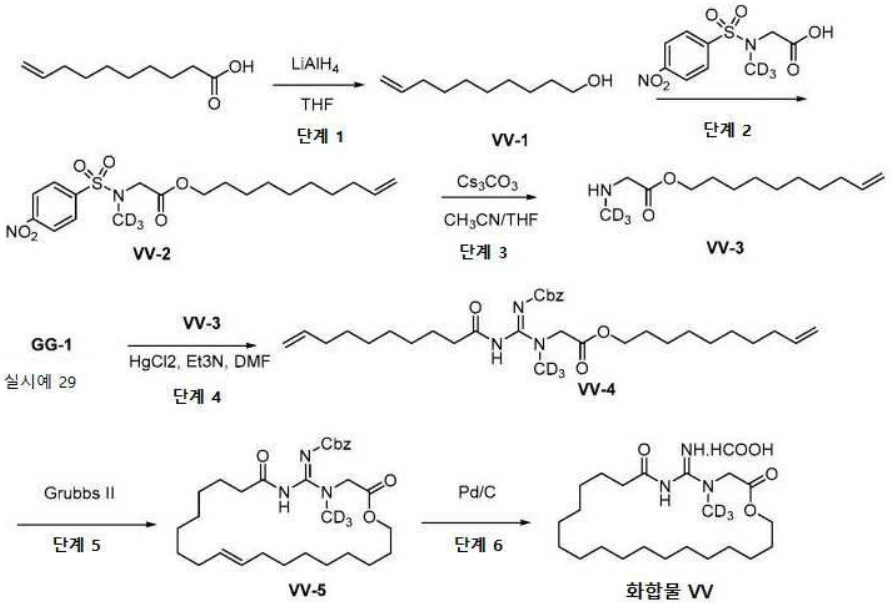


화합물 UU

[0875]

[0876] 에탄올(10㎖) 중의 (Z)-벤질 ((E)-9-트리중수소메틸-7,12-디옥소-2,6-디옥사-9,11-디아자스피로[4.16]헤니코스-18-엔-10-일리덴)카바메이트(740mg, 1.51mmol) 및 Pd/C(150mg, 20%)의 혼합물을 실온에서 H_2 벌룬하에 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켰다. 잔사를 Pre-HPLC(0.2% 포름산과 함께 물 중 20-50% 아세토니트릴)로 정제하여 10-이미노-9-트리중수소메틸-2,6-디옥사-9,11-디아자스피로[4.16]헨이코세인-7,12-디온을 백색 고체로서 수득하였다(화합물 UU; 350mg, 65%). ES LC-MS *m/z* = 356.9 $(M+H)^+$. ^1H NMR (DMSO-d) δ: 4.44 (d, J = 17.6 Hz, 1 H), 4.30 (d, J = 17.6 Hz, 1 H), 3.97 (d, J = 10.0 Hz, 2 H), 3.76-3.79 (m, 2 H), 3.62 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 2.23-2.30 (m, 1 H), 1.85-2.09 (m, 5 H), 1.50-1.55 (m, 2 H), 1.23-127 (m, 12 H).

[0877] **실시예 41**: 5-이미노-4-트리중수소메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로테트라코세인-2,7-디온 포르메이트(**화합물 VV**)의 합성



[0878]

[0879] 단계 1. 테트라하이드로푸란(40㎖) 중의 데카-9-엔산(1.7g, 10mmol)의 혼합물을 0℃에서 교반하고, 수소화리튬알루미늄(760㎎, 20mmol)을 천천히 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고 이 혼합물을 여과하고, 여액을 에틸 아세테이트(50㎖ × 3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 데크-9-엔-1-올을 무색 오일로서 수득하였다(VV-1; 1.0g, 64%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 5.77-5.86 (s, 1 H), 4.93-5.03 (m, 2 H), 3.65 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.03-2.08 (m, 2 H), 1.54-1.64 (m 2 H), 1.26-1.45 (m, 10 H).

[0880] 단계 2. 디클로로메탄(20㎖) 중의 2-(N-트리중수소메틸-4-니트로페닐설폰아미도)아세트산(1.77g, 6.4mmol) 및 티오닐 클로라이드(20㎖)의 혼합물을 60도로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 농축시키고, 잔사를 디클로로메탄(20㎖)에 용해시키고, 이를 빙수에서 디클로로메탄(30㎖) 중의 데크-9-엔-1-올(1g, 6.4mmol) 및 트리에틸아민(1.29g, 12.8mmol)의 혼합물에 첨가한 다음 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물(50㎖)을 첨가하고 이 혼합물을 디클로로메탄(50㎖ * 3)으로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1)로 정제하여 데크-9-에닐 2-(N-트리중수소메틸-4-니트로페닐설폰아미도)아세테이트를 황색 오일로서 수득하였다(VV-2; 1.4g, 53%). ES LC-MS *m/z* = 438.1 ($M+Na^+$).

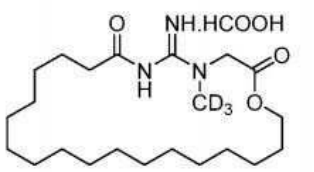
[0881] 단계 3. 아세토니트릴(20㎖) 및 테트라하이드로푸란(2㎖) 중의 화합물 VV-2(1.4g, 3.37mmol), 4-메틸벤젠티올(837㎎, 6.75mmol) 및 탄산세슘(2.19g, 6.75mmol)의 혼합물을 45도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피(0.1% 수산화암모늄과 함께 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 데크-9-에닐 2-(트리중수소메틸아미노)아세테이트를 황색 오일로서 수득하였다(VV-3; 660㎎, 85%). ^{1}H NMR (DMSO-d) δ: 4.92-5.01 (m, 2 H), 4.01-4.05 (m, 2 H), 1.99-2.01 (m, 2 H), 1.54-1.56 (m, 2 H), 1.26-1.33 (m, 11 H).

[0882] 단계 4. N,N-디메틸포름아미드(15㎖) 중의 화합물 GG-1(1.08g, 2.87mmol, 실시예 29 참조), 화합물 VV-3(660㎎, 2.87mmol) 및 트리에틸아민(580㎎, 5.74mmol)의 혼합물을 실온에서 교반하고, 염화수은(II)(932㎎, 3.4mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 밤새 교반하였다. 물(100㎖)을 첨가하고 이 혼합물을 에틸 아세테이트(50㎖ * 3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 8:1)로 정제하여 (Z)-데크-9-에닐 2-(2-(벤질옥시카보닐)-3-데크-9-에노일-1-트리듀테리오메틸구아니디노)아세테이트를 무색 오일로서 수득하였다(VV-4; 1.35g, 84%). ES LC-MS m/z = 559.4 ($M+H^+$).

[0883] 단계 5. 디클로로메탄(1350㎖) 중의 화합물 VV-4(1.35g, 2.42mmol) 및 Grubbs II(205㎎, 0.242mmol)의 혼합물을 N2하에 50도에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에톡시에텐(5㎖)을 첨가하고 이 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 농축시키고 잔사를 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1)로 정제

하여 (Z)-벤질 ((E)-4-트리중수소메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로테트라코스-15-엔-5-일리덴)카바메이트를 황색 고체로서 수득하였다(VV-5; 1.0g, 78%). ES LC-MS m/z = 531.4 (M+H+).

[0884] 단계 6. 화합물 VV의 합성

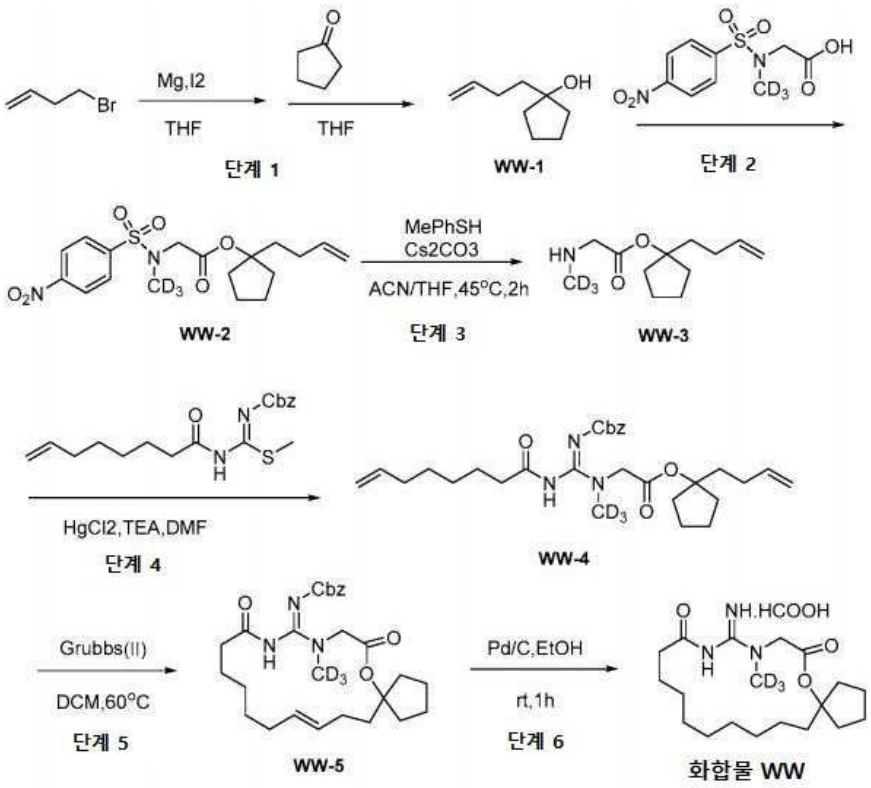


화합물 VV

[0885]

[0886] 에탄올(10㎖) 중의 화합물 VV-5(500mg, 0.94mmol) 및 Pd/C(100mg, 20%)의 혼합물을 실온에서 H_2 벌룬하에 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켰다. 잔사를 Pre-HPLC(0.2% 포름산과 함께 물 중 40% 아세토니트릴)로 정제하여 5-이미노-4-트리중수소메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로테트라코세인-2,7-디온 포르메이트를 백색 고체로서 수득하였다(130mg, 35%). ES LC-MS *m/z* = 399.4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d) δ: 4.19 (s, 2 H), 4.02-4.05 (m, 2 H), 1.99-2.06 (m, 2 H), 1.53-1.57 (m, 2 H), 1.45-1.48 (m, 2 H), 1.18-1.27 (m, 26 H).

[0887] **실시예 42**: 10-이미노-9-트리듀테리오메틸구아니디노-6-옥사-9,11-디아자스피로[4.16]헨이코세인-7,12-디온 포르메이트(**화합물 WW**)의 합성



[0888]

[0889] 단계 1. 테트라하이드로푸란(20㎖) 중의 Mg 터닝(7.14g, 297.6mmol)의 교반된 현탁액에 4-브로모부트-1-엔(3g, 22.5mmol)을 첨가하고 히트 건으로 때때로 가열하여 반응을 시작하였다. 남은 4-브로모부트-1-엔(30g, 225.5mmol)을 환류 온도에서 10분 동안 교반한 후 이 온도에서 적가하였다. 테트라하이드로푸란(140㎖) 중 사이클로펜탄온(20.8g, 248mmol)의 용액을 적가하였다. 1시간 동안 가열 환류시킨 후 포화 염화암모늄을 첨가하고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트(200㎖ × 3)와 혼합하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 1-(부트-3-에닐)사이클로펜탄올을 황색 액체로서 수득하였다(WW-1; 4.7g, 13% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d) δ:5.87-5.80 (m, 1H), 5.01-4.88 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.69-1.66(m, 2H), 1.54-1.46 (m, 6H), 1.43-1.38 (m, 2H).

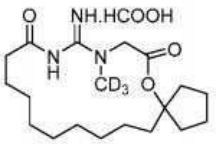
[0890] 단계 2. 티오닐 클로라이드(15㎖) 및 디클로로메탄(15㎖) 중의 2-(N-트리듀테리오메틸구아니디노-4-니트로페닐설폰아미도)아세트산(2.77g, 10mmol)의 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 합한 유기물을 농축시켰다. 이어서, 생성된 화합물을 디클로로메탄(30㎖)에 용해시키고 화합물 WW-1(1.54g, 11mmol), 트리에틸아민(3.03g, 30mmol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물(50㎖)을 첨가하고 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬(석유 에테르:에틸 아세테이트/5:1)로 정제하여 1-(부트-3-에닐)사이클로펜틸 2-(N-트리듀테리오메틸구아니디노-4-니트로페닐설폰아미도)아세테이트를 백색 고체로서 수득하였다(WW-2; 2.83g, 71% 수율). ES LC-MS m/z = 422.4($M+Na^+$).

[0891] 단계 3. 아세토니트릴(70㎖) 및 테트라하이드로푸란(7㎖) 중의 화합물 WW-2(5.7g, 14.32mmol), p-티오크레졸(2.1g, 17.18mmol), 탄산세슘(7g, 21.5mmol)의 혼합물을 45℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시키고, 잔사를 크로마토그래피(메탄올:디클로로메탄/5:1)로 정제하여 1-(부트-3-에닐)사이클로펜틸 2-(트리듀테리오메틸구아니디노)아세테이트를 황색 액체로서 수득하였다(WW-3; 2.6g, 87% 수율). ^1H NMR (DMSO-d) δ:5.82-5.75 (m, 1H), 5.02-4.91 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.05-1.99 (m, 6H), 1.67-1.54 (m, 6H).

[0892] 단계 4. (Z)-벤질 메틸티오(옥트-7-엔아미도)메틸렌카바메이트(3g, 8.62mmol), 화합물 WW-3(1.84g, 8.62mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드(40㎖) 중의 트리에틸아민의 용액(1.74g, 17.24mmol)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 이염화수은(2.8g, 10.34mmol)의 혼합물을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물(200㎖)을 첨가하고 이 혼합물을 에틸 아세테이트(200㎖ × 3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트/5:1)로 정제하여 (Z)-1-(부트-3-에닐)사이클로펜틸 2-(2-(벤질옥시카보닐)-1-트리듀테리오메틸구아니디노-3-옥트-7-에노일구아니디노)아세테이트를 백색 액체로서 수득하였다(WW-4; 4.14g, 93% 수율). ES LC-MS m/z = 515.6 ($M+H^+$).

[0893] 단계 5. 디클로로메탄(1L) 중의 화합물 WW-4(1g, 1.95mmol) 및 Grubbs(Ⅱ)(165mg, 0.195mmol)의 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 합한 유기물을 농축시켰다. 잔사를 플래쉬(석유 에테르:에틸 아세테이트/10:1)로 정제하여 (Z)-벤질 ((E)-9-트리듀테리오메틸구아니디노-7,12-디옥소-6-옥사-9,11-디아자스피로)[4.16]헤니코스-18-엔-10-일리덴)카바메이트를 황색 오일로서 수득하였다(WW-5; 800g, 84% 수율). ES LC-MS m/z = 487.2 ($M+H^+$).

[0894] 단계. 6. 화합물 WW의 합성

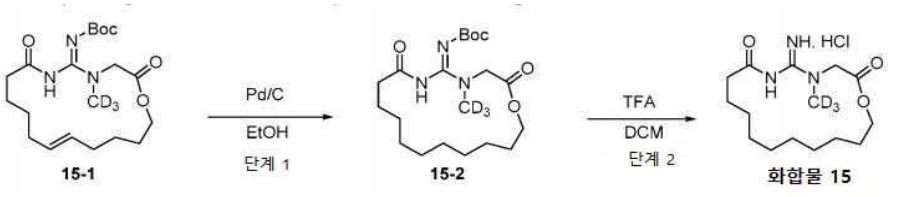


화합물 WW

[0895]

[0896] 에탄올(10㎖) 중의 화합물 WW-5(745mg, 1.5mmol) 및 탄소(150mg, 20%)상 팔라듐 10%의 혼합물을 H_2 벌룬하에 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켰다. 잔사를 Pre-HPLC(FA)로 정제하여 10-이미노-9-트리듀테리오메틸구아니디노-6-옥사-9,11-디아자스피로[4.16]헨이코세인-7,12-디온 포르메이트를 백색 고체로서 수득하였다(화합물 WW; 210mg, 40% 수율). ES LC-MS m/z = 355.2($M+H^+$). ^1H NMR (DMSO-d) δ:10.0-9.5(s, 1H), 7.75-7.25(s, 1H),4.30(s, 1H), 2.08-2.04(m,4H), 1.86(s, 1H), 1.65-1.49(m, 8H),1.24-1.22(m, 12H).

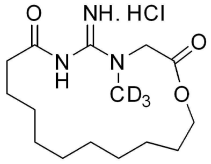
[0897] **실시예 43**: 5-이미노-4-트리중수소메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데칸-2,7-디온 하이드로클로라이드(**화합물 15**)의 합성

[0898] 

[0899] 일반적으로, 화합물 15를 L-2 대신에 헥스-5-에닐 2-(트리중수소메틸아미노)아세테이트(실시예 21 참조)를 사용하고 (Z)-tert-부틸 데크-9-엔아미도(메틸티오)메틸렌카바메이트 대신에 tert-부틸 (Z)-(헵트-6-엔아미도(메틸티오)메틸렌)카바메이트(실시예 11 참조)를 사용하여 실시예 8에 따라 합성하였다. 화합물 15-1, (Z)-tert-부틸 ((E)-4-트리중수소메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데크-12-엔-5-일리덴)카바메이트를 황색 오일로서 수득하였다(5.2g, 93%). ES LC-MS *m/z* = 399.3 ($M+H^+$). ^1H NMR ($CD3Cl-d_4$) δ: 5.32-5.36 (m, 2 H), 4.19-4.23 (m, 2 H), 4.11-4.15 (m, 2 H), 2.28 (s, 2 H), 2.0-2.05 (m, 4 H), 1.59-1.68 (m, 4 H), 1.50 (s, 9 H), 1.29-1.47 (m, 4 H).

[0900] 단계 1. 화합물 15-2의 합성. 화합물 15-2를 Pd/C(20%)를 사용하여 실시예 9, 단계 1에 따라 화합물 15-1로부터 합성하였다. (Z)-tert-부틸 4-트리중수소메틸-2,7-디옥소-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데칸-5-일리덴카바메이트를 황색 오일로서 수득하였다(화합물 15-2; 4.0g, 76%). ES LC-MS *m/z* = 401.3 ($M+H^+$). ^1H NMR ($CD3Cl-d_4$) δ: 4.13-4.24 (m, 4 H), 2.32-2.36 (m, 2 H), 1.55-1.75 (m, 4 H), 1.50 (s, 9 H), 1.26-1.47 (m, 12 H).

[0901] 단계 2. **화합물 15**의 합성

[0902] 

[0903] 화합물 15를 화합물 15-2로부터 출발하여 실시예 9, 단계 2에 따라 합성하였다. 5-이미노-4-트리중수소메틸-1-옥사-4,6-디아자사이클로헵타데칸-2,7-디온 하이드로클로라이드를 백색 고체로서 수득하였다(화합물 15; 60mg, 42%). ES LC-MS *m/z* = 301.1 ($M+H^+$). ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ: 11.57 (ds, 1 H), 9.37 (ds, 1 H), 9.29 (ds, 1 H), 4.82 (s, 2 H), 4.14-4.18 (m, 2 H), 1.52-1.58 (m, 4 H), 1.26-1.40 (m, 14 H).

[0904] 표준 절차 및 화학적 변환 및 관련 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있으며, 이러한 방법 및 절차는, 예를 들어, Fiesers' Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, NY, 2002; Organic Reactions, vols. 1-83, John Wiley and Sons, New York, NY, 2006; March J. and Smith M., Advanced Organic Chemistry, 6th ed., John Wiley and Sons, New York, NY; 및 Larock R.C., Comprehensive Organic Transformations, Wiley-VCH Publishers, New York, 1999와 같은 표준 참고 문헌에 기술되어 있다. 본원에 인용된 모든 문헌 및 참고 문헌은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0905] 작용기를 갖는 화합물을 사용한 반응은 보호될 수 있는 작용기를 갖는 화합물에 대해 수행될 수 있다. 예를 들어, 구아니딘 작용기는 특정 조건 하에서 불안정할 수 있어서 보호될 필요가 있다. "보호된" 화합물 또는 유도체는 하나 이상의 반응성 부위 또는 부위들 또는 작용기가 보호 그룹으로 차단된 화합물의 유도체를 의미한다. 보호된 유도체는 본 개시 내용의 화합물의 제조에 또는 그 자체로 유용하다; 보호된 유도체는 생물학적 활성제일 수 있다. 적합한 보호 그룹을 열거하는 포괄적인 텍스트의 예는 T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999에서 찾을 수 있다.

[0906] 다른 크레아틴 전구약물은 적절한 출발 물질의 선택에 의해 상기 기재된 절차를 사용하여 합성될 수 있다.

[0907] **실시예 44:** 시험관 내 전구약물의 효소적 절단 측정

[0908] 크레아틴 전구약물의 경우, 이 전구약물은 전신 순환 동안 손상되지 않고 유지되고(즉, 절단되지 않고) 표적 조직에서 절단되는 것이(즉, 모 약물을 방출하기 위해) 일반적으로 바람직하다. 유용한 수준의 안정성은 적어도 부분적으로 상기 전구약물의 메커니즘 및 약동학에 의해 결정될 수 있다. 유용한 수준의 불안정성은, 경구 투여되는 경우, 전신 순환계 및/또는 위장관에서 상기 전구약물 및 모 약물(예를 들어, 크레아틴)의 약동학에 의해

적어도 부분적으로 결정될 수 있다. 일반적으로, 위장관에서 더욱 안정하고(시뮬레이션된 위액, 시뮬레이션된 장액, 장 S9 분획, 판크레아틴 또는 결장 세척 분석법에 의해 평가될 수 있음) 마우스 혈장, 래트 혈장, 인간 혈장, 마우스, 래트 및/또는 인간 간 S9, 간 마이크로솜 및/또는 간세포 제제에서 더욱 불안정한 전구약물이 경구 투여되는 전구약물로서 유용할 수 있다. 일반적으로, 마우스 혈장, 래트 혈장, 인간 혈장, 마우스, 랫트 및/또는 인간 간 S9, 간 마이크로 좀 및/또는 간세포 제제에서 더욱 안정하고 표적 조직 세포 균질물 또는 표적 조직 세포 분리 제제, 예컨대 뇌, 근육 및 S9 분획에서 더욱 불안정한 전구약물이 전신 투여되는 전구약물로서 유용할 수 있고/있거나 전구약물을 표적 조직에 전달하는데 더욱 효과적일 수 있다. 일반적으로, 상이한 pH 생리학적 완충제에서 더욱 안정한 전구약물이 전구약물로서 더욱 유용할 수 있다. 일반적으로, 표적 조직 세포 균질물 및/또는 표적 조직 세포 분리 제제, 예컨대 뇌, 근육 및 S9 분획에서 더욱 불안정한 전구약물은 모 약물을 표적 조직으로 방출하기 위해 세포 내 절단될 수 있다. 시험관 내 전구약물의 효소적 또는 화학적 절단을 결정하기 위한 본 실시예에 기재된 것과 같은 시험 결과는 생체 내 시험을 위한 전구약물을 선택하는데 사용될 수 있다.

[0909] 크레아틴 전구약물의 안정성은 당업계에 공지된 방법에 따라 다양한 제제를 사용하여 하나 이상의 시험관 내 시스템에서 평가될 수 있다. 시험관 내 연구에 유용한 실험 조건은 표 1에 기재되어 있다. 전구약물은 각 제제에 3중으로 첨가된다.

[0910] [표 1]

전구약물 시험관 내 안정성 및 대사 연구에 대한 표준[a] 조건

분석	효소/단백질 농도	기질 농도 (μM)	보조인자
SGF	+/- 0.1 mg/mL 펩신	1 - 50	NA
SIF	+/- 1 % w/v 판크레아틴	1 - 50	NA
혈장	NA	1 - 10	NA
혈액	NA	1 - 10	NA
간 마이크로솜	0.5 mg/mL	1 - 10	+/- NADPH[b]
간 또는 장 S9	1 mg/mL	1 - 10	+/- NADPH[b]
간세포	NA	1 – 10	NA
조직 균질물[c]	NA	1 – 10	NA

[a]제공된 전형적인 시험 범위, 범위는 전구약물의 의도된 임상 용도에 따라 조과될 수 있음; [b] NADPH 생성 시스템, 예를 들어, 1.3 mM NADP+, 3.3 mM 글루코스-6-포스페이트, 0.4 U/mL 글루코스-6-포스페이트 탈수소효소, 3.3 mM 염화마그네슘 및 0.95 mg/mL 인산칼륨, pH 7.4; [c]예: 뇌조직 균질물, 근조직 균질물; [d]분석은 디이소프로필 플루오로포스포네이트(DIFP, 세린 프로테아제 억제제)를 첨가하거나 첨가하지 않고 수행하여 세린 프로테아제, 예를 들어, 카복실에스테라제 (CES)에 의해 분해가 매개되는지 여부를 결정할 수 있음.

[0911]

[0912] 포스페이트 완충 식염수(PBS), 판크레아틴이 없는 모의 장액(simulated intestinal fluid, SIF), 펩신이 없는 모의 위액(simulated gastric fluid, SGF)에서의 크레아틴 전구약물의 화학적 안정성은 적절히 LC-UV, LC-CAD, LC-UV-CAD 또는 LC-MS/MS에 의해 결정될 수 있다. 본 개시 내용의 크레아틴 전구약물(50 μM)을 설명된 프로토콜에 따라 37℃에서 배양하고, 전구약물 수준을 피크 면적비에 의해 t = 0, t = 15, t = 60 및 t = 120분 사이에서 비교하여 t = 120분(2h)에서 유지된 백분율로 결정하였다. 래트, 개 및 필리핀 원숭이(cynomolgus monkey)를 포함한 상이한 종(인간 및 마우스로 표시됨)의 표준 혈장 및 간 마이크로솜 분석에서 전구약물의 대사 안정성을 분석하였다. 표 2A-2C 참조.

[0913] 시험된 대부분의 크레아틴 전구약물은 우수한 화학적 및 대사 안정성을 나타냈다(표 2A-2C). COOH에서 에스테르 결합이 있는 크레아틴 전구약물은 혈장 및 마이크로솜 안정성, PBS 및 SIF 분석에서 유리 COOH를 갖는 크레아틴 전구약물보다 덜 안정된 경향을 나타냈다.

[0914] 스크리닝을 위한 PBS, SIF 및 SGF 안정성에 대한 프로토콜:

[0915] 전구약물(50 μM)을 37℃에서 PBS, FaSSIF(Biorelevant) 또는 FaSSGF(Biorelevant)에서 배양하였다. 선택된 시점(예를 들어, 0, 15, 60 및 120분)에서, 샘플을 바이알로 옮기고 LC-UV-CAD를 사용하여 전구약물 피크 면적을 즉시 분석하였다.

[0916] 초기 스크린 마크로사이클에 대한 혈장 안정성 프로토콜(방법 A):

[0917] 냉동 혈장을 37℃에 두어 빠르게 해동시키고, 응괴(clot)를 제거하기 위해 8분 동안 3,000rpm으로 원심분리하였다. 이어서, 상청액을 피펫팅하고 실험에 사용될 혈장으로서 모았다. 혈장을 사용될 때까지 얼음 위에 놓았다. 시험 화합물 및 기준 화합물 스파이킹 용액을 2.5mM 시험 화합물 스파이킹 용액 A로서 제조하였다: 60㎕의 DMSO에 20㎕의 10mM 시험 화합물 원액을 첨가. 0.1mM 스파이킹 용액 B를 제조하였다: 0.5% BSA를 함유한 960㎕의 0.05mM 인산나트륨 완충액에 40㎕의 스파이킹 용액 A를 첨가. 그런 다음 10㎕의 예열된 스파이킹 용액 B를 모든 시점(0, 5, 15, 30, 60, 120분)에 대해 지정된 웰에 첨가하였다. 0분의 경우, IS를 함유하는 400㎕의 ACN을 0분 플레이트의 웰에 첨가한 다음, 90㎕의 혈장을 첨가하였다. 시점(0, 5, 15, 30, 60, 120분)에 대해 지정된 웰에 90㎕의 예열된 혈장을 첨가하고 타이밍을 시작하였다. 5, 15, 30, 60, 120분에, IS를 함유하는 400㎕의 ACN을 각각 상응하는 플레이트의 웰에 첨가하여 반응을 정지시켰다. 켄칭 후, 플레이트를 진동기(IKA, MTS 2/4)를 사용하여 10분 동안(600rpm/분) 흔든 다음, 5594g에서 15분 동안 원심분리하였다(Thermo Multifuge × 3R). 50㎕의 상청액을 각 웰로부터 120㎕의 초순수(Millipore, ZMQS50F01)를 함유하는 96-웰 샘플 플레이트로 옮기고 LC/MS로 분석하였다.

[0918] 혈장 안정성 프로토콜(방법 B):

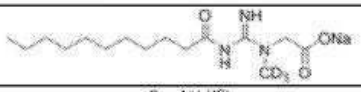
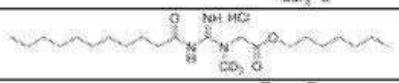
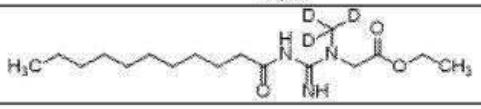
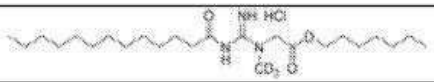
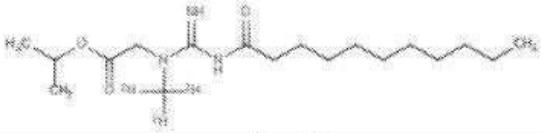
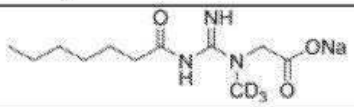
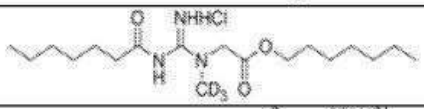
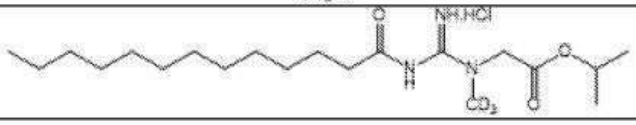
[0919] 냉동 혈장을 37℃ 수조에서 해동한 다음, 필요하다면 pH = 7.4로 조정한 다음 37℃ 인큐베이터에서 예열하였다. 시험 물품을 10% DMSO/물에 용해시키고, 최종 농도 1μM로 96웰 플레이트에 미리 플레이팅된 플라즈마에 스파이크시켰다. 별도의 배양을 37℃에서 수행하였고 5개의 시점: t = 0, 2, 5, 15 및 30분을 포함하였다. 이어서, 샘플을 4배 부피의 빙냉 20% 물/80% 아세토니트릴로 충돌시키고 4000g에서 10분 동안 회전시켰다. 상청액을 건조시키고 물로 재구성하고 LC-MS/MS로 분석하였다. 반감기를 분(min)으로 계산하였다.

[0920] 마이크로솜 안정성에 대한 프로토콜:

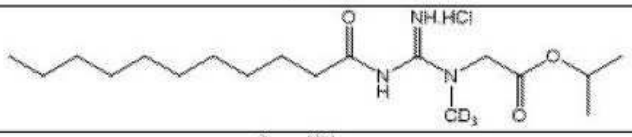
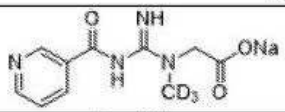
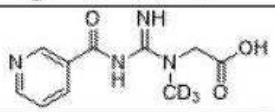
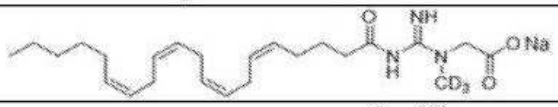
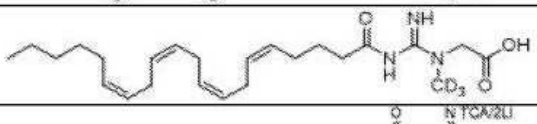
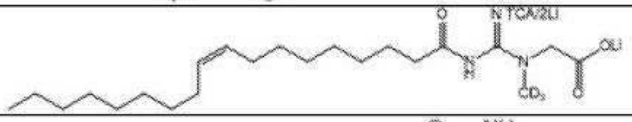
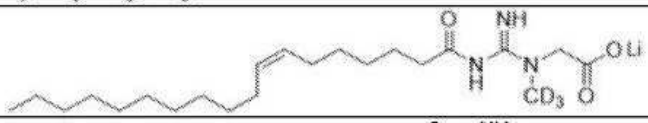
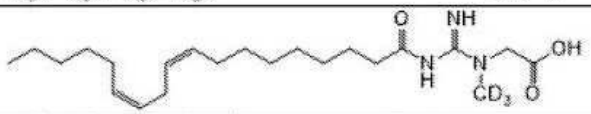
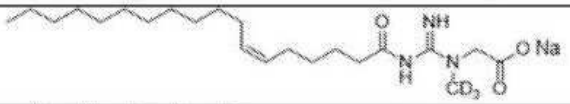
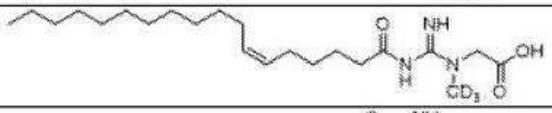
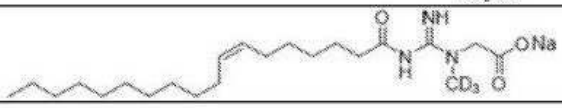
[0921] 기준 화합물을 위해, 500μM 스파이킹 용액을 제조하였다: 10㎕의 10mM DMSO 원액을 190㎕의 ACN에 첨가. 마이크로솜 중의 1.5μM 스파이킹 용액(0.75mg/㎖)을 제조하였다: 1.5㎕의 500μM 스파이킹 용액 및 18.75㎕의 20mg/㎖ 간 마이크로솜을 얼음 상에서 479.75㎕의 완충액 0.1M 인산칼륨 완충액, 1.0mM EDTA, pH 7.4에 첨가. 시험 화합물을 위해, 5mM 스파이킹 용액을 제조하였다: 10㎕의 ACN에 10㎕의 10mM DMSO 원액을 첨가. 이어서 마이크로솜의 15μM 스파이킹 용액(0.75mg/㎖)을 준비했다: 1.5㎕의 5mM 스파이킹 용액 및 18.75㎕의 20mg/㎖ 간 마이크로솜을 얼음 상에서 479.75㎕의 완충액 0.1M 인산칼륨 완충액, 1.0mM EDTA, pH 7.4에 첨가. NADPH를 완충액 0.1M 인산칼륨 완충액, 1.0mM EDTA, pH 7.4에 용해시켜 NADPH 원액(6mM)을 제조하였다. 0.75mg/㎖ 마이크로솜 용액을 함유하는 30㎕의 1.5μM 스파이킹 용액을 얼음 상에서 상이한 시점(0분, 5분, 10분, 20분, 30분, 60분, NADPH 없이 60분)에 대해 지정된 분석 플레이트에 분배하였다. 0분의 경우, IS를 함유하는 ACN 135㎕를 0분 플레이트의 웰에 첨가한 다음, 15㎕의 NADPH 원액(6mM)을 첨가하였다. 15㎕의 NADPH 원액(6mM)을 0분, 5분, 10분, 20분, 30분, 60분으로 지정된 샘플에 첨가하고; 15㎕의 완충액 0.1M 인산칼륨 완충액, 1.0mM EDTA, pH 7.4를 NADPH 없이 60분으로 지정된 샘플에 첨가하였다. 5분, 10분, 20분 및 30분, 60분에, IS를 함유하는 135㎕의 ACN을 각각 상응하는 플레이트의 웰에 첨가하여 반응을 정지시켰다. 켄칭 후, 플레이트를 진동기(IKA, MTS 2/4)를 사용하여 10분(600rpm/분) 동안 흔든 다음, 5594g에서 15분 동안 원심분리하였다(Thermo Multifuge × 3R). 각각의 웰로부터의 50㎕의 상청액을 50㎕의 초순수(Millipore, ZMQS50F01)를 함유하는 96-웰 샘플 플레이트로 옮기고 LC/MS로 분석하였다.

[0922] [표 S2]

구조들

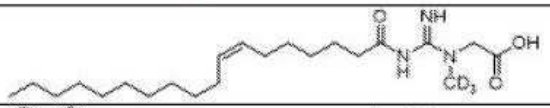
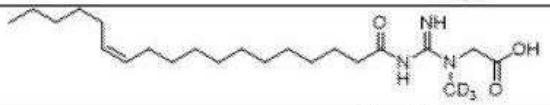
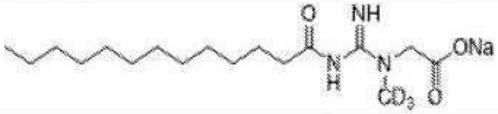
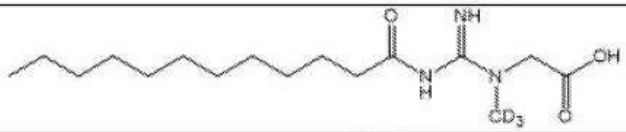
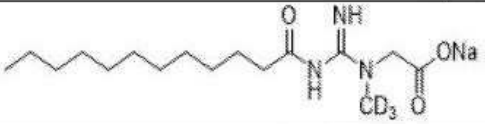
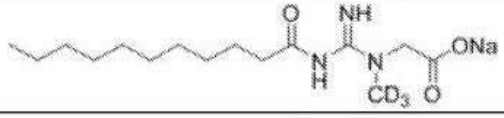
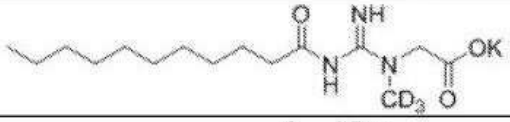
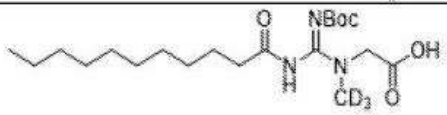
화합물 번호	구조
4	
5	
8FB (유리 염기)	
10	
11	
12	
13	
14	
10-HCl	

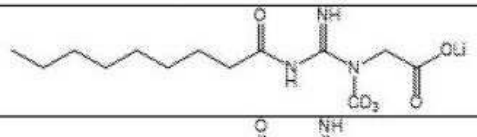
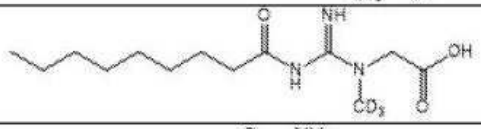
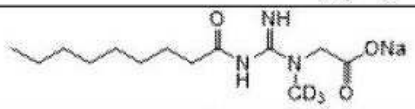
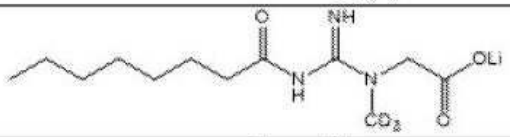
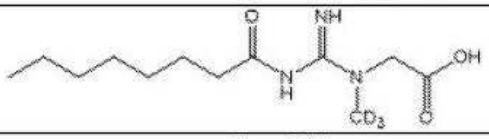
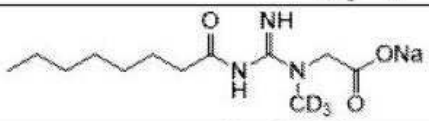
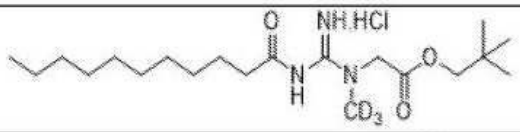
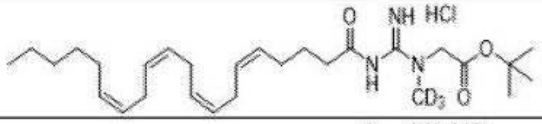
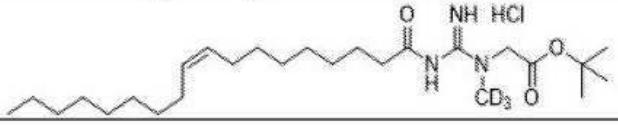
[0923]

화합물 번호	구조
12-HCl	
20	
21	
22	
22-FB	
23	
24	
24-FB	
25	
25-FB	
26	

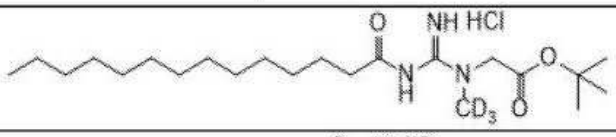
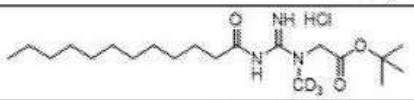
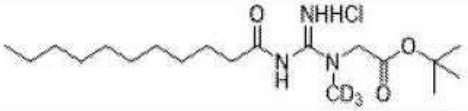
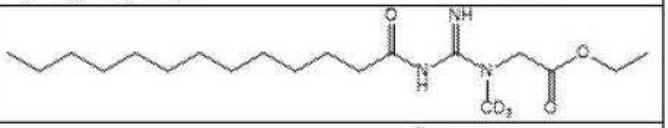
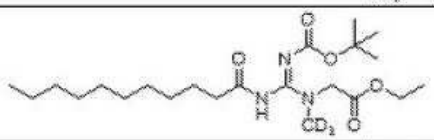
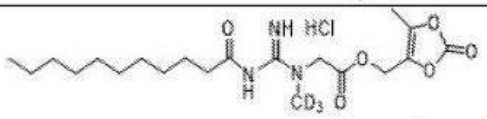
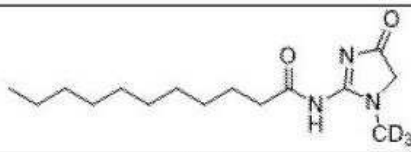
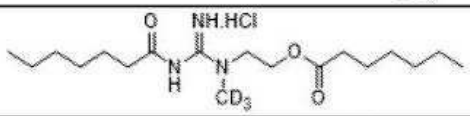
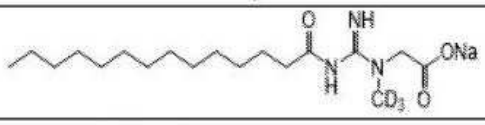
[0924]

[0925]

화합물 번호	구조
26-FB	
27	
27-FB	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	

화합물 번호	구조
35	
35-FB	
36	
37	
37-FB	
38	
39	
40	
41	

[0926]

화합물 번호	구조
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	

[0927]

[0928] [표 2A]

크레아틴 전구약물의 안정성

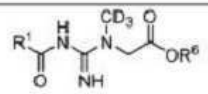
화합물 번호	R^{1****}	R	염*	이중 결합	혈장 안정성		마이크로솜 안정성		화학적 안정성		
					인간	마우스	인간	마우스	PBS	SIF, 효소 없음	SGF, 효소 없음
					$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	37°C, 2시간에서 T0 %	37°C, 2시간에서 T0 %	37°C, 2시간에서 T0 %
20	피리딜	H	Na	0	>180	>180	>145	>145	101	NT	78
21	피리딜	H	유리	0	>180	>180	>145	>145	105	NT	74
22	C20	H	Na	cis-5,8,11,14	130	>180	24	9	35	86	30
23	C18	H	TCA/2Li	cis-9	94	>180	91	93	728	85	49
24	C18	H	Li	cis-9,12	>180	>180	78	82	150	74	39
25	C18	H	Na	cis-6	>180	>180	>145	>145	89	NT	72
26	C18	H	Na	cis-7	>180	>180	68	>145	45	NT	95
27	C18	H	Na	cis-12	>180	>180	14	10	67	NT	96
1	C18	H	Na	cis-9	>180	>180	133	83	76	NT	74
28	C16	H	Na	cis-9	>180	>180	90	84	51	NT	99
7	C14	H	Li	0	>180	>180	46	121	90	77	63
51	C14	H	Na	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
29	C13	H	Na	0	>180	>180	59	110	64	NT	91
30	C12	H	유리	0	>180	162	94	>145	145	NT	62
31	C12	H	Na	0	>180	>180	59	>145	98	NT	98
32	C11	H	Li	0	>180	>180	110	>145	NT	NT	NT
4	C11	H	Na	0	>180	>180	68	87	69	61	94

[0929]

[0930]

화합물 번호	R^{1****}	R	염*	이중 결합	혈장 안정성		마이크로솜 안정성		화학적 안정성		
					인간	마우스	인간	마우스	PBS	SIF, 효소 없음	SGF, 효소 없음
					$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	37°C, 2시간에서 TO %	37°C, 2시간에서 TO %	37°C, 2시간에서 TO %
33	C11	H	K	0	>180	>180	72	106	85	NT	79
34	C11 (R^2=Boc)	H	유리	0	>180	>180	>180	123	NT	NT	NT
35	C 9	H	Li	0	>180	>180	65	>145	116	NT	86
36	C 9	H	Na	0	>180	>180	102	>145	106	NT	99
37	C 8	H	Li	0	>180	>180	114	>145	NT	NT	NT
38	C 8	H	Na	0	>180	>180	>145	>145	101	NT	99
13	C 7	H	Na	0	>180	>180	647	912	97	NT	94
2	C18	에스테르, C 7	HCl	cis-9	<5	<5	6	7	61	NT	81
11	C13	에스테르, C 7	HCl	0	<5	<5	<5	<5	42	NT	76
5	C11	에스테르, C 7	HCl	0	5	<5	<5	<5	23	NT	73
14	C 7	에스테르, C 7	HCl	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	80
39	C11	에스테르, C 5 (neo-Pen)	HCl	0	<5	<5	<5	<5	62	NT	103
39	C11	에스테르, C 5 (neo-Pen)	HCl	0	<5	<5	6	<5	NT	NT	NT
40	C20	에스테르, C 4 (t-부틸)	HCl	cis-5,8,11,14	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
41	C18	에스테르, C 4 (t-부틸)	HCl	cis-9	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
42	C14	에스테르, C 4 (t-부틸)	HCl	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT

[0931]

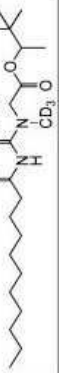
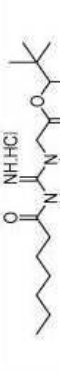
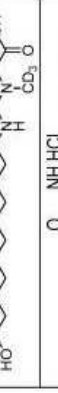
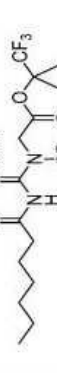
					혈장 안정성		마이크로솜 안정성		화학적 안정성		
					인간	마우스	인간	마우스	PBS	SIF, 효소 없음	SGF, 효소 없음
화합물 번호	R^{1****}	R	염*	이중 결합	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	37°C, 2시간에서 T0 %	37°C, 2시간에서 T0 %	37°C, 2시간에서 T0 %
43	C12	에스테르, C 4 (t-부틸)	HCl	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
44	C11	에스테르, C 4 (t-부틸)	HCl	0	100	8	9	<5	42	NT	86
45	C18	에스테르, C 3 (i-Pr)	HCl	cis-9	22	<5	96	63	54	NT	102
10-HCl	C13	에스테르, C 3 (i-Pr)	HCl	0	19	<5	22	29	11	46	83
12-HCl	C11	에스테르, C 3 (i-Pr)	HCl	0	<5	<5	<5	<5	99	NT	117
46	C13	에스테르, C 2	HCl	0	<5	<5	NT	NT	0	45	111
8	C11	에스테르, C 2	HCl	0	<5	<5	<5	<5	0	17	117
47	C11 (R^2=Boc)	에스테르, C 2	유리	0	169	<5	16	5	55	NT	32
48	C11	디옥솔란온	HCl	0	NT	NT	NT	NT	97	NT	98
49	C11	크레아티닌	유리	0	>180	47	24	<5	87	NT	62
50	C 7	아세틸, C 7	HCl	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
9	C11	아세틸	HCl	0	>180	33	<5	<5	0	NT	99

* R^6 Na, Li, 또는 K인 경우. **유리 = 유리 염기. ***NT = 시험 안됨. **** R^1이 알킬 또는 알케닐인 경우, 탄소수는 R^1이 부착된 카보닐 탄소를 포함함

등록특허 10-2678696

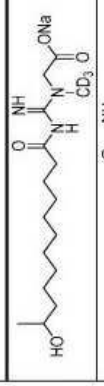
[0932] [표 2B]

크레아틴 전구약물의 안정성

구조	화합물 번호	혈장 안정성		마이크로솜 안정성		화학적 안정성		
		인간	마우스	인간	마우스	PBS	SIF, 효소 없음	SGF, 효소 없음
		$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	37°C, 2시간에서 T0 %	37°C, 2시간에서 T0 %	37°C, 2시간에서 T0 %
표 S2 참조	8	0	0	0	0	0	NT	95
표 S2 참조	44	100	8	9	<5	107	NT	95
	52	117	<5	<5	<5	98	NT	98
	53	55	<5	<5	<5	64	NT	91
	54	>180	>180	>90	>90	103	NT	102
	55	0	0	0	0	97	NT	94
	56	>180	>180	>90	>90	58	NT	81

[0933]

[0934]

구조	화합물 번호	혈장 안정성		마이크로솜 안정성		화학적 안정성		
		인간	마우스	인간	마우스	PBS	SIF, 효소 없음	SIF, 효소 없음
		$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	37°C, 2시간에서 T0 %	37°C, 2시간에서 T0 %	37°C, 2시간에서 T0 %
	57	>180	>180	>90	>90	78	NT	89
	58	>180	>180	>90	>90	NT	NT	NT
	59	0	0	0	0	101	NT	30
	60	>180	>180	<5	<5	101	NT	99
	61	<5	<5	<5	<5	106	NT	99
	62	>180	76	<5	<5	62	NT	103

[0935]

		혈장 안정성		마이크로솜 안정성		화학적 안정성		
		인간	마우스	인간	마우스	PBS	SIF, 효소 없음	SGF, 효소 없음
구조	화합물 번호	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	37°C, 2시간에서 T0 %	37°C, 2시간에서 T0 %	37°C, 2시간에서 T0 %
	63	<5	<5	<5	<5	58	NT	101

[0936] [표 2C]

크레아틴 전구약물의 안정성

화합물	혈장 안정성		마이크로솜 안정성		화학적 안정성		
	인간	마우스	인간	마우스	PBS	SIF, 효소 없음	SGF, 효소 없음
	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	37°C, 2시간에서 T0 %	37°C, 2시간에서 T0 %	37°C, 2시간에서 T0 %
화합물 **15** FA염	0	0	NT	NT	NT	NT	NT
화합물 K	13	2	NT	NT	NT	NT	NT
화합물 Q	10	1.3	NT	NT	NT	NT	NT
화합물 PP	8	1.1	NT	NT	NT	NT	NT
화합물 L	34	3	1.6	0.6	NT	NT	NT
화합물 U	72	70	NT	NT	NT	NT	NT
화합물 BB	9	<2	NT	NT	NT	NT	NT
화합물 DD	8.3	<2	NT	NT	NT	NT	NT
화합물 SS	>90	0	0	0	0	NT	85
화합물 T	<2	<2	NT	NT	NT	NT	NT
화합물 QQ	0	0	9	4	85	NT	79
화합물 **15**	0	0	<5	<5	NT	NT	97

[0937]

[0938] **실시예 45**: 전구약물로부터의 크레아틴 방출(d_3-크레아틴 방출)의 시험관 내 측정

[0939] 크레아티닌을 방출하는 전구약물의 능력 및 크레아티닌으로의 원치 않는 고리화에 대해 우선적으로 크레아틴을 방출하는 능력의 평가를 위해, d_3-표지된(중수소 표지된 메틸 그룹) 전구약물을 FAAH 활성을 보존하기 위해 특별히 제조된 뇌 균질물(예를 들어, 마우스, 인간)과 함께 또는 직접 절단 연구를 위한 rFAAH와 함께 배양한다. 전구 약물-유래 크레아틴(d3-크레아틴)과 고농도의 내인성(비표지된) 크레아틴을 구별하기 위해서는 d3-표지된 전구약물의 사용이 필수적이다. 배양(37℃)은 BH에 대해 10mM 트리스, pH 7.4, 0.25M 수크로스, 1mM EDTA 및 1mM DTT에서 수행하고; FAAH 활성을 최적화하기 위한 rFAAH 직접 절단에 대해 125mM 트리스, pH 9.0, 1mM EDTA에서 수행한다. 전구약물은 최종 농도 20 μM 및 200 μM에서 시험한다. 대략 3-4mg의 균질물을 각 반응에 사용한다. 보조인자(NADPH)를 1mM의 최종 농도로 포함한다. FAAH 활성은 형광 분석에 의해 7-아미노-4-메틸 쿠마린-아라키돈아미드를 7-아미노-4-메틸 쿠마린으로 전환함으로써 확인된다. 음성 대조군에는 분석 조건 하에서 비효소성 전구약물 절단을 평가하기 위한 65℃ 열 비활성화 뇌 균질물/rFAAH 또는 뇌 균질물/rFAAH가 없는 (그러나 NADPH는 포함하는) 배양 및 1 μM 농도의 FAAH 억제제 PF044578845가 포함된다. 전구약물 배양은 8㎕의 전구약물 원액(DMSO 또는 DMSO/메탄올 중 500 또는 5000 μM)을 분석 완충액에 첨가한 후 뇌 균질물/rFAAH를 첨가하여 준비한다. 선택된 시점(예를 들어, 0, 30, 60 및 180분)에서 45㎕의 분취량을 제거하고 180㎕의 빙냉 아세토니트

릴(80% ACN/20% 물) 정지 용액을 첨가하여 반응을 종결시킨다. 샘플을 4℃에서 10분 동안 15890 ×g에서 원심분리한 다음 LC-MS/MS 분석 동안 -20℃에서 보관하기 위해 상청액을 옮긴다. d3-전구약물, d3-크레아틴 및 d3-크레아티닌 수준의 측정을 위해 샘플 상청액을 LC-MS/MS로 분석하였다.

[0940] 중수소화 크레아틴 전구약물을 세 가지의 상이한 시험관 분석으로 시험하여 d_3-크레아닌(d_3-Cr) 방출 및 d_3-크레아티닌(d_3-Crn)을 형성하기 위한 고리화를 평가하였다. 이들 분석은 1) 재조합 인간 FAAH 효소(rFAAH)에 의한 직접 절단, 2) 마우스 뇌 균질물(mouse brain homogenate, MBH)에서의 절단, 및 3) 인간 뇌 균질물(human brain homogenate, HBH)이었다.

[0941] 크레아틴 전구약물 절단 효율은 3시간에 200 μM 전구약물의 공칭 입력 농도에 대한 μM의 네트 d_3-Cr 방출(뇌 균질물/rFAAH 또는 불활성화된 뇌 균질물/rFAAH가 없는 음성 대조군에서 뺀 양성 반응)의 백분율에 의해 결정되었다. 크레아티닌 고리화에 대한 경향은 3시간에 200 μM 전구약물의 공칭 입력 농도에 대한 양성 반응으로 μM로 생성된 d_3-Crn의 백분율에 의해 결정되었다. 표 3A-3B 참조.

[0942] 시험관 내 결과에 기초하여, 본 발명의 크레아틴 전구약물은 두 그룹으로 분류될 수 있다. 첫 번째 그룹은 C11 내지 C18의 지방산 아미드 쇄(화학식 I의 R^1 위치에 있음) 및 변형되지 않은 유리 COOH(화학식 I의 R^3 위치에 있음)를 갖는 일반적으로 상당한 양의 d_3-Cr(> 23%)을 방출하고 d_3-Crn 고리화를 최소화하는 크레아틴 전구약물을 함유한다. 두 번째 그룹은 C20 또는 C9 미만의 지방산 아미드 쇄 또는 피리딜 및 지방족 에스테르에 연결된 COOH를 갖는 일반적으로 소량의 d_3-Cr(화합물 8, 10-HCl 및 12-HCl, 표 3A)을 방출하고 주로 크레아티닌으로 고리화되는 크레아틴 전구약물을 함유한다. 이들 데이터는 표 2A-2C의 대사 및 화학적 안정성 데이터와 일치한다.

[0943] 표 3A-3B에 제시된 것과 같은 선형 크레아틴 전구약물(R^1 및 R^6이 함께 고리를 형성하지 않음)의 시험관 내 연구는 효과적인 마크로사이클릭 크레아틴 전구약물(R^1 및 R^6이 함께 고리를 형성함) 개발의 평가를 나타낸다. 임의의 이론에 구속되지 않고, 높은 d_3-Cr 방출을 나타내고 d_3-Crn 고리화를 최소화하는 선형 크레아틴 전구약물은 상응하는 마크로사이클릭 크레아틴 전구약물이 높은 생체 내 크레아틴 방출에 대한 좋은 후보가 될 수 있음을 나타낼 수 있다(표 3B 참조). 선형 크레아틴 전구약물에 상응하는 마크로사이클릭 크레아틴 전구약물은 에스테르에서 절단될 때 선형 크레아틴 전구약물 또는 선형 크레아틴 전구약물의 밀접하게 관련된 유사체(예를 들어, 하이드록실화 유사체)를 제공할 수 있는 마크로사이클 전구약물이다.

[0944] 선형 크레아틴 전구약물은 일반적으로 시험관 내 rFAAH 연구 조건하에 상응하는 마크로사이클릭 크레아틴 전구약물보다 더 안정적이다. 따라서, 본 발명자들은 선형 크레아틴 전구약물로부터 얻은 크레아틴 방출 데이터를 사용하여 마크로사이클릭 크레아틴 전구약물의 개발을 안내할 수 있다.

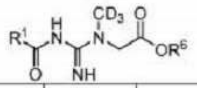
[0945] [표 3A]

시험관 내 d_3-크레아틴(d_3-Cr) 방출 및 d_3-크레아티닌(d_3-Cm)을 형성하기 위한 고리화

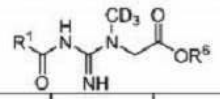
화합물 번호	R^{1**}	R^6	염	R^1에서의 이중 결합	전구약물 절단 (200 μM, 3h)					
					rFAAH		마우스 BH		인간 BH	
					네트 d_3-Cr 방출	d_3-Crn 방출	네트 d_3-Cr 방출	d_3-Crn 방출	네트 d_3-Cr 방출	d_3-Crn 방출
20	피리딜	H	Na	0	0.0%	0.4%	0.0%	1%	NT	NT
21	피리딜	H	유리	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT
22	C20	H	Na	cis-5,8,11,14	10.0%	3.0%	NT	NT	0.0%	1.6%
23	C18	H	TCA/2 Li	cis-9	80.3%	3.2%	29.0%	2.5%	43.5%	2.0%
24	C18	H	Li	cis-9,12	58.9%	1.1%	NT	NT	42.0%	0.8%
25	C18	H	Na	cis-6	46.8%	0.3%	NT	NT	33.0%	0.3%
26	C18	H	Na	cis-7	26.0%	0.2%	NT	NT	13.8%	0.1%
27	C18	H	Na	cis-12	5.3%	0.1%	NT	NT	1.9%	0.0%
1	C18	H	Na	cis-9	30.8%	0.3%	NT	NT	40.3%	0.6%
28	C16	H	Na	cis-9	37.3%	0.3%	NT	NT	45.3%	0.5%
7	C14	H	Li	0	146.0%	1.7%	NT	NT	50.8%	0.8%
29	C13	H	Na	0			NT	NT	141.6%	2.0%
30	C12	H	유리	0	45.1%	7.5%	18.0%	8.7%	36.0%	7.3%
31	C12	H	Na	0	NT	NT	NT	NT	59.1%	2.4%
32	C11	H	Li	0	28.7%	0.9%	NT	NT	NT	NT
4	C11	H	Na	0	23.3%	1.0%	79.2%	1%	56.6%	0.6%
33	C11	H	K	0	NT	NT	NT	NT	235.8%	1.8%

[0946]

[0947]

					전구약물 절단 (200 μM, 3h)					
					rFAAH		마우스 BH		인간 BH	
화합물 번호	R^{1**}	R^6	염	R^1에서의 이중 결합	네트 d_3-Cr 방출	d_3-Crn 방출	네트 d_3-Cr 방출	d_3-Crn 방출	네트 d_3-Cr 방출	d_3-Crn 방출
34	C11 (R^2=Boc)	H	유리	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT
35	C 9	H	Li	0	4.1%	0.6%	NT	NT	73.5%	0.9%
36	C 9	H	Na	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT
37	C 8	H	Li	0	1.0%	0.9%	NT	NT	NT	NT
38	C 8	H	Na	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT
13	C 7	H	Na	0	NT	NT	NT	NT	16.0%	0.9%
2	C18	에스테르, C7	HCl	cis-9	X	○	NT	NT	0.9%	26.4%
11	C13	에스테르, C7	HCl	0	X	○	NT	NT	30.4%	195.7%
5	C11	에스테르, C7	HCl	0	NT	NT	NT	NT	41.2%	258.0%
14	C 7	에스테르, C7	HCl	0	NT	NT	NT	NT	6.4%	76.9%
39	C11	에스테르, C5 (neo-Pen)	HCl	0	NT	NT	NT	NT	6.4%	166.5%
40	C20	에스테르, C4 (t-부틸)	HCl	cis-5,8,11,14	NT	NT	NT	NT	NT	NT
41	C18	에스테르, C4 (t-부틸)	HCl	cis-9	NT	NT	NT	NT	NT	NT
42	C14	에스테르, C4 (t-부틸)	HCl	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT
43	C12	에스테르, C4 (t-부틸)	HCl	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT

[0948]

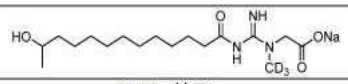
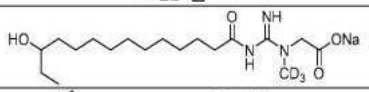
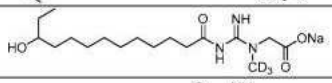
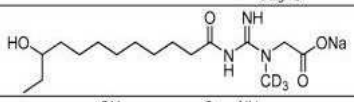
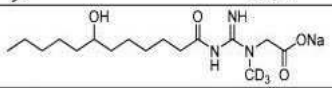
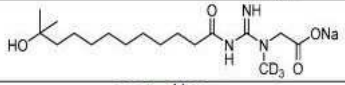
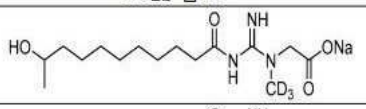
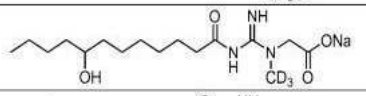
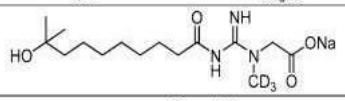
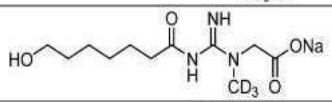
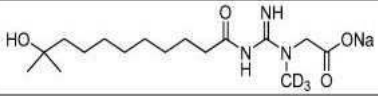
					전구약물 절단 (200 μM, 3h)					
					rFAAH		마우스 BH		인간 BH	
화합물 번호	R^{1**}	R^6	염	R^1에서의 이중 결합	네트 d_3-Cr 방출	d_3-Crn 방출	네트 d_3-Cr 방출	d_3-Crn 방출	네트 d_3-Cr 방출	d_3-Crn 방출
44	C11	에스테르, C4 (t- 부틸)	HCl	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT
45	C18	에스테르, C3 (i-Pr)	HCl	cis-9	X	○	NT	NT	0.4%	22.0%
10-HCl	C13	에스테르, C3 (i-Pr)	HCl	0	1.2%	217.0%	NT	NT	4.3%	251.5%
12-HCl	C11	에스테르, C3 (i-Pr)	HCl	0	NT	NT	NT	NT	2.9%	265.7%
46	C13	에스테르, C2	HCl	0	0.0%	192.0%	NT	NT	3.1%	209.5%
8	C11	에스테르, C2	HCl	0	0.0%	77.9%	2.4%	>50%	4.9%	100.0%
47	C11 (R^2=Boc)	에스테르, C2	유리	0	NT	NT	NT	NT	0.0%	3.4%
48	C11	디옥솔란온	HCl	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT
49	C11	크레아티닌	유리	0	NT	NT	NT	NT	0.7%	111.9%
50	C 7	아세틸, C 7	HCl	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT
9	C11	아세틸	HCl	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT

*NT = 시험 안됨. **R^1은 알킬 또는 알케닐 , 탄소수는 R^1이 부착된 카보닐 탄소를 포함함.

등록특허 10-2678696

[0949] [표 3B]

시험관 내 d_3-크레아틴 (d_3-Cr) 방출

구조	화합물 번호	d_3-Cr 방출 네트% (3시간)	상응하는 마크로사이클 화합물
	64	10	M
표 2b 참조	56	5.8	QQ
	65	4.5	N
	66	2	L
	67	1.5	O
	68	0.5	FF
	69	0.5	U
표 2b 참조	54	0.25	15
표 2b 참조	58	0	SS
표 2b 참조	57	0	K
	70	0	P
	71	0	CC
	72	0	X
	73	0	EE
	74	0	HH
실시예 1 참조	화합물 1 (유리산) 양성 대조군	59	N/A
표 S2 참조	화합물 4 (유리산) 양성 대조군	14	N/A

[0950]

[0951] **실시예 46**: 세포 배양물에서 시험관 내 크레아틴 전구약물 흡수 및 d3-크레아틴 방출.

[0952] *ARPE-19 세포에 대한 절차(표 4A)*

[0953] ARPE-19 세포(#CRL-2302)를 ATCC로부터 입수하고, 흡수 실험 전날 6웰 플레이트에 350,000 세포/웰로 시딩하였다. 크레아틴 전구약물은 5-10mM의 스톡 농도의 적절한 용매(즉, DMSO)에 용해시키고 370C/5% CO_2에서 1시간 및 6시간 동안 10μM 및 50μM의 최종 농도로 웰당 2.4㎖ 무혈청 배지(DMEM:F12 (ATCC: 30-2006)에서 배양할 것이다. 세포 생존율을 나타내는 형태학적 변화를 현미경으로 평가할 것이다. 또한, 전구약물은 동일한 조건하에 무혈청 배지 단독(세포 비함유)에서 배양하여 화학적 안정성을 측정할 것이다.

[0954] 배양 종료시, 전구약물 회수를 평가하기 위해 상청액을 각 웰로부터 수집할 것이다. 이어서 세포를 PBS로 3회 세척하였다. 플레이트, 상청액 중의 전구약물, 무혈청 배지 중의 전구약물을 수확 전까지(5일 이내) -80℃에서 보관한다. 추출 당일, EDTA 비함유 프로테아제 억제제와 함께 130㎕의 용해 완충액(10mM Tris pH 7.4)을 각 웰

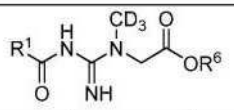
에 첨가하고 세포 스크레이퍼(scraper)를 사용하여 세포를 제거한다. 핸드 헬드 막자(pestle)를 사용하여 용해물을 추가로 균질화한 다음 40℃에서 10분간 16,000g에서 원심분리하여 세포기질 분획을 수집한다. 펠렛은 추가 분석이 있을 때까지 -80℃에서 보관할 것이다. 4배 부피의 정지 용액(80% ACN/20% 물)을 세포기질 분획, 상청액 및 배지에 첨가할 것이다. 샘플을 4℃에서 10분 동안 15,890g(13,000rpm)에서 원심분리한다. 상층액을 수집하고 LC-MS/MS 분석 전에 5일 이내로 -80℃에서 보관할 것이다. 각 전구약물(10μM)에 대한 투여 용액을 분석하여 농도를 확인할 것이다. 비히클이 있는 세포만 LC-MS/MS에 대한 배경 신호를 평가하기 위한 대조군으로서 제공할 것이다. 두 번의 독립적인 실험을 수행할 것이다.

[0955] 9개의 지방산 아미드 크레아틴 전구약물을 인간 ARPE-19 세포에서 시험하여 세포 내에서 전구약물 흡수 및 d3-Cr 방출을 평가하였다. 50μM의 전구약물을 세포와 함께 배양 배지에서 배양하고 세포를 6시간에 수확하였다. 세포기질 분획 중의 전구약물, d_3-Cr(d3-크레아틴) 및 d_3-Crn(d_3-크레아티닌)의 정량은 총 단백질 농도에 대해 보정하였다. 표 4A 참조.

[0956] 유리 COOH가 있는 지방산 아미드 크레아틴 전구약물은 ARPE-19 세포에서 흡수 및 d3-Cr 방출을 나타낸 반면, 피리딜-Cr 전구약물 및 COOH 그룹에 연결된 지방족 에스테르가 있는 지방산 아미드 전구약물은 소량의 d3-Cr을 방출하였는데, 이는 전구약물의 이 서브클래스에 대한 시험관 내 절단 데이터와 일치한다.

[0957] [표 4A]

시험관 내 크레아틴 전구약물 흡수 및 d3-크레아틴 방출

					세포 흡수 (50 μM, 6h)		
					ARPE-19		
화합물 번호	R^1	R^6	염	R^1에서의 이중 결합	전구약물 (nmol/mg 단백질)	d_3-Cr (nmol/mg 단백질)	d_3-Crn (nmol/mg 단백질)
20	피리딜	H	Na	0	BQL	BQL	BQL
23	C18	H	TCA/2 Li	cis-9	30.6	26.5	<0.3
1	C18	H	Na	cis-9	24.8	23.5	0.77
7	C14	H	Li	0	13.1	18.6	<0.2
30	C12	H	유리	0	29.2	21.4	<0.2
2	C18	에스테르, C7	HCl	cis-9	BQL	0.5	1.0
11	C13	에스테르, C7	HCl	0	BQL	0.6	2.4
5	C11	에스테르, C7	HCl	0	BQL	1.6	8.4
45	C18	에스테르, C3 (i-Pr)	HCl	cis-9	BQL	0.74	1.03

[0958]

[0959] *세포 배양물에서 시험관 내 크레아틴 전구약물 흡수 및 d3-크레아틴 방출에 대한 절차: Phenocell CrT 결핍 뉴런(표 4B)*

[0960] 인간 뉴런을 14일 동안 iPSC 유래 신경 줄기 세포의 분화로 수득하였다. iPSC는 Phenocell Corporation으로부터 입수하였다. 뉴런을 배양하고 10일(Day 10)에 분화한 다음 액체 질소에서 동결시켰다. 뉴런을 해동시키고, 웰당 2㎖ 배지에서 폴리-오르니틴/라미닌 코팅된 플레이트 상에 생존 세포를 웰당 1×10^6으로 리플레이팅하였다. 2ng/㎖ FGF2를 함유한 완전한 Neuro1 배지에서의 분화를 12일(Day 12)에 완전 배지를 변경(배지의 90%)하면서 4일 동안 추가로 수행하였다. Activin A(20ng/㎖ 최종 농도)는 11일(Day 11) 및 13일(Day 13)에 배지에 스파이킹하였다. 실험 당일(14일(Day 14)), 전구약물(50μM)을 2ng/㎖ FGF2와 함께 완전 Neuro1 배지에서 37℃/5% CO_2에서 2시간 동안 뉴런과 함께 배양하였다. 동시에, 화합물을 배지 단독에 배양하여 모 전구약물 및 대사 산물의 화학적 안정성을 평가하였다. 2시간 배양의 말기에, 상청액을 수집하고 -80 C에서 동결시켰다. 6개의 웰 플레이트에서 뉴런을 HBSS로 3회 부드럽게 세척하고 -80℃에서 동결시켰다. 완전 미니(Mini) 프로테아제 억제제와 함께 10mM Tris pH 7.4를 130㎕/웰로 첨가하고 웰을 스크래핑함으로써 세포 용해물을 수득하였다. 처리 동안 플레이트를 얼음 위에 두었다. 1.5㎖ 원심분리 튜브에서 녹색 막자를 사용하여 용해물을 손으로 간단히 균질화한 다음 5초 동안 고속으로 볼텍싱(vortex)하였다. 용해물을 13,000g으로 4C에서 10분 원심분리하고 상청액(세포기질

분획)을 새로운 튜브로 옮겼다. 부세틴, d5-Cr(내부 표준)과 함께 80% 아세토니트릴 및 20% 물로 구성된 크래쉬 용액을 총 부피 250㎕에 대해 50㎕의 모든 샘플에 4:1 부피 대 부피로 첨가하였다. 이어서, 플레이트를 4000rpm으로 40℃에서 10분 회전시켰다. 샘플을 새로운 플레이트로 옮기고 LC-MS/MS에 의한 분석 전에 -80℃에서 동결시켰다(표 4B).

[0961] [표 4B]

시험관 내 크레아틴 전구약물 흡수 및 d3-크레아틴 방출

연구 번호	화합물	세포 세포기질에서의 전구약물 농도 (nmoles/mg 단백질)	세포 세포기질에서의 d_3-크레아틴 농도 (nmoles/mg 단백질)	세포 세포기질에서의 d_3-크레아티닌 농도 (nmoles/mg 단백질)
1	화합물 **52** (10 μM)	3.47	0.65	0.84
1	화합물 **52** (50 μM)	12	2.9	29.6
1	화합물 **54** (10 μM)	BLOQ	BLOQ	BLOQ
1	화합물 **54** (50 μM)	BLOQ	BLOQ	BLOQ
2	화합물 **52** (50 μM)	9.5	0.8	10.6
2	화합물 **15** (100 μM)	BLOQ	BLOQ	9.5
2	화합물 **15** (500 μM)	BLOQ	0.15	14.5
2	화합물 **Q** (100 μM)	BLOQ	0.3	17.5
2	화합물 **Q** (500 μM)	BLOQ	0.6	20
2	화합물 **M** (100 μM)	BLOQ	0.2	8
2	화합물 **M** (500 μM)	BLOQ	0.45	16
3	화합물 **52** (50 μM)	0.51	2.84	8.82
3	화합물 **U** (50 μM)	0.48	BLOQ	4.91
3	화합물 **S** (50 μM)	BLOQ	BLOQ	5.93
3	화합물 **V** (50 μM)	BLOQ	BLOQ	7.58
3	화합물 **W** (50 μM)	0.44	BLOQ	7.21
3	화합물 **EE** (50 μM)	BLOQ	BLOQ	0.49
3	화합물 **HH** (50 μM)	0.088	BLOQ	0.98
3	화합물 **X** (50 μM)	BLOQ	BLOQ	0.42

BLOQ = 정량 한계 미만

[0962]

[0963] 실시예 45 및 46은 일련의 지방산 아미드 크레아틴 전구약물이 시험관 내에서 절단되고 d_3-Cr을 방출하여 인간 세포로 수송될 수 있다는 증거를 입증한다.

[0964] **실시예 47** : 생체 내 동물 연구

[0965] 크레아틴 전구약물을 체중 kg당 동등한 적절한 크레아틴 전구약물 용량으로 3 내지 6마리의 성체 수컷 CD1 마우스 그룹에 정맥 내 볼루스 주사로 투여한다. 실험 당시 동물들은 의식이 있다. 정맥 내 투여 후 8시간 이상의 간격으로 경정맥 캐뉼라를 통해 혈액 샘플(0.3㎖)을 수득하였다. 혈액을 혈장으로 가공처리한 다음 LC-MS/MS로 분석할 때까지 혈장을 -80℃에서 즉시 동결시킨다. 샘플은 또한 CSF 또는 다른 적절한 생물학적 유체로부터 채취할 수 있다. 뇌를 수집하고 액체 질소에서 즉시 급속 냉동시켰다. LC-MS/MS 분석에 필요한 샘플 제조와 동일한 날에 항-프로테아제 칵테일과 함께 100mM KPI 완충액에서 뇌를 균질화하였다.

[0966] 생체 내 뇌에서의 PK 및 d3-Cr 방출을 평가하기 위해 유리 COOH 그룹 또는 에스테르 결합이 있는 몇몇 전구약물 및 마크로사이클을 갖는 몇몇 전구약물을 동물 연구에서 IV 투여를 위해 선택하였다. 동물 연구에서 전구약물을 CrT KO 마우스에서 10, 15 또는 25mg/kg으로 IV 투여하였다. 마우스 뇌 균질물(MBH)은 투여 후 마우스로부터 수집된 뇌로부터 제조하였다. 뇌에서의 전구약물, d3-Cr 및 d3-Crn의 수준을 정량화하고 시간이 지남에 따라 뇌 농도(마크로사이클 전구약물에 대해) 또는 AUC(선형 전구약물에 대해)로 표현하였다. MBH에서 전구약물이 거의

발견되지 않았다. 놀랍게도, FAA-Cr 에스테르(화합물 5, 8FB, 10-12 및 14CP4) 투여는 CrT KO 마우스의 뇌에서 상당한 양의 d3-Cr 및 d3-Crn을 야기하는 반면, 상응하는 에스테르의 FAA-Cr 유리 산 전구약물(화합물 4 및 13)은 BBB를 가로지르는 것으로 보이지 않아 뇌에서 d3-Cr/d3-Crn이 검출되지 않았다.

[0967] 화합물 8(HCl염) 및 크레아틴 수송체 차단제인 베타-구아니디노프로피온산(GPA)의 공동 투여는 화합물 8의 단독 투여와 비교하여 WT 래트 뇌에서 d3-Cr의 수준을 변화시키지 않았으며, 이는 화합물 8의 흡수가 크레아틴 수송체에 의존하지 않았음을 나타낸다.

[0968] 종합적으로, 생체 내 데이터는 FAA-Cr 에스테르가 이들 화합물이 주로 시험 관 내에서 d3-Crn으로 고리화되었다는 사실에도 불구하고 유리한 d3-Cr/d3-Crn 방출비를 제공할 수 있음을 입증하였다. 흥미롭게도, 전체 합한 FAA 쇄 및 지방족 에스테르 쇄 길이가 C13 또는 C14인 FAA-Cr 에스테르(화합물 8, 12 및 14)는 다른 FAA-Cr 에스테르와 비교하여 더 높은 수준의 d3-Cr 방출을 생성하였다.

[0969] [표 5]

뇌에서의 생체 내 d3- 크레아틴 흡수

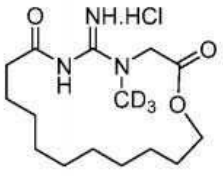
화합물	IV 투여량	마우스	AUC_{last} (h*ng/mL)		
			전구약물	d_3-Cr	d_3-Crn
10	10 mg/kg	CrT KO	BQL	2620	2820
11	10 mg/kg	CrT KO	BQL	2220	1840
4	10 mg/kg	CrT KO	BQL	BQL	BQL
8	15 mg/kg	CrT KO	BQL	7994	NA
12	10 mg/kg	CrT KO	BQL	8210	9020
5	10 mg/kg	CrT KO	BQL	2470	3850
13	10 mg/kg	CrT KO	BQL	BQL	BQL
14	10 mg/kg	CrT KO	BQL	6240	5310

* BQL (정량 한계 미만): 전구약물 = 41.2 ng/mL; d_3-Cr = 13.7 ng/mL; d_3-Crn = 1.5 ng/mL

[0970]

[0971] 실시예 41은 화합물 **5, 8-FB, 10, 11, 12, 14**와 같은 본 개시 내용의 지방산 아미드 크레아틴 전구 약물이 CrT KO 마우스의 뇌에서 d_3-Cr을 방출할 수 있다는 것을 뒷받침하는 데이터를 추가로 제공하였다. 실시예 9의 시험 관 내 연구가 에스테르 화합물(화합물 8, 10-HCl 및 12-HCl, 표 3)이 주로 크레아티닌 고리화를 유도하였지만 분명히 생체 내 유리한 d3-Cr/d3-Crn 비를 유도하였음을 보여준 것을 감안하면 이는 놀라운 것이다. 임의의 이론에 구속되지 않고, 크레아틴 수송체와 독립적으로 세포막 투과성을 향상시키도록 설계된 본 개시 내용의 크레아틴 전구약물은 크레아틴이 가장 필요한 뇌 세포에서 더욱 효율적이고 효과적으로 전달 및 방출될 수 있다.

[0972] **실시예 48**: 화합물 **15**로 처리된 CrT KO 마우스 뇌로의 크레아틴 전달



화합물 15

[0973]

[0974] 크레아틴 및 크레아티닌의 혈장 및 뇌 농도를 화합물 **15**로 처리된 CrT KO 마우스에서 측정하였다(도 1). 도 1에 나타낸 바와 같이, 뇌 크레아틴(Cr) 농도는 혈장에서의 농도보다 높았다. $[크레아틴]_{뇌}$:$[크레아틴]_{혈장}$의 비율은 CTD 및 관련 병태를 치료하기 위한 크레아틴 전구약물의 성공적인 임상 개발에 유용한 파라미터일 수 있다. 중요하게는, 화합물 **15**로 처리된 마우스에서 크레아틴 수준이 크레아티닌(CRN) 수준보다 높았다.

[0975] **실시예 49**. 마우스 뇌로의 d3-크레아틴 전달

[0976] d3-크레아틴 및 d3-크레아티닌의 뇌 농도를 화합물 **14** 및 **15**의 10mg/kg 단일 용량 IV 볼루스 투여 후 CrT KO 마우스에서 측정하였다(도 3 및 4). 도 3에 도시된 바와 같이, 뇌 d3-크레아틴 농도는 화합물 **14**와 비교하여 화합물 15의 투여 후가 더 높았다. 구체적으로, 투여 후 8시간에, 뇌에서의 d3-크레아틴 농도는 화합물 **15**(3729±523ng/㎖)가 화합물 **14**(812±289ng/㎖)에 비해 4배 더 높았다(도 3). 그러나 d3-크레아티닌의 뇌 농도는 화합물 **14**와 화합물 **15** 사이에서 유의미한 차이가 없었으며(도 4), 이는 화합물 **14**와 비교하여 화합물 **15**가 d3-크레아티닌에 대한 d3-크레아틴의 비율이 더 높음을 나타낸다. 임의의 이론에 구속되지 않고, 마크로사이클릭 화합물 **15** 전구약물은 선형 화합물 **14** 전구약물과 비교할 때 d3-크레아틴의 d3-크레아티닌으로의 고리화를 감소시킨다.

[0977] CrT KO 마우스 뇌에서 d3-크레아틴의 농도를 또한 표 6에 나타낸 바와 같이 본 출원에 개시된 다른 화합물에 대해 측정하였다. d3-크레아틴, d3-크레아티닌 및 크레아틴 전구약물의 농도는 LC-MS/MS로 측정한다. 뇌 샘플을 항-프로테아제 및 항-포스파타제(필요한 경우)를 함유하는 4배(중량 대 부피)의 KPI 100mM 완충액으로 균질화한다. 이어서, 50㎕의 뇌 균질물을 부세틴, d5-Cr(내부 표준)과 함께 80% 아세토니트릴 및 20% 물을 함유하는 용액의 4배 부피/부피를 사용하여 탈단백화한다. 이어서, 플레이트를 4000rpm으로 4℃에서 10분 회전시키고 샘플을 생분석을 위해 새로운 플레이트로 옮긴다. 각 샘플의 각 분석물은 확실한 표준을 사용하여 일치하는 바이오매트릭스의 곡선에 대해 정량화하였다.

[0978] [표 6]

CrT KO 마우스 뇌에서의 d3-크레아틴 농도

화합물	고리 크기	분지	d3-Cr의 농도 (ng/ml)
화합물 EE	C7	분지 없음	513 ± 16
화합물 FF	C7	펜틸 분지	BLOQ
화합물 BB	C8	분지 없음	493 ± 49
화합물 CC	C8	부틸 분지	NT
화합물 DD	C9	분지 없음	1386 ± 295
화합물 S	C9	메틸 분지	2012 ± 96
화합물 V	C9	에틸 분지	595 ± 366
화합물 W	C9	프로필 분지	254 ± 94
화합물 X	C9	디메틸 분지	NT
화합물 SS	C10	분지 없음	1233 ± 73
화합물 P	C10	메틸 분지	736 ± 415
화합물 O	C10	에틸 분지	655 ± 87
화합물 HH	C10	디메틸 분지	NT
화합물 15	C11	분지 없음	3729 ± 522
화합물 K	C11	메틸 분지	3047 ± 320
화합물 L	C11	에틸 분지	1100 ± 361
화합물 U	C11	디메틸 분지	868 ± 91
화합물 Q	C12	분지 없음	4393 ± 1117
화합물 M	C12	메틸 분지	3365
화합물 N	C12	에틸 분지	1567 ± 57
화합물 GG	C12	디메틸 분지	NT
화합물 T	C13	분지 없음	3111 ± 72
화합물 VV	C18	분지 없음	780 ± 197
화합물 WW	C11	나선형 사이클로펜틸	414 ± 30
화합물 UU	C11	나선형 테트라하이드로푸란	224 ± 47
화합물 AA	C11	나선형 사이클로프로필	1030 ± 134

[0979] NT = 시험 안됨

[0980] 시험된 마크로사이클 전구약물은 8시간에 뇌에서 d3-크레아티닌의 양이 적거나 없음을 보여 주었다. 임의의 이론에 구속되지 않고, 이들 결과는 이들 전구약물의 디자인이 고리화에 비해 d3-크레아틴을 위한 절단을 지지함을 나타낸다(또는 고리화 감소를 초래함).

[0981] **실시예 50**: 인간이 아닌 영장류의 뇌에서의 크레아틴 수준의 반복 투여 연구

[0982] 인간이 아닌 영장류(non-human primate, NHP) 뇌에 7일에 걸쳐 화합물 **8**(120mg/kg) 및 화합물 **14**(18mg/kg)를 투여하였다(즉, 주입은 매일(q.d.) 제공함). 도 2는 반복 투여가 시험된 모든 뇌 영역에서 선형 방식으로 및 동질적으로 d3-크레아틴(d3-Cr) 수준을 극적으로 증가시킨다는 것을 보여준다. 또한, 평탄한 d3-크레아틴 반응은 치료 기간 동안 d3-크레아티닌으로의 고리화로 인한 화합물 **14**의 유의미한 손실이 없고 뇌에서 현저한 유출이 없음을 시사한다. 따라서, 임의의 이론에 구속되지 않고, 화합물 **14**는 바람직하지 않은 d3-크레아티닌(d3-CRN)의 형성을 최소화하면서 d3-크레아틴 수준의 향상에 기초하여 CTD를 극복하기 위한 옵션으로서 유용할 수 있다. 표 7은 화합물 **8** 및 **14**의 일일 투여량 1회 주입 후 및 일일 투여량 7회 주입 후 d3-Cr 수준을 나타낸다.

[0983] [표 7]

NHP 뇌에서의 d3-크레아틴 농도

화합물	투여량	일일 투여량 1회 주입 후 [d3-크레아틴] (μM)	일일 투여량 7회 주입 후 [d3-크레아틴] (μM)
화합물 **14**	18 mg/kg	17	249
화합물 **8**	120 mg/kg	19	137

[0984]

[0985] 달리 정의되지 않는 한, 본원의 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시 내용이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미가 있다. 본원에 기술된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 개시 내용의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 비제한적인 예시적인 방법 및 재료가 본원에 설명된다.

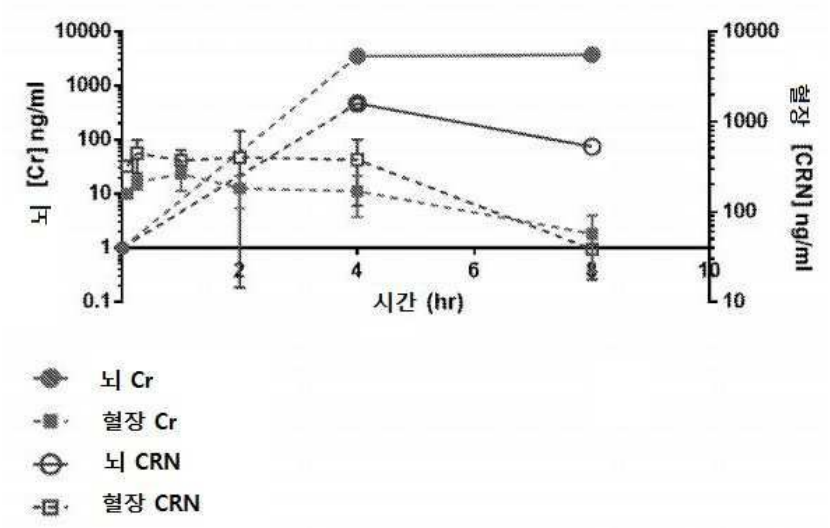
[0986] 본 명세서에서 언급된 모든 간행물 및 특허 출원은 본 개시 내용이 속하는 기술 분야의 기술자의 수준을 나타낸다. 모든 간행물 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 참조로 포함된 것으로 표시되는 것과 동일한 정도로 모든 목적을 위해 본원에 참조로 포함된다. 본원의 어떠한 내용도 본 개시 내용이 선행 개시 내용으로 인해 그 공개가 선행될 자격이 없다는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0987] 본원에 개시된 본 개시 내용의 많은 수정 및 다른 실시양태가 전술한 설명 및 관련 도면에 제시된 교시의 이점을 갖는 이들 개시 내용이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자에게 떠오를 것이다. 그러므로 본 개시 내용은 개시된 특정 실시양태로 제한되지 않으며 수정 및 다른 실시양태가 첨부된 청구 범위의 범주 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 본원에서 특정 용어가 사용되지만, 이들은 포괄적이고 설명적인 의미로만 사용되며 제한을 목적으로 하지는 않는다.

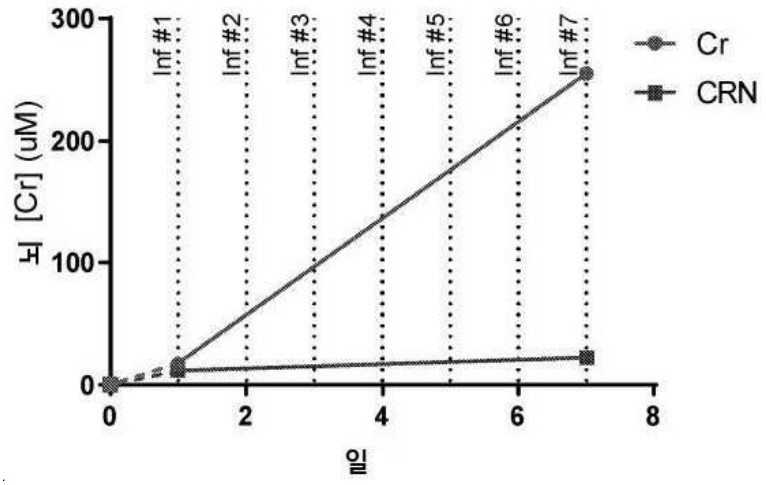
[0988] 본 개시 내용을 이의 특정 실시양태와 관련하여 설명하였지만, 추가의 수정이 가능하고 본 출원은 일반적으로 본 개시 내용의 원리에 따르고 본 개시 내용이 속하는 기술 분야에서 공지된 또는 통상적인 관례 내에 있고 본 명세서에 기술된 본질적인 특징에 적용될 수 있으며 첨부된 청구 범위의 범주에서와 같은 본 개시 내용에서 벗어난 것을 포함하는 본 개시 내용의 임의의 변형, 사용 또는 적응을 포함하고자 한다는 것이 이해될 것이다.

도면

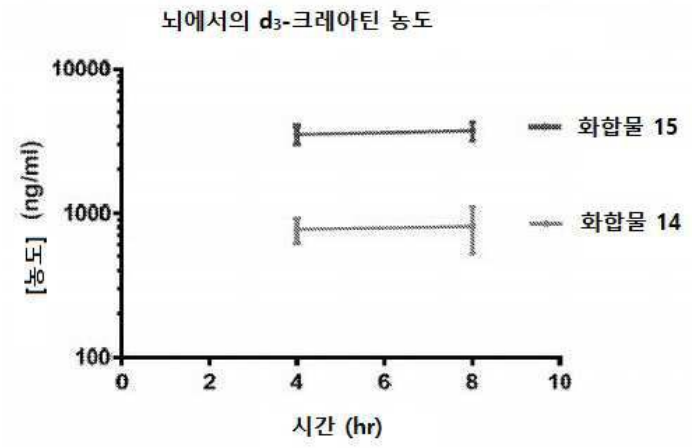
도면1



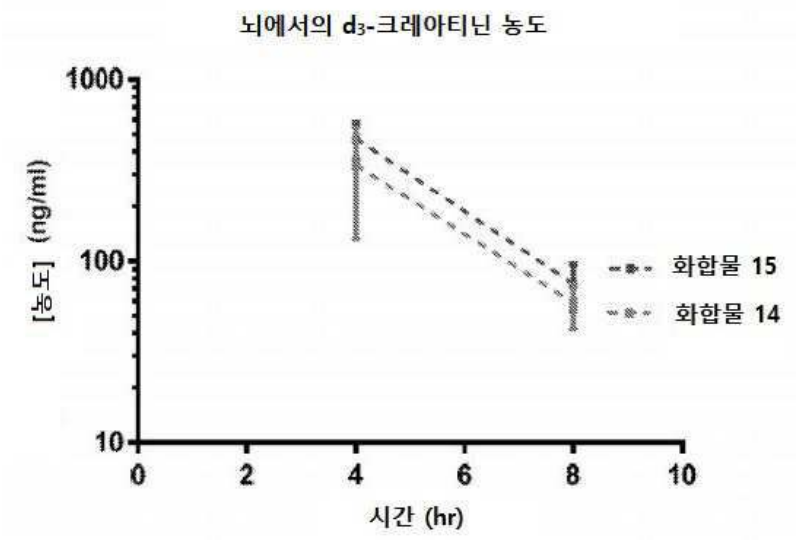
도면2


300
200
100
0
뇌 [Cr] (uM)
Inf #1
Inf #2
Inf #3
Inf #4
Inf #5
Inf #6
Inf #7
Cr
CRN
0
2
4
6
8
일

도면3


뇌에서의 d3-크레아틴 농도
10000
1000
100
[농도] (ng/ml)
화합물 15
화합물 14
0
2
4
6
8
10
시간 (hr)

도면4


뇌에서의 d3-크레아티닌 농도
1000
100
10
[농도] (ng/ml)
화합물 15
화합물 14
0
2
4
6
8
10
시간 (hr)