(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0158760
(43) 공개일자 2022년12월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 7/64 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 7/645 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7036439
(22) 출원일자(국제) 2021년03월25일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년10월19일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2021/083013
(87) 국제공개번호 WO 2021/190601
국제공개일자 2021년09월30일
(30) 우선권주장
PCT/CN2020/081295 2020년03월26일 중국(CN)
PCT/CN2021/078391 2021년03월01일 중국(CN)

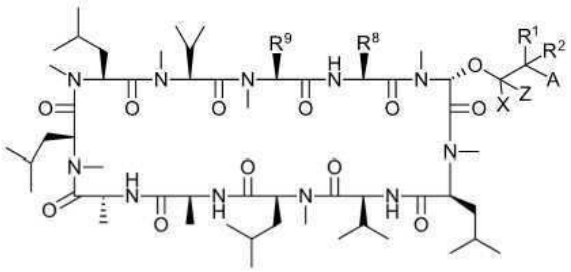
(71) 출원인
파사이트 메디컬 테크놀로지 (상하이) 컴퍼니 리미티드
중국 201210 상하이 장지앙 하이-테크 파크 케일런 로드 레인 85 넘버 79
(72) 발명자
막 칭-퐁
중국 201210 상하이 장지앙 하이-테크 파크 케일런 로드 레인 85 넘버 79 파사이트 메디컬 테크놀로지 (상하이) 컴퍼니 리미티드 내
플리리 한스
중국 201210 상하이 장지앙 하이-테크 파크 케일런 로드 레인 85 넘버 79 파사이트 메디컬 테크놀로지 (상하이) 컴퍼니 리미티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 50 항

(54) 발명의 명칭 **사이클로필린 저해제 및 그 용도**

(57) 요 약

식 4에 의해 정의되는 화합물은 장기 손상 또는 장기 부전과 같은 질환 또는 병태를 예방 또는 치료하기 위한 사이클로필린 저해제로서 이용된다.



(식 4)

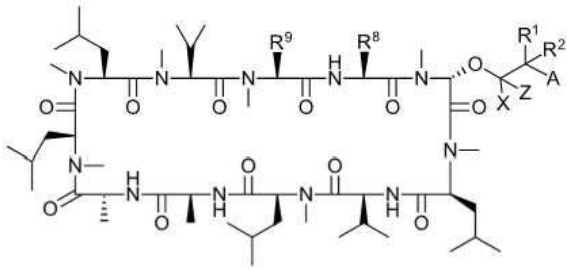
(52) CPC특허분류
A61P 13/12 (2018.01)
(72) 발명자
마 파슈
중국 201210 상하이 장지앙 하이-테크 파크 케일런 로드 레인 85 넘버 79 파사이트 메디컬 테크놀로지 (상하이) 컴퍼니 리미티드 내
필 마이클
중국 201210 상하이 장지앙 하이-테크 파크 케일런 로드 레인 85 넘버 79 파사이트 메디컬 테크놀로지 (상하이) 컴퍼니 리미티드 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

식 4에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염,



(식 4)

상기 식에서,

R^1 및 R^2는 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되거나, 또는 R^1과 R^2는 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

X 및 Z는 독립적으로 H, 알킬 및 치환된 알킬로부터 선택되거나, 또는 X와 Z는 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

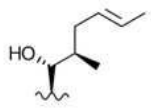
A는 하기로부터 선택되고:

- NR^3R^4, 여기서 R^3 및 R^4는 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되거나, 또는 R^3와 R^4는 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성함; 및

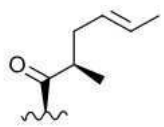
- $N=C(R^5)NR^6R^7$, 여기서 R^5, R^6 및 R^7은 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고, 선택적으로 R^6와 R^7은 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성함;

R^8은 에틸, 1-하이드록시에틸, 이소프로필 또는 n-프로필이고;

R^9은 식 1a 또는 1b이며:



(식 1a)

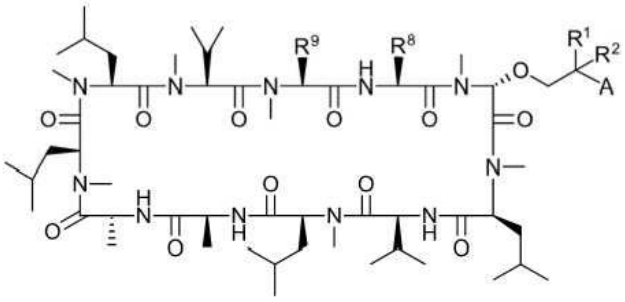


(식 1b)

단, R^1 및 R^2가 둘다 H이거나 또는 R^1이 메틸이고 R^2가 H이고; R^8이 에틸, 이소프로필 및 n-프로필로부터 선택되고; R^9이 식 1a이고; A가 NR^3R^4이면, R^3 및 R^4는 H, C_1-C_4 알킬이 아니거나 또는 서로 연결되어 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴 또는 프탈로일 잔기를 형성하지 않음.

청구항 2

식 4에 따른 화합물로서, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 식 1의 화합물인, 화합물:



(식 1)

상기 식에서,

R^1 및 R^2는 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되거나, 또는 R^1과 R^2는 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

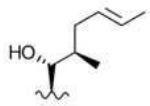
A는 하기로부터 선택되고:

- NR^3R^4, 여기서 R^3 및 R^4는 독립적으로 H, C1-C_6 알킬로부터 선택되거나, 또는 R^3와 R^4는 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성함; 및

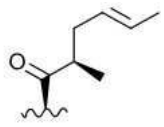
- $N=C(R^5)NR^6R^7$, 여기서 R^5, R^6 및 R^7는 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고, 선택적으로 R^6와 R^7은 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성함;

R^8은 에틸, 1-하이드록시에틸, 이소프로필 또는 n-프로필이고;

R^9은 식 1a 또는 1b이며:



(식 1a)



(식 1b)

단, R^1 및 R^2가 둘다 H이거나 또는 R^1이 메틸이고 R^2가 H이고; R^8이 에틸, 이소프로필 및 n-프로필로부터 선택되고; R^9이 식 1a이고; A가 NR^3R^4이면, R^3 및 R^4는 H, C_1-C_4 알킬이 아니거나 또는 서로 연결되어 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴 또는 프탈로일 잔기를 형성하지 않음.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1 및 R^2가 둘다 수소인, 화합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1 또는 R^2 중 하나 이상이 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1 및 R^2가 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^8이 에틸인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^8이 1-하이드록시에틸, 이소프로필 및 n-프로필로부터 선택되는, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^8이 n-프로필인, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^8이 이소프로필인, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^8이 1-하이드록시에틸인, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^9이 식 1a인, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^9이 식 1b인, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, A가 NR^3R^4인, 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, R^3 및 R^4가 둘다 $-CH_3$인, 화합물.

청구항 15

제13항에 있어서, R^3 및 R^4가 서로 연결되어 모르폴리닐 잔기를 형성하는, 화합물.

청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^8이 1-하이드록시에틸, 이소프로필 또는 n-프로필인, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, A가 $-N=C(R^5)NR^6R^7$인, 화합물.

청구항 18

제17항에 있어서, R^5, R^6 및 R^7이 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 또는 선택적으로, 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되는, 화합물.

청구항 19

제18항에 있어서, R^5가 H 또는 CH_3이고, R^6 및 R^7이 CH_3인, 화합물.

청구항 20

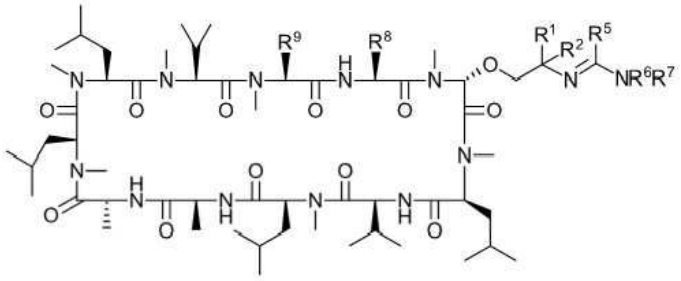
제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^8이 에틸인, 화합물.

청구항 21

제1항 또는 제3항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, X가 C_1-C_6 알킬 (예, 메틸)이고, Z가 H인, 화합물.

청구항 22

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 식 3의 화합물인, 화합물:



(식 3)

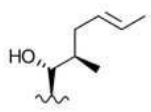
상기 식에서,

R^1 및 R^2는 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되거나, 또는 R^1과 R^2는 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

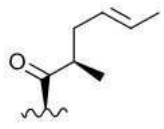
R^5, R^6 및 R^7는 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고, 선택적으로 R^6와 R^7은 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

R^8은 에틸, 1-하이드록시에틸, 이소프로필 또는 n-프로필이고; 및

R^9은 식 1a 또는 1b임:



(식 1a)



(식 1b)

청구항 23

제22항에 있어서, R^1 및 R^2가 둘다 수소인, 화합물.

청구항 24

제22항에 있어서, R^1 또는 R^2 중 하나 이상이 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

청구항 25

제22항에 있어서, R^1 및 R^2가 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는, 화합물.

청구항 26

제22항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^8이 에틸인, 화합물.

청구항 27

제22항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^8이 이소프로필인, 화합물.

청구항 28

제22항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^8이 n-프로필인, 화합물.

청구항 29

제22항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^8이 1-하이드록시에틸인, 화합물.

청구항 30

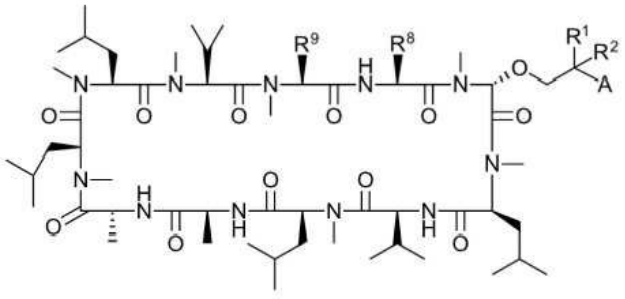
제22항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R^5, R^6 및 R^7이 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 또는 선택적으로, 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되는, 화합물.

청구항 31

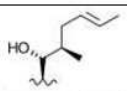
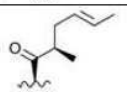
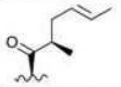
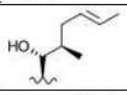
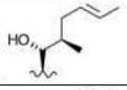
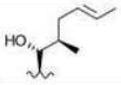
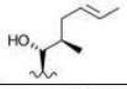
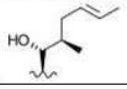
제30항에 있어서, R^5가 H 또는 CH_3이고, R^6 및 R^7이 CH_3인, 화합물.

청구항 32

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 하기 식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

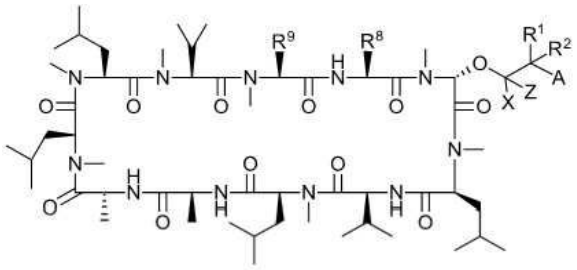


(식 1)

화합물	R^1	R^2	A	R^8	R^9
2	H	H	$-N(CH_3)_2$	$-CH(OH)CH_3$	
5	H	H	$-N(CH_3)_2$	$-CH(CH_{-3})_2$	
6	H	H		$-CH(CH_{-3})_2$	
9	H	H	$-N=C(CH_3)N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$	
10	H	H	$-N=C(H)N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$	
11	CH_3	CH_3	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$	
12	$-CH_2-$	$-CH_2-$	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$	
13	$-CH_2-$	$-CH_2-$	$N=C(CH_3)N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$	

또는

식 4의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:



(식 4)

상기 식에서, R^9은 식 1a이고, R^8은 에틸이고, X는 H이고, Z는 메틸이고, R^1 및 R^2는 둘다 H이고, A는 $-N(CH_3)_2$임.

청구항 33

질환 또는 병태, 예를 들어 신장의 질환 또는 병태의 예방 및/또는 치료용 약제의 제조에 있어, 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 34

사이클로필린-매개 질환 또는 병태, 예를 들어 사이클로필린 A 및/또는 D-매개 질환 또는 병태; 예를 들어 사이클로필린-매개의 신장 질환 또는 병태의 예방 및/또는 치료용 약제의 제조에 있어, 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 35

세포 손상 또는 세포 사멸, 예를 들어 장기의 세포 손상 또는 세포 사멸과 관련한 질환 또는 병태의 예방 및/또는 치료용 약제의 제조에 있어, 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 세포 손상 또는 세포 사멸과 관련한 질환 또는 병태가 장기 손상 또는 장기 부전인, 용도.

청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서, 상기 장기가 신장, 간, 심장, 폐, 췌장, 장, 각막, 피부, 뇌 및 신경 조직으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 38

제33항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 병태가 허혈-재관류 손상인, 용도.

청구항 39

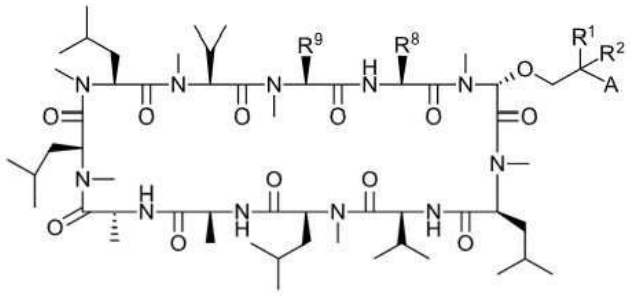
제38항에 있어서, 상기 허혈-재관류 손상이 신장 허혈-재관류 손상인, 용도.

청구항 40

제33항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 병태가 급성 신장 손상인, 용도.

청구항 41

장기 부전; 선택적으로 신장, 간, 심장, 폐, 췌장, 장, 각막, 피부, 뇌 또는 신경 조직의 부전을 예방 또는 치료하기 위한; 또는 신장 허혈-재관류 손상 또는 급성 신장 손상을 예방 또는 치료하기 위한 약제의 제조에 있어, 식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도:



(식 1)

상기 식에서,

R^1 및 R^2는 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되거나, 또는 R^1과 R^2는 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성할 수 있으며;

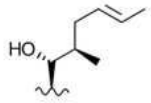
A는 하기로부터 선택되고:

- NR^3R^4, 여기서 R^3 및 R^4는 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되거나, 또는 R^3와 R^4는 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성함; 및

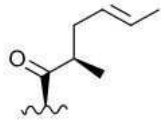
- $N=C(R^5)NR^6R^7$, 여기서 R^5, R^6 및 R^7는 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고, 선택적으로 R^6와 R^7은 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성함;

R^8은 에틸, 1-하이드록시에틸, 이소프로필 또는 n-프로필이고;

R^9은 식 1a 또는 1b이며:



(식 1a)



(식 1b)

단, R^1 및 R^2가 둘다 H이고; R^8이 에틸이고; R^9이 식 1a이고; A가 NR^3R^4이면, R^3 및 R^4는 H, C_1-C_4 알킬로부터 선택되지 않거나 또는 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하지 않음;

또는 상기 화합물은 표 1의 화합물 2 내지 15로부터 선택됨.

청구항 42

제40항 또는 제41항에 있어서, 상기 급성 신장 손상이 신장 이식과 관련있거나 또는 신장 이식으로 인한 것인, 용도.

청구항 43

제33항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제는 장기 이식 수용자 또는 공여자에 투여되고, 선택적으로, 약제는 장기 공여자에서 장기 수용자로 장기를 이식하기 전, 이식하는 중에 및/또는 이식한 후 장기 공여자 및/또는 장기 수용자에게 투여되는, 용도.

청구항 44

제33항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제는 경구 투여에 맞게 조제되거나 또는 정맥내 주사 또는 주입의한 투여에 맞게 조제된, 용도.

청구항 45

장기 공여자로부터 장기를 적출하기 전 장기 공여자에게 및/또는 장기 이식하기 전, 이식하는 중 또는 이식한 후 장기 수용자에게 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 장기 손상으로부터 장기를 보호하거나 및/또는 장기를 보존하기 위한 약제의 제조에서의, 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 제41항에 따른 화합물의 용도.

청구항 46

장기 공여자로부터 장기를 적출하기 전 장기 공여자에 및/또는 장기에 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 장기 손상으로부터 장기를 보호하거나 및/또는 장기를 보존하기 위한, 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 제41항에 따른 화합물의 용도.

청구항 47

장기 공여자로부터 장기를 적출하기 전 장기 공여자에 및/또는 장기에 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 제41항에 따른 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 장기 손상으로부터 장기를 보호하거나 또는 장기를 보존하는 방법.

청구항 48

제43항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장기가 신장, 간, 심장, 폐, 췌장, 장, 각막, 피부, 뇌 및 신경 조직으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 49

제43항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 공여자가 살아있는 공여자이거나 또는 공여자가 임상적으로 사망한 공여자인, 용도.

청구항 50

제43항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 공여자 및/또는 수용자에게 정맥내 주사 또는 주입에 의해 투여되는, 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 사이클로스포린 유사체, 및 질환 또는 장애, 특히 허혈증 또는 허혈성 재관류 손상, 독소, 감염 또는 기계적 외상과 같은 여러가지 다수의 요인으로 인해 유발될 수 있는 세포 손상 또는 세포 사멸과 관련한 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 그 용도에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 본 발명은 강력한 사이클로필린 D 저해제로서 제공될 수 있는 화합물에 관한 것이다.

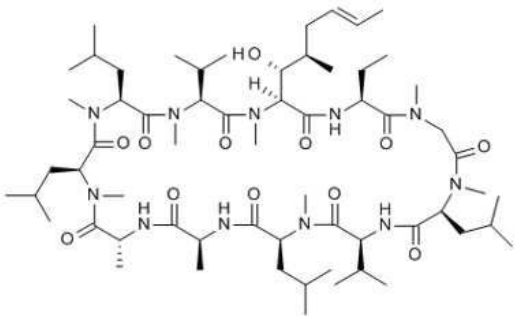
배 경 기 술

[0002] 급성 염증은 원인 손상을 해결하기 위해 PAMP (병원체-활성화된 분자 패턴) 및 DAMP (손상-활성화된 분자 패턴) 신호에 반응하여 작동하는 다양한 세포 (호중구, 대식세포) 및 세포외 (보체, 히스타민) 인자들의 복잡한 상호작용을 수반하는 것으로 잘 알려져 있다. 사이클로필린 A는 염증 반응에 대한 지원으로서 백혈구 이동을 촉진하기 위한 케모카인으로서 기능하는 것으로 입증되었으며, 사이클로필린 A의 차단이 급성 염증 동물 모델에서 유익한 것으로 나타났다. 최근 세포 사멸 및 조직 괴사를 동반하는 심각한 형태의 염증이 언급되었다. 미토콘드리아 막에서 미토콘드리아 투과성 전이 기공 (MPTP: Mitochondrial Permeability Transition Pore)으로 지칭되는, 미토콘드리아 막의 기공의 개방이 괴사성 염증의 발병 및 유지에 중요하다는 것을 뒷받침하는 상당한 증거들이 현재 존재한다. 이러한 MPTP 개방의 핵심 조절 인자는 사이클로필린 D (CypD)로서, CypD 저해제는 괴사성 염증과 관련한 조직 손상을 예방하는데 양호한 활성을 나타내었다. MPTP의 개방과 그에 따른 괴사성 세포 사멸의 개시는 과잉 생리학적 신호 (예, 소음 외상, 흥분 독성), 산화 스트레스, 저산소증, 담즙염 독소 등을 비롯한 다양한 인자들로 초래되는 세포 내 칼슘 수치 상승에 의해 유발된다. 특히, CypD의 유전학적 제거 또는 약리학적 저해가 심장 조직의 허혈-재관류 손상으로 인한 조직 분해로부터 보호하는 것으로 밝혀졌으며, 이는 CypD 저해가 보다 일반적으로 허혈-재관류 손상에 대한 실행가능한 약물 표적임을 시사한다.

[0003] 마우스 모델에서, 사이클로필린 D 결손은 중증 허혈-재관류 손상으로 인해 신장에 유발되는 손상에 대해 유의한 보호 효과를 가진 것으로 입증되었다 (*Am J Physiol Renal Physiol* 297: F749-F759, 2009). 이러한 보호 효과는, 혈청 크레아티닌 수준에 의해 측정된 바와 같이 개선된 신장 기능과 야생형 대조군 대비 사이클로필린 D 넉아웃 동물에서의 (조직학적으로 측정한) 조직 손상에서 입증되었다. 마찬가지로, 신독성 약물 투여에 의해 유도된 마우스 신장 손상 모델에서도 (Am J Physiol Renal Physiol. 2019 Sep 1;317(3):F683-F694), 사이클로필린 D 넉아웃된 동물은 산화 스트레스 및 저메틸화에 대해 더 강한 내성을 나타내었으며, 야생형 동물과 비교해 신장 독성에 대한 지표들이 더 낮았다.

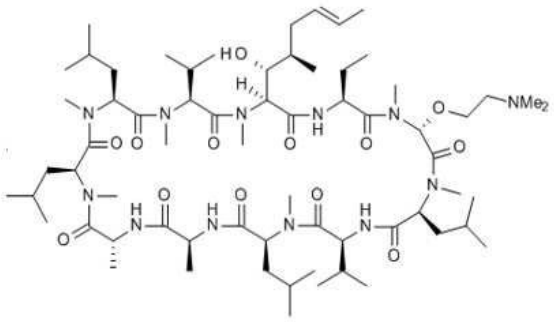
[0004] 사이클로필린 D 넉아웃 마우스를 이용하여 수행된 연구들과 사이클로필린 저해제를 이용한 약리학적 전략들에서, 미토콘드리아 내막의 비-특이적 채널인 미토콘드리아 투과성 전이 기공 (MPTP)이 다양한 손상으로 인한 세포 사멸에 기본적인 현상인 것으로 명확하게 입증되었다. 아울러, 사이클로필린 A의 저해는 mPTP의 개방을 방지하여, 미토콘드리아 기능을 보호하고 세포 생존력을 보존할 수 있다.

[0005] 사이클로스포린 A는 면역억제 특성으로 잘 알려진 화합물이지만, 다른 생물학적 특성들도 설명되어 있다. 사이클로스포린 A의 화학 구조는 다음과 같다:



[0006] 사이클로스포린 A (CsA)

[0007] 사이클로스포린 A의 생물학적 활성 유도체 역시 제조된 바 있다. 예를 들어, US 6,583,265, EP 0484281 및 EP 0194972에는 면역억제, 항-기생충 및 항-바이러스 특성을 비롯한 다양한 특성을 가진 사이클로스포린 유도체들이 기술되어 있다. US 6,583,265에는 사이클로스포린 거대고리의 3번 위치에서 변형된 사이클로스포린 유도체가 기술되어 있다. 특히, US 6,583,265에는 **화합물 1**이 기술되어 있다:



[0008] 화합물 1

[0009] WO2019/016572 A1 역시 급성 또는 만성 염증성 장애를 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 화합물 1이 기술되어 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명의 과제는 사이클로스포린 유사체, 특히 사이클로필린, 예를 들어, 사이클로필린 A, B 및 D, 및 이와 관련한 질환 및 증상을 저해하는데 유용할 수 있는 유사체를 추가로 제공하는 것이다. 본 발명의 추가적인 과제들은 본 발명의 하기 설명, 실시예 및 청구항을 토대로 명확해질 것이다.

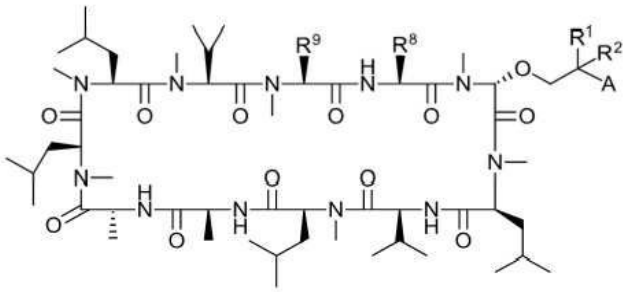
과제의 해결 수단

[0011] 제1 측면에서, 본 발명은 상세한 설명에서 정의되는 바와 같은 화합물, 즉 식 1, 식 2, 식 3 또는 식 4의 화합물에 관한 것이다.

[0012] 다른 측면에서, 본 발명은 사이클로필린 저해제로서 상기 화합물의 용도를 제공한다. 추가적인 측면에서, 본 발명은 장기 손상 또는 장기 부전과 같은 세포 손상 또는 세포 사멸과 관련한 질환 또는 병태를 예방 및/또는 치료하는 방법에서의 상기한 화합물의 용도를 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 신장 병태 또는 질환을 유발할 수 있는 신독소에 노출된 개체에서 신장 병태 또는 질환을 예방 및/또는 치료하기 위한 상기 화합물의 용도를 제공할 수 있으며, 여기서 신독소는 신독성 약물 물질 또는 내인성 신독소이다.

[0013] 발명에 대한 상세한 설명

[0014] 제1 측면에서, 본 발명은 식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



(식 1)

[0015]

[0016] 상기 식에서,

[0017] R^1 및 R^2는 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되거나, 또는 R^1과 R^2는 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

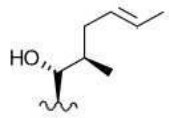
[0018] A는 하기로부터 선택되고:

[0019] - NR^3R^4, 여기서 R^3 및 R^4는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬로부터 선택되거나, 또는 R^3와 R^4는 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성함; 및

[0020] - $N=C(R^5)NR^6R^7$, 여기서 R^5, R^6 및 R^7은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬로부터 선택되고, 선택적으로 R^6와 R^7은 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성함;

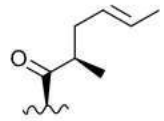
[0021] R^8은 에틸, 1-하이드록시에틸, 이소프로필 또는 n-프로필이고;

[0022] R^9은 식 1a 또는 1b이다:



(식 1a)

[0023]



(식 1b)

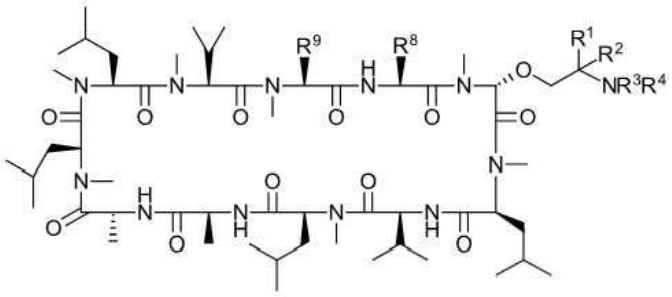
[0024]

[0025] 일 구현예에서, 본 발명은 R^1 및 R^2가 둘다 H이고; R^8이 에틸, 이소프로필 및 n-프로필로부터 선택되고; R^9이 식 1a이고; A가 NR^3R^4이면, R^3 및 R^4는 H, C_1-C_4 알킬이 아니거나 또는 서로 연결되어 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴 또는 프탈로일 잔기를 형성하지 않는, 식 1의 화합물에 관한 것이다. 추가적인 구현예에서, 본 발명은 만일 R^1 및 R^2가 둘다 H이거나, 또는 만일 R_1이 메틸이고 R_2가 H이고; R^8이 에틸, 이소프로필 및 n-프로필로부터 선택되고; R^9이 식 1a이고; A가 NR^3R^4이면, R^3 및 R^4는 H, C_1-C_4 알킬이 아니거나 또는 서로 연결되어 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴 또는 프탈로일 잔기를 형성하지 않는, 식 1의 화합물에 관한 것이다. 다른 구현예에서, 본 발명은 만일 R^1 및 R^2가 둘다 H이거나 또는 R^1이 C_1-C_6 알킬이고 R^2가 H이고; R^8이 에틸, 이소프로필 및 n-프로필로부터 선택되고; R^9이 식 1a

이고; A가 NR^3R^4이면, R^3 및 R^4는 H, C_1-C_4 알킬이 아니거나 또는 서로 연결되어 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴 또는 프탈로일 잔기를 형성하지 않는, 식 1의 화합물에 관한 것이다. 다른 구현예에서, 본 발명은 만일 R^1 및 R^2가 둘다 H이고; R^8은 에틸, 이소프로필 및 n-프로필로부터 선택되고; R^9은 식 1a이면, A는 NR^3R^4가 아닌, 식 1의 화합물에 관한 것이다. 추가적인 구현예에서, 본 발명은 만일 R^1 및 R^2가 둘다 H이거나 또는 R^1은 C_1-C_6 알킬이고 R^2는 H이고; R^8이 에틸, 이소프로필 및 n-프로필로부터 선택되고; R^9이 식 1a이면, A은 NR^3R^4가 아닌, 식 1의 화합물에 관한 것이다.

[0026] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 식 1에 대해 정의되되, 단 만일 R^1 및 R^2가 둘다 H이거나 또는 R^1이 H이고 R^2가 C_1-C_6 알킬이고; R^8이 에틸이고; R^9이 식 1a이면, A는 NR^3R^4가 아닌, 화합물에 관한 것이다. 특히, 식 1의 화합물은 전술한 화합물 1을 포함하지 않는다. 식 1의 화합물은 또한 3-[2-(아미노프로폭시)]사이클로스포린을 포함하지 않는다.

[0027] 관련 측면에서, 본 발명은 식 2의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것일 수 있다:



[0028] (식 2)

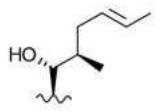
[0029] 상기 식에서,

[0030] R^1 및 R^2는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬로부터 선택되거나, 또는 R^1과 R^2는 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

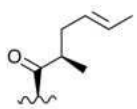
[0031] R^3 및 R^4는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬로부터 선택되거나, 또는 R^3와 R^4는 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0032] R^8은 1-하이드록시에틸, 이소프로필 또는 n-프로필이고; 및

[0033] R^9은 식 1a 또는 1b이다:

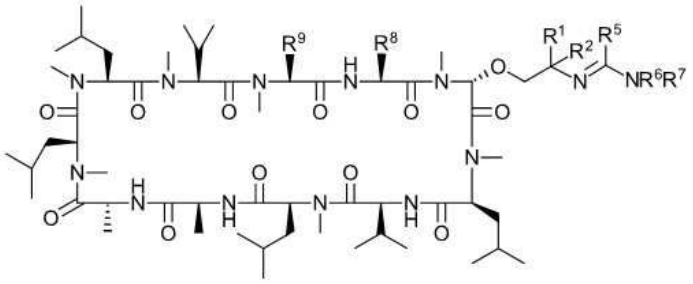


[0034] (식 1a)



[0035] (식 1b)

[0036] 관련 측면에서, 본 발명은 또한 식 3의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것일 수 있다:



(식 3)

[0037]

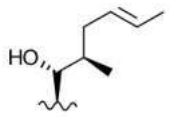
[0038] 상기 식에서,

[0039] R^1 및 R^2는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬로부터 선택되거나, 또는 R^1과 R^2는 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0040] R^5, R^6 및 R^7은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬로부터 선택되고, 선택적으로 R^6와 R^7은 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

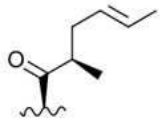
[0041] R^8은 에틸, 1-하이드록시에틸, 이소프로필 또는 n-프로필이고; 및

[0042] R^9은 식 1a 또는 1b이다:



(식 1a)

[0043]



(식 1b)

[0044]

[0045] 구체적으로, 식 1, 2 및 3의 화합물, 및 식 4의 화합물은 사이클로스포린 A, C, D 또는 G의 사이클로스포린 유사체에 관한 것이다.

[0046] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 사이클로스포린 화합물은, 본원에 기술된 화합물 및 식 1, 2 또는 3의 화합물들의 사르코신 치환기에 대해 본원에 기술된 구현예들 중 어느 하나 또는 임의 조합에서 정의된 바와 같이, 마크로사이클릭 고리의 3번 위치에서 사르코신 잔기에서의 치환을 포함하는 사이클로스포린 화합물 (예, R^9 잔기는 식 1a이고, R^8은 에틸임)이다. 다른 구현예들에서, 본 발명에 따른 사이클로스포린 화합물은 3번 위치에 치환기, 즉 식 1, 2 또는 3, 또는 식 4의 화합물에 대해 본원에 기술된 구현예들 중 어느 하나 또는 임의 조합에서 정의되는 사르코신 잔기를 포함하는, 사이클로스포린 C 화합물 (예, R^9 잔기는 식 1a이고, R^8은 1-하이드록시에틸임), 사이클로스포린 D 화합물 (예, R^9 잔기는 식 1a이고, R^8은 이소프로필인), 또는 사이클로스포린 G 화합물 (예, R^9 잔기는 식 1a이고, R^8은 n-프로필임)이다.

[0047] 본 발명에서 위치 번호 식별은 사이클로스포린 코어에서 특징적인 아미노산 잔기 11개에 대해 통상적으로 사용되는 명명법 및 번호 할당을 참조한다. 사이클로스포린 A를 토대로 하는 경우, 아미노산 잔기들은 다음과 같이 번호를 매길 수 있다: MeBmt로 약칭할 수 있는 메틸-부테닐-트레오닌 (1), 아미노부티르산 (2), Sar로 약칭할 수 있는 사르코신 (3), N-메틸 루신 (4), 발린 (5), N-메틸 루신 (6), 알라닌 (7), D-알라닌 (8), N-메틸 루신

(9), N-메틸 루신 (10), N-메틸 발린 (11).

[0048] 본원에서, 용어 'H'는 수소를 지칭한다. 본원에서, 용어 'C_1-C_6 알킬'은 임의 이성질체 배위 형태의 탄소수 1-6의 포화 또는 불포화된 알킬 탄화수소 모이어티로서 정의된다. 이는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, 1-펜틸, n-헥실과 같은 직쇄, 선형 알킬을 포함한다. 또한, 이는 이소프로필, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 이소펜틸, tert-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실의 이성질체와 같은 분지형 알킬 (즉, 분지형 C_3-C_6 알킬)도 포함한다. 'C_1-C_6 알킬'의 정의에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실과 같은 사이클릭 이성질체도 추가로 포함된다. 불포화 C_1-C_6 알킬에 대한 예로는 비-제한적으로 비닐, 알릴, 부테닐, 펜테닐 및 헥세닐과, 기타 알케닐 또는 알킬렌 모이어티, 예를 들어 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 모이어티, 예를 들어 펜타다이에닐 등이 있다. 또한, 용어 'C_3-C_6'도 비슷하게 이해되어야 하며, 탄소 원자 3-6개를 포함하는 모이어티를 지칭한다.

[0049] 바람직한 구현예에서, C_1-C_6 알킬은 상기와 같이 정의되는 비-치환된 탄화수소 모이어티를 지칭한다. 선택 구현예에서, C_1-C_6 알킬은 치환기 하나 이상으로 치환될 수 있으며, 수소 원자 하나 이상이 이러한 치환기 또는 수소 이외의 모이어티에 대한 결합으로 치환된다.

[0050] 치환된 알킬 (예, 치환된 C_1-C_6 알킬)과 같이 용어 '치환된'은, 하나 이상의 수소가 독립적으로 할로겐, 할로알킬, 하이드록실 (-OH), C_1-C_6 알콕실, 아미노 (-NH_2), 모노알킬아미노, 다이알킬아미노, 티오알킬, 니트로, 시아노, 카르복실, 알콕시카르보닐, 아릴 및 헤테로아릴과 같은 치환기 하나 이상 (예, 2개, 3개 또는 그 이상)으로 치환된, 모이어티 또는 라디칼을 지칭할 수 있다.

[0051] 용어 '할로겐'은 '할로'와 상호 호환적이며, 클로로, 브로모, 요오도 또는 플루오로 원자를 지칭할 수 있다. '할로알킬'은 하나 이상의 수소 원자가 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 알킬 치환기를 지칭한다. 할로알킬에 대한 예는 트리플루오로메틸과 같은 트리플루오로알킬이다.

[0052] 용어 '하이드록실'은 -OH 라디칼을 지칭한다. 일부 구현예에서, 수소는 당해 기술 분야에서 예를 들어 하이드록시 보호기로 치환될 수 있다. 용어 '알콕실' 또는 유사 용어는 알킬화된 하이드록시 치환기, 즉 수소가 알킬로 치환된 것을 의미한다. 'C_1-C_6 알콕시'는 상기와 같이 정의되는 C_1-C_6 알킬로 하이드록시 수소가 치환된 것을 의미한다. 그 예로는 메톡시, 이소프로폭시, 페녹시 또는 t-부톡시를 포함한다.

[0053] 용어 '아미노'는 -NH_2 라디칼을 지칭할 수 있다. 일부 구현예에서, 수소(들)는 예를 들어 보호기, 또는 알킬과 같은 하나 이상의 추가의 치환기로 치환될 수 있다. 용어 '모노알킬아미노'는 수소 원자들 중 하나가 알킬, 예를 들어 상기와 같이 정의된 C_1-C_6 알킬로 치환된 아미노 라디칼을 지칭한다 (즉, -NHR, 여기서 R은 알킬임). '다이알킬아미노'는 수소 2개가 독립적으로 알킬로 치환된 아미노 라디칼을 지칭한다 (즉, -NRR', 여기서 R 및 R'은 알킬이며, 이는 동일하거나 (예, 다이메틸아미노) 또는 상이할 수 있음).

[0054] '티오알킬'은 라디칼 -SR''을 지칭할 수 있으며, 여기서 R''은 알킬, 예를 들어 상기와 같이 정의되는 C_1-C_6 알킬이다. 본원에서, 용어 '카르복실'은 라디칼 -C(O)-R^a를 지칭하며, 여기서 R^a는 수소, 알킬, 아릴, 헤트아릴, 하이드록시, 알콕시 (예, -OCH_3), 아미노, 알킬아미노, 다이알킬 아미노, 티오알킬 등으로부터 선택될 수 있다. 용어 '알콕시카르보닐'은 라디칼 -OC(O)-R^a를 지칭할 수 있으며, 여기서 R^a는 알킬 (예, C_1-C_6 알킬, 예를 들어 메틸), 아릴, 헤트아릴, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬 아미노, 티오알킬 등으로부터 선택된다.

[0055] 일 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 화합물, 예를 들어 식 1, 식 2, 식 3 또는 식 4의 화합물에서 R^1 또는 R^2 중 하나 이상 또는 둘다 수소 (H)이다. 일 구현예에서, R^1 또는 R^2 중 하나 이상은 C_1-C_6 알킬이다. 다른 구현예에서, R^1 또는 R^2 중 하나 또는 둘다 -CH_3 (메틸)이다.

[0056] 일부 구현예에서, 2개의 인접한 R^1 및 R^2 치환기들은 서로 연결되어, 함께 고리, 예를 들어 C_3-C_6 사이클로알킬 고리를 형성할 수 있다. 본원에서, '사이클로알킬'은 포화된 또는 불포화된 비-방향족 탄화수소 고리이다. 인접

한 R^1 및 R^2 치환기들이 함께 연결되어 고리를 형성함으로써 형성되는 모이어티에 대한 예는 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실이다. 일 구현예에서, 2개의 인접한 R^1 및 R^2 치환기들은 연결되어 사이클로프로필 고리를 형성할 수 있다.

[0057] 용어 '헤테로'는, 화합물 또는 치환기를 기술하기 위해 사용되는 경우, 하나 이상의 탄소 원자가 산소, 질소 또는 황 원자로 치환되는 것을 의미한다. 본 발명에 대한 추가적인 구현예들에서, 치환기 R^1 및 R^2는 서로 연결되어, 헤테로사이클로알킬 고리, 예를 들어 C_3-C_6 헤테로사이클로알킬 고리를 형성할 수 있다. 달리 언급되지 않은 한, '헤테로사이클로알킬'은 사이클릭 구조의 적어도 일부를 구성하며 하나 이상의 탄소 원자가 산소, 질소 또는 황으로 치환된, 포화된 또는 불포화된 비-방향족 고리를 지칭한다 (탄소 원자 3-6개를 포함하는 C_3-C_6 헤테로사이클로알킬의 경우). 예를 들어, 치환기 R^1 및 R^2는 서로 연결되어, 하나 이상의 이종원자를 포함하는 4-6원성의 포화된 비-방향족 고리를 형성할 수 있다. 헤테로사이클로알킬 고리는 O, N 또는 S로부터 선택되는 이종원자를 하나 이상 포함할 수 있다.

[0058] 식 1, 2, 3 또는 4의 화합물에서 치환기 R^8은 에틸, 1-하이드록시에틸, 이소프로필 및 n-프로필로부터 선택될 수 있다. 일 구현예에서, R^8은 1-하이드록시에틸, 이소프로필 및 n-프로필로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, R^8은 에틸이고, R^9은 식 1b이다.

[0059] 본 발명의 사이클로스포린 화합물에서 1번 위치의 치환기 R^9은 식 1a에 해당할 수 있으며, 즉 화합물의 1번 위치는 아미노산 잔기 N-메틸-부테닐 트레오닌 또는 MeBmt에 해당할 수 있다. 대안적으로, R^9은 식 1b에 도시된 바와 같이, 이의 산화된 형태에 해당할 수도 있다.

[0060] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 화합물에서 치환기 A는 아미노 라디칼 NR^3R^4로부터 선택될 수 있으며, 여기서 R^3 및 R^4는 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되거나, 또는 R^3와 R^4는 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다. 일 구현예에서, R^3 및 R^4는 둘다 $-CH_3$ (메틸)이다. 다른 구현예에서, R^3와 R^4는 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다. 예를 들어, 치환기 R^3와 R^4는 서로 연결되어 4-6원성의 포화된 비-방향족 고리를 형성할 수 있다. 본 발명의 화합물에서 인접한 R^3 및 R^4 치환기가 서로 연결됨으로써 형성되는 사이클로알킬 고리는 예를 들어 아제티딘, 피롤리딘 또는 피페리딘을 포함할 수 있다. 헤테로사이클로알킬 고리는, 예를 들어 식 1 또는 2에서 특정되는 바와 같이, R^3 및 R^4가 연결된 질소와 더불어, 하나 이상의 탄소 원자가 산소, 질소 또는 황 원자로 치환된, 사이클릭 구조의 적어도 일부를 형성하는, 포화된 또는 불포화된 비방향족 고리일 수 있다. 치환기 R^3와 R^4는 서로 연결되어, 이들이 연결된 하나 이상의 추가의 이종원자, 질소 원자, 예를 들어 O, N 또는 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 이종원자를 포함하는, 4-6원성의 포화된, 비-방향족 고리를 형성할 수 있다. 일 특정 구현예에서, R^3와 R^4는 서로 연결되어 모르폴린 잔기를 형성한다. 선택 구현예에서, R^3 및 R^4에 의해 형성된 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 모이어티는 상기와 같이 정의되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며, 이때 하나 이상의 수소 원자가 상기한 치환기에의 결합으로 치환된다.

[0061] 다른 구현예에서, 본 발명에 따른 화합물은 치환기 A를 포함하며, 여기서 A는 아미딘, 특히 식 $-N=C(R^5)NR^6R^7$에 의해 정의되는 아미딘 치환기이며, 여기서 R^5, R^6 및 R^7은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다.

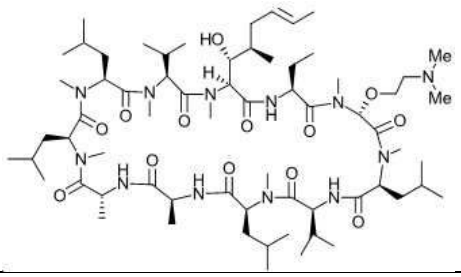
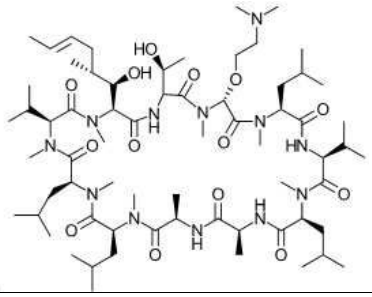
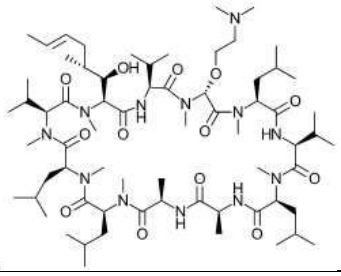
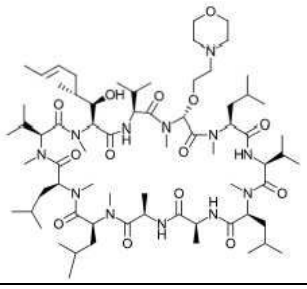
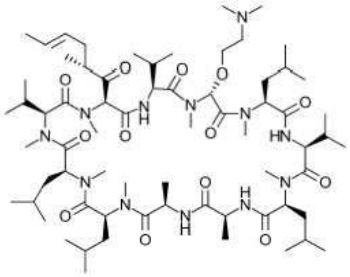
[0062] 이에 대한 일 구현예에서, R^5는 H 및 CH_3 (메틸)로부터 선택된다. 아미노 라디칼 NR^6R^7은 알킬 아미노 라디칼, 예를 들어 모노알킬 아미노 (R^6 또는 R^7 중 하나는 수소이고, 다른 하나는 C_1-C_6 알킬 알킬임), 또는 다이알킬아미

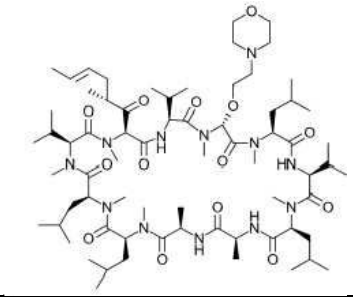
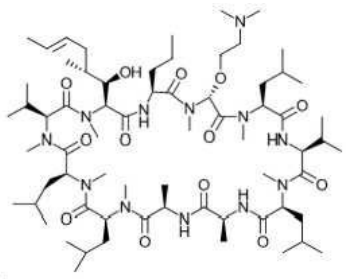
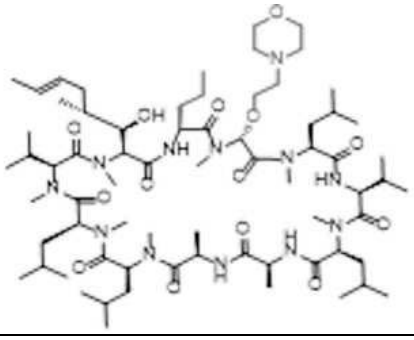
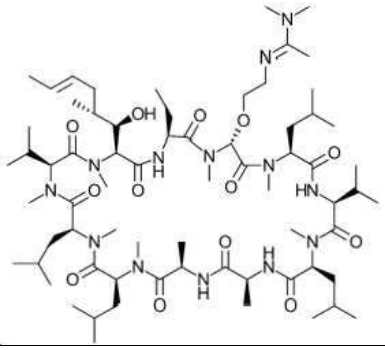
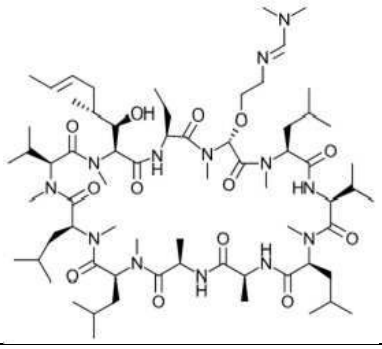
노 라디칼일 수 있으며, 여기서 R^6 또는 R^7은 동일한 또는 서로 다른 C_1-C_6 알킬 기이다. 다른 구현예에서, R^6 및 R^7은 둘다 메틸일 수 있다. 식 1, 식 3 또는 식 4의 화합물에 대한 일 구현예에서, A는 $-N=C(R^5)NR^6R^7$이고, R^8은 에틸이다.

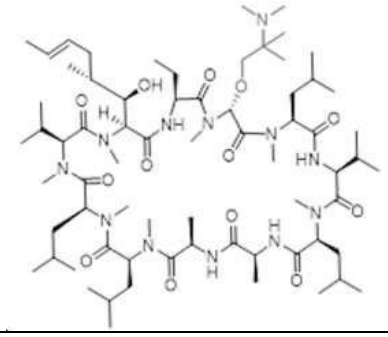
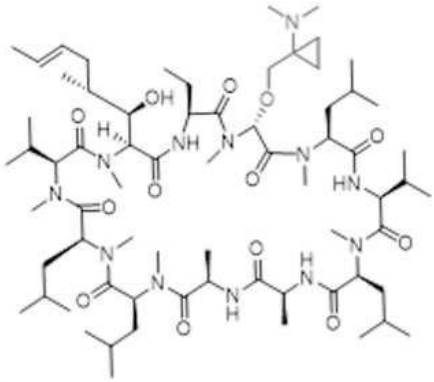
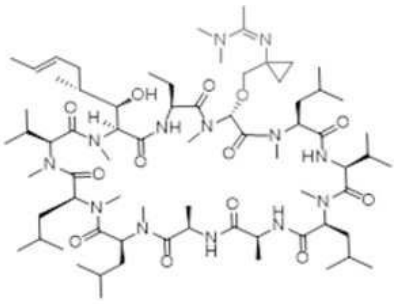
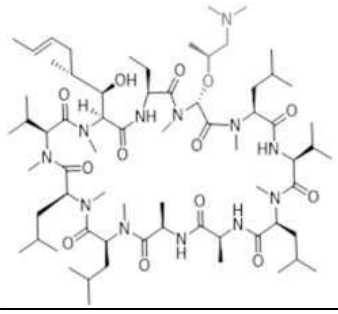
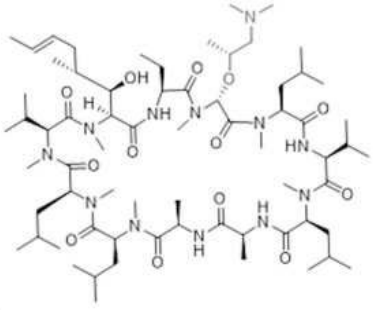
[0063] 본 발명에 따른 화합물은 표 1에서 정의되는 바와 같은 하기 화합물 **2**, **3**, **4** 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택될 수 있다:

표 1

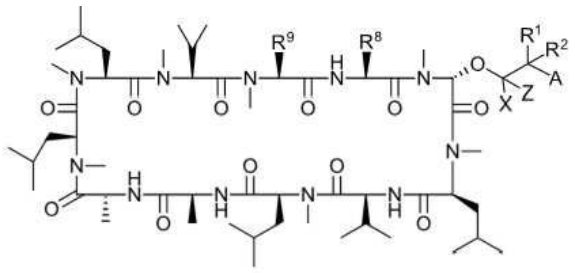
[0064]

화합물 번호	화합물 구조
1 (기준 화합물)	
2	
3	
4	
5	

6	
7	
8	
9	
10	

11	
12	
13	
14	
15	

[0065] 다른 측면에서, 본 발명은 또한 식 4의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것일 수 있다:



(식 4)

[0066]

[0067] 상기 식에서, X 및 Z는 독립적으로 치환기들로부터 선택되고, 예를 들어 H, 알킬 (예, C_1-C_6 알킬, 예를 들어 메틸) 및 치환된 알킬, 예를 들어 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되거나, 또는 X와 Z는 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; A, R^1, R^2, R^8 및 R^9은 본원에 기술된 구현예들 중 어느 하나 또는 임의 조합에서 정의된 바와 같이 정의된다. 식 4는 또한 식 I의 화합물을 포함한다.

[0068] 일 구현예에서, X 및 Z는 둘다 H이다. 다른 구현예에서, X 및 Z는 둘다 알킬, 예를 들어 메틸일 수 있다. 또 다른 구현예에서, X는 H이고, Z는 메틸이다. 식 4에 대한 구현예들은 또한 하기를 포함할 수 있다:

[0069] 1.1 R^1 및 R^2가 둘다 수소인, 식 4에 따른 화합물.

[0070] 1.2 R^1 또는 R^2 중 하나 이상이 C_1-C_6 알킬, 예를 들어 메틸인, 1.1에 따른 화합물.

[0071] 1.3 R^1과 R^2가 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리, 바람직하게는 C_3-C_6 사이클로알킬 고리, 예를 들어 사이클로프로필을 형성하는, 1.1 또는 1.2에 따른 화합물.

[0072] 1.4 R^8이 에틸인, 1.1 내지 1.3 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0073] 1.5 R^8이 이소프로필인, 1.1 내지 1.4 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0074] 1.6 R^8이 n-프로필인, 1.1 내지 1.5 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0075] 1.7 R^8이 1-하이드록시에틸인, 1.1 내지 1.6 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0076] 1.8 A가 $-N=C(R^5)NR^6R^7$인, 1.1 내지 1.7 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0077] 1.9 R^5, R^6 및 R^7이 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되는, 1.8에 따른 화합물.

[0078] 1.10 R^5가 H 또는 CH_3이고, R^6 및 R^7은 CH_3인, 1.9에 따른 화합물.

[0079] 1.11 R^9이 식 1a인, 1.8 내지 1.10 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0080] 1.12 R^9이 식 1b인, 1.1 내지 1.11 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0081] 1.13 A가 NR^3R^4인, 1.1 내지 1.7 또는 1.11 내지 1.12 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0082] 1.14 R^3 및 R^4가 모두 $-CH_3$인, 1.13에 따른 화합물.

[0083] 1.15 R^3 및 R^4가 함께 연결되어 포모르폴리닐 잔기를 형성하는, 1.12 내지 1.14 중 어느 하나에 따른 화합물.

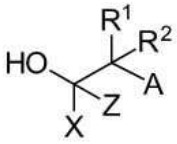
[0084] 1.16 X 및 Z가 둘다 H인, 1.1 내지 1.15 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0085] 1.17 X가 알킬 (예, C_1-C_6 알킬, 예를 들어 메틸)이고; Z가 H인, 1.1 내지 1.15 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0086] 1.18 R^8이 에틸이고, R^9이 식 1a인, 1.17에 따른 화합물.

[0087] 본원에 기술된 바와 같이, 식 4에 대한 특정 구현예에서, 식 I에서 기술된 바와 같은 A에 대한 선택을 정의하는 조건 역시 적용할 수 있다.

[0088] 또 다른 측면에서, 본 발명은 식 1, 2, 3 및 4에 따른 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 화합물은 화합물 형성 반응을 포함하는 방법 또는 공정에 의해 제조할 수 있으며, 반응은 구리 트리플레이트 및 아미노 알코올을 포함한다. 아미노 알코올은 식 5의 화합물일 수 있다:



[0089] (식 5)

[0090] 상기 식에서, 치환기, X 및 Z는 독립적으로 H, 알킬 (예, C_1-C_6 알킬, 예를 들어 메틸), 치환된 알킬, 예를 들어 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택될 수 있거나, 또는 X와 Z는 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성할 수 있으며; A, R^1, R^2는 본원에 기술된 구현예들 중 어느 하나 또는 임의 조합에서 정의된 바와 같이 정의된다. 일부 구현예에서, 식 I에 대해 기술된 바와 같이 A의 선택을 정의하는 조건 역시 적용할 수 있다. 일 구현예에서, 식 5의 X 및 Z는 H이고, A, R^1, R^2는 본원에 기술된 구현예들 중 어느 하나 또는 임의 조합에서 정의된 바와 같이 정의된다. 다른 구현예에서, A는 NR^3R^4이고, R^3 및 R^4는 본원의 구현예 또는 실시예 중 어느 하나에 따라 정의된다. 식 5에 대한 또 다른 구현예에서, X 및 Z는 둘다 H이고, R^1 및 R^2는 둘다 H이고, A는 NR^3R^4이고, R^3 및 R^4는 둘다 알킬, 예를 들어 C_1-C_6 알킬, 예를 들어 메틸이다.

[0091] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 화합물은 3번 위치 또는 사르코신 위치에 이탈기를 포함하는 사이클로스포린 화합물 (예, 사이클로스포린 A, C, D, G 등) 중간산물을 식 5의 화합물과 같은 아미노 알코올 화합물과 반응시키는 것을 포함하는 공정에 의해 제조하거나 또는 수득가능할 수 있다. 다른 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 화합물은, a) 사이클로스포린 화합물, 예를 들어 사이클로스포린 A, C, D, G, 등을 다이피리딜 다이설파이드와 반응시켜 티오피리딜 사이클로스포린 중간산물 (예, [(2'-(2-티오피리딜)-Sar]^3-사이클로스포린 A 또는 C, 또는 D, 또는 G, 등)을 형성하는 단계, 및 b) 상기한 중간산물을 아미노 알코올 화합물과 구리 트리플레이트의 존재 하에 반응시키는 것을 포함하는 공정 또는 방법에 따라 수득가능할 수 있다. 아미노 알코올은 상기 식 5에 따라 정의되는 화합물일 수 있다. 이용가능할 수 있는 아미노 알코올 화합물에 대한 예로는 모르폴리노 에탄올 또는 다이메틸아미노 에탄올이 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0092] 본 개시내용 및 본 발명의 화합물은 다양한 입체이성질체 형태 및 혼합물로 존재할 수 있다. 본 발명은, 식에 나타낸 또는 도시된 바와 같은 입체센터 외에도, 이의 모든 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 라세메이트 또는 기타 혼합물뿐 아니라 다형체, 용매화물, 수화물, 착물, 유리 형태 또는 염 형태를 포괄하는 것으로 이해될 수 있다. 달리 언급되지 않은 한, 식에 표시 또는 도시되지 않거나 또는 구체적으로 언급/기술되지 않은 하나 이상의 비대칭 센터를 포함하는 본 발명의 범위에 속하는 화합물 역시 모든 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 또는 이들의 혼합물, 라세믹 또는 이의 기타를 망라할 수 있다. 본 발명의 내용에서 이중 결합의 표시는 표시된 바와 같은 이성질체를 의미하지만, 기타 Z (또는 E) 이성질체도 포함하는 것으로 간주할 수 있다. 또한, 당해 기술 분야에서 잘 알려진 방법에 의해 결정 또는 제조되는 바와 같이, 임의의 광학적으로 순수한 또는 입체화학적으로 순수한 입체이성질체뿐 아니라 입체이성질체들의 임의 조합의 이용도 포괄한다. 선택적으로, 본 발명의 화합물은 또한 원자가 동위원소로 치환된, 예를 들어 수소가 중수소로 또는 탄소가 탄소-13로 치환된 화합물을 또한 포함할 수 있다.

[0093] 본원에 정의된 바와 같이, 약제학적으로 허용가능한 화합물은 일반적으로 안전하고, 무독성이며, 생물학적으로도 다르게도 부적절하지 않으며, 인간에 허용가능하고 약학적 용도로 혼용가능한, 화합물이다. 약제학적으로 허

용가능한 염은 자체 생물학적 특성을 유지하며, 무독성이고, 약학적 용도로 혼용가능한, 본원에 제공된 바와 같은 화합물의 염이다.

[0094] 본 발명에 따른 염은 식 1, 식 2, 식 3, 식 4의 화합물 또는 본원에 기술된 구체적인 화합물들 중 어느 하나에 산을 부가함으로써 제조할 수 있다. 제조되는 산 부가 염은 아세트산, 2,2-다이클로로아세트산, 시트르산, 락트산, 만델산, 글리콜산, 아디프산, 알긴산, 아릴 설폰산 (예를 들어, 벤젠설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 나프탈렌-1,5-디설폰산 및 p-톨루엔설폰산), 아스코르브산 (예, L-아스코르브산), L-아스파르트산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 부탄산, (+) 캄퍼산 (camphoric acid), 캄퍼-설폰산, (+)-(1S)-캄퍼-10-설폰산, 카프릭산, 카프로산, 카프릴산, 신남산, 시트르산, 시클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-다이설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 젠티스산, 글루코헵톤산, 글루콘산 (예, D-글루콘), 글루쿠로닉산 (예, D-글루쿠로닉), 글루탐산 (예, L-글루타민), α-옥소글루타르산, 글리콜산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염산, 요오드화수소산, 이세티온산, 락트산 (예, (+)-L-락트산 및 (±)-DL-락트산), 락토바이오닉산, 말레산, 말산 (예, (-)-L-말산), (±)-DL-만델산, 메타인산, 메탄설폰산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 질산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 인산, 프로피온산, L-피로글루타민산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 세바스산, 스테아르산, 숙신산, 황산, 탄닌산, 타르타르산 (예, (+)-L-타르타르산), 티오시안산, 운데실렌산 및 발레르산과 함께 형성된 것을 포함할 수 있다. 특히, 산 부가 염은 염산, 브롬화수소산, 인산, 메타인산, 질산 및 황산과 같은 무기산; 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 말산, 락트산, 푸마르산, 벤조산, 글리콜산, 글루콘산, 숙신산, 아릴설폰산과 같은 유기산으로부터 유래한 것을 포함할 수 있다.

[0095] 본 발명의 화합물은 질환 또는 의학적인 병태를 예방 및/또는 치료하기 위해, 또는 질환 또는 의학적인 병태의 예방 및/또는 치료용 약제를 제조하는데 유용할 수 있다.

[0096] 용어 '테라피'는 용어 '치료'와 동의어로 사용될 수 있으며, 본원에서, 질환, 병태 또는 질환 또는 병태와 관련있는 증상을 치유하거나, 개선하거나, 완화하거나, 제어하거나, 진행을 제어하거나, 진행을 방지하거나, 재발을 방지할 수 있는 치료학적 개입을 지칭한다.

[0097] 본원에서 이용되는 바와 같이, 용어 '방지'는 용어 '예방'과 상호 호환적으로 사용될 수 있으며, 질환, 병태 또는 증상의 발생을 방지하거나 또는 질환, 병태 또는 증상의 발병 가능성을 현저하게 낮추고 아울러 질환, 병태 또는 관련 증상을 방지, 예를 들어, 추가적인 재발을 방지하기 위한, 화합물 또는 조성물의 이용을 지칭한다. 또한, 이 용어의 의미에는 질환, 병태 또는 증상의 요인이 1차 개선되거나 또는 1차 제거된 이후의, 질환, 병태 또는 관련 증상의 진행 방지도 포함된다.

[0098] 구체적으로, 본 발명에 따른 화합물은 사이클로필린-매개 질환 또는 병태를 예방 및 치료하는데 이용될 수 있다.

[0099] 구체적으로, 본원에 기술된 바와 같은 화합물은 사이클로필린, 특히 사이클로필린 A (CypA) 및/또는 사이클로필린 D (CypD)의 저해제로서 이용할 수 있다. 일 구현예에서, 화합물은, 예를 들어 사이클로필린 D를 저해하기 위해 치료학적으로 적절한 양으로 제공 또는 투여되는, 사이클로필린 D의 저해제로서 이용한다. 본원에서 일반적으로 이해되는 바와 같이, 용어 '치료학적 유효량'은, 예를 들어, 질환또는 병태를 치료 및/또는 방지하기 위해 개체 (예, 인간 개체)에 투여하였을 때, 이러한 치료 및/또는 방지를 달성하기에 충분한, 화합물의 양이다.

[0100] 이들 사이클로필린의 과다발현은 다양한 질환 및 병태, 특히 인간에서 염증성 질환과 연관 또는 관련되어 있다. 예를 들어, 사이클로필린 A는 염증 반응에 대한 지원으로 백혈구 이동을 촉진하기 위한 사이토카인으로서 작용하는 것으로 입증되어 있으며, 사이클로필린 A의 차단은 급성 염증 동물 모델에서 유익한 것으로 밝혀져있다. 미토콘드리아 막에서 미토콘드리아 투과성 전이 기공 (MPTP)이라고 불리는 미토콘드리아 막 기공의 개방이 염증의 심각한 형태, 괴사성 염증의 발병 및 유지에 중요하다는 것을 뒷받침하는 상당한 증거들이 현재 존재한다. 이러한 MPTP 개방의 핵심 조절 인자는 사이클로필린 D이며, CypD의 저해는 괴사성 염증과 관련한 조직 손상을 예방하는데 양호한 활성을 나타내었다. MPTP의 개방과 그에 따른 괴사성 세포 사멸의 개시는 산화 스트레스, 저산소증, 담즙염 독소 등을 비롯한 다양한 인자들로 초래되는 세포 내 칼슘 수치 상승에 의해 촉발된다. 즉, CypD의 약리학적 저해는 장기 조직의 허혈-재관류 손상으로 인한 조직 분해를 방지할 수 있다.

[0101] 실시예들에서 입증된 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물은 놀랍게도 사이클로필린, 특히 사이클로필린 D의 저해제로서 유용한 것으로, 밝혀졌다. 화합물은 사이클로필린의 수준 또는 활성 상승이 질환 또는 병태와 관련있거나, 이에 기여하거나 또는 이를 유발하는, 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는데 유용할 수 있다. 특히, 본 발명에 따라 치료 또는 예방할 수 있는 사이클로필린-매개 질환 또는 병태는 사이클로필린-D 매개 질환 또는 병

태일 수 있다. 이러한 질환 또는 병태는, 예를 들어, 미토콘드리아 기능부전, 예를 들어 MPTP의 상향 조절된 개방으로 인한 미토콘드리아 기능부전의 결과일 수 있다.

[0102] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 화합물은 세포 보호제로서 (예를 들어, 세포 손상 또는 사멸의 예방 또는 저하를 위한) 또는 미토콘드리아 보호제로서 (예를 들어, 미토콘드리아 기능부전 또는 손상의 예방 또는 저하를 위한) 사용할 수 있다.

[0103] 사이클로필린-매개 질환 또는 병태는 전형적으로 염증 반응, 세포 손상, 상해 및/또는 세포 사멸 (예, 괴사)과 관련한 질환 및 병태이며, 비-제한적으로 아래에서 추가적으로 기술된 질환 및 병태를 포함할 수 있다.

[0104] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 화합물은 세포 손상 또는 세포 사멸, 예를 들어 세포 괴사 (세포 막 온전성 상실 및 세포 성분의 세포외 매트릭스로의 방출과 관련있는, 프로그래밍되지 않은 세포 사멸)와 관련한 질환 또는 병태를 치료 및/또는 예방하는데 이용할 수 있다. 세포 손상 및 세포 사멸은, 예를 들어, 손상, 감염, 경색, 염증, 허혈증, 독소 노출, 온도 외상 (temperature trauma), 물리적 외상 등으로 인한 것이거나 또는 유발될 수 있다.

[0105] 본원에서 이해되는 바와 같이, 용어 '세포' 또는 '세포성'은 또한 세포의 집단 또는 응집체, 즉 세포 조직을 지칭할 수 있다. 이러한 조직은 신장, 간, 심장, 폐 및 전형적으로 치료할 개체에서 발견되는 기타 장기와 같은 특정 장기와 관련있거나 이에 위치할 수 있다.

[0106] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 화합물은 장기 부전 또는 장기 손상을 치료 또는 예방하는데 이용할 수 있으며; 장기는 신장, 간, 심장, 폐, 췌장, 장, 각막, 피부, 뇌 및 신경 조직으로부터 선택될 수 있다. 신경 조직에 대한 예는, 예를 들어, 중추 또는 말초 신경 조직이다. 일 구현예에서, 장기는 신장이다. 본원에서 이해되는 바와 같이, 장기 부전 또는 장기 손상은 개체에서 장기 하나, 2곳 또는 여러 부위에서의 부전 또는 손상을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 신부전 또는 손상은 환자 또는 개체의 신장 하나에서의 병태를 지칭할 수 있지만, 선택적으로는 신장 2곳 또는 양쪽에서의 병태를 지칭할 수도 있다. 일 구현예에서, 화합물은 다중 장기 부전 (예, 신장, 폐 및 간 부전)을 치료 및/또는 예방하기 위해 이용할 수 있다.

[0107] 다른 구현예에서, 본 발명에 따른 화합물은 신장의 질환 또는 병태, 즉 신장 질환 또는 병태를 예방 및/또는 치료하기 위해 이용할 수 있다. 신장의 질환 또는 병태는, 예를 들어, 신장 또는 신장 조직의 비정상적인 기능 또는 기능 손상이 특징적일 수 있다. 비정상적인 또는 손상된 신장 기능은 당해 기술 분야에서 표준적인 임상 진단 방법, 예를 들어, 비-제한적으로, 혈액 요소 질소 및/또는 혈청 크레아티닌과 같은 신장 기능 마커 측정에 따라 확인할 수 있다.

[0108] 추가적인 구현예에서, 본 발명에 따른 화합물은 허혈증, 즉, 본원에 기술된 바와 같은 조직 또는 장기에서의 허혈증을 예방 및/또는 치료하는데 이용할 수 있다. 허혈증 또는 허혈성 상해는 일반적으로, 요인들 중에서도 산소 결핍 또는 조직으로의 불충분한 산소 공급으로 인해 조직 영역으로의 혈액 공급이 중단 또는 차단되었을 때 발생한다. 허혈성 상해 발생은 예를 들어, 비-제한적으로, 심근경색, 뇌졸중 및 기타 혈전성 현상이 원인일 수 있거나 및/또는 이의 결과일 수 있다. 조직이 산소 고갈 상태에서 생존할 수 있는 기간은 다양하지만, 궁극적으로 허혈성 조직은 괴상성으로 될 수 있다. 일 구현예에서, 화합물은 심근허혈, 신장 허혈증, 뇌 허혈증 또는 간 허혈증의 치료에 사용할 수 있다.

[0109] 허혈성 상해는 수술 중에 혈관을 교차-클램핑하는 경우, 이식 장기에서 발생할 수 있다. 허혈-재관류 (산소 재공급) 상해는 허혈증 기간 또는 산소 결핍 (무산소증, 저산소증) 후 조직으로 혈액이 다시 공급되는 경우에 유발되는 조직 손상이다. 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 허혈증 기간 중에 혈액에서의 산소 및 영양분의 부재가 순환 복구시 염증 및 산화 손상이 발생하는 환경을 만드는 것으로 보인다.

[0110] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 화합물은 허혈-재관류 손상의 예방 또는 치료에 이용할 수 있다. 허혈-재관류 손상은 외과적 시술과 관련있거나 또는 외과적 시술의 결과일 수 있다.

[0111] 외과적 시술은 이식 시술일 수 있다. 허혈-재관류 손상은 공여 개체 또는 수용 개체에서 발생할 수 있다. 장기 또는 장기 조직 이식에서, 공여자의 혈액 공급으로부터 장기 또는 조직을 적출하여, 장기 또는 조직을 수용자의 혈액 공급과 다시 연결하기까지 소정의 시간이 걸린다. 일부 사례들에서, 장기는 수술할 위치까지 멀리 이송해야 할 수 있어, 장기 손상 가능성은 높아진다. 일 구현예에서, 본 발명은 장기 이식과 관련한 또는 장기 이식의 결과로서 허혈-재관류 손상을 예방 및/또는 치료하기 위한, 본원에 기술된 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0112] 일 구현예에서, 본 발명의 화합물은 장기 이식 수용자 (예, 신장 이식 수용자)에 투여된다.

[0113] 다른 추가적인 구현예에서, 허혈-재관류 손상은 신장 허혈-재관류 손상이며, 이는 예를 들어 신장으로 공급되는 혈관이 신장 이식과 같은 외과적 시술 중에 적어도 일정 기간 동안 클램핑되는, 외과적 시술에서 발생할 수 있다. 일 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 화합물은 급성 신장 손상을 치료 또는 예방하기 위해 사용된다.

[0114] 신장 이식 시술은, 신장 허혈증 및 신장 허혈-재관류 손상에 의해 유도 또는 유발될 수 있는 급성 신장 손상과 같은 병태의 발병 위험성을 내포하고 있다. 신장 허혈증은 동맥 폐쇄, 쇼크 및 신장 이식으로 발생할 수 있으며, 신장 세포 사멸 및 신부전을 일으킬 수 있다. 추가적인 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 화합물은 신장 이식 시술과 관련 있거나 또는 이로 인한 급성 신장 손상을 예방 또는 치료하기 위해 사용된다. 예를 들어, 공여자의 신장 적출 후, 신장 조직은 혈류 상실 (허혈증)로 인해 산소 고갈을 겪을 수 있으며, 혈류 재개시 허혈성 신장 조직에 대한 손상이 뒷따를 수 있다 (재관류 손상). 사이클로필린 D에 대한 강력한 저해 및 허혈성 스트레스 이후의 MPTP 개방에 대한 방지에 의한 보호제로서 이용 가능한 화합물의 투여를 통한, 이러한 손상의 방지는, 이식된 장기의 생존성 개선에 도움이 될 수 있다.

[0115] 다른 구현예들에서, 본 발명은 선택적으로 장기 또는 장기 조직의 이식으로 인한 또는 이식과 관련한, 간 또는 심장의 허혈-재관류 손상을 예방 또는 치료하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 화합물의 용도에 관한 것일 수 있다.

[0116] 본 발명에서, 본원에 상기에서 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은, 예를 들어, 이식 수술 중에서와 같이, 장기 손상으로부터 장기를 보호하거나 및/또는 장기를 보존하기 위한 약제의 제조에, 이용할 수 있다.

[0117] 화합물의 (예를 들어, 화합물을 포함하는 약제의 제조에서) 용도와 관련하여, 아울러 이식 수술과 관련하여, 화합물 또는 약제는 장기를 장기 공여자로부터 장기 수용자에게로 이식하기 전에, 이식하는 중에 및/또는 이식한 이후에 장기 공여자에 및/또는 장기 수용자에 투여할 수 있다.

[0118] 일 구현예에서, 본 발명의 화합물은 공여자 장기를 적출하기 전에, 예를 들어, 전신 투여, 예를 들어 주사 또는 주입에 의해, 공여 개체에 투여할 수 있다. 대안적으로 또는 아울러, 본 발명에 따른 화합물은 개체에서 장기를 적출한 후, 이식 또는 재부착하기 전에 장기에 투여할 수 있다. 예를 들어, 화합물은, 장기가 위치한 체액에 첨가 (또는 포함)할 수 있거나; 및/또는 본원에 기술된 바와 같은 화합물은 장기 내 또는 장기를 통해 재순환하는 체액에 첨가 (또는 포함)할 수 있다.

[0119] 다른 구현예에서, 본 발명에 따른 화합물은 개체에, 수술 개시 전에, 예를 들어, 이식 수술 개시하기 전에, 장기 이식 수용자에게 투여할 수 있다. 다른 추가적인 구현예에서, 화합물은 수술 중에 및/또는 또한 수술 이후에, 예를 들어, 이식 수용자의 경우 장기(들) 또는 장기 조직을 이식하는 중에 및/또는 이식한 후, 투여할 수 있다. 다른 추가적인 구현예에서, 화합물은 이식 시술 중에 및/또는 회복 기간 동안에 걸쳐 공여자 (또는 선택적으로, 적출된 장기) 및 또한 수용자에게 투여할 수 있다. 일 구현예에서, 화합물은 이식 시술 전에 이식 수용자에 투여한다. 다른 구현예에서, 화합물은 장기 이식 전과 이식 이후에 이식 수용자에 투여한다.

[0120] 본원에서, '공여자' 또는 '장기 공여자'는 장기 (또는 장기의 조직)를 적출할 개체를 지칭한다. 이러한 공여자는 살아있는 또는 생존 공여자일 수 있다. 대안적으로, 공여자는 임상적으로 사망한 공여자일 수 있으며, 용어 '임상적으로 사망한'은 당업자에게 일반적으로 이해되는 바와 같으며, 당해 기술 분야에서, 예를 들어 인간 개체에 적용가능한, 표준 임상 및/또는 법적 지침에 따라 정의된다.

[0121] 아울러, 용어 '개체' 또는 '환자'는 상호 호환적으로 사용될 수 있으며, 일 구현예에서 인간 개체를 지칭할 수 있다. 바람직하게는, 개체 또는 환자는 인간이다. 마찬가지로, 본 발명에서 용어 '장기 공여자' 또는 '장기 수용자' 또는 유사한 표현은 인간 개체를 지칭할 수 있다. 이들 용어는 또한 기타 포유류와 같은 기타 동물을 지칭할 수도 있다. 본 발명은, 추가적인 구현예들에서, 또한, 예를 들어 농장 동물 또는 기타 수의학적 대상, 특히 소, 개, 영장류, 말, 소 및 돼지와 같은 포유류에 활용할 수 있다. 또한, 본 발명은 인간에 이식하기에 적합한 장기를 가진 형질전환 동물 (예를 들어, 형질전환 돼지)에서 활용할 수 있다.

[0122] 본 발명의 화합물은 전신 용량 (systemic dose)으로 장기 적출하기 전 장기 공여자에 투여할 수 있다. 이로써 장기는 적출 전 화합물을 보호 용량으로 제공받을 수 있으며, 그래서 적출하는 동안에, 그리고 장기 수용자에게 이식하기까지, 그리고 이식 시술을 수행하는 동안에 장기를 손상으로부터 보호함으로써 장기를 보존할 수 있다. 공여자로부터 장기를 2개 이상 적출하는 경우, 이러한 전신 용량은 각 장기에 화합물의 용량이 제공되도록 보장된다. 전신 용량은 또한 이식할 장기 조직으로 화합물을 균일한 용량으로 제공할 가능성이 보다 높다. 공여자가 법적으로 사망한 경우, 그 용량은 살아있는 개체에게 일반적으로 주어지는 것보다 더 높을 수 있다.

[0123] 화합물은 장기 적출 수술 직전 또는 장기 적출 수술 중에 투여할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 수술 전 최대 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1시간 전에 투여할 수 있다.

[0124] 추가적으로 또는 대안적으로, 장기 수용자는 장기를 제공받기 전에 혈액 공급이 본 발명의 화합물을 보호 용량으로 함유하도록 본 발명의 화합물의 용량을 직접 제공받을 수 있으며, 따라서 이식된 장기 또는 신체 부위가 수술 후 손상으로부터 보존된다.

[0125] 상기에서 언급된 바와 같은 화합물 (또는 방법 또는 용도)에 대한 구현예들에서, 장기는 모든 이식가능한 장기이며, 신장, 간, 심장, 폐, 췌장, 장, 각막, 피부, 뇌 및 신경 조직일 수 있다.

[0126] 전술한 바와 같이, 본 발명은 장기 손상을 예방, 치료, 개선 및/또는 줄이기 위한 사이클로필린 저해제로서 작용하는 화합물의 투여를 제공한다. 선택적으로, 치료는 또한 사지, 손, 발, 손가락 또는 발가락과 같은 신체 부위에 대한 손상을 예방 또는 치료하기 위해 적용할 수 있다. 예를 들어, 심각한 사지 상해를 유발하는 사고의 경우, 신체 부위가 혈액 공급으로부터 절단되어 신체 부위에 혈액 공급이 다시 연결되기까지 소정의 시간 간격이 존재한다. 이 기간 동안, 허혈-재관류 손상 가능성 역시 존재할 수 있다. 일부 사례에서, 신체 부위 및 환자는 수술할 위치까지 멀리 이송하여야 할 수 있어, 재-부착하기 전, 재-부착하는 중에, 그리고 재-부착한 후 손상될 가능성이 높다. 신체 부위의 경우에는 동일 개체에서 절단되고 다시 부착될 수 있거나, 또는 이식체로서 제2의 개체에 제공될 수 있다. 신체 부위가 개체에서 절단되며, 절단은 완전 절단 또는 부분 절단일 수 있다. 부분 절단은 예를 들어 혈액 공급의 절단일 수 있지만, 신체 부위는 예를 들어 피부, 뼈 또는 근육 조직을 통해 부착된 상태일 수 있다. 화합물은 (i) 절단된 신체 부위; 및/또는 (ii) 신체 부위를 재-부착하기 전 개체에; 및/또는 (iii) 신체 부위를 재-부착하기 전 또는 재-부착한 후 개체에 투여할 수 있다.

[0127] 본 발명의 화합물은 선택적으로 하나 이상의 추가의 활성 물질과 함께 투여할 수 있다.

[0128] 다른 측면에서, 본 발명은 신장 병태 또는 질환을 유발할 수 있는, 신독성 약물 물질 또는 내인성 신독소인, 신독소에 노출된 개체에서 신장 병태 또는 질환을 예방 또는 치료하는데 이용하기 위한 본원에 기술된 화합물 (즉, 식 1, 2, 3, 4의 화합물 또는 이의 구체적인 구현예)를 제공한다.

[0129] 신독소는 개체의 신장(들) 및 이의 부속 조직의 기능을 파괴하거나 또는 손상시킬 수 있는 화합물 또는 물질이다. 본원의 일 구현예에서, 신장 질환 또는 병태를 유도할 수 있는 신독소는 신독성 약물 물질이다.

[0130] 본원에서, 용어 '신독성 약물 물질'은 병태, 장애 또는 질환의 예방, 진단, 안정화, 치료 또는 관리에서 의학적 또는 치료학적 용도에 유용한 활성 약학적 성분, 또는 약리학적- 또는 진단학적-활성 화합물 또는 화합물들의 혼합물일 수 있으며, 이는 신장 기능을 파괴, 손상 또는 감소시킬 수 있다. 신독성 약물 물질은 이러한 신독성 약물 물질 또는 신독성 물질들의 혼합물, 및 하나 이상의 약리학적 비-활성 부형제 또는 담체를 포함하는 의약제 또는 약학적 투여 형태로서 개체에게 제공되거나 투여될 수 있다. 특히, 신독성 약물 물질은, 이의 지정된 치료학적 또는 진단적 용도의 투여가 신독성 부작용 가능성으로 인해 1회 및/또는 누적 용량으로 제시된 역치 용량의 측면에서 제한되는, 용량-제한 약물 물질일 수 있다. 신독성 약물 물질은 신독성이 그 처방 정보에 따라 부작용 또는 유해 효과로 등재된 약물 물질이거나, 및/또는 계획된 치료학적/진단적 활용을 위해 처방된 용법에 예를 들어, 신독성과 관련한 징후 및 마커로 인해, 투여받는 개체에서 신독성 약물 물질의 용량 농도 (예, 이의 혈청 농도), 및/또는 수용자 개체의 신장 기능에 대한 모니터링을 권고하는 내용을 내포한, 약물 물질로서 추가적으로 정의될 수도 있다.

[0131] 본원에서 이해되는 바와 같이, '신독소 노출' 또는 이와 유사한 표현은 병태, 증상 또는 질환에 대한 치료 과정 동안 개체가 신독소에 노출되는 것을 지칭할 수 있으며, 여기서 개체는, 본원의 다양한 구현예에서 정의된 바와 같이, 신독성 약물 물질들 중 어느 하나 또는 임의 조합 등의 신독소를 1회 이상의 용량으로, 치료학적 또는 진단적 목적으로 투여받는다. 본원에서 사용되는 '신독소에 대한 노출'이라는 표현은 개체가 신독소에 의도치 않게 노출되는 것을 포함하며, 예를 들어, 비-제한적으로, 내인성 신독소의 방출 및/또는 축적을 유발할 수 있는, 니들-스틱 부상과 같은 우발적 노출, 또는 물리적 외상 또는 장기간의 물리적 스트레스와 같은 상황적/예상치 못한 상황을 포괄한다.

[0132] 본원에서 이해되는 바와 같이, 용어 '약물 물질' 및 이의 속, 과 또는 종은 약물 물질 자체뿐만아니라 이의 임의의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 유도체 또는 프로드럭을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 용어 '겐타마이신'은 일반적으로 상업적으로 입수가능한 형태, 즉 겐타마이신 설페이트도 포함할 수 있다. 마찬가지로, 용어 '아미노글리코시드'는 용어 '아미노글리코시드 항생제'와 상호 호환가능하며, 예를 들어 당해 기술 분야에서의 일반적인 정의 또는 분류에 속하는 임의의 화합물을 지칭한다.

[0133] 본원의 다른 구현예에서, 신장 병태 또는 질환을 유도할 수 있는 신독소는 내인성 신독소이다. 본원에 정의된 바와 같이, 내인성 신독소는 개체에서 내부에서 만들어지는 분자 또는 물질 (예, 단백질)이며, 외인성 독소로 간주될 수 있는 상기에 기술된 신독성 약물 물질과는 대조적으로 외부로부터 투여받지 않는다. 내인성 신독소는 개체 체내, 개체의 혈액 또는 혈액 혈청에 정상적인 생리학적 및 항상성 상황에서는 신독성이 아닌 농도 또는 양으로 존재할 수 있지만, 상승된 수준, 즉 역치 또는 베이스라인 농도를 초과하면 신독성이 되거나, 신독성 구성성분으로 붕괴 또는 분해되거나, 및/또는 세포성 반응 또는 염증 반응을 촉발하여, 신독성 및 신장 조직 손상의 개시로 이어질 수 있다.

[0134] 일 구현예에서, 내인성 신독소는 미오글로빈이며, 선택적으로 미오글로빈과 관련한 임의의 붕괴 또는 분해 생성물 또는 방출 성분이다. 미오글로빈은 근육 조직에서 발견되는 산소와 철 결합 단백질이다. 높은 수준의 미오글로빈 및 관련 성분은 신장 세뇨관 세포에 직접적으로 독성을 나타낼 수 있으며, 또한 다른 병리들 중에서도 신장 혈관 수축, 세뇨관 내 캐스트 (intratubular cast) 형성을 유발할 수 있다.

[0135] 횡문근 융해증은 골격근 조직이 손상되거나 파괴되어 그 내용물이 순환계로 방출되는 것을 특징으로 하는 병태이다. 미오글로빈의 다량 방출은 또한 미오글로빈뇨증의 관련 병태와 연관되어 있다. 내인성 세포 성분이 신독성이 될 수 있는 기타 병태로는 비-제한적으로 용혈 (적혈구 용해, 손상된 적혈구의 내용물, 예를 들어, 헴이 순환계로 방출되는 경우) 및 또한 종양 용해, 또는 골수종과 같은 병태 등이 있다. 암 환자에서 종양은 (예, 화학요법의 과정에서) 용해될 수 있으며, 종양 세포의 내용물이 순환계 및 신장으로 방출될 수 있다.

[0136] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여받을 수 있는 개체는 혈청 및/또는 뇨내 미오글로빈 수준이 상승한 개체일 수 있으며, 즉 혈액 혈청 및/또는 뇨 내 미오글로빈의 농도가 상승한 개체일 수 있다. 대안적으로 또는 아울러, 이러한 개체는 또한, 근육 손상의 존재를 의미하는, 상승된 혈청 수준, 즉 크레아틴 포스포키나제, 락테이트 데하이드로게나제, 칼슘, 칼륨, 인산염 중 어느 하나 또는 임의 조합의 상승된 혈청 수준을 가질 수 있다. 추가적인 관련 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 제공되는 개체는 혈청 크레아틴 포스포키나제 수준이 베이스라인보다 적어도 5배 더 높다.

[0137] 본원에 정의된 바와 같이, 크레아틴 포스포키나제의 혈청 농도 수준과 관련하여 사용된 용어 '베이스라인'은, 비-제한적으로, 연령군, 성별, 기존 동반-질환 등과 같은 기준들 중 어느 하나 또는 임의 조합으로 인해 발생할 수 있는 가변성을 고려하여, 예를 들어, 아직 신독소에 노출되지 않은 개체에 대해 임상적으로 적용가능하거나 또는 예상되는 혈청 크레아틴 포스포키나제 수준 또는 범위, 또는 내인성 신독소, 예를 들어 미오글로빈의 신독성 수준 또는 농도를 지칭한다. 혈청 크레아틴 포스포키나제 또는 임의의 다른 마커에 대한 베이스라인 수치 또는 베이스라인 범위는 숙련된 임상의의 지식 내에 있을 수 있거나 또는 당업계의 통상적인 방법에 기초해 결정될 수 있다.

[0138] 본원에 정의된 바와 같이, 혈청 수준, 즉 크레아티닌의 혈청 농도 및/또는 혈액 요소 질소 (BUN) 수준, 즉 혈액 요소 질소 농도와 관련하여 사용되는 용어 '베이스라인'은, 신독성 약물 물질에 대한 노출 시작 전에 (예를 들어, 신독성 약물 물질의 투여를 포함하는 치료 용법을 수행하기 전에) 개체에서 결정된 이러한 신장 기능 마커들에 대한 베이스라인 수치를 지칭할 수 있다. 개체가 신독소 노출 전 및 신장 기능 저하 발생 전 측정된 혈청 크레아티닌 또는 BUN 수치가 없는 경우에는, 용어 '베이스라인'은 비-제한적으로, 연령군, 성별, 기존 동반 질환 등과 같은 기준으로 인해 발생할 수 있는 가변성을 고려하여, 임상적으로 적용가능하거나 또는 예상되는 혈청 크레아티닌 및/또는 혈액 요소 질소 수치, 또는 신독소에 아직 노출되지 않은 개체에서의 수치 범위를 지칭할 수 있다. 이러한 베이스라인 수치 또는 수치 범위는 숙련된 임상의의 지식 내에 있을 수 있거나 및/또는 당업계의 통상적인 방법으로 결정할 수 있다.

[0139] 식 1, 또는 식 2 또는 식 3, 또는 식 4의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 일 구현예에서 개체가 신독성 약물 물질에 노출되기 전에 개체에게 투여할 수 있다. 본원에서 이해되는 바와 같이, 노출 전 식 1, 또는 식 2 또는 식 3, 또는 식 4의 화합물의 투여는 신독성 약물 물질의 1차 용량을 투여하기 전 화합물의 1차 용량의 투여를 의미한다.

[0140] 아울러, 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용량은, 일부 구현예에서, 신독성 약물 물질이 처방된 치료 과정 동안 예를 들어 2회 이상으로 반복적으로 투여되는 경우와 같이, 신독성 약물 물질의 임의의 용량을 투여하기 전에 투여할 수 있다. 따라서, 화합물의 용량들은 신독성 약물 물질을 연속 투여하는 기간 동안에 투여할 수 있다. 선택적으로, 본 발명에 따른 화합물을 2회 이상으로, 신독성 약물 물질을 연속

투여하는 기간 동안 투여할 수 있다.

[0141] 일 구현예에서, 본 발명은 신독성 약물 물질에 의해 유도되는 신장 병태 또는 질환 (예, 급성 신장 손상)의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 식 1, 또는 식 2 또는 식 3, 또는 식 4의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은, 개체가 신독성 약물에 노출되거나 또는 신독성 약물을 반복적으로 투여받는 제2 기간 전에 개시되어 제2 기간과 중첩되는, 제1 기간 동안 개체에게 반복적으로 투여된다. 본원에서, '반복적으로'는 2회 이상, 즉 1회 초과의 투여 또는 노출을 지칭한다. 이 기간은, 예를 들어 병태, 장애 또는 질병의 예방, 안정화, 치료 또는 관리에서 의도한 약리학적 효과와 관련하여 치료학적으로 적절한 것으로 임상적으로 결정되는 치료 과정 또는 기간으로 이해될 수 있다.

[0142] 일 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 화합물, 예를 들어 식 1, 또는 식 2, 또는 식 3 또는 4의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 신장 기능 저하가 발생된 후 개체에 투여할 수 있다. 신장 기능 저하 발생은 다른 생리학적 마커들 중에서도 혈청 크레아티닌 및/또는 혈액 요소 질소 (BUN)의 수준 증가 및/또는 핍뇨를 특징으로 할 수 있다. 일 구현예에서, 신장 기능 저하의 발생은 베이스라인 대비 적어도 1.5 내지 3배 더 높은 혈액 요소 질소 수준 및/또는 베이스라인 대비 적어도 1.5 내지 3배 더 높은 혈청 크레아티닌 수준 및/또는 핍뇨를 특징으로 할 수 있다. 일 구현예에서, 개체는 베이스라인에 비해 적어도 2배 더 높은 혈청 크레아티닌 및 BUN 수준을 특징으로 하는 신장 기능이 저하된 개체이다.

[0143] 신장 기능 저하의 발생은, 일 특정 구현예에서, 신독성 약물 물질에 대한 노출로 인한 것일 수 있다. 예를 들어, 개체는 신독성 약물 물질로 치료하는 과정 중에 신독성 약물 물질의 축적 (예, 혈액 농축 또는 특정 신장 세포 또는 조직으로의 국소화)으로 인해, 즉, 신독성 약물 물질의 누적 용량에의 노출로 인해, 갑자기 신장 손상 또는 기능부전이 발생할 수 있다. 신독성 약물 물질로 치료하는 동안 발생하거나 또는 악화되는 질병 또는 병태에 대한 동반-이환은 신장 기능 저하 발생에 기여하여, 급성 신장 손상을 유발할 수 있다. 다른 구현예에서, 신장 기능 저하 발생은 내인성 신독소 노출이 원인일 수 있다.

[0144] 본원에서, 용어 '용량' 또는 '투여량'은, 전후 시간, 시간 간격 또는 양이 표시되지 않는 한, 그 자체로 본원에 기술된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 약물 물질의 단일 또는 단위 용량을 지칭한다. 예를 들어, '1일 용량 (daily dose)' 또는 '1일 투여량 (dosage per day)'은 1일 (24시간) 동안 투여되는 본원에 기술된 바와 같은 화합물 또는 약물의 총 용량의 양을 의미한다. 1일 용량은, 1일 1회로 투여되는 경우 1회 용량만을 포함할 수 있지만, 예를 들어 단위 용량이 2개 이상이 하루 동안 2회 이상으로 시간 간격으로 투여된다면, 하루 동안 투여되는 단위 용량들의 합계를 기준으로 한 총 용량일 수 있다. 투여 간격은, 예를 들어 대략 12시간마다 2회 투여, 또는 대략 8시간마다 투여되는 3회 투여일 수 있다. 또한, 본원에서, 화합물의 용량은 식 1, 2, 3, 4의 화합물 등 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 단위 용량을 지칭할 수 있지만, 또한, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 상기한 단위 용량을 포함하는 의약제, 조성물 또는 투약 형태에도 적용될 수 있다.

[0145] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용량은 신독성 약물 물질의 용량을 개체에 투여하기 전 최대 24시간 이내에 개체에게 투여할 수 있다. 다른 구현예에서, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은, 아미노글리코시드를 투여하기 전 최대 24시간 이내에 개체에 투여할 수 있으며, 예를 들어, 겐타마이신을 개체에 투여한다.

[0146] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용량과 같은 속성 또는 수치와 관련하여 '약' 또는 이와 같은 용어는 정확한 속성 또는 정확한 수치뿐만아니라 본 기술분야 및 상기 속성이나 수치를 측정 또는 결정하는 방법과 관련한 일반적인 또는 허용되는 편차에 해당하는 것으로 간주되는 임의의 속성 또는 수치를 포함한다. 이 용어는 일반적인 관행에서, 평가되는 제품이 청구된 제품의 언급된 강도 또는 용량과 포유류에서 생물학적 등가성으로 간주되는 모든 편차를 허용한다.

[0147] 식 1, 식 2, 또는 식 3, 또는 식 4의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도 또는 본원에 기술된 어느 하나의 구현예 또는 구현예들의 임의 조합에 기술된 바와 같은 질환 또는 병태를 예방 및/또는 치료하는 방법에서의 이들의 용도는 또한 치료 또는 예방 용도 또는 방법에 적용 및 처방되는 의약제 또는 약제의 제조 또는 조제에 제공될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0148] 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 개체에 장내로 또는 비경구로 투여할 수 있다. 일 구현예에서, 식 1, 또는 식 2, 또는 식 3, 또는 식 4의 화합물 또는 이러한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물 또는 약제는 투여에 맞게 조제되거나, 또는 비경구적으로, 예를 들어 정맥내

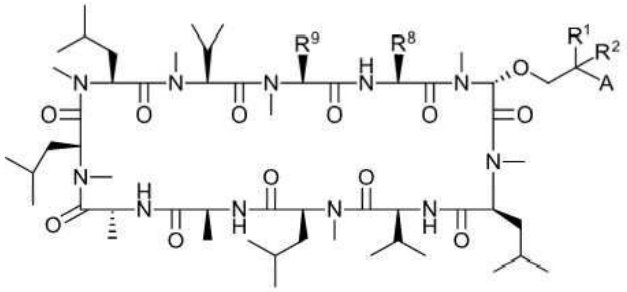
주사에 의해 또는 피하, 또는 근육내 주사에 의해, 또는 정맥내 또는 피하 주입에 의해 투여할 수 있다. 대안적인 구현예에서, 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물 또는 의약제는 투여에 맞게 조제하거나, 또는 개체에 장내, 예를 들어 경구 투여할 수 있다.

[0149] 또한, 본 발명은 전술한 어느 하나의 구현예 또는 구현예들의 임의 조합에 따른 화합물, 예를 들어, 식 1, 식 2, 식 3, 식 4의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제 또는 약학적 조성물에 관한 것일 수 있다. 약제 또는 조성물은 이러한 화합물을 치료학적 유효량으로 또는 단위 용량(들)으로 포함할 수 있다.

[0150] 이러한 화합물을 포함하는 약제 또는 약학적 조성물은 전술한 임의 투여 방법에 의한 주사 또는 주입에 적합하거나 또는 맞게 조제된 투약 형태로 제형화할 수 있다. 대안적으로, 경구 투여용인 경우, 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 약제 또는 약학적 조성물은 경구 투여에 적합하거나 또는 맞게 조제된 투약 형태로, 예를 들어, 비-제한적으로, 정제, 캡슐제, 젤캡 또는 필름제로 제공될 수 있다. 이러한 약제 또는 약학적 조성물은 임의의 치료 또는 예방 방법, 또는 본원에 기술된 임의 용도에 따라 이용할 수 있다.

[0151] 번호를 매겨 기술한 하기 항목 목록은 본 발명에 따른 구현예들을 포함한다:

[0152] 1. 식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



(식 1)

[0153]

[0154] 상기 식에서,

[0155] R^1 및 R^2는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬로부터 선택되거나, 또는 R^1과 R^2는 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

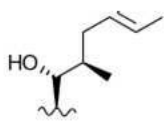
[0156] A는 하기로부터 선택되고:

[0157] - NR^3R^4, 여기서 R^3 및 R^4는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬로부터 선택되거나, 또는 R^3와 R^4는 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성함; 및

[0158] - $N=C(R^5)NR^6R^7$, 여기서 R^5, R^6 및 R^7는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬로부터 선택되고, 선택적으로 R^6와 R^7은 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성함;

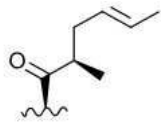
[0159] R^8은 에틸, 1-하이드록시에틸, 이소프로필 또는 n-프로필이고;

[0160] R^9은 식 1a 또는 1b이다:



(식 1a)

[0161]



(식 1b)

[0162]

[0163] 2. R^1 및 R^2가 둘다 H이고; R^8이 에틸, 이소프로필 및 n-프로필로부터 선택되고, R^9이 식 1a이고 및 A가 NR^3R^4이면, R^3 및 R^4는 H, C_1-C_4 알킬이 아니거나 또는 서로 연결되어 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴 또는 프탈로일 잔기를 형성하지 않는, 항목 1에 따른 화합물, 또는 R^1 및 R^2가 둘다 H이거나 또는 R^1이 메틸이고, R_2가 H이고, R^8이 에틸, 이소프로필 및 n-프로필로부터 선택되고, R^9이 식 1a이고, A가 NR^3R^4이면, R^3 및 R^4는 H, C_1-C_4 알킬이 아니거나 또는 서로 연결되어 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴 또는 프탈로일 잔기를 형성하지 않는, 항목 1에 따른 화합물.

[0164] 3. R^1 및 R^2가 둘다 H이고, R^8이 에틸, 이소프로필 및 n-프로필로부터 선택되고, R^9이 식 1a이면, A는 NR^3R^4가 아닌, 항목 1에 따른 화합물, 또는 R^1 및 R^2가 둘다 H이거나 또는 R^1이 C_1-C_6 알킬이고 R^2가 H이고, R^8이 에틸, 이소프로필 및 n-프로필로부터 선택되고, R^9이 식 1a이면, A는 NR^3R^4가 아닌, 항목 1에 따른 화합물.

[0165] 4. R^1 및 R^2가 둘다 H이고, R^8이 에틸이면, A는 NR^3R^4가 아닌, 항목 1에 따른 화합물, 또는 R^1 및 R^2가 둘다 H이거나 또는 R^1이 C_1-C_6 알킬이고 R_2가 H이고, R^8이 에틸이면, A는 NR^3R^4가 아닌, 항목 1에 따른 화합물.

[0166] 5. R^1 및 R^2가 둘다 수소인, 항목 1에 따른 화합물.

[0167] 6. R^1 또는 R^2 중 하나 이상이 C_1-C_6 알킬, 예를 들어 메틸인, 항목 1에 따른 화합물.

[0168] 7. R^1 및 R^2가 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리, 바람직하게는 C_3-C_6 사이클로알킬 고리, 예를 들어 사이클로프로필을 형성하는, 항목 1에 따른 화합물.

[0169] 8. R^8이 에틸인, 전술한 항목들 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0170] 9. R^8이 1-하이드록시에틸, 이소프로필 및 n-프로필로부터 선택되는, 항목 1-7 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0171] 10. R^8이 n-프로필인, 항목 1-7 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0172] 11. R^8이 이소프로필인, 항목 1-7 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0173] 12. R^8이 1-하이드록시에틸인, 항목 1-7 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0174] 13. R^9이 식 1a인, 전술한 항목들 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0175] 14. R^9이 식 1b인, 전술한 항목들 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0176] 15. A가 NR^3R^4인, 전술한 항목들 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0177] 16. R^3 및 R^4가 둘다 $-CH_3$인, 항목 15에 따른 화합물.

[0178] 17. R^3와 R^4가 서로 연결되어 모르폴리닐 잔기를 형성하는, 항목 15에 따른 화합물.

[0179] 18. R^8이 1-하이드록시에틸, 이소프로필 또는 n-프로필인, 항목 15-17 중 어느 하나에 따른 화합물.

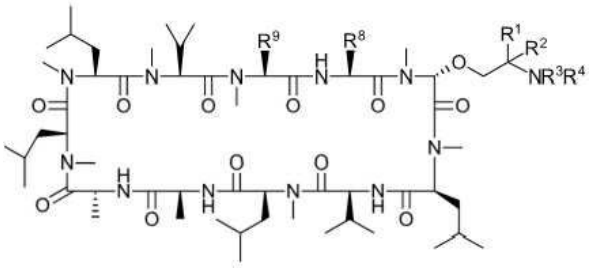
[0180] 19. A가 -N=C(R^5)NR^6R^7인, 항목 1-14 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0181] 20. R^5, R^6 및 R^7이 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되는, 항목 19에 따른 화합물.

[0182] 21. R^5가 H 또는 CH_3이고, R^6 및 R^7이 CH_3인, 항목 20에 따른 화합물.

[0183] 22. R^8이 에틸인, 항목 19-20에 따른 화합물.

[0184] 23. 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 식 2의 화합물인, 항목 1에 따른 화합물:



[0185] (식 2)

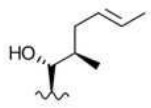
[0186] 상기 식에서,

[0187] R^1 및 R^2는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬로부터 선택되거나, 또는 R^1과 R^2는 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

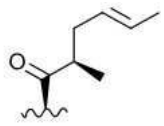
[0188] R^3 및 R^4는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬로부터 선택되거나, 또는 R^3와 R^4는 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0189] R^8은 1-하이드록시에틸, 이소프로필 또는 n-프로필이고; 및

[0190] R^9은 식 1a 또는 1b이다:



[0191] (식 1a)



[0192] (식 1b)

[0193] 24. R^1 및 R^2가 둘다 수소인, 항목 23에 따른 화합물.

[0194] 25. R^1 또는 R^2 중 하나 이상이 C_1-C_6 알킬인, 항목 23에 따른 화합물.

[0195] 26. R^1과 R^2가 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리, 바람직하게는 C_3-C_6 사이클로알킬 고리, 예를 들어 사이클로프로필을 형성하는, 항목 23에 따른 화합물.

[0196] 27. R^8이 이소프로필인, 항목 23-26 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0197] 28. R^8이 n-프로필인, 항목 23-26 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0198] 29. R^8이 1-하이드록시에틸인, 항목 23-26 중 어느 하나에 따른 화합물.

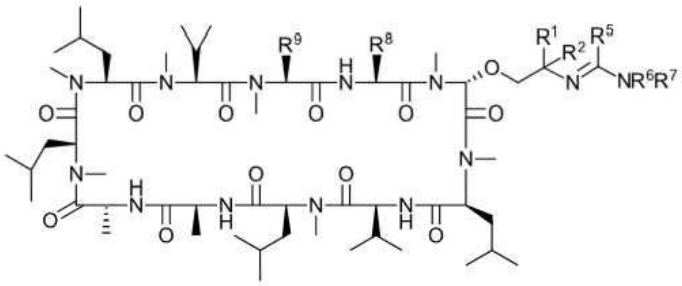
[0199] 30. R^3 및 R^4가 둘다 $-CH_3$인, 항목 23-29 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0200] 31. R^3와 R^4가 서로 연결되어 모르폴리닐 잔기를 형성하는, 항목 23-29 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0201] 32. R^9이 식 1a인, 항목 23-31 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0202] 33. R^9이 식 1b인, 항목 23-31 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0203] 34. 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 식 3의 화합물인, 항목 1에 따른 화합물:



(식 3)

[0204]

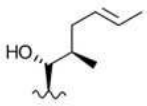
[0205] 상기 식에서,

[0206] R^1 및 R^2는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬로부터 선택되거나, 또는 R^1과 R^2는 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0207] R^5, R^6 및 R^7은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬로부터 선택되고, 선택적으로 R^6와 R^7은 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

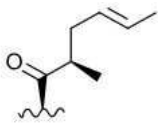
[0208] R^8은 에틸, 1-하이드록시에틸, 이소프로필 또는 n-프로필이고; 및

[0209] R^9은 식 1a 또는 1b이다:



(식 1a)

[0210]



(식 1b)

[0211]

[0212] 35. R^1 및 R^2가 둘다 수소인, 항목 34에 따른 화합물.

[0213] 36. R^1 또는 R^2 중 하나 이상이 C_1-C_6 알킬, 예를 들어 메틸인, 항목 34에 따른 화합물.

[0214] 37. R^1과 R^2가 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리, 바람직하게는 C_3-C_6 사이클로알

킬 고리, 예를 들어 사이클로프로필을 형성하는인, 항목 34에 따른 화합물.

[0215] 38. R^8이 에틸인, 항목 34-37 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0216] 39. R^8이 이소프로필인, 항목 34-37 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0217] 40. R^8이 n-프로필인, 항목 34-37 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0218] 41. R^8이 1-하이드록시에틸인, 항목 34-37 중 어느 하나에 따른 화합물.

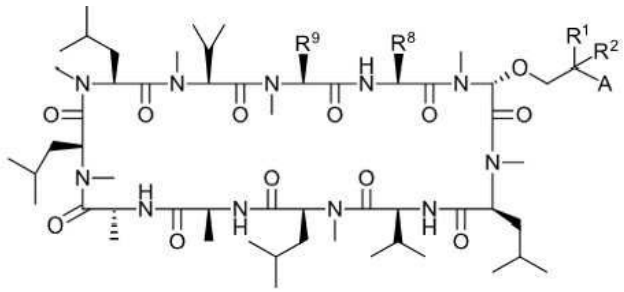
[0219] 42. R^5, R^6 및 R^7이 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되는, 항목 34-41 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0220] 43. R^5가 H 또는 CH_3이고, R^6 및 R^7이 CH_3인, 항목 42에 따른 화합물.

[0221] 44. R^9이 식 1a인, 항목 34-43 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0222] 45. R^9이 식 1b인, 항목 34-43 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0223] 46. 상기 표 1에 기술된 바와 같은 화합물들 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 항목 1에 따른 화합물로서, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 표 A의 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 표 A의 화합물 2, 5, 6, 9, 10, 11, 12 및 13으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



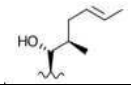
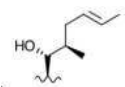
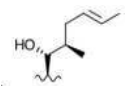
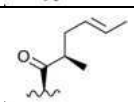
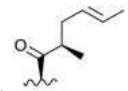
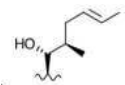
(식 1)

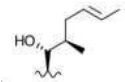
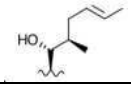
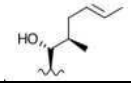
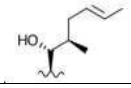
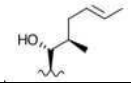
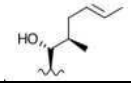
[0224]

[0225] 표 A

표 2

[0226]

화합물	R^1	R^2	A	R^8	R^9
2	H	H	$-N(CH_3)_2$	$-CH(OH)CH_3$	
3	H	H	$-N(CH_3)_2$	$-CH(CH_3)_2$	
4	H	H		$-CH(CH_3)_2$	
5	H	H	$-N(CH_3)_2$	$-CH(CH_3)_2$	
6	H	H		$-CH(CH_3)_2$	
7	H	H	$--N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_2CH_3$	

8	H	H		$-CH_2CH_2CH_3$	
9	H	H	$-N=C(CH_3)N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$	
10	H	H	$-N=C(H)N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$	
11	CH_3	CH_3	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$	
12	$-CH_2-$	$-CH_2-$	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$	
13	$-CH_2-$	$-CH_2-$	$-N=C(CH_3)N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$	

[0227] 47. 질환 또는 병태, 예를 들어 신장의 질환 또는 병태의 예방 및/또는 치료용 약제의 제조에 있어, 항목 1-46 중 어느 하나에 따라 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도.

[0228] 48. 사이클로필린-매개 질환 또는 병태 (예, 사이클로필린 A, 및/또는 사이클로필린 D)의 예방 및/또는 치료용 약제의 제조에 있어; 사이클로필린-매개 신장의 질환 또는 병태를 예방 및/또는 치료하기 위한, 항목 1-46 중 어느 하나에 따라 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도.

[0229] 49. 세포 손상 또는 세포 사멸과 관련한 질환 또는 병태, 예를 들어 신장의 세포 손상 또는 세포 사멸과 관련한 질환 또는 병태의 예방 및/또는 치료용 약제의 제조에 있어, 항목 1-46 중 어느 하나에 따라 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도.

[0230] 50. 세포 손상 또는 세포 사멸과 관련한 질환 또는 병태가 장기 부전 또는 장기 손상인, 항목 49에 따른 용도.

[0231] 51. 장기가 신장, 간, 심장, 폐, 췌장, 장, 각막, 피부, 뇌 및 신경 조직으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항목 50에 따른 용도.

[0232] 52. 질환 또는 병태가 허혈-재관류 손상인, 항목 47-51 중 어느 하나에 따른 용도.

[0233] 53. 허혈-재관류 손상이 신장 허혈-재관류 손상인, 항목 52에 따른 용도.

[0234] 54. 질환 또는 병태가 급성 신장 손상인, 항목 47-51 중 어느 하나에 따른 용도.

[0235] 55. 급성 신장 손상이 신장 이식과 관련있거나 또는 신장 이식으로 인한 것인, 항목 54에 따른 용도.

[0236] 56. 약제가 장기 이식 수용자에게 투여되는, 항목 47-55 중 어느 하나에 따른 용도.

[0237] 57. 약제가 경구 투여에 적합하거나 또는 정맥내 주사 또는 주입에 의해 투여하기에 적합한, 항목 47-56 중 어느 하나에 따른 용도.

[0238] 58. 약제가 장기 공여자 및/또는 장기 수용자에게 장기를 장기 공여자에서 장기 수용자에게 이식하기 전, 이식하는 동안 및/또는 이식한 후 투여되는, 항목 47-57 중 어느 하나에 따른 용도.

[0239] 59. 장기 공여자로부터 장기를 적출하기 전 장기 공여자에 및/또는 장기 이식하기 전, 이식하는 중 또는 이식한 후 장기 수용자에게 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 장기 손상으로부터 장기를 보호하거나 및/또는 보존하기 위한 약제의 제조에 있어 항목 1-46 중 어느 하나에 따라 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도.

[0240] 60. 공여자로부터 장기를 적출하기 전 장기 공여자에 및/또는 장기에 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 장기 손상으로부터 장기를 보호하거나 및/또는 장기를 보존하기 위한 항목 1-46 중 어느 하나에 따라 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도.

[0241] 61. 장기 공여자로부터 장기를 적출하기 전 장기 공여자에 및/또는 장기에 항목 1-46 중 어느 하나에 따라 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 장기 손상으로부터 장기를 보

호하거나 또는 장기를 보존하는 방법.

[0242] 62. 장기가 신장, 간, 심장, 폐, 췌장, 장, 각막, 피부, 뇌 및 신경 조직으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항목 59-61 중 어느 하나에 따른 용도 또는 방법.

[0243] 63. 공여자가 살아있는 공여자이거나 또는 공여자가 임상적으로 사망한 공여자인, 항목 59-62 중 어느 하나에 따른 용도 또는 방법.

[0244] 64. 화합물이 공여자 및/또는 수용자에게 정맥내 주사 또는 주입에 의해 투여되는, 항목 59-64 중 어느 하나에 따른 용도 또는 방법.

[0245] 65. 신장 병태 또는 질환을 유도할 수 있는 신독소에 노출된 개체에서 신장 병태 또는 질환의 예방 및/또는 치료용 약제의 제조를 위한 것이며, 신독소가 신독성 약물 물질 또는 내인성 신독소인, 항목 1-46 중 어느 하나에 따라 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도.

[0246] 66. 신독성 약물 물질이 항미생물제, 암 화학치료제, ACE 저해제 및 안지오텐신 수용체 차단제를 비롯한 혈압제, 마크로락톤 면역억제제, HIV 프로테아제 저해제, 소화성 궤양제 (peptic ulcer medicine), 비-스테로이드계 항-염증제, 프로톤 펌프 저해제, 완하제 및 조영제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항목 65에 따른 용도.

[0247] 67. 신독성 약물 물질이 플라틴 (예, 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴 또는 네다플라틴), 안트라사이클린 (예, 다우노루비신, 독소루비신, 이다루비신, 에피루비신), 블레오마이신, 미토마이신, 액티노마이신, 사이클로포스파미드, 시타라빈, 카페시타빈, 겜시타빈, 이포스파미드, 인터루킨-2, 스트렙토족신, 겜투주맵 오조가미신, 멜팔란, 메토트렉세이트, 페메트렉세드, 플리카마이신 및 트리메트렉세이트로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항목 66에 따른 용도.

[0248] 68. 개체가 암 치료 중이고, 암 치료가 화학치료제를 개체에 투여하는 것을 포함하는, 항목 65-67 중 어느 하나에 따른 용도.

[0249] 69. 신독성 약물 물질이 아미노글리코시드 (예, 겐타마이신, 토브라마이신, 아미카신, 네틸마이신, 아프라미신, 스트렙토마이신, 카나마이신, 네오마이신, 시소마이신), 베타-락탐 (예, 타조박탐 또는 피페르아실린/타조박탐), 폴리펩타이드 항생제 (예, 폴리믹신 A, B, C, D, E와 같은 폴리믹신 (콜리스틴), 글리코펩타이드 항생제 (예, 반코마이신), 외막 단백질 표적화 항생제 (예, 무레파바딘), 항진균제 (예, 암포테리신 B) 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항목 65-66에 따른 용도.

[0250] 70. 개체가 감염을 앓고 있으며, 감염이 개체에 항미생물제 투여에 의해 치료되는, 항목 66-69 중 어느 하나에 따른 용도.

[0251] 71. 혈압 약물이 ACE 저해제, 선택적으로 캅토프릴, 베나제프릴, 에날라프릴, 포시노프릴 및 라미프릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 ACE 저해제; 또는 안지오텐신 수용체 차단제, 선택적으로 칸데사르탄, 발사르탄, 이르베사르탄, 올메사르탄, 텔미사르탄, 에프로사르탄 및 로사르탄으로 이루어진 군으로부터 선택되는 안지오텐신 수용체 차단제인, 항목 66에 따른 용도.

[0252] 72. HIV 프로테아제 저해제가 인디나비르 및 리토나비르로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항목 66에 따른 용도.

[0253] 73. 소화성 궤양제가 시메티딘, 에소메프라졸, 란소프라졸, 오메프라졸, 판토프라졸 및 라베프라졸로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항목 66에 따른 용도.

[0254] 74. 비-스테로이드계 항염증제가 이부프로펜, 케토프로펜, 디클로페낙 및 아스피린으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항목 66에 따른 용도.

[0255] 75. 완하제가 소듐 포스페이트로부터 선택되는, 항목 66에 따른 용도.

[0256] 76. 신독성 약물 물질이 조영제, 선택적으로 요오드화 조영제 (예, 아이도탈라메이트 또는 아이오디사놀 또는 아이오헥솔)인, 항목 66에 따른 용도.

[0257] 77. 내인성 신독소가 미오글로빈이고, 선택적으로 개체는 크레아틴 포스포키나제 혈청 수준이 베이스라인의 5배 이상인, 항목 65에 따른 용도.

[0258] 78. 개체는 물리적 외상 또는 압궤 손상, 전기적 전류 노출, 극심한 신체 운동 또는 활동 및 극한의 온도를 경

험하였거나 또는 겪고 있는, 항목 77에 따른 용도.

[0259] 79. 약제는 횡문근융해증과 관련있거나 또는 이의 발병 위험과 관련있는 행위 (예, 극심한 신체 활동)에 노출되거나 또는 참여하기 전에 개체에 투여되는, 항목 77-78 중 어느 하나에 따른 용도.

[0260] 80. 신독성 약물 물질이 개체에 반복 투여되고, 선택적으로 신독성 약물 물질이 적어도 2회로, 선택적으로 적어도 3일 또는 7일동안 매일 2회 이상으로 투여되는, 항목 65-76 중 어느 하나에 따른 용도.

[0261] 81. 신장 병태 또는 질환이 신독소-유도성 급성 신장 손상 또는 신부전인, 항목 65-80 중 어느 하나에 따른 용도.

[0262] 82. 신장 병태 또는 질환이 횡문근 융해증, 미오글로빈뇨증 또는 선택적으로 종양 용해 또는 골수종-유도성 급성 신장 손상으로부터 선택되는, 항목 65-80 중 어느 하나에 따른 용도.

[0263] 83. 개체는 신독소 노출시 개체의 신장 병태 또는 질환의 발병 위험을 높이는 기존 병태 또는 질환을 가지고 있으며, 선택적으로 기존 신장 병태가 만성 신장 질환이고; 추가적으로, 선택적으로, 개체는 신장 손상 병력이 있거나 또는 투석이 필요한, 항목 65-83 중 어느 하나에 따른 용도.

[0264] 84. 개체는 신장 기능이 감소되었으며, 선택적으로 개체는 혈액 요소 질소 수준이 베이스라인 대비 적어도 1.5 내지 3배 높거나, 및/또는 혈청 크레아티닌 수준이 베이스라인 대비 적어도 1.5 내지 3배 높거나, 및/또는 핍뇨를 앓고 있는, 항목 83에 따른 용도.

[0265] 85. 약제는 개체가 신독성 약물 물질에 노출되기 전에 개체에 투여되고; 선택적으로, 약제의 용량이 신독성 약물 물질의 용량을 개체에 투여하기 전 24시간 이내에 개체에 투여되고, 추가적으로 선택적으로 약제의 용량은 신독성 약물을 개체에 투여하기 전 약 6시간 이내, 선택적으로 약 2시간 이내에 개체에 투여되는, 항목 65-84 중 어느 하나에 따른 용도.

[0266] 86. 약제는 베이스라인 대비 적어도 1.5-3배 높은 혈액 요소 질소 수준, 베이스라인 대비 적어도 1.5-3배 높은 혈청 크레아티닌 수준 및 핍뇨 중 어느 하나 또는 임의 조합을 특징으로 하는 신장 기능 저하가 발생된 후 개체에 투여되는, 항목 65-85 중 어느 하나에 따른 용도.

[0267] 87. 약제의 용량은 신장 기능 저하가 발생된 후 1-24시간에 개체에 투여되는, 항목 65-86에 따른 용도.

[0268] 88. 약제는 개체가 신독성 약물 물질에 반복적으로 노출되는 제2 기간 이전에 시작되어 제2 기간과 겹치는 제1 기간 동안 개체에 반복적으로 투여되는, 항목 65-87 중 어느 하나에 따른 용도.

[0269] 89. 수용자, 공여자 및/또는 개체가 인간인, 상기한 항목들 중 어느 하나에 따른 용도.

[0270] 90. 약제는 주입 또는 주사, 바람직하게는 피하, 근육내 또는 정맥내 주사 또는 정맥내 또는 피하 주입에 의한 투여용으로 맞게 조제 또는 제형화되거나; 또는 경구 투여용으로 조제 또는 제형화되는, 상기한 항목들 중 어느 하나에 따른 용도.

[0271] 91. 의약제로서 사용하기 위한 것인, 항목 1-46 중 어느 하나에 따라 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0272] 92. 질환 또는 병태, 예를 들어 신장 또는 이의 장기 또는 조직의 질환 또는 병태를 예방 및/또는 치료하는데 이용하기 위한, 항목 1-46 중 어느 하나에 따라 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0273] 93. 사이클로필린 저해제 (예, 사이클로필린 A 및/또는 사이클로필린 D 저해제)로서; 바람직하게는, 사이클로필린-매개 질환 또는 병태, 예를 들어 사이클로필린 (예, 사이클로필린 A 및/또는 D)-매개 신장의 질환 또는 병태를 예방 또는 치료하는데 사용하기 위한, 항목 91에 따른 정의에 따른 용도의 화합물.

[0274] 94. 용도가 항목 50-58에 기술된 특징들 중 어느 하나 또는 임의 조합을 포함하는, 항목 91-93 중 어느 하나에 따른 용도의 화합물.

[0275] 95. 화합물을 공여자로부터 장기를 적출하기 전 장기 공여자에게 및/또는 장기를 이식하기 전, 이식하는 중 또는 이식한 후 장기 수용자에게 투여하는 것을 포함하는, 장기 손상으로부터 장기를 보호하거나 및/또는 장기를 보존하는데 이용하기 위한 항목 1-46 중 어느 하나에 따라 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0276] 96. 용도가 62-64에 기술된 특징들 중 어느 하나 또는 임의 조합을 포함하는, 항목 95에 따른 용도의 화합물.

[0277] 97. 신장 병태 또는 질환을 유도할 수 있는 신독소에 노출된 개체에서 신장 병태 또는 질환을 예방 및/또는 치료하는데 사용하기 위한 것이며, 신독소가 신독성 약물 물질 또는 내인성 신독소인, 항목 1-46 중 어느 하나에 따라 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0278] 98. 항목 66-90에서 정의되는 특징들 중 어느 하나 또는 임의 조합을 더 포함하는, 항목 97에 따른 용도의 화합물.

[0279] 99. 화합물 또는 약제는 인간 개체, 공여자 또는 수용자에게 투여되는, 항목 91-98 중 어느 하나에 따른 용도의 화합물.

[0280] 100. 항목 1-46 중 어느 하나에 따라 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 필요한 개체, 바람직하게는 인간 개체에 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 병태를 예방 및/또는 치료하는 방법.

[0281] 101. 질환 또는 병태가 신장의 질환 또는 병태인, 항목 100에 따른 방법.

[0282] 102. 항목 1-46 중 어느 하나에 따라 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 필요한 (인간) 개체에 투여하는 것을 포함하며, 선택적으로 사이클로필린이 사이클로필린 A 또는 사이클로필린 D이고; 추가로 선택적으로, 사이클로필린-매개 질환 또는 병태가 신장 질환 또는 병태인, 사이클로필린의 저해에 의한 사이클로필린-매개 질환 또는 병태를 예방 및/또는 치료하는 방법 또는 사이클로필린을 저해하는 방법.

[0283] 103. 방법이 50-58에서 정의되는 특징들 중 어느 하나 또는 임의 조합을 포함하는, 항목 100-101에 따른 방법.

[0284] 104. 항목 1-46 중 어느 하나에 따라 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 공여자로부터 장기를 적출하기 전 장기 공여자에게 및/또는 장기를 이식하기 전, 이식하는 중 또는 이식한 후 장기 수용자에게 투여하는 것을 포함하는, 장기 손상으로부터 장기를 보호하거나 및/또는 장기를 보존하는 방법.

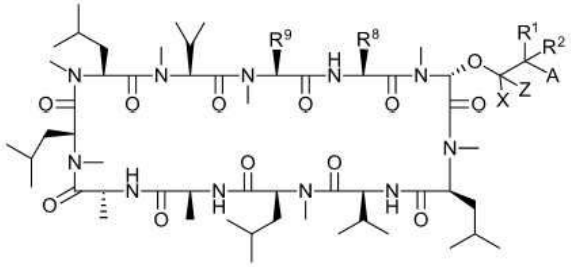
[0285] 105. 방법이 항목 62-64에서 정의되는 특징들 중 어느 하나 또는 임의 조합을 포함하는, 항목 104에 따른 방법.

[0286] 106. 신장 병태 또는 질환을 유도할 수 있는 신독소에 노출된 개체에서 신장 병태 또는 질환을 예방 및/또는 치료하는 방법으로서, 신독소가 신독성 약물 물질 또는 내인성 신독소이고, 방법이 항목 1-46 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[0287] 107. 방법이 항목 60-90에서 정의되는 특징들 중 어느 하나 또는 임의 조합을 포함하는, 항목 106에 따른 방법.

[0288] 108. 항목 1-46 중 어느 하나에 따라 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 약학적 조성물.

[0289] 109. 식 4의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염,



(식 4)

[0290]

[0291] 상기 식에서, X 및 Z는 독립적으로 치환기, 예를 들어 H, 알킬 (예, C_1-C_6 알킬, 예를 들어, 메틸) 및 치환된 알킬 (예, 치환된 C_1-C_6 알킬)로부터 선택되는 치환기이거나, 또는 X와 Z는 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; A, R^1, R^2, R^8 및 R^9은 항목 1-22에 기술된 특징들 중 어느 하나 또는 임의 조합에 따라 정의된다.

[0292] 110. X 및 Z가 둘다 H이거나, 또는 X 및 Z는 둘다 알킬, 예를 들어 메틸이거나; 또는 X 또는 Z 중 하나는 알킬, 예를 들어 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸)인, 항목 109에 따른 화합물.

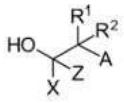
[0293] 111. A가 NR^3R^4이고, 예를 들어 R^3 및 R^4가 둘다 알킬, 예를 들어 C_1-C_6 알킬, 예를 들어 메틸인 항목 109 또는

110에 따른 화합물.

[0294] 112. 항목 47-90에서 정의되는 특징들 중 어느 하나 또는 임의 조합에 따른 약제를 제조하기 위한, 항목 109-111 중 어느 하나에 따른 화합물의 용도.

[0295] 113. 사이클로스포린 중간산물 (예, 사이클로스포린 A, C, D, G, 등의 중간산물, 예를 들어 티오피리딜 중간산물)을 아미노 알코올 화합물, 및 선택적으로, 구리 트리플레이트와 반응시키는 단계를 포함하는, 항목 1-46 또는 109-111에서 정의되는 바와 같은 식 1, 2, 3 또는 4의 화합물들 중 어느 하나의 제조 방법.

[0296] 114. 아미노 알코올이 식 5의 화합물인, 항목 113에 따른 방법:



[0297] (식 5)

[0298] 상기 식에서, X 및 Z는 독립적으로 H, 알킬 (예, C_1-C_6 알킬, 예를 들어 메틸), 치환된 알킬 (예, 치환된 C_1-C_6 알킬)로부터 선택되거나; 또는 X 및 Z는 서로 연결되어 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하거나; 또는 X 및 Z는 항목 110-111에 기재된 바와 같으며; A, R^1, 및 R^2는 항목 1-22에 기술된 특징들 중 어느 하나 또는 임의 조합에 따라 정의된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

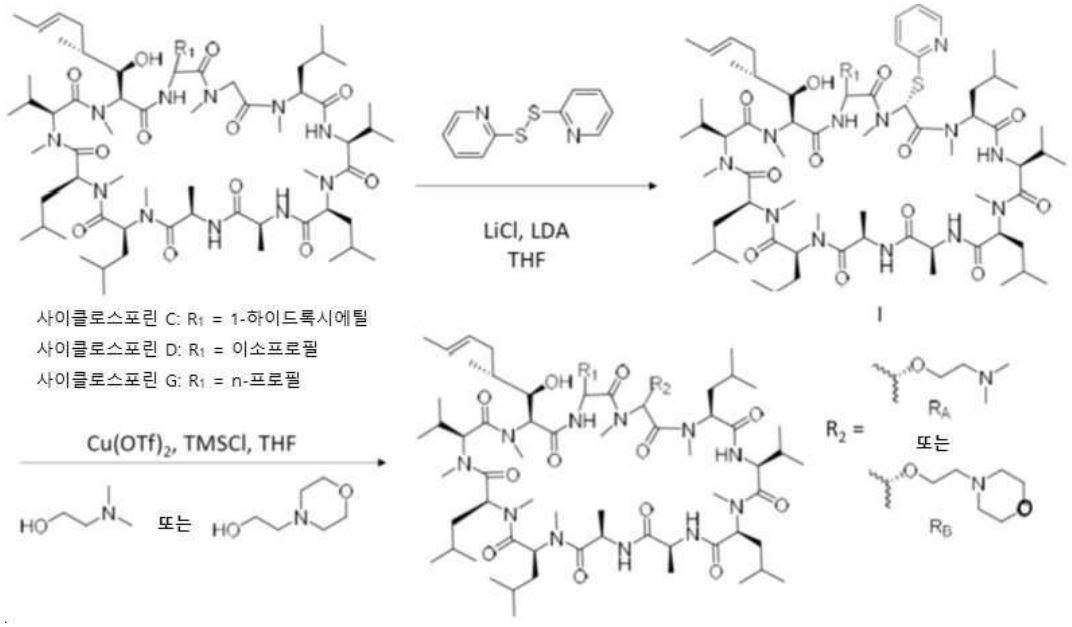
[0299] 하기 실시예들은 본 발명을 예시하기 위해 제공되지만, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 이해되어서는 안된다.

[0300] 실시예

[0301] 실시예 1 - 화합물 제조

[0302] 본원에 기술된 바와 같은 화합물은, 사이클로스포린 화합물 (예를 들어, 사이클로스포린 A, C, D, G, 등)을 다이피리딜 다이설파이드와 반응시켜, 하기 도시된 바와 같이 식 I의 화합물 등의 티오피리딜 중간산물 ([(2'-(2-티오피리딜)-Sar]^3-사이클로스포린 A 또는 C, 또는 D, 또는 G, 등)을 제조하는 제1 단계, 중간산물을 아미노 알코올 화합물과 구리 트리플레이트의 존재 하에 반응시키는 것을 포함하는 제2 단계를 포함하는, 아래 기술된 일반 합성 경로에 따라 수득가능할 수 있다. 사용되는 아미노 알코올 화합물에 대한 예로는 아미노 에탄올 화합물, 예를 들어 모르폴리노 에탄올, 또는 다이메틸아미노 에탄올을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0303] 당업자는, 여러가지 유사체들을 제2 단계에서 다른 아미노 알코올 시약을 사용해 제조할 수 있으며, 예를 들어, 아미노 알코올의 N-아미노 치환기를 교체하여 추가적인 유사체를 제조할 수 있음을 알 것이다 (N-아미노 치환기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸이 있으나, 이들로 제한되지 않는다).



[0304] 하기 화합물 2 제조 공정 (참조 표 1, 상기 표 A)은 사이클로스포린의 3번 위치에 유사한 치환기를 가진 화합물을 제조하는 일반적인 공정으로서 이용할 수 있다.

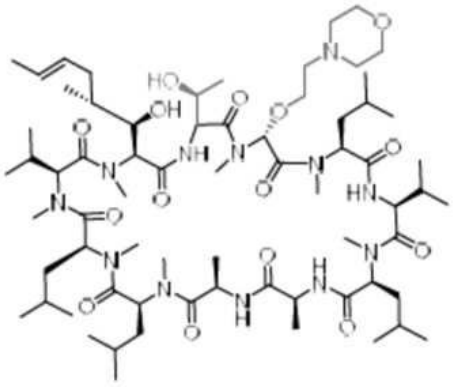
[0305] 화합물 2 제조

[0306] 단계 I: THF 1.5 mL 중의 사이클로스포린 C (100 mg, 0.082 mmol) 용액을 3구-플라스크에 넣었다. 그런 후, LiCl 106 mg을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 0℃까지 냉각하였다. LDA 용액 (THF 중의 2M 용액, 1.6 mmol)을 이 혼합물에 점적 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 THF 0.5 mL 중의 다이피리딜 다이설파이드 (55 mg, 0.25 mmol) 용액을 점적 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물에 MeOH 1 mL을 첨가하였다. 이후 혼합물을 다시 16시간 동안 -5℃에서 교반하였다.

[0307] 혼합물을 NaH_2PO_4 포화 용액 5 mL로 퀀칭한 다음 MBTE 5 mL로 각각 3회 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4로 건조시키고 농축하여, 조산물 200 mg을 수득하였다. 이를 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 티오피리딜 중간산물을 수득하였다.

[0308] 단계 II: $Cu(OTf)_2$ (40.0 mg, 0.11 mmol) 및 4A 분자체 (40 mg)를 THF 1.0 mL이 든 반응 플라스크에 넣었다. 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 용매를 진공 제거한 후, THF 0.5 mL 중의 중간산물 Ia (20.0 mg, 0.015 mmol) 용액을 잔류물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 다이메틸아미노 에탄올 (12.6 mg, 0.14)을 점적 첨가한 다음 TMSCl (20.0 mg, 0.18 mmol)을 첨가하였다. 제조된 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그런 후, 혼합물을 물 5 mL로 퀀칭하고, iPrOAc로 추출하였다. 유기 상을소듐 설페이트로 건조시키고 농축하였다. 조산물을 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 산물 화합물 2를 수득하였다 (^{1}H-NMR (400 MHz $CDCl_3$, δ (ppm)): 6.18, 사르코신 잔기; HRMS 전기분사 (M+1) 1306.10; 1307.10); 동위원소 분포에 따른 질량: 1304.90 (100%); 1305.91 (71.4%)).

[0309] 단계 I에서 수득한 티오피리딜 중간산물을 다이메틸아미노 에탄올 대신 모르폴리노 에탄올과 반응시켜 대응되는 유도체 화합물 2b를 수득하였다:



2b

[0310]

[0311] 화합물 3, 4, 7 및 8의 제조

[0312] 사이클로스포린 D 및 사이클로스포린 G에 기반한 사이클로스포린 유도체는 화합물 2의 제조에서 기술된 바와 동일한 방법을 이용해 제조할 수 있으며; 제1 단계에서, 티오피리딜 중간산물을 수득한 다음, 각각의 에탄올 유도체 (예, 모르폴리노 에탄올 또는 다이메틸아미노 에탄올)와 반응시키는 제2 단계를 수행하고, 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 **3** ((^{1}H-NMR (400 MHz $CDCl_3$, δ (ppm)): 5.96, 사르코신 잔기); HRMS 전기분사 (M+1) 1304.15; 1305.10; 동위원소 분포에 따른 질량 1302.93(100%) 1303.93 (72.5%)), 화합물 **4** ((^{1}H-NMR (400 MHz $CDCl_3$, δ (ppm)): 6.01, 사르코신 잔기); HRMS 전기분사 (M+1) 1346.25; 1347.45; 동위원소 분포에 따른 질량 1344.94 (100%), 1345.94 (74.6%)), 화합물 **7** ((^{1}H-NMR (400 MHz $CDCl_3$, δ (ppm)): 5.76, 사르코신 잔기); HRMS 전기분사 (M+1) 1304.10; 1305.15; 동위원소 분포에 따른 질량 1302.93(100%), 1303.93 (72.5%)) 및 화합물 **8** ((^{1}H-NMR (400 MHz $CDCl_3$, δ (ppm)): 5.80, 사르코신 잔기); HRMS 전기분사 (M+1) 1346.25; 1346.75; 동위원소 분포에 따른 질량 1344.94 (100%), 1345.94 (74.6%))을 수득하였다.

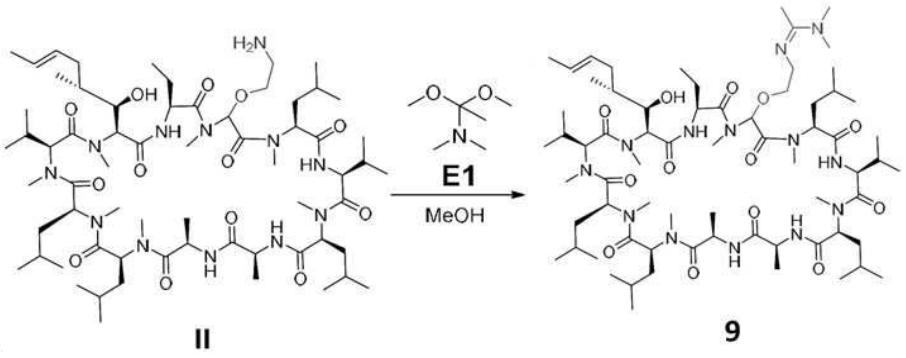
[0313] 화합물 5 및 화합물 6의 제조

[0314] DMSO 2.4 mL 중의 화합물 **3** (6.0 mg, 0.0046 mmol) 용액을 10 mL 반응 용기에 넣은 후, 2-요오도옥스벤조산 (데스-마틴 시약, 120.0 mg, 0.43 mmol)을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 교반하였다. 그 후, 혼합물을 물 12 mL로 퀀칭하고, iPrOAc로 추출하였다. 유기 상을 건조시킨 후 농축하였다. 조산물을 크로마토그래피에 의해 정제하여, 원하는 산물, 화합물 **5** 3.0 mg을 수득하였다 ((^{1}H-NMR (400 MHz $CDCl_3$, δ (ppm)): 5.98, 사르코신 잔기); HRMS 전기분사 (M+1) 1302.30; 1303.60; 동위원소 분포에 따른 질량 1300.91(100%), 1301.91 (72.5%)).

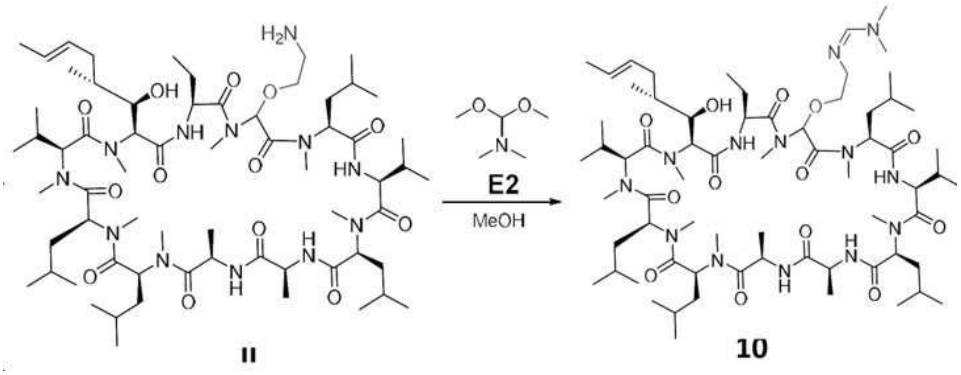
[0315] 마찬가지로, 화합물 **4**를 데스-마틴 시약과의 유사한 반응 조건 하에 반응시켜, 화합물 **6**을 수득할 수 있다 ((^{1}H-NMR (400 MHz $CDCl_3$, δ (ppm)): 6.01, 사르코신 잔기); HRMS 전기분사 (M+1) 1344.30; 1345.00; 동위원소 분포에 따른 질량 1342.92 (100%), 1343.92 (74.6%)).

[0316] 화합물 9 및 화합물 10의 제조

[0317] 화합물 **9** 및 **10**은 WO2019/016572에 기술된 방법에 따라 제조할 수 있는 중간산물 **II** (2'-(2-아미노에톡시)-Sar]3-사이클로스포린 A)로부터 제조하였다.

[0318] 

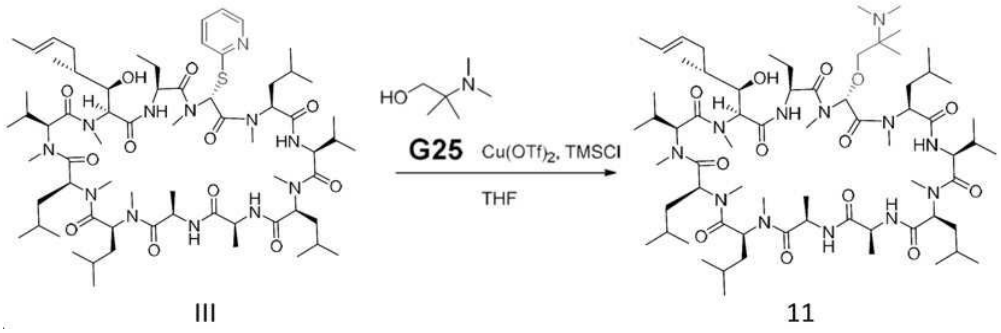
[0319] 화합물 II (10.0 mg, 0.0079 mmol)를 MeOH 5 mL에 N_2 하에 용해하였다. 다이메틸아세트아미드, 다이메틸 아세탈 (E1 3.2 mg, 0.024 mmol)을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물은 건조물로 농축하고, 크로마토그래피에 의해 원하는 화합물 9를 수득하였다 ((^{1}H-NMR (400 MHz $CDCl_3$, δ (ppm)): 5.90, 사르코신 잔기); HRMS 전기분사 (M+1) 1331.15; 1332.30; 동위원소 분포에 따른 질량 1329.94 (100%); 1330.94 (73.5%)).

[0320] 

[0321] 화합물 10은 화합물 II를 다이메틸포름아미드 다이메틸 아세탈 (E2)과 반응시켜 유사하게 제조하였다. 화합물 10 ((^{1}H-NMR (400 MHz $CDCl_3$, δ (ppm)): 5.91, 사르코신 잔기); HRMS 전기분사 (M+1) 1317.15; 1318.05; 동위원소 분포에 따른 질량 1315.92 (100%), 1316.92 (72.5%)).

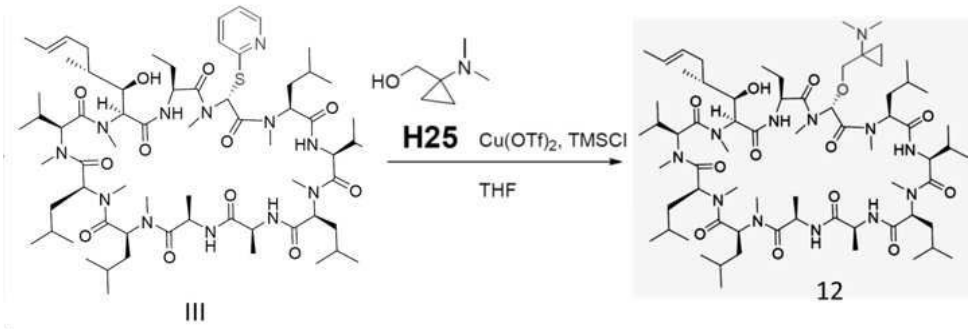
[0322] 화합물 11 및 12의 제조

[0323] 화합물 11 및 12는 제조 방법이 WO2019/016572에 또한 기술된 중간산물 III (2'-(2-티오피리딜)-Sar]^3 사이클로스포린 (사이클로스포린 A)으로부터 제조하였다.

[0324] 

[0325] $Cu(OTf)_2$ 촉매 (5.0 g, 16.39 mmol)를 THF 15 mL에 첨가하고, 0℃로 냉각시켰다. THF 35 mL 중의 III (5.0 g, 3.81 mmol) 및 G25 (1.9 g, 16.39 mmol) 용액을 플라스크에 첨가하였다. 마지막으로 혼합물에 TMSCl (1.0 g, 9.15 mmol)을 점적 첨가하였다. 그런 후, 혼합물을 20-25℃에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 물 150 mL에 부었다. 수성 K_2CO_3를 첨가하여 pH 10으로 조절하였다. i-PrOAc (50 ml)을 혼합물에 첨가하고, 불용성 물질을 여과 제거하였다. 여과물을 i-PrOAc (50 mL*2)로 추출하였다. 유기 상을 말산 수용액으로 2회 추출하였다.

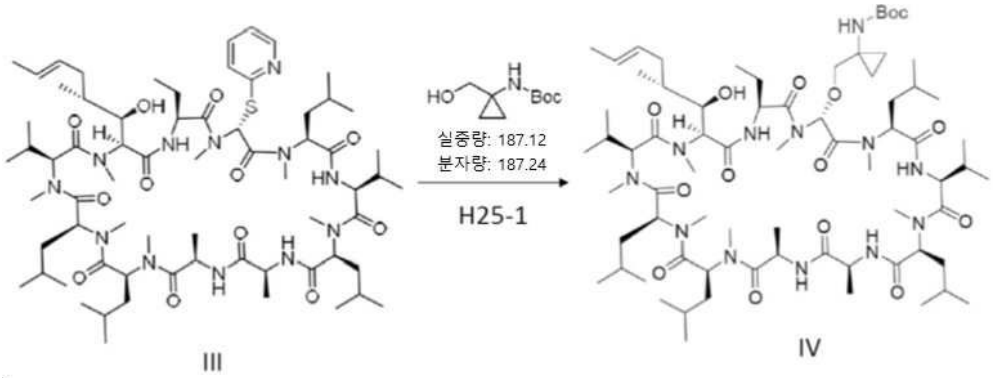
수상을 조합하고, pH 8로 조절한 다음 i-PrOAc로 다시 추출하였다. 유기 상을 브린으로 헹군 후 마그네슘 설페이트 상에서 건조한 다음 농축하여 화합물 **11** 1.4 g을 수득하였다. 산물은 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하였다. 화합물 **11** ((^{1}H-NMR (400 MHz $CDCl_3$, δ (ppm)): 5.90, 사르코신 잔기); HRMS 전기분사 (M+1) 1317.80; 1318.70; 동위원소 분포에 따른 질량 1316.94 (100%), 1317.94 (73.5%)).



[0326]

[0327] 화합물 **12**는 **III**와 **H25**의 반응을 통해 유사한 조건 하에 제조하였다. 화합물 **12** ((^{1}H-NMR (400 MHz $CDCl_3$, δ (ppm)): 5.82, 사르코신 잔기); HRMS 전기분사 (M+1) 1315.70; 1316.60; 동위원소 분포에 따른 질량: 1314.93 (100%), 1315.93 (73.5%)).

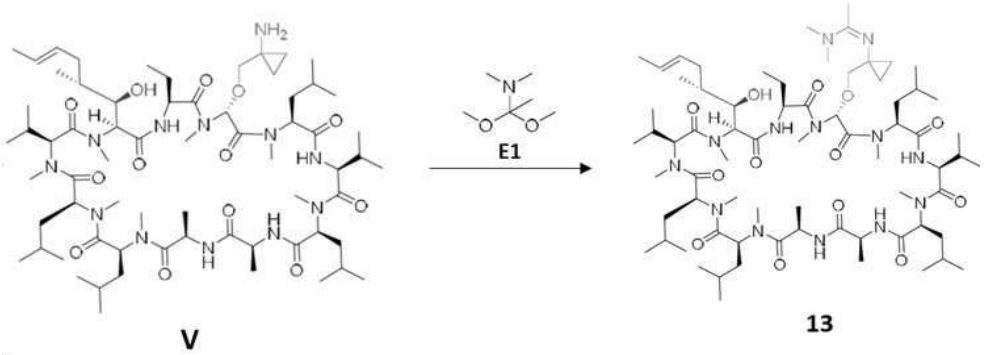
[0328] 화합물 **13**의 제조



[0329]

[0330] 단계 1: THF 50 mL 중의 **III** (5 g)와 **H25-1** (3.1 g)을 교반한 용액에, 0℃에서 N_2 하에 $Cu(OTf)_2$ (5 g)를 먼저 첨가한 다음 TMSCl (99 mg)을 첨가하였다. 제된 혼합물을 16시간 동안 RT에서 N_2 하에 교반하였다. 제조된 혼합물을 물 50 mL에 붓고, *i*-PrOAc 50 mL을 첨가하였다. 수상을 K_2CO_3 수용액을 첨가하여 pH 8.0으로 조절하였다. 수상을 분리하여, 다시 *i*-PrOAc로 추출하였다. 유기 상을 조합해 수성 말산 (말산 2.1 g/물 50 mL)으로 2회 헹구었다. 상 분리 후, 수상의 pH를 K_2CO_3 수용액을 첨가하여 pH 8.0으로 조절하였다. 그 후, 수성 용액을 i-PrOAc 50 mL로 2회 추출하였다. 유기 상을 건조 및 농축해, 조산물 **IV** 4.7 g을 수득하였으며, 다음 단계에 바로 사용하였다.

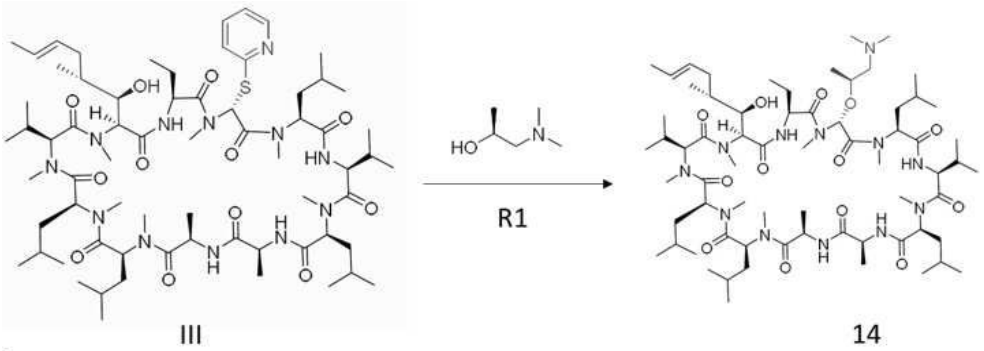
[0331] 단계 2: 단계 1에서 수득한 화합물 **IV** (4.7 g)를 DCM 25 mL에 용해하였다. TFA (25 mL)를 N_2 하에 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 진공 농축하였다. 잔류물을 EtOAc 50 mL에 용해하고, 포화 $NaHCO_3$ 50 mL로 2회 헹구었다. 유기 상을 건조 및 농축해, 조 중간산물 **V** 3.9 g을 수득하였다. 조산물을 크로마토그래피에 의해 정제하여, 화합물 **V** 1.7 g을 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz $CDCl_3$, δ (ppm)): 6.02, 사르코신 잔기; observed HRMS (전기분사 M+1): 1287.8 /1289.0; 동위원소 분포에 따라 계산한 질량: 1286.89 (100%), 1287.9 (71.4%)).



[0332]

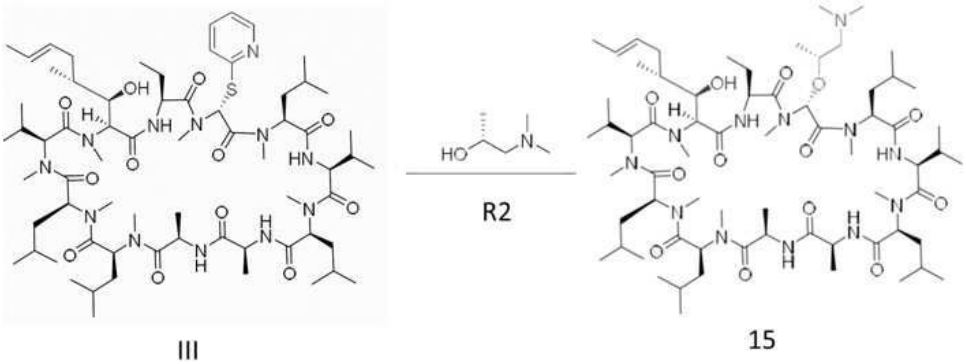
[0333] 단계 3: **V** (200 mg) 및 **E1** (103 mg)을 MeOH 2 mL에 용해하고, 이 교반한 용액에 $MgSO_4$ (2 g)를 첨가하였다. 제조된 혼합물을 RT에서 교반하였다. 16시간 후, 혼합물을 DCM 10 mL로 희석하여 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여, 조산물 180 mg을 수득하였으며, 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하여 화합물 **13**을 수득하였다 ((^{1}H-NMR (400 MHz $CDCl_3$, δ (ppm)): 5.91, 사르코신 잔기); HRMS 전기분사 (M+1) 1356.8; 1357.7; 동위원소 분포에 따른 질량: 1355.95 (100%), 1356.96 (75.7%)).

[0334] 화합물 **14** 및 **15**의 제조:



[0335]

[0336] 화합물 **14**: THF 20 mL 중의 **III** (1 g)와 **R1** (338.2 mg)의 교반한 용액을 플라스크에 넣어, 먼저 $Cu(OTf)_2$ (1 g)를 0℃에서 N_2 하에 첨가한 다음 TMSCl (198 mg)을 첨가하였다. 그런 후, 혼합물을 RT에서 N_2 하에 16시간 동안 교반하였다. 제조된 혼합물을 물 20 mL에 부은 다음 *i*-PrOAc 20 mL을 첨가하였다. 수상을 K_2CO_3 수용액을 첨가해 pH 8.0으로 조절하였다. 수상을 분리하고, 다시 *i*-PrOAc로 추출하였다. 조합한 유기 상을 말산 수용액 (말산 840 mg/물 20 mL)으로 2회 헹구었다. 상 분리 후, 수상을 수성 K_2CO_3를 첨가하여 pH 8.0으로 조절하였다. 그런 후, 수용액을 i-PrOAc 20 mL로 2번 추출하였다. 유기 상을 건조 및 농축해, 원하는 화합물 **14** 340 mg을 수득하였다. 화합물 **14**: ((^{1}H-NMR (400 MHz $CDCl_3$, δ (ppm)): 6.08, 사르코신 잔기); HRMS 전기분사 (M+1) 1303.7; 1304.6; 동위원소 분포에 따른 질량: 1302.93 (100%), 1303.93 (72.5%)).



[0337]

[0338] 화합물 **15**는 화합물 **14**에 대한 전술한 일반적인 방법에 따라 유사하게 화합물 **III** 및 **R2**로부터 제조하였으며,

크로마토그래피로 추가로 정제한 후 수득하였다. 화합물 **15** ((^{1}H-NMR (400 MHz $CDCl_3$, δ (ppm)): 6.31, 사르코신 잔기); HRMS 전기분사 (M+1) 1303.4, 1304.6; 동위원소 분포에 따른 질량: 1302.93(100%); 1303.93(72.5%)).

[0339] 실시예 2 - 기능 및 저해 분석

[0340] 실시예 1에서 제조한 화합물을, 인간 재조합 효소 (PPIase 분석)를 이용하여 사이클로필린 A 및 D 펩티딜-프로릴 이소머라제 기능 분석으로, 또한 사이클로필린 A를 첨가한 경우와 첨가하지 않은 경우에 칼시뉴린 저해 분석으로, 검사하였다. 또한, 화합물을 투과 처리된 HepG2에서 칼슘 보유 능력 (calcium retention capacity, CRC) 분석으로 검사하였다. 모든 분석에서 사이클로스포린 A를 대조군으로 사용하였다.

[0341] 화합물들은 건조 분말 또는 오일로 제공받았으며, 100% DMSO 중의 10 mM 원액으로 준비하였다. 이후, 모든 분석에 사용하기 위해 100% DMSO에서 희석하였다.

[0342] 사이클로필린 펩티딜-프로릴 이소머라제 기능 분석

[0343] 측정은 Agilent 8453 분광광도계를 사용해 수행하였다. 분석 완충제를 (교반하면서) 10℃로 프리시진 유리 큐벳에서 냉각시키고, DMSO 스톡 용액으로부터 최종 농도 <1% DMSO로 저해제를 첨가하였다. 블랭크 스펙트럼을 입수하고, 효소 및 기질을 첨가한 다음 5분간 흡광도 변화를 측정하였다. 1차 속도를 흡광도 데이터에 피팅하여, 속도 상수를 구하였다 (처음 10-15초는 혼합으로 인해 제외). 촉매 속도는 효소 속도에서 백그라운드 속도를 제하여 계산하였다. 각 저해제 농도에서 2세트로 결정한 효소 속도 상수는 저해제 농도에 대해 그래프를 작성하였으며, SigmaPlot에 의한 비-선형 피팅으로 K_i를 구하였다.

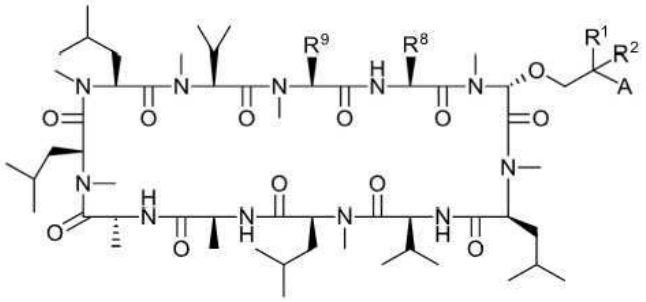
[0344] 사이클로필린 A 첨가 및 비첨가시 칼시뉴린 포스파타제 저해 분석

[0345] 비색 96웰 분석은 재조합 칼시뉴린 (CaN)에 대한 저해제 스크리닝 용도로 설계되었다. 활성은 칼시뉴린에 대해 공지된 가장 효과적인 선택적인 펩타이드인 RII 포스포펩타이드 기질을 이용해 결정하였으며, 방출된 유리 포스페이트를 고전적인 공작석 녹색 분석을 기반으로 검출하였다. CypA 및 CsA는 CaN/칼모듈린에 결합하는 복합체를 형성하며, 이는 RII 펩타이드의 탈인산화를 저해할 것이다. 재조합 CypA의 존재 하에, 사이클로스포린 (사이클로스포린)-유사 사이클로필린 저해제를 분석에서 스크리닝하여, 칼시뉴린 포스파타제 활성의 저해를 결정하였다. 96웰 플레이트에서, 2개의 연속 희석물을 준비하였으며, 하나에는 사이클로필린 A 효소 (7-포인트)를 첨가하고, 다른 것에는 첨가하지 않았다 (4-포인트). 분석 완충제/칼시뉴린/칼모듈린 마스터 믹스를 첨가한 후 포스포펩타이드 기질 (RII)을 첨가하였다. 30℃에서 인큐베이션한 후, 공작석 녹색/몰리브덴산염 시약을 첨가해 반응을 중단시켰다. 유리된 포스페이트와 형성된 유색 복합체를 620 nm에서 흡광도를 측정하여 정량하였다. 블랭크 보정한 데이터를 저해제 농도에 대해 그래프로 작성하여 IC_{50} 값을 구하였다.

[0346] 투과 처리된 HepG2에서 칼슘 보유 능력 (CRC) 분석

[0347] HepG2 세포를 1 mM EGTA가 첨가된 빙랭한 완충제 중에 10분간 100 μM 디기토닌으로 투과 처리하였다. 디기토닌을 제거하기 위해 세척 단계를 2회 수행한 후, 세포를 96웰 검정색 투명 플레이트에 $1e^{6}$ 세포/웰로 0.5 μM 칼슘 그린 5N이 함유된 분석 완충제 180 ㎕ 중에 접종하였다. 화합물 희석물을 DMSO에서 최종 농도의 1000배로 준비하고, 분석 완충제에 1:100으로 희석한 다음 분석물에 20 ㎕/웰로 첨가하였다. 분석 완충제는 5 mM 글루타메이트 및 2.5 mM 말레이트를 함유한다. 세포 플레이트를 즉시 FLIPR Tetra™에서 운영하여, 5분마다 200 μM (5 μM) 칼슘 클로라이드 5 ㎕를 첨가하고 플레이트를 3초 간격으로 판독하였다. 화합물의 각 농도에서 곡선 하 면적을 계산하였다. EC_{50} 값을 계산하였다. 완충화 상실 전 칼슘 첨가 횟수보다는 곡선 하 면적 (ALIC)을 이용하는 것이 데이터를 더 정확하게 분석하는 방법인 것으로 판단되었다.

[0348] 수득한 분석 결과는 아래 표 2-4에 요약 기술한다:



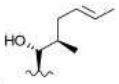
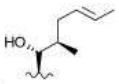
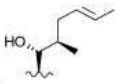
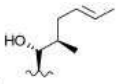
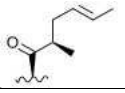
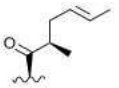
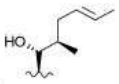
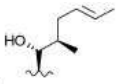
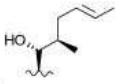
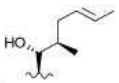
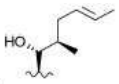
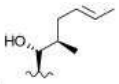
식 1

[0349]

[0350] 표 2 사이클로필린 펩티딜-프로릴 이소머라제 기능 분석 결과

표 3

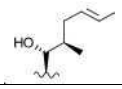
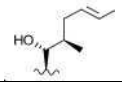
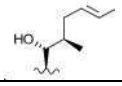
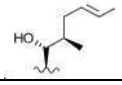
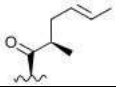
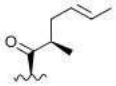
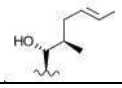
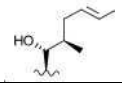
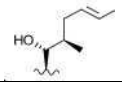
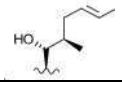
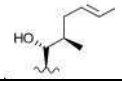
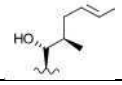
[0351]

화합물	R^1	R^2	A	R^8	R^9	저해 (K_i, nM) 인간 CypA	저해 (K_i, nM) 인간 CypD
CsA	-	-	-	-	-	7.8	9.1
1 (참조)	H	H	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$		4.1	12
2	H	H	$-N(CH_3)_2$	$-CH(OH)CH_3$		50	78
3	H	H	$-N(CH_3)_2$	$-CH(CH_3)_2$		5.2	5.1
4	H	H		$-CH(CH_3)_2$		2.3	4.1
5	H	H	$-N(CH_3)_2$	$-CH(CH_3)_2$		23	17
6	H	H		$-CH(CH_3)_2$		90	150
7	H	H	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_2CH_3$		9.4	5.9
8	H	H		$-CH_2CH_2CH_3$		39	35
9	H	H	$-N=C(CH_3)N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$		11	8.2
10	H	H	$-N=C(H)N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$		14	9.7
11	CH_3	CH_3	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$		25	6
12	$-CH_2-$	$-CH_2-$	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$		6.5	6

[0352] 표 3 - 사이클로필린 A 첨가 및 비-첨가한 칼시뉴린 포스파타제 저해 분석 - 결과

표 4

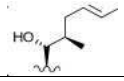
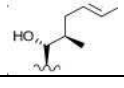
[0353]

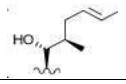
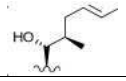
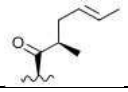
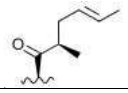
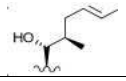
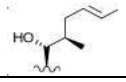
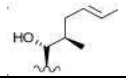
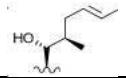
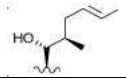
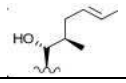
화합물	R^1	R^2	A	R^8	R^9	CaN 저해 (IC_{50}, nM) + CypA	CaN 저해 (IC_{50}, nM) - CypA
CsA	-	-	-	-	-	107	>10000
1 (참조)	H	H	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$		1551	2276
2	H	H	$-N(CH_3)_2$	$-CH(OH)CH_3$		5002	>10000
3	H	H	$-N(CH_3)_2$	$-CH(CH_3)_2$		1320	5508
4	H	H		$-CH(CH_3)_2$		1325	4193
5	H	H	$-N(CH_3)_2$	$-CH(CH_3)_2$		>10000	>10000
6	H	H		$-CH(CH_3)_2$		>10000	>10000
7	H	H	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_2CH_3$		789	3220
8	H	H		$-CH_2CH_2CH_3$		636.4	7828
9	H	H	$-N=C(CH_3)N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$		2022	3882
10	H	H	$-N=C(H)N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$		1827	3705
11	CH_3	CH_3	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$		615.9	1623
12	$-CH_2-$	$-CH_2-$	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$		n.d.	n.d.

[0354] 표 4 - 투과 처리된 HepG2에서 칼슘 보유 능력 (CRC) 분석 - 결과

표 5

[0355]

화합물	R^1	R^2	A	R^8	R^9	칼슘 보유 능력, EC_{50} (nM)
CsA	-	-	-	-	-	369
1(참조)	H	H	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$		916
2	H	H	$-N(CH_3)_2$	$-CH(OH)CH_3$		>10000

3	H	H	$-N(CH_3)_2$	$-CH(CH-_3)_2$		946
4	H	H		$-CH(CH-_3)_2$		320
5	H	H	$-N(CH_3)_2$	$-CH(CH-_3)_2$		>10000
6	H	H		$-CH(CH-_3)_2$		>10000
7	H	H	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_2CH_3$		2372
8	H	H		$-CH_2CH_2CH_3$		1609
9	H	H	$-N=C(CH_3)N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$		468
10	H	H	$-N=C(H)N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$		3201
11	CH_3	CH_3	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$		3318
12	$-CH_2-$	$-CH_2-$	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$		n.d.

[0356] 검사 화합물들은 예상치못하게도 사이클로스포린 A 대조군과 비교해, 높은 수준의 인간 사이클로필린 저해, 특히 인간 사이클로필린 D 저해를 나타내었으며, 기준 화합물 1과 비슷한 수준인 것으로 관찰되었다 (표 2 참조). 또한, 사이클로필린 A의 존재 하에 검사 화합물의 칼시뉴린 저해 활성이 사이클로필린 A 대조군보다 낮고, 일부 경우에는 참조 화합물 1보다 낮은 것으로 관찰되었다 (표 3 참조).

[0357] 사이클로필린 A에 대한 결합 및 칼시뉴린의 저해는 면역억제와 밀접하게 연관되어 있다. 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 염증 과정에 의해 구동되는, 세포 손상 또는 사멸, 예를 들어 세포 괴사 및 관련 질환 또는 병태의 예방 또는 치료가 강력한 항-염증 활성을 가진 화합물에 의해 더 잘 달성될 수 있지만, 사이클로필린 A 및 칼시뉴린에 대한 결합 친화성 감소에 의해 특정되는 바와 같이, 면역억제 활성은 낮을 수 있는 것으로 보인다.

[0358] 특히, 미토콘드리아 투과 전이 기공 (PTP)의 개방을 조절하는 사이클로필린 D에 대한 더 높은 수준의 저해는, 세포 손상 또는 세포 사멸의 개선된 예방 및/또는 치료, 즉 미토콘드리아 기능부전과 관련한 병태 또는 질환의 예방 또는 치료로 이어질 수 있는 것으로 보인다.

[0359] 칼슘 보유 능력 (CRC) 분석은 미토콘드리아 투과성 전이 기공의 개방 저해에 기반한 미토콘드리아 기능 모델이다. 장기간 Ca++ 과부하는 PTP 개방 연장 및 미토콘드리아 기능부전을 촉발하여, 세포 사멸을 유도하는 것으로 이해된다. 전술한 분석은 분석에 사용된 칼슘-결합 염료의 형광 강도 증가에 의해 결정되는 칼슘 분비를 기반으로 저해 감소를 측정한다. 일부 화합물은 사이클로스포린 A 대조군과 비교해 현저하게 증가된 칼슘 보유 능력을 가지고 있었으며, 참조 화합물 1에 대해 비슷하거나 또는 일부 경우에는 개선된 능력을 가진 것으로 관찰되었다.