(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0099317
(43) 공개일자 2008년11월12일

(51) Int. Cl.
C07D 498/18 (2006.01) *C07D 498/22* (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7021820
(22) 출원일자 2008년09월05일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2008년09월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/005645
국제출원일자 2007년03월05일
(87) 국제공개번호 WO 2007/103347
국제공개일자 2007년09월13일
(30) 우선권주장
60/779,940 2006년03월07일 미국(US)

(71) 출원인
와이어쓰
미합중국 뉴저지주 07940-0874 매디슨 파이브 지랄다 팜즈
(72) 발명자
그라지아니, 에드문드, 이드리스
미국 10977 뉴욕주 체스트넛 릿지 새뮤얼 로드 15
퐁, 케빈
미국 08691 뉴 저지주 로빈스빌 엘드릿지 드라이브 61
(74) 대리인
김영, 양영준

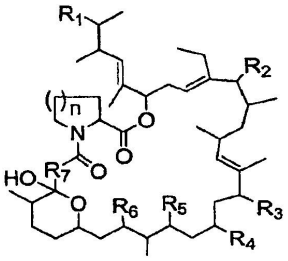
전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 신경퇴행성 질환 치료를 위한 메리다마이신 유사체

(57) 요 약

본 발명에서는, 하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물이 기재된다. 이 화합물 및 신경퇴행성 질환의 치료에 유용한 의약 제조에서의 그의 용도가 기재된다.

<화학식 I>

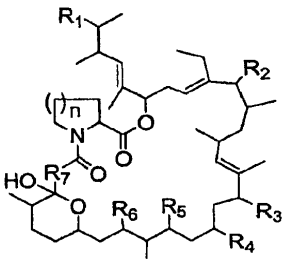


특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염.

<화학식 I>

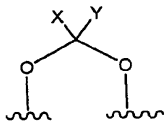


상기 식에서,

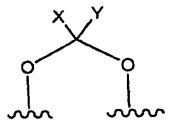
R_1 및 R_2는 독립적으로 OH, 옥소, O(C_1 내지 C_6 알킬), O(치환된 C_1 내지 C_6 알킬), O(아실), O(아릴), O(치환된 아릴) 또는 O(헤테로시클릴), O(치환된 헤테로시클릴)로 구성된 군으로부터 선택되고;

R_3, R_4, R_5 및 R_6은 독립적으로 OH, 옥소, O(C_1 내지 C_6 알킬), O(치환된 C_1 내지 C_6 알킬), O(아실), O(아릴), O(치환된 아릴), O(헤테로시클릴) 및 O(치환된 헤테로시클릴)로 구성된 군으로부터 선택되거나; 또는

R_3과 R_4 및/또는 R_5와 R_6은 함께 결합하여 구조:



를 형성하거나, 또는 R_4와 R_5는 결합하여 구조:



를 형성하며,

여기서, X 및 Y는 독립적으로 H, C_1 내지 C_6 알킬, 치환된 C_1 내지 C_6 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로시클릴 및 치환된 헤테로시클릴로 구성된 군으로부터 선택되며;

R_7은 CH_2, CHOH 또는 C=O이고;

n은 1 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_1 및 R_2가 독립적으로 옥소, OH 또는 O(아실)인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 O(아실)이 $OC(O)CH_3$인 화합물.

청구항 4

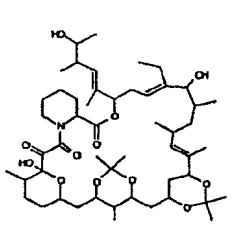
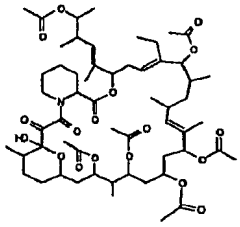
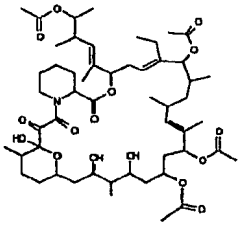
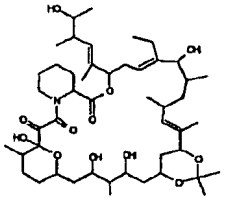
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R_3과 R_4 또는 R_4와 R_5가 결합되어 있고, X 및 Y는 CH_3인 화합물.

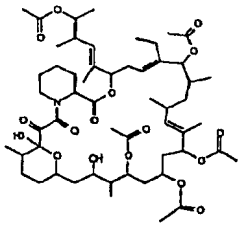
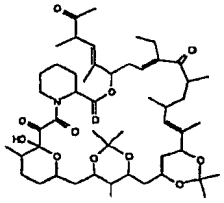
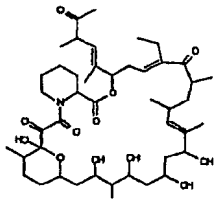
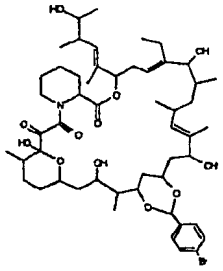
청구항 5

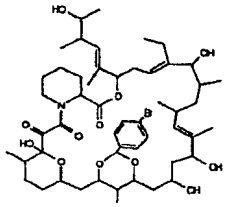
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R_7이 C(O)인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서,

, , , ,

, , , , 및



로 구성된 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, R_1 및 R_2는 OH이고; R_3과 R_4는 결합되어 있으며; R_5와 R_6은 결합되어 있고; R_7은 C(O)이고; n은 2인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6은 $OC(O)CH_3$이고; R_7은 C(O)이며; n은 2인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, R_1, R_2, R_3 및 R_4는 $OC(O)CH_3$이고; R_4 및 R_5는 OH이며; R_7은 C(O)이고; n은 2인 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, R_1, R_2, R_5 및 R_6은 OH이고; R_3 및 R_4는 결합되어 있으며; R_7은 C(O)이고; n은 2인 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_5는 $OC(O)CH_3$이고; R_6은 OH이며; R_7은 C(O)이고; n은 2인 화합물.

청구항 12

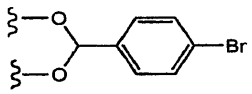
제1항에 있어서, R_1 및 R_2는 옥소이고; R_3과 R_4 및 R_5와 R_6은 결합되어 있으며; R_7은 C(O)이고; n은 2인 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서, R_1 및 R_2는 옥소이고; R_3, R_4, R_5 및 R_6은 OH이며; R_7은 C(O)이고; n은 2인 화합물.

청구항 14

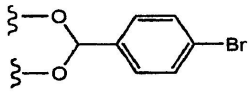
제1항에 있어서, R_1, R_2, R_3 및 R_6은 OH이고; R_7은 C(O)이며; n은 2이고; R_4와 R_5는 함께 구조:



의 고리를 형성하는 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, R_1, R_2, R_3 및 R_4는 OH이고; R_7은 C(O)이며; n은 2이고; R_5와 R_6은 함께 구조:



의 고리를 형성하는 화합물.

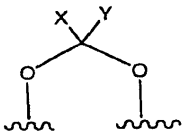
청구항 16

제1항에 있어서,

R_1 및 R_2는 독립적으로, OH, 옥소 또는 O(아실)이고;

R_3, R_4, R_5 및 R_6은 독립적으로 OH 및 O(아실)로 구성된 군으로부터 선택되거나; 또는

R_3과 R_4; R_4와 R_5; R_5와 R_6; 또는 이들의 조합은 결합되어 구조:



를 형성하며,

여기서, X 및 Y는 독립적으로 H 및 C_1 내지 C_6 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

R_7은 C=O이고;

n은 2인,

화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화합물의, 포유류의 신경계 질환 치료를 위한 의약 제조에서의 용도.

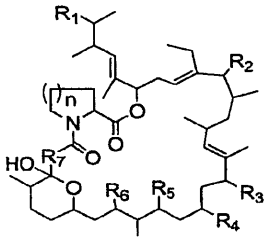
청구항 18

제17항에 있어서, 상기 신경계 질환이 간질, 뇌졸중, 대뇌허혈, 뇌성마비, 알퍼병(Alper's disease), 파킨슨병, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 헌팅톤병, 근위축성 측삭경화증, 루이 소체 치매, 레트 증후군(Rhett syndrome), 신경병성 통증, 척수 외상, 외상성 뇌 손상, 노인성 치매, 경도 인지 장애 또는 인지 저하로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 용도.

청구항 19

메리다마이신을 알킬화제 또는 알킬 무수물과 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염의 제조 방법.

<화학식 I>



상기 식에서,

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6은 독립적으로 O(C_1 내지 C_6 알킬) 또는 O(치환된 C_1 내지 C_6 알킬)이고;

R_7은 CH_2, CHOH 또는 C=O이며;

n은 1 또는 2이다.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 알킬화제가 알킬 할라이드, 알킬 트리플레이트 또는 알킬 메실레이트인 방법.

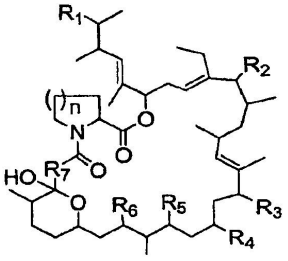
청구항 21

제19항에 있어서, 상기 알킬 무수물이 아세트산 무수물인 방법.

청구항 22

메리다마이신을 산 촉매의 존재 하에 디알콕시알칸과 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염의 제조 방법.

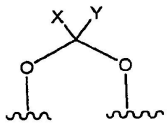
<화학식 I>



상기 식에서,

R_1 및 R_2는 OH이고;

R_3과 R_4 및/또는 R_4와 R_5, 또는 R_5와 R_6은 결합하여 구조:



를 형성하며,

여기서, X 및 Y는 독립적으로 H, C_1 내지 C_6 알킬, 치환된 C_1 내지 C_6 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로시클릴

및 치환된 헤테로시클릴로 구성된 군으로부터 선택되며;

R_7은 CH_2, CHOH 또는 C=O이고;

n은 1 또는 2이다.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 디알콕시알칸이 2,2-디메톡시프로판인 방법.

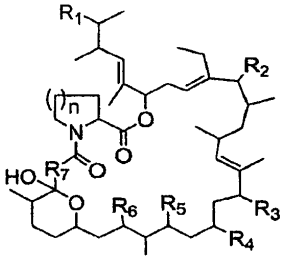
청구항 24

제22항에 있어서, 상기 산 촉매가 파라톨루엔술폰산인 방법.

청구항 25

제22항의 화합물을 데스-마틴(Dess-Martin) 퍼요오디난 시약과 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염의 제조 방법.

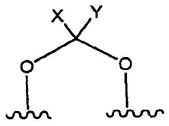
<화학식 I>



상기 식에서,

R_1 및 R_2는 옥소이고;

R_3과 R_4 및/또는 R_4와 R_5, 또는 R_5와 R_6은 결합하여 구조:



를 형성하며,

여기서, X 및 Y는 독립적으로 H, C_1 내지 C_6 알킬, 치환된 C_1 내지 C_6 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로시클릴 및 치환된 헤테로시클릴로 구성된 군으로부터 선택되며;

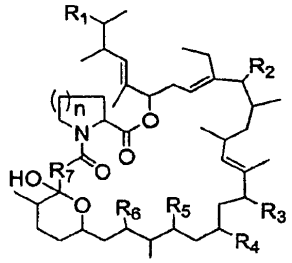
R_7은 CH_2, CHOH 또는 C=O이고;

n은 1 또는 2이다.

청구항 26

제22항의 화합물을 테트라프로필암모늄 루테네이트 및 N-모르폴린 옥시드로 처리하는 것을 포함하는, 하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염의 제조 방법.

<화학식 I>

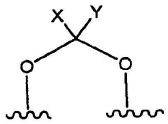


상기 식에서,

R_1은 옥소이고;

R_2는 OH이며;

R_3과 R_4 및/또는 R_4와 R_5, 또는 R_5와 R_6은 결합하여 구조:



를 형성하고,

여기서, X 및 Y는 독립적으로 H, C_1 내지 C_6 알킬, 치환된 C_1 내지 C_6 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로시클릴 및 치환된 헤테로시클릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

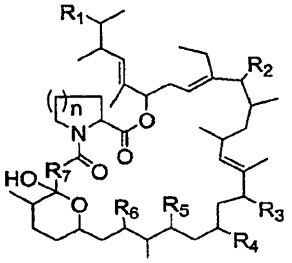
R_7은 CH_2, CHOH 또는 C=O이며;

n은 1 또는 2이다.

청구항 27

제26항의 생성물을 약산과 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염의 제조 방법.

<화학식 I>



상기 식에서,

R_1은 옥소이고;

R_2는 OH이며;

R_3, R_4, R_5 및 R_6은 OH이고;

R_7은 CH_2, CHOH 또는 C=O이며;

n은 1 또는 2이다.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 약산이 파라톨루엔술폰산인 방법.

청구항 29

상기 포유류에게 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유류의 치료 방법.

청구항 30

포유류에게 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 신경계 질환의 치료 방법.

청구항 31

제1항 내지 제6항에 있어서, 상기 화합물을 1종 이상의 제약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 조합하는 것인 방법.

청구항 32

제1항 내지 제6항에 있어서, 상기 신경계 질환이 간질, 뇌졸중, 대뇌허혈, 뇌성마비, 알퍼병, 파킨슨병, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 헌팅톤병, 근위축성 측삭경화증, 루이 소체 치매, 레트 증후군, 신경병성 통증, 척수 외상, 외상성 뇌 손상, 노인성 치매, 경도 인지 장애, 또는 인지 저하인 방법.

명 세 서

기 술 분 야

<1> 본 발명은, 메리다마이신 화합물, 그의 제조 방법 및 그의 사용 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

<2> 메리다마이신은, 마크로필린(macrophilin)-결합-면역억제제, 예컨대 FK506 또는 라파마이신, 스테로이드 증강제, 및/또는 MIP (대식세포 감염능 증강제) 또는 Mip형 인자를 생성하는 유기체로 인한 감염 또는 감염성 질병에 대한 소염제의 과량투여에 대한 해독제 등의 용도에 대해 확인되어 있다. 국제 특허출원 공개 제WO 94/18207호를 참조한다. 또한, 메리다마이신은 염증성/과도증식성 피부병의 치료에 유용할 수 있다.

<3> 메리다마이신은, 문헌 [Salituro et al., Tet. Lett, 36(7): 997-1000 (1995)]에 기재된 바와 같이 스트렙토마이세스 히드로스코피쿠스(*Streptomyces Hydroscopicus*)의 균주로부터 단리되었다.

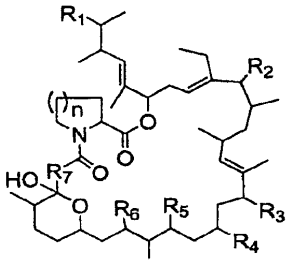
<4> 메리다마이신 및 그의 유도체는 미국 특허출원 공개 제US 2005/0272133-A1호 (2005년 12월 8일; 미국 특허출원 제11/143,980호) 및 미국 특허출원 공개 제US 2005-0197379-A1호에 기재된 바와 같이 제조되었다. 메리다마이신으로부터 유도된 화합물 (국제 특허출원 공개 제WO 2005/084673호에 기재됨)은 신경보호 효과를 나타내는 것으로 나타났다 (또한, 국제 특허출원 공개 제WO 2005/085257호 및 미국 특허출원 공개 제US 2005-0197379 A1호 참조).

<5> 당업계에서는 대안적 메리다마이신 유도체가 요구된다.

<6> <발명의 요약>

<7> 일면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물을 제공한다.

<8> <화학식 I>



<9>

<10> 또다른 면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

<11> 또다른 면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 함유하는 조성물을 제공한다.

<12> 추가의 면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 의약 제조에서의 용도를 제공한다.

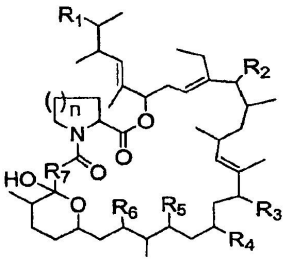
<13> 또한 추가의 면에서, 본 발명은 포유류 대상체에게 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 신경계 질환의 치료 방법을 제공한다.

<14> 본 발명의 다른 면 및 이점은 하기하는 발명의 상세한 설명으로부터 용이하게 명백해질 것이다.

발명의 상세한 설명

<15> 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명은 하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염을 제공한다.

<16> <화학식 I>



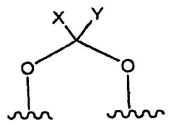
<17>

<18> 상기 식에서,

<19> R_1 및 R_2는 독립적으로 OH, 옥소, O(C_1 내지 C_6 알킬), O(치환된 C_1 내지 C_6 알킬), O(아실), O(아릴), O(치환된 아릴) 또는 O(헤테로시클릴), O(치환된 헤테로시클릴)로 구성된 군으로부터 선택되고;

<20> R_3, R_4, R_5 및 R_6은 독립적으로 OH, 옥소, O(C_1 내지 C_6 알킬), O(치환된 C_1 내지 C_6 알킬), O(아실), O(아릴), O(치환된 아릴), O(헤테로시클릴) 및 O(치환된 헤테로시클릴)로 구성된 군으로부터 선택되거나; 또는

<21> R_3과 R_4 및/또는 R_4와 R_5, 또는 R_5와 R_6은 결합하여 (함께) 구조:



<22>

<23> 를 형성하며,

<24> 여기서, X 및 Y는 독립적으로 H, C_1 내지 C_6 알킬, 치환된 C_1 내지 C_6 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로시클릴 및 치환된 헤테로시클릴로 구성된 군으로부터 선택되며;

<25> R_7은 CH_2, CHOH 또는 C=O이고;

<26> n은 1 또는 2이다.

<27> 일 실시양태에서, R_1 및 R_2는 독립적으로 옥소, OH 또는 O(아실)로부터 선택된다. 하나의 적합한 O(아실)은 $OC(O)CH_3$이다. 다른 적합한 O(아실)이 선택될 수 있다.

<28> 또다른 실시양태에서, R_3과 R_4 또는 R_4와 R_5는 결합되어 있고, 여기서 X 및 Y는 CH_3이다.

<29> 또다른 실시양태에서, R_7은 C(O)이다.

<30> 또다른 실시양태에서, R_1 및 R_2는 OH이고; R_3과 R_4는 결합되어 있으며; R_5와 R_6은 결합되어 있고; R_7은 C(O)이며; n은 2이다.

<31> 또다른 실시양태에서, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6은 $OC(O)CH_3$이고; R_7은 C(O)이며; n은 2이다.

<32> 또다른 실시양태에서, R_1, R_2, R_3 및 R_4는 $OC(O)CH_3$이고; R_4 및 R_5는 OH이며; R_7은 C(O)이고; n은 2이다.

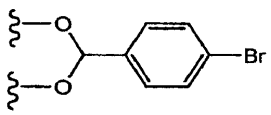
<33> 또다른 실시양태에서, R_1, R_2, R_5 및 R_6은 OH이고; R_3과 R_4는 결합되어 있으며; R_7은 C(O)이고; n은 2이다.

<34> 추가의 실시양태에서, R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_5는 $OC(O)CH_3$이고; R_6은 OH이며; R_7은 C(O)이고; n은 2이다.

<35> 또다른 실시양태에서, R_1 및 R_2는 옥소이고; R_3과 R_4 및 R_5와 R_6은 결합되어 있고; R_7은 C(O)이며; n은 2이다.

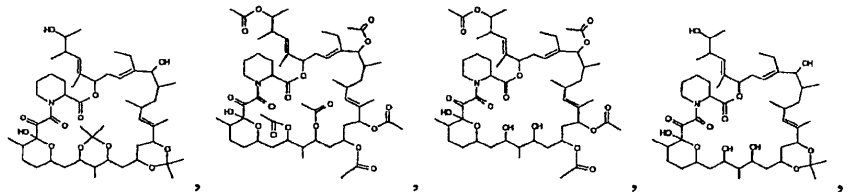
<36> 또다른 실시양태에서, R_1 및 R_2는 옥소이고; R_3, R_4, R_5 및 R_6은 OH이며; R_7은 C(O)이고; n은 2이다.

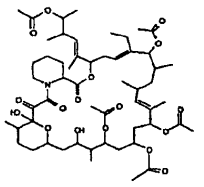
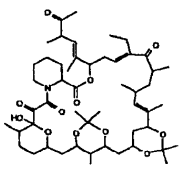
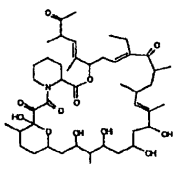
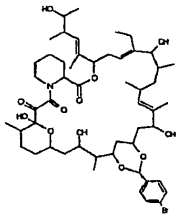
<37> 추가의 실시양태에서, R_4와 R_5는 함께 구조:

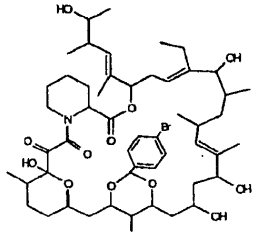
<38> 

<39> 의 고리를 형성한다.

<40> 본 발명의 적합한 화합물의 예로는 하기의 것들이 포함된다.

<41> , , , ,

, , , , 및



<42>

<43> 본원에서, 용어 "알킬"은 1개 내지 10개의 탄소 원자, 바람직하게는 1개 내지 8개의 탄소 원자, 가장 바람직하게는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 둘 다의 포화 지방족 탄화수소기를 나타내기 위해 사용

되고; "알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합 및 2개 내지 8개의 탄소 원자, 바람직하게는 2개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 둘 다의 알킬기를 포함하도록 의도되며; "알키닐"기는 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합 및 2개 내지 8개의 탄소 원자, 바람직하게는 2개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 둘 다의 알킬을 포함하도록 의도된다. 알킬기의 예로는, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필 및 n-부틸이 포함된다. 알케닐의 예로는, 에테닐, 프로프-1-일 및 프로프-2-일이 포함된다. 알키닐의 예로는, 에티닐이 포함된다.

<44> 용어 "치환된 알킬", "치환된 알케닐" 및 "치환된 알키닐"은, 할로겐, CN, OH, NO_2, 아미노, 아릴, 헤테로시클릴, 치환된 아릴, 치환된 헤테로시클릴, 알콕시, 치환된 알콕시, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 알킬카르보닐, 알킬카르복시, 알킬아미노 및 아릴티오로부터 선택된 1개 내지 3개의 치환체를 갖는 상기에 정의된 알킬, 알케닐 및 알키닐기를 나타낸다. 1개 초과의 치환체가 존재하는 경우, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다. 이들 치환체는 알킬, 알케닐 또는 알키닐기의 임의의 탄소에 결합될 수 있되, 단 이러한 결합은 안정한 화학적 잔기를 구성한다.

<45> 본원에서 용어 "아릴"은, 단일 고리, 또는 접합되거나 연결된 고리의 적어도 일부가 공액 방향족 시스템을 형성하도록 함께 접합되거나 연결된 다중 방향족 고리일 수 있는 카르보시클릭 방향족 시스템을 나타내기 위해 사용된다. 아릴기로는, 페닐, 나프틸, 비페닐, 안트릴, 테트라히드로나프틸, 페난트릴 및 인단이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 아릴은 적합하게는 6개 내지 13개의 탄소 아릴 또는 6개 내지 10개의 탄소 아릴이다.

<46> 용어 "치환된 아릴"은 할로겐, CN, OH, NO_2, 아미노, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴옥시, 치환된 알킬옥시, 알킬카르보닐, 알킬카르복시, 알킬아미노 및 아릴티오로부터 선택된 1개 내지 4개의 치환체를 갖는 상기에 정의된 바와 같은 아릴을 나타낸다. 1개 초과의 치환체가 존재하는 경우, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다.

<47> 본원에서, 용어 "헤테로시클릴"은, 포화, 부분 불포화 또는 불포화되고, 탄소 원자 및 N, O 및 S 원자를 포함하는 군으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 7원 모노시클릭 또는 안정한 멀티시클릭 헤테로시클릴 고리를 나타내기 위해 사용된다. N 및 S 원자는 산화될 수 있다. 헤테로시클릴 고리는 또한, 상기에 정의된 임의의 헤테로시클릭 고리가 아릴 고리로 접합된 임의의 멀티시클릭 고리를 포함한다. 헤테로시클릴 고리는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에 결합될 수 있되, 단 생성된 구조는 화학적으로 안정하다. 이러한 헤테로시클릴기로는, 예를 들어 테트라히드로푸란, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 아제피닐, 피롤리디닐, 이미다졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 티에닐, 푸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술폭시드, 이소퀴놀리닐 및 테트라히드로티오피란이 포함된다.

<48> 본원에서, 용어 "치환된 헤테로시클릴"은, 할로겐, CN, OH, NO_2, 아미노, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 알킬옥시, 치환된 알킬옥시, 알킬카르보닐, 치환된 알킬카르보닐, 알킬카르복시, 치환된 알킬카르복시, 알킬아미노, 치환된 알킬아미노, 아릴티오 및 치환된 아릴티오로부터 선택된 1개 내지 4개의 치환체를 갖는 상기에 정의된 헤테로시클릴을 나타내기 위해 사용된다. 1개 초과의 치환체가 존재하는 경우, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다.

<49> 본원에서, 용어 "알콕시"는, R이 상기에 정의된 바와 같은 알킬 또는 치환된 알킬이고, 결합점이 산소 원자 상에 있는 OR기를 나타내기 위해 사용된다.

<50> 본원에서, 용어 "아릴옥시"는, R이 상기에 정의된 바와 같은 아릴 또는 치환된 아릴이고, 결합점이 산소 원자 상에 있는 OR기를 나타내기 위해 사용된다.

<51> 본원에서, 용어 "아릴티오"는, R이 상기에 정의된 바와 같은 아릴 또는 치환된 아릴이고, 결합점이 황 원자 상에 있는 SR기를 나타내기 위해 사용된다.

<52> 본원에서, 용어 "알킬카르보닐" 또는 "아실"은, R이 상기에 정의된 바와 같은 알킬 또는 치환된 알킬이고, 결합점이 탄소 원자 상에 있는 RCO기를 나타내기 위해 사용된다.

<53> 본원에서, 용어 "알킬카르복시"는, R이 상기에 정의된 바와 같은 알킬 또는 치환된 알킬이고, 결합점이 탄소 원자 상에 있는 COOR기를 나타내기 위해 사용된다.

<54> 용어 "아미노알킬"은, 동일하거나 상이할 수 있는, 예를 들어 1개 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 상기에 정

의된 바와 같은 알킬 또는 치환된 알킬기를 가지며, 결합점이 질소 원자 상에 있는 2급 및 3급 아민 둘 다를 나타낸다.

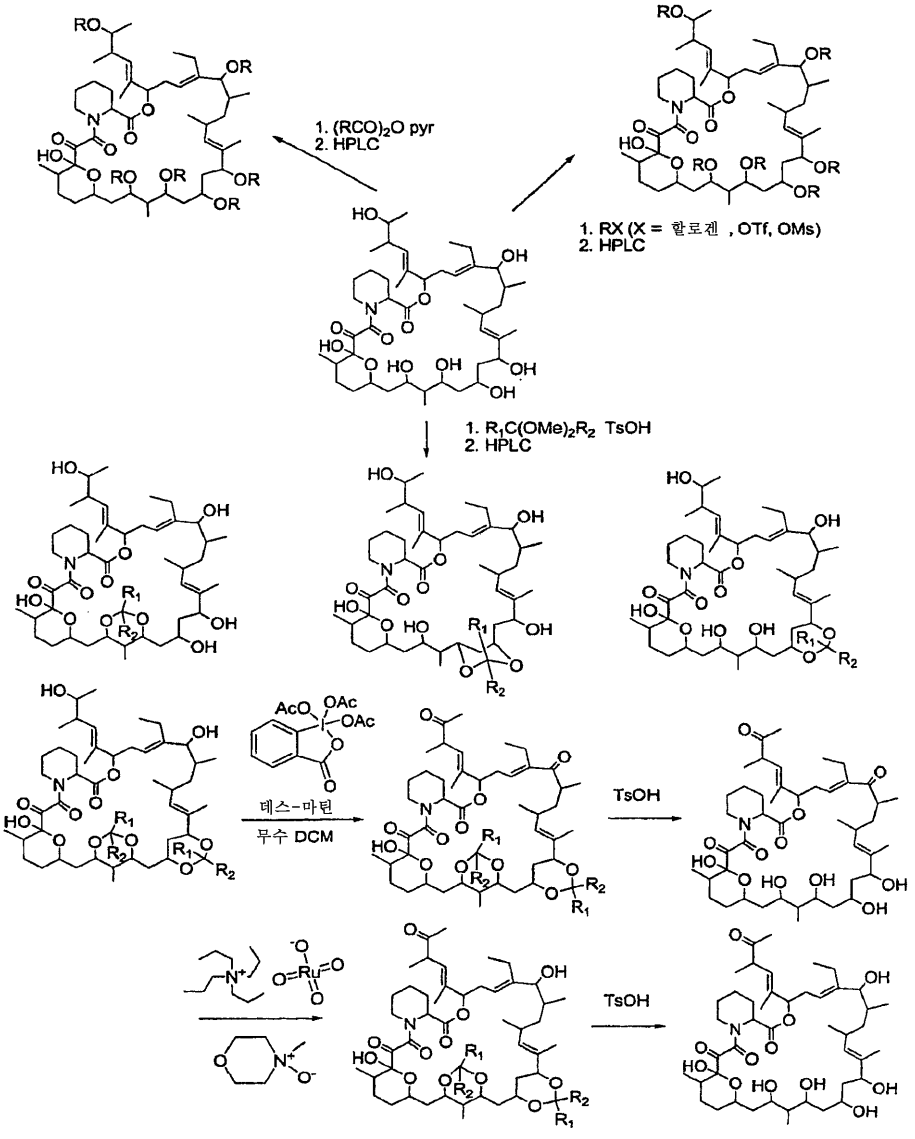
<55> 용어 "할로겐"은, Cl, Br, F 또는 I를 나타낸다.

<56> 본 발명의 화합물을 제약학적으로 또는 생리학적으로 허용가능한 산 또는 염기로부터 유도된 염의 형태로 사용할 수 있다. 이들 염으로는, 유기 및 무기산, 예컨대 아세트산, 락트산, 시트르산, 타르타르산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 말론산, 만델산, 말산, 염산, 브롬화수소산, 인산, 질산, 황산, 메탄술폰산, 톨루엔술폰산 및 유사하게 공지된 허용가능한 산, 및 이들의 혼합물과의 염이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

<57> 이들 염 뿐만 아니라, 본 발명의 다른 화합물은 에스테르, 카르바메이트 및 다른 통상적인 "전구약물(pro-drug)" 형태 (이들은 이러한 형태로 투여되는 경우 생체내에서 활성 잔기로 전환됨)로 존재할 수 있다. 일 실시양태에서, 전구약물은 에스테르이다. 예를 들어, 문헌 [B. Testa and J. Caldwell, "Prodrugs Revisited: The "Ad Hoc" Approach as a Complement to Ligand Design", Medicinal Research Reviews, 16(3):233-241, ed., John Wiley & Sons (1996)]을 참조한다.

<58> 본 발명의 화합물은 하기 반응식에서 일반적으로 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 이들 방법 및 이들의 변형은 유기 화학 업계의 숙련자에게 용이하게 이해될 것이다. 본 발명의 화합물은, 당업자가 합성 유기 분야에 공지된 합성 방법 또는 이들 방법의 변형과 함께 하기에 기재된 방법을 이용함으로써 제조할 수 있다 (일반적으로, 문헌 [Comprehensive Organic Synthesis, "Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry", ed., I. Fleming, Pergamon Press, New York (1991)]; 및 [Comprehensive Organic Chemistry, "The Synthesis and Reactions of Organic Compounds", ed. J.F. Stoddard, Pergamon Press, New York (1979)] 참조). 적합한 방법으로는, 하기에 약술된 방법들이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

<59>



<60> 일면에서, 본 발명은,

<61> R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6은 독립적으로 O(C_1 내지 C_6 알킬) 또는 O(치환된 C_1 내지 C_6 알킬)이고;

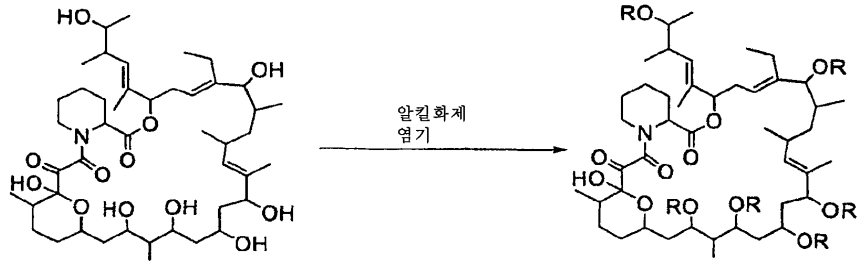
<62> R_7은 CH_2, CHOH 또는 C=O이며;

<63> n은 1 또는 2인,

<64> 화학식 I의 구조를 갖는 화합물, 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염의 제조 방법을 제공한다.

<65> 이 방법은 메리다마이신을 알킬화제 또는 알킬 무수물과 반응시키는 것을 포함한다.

<66> 메리다마이신 및 그의 유도체는, 본원에 참고로 도입된 미국 특허출원 공개 제US 2005-0272133 A1호 및 동 제US 2005-0197379 A1호에 기재된 바와 같이 제조된다. 그러나, 본 발명은 메리다마이신의 공급원에 의해 제한되지는 않는다.



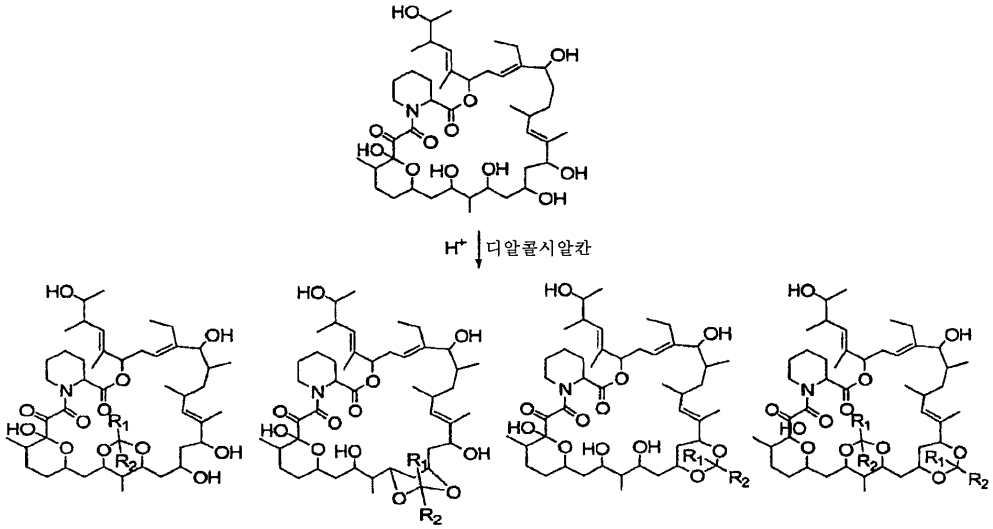
<67>

<68> 적합한 알킬화제는 알킬 할라이드, 알킬 트리플레이트 또는 알킬 메실레이트 중에서 용이하게 선택될 수 있다. 그러나, 다른 적합한 시약으로 대체될 수 있다. 본 발명의 화합물에서, R_1 및 R_2가 O알킬기 이외의 것인 경우에는, 전형적으로 산 할라이드 또는 아릴 무수물을 사용하여 본 발명의 화합물을 얻는다. 전형적으로, 알킬화제가 무수물인 경우에는 온화한 염기 (예를 들어, 피리딘)을 사용한다. 별법으로, 반응을 적합한 무수물 (예를 들어, 아세트산 무수물)을 사용하여 수행할 수 있다.



<69>

<70> 또다른 실시양태에서, 본 발명은, R_1 및 R_2가 OH이고; R_3과 R_4; R_4와 R_5; R_5와 R_6, 또는 이들의 조합이 결합되어 있으며; Y가 독립적으로 H, C_1 내지 C_6 알킬, 치환된 C_1 내지 C_6 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로시클릴 및 치환된 헤테로시클릴로 구성된 군으로부터 선택되고; R_7이 CH_2, CHOH 또는 C=O이며; n이 1 또는 2인 화학식 I의 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염의 제조 방법을 제공한다. 이 방법은 메리다마이신을 산 촉매, 예를 들어, TsOH, 파라톨루엔술폰산 또는 또다른 온화한 산의 존재 하에 디알콕시알칸과 반응시키는 것을 포함한다. 일 실시양태에서, 디알콕시알칸은 2,2-디메톡시프로판이다.

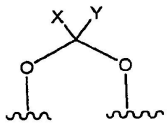


<71>

<72> 추가의 실시양태에서, 본 발명은, R_1 및 R_2가 옥소이고; R_3과 R_4; R_4와 R_5; R_5와 R_6; 또는 이들의 조합이 결합되어 있으며; X 및 Y가 독립적으로 H, C_1 내지 C_6 알킬, 치환된 C_1 내지 C_6 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로시클릴 및 치환된 헤테로시클릴로 구성된 군으로부터 선택되고; R_7이 CH_2, CHOH 또는 C=O이며; n이 1 또는 2인 화학식 I의 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염의 제조 방법을 제공한다. 이 방법은,

<73> R_1 및 R_2가 옥소이고;

<74> R_3과 R_4; R_4와 R_5; R_5와 R_6; 또는 이들의 조합이 결합하여 구조:

<75> 

<76> 를 형성하며;

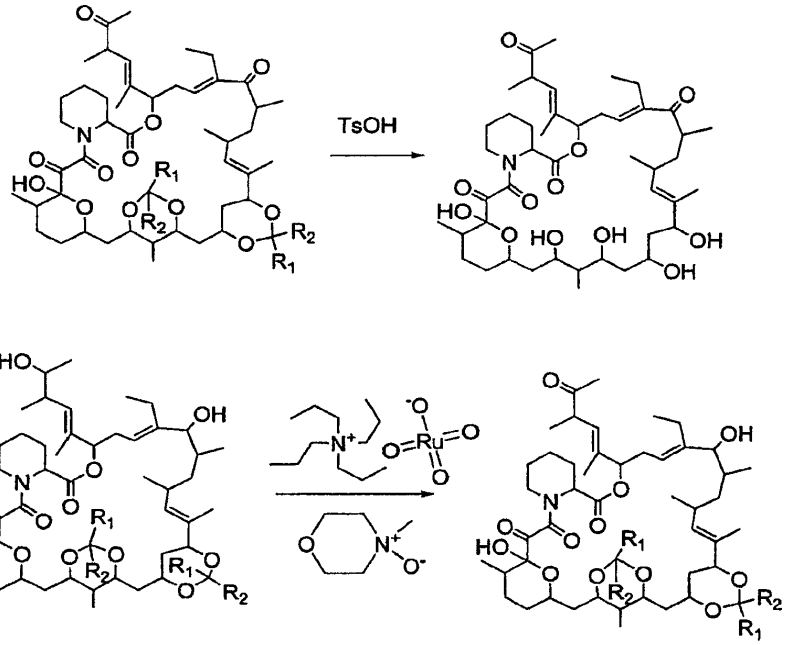
<77> X 및 Y가 독립적으로 H, C_1 내지 C_6 알킬, 치환된 C_1 내지 C_6 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로시클릴 및 치환된 헤테로시클릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

<78> R_7이 CH_2, CHOH 또는 C=O이며;

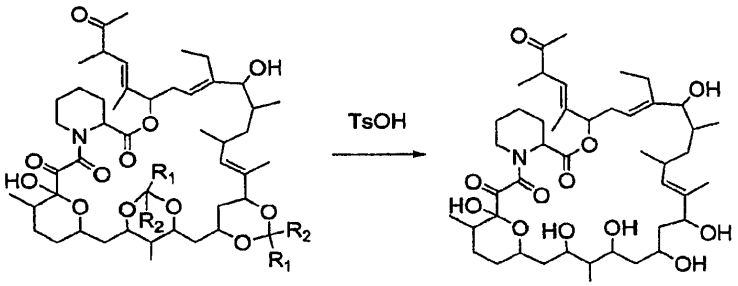
<79> n이 1 또는 2인,

<80> 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염을 데스-마틴(Dess-Martin) 퍼요오디난 시약과 반응시키는 것을 포함한다. 별법으로, 화합물을 테트라프로필암모늄 루테네이트 및 N-모르폴린 옥시드와 반응시킨다.

<81> 또다른 면에서, 본 발명은, R_1이 옥소이고; R_2가 OH이며; R_3, R_4, R_5 및 R_6이 OH이고; R_7이 CH_2, CHOH 또는 C=O이며; n이 1 또는 2인, 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염의 제조 방법을 제공한다. 이 방법은 데스-마틴 퍼요오디난 시약 (또는 테트라프로필암모늄 루테네이트 및 N-모르폴린 옥시드)와의 반응 생성물을 약산, 예를 들어 파라톨루엔술폰산과 반응시키는 것을 포함한다.



<82>



<83>

<84> 일면에서, 본 발명은 본원에 기재된 방법에 의해 제조된 메리다마이신 화합물 및 본 발명의 화합물의, 각종 신경계 질환에 대한 제약 조성물 및 방법에서의 용도를 제공한다.

<85> 용어 "신경퇴행을 예방하는"은, 신경퇴행성 질병, 허혈, 외상 및 과량의 글루타메이트 등의 흥분성 아미노산에 의해 초래되는 임의의 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는 병리 상태를 발생시키는, 세포자멸, 자식증, 또는 임의의 다른 메카니즘에 의한 신경 세포 사멸을 예방하는 것을 나타낸다.

<86> 용어 "신경재생을 촉진시키는"은, 신경돌기 생성 또는 장기간 증강을 포함하나 이에 제한되지는 않는 신경 세포 현상을 유도하는 것을 나타낸다. 신경보호제는, 예를 들어 신경퇴행성 질병, 예컨대 알츠하이머병 및 파킨슨병, 신경 손상에 따른 허혈 또는 외상 및 임의의 다른 신경 손상 관련 병리 상태의 치료에 유용하다.

<87> 치료적 용도에 있어 제한되도록 의도되는 것은 아니지만, 본원에 기재된 메리다마이신 화합물은 중추 신경계의 질환, 신경계 질환 및 말초 신경계 질환의 치료에 사용하는 것이 바람직하다. 중추 신경계 관련 질환으로는, 간질, 뇌졸중, 대뇌허혈, 뇌성마비, 다발성 경화증, 알퍼병(Alper's disease), 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅톤병, 근위축성 측삭경화증 (ALS), 루이 소체 치매, 레트 증후군(Rhett syndrome), 신경병성 통증, 척수 외상 또는 외상성 뇌 손상이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

<88> 본 발명에 따른 신경계 질환으로는, 신경 퇴행과 관련된 각종 말초 신경병 및 신경계 질환, 예컨대 삼차신경통, 설인신경통, 벨마비, 중증 근무력증, 근이영양증, 근위축성 측삭경화증, 신경성 진행성 근위축증, 진행성 연수 유전성 근위축증, 추간판 헤르니아(herniated, ruptured or prolapsed vertebral disk) 증후군, 경부 척추증, 얼기 질환, 흉곽출구 파괴 증후군, 납, 아크릴아미드, 감마-디케톤 (독성 탄화수소 흡입 신경병(glue-sniffer's neuropathy)), 이황화탄소, 댑손, 진드기로 인한 것과 같은 말초 신경병, 포르피린증, 굴라인-바레(Gullain-Barre) 증후군, 치매, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 헌팅톤 무도병 (이에 제한되지는 않음)이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

<89> 신경병 치료가 용인되는 것으로 나타난 특정 경우로는, 중추 신경계 질환, 알츠하이머병, 노화, 파킨슨병, 헌팅톤병, 다발성 경화증, 근위축성 측삭경화증, 외상성 뇌 손상, 척수 손상, 간질, 염증성 질환, 류마티스 관절염,

자가면역병, 호흡곤란증, 폐기종, 건선, 성인 호흡곤란 증후군, 중추 신경계 외상 및 뇌졸중이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

<90> 본 발명의 메리다마이신 화합물은 또한, 노인성 치매, 루이 소체 치매, 경도 인지 장애, 알츠하이머병, 인지 저하, 관련 신경퇴행성 질환의 예방, 치료 또는 억제 뿐만 아니라 신경보호 또는 인지 향상의 제공에 유용하다.

<91> 본원에 사용된 용어 "대상체" 또는 "환자"는, 인간 또는 비-인간 동물일 수 있는 포유류를 나타낸다.

<92> 본원에 사용된 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는, 환자에게 화합물 또는 조성물을 직접 투여하거나, 또는 환자에게 환자의 체내에서 동일량의 활성 화합물 또는 물질을 형성하는 화합물의 전구약물 유도체 또는 유사체를 투여하는 것을 나타낸다.

<93> 본원에 사용된 용어 "유효량" 및 "치료 유효량"은, 환자에게 투여시 환자가 앓고 있는 것으로 의심되는 증상을 적어도 부분적으로 개선시키기 위해 효과적인 화합물의 양을 나타낸다.

<94> 특정 질병 상태 또는 질환의 치료 또는 억제를 위해 투여되는 경우, 효과적인 투여량은 사용되는 특정 화합물, 투여 방식, 치료되는 질환의 상태 및 그의 중증도 뿐만 아니라 치료되는 개체에 관련된 각종 물리적 인자에 따라 달라질 수 있음이 이해된다. 본 발명의 메리다마이신 화합물의 효과적인 투여는, 매달, 매주 또는 매일, 또는 다른 적합한 간격으로 수행할 수 있다. 예를 들어, 비경구 투여에서는, 주 당 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 50 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 250 mg의 투여량으로 매주 전달할 수 있다. 적합한 경구 투여량은 약 0.1 mg/일 초과일 수 있다. 바람직하게는, 투여량은 단일 투여로 또는 2회 이상의 분할 투여로 약 10 mg/일 초과, 보다 특별하게는 약 50 mg/일 초과일 수 있다. 경구 투여량은 일반적으로 약 1,000 mg/일 이하이고, 보다 특별하게는 약 600 mg/일 이하이다. 계획된 매일 투여량은 투여 방식에 따라 달라질 것으로 예상된다.

<95> 이러한 투여량은, 본원의 활성 화합물을 수령자의 혈류로 향하게 하는 데 유용한 임의의 방식으로, 예컨대 경구로, 이식물을 통해, 비경구로 (정맥내, 복막내 및 피하 주사 포함), 직장으로, 비강으로, 질내로 및 경피로 투여할 수 있다.

<96> 본 발명의 활성 화합물을 함유하는 경구용 제제는, 정제, 캡슐, 구강 제형, 트로키, 로젠지 및 경구용 액체, 현탁액 또는 용액을 포함한 통용되는 임의의 경구용 제형을 포함할 수 있다. 캡슐은 활성 화합물(들)과 불활성 충전제 및/또는 희석제, 예컨대 제약학적으로 허용가능한 전분 (예를 들어, 옥수수, 감자 또는 타피오카 전분), 당, 인공 감미제, 분말 셀룰로스, 예컨대 결정성 및 미세결정성 셀룰로스, 곡분, 젤라틴, 검 등의 혼합물을 함유할 수 있다. 유용한 정제 제제는 통상의 압축, 습식 과립화 또는 건식 과립화 방법에 의해 제조될 수 있고, 여기에는 제약학적으로 허용가능한 희석제, 결합제, 윤활제, 붕해재, 표면 개질제 (계면활성제 포함), 현탁제 또는 안정화제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 활석, 나트륨 라우릴 술페이트, 미세결정성 셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 알긴산, 아카시아 검, 크산탄 검, 시트르산나트륨, 복합 실리케이트, 탄산칼슘, 글리신, 덱스트린, 수크로스, 소르비톨, 인산이칼슘, 황산칼슘, 락토스, 카올린, 만니톨, 염화나트륨, 건조 전분 및 분말화 당 (이에 제한되지는 않음)가 사용된다. 바람직한 표면 개질제는, 비이온성 및 음이온성 표면 개질제를 포함한다. 표면 개질제의 대표적 예로는, 폴록사머 188, 염화벤즈알코늄, 스테아르산칼슘, 세토스테아릴 알콜, 세토마크로골 유화 왁스, 소르비탄 에스테르, 콜로이드 이산화규소, 포스페이트, 나트륨 도데실술페이트, 마그네슘 알루미늄 실리케이트 및 트리에탄올아민이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에서 경구용 제제에서는, 표준 지연 또는 지속 방출 제제를 사용하여 활성 화합물(들)의 흡수를 변경시킬 수 있다. 경구용 제제는, 필요에 따라 적절한 가용화제 또는 유화제를 함유하는 물 또는 과일 쥬스 중의 활성 성분을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

<97> 일부 경우에는, 화합물을 에어로졸 형태로 기도로 직접 투여하는 것이 바람직할 수 있다.

<98> 메리다마이신 화합물은 또한, 비경구로 또는 복막내로 투여할 수 있다. 유리 염기 또는 약리적으로 허용가능한 염으로서의 이들 활성 화합물의 용액 또는 현탁액은 히드록시-프로필셀룰로스 등의 계면활성제와 적합하게 혼합된 물 중에서 제조할 수 있다. 분산액은 오일 중의 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물 중에서 제조할 수도 있다. 통상적인 저장 및 사용 조건 하에, 이들 제제는 미생물의 성장을 억제하는 방부제를 함유한다.

<99> 주사 용도에 적합한 제형은, 멸균 주사 용액 또는 분산액의 임시적 제제를 위한 멸균 분말 및 멸균 수용액 또는 분산액이다. 모든 경우에, 제형은 멸균 상태이어야 하고, 용이한 주사가능성(syringability)이 존재할 정도로 유체이어야 한다. 이는 제조 및 저장 조건 하에 안정하여야 하고, 박테리아 및 진균 등의 미생물의 오염 작용

에 대해 보호되어야 한다. 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 이들의 적합한 혼합물 및 식물유를 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.

<100> 본 개시의 목적상, 경피 투여는 상피 및 점막 조직을 포함한 신체 통로의 내부막 및 신체 표면을 통한 모든 투여를 포함하는 것으로 이해된다. 이러한 투여는 본 발명의 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염을 로션, 크림, 포움, 패치, 현탁액, 용액 및 좌약 (직장 및 질)으로 사용하여 수행할 수 있다.

<101> 경피 투여는, 활성 화합물 및 활성 화합물에 대해 불활성이고, 피부에 대해 비독성이며, 제제의 전달이 피부를 통해 혈류내로 전신 흡수될 수 있게 하는 담체를 함유하는 경피 패치의 사용을 통해 달성할 수 있다. 담체는 크림 및 연고, 페이스트, 겔 및 폐쇄 기구 등의 임의 수의 형태를 취할 수 있다. 크림 및 연고는, 수-중-유 또는 유-중-수 형태의 점성 액체 또는 반고체 에멀젼일 수 있다. 활성 성분을 함유하는 석유 또는 친수성 석유 중에 분산된 흡수성 분말로 구성된 페이스트가 적합할 수도 있다. 담체와 함께 또는 담체 없이 활성 성분을 함유하는 저장소를 덮는 반-투과성 멤브레인, 또는 활성 성분을 함유하는 매트릭스와 같은 각종 폐쇄 기구를 사용하여 활성 성분을 혈류내로 방출시킬 수 있다. 다른 폐쇄 기구가 문헌에 공지되어 있다.

<102> 좌약 제제는, 글리세린, 및 좌약의 융점을 변경시키는 왁스를 첨가하여 또는 첨가하지 않고 코코아 버터를 포함한 전형적인 물질로부터 제조할 수 있다. 수용성 좌약 기재, 예컨대 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜을 사용할 수도 있다.

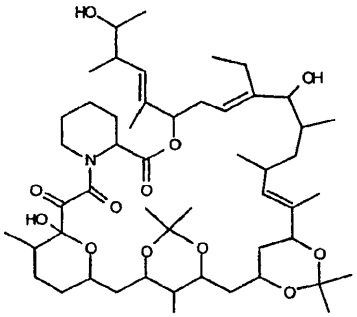
<103> 본 발명은 추가로, 전달을 위해 제제화된 화합물을 함유하는 패키징을 포함하는 제품을 제공한다. 또다른 면에서, 본 발명은, 본 발명의 화합물의 전달을 위한, 예를 들어 니들, 시린지 및 다른 패키징을 포함하는 키트를 제공한다. 임의로는, 이러한 키트는 고체 형태의 본 발명의 화합물의 혼합을 위한 약물, 희석제 및/또는 담체의 투여에 대한 지시를 포함할 수 있다.

<104> 본 발명의 화합물의 제조에 사용되는 시약은 상업적으로 입수될 수 있거나, 또는 문헌에 기재된 표준 방법에 의해 제조할 수 있다.

<105> 하기 실시예는 단지 예시적인 것으로, 본 발명을 제한하도록 의도되어선 안된다.

실 시 예

<106> 실시예 1



<107>

<108> 메리다마이신 (0.069 g, 0.084 mmol)을 디메틸포름아미드 (DMF) 5 mL 중에 용해시켰다. 이 DMF 용액에 과량의 2,2-디메톡시프로판 (0.5 mL, 4 mmol) 및 촉매량의 파라톨루엔술폰산을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 20시간 동안 자기 교반 하에 교반하였다. 이 혼합물에 클로로포름 (5 mL)을 첨가하고, 생성된 용액을 염기성 알루미나의 작은 컬럼으로 여과시켰다. 이어서, 생성물을 역상 HPLC (컬럼: 50 x 20 가드를 갖는 250 x 20 mm YMC ODS-A, 이동상: 30분 동안 50 → 80% 아세토니트릴:물, 이어서 15분 동안 90%까지의 아세토니트릴, 추가의 15분 동안 90%에서 유지)로 크로마토그래피하여 생성물을 수득하였다 (0.028 g, 수율 37%, t_R = 10.6분, 분석용 HPLC 조건: 컬럼 = YMC ODS-A S-3 120 Å, 이동상/구배: 6분 동안 95% 물 (+ 0.025% 포름산)/아세토니트릴 (+ 0.025% 포름산) → 5% 물, 9분 동안 5%에서 유지).

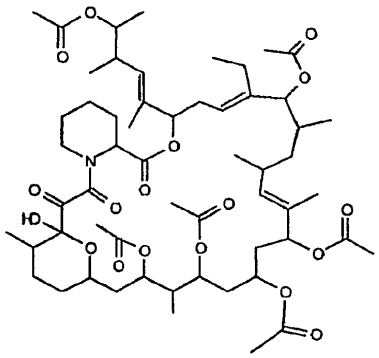
이론적 중성 질량: 901.59153
이론적 원소: $C_{51}H_{83}NO_{12}$

정확한 질량 고해상도 결과

부가생성물	실험치	정확한 값	mmu	ppm	RI %
$[M+Na]^{1+}$	924.57895	924.58075	-1.80	-1.94	60.9

<109>

<110> 실시예 2



<111>

<112> 메리다마이신 (0.05 g, 0.06 mmol)을 피리딘 (1.0 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 아세트산 무수물 (1.0 mL)을 첨가하고, 반응물을 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 이어서 생성물을 역상 HPLC (컬럼: 250 x 10 mm YMC ODS-A, 이동상: 20분 동안 50 → 95% 아세토니트릴:물, 추가의 30분 동안 95%에서 유지)로 크로마토그래피하여 분획물을 수득하고, 이를 역상 HPLC (컬럼: 250 x 10 mm YMC ODS-A, 이동상: 30분 동안 80% 아세토니트릴:물, 이어서 5분 동안 90% 아세토니트릴까지, 추가의 10분 동안 95%에서 유지)로 추가로 크로마토그래피하여 생성물을 수득하였다 (0.006 g, 수율 9%, t_R = 8.07분, 분석용 HPLC 조건: 컬럼 = YMC ODS-A S-3 120 Å, 이동상/구배: 6분 동안 95% 물 (+ 0.025% 포름산)/아세토니트릴 (+ 0.025% 포름산) → 5% 물, 9분 동안 5%에서 유지).

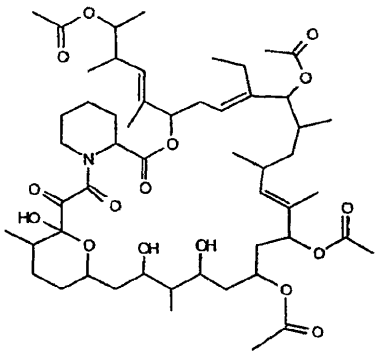
이론적 중성 질량: 1073.59231
이론적 원소: $C_{57}H_{87}NO_{18}$

정확한 질량 고해상도 결과

부가생성물	실험치	정확한 값	mmu	ppm	RI %
$[M+Na]^{1+}$	1096.58138	1096.58153	-0.15	-0.13	100.0
$[M+NH_4]^{1+}$	1091.62488	1091.62613	-1.25	-1.15	3.9
$[M+K]^{1+}$	1112.55633	1112.55547	0.86	0.77	1.6
$[M+H+Na]^{2+}$	548.79139	548.79440	-3.01	-5.49	1.8

<113>

<114> 실시예 3



<115>

<116> 메리다마이신 (0.05 g, 0.06 mmol)을 피리딘 (1.0 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 아세트산 무수물 (1.0 mL)을 첨가하고, 반응물을 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 이어서 생성물을 역상 HPLC (컬럼: 250 x 10 mm YMC ODS-A, 이동상: 20분 동안 50 → 95% 아세토니트릴:물, 추가의 30분 동안 95%에서 유지)로 크로마토그래피하여 생성물을 수득하였다 (0.008 g, 수율 14%, t_R. = 7.40분, 분석용 HPLC 조건: 컬럼 = YMC ODS-

A S-3 120 Å, 이동상/구배: 6분 동안 95% 물 (+ 0.025% 포름산)/아세토니트릴 (+ 0.025% 포름산) → 5% 물, 9분 동안 5%에서 유지).

이론적 중성 질량: **989.57119**
이론적 원소: $C_{53}H_{83}NO_{16}$

정확한 질량 고해상도 결과

부가생성물	실험치	정확한 값	mmu	ppm	RI %
$[M+H]^{1+}$	990.57913	990.57847	0.66	0.67	2.6
$[M+Na]^{1+}$	1012.56339	1012.56041	2.98	2.95	37.0

<117>

<118> 실시예 4

<119> 메리다마이신 (0.1 g, 0.12 mmol)을 2,2-디메톡시프로판 (1.50 mL) 중에 용해시키고, 촉매량의 파라톨루엔술폰산을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 자기 교반 하에 교반하였다. 용액에 클로로포름 (5 mL)을 첨가하고, 생성된 용액을 중탄산나트륨의 작은 컬럼으로 여과시켰다. 이어서, 생성물을 역상 HPLC (컬럼: 50 x 20 가드를 갖는 250 x 20 mm YMC ODS-A, 이동상: 30분 동안 50 → 80% 아세토니트릴:물, 이어서 15분 동안 90%까지의 아세토니트릴, 추가의 15분 동안 90%에서 유지)로 크로마토그래피하여 생성물을 수득하였다 (0.008 g, 수율 8%, t_R = 10.0분, 분석용 HPLC 조건: 컬럼 = YMC ODS-A S-3 120 Å, 이동상/구배: 6분 동안 95% 물 (+ 0.025% 포름산)/아세토니트릴 (+ 0.025% 포름산) → 5% 물, 9분 동안 5%에서 유지).

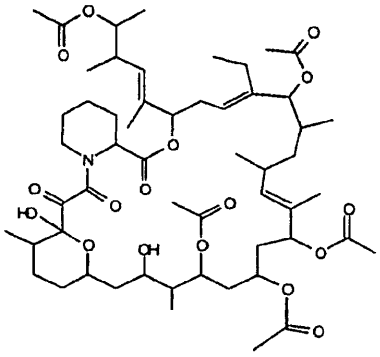
이론적 중성 질량: **861.56023**
이론적 원소: $C_{48}H_{79}NO_{12}$

정확한 질량 고해상도 결과

부가생성물	실험치	정확한 값	mmu	ppm	RI %
$[M+H]^{1+}$	862.57146	862.56751	3.95	4.58	2.8
$[M+Na]^{1+}$	884.55113	884.54945	1.68	1.90	29.1
$[M+K]^{1+}$	900.52258	900.52339	-0.81	-0.90	1.9

<120>

<121> 실시예 5



<122>

<123> 메리다마이신 (0.05 g, 0.06 mmol)을 피리딘 (1.0 mL) 중에 용해시키고, 이 피리딘 용액에 아세트산 무수물 (1.0 mL)을 첨가하고, 반응물을 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 이어서 생성물을 역상 HPLC (컬럼: 250 x 10 mm YMC ODS-A, 이동상: 20분 동안 50 → 95% 아세토니트릴:물, 추가의 30분 동안 95%에서 유지)로 크로마토그래피하여 분획물을 수득하고, 이를 역상 HPLC (컬럼: 250 x 10 mm YMC ODS-A, 이동상: 30분 동안 80% 아세토니트릴:물, 이어서 5분 동안 90%까지의 아세토니트릴, 추가의 10분 동안 95%에서 유지)로 추가로 크로마토그래피하여 생성물을 수득하였다 (0.003 g, 수율 5%, t_R = 7.72분, 분석용 HPLC 조건: 컬럼 = YMC ODS-A S-3 120 Å, 이동상/구배: 6분 동안 95% 물 (+ 0.025% 포름산)/아세토니트릴 (+ 0.025% 포름산) → 5% 물, 9분 동안 5%에서 유지).

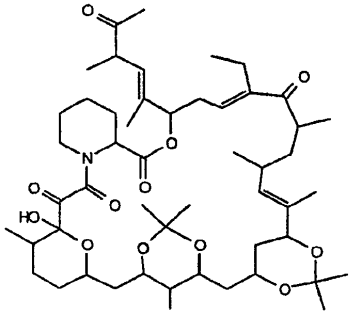
이론적 중성 질량: 1031.58175
이론적 원소: $C_{55}H_{85}NO_{17}$

정확한 질량 고해상도 결과

부가생성물	실험치	정확한 값	mmu	ppm	RI %
$[M+H]^{1+}$	1032.58632	1032.58903	-2.71	-2.62	5.6
$[M+Na]^{1+}$	1054.57069	1054.57097	-0.28	-0.26	78.8
$[M+H+Na]^{2+}$	527.78532	527.78912	-3.80	-7.20	1.6

<124>

<125> 실시예 6



<126>

<127> 무수 디클로로메탄 (1.0 mL)을 디클로로메탄 (50 ㎕) 중의 0.3 M 데스-마틴 퍼요오디난 용액 중의 실시예 1의 화합물 (0.011 g, 0.012 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 아르곤 하에 4시간 동안 교반하고, 디클로로메탄 (DCM, 10 mL)을 첨가하고, 유기층을 포화 탄산나트륨으로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 진공에서 감소시키고, 역상 HPLC (컬럼: 250 x 10 mm YMC ODS-A, 이동상: 20분 동안 50% → 95% 아세토니트릴:물, 추가의 30분 동안 95%에서 유지)로 크로마토그래피하여 생성물을 수득하였다 (0.008 g, 수율 74%, t_R = 10.13분, 분석용 HPLC 조건: 컬럼 = YMC ODS-A S-3 120 Å, 이동상/구배: 6분 동안 95% 물 (+ 0.025% 포름산)/아세토니트릴 (+ 0.025% 포름산) → 5% 물, 9분 동안 5%에서 유지).

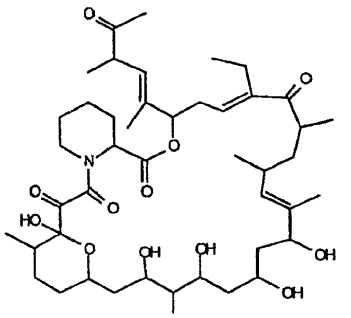
이론적 중성 질량: 897.56023
이론적 원소: $C_{51}H_{79}NO_{12}$

정확한 질량 고해상도 결과

부가생성물	실험치	정확한 값	mmu	ppm	RI %
$[M+Na]^{1+}$	920.54952	920.54945	0.07	0.08	53.8
$[M+NH_4]^{1+}$	915.59351	915.59405	-0.54	-0.59	9.2
$[M+H+K]^{2+}$	468.76132	468.76533	-4.01	-8.56	2.4

<128>

<129> 실시예 7



<130>

<131> 촉매량의 파라톨루엔술폰산을 2:1 메탄올:물 (3 mL) 중의 실시예 6 (0.005 g, 0.006 mmol)의 생성물의 용액에 첨가하였다. 반응물을 24시간 동안 교반하고, 용매를 진공에서 제거하고, 생성물을 역상 HPLC (컬럼: 250 x 10 mm YMC ODS-A, 이동상: 10분 동안 50% → 80% 아세토니트릴:물, 추가의 20분 동안 80%에서 유지)로 크로마토그래피하여 생성물을 수득하였다 (0.002 g, 수율 41%, t_R = 6.21분, 분석용 HPLC 조건: 컬럼 = YMC ODS-A S-3 120 Å, 이동상/구배: 6분 동안 95% 물 (+ 0.025% 포름산)/아세토니트릴 (+ 0.025% 포름산) → 5% 물, 9분 동안 5%

에서 유지).

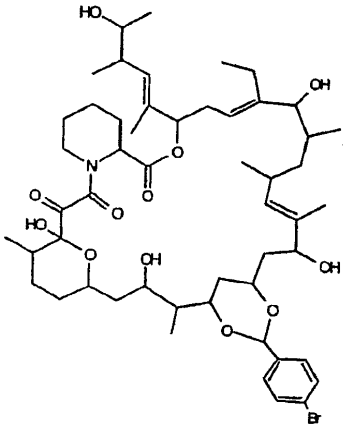
이론적 중성 질량: 817.49763
이론적 원소: $C_{45}H_{71}NO_{12}$

정확한 질량 고해상도 결과

Adduct	Exptl.	정확한 값	mmu	ppm	RI %
$[M+H]^{1+}$	818.50303	818.50491	-1.88	-2.29	41.3
$[M+Na]^{1+}$	840.48364	840.48685	-3.21	-3.82	4.3
$[M+K]^{1+}$	856.45711	856.46079	-3.68	-4.29	0.2
$[M+CH_3OH+H]^{1+}$	850.52978	850.53112	-1.34	-1.57	2.8

<132>

<133> 실시예 8



<134>

<135> 메리다마이신 (0.05 g, 0.061 mmol)을 DMF (2 mL) 중에 용해시켰다. 이 DMF 용액에 과량의 p-브로모벤즈알데히드 디메틸 아세탈 (0.022 mL, 0.128 mmol, 2.1 당량) 및 촉매량의 파라톨루엔술폰산을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 자기 교반 하에 교반하였다. 이 혼합물에 클로로포름 (5 mL)을 첨가하고, 생성된 용액을 중탄산나트륨의 작은 컬럼으로 여과시켰다. 이어서, 생성물을 역상 HPLC (컬럼: 250 x 10 mm YMC ODS-A, 이동상: 15분 동안 50 → 80% 아세토니트릴:물, 이어서 35분 동안 95%까지)로 크로마토그래피하여 생성물을 수득하였다 (0.008 g, 수율 13%, t_R = 7.33분, 분석용 HPLC 조건: 컬럼 = YMC ODS-A S-3 120 Å, 이동상/구배: 6분 동안 95% 물 (+ 0.025% 포름산)/아세토니트릴 (+ 0.025% 포름산) → 5% 물, 9분 동안 5%에서 유지).

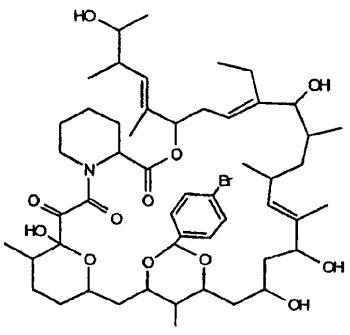
이론적 중성 질량: 987.47074
이론적 원소: $C_{52}H_{78}BrNO_{12}$

정확한 질량 고해상도 결과

부가생성물	실험치	정확한 값	mmu	ppm	RI %
$[M+H]^{1+}$	988.47663	988.47802	-1.39	-1.40	1.1

<136>

<137> 실시예 9



<138>

<139> 메리다마이신 (0.05 g, 0.061 mmol)을 DMF (2 mL) 중에 용해시켰다. 이 DMF 용액에 과량의 p-브로모벤즈알데히드 디메틸 아세탈 (0.022 mL, 0.128 mmol, 2.1 당량) 및 촉매량의 파라톨루엔술폰산을 첨가하였다. 반응 혼

합물을 25℃에서 16시간 동안 자기 교반 하에 교반하였다. 이 용액에 클로로포름 (5 mL)을 첨가하고, 생성된 용액을 중탄산나트륨의 작은 컬럼으로 여과시켰다. 이어서, 생성물을 역상 HPLC (컬럼: 250 x 10 mm YMC ODS-A, 이동상: 15분 동안 50 → 80% 아세토니트릴:물, 이어서 35분 동안 95%까지)로 크로마토그래피하여 생성물을 수득하였다 (0.002 g, 수율 3%, t_R = 6.94분, 분석용 HPLC 조건: 컬럼 = YMC ODS-A S-3 120 Å, 이동상/구배: 6분 동안 95% 물 (+ 0.025% 포름산)/아세토니트릴 (+ 0.025% 포름산) → 5% 물, 9분 동안 5%에서 유지).

이론적 중성 질량: **987.47074**
이론적 원소: $C_{52}H_{78}BrNO_{12}$

정확한 질량 고해상도 결과

부가생성물	실험치	정확한 값	mmu	ppm	RI %
$[M+H]^{1+}$	988.47973	988.47802	1.71	1.73	2.2
$[M+Na]^{1+}$	1010.45847	1010.45996	-1.49	-1.47	44.4
$[M+NH_4]^{1+}$	1005.50368	1005.50456	-0.88	-0.88	72.7

<140>

<141> 실시예 10

<142> 해리성 피질 뉴런 배양물을 이전에 기재된 바와 같이 (퐁(Pong) 등, 2001) 제조하였다. 요약하면, 배아 15일된 래트 태아를 수집하고, 빙냉 PBS에서 해부하였다. 해부된 피질을 함께 당겨 파파인을 함유하는 효소적 해리 매질로 옮겼다. 30분 후, 조직을 화염 연마된 유리 파스퇴르(Pasteur) 피펫으로 기계적으로 연화(triturating)시켰다. 완전 배지 중의 단일 세포 현탁액을 폴리-L-오르니틴 및 라미닌 코팅된 96-웰 상에 시딩(seeding)하였다. 24시간 후, 배양물을 72시간 동안 다양한 농도의 화합물로 처리하였다. 이어서, 배양물을 고정시키고, 항튜불린 1차 항체 (TUJ-1) 및 형광-표지된 2차 항체로 염색하였다. 셀로믹스 어래이스캔(Cellomics ArrayScan)과 함께 인핸스드 뉴라이트 아웃그로쓰(Enhanced Neurite Outgrowth; ENO) 알고리즘을 이용하여 신경돌기 생성을 측정하고, 셀 당 평균 신경돌기 길이 또는 총 신경돌기 길이로 나타내었다.

<143> 실시예 1 내지 6의 화합물 모두 EC_{50}이 1 μM 미만으로 피질 뉴론 분석에서 활성이었다.

<144> 본 명세서에서 인용된 모든 공개문헌은 본원에 참고로 도입된다. 본 발명을 특정 실시양태에 대하여 기재하였으나, 본 발명의 사상에서 벗어나지 않는 변형이 이루어질 수 있음을 인지할 것이다. 이러한 변화는 첨부된 청구의 범위의 범주내에 포함되는 것으로 의도된다.