(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0082466
(43) 공개일자 2021년07월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 263/57 (2006.01) *A61K 31/422* (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01) *A61K 31/497* (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01) *C07D 413/12* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 263/57 (2013.01)
A61K 31/422 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7013722
(22) 출원일자(국제) 2019년10월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년05월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/055493
(87) 국제공개번호 WO 2020/077024
국제공개일자 2020년04월16일
(30) 우선권주장
62/743,920 2018년10월10일 미국(US)

(71) 출원인
앨버트 아인슈타인 컬리지 오브 메디신
미국 뉴욕 10461 브롱크스 모리스 파크 애비뉴 1300
(72) 발명자
쿠에르보 아나 마리아
미국 뉴욕 10464 브롱스 포덤 스트리트 190 #10
가바티오티스 에브리피디스
미국 뉴욕 11355 플러싱 오크 애비뉴 14009
(74) 대리인
리앤목특허법인

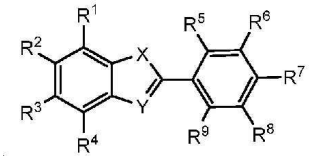
전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 **샤페론-매개 자가포식작용 조절제로서 유용한 벤족사졸 및 관련된 화합물**

(57) 요 약

하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:

[화학식 I]



변수, 예컨대 R^1~R^9, X 및 Y는 본원에서 정의된다. 화학식 I의 특정 화합물 및 염은 CMA 조절제로서 활성이 있다. 본 개시는 화학식 I의 화합물을 함유하는 약학 조성물 및 CMA 조절에 반응하는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/423 (2013.01)
A61K 31/497 (2013.01)
C07D 413/10 (2013.01)
C07D 413/12 (2013.01)

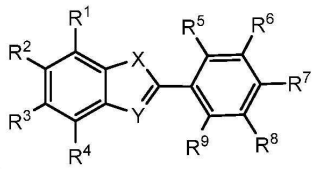
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 I]



식 중,

X는 O, $C(R^{10}R^{11})$, C=O, $N(R^{12})$, S 또는 S=O이고;

Y는 CR^{10} 또는 N이고;

R^1, R^2, R^3 및 R^4는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, C_1-C_6알킬 및 C_1-C_6알콕시로부터 선택되고;

R^5, R^6, R^8 및 R^9는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, C_1-C_6알킬 및 C_1-C_6알콕시로부터 선택되고;

R^7은 $-NR^{20}COR^{21}$ 또는 $-NR^{20}SO_2R^{21}$이거나,

R^7은 페닐, 나프틸, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 티에닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 트리아졸릴, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐기이고;

이들 각각은 선택적으로 할로겐, 하이드록실, 시아노, -CHO, -COOH, 아미노 및 C_1-C_6알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 임의의 탄소-탄소 단일 결합은 선택적으로 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합에 의해 대체되며, 임의의 메틸렌기는 선택적으로 O, S 또는 NR^{22}에 의해 대체되고, 선택적으로 할로겐, 하이드록실, 시아노, 아미노 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고; 이들 각각은 선택적으로 $-N(R^{20})COR^{21}$ 및 $-N(R^{20})SO_2R^{21}$로부터 선택되는 하나의 치환기로 치환되고;

R^{10} 및 R^{11}은 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 아미노, 시아노, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시,(C_3-C_6사이클로알킬)C_0-C_2알킬, C_1-C_2할로알킬 및 C_1-C_2할로알콕시로부터 선택되고;

R^{12}는 수소, C_1-C_6알킬 또는 (C_3-C_6사이클로알킬)C_0-C_2알킬이고;

R^{20}은 수소 또는 C_1-C_6알킬이고;

R^{21}은 각각의 경우에 수소, C_1-C_6알킬, C_1-C_2할로알킬, 모노사이클릭 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 이들 모노사이클릭 아릴 및 헤테로아릴 각각은 선택적으로 할로겐, 하이드록실, 시아노, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, C_1-C_2할로알킬 및 C_1-C_2할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R^{22}는 수소, C_1-C_6알킬 또는 (C_3-C_7사이클로알킬)C_0-C_2알킬이고; 단 상기 화합물은 N-(4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)이소부티르아미드가 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1, R^3 및 R^4가 모두 수소인, 화합물 또는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^2가 클로로인, 화합물 또는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, R^1, R^2 및 R^4가 모두 수소이고 R^3이 클로로인, 화합물 또는 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^5, R^6, R^8 및 R^9가 모두 수소인, 화합물 또는 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 N이고 X가 O인, 염의 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 N이고 X가 S인, 화합물 또는 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^7이 $-NR^{20}COR^{21}$ 또는 $-NR^{20}SO_2R^{21}$인, 화합물 또는 염.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R^7이 $-NR^{20}COR^{21}$ 또는 $NR^{20}SO_2R^{21}$이고;

R^{20}이 수소 또는 메틸이고;

R^2 이 C_1-C_6알킬 또는 CF_3인, 화합물 또는 염.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R^7이 페닐, 나프틸, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 티에닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 트리아졸릴, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐기이고; 이들 각각이 선택적으로 할로겐, 하이드록실, 시아노, -CHO, -COOH, 아미노 및 C_1-C_6알킬로 치환되고, 여기서 임의의 탄소-탄소 단일 결합은 선택적으로 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합에 의해 대체되며, 임의의 메틸렌기는 선택적으로 O, S 또는 NR^{22}에 의해 대체되고, 선택적으로 할로겐, 하이드록실, 시아노, 아미노 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

선택적으로 $-N(R^{20})COR^{21}$ 및 $-N(R^{20})SO_2R^{21}$로부터 선택되는 하나의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 염.

청구항 11

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R^7이 페닐이며, 이는 할로겐, 하이드록실, 시아노, -CHO, -COOH, 아미노 및 C_1-C_6알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 임의의 탄소-탄소 단일 결합은 선택적으로 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합에 의해 대체되고, 임의의 메틸렌기는 선택적으로 O, S 또는 NR^{22}에 의해 대체되고, 할로겐, 하이드록실, 시아노, 아미노 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

$-N(R^{20})COR^{21}$ 및 $-N(R^{20})SO_2R^{21}$로부터 선택되는 하나의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 염.

청구항 12

제1항 내지 제8항 및 제10항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{21}이 각각의 경우에 수소, C_1-C_6알킬, C_1-C_2할로알킬, C_3-C_7사이클로알킬, 페닐, 피라지닐, 피리딜 및 트리아졸릴로부터 독립적으로 선택되고, 이들 페닐, 피라지닐, 피리딜 및 트리아졸릴 각각은 할로겐, 하이드록실, 시아노, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, C_1-C_2할로알킬 및 C_1-C_2할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 염.

청구항 13

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R^7이 할로겐, 하이드록실, C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, 트리플루오로메틸 및 트리플루오르메톡시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐이고;

선택적으로 $-NR^{20}COR^{21}$ 및 $-NR^{20}SO_2R^{21}$로부터 선택되는 하나의 치환기로 치환된, 화합물 또는 염.

청구항 14

제13항에 있어서,

R^1, R^3, R^4 R^5, R^6, R^8 및 R^9가 수소이고;

R^2가 클로로이고;

R^{20}이 수소 또는 메틸이고;

R^{21}이 C_1-C_6알킬 또는 CF_3인, 화합물 또는 염.

청구항 15

제1항에 있어서,

Y가 N이고 X가 O 또는 S이고;

R^1, R^3, R^4 R^5, R^6, R^8 및 R^9가 수소이고;

R^2가 클로로이고;

R^7이 하이드록실, 할로겐, C_1-C_2할로알킬 및 C_1-C_2할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐인, 화합물 또는 염.

청구항 16

제1항에 있어서,

Y가 N이고 X가 O 또는 S이고;

R^1, R^3, R^4 R^5, R^6, R^8 및 R^9가 수소이고;

R^2가 클로로이고;

R^7이 $-NR^{20}COR^{21}$ 및 $-NR^{20}SO_2R^{21}$로부터 선택된 하나의 치환기로 치환된 페닐이고;

R^{20}이 수소이고;

R^{21}이 C_1-C_6알킬 또는 C_1-C_2할로알킬로부터 선택되는, 화합물 또는 염.

청구항 17

제1항에 있어서,

Y가 N이고 X가 O 또는 S이며;

R^1, R^3, R^4 R^5, R^6, R^8 및 R^9가 수소이고;

R^2가 클로로이고;

R^7이 $-NR^{20}COR^{21}$ 또는 $-NR^{20}SO_2R^{21}$이고;

R^{20}이 수소이고;

R^{21}이 C_1-C_6알킬, C_1-C_2할로알킬 및 페닐로부터 선택되고, 이 페닐 각각은 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 염.

청구항 18

제1항에 있어서, 화합물이 하기인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

2-([1,1'-바이페닐]-4-일)-6-클로로벤조[d]옥사졸;

N-(4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)아세트아미드;

N-(4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드;

N-(4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)-3-메틸부탄아미드;

N-(4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)-4-플루오로벤즈아미드;

N-(4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)-4-플루오로벤젠설폰아미드;

N-(4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)-1,1,1-트리플루오로메탄설폰아미드;

6-클로로-2-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-일)벤조[d]옥사졸;

6-클로로-2-(4'-트리플루오로메틸-[1,1'-바이페닐]-4-일)벤조[d]옥사졸;

6-클로로-2-(4'-트리플루오로메틸-[1,1'-바이페닐]-4-일)벤조[d]옥사졸;

N-(4'-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)-[1,1'-바이페닐]-4-일)-3-메틸부탄아미드;

N-(4-(5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드;

N-(4'-(5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)-[1,1'-바이페닐]-4-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드;

N-(4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)-2,4-디플루오로벤즈아미드;

4'-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3,4-디올;

N-(4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)피라진-2-카복사미드;

메틸 4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)벤조에이트;

6-클로로-2-(4-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)벤조[d]옥사졸;

사이클로프로필 4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)벤조에이트;

5-(4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)피라진-2,3-디올;

N-(5-(4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)피라진-2-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드;

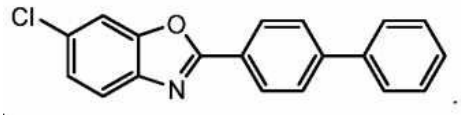
N-(5-(4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)피라진-2-일)아세트아미드;

4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)-N-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아닐린; 또는

N-(4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)사이클로프로판카복사미드.

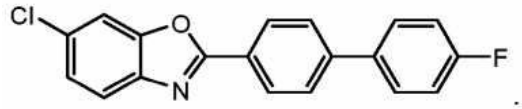
청구항 19

제1항에 있어서, 화합물이 하기인, 화합물 또는 이의 염:



청구항 20

제1항에 있어서, 화합물이 하기인, 화합물 또는 이의 염:



청구항 21

약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염을 포함하는 약학 조성물.

청구항 22

제22항에 있어서, 제형이 경구, 국소, 비경구, 분무 흡입, 설하, 경피, 협측, 직장, 안과 용액 또는 유리체내 제형물인 약학 제형물.

청구항 23

대상체에 유효량의 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 샤페론-매개 자가포식작용의 선택적 활성화를 필요로 하는 대상체에서 샤페론-매개 자가포식작용을 선택적으로 활성화하는 방법.

청구항 24

환자에 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 파킨슨병, 헌팅턴병, 알츠하이머병, 전두측두 치매, 프리온병, 근위축 측삭 경화증, 망막 및 황반 변성, 레버씨 선천성 흑암시, 당뇨병, 급성 간 부전, NASH, 간지방증, 알코올성 지방간, 신부전 및 만성 신장 질환, 폐기종, 산발성 봉입체 근육염, 척추 손상, 외상성 뇌 손상, 라이소좀 저장 장애 심혈관 질환 또는 면역노화를 치료하는 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 라이소좀 저장 장애가 시스틴증, 갈락토시다제 결핍 또는 점액다당류증인, 방법.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 화합물 또는 염이 경구, 국소, 비경구, 분무 흡입, 설하, 경피, 협측, 직장, 국소 안과 용액으로 또는 유리체내 주사로 투여되는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 교차 참조**

[0002] 본 출원은 2018년 10월 10일 출원된 미국 가출원 번호 62/743,920에 대한 우선권을 청구하며, 이는 본원에 그 전문이 참조로 포함된다.

[0003] **본 개시의 분야**

[0004] 본 개시는 CMA 조절제로의 벤족사졸 및 관련된 화합물 그리고 이들 화합물을 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 자가포식작용은 세포질에 존재하는 불필요한 또는 기능이상 단백질이 라이소좀 내강에서 분해되는 공정이다. 샤페론-매개 자가포식작용(CMA)에서, 단백질은 개별 선택되고 막을 직접 통과함으로써 세포질로부터 라이소좀 내강으로 표적화된다. CMA는 손상된 또는 비정상적인 단백질 및 다중-단백질 복합체의 여분 서브유닛의 제거를 촉진함으로서 세포 품질 제어에서 역할을 담당한다. CMA는, 활성화되는 경우, 단백질을 분해하여 연장된 기아 기간 동안 연료로 아미노산을 제공하고; 산화적 스트레스 동안 산화된 단백질을 제거하고; 독성 화학 노출 후 손상된 단백질을 제거하는 기능을 한다. CMA는 각각의 이러한 공정에 참여하는 핵심 단백질의 분해를 통해 다른 세포 공정(즉, 해당작용, 지질형성, 지질분해, 세포 주기, DNA 보수 등)의 활성을 조절할 수 있으므로 세포에서 조절 기능을 또한 가진다.

[0006] CMA는 다단계 공정이다. 샤페론인 열 충격 인지체 단백질 70(Hsc70)은 분해될 단백질 기질의 펜타펩티드 모티프(예컨대, KFERQ)를 인식하고 이에 결합한다. 일단 Hsc70에 결합되면, 단백질 기질은 라이소좀의 표면으로 표적화되고 여기서 막-결합 라이소좀-연합 막 단백질 유형 2A(LAMP-2A) 수용체의 단량체 형태의 세포질 꼬리와 상호작용한다. Hsc70-단백질 기질 복합체의 LAMP-2 수용체로의 결합 시, 이는 LAMP-2A가 연합된 라이소좀 단백질과 다량체성 복합체("전위 복합체")를 형성하도록 유발한다. 전위 복합체의 형성 후에만 단백질 기질이 세포질로부터 라이소좀으로 막을 통과할 수 있다. 일단 기질이 라이소좀 내강 내로 전위되면, LAMP-2A는 전위 복합체로부터 파괴되고 단백질 기질은 분해를 거친다.

[0007] 감소된 및 증강된 CMA 활성은 모두 인간 질환과 연관되었다. 특히, 전위 복합체의 기능에서의 문제는 질환 발병기전의 전개에 기여한다. 예를 들어, 감소된 CMA 활성은 타우병증(전두측두 치매, 알츠하이머병), 파킨슨병, 헌팅턴병, 프리온병과 같은 신경변성 질환, 근위축 측삭 경화증, 망막 및 황반 변성, 레버씨 선천성 흑암시, 당뇨병, 급성 간 부전, NASH, 간지방증, 알코올성 지방간, 신부전 및 만성 신장 질환, 폐기종, 산발성 봉입체 근육염, 척추 손상, 외상성 뇌 손상, 라이소좀 저장 장애, 예컨대 비제한적으로 시스틴증, 갈락토시다제 결핍, 점액다당류증, 심혈관 질환 또는 면역노화와 연관된다. 대안적으로, CMA 활성의 상향조절은 암 세포의 생존 및 증식에 연관되며 또한, 예를 들어 루푸스에서 일어난다. 그러나, CMA를 조절하는 알려진 소분자는 비-특이적이고 다른 세포 품질 제어 기전의 활성에 영향을 미친다. 따라서, 증가되거나 감소된 CMA 활성과 연관된 질환 및 병태의 치료를 위해 CMA 활성을 조절하는 화합물에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

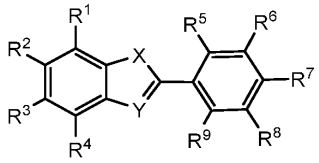
[0008] 본 발명자들은 CMA를 조절하는 화학식 I의 화합물 및 염의 클래스를 발견하였다. 화학식 I의 특정 화합물은 또한 RAR RAR 수용체를 조절한다(활성화하거나 억제한다).

[0009] 레티노산 수용체(RAR)는 전사 인자로서 작용하여, 세포 분열, 세포 성장 및 세포사를 조절하는 핵 호르몬 수용체이다. 상이한 유전자에 의해 코딩되는 포유류에서 확인된 3가지 유형의 RAR(RARα, RARβ 및 RARγ)이 존재한다. RARβ 및 RARγ의 발현은 조직-의존적인 반면, RARα는 도처에서 발현된다. RAR의 천연 리간드는 전체-트랜스 레티노산(ATRA) 및 9-시스 레티노산(9-시스 RA)이다.

[0010] RARα 신호전달은 LAMP-2A 전사 및 다른 CMA 유전자의 발현을 억제한다. RARα가 RARα 작용제(예컨대 ATRA, 9-시스 RA 또는 이의 유도체)의 결합 시 활성화되는 경우, LAMP-2A의 전사가 감소하고 CMA에 참여하기 위해 존재하는 LAMP-2A 수용체는 더 적게 존재한다. 대안적으로, RARα에 대한 길항제 결합은 LAMP-2A의 전사 억제를 잠재적으로 차단하여, CMA에 참여하기 위해 존재하는 더 많은 LAMP-2A 수용체를 생성할 것이다.

[0011] 본 개시에는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 포함된다:

[0012] [화학식 I]

[0013] 

[0014] 화학식 I 내에서, 변수, 예컨대 R^1~R^9, X 및 Y는 아래에 나타낸 값을 수반한다.

[0015] X는 O, $C(R^{10}R^{11})$, C=O, $N(R^{12})$, S 또는 S=O이다.

[0016] Y는 CR^{10} 또는 N이다.

[0017] R^1, R^2, R^3 및 R^4는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, C_1-C_6알킬 및 C_1-C_6알콕시로부터 선택된다.

[0018] R^5, R^6, R^8 및 R^9는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, C_1-C_6알킬 및 C_1-C_6알콕시로부터 선택된다.

[0019] R^7은 $-NR^{20}COR^{21}$ 또는 $-NR^{20}SO_2R^{21}$이거나, R^7은 페닐, 나프틸, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 티에닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 트리아졸릴, 퀴놀리닐 또는 퀴놀리닐기이고; 그 각각은 선택적으로 할로겐, 하이드록실, 시아노, -CHO, -COOH, 아미노 및 C_1-C_6알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 임의의 탄소-탄소 단일 결합은 선택적으로 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합에 의해 대체되며, 임의의 메틸렌기는 선택적으로 O, S 또는 NR^{22}에 의해 대체되고, 선택적으로 할로겐, 하이드록실, 시아노, 아미노 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그 각각은 선택적으로 $-N(R^{20})COR^{21}$ 및 $-N(R^{20})SO_2R^{21}$로부터 선택되는 하나의 치환기로 치환된다.

[0020] R^{10} 및 R^{11}은 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 아미노, 시아노, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시,$(C_3$-C_6사이클로알킬)C_0-C_2알킬, C_1-C_2할로알킬 및 C_1-C_2할로알콕시로부터 선택된다.

[0021] R^{12}는 수소, C_1-C_6알킬 또는 $(C_3$-C_6사이클로알킬)C_0-C_2알킬이다.

[0022] R^{20}은 수소 또는 C_1-C_6알킬이다.

[0023] R^{21}은 각각의 경우 수소, C_1-C_6알킬, C_1-C_2할로알킬, 모노사이클릭 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되며, 그 각각의 모노사이클릭 아릴 및 헤테로아릴은 선택적으로 할로겐, 하이드록실, 시아노, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, C_1-C_2할로알킬 및 C_1-C_2할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고; R^{22}는 수소, C_1-C_6알킬 또는 $(C_3$-C_7사이클로알킬)C_0-C_2알킬이고; 단 화합물은 N-(4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)이소부티르아미드가 아니다.

[0024] 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 화학식 I의 화합물 또는 염을 포함하는 약학 조성물이 개시된다.

[0025] 본 개시는 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께, 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0026] 본 개시는 대상체에 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체에서 샤페론-매개 자가포식작용을 선택적으로 활성화하는 방법을 추가로 제공한다. 본 개시는 이를 필요로 하는 대상체에서 샤페론-매개 자가포식작용의 활성화를 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염의 용도를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0027] 도 1은 CMA에 대한 화합물 A 및 화합물 1의 효과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 화학적 설명 및 용어

[0029] 본 발명을 상세히 나타내기 전에, 본 개시에서 사용될 특정 용어의 정의를 제공하는 것이 도움이 될 수 있다. 화합물은 표준 명명을 사용하여 기재된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 맥락에 의해 명확히 금기되지 않는 한 각각의 화합물 명칭에는 화합물의 자유 산 또는 자유 염기 형태뿐만 아니라 화합물의 모든 약학적으로 허용 가능한 염이 포함된다.

[0030] 용어 "화학식 I의 화합물"은 임의의 거울상이성질체, 라세미체 및 입체이성질체를 포함하는, 화학식 I을 충족하는 모든 화합물뿐만 아니라 이러한 화합물의 모든 약학적으로 허용 가능한 염을 포괄한다. 두 글자 또는 기호 사이에 있지 않은 대시("-")는 치환기에 대한 부착 지점을 표시하기 위해 사용된다.

[0031] 용어 하나("a" 및 "an")는 양의 제한을 표시하지 않으며, 오히려 적어도 하나의 언급된 품목의 존재를 표시한다. 용어 "또는"은 "및/또는"을 의미한다. 개방-말단 접속 어구 "포함하는"은 중간 접속 어구 "본질적으로 구성되는" 및 폐쇄-말단 어구 "구성되는"을 포괄한다. 이들 3개의 접속 어구 중 하나를 열거하거나, "함유하는" 또는 "포함하는"과 같은 대안적인 접속 어구를 갖는 청구범위는 맥락에 의해 또는 당분야에서 명확히 배제되지 않는 한 임의의 다른 접속 어구로 기재될 수 있다. 값의 범위 열거는 본원에서 달리 나타내지 않는 한, 단순히 범위 내에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 나타내는 단축 방법으로 작용하려는 것이며, 각각의 별도 값은 이것이 본원에서 개별적으로 열거된 것과 마찬가지로 명세서 내에 포함된다. 모든 범위의 종결점이 범위 내에 포함되며 독립적으로 조합 가능하다. 본원에서 기재되는 모든 방법은 본원에서 달리 나타내지 않는 한 또는 맥락에 의해 명확히 금기되지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 임의의 모든 예시 또는 예시적 언어(예컨대, "~와 같은")의 사용은 단순히 본 발명을 더 잘 예시하기 위해 의도되며 달리 주장되지 않는 한 본 발명의 범위에 제한을 부과하지 않는다. 명세서 내의 어떠한 언어도 임의의 청구되지 않는 요소를 본원에서 사용되는 본 발명의 실시에 필수적인 것으로 나타내는 것으로 간주되지 않는다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0032] 두 글자 또는 기호 사이에 있지 않은 대시("-")는 치환기에 대한 부착 지점을 표시하기 위해 사용된다. 예를 들어, -(C=O)OH는 케토(C=O)기의 탄소를 통해 부착된다.

[0033] 실선 및 점선의 조합, 즉 ----- 으로 나타내는 결합은 단일 또는 이중 결합일 수 있다.

[0034] "알킬"은 특정된 수의 탄소수, 일반적으로 1 내지 약 8 탄소수를 갖는, 분기쇄 또는 직쇄 또는 사이클릭 포화 지방족 탄화수소기이다. 본원에서 사용되는 용어 C_1-C_6알킬은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 탄소수를 갖는 알킬기를 나타낸다. 다른 구현예에는 1 내지 8 탄소수, 1 내지 4 탄소수 또는 1 또는 2 탄소수를 갖는 알킬기, 예컨대 C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_2알킬이 포함된다. C_0-C_n 알킬이 본원에서 또 다른 기와 함께 사용되는 경우, 예를 들어, -C_0-C_2알킬(페닐)에서, 나타내는 기, 이 경우 페닐은 단일 공유 결합에 의해 직접 결합되거나(C_0알킬), 특정된 수의 탄소수, 이 경우 1, 2, 3 또는 4 탄소수를 갖는 알킬쇄에 의해 부착된다. 알킬은 또한 -O-C_0-C_4알킬(C_3-C_7사이클로알킬)에서와 같이 헤테로원자와 같은 다른 기를 통해 부착될 수 있다. 알킬의 예에는 비제한적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로프로필에틸, n-부틸, 사이클로부틸, 3-메틸부틸, t-부틸, 사이클로부틸 메틸. n-펜틸 및 sec-펜틸이 포함된다.

[0035] "알콕시"는 이것이 산소 가교(-O-)에 의해 치환하는 기에 공유 결합된 나타낸 수의 탄소수를 갖는 상기 정의된 바와 같은 알킬기이다. 알콕시의 예에는 비제한적으로 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, 사이클로프로필옥시, 사이클로프로필메톡시, n-부톡시, 2-부톡시, t-부톡시, n-펜톡시, 2-펜톡시, 3-펜톡시, 이소펜톡시, 네오펜톡시, n-헥속시, 2-헥속시, 3-헥속시 및 3-메틸펜톡시가 포함된다.

[0036] "아릴"은 방향족 고리 또는 고리들에 탄소만을 함유하는 방향족 기를 나타낸다. 전형적인 아릴기는 1 내지 3개의 별도, 융합 또는 돌출 고리 및 고리원으로 헤테로원자 없이, 6 내지 약 18개 고리 원자를 함유한다. 나타내는 경우, 이러한 아릴기는 탄소 또는 비-탄소 원자 또는 기로 추가 치환될 수 있다. 아릴기에는, 예를 들어, 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸을 포함하는 나프틸 및 바이-페닐이 포함된다.

[0037] "사이클로알킬"은 특정된 수의 탄소수를 갖는, 포화 탄화수소 고리기이다. 모노사이클릭 사이클로알킬기는 전형적으로 3 내지 약 7개(3, 4, 5, 6 또는 7개) 탄소 고리 원자를 갖는다. 사이클로알킬 치환기는 치환된 질소, 황, 산소 또는 탄소 원자로부터 돌출될 수 있거나, 2개의 치환기를 가질 수 있는 치환된 탄소 원자는 사이클로알킬기를 가질 수 있고, 이는 스피로기로 부착된다. 사이클로알킬기의 예에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실뿐만 아니라 노르보르난 또는 아다만틴과 같은 융합 또는 케이지화 포화 고리기가 포함된다.

[0038] "할로알킬"에는 1개 또는 추가의 할로겐 원자, 최대로 허용 가능한 수의 할로겐 원자로 치환된, 특정된 수의 탄소수를 갖는 분기쇄 및 직쇄 알킬기가 모두 포함된다. 할로알킬의 예에는 비제한적으로 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 2-플루오로에틸 및 펜타플루오로에틸이 포함된다.

[0039] "할로알콕시"는 산소 가교(알코올 라디칼의 산소)를 통해 부착된 본원에서 정의된 바와 같은 할로알킬기이다.

[0040] "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도 중 임의의 것을 나타낸다.

[0041] "헤테로아릴"은 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개 또는 일부 구현예에서 1 내지 2개, 헤테로원자를 함유하는 나타낸 수의 고리 원자를 갖고, 나머지 고리 원자는 탄소인 안정한 모노사이클릭 방향족 고리 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개 또는 일부 구현예에서 1 내지 2개, 헤테로원자를 함유하고, 나머지 고리 원자는 탄소인 적어도 하나의 5- 내지 7-원 방향족 고리를 함유하는 안정한 바이사이클릭 시스템이다. 모노사이클릭 헤테로아릴기는 전형적으로 5 내지 7개 고리 원자를 갖는다. 특정 구현예에서 헤테로아릴기는 N, O 및 S로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개 헤테로원자를 갖고, 2개 이하의 O 원자 및 1개 이하의 S 원자를 갖는, 5- 또는 6-원 헤테로아릴기이다.

[0042] 본원에서 사용되는 용어 "치환된"은 지명된 원자 또는 기 상의 임의의 하나 이상의 수소가 나타낸 기로부터의 선택으로 대체됨을 의미하고, 단 지명된 원자의 정상 원자가가 초과되지 않는다. 치환기가 옥소(즉, =O)인 경우, 원자 상의 2개 수소가 대체된다. 옥소기가 방향족 모이어티를 치환하는 경우, 대응하는 부분 불포화 고리가 방향족 고리를 대체한다. 예를 들어 옥소에 의해 치환된 피리딜기가 피리돈이다. 치환기 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물 또는 유용한 합성 중간체를 생성하는 경우에만 허용 가능하다. 안정한 화합물 또는 안정한 구조는 반응 혼합물로부터의 단리 및 효과적인 치료제로의 후속 제형화를 견디기 충분히 강력한 화합물을 시사하기 위해 의도된다. 달리 특정되지 않는 한, 치환기는 코어 구조로 명명된다. 예를 들어, 아미노알킬이 가능한 치환기로 기재되는 경우, 상기 치환기의 코어 구조로의 부착 지점은 알킬부 내에 있음이 이해되어야 한다.

[0043] 특정 구현예에서, "치환될 수 있는" 또는 "선택적으로 치환될 수 있는" 기에는 비제한적으로 모노사이클릭 아릴, 예컨대, 페닐; 모노사이클릭 헤테로아릴, 예컨대, 피롤릴, 피라졸릴, 티에닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 피리딜, 피르미디닐; 바이사이클릭 헤테로아릴, 예컨대, 벤즈이미다졸릴, 이미다조피리디지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐; 및 C_1-C_6알킬이 포함되며, 여기서 임의의 탄소-탄소 단일 결합은 선택적으로 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합에 의해 대체되고, 임의의 메틸렌기는 선택적으로 O, S 또는 NR^{12}에 의해 대체된다.

[0044] "치환된" 또는 "선택적으로 치환된" 위치 상에 존재할 수 있는 적합한 기에는 비제한적으로 할로겐; 시아노; CHO; COOH; 하이드록실; 옥소; 아미노; 1 내지 약 6 탄소수의 알킬기; 하나 이상의 산소 결합 및 1 내지 약 8 또는 1 내지 약 6 탄소수를 갖는 알콕시기; 하나 이상의 할로겐 및 1 내지 약 8, 1 내지 약 6 또는 1 내지 약 2 탄소수를 갖는 할로알킬기; 및 하나 이상의 산소 결합 및 하나 이상의 할로겐 및 1 내지 약 8, 1 내지 약 6 또는 1 내지 약 2 탄소수를 갖는 할로알콕시기가 포함된다.

[0045] "약학 조성물"은 화학식 I의 화합물 또는 염과 같은 적어도 하나의 활성 제제 및 담체와 같은 적어도 하나의 다른 성분을 포함하는 조성물이다. 약학 조성물은 선택적으로 하나 이상의 추가적인 활성 제제를 함유한다. 특정되는 경우, 약학 조성물은 인간 또는 비-인간 약물에 대한 미국 FDA의 GMP(의약품 제조관리 기준) 기준을 충족한다.

[0046] "약학적으로 허용 가능한 염"에는 이의 무기 및 유기, 무독성, 산 또는 염기 부가 염을 제조함으로써 모체 화합물이 변형되는 개시된 화합물의 유도체가 포함된다. 모체 화합물의 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모체 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 자유 산 형태를 적절한 염기(예컨대 Na, Ca, Mg 또는 K 하이드록시드, 카보네이트, 바이카보네이트 등)의 화학양

론량과 반응시킴으로써 또는 이들 화합물의 자유 염기 형태를 적절한 산의 화학양론량과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 반응은 전형적으로 수중 또는 유기 용매 중 또는 둘의 혼합물 중 수행된다. 일반적으로, 실시 가능한 경우, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직하다. 본 발명의 화합물의 염에는 화합물 및 화합물 염의 용매화물이 추가로 포함된다.

[0047] 약학적으로 허용 가능한 염의 예에는 비제한적으로 아민과 같은 염기성 잔기의 미네랄 또는 유기 산 염; 카복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염; 등이 포함된다. 약학적으로 허용 가능한 염에는, 예를 들어, 무독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모체 화합물의 통상적인 무독성 염 및 사차 암모늄 염이 포함된다. 예를 들어, 통상적인 무독성 산 염에는 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 설팜산, 인산, 질산 등과 같은 무기 산으로부터 유래되는 것들; 및 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말트산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 하이드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 메실산, 에실산, 베실산, 설파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 에탄 디설폰산, 옥살산, 이세티온산, HOOC-$(CH_2)_n$-COOH(식 중, n은 0~4임) 등과 같은 유기 산으로부터 제조되는 염이 포함된다.

[0048] 본 개시의 약학 조성물/조합에 적용되는 용어 "담체"는 활성 화합물과 함께 제공되는 희석제, 부형제 또는 비히클을 나타낸다. 약학적으로 허용 가능하기 위해, 담체는 안전하고, 무독성이며, 생물학적으로나 다르게나 요망되지 않지 않아야 한다.

[0049] 화학적 설명

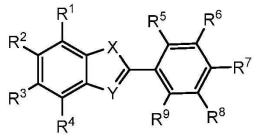
[0050] 본 개시는 화학식 I의 화합물 및 염을 제공한다. 용어 "화학식 I"에는 맥락 상 명확히 달리 나타내지 않는 한 화학식 I의 약학적으로 허용 가능한 염이 포함된다. 특정 상황에서, 화학식 I의 화합물은 입체 중심, 입체 축 등, 예컨대 비대칭 탄소 원자와 같은 하나 이상의 비대칭 요소를 함유할 수 있고, 이에 따라 화합물은 상이한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 이들 화합물은, 예를 들어, 라세미체 또는 광학 활성 형태일 수 있다. 2개 이상의 비대칭 요소를 갖는 화합물에 있어서, 이들 화합물은 추가적으로 부분입체이성질체의 혼합물일 수 있다. 비대칭 중심을 갖는 화합물에 있어서, 모든 광학 이성질체 및 이의 혼합물이 포괄되는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 화합물은 Z- 및 E-형태로 생길 수 있고, 화합물의 모든 이성질체 형태가 본 개시에 포함된다. 이러한 상황에서, 하나의 거울상이성질체, 즉 광학 활성 형태는 비대칭 합성, 광학적으로 순수한 전구체로부터의 합성에 의해 또는 라세미체의 분해에 의해 수득될 수 있다. 라세미체의 분해는, 예를 들어, 분해제의 존재 하의 결정화와 같은 통상적인 방법 또는 예를 들어 키랄 HPLC 칼럼을 사용하는, 크로마토그래피에 의해 달성될 수 있다.

[0051] 화합물이 다양한 호변이체 형태로 존재하는 경우, 본 발명은 임의의 하나의 특정 호변이체에 제한되지 않으며, 오히려 모든 호변이체 형태가 포함된다.

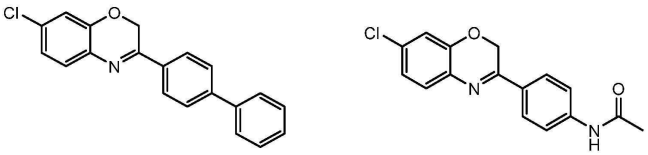
[0052] 본 개시에는 본 발명의 화합물에서 생기는 원자의 모든 동위원소가 포함된다. 동위원소에는 동일한 원자수를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자가 포함된다. 일반적인 예로서, 그리고 제한하지 않고, 수소의 동위원소에는 삼중수소 및 중수소가 포함되며 탄소의 동위원소에는 ^{11}C, ^{13}C 및 ^{14}C가 포함된다.

[0053] 본 개시에는 변수, 예컨대 X, Y, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{20}, R^{21} 및 R^{22}가 아래에 나타내는 임의의 정의를 수반하는 화학식 I의 화합물 및 염이 포함된다. 아래에 나타낸 임의의 변수 정의는 안정한 화합물을 생성하는 한 임의의 다른 변수 정의와 조합될 수 있다.

[0054] [화학식 I]

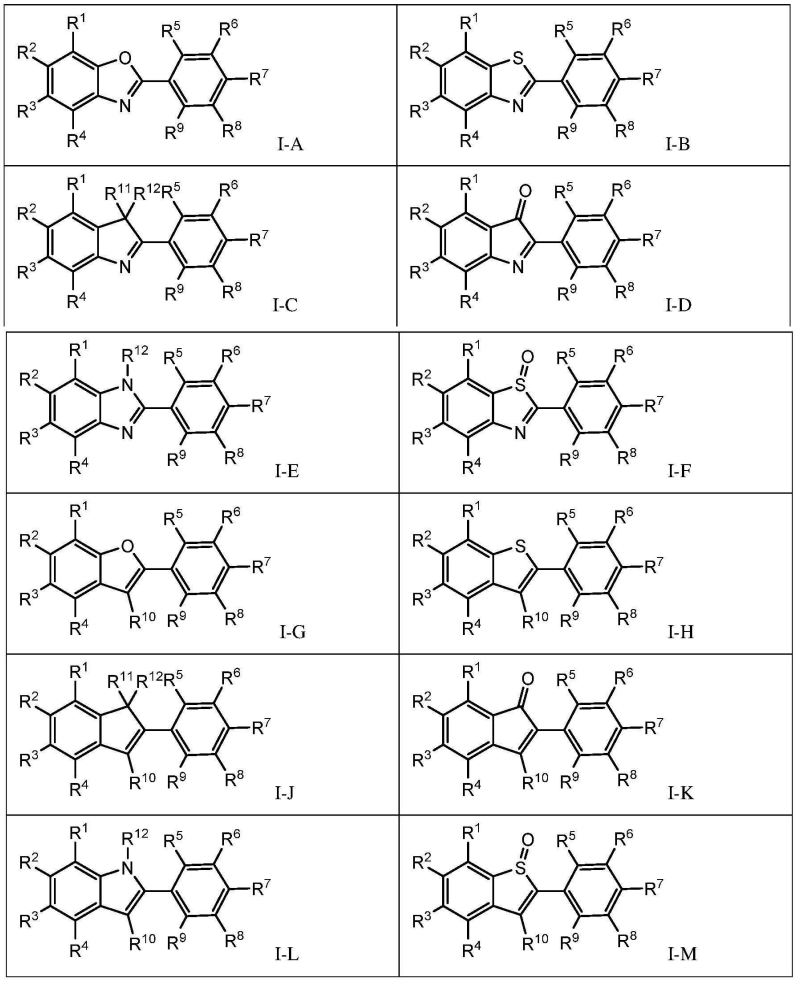
[0055] 

[0056] 화합물 A 및 화합물 B은 비교예로 제공되며 화학식 I의 범위 내가 아니다.

[0057] 

[0058] 화합물 A 화합물 B

[0059] 화학식 I의 화합물 및 염에 부가하여 본 개시는 임의의 하기 하위화학식을 갖는 화합물 및 염을 제공한다:



[0060]

[0061] R^1-R^9 변수

[0062] (1) R^1, R^3 및 R^4는 모두 수소이다.

[0063] (2) R^5, R^6, R^8 및 R^9는 모두 수소이다.

[0064] (3) R^1, R^3, R^4 R^5, R^6, R^8 및 R^9는 수소이다.

[0065] (4) R^1, R^2 및 R^4는 모두 수소이고 R^3은 클로로이다.

[0066] (5) R^2는 클로로이다.

[0067] (6) R^7은 $-NR^{20}COR^{21}$ 또는 $-NR^{20}SO_2R^{21}$이다.

[0068] (7) R^7은 페닐, 나프틸, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 티에닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 트리아졸릴, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐기이고; 이들 각각은 할로겐, 하이드록실, 시아노, -CHO, -COOH, 아미노 및 C_1-C_6알

킬로 선택적으로 치환되고, 여기서 임의의 탄소-탄소 단일 결합은 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합에 의해 선택적으로 대체되고, 임의의 메틸렌기는 O, S 또는 NR^{22}에 의해 선택적으로 대체되고, 할로겐, 하이드록실, 시아노, 아미노 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; $-N(R^{20})COR^{21}$ 및 $-N(R^{20})SO_2R^{21}$로부터 선택되는 하나의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0069] (8) R^7은 할로겐, 하이드록실, 시아노, -CHO, -COOH, 아미노 및 C_1-C_6알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐이고, 여기서 임의의 탄소-탄소 단일 결합은 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합에 의해 선택적으로 대체되고, 임의의 메틸렌기는 O, S 또는 NR^{22}에 의해 선택적으로 대체되고, 할로겐, 하이드록실, 시아노, 아미노 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; $-N(R^{20})COR^{21}$ 및 $-N(R^{20})SO_2R^{21}$로부터 선택되는 하나의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0070] (7) R^7은 $-NR^{20}COR^{21}$ 또는 $NR^{20}SO_2R^{21}$이고; R^{20}은 수소 또는 메틸이고; R^{21}은 C_1-C_6알킬 또는 CF_3이다.

[0071] (8) R^7은 하이드록실 및 C_1-C_2알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환 페닐이다.

[0072] (89) R^7은 할로겐, $-NR^{20}COR^{21}$ 또는 $NR^{20}SO_2R^{21}$로 선택적으로 치환된 페닐이다.

[0073] (10) R^7은 4-플루오로페닐이다.

[0074] (11) R^7은 할로겐, 하이드록실, C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, 트리플루오로메틸 및 트리플루오르메톡시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐이고; $-NR^{20}COR^{21}$ 및 $-NR^{20}SO_2R^{21}$로부터 선택되는 하나의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0075] (11) R^7은 $-NR^{10}COR^{11}$이다.

[0076] (12) R^7은 $-NR^{10}SO_2R^{11}$이다.

[0077] R^{20} 및 R^{21} 변수

[0078] 특정 상기 구현예에서, R^{20} 및 R^{21}은, 존재하는 경우, 하기 정의를 수반한다.

[0079] 특정 구현예에서 R^{21}은 각각의 경우 수소, C_1-C_6알킬, C_1-C_2할로알킬, C_3-C_7사이클로알킬, 페닐 및 피리딜로부터 독립적으로 선택되고, 이들 페닐 및 피리딜 각각은 선택적으로 할로겐, 하이드록실, 시아노, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, C_1-C_2할로알킬 및 C_1-C_2할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다.

[0080] 특정 구현예

[0081] 본 개시에는 또한 화학식 I 및 임의의 이의 하위화학식의 화합물 및 염이 포함되며, 여기서 변수는 하기 조합의 정의를 수반한다. 화학식 I-A 및 I-B가 본 개시에 포함되는 특정 구현예이다.

[0082] (1) R^1, R^3, R^4 R^5, R^6, R^8 및 R^9는 수소이고;

[0083] R^2는 클로로이고;

[0084] R^7은 할로겐, 하이드록실, C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, 트리플루오로메틸 및 트리플루오르메톡시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐이고; 선택적으로 $-NR^{20}COR^{21}$ 및 $-NR^{20}SO_2R^{21}$로부터 선택되는 하나의 치환기로 치환되고;

[0085] R^{20}은 수소 또는 메틸이고;

[0086] R^{21}은 C_1-C_6알킬 또는 CF_3이다.

[0087] (2) R^1, R^3, R^4 R^5, R^6, R^8 및 R^9는 수소이고;

[0088] R^2는 클로로이고;

[0089] R^7은 하이드록실, 할로겐, C_1-C_2할로알킬 및 C_1-C_2할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐이다.

[0090] (3) R^1, R^3, R^4 R^5, R^6, R^8 및 R^9는 수소이며;

[0091] R^2는 클로로이고;

[0092] R^7은 $-NR^{20}COR^{21}$ 및 $-NR^{20}SO_2R^{21}$로부터 선택되는 하나의 치환기로 치환되는 페닐이고;

[0093] R^{20}은 수소이고; R^{21}은 C_1-C_6알킬 또는 C_1-C_2할로알킬로부터 선택된다.

[0094] (4) R^1, R^3, R^4 R^5, R^6, R^8 및 R^9는 수소이며;

[0095] R^2는 클로로이고;

[0096] R^7은 $-NR^{20}COR^{21}$ 또는 $-NR^{20}SO_2R^{21}$이고;

[0097] R^{20}은 수소이고; R^{21}은 C_1-C_6알킬, C_1-C_2할로알킬 및 페닐로부터 선택되고, 이 페닐 각각은 선택적으로 하나 이상의 할로겐으로 치환된다.

[0098] (13) R^{10}은 각각의 경우 수소 및 C_1-C_6알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0099] (14) R^{10}은 수소 또는 메틸이다.

[0100] (15) R^{10}은 수소이다.

[0101] (16) R^{11}은 각각의 경우에 수소, C_1-C_6알킬, C_1-C_2할로알킬, C_3-C_7사이클로알킬, 모노사이클릭 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되며, 이들 모노사이클릭 아릴 및 헤테로아릴 각각은 선택적으로 할로겐, 하이드록실, 시아노, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, C_1-C_2할로알킬 및 C_1-C_2할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다.

[0102] (17) R^{11}은 각각의 경우 수소, C_1-C_6알킬, C_1-C_2할로알킬, C_3-C_7사이클로알킬, 페닐 및 피리딜로부터 독립적으로 선택되며, 그 각각의 페닐 및 피리딜은 선택적으로 할로겐, 하이드록실, 시아노, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, C_1-C_2할로알킬 및 C_1-C_2할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다.

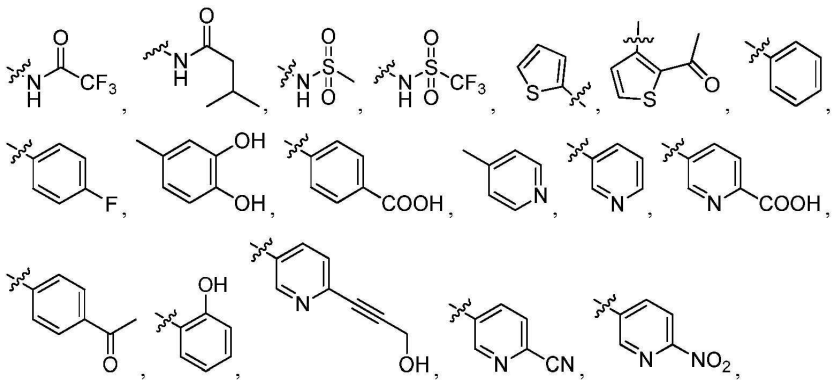
[0103] (18) R^{11}은 C_1-C_6알킬, C_1-C_2할로알킬 및 페닐로부터 선택되며, 그 각각의 페닐은 선택적으로 하나 이상의 할로겐으로 치환된다.

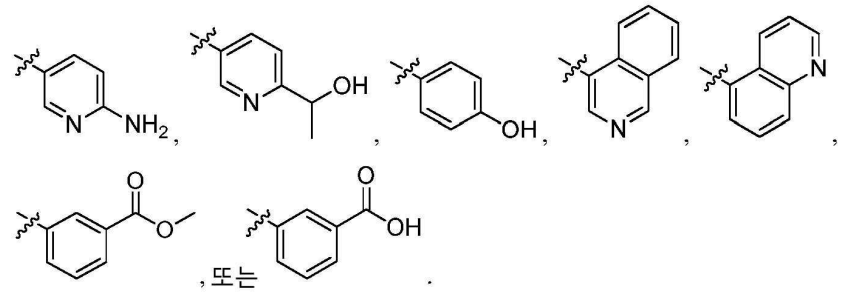
[0104] (19) R^{11}은 $-C_1$-C_6알킬 또는 $-CF_3$이다.

[0105] (20) R^{11}은 $-CH_3$, CF_3, $-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2CH_3$ 또는 4-플루오로페닐이다.

[0106] (21) R^{12}는 수소, C_1-C_6알킬 또는 C_3-C_7사이클로알킬이다.

[0107] 특정 구현예에서 R^7은 하기 기 중 하나로부터 선택된다:

[0108] 

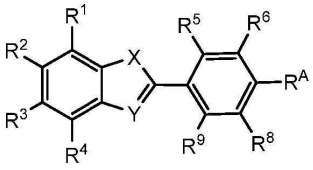
[0109] 
, 또는 .

[0110] 본 개시의 특정 화합물은 생체이용률과 같은 개선된 약학 특성을 포함하여, 비교 화합물(A 및 B)에 비해 장점을 갖는다.

[0111] 중간체 화합물

[0112] 본 개시에는 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해 유용한 중간체 화합물이 포함된다. 이러한 중간체에는 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 포함된다:

[0113] [화학식 II]

[0114] 

[0115] 식 중,

[0116] X, Y, R^1~R^6 및 R^8~R^9는 화학식 I 및 그 하위화학식의 화합물에 대해 나타낸 임의의 정의를 수반하지만, 바람직하게는 수소 또는 C_1-C_4알킬이다.

[0117] R^A는 아미노 또는 브로모이거나;

[0118] R^A는 페닐, 나프틸, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 티에닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 트리아졸릴, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐기이며; 그 각각은 하나의 아미노 또는 브로모 치환기로 치환된다.

[0119] 약학 제조물

[0120] 본원에서 개시되는 화합물은 미희석 화합물로 투여될 수 있지만, 바람직하게는 약학 조성물로 투여된다. 따라서, 본 개시는 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께, 화학식 I의 화합물과 같은, CMA 조절제의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정 구현예에서 약학 조성물

은 단위 투여형에 약 0.1 mg 내지 약 2000 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg 또는 약 200 mg 내지 약 600 mg의 화학식 I의 화합물 및 선택적으로 약 0.1 mg 내지 약 2000 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg 또는 약 200 mg 내지 약 600 mg의 추가적인 활성 제제를 함유하는 투여형에 있다.

[0121] 본원에서 개시되는 화합물은 통상적인 약학적으로 허용 가능한 담체를 함유하는 투여량 단위 제형에, 경구, 국소, 비경구, 흡입 또는 분무에 의해, 설하, 경피, 협측 투여를 통해, 직장, 안과 용액으로, 유리체내 주사를 통해 또는 다른 수단에 의해 투여될 수 있다. 약학 조성물은 임의의 약학적으로 유용한 형태로, 예컨대 에어로졸, 크림, 겔, 알약, 캡슐, 정제, 시럽, 경피 패치 또는 국소용 안과 용액 또는 유리체내 주사로서 제형화될 수 있다. 정제 및 캡슐과 같은 일부 투여형은 적절한 양의 활성 성분, 예컨대 요망되는 목적을 달성하기 위한 유효량을 함유하는 적합한 크기의 단위 용량으로 세분된다.

[0122] 담체에는 부형제 및 희석제가 포함되며 이들을 치료받는 환자로의 투여를 위해 적합하게 만드는 충분한 고순도 및 충분한 저독성의 것이어야 한다. 담체는 비활성일 수 있거나 그 자체의 약학적 이익을 보유할 수 있다. 화합물과 함께 채택되는 담체의 양은 화합물의 단위 용량 당 투여를 위한 실제량의 물질을 제공하기 충분하다.

[0123] 담체 클래스에는 비제한적으로 결합제, 완충제, 착색제, 희석제, 붕해제, 유화제, 풍미제, 활택제, 윤활제, 보존제, 안정화제, 계면활성제, 타정제 및 수화제가 포함된다. 일부 담체는 하나를 초과하는 클래스에 기재될 수 있으며, 예를 들어 식물성 오일은 일부 제형에서는 윤활제로 및 다른 제형에서는 희석제로 사용될 수 있다. 예시적인 약학적으로 허용 가능한 담체에는 당, 전분, 셀룰로스, 분말화된 트래거캔스, 맥아, 젤라틴; 활석 및 식물성 오일이 포함된다. 선택적인 활성 제제가 약학 조성물에 포함될 수 있고, 이는 본 개시의 화합물의 활성을 실질적으로 방해하지 않는다.

[0124] 약학 조성물/조합은 경구 투여를 위해 제형화될 수 있다. 이들 조성물은 0.1 내지 99 중량%(wt.%)의 화학식 I의 화합물 그리고 보통 적어도 약 5 wt.%의 화학식 I의 화합물을 함유한다. 일부 구현예는 약 25 wt.% 내지 약 50 wt.% 또는 약 5 wt.% 내지 약 75 wt.%의 화학식의 화합물을 함유한다.

[0125] 치료 방법

[0126] 본 개시는 또한 대상체에서 샤페론-매개 자가포식작용(CMA)을 활성화하기 위해 효과적인 양으로 화학식 I의 화합물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 이를 필요로 하는 대상체에서 CMA를 선택적으로 활성화하는 방법을 제공한다.

[0127] 대상체는, 예를 들어, 타우병증, (전두측두 치매, 알츠하이머병), 파킨슨병, 헌팅턴병, 프리온병과 같은 신경변성 질환, 근위축 측삭 경화증, 망막 변성(건성 또는 습성 황반 변성, 색소 망막염, 당뇨병성 망막병증, 녹내장, 레버씨 선천성 흑암시), 당뇨병, 급성 간 부전, 비-알코올성 지방간염(NASH), 간지방증, 알코올성 지방간, 신부전 및 만성 신장 질환, 폐기종, 산발성 봉입체 근육염, 척추 손상, 외상성 뇌 손상, 섬유증(간, 신장 또는 폐), 라이소좀 저장 장애, 심혈관 질환 및 면역노화를 가질 수 있다. 라이소좀 저장 장애에는 비제한적으로 시스틴증, 갈락토시다제 결핍 및 점액다당류증이 포함된다. 대상체는 또한 암 또는 루푸스와 같은 CMA가 상향조절되는 질환 또는 병태를 가질 수 있다. 대상체는 화합물을 투여하기 전에 정상 대상체에 비해 감소된 CMA를 가질 수 있다. 바람직하게는, 화합물은 거대자가포식작용 또는 다른 자가포식 경로에 영향을 미치지 않는다. 거대자가포식작용에서, 단백질 및 소기관이 이중막 소포에 격리되고 분해를 위해 라이소좀으로 전달된다. CMA에서는, 단백질 기질이 선택적으로 확인되고 세포질 샤페론과의 상호작용을 통해 라이소좀으로 표적화되고 전위 복합체를 통해 라이소좀 막을 통과한다.

[0128] 본 개시는 또한 세포를 산화적 스트레스, 저산소증 단백질독성, 유전독성 상해 또는 손상 및/또는 지질독성으로부터 보호하기 위해 효과적인 양으로, 임의의 본원에서 개시되는 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 조합을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 이를 필요로 하는 대상체에서 산화적 스트레스, 저산소증, 단백질독성, 유전독성 상해 또는 손상 및/또는 지질독성으로부터 세포를 보호하는 방법을 제공한다. 대상체는, 예를 들어, 증가된 산화적 스트레스 및 산화 그리고 단백질 독성에 대한 경향 배경과 연관된 만성 병태 중 하나 이상을 가질 수 있다. 보호되는 세포는, 예를 들어, 심장 세포, 신장 및 간 세포, 뉴런 및 아교세포, 근육세포, 섬유아세포 및/또는 면역 세포를 포함할 수 있다. 화합물은, 예를 들어, 샤페론-매개 자가포식작용(CMA)을 선택적으로 활성화할 수 있다. 하나의 구현예에서, 화합물은 거대자가포식작용에 영향을 미치지 않는다.

[0129] 하나의 구현예에서 대상체는 포유류이다. 특정 구현예에서 대상체는 인간, 예를 들어 의학적 치료를 받는 인간 환자이다. 대상체는 또한, 반려 동물, 예컨대 고양이 및 개와 같은 반려 비-인간 포유류 또는 가축 동물일 수

있다.

[0130] 진단 또는 연구 적용에 있어서, 설치류(예컨대 마우스, 래트, 햄스터), 토끼, 영장류 및 육종 돼지와 같은 돼지 등을 포함하는 광범위한 포유류가 적합한 대상체일 것이다. 추가적으로, 시험관내 진단 및 연구 적용과 같은 시험관내 적용에 있어서, 상기 대상체의 체액(예컨대, 혈액, 혈장, 혈청, 세포 간질액, 뇌척수액, 타액, 대변 및 소변) 그리고 세포 및 조직 샘플이 사용을 위해 적합할 것이다.

[0131] 약학 조성물의 유효량은 질환 또는 장애의 진행을 억제하거나, 질환 또는 장애의 퇴행을 유도하거나, 질환 또는 장애의 증상을 감소시키거나, 질환 또는 장애의 마커 수준을 유의미하게 변경하기 충분한 양일 수 있다. 예를 들어 도파민 트랜스포터(DAT) 및 소포 모노아민 트랜스포터 2(VMAT2)의 수준은 모두 전구기 및 진단 시 파킨슨병 환자의 뇌에서 감소되며 또한 뇌 조영에 의해 질환 진행을 모니터링하기 위해 사용될 수 있다. 따라서 화학식 I의 화합물의 치료 유효량에는 뇌 조영에 의해 관찰되는 뇌 DAT 또는 VMAT2 수준에서의 감소를 늦추기 위해 효과적인 양이 포함된다. 전두측두 치매 환자의 뇌에서 타우 단백질의 축적이 PET 조영에 의해 관찰되었으며, 이에 따라 화학식 I의 화합물의 치료 유효량에는 타우 뇌 침착을 감소시키거나 타우 뇌 침착 속도를 늦추기 충분한 양이 포함된다. NASH, 간지방증 및 알코올성 지방 간의 효과적인 치료를 위한 마커에는 간 생검에서의 감소된 지질 함량 및 섬유증이 포함된다. 암의 효과적인 치료를 위한 마커에는, 예를 들어 MRI에 의해 관찰되는, 감소된 종양 크기, 감소된 전이 수 또는 크기가 포함된다. 폐기종의 효과적인 치료를 위한 마커에는 폐활량측정법에서 개선된 부피측정 및 속도 파라미터가 포함된다. 면역노화의 효과적인 치료를 위한 마커에는 시험관내 T 세포 활성화의 회복이 포함된다. 신장 이상기능의 효과적인 치료를 위한 마커에는 혈장 크레아틴 수준 및 혈장 대 소변 크레아틴 비의 정상화가 포함된다.

[0132] 본원에서 기재되는 화합물 또는 약학 조성물의 유효량은 또한 대상체에 투여되는 경우 충분한 농도의 화학식 I의 화합물을 제공할 것이다. 충분한 농도는 화학식 I의 화합물이 효과적인 CMA 매개 질환 또는 장애 또는 다른 질환 또는 장애를 방지하거나 대항하기 위해 필요한 환자의 체내 화학식 I의 화합물의 농도이다. 이러한 양은 실험적으로, 예를 들어 화합물의 혈중 농도를 검정함으로써 또는 이론적으로, 생체이용률을 계산함으로써 확인될 수 있다.

[0133] 치료 방법에는 대상체 또는 환자에 대한 특정 투여량의 화학식 I의 화합물을 제공하는 단계가 포함된다. 1일 당 체중 1 kg 당 약 0.1 mg 내지 약 140 mg의 각각의 화합물의 투여량 수준이 상기-나타낸 병태의 치료에서 유용하다(1일 당 환자 1명 당 약 0.5 mg 내지 약 7 g). 단일 투여형을 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 화합물의 양은 치료받는 환자 및 특정 투여 방식에 따라 변할 것이다. 투여량 단위 형태는 일반적으로 약 1 mg 내지 약 500 mg의 각각의 활성 화합물을 함유할 것이다. 특정 구현예에서 25 mg 내지 500 mg 또는 25 mg 내지 200 mg의 화학식 I의 화합물이 환자에게 매일 제공된다. 투여량의 빈도도 사용되는 화합물 및 치료받는 특정 질환에 따라 변할 수 있다. 그러나, 대부분의 질환 및 장애의 치료를 위해, 1일 4회 이하의 투여량 요법이 사용될 수 있고 특정 구현예에서 1일 1 또는 2회의 투여량 요법이 사용된다.

[0134] 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특정 용량 수준은 채택되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 속도, 약물 조합 및 치료법을 받는 특정 질환의 중증도를 포함하는 다양한 요인에 의존할 것임이 이해될 것이다.

[0135] 하나의 구현예에서, 본 발명은 이러한 치료를 필요로 하는 것으로 확인된 환자에서 라이소좀 저장 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 화학식 I의 화합물을 환자에게 제공하는 단계를 포함한다. 본원에서 제공되는 화학식 I의 화합물은 유일한 활성 제제로서 단독으로 또는 하나 이상의 다른 활성 제제와의 조합으로 투여될 수 있다.

[0136] **실시예**

[0137] 일반 방법

[0138] 실시예 1~14는 대표 화합물에 대한 상세한 합성 방법을 제공한다. 본 개시의 나머지 화합물은 유기 화학 합성 분야의 당업자에게 용이하게 자명할 원료 및 반응 조건에서의 변화를 사용하여 이들 방법에 의해 제조될 수 있다. 달리 특정되지 않는 한, 모든 원료는 상업적으로 이용 가능한 시약 등급 화합물이다. ^{1}H 스펙트럼은 $CDCl_3$ 또는 DMSO 중 Bruker 400 MHz NMR 분광측정계 상에서 수득하였다.

[0139] LCMS 데이터는 LabSolution Version 5.89가 장착된 SHIMADZU LCMS-2020 상에서 수득하였다. 정지상은 Kinetex EVO C18 30 x 2.1 mm, 5 μm 칼럼(50℃)이었다. 이동상은 용매 A(수중 0.0375% TFA(v/v)) 및 용매 B(아세토니

트릴 중 0.01875% TFA(v/v))의 혼합물이었으며, 유속은 1.5 mL/분이었다. 용매 구배는 하기와 같았다: 5% B(0 분); 95% B(0.8 분); 95% B(1.20 분); 5% B(1.21 분); 및 5% B(1.55 분).

[0140] HPLC 정제는 LabSolution Version 5.87 SP1 소프트웨어가 장착된 SHIMADZU LC-20AB를 사용하여 수행하였다. 정지상은 Kinetex C18 4.6 x 50 mm, 5 μm 칼럼(50℃)이었다. 이동상은 용매 A(수중 0.0375% TFA(v/v)) 및 용매 B(아세토니트릴 중 0.01875% TFA(v/v))의 혼합물이었고, 유속은 1.5 mL/분이었다. 용매 구배는 하기와 같았다: 10% B(0 분); 80% B(4.20 분); 80% B(5.30 분); 10% B(5.31 분); 10% B(6.00 분).

[0141] 약어

[0142] 하기 약어를 실시예에서 그리고 명세서를 통해 사용한다.

[0143] DCM 디클로로메탄

[0144] DIPEA N,N-디이소프로필에틸아민

[0145] EtOAc 에틸 아세테이트

[0146] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피

[0147] LCMS 액체 크로마토그래피 질량 분광측정

[0148] MTBE 메틸 tert-부틸 에테르

[0149] NMR 핵 자기 공명

[0150] PPA 폐닐프로판올아민

[0151] RT 실온

[0152] TEA 트리에탄올아민

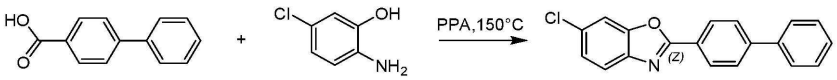
[0153] TFAA 트리플루오로아세트산

[0154] THF 테트라하이드로푸란

[0155] TLC 박막 크로마토그래피

[0156] 실시예 1. 2-([1,1'-바이페닐]-4-일)-6-클로로벤조[d]옥사졸(Cmp. **1**))의 합성

[0157] 화합물(**1**)을 하기 합성 반응식에 따라 제조한다. 추가적인 화학식 I의 화합물은 하기 합성 반응식을 통해 제조할 수 있다:

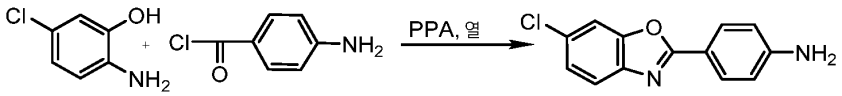
[0158] 

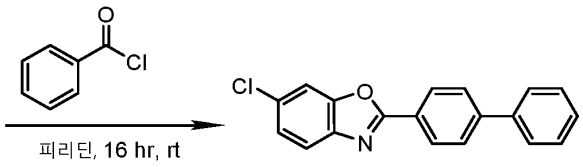
1A **1B** **Cmp. 1**

[0159] PPA(10.0 mL) 중 화합물(**1A**)(1.0 g, 6.97 mmol) 및 화합물(**1B**)(1.38 g, 6.97 mmol,)의 혼합물을 150℃로 가열하고 0.5 h동안 교반하였다. LCMS는 화합물(**1B**)이 완전 소비됨을 나타내었다 반응 혼합물을 포화 나트륨 바이카보네이트 용액(200 mL)에 천천히 첨가한 후, EtOAc(200 mL)로 추출하고, 유기층을 염수(200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 미정제 산물을 산출하였다. 미정제 산물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10:1 내지 5:1) 정제 산물을 산출하였다. Cmp. **1**(300 mg, 954 μmol, 순도: 97.1%)을 빨간색 고체로 수득하였다.

[0160] **LCMS:** 산물: RT = 1.174 분, m/z = 306.2($M+H^+$). **HPLC:** 산물: RT = 4.599 분. 순도: 97.1%. ^{1}**H NMR:** (400 MHz, DMSO) δ = 8.28 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 8.03 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.85 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 2H), 7.56 - 7.45 (m, 4H).

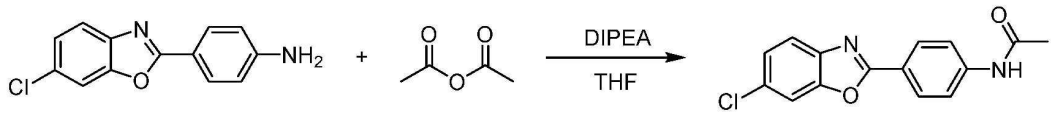
[0161] 대안적으로, 화합물(1)은 하기 반응식에 따라 제조할 수 있다:





[0162]

[0163] 실시예 2. N-(4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)아세트아미드(Cmp. 2)의 합성



2A 2B Cmp. 2

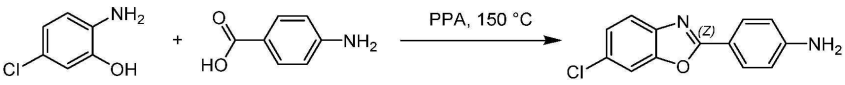
[0164]

[0165] THF(10 mL) 중 화합물(**2A**)(500 mg, 2.04 mmol)의 용액에 DIPEA(528 mg, 4.09 mmol) 및 아세틸 아세테이트(250 mg, 2.45 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0.5 hr 동안 25℃에서 교반하였다. LCMS(EW14095-6-P1A)는 반응이 완료됨을 나타내었고 요망되는 화합물 MS가 검출되었다. 반응 혼합물을 H_2O 50 mL로 희석하고 EtOAc로 추출하였다(100 mL×3). 조합한 유기층을 염수로 세척하고(30 mL×2), Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 잔여물을 얻었다. 미정제 산물을 10분 동안 20℃에서 MTBE(10 mL)로 분쇄하였다. 이어서 혼합물을 여과하여 **CA77.2**(307 mg, 1.07 mmol)를 분홍색 고체로 얻었다.

[0166] **LCMS:** 산물: RT = 0.900 분, m/z = 287.0($M+H^+$). **HPLC:** EW14267-1-P1A, 산물: RT = 2.262 분. 순도: 99.1%. **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO) δ = 10.32 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H).

[0167] 실시예 3. N-(4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드(Cmp. 3)의 합성

[0168] 단계 1. 4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)아닐린의 합성



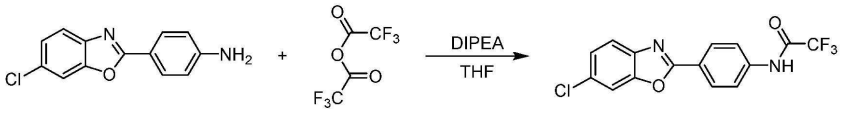
3A 3B 3C

[0169]

[0170] PPA(30 mL) 중 화합물(**3A**)(5.00 g, 34.8 mmol)의 용액에 화합물(**3B**)(4.78 g, 34.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0.5 hr 동안 150℃에서 교반하였다. TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트=2:1)는 반응이 완료됨을 나타내었고 새로운 주요 스팟이 형성되었으며, LCMS(EW12631-7-P1A)는 반응이 완료됨을 나타내었고 요망되는 화합물 MS가 검출되었다. 반응 혼합물을 H_2O 200 mL로 희석하고 혼합물의 pH를 2N · NaOH로 8로 조정한 후, 혼합물을 DCM(300 mL×3)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고(100 mL×2), Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 잔여물을 얻었다. 잔여물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=50/1 내지 10:1) 화합물 **3C**(4.50 g, 17.6 mmol)를 빨간색 고체로 얻었다.

[0171] **LCMS:** 산물: RT = 0.943 분, m/z = 244.9($M+H^+$). **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO) δ = 7.86 - 7.84 (m, 3H), 7.66 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.60 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H)

[0172] 단계 2. N-(4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드(Cmp. **3**)의 합성



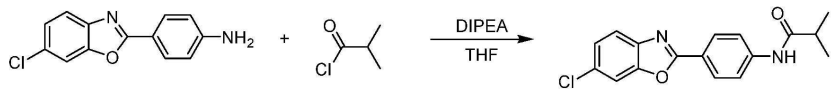
3C 3D Cmp. 3

[0173]

[0174] THF(10 mL) 중 화합물(**3C**)(0.50 g, 2.04 mmol)의 용액에 DIPEA(527 mg, 4.08 mmol) 및 화합물(**3D**)(514 mg, 2.45 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0.5 hr 동안 25℃에서 교반하였다. LCMS는 반응이 완료됨을 나타내었고 요망되는 화합물 MS가 검출되었다. 반응 혼합물을 H_2O(50 mL)로 희석하고 EtOAc로 추출하였다(100 mL×3). 조합한 유기층을 염수로 세척하고(30 mL×2), Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 잔여물을 얻었다. 미정제 산물을 10분 동안 20℃에서 MTBE(10 mL)로 분쇄하였다. 이어서 혼합물을 여과하여 최종 화합물 **Cmp. 3**(304 mg, 857 μmol, 42.0% 수율)을 갈색 고체로 얻었다.

[0175] **LCMS:** 산물: RT = 0.997 분, m/z = 340.9($M+H^+$). **HPLC:** 산물: RT = 2.592 분. 순도: 95.3%. ^{1}**H NMR:** (400 MHz, DMSO) δ = 11.58 (s, 1H) 8.23 - 8.20 (m, 2H), 7.98 - 7.95 (m, 1H), 7.94 - 7.93 (m, 2H) 7.82 - 7.80 (m, 1H), 7.47 - 7.45 (m, 1H).

[0176] 실시예 4. N-(4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)이소부티르아미드(Cmp. **4**)의 합성

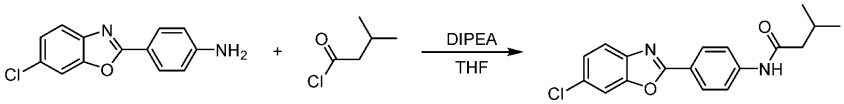


3C 4A Cmp. 4

[0177]

[0178] THF(10 mL) 중 화합물(**3C**)(500 mg, 2.04 mmol)의 용액에 DIPEA(527 mg, 4.08 mmol) 및 화합물(**4A**)(191 mg, 2.04 mmol)을 첨가한다. 혼합물을 0.5 hr 동안 25℃에서 교반한다. LCMS를 사용하여 반응 완료 및 예상되는 산물을 나타낸다. 반응 혼합물을 H_2O(50 mL)로 희석하고 EtOAc(100 mL×3)로 추출한다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고(50 mL×2), Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 잔여물을 얻는다. 미정제 산물을 10분 동안 25℃에서 석유 에테르로 분쇄하고 여과하여 화합물(**4**)을 얻는다.

[0179] 실시예 5. N-(4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)-3-메틸부탄아미드(Cmp. **5**)의 합성



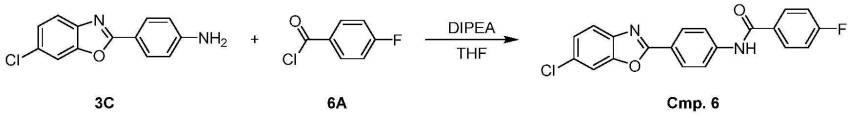
3C 5A Cmp. 5

[0180]

[0181] THF(10 mL) 중 화합물(**3C**)(500 mg, 2.04 mmol)의 용액에 DIPEA(527 mg, 4.08 mmol) 및 화합물(**2C**)(246 mg, 2.04 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0.5 hr 동안 25℃에서 교반하였다. LCMS는 반응이 완료됨을 나타내었고 요망되는 화합물 MS가 검출되었다. 반응 혼합물을 H_2O(50 mL)로 희석하고 EtOAc로 추출하였다(100 mL×3). 조합한 유기층을 염수로 세척하고(50 mL×2), Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 잔여물을 얻었다. 미정제 산물을 10분 동안 25℃에서 석유 에세트로 분쇄하였다. 이어서 혼합물을 여과하여 최종 화합물(Cmp. **5**)(288 mg, 878 μmol)을 담갈색 고체로 얻었다.

[0182] **LCMS:** 산물: RT = 1.052 분, m/z = 329.0($M+H^+$). **HPLC:** 산물: RT = 3.673 분. 순도: 99.4%. ^{1}**H NMR:** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.19 (d, *J*=8.8Hz 1H), 7.72 (d, *J*=8.4Hz 1H), 7.65 (d, *J*=8.4Hz 1H), 7.98 - 7.95 (m, 1H), 7.94 - 7.93 (m, 2H) 7.82 - 7.80 (m, 1H), 7.47 - 7.45 (m, 1H).

[0183] 실시예 6. N-(4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)-4-플루오로벤즈아미드(Cmp. **6**)의 합성



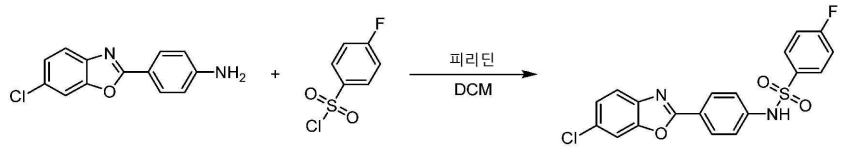
3C **6A** **Cmp. 6**

[0184]

[0185] THF(10 mL) 중 화합물(**7**)(400 mg, 1.63 mmol)의 용액에 DIPEA(422 mg, 3.27 mmol) 및 화합물(**2F**)(311 mg, 1.96 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0.5 hr 동안 25℃에서 교반하였다. LCMS는 반응이 완료됨을 나타내었고 요망되는 화합물 MS가 검출되었다. 반응 혼합물을 H_2O(50 mL)로 희석하고 EtOAc로 추출하였다(100 mL×3). 조합한 유기층을 염수로 세척하고(30 mL×2), Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 잔여물을 얻었다. 미정제 산물을 10분 동안 20℃에서 MTBE(10 mL)로 분쇄하였다. 이어서 혼합물을 여과하여 최종 화합물(Cmp. **6**)(280 mg, 724 μmol)을 회색 고체로 얻었다.

[0186] **LCMS:** 산물: RT = 1.020 분, m/z = 367.0($M+H^+$). **HPLC:** 산물: RT = 2.678 분. 순도: 94.9%. ^{1}**H NMR:** (400 MHz, DMSO) δ = 10.69 (s, 1H), 8.18 - 8.16 (m, 2H), 8.10 - 8.05 (m, 4H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=8.4Hz 1H), 7.41 - 7.39 (m, 3H).

[0187] 실시예 7. N-(4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)-4-플루오로벤젠설폰아미드(Cmp. **7**)의 합성



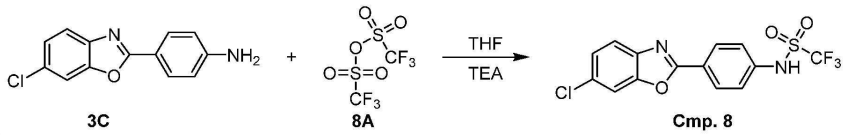
3C **7A** **Cmp. 7**

[0188]

[0189] DCM(4 mL) 중 화합물(**3C**)(300 mg, 1.23 mmol)의 용액에 피리딘(194 mg, 2.45 mmol) 및 화합물(**7A**)(286 mg, 1.47 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0.5 hr 동안 25℃에서 교반하였다. LCMS(EW14095-8-P1A)는 반응이 완료됨을 나타내었고 요망되는 화합물 MS가 검출되었다. 반응 혼합물을 H_2O(50 mL)로 희석하고 EtOAc로 추출하였다(100 mL×3). 조합한 유기층을 염수로 세척하고(30 mL×2), Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 잔여물을 얻었다. 미정제 산물을 10분 동안 20℃에서 MTBE(10 mL)로 분쇄하였다. 이어서 혼합물을 여과하여 최종 화합물(Cmp. 7)(295 mg, 706 μmol)을 빨간색 고체로 얻었다.

[0190] **LCMS:** 산물: RT = 1.004 분, m/z = 402.9($M+H^+$). **HPLC:** 산물: RT = 2.678 분. 순도: 96.5%. ^{1}**H NMR:** (400 MHz, DMSO) δ = 10.92 (s, 1H), 8.05 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.92 - 7.91 (m, 3H), 7.75 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 7.33 (d, *J*=8.8Hz 2H).

[0191] 실시예 8. N-(4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)-1,1,1-트리플루오로메탄설폰아미드(Cmp. **8**)의 합성



3C **8A** **Cmp. 8**

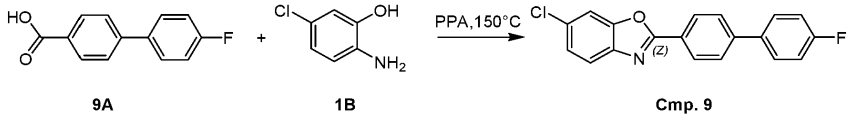
[0192]

[0193] THF(10 mL) 중 화합물(**3C**)(700 mg, 2.86 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각한 후 TEA(579 mg, 5.72 mmol)를 혼합물 내로 첨가하고, 이어서 화합물(**8A**)(1.21 g, 4.29 mmol)을 혼합물 내로 적가하였다. 혼합물을 0.5 hr 동안 -78℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(50 mL)로 희석하고 DCM으로 추출하였다(50 mL×3). 조합한 유기층을 염수로 세척하고(30 mL×2), Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 잔여물을 얻었다. 잔여물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여(ACSWH-GX-M, Waters Xbridge 150 x 25 mm, 5 μm(0.05% 암모니아 하이드록시드 v/v)-ACN) 최종 화합물(Cmp. **8**)((225 mg, 597 μmol)을 회색 고체로 얻었다.

[0194] **LCMS 산물**: RT = 0.827 분, m/z = 377.0($M+H^+$). **HPLC: 산물**: RT = 1.901 분. 순도: 99.6%. ^{1}**H NMR:** (400 MHz, DMSO) δ = 8.21- 8.19 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 3H).

[0195] 실시예 9. 6-클로로-2-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-일)벤조[d]옥사졸(Cmp. **9**)

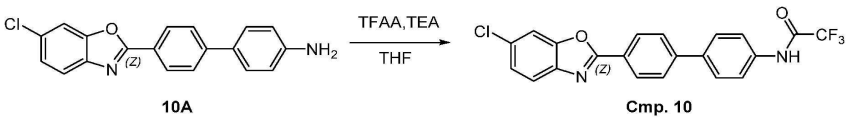
[0196] 화합물(9)을 실시예 1에 나타낸 방법에 의해 제조한다.

[0197] 

9A **1B** **Cmp. 9**

[0198] PPA(10.0 mL) 중 화합물(**9A**)(6.97 mmol) 및 화합물(**1B**)(1.38 g, 6.97 mmol,)의 혼합물을 150℃로 가열하고 0.5 h 동안 교반한다. 반응 혼합물을 포화 나트륨 바이카보네이트 용액(200 mL)에 천천히 첨가한 후 EtOAc(200 mL)로 추출하고, 유기층을 염수(200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 미정제 산물을 산출한다. 미정제 산물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여(SiO2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10:1 내지 5:1) 정제 산물인 화합물(**9**)을 산출한다.

[0199] 실시예 10. 6-클로로-2-(4'-트리플루오로메틸-[1,1'-바이페닐]-4-일)벤조[d]옥사졸(Cmp. **10**)의 합성

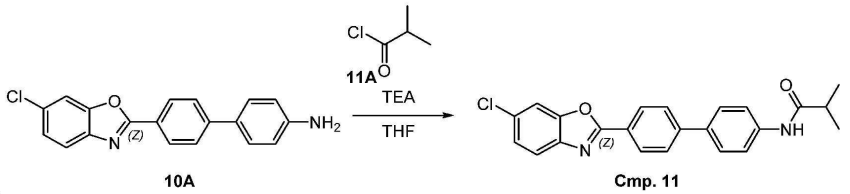
[0200] 

10A **Cmp. 10**

[0201] THF(5.00 mL) 중 화합물(**10A**)(400 mg, 1.25 mmol) 및 TEA(378 mg, 3.74 mmol)의 용액에 0℃에서 TFAA(393 mg, 1.87 mmol)를 첨가한 후 0.5 h 동안 0℃에서 교반하였다. LCMS는 화합물(**11**)이 완전 소비됨을 나타내었다. 반응 혼합물을 물(20.0 mL)로 켄칭한 후 EtOAc(20.0 mL)로 추출하고, 유기층을 염수(20.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 미정제 산물을 산출하였다. 미정제 산물을 10분 동안 25 C에서 석유 에테르(10.0 mL)로 분쇄하였다. 이어서 여과하여 Cmp. **10**(257 mg, 순도: 99.4%, 수율: 49.13%)을 빨간색 고체로 산출하였다.

[0202] **LCMS:** 산물: RT = 1.140 분, m/z = 416.9($M+H^+$). **HPLC:** 산물: RT = 3.938 분. 순도: 99.4%. ^{1}**H NMR:** (400 MHz, DMSO) δ = 11.41 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 8.02 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.91 - 7.75 (m, 5H), 7.48 (dd, *J*=2.0, 8.4 Hz, 1H).

[0203] 실시예 11. 6-클로로-2-(4'-트리플루오로메틸-[1,1'-바이페닐]-4-일)벤조[d]옥사졸(Cmp. **11**)의 합성

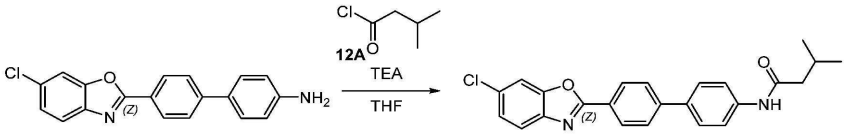
[0204] 

10A **Cmp. 11**

[0205] THF(5 mL) 중 화합물(**10A**)(300 mg, 935 μmol) 및 TEA(283 mg, 2.81 mmol)의 용액에 0℃에서 화합물(**11A**)(149 mg, 1.40 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0.5 h 동안 0℃에서 교반하였다. LCMS는 화합물(**11**)이 완전 소비됨을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하여 미정제 산물을 분홍색 고체로 산출하였다. 미정제 산물을 30분 동안 25℃에서 0.5 N HCl(aq)(50.0 mL)로 분쇄하여 TEA를 제거한 후, 여과하여 정제 산물을 산출하였다. 화합물(**11**)(275 mg, 순도: 99.4%, 수율: 74.81%)을 분홍색 고체로 수득하였다.

[0206] **LCMS: 산물**: RT = 1.117 분, m/z = 391.2($M+H^+$). **HPLC: 산물**: RT = 3.834 분. 순도: 99.4%. ^{1}**H NMR:** (400 MHz, DMSO) δ = 9.99 (s, 1H), 8.24 (br d, *J*=8.1 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (br d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.84 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 4H), 7.48 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.82 - 2.61 (m, 1H), 1.13 (br d, *J*=6.7 Hz, 7H).

[0207] 실시예 12. N-(4'-(6-클로로벤조[D]옥사졸-2-일)-[1,1'-바이페닐]-4-일)-3-메틸부탄아미드(Cmp. **12**)의 합성

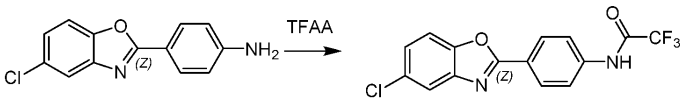


10A **Cmp. 12**

[0208]

[0209] THF(5 mL) 중 화합물(**10A**)(300 mg, 935 μmol) 및 TEA(283 mg, 2.81 mmol)의 용액에 0℃에서 화합물(**12A**)(167 mg, 1.40 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0.5 h 동안 0℃에서 교반한다. LCMS는 화합물(**11**)이 완전 소비됨을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하여 미정제 산물을 산출한다. 미정제 산물을 30분 동안 25℃에서 0.5 N HCl(aq)(50.0 mL)로 분쇄하여 TEA를 제거한 후 여과하여 정제 산물을 산출한다.

[0210] 실시예 13. N-(4-(5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드(Cmp. **13**)의 합성



3C **Cmp. 13**

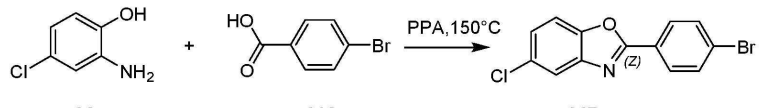
[0211]

[0212] THF(10.0 mL) 중 화합물(**3C**)(500 mg, 2.04 mmol) 및 TEA(620 mg, 6.13 mmol)의 용액에 0℃에서 TFAA(643 mg, 3.07 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25℃로 가온하고 1 h 동안 교반하였다. LCMS는 화합물(**3**)이 완전 소비됨을 나타내었다. 혼합물을 얼음물(10.0 mL) 내로 부은 후 EtOAc(20.0 mL)로 추출하고, 유기층을 염수(20.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 미정제 산물을 산출하였다. 미정제 산물을 30분 동안 25 C에서 석유 에테르로 분쇄한 후 여과하여 정제 산물을 분홍색 고체로 산출하였다. 화합물(**13**)(351 mg, 순도: 99.9%)을 회백색 고체로 수득하였다.

[0213] **LCMS:** 산물: RT = 1.042 분, m/z = 341.1($M+H^+$). **HPLC:** 산물: RT = 3.732 분. 순도: 99.9%. ^{1}**H NMR:** (400 MHz, DMSO) δ = 11.61 (br s, 1H), 8.33 - 8.22 (m, 2H), 8.03 - 7.91 (m, 3H), 7.83 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J*=2.2, 8.7 Hz, 1H)

[0214] 실시예 14. N-(4'-(5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)-[1,1'-바이페닐]-4-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드(Cmp. **14**)의 합성

[0215] 단계. 1 2-(4-브로모페닐)-5-클로로벤조[d]옥사졸의 합성



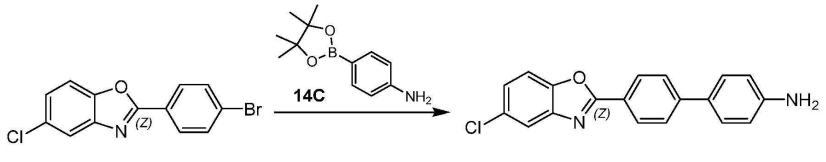
3A **14A** **14B**

[0216]

[0217] PPA(20.0 mL) 중 화합물(14A)(2.50 g, 12.4 mmol) 및 화합물(3A)(1.79 g, 12.4 mmol)의 혼합물을 150℃로 가열하고 1 h 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물(**3A**)이 완전 소비됨을 나타내었다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$(수성)(500 mL)로 켄칭하고, EtOAc(200 mL)로 추출하고, 유기층을 염수(500 mL)로 세척하고, Na2SO4 상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 미정제 산물을 산출하였다. 미정제 산물을 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. 화합물(14B)(1.50 g, 4.58 mmol, 순도: 94.3%, 수율: 36.8%)을 빨간색 고체로 수득하였다.

[0218] **LCMS:** 산물: RT =1.123 분, m/z = 309.8($M+H^+$).

[0219] 단계 2. 4'-(5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)-[1,1'-바이페닐]-4-아민의 합성



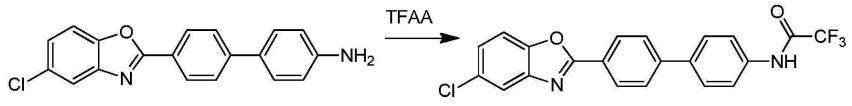
14B Cmp. 14D

[0220]

[0221] 디옥산(15.0 mL) 및 H_2O(3.00 mL) 중 화합물(**14B**)(1.30 g, 4.21 mmol), 화합물(14C)(1.11 g, 5.06 mmol) 및 K_2CO_3(1.75 g, 12.64 mmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl_2(308 mg, 421 μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 120℃로 가열하고 2 hr 동안 교반하였다. LCMS는 화합물(**14B**)이 완전 소비됨을 나타내었다. 반응 혼합물을 물(100 mL) 내로 붓고, EtOAc(100 mL)로 추출하고, 유기층을 염수(200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 미정제 산물을 산출하였다. 미정제 산물을 석유 에테르:에틸 아세테이트(10:1 내지 5:1)로 용출되는 실리카 겔 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 순수한 산물을 얻었다. 화합물(**14D**)(690 mg, 2.07 mmol, 49.15% 수율, 96.27% 순도)을 노란색 고체로 수득하였다.

[0222] **LCMS:** 산물: RT = 0.955 분, m/z = 320.9($M+H^+$).

[0223] 단계 3. N-(4'-(5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)-[1,1'-바이페닐]-4-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드의 합성



14D Cmp. 14

[0224]

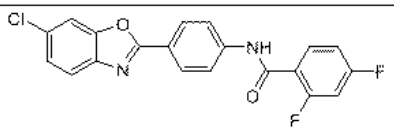
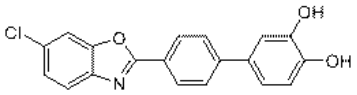
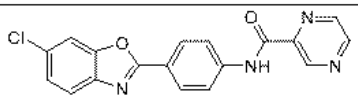
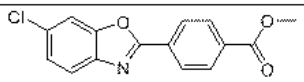
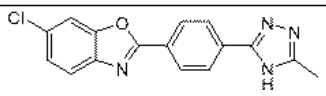
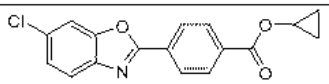
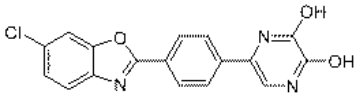
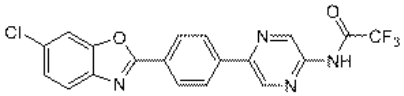
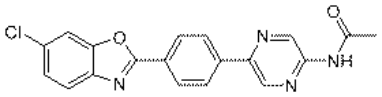
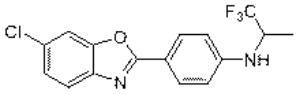
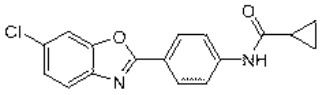
[0225] THF(5.00 mL) 중 화합물(**14D**)(500 mg, 1.56 mmol) 및 TEA(473 mg, 4.68 mmol)의 용액에 0℃에서 TFAA(491 mg, 2.34 mmol)를 첨가한 후, 1 h 동안 0℃에서 교반하였다. TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트=3:1, R_f=0.5)는 화합물(**14D**)이 완전 소비됨을 나타내고 하나의 새로운 스팟이 형성되었다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 켄칭하고, EtOAc(100 mL)로 추출하고, 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 미정제 산물을 산출하였다. 미정제 산물을 10분 동안 25 C에서 석유 에테르(10.0 mL)로 분쇄한 후 여과하여 화합물(**14**)(289 mg, 682 μmol, 43.8% 수율, 98.4% 순도)을 오렌지색 고체로 산출하였다.

[0226] **LCMS:** 산물: RT = 1.138 분, m/z = 416.9($M+H^+$). **HPLC:** 산물: RT = 3.934 분. 순도: 98.4%. ^{1}**H NMR:** (400 MHz, DMSO).

[0227] 실시예 15. 추가적인 화합물

[0228] 본 개시는 일반적 기술수준의 화학자에게 용이하게 자명한 원료 및 반응 조건에서의 일상적 변이를 사용하여 실시예 1~14에 예시된 방법에 의해 제조할 수 있는 추가적인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

표 1

화합물 번호	구조	명칭
15		N-(4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)-2,4-디플루오로벤즈아미드
16		4'-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3,4-디올
17		N-(4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)피라진-2-카복사미드
18		메틸 4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)벤조에이트
19		6-클로로-2-(4-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)벤조[d]옥사졸
20		사이클로프로필 4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)벤조에이트
21		5-(4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)피라진-2,3-디올
22		N-(5-(4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)피라진-2-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드
23		N-(5-(4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)피라진-2-일)아세트아미드
24		4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)-N-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아닐린
25		N-(4-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)페닐)사이클로프로판카복사미드

[0229]

[0230] 실시예 161. 시험관내 CMA 활성의 측정

[0231] 광-활성화 가능 단백질 mCherry1 또는 광-스위치 가능 단백질 Dendra 2의 N-말단 다중클로닝 부위에 CMA-표적화 모티프를 보유하는 21개 아미노산의 리보뉴클레아제 A의 서열을 삽입함으로써 광-활성화 가능 CMA 리포터 검정을 작제하였다.

[0232] NIH 3T3 섬유아세포를 광-전환 가능 CMA 리포터인 KFERQ-Dendra로 안정적으로 형질도입하고 10분 동안 3.5 MA (정전류) LED(Norlux, 405 nm)로 3% 포름알데하이드 중 고정된 요망되는 시간에 노출에 의해 광-스위치하였다. 평가 세포를 나타낸 농도의 화합물로, 예컨대 12시간 또는 24시간 동안 노출한다. 세포를, 예컨대, 하이 컨텐츠 현미경(Operetta, Perkin Elmer)을 사용함으로써 또는 아포톰을 갖고 63X1.4 NA 오일 대물 렌즈 및 빨간색(ex. 570/30 nm, em. 615/30 nm), 청록색(ex. 365/50 nm 및 em. 530/45 nm) 및 녹색(ex. 475/40 nm 및 em. 535/45 nm) 필터 세트(Chroma)가 장착된 Axiovert 200 형광 현미경(Zeiss)으로 이미지를 포착함으로써 이미지화한다. 이미지는 아포톰을 통한 광학 섹션처리 후 고해상 CCD 카메라로 입수하였다. CMA 활성을 세포 당 형광 반점(CMA 활성 라이소좀)의 평균 수로서 측정한다. 값을 1의 임의 값이 할당된 미처리 세포에서의 값 대비 표현

하며 조건 별 계수된 2,500개 초과 세포의 평균이다. 모든 경우에서 S.D.는 평균 값의 0.01% 미만이다. 표 2는 화합물(1) 및 그 비교예 화합물(A) 그리고 화합물(2) 및 그 비교예 화합물(B)의 비교를 제공한다. 화합물 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 13 및 14도 상기 검정에서 평가하였고, 세포 당 형광 반점의 수에 대해 긍정적 효과를 가짐을 확인하였다.

표 2

[0233]

시간	Cmp. A	Cmp. 1	Cmp. B	Cmp. 2
0	1	1	1	1
5	2.457287	2.43	2.66694	2.72
10	2.619221	2.16	3.331226	2.63
20	3.586779	2.98	5.005261	3.40
30	4.373779	3.22	5.471211	5.12

[0234] 실시예 17. 약동학

[0235] 모든 동물 작업은 알버트 아인슈타인 의대(Albert Einstein College of Medicine) 기관 동물 케어 및 사용 위원회에 의해 설정된 가이드라인에 따라 승인되고 수행된다.

[0236] 연구 전에 ICR(CD-1) 수컷 마우스를 적어도 3시간 절식시키고 물은 자유롭게 이용 가능했다. 동물을 제어되는 환경, 표적 조건: 온도 18 내지 29℃, 상대 습도 30 내지 70%에서 수용한다. 온도 및 상대 습도는 매일 모니터링한다. 전자 시간 제어 조명 시스템을 사용하여 12 h 명/12 h 암주기를 제공하였다. 각각의 나타낸 시점에 대해 3마리 마우스. ICR(CD-1) 마우스에 화합물을 1 mg/ kg i.v. 또는 30 mg/kg p.o.로 투여하였다. 각각의 투여량 및 시점 군에는 3마리 마우스가 포함되었다. 예컨대 투여 후 0.083, 0.25, 0.50, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 및 24.0시간에, 마우스를 희생시키고 혈장 및 뇌를 입수하며, 약물 농도를 LC-MS/MS를 사용하여 결정한다. 뇌를 꺼내고, 인산염 완충 식염수(PBS) 중 저온 5% w/v BSA 중에서 조직 균질화기로 균질화한다. 뇌 샘플의 100마이크로리터 분취물을 유리 배양관 내로 분배하고 에틸 아세테이트(800 μl)와 혼합하고, 볼텍싱하고, 원심분리한다. 유기층을 새 배양관으로 옮기고, 질소 하에 건조하고, 정량을 위한 이동상 중에 재구성한다. 약동학 파라미터를 Phoenix WinNonlin 6.3 소프트웨어를 사용하여 표준 방법에 의해 결정한다.

[0237] 실시예 18. 인간, 래트 및 마우스 마이크로좀에서의 대사 안정성

[0238] 마이크로좀 안정성을 인간, 래트 및 마우스, 간 마이크로좀에서 결정한다. 0.5 mg/mL 마이크로좀 단백질 및 1 mM NADPH와 함께 3 μM 최종 농도의 화합물을 0, 5, 15, 30 및 60분 동안 인큐베이션하였다. 음성 대조군으로, 평가 화합물을 NADPH의 부재 하에 마이크로좀과 인큐베이션한다. 샘플을 메탄올로 켄칭하고 2500 rpm에서 25분 동안 원심분리하여 단백질을 침전시킨다. 상청액을 LC-MS./MS.에 의해 분석한다(N=3). ln 피크 면적비(화합물 피크 면적/내부 표준 피크 면적)를 시간에 대해 도시하고 선 상의 구배로 제거 속도 상수 [k = (-1)(기울기)]를 결정한다. 반감기($t_{1/2}$ 분), 인큐베이션 부피(V μL/단백질mg) 및 시험관내 내재적 제거율(CL_{int} μL/분/단백질mg)을 하기 공식에 따라 계산한다:

[0239] 반감기($t_{1/2}$)(분) = 0.693/ k (1)

[0240] V(μL/mg) = 인큐베이션 부피(μL)/인큐베이션 중 단백질(mg) (2)

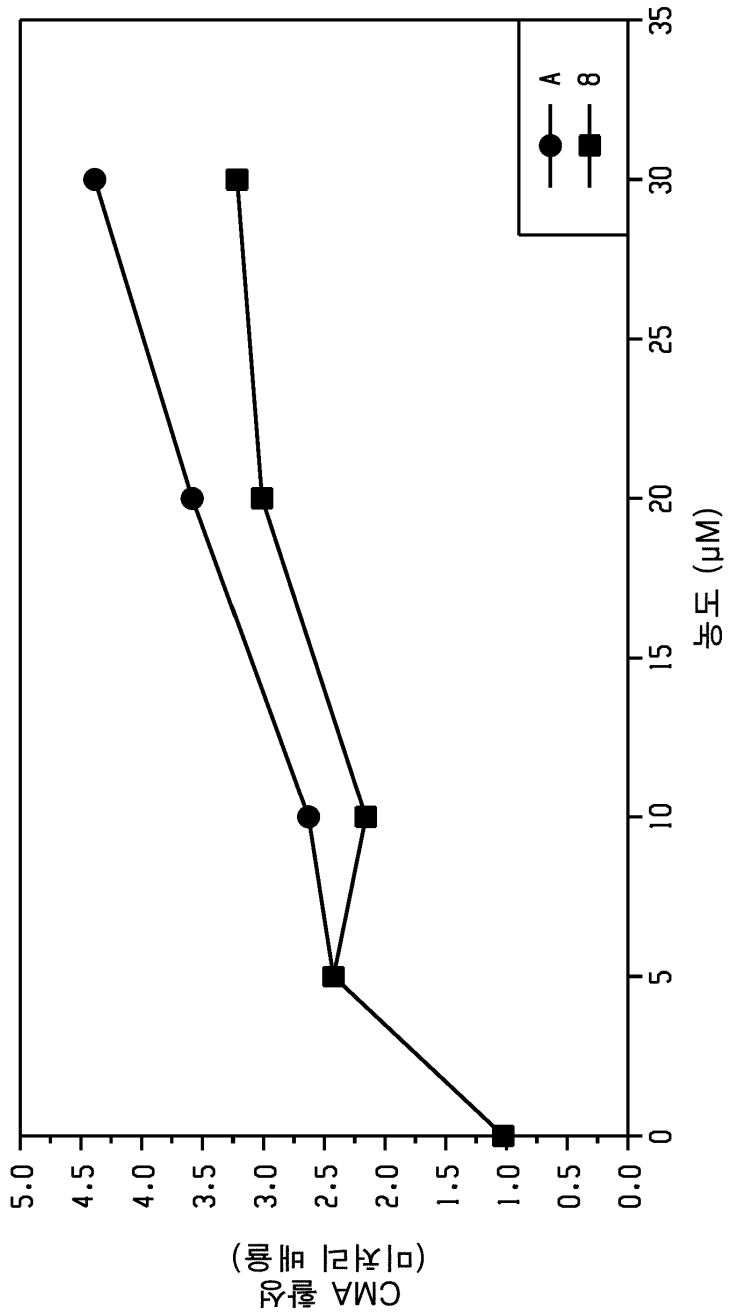
[0241] 내재적 제거율(CL_{int})(μL/분/단백질mg) = V * 0.693/$t_{1/2}$(3)

[0242] 표 3은 인간 마이크로좀에서 화합물(A) 및 화합물(1)의 안정성 비교를 제공한다. 테스토스테론, 디클로페낙 및 프로파페논이 대조군으로 제공된다. R^2는 역학적 상수의 결정을 위한 선형 회귀의 연관성 계수이다. $T_{1/2}$은 반감기이며 $CL_{int(mic)}$은 내재적 제거율이다. $CL_{int(간)}$ = $CL_{int(mic)}$ * 마이크로좀 단백질mg/간 중량g * 간 중량g/체중kg. 간 중량/체중kg은 인간에 있어서 20 g/kg이다.

표 3

[0243] 인간 마이크로좀에서 화합물(A) 및 화합물(1)의 대사 안정성

샘플	R^2	$T_{1/2}$(분)	$CL_{int(mic)}$ (μL/분/kg)	$CL_{int(간)}$ (mL/분/kg)	잔여 (T = 60 분)
Cmp. 1	0.7518	>145	<9.6	<8.6	83.4%
Cmp. A	0.9363	37.9	36.6	32.9	30.1%
테스토스테론	0.9983	13.5	102.8	92.5	4.6%
디클로페낙	0.9973	15.7	88.0	79.2	6.8%
프로파페논	0.9464	6.6	211.2	190.1	0.2%

도면

도면1