



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년08월14일
(11) 등록번호 10-1888713
(24) 등록일자 2018년08월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 279/20 (2006.01) A61K 31/5415 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7023810
(22) 출원일자(국제) 2011년08월15일
심사청구일자 2016년08월12일
(85) 번역문제출일자 2013년09월09일
(65) 공개번호 10-2014-0007428
(43) 공개일자 2014년01월17일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2011/001221
(87) 국제공개번호 WO 2012/107706
국제공개일자 2012년08월16일
(30) 우선권주장
201101060-0 2011년02월11일 싱가포르(SG)
61/485,880 2011년05월13일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
STN Database Registry [Online]*
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
위스타 레보레이토리스 리미티드
싱가포르 658066, 부킷 바록 크레스트 25, 더 엘
리티스트 #06-13
(72) 발명자
마샬 콜린
영국 스코틀랜드 올드 아버딘 에이비24 3유이 메
스톤 워크 디파트먼트 오브 케미스트리 위스타 레
보레이토리스 리미티드
클루나스 스코트
영국 스코틀랜드 올드 아버딘 에이비24 3유이 메
스톤 워크 디파트먼트 오브 케미스트리 위스타 레
보레이토리스 리미티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희

전체 청구항 수 : 총 18 항

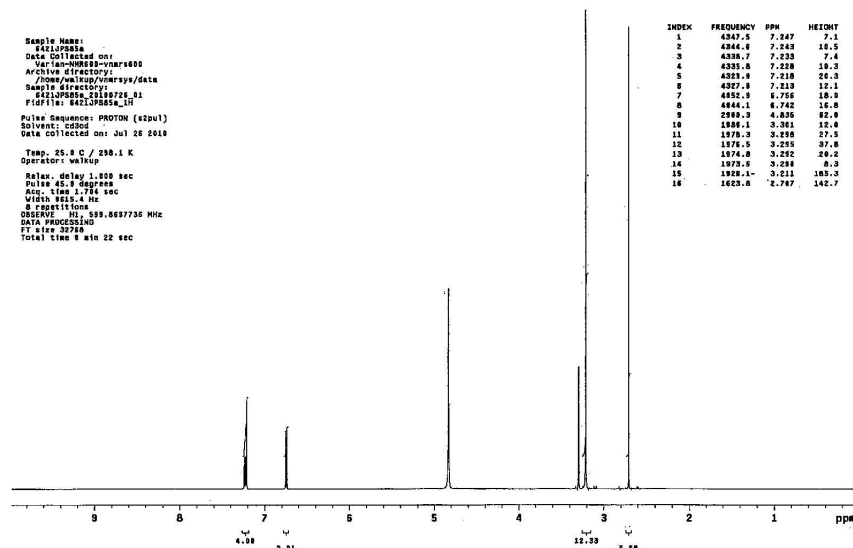
심사관 : 송호선

(54) 발명의 명칭 페노티아진 디아미늄 염 및 이의 용도

(57) 요약

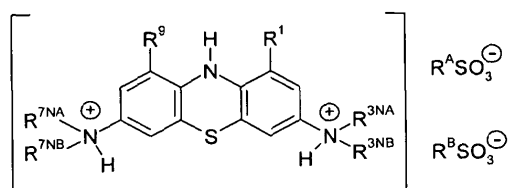
본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 예를 들어 알츠하이머병의 치료에 유
(뒷면에 계속)

대표도



용한 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

[화학식 I]



식 중, 각각의 R¹ 및 R⁹는 -H, C₁₋₄알킬, C₂₋₄알케닐, 및 할로젠화 C₁₋₄알킬로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{3NA} 및 R^{3NB}는 -H, C₁₋₄알킬, C₂₋₄알케닐, 및 할로젠화 C₁₋₄알킬로부터 독립적으로 선택되며; 각각의 R^{7NA} 및 R^{7NB}는 -H, C₁₋₄알킬, C₂₋₄알케닐, 및 할로젠화 C₁₋₄알킬로부터 독립적으로 선택되고; 또한 각각의 R^A 및 R^B는 C₁₋₄알킬, 할로젠화 C₁₋₄알킬, 및 C₆₋₁₀아릴로부터 독립적으로 선택되거나; R^A 및 R^B는 연결되어, C₁₋₆ 알킬렌 및 C₆₋₁₀ 아틸렌로부터 선택되는 기를 형성한다. 다른 측면에서, 본 발명은 또한 3,7-디아미노-10H-페노티아지늄 염의 신규 제형에 관한 것이다.

(72) 발명자

스토레이 존 머빈 데이비드

영국 스코틀랜드 올드 아버딘 에이비24 3유이 메스
톤 워크 디파트먼트 오브 케미스트리 위스타 레보
레이토리스 리미티드

싱클레어 제임스 리터

영국 스코틀랜드 올드 아버딘 에이비24 3유이 메스
톤 워크 디파트먼트 오브 케미스트리 위스타 레보
레이토리스 리미티드

배들리 토마스 크라벤

영국 스코틀랜드 올드 아버딘 에이비24 3유이 메스
톤 워크 디파트먼트 오브 케미스트리 위스타 레보
레이토리스 리미티드

이샤크 아츠헬

영국 스코틀랜드 올드 아버딘 에이비24 3유이 메스
톤 워크 디파트먼트 오브 케미스트리 위스타 레보
레이토리스 리미티드

심슨 마이클

영국 스코틀랜드 올드 아버딘 에이비24 3유이 메스
톤 워크 디파트먼트 오브 케미스트리 위스타 레보
레이토리스 리미티드

윌리엄슨 크레이그

영국 지유2 7큐비 서레이 길드포드 서레이 리처치
파크 오캠 코트 2 아이디 비즈니스 솔루션즈 리미
티드

우드 베리 알랜

영국 스코틀랜드 올드 아버딘 에이비24 3유이 메스
톤 워크 디파트먼트 오브 케미스트리 위스타 레보
레이토리스 리미티드

위쉬크 클라우드 마이클

영국 스코틀랜드 올드 아버딘 에이비24 3유이 메스
톤 워크 디파트먼트 오브 케미스트리 위스타 레보
레이토리스 리미티드

해링톤 찰스 로버트

영국 스코틀랜드 올드 아버딘 에이비24 3유이 메스
톤 워크 디파트먼트 오브 케미스트리 위스타 레보
레이토리스 리미티드

리카르트 자넷 엘리자베스

영국 스코틀랜드 올드 아버딘 에이비24 3유이 메스
톤 워크 디파트먼트 오브 케미스트리 위스타 레보
레이토리스 리미티드

호스레이 데이비드

영국 스코틀랜드 올드 아버딘 에이비24 3유이 메스
톤 워크 디파트먼트 오브 케미스트리 위스타 레보
레이토리스 리미티드

로 인 제

영국 스코틀랜드 올드 아버딘 에이비24 3유이 메스
톤 워크 디파트먼트 오브 케미스트리 위스타 레보
레이토리스 리미티드

칸 카라 아마드

영국 스코틀랜드 올드 아버딘 에이비24 3유이 메스
톤 워크 디파트먼트 오브 케미스트리 위스타 레보
레이토리스 리미티드

라치 크리스토퍼 파울

WisTa Laboratories Ltd., Department of
Chemistry, University of Aberdeen, Old
Aberdeen, AB24 3UE, Scotland, United Kingdom

(56) 선행기술조사문헌

W02007110627 A1*

W02008155533 A1*

W02007110627 A2*

W02008155533 A2*

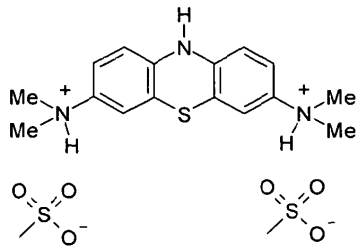
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

타우병증, 파킨슨병; 근위축성 측색 경화증(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)-TDP(TAR DNA-결합 단백질), 전두측두엽성 퇴행(frontotemporal lobar degeneration: FTL)-TDP; 경도 인지 장애, 헌팅턴병, 구상 척수성 근위축증, 치상핵적핵담창구시상하핵 위축증; 척수소뇌성 실조증; 인간 또는 동물 신체의 C형 간염, HIV, 웨스트 나일 바이러스(WNV) 또는 말라리아로부터 선택되는 질환의 치료 또는 예방을 위한, 하기 화학식의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는 약학적 조성물:



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 결정형인 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화합물은 97 중량% 이상의 순도인 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 조성물은 상기 화합물 및 건식 압축에 적당한 하나 이상의 희석제를 포함하는 고체 제형인 약학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 고체 제형은 직접 압축 또는 건식 과립화에 의해 제조되는 것인 약학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 하나 이상의 희석제는 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 만니톨, 제2인산칼슘, 황산칼슘, 탄산칼슘과 같은 칼슘 염, 및 락토스, 수크로스, 텍스트로스 및 말토텍스트린과 같은 당으로부터 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 조성물은 하나 이상의 붕해제를 추가로 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 붕해제는 가교된 폴리비닐피롤리돈, 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교된 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스 또는 전호화 전분으로부터 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 10

제6항에 있어서, 상기 고체 제형은 필름 코팅된 것인 약학적 조성물.

청구항 11

제6항에 있어서, 상기 조성물은 1.5 초과의 pK1을 갖는 산을 추가로 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 산은 말레산, 인산, 아스코르브산, 소르브산, 아스파르트산 및 시알산으로부터 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 조성물은 만니톨, 셀룰로스계 물질, 전분, 또는 이들의 혼합물로부터 선택된 담체를 추가로 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 14

제6항에 있어서, 상기 조성물은 입자를 포함하고, 그 입자의 10% 초과는 10 마이크론 초과 크기를 갖는 것인 약학적 조성물.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 알츠하이머병, 피크병, 진행성 핵상 마비(progressive supranuclear palsy: PSP), 전두측두 치매(frontotemporal dementia: FTD), 17번 염색체와 연관된 파킨슨증을 동반한 FTD, 전두측두엽성 퇴행(frontotemporal lobar degeneration: FTLD)-타우, 탈억제-치매-파킨슨증-근위축증 복합증, 팔리도-폰토-니그랄 퇴행, 광-ALS 증후군, 팔리도 니그로 루이시안 퇴행, 피질기저 퇴행, 은친화성 입자 치매, 권투선수 치매 또는 만성 외상성 뇌증, 다운증후군, 루이소체 치매, 아급성 경화성 범뇌염, C형 니이만-픽병, B형 산필립포 증후군, 근긴장성 이영양증 DM1 또는 DM2의 치료 또는 예방에 사용되는 것인 약학적 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 알츠하이머병의 치료 또는 예방에 사용되는 것인 약학적 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 파킨슨병의 치료 또는 예방에 사용되는 것인 약학적 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 PSP, ALS-TDP 또는 FTLD-TDP의 치료 또는 예방에 사용되는 것인 약학적 조성물.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 페노티아진 화합물, 특히 특정 페노티아진 디아미늄 염, 및 이의 용도 및 제형의 분야에 속한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 N,N,N',N' -테트라메틸-10H-페노티아진-3,7-디아민과 같은 디아미노페노티아진 화합물의 비스(술폰산) 염에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은, 예를 들어 알츠하이머병(AD)과 같은 타우병증(tauopathies)의 치료에 유용하다.

배경 기술

[0002] 본 발명 및 본 발명이 속하는 기술의 상황을 더욱 충분히 기재하고 개시하기 위하여, 많은 특허 및 공보들이 본 명세서에 인용되어 있다. 이들 인용 문헌은, 마치 각 개별의 인용문헌이 구체적으로 또한 개별적으로 참조 인용되는 것과 같은 정도로, 각각 그 전문이 본원에 참조 인용된다.

[0003] 후술하는 특허청구범위를 비롯한 본 명세서 전체에 걸쳐서, 본문에서 달리 필요로 하지 않는 한, "포함하다", 및 이의 변형 어구, 예컨대 "포함한" 및 "포함하는" 등은 임의의 다른 완전체(integer) 혹은 단계 혹은 완전체들이나 단계들의 군의 배제를 의미하는 것이 아니고 지정된 완전체나 단계 혹은 완전체들이나 단계들의 군을 내포함을 의미하는 것으로 이해하도록 한다.

[0004] 또, 명세서 및 첨부된 특허청구범위에 사용되는 단수 형태는 본문에서 명백하게 달리 기재되지 않는 한 복수의 지시 대상들도 포함하는 것임에 주목해야 한다. 따라서, 예를 들어 "약학적 담체"란 2종 이상의 이러한 담체들의 혼합물 등을 포함하는 것이다.

[0005] 범위는 종종 "약" 하나의 특정 값 및/또는 내지 "약" 다른 특정 값으로서 본원에서 표현된다. 이러한 범위가 표현된 경우, 다른 실시양태는 하나의 특정 값 및/또는 내지 다른 특정 값을 포함하는 것이다. 마찬가지로, 해당 값이 "약"을 선행하여 근사치로서 표현된 경우, 특정 값은 다른 실시양태를 형성하는 것임을 이해하도록 한다.

[0006] 본원의 임의의 부제는 단지 편의상 포함되고, 어떠한 식으로도 개시내용을 제한하는 것으로 간주되지 않도록 한다.

[0007] 치매의 상태, 예컨대 알츠하이머병(AD)은 빈번하게 발병된 환자의 뇌에 신경원섬유 매듭(NFT) 및 β -아밀로이드 판 등과 같은 단백질성 구조의 세포내 및/또는 세포내 침착물의 진행성 축적을 특징으로 한다. 이들 병변들의 출현은 대개는 인지 손상뿐만 아니라, 병리학적 신경원섬유 퇴행 및 뇌 위축과 상관된다(예를 들어, 문헌 [Mukaetova-Ladinska, E.B., et al., 2000, Am. J. Pathol., Vol. 157, No. 2, pp. 623-636] 참조).

[0008] 알츠하이머병에서, 신경염성판과 NFT는 쌍을 이룬 나선 필라멘트(PHF)를 함유하고, 이의 주요 성분은 마이크로 튜불-관련 단백질 타우이다(예를 들어, 문헌 [Wischnik et al., 1988, PNAS USA, Vol. 85, pp. 4506-4510] 참조). 판은 또한 아밀로이드 전구 단백질(APP)의 비정상적인 처리에 의해 유도되는 세포의 β -아밀로이드 원섬유를 함유한다(예를 들어, 문헌 [Kang et al., 1987, Nature, Vol. 325, p. 733] 참조). Wischnik 등의 논문('Neurobiology of Alzheimer's Disease', 2nd Edition, 2000, Eds. Dawbarn, D. and Allen, S.J., The Molecular and Cellular Neurobiology Series, Bios Scientific Publishers, Oxford)은 신경병성 치매의 병리에 있어 타우 단백질의 추정 역할을 상세히 설명하고 있다. 정상형의 타우 상실, 병리학적 PHF의 축적, 및 중전 두엽 피질에서의 시냅스 상실은 모두 연관 인지 손상과 상관된다. 또한, 시냅스 상실과 피라미드 세포 상실 둘 모두는 타우-반응성 신경원섬유 병리의 형태 측정과 상관되고, 분자 수준에서, 타우 단백질 풀의 거의 모든 재분포가 알츠하이머병에서는 가용형에서 중합된 형(즉, PHF)이라는 것과 유사하다.

[0009] 타우는 교대로 스플라이싱된 아형으로 존재하고, 이는 마이크로튜불-결합 도메인에 상응하는 반복 서열의 3 또는 4 카피를 포함한다(예를 들어, 문헌 [Goedert, M., et al., 1989, EMBO J., Vol. 8, pp. 393-399]; 문헌 [Goedert, M., et al., 1989, Neuron, Vol. 3, pp. 519-526] 참조). PHF의 타우는 단백질가수분해에 의해 코어 도메인으로 처리되며(예를 들어, 문헌 [Wischnik, C.M., et al., 1988, PNAS USA, Vol. 85, pp. 4884-4888]; 문헌 [Wischnik et al., 1988, PNAS USA, Vol. 85, pp. 4506-4510]; 문헌 [Novak, M., et al., 1993, EMBO J., Vol. 12, pp. 365-370] 참조), 이 도메인은 반복 도메인의 위상변이형으로 구성되고; 단지 3개의 반복부만이 안

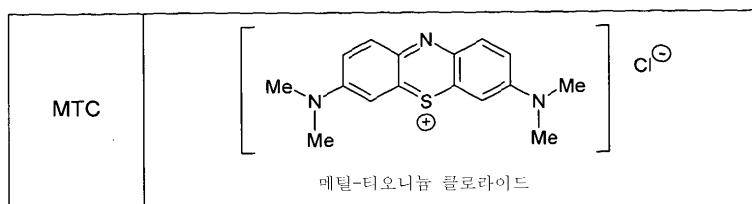
정한 타우-타우 상호작용에 관여한다(문헌[Jakes, R., et al., 1991, EMBO J., Vol. 10, pp. 2725-2729] 참조). 일단 형성되면, PHF-유사 타우 응집체는 후속 포획을 위한 씨드로서 작용하고 전장 타우 단백질의 단백질 가수분해 처리를 위한 주형을 제공한다(예를 들어, 문헌[Wischik et al., 1996, PNAS USA, Vol. 93, pp. 11213-11218] 참조).

[0010] PHF에 도입된 타우의 반복 도메인에서 관찰되는 상 이동은, 반복 도메인은 필라멘트로의 도입 중의 유도 형태 변화를 겪음을 제시한다. AD의 개시 시에, 이 형태 변화는 병리학적 기관, 예컨대 손상 또는 변이된 단백질로의 타우의 결합에 의해 개시될 수 있음이 구상된다(예를 들어, 문헌[Wischik, C.M., et al., 1997, in "Microtubule-associated proteins: modifications in disease", Eds. Avila, J., Brandt, R. and Kosik, K. S. (Harwood Academic Publishers, Amsterdam) pp.185-241] 참조).

[0011] 그들의 형성과 축적 과정 동안, PHF는 먼저, 아마도 PHF 어셈블리 동안 또는 그 전에 절단된 초기 타우 올리고머로부터, 세포질 내에서 무정형 응집체가 형성되도록 어셈블리되는 것으로 보인다(예를 들어, 문헌[Mena, R., et al., 1995, Acta Neuropathol., Vol. 89, pp. 50-56]; 문헌[Mena, R., et al., 1996, Acta Neuropathol., Vol. 91, pp. 633-641] 참조). 이어서, 이들 필라멘트는 고전적인 세포내 NFT 형성을 계속한다. 이러한 점에서, PHF는 절단된 타우의 코어 및 퍼지 외피 함유 전장 타우로 구성된다(예를 들어, 문헌[Wischik et al., 1996, PNAS USA, Vol. 93, pp. 11213-11218] 참조). 어셈블리 과정은 기하급수적이고, 세포의 정상 기능 타우 풀을 소모하고 새로운 타우 합성을 유도하여 결손물을 만든다(문헌[Lai, R. Y. K., et al., 1995, Neurobiology of Ageing, Vol. 16, No. 3, pp. 433-445]). 결국, 뉴런의 기능 손상이 세포 사멸 지점까지 진행되어, 세포의 NFT가 남겨진다. 세포 사멸은 세포의 NFT의 수와 매우 상관된다(예를 들어, 문헌[Wischik et al., in 'Neurobiology of Alzheimer's Disease' 2nd Edition, 2000, Eds. Dawbarn, D. and Allen, S.J., The Molecular and Cellular Neurobiology Series, Bios Scientific Publishers, Oxford] 참조). 매듭이 세포외 공간으로 돌출되므로, 뉴런의 퍼지 외피가 점진적으로 손실되고 그에 상응하여 N 말단 타우 면역반응성이 손실되지만, 타우 면역원성의 보존은 PHF 코어와 관련되어 있다(예를 들어, 문헌[Bondareff, W. et al., 1994, J. Neuropath. Exper. Neurol., Vol. 53, No. 2, pp. 158-164] 참조).

[0012] 디아미노페노티아진 화합물

[0013] 메틸티오니움 클로라이드(MTC)(메틸렌 블루(MB)로도 알려짐; 메틸티오닌 클로라이드; 테트라메틸티오닌 클로라이드; 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-움 클로라이드; C.I. 베이직 블루(C.I. Basic Blue) 9; 테트라메틸티오닌 클로라이드; 3,7-비스(디메틸아미노)페나자티오늄 클로라이드; 스위스 블루(Swiss blue); C.I. 52015; C.I. 솔벤트 블루(C.I. Solvent Blue) 8; 아닐린 바이올렛; 및 우롤렌 블루(Urolene Blue)®)는 하기 화학식의 저분자량(319.86)의 수용성 삼환식 유기 화합물이다:



[0014]

[0015] 메틸티오니움 클로라이드(MTC)는 공지된 페노티아진 염료 및 산화환원 지시자이고, 또한 생물리학 시스템의 광학 프로브, 미세다공성 물질 내의 삽입체로서, 또는 산화환원 매개자로서, 또한 광전기변색 촬영에서 사용되어 왔다.

[0016] 메틸티오니움 클로라이드(MTC) 및 기타 디아미노페노티아진은 단백질이 병리학적으로 응집하는 질환에 있어서 단백질 응집의 억제제로서 기재되어 있다.

[0017] 특히, MTC를 포함하는 디아미노페노티아진은 타우 단백질 응집을 억제하고, PHF의 구조를 붕괴시키고 PHF 코어의 단백질 분해 안정성을 반전시키는 것으로 나타났다(예를 들어 WO 96/30766(호프만-라 로셰(Hofmann-La Roche)) 참조). 이러한 화합물은 알츠하이머병을 포함한 각종 질환의 치료 또는 예방에 사용되는 것으로 개시되었다.

[0018] WO 2007/110630(위스타 라보라토리즈 리미티드(WisTa Laboratories Ltd))은 또한 약물, 예를 들어 알츠하이머병의 치료에 있어서의 약물에 유용한, ETC, DEMTC, DMETC, DEETC, MTZ, ETZ, MTI, MTILHI, ETI, ETLHI, MTN,

및 ETN을 포함한, MTC와 관련된 일부 특성의 디아미노페노티아진 화합물을 개시한다.

[0019] 또한, WO 2005/030676(아버딘 유니버시티의 유니버시티 코트(The University Court of the University of Aberdeen))은 방사성표지 페노티아진, 및 이의 진단 및 치료, 예를 들어 타우병증의 진단 및 치료에서의 용도를 논의한다.

[0020] 메틸티오니늄 클로라이드(MTC)는 또한 다른 의료 용도에 대해서도 개시되었다. 메틸티오니늄 클로라이드(MTC)는 현재 메테모글로빈혈증(체내에서 필요로 하는 산소를 혈액이 전달할 수 없는 경우 일어나는 상태)을 치료하는데 이용되고 있다. MTC는 또한 의학적 염료(예를 들어, 외과 수술 전 혹은 외과 수술 동안 신체의 소정 부분을 염색하기 위한 것); 진단제(예를 들어, 소변에 존재하는 소정의 화합물을 검출하기 위한 지시 염료로서); 가벼운 요로 항생제; 점액성 표면에 대한 자극제; 신장 결석의 치료제 및 예방제로서; 또한 흑색종의 치료 및 진단에 있어 사용된다.

[0021] MTC는 단독으로(예를 들어, 문헌[Guttman, P. and Ehrlich, P., 1891, "Über die Wirkung des methylenblau bei malaria," Berl. Klin. Wochenschr., Vol. 28, pp. 953-956] 참조), 또는 클로로퀸과 병용해서(예를 들어, 문헌[Schirmer, H., et al., 2003, "Methylene blue as an antimalarial agent", Redox Report, Vol. 8, pp. 272-275]; 문헌[Rengelshausen, J., et al., 2004, "Pharmacokinetic interaction of chloroquine and methylene blue combination against malaria," European Journal of Clinical Pharmacology, Vol. 60, pp. 709-715] 참조), 말라리아를 치료하는 데 이용되어 왔다.

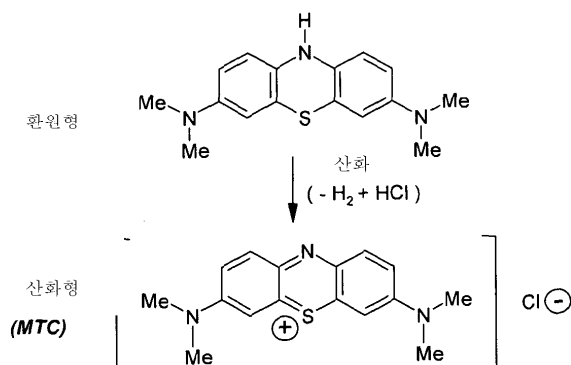
[0022] MTC(상품명: 비로스타트(Virostat)[®]), 미 뉴욕 소재의 바이오엔비전사(Bioenvision Inc.) 제품은 시험관내에서 강력한 살바이러스 활성을 가진다. 구체적으로는, 비로스타트[®]은 실험실 시험에서의 HIV 및 웨스트 나일 바이러스(West Nile Virus: WNV) 등의 바이러스에 대해서 유효하다. 비로스타트[®]은 또한 현재 만성 C형 간염, 간의 바이러스성 감염의 치료를 위한 임상 시험에 사용되고 있다. 바이러스, HCV는 급성 간염, 및 만성 간 질환, 예컨대 경변증 및 간암의 주요 원인이다.

[0023] MTC는, 광과 조합할 경우, 핵산(DNA 또는 RNA)의 복제를 방지할 수 있다. 혈장, 혈소판 및 적혈구는 핵 DNA 또는 RNA를 함유하지 않는다. MTC가 혈액 성분에도 도입된 경우, 이것은 세균 세포벽이나 바이러스 막막을 횡단하고 이어서 핵산 구조의 내부로 이동한다. 이 화합물은, 광에 의해 활성화된 경우, 이어서, 바이러스 혹은 세균 병원체의 핵산과 결합하여, DNA 또는 RNA의 복제를 방지한다. MTC는 병원체를 불활성화시킬 수 있기 때문에, 시험에 의해 미검출된 채로 있는 병원체의 전파 위험을 감소시키는 잠재력을 가진다.

[0024] MTC의 경구 및 비경구 제형은 미국에서 우롤렌 블루[®]라는 상품명으로 시판되어 왔다.

[0025] 환원('류코')형

[0026] MTC, 즉 페노티아진-5-옴 염은 "환원형"으로 간주될 수 있는 상응하는 10H-페노티아진 화합물인 N,N,N',N'-테트라메틸-10H-페노티아진-3,7-다이아민에 비해, "산화형"으로 간주될 수 있다:



[0027]

[0028] 환원형("또는 "류코형")은 불안정한 것으로 알려져 있고, 이것은 용이하고도 신속하게 산화되어, 상응하는 "산화형"을 제공할 수 있다.

[0029] 문헌[May et al., (Am J Physiol Cell Physiol, 2004, Vol. 286, pp. C1390-C1398)]에는, 인간 적혈구가 순차 감소하여 MTC를 흡수하는 것; MTC 자체가 세포에 의해 흡수되지 않는 것; 세포막을 횡단하는 MTC의 환원형인 것; 흡수속도가 효소 의존형인 것; 또한 MTC와 환원된 MTC가 양쪽 모두 세포 내에서 농축되는 것(환원된 MTC는

일단 세포 내를 재평형화하여 MTC를 형성함)으로 나와 있다.

[0030] MTC 및 유사 약물은 소화 기관에서 흡수되어 혈류로 들어간다. 흡수되지 않은 약물은 상기 소화관(alimentary canal) 밑에서 원위 소화 기관으로 스며들어간다. 한 중요한 바람직하지 않은 부작용은 원위 소화 기관에서의 흡수되지 않은 약물의 작용, 예를 들어 원위 소화 기관의 감각 및/또는 원위 소화 기관에서의 플로라(flora)에 대한 흡수되지 않은 약물의 항균 작용이며, 양자 모두 실사를 초래한다. 따라서, 원위 소화 기관으로 스며드는 약물의 양을 최소화시키는 것이 바람직하다. 소화 기관에서의 약물의 흡수를 증가시킴으로써(즉, 약물의 생체이용율을 증가시킴으로써), 투약량이 감소될 수 있고, 설사와 같은 바람직하지 않은 부작용이 경감될 수도 있다.

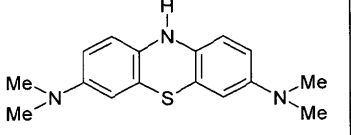
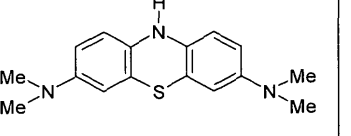
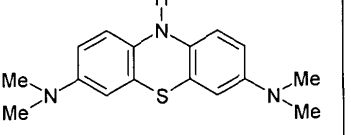
[0031] 세포에 의해 흡수되는 것은 MTC의 환원형이므로, 환자에게 그 환원형을 투여하는 것이 바람직하다. 이것은 또한 효소적 환원의 속도 제한 단계에 대한 의존성을 저감시킬 수 있다.

[0032] WO 02/055720(아버딘 유니버시티의 유니버시티 코트)은 단백질 응집성 질환, 주로 타우병증의 치료를 위한 특정 디아미노페노티아진의 환원형의 용도를 개시한다.

[0033] WO 2007/110627(위스타 라보라토리즈 리미티드)은 알츠하이머병을 포함한 질환의 치료를 위한 약물 또는 프로드러그로서 유효한 특정 3,7-디아미노-10H-페노티아진 염을 개시하였다. 이 화합물은 또한 MTC에 대해 고려 시, "환원형" 또는 "류코형"이다. 이에는 하기 염들이 포함되었다:

표 1

[0034]

	<p>N,N,N',N'-테트라메틸-10H-페노티아진-3,7-디아미늄 디(클로라이드), (LMT.2HCl)</p>
	<p>N,N,N',N'-테트라메틸-10H-페노티아진-3,7-디아미늄 디(브로마이드), (LMT.2HBr)</p>
	<p>N,N,N',N'-테트라메틸-10H-페노티아진-3,7-디아미늄 디(요오다이드), (LMT.2HI)</p>

[0035] MTC의 사용 대비 특정 이점을 제공하나, 특정 조건 하에서의 LMT.2HCl의 합성은, CH₃Cl이 결정 내 포획되도록 초래할 수 있다. CH₃Cl이 독성이기 때문에, 이는 이어서 제거될 필요가 있고, 수준이 안전성 수준 미만으로 유지될 필요가 있다.

[0036] 또한, LMT.2HBr은 브로마이드 이온을 포함한다. 이는 원칙적으로 브로마이드가 높은 수준에서 혹은 만성 투약 시에 독성이고, 또한 낮은 수준에서 환자의 정신 혼란과 같은 부작용을 유발할 수 있어서 덜 바람직하다.

[0037] 그러므로, 이미 공지된 것들 대비 하나 이상의 바람직한 성질을 가지는 메틸티오니움 화합물의 다른 염의 제공이 당업계에 기여할 수 있다는 것을 알 수 있다.

[0038] 또한, 안정성과 흡수를 증진시키고/거나 그렇지 않은 경우 치료제로서의 자체 유효성을 향상시키는 메틸티오니움 화합물의 신규 제형의 제공은 당업계에 기여할 수 있다.

발명의 내용

[0039] 발명의 개요

[0040] 본 발명자들은 이제 이전에 개시된 디아미노페노티아진 화합물 및 염 대비, 향상된 성질을 가지는 안정한 페노티아진 디아미늄 화합물의 신규 부류를 규명하였다.

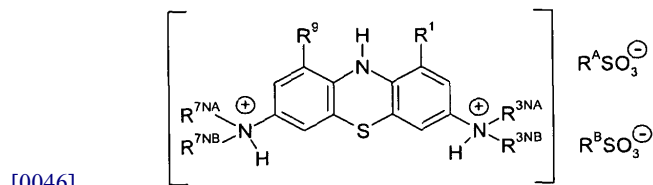
[0041] 화합물의 성질이 본원에 이후 기재되어 있고, 이로써 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 향상된 물리학적 성질, 약물동력학적 성질, 생화학적 성질 또는 기타 유익한 성질 중 하나 이상을 제공할 수 있음을 알 수 있다.

[0042] 다른 측면에서, 본 발명자들은 또한 3,7-디아미노-10H-페노티아지늄 염의 신규 제형을 제공한다.

[0043] 한 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 특정 화합물, 구체적으로는 특정 페노티아진 디아미늄 화합물을 제공한다.

[0044] 상기 화합물은 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택될 수 있다:

[0045] [화학식 I]



[0047] 식 중,

[0048] 각각의 R^1 및 R^9 는 -H, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 및 할로겐화 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0049] 각각의 R^{3NA} 및 R^{3NB} 는 -H, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 및 할로겐화 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되며;

[0050] 각각의 R^{7NA} 및 R^{7NB} 는 -H, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 및 할로겐화 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 또한

[0051] 각각의 R^A 및 R^B 는 C_{1-4} 알킬, 할로겐화 C_{1-4} 알킬, 및 C_{6-10} 아릴로부터 독립적으로 선택되거나;

[0052] R^A 및 R^B 는 연결되어, 기 R^{AB} (식 중, R^{AB} 는 C_{1-6} 알킬렌 및 C_{6-10} 아릴렌로부터 선택됨)를 형성한다.

[0053] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 기재된 바와 같은 화합물의 합성 공정에 관한 것이다.

[0054] 본 발명의 또 다른 측면은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0055] 본 발명의 또 다른 측면은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 혼합하는 단계를 포함하는, 약학적 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0056] 본 발명의 또 다른 측면은 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 포함하고, 건조 압축에 적당한 하나 이상의 희석제 및 임의로 하나 이상의 다른 부형제를 추가로 포함하는 고체 제형의 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0057] 본 발명의 또 다른 측면은 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 건조 압축에 적당한 하나 이상의 희석제, 및 임의로 하나 이상의 다른 부형제를 포함하는 고체 제형인 약학적 조성물을 건조 압축 방법에 의해 제조하기 위한 공정에 관한 것이다.

[0058] 본 발명의 또 다른 측면은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 및 건조 압축에 적당한 하나 이상의 희석제, 및 임의로 하나 이상의 다른 부형제를 포함하는, 고체 제형으로 압축가능한 자유 유동성 응집성(cohesive) 분말에 관한 것이다.

[0059] 본 발명의 다른 측면은 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 유효량의 화합물 또는 조성물과 단백질을 접촉시키는 단계를 포함하는, 단백질(예를 들어, 타우(tau) 단백질, 시누클레인(synuclein) 등)의 응집, 예를 들어 신경병성 질환 및/또는 임상적 치매와 관련된 단백질의 응집을 반전(reversing)시키고/시키거나 억제하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 시험관내 혹은 체내에서 수행될 수 있다.

[0060] 본 발명의 다른 측면은 예방적 또는 치료적 유효량의, 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 바람직하게 약학적 조성물, 바람직하게는 고체 제형의 약학적 조성물의 형태로 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상의 질환 상태의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

[0061] 본 발명의 또 다른 측면은 요법에 의한 인간 또는 동물 신체(예를 들어, 이의 질환 상태)의 치료 또는 예방 방

법에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 조성물에 관한 것이다.

- [0062] 본 발명의 다른 측면은 질환 상태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0063] 일부 실시양태에서, 상기 질환 상태는 단백질 응집 질환이다.
- [0064] 일부 실시양태에서, 상기 질환 상태는 타우병증, 예를 들어 신경병성 타우병증, 예컨대, 알츠하이머병 또는 이후 본원에 기재되는 기타 질환이다.
- [0065] 일부 실시양태에서, 상기 질환 상태는 피부암, 예를 들어 흑색종이다.
- [0066] 일부 실시양태에서, 상기 질환 상태는 바이러스성, 세균성 또는 원충성 질환 상태, 예를 들어 C형 간염, HIV, 웨스트 나일 바이러스(WNV) 또는 말라리아이다.
- [0067] 본 발명의 다른 측면은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 조성물을 시료에 도입한 후, 시료를 노광하는 단계들을 포함하는, 시료(예를 들어, 혈액 또는 혈장 시료) 내의 병원체를 불활성화시키는 방법에 관한 것이다.
- [0068] 본 발명의 다른 측면은 (a) 바람직하게 적당한 용기 내에 및/또는 적절한 포장으로 된 약학적 조성물로서 제공되는, 본원에 기재된 바와 같은 화합물; 및 (b) 사용 설명서, 예를 들어 상기 화합물 또는 조성물을 투여하는 방법을 기재한 사용 설명서를 포함하는 키트에 관한 것이다.
- [0069] 당업자에게 인지되는 바와 같이, 본 발명의 한 측면의 특성 및 바람직한 실시양태는 또한 본 발명의 다른 측면들과도 관련될 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0070] 도 1은 600 MHz에서의 중수소화 메탄올(CD_3OD) 중 본 발명의 한 예시적 화합물(LMT.2MsOH)의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 2는 100.56 MHz의 주파수에서의 CD_3OD 중 LMT.2MsOH의 ^{13}C NMR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 3은 100.56 MHz의 주파수에서의 CD_3OD 중 LMT.2MsOH의 DEPT-135 NMR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 4는 100.56 MHz의 주파수에서의 CD_3OD 중 LMT.2MsOH의 HSQC NMR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 5는 100.56 MHz의 주파수에서의 CD_3OD 중 LMT.2MsOH의 HSQC NMR 스펙트럼의 확대 단면을 도시한다.
- 도 6은 LMT.2MsOH(KBr)의 적외선(FT-IR) 스펙트럼을 도시한다.
- 도 7은 LMT.2MsOH의 전자 충격(EI) 질량 스펙트럼 스펙트럼을 도시한다.
- 도 8은 LMT.2MsOH의 전기분무 이온화(ESI) 질량 스펙트럼을 도시한다.
- 도 9는 탈이온수 중 LMT.2MsOH의 UV/Vis 스펙트럼을 도시한다.
- 도 10은 LMT.2MsOH에 대한 HPLC 추적을 도시한다.
- 도 11은 Cu K α 방사선으로 측정된, LMT.2MsOH에 대한 분말 X-ray 회절도를 도시한다.
- 도 12는 결정질 LMT.2MsOH에 대한 FT-라만(Raman) 스펙트럼을 도시한다. 가장 강한 신호가 1615 cm^{-1} , 1588 cm^{-1} , 1258 cm^{-1} , 및 1042 cm^{-1} 에서 발견된다.
- 도 13은 결정질 LMT.2MsOH에 대한 열중량 프로필을 도시한다. 일정한 중량이 240 내지 270°C 에서 분해되기 시작할 때까지 TG 및 TG-FTIR에 의해 검출되었다.
- 도 14는 결정질 LMT.2MsOH에 대한 시차주사 열량계 분석을 도시한다. 271°C 에서 첨예한 m.p. ($\Delta H = 87\text{ J/g}$) 직후에 분해가 이어졌다.
- 도 15a 및 15b는 5%/h 주사 속도로 25°C 에서 측정된, 결정질 LMT.2MsOH에 대한 동적 증기 수착(DVS) 곡선을 도시한다. 수평 선은 1 당량의 물 흡수의 단계들을 가리킨다. 시료의 안정된 중량(0.5% 미만의 중량 변화)이 0%

내지 70% 범위의 상대 습도(r.h.)에서 관찰되었다. 이 r.h. 초과 시, 물 흡수는 급속도로 증가하였고, 시료는 궁극적으로 조해되었다. 건조 시에, 50% r.h에서 물 함량이 대략 4 당량으로 다시 감소하였다. 비교를 위해, 결정질 디히드로크로라이드 염(LMT.2HCl)의 DVS 곡선은 채선으로 나와 있고, 디히드로브로마이드 염(LMT.2HBr)의 DVS 곡선은 점선으로 나와 있다.

도 15c는 시간의 함수로서 결정질 LMT.2MsOH에 대한 동적 증기 수착(DVS) 곡선을 도시한다. 상대 습도도 또한 표시되어 있다(우측). 수평 채선은 1 당량 물 흡수의 단계를 가리킨다.

도 16은 LMT.2MsOH(좌측) 및 재결정화된 LMT.2MsOH(우측)의 편광 현미경 사진을 도시한다. 2-PrOH/물로 재결정 화함으로써, 크기가 100 μm 이하인 결정이 수득되었다. 결정은 불규칙한 형상이다.

도 17a-c는 LMTEsOH, LMT.EDSA 및 LMT.2MsOH의 X-선 결정 구조를 도시한다.

도 18은 LMT.2HBr, LMT.2HCl 및 LMT.2MsOH의 투약 후, 경시적 MT 부분의 폐지에서의 혈장 농도의 비교를 도시한다.

도 19는 용해 연구에 사용되는 장치의 다이어그램이다(제제예 12 참조).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0071] 발명의 상세한 설명

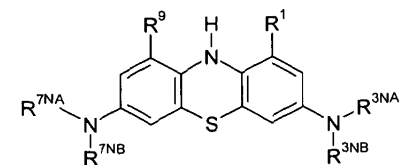
[0072] 본 발명자들은 이전에 개시된 디아미노페노티아진 화합물 및 염에 비해, 바람직한 물리적 성질 또는 기타 성질 및/또는 놀랍게도 향상된 활성을 가지는 페노티아진 디아미늄 화합물의 신규 부류를 규명하였다.

[0073] 다른 측면에서, 그들은 또한 상기 부류를 포함한(단, 이에 국한되지 않는) 페노티아진 디아미늄 화합물의 신규 제형을 제공하였다.

[0074] 화합물

[0075] 일반 용어에서, 문맥 상 달리 요구하지 않는 한, 본 발명의 화합물은 3,7-디아미노-10H-페노티아진 화합물의 비스(술포네이트) 염 (또는 비스(술포산) 염)으로서 기재될 수 있다. 즉, 상기 화합물은 상응하는 3,7-디아미노-10H-페노티아진 화합물의 유기 술포산과의 염이다.

[0076] 보다 구체적으로, 본 발명의 화합물은 하기 화학식의 화합물의 비스(술포네이트) 염이다:



[0077] 식 중, R^1 , R^9 , R^{3NA} , R^{3NB} , R^{7NA} 및 R^{7NB} 은 상기 정의된 바와 같다.

[0078] 일부 실시양태에서, 염은 비스(알킬술포네이트) 염 또는 비스(아릴술포네이트) 염이다.

[0079] 일부 실시양태에서, 염은 비스(메탄술포네이트) 염, 비스(에탄술포네이트) 염, 비스(*p*-톨루엔술포네이트) 염, 비스(벤젠술포네이트) 염, 에탄디술포네이트 염, 프로판디술포네이트 염, 또는 나프탈렌디술포네이트 염으로부터 선택된다.

[0080] 일부 실시양태에서, 염은 비스(메탄술포네이트) 염(이는 비스(메실레이트) 염으로도 지칭될 수 있음)이다.

[0081] 일부 실시양태에서, 염은 비스(에탄술포네이트) 염(이는 비스(에실레이트) 염으로도 지칭될 수 있음)이다.

[0082] 일부 실시양태에서, 염은 비스(*p*-톨루엔술포네이트) 염 (이는 비스(토실레이트) 염으로도 지칭될 수 있음)이다.

[0083] 일부 실시양태에서, 염은 비스(벤젠술포네이트) 염이다.

[0084] 일부 실시양태에서, 염은 에탄디술포네이트 염이다.

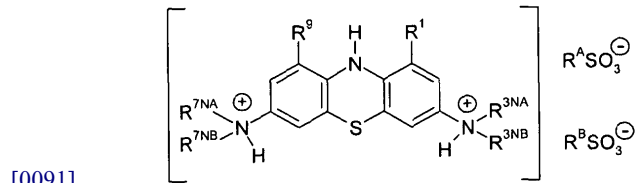
[0085] 일부 실시양태에서, 염은 프로판디술포네이트 염이다.

[0086] 일부 실시양태에서, 염은 나프탈렌디술포네이트 염, 바람직하게는 나프탈렌-1,5-디술포네이트 염이다.

[0088] 즉, 본 발명의 화합물은 예를 들어 상기 나와 있는 바와 같은, 3,7-디아미노-10H-페노티아진 화합물의 2개의 유기 술폰산 부분($R^A SO_3H$ 및 $R^B SO_3H$)과의 반응으로부터 수득가능한 생성물인 것으로 간주될 수 있다. 2개의 유기 술폰산 부분은 임의로 동일 분자 상에 존재할 수 있고, 즉 R^A 및 R^B 가 연결되어 있다.

[0089] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된다:

[0090] [화학식 I]



[0092] 식 중,

[0093] 각각의 R^1 및 R^9 는 -H, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 및 할로젠화 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0094] 각각의 R^{3NA} 및 R^{3NB} 는 -H, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 및 할로젠화 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되며;

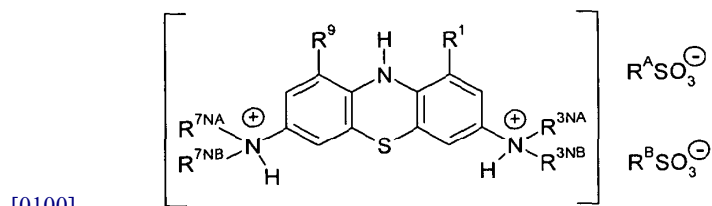
[0095] 각각의 R^{7NA} 및 R^{7NB} 는 -H, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 및 할로젠화 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 또한

[0096] 각각의 R^A 및 R^B 는 C_{1-4} 알킬, 할로젠화 C_{1-4} 알킬, 및 C_{6-10} 아릴로부터 독립적으로 선택되거나;

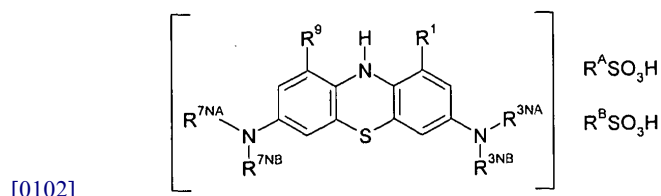
[0097] R^A 및 R^B 는 연결되어, 기 R^{AB} (식 중, R^{AB} 는 C_{1-6} 알킬렌 및 C_{6-10} 아릴렌로부터 선택됨)를 형성한다.

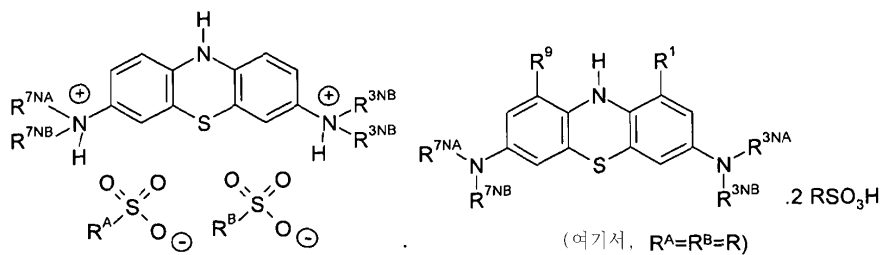
[0098] 본 발명의 화합물은 3,7-디아미노 기가 양자화 형태인 3,7-디아미노-10H-페노티아진 화합물의 구조를 보여주는 화학식에 의해 본원에 나타내어진다.

[0099] 생성되는 이중으로 양 하전된 종은 2개의 술포네이트 짝이온 부분(이는 임의로 동일 원자 상에 존재할 수 있고, 즉 R^A 및 R^B 가 연결됨)과 결합된다:



[0101] 그러나, 당업자에 의해 이해되어지는 바와 같이, 동일한 염은 예를 들어 이하와 같이 동등하게 다른 식으로 나타내어질 수 있다:





[0103]

[0104]

기타 정의 및 우선사항

[0105]

본원에 사용되는 " C_{1-4} 알킬"이라는 용어는 탄소수 1 내지 4의 탄화수소 화합물로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 수득되는, 지방족 또는 지환족, 또는 이의 조합일 수 있는 1가의 부분에 관한 것이다.

[0106]

마찬가지로, " C_{2-4} 알케닐"이라는 용어는 C_{2-4} 알켄 화합물(즉 하나 이상의 이중 결합 및 탄소수 2 내지 4를 가지는 탄화수소 화합물)로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 수득되는 1가의 부분에 관한 것이다.

[0107]

본원에 사용되는 " C_{1-6} 알킬렌"이라는 용어는 탄소수 1 내지 6의 지방족 선형 탄화수소 화합물의 동일한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자를 제거하거나 각각의 2개의 상이한 탄소 원자들로부터 1개의 수소 원자를 제거함으로써 수득되는 두자리 부분에 관한 것이다.

[0108]

일부 실시양태에서, C_{1-4} 알킬 기는 선형 C_{1-4} 알킬 기, 예컨대 -Me, -Et, -nPr, -iPr, 및 -nBu; 분지형 C_{3-4} 알킬 기, 예컨대 -iPr, -iBu, -sBu, 및 -tBu; 및 환형 C_{3-4} 알킬 기, 예컨대 -cPr 및 -cBu로부터 선택될 수 있다.

[0109]

일부 실시양태에서, C_{2-4} 알케닐 기는 선형 C_{1-4} 알케닐 기, 예컨대 -CH=CH₂(비닐) 및 -CH₂-CH=CH₂(알릴)로부터 선택될 수 있다.

[0110]

일부 실시양태에서, 할로젠화 C_{1-4} 알킬 기는 -CF₃, -CH₂CF₃, 및 -CF₂CF₃으로부터 선택될 수 있다.

[0111]

본원에 사용되는 " C_{6-10} 아릴"이라는 용어는 1개의 환, 또는 2개 이상의 환(예를 들어, 융합)을 가지고, 6 내지 10개의 환 원자를 가지는 C_{6-10} 방향족 화합물(여기서 상기 환(들) 중 하나 이상은 방향족 환임)의 방향족 환 원자로부터 1개의 수소 원자를 제거함으로써 수득되는 1가의 부분에 관한 것이다.

[0112]

본원에 사용되는 " C_{6-10} 아릴렌"이라는 용어는 탄소수 6 내지 10의 방향족 화합물로부터 2개의 수소 원자를 제거함으로써 수득되는 두자리 부분에 관한 것이다.

[0113]

일부 실시양태에서, C_{6-10} 아릴 기는 C_{6-10} 카르보아릴 기, 예컨대 페닐 및 나프틸로부터 선택될 수 있다.

[0114]

일부 실시양태에서, C_{6-10} 아릴렌 기는 페닐렌 및 나프틸렌으로부터 선택될 수 있다.

[0115]

상기 C_{1-4} 알킬 기 및 C_{1-6} 알킬렌 기는 치환되지 않을 수 있고, 임의로 예를 들어 할로(예를 들어, F, Cl, Br, 또는 I), 아미노(예를 들어 -NH₂, -NHR, 또는 -NR₂(여기서, 각 R은 독립적으로 C_{1-4} 알킬임)), 히드록시(-OH), 알콕시(-OR(식 중, R는 독립적으로 C_{1-4} 알킬임)), 니트로(-NO₂) 등으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0116]

상기 C_{6-10} 아릴 및 C_{6-10} 아릴렌 기는 치환되지 않을 수 있고, 임의로 예를 들어 C_{1-4} 알킬, 예를 들어 -Me, 할로젠화 C_{1-4} 알킬, 예를 들어 -CF₃, 할로(예를 들어, F, Cl, Br, 또는 I), 아미노(예를 들어 -NH₂, -NHR, 또는 -NR₂(여기서, 각 R은 독립적으로 C_{1-4} 알킬임)), 히드록시(-OH), 알콕시(-OR(식 중, R는 독립적으로 C_{1-4} 알킬임)), 니트로(-NO₂) 등으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0117]

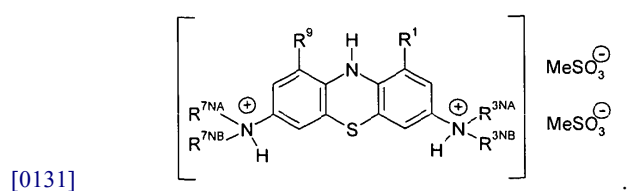
기 R^A 및 R^B

[0118]

각각의 R^A 및 R^B 는 C_{1-4} 알킬, 할로젠화 C_{1-4} 알킬, 및 C_{6-10} 아릴로부터 독립적으로 선택되거나;

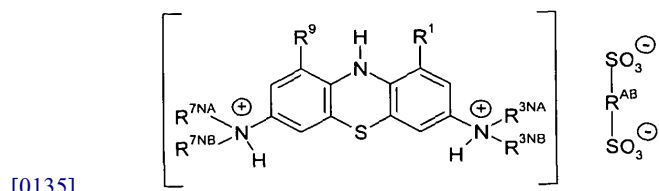
- [0119] R^A 및 R^B 는 연결되어, 기 R^{AB} (식 중, R^{AB} 는 C_{1-6} 알킬렌 및 C_{6-10} 아릴렌으로부터 선택됨)를 형성한다.
- [0120] 일부 실시양태에서, 각각의 R^A 및 R^B 는 C_{1-4} 알킬, 할로젠화 C_{1-4} 알킬, 및 C_{6-10} 아릴로부터 독립적으로 선택된다.
- [0121] 일부 실시양태에서, 각각의 R^A 및 R^B 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬이다.
- [0122] 일부 실시양태에서, 각각의 R^A 및 R^B 는 Me, Et, nPr, iPr, nBu, iBu, tBu로부터 독립적으로 선택된다.
- [0123] 일부 실시양태에서, 각각의 R^A 및 R^B 는 Me 및 Et로부터 독립적으로 선택된다.
- [0124] 일부 실시양태에서, 각각의 R^A 및 R^B 는 독립적으로 C_{6-10} 아릴이다.
- [0125] 일부 실시양태에서, 각각의 R^A 및 R^B 는 벤젠, 1-나프탈렌, 2-나프탈렌 및 *p*-톨루엔으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0126] 일부 실시양태에서, 각각의 R^A 및 R^B 는 Me, Et, 벤젠 및 *p*-톨루엔으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0127] 일부 실시양태에서, R^A 및 R^B 는 동일하다.
- [0128] 일부 실시양태에서, R^A 및 R^B 는 상이하다.
- [0129] 일부 실시양태에서, R^A 및 R^B 는 동일하고, 독립적으로 Me이다. 이에, 상기 화합물은 화학식 (Ia)의 디아미노페노티아진 비스(메탄술포네이트) 염으로 지칭될 수 있다:

[0130] [화학식 Ia]



- [0132] 일부 실시양태에서, R^A 및 R^B 는 연결되어, 기 R^{AB} 를 형성한다.
- [0133] 이 실시양태들에서, 본 발명의 화합물은 대안적으로 화학식 Ib로부터 선택될 수 있다.:

[0134] [화학식 Ib]

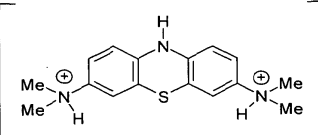
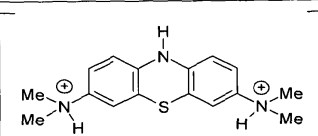


- [0136] 식 중, R^{AB} 는 C_{1-6} 알킬렌 및 C_{6-10} 아릴렌으로부터 선택된다.
- [0137] 일부 실시양태에서, R^{AB} 는 C_{1-6} 알킬렌 기이다.
- [0138] 일부 실시양태에서, R^{AB} 는 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 및 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 로부터 선택되는 C_{1-6} 알킬렌 기이다.
- [0139] 일부 실시양태에서, R^{AB} 은 메틸렌($-CH_2-$), 에틸렌($-CH_2CH_2-$) 및 프로필렌($-CH_2CH_2CH_2-$)으로부터 선택되는 C_{1-6} 알킬렌 기이다.

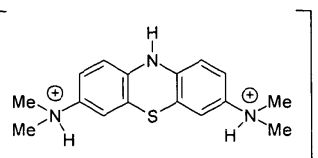
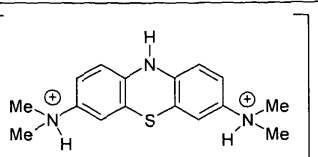
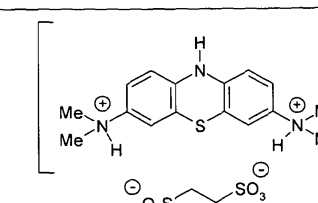
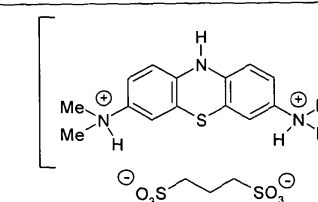
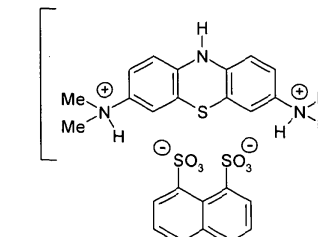
- [0140] 일부 실시양태에서, R^{AB} 는 에틸렌이다.
- [0141] 일부 실시양태에서, R^{AB} 은 C_{6-10} 아릴렌 기이다.
- [0142] 일부 실시양태에서, R^{AB} 은 페닐렌 및 나프틸렌으로부터 선택되는 C_{6-10} 아릴렌 기이다.
- [0143] 일부 실시양태에서, R^{AB} 는 페닐렌이다.
- [0144] 일부 실시양태에서, R^{AB} 는 1,2-페닐렌, 1,3-페닐렌, 및 1,4-페닐렌으로부터 선택된다.
- [0145] 일부 실시양태에서, R^{AB} 는 예를 들어 C_{1-4} 알킬, 할로겐화 C_{1-4} 알킬, 및 할로로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐렌이다.
- [0146] 일부 실시양태에서, R^{AB} 는 나프틸렌이다.
- [0147] 일부 실시양태에서, R^{AB} 는 1,2-나프틸렌, 1,3-나프틸렌, 1,4-나프틸렌, 1,5-나프틸렌, 1,6-나프틸렌, 1,7-나프틸렌 및 1,8-나프틸렌으로부터 선택된다.
- [0148] 일부 실시양태에서, R^{AB} 는:
- [0149] 1,5-나프틸렌, 즉
-
- [0150]
- [0151] 및 1,8-나프틸렌, 즉
-
- [0152]
- [0153]로부터 선택된다
- [0154] 일부 실시양태에서, R^{AB} 는 예를 들어 C_{1-4} 알킬, 할로겐화 C_{1-4} 알킬, 및 할로로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 나프틸렌이다.
- [0155] 기 R^1 및 R^9
- [0156] 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 및 R^9 는 -H, -Me, -Et, 또는 -CF₃이다.
- [0157] 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 및 R^9 는 독립적으로 -H, -Me, 또는 -Et이다
- [0158] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^9 는 동일하다.
- [0159] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^9 는 상이하다.
- [0160] 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 및 R^9 는 독립적으로 -H이다
- [0161] 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 및 R^9 는 독립적으로 -Me이다
- [0162] 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 및 R^9 는 독립적으로 -Et이다
- [0163] 기 R^{3NA} 및 R^{3NB}

- [0164] 각각의 R^{3NA} 및 R^{3NB} 는 -H, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 및 할로젠화 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0165] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{3NA} 및 R^{3NB} 는 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 및 할로젠화 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0166] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{3NA} 및 R^{3NB} 는 독립적으로 -Me, -Et, -nPr, -nBu, $-CH_2-CH=CH_2$, 또는 $-CF_3$ 이다.
- [0167] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{3NA} 및 R^{3NB} 는 독립적으로 -Me, -nPr, -nBu, $-CH_2-CH=CH_2$, 또는 $-CF_3$ 이다.
- [0168] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{3NA} 및 R^{3NB} 는 독립적으로 -Me 또는 -Et이다.
- [0169] 일부 실시양태에서, R^{3NA} 및 R^{3NB} 는 동일하다.
- [0170] 일부 실시양태에서, R^{3NA} 및 R^{3NB} 는 상이하다.
- [0171] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{3NA} 및 R^{3NB} 는 독립적으로 -Me이다.
- [0172] R^{7NA} 및 R^{7NB}
- [0173] 각각의 R^{7NA} 및 R^{7NB} 는 -H, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 및 할로젠화 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0174] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{7NA} 및 R^{7NB} 는 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 및 할로젠화 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0175] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{7NA} 및 R^{7NB} 는 독립적으로 -Me, -Et, -nPr, -nBu, $-CH_2-CH=CH_2$, 또는 $-CF_3$ 이다.
- [0176] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{7NA} 및 R^{7NB} 는 독립적으로 -Me, -nPr, -nBu, $-CH_2-CH=CH_2$, 또는 $-CF_3$ 이다.
- [0177] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{7NA} 및 R^{7NB} 는 독립적으로 -Me 또는 -Et이다.
- [0178] 일부 실시양태에서, R^{7NA} 및 R^{7NB} 는 동일하다.
- [0179] 일부 실시양태에서, R^{7NA} 및 R^{7NB} 는 상이하다.
- [0180] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{7NA} 및 R^{7NB} 는 독립적으로 -Me이다.
- [0181] R^{3NA} , R^{3NB} , R^{7NA} 및 R^{7NB}
- [0182] 일부 실시양태에서:
- [0183] 각각의 R^{3NA} 및 R^{3NB} 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 또는 할로젠화 C_{1-4} 알킬이고;
- [0184] 각각의 R^{7NA} 및 R^{7NB} 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 또는 할로젠화 C_{1-4} 알킬이다.
- [0185] 일부 실시양태에서:
- [0186] 각각의 R^{3NA} 및 R^{3NB} 는 독립적으로 -Me, -Et, -nPr, -nBu, $-CH_2-CH=CH_2$, 또는 $-CF_3$ 이고;
- [0187] 각각의 R^{7NA} 및 R^{7NB} 는 독립적으로 -Me, -Et, -nPr, -nBu, $-CH_2-CH=CH_2$, 또는 $-CF_3$ 이다.
- [0188] 일부 실시양태에서:
- [0189] 각각의 R^{3NA} 및 R^{3NB} 는 독립적으로 -Me 또는 -Et이고;

- [0190] 각각의 R^{7NA} 및 R^{7NB} 는 독립적으로 -Me 또는 -Et이다.
- [0191] 일부 실시양태에서, R^{3NA} 및 R^{3NB} 및 R^{7NA} 및 R^{7NB} 는 모두 동일하다.
- [0192] 일부 실시양태에서, R^{3NA} 및 R^{3NB} 및 R^{7NA} 및 R^{7NB} 는 모두 동일하고, 모두 -Me이거나 모두 -Et이다.
- [0193] 일부 실시양태에서, R^{3NA} 및 R^{3NB} 및 R^{7NA} 및 R^{7NB} 는 모두 동일하고, 모두 -Me이다
- [0194] 염 및 용매화물
- [0195] 본원에 기재된 화합물은 자체가 염이더라도, 혼합염의 형태(즉, 다른 염과 조합한 본 발명의 화합물)로도 제공될 수 있다. 이러한 혼합염은 "및 그의 약학적으로 허용가능한 염"이라는 용어에 포함되는 것으로 의도되어 있다. 달리 특정되어 있지 않는 한, 특정 화합물에 대한 언급은 또한 그의 염을 포함하는 것이다.
- [0196] 본 발명의 화합물은 용매화물 혹은 수화물의 형태로 제공될 수도 있다. "용매화물"이라는 용어는 통상적 의미에 있어서 용질(예를 들어, 화합물, 화합물의 염)과 용매의 복합체를 지칭하는 것으로 본원에 사용된다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 편의상 수화물, 예를 들어 일수화물, 이수화물, 삼수화물 등으로 지칭될 수 있다. 달리 특정되어 있지 않는 한, 특정 화합물에 대한 언급은 또한 그의 용매화물 형태를 포함하는 것이다.
- [0197] 본래, 화합물의 염의 용매화물 또는 수화물도 본 발명에 포함된다.
- [0198] 동위원소 변형
- [0199] 일부 실시양태에서, 화합물의 하나 이상의 탄소 원자는 ^{11}C , ^{13}C 또는 ^{14}C 이다.
- [0200] 일부 실시양태에서, 화합물의 하나 이상의 탄소 원자는 ^{11}C 이다.
- [0201] 일부 실시양태에서, 화합물의 하나 이상의 탄소 원자는 ^{13}C 이다.
- [0202] 일부 실시양태에서, 화합물의 하나 이상의 탄소 원자는 ^{14}C 이다.
- [0203] 일부 실시양태에서, 화합물의 하나 이상의 질소 원자는 ^{15}N 이다.
- [0204] 일부 실시양태에서, 기 R^{3NA} , R^{3NB} , R^{7NA} , R^{7NB} , R^1 , R^9 , R^A 및 R^B 중 하나 이상 또는 모두의 탄소 원자들 중 하나 이상 또는 모두는 ^{11}C , ^{13}C , 또는 ^{14}C 이다.
- [0205] 일부 실시양태에서, 기 R^{3NA} , R^{3NB} , R^{7NA} 및 R^{7NB} 중 하나 이상 또는 모두의 탄소 원자들 중 하나 이상 또는 모두는 ^{11}C , ^{13}C , 또는 ^{14}C 이다.
- [0206] 조합
- [0207] 상기 실시양태의 모든 상용적 조합들은 각 조합이 구체적이고 개별적으로 인용된 것과 같이 본원에 개시된다.
- [0208] 특히, 본 발명의 화합물에서, 기 R^{3NA} , R^{3NB} , R^{7NA} , R^{7NB} , R^1 , R^9 , R^A 및 R^B (및 R^{AB})는 독립적 변수로 정의되고, 당업자라면 상기 기들 및 치환기들의 임의의 상용적 조합이 본 발명의 화합물 및 방법에 이용될 수 있음을 인식할 것이다.
- [0209] 그러므로, 상기 및 기타 정의된 변수들의 모든 상용적 조합은 본 발명에 의해 구체적으로 포함되고, 각각의 모든 조합이 개별적이고도 명시적으로 인용된 것과 같이 본원에 개시된다.
- [0210] 일부 바람직한 실시양태
- [0211] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택될 수 있다:

1		LMT.2MsOH (LMTM)
2		LMT.2EtSOH

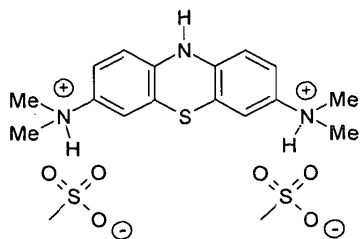
[0212]

3		LMT.2TsOH
4		LMT.2BSA
5		LMT.EDSA
6		LMT.PDSA
7		LMT.NDSA

[0213]

[0214]

본 발명의 한 특정 화합물은 화합물 1이다:



[0215]

[0216]

N,N,N',N'-테트라메틸-10*H*-페노티아진-3,7-디아미늄 비스(메탄술포네이트).

[0217]

이 화합물은:

[0218] *N,N,N',N'*-테트라메틸-10*H*-페노티아진-3,7-디아민 비스(히드로메탄술포네이트)

[0219] 류코 메틸티오니움 비스(히드로메탄술포네이트)

[0220] 류코 메틸티오니움 비스(메실레이트)

[0221] LMTM

[0222] LMT.2MsOH

[0223] 로 칭해지기도 한다.

[0224] 순도

[0225] 본 발명의 화합물은 편의상 "안정화된 환원형"인 것으로 기재될 수 있다. 상기 화합물은 산화(예를 들어, 자동 산화)되어 상응하는 산화형을 제공한다. 따라서, 불가피하는 것은 아니나, 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물은 불순물로서 적어도 몇몇 상응하는 산화된 화합물을 함유할 수 있는 가능성이 있다.

[0226] 따라서, 본 발명의 다른 측면은 실질적으로 정제된 형태 및/또는 오염 물질(예를 들어, 상응하는 산화된 화합물, 다른 오염 물질)이 실질적으로 없는 형태의 본원에 기재된 바와 같은 화합물에 관한 것이다.

[0227] 일부 실시양태에서, 실질적으로 정제된 형태는 50 중량% 이상의 순도, 예를 들어 60 중량% 이상의 순도, 예를 들어 70 중량% 이상의 순도, 예를 들어 80 중량% 이상의 순도, 예를 들어 90 중량% 이상의 순도, 예를 들어 95 중량% 이상의 순도, 예를 들어 97 중량% 이상의 순도, 예를 들어 98 중량% 이상의 순도, 예를 들어 99 중량% 이상의 순도이다.

[0228] 일부 실시양태에서, 오염 물질은 50 중량% 이하, 예를 들어 40 중량% 이하, 예를 들어 30 중량% 이하, 예를 들어 20 중량% 이하, 예를 들어 10 중량% 이하, 예를 들어 5 중량% 이하, 예를 들어 3 중량% 이하, 예를 들어 2 중량% 이하, 예를 들어 1 중량% 이하를 나타낸다.

[0229] 제조 방법에 의해 특정된 제품(Product-by-Process)

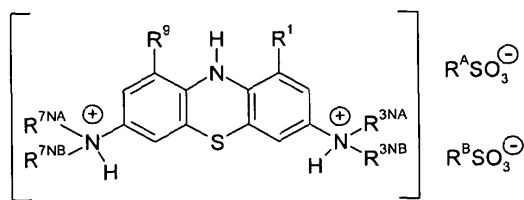
[0230] 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 방법에 의해 수득되거나 수득가능한 화합물이다.

[0231] 화학적 합성

[0232] 본 발명의 화합물의 화학적 합성 방법이 본원에 기재된다. 상기 방법 및/또는 기타 공지 방법은 본 발명의 범주 내에서 부가적 화합물의 합성을 용이하게 하기 위해 공지된 방식으로 변형 및/또는 적합화될 수 있다.

[0233] 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물로부터 제조될 수 있다:

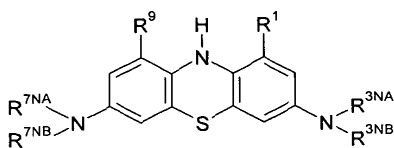
[0234] [화학식 I]



[0235]

[0236] :

[0237] [화학식 II]

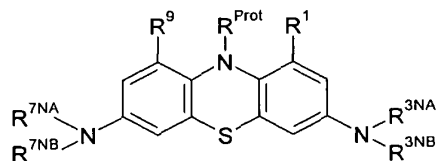


[0238]

[0239] 식 중, R^1 , R^9 , R^{3NA} , R^{3NB} , R^{7NA} , 및 R^{7NB} 은 이전에 정의된 바와 같다.

[0240] 화학식 (II)의 화합물은, 예를 들어 화학식 (III)의 화합물로부터 제조될 수 있다:

[0241] [화학식 III]



[0242]

[0243] 식 중, R^{Prot} 은 아민 보호기이고, R^1 , R^9 , R^{3NA} , R^{3NB} , R^{7NA} , R^{7NB} , R^A 및 R^B 은 이전에 정의된 바와 같다.

[0244] 비제한적 예로서, R^{Prot} 는 아실 기, 예를 들어 아세틸 ($-C(=O)Me$) 또는 벤조일 ($-C(=O)Ph$) 기일 수 있다.

[0245] 화학식 (II)의 화합물은 예를 들어 화학식 (III)의 화합물의 탈보호, 또는 기타 공지 방법에 의해 제조될 수 있다. 이와 역으로, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (III)의 화합물의 보호에 의해 생성될 수 있다.

[0246] 화학식 (II) 및 (III)의 화합물은 공지되어 있고, 공지된 방법을 이용하여, 공지된 출발물질 및/또는 시판되는 출발 물질, 예를 들어 상응하는 페노티아진 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0247] 예를 들어, 화학식 (II) 및 (III)의 중간체는 WO 2007/110627에 개시된 3,7-디아미노-10H-페노티아진 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 및 히드로요오다이드 염의 합성 방법에 사용되었다.

[0248] 상기 문헌에 개시된 바와 같이, 적당한 페노티아진은 예를 들어, 아세트산 및 클로로포름과 함께 아질산나트륨을 이용해서 상응하는 3,7-다이니트로-페노티아진으로 전환될 수 있다.

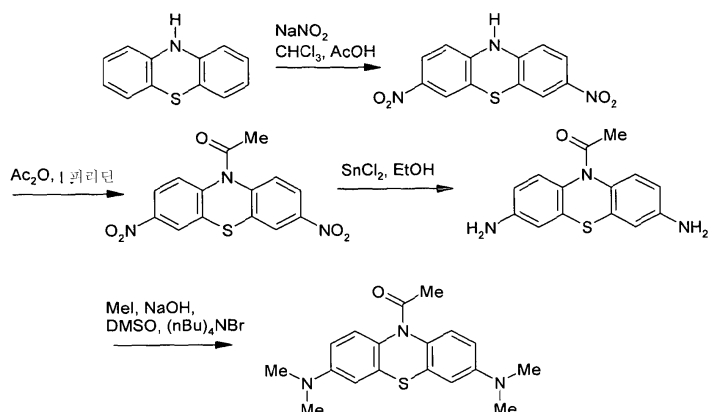
[0249] 이어서, 환 아미노 기는 예를 들어, 아세트산염으로서, 예를 들어 무수 아세트산 및 피리딘을 이용해서 보호될 수 있다.

[0250] 이어서, 니트로 기는 예를 들어, 에탄올과 함께 염화주석(II)을 이용해서 아미노 기로 환원될 수 있다.

[0251] 아미노 기는 이어서, 예를 들어 요오드화메틸, 수산화나트륨, DMSO 및 테트라-n-뷰틸 암모늄 브로마이드를 이용해서, 예를 들어 치환, 예컨대 이치환, 예컨대, 메틸이 치환되어, N-아세틸 보호 3,7-디아킬아미노-10H-페노티아진을 제공할 수 있다.

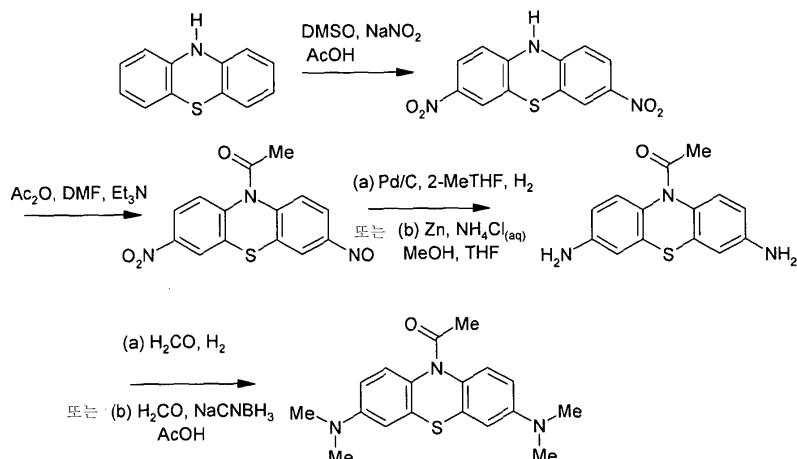
[0252] 그러한 방법의 예는 반응식 1a 및 1b에 도시되어 있다. 공정에서 본원에 기재된 시약들 중 임의의 하나 이상을 사용하는 것도 물론 본 발명에 포함된다:

[0253] 반응식 1a



[0254]

[0255] 반응식 1b



[0256]

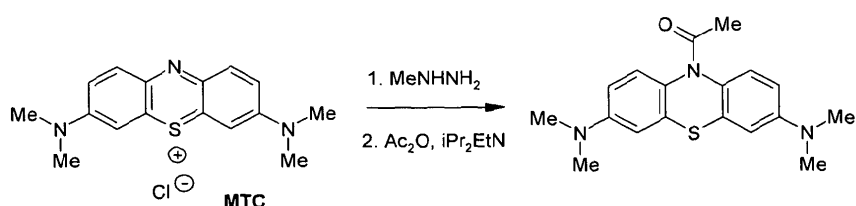
[0257] 이어서, 이 *N*-아세틸 중간체의 아미노 기는 탈보호될 수 있으며, 즉 *N*-아세틸 기는, 예를 들어 수성 산을 이용하여 제거될 수 있다.

[0258] 화학식 (II) 및 (III)의 화합물은 또한 WO 2008/007074에 개시된 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 이 문헌은 화학식 (III)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물(식 중, R^{Prot}은 아실 기, 예를 들어 아세틸 기임)을 개시한다.

[0259] 한 접근법에서, 예를 들어 적당한 용매, 예를 들어 에탄올 또는 아세토니트릴 중에서, 예를 들어, 적당한 염기, 예를 들어 피리딘(C₅H₅N) 또는 휘니히 염기(디이소프로필에틸아민, C₈H₁₉N)의 존재 하에, 예를 들어 히드라진(NH₂NH₂), 메틸 히드라진(MeNHNH₂), 또는 나트륨 보로히드라이드(NaBH₄); 및 아세트산 무수물((H₃CCO)₂O)과의 반응에 의해, 적절한 티오늄 클로라이드(예를 들어, 메틸 티오늄 클로라이드, 에틸 티오늄 클로라이드 등)를 먼저 환원하고 아세틸화하여, 상응하는 1-(3,7-비스-디메틸아미노-페노티아진-10-일)-에탄올을 제공할 수 있다. 이어서, (화학식 (III)의) 환원되고 아세틸화된 화합물은, 예를 들어 적당한 산과의 반응에 의해, (아세틸 기를 제거함으로써) 탈보호되어, 화학식 (II)의 화합물을 제공하거나, 직접적으로 사용될 수 있다. 유리하게, 이 반응은 고도의 순도로 생성물을 생성시킬 수 있다.

[0260] 한 예가 하기 반응식에 나와 있다.

[0261] 반응식 2

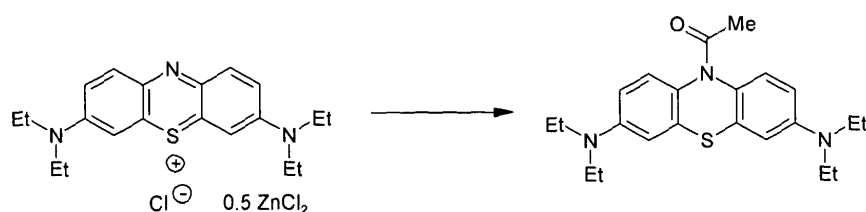


[0262]

[0263] 또 다른 접근법에서, 적절한 티오늄 염, 예를 들어 에틸 티오늄 세미 아연 클로라이드가 동시에 환원될 수 있고, 환 아미노 기는, 예를 들어 환원제인 페닐히드라진, 에탄올, 아세트산 무수물, 및 피리딘과의 반응에 의해 보호될 수 있다.

[0264] 한 예가 하기 반응식에 나와 있다:

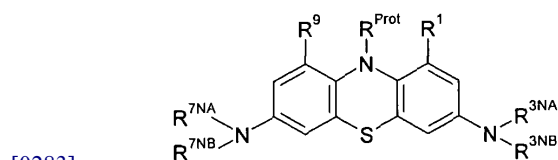
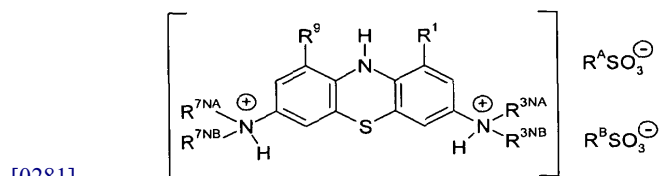
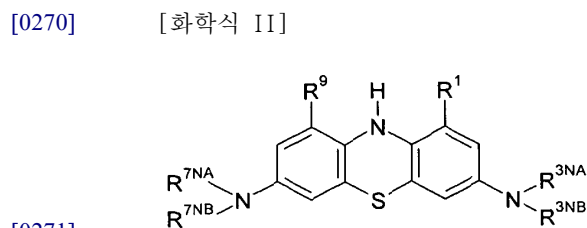
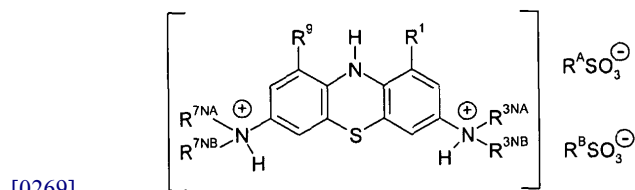
[0265] 반응식 3



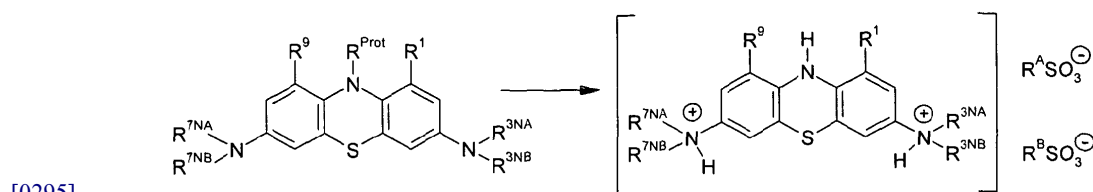
[0266]

[0267] 한 측면에서, 그러므로 본 발명은 화학식 (II)의 화합물로부터 화학식 (I)의 3,7-디아미노-10H-페노티아진 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

[0268] [화학식 I]



- [0288] 일부 실시양태에서, 방법은
- [0289] 고리 아미노 탈보호(DP); 및
- [0290] 염 형성(SF)
- [0291] 의 단계들을 포함한다.
- [0292] 고리 아미노 탈보호(DP)는 보호기를 제거하여, *N*-보호 환 아민 기($-NR^{Prot}$)를 자유 환 아민 기($-NH-$)로 전환하는 것을 포함한다. 화학식 (III)의 화합물의 탈보호는 상응하는 화학식 (II)의 화합물을 생성시킨다.
- [0293] 아민 보호기의 제거 방법이 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[*Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green and P. Wuts; 4th Edition; John Wiley and Sons, 2006)]를 참조한다.
- [0294] 일부 실시양태에서, 환 아미노 탈보호(DP)의 단계 및 염 형성(SF)의 단계가 동시에 (즉, 한 단계로서) 수행된다. 예를 들어:



- [0296] 일부 실시양태에서, 동시의 환 아미노 탈보호(DP) 및 염 형성(SF)은 화학식 (III)의 화합물을 적절한 술폰산으로 처리하여, 화학식 (I)의 비스(술포네이트) 염을 생성시키는 것을 포함한다.
- [0297] 일부 실시양태에서, 동시의 환 아민 탈보호 및 염 형성은 유기 용매 중 화학식 (III)의 화합물이 용액을 술폰산 및 물로 처리하는 것을 포함할 수 있다.
- [0298] 일부 실시양태에서, 유기 용매는 톨루엔이다.
- [0299] 본 발명의 방법에서, 술폰산은 알킬술폰산 및 아릴술폰산으로부터 선택될 수 있다. 그것은 화학식 $R^A SO_3H$ 또는 $R^B SO_3H$ (식 중, R^A 및 R^B 는 본원에 정의된 바와 같음)의 술폰산일 수 있다.
- [0300] 일부 실시양태에서, 술폰산은 디술폰산, 즉 분자 당 2개의 술폰산 부분을 포함하는 화합물일 수 있다. 이 술폰산 부분들은 예를 들어 알킬렌 기 또는 아릴렌 기에 의해 연결될 수 있다.
- [0301] 일부 실시양태에서, 술폰산은 메탄술폰산(MsOH), 에탄술폰산(EsOH), 벤젠술폰산(BSA), 나프탈렌술폰산(NSA), *p*-톨루엔술폰산(TsOH), 에탄디술폰산(EDSA), 프로판디술폰산(PDSA) 및 나프탈렌-1,5-디술폰산(NDSA)으로부터 선택될 수 있다.
- [0302] 일부 실시양태에서, 페노티아진 출발 물질(즉 화학식 (III)의 화합물)을 완전 용해 시까지 먼저 상기 유기 용매 중에서 가열하고, 생성되는 용액을 여과한 후 시약(즉, 술폰산 및 물)을 첨가한다.
- [0303] 일부 실시양태에서, 화합물을 약 60 내지 80℃의 온도, 예를 들어 약 70℃의 온도에서 상기 유기 용매에서 가열한다.
- [0304] 일부 실시양태에서, 술폰산은 페노티아진 출발 물질에 대해, 2 몰 당량 이상, 예를 들어 약 2.2 몰 당량의 양으로 첨가한다. 디술폰산을 사용할 경우, 산의 몰 양은 1 몰 당량 이상, 예를 들어 1.1 몰 당량이 됨으로써, 페노티아진 출발 물질의 몰 당, 동일한 수의 술폰산 부분을 달성하게 됨이 이해될 것이다.
- [0305] 온도 증가(발열)를 방지하기 위해 술폰산을 천천히 첨가하는 것이 바람직할 수 있다. 그러므로, 일부 실시양태에서, 술폰산을 점차적으로 첨가한다.
- [0306] 일부 실시양태에서, 술폰산을 약 15 내지 25℃의 온도에서 첨가한다.
- [0307] 일부 실시양태에서, 술폰산 및 물의 첨가 후, 반응을 약 80 내지 90℃의 온도로 가열한다.
- [0308] 일부 실시양태에서, 반응을 예를 들어 크로마토그래픽 분석에 의해 완전히 판단할 때까지 상기 온도에서 유지시

킨다.

[0309] 일부 실시양태에서, 반응 후, 용액을 짝용매로 처리하여, 생성물을 석출시킨다. 일부 실시양태에서, 짝용매는 알코올, 예를 들어 에탄올이다.

[0310] 요망되는 비스(술포네이트) 생성물의 출발 물질 (화학식 (II)의 화합물)의 그램 당, 소량, 예를 들어 약 1 mg의 양으로 반응 혼합물을 '씨딩'하는 것이 바람직할 수 있다. 이론에 의해 국한되고자 하지 않도록 하면서, 씨드의 첨가로 목적 생성물의 조기 및 효율적 석출이 확실히 되고, 이로써 가능한 부반응 및 부생성물 형성 가능성을 절감시키는 것으로 생각되어진다. 씨드는 또한 석출물의 입자 크기를 제어하는 데 사용되는 것으로 생각되어진다.

[0311] 따라서, 일부 실시양태에서, 반응 후, 생성되는 혼합물은 소량의 요망되는 비스(술포네이트) 염과 함께 씨딩된다.

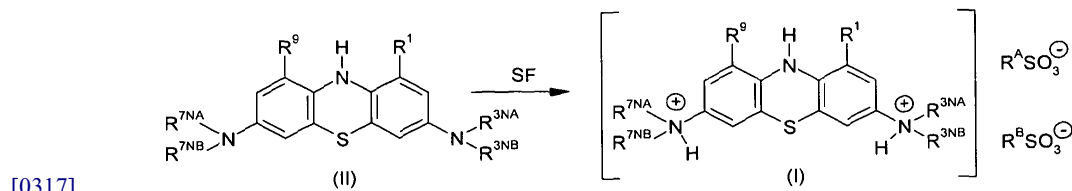
[0312] 일부 실시양태에서, 씨드는 분쇄한 목적 비스(술포네이트) 염의 입자를 포함한다.

[0313] 일부 실시양태에서, 씨드는 약 100 μm 미만의 크기로 분쇄된 목적 비스(술포네이트) 염의 입자를 포함한다.

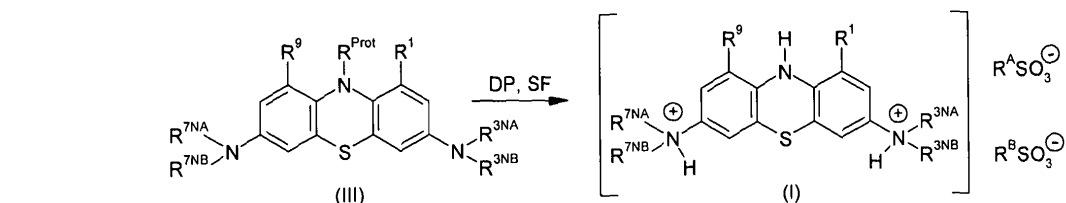
[0314] 일부 실시양태에서, 석출물을 여과에 의해 분리한다.

[0315] 일부 실시양태에서, 여과 후, 생성물을 유기 용매, 예를 들어 에탄올 또는 아세토니트릴로 세정한다.

[0316] 염 형성(SF)에 의해, 화학식 (II)의 화합물로부터 화학식 (I)의 비스(술포네이트) 염이 생성된다:

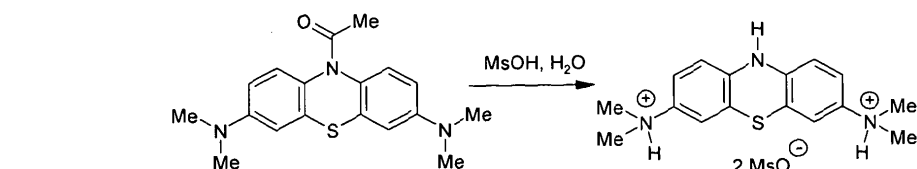


[0318] 상기 설명된 바와 같이, 비스(술포네이트) 염은 또한 상응하는 아미노-보호(예를 들어 N-아세틸) 화학식 (III)의 화합물로부터 직접적으로 제조될 수도 있다.



[0320] 이 경우에, 염 형성은 탈보호 단계를 위해, 예를 들어 적절한 술포산, 예를 들어 메탄술포산을 사용함으로써, 탈보호와 동시에 수행될 수 있다. 한 예가 하기 반응식에 나와 있다:

[0321] 반응식 4



[0323] 다른 한 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법으로서,

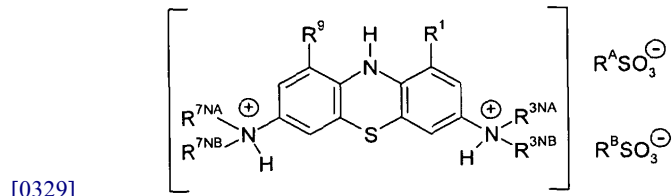
[0324] 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물을 제조한 후,

[0325] 염 형성(SF) 및/또는

[0326] 환 아민 탈보호(DP)

[0327] 의 단계들을 포함하는 방법을 제공한다:

[0328] [화학식 I]



[0331] 염 형성(SF) 및 환 아민 탈보호(DP)의 단계들은 상기 정의된 바와 같다.

[0332] 일부 실시양태에서, 화학식 (II) 또는 (III)의 상기 화합물의 제조는 WO 2007/110627에 개시된 바와 같은 방법을 포함한다.

[0333] 일부 실시양태에서, 화학식 (II) 또는 (III)의 상기 화합물의 제조는 WO 2008/007074에 개시된 바와 같은 방법을 포함한다.

[0334] 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물의 제조는 상기 나타낸 바와 같은 화학식 (III)의 화합물의 환 아민 탈보호(DP)를 포함한다.

[0335] 일부 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물의 제조는:

[0336] 질화(NO),

[0337] 고리 아미노 보호(AP),

[0338] 니트로 환원(NR),

[0339] 아민 치환(AS)

[0340] 으로부터 선택되는 하나 이상의 단계를 포함한다.

[0341] 일부 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물의 제조는:

[0342] 환원(RED), 및

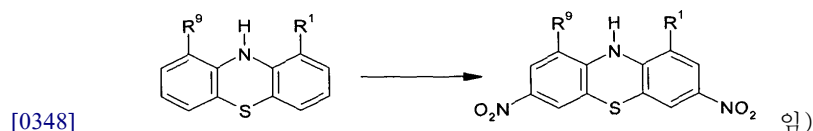
[0343] 고리 아미노 보호(AP)

[0344] 의 단계들을 포함한다.

[0345] 상기 단계들은 임의의 순서로 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 단계들은 열거된 순서로 수행한다(즉, 목록 내 임의의 단계는 목록 내 전 단계와 동시에, 혹은 그에 후속하여 수행됨).

[0346] 일부 실시양태에서, 질화(NO)는:

[0347] 질화(NO)(여기서, 10H-페노티아진은 3,7-디니트로-10H-페노티아진으로 전환됨, 예를 들어:



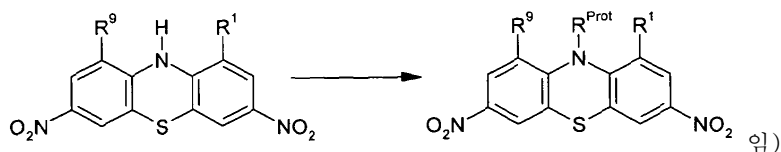
[0350] 를 포함한다.

[0351] 일부 실시양태에서, 질화는 아질산염, 예를 들어 아질산나트륨을 이용하여, 예를 들어 아질산나트륨을 아세트산, 및 용매, 예컨대 디메틸 술폭시드, 디메틸 포름아미드, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란, 디메톡시에탄, 아세톤, 디클로로메탄 또는 클로로포름과 함께 사용하여 수행된다.

[0352] 일부 실시양태에서, 환 아미노 보호(AP)는:

[0353] 고리 아미노 보호(AP)(여기서, 3,7-디니트로-10H-페노티아진의 환 아미노 기(-NH-)는 보호된 환 아미노 기(-

NR^{prot})로 전환됨, 예를 들어:

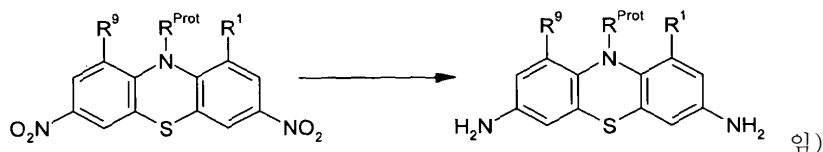


를 포함한다.

일부 실시양태에서, 환 아미노 보호는 아세테이트, 예를 들어 아세트산 무수물로서, 예를 들어 아세트산 무수물 및 염기, 예컨대 아민 염기, 예를 들어 트리에틸아민 또는 피리딘을 이용하여 달성된다.

일부 실시양태에서, 니트로 환원(NR) 단계는:

니트로 환원(NR)(여기서, 보호된 3,7-디니트로-10H-페노티아진의 각각의 니트로(-NO₂) 기는 아미노(-NH₂) 기로 전환됨, 예를 들어:



을 포함한다.

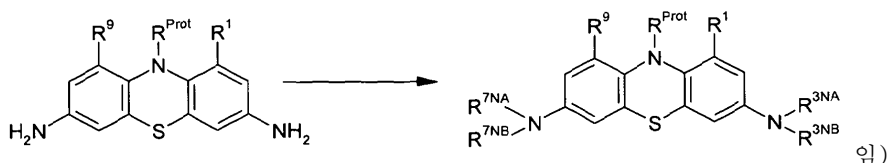
일부 실시양태에서, 니트로 환원은, 예를 들어 염화주석(II)을 이용하여, 예를 들어 염화주석(II)을 에탄올과 함께 사용하여 수행될 수 있다.

일부 실시양태에서, 니트로 환원은 예를 들어 2-메틸-테트라히드로푸란 중, 예를 들어 팔라듐/차콜 (Pd/C) 및 수소를 이용하여 수행될 수 있다.

일부 실시양태에서, 니트로 환원은 예를 들어 메탄올 및 THF 중, 예를 들어 아연 및 수성 염화암모늄을 이용하여 수행될 수 있다.

일부 실시양태에서, 아민 치환(AS) 단계는:

아민 치환(AS)(여기서, 보호된 3,7-디아미노-10H-페노티아진의 각각의 아미노(-NH₂) 기는 이치환 아미노 기로 전환됨, 예를 들어:



를 포함한다.

일부 실시양태에서, 아민 치환은 할로젠화알킬, 예를 들어 요오드화알킬, 예를 들어 요오드화메틸을 이용하여, 예를 들어 수산화나트륨, DMSO, 톨루엔 및 브롬화테트라-n-부틸암모늄과 함께 요오드화메틸을 이용하여 수행된다.

일부 실시양태에서, 아민 치환은 환원 조건 하에 포름알데히드(예를 들어 파라포름알데히드, 포르말린)를 이용한 처리를 포함한다. 예를 들어, Pd/C 촉매의 존재 하에서의 포르말린 및 수소 기체를 이용한 치료; 또는 시안화수소화붕소나트륨 및 아세트산의 존재 하에서의 파라포름알데히드를 이용한 처리를 포함한다.

일부 실시양태에서, 환원(RED) 단계는:

환원(RED)(여기서, 3,7-디(이치환 아미노)-티오니움 염은 예를 들어 환원제, 예컨대 히드라진(NH₂NH₂), 메틸 히드라진(MeNHNH₂), 또는 수소화붕소나트륨 및 염기, 예컨대 피리딘, 트리에틸아민, 또는 휘니히 염기(디이소프로필에틸아민)로 처리함으로써 환원되어, 상응하는 3,7-디(이치환 아미노)-10H-페노티아진을 제공함)이다.

[0372] 일부 실시양태에서, 환 아미노 보호(AP) 단계는:

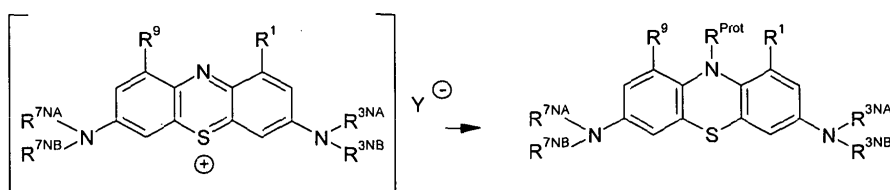
[0373] 고리 아미노 보호(AP)(여기서, 3,7-디(이치환 아미노)-10H-페노티아진은, 예를 들어 아세트산 무수물로 처리하여 보호됨으로써, 상응하는 보호된 3,7-디(이치환 아미노)-10H-페노티아진, 예를 들어 상응하는 *N*-아세틸 3,7-디(이치환 아미노)-10H-페노티아진을 제공함)이다.

[0374] 일부 실시양태에서, 상기 단계들은 열거된 순서로 수행한다(즉, 목록 내 임의의 단계는 목록 내 전 단계와 동시에, 혹은 그에 후속하여 수행됨).

[0375] 일부 실시양태에서, 환원(RED)의 단계 및 환 아미노 보호(AP)의 단계는 동시에(즉, 한 단계로서) 수행된다.

[0376] 예를 들어, 일부 실시양태에서, 조합된 환원(RED) 단계 및 환 아미노 보호(AP) 단계는:

[0377] 환원(RED) 및 환 아미노 보호(AP)(여기서, 3,7-디(이치환 아미노)-티오니움 염을 환원시켜, 상응하는 3,7-디(이치환 아미노)-10H-페노티아진을 제공하고, 3,7-디(이치환 아미노)-10H-페노티아진의 환 아미노 기(-NH-)는 보호된 환 아미노 기(-R^{prot})로 전환되어, 상응하는 보호된 3,7-디(이치환 아미노)-10H-페노티아진을 제공함, 예를 들어:



[0378]

[0379] (식 중, Y는 짝이온이고, 일부 실시양태에서, Y는 Cl⁻를 나타냄)임)이다.

[0380] 일부 실시양태에서, 3,7-디(이치환 아미노)-티오니움 염은 메틸티오니움 클로라이드(MTC)이다.

[0381] 일부 실시양태에서, 조합된 환원(RED) 단계 및 환 아미노 보호(AP) 단계는 히드라진, 예컨대 페닐히드라진, MeNHNH₂, 또는 NH₂NH₂·H₂O 및 아세트산 무수물을 이용하여 달성된다.

[0382] 일부 실시양태에서, 상기 단계는 질소 분위기 하에 수행된다.

[0383] 일부 실시양태에서, 조합된 환원(RED) 단계 및 환 아미노 보호(AP) 단계는, 예를 들어 페닐히드라진, 에탄올, 아세트산 무수물, 및 피리딘을 이용하여 수행된다.

[0384] 일부 실시양태에서, 조합된 환원(RED) 단계 및 환 아미노 보호(AP) 단계는 질소 분위기 하에, 예를 들어 히드라진 수화물, 아세트니트릴, 아세트산 무수물, 및 트리에틸아민을 이용하여 수행된다.

[0385] 일부 실시양태에서, 보호된 3,7-디(이치환 아미노)-10H-페노티아진, 예를 들어 *N*-아세틸 3,7-디(이치환 아미노)-10H-페노티아진은 정제 단계를 수행한다.

[0386] 일부 실시양태에서, 정제는 유기 용매, 예를 들어 톨루엔, 및 산, 예를 들어 아세트산을 첨가하여 화합물을 용해시킨 후, 세정하는 단계를 포함한다.

[0387] 일부 실시양태에서, 세정은 화합물의 용액에의 물 및/또는 수성 아세트산의 첨가; 교반 및/또는 가열; 및 유기층의 분리를 포함한다.

[0388] 일부 실시양태에서, 세정을 예를 들어 3회까지 반복한다.

[0389] 일부 실시양태에서, 세정 후, 정제물을 단리한다.

[0390] 일부 실시양태에서, 정제물의 단리는 생성물의 냉각, 석출 및 여과를 포함한다.

[0391] 결정형

[0392] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 결정형으로 제공된다.

[0393] 일부 실시양태에서, 결정형은 본원에 기재된 바와 같은 'A형'이다.

[0394] 일부 실시양태에서, 결정형은 도 17에 나와 있는 구조를 가지고/거나, 별첨 표 40, 45, 50에 나와 있는 결정 데이터 및/또는 별첨 표 41, 46, 51에 나와 있는 원자 좌표 및/또는 별첨 표 42, 47, 52에 나와 있는 결합 길이

및 각, 및/또는 별첨 표 43, 48, 53에 나와 있는 이방성 교체 매개변수 및/또는 별첨 표 44, 47, 54에 나와 있는 수소 좌표 및 등방성 교체 매개변수를 특징으로 한다.

- [0395] 단백질의 응집의 반전 및/또는 억제
- [0396] 본 발명의 한 측면은 단백질의 응집, 예를 들어 신경병성 질환 및/또는 임상적 치매와 관련된 단백질의 응집을 조절(예를 들어, 반전 및/또는 억제)하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 조성물의 용도이다. 응집은 시험관내 혹은 생체내에서 일어날 수 있고, 또한 이하에 논의되는 바와 같은 질병 상태와 관련될 수 있다.
- [0397] 따라서, 본 발명의 한 측면은 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 조성물과 단백질을 접촉시키는 단계를 포함하여, 단백질의 응집, 예를 들어 신경병성 질환 및/또는 임상적 치매와 관련된 단백질의 응집을 조절(예를 들어, 반전 및/또는 억제)하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 시험관내 혹은 생체내에서 수행될 수 있다.
- [0398] 마찬가지로, 본 발명의 한 측면은, 응집이 본원에 기재된 바와 같은 질환 상태와 관련된 것이고, 치료는 치료를 필요로 하는 포유동물에게 예방적 또는 치료적 유효량의 본원에 기재된 바와 같은, 상기 응집의 억제제인 화합물 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 것인, 포유동물의 뇌에서의 단백질의 응집을 조절(예를 들어, 반전 및/또는 억제)하는 방법에 관한 것이다.
- [0399] 치료 방법
- [0400] 본 발명의 다른 측면은 치료를 필요로 하는 환자에게 예방적 또는 치료적 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물을, 바람직하게는 약학적 조성물의 형태로 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법에 관한 것이다.
- [0401] 치료 방법에서의 용도
- [0402] 본 발명의 다른 측면은 요법에 의한 인간 혹은 동물 신체의 (예를 들어, 질환 상태의) 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 조성물에 관한 것이다.
- [0403] 의약 제조에 있어서의 용도
- [0404] 본 발명의 다른 측면은 (예를 들어, 질환 상태의) 치료에 이용하기 위한 의약 제조에 있어서의, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0405] 한 실시양태에서, 상기 의약은 본 발명의 화합물을 포함한다.
- [0406] 일부 실시양태에서, 상기 의약은 이하 기재된 바와 같은 조성물이다.
- [0407] 피치료 질환 상태 - 단백질 응집 질환
- [0408] 본 발명의 화합물 및 조성물은 단백질 응집 질환의 치료 또는 예방에 유용하다.
- [0409] 따라서, 일부 실시양태에서, 상기 질환 상태는 단백질 응집 질환이고, 예를 들어 상기 치료는 상기 질환 상태와 관련된 단백질의 응집을 억제하는 데 충분한 양의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 조성물에 의한 것이다.
- [0410] 일반적으로, 상기 단백질 응집은 유도된 입체 형태 상호 작용으로부터 기인하는 것, 즉, 단백질의, 또는 그의 단편에서의 입체 형태 변화가 자기 전과 방식으로 추가의 (전구체) 단백질의 주형 결합 및 응집을 일으키는 것이다. 일단 핵형성(nucleation)이 개시되면, 응집 연쇄 반응은 추가의 단백질 분자의 유도된 입체 형태 중합을 포함하는 것이 뒤따를 수 있고, 이것은 추가의 단백질 분해에 실질적으로 견디는 응집체 내에서의 독성 생성물의 형성을 초래한다. 이로써 형성된 단백질 응집체는 신경병성, 임상적 치매 및 기타 병리학적 증상으로서 나타나는 질환 상태의 가장 가까운 원인인 것으로 생각된다.
- [0411] 하기 표는 각종 질환-관련 응집 단백질 및 상응하는 단백질 응집 질환들을 열거한다. 이 단백질 또는 질환에 대한 본 발명의 화합물 및 조성물의 사용은 본 발명에 포함된다.

표 2

단백질 응집 질환				
단백질	질환	응집 도메인 및/또는 돌연변이	원섬유 서브유닛 크기(kDa)	참조문헌
신경병성 장애				

프리온 단백질	프리온 질환	유전적 및 산발적 형태	27	Prusiner (1998)
	(CJD, nvCJD, 치명적 가족성 불면증, 저스만 스트리우슬러 쉥거 증후군 (Gerstmann-Straussler-Scheinker Syndrome), 구루)	PrP-27-30; 다수의 돌연변이.	27	Prusiner (1998)
		원섬유생성 도메인: 113-120, 178-191, 202-218.		Gasset et al. (1992)
타우 단백질	알츠하이머병, 다운증후군, FTDP-17, CBD, 뇌염후 파킨슨증, 피크병, 팜 파킨슨증-치매 복합증	유전적 및 산발적 형태	10-12	Wischik et al. (1988)
		절삭 타우 (튜불린-결합 도메인) 297-391.	10-12	Wischik et al. (1988)
		FTDP-17에서의 타우의 돌연변이.		Hutton et al. (1998)
		프레세닐린 단백질의 다수 돌연변이.		Czech et al. (2000)
아밀로이드 β-단백질	알츠하이머병, 다운증후군	유전적 및 산발적 형태	4	Glenner & Wong, (1984)
		아밀로이드 β-단백질; 1-42(3).	4	Glenner & Wong, (1984)
		희귀 족의 APP 돌연변이.		Goate et al. (1991)
헌팅틴	헌팅틴병	확장 글루타민 반복체를 가지는 단백질의 N-말단.	40	DiFiglia et al. (1997)
아탁신 (1, 2, 3, 7)	척수소뇌성 실조증(SCA1, 2, 3, 7)	확장 글루타민 반복체를 가지는 단백질		Paulson et al. (1999)
아트로핀	치상핵적핵담창구시상하핵위축증(DRPLA)	확장 글루타민 반복체를 가지는 단백질		Paulson et al. (1999)
안드로겐 수용체	척수연수근위축증	확장 글루타민 반복체를 가지는 단백질.		Paulson et al. (1999)
뉴로세르핀	가족성 신경 봉입체 뇌병증(FENIB)	뉴로세르핀; S49P, S52R.	57	Davis et al. (1999)
α-시누클레인	파킨슨병, 루이소체 치매, 다계통 위축	유전적 및 산발적 형태	19	Spillantini et al. (1998) 및also PCT/GB2007/001105
		희귀 상염색체 우성 PD 족의 A53T, A30P.		Polymeropoulos et al. (1997)
TDP-43	FTLD-TDP	수가지 TDP-43 돌연변이	10-43	Mackenzie et al. (2010)
	근위축성 측색 경화증	수가지 TDP-43 돌연변이	10-43	Mackenzie et al. (2010)
시스타틴 C	유전적 뇌 혈관병(아이스란드형)	시스타틴 C 10 미만의 잔기; L68Q.	12-13	Abrahamson et al. (1992)
수퍼옥시드 디스뮤타제 1	근위축성 측색 경화증	SOD1 돌연변이.	16	Shibata et al. (1996)
비신경병성 장애				
헤모글로빈	겸상 적혈구 빈혈	헤모글로빈 베타 사슬(S).		Carrell & Gooptu (1998)
	봉입체 용혈병	다수 돌연변이.		
세르핀	α1-항트립신 결핍증(폐기종, 경변증)	돌연변이		Lomas et al. (1992)
	항트롬빈 결핍증(혈전색전증)	돌연변이		Carrell & Gooptu (1998)

	C1-억제제 결핍증(혈관부종)	돌연변이		Carrell & Gooptu (1998)
면역글로불린 경쇄	혈장 세포 혈액병(원발성 전신성 AL 아밀로이드증)	경쇄 또는 단편.	0.5-25	Westermarck et al. (1985)
혈청 아밀로이드 A	반응성, 이차 전신성 AA 아 밀로이드증	76-잔기 단편(중요 잔기 2-12).	4.5-7.5	Westermarck et al. (1985)
	만성 염증성 질환			
트랜스티레틴	가족성 아밀로이드 다발신 경병증(전신성; FAP I)	형태 단량체 변이 체에 해리된 사랑 체.	10-14	Gustavsson et al. (1991)
		다수 돌연변이 (일 부는 아밀로이드와 연합되지 않음; 수 가지 상이한 유형 의 질환).		
	노인성 심 아밀로이드증	정상 트랜스티레틴	10-14	Gustavsson et al. (1991)
겔솔린	가족성 아밀로이드증 - 피 니쉬형 (FAP IV)	D187Q는 절삭 173- 225/243(중요 잔기 182-192)을 초래함.	9.5	Maurly & Baumann (1990)
β 2-마이크로글로 불린	혈액투석 아밀로이드증	β 2-마이크로글로 불린	12-25	Gorevic et al. (1985)
	전립선 아밀로이드			
아포리포단백질 AI	가족성 아밀로이드 다발신 경병증(전신성; FAP III)	N-말단 83-93 잔기; G26R, W50R, L60R	9	Booth et al. (1997)
리소자임	가족성 내장성 아밀로이드 증	리소자임 또는 단 편(I56T, D67H 포 합 또는 불포합)	14	Pepys et al. (1993)
아밀린(소도 아밀 로이드 폴리펩티드)	II형 당뇨병(NIDDM)	단편(20-29의 중요 코어); 돌연변이가 없음	3.9	Westermarck (1990)
피브리노겐 α -사 슬	유전성 신장 아밀로이드증	피브리노겐 단편	7-10	Uemichi et al. (1992)
프로칼시토닌	갑상선 수질 암종	칼시토닌 단편	3.4	Sletten et al. (1976)
심방 나트륨이노 인자	심 아밀로이드증	ANF, 돌연변이체가 없음	3.5	Johansson et al. (1987)
인슐린	주사 국소화 아밀로이드증	인슐린		Dische et al. (1988)
다발성 단백질	봉입체 근육통	β -아밀로이드, 타 우, 유비퀴틴, ApoE, 및 프레세닐 린-1		Askenas et al (2009)
아밀로이드를 형성 하는 기타 단백질	(시험관내)	기타 단백질		Chiti et al. (1999)

[0413] WO 02/055720, WO 2007/110630, 및 WO 2007/110627에 기재된 바와 같이, 디아미노페노티아진은 상기와 같은 단백질 응집성 질환의 억제에 유용성을 가진다.

[0414] 따라서, 문맥이 다른 것을 요구하는 경우를 제외하고, 타우 단백질 또는 타우 유사 단백질(예를 들어, MAP2; 이하 참조)에 대한 실시양태의 설명은 본 명세서에 개시된 다른 단백질(예를 들어, β -아밀로이드, 시누클레인, 프리온 등) 또는 응집의 전파를 위해 임계적인 도메인에서의 입체 형태 변화로 인한 유사한 병리적 응집을 개시하거나 받을 수 있는 기타 단백질 또는 이렇게 형성된 응집체에 대한 단백질 분해 안정성을 부여하는 것에도 동등하게 적용될 필요가 있음을 인식할 수 있을 것이다(예를 들어, 문헌[Wischik et al., "Neurobiology of Alzheimer's Disease", 2nd Edition, 2000, Eds. Dawbarn, D. and Allen, S.J., The Molecular and Cellular Neurobiology Series, Bios Scientific Publishers, Oxford] 참조). 이러한 단백질은 모두 본 명세서에서 "응집성 질환 단백질"이라 지칭될 수 있다.

[0415] 마찬가지로, 본 명세서에서 "타우-타우 응집" 등이 언급될 경우, 이것은 β -아밀로이드 응집, 프리온 응집, 시

뉴클레인 응집 등과 같은 기타 "응집성-단백질 응집"에도 적용될 수 있다. 이것은 "타우 단백질 분해 열화" 등에도 적용된다.

[0416] 바람직한 응집성 질환 단백질

[0417] 본 발명의 바람직한 실시양태는 타우 단백질에 의거하고 있다. 본원에 사용되는 "타우 단백질"이란 용어는 일반적으로 타우 단백질 족의 임의의 단백질을 지칭한다. 타우 단백질은 과립화와 분해의 반복 시클 동안 미세 소관과 함께 공정제되는(co-purify) 많은 단백질 족 중 하나임을 특징으로 하며(예를 들어, 문헌[Shelanski et al., 1973, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 70, pp. 765-768] 참조), MAP(마이크로튜불-관련 단백질; microtubule-associated-proteins)로서 공지되어 있다. 타우 족의 구성원은 특징적인 N-말단 세그먼트, 뇌에서 발육상 조절되는, N-말단 세그먼트 내에 삽입된 대략 50개의 아미노산의 서열, 31 내지 32개의 아미노산의 3 또는 4개의 탄뎀 반복체로 구성된 특징적인 탄뎀 반복 영역, 및 C-말단 꼬리부분을 가진 공통의 특성을 공유한다.

[0418] MAP2는 세포체가지돌기 칸막이에서의 우성 마이크로튜불-관련 단백질이다(예를 들어, 문헌[Matus, A., "Microtubules" [Hyams and Lloyd, Eds.] pp. 155-166, John Wiley and Sons, New York, USA] 참조). MAP2 아형은 거의 탄뎀 반복 영역에서의 타우 단백질과 거의 동일하지만, N-말단 도메인의 서열 및 정도의 양쪽 모두가 실질적으로 상이하다(예를 들어, 문헌[Kindler and Garner, 1994, Mol. Brain Res., Vol. 26, pp. 218-224] 참조). 그럼에도 불구하고, 탄뎀-반복 영역에서의 응집은 타우 반복 도메인에 대해 선택적이지 않다. 따라서, 타우 단백질 또는 타우-타우 응집과 관련한 본원에서의 임의의 논의는 타우-MAP2 응집, MAP2-MAP2 응집 등과도 관련되는 것으로서 받아들여져야 함을 인식하도록 한다.

[0419] 일부 실시양태에서, 단백질은 타우 단백질이다.

[0420] 일부 실시양태에서, 단백질은 시누클레인, 예를 들어 α - 또는 β -시누클레인이다.

[0421] 일부 실시양태에서, 단백질은 TDP-43이다.

[0422] TAR DNA-결합 단백질 43(TDP-43)은 염색체 1p36.2 상에서 *TARDBP*에 의해 코딩되는 414 아미노산 단백질이다. 상기 단백질은 매우 보존되고, 광위 발현되며, 핵에 주로 국소화하여 핵과 세포질 사이에 이동할 수 있다(문헌[Mackenzie 등 2010]). 이는 전사 및 스플라이싱 조절에 관련되고, 다른 공정들, 예컨대: 마이크로RNA 처리, 아포프토시스, 세포 분할, 메신저 RNA의 안정화, 신경 가소성의 조절 및 수치 통합성의 유지에 역할을 할 수 있다. 또한, 2006년 이후, 증거물의 요지는 근위축성 측색 경화증(ALS)에서의 기능 가설의 TDP-43 독성 획득의 지지로 축적되었다. TDP-43은 본래 응집하는 성향의 단백질이고, *시험관내* 형성된 응집물은 ALS 환자에서의 퇴행 뉴론에서 보여지는 TDP-43 침착과 초미세구조적으로 유사하다(문헌[Johnson 등, 2009]). 문헌[Johnson 등 (2008)]은 TDP-43이 효모 모델에서만 과발현될 때, 응집형이 독성임을 보여주었다. 수가지 *시험관내* 연구는 또한 TDP-43의 C-말단 단편은 전장 TDP-43보다 유비쿼터화되는 불용성 세포질성 응집물을 형성하기 쉽고, 세포에 대해 독성이다(문헌[Arai 등, 2010]; 문헌[Igaz 등, 2009]; 문헌[Nonaka 등, 2009]; 문헌[Zhang 등, 2009]). 문헌[Nonaka 등(2009)]은 상기 세포질성 응집체가 내인성 전장 단백질에 결합하여 이를 핵으로부터 고갈시킴을 제시하였으나, Zhang 등(2009)은 정상적 핵 발현의 체류를 밝혀내어, 응집물에 대한 순수한 독성 효과를 제시하였다. Yang 등(2010)은 배양 중 NSC34 운동 뉴런 내 TDP-43의 C- 및 N-말단 단편의 응집물 내 전장 TDP-43 포획을 기술하였다. 그러한 절삭 단편의 존재의 결과로서 손상된 신경돌기 돌출은 전장 단백질의 과다발현에 의해 구제될 수 있다. 생체내 신경돌기 돌출의 역할이 확립되지 않았을지라도, 이 모델은 ALS 발병에서의 TDP-43 응집의 역할에 대해 Nonaka 및 동료에 의한 제시를 지지할 것이다.

[0423] 세포 배양액 중 돌연변이체 TDP-43 발현은 C-말단 단편의 발생 증가를 초래하고, 세포질성 응집 및 독성 효과가 야생형 단백질보다 더 크다는 것을 반복해서 보고하였다(문헌[Kabashi 등, 2008]; 문헌[Sreedharan 등, 2008]; 문헌[Johnson 등, 2009]; 문헌[Nonaka 등, 2009]; 문헌[Arai 등, 2010]; 문헌[Barmarda 등, 2010]; 문헌[Kabashi 등, 2010]).

[0424] 단백질이 타우 단백질인 경우, 본 발명의 일부 실시양태에서, 단백질 응집물(예를 들어 이론 나선형 필라멘트(PHF)의 형태, 임의로는 포유동물의 뇌에서의 신경원섬유 덩어리(NFT) 내의 단백질 응집물)의 생성을 억제하는 방법으로서, 상기 기재된 바와 같은 처리법이 제공된다.

[0425] 바람직한 지시사항 - 단백질 응집 질환

[0426] 명백하게는 이것은 타우 단백질(및 그의 이상 기능이나 과정)이 역할할 수 있는 알츠하이머병(AD)만이 아니다. 픽병 및 진행성 핵성 마비(PSP) 등의 신경병성 장애의 발병기전은 치아 이랑에서의 병리학적 절단형 타우 응집

체 및 신경피질의 별모양의 피라미드형상 세포와 각각 상관되는 것으로 보인다. 다른 치매로는 전두엽 치매 (fronto-temporal dementia; FTD); FTDP-17(염색체 17에 연결된 파킨슨증); 탈억제-치매-파킨슨증-근위축증 복합증(disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex; DDPAC); 팔리도 폰토 니그랄 퇴행(pallido-ponto-nigral degeneration; PPND); 괄-ALS 증후군(Guam-ALS syndrome); 팔리도 니그로 루이시안 퇴행 (pallido-nigro-lusian degeneration; PNLD); 피질기저 퇴행(cortico-basal degeneration; CBD) 등을 들 수 있다(예를 들어, 문헌[Wischik et al., "Neurobiology of Alzheimer's Disease", 2nd Edition, 2000, Eds. Dawbarn, D. and Allen, S.J., The Molecular and Cellular Neurobiology Series, Bios Scientific Publishers, Oxford; 특히 표 5.1] 참조). 이들 질환은 모두 비정상 타우 응집을 주로 혹은 부분적으로 특징으로 하는 바, "타우병증"이라 본원에서 지칭된다.

- [0427] 따라서, 한 실시양태에서, 상기 질환 상태는 타우병증이다.
- [0428] 일부 실시양태에서, 상기 질환 상태는 신경병성 타우병증이다.
- [0429] 일부 실시양태에서, 상기 질환 상태는 알츠하이머병(AD), 피크병, 진행성 핵상 마비(PSP), 전두측두 치매(FTD), 17번 염색체와 연관된 파킨슨증을 동반한 FTD(FTDP 17), 전두측두엽성 퇴행(FTLD) 증후군, 탈억제-치매-파킨슨증-근위축증 복합증(DDPAC), 팔리도-폰토-니그랄 퇴행(PPND), 괄-ALS 증후군, 팔리도 니그로 루이시안 퇴행 (PNLD), 피질기저 퇴행(CBD), 은친화성 입자 치매(AgD), 권투선수 치매(DP) 또는 만성 외상성 뇌증(CTE), 다운 증후군(DS), 루이소체 치매(DLB), 아급성 경화성 범뇌염(SSPE), MCI, C형 나이만-픽병(NPC), B형 산필립포 증후군(뮤코다당침착증 III B), 또는 근긴장성 이영양증(DM), DM1 또는 DM2, 또는 만성 외상성 뇌증(CTE)으로부터 선택된다.
- [0430] 일부 실시양태에서, 상기 질환 상태는 타우병을 동반한 리소좀형 저장 장애이다. NPC는 유전자 *NPC1* 내 돌연변이에 의해 유발되며, 이는 콜레스테롤 대사에 영향을 미치고(문헌[Love 등, 1995]), B형 산필립포 증후군은 헤파린 황산염의 리소좀형 축적이 있는, 유전자 *NAGLU*에서의 돌연변이에 의해 유발되며(문헌[Ohmi 등, 2009]). 이 리소좀형 저장 장애에서, 타우병이 관찰되고, 이의 치료는 그 질환의 진행을 감소시킬 수 있다. 다른 리소좀형 저장 장애는 또한 타우의 축적을 특징으로 할 수 있다.
- [0431] 파킨슨씨병 및 MCI의 치료에 있어서의 페노티아진 디아미늄 염의 용도는 PCT/GB2007/001105 및 PCT/GB2008/002066에 더욱 구체적으로 기재되어 있다.
- [0432] 일부 실시양태에서, 상기 질환 상태는 파킨슨씨병, MCI, 또는 알츠하이머병이다.
- [0433] 일부 실시양태에서, 상기 질환 상태는 헌팅턴병 또는 기타 폴리글루타민 장애, 예컨대 척수 연수근 위축증(또는 케네디병), 및 치상핵적핵담창구시상하핵 위축증 및 각종 척수소뇌성 실조증이다.
- [0434] 일부 실시양태에서, 상기 질환 상태는 FTLD 증후군(이는 예를 들어 타우병증 또는 TDP-43 단백질병일 수 있고, 이에 대해 이하를 참조한다)이다.
- [0435] 일부 실시양태에서, 상기 질환 상태는 PSP 또는 ALS이다.
- [0436] 일부 실시양태에서, 치료(예를 들어, 신경병성 타우병증, 예컨대, 알츠하이머병의 치료)는 임의로 1종 이상의 제제, 예를 들어 1종 이상의 콜린에스테라제 억제제(예를 들어, 도네페질(Donepezil)(아리셉트(Aricept)TM로도 공지됨), 리바스티그민(Rivastigmine)(엑셀론(Exelon)TM으로도 공지됨), 갈란타민(Galantamine)(레미닐(Reminyl)TM로도 공지됨) 등), NMDA 어셉터 길항제(예컨대 메만틴(Memantine)(에빅사(Ebixa)TM, 나멘다(Namenda)TM로도 공지됨), 무스카린성 어셉터 작용제, 및/또는 베타-아밀로이드의 증가된 생성을 초래하는 아밀로이드 전구체 단백질의 억제제와 병용될 수 있다.
- [0437] TDP-43 단백질병에는 근위축성 측색 경화증(ALS; ALS-TDP) 및 전두측 두엽성 퇴행(FTLD-TDP)이 포함된다.
- [0438] ALS 및 기타 신경병성 장애에서의 신경병성에 있어서의 TDP-43의 역할은 수가지 최근 공보들에서 검토되었다(문헌[Chen-Plotkin 등, 2010]; 문헌[Gendron 등, 2010]; 문헌[Geser 등, 2010]; 문헌[Mackenzie 등, 2010]).
- [0439] ALS은 원발성 운동 피질, 뇌간 및 척수에서의 상부 및 하부 운동 뉴런의 퇴행에 이어지는 진행성 마비 및 근육소모를 특징으로 하는 신경병성 질환이다. 이는 경우에 따라 운동 뉴런 질환(MND)으로도 칭해지나, 상부 또는 하부 운동 뉴런에 영향을 주는, ALS 외의 질환이 있다. 명확한 진단은 어떠한 다른 질환 공정으로도 설명될 수 없는 임상적 진행의 명확한 증거와 함께 연수, 팔 및 다리 근육조직에서의 상부 및 하부 운동 뉴런 신호를 필요로 한다(문헌[Wijesekera and Leigh 2009]).

[0440] 대부분의 사례들이 ALS-TDP이나, 병리학적 단백질이 TDP-43와 상이한 다른 사례들도 있다. 미스폴드 SOD1는 SOD1 돌연변이와 함께 ALS에서 유비퀴틴-양성 봉입에서의 병리학적 단백질이고(문헌[Seetharaman 등, 2009]), (육종 단백질에 융합된) FUS에서의 돌연변이로 인한 가족성 ALS 중 매우 적은 서브세트(대략 3 내지 4%)에서, 유비퀴틴화 병리학적 단백질은 FUS이다(문헌[Vance 등, 2009]; 문헌[Blair 등, 2010]). FUS는 TDP-43과 마찬가지로, FUS의 손상된 핵 유입이 명확하지 않도록 유지되는 방식이나 중요한 핵-세포질 서틀링인 것을 보인다. Mackenzie 등(2010)으로부터 적합화된 ALS의 새 분자 분류는 상이한 서브타입의 명백한 기저 병리학적 기작을 반영한다(이하 표 참조).

[0441] ALS의 신규 분자 분류(문헌[Mackenzie 등, 2010]으로부터 변형됨). 대부분의 사례들에서, TDP-43은 ALS에서 발견되는 병리학적 유비퀴틴화 단백질이다.

표 3

[0442]

ALS 내 유비퀴틴-양성 봉입			
유비퀴틴화 질환 단백질	TDP-43	FUS	SOD1
임상-병리학적 서브타입	ALS-TDP	ALS-FUS	ALS-SOD1
결합 유전자형	TARDBP	FUS	SOD1
ALS 사례의 빈도	보통	희귀	희귀

[0443] 근위축성 측색 경화증은 거의 1.5세기 동안 질병분류학적 실체로서 인식되었고, ICD-10에서 ICD 10 (G12.2)에서 MND의 서브타입으로서 분류되는 것으로 인식된다. 샤르코(Charcot)의 원설명과 약간 상이한, ALS에 대한 신뢰가 능한 임상적 진단제가 입수가능하고, 기저 분자 병리를 반영하는 신경병리학적 기준도 또한 합치되었다.

[0444] ALS는 병리학적으로 3개 하위군, 즉 ALS-TDP, ALS-SOD1 및 ALS-FUS로 분류되나, 후의 2개의 조건 모두는 희귀하다. 지금까지 가장 큰 규모의 연구는 모든 산발성 ALS 사례는 TDP-43 병리를 나타냈다(문헌[Mackenzie 등, 2007]). ALS의 약 5%만이 가족성이고(문헌[Byrne 등, 2010]), FALS에서 발견되는 가장 통상적인 돌연변이인 SOD1의 돌연변이는 사례들 중 12 내지 23%에 상당한다(문헌[Andersen 등, 2006]). SOD1는 또한 SALS의 2내지 7%에 연류될 수 있다. FUS의 돌연변이는 훨씬 덜 통상적인 것으로 보이고, 이는 FALS의 약 3 내지 4%에만 해당된다(문헌[Blair 등, 2010]). 따라서, SALS의 임상적 사례는 TDP-43 기저 병리를 가질 것으로 신뢰가능하게 예측될 수 있다. 마찬가지로, 이는 TDP-43의 돌연변이로 인해 FALS에서 신뢰가능하게 예측될 수 있고, 이는 사례들 중 약 4%에 상당한다(문헌[Mackenzie 등, 2010]). FALS(문헌[Johnson 등, 2010]), ANG (문헌[Seilhean 등, 2009]), 및 CHMP2B (문헌[Cox 등, 2010])의 1 내지 2%에 상응하는 VCP의 돌연변이를 가지는 ALS도 또한 TDP-43 양성 약리학 및 관련된 것으로 보고되었다. SOD1, FUS 및 ATXN2 돌연변이가 TDP-43 양성 응집물과 관련된 것으로 밝혀지지 않았으나, TDP-43은 이 돌연변이로부터 추정 발생하는 병리학적 공정에 관련되는 것으로 보고되었다(문헌[Higashi 등, 2010]; 문헌[Ling 등, 2010]; 문헌[Elden 등, 2010]).

[0445] 그러므로, TDP-43은 매우 대다수의 SALS 사례들에 있어 중요하고도 잠재적으로 중심적인 역할을 하고, FALS 중 상당 분율의 발병에 관련될 수 있음이 확립되어 있다. ALS는 이제 TDP-43 단백질병인 것으로 널리 간주되고(문헌[Neumann 등, 2009]), 다수의 시험관내 및 생체내 연구는 TDP-43 응집으로 인한 기능의 독성 획득은 질환에서의 신경독성의 적어도 일부에 대해 원인이 될 수 있다는 가설에 대한 지지를 제공한다.

[0446] FTLD 증후군은 서서히 발병하고 거침없이 진행성인 신경병성 상태이고, 이는 중년기 후반에 피크 발병을 가진다. 제1도 근친에서 유사 장애를 가지는 양성 가족력이 있다.

[0447] 거동 변이체 FTD는 사회적 및 대인관계적 기능의 초기의 두드러진 변화를 특징으로 하고, 이는 종종 섭식 패턴에서의 반복적 거동 및 변화를 동반한다. 의미 치매에서는, 인지 평가에 대한 저하된 물체 인식 및 손상된 단일 단어 이해와 함께, 달리 유창하게 말함에도 불구하고 두드러지는 낱말찾기 장애가 있다. 진행성 늘변 실어증은 운동 말하기 문제 및 문법 부족의 조합과 함께 존재한다. 이 3가지 FTLD 증후군에 대한 중심적 임상 진단 특성이 이하 표에 나와 있고, 전체 기준은 문헌[Neary et al (1998)]에 나와 있다.

[0448] FTLD 증후군의 임상 프로파일 및 중심적 진단 특성

표 4

[0449]

FTLD 중후군-임상 프로파일	중심적 진단 특성
전두측 치매 성격 변화 및 사회적 행동의 장애는 초기 및 질환 과정 전반에 걸쳐 우세한 특성이다. 지각, 공간적 기술, 활용 및 기억의 기기적 기능은 변형되지 않거나 비교적 잘 보존된다.	1. 서서히 일어나는 발병 및 점진적 진행 2. 사회적 대인관계적 행동의 조기 감소 3. 개인적 행동의 조절의 조기 손상 4. 조기 정서적 둔화 5. 조기 시력 상실
의미 치매 의미 장애(단어 의미 및/또는 물체 실체의 이해 손상)는 초기 및 질환 과정 전반에 걸쳐 우세한 특성이다. 자전 기억을 포함한, 인식의 다른 측면은 변형되지 않거나 비교적 잘 보존된다.	A) 서서히 일어나는 발병 및 점진적 진행 B) 1. 진행성인 유창성 결어 말하기 2. 네이밍 및 이해 손상에 의해 나타나는 단어 의미의 손실 3. 의미 마비 및/또는 4. 1. 상모실인증: 가족 얼굴의 실체 인식 손상 및/또는 2. 연합성 실인증: 물체 실체의 인식 손상을 특징으로 하는 지각장애 C) 보존된 지각 매칭 및 그림 재현 D) 보존된 단일 단어 반복 E) 구술 철자법에 있어 규칙적인 단어에 대해 크게 읽고 쓰는 보존된 능력
진행성 돌변 실어증 표현적 언어의 장애는 초기 및 질환 과정 전반에 걸쳐 우세한 특성이다. 인식의 다른 측면은 변형되지 않거나 비교적 잘 보존된다.	A) 서서히 일어나는 발병 및 점진적 진행 B) 하기의 것들 중 하나 이상을 동반한 돌변 자발적 말하기: 실문법증, 음소식별 마비 또는 실어증

[0450]

TDP-43-양성 봉입은 ALS 및 FTLD-TDP를 특징화한다(문헌[Neumann 등, 2006])는 발견은 곧바로 ALS의 가족성 및 산발성 사례 모두에서 *TARDBP* 유전자의 미스센스 돌연변이의 동정으로 이어졌다([Gitcho 등, 2008]; 문헌[Sreedharan et al., 2008]). 지금까지, 38가지의 상이한 *TARDBP* 돌연변이가 전세계 79개 계보 비관계 가족에서 보고되었다(문헌[Mackenzie 등, 2010]). *TARDBP* 돌연변이는 모든 가족성 ALS 사례들 중 대략 4% 및 산발성 ALS 사례들 중 약 1.5%에 상응한다.

[0451]

2010년 12월경, 가족성 및 산발성 ALS와 관련된 13개 유전자의 돌연변이가 규명되었다. ALS의 5개의 다른 염색체 위치로의 연결이 동정되었으나, 추가적 특정 돌연변이는 동정되지 않았다.

[0452]

TDP-43 단백질병에서의 메틸티오니늄(MT)

[0453]

MT는 광위 대부분의 가족성이면서 산발성인 ALS의 병리학적 특성이고, FTLD-P의 특징인, 세포내 TDP-43 단백질 응집을 표적으로 하여 이를 감소시킬 수 있는 작용 방식을 가진다.

[0454]

또한, 실험실 데이터는 메틸티오니늄이 SH-SY5Y 세포에서의 TDP-43 응집물의 형성을 억제함을 보여준다. 0.05 μ M MT를 이용한 처리 후, TDP-43 응집물의 수는 50% 감소되었다. 이 발견은 면역블로트 분석에 의해 확인되었다(문헌[Yamashita 등, 2009]).

[0455]

그러므로, 본 발명의 화합물 및 조성물은 근위축성 측색 경화증(ALS) 및 전두측 두엽성 퇴행(FTLD)의 치료에 유용할 수 있다.

[0456]

헌팅틴병 및 폴리글루타민 장애에서의 메틸티오니늄(MT)

[0457]

MT는 헌팅틴병의 병리학적 특성인, 세포 내 폴리글루타민 단백질 응집을 감소시킬 수 있다. 헌팅틴병은 헌팅틴의 N-말단에 위치한 번역된 CAG 반복체의 팽창에 의해 유발된다. 야생형 염색체는 6 내지 34개의 반복체를 포함하는 반면, 헌팅틴병에서 염색체는 36 내지 121개의 반복체를 포함한다. 질환 발병 연령은 단백질 내 폴리글루타민 반복체를 코딩하는 CAG 트랙의 길이와 역의 상관관계를 가진다.

[0458]

실험실 데이터는, 메틸티오니늄이 제브라피시(zebrafish)에서의 102개 잔기의 폴리글루타민 신장체(stretch)를

포함하는 헤파틴 유도체의 응집물의 형성을 억제한다는 것을 보여준다(문헌[van Bebber et al., 2010]). MT는 0, 10 및 100 μ M로 시험 시에 용량 의존 방식으로 제브라피시에서의 상기 응집물의 형성을 방지한다.

[0459] 그러므로 본 발명의 화합물 및 조성물은 헤파틴병 및 기타 폴리글루타민 장애, 예컨대 척수 연수근 위축증(또는 케네디병), 및 치상핵적핵담창구시상하핵 위축증 및 각종 척수소뇌성 실조증의 치료에 유용할 수 있다(문헌 [Orr&Zoghbi, 2007]).

[0460] 사립체 질환 및 라포라 질환

[0461] 골격근에 부가하여 사립체 장애, 특히 호흡계 사슬 질환(RCD)에서 가장 빈번히 영향을 받는 기관은 중추신경계(CNS)이다. RCD의 CNS 표시는 발작 유사 에피소드, 간질, 편두통, 운동실조증, 경련, 운동 장애, 정신적 장애, 인지력 감퇴, 또는 심지어 치매(사립체 치매)를 포함한다. 지금까지, 사립체 치매는 MELAS, MERRF, LHON, CPEO, KSS, MNGIE, NARP, 리(Leigh) 증후군, 및 알퍼스-허텐로처(Alpers-Huttenlocher) 질환에서 보고되었다(문헌 [Finsterer, 2009]). 일련의 전자 전달을 포함하는, 사립체 호흡 사슬에는 4가지 착체가 있다. 이들 착체들 중 임의의 것의 이상(abnormal) 기능은 이상 전자 수송 사슬 및 후속하는 이상 사립체 호흡에 대해 이차적인 사립체 질환을 초래할 수 있다. 사립체 호흡 사슬의 착체 III는 염색체 c에 전자를 전달하는 작용을 한다.

[0462] 본 발명의 화합물 및 조성물은 또한 순환 사슬의 결손 및/또는 손상 착물 III 기능과 관련된 사립체 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다. 상기 화합물 티오니움 부분이 산화형과 환원형 사이에 전환하는 낮은 산화환원 포텐셜을 가지는 바, 효과적인 전자 캐리어 및/또는 전달자로서 작용하는 능력을 가진다. 사립체 질환을 초래하는 착체 III의 손상 및/또는 결손 기능이 발생하는 경우, 본 발명의 화합물은 또한 산화형과 환원형 사이에 이동하는 티오니움 부분의 능력으로 인해 착체 III의 전자 수송 및 전달 역할도 수행할 수 있고, 이로써 준최적 기능 착체 III 대신에 전자 담체로서 작용하고, 전자를 염색체 c에 전달하게 된다.

[0463] 본 발명의 화합물 및 조성물은 또한 Hsp70 ADP-관련 단백질 축적 및/또는 리폴딩 경로로부터 미스폴드 단백질/아미노산 단량체/올리고머를 방향 전환시키고, 그 대신 상기 이상 폴딩된 단백질 단량체/올리고머를, 상기 미스폴드 단백질/아미노산 단량체/올리고머를 직접적 경로를 통해 제거하는 경로인 Hsp70 ATP-의존성 유비퀴틴-프로테아좀 시스템(UPS)을 직접 초래하는 경로로 다시 다시 채널 설정하는 능력을 가지는 활성 티오니움 부분을 발생시키는 능력도 가진다(문헌[Jinwal et al., 2009]).

[0464] 라포라 질환(LD)은 많은 조직들에서, 폴리글루코산이라 칭해지는 분지형이 약하고 불용성인 글리코겐의 점진적 축적과 관련된 상염색체 열성 10대 병성 치명적 간질이다. 뇌에서, 폴리글루코산 바디 또는 라포라 바디가 뉴런에서 형성된다. MT에 의한 Hsp70 ATP아제의 억제(문헌[Jinwal et al., 2009])는 미스폴드 단백질의 제거를 상향 조절할 수 있다. 라포라 질환은 일차적으로 염색체 6에 모두 위치하는 라포린(Laforin) 유전자 또는 말린(Malin) 유전자의 돌연변이로 인한 리소좀형 유비퀴틴-프로테아좀형 시스템(UPS) 결함으로 인한 것이며, 이는 미스폴드 타우 단백질의 응집을 가속화할 수 있는 봉입을 초래한다. 손상된 UPS로부터의 이차 사립체 손상은 사립체 활성 억제, 및 리포푸신을 추가로 초래하고 라포라 질환의 특성인 발작을 개시하게 되는 전자 수송 사슬의 손상을 추가로 초래할 수 있다.

[0465] MT 부분은 Hsp70 ATP아제를 억제함으로써 존재하는 타우 응집물을 해체할 수 있고, 타우 축적을 더욱 감소시키며, 리소좀형 효율을 증진시킬 수 있다. MT는 Hsp70 ATP아제에 대한 억제 활성을 통해 타우 단량체/올리고머의 유비퀴틴 프로테아좀계 제거를 증진시킴으로써 타우 덩어리의 감소를 초래할 수 있다.

[0466] 따라서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 라포라 질환의 치료에 있어 유용성을 가질 수 있다.

[0467] 피치료 질환 상태 - 기타 질환 상태

[0468] 일부 실시양태에서, 상기 질환 상태는 피부암이다.

[0469] 일부 실시양태에서, 상기 질환 상태는 흑색종이다.

[0470] 일부 실시양태에서, 상기 질환 상태는 바이러스성, 세균성 또는 원충성 질환 상태이다.

[0471] 일부 실시양태에서, 상기 (원충성) 질환 상태는 말라리아이다. 치료는 하나 이상의 항미생물제, 예를 들어 클로로퀸 및/또는 아토바쿠온(atovaquone)과 조합될 수 있다.

[0472] 일부 실시양태에서, 상기 (바이러스성) 질환 상태는 C형 간염, HIV, 또는 웨스트 나일 바이러스(WNV)에 의해 유발된다.

- [0473] 기타 용도
- [0474] 본 발명의 또 다른 측면은 화합물을 시료에 도입하는 단계 및 시료를 노광하는 단계를 포함하는, 시료(예를 들어, 혈액 또는 혈장 시료) 내 병원체를 불활성화하는 방법에서의, 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0475] 예를 들어, 일부 실시양태에서, 상기 방법은 화합물을 시료에 도입하는 단계 및 이에 이어서 시료를 노광하는 단계를 포함한다.
- [0476] 리간드로서의 용도
- [0477] 타우 단백질의 응집을 억제할 수 있는 본원에 기재된 화합물은 또한 타우 단백질 (또는 응집된 타우 단백질)의 리간드 또는 표지로서 작용할 수 있을 것이다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 타우 단백질 (또는 응집된 타우 단백질)의 리간드이다.
- [0478] 그러한 화합물(리간드)은 다른 화학적 기, 예컨대 안정하고 검출가능한 동위원소, 방사성동위원소, 양전자 방출 원자, 자기 공명 표지, 염료, 형광 마커, 항원성 기, 치료 부분, 또는 예후, 진단 또는 치료 용도에서 보조할 수 있는 임의의 기타 부분을 도입하거나 이들에 접합되거나 이들과 킬레이트화되거나, 그와 달리 결합될 수 있다.
- [0479] 예를 들어, 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 본원에 정의된 바와 같으나, 단 부가적 제한으로서 화합물은 1개 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4개 등)의 검출가능한 표지, 예를 들어 동위원소, 방사성동위원소, 양전자 방출 원자, 자기 공명 표지, 염료, 형광 마커, 항원성 기, 또는 치료 부분을 혼입하거나, 이에 접합되거나, 이와 킬레이트화되거나, 그와 달리 이와 결합한다.
- [0480] 일부 실시양태에서, 화합물은 리간드일 뿐만 아니라, 표지, 예를 들어 타우 단백질 (또는 응집된 타우 단백질)에 대한 표지이고, 1개 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4개 등)의 검출가능한 표지를 혼입하거나, 이에 접합되거나, 이와 킬레이트화되거나, 그와 달리 이와 결합한다.
- [0481] 예를 들어, 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 상기 정의된 바와 같으나, 단 부가적 제한으로서 화합물은 1개 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4개 등)의 검출가능한 표지를 혼입하거나, 이에 접합되거나, 이와 킬레이트화되거나, 그와 달리 이와 결합한다.
- [0482] 표지된 화합물(예를 들어, 타우 단백질 또는 응집된 타우 단백질에 결합 시)은 임의의 적당한 수단에 의해 가시화되거나 검출될 수 있고, 당업자라면 당업계에 공지된 바와 같은 임의의 적당한 검출 수단이 이용될 수 있음을 인지할 것이다.
- [0483] 예를 들어, 상기 화합물(리간드-표지)은 양전자 방출 원자(예를 들어, ^{11}C)(예를 들어, 하나 이상의 알킬 기 치환기, 예를 들어 메틸 기 치환기의 탄소 원자로서)를 혼입하고, 당업계에 공지된 바와 같은 양전자 방출 단층촬영법(PET)을 이용하여 화합물을 검출함으로써 적당히 검출될 수 있다.
- [0484] 그러한 ^{11}C 표지 화합물은 공지된 방식으로, 예를 들어 WO 02/075318(문헌 내 도 11a, 11b, 12 참조) 및 WO 2005/030676에 기재된 방법과 유사하게 본원에 기재된 방법을 적합화함으로써 제조될 수 있다.
- [0485] 따라서, 본 발명의 또 다른 측면은 (i) 타우 단백질 (또는 응집된 타우 단백질)을, 1개 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4개 등)의 검출가능한 표지를 혼입하거나, 이에 접합되거나, 이와 킬레이트화되거나, 그와 달리 이와 결합하는 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 타우 단백질 (또는 응집된 타우 단백질)의 표지 방법에 관한 것이다. 상기 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 조성물로서 제공될 수 있다.
- [0486] 본 발명의 또 다른 측면은 (i) 타우 단백질 (또는 응집된 타우 단백질)을, 1개 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4개 등)의 검출가능한 표지를 혼입하거나, 이에 접합되거나, 이와 킬레이트화되거나, 그와 달리 이와 결합하는 화합물과 접촉시키는 단계, 및 (ii) 타우 단백질 (또는 응집된 타우 단백질)에 결합된 상기 화합물의 존재 및/또는 양을 검출하는 단계를 포함하는, 타우 단백질 (또는 응집된 타우 단백질)의 검출 방법에 관한 것이다. 상기 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 조성물로서 제공될 수 있다.
- [0487] 본 발명의 또 다른 측면은 (i) 대상 내에 타우 단백질 또는 응집된 타우 단백질, 특히 타우 단백질을 표지할 수 있는 화합물(예를 들어, 1개 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4개 등)의 검출가능한 표지를 혼입하거나, 이에 접합되거나, 이와 킬레이트화되거나, 그와 달리 이와 결합하는 화합물)을 도입하는 단계; (ii) 대상의 뇌 내 타우 단

백질 또는 응집된 타우 단백질에 결합된 상기 화합물의 존재 및/또는 양을 검출하는 단계; 및 (iii) (ii)에서 얻은 결정 결과를 대상의 질환 상태와 상관시키는 단계를 포함하는, 질환을 앓고 있다고 판단되는 대상에서의 타우 단백질병의 진단 또는 예후 방법에 관한 것이다. 상기 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 조성물로서 제공될 수 있다.

[0488] 본 발명의 또 다른 측면은 타우 단백질병의 진단 또는 예후 방법에 사용하기 위한, 타우 단백질 또는 응집된 타우 단백질, 특히 타우 단백질을 표지할 수 있는 화합물(예를 들어, 1개 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4개 등)의 검출가능한 표지를 혼입하거나, 이에 접합되거나, 이와 킬레이트화되거나, 그와 달리 이와 결합하는 화합물)에 관한 것이다. 상기 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 조성물로서 제공될 수 있다.

[0489] 본 발명의 또 다른 측면은 타우 단백질병의 진단 또는 예후 방법에 사용하기 위한 진단 또는 예후 시약의 제조 방법에 있어서의, 타우 단백질 또는 응집된 타우 단백질, 특히 타우 단백질을 표지할 수 있는 본 발명의 화합물(예를 들어, 1개 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4개 등)의 검출가능한 표지를 혼입하거나, 이에 접합되거나, 이와 킬레이트화되거나, 그와 달리 이와 결합하는 화합물)의 용도에 관한 것이다. 상기 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 조성물로서 제공될 수 있다.

[0490] 당업자라면 리간드/표지를 직접 투여하는 대신에, 동일한 대상 내에 존재하거나 동일한 대상에게 투여되는 활성 화제에 의해, 상기 화합물은 활성형(예를 들어, 결합형, 표지형)으로 전환시키기 위해, 전구체 형태로 투여될 수 있음을 인지할 것이다.

[0491] 본원에 개시된 리간드는 진단 또는 예후 방법의 부분으로서 사용될 수 있다. 그것은 대상에게 투여되는 치료제(예를 들어, 타우 단백질 응집의 억제제) 또는 치료의 유효성을 평가하기 위한 환자를 선택하는 데 사용될 수 있다.

[0492] 치료

[0493] 상태를 치료하는 것과 관련하여 본원에 사용되는 "치료(treatment)"라는 용어는 일반적으로 인간 또는 동물과 상관없이(예를 들어, 수의학적 용도에서) 일부 목적하는 치료 효과, 예를 들어 상태의 진행의 억제를 달성하는 치료 및 요법에 관한 것이고, 이에 는 진행 속도의 감소, 진행 속도 중지, 상태 퇴보, 상태 경감, 및 상태 치유가 포함된다. 예방적 조치(즉, 예방 또는 방지)로서의 치료도 또한 포함된다.

[0494] 본원에 사용되는 "치료적으로 유효한 양"이라는 용어는 요망되는 치료 계획에 따라 투여 시에, 합당한 이익/위험 비율에 적합한, 일부 목적하는 치료 효과를 발생시키는 데 유효한, 본 발명의 화합물, 또는 이 화합물을 포함하는 물질, 조성물 또는 투약의 양에 관한 것이다.

[0495] 마찬가지로, 본원에 사용되는 "예방적으로 유효한 양"이라는 용어는 요망되는 치료 계획에 따라 투여 시에, 합당한 이익/위험 비율에 적합한, 일부 목적하는 예방 효과를 발생시키는 데 유효한, 본 발명의 화합물, 또는 이 화합물을 포함하는 물질, 조성물 또는 투약의 양에 관한 것이다.

[0496] 본 명세서의 문맥에서의 "예방"은 완전한 성공, 즉 완전한 보호 또는 완전한 예방을 제한하는 것으로 이해되어서는 안된다. 오히려 본 문맥에서의 예방은 상기 특정 상태를 지연, 완화 또는 회피하는 것을 도움으로써 건강을 보존하기 위한 목적으로 증상적 상태의 검출 전에 투여되는 조치를 지칭한다.

[0497] "치료"라는 용어에는 2가지 이상의 치료 또는 요법이, 예를 들어 순차적으로 또는 동시에 조합하는 조합 치료 및 요법을 포함한다. 치료 및 요법의 예에는 화학요법(예를 들어 약물, 항체(예를 들어, 면역요법에서와 같은 항체), 프로드러그(예를 들어, 광역학 요법에서와 같은 프로드러그, GDEPT, ADEPT 등)과 같은 활성제의 투여); 수술; 방사선 요법; 및 유전자 요법이 포함되나, 이들에 국한되지 않는다.

[0498] 예를 들어, 치료를 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 하나 이상의 다른(예를 들어, 1, 2, 3, 4개의) 제제 또는 치료제와 병용하는 것이 유익할 것이다.

[0499] 특정 조합은 본인의 일반적 상식 및 숙련된 수행자에게 공지된 투약 계획을 이용하여 용량을 선택하는 담당의 재량에 따른다.

[0500] 제제(즉, 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 및 기타 하나 이상의 제제)는 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있고, 개별적으로 변화하는 용량 스케줄로 또한 상이한 경로를 통해 투여될 수 있다. 예를 들어, 순차 투여 시에, 제제들은 근접한(예를 들어, 5 내지 10분 기간에 걸친) 간격으로, 또는 보다 긴 간격으로(예를 들어, 1, 2, 3, 4시간 이상 간격 또는 필요에 따라 심지어 더 긴 간격으로) 투여될 수 있고, 정확한 용량 계획은 치료제(들)의

성질에 적합하다.

- [0501] 제제(즉, 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 및 기타 하나 이상의 제제)는 단일 제형으로 함께 제제화될 수 있거나, 대안적으로는 개별적 제제가 별도로 제제화되어, 임의로 사용 설명서와 함께 키트의 형태로 함께 제공될 수 있다.
- [0502] 투여 경로
- [0503] 본 발명의 화합물, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물은 전신적으로/말초 또는 국소적으로(즉, 목적 작용 부위에 대해) 투여하는 것에 대한 여부와 상관없이, 임의의 편리한 투여 경로에 의해 대상/환자에 투여될 수 있다.
- [0504] 투여 경로에는 경구(예를 들어, 섭취에 의한 투여); 구강; 설하; 경피(예를 들어 패치, 플라스터 등에 의한 투여 포함); 경점막(예를 들어 패치, 플라스터 등에 의한 투여 포함); 비내(예를 들어, 비강 스프레이에 의한 투여); 눈(예를 들어, 점안제에 의한 투여); 폐(예를 들어, 흡인 또는 예를 들어 에어로졸, 예를 들어 입 또는 코를 통해, 예를 들어 에어로졸을 통해, 불충분한 요법을 이용한 투여); 직장(예를 들어, 좌약 또는 관장에 의한 투여); 질내(예를 들어, 질 좌약에 의한 투여); 비경구, 예를 들어 주사, 예컨대 피하 주사, 피내 주사, 근육내 주사, 정맥내 주사, 동맥내 주사, 심내 주사, 척추강내 주사, 척수내 주사, 캡슐내 주사, 캡슐하 주사, 안와내 주사, 복강내 주사, 기관내 주사, 표피하 주사, 동맥내 주사, 지주막하 주사, 및 흉골내 주사(예를 들어, 뇌로의 카테터내 주사 포함)를 포함한 주사에 의해; 예를 들어, 피하 또는 근육내, 데포 또는 저장소 이식에 의한 경로가 포함되나, 이들에 국한되지 않는다.
- [0505] 바람직한 조성물은 이후 더욱 상세히 설명되는 바대로 제제화되는 경구 조성물이다.
- [0506] 대상/환자
- [0507] 대상/환자는 동물, 포유동물, 태반 포유동물, 설치류(예를 들어, 기니아 피그, 햄스터, 래트, 마우스), 쥐과(예를 들어, 마우스), 토끼류(예를 들어, 토끼), 양서류(예를 들어, 새), 개과(예를 들어, 개), 고양이과(예를 들어, 고양이), 말과(예를 들어, 말), 돼지과(예를 들어, 돼지), 양과(예를 들어, 양), 소과(예를 들어, 소), 영장류, 원숭이과(예를 들어, 원숭이 또는 유인원), 원숭이(예를 들어, 마모셋, 개코원숭이), 단공류(예를 들어, 오리너루기), 유인원(예를 들어, 고릴라, 침팬지, 오랑우탄, 긴팔원숭이), 또는 인간일 수 있다.
- [0508] 또한, 대상/환자는 발달 과정 중 임의의 형태, 예를 들어 8주령 이후의 태아일 수 있다.
- [0509] 일부 실시양태에서, 상기 대상/환자는 인간이다.
- [0510] 조성물/제형
- [0511] 본 발명의 화합물은 단독으로도 사용(예를 들어, 투여)가능하나, 이를 조성물 또는 제형으로서 제공하는 것이 종종 바람직하다.
- [0512] 그러므로, 본 발명의 또 다른 측면은 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0513] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물(예를 들어, 제형, 제제, 의약)이다.
- [0514] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제, 보조제, 충전제, 완충제, 보존제, 향산화제, 윤활제, 안정화제, 가용화제, 계면활성제(예를 들어, 습윤제), 마스킹제, 착색제, 풍미제 및 감미제를 포함하나, 이들에 국한되지 않는 당업자에게 공지된 하나 이상의 기타 약학적으로 허용가능한 성분과 함께, 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학적 조성물이다.
- [0515] 일부 실시양태에서, 조성물은 기타 활성제, 예를 들어 기타 치료제 또는 예방제를 추가로 포함한다.
- [0516] 적당한 담체, 희석제, 부형제 등은 표준 약학 문헌에서 찾아볼 수 있다. 예를 들어, 문헌[Handbook of Pharmaceutical Additives, 2nd Edition (eds. M. Ash and I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA), Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th edition, pub. Lippincott, Williams ' Wilkins, 2000; and Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd edition, 1994]를 참조한다.
- [0517] 본 발명의 또 다른 측면은 본원에 정의된 바와 같은 하나 이상의 [^{11}C]-방사성표지 화합물을 당업자에게 공지된 하나 이상의 기타 약학적으로 허용가능한 성분, 예를 들어 담체, 희석제, 부형제 등을 함께 혼합하는 단계를 포

합하는, 약학적 조성물의 제조 방법에 관한 것이다. 구분된 단위(예를 들어, 정제 등)로서 제제화될 경우, 각 유닛은 소정량(용량)의 화합물을 포함한다.

[0518] 본원에 사용되는 "약학적으로 허용가능한"이라는 용어는, 과도한 독성, 자극, 알레르기반응 또는 기타 문제나 합병증이 없고, 합당한 이익/위험 비율로, 올바른 의료 판단의 범위 내에서 문제의 대상(예를 들어, 인간)의 조직과 접촉되어 사용되기에 적당한 화합물, 성분, 물질, 조성물, 제형 등에 관한 것이다. 각 담체, 희석제, 부형제 등은 또한 제형의 다른 성분과 적합가능하다는 의미에서 "허용가능"해야 한다.

[0519] 제형은 약학업계에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 그러한 방법에는 화합물을 하나 이상의 부속 성분을 구성하는 담체와 함께 배합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 제형은 화합물을 담체(예를 들어, 액체 담체, 미분 고체 담체 등)와 균일하게 또한 조밀하게 배합한 후, 필요에 따라 생성물을 형상화함으로써 제조된다.

[0520] 상기 제형은 급방출 또는 서방출; 속방출, 지연방출, 시한방출 또는 지속방출; 또는 이들의 조합을 제공하도록 제조될 수 있다.

[0521] 비경구 투여(예를 들어, 주사에 의한 투여)에 적당한 제형에는, (예를 들어, 리포솜 또는 기타 미세입상물 내) 화합물이 용해, 현탁 또는 기타 방식으로 제공되어 있는 수용액 또는 비수용액, 등장액, 무발열원액, 무균액(예를 들어, 용액, 현탁액)이 포함된다. 그러한 액체는 기타 약학적으로 허용가능한 성분, 예컨대 향산화제, 완충제, 보존제, 안정화제, 세균발육저지제, 현탁화제, 증점제 및, 제형을 의도한 수령자의 혈액(또는 기타 체액)과 등장성이 되도록 하는 용질을 추가로 포함할 수 있다. 부형제의 예에는, 예를 들어 물, 알코올, 폴리에틸렌 글리세롤, 식물유 등이 포함된다. 그러한 제형 내에 사용하기에 적당한 등장성 등장성 담체에는 염화나트륨 주사액, 링거액 락테이트 링거 주사액이 포함된다. 전형적으로, 액체 내 화합물의 농도는 약 1 ng/ml 내지 약 10 µg/ml, 예를 들어 약 10 ng/ml 내지 약 1 µg/ml이다. 상기 제형은 단일 투약 또는 다회 투약 용기, 예를 들어 앰플 및 바이얼 내에 포함되어 제공될 수 있고, 무균액 담체, 예를 들어 주사용수를 사용 직전에 첨가하는 것만을 요구하는 동결 건조(냉동 건조) 조건 하에 저장될 수 있다. 즉석 주사액 및 현탁액이 무균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0522] 일부 바람직한 제형의 예

[0523] 본 발명의 한 측면은 20 내지 300 mg의 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 방법에 의해 수득되거나 수득가능하고; 본원에 기재된 바와 같은 순도를 가지는 등의) 본원에 기재된 바와 같은 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함하는 투약 단위(예를 들어, 약학적 정제 또는 캡슐)에 관한 것이다.

[0524] 일부 실시양태에서, 투약 단위는 정제이다.

[0525] 일부 실시양태에서, 투약 단위는 캡슐이다.

[0526] 일부 실시양태에서, 캡슐은 젤라틴 캡슐이다.

[0527] 일부 실시양태에서, 캡슐은 HPMC(히드록시프로필메틸셀룰로스) 캡슐이다.

[0528] 일부 실시양태에서, 양은 30 내지 200 mg이다.

[0529] 일부 실시양태에서, 양은 약 30 mg이다.

[0530] 일부 실시양태에서, 양은 약 60 mg이다.

[0531] 일부 실시양태에서, 양은 약 100 mg이다.

[0532] 일부 실시양태에서, 양은 약 150 mg이다.

[0533] 일부 실시양태에서, 양은 약 200 mg이다.

[0534] 본 명세서 전반에 걸쳐, 예를 들어 상기 나와 있는 바와 같은 투약 양은 화합물 자체의 양을 지칭하거나 투약 단위 내에 포함된 유리 염기 당량의 양(즉, LMT 부분의 양)을 지칭할 수 있다. 이 모두의 대안의 양들은 명백히 본 발명에 의해 개시된다.

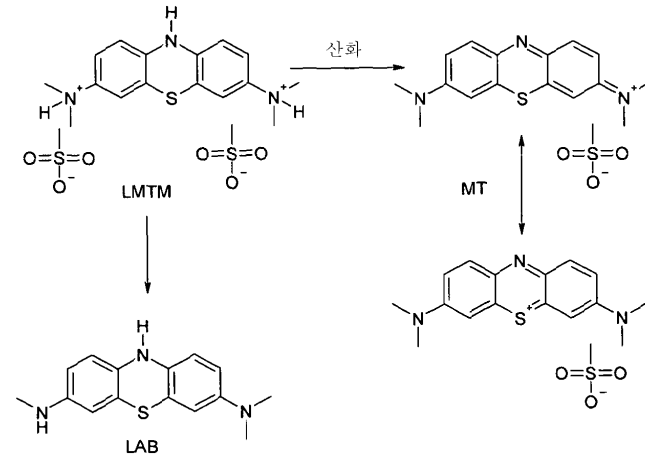
[0535] 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 또는 부형제는 글리세리드(예를 들어, 젤루시어(Gelucire) 44/14[®]; 라우릴 마크로골-32 글리세리드 PhEur, USP) 및 콜로이드성 이산화규소(예를 들어, 2% 에어로실(Aerosil) 200[®]; 콜로이드성 이산화규소 PhEur, USP) 중 하나 또는 양자 모두이거나, 그 하나 또는 양

자 모두를 포함한다.

신규 제형 - 고체 제형

[0537] 일반적으로 정제 제형 및 필름 코팅에 사용되는 공정은 종종 건조 공정 중에 낮은 습도와 함께 열의 사용을 필요로 한다.

[0538] LMTM 및 기타 류코-메틸티오늄 염은 잠재적으로 메틸티오니늄 부분(MT)으로 산화되기 쉽고, 예를 들어 L 아주르(Azure) B(LAB)로 분해되기 쉽다(이하 반응식 참조):



[0540] 그러므로, (상기 설명된 바와 같이) 산화되기 쉬운, 예를 들어 LMTM과 같은 물질의 경우, 통상적 제형 공정은 분해를 초래할 수 있고, 이에 따라 잠재적으로 생성물의 성능의 불안정성을 초래할 수 있다.

[0541] 그러므로, 본 발명의 제형의 바탕 원리는 직접 정제 압축 기술 또는 기타 특유의 정제화 기법, 및 활성 물질이 실질적으로 안정한 형태로 존재하는 캡슐화에 의한, 류코-메틸티오늄 염, 예를 들어 비스(메탄술포네이트)(LMTM)를 활성 물질로서 함유하는 압축된 약학적 제형 및 캡슐의 제조 방법을 제공하는 것이다.

[0542] 가장 통상적으로 사용되는, 고체 제형의 제조 방법은 습식 과립화 (습 과립화로도 불림)이다. 이는 과립화 유체를 분말에 첨가하는 단계를 포함한다. 과립화 유체는 물, 또는 건조에 의해 궁극적으로 제거될 수 있는, 충분히 휘발성인 몇몇의 기타 용매일 수 있다. 과립화 유체는 또한 결합제를 포함할 수 있다. 일단 용매가 제거되면, 생성되는 덩어리를 분쇄한다.

[0543] 습식 과립화는 제형 내 각종 성분의 물리적 특성들과 관련된 임의의 문제를 극복하기 더욱 쉽기 때문에, 종종 습식 과립화가 직접 압축보다 바람직하다. 습식 과립화는 허용가능한 고체 제형을 수득하는 데 필요한 필요한 유동 및 응집 성질을 가지는 물질을 제공한다. 고체 제형의 내용물 균일성은 일반적으로 과립의 모두가 동일한 양의 약물을 주로 포함하기 때문에 습식 과립화로 향상된다. 부형제로부터의 약물의 격리도 또한 피해진다.

[0544] 직접 압축에서, 압축되는 조성물의 개별 구성성분을 사전 과립화없이 혼합한 후, 직접 압축한다. 이는 고상하고 단순한 공정인 것으로 보이나, 그것으로 충분한 강도를 가지면서도 투여 후 충분히 급속하게 해체되는 상업적으로 유용한 정제를 수득하는 것이 어려울 수 있다. 또한, 많은 활성 물질은 과립화 단계없이 압축될 수 없기 때문에 직접 압축에 의해 처리될 수 없다.

[0545] 이제 놀랍게도, 본 발명의 화합물은 제조 및 저장 중에 건조 압축 고체 제형 내에서 안정하고; 형성되는 분해 생성물, 예컨대 L 아주르 B(LAB) 및 메틸티오니늄(MT)의 양은 사양(예를 들어, 2% 미만의 LAB 및 12% 미만의 MT) 내에서 조절될 수 있음이 밝혀졌다.

[0546] 이는 통상적 습식 과립화 공정에 의해 처리될 때, 예를 들어 LMTM의 거동과 대조적이다. 이론에 의해 국한되고자 하지 않으면서, 통상적 습식 과립화 공정에서, 예를 들어 LMTM은 매우 불안정할 수 있고, 상당량의 LAB 및 MT가 형성될 수 있다.

[0547] 따라서, 본 발명의 한 측면은 고체 제형 내 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 조성물은 바람직하게 건조 압축에 적당한 하나 이상의 희석제를 추가로 포함한다. 상기 약학적 조성물은 화합물이 실질적으로 안정한 형태로 존재하는 것을 특징으로 한다.

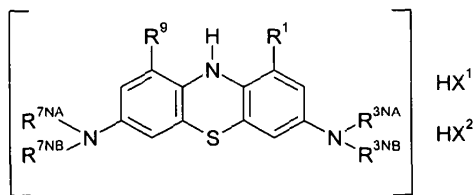
[0548] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 화합물 및 건조 압축에 적당한 하나 이상의 희석제, 및 임의로 하나 이상의 다른 부형제를 포함하는 자유 유동 응집성 분말로서, 고체 제형으로 압축될 수 있는 분말을 제공한다.

[0549] 이러한 조성물 및 제형은 본 발명의 비스(술포네이트) 염, 특히 LMTM에 대해 초기에 본원에 기재되어 있다. 그러나, 본 제형 방법의 이점은 염의 류코-메틸티오늄 계열의 다른 구성원에 동등하게 적용가능하다.

[0550] 예를 들어, 본원에 기재된 제형은 또한 상기 간략히 논의된 WO 2007/110627(위스타 라보라토리즈 리미티드)에 기재된 3,7-디아미노-10H-페노티아지늄 염에도 적용가능하다. 이에는 류코-메틸티오늄 비스(히드로브로마이드)(LMT.2HBr, LMTB) 및 류코-메틸티오늄 비스(히드로클로라이드)(LMT.2HCl, LMTC)가 포함된다.

[0551] 그러므로, 보다 넓은 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 고체 제형 내 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다:

[0552] [화학식 I]



[0553]

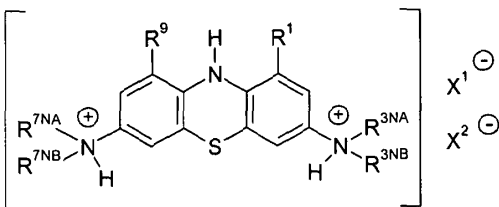
[0554] 식 중,

[0555] R¹, R⁹, R^{3NA}, R^{3NB}, R^{7NA} 및 R^{7NB}은 상기 정의된 바와 같고;

[0556] 각각의 HX¹ 및 HX²는 독립적으로 양성자성 산이다.

[0557] 완전성을 위해, 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 상기 화학식이 하기와 같이 동등하게 기재될 수 있음을 주목한다:

[0558] [화학식 I']



[0559]

[0560] 식 중, X¹ 및 X²는 상응하는 짝이온이다.

[0561] 바람직하게 X¹ 및 X²는 독립적으로 술포네이트(예컨대, 알킬술포네이트 또는 아릴술포네이트, 예를 들어 상기 정의된 바와 같이 R^ASO₃⁻ 또는 R^BSO₃⁻) 또는 할라이드(Cl⁻, Br⁻, I⁻)이다. 즉, HX¹ 및 HX²는 바람직하게 독립적으로 술포산(R^ASO₃H, R^BSO₃H) 또는 히드로할라이드(HCl, HBr, HI)이다.

[0562] 이후에 사용되는 '활성 성분'이라는 용어는 관련 류코(메틸티오늄) 염을 지칭한다. 즉, 그것은 화학식 (I)의 화합물, 예컨대 본 발명의 화합물, 예를 들어 LMTM을 지칭한다.

[0563] 본 발명의 또 다른 측면은 건조 압축 방법에 의한 상기 약학적 조성물의 제조 공정을 제공한다. 상기 공정은 바람직하게 건조 압축에 적당한 하나 이상의 희석제, 및 임의로 하나 이상의 다른 부형제와 함께 활성 화합물의 조밀한 분말 혼합물의 건조 압축을 포함한다.

[0564] 일부 실시양태에서, 상기 공정은 직접 압축을 포함한다.

[0565] 일부 실시양태에서, 상기 공정은 단순 직접 압축을 포함한다.

[0566] 일부 실시양태에서, 상기 공정은 건식 과립화를 포함한다.

- [0567] 일부 실시양태에서, 상기 공정은 부형제의 습 과립화, 및 이에 이은 활성 성분의 과립화 및 활성 성분의 첨가를 포함한다.
- [0568] 본 발명에 따른 고체 제형은 유리하게 활성 성분(본 발명의 화합물 - 예를 들어 LMTM)의 장기 화학적 안정성 및 물리적 안정성을 나타낸다. 본 발명에 따른 약학적 조성물은 또한 심지어 장기 저장 후에도 빠른 용해 속도를 가진다.
- [0569] 활성 성분의 "실질적으로 안정한" 형태는 본 맥락에서 제형 공정 중에 또는 제제화되는 생성물의 저장 시에 임의의 유의 정도로 불순물, 예컨대 산화성 불순물 또는 기타 분해 생성물을 형성하도록 반응하지 않는 형태를 의미한다.
- [0570] 그러므로, 본 맥락에서, 그것은 예를 들어 20% w/w 미만, 15% w/w 미만, 또는 10% w/w 미만의 산화성 불순물 또는 기타 분해 생성물을 함유하는 물질을 지칭할 수 있다. 즉, 상기 물질은 0% w/w 이상, 85% w/w 이상, 또는 90% w/w 이상의 순수 활성 성분을 그것의 원래의 (미반응) 형태로 함유한다.
- [0571] 일부 실시양태에서, 활성 성분을 함유하는 물질은, 예를 들어 20% w/w 미만, 15% w/w 미만, 12% w/w 미만, 또는 10% w/w 미만의 MT를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 물질은, 예를 들어 5% w/w 미만, 3% w/w 미만, 또는 2% w/w 미만의 LAB를 함유할 수 있다.
- [0572] "안정한" 정제는 본 발명의 맥락에서 온도 및 습도의 비제어 조건 하에서 장기 조건 하에서 실질적으로 안정하게 유지되는 정제를 의미한다. 안정성 시험은 고체 제형을 선택된 환경 조건에 직접 노출시키거나 고체 제형을 팩키징 내에 포함시켜 수행될 수 있다.
- [0573] *활성 성분의 함량*
- [0574] 비코팅 조성물 내 활성 성분의 양은 일반적으로 약 10% w/w 초과이나, 20% 초과, 또는 30% w/w 초과일 수 있다. 활성 성분의 양은 일반적으로 정제 제형 중 약 70% w/w 미만, 통상적으로는 60% 미만 또는 50%w/w 미만이다. 따라서, 전형적으로, 비코팅 정제 코어 조성물 중 활성 성분의 양은 약 10% w/w (또는 20% 또는 30%) 내지 약 70% w/w (또는 60% 또는 50%)이다. 후술되는 바와 같이 코팅을 조성물에 도포하는 경우, 조성물의 전체 중량이 증가하고, 이에 따라 전체 조성물 중 활성 성분의 퍼센티지는 다소 감소된다.
- [0575] *희석제*
- [0576] 활성 성분은 본래 압축가능하지 않을 수 있고, 이에 따라 압축을 돕기 위해 적당한 희석제를 첨가할 필요가 있을 수 있다.
- [0577] 그러므로 본 발명의 약학적 조성물은 통상 15% w/w 이상, 더욱 통상적으로는 20% w/w 이상, 30% w/w 이상, 40% w/w 이상, 또는 50% w/w 이상의 희석제(들)를 포함한다.
- [0578] 사용될 수 있는 희석제는 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 만니톨, 칼슘 염, 예컨대 이염기성 인산칼슘, 황산칼슘 및 탄산칼슘, 및 당, 예컨대 락토스, 수크로스, 텍스트로스 및 말토덱스트린 중 하나 이상을 포함한다.
- [0579] 바람직한 희석제는 미세결정질 셀룰로스, 락토스 및 만니톨이다. 락토스 및 만니톨의 분무 건조 형태는 특히 직접 압축 또는 건식 과립화 기법을 위한 상기 화합물의 적당한 형태이다.
- [0580] 예기치 않게도, 본원에 기재된 바와 같은 활성 성분, 예를 들어 본 발명의 화합물, 예컨대 LMTM를 건조 압축 희석제, 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 분무 건조된 락토스, 무수 락토스 및 만니톨 중 하나 이상과 함께 제제화될 때, 생성되는 고체 제형은 활성 성분이 연장 저장 후에도 화학적으로 안정하는 의미에서 안정하다는 것이 밝혀졌다.
- [0581] 따라서, 본 발명은 안정하고 양호한 용해 프로파일, 허용가능한 경도 및 치핑 내성, 및 짧은 붕괴 시간을 가지는, 저용량, 중용량 또는 고용량 정제, 예를 들어 저용량, 중용량 또는 고용량의 LMTM 정제를 제조하는 방법을 제공한다.
- [0582] *본 발명의 조성물의 용해*
- [0583] 본 발명자들은 또한 놀랍게도 본원에 기재된 특유의 고체 제형은 매우 빠른 용해 속도를 제공한다는 것을 알게 되었다.
- [0584] 진술된 바와 같이, 또한 이론에 의해 국한되지 않도록 하면서, 활성 메틸티오니움(MT) 부분은 바람직하게 위 및

/또는 상부 GI 관으로부터 흡수될 수 있는 것으로 사료된다. 그러므로, 류코(메틸티오니늄) 염의 고속 붕괴 및 고속 용해 제형이 최대량의 약물을 의도한 흡수 지점에 전달하게 되므로 유리할 것이다.

- [0585] 본원에 기재된 고체 제형의 고속 용해 속도는 그것이 위 및/또는 상부 GI 관에서 급속히 용해할 수 있어, 고속 흡수를 위해 거기에 활성 성분을 효과적으로 제공할 수 있음을 의미한다.
- [0586] 일부 실시양태에서, 본 발명의 제형은 표준 약전 방법을 이용하여 평가 시에, 30분 이내 80% 이상의 용해, 바람직하게는 15분 이내 80% 이상의 용해, 더욱 바람직하게는 10분 이내 80% 이상의 용해를 제공한다.
- [0587] 일부 실시양태에서, 본 발명의 제형은 표준 약전 방법을 이용하여 평가 시에, 30분 이내 90% 이상의 용해, 바람직하게는 15분 이내 90% 이상의 용해, 더욱 바람직하게는 10분 이내 90% 이상의 용해를 제공한다.
- [0588] 일부 실시양태에서, 본 발명의 제형은 표준 약전 방법을 이용하여 평가 시에, 30분 이내 95% 이상의 용해, 바람직하게는 15분 이내 95% 이상의 용해, 더욱 바람직하게는 10분 이내 95% 이상의 용해를 제공한다.
- [0589] 용해 속도는 미국 약전(United States Pharmacopeia; USP) 일반 조항 <711>에 정의된 바와 같은 표준 약전 방법에 의해 측정될 수 있다. 현 USP는 USP 34 (2011)이다. 예를 들어, 본 발명의 제형에 대한 용해 속도는 USP 용해 장치 2(패들)에 따른 장치를 이용하여 측정될 수 있다.
- [0590] 일부 실시양태에서, 상기 용해 속도는 $\sim 5 \mu\text{g/ml}$ LMT의 작동 농도에서 0.1 M 염산 중에 평가하고, 50 rpm 패들 속도로 교반한다. 일부 실시양태에서, 용해 속도는 분광광도 분석에 의해 평가한다. 일부 실시양태에서, 분석은 UV/vis 분광광도법($\lambda_{\text{max LMT}} = 255 \text{ nm}$)을 포함한다.
- [0591] 놀랍게도 높은 용해 속도의 결과로서, 본원에 기재된 제형 방법은 활성 화합물 에 고도의 생체적합성을 제공할 수 있다.
- [0592] 고속의 용해 속도는, 저장에 '스트레스' 조건(즉, 증가된 온도 및 습도) 하에 행해지더라도, 연장된 저장 후에도 유지된다. 본 발명의 공정에 따라 제제화된 조성물의 고속의 용해 속도 및 이에 따른 양호한 생체적합성도 또한 제형 자체의 변화 대해 내인성을 가진다.
- [0593] 기타 성분
- [0594] 약학적 조성물은 일반적으로 또한 윤활제를 포함할 것이다. 윤활제의 예에는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아릴푸마르산나트륨, 스테아르산, 글리세릴베합테이트, 폴리에틸렌 글리콜, 산화에틸렌 중합체(예를 들어, 유니온 카바이드 인코포레이티드(Union Carbide, Inc.; 미국 코넥티컷 덴버리 소재)로부터의 등록상표 카로보왁스(Carbowax)로 시판되는 것, 라우릴황산나트륨, 라우릴스테아르산마그네슘, 스테아르산마그네슘과 라우릴 황산나트륨의 혼합물, 및 수소화 식물성 오일이 포함된다. 바람직한 윤활제에는 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘 및 스테아릴푸마르산나트륨이 포함된다. 윤활제로서 가장 바람직한 것은 스테아르산마그네슘이다. 윤활제는 일반적으로 총 (비코팅) 정제 중량의 0.5 내지 약 5.0%로 포함된다. 윤활제의 이용량은 일반적으로 약 1.0 내지 약 2.0% w/w, 바람직하게 0.5 내지 2.0% w/w이다.
- [0595] 회석제(들) 및 윤활제(들)에 부가하여, 다른 통상적 부형제도 또한 본 발명의 약학적 조성물 내에 존재할 수 있다. 그러한 부가적 부형제에는 붕괴제, 결합제, 풍미제, 색제 및 활주제가 포함된다. 일부 부형제는 다중 기능을 수행할 수 있는데, 예를 들어 결합제 및 정제 붕괴제 모두로서 작용할 수 있다.
- [0596] 정제 붕괴제는 급속 용해를 달성하는 데 필요한 양으로 존재할 수 있다. 붕괴제는, 제형이 수성 환경에 배치될 때 정제 또는 캡슐에서의 입자 결합의 물리적 힘에 반대하는 부형제이다. 붕괴제의 예에는 가교된 폴리비닐피롤리돈(크로스포비돈), 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교된 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스(나트륨 크로스카르멜로스), 및 전호화 전분이 포함된다. 일반적으로 붕괴제의 양은 조성물의 0 내지 약 25% w/w, 더욱 통상적으로는 약 1 내지 약 15% w/w, 및 주로 10% w/w 미만 또는 5% w/w 미만일 수 있다.
- [0597] 결합제는 고체 제형에 있어서의 입자 접착에 기여하는 부형제이다. 결합제의 예에는 셀룰로스 유도체(카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스) 및 당, 예컨대 락토스, 수크로스, 텍스트로스, 글루코스, 말토덱스트린, 및 만니톨, 자일리톨, 폴리메타크릴레이트, 폴리비닐피롤리돈, 소르비톨, 전호화 전분, 알긴산, 및 이의 염, 예컨대 알긴산나트륨, 규산알루미늄마그네슘, 폴리에틸렌 글리콜, 카라기난 등이 포함된다. 일반적으로, 결합제의 양은 광범위하게 변화할 수 있으며, 예를 들어 0 내지 95% w/w로 변화할 수 있다. 상기 언급된 바와 같이, 부형제는 다중 기능을 행할 수 있다. 예를 들어, 정제화 회석제는 또한 결합제로서도 작용할 수 있다.

- [0598] 활주제는 그것의 유동성을 향상시키기 위해 분말에 첨가되는 물질이다. 활주제의 예에는 스테아르산마그네슘, 콜로이드성 이산화규소(예컨대, 에어로실(Aerosil)로서 시판되는 등급), 전분 및 활석이 포함된다. 활주제는 약학적 조성물 내에 0 내지 약 5% w/w의 수준으로 존재할 수 있다. 그러나, 부형제가 다중 기능을 수행할 수 있음도 역시 주목해야 한다. 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘은 또한 활주제로서 기능할 수 있다.
- [0599] 본 발명의 약학적 조성물에 혼입될 수 있는 색제의 예에는 식품에 적당한 이산화티탄 및/또는 염료, 예컨대 FD&C 염료로서 공지된 것들 및 천연 착색제가 포함된다. 착색제는 상기 논의된 본 발명의 측면에 따라 압축되는 분말 혼합물에 사용되기 어려우나, 후술되는 바와 같이 조성물에 적용되는 코팅의 부분을 형성할 수 있고, 이 경우 착색제는 약 2.0% w/w 이하의 양으로 필름 코팅 내에 존재할 수 있다.
- [0600] 정제는 바람직하게 최종 생성물에 강성, 삼킴 용이성 및 우아한 외관을 부여하는 통상적 필름 코팅으로 코팅된다. 많은 중합체성 필름-코팅 물질이 당업계에 공지되어 있다. 한 바람직한 필름-코팅 물질은 히드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC) 또는 폴리비닐 알코올(부분 가수분해됨)(PVA)이다. HPMC 및 PVA는 시중 수득될 수 있고, 예를 들어 코팅 보조제로서 작용하는 부형제를 함유하는 코팅 제형 내에 포함되어 컬러콘(Colorcon)으로부터 등록상표 오파드리(Opadry)로 수득될 수 있다. 오파드리 제형은 또한 활석, 폴리텍스트로스, 트리아세틴, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리소르베이트 80, 이산화티탄, 및 하나 이상의 염료 또는 레이크를 함유할 수 있다. 히드록시프로필셀룰로스, 비닐 공중합체, 예컨대 폴리비닐 피롤리돈 및 폴리비닐 아세테이트, 및 아크릴레이트-메타크릴레이트 공중합체를 포함한, 기타 적당한 필름-형성 중합체가 또한 사용될 수 있다. 필름 코팅의 사용은 취급 용이성으로 인해, 또한 청색으로 착색된 비코팅 코어가 삼키는 중에 입 내부를 오염시킬 수 있어, 유익하다. 코팅은 또한 제형의 광 안정성을 향상시킨다.
- [0601] 정제의 코팅은 편리하게 통상적 코팅 팬을 이용하여 수행될 수 있다. 공정의 바람직한 실시양태에서, 코팅 팬은 배출 온도가 35 내지 55℃, 더욱 바람직하게는 40 내지 50℃에 도달할 때까지 가열된 유입 공기를 이용하여 예비 가열된다. 이는 전형적으로 45 내지 75℃, 바람직하게는 50 내지 65℃의 유입 온도에서 10 내지 15분 동안 가열된 유입 공기의 적용을 필요로 할 수 있다. 이어서, 활성 성분(예를 들어 LMTM)을 함유하는 정제 코어가 코팅 팬에 첨가되고, 수성 필름 코팅이 적용된다. 분무 속도는, 목적 중량 증가(코팅 중량)가 달성될 때까지 베드 온도가 38 내지 48℃, 더욱 바람직하게는 42 내지 44℃에서 유지되도록 조절된다.
- [0602] 건조 압축 방법
- [0603] 본원에 사용되는 '건조 압축'이란 열 또는 습도의 사용을 포함하지 않는 압축 기법을 지칭한다. 건조 압축은 적당한 회석제를 이용한 활성 성분의 직접 압축을 포함하거나, 건식 과립화(예를 들어, 슬러깅(slugging)/이중 압축 방법 또는 롤러 압축)을 포함할 수 있다.
- [0604] 직접 압축은 직접 압축에 적당한 회석제를 이용한 활성 성분의 단순 직접 압축을 포함할 수 있다. 대안적으로, 그것은 부형제의 과립화, 예를 들어 습 과립화로써, 건식 과립 부형제 혼합물을 생성시킨 후, 이를 건조 활성 성분 (및 임의로 추가 건조 부형제)로 직접 압축시키는 것을 포함할 수 있다. 이는 활성 성분의 '과립외 혼입(extra-granular incorporation)'으로 지칭될 수 있다.
- [0605] 따라서, 일부 실시양태에서, 본 발명의 고체 제형은 단순 직접 압축을 포함하는 제조 공정에서 생성될 수 있다. 이 실시양태에서, 정제 성분, 즉 활성 성분(예를 들어 LMTM), 회석제(들) 및 기타 임의 부형제를 예를 들어 텀블링 블렌더에서 고체 입상형으로 함께 배합하여 조밀 혼합물을 생성시킨 후, 정제화 기계를 이용하여 압축한다.
- [0606] 다른 실시양태에서, 조성물은 건식 과립화 공정에 의해 제조된다. 건식 과립화는 과립화 유체를 사용하지 않으면서 과립하는 공정을 지칭한다. 물질을 건조-과립화하기 위해, 그것의 구성성분들 중 하나 이상, 활성 성분 또는 회석제는 응집 성질을 가져야 한다. 건식 과립화는 "슬러깅"이라고 알려진 공정에 의해 수행될 수 있다. "슬러깅"에서, 과립화하는 물질은 먼저 전형적으로 큰 편평면 툴링으로 정제 프레스(선형 프레스의 한 예가 US 4,880,373에 도시되어 있음)를 이용하여 대형의 압축 덩어리 또는 "슬러그(slug)"로 만들어진다. 공기가 피 압착물질로부터 빠져 나가도록 충분한 시간을 허용함으로써, 매우 조밀한 슬러그를 형성할 수 있다. 이어서, 압축 슬러그를 목적 메쉬 스크린을 통해 수동으로 또는 자동으로, 예를 들어 세분(comminuting) 밀에 의해 분쇄한다. "슬러깅"에 의한 과립 형성은 예비 압축으로도 알려져 있다. 정제가 과립화 슬러그화 물질로부터 만들어질 때, 상기 공정은 "이중 압축 방법"으로 지칭된다.
- [0607] 건식 과립화는 또한 "롤러 압축기(roller compactor)"를 이용하여 수행될 수 있다. 롤러 압축기에서, 물질 입자는 2개의 고압 롤러 사이에 물질을 통과시킴으로써 고화되고 조밀화된다. 이어서, 롤러 압축기로부터의 조밀화

된 물질은 분쇄에 의해 균일한 과립 크기로 감소된다. 이어서, 균일한 과립은 다른 물질, 예컨대 윤활제와 혼합되어, 물질을 (예를 들어 회전 정제화 기계에 의해) 정제화할 수 있다. 약학적 용도에 부가하여, 롤러 압축은 다른 산업, 예컨대 식품 산업, 동물 사료 산업 및 비료 산업에 사용된다.

[0608] 건식 과립화는 현재 일반적으로 롤러 압축 또는 슬러깅을 의미하는 것으로 이해되고, 당업자에게 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman, and Schwartz (Eds)); 문헌 [Marcel Dekker, Inc, 2nd Edition, 1989) and Remington's Pharmaceutical Sciences (A. R. Gennaro (Ed)); 문헌[Mack Publishing Co, Easton, PA, 18th edition, 1990]] 참조).

[0609] 본 발명의 다른 실시양태에서, 정제는 부형제의 습 과립화 및 활성 성분(예를 들어 LMTM)의 과립의 혼입에 의해 제조된다. 전형적으로, 그러한 공정은 물과 함께, 습식 괴상화(wet massing) 희석제, 예컨대 락토스 및/또는 미세결정질 셀룰로스를 포함하고, 임의로는 결합제, 예컨대 폴리비닐 피롤리돈의 첨가를 동반한다. 이어서, 습윤 질량을 건조시킨 후, 메쉬에 통과시켜, 과립을 형성한다. 이어서, 활성 성분 및 임의의 잔존 부형제, 예컨대 윤활제를 건식 과립과 배합하고, 압축하여, 정제를 형성시킨다.

[0610] 본 발명의 조성물 내 산의 용도

[0611] 본 발명의 화합물, 예컨대 LMTM을 포함하는, 류코(메틸티오니늄) 화합물 함유 조성물은, 일부 실시양태에서 제형 전에 벌크 물질에 적절한 양의 특정 산을 첨가함으로써 안정화될 수 있다. 이 산을 사용하여, 제형 중에 또한 생성물의 수명 전반에 걸쳐 추가 MT의 형성을 방지할 수 있고, 이로써 포장에서의 관련 비용 절감과 함께 조질 승인을 획득하기 위한 목적으로 안정한 약학적 조성물을 제공할 수 있다.

[0612] 그러므로, 본 발명에 따라, 본원에 기재된 바와 같은 활성 성분 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 제형은 부가적으로 MT의 형성을 방지하는 데 충분한 양의 산을 포함하는 약학적 조성물도 또한 제공된다. 이론에 의해 국한되지 않도록 하면서, 1.5 초과와 pK1을 가지는 산이 바람직한 것으로 사료된다. 일부 실시양태에서, 산은 5% 내지 25% w/w의 양으로 존재한다.

[0613] 바람직하게, 조성물은 상기 기재된 바와 같은 건조 압축 방법에 의해 제조된다.

[0614] 본 발명의 목적에 바람직한 산은 말레산(pK1 1.9), 인산(pK1 2.12), 아스코르브산(pK1 4.17), 소르브산(pK1 4.76), 아스파르트산 및 시알산이다. 첨가된 산의 안정화 효과는 적절한 담체의 선택에 의해 증진될 수 있다. 담체는 바람직하게 만니톨, 셀룰로스성 물질, 또는 전분, 또는 이들의 혼합물이다. 담체는 전형적으로 제형의 40% w/w 이상의 양으로 존재한다.

[0615] 입자 크기

[0616] MT의 형성에서의 유의적 환원은 또한 건조 분말 배합물을 위한 적절한 입자 크기 범위의 선택에 의해 달성될 수 있고, 전형적으로 이 때 입자들 중 10% 초과가 10 마이크론 초과와 크기를 가진다는 것도 또한 밝혀졌다. 그러므로, 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 본원에 기재된 바와 같은 활성 성분 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물로서, 부가적으로 입자들 중 10% 초과가 10 마이크론 초과와 크기를 가지는 입자들을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0617] 담체

[0618] MT의 형성에서의 유의적 환원은 적절한 담체, 특히 물 도입 배척성 입자 형상을 가지는 담체를 선택함으로써 달성될 수도 있다는 것이 밝혀졌다. 엘세마 TM(Elcema TM)으로서, 예를 들어 비다공성 표면을 가지는 평활하고 편평한 모양의 긴 라멜라형 입자를 가지는 것은 물 접근을 제한함으로써 MT 형성을 감소시키는 것으로 보인다. 에틸셀룰로스, 만니톨 및 스타치(Starch) 1500 TM 및 미세결정질 셀룰로스로도 또한 이 목적에 특히 적합하다.

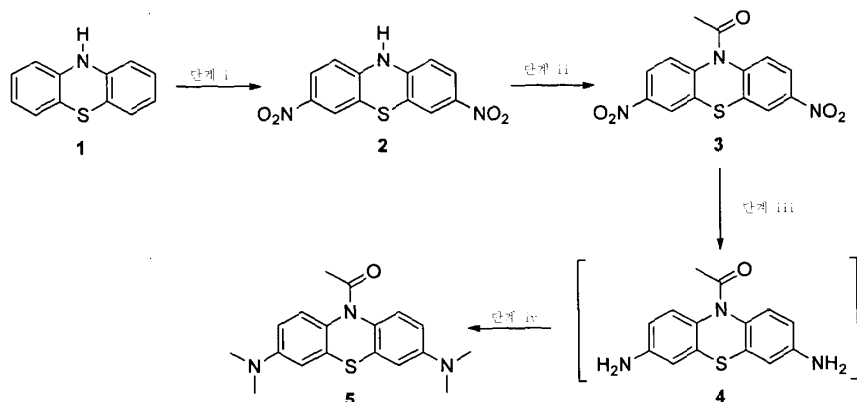
[0619] 그러므로, 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 류코(메틸티오니늄) 화합물, 예를 들어 본 발명의 화합물, 예컨대 LMTM, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 담체가 엘세마 TM, 에틸셀룰로스, 만니톨 또는 스타치 1500 TM인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0620] 캡슐화

[0621] 본 발명에 따른 안정화된 건조 분말 배합물은, 예를 들어 정제로의 압축 또는 캡슐 내로의 충전(제제에 1 내지 4에 기재된 것과 같은 수단에 의해 과립화 분말로의 사전 전환을 포함하거나 포함하지 않음)에 의해 제제화되어, 우수한 저장 수명을 가지는 약학적 조성물을 제공한다.

- [0622] 본 발명에 따른 캡슐은 전형적으로 젤라틴 또는 바람직하게는 HPMC의 캡슐이다. 바람직한 부형제에는 락토스, 전분, 셀룰로스, 유당 및 고 MW 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다.
- [0623] 결론
- [0624] 상기 기재된 방법에 따라 제조된 약학적 조성물 및 제형은, 통상적 수성 과립화를 이용하여 생성된 제형보다, 제조 완료 직후에, 더욱 안정하다. 또한, 이는 증진된 저장 안정성을 나타낼 수 있다.
- [0625] 예를 들어, LMTM의 함량이 10 내지 50 중량%, 바람직하게는 15 내지 40 중량%인 상기에 따라 제조된 약학적 제형으로 인해, 25℃의 온도 및 60±5%의 습도에서의 표준 안정성 시험에서, 예를 들어 장기 가속화 안정화 시험에서, L 아주르(Azure) B의 함량은 24개월 이내에, LMTM 피크 면적에 비해 2% 초과 증가하지 않는 것이 가능하게 된다.
- [0626] 처리 중 또한 저장 시에, 류코(메틸티오니늄) 화합물, 예컨대 LMTM은 또한 산화되어, 소량의 MT를 생성시킬 수 있다(상기 반응식 참조).
- [0627] 본 발명의 류코-제형 내 비교적 적은 농도(예를 들어, 12% 미만)의 MT의 존재는, 비록 바람직하지 않으나, 신체에 LMTM으로부터의 하전 형태 또는 산화 형태의 MT가 제공될지라도 이는 이어서 흡수 전에 비하전(환원) MT 형태로 환원될 수 있는 바, 그 자체가 부정적인 임상적 유의성을 가지는 것으로 간주되지 않는다. 배합 및 정제화와 같은 처리 중에 형성된 소량의 MT에 부가하여, 본 발명의 류코-메틸티오니늄 염은 부형제에 흡수되고 정제 내에 존재하는 산소와 반응하여, 특히 수분의 존재 하에 더 많은 MT를 제공할 수 있다.
- [0628] 본 발명의 제형의 한 이점은 정제 내에 형성된 MT의 양을 예를 들어, 60%의 상대 습도에서 25℃에서 저장 시에 2년에 걸쳐 12% 미만으로 최소화하는 것이다. 이는 정제의 처리 시 및 저장 시 모두에 형성되는 MT의 누적량을 지칭하고; 일반적으로, 본 발명의 제형 방법은 처리 중에 5% 미만의 MT 형성을 초래하며; 이어서 최대 약 5 내지 7% MT가 마무리된 팩의 저장 중에 형성된다. 이는 24개월 이상의 저장 수명을 제공한다.
- [0629] 이는 이하 제제예에서도 입증된다.
- [0630] 용량
- [0631] 적절한 용량의 화합물, 및 이 화합물을 포함하는 조성물은 환자에 따라 다양할 수 있음이 당업자에 의해 인지될 것이다. 최적 용량의 결정은 일반적으로 임의의 위험 또는 유해 부작용에 대항한 치료 이익 수준의 밸런스를 포함한다. 선택된 용량 수준은 특정 화합물의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 화합물의 분비 속도, 처리 기간, 병용하는 기타 약물, 화합물 및/또는 물질, 조건 심각도, 및 환자의 종, 성별, 연령, 체중, 상태, 일반 건강상태 및 병력을 포함하나 이들에 국한되지 않는 각종 인자들에 의존할 것이다. 화합물의 양 및 투여 경로는 궁극적으로 담당의, 의사 또는 임상사의 재량에 따르나, 일반적으로 상기 용량은 실질적인 나쁘거나 유해한 부작용을 유발하지 않으면서 목적 효과를 달성하는 작용 부위에서 국소 농도를 달성하도록 선택될 것이다.
- [0632] 투여는 치료 과정 전반에 걸쳐 연속적으로 또는 (예를 들어, 적절한 간격으로 분할 용량으로) 간헐적으로, 1회 용량으로 행해질 수 있다. 가장 효과적인 수단의 결정 방법 및 투여 용량은 당업자에게 공지되어 있고, 치료를 위해 사용되는 제형, 치료의 목적, 피처리 표적 세포(들), 및 피치료 대상에 따라 변화한다. 단일 또는 다중 투여는 치료하는 담당의, 의사 또는 임상사에 의해 선택되는 용량 수준 및 패턴으로 수행될 수 있다.
- [0633] 일반적으로, 화합물의 적당한 용량은 일일 대상의 체중 kg 당, 약 100 ng 내지 약 25 mg(더욱 전형적으로는 약 1 µg 내지 약 10 mg)의 범위 내이다.
- [0634] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 투약 계획에 따라 인간 환자에게 투여된다: 약 100 mg, 일일 3회.
- [0635] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 투약 계획에 따라 인간 환자에게 투여된다: 약 150 mg, 일일 2회.
- [0636] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 투약 계획에 따라 인간 환자에게 투여된다: 약 200 mg, 일일 2회.
- [0637] 실시예
- [0638] 하기 실시예는 본 발명을 단지 설명하기 위해 제공된 것이나, 그 범주를 제한하고자 함은 아니다.
- [0639] 실시예 1 - 합성 및 특징분석

[0640] 10-아세틸-N,N,N',N'-테트라메틸페노티아진-3,7-디아민의 실험실 합성



단계 i; NaNO_2 , DMSO, CH_3COOH , 단계 ii; $(\text{H}_3\text{CCO})_2\text{O}$, Et_3N , DMF, 단계 iii; Pd/C, 2-MeTHF, H_2 ; 단계 iv; H_2CO , H_2 또는
단계 iii; Zn, (aq) NH_4Cl , MeOH, THF, 단계 iv; H_2CO , NaCNBH_3 , CH_3COOH

[0641]

[0642] 3,7-디니트로-10H-페노티아진의 합성(2)

[0643]

온도계, 적하 깔대기 및 컨덴서가 장착된 3목 1 리터 둥근 바닥 플라스크(RBF)에 페노티아진(MW 199.28 g/mol, 25.00 g, 125.5 mmol) 및 디메틸설폭시드(250 ml)를 첨가하였고, 혼합물을 2분 동안 또는 페노티아진이 용해될 때까지 교반하였다. 이어서, 컨덴서를 반이 물로 채워진 드레셀(Dreschel) 병에 연결하였다. 이어서, 아질산나트륨(MW 69.00 g/mol, 51.94 g, 752.7 mmol)을 RBF에 첨가하였고, 아세트산(150 ml)을 적하 깔대기에 첨가하였다. 이어서, 아세트산을 20분간에 걸쳐 적하 방식으로 RBF에 첨가하였다. 밝은 황색의 슬러리는 색상이 적색으로 되고, 고체가 용액으로부터 석출되어 나온다. 아세트산 첨가 완료 시에, 혼합물을 주변 온도(36 내지 20℃)에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 온도를 95℃로 증가시키고 17시간 동안 교반하였다. 이 시점에, 혼합물을 50℃로 냉각시키고, 메탄올(100 ml)을 첨가하며, 혼합물을 22℃로 더욱 냉각시켰다. 이어서, 냉각된 혼합물을 여과하고, 케이크를 메탄올(3×25 ml)로 세정하였다. 세정된 케이크를 30분 동안 인가한 진공과 함께 필터 상에 남겨둔 후, 50℃에서 15시간 동안 건조시켜, 생성물을 갈색 고체(MW 289.27 g/mol, 29.45 g, 81%)로서 제공하였다.

[0644]

주)

[0645]

1. 아세트산의 첨가로, NO_x 기체가 생성되었고, 이를 그 기체를 물로 반이 충전된 드레셀 병 내로 버블링시킴으로써 질산으로 전환시켰다.

[0646]

2. 아세트산의 첨가는 발열성이고, 혼합물은 22℃에서 36℃로 가온된다.

[0647]

3. 메탄올을 첨가하여, 임의의 아세트산나트륨의 용해를 돕고, 항응매제로서 생성물 수율을 최대화한다.

[0648]

4. 합성은 또한 디메틸포름아미드(DMF), 아세토니트릴(MeCN), 테트라히드로푸란(THF), 아세톤 또는 디메톡시에탄(DME)을 반응 용매로서 이용하여 성공적이었다.

[0649]

NMR: 생성물(5 mg)을 DMSO-d_6 (1.5 ml)에 용해시켰고, 고체를 완전히 용해시키기 위해서는 가온될 필요가 있을 수 있다.

[0650]

δ_{H} (400 MHz; DMSO-d_6): 6.72 (2H, d, J 8.8, ArH), 7.77 (2H, d, J 2.8, ArH), 7.87 (2H, dd, J 2.8, 8.8, ArH)

[0651]

3,7-디니트로-10-아세틸페노티아진의 합성(3)

[0652]

온도계 및 컨덴서가 장착된 3목 500 ml 둥근 바닥 플라스크에 3,7-디니트로-10H-페노티아진(MW 289.27 g/mol, 29.00 g, 100 mmol), 디메틸포름아미드(58 ml), 아세트산 무수물(MW 102.09 g/mol, 102.09 g, 1000 mmol) 및 트리ethyl아민(MW 101.19 g/mol, 40.88 g, 401 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 105℃로 가열하고, 이 온도에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 주변 온도(21℃)로 냉각시킨 후, 5℃로 냉각시킴으로써, 1시간 동안 교반하였다. 생성물을 여과에 의해 분리하고, 메탄올(3×30 ml)로 세정하여, 밝은 황색의 결정질 고체를 수득하였고, 이를 50℃에서 15시간 동안 건조시켰다(MW 331.31 g/mol, 26.94 g, 81%).

- [0653] 주
- [0654] 1. 105℃에서 ~1시간 후, 생성물의 결정이 반응 중에 형성된다.
- [0655] 2. 냉각 시에, 생성물의 벌크가 ~70℃에서 석출된다.
- [0656] 3. 생성물은 메탄올로 세정하기 전에 오렌지 색상이었다.
- [0657] *NMR*: 생성물(10 mg)을 DMSO-d₆(1.5 ml)에 용해시켰다.
- [0658] δ_H (400 MHz; DMSO-d₆): 2.25 (3H, s, CH₃), 7.92 (2H, d, *J* 8.8, Ar*H*), 8.28 (2H, dd, *J* 8.8, 2, Ar*H*), 8.47 (2H, d, *J* 2, Ar*H*)
- [0659] 10-아세틸-*N,N,N'*-테트라메틸페노티아진-3,7-디아민의 합성(5)
- [0660] 온도계 및 컨테서가 장착된 3목 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 3,7-디니트로-10-아세틸페노티아진(MW 331.31 g/mol, 5 g, 15.09 mmol), 팔라듐/탄소(10%, 건조, 0.5 g) 및 2-메틸테트라히드로푸란(25 ml)을 첨가하였다. 플라스크를 배기하고, 수소로 5회 퍼징한 후, 혼합물을 56℃로 가열하였다. 17시간 후, 환원은 완료에 도달한 것으로 판단되고(tlc 조건 참조), 이에 따라 화합물 4이 수득되고, 포르말린을 첨가하였다(MW 30.03 g/mol, 14.7 g, 181.1 mmol). 플라스크를 1회 다시 배기하고, 수소로 5회 퍼징하였다. 56℃에서(총 시간: 88시간) 포르말린 첨가로부터 71시간 후, 테트라-메틸화나 TLC에 의해 완료되는 것으로 판단되었다. 혼합물을 50℃에서 여과하였고, 회색 촉매를 2-메틸테트라히드로푸란(3×5 ml)으로 세정하며, 여액 및 세정물을 조합하였다. 이 용액에 메탄올(5 ml)을 첨가하여, 혼합물을 균질화하였다. 5℃로 냉각시켜, 용액으로부터 석출하는 무색 고체가 생성되었다. 추가 2 체적의 메탄올(10 ml)을 첨가하였고, 슬러리를 50분 동안 5℃에서 교반하였다. 조질의 생성물을 여과에 의해 분리하여 무색 고체를 수득하였고, 이를 메탄올(3×5 ml)로 세정하고, 50℃에서 16시간 동안 건조시켰다(MW 327.45 g/mol, 2.26 g, 46%). 분리 공정으로부터의 여액은 물(50 ml)이 첨가되고, 이에 추가 고체가 수득되었다. 현탁액을 5℃에서 2시간 동안 교반한 후, 여과에 의해 수집하고, 메탄올(3×5 ml)로 세정하며, 50℃에서 13시간 동안 건조시켰다(MW 327.45 g/mol, 0.83 g, 17%). 생성물의 총 수율은(3.09 g, 63%)이었다.
- [0661] 주
- [0662] 1. 정상상 TLC 조건, 용리액 75% 아세트산에틸, 25% 석유 스피릿(40 내지 60℃), 및 254 nm의 UV 램프.
- [0663] 2. 디니트로 출발 물질의 체류 인자는 황색 스팟으로서는 0.68이고, 수소화 생성물의 체류 인자는 청색 스팟으로서는 0.25이며, 메틸화 생성물의 체류인자는 밝은 청색 스팟으로서는 0.67이다.
- [0664] 3. 수소화 단계의 TLC 분석 방법은 직접적 스팟팅이었으나, 메틸화 생성물의 분석은 물을 반응 분취물에 첨가한 후, 아세트산에틸로 추출한 후, 스팟팅하였다.
- [0665] 4. 17시간 후, TLC는 2개 스팟을 나타내고, 주 스팟은 환원 생성물이고, 부 스팟은 미지이다.
- [0666] 5. 88시간 후, TLC는 주요 스팟으로서 주로 테트라-메틸화 생성물을 나타낸다.
- [0667] 6. 전형적으로, 환원 및 메틸화는 72시간 내에 완료될 것이다.
- [0668] 7. 2개의 시료의 ¹H NMR 분광법은 동일 스펙트럼을 제시하였고, 2-메틸테트라히드로푸란의 추적은 5 ppm에서 미지의 신호에 따라 검출되었다.
- [0669] *NMR*: 생성물(10 mg)을 CDCl₃(1.5 ml)에 용해시켰다.
- [0670] δ_H (400 MHz; CDCl₃): 2.09 (3H, s, CH₃), 2.86 (12H, s, NCH₃), 6.54 (2H, d, *J* 8, Ar*H*), 6.64 (2H, s, Ar*H*), 7.19 (2H, brd s, Ar*H*)
- [0671] 10-아세틸-*N,N,N'*-테트라메틸페노티아진-3,7-디아민의 기타 합성(5)
- [0672] 50 ml 둥근 바닥 플라스크에 3,7-디니트로-10-아세틸페노티아진(MW 331.31 g/mol, 1 g, 3.02 mmol), 아연 더스트(MW 65.39 g/mol, 1.38 g, 21.13 mmol), 메탄올(6 ml) 및 테트라히드로푸란(2 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 가열한 후, 수성 염화암모늄(MW 53.49 g/mol, 2.26 g, 42.26 mmol)이 6 ml의 물에 용해됨의 가온 용액(45 내지 50℃)을 천천히 첨가하여, 완만한 환류를 유지시켰다. 이어서, 혼합물을 70℃로 가열하여, 이 온도에서 2시간 동안 교반한 후, 주변 온도(23℃)로 냉각시켰다. 냉각된 혼합물을 여과하여, 아연 염을 제거하였고,

화합물 4를 함유하는 여액을 파라포름알데히드(MW 30.03 g/mol, 1.09 g, 36.22 mmol), 시안화수소화붕소나트륨(MW 62.84 g/mol, 1.14 g, 18.11 mmol) 및 아세트산(2 ml)으로 처리하였다. 혼합물을 50℃로 가열하고, 이 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 주변 온도(23℃)로 냉각시킨 후, 물(2×10 ml)을 첨가하였고, 무색 슬러리를 16 시간 동안 교반하였다. 이어서, 고체를 여과에 의해 수집하고, 메탄올(3×2 ml)로 세정하여, 표제 화합물(MW 327.45 g/mol, 0.91 g, 92%)을 회백색 고체로서 제공하였다.

[0673] 주

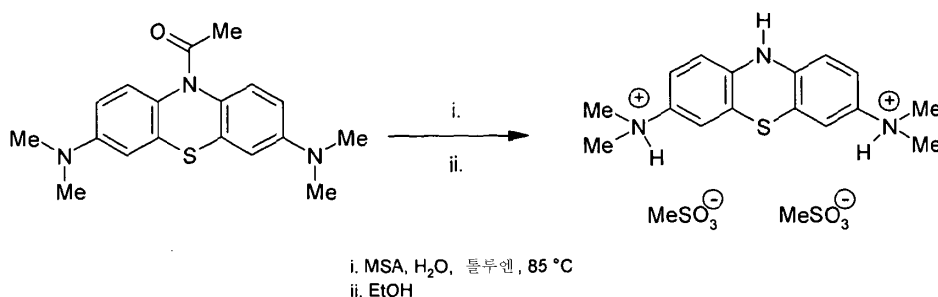
[0674] 1. 아연 및 수성 염화암모늄을 이용하는 환원 반응은 빠르고 명료하여, tlc 분석에 의해 기록되는 다른 스팟이 없이 완전하게 도달하는 데 2시간만 걸렸다

[0675] 2. 시안화수소화붕소나트륨, 파라포름알데히드 및 아세트산을 이용한 환원성 메틸화는 빠르고 명료하여, 완전하게 도달하는 데 3시간만 걸렸다.

[0676] NMR: 생성물(10 mg)을 CDCl₃(1.5 ml)에 용해시켰다.

[0677] δ_H (400 MHz; CDCl₃): 2.17 (3H, s, CH₃), 2.94 (12H, s, NCH₃), 6.61 (2H, d, *J* 8, ArH), 6.71 (2H, s, ArH), 7.26 (2H, brd s, ArH)

[0678] 합성 1: N,N,N',N'-테트라메틸-10H-페노티아진-3,7-디아민 비스(메탄술포네이트)(LMT, 2MSOH)의 합성



[0679]

[0680] 10-아세틸-N,N,N',N'-테트라메틸-10H-페노티아진-3,7-디아민(AcMT)(150 g)을 3-목 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 톨루엔(1.8 l)을 첨가하였고, 혼합물을 30분 동안 가열 환류하였다. 용액을 70℃로 냉각시킨 후, 인-라인(in-line) 5 μ 필터를 통해 증류 장치가 장착된, 자켓 부착 용기에 통과시켰다.¹ 톨루엔(150 ml)을 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 이를 사용하여 전달 라인 및 필터를 행구었다. 대략 1.4 l의 톨루엔을 감압 하에 증류시켰다.² 온도를 18℃로 하강시킨 후, 물(42 ml)을 첨가하였다.³ 이 후, 5분간에 걸쳐 메탄술포산(MSA)(65.5 ml, 99%, 2.2 당량)을 첨가하였다.⁴ 물(18 ml)의 두 번째 분량을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 85℃로 가열하였고, 이 시점에 반응이 tlc 분석에 완전한 것으로 판단되었다. 이상(biphasic) 용액을 50℃로 냉각시킨 후, 무수 EtOH(150 ml)를 20분에 걸쳐 첨가하였다.⁵ 혼합물을 150 mg의 N,N,N',N'-테트라메틸-10H-페노티아진-3,7-디아민 비스(메탄술포네이트)를 이용하여 씨딩하였다.⁶⁻⁸ EtOH(600 ml)의 두 번째 분량을 90분에 걸쳐 첨가하였고,⁹ 반응을 1시간에 걸쳐 20℃로 냉각시켰다.¹⁰ 이를 이 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 고체를 여과에 의해 수집하였다. 케이크를 3×300 ml의 MeCN로 세정하고,¹¹ 5분 동안 흡인 건조시키며, 하룻밤 동안 진공 하에 두어, 생성물을 황색 결정질 고체(85-90% 수율)로서 제공하였다.

[0681] ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 3430 (NH), 3014 (=CH), 2649 (C-H), 1614 (C=C), 1487 (C-C), 1318 (S=O), 1199 (SO₂-O), 1059 (S=O), 823 (ArC=H)

[0682] δ_H (600 MHz; CD₃OD): 2.71 (6H, s, SCH₃), 3.21 (12H, s, NCH₃), 6.75 (2H, d, *J* 8.8 Hz, ArH), 7.22 (4H, d *J* 2.9 Hz, ArH), 7.24 (4H, dd *J* 2.9, 8.8 Hz, ArH),

[0683] δ_C (100 MHz; CD₃OD): 38.2 (SCH₃), 45.9 (NCH₃), 115.0 (CH), 118.2 (CH), 118.7 (QC), 119.9 (QH), 137.1 (CH), 142.8 (QC)

[0684] MP: 271℃

- [0685] m/z (EI+): 계산치 285.129970; 관찰치 285.131292 (100%, [M-2MSA]⁺).
- [0686] m/z (ES-): 계산치 95; 관찰치 95 (100%, [M-LMT]⁻).
- [0687] 원소 분석% (C₁₈H₂₇N₃O₆S₃): 계산치 C (45.26), N (8.80), S (20.14), H (5.70); 관찰치 C (45.19), N (8.76), S (19.84), H (5.53)
- [0688] 주
- [0689] 1. 5 μ 필터를 통해 전달하기 위해 AcMT의 완전 용해를 확실히 하고자 가열 환류한다. 톨루엔은 양호한 용매이고, 70℃ 표적은 용액 내 물질의 유지를 확실히 하는 것과 플라스틱 전달 호스 및 필터에 잠재적 손상을 최소화하는 것의 사이의 절충이다.
- [0690] 2. 500 ml의 잔존 톨루엔은 반응 체적이 반응기 최소의 교반 깊이를 충족하도록 확실히 한다.
- [0691] 3. 물의 체적을 제어하여, 생성물이 자유 유동 석출물로서 결정화하도록 확실히 한다. 반응의 씨딩은 물 체적의 작은 변동의 충격을 감소시킨다.
- [0692] 4. 2.2 당량의 MSA를 사용하여, 가수분해를 수행하고 염을 형성하고, 한편 충분한량의 과잉 산(0.2 당량)을 남겨, 용액 내 생성물의 안정성을 확실히 한다. 5분 첨가 시간 이후 MSA의 첨가는 약간의 발열을 유발한다.
- [0693] 5. EtOH를 짝 용매로 사용하여, 생성물을 석출한다. 일부를 첨가한 후, 씨드가 용해하지 않도록 확실히 한다. 연장 첨가 시간은 생성물의 제어되는 결정화를 확실히 한다(주 7 및 8 참조).
- [0694] 6. 씨드를 사용하지 않고 반응을 수행할 수 있으나, 이의 혼입은 LMT.2MSOH의 조기 석출을 확실히 하고, 이는 다시 부산물(예컨대, 합성 공정에서 검출되지 않는, 잠재적 유전독성 부산물인 알코올 에스테르 EMS)의 형성 및 EtOH의 캡슐화를 방지한다.
- [0695] 7. 씨드는 또한 생성물의 입자 크기를 조절하는 수단으로서 유용하다. 막자사발에서 <100 μm로 분쇄된 씨드 물질을 사용할 때, 생성물의 평균 입자 크기의 유의적 감소가 관찰된다. 분쇄되지 않은 <100 μ 씨드를 사용할 때에는 그러한 효과가 관찰되지 않았다. 그러므로, 이론에 의해 국한되도록 하지 않으면서, 씨드의 입자 크기 제어 능력은 씨드 입자 크기의 기능이 아닌 것으로 보이며, 이는 씨드의 파쇄가 노출한 내부 또는 '새(new)' 결정면의 분율에 연결된다.
- [0696] 8. 마지막으로, 씨드 물질이 비교적 크고 미파쇄된 때, 상당량의 생성물(스킨)을 EtOH 첨가 중에 반응기 용기의 측면에 부착시킨다. 이는 EtOH 첨가 후 열/냉각 사이클을 공정에 투입함으로써 감소될 수 있다. 그러나, 미파쇄 씨드의 유용성의 예상 밖의 이익은, EtOH 첨가 후에 존재하는 스킨화 물질의 수준이 ~90% 감소된 것이다. 그러므로, 더 이상 열/냉각 사이클을 공정을 수행할 필요가 없다. 이는 새 면보다는 작은 씨드 크기에 연결되는 것으로 보이며, 이는 반응을 미파쇄 <100 μ 씨드를 이용하여 수행할 때, 동일한 스킨링 감소가 관찰되었기 때문이다.
- [0697] 9. EtOH 첨가 속도는 입자 크기 및 EtOH 봉입에 영향을 미친다. 고속 첨가(<1 h)는 입자 크기는 감소시키나, EtOH 봉입은 증가한다. 저속 첨가(2 h)는 반대 효과를 가지고, 따라서 균형이 이루어져야 한다.
- [0698] 10. 냉각 속도는 유사하나 감소된 효과를 가진다. 고속 냉각(<1 h)은 입자 크기의 감소와 함께 EtOH 수준의 증가를 초래한다. 저속 냉각은 반대 효과를 가진다.
- [0699] 11. EtOH는 관련 물질을 제거할 때 MeCN와 동등하게 효과적이나, 그것의 사용은 보유된 EtOH의 수준의 약간의 증가를 동반한다.
- [0700] N,N,N',N'-테트라메틸-10H-페노티아진-3,7-디아미늄 비스(메탄술포네이트) (LMT.2MSOH)의 특징 분석
- [0701] 원소 분석 (미세분석)
- [0702] 분석은 탄소, 질소, 수소 및 황에 대한 이론치와 분석치 간의 양호한 상관관계를 가진다.
- [0703] 원소 분석의 결과:

표 5

[0704]

분자식	$C_{18}H_{27}N_3O_6S_3$	
원소	% 이론치	% 실측치
C	45.26	45.19
H	5.70	5.53
N	8.80	8.76
S	20.14	19.84

[0705]

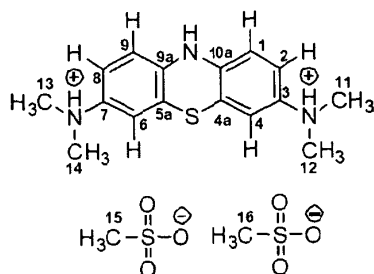
1H - 핵 자기 공명 (NMR) 분광법

[0706]

1H NMR 스펙트럼이 배리언(Varian) 600 MHz 기기에서 중수소화 메탄올 CD_3OD 중에 획득되었고, 도 1에 나와 있다.

[0707]

1H NMR 스펙트럼의 지정이 이하에 나와 있다:



[0708]

표 6

[0709]

지정	화학적 이동(ppm)	프로톤	기
15/16	2.71	6H, s	$2 \times SCH_3$
11/12/13/14	3.21	12H, s	$2 \times N(CH_3)_2$
1/9	6.75	2H, d, 8.8 Hz	$2 \times C-H$ (방향족)
4/6	7.22	2H, d, 2.9 Hz	$2 \times C-H$ (방향족)
2/8	7.24	2H, dd, 8.8 및 2.9 Hz	$2 \times C-H$ (방향족)

[0710]

^{13}C - 핵 자기 공명(NMR) 분광법

[0711]

^{13}C NMR 스펙트럼을 중수소화 메탄올 CD_3OD 중에 100.56 MHz의 주파수를 이용하여 배리언 400 MHz NMR 기기에서 획득되었고, 도 2에 나와 있다.

[0712]

^{13}C -NMR 스펙트럼의 초기 지정은 공지된 화학적 이동의 도표와의 상관에 기초하였다(문헌 참조: 문헌[Structure Determination of Organic Compounds: Tables of Spectral Data, Pretsch E., et al., Springer, London, p 122]).

[0713]

상기 지정을 명백히 확인하기 위해 추가 지정은 DEPT-135, HSQC 및 HMBC 실험을 이용하였다. DEPT-135(편광 전이에 의한 무왜 증진), HSQC(이중핵 단일 양자 결합) 및 HMBC(이중핵 다중 결합 상관관계) 스펙트럼이 100.56 MHz의 주파수를 이용하여 배리언 400 MHz NMR 기기에서 획득되었다(도 3 내지 5 참조).

표 7

[0714]

지정	화학적 이동(ppm)	NMR 영역	DEPT-135
15/16	38.2	알킬	CH_3
11/12/13/14	45.9	알킬	CH_3

1/9	115.0	방향족 - C	CH
4/6	118.2	방향족 - C	CH
4a/5a	118.7	방향족 - C	C
2/8	119.9	방향족 - C	C
3/7	137.1	방향족 - C	CH
9a/10a	142.8	방향족 - C	C

[0715] 적외선 분광법 (IR)

[0716] 시료를 200 mg의 무수 KBr과 함께 막자사발에서 철저히 혼합하고 분쇄한다. 이어서, 이 혼합물을 1500 psi의 압력 하에 다이를 이용하여 원반으로 압착한다. 이어서, 니콜렛 아바타(Nicolet Avatar) 320 FT-IR 분광계에서 IR 스펙트럼을 취득하였다. 스펙트럼이 도 6에 나와 있다.

[0717] 적외선 스펙트럼의 지정:

표 8

[0718]

피크 파수 (cm^{-1})	피크 유형	지정
~3430	넓음	N-H 신장
3014	중간	=C-H 신장
2649	중간	C-H 신장
1614	중간	C=C 신장
1487	강함	C-C 신장
1318	강함	S=O 신장
1199	강함	SO ₂ -O 신장
1059	강함	S=O 신장
823	강함	방향족 C-H 신장

[0719] 질량 분광법(MS)

[0720] 워터(Waters), LCT 프리미어(Premier) XE 질량 분광계를 이용하여, 질량 분광 분석을 수행하였다. 1 ml/h의 유속을 채택하였다. 활성 성분의 분석에 사용된 출처는 양성 모드의 전자 충격 이온화였다. 메탄술포네이트 짝이온의 분석에 사용된 출처는 양성 모드의 전자 충격 이온화였다.

[0721] 전자 충격 이온화를 이용할 때, 주요 피크가 285에서 관찰된다(도 7 참조). 이는 분자 이온 C₁₆H₁₉N₃S에 상응한다. 정확한 측정 질량과 이론치의 비교가 이하에 제공된다:

표 9

[0722]

이론치	피크 m/z	풍부도(%)	지정
285.129970	285.131292	100	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ S

[0723] 측정된 정확한 질량은 C₁₆H₁₉N₃S에 대한 계산된 질량과 매우 일치한다.

[0724] 전기분무 이온화를 이용할 때, 주요 피크가 95에서 관찰된다(도 8 참조). 이는 짝이온 CH₃O₃S의 분자 이온에 상응한다:

표 10

[0725]

피크 m/z	풍부도 (%)	지정
95	100	CH ₃ O ₃ S

[0726] 자외선-가시광선 분광법(UV-Vis)

[0727] 5 mg 시료를 탈이온수에 용해시켜, 체적 측정용 플라스크에서 100 ml가 되도록 하였다. 퍼킨 엘머 람다(Perkin

Elmer Lambda) 25 UV/Vis 분광계에서 석영 큐벳을 이용하여 분석을 수행하였다. UV-Vis 스펙트럼이 도 9에 나와 있다.

[0728] UV-Vis 스펙트럼의 지정:

표 11

[0729]

λ_{\max} (nm)	흡광도
226	1.7615
255	3.5860
332	0.7527
664	0.1845

[0730] 255 nm에서의 람다에 대한 흡광 계수 ϵ 은 34254.64이었다. 이는 비어-램버트 법칙(Beer-Lambert Law)에 따라 계산되었다:

[0731]
$$\epsilon = \frac{A}{C \times l}$$

[0732] (여기서, A = 흡광도 $\log(I_0/I)$ 3.5860; C = 농도 Mol/L; l = 경로 길이 1 cm)

[0733] 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)

[0734] HPLC 분석을 위해 100 mg 시료를 제공하였다. 이하 표에 요약된 방법에 따라, 실제 규명을 위해 VWD 검출기 또는 PDA와 함께 이용하여 아질런트(Agilent) 1200 시리즈에서 분석을 수행하였다.

[0735] HPLC 방법:

표 12

[0736]

매개변수	조건		
칼럼	조르박스(Zorbax) SB-CN, 50×4.6 mm, 3.5 μ m.		
칼럼 온도	283 K		
이동상	A: 물 중 0.1% v/v 포름산 B: 100% 아세트니트릴		
유속	1 ml/min		
주입 체적	5 μ l		
중지 시간	22분		
파장	4 nm에서 255 nm 밴드폭의 UV. 오프 시, 기준 파장 설정. PDA 스캔 190 nm 내지 800 nm (실체 규명만)		
자동 샘플러 온도	278 K, 빛으로부터 보호.		
이동상 구배	시간(분)	이동상 A(%)	이동상 B(%)
	0.0	100	0
	10.0	90	10
	17.0	50	50
	18.0	50	50
	18.1	100	0
	22.0	100	0

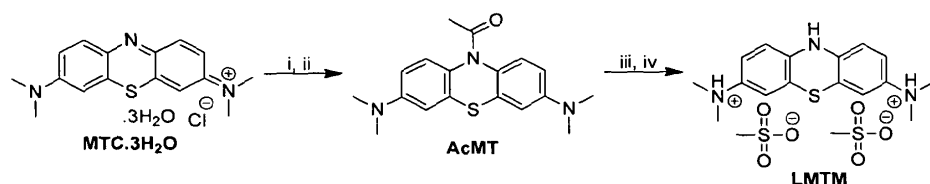
[0737] HPLC 추적이 도 10에 나와 있다. 유기 순도는 99.45% w/w인 것으로 나타났다.

표 13

[0738]

체류 시간을 포함한 HPLC 분석(% 순도)		
LMT	MT ⁺	류코 아주르 B
6.39분	14.38분	5.77분
99.45	0.55	<0.05

- [0739] 결정형
- [0740] 상기 방법에서, LMT.2MsOH가 결정형으로 생성된다. LMT.2MsOH의 결정형이 도 11에 나와있는 X-선 분말 회절 스펙트럼에 의해 설명된다. XRPD는 첨예한 신호를 나타내고, 이는 고도의 결정질 순서를 가리킨다. 상대 피크 강도의 변동이 관찰될 수 있고, 이는 입자 크기의 크기와 조합하여 배향 효과에 기인한다. 단지 약간의 피크 강도의 변동(50% 미만)만이 시료 두께(0.1 mm vs. 1.0 mm)의 함수로서 관찰된다.
- [0741] 결정형은 FT-라만, 열중량계(TG), 시차 주사 열량계(DSC), 동적 증기 수착(DVS) 분석, 및 현미경관찰에 의해 추가 특징분석된다(도 12-16). 이 형태는 편의상 'A형'으로도 칭해질 수 있다.
- [0742] 에탄올, 메탄술폰산 및 물로부터 단결정 X-선 분석을 위한 결정을 수득하였다. 도 17c를 참조한다.
- [0743] 기기에 대한 상세
- [0744] X-선 분말 회절: 브루커(Bruker) 08 어드밴스(Advance), CuK α 방사선($\lambda = 1.54180 \text{ \AA}$), 40 kV/40 mA, 링스아이(LynxEye) 검출기, 2θ 에서의 0.02° 단계 크기, 37 s/단계, 2.5° - 50° 2θ 주사 범위. 편평한 표면을 얻기 위해 약간의 압력을 인가하는 것 외의 어떠한 특별한 처리없이 0.1 또는 1.0 mm 깊이를 가지는 규소 단결정 시료 홀더에서 시료를 제조하였다. 측정 중에 모든 시료들을 회전하였다.
- [0745] 시차 주사 열량계: 퍼킨 엘머 DSC 7. N $_2$ 하에 폐쇄된 금 도가니, 가열 속도 $20^\circ\text{C}/\text{min}$, -50°C 내지 280°C 주사.
- [0746] 동적 증기 수착: 프로젝트 메스테크닉(Projekt Messtechnik) SPS 11-100n 수증기 수착 분석기. 시료를 미량천칭 상단에 있는 알루미늄 도가니에 두었고, 25°C 및 50% r.h에서 평형화한 후, 25°C (50-0-95-50% r.h., $\Delta \text{ r.h.} = 5\% \text{ h}^{-1}$ 및 극한 값에서의 '등습도(isohumid)' 평형화 시간을 이용한 주사)에서 소정의 습도 프로그램을 개시하였다.
- [0747] FT-라만 분광법: 브루커 RFS100. Nd:YAG 1064 nm 여기, 50 mW 레이저 전력, Ge-검출기, 128 스캔, 범위 50 - 3500 cm^{-1} , 2 cm^{-1} 해상도. 알루미늄 시료 홀더.
- [0748] 편광 현미경: 레이카(Leica) OFC280 CCO 카메라가 장착된 레이츠 오르토플랜(Leitz Orthoplan) 현미경.
- [0749] TG: TA 기기 TGA Q5000. 개방 알루미늄 도가니, N $_2$ 분위기, 가열 속도 $10^\circ\text{C min}^{-1}$, 범위 25 내지 300°C .
- [0750] TG-FTIR: 브루커 FT-IR 분광계 벡터 22를 가지는 네츠쉬(Netzsch) 열-미량천칭 TG 209. 마이크로홀이 있는 알루미늄 도가니, N $_2$ 분위기, 가열 속도 $10^\circ\text{C min}^{-1}$, 범위 25 - 250°C .
- [0751] 이론에 의해 국한되도록 하지 않으면서, 이 형태는 단지 안정된 LMT.2MsOH의다형체를 나타냄이 제시된다. 다형성 연구는 A형이 거의 모든 결정화 시스템에서 재생된다는 것을 보여주었다(불활성 분위기 하에 탈기 용매를 이용하여, 연구를 수행하였다).
- [0752] LMT.2MsOH의 수용액의 증발에 의해, 비결정질 LMT.2MsOH를 제조할 수 있으나, 추가 건조 시에 비결정질 물질이 A형으로 재결정화한다.
- [0753] AcMT 및 LMT.2MsOH의 산업적 규모의 합성



[0754] i; N $_2$ H $_4$.H $_2$ O, Et $_3$ N, MeCN, N $_2$, 65°C , 1 h; ii; Ac $_2$ O, N $_2$, 95°C , 2 h; iii; MSA, H $_2$ O, 톨루엔, N $_2$, 85°C ; iv; EtOH.

[0755] 10-아세틸-N,N,N'-테트라메틸-10H-페노티아진-3,7-디아민(AcMT)의 대규모 합성

[0756] 아세트니트릴(MeCN)(300 l)을 반응기 1(R1)에 첨가하여, -5 내지 0°C 로 냉각시켰다. 메틸티오늄 클로라이드 트리수화물(MTC.3H $_2$ O)(150 kg)을 첨가하였고, 온도를 15 내지 25°C 로 증가시켰다. 트리에틸아민(Et $_3$ N)(100 l)

및 MeCN 행굼액(20 l)을 차례로 첨가하였다. 히드라진 수화물($N_2H_4 \cdot H_2O$)(12 l)을 30분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 온도를 1시간에 걸쳐 60 내지 70℃로 증가시킨 후, 이 온도에서 1시간 동안 유지시킨 후, 40 내지 50℃로 감소시켰다. 1시간에 걸쳐 아세트산 무수물(Ac_2O)(240 l) 및 MeCN 행굼액(20 l)을 차례로 첨가하였다. 배치 온도를 2시간 동안 90 내지 100℃로 가열하였다. 온도를 55 내지 65℃로 감소시켰고, 그 온도를 유지하면서 물(340 l)을 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 배치 온도를 2시간에 걸쳐 -5 내지 5℃로 감소시키고, 이 상태로 6시간 유지하였다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. 케이크를 완전히 탈액한 후, 물(400 l)을 R1에 첨가하였다. R1 내의 온도를 15 내지 25℃로 가온한 후, 물을 부분씩 사용하여 필터 케이크를 세정하였다. 오프로드 하기 전에 생성물을 질소 스트림 하에 6시간 동안 건조시켰다(수율: 90 내지 110 kg).

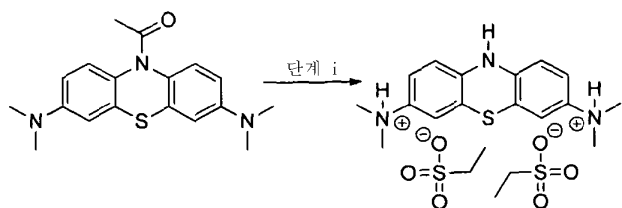
[0757] 10-아세틸-N,N,N'-테트라메틸-10H-페노티아진-3,7-디아민(AcMT)의 대규모 정제

[0758] 물(300 l)을 R1에 첨가한 후, 10-아세틸-N,N,N'-테트라메틸-10H-페노티아진-3,7-디아민(AcMT)(100 kg)을 첨가하였다. 톨루엔(400 l) 및 80% 수성 아세트산(40 l) 및 물 행굼액(50 l)을 차례로 첨가하였다. 배치 온도를 1시간 동안 75 내지 85℃로 증가시켰다. 교반기를 중지시키고, 층을 30분 동안 정치시켰다. 하부 수성 층을 제거하고, 신선한 물(300 l), 80% 수성 아세트산(40 l) 및 물 행굼액(50 l)을 차례로 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 75 내지 85℃에서 교반한 후, 교반기를 중지시키고 층을 30분 동안 정치시켰다. 하부 수성 층을 제거하였고, 신선한 물(300 l), 80% 수성 아세트산(40 l) 및 물 행굼액(50 l)을 차례로 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 75 내지 85℃에서 교반한 후, 교반기를 중지시켰다. 층을 30분 동안 정치시킨 후, 하부 층을 제거하고, 물(390 l)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 교반기를 중지시켰고, 층을 30분 동안 정치시켰다. 하부 수성 층을 제거하였고, 온도를 -5 내지 5℃로 저하시켰다. 자켓 온도를 80℃로 증가시킨 후, 그것이 60℃에 도달하면, 온도를 2시간에 걸쳐 -10 내지 0℃로 저하시켰다. 혼합물을 4시간 동안 교반한 후, 필터로 전달하였다. 케이크를 완전히 탈액한 후, 톨루엔(150 l)을 R1에 첨가하였다. 톨루엔을 30분 동안 R1에서 교반한 후, 그것을 필터 케이크를 세정하기 위해 부분씩 사용하였다. 생성물을 오프로드 하기 전에 건조 손실율을 <1%이 될 때까지 48시간 동안 질소 스트림 하에 필터에서 건조시켰다(수율: 75 내지 90 kg).

[0759] N,N,N',N'-테트라메틸-10H-페노티아진-3,7-디아민 비스(메탄술포네이트)(LMT, 2MsOH)의 대규모 합성

[0760] AcMT(18 내지 22 kg)를 R1에 첨가하였다. 톨루엔(체적(1) = $16 \times$ AcMT 중량)을 첨가하였고, 혼합물을 30분 동안 90 내지 100℃로 가열하였다. 용액을 60 내지 80℃로 냉각시킨 후, 인라인(in-line) 5 μ 필터를 통해 반응기 2(R2)에 통과시켰다. 톨루엔(50 l)을 반응기 1(여전히 ~70℃ 하)에 첨가하였다. 이를 사용하여 전달 라인 및 필터를 행구었다. 상기 공정을 1회 더 반복하였다. 이어서, 감압하 증류에 의해 R2로부터 톨루엔을 제거하는 공정을 개시하였다. R2 허용 용량으로서, 2 분량 더 많은 AcMT(각기 18 내지 22 kg)를 상기 기재된 방법에 따라 R1에서 R2로 전달하였다. R2 내 배치 체적이 ~340 l로 감소될 때 증류가 완료되었다. 온도를 15 내지 30분 동안 95 내지 105℃로 증가시킨 후, 15 내지 25℃로 냉각시켰다. 물(20 l)을 R2에 첨가하였다. 이 후, 배치 온도를 15 내지 30℃로 유지하면서, 메탄술포산(MSA)(33 l, 99%, 2.2 당량)을 첨가하였다. 두 번째 분량의 물(10 l)을 첨가하였고, 혼합물을 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 3 내지 4시간 동안 80 내지 90℃로 교반하였다. 이상 용액을 48 내지 58℃로 냉각시킨 후, 무수 EtOH(75 l)를 15 내지 30분에 걸쳐 첨가하였다. 교반기를 중지시키고, 150 g의 분쇄(<100 μ) N,N,N',N'-테트라메틸-10H-페노티아진-3,7-디아민 비스(메탄술포네이트)를 이용하여 혼합물을 씨당하였다. 두 번째 분량의 EtOH(300 l)를 80 내지 110분에 걸쳐 첨가하였고, 온도를 10℃로 설정하였으며, 온도가 25℃에 도달할 때, 자켓 온도를 20℃로 재설정하였다. 그것을 15 내지 25℃에서 2시간 동안 교반한 후, 고체를 여과에 의해 수집하였다. 케이크를 철저히 탈액하였다. MeCN(300 l)을 R2에 첨가하고, 15분 동안 교반한 후, 필터 케이크를 세정하기 위해 부분씩 사용하였다. 두 번째 300 l의 MeCN을 R2에 첨가하고, 세정 공정을 반복하였다. 생성물을 오프로드 하기 전에 건조 손실율을 <0.2%이 될 때까지 필터에서 건조시켰다(80 내지 90% 수율).

[0761] 합성 2: *N,N,N',N'*-테트라메틸-10*H*-페노티아진-3,7-디아민류 비스(에탄술포네이트) (LMT.2EsOH)의 합성 및 분석



단계 i; H_2O , MeOH, EsOH, IPA, 아세톤

[0762]

[0763] LMT.2EsOH의 합성 방법

[0764] 10-아세틸-*N,N,N',N'*-테트라메틸-10*H*-페노티아진-3,7-디아민의 산 가수분해에 의해 LMT.2EsOH의 합성을 수행하였다. 사용된 산은 에탄술포산이었고, 용매 조합은 수성 메탄올이었다.

[0765] 실험 상세

[0766] 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 10-아세틸-*N,N,N',N'*-테트라메틸-10*H*-페노티아진-3,7-디아민(5 g, 15.27 mmol, MW 327.45 g/mol), (70%, aq) 에탄술포산(7.21 g, 45.81 mmol, MW 110.13 g/mol) 및 메탄올(25 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 75°C로 가열하고, 이 온도에서 4시간 동안 교반한 후, 혼합물을 빙수 상에서 냉각시켰다. 고체가 형성되지 않았고, 메탄올을 진공 하에 제거하여, 점성 녹색 오일을 수득하였다. 이 오일에 이소프로판올(25 ml)을 첨가하였고, 혼합물을 가열 환류하여, 균질한 용액이 확실히 되도록 하였다. 일단 냉각된 아세톤을 석출물 형성 시까지 첨가하였다. 현탁액을 1시간에 걸쳐 빙수 상에서 냉각시킨 후, 여과하여, 조질의 생성물을 황색 고체로서 제공하였고, 이는 공기에 노출 시에 녹색으로 변화하였다. 조질물을 아세톤(3×5 ml)으로 세정하고, 3일 동안 공기 건조시켜, 조질의 생성물(3.35 g, 43%, MW 505.68 g/mol)을 밝은 녹색의 고체로서 제공하였다.

[0767] ν_{\max} (KBr)/ cm^{-1} : 3448 (NH), 3263 (=CH), 3030 (=CH), 2987 (CH), 2938 (CH), 2582 (SO_3H), 2452 (SO_3H), 1487 (C-C), 1211 (O=S=O), 1188 (O=S=O), 1145 (O=S=O), 1026.

[0768] δ_{H} (400 MHz; D_2O): 1.07 (6H, t, J 7.6, CH_3), 2.72 (4H, q, J 7.6, SCH_2), 3.02 (12H, s, N CH_3), 6.54 (2H, d, J 9.2, ArH), 7.02 (4H, brd s, ArH);

[0769] δ_{C} (100 MHz; D_2O): 142.3 (QC), 136.6 (QC), 119.9 (CH), 118.4 (QC), 118.2 (CH), 115.2 (CH), 46.2 (N CH_3), 45.3 (SCH_2), 8.3 (CH_3).

[0770] MP: 208 내지 210°C (IPA/아세톤)

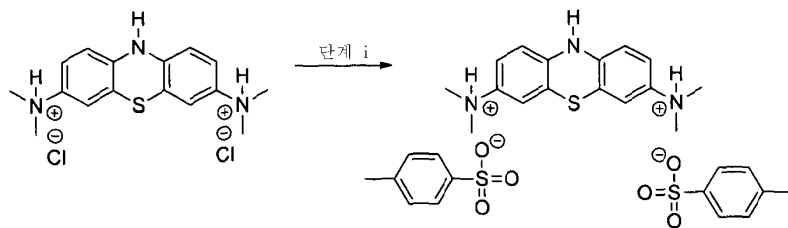
[0771] m/z (EI⁺): 계산치 질량 285.129970; 관찰치 285.129761 (100%, $[\text{M}-2\text{EsOH}]^+$).

[0772] m/z (ES⁻): 계산치 질량 109; 관찰치 109 (100%, $[\text{M}-\text{LMT}]^-$).

[0773] 결정학

[0774] LMT.2EsOH의 1 g 시료를 아세트산(~0.1 g)에 용해시키고, 아세트산에틸을 상단에 적층하여 암상태에서 3일에 걸쳐 천천히 확산되도록 하였다. 결정을 발달시켜, 이를 수집하고, X-선 회절 분석하여, 생성물을 비스(에탄술포네이트)로서 확인하였다. 도 17a를 참조한다.

[0775] 합성 3: *N,N,N',N'*-테트라메틸-10*H*-페노티아진-3,7-디아민류 비스(*p*-톨루엔술포네이트)(LMT.2TsOH)의 합성 및 분석



단계 i: H_2O , Na_2CO_3 , THF, Et_2O , p-TsOH

[0777] LMT.2TsOH의 합성 방법

[0778] *N,N,N',N'*-테트라메틸-10H-페노티아진-3,7-디아민염 디클로라이드를 탄산나트륨으로 중화하고, 중성 종을 유기 용매 중에 추출함으로써, LMT.2TsOH의 합성을 수행하였다. 추출액을 *p*-톨루엔설폰산으로 처리하고, 혼합물을 농축 건조시켰다.

[0779] 실험 상세

[0780] 50 ml 비이커에 탄산나트륨(0.59 g, 5.58 mmol, MW 105.99 g/mol) 및 물(10 ml)을 첨가하였고, 고체 용해 시까지 혼합물을 교반하였다. 100 ml 분별 깔대기에 *N,N,N',N'*-테트라메틸-10H-페노티아진-3,7-디아민염 디클로라이드(1 g, 2.79 mmol, MW 358.33 g/mol), 테트라히드로푸란(35 ml) 및 디에틸에테르(5 ml)를 첨가한 후, 탄산나트륨의 수용액을 첨가하였다. 중성 종을 유기 용매 층 내로 추출하고, 수성 층으로부터 분리하였다. 유기 추출액에 *p*-톨루엔설폰산 일수화물(1.06 g, 5.58 mmol, MW 190.20 g/mol)을 첨가하고, 테트라히드로푸란(5 ml)에 예비 용해시켰으며, 혼합물을 농축 건조시켜, 생성물(MW 629.8216 g/mol)을 바삭거리는 녹색 비결정질 폼으로서 제공하였다.

[0781] ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} : 3440 (NH), 3270 (=CH), 3032 (=CH), 2628 (SO_3H), 1484 (C-C), 1194 (O=S=O), 1122 (O=S=O), 1032.

[0782] δ_{H} (400 MHz; D_2O): 2.24 (6H, s, CH_3), 3.09 (12H, s, NCH_3), 6.62 (2H, d, J 8.4, ArH), 7.10 (4H, s, ArH), 7.13 (4H, d, J 8.4, Ts-H), 7.61 (4H, d, J 8.4, Ts-H)

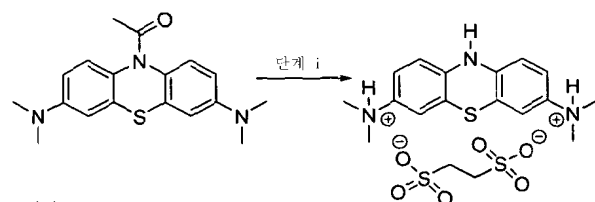
[0783] δ_{C} (100 MHz; D_2O): 19.9 (CH_3), 45.9 (NCH_3), 115.0 (CH), 118.2 (CH), 118.6 (QC), 119.9 (CH), 125.5 (CH), 128.5 (CH), 137.0 (QC), 140.5 (QC), 141.9 (QC), 142.8 (QC).

[0784] Mp: 108°C (THF/ Et_2O)

[0785] m/z (EI+): 계산치 질량 285.129970; 관찰치 285.129398 (100%, $[\text{M}-2\text{TsOH}]^+$).

[0786] m/z (ES-): 계산치 질량 171.0116; 관찰치 171.0121 (100%, $[\text{M}-\text{LMT}]^-$).

[0787] 합성 4: *N,N,N',N'*-테트라메틸-10H-페노티아진-3,7-디아민염 에탄디설포네이트(LMT.EDSA)의 합성 및 분석



단계 i: H_2O , EtOH, EDSA

[0789] 10-아세틸-*N,N,N',N'*-테트라메틸-10H-페노티아진-3,7-디아민의 산 가수분해에 의해 LMT.EDSA의 합성을 수행하였다. 사용된 산은 1,2-에탄디설폰산이었고, 용매 조합은 수성 에탄올이었다.

[0790] 실험 상세

[0791] 25 ml 둥근 바닥 플라스크에 10-아세틸-*N,N,N',N'*-테트라메틸-10H-페노티아진-3,7-디아민(1 g, 3.05 mmol, MW 327.45 g/mol), 1,2-에탄디설폰산 일수화물(0.95 g, 4.58 mmol, MW 208.21 g/mol), 물(1 ml) 및 에탄올(5 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 85°C로 가열하고, 이 온도에서 2.5시간 동안 교반하였으며, 이 때 황색 녹색 고체가

용액으로부터 석출되었다. 슬러리를 30분에 걸쳐 빙수 상에 냉각시킨 후, 여과하여, 조질의 생성물을 농황색 고체로서 제공하였다. 조질물을 에탄올(3×3 ml)로 세정하고, 15분 동안 공기 건조시키고, 3.5시간 동안 70℃에서 오븐 건조시켜, 조질의 생성물(1.33 g, 91%, MW 475.61 g/mol)을 황색 고체로서 제공하였다.

[0792] LMT.EDSA의 정제

[0793] 50 ml 삼각 플라스크에 조질 LMT.EDSA(1 g, 2.10 mmol, MW 475.61 g/mol) 및 물(10 ml)을 첨가하였다. 슬러리를 95℃로 가열하고, 고체 용해 시까지 상기 온도에서 교반하였다. 이어서, 용액을 25℃로 냉각시켰고, 이 때 밝은 녹색의 결정질 고체가 형성되었다. 이어서, 슬러리를 30분 동안 빙수 상에서 냉각시킨 후, 여과하였다. 수집된 고체를 메탄올(3×3 ml)로 세정하고, 18시간 동안 건조시켜, 정제된 생성물(0.88 g, 88%, MW 475.61 g/mol)을 결정질 밝은 녹색의 고체로서 제공하였다.

[0794] ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹; 3408 (NH), 3280 (=CH), 3221 (C-H), 3036 (=CH), 2574 (SO₃H), 2480 (SO₃H), 1484 (C-C), 1226 (O=S=O)

[0795] δ_H (400 MHz; D₂O); 2.98 (12H, s, NCH₃), 3.06 (4H, s, SCH₂), 6.45 (2H, d, J 6, ArH), 6.95 (4H, d, J 4, ArH)

[0796] δ_C (100 MHz; D₂O); 46.2 (NCH₃), 46.4 (SCH₂), 115.1 (CH), 118.1 (CH), 118.4 (QC), 119.8 (CH), 136.5 (QC), 142.1 (QC)

[0797] MP: 268℃ (H₂O)에서 분해

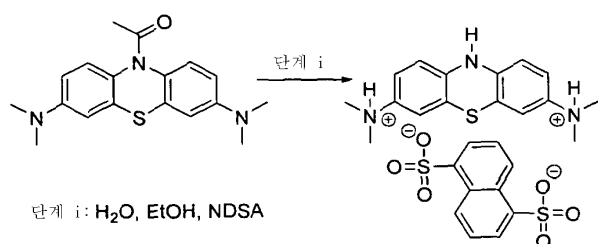
[0798] m/z (EI⁺): 계산치 285.129970; 관찰치 285.130948 (100%, [M-EDSA]⁺).

[0799] m/z (ES⁻): 계산치 188.9528; 관찰치 188.9535 (100%, [M-LMT]⁻).

[0800] 결정학

[0801] LMT.EDSA의 40 mg 시료를 고온 중수소화수(~1 ml)에 용해시키고, 암 상태에서 천천히 냉각시켰다. 발달된 결정을 수집하고, X-선 회절 분석하여, 생성물을 1:1 LMT 대 EDSA 부가물의 일수화물로서 제공하였다. 도 17b를 참조한다.

[0802] 합성 5: N,N,N',N'-테트라메틸-10H-페노티아진-3,7-디아미늄 나프탈렌디설포네이트(LMT.NDSA)의 합성 및 분석



[0803]

[0804] LMT.NDSA의 합성 방법

[0805] 10-아세틸- N,N,N',N'-테트라메틸-10H-페노티아진-3,7-디아민의 산 가수분해에 의해 LMT.NDSA의 합성을 수행하였다. 사용된 산은 1,5-나프탈렌디설포닉산이었고, 용매 조합은 수성 에탄올이었다.

[0806] 실험 상세

[0807] 25 ml 둥근 바닥 플라스크에 10-아세틸-N,N,N',N'-테트라메틸-10H-페노티아진-3,7-디아민(1 g, 3.05 mmol, MW 327.45 g/mol), 1,5-나프탈렌디설포닉산 테트라수화물(1.65 g, 4.58 mmol, MW 360.36 g/mol), 물(1 ml) 및 에탄올(5 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 85℃로 가열하고, 이 온도에서 30분 동안 상기 온도에서 교반하였고, 이 때 혼합물은 여전히 불용성이었다. 고온 혼합물에 물(4 ml)을 첨가하였고, 반응을 95℃로 가열하며, 이 온도에서 8시간 동안 교반하였다. 현탁액을 10분 동안 빙수 상에서 냉각한 후, 여과하여, 조질의 생성물을 밝은 녹색 고체로서 제공하였다. 조질물을 에탄올(3×5 ml)로 세정하고, 3일 동안 공기 건조시켜, 조질의 생성물(1.75 g, 100%, MW 573.71 g/mol)을 밝은 녹색의 고체로서 제공하였다.

- [0808] ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹; 3382 (NH), 3302 (=CH), 3040 (=CH), 2525 (SO₃H), 1478 (C-C), 1238 (O=S=O), 1219 (O=S=O), 1179, 1158, 1030.
- [0809] δ_{H} (400 MHz; D₂O); 3.06 (12H, s, NCH₃), 6.70 (2H, brd, ArH), 7.14 (4H, brd, ArH), 7.43 (2H, t, *J* 8.0, 7.6, Naph-H), 7.94 (2H, d, *J* 7.2, Naph-H), 8.87 (2H, d, *J* 78.4, Naph-H), 9.10 (1H, s, NH)
- [0810] δ_{C} (100 MHz; D₂O); 46.0 (NCH₃), 115.3 (CH), 117.5 (QC), 118.7 (CH), 120.4 (CH), 124.6 (CH), 124.7 (CH), 129.6 (CH), 129.9 (QC), 138.3 (QC), 141.7 (QC), 143.8 (QC).
- [0811] MP; 256°C (MeCN)에서 분해
- [0812] m/z (EI⁺): 계산치 질량 285.129970; 관찰치 285.130367 (100%, [M-NDSA]⁺).
- [0813] m/z (ES⁻): 계산치 질량 286.9684; 관찰치 286.9697 (100%, [M-LMT]⁻).
- [0814] 실시예 2 - 용해도 연구
- [0815] i) N,N,N',N'-테트라메틸-10H-페노티아진-3,7-디아미늄 디브로마이드, 디클로라이드 및 비스(메탄술포네이트)(LMT.2HBr, LMT.2HCl 및 LMT.2MsOH) 염의 용해도
- [0816] HCl(5 M)을 탈이온수에 주의하여 첨가함으로써, 2개의 수용액(21.4°C에서 pH 2.00 및 3.01)을 제조하였다.
- [0817] 각 실험에서, 5 ml 분취량의 상기 용액들 중 하나를 37°C로 가열하였다. 일 분량의 적절한 염(LMT.2MsOH, LMT.2HCl 또는 LMT.2HBr)을 첨가하였고, 혼합물을 수분 동안 교반하여, 고체가 완전히 용해되도록 하였다. 추가의 용해가 일어나지 않을 때까지 상기 단계를 반복하였다.
- [0818] 결과가 하기 표에 나와 있다:

표 14

[0819]

염	pH (21.4°C)	g/5 ml* (37°C)
LMT.2HBr	3.01	4.726-5.236
LMT.2HBr	2.00	4.822-5.096
LMT.2HCl	3.01	4.978-6.029
LMT.2HCl	2.00	4.404-4.961
LMT.2MsOH	2.00	8.825-9.943

- [0820] * 범위의 하한치는 완전 용해가 관찰된 총 중량에 상응한다. 상한치는 포화가 달성되기 전에 첨가된 총 중량이다.
- [0821] 보여지는 바와 같이, LMT.2MsOH는 양호한 수성 용해도를 가진다.
- [0822] ii) LMT.2MsOH 염의 pH 의존성
- [0823] 관련 실험들에서, 하기와 같이 3가지 완충 스톱액을 제조하였다(pH 2, pH 3, 및 pH 7):
- [0824] pH 2 완충 수용액
- [0825] (0.2 M) 염화칼륨(KCl) 용액(50 ml의 탈이온수 중의 0.745 g)을 초기에 제조하였다. 이 용액으로부터 50 mL를 취하였고, 대략 80 ml의 탈이온수로 희석하였다. 이어서, (0.2 M) 염산(HCl) 용액을 사용하여 pH 2로 조정 한 후, 200 mL를 구성하도록 탈이온수로 추가 희석하였다. 21.6°C에서 2.00의 최종 pH를 기록하였다.
- [0826] pH 3 완충 수용액
- [0827] (0.1 M) 프탈산수소칼륨 용액(100 ml의 탈이온수 중의 2.042 g)을 초기에 제조하였다. 이 용액으로부터, 100 mL를 취하고, 대략 50 ml의 탈이온수로 희석하였다. 이어서, 0.2 M HCl 용액을 사용하여 pH를 3으로 조정 한 후, 200 mL를 구성하도록 탈이온수로 추가 희석하였다. 21.7°C에서 2.99의 최종 pH를 기록하였다.
- [0828] pH 7 완충 수용액

[0829] (0.1 M) 일염기성 인산칼륨(KH_2PO_4) 용액(100 mL)의 탈이온수 중의 1.370 g)을 초기에 제조하였다. 이 용액으로부터, 100 mL를 취하고, 대략 80 mL의 탈이온수로 희석하였다. 이어서, 0.5 M 수산화나트륨(NaOH) 용액을 사용하여 pH를 7로 조정 한 후, 200 mL를 구성하도록 탈이온수로 추가 희석하였다. 22°C에서 7.07의 최종 pH를 기록하였다.

[0830] 방법

[0831] 5 mL 분취량의 완충 수용액을 마이크로-플리(micro-flea)를 함유한 바이얼에 첨가하였다. 이 바이얼을 25°C로 설정된 수조에 두었다. 용액에 1 내지 1.5 g 분량의 LMT.2MsOH를 첨가하였다. 각 첨가 후, 10분 교반 시간으로, 최대 용해 기회가 확실히 되었다. 혼합물의 균질성을 눈으로 판단하였다. 교반 시간 후에, 시각적 조사에 의해 판단 시, 고체가 여전히 존재하는 경우, 포화점은 도달된 것으로 판단되었다.

[0832] 결과

[0833] 생성되는 혼합물의 점도는 과량의 고체의 적당한 단리를 불가능하게 하였고, 이에 따라 정확한 용해도 값을 결정할 수 없었다. 궁극적으로, 각각의 결과는 포화점 전에 첨가된 LMT.2MsOH의 총 질량이 하한치를 구성하고 포화점 후에 첨가된 LMT.2MsOH의 총 질량이 하한치를 제공하는 범위로서 보고된다.

[0834] 각각의 3가지 실험들로부터의 결과가 이하에 나와 있다:

표 15

pH	용해도(g/mL)
2.00	1.600 - 1.773
2.99	1.981 - 2.092
7.07	2.033 - 2.114

[0836] 볼 수 있는 바와 같이, 용해도는 pH 저하에 따라 약간 차츰 감소하였으나, LMT.2MsOH는 각각의 3가지 수성 시스템에서 잘 수행되었다.

[0837] 궁극적으로, LMT.2MsOH는 MTC보다 양호한 수성 용해도를 가지고(미도시), 상응하는 클로라이드 및 브로마이드 염에 비해 증진된 용해도를 가진다. 이는 본원에 기재된 처리 및 사용에 대해 증가된 유용성을 제시한다.

[0838] 실시예 3 - 응집 억제 및 독성

[0839] 방법: 타우 응집에 대한 고체상 검정

[0840] 타우-타우 응집 검정은 고상 면역검점에서 정제된 재조합 타우 단편을 이용한다. 방법이 예를 들어 WO 96/30766에 상세히 기재되어 있다. 간략히, 상기 검정은 용액 중 절삭 타우(아미노산 297-391)의 고상 결합 절삭 타우(잔기 297-390)로의 결합을 측정한다. 전자의 결합은 C-말단 Glu-391 잔기를 포화하는 펩티드를 특이적으로 인식하는 항체 mAb 423으로 측정된다. 시험관내 형성된 타우 착체는, 쌍을 이룬 나선 필라멘트의 단백질분해 안정성 코어에서 발견되는, 94/95-아미노산 반복 도메인(잔기 297-390)을 통한 병리학적 타우-타우 결합 상호작용의 안정성의 결과로서 알츠하이머병에서 형성되는 응집된 착체와 유사하다.

[0841] B₅₀ 값(평균±SE로 표시됨)은 타우-타우 결합이 50% 감소되는 화합물의 농도로서 결정된다.

[0842] 방법: 셀 기재 타우 응집 검정

[0843] 상기 검정은, 유도성 프로모터(pOPRSVI)의 제어 하에 전장 인간 타우 단백질(htau40) 양자 모두를 발현하고 또한 구성 프로모터(pcDNA3.1)의 제어 하에 낮은 수준의 절삭 타우(295-390, dGA)를 발현하도록 조작된 3T6 마우스 세포에 기초한다. 다량의 htau40의 발현은 IPTG(10 내지 50 μM)의 첨가에 의해 유도되고, 이는 다시 주형으로 작용하는 dGA 타우의 존재 하에 전장-타우의 응집 및 처리가 일어나는 공정에 의해 부가적 절삭 타우의 생성을 초래한다. 검정에 대한 타우-타우 응집 억제제의 결합은 이 공정을 차단한다. 방법이 WO 02/055720에 더욱 상세히 나와 있다.

[0844] 결과는 12 kD 단편의 발생의 50% 억제가 있는 농도로서 표시된다. 이는 EC₅₀ 값으로 칭해진다.

[0845] 세포(4A 및 이의 클론)를 10-cm 디쉬에서 ~80% 컨플루언시로 성장시킨 후, 2개의 25-웰 플레이트로 분할하고, 24시간 동안 성장시켰다. 시험 항목을 각종 농도로 첨가하고, 24시간 후, IPTG를 첨가한다. 하룻밤 동안 인큐베

이선한 후, 배지를 제거하며, 웰을 PBS로 세정하고, 램리(Laemmli) 완충액의 첨가에 의해 세포를 수집하였다. 후속 겔 전기영동, 웨스턴 블롯팅 및 항체 표지를 위해, 시료를 -20℃에서 저장하였다. 시료를 SDS PAGE에 의해 분리하고, PVDF 막으로 전달하며, 7/51 항체로 표지된 타우를 코닥 이미지 스테이션(Kodak Image Station)에서 ECL에 의해 검출하였다. 화합물을, 모든 시료들이 하나의 겔 상에 있도록 일정 범위의 농도들에 걸쳐 삼벌로 4 개 농도에서 시험하였다. 약물이 없었던 대조군 시료에 대해 정규화된, dGA 대 htau40 밴드의 강도 비를 약물 농도에 대해 플롯팅하였고, EC₅₀ 값을 비가 0.5로 떨어지는 농도로부터 그래프로 결정하였다.

[0846] 방법이 바로 아래의 표 16에 요약되어 있다. MTC(Trx0014.047)를 모든 실험들에서 대조군으로 수행하였고, EC₅₀ 값을 EC₅₀ = 0.59 μM을 가지는 MTC로 정규화하였다.

표 16

[0847]

EC ₅₀ 측정을 위한 검정 절차의 요약	
시점	작용
1일째	세포를 24-웰 플레이트에 배분한다.
2일째	약물을 각종 농도로 첨가한다.
3일째	늦은 오후에 IPTG를 첨가한다.
4일째	아침에 램리 완충액 중에 수집하고 추가 처리 전에 -20℃에서 저장한다.
처리 일	시료를 SDS 페이지 겔 상에 흘리고, PVDF 막으로 보내어, 7/51 항-타우 항체로 표지한다. 블롯을 코닥(Kodak) 1D 소프트웨어를 이용하여 정량화하고, 데이터를 그래프화를 위해 시스태트(Systat) 통계학 패키지로 보낸다.

[0848] 방법: 세포 독성 검정

[0849] 세포(3T6 마우스 섬유아세포)를 10-cm 디쉬에서 ~80% 컨플루언스로 성장시킨 후, 96-웰 플레이트로 분할한다. 96-웰 플레이트 당 10-cm 디쉬의 10%는 웰 당 50 μl이다. 8개 웰의 한 칼럼을 빈 채로 두었다(검정에서 시약 블랭크가 됨). 세포를 하룻밤 동안 성장시킨 후, 약물을 개시 농도(전형적으로 MTC 또는 LMT.2HBr에 대해서는 200 μM)에서 4개 웰에 첨가하였고, 후속 웰에서는 일련의 1:2 희석을 사용하며, 이 때 세포의 최종 4개 웰은 약물이 없는 대조군으로 사용한다. 세포를 48시간 동안 약물의 존재 하에 방치한 후, 배지를 제거하고, 세포를 PBS로 세정하였다. 락테이트 탈수소화효소(LDH) 검정에 기초하는 사이토크스(Cytotox) 96웰 키트(프로메가(Promega))를 이용하여 세포수를 결정하였다. 상기 검정으로 세포 분해 시 해리되는 안정한 세포질 효소인 LDH를 정량적으로 측정한다. 해리된 LDH를 테트라졸륨 염의 적색 포르마잔 생성물로의 전환을 초래하는 효소 검정으로 측정한다. 형성된 색의 양은 분해된 세포수에 비례한다.

[0850] 간략히, 세포를 45 내지 60분 동안 50 μl/웰 1x 세포용해 완충액으로 세포용해한 후, 30분 동안 50 μl/웰 LDH 검정 시약으로 세포용해하고, 50 μl/웰 중지 완충액을 이용하여 반응을 중지시킨다. 흡광도를 490 nm에서 판독한다. 미처리 웰(미처리 세포=1.0) 대비의 흡광도를 약물 용도에 대해 플롯팅하였다. 흡광도가 50% 감소한 농도로부터 LD₅₀를 그래프로 결정하였다. MTC(Trx0014.047)를 LMT.2HBr을 시험한 모든 실험들에서 대조군으로 수행하였고, LD₅₀ = 65 μM로 하여 LD₅₀ 값을 MTC로 보정하였다.

[0851] 결과:

[0852] 본 발명에 다른 각종 비스(술포네이트) 염들을 시험하여, 비스(할라이드) 염 N,N,N',N'-테트라메틸-10H-페노티아진-3,7-디아미늄 디클로라이드(LMTC, LMT.2HCl) 및 N,N,N',N'-테트라메틸-10H-페노티아진-3,7-디아미늄 디(브로마이드) LMT.2HBr, 및 메틸티오니움 클로라이드(MTC)과 비교하였다.

[0853] 상이한 메틸티오니움 염 형태들에 대한 시험관내 데이터가 바로 아래의 표 17에 요약되어 있다:

표 17

[0854]

시험관내 데이터의 요약.				
화합물	LD ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)	THx	B ₅₀ (μM)
MTC	65±5	0.59±0.04	110	195.6±16.1(n=10)
LMT.2HBr	61±4(n=20)	0.66±0.15(n=8)	92	472.4±27.6(n=3)
LMT.2MsOH	34±4(n=8)	0.19±0.04(n=8)	179	238.2±74.2(n=3)

LMT.2HCl	64±8(n=10)	0.63±0.10(n=7)	102	360.8±38.2(n=3)
LMT.2TsOH	87±10(n=8)	0.62±0.34(n=2)	140	296.0±37.9(n=3)
LMT.NDSA	77±15(n=8)	0.71±0.34(n=4)	108	333.7±63.2(n=2)
LMT.EDSA	78±6(n=8)	0.68±0.32(n=4)	115	399.9±17.6(n=2)
LMT.2EsOH	52±3(n=8)	0.52±0.13(n=3)	100	297.0±75.1(n=3)
MSA*	-	NE(20)	-	>500
EDSA*	-	NE(20)	-	>500
THx , 치료 지수($THx = LD_{50}/EC_{50}$) 값은 평균±SE로 표시됨. NE = 유효하지 않음(최대 시험 용량에서) *MSA = 메탄술폰산; EDSA = 에탄디술폰산				

- [0855] 비교
- [0856] LMT.2MsOH 및 LMT.2HCl에 대한 EC50 값(평균±SE)은 각기 0.19±0.04 μM 및 0.63±0.10 μM이고, 상응하는 치료 지수는 179 및 102이다.
- [0857] 타우-타우 응집의 세포-기재 모델에서의 화합물의 상대 강도는 LMT.2MsOH>MTC, LMT.2HBr, LMT.2HCl이다. 치료 지수는 MTC와 비교하여 LMT.2MsOH에 대해 63% 더 크다.
- [0858] 세포-기재 검정에서의 강도 순서는 MTC, LMT.2MsOH>LMT.2HCl>LMT.2HBr이다. LMT.2MsOH 및 LMT.2HCl에 대한 B50 값은 각기 238.2±74.2 μM 및 360.8±38.2 μM이다. 무세포 검정에서의 상대 강도의 순서는 LMT.2MsOH>MTC, LMT.2HCl, LMT.2HBr이다.
- [0859] 실시예 4 - 독성, 불순물 및 조혈계에 대한 영향
- [0860] LMT.2HBr, LMT.2HCl, LMT.2MsOH 또는 MTC를 14일 동안 매일 암컷 위스타(Wistar) 래트에 투여하였고; 용량은 제1일 내지 제10일에서는 95 mg MT/kg/일었고, 제11일 내지 제14일에서는 60 mg MT/kg/일이었다. 일으켜진 신체 자세, 진압된 거동 및 일반적 나약함의 임상적 표시는 모든 처리군들에서 나타났다. 처리-관련 사망이 LMT.2HBr- 및 MTC-처리군에서 일어났다.
- [0861] 적혈 세포 매개변수의 변화는 재생 빈혈을 가리키는 모든 처리군들의 혈액 및 골수에서 나타났다. 이에는 감소된 적혈 세포수, 낮은 헤모글로빈 농도 및 혈액 내 증가된 망상적혈구 수, 및 골수 내 적색 세포 전구체의 증가가 포함되었다. 이는 비장 내 증가된 적혈구생성 수준에 의해 조직학적으로 확증되었다.
- [0862] 호중구 과립구의 수 감소는 모든 처리 동물들의 골수에서 나타났으나, 이 효과의 규모는 다른 군에서보다 LMT.2HBr-처리 군에서 상당히 더 컸다. 이 차이는 또한 LMT.2HBr-처리 동물에서의 성숙 호중구의 두드러진 고갈, MTC로의 중간 감소, 및 LMT.2HCl 또는 LMT.2MsOH 군에서의 감소 부재가 있는 준비된 혈액 스미어(smear)에서 관찰되는 호중구 감소증의 심각도에서도 주목되었다. 이 연구의 결과는, 적어도 래트에서, LMT.2HBr는 LMT.2HCl, LMT.2MsOH 또는 MTC보다 호중구 고갈 경향이 더 크다는 것을 제시한다. 감소된 성숙 호중구 및 과립구의 수는 또한 래트에서 LMT.2HBr의 6개월간의 연구에서 높은 용량(45 mg MT/kg/일)으로 골수에서 관찰되었다. LMT.2HBr 후에 관찰된 감소된 호중구 또는 호중구 감소증은 반전가능하기는 하나, 환자를 세균 감염에 더 잘 영향을 받게 만들어, 그 일차적 역할이 세균의 파멸에 있다.
- [0863] 따라서, LMT.2MsOH는 호중구 반응 및 내인성(tolerability)(용량-관련 사망) 모두와 관련하여 래트에서 LMT.2HBr에 비해 향상된 성질을 나타낸다.
- [0864] 표: 상이한 염 형태의 LMT의 14일 경구 투여 후, 래트에서의 호중구 반응. 총 호중구는 총 백혈 세포의 퍼센티지로서 기록된다(대략 100개의 백혈 세포(범위 100 내지 107)를 각 슬라이드로부터 조사하였고; 미성숙 호중구의 존재 하에서의 빈도를 동물군 당 기록하였으며; 용량 관련 사망은 8마리의 래트로 된 군 당 동물 수로서 기록하였다.

표 18

[0865]

화합물	호중구	조기 호중구	용량 관련 사망
비히클 대조군	15.50%	0/8	0/8
LMT.2HBr	3.00% *	8/8	2/8
LMT.2HCl	19.90%	2/8	0/8
LMT.2MsOH	18.30%	1/8	0/8

- [0866] * 대조군 대비 $P < 0.001$
- [0867] LMT.2HCl 및 LMT.2MsOH가 상기 분석에서 필적하나, 2가지 염 형태에서 발견된 불순물의 구분이 있다. LMT.2HCl에 대해, 염화메틸의 존재를 합성 중에 검출하여, 전부 제거하기 곤란한 방식으로 생성물 내에 포획하였다. 이와 대조적으로, 에틸 및 메틸 메탄술포네이트(EMS, MMS)와 같은 불순물은 LMT.2MsOH 합성 공정에서의 훨씬 더 낮은 수준으로 제어될 수 있었다.
- [0868] 래트, 원숭이 및 미니피크에서 조혈계에 대한 연구를 수행하였다.
- [0869] 메트헤모글로빈 혈증이 관찰된 최저 용량은 래트에서는 15 mg MT/kg/일(MTC 및 LMT.2HBr) 또는 30 mg MT/kg/일(LMT.2MsOH)이었고, 영장류에서는 5.3 mg MT/kg/일이었으며(MTC), 미니피크에서는 10 mg MT/kg/일(LMT.2MsOH 및 LMT.2HBr)이었다.
- [0870] 미니피크에서의 9개월 LMT.2MsOH 연구에서 처음 28일간의 투약 후, 3 mg MT/kg/일에서는 메트헤모글로빈 혈증의 표시가 없다.
- [0871] 그러나, 예상되는 바와 같이, MTC, LMT.2HBr 또는 LMT.2MsOH의 용량 수준이 증가함에 따라, 증가하는 메트헤모글로빈 수준, 및 궁극적으로는 내인성이 없는 용량에서의 하인즈(Heinz) 체(적혈 세포 내에 변성, 석출된 헤모글로빈의 응집물) 형성에 의해 입증되는 바, RBC로의 산화성 스트레스의 표시가 용량 관련 방식으로 나타났다.
- [0872] 실시예 5 - 약물동태학
- [0873] 도 18은 (2회 경구 용량인 2 및 15 mg/kg에서의) LMT.2HBr, LMT.2HCl 및 LMT.2MsOH의 투약 후 경시적 MT 부분의 피크 내 혈장 농도의 비교를 도시한다.
- [0874] 볼 수 있는 바와 같이, LMT.2MsOH에 대한 (1시간의 T_{max} 에서의) C_{max} 는 LMT.2HCl 또는 LMT.2HBr에 대한 C_{max} 보다 2배 초과 더 컸다. 따라서, LMT.2MsOH는 LMT.2HCl 또는 LMT.2HBr보다 MT로의 더욱 효과적인 노출을 제공할 수 있다.
- [0875] 실시예 6 - 위 자극 연구
- [0876] 연구(MTC 또는 LMT.2HBr를 이용한 28일 래트): 말단 동물로부터의 위 내 선택된 현미경관찰 발견물의 발생을 및 심각도

표 19

[0877]

홍골, 대퇴골, 간 및 비장에서의 선택 발견물의 발생을 및 심각도: 최종 사망																
		수컷							암컷							
		1M	2M	3M	4M	5M	6M	7M	1F	2F	3F	4F	5F	6F	7F	
		MTC				LMT.2HBr			MTC				LMT.2HBr			
조직 및 발견물	수준(mg/kg/일)	0	5	30	90	5	30	90	0	5	30	90	5	30	90	
	조사 횟수:	5	0	0	5	0	0	5	5	0	0	5	0	0	5	
위(비선)																
위염	1	-			-			1	-			-			-	
	2	-			1			-	-			-			1	
	3	-			-			1	-			1			1	
염증성 세포 침윤	1	-			1				-			-			-	
주: "-" = 발견물 부재, 1 = 최소, 2 = 경미, 3 = 보통, 4 = 보통 정도로 심각, 5 = 심각																

- [0878] 이상으로부터, 군 당 10으로 하여 이하가 예측될 수 있다.

표 20

[0879]

홍골, 대퇴골, 간 및 비장에서 선택 발견물의 발생률 및 심각도: 최종 사망																
		수컷							암컷							
		1M	2M	3M	4M	5M	6M	7M	1F	2F	3F	4F	5F	6F	7F	
		MTC				LMT, 2HBr			MTC				LMT, 2HBr			
조직 및 발견물	수준(mg/kg/일)	0	5	30	90	5	30	90	0	5	30	90	5	30	90	
	조사 횟수:	10	0	0	10	0	0	10	10	0	0	10	0	0	10	
위(비선)																
위염	1	-			-			2	-			-			-	
	2	-			2			-	-			-			2	
	3	-			-			2	-			2			2	
총					2			4				2			4	

[0880]

연구(LMT.2MsOH를 이용한 28일 래트): 말단 동물로부터의 홍골, 간, 비장 및 위 내 선택된 현미경관찰 발견물의 발생률 및 심각도

표 21

[0881]

홍골, 대퇴골, 간 및 비장에서의 선택 발견물의 발생을 및 심각도: 최종 사망										
		수컷					암컷			
		1M	2M	3M	4M		1F	2F	3F	4F
조직 및 발견물	수준 (mg/kg/일)	0	5	30	90		0	5	30	90
	조사 횟수:	10	0	0	10		10	0	0	10
	등급* -									
위(비선)										
위염	1	-			-		-			-
	2	-			2		-			2
	3	-			-		-			1
총					2					3
염증성 세포 침윤	1	-			4		-			4
	2	-			-		-			1
* 주: "-" = 발견물 부재, 1 = 최소, 2 = 경미, 3 = 보통, 4 = 보통 정도로 심각, 5 = 심각										

[0882]

이 결과들은 LMT.2MsOH가 LMT.2HBr보다 더 적은 위 자극을 유발함을 보여준다.

[0883]

실시예 7 - 제형

[0884]

제제예 1: 직접적 압축을 이용한 LMTM 정제의 제조

[0885]

하기 조성을 가지는 정제를 직접 압축 방법에 의해 제조하였다:

표 22

[0886]

정제 강도(LMT mg/정제)					
	50	75	100	125	150
성분	(mg/정제)				
LMTM	84.43	126.65	168.86	211.08	253.29

분무 건조된 만니톨	344.57	302.35	290.14	392.92	425.71
미세결정질 셀룰로스(아비셀(Avicel) PH102 또는 PH112)	50.00	75.00	95.00	125.00	150.00
크로스포비돈(가교된 폴리비닐피롤리돈)	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
스테아르산마그네슘	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00
총 정제 코어 중량	500.00	525.00	575.00	750.00	850.00

[0887] LMTM, 분무 건조된 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 크로스포비돈 및 스테아르산마그네슘을 텀블링 블렌더에서 배합한 후, 정제화 기계를 이용하여 압축하였다.

[0888] 이어서, 정제 코어를 오파드리* 블루(*일정 범위의 필름 코팅 물질에 대한 컬러콘의 등록상표)의 수성 현탁액으로 필름 코팅하였다.

[0889] 제제예 2: 건식 과립화(롤러 압축)를 이용한 LMTM 정제의 제조

[0890] 하기 조성을 가지는 정제를 건식 과립화 방법에 의해 제조하였다:

표 23

	정제 강도 (LMT mg/정제)				
	50	75	100	125	150
성분	(mg/정제)				
LMTM	84.43	126.65	168.86	211.08	253.29
분무 건조된 만니톨	344.57	302.35	290.14	392.92	425.71
미세결정질 셀룰로스(아비셀 PH102 또는 PH112)	50.00	75.00	95.00	125.00	150.00
크로스포비돈(가교된 폴리비닐피롤리돈)	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
스테아르산마그네슘	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00
총 정제 코어 중량	500.00	525.00	575.00	750.00	850.00

[0892] LMTM, 분무 건조된 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 크로스포비돈 및 스테아르산마그네슘을 텀블링 블렌더에서 배합하였다. 이어서, 믹스를 롤러 압축기를 이용하여 건식 과립화한 후, 적당한 스크린을 이용한 진동 과립기로 분쇄하였다. 이 경우에, 스테아르산마그네슘의 절반을 롤러 압축 전에 사용하였고, 스테아르산마그네슘의 절반은 통상적 정제화 기계에서의 압축 전에 과립화 및 배합에 투입하였다.

[0893] 이어서, 정제 코어를 오파드리* 블루(*일정 범위의 필름 코팅 물질에 대한 컬러콘의 등록상표)의 수성 현탁액으로 필름 코팅하였다.

[0894] 제제예 3: 건식 과립화(슬러깅)를 이용한 LMTM 정제의 제조

[0895] 하기 조성을 가지는 정제를 추가 건식 과립화 방법에 의해 제조하였다.

표 24

	정제 강도 (LMT mg/정제)				
	50	75	100	125	150
성분	(mg/정제)				
LMTM	84.43	126.65	168.86	211.08	253.29
분무 건조된 만니톨	344.57	302.35	290.14	392.92	425.71
미세결정질 셀룰로스(아비셀 PH102 또는 PH112)	50.00	75.00	95.00	125.00	150.00
크로스포비돈(가교된 폴리비닐피롤리돈)	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
스테아르산마그네슘	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00
총 정제 코어 중량	500.00	525.00	575.00	750.00	850.00

[0897] LMTM 및 부형제를 텀블링 블렌더에서 배합한 후, 압축하여, 정제화 기계를 이용하여 슬러그(기본형의 편평한 면

의 정제)를 생성시켰다.

[0898] 이어서, 슬러그를 20 메쉬 스크린이 장착된 진동 과립기로 분쇄하였다.

[0899] 이 예에서, 스테아르산마그네슘의 절반을 슬러깅 전에 사용하였고, 스테아르산마그네슘의 다른 절반은 통상적 정제화 기계에서의 압축 전에 과립화 및 배합에 투입하였다.

[0900] 이어서, 정제 코어를 오파드리* 블루(*일정 범위의 필름 코팅 물질에 대한 컬러콘의 등록상표)의 수성 현탁액으로 필름 코팅하였다.

[0901] 제제예 4: 부형제의 습식 과립화 및 LMTM 과립의 혼입에 의한 LMTM 정제의 제조

[0902] 하기 조성을 가지는 정제를 습식 과립화 방법에 의해 제조하였다:

표 25

	정제 강도 (LMT mg/정제)				
	50	75	100	125	150
성분	(mg/정제)				
LMTM	84.43	126.65	168.86	211.08	253.29
만니톨	334.57	292.35	280.14	380.92	413.71
미세결정질 셀룰로스(아비셀 PH102)	50.00	75.00	95.00	125.00	150.00
크로스포비돈(가교된 폴리비닐피롤리돈)	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
폴리비닐피롤리돈	10.00	10.00	10.00	12.00	12.00
스테아르산마그네슘	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00
총 정제 코어 중량	500.00	525.00	575.00	750.00	850.00

[0904] 만니톨, 크로스포비돈(전체의 1/3) 및 미세결정질 셀룰로스를 텀블링 블렌더에서 배합하였다. 이어서, 복합 물질을 물 중 PVP의 용액을 이용하여 과립화하였다. 습한 덩어리를 유동층 건조기에서 건조시킨 후, 적당한 스크린이 장착된 진동 과립기로 분쇄하였다.

[0905] 이어서, 분쇄된 물질을 통상적 정제화 기계에서의 압축 전에 나머지 크로스포비돈 및 스테아르산마그네슘, 및 LMTM과 배합하였다. 이어서, 정제 코어를 오파드리* 블루(*일정 범위의 필름 코팅 물질에 대한 컬러콘의 등록상표)의 수성 현탁액으로 필름 코팅하였다.

[0906] 제제예 5: LMTM 캡슐의 제조

[0907] 하기 조성을 가지는 캡슐을 제조하였다.

표 26

	캡슐 강도 (LMT mg/캡슐)					
	50	75	100	125	150	200
성분	mg/캡슐					
LMTM	84.43	126.65	168.86	211.08	253.29	337.72
분무 건조된 만니톨	191.07	148.85	116.64	79.42	42.21	37.78
크로스포비돈(가교된 폴리비닐피롤리돈)	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
스테아르산마그네슘	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
총 캡슐 충전 중량	280.00	280.00	290.00	295.00	300.00	380.00

[0909] LMTM 및 부형제를 텀블링 블렌더에서 배합하였다. 생성되는 약물 배합물을 캡슐 충전 기계를 이용하여 캡슐에 충전하였다(크기 1 캡슐 내로 50, 75, 100, 125 및 150 mg 제형, 및 크기 0 캡슐 내로 200 mg 제형). 젤라틴 캡슐 및 HPMC 캡슐 모두를 제조하였다.

[0910] 제제예 6: LMTM 75 mg 필름 코팅 정제로 시험한 안정성 결과

표 27

시험	시점 (개월)	저장 위치	
		25℃/60%RH	40℃/75%RH
% LMT 유리 염기로서의 검정	0	102.2	102.2
	1	101.5	94.8
	3	100.0	94.2
	6	96.4	행해지지 않음
	9	95.6	행해지지 않음
	12	96.0	행해지지 않음

제제예 7: LMTM 100 mg 필름 코팅 정제로 시험한 안정성 결과

표 28

시험	시점 (개월)	저장 위치	
		25℃/60%RH	40℃/75%RH
% LMT 유리 염기로서의 검정	0	101.0	101.0
	1	96.7	93.7
	3	95.9	92.8
	6	96.0	94.2
	9	97.1	행해지지 않음
	12	96.8	행해지지 않음

제제예 8: LMTM 75 mg 필름 코팅 정제로 시험한 안정성 결과

표 29

시험	시점 (개월)	저장 위치	
		25℃/60%RH	40℃/75%RH
% 형성 MT	0	2.16	2.06
	1	2.05	3.79
	3	2.19	4.51
	6	2.83	5.71
	9	3.53	행해지지 않음
	12	3.28	행해지지 않음

제제예 9: LMTM 100 mg 필름 코팅 정제로 시험한 안정성 결과

표 30

시험	시점 (개월)	저장 환경	
		25℃/60%RH	40℃/75%RH
형성 MT %	0	2.07	2.07
	1	1.78	3.27
	3	1.81	4.92
	6	2.51	5.07
	9	2.72	
	12	2.88	

[0918] 제제예 10: LMTB 100 mg 필름 코팅 정제

표 31

[0919]

물질	mg/정제 (LMT 로서)	mg/정제 (LMTM로서)	% (코어만)
정제 코어			
LMTB(배치 번호 0802100070)	100.00	163.03	32.61
분무 건조 만니톨 (퍼일리톨 (Pearlitol) 200 SD)	329.00	265.97	53.19
미세결정질 셀룰로스	50.00	50.00	10.00
크로스포비돈	15.00	15.00	3.00
스테아르산마그네슘	6.00	6.00	1.20
총 정제 코어	500.00	500.00	100.00
필름 코팅			
폴리비닐 알코올 (가수분해 부)	8.80	8.80	
활석	4.00	4.00	
이산화티탄	3.10	3.10	
마크로골(Macrogol) PEG 3350	2.47	2.47	
레시틴 (대두)	0.70	0.70	
산화철 옐로우	0.47	0.47	
인디오 카르민 알루미늄 레이크	0.45	0.45	
총 필름 코팅 정제	520.00	520.00	
제조사	피라말(Piramal), 영국 모페쓰 소재		
정제 코어 배치 번호	A02581		
제조 일자	2009년 10월 15일		

[0920] 상기 제형을 가지는 정제를 상기 기재된 바와 같은 직접적 압착법에 의해 제조한 후, 필름 코팅하였다(제제예 1 참조).

[0921] 제제예 11: LMTM 75 mg 필름 코팅 정제

표 32

[0922]

물질	mg/정제 (이론치)	mg/정제 (실제치)	% (코어만)
정제 코어			
LMTM(배치 번호 800225510 & 80224450)	75.00	126.80	24.15
분무 건조 만니톨 (퍼일리톨 200 SD)	354.00	302.20	57.56
미세결정질 셀룰로스	75.00	75.00	14.29
크로스포비돈	15.00	15.00	2.86
스테아르산마그네슘	6.00	6.00	1.14
총 정제 코어	525.00	525.00	100.00
필름 코팅			
폴리비닐 알코올 (가수분해 부)	13.86	13.86	
활석	6.30	6.30	
이산화티탄	4.89	4.89	
마크로골 PEG 3350	3.89	3.89	
레시틴 (대두)	1.10	1.10	
산화철 옐로우	0.75	0.75	
인디오 카르민 알루미늄 레이크	0.71	0.71	
총 필름 코팅 정제	556.5	556.5	

제조사	피라말, 영국 모페쓰 소재		
정제 코어 배치 번호	A04827		
제조 일자	2010년 8월 5일		

[0923] 상기 제형을 가지는 정제를 상기 기재된 바와 같은 직접적 압착법에 의해 제조한 후, 필름 코팅하였다(제제예 1 참조).

[0924] 제제예 12 - 용해 연구

[0925] 제제예 10 및 11에서 제조된 LMTB 필름 코팅 정제(3×100 mg) 및 LMTM 정제(4×75 mg)를 50 rpm의 패들 속도로 교반하였고(도 19 참조), 표준 약전 방법(USP 34) 및 이하 명시된 조건을 이용하여 용해 속도를 평가하였다.

[0926] 기기 조건

표 33

매개변수	조건
매질	0.1 M HCl(He 퍼징으로 탈기됨)
매질 체적	1000 ml, 6개 용기
용존 산소	<3.00 ppm
배쓰 온도	37°C ± 0.5°C
패들	테플론 코팅
패들 속도	50 rpm
폴 체적	10 ml-매질 교체가 없음
필터	HDPE 10 μm
시점	10, 15, 30 및 45분
용기	6(빛으로부터 보호됨)
λ _{max} LTM	255 nm
시료 작업 농도(μg/ml)	약 5 μg/ml(유기 염기로서) LMT
표준 작업 농도(μg/ml)	약 5 μg/ml(유기 염기로서) LMT

[0928] (Q = 45분에서 75%. S1의 경우, 6개의 정제들 중 6개가 45분에 80% 이상의 용해율을 가짐).

[0929] 결과가 하기 표에 나와 있다.

[0930] LMTM(4×75 mg; 배치 No: A04827)

[0931] 용해(용해율 %):

표 34

용기	T=10분	T=15분	T=30분	T=45분
1	94	95	97	99
2	90	91	94	95
3	94	94	97	97
4	95	94	97	97
5	92	92	94	94
6	93	92	96	97
평균	93	93	96	97

[0933] LMTB(3×100 mg; 배치 번호: A02581)

[0934] 용해(용해율 %):

표 35

용기	T=10분	T=15분	T=30분	T=45분
1	91	95	96	96

2	96	100	99	99
3	95	98	98	99
4	93	95	96	96
5	96	98	99	100
6	98	102	102	102
평균	95	98	98	99

[0936] 정상 조건(25℃/60% RH) 또는 '스트레스' 조건(40℃/75% RH) 하에 다양한 시간 동안 저장한 정제를 또한 동일 방법을 이용하여 시험하였다.

[0937] 결과는 이하 표에 나와 있다.

[0938] LMTM(4×75 mg; 배치 No: A04827) - 25℃/60% RH 하에 저장

[0939] 용해(용해율 %):

표 36

[0940]

저장 시간	용기	T=10분	T=15분	T=30분	T=45분
1 개월	1	97	97	97	99
	2	96	98	101	101
	3	98	99	102	102
	4	95	97	98	100
	5	97	98	101	101
	6	98	98	100	101
	평균	97	98	100	101
3개월	1	91	93	95	97
	2	92	95	96	96
	3	93	94	95	97
	4	92	93	96	96
	5	93	94	95	96
	6	90	91	94	95
	평균	92	93	95	96
6개월	1	89	89	90	91
	2	91	90	93	94
	3	98	97	98	98
	4	97	97	99	99
	5	94	94	96	96
	6	88	90	93	93
	평균	93	93	95	95
9개월	1	92	93	92	94
	2	90	94	95	97
	3	86	91	90	93
	4	85	91	96	94
	5	90	85	94	94
	6	92	96	94	96
	평균	89	92	93	94

[0941] LMTM(4×75 mg; 배치 No: A04827) - 40℃/75% RH 하에 저장

[0942] 용해(용해율 %):

표 37

[0943]

저장 시간	용기	T=10분	T=15분	T=30분	T=45분
-------	----	-------	-------	-------	-------

1 개월	1	94	95	97	98
	2	94	96	96	97
	3	94	96	94	96
	4	94	95	95	95
	5	100	102	103	101
	6	93	94	96	97
	평균	95	96	97	97
3개월	1	92	93	95	96
	2	93	94	95	97
	3	89	91	92	92
	4	89	89	89	91
	5	93	95	96	97
	6	93	95	98	97
	평균	91	93	94	95
6개월	1	69	84	92	94
	2	93	94	97	91
	3	64	85	92	94
	4	74	89	92	94
	5	91	95	95	96
	6	73	90	93	94
	평균	77	89	94	94

[0944] LMTB(3×100 mg; 배치 No: A02581) - 25℃/60% RH 하에 저장

[0945] 용해(용해율 %):

표 38

[0946]	저장 시간	용기	T=10분	T=15분	T=30분	T=45분
	3주	1	96	98	98	98
		2	94	97	97	98
		3	94	97	97	97
		4	98	100	101	101
		5	92	94	95	95
		6	92	95	97	97
		평균	94	97	98	98
	3개월	1	89	92	92	92
		2	89	92	93	92
		3	93	96	96	96
		4	95	98	99	98
		5	95	96	96	96
		6	96	99	98	97
		평균	93	96	96	95
	6개월	1	96	97	96	97
		2	95	101	100	101
		3	95	97	96	97
		4	95	95	95	96
		5	96	98	99	99
		6	95	94	94	96
		평균	95	97	97	98
	9개월	1	87	91	93	91
		2	88	92	94	92
		3	90	93	91	92
		4	91	95	93	94
		5	91	93	93	92
		6	94	95	95	93
		평균	90	93	93	92
	12개월	1	92	97	98	97

2	91	92	92	92
3	95	96	95	96
4	94	95	95	95
5	89	89	89	89
6	97	98	98	98
평균	93	94	95	94

[0947] LMTB(3×100 mg; 배치 No: A02581) - $40^\circ\text{C}/75\%$ RH 하에 저장

[0948] 용해(용해율 %):

표 39

[0949]

저장 시간	용기	T=10분	T=15분	T=30분	T=45분
3주	1	94	98	99	98
	2	96	100	100	101
	3	94	97	96	97
	4	94	98	98	98
	5	95	97	98	98
	6	95	97	98	97
	평균	95	98	98	98
3개월	1	92	93	94	93
	2	93	97	97	97
	3	90	92	92	92
	4	84	89	94	94
	5	84	97	97	97
	6	93	94	93	94
	평균	89	94	95	95
6개월	1	8	72	96	96
	2	48	82	95	96
	3	91	93	94	94
	4	94	98	98	99
	5	13	71	93	93
	6	74	87	92	93
	평균	55	84	95	95

[0950] 별첨 - 결정학 데이터

[0951] LMT.EDSA에 대한 결정학 데이터(도 17a):

표 40

[0952]

LMT.EDSA에 대한 결정 데이터 및 구조 결정	
식별 코드	6408CM136
실험식	$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_3$
식 중량	493.62
온도	100(2) K
파장	0.71073 Å
결정계	단사정계
공간군	C2/c
유닛 셀 치수	$a = 18.2832(3) \text{ Å}$ $\alpha = 90^\circ$.
	$b = 11.8667(3) \text{ Å}$ $\beta = 114.1990(10)^\circ$.
	$c = 10.9539(2) \text{ Å}$ $\gamma = 90^\circ$.
체적	$2167.74(8) \text{ Å}^3$
Z	4
밀도 (계산치)	1.519 Mg/m^3

흡수 계수	0.389 mm^{-1}
F(000)	1048
결정 크기	$0.28 \times 0.21 \times 0.18 \text{ mm}^3$
데이터 수집에 대한 쉼타 범위	2.11 내지 27.51°
지수 범위	$-23 \leq h \leq 23$, $-15 \leq k \leq 15$, $-14 \leq l \leq 14$
수집 반사	25214
독립 반사	2487 [R(int) = 0.0486]
쉼타로의 완비성 = 25.00°	99.9%
흡수 보정	동등물로부터의 반실험
최대 및 최소 투과율	0.9333 및 0.8989
결정 방법	F2에 대한 전행열-최소자승법
데이터/제한자/매개변수	2487/0/144
F ² 에 대한 집합도	1.080
최종 R 지수 [I>2시그마 (I)]	R1 = 0.0315, wR2 = 0.0906
R 지수(모든 데이터)	R1 = 0.0336, wR2 = 0.0925
최대 회절 피크 및 정공	0.333 및 $-0.654 \text{ e. \AA}^{-3}$

[0953] [표 41]

[0954] LMT.EDSA에 대한 원자 좌표($\times 10^4$) 및 동등한 등방성 교체 매개변수($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U(eq)는 직교 U^{ij} 텐서의 추적의 1/3으로 정의된다.

	x	y	z	U(eq)
S(1)	10000	2270(1)	12500	19(1)
S(2)	3802(1)	204(1)	9934(1)	11(1)
N(1)	10000	-370(1)	12500	18(1)
N(2)	7750(1)	1619(1)	7782(1)	12(1)
O(1)	3943(1)	-435(1)	11137(1)	18(1)
O(2)	3830(1)	1425(1)	10131(1)	17(1)
O(3)	3063(1)	-144(1)	8793(1)	15(1)
C(1)	9411(1)	1332(1)	11218(1)	13(1)
C(2)	9493(1)	154(1)	11332(1)	14(1)
C(3)	9040(1)	-512(1)	10228(1)	16(1)
C(4)	8481(1)	-30(1)	9061(1)	16(1)
C(5)	8383(1)	1126(1)	8996(1)	13(1)
C(6)	8852(1)	1814(1)	10051(1)	13(1)
C(8)	7127(1)	2225(1)	8087(1)	16(1)
C(9)	8070(1)	2352(1)	7003(1)	17(1)
C(10)	4593(1)	-141(1)	9448(1)	13(1)
O(1S)	5000	2293(1)	2500	24(1)

[0955]

[0956] [표 42]

[0957] LMT.EDSA에 대한 결합 길이[Å] 및 각[°].

S(1)-C(1)	1.7696(13)
S(1)-C(1)#1	1.7696(13)
S(2)-O(1)	1.4488(10)
S(2)-O(2)	1.4629(10)
S(2)-O(3)	1.4747(10)
S(2)-C(10)	1.7802(13)
N(1)-C(2)	1.3826(15)
N(1)-C(2)#1	1.3826(15)
N(1)-H(1)	0.8800
N(2)-C(5)	1.4785(16)
N(2)-C(9)	1.4959(17)
N(2)-C(8)	1.4970(17)
N(2)-H(2)	0.9300
C(1)-C(6)	1.3913(17)
C(1)-C(2)	1.4049(18)
C(2)-C(3)	1.3972(19)
C(3)-C(4)	1.3908(19)
C(3)-H(3)	0.9500
C(4)-C(5)	1.3804(19)
C(4)-H(4)	0.9500
C(5)-C(6)	1.3881(18)
C(6)-H(6)	0.9500
C(8)-H(8A)	0.9800
C(8)-H(8B)	0.9800
C(8)-H(8C)	0.9800
C(9)-H(9A)	0.9800
C(9)-H(9B)	0.9800
C(9)-H(9C)	0.9800
C(10)-C(10)#2	1.522(2)
C(10)-H(10A)	0.9900
C(10)-H(10B)	0.9900
O(1S)-H(1O1)	0.7486
O(1S)-H(2O1)	0.9717
C(1)-S(1)-C(1)#1	102.05(9)
O(1)-S(2)-O(2)	113.66(6)
O(1)-S(2)-O(3)	112.60(6)
O(2)-S(2)-O(3)	111.52(6)
O(1)-S(2)-C(10)	106.77(6)
O(2)-S(2)-C(10)	106.71(6)
O(3)-S(2)-C(10)	104.89(6)
C(2)-N(1)-C(2)#1	126.50(17)
C(2)-N(1)-H(1)	116.7

[0958]

C(2)#1-N(1)-H(1)	116.7
C(5)-N(2)-C(9)	113.51(10)
C(5)-N(2)-C(8)	112.13(10)
C(9)-N(2)-C(8)	111.06(11)
C(5)-N(2)-H(2)	106.5
C(9)-N(2)-H(2)	106.5
C(8)-N(2)-H(2)	106.5
C(6)-C(1)-C(2)	120.17(12)
C(6)-C(1)-S(1)	116.69(10)
C(2)-C(1)-S(1)	123.14(10)
N(1)-C(2)-C(3)	118.76(13)
N(1)-C(2)-C(1)	122.44(13)
C(3)-C(2)-C(1)	118.79(12)
C(4)-C(3)-C(2)	120.95(13)
C(4)-C(3)-H(3)	119.5
C(2)-C(3)-H(3)	119.5
C(5)-C(4)-C(3)	119.15(13)
C(5)-C(4)-H(4)	120.4
C(3)-C(4)-H(4)	120.4
C(4)-C(5)-C(6)	121.24(12)
C(4)-C(5)-N(2)	118.50(12)
C(6)-C(5)-N(2)	120.25(12)
C(5)-C(6)-C(1)	119.54(12)
C(5)-C(6)-H(6)	120.2
C(1)-C(6)-H(6)	120.2
N(2)-C(8)-H(8A)	109.5
N(2)-C(8)-H(8B)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5
N(2)-C(8)-H(8C)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8C)	109.5
H(8B)-C(8)-H(8C)	109.5
N(2)-C(9)-H(9A)	109.5
N(2)-C(9)-H(9B)	109.5
H(9A)-C(9)-H(9B)	109.5
N(2)-C(9)-H(9C)	109.5
H(9A)-C(9)-H(9C)	109.5
H(9B)-C(9)-H(9C)	109.5
C(10)#2-C(10)-S(2)	111.21(12)
C(10)#2-C(10)-H(10A)	109.4
S(2)-C(10)-H(10A)	109.4
C(10)#2-C(10)-H(10B)	109.4
S(2)-C(10)-H(10B)	109.4
H(10A)-C(10)-H(10B)	108.0
H(101)-O(1S)-H(2O1)	100.8

[0959]

[0960] 동등 원자를 발생시키는 데 사용되는 대칭 변형:

[0961] #1 $-x+2$, y , $-z+5/2$ #2 $-x+1$, $-y$, $-z+2$

[0962] [표 43]

[0963] LMT.EDSA에 대한 이방성 교체 매개변수($\text{\AA}^2 \times 10^3$). 이방성 교체 인자 지수는 이하의 형태를 취한다: $-2p^2[h^2 a^* U^{11} + \dots + 2h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
S(1)	20(1)	10(1)	14(1)	0	-6(1)	0
S(2)	10(1)	12(1)	9(1)	0(1)	2(1)	0(1)
N(1)	22(1)	9(1)	14(1)	0	-3(1)	0
N(2)	12(1)	13(1)	9(1)	0(1)	2(1)	-1(1)
O(1)	16(1)	22(1)	13(1)	5(1)	5(1)	0(1)
O(2)	17(1)	13(1)	17(1)	-2(1)	4(1)	0(1)
O(3)	11(1)	16(1)	13(1)	-1(1)	0(1)	-1(1)
C(1)	12(1)	13(1)	11(1)	-1(1)	2(1)	-2(1)
C(2)	12(1)	13(1)	13(1)	0(1)	2(1)	0(1)
C(3)	19(1)	11(1)	14(1)	-2(1)	3(1)	-1(1)
C(4)	16(1)	15(1)	12(1)	-2(1)	2(1)	-1(1)
C(5)	12(1)	15(1)	10(1)	1(1)	2(1)	0(1)
C(6)	13(1)	12(1)	12(1)	0(1)	4(1)	0(1)
C(8)	13(1)	18(1)	15(1)	1(1)	5(1)	1(1)
C(9)	18(1)	22(1)	12(1)	2(1)	6(1)	-2(1)
C(10)	11(1)	17(1)	10(1)	-2(1)	3(1)	-1(1)
O(1S)	25(1)	14(1)	18(1)	0	-7(1)	0

[0964]

[0965]

[0966]

[표 44]

수소 좌표(x 10⁴) 및 등방성 교체 매개변수 ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$) for LMT.EDSA.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	10000	-1111	12500	22
H(2)	7492	1019	7227	15
H(3)	9114	-1305	10275	19
H(4)	8171	-489	8319	19
H(6)	8791	2610	9978	15
H(8A)	6937	1734	8616	23
H(8B)	6675	2426	7248	23
H(8C)	7359	2911	8596	23
H(9A)	8321	3023	7531	26
H(9B)	7629	2582	6164	26
H(9C)	8469	1933	6802	26
H(10A)	4571	-955	9239	16
H(10B)	4521	284	8628	16
H(101)	5146	2050	3190	29
H(201)	4556	1790	2015	29

[0967]

[0968]

[0969]

LMT.2EsOH에 대한 결정학 데이터(도 17b)

표 45

[0970]

LMT.2EsOH에 대한 결정 데이터 및 구조 결정.	
식별 코드	6408cm173c_0m
실험식	C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O ₆ S ₃
식 중량	505.66
온도	100(2) K
파장	0.71073 Å
결정계	단사정계
공간군	C2/c
유닛 셀 치수	a = 40.8384(12) Å α = 90 ° . b = 25.2658(7) Å β = 115.4540(10) ° . c = 20.3833(6) Å γ = 90 ° .
체적	18990.2(9) Å ³
Z	32

밀도(계산치)	1.415 Mg/m ³
흡수 계수	0.354 mm ⁻¹
F(000)	8576
결정 크기	0.32×0.24×0.18 mm ³
데이터 수집에 대한 쉼타 범위	0.98 내지 25.00 °
지수 범위	-48<=h<=48, -29<=k<=30, -24<=l<=23
수집 반사	108984
독립 반사	16707 [R(int) = 0.0912]
쉼타로의 완비성 = 25.00℃	99.9%
흡수 보정	동등물로부터의 반실험
최대 및 최소 투과율	0.9391 및 0.8952
결정 방법	F2에 대한 진행열-최소자승법
데이터/제한자/매개변수	16707/25/1205
F ² 에 대한 집합도	1.085
최종 R 지수 [I>2시그마(I)]	R1 = 0.0628, wR2 = 0.1638
R 지수(모든 데이터)	R1 = 0.0986, wR2 = 0.1918
최대 회절 피크 및 정공	2.683 및 -0.811 e.Å ⁻³

[0971] [표 46]

[0972] LMT.2EsOH에 대한 원자 좌표($\times 10^4$) 및 동등 등방성 교체 매개변수($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U(eq)는 직교 U^{ij} 텐서의 추적의 1/3으로 정의된다.

	x	y	z	U(eq)
S(1A)	256(1)	3950(1)	1866(1)	69(1)
N(1A)	-401(1)	3176(1)	1220(2)	29(1)
N(2A)	980(1)	2230(1)	2700(2)	25(1)
N(3A)	-743(1)	5348(1)	744(2)	25(1)
C(1A)	-207(1)	4102(2)	1408(3)	33(1)
C(2A)	-297(1)	4633(2)	1295(3)	32(1)
C(3A)	-652(1)	4786(2)	916(2)	24(1)
C(4A)	-926(1)	4413(2)	664(2)	27(1)
C(5A)	-836(1)	3880(2)	784(3)	28(1)
C(6A)	-479(1)	3714(2)	1142(2)	25(1)
C(7A)	-60(1)	2948(2)	1584(2)	25(1)
C(8A)	-27(1)	2402(2)	1631(2)	24(1)
C(9A)	308(1)	2154(2)	1988(2)	25(1)
C(10A)	614(1)	2468(2)	2318(2)	24(1)
C(11A)	588(1)	3011(2)	2281(3)	29(1)
C(12A)	254(1)	3255(2)	1917(3)	32(1)
C(13A)	1017(1)	1896(2)	3334(3)	36(1)
C(14A)	1092(1)	1933(2)	2196(3)	41(1)
C(15A)	-662(2)	5526(2)	130(3)	50(2)
C(16A)	-570(1)	5712(2)	1375(3)	33(1)
S(1B)	2816(1)	1091(1)	1548(1)	26(1)
N(1B)	2213(1)	258(1)	1144(2)	21(1)
N(2B)	3639(1)	-517(1)	2667(2)	27(1)
N(3B)	1743(1)	2378(1)	956(2)	22(1)
C(1B)	2355(1)	1198(2)	1329(2)	19(1)
C(2B)	2237(1)	1719(2)	1291(2)	22(1)
C(3B)	1873(1)	1825(2)	1032(2)	21(1)
C(4B)	1620(1)	1417(2)	832(2)	22(1)
C(5B)	1738(1)	896(2)	890(2)	21(1)
C(6B)	2104(1)	778(2)	1128(2)	21(1)
C(7B)	2566(1)	73(2)	1537(2)	22(1)
C(8B)	2628(1)	-468(2)	1684(2)	23(1)
C(9B)	2974(1)	-666(2)	2055(2)	24(1)
C(10B)	3263(1)	-320(2)	2304(2)	24(1)
C(11B)	3213(1)	220(2)	2178(2)	23(1)
C(12B)	2866(1)	417(2)	1788(2)	22(1)
C(13B)	3693(2)	-973(2)	3183(3)	38(1)
C(14B)	3785(1)	-651(2)	2126(2)	29(1)
C(15B)	1835(1)	2684(2)	426(3)	34(1)
C(16B)	1872(1)	2660(2)	1668(3)	35(1)

[0973]

S(1C)	5390(1)	3672(1)	1826(1)	25(1)
N(1C)	4792(1)	2826(1)	1436(2)	25(1)
N(2C)	6224(1)	2099(1)	3029(2)	20(1)
N(3C)	4310(1)	4945(1)	1101(2)	26(1)
C(1C)	4925(1)	3774(2)	1581(2)	20(1)
C(2C)	4803(1)	4289(2)	1510(2)	21(1)
C(3C)	4436(1)	4388(2)	1235(2)	21(1)
C(4C)	4184(1)	3984(2)	1037(2)	25(1)
C(5C)	4307(1)	3464(2)	1126(2)	23(1)
C(6C)	4676(1)	3350(2)	1388(2)	21(1)
C(7C)	5145(1)	2651(2)	1833(2)	22(1)
C(8C)	5213(1)	2113(2)	1990(2)	22(1)
C(9C)	5559(1)	1925(2)	2384(2)	21(1)
C(10C)	5847(1)	2278(2)	2639(2)	20(1)
C(11C)	5788(1)	2813(2)	2493(2)	21(1)
C(12C)	5443(1)	3002(2)	2087(2)	20(1)
C(13C)	6374(1)	1945(2)	2499(2)	26(1)
C(14C)	6284(1)	1670(2)	3576(2)	24(1)
C(15C)	4375(2)	5182(2)	496(3)	47(1)
C(16C)	4468(2)	5280(2)	1771(3)	47(2)
S(1D)	7907(1)	1349(1)	2060(1)	32(1)
N(1D)	7269(1)	547(1)	1633(2)	29(1)
N(2D)	8670(1)	-331(2)	2894(2)	28(1)
N(3D)	6848(1)	2694(1)	1136(2)	27(1)
C(1D)	7440(1)	1484(2)	1723(2)	25(1)
C(2D)	7333(1)	2011(2)	1602(2)	27(1)
C(3D)	6969(1)	2136(2)	1304(2)	26(1)
C(4D)	6709(1)	1744(2)	1117(3)	32(1)
C(5D)	6818(1)	1220(2)	1238(3)	32(1)
C(6D)	7179(1)	1080(2)	1536(2)	24(1)
C(7D)	7614(1)	338(2)	1971(2)	22(1)
C(8D)	7660(1)	-209(2)	2063(2)	24(1)
C(9D)	8001(1)	-439(2)	2370(2)	25(1)
C(10D)	8302(1)	-111(2)	2608(2)	24(1)
C(11D)	8268(1)	437(2)	2537(2)	26(1)
C(12D)	7925(1)	662(2)	2212(2)	23(1)
C(13D)	8743(1)	-762(2)	3435(3)	43(1)
C(14D)	8764(1)	-504(2)	2294(3)	31(1)
C(15D)	6807(2)	2848(2)	397(3)	41(1)
C(16D)	7078(1)	3086(2)	1700(3)	36(1)
S(2)	525(1)	500(1)	1331(1)	35(1)
S(3)	827(1)	2850(1)	152(1)	25(1)
S(4)	1743(1)	4426(1)	389(1)	29(1)
S(5)	3048(1)	3051(1)	1414(1)	30(1)
S(6)	5663(1)	497(1)	1723(1)	33(1)

[0974]

S(7)	5874(1)	2562(1)	455(1)	34(1)
S(8)	8160(1)	2896(1)	1391(1)	23(1)
S(9)	8481(1)	615(1)	291(1)	26(1)
O(1)	619(4)	884(5)	1948(7)	56(2)
O(2)	392(10)	52(10)	1452(19)	70(6)
O(3)	886(4)	594(6)	1706(8)	55(2)
O(1')	342(2)	769(3)	1689(4)	61(2)
O(2')	419(6)	-77(6)	1226(11)	70(5)
O(3')	893(2)	480(4)	1357(5)	58(2)
O(4)	1009(1)	2335(1)	358(2)	35(1)
O(5)	1031(1)	3269(1)	635(2)	41(1)
O(6)	718(1)	2970(1)	-613(2)	27(1)
O(7)	1911(1)	3966(1)	826(2)	45(1)
O(8)	1422(1)	4299(1)	-282(2)	45(1)
O(9)	1667(1)	4851(1)	790(2)	30(1)
O(10)	3321(1)	2861(1)	1185(2)	41(1)
O(11)	2835(1)	2637(2)	1525(3)	68(1)
O(12)	3217(1)	3392(1)	2047(2)	46(1)
O(13)	5318(1)	542(2)	1772(2)	56(1)
O(14)	5728(1)	-26(1)	1506(2)	60(1)
O(15)	5964(1)	678(1)	2388(2)	42(1)
O(16)	5932(1)	2520(1)	-212(2)	32(1)
O(17)	5774(1)	2071(2)	681(2)	57(1)
O(18)	6182(1)	2836(1)	1038(2)	39(1)
O(19)	8126(1)	2360(1)	1113(2)	31(1)
O(20)	8540(1)	3032(1)	1876(2)	35(1)
O(21)	7918(1)	3019(1)	1720(2)	31(1)
O(22)	8264(1)	640(1)	-494(2)	26(1)
O(23)	8590(1)	62(1)	534(2)	31(1)
O(24)	8786(1)	983(1)	553(2)	33(1)
C(1S)	298(2)	782(2)	463(4)	62(2)
C(2S)	387(2)	1337(2)	396(3)	45(1)
C(3S)	2064(1)	4682(2)	95(3)	30(1)
C(4S)	1928(1)	5196(2)	-337(3)	39(1)
C(5S)	2748(1)	3452(2)	689(3)	37(1)
C(6S)	2934(1)	3925(2)	551(3)	32(1)
C(7S)	5504(1)	2984(2)	239(3)	39(1)
C(8S)	5570(2)	3516(2)	-63(4)	54(2)
C(9S)	5626(2)	921(2)	1016(3)	38(1)
C(10S)	5990(3)	881(4)	989(5)	100(3)
C(11S)	8047(1)	3340(2)	650(3)	28(1)
C(12S)	7648(1)	3320(2)	118(3)	38(1)
C(13S)	8200(1)	808(2)	708(3)	27(1)
C(14S)	7876(1)	454(2)	490(3)	34(1)
C(15S)	414(1)	2769(2)	254(3)	36(1)
C(16S)	186(2)	3261(2)	66(3)	49(2)

[0975]

[0976]

[0977]

[표 47]

[0978] LMT.2EsOH에 대한 결합 길이[Å] 및 각[°].

S(1A)-C(1A)	1.756(5)
S(1A)-C(12A)	1.759(5)
N(1A)-C(7A)	1.390(6)
N(1A)-C(6A)	1.389(6)
N(1A)-H(1AA)	0.8800
N(2A)-C(10A)	1.485(5)
N(2A)-C(14A)	1.492(6)
N(2A)-C(13A)	1.495(6)
N(2A)-H(2AA)	0.9300
N(3A)-C(3A)	1.474(5)
N(3A)-C(16A)	1.489(6)
N(3A)-C(15A)	1.494(6)
N(3A)-H(3A)	0.9300
C(1A)-C(2A)	1.384(6)
C(1A)-C(6A)	1.404(6)
C(2A)-C(3A)	1.371(6)
C(2A)-H(2A)	0.9500
C(3A)-C(4A)	1.384(6)
C(4A)-C(5A)	1.389(6)
C(4A)-H(4A)	0.9500
C(5A)-C(6A)	1.384(6)
C(5A)-H(5A)	0.9500
C(7A)-C(8A)	1.387(6)
C(7A)-C(12A)	1.399(6)
C(8A)-C(9A)	1.391(6)
C(8A)-H(8A)	0.9500
C(9A)-C(10A)	1.384(6)
C(9A)-H(9A)	0.9500
C(10A)-C(11A)	1.376(6)
C(11A)-C(12A)	1.388(6)
C(11A)-H(11A)	0.9500
C(13A)-H(13A)	0.9800
C(13A)-H(13B)	0.9800
C(13A)-H(13C)	0.9800
C(14A)-H(14A)	0.9800
C(14A)-H(14B)	0.9800
C(14A)-H(14C)	0.9800
C(15A)-H(15A)	0.9800
C(15A)-H(15B)	0.9800
C(15A)-H(15C)	0.9800
C(16A)-H(16A)	0.9800
C(16A)-H(16B)	0.9800
C(16A)-H(16C)	0.9800

[0979]

S(1B)-C(12B)	1.761(4)
S(1B)-C(1B)	1.762(4)
N(1B)-C(6B)	1.385(5)
N(1B)-C(7B)	1.392(6)
N(1B)-H(1B)	0.8800
N(2B)-C(10B)	1.474(6)
N(2B)-C(14B)	1.502(6)
N(2B)-C(13B)	1.512(6)
N(2B)-H(2BB)	0.9300
N(3B)-C(3B)	1.479(5)
N(3B)-C(16B)	1.496(6)
N(3B)-C(15B)	1.501(6)
N(3B)-H(3B)	0.9300
C(1B)-C(2B)	1.392(6)
C(1B)-C(6B)	1.410(6)
C(2B)-C(3B)	1.372(6)
C(2B)-H(2B)	0.9500
C(3B)-C(4B)	1.391(6)
C(4B)-C(5B)	1.391(6)
C(4B)-H(4B)	0.9500
C(5B)-C(6B)	1.389(6)
C(5B)-H(5B)	0.9500
C(7B)-C(8B)	1.399(6)
C(7B)-C(12B)	1.406(6)
C(8B)-C(9B)	1.377(6)
C(8B)-H(8B)	0.9500
C(9B)-C(10B)	1.381(6)
C(9B)-H(9B)	0.9500
C(10B)-C(11B)	1.384(6)
C(11B)-C(12B)	1.388(6)
C(11B)-H(11B)	0.9500
C(13B)-H(13D)	0.9800
C(13B)-H(13E)	0.9800
C(13B)-H(13F)	0.9800
C(14B)-H(14D)	0.9800
C(14B)-H(14E)	0.9800
C(14B)-H(14F)	0.9800
C(15B)-H(15D)	0.9800
C(15B)-H(15E)	0.9800
C(15B)-H(15F)	0.9800
C(16B)-H(16D)	0.9800
C(16B)-H(16E)	0.9800
C(16B)-H(16F)	0.9800
S(1C)-C(12C)	1.760(4)
S(1C)-C(1C)	1.765(4)

[0980]

N(1C)-C(7C)	1.387(5)
N(1C)-C(6C)	1.395(5)
N(1C)-H(1C)	0.8800
N(2C)-C(10C)	1.469(5)
N(2C)-C(14C)	1.498(5)
N(2C)-C(13C)	1.503(5)
N(2C)-H(2CC)	0.9300
N(3C)-C(3C)	1.482(5)
N(3C)-C(15C)	1.494(6)
N(3C)-C(16C)	1.497(6)
N(3C)-H(3C)	0.9300
C(1C)-C(2C)	1.377(6)
C(1C)-C(6C)	1.411(6)
C(2C)-C(3C)	1.380(6)
C(2C)-H(2C)	0.9500
C(3C)-C(4C)	1.381(6)
C(4C)-C(5C)	1.390(6)
C(4C)-H(4C)	0.9500
C(5C)-C(6C)	1.397(6)
C(5C)-H(5C)	0.9500
C(7C)-C(8C)	1.397(6)
C(7C)-C(12C)	1.413(6)
C(8C)-C(9C)	1.378(6)
C(8C)-H(8C)	0.9500
C(9C)-C(10C)	1.386(6)
C(9C)-H(9C)	0.9500
C(10C)-C(11C)	1.384(6)
C(11C)-C(12C)	1.377(6)
C(11C)-H(11C)	0.9500
C(13C)-H(13G)	0.9800
C(13C)-H(13H)	0.9800
C(13C)-H(13I)	0.9800
C(14C)-H(14G)	0.9800
C(14C)-H(14H)	0.9800
C(14C)-H(14I)	0.9800
C(15C)-H(15G)	0.9800
C(15C)-H(15H)	0.9800
C(15C)-H(15I)	0.9800
C(16C)-H(16G)	0.9800
C(16C)-H(16H)	0.9800
C(16C)-H(16I)	0.9800
S(1D)-C(12D)	1.760(4)
S(1D)-C(1D)	1.761(5)
N(1D)-C(7D)	1.381(6)
N(1D)-C(6D)	1.389(6)

[0981]

N(1D)-H(1D)	0.8800
N(2D)-C(10D)	1.471(6)
N(2D)-C(13D)	1.486(6)
N(2D)-C(14D)	1.495(6)
N(2D)-H(2D)	0.9300
N(3D)-C(3D)	1.483(6)
N(3D)-C(15D)	1.495(6)
N(3D)-C(16D)	1.504(6)
N(3D)-H(3D)	0.9300
C(1D)-C(2D)	1.389(6)
C(1D)-C(6D)	1.405(6)
C(2D)-C(3D)	1.379(6)
C(2D)-H(2DD)	0.9500
C(3D)-C(4D)	1.381(6)
C(4D)-C(5D)	1.385(7)
C(4D)-H(4D)	0.9500
C(5D)-C(6D)	1.377(6)
C(5D)-H(5D)	0.9500
C(7D)-C(8D)	1.394(6)
C(7D)-C(12D)	1.409(6)
C(8D)-C(9D)	1.385(6)
C(8D)-H(8D)	0.9500
C(9D)-C(10D)	1.384(6)
C(9D)-H(9D)	0.9500
C(10D)-C(11D)	1.391(6)
C(11D)-C(12D)	1.388(6)
C(11D)-H(11D)	0.9500
C(13D)-H(13J)	0.9800
C(13D)-H(13K)	0.9800
C(13D)-H(13L)	0.9800
C(14D)-H(14J)	0.9800
C(14D)-H(14K)	0.9800
C(14D)-H(14L)	0.9800
C(15D)-H(15J)	0.9800
C(15D)-H(15K)	0.9800
C(15D)-H(15L)	0.9800
C(16D)-H(16J)	0.9800
C(16D)-H(16K)	0.9800
C(16D)-H(16L)	0.9800
S(2)-O(2)	1.32(3)
S(2)-O(3)	1.359(16)
S(2)-O(1')	1.423(7)
S(2)-O(3')	1.481(8)
S(2)-O(2')	1.510(16)
S(2)-O(1)	1.503(13)

[0982]

S(2)-C(1S)	1.756(6)
S(3)-O(5)	1.442(3)
S(3)-O(6)	1.459(3)
S(3)-O(4)	1.469(3)
S(3)-C(15S)	1.795(5)
S(4)-O(7)	1.446(4)
S(4)-O(9)	1.461(3)
S(4)-O(8)	1.466(3)
S(4)-C(3S)	1.779(5)
S(5)-O(11)	1.438(4)
S(5)-O(12)	1.456(4)
S(5)-O(10)	1.463(3)
S(5)-C(5S)	1.775(5)
S(6)-O(14)	1.453(4)
S(6)-O(15)	1.456(4)
S(6)-O(13)	1.458(4)
S(6)-C(9S)	1.749(5)
S(7)-O(17)	1.442(4)
S(7)-O(18)	1.479(4)
S(7)-O(16)	1.482(3)
S(7)-C(7S)	1.744(5)
S(8)-O(21)	1.447(3)
S(8)-O(19)	1.452(3)
S(8)-O(20)	1.479(3)
S(8)-C(11S)	1.776(4)
S(9)-O(24)	1.458(3)
S(9)-O(22)	1.458(3)
S(9)-O(23)	1.486(3)
S(9)-C(13S)	1.765(5)
O(1)-O(3)	1.56(2)
C(1S)-C(2S)	1.470(8)
C(1S)-H(1S1)	0.9900
C(1S)-H(1S2)	0.9900
C(2S)-H(2S1)	0.9800
C(2S)-H(2S2)	0.9800
C(2S)-H(2S3)	0.9800
C(3S)-C(4S)	1.534(7)
C(3S)-H(3S1)	0.9900
C(3S)-H(3S2)	0.9900
C(4S)-H(4S1)	0.9800
C(4S)-H(4S2)	0.9800
C(4S)-H(4S3)	0.9800
C(5S)-C(6S)	1.506(7)
C(5S)-H(5S1)	0.9900
C(5S)-H(5S2)	0.9900

[0983]

C(6S)-H(6S1)	0.9800
C(6S)-H(6S2)	0.9800
C(6S)-H(6S3)	0.9800
C(7S)-C(8S)	1.550(7)
C(7S)-H(7S1)	0.9900
C(7S)-H(7S2)	0.9900
C(8S)-H(8S1)	0.9800
C(8S)-H(8S2)	0.9800
C(8S)-H(8S3)	0.9800
C(9S)-C(10S)	1.511(10)
C(9S)-H(9S1)	0.9900
C(9S)-H(9S2)	0.9900
C(10S)-H(10A)	0.9800
C(10S)-H(10B)	0.9800
C(10S)-H(10C)	0.9800
C(11S)-C(12S)	1.522(7)
C(11S)-H(11E)	0.9900
C(11S)-H(11F)	0.9900
C(12S)-H(12A)	0.9800
C(12S)-H(12B)	0.9800
C(12S)-H(12C)	0.9800
C(13S)-C(14S)	1.498(6)
C(13S)-H(13M)	0.9900
C(13S)-H(13N)	0.9900
C(14S)-H(14M)	0.9800
C(14S)-H(14N)	0.9800
C(14S)-H(14O)	0.9800
C(15S)-C(16S)	1.500(7)
C(15S)-H(15M)	0.9900
C(15S)-H(15N)	0.9900
C(16S)-H(16M)	0.9800
C(16S)-H(16N)	0.9800
C(16S)-H(16O)	0.9800

C(1A)-S(1A)-C(12A)	102.6(2)
C(7A)-N(1A)-C(6A)	126.5(4)
C(7A)-N(1A)-H(1AA)	116.8
C(6A)-N(1A)-H(1AA)	116.8
C(10A)-N(2A)-C(14A)	112.3(4)
C(10A)-N(2A)-C(13A)	112.8(4)
C(14A)-N(2A)-C(13A)	111.3(4)
C(10A)-N(2A)-H(2AA)	106.7
C(14A)-N(2A)-H(2AA)	106.7
C(13A)-N(2A)-H(2AA)	106.7
C(3A)-N(3A)-C(16A)	114.4(3)

[0984]

C(3A)-N(3A)-C(15A)	111.3(4)
C(16A)-N(3A)-C(15A)	110.1(4)
C(3A)-N(3A)-H(3A)	106.8
C(16A)-N(3A)-H(3A)	106.8
C(15A)-N(3A)-H(3A)	106.8
C(2A)-C(1A)-C(6A)	120.3(4)
C(2A)-C(1A)-S(1A)	116.7(3)
C(6A)-C(1A)-S(1A)	123.0(3)
C(3A)-C(2A)-C(1A)	120.4(4)
C(3A)-C(2A)-H(2A)	119.8
C(1A)-C(2A)-H(2A)	119.8
C(2A)-C(3A)-C(4A)	120.6(4)
C(2A)-C(3A)-N(3A)	120.2(4)
C(4A)-C(3A)-N(3A)	119.1(4)
C(3A)-C(4A)-C(5A)	118.8(4)
C(3A)-C(4A)-H(4A)	120.6
C(5A)-C(4A)-H(4A)	120.6
C(6A)-C(5A)-C(4A)	121.8(4)
C(6A)-C(5A)-H(5A)	119.1
C(4A)-C(5A)-H(5A)	119.1
C(5A)-C(6A)-N(1A)	119.7(4)
C(5A)-C(6A)-C(1A)	118.0(4)
N(1A)-C(6A)-C(1A)	122.3(4)
C(8A)-C(7A)-N(1A)	119.7(4)
C(8A)-C(7A)-C(12A)	118.4(4)
N(1A)-C(7A)-C(12A)	121.9(4)
C(7A)-C(8A)-C(9A)	121.9(4)
C(7A)-C(8A)-H(8A)	119.0
C(9A)-C(8A)-H(8A)	119.0
C(10A)-C(9A)-C(8A)	118.4(4)
C(10A)-C(9A)-H(9A)	120.8
C(8A)-C(9A)-H(9A)	120.8
C(11A)-C(10A)-C(9A)	120.9(4)
C(11A)-C(10A)-N(2A)	117.9(4)
C(9A)-C(10A)-N(2A)	121.2(4)
C(10A)-C(11A)-C(12A)	120.4(4)
C(10A)-C(11A)-H(11A)	119.8
C(12A)-C(11A)-H(11A)	119.8
C(11A)-C(12A)-C(7A)	119.9(4)
C(11A)-C(12A)-S(1A)	116.5(3)
C(7A)-C(12A)-S(1A)	123.5(3)
N(2A)-C(13A)-H(13A)	109.5
N(2A)-C(13A)-H(13B)	109.5
H(13A)-C(13A)-H(13B)	109.5
N(2A)-C(13A)-H(13C)	109.5

[0985]

H(13A)-C(13A)-H(13C)	109.5
H(13B)-C(13A)-H(13C)	109.5
N(2A)-C(14A)-H(14A)	109.5
N(2A)-C(14A)-H(14B)	109.5
H(14A)-C(14A)-H(14B)	109.5
N(2A)-C(14A)-H(14C)	109.5
H(14A)-C(14A)-H(14C)	109.5
H(14B)-C(14A)-H(14C)	109.5
N(3A)-C(15A)-H(15A)	109.5
N(3A)-C(15A)-H(15B)	109.5
H(15A)-C(15A)-H(15B)	109.5
N(3A)-C(15A)-H(15C)	109.5
H(15A)-C(15A)-H(15C)	109.5
H(15B)-C(15A)-H(15C)	109.5
N(3A)-C(16A)-H(16A)	109.5
N(3A)-C(16A)-H(16B)	109.5
H(16A)-C(16A)-H(16B)	109.5
N(3A)-C(16A)-H(16C)	109.5
H(16A)-C(16A)-H(16C)	109.5
H(16B)-C(16A)-H(16C)	109.5
C(12B)-S(1B)-C(1B)	101.6(2)
C(6B)-N(1B)-C(7B)	125.1(4)
C(6B)-N(1B)-H(1B)	117.4
C(7B)-N(1B)-H(1B)	117.4
C(10B)-N(2B)-C(14B)	111.3(3)
C(10B)-N(2B)-C(13B)	114.6(4)
C(14B)-N(2B)-C(13B)	110.7(4)
C(10B)-N(2B)-H(2BB)	106.5
C(14B)-N(2B)-H(2BB)	106.5
C(13B)-N(2B)-H(2BB)	106.5
C(3B)-N(3B)-C(16B)	113.0(3)
C(3B)-N(3B)-C(15B)	111.8(3)
C(16B)-N(3B)-C(15B)	111.1(4)
C(3B)-N(3B)-H(3B)	106.9
C(16B)-N(3B)-H(3B)	106.9
C(15B)-N(3B)-H(3B)	106.9
C(2B)-C(1B)-C(6B)	120.4(4)
C(2B)-C(1B)-S(1B)	117.8(3)
C(6B)-C(1B)-S(1B)	121.5(3)
C(3B)-C(2B)-C(1B)	119.7(4)
C(3B)-C(2B)-H(2B)	120.2
C(1B)-C(2B)-H(2B)	120.2
C(2B)-C(3B)-C(4B)	121.1(4)
C(2B)-C(3B)-N(3B)	120.3(4)
C(4B)-C(3B)-N(3B)	118.7(4)

[0986]

C(5B)-C(4B)-C(3B)	119.2(4)
C(5B)-C(4B)-H(4B)	120.4
C(3B)-C(4B)-H(4B)	120.4
C(4B)-C(5B)-C(6B)	121.1(4)
C(4B)-C(5B)-H(5B)	119.5
C(6B)-C(5B)-H(5B)	119.5
N(1B)-C(6B)-C(5B)	120.1(4)
N(1B)-C(6B)-C(1B)	121.4(4)
C(5B)-C(6B)-C(1B)	118.5(4)
N(1B)-C(7B)-C(8B)	119.9(4)
N(1B)-C(7B)-C(12B)	121.8(4)
C(8B)-C(7B)-C(12B)	118.3(4)
C(9B)-C(8B)-C(7B)	121.6(4)
C(9B)-C(8B)-H(8B)	119.2
C(7B)-C(8B)-H(8B)	119.2
C(8B)-C(9B)-C(10B)	119.0(4)
C(8B)-C(9B)-H(9B)	120.5
C(10B)-C(9B)-H(9B)	120.5
C(9B)-C(10B)-C(11B)	121.4(4)
C(9B)-C(10B)-N(2B)	120.8(4)
C(11B)-C(10B)-N(2B)	117.6(4)
C(10B)-C(11B)-C(12B)	119.5(4)
C(10B)-C(11B)-H(11B)	120.3
C(12B)-C(11B)-H(11B)	120.3
C(11B)-C(12B)-C(7B)	120.3(4)
C(11B)-C(12B)-S(1B)	118.2(3)
C(7B)-C(12B)-S(1B)	121.2(3)
N(2B)-C(13B)-H(13D)	109.5
N(2B)-C(13B)-H(13E)	109.5
H(13D)-C(13B)-H(13E)	109.5
N(2B)-C(13B)-H(13F)	109.5
H(13D)-C(13B)-H(13F)	109.5
H(13E)-C(13B)-H(13F)	109.5
N(2B)-C(14B)-H(14D)	109.5
N(2B)-C(14B)-H(14E)	109.5
H(14D)-C(14B)-H(14E)	109.5
N(2B)-C(14B)-H(14F)	109.5
H(14D)-C(14B)-H(14F)	109.5
H(14E)-C(14B)-H(14F)	109.5
N(3B)-C(15B)-H(15D)	109.5
N(3B)-C(15B)-H(15E)	109.5
H(15D)-C(15B)-H(15E)	109.5
N(3B)-C(15B)-H(15F)	109.5
H(15D)-C(15B)-H(15F)	109.5
H(15E)-C(15B)-H(15F)	109.5

[0987]

N(3B)-C(16B)-H(16D)	109.5
N(3B)-C(16B)-H(16E)	109.5
H(16D)-C(16B)-H(16E)	109.5
N(3B)-C(16B)-H(16F)	109.5
H(16D)-C(16B)-H(16F)	109.5
H(16E)-C(16B)-H(16F)	109.5
C(12C)-S(1C)-C(1C)	101.7(2)
C(7C)-N(1C)-C(6C)	125.4(4)
C(7C)-N(1C)-H(1C)	117.3
C(6C)-N(1C)-H(1C)	117.3
C(10C)-N(2C)-C(14C)	114.9(3)
C(10C)-N(2C)-C(13C)	110.2(3)
C(14C)-N(2C)-C(13C)	111.2(3)
C(10C)-N(2C)-H(2CC)	106.7
C(14C)-N(2C)-H(2CC)	106.7
C(13C)-N(2C)-H(2CC)	106.7
C(3C)-N(3C)-C(15C)	111.2(4)
C(3C)-N(3C)-C(16C)	112.9(4)
C(15C)-N(3C)-C(16C)	111.5(4)
C(3C)-N(3C)-H(3C)	106.9
C(15C)-N(3C)-H(3C)	106.9
C(16C)-N(3C)-H(3C)	106.9
C(2C)-C(1C)-C(6C)	120.3(4)
C(2C)-C(1C)-S(1C)	117.7(3)
C(6C)-C(1C)-S(1C)	121.8(3)
C(1C)-C(2C)-C(3C)	119.7(4)
C(1C)-C(2C)-H(2C)	120.2
C(3C)-C(2C)-H(2C)	120.2
C(2C)-C(3C)-C(4C)	121.8(4)
C(2C)-C(3C)-N(3C)	118.6(4)
C(4C)-C(3C)-N(3C)	119.5(4)
C(3C)-C(4C)-C(5C)	118.7(4)
C(3C)-C(4C)-H(4C)	120.7
C(5C)-C(4C)-H(4C)	120.7
C(4C)-C(5C)-C(6C)	120.9(4)
C(4C)-C(5C)-H(5C)	119.5
C(6C)-C(5C)-H(5C)	119.5
N(1C)-C(6C)-C(5C)	119.9(4)
N(1C)-C(6C)-C(1C)	121.3(4)
C(5C)-C(6C)-C(1C)	118.7(4)
N(1C)-C(7C)-C(8C)	119.9(4)
N(1C)-C(7C)-C(12C)	122.0(4)
C(8C)-C(7C)-C(12C)	118.1(4)
C(9C)-C(8C)-C(7C)	121.5(4)
C(9C)-C(8C)-H(8C)	119.2

[0988]

C(7C)-C(8C)-H(8C)	119.2
C(8C)-C(9C)-C(10C)	119.3(4)
C(8C)-C(9C)-H(9C)	120.3
C(10C)-C(9C)-H(9C)	120.3
C(11C)-C(10C)-C(9C)	120.5(4)
C(11C)-C(10C)-N(2C)	117.5(4)
C(9C)-C(10C)-N(2C)	121.9(4)
C(12C)-C(11C)-C(10C)	120.4(4)
C(12C)-C(11C)-H(11C)	119.8
C(10C)-C(11C)-H(11C)	119.8
C(11C)-C(12C)-C(7C)	120.1(4)
C(11C)-C(12C)-S(1C)	118.4(3)
C(7C)-C(12C)-S(1C)	121.3(3)
N(2C)-C(13C)-H(13G)	109.5
N(2C)-C(13C)-H(13H)	109.5
H(13G)-C(13C)-H(13H)	109.5
N(2C)-C(13C)-H(13I)	109.5
H(13G)-C(13C)-H(13I)	109.5
H(13H)-C(13C)-H(13I)	109.5
N(2C)-C(14C)-H(14G)	109.5
N(2C)-C(14C)-H(14H)	109.5
H(14G)-C(14C)-H(14H)	109.5
N(2C)-C(14C)-H(14I)	109.5
H(14G)-C(14C)-H(14I)	109.5
H(14H)-C(14C)-H(14I)	109.5
N(3C)-C(15C)-H(15G)	109.5
N(3C)-C(15C)-H(15H)	109.5
H(15G)-C(15C)-H(15H)	109.5
N(3C)-C(15C)-H(15I)	109.5
H(15G)-C(15C)-H(15I)	109.5
H(15H)-C(15C)-H(15I)	109.5
N(3C)-C(16C)-H(16G)	109.5
N(3C)-C(16C)-H(16H)	109.5
H(16G)-C(16C)-H(16H)	109.5
N(3C)-C(16C)-H(16I)	109.5
H(16G)-C(16C)-H(16I)	109.5
H(16H)-C(16C)-H(16I)	109.5
C(12D)-S(1D)-C(1D)	102.4(2)
C(7D)-N(1D)-C(6D)	126.5(4)
C(7D)-N(1D)-H(1D)	116.7
C(6D)-N(1D)-H(1D)	116.7
C(10D)-N(2D)-C(13D)	114.5(4)
C(10D)-N(2D)-C(14D)	111.3(3)
C(13D)-N(2D)-C(14D)	110.7(4)
C(10D)-N(2D)-H(2D)	106.6

[0989]

C(13D)-N(2D)-H(2D)	106.6
C(14D)-N(2D)-H(2D)	106.6
C(3D)-N(3D)-C(15D)	111.2(4)
C(3D)-N(3D)-C(16D)	114.3(4)
C(15D)-N(3D)-C(16D)	111.2(4)
C(3D)-N(3D)-H(3D)	106.5
C(15D)-N(3D)-H(3D)	106.5
C(16D)-N(3D)-H(3D)	106.5
C(2D)-C(1D)-C(6D)	120.2(4)
C(2D)-C(1D)-S(1D)	117.4(3)
C(6D)-C(1D)-S(1D)	122.4(3)
C(3D)-C(2D)-C(1D)	119.7(4)
C(3D)-C(2D)-H(2DD)	120.1
C(1D)-C(2D)-H(2DD)	120.1
C(2D)-C(3D)-C(4D)	120.7(4)
C(2D)-C(3D)-N(3D)	120.7(4)
C(4D)-C(3D)-N(3D)	118.4(4)
C(3D)-C(4D)-C(5D)	119.2(5)
C(3D)-C(4D)-H(4D)	120.4
C(5D)-C(4D)-H(4D)	120.4
C(6D)-C(5D)-C(4D)	121.5(4)
C(6D)-C(5D)-H(5D)	119.2
C(4D)-C(5D)-H(5D)	119.2
C(5D)-C(6D)-N(1D)	118.7(4)
C(5D)-C(6D)-C(1D)	118.6(4)
N(1D)-C(6D)-C(1D)	122.7(4)
N(1D)-C(7D)-C(8D)	119.7(4)
N(1D)-C(7D)-C(12D)	121.5(4)
C(8D)-C(7D)-C(12D)	118.7(4)
C(9D)-C(8D)-C(7D)	121.8(4)
C(9D)-C(8D)-H(8D)	119.1
C(7D)-C(8D)-H(8D)	119.1
C(10D)-C(9D)-C(8D)	118.3(4)
C(10D)-C(9D)-H(9D)	120.9
C(8D)-C(9D)-H(9D)	120.9
C(9D)-C(10D)-C(11D)	121.7(4)
C(9D)-C(10D)-N(2D)	121.0(4)
C(11D)-C(10D)-N(2D)	117.1(4)
C(12D)-C(11D)-C(10D)	119.5(4)
C(12D)-C(11D)-H(11D)	120.3
C(10D)-C(11D)-H(11D)	120.3
C(11D)-C(12D)-C(7D)	120.0(4)
C(11D)-C(12D)-S(1D)	116.4(3)
C(7D)-C(12D)-S(1D)	123.4(3)
N(2D)-C(13D)-H(13J)	109.5

[0990]

N(2D)-C(13D)-H(13K)	109.5
H(13J)-C(13D)-H(13K)	109.5
N(2D)-C(13D)-H(13L)	109.5
H(13J)-C(13D)-H(13L)	109.5
H(13K)-C(13D)-H(13L)	109.5
N(2D)-C(14D)-H(14J)	109.5
N(2D)-C(14D)-H(14K)	109.5
H(14J)-C(14D)-H(14K)	109.5
N(2D)-C(14D)-H(14L)	109.5
H(14J)-C(14D)-H(14L)	109.5
H(14K)-C(14D)-H(14L)	109.5
N(3D)-C(15D)-H(15J)	109.5
N(3D)-C(15D)-H(15K)	109.5
H(15J)-C(15D)-H(15K)	109.5
N(3D)-C(15D)-H(15L)	109.5
H(15J)-C(15D)-H(15L)	109.5
H(15K)-C(15D)-H(15L)	109.5
N(3D)-C(16D)-H(16J)	109.5
N(3D)-C(16D)-H(16K)	109.5
H(16J)-C(16D)-H(16K)	109.5
N(3D)-C(16D)-H(16L)	109.5
H(16J)-C(16D)-H(16L)	109.5
H(16K)-C(16D)-H(16L)	109.5
O(2)-S(2)-O(3)	118.5(17)
O(2)-S(2)-O(1')	87.9(12)
O(3)-S(2)-O(1')	108.0(8)
O(2)-S(2)-O(3')	117.2(14)
O(3)-S(2)-O(3')	31.5(6)
O(1')-S(2)-O(3')	138.3(6)
O(2)-S(2)-O(2')	23.8(18)
O(3)-S(2)-O(2')	115.1(10)
O(1')-S(2)-O(2')	110.6(8)
O(3')-S(2)-O(2')	101.4(8)
O(2)-S(2)-O(1)	111.9(14)
O(3)-S(2)-O(1)	65.7(9)
O(1')-S(2)-O(1)	42.6(5)
O(3')-S(2)-O(1)	95.8(7)
O(2')-S(2)-O(1)	134.1(9)
O(2)-S(2)-C(1S)	117.0(16)
O(3)-S(2)-C(1S)	118.1(6)
O(1')-S(2)-C(1S)	99.1(4)
O(3')-S(2)-C(1S)	97.8(4)
O(2')-S(2)-C(1S)	104.8(8)
O(1)-S(2)-C(1S)	114.6(5)
O(5)-S(3)-O(6)	113.5(2)

[0991]

O(5)-S(3)-O(4)	112.5(2)
O(6)-S(3)-O(4)	111.9(2)
O(5)-S(3)-C(15S)	107.5(2)
O(6)-S(3)-C(15S)	106.2(2)
O(4)-S(3)-C(15S)	104.6(2)
O(7)-S(4)-O(9)	113.8(2)
O(7)-S(4)-O(8)	113.4(2)
O(9)-S(4)-O(8)	111.3(2)
O(7)-S(4)-C(3S)	106.0(2)
O(9)-S(4)-C(3S)	106.6(2)
O(8)-S(4)-C(3S)	104.9(2)
O(11)-S(5)-O(12)	112.3(3)
O(11)-S(5)-O(10)	114.1(3)
O(12)-S(5)-O(10)	109.9(2)
O(11)-S(5)-C(5S)	107.4(2)
O(12)-S(5)-C(5S)	107.2(2)
O(10)-S(5)-C(5S)	105.5(2)
O(14)-S(6)-O(15)	112.2(2)
O(14)-S(6)-O(13)	113.4(3)
O(15)-S(6)-O(13)	111.4(2)
O(14)-S(6)-C(9S)	105.6(2)
O(15)-S(6)-C(9S)	108.3(2)
O(13)-S(6)-C(9S)	105.4(3)
O(17)-S(7)-O(18)	114.0(2)
O(17)-S(7)-O(16)	114.2(2)
O(18)-S(7)-O(16)	110.7(2)
O(17)-S(7)-C(7S)	105.8(3)
O(18)-S(7)-C(7S)	105.3(2)
O(16)-S(7)-C(7S)	106.0(2)
O(21)-S(8)-O(19)	114.3(2)
O(21)-S(8)-O(20)	111.7(2)
O(19)-S(8)-O(20)	111.95(19)
O(21)-S(8)-C(11S)	106.3(2)
O(19)-S(8)-C(11S)	108.1(2)
O(20)-S(8)-C(11S)	103.7(2)
O(24)-S(9)-O(22)	113.23(19)
O(24)-S(9)-O(23)	112.94(19)
O(22)-S(9)-O(23)	111.07(18)
O(24)-S(9)-C(13S)	106.1(2)
O(22)-S(9)-C(13S)	107.7(2)
O(23)-S(9)-C(13S)	105.3(2)
S(2)-O(1)-O(3)	52.7(7)
S(2)-O(3)-O(1)	61.6(8)
C(2S)-C(1S)-S(2)	115.9(5)
C(2S)-C(1S)-H(1S1)	108.3

[0992]

S(2)-C(1S)-H(1S1)	108.3
C(2S)-C(1S)-H(1S2)	108.3
S(2)-C(1S)-H(1S2)	108.3
H(1S1)-C(1S)-H(1S2)	107.4
C(1S)-C(2S)-H(2S1)	109.5
C(1S)-C(2S)-H(2S2)	109.5
H(2S1)-C(2S)-H(2S2)	109.5
C(1S)-C(2S)-H(2S3)	109.5
H(2S1)-C(2S)-H(2S3)	109.5
H(2S2)-C(2S)-H(2S3)	109.5
C(4S)-C(3S)-S(4)	111.3(3)
C(4S)-C(3S)-H(3S1)	109.4
S(4)-C(3S)-H(3S1)	109.4
C(4S)-C(3S)-H(3S2)	109.4
S(4)-C(3S)-H(3S2)	109.4
H(3S1)-C(3S)-H(3S2)	108.0
C(3S)-C(4S)-H(4S1)	109.5
C(3S)-C(4S)-H(4S2)	109.5
H(4S1)-C(4S)-H(4S2)	109.5
C(3S)-C(4S)-H(4S3)	109.5
H(4S1)-C(4S)-H(4S3)	109.5
H(4S2)-C(4S)-H(4S3)	109.5
C(6S)-C(5S)-S(5)	112.7(3)
C(6S)-C(5S)-H(5S1)	109.0
S(5)-C(5S)-H(5S1)	109.0
C(6S)-C(5S)-H(5S2)	109.0
S(5)-C(5S)-H(5S2)	109.0
H(5S1)-C(5S)-H(5S2)	107.8
C(5S)-C(6S)-H(6S1)	109.5
C(5S)-C(6S)-H(6S2)	109.5
H(6S1)-C(6S)-H(6S2)	109.5
C(5S)-C(6S)-H(6S3)	109.5
H(6S1)-C(6S)-H(6S3)	109.5
H(6S2)-C(6S)-H(6S3)	109.5
C(8S)-C(7S)-S(7)	110.6(4)
C(8S)-C(7S)-H(7S1)	109.5
S(7)-C(7S)-H(7S1)	109.5
C(8S)-C(7S)-H(7S2)	109.5
S(7)-C(7S)-H(7S2)	109.5
H(7S1)-C(7S)-H(7S2)	108.1
C(7S)-C(8S)-H(8S1)	109.5
C(7S)-C(8S)-H(8S2)	109.5
H(8S1)-C(8S)-H(8S2)	109.5
C(7S)-C(8S)-H(8S3)	109.5
H(8S1)-C(8S)-H(8S3)	109.5

[0993]

H(8S2)-C(8S)-H(8S3)	109.5
C(10S)-C(9S)-S(6)	104.5(5)
C(10S)-C(9S)-H(9S1)	110.8
S(6)-C(9S)-H(9S1)	110.8
C(10S)-C(9S)-H(9S2)	110.8
S(6)-C(9S)-H(9S2)	110.8
H(9S1)-C(9S)-H(9S2)	108.9
C(9S)-C(10S)-H(10A)	109.5
C(9S)-C(10S)-H(10B)	109.5
H(10A)-C(10S)-H(10B)	109.5
C(9S)-C(10S)-H(10C)	109.5
H(10A)-C(10S)-H(10C)	109.5
H(10B)-C(10S)-H(10C)	109.5
C(12S)-C(11S)-S(8)	113.0(3)
C(12S)-C(11S)-H(11E)	109.0
S(8)-C(11S)-H(11E)	109.0
C(12S)-C(11S)-H(11F)	109.0
S(8)-C(11S)-H(11F)	109.0
H(11E)-C(11S)-H(11F)	107.8
C(11S)-C(12S)-H(12A)	109.5
C(11S)-C(12S)-H(12B)	109.5
H(12A)-C(12S)-H(12B)	109.5
C(11S)-C(12S)-H(12C)	109.5
H(12A)-C(12S)-H(12C)	109.5
H(12B)-C(12S)-H(12C)	109.5
C(14S)-C(13S)-S(9)	111.6(3)
C(14S)-C(13S)-H(13M)	109.3
S(9)-C(13S)-H(13M)	109.3
C(14S)-C(13S)-H(13N)	109.3
S(9)-C(13S)-H(13N)	109.3
H(13M)-C(13S)-H(13N)	108.0
C(13S)-C(14S)-H(14M)	109.5
C(13S)-C(14S)-H(14N)	109.5
H(14M)-C(14S)-H(14N)	109.5
C(13S)-C(14S)-H(14O)	109.5
H(14M)-C(14S)-H(14O)	109.5
H(14N)-C(14S)-H(14O)	109.5
C(16S)-C(15S)-S(3)	112.7(4)
C(16S)-C(15S)-H(15M)	109.0
S(3)-C(15S)-H(15M)	109.0
C(16S)-C(15S)-H(15N)	109.0
S(3)-C(15S)-H(15N)	109.0
H(15M)-C(15S)-H(15N)	107.8
C(15S)-C(16S)-H(16M)	109.5
C(15S)-C(16S)-H(16N)	109.5
H(16M)-C(16S)-H(16N)	109.5
C(15S)-C(16S)-H(16O)	109.5
H(16M)-C(16S)-H(16O)	109.5
H(16N)-C(16S)-H(16O)	109.5

[0994]

[0995]

[0996]

[0997]

[0998]

동등 원자를 발생시키는 데 사용되는 대칭 변형:

[표 48]

LMT.2EsOH에 대한 이방성 교체 매개변수($\text{\AA}^2 \times 10^3$). 이방성 교체 인자 지수는 이하의 형태를 취한다: $-2p_2[h_2 a^* 2U_{11} + \dots + 2h_k a^* b^* U_{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
S(1A)	18(1)	21(1)	121(2)	12(1)	-15(1)	-2(1)
N(1A)	15(2)	24(2)	36(2)	1(2)	0(2)	-3(2)
N(2A)	19(2)	20(2)	27(2)	5(2)	1(2)	0(2)
N(3A)	17(2)	23(2)	27(2)	-1(2)	3(2)	1(2)
C(1A)	20(3)	22(2)	39(3)	3(2)	-4(2)	-1(2)
C(2A)	17(2)	24(2)	39(3)	2(2)	-4(2)	-1(2)
C(3A)	22(2)	22(2)	25(2)	-1(2)	7(2)	-2(2)
C(4A)	17(2)	29(2)	31(3)	-5(2)	7(2)	2(2)
C(5A)	15(2)	28(2)	37(3)	-6(2)	9(2)	-6(2)
C(6A)	18(2)	23(2)	26(2)	-2(2)	3(2)	-3(2)
C(7A)	22(2)	23(2)	25(2)	0(2)	5(2)	-2(2)
C(8A)	21(2)	25(2)	21(2)	-3(2)	6(2)	-7(2)
C(9A)	25(2)	22(2)	24(2)	2(2)	7(2)	-3(2)
C(10A)	19(2)	24(2)	22(2)	3(2)	4(2)	2(2)
C(11A)	19(2)	23(2)	33(3)	2(2)	1(2)	-8(2)
C(12A)	20(3)	22(2)	42(3)	6(2)	2(2)	-1(2)
C(13A)	28(3)	39(3)	30(3)	15(2)	0(2)	-2(2)
C(14A)	34(3)	44(3)	37(3)	1(2)	7(2)	13(2)
C(15A)	96(5)	26(3)	36(3)	3(2)	37(3)	2(3)
C(16A)	32(3)	26(2)	30(3)	-9(2)	4(2)	6(2)
S(1B)	17(1)	18(1)	39(1)	3(1)	7(1)	-1(1)
N(1B)	21(2)	16(2)	25(2)	-2(2)	8(2)	-3(2)
N(2B)	29(2)	24(2)	20(2)	4(2)	1(2)	6(2)
N(3B)	21(2)	19(2)	21(2)	-2(2)	3(2)	2(2)
C(1B)	17(2)	20(2)	18(2)	0(2)	5(2)	0(2)
C(2B)	21(2)	23(2)	16(2)	-3(2)	3(2)	-4(2)
C(3B)	22(2)	18(2)	18(2)	-2(2)	6(2)	1(2)
C(4B)	16(2)	23(2)	20(2)	-1(2)	3(2)	0(2)
C(5B)	16(2)	21(2)	21(2)	-1(2)	5(2)	-4(2)
C(6B)	25(2)	20(2)	17(2)	0(2)	9(2)	1(2)
C(7B)	22(2)	24(2)	20(2)	-3(2)	9(2)	0(2)
C(8B)	29(3)	19(2)	27(2)	0(2)	17(2)	-2(2)
C(9B)	32(3)	20(2)	25(2)	3(2)	16(2)	4(2)

[0999]

C(10B)	31(3)	24(2)	14(2)	1(2)	7(2)	9(2)
C(11B)	24(2)	23(2)	19(2)	-2(2)	6(2)	-1(2)
C(12B)	28(3)	18(2)	20(2)	0(2)	9(2)	2(2)
C(13B)	53(3)	30(3)	26(3)	14(2)	11(2)	17(2)
C(14B)	22(2)	30(2)	27(3)	1(2)	4(2)	6(2)
C(15B)	42(3)	22(2)	35(3)	3(2)	15(2)	3(2)
C(16B)	39(3)	30(3)	25(3)	-8(2)	2(2)	10(2)
S(1C)	16(1)	21(1)	34(1)	2(1)	6(1)	0(1)
N(1C)	15(2)	22(2)	31(2)	-8(2)	4(2)	-5(2)
N(2C)	16(2)	19(2)	23(2)	0(2)	6(2)	0(1)
N(3C)	21(2)	28(2)	27(2)	1(2)	7(2)	5(2)
C(1C)	16(2)	25(2)	15(2)	-1(2)	2(2)	0(2)
C(2C)	20(2)	24(2)	17(2)	-2(2)	6(2)	-1(2)
C(3C)	21(2)	20(2)	19(2)	1(2)	6(2)	5(2)
C(4C)	20(2)	34(3)	20(2)	-2(2)	7(2)	4(2)
C(5C)	20(2)	26(2)	20(2)	-1(2)	6(2)	-1(2)
C(6C)	22(2)	24(2)	15(2)	-4(2)	7(2)	-1(2)
C(7C)	18(2)	29(2)	17(2)	-4(2)	6(2)	2(2)
C(8C)	17(2)	22(2)	27(2)	-8(2)	9(2)	-6(2)
C(9C)	21(2)	20(2)	22(2)	-3(2)	10(2)	-2(2)
C(10C)	14(2)	25(2)	18(2)	-3(2)	5(2)	1(2)
C(11C)	15(2)	24(2)	21(2)	-5(2)	6(2)	-7(2)
C(12C)	18(2)	19(2)	21(2)	-4(2)	7(2)	2(2)
C(13C)	17(2)	30(2)	29(3)	2(2)	9(2)	3(2)
C(14C)	23(2)	23(2)	23(2)	2(2)	7(2)	-2(2)
C(15C)	46(3)	45(3)	56(4)	22(3)	29(3)	11(3)
C(16C)	38(3)	33(3)	46(3)	-18(2)	-4(3)	8(2)
S(1D)	25(1)	23(1)	46(1)	-3(1)	13(1)	-4(1)
N(1D)	26(2)	23(2)	36(2)	-4(2)	11(2)	-4(2)
N(2D)	22(2)	35(2)	23(2)	2(2)	7(2)	2(2)
N(3D)	27(2)	24(2)	34(2)	0(2)	16(2)	2(2)
C(1D)	28(3)	28(2)	20(2)	-3(2)	10(2)	0(2)
C(2D)	30(3)	29(2)	23(2)	-5(2)	13(2)	-4(2)
C(3D)	33(3)	24(2)	24(2)	-1(2)	13(2)	1(2)
C(4D)	27(3)	31(3)	33(3)	0(2)	10(2)	-1(2)
C(5D)	26(3)	29(3)	36(3)	-6(2)	8(2)	-6(2)
C(6D)	29(3)	24(2)	19(2)	-3(2)	10(2)	0(2)
C(7D)	23(2)	27(2)	16(2)	0(2)	9(2)	-1(2)
C(8D)	30(3)	27(2)	19(2)	0(2)	15(2)	-3(2)
C(9D)	29(3)	29(2)	16(2)	3(2)	9(2)	-2(2)
C(10D)	24(2)	30(2)	17(2)	-2(2)	8(2)	0(2)
C(11D)	26(3)	32(2)	17(2)	-6(2)	7(2)	-6(2)
C(12D)	28(3)	24(2)	18(2)	-5(2)	11(2)	-1(2)
C(13D)	33(3)	60(4)	33(3)	19(3)	11(2)	10(3)
C(14D)	30(3)	33(3)	32(3)	3(2)	16(2)	5(2)

[1000]

C(15D)	51(3)	34(3)	41(3)	6(2)	23(3)	10(2)
C(16D)	35(3)	26(2)	47(3)	-12(2)	19(3)	-3(2)
S(2)	36(1)	27(1)	45(1)	9(1)	18(1)	2(1)
S(3)	23(1)	22(1)	24(1)	-3(1)	4(1)	-1(1)
S(4)	16(1)	23(1)	40(1)	-4(1)	4(1)	-1(1)
S(5)	23(1)	24(1)	41(1)	8(1)	12(1)	4(1)
S(6)	42(1)	19(1)	29(1)	0(1)	9(1)	-2(1)
S(7)	31(1)	28(1)	39(1)	4(1)	12(1)	1(1)
S(8)	20(1)	19(1)	24(1)	0(1)	4(1)	-1(1)
S(9)	23(1)	23(1)	27(1)	-1(1)	7(1)	4(1)
O(1)	67(4)	53(4)	52(5)	19(4)	29(4)	10(4)
O(2)	56(6)	25(9)	107(14)	17(8)	13(8)	-20(7)
O(3)	55(4)	54(4)	57(5)	23(4)	25(4)	8(3)
O(1')	79(5)	68(4)	48(4)	25(3)	39(4)	31(4)
O(2')	53(4)	20(7)	109(13)	14(6)	9(7)	-4(5)
O(3')	35(3)	71(5)	68(5)	41(4)	21(4)	9(3)
O(4)	26(2)	26(2)	44(2)	3(2)	7(2)	2(1)
O(5)	40(2)	33(2)	35(2)	-10(2)	0(2)	-8(2)
O(6)	23(2)	31(2)	26(2)	-2(1)	9(1)	-6(1)
O(7)	27(2)	27(2)	72(3)	11(2)	11(2)	0(2)
O(8)	16(2)	42(2)	57(2)	-18(2)	-3(2)	-2(2)
O(9)	24(2)	29(2)	38(2)	-2(1)	14(2)	-3(1)
O(10)	43(2)	49(2)	33(2)	12(2)	18(2)	30(2)
O(11)	37(2)	48(2)	95(4)	34(2)	4(2)	-11(2)
O(12)	78(3)	30(2)	34(2)	-2(2)	28(2)	3(2)
O(13)	52(3)	72(3)	56(3)	-16(2)	35(2)	-33(2)
O(14)	94(3)	25(2)	35(2)	-2(2)	3(2)	13(2)
O(15)	37(2)	40(2)	35(2)	-9(2)	1(2)	5(2)
O(16)	23(2)	37(2)	36(2)	-16(2)	13(2)	-8(1)
O(17)	59(3)	36(2)	68(3)	23(2)	21(2)	-5(2)
O(18)	28(2)	52(2)	32(2)	-9(2)	9(2)	0(2)
O(19)	33(2)	19(2)	34(2)	-1(1)	7(2)	-2(1)
O(20)	20(2)	24(2)	45(2)	-4(2)	-1(2)	-2(1)
O(21)	32(2)	34(2)	28(2)	3(1)	14(2)	2(1)
O(22)	26(2)	27(2)	24(2)	-2(1)	9(1)	-2(1)
O(23)	26(2)	23(2)	39(2)	3(1)	9(2)	8(1)
O(24)	26(2)	25(2)	42(2)	-5(2)	8(2)	-4(1)
C(1S)	60(4)	50(4)	56(4)	14(3)	5(3)	6(3)
C(2S)	48(3)	52(3)	36(3)	10(3)	19(3)	-2(3)
C(3S)	20(2)	37(3)	30(3)	-4(2)	6(2)	5(2)
C(4S)	32(3)	57(3)	28(3)	14(2)	12(2)	8(2)
C(5S)	23(3)	31(3)	50(3)	11(2)	9(2)	8(2)
C(6S)	37(3)	32(3)	26(3)	6(2)	13(2)	3(2)
C(7S)	32(3)	47(3)	38(3)	-2(2)	14(2)	1(2)
C(8S)	48(4)	22(3)	73(4)	9(3)	8(3)	-3(2)

C(9S)	45(3)	31(3)	43(3)	11(2)	24(3)	7(2)
C(10S)	118(8)	88(6)	104(7)	-11(5)	58(6)	-22(6)
C(11S)	30(3)	25(2)	30(3)	3(2)	14(2)	-2(2)
C(12S)	40(3)	40(3)	30(3)	3(2)	11(2)	2(2)
C(13S)	29(3)	25(2)	26(2)	0(2)	11(2)	1(2)
C(14S)	35(3)	32(3)	37(3)	-2(2)	18(2)	-2(2)
C(15S)	38(3)	39(3)	35(3)	2(2)	19(2)	-2(2)
C(16S)	51(4)	50(3)	63(4)	5(3)	40(3)	4(3)

[1001]

[1002]

[1003]

[표 49]

[1004] LMT.2EsOH에 대한 수소 좌표($\times 10^4$) 및 등방성 교체 매개변수($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	U(eq)
H(1AA)	-585	2958	1019	35
H(2AA)	1142	2510	2886	30
H(3A)	-993	5379	587	30
H(2A)	-112	4894	1482	38
H(4A)	-1173	4519	414	32
H(5A)	-1024	3623	616	33
H(8A)	-239	2190	1412	29
H(9A)	327	1779	2005	30
H(11A)	801	3220	2506	34
H(13A)	956	2107	3668	55
H(13B)	1268	1770	3586	55
H(13C)	853	1592	3162	55
H(14A)	950	1606	2041	62
H(14B)	1350	1846	2447	62
H(14C)	1048	2153	1770	62
H(15A)	-399	5529	288	75
H(15B)	-759	5883	-21	75
H(15C)	-775	5281	-280	75
H(16A)	-638	5607	1762	49
H(16B)	-652	6075	1222	49
H(16C)	-306	5694	1555	49
H(1B)	2048	25	885	25
H(2BB)	3779	-238	2945	33
H(3B)	1492	2364	765	27
H(2B)	2408	2001	1444	26
H(4B)	1368	1494	658	26
H(5B)	1566	616	765	25
H(8B)	2428	-704	1523	28
H(9B)	3012	-1036	2140	29

[1005]

H(11B)	3416	453	2358	28
H(13D)	3579	-889	3507	57
H(13E)	3953	-1033	3472	57
H(13F)	3582	-1293	2905	57
H(14D)	3650	-952	1829	43
H(14E)	4042	-744	2383	43
H(14F)	3758	-345	1811	43
H(15D)	2099	2713	612	50
H(15E)	1729	3039	363	50
H(15F)	1737	2500	-42	50
H(16D)	1800	2460	1997	53
H(16E)	1763	3014	1591	53
H(16F)	2137	2692	1883	53
H(1C)	4627	2587	1195	30
H(2CC)	6358	2390	3285	24
H(3C)	4060	4939	950	32
H(2C)	4971	4574	1649	25
H(4C)	3932	4060	845	30
H(5C)	4137	3182	1006	27
H(8C)	5015	1871	1821	26
H(9C)	5601	1557	2480	25
H(11C)	5987	3052	2673	25
H(13G)	6256	1619	2248	39
H(13H)	6636	1887	2761	39
H(13I)	6327	2230	2142	39
H(14G)	6168	1769	3891	36
H(14H)	6544	1621	3871	36
H(14I)	6177	1339	3323	36
H(15G)	4636	5189	631	70
H(15H)	4280	5544	406	70
H(15I)	4252	4970	55	70
H(16G)	4450	5092	2174	70
H(16H)	4333	5614	1683	70
H(16I)	4723	5354	1894	70
H(1D)	7088	320	1462	34
H(2D)	8828	-56	3133	33
H(3D)	6618	2711	1123	32
H(2DD)	7510	2283	1724	32
H(4D)	6459	1833	909	38
H(5D)	6639	950	1112	38
H(8D)	7452	-429	1911	28
H(9D)	8028	-812	2416	30
H(11D)	8478	655	2709	31
H(13J)	8654	-656	3792	65
H(13K)	9004	-828	3683	65

[1006]

H(13L)	8618	-1085	3187	65
H(14J)	8622	-820	2060	46
H(14K)	9023	-587	2493	46
H(14L)	8707	-220	1935	46
H(15J)	7042	2819	377	61
H(15K)	6720	3214	295	61
H(15L)	6632	2612	33	61
H(16J)	7101	2976	2179	54
H(16K)	6965	3437	1582	54
H(16L)	7320	3101	1708	54
H(1S1)	354	568	117	74
H(1S2)	34	756	315	74
H(2S1)	348	1552	757	67
H(2S2)	230	1466	-93	67
H(2S3)	641	1363	479	67
H(3S1)	2296	4750	523	36
H(3S2)	2109	4415	-213	36
H(4S1)	1692	5133	-749	59
H(4S2)	2102	5315	-517	59
H(4S3)	1901	5469	-21	59
H(5S1)	2641	3235	241	44
H(5S2)	2548	3575	803	44
H(6S1)	3029	4152	984	48
H(6S2)	2760	4126	137	48
H(6S3)	3134	3806	444	48
H(7S1)	5283	2814	-129	47
H(7S2)	5465	3051	679	47
H(8S1)	5796	3675	290	81
H(8S2)	5368	3758	-148	81
H(8S3)	5587	3453	-521	81
H(9S1)	5428	806	551	46
H(9S2)	5579	1289	1119	46
H(10A)	6182	981	1462	150
H(10B)	5993	1119	613	150
H(10C)	6028	516	875	150
H(11E)	8109	3705	840	33
H(11F)	8195	3253	387	33
H(12A)	7581	2956	-55	57
H(12B)	7605	3553	-295	57
H(12C)	7500	3438	363	57
H(13M)	8341	797	1242	33
H(13N)	8118	1177	569	33
H(14M)	7744	447	-41	52
H(14N)	7716	589	698	52
H(14O)	7955	95	671	52

H(15M)	272	2476	-63	44
H(15N)	475	2669	763	44
H(16M)	317	3544	407	74
H(16N)	-43	3188	97	74
H(16O)	135	3371	-430	74

LMT.2MsOH에 대한 결정학 데이터(도 17c)

표 50

LMT.2MsOH에 대한 결정 데이터 및 구조 결정	
식별 코드	64412SC171
실험식	C18 H27 N3 O6 S3
식 중량	477.61
온도	150(2) K
파장	0.71073 Å
결정계	삼사정계
공간군	P-1
유닛 셀 치수	a = 11.6401(6) Å α = 104.682(2) °.

	$b = 12.0744(6) \text{ \AA}$ $\beta = 92.386(2)^\circ$.
	$c = 18.4846(9) \text{ \AA}$ $\gamma = 116.151(2)^\circ$.
체적	$2220.42(19) \text{ \AA}^3$
Z	4
밀도(계산치)	1.429 Mg/m^3
흡수 계수	0.374 mm^{-1}
F(000)	1008
결정 크기	$0.30 \times 0.18 \times 0.04 \text{ mm}^3$
데이터 수집에 대한 쉼타 범위	1.16 내지 27.57° .
지수 범위	$-15 \leq h \leq 15$, $-15 \leq k \leq 15$, $-24 \leq l \leq 24$
수집 반사	42564
독립 반사	10184 [R(int) = 0.0662]
쉼타로의 완비성 = 25.00°	99.6%
흡수 보정	동등물로부터의 반실험
최대 및 최소 투과율	0.9852 및 0.8962
결정 방법	F2에 대한 진행열-최소자승법
데이터/제한자/매개변수	10184/198/552
F^2 에 대한 집합도	1.071
최종 R 지수 [I>2시그마(I)]	R1 = 0.0593, wR2 = 0.1399
R 지수(모든 데이터)	R1 = 0.0909, wR2 = 0.1566
최대 회절 피크 및 정공	1.192 및 $-0.905 \text{ e. \AA}^{-3}$

[1011] [표 51]

[1012] eul1_0m에 대한 원자 좌표($\times 10^4$) 및 동등한 방위원소 교체 매개변수($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U(eq)는 직교 U^{ij} 텐서의 추적의 1/3으로 정의된다.

	x	y	z	U(eq)
C(1A)	2847(3)	7453(4)	3069(2)	28(1)
C(2A)	2545(3)	8117(3)	2643(2)	27(1)
C(3A)	3528(3)	9173(4)	2496(2)	29(1)
C(4A)	4823(3)	9566(4)	2760(2)	37(1)
C(5A)	5121(3)	8863(4)	3154(2)	39(1)
C(6A)	4156(3)	7809(4)	3317(2)	34(1)
C(7A)	3630(5)	5911(5)	3768(2)	48(1)
C(8A)	4139(5)	5179(5)	4015(2)	55(1)
C(9A)	3314(5)	4011(5)	4119(2)	58(1)
C(10A)	1978(5)	3531(5)	3953(2)	52(1)
C(11A)	1451(5)	4217(4)	3678(2)	45(1)
C(12A)	2292(4)	5408(4)	3601(2)	42(1)
C(13A)	3947(4)	10426(4)	1555(2)	39(1)
C(14A)	3035(4)	10981(4)	2698(2)	36(1)
C(15A)	479(5)	2617(4)	4788(2)	56(1)
C(16A)	422(9)	1431(7)	3338(3)	21(2)
C(16')	-175(7)	1295(6)	3509(4)	38(2)
C(1B)	1734(3)	3733(3)	1573(2)	20(1)
C(2B)	467(3)	2802(3)	1532(2)	20(1)
C(3B)	-556(3)	2949(3)	1228(2)	20(1)
C(4B)	-328(3)	4011(3)	986(2)	21(1)
C(5B)	938(3)	4959(3)	1054(2)	22(1)
C(6B)	1992(3)	4819(3)	1335(2)	21(1)
C(7B)	4382(3)	5861(3)	1707(2)	21(1)
C(8B)	5559(3)	6955(3)	1766(2)	22(1)
C(9B)	6724(3)	7111(3)	2126(2)	22(1)
C(10B)	6691(3)	6167(3)	2435(2)	20(1)
C(11B)	5535(3)	5073(3)	2382(2)	20(1)
C(12B)	4385(3)	4907(3)	2011(2)	20(1)
C(13B)	-2276(3)	1245(3)	1673(2)	27(1)
C(14B)	-2081(3)	892(3)	317(2)	27(1)
C(15B)	8932(3)	7573(3)	3209(2)	26(1)
C(16B)	8431(3)	5579(3)	2180(2)	29(1)
C(1S)	3536(4)	59(4)	4695(2)	38(1)
C(2S)	8797(4)	7948(3)	434(2)	33(1)
C(3S)	5403(4)	3853(4)	327(2)	40(1)
C(4S)	6718(6)	3037(5)	4356(2)	67(2)
N(1A)	4480(3)	7134(4)	3726(2)	46(1)
N(2A)	3126(3)	9915(3)	2118(2)	29(1)
N(3A)	1056(5)	2317(4)	4117(2)	68(1)

[1013]

N(1B)	3245(2)	5734(3)	1338(2)	24(1)
N(2B)	-1895(2)	1871(3)	1060(1)	21(1)
N(3B)	7903(2)	6237(2)	2774(2)	21(1)
O(1S)	1876(5)	153(5)	5602(3)	31(1)
O(2S)	1457(5)	367(5)	4352(3)	27(1)
O(3S)	3166(4)	2156(4)	5329(3)	28(1)
O(2S')	3198(4)	1901(4)	4683(3)	26(1)
O(1S')	2515(5)	924(5)	5683(3)	25(1)
O(3S')	1291(5)	-191(6)	4380(3)	27(1)
O(4S)	10898(2)	10147(2)	1042(1)	34(1)
O(5S)	9224(3)	9462(3)	1796(2)	40(1)
O(6S)	10527(2)	8353(2)	1521(2)	39(1)
O(7S)	6954(2)	2997(3)	-257(1)	34(1)
O(8S)	6130(2)	2435(2)	845(1)	31(1)
O(9S)	4703(3)	1484(2)	-383(2)	44(1)
O(10S)	7552(3)	4905(3)	3786(2)	53(1)
O(11S)	8403(4)	3384(4)	3483(2)	73(1)
O(12S)	6252(3)	2791(3)	2924(2)	57(1)
S(1)	2478(1)	713(1)	4948(1)	30(1)
S(2)	9944(1)	9074(1)	1257(1)	23(1)
S(3)	5818(1)	2588(1)	111(1)	22(1)
S(4)	7286(1)	3562(1)	3574(1)	26(1)
S(1A)	1567(1)	6322(1)	3376(1)	32(1)
S(1B)	2994(1)	3393(1)	1838(1)	26(1)

[1014]

[1015]

[표 52]

[1016] eul1_0m에 대한 결합 길이[Å] 및 각[°].

C(1A)-C(2A)	1.390(5)
C(1A)-C(6A)	1.408(4)
C(1A)-S(1A)	1.753(4)
C(2A)-C(3A)	1.388(5)
C(2A)-H(2A)	0.9500
C(3A)-C(4A)	1.388(5)
C(3A)-N(2A)	1.472(5)
C(4A)-C(5A)	1.387(6)
C(4A)-H(4A)	0.9500
C(5A)-C(6A)	1.390(6)
C(5A)-H(5A)	0.9500
C(6A)-N(1A)	1.393(5)
C(7A)-C(12A)	1.386(6)
C(7A)-N(1A)	1.394(6)
C(7A)-C(8A)	1.409(5)
C(8A)-C(9A)	1.380(7)
C(8A)-H(8A)	0.9500
C(9A)-C(10A)	1.387(7)
C(9A)-H(9A)	0.9500
C(10A)-C(11A)	1.399(5)
C(10A)-N(3A)	1.502(7)
C(11A)-C(12A)	1.386(7)
C(11A)-H(11A)	0.9500
C(12A)-S(1A)	1.768(3)
C(13A)-N(2A)	1.506(4)
C(13A)-H(13A)	0.9800
C(13A)-H(13B)	0.9800
C(13A)-H(13C)	0.9800
C(14A)-N(2A)	1.499(5)
C(14A)-H(14A)	0.9800
C(14A)-H(14B)	0.9800
C(14A)-H(14C)	0.9800
C(15A)-N(3A)	1.477(6)
C(15A)-H(15A)	0.9800
C(15A)-H(15B)	0.9800
C(15A)-H(15C)	0.9800
C(16A)-N(3A)	1.482(6)
C(16A)-H(16H)	0.9800
C(16A)-H(16I)	0.9800
C(16A)-H(16J)	0.9800
C(16')-N(3A)	1.563(6)
C(16')-H(16K)	0.9800
C(16')-H(16L)	0.9800

[1017]

C(16')-H(16M)	0.9800
C(1B)-C(2B)	1.390(4)
C(1B)-C(6B)	1.398(4)
C(1B)-S(1B)	1.770(3)
C(2B)-C(3B)	1.394(4)
C(2B)-H(2B)	0.9500
C(3B)-C(4B)	1.384(4)
C(3B)-N(2B)	1.479(4)
C(4B)-C(5B)	1.386(4)
C(4B)-H(4B)	0.9500
C(5B)-C(6B)	1.407(4)
C(5B)-H(5B)	0.9500
C(6B)-N(1B)	1.387(4)
C(7B)-N(1B)	1.391(4)
C(7B)-C(8B)	1.397(4)
C(7B)-C(12B)	1.405(4)
C(8B)-C(9B)	1.398(4)
C(8B)-H(8B)	0.9500
C(9B)-C(10B)	1.385(4)
C(9B)-H(9B)	0.9500
C(10B)-C(11B)	1.387(4)
C(10B)-N(3B)	1.478(4)
C(11B)-C(12B)	1.386(4)
C(11B)-H(11B)	0.9500
C(12B)-S(1B)	1.766(3)
C(13B)-N(2B)	1.494(4)
C(13B)-H(13D)	0.9800
C(13B)-H(13E)	0.9800
C(13B)-H(13F)	0.9800
C(14B)-N(2B)	1.503(4)
C(14B)-H(14D)	0.9800
C(14B)-H(14E)	0.9800
C(14B)-H(14F)	0.9800
C(15B)-N(3B)	1.497(4)
C(15B)-H(15D)	0.9800
C(15B)-H(15E)	0.9800
C(15B)-H(15F)	0.9800
C(16B)-N(3B)	1.503(4)
C(16B)-H(16A)	0.9800
C(16B)-H(16B)	0.9800
C(16B)-H(16C)	0.9800
C(1S)-S(1)	1.755(4)
C(1S)-H(1S1)	0.9800
C(1S)-H(1S2)	0.9800
C(1S)-H(1S3)	0.9800

[1018]

C(2S)-S(2)	1.768(3)
C(2S)-H(2S1)	0.9800
C(2S)-H(2S2)	0.9800
C(2S)-H(2S3)	0.9800
C(3S)-S(3)	1.755(4)
C(3S)-H(3S1)	0.9800
C(3S)-H(3S2)	0.9800
C(3S)-H(3S3)	0.9800
C(4S)-S(4)	1.762(4)
C(4S)-H(4S1)	0.9800
C(4S)-H(4S2)	0.9800
C(4S)-H(4S3)	0.9800
N(1A)-H(1A)	0.8800
N(2A)-H(2A1)	0.9300
N(3A)-H(3A)	0.9300
N(1B)-H(1B)	0.8800
N(2B)-H(2B1)	0.9300
N(3B)-H(3B)	0.9300
O(1S)-S(1)	1.573(5)
O(2S)-S(1)	1.422(5)
O(3S)-S(1)	1.508(5)
O(2S')-S(1)	1.528(5)
O(1S')-S(1)	1.312(5)
O(3S')-S(1)	1.473(5)
O(4S)-S(2)	1.449(2)
O(5S)-S(2)	1.447(3)
O(6S)-S(2)	1.472(2)
O(7S)-S(3)	1.458(2)
O(8S)-S(3)	1.467(2)
O(9S)-S(3)	1.433(3)
O(10S)-S(4)	1.451(3)
O(11S)-S(4)	1.417(3)
O(12S)-S(4)	1.443(3)
C(2A)-C(1A)-C(6A)	119.8(3)
C(2A)-C(1A)-S(1A)	117.7(2)
C(6A)-C(1A)-S(1A)	122.0(3)
C(3A)-C(2A)-C(1A)	120.3(3)
C(3A)-C(2A)-H(2A)	119.9
C(1A)-C(2A)-H(2A)	119.9
C(2A)-C(3A)-C(4A)	120.5(4)
C(2A)-C(3A)-N(2A)	116.9(3)
C(4A)-C(3A)-N(2A)	122.3(3)
C(5A)-C(4A)-C(3A)	118.9(4)
C(5A)-C(4A)-H(4A)	120.5

[1019]

C(3A)-C(4A)-H(4A)	120.5
C(4A)-C(5A)-C(6A)	121.7(3)
C(4A)-C(5A)-H(5A)	119.1
C(6A)-C(5A)-H(5A)	119.1
C(5A)-C(6A)-N(1A)	120.6(3)
C(5A)-C(6A)-C(1A)	118.6(4)
N(1A)-C(6A)-C(1A)	120.8(4)
C(12A)-C(7A)-N(1A)	122.0(3)
C(12A)-C(7A)-C(8A)	118.7(5)
N(1A)-C(7A)-C(8A)	119.3(4)
C(9A)-C(8A)-C(7A)	120.2(5)
C(9A)-C(8A)-H(8A)	119.9
C(7A)-C(8A)-H(8A)	119.9
C(8A)-C(9A)-C(10A)	120.1(4)
C(8A)-C(9A)-H(9A)	120.0
C(10A)-C(9A)-H(9A)	120.0
C(9A)-C(10A)-C(11A)	120.6(5)
C(9A)-C(10A)-N(3A)	121.4(4)
C(11A)-C(10A)-N(3A)	117.8(4)
C(12A)-C(11A)-C(10A)	118.5(4)
C(12A)-C(11A)-H(11A)	120.7
C(10A)-C(11A)-H(11A)	120.7
C(7A)-C(12A)-C(11A)	121.8(4)
C(7A)-C(12A)-S(1A)	121.7(4)
C(11A)-C(12A)-S(1A)	116.2(3)
N(2A)-C(13A)-H(13A)	109.5
N(2A)-C(13A)-H(13B)	109.5
H(13A)-C(13A)-H(13B)	109.5
N(2A)-C(13A)-H(13C)	109.5
H(13A)-C(13A)-H(13C)	109.5
H(13B)-C(13A)-H(13C)	109.5
N(2A)-C(14A)-H(14A)	109.5
N(2A)-C(14A)-H(14B)	109.5
H(14A)-C(14A)-H(14B)	109.5
N(2A)-C(14A)-H(14C)	109.5
H(14A)-C(14A)-H(14C)	109.5
H(14B)-C(14A)-H(14C)	109.5
N(3A)-C(15A)-H(15A)	109.5
N(3A)-C(15A)-H(15B)	109.5
H(15A)-C(15A)-H(15B)	109.5
N(3A)-C(15A)-H(15C)	109.5
H(15A)-C(15A)-H(15C)	109.5
H(15B)-C(15A)-H(15C)	109.5
N(3A)-C(16A)-H(16H)	109.5
N(3A)-C(16A)-H(16I)	109.5

[1020]

N(3A)-C(16A)-H(16J)	109.5
N(3A)-C(16')-H(16K)	109.5
N(3A)-C(16')-H(16L)	109.5
H(16K)-C(16')-H(16L)	109.5
N(3A)-C(16')-H(16M)	109.5
H(16K)-C(16')-H(16M)	109.5
H(16L)-C(16')-H(16M)	109.5
C(2B)-C(1B)-C(6B)	121.3(3)
C(2B)-C(1B)-S(1B)	116.9(2)
C(6B)-C(1B)-S(1B)	121.5(2)
C(1B)-C(2B)-C(3B)	118.7(3)
C(1B)-C(2B)-H(2B)	120.7
C(3B)-C(2B)-H(2B)	120.7
C(4B)-C(3B)-C(2B)	121.2(3)
C(4B)-C(3B)-N(2B)	118.7(3)
C(2B)-C(3B)-N(2B)	119.5(3)
C(3B)-C(4B)-C(5B)	119.7(3)
C(3B)-C(4B)-H(4B)	120.1
C(5B)-C(4B)-H(4B)	120.1
C(4B)-C(5B)-C(6B)	120.4(3)
C(4B)-C(5B)-H(5B)	119.8
C(6B)-C(5B)-H(5B)	119.8
N(1B)-C(6B)-C(1B)	122.5(3)
N(1B)-C(6B)-C(5B)	118.7(3)
C(1B)-C(6B)-C(5B)	118.7(3)
N(1B)-C(7B)-C(8B)	119.3(3)
N(1B)-C(7B)-C(12B)	121.7(3)
C(8B)-C(7B)-C(12B)	119.0(3)
C(7B)-C(8B)-C(9B)	120.9(3)
C(7B)-C(8B)-H(8B)	119.5
C(9B)-C(8B)-H(8B)	119.5
C(10B)-C(9B)-C(8B)	118.7(3)
C(10B)-C(9B)-H(9B)	120.6
C(8B)-C(9B)-H(9B)	120.6
C(9B)-C(10B)-C(11B)	121.4(3)
C(9B)-C(10B)-N(3B)	121.0(3)
C(11B)-C(10B)-N(3B)	117.4(3)
C(12B)-C(11B)-C(10B)	119.7(3)
C(12B)-C(11B)-H(11B)	120.1
C(10B)-C(11B)-H(11B)	120.1
C(11B)-C(12B)-C(7B)	120.2(3)
C(11B)-C(12B)-S(1B)	117.6(2)
C(7B)-C(12B)-S(1B)	121.8(2)
N(2B)-C(13B)-H(13D)	109.5
N(2B)-C(13B)-H(13E)	109.5

[1021]

H(13D)-C(13B)-H(13E)	109.5
N(2B)-C(13B)-H(13F)	109.5
H(13D)-C(13B)-H(13F)	109.5
H(13E)-C(13B)-H(13F)	109.5
N(2B)-C(14B)-H(14D)	109.5
N(2B)-C(14B)-H(14E)	109.5
H(14D)-C(14B)-H(14E)	109.5
N(2B)-C(14B)-H(14F)	109.5
H(14D)-C(14B)-H(14F)	109.5
H(14E)-C(14B)-H(14F)	109.5
N(3B)-C(15B)-H(15D)	109.5
N(3B)-C(15B)-H(15E)	109.5
H(15D)-C(15B)-H(15E)	109.5
N(3B)-C(15B)-H(15F)	109.5
H(15D)-C(15B)-H(15F)	109.5
H(15E)-C(15B)-H(15F)	109.5
N(3B)-C(16B)-H(16A)	109.5
N(3B)-C(16B)-H(16B)	109.5
H(16A)-C(16B)-H(16B)	109.5
N(3B)-C(16B)-H(16C)	109.5
H(16A)-C(16B)-H(16C)	109.5
H(16B)-C(16B)-H(16C)	109.5
S(1)-C(1S)-H(1S1)	109.5
S(1)-C(1S)-H(1S2)	109.5
H(1S1)-C(1S)-H(1S2)	109.5
S(1)-C(1S)-H(1S3)	109.5
H(1S1)-C(1S)-H(1S3)	109.5
H(1S2)-C(1S)-H(1S3)	109.5
S(2)-C(2S)-H(2S1)	109.5
S(2)-C(2S)-H(2S2)	109.5
H(2S1)-C(2S)-H(2S2)	109.5
S(2)-C(2S)-H(2S3)	109.5
H(2S1)-C(2S)-H(2S3)	109.5
H(2S2)-C(2S)-H(2S3)	109.5
S(3)-C(3S)-H(3S1)	109.5
S(3)-C(3S)-H(3S2)	109.5
H(3S1)-C(3S)-H(3S2)	109.5
S(3)-C(3S)-H(3S3)	109.5
H(3S1)-C(3S)-H(3S3)	109.5
H(3S2)-C(3S)-H(3S3)	109.5
S(4)-C(4S)-H(4S1)	109.5
S(4)-C(4S)-H(4S2)	109.5
H(4S1)-C(4S)-H(4S2)	109.5
S(4)-C(4S)-H(4S3)	109.5
H(4S1)-C(4S)-H(4S3)	109.5

[1022]

H(4S2)-C(4S)-H(4S3)	109.5
C(6A)-N(1A)-C(7A)	124.8(3)
C(6A)-N(1A)-H(1A)	117.6
C(7A)-N(1A)-H(1A)	117.6
C(3A)-N(2A)-C(14A)	110.2(3)
C(3A)-N(2A)-C(13A)	114.9(3)
C(14A)-N(2A)-C(13A)	111.1(3)
C(3A)-N(2A)-H(2A1)	106.7
C(14A)-N(2A)-H(2A1)	106.7
C(13A)-N(2A)-H(2A1)	106.7
C(15A)-N(3A)-C(10A)	111.1(3)
C(15A)-N(3A)-C(16A)	130.2(6)
C(10A)-N(3A)-C(16A)	101.3(4)
C(15A)-N(3A)-C(16')	102.0(5)
C(10A)-N(3A)-C(16')	119.1(4)
C(16A)-N(3A)-C(16')	28.2(3)
C(15A)-N(3A)-H(3A)	103.9
C(10A)-N(3A)-H(3A)	103.9
C(16A)-N(3A)-H(3A)	103.9
C(16')-N(3A)-H(3A)	116.0
C(6B)-N(1B)-C(7B)	125.8(3)
C(6B)-N(1B)-H(1B)	117.1
C(7B)-N(1B)-H(1B)	117.1
C(3B)-N(2B)-C(13B)	114.9(2)
C(3B)-N(2B)-C(14B)	109.1(2)
C(13B)-N(2B)-C(14B)	111.1(3)
C(3B)-N(2B)-H(2B1)	107.1
C(13B)-N(2B)-H(2B1)	107.1
C(14B)-N(2B)-H(2B1)	107.1
C(10B)-N(3B)-C(15B)	114.9(2)
C(10B)-N(3B)-C(16B)	110.6(2)
C(15B)-N(3B)-C(16B)	110.8(2)
C(10B)-N(3B)-H(3B)	106.7
C(15B)-N(3B)-H(3B)	106.7
C(16B)-N(3B)-H(3B)	106.7
O(1S')-S(1)-O(2S)	131.2(3)
O(1S')-S(1)-O(3S')	123.5(3)
O(2S)-S(1)-O(3S')	25.1(2)
O(1S')-S(1)-O(3S)	71.7(3)
O(2S)-S(1)-O(3S)	110.8(3)
O(3S')-S(1)-O(3S)	134.9(3)
O(1S')-S(1)-O(2S')	116.5(3)
O(2S)-S(1)-O(2S')	84.3(3)
O(3S')-S(1)-O(2S')	107.5(3)
O(3S)-S(1)-O(2S')	45.0(2)

[1023]

O(1S')-S(1)-O(1S)	33.5(2)
O(2S)-S(1)-O(1S)	109.1(3)
O(3S')-S(1)-O(1S)	93.0(3)
O(3S)-S(1)-O(1S)	103.3(3)
O(2S')-S(1)-O(1S)	148.0(3)
O(1S')-S(1)-C(1S)	107.0(2)
O(2S)-S(1)-C(1S)	114.7(2)
O(3S')-S(1)-C(1S)	102.3(2)
O(3S)-S(1)-C(1S)	113.6(2)
O(2S')-S(1)-C(1S)	95.2(2)
O(1S)-S(1)-C(1S)	104.4(2)
O(4S)-S(2)-O(5S)	112.76(15)
O(4S)-S(2)-O(6S)	111.68(16)
O(5S)-S(2)-O(6S)	112.07(17)
O(4S)-S(2)-C(2S)	108.24(17)
O(5S)-S(2)-C(2S)	106.71(17)
O(6S)-S(2)-C(2S)	104.86(16)
O(9S)-S(3)-O(7S)	112.41(17)
O(9S)-S(3)-O(8S)	113.91(16)
O(7S)-S(3)-O(8S)	111.12(14)
O(9S)-S(3)-C(3S)	105.99(19)
O(7S)-S(3)-C(3S)	107.38(18)
O(8S)-S(3)-C(3S)	105.42(16)
O(11S)-S(4)-O(12S)	112.8(2)
O(11S)-S(4)-O(10S)	114.1(2)
O(12S)-S(4)-O(10S)	110.8(2)
O(11S)-S(4)-C(4S)	106.2(3)
O(12S)-S(4)-C(4S)	107.6(2)
O(10S)-S(4)-C(4S)	104.6(2)
C(1A)-S(1A)-C(12A)	100.76(19)
C(12B)-S(1B)-C(1B)	101.93(14)

[1024]

[1025] 동등한 원자를 발생시키는 데 사용되는 대칭 변형:

[1026] [표 53]

[1027] eu11_0m에 대한 이방성 교체 매개변수($\text{\AA}^2 \times 10^3$). 이방성 교체 인자 지수는 이하의 형태를 취한다: $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
C(1A)	22(1)	45(2)	19(1)	2(1)	1(1)	21(1)
C(2A)	17(1)	41(2)	20(1)	4(1)	0(1)	14(1)
C(3A)	19(1)	46(2)	15(1)	2(1)	1(1)	12(1)
C(4A)	19(1)	57(2)	19(1)	-4(1)	2(1)	12(1)
C(5A)	19(1)	66(2)	20(1)	-6(1)	-2(1)	21(1)
C(6A)	23(1)	59(2)	17(1)	-4(1)	-2(1)	26(1)
C(7A)	75(2)	90(2)	15(1)	8(2)	5(1)	73(2)
C(8A)	86(2)	98(2)	19(1)	6(2)	0(1)	83(2)
C(9A)	101(2)	92(2)	20(2)	6(2)	-2(2)	86(2)
C(10A)	100(2)	76(2)	18(1)	9(1)	3(2)	78(2)
C(11A)	86(2)	71(2)	16(1)	14(1)	7(1)	69(2)
C(12A)	75(2)	75(2)	15(1)	15(1)	8(1)	67(2)
C(13A)	27(2)	44(2)	20(2)	8(2)	4(2)	-3(2)
C(14A)	39(2)	30(2)	25(2)	7(2)	10(2)	5(2)
C(15A)	104(4)	34(2)	28(2)	4(2)	-10(2)	34(3)
C(1B)	17(1)	22(1)	18(1)	4(1)	3(1)	10(1)
C(2B)	21(1)	22(1)	18(1)	6(1)	4(1)	10(1)
C(3B)	19(1)	23(1)	19(1)	5(1)	4(1)	10(1)
C(4B)	20(1)	23(1)	22(1)	6(1)	3(1)	12(1)
C(5B)	22(1)	21(1)	24(1)	7(1)	4(1)	11(1)
C(6B)	18(1)	22(1)	23(1)	5(1)	6(1)	10(1)
C(7B)	21(1)	20(1)	23(1)	6(1)	6(1)	11(1)
C(8B)	23(1)	19(1)	26(1)	6(1)	6(1)	11(1)
C(9B)	21(1)	19(1)	26(1)	5(1)	7(1)	9(1)
C(10B)	19(1)	21(1)	19(1)	3(1)	4(1)	10(1)
C(11B)	20(1)	21(1)	20(1)	5(1)	5(1)	10(1)
C(12B)	18(1)	20(1)	20(1)	6(1)	5(1)	8(1)
C(13B)	21(2)	30(2)	24(2)	10(2)	4(1)	7(1)
C(14B)	24(2)	26(2)	21(2)	0(1)	0(1)	6(1)
C(15B)	24(2)	22(2)	25(2)	0(1)	0(1)	8(1)
C(16B)	27(2)	31(2)	27(2)	0(2)	2(1)	18(2)
C(1S)	33(2)	49(2)	28(2)	7(2)	0(2)	20(2)
C(2S)	35(2)	29(2)	26(2)	2(2)	-6(2)	12(2)
C(3S)	62(3)	44(2)	31(2)	12(2)	9(2)	40(2)
C(4S)	95(4)	51(3)	30(2)	16(2)	22(2)	11(3)
N(1A)	42(2)	88(3)	23(2)	2(2)	-6(1)	52(2)
N(2A)	20(1)	32(2)	19(1)	5(1)	2(1)	0(1)
N(3A)	159(4)	58(2)	17(2)	1(2)	-12(2)	84(3)
N(1B)	18(1)	25(1)	34(2)	17(1)	7(1)	9(1)
N(2B)	17(1)	25(1)	21(1)	6(1)	2(1)	10(1)
N(3B)	18(1)	20(1)	21(1)	2(1)	1(1)	8(1)
O(4S)	39(2)	25(1)	33(1)	10(1)	12(1)	9(1)
O(5S)	37(2)	35(2)	34(2)	0(1)	14(1)	10(1)
O(6S)	30(1)	27(1)	54(2)	14(1)	-11(1)	8(1)
O(7S)	27(1)	48(2)	42(2)	28(1)	16(1)	22(1)
O(8S)	33(1)	42(1)	34(1)	23(1)	13(1)	25(1)
O(9S)	33(2)	28(1)	53(2)	7(1)	-5(1)	3(1)
O(10S)	96(2)	27(1)	26(1)	4(1)	-11(2)	24(2)
O(11S)	84(3)	128(3)	45(2)	25(2)	15(2)	82(3)
O(12S)	43(2)	54(2)	28(2)	2(1)	-5(1)	-11(1)
S(1)	21(1)	19(1)	45(1)	13(1)	-12(1)	5(1)
S(2)	23(1)	22(1)	20(1)	5(1)	3(1)	9(1)
S(3)	19(1)	22(1)	28(1)	10(1)	6(1)	11(1)
S(4)	29(1)	22(1)	18(1)	6(1)	2(1)	4(1)
S(1A)	29(1)	43(1)	39(1)	19(1)	5(1)	26(1)
S(1B)	17(1)	22(1)	39(1)	15(1)	1(1)	7(1)

[1028]

[1029]

[1030]

[표 54]

[1031] eul1_0m에 대한 수소 좌표($\times 10^4$) 및 등방성 교체 매개변수($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	U(eq)
H(2A)	1662	7847	2452	32
H(4A)	5495	10304	2671	45
H(5A)	6007	9108	3318	47
H(8A)	5053	5489	4110	66
H(9A)	3662	3536	4304	69
H(11A)	536	3874	3547	54
H(13A)	4800	11131	1827	58
H(13B)	3517	10752	1260	58
H(13C)	4057	9728	1211	58
H(14A)	2513	10627	3064	54
H(14B)	2623	11370	2445	54
H(14C)	3910	11643	2966	54
H(15A)	1173	3266	5213	84
H(15B)	-13	1828	4928	84
H(15C)	-105	2958	4669	84
H(16H)	-60	541	3357	32
H(16I)	1086	1487	3019	32
H(16J)	-179	1679	3122	32
H(16K)	-683	569	3701	56
H(16L)	94	977	3039	56
H(16M)	-708	1698	3407	56
H(2B)	301	2081	1708	24
H(4B)	-1035	4090	775	25
H(5B)	1095	5709	911	26
H(8B)	5567	7602	1559	27
H(9B)	7524	7850	2158	27
H(11B)	5531	4439	2601	24
H(13D)	-1727	843	1744	41
H(13E)	-3189	582	1529	41
H(13F)	-2161	1901	2148	41
H(14D)	-1922	1307	-87	41
H(14E)	-2973	184	197	41
H(14F)	-1468	547	355	41
H(15D)	9282	8071	2855	39
H(15E)	9634	7519	3485	39
H(15F)	8555	8004	3570	39
H(16A)	7739	4713	1898	43
H(16B)	9145	5506	2426	43
H(16C)	8752	6089	1829	43
H(1S1)	4324	513	5083	56
H(1S2)	3770	163	4204	56
H(1S3)	3106	-863	4655	56
H(2S1)	8396	8376	210	50
H(2S2)	8124	7229	571	50
H(2S3)	9237	7616	64	50
H(3S1)	5170	3997	-144	60
H(3S2)	6146	4646	652	60
H(3S3)	4661	3623	594	60
H(4S1)	6520	2129	4255	100
H(4S2)	5930	3121	4436	100
H(4S3)	7389	3569	4811	100
H(1A)	5282	7506	3975	55
H(2A1)	2289	9350	1848	35
H(3A)	1596	2011	4279	82
H(1B)	3327	6282	1083	29
H(2B1)	-2456	2212	994	26
H(3B)	7679	5766	3119	25

[1033]

[1034]

참조 문헌:

- Abrahamson, M., Jonsdottir, S., Olafsson, I. & Grubb, A. (1992) Hereditary cystatin C amyloid angiopathy identification of the disease-causing mutation and specific diagnosis by polymerase chain reaction based analysis. *Human Genetics* 89, 377-380.
- Andersen, P. (2006) Amyotrophic lateral sclerosis associated with mutations in the CuZn superoxide dismutase gene. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 6, 37-46.
- Arai, T., Hasegawa, M., Nonaka, T., Kametani, F., Yamashita, M., Hosokawa, M., Niizato, K., Tsuchiya, K., Kobayashi, Z., Ikeda, K., Yoshida, M., Onaya, M., Fujishiro, H. & Akiyama, H. (2010) Phosphorylated and cleaved TDP-43 in ALS, FTLD and other neurodegenerative disorders and in cellular models of TDP-43 proteinopathy. *Neuropathology* 30, 170-181.
- Askanas, V., Engel, W.K. & Nogalska, A. (2009) Inclusion body myositis: a degenerative muscle disease associated with intra-muscle fiber multi-protein aggregates, proteasome inhibition, endoplasmic reticulum stress and decreased lysosomal degradation. *Brain Pathology* 19, 493-506.
- Barmada, S.J., Skibinski, G., Korb, E., Rao, E.J., Wu, J.Y. & Finkbeiner, S. (2010) Cytoplasmic mislocalization of TDP-43 is toxic to neurons and enhanced by a mutation associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neuroscience* 30, 639-649.
- Blair, I.P., Williams, K.L., Warraich, S.T., Durnall, J.C., Thoeng, A.D., Manavis, J., Blumbergs, P.C., Vucic, S., Kiernan, M.C. & Nicholson, G.A. (2010) FUS mutations in amyotrophic lateral sclerosis: clinical, pathological, neurophysiological and genetic analysis. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 81, 639-645.
- Booth, D.R., Sunde, M., Bellotti, V., Robinson, C.V., Hutchinson, W.L., Fraser, P.E., Hawkins, P.N., Dobson, C.M., Radford, S.E., Blake, C.C.F. & Pepys, M.B. (1997) Instability, unfolding and aggregation of human lysozyme variants underlying amyloid fibrillogenesis. *Nature* 385, 787-793.
- Byrne, S., Walsh, C., Lynch, C., Bede, P., Elamin, M., Kenna, K., McLaughlin, R. & Hardiman, O. (2011) Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 82, 623-627.
- Carrell, R.W. & Gooptu, B. (1998) Conformational changes and disease - serpins, prions and Alzheimer's. *Current Opinion in Structural Biology* 8, 799-809.
- Chen-Plotkin, A.S., Lee, V.M.Y. & Trojanowski, J.Q. (2010) TAR DNA-binding protein 43 in neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology* 6, 211-220.

[1035]

- Chiti, F., Webster, P., Taddei, N., Clark, A., Stefani, M., Ramponi, G. & Dobson, C. (1999) Designing conditions for in vitro formation of amyloid protofilaments and fibrils. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 96, 3590-3594.
- Cox, L.E., Ferraiuolo, L., Goodall, E.F., Heath, P.R., Higginbottom, A., Mortiboys, H., Hollinger, H.C., Hartley, J.A., Brockington, A., Burness, C.E., Morrison, K.E., Wharton, S.B., Grierson, A.J., Ince, P.G., Kirby, J. & Shaw, P.J. (2010) Mutations in CHMP2B in lower motor neuron predominant amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *PLOS One* 5, e9872.
- Czech, C., Tremp, G. & Pradier, L. (2000) Presenilins and Alzheimer's disease: biological functions and pathogenic mechanisms. *Progress in Neurobiology* 60, 363-384.
- Davis, R.L., Shrimpton, A.E., Holohan, P.D., Bradshaw, C., Feiglin, D., Collins, G.H., Sonderegger, P., Kinter, J., Becker, L.M., Lacbawan, F., Krasnewich, D., Muenke, M., Lawrence, D.A., Yerby, M.S., Shaw, C.-M., Gooptu, B., Elliott, P.R., Finch, J.T., Carrell, R.W. & Lomas, D.A. (1999) Familial dementia caused by polymerization of mutant neuroserpin. *Nature* 401, 376-379.
- DiFiglia, M., Sapp, E., Chase, K.O., Davies, S.W., Bates, G.P., Vonsattel, J.P. & Aronin, N. (1997) Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. *Science* 277, 1990-1993.
- Dische, F.E., Wernstedt, C., Westermark, G.T., Westermark, P., Pepys, M.B., Rennie, J.A., Gilbey, S.G. & Watkins, P.J. (1988) Insulin as an amyloid-fibril protein at sites of repeated insulin injections in a diabetic patient. *Diabetologia* 31, 158-161.
- Elden, A.C., Kim, H.-J., Hart, M.P., Chen-Plotkin, A.S., Johnson, B.S., Fang, X., Armakola, M., Geser, F., Greene, R., Lu, M.M., Padmanabhan, A., Clay-Falcone, D., McCluskey, L., Elman, L., Juhr, D., Gruber, P.J., Rub, U., Auburger, G., Trojanowski, J.Q., Lee, V.M.-Y., Van Deerlin, V.M., Bonini, N.M. & Gitler, A.D. (2010) Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS. *Nature* 466, 1069-1075.
- Finsterer, J. (2009) Mitochondrial disorders, cognitive impairment and dementia. *J. Neurol. Sci.* 283:143-148
- Gasset, M., Bladwin, M.A., Lloyd, D.H., abriel, J.-M., Holtzman, D.M., Cohen, F.E., Fletterick, R. & Prusiner, S.B. (1992) Predicted a-helical region of the prion protein when synthesized as peptides form amyloid. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 89, 10940-10944.
- Gendron, T.F., Josephs, K.A. & Petrucelli, L. (2010) Review: Transactive response DNA-binding protein 43 (TDP-43): mechanisms of neurodegeneration. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 36, 97-112.
- Geser, F., Lee, V.M.-Y. & Trojanowski, J.Q. (2010) Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration: A spectrum of TDP-43 proteinopathies. *Neuropathology* 30, 103-112.
- Gitcho, M.A., Baloh, R.H., Chakraborty, S., Mayo, K., Norton, J.B., Levitch, D., Hatanpaa, K.J., White, C.L., III, Bidio, E.H., Caselli, R., Baker, M., Al-Lozi, M.T., Morris, J.C.,

[1036]

- Pestronk, A., Rademakers, R., Goate, A.M. & Cairns, N.J. (2008) TDP-43 A315T mutation in familial motor neuron disease. *Annals of Neurology* 63, 535-538.
- Glenner, G.G. & Wong, C.W. (1984) Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterisation of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 120, 885-890.
- Goate, A., Chartier-Harlin, M.-C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L., Giuffra, L., Haynes, A., Irving, N., James, L., Mant, R., Newton, P., Rooke, K., Roques, P., Talbot, C., Pericak-Vance, M., Roses, A., Williamson, R., Rossor, M., Owen, M. & Hardy, J. (1991) Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 349, 704-706.
- Gorevic, P.D., Casey, T.T., Stone, W.J., DiRaimondo, C.R., Prelli, F.C. & Frangione, B. (1985) b-2 Microglobulin is an amyloidogenic protein in man. *Journal of Clinical Investigation* 76, 2425-2429.
- Gustavsson, A., Engström, U. & Westermark, P. (1991) Normal transthyretin and synthetic transthyretin fragments form amyloid-like fibrils in vitro. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 175, 1159-1164.
- Higashi, S., Tsuchiya, Y., Araki, T., Wada, K. & Kabuta, T. (2010) TDP-43 physically interacts with amyotrophic lateral sclerosis-linked mutant CuZn superoxide dismutase. *Neurochemistry International* 57, 906-913.
- Hutton, M., Lendon, C., Rizzu, P., Baker, M., Froelich, S., Houlden, H., Pickering-Brown, S., Chakraverty, S., Isaacs, A., Grover, A., Hackett, J., Adamson, J., Lincoln, S., Dickson, D., Davies, P., Petersen, R.C., Stevens, M., de Graaf, E., Wauters, E., van Baren, J., Hillebrand, M., Joosse, M., Kwon, J.M., Nowotny, P., Che, L.K., Norton, J., Morris, J.C., Reed, L.A., Trojanowski, J.Q., Basun, H., Lannfelt, L., Neystat, M., Fahn, S., Dark, F., Tannenberg, T., Dodd, P.R., Hayward, N., Kwok, J.B.J., Schofield, P.R., Andreadis, A., Snowden, J., Craufurd, D., Neary, D., Owen, F., Oostra, B.A., Hardy, J., Goate, A., van Swieten, J., Mann, D., Lynch, T. & Heutink, P. (1998) Association of missense and 5'-splice-site mutations in *tau* with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 393, 702-705.
- Igaz, L.M., Kwong, L.K., Chen-Plotkin, A., Winton, M.J., Unger, T.L., Xu, Y., Neumann, M., Trojanowski, J.Q. & Lee, V.M.Y. (2009) Expression of TDP-43 C-terminal fragments in vitro recapitulates pathological features of TDP-43 proteinopathies. *Journal of Biological Chemistry* 284, 8516-8524.
- Jinwal, UK, Miyata, Y., Koren, J. III, Jones, JR, Trotter, JH *et al.* (2009) Chemical manipulation of Hsp70 ATPase activity regulates tau stability. *J. Neurosci.* 29:12079-12088
- Johansson, B., Wernstedt, C. & Westermark, P. (1987) Atrial natriuretic peptide deposited as atrial amyloid fibrils. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 148, 1087-1092.
- Johnson, B.S., McCaffery, J.M., Lindquist, S. & Gitler, A.D. (2008) A yeast TDP-43 proteinopathy model: Exploring the molecular determinants of TDP-43

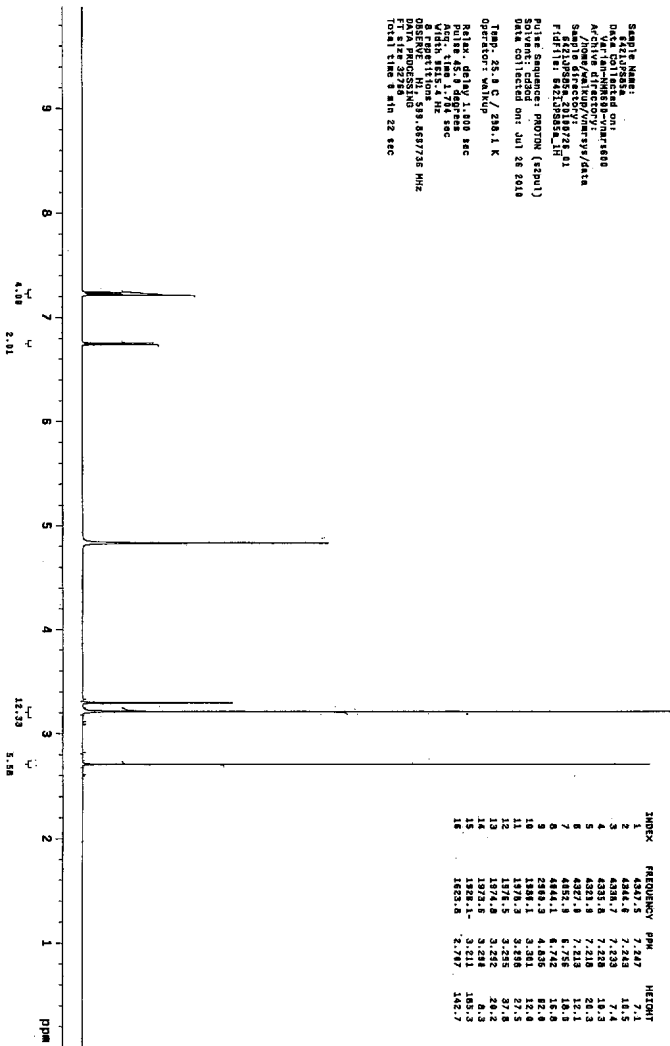
- aggregation and cellular toxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105, 6439-6444.
- Johnson, B.S., Sneed, D., Lee, J.J., McCaffery, J.M., Shorter, J. & Gitler, A.D. (2009) TDP-43 is intrinsically aggregation-prone, and amyotrophic lateral sclerosis-linked mutations accelerate aggregation and increase toxicity. *Journal of Biological Chemistry* 284, 20329-20339.
- Johnson, J.O., Mandrioli, J., Benatar, M., Abramzon, Y., Van Deerlin, V.M., Trojanowski, J.Q., Gibbs, J.R., Brunetti, M., Gronka, S., Wu, J., Ding, J., McCluskey, L., Martinez-Lage, M., Falcone, D., Hernandez, D.G., Arepalli, S., Chong, S., Schymick, J.C., Rothstein, J., Landi, F., Wang, Y.-D., Calvo, A., Mora, G., Sabatelli, M., Monsurro, M.R., Battistini, S., Salvi, F., Spataro, R., Sola, P., Borghero, G., Galassi, G., Scholz, S.W., Taylor, J.P., Restagno, G., Chiò, A. & Traynor, B.J. (2010) Exome sequencing reveals VCP mutations as a cause of familial ALS. *Neuron* 68, 857-864.
- Kabashi, E., Lin, L., Tradewell, M.L., Dion, P.A., Bercier, V., Bourgoin, P., Rochefort, D., Bel Hadj, S., Durham, H.D., Velde, C.V., Rouleau, G.A. & Drapeau, P. (2010) Gain and loss of function of ALS-related mutations of *TARDBP* (TDP-43) cause motor deficits in vivo. *Human Molecular Genetics* 19, 671-683.
- Kabashi, E., Valdmanis, P.N., Dion, P., Spiegelman, D., McConkey, B.J., Velde, C.V., Bouchard, J.-P., Lacomblez, L., Pochigava, K., Salachas, F., Pradat, P.-F., Camu, W., Meininger, V., Dupre, N. & Rouleau, G.A. (2008) *TARDBP* mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Genetics* 40, 572-574.
- Ling, S.-C., Albuquerque, C.P., Han, J.S., Lagier-Tourenne, C., Tokunaga, S., Zhou, H. & Cleveland, D.W. (2010) ALS-associated mutations in TDP-43 increase its stability and promote TDP-43 complexes with FUS/TLS. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107, 13318-13323.
- Lomas, D.A., Evans, D.L., Finch, J.T. & Carrell, R.W. (1992) The mechanism of Z a1-antitrypsin accumulation in the liver. *Nature* 357, 605-607.
- Love, S., Bridges, L.R. & Case, C.P. (1995) Neurofibrillary tangles in Niemann-Pick disease type C. *Brain* 118, 119-129.
- Mackenzie, I.R.A., Bigio, E.H., Ince, P.G., Geser, F., Neumann, M., Cairns, N.J., Kwong, L.K., Forman, M.S., Ravits, J., Stewart, H., Eisen, A., McClusky, L., Kretschmar, H.A., Monoranu, C.M., Highley, J.R., Kirby, J., Siddique, T., Shaw, P.J., Lee, V.M.Y. & Trojanowski, J.Q. (2007) Pathological TDP-43 distinguishes sporadic amyotrophic lateral sclerosis from amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 mutations. *Annals of Neurology* 61, 427-434.
- Mackenzie, I.R.A., Rademakers, R. & Neumann, M. (2010) TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *The Lancet Neurology* 9, 995-1007.

- Maury, C.P. & Baumann, M. (1990) Isolation and characterization of cardiac amyloid in familial amyloid polyneuropathy type IV (Finnish): relation of the amyloid protein to variant gelsolin. *Biochimica et Biophysica Acta* 1096, 84-86.
- Neary, D., Snowden, J.S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., Freedman, M., Kertesz, A., Robert, P.H., Albert, M., Boone, K., Miller, B.L., Cummings, J. & Benson, D.F. (1998) Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51, 1546-1554.
- Neumann, M. (2009) Molecular neuropathology of TDP-43 proteinopathies. *International Journal of Molecular Sciences* 10, 232-246.
- Neumann, M., Sampathu, D.M., Kwong, L.K., Truax, A.C., Micsenyi, M.C., Chou, T.T., Bruce, J., Schuck, T., Grossman, M., Clark, C.M., McCluskey, L.F., Miller, B.L., Masliah, E., Mackenzie, I.R., Feldman, H., Feiden, W., Kretzschmar, H.A., Trojanowski, J.Q. & Lee, V.M.Y. (2006) Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 314, 130-133.
- Nonaka, T., Kametani, F., Arai, T., Akiyama, H. & Hasegawa, M. (2009) Truncation and pathogenic mutations facilitate the formation of intracellular aggregates of TDP-43. *Human Molecular Genetics* 18, 3353-3364.
- Ohmi, K., Kudo, L.C., Ryazantsev, S., Zhao, H.-Z., Karsten, S.L. & Neufeld, E.F. (2009) Sanfilippo syndrome type B, a lysosomal storage disease, is also a tauopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106, 8332-8337.
- Orr, H.T. & Zoghbi, H.Y. (2007) Trinucleotide repeat disorders. *Annual Review of Neuroscience* 30, 575-621.
- Paulson, H.L. (1999) Human genetics '99: trinucleotide repeats. *American Journal of Human Genetics* 64, 339-345.
- Pepys, M.B., Hawkins, P.N., Booth, D.R., Vigushin, D.M., Tennent, G.A., Soutar, A.K., Totty, N., Nguyen, O., Blake, C.C.F., Terry, C.J., Feest, T.G., Zalin, A.M. & Hsuan J.J. (1993) Human lysozyme gene mutations cause hereditary systemic amyloidosis. *Nature* 362, 553-557.
- Polymeropoulos, M.H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S.E., Dehejia, A., Dutra, A., Pike, B., Root, H., Rubenstein, J., Boyer, R., Stenroos, E.S., Chandrasekharappa, S., Athanassiadou, A., Papaetropoulos, T., Johnson, W.G., Lazzarini, A.M., Duvoisin, R.C., Di Iorio, G., Golbe, L.I. & Nussbaum, R.L. (1997) Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276, 2045-2047.
- Prusiner, S.B., Scott, M.R., DeArmond, S.J. & Cohen, F.E. (1998) Prion protein biology. *Cell* 93, 337-348.
- Seetharaman, S.V., Prudencio, M., Karch, C., Holloway, S.P., Borchelt, D.R. & Hart, P.J. (2009) Immature copper-zinc superoxide dismutase and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Experimental Biology and Medicine* 234, 1140-1154.
- Seilhean, D., Cazeneuve, C., Thuries, V., Russaouen, O., Millecamps, S., Salachas, F., Meininger, V., LeGuern, E. & Duyckaerts, C. (2009) Accumulation of TDP-43 and

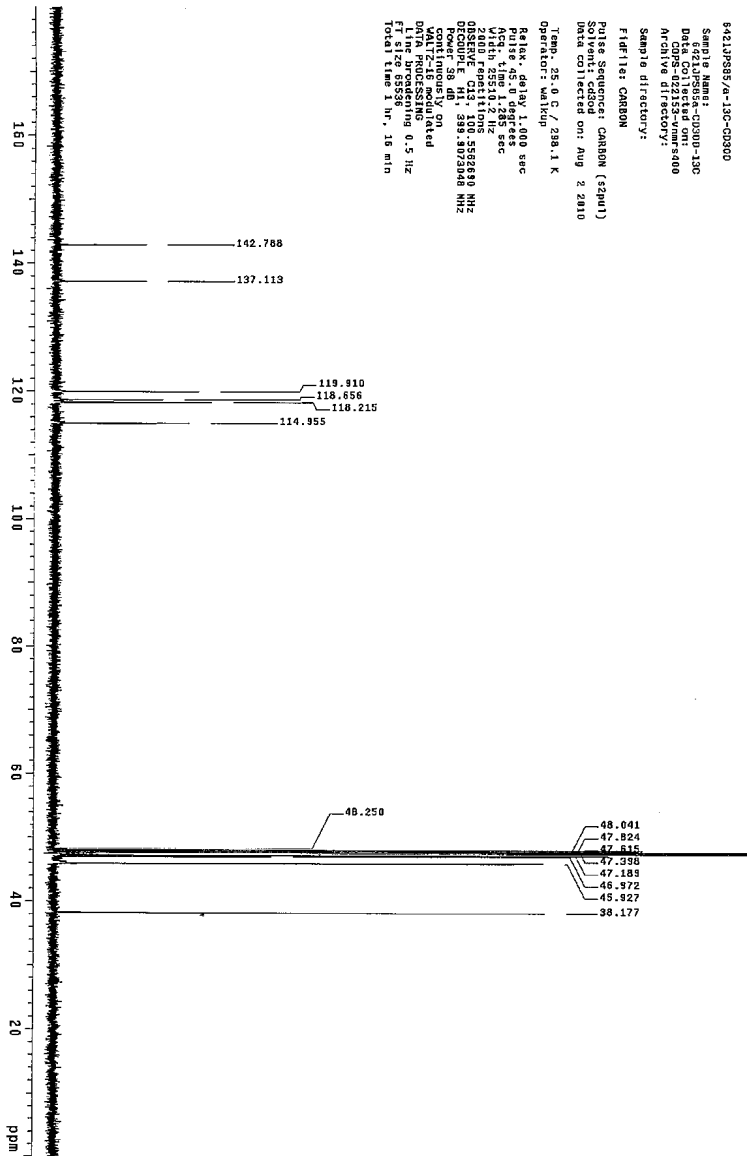
- α -actin in an amyotrophic lateral sclerosis patient with the K17I ANG mutation
Acta Neuropathologica 118, 561-573.
- Shibata, N., Hirano, A., Kobayashi, M., Siddique, T., Deng, H.X., Hung, W.Y., Kato, T. & Asayama, K. (1996) Intense superoxide dismutase-1 immunoreactivity in intracytoplasmic hyaline inclusions of familial amyotrophic lateral sclerosis with posterior column involvement. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 55, 481-490.
- Sletten, K., Westermark, P. & Natvig, J.B. (1976) Characterization of amyloid fibril proteins from medullary carcinoma of the thyroid. *Journal of Experimental Medicine* 143, 993-998.
- Spillantini, M.G., Crowther, R.A., Jakes, R., Hasegawa, M. & Goedert, M. (1998) α -Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 95, 6469-6473.
- Sreedharan, J., Blair, I.P., Tripathi, V.B., Hu, X., Vance, C., Rogelj, B., Ackerley, S., Durnall, J.C., Williams, K.L., Buratti, E., Baralle, F., de Belleruche, J., Mitchell, J.D., Leigh, P.N., Al-Chalabi, A., Miller, C.C., Nicholson, G. & Shaw, C.E. (2008) TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 319, 1668-1672.
- Uemichi, T., Liuepnicks, J.J. & Benson, M.D. (1994) Hereditary renal amyloidosis with a novel variant fibrinogen. *Journal of Clinical Investigation* 93, 731-736.
- van Bebber, F., Paquet, D., Hruscha, A., Schmid, B. & Haass, C. (2010) Methylene blue fails to inhibit Tau and polyglutamine protein dependent toxicity in zebrafish. *Neurobiology of Disease* 39, 265-271.
- Vance, C., Rogelj, B., Hortobagyi, T., De Vos, K.J., Nishimura, A.L., Sreedharan, J., Hu, X., Smith, B., Ruddy, D., Wright, P., Ganesalingam, J., Williams, K.L., Tripathi, V., Al-Saraj, S., Al-Chalabi, A., Leigh, P.N., Blair, I.P., Nicholson, G., de Belleruche, J., Gallo, J.-M., Miller, C.C. & Shaw, C.E. (2009) Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science* 323, 1208-1211.
- Westermark, P., Engstrom, U., Johnson, K.H., Westermark, G.T. & Betsholtz, C. (1990) Islet amyloid polypeptide: pinpointing amino acid residues linked to amyloid fibril formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 87, 5036-5040.
- Westermark, P., Johnson, K.H. & Pitkanen, P. (1985) Systemic amyloidosis: A review with emphasis on pathogenesis. *Applied Physiology* 3, 55-68.
- Westermark, P., Johnson, K.H., O'Brien, T.D. & Betsholtz, C. (1992) Islet amyloid polypeptide - a novel controversy in diabetes research. *Diabetologia* 35, 297-303.
- Wijesekera, L. & Leigh, P.N. (2009) Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 4, 3.
- Wischik, C.M., Novak, M., Thøgersen, H.C., Edwards, P.C., Runswick, M.J., Jakes, R., Walker, J.E., Milstein, C., M., R. & Klug, A. (1988) Isolation of a fragment of tau derived from the core of the paired helical filament of Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 85, 4506-4510.
- Yamashita, M., Nonaka, T., Arai, T., Kametani, F., Buchman, V.L., Ninkina, N., Bachurin, S.O., Akiyama, H., Goedert, M. & Hasegawa, M. (2009) Methylene blue and dimebon inhibit aggregation of TDP-43 in cellular models. *FEBS Letters* 583, 2419-2424.
- Zhang, Y.-J., Xu, Y.-F., Cook, C., Gendron, T.F., Roettges, P., Link, C.D., Lin, W.-L., Tong, J., Castanedes-Casey, M., Ash, P., Gass, J., Rangachari, V., Buratti, E., Baralle, F., Golde, T.E., Dickson, D.W. & Petrucelli, L. (2009) Aberrant cleavage of TDP-43 enhances aggregation and cellular toxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106, 7607-7612.

도면

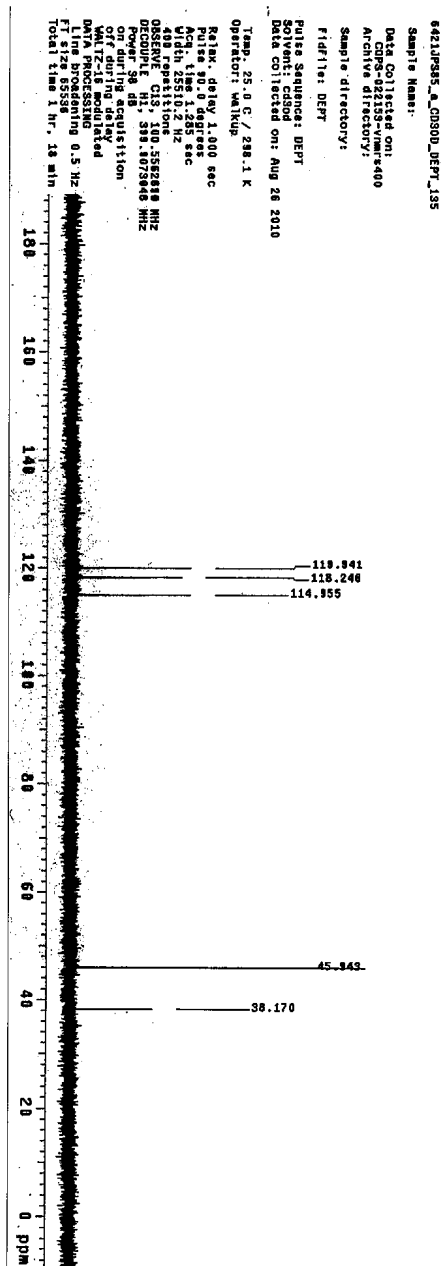
도면1



도면2

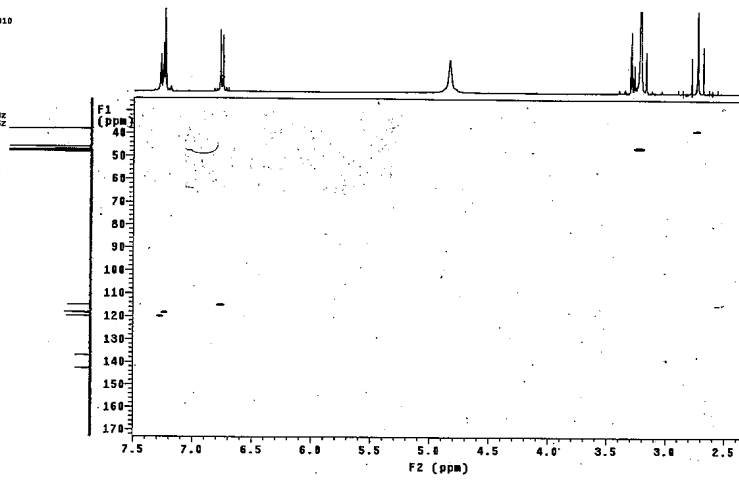


도면3



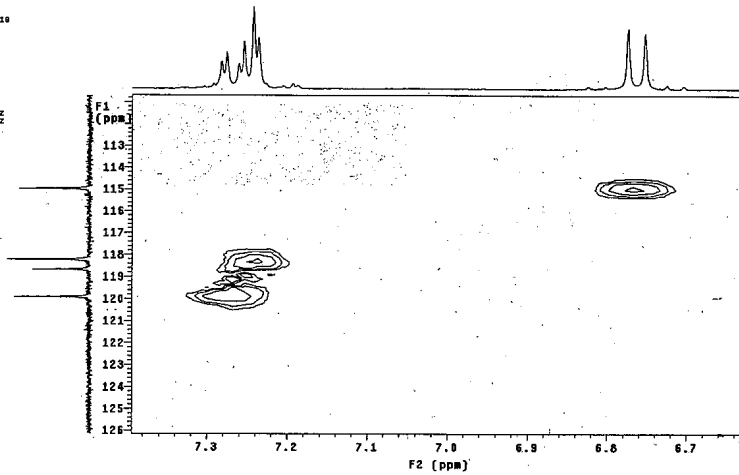
도면4

Sample Name: 4213P585_a_CD300-IN
Data collected on: CDP-021133-vmr4480
Archive directory:
Sample directory:
Fidfile: gHSQCAD
Pulse Sequence: gHSQCAD
Solvent: cd3od
Data collected on: Aug 26 2010
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: wakup
Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.150 sec
Width 8410.3 Hz
2D Width 20110.6 Hz
2 repetitions
2 x 128 increments
OBSERVE N1, 399.9553852 MHz
DECOUPLE C13, 100.6253199 MHz
Power 42 dB
on during acquisition
off during delay
W40 P248 modulated
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.009 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.012 sec
F1 size 2048 x 2048
Total time 41 min

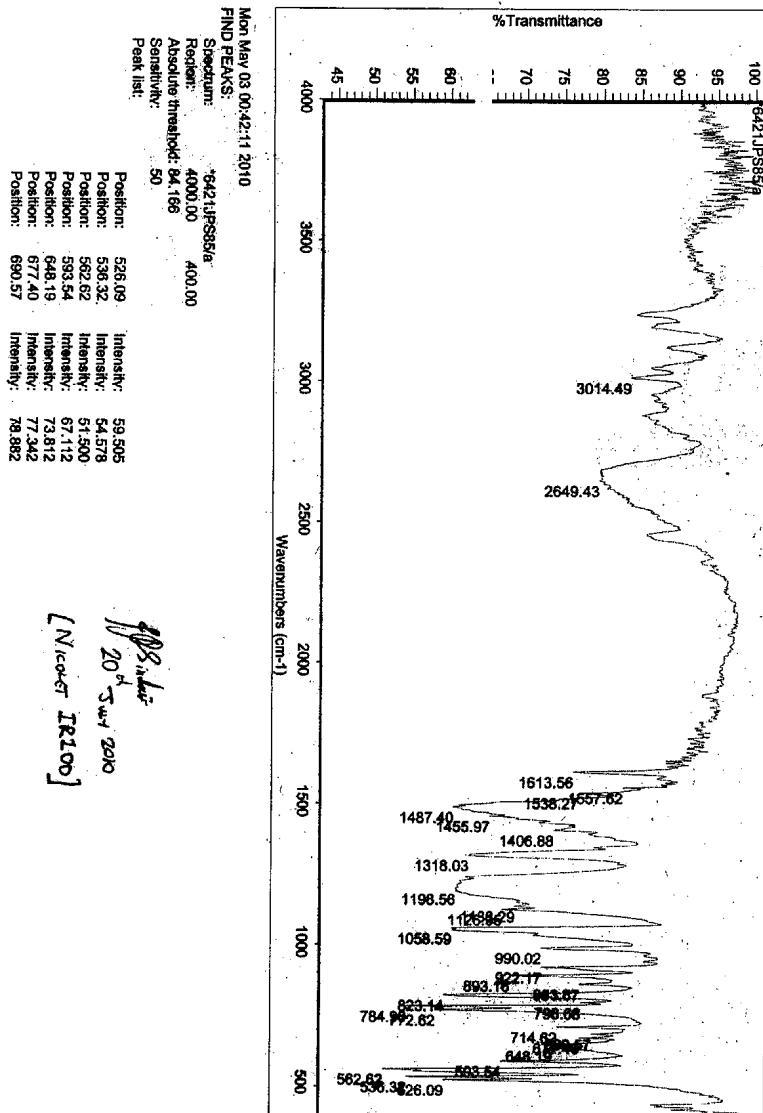


도면5

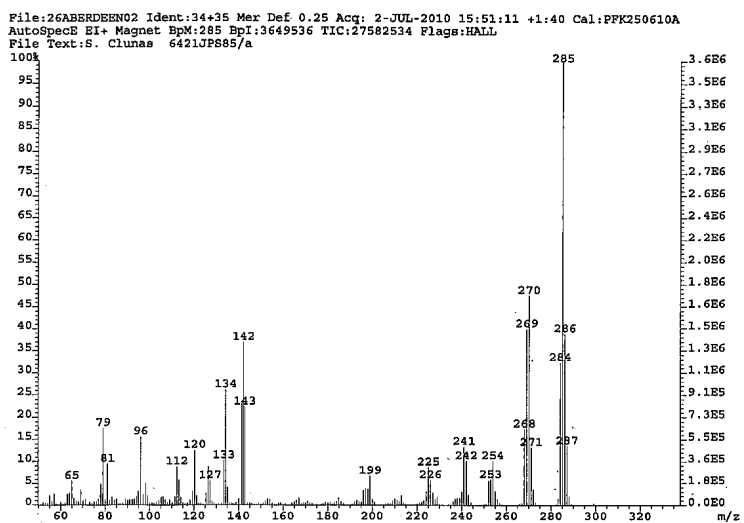
4213P585_a_CD300_H30C
Sample Name: 4213P585_a_CD300-IN
Data collected on: CDP-021133-vmr4480
Archive directory:
Sample directory:
Fidfile: gHSQCAD
Pulse Sequence: gHSQCAD
Solvent: cd3od
Data collected on: Aug 26 2010
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: wakup
Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.150 sec
Width 8410.3 Hz
2D Width 20110.6 Hz
2 repetitions
2 x 128 increments
OBSERVE N1, 399.9553852 MHz
DECOUPLE C13, 100.6253199 MHz
Power 42 dB
on during acquisition
off during delay
W40 P248 modulated
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.009 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.012 sec
F1 size 2048 x 2048
Total time 41 min



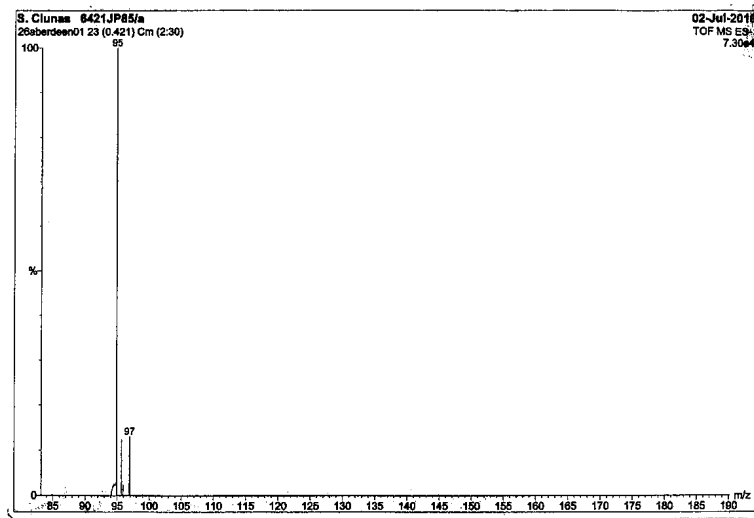
도면6



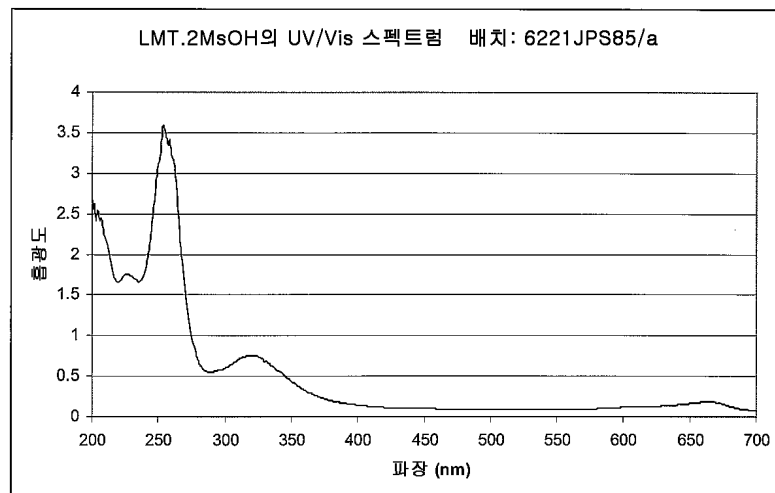
도면7



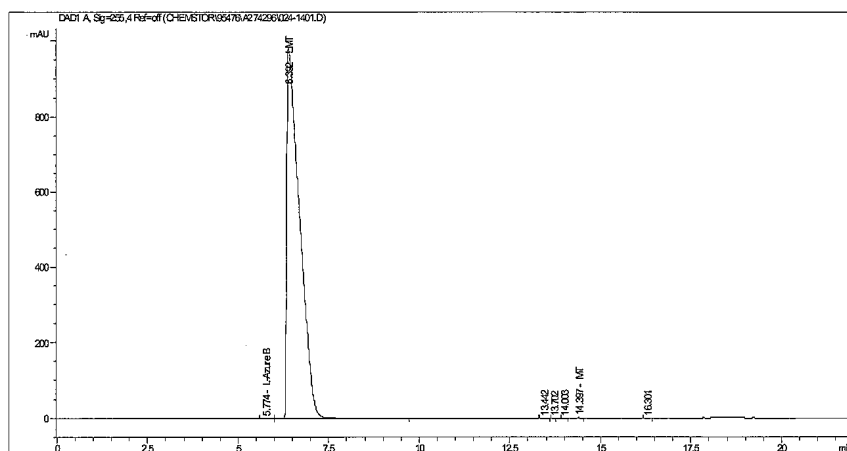
도면8



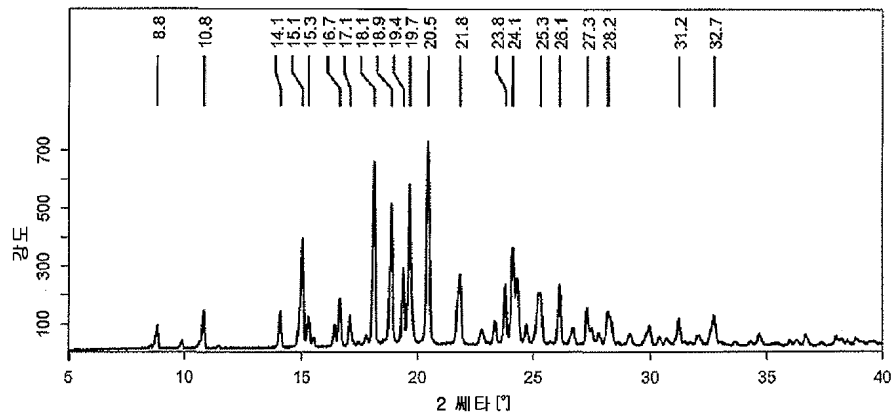
도면9



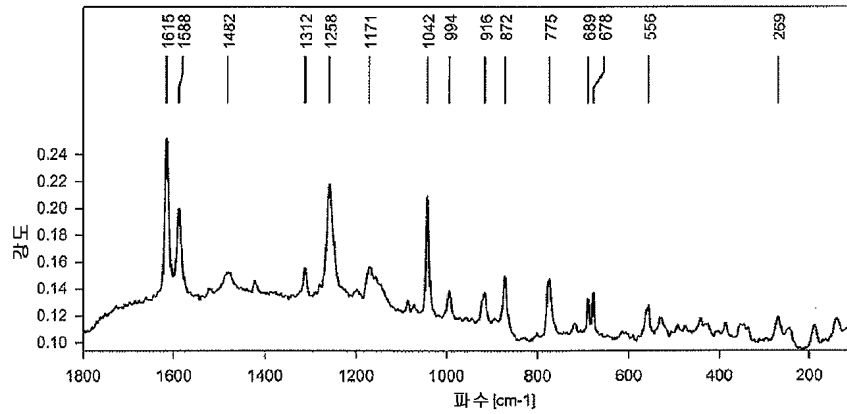
도면10



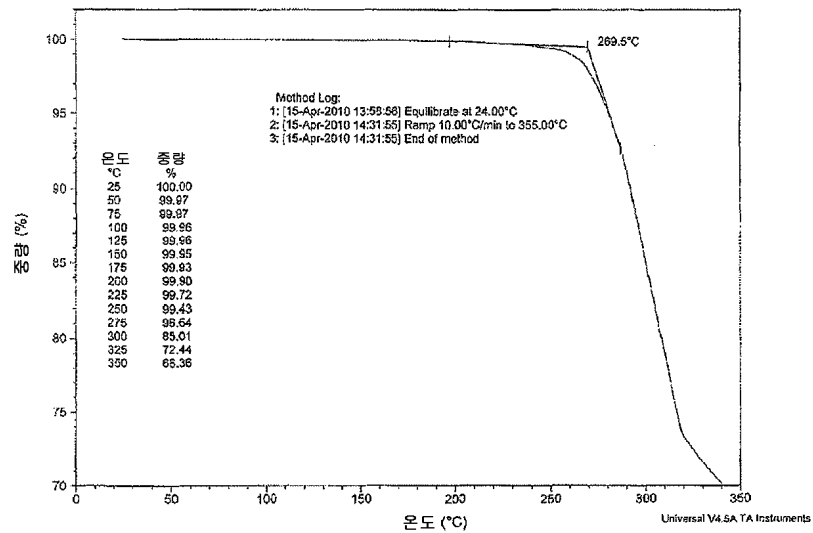
도면11



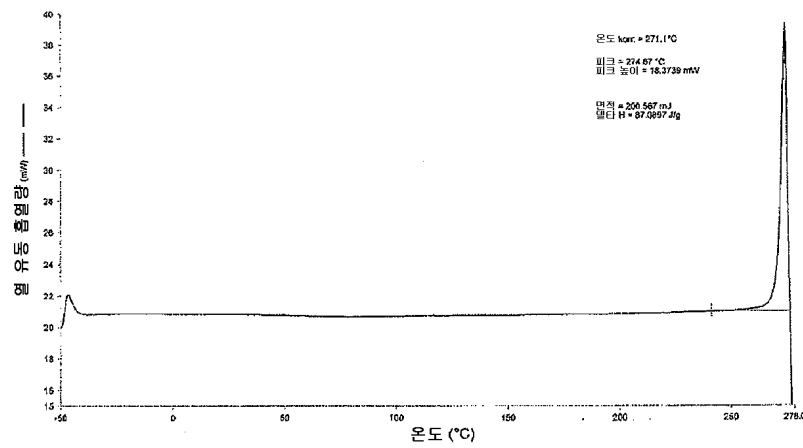
도면12



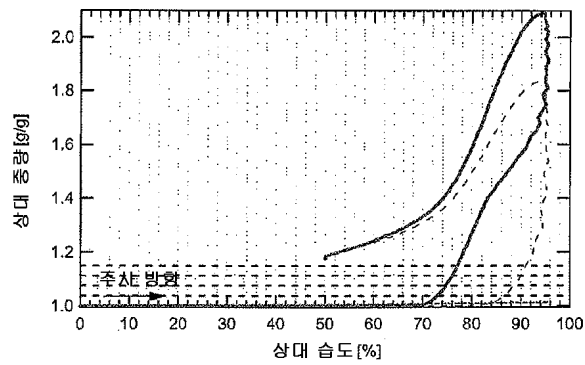
도면13



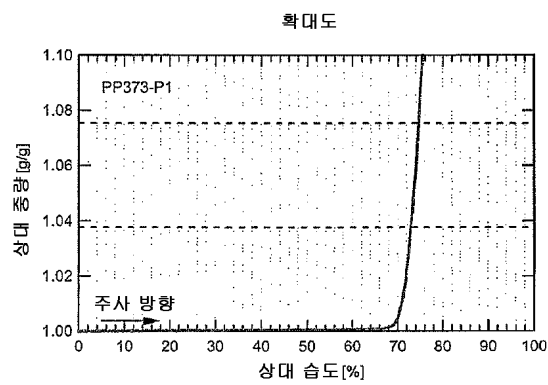
도면14



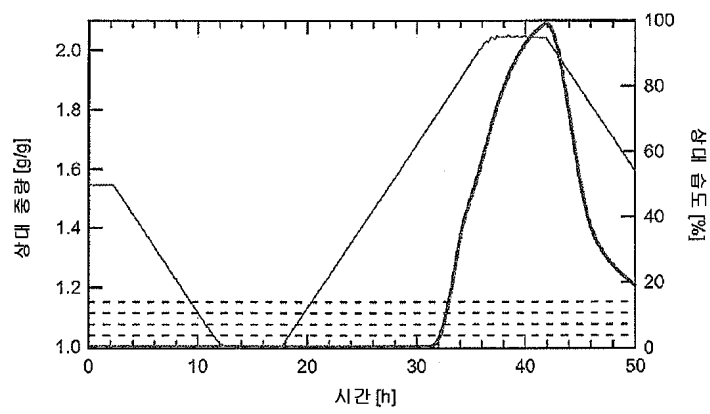
도면15a



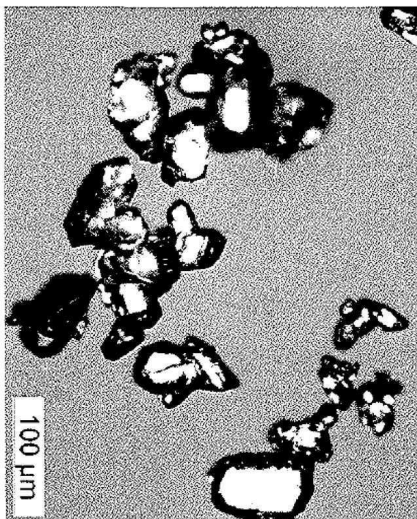
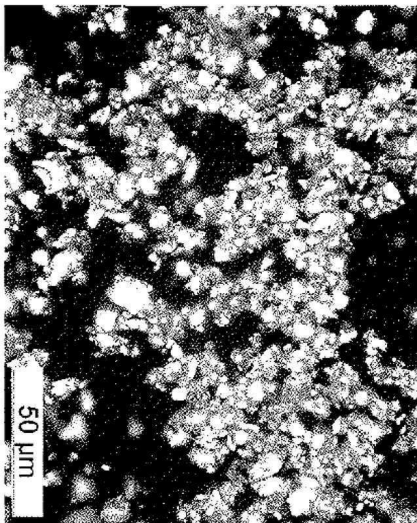
도면15b



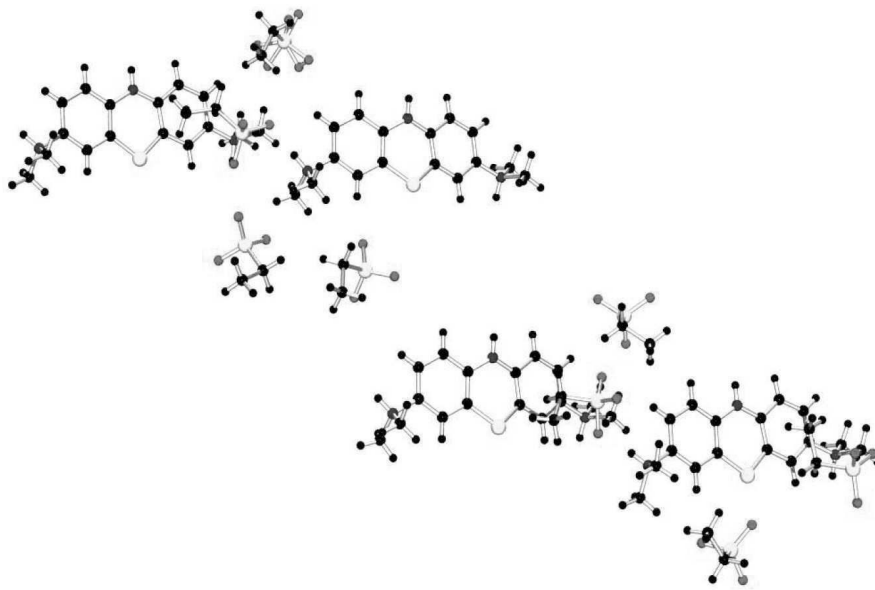
도면15c



도면16

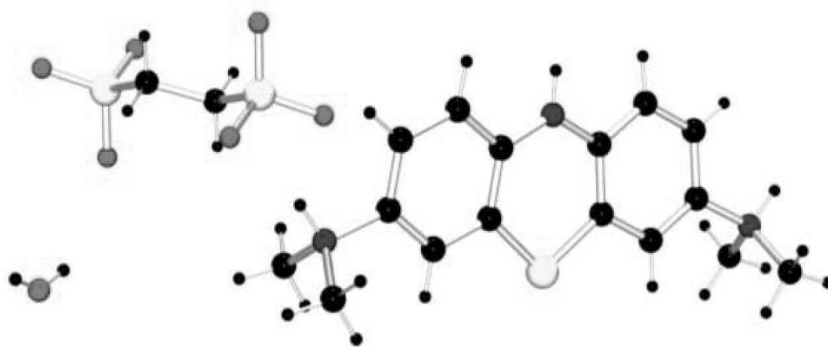


도면17a



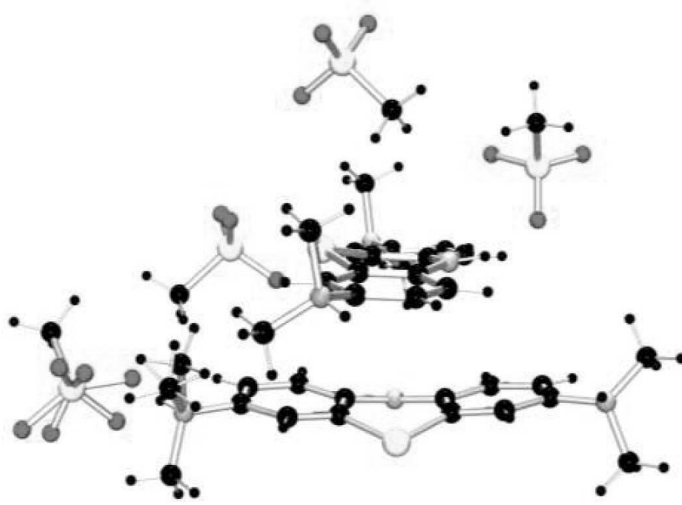
LMTE의 X-선 구조(단위 셀)

도면17b



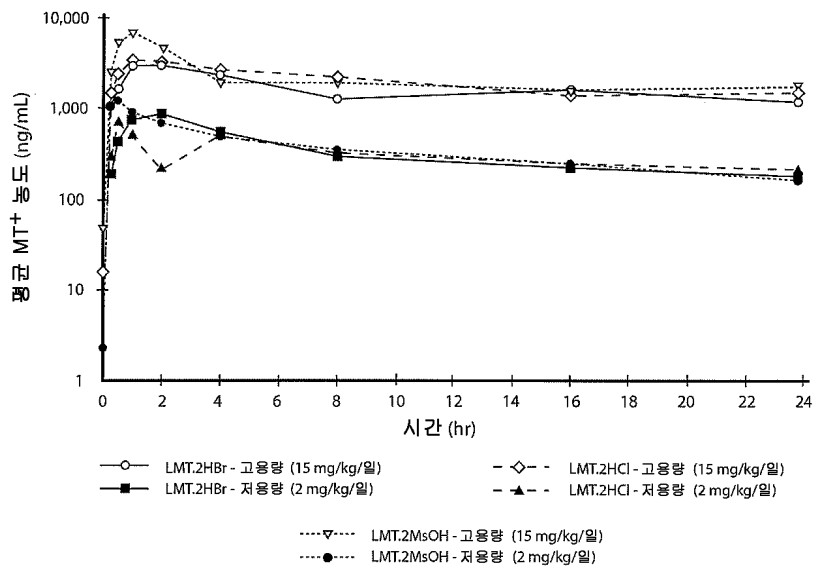
LMT,EDSA의 X-선 구조(단위 셀)

도면17c



LMTM의 X-선 구조(단위 셀)

도면18



도면19

