



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년12월27일
(11) 등록번호 10-1099206
(24) 등록일자 2011년12월20일

(51) Int. Cl.
C07D 233/61 (2006.01) C07D 235/06 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2006-7017874
(22) 출원일자(국제출원일자) 2005년02월04일
심사청구일자 2009년02월20일
(85) 번역문제출일자 2006년09월01일
(65) 공개번호 10-2006-0125884
(43) 공개일자 2006년12월06일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/001153
(87) 국제공개번호 WO 2005/075436
국제공개일자 2005년08월18일
(30) 우선권주장
10/838,993 2004년05월05일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
W01999007672 A1*
W02002016318 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
프로비오드룩 아게
독일 데-06120 할레 바인베르그백 22
(72) 발명자
쉴링, 슈테판
독일, 06128 할레/잘레, 로이퍼백 4
부흐홀츠, 미르코
독일, 06114 할레/잘레, 브란덴부르커 슈트라세 6
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
손민

전체 청구항 수 : 총 29 항

심사관 : 정현아

(54) 신규한 글루타미닐 시클라제 저해제

(57) 요약

본 발명은 신경질환, 특히 알츠하이머병, 다운증후군, 파킨슨병, 헌팅톤 무도병, 정신병성 병태, 정신분열증, 음식섭취장애, 수면-각성 장애, 에너지 대사의 항상성 조절장애, 자율기능장애, 호르몬균형장애, 체액조절장애, 고혈압, 발열, 수면조절장애, 식욕감퇴, 우울증을 포함하는 불안관련질환, 간질을 포함하는 발작, 약물금단증상 및 알코올중독, 및 인식기능장애 및 치매를 포함하는 퇴행성 신경질환의 치료를 위한 신규한 글루타미닐 시클라제 (glutaminyl cyclase) 저해제 및 이의 조합에 관한 것이다.

(72) 발명자

니스트로이, 앙드레, 요하네스

독일, 06193 제네비츠, 텔만플라츠 1

데무트, 한스-울리히

독일, 06114 할레/잘레, 헤겔슈트라세 14

하이저, 울리히

독일, 06108 할레/잘레, 프란츠-슈베르트-슈트라세

5

(30) 우선권주장

60/542,133 2004년02월05일 미국(US)

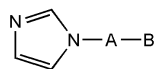
60/634,364 2004년12월08일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

약제학적으로 허용가능한 염의 형태를 포함하는 하기 화학식 1의 화합물:

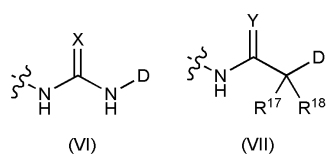
화학식 1



여기서,

A는 비분지형 C₃ 알킬 사슬이고; 및

B는 하기의 (VI) 또는 (VII)로부터 선택된 기(group)이다:



여기서,

B가 (VI)기인 경우,

D는 디히드로벤조디옥신, 벤조디옥솔, 벤조디티올 디히드로벤조디티인, 벤조옥사티올 또는 디히드로벤조옥사티인이거나; 또는 D는 터트-부틸, 벤질, 페닐, 4-플루오로-페닐, 4-클로로-페닐, 4-에틸-페닐, 4-(트리플루오로메틸)-페닐, 4-(메톡시카르보닐)-페닐, 4-(아세틸)-페닐, 4-(메톡시)-페닐, 바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일, 3,4-(디메톡시)-페닐, 2,4-(디메톡시)-페닐, 3,5-(디메톡시)-페닐, 2-(메톡시카르보닐)-페닐, 4-(옥사졸-5-일)-페닐, 4-(피라졸-1-일)-페닐, 4-이소프로필-페닐, 4-(피페리딘-1-설포닐)-페닐, 4-(몰폴린-4-일)-페닐, 4-시아노-페닐, 2,3-디하이드로-벤조[1,4]-디옥신-6-일, 벤조[1,3]디옥솔-5-일, 3,4,5-(트리메톡시)-페닐, 3-(메톡시)-페닐, 4-(에톡시)-페닐, 4-(벤질옥시)-페닐, 4-아이오도-페닐, 4-브로모-페닐, 4-메틸-페닐, 나프탈렌-1-일, 4-니트로-페닐, 사이클로옥틸, 퓨란-2-일-메틸, 테트라하이드로퓨란-2-일-메틸, 벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸, 2-(몰폴린-4-일)-에틸, 4-(메틸설파닐)-페닐, 4-(디메틸아미노)-페닐, 4-(트리플루오로메톡시)-페닐, 벤조일 또는 피리딘-4-일이고; 또는

B가 (VII)기인 경우,

D는 치환된 페닐를 나타내고, 여기서 치환은 C₁₋₁₂ 알콕시-, -티오알킬, 할로겐, 또는 카르복시산 알킬 또는 C₆₋₁₂ 아릴 에스터를 의미하고; 또는 D는 디히드로벤조디옥신, 벤조디옥솔, 벤조디티올 디히드로벤조디티인, 벤조옥사티올 또는 디히드로벤조옥사티인을 나타내고; 또는

B가 (VII)기이고 R¹⁷ 및 R¹⁸이 모두 수소인 경우, D는 추가적으로 페닐이고;

X는 S를 나타내고;

Y는 S이고;

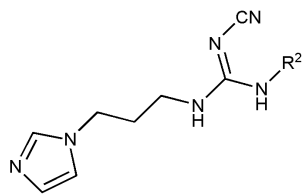
R¹⁷ 및 R¹⁸은 모두 H이거나; R¹⁷과 R¹⁸중 하나는 H이고 다른 하나는 메틸이고; 또는 R¹⁷과 R¹⁸은 연결되어 최대 6개의 고리원자를 가지는 탄소고리를 형성할 수 있으며;

및

여기서 상기 용어 알킬은 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸을 의미하고;

또는 약제학적으로 허용가능한 염의 형태를 포함하는 하기 화학식 1b의 화합물:

화학식 1b



여기서 상기 R^2 는,

비치환 페닐, 또는 에톡시, 벤질옥시, 메톡시, 아세틸, 니트로, 할로, 메틸, 에틸, 메틸티오, 디메틸아미노 또는 트리플루오로메틸로부터 선택되는 치환기로 4번 위치에 치환된 페닐;

3-메톡시페닐, 3,4-디메톡시페닐, 2,4-디메톡시페닐, 3,5-디메톡시페닐 또는 3,4,5-트리메톡시페닐; 또는

메틸, 2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-7-일, 벤조[d][1,3]디옥솔-6-일, 벤질, 나프탈레닐, 사이클로옥틸, 터트-부틸, 부틸, 트리틸, 벤조[d][1,3]디옥솔-6-일메틸, (테트라하이드로퓨란-2-일)메틸, (퓨란-2-일)메틸 또는 2-(몰폴린-4-일)에틸이다.

청구항 2

제1항에 있어서, B는 (VI)기(group)인 화합물.

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서, B는 (VII)기(group)인 화합물.

청구항 5

삭제

청구항 6

제4항에 있어서, R^{17} 및 R^{18} 이 모두 H인 화합물.

청구항 7

제4항에 있어서, R^{17} 과 R^{18} 중 하나는 H이고 다른 하나는 메틸인 화합물.

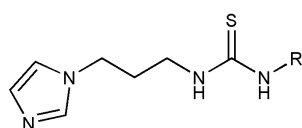
청구항 8

제4항에 있어서, R^{17} 과 R^{18} 은 연결되어 최대 6개의 고리원자를 가지는 탄소고리를 형성하는 화합물.

청구항 9

약제학적으로 허용가능한 염의 형태를 포함하는 하기 화학식 1a의 화합물:

화학식 1a



여기서, R기는 tert-부틸, 벤질, 페닐, 4-플루오로-페닐, 4-클로로-페닐, 4-에틸-페닐, 4-(트리플루오로메틸)-페닐, 4-(메톡시카르보닐)-페닐, 4-(메틸시카르보닐)-페닐, 4-(메톡시)-페닐, 비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일, 3,4-(디메톡시)-페닐, 2,4-(디메톡시)-페닐, 3,5-(디메톡시)-페닐, 2-(메톡시카르보닐)-페닐, 4-(옥사졸-5-일)-

페닐, 4-(피라졸-1-일)-페닐, 4-이소프로필-페닐, 4-(피페리딘-1-술폰일)-페닐, 4-(몰포린-4-일)-페닐, 4-시아노-페닐, 2,3-디히드로-벤조[1,4]-디옥신-6-일, 벤조[1,3]-디옥솔-5-일, 3,4,5-(트리메톡시)-페닐, 3-(메톡시)-페닐, 4-(에톡시)-페닐, 4-(벤질옥시)-페닐, 4-아이오도-페닐, 4-브로모-페닐, 4-메틸-페닐, 나프탈렌-1-일, 4-니트로-페닐, 시클로옥틸, 퓨란-2-일-메틸, 테트라히드로퓨란-2-일-메틸, 벤조[1,3]-디옥솔-5-일-메틸, 2-(몰포린-4-일)에틸, 4-(메틸술팜닐)-페닐, 4-(디메틸아미노)-페닐, 4-(트리플루오로메톡시)-페닐, 벤조일 또는 피리딘-4-일을 나타낸다.

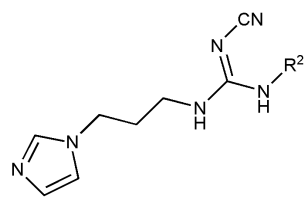
청구항 10

제9항에 있어서, 상기 R¹가 3,4-(디메톡시)-페닐을 나타내는 화학식 1a의 화합물.

청구항 11

약제학적으로 허용가능한 염의 형태를 포함하는 하기 화학식 1b의 화합물:

화학식 1b



여기서, R²기는 메틸, tert-부틸, 벤질, 페닐, 4-플루오로-페닐, 4-에틸-페닐, 4-(트리플루오로메틸)-페닐, 4-(메톡시카르보닐)-페닐, 4-(메틸시카르보닐)-페닐, 4-(메톡시)-페닐, 3,4-(디메톡시)-페닐, 2,4-(디메톡시)-페닐, 3,3,4-(트리메톡시)-페닐, 3,5-(디메톡시)-페닐, 2,3-디히드로-벤조[1,4]-디옥신-6-일, 벤조[d][1,3]-디옥솔-6-일, 3-(메톡시)-페닐, 4-(에톡시)-페닐, 4-(벤질옥시)-페닐, 4-아이오도-페닐, 4-브로모-페닐, 4-메틸-페닐, 나프탈렌-1-일, 4-니트로-페닐, n-부틸, 시클로옥틸, 퓨란-2-일-메틸, 테트라히드로퓨란-2-일-메틸, 벤조[d][1,3]-디옥솔-6-일-메틸, 2-(몰포린-4-일)에틸, 4-(디메틸아미노)-페닐, 4-(메틸술팜닐)-페닐, 또는 트리틸을 나타낸다.

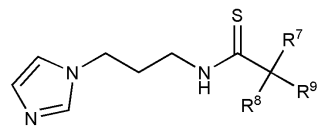
청구항 12

삭제

청구항 13

약제학적으로 허용가능한 염의 형태를 포함하는 하기 화학식 1g의 화합물:

화학식 1g



여기서, R⁷기는 페닐 또는 3,4-(디메톡시)-페닐을 나타내고, R⁸기 및 R⁹기는 모두 H이거나;

R⁷기는 페닐이고, R⁸과 R⁹ 중 하나는 H이고 다른 하나는 메틸이거나;

R⁷기는 4-(클로로)-페닐을 나타내고, R⁸기 및 R⁹기는 이들이 부착된 탄소원자와 함께 시클로부틸 또는 시클로헥실 고리를 형성하거나; 또는

R⁷기는 4-(메톡시)-페닐을 나타내고, R⁸기 및 R⁹기는 이들이 부착된 탄소원자와 함께 시클로프로필 또는 시클로헥실 고리를 형성한다.

청구항 14

삭제

청구항 15

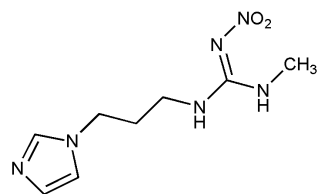
제13항에 있어서, 상기 R⁷기는 3,4-(디메톡시)-페닐을 나타내고, 상기 R⁸기 및 R⁹기는 모두 H인 화학식 1g의 화합물.

청구항 16

제13항에 있어서, 상기 R⁸기 및 R⁹기는 이들이 부착된 탄소원자와 함께 시클로프로필 고리를 형성하고, 상기 R⁷기는 3,4-(디메톡시)-페닐을 나타내는 화학식 1g의 화합물.

청구항 17

약제학적으로 허용가능한 염의 형태를 포함하는 하기의 구조를 가지는 화합물:



청구항 18

제1항, 제2항, 제4항, 제6항 내지 제11항, 제13항 및 제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 약물로서 사용되는 화합물.

청구항 19

선택적으로 치료학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 조합되게 제1항, 제2항, 제4항, 제6항 내지 제11항, 제13항 및 제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 화합물을 포함하는, 알츠하이머병, 다운증후군, 파킨슨병, 헌팅톤 무도병, 정신병성 병태, 정신분열증, 음식섭취장애, 수면-각성 장애, 에너지 대사의 항상성 조절장애, 자율기능장애, 호르몬균형장애, 체액조절장애, 고혈압, 발열, 수면조절장애, 식욕감퇴, 우울증을 포함하는 불안관련질환, 간질을 포함하는 발작, 약물금단증상 및 알코올중독, 인식기능장애 및 치매를 포함하는 퇴행성 신경질환으로 구성되는 군으로부터 선택되는 신경질환의 치료용 약학적 조성물.

청구항 20

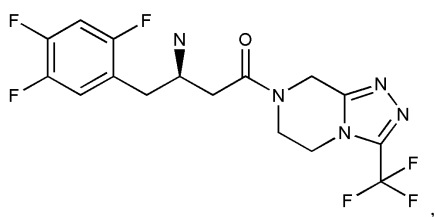
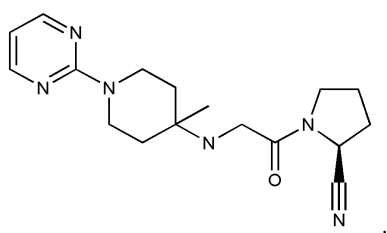
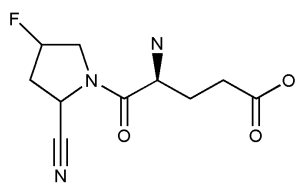
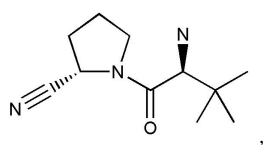
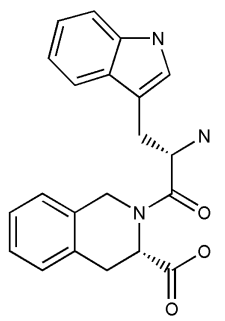
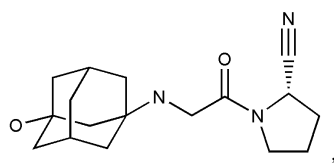
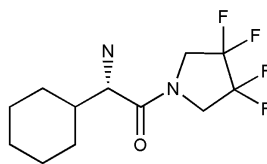
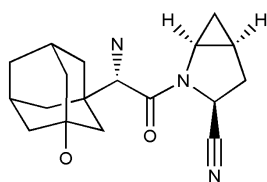
제19항에 있어서, 비경구, 경장(enteral) 또는 경구 투여용 약학적 조성물.

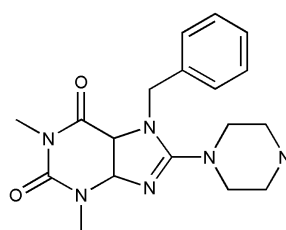
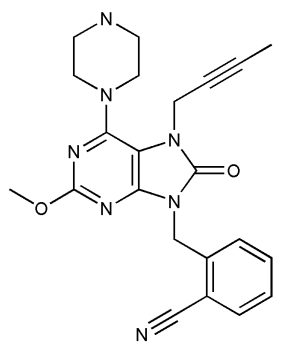
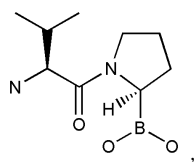
청구항 21

제19항에 있어서, 프로릴엔도펩티다제(prolylendopeptidase; PEP)-저해제, LiCl, 디펩티딜 아미노펩티다제 저해제, 뉴로펩타이드 Y(neuropeptide Y; NPY)-수용체 리간드, 뉴로펩타이드 Y(neuropeptide Y; NPY) 효현제, 아세틸콜린에스터라제(acetylcholinesterase; ACE)의 저해제, 프로테인 이소아스파르테이트 카르복시메틸 트랜스퍼라제(protein isoaspartate carboxymethyl transferase; PIMT) 증강제, 베타 분비효소(beta secretase)의 저해제, 감마 분비효소의 저해제, 중성 엔도펩티다제의 저해제, 포스포디에스터라제(phosphodiesterase; PDE)-4의 저해제, 모노아민 옥시다제(monoamine oxidase; MAO) 저해제, 투머 네크로시스 팩터 알파(tumor necrosis factor-alpha; TNF-α) 저해제, 아밀로이드 단백질 또는 아밀로이드 펩티드 침착 저해제, 시그마-1 수용체 저해제 및 히스타민 H3 길항제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물을 추가적으로 포함하는 약학적 조성물.

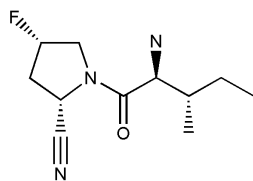
청구항 22

제21항에 있어서, 상기 디펩티딜 아미노펩티다제 저해제가 L-트레오-이소루실 피롤리딘, L-알로-이소루실 티아졸리딘, L-알로-이소루실 피롤리딘; 및 이의 염 또는 발린 피롤리딘, 또는 하기 화합물 중 어느 하나로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약학적 조성물.





및



청구항 23

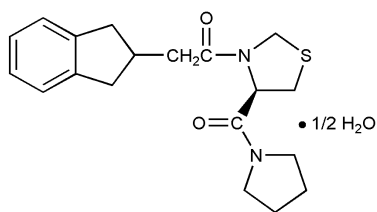
제21항에 있어서, 상기 뉴로펩타이드 Y(neuropeptide Y; NPY) 길항제가 3a,4,5,9b-테트라히드로-1h-벤즈[e]인돌-2-일 아민, 및 (R)-N2-(디페닐아세틸)-(R)-N-[1-(4-히드록시-페닐)에틸]아르기닌 아미드로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약학적 조성물.

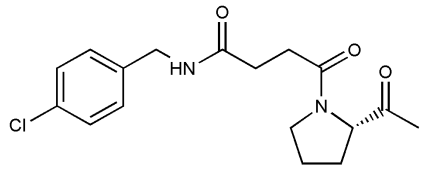
청구항 24

제21항에 있어서, 상기 프로릴엔도펩티다제(prolylendopeptidase; PEP) 저해제가 벤질옥시카르보닐-프로릴-프로리날, L-말단 치환된 L-프롤린 또는 L-프로릴피롤리돈, C-말단에 프로리날(prolinal)을 함유하는 치환된 N-벤질옥시카르보닐 (Z) 디펩티드, 치환된 티오프롤린, 치환된 티아졸리딘, 치환된 옥소피롤리돈, 플루오르화된 케톤 유도체, 아실-프롤린 또는 아실펩티드-프롤린(Z-Gly-Pro-CH₂Cl)의 클로로메틸 케톤 유도체를 포함하는 C-말단 변형된 프롤린, 및 2-아실피롤리딘 유도체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약학적 조성물.

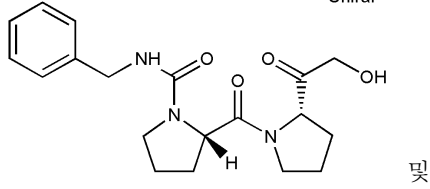
청구항 25

제21항에 있어서, 상기 프로릴엔도펩티다제(prolylendopeptidase; PEP) 저해제가 하기 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약학적 조성물:

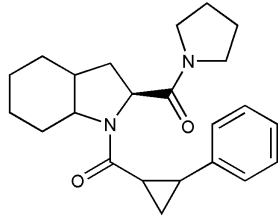




Chiral

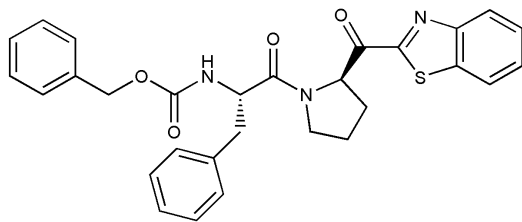


및



청구항 26

제21항에 있어서, 상기 프로틸엔도펩티다제(prolyl endopeptidase; PEP) 저해제가 하기의 화합물인 약학적 조성물:

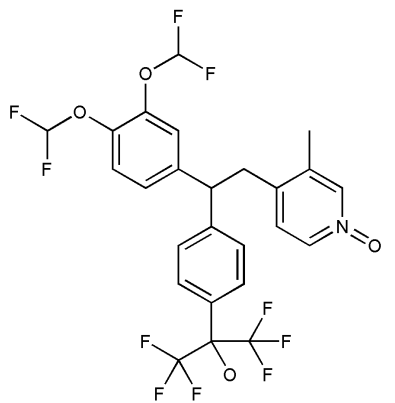


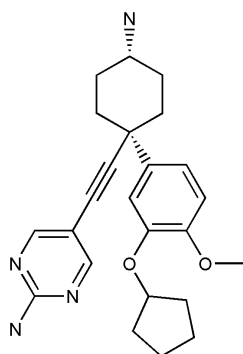
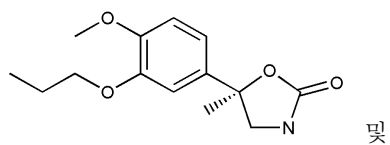
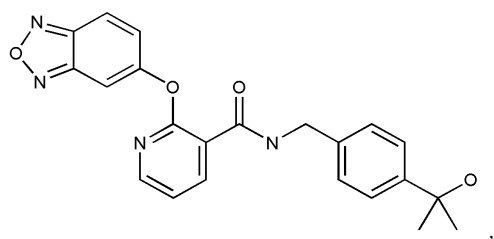
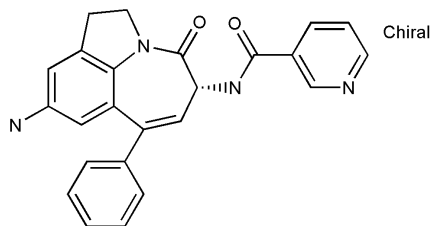
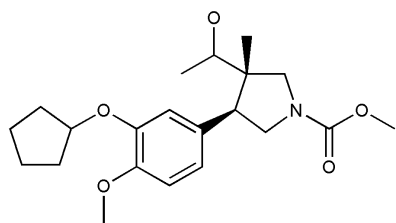
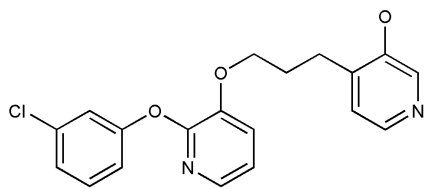
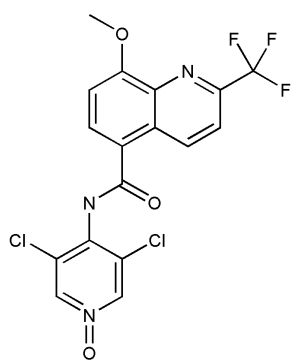
청구항 27

제21항에 있어서, 상기 아세틸콜린에스테라제(acetylcholinesterase; ACE) 저해제가 리바스티그민(+)-(S)-N-에틸-3-[(1-디메틸아미노)에틸]-N-메틸페닐카르바메이트 히드로젠(수소) 타르타레이트인 약학적 조성물.

청구항 28

제21항에 있어서, 상기 포스포디에스테라제(phosphodiesterase; PDE)-4 저해제가 로리프람(Rolipram) 및 하기 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약학적 조성물:



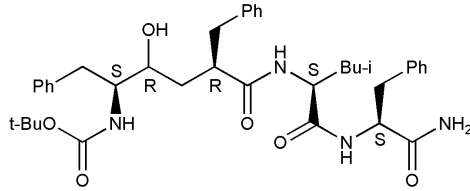


청구항 29

삭제

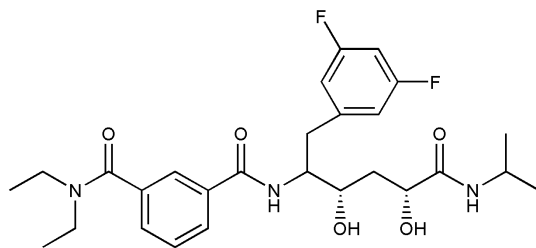
청구항 30

제21항에 있어서, 상기 감마 분비효소 저해제가 하기의 화합물인 약학적 조성물:



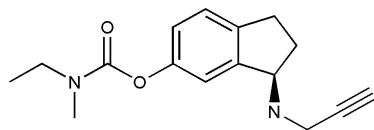
청구항 31

제21항에 있어서, 상기 베타 분비효소(beta secretase)의 저해제가 하기의 화합물인 약학적 조성물:



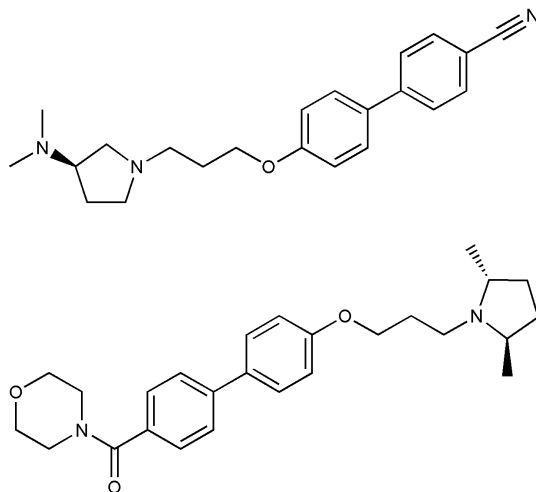
청구항 32

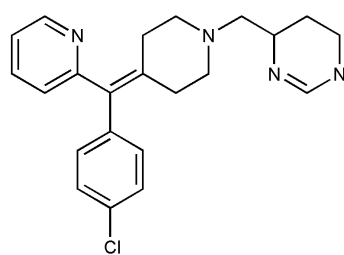
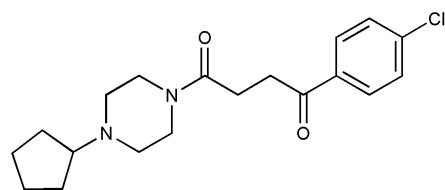
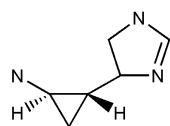
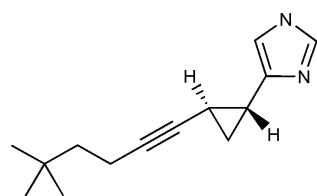
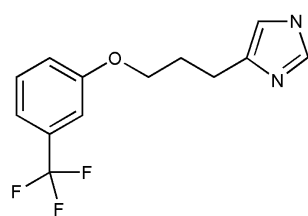
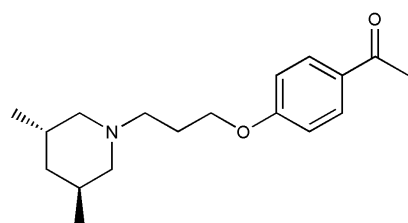
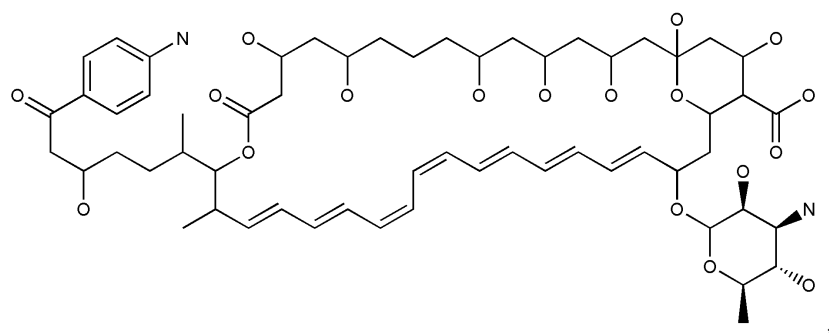
제21항에 있어서, 상기 모노아민 옥시다제(monoamine oxidase; MAO) 저해제가 하기의 화학식을 가지는 라도스티길(ladostigil)인 약학적 조성물:

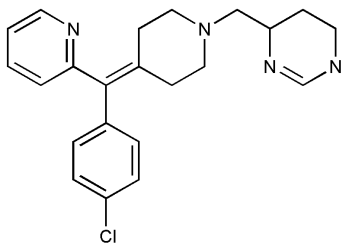
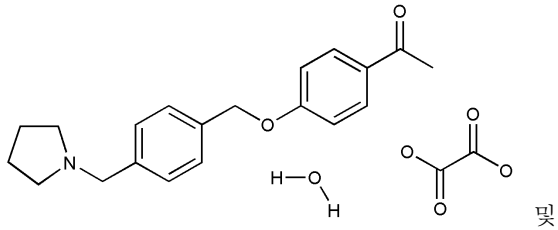
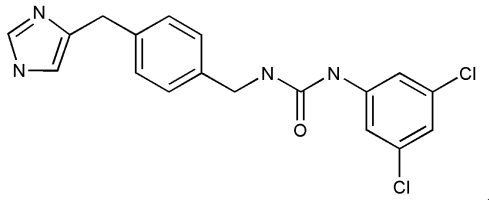


청구항 33

제21항에 있어서, 상기 히스타민 H3 길항제가 하기의 화합물 중 하나로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약학적 조성물:







청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

제19항에 있어서, 상기 신경질환은 알츠하이머병, 다운증후군, 파킨슨병 및 헌팅톤 무도병으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 신경질환인 약학적 조성물.

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 암모니아를 방출하면서 N-말단 글루타민 잔기의 피로글루탐산(pyroglutamic acid)(5-oxo-prolyl, pGlu*)으로의 분자내 고리화 및 물을 방출하면서 N-말단 글루탐산(glutamate) 잔기의 피로글루탐산으로의 분자내 고리화를 촉매하는 글루타미닐 시클라제(glutaminyl cyclase)(QC, EC 2.3.2.5)에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 글루타미닐 시클라제(glutaminyl cyclase)(QC, EC 2.3.2.5)는 N-말단 글루타민 잔기의 피로글루탐산(5-oxo-prolyl, pGlu*)으로의 분자내 고리화를 촉매한다. QC는 Messer에 의해서 1963년에 최초로 열대식물 카리카 파파야(*Carica papaya*)의 라텍스(latex)로부터 분리되었다(Messer, M. 1963 Nature 4874, 1299). 24년 후, 이에 상응하는 효소활성이 동물의 뇌하수체에서 발견되었다(Busby, W. H. J. 등. 1987 J Biol Chem 262, 8532-8536; Fischer, W. H. 및 Spiess, J. 1987 Proc Natl Acad Sci USA 84, 3628-3632). 포유동물유래 QC의 경우, QC에 의해서 글루타민으로부터 전환된 pGlu는 TRH 및 GnRH의 전구체인 것으로 밝혀졌다(Busby, W. H. J. 등. 1987 J Biol Chem 262, 8532-8536; Fischer, W. H. 및 Spiess, J. 1987 Proc Natl Acad Sci USA 84, 3628-3632). 또한, QC에 대한 초기 위치 조사실험을 통해서 이의 추정 촉매산물과 함께 소의 뇌하수체에 위치하여 펩티드 호르몬 합성을 향상시키는 것으로 밝혀졌다(Bockers, T. M. 등. 1995 J Neuroendocrinol 7, 445-453). 반면, 식물유래 QC의 생리적 기능은 완전히 밝혀지지 않았다. 씨. 파파야(*C. papaya*)로부터 분리된 효소의 경우, 병원성 미생물에 대한 식물의 방어기능을 담당할 것으로 제안되었다(EI Moussaoui, A. 등. 2001 Cell Mol Life Sci 58, 556-570). 최근에 서열비교를 통해서 다른 식물에서 QC인 것으로 추정되는 효소들이 동정되었다(Dahl, S. W. 등. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36). 그러나, 이러한 효소들의 생리적 기능은 아직도 밝혀지지 않았다.

[0003] 식물 및 동물에서 알려진 QC는 기질의 N-말단에 존재하는 L-글루타민에 대해 절대적 특이성을 나타내고, 이들의 동력학적 거동은 미켈리스-멘텐(Michaelis-Menten)식을 따르는 것으로 나타났다(Pohl, T. 등. 1991 Proc Natl Acad Sci USA 88, 10059-10063; Consalvo, A. P. 등. 1988 Anal Biochem 175, 131-138; Gololobov, M. Y. 등. 1996 Biol Chem Hoppe Seyler 377, 395-398). 그러나, 씨. 파파야(*C. papaya*)로부터 분리된 QC의 일차구조를 포유동물로부터 분리된 보존도가 높은 QC의 일차구조와 비교하였을 경우, 서열 상동성이 발견되지 않았다(Dahl, S. W. 등. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36). 식물유래 QC는 새로운 효소군에 속하는 것으로 나타났다(Dahl, S. W. 등. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36), 포유동물유래 QC는 박테리아 아미노펩티다제와 뚜렷한 서열 상동성을 가지는 것으로 나타났으며(Bateman, R. C. 등. 2001 Biochemistry 40, 11246-11250), 이러한 발견을 통해서 식물 및 동물유래 QC는 서로 다른 진화적 기원을 가지는 것으로 결론내릴 수 있다.

[0004] 최근에, 재조합 인간 QC뿐만 아니라 뇌추출물로부터의 QC-활성은 모두 N-말단 글루타미닐 및 글루탐산(glutamate) 고리화를 촉매하는 것으로 밝혀졌다. 가장 놀라운 사실은 Gln₁의 pGlu 유도체로의 전환이 약 8.0의 최적 pH에서 일어남에도 시클라제-촉매에 의한 Gln₁ 전환은 약 pH 6.0에서 잘 일어난다는 것이다. pGlu-Aβ-관련 펩티드의 형성은 재조합 인간 QC 및 뇌추출물로부터의 QC-활성의 저해작용에 의해서 억제될 수 있기 때문에 QC 효소는 알츠하이머병의 치료제 개발에 있어서 표적이 된다.

[0005] EP 02 011 349.4는 곤충 글루타미닐 시클라제를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 및 이에 의해서 암호화되는 폴리펩티드를 기재하고 있다. 상기 출원은 또한 상기 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현벡터를 포함하는 숙주세포를 제공한다. 분리된 폴리펩티드 및 곤충 QC를 포함하는 숙주세포는 글루타미닐 시클라제 활성을 저하시키는 제제의 검색방법에 유용하다. 이러한 제제는 살충제로서 유용하다.

[0006] 정의

[0007] 효소 저해제

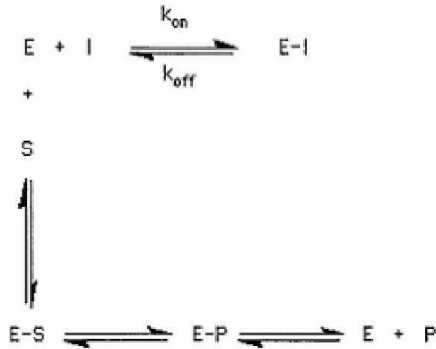
[0008] **가역적 효소 저해제:** 경쟁적 저해제, 비경쟁적 가역적 저해제, 느린결합(slow-binding) 또는 밀접결합(tight-binding) 저해제, 전이상태 유사체 및 다기질 유사체를 포함한다.

[0009] 경쟁적 저해제는

[0010] i) 효소와 비공유 상호작용을 하고,

[0011] ii) 효소의 활성부위에 대해 기질과 경쟁한다.

[0012] 가역적 효소 저해제의 작용기작의 원리 및 해리상수의 정의는 다음과 같다.



$$K_D = K_i = \frac{k_{off}}{k_{on}}$$

[0013]

[0014] 효소-저해제[E-I] 복합체 형성시 기질 결합이 방해되어 반응은 정상적인 생리적 생성물(P)을 생성하지 않는다. 더 높은 농도의 저해제[I]가 존재하면 [E-I]는 더 많이 형성되어 기질과 결합할 수 있는 유리 효소는 감소한다.

[0015] 비경쟁적 가역적 저해제는

[0016] i) 활성부위 이외의 다른 부위(알로스테릭(allosteric) 결합부위)에 결합하여

[0017] ii) 촉매활성이 감소하거나 정지된 효소에서 구조적인 변화를 유발한다.

[0018] 느린결합(slow-binding) 또는 밀접결합(tight-binding) 저해제는

[0019] i) 저해제와 효소 사이의 평형이 느린 속도로 달성되는 경쟁적 저해제이고,

[0020] ii) (k_{on} 이 느리고) 가능하게는 구조적인 변화가 효소 또는 저해제에서 일어나기 때문에

[0021] a) 종종 전이상태 유사체이고,

[0022] b) 효소 농도와 비슷한 농도(나노몰농도 이하의 K_D 값)에서 효과적이며,

[0023] c) 이러한 종류의 저해제는 매우 낮은 k_{off} 값을 가지기 때문에 "거의" 비가역적이다.

[0024] 전이상태 유사체는

[0025] 효소촉매반응의 전이상태를 모방하는 경쟁적 저해제이다. 효소촉매는 전이상태의 에너지를 낮춤으로써 일어나고, 따라서 기질결합시 전이상태에서의 결합이 선호된다.

[0026] 다기질(multisubstrate) 유사체는

[0027] 두 개 또는 그 이상의 기질이 관여하는 반응의 경우, 두 개 또는 그 이상의 기질과 유사한 구조적 특성을 가지는 경쟁적 저해제 또는 전이상태 유사체가 제작될 수 있다.

[0028] 비가역적 효소 저해제는: 공유결합(~100 kcal/mole)을 형성하여 비결합 효소 및 저해제와 효소-저해제 복합체 ($E+I \rightleftharpoons E-I$) 사이의 평형을 오른쪽으로 이동시킴으로써 저해반응이 비가역적으로 일어나도록 한다.

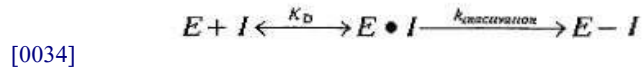
[0029] 친화표지제(affinity labeling agent)

[0030] - 활성부위-지향성 비가역적 저해제(경쟁적 비가역적 저해제)는 효소에 의해서 인식되어(가역적, 특이적 결합) 공유결합이 형성되고,

[0031] i) 기질, 전이상태 또는 생성물과 구조적으로 유사하여 약물과 표적효소 사이의 특이적 상호작용이 일어나도록 하고,

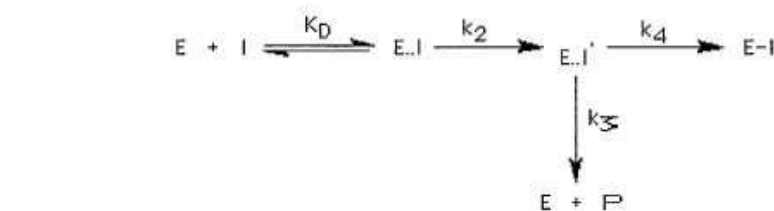
[0032] ii) 공유결합을 형성할 수 있는 반응성 기능기(예, 친핵체, $-\text{COCH}_2\text{Br}$)를 함유하고 있다.

[0033] 하기의 반응개요는 활성부위-지향성 시약과 이의 표적효소를 나타내고, 여기서 K_D 는 해리상수이고 $k_{\text{inactivation}}$ 은 공유결합 형성속도이다.



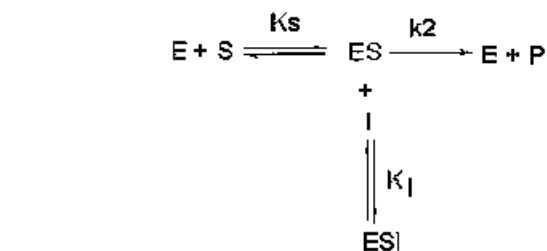
[0035] - 기작-기초 효소 불활성화제(자살 저해제로도 불리움)는 효소 활성부위에 결합하는 활성부위-지향성 시약(미반응성(unreactive))이고 효소의 촉매능력에 의해서 활성형태(활성화된)로 전환된다. 저해제가 활성화되면 저해제와 효소 사이에 공유결합이 형성된다.

[0036] 하기의 반응개요는 기작-기초 효소 불활성화제의 작용기작을 보여주고 있으며, 여기서 K_D 는 해리상수이고, k_2 는 효소에 결합시 저해제의 활성화 속도이고, k_3 는 활성화된 저해제(P)의 효소(생성물은 여전히 반응성일 수 있다)로부터의 해리속도이고, k_4 는 활성화된 저해제와 효소 사이의 공유결합 형성속도이다.



[0038] 불활성화(공유결합형성, k_4)는 해리(k_3) 전에 일어나야 한다. 그렇지 않으면, 방금 생성된 활성화된 저해제는 환경으로 방출된다. 시스템의 효과적인 불활성화를 달성하고 바람직하지 않은 부작용을 최소화시키기 위하여 k_3/k_4 분배비율(불활성화에 대한 방출된 생성물의 비율)은 최소화되어야 한다. 분배비율이 높은 경우(해리가 잘 일어나는 경우) 비특이적 반응이 일어난다.

[0039] 비경쟁적 효소 저해제: 비경쟁적 저해제(ES 복합체에만 결합하는 저해제)의 정의로부터 반응평형을 다음과 같이 나타낼 수 있다.



[0041] ES 복합체는 K_S 와 동일한 해리상수로 기질을 해리하고, 반면 ESI 복합체는 기질을 해리하지 않는다(즉, K_S 값은 0이다. 미켈리스-멘텐 형태의 효소의 K_m 은 감소할 것으로 예측된다. 기질 농도가 증가하면 ESI(반응생성물로 진행할 수 없는 복합체) 농도는 증가하기 때문에 저해반응은 제거될 수 없다.

[0042] 본 발명에 따른 경쟁적 효소 저해제가 바람직하다.

[0043] 경쟁적 가역적 효소 저해제가 더욱 바람직하다.

[0044] 용어 " K_i " 또는 " K_1 " 및 " K_D "는 결합상수로서 저해제가 효소에 결합하고 이어서 효소로부터 방출되는 것을 나타낸다. 저해제 농도를 나타낼 수 있는 다른 방법은 " IC_{50} " 값이고, 이는 주어진 기질 농도에서 효소 활성이 50%인 것을 의미한다.

[0045] 용어 "DP IV-저해제" 또는 "디펩티딜 펩티다제 IV 저해제"는 일반적으로 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가지는 자에게 알려져 있으며, DP IV 또는 DP IV-유사 효소의 촉매활성을 억제하는 효소 저해제를 의미한다.

[0046] "DP IV-활성"은 디펩티딜 펩티다제 IV(DP IV) 및 DP IV-유사 효소의 촉매활성으로서 정의된다. 이러한 효소들은 프롤린(알라닌, 세린 또는 글리신) 뒤에서 절단하는 세린 프로테아제(protease)로서 신장, 간 및 장을 포함하는 포유동물의 다양한 신체조직에서 발견되며, 여기서 프롤린 또는 알라닌이 서열상 N-말단 아미노산에 인접한 잔기를 형성하는 경우 높은 특이성으로 생물학적으로 활성이 있는 펩티드의 N-말단으로부터 디펩티드를 제거한다.

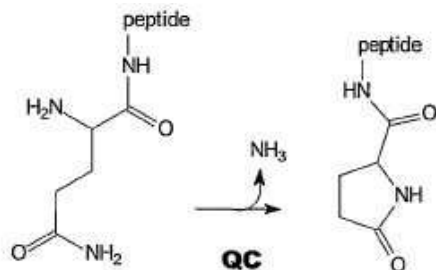
[0047] 용어 "PEP-저해제" 또는 "프로릴 엔도펩티다제(prolyl endopeptidase) 저해제"는 일반적으로 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가지는 자에게 알려져 있으며, 프로릴 엔도펩티다제(PEP, 프로릴 올리고펩티다제, POP)의 촉매활성을 억제하는 효소 저해제를 의미한다.

[0048] 용어 "PEP-활성"은 펩티드 또는 단백질 기질의 N-말단으로부터 번호를 매길 때 프롤린이 3번 또는 그 이후의 아미노산 위치에 존재하는 펩티드 또는 단백질에서 프롤린 뒤의 결합을 가수분해할 수 있는 엔도프로테아제의 촉매활성으로서 정의된다.

[0049] 본 발명에서 사용된 용어 "QC"는 글루타미닐 시클라제(glutaminyl cyclase(QC)) 및 QC-유사 효소를 포함한다. QC 및 QC-유사 효소는 동일하거나 유사한 효소활성을 가지며 이러한 효소활성은 QC 활성으로서 정의된다. 이러한 점에서 QC-유사 효소는 기본적으로 QC와 다른 분자구조를 가질 수 있다.

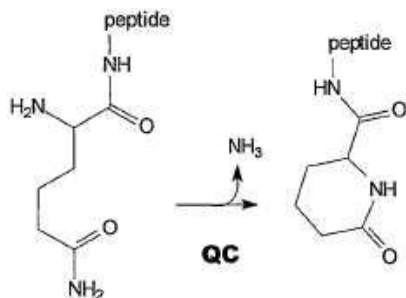
[0050] 본 발명에서 사용된 용어 "QC 활성"은 암모니아 방출하에서 N-말단 글루타민 잔기의 피로글루탐산(pyroglutamic acid)(pGlu*)으로의 분자내 고리화 또는 N-말단 L-호모글루타민 또는 L-β-호모글루타민의 고리형 피로-호모글루타민 유도체로의 분자내 고리화로서 정의된다. 이러한 고리화반응은 하기의 개요 1 및 개요 2에 나타낸 바와 같다.

[0051] 개요 1: QC에 의한 글루타민의 고리화



[0052]

[0053] 개요 2: QC에 의한 L-호모글루타민의 고리화



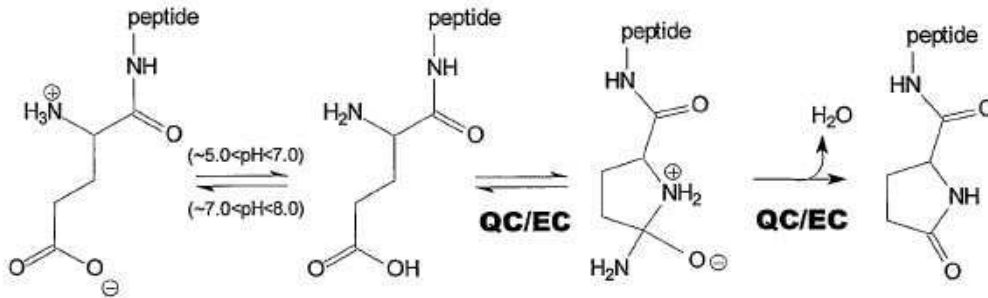
[0054]

[0055] 본 발명에서 사용된 용어 "EC"는 QC 및 QC-유사 효소의 글루탐산 시클라제(glutamate cyclase(EC))로서의 부수

적인 활성을 포함하고, 이러한 활성은 EC 활성으로서 정의된다.

[0056] 본 발명에서 사용된 용어 "EC 활성"은 QC에 의한 N-말단 글루탐산 잔기의 피로글루탐산(pGlu*)으로의 분자내 고리화로서 정의된다. 이러한 고리화반응은 하기의 개요 3에 나타낸 바와 같다.

[0057] 개요 3: QC에 의한 전하를 띠지 않는 글루타밀 펩티드의 N-말단 고리화



[0058]

[0059] 용어 "QC-저해제" 또는 "글루타미닐 시클라제 저해제"는 일반적으로 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가지는 자에게 알려져 있으며, 글루타미닐 시클라제(QC)의 촉매활성 또는 이의 글루타밀 시클라제(glutamyl cyclase(EC)) 활성을 억제하는 효소 저해제를 의미한다.

[0060] **QC 억제능**

[0061] QC 억제제의 측면에서, 바람직한 구현예에서, 주제가 되는 방법 및 의학적 용도는 10 μ M 이하, 바람직하게는 1 μ M 이하, 더욱 바람직하게는 0.1 μ M 이하 또는 0.01 μ M 이하, 가장 바람직하게는 0.01 μ M 이하의 QC 억제 Ki를 가지는 제제를 이용한다. 사실, 마이크로몰(micromole) 이하, 바람직하게는 나노몰(nanomole) 및 더욱 바람직하게는 피코몰(picomole) 농도 범위의 Ki 값을 가지는 저해제가 고려된다. 따라서, 활성 제제는 본 발명에서 편의상 "QC 저해제"로서 기술되어 있으나, 당업자는 이러한 명명이 본 발명의 대상(subject)이 특정 작용기에 제한되지는 않는다는 것을 이해할 것이다.

[0062] **QC 저해제의 분자량**

[0063] 일반적으로 주제가 되는 방법 또는 의학적 용도의 QC 저해제는 1000 g/몰 이하, 500 g/몰 이하, 바람직하게는 400 g/몰 이하, 더욱 바람직하게는 350 g/몰 이하, 더더욱 바람직하게는 300 g/몰 이하의 분자량을 가지는 저분자 화합물이다.

[0064] 본 발명에서 사용된 용어 "대상(subject)"은 치료, 관찰 또는 실험의 목적이 되는 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간을 의미한다.

[0065] 본 발명에서 사용된 용어 "치료학적으로 효과적인 양"은 연구원, 의사, 또는 기타 임상의학에 의해서 조직, 동물 또는 인간에서 치료할 질병 또는 장애의 증상의 완화를 포함하여 생물학적 또는 의학적 반응을 일으킨다고 판단되는 활성화합물 또는 약제학적 제제의 양을 의미한다.

[0066] 본 발명에서 사용된 용어 "약제학적으로 허용가능한"은 인간에서의 용도와 수의적 용도 모두를 포함한다. 예를 들면, 용어 "약제학적으로 허용가능한"은 수의적으로 허용가능한 화합물 또는 인간 의학 및 건강관리에서 허용가능한 화합물을 포함한다.

[0067] 본 발명의 명세서 및 청구범위에서 용어 "아실(acyl)"은 특별히 제한되지 않는다면 C₁₋₁₂ 아실 잔기, 바람직하게는 C₁₋₈ 아실 잔기, 특히 바람직하게는 C₁₋₄ 아실 잔기를 나타낸다. 아실의 예는 하기에 언급되는 알카노일(alkanoyl)기 및 벤조일을 포함한다.

[0068] "펩티드"는 디펩티드 내지 데카펩티드로부터 선택되고, 바람직하게는 디펩티드, 트리펩티드, 테트라펩티드 및 펜타펩티드이다. "펩티드"를 형성하기 위한 아미노산은 하기에 나열한 것들로부터 선택할 수 있다.

[0069] 본 발명의 명세서 및 청구범위에서 용어 "알킬(alkyl)"은 특별히 제한되지 않는다면 C₁₋₁₂ 알킬기, 바람직하게는 C₁₋₆ 알킬기를 나타낸다. 알킬기는 직쇄상 또는 분지형일 수 있다. 적절한 알킬기는 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필(예, *n*-프로필 및 이소프로필), 부틸(*n*-부틸, *tert*-부틸 및 *sec*-부틸), 펜틸, 헥실, 헵틸(예, *n*-헵틸) 및 옥

틸(예, *n*-옥틸)을 포함한다. 예를 들면 용어 "알콕시(alkoxy)"에서 용어 "알크(alk)" 및 예를 들면 용어 "알카노닐(alkanoyl)"에서 용어 "알칸(alkan)"은 "알킬"의 정의와 동일하게 해석되어야 한다. 알콕시기의 예는 메톡시, 에톡시, 부톡시(예, *n*-부톡시), 헵틸옥시(예, *n*-헵틸옥시) 및 옥틸옥시(예, *n*-옥틸옥시)를 포함한다. 알카노닐(즉, 아실기)의 예는 에탄오일(즉, 아세틸), 프로피오닐 및 부티릴을 포함한다.

[0070] 용어 "알케닐(alkenyl)"은 특별히 제한되지 않는다면 목적하는 위치에서 적어도 하나의 이중결합을 함유하는 C₂₋₁₂ 알케닐기, 바람직하게는 C₂₋₆ 알케닐기를 나타낸다. 알케닐기(alkenyl group)는 직쇄상 또는 분지형일 수 있다. 알케닐기의 예는 에틸렌, 프로펜일 및 부텐일을 포함한다.

[0071] 용어 "알키닐(alkynyl)"은 특별히 제한되지 않는다면 목적하는 위치에서 적어도 하나의 삼중결합을 함유하는 C₂₋₁₂ 알키닐기, 바람직하게는 C₂₋₆ 알키닐기를 나타낸다. 알키닐기는 직쇄상 또는 분지형일 수 있다. 알키닐기의 예는 에틴일, 프로핀일 및 부틴일을 포함한다.

[0072] 용어 "시클로알킬(cycloalkyl)"은 특별히 제한되지 않는다면 C₃₋₁₂ 시클로알킬기, 바람직하게는 C₃₋₈ 시클로알킬기를 나타낸다. 시클로알킬기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함한다. 시클로알킬기는 분지형이고, 이러한 경우에 탄소수는 이러한 단위(moiety)에서의 총탄소수를 나타낸다.

[0073] 용어 "헤테로시클릭(heterocyclic)"은 특별히 제한되지 않는다면 하나 또는 그 이상(예, 1, 2 또는 3)의 고리(ring) 원자가 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 이종원자로 치환된 시클로알킬 잔기를 나타낸다. 하나의 이종원자를 함유하는 헤테로시클릭기의 예는 피롤리딘, 테트라히드로퓨란 및 피페리딘을 포함한다. 이러한 기(group)는 선택적으로 예를 들면 알킬, 옥소(oxo) 또는 히드록실로 치환될 수 있다.

[0074] 헤테로시클릭기의 구체적인 예는 락탐, 락톤, 고리형 이미드 및 고리형 무수화물뿐만 아니라 치환 또는 비치환 옥시라노(oxirano), 아지리디노(aziridino), 옥사시클로프로필(oxacyclopropyl), 아자시클로프로필(azacyclopropyl), 티이라노(thiirano), 옥세타노(oxetano), 티에타노(thietano), 피롤리디노(pyrrolidino), 테트라히드로퓨라노(tetrahydrofuran), 티오라노(thiolano), 1,1-디옥소-티오라노(1,1-dioxo-thiolano), 1,3-디옥소라노(1,3-dioxolano), 티아졸리디노(thiazolidino), 이미다졸리디노(imidazolidino), 옥사졸리디노(oxazolidino), 피라졸리디노(pyrazolidino), 테트라히드로피라노(tetrahydropyrano), 피페리디노(piperidino), 우로트로피노(urotropino), 피페라지노(piperazino), N-메틸-피페라지노, (2-(N-메틸)-N'-피레라지닐)-에틸, (4N-(2'-히드록시에틸)-1N-피레라지닐), (2-(4N-(2'-히드록시에틸)-1N-피레라지닐)-에틸옥시), 몰포리노(morpholino) 및 2-(N-몰포리노)-에틸기를 포함한다.

[0075] 용어 "카르보시클릭(carbocyclic)"은 특별히 제한되지 않는다면 3 내지 12개의 탄소원자, 더욱 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소원자를 함유하는 카르보시클릭기를 나타낸다. 본 발명에서 사용된 카르보시클릭기는 아릴 또는 시클로알킬 이외의 다른 기(group)를 의미하는 것으로서 이종원자를 함유하지 않는 적어도 하나의 탄소원자 고리를 포함한다. 카르보시클릭기의 예는 분지형 고리시스템(예, 비시클로[2.2.1]헵텐일) 및 부분적으로 불포화된 고리시스템을 포함한다.

[0076] 용어 "아릴(aryl)"은 특별히 제한되지 않는다면 C₆₋₁₂ 아릴기, 바람직하게는 C₆₋₈ 아릴기를 나타낸다. 아릴기는 적어도 하나의 방향족 고리(예, 한 개, 두 개 또는 세 개의 고리)를 함유하나 부분적으로 또는 완전히 불포화된 고리를 포함할 수 있다. 하나의 방향족 고리를 가지는 아릴기의 예는 페닐이다. 두 개의 방향족 고리를 가지는 아릴기의 예는 나필(naphyl)을 포함한다. 부분적으로 또는 완전히 불포화된 고리를 함유하는 아릴기의 예는 펜타렌(pentalene) 및 인덴(indene)을 포함한다. 하기에 기술된 바와 같이, 아릴기는 선택적으로 치환될 수 있다. 아릴기의 다른 예는 4-플루오로-페닐, 3-플루오로-페닐, 펜타플루오로-페닐, 4-히드록시페닐-, 3-니트로-페닐-, 4-(트리플루오로메틸)-페닐-, 4-아니린일-, 2-비페닐일-, 3-비페닐일-, 4-비페닐일-, 인덴일-, 1-나프틸- 또는 2-나프틸-, 1-안트라센일-, 2-안트라센일-, 3-안트라센일-기들(groups)을 포함한다.

[0077] -알킬아릴(alkylaryl)의 예는 페닐메틸-(벤질) 및 페닐에틸, 2-페닐에트-1-일(2-phenyleth-1-yl), p-토릴-메틸-, p-토릴-에틸-, m-토릴-메틸-, m-토릴-에틸-, o-토릴-메틸-, o-토릴-에틸-, 2-(4-에틸-페닐)-에트-1-일-, 2,3-디메틸-페닐-메틸-, 2,4-디메틸-페닐-메틸-, 2,5-디메틸-페닐-메틸-, 2,6-디메틸-페닐-메틸-, 3,4-디메틸-페닐-메틸-, 3,5-디메틸-페닐-메틸-, 2,4,6-트리메틸-페닐-메틸-, 2,3-디메틸-페닐-에틸-, 2,4-디메틸-페닐-에틸-, 2,5-디메틸-페닐-에틸-, 2,6-디메틸-페닐-에틸-, 3,4-디메틸-페닐-에틸-, 3,5-디메틸-페닐-에틸-, 2,4,6-트리메틸-페닐-에틸-, 벤즈히드릴(= 디페닐-메틸), 벤즈히드릴(= 디페닐-에틸), 트리틸(= 트리페닐-메

틸), 트리틸(= 트리페닐-에틸), α -스티릴, β -스티릴, 큐밀, 2-에틸-페닐-메틸-, 3-에틸-페닐-메틸-, 4-에틸-페닐-메틸-, 2-에틸-페닐-메틸-, 3-에틸-페닐-에틸-, 4-에틸-페닐-에틸-, 2-플루오로-벤질, 1-메틸-2-플루오로-벤-6-일-메틸-, 1-메틸-2-플루오로-벤-4-일-메틸-, 1-메틸-2-플루오로-벤-6-일-에틸-, 1-메틸-2-플루오로-벤-4-일-에틸-, 1H-인덴일-메틸-, 2H-인덴일-메틸-, 1H-인덴일-에틸-, 2H-인덴일-에틸-, 인단-1-온-2-일-메틸-, 인단-1-온-2-일-에틸-, 테트라인일-메틸-, 테트라인일-에틸-, 플루오렌일-메틸-, 플루오렌일-에틸-, (3-페닐)-시클로펜트(cyclopent)-1-일, 디히드로나프탈린일-메틸-, 디히드로나프탈린일-에틸-, 또는 (4-시클로헥실)-페닐-메틸-, (4-시클로헥실)-페닐-에틸-을 포함한다.

[0078] 용어 "헤테로아릴(heteroaryl)"은 특별히 제한되지 않는다면 하나 또는 그 이상(예, 1, 2, 3 또는 4, 바람직하게는 1, 2 또는 3개)의 고리원자가 질소, 황 및 산소로부터 선택된 이종원자 또는 질소, 황 및 산소로부터 선택된 하나 또는 그 이상(예, 1, 2, 3 또는 4, 바람직하게는 1, 2 또는 3개)의 고리원자를 함유하는 5-탄소수 방향족 고리로 치환된 아릴 잔기를 나타낸다. 하기에 설명한 바와 같이, 헤테로아릴기는 선택적으로 치환될 수 있다. 헤테로아릴기의 예는 피리딘(예, 2, 3 또는 4-피리딘), 피리미딘, 퀴놀린, 피롤, 퓨란, 티오펜, 옥사졸, 피라졸, 벤조디옥소란, 벤조디옥산, 벤조티오펜, 벤조디옥세핀, 및 티아졸일(thiazolyl), 1-이미다졸일, 2-이미다졸일, 4-이미다졸일, 3-페닐-1-피롤일, 이소옥사졸일, 이소티아졸일, 3-피라졸일, 1,2,3-트리아졸일, 1,2,4-트리아졸일, 테트라졸일, 피리다진일, 피라진일, 인다졸일, 6-인돌일, 벤즈이미다졸일, 이소치놀린일(isochinoliny), 퓨린일, 카르바졸린일(carbazoliny), 아크리딘일, 및 2,3'-비퓨릴 기들을 포함한다.

[0079] -알킬헤테로아릴(-alkylheteroaryl)의 예는 피리딘일메틸-, N-메틸-피롤-2-메틸-, N-메틸-피롤-2-에틸-, N-메틸-피롤-3-메틸-, N-메틸-피롤-3-에틸-, 2-메틸-피롤-1-메틸-, 2-메틸-피롤-1-에틸-, 3-메틸-피롤-1-메틸-, 3-메틸-피롤-1-에틸-, 4-피리딘오-메틸-, 4-피리딘오-에틸-, 2-(티아졸-2-일)-에틸-, 테트라히드로이소치놀린일-메틸-, 테트라히드로이소치놀린일-에틸-, 2-에틸-인돌-1-메틸-, 2-에틸-인돌-1-에틸-, 3-에틸-인돌-1-메틸-, 3-에틸-인돌-1-에틸-, 4-메틸-피리딘-2-메틸-, 4-메틸-피리딘-2-에틸-, 4-메틸-피리딘-3-메틸-, 4-메틸-피리딘-3-에틸-을 포함한다.

[0080] 상기에서 언급한 아릴기 및 헤테로아릴기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0081] 용어 "치환" 또는 "치환된"은 하나 또는 그 이상(예, 1, 2 또는 3개, 바람직하게는 1 또는 2개)의 일가(monovalent) 또는 다가 기능기에 의한 치환을 포함한다. 적절한 치환기는 알킬, 시클로알킬, 아릴(예, 페닐), 헤테로아릴(예, 퓨릴), 카르보시클릭, 헤테로시클릭, 알콕시, 시클로알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보시클릭옥시, 헤테로시클릭옥시, 알케닐옥시, 알킬닐옥시, 알케닐, 알킬닐, 아실, 알칸올, 알콕시알카노닐, 알콕시알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 니트로, -S-알킬(예, 메틸티오) 할로(예, 플루오로, 클로로, 브로모 및 이오도(iodo)), 시아노, 히드록시, -SO₂아릴, -SO₂헤테로아릴, -SO₂시클로알킬, -SO₂헤테로시클릭, -CO₂H, -CO₂알킬, -NH₂, -NH알킬, -N(알킬)₂(예, 디메틸아미노), -CO-N(알킬)₂ 및 -CO-NH(알킬)을 포함한다.

[0082] 알케닐, 알킬닐 및 시클로알킬 기들(groups)와 함께 알콕시기와 같은 유도체를 포함하는 알킬기는 선택적으로 할로젠 치환될 수 있으며 예를 들면 플루오로에 의해서 치환될 수 있다. 예를 들면, 할로(halo) 치환된 알킬기는 트리플루오로메틸을 포함하고, halo 치환된 일콕시기는 트리플루오로메톡시를 포함한다.

[0083] 용어 "할로젠"은 불소(-F), 염소(-Cl), 브롬(-Br) 및 요오드(-I)를 포함한다.

[0084] 본 발명에서 사용될 수 있는 아미노산은 L 및 D-아미노산, N-알킬화 아미노산, N-메틸-아미노산, 아자-아미노산; Ile 및 Thr의 알로(allo)- 및 트레오(threo)-형태이고, 예를 들면 α -, β - 또는 ω -아미노산일 수 있고, α -아미노산이 바람직하다.

[0085] 아미노산의 예는 아스파르트산(Asp), 글루탐산(Glu), 아르기닌(Arg), 리신(Lys), 히스티딘(His), 글리신(Gly), 세린(Ser), 시스테인(Cys), 트레오닌(Thr), 아스파라긴(Asn), 글루타민(Gln), 티로신(Tyr), 알라닌(Ala), 프롤린(Pro), 발린(Val), 이소류신(Ile), 루신(Leu), 메티오닌(Met), 페닐알라닌(Phe), 트립토판(Trp), 히드록시프롤린(Hyp), 베타-알라닌(베타-Ala), 2-아미노옥탄산(aminoctanoic acid(Aoa)), 아세티딘-(2)-카르복실산(Ace), 피페콜린산(Pip), 3-아미노프로피온산, 4-아미노부틸산 등, 알파-아미노이소부틸산(Aib), 사르코신(Sar), 오르니틴(Orn), 시트룰린(Cit), 호모아르기닌(Har), t-부틸알라닌(t-부틸-Ala), t-부틸글리신(t-부틸-Gly), N-메틸이소류신(N-Melle), 페닐글리신(Phg), 시클로헥실알라닌(Cha), 노르류신(Nle), 시스테인산(Cya) 및 메티오닌 설폭시드(MSO), 아세틸-Lys, 포스포릴-세린(Ser(P)), 벤질-세린(Ser(Bzl)) 및 포스포릴-티로신(Tyr(P))과 같은 변형된 아미노산, 2-아미노부틸산(Abu), 아미노에틸시스테인(AECys), 카르복시메틸시스테인

(Cmc), 데히드로알라닌(Dha), 데히드로아미노-2-부틸산(Dhb), 카르복시글루탐산(Gla), 호모세린(Hse), 히드록시 리신(Hyl), 시스-히드록시프롤린(시스Hyp), 트랜스-히드록시프롤린(트랜스Hyp), 이소발린(Iva), 피로글루탐산(Pyr), 노르발린(Nva), 2-아미노벤조산(2-Abz), 3-아미노벤조산(3-Abz), 4-아미노벤조산(4-Abz), 4-(아미노메틸)벤조산(Amb), 4-(아미노메틸) 시클로헥산카르복실산(4-Amc), 펜니실아민(Pen), 2-아미노-4-시아노부틸산(Cba), 시클로알칸-카르복실산을 포함한다. ω -아미노산의 예는 5-Ara(아미노라렐산)(aminoraleic acid), 6-Ahx(아미노헥산산)(aminohexanoic acid), 8-Aoc(아미노옥탄산)(aminooctanoic acid), 9-Anc(아미노반산)(aminovanoic acid), 10-Adc(아미노데칸산), 11-Aun(아미노운데칸산)(aminoundecanoic acid), 12-Ado(아미노도데칸산)를 포함한다. 기타 다른 아미노산은 인단일글리신(Igl), 인돌-2-카르복실산(Idc), 옥타히드로인돌-2-카르복실산(Oic), 디아미노프로피온산(Dpr), 디아미노부틸산(Dbu), 나프틸알라닌(1-Nal 및 2-Nal), 4-아미노페닐알라닌(Phe(4-NH₂)), 4-벤조일페닐알라닌(Bpa), 디페닐알라닌(Dip), 4-브로모페닐알라닌(Phe(4-Br)), 2-클로로페닐알라닌(Phe(2-Cl)), 3-클로로페닐알라닌(Phe(3-Cl)), 4-클로로페닐알라닌(Phe(4-Cl)), 3,4-클로로페닐알라닌(Phe(3, 4-Cl₂)), 3-플루오로페닐알라닌(Phe(3-F)), 4-플루오로페닐알라닌(Phe(4-F)), 3,4-플루오로페닐알라닌(Phe(3, 4-F₂)), 펜타플루오로페닐알라닌(Phe(F₅)), 4-구아니디노페닐알라닌(Phe(4-구아니디노)), 호모페닐알라닌(hPhe), 3-조도페닐알라닌(Phe(3-J)), 4-조도페닐알라닌(Phe(4-J)), 4-메틸페닐알라닌(Phe(4-Me)), 4-니트로페닐알라닌(Phe(4-NO₂)), 비페닐알라닌(Bip), 4-포스포노메틸페닐알라닌(Pmp), 시클로헥실글리신(Ghg), 3-피리디닐알라닌(3-Pal), 4-피리디닐알라닌(4-Pal), 3,4-데히드로프롤린(A-Pro), 4-케토프롤린(Pro(4-keto)), 티오프롤린(Thz), 이소니페코트산(isonipectic acid(Inp)), 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카르복실산(Tic), 프로파길글리신(Pra), 6-히드록시노르루신(NU(6-OH)), 호모티로신(hTyr), 3-조도티로신(Tyr(3-J)), 3,5-디조도티로신(Tyr(3,5-J₂)), 메틸티로신(Tyr(Me)), 2',6-디메틸티로신(Dmt), 3-NO₂-티로신(Tyr(3-NO₂)), 포스포티로신(Tyr(PO₃H₂)), 알킬글리신, 1-아미노인단-1-카르복실산, 2-아미노인단-2-카르복실산(Aic), 4-아미노-메틸피롤-2-카르복실산(Py), 4-아미노-피롤리딘-2-카르복실산(Abpc), 2-아미노테트라린-2-카르복실산(Atc), 디아미노아세트산(Gly(NH₂)), 디아미노부틸산(Dab), 1,3-디히드로-2H-이소인올-카르복실산(Disc), 호모시클로헥실알라닌(hCha), 호모페닐알라닌(hPhe 또는 Hof), 트랜스-3-페닐-아세티딘-2-카르복실산, 4-페닐-피롤리딘-2-카르복실산, 5-페닐-피롤리딘-2-카르복실산, 3-피리딜알라닌(3-Pya), 4-피리딜알라닌(4-Pya), 스티릴알라닌, 테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복실산(Tiq), 1,2,3,4-테트라히드로노르하르만-3-카르복실산(Tpi), β -(2-티엔틸)-알라닌(Tha)을 포함한다.

[0086] "펩티드"는 디펩티드 내지 데카펩티드로부터 선택되고, 바람직하게는 디펩티드, 트리펩티드, 테트라펩티드 및 펜타펩티드이다. "펩티드"를 형성하기 위한 아미노산은 상기에서 열거한 것들로부터 선택할 수 있다.

[0087] "아자-아미노산"은 키랄(chiral) α -CH기가 질소원자로 치환된 아미노산으로서 정의되고, 반면 "아자-펩티드"는 펩티드 사슬에서 하나 또는 그 이상의 아미노산 잔기의 키랄 α -CH기가 질소원자로 치환된 펩티드로서 정의된다.

[0088] 유전코드(genetic code)에 암호화된 아미노산에 대한 기타 아미노산 치환은 또한 본 발명의 범위 내에서 펩티드 화합물에 포함될 수 있고 일반적인 방식 내에서 분류될 수 있다. 단백질성 아미노산은 천연 단백질-유래 α -아미노산으로서 정의된다. 비단백질성 아미노산은 일반적인 천연 단백질의 구성단위가 아닌 다른 모든 아미노산으로서 정의된다.

[0089] "펩티드 모방체(peptide mimetic)" 그 자체는 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 알려져 있다. 바람직하게는 펩티드 모방체는 펩티드와 같은 이차구조 및 선택적으로 구조적 특성을 가지는 화합물로서 정의되고; 이의 작용기작은 천연 펩티드의 작용기작과 매우 유사하거나 동일하지만; 이의 활성(예, 길항제 또는 저해제로서의)은 천연 펩티드, 특히 마주보는 수용체 또는 효소와 비교하였을 경우 변이된 것일 수 있다. 더욱이, 펩티드 모방체는 천연 펩티드(효현제(agonist))의 효과를 모방할 수 있다. 펩티드 모방체의 예는 스카폴드(scaffold) 모방체, 비펩티드 모방체, 펩토이드(peptide), 펩티드 핵산, 올리고피롤리논, 비닐옥펩티드 및 올리고카르바메이트를 포함한다. 이러한 펩티드 모방체의 정의는 문헌[Lexikon der Chemie, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, Berlin, 1999]에 기술되어 있다.

[0090] 이러한 모방체 구조를 이용하는 목적은 활성을 증가시키고, 선택성을 향상시켜 부작용을 감소시키고, 지속적인 효과를 달성하기 위하여 화합물을 효소분해로부터 보호하기 위함이다.

[0091] 입체이성질체(stereoisomer):

- [0092] 청구된 화합물의 모든 가능한 입체이성질체는 본 발명에 포함된다.
- [0093] 본 발명의 화합물이 적어도 하나의 키랄중심(chiral center)을 가지는 경우, 이들은 거울상이성질체(enantiomer)이다. 화합물이 두 개 또는 그 이상의 키랄중심을 가지는 경우, 이들은 또한 부분입체이성질체(diastereomer)로서 존재할 수 있다. 당업자는 이러한 모든 이성질체 및 이의 혼합물은 본 발명의 범위에 포함된다는 것을 이해할 것이다.
- [0094] 입체이성질체의 제조 및 분리:
- [0095] 본 발명에 따른 화합물의 제조과정에 의해 입체이성질체의 혼합물이 생성되면, 이러한 이성질체는 분취 크로마토그래피와 같은 종래기술을 이용하여 분리할 수 있다. 화합물은 라세믹(racemic) 형태로 제조되거나, 각 거울상이성질체는 거울상특이적(enantiospecific) 합성 또는 분리에 의해서 제조될 수 있다. 예를 들면, 화합물은 (-)-디-p-토루오일-d-타르타르산 및/또는 (+)-디-p-토루오일-l-타르타르산과 같은 광학적으로 활성이 있는 산을 이용한 염형성을 통해서 부분입체이성질체쌍을 형성하고 분별결정화 및 유리 염기의 재생성과 같은 표준기술을 이용하여 이의 성분 및 거울상이성질체로 분리될 수 있다. 화합물은 또한 부분입체이성질체 에스터 또는 아미드의 형성과 이어서 크로마토분리방법을 이용한 분리 및 키랄 보조제(chiral auxiliary)의 제거를 통해서 분리될 수 있다. 다른 방법으로서, 화합물은 키랄 HPLC 컬럼을 이용하여 분리될 수 있다.
- [0096] 약제학적으로 허용가능한 염:
- [0097] 유리 화합물과 염 또는 용매화물 형태의 화합물 사이의 밀접한 관계를 고려할 때, 어떤 화합물이 이러한 맥락에서 언급될 때마다, 이러한 관계 조건하에서, 그에 상응하는 염 또는 용매화물을 의도하는 것이 가능하거나 적절하다면, 상응하는 염 또는 용매화물 또한 언급되는 것으로 의도되는 것이다.
- [0098] 의약품으로서의 용도로 적합한 화학식 (1)의 화합물 및 이의 생리적으로 기능이 있는 유도체의 염 및 용매화물은 상대이온(counter ion) 또는 관련된 용매가 약제학적으로 허용가능한 것이다. 그러나, 약제학적으로 허용되지 않는 상대이온 또는 관련된 용매를 가지는 염 또는 용매화물은 예를 들면 다른 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물의 제조에서 중간체로서의 용도로서 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- [0099] 본 발명에 따른 적합한 염은 유기 및 무기 산 또는 염기를 이용하여 형성된 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 산부가염은 히드로클로로산, 히드로브롬산, 황산, 질산, 시트르산, 타르타르산, 인산, 젖산, 피루브산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 트리페닐아세트산, 설파민산, 설파닐산(sulphanilic acid), 숙신산, 옥살산, 푸말산, 말레산, 말산, 만델산, 글루탐산, 아스파르트산, 옥살아세트산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 아릴술폰산(예, p-톨루엔술폰산, 벤젠술폰산, 나프탈렌술폰산 또는 나프탈렌디술폰산), 살리실산, 글루타르산, 글루콘산, 트리카르발릴산, 신남산, 치환된 신남산(예, 4-메틸 및 4-메톡시신남산을 포함하는 페닐, 메틸, 메톡시 또는 할로 치환된 신남산), 아스코르브산, 올레산, 나프토산, 히드록시나프토산(예, 1- 또는 3-히드록시-2-나프토산), 나프탈렌아크릴산(예, 나프탈렌-2-아크릴산), 벤조산, 4-메톡시벤조산, 2- 또는 4-히드록시벤조산, 4-클로로벤조산, 4-페닐벤조산, 벤젠아크릴산(예, 1,4-벤젠디아크릴산), 이세티논산, 과염소산, 프로피온산, 글리콜산, 히드록시에탄술폰산, 파모산(pamoic acid), 시클로헥산술폰산, 살리실산, 사카린산 및 트리플루오로아세트산을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 염기염(base salt)은 암모늄염, 나트륨 및 칼륨 염과 같은 알칼리금속염, 칼슘 및 마그네슘 염과 같은 알칼리토금속염, 및 디시클로헥실아민 및 N-메틸-D-글루카민과 같은 유기염기를 이용한 염을 포함한다.
- [0100] 본 발명의 화합물의 모든 약제학적으로 허용가능한 산부가염 형태는 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- [0101] 또한, 화합물의 일부 결정형태는 다형체(polymorph)로서 존재할 수 있고, 이는 본 발명에 포함된다. 일부 화합물은 또한 물(즉, 수화물) 또는 일반적인 유기용매를 이용하여 용매화물을 형성할 수 있고, 이러한 용매화물 또한 본 발명의 범위 내에 포함된다. 염의 형태를 포함하는 화합물은 또한 이의 수화물 형태로 수득되거나, 이의 결정화를 위해 사용된 다른 용매를 포함할 수 있다.
- [0102] 전구약물(prodrug):
- [0103] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 전구약물을 본 발명의 범위 내에 포함한다. 일반적으로, 이러한 전구약물은 생체 내(in vivo)에서 치료적으로 활성이 있는 목적화합물로 용이하게 전환될 수 있는 화합물의 기능성 유도체이다. 따라서, 이러한 경우, 본 발명의 치료방법에서 용어 "투여하는"는 기술된 다양한 질환을 하나 또는 그 이상의 청구된 화합물의 전구약물로 치료하는 것을 포함하고, 상기 전구약물은 대상(subject)에게 투여된 후 생체 내에서 상기 특정한 화합물로 전환된다. 적절한 전구약물 유도체의 선택 및 제조를 위한 종래방법은 예를 들면

"전구약물의 제작(Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985)" 및 특허출원 DE 198 28 113, DE 198 28 114, WO 99/67228 및 WO 99/67279에 기술되어 있고, 상기 문헌의 모든 내용은 본 발명에서 참고문헌으로서 포함된다.

[0104] 보호기(protective group):

[0105] 본 발명의 화합물의 제조과정 동안에 관심 있는 분자에서 민감성 또는 반응성 기들(groups)을 보호할 필요가 있으며/있거나 보호하는 것이 바람직하다. 이것은 종래의 보호기, 예를 들면 다음의 문헌: [Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973] 및 [T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991]에 기술되어 있는 것을 이용하여 달성될 수 있으며, 상기 문헌의 모든 내용은 본 발명에서 참고문헌으로서 포함된다. 보호기는 본 발명이 속하는 분야에서 알려진 방법을 이용하여 편리한 후속 단계에서 제거될 수 있다.

[0106] 본 발명에서 사용된 용어 "조성물"은 청구된 화합물을 치료학적으로 유효한 양으로 포함하는 산물뿐만 아니라 직접 또는 간접적으로 청구된 화합물의 조합으로부터 수득된 산물을 포함한다.

[0107] 생약 조성물을 위한 담체 및 첨가제:

[0108] 따라서, 현탁액, 엘릭서제 및 용액과 같은 액체 경구제제에 적절한 담체 및 첨가제는 바람직하게는 물, 글리콜, 오일, 알콜, 풍미제, 보존제, 착색제 등을 포함한다. 산제, 캡슐, 겔캡 및 정제와 같은 고형 경구제제에 적절한 담체 및 첨가제는 전분, 당, 희석제, 과립제, 활택제, 결합제, 봉해제 등을 포함한다.

[0109] 혼합물에 첨가될 수 있는 담체는 필수적이고 비활성인 약제학적 부형제를 포함하고, 부형제의 예는 이에 한정되지는 않지만 적절한 결합제, 현탁제, 활택제, 풍미제, 감미제, 보존제, 코팅제, 봉해제, 염료 및 착색제를 포함한다.

[0110] 표적화할 수 있는 약물 담체로서의 가용성 고분자는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미드페놀, 폴리히드록시에틸아스파르트아미드페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥시드폴리리신을 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 약물의 방출 제어를 달성하기에 유용한 생분해성 고분자와 결합할 수 있고, 이러한 생분해성 고분자의 예는 폴리락틱산, 폴리엡실론 카프로라톤(polyepsilon caprolactone), 폴리히드록시 부티엘산(polyhydroxy butyric acid), 폴리오르토에스터, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리시아노아크릴레이트 및 수화겔의 교차결합된 또는 양극성 블록 공중합체를 포함한다.

[0111] 적절한 결합제는 이에 제한되는 것은 아니지만 전분, 젤라틴, 포도당 또는 베타락토스와 같은 천연 당, 옥수수 감미제, 아카시아, 트라카칸트 또는 소듐 올레이트와 같은 천연 및 합성 검, 소듐 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 염화나트륨 등을 포함한다.

[0112] 봉해제는 이에 제한되는 것은 아니지만 전분, 메틸 셀룰로오스, 한천, 벤토니트, 잔탄검 등을 포함한다.

[0113] 펩티드 서열

[0114] 본 발명에서 언급되고 사용된 펩티드는 다음과 같은 서열을 가진다.

[0115] Aβ(1-42):

[0116] Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala

[0117] Aβ(1-40):

[0118] Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val

[0119] Aβ(3-42):

[0120] Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala-

[0121] Aβ(3-40):

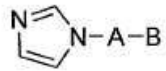
[0122] Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val

- [0123] A β (1-11)a:
- [0124] Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-NH₂
- [0125] A β (3-11)a:
- [0126] Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-NH₂
- [0127] A β (1-21)a:
- [0128] Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-NH₂
- [0129] A β (3-21)a:
- [0130] Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-NH₂
- [0131] Gln³-A β (3-40):
- [0132] Gln-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val
- [0133] Gln³-A β (3-21)a:
- [0134] Gln-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-NH₂
- [0135] Gln³-A β (1-11)a:
- [0136] Asp-Ala-Gln-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-NH₂
- [0137] Gln³-A β (3-11)a:
- [0138] Gln-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-NH₂
- [0139] 발명의 요약
- [0140] 본 발명은 글루타미닐 시클라제(QC, EC 2.3.2.5)의 저해제로서 작용하는 화합물을 제공한다.
- [0141] 포유동물에서 QC의 생리적 기질은 예를 들면 [Glu³] 아밀로이드 β -단백질(3-40/42), [Gln³] 아밀로이드 β -단백질(3-40/42), 가스트린, 뉴로텐신(neurotensin), FPP, CCL2, CCL7, CCL8, CCL16, CCL18, 프락탈킨(fractalkine), 오렉신 A(orexin A), [Gln³]-글루카곤(3-29) 및 [Gln⁵]-기질 P(5-11) 이다. 본 발명에 따른 화합물 및 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 QC 활성을 조절함으로써 치료될 수 있는 상태의 치료에 유용하다.
- [0142] QC(EC) 활성의 저해제를 포유동물에게 투여함으로써 신경질환(알츠하이머병, 다운증후군, 파킨슨병, 헌팅톤 무도병, 정신병성 병태, 정신분열증, 음식섭취장애, 수면-각성 장애, 에너지 대사의 항상성 조절장애, 자율기능장애, 호르몬균형장애, 체액조절장애, 고혈압, 발열, 수면조절장애, 식욕감퇴, 우울증을 포함하는 불안관련질환, 간질을 포함하는 발작, 약물금단증상 및 알코올중독, 및 인식기능장애 및 치매를 포함하는 퇴행성 신경질환)의 예방 또는 완화 또는 치료할 수 있다.
- [0143] 또한, 본 발명에 따른 화합물을 포유동물에게 투여함으로써 골수전구세포의 증식을 촉진할 수 있다.
- [0144] 본 발명에 따른 QC 저해제의 투여는 또한 남성의 수정능력을 억제할 수 있다.
- [0145] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 다른 제제와 조합으로 QC(EC) 활성의 저해제의 특히 신경질환을 치료하기 위한 용도를 제공한다.

발명의 상세한 설명

[0146] 본 발명은 화학식 1로 표시되는 신규한 QC(EC)의 저해제를 제공한다.

화학식 1

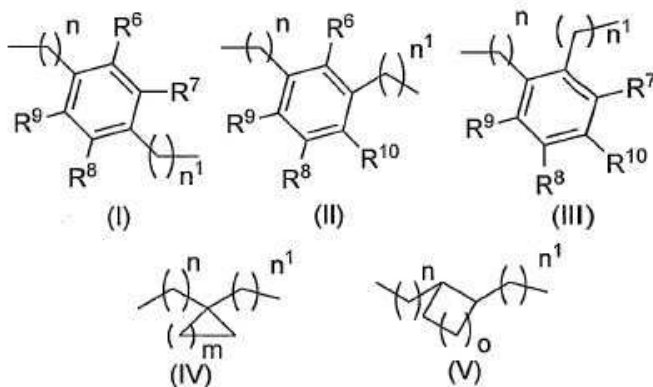


[0147]

[0148] 여기서,

[0149] A는 알킬 사슬, 알케닐 사슬 또는 알키닐 사슬이거나;

[0150] A는 하기의 구조로부터 선택된 기(group)이고,



[0151]

[0152] 여기서,

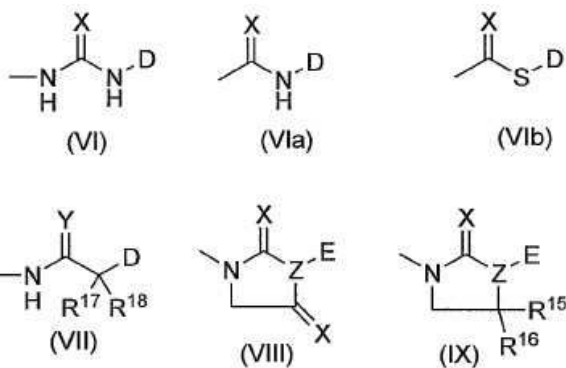
[0153] R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 각각 H 또는 알킬 사슬, 알케닐 사슬, 알키닐 사슬, 시클로알킬(cycloalkyl), 탄소고리(carbocycle), 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로고리(heterocycle)이고;

[0154] n 및 n¹은 각각 1 내지 5이고;

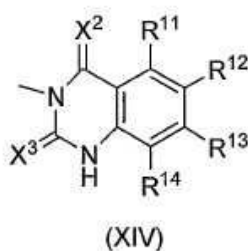
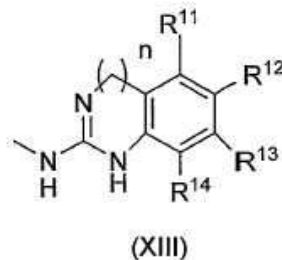
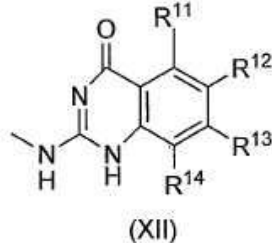
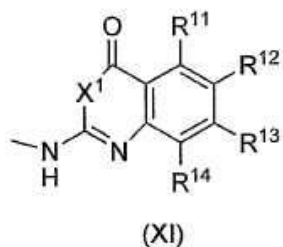
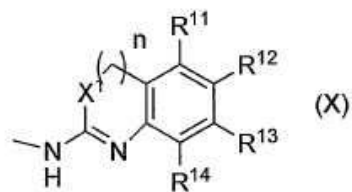
[0155] m은 1 내지 5이고;

[0156] o는 0 내지 4이고;

[0157] B는 하기의 구조로부터 선택된 기이고,



[0158]



[0159]

[0160]

여기서,

[0161]

D 및 E는 각각 알킬 사슬, 알케닐 사슬, 알키닐 사슬, 시클로알킬, 탄소고리, 아릴, -알킬아릴, 헤테로아릴, -알킬헤테로아릴, 아실 또는 헤테로고리를 나타내고;

[0162]

X는 CR²⁰R²¹, O, S, NR¹⁹를 나타내고, 화학식 (VIII) 및 (IX)의 경우 Z = CH이면 X는 O 또는 S이고;

[0163]

R¹⁹는 H, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, -옥시알킬, -옥시아릴, 카르보닐, 아미도, 히드록실, NO₂, NH₂, CN으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0164]

R²⁰ 및 R²¹은 각각 H, 알킬, 시클로알킬, 헤테로고리, 아릴, 헤테로아릴, -옥시알킬, -옥시아릴, 카르보닐, 아미도, NO₂, NH₂, CN, CF₃으로부터 선택되고;

[0165]

X¹, X² 및 X³은 각각 O 또는 S이나, X² 및 X³는 모두 O는 아니며,

[0166]

Y는 O 또는 S이고, R¹⁷ 및 R¹⁸에 의해서 형성된 탄소고리가 3원자 고리일 경우 Y는 O가 아니며;

[0167]

Z는 CH 또는 N이고;

[0168]

R¹¹, R¹², R¹³ 및 R¹⁴는 각각 H, 알킬 사슬, 알케닐 사슬, 알키닐 사슬, 시클로알킬, 탄소고리, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로고리, 할로겐, 알콕시-, -티오알킬, 카르복실, 카르복실산 에스터, 카르보닐, 카르바미드, 카르비미드, 티오카르바미드 또는 티오카르보닐, NH₂, NO₂로부터 선택될 수 있고;

[0169]

R¹⁵ 및 R¹⁶은 각각 H 또는 분지형 또는 비분지형 알킬 사슬, 또는 분지형 또는 비분지형 알케닐 사슬이고;

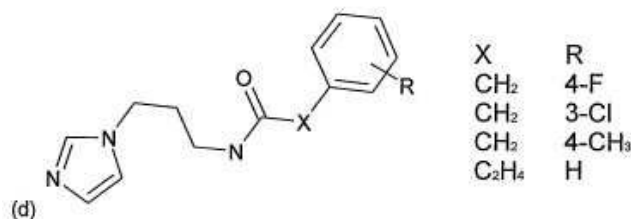
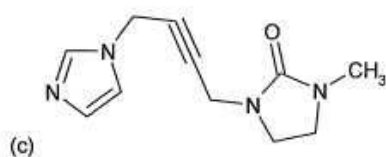
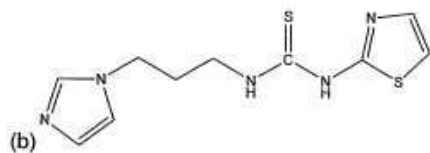
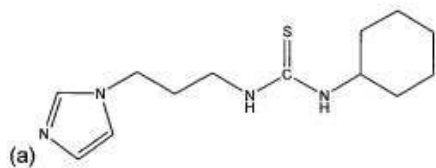
[0170]

R¹⁷ 및 R¹⁸은 각각 H 또는 알킬 사슬, 알케닐 사슬, 알키닐 사슬, 탄소고리, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알킬로부터 선택되거나, 연결되어 최대 6개의 고리원자를 가지는 탄소고리를 형성할 수 있으며;

[0171]

n은 0 또는 1이고;

[0172] 다음과 같은 화합물은 화학식 1에서 제외된다.



[0173]

[0174] A가 알킬 사슬, 알케닐 사슬 또는 알키닐 사슬로부터 선택되는 경우, 바람직하게는 A는 C₁-C₇ 알킬 사슬, C₁-C₇ 알케닐 사슬 또는 C₁-C₇ 알키닐 사슬이다. 본 발명의 일구현예에서, A는 비분지형 C₂-C₅ 알킬 사슬, 특히 비분지형 C₃-C₄ 알킬 사슬, 특별하게는 비분지형 C₃ 알킬 사슬이다. 본 발명의 두 번째 구현예에서, A는 2번 위치에서 하나(즉, S 또는 R 입체배위(configuration)에서) 또는 두 개의 메틸기에 의해서 치환된 C₃ 알킬 사슬을 나타낸다.

[0175] A가 화학식 (I) 내지 (V)로부터 선택되는 경우, 바람직하게는 A는 (I) 내지 (IV)의 기들(groups)로부터 선택된다. 본 발명의 일구현예에서, A는 화학식 (IV)의 기(group)를 나타내고, 여기서 각 n¹은 1과 동등하고, m = 1-4, 특히 m = 1이다. 본 발명의 두 번째 구현예에서, A는 화학식 (I), (II) 또는 (III)의 기를 나타내고, 여기서 각 n¹은 1과 동등하고, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 H를 나타낸다.

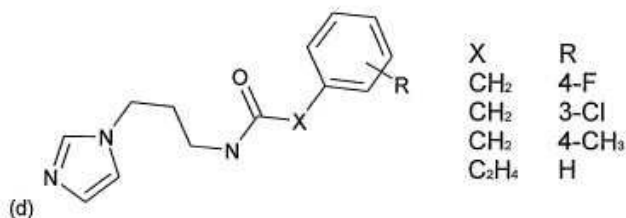
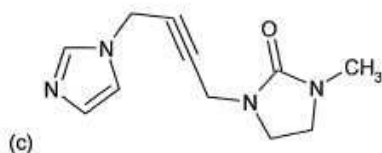
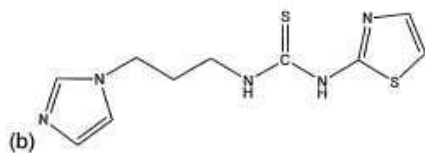
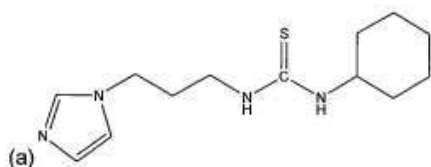
[0176] 바람직하게는, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 H 또는 메틸을 나타낸다.

[0177] 본 발명의 일구현예에서, B는 (VI), (VIa), (VIb), (VII), (X), (XI), (XII), (XIII) 및 (XIV)로부터 선택된다. 본 발명의 두 번째 구현예에서, B기(group)는 화학식 (VI)을 나타낸다. 본 발명의 세 번째 구현예에서, B기는 화학식 (VIa)을 나타낸다. 본 발명의 네 번째 구현예에서, B기는 화학식 (VIb)을 나타낸다. 본 발명의 다섯 번째 구현예에서, B기는 화학식 (VII)을 나타낸다. 본 발명의 여섯 번째 구현예에서, B기는 화학식 (X)을 나타낸다. 본 발명의 일곱 번째 구현예에서, B기는 화학식 (XI)을 나타낸다. 본 발명의 여덟 번째 구현예에서, B기는 화학식 (XII)을 나타낸다. 본 발명의 다른 구현예에서, B기는 화학식 (XIII)을 나타낸다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, B기는 화학식 (XIV)을 나타낸다. 본 발명의 바람직한 구현예에서, B는 화학식 (VI) 또는 (VII)의 기를 나타낸다.

[0178] B가 화학식 (IX)의 기를 나타내는 경우, 적절하게는 A는 알키닐을 나타내지 않는다.

[0179] 바람직하게는, D 및 E는 각각 벤질, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로고리를 나타낸다.

- [0180] 본 발명의 일구현예에서, D 및 E는 아릴, 특히 페닐 또는 나프틸, 특별하게는 치환된 페닐을 나타낸다. D가 페닐을 나타내는 경우, 바람직한 치환기는 알콕시-, -티오알킬, 할로젠, 또는 카르복실산 알킬 또는 아릴 에스터를 포함한다. 또한, 플루오로, 클로로, 브로모, 이오도, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 메톡시, 에톡시, 벤질옥시, 시아노, 아세틸, 디메틸 아미노, 메틸술폰일, 니트로, 옥사졸일, 이소프로필, 에틸 및 메톡시카르보닐이 바람직하다. 페닐기가 일치환된(mono-substituted) 경우, 치환은 4번 위치에서 일어나는 것이 바람직하다. D 및 E가 아릴일 경우, 기타 적절한 아릴기는 디히드로벤조디옥신, 벤조디옥솔, 벤조디티올, 디히드로벤조디티인, 벤조옥사티올 및 디히드로벤조옥사티인을 포함한다. 특히 바람직하게는, D 또는 E가 나타내는 기는 3,4-(디메톡시)-페닐이다.
- [0181] 바람직하게는, R^{20} 및 R^{21} 은 NO_2 , CN 또는 CF_3 를 나타내고, R^{20} 이 H일 경우 R^{21} 은 NO_2 , CN 또는 CF_3 이고, R^{21} 이 H일 경우 R^{20} 은 NO_2 , CN 또는 CF_3 이다.
- [0182] 일구현예에서, X 또는 Y는 S, O 또는 NR1이다. 바람직하게는, X 또는 Y는 S이다.
- [0183] 바람직하게는, Z는 N을 나타낸다.
- [0184] 바람직한 일구현예에서, R^{11} 및 R^{14} 는 H이다.
- [0185] 더욱 바람직한 일구현예에서, R^{12} 및 R^{13} 은 각각 옥시알킬 또는 티오알킬, 할로젠, 또는 카르복실산 알킬 에스터 또는 페닐로부터 선택된다.
- [0186] 바람직한 일구현예에서, R^{15} 및 R^{16} 중 적어도 하나는 H이고, 더욱 바람직하게는, R15 및 R16은 모두 H이다.
- [0187] 바람직한 일구현예에서, R^{17} 및 R^{18} 중 하나는 H이고 다른 하나는 Me이다. 또한, R^{17} 및 R^{18} 중 하나는 H이고 다른 하나는 페닐인 화합물이 바람직하다. R^{17} 및 R^{18} 이 연결되어 6개의 고리원자를 가지는 탄소고리를 형성하는 화합물 또한 바람직하다.
- [0188] 바람직하게는, 화합물은 하기 실시예 13, 119 및 125에 의해서 정의되는 것들을 포함한다.
- [0189] 본 발명은 하기의 화합물이 화학식 1에서 제외되는 조건하에서 약물로서의 용도를 가지는 화학식 1의 화합물을 제공한다.



[0190]

[0191]

상기 조건의 화합물 (a)는 문헌[Ganellin 등 (1995) J Med Chem 38 (17) 3342-3350]에서 화합물 7로서 기술되어 있다. 이 논문은 상기 화합물을 히스타민 H3 수용체의 약한 저해제로서 기재하고 있다.

[0192]

상기 조건의 화합물 (b)는 문헌[Venkatachalam 등 (2001) Bioorganic Med Chem Lett 11, 523-528]에서 화합물 7로서 기술되어 있다. 이 논문은 상기 화합물을 HIV1 역전사효소 저해제로서 기재하고 있다.

[0193]

상기 조건의 화합물 (c)는 문헌[Moon 등 (1991) J Med Chem 34, 2314-2327]에서 화합물 19b로서 기술되어 있다. 이 논문은 상기 화합물을 알츠하이머병에 대해 강력한 치료효능을 가지는 콜린성 효현제(cholinergic agonist)로서 기재하고 있다.

[0194]

상기 조건의 화합물 (d)는 문헌[Wright et al (1986) J Med Chem 29,523-530]에서 화합물 99,100 및 102-103로서 기술되어 있다. 이 논문은 상기 화합물을 트로모산 합성효소(thromoxane synthetase) 저해제로서 기술하고 있다.

[0195]

"X² 및 X³이 모두 0가 아닌" 조건에 해당하지 않는 경우 화학식 1에 포함되는 일부 화합물은 문헌[Wright 등 (1987) J Med Chem 30,2277-2283]에서 트로모산 합성효소 저해제로서 기술되어 있다.

[0196]

"R¹⁷ 및 R¹⁸에 의해서 형성된 탄소고리가 3개의 고리원자를 가지는 경우, Y는 0가 아닌" 조건에 해당하지 않는 경우 화학식 1에 포함되는 일부 화합물은 EP 0 117 462 A2에서 트로모산 합성효소 저해제로서 기술되어 있다.

[0197]

또한, 본 발명은 화합물 (a)-(d)를 제외하는 조건 없이 또는 X² 및 X³이 모두 0가 아닌 조건 또는 R¹⁷ 및 R¹⁸에 의해서 형성된 탄소고리가 3개의 고리원자를 가지는 경우 Y는 0가 아닌 조건 없이, 알츠하이머병, 다운증후군, 파킨슨병, 헌팅톤 무도병, 정신병성 병태, 정신분열증, 음식섭취장애, 수면-각성 장애, 에너지 대사의 항상성 조절장애, 자율기능장애, 호르몬균형장애, 체액조절장애, 고혈압, 발열, 수면조절장애, 식욕감퇴, 우울증을 포함하는 불안관련질환, 간질을 포함하는 발작, 약물금단증상 및 알코올중독, 및 인식기능장애 및 치매를 포함하는 퇴행성 신경질환으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 질환의 치료용 의약품의 제조를 위한 화학식 1의 QC 저해제의 용도를 제공한다.

[0198]

본 발명은 또한 화합물 (a)-(d)를 제외하는 조건 없이 또는 X² 및 X³이 모두 0가 아닌 조건 또는 R¹⁷ 및 R¹⁸에 의해서 형성된 탄소고리가 3개의 고리원자를 가지는 경우 Y는 0가 아닌 조건 없이, 알츠하이머병, 다운증후군, 파

킨스병, 헌팅톤 무도병, 정신병성 병태, 정신분열증, 음식섭취장애, 수면-각성 장애, 에너지 대사의 항상성 조절장애, 자율기능장애, 호르몬균형장애, 체액조절장애, 고혈압, 발열, 수면조절장애, 식욕감퇴, 우울증을 포함하는 불안관련질환, 간질을 포함하는 발작, 약물금단증상 및 알코올중독, 및 인식기능장애 및 치매를 포함하는 퇴행성 신경질환으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 질환의 치료용도를 가지는 화학식 1의 QC 저해제를 제공한다.

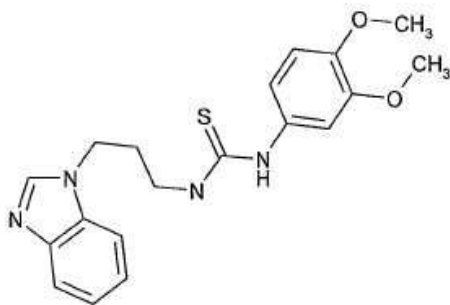
[0199] 본 발명은 또한 화합물 (a)-(d)를 제외하는 조건 없이 또는 X^2 및 X^3 이 모두 0가 아닌 조건 또는 R^{17} 및 R^{18} 에 의해서 형성된 탄소고리가 3개의 고리원자를 가지는 경우 Y는 0가 아닌 조건 없이, 화학식 1의 적어도 하나의 화합물을 치료학적으로 활성이 있는 양으로 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머병, 다운증후군, 파킨스병, 헌팅톤 무도병, 정신병성 병태, 정신분열증, 음식섭취장애, 수면-각성 장애, 에너지 대사의 항상성 조절장애, 자율기능장애, 호르몬균형장애, 체액조절장애, 고혈압, 발열, 수면조절장애, 식욕감퇴, 우울증을 포함하는 불안관련질환, 간질을 포함하는 발작, 약물금단증상 및 알코올중독, 및 인식기능장애 및 치매를 포함하는 퇴행성 신경질환으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 질환의 치료방법을 제공한다.

[0200] 가장 바람직하게는, 본 발명은 화합물 (a)-(d)를 제외하는 조건 없이, 화학식 1의 적어도 하나의 화합물을 치료학적으로 활성이 있는 양으로 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머병, 다운증후군, 파킨스병 및 헌팅톤 무도병으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 질환의 치료방법 및 이에 상응하는 용도를 제공한다.

[0201] 적절하게는, 상기에서 언급한 방법 및 용도에서, 화합물은 조건 화합물(c)가 아니다.

[0202] 하기의 화학식 1*의 화합물 또한 신규한 QC 저해제이다.

[0203] [화학식 1*]

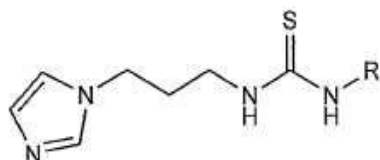


[0204]

[0205] 화학식 1*의 화합물은 상기에서 기술한 화학식 1의 화합물과 유사한 방식으로 본 발명의 방법 및 용도에서 사용될 수 있다.

[0206] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 1a의 신규한 QC(EC) 저해제를 제공한다.

화학식 1a



[0207]

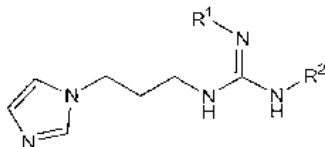
[0208] 여기서, R은 실시예 1 내지 53에서 정의된다.

[0209]

| 실시예 | R | ESI-MS(M+H) | Res.Act.(%) | IC ₅₀ (μ M) | K _i (μ M) |
|-----|--|-------------|-------------|-------------------------|-----------------------|
| 1 | 메틸 | 199.3 | 4.3 | | 13 |
| 2 | <i>tert</i> -부틸 | 241.4 | 60.7 | | 14.7 |
| 3 | 벤질 | 275.4 | 60.9 | | 5.67 |
| 4 | 페닐 | 261.4 | 42.3 | | 4.4 |
| 5 | 4-(플루오로)-페닐 | 279.35 | 42.0 | | 4.73 |
| 6 | 4-(클로로)-페닐 | 295.80 | | | 1.2 |
| 7 | 4-(에틸)-페닐 | 289.41 | 28.7 | | 2.78 |
| 8 | 4-(트리플루오로메틸)-페닐 | 329.4 | 38.5 | | 3.93 |
| 9 | 4-(메톡시)-카르보닐)-페닐 | 319.4 | | | 1.19 |
| 10 | 4-(아세틸)-페닐 | 303.4 | 17.0 | | 1.70 |
| 11 | 4-(메톡시)-페닐 | 291.4 | 9.7 | | 0.70 |
| 12 | 비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일 | 277.5 | 16.0 | | |
| 13 | 3,4-(디메톡시)-페닐 | 321.5 | 0.7 | 0.22 | 0.06 |
| 14 | 2,4-(디메톡시)-페닐 | 321.5 | 2.2 | | 0.57 |
| 15 | 3,5-(디메톡시)-페닐 | 321.5 | 2.86 | | 0.75 |
| 16 | 2-(메톡시)-카르보닐)-페닐 | 319.4 | | | |
| 17 | 4-(옥사졸-5-이)-페닐 | 328.5 | 3.64 | | 0.86 |
| 18 | 4-(피라졸-5-이)-페닐 | 327.4 | | | |
| 19 | 4-(이소프로필)-페닐 | 303.5 | 8.7 | | |
| 20 | 4-(피페리딘-1-술포닐)-페닐 | 408.6 | 8.5 | | 2.27 |
| 21 | 4-(몰포린-4-일)-페닐 | 346.5 | 9.0 | | |
| 22 | 4-(시아노)-페닐 | 286.4 | 9.0 | | 2.89 |
| 23 | 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일 | 319.4 | 4.17 | | 1.12 |
| 24 | 벤조[1,3]디옥솔-5-일 | 305.4 | 16.7 | | 5.66 |
| 25 | 3,4,5(트리메톡시)-페닐 | 351.5 | 1.7 | | 0.34 |
| 26 | 3-(메톡시)-페닐 | 291.4 | 6.8 | | 1.86 |
| 27 | 4-(메톡시)-페닐 | 305.5 | 7.2 | | 0.89 |
| 28 | 4-(벤질옥시)-페닐 | 367.5 | | | 0.98 |
| 29 | 4-(메톡시)-벤질 | 305.5 | | | 3.93 |
| 30 | 3,4-(디메톡시)-벤질 | 335.5 | | | 1.55 |
| 31 | 2-(메톡시)-카르보닐)-티오펜-3-일 | 325.5 | | | |
| 32 | 3-(메톡시)-카르보닐)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[b]티오펜-2-일 | 392.6 | | | |
| 33 | 2-(메톡시)-카르보닐)-4-(메틸)-티오펜-3-일 | 339.5 | | | |
| 34 | 벤조[c][1,2,5]티아졸-4-일 | 319.5 | | | |
| 35 | 벤조[c][1,2,5]티아졸-5-일 | 319.5 | 4.4 | | 1.37 |
| 36 | 5-(메틸)-3-(페닐)-이소옥사졸-4-일 | 342.5 | | | |
| 37 | 3,5-(디메틸)-이소옥사졸-4-일 | 280.4 | | | |
| 38 | 4-(이도)-페닐 | 387.3 | 23.5 | | 2.12 |
| 39 | 4-(브로모)-페닐 | 340.3 | | | 2.52 |
| 40 | 4-(메틸)-페닐 | 275.4 | 31.3 | | 2.14 |
| 41 | 나프탈렌-1-일 | 311.5 | 26.7 | | 2.79 |
| 42 | 4-(니트로)-페닐 | 306.4 | 31.1 | | 2.68 |
| 43 | 부틸 | 241.4 | 53.8 | 14.0 | |
| 44 | 시클로옥틸 | 295.5 | 33.1 | 9.1 | |
| 45 | 푸란-2-일메틸 | 265.4 | 61.4 | 10.0 | |
| 46 | 테트라히드로푸란-2-일메틸 | 269.4 | 46.0 | 12.8 | |
| 47 | 벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸 | 319.4 | 42.7 | | 6.1 |
| 48 | 2-(몰핀-4-일)-에틸 | 298.5 | 55.0 | 13.3 | |
| 49 | 4-(메틸술팜닐)-페닐 | 307.5 | 19.1 | | 1.66 |
| 50 | 4-(디메틸아미노)-페닐 | 304.5 | | | 2.03 |
| 51 | 4-(트리플루오로메톡시)-페닐 | 345.4 | 14.2 | | |
| 52 | 벤조일 | 288.3 | | | |
| 53 | 피리딘-4-일 | 261.1 | | | |

[0210] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 1b의 신규한 QC(EC) 저해제를 제공한다.

화학식 1b



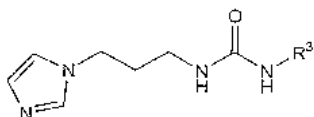
[0212] 여기서, R¹ 및 R²는 실시예 54 내지 95에서 정의된다.

| 실시예 | R ¹ | R ² | ESI-MS(M+H) | Res.Act.(%) | K _i (μM) |
|-----|----------------|---------------------------|-------------|-------------|---------------------|
| 54 | 시아노 | 메틸 | 207.3 | | 1.5 |
| 55 | 시아노 | 3,4-(테메톡시)-페닐 | 329.4 | | 1.36 |
| 56 | 시아노 | 2,4-(테메톡시)-페닐 | 329.4 | | |
| 57 | 시아노 | 3,5-(테메톡시)-페닐 | 329.4 | | 0.91 |
| 58 | 시아노 | 2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-7-일 | 327.4 | | 0.64 |
| 59 | 시아노 | 벤조[d][1,3]디옥솔-6-일 | 313.4 | | 0.73 |
| 60 | 시아노 | 3,4,5-(트리메톡시)-페닐 | 359.4 | | 0.88 |
| 61 | 시아노 | 3-(메톡시)-페닐 | 299.4 | | |
| 62 | 시아노 | 4-(메톡시)-페닐 | 313.4 | | |
| 63 | 시아노 | 4-(벤질옥시)-페닐 | 375.5 | | |
| 64 | 시아노 | 페닐 | 269.4 | | 1.02 |
| 65 | 시아노 | 4-(메톡시)-페닐 | 299.4 | | 0.70 |
| 66 | 시아노 | 4-(아세틸)-페닐 | 311.4 | | |
| 67 | 시아노 | 4-(니트로)-페닐 | 311.4 | | |
| 68 | 시아노 | 벤질 | 283.4 | 22.5 | 8.17 |
| 69 | 시아노 | 나프탈렌-1-일 | 319.4 | | |
| 70 | 시아노 | 4-(플루오로)-페닐 | 387.3 | | |
| 71 | 시아노 | 4-(이오도)-페닐 | 395.3 | | |
| 72 | 시아노 | 4-(브로모)-페닐 | 348.3 | | |
| 73 | 시아노 | 클로로옥틸 | 289.4 | | |
| 74 | 시아노 | tert-부틸 | 249.3 | | |
| 75 | 시아노 | 4-(메틸)-페닐 | 283.3 | | 1.34 |
| 76 | 시아노 | 4-(메틸티오)-페닐 | 315.5 | | |
| 77 | 시아노 | 4-(에틸)-페닐 | 297.4 | | |
| 78 | 시아노 | 4-(디메틸아미노)-페닐 | 312.4 | | |
| 79 | 시아노 | 부틸 | 249.4 | | |
| 80 | 시아노 | 트리틸 | 435.6 | | |
| 81 | 시아노 | 벤조[d][1,3]디옥솔-6-일)메틸 | 327.4 | | 1.53 |
| 82 | 시아노 | (테트라히드로퓨란-2-일)메틸 | 277.4 | | |
| 83 | 시아노 | 4-(트로플루오로메틸)-페닐 | 334.4 | | |
| 84 | 시아노 | (퓨란-2-일)메틸 | 273.4 | | |
| 85 | 시아노 | 2-(몰핀-4-일)-에틸 | 306.4 | | |
| 86 | 시아노 | 4-(옥사졸-5-일)-페닐 | 336.4 | | |
| 87 | 시아노 | 피리딘-3-일 | 270.4 | | |
| 88 | 시아노 | 4-(시아노)-페닐 | 294.4 | | |
| 89 | 시아노 | 4-(트리플루오로메톡시)-페닐 | 353.4 | | |
| 90 | 시아노 | 4-(피레리디노술포닐)-페닐 | 416.6 | | |

| | | | | | |
|----|-----|-------------------|-------|--|-------|
| 91 | 시아노 | 4-(1H-피라졸-1-일)-페닐 | 335.4 | | |
| 92 | H | 3,4-(디메톡시)-페닐 | 304.4 | | 204.5 |
| 93 | 메틸 | 3,4-(디메톡시)-페닐 | 318.4 | | 3.62 |
| 94 | 시아노 | 2,3,4-(트리메톡시)-페닐 | 358.1 | | |
| 95 | 시아노 | 시클로헵틸 | 288.2 | | 3 |

[0214] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 1c의 신규한 QC(EC) 저해제를 제공한다.

화학식 1c

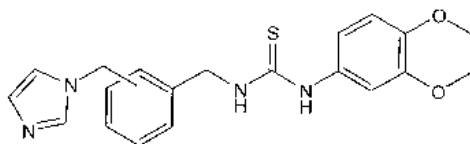


[0216] 여기서, R³은 실시예 96 내지 102에서 정의된다.

| 실시예 | R | ESI-MS(M+H) | Res.Act.(%) | IC ₅₀ (μ M) | K _i (μ M) |
|-----|--------------------------------|-------------|-------------|-----------------------------|---------------------------|
| 96 | 에틸 | 197.3 | | | 19.2 |
| 97 | 6-플루오로-4H-벤조[d][1,3]디옥신-8-일 | 321.4 | 19.0 | 12.0 | |
| 98 | 3-(시클로헵틸옥시)-4-(메톡시)-페닐 | 359.4 | 2.87 | | 0.62 |
| 99 | 4-(헵틸옥시)-페닐 | 359.5 | 5.6 | 9.9 | |
| 100 | 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-7-일 | 317.4 | | | |
| 101 | 4-(부톡시)-페닐 | 371.4 | | | |
| 102 | 3,4-(디메톡시)-페닐 | 305.4 | | | 0.46 |

[0218] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 1d의 신규한 QC(EC) 저해제를 제공한다.

화학식 1d

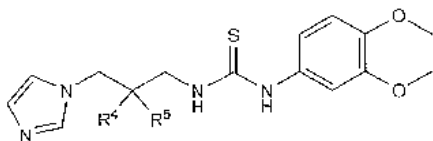


[0220] 여기서, 고리상 위치는 실시예 103 내지 105에서 정의된다.

| 실시예 | 벤질-치환의 위치 | ESI-MS(M+H) | Res.Act.(%) | K _i (μ M) |
|-----|-----------|-------------|-------------|---------------------------|
| 103 | 2 | 383.5 | 16.27 | 4.84 |
| 104 | 3 | 383.5 | | 3.52 |
| 105 | 4 | 383.5 | | 1.86 |

[0222] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 1e의 신규한 QC(EC) 저해제를 제공한다.

화학식 1e



[0223]

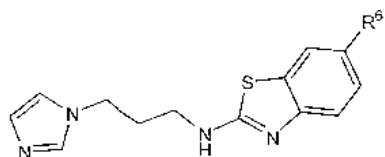
[0224] 여기서, R⁴ 및 R⁵는 실시예 106 내지 109에서 정의된다.

[0225]

| 실시예 | R ⁴ | R ⁵ | ESI-MS(M+H) | Res.Act.(%) | IC ₅₀ (μ M) | K _i (μ M) |
|--------|-------------------------------------|----------------|-------------|-------------|-------------------------|-----------------------|
| 106(S) | H | 메틸 | 335.5 | | | 0.76 |
| 107(R) | 메틸 | H | 335.5 | | | 0.35 |
| 108 | 메틸 | 메틸 | 349.5 | | | |
| 109 | -CH ₂ -CH ₂ - | | 347.5 | | | 7.85 |

[0226] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 1f의 신규한 QC(EC) 저해제를 제공한다.

화학식 1f



[0227]

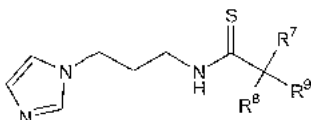
[0228] 여기서, R⁶은 실시예 110 내지 112에서 정의된다.

[0229]

| 실시예 | R ⁶ | ESI-MS(M+H) | Res.Act.(%) | IC ₅₀ (μ M) | K _i (μ M) |
|-----|----------------|-------------|-------------|-------------------------|-----------------------|
| 110 | H | 259.4 | | | 3.00 |
| 111 | 클로로 | 293.8 | | | 3.35 |
| 112 | 메톡시 | 289.4 | | | 1.57 |

[0230] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 1g의 신규한 QC(EC) 저해제를 제공한다.

화학식 1g



[0231]

[0232] 여기서, R⁷은, R⁸ 및 R⁹는 실시예 113 내지 132에서 정의된다.

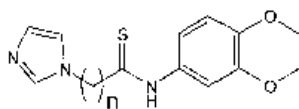
[0233]

| 실시예 | R ⁷ | R ⁸ | R ⁹ | ESI-MS(M+H) | Res.Act.(%) | K _i (μ M) |
|-----|----------------|----------------|----------------|-------------|-------------|-----------------------|
| 113 | 페닐 | H | H | 260.4 | | 4.62 |
| 114 | 티오펜-2-일 | H | H | 266.5 | | 3.29 |

| | | | | | | |
|--------|------------------|--|----|-------|------|------|
| 115(R) | 페닐 | 메틸 | H | 274.5 | 21.2 | 7.34 |
| 116(S) | 페닐 | H | 메틸 | 274.5 | 8.1 | 3.51 |
| 117 | 페닐 | H | 에틸 | 288.5 | | 3.57 |
| 118 | 페닐 | H | 페닐 | 336.5 | 13.5 | 4.48 |
| 119 | 3,4-(디메톡시)-페닐 | H | H | 320.5 | | 0.39 |
| 120 | 3,4-(디메톡시)-페닐 | 메틸 | 메틸 | 347.2 | | |
| 121 | 4-(클로로)-페닐 | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - | | 334.9 | | 4.88 |
| 122 | 4-(클로로)-페닐 | -CH ₂ -C ₂ H ₄ -CH ₂ - | | 349.0 | | 7.3 |
| 123 | 4-(메톡시)-페닐 | -CH ₂ -C ₃ H ₆ -CH ₂ - | | 358.6 | | 2.78 |
| 124 | 4-(메톡시)-페닐 | -CH ₂ -CH ₂ - | | 316.5 | | 0.39 |
| 125 | 3,4-(디메톡시)-페닐 | -CH ₂ -CH ₂ - | | 346.5 | | 0.09 |
| 126 | 3,4,5-(트리메톡시)-페닐 | -CH ₂ -CH ₂ - | | 376.6 | | |
| 127 | 2,3,4-(트리메톡시)-페닐 | -CH ₂ -CH ₂ - | | 376.6 | | |
| 128 | 2-(메톡시)-페닐 | -CH ₂ -CH ₂ - | | 316.5 | | |
| 129 | 3-(메톡시)-페닐 | -CH ₂ -CH ₂ - | | 316.5 | | |
| 130 | 2,3-(디메톡시)-페닐 | -CH ₂ -CH ₂ - | | 346.5 | | |
| 131 | 3,5-(디메톡시)-페닐 | -CH ₂ -CH ₂ - | | 346.5 | | |
| 132 | 2,5-(디메톡시)-페닐 | -CH ₂ -CH ₂ - | | 346.5 | | |

[0234] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 1h의 신규한 QC(EC) 저해제를 제공한다.

화학식 1h



[0235]

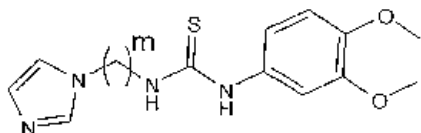
[0236] 여기서, n은 실시예 133 내지 135에서 정의된다.

[0237]

| 실시예 | N | ESI-MS(M+H) | K _i (μ M) |
|-----|---|-------------|-----------------------|
| 133 | 3 | 306.5 | |
| 134 | 4 | 320.5 | 0.99 |
| 135 | 5 | 334.5 | |

[0238] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 1i의 신규한 QC(EC) 저해제를 제공한다.

화학식 1i



[0239]

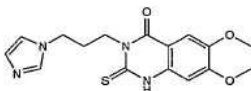
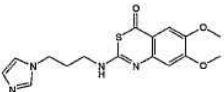
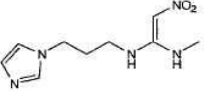
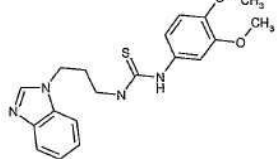
[0240] 여기서, m은 실시예 136 내지 137에서 정의된다.

[0241]

| 실시예 | m | ESI-MS(M+H) | Res.Act. (%) | K _i (μ M) |
|-----|---|-------------|--------------|-----------------------|
| 136 | 2 | 307.4 | | 17.6 |
| 137 | 4 | 335.5 | 2.19 | 0.55 |

[0242] 그의 신규한 QC(EC) 저해제는 실시예 138 내지 141이다.

[0243]

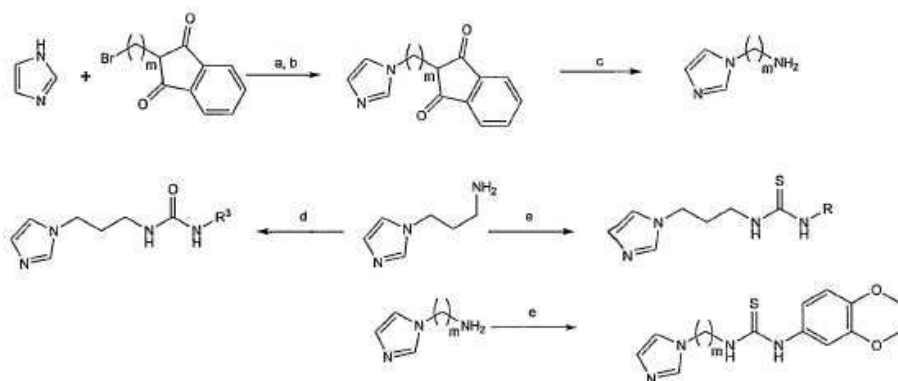
| 실시예 | 구조 | ESI-MS(M+H) | Res.Act. (%) | IC ₅₀ (μ M) | K _i (μ M) |
|-----|---|-------------|-----------------|--------------------------------|------------------------------|
| 138 |  | 347.5 | | | |
| 139 |  | 347.2 | | | |
| 140 |  | 226.3 | 13.8 | | 20.5 |
| 141 |  | 370.4 | | | |

[0244]

실시예의 합성

[0245]

합성개요 1: 실시예 1-53, 96-102 및 136-137의 합성



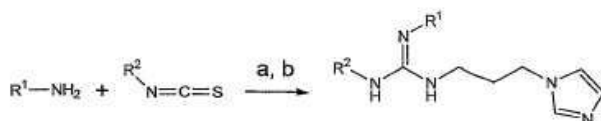
[0246]

[0247]

시약 및 조건: (a) NaH, DMF, 4h, 실온; (b) 8h, 100℃; (c) H₂N-NH₂, 에탄올(EtOH), 8h, 환류한 후 4N HCl, 6h, 환류; (d) R³-NCO, EtOH, 6h, 환류; (e) 3,4-디메톡시-페닐-이소티오시안네이트

[0248]

합성개요 2: 실시예 54-95의 합성

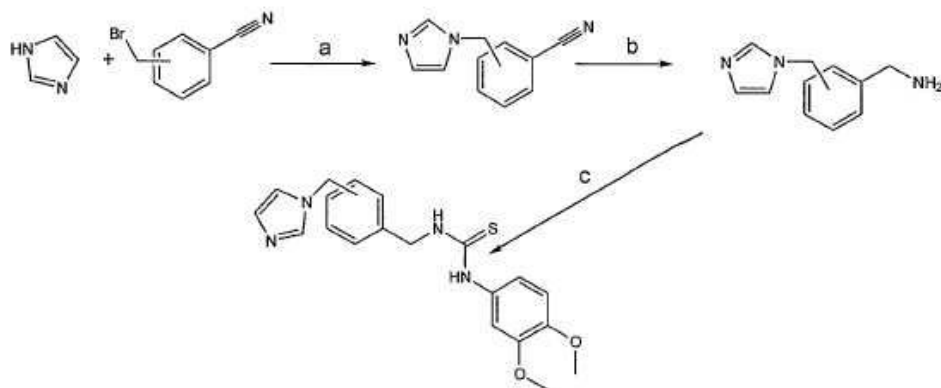


[0249]

[0250]

시약 및 조건: (a) R-NCS, EtOH, 6h, 환류; (b) WSCD, 1H-이미다졸-1-프로판아민, DMF, 2h, 실온

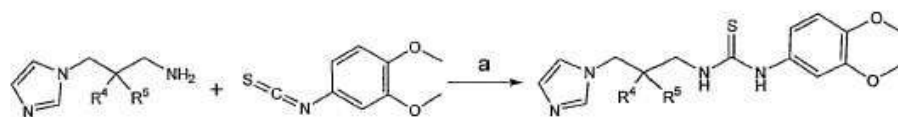
[0251] **합성개요 3:** 실시예 103-105의 합성



[0252]

[0253] 시약 및 조건: (a) NaH, DMF, 실온, 3h; (b) LiAlH₄, 디옥산, 환류, 1h; (c) R-NCS, EtOH, 환류 6h

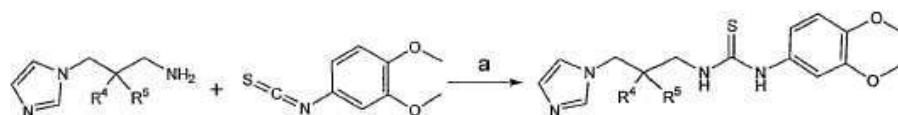
[0254] **합성개요 4:** 실시예 106-109의 합성



[0255]

[0256] 시약 및 조건: (a) EtOH, 2 h, 환류

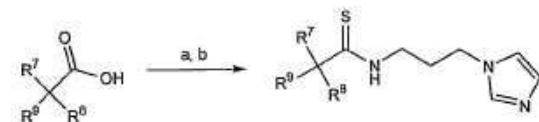
[0257] **합성개요 5:** 실시예 110-112의 합성



[0258]

[0259] 시약 및 조건: (a) 1H-이미다졸-1-프로판아민, 트리에틸아민, 톨루엔, 12h, 환류

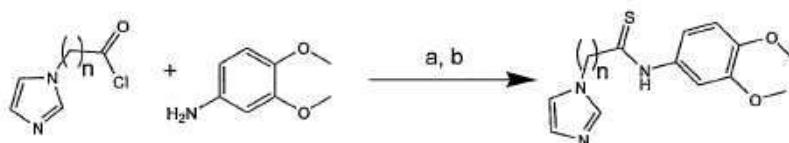
[0260] **합성개요 6:** 실시예 113-132의 합성



[0261]

[0262] 시약 및 조건: (a) CAIBE, 1H-이미다졸-1-프로판아민, 디옥산, 0°C, 12h; (b) 로슨시약(Lawesson's Reagent), EtOH, 환류, 8h

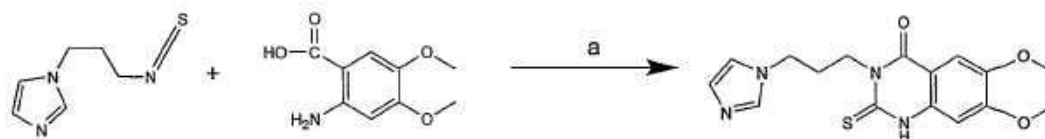
[0263] **합성개요 7:** 실시예 133-135의 합성



[0264]

[0265] 시약 및 조건: (a) 1*H*-이미다졸-1-프로판 산성 염화물, CH₂Cl₂, -10℃, 1h; (b) 로슨시약, 디옥산, 환류, 8h

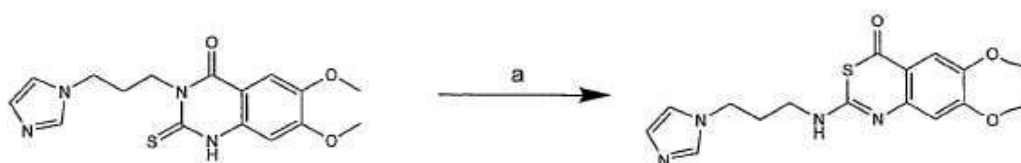
[0266] **합성개요 8:** 실시예 138의 합성



[0267]

[0268] 시약 및 조건: (a) EtOH, 환류, 8h

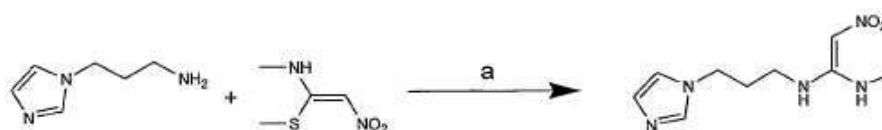
[0269] **합성개요 9:** 실시예 139의 합성



[0270]

[0271] 시약 및 조건: (a) 75% 농도, H₂SO₄, 4h

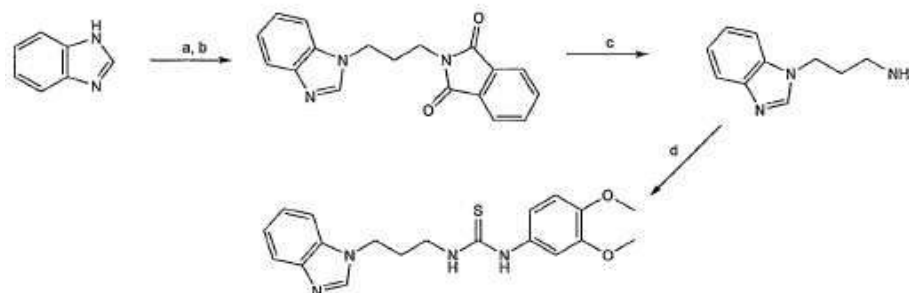
[0272] **합성개요 10:** 실시예 140의 합성



[0273]

[0274] 시약 및 조건: (a) 아세토니트릴, 환류, 2h

[0275] **합성개요 11:** 실시예 141의 합성



[0276]

[0277] 시약 및 조건: (a) NaH, DMF, 4h, 실온; (b) 8h, 100℃; (c) H₂N-NH₂, EtOH, 8h, 환류 후 4N HCl, 6h, 환류; (d) 3,4-디메톡시-페닐-이소티오시안네이트, EtOH, 6h, 환류

[0278] **분석조건**

[0279] ESI-질량 스펙트럼은 SCIEX API 365 분광광도계(Perkin Elmer)를 이용하여 획득하였다. ¹H-NMR(500 MHz) 데이터는 DMSO-D₆을 용매로 이용하면서 BRUKER AC 500 상에 기록하였다. 화학적 이동은 테트라메틸실란으로부터 백만

다운필드(downfield) 당 부분(part)으로서 용어된다. 갈라짐 양식(splitting pattern)은 다음과 같이 표시하였다: s(단일선), d(이중선), dd(이중선의 이중선(doublet of doublet)), t(삼중선), m(다중선), 및 br(넓은 신호).

[0280] **합성의 세부사항**

[0281] 실시예 1-12 및 14-53

[0282] 1*H*-이미다졸-1-프로판아민을 에탄올에서 이소티오시안네이트와 환류조건하에서 8시간 동안 반응시켰다. 용매를 제거한 후 남아있는 오일은 메틸렌 염화물에 용해하였다. 유기층은 NaHCO₃의 포화용액으로 2회 세척하고 NaHSO₄ 및 소금물로 세척한후 건조 증발시켰다. 생성된 고체를 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 80-98% 수율의 티오우레아(thiourea)를 수득하였다.

[0283] 실시예 13

[0284] 1-(3-(1*H*-이미다졸-1-일)프로필)-3-(3,4-디메톡시페닐)티오우레아

[0285] 4.0 mmol의 3,4-디메톡시페닐 이소시안네이트와 4.0 mmol의 3-(1*H*-이미다졸-1-일)알킬-1-아민을 10 ml의 에탄올(absolute ethanol)에 용해하였다. 환류조건하에서 2시간 동안 교반한 후, 용매를 증발시키고 생성된 고체는 에탄올로부터 재결정화하였다.

[0286] 수율: 0.66 g(51.3%); mp:160.0-161.0°C

[0287] ¹H NMR δ 1.8-2.0 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.9-4.0 (m, 2H), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.9 (br m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.6 (s, 1H), 9.3 (s, 1 H); MS m/z 321.2 (M+H), 253.3 (M-C₃H₃N₂ ·)

[0288] 실시예 96-102

[0289] 1*H*-이미다졸-1-프로판아민을 이소티오시안네이트와 환류조건하에서 8시간 동안 에탄올에서 반응시켰다. 용매를 제거한 후 남아있는 오일은 메틸렌 염화물에 용해하였다. 유기층은 NaHCO₃의 포화용액으로 2회 세척하고 NaHSO₄ 및 소금물로 세척한후 건조 증발시켰다. 생성된 고체를 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 85-90% 수율의 우레아를 수득하였다.

[0290] 실시예 136 및 137

[0291] 1*H*-이미다졸-1-아킬아민을 문헌에 따라서 ω-브롬-알킬-프탈이미드 및 이미다졸 염(imidazolium salt)으로부터 제조한 후 히드라진분해(hydrazinolysis)를 실시하였다. 생성된 산물을 실시예 1-53에 따라서 티오우레아로 변환하였고, 이때의 수율은 각각 88%(실시예 136), 95%(실시예 137)였다.

[0292] 실시예 54-95

[0293] 모든 실시예에서 건조상태의 디메틸 포름아미드에서 티오우레아를 수용성 카르보디이미드(WSCD)와 1*H*-이미다졸-1-프로판아민과 반응시킴으로써 40-87% 수율의 삼중치환된 구아니딘을 수득하였다.

[0294] 실시예 103-105

[0295] 1 당량의 NaH를 이용하면서 이미다졸을 브롬메틸페닐시아니드와 실온에서 3시간 동안 DMF에서 반응시켜 1*H*-이미다졸-1-메틸페닐시아니드를 수득하였다. 용매를 제거한 후 남아있는 오일을 디옥산에 용해하였다. 1 당량의 LiAlH₄를 이용하여 시아니드(cyanide)를 아민에서 전환하였다. KHSO₄의 포화용액을 첨가한 후, 디옥산을 증발시키고, 수층을 CHCl₃을 이용하여 추출하였다. 유기층은 진공상태에서 농축하고 아민은 실시예 1-53에서 제조한 티오우레아에서 전환하였고, 이때의 수율은 각각 78%(실시예 103), 65%(실시예 104) 및 81%(실시예 105)였다.

[0296] 실시예 106-109

[0297] 메탄술포네이트-2-메틸프로필-프탈이미드를 출발물질로 이용하여 실시예 136-137에 기술된 아민 제조방법에 따라서 아민을 합성하였다. 생성된 산물을 실시예 1-53에 따라서 티오우레아로 변환시켜 25-30%의 총수율로 실시예 106-109의 화합물을 수득하였다.

- [0298] 실시예 110-112
- [0299] 1*H*-이미다졸-1-프로판아민을 2-클로로벤조[d]티아졸과 130℃에서 24동안 톨루올에서 반응시켰다. 용매를 제거한 후 메탄올로부터 재결정화함으로써 실시예 110-112의 화합물을 55-65%의 양으로 수득하였다.
- [0300] 실시예 113-118, 120-124 및 126-132
- [0301] 0℃에서 1 당량의 CAIBE 및 N-메틸몰포린을 첨가함으로써 1*H*-이미다졸-1-프로판아민을 2-페닐 아세트산과 건조 상태의 디옥산(dry dioxane)에서 반응시켰다. 2시간 후, 상기 혼합물의 온도를 상온까지 높인 후 12시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후 남아있는 오일을 메틸렌 염화물에 다시 용해시키고, 유기층을 NaHCO₃의 수용액 및 물을 이용하여 세척하고 건조한 후 용매를 증발시켰다. 남아있는 오일을 로슨시약이 첨가된 디옥산에 용해하였다. 12시간 동안 교반한 후, NaHCO₃의 포화용액을 첨가하였다. 디옥산을 증발시킨 후, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리한 후 건조한 후 용매를 증발시켰다. 생성된 고체를 아세틸 아세테이트/에테르로부터 결정화함으로써 62-85%의 총수율로 실시예 113-118, 120-124 및 126-132의 화합물을 수득하였다.
- [0302] 실시예 119
- [0303] N-(3-(1*H*-이미다졸-1-일)프로필)-2-(3,4-디메톡시페닐)에탄티오아미드
- [0304] 30 ml의 디옥산에 용해되어 있는 4.0 mmol의 2-(3,4-디메톡시페닐)아세틸 클로리드(chloride)를 얼음 위에서 냉각하고 교반한 후 여기에 20 ml의 디옥산에 용해된 4.0 mmol의 트리에틸아민과 4.0 mmol의 3-(1*H*-이미다졸-1-일)알킬-1-아민을 한 방울씩 첨가하였다. 상기 혼합물의 온도를 상온까지 높인 후 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거한 후, 잔존물을 50 ml의 디클로로메탄에 다시 용해하였다. 유기층을 30 ml의 NaHCO₃의 포화수용액 및 물로 세척하였다. 유기용액을 건조, 여과시키고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 50 ml의 건조상태의 디옥산에 2.2 mmol의 로슨시약을 용해시킨 후, 이 혼합물의 온도를 90℃까지 올린 후 8시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거한 후, 잔존물을 50 ml의 디클로로메탄에 다시 용해하였다. 유기층을 NaHCO₃의 포화수용액으로 3회, 물로 3회 세척하고 건조, 여과한 후 유기용매를 제거하였다. 화합물은 층 두께가 2 mm인 실리카 플레이트와 용출시스템으로서 CHCl₃/MeOH 구배를 이용하는 원심력 크로마토그래피 장치(Harrison Research사)를 이용한 크로마토그래피에 의해서 정제하였다.
- [0305] 수율: 0.14 g(10.6 %); 녹는 점: 148.0-150.0℃
- [0306] ¹H NMR δ 2.0-2.15 (br m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.7 (s, 6H), 6.75-6.8 (m, 2H), 4.1-4.2 (m, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 6.95-7.0 (m, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.75-7.85 (br m, 1H), 8.6 (s, 1H), 10.2 (s, 1H); MS m/z 320.2 (M+H), 252.2 (M-C₃H₃N₂ ·)
- [0307] 실시예 125
- [0308] N-(3-(1*H*-이미다졸-1-일)프로필)-1-(3,4-디메톡시페닐)시클로프로판카르보티오아미드
- [0309] 11.06 mmol의 3, 4-디메톡시페닐 아세트니트릴, 34.8 mmol의 2-브로모-1-클로로에탄올 및 1.16 mmol의 염산트리에틸벤질아모늄을 10 ml의 KOH 수용액(60%)에 용해하였다. 이 혼합물을 초음파 처리용기(ultrasonic bath)으로 이동시킨 후 상온에서 3시간 동안 심하게 교반한다. 생성된 현탁액을 40 ml의 물로 희석한 후 20 ml의 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 유기층을 합친 후 염화수소산(1 N) 수용액으로 세척한 후 Na₂SO₄에서 건조하고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 남아있는 오일을 실리카 겔 및 용출 시스템으로서 에틸 아세테이트/헵탄을 이용하는 플래쉬-크로마토그래피(flash-chromatography)에 의해서 정제함으로써 0.81 g(34.4 %)의 1-(3,4-디메톡시페닐)시클로프로판카르보니트릴을 수득하였다. 3.9 mmol의 1-(3,4-디메톡시페닐)시클로프로판카르보니트릴 및 11.2 mmol의 KOH를 80 ml의 에틸렌 글리콜에 현탁하였다. 이 혼합물을 환류조건하에서 12시간 동안 교반하였다. 80 ml의 물을 첨가하고, 수층을 에테르로 2회 추출하였다. HCl (1 N)을 이용하여 pH 4-5로 맞춘 후, 수층을 에테르로 3회 추출하고, 유기층을 합친 후 Na₂SO₄에서 건조하여 용매를 제거함으로써 0.81 g(93.5%)의 1-(3,4-디메톡시페닐)시클로프로판카르복실산을 수득하였다.
- [0310] 3.44 mmol의 1-(3,4-디메톡시페닐)시클로프로판카르복실산, 3.5 mmol의 N- 메틸 몰핀 및 3.5 mmol의 이소부틸 클로로포르미아트를 건조상태의 테트라히드로퓨란에 용해하여 -15℃에서 15분 동안 교반하였다. 3.5 mmol의 3-(1*H*-이미다졸-1-일)알킬-1-아민을 첨가한 후, 이 혼합물의 온도를 상온까지 높인 후 12시간 동안 교반하였다.

용매를 감압하에서 제거한 후, 남아있는 오일을 클로로포름에 다시 용해하였다. 유기층을 NaHCO_3 의 포화수용액으로 2회 세척하고 Na_2SO_4 에서 건조한 후 용매를 제거하였다. 화합물은 층 두께가 2 mm인 실리카 플레이트와 용출시스템으로서 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 구배를 이용하는 크로마토트론(chromatotron) 장치(Harrison Research사)를 이용한 원심력 크로마토그래피에 의해서 정제함으로써 0.671 g(59.3%)의 N-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-1-(3,4-디메톡시페닐)시클로판-카르복사미드를 수득하였다.

[0311] 30 ml의 건조상태의 디옥산에 1.43 mmol의 로슨시약을 용해시킨 후, 이 혼합물의 온도를 90°C 까지 올린 후 8시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거한 후, 잔존물을 50 ml의 디클로로메탄에 용해하였다. 유기층을 NaHCO_3 의 포화수용액으로 3회, 물로 3회 세척하고 건조, 여과한 후 유기용매를 제거하였다. 화합물은 층 두께가 2 mm인 실리카 플레이트와 용출시스템으로서 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 구배를 이용하는 원심력 크로마토그래피 장치(Harrison Research사)를 이용한 크로마토그래피에 의해서 정제하였다.

[0312] 수율: 0.33 g(46.2 %); 녹는 점: $127.0\text{--}127.0^\circ\text{C}$

[0313] ^1H NMR δ 1.1-1.2 (t, 2H), 1.55-1.6 (t, 2H), 2.0-2.1 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.7- 3.8 (s, 6H), 4.1-4.2 (t, 2H), 6.8-6.9 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.8 (m, 1H), 9.05 (s, 1H; MS m/z 346.0 (M+H), 278.2 (M-C₃H₃N₂-), 177.1 (M-C₆H₈N₃S ·)

[0314] 실시예 133-135

[0315] 0°C 에서 ω -브로모알킬 산성 클로리드(chloride) 용액을 교반하면서 여기에 디옥산에 용해되어 있는 1 당량의 트리에틸아민과 3,4-디메톡시아닐린의 혼합물을 첨가하였다. 이 용액의 온도를 실온까지 높인 후 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 남아있는 오일을 디클로로메탄에 다시 용해하였다. 유기층을 물로 세척하고 건조, 여과한 후, 용매를 감압하에서 제거하였다.

[0316] 이미다졸 및 수소화나트륨을 현탁시키고, 이 혼합물을 비활성조건하의 실온에서 3시간 동안 교반하였다. ω -브로모-N-(3,4-디메톡시-페닐)알킬아미드를 첨가한 후, 이 혼합물의 온도를 100°C 까지 높인 후 8시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 뜨거운 톨루엔을 첨가시킨 후 이 용액을 여과하였다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 티오아미드로의 변환을 로슨시약을 이용하여 실시예 113-132에서 기술한 바와 같이 수행함으로써 13-20%의 총수율로 실시예 133-135의 화합물을 수득하였다.

[0317] 상기에서 기술한 일반적인 합성개요에 따라서 합성한 기타 실시예의 화합물에 대한 분석데이터는 다음과 같다.

[0318] 실시예 1: 1-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-3-메틸티오우레아

[0319] 녹는 점: $122\text{--}122.5^\circ\text{C}$

[0320] ^1H NMR δ 1.85-1.95 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 3.2-3.5 (br d, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.3-7.5 (br d, 2H), 7.65 (s, 1H); MS m/z 199.1 (M+H), 221.3 (M+Na), 131.0 (M-C₃H₃N₂ ·)

[0321] 실시예 2: 1-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-3-tert-부틸티오우레아

[0322] 녹는 점: $147.0\text{--}147.5^\circ\text{C}$

[0323] ^1H NMR δ 1.3-1.4 (s, 9H), 1.85-1.95 (m, 2H), 3.5 (t, 2H), 3.8 (t, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.3-7.5 (br d, 2H), 7.65 (s, 1H); MS m/z 241.1 (M+H), 173.1 (M-C₃H₃N₂ ·)

[0324] 실시예 3: 1-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-3-벤질티오우레아

[0325] 녹는 점: $127.0\text{--}128.0^\circ\text{C}$

[0326] ^1H NMR δ 1.85-1.95 (m, 2H), 3.2-3.5 (br d, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.6 (s, 2H), 6.8 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.19-7.35 (m, 5H), 7.5-7.6 (br d, 2H), 7.85 (s, 1H); MS m/z 275.3 (M+H), 207.1 (M-C₃H₃N₂ ·)

[0327] 실시예 5: 1-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-3-페닐티오우레아

[0328] 녹는 점: $166.5\text{--}167.0^\circ\text{C}$

- [0329] ^1H NMR δ 1.95-2.05 (m, 2H), 3.3-3.5 (br d, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.05 (m, 1H) 7.15 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.8 (br s, 1H), 9.5 (br s, 1H); MS m/z 261.1 (M+H), 193.2 (M-C₃H₃N₂·)
- [0330] 실시예 6: 1-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-3-(4-플루오로페닐)티오우레아
- [0331] 녹는 점: 147.0-148.0°C
- [0332] ^1H NMR δ 1.95-2.05 (m, 2H), 3.3-3.5 (br d, 2H), 3.9-4.05 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.05-7.15 (m, 3H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.7-7.8 (br s, 1H), 9.4 (br s, 1H); MS m/z 279.3 (M+H), 211.2 (M-C₃H₃N₂·)
- [0333] 실시예 7: 1-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-3-(4-에틸페닐)페닐티오우레아
- [0334] 녹는 점: 100.0-100.5°C
- [0335] ^1H NMR δ 1.15-1.2 (t, 3H), 1.9-2.0 (m, 2H), 2.5-2.6 (m, 2H), 3.3-3.5 (br d, 2H), 3.9-4.05 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.1-7.2 (m, 3H), 7.25-7.3 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.7-7.8 (br s, 1H), 9.4 (br s, 1H); MS m/z 289.3 (M+H), 221.1 (M-C₃H₃N₂·)
- [0336] 실시예 8: 1-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)티오우레아
- [0337] 녹는 점: 154.5-155.0°C
- [0338] ^1H NMR δ 1.9-2.1 (br m, 2H), 3.4-3.6 (br d, 2H), 3.95-4.1 (br m, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.6-7.8 (m, 5H), 8.2 (br s, 1H), 9.9 (br s, 1H); MS m/z 329.3 (M+H), 261.2 (M-C₃H₃N₂·)
- [0339] 실시예 10: 1-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-3-4-(아세틸페닐)티오우레아
- [0340] 녹는 점: 170.0-171.0°C
- [0341] ^1H NMR δ 1.9-2.1 (br m, 2H), 2.4-2.5 (s, 3H), 3.2-3.5 (br m, 2H), 3.9-4.1 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.5-7.65 (br m, 3H), 7.8-7.9 (m, 2H), 8.1 (m, 2H), 9.8 (br s, 1H); MS m/z 303.2 (M+H), 235.1 (M-C₃H₃N₂·)
- [0342] 실시예 11: 1-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-3-4-(메톡시페닐)티오우레아
- [0343] 녹는 점: 125.0-125.5°C
- [0344] ^1H NMR δ 1.8-2.0 (br m, 2H), 3.2-3.5 (br m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.9-4.0 (m, 2H), 6.7-6.9 (m, 3H), 7.1-7.2 (m, 3H), 7.5 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 9.2 (s, 1H); MS m/z 291.1 (M+H), 223.2 (M-C₃H₃N₂·)
- [0345] 실시예 14: 1-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-3-(2,4-디메톡시페닐)티오우레아
- [0346] 녹는 점: 120.0-120.5°C
- [0347] ^1H NMR δ 1.8-2.0 (br m, 2H), 3.4-3.5 (br m, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.9-4.0 (m, 2H), 6.5 (d, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.5 (br s, 1H), 7.6 (s, 1H), 9.75 (s, 1H); MS m/z 321.2 (M+H), 253.3 (M-C₃H₃N₂·)
- [0348] 실시예 15: 1-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-3-(3,5-디메톡시페닐)티오우레아
- [0349] 녹는 점: 142.0-143.0°C
- [0350] ^1H NMR δ 1.8-2.0 (br m, 2H), 3.4-3.5 (br m, 2H), 3.6 (s, 6H), 3.95-4.0 (m, 2H), 6.25 (m, 1H), 6.6 (m, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 9.5 (s, 1H); MS m/z 321.2 (M+H), 253.3 (M-C₃H₃N₂·)

- [0351] 실시예 23: 1-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-3-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-7-일)-티오우레아
- [0352] 녹는 점: 103.0-103.5℃
- [0353] ^1H NMR δ 1.9-2.0 (br m, 2H), 3.3-3.5 (br d, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.2-4.3 (m, 4H), 6.7 (m, 1H), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.6 (m, 2H), 9.3 (s, 1H); MS m/z 319.3 (M+H), 251.3 (M-C₃H₃N₂ ·)
- [0354] 실시예 24: 1-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-3-(벤조[d][1,3]디옥솔-6-일)티오우레아
- [0355] 녹는 점: 115.0-115.6℃
- [0356] ^1H NMR δ 1.9-2.1 (br m, 2H), 3.4-3.5 (br d, 2H), 4.05-4.15 (m, 2H), 6.0 (s, 2H), 6.7 (m, 1H), 6.8-6.85 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.7 (br s, 1H), 8.5 (br s, 1H), 9.4 (br s, 1H); MS m/z 305.2 (M+H), 237.2 (M-C₃H₃N₂ ·)
- [0357] 실시예 25: 1-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)티오우레아
- [0358] 녹는 점: 124.5-125.5℃
- [0359] ^1H NMR δ 1.8-2.0 (m, 2H), 3.4-3.5 (br m, 2H), 3.6 (s, 3H), 3.7 (s, 6H), 3.9-4.0 (m, 2H), 6.65 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.7 (br s, 1H), 9.4 (s, 1H); MS m/z 351.3 (M+H), 283.2 (M-C₃H₃N₂ ·)
- [0360] 실시예 26: 1-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-3-(3-메톡시페닐)티오우레아
- [0361] 녹는 점: 89.5-90.0℃
- [0362] ^1H NMR δ 1.9-2.1 (br m, 2H), 3.4-3.5 (br m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.9-4.0 (m, 2H), 6.6-6.7 (m, 1H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.15-7.25 (br m, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.8 (br s, 1H), 9.5 (s, 1H); MS m/z 291.1 (M+H), 223.2 (M-C₃H₃N₂ ·)
- [0363] 실시예 27: 1-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-3-(4-에톡시페닐)티오우레아
- [0364] 녹는 점: 126.0-126.5℃
- [0365] ^1H NMR δ 1.5 (br m, 3H), 1.9-2.0 (br m, 2H), 3.4-3.5 (br m, 2H), 3.9-4.0 (br m, 4H), 6.8-6.9 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.15-7.2 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.55-7.6 (br s, 1H), 7.8 (s, 1H), 9.3 (s, 1H); MS m/z 305.2 (M+H), 237.2 (M-C₃H₃N₂ ·)
- [0366] 실시예 33: 1-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-3-(4-(메틸티오)페닐)티오우레아
- [0367] 녹는 점: 140.0-140.5℃
- [0368] ^1H NMR δ 1.8-2.05 (br m, 2H), 2.5 (s, 3H), 3.3-3.5 (br m, 2H), 3.9-4.1 (m, 2H), 6.9 (m, 1H), 7.1-7.3 (br m, 5H), 7.6 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 9.4 (s, 1H); MS m/z 307.2 (M+H), 239.2 (M-C₃H₃N₂ ·)
- [0369] 실시예 42: 1-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-3-(4-니트로페닐)티오우레아
- [0370] 녹는 점: 165.0-166.0℃
- [0371] ^1H NMR δ 1.9-2.05 (m, 2H), 3.3-3.5 (br d, 2H), 3.95-4.05 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.7 (m, 2H), 8.1 (m, 2H), 8.3 (brs, 1H), 10.1 (brs, 1H); MS m/z 306.2 (M+H), 237.9 (M-C₃H₃N₂ ·)
- [0372] 실시예 50: 1-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-3-(4-(디메틸아미노)페닐)티오우레아
- [0373] 녹는 점: 146.5-147.0℃
- [0374] ^1H NMR δ 1.9-2.0 (m, 2H), 2.9 (s, 6H), 3.4 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 6.7 (m, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.05-7.1 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.4 (brs, 1H), 7.6 (s, 1H), 9.2 (s, 1H); MS m/z 304.2 (M+H), 236.0 (M-C₃H₃N₂ ·)

·)

[0375] 실시예 102: 1-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-3-(3,4-디메톡시페닐)우레아

[0376] 녹는 점: 114.5-115.0°C

[0377] ^1H NMR δ 1.7-1.9 (m, 2H), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.7 (2s, 6H), 3.9-4.0 (m, 2H), 6.1 (t, 1H), 6.7 (s, 2H), 6.8 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.6 (s, 1H), 8.2 (s, 1H); MS m/z 321.2 (M+H), 253.3 (M-C₃H₃N₂ ·)

[0378] 실시예 106: 1-((S)-3-(1H-이미다졸-1-일)-2-메틸프로필)-3-(3,4-디메톡시페닐)티오우레아

[0379] 녹는 점: 150.5-151.5°C

[0380] ^1H NMR δ 0.9 (d, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.5 (s, 1H), 3.7 (d, 6H), 4.0-4.1 (br m, 1H), 4.15-4.25 (br m, 1H), 6.75-6.8 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.9-7.0 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 9.1 (s, 1H), 9.5 (s, 1H); MS m/z 335.6 (M+H), 267.1 (M-C₃H₃N₂ ·)

[0381] 실시예 107: 1-((R)-3-(1H-이미다졸-1-일)-2-메틸프로필)-3-(3,4-디메톡시페닐)티오우레아

[0382] 녹는 점: 155.0-157.5°C

[0383] ^1H NMR δ 0.9 (d, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.5 (s, 1H), 3.7 (d, 6H), 4.0-4.1 (br m, 1H), 4.15-4.25 (br m, 1H), 6.75-6.8 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.9-7.0 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 9.1 (s, 1H), 9.5 (s, 1H); MS m/z 335.4 (M+H), 267.2 (M-C₃H₃N₂ ·)

[0384] 실시예 109: 1-(((1H-이미다졸-1-일)메틸)시클로프로필)메틸)-3-(3,4-디메톡시페닐)티오우레아

[0385] 녹는 점: 166.5-168.5°C

[0386] ^1H NMR δ 0.7-0.8 (br m, 2H), 1.85-1.9 (m, 1H), 2.15-2.2 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.7 (d, 6H), 4.2 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 6.75-6.8 (br m, 1H), 6.85-6.9 (br m, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.7 (s, 0.5H), 7.8 (s, 0.5H), 8.85 (s, 0.5H), 9.1 (s, 0.5H), 9.35 (s, 0.5H), 9.45 (s, 0.5H); MS m/z 347.2 (M+H), 279.2 (M-C₃H₃N₂ ·), 137.5 (M-C₉H₁₃N₄S ·)

[0387] 실시예 110: N-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)벤조[d]티아졸-2-아민

[0388] ^1H NMR δ 1.95-2.15 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 2H), 4.0-4.1 (t, 2H), 6.9 (s, 1H), 6.95-7.05 (t, 1H), 7.15-7.2 (m, 2H), 7.35-7.4 (d, 1H), 7.60-7.70 (m, 2H), 8.0-8.1 (br s, 1H); MS m/z 259.4 (M+H), 191.3 (M-C₃H₃N₂ ·)

[0389] 실시예 111: N-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-6-클로로벤조[d]티아졸-2-아민

[0390] ^1H NMR δ 1.95-2.15 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 2H), 4.0-4.1 (t, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.1-7.2 (d, 2H), 7.3-7.4 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.2 (s, 1H); MS m/z 293.3 (M+H), 225.3 (M-C₃H₃N₂ ·)

[0391] 실시예 112: N-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-아민

[0392] ^1H NMR δ 1.9-2.05 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 4.0-4.1 (t, 2H), 6.7-6.8 (d, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.15-7.2 (s, 1H), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.8 (s, 1H); MS m/z 289.1 (M+H), 221.4 (M-C₃H₃N₂ ·)

[0393] 실시예 115: (R)-N-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-2-페닐프로판티오아미드

[0394] 녹는 점: 82.0-82.5°C

[0395] ^1H NMR δ 1.4-1.55 (d, 3H), 1.9-2.0 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.85-3.95 (m, 2H), 4.0-4.1 (q, 1H), 6.8-6.9 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.15-7.2 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.35-7.4 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 10.1 (s, 1H); MS m/z 274.4 (M+H), 206.3 (M-C₃H₃N₂ ·)

- [0396] 실시예 116: (S)-N-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-2-페닐프로판티오아미드
- [0397] 녹는 점: 82.5-83.5℃
- [0398] ^1H NMR δ 1.4-1.55 (d, 3H), 1.9-2.0 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.85-3.95 (m, 2H), 4.0-4.1 (q, 1H), 6.8-6.9 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.15-7.2 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.35-7.4 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 10.1 (s, 1H); MS m/z 274.4 (M+H), 206.3 (M-C₃H₃N₂ ·)
- [0399] 실시예 121: N-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-1-(4-클로로페닐)시클로부탄카르보티오아미드
- [0400] 녹는 점: 137.5-139.0℃
- [0401] ^1H NMR δ 1.55-1.75 (br m, 2H), 1.85-1.95 (br m, 2H), 2.4-2.5 (br m, 2H), 2.7-2.85 (br m, 2H), 3.3-3.5 (br m, 2H), 3.8 (m, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.5 (m, 2H), 9.6 (t, 1H); MS m/z 334.3 (M+H), 266.1 (M-C₃H₃N₂ ·)
- [0402] 실시예 122: N-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-1-(4-클로로페닐)시클로펜탄카르보티오아미드
- [0403] 녹는 점: 140.0-141.0℃
- [0404] ^1H NMR δ 1.5-1.65 (br m, 4H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 9.4 (t, 1H); MS m/z 348.2 (M+H), 280.2 (M-C₃H₃N₂ ·)
- [0405] 실시예 123: N-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-1-(4-메톡시페닐)시클로헥산카르보티오아미드
- [0406] 녹는 점: 162.5-164.0℃
- [0407] ^1H NMR δ 1.2-1.3 (m, 1H), 1.35-1.5 (br m, 5H), 1.85-2.0 (br m, 4H), 2.4-2.6 (br m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.8 (m, 2H), 6.8 (m, 3H), 7.0 (s, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 9.2 (t, 1H); MS m/z 358.3 (M+H), 290.3 (M-C₃H₃N₂ ·)
- [0408] 실시예 124: N-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-1-(4-메톡시페닐)시클로프로판카르보티오아미드
- [0409] 녹는 점: 129.0-129.5℃
- [0410] ^1H NMR δ 1.0-1.1 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.9-2.0 (br m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.9 (m, 2H), 6.9 (m, 3H), 7.1 (s, 1H), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 8.9 (br s, 1H); MS m/z 316.0 (M+H), 248.4 (M-C₃H₃N₂ ·)
- [0411] 실시예 134: 5-(1H-이미다졸-1-일)-N-(3,4-디메톡시페닐)펜탄티오아미드
- [0412] 녹는 점: 128.0-128.5℃
- [0413] ^1H NMR δ 1.65-1.70 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 2H), 2.7-2.75 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.0-4.05 (t, 2H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 11.0 (s, 1H); MS m/z 320.2 (M+H), 252.2 (M-C₃H₃N₂ ·)
- [0414] 실시예 136: 1-(2-(1H-이미다졸-1-일)-3-(3,4-디메톡시페닐)티오우레아
- [0415] 녹는 점: 157.5-159.0℃
- [0416] ^1H NMR δ 3.7 (2 s, 6H), 3.8 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 6.7 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.5 (br s, 1H), 7.6 (s, 1H), 9.5 (s, 1H); MS m/z 307.2 (M+H), 239.1 (M-C₃H₃N₂ ·)
- [0417] 실시예 137: 1-(4-(1H-이미다졸-1-일)부틸)-3-(3,4-디메톡시페닐)티오우레아
- [0418] 녹는 점: 14.5-116.0℃

[0419] ^1H NMR δ 1.4-1.5 (m, 2H), 1.6-1.7 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.6-3.8 (br s, 6H), 3.9-4.0 (m, 2H), 6.7 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.6 (br s, 1H), 7.7 (s, 1H), 9.3 (s, 1H); MS m/z 335.3 (M+H), 267.1 (M-C₃H₃N₂ ·)

[0420] 포유동물에서 QC(EC)의 생리적 기질은 예를 들면 [Glu³] 아밀로이드 β -단백질(3-40/42), [Gln³] 아밀로이드 β -단백질(3-40/42), 가스트린, 뉴로텐신(neurotensin), FPP, CCL 2, CCL 7, CCL 8, CCL 16, CCL 18, 프락탈킨(fractalkine), 오렉신 A(orexin A), [Gln³]-글루카곤(3-29) 및 [Gln⁵]-기질 P(5-11) 이다. 더 자세한 내용은 하기의 표 1를 참고하면 된다. 상기의 화합물 및/또는 본 발명에 따른 조합 및 적어도 하나의 QC(EC) 저해제를 포함하는 약제학적 조성물은 QC 활성을 조절함으로써 치료될 수 있는 상태의 치료에 유용하다.

표 1

[0421] 고리화되어 최종적으로 pGlu를 형성하는 N-말단 글루타민 잔기를 가지는 생리활성펩티드의 아미노산 서열

| 펩티드 | 아미노산 서열 | 기능 |
|--|---|---|
| 가스트린 17 Swiss-Prot: P01350 | QGPWL EEEEEAYGWM DF (아미드) | 가스트린(gastrin)은 위점막에서 염산의 생성 및 분비와 췌장에서 소화효소의 분비를 촉진한다. 또한, 평활근 수축을 촉진하고 위장에서 혈액순환 및 물 분비를 증가시킨다. |
| 뉴로텐신 Swiss-Prot: P30990 | QLYENKPRRP YIL | 뉴로텐신은 지방대사 조절에 있어서내분비 또는 촉진비(paracrine) 역할을 수행한다. 평활근의 수축을 유발한다. |
| FPP | QEP 아미드 | 갑상선자극호르몬 방출 호르몬(thyrotrophin releasing hormone(TRH))과 관련된 트리펩티드는 정상에서 발견된다. 생체외 및 생체내에서 수득한 최근의 증거에 따르면 FPP는 정자수정능력의 조절에 있어서 중요한 역할을 수행하는 것으로 밝혀졌다. |
| TRH Swiss-Prot: P20396 | QHP 아미드 | TRH는 뇌하수체 전엽에서 TSH 생합성의 조절자로서 중추 및 말초 신경계에서는 신경전달물질/신경조절물질로서 작용한다. |
| GnRH Swiss-Prot: P01148 | QHWSYGL RP(G) 아미드 | 생식선자극호르몬(gonadotropin)의 분비촉진; 황체형성호르몬 및 난포자극호르몬의 분비촉진 |
| CCL16(작은 유도성 사이토카인 A16) Swiss-Prot: O15467 | QPKVPEW VNPSTCCCLK YYEKVLPRL WGYRKALNC HLPALIFVTK RNREVCTNPN DDWVQEYIKD PNLPLLPTRN LSTVKIITAK NGQPQLLSQ | 림프구와 단핵구에 대해 주화활성(chemotactic activity)을 나타내나 중성구에는 주화능을 나타내지 않는다. 또한, 강력한 골수억제활성을 나타내고, 골수전구세포의 증식을 억제한다. 재조합 SCYA16은 단핵구와 THP-1 단핵구에 대해 주화활성을 나타내나 휴지기 림프구 및 중성구에 대해서는 주화활성을 나타내지 않는다. RANTES 발현에 의해 탈감작된 THP-1에서 칼슘유출을 유발한다. |
| CCL8(작은 유도성 사이토카인 A8) Swiss-Prot: P80075 | QPDSVSI PITCCFNVIN RKIPQRLAS YTRITNIQCP KEAVIFKTKR GKEVCADPKE RWVRDSMKHL DQIFQNLKP | 단핵구, 림프구, 호염구 및 호산구를 끌어들이는 주화인자임. 종양(neoplasia) 및 염증성 숙주반응에 관여한다. 이 단백질은 헤파린에 결합할 수 있다. |

| 펩티드 | 아미노산 서열 | 기능 |
|--|---|--|
| CCL2(작은 유도성 사이토카인 A2) Swiss-Prot: P13500 | QPDAINA PVTCCYNFTN RKISVQLAS YRRITSSKCP KEAVIFKTIV AKEICADPKQ KWVQDSMDHL DKQTQTPKT | 중성구 또는 호산구를 끌어들이지는 못하나 단핵구와 호염구를 끌어들이는 주화인자임. 단핵구 항암활성을 증강시킴. 건선, 류마티스관절염 또는 동맥경화증과 같은 단핵구의 침윤을 특징으로 하는 질환의 병인에 관련되어 있음. 동맥경화증의 진행과정 동안에 단핵구의 동맥벽 내로의 이동에 관여함. CCR2 및 CCR4에 결합함. |

| | | |
|---|--|--|
| CCL18(작은 유도성 사이토카인 A18) Swiss-Prot: P55774 | QVGTNKELC CLVYTSWQIP QKFIVDYSET SPQCPKPGVI LLTKRGRQIC ADPNKKWVQK YISDLKINA | 단핵구 또는 과립구를 끌어들이지는 못하나 림프구를 끌어들이는 주화인자임. 림프절에서 B 세포의 B 세포 림프소절 내로의 이동에 관여함. 림프절에서 한번도 항원에 노출되지 않은(naive) T 림프구를 수지상세포 및 활성화된 대식세포로 끌어들이고, naive T 세포, CD4+ 및 CD8+ T 세포에 대해 주화활성을 가지며, 따라서 체액성 및 세포매개 면역반응 모두에 관여함. |
| 프락탈킨(뉴로타틴(neurotactin)) Swiss-Prot: P78423 | QHHGVT KCNITCSKMT SKIPVALLIH YQQNQASCGK RAIILETRQH RLFCADPKEQ WVKDAMQHLD RQAAALTRNG GTFEKQIGEV KPRTPAAGG MDESWLEPE ATGESSSLEP TPSSQEAQRA LGTSPLEPTG VTGSSGTRLP PTPKAQDGGP VGTELFVRVPP VSTAATWQSS APHQPGPSLW AEAKTSEAPS TQDPSTQAST ASSPAPEENA PSEGRVWGQ GQSPRPENSL EREEMGPVPA HTDAFQDWGP GSMHVSWP VSSEGTPSRE PVASGSWTPK AEEPIHATMD PQRLGVLITP VPDQAATRR QAVGLLAFLG LLFCLGVAMF TYQSLQGCPR KMAGEMAEG RYIPRSCGSN SYVLVPV | 가용성 형태는 T 세포와 단핵구에 대해 주화능을 가지나 중성구에 대해서는 주화능을 가지지 않는다. 막결합형은 내피세포에 백혈구의 부착을 촉진한다. 내피에서 백혈구 부착 및 이동의 조절에 관여한다. CX3CR1에 결합한다. |
| CCL7(작은 유도성 사이토카인 A7) Swiss-Prot: P80098 | QPVGINT STTCCYRFIN KKIPKQRLES YRRTTSSHCP REAVIFKTKL DKEICADPTQ KWWQDFMKHL DKKTQTPKL | 중성구를 끌어들이지는 못하나 단핵구와 호산구를 끌어들이는 주화인자임. 단핵구 항암활성을 증강시킴. 젤라티나제 B(gelatinase B)의 방출을 유도함. 이 단백질은 헤파린에 결합할 수 있음. CCR1, CCR2 및 CCR3에 결합함. |

[0423]

| 펩티드 | 아미노산 서열 | 기능 |
|--|---|--|
| 오렉신 A (히포크레틴-1(hypocretin-1)) Swiss-Prot: 043612 | QPLPDCCRQK TCSCRLYELL HGAGNHAAGI LTL | 음식섭취 및 수면-각성의 조절에서 중요한 역할을 담당하는 신경펩티드로서 가능하게는 이러한 보완적 항상성 기능의 복잡한 행동적 및 생리적 응답을 통합함으로써 작용한다. 또한, 에너지대사의 항상성 조절, 자율기능, 호르몬 균형 및 체액조절에서 광범위한 역할을 수행한다. 오렉신-A는 높은 친화력으로 OX1R 및 OX2R 모두에 결합한다. |
| 기질 P (substance P) | RPK PQQFFGLM | 타키키닌(tachykinin)군에 속함. 타키키닌은 뉴런을 흥분시키는 활성 펩티드로서 행동적 응답을 일으키고, 강력한 혈관확장제 및 분비촉진제이고, 많은 평활근을 (직접 또는 간접적으로) 수축시킨다. |

[0424]

경상피전달세포(transepithelial transducing cell), 특히 가스트린(gastrin(G)) 세포는 음식물이 위에 도착하였을 때의 위산분비를 조정한다. 최근의 연구에 의하면, 다수의 활성산물이 가스트린 전구체로부터 생성되고 가스트린 생합성에서 다수의 조절점이 존재하는 것으로 밝혀졌다. 생합성 전구체 및 중간체(프로가스트린(progastrin) 및 Gly-가스트린)은 성장인자인 것으로 추정되며, 이들의 산물인 아미드화된 가스트린은 산분비를 급격히 촉진할 뿐만 아니라, 내피세포의 증식, 산을 생산하는 위벽세포 및 히스타민을 분비하는 장크롬친화-유사(enterochromaffin-like(ECL)) 세포의 분화, 및 ECL 세포에서 히스타민 합성 및 저장과 관련된 유전자의 발현을 조절한다. 또한, 가스트린은 표피성장인자(EGF)군의 구성원의 생산을 촉진하고, 이는 위벽세포의 기능을 억

제하나 표면내피세포의 성장을 촉진하지는 않는다. 십이지장 궤양 및 위암의 발병율이 증가한 헬리코박터 피로리(*Helicobacter pylori*) 감염 피험자에서 혈장 가스트린 농도는 증가된 것으로 나타났다 (Dockray, G. J. 1999 J Physiol 15 315-324).

[0425] 위전정부 G 세포(antral G cell)로부터 분비된 펩티드 호르몬인 가스트린은 산분비점막(oxyntic mucosa)에서 CCK-2 수용체를 통해서 ECL 세포로부터 히스타민의 합성 및 분비를 촉진하는 것으로 알려져 있다. 이동된 히스타민은 위벽세포에 존재하는 H(2) 수용체에 결합함으로써 산분비를 유도한다. 최근의 연구에 따르면, 완전히 아미드화된 형태 및 프로세싱이 덜 된 형태(프로가스트린 및 글리신-연장된가스트린)의 가스트린은 모두 위장관에 대한 성장인자인 것으로 제안되었다. 아미드화된 가스트린은 주로 위의 산분비점막에 대해 자극효과를 나타내며, 여기서 위의 줄기세포 및 ECL 세포의 증식을 증가시켜 위벽세포 및 ECL 세포의 질량을 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 한편, 프로세싱이 덜 된 가스트린(예, 글리신-연장된가스트린)의 자극효과는 주로 대장점막에서 나타난다(Koh, T. J. 및 Chen, D. 2000 Regul Pept 9337-44).

[0426] 뉴로텐신(neurotensin(NT))은 정신분열증의 병태생리에 관여하는 신경펩티드로서 특히 이러한 질환에서 잘못 조절된 것으로 밝혀진 신경전달물질 시스템을 조절한다. 뇌척수액(CSF) NT 농도를 측정된 임상연구에서, CSF NT 농도가 감소된 정신분열증 환자는 효과적인 항정신병 약물 치료를 통해서 회복되었다. 또한, NT 시스템이 항정신병 약물의 작용기작에 관여한다는 것에 대한 많은 증거가 있다. 중추투여된 NT의 행동적 및 생화학적 효과는 전신투여된 항정신병 약물과 매우 비슷하고, 항정신병 약물은 NT의 신경전달을 증가시킨다. 이러한 발견을 통해서 NT가 내인성 항정신병제로서 작용할 것이라는 가설을 도출하였다. 더욱이, 전형적 및 비전형적 항정신병 약물은 다른 방식으로 흑질선조체(nigrostriatal) 및 중간변연계(mesolimbic) 도파민 말단부위에서 NT의 신경전달을 변화시키고, 이러한 효과들은 각각 부작용이 나타난다는 것과 그 효능을 미리 알려주는 것이다(Binder, E. B. 등. 2001 Biol Psychiatry 50 856-872).

[0427] 수정촉진펩티드(FPP)는 갑상선자극호르몬 방출 호르몬(thyrotrophin releasing hormone(TRH))과 관련된 트리펩티드로서 정장(seminal plasma)에서 발견된다. 최근의 생체외 및 생체내 실험에 따르면, FPP는 정자 수정능의 조절에서 중요한 역할을 수행하는 것으로 밝혀졌다. 특히, FPP는 처음에 정자를 "스위치 온(switch on)" 상태로 촉진시켜 더 빠르게 수정능을 가지게 하지만, 수정능획득을 정지시켜 정자가 자발적인 침체 소실을 못하게 하여 수정전위(fertilizing potential)를 상실하지 못하게 한다. 이러한 반응은 아데닐릴 시클라제(adenylyl cyclase(AC)/cAMP 신호전달경로를 조절하는 것으로 알려진 아데노신에 의해서 모방될 수 있으며, 실제로 아데노신은 이러한 반응을 증강시킨다. FPP와 아데노신은 AC를 조절하기 위해서 FPP 수용체, 아데노신 수용체 및 G 단백질(G protein)과 상호작용함으로써 모두 수정능이 획득되지 않은 세포에서 cAMP 생산을 촉진하지만 수정능이 획득된 세포에서는 이를 억제한다. 이러한 과정은 다양한 단백질에서 티로신 잔기의 인산화 상태에 영향을 미치고, 이들 중 일부는 초기 단계의 "스위치 온" 반응에서 중요하고, 다른 것들은 침체반응 그 자체에 관여할 것으로 여겨진다. 정장에서 발견되는 칼시토닌과 안지오텐신 II는 생체외(in vitro)에서 수정능이 획득되지 않은 정자에서 비슷한 효과를 나타내고, FPP에 대한 반응을 증강시킬 수 있다. 이러한 분자들은 생체내(in vivo)에서 비슷한 효과를 나타내는 데 수정전위를 형성하도록 촉진하고 이를 유지함으로써 수정능에 영향을 미친다. FPP, 아데노신, 칼시토닌 및 안지오텐신 II의 이용성 감소 또는 이들의 수용체의 결합은 남성불임의 원인이 된다 (Fraser, L. R. 및 Adeoya-Osiguwa, S. A. 2001 Vitam Horm 63,1-28).

[0428] CCL2, CCL7, CCL8, CCL16, CCL18 및 프락탈킨은 골수전구세포의 증식억제, 종양(neoplasia), 염증성 숙주반응, 암, 건선, 류마티스관절염, 동맥경화, 혈관염, 체액성 및 세포매개 면역반응, 내피에서 백혈구의 부착 및 이동 과정, 염증성 장질환, 협착증, 폐섬유화증, 폐고혈압증, 간섬유증, 간경변증, 신경화증, 심실개조, 심부전, 기관이식 후 동맥병증 및 정맥이식의 실패와 같은 병태생리적 상태에서 중요한 역할을 수행한다.

[0429] 최근에, B형 간염, 인간면역결핍바이러스(HIV) 및 흑색종에 대한 몇 가지 세포독성(cytotoxic) T 림프구 펩티드에 기초한 백신에 대해 임상실험을 실시하였다. 단독 또는 다른 종양항원과 조합으로 제공되는 하나의 흥미로운 흑색종 백신후보는 데카펩티드인 ELA이다. 이 펩티드는 N-말단에 글루탐산을 가지는 멜란(Melan)-A/MART-1 항원 면역지배적 펩티드 유사체이다. 글루타민의 아미노기와 감마-카르복사미드기뿐만 아니라 글루탐산의 아미노기와 감마-카르복실기는 중합하여 쉽게 피로글루탐산 유도체를 형성하는 것으로 보고되고 있다. 이러한 안정성 문제를 극복하기 위하여, N-말단 글루타민 또는 글루탐산 대신에 피로글루탐산을 이용하여 약제학적 특성이 소실되지 않는 약제학적으로 이점이 있는 몇 개의 펩티드가 개발되었다. 불운하게도, ELA와 비교하였을 경우, 피로탐산 유도체(PyrELA)와 N-말단 아세틸-캡화(capped) 유도체(AcELA)는 세포독성 T 림프구(CTL) 활성을 나타내지 못했다. PyrELA와 AcELA를 약간 변형하더라도 이들 두 유도체는 특정 클래스 I 주요조직적합복합체(class I major histocompatibility complex)에 대해 ELA보다 낮은 친화력을 나타낼 것이다. 결론적으로, ELA의 완전한 활성을

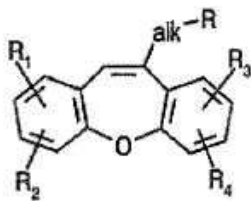
보존하기 위해서는 PyrELA이 형성되지 않도록 하여야 한다(Beck A. 등. 2001, J Pept Res 57 (6): 528-38).

- [0430] 오렉신 A(orexin A)는 음식섭취 및 수면-각성의 조절에서 중요한 역할을 담당하는 신경펩티드로서 가능하게는 이러한 보완적 항상성 기능의 복잡한 행동적 및 생리적 응답을 통합함으로써 작용한다. 또한, 에너지대사의 항상성 조절, 자율기능, 호르몬 균형 및 체액조절에 관여한다.
- [0431] 본 발명에 따른 QC(EC) 저해제 및/또는 조합을 포유동물에게 투여함으로써 알츠하이머병, 다운증후군, 헬리코박터 피로리(*Helicobacter pylori*) 감염으로 인한 궤양 및 위암, 종양(neoplasia), 염증성 숙주반응, 암, 흑색종, 악성종양의 전이, 긴선, 류마티스관절염, 동맥경화, 내피에서 백혈구의 부착 및 이동과정, 음식섭취장애, 수면-각성 장애, 에너지 대사의 항상성 조절장애, 자율기능장애, 호르몬균형장애, 및 체액조절장애로부터 선택되는 상태를 예방 또는 완화 또는 치료할 수 있다.
- [0432] 또한, 본 발명에 따른 QC(EC) 저해제 및/또는 조합을 포유동물에게 투여함으로써 골수전구세포의 증식을 촉진할 수 있다.
- [0433] 본 발명에 따른 QC(EC) 저해제 및/또는 조합의 투여는 또한 남성의 수정능력을 억제할 수 있다.
- [0434] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 조성물, 바람직하게는 선택적으로 PEP-저해제, LiCl, 디펩티딜 아미노펩티다제, 바람직하게는 DP IV 또는 DP IV-유사 효소의 저해제, NPY-수용체 리간드, NPY 효현제, 아세틸콜린스테라제(acetylcholinesterase(ACE)의 저해제, PIMT 증강제, 베타 분비효소(beta secretase)의 저해제, 감마 분비효소의 저해제, 중성 엔도펩티다제의 저해제, 포스포디에스테라제-4(Phosphodiesterase-4(PDE-4))의 저해제, 모노아민 옥시다제(MAO) 저해제, TNF-알파 저해제, 아밀로이드 단백질 또는 아밀로이드 펩티드 침착 저해제, 시그마-1 수용체 저해제 및 히스타민 H3 길항제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물과 조합으로 적어도 하나의 화학식 1의 QC(EC) 저해제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0435] 또한, 본 발명은 선택적으로 통상적인 담체 및/또는 부형제와 함께, 선택적으로 PEP-저해제, LiCl, 디펩티딜 아미노펩티다제, 바람직하게는 DP IV 또는 DP IV-유사 효소의 저해제, NPY-수용체 리간드, NPY 효현제, 아세틸콜린스테라제(ACE)의 저해제, PIMT(protein isoaspartate carboxymethyl transferase) 증강제, 베타 분비효소의 저해제, 감마 분비효소의 저해제, 중성 엔도펩티다제의 저해제, 포스포디에스테라제-4의 저해제, MAO 저해제, TNF-알파 저해제, 아밀로이드 단백질 또는 아밀로이드 펩티드 침착 저해제, 시그마-1 수용체 저해제 및 히스타민 H3 길항제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물과 조합으로 적어도 하나의 화학식 1의 QC(EC) 저해제를 포함하는 예를 들면 비경구, 경장(enteral) 또는 경구 투여용 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0436] 이러한 조합은 행동상태에 대해 특별히 이로온 효과를 제공한다. 따라서, 이러한 조합은 신경질환, 예를 들면 알츠하이머병, 다운증후군, 파킨스병, 헌팅톤 무도병, 정신병성 병태, 정신분열증, 음식섭취장애, 수면-각성 장애, 에너지 대사의 항상성 조절장애, 자율기능장애, 호르몬균형장애, 체액조절장애, 고혈압, 발열, 수면조절장애, 식욕감퇴, 우울증을 포함하는 불안관련질환, 간질을 포함하는 발작, 약물금단증상 및 알코올중독, 및 인식기능장애 및 치매를 포함하는 퇴행성 신경질환으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 신경질환의 치료에 효과적이고 유용하다.
- [0437] 따라서, 본 발명은 상기 조성물 또는 조합을 치료학적으로 유효한 양으로 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 신경질환, 예를 들면 알츠하이머병, 다운증후군, 파킨스병, 헌팅톤 무도병, 정신병성 병태, 정신분열증, 음식섭취장애, 수면-각성 장애, 에너지 대사의 항상성 조절장애, 자율기능장애, 호르몬균형장애, 체액조절장애, 고혈압, 발열, 수면조절장애, 식욕감퇴, 우울증을 포함하는 불안관련질환, 간질을 포함하는 발작, 약물금단증상 및 알코올중독, 및 인식기능장애 및 치매를 포함하는 퇴행성 신경질환으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 신경질환의 치료방법을 제공한다.
- [0438] 따라서, 본 발명은 신경질환, 예를 들면 알츠하이머병, 다운증후군, 파킨스병, 헌팅톤 무도병, 정신병성 병태, 정신분열증, 음식섭취장애, 수면-각성 장애, 에너지 대사의 항상성 조절장애, 자율기능장애, 호르몬균형장애, 체액조절장애, 고혈압, 발열, 수면조절장애, 식욕감퇴, 우울증을 포함하는 불안관련질환, 간질을 포함하는 발작, 약물금단증상 및 알코올중독, 및 인식기능장애 및 치매를 포함하는 퇴행성 신경질환으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 신경질환 치료용 의약품의 제조를 위한 상기 조성물 또는 조합의 용도를 제공한다.
- [0439] 본 발명의 방법은 적어도 하나의 화학식 1의 QC 저해제와 PEP-저해제, LiCl, 디펩티딜 아미노펩티다제, 바람직하게는 DP IV 또는 DP IV-유사 효소의 저해제, NPY-수용체 리간드, NPY 효현제, ACE 저해제, PIMT 증강제, 베타 분비효소의 저해제, 감마 분비효소의 저해제, 중성 엔도펩티다제의 저해제, (PDE-4)의 저해제, MAO 저해제, TNF-알파 저해제, 아밀로이드 단백질 또는 아밀로이드 펩티드 침착 저해제, 시그마-1 수용체 저해제 및 히스타

민 H3 길항제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물을 공동투여하거나 순서에 따라 투여하는 것을 포함한다.

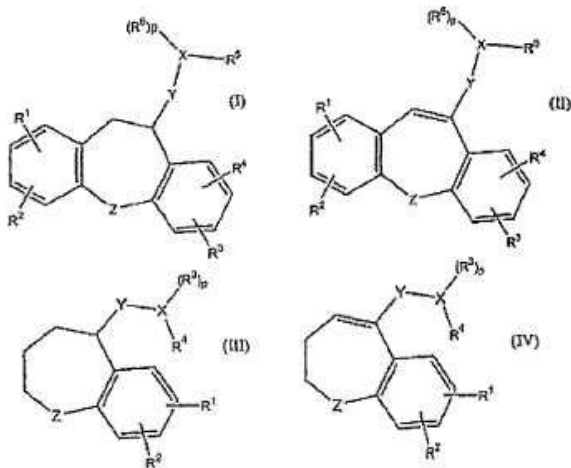
[0440] 공동투여는 적어도 하나의 화학식 1의 QC 저해제와 PEP-저해제, LiCl, 디펩티딜 아미노펩티다제, 바람직하게는 DP IV 또는 DP IV-유사 효소의 저해제, NPY-수용체 리간드, NPY 효현제, ACE 저해제, PIMT 증강제, 베타 분비효소의 저해제, 감마 분비효소의 저해제, 중성 엔도펩티다제의 저해제, (PDE-4)의 저해제, MAO 저해제, TNF-알파 저해제, 아밀로이드 단백질 또는 아밀로이드 펩티드 침착 저해제, 시그마-1 수용체 저해제 및 히스타민 H3 길항제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물을 포함하는 제형을 투여하거나 각 제제에 대한 별개의 제형을 필수적으로 동시에 투여하는 것을 포함한다.

[0441] 적절한 PIMT 증강제의 예는 하기의 일반식을 가지는 10-아미노아리파틸디벤즈[b,f] 옥세핀(aminoalipharyl-dibenz [b, f] oxepine)이고, 이 화합물은 WO 98/15647 및 WO 03/057204에 기술되어 있다.



[0442] 여기서, alk는 이가 지방족 라디칼이고, R은 비치환되거나 일가 지방족 및/또는 방향지방족 라디칼로 일치환 또는 이중치환되거나 이가 지방족 라디칼로 이중치환된 아미노기이고, R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 각각 수소, 저급알킬, 저급알콕시, 할로젠 또는 트리플루오로메틸이다.

[0444] 본 발명에 따라서 하기의 일반식 I-IV의 PIMT 활성을 가지는 조절제(modulator) 또한 유용하다.

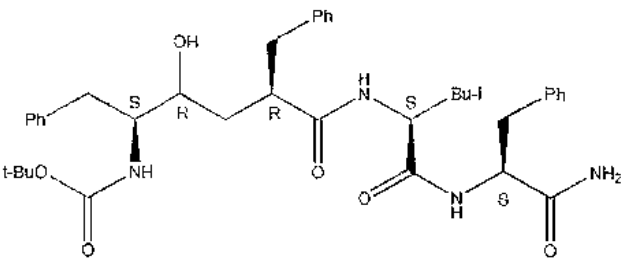


[0445] 여기서, 치환기 R¹-R⁵, (R³)_p, (R⁶)_p, X, Y 및 Z의 정의는 WO 2004/039773에 기술되어 있다.

[0447] 국제특허공개 WO 98/15647, WO 03/057204 및 WO 2004/039773은 전체로서 본 발명에 포함되고, 여기에 기술되어 있는 화합물의 합성 및 용도에 관하여 본 발명의 일부분에 해당된다.

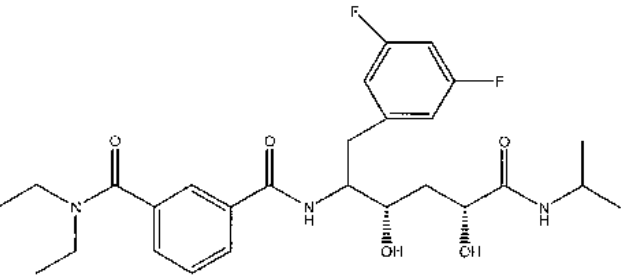
[0448] 베타 및/또는 감마 분비효소에 대한 적절한 저해제 및 이러한 저해제를 포함하는 조성물은 예를 들면 GB 2 385 124, GB 2 389 113, US 2002-115616, WO 01/87293, WO 03/057165, WO 2004/052348 및 WO 2004/062652에 기술되어 있다. 이러한 문헌은 전체로서 본 발명에 포함되고, 베타 및/또는 감마 분비효소를 저해하기 위한 상기 문헌에 기술되어 있는 화합물 및 조성물의 합성, 제조 및 용도에 관하여 본 발명의 일부분에 해당된다.

[0449] 유력한 선택적이고 세포투과성인 감마 분비효소 저해제는 하기의 화학식을 가지는 (5S)-(t-부톡시카르보닐아미노)-6-페닐-(4R)히드록시-(2R)벤질헥사노일)-L-루-L-페-아미드이다.



[0450]

[0451] 유력한 메타 분비효소 저해제는 하기의 화학식을 가지는 PNU-33312이다.

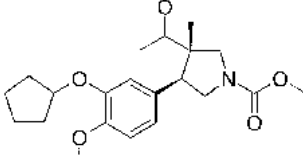


[0452]

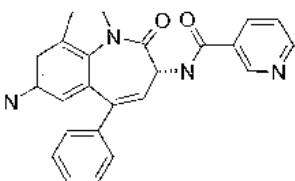
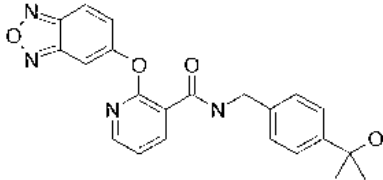
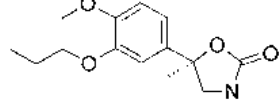
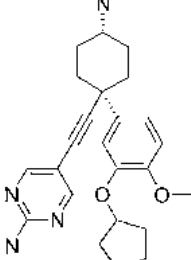
[0453] 적절한 PDE-4 저해제의 예는 하기 표에 나타난 화합물들이다.

[0454]

| 회사 | 약물 코드 | 구조 |
|-------------------------------------|--|---|
| Celgene Corp | CC-002 | |
| Celltech Group plc/ Merck Frosst | L-826141 | <p>The structure of L-826141 features a central biphenyl system. One phenyl ring is substituted with a 2,4-difluorophenyl group and a 2,4-difluorophenoxy group. The other phenyl ring is substituted with a 2,4-difluorophenyl group and a 2,4-difluorophenoxy group. The molecule also contains a 2,4-difluorophenyl group and a 2,4-difluorophenoxy group.</p> |
| Celltech Group plc | Sch-351591 (D-4396) | <p>The structure of Sch-351591 is a quinoline derivative. It features a quinoline core with a 2,4-difluorophenyl group at position 2, a 2,4-difluorophenoxy group at position 3, and a 2,4-difluorophenyl group at position 4. The molecule also contains a 2,4-difluorophenyl group and a 2,4-difluorophenoxy group.</p> |
| Dainippon Pharmaceutical Co Ltd | OS-0217 | <p>The structure of OS-0217 is a pyridine derivative. It features a pyridine core with a 2,4-difluorophenyl group at position 2, a 2,4-difluorophenoxy group at position 3, and a 2,4-difluorophenyl group at position 4. The molecule also contains a 2,4-difluorophenyl group and a 2,4-difluorophenoxy group.</p> |
| IBFB Pharma GmbH | IBFB-130011 IBFB-150007 IBFB-130020 IBFB-140301 | |

| | | |
|-----------------------------|--|--|
| ICOS Corp | IC-485 |  |
| Kings College London | VMX-554 VMX-565 | |
| Memory Pharmaceuticals Corp | MEM-1414 MEM-1018 MEM-1091 MEM-1145 | |

[0455]

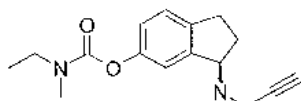
| 회사 | 약물코드 | 구조 |
|------------------------------------|--------------------------|--|
| Pfizer Inc | CI-1044 |  |
| Pfizer Inc | BHN |  |
| Schering AG | ZK-117137 |  |
| SmithKline Beecham Pharmaceuticals | SB-207499 유사체, GSK |  |

[0456]

바람직한 PDE-4 저해제는 로리프람(Rolipram)이다.

[0457]

적절한 MAO 저해제는 하기의 화학식을 가지는 라도스티길(ladostigil) 화합물이다.

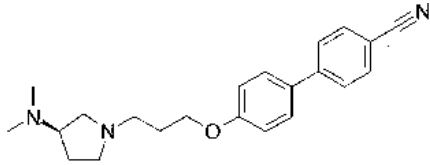
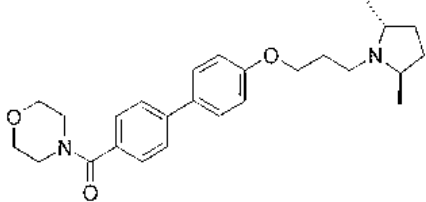
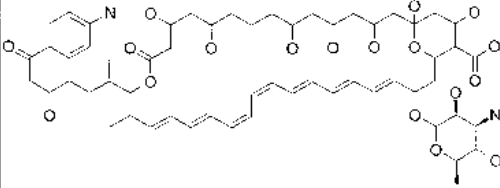
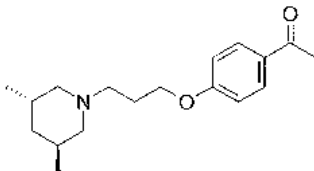
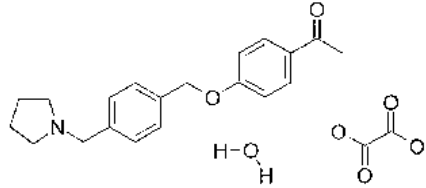


[0458]

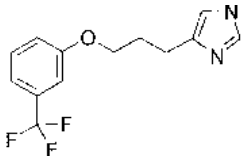
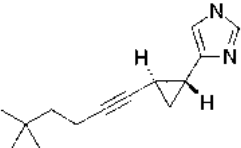
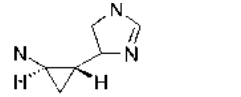
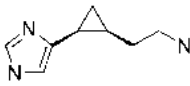
[0459]

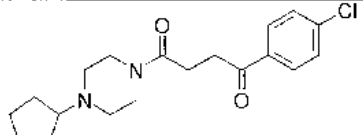
적절한 히스타민 H3 길항제의 예는 하기의 표에 나타난 화합물들이다.

[0460]

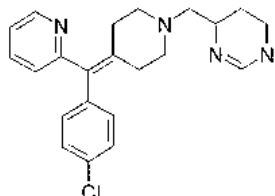
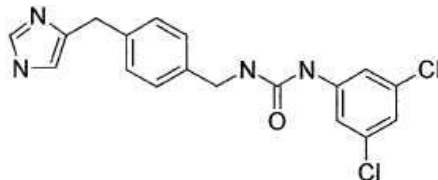
| 회사 | 약물 | 구조 |
|--|----------|---|
| Abbott 실험실 | A-331440 |  |
| Abbott 실험실 | A-349821 |  |
| Aventis Pharma AG | 3874-H1 |  |
| 베를린 자유대학 | UCL-2173 |  |
| BioProjet, Societe Civile de Recherche | |  |

[0461]

| 회사 | 약물 | 구조 |
|--|--|---|
| BioProjet, Societe Civile de Recherche | UCL-1470 |  |
| 대웅제약주식회사 | DWP-302 | |
| GlaxoSmithKline Inc | GSK-189254A GSK-207040A | |
| Gliatech Inc | 시프라리산트(cipralisant) |  |
| Gliatech Inc | GT-2203 |  |
| 호카이도대학 | 1S,2S)-2-(2-아미노에틸)-1-(1H-이미다졸-4-일)시클로프로판 |  |
| Johnson & Johnson | JNJ-5207852 | |

| | | |
|------------------|---------------------|--|
| Novo Nordisk A/S | NNC-0038-00000-1049 |  |
|------------------|---------------------|--|

[0462]

| 회사 | 약물 | 구조 |
|------------------------------------|----------------|--|
| Schering-Plough Research Institute | dual H1/H3 길항제 |  |
| Schering-Plough Research Institute | Sch-79687 |  |

[0463]

적절한 프로릴 엔도펩티다제(prolyl endopeptidase(PEP)) 저해제의 예는 프롤린의 화학적 유도체 또는 말단에 프롤린을 함유하는 크기가 작은 펩티드이다. 벤질옥시카르보닐-프로릴-프로리날은 PEP에 대한 특이적 전이상태 저해제인 것으로 밝혀졌다(Wilk, S. 및 Orloeski, M., J. Neurochem., 41,69 (1983); Friedman 등, Neurochem., 42, 237 (1984)). C-말단에 프로리날(prolinal)을 함유하는 N-벤질옥시카르보닐 (Z) 디펩티드의 변이뿐만 아니라 L-프롤린 또는 L-프로릴피롤리돈의 N-말단 치환(Atack 등, Eur. J. of Pharm., 205,157-163 (1991), JP 03 56,460, EP 384,341)은 프로릴 엔도펩티다제 저해제로서 합성되었다(Nishikata 등, Chem. Pharm. Bull. 34 (7), 2931-2936 (1986); Baker, A. 등, Bioorganic & Medicinal Chem. Letts., 1 (11), 585-590 (1991)). 핵심구조의 티오프롤린, 티아졸리딘 및 옥소피롤리돈 치환은 프로릴 엔도펩티다제를 억제하는 것으로 보고되었다(Tsuru 등, J. Biochem., 94, 1179 (1988), Tsuru 등, J. Biochem., 104, 580-586 (1988), Saito 등, J. Enz. Inhib. 5, 51-75 (1991), Uchida, I. 등, PCT 국제특허출원 WO 90 12,005, JP 03 56,461, JP 03 56,462). 이와 유사하게, 다양한 플루오르화된 케톤 유도체를 포함하여 C-말단에서 프롤린의 다양한 변형이 이루어졌다(Henning, EP 4,912,127). 플루오르화된 케톤 유도체의 일반적인 합성방법은 기술되어 있다(Angelastro, M. R. 등, Tetrahedron Letters 33 (23), 3265-3268 (1992)). 아실-프롤린 또는 아실펩티드-프롤린(Z-Gly-Pro-CH₂Cl)의 클로로메틸 케톤 유도체와 같은 다른 화합물은 PEP의 활성부위를 알킬화함으로써 이 효소를 억제하는 것으로 밝혀졌다(Yoshimoto, T. 등, Biochemistry 16, 2942 (1977)).

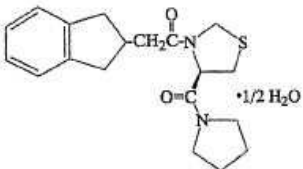
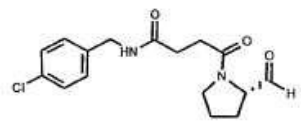
[0464]

EP-A-0 286 928은 프로릴 엔도펩티다제 저해제로서 유용한 2-아크릴피롤리돈 유도체를 기재하고 있다.

[0465]

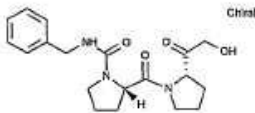
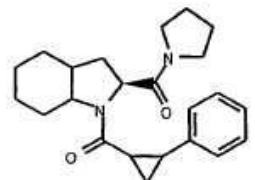
본 발명에 따른 더욱 적절한 프로릴 엔도펩티다제 저해제의 예는 프목-아라-피르-CN(Fmoc-Ala-Pyrr-CN)와 하기에 열거한 화합물들이다.

[0466]

| | |
|---|--|
| Z-321 | ONO-1603 |
| Zeria 제약회사 | Ono 제약회사 |
|  |  |

| | |
|---|--|
| (4R)-3-(인단-2-일아세틸)-4-(1-피롤리디닐-카르보닐)-1,3-티아졸리딘 | (S)-1-[N-(4-클로로벤질)-숙신아모일] 2-피롤리딘-2-카르보알데히드 |
|---|--|

[0467]

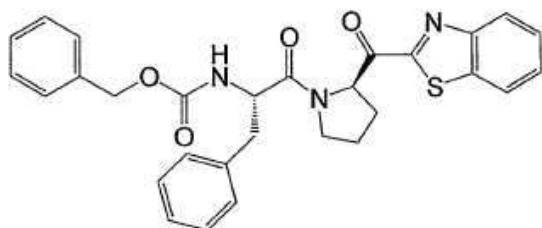
| | |
|---|--|
| JTP-4819 | S-17092 |
| 일본 담배회사 | Servier |
|  |  |
| (S)-2-[[[(S)-(히드록시아세틸)-1-피롤리디닐] 카르보닐]-N-(페닐메틸)-1-피롤리딘- 카르복사미드 | (2S, 3aS, 7aS)-1 { [(R, R)-2-페닐시클로프로필]-카르닐}-2-[(티아졸리딘-3-일) 카르보닐] 옥타히드로-1H-인돌 |

[0468]

본 발명에 따른 더욱 적절한 프로틸 엔도펩티다제 저해제는 JP 01042465, JP 03031298, JP 04208299, WO 0071144, US 5847155; JP 09040693, JP 10077300, JP 05331072, JP 05015314, WO 9515310, WO 9300361, EP 0556482, JP 06234693, JP 01068396, EP 0709373, US 5965556, US 5756763, US 6121311, JP 63264454, JP 64000069, JP 63162672, EP 0268190, EP 0277588, EP 0275482, US 4977180, US 5091406, US 4983624, US 5112847, US 5100904, US 5254550, US 5262431, US 5340832, US 4956380, EP 0303434, JP 03056486, JP 01143897, JP 1226880, EP 0280956, US 4857537, EP 0461677, EP 0345428, JP 02275858, US 5506256, JP 06192298, EP 0618193, JP 03255080, EP 0468469, US 5118811, JP 05025125, WO 9313065, JP 05201970, WO 9412474, EP 0670309, EP 0451547, JP 06339390, US 5073549, US 4999349, EP 0268281, US 4743616, EP 0232849, EP 0224272, JP 62114978, JP 62114957, US 4757083, US 4810721, US 5198458, US 4826870, EP 0201742, EP 0201741, US 4873342, EP 0172458, JP 61037764, EP 0201743, US 4772587, EP 0372484, US 5028604, WO 9118877, JP 04009367, JP 04235162, US 5407950, WO 9501352, JP 01250370, JP 02207070, US 5221752, EP 0468339, JP 04211648 및 WO 9946272에 기재되어 있고, 상기 특허출원의 내용은 특히 이들 저해제들, 이들의 정의, 용도 및 생산 측면에서 전체로서 본 발명에서 참고문헌으로서 포함된다.

[0469]

하기의 화학식을 가지는 PEP-저해제가 가장 바람직하다.



[0470]

[0471]

본 발명에 따라서 QC 저해제와 조합으로 사용될 수 있는 더욱 적절한 화합물은 NPY, NPY 모방체 또는 NPY 효현제(agonist) 또는 길항제(antagonist) 또는 NPY 수용체의 리간드이다.

[0472]

본 발명에 따라서 NPY 수용체의 길항제가 바람직하다.

[0473]

적절한 NPY 수용체의 리간드 또는 길항제는 WO 00/68197에 기술된 바와 같은 3a,4,5,9b-테트라히드로-1h-벤즈[e]인돌-2-일 아민-유래 화합물들이다.

[0474]

언급된 NPY-수용체 길항제는 다음의 특허출원에 기재되어 있는 것들을 포함한다: 유럽특허출원 EP 0 614 911, EP 0 747 357, EP 0 747 356 및 EP 0 747 378; 국제특허출원 WO 9417035, WO 9719911, WO 9719913, WO

9612489, WO 9719914, WO 9622305, WO 9640660, WO 9612490, WO 9709308, WO 9720820, WO 9720821, WO 9720822, WO 9720823, WO 9719682, WO 9725041, WO 9734843, WO 9746250, WO 9803492, WO 9803493, WO 9803494 및 WO 9807420; WO 0030674, 미국특허번호 552411, 5663192, 5567714 및 6114336; 일본특허출원 JP 09157253; 국제특허출원 WO 9400486, WO 9312139, WO 9500161 및 WO 9915498; 미국특허번호 5328899; 독일특허출원 DE 393 97 97; 유럽특허출원 EP 355 794 and EP 355 793; 및 일본특허출원 JP 06116284 및 JP 07267988. 상기 특허출원의 기재내용은 발명에서 참고문헌으로서 포함된다. 바람직한 NPY 길항제는 특히 상기 특허출원에 기재되어 있는 화합물들을 포함한다. 더욱 바람직한 화합물은 아미노산 및 비펩티드-기초 NPY 길항제를 포함한다. 언급된 아미노산 및 비펩티드-기초 NPY 길항제는 다음의 특허출원에 기술되어 있는 것들을 포함한다: 유럽 특허출원 EP 0 614 911, EP 0 747 357, EP 0 747 356 및 EP 0 747 378; 국제특허출원 WO 9417035, WO 9719911, WO 9719913, WO 9612489, WO 9719914, WO 9622305, WO 9640660, WO 9612490, WO 9709308, WO 9720820, WO 9720821, WO 9720822, WO 9720823, WO 9719682, WO 9725041, WO 9734843, WO 9746250, WO 9803492, WO 9803493, WO 9803494, WO 9807420 및 WO 9915498; 미국특허번호 5552411, 5663192 및 5567714; 및 일본특허출원 JP 09157253. 바람직한 아미노산 및 비펩티드-기초 NPY 길항제는 특히 상기 특허출원에 기재되어 있는 화합물들을 포함한다.

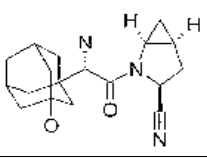
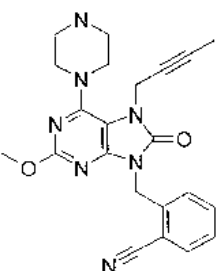
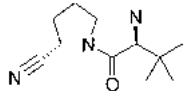
[0475] 특히 바람직한 화합물은 아미노산-기초 NPY 길항제를 포함한다. 언급된 아미노산-기초 화합물은 국제특허출원 WO 9417035, WO 9719911, WO 9719913, WO 9719914 또는 바람직하게는 WO 9915498에 기재되어 있는 것들을 포함한다. 바람직한 아미노산-기초 NPY 길항제는 특히 상기 특허출원에 기재되어 있는 것들, 예를 들면 BIBP3226 및 특히 (R)-N2-(디페닐아세틸)-(R)-N-[1-(4-히드록시-페닐)에틸] 아르기닌 아미드(국제특허출원 WO 9915498의 실시예 4)를 포함한다.

[0476] 물론, 상기에서 언급한 각 공고물에 기재되어 있는 실시예는 특히 화합물의 구조, 정의, 용도 및 생산과 관련하여 전체로서 또는 개별적으로 기재된 화합물로서 본 발명에서 특별히 참고문헌으로서 포함된다.

[0477] 적절한 DP IV 저해제는 예를 들면 US 6380398, US 6011155; US 6107317; US 6110949; US 6124305; US 6172081; WO 9515309, WO 9961431, WO 9967278, WO 9967279, DE 198 34 591, WO 9740832, DE 196 16 486 C 2, WO 9819998, WO 0007617, WO 9938501, WO 9946272, WO 9938501, WO 0168603, WO 0140180, WO 0181337, WO 0181304, WO 0155105, WO 0202560 and WO 0214271, WO 0204610, WO 02051836, WO 02068420, WO 02076450; WO 02083128, WO 0238541, WO 03000180, WO 03000181, WO 03000250, WO 03002530, WO 03002531, WO 03002553, WO 03002593, WO 03004496, WO 03004498, WO 03024965, WO 03024942, WO 03035067, WO 03037327, WO 03035057, WO 03045977, WO 03055881, WO 0368748, WO 0368757, WO 03057666, WO 03057144, WO 03040174, WO 03033524 및 WO 03074500에 기재되어 있는 것들이고, 상기 특허출원의 내용은 특히 이들 저해제들, 이들의 정의, 용도 및 생산 측면에서 전체로서 본 발명에서 참고문헌으로서 포함된다.

[0478] 더욱 적절한 DP IV 저해제의 예는 하기의 표에 나타난 것들이다.

[0479]

| 회사 | 약물 코드 | 구조 |
|-------------------------|------------|---|
| Bristol-Myers Squibb Co | BMS-477118 |  |
| Eisai Co Ltd | |  |
| Ferring Research Ltd | FE-999011 |  |

| | | |
|---------------------|---------|--|
| GlaxoSmithKline plc | GW-229A | |
| Kyowa Hakko Kogyo | K-579 | |
| Merck & Co Inc | MK-431 | |

[0480]

| 회사 | 약물코드 | 구조 |
|------------------------------|---------------------|----|
| Novartis AG | LAF-237 | |
| Novo Nordisk A/S | | |
| Novo Nordisk A/S | 발린 피롤리딘 | |
| Pfizer Inc | CP-867534-01 | |
| Phenomix Corp. | PHX-1004 | |
| Point Therapeutics Inc. | PT-100 (Talabostat) | |
| Sanofi-Synthelabo | SSR-162369 | |
| Syrrx Inc | SYR-322 | |
| Taisho Pharmaceutical Co Ltd | | |

[0481]

| 회사 | 약물코드 | 구조 |
|-----------------------|---------|----|
| Tanabe Seiyaku Co Ltd | TSL-225 | |

| | | |
|---|--------------------|--|
| Tanabe Seiyaku Co Ltd (GlaxoSmithKline plc로 인가됨) | 815541 (T-6666) | |
|---|--------------------|--|

- [0482] 물론, 본 발명에서 기재된 참고문헌 및 실시예는 특히 화합물의 구조, 정의, 용도 및 생산과 관련하여 전체로서 또는 개별적으로 기재된 화합물로서 본 발명에서 특별히 참고문헌으로서 포함된다.
- [0483] 바람직한 DP IV 저해제는 디펩티드-유사 화합물 및 아미노산 및 티아졸리딘기 또는 피롤리딘기 및 이의 염으로부터 형성되는 디펩티드 화합물과 유사한 화합물(이하 디펩티드-유사 화합물로서 언급함)이다. 바람직하게는, 상기 아미노산 및 티아졸리딘기 또는 피롤리딘기가 아미드결합으로 결합되어 있다.
- [0484] 아미노산이 바람직하게는 루신, 발린, 글루타민, 글루탐산, 프롤린, 이소루신, 아스파라긴 및 아스파르트산과 같은 천연 아미노산으로부터 선택된 디펩티드-유사 화합물이 본 발명에 따른 목적에 특히 적합하다.
- [0485] 본 발명에 따라서 사용되는 디펩티드-유사 화합물은 10 μ M의 농도(디펩티드 화합물의 농도)에서 혈장 디펩티딜 펩티다제 IV 또는 DP IV-유사 효소의 활성을 적어도 10%, 특히 적어도 40% 감소시킨다. 또한, 적어도 60% 또는 적어도 70%의 활성감소가 종종 요구된다. 바람직한 제제는 또한 효소활성을 최대 20% 또는 30% 감소시킨다.
- [0486] 바람직한 디펩티드-유사 화합물은 N-바릴 프로릴, O-벤조일 히드록실아민, 알라닐 피롤리딘, 이소루실 티아졸리딘 유사 L-알로-이소루실 티아졸리딘, L-트레오-이소루실 피롤리딘 및 이의 염, 특히 푸마르산염, 및 L-알로-이소루실 피롤리딘 및 이의 염이다.
- [0487] 더욱 바람직한 화합물은 표 2에 나타낸 것들이다.
- [0488] 디펩티드-유사 화합물의 염은 1:1 또는 2:1의 디펩티드(-유사) 성분: 염성분의 몰비로 존재할 수 있다. 이러한 염은 예를 들면 (Ile-티아(Thia))₂ 푸마르산이다.

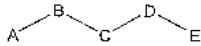
표 2

- [0489] 더욱 바람직한 디펩티드-유사 화합물의 구조

| |
|-----------------------------|
| DP IV 저해제 |
| H-Asn-피롤리딘 |
| H-Asn-티아졸리딘 |
| H-Asp-피롤리딘 |
| H-Asp-티아졸리딘 |
| H-Asp(NHOH)-피롤리딘 |
| H-Asp(NHOH)-티아졸리딘 |
| H-Glu-피롤리딘 |
| H-Glu-티아졸리딘 |
| H-Glu(NHOH)-피롤리딘 |
| H-Glu(NHOH)-티아졸리딘 |
| H-His-피롤리딘 |
| H-His-티아졸리딘 |
| H-Pro-피롤리딘 |
| H-Pro-티아졸리딘 |
| H-Ile-아지디딘 |
| H-Ile-피롤리딘 |
| H-L- <i>allo</i> -Ile-티아졸리딘 |
| H-Val-피롤리딘 |
| H-Val-티아졸리딘 |

- [0490] 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명은 디펩티딜 펩티다제 IV 촉매의 경쟁적 조절로서의 화학식 3의 화합물의 용도를 제공한다.

화학식 3



[0491]

[0492] 여기서, A, B, C, D 및 E는 각각 단백질성 아미노산, 비단백질성 아미노산, L-아미노산 및 D-아미노산을 포함하는 아미노산 잔기이고, 여기서 E 및/또는 D는 없을 수 있다.

[0493] 바람직한 구현예에 따라서, 화학식 (3)의 A, B, C, D 및 E 잔기는 각각 다음과 같이 정의된다.

[0494] A는 D-아미노산을 제외한 아미노산이고,

[0495] B는 Pro, Ala, Ser, Gly, Hyp, 아세티딘-(2)-카르복실산 및 피페콜산(pipecolic acid)으로부터 선택되는 아미노산이고,

[0496] C는 Pro, Hyp, 아세티딘-(2)-카르복실산, 피페콜산 및 N-아킬화된 아미노산, 예를 들면 N-메틸 발린 및 사코신(sarcosine)을 제외한 임의의 아미노산이고,

[0497] D는 임의의 아미노산이거나 결여되어 있고,

[0498] E는 임의의 아미노산이거나 결여되어 있다.

[0499] 또는:

[0500] C는 Pro, Hyp, 아세티딘-(2)-카르복실산, 피페콜산 및 N-아킬화된 아미노산, 예를 들면 N-메틸 발린 및 사코신, 및 D-아미노산을 제외한 임의의 아미노산이고,

[0501] D는 Pro, Ala, Ser, Gly, Hyp, 아세티딘-(2)-카르복실산 및 피페콜산으로부터 선택되는 아미노산이고,

[0502] E는 Pro, Hyp, 아세티딘-(2)-카르복실산, 피페콜산 및 N-아킬화된 아미노산, 예를 들면 N-메틸 발린 및 사코신을 제외한 임의의 아미노산이다.

[0503] 유전코드(genetic code)에 암호화된 아미노산 외의 다른 아미노산은 또한 본 발명의 범위 내에서 펩티드 화합물에 포함될 수 있고 일반적인 방식 내에서 분류될 수 있다.

[0504] 단백질성 아미노산은 천연 단백질-유래 α-아미노산으로서 정의된다. 비단백질성 아미노산은 본 발명에서 일반적인 천연 단백질의 구성단위가 아닌 다른 모든 아미노산으로서 정의된다.

[0505] 펩티드는 유리 C-말단 산 또는 C-말단 아미드 형태로서 합성될 수 있다. 유리산 펩티드 또는 아미드는 곁사슬(side chain) 변형에 의해서 다양화될 수 있다. 이러한 곁사슬 변형은 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 호모세린 형성, 피로글루탐산 형성, 이황화결합 형성, 아스파라긴 또는 글루탐산 잔기의 탈아미드화, 메틸화, t-부틸화, t-부틸옥시카르보닐화, 4-메틸벤질화, 티오아니실화(thioanysilation), 티오크레실화(thiocresylation), 벤질옥시메틸화, 4-니트로페닐화, 벤질옥시카르보닐화, 2-니트로벤코일화, 2-니트로술펜일화, 4-톨루엔술펜일화, 펜타플루오로페닐화, 디페닐메틸화, 2-클로로벤질옥시카르보닐화, 2,4,5-트리클로로페닐화, 2-브로모벤질옥시카르보닐화, 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐화, 트리페닐메틸화, 2,2,5,7,8,-펜타메틸크롬안-6-술펜일화, 히드록실화, 메티오닌의 산화, 포르밀화, 아세틸화, 아니실화(anisylation), 벤질화, 벤코일화, 트리플루오로아세틸화, 아스파르트산 또는 글루탐산의 카르복실화, 인산화, 황산화, 시스테인화(cysteinylation), 오탄당, 데옥시헥소스, 헥소사민, 육탄당 또는 N-아세틸헥소스아민과의 당화, 파네실화(farnesylation), 미리스톨화(myristolysation), 비오틴화(biotinylation), 팔미톨화, 스테아로화(stearoylation), 게라닐게라닐화(geranylgeranylation), 글루타티오닐화, 5'-아데노실화, ADP-리보실화, N-글리콜일뉴로믹산(glycolylneuraminic acid), N-아세틸뉴라민산(acetylneuraminic acid), 피리독살포스페이트, 리포산(lipoic acid), 4'-포스포판테테인(phosphopantetheine) 또는 N-히드록시숙시니미드를 이용한 변형을 포함한다.

[0506] 화학식 (3)의 화합물에서, 아미노산 잔기 A, B, C, D 및 E 는 각각 표준 명명에 따른 통상적인 방식으로 아미드 결합에 의해서 인접한 잔기에 부착되고, 이때아미노산들(펩티드)의 아미노-말단(N-말단)은 왼쪽에 위치하고 아미노산들(펩티드)의 카르복실-말단(C-말단)은 오른쪽에 위치한다.

[0507] 바람직한 펩티드 화합물은 표 3에 열거하였다.

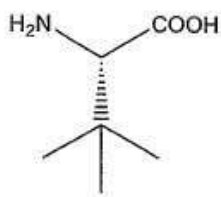
표 3

[0508] 펩티드 기질의 예

| 펩티드 | 질량(계산치) | 질량(실험치) ¹ [M+H ⁺] |
|---|---------|---|
| 2-아미노 옥탄산-Pro-Ile | 369.5 | 370.2 |
| Abu-Pro-Ile | 313.4 | 314.0 |
| Aib-Pro-Ile | 313.4 | 314.0 |
| Aze-Pro-Ile | 311.4 | 312.4 |
| Cha-Pro-Ile | 381.52 | 382.0 |
| Ile-Hyp-Ile | 356.45 | 358.2 |
| Ile-Pro- <i>allo</i> -Ile | 341.4 | 342.0 |
| Ile-Pro- <i>t</i> -부틸-Gly | 341.47 | 342.36 |
| Ile-Pro-Val | 327.43 | 328.5 |
| Nle-Pro-Ile | 341.45 | 342.2 |
| Nva-Pro-Ile | 327.43 | 328.2 |
| Orn-Pro-Ile | 342.42 | 343.1 |
| Phe-Pro-Ile | 375.47 | 376.2 |
| Phg-Pro-Ile | 361.44 | 362.2 |
| Pip-Pro-Ile | 338.56 | 340.0 |
| Ser(Bzl)-Pro-Ile | 405.49 | 406.0 |
| Ser(P)-Pro-Ile | 395.37 | 396.0 |
| Ser-Pro-Ile | 315.37 | 316.3 |
| <i>t</i> -부틸-Gly-Pro-D-Val | 327.4 | 328.6 |
| <i>t</i> -부틸q-Gly-Pro-Gly | 285.4 | 286.3 |
| <i>t</i> -부틸-Gly-Pro-Ile | 341.47 | 342.1 |
| <i>t</i> -부틸-Pro-Ile-amide | 340.47 | 341.3 |
| <i>t</i> -부틸-Gly-Pro- <i>t</i> -butyl-Gly | 341.24 | 342.5 |
| <i>t</i> -부틸-Gly-Pro-Val | 327.4 | 328.4 |
| Thr-Pro-Ile | 329.4 | 330.0 |
| Tic-Pro-Ile | 387.46 | 388.0 |
| Trp-Pro-Ile | 414.51 | 415.2 |
| Tyr(P)-Pro-Ile | 471.47 | 472.3 |
| Tyr-Pro- <i>allo</i> -Ile | 391.5 | 392.0 |
| Val-Pro- <i>allo</i> -Ile | 327.4 | 328.5 |
| Val-Pro- <i>t</i> -부틸-Gly | 327.4 | 328.15 |
| Val-Pro-Val | 313.4 | 314.0 |

[0509] ¹[M+H⁺]은 양성이온화모드에서 전자분사 질량분석방법에 의해서 결정하였다.

[0510] *t*-부틸-Gly는 하기의 화합물로서 정의된다.



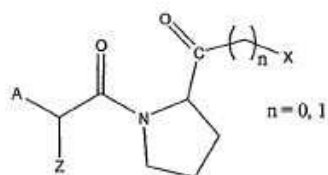
[0511]

[0512] Ser(Bzl) 및 Ser(P)는 각각 벤질-세린과 포스포릴-세린으로서 정의된다. Tyr(P)는 포스포릴-티로신으로서 정의된다.

[0513] 본 발명에 따라서 사용될 수 있는 더욱 바람직한 DP IV 저해제는 화학식 4의 펩티딜케톤 및 이의 약제학적으로

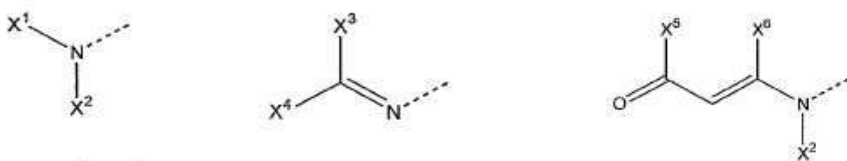
허용가능한 염이다.

화학식 4



[0514]

[0515] 여기서, A는 다음의 구조로부터 선택된다.



[0516]

[0517] 여기서,

[0518] X^1 은 H 또는 아미노산 잔기, N-보호된 아미노산 잔기, 펩티드 잔기 또는 N-보호된 펩티드 잔기를 포함하는 아실 또는 옥시카르보닐기이고,

[0519] X^2 는 H, $m = 2-4$ 인 $-(CH)_m-NH-C_6H_3N-Y$, 또는 $-C_6H_3N-Y$ (이가 피리딜 잔기)이고, 여기서 Y는 H, Br, Cl, I, NO_2 또는 CN으로부터 선택되고,

[0520] X^3 은 H이거나 알킬-, 알콕시-, 할로젠-, 니트로-, 시아노- 또는 카르복시-치환된 페닐로부터 또는 알킬-, 알콕시-, 할로젠-, 니트로-, 시아노- 또는 카르복시-치환된 피리딜 잔기로부터 선택되고,

[0521] X^4 는 H이거나 알킬-, 알콕시-, 할로젠-, 니트로-, 시아노- 또는 카르복시-치환된 페닐로부터 또는 알킬-, 알콕시-, 할로젠-, 니트로-, 시아노- 또는 카르복시-치환된 피리딜 잔기로부터 선택되고,

[0522] X^5 는 H 또는 알킬, 알콕시 또는 페닐 잔기이고,

[0523] X^6 은 H 또는 알킬 잔기이고,

[0524] $n = 1$ 인 경우

[0525] X는 H, OR^2 , SR^2 , NR^2R^3 , $N^+R^2R^3R^4$ 로부터 선택되고, 여기서:

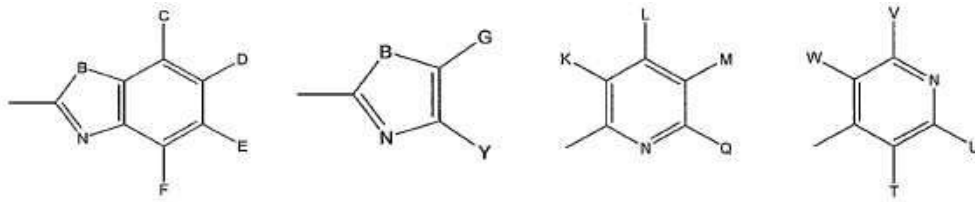
[0526] R^2 는 선택적으로 아킬, 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 잔기로 치환된 아실 잔기를 나타내거나, 선택적으로 아킬, 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 잔기로 치환된 아미노산 잔기 또는 펩티드 잔기 또는 알킬 잔기를 나타내고,

[0527] R^3 은 알킬 또는 아실 잔기를 나타내고, 여기서 R^2 및 R^3 은 포화 또는 불포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리의 일부이고,

[0528] R^4 는 알킬 잔기를 나타내고, 여기서 R^2 및 R^4 또는 R^3 및 R^4 는 포화 또는 불포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리의 일부이다.

[0529] $n = 0$ 인 경우

[0530] X는 하기의 구조로부터 선택되고,



[0531]

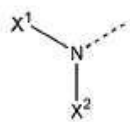
[0532] 여기서,

[0533] B는 O, S 또는 NR^5 를 나타내고, 여기서 R^5 는 H, 알킬 또는 아실이고,

[0534] C, D, E, F, G, Y, K, L, M, Q, T, U, V 및 W는 각각 알킬 및 치환된 알킬 잔기, 옥시알킬, 티오알킬, 아미노알킬, 카르보닐알킬, 아실, 카르바모일, 아릴 및 헤테로아릴 잔기로부터 선택되고,

[0535] Z는 H, 또는 C_1-C_9 의 분지형 또는 직쇄 알킬 잔기, C_2-C_9 의 분지형 또는 직쇄 알케닐 잔기, C_3-C_8 의 시클로알킬 잔기, C_5-C_7 의 시클로알케닐 잔기, 아릴 또는 헤테로아릴 잔기, 또는 모든 천연 아미노산 또는 이의 유도체의 모든 결사슬로부터 선택되는 결사슬이다.

[0536] 바람직한 화학식 4의 화합물에서, A는 하기의 구조를 가지며,



[0537]

[0538] 여기서,

[0539] X^1 은 H 또는 아미노산 잔기, N-아실화 아미노산 잔기, 디펩티드 내지 펜타펩티드의 펩티드 잔기, 바람직하게는 디펩티드 잔기, 또는 디펩티드 내지 펜타펩티드의 N-보호된 펩티드 잔기, 바람직하게는 N-보호된 디펩티드 잔기를 포함하는 아실 또는 옥시카르보닐기이고,

[0540] X^2 는 H, $m = 2-4$ 인 $-(CH)_m-NH-C_6H_3N-Y$, 또는 $-C_6H_3N-Y$ (이가 피리딜 잔기)이고, 여기서 Y는 H, Br, Cl, I, NO_2 또는 CN으로부터 선택되고,

[0541] $n = 1$ 인 경우

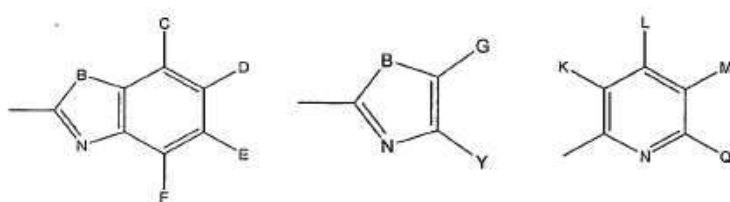
[0542] X는 H, OR^2 , SR^2 , NR^2R^3 로부터 선택되고, 여기서:

[0543] R^2 는 선택적으로 알킬, 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 잔기로 치환된 아실 잔기를 나타내거나, 선택적으로 알킬, 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 잔기로 치환된 아미노산 잔기 또는 펩티드 잔기 또는 알킬 잔기를 나타내고,

[0544] R^3 은 알킬 또는 아실 잔기를 나타내고, 여기서 R^2 및 R^3 은 포화 또는 불포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리의 일부이고,

[0545] $n = 0$ 인 경우

[0546] X는 바람직하게는 하기의 구조로부터 선택되고,



[0547]

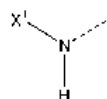
[0548] 여기서,

[0549] B는 O, S 또는 NR^5 를 나타내고, 여기서 R^5 는 H, 알킬 또는 아실이고,

[0550] C, D, E, F, G, Y, K, L, M 및 Q는 각각 알킬 및 치환된 알킬 잔기, 옥시알킬, 티오알킬, 아미노알킬, 카르보닐 알킬, 아실, 카르바모일, 아릴 및 헤테로아릴 잔기로부터 선택되고,

[0551] Z는 H, 또는 C_1-C_9 , 바람직하게는 C_2-C_6 의 분지형 또는 직쇄 알킬 잔기, C_2-C_9 의 분지형 또는 직쇄 알케닐 잔기, C_3-C_8 의 시클로알킬 잔기, C_5-C_7 의 시클로알케닐 잔기, 아릴 또는 헤테로아릴 잔기, 또는 모든 천연 아미노산 또는 이의 유도체의 모든 결사슬로부터 선택되는 결사슬이다.

[0552] 더욱 바람직한 화학식 4의 화합물에서, A는 하기의 구조를 가지며,



[0553]

[0554] 여기서,

[0555] X^1 은 H 또는 아미노산 잔기, N-아실화 아미노산 잔기, 디펩티드 내지 펜타펩티드의 펩티드 잔기, 바람직하게는 디펩티드 잔기, 또는 디펩티드 내지 펜타펩티드의 N-보호된 펩티드 잔기, 바람직하게는 N-보호된 디펩티드 잔기를 포함하는 아실 또는 옥시카르보닐기이고,

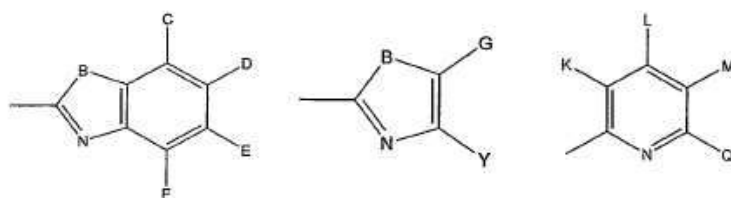
[0556] $n = 1$ 인 경우

[0557] X는 H, OR^2 , SR^2 로부터 선택되고, 여기서:

[0558] R^2 는 선택적으로 알킬 또는 아릴 잔기로 치환된 아실 잔기를 나타내고,

[0559] $n = 0$ 인 경우

[0560] X는 바람직하게는 하기의 구조로부터 선택되고,



[0561]

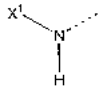
[0562] 여기서,

[0563] B는 O, S 또는 NR^5 를 나타내고, 여기서 R^5 는 H, 알킬 또는 아실이고,

[0564] C, D, E, F, G, Y, K, L, M 및 Q는 각각 알킬 및 치환된 알킬 잔기, 옥시알킬, 티오알킬, 아미노알킬, 카르보닐 알킬, 아실, 카르바모일, 아릴 및 헤테로아릴 잔기로부터 선택되고,

[0565] Z는 H, 또는 C_1-C_9 , 바람직하게는 C_2-C_6 의 분지형 또는 직쇄 알킬 잔기, C_2-C_9 의 분지형 또는 직쇄 알케닐 잔기, C_3-C_8 의 시클로알킬 잔기, C_5-C_7 의 시클로알케닐 잔기, 아릴 또는 헤테로아릴 잔기, 또는 모든 천연 아미노산 또는 이의 유도체의 모든 결사슬로부터 선택되는 결사슬이다.

[0566] 가장 바람직한 화학식 4의 화합물에서, A는 하기의 구조를 가지며,



[0567]

[0568] 여기서,

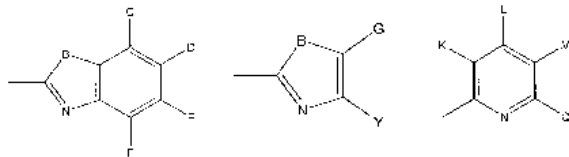
[0569] X^1 은 H 또는 아미노산 잔기, N-아실화 아미노산 잔기, 두 번째 위치에서 Pro 또는 Ala를 함유하는 디펩티드 잔기, 또는 두 번째 위치에서 Pro 또는 Ala를 함유하는 N-보호된 디펩티드 잔기를 포함하는 아실 또는 옥시카르보닐기이고,

[0570] $n = 1$ 인 경우

[0571] X는 H이고,

[0572] $n = 0$ 인 경우

[0573] X는 바람직하게는 하기의 구조로부터 선택되고,



[0574]

[0575] 여기서,

[0576] B는 O 또는 S, 가장 바람직하게는 S를 나타내고,

[0577] C, D, E, F, G, Y, K, L, M 및 Q는 H이고,

[0578] Z는 H, 또는 C_3-C_5 의 분지형 또는 직쇄 알킬 잔기, C_2-C_9 의 분지형 또는 직쇄 알케닐 잔기, C_5-C_7 의 시클로알킬 잔기, C_5-C_7 의 시클로알케닐 잔기, 아릴 또는 헤테로아릴 잔기, 또는 모든 천연 아미노산 또는 이의 유도체의 모든 결사슬로부터 선택되는 결사슬이다.

[0579] 가장 바람직하게는, Z는 H이다.

[0580] 바람직한 구현예에 따라서 아실기는 C_1-C_6 -아실기이다.

[0581] 더욱 바람직한 구현예에 따라서 아크(일)(alk(yl))기는 분지형 또는 비분지형 C_1-C_6 -아크(일)기이다.

[0582] 더욱 더 바람직한 구현예에 따라서 알콕시기는 C_1-C_6 -알콕시기이다.

[0583] 더더욱 더 바람직한 구현예에 따라서 아릴 잔기는 선택적으로 융합된 고리(fused ring)를 가지는 C_5-C_{12} -아릴 잔기이다.

[0584] 더더욱 더 바람직한 구현예에 따라서 시클로알킬 잔기(카르보시클(carbocycle))은 C_3-C_8 -시클로알킬 잔기이다.

[0585] 다른 바람직한 구현예에 따라서 헤테로아릴 잔기는 선택적으로 융합된 고리(fused ring)를 가지며 적어도 하나의 고리에 부가적으로 1 내지 4, 바람직하게는 1 또는 2개의 O, N 및/또는 S와 같은 헤테로 원자를 가지는 C_4-C_{11} -아릴 잔기이다.

[0586] 더욱 바람직한 구현예에 따라서 펩티드 잔기는 2 내지 50개의 아미노산을 함유한다.

[0587] 다른 바람직한 구현예에 따라서 헤테로시클릭(heterocyclic) 잔기는 부가적으로 1 내지 4, 바람직하게는 1 또는 2개의 O, N 및/또는 S와 같은 헤테로 원자를 가지는 C_2-C_7 -시클로알킬 라디칼이다.

[0588] 더욱 더 바람직한 구현예에 따라서 카르복시기는 분지형 또는 비분지형 C₁-C₆-카르복시기이다.

[0589] 더더욱 더 바람직한 구현예에 따라서 옥시카르보닐기는 화학식 -O-(CH₂)₁₋₆COOH를 가진다.

[0590] 아미노산은 천연 또는 합성 아미노산, 바람직하게는 천연 알파 아미노산일 수 있다.

[0591] 바람직한 화학식 (4)의 화합물은 2-메틸카르보닐-1-N-[(L)-알라닐-(L)-발린닐]-(2S)-피롤리딘 히드로브로미드; 2-메틸카르보닐-1-N-[(L)-발리닐-(L)-프롤릴-(L)-발린닐]-(2S)-피롤리딘 히드로브로미드; 2-[(아세틸-옥시-메틸)카르보닐]-1-N-[(L)-알라닐-(L)-발린닐]-(2S)-피롤리딘 히드로브로미드; 2-[벤조일-옥시-메틸]카르보닐-1-N-[(L)-알라닐-(L)-발린닐]-(2S)-피롤리딘 히드로브로미드; 2-[(2,6-디클로르벤질)티오메틸]카르보닐-1-N-[(L)-알라닐-(L)-발린닐]-(2S)-피롤리딘; 2-[벤조이-록시-메틸]카르보닐-1-N-[글리실-(L)-발린닐]-(2S)-피롤리딘 히드로브로미드; 2-[(1,3-티아졸-2-일)카르보닐]-1-N-[(L)-알라닐-(L)-발린닐]-(2S)-피롤리딘 트리플루오르아세타트; 2-[(벤조티아졸-2-일)카르보닐]-1-N-[(L)-알라닐-(L)-발린닐]-(2S)-피롤리딘 트리플루오르아세타트; 2-[(벤조티아졸-2-일)카르보닐]-1-N-[(L)-알라닐-글리실]-(2S)-피롤리딘 트리플루오르아세타트; 2-[(피리딘-2-일)카르보닐]-1-N-[(L)-알라닐-(L)-발린닐]-(2S)-피롤리딘 트리플루오르아세타트이다.

[0592] 또한, 본 발명에 따라서 바람직산 DP IV 저해제는 모든 입체이성질체 및 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 화학식 (5)의 화합물이다.

화학식 5

[0593] $B-(CH-R^1)_n-C(=X^2)-D$

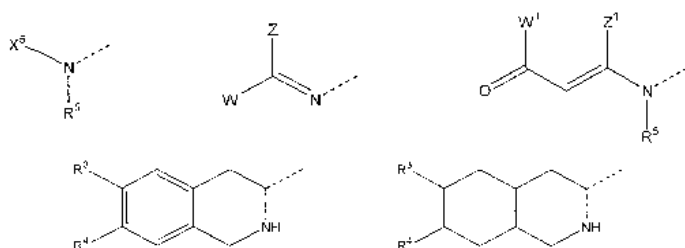
[0594] 여기서,

[0595] n은 0 또는 1이고,

[0596] R¹은 H, C₁-C₉ 분지형 또는 직쇄 알킬, 바람직하게는 H, n-부탄-2-일, n-프로프(prop)-2-일 또는 이소부틸, C₂-C₉ 분지형 또는 직쇄 알케닐, C₃-C₈ 시클로알킬, 바람직하게는 시클로헥실, C₅-C₇ 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 천연 아미노산 또는 이의 모방체의 결사슬을 나타내고,

[0597] X²는 O, NR⁶, N⁺(R⁷)₂, 또는 S를 나타내고,

[0598] B는 하기의 기(group)로부터 선택되고,



[0599]

[0600] 여기서, X⁵는 H 또는 아미노산을 포함하는 아실기 또는 옥시카르보닐기이고,

[0601] R⁵는 H, C₁-C₉의 분지형 또는 직쇄 알킬, 바람직하게는 H, n-부탄-2-일, n-프로프(prop)-2-일 또는 이소부틸, C₂-C₉ 분지형 또는 직쇄 알케닐, C₃-C₈ 시클로알킬, 바람직하게는 시클로헥실, 3-히드록시아다만트-1-일, C₅-C₇ 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 천연 아미노산 또는 이의 모방체의 결사슬, 또는 화학식 -(CH)_m-NH-C₆H₃N-Y를 가지는 기(group), 여기서 m은 2-4의 정수이고, -C₆H₃N-Y는 이가 피리딜 잔기이고, Y는 수소 원자, 할로젠 원자, 니트로기 또는 시아노기이고,

[0602] R⁶, R⁷ 및 R⁸은 각각 H, 선택적으로 치환된 C₁-C₉ 분지형 또는 직쇄 알킬, 바람직하게는 선택적으로 치환된 C₂-C₅

분지형 또는 직쇄 알킬; 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_9 분지형 또는 직쇄 알케닐, 바람직하게는 선택적으로 치환된 C_2-C_5 분지형 또는 직쇄 알케닐; 또는 선택적으로 치환된 C_3-C_8 시틀로알킬, 바람직하게는 선택적으로 치환된 C_4-C_7 시틀로알킬; 또는 선택적으로 치환된 C_5-C_7 시틀로알킬, 또는 선택적으로 치환된 아릴 잔기로부터 선택되고,

[0603] Z는 H, 피리딜 또는 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 알킬기, 알콕시기, 할로젠, 니트로, 시아노 및 카르복시기로부터 선택되고,

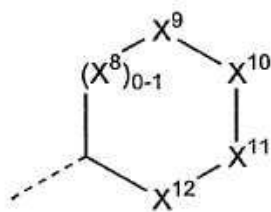
[0604] W는 H, 피리딜 또는 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 알킬기, 알콕시기, 할로젠, 니트로, 시아노 및 카르복시기로부터 선택되고,

[0605] W^1 은 H 또는 선택적으로 치환된 알킬, 알콕시 또는 선택적으로 치환된 페닐이고,

[0606] Z^1 은 H, 또는 선택적으로 치환된 알킬이고,

[0607] R^3 및 R^4 는 각각 H, 히드록시, 알킬, 알콕시, 아랄콕시, 니트로, 시아노 또는 할로젠이고,

[0608] D는 하기의 화학식을 가지는 선택적으로 치환된 화합물이고,



[0609]

[0610] 이 화합물은 포화되거나 한 개, 두 개 또는 세 개의 이중결합을 가질 수 있으며,

[0611] 여기서,

[0612] X^8 내지 X^{11} 은 불포화된 경우 각각 CH, N, $N^+(R^7)$, 또는 CR^8 이고, 또는

[0613] X^8 내지 X^{11} 은 포화된 경우 각각 CH_2 , NH, $NH^+(R^7)$, O, 또는 S이고,

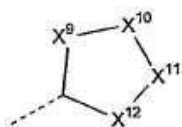
[0614] X^{12} 는 포화된 경우 CHA, NA, CH_2 , NH, $NH^+(R^7)$, 또는 CHR^8 이고, 또는

[0615] X^{12} 는 불포화된 경우 CA, NA^+ , CH, N, $N^+(R^7)$, 또는 CR^8 이고,

[0616] A는 H 또는 CN, SO_3H , CONOH, $PO_3R_5R_6$, 테트라졸, 아미드, 에스터 또는 산무수물과 같은 카르복실산의 동배체(isoster)이다.

[0617] 본 출원에서, D는 고리에 바람직하게는 최대 두 개, 더욱 바람직하게는 최대 한 개의 헤테로 원자를 함유한다.

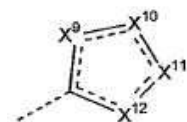
[0618] 본 발명의 바람직한 구현예에 따라서, D는 하기의 화학식을 가지는 선택적으로 치환된 C_4-C_7 시틀로알킬; 바람직하게는 C_4-C_6 시틀로알킬, 선택적으로 치환된 C_4-C_7 시틀로알케닐, 또는 선택적으로 치환된 (헤테로)시클로알킬을 나타낸다.



[0619]

[0620] 여기서, 잔기는 상기에서 정의한 바와 같다.

[0621] 또는

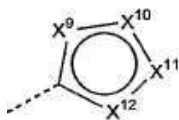


[0622]

[0623] 즉, 고리에 한 개 또는 두 개의 이중결합을 함유하는 5원자 고리,

[0624] 여기서, 잔기는 상기에서 정의한 바와 같다.

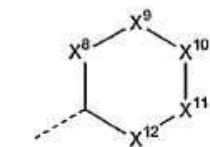
[0625] 또는



[0626]

[0627] 여기서, 잔기는 상기에서 정의한 바와 같다.

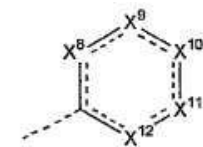
[0628] 또는



[0629]

[0630] 여기서, 잔기는 상기에서 정의한 바와 같다.

[0631] 또는

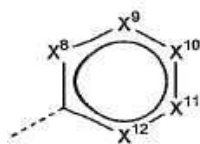


[0632]

[0633] 즉, 고리에 한 개 또는 두 개의 이중결합을 함유하는 5원자 고리,

[0634] 여기서, 잔기는 상기에서 정의한 바와 같다.

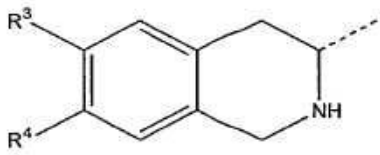
[0635] 또는



[0636]

[0637] 여기서, 잔기는 상기에서 정의한 바와 같다.

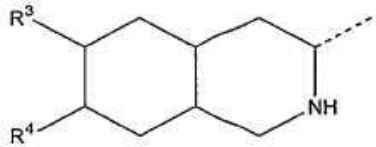
[0638] 바람직한 구현예에 따라서, B는 하기의 화학식을 가진다.



[0639]

[0640] 여기서, 잔기는 상기에서 정의한 바와 같다.

[0641] 다른 바람직한 구현예에 따라서, B는 하기의 화학식을 가진다.



[0642]

[0643] 여기서, 잔기는 상기에서 정의한 바와 같다.

[0644] 화학식 (5)에 따른 바람직한 화합물은

[0645] 1-시클로펜틸-3-메틸-1-옥소-2-펜타타미늄 클로리드(chloride),

[0646] 1-시클로펜틸-3-메틸-1-옥소-2- 부타나미늄 클로리드,

[0647] 1-시클로펜틸-3,3-디메틸-1-옥소-2-부타나미늄 클로리드,

[0648] 1-시클로헥실-3,3-디메틸-1-옥소-2-부타나미늄 클로리드,

[0649] 3-(시클로펜틸카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리늄 클로리드 및

[0650] N-(2-시클로펜틸-2-옥소에틸)시클로헥사나미늄 클로리드이다.

[0651] 단백질이 체내에서 광범위하게 분포하고 있고 DP IV, DP IV-활성 및 DP IV-관련 단백질에 다양한 기작이 관여하고 있기 때문에, DP IV 저해제를 전신투여할 경우 일련의 바람직하지 않은 부작용을 초래할 수 있다.

[0652] 그러므로, 해결해야 할 문제는 신경질환의 조합치료요법에서 사용될 수 있는 DP IV 저해제를 제공하여, 국부적으로 한정된 병태생리적 및 생리적 과정에 조준된 영향을 끼치는 것이었다. 본 발명의 문제는, 특히 국부적으로 활성적인 기질의 활성을 조절하는 데 있어서 조준되게 간섭할 목적으로, DP IV 또는 DP IV-유사 활성을 국부적으로 한정되고 매우 특이적으로 저해하는 데 있다 제한하고 매우 특이적으로 저해하는 데 있다.

[0653] 이러한 문제는 본 발명에 따라서 하기의 일반 화학식 (6)의 DP IV 저해제를 사용함으로써 해결된다.

화학식 6



[0654]

[0655] 여기서,

[0656] A는 결사슬에 적어도 하나의 기능기를 가지는 아미노산이고,

[0657] B는 A의 결사슬의 적어도 하나의 기능기에 공유결합된 화합물이고,

[0658] C는 A에 아마이드 결합된 티아졸리딘, 피롤리딘, 시아노피롤리딘, 히드록시프롤린, 데히드로프롤린 또는 피레리딘 기(group)이다.

[0659] 본 발명의 바람직한 구현예에 따라서, 적어도 하나의 일반 화학식 (5)의 화합물 및 작용부위에 적절한 적어도 하나의 통상적인 보조제를 포함하는 약제학적 조성물이 사용된다.

[0660] 바람직하게는, A는 α-아미노산, 특히 결사슬에 한 개, 두 개 또는 그 이상의 기능기를 가지는 천연 α-아미노

산, 바람직하게는 트레오닌, 티로신, 세린, 아르기닌, 리신, 아스파르트산, 글루탐산 또는 시스테인이다.

[0661] 바람직하게는, B는 최대 20개의 아미노산의 사슬 길이를 가지는 올리고펩티드, 최대 20000 g/몰의 물질량을 가지는 폴리에틸렌 글리콜, 8 내지 50개의 탄소 원자를 가지는 선택적으로 치환된 유기 아민, 아마이드, 알코올, 산 또는 방향족 화합물이다.

[0662] 결사슬 기능이 확장되었음에도 화학식 (6)의 화합물은 여전히 디펩티딜 펩티다제 IV 효소 및 이의 유사 효소의 활성중심에 결합할 수 있으나 펩티드 수송체(transporter) PepT1에 의한 능동수송이 더 이상 이루어지지 않는다. 본 발명에 따른 화합물의 수송능은 감소하거나 크게 제한되고, 이는 DP IV 및 DP IV-유사 효소 활성의 국부적 또는 부위 지정 저해를 초래한다.

[0663] 예를 들면 7개 탄소 원자 이상으로 결사슬의 변형을 확장/확대함으로써, 수송능을 크게 감소시킬 수 있다. 결사슬의 공간적(spatial) 크기를 증가시킴으로써 기질의 수송능을 감소시킬 수 있다. 예를 들면 일치환된 페닐 라디칼, 히드록실아민 라디칼 또는 아미노산 잔기의 원자그룹 크기 이상으로 결사슬을 공간적 및 입체적으로 확대함으로써, 본 발명에 따라서 표적 기질의 수송능을 변형하거나 억제할 수 있다.

[0664] 바람직한 화학식 (6)의 화합물은 3 내지 15, 특히 4 내지 10개의 아미노산의 사슬 길이를 가지는 올리고펩티드, 및/또는 적어도 250 g/몰, 바람직하게는 적어도 1500 g/몰 및 최대 15000 g/몰의 물질량을 가지는 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 적어도 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 최대 30개의 탄소 원자를 가지는 선택적으로 치환된 유기 아민, 아마이드, 알코올, 산 또는 방향족 화합물이다.

[0665] 약제학적 조성물

[0666] 본 발명의 약제학적 조성물을 제조하기 위하여, 적어도 하나의 QC 효과제(effector)는 선택적으로 적어도 하나의 PEP 저해제 및/또는 적어도 하나의 DP IV 저해제 및/또는 적어도 하나의 NPY-수용체 리간드 및/또는 적어도 하나의 ACE 저해제와 조합으로 활성성분(들)으로서 사용될 수 있다. 활성성분(들)은 종래의 약제학적 배합 기술에 따라서 약제학적 담체와 혼합한다. 담체는 목적하는 투여형태, 예를 들면 경구 또는 근육내와 같은 비경구 투여를 위한 제제 형태에 따라서 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 투여형태의 조성물을 제조하기 위하여 통상적인 약제학적 배지를 이용할 수 있다. 따라서, 예를 들면 현탁제, 액릭서제 및 용액과 같은 액체 경구제제에 적절한 담체 및 첨가제는 물, 글리콜, 오일, 알코올, 풍미제, 보존제, 착색제 등을 포함한다. 산제, 캡슐, 겔캡(gelcap) 및 정제와 같은 고형 경구제제에 적절한 담체 및 첨가제는 전분, 당, 희석제, 과립제, 활택제, 결합제, 붕해제 등을 포함한다. 투여시 편의를 위해, 정제 및 캡슐은 가장 이로운 경구투여 단위형태이고, 이러한 경우 고형 약제학적 담체가 이용된다. 필요에 따라서, 정제는 표준기술에 의해서 당 코팅 또는 장용피 코팅될 수 있다. 비경구용 제제의 경우, 담체는 일반적으로 멸균수를 포함하고, 용해를 돕기위해 또는 보존 목적으로 기타 다른 성분을 포함할 수 있다.

[0667] 또한, 주사용 현탁액이 제조될 수 있고, 이러한 경우 액체 담체, 현탁제 등이 사용될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 예를 들면 정제, 캡슐, 산제, 주사제, 차스폰 등과 같은 투여단위당 상기에서 기술한 바와 같은 유효용량을 전달하는 데 있어서 필수적인 활성성분(들)의 양을 함유한다. 본 발명의 약제학적 조성물은 정제, 캡슐, 산제, 주사제, 좌제, 차스폰 등과 같은 투여단위당약 0.03 mg/kg 내지 100 mg/kg(바람직하게는 0.1-30 mg/kg)을 함유하고, 조성물의 투여량은 각 활성성분 또는 이의 조합에 대해 약 0.1-300 mg/kg/일(바람직하게는 1-50 mg/kg/일)이다. 그러나, 투여량은 환자의 요구, 치료하여야 할 질병의 상태 및 사용된 화합물에 따라서 결정된다. 투여는 매일 또는 주기적으로 투여될 수 있다.

[0668] 바람직하게는, 경구, 비경구, 비내, 설하 또는 항문내 투여 또는 흡입(inhalation) 또는 주입(insufflation)에 의한 투여를 위해서, 조성물은 정제, 환제, 캡슐, 산제, 과립제, 멸균된 경구용 용액 또는 현탁액, 정량식 에어로졸 또는 액체 스프레이, 액적, 앰플, 자동주사기 장치 또는 좌제와 같은 단위투여형태이다. 다른 방도로서, 조성물은 일주일에 일회 또는 한 달에 일회 투여하기에 적절한 형태로 존재할 수 있으며; 예를 들면, 데카노에이트(decanoate) 염과 같은 활성화합물의 불용성 염을 근육내 주사용 데포형 제제를 제공하도록 개작할 수 있다. 정제와 같은 고형 조성물을 제조하기 위하여, 주요 활성성분을 약제학적 담체, 예를 들면 옥수수 전분, 락토스, 수크로스, 소르비톨, 탈크, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 인산이칼슘 또는 검과 같은 종래의 정제화 성분, 및 본 발명의 화합물의 균일한 혼합물을 함유하는 고형 제형전(preformulation) 조성물을 형성하기 위한 기타 약제학적 희석제, 예를 들면 물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 혼합된다. 이러한 제형전 조성물이 균일한 것으로 언급하는 경우에는 활성성분이 조성물 전체에서 균일하게 분산되어 조성물을 정제, 환

제 및 캡슐과 같은 동량의 유효 투여형태로 용이하게 나눌 수 있음을 의미한다. 이러한 고형 제형전 조성물은 0.1 내지 500 mg의 본 발명의 각 활성성분 또는 이의 조합을 함유하는 상기에서 기술한 형태의 단위투여형태로 나눈다.

[0669] 본 발명의 조성물의 정제 또는 환제는 코팅되거나 지속적인 작용효과를 얻을 수 있는 투여형태를 제공하기 위하여 배합될 수 있다. 예를 들면, 정제 또는 환제는 내부 투여 및 외부 투여 성분을 포함할 수 있고, 후자는 전자를 덮는 막의 형태일 수 있다. 상기 두 가지 성분은 위에서의 파괴에 저항성을 가지며 내부 성분을 본래의 상태로 십이지장으로 수송하거나 서방성 방출을 할 수 있는 장용피(enteric layer)에 의해서 분리될 수 있다. 다양한 물질이 장용피 또는 장용피 코팅에 사용될 수 있고, 이러한 물질의 예는 셀락(shellac), 세틸 알코올 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 물질과 중합된 다수의 고분자산(polymeric acid)을 포함한다.

[0670] 본 발명의 조성물을 경구 투여 또는 주사하기 위하여 이를 포함하는 액체 제형은 수용액, 적절히 향이 가미된 시럽, 수상 또는 오일상 현탁액, 및 면실유, 참기름, 코코넛 오일 또는 땅콩 오일과 같은 식용 오일을 이용한 향이 가미된 유탁액뿐만 아니라 엘릭서제 및 유사한 약제학적 운반체를 포함한다. 수상 현탁액에 적절한 분산제 또는 현탁제는 트라가칸트, 아카시아, 알긴네이트, 텍스트란, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 또는 젤라틴과 같은 합성 및 천연 검을 포함한다.

[0671] 본 발명에 따른 화합물의 제조과정에 의해 입체이성질체의 혼합물이 생성되면, 이러한 이성질체는 분취 크로마토그래피와 같은 종래기술을 이용하여 분리할 수 있다. 화합물은 라세믹(racemic) 형태로 제조되거나, 각 거울상이성질체는 거울상특이적(enantiospecific) 합성 또는 분리에 의해서 제조될 수 있다. 예를 들면, 화합물은 (-)-디-p-토루오일-d-타르타르산 및/또는 (+)-디-p-토루오일-l-타르타르산과 같은 광학적으로 활성이 있는 산을 이용한 염형성을 통해서 부분입체이성질체쌍을 형성하고 분별결정화 및 유리 염기의 재생성과 같은 표준기술을 이용하여 이의 성분 및 거울상이성질체로 분리될 수 있다. 화합물은 또한 부분입체이성질체 에스터 또는 아미드의 형성과 이어서 크로마토분리방법을 이용한 분리 및 키랄 보조제(chiral auxiliary)의 제거를 통해서 분리될 수 있다. 다른 방법으로서, 화합물은 키랄 HPLC 컬럼을 이용하여 분리될 수 있다.

[0672] 본 발명의 화합물의 제조과정 동안에 관심 있는 분자에서 민감성 또는 반응성 기들(groups)을 보호할 필요가 있으며/있거나 보호하는 것이 바람직하다. 이것은 종래의 보호기, 예를 들면 다음의 문헌: [Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973] 및 [T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991]에 기술되어 있는 것을 이용하여 달성될 수 있다. 보호기는 본 발명이 속하는 분야에서 알려진 방법을 이용하여 편리한 후속 단계에서 제거될 수 있다.

[0673] 또한, 본 발명에서 기술한 바와 같은 신경질환을 치료하는 방법은 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 선택적으로 적어도 하나의 PEP 저해제 및/또는 적어도 하나의 DP IV 저해제 및/또는 적어도 하나의 NPY-수용체 리간드 및/또는 적어도 하나의 ACE 저해제 또는 본 발명에서 정의한 바와 같은 다른 화합물과 조합으로 적어도 하나의 QC 효과제(effector)를 포함하는 약제학적 조성물을 이용하여 실시될 수 있다. 약제학적 조성물은 약 0.01 mg 내지 100 mg, 바람직하게는 약 5 mg 내지 50 mg의 각 화합물을 함유하고, 선택한 투여방식에 적절한 형태로 구성될 수 있다. 담체는 필수적이고 비활성인 약제학적 부형제를 포함하고, 부형제의 예는 이에 한정되지는 않지만 결합제, 현탁제, 활택제, 풍미제, 감미제, 보존제, 염료 및 코팅제를 포함한다. 경구투여에 적절한 조성물은 환제, 정제, 캡슐(caplet), 캡슐(즉시형 방출, 지효성 방출(timed release) 및 서방성 방출(sustained release) 제형), 과립제, 및 산제와 같은 고형 형태, 및 용액, 시럽, 엘릭서제, 유탁제 및 현탁제와 같은 액체 형태를 포함한다. 비경구투여에 유용한 형태는 멸균된 용액, 유탁액 및 현탁액을 포함한다.

[0674] 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 일일 단일투여 형태로 투여될 수 있고, 총 일일 투여량은 2회, 3회 또는 4회로 나누어 투여할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 적절한 비내 전달기구를 국소적으로 사용함으로써 또는 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 지식을 가지는 자에게 잘 알려져 있는 경피 피부 패치를 이용하여 비내 투여형태로 투여될 수 있다. 경피 전달시스템의 형태로 투여하고자 하는 경우, 투여는 물론 투약방법에서 간절적이기 보다는 연속적으로 이루어져야 할 것이다.

[0675] 예를 들면, 경구투여가 정제 또는 캡제 형태로 이루어지는 경우, 활성 약물성분은 에탄올, 글리세롤, 물 등과 같은 경구 복용이 가능하고 비독성인 약제학적으로 허용가능한 비활성 담체와 배합될 수 있다. 더욱이, 바람직한 또는 필수적인 적절한 결합제, 활택제, 붕해제 및 착색제는 상기 혼합물에 포함될 수 있다. 적절한 결합제는 이에 제한되는 것은 아니지만 전분, 젤라틴, 포도당 또는 베타락토스와 같은 천연 당, 옥수수 감미제, 아카시아, 트라가칸트 또는 소듐 올레이트와 같은 천연 및 합성 검, 소듐 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 염화나트륨 등을 포함한다. 붕해제는 이에 제한되는 것은 아니지

만 전분, 메틸 셀룰로오스, 한천, 벤토니트, 잔탄검 등을 포함한다.

- [0676] 액체 제형은 천연 및 합성 검, 예를 들면 트라가칸트, 아카시아, 메틸-셀룰로오스 등과 같은 현탁제 또는 분산제를 포함한다. 비경구 투여시 멸균 현탁액 및 용액이 바람직하다. 정맥내 투여를 수행하고자 하는 경우 일반적으로 적절한 보존제를 포함하는 등장성 제제를 이용할 수 있다.
- [0677] 또한, 본 발명의 화합물 또는 조합은 크기가 작은 단일층 리포솜(small unilamellar vesicle), 크기가 큰 다층 막 리포솜 및 다층층 리포솜(multilamellar vesicle)과 같은 리포솜 전달시스템의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린과 같은 다양한 인지질로부터 형성될 수 있다.
- [0678] 본 발명의 화합물 또는 조합은 또한 단일클론 항체를 결합된 화합물 분자에 대한 개별적 담체로서 이용하여 전달할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 표적화가 가능한 약물 담체로서 가용성 고분자와 결합될 수 있다. 이러한 고분자는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미드페놀, 폴리히드록시에틸아스파르타미드-페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥시도폴리리신을 포함할 수 있다. 더욱이, 본 발명의 화합물은 약물의 방출 제어를 달성하기에 유용한 생분해성 고분자와 결합할 수 있고, 이러한 생분해성 고분자의 예는 폴리락틱산, 폴리엡실론 카프로락톤(polyepsilon caprolactone), 폴리히드록시 부티엘산(polyhydroxy butyric acid), 폴리오르토에스터, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리시아노아크릴레이트 및 수화겔의 교차결합된 또는 양극성 블록 공중합체를 포함한다.
- [0679] 본 발명의 화합물 또는 조합은 상기에서 언급된 질환을 치료하고자 하는 경우 본 발명이 속하는 분야에서 확립된 투약방법에 따라서 상기의 조성물 형태로 투여될 수 있다.
- [0680] 생산물의 일일 투여량은 하루에 포유동물 당 0.01 내지 1,000 mg의 범위 내에서 결정된다. 경구투여용 조성물은 바람직하게는 치료할 환자에 대해 증상에 따라 투여량을 조정하기 위해 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250 및 500 mg의 각 활성성분 또는 이의 조합을 함유하는 정제의 형태로 제공된다. 약물의 유효량은 통상적으로 하루에 몸무게당 약 0.1 mg/kg 내지 약 300 mg/kg의 투여량으로 제공된다. 바람직하게는, 투여량 범위는 하루에 몸무게당 약 1 내지 약 50 mg/kg이다. 본 발명의 화합물 또는 조합은 하루에 1 내지 4회의 투약방법으로 투여할 수 있다.
- [0681] 적절한 투여량은 당업자에 의해서 용이하게 결정될 수 있고, 사용된 특정 화합물, 투여방식, 제제의 강도, 및 질병의 진행상태에 따라서 결정될 수 있다. 또한, 치료할 특정 환자와 관련된 인자는 환자의 나이, 몸무게, 식이, 투여시간을 포함하고, 이러한 인자에 따라서 투여량을 조정할 필요가 있다.
- [0682] 적절하게는, 본 발명의 치료에 의해서 제공되는 특히 이로운 효과는 조합의하나의 화합물을 단독으로 본 발명의 조합과 동등한 효능을 제공하는 투여량으로 사용하였을 경우에 비해 본 발명의 조합은 치료율을 향상시킨다.
- [0683] 바람직한 측면에서, 본 발명의 치료에 의해서 제공되는 특히 이로운 효과는 각각의 활성제제의 효과로부터 기대되는 것에 비해 상승효과를 가진다.
- [0684] 본 발명의 다른 바람직한 측면에서, 적어도 하나의 QC 저해제를 적어도 하나의 PEP 저해제 및/또는 적어도 하나의 DP IV 저해제 및/또는 적어도 하나의 NPY-수용체 리간드와 조합으로 투여하는 것은 각 제제를 조합에서 사용된 각 제제의 투여량보다 2배 많은 용량으로 단독으로 사용하였을 경우에 얻을 수 있는 효과보다 더 큰 이로운 효과를 제공한다.
- [0685] 바람직한 측면에서, 본 발명의 치료에 따라서 사용하였을 경우 각 활성제제의 투여량은 신경상태에 대한 미미한 부가적 효과(additive effect)를 획득하는 데 요구되는 양보다 적다.
- [0686] 또한, 본 발명의 치료는 pGlu-아밀로이드-β-펩티드의 세포내 침착을 감소시킴으로써 포유동물의 뇌, 바람직하게는 인간의 뇌에서 플라크(plaque)의 형성속도를 크게 감소시키는 데 있어서 각 제제의 효능을 향상시킨다.
- [0687] 다른 측면에서, 본 발명은 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 선택적으로 적어도 하나의 PEP 저해제 및/또는 적어도 하나의 DP IV 저해제 및/또는 적어도 하나의 NPY-수용체 리간드 및/또는 적어도 하나의 ACE 저해제와 조합으로 적어도 하나의 QC 효과제를 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 QC 효과제 및/또는 DP IV 저해제 및/또는 PEP 저해제 및/또는 NPY-수용체 리간드 및/또는 ACE 저해제 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 혼합하는 것을 포함한다.
- [0688] 본 발명의 조성물은 바람직하게는 적절한 일일 투여량의 단위투여형태이다.
- [0689] QC 저해제, PEP 저해제, DP IV 저해제 및 NPY-수용체 리간드의 적절한 투여량, 특히 단위 투여량은 영국 및 미

국의 약전, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (런던, The Pharmaceutical Press)(예를 들면, 31번째 판, 341 페이지 및 여기서 인용한 페이지)과 같은 문헌 또는 상지에서 언급한 공개물에 기술되어 있거나 언급된 바와 같은 상기 화합물등의 단위 용량을 포함하는 공지의 투여량을 포함한다.

실시예

[0690] 실시예 1: 펩티드의 고체상 합성

[0691] 본 발명에서 합성된 펩티드는 변형된 Fmoc-프로토콜을 이용하는 자동합성기 SYMPHONY(RAININ)를 이용하여 합성하였다. 5배의 과량의 Fmoc-아미노산 및 커플링(coupling) 시약과 함께 펩티드의 C-말단으로부터 15번째의 아미노산으로부터 이중 커플링(double coupling)을 이용하여 사이클을 변형시켰다. 펩티드 커플링은 0.23 mmol의 치환된 NovaSyn TGR-레진 또는 25 μ mol의 농도로 미리 로딩된 Wang-레진을 이용한 TBTU/NMM-활성화에 의해서 실시하였다. 레진은 94.5% TFA, 2.5% 물, 2.5% EDT 및 1% TIS로 이루어진 절단 카테일을 이용하여 절단하였다.

[0692] 분석 및 분취 HPLC는 Merck-Hitachi사의 LiChrograph HPLC 시스템상에서 서로 다른 구배를 이용하여 실시하였다. 구배는 두 개의 용매로 구성되었다: (A) 물에 용해한 1% TFA 및 (B) 아세토니트릴에 용해한 0.1% TFA. 분석 HPLC는 다음과 같은 조건하에서 실시하였다: 5%-50% 구배의 B 용매를 125-4 Nucleosil RP18 칼럼에 15분 동안 흘려주고(1 ml/분), 95% B를 20분까지 흘려주었으며, UV 검출은 $\lambda = 220$ nm에서 실시하였다. 펩티드는 펩티드 사슬 길이에 따라서 다양한 조건하에서 250-20 Nucleosil 100 RP8 칼럼 또는 250-10 LiChrospher 300 RP18 칼럼(유속: 6 ml/분, 220 nm)을 이용한 분취 HPLC에 의해서 정제하였다.

[0693] 펩티드 및 펩티드 유사체를 동정하기 위해, Hewlett-Packard사의 HP G2025 MALDI-TOF 시스템을 이용하는 레이저 이탈질량 분광법을 이용하였다.

[0694] 실시예 2: DP IV 저해제의 IC₅₀ 값 결정

[0695] 100 μ l의 저해제 농축액을 100 μ l의 버퍼(HEPES, pH 7.6) 및 50 μ l의 기질(Gly-Pro-pNA, 최종농도는 0.4 mM)과 혼합하고 30°C에서 배양하였다. 20 μ l의 정제된 돼지 DP IV를 첨가하여 반응을 개시하였다. pNA 생성물의 형성은 HTS 7000Plus 플레이트 해독기(Perkin Elmer)를 이용하여 405 nm에서 10분 동안 측정하고, 기울기를 계산하였다. 최종 저해제 농도는 1 mM 내지 30 nM이었다.

[0696] IC₅₀ 값은 GraFit 4.0. 13(Erithacus 소프트웨어)을 이용하여 계산하였다.

[0697] 실시예 3: DP IV 저해제의 K_i 값 결정

[0698] DP IV 활성의 K_i 값은 0.05, 0.1, 0.2 및 0.4 mM의 최종 기질농도 및 IC₅₀ 농도를 포함하는 7개의 저해제 농도에 서 실시예 2에서 기술한 바와 같은 방법으로 측정하였다. K_i 값은 GraFit 소프트웨어를 이용하여 계산하였다.

[0699] 실시예 4: 프로릴 엔도펩티다제(PEP)의 효소활성 분석

[0700] PEP의 효소활성은 최근에 기술된 바와 같이 정량화하였다(Schulz 등., 2002, Modulation of inositol 1,4,5-triphosphate concentration by prolyl endopeptidase inhibition. Eur J Biochem 269: 5813-5820). 상기에서 기술한 바와 같은 세포추출물을 4-셀 변환기(4-cell changer)가 장착되어 있고 IBM-호환성 컴퓨터에 의해서 조정되는 형광분광계 SFM 25(여기과장: 380 nm, 방출과장: 460 nm, Kontron, Neufahrn, 독일) 상에서 형광기질 Z-Gly-Pro-NHMec(10 μ M; Bachem, Heidelberg, 독일)을 사용하는 분석 버퍼에서 배양하였다. 얻어진 데이터는 FLUCOL 소프트웨어(Machleidt 등, 1995)를 이용하여 분석하였다.

[0701] 실시예 5: 글루카미닐 시클라제 활성의 분석

- [0702] 형광분석
- [0703] 모든 측정은 30℃에서 마이크로플레이트용 BioAssay 판독기(Reader) HTS-7000Plus(Perkin Elmer)를 이용하여 실시하였다. QC 활성은 H-Gln-βNA를 이용한 형광분석에 의해서 평가하였다. 샘플은 0.2 mM의 형광기질, 0.25 U의 피로글루타밀 아미노펩티다제(Unizyme, Hrschholm, 덴마크)(20 mM EDTA를 함유하는 0.2 M Tris/HCl(pH 8.0)에 용해되어 있음) 및 적절히 희석된 QC 분주물로 구성되고, 최종부피는 250 μl였다. 여기/방출 파장은 320/410 nm였다. 글루타미닐 시클라제를 첨가하여 반응을 개시하였다. QC 활성은 분석 조건하에서 β-나프틸아민의 표준곡선을 이용하여 결정하였다. 일단위는 기술된 조건하에서 분당 H-Gln-βNA로부터 1 μmol의 pGln-βNA의 형성을 촉매하는 QC의 양으로서 정의된다.
- [0704] 두 번째 형광분석에서, QC 활성은 H-Gln-AMC를 기질로서 이용하여 결정하였다. 반응은 30℃에서 마이크로플레이트용 NOVOSTAR 판독기(BMG labtechnologies)를 이용하여 실시하였다. 샘플은 다양한 농도의 형광기질, 0.1 U의 피로글루타밀 아미노펩티다제(Qiagen)(5 mM EDTA를 함유하는 0.05 M Tris/HCl(pH 8.0)에 용해되어 있음) 및 적절히 희석된 QC 분주물로 구성되고, 최종부피는 250 μl였다. 여기/방출 파장은 380/460 nm였다. 글루타미닐 시클라제를 첨가하여 반응을 개시하였다. QC 활성은 분석 조건하에서 7-아미노-4-메틸코우마린의 표준곡선을 이용하여 결정하였다. 동력학적 데이터는 GraFit 소프트웨어를 이용하여 평가하였다.
- [0705] QC의 분광분석
- [0706] 새로운 분석방법을 이용하여 대부분의 QC 기질에 대한 동력학적 파라미터(kinetic parameter)를 결정하였다. QC 활성은 글루탐산 탈수소효소(glutamate dehydrogenase)를 보조효소로 이용하는 종래의 불연속 분석방법(Bateman, R. C. J. 1989 J Neurosci Methods 30,23-28)을 개작한 연속 분석방법을 이용하여 분광분석에 의해서 분석하였다. 샘플은 각 QC 기질, 0.3 mM의 NADH, 14 mM의 α-케토글루타르산 및 30 U/ml의 글루탐산 탈수소효소로 구성되고, 최종부피는 250 μl였다. QC를 첨가하여 반응을 개시하고, 8-15분 동안 340 nm에서의 흡광도 감소를 조사하였다.
- [0707] 초기 속도를 평가하고, 분석조건하에서 암모니아의 표준곡선을 이용하여 효소활성을 결정하였다. 모든 샘플은 마이크로플레이트용 SPECTRAFluor Plus 또는 Sunrise(모두 TECAN사) 판독기를 이용하여 30℃에서 측정하였다. 동력학적 데이터는 GraFit 소프트웨어를 이용하여 평가하였다.
- [0708] 저해제 분석
- [0709] 저해제를 평가하기 위한 샘플 조성물은 저해활성이 있는 것으로 추정되는 첨가된 화합물을 제외하고 상기에서 기술한 바와 같다. QC 저해를 빠르게 조사하기 위해, 샘플은 4 mM의 각 저해제 및 1 K_M의 기질농도를 함유하였다. 저해작용을 자세히 조사하고 및 K_i 값을 결정하기 위하여, 저해제가 보조효소에 미치는 영향을 먼저 조사하였다. 모든 경우에 효소에 미치는 영향은 검출되지 않았으며, 따라서 결정된 QC 저해를 신뢰할 수 있었다. 저해상수는 GraFit 소프트웨어를 이용하여 진행곡선을 경쟁적 저해의 일반식에 적용시킴으로써 평가하였다.
- [0710] 실시예 6: MALDI-TOF 질량분석
- [0711] 선형 비행시간형 분석기(linear time of flight analyzer)가 장착된 Hewlett-Packard사의 G2025 LD-TOF 시스템을 이용하여 매트릭스-지원 레이저 이탈/이온화 질량분석(MALDI-TOF mass spectrometry)을 실시하였다. 기기에는 337 nm 질소 레이저, 전위 가속 공급원(5 kV) 및 1.0 m의 비행튜브가 장착되어 있다. 검출기는 양성-이온 모드로 작동되고, 신호는 컴퓨터에 연결된 LeCroy 9350M 디지털 저장 역전류 검출관을 이용하여 기록하고 여과시켰다. 샘플(5 μl)을 동일한 부피의 매트릭스 용액과 혼합하였다. 매트릭스 용액으로서, 30 mg의 2',6'-디히드록시아세토펜(Aldrich) 및 44 mg의 시트르산 수소 이암모늄(Fluka)을 1 ml의 아세토니트릴/0.1% TFA(물에 용해되어 있음)(1/1, v/v)에 용해하여 제조한 DHAP/DAHC를 사용하였다. 소량(~ 1 μl)의 매트릭스-분석물 혼합물을 프로브 끝으로 이송하고, 샘플 결정화를 빠르고 균일하게 하기 위하여 즉시 진공챔버(vacuum chamber(Hewlett-Packard G2024A sample prep accessory)에서 증발시켰다.
- [0712] Glu¹-고리화의 장기간 실험을 위해, Aβ-유래 펩티드를 30℃에서 100 μl의 0.1 M 소듐 아세테이트 버퍼(pH 5.2) 또는 0.1 M Bis-Tris 버퍼(pH 6.5)에서 배양하였다. 펩티드를 0.5 mM의 [Aβ(3-11)a] 또는 0.15 mM의 [Aβ(3-21)a]에 적용하고, 0.2 U의 QC를 24시간에 첨가하였다. Aβ(3-21)a의 경우, 분석물은 1% DMSO를 함유하였다. 다른 시간에, 샘플을 분석 튜브로부터 제거하고, 펩티드는 제조사의 프로토콜에 따라서 ZipTips(Millipore

e)을 이용하여 추출하고 매트릭스 용액과 혼합하고(1:1 v/v), 이어서 질량 스펙트럼을 기록하였다. 음성 대조군은 QC 또는 열에 의해 불활성화된 효소를 함유하지 않는다. 저해제 실험의 경우, 샘플 조성물은 저해활성이 있는 것으로 추정되는 첨가된 화합물(5 mM의 벤즈이미다졸 또는 2 mM의 1,10-펜안트롤린)을 제외하고 상기에서 기술한 바와 같다.

[0713] 최초의 QC 저해제는 WO 200409859에 기술되어 있다. 본 발명이 속하는 분야에서 다른 유력한 QC 저해제는 알려져 있지 않다. QC 저해제를 포함하는 신경질환 치료용 조합 및 조성물의 경우에도 마찬가지이다. 본 발명의 화합물 또는 조합은 예를 들면 더 강력하고 더 높은 선택성을 가지며, 부작용이 적고, 제형화가 용이하며, 더 높은 안정성 및 더 우수한 약물동력학적 특성을 가지며, 생체이용성이 더 우수하고, 뇌혈관장벽을 통과할 수 있어 포유동물의 뇌에서 더 효과적 작용하고, 다른 약물과 조합시 양립성이 높거나(more compatible) 더 효과적이며, 종래의 다른 화합물보다 용이하게 합성될 수 있는 장점이 있다.

[0714] 본 발명의 명세서 및 하기의 청구범위에서, 단어 "포함한다" 및 이의 변형 "포함하는"는 상술한 정수, 단계, 정수의 그룹 또는 단계의 그룹을 포함하는 것을 의미하나 다른 정수, 단계, 정수의 그룹 또는 단계의 그룹을 배제하는 것을 의미하지는 않는다는 것으로 이해되어야 한다.

[0715] 상기에서 언급한 모든 특허 및 특허출원은 본 발명에서 전체로서 참고문헌으로서 포함된다.

[0716] 본 발명은 바람직한 및 더욱 바람직한 그룹의 모든 조합 및 상기에서 열거한 그룹의 구현예를 포함한다.

서 열 목 록

<110> Probiobdrug AG

<120> Novel Inhibitors of Glutaminyl Cyclase

<130> IPA9607-410

<150> PCT/EP 2005/001153

<151> 2005-02-04

<150> US 60/542,133

<151> 2004-02-05

<150> US 60/634,364

<151> 2004-12-08

<150> US 10/838,993

<151> 2004-05-05

<160> 23

<170> Kopatent In 1.71

<210> 1

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1
 Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
 1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
 20 25 30

Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
 35 40

<210> 2
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 2
 Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
 1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
 20 25 30

Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val
 35 40

<210> 3
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 3
 Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys Leu Val
 1 5 10 15

Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu
 20 25 30

Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
 35 40

<210> 4
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 4
 Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys Leu Val
 1 5 10 15

Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu
 20 25 30

Met Val Gly Gly Val Val
 35

<210> 5
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic peptide

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)
 <223> AMIDATION

<400> 5
 Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu
 1 5 10

<210> 6
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic peptide

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (9)
<223> AMIDATION

<400> 6
Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu
1 5

<210> 7
<211> 21
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic peptide

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)
<223> AMIDATION

<400> 7
Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala
20

<210> 8
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic peptide

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)
<223> AMIDATION

<400> 8
 Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys Leu Val
 1 5 10 15

Phe Phe Ala

<210> 9
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic peptide

<400> 9
 Gln Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys Leu Val
 1 5 10 15

Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu
 20 25 30

Met Val Gly Gly Val Val
 35

<210> 10
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic peptide

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)
 <223> AMIDATION

<400> 10
 Gln Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys Leu Val
 1 5 10 15

Phe Phe Ala

<210> 11
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic peptide

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)
 <223> AMIDATION

<400> 11
 Asp Ala Gln Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu
 1 5 10

<210> 12
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic peptide

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)
 <223> AMIDATION

<400> 12
 Gln Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu
 1 5

<210> 13
 <211> 17

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)
<223> AMIDATION

<400> 13
Gln Gly Pro Trp Leu Glu Glu Glu Glu Glu Ala Tyr Gly Trp Met Asp
1 5 10 15

Phe

<210> 14
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 14
Gln Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu
1 5 10

<210> 15
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)
<223> AMIDATION

<400> 15
Gln His Trp Ser Tyr Gly Leu Arg Pro Gly
1 5 10

<210> 16
<211> 97
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Gln Pro Lys Val Pro Glu Trp Val Asn Thr Pro Ser Thr Cys Cys Leu
1 5 10 15

Lys Tyr Tyr Glu Lys Val Leu Pro Arg Arg Leu Val Val Gly Tyr Arg
20 25 30

Lys Ala Leu Asn Cys His Leu Pro Ala Ile Ile Phe Val Thr Lys Arg
35 40 45

Asn Arg Glu Val Cys Thr Asn Pro Asn Asp Asp Trp Val Gln Glu Tyr
50 55 60

Ile Lys Asp Pro Asn Leu Pro Leu Leu Pro Thr Arg Asn Leu Ser Thr
65 70 75 80

Val Lys Ile Ile Thr Ala Lys Asn Gly Gln Pro Gln Leu Leu Asn Ser
85 90 95

Gln

<210> 17

<211> 76

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Gln Pro Asp Ser Val Ser Ile Pro Ile Thr Cys Cys Phe Asn Val Ile
1 5 10 15

Asn Arg Lys Ile Pro Ile Gln Arg Leu Glu Ser Tyr Thr Arg Ile Thr
20 25 30

Asn Ile Gln Cys Pro Lys Glu Ala Val Ile Phe Lys Thr Lys Arg Gly
35 40 45

Lys Glu Val Cys Ala Asp Pro Lys Glu Arg Trp Val Arg Asp Ser Met
50 55 60

Lys His Leu Asp Gln Ile Phe Gln Asn Leu Lys Pro

65 70 75

| | |
|-------|--------------|
| <210> | 18 |
| <211> | 76 |
| <212> | PRT |
| <213> | Homo sapiens |

<400> 18
Gln Pro Asp Ala Ile Asn Ala Pro Val Thr Cys Cys Tyr Asn Phe Thr
1 5 10 15

Asn Arg Lys Ile Ser Val Gln Arg Leu Ala Ser Tyr Arg Arg Ile Thr
20 25 30

Ser Ser Lys Cys Pro Lys Glu Ala Val Ile Phe Lys Thr Ile Val Ala
35 40 45

Lys Glu Ile Cys Ala Asp Pro Lys Gln Lys Trp Val Gln Asp Ser Met
50 55 60

Asp His Leu Asp Lys Gln Thr Gln Thr Pro Lys Thr
65 70 75

| | |
|-------|--------------|
| <210> | 19 |
| <211> | 68 |
| <212> | PRT |
| <213> | Homo sapiens |

<400> 19
Gln Val Gly Thr Asn Lys Glu Leu Cys Cys Leu Val Tyr Thr Ser Trp
1 5 10 15

Gln Ile Pro Gln Lys Phe Ile Val Asp Tyr Ser Glu Thr Ser Pro Gln
20 25 30

Cys Pro Lys Pro Gly Val Ile Leu Leu Thr Lys Arg Gly Arg Gln Ile
35 40 45

Cys Ala Asp Pro Asn Lys Lys Trp Val Gln Lys Tyr Ile Ser Asp Leu
50 55 60

Lys Leu Asn Ala

65

<210> 20
 <211> 373
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 20
 Gln His His Gly Val Thr Lys Cys Asn Ile Thr Cys Ser Lys Met Thr
 1 5 10 15

Ser Lys Ile Pro Val Ala Leu Leu Ile His Tyr Gln Gln Asn Gln Ala
 20 25 30

Ser Cys Gly Lys Arg Ala Ile Ile Leu Glu Thr Arg Gln His Arg Leu
 35 40 45

Phe Cys Ala Asp Pro Lys Glu Gln Trp Val Lys Asp Ala Met Gln His
 50 55 60

Leu Asp Arg Gln Ala Ala Ala Leu Thr Arg Asn Gly Gly Thr Phe Glu
 65 70 75 80

Lys Gln Ile Gly Glu Val Lys Pro Arg Thr Thr Pro Ala Ala Gly Gly
 85 90 95

Met Asp Glu Ser Val Val Leu Glu Pro Glu Ala Thr Gly Glu Ser Ser
 100 105 110

Ser Leu Glu Pro Thr Pro Ser Ser Gln Glu Ala Gln Arg Ala Leu Gly
 115 120 125

Thr Ser Pro Glu Leu Pro Thr Gly Val Thr Gly Ser Ser Gly Thr Arg
 130 135 140

Leu Pro Pro Thr Pro Lys Ala Gln Asp Gly Gly Pro Val Gly Thr Glu
 145 150 155 160

Leu Phe Arg Val Pro Pro Val Ser Thr Ala Ala Thr Trp Gln Ser Ser
 165 170 175

Ala Pro His Gln Pro Gly Pro Ser Leu Trp Ala Glu Ala Lys Thr Ser
 180 185 190

Glu Ala Pro Ser Thr Gln Asp Pro Ser Thr Gln Ala Ser Thr Ala Ser
195 200 205

Ser Pro Ala Pro Glu Glu Asn Ala Pro Ser Glu Gly Gln Arg Val Trp
210 215 220

Gly Gln Gly Gln Ser Pro Arg Pro Glu Asn Ser Leu Glu Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Gly Pro Val Pro Ala His Thr Asp Ala Phe Gln Asp Trp Gly Pro
245 250 255

Gly Ser Met Ala His Val Ser Val Val Pro Val Ser Ser Glu Gly Thr
260 265 270

Pro Ser Arg Glu Pro Val Ala Ser Gly Ser Trp Thr Pro Lys Ala Glu
275 280 285

Glu Pro Ile His Ala Thr Met Asp Pro Gln Arg Leu Gly Val Leu Ile
290 295 300

Thr Pro Val Pro Asp Ala Gln Ala Ala Thr Arg Arg Gln Ala Val Gly
305 310 315 320

Leu Leu Ala Phe Leu Gly Leu Leu Phe Cys Leu Gly Val Ala Met Phe
325 330 335

Thr Tyr Gln Ser Leu Gln Gly Cys Pro Arg Lys Met Ala Gly Glu Met
340 345 350

Ala Glu Gly Leu Arg Tyr Ile Pro Arg Ser Cys Gly Ser Asn Ser Tyr
355 360 365

Val Leu Val Pro Val
370

<210> 21
<211> 76
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 21

Gln Pro Val Gly Ile Asn Thr Ser Thr Thr Cys Cys Tyr Arg Phe Ile
1 5 10 15

Asn Lys Lys Ile Pro Lys Gln Arg Leu Glu Ser Tyr Arg Arg Thr Thr
20 25 30

Ser Ser His Cys Pro Arg Glu Ala Val Ile Phe Lys Thr Lys Leu Asp
35 40 45

Lys Glu Ile Cys Ala Asp Pro Thr Gln Lys Trp Val Gln Asp Phe Met
50 55 60

Lys His Leu Asp Lys Lys Thr Gln Thr Pro Lys Leu
65 70 75

<210> 22
<211> 33
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 22
Gln Pro Leu Pro Asp Cys Cys Arg Gln Lys Thr Cys Ser Cys Arg Leu
1 5 10 15

Tyr Glu Leu Leu His Gly Ala Gly Asn His Ala Ala Gly Ile Leu Thr
20 25 30

Leu

<210> 23
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 23
Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Phe Gly Leu Met
1 5 10