(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0094996
(43) 공개일자 2007년09월27일

(51) Int. Cl.
A61K 31/16(2006.01) *A61K 31/185*(2006.01)
A61K 31/4152 (2006.01) *A61K 31/47*
(2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7021102(분할)
(22) 출원일자 2007년09월14일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2001-7013824
원출원일자 2001년10월29일
심사청구일자 2005년04월28일
번역문제출일자 2007년09월14일
(86) 국제출원번호 PCT/CA2000/000494
국제출원일자 2000년04월28일
(87) 국제공개번호 WO 2000/64420
국제공개일자 2000년11월02일
(30) 우선권주장
60/131,464 1999년04월28일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
뉴로겜 인터내셔널 리미티드
스위스 씨에이치-1015 로잔 에큐블렌스 피에스이 -파크 사이언티픽 수어 르 사이트 드 레꼴 폴리테크닉 페데럴 드로잔
(72) 발명자
고든, 히더
캐나다 엘2브이 2씨9 온타리오주 쏘롤드, 5 채플 스트리트 노쓰
스자렉, 월터
캐나다 케이7엘 2와이6 온타리오주 킹스턴, 스위트 301, 165온타리오 스트리트
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김영, 주성민

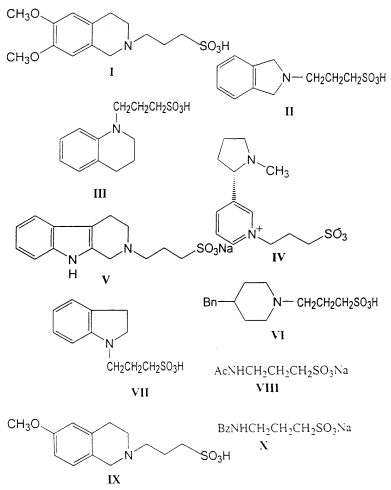
전체 청구항 수 : 총 139 항

(54) 아밀로이드증 치료용 조성물 및 방법

(57) 요 약

그의 임상적 세팅이 무엇이든, 환자의 아밀로이드 축적을 완화시키기 위한 치료 화합물 및 방법이 개시된다. 환자에게 효과량의 화학식 (1)의 치료 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를, 아밀로이드 축적이 완화되도록 투여함으로써 아밀로이드 축적이 완화된다. R^1 및 R^2는 서로 독립적으로 수소 원자 또는 치환 또는 비치환된 지방족 또는 아릴 기이다. Z 및 Q는 서로 독립적으로 카르보닐 (C=O), 티오카르보닐 (C=S), 술포닐 (SO_2), 또는 술폭시드 (S=O) 기이다. "k" 및 "m"은 0 또는 1인데, 단, k가 1인 경우에는 R^1이 수소 원자가 아니고, 그리고 m이 1인 경우에는, R^2가 수소 원자가 아니다. 한가지 실시 양태에서, k 또는 m 중의 하나 이상은 1이어야 한다. "p" 및 "s"는 치료 화합물의 활성을 유지하면서 상기 치료 화합물의 의도하는 목적 부분에 대한 생분배(biodistribution)를 방해하지 않도록 선택된 서로 독립적인 양의 정수이다. T는 연결기이고 Y는 화학식-AX의 기(여기서, A는 생리학적 pH에서 음이온기이고, X는 양이온기임)이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

위버, 도날드

캐나다 케이7엠 7제이8 온타리오주 킹스턴, 27 칼리지 뷰크레센트

콩, 시안키

캐나다 에이치9비 3제이7 돌라르-드-오르모 12 파필론 스트리트

(30) 우선권주장

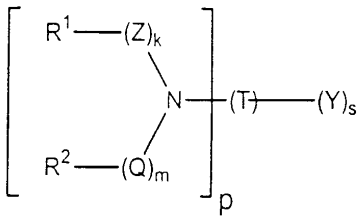
60/135,545 1999년05월24일 미국(US)

60/143,123 1999년07월09일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식을 갖는 치료 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의, 아밀로이드증의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에 있어서의 용도:



상기 식에서,

R^1은 치환 또는 비치환 지방족 또는 아릴기이고,

R^2는 수소 원자, 또는 치환 또는 비치환 지방족 또는 아릴기이고,

Z 및 Q는 각각 독립적으로 카르보닐(C=O), 티오카르보닐(C=S), 술포닐(SO_2) 또는 술폭시드(S=O)이고,

k 및 m은 0 또는 1이나, 단, m이 1일 때, R^2는 수소 원자가 아니고, k 및 m이 0일 때, R^2는 수소 원자이고 R^1은 시클로헥실이 아니며,

p 및 s는 1이고,

T는 알킬렌기이고,

Y는 SO_3X이고, X는 양이온 기이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 아밀로이드증이 원발성, 속발성, 가족성 또는 고립된 아밀로이드증인 용도.

청구항 3

제1항에 있어서, R^1이 알킬, 알케닐 또는 아릴기이고, k 및 m이 0이고, R^2가 수소 또는 알킬기인 용도.

청구항 4

제1항에 있어서, 화합물이 3-페닐아미노-1-프로판술폰산, 3-(4-피리딜아미노)-1-프로판술폰산, 3-(벤질아미노)-1-프로판술폰산, 3-벤조일아미노-1-프로판술폰산, 2-데옥시-2-(3-술포프로필)아미노-D-글루코스, 1-페닐-2,3-디메틸-4-메틸아미노-피라졸론-5-N-메틸술폰산, 3-[(3,5-디메틸-1-아다만틸)-아미노]-1-프로판술폰산, 3-(2-히드록시에틸)아미노-1-프로판술폰산, 3-(3-히드록시-1-프로필)아미노-1-프로판술폰산, (-)-3-[(R)-2-히드록시-1-프로필]아미노-1-프로판술폰산, 3-[(dl)-1-히드록시-2-프로필]아미노-1-프로판술폰산, 3-(4-히드록시-1-부틸)아미노-1-프로판술폰산, 3-(5-히드록시-1-펜틸)아미노-1-프로판술폰산, 3-(6-히드록시-1-헥실)아미노-1-프로판술폰산, 3-(4-히드록시페닐)아미노-1-프로판술폰산, (+)-3-[(S)-2-히드록시-1-프로필]아미노-1-프로판술폰산, (+)-3-[(S)-1-히드록시-2-프로필]아미노-1-프로판술폰산, (-)-3-[(R)-1-히드록시-2-프로필]아미노-1-프로판술폰산, (+)-3-[(S)-1-히드록시-2-부틸]아미노-1-프로판술폰산, (-)-3-[(R)-1-히드록시-2-부틸]아미노-1-프로판술폰산, 3-[(dl)-5-히드록시-2-펜틸]아미노-1-프로판술폰산, 3-[(dl)-6-히드록시-2-헥실]아미노-1-프로판술폰산, 3-(1-히드록시메틸-1-시클로펜틸)아미노-1-프로판술폰산, 3-디메틸아미노-1-프로판술폰산, 3-아밀아미노-1-프로판술폰산, 3-헥실아미노-1-프로판술폰산, 3-헵틸아미노-1-프로판술폰산, 3-옥틸아미노-1-프로판술폰산, 3-노닐아미노-1-프로판술폰산, 3-데실아미노-1-프로판술폰산, 3-운데실아미노-1-프로판술폰산, 3-도데실아미노-1-프로판술폰산, 3-트리데실아미노-1-프로판술폰산, 3-테트라데실아미노-1-프로판술폰산, 3-헥사데실아미노-1-프로판술

폰산, 3-옥타데실아미노-1-프로판술폰산 및 약학적으로 허용가능한 그의 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 용도.

청구항 5

제1항에 있어서, R^1이 알킬, 알케닐 또는 아릴기이고, R^2가 수소 원자 또는 알킬기이고, k가 1이고, Z가 카르보닐기이고, m이 0인 용도.

청구항 6

제5항에 있어서, 화합물이 모노-N-아실화 화합물인 용도.

청구항 7

제5항에 있어서, 화합물이 3-아세틸아미노-1-프로판술폰산, 2-아크릴아미도-2-메틸-1-프로판술폰산, 3-벤조일아미노-1-프로판술폰산 및 약학적으로 허용가능한 그의 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 용도.

청구항 8

제3항에 있어서, R^1이 융합된 고리 구조인 용도.

청구항 9

제8항에 있어서, 화합물이 3-[(3,5-디메틸-1-아다만틸)-아미노]-1-프로판술폰산 및 약학적으로 허용가능한 그의 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 용도.

청구항 10

제1항에 있어서, 화합물이 Aβ 피브릴 형성을 방해하거나 억제하는 것인 용도.

청구항 11

제10항에 있어서, 화합물이 3-[(3,5-디메틸-1-아다만틸)-아미노]-1-프로판술폰산, 2-아크릴아미도-2-메틸-1-프로판술폰산 및 약학적으로 허용가능한 그의 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 용도.

청구항 12

제10항에 있어서, 화합물이 3-아세틸아미노-1-프로판술폰산, 3-벤조일아미노-1-프로판술폰산, 3-[(*dl*)-5-히드록시-2-펜틸]아미노-1-프로판술폰산 및 약학적으로 허용가능한 그의 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 용도.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 아밀로이드증이 알쯔하이머병, 다운 증후군 또는 유전적 대뇌 출혈 아밀로이드증인 용도.

청구항 14

하기로부터 선택되며 Aβ 피브릴 형성을 방해하거나 억제하는 치료 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의, 아밀로이드증의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에 있어서의 용도:

3-[(3,5-디메틸-1-아다만틸)-아미노]-1-프로판술폰산, 2-아크릴아미도-2-메틸-1-프로판술폰산, 3-[2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐)]-1-프로판술폰산, 3-[1-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐)]-1-프로판술폰산, 3-(1-인돌리닐)-1-프로판술폰산, 3-[2-(6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐)]-1-프로판술폰산, 3-아세틸아미노-1-프로판술폰산, 3-벤조일아미노-1-프로판술폰산, 4-페닐-1-(3'-술포프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘, (+)-3-[(S)-2-히드록시-1-프로필]아미노-1-프로판술폰산 및 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 15

제14항에 있어서, 아밀로이드증이 알쯔하이머병, 다운 증후군 또는 유전적 대뇌 출혈 아밀로이드증인 용도.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 아밀로이드 축적을 완화, 방해 또는 억제하는 것인 용도.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이, 아밀로이드증이 진행중인 개체에서 추가의 아밀로이드 축적을 억제하는 것인 용도.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 질병 상태가 알쯔하이머병과 연관된 아밀로이드 축적인 것인 용도.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 아밀로이드 축적물을 억제, 감소 또는 분쇄하는 것인 용도.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이, 개체에서 아밀로이드와 연관된 손상을 완화하는 것인 용도.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 아밀로이드증이 β-아밀로이드, 아밀로이드 A, 아밀로이드 κ L-사슬, 아밀로이드 λ L-사슬, Aβ2M-아밀로이드, ATTR, AIPP 또는 아밀린, 심방 나투레틱 인자(artrial naturetic factor), 프로칼시토닌, 젤졸린(gelsolin), 시스타틴 C, AApoA-I, AApoA-II, 피브리노겐, 리소자임, AScr 및 PrP-27로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질과 연관된 것인 용도.

청구항 22

제1항 내지 제12항, 제14항, 제16항, 제17항 및 제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 아밀로이드증이 알츠하이머병, 다운 증후군, 유전적 대뇌 출혈, 속발성 아밀로이드증, 가족성 지중해성 열병, 두드러기 및 청각 상실을 수반하는 가족성 아밀로이드 신장장애(nephropathy) [머클-웰즈 증후군(Muckle-Wells syndrome)], 원발성 아밀로이드증, 골수종-관련 아밀로이드증, 마크로글로불린혈증-관련 아밀로이드증, 가족성 아밀로이드 말초 신경병증, 가족성 아밀로이드 심근증, 국소 심장 아밀로이드, 전신성 노인 아밀로이드증, 성인발병형 당뇨병, 인슐린종(insulinoma), 국소 심방 아밀로이드, 갑상선 수질암, 가족성 아밀로이드증, 아밀로이드증을 수반하는 유전적 대뇌 출혈, 가족성 아밀로이드성 말초신경병증, 마우스의 가속화된 노화, 피브리노겐-관련 아밀로이드증, 리소자임-관련 아밀로이드증, 스크래피(scrapie), 크로이츠펠트-자콥(Creutzfeldt-Jacob)병, 게르스트만-슈트라우슬러-샤인케르(Gerstmann-Straussler-Scheinker) 증후군, 소 해면상 뇌증 및 전염성 해면상 뇌증으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 용도.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 아밀로이드증이 β-아밀로이드, 아밀로이드 A 및 IAPP로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질과 연관된 것인 용도.

청구항 24

제3항에 있어서, R^1 및 R^2가 알킬기인 용도.

청구항 25

제3항에 있어서, R^1 및 R^2가 저급 알킬기이고, T가 저급 알킬렌기인 용도.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, R^1 및 R^2가 메틸, 에틸 또는 프로필기이고, T가 에틸렌, 프로필렌 또는 부틸렌기

인 용도.

청구항 27

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 3-디메틸아미노-1-프로판술폰산 및 약학적으로 허용가능한 그의 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 용도.

청구항 28

제27항에 있어서, 화합물이 3-디메틸아미노-1-프로판술폰산인 용도.

청구항 29

제24항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 IAPP-관련 피브릴 형성을 방해하거나 억제하는 것인 용도.

청구항 30

제24항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 아밀로이드증이 성인발병형 당뇨병인 용도.

청구항 31

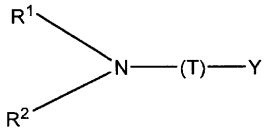
제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 의약이 경구 또는 정맥내 투여에 적합한 것인 용도.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 의약이 약학적으로 허용가능한비히클을 더 포함하는 것인 용도.

청구항 33

하기 화학식을 갖는 화합물을 포함하는 제약 조성물:



상기 식에서,

R^1은 융합된 고리 구조 형태의 지방족 기이고,

R^2는 수소 원자 또는 알킬기이고,

T는 알킬렌기이고,

Y는 SO_3X이고, X는 양이온 기이다.

청구항 34

제33항에 있어서, T가 에틸렌, 부틸렌 또는 프로필렌기인 조성물.

청구항 35

제33항에 있어서, 융합된 고리 구조가 아다만틸기인 조성물.

청구항 36

제35항에 있어서, 화합물이 3-[(3,5-디메틸-1-아다만틸)-아미노]-1-프로판술폰산 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염인 조성물.

청구항 37

제33항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 아밀로이드증을 치료 또는 예방하기에 효과적인 양으로

존재하는 조성물.

청구항 38

제37항에 있어서, 아밀로이드증이 β-아밀로이드 단백질과 연관된 것인 조성물.

청구항 39

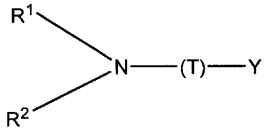
제33항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 알쯔하이머병, 다운 증후군 또는 유전적 대뇌 출혈 아밀로이드증을 치료 또는 예방하기에 효과적인 양으로 존재하는 조성물.

청구항 40

제37항에 있어서, 화합물이 알쯔하이머병을 치료하기에 효과적인 양으로 존재하는 조성물.

청구항 41

하기 화학식을 갖는 화합물을 포함하는 제약 조성물:



상기 식에서,

R^1 및 R^2는 저급 알킬기이고,

T는 저급 알킬렌기이고,

Y는 SO_3X이고, X는 양이온 기이다.

청구항 42

제41항에 있어서, 화합물이 3-디메틸아미노-1-프로판술폰산 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염인 조성물.

청구항 43

제41항 또는 제42항에 있어서, 화합물이 아밀로이드증을 치료 또는 예방하기에 효과적인 양으로 존재하는 조성물.

청구항 44

제43항에 있어서, 아밀로이드증이 IAPP 단백질과 연관된 것인 조성물.

청구항 45

제43항에 있어서, 아밀로이드증이 성인발병형 당뇨병과 연관된 것인 조성물.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 또는 정맥내 투여에 적합한 것인 조성물.

청구항 47

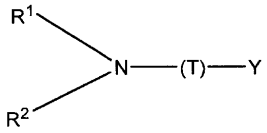
제41항 내지 제46항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물의 당뇨병 치료를 위한 용도.

청구항 48

제47항에 있어서, 당뇨병이 타입 II 당뇨병인 용도.

청구항 49

하기 화학식을 갖는 화합물:



상기 식에서,

R^1은 융합된 고리 구조 형태의 지방족 기이고,

R^2는 수소 원자 또는 알킬기이고,

T는 알킬렌기이고,

Y는 SO_3X이고, X는 양이온 기이다.

청구항 50

제49항에 있어서, T가 에틸렌, 부틸렌 또는 프로필렌기인 화합물.

청구항 51

제49항에 있어서, 융합된 고리 구조가 아다만틸기인 화합물.

청구항 52

제51항에 있어서, 화합물이 3-[(3,5-디메틸-1-아다만틸)-아미노]-1-프로판술폰산 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염인 화합물.

청구항 53

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르.

$HO_3S-(CH_2)_3-NH-(CH_2)_4-OH$

청구항 54

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르.

$HO_3S-(CH_2)_3-NH-(CH_2)_5-OH$

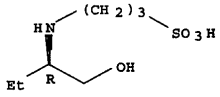
청구항 55

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르.

$HO_3S-(CH_2)_3-NH-(CH_2)_{12}-OH$

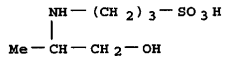
청구항 56

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르.



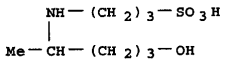
청구항 57

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르.



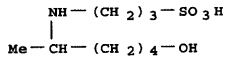
청구항 58

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르.



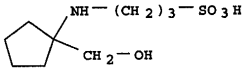
청구항 59

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르.



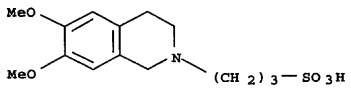
청구항 60

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르.



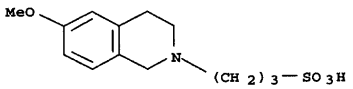
청구항 61

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르.



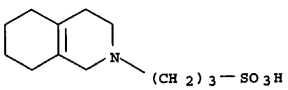
청구항 62

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르.



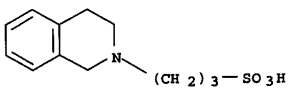
청구항 63

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르.



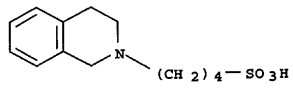
청구항 64

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르.



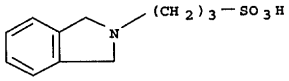
청구항 65

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르.



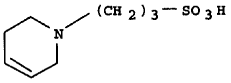
청구항 66

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르.



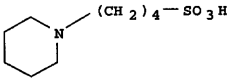
청구항 67

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르.



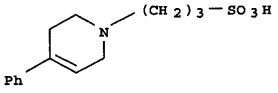
청구항 68

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르.



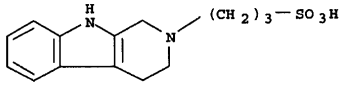
청구항 69

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르.



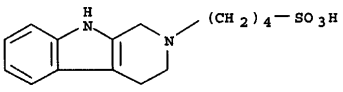
청구항 70

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르.



청구항 71

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르.



청구항 72

제49항 내지 제71항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약학적으로 허용가능한 비히클을 포함하는 제약 조성물.

청구항 73

제72항에 따른 제약 조성물의, 아밀로이드증을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에 있어서의 용도.

청구항 74

제49항 내지 제71항 중 어느 한 항에 따른 화합물의, 아밀로이드증을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에 있어서의 용도.

청구항 75

제73항 또는 제74항에 있어서, 의약이 경구 또는 정맥내 투여에 적합한 것인 용도.

청구항 76

제73항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 아밀로이드증이 β-아밀로이드 단백질과 연관된 것인 용도.

청구항 77

제73항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 아밀로이드증이 알쯔하이머병, 다운 증후군 또는 유전적 대뇌 출혈 아밀로이드증으로부터 선택된 질병 상태와 연관된 것인 용도.

청구항 78

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.

$Me_2N-(CH_2)_3-SO_3H$

청구항 79

제78항에 따른 제약 조성물의, 아밀로이드증을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에 있어서의 용도.

청구항 80

제79항에 있어서, 의약이 경구 또는 정맥내 투여에 적합한 것인 용도.

청구항 81

제79항에 있어서, 아밀로이드증이 IAPP 단백질과 연관된 것인 용도.

청구항 82

제79항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 아밀로이드증이 성인발병형 당뇨병과 연관된 것인 용도.

청구항 83

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.

$HO_3S-(CH_2)_3-NHAc$

청구항 84

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.

$HO-CH_2-CH_2-NH-(CH_2)_3-SO_3H$

청구항 85

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.

$HO_3S-(CH_2)_3-NH-(CH_2)_3-OH$

청구항 86

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.

$HO_3S-(CH_2)_3-NH-(CH_2)_4-OH$

청구항 87

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.

$HO_3S-(CH_2)_3-NH-(CH_2)_5-OH$

청구항 88

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.

$HO_3S-(CH_2)_3-NH-(CH_2)_6-OH$

청구항 89

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.

$HO_3S-(CH_2)_3-NH-(CH_2)_4-Me$

청구항 90

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.

$HO_3S-(CH_2)_3-NH-(CH_2)_5-Me$

청구항 91

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.

$HO_3S-(CH_2)_3-NH-(CH_2)_6-Me$

청구항 92

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.

$HO_3S-(CH_2)_3-NH-(CH_2)_7-Me$

청구항 93

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.

$HO_3S-(CH_2)_3-NH-(CH_2)_8-Me$

청구항 94

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.

$HO_3S-(CH_2)_3-NH-(CH_2)_9-Me$

청구항 95

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.

$HO_3S-(CH_2)_3-NH-(CH_2)_{10}-Me$

청구항 96

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.

$HO_3S-(CH_2)_3-NH-(CH_2)_{11}-Me$

청구항 97

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.

$HO_3S-(CH_2)_3-NH-(CH_2)_{12}-Me$

청구항 98

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.

$HO_3S-(CH_2)_3-NH-(CH_2)_{13}-Me$

청구항 99

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.

$HO_3S-(CH_2)_3-NH-(CH_2)_{15}-Me$

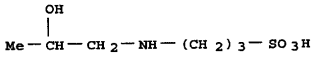
청구항 100

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.

$HO_3S-(CH_2)_3-NH-(CH_2)_{17}-Me$

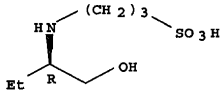
청구항 101

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



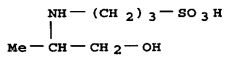
청구항 102

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



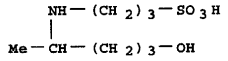
청구항 103

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



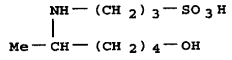
청구항 104

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



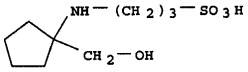
청구항 105

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



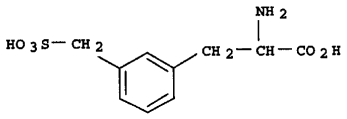
청구항 106

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



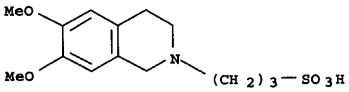
청구항 107

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



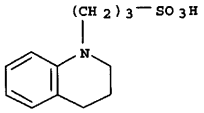
청구항 108

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



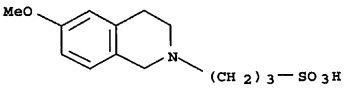
청구항 109

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



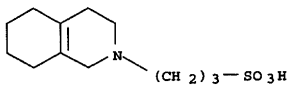
청구항 110

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



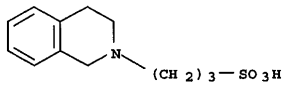
청구항 111

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



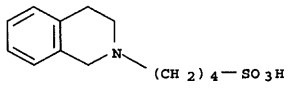
청구항 112

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



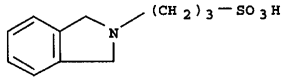
청구항 113

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



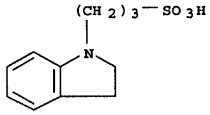
청구항 114

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



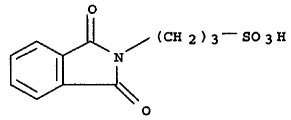
청구항 115

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



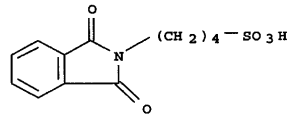
청구항 116

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



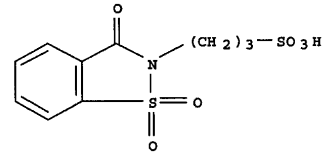
청구항 117

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



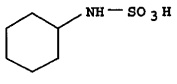
청구항 118

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



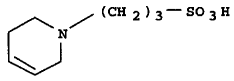
청구항 119

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



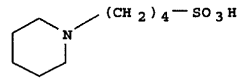
청구항 120

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



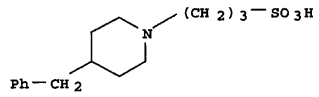
청구항 121

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



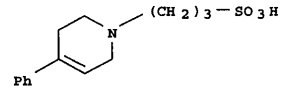
청구항 122

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



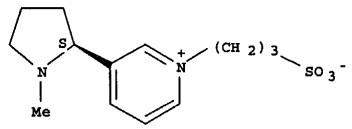
청구항 123

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



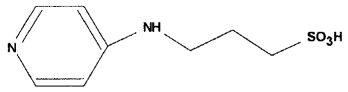
청구항 124

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



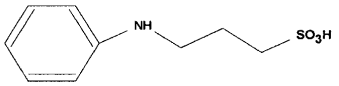
청구항 125

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



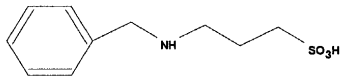
청구항 126

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



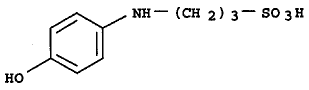
청구항 127

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



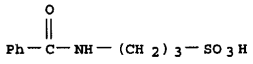
청구항 128

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



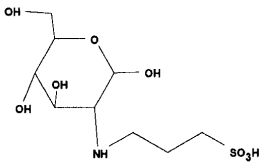
청구항 129

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



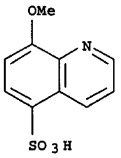
청구항 130

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



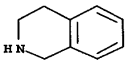
청구항 131

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



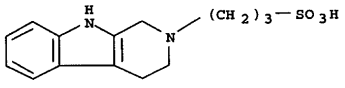
청구항 132

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



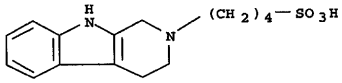
청구항 133

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



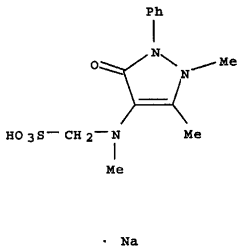
청구항 134

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



청구항 135

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물.



청구항 136

제83항 내지 제135항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물의, 아밀로이드증을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에 있어서의 용도.

청구항 137

제136항에 있어서, 의약이 경구 또는 정맥내 투여에 적합한 것인 용도.

청구항 138

제136항 또는 제137항에 있어서, 아밀로이드증이 β-아밀로이드 단백질과 연관된 것인 용도.

청구항 139

제135항 내지 제138항 중 어느 한 항에 있어서, 아밀로이드증이 알쯔하이머병, 다운 증후군 또는 유전적 대뇌출혈 아밀로이드증으로부터 선택된 질병 상태와 연관된 것인 용도.

명 세 서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

<4> 관련 출원

<5> 본 출원은 동시 계류중인 임시출원(provisional application) 60/131,464 (출원일: 1999년 4월 28일), 임시출원 60/135,545 (출원일: 1999년 5월 24일), 임시출원 60/143,123 (출원일: 1999년 7월 9일)에 대하여 미국법전 제35번 119조 (e)항에 의한 우선권을 주장하며, 이들 모두는 참고문헌으로 본원에 포함되어 있다. 본 출원은 또한 미국 특허 제5972328호 (1999년 10월 26일 특허됨)과 관련이 있으며 참고문헌으로 본원에 포함되어 있다.

<6> 발명의 배경

<7> 아밀로이드증은 아밀로이드의 존재로 특징지워지는 병리학적 상태를 말한다. "아밀로이드"는 수많은 질병들에서 발견되는 다양한 그러나 구체적인 세포외 단백질 침적의 군을 지칭하는 일반적인 용어이다. 비록 그들의 발생은 다양하지만, 모든 아밀로이드 축적(aggregate)은 공통의 형태적 특성, 특정 염료들(예: 콩고 레드)로의 착색 특성을 가지며, 착색후, 편광에서 특징적인 적녹색의 복굴절 외형을 갖는다. 그들은 또한 초구조적 특질(ultrastructural features) 및 X-선 회절 및 적외선 스펙트럼을 공유한다.

<8> 아밀로이드증은 임상학적으로 원발성, 속발성, 가족성 및/또는 고립성(isolated)으로 분류될 수 있다. 원발성 아밀로이드증은 이전의 질환 없이 새롭게 발현한다. 속발성 아밀로이드증은 이전에 존재하던 질환의 합병증으로서 나타내는 형태를 말한다. 가족성 아밀로이드증은 특정 지역의 주민들에게서 발견되는 유전 형태를 말한다. 격리 형태의 아밀로이드증은 단일 기관에만 관계되는 경향이 있는 형태를 말한다. 여러가지 아밀로이드들은 또한 축적물 중에 존재하는 단백질의 유형에 의해 특징지워진다. 예를 들면, 신경변성 질병(예: 이질, 소의 스폰지형태의 뇌염, 크로이츠펠트-자콥(Creutzfeldt-Jakob) 병, 전달성 스폰지형태의 뇌염("TSE") 등)은 중추신경계에서 프리온 단백질 (AScr 또는 PrP-27로 지칭됨)의 단백질분해효소-저항성 형태의 발현 및 축적으로 특징지워진다.

<9> 유사하게, 다른 신경변성 질환인 알츠하이머 병도 콩고필릭 혈관병증(congophilic angiopathy), 신경염성 플라크(neuritic plaques) 및 신경섬유농축제(neurofibrillary tangles)에 의해 특징지워지고 이 모든 것들이 아밀로이드의 특성을 갖는다. 이 경우에, 플라크 및 혈관 아밀로이드는 베타 단백질에 의해 형성된다. 다른 전신성 질환들[(예: 성인발병형(adult-onset) 당뇨병, 장기간 투석의 합병증 및 장기간 방치된 염증의 후유증(sequelae) 또는 형질세포이혼화증(plasma cell dyscrasias)]은 아밀로이드가 전신에 축적되는 특징이 있다. 이들 각 경우에 있어서, 상이한 아밀로이드발생성(amyloidogenic) 단백질이 관련된다.

<10> 아밀로이드증의 다른 해로운 효과로서는 생체내에서 아밀로이드가 정상적인 수준 보다 높게 존재함으로 인한 세포들에 대한 독성이 있다. 한번 아밀로이드 원섬유들(fibrils)이 결합하여 섬유(예: 아밀로이드 축적)가 되면, 이 섬유들은 신경 세포에 독성을 나타내며 그 세포들의 생활력에 위협을 준다고 알려져 있다. 따라서, 생체내의 아밀로이드 플라크의 현저한 해로운 효과에 더하여, 아밀로이드의 존재 자체가 생체에 해로울 수 있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

<11> 본 발명의 목적은 아밀로이드 축적의 억제에 유용한 방법 및 조성물을 제공하는 것이다.

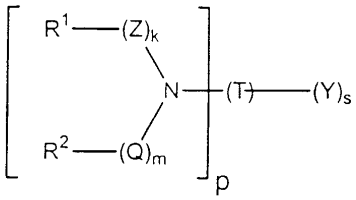
발명의 구성 및 작용

<12> 발명의 개요

<13> 본 발명은 아밀로이드증의 치료에 유용한 방법 및 조성물을 제공한다. 특히, 예를 들어 이자섬(pancreatic islets)에서의 아밀로이드 축적(여기서 상기 치료되어야 하는 아밀로이드성 축적은, 한 가지 실시 양태에서, 예를 들어 적어도 P-시트 구조를 갖는 소도(islet) 아밀로이드 폴리펩티드(IAPP)-관련 아밀로이드 축적이다)을 억제하고, 예방하고 치료하기 위한 방법 및 조성물이 개시되어 있다. 따라서, 본 발명의 조성물 및 방법은 이러한 아밀로이드 축적이 일어나는 질병에 있어서, 아밀로이드증을 억제하는 데 유용하다.

<14> 한 가지 실시 양태에서, 본 발명의 방법은 아밀로이드 축적의 완화(modulation)가 일어나도록, 하기 화학식 (1)을 갖는 치료 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 효과량을 생체내 또는 생체외 투여하는 단계를 포함한다.

화학식 1



<15>

<16> R^1 및 R^2는 서로 독립적으로 수소 원자 또는 치환 또는 비치환된 지방족 또는 아릴 기이다. Z 및 Q는 서로 독립적으로 카르보닐 (C=O), 티오카르보닐 (C=S), 술포닐 (SO_2), 또는 술폭시드 (S=O) 기이다. "k" 및 "m"은 0 또는 1인데, 단, k가 1인 경우에는 R^1이 수소 원자가 아니고, 그리고 m이 1인 경우에는, R^2가 수소 원자가 아니다. 한가지 실시 양태에서, k 또는 m 중의 하나 이상은 1이어야 한다. "p" 및 "s"는 치료 화합물의 활성을 유지하면서 상기 치료 화합물의 의도하는 목적 부분에 대한 생분배(biodistribution)를 방해하지 않도록 선택된 서로

독립적인 양의 정수이다

<17> T는 연결기이고 Y는 화학식-AX의 기(여기서, A는 생리학적 pH에서 음이온기이고, X는 양이온기임)이다. 연결기 T는 특정 경우에 화학식-$(CD^1D^2)_n$-인 것이 유리한데, 여기서 n은 1 내지 25의 정수이고, C는 탄소이고, D^1 및 D^2는 독립적으로 수소 또는 할로겐 원자; 지방족, 방향족 또는 헤테로시클릭 기; 알킬아미노 또는 아릴아미노; 또는 알킬옥시 또는 아릴옥시이다. 선호되는 실시양태에서, 본원에 개시된 상기 치료 화합물은 아밀로이드 축적을 예방 또는 억제한다.

<18> 본 발명의 방법들은, 한 실시양태에서, 아밀로이드 침적, 예를 들어 IAPP-관련 아밀로이드 침적을 억제, 감소 또는 파괴시키는 치료 화합물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

<19> 선호되는 실시양태에서, 본 발명에 따른 치료 화합물들은 R^1은 알킬, 알케닐, 또는 아릴 기이고, k는 1이고, Z는 카르보닐 기이고, R^2는 수소 원자 또는 알킬 기이고, m은 0이고, p 및 s는 1이고, T는 알킬렌 기이고, Y는 SO_3X(여기서, X는 H^+ 또는 다른 양이온, 예를 들어 알칼리 금속의 양이온임)인 화합물들을 포함한다. 다른 실시양태에서, 치료 화합물들의 1 군은 R^1 및 R^2가 알킬, 알케닐, 또는 아릴 기이거나 또는 R^1 및 R^2가 함께 알킬렌 기를 형성하고, k 및 m은 각각 1이고, Z 및 Q는 카르보닐 기이고, p 및 s는 1이고, T는 알킬렌 기이고, Y는 SO_3X(여기서, X는 H^+ 또는 다른 양이온, 예를 들어 알칼리 금속의 양이온임)인 화합물들을 포함한다.

<20> 더 선호되는 실시양태에서, 본 발명에 따르는 치료 화합물은 R^1이 알킬, 알케닐, 또는 아릴 기이고, k 및 m은 0이고, R^2는 수소 또는 알킬 기이고, p 및 s는 각각 1이고, T는 알킬렌 기이고, Y는 SO_3X(여기서, X는 H^+ 또는 다른 양이온, 예를 들어 알칼리 금속의 양이온임)인 화합물들을 포함한다. 다른 실시양태에서, 치료 화합물은 R^1 및 R^2가 알킬, 알케닐, 또는 아릴 기이거나 또는 R^1 및 R^2가 함께 알킬렌 기를 형성하고, k 및 m은 0이고, p 및 s는 각각 1이고, T는 알킬렌 기이고, Y는 SO_3X(여기서, X는 H^+ 또는 다른 양이온, 예를 들어 알칼리 금속의 양이온임)인 화합물들을 포함한다.

<21> 본원에 개시된 치료 화합물들은 아밀로이드 축적의 완화에 효과적인 경로로 환자에게 투여된다. 적절한 투여 경로는 피하 주사, 정맥 주사 및 복강내 주사를 포함한다. 본 발명의 치료 화합물은 경구 투여했을 때 효과적이라는 것이 밝혀졌다. 따라서, 경구 투여도 선호되는 투여 경로이다. 치료 화합물을 약학적으로 허용가능한 비히클과 함께 투여할 수 있다.

<22> 아밀로이드증과 관련된 병적 상태가 치료되도록 상기 기술된 화학식을 갖는 치료 화합물을 환자에게 효과량 투여함으로써 아밀로이드증 관련 병적 상태를 치료하는 방법도 본원에 개시되어 있다.

<23> 본 발명은 나아가 아밀로이드증 치료용 제약 조성물을 제공한다. 이 제약 조성물은 아밀로이드 축적을 완화시키기 위하여 효과량의 본 발명의 치료 화합물 및 약학적으로 허용가능한 비히클을 포함한다.

<24> 본 발명은 또한 아밀로이드증을 치료하기 위한, 포장된 제약 조성물을 제공한다. 이러한 포장된 제약 조성물은 본 발명의 치료 화합물 및 아밀로이드증 치료용 상기 제약 조성물의 사용 지침서를 포함한다.

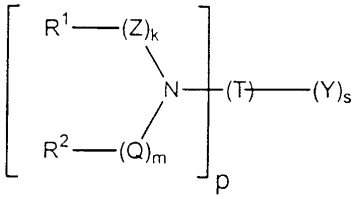
<25> 발명의 상세한 설명

<26> 본 발명은 아밀로이드증 치료에 유용한 방법 및 조성물에 관한 것이다. 개시된 방법은 아밀로이드 축적을 완화시키는 치료 화합물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. "아밀로이드 축적의 완화"라는 말은 아밀로이드 형성의 예방 또는 중지, 현재 아밀로이드증(예를 들어 이미 아밀로이드 축적을 가지고 있는 상태)인 환자에게 있어서 추가적인 아밀로이드 축적의 억제 또는 저하, 현재 아밀로이드증인 환자에게 있어서 아밀로이드 축적을 감소 또는 반전시키는 것을 포함하기 위한 것이다. 아밀로이드 축적의 완화는 치료되지 않은 환자 또는 치료 전에 치료된 환자에 따라서 결정된다. 아밀로이드는 IAPP-관련 아밀로이드를 포함하는데, 예를 들어 본질적으로 IAPP 서브유닛으로부터 조합된 β-시트 아밀로이드 및 다른 유형의 f 아밀로이드-관련 질병(예: 알츠하이머 병 및 전신 아밀로이드 질환)이 있으며 이에 한정되지는 않는다.

<27> 한 실시양태에서, 본 발명에 따르는 방법은 연결 기에 공유결합적으로 부착되어 있는 하나 이상의 음이온 기를 갖는 치료 화합물의 효과량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 치료 화합물은 화학식 (1) 또는 약학적으로

허용가능한 그의 염 또는 에스테르이다.

<28> <화학식 I>



<29>

<30> R^1 및 R^2는 서로 독립적으로 수소 원자 또는 치환 또는 비치환된 지방족 또는 아릴 기이다. Z 및 Q는 서로 독립적으로 카르보닐 (C=O), 티오카르보닐 (C=S), 술포닐 (SO_2), 또는 술폭시드 (S=O) 기이다. "k" 및 "m"은 0 또는 1인데, 단, k가 1인 경우에는 R^1이 수소 원자가 아니고, 그리고 m이 1인 경우에는, R^2가 수소 원자가 아니다. 한가지 실시 양태에서, k 또는 m 중의 하나 이상은 1이어야 한다. "p" 및 "s"는 치료 화합물의 활성을 유지하면서 상기 치료 화합물의 의도하는 목적 부분에 대한 생분배(biodistribution)를 방해하지 않도록 선택된 서로 독립적인 양의 정수이다. T는 연결기이고 Y는 화학식-AX의 기(여기서, A는 생리학적 pH에서 음이온기이고, X는 양이온기임)이다. 연결기 T는 특정 경우에 화학식-$(CD^1D^2)_n$-인 것이 유리한데, 여기서 n은 1 내지 25의 정수이고, C는 탄소이고, D^1 및 D^2는 독립적으로 수소 또는 할로겐 원자; 지방족, 방향족 또는 헤테로시클릭 기; 알킬아미노 또는 아릴아미노; 또는 알킬옥시 또는 아릴옥시이다. 선호되는 실시양태에서, 본원에 개시된 상기 치료 화합물은 아밀로이드 단백질 결합이 불용성 원섬유(생체내에서, 여러 기관들에 침적됨)로 되는 것을 예방 또는 억제한다. 또한, 상기 화합물들이 제한 없이 가용성 또는 불용성 형태이든 아밀로이드 단백질이 세포 표면에 결합하거나 부착하는 것 그리고 세포 손상 또는 독성을 유발하는 것을 예방한다고 믿어진다.

<31> 아미노 또는 아미도 기 및 음이온성 기(즉, "p" 및 "s"에 의해 결정됨)는 화합물의 활성을 유지하면서 목표 부위에 대한 화합물의 생분배가 방해되지 않도록 선택된다. 나아가, p 및 s는 충분한 수의 Z, Q, T 및/또는 Y 기가 질병 또는 상태를 치료하기 위해 제공되도록 선택된다. 예를 들어, 음이온 기의 수는 그러한 특성이 요구되는 경우에 있어서 해부학적 장벽(예: 세포막)의 통과 또는 생리학적 장벽(예: 혈액-뇌 장벽)을 가로지르는 진입을 막을 정도로 크지 않다. p 및 s는 약 1 내지 약 10인 것이 바람직하다. 열거된 것들에 대하여 중간의 값들도 본 발명의 일부이다(예: 약 1 내지 9, 약 1 내지 8, 약 1 내지 7, 약 1 내지 6, 약 1 내지 5, 약 1 내지 4, 약 1 내지 3, 약 1 내지 2). 예를 들어, 상기 상한선 및/또는 하한선이 정해진 상태로 언급된 임의의 값들의 조합을 사용한 p 및 s의 범위가 포함된다. 한 실시양태에서, p 및 s는 1 과 5를 포함하는 1 내지 5 사이의 정수이다. 다른 실시양태에서, p 및 s는 3 및 8을 포함하는 3 내지 8 사이의 정수이다. 연결기 T는 특정 경우에 화학식-$(CD^1D^2)_n$-인 것이 유리한데, 여기서 n은 1 내지 25의 정수이고, C는 탄소이고, D^1 및 D^2는 독립적으로 수소 또는 할로겐 원자; 지방족, 방향족 또는 헤테로시클릭 기; 알킬아미노 또는 아릴아미노; 또는 알킬옥시 또는 아릴옥시이다.

<32> 선호되는 실시양태에서, 치료 화합물의 1 군은 R^1은 알킬, 알케닐, 또는 아릴 기이고, k는 1이고, Z는 카르보닐 기이고, R^2는 수소 원자 또는 알킬 기이고, m은 0이고, p 및 s는 1이고, T는 알킬렌 기이고, Y는 SO_3X(여기서, X는 H^+ 또는 다른 양이온, 예를 들어 알칼리 금속의 양이온임)인 화합물들을 포함한다. 다른 실시양태에서, 치료 화합물들의 1 군은 R^1 및 R^2가 알킬, 알케닐, 또는 아릴 기이거나 또는 R^1 및 R^2가 함께 알킬렌 기를 형성하고, k 및 m은 각각 1이고, Z 및 Q는 카르보닐 기이고, p 및 s는 1이고, T는 알킬렌 기이고, Y는 SO_3X(여기서, X는 H^+ 또는 다른 양이온, 예를 들어 알칼리 금속의 양이온임)인 화합물들을 포함한다.

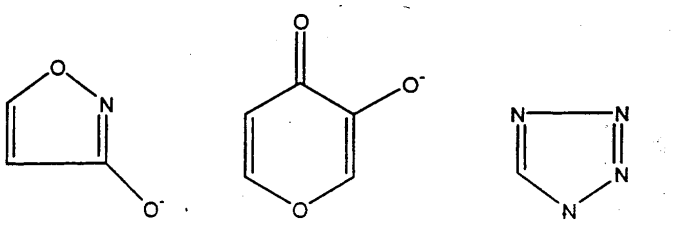
<33> 다른 실시양태에서, 치료 화합물의 1 군은 R^1이 알킬, 알케닐, 또는 아릴 기이고, k 및 m은 0이고, R^2는 수소 또는 알킬 기이고, p 및 s는 각각 1이고, T는 알킬렌 기이고, Y는 SO_3X(여기서, X는 H^+ 또는 다른 양이온, 예를 들어 알칼리 금속의 양이온임)인 화합물들을 포함한다. 다른 실시양태에서, 치료 화합물은 R^1 및 R^2가 알킬, 알

케닐, 또는 아릴 기이거나 또는 R^1 및 R^2가 함께 알킬렌 기를 형성하고, k 및 m은 0이고, p 및 s는 각각 1이고, T는 알킬렌 기이고, Y는 SO_3X(여기서, X는 H^+ 또는 다른 양이온, 예를 들어 알칼리 금속의 양이온임)인 화합물들을 포함한다.

<34> 이론에 의해 제한하고자 하는 것은 아니지만, 생리학적 상태하에서 상기 치료 화합물의 질소가 암모늄 염으로 전환되는 것이 바람직하다고 믿어진다. 계속하여 이 이론하에서, 아세틸화된 질소는 정상적인 생리학적 상태하에서 효소에 의해 가수분해되고 양으로 대전된 암모늄 기로 전환된다고 믿어진다. 유사하게, 아민 질소가 디알킬화되는 경우, 그 질소는 효소적 활성에 의해 암모늄 기로 전환된다고 믿어진다. 나아가, 이러한 전환 반응들은 생체내의 생리학적 상태하에서 본 발명의 치료 화합물이 아밀로이드 축적물 및/또는 아밀로이드 전구체와 더 상호작용(예: 혈액 뇌 장벽 통과, 막 통과, 가용화 등)을 잘 하도록 한다고 믿어진다.

<35> 본 발명의 목적상, 상기 음이온 기는 생리학적 pH에서 음으로 대전된다. 상기 음이온 기가 술포네이트 기 또는 그의 기능적 등가물인 것이 바람직하다. 술포네이트의 "기능적 등가물"이라는 말은 술파메이트 및 생동배체(bioisostere)와 같은 화합물을 포함하는 것을 의도한다. 생동배체는 전통적인 생동배체 등가물 및 비전통적인 생동배체 등가물을 모두 포함한다. 술페이트 및 술포네이트 기의 전통적 및 비전통적 생동배체 등가물은 문헌에 공지되어 있다 (예를 들어, Silverman, R. B. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc.: San Diego, CA, 1992, pp. 19-23 참조). 따라서, 본 발명의 치료 화합물은 술포네이트, 술페이트, 술파메이트, 포스포네이트, 포스페이트, 카르복실레이트, 및 하기 화학식의 헤테로시클릭 기를 포함하는 음이온 기를 하나 이상 포함할 수 있다.

<36>



<37> 본 발명의 치료 화합물은 전형적으로 대-양이온(예: 화학식(i)의 X^-)을 더 포함한다. 양이온 기는 양으로 대전된 원자 및 잔기를 포함한다. 상기 양이온 기가 수소, H^+인 경우에는, 상기 화합물은 산(예를 들어 3-아세틸아미노-1-프로판술폰산)으로 생각된다. 만약 수소가 금속 또는 그의 등가물로 치환된 경우에는 상기 화합물은 상기 산의 염이다. 상기 치료 화합물의 약학적으로 허용가능한 염들은 본 발명의 범위에 포함된다. 예를 들어, X^-는 약학적으로 허용가능한 알칼리 또는 알칼리 토 금속, 다가양이온성 대이온 또는 암모늄일 수 있다. 선호되는 약학적으로 허용가능한 염은 나트륨 염이지만 다른 염들도 또한 약학적으로 허용가능한 범위라고 생각된다.

<38> 상기 치료 화합물 중에서, 상기 Y 기는 연결 기 T에 공유결합적으로 부착된다. 연결 기 T는 화학식 $-(CD^1D^2)_n-$인 것이 유리한데, 여기서 n은 1 내지 25의 정수이고, C는 탄소이고, D^1 및 D^2는 독립적으로 수소 또는 할로겐 원자; 지방족, 방향족 또는 헤테로시클릭 기; 알킬아미노 또는 아릴아미노; 또는 알킬옥시 또는 아릴옥시이다. 그 자체로서 T는 카르보히드레이트, 중합체, 펩티드 또는 펩티드 유도체, 지방족 기, 지환족 기, 헤테로시클릭 기, 방향족 기 또는 이들의 조합일 수 있으며, 나아가, 예를 들어 하나 이상의 아미노, 니트로, 할로겐, 티올 또는 히드록시 기로 치환될 수 있다.

<39> 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "카르보히드레이트"는 치환 및 비치환된 모노-, 올리고-, 및 폴리사카라이드를 포함하는 것을 의도한다. 모노사카라이드는 보통 화학식 $C_6H_{12}O_6$의 간단한 당이고, 이것은 연결되어 올리고사카라이드 또는 폴리사카라이드를 형성할 수 있다. 모노사카라이드는 모노사카라이드의 d 및 l 입체 이성질체 및 에난시오머를 포함한다. 카르보히드레이트는 각 모노사카라이드 잔기에 부착된 여러 개의 음이온 기를 가질 수 있다. 예를 들어, 수크로스 옥타술페이트에서는, 4 개의 술페이트 기 2 개의 모노사카라이드 잔기에 각각 부착되어 있다.

<40> 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "중합체"는 단량체라고 불리는 서브유닛을 2 이상 조합한 화학적 결합에 의해 형성된 분자들을 포함하는 것을 의도한다. 단량체들은 보통 탄소를 포함하고, 비교적 분자량이 작고 간단한 구조를 갖는 분자 또는 화합물이다. 단량체는 자신들끼리 조합되거나 또는 다른 유사한 분자 또는 화합물과 조합

하여 중합체로 전환될 수 있다. 중합체는 하나의 동일한 반복 단위 또는 여러 개의 상이한 반복 단위(공중합체)로 이루어질 수 있다.

<41> 용어 "펩티드"는 아미드 결합을 통해 부착된 2 이상의 아미노산을 포함한다. 아미노산은 단백질에서 발견되는 천연 아미노산, 예를 들어, 글리신, 알라닌, 발린, 시스테인, 류신, 이소류신, 세린, 트레오닌, 메티오닌, 글루탐산, 아스파르트산, 글루타민, 아스파라긴, 리신, 아르기닌, 프롤린, 히스티딘, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판을 포함한다. 용어 아미노산은 천연 아미노산의 동족체, 유도체 및 유사물(congener)을 더 포함하며, 이들 중의 하나 이상이 펩티드 유도체에 존재할 수 있다. 예를 들어, 아미노산 동족체들은 길거나 짧은 측쇄 또는 적절한 기능기를 갖는 여러가지 측쇄를 가질 수 있다. 또한 상기 아미노산의 구조가 입체이성질체 형태가 있을 수 있는 경우에는 상기 아미노산의 D 및 L 입체이성질체가 포함된다. 용어 "펩티드 유도체"는 펩티드 주쇄와 유사한 그러나 아미노산은 아닌(소위 펩티도미메틱) 화학적 단편을 포함하는 화합물, 예를 들어 벤조디아제핀 분자를 포함한다 (James, G. L. et al. (1993) Science 260: 1937-1942 참조). 상기 음이온 기는 특정 아미노산 또는 다른 적절한 기능기의 측쇄 상의 기능기를 통하여 펩티드 또는 펩티드 유도체에 부착될 수 있다. 예를 들면, 술페이트 또는 술포네이트 기는 세린 잔기의 측쇄의 히드록시 기를 통해서 부착될 수 있다. 펩티드는 아밀로이드성 단백질(상기 기술한 바와 같음)에서 기저막 성분(예: HSPG)에 대한 결합 부분과 상호작용하도록 설계될 수 있다.

<42> 용어 "지방족 기"는 직쇄 또는 분지쇄로 특징지워지는, 전형적으로 1 내지 22 개의 탄소 원자를 갖는 유기기들을 포함하는 것을 의도한다. 지방족 기는 알킬 기, 알케닐 기 및 알키닐 기를 포함한다. 복합 구조에서, 상기 사슬들은 분지하거나 가교결합할 수 있다. 알킬 기는 1 개 이상의 탄소 원자를 갖는 포화 탄화수소(직쇄 알킬 기 및 분지쇄 알킬 기를 포함한다)를 포함한다. 이러한 탄화수소 잔기들은 1 개 이상의 탄소 원자 상에서, 예를 들면, 할로겐, 히드록실, 티올, 아미노, 알콕시, 알킬카르복시, 알킬티오, 또는 니트로 기로 치환될 수 있다. 탄소들의 갯수가 다른 식으로 규정되어 있지 않으면, 본원에서 사용된 "저급 지방족"은 상기와 같이 정의된 지방족 기(예: 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐)를 의미하고, 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는다. 이러한 저급 지방족 기의 예들은, 예를 들어, 저급 알킬 기로서 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 2-클로로프로필, n-부틸, sec-부틸, 2-아미노부틸, 이소부틸, tert부틸, 3-티오펜틸 등이 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아미노"는 $-NH_2$를 의미하고; 용어 "니트로"는 $-NO_2$를 의미하고; 용어 "할로겐"은 -F, -Cl, -Br 또는 -I를 의미하고; 용어 "티올"은 -SH를 의미하고; 용어 "히드록실"은 -OH를 의미한다. 따라서 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "알킬아미노"는 -NHR를 의미하고, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같은 알킬 기이다. 용어 "알킬티오"는 -SR을 지칭하는데, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같은 알킬 기이다. 용어 "알킬카르복실"은 $-CO_2R$을 의미하는데, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같은 알킬 기이다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "알콕시"는 -OR을 의미하는데, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같은 알킬 기이다. 대표적인 알콕시 기들은 메톡시, 에톡시, 프로폭시, tert-부톡시 등을 포함한다. 용어 "알케닐" 및 "알키닐"은 알킬과 유사한 불포화 지방족 기를 지칭하지만 각각은 1 개 이상의 2중결합 또는 3중결합을 포함한다.

<43> 용어 "지환족 기"는 3 개 이상의 탄소 원자들의 폐환 구조를 포함하도록 의도한다. 지환족 기는 포화된 고리형 탄화수소인 시클로파라핀 또는 나프텐, 2 이상의 2중 결합을 갖는 불포화된 시클로올레핀, 및 3중 결합을 갖는 시클로아세틸렌을 포함한다. 이들은 방향족 기를 포함하지 않는다. 시클로파라핀의 예들은 시클로프로판, 시클로헥산, 및 시클로펜탄을 포함한다. 시클로올레핀의 예들은 시클로펜타디엔 및 시클로옥타테트라엔을 포함한다. 지환족 기들은 또한 융합된 고리 구조 및 치환된 지환족 기(예: 알킬 치환된 지환족 기)를 포함한다. 지환족의 경우, 이러한 치환기들은 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 저급 알킬아미노, 저급 알킬카르복실, 니트로, 히드록실, $-CF_3$, -CN 등을 더 포함할 수 있다.

<44> 용어 "헤테로시클릭 기"는 고리 원자 중 1 개 이상이 탄소 이외의 원소(예: 질소, 또는 산소)인 폐환 구조를 포함한다. 헤테로시클릭 기는 포화되거나 불포화될 수 있으며 피롤 및 푸란과 같은 헤테로시클릭 기는 방향족 특성을 갖는다. 이들은 퀴놀린 및 이소퀴놀린과 같은 융합된 고리 구조를 포함한다. 헤테로시클릭 기의 다른 예들은 피리딘 및 푸린을 포함한다. 헤테로시클릭 기는 또한 1 이상의 구성 원자 상에서 예를 들면, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 저급 알킬아미노, 저급 알킬카르복실, 니트로, 히드록실, $-CF_3$, -CN 등으로 치환될 수 있다.

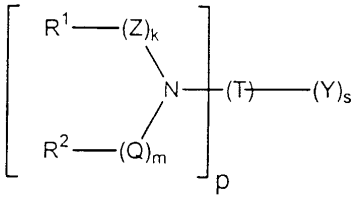
<45> 용어 "방향족 기"는 1 이상의 고리를 포함하는 불포화 고리형 탄화수소를 포함하도록 의도된다. 방향족 기는 0 내지 4 개의 이종원자를 포함할 수 있는 5- 및 6-원 단일 고리기를 포함하며, 예를 들면, 벤젠, 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 트리아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진 및 피리미딘 등이 있다. 방향

족 고리는 1 이상의 고리 위치에서, 예를 들면 할로겐, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 저급 알킬아미노, 저급 알킬카르복실, 니트로, 히드록실,-CF, -CN 등으로 치환될 수 있다.

<46> 본 발명의 치료 화합물은 약학적으로 허용가능한 비히클로 투여될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같은 "약학적으로 허용가능한 비히클"은 상기 화합물의 활성과 양립할 수 있으며 환자에게 생리학적으로 허용가능한 모든 용매, 분산매, 코팅, 항균제 및 항진균제, 등장제, 흡수 지연제 등을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 비히클의 일예는 완충 정상 간수(0.15 molar NaCl)이다. 이러한 약학적으로 활성인 물질들을 위한 매질 및 제제의 용도는 당업계에 널리 알려져 있다. 상기 치료 화합물과 양립할 수 없는 종래의 매질 또는 제제의 경우를 제외하고, 약학적 투여에 적합한 조성물에서의 그의 용도가 고려된다. 보조 활성 화합물도 도한 상기 조성물에 포함될 수 있다.

<47> 본 발명의 방법의 선호되는 실시양태에서 환자에게 투여되는 상기 치료 화합물은 화학식 (1) 또는 거의 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 에스테르이다.

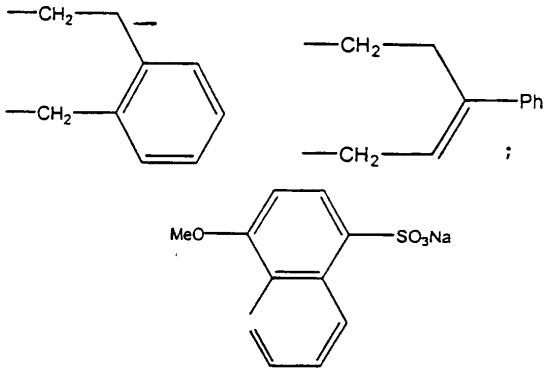
<48> <화학식 1>



<49>

<50> R^1 및 R^2는 서로 독립적으로 수소 원자 또는 치환 또는 비치환된 지방족 또는 아릴 기이다. Z 및 Q는 서로 독립적으로 카르보닐 (C=O), 티오카르보닐 (C=S), 술포닐 (SO_2), 또는 술폭시드 (S=O) 기이다. "k" 및 "m"은 0 또는 1인데, 단, k가 1인 경우에는 R^1이 수소 원자가 아니고, 그리고 m이 1인 경우에는, R^2가 수소 원자가 아니다. 한가지 실시 양태에서, k 또는 m 중의 하나 이상은 1이어야 한다. "p" 및 "s"는 치료 화합물의 활성을 유지하면서 상기 치료 화합물의 의도하는 목적 부분에 대한 생분배를 방해하지 않도록 선택된 서로 독립적인 양의 정수이다. T는 연결기이고 Y는 화학식-AX의 기(여기서, A는 생리학적 pH에서 음이온기이고, X는 양이온기임)이다.

<51> 한 실시양태에서, "k" 및 "m"은 모두 0이고, R^1 및 R^2는 그들이 부착되어 있는 질소와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클을 형성하며, 선호되는 기는 다음을 포함한다:



<52>

<53> 선호되는 치료 화합물은 3-(3-히드록시-1-프로필)아미노-1-프로판술폰산 (LVX); DL-2-아미노-5-포스포발레르산 (LVIII); 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린, 히드로클로라이드 (LVIX); 4-페닐-1-(3'-술포프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘 (LVXV); 시클로헥실술팜산 (LVXI); O-포스포-L-세린 (LVXII); 8-메톡시퀴놀린-5-술폰산 (LVXIV); 3-아미노-2히드록시-1-프로판술폰산; 및 3-디메틸아미노-1-프로판술폰산 (LVXVII), 및 약학적으로 허용가능한 그의 염을 포함한다.

<54> 한 실시양태에서, 치료 화합물은 R^1은 알킬, 알케닐 또는 아릴 기이고, k는 1이고, Z는 카르보닐 기이고, R^2는

수소 원자 또는 알킬렌 기, m은 0이고, p 및 s는 1이고, T는 알킬렌 기이고, Y 는 SO_3X(여기서, X는 H^+ 또는 알칼리 금속 양이온과 같은 다른 양이온이다)인 화합물을 포함한다. 구체적인 예들은 모노-N-아실화 화합물 화합물(예를 들어, R^1은 알킬, 알케닐 또는 아릴 기이고, R^2는 수소 원자 또는 알킬 기임) 예를 들어, 3-아세틸아미노-1-프로판술폰산 (VIII), 2-아크릴아미도-2-메틸-1-프로판술폰산 (XXI), 및 3-벤조일아미노-1-프로판술폰산 (X)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 치료 화합물의 1군은 R^1 및 R^2가 알킬, 알케닐, 또는 아릴 기이거나 또는 R^1 및 R^2가 함께 알킬렌 기를 형성하고, k 및 m은 각각 1이고, Z 및 Q는 각각 독립적으로 카르보닐 또는 술포닐 기이고, p 및 s는 1이고, T는 알킬렌 기이고, Y는 SO_3X(여기서, X는 H^+ 또는 다른 양이온, 예를 들어 알칼리 금속의 양이온임)인 화합물들을 포함한다. 구체적인 예들은, 디-N-아실화 화합물(헤테로시클릭 화합물을 포함하며, 예를 들어 R^1 및 R^2는 함께 알킬렌 기를 형성한다) 예를 들어, 3-프탈이미도-1-프로판술폰산 (XXIII), N-(3-술포프로필) 사카린 나트륨 염 (XXV), 및 4-프탈이미도-1-부탄술폰산 (XIX). 유리한 실시양태에서 T는 프로필렌 또는 부틸렌이다.

<55> 한 실시양태에서, 1군의 치료 화합물은 R^1은 알킬, 알케닐 또는 아릴 기이고, k 및 m은 0이고, R^2는 수소 원자 또는 알킬렌 기이거나 또는 R^1 및 R^2가 함께 알킬렌 또는 알케닐렌 기를 형성하고, p 및 s는 각각 1이고, T는 알킬렌 기이고, Y 는 SO_3X(여기서, X는 H^+ 또는 알칼리 금속 양이온과 같은 다른 양이온이다)인 화합물을 포함한다. 구체적인 예들은 모노-N-아실화 또는 아릴화 화합물, 예를 들어, 3-페닐아미노-1-프로판술폰산 나트륨 염(XIII), 3-(4-피리딜아미노)]-1-프로판술폰산(XII), 3-(벤질아미노)-1-프로판술폰산(XV), 2-디옥시-2-(3-술포프로필)아미노-D-글루코스(XX), 1-페닐-2,3-디메틸-4-메틸아미노-피라졸론-5-N-메틸술폰산(XXVII), 3-[(-3,5-디메틸-1-아다만틸)-아미노]-1-프로판술폰산(XXIV),3-(2-히드록시에틸)아미노-1-프로판술폰산(XXX),3-(3-히드록시-1-프로필)아미노-1-프로판술폰산(XXXII), (-)-3-[(R)-2-히드록시-1-프로필]아미노-1-프로판술폰산(XXXIV), 3-[(d,l)-2-히드록시-1-프로필]-1-프로판술폰산(XXXV), 3-(4-히드록시-1-부틸)아미노-1-프로판술폰산(XXXVI), 3-(5-히드록스-1-펜틸)아미노-1-프로판술폰산(XXXI), 3-(6-히드록시-1-헥실)아미노-1-프로판술폰산(XXXIII), 3-(4-히드록시페닐)아미노-1-프로판술폰산(XLVI), (+)-3-[(S)-2-히드록시-1-프로필]아미노-1-프로판술폰산(XXXVII), (+)-3-[(S)-1-히드록시-2-프로필]아미노-1-프로판술폰산(XXXIX), (-)-3-[(R)-1-히드록시-2-프로필]아미노-1-프로판술폰산(XL), (+)-3-[(S)-1-히드록시-2-부틸]아미노-1-프로판술폰산(XLIII), (-)-3-[(R)-1-히드록시-2-부틸]아미노-1-프로판술폰산(XLIV),3-[(dl)-5-히드록시-2-펜틸)아미노-1-프로판술폰산(XXXVIII), 3-[(dl)-6-히드록시-2-헥실]아미노-1-프로판술폰산(XLI), 3-(1-히드록시메틸-1-시클로펜틸)아미노-1-프로판술폰산(XLII), 3-아밀아미노-1-프로판술폰산(XLV), 3-헥실아미노-1-프로판술폰산(XLVII), 3-헵틸아미노-1-프로판술폰산(XLVIII), 3-옥틸아미노-1-프로판술폰산(XLIX),3-노닐아미노-1-프로판술폰산(L),3-데실아미노-1-프로판술폰산(LI), 3-운데실아미노-1-프로판술폰산(LII),3-도데실아미노-1-프로판술폰산(LIII),3-트리데실아미노-1-프로판술폰산(LIV), 3-테트라데실아미노-1-프로판술폰산(LV),3-헥사데실아미노-1-프로판술폰산(LVI),3-옥타데실아미노-1-프로판술폰산(LVII), 디메틸(3-술포프로필)-테트라데실암모늄 히드록사이드, 내부 염(inner salt)(LVXVIII) 및 2-(3-술포부틸)-1,2,3,4-테트라히드로-9H-피리도[3,4-b]인돌, 나트륨 염(LVXIX)이 있다. 다른 실시양태에서, 1 군의 치료 화합물은 R^1 및 R^2가 알킬, 알케닐, 또는 아릴 기이거나 또는 R^1 및 R^2가 함께 알킬렌 기를 형성하고, k 및 m은 각각 0이고, p 및 s는 1이고, T는 알킬렌 기이고, Y는 SO_3X(여기서, X는 H^+ 또는 다른 양이온, 예를 들어 알칼리 금속의 양이온임)인 화합물들을 포함한다. 구체적인 실시예들은 디-N-알킬화 화합물(헤테로시클릭 화합물을 포함하며, 예를 들어, R^1 및 R^2는 알킬렌이다), 예를 들어, 3-디메틸아미노-1-프로판술폰산 (XI), 4-(1-피페리디닐)-1-에탄술폰산 (XIV), 3-[1-(1,2,3,6-테트라히드로피리딜)]-1-프로판술폰산 (XVI), 3-[2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐)]-1-프로판술폰산(XVII), 3-[2-(6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐)]-1-프로판술폰산 (I), 3-[1-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐)]-1-프로판술폰산 (III), 2-(3-술포프로필)-1,2,3,4-테트라히드로-9H-피리도[3,4-b]인돌, 나트륨 염 (V), 3-(1-인돌릴)-1프로판술폰산 (VII), 3-[2-(6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐)]-1프로판술폰산(IX), 3-(2-이소인돌릴)-1-프로판술폰산 (II), 2-(3-술포프로필)-(S)-니코티늄 히드록사이드 내부 염 (IV), 3-(4-벤질-1-피페리디닐)-1-프로판술폰산 (VI), 3-[2-(1,2,3,4,5,6,7,8-옥타히드로이소퀴놀리닐)]-1-프로판술폰산 (XVIII), 티아졸 옐로우 G (XXVIII), 3-술포닐메틸페닐알라닌 (XXII), 시카고 스카이 블루 6B (XXIX), 4-[2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐)]-1-부탄술폰산 (XXVI), 및 3-술포메틸-L-페닐알라닌 (LVXIII)을 포함한다.

<56> R^1은 저급 알킬 기일 수 있고, R^2는 저급 알킬 기일 수 있고, T는 저급 알킬렌 기일 수 있다. 바람직하게는 R^1은 메틸, 에틸, 또는 프로필 기이고, R^2는 메틸, 에틸 또는 프로필 기이고, T는 에틸렌, 프로필렌 또는 부틸렌 기이다.

<57> 선호되는 실시양태에서, 상기 연결 기 T는 저급 지방족 잔기 (예: 알킬렌, 알케닐렌, 또는 알키닐렌)이다. 상기 연결 기는 예를 들어 1 이상의 아미노, 니트로, 할로겐, 티올 또는 히드록시 기로 치환될 수 있다.

<58> 본 발명의 추가적인 면은 아밀로이드증 치료용 제약 조성물을 포함한다. 상기 기술된 바와 같이 본 발명에서 상기 치료 화합물은 약학적으로 허용가능한 비히클 속에 아밀로이드증을 완화시키기에 효과적인 양으로 제약 조성물 중에 포함될 수 있다.

<59> 본 발명은 나아가 생체내에서 본 발명의 치료 화합물로 전환되는 프로드러그의 용도를 상정한다 (문헌: R. B. Silverman, 1992,"The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", Academic Press, Chp. 8 참조). 이러한 프로드러그는 생분배를 변화시키기 위해(예: 일반적으로 혈액-뇌 장벽을 통과하지 않는 화합물이 상기 혈액-뇌 장벽을 통과하도록 하는 것) 또는 상기 치료 화합물의 약력학을 변화시키기 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 음이온 기(예: 술페이트 또는 술포네이트)는 예를 들어 메틸 기 또는 페닐 기로 에스테르화되어 술페이트 또는 술포네이트 에스테르가 될 수 있다. 상기 술페이트 또는 술포네이트 에스테르를 환자에게 투여하는 경우, 상기 에스테르는 효소적으로 또는 비효소적으로, 환원적으로 또는 가수분해적으로 분해되어 음이온 기를 드러내게 된다. 이러한 에스테르는 시클릭 술페이트 또는 술톤과 같이 고리형일 수 있으며, 또는 2 이상의 음이온 잔기가 연결 기를 통해서 에스테르화될 수 있다. 선호되는 실시양태에서, 상기 프로드러그는 시클릭 술페이트 또는 술톤이다. 음이온 기는 잔기들(예: 아실옥시메틸 에스테르)로 에스테르화 될 수 있는데, 이들은 분해되어 중간체 화합물을 드러내고, 이어서 분해되어 활성 화합물을 생성한다. 다른 실시양태에서, 상기 프로드러그는 술페이트 또는 술포네이트의 환원된 형태(예: 티올)인데, 이들은 생체내에서 산화되어 상기 치료 화합물이 된다. 나아가, 음이온 잔기는 에스테르화되어 생체내에서 능동적으로 수송되거나 또는 목표 기관에 의해 선택적으로 흡수되는 기가 될 수 있다. 상기 에스테르는 특정 기관에 치료적 잔기를 구체적으로 타게팅할 수 있도록 선택될 수 있으며, 하기에 자세히 설명한다.

<60> 상기 치료 화합물 중에서, 상기 Y 기는 연결 기 T에 공유결합적으로 부착된다. 연결 기 T는 화학식 $-(CD^1D^2)_n-$인 것이 유리한데, 여기서 n은 1 내지 25의 정수이고, C는 탄소이고, D^1 및 D^2는 독립적으로 수소 또는 할로겐 원자; 지방족, 방향족 또는 헤테로시클릭 기; 알킬아미노 또는 아릴아미노; 또는 알킬옥시 또는 아릴옥시이다. 그 자체로서 T는 카르보히드레이트, 중합체, 펩티드 또는 펩티드 유도체, 지방족 기, 지환족 기, 헤테로시클릭 기, 방향족 기 또는 이들의 조합일 수 있으며, 나아가, 예를 들어 하나 이상의 아미노, 니트로, 할로겐, 티올 또는 히드록시 기로 치환될 수 있다. 적절한 중합체는 치환 및 비치환된 비닐, 아크릴, 스티렌 및 카르보히드레이트-유도 중합체 및 공중합체 및 그의 염을 포함한다. 선호되는 연결 기 T는 저급 알킬렌 기, 헤테로시클릭 기, 디사카라이드, 중합체 또는 펩티드 또는 펩티드 유도체를 포함한다.

<61> 연결 기 T는 또한 치료 화합물이 목표 기관(들)에 선택적으로 전달되도록 하는 잔기를 포함할 수 있다. 예를 들면, 치료 화합물이 뇌로 전달되어야 하는 경우에는, 치료 화합물을 능동 수송 또는 수동 수송에 의하여 뇌로 타겟팅할 수 있는 잔기(타겟팅 잔기)를 포함할 수 있다. 예시적으로, T는 예를 들어 보도(Bodor)의 미국 특허 4,540,564 및 5,389,623에 개시된 바와 같은 산화환원(redox) 잔기를 포함할 수 있다. 이 특허들은 뇌로 들어갈 수 있는 디히드로피리딘 잔기에 연결된 약물(여기서, 이들은 산화되어 대전된 피리디늄 종이 되고, 이것이 뇌에 들어간다)을 개시하고 있다. 따라서, 약물이 뇌에 축적된다. 이러한 잔기들의 또다른 예는 아미노산 또는 티록신 같은 화합물을 포함하며, 이들은 생체내에서 수동 또는 능동 수송될 수 있다. 이러한 잔기는 대사작용에 의하여 생체내에서 제거될 수 있거나 또는 활성 화합물의 일부로서 손상되지 않은 채로 남아 있을 수 있다. 아미노산의 구조적 유사체(및 다른 능동 수송되는 잔기)들도 또한 본 발명에서 ㅓ 유용한데, 예를 들면, 1-(아미노메틸)-1-(술포메틸)-시클로헥산이다. 많은 타겟팅 잔기들이 알려져 있으며, 예를 들면 아시알로글리코단백질(문헌: Wu의 미국 특허 5,166,320 참조) 및 수용체-매개 물질동화를 통해 세포내로 수송되는 다른 리간드가 있다 (캐리어 분자에 공유결합적으로 또는 비공유결합적으로 결합될 수 있는 타겟팅 잔기의 추가적인 예들은 하기를 참조할 것). 더구나, 본 발명의 치료 화합물은 혈액순환에서 아밀로이드성 단백질에 결합될 수 있고, 따라서 작용 부위로 수송될 수 있다.

<62> 상기 기술된 타겟팅 및 프로드러그 전략을 조합하여 프로드러그로서 원하는 작용 부위에 전달되고 이어서 마스

크를 벗고 활성 화합물을 드러내는 화합물을 제조할 수 있다.

<63> 본 발명의 방법에서, 환자에게 아밀로이드가 축적되는 것을, 본 발명의 치료 화합물을 환자에게, 즉 생체내에 투여함으로써 완화시킬 수 있다. 용어 "환자"는 아밀로이드증이 발생할 수 있는 살아있는 유기체를 포함한다. 환자의 예는 사람, 원숭이, 소, 양, 염소, 개, 고양이, 마우스, 래트 및 이들의 변종을 포함한다. 치료할 환자에게 본 발명의 조성물을 투여하는 것은 공지의 방법을 사용하여 환자에게서 아밀로이드 축적을 완화시키기에 효과적인 투여량 및 시간 간격으로 수행할 수 있다. 치료 효과를 달성하기 위하여 필요한 치료 화합물의 효과량은 환자의 치료 부위에서 이미 침적된 아밀로이드의 양, 환자의 나이, 성별 및 체중, 환자에게서 아밀로이드 축적을 완화시킬 수 있는 치료 화합물의 능력과 같은 인자들에 따라 변할 수 있다. 투여 레지멘(dosage regimen)은 최적의 치료 효과를 얻기 위해 조절될 수 있다. 예를 들면, 몇가지 나누어진 투여량을 매일 투여할 수 있고, 또는 투여량은 치료 상황의 요구에 따라 비례적으로 감소시킬 수 있다. 본 발명의 치료 화합물(3-아세틸아미노-1-프로필술폰산, 나트륨 염)의 효과적인 투여 범위의 비제한적인 예는 5 내지 500 mg/체중kg/day이다. 수성 조성물에서, 활성 화합물(즉, 아밀로이드 축적을 완화시킬 수 있는 치료 화합물)에 대한 선호되는 농도는, 5 내지 500 mM, 더 바람직하게는 10 내지 100 mM, 그리고, 더 더욱 바람직하게는 20 내지 50 mM이다. N-아세틸화 호모타우린 유도체의 경우, 특히 선호되는 수성 농도는 10 내지 20 mM이다.

<64> 본 발명의 치료 화합물은 경구 투여할 경우 효과적이다. 따라서 경구 투여는 선호되는 투여 경로이다. 별법으로, 상기 활성 화합물은 피하, 정맥내, 복강내 등의 투여(예: 주사)와 같은 다른 적절한 경로를 통해 투여될 수 있다. 투여 경로에 따라서, 상기 화합물을 비활성화시킬 수 있는 산 및 다른 자연적 조건의 작용으로부터 보호하기 위한 물질로, 상기 활성 화합물을 코팅할 수 있다.

<65> 본 발명의 화합물은 생체내에서 적절한 분배를 보장하기 위하여 제형화될 수 있다. 예를 들면, 혈액-뇌 장벽(BBB)는 많은 친수성이 강한 화합물들을 제외시킨다. 본 발명의 치료 화합물이 BBB를 통과하는 것을 보장하기 위해서는 예를 들어 리포좀으로 제형화될 수 있다. 리포좀 제조 방법에 대해서는 미국 특허 4,522,811; 5,374,548; 및 5,399,331을 참조하라. 상기 리포좀은 특정 세포 또는 기관에 선택적으로 수송되는 1 개 이상의 잔기("타겟팅 잔기")를 포함할 수 있으며, 따라서 타겟화된 약물 전달을 제공한다(문헌: V. V. Ranade (1989) J. Clin. Pharmacol. 29: 685 참조). 타겟팅 잔기의 예는 폴레이트 또는 바이오틴(문헌: 로우(Low) 등의 미국 특허 5,416,016 참조); 만노사이드 (문헌: Umezawa et al., (1988) Biochem. Biophys. Res. Commun. 153: 1038 참조); 항체 (문헌: P. G. Bloeman et al. (1995) FEBS Lett. 357: 140 참조; M. Owais et al. (1995) Antimicrob. Agents Chemother. 39: 180 참조); 계면활성제 단백질 A 수용체 (문헌: Briscoe et al. (1995) Am. J. Physiol. 1233: 134 참조); gp120 (문헌: Schreier et al. (1994) J. Biol. Chem. 269: 9090 참조); 또한 문헌: K. Keinanen; M. L. Laukkanen (1994) FEBS Lett. 346: 123; J. J. Killion; I. J. Fidler (1994) Immunomethods 4: 273을 참조하라. 선호되는 실시양태에서, 본 발명의 치료 화합물은 리포좀으로 제형화되고, 더 선호되는 실시양태에서, 상기 리포좀은 타겟팅 잔기를 포함한다.

<66> 전달 및 생체내 분배는 본 발명의 화합물의 음이온 기를 변경함으로써 영향을 받을 수 있다. 예를 들면, 바람직한 약력학적, 약동학적, 생분배적 또는 다른 특성을 갖는 화합물을 제공하기 위하여 카르복실레이트 또는 테트라졸과 같은 음이온 기가 술페이트 또는 술포네이트 잔기 대신에 또는 그에 더하여 사용될 수 있다.

<67> 상기 치료 화합물을 주사 투여 이외의 방법으로 투여하기 위해서는 상기 화합물을 그의 비활성화를 막는 물질로 코팅하거나 그 물질과 함께 투여할 필요가 있을 수 있다. 예를 들면, 상기 치료 화합물은 적절한 캐리어(예: 리포좀) 또는 희석제 속에서 환자에게 투여될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 희석제는 간수 및 수성 완충 용액을 포함한다. 리포좀은 물-중-기름-중-물 CGF 유화액 및 종래의 리포좀을 포함한다(문헌: Strejan et al., (1984) J. Neuroimmunol. 7 : 27 참조).

<68> 상기 치료 화합물은 또한 주사적으로, 복강내, 척수내, 또는 대뇌내 투여할 수 있다. 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물 및 오일 중에 분산액을 제조할 수 있다. 보통의 저장 및 사용 조건하에서, 이러한 제품들은 미생물의 성장을 막기 위하여 방부제를 포함할 수 있다.

<69> 주사용으로 적합한 제약 조성물은 무균 수용액(수용성) 또는 무균 주사 용액 또는 분산액을 즉각 제조하기 위한 분산액 및 무균 분말을 포함한다. 모든 경우에, 상기 조성물은 무균이어야 하며 용이하게 주사할 수 있을 정도로 유체 상태이어야 한다. 그것은 제조 및 저장 조건 하에서 안정하여야 하고, 균류 및 진균류와 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보호되어야 한다. 비히클은 물, 에탄올, 폴리올(예: 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 이들의 적절한 혼합물 및 식물성 오일을 함유하는 분산매 또는 용매일 수 있다. 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅을 사용하여, 분산액의 경우 요구되는 입자 사이즈를 유지하여 그리고 계면활성제를

사용하여 적절한 유동성을 유지할 수 있다. 여러가지 항진균제 및 항균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브 산, 티머로살 등을 사용하여 미생물의 활동을 막을 수 있다. 많은 경우에, 등장제(예: 당, 염화나트륨) 또는 폴리알콜(예: 마니톨 및 소르비톨)을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 조성물 내에 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴을 포함시킴으로써 주사용 조성물의 흡수를 지속시킬 수 있다.

<70> 요구되는 대로, 상기 열거한 성분들 중 하나 또는 조합과 함께 적절한 용매 중에 요구되는 양으로 상기 치료 화합물을 포함시키는 단계, 이어서 여과 살균 단계에 의하여 무균 주사 용액을 제조할 수 있다. 분산액은 일반적으로 상기 열거된 것들 중 필요한 성분들과 기본적인 분산매를 포함하는 무균 비히클 중에 상기 치료 화합물을 포함시켜서 제조한다. 무균 주사 용액을 제조하기 위한 무균 분말의 경우에, 선호되는 제조 방법은 활성 성분(즉, 치료 화합물) 및 앞서 그의 무균 여과 용액 중에서 임의의 추가적인 원하는 성분의 분말을 만들어내는 진공 건조 및 동결 건조 방법이다.

<71> 상기 치료 화합물은 예를 들어 불활성 희석제 또는 흡수가능한 식용 캐리어와 함께 경구 투여할 수 있다. 상기 치료 화합물 및 다른 성분들은 또한 경질 또는 연질 쉘 젤라틴 캡슐로 할 수 있고, 정제로 압축할 수 있고, 또는 환자의 음식에 직접 넣을 수 있다. 경구 치료 투여의 경우, 상기 치료 화합물은 부형제와 혼합되어 섭취할 수 있는 정제, 구강 정제, 트로치, 캡슐, 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다. 상기 조성물 및 제조물 중의 치료 화합물의 분률은 물론 변할 수 있다. 치료적으로 유용한 조성물 중에서 상기 치료 화합물의 양은 적절한 투여량이 얻어지도록 한다. 주사 조성물을 투여의 용이성과 투여량의 균일성을 위해서 단위 투여량 형태로 제조하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 사용된 바와 같은, 투여량 단위 형태는 치료되어야 하는 환자에 대한 단일 투여량으로 맞춰진 물리적으로 구분되는 단위를 지칭하며, 각 단위는 요구되는 약학적 비히클과 관련하여 원하는 치료 효과를 내도록 계산된 미리 정해진 양의 치료 화합물을 포함한다. 본 발명의 투여량 단위 형태의 규정은 (a) 치료 화합물의 독특한 특성과 달성해야 하는 특정의 치료 효과 및 (b) 환자의 아밀로이드 축적의 치료를 위하여 이러한 치료 화합물을 혼합하는 업계의 고유의 제한에 의해 지배되고 직접 의존한다.

<72> 활성 화합물을 환자의 아밀로이드 축적을 완화시키기에 충분한 치료적으로 효과적인 양으로 투여한다. "치료적으로 효과적인 양"은 치료되지 않은 환자에 비하여 아밀로이드 축적을 바람직하게는 약 20 % 이상, 더 바람직하게는 약 40 % 이상, 더욱 더 바람직하게는 약 60 % 이상, 가장 바람직하게는 약 80 % 완화시킨다. 특정 화합물의 아밀로이드 축적 완화 능력을, 사람의 질병에서 아밀로이드 용해성 및 축적을 완화시키는 효과를 예측할 수 있는 모델 시스템, 예를 들어 당업계에 공지된 동물 모델 시스템에서 평가할 수 있으며, 또는 티오플라빈 T 분석, 회전 이색성 및 전자현미경을 포함하는 시험관내 방법에 의해 평가할 수 있다. 다른 시험관내 방법들, 예를 들어 평형 투석, NMR 및 용해도 분석을 사용하여 특정 화합물이 가용성 아밀로이드발생성 단백질에 결합하고 그것을 가용성으로 유지하는 능력을 측정할 수 있다. 가용성 또는 불용성(예: 섬유) 아밀로이드 단백질이 세포 표면에 부착되는 것을 모니터하거나 결정하는 방법으로는 세포 표면의 단백질의 면역검출법, 광현미경, 전자현미경 및 흐름(flow) 세포 혈구 계산법이 있다.

<73> 본 발명의 방법은 아밀로이드 축적이 발생하는 임의의 질병과 관련된 아밀로이드증을 치료하는 데 유용하다. 임상적으로, 아밀로이드증은 원발성, 속발성, 가족성 및/또는 고립성으로 분류될 수 있다. 아밀로이드는 아밀로이드 내에 포함된 아밀로이드성 단백질의 유형에 의해 분류되었다. 완화될 수 있는 아밀로이드의 비제한적인 예는(이들의 아밀로이드발생성 단백질에 의해 확인됨) 다음과 같다(관련된 질병은 아밀로이드발생성 단백질 뒤의 괄호에 표시하였음): β-아밀로이드(알츠하이머 병, 다운 증후군, 유전적 대뇌 출혈 아밀로이드증[네덜란드인]); 아밀로이드 A (반응성[속발성] 아밀로이드증, 가족성 지중해성 열병, 두드러기(urticaria) 및 청각상실을 수반하는 가족성 아밀로이드 신장장애(nephropathy)[머클-웰즈 증후군(Muckle-Wells syndrome)]); 아밀로이드 κL-사슬 또는 아밀로이드 λL-사슬 (특발성(idiopathic)[원발성], 골수종(myeloma) 또는 마크로글로불린혈증 관련); Ab2M(만성 혈액투석); ATTR (가족성 아밀로이드 폴리신경장애[포르투갈인, 일본인, 스웨덴인], 가족성 아밀로이드 심근증[덴마크인], 국소 심장 아밀로이드, 전신 노년 아밀로이드증); AIAPP 또는 아밀린 (성인발병형 당뇨병, 인슐리노마); 아트리얼 나투레틱 인자(artrial naturetic factor)(격리된 아트리얼 아밀로이드); 프로칼시토닌(procalcitonin)(갑상선 골수암); 젤졸린(가족성 아밀로이드증 [핀란드인]); 시스타틴 C (아밀로이드증과 유전적 대뇌 출혈 [아이슬란드인]); AApoA-I (가족성 아밀로이드성 폴리신경장애 [아이오와]); AApoA-II (마우스의 가속화된 노화); 피브리노겐-관련 아밀로이드; 리소자임-관련 아밀로이드; 및 AScr 또는 PrP-27 (이질, 크로이츠펠트-자콥 병, 게르스트만-슈트라우슬러-샤인케르(Gerstmann-Straussler-Scheinker) 증후군, 소의 스폰지형태의 뇌염 및 TSE).

<74> 사람의 질병에서 아밀로이드 축적을 억제하는 효능을 예측할 수 있는 동물 모델 시스템에서, 아밀로이드 축적을 완화시키는 화합물의 능력을 측정할 수 있다. 또한 아밀로이드 축적을 억제하는 화합물의 능력을 시험관내 즉, 생체외에서 예를 들어 ELISA 분석을 사용하여 평가할 수 있다. 아밀로이드의 2차 구조에 대한 화합물의 효과를 회전 이색성(CD), 적외선(IR) 분광계 및 전자현미경으로 더 측정할 수 있다.

<75> CD 및 IR 분광계는 특히 유용한 기술인데, 아밀로이드 단백질 주름(folding) 및/또는 원섬유 형성에 대한 화합물의 구조적 효과를 결정함으로써 얻어지는 정보가 시험 화합물이 가용성 비β-시트 형태로 아밀로이드 단백질을 유지하는 능력의 직접적인 척도이기 때문이다. 이는 아밀로이드 단백질 전구체의 세포 소통량 또는 아밀로이드와 세포외 매트릭스 단백질 사이의 상호작용을 측정하여, 잠재적인 아밀로이드-억제 활성의 간접적인 증거만을 제공하는, 이전에 공지된 방법들과 대비된다. 추가로 주목하여야 하는 것은, CD 및 IR 분광계는 예를 들어 아밀로이드 단백질의 β-시트 주름에서의 증가를 유발하여, 그에 의해 아밀로이드 원섬유의 형성을 안정화시키는 화합물을 또한 검출할 수 있다. 전자현미경은 화합물이 상기 아밀로이드 단백질을 가용성 비-섬유 상태로 유지하는 능력을 직접적으로 시각화시킬 수 있다.

<76> 아밀로이드 축적은 다단계 과정이다. 다라서, 아밀로이드증 치료에 유용한 제제는 많은 잠재적 작용 모드를 가지고 있다. 아밀로이드 축적 및 관련된 세포 독성 효과를 억제하는 제제는 하기 방식 중 1 이상의 방식으로 작용할 수 있으며, 이는 예시하기 위한 것이고 제한하기 위한 것이 아니다.

<77> 1. 용액 중에서 단백질의 결합(assembly) 또는 올리고머화의 억제 또는 지연

<78> 2. 아밀로이드 결합 또는 올리고머의 불용성 β-시트 구조 속으로의 축적 및/또는 축적물의 억제 또는 지연

<79> 3. 불용성 아밀로이드 원섬유 및/또는 축적물의 파괴/용해/개선

<80> 4. 세포 활성화 과정 또는 독성에 이르는, 세포 표면에 부착되는 가용성 또는 섬유성 아밀로이드 단백질의 억제

<81> 유형 1 및 2는 아밀로이드 축적물의 형성을 막는 것에 상응하고(아밀로이드 축적을 감속시키거나 정지시키는 것), 유형 3은 이미 형성된 축적물의 제거 또는 개선에 상응한다(존재하는 아밀로이드 축적물의 제거 또는 감소). 유형 4는 세포 표면에서 아밀로이드 단백질의 상호작용의 억제에 촛점을 맞춘다.

<82> 본 발명은 하기 실시예에 의해 더 설명되는데, 이는 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본 출원에서 인용한 모든 참고문헌, 특허 공보, 특허 공개 공보의 내용이 참고로 여기에 포함되어 있다.

<83> 실시예 1

<84> 브래드포드(Bradford) 검출법을 사용하여 용해도 분석을 수행하여 특정 치료 화합물의 본 발명에 따른 Aβ 원섬유 형성의 억제 또는 예방 활성을 밝혔다. Aβ 펩티드를 표준 FMOC 화학을 사용하여 토론토 대학의 바이오테크놀로지 센터와 공동으로 합성하고 HPLC로 정제하였다. 별법으로, 펩티드는 또한 수 많은 상업적 소스(예: 캘리포니아 소재 BaChem and Peninsula Laboratories)로부터 입수할 수 있다.

<85> 다음과 같이 분석하였다. Aβ42 또는 Aβ40 펩티드의 보관(stock) 용액(증류수 중 5 mg/ml, pH 7)과 각 테스트 화합물의 보관 용액(증류수 중 2 mg/ml, pH 7)을 제조하였다.

<86> 1. 5 ㎕ (25 ㎍)의 보관 Aβ 및 12.5 ㎕ (25 ㎍)의 보관 테스트 화합물을 1000 ㎕의 10 mM 포스페이트 완충액(pH 7) 속으로 혼합한다. 이렇게 하여 대략 1:10[펩티드:화합물]의 몰비가 된다(테스트 화합물이 400 달톤의 일반적인 분자량이라고 가정함). 대조 샘플들을 펩티드 및 화합물에 대해서 모두 만들었다. 이들은 Aβ만 포함하는데, 각 런(run)에 대해서 표준 커브를 작성하기 위하여 25 ㎍ (5 ㎕ 보관 Aβ) 및 50 ㎍ (10 ㎕ 보관 Aβ)를 사용했기 때문이다. 테스트 화합물 대조군은 25 ㎍의 물질(보관 용액 12.5 ㎕)을 함유하였다. 모든 샘플들을 1000 ㎕의 10 mM 포스페이트 완충액(pH 7) 속에서 혼합하여 최종 부피가 1017.5 ㎕가 되었다.

<87> 2. 모든 샘플들을 믹싱하지 않고 실온에서 밤새 배양한다.

<88> 3. 탁상 에펜도르프(Eppendorf) 마이크로퓨지(microfuge: 원심분리기)에서 14,000 rpm으로 10 분간 회전시킨다.

<89> 4. 800 ㎕의 상청액을 얻는다.

<90> 5. 바이오래드(BioRad)로부터 구입한 브래드포드 반응물 200 ㎕를 가한다.

<91> 6. 소용돌이를 일으켜 잘 혼합한다.

<92> 7. OD595 nm에서 읽는다.

<93> 화합물들은 상청액 중에 Aβ42가 12-50 % 남아 있으면 "보통의 활성", Aβ42가 50-75 % 남아 있으면 "활성", 75 % 이상 남아 있으면 매우 활성이라고 하였다.

<94>

활성	매우 활성
XVII	XXII
	XXIX

<95> 실시예 2

<96> ELISA 용해도 분석을 수행하여 특정 치료 화합물들의 본 발명에 따른 Aβ 원섬유 형성의 억제 또는 예방 활성을 밝혔다.

<97> 상기 분석을 다음과 같이 수행하였다. Aβ42 펩티드의 보관 용액(증류수 중 5 mg/ml, pH 7)과 각 테스트 화합물의 보관 용액(증류수 중 1 mg/ml, pH 7)을 제조하였다.

<98> 1. 펩티드 10 ㎍ 샘플을 화합물과 함께 1:10[펩티드:화합물]의 몰비로 500 ㎕의 10 mM 포스페이트 완충액(pH 7) 속에서 혼합시켰다. 대조 샘플들은 펩티드만 포함하였다.

<99> 2. 모든 샘플들을 교반하지 않고 실온에서 밤새 배양한다.

<100> 3. 배양 혼합물을 14,000 rpm에서 5 분간 원심분리하여(Eppendorf microfuge) 가용성 펩티드를 분리하였다.

<101> 4. ELISA 분석을 위해 400 ㎕의 상청액을 얻는다.

<102> ELISA

<103> 1. 제조된 샘플들 100 ㎕를 96 웰 NUNC 마이크로플레이트에 코팅하였다(각 샘플을 3 개로 만들어서 테스트하였다).

<104> 2. 상기 플레이트를 37 ℃에서 3 시간 동안 배양하고, 이어서 4 ℃에서 밤새 배양하였다.

<105> 3. 상기 웰들을 포스페이트 완충액 간수 중 트윈(Tween) 20, 0.05 %로 2회 세척하였다.

<106> 4. PBS 중 스킴 밀크(skim milk) 분말 3 % 250 ㎕를 사용하여 상기 웰에 대한 비-특이적 결합을 막았다(37 ℃에서 1.5 시간 동안).

<107> 5. 상기 웰들을 0.05 % 트윈(Tween) 20/PBS로 2회 세척하였다.

<108> 6. 100 ㎕의 희석된 (최종 희석비는 1:100 in PBS) 마우스 모노클로날 항-Aβ 항체 (DAKO로부터 구입; N-말단 잔기 1-10을 인식함)를 각 웰에 가하였다. 이어서 상기 항체를 37 ℃에서 2 시간 동안 배양하였다.

<109> 7. 상기 웰들을 0.05 % 트윈(Tween) 20/PBS로 6회 세척하였다 (1회 세척 당 5분).

<110> 8. 100 ㎕의 희석된 염소 항-마우스 IgG를 사용하여 시각화시켰다. 알칼린 포스파타제(BioRad로부터 구입)로 접합된 (H+L)을 각 웰에 가하였다. 상기 플레이트를 37 ℃에서 1 시간 동안 배양하였다.

<111> 9. 상기 웰들을 0.05 % 트윈(Tween) 20/PBS로 6회 세척하였다 (1회 세척 당 5분).

<112> 10. 100 ㎕의 알칼린 포스파타제 기질(BioRad로부터 구입)을 사용하여 색 반응을 일으켰고, 이것을 각 웰에 가하였다.

<113> 11. 표준 ELISA 플레이트 리더(reader)를 사용하여 405 nm에서 샘플의 OD를 측정하여 Aβ의 상대적인 양을 얻었다.

<114> 상청액 중에 Aβ42dml 40-50 %가 남아 있는 화합물들을"활성"이라고 하였다.

<115>

활성
XXIV
XXVIII
XXI

<116> 실시예 3

<117> 회전 이색성 분석을 하여 β-시트 콘포메이션의 존재 또는 부재를 결정하여 특정 치료 화합물들의 본 발명에 따른 Aβ40 원섬유 형성의 억제 또는 예방 활성을 밝혔다.

<118> 다음과 같이 분석을 수행하였다.

<119> 기기 및 파라메타

<120> 기기: JASCO J-715 스펙트로폴라리미터

<121> 세포/큐벳: 1.0 mm 패쓰 거리의 헬마 쿼츠(Hellma quartz) (QS)

<122> 실온

<123> 파장 간격: 250 nm-190 nm.

<124> 분해능: 0.1 nm.

<125> 밴드위쓰: 1.0 nm

<126> 반응 시간: 1 sec

<127> 스캔 속도: 20 nm/min

<128> 축적 횟수/스펙트럼: 5

<129> 배양전 분석

<130> 1. 0.02 M Tris 중의 Aβ(1-40) 신선한 용액 (pH 7.4) 40 ㎛를 준비한다.

<131> 2. 0.02 M Tris 중의 테스트 화합물의 1 mM 용액 (pH 7.4)을 준비한다.

<132> 3. Aβ(1-40) 및 테스트 화합물 용액의 동일한 부피를 혼합한다.

<133> 4. 이 혼합물을 19 시간 동안 배양한다.

<134> 5. 상기 파라메타를 사용하여 CD 스펙트럼을 찍는다.

<135> 6. 상기 혼합물을 다시 배양기에 넣고 43 시간 동안 배양한다.

<136> 7. 상기 파라메타를 사용하여 CD 스펙트럼을 찍는다.

<137> 각 시점에서 대조 샘플 및 처리된 샘플에서 얻어진 β-시트 구조의 양(λ=218 nm에서 나타남)을 비교하여 Aβ40 결합/축적의 억제를 결정한다.

화합물	배양시간		
	0h	19h	43h
XVII	-[1,2]	+	++
III	-	+	++
VII	+	++	++
IX	+	+++	++
VIII	+	++++	+++
X	+	++	++
XXII	+	++++	++
LVXIII	-	++++	-
LVXV	+	++++	++
LVXVI	+	+++	++
XXXVIII	-	+++	++

<138>

<139> [1]Aβ 단독에 비교하여 효과 없음.

<140> [2]Aβ 단독에 비교하여 상대적인 억제:

<141> +: 0-25 %, ++: 25-50 %, +++: 50-75 %, ++++: 75-100 %

<142> 실시예 4

<143> 상기와 같이 CD 분석을 하여 특정 치료 화합물들의 IAPP 원섬유 형성의 억제 또는 예방 활성을 밝혔다.

<144>

화합물	활성
XLIII	-
XXXVIII	활성
XLII	활성

<145> 실시예 5

<146> 생체내 속발성 아밀로이드증 결과.

<147> 생체내 스크리닝은 급성 AEF-$AgNO_3$-유발 아밀로이드증 마우스 모델에 기초한다. 이 테스트는 총 6 일간 그리고 각 화합물을 음용제로 5 일 기간 동안 투여하여 수행하였다.

<148> CBA/J strain의 암컷 마우스를 개별적으로 확인하고, 무게를 달고 순응 기간 후에 5 마리의 군으로 배정하였다. 100 ㎍의 AEF(아밀로이드 촉진 인자)를 정맥 주사하고, 동시에 0.5 ml의 2% $AgNO_3$ 용액을 피하 주사하여 아밀로이드증을 유도한다. 음성 대조군의 동물들은 간수만 주사한다.

<149> 아밀로이드증 유도하고 24 시간 경과 후, 상기 화합물을 수크로스(비히클) 1 % 용액에 가하고 마시는 병에 넣어서 동물들에게 5 일 동안 배급하였다. 양성 대조군의 동물들은 비히클만 받는다. 각 동물군은 자유롭게 음용제에 접근할 수 있고, 각 용액의 소모량을 계산하기 위해서 사용 전후의 부피를 측정한다. 혈장 혈청 아밀로이드 A 수준의 시험관내 결정을 위해서 혈액 샘플을 모은다.

<150> 6일째 되는 날, 마우스들을 죽이고, 무게를 달고, 비장과 같은 기관들을 적출하여 산성 알콜 중에 고정시킨다.

비장 샘플을 처리하고, 파라핀 왁스 중에 박아넣고, 여러 부분으로 자른다. 각 동물들의 비장 부분을 콩고 레드 염색 용액을 사용하여 염색하고, 비장의 아밀로이드 A 원섬유 축적을 상(image) 분석에 의해 측정한다. 결과를 비장의 소포주위(perifollicular) 영역에 침적된 AA 원섬유의 %로 표현한다. 원 데이타를 분석한다.

<151> 마우스 체중 평균 및 음용액의 소비량(ml)을 모은다. 상기 유도전의 체중 및 분석 말기의 체중의 변화을 계산한다 (%). 소비된 화합물의 투여량 수준(mg/kg/day)도 계산한다.

<152> 학생 t-테스트 및 특정 군을 양성 대조군에 대하여 비교하는 만-휘트니(Mann-Whitney) 테스트에 대한 P-값을 그라프패드 프리즘(GraphPad Prism) 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 계산한다.

<153> 1 군에 대해 심각한(serious) 비장의 상 분석 리딩(reading)의 평균을 양성 대조군(%PC)에 대한 상 분석 리딩의 평균 분률로 표현한다.

화합물	농도 (mg/ml)	%PC	활성
I	6.25 12.5 25.0	87 76%, 68% 69%	보통
III	3.5 6.25 12.5 25.0	113% 87% 54%, 67%, 56% 82%, 77%	보통
VII	6.25 12.5 25.0	94%, 91% 83% 71%, 97%	보통
IX	6.25 12.5	74%, 40% 64%, 38%	활성
XVIII	3.13 6.25	74% 86%	보통
XX	6.25 12.5	94% 69%	보통

<154>

<155> 본 발명의 화합물, XXVII 및 XVII의 효과를 도 11 및 12에 개시하였고, 이것은 상기 동물 모델을 사용한 결과를 나타내는 히스토그램이다.

<156> 실시예 6

<157> 티오플라빈 T 분광계에 의한 아밀로이드 원섬유 형성 속도 측정

<158> 티오플라빈 T(ThT)는 β-시트 형성에서 아밀로이드 단백질에 결합하고, 이때 시험관내에서 조직 부분 및 원섬유에서 노란색 형광이 나타난다. ThT 형광을 검출하여 상이한 조건하에서 아밀로이드 원섬유 형성에 대한 민감한 분석으로서 사용할 수 있다. 이 분석은 본 발명의 화합물의 아밀로이드 원섬유 형성에 대한 효과를 결정하기 위하여 실험에서 사용되어왔다.

<159> 방법

<160> 사람의 IAPP를 40% 트리플루오로에탄올 중에 용해시키고, 편안한 사이즈로 동결건조시켰다. IAPP를 상기 펩티드의 알파 헬리컬 콘포메이션 및 가용성을 유지하기 위하여 상기 측정 직전에 물 중의 40 % 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올 (HFIP) 중에 용해시켜 준비하였다. ThT (2.5mM) 보관 용액, 10 mL Tris-HCl pH 7.0 중의 7.9 mg을 제조하였고, 여과하였다(0.22 ㎛). 사용할 때까지 용액들을 암실에서 보관하였다. 형광을 440 nm 여기(excitation) 상태 (슬릿 5 nm) 및 482 nm 방출(emission) 상태(슬릿 10 nm)에서 교반하면서 측정하였다. 25 ml의 ThT 보관(최종 농도 62.5 μM)을 펩티드 샘플에 가하고 큐벳에서 1 mL로 만들었다. 상기 샘플을 리딩하기 전에 5 분간 교반하였다. 초기 시점(샘플 제조후 5 분), 이후 4-6 시간에 걸쳐서 때때로, 그리고 실온에서 밤새 배양한 후 측정하였다.

<161> 본원에 개시된 특정 화합물, 즉, 3-(3-히드록시-1-프로필)아미노-1-프로판술폰산; DL-2-아미노-5-포스포발레르산; 4-페닐-1-(3'-술포프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘; 시클로헥실술팜산; O-포스포-L-세린; 8-메톡시퀴놀

린-5-술폰산; 3-아미노-2-히드록시-1-프로판술폰산; 및 3-디메틸아미노-1-프로판술폰산, 및 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린이 IAPP-관련 원섬유 결합을 억제 또는 예방한다고 밝혀졌다.

<162> 실시예 7

<163> 회전 이색성 분석을 하여 β-시트 콘포메이션의 존재 또는 부재를 결정하여 특정 치료 화합물들의 본 발명에 따른 IAPP-관련 원섬유 형성의 억제 또는 예방 활성을 확인하였다.

<164> 다음과 같이 분석을 수행하였다.

<165> 기기 및 파라메타

<166> 기기: JASCO J-715 스펙트로폴라리미터

<167> 세포/큐벳: 1.0 mm 패쓰 거리의 헬마 쿼츠(Hellma quartz) (QS)

<168> 실온

<169> 파장 간격: 250 nm-190 nm.

<170> 분해능: 0.1 nm.

<171> 밴드위쓰: 1.0 nm

<172> 반응 시간: 1 sec

<173> 스캔 속도: 20 nm/min

<174> 스펙트럼 런(run) 횟수: 5

<175> 상기 분석, 공동 배양 절차는 화합물 또는 물질의 아밀로이드 원섬유의 결합을 억제하는 능력을 가용성 IAPP의 존재하에 아밀로이드성 β-시트 콘포메이션의 존재에 대해 테스트하여 측정한다. 샘플들을 완충제의 존재 및 부재(즉, 물 단독)하에 실시(run)하였고, 이것은 이온성 완충액(보통의 포스페이트)와 함께 경쟁적 효과를 보이는지 확인하기 위해 행하는 것이다.

<176> A. 물 단독 중에서 분석

<177> 1:10 [펩티드:화합물]의 몰 비율로 사용되는 성분들을 더한다; 10 ㎕의 10 mg/mL IAPP 보관 용액(최종 100 ㎍ 펩티드)을 화합물을 포함하는 상기 수용액에 가하여 최종 부피를 400 ㎕로 한다. 최종 분석 용액의 pH를 측정하여 변동이 없음을 확인하고, 상기 파라메타들을 사용하여 상기 스펙트럼을 모은다.

<178> B. 포스페이트 완충액 중에서 분석

<179> 원하는 양의 화합물을 가하여 10 mM 포스페이트 완충액, pH 7 속에서 1:10 몰비를 달성한다.

<180> 10 ㎕의 10 mg/mL IAPP 보관 용액(최종 펩티드 100 ㎍)을 상기 화합물을 포함하는 상기 포스페이트 완충 용액에 가하여 최종 부피를 400 ㎕로 한다. 최종 분석 용액의 pH를 측정하여 변동이 없음을 확인하고, 상기 파라메타들을 사용하여 상기 스펙트럼을 모은다.

<181> 두 분석에서, 대조 샘플을 각 테스트 군과 함께 측정한다. 이 대조 군은 펩티드를 물 중에서만 또는 완충액 중에서만 포함하며, 최종 부피는 유사하게 400 ㎕이다. 대조군에 대한 스펙트럼을 초기(제1회 실시) 및 테스트의 최후(최종 실시)에 모아서, 분석하는 동안 상기 펩티드가 심하게 축적되지 않았는지 확인한다. 대조군에 대한 스펙트럼을 사용하여 치료된 샘플들에 대해서 얻어진 측정치들과 비교한다.

<182> 공동배양:

<183> 10 mM 포스페이트 완충액, pH 7 중의 IAPP 1 mg/ml 보관 용액을 새로 만든다. 원하는 양의 화합물을 가하여 10 mM 포스페이트 완충액, pH 7 속에서 1:10 몰비를 달성한다. 3 일 동안 실온에서 배양한다. 10 mM 포스페이트 완충액, pH 7로 최종 부피를 400 ㎕가 되게 한다. 최종 분석 용액의 pH를 측정하여 변동이 없음을 확인하고, 상기 파라메타들을 사용하여 상기 스펙트럼을 모은다.

<184> 비교하기 위해 유사한 대조군 실험을 하였다.

<185> 데이타 분석

<186> 스펙트럼(대조군 및 처리군)의 플롯을 각각 모으고, 218 nm에서 타원율(ellipticity)에서의 변화를 검사한다. 이 최소치는 샘플 중에 존재하는 β-시트의 양과 직접 관계된다. + 방향 또는 - 방향으로의 변화를 기록하고, 상대적인 값("활성" 또는 "비활성")을 활성의 척도로서 상기 화합물에 부여한다. 1:5 [펩티드:화합물]의 몰비의 화합물과의 후속 실험에서 무작위도를 기록하였고, 이것은 아밀로이드 축적을 막는 상기 화합물들의 능력의 표시이다. 양으로 더 큰 수는 β-시트가 더 적게 형성되는 것을 의미한다. 적어도 24 시간 동안 β-시트 형성을 막는 화합물의 능력은 중요한데, 왜냐하면 축적되지 않는 아밀로이드 원섬유가 가용성 형태로 배출될 것이기 때문이다. 하기 언급된 대조군에서, CD의 감소(mdegs)는 상기 펩티드 중 일부가 이 조건하에서 축적되고 있다는 것을 의미할 수 있다.

<187>

화합물	활성	T_0	24 시간	48 시간
대조 IAPP	-	랜덤	β(-2)	β(-1.5)
3-(3-히드록시-1-프로필)아미노-1-프로판술폰산 (LVX)	활성	랜덤	랜덤	β(-1.7)
DL-2-아미노-5-포스포발레르산 (LVIII)	활성	랜덤	랜덤	β(-3.5)
1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (LVIX)	활성	랜덤	β(-1.5)	β(-1.3)
시클로헥실술팜산 (LVXI)	활성	랜덤	β(-1.1)	β(-0.8)
O-포스포-L-세린 (LVXII)	활성	랜덤	랜덤	β(-2.0)
8-메톡시퀴놀린-5-술폰산(LVXIV)	활성	랜덤	β(-1.3)	β(-0.8)
4-페닐-1-(3'-술포프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘, 나트륨 염 (LVXV)	활성	랜덤	랜덤	β(-1.8)
3-아미노-2-히드록시-1-프로판술폰산 (LVXVI)	활성	-	-	-
3-디메틸아미노-1-프로판술폰산(LVXVII)	활성	랜덤	β(-1.7)	β(-1.5)

<188> 실시예 8

<189> 본 발명의 화합물, 4-페닐-1-(3'-술포프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘의 합성법을 하기에 기술한다.

<190> 아세톤 (100 mL) 중의 4-페닐피리딘 (15.5 g, 0.1 mol)의 용액에 1,3-프로판 술톤 (12.2 g, 0.1 mol)을 실온에서 가하였다. 이어서 이 혼합물을 밤새 환류 온도에서 가열하였다. 생성된 현탁액을 실온까지 냉각시켰다. 상기 고체를 여과하여 모으고 아세톤으로 세척하였다. 메탄올 (500 mL) 중의 상기 고체 (31 g)의 용액에 나트륨 보로히드라이드 (10 g, 260 mmol)를 일부분씩 가하고, 이 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 증류수 (50 mL)를 가하여 과량의 나트륨 보로히드라이드를 파괴하였다. 이 혼합물을 메탄올 (200 ml)로 희석하고, 암벌라이트(Amberlite) IR-120 이온-교환 수지(H^+ 형태, 300 g)로 중성화시켰다. 백색 침전물이 형성되었다. 상기 침전물과 상기 수지를 여과하여 제거하고, 증류수(400 mL)로 ~100 ℃에서 처리하였다. 이 혼합물을 여과하고, 잔류 수지를 고온의 증류수(2 x 200 mL)로 세척하였다. 상기 여액 및 세척수를 모아서 농축시켜 건조시켰다. 상기 잔류물을 메탄올 (3 x 200 mL)과 함께 공증발시키고, 이어서 에탄올-물 {8:2 (v/v)}로부터 재결정화시켜서 4-페닐-1-(3'-술포프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘을백색 결정으로 얻었다 (26 g, 93%). ^{1}H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 상기 구조와 일치하였다.

<191> 에탄올 (180 mL) 중의 상기 얻은 4-페닐-1-(3'-술포프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘(5.6 g, 20 mmol)의 용액에 나트륨 히드록사이드 (1.2 g, 30 mmol)을 가하였다. 이 현탁액을 환류 온도에서 30 분 동안

가열하였다. 이어서 이 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 첫번째 생성물 (3.9 g, 64%)을 여과하여 모았다. 상기 여액을 농축시켜 건조시키고, 상기 잔류물을 에탄올로부터 재결정화시켜서 두번째 생성물(2.0 g, 32%)을 얻었다.

<192> ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ 1.85 (quintet, 2H, J8.7, 7.7 Hz, 2 H-2'), 2.39-2.45 (m, 4H, 2H-3' 및 2 H-3), 2.59 (t, 2 H, J5.6 Hz, 2H-2), 2.80 (t, 2 H, J7.7 Hz, 2H-1'), 3.00 (br s, 2 H, 2H-6), 6.00 (br s, 1H, H-5), 7.18-7.36 (m, 5H, Ar).

<193> ^{13}C NMR (100.6 MHz, D_2O): δ 23.90 (C-2'), 29.01 (C-3), 51.69, 51.76 (C-2, C-3'), 54.45 (C-6), 58.12 (C-1'), 123.75 (C-5), 127.31, 130.01, 131.24 (Ar), 136.89 (C-4), 142.47 (Ar).

<194> 실시예 9

<195> 본 발명의 화합물, 8-메톡시-5-퀴놀린술폰산, 나트륨 염의 합성 방법을 하기에 기술한다.

<196> 8-메톡시-5-퀴놀린 (3.8 g. 승화됨)을 차가운 클로로술폰산 (30 mL, 2 ℃)에 30 분에 걸쳐서 가하였다. 이 반응 혼합물을 실온(약 20 ℃)에서 1 시간 동안 교반하였다. 이때 TLC 결과 출발 물질이 완전히 소비되었음을 보여주었다. 이 반응 혼합물을 얼음 (200 g)에 붓고, 이어서 탄산 나트륨 (70 g)을 가하였다. 상기 고체 물질을 여과하여 모으고, 이어서 에틸 아세테이트 (250 mL) 중에 용해시키고, 이것을 이어서 물로 세척하였다. 이어서 상기 유기 층을 분리하고 (Na2CO3). 이어서 상기 유기 층을 여과하고, 상기 용매를 진공 중에서 증발시켜서 8-메톡시-5-퀴놀린술포닐 클로라이드를 백색 고체로 얻었다 (2.9g).

<197> 8-메톡시-5-퀴놀린술포닐 클로라이드 (773 mg, 상기 참조)를 물 중의 수산화나트륨 (120 mg)의 용액으로 50 ℃에서 12 시간 동안 처리하였다. 생성된 나트륨 염 (700 mg)을 물로부터 재결정화하여 표제 화합물을 노란색 분말로 얻었다 (300 mg). 8-메톡시-5퀴놀린술포닐 클로라이드, 나트륨 염의 NMR 스펙트럼 (중수소화된 DMSO 중에서)을 도 10에 나타낸다.

<198> 등가물

<199> 당업자들은 본원에 기술된 구체적인 절차들에 대한 수많은 등가물, 일상적인 실험을 사용하는 것을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물들은 본 발명의 범위에 포함된다고 생각되며, 청구범위에 의해 포함된다. 본 출원에서 인용한 모든 참고문헌, 특허 공보, 특허 공개 공보의 내용이 참고로 여기에 포함되어 있다.

발명의 효과

<200> 본 발명의 조성물 및 방법은 이러한 아밀로이드 축적이 일어나는 질병에 있어서, 아밀로이드증을 억제하는 데 유용하다.

도면의 간단한 설명

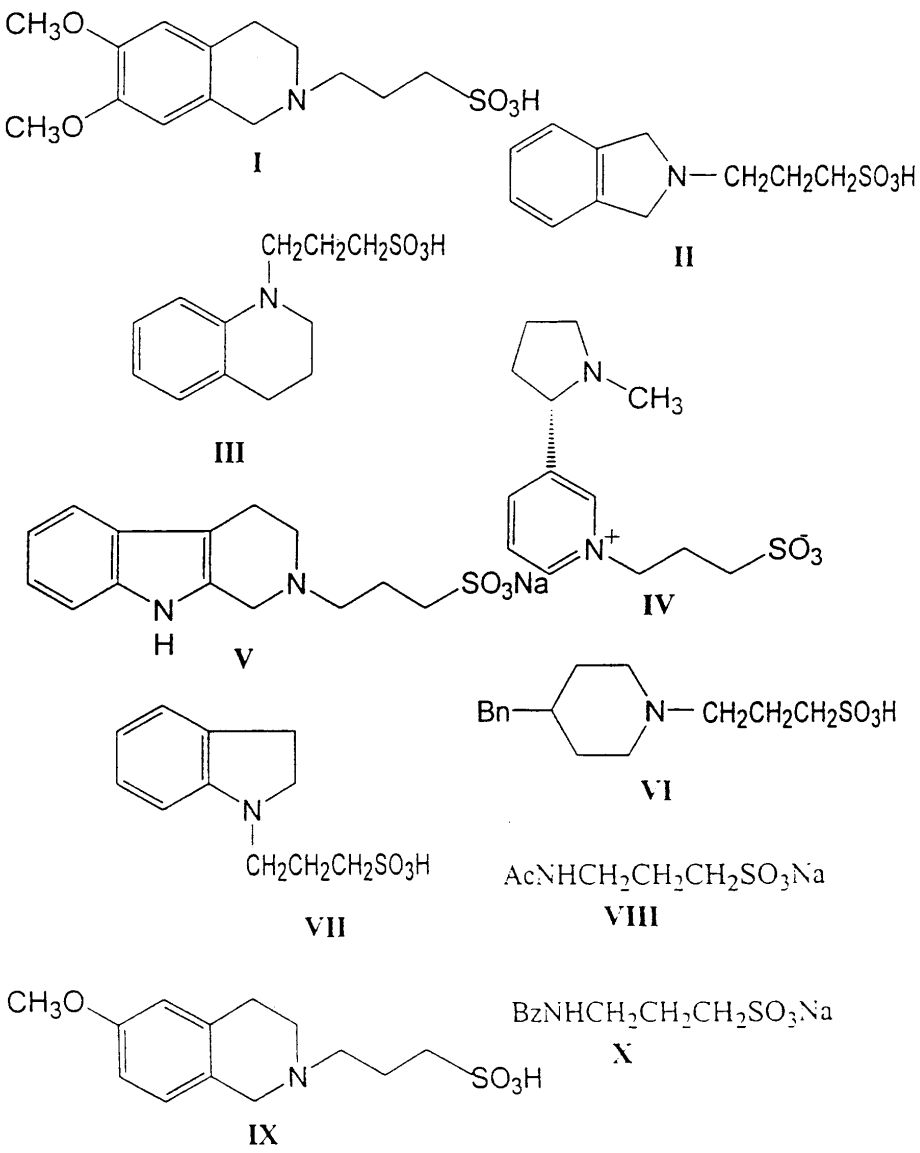
<1> 도 1-9는 명세서에 기술된 화합물들의 전형적인 화학 구조를 나타낸다.

<2> 도 10은 실시예 9에서 제조된 8-메톡시-5-퀴놀린술폰산, 나트륨 염 (in DMSO-d_6)의 ^{1}H NMR 스펙트럼이다.

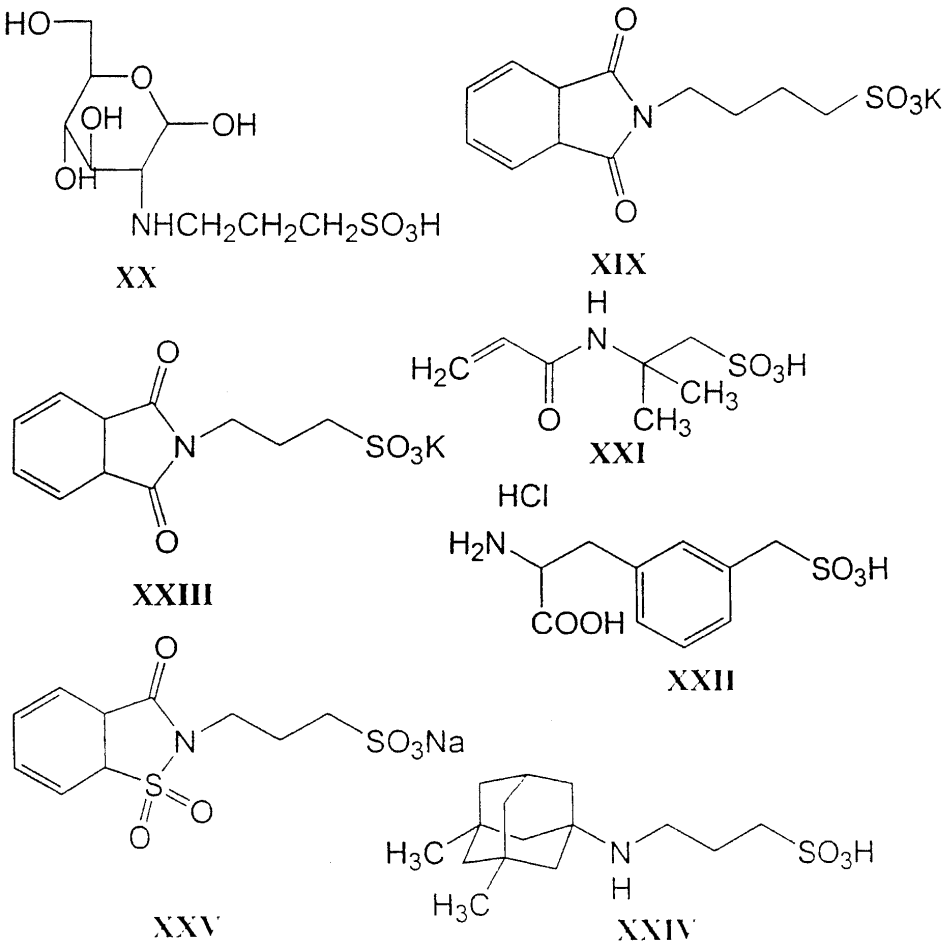
<3> 도 11 및 12는 속발성 아밀로이드증에 대한 급성 동물 모델에 있어서, 실시예 5에 따른 본 발명의 화합물, XXVII 및 XVII의 효과를 나타내는 히스토그램이다.

도면

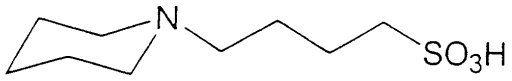
도면1


CH3O
CH3O
N
SO3H
I
N— CH2CH2CH2SO3H
II
CH2CH2CH2SO3H
N
III
N
CH3
N+
SO3
N
H
SO3Na
V
IV
Bn
N— CH2CH2CH2SO3H
VI
N
CH2CH2CH2SO3H
VII
AcNHCH2CH2CH2SO3Na
VIII
CH3O
N
SO3H
IX
BzNHCH2CH2CH2SO3Na
X

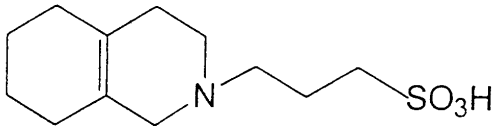
도면2


HO
O
OH
OH
OH
NHCH2CH2CH2SO3H
XX
O
N
SO3K
O
XIX
H
N
H2C
SO3H
CH3
CH3
O
XXI
HCl
O
N
SO3K
O
XXIII
H2N
COOH
SO3H
XXII
O
N
SO3Na
S
O
O
XXV
H3C
H3C
N
H
SO3H
XXIV

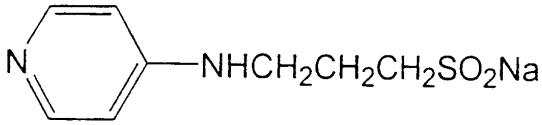
도면3



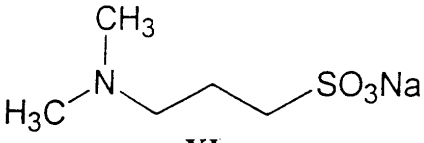
XIV



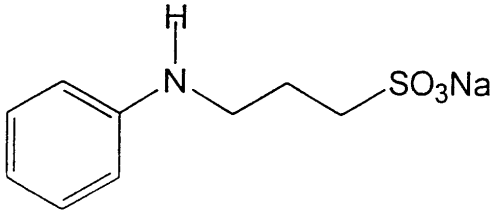
XVIII



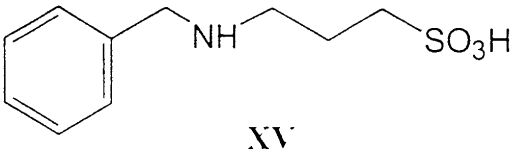
XII



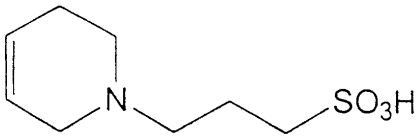
XI



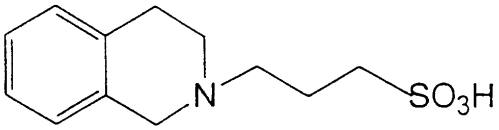
XIII



XV

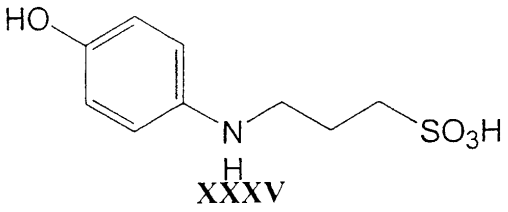


XVI

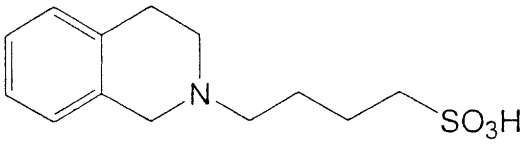


XVII

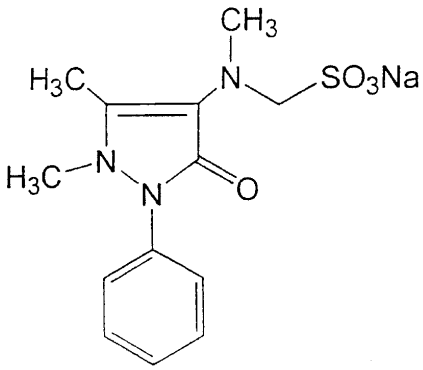
도면4



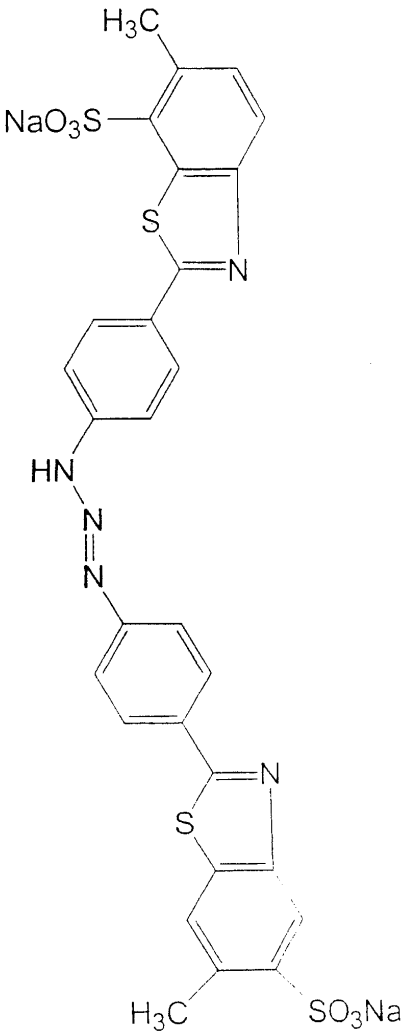
XXXV



XXVI

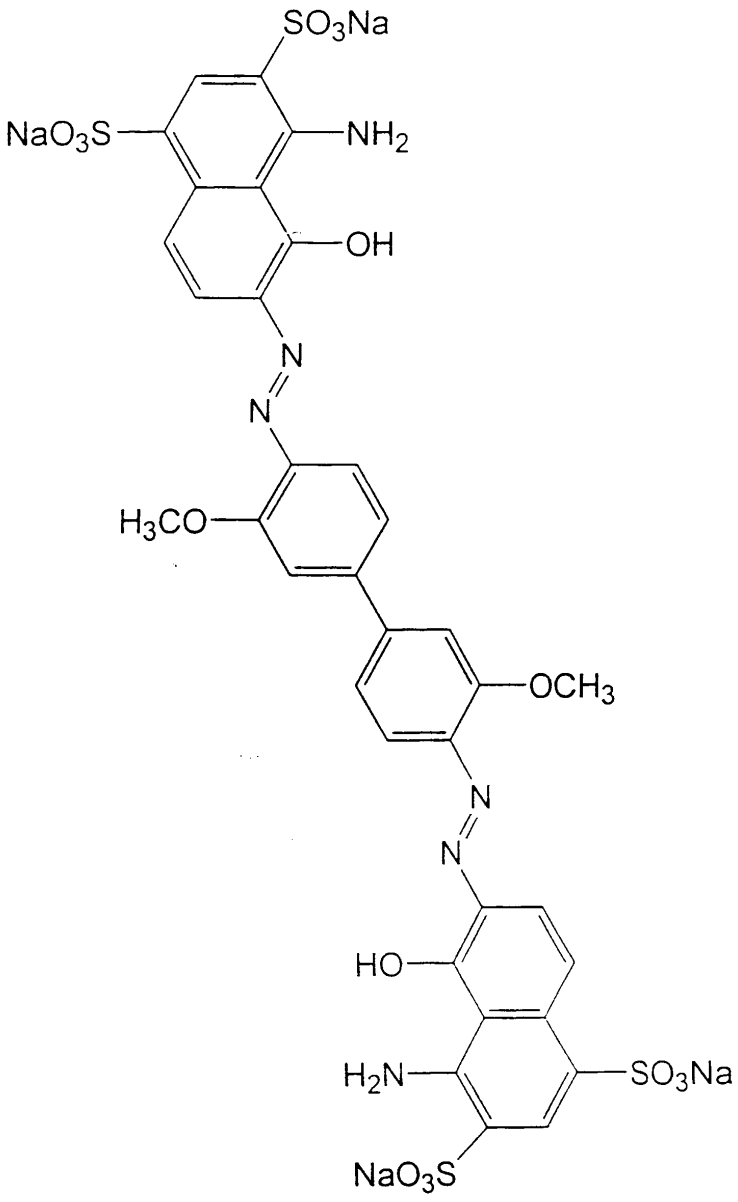


XXVII



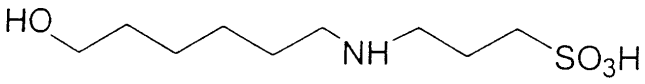
XXVIII

도면5

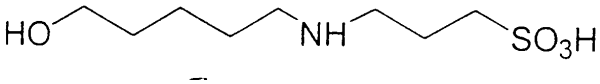


XXIX

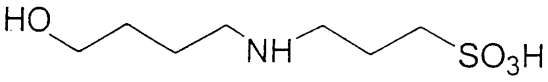
도면6



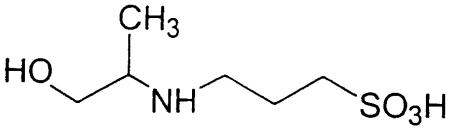
XXXIII



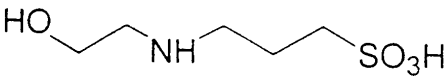
XXXI



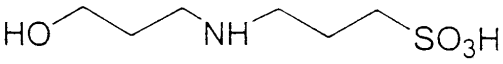
XXXVI



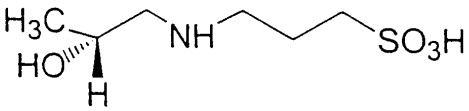
XXXV



XXX

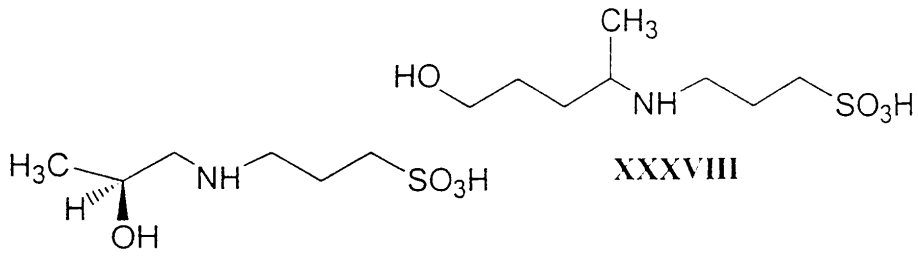


XXXII



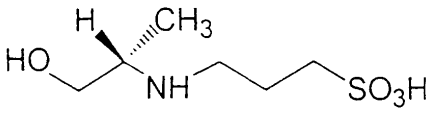
XXXIV

도면7

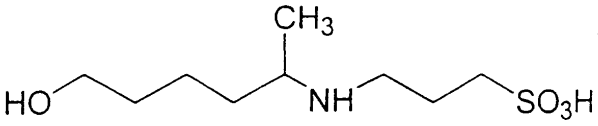


XXXVII

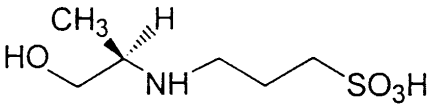
XXXVIII



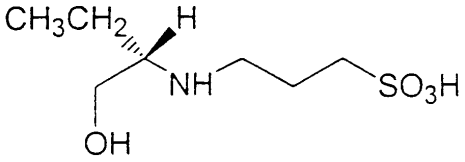
XXXIX



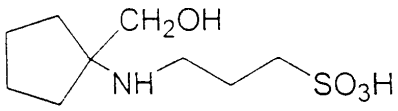
XLI



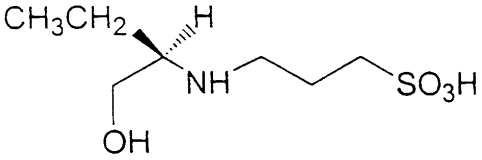
XL



XLIII



XLII



XLIV

도면8

$CH_3(CH_2)_4NHCH_2CH_2CH_2SO_3H$

XLV

$CH_3(CH_2)_5NHCH_2CH_2CH_2SO_3H$

XLVI

$CH_3(CH_2)_6NHCH_2CH_2CH_2SO_3H$

XLVII

$CH_3(CH_2)_7NHCH_2CH_2CH_2SO_3H$

XLVIII

$CH_3(CH_2)_8NHCH_2CH_2CH_2SO_3H$

L

$CH_3(CH_2)_9NHCH_2CH_2CH_2SO_3H$

LI

$CH_3(CH_2)_{10}NHCH_2CH_2CH_2SO_3H$

LII

$CH_3(CH_2)_{11}NHCH_2CH_2CH_2SO_3H$

LIII

$CH_3(CH_2)_{12}NHCH_2CH_2CH_2SO_3H$

LIV

$CH_3(CH_2)_{13}NHCH_2CH_2CH_2SO_3H$

LV

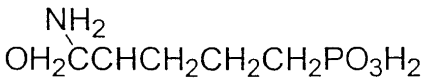
$CH_3(CH_2)_{15}NHCH_2CH_2CH_2SO_3H$

LVI

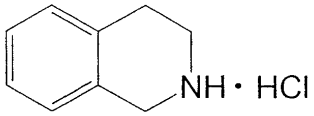
$CH_3(CH_2)_{17}NHCH_2CH_2CH_2SO_3H$

LVII

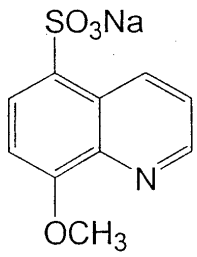
도면9



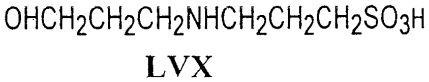
LVIII



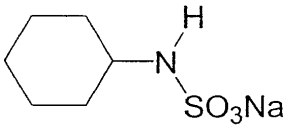
LVIX



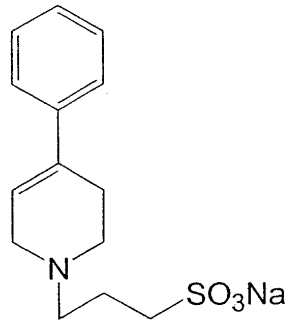
LVXIV



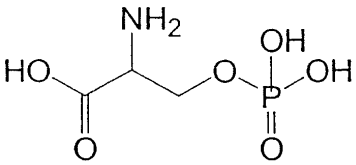
LVX



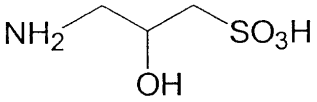
LVXI



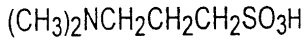
LVXV



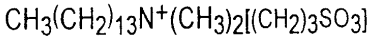
LVXII



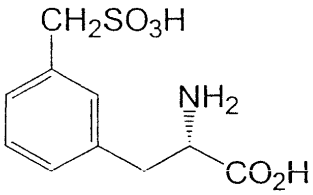
LVXVI



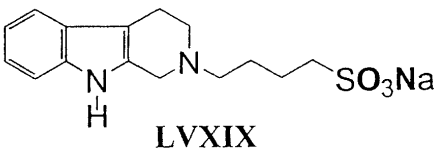
LVXVII



LVXVIII

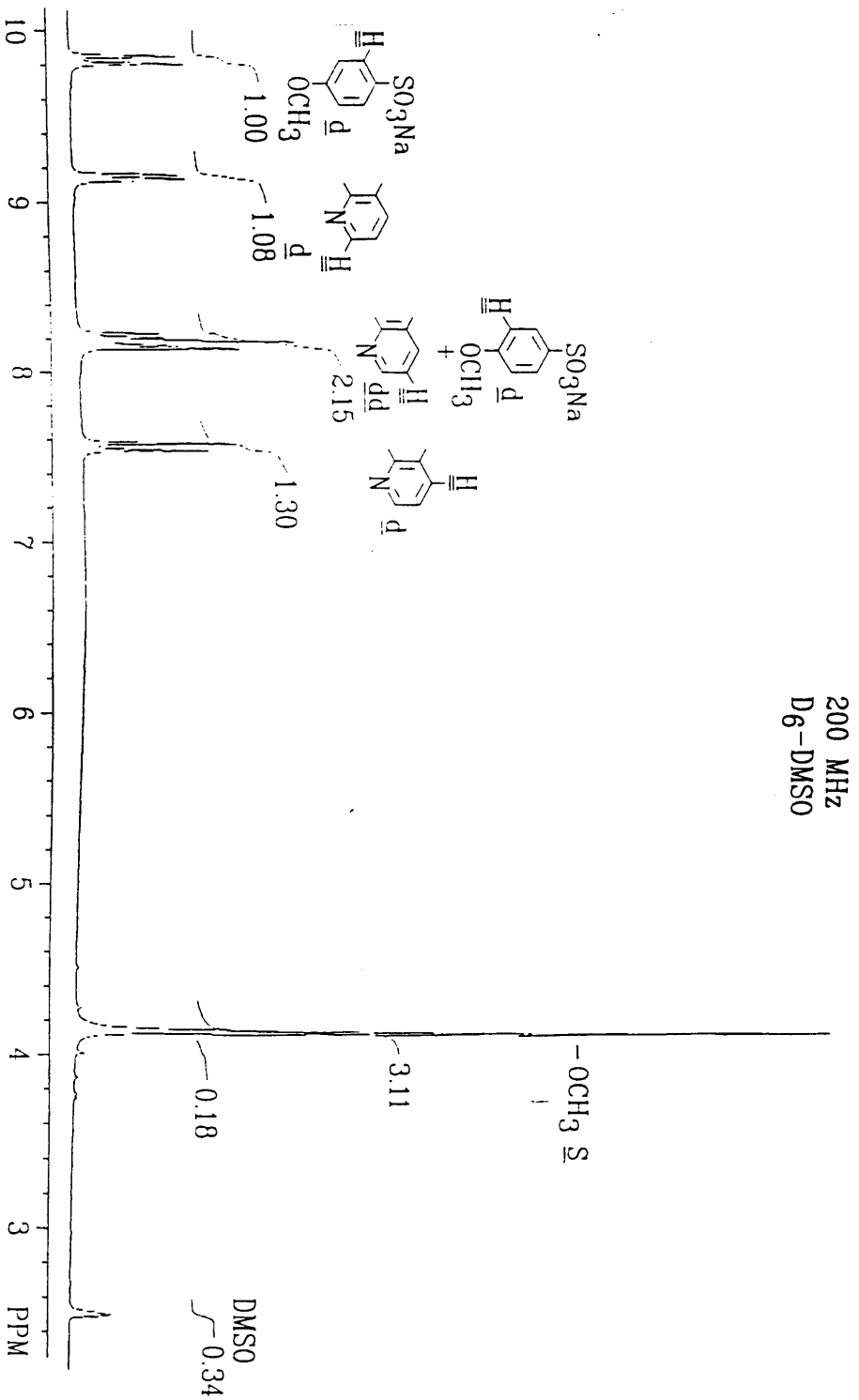


LVXIII

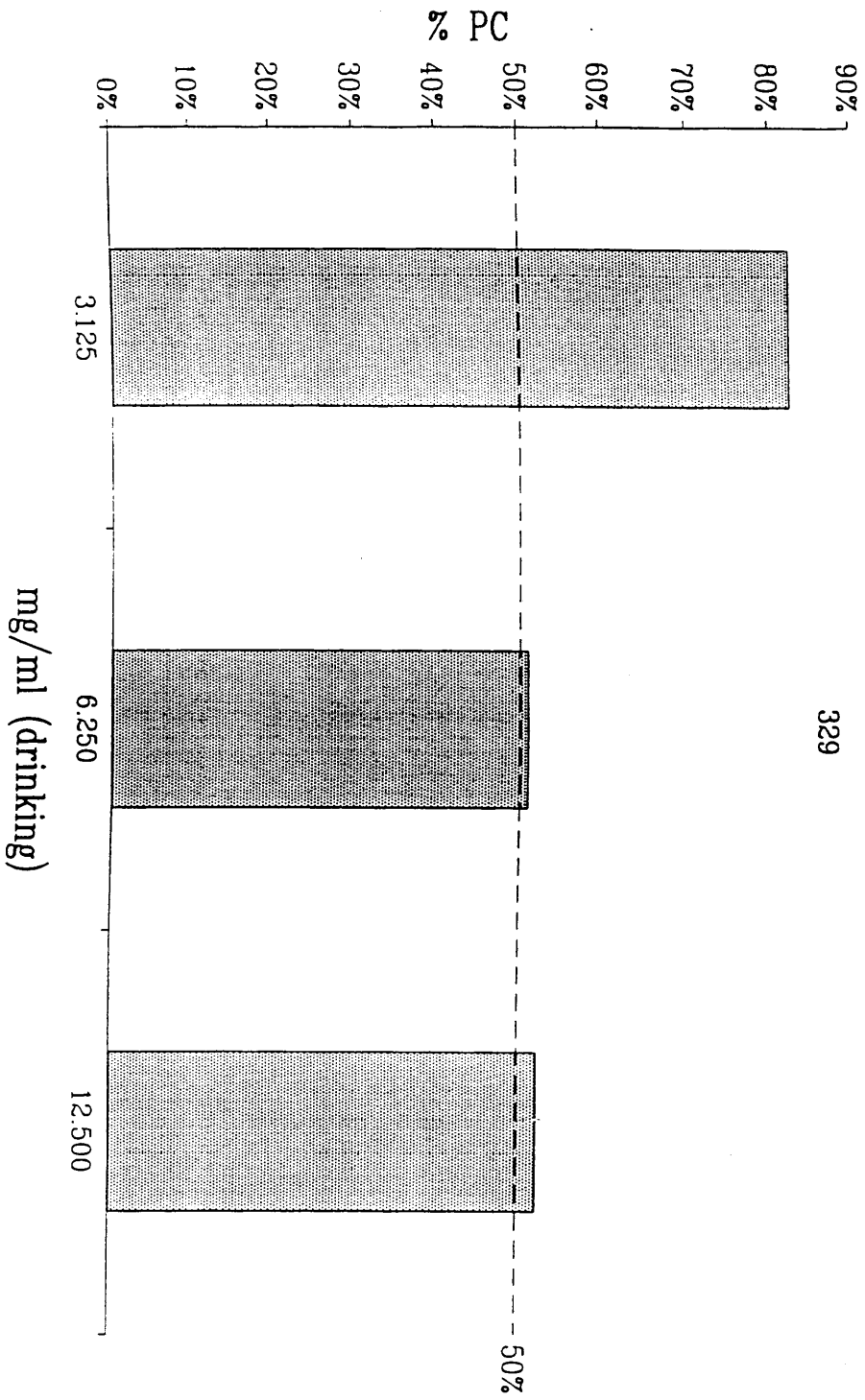


LVXIX

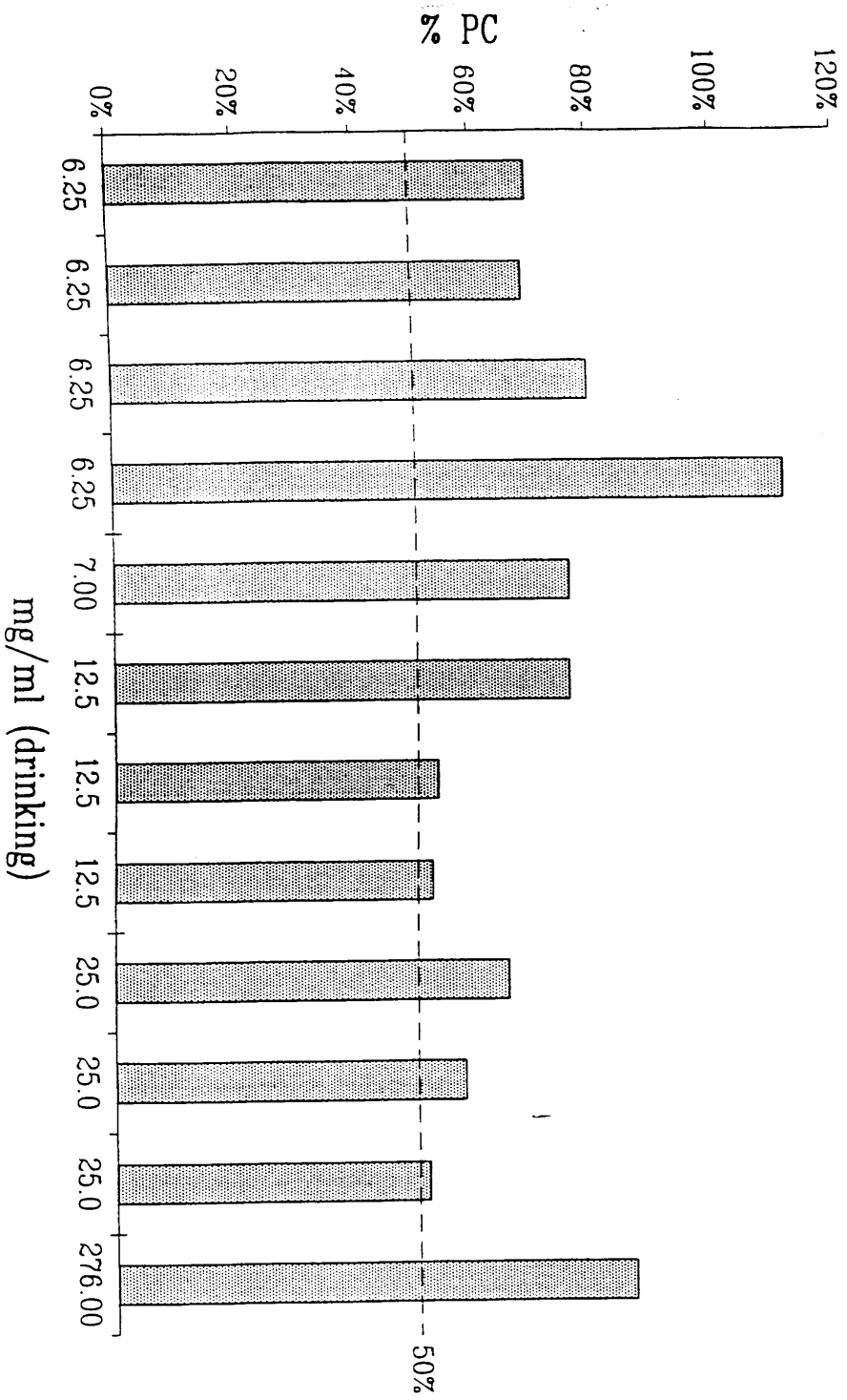
도면10


200 MHz
D6-DMSO
PPM
DMSO
0.34
0.18
3.11
-OCH3 S
1.30
2.15
1.08
1.00
SO3Na
OCH3
d
dd
H
N

도면11


% PC
0%
10%
20%
30%
40%
50%
60%
70%
80%
90%
3.125
6.250
12.500
mg/ml (drinking)
329
50%

도면12


% PC
0%
20%
40%
60%
80%
100%
120%
50%
mg/ml (drinking)
6.25
6.25
6.25
6.25
7.00
12.5
12.5
12.5
25.0
25.0
25.0
276.00