



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0060775
(43) 공개일자 2015년06월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/06 (2006.01) A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/06 (2013.01)
A61K 31/4375 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7009764
(22) 출원일자(국제) 2013년09월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2015년04월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/062429
(87) 국제공개번호 WO 2014/052906
국제공개일자 2014년04월03일
(30) 우선권주장
61/707,444 2012년09월28일 미국(US)

(71) 출원인
위너 밥콕 인스티튜트 포 그린 케미스트리, 엘엘씨
미국 매사추세츠 01887 월밍턴 리서치 드라이브 100
(72) 발명자
위너, 존 씨.
미국 매사추세츠 01887 월밍턴 리서치 드라이브 100, 위너 밥콕 인스티튜트 포 그린 케미스트리, 엘엘씨 내
우옌, 두
미국 매사추세츠 01887 월밍턴 리서치 드라이브 100, 위너 밥콕 인스티튜트 포 그린 케미스트리, 엘엘씨 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 광장리앤코

전체 청구항 수 : 총 34 항

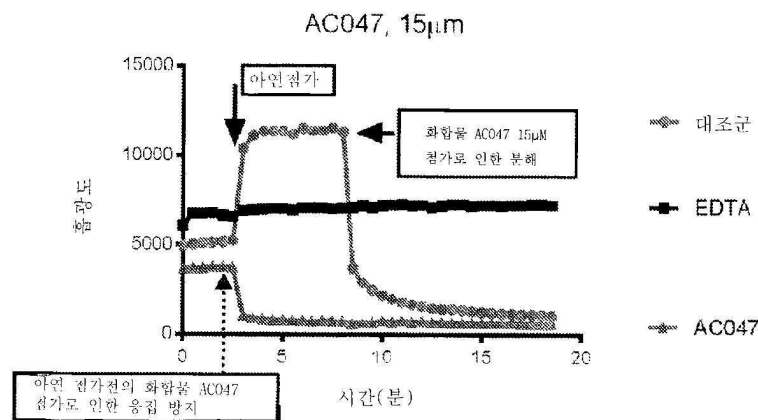
(54) 발명의 명칭 중추신경계, 중양성 질환 및 관련 장애의 치료를 위한 디히드로-6-아자페날렌 유도체

(57) 요약

일 실시예에 있어서, 본 발명은 2-아자, 2-옥사 및 2-티아-2,3-디히드로-6-아자페날렌 화합물 및 조성물, 및 본 명세서에 개시된 바와 같이 상기 화합물 및 조성물을 사용하여 신경 질환 치료를 필요로 하는 환자의 신경 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1

비스-ANS 분석법에서 AC047에 의한 첨가된 아연에 의한 응집 방지 및 아연 유도된 응집체 분해의 측정



(52) CPC특허분류

A61K 31/44 (2013.01)

(72) 발명자

글래딩, 제프리 에이.

미국 매사추세츠 01887 윌밍턴 리서치 드라이브
100, 워너 밥콕 인스티튜트 포 그린 캐미스트리,
엘엘씨 내

케루쿠, 스리니바사 알.

미국 매사추세츠 01887 윌밍턴 리서치 드라이브
100, 워너 밥콕 인스티튜트 포 그린 캐미스트리,
엘엘씨 내

로이벨렌즈, 진 알.

미국 매사추세츠 01887 윌밍턴 리서치 드라이브
100, 워너 밥콕 인스티튜트 포 그린 캐미스트리,
엘엘씨 내

노만, 제임스 제이.

미국 매사추세츠 01887 윌밍턴 리서치 드라이브
100, 워너 밥콕 인스티튜트 포 그린 캐미스트리,
엘엘씨 내

토타, 삼바이아

미국 매사추세츠 01887 윌밍턴 리서치 드라이브
100, 워너 밥콕 인스티튜트 포 그린 캐미스트리,
엘엘씨 내

리, 존 더블유.

미국 매사추세츠 01887 윌밍턴 리서치 드라이브
100, 워너 밥콕 인스티튜트 포 그린 캐미스트리,
엘엘씨 내

로젠펠트, 크레이그

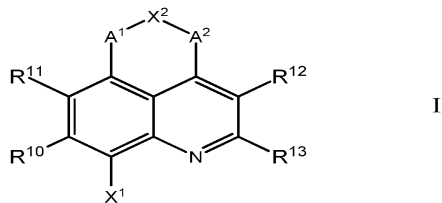
미국 매사추세츠 01887 윌밍턴 리서치 드라이브
100, 워너 밥콕 인스티튜트 포 그린 캐미스트리,
엘엘씨 내

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

X^1 은 $-OR^1$ 또는 $-NR^1R^2$ 이고;

X^2 는 $-NR^3$ -, $-O$ - 및 $-S(O)_{1-2}$ -로 이루어진 군으로부터 선택되며;

A^1 은 $-C(R^4R^5)$ -, $-C(O)$ -, $-C(S)$ - 및 $-C(NR^6)$ -로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A^2 는 $-C(R^7R^8)$ -, $-C(O)$ -, $-C(S)$ - 및 $-C(NR^9)$ -로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, $X-C_{1-6}$ 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{5-10} 아릴, 치환 또는 비치환된 $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(O)-, $X-C_{1-6}$ 알킬C(O)-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬S(O)₁₋₂-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬NR'(O)-, $X-C_{1-6}$ 알킬NR'(O)-, $X-C_{1-6}$ 알콕시C(NR'')- 및 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시C(NR'')-이며;

R' 및 R'' 는 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬 및 치환 및 비치환된 $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3 은 H이거나, 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{5-10} 아릴, 치환 또는 비치환된 $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, 치환 또는 비치환된 $-C_{1-6}$ 알킬- C_{5-10} 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(O)-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬-S(O)₁₋₂-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬NHC(O)- 및 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시C(NR')-으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 H이거나, 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(O)-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시C(O)-, 치환 또는 비치환된 $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴 및 치환 또는 비치환된 C_{5-10} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H이거나, 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, $X-C_{1-6}$ 알킬, $X-C_{1-6}$ 알킬C(O)- 및 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(O)-로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^{13} 은 H이거나, 또는 X, 할로, $-OR'$, $-CN$, $-SR'$, $-NR'R''$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-SO_3R'$, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-X, $-C_{1-6}$ 알킬-SH, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(O)-, $X-C_{1-6}$ 알킬C(O)-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(S)-, $X-C_{1-6}$ 알킬C(S)-, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-NR'R''$, C_{1-6} 알킬C(NR')-, $X-C_{1-6}$ 알킬C(NR')-, $X-C_{1-6}$ 알킬C(NOH)-, C_{1-6} 알킬C(NOH)-, $-(CH_2)_n-C(NOH)-C_{1-6}$ 알킬, C_{5-10} 아릴, $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴,

$-C_{1-6}$ 알킬- C_{3-10} 헤테로아릴 및 $-C_{3-10}$ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 X는 독립적으로 ^{131}I , ^{124}I , ^{125}I , ^3H , ^{123}I , ^{18}F , ^{19}F , ^{75}Br 및 ^{76}Br 으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

m 및 n은 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이다.

청구항 2

제1항에 있어서, X^1 이 $-\text{OH}$ 인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, X^2 가 $-\text{NR}^3$ 이고, R^3 은 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬이거나 치환 또는 비치환된 $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, R^3 이 $-C_{1-6}$ 알킬-X이고, X는 ^{131}I , ^{124}I , ^{125}I , ^3H , ^{123}I , ^{18}F , ^{19}F , ^{75}Br 및 ^{76}Br 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 5

제1항 또는 제4항에 있어서, X가 ^{18}F 인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, A^1 및 A^2 가 각각 독립적으로 $-\text{C}(\text{O})-$ 또는 $-\text{CH}_2-$ 인 화합물.

청구항 7

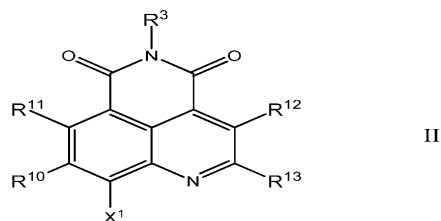
제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 이 수소인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, R^3 이 H이거나, 또는 메틸, 에틸, 프로필, 알릴, 프로파길(propargyl) 및 N-벤질로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 9

하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

X^1 은 $-\text{OR}^1$ 또는 $-\text{NHR}^2$ 이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, $X-C_{1-6}$ 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴, 치환 또는 비치환된 $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, $X-C_{1-6}$ 알킬 $\text{C}(\text{O})-$, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬 $\text{C}(\text{O})-$, $X-C_{1-6}$ 알킬- $\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬- $\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $X-C_{1-6}$ 알킬 $\text{NHC}(\text{O})-$, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬 $\text{NHC}(\text{O})-$, $X-C_{1-6}$ 알콕

시C(NH)- 및 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시C(NH)-이며;

R³은 H이거나, 또는 X-C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 치환 또는 비치환된 -C₁₋₆ 알킬-C₆₋₁₀ 아릴, X-C₁₋₆ 알킬C(O)-, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬C(O)-, X-C₁₋₆ 알킬S(O)₁₋₂-, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬S(O)₁₋₂-, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬NHC(O)-, X-C₁₋₆ 알콕시C(NH)- 및 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시C(NH)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 H 또는 X이거나, X-C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, X-C₁₋₆ 알킬C(O)- 및 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬C(O)-로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R¹³은 H이거나, X, 할로, -OR', -CN, -SR', -NR'R'', -NO₂, -CO₂R', -SO₃R', 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알킬-SH, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시-, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬C(O)-, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬C(S)-, -(CH₂)_n-NH-(CH₂)_m-NR'R'', C₁₋₆ 알킬C(NR')-, C₁₋₆ 알킬C(NOH)-, -(CH₂)_n-C(NOH)-C₁₋₆ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, -C₁₋₆ 알킬-C₆₋₁₀ 아릴, -C₁₋₆ 알킬-C₃₋₁₀ 헤테로아릴 및 -C₃₋₁₀ 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R' 및 R''은 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬 및 치환 또는 비치환된 -C₁₋₆ 알킬-C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

각각의 X는 독립적으로 ¹³¹I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ³H, ¹²³I, ¹⁸F, ¹⁹F, ⁷⁵Br 및 ⁷⁶Br로 이루어진 군으로부터 선택되고;

m 및 n은 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이다.

청구항 10

제9항에 있어서, X¹이 -OH이고; R¹⁰, R¹¹, R¹² 및 R¹³은 수소인 화합물.

청구항 11

제8항 또는 제10항에 있어서, R³이 C₁₋₆ 알킬 및 치환 또는 비치환된 -C₁₋₆ 알킬-C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 12

제9항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 있어서,

X¹이 -OH이고;

R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²는 수소이며;

R³은 -C₁₋₆ 알킬-C₆₋₁₀ 아릴 또는 -C₁₋₆ 알킬-C₆₋₁₀ 아릴-X이고;

R¹³은 H이거나, 또는 -OR', -SR', -NR'R'', -CO₂R', -SO₃R', -C₁₋₆ 알킬-SH, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시-, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬C(O)-, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬C(S)-, -(CH₂)_n-NH-(CH₂)_m-NR'R'', C₁₋₆ 알킬C(NR')-, C₁₋₆ 알킬C(NOH)-, -(CH₂)_n-C(NOH)-C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알킬-C₃₋₁₀ 헤테로아릴 및 -C₃₋₁₀ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 13

제9항에 있어서, R³이 -C₁₋₆ 알킬-X이고, X는 ¹³¹I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ³H, ¹²³I, ¹⁸F, ¹⁹F, ⁷⁵Br 및 ⁷⁶Br로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 14

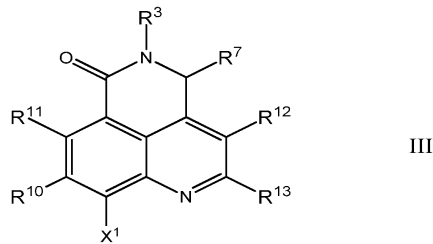
제13항에 있어서, X가 ^{18}F 인 화합물.

청구항 15

제9항에 있어서, R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 중 적어도 하나가 X인 화합물.

청구항 16

하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

X^1 은 $-\text{OR}^1$ 또는 $-\text{NHR}^2$ 이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, X-C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 치환 또는 비치환된 -C₆₋₁₀ 알킬-C₆₋₁₀ 아릴, X-C₁₋₆ 알킬C(O)-, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬C(O)-, X-C₁₋₆ 알킬-S(O)₁₋₂-, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬-S(O)₁₋₂-, X-C₁₋₆ 알킬NHC(O)-, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬NHC(O)- 및 치환된 X-C₁₋₆ 알콕시C(NH)- 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시C(NH)-이며;

R^3 은 H이거나, 또는 X-C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬-C₆₋₁₀ 아릴, X-C₁₋₆ 알킬C(O)-, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬C(O)-, X-C₁₋₆ 알킬S(O)₁₋₂-, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬S(O)₁₋₂-, X-C₁₋₆ 알킬NHC(O)-, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬NHC(O)-, X-C₁₋₆ 알콕시C(NH)- 및 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시C(NH)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7 은 H이거나, 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬C(O)-, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시C(O)-, 치환 또는 비치환된 -C₁₋₆ 알킬-C₆₋₁₀ 아릴 및 치환 또는 비치환된 C₅₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H 또는 X이거나, 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬 및 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬C(O)-로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^{13} 은 H이거나, 또는 X, 할로, -OR', -CN, -SR', -NR'R'', -NO₂, -CO₂R', -SO₃R', 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알킬-SH, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시-, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬C(O)-, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬C(S)-, -(CH₂)_n-NH-(CH₂)_m-NR'R'', C₁₋₆ 알킬C(NR')-, C₁₋₆ 알킬C(NOH)-, -(CH₂)_n-C(NOH)-C₁₋₆ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, -C₁₋₆ 알킬-C₆₋₁₀ 아릴, -C₁₋₆ 알킬-C₃₋₁₀ 헤테로아릴 및 -C₃₋₁₀ 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R' 및 R''은 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬 및 치환 또는 비치환된 -C₁₋₆ 알킬-C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

각각의 X는 독립적으로 ^{131}I , ^{124}I , ^{125}I , ^3H , ^{123}I , ^{18}F , ^{19}F , ^{75}Br 및 ^{76}Br 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

m 및 n은 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이며;

단, R^7 이 페닐이고, X^1 은 -OH인 경우, R^3 은 벤질이 아니다.

청구항 17

제16항에 있어서, X^1 이 -OH이고, R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 수소인 화합물.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, R^3 이 C_{1-6} 알킬 및 $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 19

제16항 내지 제18항 중의 어느 한 항에 있어서,

X^1 이 -OH이고;

R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 수소이며;

R^3 은 $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴이고;

R^{13} 은 H이거나, 또는 -OR', -SR', -NR'R'', -CO₂R', -SO₃R', $-C_{1-6}$ 알킬-SH, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(O)-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(S)-, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-NR'R''$, C_{1-6} 알킬C(NR')-, C_{1-6} 알킬C(NO₂)-, $-(CH_2)_n-C(NO_2)-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- C_{3-10} 헤테로아릴 및 $-C_{3-10}$ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 20

제16항에 있어서, R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 중 적어도 하나가 X인 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중의 어느 한 항에 있어서, 선택적으로 단일 입체이성질체 형태이거나 그 입체이성질체의 혼합물 형태인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중의 어느 한 항에 따른 치료학적 유효량의 화합물, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 23

안과 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 제1항 내지 제22항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는 조성물의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 안과 질환을 치료하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 안과 질환이 황반 변성증, 망막 색소 변성증, 망막병증, 녹내장 및 백내장으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 25

신경 장애 또는 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 제1항 내지 제22항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는 조성물의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 신경 장애 또는 질환을 치료하는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 신경 장애 또는 질환이 신경퇴행성, 신경발달 또는 신경정신 장애인 것인 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 신경퇴행성 장애 또는 질환이 알츠하이머병(AD), 근 위축성 측삭 경화증(ALS), 운동 뉴런 질환, 파킨슨병, 헌팅턴병, 프리온병(PrDs), AIDS 또는 HIV 관련 치매, 뇌허혈증, 뇌혈관 질환, 뇌출혈, 다운 증후군, 간질, 외상성 뇌손상, 만성 외상성 뇌병증, 외상성 척수 손상, 프리드리히 운동 실조증(Friedrich's Ataxia), 전두 측두엽 치매, 출혈성 뇌졸중, 뇌 철 축적형 신경변성(Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation), 루이체병, 허혈성 뇌졸중, 다발성 경화증, 피크 병, 진행성 핵상 마비, 노인성 치매, 경도 인지 장애, 유전성 뇌출혈, 외상성 허혈 발작, 연 독성 뇌증, 경막하 혈종, 방사선 뇌손상, 니만-피크 병(Niemann-Pick Disease) 및 신경 세로이드 리포푸신증(neuronal ceroid lipofuscinoses, NCLs; 바텐병)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 28

환자에게 제1항 내지 제22항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는 조성물의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 단백질 응집을 억제하는 방법.

청구항 29

환자에게 제1항 내지 제22항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는 조성물의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 단백질 응집을 억제 또는 단백질 응집을 역전하는 방법.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 상기 치료학적 유효량이 알츠하이머병(AD), 근 위축성 측삭 경화증(ALS), 운동 신경 질환, 파킨슨병, 헌팅턴병 및 프리온병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 치료하기에 유효한 것인 방법.

청구항 31

제28항 또는 제29항에 있어서, 상기 치료학적 유효량이 AA 아밀로이드증, 경쇄 아밀로이드증, 가족성 아밀로이드 다발신경병증, AA (염증성) 아밀로이드증, 아밀린 관련 아밀로이드증, 가족성 내장 아밀로이드증, 1차 피부 아밀로이드증, 대뇌 아밀로이드 혈관병증, 가족성 각막 아밀로이드증 및 갑상선 수질 암으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 질환을 치료하기에 유효한 것인 방법.

청구항 32

금속 이온 관련 장애 또는 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 제1항 내지 제22항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는 조성물의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 금속 이온 관련 장애 또는 질환을 치료하는 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 금속 이온 관련 장애 또는 질환이 장병성 말단피부염, 멘케스병(Menkes Disease), 담석증 및 신장 결석증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 34

아밀로이드증-관련 장애 또는 질환을 갖거나 갖는 것으로 의심되는 환자에게 프로브를 포함하는 제21항 또는 제22항에 따른 화합물 또는 조성물의 유효량을 투여하는 단계; 및

상기 환자 내의 상기 프로브와 적어도 하나의 아밀로이드 침착물의 결합을 검출하는 단계;를 포함하는

환자의 아밀로이드 침착물을 생체내 검출하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2012년 9월 28일자로 출원되고, 본 출원에서 참고로 인용되는 미국 가출원 제61/707,444호의 이익을 주장한다.

배경 기술

[0002] 현재, 알츠하이머병(AD), 파킨슨병(PD) 및 프리온병(PrDs)과 같은 신경 퇴행성 질환 또는 장애의 예방 또는 치료는 알려져 있지 않다. 이상형 단백질(aberrant protein)은 특정 농도의 금속 이온의 존재하에 잘못된 접힘 현상(misfold)이 일어나는 경향이 있는 것으로 증명되었다. 본 출원은 이러한 질환 또는 장애의 치료를 위한 화합물, 조성물 및 방법을 개시한다.

발명의 내용

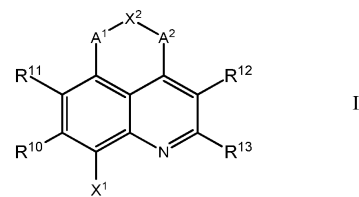
해결하려는 과제

[0003] 중추신경계(CNS) 질환 및 종양성 질환을 치료하는 선택적 신경활성제로 작용하는 신규의 효과적인 화합물의 합성과 개발에 대한 지속적인 필요성이 존재한다. 일 태양에서, 선택적 신경활성제는 구리, 아연 및 철 등을 포함하는 이온 킬레이트화제(ion chelators)이다. 이하의 실시예, 태양 및 이들의 변형은 예시적인 것이지 범위를 제한하려는 것은 아니다.

[0004] 일 실시예에서, 본 출원은 CNS 및 종양성 질환에 사용하기에 최적화된 단백질 응집 및 분해(disaggregation) 특성을 갖는 신규의 2-아자-, 2-옥사- 및 2-티아-2,3-디히드로-6-아자페날렌 유도체를 개시한다. 일 태양에서, 상기 2,3-디히드로-6-아자페날렌 유도체는 금속 활성제이다.

과제의 해결 수단

[0005] 일 실시예에서, 본 출원은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0006]

[0007] 상기 식에서,

[0008] X^1 은 $-OR^1$ 또는 $-NR^1R^2$ 이고;

[0009] X^2 는 $-NR^3$ -, $-O$ - 및 $-S(O)_{1-2}$ -로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0010] A^1 은 $-C(R^4R^5)$ -, $-C(O)$ -, $-C(S)$ - 및 $-C(NR^6)$ -로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0011] A^2 는 $-C(R^7R^8)$ -, $-C(O)$ -, $-C(S)$ - 및 $-C(NR^9)$ -로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0012] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, $X-C_{1-6}$ 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{5-10} 아릴, 치환 또는 비치환된 $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(O)-, $X-C_{1-6}$ 알킬C(O)-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬S(O)₁₋₂-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬NR'C(O)-, $X-C_{1-6}$ 알킬NR'C(O)-, $X-C_{1-6}$ 알콕시C(NR'')- 및 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시C(NR'')-이며;

[0013] R' 및 R'' 은 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬 및 치환 및 비치환된 $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0014] R^3 은 H이거나, 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{5-10} 아릴, 치환 또는 비치환된 $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, 치환 또는 비치환된 $-C_{1-6}$ 알킬- C_{5-10} 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(O)-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬S(O)₁₋₂-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬NHC(O)- 및 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시C(NR')-으

로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0015] R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 H이거나, 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(O)-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시C(O)-, 치환 또는 비치환된 $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴 및 치환 또는 비치환된 C_{5-10} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0016] R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H이거나, 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, $X-C_{1-6}$ 알킬, $X-C_{1-6}$ 알킬C(O)- 및 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(O)-로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0017] R^{13} 은 H이거나, 또는 X, 할로, $-OR'$, $-CN$, $-SR'$, $-NR'R''$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-SO_3R'$, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-X, $-C_{1-6}$ 알킬-SH, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(O)-, $X-C_{1-6}$ 알킬C(O)-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(S)-, $X-C_{1-6}$ 알킬C(S)-, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-NR'R''$, C_{1-6} 알킬C(NR')-, $X-C_{1-6}$ 알킬C(NR')-, $X-C_{1-6}$ 알킬C(NOH)-, C_{1-6} 알킬C(NOH)-, $-(CH_2)_n-C(NOH)-C_{1-6}$ 알킬, C_{5-10} 아릴, $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, $-C_{1-6}$ 알킬- C_{3-10} 헤테로아릴 및 $-C_{3-10}$ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

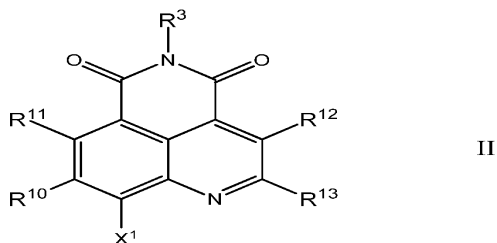
[0018] 각각의 X는 독립적으로 ^{131}I , ^{124}I , ^{125}I , 3H , ^{123}I , ^{18}F , ^{19}F , ^{11}C , ^{75}Br , ^{13}C , ^{13}N , ^{15}O 및 ^{76}Br 으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0019] m 및 n은 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이다.

[0020] 상기 화합물의 일 태양에서, X^1 은 $-OH$ 이다. 상기 화합물의 다른 태양에서, X^2 는 $-NR^3$ 이고, 이때 R^3 은 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬이거나 치환 또는 비치환된 $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴이다. 일 변형예에서, 상기 $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴 기의 $-C_{6-10}$ 아릴기는 페닐이고, 상기 페닐기상의 치환은 오르토, 메타 또는 파라 치환이다. 또 다른 태양에서, 이 치환은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오드로부터 선택된다. 상기의 한 변형예에서, R^3 은 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬이거나 치환 또는 비치환된 $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴이고, 이때 치환기는 ^{131}I , ^{124}I , ^{125}I , 3H , ^{123}I , ^{18}F , ^{19}F , ^{75}Br 및 ^{76}Br 으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0021] 상기의 또 다른 태양에서, A^1 및 A^2 는 각각 독립적으로 $-C(O)-$ 또는 $-CH_2-$ 이다. 또한, 상기의 또 다른 태양에서, R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 수소이다. 상기의 특정한 변형예에서, R^3 은 H이거나, 또는 메틸, 에틸, 프로필, 알릴, 프로파길 및 N-벤질로 이루어진 군으로부터 선택된다. 상기의 일 태양에서, R^3 은 $-C_{1-6}$ 알킬-X이고, 이때 X는 ^{131}I , ^{124}I , ^{125}I , 3H , ^{123}I , ^{18}F , ^{19}F , ^{75}Br 및 ^{76}Br 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 상기 화합물의 또 다른 태양에서, X는 ^{18}F 이다.

[0022] 본 출원은 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0023]

[0024] 상기 식에서,

[0025] X^1 은 $-OR^1$ 또는 $-NHR^2$ 이고;

[0026] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, $X-C_{1-6}$ 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴, 치환

또는 비치환된 $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, $X-C_{1-6}$ 알킬C(O)-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(O)-, $X-C_{1-6}$ 알킬-S(O) $_{1-2-}$, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬-S(O) $_{1-2-}$, $X-C_{1-6}$ 알킬NHC(O)-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬NHC(O)-, $X-C_{1-6}$ 알콕시C(NH)- 및 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시C(NH)-이며;

[0027] R^3 은 H이거나, 또는 $X-C_{1-6}$ 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴, 치환 또는 비치환된 $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, $X-C_{1-6}$ 알킬C(O)-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(O)-, $X-C_{1-6}$ 알킬S(O) $_{1-2-}$, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬S(O) $_{1-2-}$, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬NHC(O)-, $X-C_{1-6}$ 알콕시C(NH)- 및 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시C(NH)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0028] R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H 또는 X이거나, $X-C_{1-6}$ 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, $X-C_{1-6}$ 알킬C(O)- 및 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(O)-로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0029] R^{13} 은 H이거나, X, 할로, $-OR'$, $-CN$, $-SR'$, $-NR'R''$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-SO_3R'$, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-SH, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(O)-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(S)-, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-NR'R''$, C_{1-6} 알킬C(NR')-, C_{1-6} 알킬C(NOH)-, $-(CH_2)_n-C(NOH)-C_{1-6}$ 알킬, C_{6-10} 아릴, $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, $-C_{1-6}$ 알킬- C_{3-10} 헤테로아릴 및 $-C_{3-10}$ 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

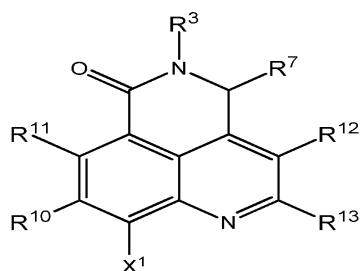
[0030] R' 및 R'' 은 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬 및 치환 또는 비치환된 $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0031] 각각의 X는 독립적으로 ^{131}I , ^{124}I , ^{125}I , 3H , ^{123}I , ^{18}F , ^{19}F , ^{11}C , ^{75}Br , ^{13}C , ^{13}N , ^{15}O 및 ^{76}Br 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0032] m 및 n은 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이다.

[0033] 상기 화합물의 일 태양에서, X^1 은 $-OH$ 이고; R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 수소이다. 또 다른 태양에서, R^3 은 C_{1-6} 알킬 및 치환 또는 비치환된 $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 상기의 또 다른 태양에서, X^1 은 $-OH$ 이고; R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 수소이며; R^3 은, -2-할로-벤질(예를 들면, 2-플루오로-벤질), 3-할로-벤질(예를 들면, 3-플루오로-벤질) 또는 4-할로-벤질(예를 들면, 4-플루오로-벤질)을 포함하는 $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴 또는 $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴-X이고; R^{13} 은 H이거나, 또는 $-OR'$, $-SR'$, $-NR'R''$, $-CO_2R'$, $-SO_3R'$, $-C_{1-6}$ 알킬-SH, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(O)-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(S)-, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-NR'R''$, C_{1-6} 알킬C(NR')-, C_{1-6} 알킬C(NOH)-, $-(CH_2)_n-C(NOH)-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- C_{3-10} 헤테로아릴 및 $-C_{3-10}$ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 상기의 또 다른 태양에서, R^3 은 $-C_{1-6}$ 알킬-X이고, 이때 X는 ^{131}I , ^{124}I , ^{125}I , 3H , ^{123}I , ^{18}F , ^{19}F , ^{75}Br 및 ^{76}Br 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 상기의 한 변형예에서, X는 ^{18}F 이다. 또 다른 변형예에서 R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 중 적어도 하나는 X이다.

[0034] 또 다른 실시예에서, 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이 제공된다:



III

[0035]

- [0036] 상기 식에서,
- [0037] X^1 은 $-OR^1$ 또는 $-NHR^2$ 이고;
- [0038] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, $X-C_{1-6}$ 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴, 치환 또는 비치환된 $-C_{6-10}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, $X-C_{1-6}$ 알킬C(O)-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(O)-, $X-C_{1-6}$ 알킬-S(O) $_{1-2}$ -, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬-S(O) $_{1-2}$ -, $X-C_{1-6}$ 알킬NHC(O)-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬NHC(O)- 및 치환된 $X-C_{1-6}$ 알콕시C(NH)- 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시C(NH)-이며;
- [0039] R^3 은 H이거나, 또는 $X-C_{1-6}$ 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬- C_{6-10} 아릴, $X-C_{1-6}$ 알킬C(O)-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(O)-, $X-C_{1-6}$ 알킬S(O) $_{1-2}$ -, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬S(O) $_{1-2}$ -, $X-C_{1-6}$ 알킬NHC(O)-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬NHC(O)-, $X-C_{1-6}$ 알콕시C(NH)- 및 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시C(NH)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0040] R^7 은 H이거나, 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(O)-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시C(O)-, 치환 또는 비치환된 $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴 및 치환 또는 비치환된 C_{5-10} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0041] R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H 또는 X이거나, 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬 및 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(O)-로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0042] R^{13} 은 H이거나, 또는 X, 할로, $-OR'$, $-CN$, $-SR'$, $-NR'R''$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-SO_3R'$, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-SH, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(O)-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(S)-, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-NR'R''$, C_{1-6} 알킬C(NR')-, C_{1-6} 알킬C(NOH)-, $-(CH_2)_n-C(NOH)-C_{1-6}$ 알킬, C_{6-10} 아릴, $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, $-C_{1-6}$ 알킬- C_{3-10} 헤테로아릴 및 $-C_{3-10}$ 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- [0043] R' 및 R'' 은 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬 및 치환 또는 비치환된 $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0044] 각각의 X는 독립적으로 ^{131}I , ^{124}I , ^{125}I , 3H , ^{123}I , ^{18}F , ^{19}F , ^{75}Br 및 ^{76}Br 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0045] m 및 n은 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이다.
- [0046] 상기 화합물의 일 태양에서, R^7 이 페닐이고 X^1 은 $-OH$ 인 경우, R^3 은 벤질이 아니다.
- [0047] 상기 화합물의 일 태양에서, X^1 은 $-OH$ 이고, R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 수소이다. 상기의 또 다른 태양에서, R^3 은 C_{1-6} 알킬 및 $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 상기 화합물의 또 다른 태양에서, X^1 은 $-OH$ 이고; R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 수소이며; R^3 은 $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴이고; R^{13} 은 H이거나, 또는 $-OR'$, $-SR'$, $-NR'R''$, $-CO_2R'$, $-SO_3R'$, $-C_{1-6}$ 알킬-SH, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(O)-, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬C(S)-, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-NR'R''$, C_{1-6} 알킬C(NR')-, C_{1-6} 알킬C(NOH)-, $-(CH_2)_n-C(NOH)-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- C_{3-10} 헤테로아릴 및 $-C_{3-10}$ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 태양에서, R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 중 적어도 하나는 X이다.
- [0048] 본 출원에서 제공되는 바와 같이, 상기 화합물 또는 조성물이 치환기 X를 포함하는 경우, 그 화합물 또는 조성물은 프로브(probe)이거나 또는 프로브를 갖는 것으로 언급될 수 있다. 상기 화학식 I, II 또는 III의 화합물의 또 다른 태양에서, 상기 화합물은 ^{131}I , ^{124}I , ^{125}I , 3H , ^{123}I , ^{18}F , ^{19}F , ^{11}C , ^{75}Br , ^{13}C , ^{13}N , ^{15}O 및 ^{76}Br 으로 이루어

진 군으로부터 선택되는 1개 원자로 라벨링된다.

- [0049] 상기 화합물의 또 다른 태양에서, 상기 화합물은 그의 약제학적으로 허용가능한 염을, 선택적으로 단일 입체이성질체 형태이거나 그들의 입체이성질체의 혼합물 형태로 포함한다. 본원의 또 다른 태양에서, 상기 화합물 중 임의의 화합물의 치료학적 유효량 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0050] 또 다른 실시예에서, 안과 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료학적 유효량의 상기 화합물 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자의 안과 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법의 일 태양에서, 상기 안과 질환은 황반 변성증, 망막 색소 변성증, 망막병증, 녹내장 및 백내장으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0051] 또 다른 실시예에서, 신경학적 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료학적 유효량의 상기 화합물 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자의 신경학적 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 실시예의 일 태양에서, 상기 신경 장애 또는 질환은 신경퇴행성 질환이다.
- [0052] 상기의 또 다른 태양에서, 상기 신경 장애 또는 질환은 신경퇴행성, 신경발달성 또는 신경정신성 장애이다. 상기의 또 다른 태양에서, 상기 신경퇴행성 장애 또는 질환은 알츠하이머병(AD), 근 위축성 측삭 경화증(ALS), 운동 뉴런 질환, 파킨슨병, 헌팅턴병(Huntington Disease), 프리온병, AIDS 또는 HIV 관련 치매, 뇌허혈증, 뇌혈관 질환, 뇌출혈, 다운 증후군, 간질, 외상성 뇌손상, 만성 외상성 뇌병증, 외상성 척수 손상, 프리드리히 운동실조증(Friedrich's Ataxia), 전두 측두엽 치매, 출혈성 뇌졸중, 뇌 철 축적형 신경변성(Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation), 루이체병(Lewy Body Disease), 허혈성 뇌졸중, 다발성 경화증, 피크 병, 진행성 핵상 마비, 노인성 치매, 경도 인지 장애, 유전성 뇌출혈, 외상성 허혈 발작, 연 독성 뇌증, 경막하 혈종, 방사선 뇌손상, 니만-피크 병(Niemann-Pick Disease) 및 신경 세로이드 리포푸신증(neuronal ceroid lipofuscinoses, NCLs)(바텐병(Batten disease))으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0053] 또 다른 실시예에서, 환자에게 상기 화합물 또는 조성물의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자의 단백질 응집을 억제하는 방법을 제공한다. 상기 방법의 일 태양에서, 치료학적 유효량은 알츠하이머병(AD), 근 위축성 측삭 경화증(ALS), 운동 신경 질환, 파킨슨병, 헌팅턴병 및 프리온병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 치료하기에 유효하다. 또 다른 태양에서, 치료학적 유효량은 AA 아밀로이드증, 경쇄 아밀로이드증, 가족성 아밀로이드 다발신경병증, AA (염증성) 아밀로이드증, 아밀린 관련성 아밀로이드증, 가족성 내장 아밀로이드증, 1차 피부 아밀로이드증, 대뇌 아밀로이드 혈관병증, 가족성 각막 아밀로이드증 및 갑상선 수질암으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 질환을 치료하기에 유효하다.
- [0054] 또 다른 실시예에서, 금속 이온 관련 장애 또는 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 상기 화합물 또는 조성물의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자의 금속 이온 관련 장애 또는 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법의 일 태양에서, 상기 금속 이온 관련 신경 장애 또는 질환 같은 금속 이온 관련성 장애 또는 질환은 장병성 말단피부염(acrodermatitis enteropathica), 멘케스병(Menkes Disease), 담석증 및 신장결석증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0055] 또 다른 실시예에서, 아밀로이드증-관련 장애 또는 질환을 갖거나 갖는 것으로 의심되는 환자에게 프로브를 포함하는 상기 화합물 또는 조성물의 유효량을 투여하는 단계 및 상기 환자 내의 상기 프로브와 적어도 하나의 아밀로이드 침착물의 결합을 검출하는 단계를 포함하는, 상기 환자의 아밀로이드 침착물을 생체내 검출하는 방법이 제공된다.
- [0056] 단백질 응집의 억제 또는 역전의 측정법은 예를 들면, W.T. Chen 등, J. Biol. Chem., 2011, 286(11), 9646에 기술한 바와 같은 비스-ANS 형광(Bis-ANS Fluorescence)과 같은 분석법, 또는 본원에 개시한 바와 같은 티오플라빈 T 분석법을 이용하여 수행할 수 있다.
- [0057] 또 다른 실시예에서는, 본원에 개시된 바와 같은 AD 및 기타 장애 또는 질환 같은 신경계 질환 또는 장애를 진단하고, 뇌의 영역에서 아밀로이드 및/또는 아밀로이드 침착물을 생체내 영상화하여 아밀로이드 침착 또는 플라크의 규모 또는 진척을 정량화하는 방법으로서, 화합물 및 아밀로이드 프로브가 제공된다. 일 태양에서, 환자에게 아밀로이드 침착물의 생체내 영상화에 적합한 양의 아밀로이드 프로브가 투여될 수 있다. 또 다른 태양에서, 아밀로이드 프로브는 AD와 같은 다양한 질환 또는 장애에서 아밀로이드 침착물을 검출 및 정량화하는 데 사용할 수 있다.
- [0058] 본원은 또한, 환자에게서 하나 이상의 아밀로이드 침착물을 검출하기 위한 생체내 또는 시험관내 실험 방법을

개시한다. 일 태양에서, 아밀로이드 침착물은 하나 이상의 아밀로이드 또는 아밀로이드증 유발 단백질(amyloidogenic protein)을 포함할 수 있다. 일 태양에서, 이 방법은 아밀로이드증과 연관된 장애 또는 질병을 앓고 있는 환자에게 본원에 개시된 바와 같은 검출 가능한 양(유효량)의 화합물, 아밀로이드 프로브 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 아밀로이드 프로브는 하나 이상의 치환기 X를 라벨(방사성 표지, 트레이서, 마커 또는 태그)로서 포함할 수 있다. 아밀로이드 프로브는 하나 이상의 방사성 핵종, 방사성 동위 원소 또는 동위 원소(라벨)를 포함할 수 있다. 방사성 표지의 예는 ^{131}I , ^{124}I , ^{125}I , ^3H , ^{123}I , ^{18}F , ^{19}F , ^{11}C , ^{75}Br , ^{13}C , ^{13}N , ^{15}O 및 ^{76}Br 를 포함한다. 또한, 상기 방법은 아밀로이드 침착물(또는 플라크)과 상기 화합물 또는 프로브의 결합을 검출하는 단계를 포함한다. 아밀로이드 침착물은 아밀로이드 또는 아밀로이드증 유발 단백질(또는 본원에 개시된 바와 같은 전구체, 일부분, 단편 및 펩티드)을 포함할 수 있다. 전구체 및 아밀로이드증 유발 단백질뿐만 아니라 아밀로이드증-관련 질환의 예가 본원에 참고로 인용되는 국제공보 WO 2007/035405호에 일반적으로 기재되어 있다.

[0059] 또 다른 실시예에서는, 프로브를 포함하는 상기 화합물 또는 조성물의 유효량을 아밀로이드증-관련 장애 또는 질환을 갖거나 갖는 것으로 의심되는 환자에게 투여하는 단계, 및 상기 환자에게서 프로브와 적어도 하나의 아밀로이드 침착물의 결합을 검출하는 단계를 포함하는, 상기 환자의 아밀로이드 침착물을 생체내 검출하는 방법이 제공된다. 상기 방법의 일 태양에서, 아밀로이드 침착물은 환자의 뇌에 위치한다. 또 다른 태양에서, 환자는 아밀로이드증-관련 장애 또는 질환을 가지고 있거나, 갖고 있다고 의심되거나 또는 가질 위험이 있다. 또 다른 태양에서, 아밀로이드증-관련 장애 또는 질병은 본원에 개시된 바와 같이 AD 및 기타 장애 또는 질병이다. 상기 방법의 또 다른 태양에서, 검출법은 감마 영상화, 자기 공명 영상화, 자기 공명 분광법 또는 형광 분광법에 의한 것이다. 상기 방법의 또 다른 태양에서, 검출법은 감마 영상화, 자기 공명 영상화, 자기 공명 분광법 또는 형광 분광법에 의한 것이다. 상기 방법의 또 다른 태양에서, 검출법은 감마 영상화에 의한 PET 또는 SPECT이다.

[0060] 상기 방법의 일 태양에서, 본 명세서에서 프로브 또는 아밀로이드 프로브로 언급되는 치환기 X를 포함하는 약제학적 조성물은 사용자에게 의해 키트로 제조될 수 있다. 예를 들면, 비-방사성 표지된 화합물(즉, X-치환기가 존재하거나 또는 부재하는 화합물)을 물질로서 포함하는 키트를 제공할 수 있다. 선택적으로, 상기 화합물은 건조 상태로 있을 수 있고, 선택적으로 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 불활성 담체 및/또는 보조 물질이 첨가될 수 있다. 키트는 또한 환원제와 같은 물질, 및 선택적으로 킬레이트화제를 포함할 수 있다. 이 물질들은 조합될 수 있다. 키트는, 예를 들면, 상기 물질들을 ^{131}I , ^{124}I , ^{125}I , ^3H , ^{123}I , ^{18}F , ^{19}F , ^{11}C , ^{75}Br , ^{13}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{76}Br , 또는 ^{99}mTc 를 포함하는 검출 가능한 마커와 반응시키는 단계를 포함하는 방법을 수행하는 인스트럭션(instruction)을 포함할 수 있다. 예시적인 ^{99}mTc 검출가능한 마커는 선택적으로 상기 키트에 포함될 수 있는 퍼테크네이트(perchnetate) 용액의 형태로 존재할 수 있다. 검출가능한 마커도 역시 상기 키트에 포함될 수 있다. 이 키트는 또한 본원에 제공된 바와 같이 제조된 아밀로이드 프로브로 생체내 영상화 프로토콜을 수행하기 위한 인스트럭션을 포함할 수 있다. 아밀로이드 침착물의 영상화가 정량적으로 수행되어 아밀로이드 침착물의 양을 결정할 수 있다. 일 태양에서, 영상화를 위한 아밀로이드 프로브는 ^{131}I , ^{124}I , ^{125}I , ^3H , ^{123}I , ^{18}F , ^{19}F , ^{11}C , ^{75}Br , ^{13}C , ^{13}N , ^{15}O 또는 ^{76}Br 같은 방사성 동위 원소를 포함한다.

[0061] 당업계에 공지된 프로브 또는 방사성 트레이서의 예를 사용하여 방사성 신티그래피(radioscintigraphy), 자기 공명 영상(MRI), 화학 발광(chemiluminescence), 근적외선 발광, 형광, 분광법, 감마 영상화, 자기 공명 영상화, 자기 공명 분광법, 형광 분광법, SPECT, 컴퓨터 단층 촬영(CT 스캔) 또는 양전자 방출 단층 촬영(PET) 또는 이들의 조합을 통해 아밀로이드 분포를 연구할 수 있다. 예시적인 영상화 프로토콜, 수단, 디바이스, 장치 또는 시스템은 미국특허 제6,072,177호, 제6,803,580호, 제5,900,636호, 제6,271,524호 및 제5,532,489호에 일반적으로 기재된 것들을 포함하며, 이들은 본원에 참고로 통합된다.

[0062] 상기 실시예, 태양 및 변형에는 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염, 글루코네이트, 갈락투로네이트가 포함된다. 본 발명의 화합물 중 일부는 내부 염(inner salts) 또는 양쪽성 이온을 형성할 수 있다. 본 발명의 어떤 화합물은 비용매화 형태뿐만 아니라 수화된 형태를 포함하는 용매화된 형태로 존재할 수 있으며, 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 또한, 상기 특정 화합물은 하나 이상의 고체 또는 결정상 또는 다결정상으로 존재할 수 있고, 그러한 다결정상 또는 그러한 다결정상 혼합물의 가변적인 생물학적 활성도 역시 본 발명의 범위 내에 포함된다. 또한 약제학적으로 허용가능한 부형제 및 본 발명의 치료학적 유효량의 적어도 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

- [0063] 본 발명의 화합물 또는 그 유도체의 약제학적 조성물은 비경구 투여용 액제 또는 동결 건조 분말제로 제형화될 수 있다. 분말은 사용 전에 적합한 희석제나 기타 약제학적으로 허용가능한 담체를 첨가함으로써 재구성될 수 있다. 액제 제형은 일반적으로 완충된 등장 수용액이다.
- [0064] 적합한 희석제의 예를 들면 통상의 등장성 식염수, 수중의 5% 텍스트로즈, 또는 아세트산 나트륨 또는 암모늄 완충액이다. 이러한 제형은 비경구 투여용으로 특히 적합하지만 경구투여용으로 사용할 수도 있다. 폴리비닐피롤리디논, 젤라틴, 히드록시셀룰로즈, 아카시아, 폴리에틸렌 글리콜, 만니톨, 염화나트륨 또는 시트르산 나트륨 같은 부형제가 또한 첨가될 수 있다. 대안으로, 이들 화합물은 캡슐화, 정제화하거나, 또는 경구투여용의 유제(emulsion) 또는 시럽제로 제조될 수 있다.
- [0065] 약제학적으로 허용가능한 고체 또는 액체 담체를 첨가하여 조성물을 향상 또는 안정화시키거나 조성물의 제조를 용이하게 할 수 있다. 액체 담체는 시럽, 땅콩유, 올리브유, 글리세린, 식염수, 알콜 또는 물을 포함한다. 고체 담체는 전분, 락토오즈, 황산칼슘, 이수화물(dihydrate), 백토, 마그네슘 스테아레이트 또는 스테아르산, 활석, 펙틴, 아카시아, 한천 또는 젤라틴을 포함한다. 담체는 또한 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트 같은 서방성 물질을 단독으로 또는 왁스와 함께 포함할 수 있다.
- [0066] 고체 담체의 양은 달리할 수 있지만, 바람직하게는 투여 단위당 약 20mg 내지 약 1g의 범위일 것이다. 약제학적 제제는, 필요한 경우 정제 형태로 제작하기 위하여 분쇄, 혼합, 입화 및 압축시키거나; 또는 경질 젤라틴 캡슐제 형태로 제작하기 위하여 분쇄, 혼합 및 충전하는 것을 포함하는 종래의 약학 기술을 따라 제작한다. 액체 담체를 사용하는 경우, 제제는 시럽제, 엘릭서제, 유제, 또는 수성 또는 비수성 현탁제 형태일 것이다. 이러한 액체 제제는 직접 구강(p.o.) 투여할 수 있거나 또는 연질 젤라틴 캡슐로 충전할 수 있다. 이들 각각의 투여 방법에 적합한 조성은 예를 들면, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro, ed., 20th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa.에서 찾아볼 수 있다. 일 변형예에서 상기 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이, 선택적으로 단일 입체이성질체 또는 이들 입체이성질체의 혼합물 형태로 제공된다.
- [0067] 전술한 예시적인 실시예, 태양 및 변형에 더하여, 추가의 실시예, 태양 및 변형은 도면 및 도식을 참고함으로써, 또한 다음의 설명을 검토함으로써 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0068] 도 1은 비스-ANS 분석에서 AC047에 의한 첨가된 아연에 의한 응집의 방지 및 아연 유도 응집체의 분해의 측정을 도시한다. 수용성 Aβ의 존재하에, 아연은 수 밀리 초 내에 응집을 유도한다. 이 응집은 비스-ANS 형광성의 증가에 의해 검출된다. 과량의 EDTA는 아연과 결합하여 응집을 방지함으로써 대조군(control) 역할을 한다. 분석을 통해 응집의 방지 및 분해를 모두 검출할 수 있다. 점선 화살표는 AC047이 아연 유도 응집을 방지할 수 있음을 도시한다. 실선 화살표는 AC047이 아연 유도된 Aβ 응집체를 제거할 수 있음을 도시한다.
- 도 1은 공지 화합물에 비한 본원의 특정 화합물의 상대적 안정성 및 알부민-매개 격리에 대한 이들 화합물의 활성을 도시하며, 이것은 본 출원의 화합물의 최적 생체이용률(bioavailability)을 보여준다.
- 도 2는 0.11 μM 내지 7.5 μM 범위의 화합물 농도에서의 Aβ 응집의 방지를 도시한다.
- 도 3은 0.11 μM 내지 7.5 μM 범위의 화합물 농도에서의 Aβ 응집체의 제거를 도시한다.
- 도 4는 신규 화합물에 의한 응집 방지를 계산한 EC₅₀ 농도를 도시한다.
- 도 5는 신규 화합물에 의한 응집 제거를 계산한 EC₅₀ 농도를 도시한다.
- 도 6은 M17 세포에 대한 구리 이오노포어(Ionophore) 분석; 및 10 μM CuSO₄ + 10 μM 이오노포어로 수행된 분석을 도시한다.
- 도 7은 5 μM 시험 분자(Test Molecule)에 의한 ThT 분석의 억제도를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0069] 정의:
- [0070] 본 명세서에서는 별도로 언급하지 않는 한, 사용되는 용어의 정의는 유기 합성 및 제약 과학 분야에서 사용되는

표준 정의이다. 예시적인 실시예, 태양 및 변형은 도면 및 도식에 예시되며, 실시예, 태양 및 변형, 및 본 명세서에 개시된 도면 및 도식은 예시적이고 비제한적인 것으로 간주되어야 한다.

[0071] "알킬" 기는 산소, 질소 또는 황 원자가 사슬의 탄소 원자들 사이에 선택적으로 삽입되거나 표시된 바와 같은, 탄소 원자의 사슬을 갖는 직쇄, 분지쇄, 포화 또는 불포화된 지방족 기이다. C_{1-20} 알킬(또는 C_1-C_{20} 알킬)은 예를 들면, 1 내지 20 개의 탄소 원자의 사슬을 갖는 알킬기를 포함하며, 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 비닐, 알릴, 1-프로페닐, 이소프로페닐, 에틸닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1,3-부타디에닐, 펜타-1,3-디에닐, 펜타-1,4-디에닐, 헥사-1,3-디에닐, 헥사-1,3,5-트리에닐 기 및 그와 유사한 것을 포함한다. 알킬 기는 또한 예를 들면 $-(CR^1R^2)_m-$ 기(여기에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소이거나, 또는 독립적으로 부재하며, 예를 들면 m 은 1 내지 8임)로 나타낼 수 있으며, 이러한 표현은 또한 포화 및 불포화된 알킬기를 모두 포함하는 것을 의도한다.

[0072] 예를 들면 "아릴알킬"로 표시되는, 아릴기 같은 다른 기와 함께 언급되는 알킬기는 알킬기 및/또는 아릴기에 표시된 수의 원자(예를 들면, C_{1-20} 알킬)(예를 들면, C_{5-10} 아릴 또는 C_{6-10} 아릴)를 갖는 직쇄, 분지쇄, 포화 또는 불포화된 지방족 2가 기를 의미하거나, 원자가 표시되지 않는 경우 아릴 및 알킬기 사이의 1개의 결합을 의미한다. 이러한 기의 비제한적인 예는 벤질, 페넬 등이 포함된다.

[0073] "알킬렌" 기는 알킬기에 표시된 수의 원자를 갖는 직쇄, 분지쇄, 포화 또는 불포화된 지방족 2가 기이고; 예를 들면, $-C_{1-3}$ 알킬렌- 또는 $-C_{1-3}$ 알킬렌일-이다.

[0074] 모노시클릴 또는 폴리시클릴 기와 같은 "시클릴"은 모노시클릭, 또는 선형 융합된, 각도 융합된 또는 브릿지된(bridged) 폴리시클로알킬이거나 또는 이들의 조합을 포함한다. 이러한 시클릴 기는 헤테로시클릴 동족체를 포함하는 것으로 의도된다. 시클릴 기는 포화 또는 부분 포화될 수 있거나 또는 방향족일 수 있다.

[0075] "할로젠" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

[0076] "헤테로시클릴" 또는 "헤테로사이클"은 고리를 형성하는 하나 이상의 원자가 N, O 또는 S인 헤테로 원자인 시클로알킬이다. 헤테로시클릴은 방향족 헤테로사이클 및 비-방향족 헤테로시클릴 기를 포함한다. 헤테로시클릴의 비독점적인 예로는 옥사졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴, 피페리딜, 4-모르폴릴, 4-피페라지닐, 피롤리디닐, 1,4-디아자피히드로에피닐, 1,3-디옥사닐 및 기타 그와 유사한 것이 포함된다.

[0077] "약제학적으로 허용가능한 염"이란 일반적으로, 원하는 약리학적 활성을 갖는 것으로 간주되는 염 조성물을 의미하며, 안전하고 무독성으로 간주되고, 동물 및 인간의 약제학적 적용에 허용 가능하다. 이러한 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산 등과 같은 무기산; 또는 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 말론산, 숙신산, 말산, 시트르산, 글루콘산, 살리실산 등과 같은 유기산으로 형성되는 산 부가염이다. 이러한 염은 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등과 같은 무기 염기로 형성된 염기 부가염을 포함할 수 있다.

[0078] "치료학적 유효량"이란 본 명세서에 기재된 임의의 생물학적 효과를 유도하는 약물의 양을 의미한다.

[0079] "치환 또는 비치환된" 또는 "선택적으로 치환된"이란, 예를 들면 알킬, 아릴, 헤테로시클릴, (C_{1-8}) 시클로알킬, 헤테로시클릴(C_{1-8})알킬, 아릴(C_{1-8})알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C_{1-8})알킬 등과 같은 기가, 구체적으로 별도로 언급되지 않는다면, 할로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 메톡시, 카복시, $-NH_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-SH$, $-SMe$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CN$ 등과 같은 기로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환 또는 비치환될 수 있음을 의미한다.

[0080] 실험:

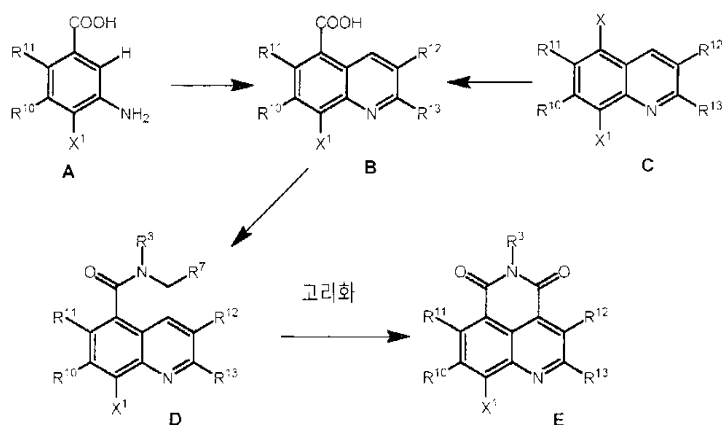
[0081] 이하 과정은 본 발명의 화합물의 제조를 위해 이용할 수 있다. 이들 화합물의 제조에 사용되는 출발 물질 및 시약은 시그마 알드리치 케미칼사(Sigma Aldrich Chemical Company) 또는 바켄(Bachem) 같은 상업적 공급처로부터 입수가 가능하거나, 또는 당업계의 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법에 의해, 예를 들면 Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, vols. 1-17, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1991; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, vols. 1-5 and supps., Elsevier Science Publishers, 1989; Organic Reactions, vols. 1-40, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1991; March J.: Advanced Organic Chemistry, 4th ed., John Wiley and Sons, New York, N.Y.; 및 Larock: Comprehensive Organic

Transformations, VCH Publishers, New York, 1989 와 같은 참조문헌에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0082] 일부의 경우에, 보호기를 도입하고 최종적으로 제거할 수 있다. 아미노, 히드록시 및 카복시 기에 대해 적합한 보호기는 Greene 등, Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition, John Wiley and Sons, New York, 1991에 기재되어 있다.

[0083] 일 변형예에서, A¹ 및 A²가 -C(O)-인 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 1에 도시한 단계들로 합성할 수 있다:

[0084] <반응식 1>



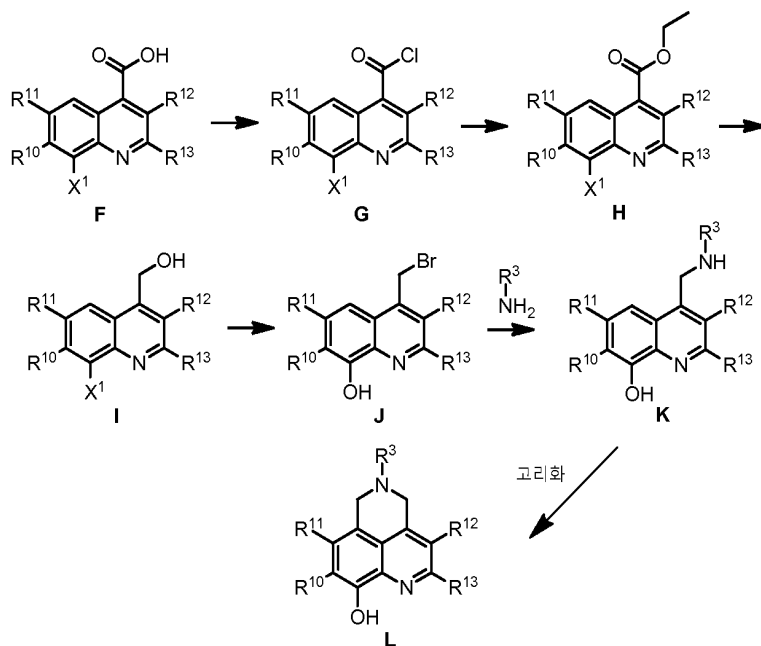
[0085]

[0086] 일 실시예에서, 다양한 6-아자페탈렌 유도체의 제조는 3-아미노-벤조산 유도체 A를 고리화로부터 출발하여 5-카복실 퀴놀린 유도체 B를 형성함으로써 수행할 수 있다. 고리화 반응은 예를 들면 H₂SO₄를 사용하여, 산성 조건 하에, 요오드와 글리세롤로 수행할 수 있다. 대안으로, 퀴놀린 유도체 C는 상응하는 5-카복실 퀴놀린 유도체 B로 전환시킬 수 있다. 카복실 퀴놀린 유도체는 상응하는 카복스아미드 유도체 D로 전환시킬 수 있고, 이 유도체 D는 염기성 조건하에서 고리화시켜 상응하는 6-아자페탈렌 유도체 E를 형성할 수 있다. 일 태양에서, 고리화는 DMF 중의 탄산칼륨 같은 유기 용매 중에서 탄산염 염기를 사용하거나, 또는 THF 같은 유기 용매 중에서 LDA 같은 유기 금속 염기를 사용하여 수행할 수 있다.

[0087] 또 다른 변형예에서, A¹ 및 A²가 -CH₂-인 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 2에 도시한 단계들로 제조할 수 있다:

[0088]

<반응식 2>



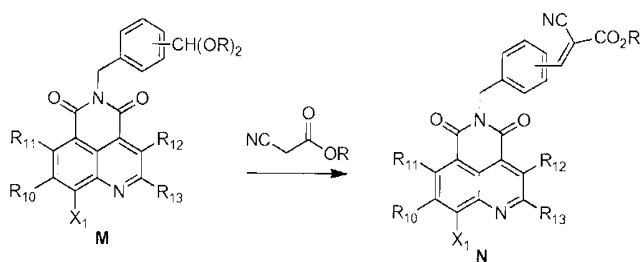
[0089]

[0090]

또 다른 실시예에서, 6-아자페날렌의 변형체들은 상기 반응식 2에 따라 8-메톡시퀴놀린-4-카복실산 유도체 F로부터 출발하여 제조할 수 있다. 카복실산 유도체 F는 예를 들면 티오닐 클로라이드 등과 같은 산 할라이드 같은 할로겐화제로 산 클로라이드 유도체 G로 전환시킬 수 있다. 퀴놀린 유도체 G는 에탄올 같은 알콜로 처리하면 에스테르 H로 전환시킬 수 있다. H와 연관된 다른 단순 에스테르는 또한, G를 n-부탄올 같은 단순 알콜로 처리하는 경우에 적합하다. 퀴놀린 유도체 H는 에스테르를 알콜로 환원시키는 표준 방법을 이용하여 상응하는 알콜 I로 전환시킬 수 있다. 농축 HBr 같은 산성 조건의 작용은 알콜 I를 브롬화물 J로 전환시키는 동시에 메틸 에테르를 탈메틸화(X¹=OMe를 X¹=OH로 전환시킴)시킬 수 있다. 브로마이드 유도체 J는 벤질아민 같은 아민과 반응시킴으로써 유도체 K로 전환시킬 수 있다. 퀴놀린 유도체 K는 상응하는 6-아자페날렌 유도체 L로 고리화될 수 있다. 일 태양에서 고리화는 THF 같은 유기 용매를 사용하여 수성 포름알데히드 중에서 수행할 수 있다.

[0091]

<반응식 3>

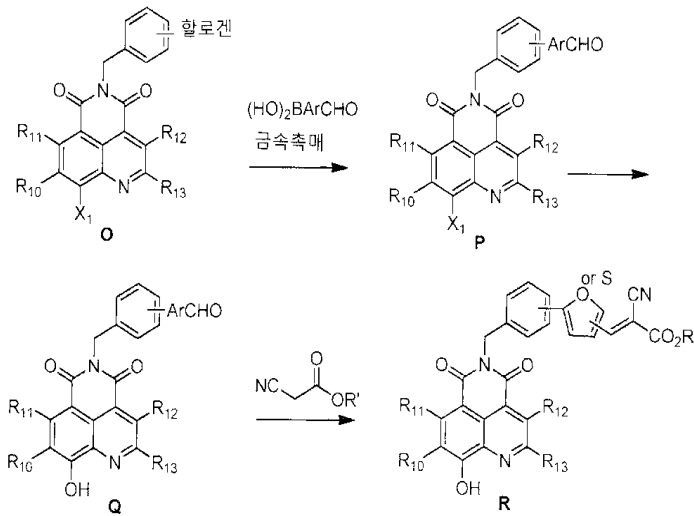


[0092]

[0093]

또 다른 실시예에서, 6-아자페날렌 아세탈 유도체 M은, 6-아자페날렌 아세탈 유도체를 알파-시아노 에스테르로 처리함으로써 상응하는 시아노-아크릴레이트 에스테르 유도체 N으로 전환될 수 있다.

[0094] <반응식 4>



[0095]

[0096]

[0097]

9-히드록시-6-아자페날렌의 제조를 위한 합성 과정:

다양한 9-히드록시-6-아자페날렌 유도체 R은 아릴 할로겐화 6-아자페날렌 화합물 O를 보로네이트제 및 금속 촉매와 접촉시켜 알데히드 P를 형성함으로써 제조할 수 있다. 알데히드 6-아자페날렌 유도체 P는, X_1 이 메톡시기 같은 알콕시기인 상응하는 9-히드록시-6-아자페날렌 알데히드 Q로 전환될 수 있다. 9-히드록시-6-아자페날렌 알데히드 Q(여기에서, "Ar"은 푸란 또는 티오푸란임)를 알파 시아노 에스테르와 축합시켜 상응하는 시아노-아크릴레이트 에스테르 유도체 R을 수득한다.

[0098]

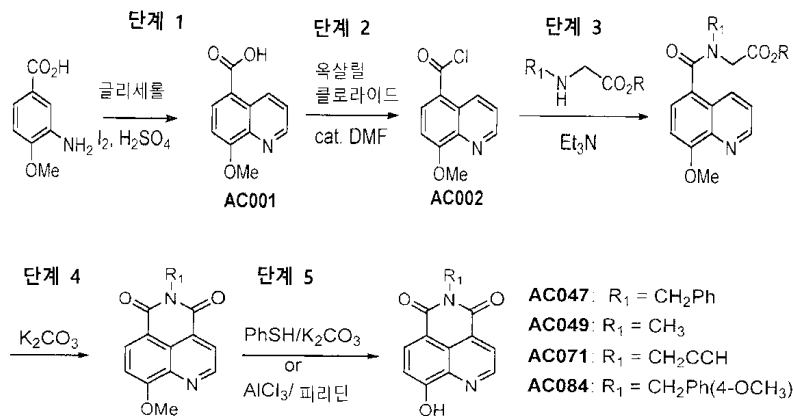
AC047, AC049, AC071 및 AC084의 제조

[0099]

반응식 5: 8-히드록시나프티리딘은 동족체(AC047, AC049, AC071 및 AC084)의 제조

[0100]

<반응식 5>



[0101]

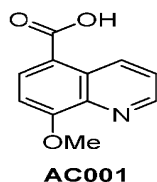
[0102]

1단계: 8-메톡시-퀴놀린-5-카복실산 AC001의 제조(*Org. Lett.* 2005, 17, 3673).

[0103]

25g의 3-아미노-4-메톡시벤조산, 0.72g의 요오드, 20.8g의 글리세롤 및 50mL의 농축 H_2SO_4 의 혼합물을 2.5시간 동안 ($\sim 135^\circ C$ 의 내부 온도에서) 환류시켰다. 상온으로 냉각시킨 후, 250mL의 물을 첨가한 후, pH ~ 10 까지 90mL의 28% NH_4OH 수용액을 첨가하였다. 이어서, 상기 혼합물을 목탄(charcoal)으로 처리하고 여과하고, 그 여액은 70mL의 빙초산으로 pH-4까지 조절하여 고체 생성물이 침전되게 하였다. 고체 생성물을 여과하고 물로 세척하고 진공하에서 $50^\circ C$ 에서 밤새 건조시켜, 18.8g(62%)의 8-메톡시-퀴놀린-5-카복실산 AC001을 수득하였다.

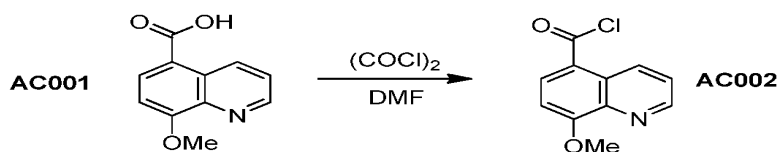
[0104] <화합물 AC001>



[0105]

[0106] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.97(bs, 1H), 9.41(dd, 1H), 8.89(dd, 1H), 8.30(d, 1H), 7.67(dd, 1H), 7.26(d, 1H), 4.04(s, 3H).

[0107] 2단계: 8-메톡시-퀴놀린-5-카복실산 클로라이드(AC002; 119-108)의 제조.

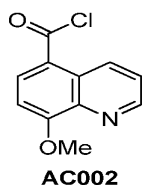


[0108]

[0109] 2단계: 8-메톡시-퀴놀린-5-카복실산 클로라이드 AC002의 제조.

[0110] 35mL의 CH_2Cl_2 중의 2g의 8-메톡시-퀴놀린-5-카복실산 AC001의 슬러리에 -0°C 에서 시린지를 통해 $\sim 0.83\text{mL}$ 의 옥살릴 클로라이드를 적가하였다. 촉매량의 DMF($\sim 50\mu\text{L}$)를 첨가하였다. 혼합물은 상온에서 1시간 동안 유지시켰다. 혼합물을 증발시켜 약 80%의 용매를 제거하였다. 메틸 *t*-부틸 에테르를 잔류 고형물에 첨가한 다음 여과하고 진공하에 건조시켜 2.3g(정량)의 8-메톡시-퀴놀린-5-카복실산 클로라이드 AC002를 수득하였다.

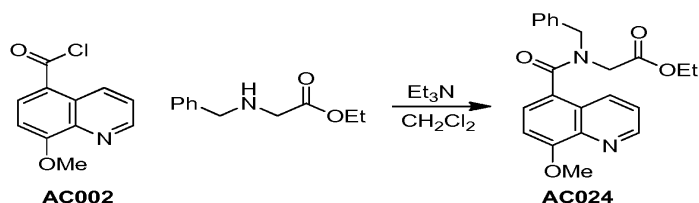
[0111] <화합물 AC002>



[0112]

[0113] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.86(dd, 1H), 9.11(dd, 1H), 8.47(d, 1H), 8.06(dd, 1H), 7.55(d, 1H), 4.16(s, 3H).

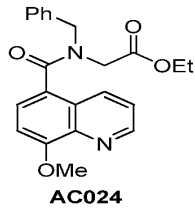
[0114] 3단계: 에틸 2-(N-벤질-8-메톡시퀴놀린-5-카복사미도)아세테이트(AC024; 119-116)의 제조.



[0115]

[0116] 5.1g의 N-벤질-글리신 에틸 에스테르를 100mL의 CH_2Cl_2 용액 및 13.7mL의 Et_3N 중에 용해시켜 투명한 용액을 수득하였다. 고체 8-메톡시퀴놀린-5-카복실산 클로라이드(8.2g)를 상온에서 아민 혼합물에 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 20°C 내지 40°C 에서 밤새 유지시켰다. 물을 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 유기 상은 5% AcOH 수용액으로 세척하고 목탄으로 처리하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 고체 잔류물이 될 때까지 용매를 증발로 제거하였다. 고체 잔류물을 MTBE/EtOAc 중에서 재 슬러리화시키고 여과하고 진공하에 건조시켜 3.3g(2.94:1의 이성질체비)의 에틸 2-(N-벤질-8-메톡시퀴놀린-5-카복사미도)아세테이트 AC024를 수득하였다.

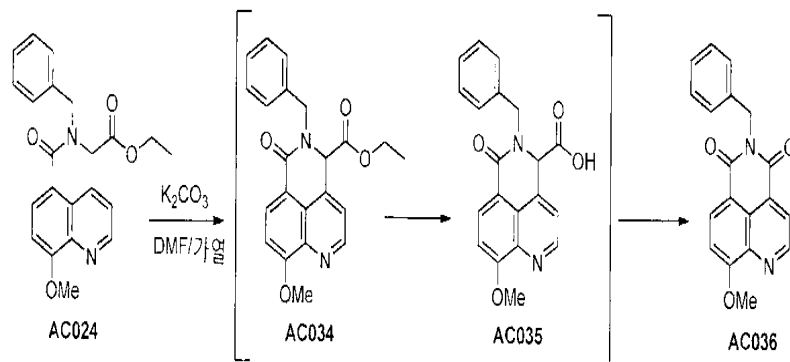
[0117] <화합물 AC024>



[0118]

[0119] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.91 및 8.88(m, 1H), 8.44 및 8.14(dd, 1H), 7.65 및 7.61(dd, 1H), 7.13 내지 7.52(m, 7H), 4.81 및 4.37(bs, 2H), 4.20 및 3.88(q, 2H), 3.96 및 3.98(s, 3H), 1.25 및 0.96(t, 3H); ^{13}C NMR(125MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 169.94, 169.80, 169.11, 168.96, 155.95, 155.87, 149.52, 149.41, 139.46, 139.20, 137.04, 136.35, 133.26, 132.98, 128.62, 128.59, 128.17, 127.49, 127.45, 127.08, 125.93, 125.87, 125.22, 125.13, 124.91, 124.88, 122.66, 122.49, 107.45, 107.19, 60.91, 60.87, 55.85, 55.82, 52.99, 50.43, 49.15, 46.83, 14.11, 13.78.

[0120] 4단계: 나프티리디온(AC036)의 제조.

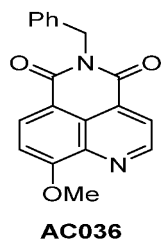


[0121]

[0122] 4단계: 5-벤질-9-메톡시-4H-벤조[데][2,6]나프티리딘-4,6(5H)-디온 AC036의 제조.

[0123] 120mL의 DMF 중의 6g의 고체 AC024 및 11g의 고체 K_2CO_3 (5당량)의 슬러리를 70시간 동안 100℃로 가열하였다. 이어서, 용매를 증발로 제거하고, 잔류물은 물과 디클로로메탄 사이에서 분획시켰다. 유기 상을 수거하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 활성탄으로 처리하고, 고체 잔류물이 될 때까지 증발시키고 이것을 MTBE/EtOAc/ CH_2Cl_2 중에서 재슬러리화시키고 여과시키고 진공하에 60℃에서 건조시켜, 3.1g의 5-벤질-9-메톡시-4H-벤조[데][2,6]나프티리딘-4,6(5H)-디온, AC036을 수득하였다.

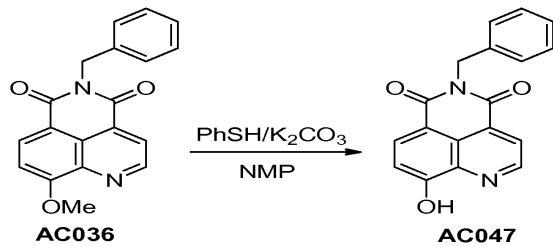
[0124] <화합물 AC036>



[0125]

[0126] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.21(d, 1H), 8.52(d, 1H), 8.32(d, 1H), 7.55(d, 1H), 7.16-7.43(m, 5H), 5.23(s, 2H), 4.14(s, 3H); ^{13}C NMR(125MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 163.13, 162.31, 160.48, 150.56, 138.23, 137.16, 133.23, 129.11, 128.39, 127.58, 127.13, 123.48, 122.78, 113.83, 109.73, 56.69, 42.94.

[0127] AC047의 제조: PhSH/K₂CO₃로 AC036의 탈-메틸화.



[0128]

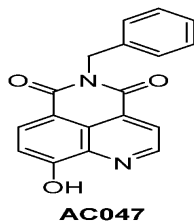
[0129] 5단계(PhSH/K₂CO₃): 5-벤질-9-히드록시-4H-벤조[데][2,6]나프티리딘-4,6(5H)-디온; AC047의 제조: PhSH/K₂CO₃로 화합물 AC036의 탈메틸화.

[0130]

2mL의 1-메틸-2-피롤리딘논 중의 0.1g의 AC036 및 5mg의 K₂CO₃(0.05당량)의 슬러리에 0.17mL의 PhSH(1.05당량)를 첨가하였다. 혼합물을 가열 환류시키고 30분 동안 유지시켰다. 반응물을 상온으로 냉각시킨 후 5% NaOH 수용액을 pH>12로 첨가함으로써 급냉시켰다. 염기성 반응 혼합물 수용액은 메틸렌 클로라이드로 세척하여 유기 물질을 제거한 다음, 4N HCl 수용액으로 pH 3-4로 산성화시켰다. 메틸렌 클로라이드를 산성 수성 상에 첨가하여 고체 생성물이 침전되었다. 그 고체를 이상성(biphasic) 슬러리로부터 여과하고, 물로 세척하여 MTBE/EtOAc로부터 재슬러리화시켰고, 진공하에서 50℃에서 건조시켜 44mg의 5-벤질-9-히드록시-4H-벤조[데][2,6]나프티리딘-4,6(5H)-디온, AC047을 수득하였다(단리 수율: 46%).

[0131]

<화합물 AC047>



[0132]

[0133] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.84(br, OH), 9.20(d, 1H), 8.41(d, 1H), 8.31(d, 1H), 7.38-7.20(m, 6H), 5.22(s, 2H); ¹³C NMR(125MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 163.14, 162.30, 160.40, 149.70, 137.43, 137.25, 133.68, 129.24, 128.38, 127.55, 127.10, 123.87, 122.96, 113.65, 112.19, 42.87, 39.51.

[0134]

5단계: AC047의 대체 제조 과정: AlCl₃/피리딘으로 AC036의 탈-메틸화.



[0135]

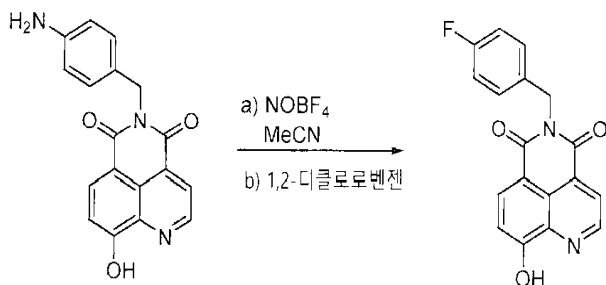
[0136] 5단계(AlCl₃/피리딘): 5-벤질-9-메톡시-4H-벤조[데][2,6]나프티리딘-4,6(5H)-디온, AC047의 제조: AlCl₃/피리딘으로 AC036의 탈-메틸화.

[0137]

~0℃에서 2.5mL의 DMF 중의 0.1g의 AC036의 슬러리에 ~60mg의 고체 AlCl₃(1.24당량)를 충전시킨 다음, ~0.08mL의 피리딘(3당량)을 충전시켰다. 반응 혼합물은 100℃에서 20시간 동안 가열하였다. ~20℃까지 냉각시킨 후, 0.18mL의 HCl 농축액을 반응 혼합물에 첨가한 다음, ~2.02mL의 물을 첨가하였다. 혼합물은 ~20℃에서 2시간 동안 유지시켰고, 혼합물은 슬러리가 되었다. 슬러리를 여과하고 물로 세척하고, 진공하에 60℃에서 밤새 건조시켜 73mg(수율 77%)의 5-벤질-9-메톡시-4H-벤조[데][2,6]나프티리딘-4,6(5H)-디온 AC047을 수득하였다.

[0138]

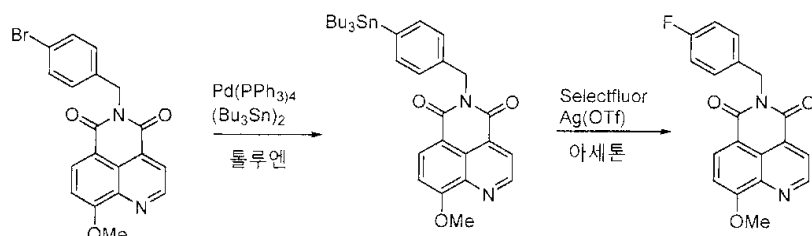
AC089로부터 AC086의 18-F 유도체의 제조:



[0139]

[0140]

5-(4-아미노벤질)-9-히드록시-4H-벤조[데][2,6]나프티리딘-4,6(5H)-디온(20.6 mg)은 N₂ 하에서 무수 아세트니트릴(0.16mL) 중에 현탁시켰다. 이것은 0℃로 냉각시키고, 니트로실 테트라플루오로보레이트(9.8mg)를 한번에 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에 제거하고, 잔류물에 무수 1,2-디클로로벤젠(0.86mL)을 첨가하였다. 혼합물은 1시간 동안 160℃로 가열한 다음, 상온으로 냉각시키고 농축시켰다. 잔류물은 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중의 0 내지 5% 메탄올)를 통해 정제시켜 5-(4-플루오로벤질)-9-히드록시-4H-벤조[데][2,6]나프티리딘-4,6(5H)-디온(6.8mg)을 수득하였다.



[0141]

[0142]

환류 응축기가 구비된 화염-건조 및 질소 퍼징된 플라스크에 5-(4-브로모벤질)-9-메톡시-4H-벤조[데][2,6]나프티리딘-4,6(5H)디온(0.10g), 헥사부틸디틴 (0.26mL) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.015g)을 충전시켰다. 반응 셋업은 추가로 10분 동안 질소를 퍼징시켰다. 질소 살포된 무수 톨루엔(2.54mL)을 첨가하고, 반응물은 17시간 동안 환류하에 가열하였다. 반응물은 상온으로 냉각시키고 디클로로메탄(10mL)으로 희석시켰다. 유기 층은 물(10mL)로 세척하고, 수성 층은 디클로로메탄(3 x 10mL)으로 세척 추출하였다. 결합된 유기층은 황산마그네슘 상에서 건조시키고 여과하고 농축하였다. 잔류물은 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(1% 트리에틸아민을 함유하는 헥산 중의 30% 내지 80% 에틸 아세테이트)를 통해 정제하여, 9-메톡시-5-(4-(트리부틸스타닐)벤질)-4H-벤조[데][2,6]나프티리딘-4,6(5H)-디온(0.082g)을 수득하였다.

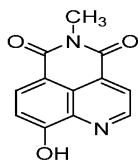
[0143]

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.19(d, 1H), 8.58(d, 1H), 8.33(d, 1H), 7.46(d, 2H), 7.38(d, 2H), 7.26(d, 1H), 5.31(s, 2H), 4.20(s, 3H), 1.52-1.42(m, 6H), 1.32-1.21(m, 6H), 1.01-0.94(m, 6H), 0.81(t, 9H). LRMS: 609.21(M+H)⁺.

[0144]

9-메톡시-5-(4-(트리부틸스타닐)벤질)-4H-벤조[데][2,6]나프티리딘-4,6(5H)-디온(19.9mg)을 함유하는 N₂-충전된 플라스크에 Selectfluor(11.6mg) 및 AgOTf(16.8mg)를 첨가하였다. 여기에 질소-살포된 무수 아세톤(0.66mL)을 첨가하였다. 상온에서 20분 후, 반응물을 진공 중에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중의 0 내지 4% 메탄올)로 정제하여 5-(4-플루오로벤질)-9-메톡시-4H-벤조[데][2,6]나프티리딘-4,6(5H)-디온(7.7mg)을 수득하였다.

[0145] [화합물 AC049]



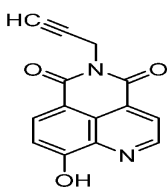
AC049

[0146]

[0147] AC049: 9-히드록시-5-메틸-4H 벤조[데][2,6]나프티리딘-4,6(5H)-디온은 반응식 5에 따라 유사하게 제조하였다.

[0148] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 11.76(br, OH), 9.19(d, 1H), 8.39(dd, 1H), 8.30(d, 1H), 7.34(dd, 1H), 3.37(s, 3H); ^{13}C NMR(125MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 163.25, 162.50, 160.08, 149.64, 137.35, 133.25, 129.33, 123.62, 122.61, 113.49, 112.46, 26.64.

[0149] [화합물 AC071]



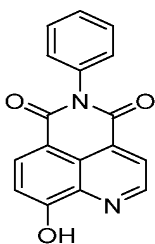
AC071

[0150]

[0151] AC071: 9-히드록시-5-(프로프-2-인-1-일)-4H-벤조[데][2,6]나프티리딘-4,6(5H)-디온은 반응식 5에 따라 유사하게 제조하였다.

[0152] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.48(dd, 1H), 8.95(dd, 1H), 8.18(dd, 1H), 7.87(m, 1H), 7.50(m, 1H), 7.27(dd, 1H), 6.68(m, 1H); ^{13}C NMR(125MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 161.50, 157.76, 148.48, 136.98, 133.71, 129.81, 128.71, 121.98, 120.53, 115.64, 114.52, 113.49, 113.14, 99.49.

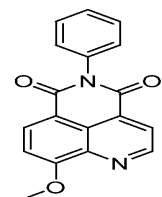
[0153] [화합물 AC062]



[0154]

[0155] AC062: ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 9.19(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.37(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.28(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.51(m, 3H), 7.34(m, 3H). MS(m/z): 291(M+1).

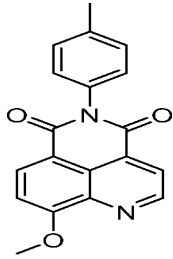
[0156] [화합물 AC075]



[0157]

[0158] AC075: ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 9.24(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.61(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.37(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.53(m, 3H), 7.29(m, 3H), 4.23(s, 3H). MS(m/z): 305(M+1).

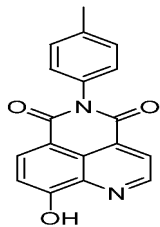
[0159] [화합물 AC076]



[0160]

[0161] AC076: ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 9.23(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.60(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.36(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.33(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.29(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.15(d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 4.23(s, 3H), 2.42(s, 3H). MS(m/z): 319(M+1).

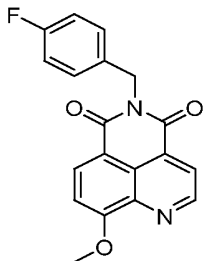
[0162] [화합물 AC077]



[0163]

[0164] AC077: ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 9.19(d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 8.37(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.28(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.35(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.30(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.22(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 2.38(s, 3H). MS(m/z): 305(M+1).

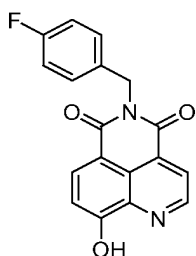
[0165] [화합물 AC085]



[0166]

[0167] AC085: ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 9.20(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.57(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.33(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.51(m, 2H), 7.26(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.97(m, 2H), 5.29(s, 2H), 4.20(s, 3H). MS(m/z): 337(M+1).

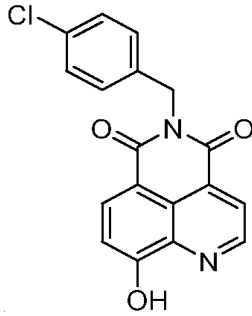
[0168] [화합물 AC086]



[0169]

[0170] AC086: ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 11.83(br s, 1H), 9.18(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.39(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.29(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.40(m, 2H), 7.33(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.11(m, 2H), 5.18(s, 2H). MS(m/z): 323(M+1).

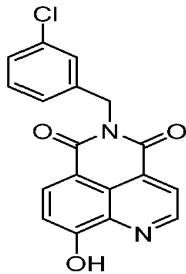
[0171] [화합물 AC087]



[0172]

[0173] AC087: ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 11.94(br s, 1H), 9.18(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.39(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.29(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.35(m, 5H), 5.18(s, 2H). MS(m/z): 339(M+1).

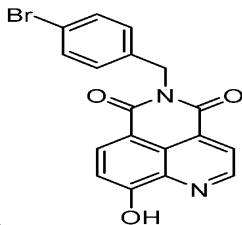
[0174] [화합물 AC088]



[0175]

[0176] AC088: ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9.16(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.38(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.28(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.42(s, 1H), 7.31(m, 4H), 5.19(s, 2H). MS(m/z): 339(M+1).

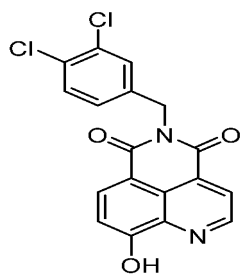
[0177] [화합물 AC089]



[0178]

[0179] AC089: ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9.18(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.39(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.29(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.48(m, 2H), 7.32(m, 3H), 5.17(s, 2H). MS(m/z): 384(M+1).

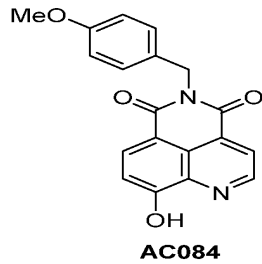
[0180] [화합물 AC092]



[0181]

[0182] AC092: ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9.18(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.39(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.29(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.65(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.55(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.34(m, 2H), 5.18(s, 2H). MS(m/z): 371(M-1).

[0183] [화합물 AC084]



[0184]

[0185] AC084: 9-히드록시-5-(4-메톡시벤질)-4H-벤조[데][2,6]나프티리딘-4,6(5H)-디온은 반응식 5에 따라 유사하게 제조하였다.

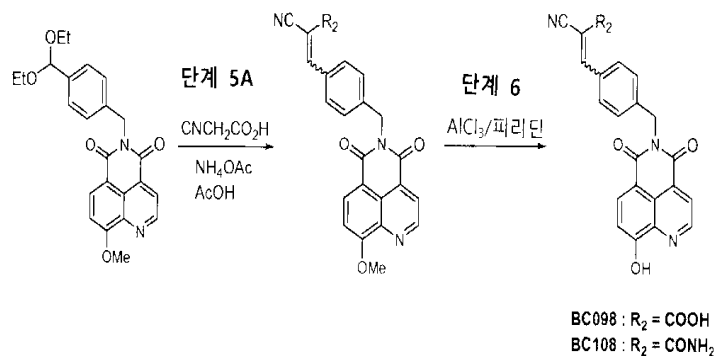
[0186] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.19(dd, 1H), 8.40(dd, 1H), 8.30(dd, 1H), 7.33(m, 3H), 6.85(m, 2H), 5.14(s, 2H), 3.69(s, 3H).

[0187] BC098 및 BC108의 제조:

[0188] 화합물 BC098 및 BC108은 상기 반응식 5의 단계 1 내지 단계 4를 수행한 다음, 하기 반응식 6에 도시한 단계 5A 및 단계 6에 따라 제조하였다.

[0189] 반응식 6: 8-히드록시나프티리딘은 동족체(BC098, BC108)의 제조.

[0190] <반응식 6>



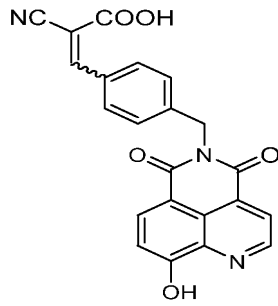
[0191]

[0192] 5A단계: 조 아세트알(0.1당량), 암모늄 아세테이트(3당량) 및 시아노아세트산(2.4당량)을 4mL의 빙초산 중에 4시간 동안 130℃로 가열하였다. 이어서, 물을 냉 반응 혼합물에 첨가하였다. 고체 침전물은 여과하고 물로 세척하고 진공하에 50℃ 내지 60℃에서 밤새 건조시켜, 목적하는 축합도의 니트릴 아크릴산 유도체 중간체를 수득하였다.

[0193] 6단계: 축합된 니트릴 아크릴산 유도체 중간체(1당량) 및 AlCl₃(2.5당량), 피리딘(6당량)을 DMF 중에 13시간 동안 95℃로 가열하였다. HCl 수용액을 냉 혼합물에 첨가하였다. 침전된 고체를 여과하고 물로 세척하고 진공하에서 50℃ 내지 60℃에서 밤새 건조시켜 목적 생성물을 수득하였다.

[0194]

[화학식 BC098]



BC098

[0195]

[0196]

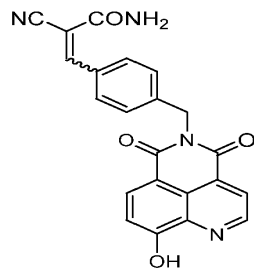
BC098: 2-시아노-3-(4-((9-히드록시-4,6-디옥소-4H-벤조[데][2,6]나프티리딘-5(6H)-일)메틸)페닐)아크릴산.

[0197]

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.96(b, OH), 9.21(d, 1H), 8.42(d, 1H), 8.31(m, 2H), 7.97(d, 2H), 7.54(d, 2H), 7.37(d, 1H), 5.29(s, 2H); ^{13}C NMR(125MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 163.80, 163.76, 162.86, 160.96, 150.19, 143.34, 130.81, 128.47, 123.45, 112.74, 103.84, 43.41.

[0198]

<화합물 BC108>



BC108

[0199]

[0200]

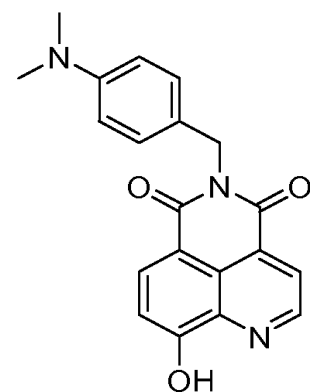
BC108: 2-시아노-3-(4-((9-히드록시-4,6-디옥소-4H-벤조[데][2,6]나프티리딘-5(6H)-일)메틸)페닐)아크릴아미드.

[0201]

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.85(b, OH), 9.21(d, 1H), 8.42(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.14(s, 1H), 7.91(b, NH), 7.87(d, 2H), 7.75(b, NH), 7.53(d, 2H), 7.37(d, 1H); 5.29 및 5.21(2s, 2H); ^{13}C NMR(125MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 163.23, 162.73, 162.33, 160.44, 150.23, 149.68, 141.91, 137.44, 133.69, 130.71, 130.15, 129.32, 127.97, 123.99, 122.95, 116.48, 113.62, 112.22, 106.31, 42.85.

[0202]

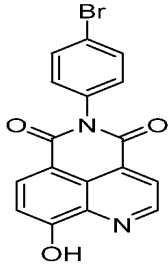
[화합물 AC107]



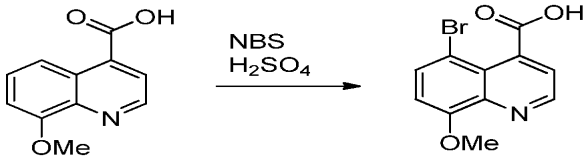
[0203]

[0204] AC107: ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9.17(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.39(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.28(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.33(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.23(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.67(d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 5.09(s, 2H), 2.83(s, 6H). MS(m/z): 348(M+1).

[0205] [화합물 AC113]

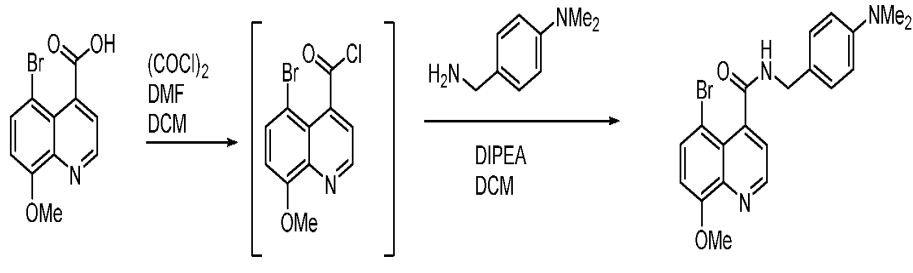
[0206] 

[0207] AC113: ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9.15(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.34(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.26(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.71(m, 2H), 7.33(m, 2H), 7.26(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H). MS(m/z): 370(M+1).

[0208] 

[0209] 8-메톡시퀴놀린-4-카복실산(2.26g)을 98% 황산(40.5mL) 중에 용해시키고 *N*-브로모숙신이미드(1.98g)를 한번에 첨가하고 그 용액을 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(100mL)에 부어넣고, 얼음 조에서 0℃로 냉각시켰다. 물(100mL)을 첨가하고 용액은 pH 8 내지 9까지 수산화암모늄 포화 용액(약 120mL)으로 중화시켰다. pH 4가 될 때까지 아세트산을 첨가하고 침전물은 여과로 수거하였다. 갈색 침전물을 진공하에 밤새 70℃에서 건조시켜 5-브로모-8-메톡시퀴놀린-4-카복실산(2.69g)을 수득하였다.

[0210] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.70(d, 1H), 7.73(d, 1H), 7.24(d, 1H), 7.05(d, 1H), 3.93(s, 3H).

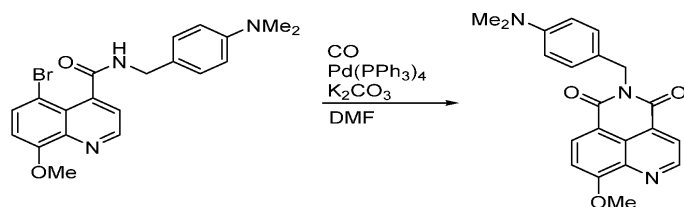
[0211] 

[0212] 무수 디클로로메탄(9.64mL) 중의 5-브로모-8-메톡시퀴놀린 4-카복실산(0.68g)의 현탁액에 옥살릴 클로라이드(1.02mL)를 첨가하였다. 무수 *N,N*-디메틸포름아미드(0.01mL)를 첨가하고 반응물을 상온에서 3시간 동안 교반시킨 다음, 용매를 진공 중에 제거하였다. 무수 디클로로메탄(10mL)을 잔류물에 첨가하고 용매를 진공 중에 제거하였다. 무수 디클로로메탄(6.6mL)을 잔류물에 첨가하고 *N,N*-디이소프로필에틸아민(1.68mL)을 적가하였다. 생성된 용액을 0℃로 냉각시키고 디클로로메탄(3.0mL) 중의 4-(디메틸아미노)벤질아민(0.36g)의 용액을 적가하였다. 반응물은 상온으로 밤새 가온시켰다. 반응물을 물(10mL) 및 중탄산나트륨 포화 용액(20mL)으로 급냉시켰다. 유기 층을 분별하고, 수성 층은 디클로로메탄(3 x 30mL)으로 추출하였다. 결합된 유기물은 염수(brine)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 여과하고 농축시켰다. 잔류물은 실리카겔 상의 크로마토그래피(디클로로메탄 중의 0 내지 4% 메탄올)를 통해 정제하여, 5-브로모 *N*-(4-(디메틸아미노)벤질)-8-메톡시퀴놀린-4-카복사미드(0.77g)를 수득하였다.

[0213] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.90(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.48(d, 1H), 7.26(d, 2H), 6.94(d, 1H), 6.69(d, 2H), 5.91(넓은 t, 1H), 4.80 내지 4.35(넓은 d, 2H), 4.06(s, 3H), 2.92(s, 6H).

[0214] 터트-부틸(4-((5-브로모-8-메톡시퀴놀린-4-카복사미도)메틸)페닐)카바메이트를 유사하게 제조하였다.

[0215] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.87(d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.44(d, 1H), 7.36 내지 7.27(m, 4H), 6.92(d, 1H), 6.49(s, 1H), 6.13(넓은 t, 1H), 4.80 내지 4.40(넓은 d, 2H), 4.05(s, 3H), 1.49(s, 9H).



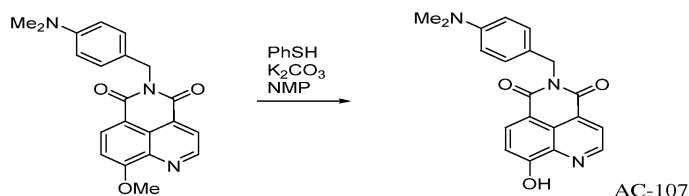
[0216]

[0217] 20mL의 마이크로파 바이알에 5-브로모-N-(4-(디메틸아미노)벤질)-8-메톡시퀴놀린-4-카복사미드(0.38g), 분말화 탄산칼륨(0.25g) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.05g)을 충전하였다. 바이알을 질소로 15분 동안 퍼징한 다음, 무수 *N,N*-디메틸포름아미드(9.2mL)를 첨가하였다. 일산화탄소를 용액을 통해 15분 동안 버블링시키고, 바이알을 밀봉시키고, 추가로 15분 동안 일산화탄소를 용액을 통해 버블링시켰다. 반응물은 120℃로 12시간 동안 가열한 후 상온으로 냉각시켰다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄(75mL) 중에 용해시키고 유기 상은 물(2 x 25mL)로 세척하였다. 유기층은 황산마그네슘 상에서 건조시키고 여과하고 농축시켰다. 잔류물은 실리카겔 상에서 크로마토그래피(디클로로메탄 중의 0 내지 5% 메탄올)를 통해 정제시켜 5-(4-(디메틸아미노)벤질)-9-메톡시-4H-벤조[데][2,6]나프티리딘-4,6(5H)-디온(0.22g)을 수득하였다.

[0218] ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.18(d, 1H), 8.57(d, 1H), 8.32(d, 1H), 7.46(넓은 d, 2H), 7.25(d, 1H), 6.65(넓은 d, 2H), 5.25(s, 2H), 4.20(s, 3H), 2.89(s, 6H).

[0219] 터트-부틸(4-((9-메톡시-4,6-디옥소-4H-벤조[데][2,6]나프티리딘-5(6H)-일)메틸)페닐)카바메이트를 유사하게 제조하였다.

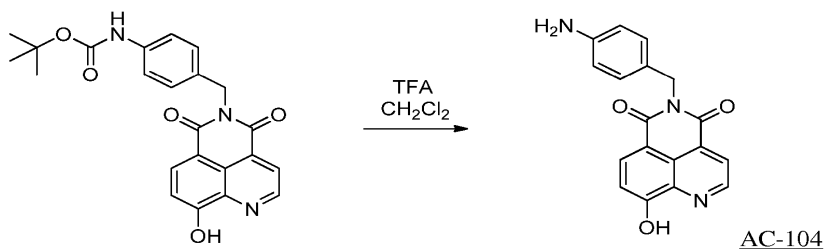
[0220] ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.19(d, 1H), 8.57(d, 1H), 8.32(d, 1H), 7.46(d, 2H), 7.29 내지 7.23(m, 3H), 6.40(넓은 s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.20(s, 3H), 1.46(s, 9H).



[0221]

[0222] 5-(4-(디메틸아미노)벤질)-9-메톡시-4H-벤조[데][2,6]나프티리딘-4,6(5H)-디온(0.23g)을 1-메틸-2-피롤리디논(6.25mL)에 용해시키고 탄산칼륨(0.086g) 및 티오펜올(0.13mL)을 첨가하였다. 반응물은 1.5시간 동안 170℃로 가열한 후 상온으로 냉각시켰다. 반응물을 3N 염산(20mL)에 부어넣고, 이를 디클로로메탄(3 x 20mL)으로 세척하였다. 결합된 유기 세척물은 3N 염산(2 x 10mL)으로 추출하였다. 결합된 수용액은 2N 수산화나트륨 수용액으로 pH=5로 중화시키고, 디클로로메탄(3 x 40mL)으로 추출하였다. 결합된 유기 추출물은 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 농축시켰다. 잔류물은 실리카겔 상에서 크로마토그래피(디클로로메탄 중의 0 내지 4% 메탄올)를 통해 정제시켜, 5-(4-(디메틸아미노)벤질)-9-히드록시-4H-벤조[데][2,6]나프티리딘-4,6(5H)-디온(0.12g)을 수득하였다.

[0223] ^1H -NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.8(s, 1H), 9.18(d, 1H), 8.14(d, 1H), 8.29(d, 1H), 7.34(d, 1H), 7.21(d, 2H), 6.62(d, 2H), 5.08(d, 2H), 2.81(s, 6H). LRMS: 348.11(M+H)⁺.



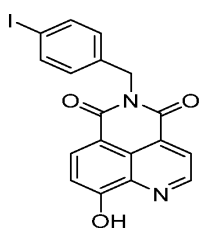
[0224]

[0225]

터트-부틸(4-((9-메톡시-4,6-디옥소-4H-벤조[테][2,6]나프티리딘-5(6H)-일)메틸)페닐)카바메이트(0.18g)를 1-메틸-2-피롤리디논(4.17mL) 및 탄산칼륨(0.14g) 중에 용해시키고 티오펜올(0.21mL)을 첨가하였다. 반응물을 1.5시간 동안 170℃로 가열한 후 상온으로 냉각시키고, 용매를 진공 중에 제거하였다. 잔류물은 디클로로메탄(2.1mL) 및 트리플루오로아세트산(2.1mL) 중에 용해시키고, 이것을 상온에서 40분 동안 교반하였다. 반응물을 1M 염산(40mL)에 부어넣고 에틸 아세테이트(3 x 20mL)로 세척하였다. 결합된 유기물은 1M 염산(20mL)으로 추출하였다. 결합된 수용액에 pH 8이 될 때까지 수산화암모늄 포화 수용액을 첨가하였다. 이 수용액은 아세트산으로 pH 5가 될 때까지 산성화시키고, 디클로로메탄(4 x 30mL)으로 추출하고 결합된 유기물은 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 농축시켰다. 잔류물은 실리카겔 상에서 크로마토그래피(디클로로메탄 중의 0 내지 5% 메탄올)를 통해 정제시켜, 5-(4-아미노벤질)-9-히드록시-4H-벤조[테][2,6]나프티리딘-4,6(5H)-디온(0.093g)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.17(d, 1H), 8.39(d, 1H), 8.29(d, 1H), 7.32(d, 1H), 7.06(d, 2H), 6.45(d, 2H), 5.02(s, 2H). MS(m/z) 320.08(M+H) $^+$.

[0226]

[화합물 AC114]



[0227]

[0228]

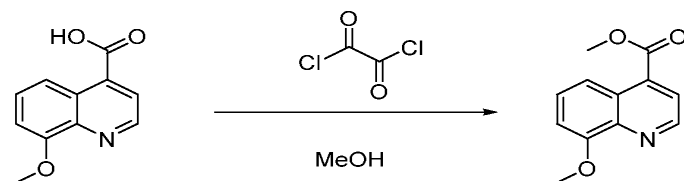
AC114: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9.17(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.38(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.28(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.63(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.33(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.15(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 5.14(s, 2H). MS(m/z): 431(M+1).

[0229]

5,6-디히드로-4H-벤조[테][2,6]나프티리딘-9-올의 제조를 위한 합성 과정.

[0230]

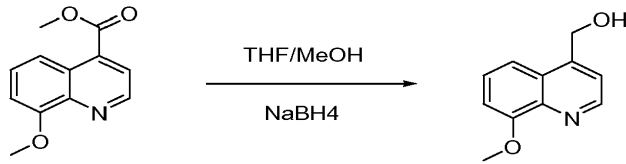
메틸 8-메톡시퀴놀린-4-카복실레이트의 제조.



[0231]

[0232]

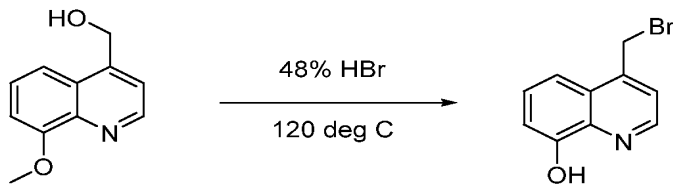
메틸 8-메톡시퀴놀린-4-카복실레이트: 1.7g의 8-메톡시퀴놀린-4-카복실산은 200mL의 메틸렌 클로라이드 중에 현탁시키고, 5℃ 내지 10℃로 냉각시켰다. 10.0mL의 옥살릴 클로라이드를 20분에 걸쳐 적가하였다. 첨가를 완료한 후, 혼합물은 상온이 되게 두고 2시간 동안 교반하였다. 혼합물은 증발시켜 과량의 옥살릴 클로라이드를 제거하였다. 고체는 메틸렌 클로라이드 중에 용해시키고, 150mL의 메탄올에 서서히 첨가하고 이것을 10℃로 냉각시켰다. 첨가를 완료한 후, 혼합물은 상온이 되게 두고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물은 점착성 고체가 되도록 증발시켰다. 고체 잔류물은 200mL의 메틸렌 클로라이드 중에 용해시키고 중탄산나트륨 포화 용액으로 세척하였다. 메틸렌 클로라이드 용액은 황산나트륨 상에서 건조시키고, 짙은 오일이 되도록 증발시켰다. 오일을 방지하여 결정시켜 11.8g(94%)의 황갈색 고체를 수득하였다.



[0233]

[0234]

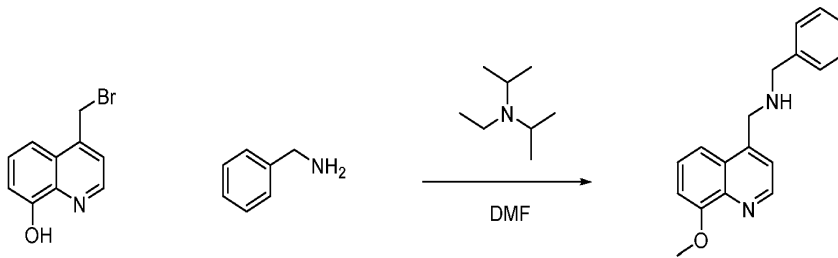
8-메톡시퀴놀린-4-일 메탄올: 4.0g의 메틸-8-메톡시퀴놀린-4-카복실레이트를 1L의 환저 플라스크 내에서 200mL의 THF 중에 용해시켰다. 4.16g의 과립화된 수소화붕소 나트륨(sodium borohydride)을 첨가하고, 혼합물을 약 65℃ 내지 70℃로 가열하였다. 15분 후에 메탄올을 조심스럽게 적가하였다(30분에 걸쳐 20mL). 반응물은 추가로 15분 동안 가열하였다. 반응물을 10℃로 냉각시키고 염화암모늄 포화 용액으로 급냉시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켜 3.02g의 황갈색 고체를 수득하였다.



[0235]

[0236]

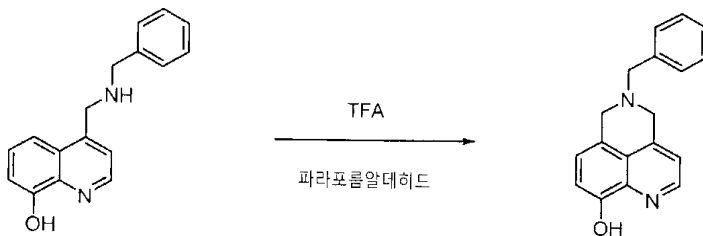
4-(브로모메틸)-퀴놀린-8-올: 2.96g의 (8-메톡시퀴놀린-4-일)메탄올을 질소 하에 30mL의 48% HBr 중에 용해시켰다. 혼합물을 32시간 동안 125℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 40g의 중탄산나트륨 용액에 신중하게 첨가하였다. 생성된 고체를 수거하고 공기 건조시켜 3.17g(85%)의 회색 고체를 수득하였다.



[0237]

[0238]

N-벤질-1-(8-메톡시퀴놀린-4-일)메탄아민: 1.97g의 4-(브로모메틸)퀴놀린-8-올을 40mL의 건조 DMF 중에 용해시켰다. 1.35mL의 벤질아민을 4.3mL의 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민과 함께 첨가하였다. 혼합물은 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 염수 용액에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 에틸 아세테이트 용액은 추가적 염수로 2회 세척하였다. 에틸 아세테이트를 황산나트륨 상에서 건조시키고 증발시켰다. 이 물질을 메틸렌 클로라이드 및 메탄올을 용리액으로 사용한 실리카겔 상에서 크로마토그래프를 하였다. 1.63g(83%)의 백색 고체를 수득하였다.



[0239]

[0240]

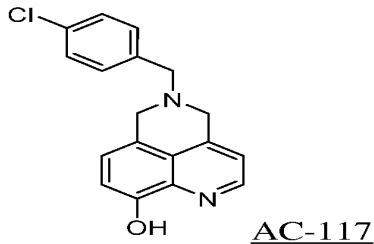
5-벤질-5,6-디히드로-4H-벤조[데][2,6]나프티리딘-9-올: AC110.

[0241]

1.63g의 4-((벤질아미노)메틸)퀴놀린-8-올은 0.22g의 파라포름알데히드와 함께 40mL의 트리플루오로아세트산 중에 용해시키고, 그 용액을 상온에서 15분 내지 20분 동안 교반하여 모든 고체를 용해시켰다. 용액을 질소하에 75℃로 가열하였다. 반응물은 HPLC를 수행하였다. 반응물은 20시간 후에 상온으로 냉각하였고, 트리플루오로아세트산을 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드 중에 용해시키고 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 메틸렌 클로라이드는 황산나트륨 상에서 건조시키고 증발시켜 담적색 고체를 수득하였다. 고체를 뜨거운 시

클로헥산으로부터 결정화시켜 1.09g(64%)을 수득하였다. ^1H NMR(400MHz DMSO-d₆) δ 8.66(d, 1H), 7.33(m, 5H), 7.10(m, 3H), 3.93(s, 4H), 3.79(s, 2H) m/e 277.1(M+1).

[0242] [화합물 AC-117]



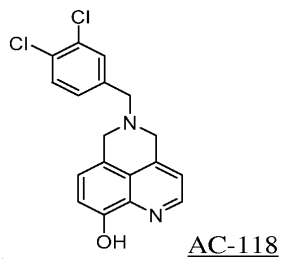
[0243]

^1H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.67(d, 1H), 7.30(s, 4H), 7.14 내지 7.06(m, 3H), 3.89(s, 4H), 3.74(s, 2H).

[0244]

MS(m/z) 311.07(M+H)⁺.

[0245] [화합물 AC-118]

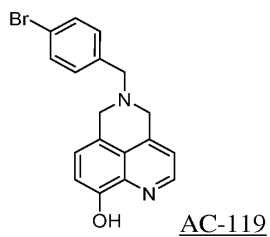


[0246]

^1H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.67(d, 1H), 7.47(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.19(dd, 1H), 7.14 내지 7.06(m, 3H), 3.90(s, 4H), 3.71(s, 2H). MS(m/z) 345.03(M+H)⁺.

[0247]

[0248] [화합물 AC-119]

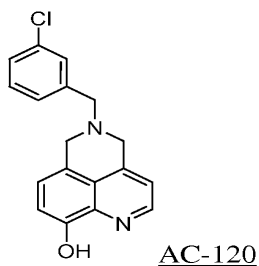


[0249]

^1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.66(s, 1H), 8.71(d, 1H), 7.53(d, 2H), 7.31(d, 2H), 7.28(d, 1H), 7.14(d, 1H), 6.97(d, 1H), 3.87(s, 2H), 3.81(s, 2H), 3.73(s, 2H). MS(m/z) 355.02(M+H)⁺.

[0250]

[0251] [화합물 AC-120]



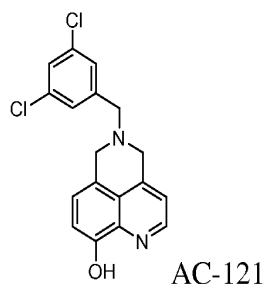
[0252]

^1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.66(s, 1H), 8.71(d, 1H), 7.41 내지 7.27(m, 5H), 7.15(d, 1H), 6.96(d, 1H),

[0253]

3.88(s, 2H), 3.82(s, 2H), 3.76(s, 2H). MS(*m/z*) 311.07(M+H)⁺.

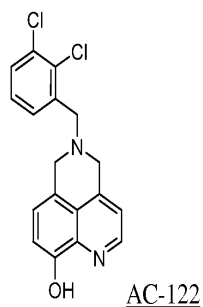
[0254] [화합물 AC-121]



[0255]

[0256] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.67(s, 1H), 8.72(d, 1H), 7.52(t, 1H), 7.40(d, 2H), 7.30(d, 1H), 7.16(d, 1H), 6.97(d, 1H), 3.90(s, 2H), 3.83(s, 2H), 3.77(s, 2H). MS(*m/z*) 345.03(M+H)⁺.

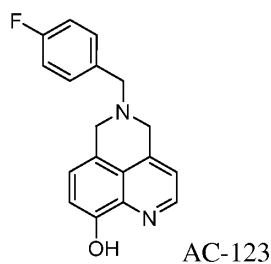
[0257] [화합물 AC-122]



[0258]

[0259] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.67(s, 1H), 8.72(d, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 7.36(t, 1H), 7.30(d, 1H), 7.16(d, 1H), 6.97(d, 1H), 3.96(s, 2H), 3.90(s, 2H), 3.88(s, 2H). MS(*m/z*) 345.04(M+H)⁺.

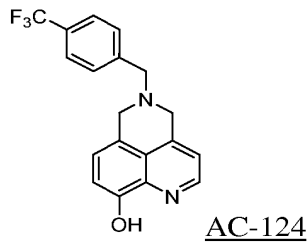
[0260] [화합물 AC-123]



[0261]

[0262] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.68(d, 1H), 7.33(dd, 2H), 7.15 내지 7.07(m, 3H), 7.06-6.99(m, 2H), 3.93(s, 4H), 3.76(s, 2H). MS(*m/z*) 295.1(M+H)⁺.

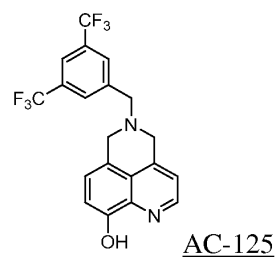
[0263] [화합물 AC-124]



[0264]

[0265] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.66(s, 1H), 8.72(d, 1H), 7.70(d, 2H), 7.58(d, 2H), 7.29(d, 1H), 7.15(d, 1H), 6.97(d, 1H), 3.90(d, 2H), 3.85(d, 2H), 3.84(d, 2H). MS(m/z) 345.1(M+H) $^+$.

[0266] [화합물 AC-125]



[0267]

[0268] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.68(s, 1H), 8.72(d, 1H), 8.03(d, 3H), 7.30(d, 1H), 7.16(d, 1H), 6.98(d, 1H), 3.95(d, 2H), 3.94(d, 2H), 3.88(d, 2H). MS(m/z) 413.08(M+H) $^+$.

[0269] 전술한 화합물을 예컨대 J. Biol. Chem, 2011, 286 (11), 9646에 기술된 것과 같은 비스-ANS 형광분석법 같은 측정법을 사용하여 단백질 응집의 억제 및 역전을 평가하였다. 상기에서 제조한 모든 화합물은 상기 2가지 분석법에서 모두, 아연(II)의 존재하에 EC_{50} 이 0.000001mM 내지 0.10mM을 나타내는 것으로 측정되었다.

[0270] Zn^{2+} 에 의한 침전 및 A β 1-42 용해도에 대한 비스-ANS의 효과

[0271] 트리스-HCl 완충액(50mM, pH 7.4) 중의 A β 1-42(25 μM)는 상온에서 ZnCl_2 (25 μM) 및 비스-ANS(50 μM)의 존재 또는 부재하에 10분 동안 배양되었다. 시약을 첨가한 직후에, '시간 0'의 분취물을 제거하고 트리스-HCl 완충액 중에서 25배 희석시키고, 액체 N_2 중에서 스냅 냉동(snap frozen)시킨 다음, -80°C 에서 보관하였다. 10분 배양 후, 이 혼합물은 옵티마T MAX-XP 벤치탑(Optima MAX-XP Benchtop) 초원심분리기에서 154,000g(TLA-55 회전)에서 120분 동안 4°C 에서 원심분리하였다. 이어서, 상등액(supernatant) 샘플을 수집하고, 펩티드 함량에 대한 도트 블롯(dot blot) 검정법으로 출발물질의 샘플과 비교하여, 침전으로 인해 손실된 초기 펩티드 양을 정량화하였다.

[0272] 이오노포어(Ionophore) 연구: 일반적으로, 이오노포어 분석은 금속을 세포 내로 이동시킬 수 있는 분자의 능력을 측정한다. M17 인간 신경아세포종 세포를 밤새 플레이팅시켜 실험 당시에 70% 컨플루언시(confluency)(1백만 셀)가 되게 하였다. 모든 실험은 이중으로 수행하였다. 세포를 1mL의 옵티-MEM(Invitrogen사 제품) I에서 10% FBS, 나트륨 피르베이트(Sodium Pyruvate), NEAA 및 펜스트렙(PenStrep)(다양한 농도의 화합물, 및 염화물로서의 $10\mu\text{M}$ 의 Cu^{2+} , Zn^{2+} 또는 Fe^{3+} 의 존재 또는 부재 하에서)을 첨가하여 5시간 동안 37°C 에서 배양하였다. 배양이 끝날 무렵, 배지를 제거하고 1mL의 PBS로 대체하여 세포를 이동시킨 다음, 이것을 에펜도르프(Eppendorf) 튜브에 넣고 펠렛화시켰다. 이어서, 그 세포 펠렛은 Maynard, C.J., Cappai, R., Volitakis, I., Cherny, R.A., Masters, C.L., Li, Q.X. and Bush, A.I. (2006). Gender and genetic background effects on brain metal levels in APP transgenic and normal mice: implications for Alzheimer betaamyloid pathology. *J. Inorg. Biochem.* 100, 952-962에 이미 기술된 바와 같이 유도 결합된 플라즈마 질량 분석법(ICPMS)을 사용하여 금속 함량을 분석하였다.

[0273] Zn-유도 A β 침전물의 용해(ThT 분석법): 일 태양에서, ThT는 아밀로이드 같은 거대 단백질 응집체의 척도를

제공한다. A β 1-42(10 μ M)를 $ZnCl_2$ (20 μ M) 및 티오플라빈(ThT)과 함께 (1:2:2)의 물비로 24시간 동안 37°C에서 PBS(PH 6.6)의 회전 바퀴 상에서 배양하였다. 배양한 다음, 상기 혼합물(펩티드 응집체를 포함함)을 37°C에서 시험 화합물과 함께 회전하면서 추가로 2시간 동안 배양하였다. CQ 및 PBT2는 DMSO 중에서 5mM의 저장 농도로 용해시켰다. 적절하게는 DMSO 중에서 목적하는 최종 농도의 100배로 희석시킨 다음, 반응 완충액에 첨가하여 1% v/v PBS의 최종 DMSO 농도로 하였다. 미처리한 응집체 및 DMSO 대조군은 각 실험마다 포함시켰다. 2시간의 배양 후, 샘플은 LS55(Perkin Elmer사 제품) 형광계를 사용하여 ThT 형광성을 측정하였다. 데이터는 FL Winlab 소프트웨어(Perkin Elmer사 제품)를 사용하여 생성시켰다. 각 측정은 3회씩 수행하였다.

[0274]

관련 기술 및 제한에 대한 전술한 실시예들은 예시적인 것이며, 배타적인 것을 의도하지 않는다. 본원에서는 다수의 예시적 실시예, 태양 및 변형예를 제공하지만, 당업자는 특정의 개선, 변동, 부가 및 이들의 조합을 인지할 것이고, 그러한 실시예, 태양 및 변형의 특정한 하위-조합도 인지할 것이다. 다음의 특허청구범위는 그러한 모든 개선, 변동, 부가 및 이들의 조합을 포함하는 것으로 해석되며 또한 상기 실시예, 태양 및 변형의 특정한 하위-조합은 이들의 범위에 포함된다.

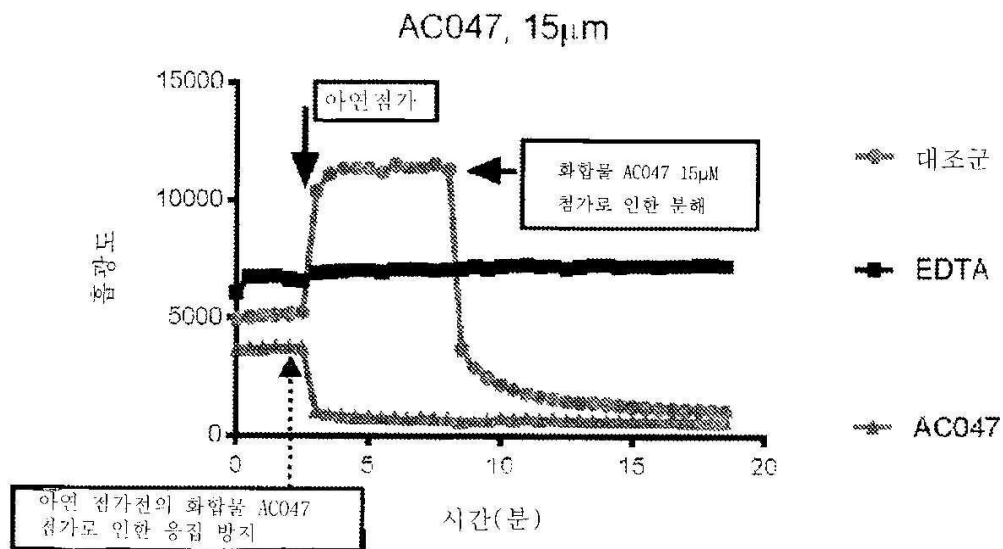
[0275]

본 출원 전반에 걸쳐 인용된 모든 문헌의 전체 내용은 본원에서 참고로 인용된다.

도면

도면1

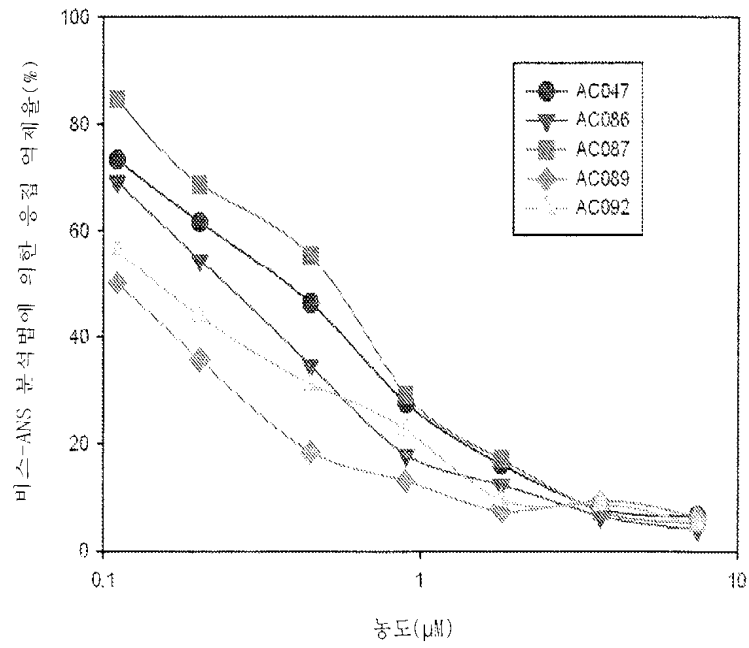
비스-ANS 분석법에서 AC047에 의한 첨가된 아연에 의한 응집 방지 및 아연 유도된 응집체 분해의 측정



도면2

화합물 농도 0.11 내지 7.5 μ M에서의 A β 응집의 방지

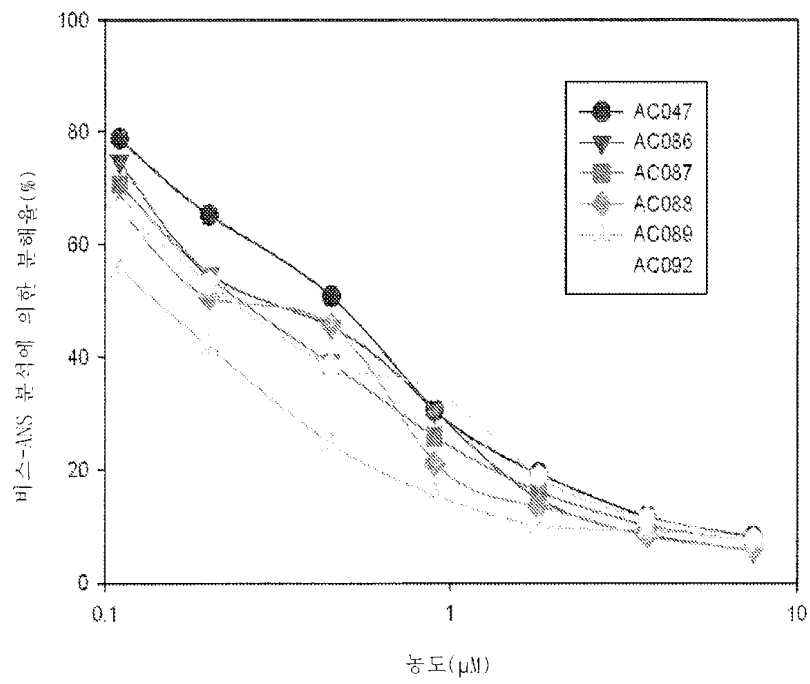
아연 유도된 A β (1-42) 응집의 억제



도면3

화합물 농도 0.11 내지 7.5 μ M에서의 A β 응집체의 제거

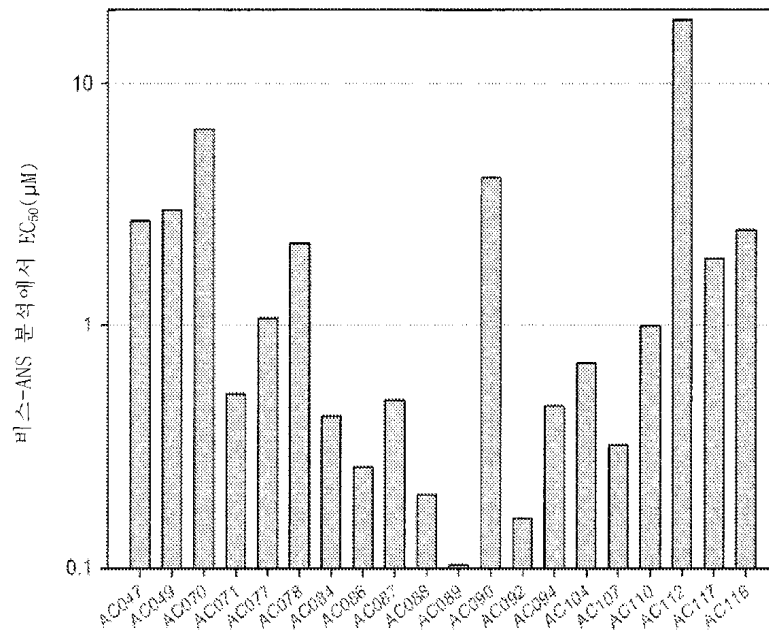
선택된 분자의 분해곡선



도면4

신규한 화합물에 의한 응집 방지를 계산한 EC_{50} 농도

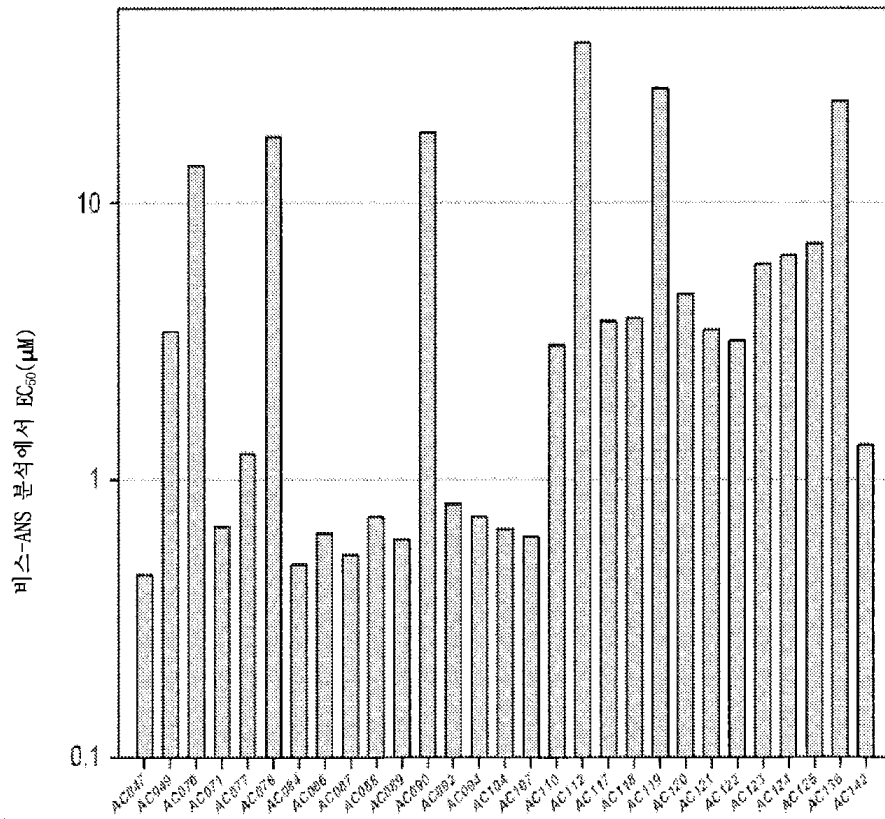
아연 유도된 $A\beta(1-42)$ 올리고머의 응집 방지



도면5

신규한 화합물에 의한 응집 제거를 계산한 EC₅₀ 농도

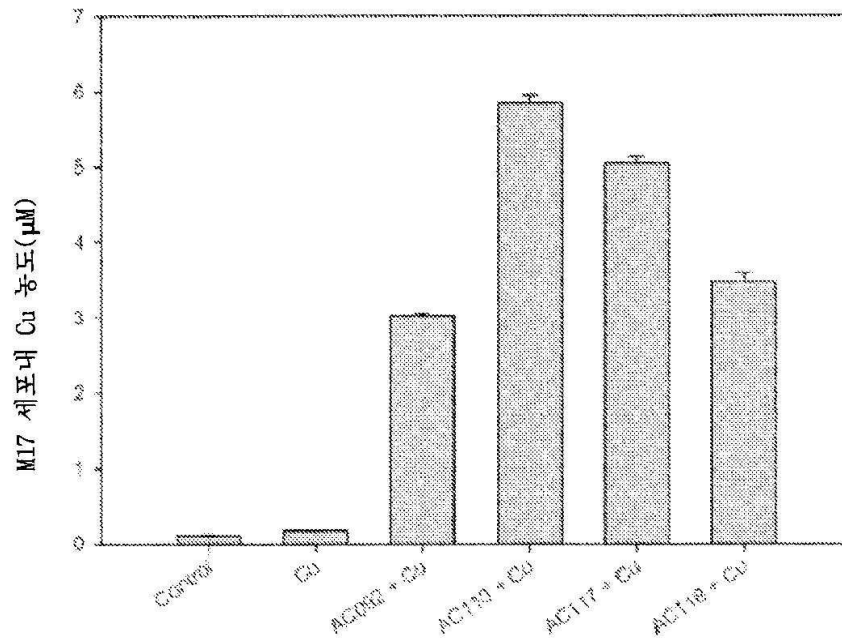
아연 유도된 Aβ(1-42) 올리고머의 분해



도면6

M17 세포에 대한 구리 이온노포어 분석; 10 μ M CuSO₄ + 10 μ M 이온노포어로 수행한 분석

M17 세포에 대한 구리 이온노포어 분석
10 μ M CuSO₄+10 μ M 이온노포어로 수행한 분석



도면7

ThT 분석법으로 측정 한 5 μ M 시험 분자에 의한 억제

