(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년06월22일
(11) 등록번호 10-1750119
(24) 등록일자 2017년06월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 311/82 (2006.01) *A61K 31/352* (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01) *A61K 31/498* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7015889
(22) 출원일자(국제) 2009년12월10일
심사청구일자 2014년12월10일
(85) 번역문제출일자 2011년07월08일
(65) 공개번호 10-2011-0092357
(43) 공개일자 2011년08월17일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2009/002865
(87) 국제공개번호 WO 2010/067078
국제공개일자 2010년06월17일
(30) 우선권주장
61/121,288 2008년12월10일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US03932415 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

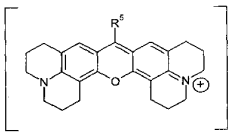
(73) 특허권자
위스타 레보레이토리스 리미티드
싱가포르 658066, 부킷 바톡 크레슨트 25, 더 엘리티스트 #06-13
(72) 발명자
클루너스 스코트
영국 에이비24 3유이 올드 애버딘 유니버시티 오브 애버딘 디파트먼트 오브 케미스트리 위스타 래보래토리즈 리미티드
스토리 존 머빈 데이비드
영국 에이비24 3유이 올드 애버딘 유니버시티 오브 애버딘 디파트먼트 오브 케미스트리 위스타 래보래토리즈 리미티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희

전체 청구항 수 : 총 19 항 심사관 : 감유림

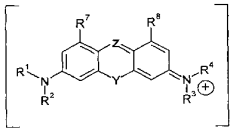
(54) 발명의 명칭 **의약으로서 3,6-이중치환된 크산틸륨 염**

(57) 요 약

본 발명은 대체로 본원에 더욱 정의한 바와 같은 하기 화학식 I 및 화학식 II의 화합물을 포함하는, 특정 크산틸륨 화합물을 이용하는 공정, 용도, 방법 및 재료에 관한 것이다. 이들 화합물은, 약물, 예를 들어 타우병증, 예컨대 알츠하이머병의 치료에서의 약물로서 유용하다.



(I)



(II)

(72) 발명자

리카드 자넷 엘리자베스

영국 에이비25 2지디 애버딘 포레스터힐 유니버시티 오브 애버딘 인스티튜트 오브 메디칼 사이언시즈 위스타 래보래토리즈 리미티드

홀슬리 데이비드

영국 에이비25 2지디 애버딘 포레스터힐 유니버시티 오브 애버딘 인스티튜트 오브 메디칼 사이언시즈 위스타 래보래토리즈 리미티드

해링톤 찰스 로버트

영국 에이비25 2지디 애버딘 포레스터힐 유니버시티 오브 애버딘 인스티튜트 오브 메디칼 사이언시즈 위스타 래보래토리즈 리미티드

위시크 클로드 미셸

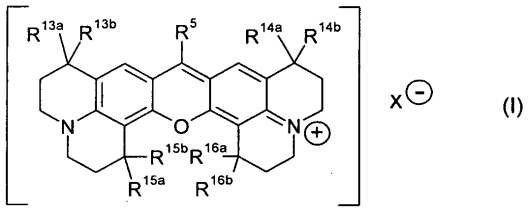
영국 에이비25 2지디 애버딘 포레스터힐 유니버시티 오브 애버딘 인스티튜트 오브 메디칼 사이언시즈 위스타 래보래토리즈 리미티드

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물을 포함하는, 요법에 의해 인간 또는 동물 신체의 타우병증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약학 조성물:



(I)

상기 식에서,

X^-는 반대 이온이고;

$-R^5$는 독립적으로 -H, 또는 1 이상의 치환기 $-R^{5A}$로 치환되거나 또는 비치환된 포화된 C_{1-6}알킬, 또는 1 이상의 치환기 $-R^{5A}$로 치환되거나 또는 비치환된 페닐이고;

각각의 $-R^{5A}$는 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-OR^6$, -SH, $-SR^6$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^6$, $-NR^6{}_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-NR^6C(=O)R^6$, $-C(=O)OR^6$, $-OC(=O)R^6$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^6$ 및 $-C(=O)NR^6{}_2$, $-C(=O)R^6$, -C(=O)OH, $-S(=O)R^6$, $-S(=O)_2R^6$ 및 $-S(=O)_2OH$에서 선택되고;

각각의 $-R^6$은 독립적으로 포화된 지방족 C_{1-4}알킬, 페닐 또는 벤질이고;

$-R^{13a}$, $-R^{13b}$, $-R^{14a}$, $-R^{14b}$, $-R^{15a}$, $-R^{15b}$, $-R^{16a}$ 및 $-R^{16b}$는 각각 독립적으로 H 및 포화된 지방족 C_{1-4} 알킬에서 선택되는 약학 조성물.

청구항 2

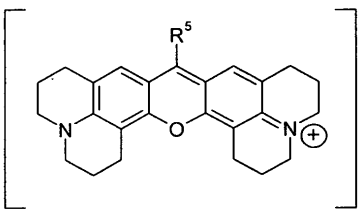
제1항에 있어서, X^-는 NO_3^-, ClO_4^-, F^-, Cl^-, Br^-, I^-, $ZnCl_3^-$, $FeCl_4^-$ 및 PF_6^-로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, $-R^5$는 -H인 약학 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 Ic의 화합물인 약학 조성물:

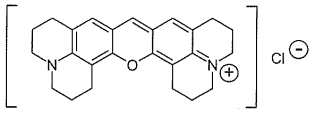
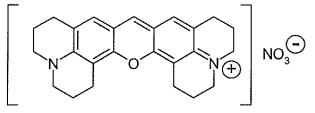
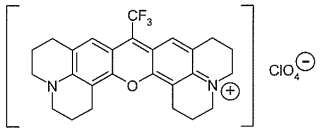
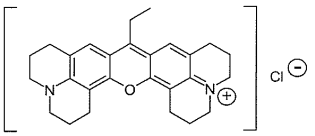


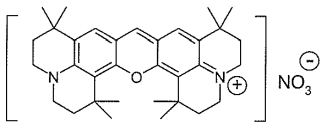
(Ic)

상기 식에서, X 및 R^5는 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같다.

청구항 5

제4항에 있어서, 화합물이 하기 화학식의 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약학 조성물:

화합물	구조 및 명칭
A	 2,3,6,7,12,13,16,17-옥타하이드로-1H,5H,11H,15H-디퀴놀리지노[1,9-bc:1',9'-hi] 크산틸륨 클로라이드
B	 2,3,6,7,12,13,16,17-옥타하이드로-1H,5H,11H,15H-디퀴놀리지노[1,9-bc:1',9'-hi] 크산틸륨 나이트레이트
C	 8-(트리플루오로메틸)-2,3,5,6,11,12,14,15-옥타하이드로-1H,4H,10H,13H-디퀴놀리지노[9,9a,1-bc;9',9a'1'-hi] 크산틸륨 퍼클로레이트
D	 8-에틸-2,3,6,7,12,13,16,17-옥타하이드로-1H,5H,11H,15H-디퀴놀리지노[1,9-bc;1',9'-hi] 크산틸륨 클로라이드

화합물	구조 및 명칭
AE	 1,1,7,7,11,11,17,17-옥타메틸-2,3,6,7,12,13,16,17-옥타하이드로-1H,5H,11H,15H-디퀴놀리지노[1,9-bc:1',9'-hi] 크산틸륨 나이트레이트

.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서,

환자에서 알츠하이머병(AD), 피크병, 진행성 핵상 마비(PSP), 전측두엽 치매(FTD), 염색체 17과 연관된 파킨슨증(FTDP-17), 탈억제-치매-파킨슨증-근위축증 복합증(DDPAC), 담창구-다리-흑질 변성(pallido-ponto-nigral degeneration; PPND), 괌-ALS 증후군, 담창구-흑질-루이체 변성(pallido-nigro-luysian degeneration; PNLD), 피질-기저 변성(CBD), 은친화성 입자 치매(AgD), 권투선수 치매(DP), 다운 증후군(DS), 루이소체 치매(DLB), 아급성 경화성 범뇌염(SSPE), 약한 인지 손상(MCI), C형 뉴만 피크병(NPC), B형 산필리포 증후군, 점액성 다당류증 III B(MPS III B), 근긴장성 이영양증(DM), 제1형 근긴장성 이영양증(DM1) 또는 제2형 근긴장성 이영양증(DM2), 또는 만성 외상성 뇌병증(CTE)의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약학 조성물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 치료 또는 예방은 콜린에스터라제 억제제를 이용한 치료; 또는 도네페질, 리바스티그민, 또는 갈란타민을 이용한 치료; 또는 NMDA 수용체 길항제를 이용한 치료; 또는 메만틴을 이용한 치료; 또는 무스카린성 수용체 작용제를 이용한 치료; 또는 베타-아밀로이드로의 아밀로이드 전구체 단백질 프로세싱의 억제제를 이용한 치료를 더 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 치료 또는 예방은 콜린에스터라제 억제제를 이용한 치료; 또는 도네페질, 리바스티그민, 또는 갈란타민을 이용한 치료; 또는 NMDA 수용체 길항제를 이용한 치료; 또는 메만틴을 이용한 치료; 또는 무스카린성 수용체 작용제를 이용한 치료; 또는 베타-아밀로이드로의 아밀로이드 전구체 단백질 프로세싱의 억제제를 이용한 치료를 더 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 9

시험관 내에서 타우 단백질의 응집을 역전하는 방법으로서, 단백질 또는 응집물을 제1항 또는 제2항에 정의된 바와 같은 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 역전 방법.

청구항 10

시험관 내에서 타우 단백질의 응집을 억제하는 방법으로서, 단백질 또는 응집물을 제1항 또는 제2항에 정의된 바와 같은 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 억제 방법.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 정의된 바와 같은 화합물을 포함하는, 환자의 타우병증을 진단하는데 사용하기 위한 진단 시약으로서, 상기 화합물은 1 이상의 검출가능한 표지가 도입되거나, 접합되거나, 킬레이팅되거나, 또는 회합되는 것인 진단 시약.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 정의된 바와 같은 화합물을 포함하는, 환자의 타우병증을 예측하는데 사용하기 위한 예측 시약으로서, 상기 화합물은 1 이상의 검출가능한 표지가 도입되거나, 접합되거나, 킬레이팅되거나, 또는 회합되는 것인 예측 시약.

청구항 13

시험관 내에서 타우 단백질 또는 응집된 타우 단백질을 표지화하는 방법으로서,

타우 단백질 또는 응집된 타우 단백질을 제1항 또는 제2항에 정의된 바와 같은 화합물과 접촉시키는 단계로서, 상기 화합물은 1 이상의 검출가능한 표지가 도입되거나, 접합되거나, 킬레이팅되거나, 또는 회합되는 것인 단계를 포함하는 것인 표지화 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 타우 단백질 또는 응집된 타우 단백질에 결합된 상기 화합물의 존재, 양 또는 존재 및 양을 검출하는 단계를 더 포함하는 것인 시험관 내에서 타우 단백질 또는 응집된 타우 단백질을 표지화하는 방법.

청구항 15

시험관 내에서 타우 단백질 또는 응집된 타우 단백질을 검출하는 방법으로서,

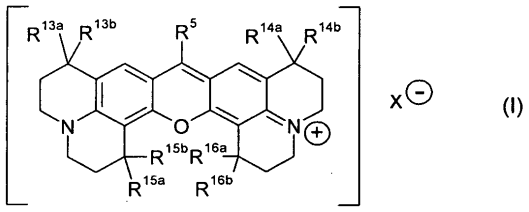
타우 단백질 또는 응집된 타우 단백질을 제1항 또는 제2항에 정의된 바와 같은 화합물과 접촉시키는 단계로서, 상기 화합물은 1 이상의 검출가능한 표지가 도입되거나, 접합되거나, 킬레이팅되거나, 또는 회합되는 것인 단계; 및

타우 단백질 또는 응집된 타우 단백질에 결합된 상기 화합물의 존재, 양 또는 존재 및 양을 검출하는 단계

를 포함하는 것인 검출 방법.

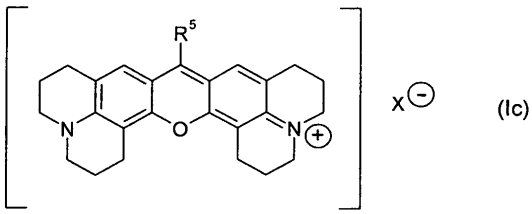
청구항 16

하기 화학식 I의 화합물 및 화학식 Ic의 화합물로부터 선택되는 화합물:



(I)

상기 식에서, X, R^5, $-R^{13a}$, $-R^{13b}$, $-R^{14a}$, $-R^{14b}$, $-R^{15a}$, $-R^{15b}$, $-R^{16a}$ 및 $-R^{16b}$는 제1항에 정의된 바와 같고, 단, 화합물이 2,3,6,7,12,13,16,17-옥타하이드로-1H,5H,11H,15H-디퀴놀리지노[1,9-bc:1',9'-hi] 크산틸륨 클로라이드("화합물 A"), 8-(트리플루오로메틸)-2,3,5,6,11,12,14,15-옥타하이드로-1H,4H,10H,13H-디퀴놀리지노[9,9a,1-bc;9',9a'1'-hi] 크산틸륨 퍼클로레이트("화합물 C"), 또는 2,3,6,7,12,13,16,17-옥타하이드로-1H,5H,11H,15H-디퀴놀리지노[1,9-bc:1',9'-hi] 크산틸륨 퍼클로레이트("화합물 X")는 아니며;



(Ic)

상기 식에서, X 및 R^5는 제1항에 정의된 바와 같고, 단, 화합물이 2,3,6,7,12,13,16,17-옥타하이드로-1H,5H,11H,15H-디퀴놀리지노[1,9-bc:1',9'-hi] 크산틸륨 클로라이드("화합물 A"), 8-(트리플루오로메틸)-2,3,5,6,11,12,14,15-옥타하이드로-1H,4H,10H,13H-디퀴놀리지노[9,9a,1-bc;9',9a'1'-hi] 크산틸륨 퍼클로레이트("화합물 C"), 또는 2,3,6,7,12,13,16,17-옥타하이드로-1H,5H,11H,15H-디퀴놀리지노[1,9-bc:1',9'-hi] 크산틸륨 퍼클로레이트("화합물 X")는 아니다.

청구항 17

제16항에 따른 화합물을 1 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제와 함께 포함하는, 요법에 의해 인간 또는 동물 신체의 타우병증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약학 조성물.

청구항 18

제1항 또는 제2항에 있어서, 1 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제를 더 포함하는 약학 조성물.

청구항 19

약학 조성물의 제조 방법으로서, 제1항, 제2항 또는 제16항 중 어느 하나의 항에 정의된 바와 같은 화합물을 1 이상의 다른 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제와 함께 혼합하여 개별 단위를 얻는 단계를 포함하고, 각 단위는 미리 정해진 양의 활성 화합물을 함유하는 것인 제조 방법.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 대체로 특정 크산틸륨 화합물을 이용하는 공정, 용도, 방법 및 재료에 관한 것이다. 이들 화합물은, 약물로서, 예를 들어 타우병증(tauopathies), 예컨대 알츠하이머병을 치료하는 약물로서 유용하다.

배 경 기 술

[0002] 다수의 특허 및 출판물은 본 발명 및 본 발명이 속한 분야를 보다 상세하 설명하고 기술하고자 본원에서 인용하였다. 각각의 참조문헌은 그들 각각의 참조문헌이 구체적으로 그리고 개별적으로 참조되어 편입된다고 지시된 바와 동일한 정도로, 본원의 개시내용에 전체로 참조하여 편입된다.

[0003] 달리 필요하지 않으면, 수반되는 청구항을 포함하여, 본 명세서 전반에서, 용어 "포함하다" 및 이의 별형 예컨대 "포함하는" 및 "포함하고"는 언급된 정수 또는 단계 또는 정수나 단계의 그룹을 포함시키는 것으로 이해하며 임의의 정수 단계 또는 정수나 단계의 그룹을 배제시키려는 것이 아니다.

[0004] 본 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용되는 단수형은 달리 명백하게 명시하지 않으면 복수형을 포함하는 것임을 주의해야 한다. 따라서, "약학 담체"에 대한 언급은 2 이상의 이러한 담체의 혼합물을 포함하는 것이다.

[0005] 범위는 본원에서 보통 "약" 하나의 특정 값에서, 및/또는 "약" 다른 특정값까지로 표현된다. 이러한 범위를 나

타낼 때 다른 구체예는 하나의 특정 값에서 및/또는 다른 특정값까지를 포함한다. 유사하게, 수치를 "약"을 사용하여 대략적으로 나타낼 때, 특정값은 다른 구체예를 형성함을 이해한다.

[0006] 치매의 병태 예컨대 알츠하이머병(AD)은 흔히 발병된 환자의 뇌에 신경원섬유 매듭(NFT) 및 β-아밀로이드판 등과 같은 단백질성 구조체의 세포내 및/또는 세포내 침착물의 진행성 축적으로 특징된다. 이들 병변들의 출현은 대개는 인지 손상뿐만 아니라, 병적인 신경원섬유 변성 및 뇌 위축과 상관있다(예를 들어, [Mukaetova-Ladinska, E.B., et al., 2000, Am. J. Pathol., Vol. 157, No. 2, pp. 623-636] 참조).

[0007] AD에서, 신경염성판과 NFT는 쌍 나선 필라멘트(PHF)를 함유하고, 이의 주요 성분은 미세관-연관된 단백질 타우이다(예를 들어, 문헌 [Wischik et al., 1988, PNAS USA, Vol. 85, pp. 4506-4510] 참조). 판은 또한 아밀로이드 전구 단백질(APP)의 비정상적인 프로세싱에 의해 유도되는 세포외 β-아밀로이드 원섬유를 함유한다(Kang et al., 1987, Nature, Vol. 325, p. 733). Wischik 등의 논문(("Nurobiology of Alzheimer's Disease", 2nd Edition, 2000, Eds. Dawbarn, D. and Allen, S.J., The Molecular and Cellular Neurobiology Series, Bios Scientific Publishers, Oxford)은 신경변성 치매의 병변에 있어 타우 단백질의 추정 역할을 상세히 설명하고 있다. 정상형의 타우 상실, 병적 PHF의 축적, 및 중전두엽 피질에서의 시냅스 상실은 모두 연관 인지 손상과 상관된다. 또한, 시냅스 상실과 피라미드 세포 상실 둘 모두는 타우-반응성 신경원섬유 병변의 형태측정과 상관되고, 분자 수준에서, 타우 단백질 풀의 거의 모든 재분포가 알츠하이머병에서는 가용성에서 중합형(즉, PHF)이라는 것과 유사하다.

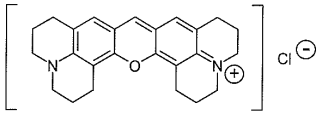
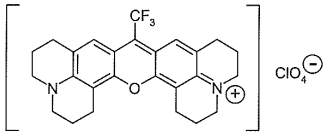
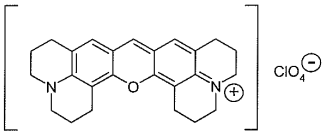
[0008] 타우는 교대식-접합 이소폼으로 존재하는데, 이는 미세관-결합 도메인에 상응하는 반복 서열의 3 또는 4 카피를 포함한다(Goedert, M., et al., 1989, EMBO J., Vol. 8, pp. 393-399; Goedert, M., et al., 1989, Neuron, Vol. 3, pp. 519-526). PHF의 타우는 단백질가수분해에 의해 코어 도메인으로 프로세싱되며(Wischik, C.M., et al., 1988, PNAS USA, Vol. 85, pp. 4884-4888; Wischik et al., 1988, PNAS USA, Vol. 85, pp. 4506-4510; Novak, M., et al., 1993, EMBO J., Vol. 12, pp. 365-370) 이 도메인은 반복 도메인의 위상변이형으로 구성되고; 단지 3개의 반복부만이 안정한 타우-타우 상호작용에 관여한다(Jakes, R., et al., 1991, EMBO J., Vol. 10, pp. 2725-2729). 일단 형성되면, PHF-유사 타우 응집체는 후속 포획을 위한 씨드로서 작용하고 전체 길이 타우 단백질의 단백질가수분해 프로세싱을 위한 주형을 제공한다(Wischik et al., 1996, PNAS USA, Vol. 93, pp. 11213-11218).

[0009] PHF로 도입된 타우의 반복 도메인에서 관찰되는 위상 변이는 반복 도메인이 필라멘트로 도입되는 동안 유도성 입체구조 변화를 겪는 것을 의미한다. AD의 개시 동안, 이러한 입체구조 변화는 병적인 기질, 예컨대 손상되거나 돌연변이된 막 단백질에 타우가 결합하는 것에 의해 시작될 수 있는 것으로 예상된다(Wischik, C.M., et al., 1997, in "Microtubule-associated proteins: modifications in disease", Eds. Avila, J., Brandt, R. 및 Kosik, K. S.(Harwood Academic Publishers, Amsterdam) pp.185-241).

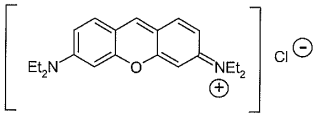
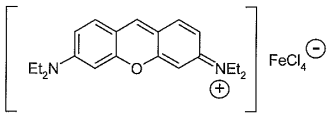
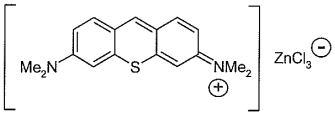
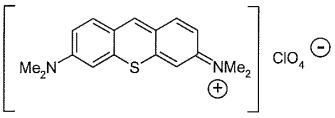
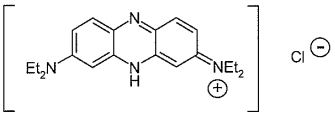
[0010] 그들의 형성과 축적 과정 동안, PHF는 먼저, 아마도 PHF 어셈블리 동안 또는 그 전에 절단된 초기 타우 올리고머로부터, 세포질 내에서 무정형 응집체가 형성되도록 어셈블리되는 것으로 보인다(Mena, R., et al., 1995, Acta Neuropathol., Vol. 89, pp. 50-56; Mena, R., et al., 1996, Acta Neuropathol., Vol. 91, pp. 633-641). 다음으로 이들 필라멘트는 고전적인 세포내 NFT 형성을 계속한다. 이러한 점에서, PHF는 절단된 타우의 코어 및 퍼지 외피 함유 전장 타우로 구성된다(Wischik et al., 1996, PNAS USA, Vol. 93, pp. 11213-11218). 어셈블리 프로세스는 기하급수적이고, 세포의 정상 기능 타우 풀을 소모하고 새로운 타우 합성을 유도하여 결손물을 만든다(Lai, R. Y. K., et al., 1995, Neurobiology of Ageing, Vol. 16, No. 3, pp. 433-445). 결국, 뉴런의 기능 손상이 세포 사멸 지점까지 진행되어, 세포외 NFT가 남겨진다. 세포 사멸은 세포외 NFT의 수와 매우 높은 상관관계가 있다(Wischik et al., in 'Neurobiology of Alzheimer's Disease' 2nd Edition, 2001, Eds. Dawbarn, D. and Allen, S.J., The Molecular 및 Cellular Neurobiology Series, Bios Scientific Publishers, Oxford). 매듭이 세포외 공간으로 돌출되므로, 뉴런의 퍼지 외피가 점진적으로 손실되고 그에 상응하여 N 말단 타우 면역반응성이 손실되지만, 타우 면역원성의 보존은 PHF 코어와 연관되어 있다(Bondareff, W. et al., 1994, J. Neuropath. Exper. Neurol., Vol. 53, No. 2, pp. 158-164).

[0011] 크산틸륨 화합물(피로닌 화합물이라고도 함)은 이미 형광 염료로서 작용하는 것으로 확인되어 있다. 이전에 개시된 크산틸륨 화합물은 하기 화합물들을 포함한다:

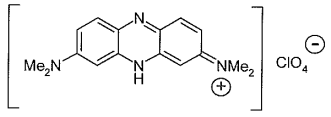
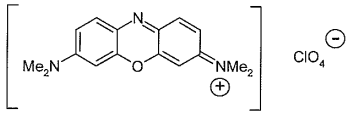
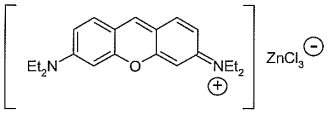
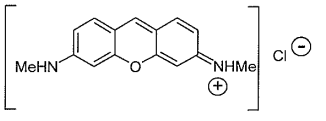
[0012]

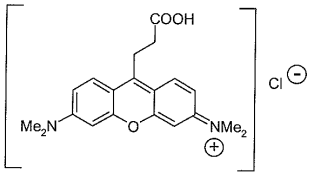
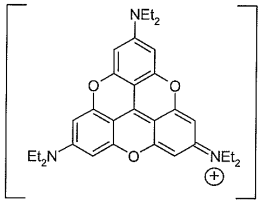
화합물	*구조 및 명칭*	*인용*
A	 2,3,6,7,12,13,16,17-옥타하이드로-1H,5H,11H,15H-디퀴놀리지노[1,9-bc:1',9'-hi] 크산틸륨 클로라이드	참조예: US 3 932 415
C	 8-(트리플루오로메틸)-2,3,5,6,11,12,14,15-옥타하이드로-1H,4H,10H,13H-디퀴놀리지노[9,9a,1-bc;9',9a'1'-hi] 크산틸륨 퍼클로레이트	참조예: Haley et al.
X	 2,3,6,7,12,13,16,17-옥타하이드로-1H,5H,11H,15H-디퀴놀리지노[1,9-bc:1',9'-hi] 크산틸륨 퍼클로레이트	참조예: Prostota et al.

[0013]

화합물	구조 및 명칭	인용
E	 3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 클로라이드	참조예: J. Biehringer *Journal Fur Praktische Chemie*
G	 3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 철 테트라클로라이드	참조예: JP 2000 344684 Chamberlin et al.
LZ	 3,6-비스(디메틸아미노)티오크산틸륨 아연 트리클로라이드	참조예: Nealey et al.
LP	 3,6-비스(디메틸아미노)티오크산틸륨 퍼클로레이트	참조예: Müller et al.
MC	 3,7-비스(디에틸아미노)페나지늄 클로라이드	참조예: Gloster et al.

[0014]

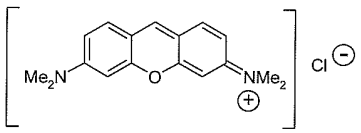
화합물	구조 및 명칭	인용
MP	 3,7-비스(디메틸아미노)페나지늄 퍼클로레이트	참조예: Müller et al.
O	 3,7-비스(디메틸아미노)옥사지늄 퍼클로레이트	참조예: Müller et al.
Y	 3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 아연 트리클로라이드	참조예: Albert
Z	 3,6-비스-메틸아미노 크산틸륨 클로라이드	참조예: DE 65282

화합물	구조 및 명칭	인용
AA	 9-(2-카르복시에틸)-3,6-비스-디메틸아미노 크산틸륨 클로라이드	참조예: JP 2000/344684
AL	 2,6,10-트리스-디에틸아미노-4,8,12-트리옥사트리안굴레움 헥사플루오로포스페이트	참조예: Laursen, et al

[0015]

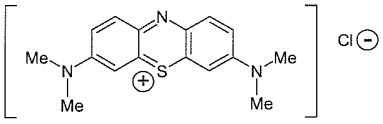
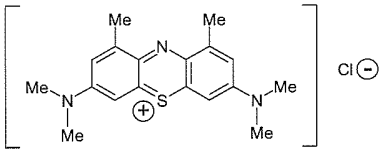
[0016] JP 2000/344684는 β-아밀로이드 단백질을 축적시키는 질환에 대한 프로브로서, 크산틸륨 화합물, 예컨대 화합물 G 및 AA의 용도를 기술하고 있다.

[0017] WO 96/30766은 타우-타우 단백질 상호작용을 억제할 수 있는, 크산틸륨 화합물, DMAXC의 용도를 기술하고 있다:

화합물	구조 및 명칭
DMAXC	 3,6-비스-디메틸아미노 크산틸륨 클로라이드

[0018]

[0019] 디아미노페노티아진은 이전에 타우 단백질 응집을 억제하고 PHF의 구조를 파괴하며, PHF 코어의 단백질가수분해 안정성을 반전시키는 것으로 확인되었다(WO 96/30766, F Hoffman-La Roche). 이러한 화합물들은 알츠하이머병을 포함한, 다양한 질환의 치료 또는 예방에서 사용하기 위해 개시되었다. 이들은 그중에서도 특히 다음의 화합물들을 포함한다:

화합물	구조 및 명칭
MTC	 메틸-티오니늄 클로라이드
DMMTC	 1,9-디메틸-메틸-티오니늄 클로라이드

[0020]

[0021] 본원에서 사용되는, 용어 "크산틸륨 화합물"은 대체로 크산틸륨 코어 구조를 갖는 화합물 및 이에 제한되지 않지만 티오크산틸륨, 페나지늄, 옥사지늄 및 티오니늄을 포함하는 관련 코어 구조를 갖는 화합물을 의미함을 이해한다.

[0022] 상기 개시내용에도 불구하고, 이전에 효율적인 타우 단백질 응집 억제제로서 특이적으로 동정되지 않은, 1 이상

의 크산틸륨 화합물의 제공이 당분야에 기여하게 되는 것임을 인식하게 될 것이다.

발명의 내용

[0023] 이제 본 발명자는 예를 들어, 상기 기술된 종래 화합물과 비교하여, 일정한 다른 목적하는 특성을 갖는 바람직한 형태로 존재하는, 효율적인 타우 단백질 응집 억제제로서 일정한 크산틸륨 화합물을 동정하였다.

[0024] 상기 기술된 바와 같이, 타우 단백질은 어셈블리와 디스어셈블리의 반복 주기 동안 미세관과 공동정제된 다수의 단백질 패밀리 중 하나로 특징규명되었고(Shelanski *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1973, *70*, 765-768), 미세관-연관-단백질(MAP)로서 알려져 있다. 타우 패밀리 구성원은 특징적인 N-말단 절편, 뇌에서 발생적으로 조절되는, N-말단 절편에 삽입된 대략 50 아미노산의 서열, 31-32 아미노산의 3 또는 4 탠덤 반복부로 구성된 특징적인 탠덤 반복 영역, 및 C-말단 꼬리부를 갖는다는 공통 특징을 공유한다.

[0025] 1 이상의 크산틸륨 화합물이 당분야에서 알려져 있는데, 예를 들어 화합물 A(2,3,6,7,12,13,16,17-옥타하이드로-1H,5H,11H,15H-디퀴놀리지노[1,9-bc:1',9'-hi] 크산틸륨 클로라이드)가 US 3,932,415에 기술되어 있다. 그러나, 이들 중 어떠한 것도 타우 단백질 응집 억제제로서 종래에 개시된 적이 없는 것으로 여겨진다.

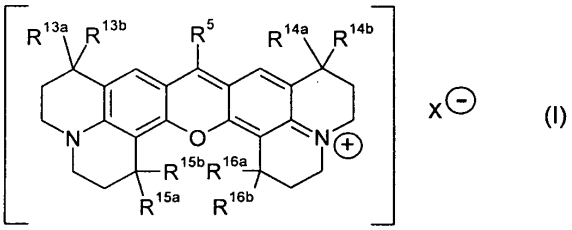
[0026] 따라서, 본 발명은 타우 단백질 응집 억제제로서, 그리고 타우 단백질 응집과 연관된 질환("타우병증")의 치료제 또는 예방제로서 이들 화합물을 적용하는 방법, 용도, 조성물 및 다른 재료에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이들 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0027] 본 발명의 이러한 측면 및 다른 측면은 이하에서 상세히 설명한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] *화합물*

[0029] 일 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 및 특히 의약에서 이들의 용도를 제공한다:

[0030] 

(I)

[0031] 상기 식에서,

[0032] X^-는 음이온이고;

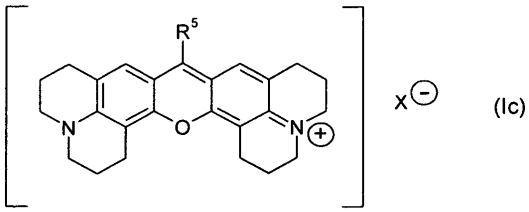
[0033] R^5는 독립적으로 -H, 또는 1 이상의 치환기 $-R^{5A}$로 치환되거나 또는 미치환되는, 포화된 C_{1-6}알킬, 또는 1 이상의 치환기 -R5A로 치환되거나 또는 미치환되는 페닐이고;

[0034] 각각의 $-R^{5A}$는 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-OR^6$, -SH, $-SR^6$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^6$, $-NR^6_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-NR^6C(=O)R^6$, $-C(=O)OR^6$, $-OC(=O)R^6$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^6$, $-C(=O)NR^6_2$, $-C(=O)R^6$, -C(=O)OH, $-S(=O)R^6$, $-S(=O)_2R^6$, 및 $-S(=O)_2OH$에서 선택되며;

[0035] 각각의 $-R^6$은 독립적으로 포화된 지방족 C_{1-4}알킬, 페닐, 또는 벤질이고;

[0036] $-R^{13a}$, $-R^{13b}$, $-R^{14a}$, $-R^{14b}$, $-R^{15a}$, $-R^{15b}$, $-R^{16a}$, 및 $-R^{16b}$은 각각 독립적으로 H 및 포화된 지방족 C_{1-4} 알킬에서 선택된다.

[0037] 일 구체예에서 $-R^{13a}$, $-R^{13b}$, $-R^{14a}$, $-R^{14b}$, $-R^{15a}$, $-R^{15b}$, $-R^{16a}$, 및 $-R^{16b}$는 모든 H이고, 화학식 Ic의 화합물을 제공한다.

[0038] 

(Ic)

[0039] 상기 식에서, X 및 R^5는 상기 정의된 바와 같다.

[0040] 일 구체예에서 $-R^5$는 독립적으로 -H, 또는 1 이상의 치환기 $-R^{5A}$로 치환되거나 또는 미치환되는, 포화된 C_{1-6}알킬이다.

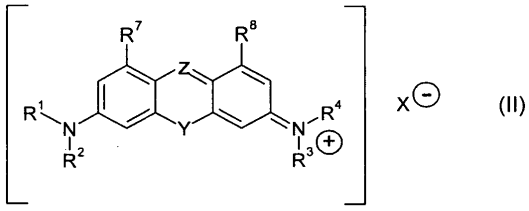
[0041] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I 또는 I'의 화합물이고, 단 하기 화합물은 아닌 것을 조건으로 한다:

[0042] 2,3,6,7,12,13,16,17-옥타하이드로-1H,5H,11H,15H-디퀴놀리지노[1,9-bc:1',9'-hi] 크산틸륨 클로라이드("화합물 A");

[0043] 8-(트리플루오로메틸)-2,3,5,6,11,12,14,15-옥타하이드로-1H,4H,10H,13H-디퀴놀리지노[9,9a,1-bc;9',9a'1'-hi] 크산틸륨 퍼클로레이트("화합물 C"); 또는

[0044] 2,3,6,7,12,13,16,17-옥타하이드로-1H,5H,11H,15H-디퀴놀리지노[1,9-bc:1',9'-hi] 크산틸륨 퍼클로레이트("화합물 X").

[0045] 본 발명의 추가 측면에서, 하기 화학식 II의 화합물, 및 특히 의약에서의 이의 용도를 제공한다:

[0046] 

(II)

[0047] 상기 식에서,

[0048] X^-는 반대 이온이고;

[0049] Y는 O, 및 Z is N 또는 $C-R^5$이거나; 또는

[0050] Y는 NH이고, 및 Z는 N이거나; 또는

[0051] Y는 S이고, 및 Z는 $C-R^5$이며;

[0052] $-R^1$ 및 $-R^2$는 각각 독립적으로 포화된 C_{1-6}알킬이거나, 또는

[0053] R^1 및 R^2는 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 포화된 C_{3-7} 복소환을 형성하고;

[0054] $-R^3$ 및 $-R^4$는 각각 독립적으로 포화된 C_{1-6}알킬이거나, 또는

[0055] R^3 및 R^4는 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 포화된 C_{3-7} 복소환을 형성하며;

[0056] $-R^5$는 독립적으로 -H, 1 이상의 치환기 $-R^{5A}$로 치환되거나 또는 미치환되는, 포화된 C_{1-6}알킬, 또는 1 이상의 치환기 $-R^{5A}$로 치환되거나 또는 미치환되는, 페닐이고;

[0057] 각각의 $-R^{5A}$는 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-OR^6$, -SH, $-SR^6$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^6$, $-NR^6_2$,

$-NHC(=O)R^6$, $-NR^6C(=O)R^6$, $-C(=O)OR^6$, $-OC(=O)R^6$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^6$, $-C(=O)NR^6_2$, $-C(=O)R^6$, $-C(=O)OH$, $-S(=O)R^6$, $-S(=O)_2R^6$, 및 $-S(=O)_2OH$에서 선택되며;

[0058] 각각의 $-R^6$은 독립적으로 포화된 지방족 C_{1-4}알킬, 페닐, 또는 벤질이고;

[0059] $-R^7$ 및 $-R^8$은 각각 독립적으로 -H, 포화된 C_{1-4}알킬, C_{2-4}알케닐 및 할로겐화된 C_{1-4}알킬에서 선택되고;

[0060] 부가적으로, Z가 C-R^5이고 R^5가 페닐일 때, $-R^7$ 및 $-R^8$은 각각 독립적으로 상기 R^5에 결합된 가교기, W일 수 있으며;

[0061] W는 O, NR^{17}, S, 또는 $C(R^{17})_2$이고, 각각의 R^{17}은 독립적으로 H, 포화된 지방족 C_{1-4} 알킬 및 R^{5A}에서 선택된다.

[0062] 일 구체예에서, $-R^1$, $-R^2$, $-R^3$ 및 $-R^4$는 각각 독립적으로 포화된 지방족 C_{1-6}알킬이다.

[0063] 일 구체예에서, $-R^7$ 및 $-R^8$은 각각 독립적으로 -H, 포화된 C_{1-4}알킬, C_{2-4}알케닐 및 할로겐화된 C_{1-4}알킬에서 선택된다.

[0064] 일 구체예에서, $-R^5$는 독립적으로 -H, 1 이상의 치환기 $-R^{5A}$로 치환되거나 또는 미치환되는, 포화된 C_{1-6}알킬이다.

[0065] 일 구체예에서, $-R^1$, $-R^2$, $-R^3$ 및 $-R^4$ 중 1 이상은 독립적으로 미치환된 포화된 지방족 C_{2-6}알킬이다.

[0066] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 II의 화합물이지만, 단 하기 화합물은 아니다:

[0067] 3,6-비스(디메틸아미노)티오크산틸륨 아연 트리클로라이드("화합물 LZ");

[0068] 3,6-비스(디메틸아미노)티오크산틸륨 퍼클로레이트("화합물 LP");

[0069] 3,7-비스(디메틸아미노)페나지늄 클로라이드("화합물 MC");

[0070] 3,7-비스(디메틸아미노)페나지늄 퍼클로레이트("화합물 MP"); 또는

[0071] 3,7-비스(디메틸아미노)옥사지늄 클로라이드("화합물 O").

[0072] 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 II의 화합물이지만, 단 하기 화합물은 아니다:

[0073] 3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 클로라이드("화합물 E");

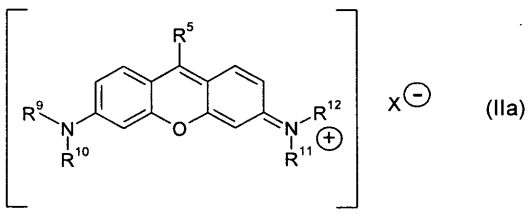
[0074] 3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 철 테트라클로라이드("화합물 G"); 또는

[0075] 3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 아연 트리클로라이드("화합물 Y").

[0076] 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 II의 화합물이지만, 단 이 화합물이 9-(2-카르복시에틸)-3,6-비스-디메틸아미노 크산틸륨 클로라이드("화합물 AA")는 아니다.

[0077] 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 II의 화합물이지만, 단 이 화합물이 3,6-비스-디메틸아미노 크산틸륨 클로라이드("DMAXC")는 아니다.

[0078] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 하기 화학식 IIa의 화합물, 및 특히 의약에서 이의 용도를 제공한다:

[0079] 

(IIa)

[0080] 상기 식에서,

[0081] X^-는 반대 이온이고;

[0082] $-R^9$ 및 $-R^{10}$은 각각 독립적으로 포화된 C_{1-6}알킬이거나; 또는 $-R^9$ 및 $-R^{10}$은 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 포화된 C_{3-7} 복소환을 형성하며;

[0083] $-R^{11}$ 및 $-R^{12}$는 각각 독립적으로 포화된 C_{1-6}알킬이거나, 또는

[0084] $-R^{11}$ 및 $-R^{12}$는 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 포화된 C_{3-7} 복소환을 형성하고;

[0085] $-R^5$는 화학식 II의 화합물에 따라 정의된 바와 같다.

[0086] 일 구체예에서, R^9, $-R^{10}$, $-R^{11}$ 및 $-R^{12}$는 각각 독립적으로 포화된 C_{2-6}알킬이다.

[0087] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 IIa의 화합물이지만, 단 이 화합물은 하기 화합물은 아니다:

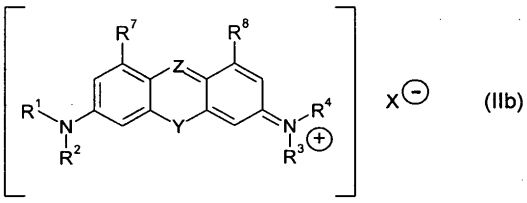
[0088] 3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 클로라이드("화합물 E");

[0089] 3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 철 테트라클로라이드("화합물 G");

[0090] 3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 아연 트리클로라이드("화합물 Y").

[0091] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 IIa의 화합물이지만, 단 이 화합물은 3,6-비스-디메틸아미노 크산틸륨 클로라이드(DMAXC)는 아니다.

[0092] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 하기 화학식 IIb의 화합물, 및 특히 의약에서 이의 용도를 제공한다:

[0093] 

(IIb)

[0094] 상기 식에서,

[0095] X^-는 반대 이온이고;

[0096] Y는 O 또는 NH이고, Z는 N이거나; 또는

[0097] Y는 S이고, Z는 C-R^5이며;

[0098] $-R^1$, $-R^2$, $-R^3$, $-R^4$, $-R^5$, $-R^7$ 및 $-R^8$은 화학식 II의 화합물에 따라 정의되는 바와 같다.

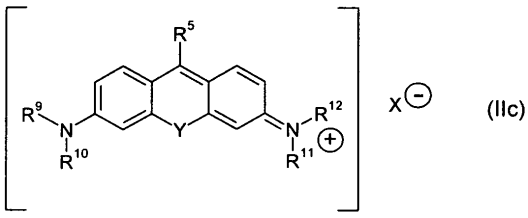
[0099] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 IIb의 화합물이지만, 단 하기 화합물은 아니다:

[0100] 3,6-비스(디메틸아미노)티오크산틸륨 아연 트리클로라이드("화합물 L");

[0101] 3,7-비스(디메틸아미노)페나지늄 클로라이드("화합물 M"); 또는

[0102] 3,7-비스(디메틸아미노)옥사지늄 클로라이드("화합물 O").

[0103] 본 발명의 다른 구체예에서, 하기 화학식 IIc의 화합물, 및 특히 의약에서 이의 용도를 제공한다:

[0104] 

(IIc)

[0105] 상기 식에서,

[0106] X^-는 반대 이온이고;

[0107] Y는 O 또는 S이며;

[0108] $-R^9$ 및 $-R^{10}$은 각각 독립적으로 포화된 C_{1-6}알킬이거나; 또는 R^9 및 R^{10}은 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 포화된 C_{3-7} 복소환을 형성하고;

[0109] $-R^{11}$ 및 $-R^{12}$는 각각 독립적으로 포화된 C_{1-6}알킬이거나, 또는

[0110] R^{11} 및 R^{12}는 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 포화된 C_{3-7} 복소환을 형성하고;

[0111] $-R^5$는 화학식 II의 화합물에 따라 정의되는 바와 같다.

[0112] 일 구체예에서, R^9, $-R^{10}$, $-R^{11}$ 및 $-R^{12}$는 각각 독립적으로 포화된 C_{2-6}알킬이다.

[0113] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 IIc의 화합물이나, 단 하기 화합물은 아니다:

[0114] 3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 클로라이드("화합물 E");

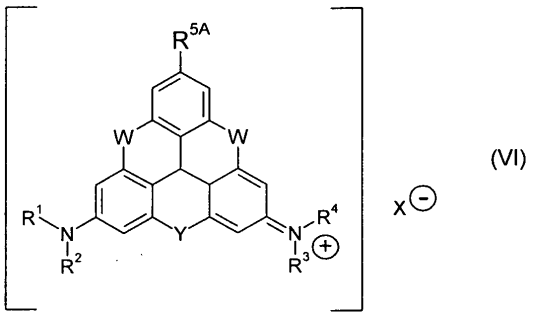
[0115] 3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 철 테트라클로라이드("화합물 G"); 또는

[0116] 3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 아연 트리클로라이드("화합물 Y").

[0117] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 IIc의 화합물이나, 단 3,6-비스-디메틸아미노 크산틸륨 클로라이드(DMAXC)는 아니다.

[0118] 다른 구체예에서, Z가 C-R^5이고, R^5는 페닐이며, $-R^7$ 및 $-R^8$은 각각 독립적으로, 상기 R^5에 결합된 가교기, W인 화합물, 및 의약에서 이의 용도를 제공한다.

[0119] 이들 화합물은 또한 하기 화학식 VI의 화합물로서 설명할 수 있다:

[0120] 

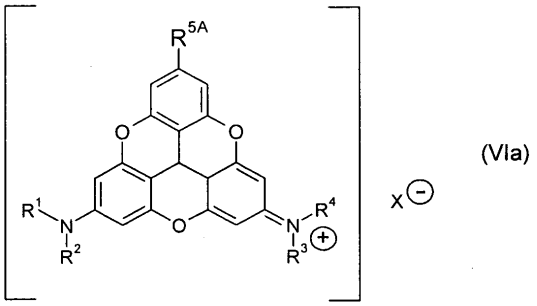
(VI)

[0121] 상기 식에서, X^-, Y, W, $-R^1$,$-R^2$, $-R^3$, $-R^4$ 및 $-R^{5A}$는 화학식 II의 화합물에 따라 정의된 바와 같다.

[0122] 일 구체예에서, $-R^1$, $-R^2$, $-R^3$ 및 $-R^4$ 중 1 이상은 독립적으로 미치환된 포화된 지방족 C_{2-6}알킬이다.

[0123] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 VI의 화합물이지만, 단 이 화합물은 2,6,10-트리스-디에틸아미노-4,8,12-트리옥사트리안굴레움 헥사플루오로포스페이트("화합물 AL")는 아니다.

[0124] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 하기 화학식 VIa의 화합물, 및 특히 의약에서 이의 용도를 제공한다:

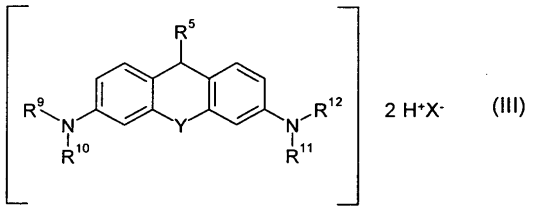
[0125] 

(VIa)

[0126] 상기 식에서, X^-, $-R^1$,$-R^2$, $-R^3$, $-R^4$, $-R^5$ 및 $-R^{5A}$는 화학식 VI의 화합물에 따라 정의된 바와 같다.

[0127] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 VIa의 화합물이지만, 단 이 화합물은 2,6,10-트리스-디에틸아미노-4,8,12-트리옥사트리안굴레움 헥사플루오로포스페이트("화합물 AL")는 아니다.

[0128] 본 발명의 추가 구체예에서, 화학식 III의 화합물, 및 특히 의약에서 이의 용도를 제공한다:

[0129] 

(III)

[0130] 상기 식에서,

[0131] X^-는 반대 이온이고;

[0132] Y는 O 또는 S이고;

[0133] $-R^9$ 및 $-R^{10}$은 각각 독립적으로 포화된 C_{1-6}알킬이거나; 또는

[0134] R^9 및 R^{10}은 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 포화된 C_{3-7} 복소환을 형성하고;

[0135] $-R^{11}$ 및 $-R^{12}$는 각각 독립적으로 포화된 C_{1-6}알킬이거나; 또는

[0136] R^{11} 및 R^{12}는 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 포화된 C_{3-7} 복소환을 형성하고;

[0137] $-R^5$는 화학식 II의 화합물에 따라 정의된 바와 같다.

[0138] 일 구체예에서, R^9, $-R^{10}$, $-R^{11}$ 및 $-R^{12}$는 각각 독립적으로 포화된 C_{2-6}알킬이다.

[0139] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 III의 화합물이지만, 단 이 화합물은 3,6-비스-디에틸아미노 크산텐 디하이드로클로라이드("화합물 H")는 아니다.

[0140] 화학식 (I), (Ic), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (VI) 및 (VIa)의 화합물은 본원에서 "크산틸륨 화합물" 또는 "본 발명의 화합물 또는 (달리 요구하지 않으면) "활성 화합물"으로서 기술된다.

[0141] 화학식 (I), (Ic), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (VI) 및 (VIa)의 화합물에 대해 바람직한 반대이온 및 치환기를 이하에 기술한다. 이들은 적절한 경우, 임의의 조합으로 조합가능하다. 상기 및 하기에 기술된 구체예의 각각, 그리고 모든 상용성 조합은, 각각 그리고 모든 조합이 개별적으로 명백하게 나열된 바와 같이, 본원에서 명백하게 개시된다.

[0142] *X^-에 바람직한 선택*

[0143] X^-는 반대 이온이다. X^-는 전기적 중성을 획득하도록 1 또는 그 이상의 반대이온이다.

[0144] 일 구체예에서, X^-는 음이온성 반대 이온이다.

[0145] 일 구체예에서, 각각의 X^-는 약학적으로 허용되는 음이온이다.

[0146] 일 구체예에서, 각각의 X^-는 NO_3^-, ClO_4^-, F^-, Cl^-, Br^-, I^-, $ZnCl_3^-$, $FeCl_4^-$, 및 PF_6^-.로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0147] 일 구체예에서, 각각의 X^-는 NO_3^-, ClO_4^-, Cl^- ,Br^-, I^-, $FeCl_4^-$, 및 PF_6^-로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0148] 일 구체예에서, 각각의 X^-는 NO_3^-, Cl^-, 및 ClO_4^-로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0149] 일 구체예에서, 각각의 X^-는 NO_3^-, Cl^-, Br^- 및 $FeCl_4^-$로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0150] 일 구체예에서, 각각의 X^-는 I^-, Br^-, NO_3^- 및 Cl^-로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0151] 일 구체예에서, 각각의 X^-는 I^-, NO_3^- 및 Cl^-로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0152] X^-는 $ZnCl_3^-$ 일 수 있다.

[0153] X^-는 NO_3^- 일 수 있다.

[0154] X^-는 Cl^- 일 수 있다.

[0155] X^-는 ClO_4^- 일 수 있다.

[0156] X^-는 Br^- 일 수 있다.

[0157] X^-는 I^- 일 수 있다.

[0158] X^-는 $FeCl_4^-$ 일 수 있다.

[0159] X^-는 PF_6^- 일 수 있다.

[0160] 일 구체예에서, X^-는 혼합된 음이온성 반대 이온이다. 일 구체예에서, 화합물은 혼합 염의 형태, 예를 들어 HNO_3 혼합 염 형태로 존재한다. 일 구체예에서, 화합물은 NO_3^- 및 HNO_3 혼합 염의 형태로 존재한다.

[0161] *$-R^{13a}$, $-R^{13b}$, $-R^{14a}$, $-R^{14b}$, $-R^{15a}$, $-R^{15b}$, $-R^{16a}$, 및 $-R^{16b}$에 대해 바람직한 선택*

[0162] $-R^{13a}$, $-R^{13b}$, $-R^{14a}$, $-R^{14b}$, $-R^{15a}$, $-R^{15b}$, $-R^{16a}$, 및 $-R^{16b}$는 각각 독립적으로, H 및 포화된 지방족 C_{1-4} 알킬에서 선택된다.

[0163] 일 구체예에서, $-R^{13a}$, $-R^{13b}$, $-R^{14a}$, $-R^{14b}$, $-R^{15a}$, $-R^{15b}$, $-R^{16a}$ 및 $-R^{16b}$는 각각 독립적으로 H이다.

[0164] 일 구체예에서, $-R^{13a}$, $-R^{13b}$, $-R^{14a}$, $-R^{14b}$, $-R^{15a}$, $-R^{15b}$, $-R^{16a}$ 및 $-R^{16b}$는 모두 H이다.

[0165] 일 구체예에서, $-R^{13a}$, $-R^{13b}$, $-R^{14a}$, $-R^{14b}$, $-R^{15a}$, $-R^{15b}$, $-R^{16a}$ 및 $-R^{16b}$는 각각 독립적으로 포화된 지방족 C_{1-4} 알킬이다.

[0166] 일 구체예에서, $-R^{13a}$, $-R^{13b}$, $-R^{14a}$, $-R^{14b}$, $-R^{15a}$, $-R^{15b}$, $-R^{16a}$ 및 $-R^{16b}$는 각각 독립적으로, 메틸, 에틸, n-프로필,

이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 및 t-부틸에서 선택된다.

[0167] 일 구체예에서, $-R^{13a}$, $-R^{13b}$, $-R^{14a}$, $-R^{14b}$, $-R^{15a}$, $-R^{15b}$, $-R^{16a}$ 및 $-R^{16b}$는 각각 독립적으로 메틸 또는 에틸이다.

[0168] 일 구체예에서, $-R^{13a}$, $-R^{13b}$, $-R^{14a}$, $-R^{14b}$, $-R^{15a}$, $-R^{15b}$, $-R^{16a}$ 및 $-R^{16b}$는 각각 독립적으로 메틸이다.

[0169] 일 구체예에서, $-R^{13a}$, $-R^{13b}$, $-R^{14a}$, $-R^{14b}$, $-R^{15a}$, $-R^{15b}$, $-R^{16a}$ 및 $-R^{16b}$는 모두 메틸이다.

[0170] *Y, Z, 및 W에 대해 바람직한 선택*

[0171] 화학식 II의 화합물에 대해, Y는 독립적으로 O, NH 또는 S이다.

[0172] 일 구체예에서, Y는 O이다.

[0173] 일 구체예에서, Y는 NH이다.

[0174] 일 구체예에서, Y는 S이다.

[0175] 일 구체예에서, Y는 O 또는 NH이고, Z는 N이다.

[0176] 일 구체예에서, Y는 O 또는 S이고, Z는 C-R^5이다.

[0177] 일 구체예에서, Y는 O이고, Z는 N 또는 C-R^5이다.

[0178] 일 구체예에서, Y는 O이고, Z는 N이다.

[0179] 일 구체예에서, Y는 O이고, Z는 C-R^5이다.

[0180] 일 구체예에서, Y는 NH이고, Z는 N이다.

[0181] 일 구체예에서, Y는 S이고, Z는 C-R^5이다.

[0182] 화학식 IIb의 화합물에 대해, Y는 독립적으로 O, NH 또는 S이다.

[0183] 일 구체예에서, Y는 O이고, Z는 N이다.

[0184] 일 구체예에서, Y는 NH이고, Z는 N이다.

[0185] 일 구체예에서, Y는 S이고, Z는 C-R^5이다.

[0186] 화학식 IIc의 화합물에 대해, Y는 독립적으로 O 또는 S이다.

[0187] 일 구체예에서, Y는 O이다.

[0188] 일 구체예에서, Y는 S이다.

[0189] 화학식 III의 화합물에 대해, Y는 독립적으로 O 또는 S이다.

[0190] 일 구체예에서, Y는 O이다.

[0191] 일 구체예에서, Y는 S이다.

[0192] 화학식 IV의 화합물에 대해, Y는 독립적으로 O, NH 또는 S이다.

[0193] 일 구체예에서, Y는 O이다.

[0194] 일 구체예에서, Y는 NH이다.

[0195] 일 구체예에서, Y는 S이다.

[0196] 각각의 W는 독립적으로 O, NR^{17}, CR^{17}_2 또는 S이다.

[0197] 일 구체예에서, 각각의 W는 독립적으로 O, NR^{17} 또는 S이다.

[0198] 일 구체예에서, 각각의 W는 독립적으로 O, NH 또는 S이다.

[0199] 일 구체예에서, 각각의 W는 독립적으로 O 또는 S이다.

[0200] 일 구체예에서, 각각의 W는 독립적으로 O이다.

[0201] 일 구체예에서, 각각의 W는 독립적으로 CR^{17}_2이다.

[0202] 일 구체예에서, 각각의 W는 독립적으로 CH_2이다.

[0203] *$-R^{17}$에 대해 바람직한 선택*

[0204] 각각의 R^{17}은 독립적으로 H, 포화된 지방족 C_{1-4} 알킬 또는 R^{5A}에 대해 정의된 바와 같다.

[0205] 일 구체예에서, 각각의 R^{17}은 H이다.

[0206] 일 구체예에서, 각각의 R^{17}은 독립적으로 H 또는 포화된 지방족 C_{1-4} 알킬이다.

[0207] 일 구체예에서, 각각의 R^{17}은 독립적으로 포화된 지방족 C_{1-4} 알킬이다.

[0208] 일 구체예에서, 각각의 R^{17}은 독립적으로, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 및 t-부틸에서 선택된다.

[0209] 일 구체예에서, 각각의 R^{17}은 독립적으로, H 또는 메틸에서 선택된다.

[0210] 일 구체예에서, W는 NR^{17}이고, R^{17}은 H 또는 포화된 지방족 C_{1-4} 알킬이다.

[0211] 일 구체예에서, W는 NR^{17}이고, R^{17}은 H이다.

[0212] 일 구체예에서, W는 NR^{17}이고, R^{17}은 포화된 지방족 C_{1-4} 알킬이다.

[0213] 일 구체예에서, W는 $C(R^{17})_2$이고, 각각의 R^{17}은 H 또는 포화된 지방족 C_{1-4} 알킬이다.

[0214] 일 구체예에서, W는 $C(R^{17})_2$이고, 각각의 R^{17}은 H이다.

[0215] 일 구체예에서, W는 $C(R^{17})_2$이고, 여기서 하나의 R^{17}은 H이고 나머지는 포화된 지방족 C_{1-4} 알킬이다.

[0216] 일 구체예에서, W는 $C(R^{17})_2$이고, 각각의 R^{17}은 포화된 지방족 C_{1-4} 알킬이다.

[0217] *$-R^1$, $-R^2$, $-R^3$ 및 $-R^4$에 대해 바람직한 선택*

[0218] 일 구체예에서, $-R^1$ 및 $-R^2$는 각각 독립적으로 포화된 C_{1-6}알킬이거나, 또는 R^1 및 R^2는 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 포화된 C_{3-7} 복소환을 형성하고; $-R^3$ 및 $-R^4$는 각각 독립적으로 포화된 C_{1-6}알킬이거나, 또는 R^3 및 R^4는 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 포화된 C_{3-7} 복소환을 형성한다.

[0219] 일 구체예에서, $-R^1$, $-R^2$, $-R^3$ 및 $-R^4$는 각각 독립적으로 포화된 지방족 C_{1-6}알킬이다.

[0220] 일 구체예에서, $-R^1$, $-R^2$, $-R^3$ 및 $-R^4$ 중 1 이상은 독립적으로 포화된 지방족 C_{2-6}알킬이다.

[0221] 일 구체예에서, $-R^1$, $-R^2$, $-R^3$ 및 $-R^4$는 각각 독립적으로 포화된 지방족 C_{2-6}알킬이다.

[0222] 일 구체예에서, $-R^1$, $-R^2$, $-R^3$ 및 $-R^4$는 각각 독립적으로 포화된 C_{3-6}시클로알킬이다.

[0223] 일 구체예에서, $-R^1$, $-R^2$, $-R^3$ 및 $-R^4$ 중 1 이상은 독립적으로 포화된 C_{3-6}c시클로알킬이다.

[0224] 일 구체예에서, $-R^1$, $-R^2$, $-R^3$ 및 $-R^4$는 각각 $-R^9$, $-R^{10}$, $-R^{11}$ 및 $-R^{12}$에 따라 정의된 바와 같다.

[0225] 일 구체예에서, $-R^1$ 및 $-R^2$는 동일하다.

[0226] 일 구체예에서, $-R^1$ 및 $-R^2$는 각각 -Me이다.

[0227] 일 구체예에서, $-R^1$ 및 $-R^2$는 각각 -Et이다.

[0228] 일 구체예에서, $-R^1$ 및 $-R^3$은 동일하다.

[0229] 일 구체예에서, $-R^3$ 및 $-R^3$은 동일하다.

[0230] 일 구체예에서, $-R^3$ 및 $-R^4$는 각각 -Me이다.

[0231] 일 구체예에서, $-R^3$ 및 $-R^4$는 각각 -Et이다.

[0232] 일 구체예에서, $-R^2$ 및 $-R^4$는 동일하다.

[0233] 일 구체예에서, $-R^1$ 및 $-R^2$ 중 하나는 -Me이다.

[0234] 일 구체예에서, $-R^1$ 및 $-R^2$ 중 하나는 -Et이다.

[0235] 일 구체예에서, $-R^3$ 및 $-R^3$ 중 하나는 -Me이다.

[0236] 일 구체예에서, $-R^3$ 및 $-R^3$ 중 하나는 -Et이다.

[0237] 일 구체예에서, $-R^1$, $-R^2$, $-R^3$ 및 $-R^4$는 각각 -Me이다.

[0238] 일 구체예에서, $-R^1$, $-R^2$, $-R^3$ 및 $-R^4$는 각각 -Et이다.

[0239] 일 구체예에서, $-R^1$ 및 $-R^2$는 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 포화된 C_{3-7} 복소환을 형성하고; $-R^3$ 및 $-R^4$는 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 독립적으로, 포화된 C_{3-7} 복소환을 형성한다.

[0240] 일 구체예에서, R^1 및 R^2에 의해 형성되는 포화된 C_{3-7} 복소환, 및 R^3 및 R^4에 의해 형성되는 포화된 C_{3-7} 복소환은 독립적으로 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 옥사졸리딘, 이소옥사졸리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 아제핀, 옥사제핀, 및 디아제핀에서 선택된다.

[0241] 일 구체예에서 R^1 및 R^2에 의해 형성되는 포화된 C_{3-7} 복소환, 및 R^3 및 R^4에 의해 형성되는 포화된 C_{3-7} 복소환은 독립적으로 모르폴린, 피페리딘, 및 피롤리딘에서 선택된다.

[0242] 일 구체예에서, 포화된 C_{3-7} 복소환은 모르폴린이다.

[0243] 일 구체예에서, 포화된 C_{3-7} 복소환은 피페리딘이다.

[0244] 일 구체예에서, 포화된 C_{3-7} 복소환은 피롤리딘이다.

[0245] 일 구체예에서, R^1 및 R^2에 의해 형성되는 포화된 C_{3-7} 복소환, 및 R^3 및 R^4 에 의해 형성되는 포화된 C_{3-7} 복소환은 동일하다.

[0246] *$-R^5$ 및 $-R^{5A}$에 대해 바람직한 선택*

[0247] 일 구체예에서, $-R^5$는 독립적으로 -H, 1 이상의 치환기 $-R^{5A}$로 치환되거나 또는 미치환되는 포화된 C_{1-6}알킬, 또

는 1 이상의 치환기s $-R^{5A}$로 치환되거나 또는 미치환되는 페닐이다. $-R^{5A}$는 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-OR^6$, -SH, $-SR^6$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^6$, $-NR^6_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-NR^6C(=O)R^6$, $-C(=O)OR^6$, $-OC(=O)R^6$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^6$, $-C(=O)NR^6_2$, $-C(=O)R^6$, -C(=O)OH, $-S(=O)R^6$, $-S(=O)_2R^6$ 및 $-S(=O)_2OH$에서 선택된다.

[0248] 일 구체예에서, $-R^5$는 -H이다.

[0249] 일 구체예에서, $-R^5$는 1 이상의 치환기 $-R^{5A}$로 치환되거나 또는 미치환되는 포화된 지방족 C_{1-6}알킬이다.

[0250] 일 구체예에서, $-R^5$는 포화된 C_{3-6}시클로알킬 또는 포화된 지방족 C_{1-4}알킬이고, 이 둘 모두는 1 이상의 치환기 $-R^{5A}$로 치환되거나 또는 미치환된다.

[0251] 일 구체예에서, $-R^5$는 1 이상의 치환기 $-R^{5A}$로 치환되거나 또는 미치환되는, 포화된 C_{3-6}시클로알킬이다.

[0252] 일 구체예에서, $-R^5$는 미치환된 포화된 지방족 C_{1-4}알킬이다.

[0253] 일 구체예에서, $-R^5$는 1 이상의 치환기 $-R^{5A}$로 치환되거나 또는 미치환되는, 포화된 지방족 C_{1-4}알킬이다.

[0254] 일 구체예에서, $-R^5$는 1 이상의 치환기 $-R^{5A}$로 치환되는 C_{1-4}알킬이다.

[0255] 일 구체예에서, $-R^5$는 1 이상의 치환기 $-R^{5A}$로 치환되는 포화된 지방족 $C_{1-}4$알킬이다.

[0256] 일 구체예에서, $-R^5$는 1 이상의 치환기 $-R^{5A}$로 치환되거나 또는 미치환되는, -Et 또는 -Me이다.

[0257] 일 구체예에서, $-R^5$는 $-CF_3$ 또는 -Et이다.

[0258] 일 구체예에서, $-R^5$는 $-CF_3$이다.

[0259] 일 구체예에서, $-R^5$는 -Et이다.

[0260] 일 구체예에서, $-R^5$는 독립적으로 1 이상의 치환기 $-R^{5A}$로 치환되거나 또는 미치환되는, 페닐이다.

[0261] 일 구체예에서, $-R^5$는 독립적으로 1 이상의 치환기 $-R^{5A}$로 치환되는, 페닐이다.

[0262] R^5가 페닐인 경우, 삼환 코어에 대해 오르쏘, 메타 또는 파라 위치에서 1 이상의 치환기 $-R^{5A}$로 치환될 수 있다.

[0263] 일 구체예에서, 치환기 $-R^{5A}$는 오르쏘 위치로 존재한다.

[0264] 일 구체예에서, 치환기 $-R^{5A}$는 메타 위치로 존재한다.

[0265] 일 구체예에서, 치환기 $-R^{5A}$는 파라 위치로 존재한다.

[0266] 일 구체예에서, 각각의 $-R^{5A}$는 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-OR^6$, $-SR^6$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^6$, $-NR^6_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-NR^6C(=O)R^6$, $-C(=O)OR^6$, $-OC(=O)R^6$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^6$, $-C(=O)NR^6_2$, $-C(=O)R^6$ 및 -C(=O)OH에서 선택된다.

[0267] 일 구체예에서, 각각의 $-R^{5A}$는 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-OR^6$, $-SR^6$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^6$, $-NR^6_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-NR^6C(=O)R^6$, $-C(=O)OR^6$, $-OC(=O)R^6$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^6$, 및 $-C(=O)NR^6_2$, 및 $-C(=O)R^6$에서 선택된다.

[0268] 일 구체예에서, 각각의 $-R^{5A}$는 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-OR^6$, $-SR^6$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^6$, 및 $-NR^6_2$에서 선택된다.

[0269] 일 구체예에서, 각각의 $-R^{5A}$는 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -I, 또는 -OH에서 선택된다.

[0270] 일 구체예에서, 각각의 $-R^{5A}$는 독립적으로 -F, -Cl, -Br, 또는 -I에서 선택된다.

[0271] 일 구체예에서, 각각의 R^{5A}는 독립적으로 $-NH_2$, $-NHR^6$, $-NR^6_2$ 및 $-NO_2$에서 선택된다.

[0272] 일 구체예에서, 각각의 R^{5A}는 독립적으로 $-NR^6_2$ 및 $-NO_2$에서 선택된다.

[0273] 일 구체예에서, $-R^5$는 하나의 치환기 $-R^{5A}$로 치환된다.

[0274] 일 구체예에서, $-R^5$는 2개의 치환기 $-R^{5A}$로 치환된다. 이 치환기는 동일하거나 또는 다를 수 있다.

[0275] 일 구체예에서, $-R^5$는 3개의 $-R^{5A}$로 치환된다. 이 치환기는 동일하거나 또는 다를 수 있다.

[0276] *$-R^6$에 대해 바람직한 선택*

[0277] 각각의 $-R^6$은 독립적으로 포화된 지방족 C_{1-4}알킬, 페닐, 또는 벤질이다.

[0278] 일 구체예에서, $-R^6$은 포화된 지방족 C_{1-4}알킬이다.

[0279] 일 구체예에서, $-R^6$은 페닐이다.

[0280] 일 구체예에서, $-R^6$은 벤질이다.

[0281] *$-R^7$ 및 $-R^8$에 대해 바람직한 선택*

[0282] $-R^7$ 및 $-R^8$은 각각 독립적으로 -H, 포화된 C_{1-4}알킬, C_{2-4}알케닐, 및 할로겐화된 C_{1-4}알킬에서 선택되고;

[0283] 부가적으로, Z가 $C-R^5$이고, R^5가 페닐일 때, $-R^7$ 및 $-R^8$은 각각 독립적으로 상기 R^5에 결합된 가교기, W일 수 있다.

[0284] 일 구체예에서 $-R^7$ 및 $-R^8$은 각각 독립적으로 -H; 포화된 C_{1-4}알킬; C_{2-4}알케닐; 및 할로겐화된 C_{1-4}알킬에서 선택된다.

[0285] 일 구체예에서, $-R^7$ 및 $-R^8$은 각각 독립적으로 -H이다.

[0286] 일 구체예에서, C_{1-4}알킬 기는 선형 C_{1-4}알킬 기, 예컨대 -Me, -Et, -nPr, -iPr, 및 -nBu; 분지형 C_{3-4}알킬 기, 예컨대 -iPr, -iBu, -sBu, 및 -tBu; 및 환형 C_{3-4}알킬 기, 예컨대 -cPr 및 -cBu에서 선택된다.

[0287] 일 구체예에서, C_{2-4}알케닐 기는 선형 C_{1-4}알케닐 기, 예컨대 $-CH=CH_2$(비닐) 및 $-CH_2-CH=CH_2$(알릴)에서 선택된다.

[0288] 일 구체예에서, 할로겐화된 C_{1-4}알킬 기는 $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ 및 $-CF_2CF_3$에서 선택된다.

[0289] 일 구체예에서, 각각의 $-R^7$ 및 $-R^8$은 독립적으로 -H 또는 포화된 지방족 C_{1-4}알킬이다.

[0290] 일 구체예에서, 각각의 $-R^7$ 및 $-R^8$은 독립적으로 C_{1-4}알킬이다.

[0291] 일 구체예에서, 각각의 $-R^7$ 및 $-R^8$은 독립적으로 -H, -Me, -Et 또는 $-CF_3$이다.

[0292] 일 구체예에서, 각각의 $-R^7$ 및 $-R^8$은 독립적으로 -H, -Me 또는 -Et이다.

[0293] 일 구체예에서, 각각의 $-R^7$ 및 $-R^8$은 독립적으로 -H이다.

[0294] 일 구체예에서, 각각의 $-R^7$ 및 $-R^8$은 독립적으로 -Me이다.

[0295] 일 구체예에서, 각각의 $-R^7$ 및 $-R^8$은 독립적으로 -Et이다.

[0296] 일 구체예에서, $-R^7$ 및 $-R^8$은 동일하다.

[0297] 일 구체예에서, $-R^7$ 및 $-R^8$은 상이하다.

[0298] 일 구체예에서, Z가 $C-R^5$이고, R^5가 페닐일 때, $-R^7$ 및 $-R^8$은 각각 독립적으로 상기 R^5에 결합된, 가교기, W일 수 있다.

[0299] 일 구체예에서, $-R^7$ 및 $-R^8$은 각각 상기 페닐 기 R^5에 결합된, 가교기, W이다.

[0300] 일 구체예에서, $-R^7$ 및 $-R^8$은 각각, 6원 융합 고리를 생성하도록, 크산틸륨 코어에 대해, 오르쏘 위치에서 상기 페닐 기 R^5에 결합된 가교기, W이다.

[0301] 일 구체예에서, $-R^7$ 및 $-R^8$ 둘 모두는 가교기, W이고, 각각은 화학식 VI에 도시한 바와 같은 6원 융합 고리를 생성하도록, 각각의 오르쏘 위치에서 상기 페닐 기 R^5에 결합된다.

[0302] *$-R^9$, $-R^{10}$, $-R^{11}$ 및 $-R^{12}$에 대해 바람직한 선택*

[0303] $-R^9$, $-R^{10}$, $-R^{11}$ 및 $-R^{12}$는 각각 독립적으로 포화된 C_{1-6}알킬이다.

[0304] 일 구체예에서, $-R^9$, $-R^{10}$, $-R^{11}$ 및 $-R^{12}$는 각각 독립적으로 포화된 C_{2-6}알킬이다.

[0305] 일 구체예에서, C_{2-6}알킬 기는 선형 C_{2-6}알킬 기, 예컨대 -Et, -nPr, -iPr, 및 -nBu; 분지형 C_{3-4}알킬 기, 예컨대 -iPr, -iBu, -sBu, 및 -tBu; 및 환형 C_{3-4}알킬 기, 예컨대 -cPr 및 -cBu에서 선택된다.

[0306] 일 구체예에서, 각각의 $-R^9$, $-R^{10}$, $-R^{11}$ 및 $-R^{12}$는 독립적으로 포화된 C_{3-6}시크로알킬 또는 미치환된 포화된 지방족 C_{2-6}알킬이다.

[0307] 일 구체예에서, 각각의 $-R^9$, $-R^{10}$, $-R^{11}$ 및 $-R^{12}$는 독립적으로 포화된 C_{3-6}시클로알킬이다.

[0308] 일 구체예에서, 각각의 $-R^9$, $-R^{10}$, $-R^{11}$ 및 $-R^{12}$는 독립적으로 포화된 지방족 C_{2-6}알킬이다.

[0309] 일 구체예에서, 각각의 $-R^9$, $-R^{10}$, $-R^{11}$ 및 $-R^{12}$는 독립적으로 포화된 지방족 C_{2-4}알킬이다.

[0310] 일 구체예에서 각각의 $-R^9$, $-R^{10}$, $-R^{11}$ 및 $-R^{12}$는 독립적으로 -Et; -*n*-Pr, -이소-Pr, -*n*-Bu, -*sec*-Bu, -이소-Bu, 및 -*tert*-Bu에서 선택된다.

[0311] 일 구체예에서, $-R^9$ 및 $-R^{10}$ 중 하나는 -Et이다.

[0312] 일 구체예에서, $-R^{11}$ 및 $-R^{12}$ 중 하나는 -Et이다.

[0313] 일 구체예에서, $-R^9$ 및 $-R^{10}$은 동일하다.

[0314] 일 구체예에서, $-R^9$ 및 $-R^{10}$은 각각 -Et이다.

[0315] 일 구체예에서, $-R^{11}$ 및 $-R^{12}$는 동일하다.

[0316] 일 구체예에서, $-R^{11}$ 및 $-R^{12}$는 각각 -Et이다.

[0317] 일 구체예에서, $-R^{9}$ 및 $-R^{11}$은 동일하다. 일 구체예에서 $-R^{9}$ 및 $-R^{11}$은 각각 -Et이다.

[0318] 일 구체예에서, $-R^{10}$ 및 $-R^{12}$는 동일하다. 일 구체예에서, $-R^{10}$ 및 $-R^{12}$는 각각 -Et이다.

[0319] 일 구체예에서, $-R^{9}$, $-R^{10}$, $-R^{11}$ 및 $-R^{12}$는 동일하다.

[0320] 일 구체예에서, $-R^{9}$, $-R^{10}$, $-R^{11}$ 및 $-R^{12}$는 각각 -Et이다.

[0321] 일 구체예에서, $-R^{9}$ 및 $-R^{10}$은 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 포화된 C_{3-7} 복소환을 형성하고; $-R^{11}$ 및 $-R^{12}$는 이들이 결합되는 질소 원자와 함께, 독립적으로 포화된 C_{3-7} 복소환을 형성한다.

[0322] 일 구체예에서, R^{9} 및 R^{10}에 의해 형성되는 포화된 C_{3-7} 복소환, 및 R^{11} 및 R^{12}에 의해 형성되는 포화된 C_{3-7} 복소환은 독립적으로 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 옥사졸리딘, 이소옥사졸리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 아제핀, 옥사제핀, 및 디아제핀에서 선택된다.

[0323] 일 구체예에서, R^{9} 및 R^{10}에 의해 형성되는 포화된 C_{3-7} 복소환, 및 R^{11} 및 R^{12}에 의해 형성되는 포화된 C_{3-7} 복소환은 독립적으로 모르폴린, 피페리딘, 및 피롤리딘에서 선택된다.

[0324] 일 구체예에서, 포화된 C_{3-7} 복소환은 모르폴린이다.

[0325] 일 구체예에서, 포화된 C_{3-7} 복소환은 피페리딘이다.

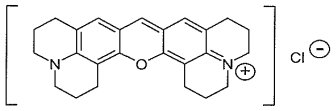
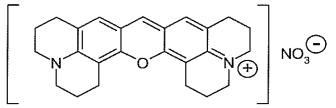
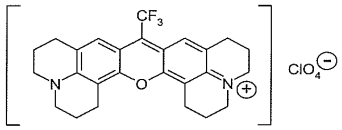
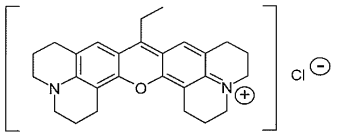
[0326] 일 구체예에서, 포화된 C_{3-7} 복소환은 피롤리딘이다.

[0327] 일 구체예에서, R^{9} 및 R^{10}에 의해 형성되는 포화된 C_{3-7} 복소환, 및 R^{11} 및 R^{12}에 의해 형성되는 포화된 C_{3-7} 복소환은 동일하다.

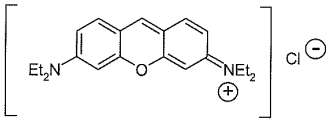
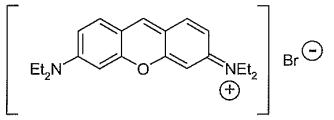
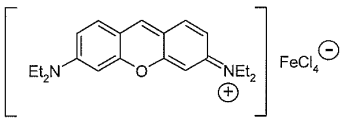
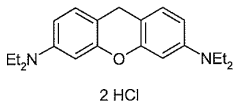
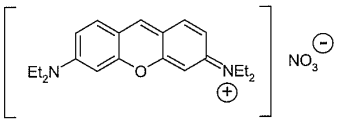
[0328] *바람직한 화합물*

[0329] 대체로, 본 발명은 하기 화합물에서 선택되는 1 이상의 화합물, 및 의약에서 이의 용도에 관한 것이다:

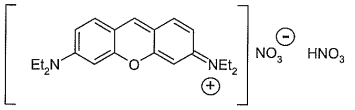
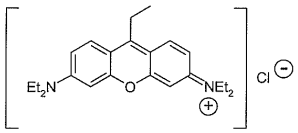
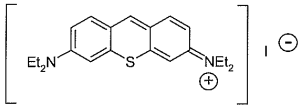
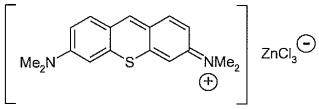
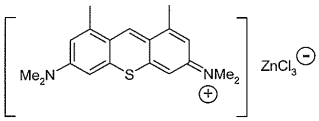
[0330]

화합물	*구조 및 명칭*
A	 2,3,6,7,12,13,16,17-옥타하이드로-1H,5H,11H,15H-디퀴놀리지노[1,9-bc:1',9'-hi] 크산틸륨 클로라이드
B	 2,3,6,7,12,13,16,17-옥타하이드로-1H,5H,11H,15H-디퀴놀리지노[1,9-bc:1',9'-hi] 크산틸륨 나이트레이트
C	 8-(트리플루오로메틸)-2,3,5,6,11,12,14,15-옥타하이드로-1H,4H,10H,13H-디퀴놀리지노[9,9a,1-bc;9',9a'1'-hi] 크산틸륨 퍼클로레이트
D	 8-에틸-2,3,6,7,12,13,16,17-옥타하이드로-1H,5H,11H,15H-디퀴놀리지노[1,9-bc;1',9'-hi] 크산틸륨 클로라이드

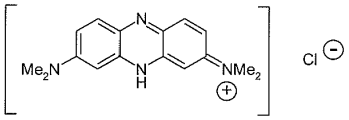
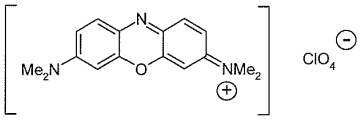
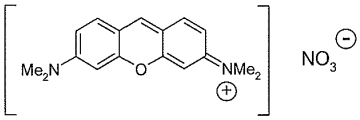
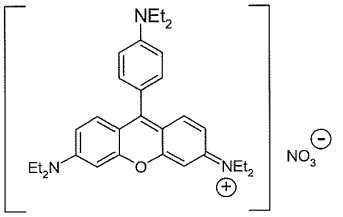
[0331]

화합물	구조 및 명칭
E	 3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 클로라이드
F	 3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 브로마이드
G	 3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 철 테트라클로라이드
H	 3,6-비스-디에틸아미노 크산텐 디히드로클로라이드
I	 3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 나이트레이트

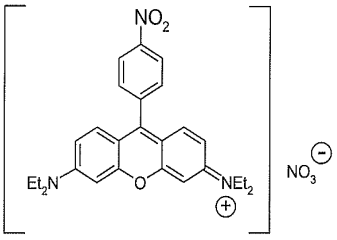
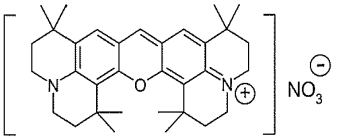
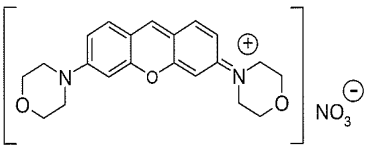
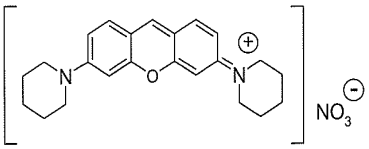
[0332]

화합물	구조 및 명칭
I · HNO_3	 3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 나이트레이트 · HNO_3
J	 9-에틸-3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 클로라이드
K	 3,6-비스(디에틸아미노)티오크산틸륨 아이오디드
L	 3,6-비스(디메틸아미노)티오크산틸륨 아연 트리클로라이드
M	 3,6-비스(디메틸아미노)-1,9-디메틸티오크산틸륨 아연 트리클로라이드

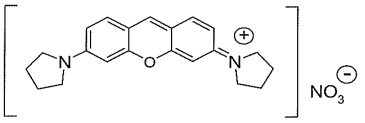
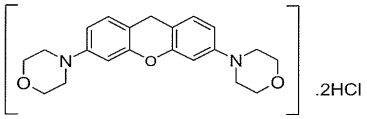
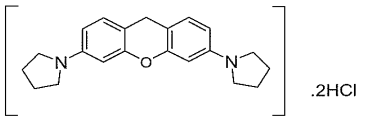
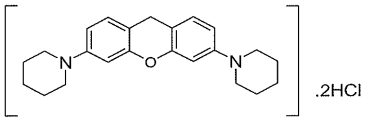
[0333]

화합물	구조 및 명칭
N	 3,7-비스(디메틸아미노)페나지늄 클로라이드
O	 3,7-비스(디메틸아미노)옥사지늄 퍼클로레이트
AB	 3,6-비스-디메틸아미노 크산틸륨 나이트레이트
AC	 3,6-비스-디에틸아미노-9-(4-디에틸아닐리노) 크산틸륨 나이트레이트

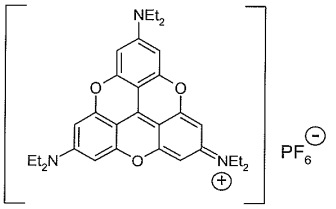
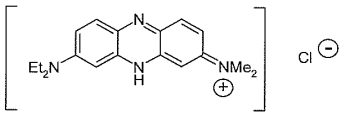
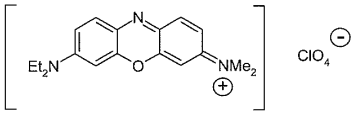
[0334]

화합물	구조 및 명칭
AD	 3,6-비스-디에틸아미노-9-(4-니트로페닐) 크산틸륨 나이트레이트
AE	 1,1,7,7,11,11,17,17-옥타메틸-2,3,6,7,12,13,16,17-옥타하이드로-1H,5H,11H,15H-디퀴놀리지노 [1,9-bc:1',9'-hi] 크산틸륨 나이트레이트
AF	 3,6-비스-모르폴리노 크산틸륨 나이트레이트
AG	 3,6-비스-피페리디노 크산틸륨 나이트레이트

[0335]

화합물	구조 및 명칭
AH	 3,6-비스-피롤리디노 크산틸륨 나이트레이트
AI	 3,6-비스-모르폴리노 크산텐 디히드로클로라이드
AJ	 3,6-비스-피롤리디노 크산텐 디히드로클로라이드
AK	 3,6-비스-피페리디노 크산텐 디히드로클로라이드

[0336]

화합물	구조 및 명칭
AL	 2,6,10-트리스-디에틸아미노-4,8,12-트리옥소트리안구레움 헥사플루오로포스페이트
AM	 3-디에틸아미노-7-디메틸아미노페나지늄 클로라이드
AN	 3-디에틸아미노-7-디메틸아미노옥사지늄 퍼클로레이트

[0337] 본 발명의 이러한 측면 및 모든 다른 측면은, 달리 요구하지 않으면, 화합물은 A, B, C, D, E, F, G, H, I, I·HNO_3, J, K, L, M, N, O, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AI, AJ, AK, AL, AM 및 AN로 이루어진 목록에서 선택될 수 있다.

[0338] 일 구체예에서, 화합물은 A, B, C, D, E, F, G, H, I, I·HNO_3, J, K, L, M, N, 및 O로 이루어진 목록에서 선택될 수 있다.

[0339] 일 구체예에서, 화합물은 A, B, C, D, E, F, G, H, I, I·HNO_3, 및 J로 이루어진 목록에서 선택될 수 있다.

[0340] 일 구체예에서, 화합물은 A, B, C, 및 D로 이루어진 목록에서 선택될 수 있다.

[0341] 일 구체예에서, 화합물은 B 및 D로 이루어진 목록에서 선택될 수 있다.

[0342] 일 구체예에서, 화합물은 E, F, G, H, I, I·HNO_3, J, 및 K로 이루어진 목록에서 선택될 수 있다.

[0343] 일 구체예에서, 화합물은 E, F, G, I, I·HNO_3, J, 및 K로 이루어진 목록에서 선택될 수 있다.

[0344] 일 구체예에서, 화합물은 F, I, I·HNO_3, 및 J로 이루어진 목록에서 선택될 수 있다.

[0345] 일 구체예에서, 화합물은 L, M, N, 및 O로 이루어진 목록에서 선택될 수 있다.

[0346] 일 구체예에서, 화합물은 N 및 O로 이루어진 목록에서 선택될 수 있다.

[0347] 일 구체예에서, 화합물은 K, L, 및 M으로 이루어진 목록에서 선택될 수 있다.

[0348] 일 구체예에서, 화합물은 L 및 M으로 이루어진 목록에서 선택될 수 있다.

[0349] 일 구체예에서, 화합물은 AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AI, AJ, AK, 및 AL로 이루어진 목록에서 선택될 수 있다.

[0350] 일 구체예에서, 화합물은 AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AI, AJ, 및 AK로 이루어진 목록에서 선택될 수 있다.

[0351] 일 구체예에서, 화합물은 AC 및 AD로 이루어진 목록에서 선택될 수 있다.

[0352] 일 구체예에서, 화합물은 AF, AG, AH, AI, AJ, 및 AK로 이루어진 목록에서 선택될 수 있다.

[0353] 일 구체예에서, 화합물은 AF, AG 및 AH로 이루어진 목록에서 선택될 수 있다.

[0354] 일 구체예에서, 화합물은 AI, AJ, 및 AK로 이루어진 목록에서 선택될 수 있다.

[0355] 일 구체예에서, 화합물은 AM 및 AN으로 이루어진 목록에서 선택될 수 있다.

[0356] 일 구체예에서, 화합물 A이다.

[0357] 일 구체예에서, 화합물 B이다.

[0358] 일 구체예에서, 화합물 C이다.

[0359] 일 구체예에서, 화합물 D이다.

[0360] 일 구체예에서, 화합물 E이다.

[0361] 일 구체예에서, 화합물 F이다.

[0362] 일 구체예에서, 화합물 G이다.

[0363] 일 구체예에서, 화합물 H이다.

[0364] 일 구체예에서, 화합물 I이다.

[0365] 일 구체예에서, 화합물 I·HNO_3이다.

[0366] 일 구체예에서, 화합물 J이다.

[0367] 일 구체예에서, 화합물 K이다.

[0368] 일 구체예에서, 화합물 L이다.

[0369] 일 구체예에서, 화합물 M이다.

[0370] 일 구체예에서, 화합물 N이다.

[0371] 일 구체예에서, 화합물 O이다.

[0372] 일 구체예에서, 화합물 AB이다.

[0373] 일 구체예에서, 화합물 AC이다.

[0374] 일 구체예에서, 화합물 AD이다.

[0375] 일 구체예에서, 화합물 AE이다.

[0376] 일 구체예에서, 화합물 AF이다.

[0377] 일 구체예에서, 화합물 AG이다.

[0378] 일 구체예에서, 화합물 AH이다.

[0379] 일 구체예에서, 화합물 AI이다.

[0380] 일 구체예에서, 화합물 AJ이다.

[0381] 일 구체예에서, 화합물 AK이다.

[0382] 일 구체예에서, 화합물 AL이다.

[0383] 일 구체예에서, 화합물 AM이다.

[0384] 일 구체예에서, 화합물 AN이다.

[0385] 일 구체예에서 크산틸륨 화합물은 본원에 기술된 방법(이하 "합성 방법" 참조)을 통해 획득되거나, 또는 획득가능한 것일 수 있다.

[0386] 본 발명의 바람직한 화합물은 본원에 기술된 분석법, 특히 이하에 기술된 시험관 내 분석법에서 높은 활성을 보이는 것이다. 바람직한 화합물은 B50이 500 미만, 보다 바람직하게는, 본원의 실시예를 기준으로 측정시, 300, 200, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 또는 40 μM 미만이다.

[0387] 일 구체예에서 크산틸륨 화합물은 본원의 실시예를 기준으로 측정하여 획득된 RxIndex(RxI) 값이 150 이상, 보다 바람직하게는 200, 250, 300, 500, 1000, 1500, 또는 2000 이상이다.

[0388] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 제조시에 사용하기 위한 중간체를 제공한다. 이러한 중간체는 이하 합성 방법 섹션에서 기술한다.

[0389] *동위원소 변이*

[0390] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물의 1 이상의 탄소 원자는 ^{11}C 또는 ^{13}C 또는 ^{14}C이다.

[0391] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물의 1 이상의 탄소 원자는 ^{11}C이다.

[0392] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물의 1 이상의 탄소 원자는 ^{13}C이다.

[0393] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물의 1 이상의 탄소 원자는 ^{14}C이다.

[0394] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물의 1 이상의 질소 원자는 ^{15}N이다.

[0395] 일 구체예에서, 1 이상 또는 모든 기 $-R^1$, $-R^2$, $-R^3$, $-R^4$, $-R^9$, $-R^{10}$, $-R^{11}$, 및 $-R^{12}$의 1 이상 또는 모든 탄소 원자는 ^{11}C이다.

[0396] 일 구체예에서, 기 $-R^1$, $-R^2$, $-R^3$ 및 $-R^4$는 각각 $-(^{11}CH_2{}^{11}CH_3)$이다.

[0397] 일 구체예에서, 기 $-R^1$, $-R^2$, $-R^3$ 및 $-R^4$는 각각 $-(^{11}CH_3)$이다.

[0398] 일 구체예에서, 기 $-R^9$, $-R^{10}$, $-R^{11}$ 및 $-R^{12}$는 각각 $-(^{11}CH_2{}^{11}CH_3)$이다.

[0399] 일 구체예에서, 기 $-R^5$, $-R^{5A}$, $-R^6$, $-R^7$, 또는 $-R^8$의 1 이상 또는 모든 탄소 원자는, 존재하는 경우, ^{11}C이다.

[0400] 일 구체예에서, 기 $-R^5$, $-R^{5A}$, 또는 $-R^6$의 1 이상 또는 모든 탄소 원자는, 존재하는 경우, ^{11}C이다.

[0401] 일 구체예에서, 기 $-R^7$ 또는 $-R^8$의 1 이상 또는 모든 탄소 원자는, 존재하는 경우, ^{11}C이다.

[0402] *타우 단백질 응집을 반전 또는 억제시키기 위한 용도*

[0403] 본 발명의 일 측면은 타우 단백질 응집의 반전 또는 억제를 위한 크산틸륨 화합물의 용도이다. 이러한 응집은 시험관 내, 또는 생체내에 존재할 수 있고, 본원에서 기술하는 바와 같은 타우병증 질환과 연관될 수 있다. 또한 본원에 기술된 바와 같은 화합물을 타우 단백질 응집체 또는 타우 단백질과 접촉시키는 것을 포함하는 타우 단백질의 응집을 반전 또는 억제시키는 방법을 제공한다.

[0404] 이하에 기술하는 바와 같이, 뉴런 및/또는 아교세포에서의 두드러진 타우 병리를 특징으로 하는 것으로 인식되고 있으며, 이 용어는 수년 동안 당분야에서 사용되어 왔다. 예컨대 AD 등과 같은 질환에서 특징적인 타우 포함물과 이러한 병리적 포함물 간 유사성은 구조적 특징을 공유하고 관찰되는 상이한 임상적 표현형에 관여하는 병리의 지형적 분포를 의미한다. 이하에 기술하는 특정 질환이외에도, 당분야의 숙련가는 예컨대 WO02/075318에 기술된 바와 같은, PET 또는 MRI 등을 이용하여 시각화함으로서, 응집된 타우에 대한 적절한 리간드를 이용하는 것을 부가적으로 포함하여, 인지 또는 행동 증상의 조합을 통하여 타우병증을 확인할 수 있다.

[0405] *치료 또는 예방 방법 및 1차&2차 의약 용도*

[0406] 본 발명의 일 측면은 환자에서 타우병증 병태를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 상기 환자에게, 본원에 기술된 바와 같은 크산틸륨 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0407] 본 발명의 측면들은 "타우병증(taupathy)"에 관한 것이다. 알츠하이머병(AD)과 마찬가지로 신경변성 질환 예컨대 피크병 및 진행성 핵상 마비증(PSP)의 발병은 각각 신피질의 치아이랑 및 성상 피라미드 세포에 병리적 절단형 타우 응집물의 축적과 상환관련이 있는 것으로 보인다. 다른 치매는 전측두엽 치매(FTD); 염색체 17과 연관된 파킨슨증(FTDP-17); 탈억제-치매-파킨슨증-근위축증 복합증(DDPAC); PPND(pallido-ponto-nigral degeneration); 괌-ALS 증후군; PNLD(pallido-nigro-luysian degeneration); 피질-기저 변성(CBD); 은친화성 입자 치매(AgD); 권투선수 치매(DP)(여기서 상이한 지형학에도 불구하고, NFT는 AD에서 관찰되는 것과 유사함)(Hof P.R., Bouras C., Buee L., Delacourte A., Perl D.P. and Morrison J.H.(1992) Differential distribution of neurofibrillary tangles in the cerebral cortex of dementia pugilistica and Alzheimer's disease cases. Acta Neuropathol. 85, 23-30); 만성 외상성 뇌병증(CTE), 반복적인 스포츠 관련 뇌진탕과 DP를 포함하는, 타우병증(McKee, A., Cantu, R., Nowinski, C., Hedley-Whyte, E., Gavett, B., Budson, A., Santini, V., Lee, H.-S., Kubilus, C. & Stern, R.(2009) Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive taupathy after repetitive head injury. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology 68, 709-735)을 포함한다. 다른 것들은 구체적으로 문헌 [Wischik *et al.* 2000, loc. cit, 상세한 설명을 위해, 특히 표 5.1)]를 참조한다.

[0408] NFT에서의 비정상적인 타우는 또한 다운 증후군(DS)(Flament S., Delacourte A. and Mann D.M.A.(1990) Phosphorylation of tau proteins: a major event during the process of neurofibrillary degeneration. A comparative study between AD 및 Down's syndrome. Brain Res., 516, 15-19)에서도 발견된다. 또한 루이소체 치매(DLB)(Harrington, C.R., Perry, R.H., Perry, E.K., Hurt, J., McKeith, I.G., Roth, M. & Wischik, C.M.(1994) Senile dementia of Lewy body type and Alzheimer type are biochemically distinct in terms of paired helical filaments and hyperphosphorylated tau protein. Dementia 5, 215-228)에서도 발견된다. 타우-양성 NFT는 또한 뇌염후 파킨슨증(PEP)(Hof P.R., Charpiot, A., Delacourte A., Buee, L., Purohit, D., Perl D.P. and Bouras, C.(1992) Distribution of neurofibrillary tangles 및 senile plaques in the cerebral cortex in postencephalitic parkinsonism. Neurosci. Lett. 139, 10-14)에서도 발견된다. 아교세포 타우 매듭은 아급성 경화성 범뇌염(SSPE)(Ikeda K., Akiyama H., Kondo H., Arai T., Arai N. and Yagishita S.(1995) Numerous glial fibrillary tangles in oligodendroglia in cases of Subacute sclerosing panencephalitis with neurofibrillary tangles. Neurosci. Lett., 194, 133-135)에서 관찰된다.

[0409] 다른 타우 병증은 니만-피크 질환 C형(NPC)(Love, S., Bridges, L.R. & Case, C.P.(1995), *Brain*, 118, 119-129); B형 산필리포 증후군(또는 점액성 다당류증 III B, MPS III B)(Ohmi, K., Kudo, L.C., Ryazantsev, S., et al.(2009) *PNAS,* 106, 8332-8337); 근긴장성 이영양증(DM), DM1(Sergeant, N., Sablonniere, B., Schraen-Maschke, S., et al.(2001) *Human Molecular Genetics*, 10, 2143-2155 및 여기 인용된 참조문헌) 및 DM2(Maurage, C.A., Udd, B., Ruchoux, M.M., et al.(2005) *Neurology,* 65, 1636-1638)를 포함한다.

[0410] 부가적으로, 타우 병리가 또한 보다 일반적으로, 약한 인지 손상(MCI)을 포함하여 인지 결핍 및 감퇴에 대한 원인이 될 수 있다는 의견 일치가 문헌에서 증가되고 있다(Braak, H., Del Tredici, K, Braak, E.(2003)

Spectrum of pathology. In Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's disease edited by Petersen, R.C.; pp. 149-189).

[0411] 비정상적인 타우 응집을 주로 또는 부분적으로 특징으로 하는 이러한 모든 질환을 "타우병증" 또는 타우 단백질 응집 질환"이라고 한다.

[0412] 타우병증에 관한 본 발명의 이러한 측면 및 모든 다른 측면에 있어서, 바람직하게, 타우병증은 상기 언급한 것들, 즉 AD, 피크병, PSP, FTD, FTDP-17, DDPAC, PPND, 괌-ALS 증후군, PNLD, 및 CBD 및 AgD, DS, SSPE, DP, PEP, DLB, CTE 및 MCI로 이루어진 군에서 선택된다.

[0413] 바람직한 일 측면에서, 타우병증은 알츠하이머병(AD)이다.

[0414] 본 발명의 일 측면은 요법에 의한 인간 또는 동물 신체의 (예를 들어, 타우병증 병태의) 치료 또는 예방 방법에서 사용하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은, 크산틸륨 화합물에 관한 것이다.

[0415] 본 발명의 일 측면은, 타우병증 병태의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 본원에 기술된 바와 같은 크산틸륨 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0416] 추가 구체예는 본원에 기술된 바와 같은 타우 단백질 응집 질환의 치료 또는 예방 방법이고, 이 방법은 상기 질환 상태와 연관된 타우 단백질의 응집을 억제하도록, 크산틸륨 화합물, 또는 이를 포함하는 치료 조성물을 피험체에 투여하는 것을 포함한다.

[0417] *다른 방법 및 용도*

[0418] 추가 구체예에서, 상기 기술된 바와 같은 타우 단백질 응집 질환을 치료 또는 예방하는 방법에서 사용하기 위한, 크산틸륨 화합물, 또는 이를 포함하는 치료 조성물을 개시하고, 이 방법은 상기 질환 상태와 연관된 타우 단백질의 응집을 억제하도록 크산틸륨 화합물 또는 조성물을 피험체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0419] 추가 구체예에서, 상기 기술한 바와 같은 타우 단백질 응집 질환의 치료 또는 예방 방법에서 사용하기 위한 의약의 제조에서 크산틸륨 화합물의 용도를 개시하고, 이 방법은 상기 질환 상태와 연관된 타우 단백질의 응집을 억제하도록 상기 의약을 피험체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0420] 일 구체예에서, 포유동물의 뇌에서 타우 단백질의 응집을 조절하는 방법을 개시하고, 여기서 응집은 상기 기술된 질환 상태와 연관되며, 치료는 상기 치료를 필요로하는 상기 포유동물에게 상기 응집 억제제의 예방 또는 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 이때 억제제는 크산틸륨 화합물이다.

[0421] 본 발명의 일 측면은 포유동물의 뇌에서 단백질 응집물(예를 들어, 경우에 따라 신경원섬유 매듭(NFT)에서, 쌍나선 필라멘트(PHF)의 형태로 존재)을 억제하는 방법이고, 치료는 본원에 기술된 바와 같다.

[0422] 본 발명의 일 측면에서는, 타우 단백질 응집과 연관된 질환 상태를 앓고 있는 포유동물에서 이러한 질환 상태를 치료하기 위한 약물 제품을 제공하고, 이는 약물 제품이 상기 질환의 치료용임을 명시한 라벨이 붙거나 또는 라벨이 첨부된 용기를 포함하며, 상기 용기는 각각이 1 이상의 약학적으로 허용되는 부형제 및 활성 성분으로서, 본 발명의 단리된 순수한 크산틸륨 화합물을 포함하는 1 이상의 단위 제형을 함유한다.

[0423] *조성물, 제형 및 순도*

[0424] 일 구체예에서, 크산틸륨 화합물은 순도가 100, 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91, 또는 90% 이하로 제공되거나 또는 조성물로 사용될 수 있다.

[0425] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은(예를 들어, 본원에 기술된 방법으로 획득, 또는 획득가능하고; 본원에 기술된 바와 같은 순도를 가짐) 크산틸륨 20~300 ㎎, 및 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함하는 단위 제형(예를 들어, 약학 정제 또는 캡슐)에 관한 것이다.

[0426] 일 구체예에서, 단위 제형은 정제이다.

[0427] 일 구체예에서, 단위 제형은 캡슐이다.

[0428] 본원에 기술된 바와 같은 크산틸륨 화합물 20~300 ㎎, 및 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함하는 단위 제형(예를 들어, 약학 정제 또는 캡슐)을 이하에 보다 상세히 설명한다.

[0429] 일 구체예에서, 상기 양은 30~200 ㎎이다.

[0430] 일 구체예에서, 양은 약 25 mg이다.

[0431] 일 구체예에서, 양은 약 35 mg이다.

[0432] 일 구체예에서, 양은 약 50 mg이다.

[0433] 일 구체예에서, 양은 약 70 mg이다.

[0434] 일 구체예에서, 양은 약 125 mg이다.

[0435] 일 구체예에서, 양은 약 175 mg이다.

[0436] 일 구체예에서, 양은 약 250 mg이다.

[0437] 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제는 글리세리드(예를 들어, Gelucire 44/14®; 라우로일 마크로골-32 글리세리드 PhEur, USP) 및 콜로이드 이산화규소(예를 들어, 2% Aerosil 200®; 콜로이드 이산화규소 PhEur, USP) 중 하나 또는 둘 모두를 포함한다.

[0438] *제형*

[0439] 크산틸륨 화합물을 단독으로 사용하는(예를 들어, 투여하는) 것도 가능하지만, 대개는 조성물 또는 제형으로서 존재하는 것이 바람직하다.

[0440] 일 구체예에서, 조성물은 본원에 기술된 바와 같은 크산틸륨 화합물, 및 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물(예를 들어, 제형, 조제물, 의약)이다.

[0441] 일 구체예에서, 조성물은 본원에 기술된 바와 같은 1 이상의 크산틸륨 화합물을, 이에 제한되는 것은 아니고, 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제, 보강제, 충전제, 완충제, 보존제, 항산화제, 윤활제, 안정화제, 가용화제, 계면활성제(예를 들어, 습윤제), 마스킹제, 착색제, 향미제 및 감미제를 포함하는, 당분야의 숙련가에게 공지된 1 이상의 다른 약학적으로 허용되는 성분과 함께 포함하는 약학 조성물이다.

[0442] 일 구체예에서, 조성물은 다른 활성제, 예를 들어 다른 치료제 또는 예방제를 더 포함한다.

[0443] 적절한 담체, 희석제, 부형제 등은 표준 약학 문헌에서 확인할 수 있다. 예를 들어, 하기 문헌들을 참조한다: Handbook of Pharmaceutical Additives, 2nd Edition(eds. M. Ash and I. Ash), 2001(Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA), Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th edition, pub. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; and Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd edition, 1994.

[0444] 본 발명의 다른 측면은 본원에 기술된 바와 같은 1 이상의 [^{11}C]-방사능표지된 크산틸륨 또는 크산틸륨-유사 화합물을, 당분야의 숙련가에게 공지된 1 이상의 다른 약학적으로 허용되는 성분, 예를 들어, 담체, 희석제, 부형제 등과 함께 포함하는 약학 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 개별 단위(예를 들어, 정제 등)로서 제형화되면, 각각의 단위 제형은 사전정해진 양(용량)의 활성 화합물을 함유한다.

[0445] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는"은 건강한 의약 판단 범주 내에서, 합리적인 이득/위험 비율에 적합하게, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제나 합병증없이, 대상 피험체(예를 들어, 인간)의 조직과 접촉시켜 사용하기 적합한, 화합물, 성분, 물질, 조성물, 제형 등을 의미한다. 각각의 담체, 희석제, 부형제 등은 또한 제형의 다른 성분과의 상용성 면에서 "허용되는" 것이어야만 한다.

[0446] 제형은 제약 분야에 잘 알려져 있는 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 이러한 방법은 활성 화합물을 1 이상의 부가 성분을 포함하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 대체로, 제형은 화합물과 담체(예를 들어, 액상 담체, 미분 고형 담체 등)의 균일하고 친밀한 회합과 이후 필요에 따라 제품을 성형시키는 것에 의해 제조된다.

[0447] 제형은 급속 또는 서행 방출; 중간, 지연, 적정시기, 또는 지속 방출; 또는 이의 조합으로 제공될 수 있다.

[0448] 비경구 투여(예를 들어, 주사에 의함)에 적합한 제형은 수성 또는 비수성, 등장성, 무발열원, 멸균 액체(예를 들어, 용액, 현탁액)을 포함하고, 여기서 활성 성분은 용해, 현탁되거나, 또는 다르게 제공된다(예를 들어, 리포솜 또는 다른 미립자 등). 이러한 액체는 부가적으로 다른 약학적으로 허용되는 성분, 예컨대 항산화제, 완충제, 보존제, 안정화제, 정균제, 현탁제, 증점제, 및 제형이 대상 수용자의 혈액(또는 다른 관련 체액)과 등장성이되게 하는 용질을 포함할 수 있다. 부형제의 예는, 예를 들어 물, 알콜, 폴리올, 글리세롤, 식물성유 등을 포함한다. 이러한 제형에 사용하기 적절한 등장성 담체의 예는 염화나트륨 주사액, 링거액, 또는 젖산 링거 주사액을 포함한다. 대체로, 액체 중 활성 성분의 농도는 약 1 ng/mL~약 10 μg/mL, 예를 들어 약 10 ng/mL~약 1

㎍/mL이다. 제형은 단위 제형 또는 복수 용량 밀봉 용기, 예를 들어 앰풀 및 바이알에 존재할 수 있고, 사용 직전에, 예를 들어 주사용 물 등의 멸균 액상 담체를 부가하는 것만이 요구되는 냉동 건조(동결건조) 상태로 보관될 수 있다. 즉서 주사 용액 및 현탁액은 멸균 분말, 과립, 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0449] *투여량*

[0450] 크산틸륨 화합물, 및 크산틸륨 화합물을 포함하는 조성물의 적절한 투여량은 환자에 따라 다양할 수 있다는 것을 당분야의 숙련가는 이해할 것이다. 최적 투여량의 결정은 대체로 임의의 위험하거나 또는 유해한 부작용에 대해 치료적 이득 수준을 균형맞추는 것을 포함하게 된다. 선택된 투여량 수준은 이에 제한되는 것은 아니고, 특정 화합물의 활성, 투여 경로, 투여 시기, 화합물 배출률, 치료 기간, 병용되는 다른 약물, 화합물, 및/또는 물질, 병태의 중증도, 환자의 종, 성별, 연령, 체중, 상태, 건강상태 및 이전의 병력 등을 포함하는 다양한 요인에 따라 좌우된다. 화합물의 양 및 투여 경로는 최종적으로 의사, 수의사 또는 임상의의 판단에 의하지만, 대체로 투여량은 실질적으로 유해하거나 또는 해로운 부작용을 유발시키지 않고 원하는 효과를 달성하는 작용 부위의 국소 농도를 획득하도록 선택된다.

[0451] 투여는 치료 과정 전반에서 단일 용량을 연속적으로 또는 간헐적으로(예를 들어, 적절한 간격으로 분할 용량으로) 실시될 수 있다. 가장 효율적인 투여 수단 및 투여량을 결정하는 방법은 당분야의 숙련가에게 공지이고, 요법에 사용되는 제형, 치료 목적, 치료되는 표적 세포(들), 및 치료하려는 피험체에 따라 다양하다. 단일 또는 복수 투여가 치료 의사, 수의사 또는 임상의가 선택한 용량 수준 및 패턴에 따라 실시될 수 있다.

[0452] 대체로, 활성 화합물의 적절한 용량은 1일 당 피험체 체중 kg 당 약 100 ng 내지 약 25 mg(보다 전형적으로는 약 1 ㎍ 내지 약 10 mg) 범위이다. 활성 화합물이 염, 에스테르, 아미드, 프로드러그 등일 경우, 투여량은 모화합물을 기준으로 계산되어 사용되는 실제량은 비례하여 증가된다.

[0453] 일 구체예에서, 활성 화합물은 하기 투여량 계획에 따라 인간 환자에 투여된다: 약 100 mg, 1일 3회.

[0454] 일 구체예에서, 활성 화합물은 하기 투여량 계획에 따라 인간 환자에 투여된다: 약 150 mg, 1일 2회.

[0455] 일 구체예에서, 활성 화합물은 하기 투여량 계획에 따라 인간 환자에 투여된다: 약 200 mg, 1일 2회.

[0456] 그러나, 일 구체예에서, 크산틸륨 화합물은 인간 환자에게 하기 투여량 계획에 따라 투여된다: 약 50 또는 약 75 mg, 1일 3 또는 4회.

[0457] 일 구체예에서, 크산틸륨 화합물은 인간 환자에게 하기 투여량 계획에 다라 투여된다: 약 100 또는 약 125 mg, 1일 2회.

[0458] *바람직한 병용 요법*

[0459] 2 이상의 치료 또는 요법이, 예를 들어 순차적으로 또는 동시적으로 조합되는, 병용 치료 및 요법을 이하 보다 상세히 설명한다. 따라서, 본원에 기술된 임의의 의약 용도 또는 방법은 병용 요법으로 사용될 수 있음을 이해한다.

[0460] 일 구체예에서, 본 발명의 치료(예를 들어, 본 발명의 화합물을 사용)는 콜린에스터라제 억제제 예컨대 도네페질(Aricept™), 리바스티그민(Exelon™) 또는 갈란타민(Reminyl™)과 병용된다.

[0461] 일 구체예에서, 본 발명의 치료(예를 들어, 본 발명의 화합물을 사용)은 NMDA 수용체 길항제 예컨대 메만틴(Ebixa™, Namenda™)과 병용된다.

[0462] 일 구체예에서, 본 발명의 치료(예를 들어, 본 발명의 화합물을 사용)는 무스카린성 수용체 작용제와 병용된다.

[0463] 일 구체예에서, 본 발명의 치료(예를 들어, 본 발명의 화합물을 사용)는 베타-아밀로이드로의 아밀로이드 전구체 단백질의 억제제(예를 들어, 베타 아밀로이드 생성 증강을 초래하는 아밀로이드 전구체 단백질 프로세싱의 억제제)와 병용된다.

[0464] *리간드 및 표지*

[0465] 타우 단백질의 응집을 억제할 수 있는 본원에 기술된 크산틸륨 화합물은 또한 타우 단백질(또는 응집된 타우 단백질)의 리간드 또는 표지로서 작용할 수 있다. 따라서, 일 구체예에서, 크산틸륨 화합물은 타우 단백질(또는 응집된 타우 단백질)의 리간드이다.

[0466] 이러한 크산틸륨 화합물(리간드)는 다른 화학기, 예컨대 안정 및 불안정한 검출성 동위원소, 방사성동위원소,

양전자-방출 원자, 자기 공명 표지, 염료, 형광 마커, 항원성 기, 치료 모이어티, 또는 예방, 진단 또는 치료 용도에 도움이 될 수 있는 임의의 다른 모이어티)를 도입하거나, 이에 접합되거나, 이와 킬레이팅되거나, 또는 아니면 회합될 수 있다.

[0467] 예를 들어, 상기 언급한 바와 같이, 일 구체예에서, 크산틸륨 화합물은 상기 정의된 바와 같으나, 이 화합물은 1 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4 등)의 동위원소, 방사성동위원소, 양전자 방출 원자, 자기 공명 표지, 염료, 형광 마커, 항원성 기 또는 치료 모이어티를 도입하거나, 이에 접합되거나, 또는 이와 킬레이팅되거나, 또는 아니면 회합되는 부가적인 제한을 갖는다.

[0468] 일 구체예에서, 크산틸륨 화합물은 리간드 및 표지, 예를 들어, 타우 단백질(또는 응집된 타우 단백질)에 대한 표지이고, 1 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4 등)의 검출성 표지를 도입하거나, 이에 접합되거나, 이와 킬레이팅되거나, 또는 아니면 회합된다.

[0469] 예를 들어, 일 구체예에서, 크산틸륨 화합물은 상기 정의된 바와 같으나, 이 화합물은 1 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4 등)의 검출성 표지가 도입되거나, 이에 접합되거나, 이와 킬레이팅되거나, 또는 아니면 회합되는 부가적인 제한을 갖는다.

[0470] 표지된 크산틸륨 화합물(예를 들어, 타우 단백질 또는 응집된 타우 단백질에 결찰시)은 임의의 적절한 수단으로 가시화 또는 검출될 수 있고, 당분야의 숙련가는 당분야에서 공지된 임의의 적절한 검출 수단을 사용할 수 있음을 이해한다.

[0471] 예를 들어, 크산틸륨 화합물(리간드-표지)는 양전자 방출 원자(예를 들어, ^{11}C)(예를 들어, 1 이상의 알킬 기 치환기, 예를 들어, 메틸기 치환기의 탄소 원자로서)를 도입시키고 당분야에 공지된 양전자 방출 단층촬영(PET)을 이용해 화합물을 검출함으로써 적절히 검출할 수 있다.

[0472] *치료*

[0473] 병태의 치료와 관련하여 사용되는 용어 "치료"는 대체로 인간 또는 동물(예를 들어, 수의학적 용도)의 치료 및 요법에 관한 것으로서, 여기서는 일부 원하는 치료 효과를 예를 들어, 병태의 진행을 억제를 얻으며 진행률 감소, 진행율 중지, 병태의 퇴행, 병태의 완화, 및 병태의 치유를 포함한다. 예방적 수단(즉, 예방, 방지)으로서 치료도 포함된다.

[0474] 본원에서 사용되는 용어 "치료 유효량"은 원하는 치료 계획에 따라 투여시, 타당한 이득/위험 비율레 적합하게, 일부 원하는 치료 효과를 생성시키는데 효과적인, 활성 화합물, 또는 물질, 활성 화합물을 포함하는 조성물 또는 제형의 양을 포함한다.

[0475] 유사하게, 본원에서 사용되는 용어 "예방 유효량"은 원하는 치료 계획에 따라 투여시, 타당한 이득/위험 비율레 적합하게, 일부 원하는 예방 효과를 생성하는데 효과적인, 활성 화합물, 물질, 활성 화합물을 포함하는 조성물 또는 제형의 양을 포함한다.

[0476] 용어 "치료"는 병용 치료 및 요법을 포함하는데, 여기서는 2 이상의 치료 또는 요법을 예를 들어 순차적으로, 또는 동시에 조합한다. 치료 및 요법의 예에는, 이에 제한되는 것은 아니고, 화학요법(예를 들어, 약물, 항체(예를 들어, 면역요법으로서), 프로드러그(예를 들어, 광역학 요법, GDEPT, ADEPT, 등); 수술; 방사선 요법; 및 유전자 요법이 포함된다.

[0477] *투여 경로*

[0478] 크산틸륨 화합물, 또는 이를 포함하는 약학 조성물은 전신/말초 또는 국소(즉, 원하는 작용 부위에)에 무관하게, 임의의 편리한 투여 경로를 통해 피험체/환자에 투여될 수 있다.

[0479] 투여 경로는 이에 제한되는 것은 아니고, 경구(예를 들어, 섭취); 구강; 설하; 경피(예를 들어, 팻치, 플라스터 등 포함); 경점막(예를 들어, 팻치, 플라스터); 비내(예를 들어, 비 분무에 의함); 안구(예를 들어, 점안액); 폐(예를 들어, 입이나 코를 통하여, 에어로졸을 이용한 흡입 또는 통기 요법에 의함); 직장(예를 들어, 좌제 또는 관장); 질(예를 들어, 페서리에 의함); 비경구, 예를 들어, 피하, 피내, 근육내, 정맥내, 동맥내, 심장내, 척추강내, 척수내, 피막내, 피막하, 안화내, 복강내, 기관내, 표피하, 관절내, 지주막하, 및 흉골내(예를 들어, 뇌에 카테터내 주사)를 포함하는, 주사에 의해; 예를 들어, 피하 또는 근육내, 데포 또는 리저버의 임플란트에 의한 것을 포함한다.

[0480] *피험체/환자*

[0481] 피험체/환자는 동물, 포유동물, 태반 포유동물, 유대목 동물(예를 들어, 캥거루, 윔뱃), 단공류동물(예를 들어, 오리너구리), 설치류(예를 들어, 기니피그, 햄스터, 래트, 미우스), 쥣과동물(예를 들어, 마우스), 토끼목(예를 들어, 토끼), 조류(예를 들어, 새), 갯과동물(예를 들어, 개), 고양이류(예를 들어, 고양이), 말류(예를 들어, 말), 돼지류(예를 들어, 돼지), 양류(예를 들어, 양), 소류(예를 들어, 소), 영장류, 유인원(예를 들어, 원숭이 또는 유인원), 원숭이(예를 들어, 마모셋, 비비), 유인원(예를 들어, 고릴라, 침팬지, 오랑우탄, 긴팔원숭이), 또는 인간일 수 있다.

[0482] 또한, 피험체/환자는 임의의 이의 발생형, 예를 들어 태아일 수 있다.

[0483] 바람직한 일 구체예에서, 피험체/환자는 인간이다.

[0484] 본 발명의 방법에 적절한 피험체는 통상의 인자를 기초로 선택할 수 있다. 따라서, 환자의 초기 선택은 경험있는 임상의에 의한 엄격한 평가; 추가 실험실 및 다른 조사를 통한 가능한한 비-AD 진단의 배제; 신경병리학적으로 검증된 배터리를 이용한 인지 기능 수준의 객관적인 평가 중 임의의 1 이상을 포함할 수 있다.

[0485] 일 구체예에서, 피험체/환자는 인간이 아니다.

[0486] 본 발명을 이제 이하의 비제한적인 실시예를 참조하여 더욱 설명한다. 본 발명의 다른 구체예도 이들 관점에서 당분야의 숙련가가 실시할 수 있다.

[0487] 본원에 언급된 모든 참조문헌의 내용은 당분야의 숙련가가 본 발명을 수행하기 위해 사용할 수 있는 정도로, 교차 참조하여 본원에 구체적으로 포함시킨다.

[0488] *합성 방법*

[0489] 본 발명의 화합물의 화학 합성을 위한 방법은 본원의 실시예에 기술된다. 이들 및/또는 다른 공지된 방법을 본 발명의 다른 화합물의 합성을 용이하게 하기 위해 공지의 방식으로 변형 및/또는 조정할 수 있다.

[0490] 따라서 본 발명의 일 측면은 이하 임의의 실시예를 참조하여, 본원에 기술된 바와 같거나, 본원에 기술되거나, 또는 본원에 실질적으로 기술된 바와 같은, 본 발명의 화합물을 합성하는 방법을 제공한다.

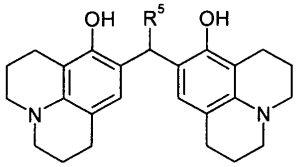
[0491] 본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 방법으로 획득 또는 획득가능한 본 발명의 크산틸륨 화합물을 더 제공한다.

[0492] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은 크산틸륨 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

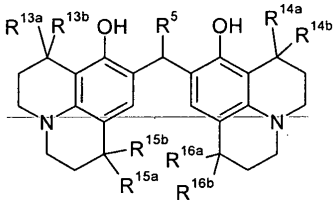
[0493] 본 발명은 본원의 화합물의 제조에서 사용하기 위한 중간체 화합물을 또한 제공한다.

[0494] *화합물(IVa) 및 (IVb)*

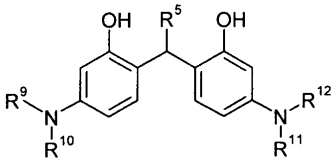
[0495] 화학식 Ic의 화합물은 화학식 IVa의 화합물 및 이의 염으로부터 제조할 수 있고, 화학식 I의 화합물은 화학식 IVd의 화합물 및 이의 염으로부터 제조할 수 있고, 화학식 IIa 및 III의 화합물은 화학식 IVb의 화합물 및 이의 염으로부터 제조할 수 있다:



(IVa)



(IVd)



(IVb)

[0496]

[0497] 상기 식에서 치환기 $-R^5$,$-R^9$ 내지 $-R^{12}$, $-R^{13a}$, $-R^{13b}$, $-R^{14a}$, $-R^{14b}$, $-R^{15a}$, $-R^{15b}$, $-R^{16a}$, 및 $-R^{16b}$는 적절하게 화학식 (I), (Ic), (IIa) 및 (III)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

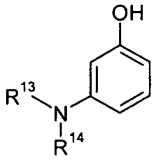
[0498] 본원의 일 측면에서, 화학식 IVa의 화합물 및 이의 염을 제공하고, 여기서 $-R^5$는 1 이상의 치환기 $-R^{5A}$로 치환 또는 미치환되는, 포화된 C_{1-6}알킬이고, $-R^{5A}$는 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0499] 일 구체예에서, 화학식 IVa의 화합물을 제공하지만, 단 $-R^5$는 $-CF_3$가 아닌 화합물을 제공한다.

[0500] 본 발명의 다른 측면에서, 화학식 IVb의 화합물 및 이의 염을 제공하고, 여기서 $-R^9$ 내지 $-R^{12}$는 화학식 IIa 및 III의 화합물에 따라 정의되며, $-R^5$는 1 이상의 치환기 $-R^{5A}$로 치환 또는 미치환되는, 포화된 C_{1-6}알킬이고, $-R^{5A}$는 화학식 IIa 및 III에 대해 정의된 바와 같다.

[0501] 본 발명의 일 측면에서, 화학식 IVa의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고, 이 방법은 실온 또는 그 이상에서 용매 중에 화합물 R^5-CHO 및 8-하이드록시줄롤리딘의 혼합물을 반응시키는 단계를 포함하고, 상기 $-R^5$는 화학식 IVa의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0502] 본 발명의 다른 측면에서, 화학식 V의 화합물로부터 화학식 IVb의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:



(V)

[0503]

[0504] 상기 식에서, $-R^{13}$ 및 $-R^{14}$는 각각 독립적으로 포화된 C_{1-6}알킬이다.

[0505] 일 구체예에서, $-R^{13}$ 및 $-R^{14}$는 각각 독립적으로 포화된 C_{2-6}알킬이다.

[0506] 일 구체예에서, C_{2-6}알킬 기는 선형 C_{2-6}알킬 기, 예컨대 -Et, -nPr, -iPr, 및 -nBu; 분지형 C_{3-4}알킬 기, 예컨대 -iPr, -iBu, -sBu, 및 -tBu; 및 환형 C_{3-4}알킬 기, 예컨대 -cPr 및 -cBu에서 선택된다.

[0507] 일 구체예에서, 각각의 $-R^{13}$ 및 $-R^{14}$는 독립적으로 포화된 지방족 C_{1-4}알킬이다.

[0508] 일 구체예에서, 각각의 $-R^{13}$ 및 $-R^{14}$는 독립적으로 포화된 지방족 C_{2-4}알킬이다.

[0509] 일 구체예에서, 각각의 $-R^{13}$ 및 $-R^{14}$는 독립적으로, -Me, -Et; -*n*-Pr, -이소-Pr, -*n*-Bu, -*sec*-Bu, -이소-Bu, 및 -*tert*-Bu에서 선택된다.

[0510] 일 구체예에서, $-R^{13}$ 및 $-R^{14}$는 동일하다.

[0511] 일 구체예에서, $-R^{13}$ 및 $-R^{14}$는 각각 -Et이다. 일 구체예에서, $-R^{13}$ 및 $-R^{14}$는 각각 -Me이다.

[0512] 상기 방법은 실온 또는 그 이상에서 용매 중에 화학식 V의 화합물 및 화합물 R^5-CHO의 혼합물을 반응시키는 단계를 포함하고, 상기 $-R^5$는 화학식 IVb의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0513] 화학식 I의 화합물에서 $-R^5$에 대한 바람직한 선택을 또한, 적절한 경우에, 화학식 IVa 및 IVb의 화합물, 및 화합물 R^5-CHO에 대해 적용할 수 있다.

[0514] $-R^5$가 -H인 경우, 화합물 R^5-CHO은 포르말린이다. $-R^5$가 -Et인 경우, 화합물 R^5-CHO는 프로피온알데하이드이다.

[0515] 상기 기술된 방법에서, 반응은 35℃ 이상, 40℃ 이상, 50℃ 이상, 또는 55℃ 이상에서 수행할 수 있다.

[0516] 일 구체예에서, 온도는 특정한 온도의 ±2℃에서 수행할 수 있다.

[0517] 용매는 C_{1-4}알킬 알콜일 수 있다. 용매는 메탄올 또는 에탄올일 수 있다.

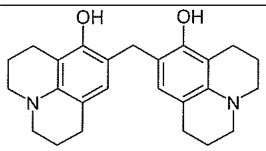
[0518] 반응은 산 존재 하에 수행할 수 있다. 바람직하게, 산은 염산이다. 일 구체예에서, 화학식 IVa 및 IVb의 화합물은 하이드로클로라이드 염으로서 획득될 수 있다.

[0519] 일 구체예에서, 상기 방법은 최종 혼합물의 pH가 7 이상이 되도록 반응 생성물에 충분한 염기를 부가하는 단계를 더 포함한다. 일 구체예에서, 화학식 IVa 및 IVb의 화합물은 유리 염기로서 획득될 수 있다.

[0520] ***화합물 P***

[0521] 일 구체예에서, 화합물 P 및 이의 염을 제조하는 방법을 제공하고, 이 방법은 실온 이상의 온도에서 용매 중 8-하이드록시줄롤리딘 및 포르말린의 혼합물을 반응시키는 단계를 포함한다.

[0522]

P	 7,7'-메틸렌비스-2,3,6,7-테트라하이드로벤조[i,j]퀴놀리진-8,8'-디올

[0523] 용매는 메탄올일 수 있다.

[0524] 반응 혼합물은 환류 가열될 수 있다.

[0525] 반응은 35℃ 이상, 40℃ 이상, 50℃ 이상, 또는 55℃ 이상에서 수행할 수 있다.

[0526] 일 구체예에서, 반응은 55℃ 이상에서 수행할 수 있다.

[0527] 일 구체예에서 온도는 특정한 온도의 ±2℃에서 수행할 수 있다.

[0528] 반응은 산 존재 하에 수행될 수 있다. 바람직하게, 산은 염산이다. 일 구체예에서, 화합물 P는 하이드로클로라이드 염으로서 획득될 수 있다.

[0529] 일 구체예에서, 상기 방법은 최종 혼합물의 pH가 7 이상이 되도록 반응 생성물에 충분한 염기를 부가하는 단계를 더 포함한다. 일 구체예에서, 화합물 P는 유리 염기로서 획득될 수 있다.

[0530] 화합물 P는 화합물 A 및 B의 합성에서의 중간체로서 사용된다. 본원에 기술된 방법의 일 측면에서, 화합물 P의 하이드로클로라이드 염은 화학식 I의 화합물의 합성, 바람직하게는 화합물 A 및 B의 합성에서 사용된다.

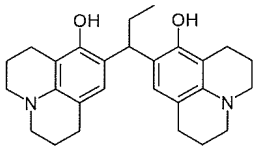
[0531] 본원에 기술된 방법은 US 3,932,415에 이전에 기술된 것보다 높은 수율로 화합물 P를 제공한다. 본 발명은 수율

이 81%이지만, US 3,932,415에 기술된 방법은 수율이 68%로 되어 있다. 또한, 화합물 P는 US 3,932,415의 방법과 대조적으로 컬럼 크로마토그래피 필요없이, 본 발명의 방법에서 실질적으로 불순물 없이 획득될 수 있다.

[0532] ***화합물 Q***

[0533] 본 발명은 중간체 화합물 Q 및 이의 염을 제공한다.

[0534]

Q	 7,7'-프로필리딘비스-2,3,6,7- 테트라하이드로벤조[i,j]퀴놀리진-8,8'-디올

[0535] 화합물 Q는 화합물 D의 합성에서 중간체로서 사용된다.

[0536] 일 구체예에서, 화학식 Q의 화합물 및 이의 염을 제조하는 방법을 제공하고, 이 방법은 실온 이상의 온도에서 용매 중 8-하이드록시줄롤리딘 및 프로피온알데하이드의 혼합물을 반응시키는 단계를 포함한다.

[0537] 용매는 에탄올일 수 있다.

[0538] 반응은 약 35℃ 이상, 약 40℃ 이상에서 수행될 수 있다. 일 구체예에서, 반응은 약 40℃ 이상에서 수행된다.

[0539] 일 구체예에서, 반응은 특정한 온도의 ±2℃에서 수행될 수 있다.

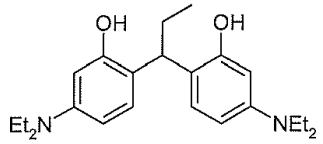
[0540] 반응은 산 존재 하에서 수행될 수 있다. 바람직하게 산은 염산이다. 일 구체예에서, 화합물 Q는 하이드로클로라이드 염으로서 획득될 수 있다.

[0541] 일 구체예에서, 상기 방법은 최종 혼합물의 pH가 7 이상이도록 반응 생성물에 충분한 염기를 부가하는 단계를 더 포함한다. 일 구체예에서, 화합물 Q는 유리 염기로서 획득될 수 있다.

[0542] ***화합물 R***

[0543] 본 발명은 중간체 화합물 R 및 이의 염을 제공한다:

[0544]

R	 5,5'-비스-디에틸아미노-2,2'-프로필리딘-디-페놀

[0545] 화합물 R은 화학식 J의 합성에서 중간체로서 사용된다.

[0546] 일 구체예에서, 화학식 R의 화합물 및 이의 염을 제조하는 방법을 제공하고, 이 방법은 실온 이상의 온도에서 용매 중 3-디에틸아미노페놀 및 프로피온알데하이드의 혼합물을 반응시키는 단계를 포함한다.

[0547] 용매는 메탄올일 수 있다.

[0548] 반응은 약 35℃ 이상, 또는 약 40℃ 이상에서 수행될 수 있다.

[0549] 일 구체예에서, 반응은 약 40℃ 이상에서 수행될 수 있다.

[0550] 일 구체예에서, 반응은 특정한 온도의 ±2℃에서 수행할 수 있다.

[0551] 반응은 산 존재 하에 수행될 수 있다. 바람직하게 산은 염산이다. 일 구체예에서, 화합물 R은 하이드로클로라이드 염으로서 획득될 수 있다.

[0552] 일 구체예에서, 상기 방법은 최종 혼합물의 pH가 7 이상이 되도록 반응 생성물에 충분한 염기를 부가하는 단계를 더 포함한다. 일 구체예에서, 화합물 R은 유리 염기로서 획득될 수 있다.

[0553] *화합물 I, IIa 또는 III*

[0554] 본 발명의 일 측면에서, 화학식 I, IIa 또는 III의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고, 이 방법은 (i) 화학식 IVa 또는 IVb의 화합물을 산과 반응시키는 단계; 및 (ii) 이후에 최종 혼합물이 pH가 7 이상이 되도록 반응 혼합물에 충분한 염기를 부가하는 단계를 포함한다.

[0555] 화학식 IVa의 화합물을 사용하여 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다. 화학식 IVb의 화합물을 사용하여 화학식 II 및 III의 화합물을 제조할 수 있다.

[0556] 산은 황산일 수 있다

[0557] 단계 (i)은 40℃ 이상, 60℃ 이상, 또는 80℃ 이상에서 화학식 IVa 또는 IVb의 화합물을 산과 반응시키는 것을 포함할 수 있다.

[0558] 단계 (ii)는 최종 혼합물이 pH가 8 이상, 또는 9 이상이 되도록 반응 혼합물에 충분한 염기를 부가하는 것을 포함할 수 있다.

[0559] 단계 (ii)는 최종 혼합물이 pH가 대략 7-8이 되도록 반응 혼합물에 충분한 염기를 부가하는 것을 포함할 수 있다.

[0560] 단계 (ii)는 최종 혼합물이 pH가 7 이상이 되도록 반응 혼합물에 충분한 수산화나트륨을 부가하는 것을 포함할 수 있다. 수산화나트륨은 수용액일 수 있다.

[0561] 염기 부가 동안, 혼합물을 20℃ 또는 그 이하의 온도에서 유지시킬 수 있다.

[0562] 본원에 기술된 방법은 이전에 종래 기술된 반응과 비교하여, 생성물을 높은 수율로 제공할 수 있다.

[0563] 본 발명의 다른 측면에서, 화학식 I, IIa 또는 III의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고, 이 방법은 (i) 화학식 IVa 또는 IVb의 화합물을 산과 반응시키는 단계; 및 (ii) 이후에 단계 (i)의 생성물에 산화제를 부가하는 단계를 포함한다.

[0564] 단계 (ii)에서, 산화제는 독립적으로, 질산, 클로라닐, 벤조퀴논, DDQ, 차아염소산나트륨, 과산화수소, 과망간산칼륨, 크롬 함유 산화제, 이산화망간, 아질산나트륨, 이소펜틸 아질산염, *tert*-부틸 아질산염 및 $FeCl_3$에서 선택된다. 일 구체예에서, 산화제는 질산이다. 다른 구체예에서, 산화제는 $FeCl_3$이다. 본 발명자는 산화제 $FeCl_3$의 사용이 다른 산화를 사용하여 제조된 생성물과 비교하여 보다 높은 순도의 생성물을 제조할 수 있게 함을 확인하였다.

[0565] 일 구체예에서, 단계 (i)은 (i) 화학식 IVa 또는 IVb의 화합물을 산과 반응시키고 이어서 최종 혼합물이 pH가 7 이상이 되도록 반응 혼합물에 충분한 염기를 부가하는 것을 포함하는 단계를 포함한다.

[0566] 본 발명의 일 측면에서, X가 NO_3^-인, 화학식 I, IIa 또는 III의 화합물을 제조하는 방법을 제공하며, 이 방법은 (i) 화학식 IVa 또는 IVb의 화합물을 산과 반응시킨 후 생성물을 $FeCl_3$ 및 경우에 따라, 산으로 처리하는 단계, 및 (ii) 이어서 단계 (i)의 생성물에 질산을 부가하는 단계를 포함한다.

[0567] 단계 (i)에서 형성된 철 테트라클로라이드 생성물에 질산의 부가는 철 농도가 낮은 화학식 I, IIa 또는 III의 화합물을 제공함을 확인하였다. 대체로 과량의 철은 약학 제품에서 허용되지 않는다. 또한 이러한 화합물은 납, 알루미늄 및 수은 등과 같은 다른 약학적으로 허용되지 않는 금속의 농도가 낮게 생성될 수 있음을 확인하였다.

[0568] *화합물 A 또는 화합물 B*

[0569] 본 발명의 일 측면에서, 화합물 A 또는 화합물 B를 제조하는 방법을 제공하고, 이 방법은 (i) 화합물 P를 산과 반응시키는 단계; 및 (ii) 이후에 최종 혼합물이 pH가 7 이상이 되도록 반응 혼합물에 충분한 염기를 부가하는 단계를 포함한다.

[0570] 상기 기술된 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법에 대한 바람직한 선택은, 또한 적절한 경우, 화합물 A 및 B를 제조하는 방법에 적용된다.

[0571] 본원에 기술된 방법은 이전에 US 3,932,415에 기술된 것보다 화합물 A를 높은 수율로 제공할 수 있다. 본 발명의 방법은 수율이 52%이지만, US 3,932,415에 기술된 방법은 수율이 33%이다.

[0572] *화합물 E, 화합물 F, 화합물 H 또는 화합물 I*

[0573] 본 발명의 일 측면에서, 화합물 E, 화합물 F, 화합물 H, 또는 화합물 I를 제공하는 방법을 제공하고, 이 방법은 (i) 화학식 IVb의 화합물을 산과 반응시키는 단계; 및 (ii) 최종 혼합물이 pH가 7 이상이 되도록 반응 혼합물에 충분한 염기를 부가하는 단계를 포함한다.

[0574] 상기 기술된 화학식 IIa의 화합물을 제조하는 방법에 대해 바람직한 선택을 적절한 경우, 화합물 E, F, H, 및 I를 제조하기 위한 방법에 적용한다.

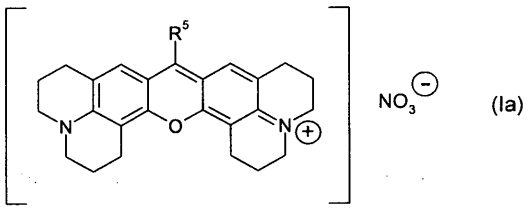
[0575] *화합물 AB, 화합물 AC, 화합물 AD, 화합물 AF, 화합물 AG, 화합물 AH, 화합물 AI, 화합물 AJ, 및 화합물 AK*

[0576] 본 발명의 일 측면에서, 화합물 AB, 화합물 AC, 화합물 AD, 화합물 AF, 화합물 AG, 화합물 AH, 화합물 AI, 화합물 AJ, 및 화합물 AK를 제조하는 방법을 제공하고, 이 방법은 화학식 IVb의 화합물을 산과 반응시키는 단계; 및 (ii) 최종 혼합물이 pH가 7 이상이 되도록 반응 혼합물에 충분한 염기를 부가하는 단계를 포함한다.

[0577] 상기 기술된 화학식 IIa의 화합물을 제조하는 방법에 대한 바람직한 선택을, 또한 적절한 경우, 화합물 AB, AC, AD, AF, AG, AH, AI, AJ, 및 AK를 제조하는 방법에 적용한다.

[0578] ***화합물(Ia)***

[0579] 본 발명의 일 측면에서, 하기 화학식 Ia의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

[0580] 

[0581] 상기 식에서, $-R^5$는 화학식 I의 화합물에 따라 정의된 바와 같고, 이 방법은 (i) 화학식 IVa의 화합물을 산과 반응시키는 단계; 및 (ii) 이후에 단계 (i)의 생성물에 산화제를 부가하는 단계를 포함한다.

[0582] 산은 황산일 수 있다.

[0583] 단계 (i)은 40℃ 이상, 60℃ 이상, 또는 80℃ 이상에서 화학식 IVa의 화합물을 산과 반응시키는 것을 포함할 수 있다.

[0584] 단계 (i)은 화학식 IVa의 화합물을 산과 반응시킨 후, 최종 혼합물이 pH가 7 이상이 되도록 반응 혼합물에 충분한 염기를 부가하는 것을 포함할 수 있다. 충분한 염기를 반응 혼합물에 부가하여 최종 혼합물이 pH가 8 이상, 또는 9 이상이 되도록 한다. 상기 단계는 충분한 수산화나트륨을 반응 혼합물에 부가하여 최종 혼합물이 pH가 7 이상이 되도록 한다. 수산화나트륨은 수용액일 수 있다.

[0585] 염기의 부가 동안 혼합물을 20℃ 또는 그 이하의 온도에서 유지시킬 수 있다.

[0586] 단계 (ii)에서, 산화제는 바람직하게 질산 또는 $FeCl_3$이다.

[0587] 단계 (ii)에서, 질산은 단계 (i)의 생성물에 부가될 수 있고, 최종 고체는 반응 혼합물로부터 단리될 수 있다.

[0588] 단계 (ii)에서, 질산은 단계 (i)의 생성물에 부가될 수 있고, 최종 혼합물은 40℃ 이상, 또는 50℃ 이상으로 가열될 수 있다.

[0589] 최종 고체는 질산으로 더욱 처리될 수 있고, 고형 생성물은 반응 혼합물로부터 단리될 수 있다.

[0590] *화합물 B*

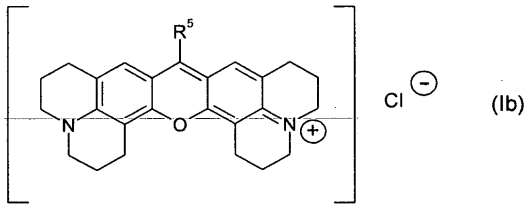
[0591] 본 발명의 일 측면에서, 화합물 B를 제조하는 방법을 제공하고, 이 방법은 (i) 화합물 P를 산과 반응시키는 단계; 및 (ii) 이후에 단계 (i)의 생성물에 질산을 부가하는 단계를 포함한다.

[0592] 상기 기술된 화학식 Ia의 화합물을 제조하는 방법에 대해 바람직한 선택은, 또한 적절한 경우, 화합물 B를 제조하는 방법에 적용된다.

[0593] ***화합물(Ib)***

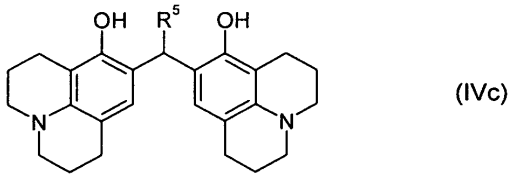
[0594] 본 발명의 일 측면에서, 화학식 IVc의 화합물로부터 화합물 Ib의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0595] 화학식 Ib의 화합물은 다음과 같다:

[0596] 

[0597] 상기 식에서, $-R^5$는 독립적으로 1 이상의 치환기 $-R^{5A}$로 치환 또는 미치화되는 포화된 C_{1-6}알킬이고, $-R^{5A}$는 화학식 I의 화합물에 따라 정의되는 바와 같다.

[0598] 화학식 IVc의 화합물은 다음과 같다:

[0599] 

[0600] 상기 식에서, $-R^5$는 독립적으로 1 이상의 치환기 $-R^{5A}$로 치환 또는 미치환되는, 포화된 C_{1-6}알킬이고, $-R^{5A}$는 화학식 I의 화합물에 따라 정의된 바와 같다.

[0601] 본 발명은 (i) 화학식 IVc의 화합물을 산과 반응시키는 단계; 및 (ii) 최종 혼합물이 pH가 7 이상이 되도록 반응 혼합물에 충분한 염기를 부가하는 단계; 및 다음으로 (iii) 이후에 반응 혼합물에 염산 및 아질산나트륨을 부가하는 단계를 포함한다.

[0602] 산은 황산일 수 있다.

[0603] 단계 (ii)는 최종 혼합물이 pH가 8 이상, 또는 9 이상이 되도록 반응 혼합물에 충분한 염기를 부가하는 것을 포함할 수 있다.

[0604] 단계 (ii)는 최종 혼합물이 pH가 대략 7-8이 되도록 반응 혼합물에 충분한 염기를 부가하는 것을 포함할 수 있다.

[0605] 단계 (ii)는 최종 혼합물이 pH가 7 이상이 되도록 반응 혼합물에 충분한 수산화나트륨을 부가하는 것을 포함할 수 있다. 수산화나트륨은 수용액일 수 있다.

[0606] *화합물 D*

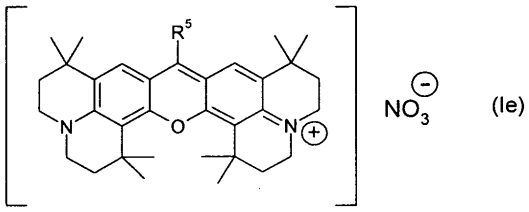
[0607] 본 발명의 일 측면에서, 화합물 D를 제조하는 방법을 제공한다. 이 방법은 (i) 7,7'-프로필리딘비스(2,3,6,7-테트라하이드로벤조[i,j]퀴놀리진-8,8'-디올)을 산과 반응시키는 단계; 및 (ii) 최종 혼합물이 pH가 7 이상이 되도록 반응 혼합물에 충분한 염기를 부가하는 단계; 및 다음으로 (iii) 이후에 반응 혼합물에 염산 및 아질산나트륨을 부가하는 단계를 포함한다.

[0608] 화학식 Ib의 화합물을 제조하는 방법에 대한 바람직한 선택은, 또한 적절한 경우, 화합물 D를 제조하는 방법에 적용한다.

[0609] ***화합물 (Ie)***

[0610] 본 발명의 일 측면에서, 화학식 IVe의 화합물로부터 화학식 Ie의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

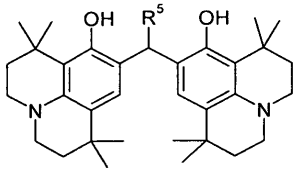
[0611] 화학식 Ie의 화합물은 다음과 같다:

[0612] 

(Ie)

[0613] 상기 식에서, $-R^5$는 화학식 I의 화합물에 따라 정의된 바와 같다.

[0614] 화학식 IVe의 화합물은 다음과 같다:

[0615] 

(IVe)

[0616] 상기 식에서, $-R^5$는 화학식 I의 화합물에 따라 정의된 바와 같다.

[0617] 상기 방법은 (i) 화학식 IVe의 화합물을 산과 반응시키는 단계; 및 (ii) 이후에 단계 (i)의 생성물에 산화제를 부가하는 단계를 포함한다.

[0618] 산은 황산일 수 있다.

[0619] 단계 (i)은 40℃ 이상, 50℃ 이상, 65℃ 이상에서 화학식 IVe의 화합물을 산과 반응시키는 것을 포함할 수 있다.

[0620] 단계 (i)은 화학식 IVe의 화합물을 산과 반응시킨 후 반응 혼합물을 중화시키는 것을 포함할 수 있다. 충분한 염기를 반응 혼합물에 부가하여 최종 혼합물이 pH가 7 이상, 8 이상, 또는 9 이상이 되도록 할 수 있다. 단계는 충분한 수산화나트륨을 반응 혼합물에 부가하여 최종 혼합물이 pH가 7 이상이 되도록 할 수 있다. 수산화나트륨은 수용액일 수 있다.

[0621] 염기의 부가 동안, 혼합물은 20℃ 또는 그 이하의 온도, 또는 18℃ 또는 그 이하의 온도에서 유지시킬 수 있다.

[0622] 단계 (ii)에서, 산화제는 $FeCl_3$를 포함한다.

[0623] 단계 (ii)에서, 산화제는 단계 (i)의 생성물에 부가될 수 있고, 최종 고체는 반응 혼합물로부터 단리될 수 있다.

[0624] 최종 고체는 질산으로 더욱 처리될 수 있고, 고체 생성물은 반응 혼합물로부터 단리될 수 있다.

[0625] *화합물 AE*

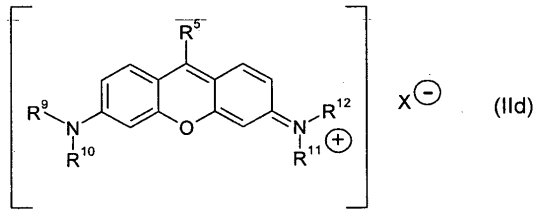
[0626] 본 발명의 일 측면에서, 화합물 AE를 제조하는 방법을 제공하고, 이 방법은 (i) 1,1,7,7,-테트라메틸-8-하이드록시줄롤리딘을 산으로 반응시키는 단계; 및 (ii) 이후에 최종 혼합물이 pH가 7 이상이 되도록 반응 혼합물에 충분한 염기를 부가하는 단계를 포함한다.

[0627] 상기 기술된 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법에 대한 바람직한 선택을, 또한 적절한 경우, 화학식 AE를 제조하는 방법에 적용한다.

[0628] ***화합물(IId)***

[0629] 본 발명의 일 측면에서, 화학식 IVb의 화합물로부터 화학식 IId의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0630] 화학식 IId의 화합물은 다음과 같다:

[0631] 

[0632] 상기 식에서,

[0633] X^-는 Cl^-, Br^- 및 NO_3^-에서 선택되는 반대이온이고;

[0634] $-R^5$, $-R^9$, $-R^{10}$, $-R^{11}$ 및 $-R^{12}$는 화학식 IIa의 화합물에 따라 정의된 바와 같으며,단 X^-는 Cl^-이고, $-R^5$는 -H가 아니며, 상기 방법은 (i) 화학식 III의 화합물을 산과 반응시키는 단계; 및 (ii) 이후에 단계 (i)의 생성물에 염산, 하이드로브롬산 또는 질산을 부가하는 단계를 포함한다.

[0635] 일 구체예에서, 상기 방법은 화학식 IId의 화합물을 제조하는 단계를 포함하고, 상기 식에서 기 $-R^5$는 독립적으로 1 이상의 치환기 $-R^{5A}$로 치환 또는 미치환되는, 포화된 C_{1-6}알킬이다.

[0636] 일 구체예에서, X^-는 Br^- 및 NO_3^-에서 선택되는 반대이온이다. 결과적으로, 단계 (ii)는 이후에 단계 (i)의 생성물에 하이드로브롬산 또는 질산을 부가하는 것을 포함한다.

[0637] 단계 (ii)에서, 하이드로브롬산을 사용하여 X^-가 Br^-인 생성물을 제조할 수 있다. 단계 (ii)는 이후에 단계 (i)의 생성물에 하이드로브롬산을 부가하고, 다음으로 후속 혼합물에 알칼리 금속 아질산염을 부가하는 것을 포함할 수 있다. 알칼리 금속 아질산염은 아질산나트륨이다.

[0638] 상기 구체예에서, 단계 (ii)는 이후에 단계 (i)의 생성물에 하이드로브롬산을 부가하는 것을 포함한다. 다르게, 단계 (ii)는 이후에 단계 (i)의 생성물에 질산을 부가한 후, 이후 생성물을 KBr로 처리하는 것을 포함한다. 이 구체예에서, 상기 방법은 (i) 화학식 III의 화합물을 산으로 반응시킨 후, 이후 생성물을 $FeCl_3$ 및 경우에 따라 산으로 처리하는 단계를 포함한다.

[0639] 단계 (i)은 화학식 III의 화합물을 황산과 반응시키는 것을 포함할 수 있다.

[0640] 단계 (i)은 화학식 III의 화합물을 산과 반응시킨 후, 이후 최종 혼합물이 pH가 7 이상이 되도록 반응 혼합물에 충분한 염기를 부가하는 것을 포함할 수 있다. 염기는 수산화나트륨일 수 있다. 염기의 부가 동안, 혼합물은 20 ℃ 또는 그 이하의 온도로 유지될 수 있다.

[0641] 단계 (ii)에서, 질산을 이용하여 X^-가 NO_3^-인 생성물을 제조할 수 있다.

[0642] 다른 구체예에서, 상기 방법은 (i) 화학식 III의 화합물을 산과 반응시킨 후, 다음으로 이후에 생성물을 $FeCl_3$ 및 경우에 따라 산으로 처리하는 단계를 포함한다. 산은 염산일 수 있다. 단계 (ii)는 이후에 단계 (i)의 생성물에 질산을 부가하는 것을 포함한다.

[0643] 상기 언급한 바와 같다. 단계 (i)에서 성생된 철 테트라클로라이드 생성물에 질산을 부가하는 것은 철 및 다른 금속의 농도가 낮은 화합식 IId의 화합물을 제공할 수 있음을 발견하였다.

[0644] 단계 (ii)에서, 염산을 사용하여 X^-가 Cl^-인 생성물을 제조할 수 있다. 단계 (ii)는 이후에 단계 (i)의 생성물에 염산을 부가한 후, 후속 혼합물에 알칼리 금속 아질산염을 부가하는 것을 포함하다. 알칼리 금속 아질산염은 아질산나트륨일 수 있다.

[0645] *화합물 F, 화합물 I 또는 화합물 J*

[0646] 본 발명의 일 측면에서, 화합물 F 또는 화합물 I를 제조하는 방법을 제공하고, 이 방법은 (i) 5,5'-비스-디에틸아미노-2,2'-메탄디일-디-페놀 또는 5,5'-비스-디에틸아미노-2,2'-프로필리딘-디-페놀을 산과 반응시키는 단계;

및 (ii) 이후에 단계 (i)의 생성물에 하이드로브롬산, 질산 또는 염산을 부가하는 단계를 포함한다.

[0647] 상기 기술된 화학식 IId의 화합물을 제조하는 방법에 대한 바람직한 선택을, 또한 적절한 경우, 화합물 F, I 또는 J를 제조하는 방법에 적용한다.

[0648] ***화합물(IIe)***

[0649] 본 발명의 다른 측면에서, 화학식 IVb의 화합물로부터 화학식 IIe의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고, 여기서 화학식 IIe의 화합물은 X가 $FeCl_4^-$인 것을 제외하고는 화학식 IId의 화합물에 따라 정의된 바와 같다.

[0650] 상기 방법은 (i) 화학식 III의 화합물을 산과 반응시키는 단계; 및 (ii) 이후에 단계 (i)의 생성물에 $FeCl_3$를 부가하는 단계를 포함한다.

[0651] 단계 (i)은 화학식 III의 화합물을 황산과 반응시키는 것을 포함할 수 있다.

[0652] ***화합물(IIb)***

[0653] 본 발명은 본원에 기술된 화학식 IIb의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0654] *화합물 M*

[0655] 본 발명의 일 측면에서, 화합물 M을 제조하는 방법을 제공하고, 이 방법은 4,4'-비스(디메틸아미노)디페닐메탄을 황 및 산과 반응시키는 단계를 포함한다.

[0656] 단계 (i)의 산은 황산일 수 있다.

[0657] 단계 (i)에서, 황은 산에 부가된 후, 이어서 4,4'-비스(디메틸아미노)디페닐메탄이 반응 혼합물에 부가될 수 있다. 반응 혼합물은 비스(디메틸아미노)디페닐메탄이 부가되기 전에 5℃에서 유지될 수 있다. 반응 혼합물은 비스(디메틸아미노)디페닐메탄을 부가하는 동안 20℃ 또는 그 이하로 유지될 수 있다.

[0658] 상기 방법은 (ii) 이후에 단계 (i)의 생성물에 염화아연을 부가하는 단계를 부가적으로 포함할 수 있다.

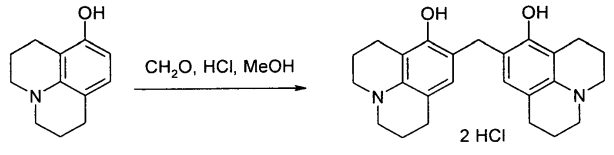
[0659] ***실시예***

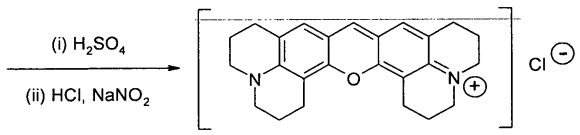
[0660] *실시예 1-합성 방법*

[0661] 이하 합성은 단지 예시 목적으로 제공되며 본원에 기술된 바와 같이, 본 발명의 범주를 제한하려는 의도는 없다.

[0662] *합성 1*

[0663] 2,3,6,7,12,13,16,17-옥타하이드로-1H,5H,11H,15H-디퀴놀리지노[1,9-bc:1',9'-hi]크산틸륨 클로라이드





[0664]

[0665] **방법 A- US 3,932,415에 의함**

[0666] *7,7'-메틸렌비스(2,3,6,7-테트라하이드로벤조[i,j]퀴놀리진-8,8'-디올)*

[0667] 5℃에서 염산(0.8 ㎤, 32%)을 메탄올(16 ㎤) 중 8-하이드록시줄롤리딘(3.00 g, 15.9 mmol)의 용액에 점적하였다. 포르말린(0.593 ㎤, 수중 40%)을 이어서 반응물에 부가하고 최종 혼합물을 밤새 5℃에서 정치시켰다. 다음으로 중탄산나트륨의 포화 용액으로 중화시키기 전에 이 혼합물을 물(50 ㎤)에 부었다. 혼합물을 클로로포름(3 x 40 ㎤)으로 추출하고, 배합된 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 후 용매를 감압 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피(3:7 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 무색 고체로서 표적 물질을 얻었다(2.11 g,

68%).

[0668] δ_H (250 MHz, $CDCl_3$): 6.68(2H, s, CH), 3.64(2H, s, CH_2), 3.00(8H, t, J_1 = 6 Hz, CH_2), 2.67(4H, J_1 = 6 Hz, CH_2), 2.60(4H, t, J_2 = 7 Hz, CH_2), 1.97-1.90(8H, m, CH_2); δ_c(100 MHz, $CDCl_3$): 149.3, 142.7, 127.6, 114.6, 114.5, 108.5, 50.2, 49.4, 30.9, 27.0, 22.5, 21.7, 21.2; n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 3431, 2927, 2853, 2842, 1618, 1494, 1450, 1350, 1332, 1310, 1281, 1270, 1153, 1132; m/z(ESI): 389.3(100%, $[M-H]^+$).

[0669] *2,3,6,7,12,13,16,17-옥타하이드로-1H,5H,11H,15H-디퀴놀리지노[1,9-*bc;1',9'hi]크산틸륨 클로라이드

[0670] 25℃에서 7,7'-메틸렌비스(2,3,6,7-테트라하이드로벤조[i,j]퀴놀리진-8,8'-디올)(630 mg, 1.62 mmol)를 진한 황산(2.5 ㎤)에 부가하였다. 얻어진 용액을 3시간 동안 95℃로 가열하였다. 반응물을 얼음(15 ㎤) 상에 붓기 전에 실온으로 냉각시켰다. 용액의 pH는 수산화나트륨(40%)을 사용해 pH 5로 조정하고 온도는 15℃ 이하로 유지시켰다. 염산(1 ㎤, 32%)을 부가하고 다음으로 반응 온도를 실온으로 승온시켰다. 수(10 ㎤) 중 아질산나트륨(222 mg, 3.23 mmol)의 용액을 교반하면서 점적하고 반응물을 20시간 동안 정치시켰다. 용액을 클로로포름(6 x 30 ㎤)으로 추출하기 전에 염화나트륨을 사용해 포화시켰다. 배합된 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 제거하여 녹색 고체로서 표적 물질을 얻었다(214 mg, 33%).

[0671] 방법 B

[0672] *7,7'-메틸렌비스(2,3,6,7-테트라하이드로벤조[i,j]퀴놀리진-8,8'-디올)* 디하이드로*클로라이드*

[0673] 5℃에서 염산(1 ㎤, 32%)을 메탄올(17.5 ㎤) 중 8-하이드록시줄롤리딘(3.51 g, 18.57 mmol)의 용액에 점적하였다. 다음으로 포르말린(0.72 ㎤, 수중 40%)을 반응물에 부가하고 얻어진 혼합물을 60℃로 6시간 동안 가열하였다. 염산(1 ㎤, 32%)을, 실온으로 냉각하기 전에, 혼합물에 부가하였다. 다음으로 생성물을 여과하여 회수하고, 냉메탄올(2 x 5 ㎤)로 세척한 후 밤새 진공 건조하여 무색 고체로서 표적 물질(3.49 g, 81%)을 얻었다.

[0674] δ_H(250 MHz, D_2O): 6.76(2H, s, CH), 3.76(2H, s, CH_2), 3.46-3.38(8H, m, CH_2), 2.78-2.72(8H, m, CH_2), 2.10-2.04(8H, m, CH_2); n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 3463, 2930, 1634, 1477, 1435, 1306, 1224, 1095; m/z(ESI): 391.3(89%, $[M-HCl_2]^+$), 196.7(100%).

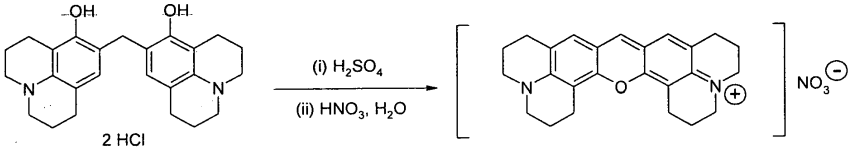
[0675] *2,3,6,7,12,13,16,17-옥타하이드로-1H,5H,11H,15H-디퀴놀리지노[1,9-*bc;1',9'-hi]크산틸륨 클로라이드

[0676] 25℃에서 7,7'-메틸렌비스(2,3,6,7-테트라하이드로벤조[i,j]퀴놀리진-8,8'-디올) 디하이드로클로라이드(1.00 g, 2.15 mmol)를 진한 황산(4 ㎤)에 부가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 얼음(5 ㎤) 상에서 붓기 전에 냉각시켰다. 용액의 pH를 수산화나트륨(40%)을 이용하여 pH 9로 맞추고 온도는 15℃ 이하로 유지하였다. 염산(2 ㎤, 32%)을 부가하고 반응 온도를 실온으로 승온시켰다. 수(5 ㎤) 중 아질산나트륨(298 mg, 4.32 mmol)을 교반하면서 점적하고 반응물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 고체를 회수하여 밤새 진공 건조하였다. 다음으로, 고체를 메탄올(15 ㎤)로 추출하고 용매를 감압 제거하여 녹색 고체로서 생성물을 얻었다(455 mg, 52%).

[0677] δ_H(250 MHz, CD_3OD): 8.18(1H, s, CH), 7.32(2H, s, CH), 3.63(8H, t, J_1 = 6 Hz, CH_2), 3.00(4H, J_1 = 6 Hz, CH_2), 2.87(4H, t, J_2 = 7 Hz, CH_2), 2.09-2.02(8H, m, CH_2); δ_c(100 MHz, CD_3OD): 152.4, 151.7, 142.7, 128.0, 124.1, 113.7, 105.3, 50.8, 50.2, 27.2, 20.6, 19.6, 19.5; n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 3042, 3028, 2921, 1600, 1580, 1517, 1305, 1166, 1147; m/z(ESI): 371.3(100%, $[M-Cl]^+$).

[0678] *합성 2*

[0679] 2,3,6,7,12,13,16,17-옥타하이드로-1H,5H,11H,15H-디퀴놀리지노[1,9-bc:1',9'-hi]크산틸륨 나이트레이트

[0680] 

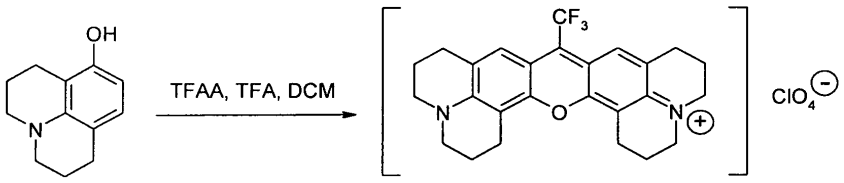
[0681] *2,3,6,7,12,13,16,17-옥타하이드로-1H,5H,11H,15H-디퀴놀리지노[1,9-*bc:1',9'-hi]크산틸륨 나이트레이트

[0682] 7,7'-메틸렌비스(2,3,6,7-테트라하이드로벤조[i,j]퀴놀리진-8,8'-디올)디하이드로클로라이드(1.00 g, 2.15 mmol)를 25℃에서 진한 황산(3 ㎖)에 부가하였다. 얻어진 용액을 90℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 빙수(6 ㎖) 부가 전에 실온으로 냉각시켰다. 용액의 pH는 수산화나트륨(40%)을 이용하여 pH 9로 맞추었고 온도는 20℃ 이하로 유지시켰다. 질산(0.5 ㎖, 70%)을 부가하고 반응 온도를 실온으로 승온시켰다. 반응물을 여과하기 전에, 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 고체를 회수하고 새로운 물(50 ㎖)에 용해시켰다. 질산(0.5 ㎖, 70%)을 부가하고 반응물을 실온에서 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 미정제 생성물을 여과 회수하고 밤새 진공 건조하였다. 고체를 물(25 ㎖)에 재용해시키고 질산(70%)을 혼탁점에 도달할때까지 부가하였다. 혼합물을 1시간 동안 50℃로 가열한 후 실온으로 1시간 동안 냉각하였다. 침전물을 회수하고 밤새 진공 건조하여 녹색 고체로서 생성물을 얻었다(323 mg, 34%).

[0683] δ_{H}(250 MHz, DMSO-d_6): 8.26(1H, s, CH), 7.35(2H, s, CH), 3.49-3.41(8H, m, CH_2), 2.90-2.71(8H, m, CH_2), 2.00-1.82(8H, m, CH_2); δ_{C}(100 MHz, DMSO-d_6): 152.2, 151.6, 143.1, 128.6, 124.0, 113.5, 105.3, 51.0, 50.4, 27.4, 20.7, 19.8, 19.7; n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 2972, 2853, 1600, 1514, 1436, 1361, 1336, 1299, 1200, 1164, 1093, 1030.

[0684] *합성 3*

[0685] 8-(트리플루오로메틸)-2,3,5,6,11,12,14,15-옥타하이드로-1H,4H,10H,13H-디퀴놀리지노[9,9a,1-bc;9',9a'1'-hi]크산틸륨 퍼클로레이트

[0686] 

[0687] 방법은 문헌 [N. F. Haley, *Journal of Heterocyclic Chemistry* 1977, *14*, 683]에 기술되어 있다.

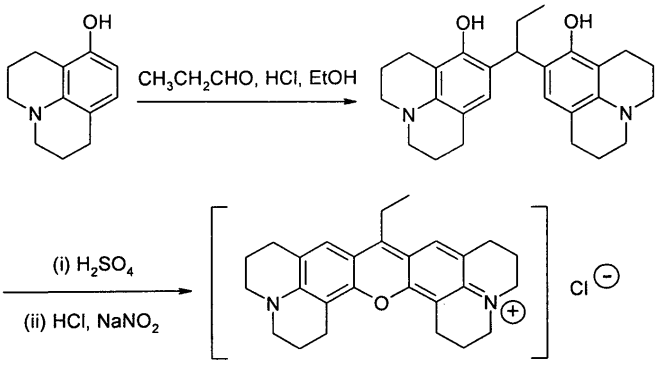
[0688] *8-(트리플루오로메틸)-2,3,5,6,11,12,14,15-옥타하이드로-1H,4H,10H,13H-*디퀴놀리지노*[9,9a,1-bc;9',9a'1'-hi]크산틸륨 퍼클로레이트*

[0689] 트리플루오로아세트산(0.25 ㎖), 8-하이드록시줄롤리딘(1.00 g, 5.29 mmol) 및 트리플루오로아세트산 무수물(3.94 g, 21.1 mmol)을 4일 동안 실온에서 질소 하에 디클로로메탄(8 ㎖)에서 함께 교반하였다. 용매를 진공 제거하고 나머지 고체를 물(100 ㎖)에 부가하였다. 얻어진 혼합물을 여과하고 고체를 물(2 x 10 ㎖)로 세척하였다. 과염소산(3 ㎖)을 여과물에 부가하고 혼합물을 실온에서 밤새 정치시켰다. 침전물을 여과 회수하고 건조시켰다. 컬럼 크로마토그래피(1:9 메탄올/디클로로메탄)를 통해 자주색 고체로서 표적 물질을 얻었다(67 mg, 5%).

[0690] δ_{H}(250 MHz, $CDCl_3$): 7.52(2H, s, CH), 3.60(8H, t, J_1 = 6 Hz, CH_2), 2.97(4H, J_1 = 6 Hz, CH_2), 2.88(4H, t, J_2 = 7 Hz, CH_2), 2.07-2.03(8H, m, CH_2); δ_{C}(100 MHz, CD_3OD): 152.2, 151.4, 125.9, 124.0, 123.9, 110.0, 106.2, 51.0, 50.4, 27.7, 20.6, 19.7, 19.5; n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 2926, 1598, 1500, 1317, 1297, 1265, 1150, 1109; m/z(ESI): 439.3(100%, $[M-ClO_4]^+$).

[0691] *합성 4*

[0692] 8-에틸-2,3,6,7,12,13,16,17-옥타하이드로-1H,5H,11H,15H-디퀴놀리지노[1,9-bc;1',9'-hi] 크산틸륨 클로라이드



[0693]

[0694] *7,7'-프로필리딘-비스-(2,3,6,7-테트라하이드로벤조[i,j]퀴놀리진-8,8'-디올)*

[0695] 8-하이드록시줄롤리딘(5.00 g, 26.45 mmol)을 에탄올(50 ㎖) 및 염산(1.3 ㎖, 32%)의 용액에 용해시켰다. 프로피온알데하이드(767 mg, 13.23 mmol)를 혼합물에 부가하고 반응물을 40℃로 18시간 동안 가열하였다. 추가량의 프로피온알데하이드(767 mg, 13.23 mmol)를 부가하고 반응물을 추가 24시간 동안 가열하였다. 얻어진 용액을 냉각하고 물(75 ㎖)에 부었다. 혼합물을 중탄산나트륨(포화 용액)으로 중화시키고 디클로로메탄(3 x 40 ㎖)으로 추출하였다. 배합된 추출물을 황산나트륨 상에서 건조하고 용매를 감압하에 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피(3:7 에틸 아세테이트/헥산)를 실시하여 저용융 무색 고체(2.76 g, 50%)로서 표적 물질을 얻었다.

[0696] δ_{H}(250 MHz, $CDCl_3$): 6.69(2H, s, CH), 5.57(2H, s, OH), 3.83(1H, t, J_1 = 6.5 Hz, CH), 3.02-3.00(8H, m, CH_2), 2.68-2.65(4H, m, CH_2), 2.60-2.55(4H, m, CH_2), 2.02-1.91(6H, m, CH_2), 0.88(3H, t, J_2 = 7 Hz, CH_3); n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 3411, 2930, 1626, 1493, 1353, 1197.

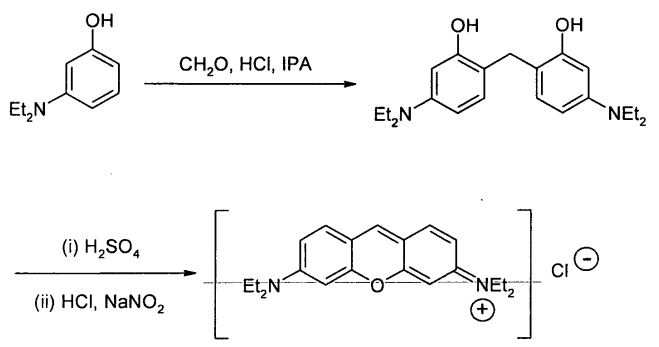
[0697] *8-에틸-2,3,6,7,12,13,16,17-옥타하이드로-1H,5H,11H,15H-*디퀴놀리지노[1,9-bc;1',9'-hi] 크산틸륨 클로라이드

[0698] 7,7'-프로필리딘-비스-(2,3,6,7-테트라하이드로벤조[i,j]퀴놀리진-8,8'-디올)(1.00 g, 2.39 mmol)을 진한 황산(4 ㎖)에 용해시키고 얻어진 용액을 3시간 동안 90℃로 가열하였다. 반응물을 빙수(20 ㎖)로 급랭하기 전에 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 수산화나트륨(40%)을 이용해 중화하고 반응 온도를 15℃ 또는 그 이하로 유지시켰다. 염산(2 ㎖, 32%)을 부가하고 혼합물을 실온으로 승온시켰다. 수(15 ㎖) 중 아질산나트륨(330 mg, 4.78 mmol)을 점적하고 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 침전물을 여과로 회수하고 밤새 진공 건조하였다. 컬럼 크로마토그래피(1:9 메탄올/디클로로메탄)를 하여 녹색 고체로서 표적 물질을 얻었다(94 mg, 9%).

[0699] δ_{H}(250 MHz, CD_3OD): 7.64(2H, s, CH), 3.53(8H, t, J_1 = 5 Hz, CH_2), 3.00-2.89(8H, m, CH_2), 2.03-2.01(10H, m, CH_2), 1.34(3H, t, J_2 = 7 Hz, CH_3); m/z(ESI): 399.3(100%, $[M-Cl]^+$).

[0700] *합성 5*

[0701] 3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 클로라이드



[0702]

[0703] *5,5'-비스-디에틸아미노-2,2'-메탄디일-디-페놀*

[0704] 문헌 [J. Biehringer, *Journal Fur Praktische Chemie* 1896, *54*, 235]으로부터 조정

[0705] 3-디에틸아미노페놀(200 g, 1.21 mmol) 및 이소프로판올(600 ㎤)의 현탁액을 2 L 자켓구비 반응 용기에서 교반하였다. 자켓은 20℃로 유지하면서 진한 염산(67 ㎤, 32%)을 부가하였다. 반응물을 20℃로 냉각한 후 포르말린(47 ㎤, 수중 39%)을 10분간 점적하였다. 얻어진 용액을 20℃에서 3.5시간 동안 교반한 후 TLC[R_f = 0.4(생성물) vs. 0.7(출발 물질)(3:7 에틸 아세테이트/Pet. 에테르 40/60)]를 통해 반응 완료를 판단하였다. 수(800 ㎤) 중 중탄산암모늄(90.0 g) 용액을 준비한 후, 반응물에 35분간 점적하였다. 반응물을 추가 1시간 동안 교반하고 이후 얻어진 고체를 여과하고 물(2 x 200 ㎤)로 세척하였다. 고체를 60℃에서 밤새 건조하고 이후 1시간 동안 환류 하에 이소프로판올(250 ㎤)에 용해시켰다. 용액을 5℃로 90분간 냉각하고 부가 1시간 동안 5℃에서 교반하였다. 생성물을 여과 회수하고 사전 냉각한 이소프로판올(2 × 100 ㎤)로 세척한 후 50℃로 2시간 동안 건조하여 연갈색 결정성 고체로서 표적 물질을 얻었다(141 g, 68%).

[0706] δ_H (250 MHz, $CDCl_3$): 7.03(2H, d, J_1 = 8 Hz, CH), 6.20(2H, dd, J_1 = 8 Hz, J_2 = 3 Hz, CH), 6.14(2H, d, J_2 = 3 Hz, CH), 3.71(2H, s, CH_2), 3.22(8H, q, J_3 = 7 Hz, CH_2), 1.07(12H, t, J_3 = 7 Hz, CH_3); δ_C(63 MHz, $CDCl_3$): 153.6, 147.7, 131.0, 116.2, 106.3, 100.9, 44.7, 29.8, 12.3; n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 3446, 3383, 2975, 2925, 1596, 1519, 1396, 1374, 1262, 1169, 1152; m/z(ESI): 343.3(100%, $[M+H]^+$).

[0707] *3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 클로라이드*

[0708] [J. Biehringer, *Journal Fur Praktische Chemie* 1896, *54*, 217; J. Biehringer, *Chemische Berichte* 1894, *27*, 3299; 및 US Patent 3,932,415]으로부터 조정

[0709] 5,5'-비스-디에틸아미노-2,2'-메탄디일-디-페놀(2.00 g, 5.85 mmol)을 진한 황산(7.2 ㎤) 및 물(0.8 ㎤)의 혼합물에 점적하였다. 용액을 질소 하에 2시간 동안 140℃로 가열하였다. 용액을 5℃로 냉각시키고 빙수(10 ㎤)를 부가하였다. 용액의 pH는 수산화나트륨(40%)을 서서히 부가하여 pH 9로 맞추고 온도는 20℃ 또는 그 이하로 유지시켰다. 염산(3.5 ㎤, 32%)을 부가하고 용액을 실온으로 승온시켰다. 물(10 ㎤)에 용해된 아질산나트륨(807 mg, 11.7 mmol)을 점적하였다. 부가가 완료되면 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 고체를 20시간 동안 진공 건조하였다. 고체를 메탄올로 추출하고 용매를 감압 제거하여 녹색 고체로서 생성물을 얻었다(1.18g, 56%).

[0710] *스케일업 공정:*

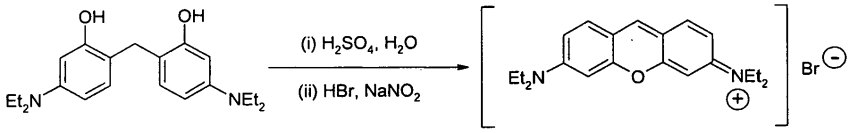
[0711] 5,5'-비스-디에틸아미노-2,2'-메탄디일-디-페놀(10.00 g, 29.24 mmol)을 5℃로 사전 냉각시킨 진한 황산(28.5 ㎤) 및 물(9.5 ㎤)의 혼합물에 점적하였다. 용액을 질소 하에 2시간 동안 140℃로 가열하였다. 용액을 5℃로 냉각하고 빙수(50 ㎤)를 부가하였다. 용액의 pH는 수산화나트륨(40%)을 부가하여 pH 9로 맞추고 온도는 20℃ 이하로 유지시켰다. 염산(17.5 ㎤, 32%)을 부가하고 용액을 실온으로 승온시켰다. 물(25 ㎤)에 용해시킨 아질산나트륨(4.03 mg, 58.48 mmol)을 점적하였다. 부가 완료 후 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 고체를 진공 건조하였다. 고체를 메탄올(60 ㎤)로 추출하고 용매를 감압 제거하여 녹색 고체로서 생성물을 얻었다(5.78 g, 55%).

[0712] δ_H(250 MHz, CD_3OD): 8.51(1H, s, CH), 7.76(2H, d, J_1 = 9 Hz, CH), 7.13(2H, dd, J_1 = 9 Hz, J_2 = 3 Hz, CH), 6.88(2H, d, J_2 = 3 Hz, CH), 3.68(8H, q, J_3 = 7 Hz, CH_2), 1.31(12H, t, J_3 = 7 Hz, CH_3); δ_C(100 MHz, DMSO-d_6): 158.2, 156.2, 146.3, 134.2, 114.9, 114.3, 96.4, 46.0, 13.1; n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 2975, 2925, 1596, 1579, 1519, 1347, 1169, 1132, 1076; m/z(ESI): 323.3(100%, $[M-Cl]^+$).

[0713] *합성 6*

[0714] 3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 브로마이드

[0715] **방법 A**

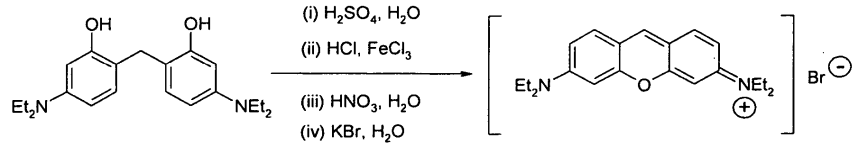


[0716]

[0717] *3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 브로마이드*

[0718] 5,5'-비스-디에틸아미노-2,2'-메탄디일-디-페놀(5.00 g, 14.62 mmol)을 진한 황산(15 ㎤) 및 물(5 ㎤)의 혼합물에 점적하였다. 용액을 질소 하에 2시간 동안 160℃로 가열하였다. 용액을 5℃로 냉각한 후 빙수(25 ㎤)를 부가하였다. 용액의 pH는 수산화나트륨(40%)을 서서히 부가하여 pH 9로 맞추고 온도는 20℃ 이하로 유지시켰다. 하이드로브롬산(8 ㎤, 48%)을 점적하고 용액을 실온으로 승온시켰다. 물(25 ㎤)에 용해된 아질산나트륨(2.02 mg, 29.24 mmol)을 점적하였다. 부가가 완료되면, 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 최종 침전물을 여과 회수하고 진공 건조하여 녹/갈색 고체로서 생성물을 얻었다(2.51 g, 43%).

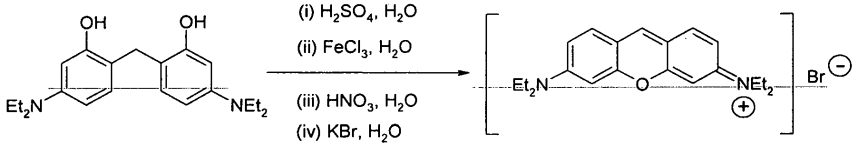
[0719] **방법 B**



[0720]

[0721] 진한 황산(10.8 ㎤)을 물(1.2 ㎤)에 부가하고 혼합물을 얼음에서 5℃로 냉각하였다. 5,5'-비스-디에틸아미노-2,2'-메탄디일-디-페놀 (4.00 g, 11.70 mmol)를 교반하면서 점적하였다. 다음으로 혼합물을 질소 하에 110℃에서 22시간 동안 가열하였다. 얻어진 암오렌지색 용액을 얼음에서 5℃로 냉각한 후 빙수(20 ㎤)를 부가하였다. 혼합물은 수산화나트륨(수중 40%)을 서서히 부가하여 중화시키고 온도를 20℃ 이하로 유지시켰다. 염산(12 ㎤, 32%)을 점적하고 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 수(12 ㎤) 중 염화철(III)(12.64 g, 46.78 mmol)을 부가하고 혼합물을 4시간 동안 90℃로 가열하였다. 용액을 실온에서 3시간 동안 냉각시켰다. 얻어진 녹색 침전물을 여과 회수하였다. 고체를 물(60 ㎤)에 용해시켰다. 질산(3 ㎤, 70%)을 부가하고 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 얻어진 고체를 여과 회수하고 밤새 진공 건조하였다. 고체를 물(40 ㎤)에 용해시키고 KBr(4.00 g, 33.61 mmol)를 부가하고 혼합물을 30분간 60℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 3시간 동안 냉각시켰다. 얻어진 고체를 여과 회수하고 밤새 진공 건조하여 녹색 결정 고체를 얻었다(3.52 g, 74%).

[0722] **방법 C**



[0723]

[0724] 진한 황산(162 ㎤)을 물(18 ㎤)에 부가하고 혼합물을 얼음에서 5℃로 냉각시켰다. 5,5'-비스-디에틸아미노-2,2'-메탄디일-디-페놀(60.00 g, 0.175 mol)을 교반하면서 적가하였다. 다음으로 혼합물을 아르곤 하에서 22시간 동안 110℃에서 가열하였다. 최종 암오렌지 용액을 얼음에서 5℃로 냉각시키고 빙수(300 ㎤)를 부가하였다. 물(240 ㎤) 중 염화철(III)(94.74 g, 0.351 mol)을 부가하고 혼합물을 대기 중에서 22시간 동안 90℃로 가열하였다. 용액을 3시간 동안 실온으로 냉각하였다. 얻어진 녹색 침전물을 여과 회수하였다. 고체를 물(90 ㎤)에 용해시켰다. 질산(50 ㎤, 70%)을 부가하고 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 얻어진 고체를 여과 회수하고 밤새 진공 건조하였다. 고체를 물(170 ㎤)에 용해하고 KBr(38.00 g, 0.319 mol)을 부가하고 혼합물을 30분간 60℃로 가열하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 냉각하였다. 얻어진 고체를 여과 회수하고 밤새 진공 건조하여 녹색 결정 고체로서 생성물을 얻었다(34.34 g, 48%).

[0725] δ_H(?250 MHz, DMSO-d_6): 8.74(1H, s, CH), 7.85(2H, d, J_1 = 9 Hz, CH), 7.19(2H, d, J_1 = 9 Hz, CH), 6.88(2H, s, CH), 3.65(8H, q, J_2 = 6 Hz, CH), 1.20(12H, t, J_2 = 6 Hz, CH_3); δ_C(100 MHz, DMSO-d_6): 158.1, 156.2, 146.2, 134.2, 114.9, 114.3, 96.4, 46.0, 19.1; n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 2970, 1650, 1594, 1520, 1489, 1428,

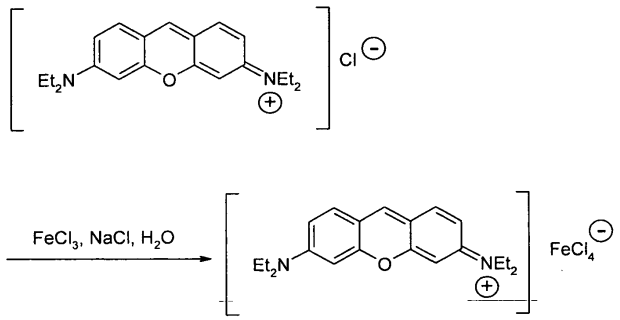
1396, 1346, 1265, 1168, 1073, 1006, 968; m/z(ESI): 323.2(100%, $[M-Br]^+$).

[0726] *합성 7*

[0727] 3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 철 테트라클로라이드

[0728] *3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 철 테트라클로라이드*

[0729] **방법 A**



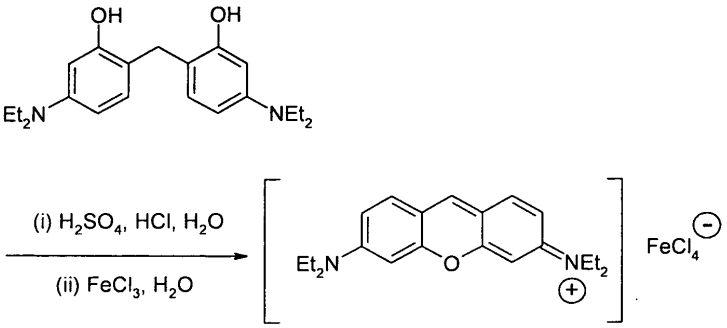
[0730]

[0731] 3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 클로라이드(40 mg, 0.111 mmol)를 물(5 ㎖)에 용해하였다. 염화철(III)(30 mg, 0.111 mmol)을 부가하고 용액을 2시간 동안 실온에서 정치시켰다. 녹색 침전물이 관찰될 때까지 염화나트륨을 부가하였다. 이를 여과 회수하고 밤새 진공 건조하였다(53 mg, 91%).

[0732] *별법:*

[0733] 3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 클로라이드(100 mg, 0.279 mmol)를 물 (15 ㎖)에 용해시켰다. 염화철(III)(75 mg, 0.279 mmol)을 부가하고 용액을 실온에서 30분간 정치시켰다. 녹색 침전물이 관찰될 때까지 염화나트륨을 부가하였다. 이를 여과 회수하고 밤새 진공 건조하였다(141 mg, 97%).

[0734] **방법 B**



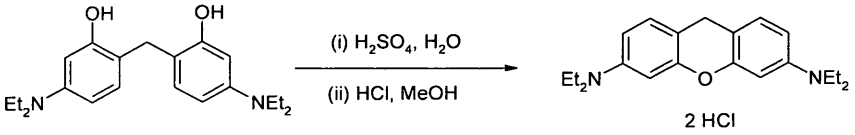
[0735]

[0736] 진한 황산(27 ㎖)을 물(3 ㎖)에 부가하고 혼합물을 얼음에서 5℃로 냉각하였다. 5,5'-비스-디에틸아미노-2,2'-메탄디일-디-페놀(10.00 g, 29.24 mmol)을 교반하면서 점적하였다. 다음으로 혼합물을 질소 하에 90분간 140℃로 가열하였다. 얻어진 암오렌지 용액을 얼음에서 5℃로 냉각하고 빙수(60 ㎖)를 부가하였다. 혼합물을 수산화나트륨(수중 40%)을 서서히 부가하여 중화시키고 온도를 20℃ 이하로 유지하였다. 염산(10 ㎖, 32%)을 점적하고 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 혼합물을 여과하고 고체 황산나트륨을 물(3 x 50 ㎖)로 세척하였다. 수(50 ㎖) 중 염화철(III)(15.79 g, 58.47 mmol)을 여과물에 부가하고 혼합물을 2시간 동안 90℃로 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고 진한 염산을 생성물의 침전이 일어날때까지 서서히 부가하였다(pH ~ 1). 혼합물을 여과하고 고체를 밤새 진공 건조하여 녹색 고체로서 생성물을 얻었다(11.43 g, 75%).

[0737] δ_{H}(250 MHz, DMSO-d_6): 8.76(1H, s, CH), 7.85(2H, d, J_1 = 9 Hz, CH), 7.16(2H, dd, J_1 = 9 Hz, J_2 = 3 Hz, CH), 6.86(2H, d, J_2 = 3 Hz, CH), 3.64(8H, q, J_3 = 7 Hz, CH_2), 1.27(12H, t, J_3 = 7 Hz, CH_3); n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 2970, 2926, 1585, 1495, 1396, 1343, 1252, 1074; m/z(ESI): 323.2(100%, $[M-FeCl_4]^+$).

[0738] *합성 8*

[0739] 3,6-비스-디에틸아미노 크산텐 디하이드로클로라이드

[0740] 

[0741] *3,6-비스-디에틸아미노 크산텐 디하이드로클로라이드*

[0742] 진한 황산(6 ㎖)을 물(2 ㎖)에 부가하고 혼합물을 얼음에서 5℃로 냉각하였다. 5,5'-비스-디에틸아미노-2,2'-메탄디일-디-페놀(2.00 g, 5.85 mmol)을 교반하면서 점적하였다. 혼합물을 질소 하에서 2시간 동안 160℃로 가열하였다. 최종 암오렌지색 용액을 얼음에서 5℃로 냉각하고 빙수(10 ㎖)를 부가하였다. 혼합물을 수산화나트륨(수중 40%)을 서서히 부가하여 중화시키고 온도는 20℃ 이하로 유지시켰다. 얻어진 침전물을 여과 회수하고 물(2 x 10 ㎖)로 세척한 후 밤새 진공 건조하였다. 중간체를 메탄올(20 ㎖) 및 염산(1.3 ㎖, 32%)의 용액에 부가하고 균질화될 때까지 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 제거하고 고체를 밤새 진공 건조하여 자주색 고체로서 생성물을 얻었다(1.03 g, 44%).

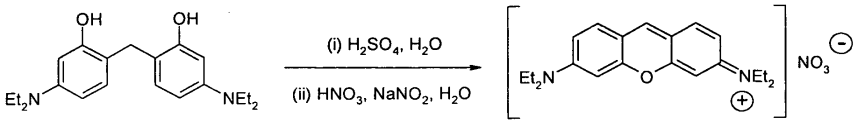
[0743] δ_H(250 MHz, D_2O): 7.49(2H, d, J_1 = 8 Hz, CH), 7.26-7.21(4H, m, CH), 4.16(2H, s, CH_2), 3.63(8H, q, J_3 = 7 Hz, CH_2), 1.12(12H, t, J_3 = 7 Hz, CH_3); n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 2980, 2614, 1612, 1479, 1414, 1344, 1290, 1153, 1106, 1015; m/z(ESI): 325.3(41%, $[M-HCl_2]^+$).

[0744] *합성 9*

[0745] 3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 나이트레이트

[0746] *3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 나이트레이트*

[0747] **방법 A**

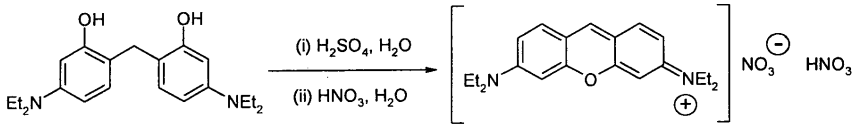
[0748] 

[0749] 진한 황산(5.4 ㎖)을 물(0.6 ㎖)에 부가하고 혼합물을 얼음에서 5℃로 냉각하였다. 5,5'-비스-디에틸아미노-2,2'-메탄디일-디-페놀(2.00 g, 5.85 mmol)을 교반하면서 점적하였다. 혼합물을 질소 하에 90분간 140℃로 가열하였다. 얻어진 암오렌지 용액을 얼음에서 5℃로 냉각하고 빙수(12 ㎖)를 부가하였다. 혼합물을 수산화나트륨(수중 40%)을 서서히 부가하여 중화시키고 온도를 20℃ 이하로 유지시켰다. 질산(1 ㎖, 70%)을 점적하고 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 혼합물을 여과하고 고체 황산나트륨을 물(3 x 10 ㎖)로 세척하였다. 질산(1 ㎖, 70%)을 여과물에 부가한 후 수(10 ㎖) 중 아질산나트륨(807 mg, 11.70 mmol)의 용액을 점적하였다. 반응물을 실온에서 15분간 교반하고, 이렇게 얻어진 고체를 여과 회수하고 밤새 진공 건조하여 자주/녹색 고체로서 생성물을 얻었다(643 mg, 29%).

[0750] δ_H(250 MHz, DMSO-d_6): 8.55(1H, s, CH), 7.79(2H, d, J_1 = 9 Hz, CH), 7.17(2H, dd, J_1 = 9 Hz, J_2 = 2 Hz, CH), 6.93(2H, d, J_2 = 2 Hz, CH), 3.69(8H, q, J_3 = 7 Hz, CH_2), 1.32(12H, t, J_3 = 7 Hz, CH_3); δ_C(100 MHz, DMSO-d_6): 158.2, 156.2, 146.3, 134.2, 114.9, 96.4, 45.0, 13.1; n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 2978, 1596, 1522, 1493, 1387, 1347, 1264, 1168, 1074, 1007; m/z(ESI): 323.2(100%, $[M-NO_3]^+$).

[0751] *3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 나이트레이트 · HNO_3*

[0752] **방법 B**

[0753] 

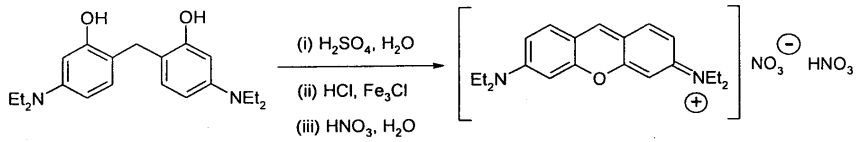
[0754] 진한 황산(5.4 ㎖)을 물(0.6 ㎖)에 부가하고 혼합물을 얼음에서 5℃로 냉각하였다. 5,5'-비스-디에틸아미노-2,2'-메탄디일-디-페놀(2.00 g, 5.85 mmol)을 교반하면서 점적하였다. 다음으로 혼합물을 질소 하에 90분간 140℃에서 가열하였다. 얻어진 암오렌지 용액을 얼음에서 5℃로 냉각한 후 빙수(12 ㎖)를 부가하였다. 혼합물을 수산화나트륨(수중 40%)을 서서히 부가하여 중화시키고 온도를 20℃ 이하로 유지시켰다. 질산(6 ㎖, 70%)을 점적하고 혼합물을 침전물이 완전히 용해될 때까지 30분간 실온에서 교반하였다. 반응물을 24시간 동안 100℃로 가열한 후 실온으로 냉각하였다. 질산(0.5 ㎖, 70%)을 부가하고 얻어진 고체를 여과 회수하였다.

[0755] 미정제 생성물을 신선한 물(20 ㎖)에 용해하고 생성물이 침전되기 시작할때까지 질산(소량 액적, 70%)을 부가하였다. 혼합물을 30분간 60℃로 가열한 후 4시간 동안 실온으로 냉각하였다. 혼합물을 여과하고 침전물을 밤새 진공 건조하여 녹색/자주색 고체로서 생성물을 얻었다(467 mg, 21%).

[0756] 다르게, 미정제 생성물을 물(20 ㎖)에 용해하고 생성물이 침전될 때까지 질산(소량 액적, 70%)을 부가하였다. 다음으로 혼합물을 여과하고 침전물을 밤새 진공 건조하였다. 물질을 중간 부피의 열 IPA에 용해시키고, 5℃로 밤새 냉각하고, 고체를 여과 회수하고 진공 건조하여 녹색/자주색 고체로서 생성물을 얻었다(401 mg, 18%).

[0757] *3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 나이트레이트 · HNO_3*

[0758] **방법 C**

[0759] 

[0760] 3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 철 테트라클로라이드(11.00 g, 21.11 mmol)를 물(40 ㎖)에 용해시켰다. 질산(2 ㎖, 70%)을 부가하고 혼합물을 30분간 실온에서 교반하였다. 얻어진 고체를 여과 회수하고 밤새 진공 건조하여 자주색 고체로서 생성물을 얻었다(7.11 g, 54%).

[0761] δ_{H}(250 MHz, DMSO-d_6): 8,73(1H, s, CH), 7.86(2H, d, J = 9 Hz, CH), 7.21(2H, d, J = 9 Hz, CH), 6.90(2H, s, CH), 3.72-3.55(8H, m, CH_2), 1.21(12H, t, J = 7 Hz, CH_3).

[0762] 상기 기술된 방법 C는 사염화철 반대 이온을 갖는 중간체의 제조를 포함한다. 질산을 사용하여 반대이온을 교체할 수 있다. 대체로 과량의 철은 약학 제품에서 허용되지 않는다. 하기 표 1은 중간체 사염화철 염(파이로닌 $FeCl_4^-$)과 비교하여 방법 C(파이로닌 B NO_3^-.HNO_3)를 통해 획득된 생성물 내 금속 농도를 열거한 것이다.

표 1

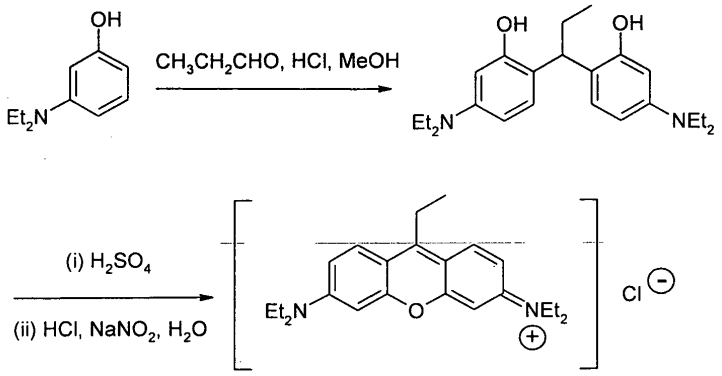
[0763]

방법 C의 생성물 내 금속 농도		
샘플	파이로닌 $FeCl_4^-$	파이로닌 B NO_3^- · HNO_3
금속(mg/g)		
B	31.5	1.7
Mg	3.6	2.3*
Al	12	1.8*
V	3.7	0.2
Cr	2.7	0.3
Mn	23.3	1.2
Fe	78982	126.8
Co	0.3	<0.04

Ni	1.8	0.5
Cu	12.9	<1.01
Zn	62.6	11.5
Ga	5.0	<0.01
Sb	0.1	<0.04
Sn	10.4	0.8
Ba	1.7	1.9
Pb	0.4	<0.1
Hg	54	24
Nb	존재	부재
Ta	존재	부재
Ge	존재	부재
* 샘플간 불균질성을 나타냄		

[0764] *합성 10*

[0765] 9-에틸-3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 클로라이드



[0766]

[0767] *5,5'-비스-디에틸아미노-2,2'-프로필리딘-디-페놀*

[0768] 3-디에틸아미노페놀(10.00 g, 60.61 mmol)을 메탄올(15 ㎤)에 용해시켰다. 이 용액을 5℃로 가열한 후 염산(3 ㎤, 32%)을 부가하였다. 프로피온알데하이드(1.76 g, 30.30 mmol)를 점적하고 얻어진 용액을 밤새 40℃로 가열하였다. 프로피온알데하이드(1.76 g, 30.30 mmol)의 제2 부분을 부가하고 혼합물을 추가 24시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물(30 ㎤)에 부은 후 중탄산암모늄의 포화 용액을 이용해 pH를 pH 8로 조정하였다. 혼합물을 디클로로메탄(3 x 20 ㎤)으로 추출하였다. 배합된 유기 추출물을 건조(황산나트륨)하고, 여과한 후 용매를 감압 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피(3:7 에틸 아세테이트/헥산)를 하여 분홍색 고체로서 표적 물질을 얻었다(2.11 g, 19%).

[0769] δ_H(250 MHz, $CDCl_3$): 7.05(2H, d, J_1 = 8.5 Hz, CH), 6.23(2H, dd, J_1 = 8.5 Hz, J_2 = 2.5 Hz, CH), 6.09(2H, d, J_2 = 2.5 Hz, CH), 3.96(1H, t, J_3 = 7 Hz, CH), 3.23(8H, q, J_4 = 7 Hz, CH_2), 2.06-2.00(2H, m, CH_2), 1.08(12H, t, J_4 = 7 Hz, CH_3), 0.90(3H, t, J_3 = 7 Hz, CH_3); δ_C(62.5 MHz, $CDCl_3$): 153.8, 147.4, 127.5, 118.5, 105.8, 99.9, 44.3, 36.6, 26.3, 12.8, 12.5; n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 2967, 2899, 1620, 1517, 1354, 1210, 1091, 1076; m/z(ESI+): 371.3(100%, $[M+H]^+$).

[0770] *9-에틸-3,6-비스-디에틸아미노 크산틸륨 클로라이드*

[0771] *US 3,932,415으로부터 조정*

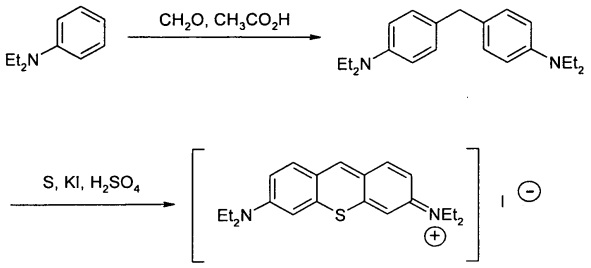
[0772] 5,5'-비스-디에틸아미노-2,2'-프로필리딘-디-페놀(500 mg, 1.35 mmol)을 농축 황산(2 ㎤)에 점적하였다. 용액을 3시간 동안 90℃로 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각한 후 빙수(20 ㎤)에 부었다. 용액의 pH는 수산화나트륨(수중 40%)을 서서히 부가하여 PH 6으로 맞추었다. 염산(1 ㎤, 32%)을 부가하고 용액을 실온으로 승온하였다. 물(10 ㎤)에 용해된 아질산나트륨(186 mg, 2.70 mmol)을 점적하였다. 부가가 완료되면 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 최종 침전물을 여과 회수하고 진공 건조하였다. 고체를 메탄올/디클로로메탄(1:20, 3 x 10

㎤)로 추출하였다. 용매를 진공 제거하여 녹색 고체를 얻었다. 다음으로 이를 물(10 ㎤)에 용해하고 여과하고, 고체 잔류물을 물(2 x 5 ㎤)로 세척하였다. 수용액을 염화나트륨으로 포화시킨 후 클로로포름(7 x 30 ㎤)으로 추출하였다. 배합된 유기 추출물을 건조(황산나트륨)시키고, 여과한 후, 용매를 감압 제거하여 녹색 고체로서 생성물을 얻었다(59 mg, 11%).

[0773] δ_H(250 MHz, CD_3OD): 8.11(2H, d, J_1 = 8 Hz, CH), 7.17(2H, dd, J_1 = 8 Hz, J_2 = 3 Hz, CH), 6.89(2H, d, J_2 = 3 Hz, CH), 3.65(8H, J_3 = 7 Hz, CH_2), 3.45-3.38(2H, m, CH_2), 1.40-1.20(15H, m, CH_3); n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 2972, 1592, 1469, 1398, 1343, 1248, 1185, 1132, 1073; m/z(ESI): 351.2(100%, $[M-Cl]^+$).

[0774] *합성 11*

[0775] 3,6-비스(디에틸아미노))티오크산틸륨 아이오디드

[0776] 

[0777] *4,4'-비스(디에틸아미노)디페닐메탄*

[0778] 아세트산(8.05 g, 0.134 mol)을 N,N-디에틸아닐린(10.0 g, 67.1 mmol)에 점적하였다. 포르말린(3.00 ㎤, 수중 37%)을 교반하면서 부가하고 혼합물을 90분간 환류 가열하였다. 반응물을 냉각시킨 후, 빙수(50 ㎤)로 희석하였다. 반응물을 포화된 중탄산나트륨(pH 9)을 이용해 염기화하였다. 최종 혼합물을 DCM(3 x 50 ㎤)로 추출하고, 배합된 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피(1:9 에틸 아세테이트/헥산, R_f 0.3)를 하여 무색 오일로서 표적 물질을 얻었다(10.01 g, 96%).

[0779] δ_H(250 MHz, $CDCl_3$): 7.02(4H, d, *J* = 8.5 Hz, CH), 6.61(4H, d, *J* = 8.5 Hz, CH), 3.77(2H, s, CH_2), 3.30(8H, q, *J* = 7 Hz, CH_2), 1.21(12H, t, *J* = 7 Hz, CH_3); δ_c(63 MHz, $CDCl_3$): 146.1, 129.9, 129.6, 129.2, 112.2, 44.5, 39.8, 12.7; n_{max}(neat)/cm^{-1}: 2969, 2928, 1614, 1564, 1517, 1465, 1354, 1264, 1195, 1151, 1075, 1012; m/z(ESI): 311.3(100%, $[M+H]^+$).

[0780] *3,6-비스(디에틸아미노)티오크산틸륨 아이오디드*

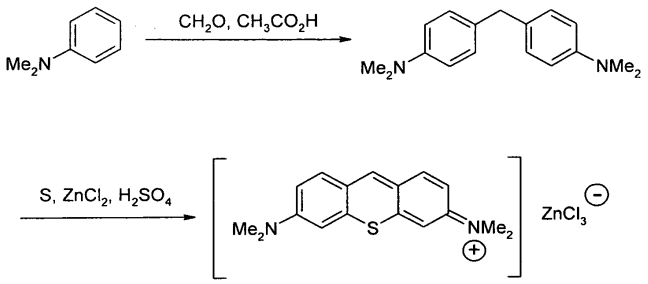
[0781] *문헌 [R. H. Nealey, J. S. Driscoll, J. Hetero. Chem. 1966, 3, 228]*으로부터 조정

[0782] 황(1.65 g, 51.6 mmol)을 소량으로 15분간 강하게 교반하면서 발연 황산(8.00 g)에 부가하였다. 반응물을 5℃로 냉각하고 4,4'-비스(디에틸아미노)디페닐메탄(2.00 g, 6.45 mmol)을 이러한 비율로 부가하여 온도를 20℃ 이하로 유지시켰다. 다음으로 반응물을 대기 온도에서 90분간 교반한 후 얼음 40 ㎤에 부었다. 최종 적색 혼합물을 1시간 동안 비등시킨 후 대기 온도로 냉각한 후 여과하였다. 요오드화칼륨을 침전물이 관찰될때까지 여과물에 부가하였다. 혼합물을 얼음에서 냉각한 후 녹색 고체를 여과로 회수하고 감압 건조시켰다(253 mg, 8%).

[0783] δ_H(250 MHz, DMSO-d_6): 8.62(1H, s, CH), 7.98(2H, d, *J* = 9 Hz, CH), 7.36(2H, d, *J* = 3 Hz, CH), 7.23(2H, dd, *J* = 9 Hz, 3 Hz, CH), 3.68,(8H, q, *J* = 7 Hz, CH_2), 1.23(12H, t, *J* = 7 Hz, CH_3); n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 3456, 3393, 1593, 1560, 1509, 1392, 1343, 1191, 1152, 1071; m/z(ESI): 339.4(100%, $[M-I]^+$).

[0784] *합성 12*

[0785] 3,6-비스(디메틸아미노)티오크산틸륨 아연 트리클로라이드



[0786]

[0787] *4,4'-비스(디메틸아미노)디페닐메탄*

[0788] 아세트산(9.91 g, 0.165 mol)을 *N,N*-디메틸아닐린(10.00 g, 82.6 mmol)에 점적하였다. 파라포름알데히드(1.23 g, 41.3 mmol)를 교반하면서 부가하고 혼합물을 90분간 환류 가열하였다. 반응물을 냉각시킨 후, 빙수(50 ㎤)로 희석하였다. 반응물을 10 % 수산화나트륨(pH 9)을 이용해 염기화하고 얻어진 고체를 여과 회수하였다. 고체를 물(2 x 5 ㎤)로 세척하고 건조하였다. 에탄올로부터의 재결정에 의해 무색 고체로서 표적 물질을 얻었다(6.54 g, 63%).

[0789] δ_{H}(250 MHz, $CDCl_3$): 7.05(4H, d, *J* = 8.5 Hz, CH), 6.68(4H, d, *J* = 8.5 Hz, CH), 3.80(2H, s, CH_2), 2.62(12H, s, CH_3); δ_{c}(62.5 MHz, $CDCl_3$): 149.1, 130.4, 129.5, 113.1, 41.0, 39.9; n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 2886, 2797, 1615, 1499, 1361, 1230, 1070, 828, 796; m/z(ESI): 253.2(100%, $[M-H]^+$).

[0790] *3,6-비스(디메틸아미노)티오크산틸륨 아연 트리클로라이드*

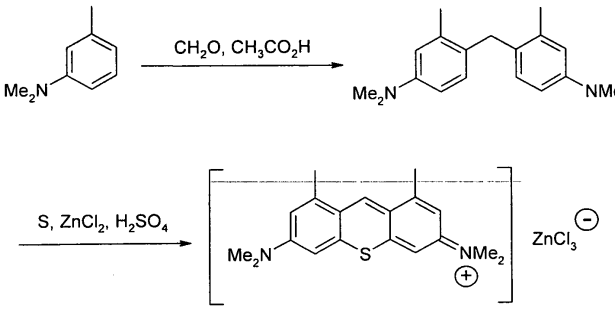
[0791] *문헌 [R. H. Nealey, J. S. Driscoll, J. Hetero. Chem. 1966, 3, 228]에 의함*

[0792] 황(10.0 g, 0.33 mol)을 소량으로 강하게 교반하면서 발연 황산(50 g)에 15분간 부가하였다. 반응물을 5℃로 냉각하고 4,4'-비스(디메틸아미노)디페닐메탄(10.00 g, 39.4 mmol)을 이러한 비율로 부가하여 온도는 20℃ 이하로 유지시켰다. 다음으로 반응물을 대기 온도에서 90분간 교반한 후 얼음 250 ㎤에 부었다. 얻어진 적색 혼합물을 1시간 동안 비등시킨 후 대기 온도로 냉각하고 여과하였다. 염화아연의 40% 수용액을 녹색이 관찰될 때까지 여과물에 부가하였다. 혼합물을 얼음조에서 냉각시키고 고체를 여과 회수하였다. 고체를 밤새 감압 건조하여 녹색 고체로서 표적 물질을 얻었다(1.81 g, 10%).

[0793] δ_{H}(250 MHz, DMSO-d_6): 8.68(1H, s, CH), 8.01(2H, d, *J* = 9 Hz, CH), 7.37(2H, d, *J* = 3 Hz, CH), 7.25(2H, dd, *J* = 9 Hz, 3 Hz, CH), 3.28(12H, s, CH_3); δ_{c}(62.5 MHz, DMSO-d_6): 154.5, 149.3, 143.6, 138.1, 119.0, 116.2, 106.4, 41.0; n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 3755, 3381, 1614, 1599, 1527, 1395, 1179, 1073; m/z(ESI): 283.2(100%, $[M-ZnCl_3]^+$).

[0794] *합성 13*

[0795] 3,6-비스(디메틸아미노)-1,9-디메틸티오크산틸륨 아연 트리클로라이드



[0796]

[0797] *4,4'-비스(디메틸아미노)-2,2-디메틸디페닐메탄*

[0798] 염산(1.5 ㎤, 10 M)을 5℃로 냉각된 메탄올(10 ㎤) 중 3-*N,N*-트리메틸아닐린(5.00 g, 37.0 mmol)의 용액에 점

적하였다. 포르말린(1.50 ㎤, 수중 40%)을 부가하고 반응물을 6℃에서 48시간 동안 정치시켰다. 얻어진 무색 결정을 여과 회수하고, 냉 메탄올(5 ㎤)로 세척한 후 감압 하에 건조하였다(4.13 g, 79%).

[0799] δ_{H}(250 MHz, $CDCl_3$): 6.77(2H, d, *J* = 8.5 Hz, CH), 6.64(2H, d, *J* = 3 Hz, CH), 6.54(2H, dd, *J* = 8.5, 3 Hz, CH), 3.75(2H, s, CH_2), 2.91(12 H, s, CH_3), 2.24(6H, s CH_3); δ_{c}(62.5 MHz, $CDCl_3$): 149.2, 137.1, 129.9, 127.7, 114.9, 110.7, 41.0, 34.9, 20.2; n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 3341, 3328, 1613, 1507, 1344, 1330, 1226, 1059, 1010, 841, 799; m/z(ESI): 283.2(100%, $[M+H]^+$).

[0800] *3,6-비스(디메틸아미노)-1,9-디메틸티오크산틸륨 아연 트리클로라이드*

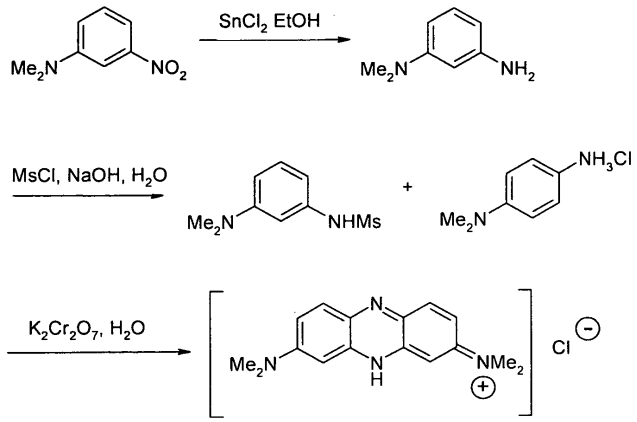
[0801] *문헌 [R. H. Nealey, J. S. Driscoll, J. Hetero. Chem. 1966, 3, 228]*으로부터 조정

[0802] 황(907 mg, 28.4 mmol)을 소량으로 강하게 교반하면서 발연 황산(5.0 ㎤)에 15분간 부가하였다. 반응물을 5℃로 냉각하고, 4,4'-비스(디메틸아미노)-2,2-디메틸디페닐메탄(1.00 g, 3.55 mmol)을 이러한 비율에서 부가하여 온도를 20℃ 이하로 유지하였다. 반응물을 이후 대기 온도에서 90분간 교반한 후 얼음 30 ㎤에 부었다. 얻어진 적색 혼합물을 1시간 동안 비등시킨 후 대기 온도로 냉각시킨 후 여과하였다. 염화아연의 40% 수용액을 녹색이 관찰될 때까지 여과물에 부가하였다. 혼합물을 얼음조에서 냉각시키고 고체를 여과 회수하였다. 이러한 침전을 반복하고 얻어진 고체를 밤새 감압 건조하여 녹색 고체로서 표적 물질을 얻었다(98 mg, 6%).

[0803] δ_{H}(250 MHz, DMSO-d_6): 8.58(1H, s, CH), 7.19(2H, s, CH), 7.17(2H, s, CH), 3.24(12H, s, CH_3), 2.84(6H, s, CH_3); δ_{c}(62.5 MHz, DMSO-d_6): 154.1, 145.7, 144.2, 141.6, 118.1, 116.7, 104.6, 40.9, 20.2; m/z(ESI): 311.2(100%, $[M-ZnCl_3]^+$).

[0804] *합성 14*

[0805] 3,7-비스(디메틸아미노)페나지늄 클로라이드



[0806]

[0807] *N,N-디메틸-1,3-페닐렌디아민*

[0808] *N,N*-디메틸-3-니트로아닐린(3.00 g, 18.1 mmol)을 에탄올(40 ㎤)에 용해시켰다. 이염화주석(16.3 g, 72.0 mmol)을 부가하고 반응물을 16시간 동안 환류 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시킨 후 대량의 용매를 감압 제거하였다. 나머지 잔류물을 물(100 ㎤)에 붓고, 수산화나트륨(3M)을 이용해 염기화하였다. 혼합물을 클로로포름(3 x 30 ㎤)으로 추출하였다. 배합된 추출물을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과한 후, 용매를 감압 제거하여 갈색 오일로서 생성물을 얻었다(2.01 g, 82%).

[0809] δ_{H}(250 MHz, $CDCl_3$): 7.02(1H, t, *J* = 8 Hz, CH), 6.23(1H, dd, *J* = 6 Hz, *J* = 3 Hz, CH), 6.12(1H, t, *J* = 3 Hz, CH), 6.09(1H, s, CH), 2.94(6H, s, CH_3); δ_{c}(62.5 MHz, $CDCl_3$): 151.8, 147.4, 129.9, 104.3, 103.8, 99.6, 40.7; n_{max}(neat)/cm^{-1}: 2879, 2800, 1611, 1504, 1443, 1354, 1260, 1174, 994.

[0810] *N-[3-(디메틸아미노)페닐]메탄설폰아미드*

[0811] 메탄설포닐 클로라이드(838 mg, 7.35 mmol)를 물(10 ㎤) 중 *N,N*-디메틸-1,3-페닐렌디아민(1.00 g, 7.35 mmol)

및 수산화나트륨(5M, 1.5 ㎖)이 냉각 용액(5℃)에 서서히 부가하였다. 반응물을 실온으로 밤새 승온시키고, 혼합물을 클로로포름(3 x 15 ㎖)으로 추출하였다. 배합된 추출물을 황산나트륨에서 건조하고, 여과한 후, 용매를 감압 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피(1:20 메탄올/디클로로메탄)를 하여 갈색 오일로서 표적 물질을 얻었다(1.24 g, 79%).

[0812] δ_{H}(250 MHz, $CDCl_3$): 7.20(1H, t, *J* = 8 Hz, CH), 6.55-6.47(3H, m, CH), 3.00(3H, s, CH_3), 2.95(6H, s, CH_3); δ_{c}(62.5 MHz, $CDCl_3$): 151.6, 137.8, 130.1, 109.5, 108.5, 104.6, 40.8, 38.7; n_{max}(neat)/cm^{-1}: 2929, 2806, 1607, 1511, 1394, 1321, 1231, 1148, 1004, 940;

[0813] *3,7-비스(디메틸아미노)페나지늄 클로라이드*

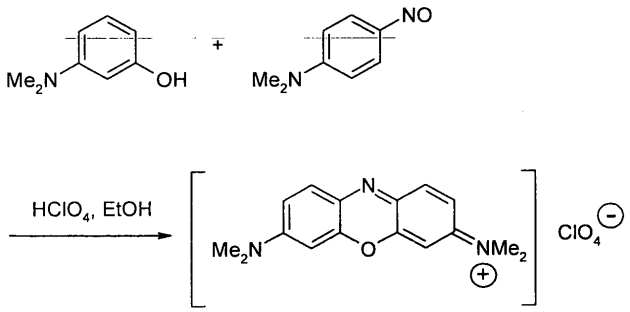
[0814] *문헌 [D. F. Gloster, L. Cincotta, J. W. Foley, J. Heterocyclic Chem.* 1999, 36, 25]으로부터 조정

[0815] 물(40 ㎖) 중 *N,N*-디메틸-1,4-페닐렌디아민 하이드로클로라이드(402 mg, 2.34 mmol)를 메탄올(20 ㎖) 중 *N*-[3-(디메틸아미노)페닐]메탄설폰아미드(500 mg, 2.34 mmol)에 서서히 부가하였다. 칼륨 디크로메이트의 포화 용액(1 ㎖)을 부가하고 혼합물을 15분간 환류하였다. 혼합물을 냉각하고 물(80 ㎖)호 희석하고, 염산(1 M)을 이용해 산성화한 후, 클로로포름(3 x 30 ㎖)으로 추출하였다. 배합된 추출물을 황산나트륨에서 건조하고, 여과한 후, 용매를 감압 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피(1:9 메탄올/디클로로메탄)를 하여 녹색 고체로서 표적 물질을 얻었다(153 mg, 22%).

[0816] δ_{H}(250 MHz, $CDCl_3$): 7.90(2H, d, *J* = 10 Hz, CH), 7.35(2H, dd *J* = 10 Hz, *J* = 3 Hz, CH), 7.02(2H, d, *J* = 3 Hz, CH), 3.18(12H, s, CH_3); n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 2854, 1596, 1506, 1475, 1428, 1338, 1167, 1142, 807.

[0817] *합성 15*

[0818] 3,7-비스(디메틸아미노)옥사지늄 클로라이드

[0819] 

[0820] *3,7-비스(디메틸아미노)옥사지늄 클로라이드*

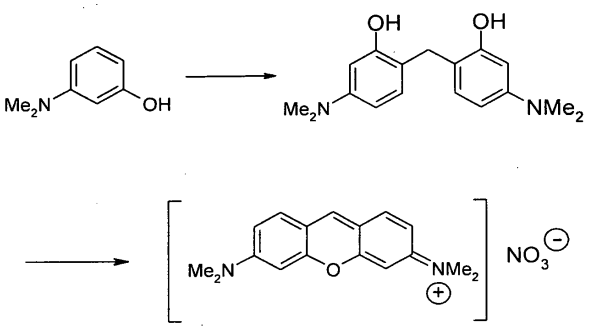
[0821] *문헌 [A. Kanitz, H, Hartmann, Eur, J, Org, Chem. 1999, 923]로부터 조정*

[0822] 3-디메틸아미노페놀(910 mg, 6.67 mmol), *N,N*-디메틸-4-니트로소아닐린(1.00 g, 6.67 mmol) 및 과염소산(1 ㎖)을 함께 에탄올(20 ㎖) 중에서 5분간 가열하였다. 반응물을 실온에서 밤새 정치시켰다. 얻어진 고체를 여과 회수하고 EtOAc(2 x 5 ㎖)로 세척하였다. 컬럼 크로마토그래피(1:9 메탄올/디클로로메탄)를 하여 녹/파란색 고체로서 생성물을 얻었다(13 mg, 1%).

[0823] δ_{H}(250 MHz, CD_3OD): 7.80(2H, d, *J* = 10 Hz , CH), 7.41(2H, dd, *J* = 10 Hz, 3 Hz, CH), 6.96(2H, d, *J* = 3 Hz, CH), 3.31(12H, s, CH_3); n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 1607, 1526, 1490, 1397, 1346, 1179, 1094, 772.

[0824] *합성 16*

[0825] 3,6-비스-(디메틸아미노)크산틸륨 나이트레이트



[0826]

[0827] *5,5'-비스-(디메틸아미노)-2,2'-메탄디일-디-페놀*

[0828] 3-(디메틸아미노)페놀(3.00 g, 21.87 mmol)을 MeOH(30 ㎤)에 부가하였다. 혼합물을 얼음에서 6℃로 냉각시킨 후 HCl(1.24 ㎤, 10.93 mmol, 32%)을 부가하였다. 포르말린(842㎕, 10.93 mmol, 39 %)을 반응 혼합물에 부가하였다. 반응물을 22시간 동안 ~6℃에서 교반한 후 TLC 분석[2:3 EtOAc/헥산(R_f: 0.3)]으로 반응이 종료되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H_2O(40 ㎤)에 붓고 최종 혼합물은 $NaHCO_3$(sat.)의 수용액을 부가하여 중화하였다. 혼합물을 DCM(3 x 30 ㎤)로 추출하고 배합된 추출물을 건조하였다(Na_2SO_4). 용매를 감압 제거하여 자주색 고체를 얻었다. 컬럼 크로마토그래피(2:3 EtOAc/헥산)를 하여 자주색 고체로서 생성물을 얻었다(1.74 g, 56 %).

[0829] δ_H(250 MHz, $CDCl_3$): 7.05(2H, d, J = 8 Hz, 2ArH), 6.27(2H, d, J = 8 Hz, 2ArH), 6.13(2H, s, 2ArH), 3.73(2H, s, CH_2), 2.75(12H, s, $4CH_3$); d_c(62.5 MHz, $CDCl_3$): 153.5, 150.9, 130.8, 116.5, 106.5, 101.2, 41.0, 29.8; n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 3366, 2975, 2929, 1626, 1561, 1519, 1438, 1362, 1241, 1142, 1112, 980; m/z(ESI): 287.17(100%, $[M+H]^+$).

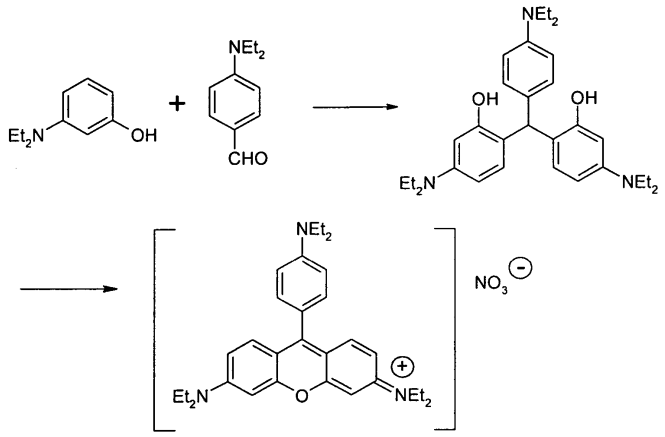
[0830] *3,6-비스-(디메틸아미노)크산틸륨 나이트레이트*

[0831] H_2SO_4(1.6 ㎤, 98 %)를 H_2O(160 ?l)에 부가하고 얼음에서 6℃로 냉각시켰다. 5,5'-비스-(디메틸아미노)-2,2'-메탄디일-디-페놀(440 mg, 1.40 mmol)을 부가하고 혼합물을 90℃로 N_2 하에서 17시간 동안 가열하였다. 얻어진 용액을 얼음에서 6℃로 냉각하고 H_2O(4 ㎤)를 부가하였다. 혼합물은 NaOH(40%)를 부가하여 중화시키고, 반응 온도를 15℃ 미만으로 유지시켰다. HCl(800 ㎕, 32 %)를 부가하고 반응물을 20℃에서 30분간 N_2 하에서 교반하였다. H_2O(4 ㎤) 중 $FeCl_3.6H_2O$(755 mg, 2.80 mmol)를 부가하고 혼합물을 공기 중에서 2시간 동안 90℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 밤새 냉각시켜서 녹색 오일을 침전시켰다. 대량의 분홍빛 용액을 디켄팅하고 나머지 오일을 MeOH(20 ㎤)에 용해시켰다. 혼합물을 여과하고 용매를 진공 제거하였다. 오일을 H_2O(8 ㎤)에 용해시키고 HNO_3(소량 액적, 70%)를 자주/녹색 고체가 침전될 때까지 서서히 부가하였다. 이를 여과 회수하고 밤새 진공 건조하여 녹색 고체로서 생성물을 얻었다(190 mg, 41 %).

[0832] δ_H(250 MHz, DMSO-d_6): 8.72,(1H, s ArH), 7.83(2H, d, J = 7 Hz, 2ArH), 7.17(2H, d, J = 7 Hz, 2ArH), 6.83(2H, s, 2ArH), 3.27(12H, s, $4CH_3$); δ_c(62.5 MHz, $CDCl_3$): 157.8, 157.7, 145.9, 132.8, 114.1, 114.0, 95.9, 39.6; n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 2921, 1653, 1604, 1528, 1497, 1384, 1168, 918; m/z(ESI): 267.15(100%, $[M-NO_3]^+$).

[0833] *합성 17*

[0834] 3,6-비스-디에틸아미노-9-(4-디에틸아닐리노)크산틸륨 나이트레이트



[0835]

[0836] *5,5'-비스-디메틸아미노-2,2'-(4-디에틸아미노벤질리딘)-디-페놀*

[0837] 3-디메틸아미노-페놀(5.00 g, 30.30 mmol)을 MeOH(20 ㎖)에 부가하였다. HCl(1.73 ㎖, 15.15 mmol, 32 %)을 다음으로 혼합물에 부가하였다. 4-디에틸아미노-벤즈알데히드(2.68 g, 15.15 mmol)를 반응 혼합물에 부가하였다. 반응물을 실온에서 20시간 동안 교반하고 TLC 분석[2:3 EtOAc/헥산(Rf: 0.25)]으로 반응이 완료되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H_2O(40 ㎖)에 붓고 최종 혼합물을 $NaHCO_3$(sat.)의 수용액을 부가하여 중화시켰다. 혼합물을 DCM(3 x 40 ㎖)로 추출하고 배합 추출물을 건조시켰다(Na_2SO_4). 용매를 감압 제거하여 적색 오일을 얻었다. 컬럼 크로마토그래피(2:3 EtOAc/헥산)를 하여 적색 고체를 얻었다(4.15 g, 57 %).

[0838] δ_{H}(250 MHz, $CDCl_3$): 7.03(2H, d, *J* = 8 Hz, 2ArH), 6.71(2H, d, *J* = 8 Hz, 2ArH), 6.57(2H, d, *J* = 8 Hz, 2ArH), 6.23-6.18(2H, m, 2ArH), 6.21(2H, s, 2ArH), 5.33(1H, s, CH), 4.98(2H, bs, OH), 3.33-3.24(12H, m, $6CH_2$), 1.12(18H, t, *J* = 7 Hz, $6CH_3$); d_c(100 MHz, $CDCl_3$): 155.1, 148.3, 146.7, 130.5, 130.2, 130.1, 128.1, 116.1, 112.1, 104.7, 100.0, 44.3, 44.0, 12.7, 12.6; n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 2969, 2929, 2869, 1618, 1516, 1465, 1399, 1374, 1355, 1266, 1228, 1199, 1094; m/z(ESI): 490.34(100%, $[M+H]^+$).

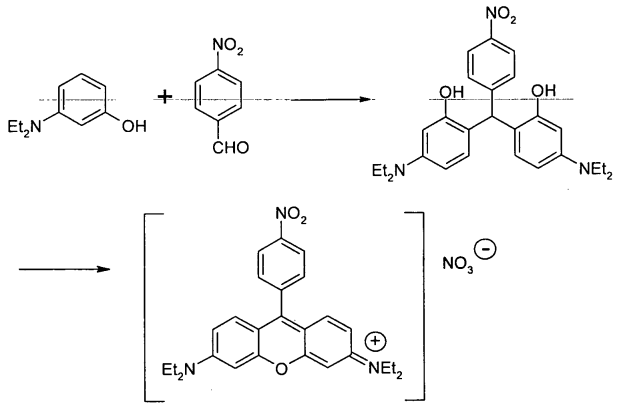
[0839] *3,6-비스-디에틸아미노-9-(4-디에틸아닐리노)크산틸륨 나이트레이트*

[0840] H_2SO_4(5.4 ㎖, 98 %)를 H_2O(600 ㎕)에 부가하고 얼음에서 5℃로 냉각시켰다. 5,5'-비스-디메틸아미노-2,2'-(4-디에틸아미노벤질리딘)-디-페놀(2.00 g, 4.19 mmol)을 부가하고 혼합물을 150℃로 N_2 하에서 3 시간 동안 가열하였다. 최종 용액을 얼음에서 5℃로 냉각하고 H_2O(20 ㎖)를 부가하였다. 혼합물은 NaOH(40%)를 부가하여 중화시키고 반응 온도는 20℃ 미만으로 유지시켰다. HCl(4 ㎖, 32 %)를 부가하고 반응물을 5℃에서 2시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. H_2O(20 ㎖) 중 $FeCl_3.6H_2O$(2.26 g, 8.39 mmol)를 부가하고 혼합물을 공기 중에서 90℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 밤새 실온으로 냉각시켰다. NaCl을 침전물이 나타날 때까지 부가하였다. 고체를 여과 회수하고 진공 건조하였다. 고체를 MeOH(40 ㎖)로 추출하였다. 용매를 진공 제거하여 녹색 고체를 얻었다. 물질을 H_2O(12 ㎖)에 용해시키고 HNO_3(1 ㎖, 70 %)를 자주/녹색 고체가 침전될 때까지 서서히 부가하였다. 10분 후 고체를 여과 회수하고 진공 건조하여 녹색 고체로서 생성물을 얻었다(1.11 g, 50 %).

[0841] δ_{H}(250 MHz, CD_3OD): 7.50-7.40(4H, m, 4ArH), 7.20-7.03(4H, m, 4ArH), 6.93(2H, s, 2ArH), 3.72-3.45(12H, m, $6CH_2$), 1.30-1.15(18H, t, J = 7 Hz, $6CH_3$); δ_{c}(100 MHz, $CDCl_3$): 159.6, 157.3, 156.5, 141.3, 133.4, 123.5, 115.9, 97.7, 54.5, 47.1, 13.0, 11.2; n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 1646, 1594, 1473, 1419, 1384, 1349, 1186, 1073; m/z(ESI): 470.32(100%, $[M-NO_3]^+$).

[0842] *합성 18*

[0843] 3,6-비스-디에틸아미노-9-(4-니트로페닐)크산틸륨 나이트레이트



[0844]

[0845] *5,5'-비스-디메틸아미노-2,2'-(4-니트로벤질리딘)-디-페놀*

[0846] 3-디메틸아미노-페놀(3.00 g, 18.18 mmol)을 MeOH(30 ㎤)에 부가하였다. HCl(1.04 ㎤, 9.09 mmol, 32 %)을 다음으로 혼합물에 부가하였다. 4-니트로-벤즈알데히드(1.37 g, 9.09 mmol)를 반응 혼합물에 부가하였다. 반응물을 40℃로 18시간 동안 가열하고 50℃로 24시간 동안 가열한 후 TLC 분석[1:1 EtOAc/헥산(R_f: 0.3)]으로 반응이 거의 완료되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H_2O(40 ㎤)에 붓고 최종 혼합물의 pH를 $NaHCO_3$(sat.)의 수용액을 부가하여 염기화하였다. 혼합물을 DCM(3 x 30 ㎤)로 추출하고 배합 추출물을 건조시켰다(Na_2SO_4). 용매를 감압 제거하여 적색 오일을 얻었다. 컬럼 크로마토그래피(1:1 EtOAc/헥산)를 하여 오렌지 적색 고체로서 생성물을 얻었다(2.84 g, 69 %).

[0847] δ_{H}(250 MHz, $CDCl_3$): 8.11(2H, d, *J* = 8 Hz, 2ArH), 7.34(2H, d, *J* = 8 Hz, 2ArH), 6.65(2H, d, *J* = 8 Hz, 2ArH), 6.20-6.15(4H, m, 4ArH), 5.71(1H, s, CH), 3.27(8H, q, *J* = 7 Hz, $4CH_2$), 1.11(12H, t, *J* = 7 Hz, $4CH_3$); δ_{c}(100 MHz, $CDCl_3$): 154.5, 151.8, 148.4, 146.2, 130.6, 130.0, 123.4, 115.1, 104.9, 99.8, 44.4, 43.9, 12.6; n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 2971, 1618, 1559, 1540, 1522, 1457, 1343, 1375, 1228, 1094; m/z(ESI): 464.25(100%, $[M+H]^+$).

[0848] *3,6-비스-디에틸아미노-9-(4-니트로페닐)크산틸륨 나이트레이트*

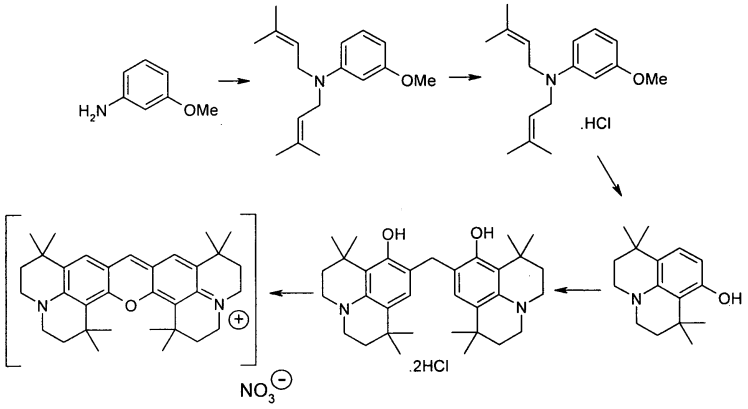
[0849] H_2SO_4(1.2 ㎤, 98 %)을 H_2O(120 ㎕)에 부가하고 얼음에서 5℃로 냉각하였다. 5,5'-비스-디메틸아미노-2,2'-(4-니트로벤질리딘)-디-페놀(400 mg, 0.863 mmol)을 부가하고 혼합물을 70℃로 N_2 하에서 20시간 동안 가열한 후 90℃에서 29시간 동안 가열하였다. 최종 용액을 얼음에서 6℃로 가열하고 H_2O(4 ㎤)를 부가하였다. 혼합물은 NaOH(20%)를 부가하여 중화시키고 반응 온도는 16℃ 미만으로 유지시켰다. HCl(1.2 ㎤, 32 %)를 부가하고 반응물을 19℃에서 30분간 N_2 하에서 교반하였다. H_2O(4 ㎤) 중 $FeCl_3.6H_2O$(467 mg, 1.73 mmol)를 부가하고 혼합물을 대기중에서 88℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 20℃로 밤새 냉각하였다. 최종 녹색 침전물을 여과 회수하고 밤새 진공 건조하였다. 이 물질을 H_2O(4 ㎤)에 용해시키고 HNO_3(소량 액적, 70%)를 자주/녹색 고체가 침전될 때까지 서서히 부가하였다. 10분 후, 고체를 여과 회수하고 진공 건조하였다. 컬럼 크로마토그래피(1:9 MeOH/DCM)를 하여 녹색 고체로서 생성물을 얻었다(243 mg, 56%).

[0850] δ_{H}(250 MHz, CD_3OD): 8.53(2H, d, *J* = 7 Hz, 2ArH), 7.76(2H, d, *J* = 7 Hz, 2ArH), 7.30(2H, d, *J* = 7 Hz, 2ArH), 7.10(2H, d, *J* = 7 Hz, 2ArH), 7.02(2H, s, 2ArH), 3.83-3.57(8H, m, $4CH_2$), 1.44-1.18(12H, m, $4CH_3$); δ_{c}(100 MHz, CD_3OD): 158.0, 155.9, 154.5, 148.9, 138.7, 131.1, 130.8, 123.6, 114.4, 112.8, 96.2, 45.5, 11.4; n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 2977, 1647, 1593, 1467, 1384, 1347, 1184, 1074; m/z(ESI): 444.23(100%, $[M-NO_3]^+$).

[0851] *합성 19*

[0852] 1,1,7,7,11,11,17,17-옥타메틸-2,3,6,7,12,13,16,17-옥타하이드로-1H,5H,11H,15H-디퀴놀리지노[1,9-bc;1',9'-

hi]크산틸륨 나이트레이트



[0853]

[0854] *3-메톡시-N,N-비스(3-메틸부트-2-엔)아닐린*

[0855] [Uddin, M. J., Marnett L., J., *Organic Letters, 10*, 2008, 4799]

[0856] CH_3CN(20 ㎖) 중 아니시딘(5.00 g, 40 65 mmol)의 용액에 K_2CO_3(11.22 g, 80.13 mmol) 및 1-클로로르-3-메틸부트-2-엔(8.49 g, 80.13 mmol)을 부가하였다. 분자체(4 Å, 10 g)를 부가하고, 반응물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 최종 혼합물을 여과하고 고체를 CH_3CN(2 x 15 ㎖)로 세척하였다. 용매를 감압 하에서 여과물로부터 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피[1:1 40:60 페트롤/DCM(R_f: 0.4)]를 하여 무색 오일로서 생성물을 얻었다(8.54 g, 81 %).

[0857] δ_H(250 MHz, $CDCl_3$): 7.14-7.07(1H, m, ArH), 6.32(1H, d, J = 8 Hz, ArH), 6.30-6.25(2H, m, 2ArH), 5.23-5.19(2H, m, 2CH), 3.84(4H, d, J = 6 Hz, $2CH_2$), 3.77(3H, s, OCH_3), 1.72(6H, s, $2CH_3$), 1.70(6H, s, $2CH_3$); δ_c(62.5 MHz, $CDCl_3$): 160.8, 150.5, 134.1, 129.8, 121.8, 105.9, 101.0, 99.1, 55.1, 48.4, 25.8, 18.0; n_{max}(neat)/cm^{-1}: 2967, 2927, 1671, 1610, 1498, 1452, 1376, 1327, 1263, 1214, 1164, 1060, 1043, 986, 941; m/z(ESI): 260.20(100%, $[M+H]^+$).

[0858] *3-메톡시-N,N-비스(3-메틸부트-2-엔)아닐린 하이드로클로라이드*

[0859] 문헌 [Uddin, M. J., Marnett L., J., *Organic Letters*, 10, 2008, 4799]을 기초로 함.

[0860] 3-메톡시-*N,N*-비스(3-메틸부트-2-엔)아닐린(7.50 g, 28.96 mmol)을 EtOH(20 ㎖)에 용해시켰다. HCl(9.65 ㎖, 32 %)를 부가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 밤새 진공 제거하여 무색 점성 고체로서 생성물을 얻었다(8.33 g, 97 %).

[0861] δ_H(250 MHz, DMSO-d_6): 7.55-7.35(3H, m, 3ArH), 7.04-6.95(1H, m, ArH), 5.30-5.02(2H, m, 2CH), 4.30-4.01(4H, m, $2CH_2$), 3.78(3H, s, OCH_3), 1.56(6H, s, $2CH_3$), 1.52(6H, s, $2CH_3$);

[0862] *1,1,7,7-테트라메틸-8-하이드록시줄롤리딘*

[0863] 3-메톡시-*N,N*-비스(3-메틸부트-2-엔)아닐린 하이드로클로라이드(7.00 g, 17.68 mmol)를 메탄설폰산(70 ㎖). 최종 용액을 95℃로 24시간 동안 가열하였다. 다음으로 실온으로 냉각하고 빙수(140 ㎖)를 부가하였다. 혼합물은 NH_4OH(sat.)를 부가하여 중화시킨 후, $CHCl_3$(3 x 60 ㎖)로 추출하였다. 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 용매를 감압 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피[3:2 40:60 페트롤/DCM(R_f: 0.25)]를 하여 분홍색 고체로서 생성물을 얻었다(3.04 g, 52 %).

[0864] δ_H(250 MHz, $CDCl_3$): 6.89(1H, d, *J* = 8 Hz, ArH), 6.00(1H, d, *J* = 8 Hz, ArH), 4.50(1H, s, OH), 3.09-2.99(4H, m, 2CH2), 1.80-1.72(4H, m, $2CH_2$), 1.42(6H, s, $2CH_3$), 1.24(6H, s, $2CH_3$); δ_c(62.5 MHz, $CDCl_3$): 153.2, 143.6, 125.0, 124.3, 116.8, 105.3, 47.8, 47.4, 40.6, 37.4, 32.4, 32.3, 29.2; n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 2953, 2928, 2859, 2826, 1586, 1424, 1385, 1272, 1165, 1133, 1102, 952, 800; m/z(ESI): 246.19(100%,

$[M+H]^+$).

[0865] *7,7-메틸렌-비스(1,1,7,7-테트라메틸-8-하이드록시줄롤리딘) 디하이드로클로라이드*

[0866] 1,1,7,7-테트라메틸-8-하이드록시줄롤리딘(800 mg, 3.27 mmol)을 MeOH(10 ㎤)에 부가하였다. HCl(186 ㎕, 1.63 mmol, 32 %)을 혼합물에 부가하였다. 포르말린(122 ㎕, 1.63 mmol, 39 %)을 반응 혼합물에 부가하였다. 반응물을 60℃로 16시간 동안 가열한 후 TLC 분석[3:7 EtOAc/헥산(R_f: 0.6)]으로 반응이 완료되었음을 확인하였다. 반응 부피는 감압하에서 절반으로 줄이고 나머지는 밤새 ~6℃로 냉각하였다. 얻어진 침전물을 여과 회수하고 진공 건조하여 녹색 고체로서 생성물을 얻었다(494 mg, 60 %).

[0867] δ_{H}(250 MHz, DMSO-d_6): 8.95(2H, bs, 2OH), 7.08(2H, s, 2ArH), 3.90(2H, s, CH_2), 3.39 -3.25(4H, m, $2CH_2$), 2.19-1.86(4H, m, $2CH_2$), 1.41(6H, s, $2CH_3$), 1.17(6H, s, $2CH_3$); n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 3390, 2960, 2928, 2619, 2531, 1472, 1428, 1386, 1361, 1265, 1177; m/z(ESI): 503.36(100%, $[M-HCl_2]^+$).

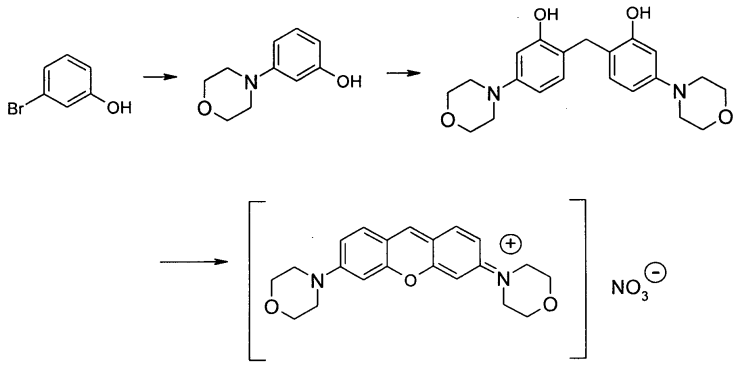
[0868] *1,1,7,7,11,11,17,17-옥타메틸-2,3,6,7,12,13,16,17-옥타하이드로*-1H,5H,11H,15H-디퀴놀리지노[1,9-bc;1',9'-hi]크산틸륨 나이트레이트

[0869] H_2SO_4(600 ㎕, 98 %)을 H_2O(60 ㎕)에 부가하고 얼음에서 5℃로 냉각시켰다. 7,7-메틸렌-비스(1,1,7,7-테트라메틸-8-하이드록시줄롤리딘) 디하이드로클로라이드(200 mg, 0.348 mmol)를 부가하고 혼합물을 50℃로 N_2 하에서 4시간 동안 가열한 후 65℃로 2시간 동안 가열하였다. 얻어진 용액을 얼음에서 6℃로 냉각하고 H_2O(2 ㎤)를 부가하였다. 혼합물은 NaOH(20%)를 부가하여 중화시키고 반응 온도는 18℃ 미만으로 유지시켰다. HCl(400 ㎕, 32%)을 부가하고 반응물을 20℃에서 30분간 N_2 하에서 교반하였다. H_2O(1 ㎤) 중 $FeCl_3.6H_2O$(188 mg, 0.696 mmol)를 부가하고 혼합물을 대기에서 89℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 밤새 실온에서 냉각시켰다. 얻어진 고체를 여과 회수하고 밤새 진공 건조하였다. 이 물질을 H_2O(20 ㎤)에 용해시키고 HNO_3(70%)를 녹색 고체가 침전될 때까지 서서히 부가하였다. 10분 후, 고체를 여과 회수하고 진공 건조하여 녹색 고체로서 생성물을 얻었다(126 mg, 66 %).

[0870] δ_{H}(250 MHz, CD_3OD): 8.29(1H, s, ArH), 7.58(2H, d, J = 8 Hz, 2ArH), 3.66(4H, t, J = 6 Hz, $2CH_2$), 3.57(4H, t, J = 5 Hz, $2CH_2$), 1.87(4H, t, J = 5 Hz, $2CH_2$), 1.82(4H, t, J = 6 Hz, $2CH_2$), 1.71(13H, s, $4CH_2$), 1.37(12H, s, $4CH_3$); δ_{c}(100 MHz, CD_3OD): 154.3, 151.8, 144.3, 132.9, 126.7, 114.3, 114.2, 38.8, 33.8, 31.9, 31.6, 27.8, 27.6; n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 2957, 1596, 1507, 1384, 1309, 1202, 1038; m/z(ESI): 483.34(100%, $[M-NO_3]^+$).

[0871] *합성 20*

[0872] 3,6-비스-모르폴리노-크산틸륨 나이트레이트



[0873]

[0874] *N-(3-하이드록시페닐)모르폴린*

[0875] $Pd(OAc)_2$(78 mg, 0.347 mmol)를 N_2 하에서 모르폴린(1.81 g, 20.81 mmol) 및 3-브로모페놀(3.00 g, 17.34

mmol)에 부가하였다. 2,8,9-트리이소부틸-2,5,8,9-테트라아자-1-포스파비시클로[3,3,3]운데칸(238 mg, 0.694 mmol), LiHMDS(39.88 ㎖, THF 중 1 M) 및 무수 톨루엔(80 ㎖)을 순차적으로 부가하였다. 혼합물을 80℃로 18시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 뜨거운 EtOAc/DCM(1:1, 200 ㎖)로 추출하였다. 혼합물을 여과하고 용매를 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피 [1:1 EtOAc/DCM(R_f: 0.25)]를 하여 회백색 고체로서 생성물을 얻었다(2.38 g, 77 %).

[0876] δ_{H}(250 MHz, $CDCl_3$): 7.14-7.08(1H, m, ArH), 6.48(1H, d, J = 8 Hz, ArH), 6.36-6.32(2H, m, 2ArH), 5.82(1H, bs, OH), 3.85(4H, t, J = 5 Hz, $2CH_2$), 3.11(4H, t, J = 5 Hz, $2CH_2$); δ_{c}(62.5 MHz, $CDCl_3$): 156.9, 152.6, 130.2, 108.2, 107.6, 103.2, 66.8, 49.4; n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 3242, 2974, 2816, 1610, 1582, 1491, 1448, 1267, 1191, 1104, 1064, 975, 773; m/z(ESI): 180.10(100%, $[M+H]^+$).

[0877] *5,5'-비스-모르폴리노-2,2'-메탄디일-디-페놀*

[0878] N-(3-하이드록시페닐)모르폴린(2.00 g, 11.17 mmol)을 MeOH(25 ㎖)에 부가하였다. 혼합물을 얼음에서 5℃로 냉각한 후 HCl(637 ㎕, 5.89 mmol, 32%)를 부가하였다. 포르말린(419 ㎕, 5.89 mmol, 39%)을 반응 혼합물에 부가하였다. 반응물을 5℃에서 18시간 동안 교반한 후, 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(40 ㎖)에 붓고 최종 혼합물은 $NaHCO_3$(sat.)의 수용액을 부가하여 중화시켰다. 혼합물을 DCM(3 x 30 ㎖)로 추출하고 배합 추출물을 건조하였다(Na_2SO_4). 용매를 감압 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피 [4:1 EtOAc/헥산(R_f: 0.3)]를 하여 자주색 고체로서 생성물을 얻었다(684 mg, 33 %).

[0879] δ_{H}(250 MHz, DMSO-d_6): 9.08(2H, s, OH), 6.76(2H, d, J = 8 Hz, 2ArH), 6.35(2H, s, 2ArH), 6.29(2H, d, J = 8 Hz, 2ArH), 3.72-3.68(8H, m, $4CH_2$), 3.59(2H, s, CH_2), 2.98-2.94(8H, m, $4CH_2$); δ_{c}(62.5 MHz, DMSO-d_6): 155.3, 150.5, 130.4, 118.7, 106.5, 102.2, 66.2, 49.0, 28.0; n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 3246, 2965, 2825, 1618, 1584, 1527, 1451, 1261, 1191, 1112, 981, 882; m/z(ESI): 371.19(100%, $[M+H]^+$).

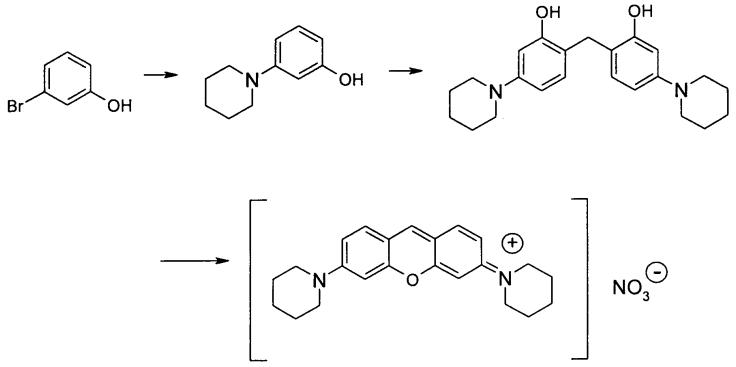
[0880] *3,6-비스-(모르폴리노)크산틸륨 나이트레이트*

[0881] H_2SO_4(900 ㎕, 98 %)를 H_2O(100 ㎕)에 부가하고 실온으로 냉각시켰다. 5,5'-비스-모르폴리노-2,2'-메탄디일-디-페놀(300 mg, 0.811 mmol)을 부가하고 혼합물을 140℃로 N_2 하에서 3시간 동안 가열하였다. 얻어진 용액을 실온으로 냉각하고 H_2O(2 ㎖)를 부가하였다. 혼합물은 NaOH(40%)를 부가하여 중화시키고 반응 온도는 15℃ 미만으로 유지시켰다. HCl(600 ㎕, 32 %)를 부가하고 반응물을 실온에서 30분간 N_2 하에서 교반하였다. H_2O(2 ㎖) 중 $FeCl_3.6H_2O$(438 mg, 1.62 mmol)를 부가하고 혼합물을 대기에서 2시간 동안 90℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 최종 고체를 여과 회수하고 진공 건조하였다. 이 물질을 H_2O(10 ㎖)에 용해시키고 HNO_3(300 ㎕, 70%)를 녹색 고체가 침전될 때까지 서서히 부가하였다. 10분 후 고체를 여과 회수하고 진공 건조하여 녹색 고체로서 생성물을 얻었다(198 mg, 67 %).

[0882] δ_{H}(250 MHz, CD_3OD): 8.70(1H, s, ArH), 7.87(2H, d, J = 7 Hz, 2ArH), 7.37(2H, d, J = 7 Hz, 2ArH), 7.15(2H, s, 2ArH), 3.86-3.85(8H, m, $4CH_2$), 3.79-3.67(8H, m, $4CH_2$); δ_{c}(100 MHz, CD_3OD): 158.4, 157.9, 146.5, 133.3, 115.2, 114.6, 96.9, 66.0, 46.9; n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 2865, 1598, 1489, 1384, 1244, 1170, 1109, 1034, 903; m/z(ESI): 351.17(100%, $[M-NO_3]^+$).

[0883] *합성 21*

[0884] 3,6-비스-피페리디노-크산틸륨 나이트레이트



[0885]

[0886] *N-(3-하이드록시페닐)피페리딘*

[0887] $Pd(OAc)_2$(129 mg, 0.578 mmol)를 N_2 하에서 피페리딘(2.95 g, 34.68 mmol) 및 3-브로모페놀(5.00 g, 28.90 mmol)에 부가하였다. 2,8,9-트리이소부틸-2,5,8,9-테트라아자-1-포스파비시클로[3,3,3]운데칸(397 mg, 1.16 mmol), LiHMDS(66.50 ㎖, THF 중 1 M) 및 무수 톨루엔(110 ㎖)을 순차적으로 부가하였다. 혼합물을 80℃로 18시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. H_2O(50 ㎖)를 부가하고 층을 분리시켰다. 수층을 톨루엔(3 x 30 ㎖)으로 추출하였다. 배합된 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 용매를 감압 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피 [3:7 EtOAc/헥산(R_f: 0.4)]를 하여 회백색 고체로서 생성물을 얻었다(2.56 g, 50%).

[0888] $\delta_{H(}$250 MHz, $CDCl_3$): 7.11-7.04(1H, m, ArH), 6.52(1H, d, J = 8 Hz, ArH), 6.35(1H, s, ArH), 6.29(1H, d, J = 8 Hz, ArH), 5.84(1H, bs, OH), 3.08(4H, t, J = 5 Hz, $2CH_2$), 1.75-1.62(4H, m, $2CH_2$), 1.60-1.50(2H, m, CH_2); $d_{c(}$62.5 MHz, $CDCl_3$): 156.7, 153.4, 130.0, 109.3, 107.4, 104.6, 51.0, 25.5, 24.2; $n_{max(}$KBr)/cm^{-1}: 3064, 2959, 2937, 2921, 2856, 1597, 1503, 1454, 1276, 1201, 1133, 1104, 971, 877; m/z(ESI): 178.12(100%, $[M+H]^+$).

[0889] *5,5'-비스-피페리디노-2,2'-메탄디일-디-페놀*

[0890] N-(3-하이드록시페닐)피페리딘(1.50 g, 8.52 mmol)을 MeOH(20 ㎖)에 부가하였다. 혼합물을 얼음에서 5℃로 냉각한 후 HCl(486 ㎕, 4.26 mmol, 32%)를 부가하였다. 포르말린(327 ㎕, 4.26 mmol, 39%)을 반응 혼합물에 부가하였다. 반응물을 5℃에서 18시간 동안 교반한 후, 30℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 H_2O(30 ㎖)에 붓고 최종 혼합물은 $NaHCO_3$(sat.)의 수용액을 부가하여 중화시켰다. 혼합물을 DCM(3 x 30 ㎖)로 추출하고 배합된 추출물을 건조시켰다(Na_2SO_4). 용매를 감압 하에 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피(3:7 EtOAc/헥산(Rf: 0.4)]를 하여 자주/분홍색 고체로서 생성물을 얻었다(886 mg, 57 %).

[0891] $\delta_{H(}$250 MHz, $CDCl_3$): 7.06(2H, d, J = 8 Hz, ArH), 6.44(2H, d, J = 8 Hz, ArH), 6.23(2H, s, ArH), 3.72(2H, s, CH_2), 2.96-2.83(8H, m, $4CH_2$), 1.70-1.56(8H, m, $4CH_2$), 1.56-1.40(4H, m, $2CH_2$); δ_c(62.5 MHz, $CDCl_3$): 153.4, 151.7, 130.8, 119.9, 110.1, 105.4, 51.3, 30.2, 25.4, 24.2; $n_{max(}$KBr)/cm^{-1}: 3268, 2928, 2854, 2798, 1618, 1577, 1522, 1497, 1447, 1383, 1253, 1177, 1115, 969; m/z(ESI): 367.24(100%, $[M+H]^+$).

[0892] *3,6-비스-(피페리디노)크산틸륨 나이트레이트*

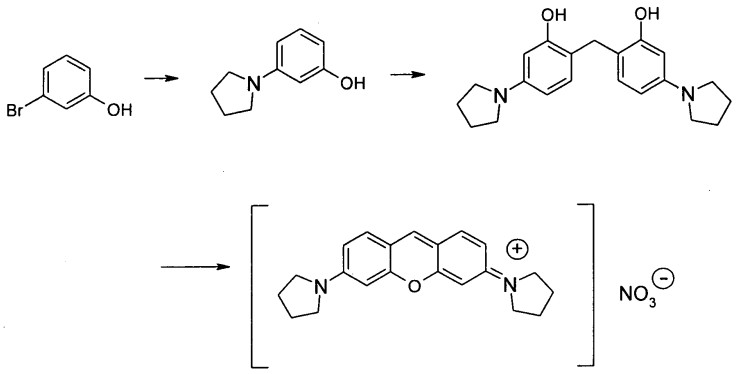
[0893] H_2SO_4(900 ㎕, 98 %)를 H_2O(100 ㎕)에 부가하고 실온으로 냉각시켰다. 5,5'-비스-피페리디노-2,2'-메탄디일-디-페놀(350 mg, 0.956 mmol)을 부가하고 혼합물을 140℃로 N_2 하에서 3시간 동안 가열하였다. 얻어진 용액을 실온으로 냉각시켰고 H_2O(5 ㎖)를 부가하였다. 혼합물을 NaOH(40 %)를 부가하여 중화시켰고 반응 온도는 20℃ 미만으로 유지시켰다. HCl(700 ㎕, 32 %)를 부가하고 반응물을 실온에서 30분간 N_2 하에서 교반하였다. H_2O(3 ㎖) 중 $FeCl_3.6H_2O$(516 mg, 1.91 mmol)를 부가하고 혼합물을 80℃로 2시간 동안 대기에서 가열하였다. 반응물을 실

온으로 밤새 냉각시켜 녹색 오일을 침전시켰다. 대량의 분홍빛 용액을 디켄팅하고 나머지 오일을 신선한 H_2O(8 ㎖)에 용해시켰다. HNO_3(소량 액적, 70%)를 녹색 고체가 침전될 때까지 서서히 부가하였다. 이를 여과회수하고 진공 건조하였다. 컬럼 크로마토그래피(1:9 MeOH/DCM(R_f: 0.2)]를 하여 녹색 고체로서 생성물을 얻었다(117 mg, 30 %).

[0894] δ_{H}(250 MHz, CD_3OD): 8.51(1H, s, ArH), 7.77(2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7.30(2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7.07(2H, s, ArH), 3.86-3.72(8H, m, $4CH_2$), 1.90-1.66(12H, m, $6CH_2$); δ_{c}(100 MHz, CD_3OD): 158.5, 157.1, 144.9, 133.1, 114.5, 96.6, 46.9, 25.7, 23.9; n_{max} (KBr)/cm^{-1}: 2928, 1653, 1577, 1560, 1490, 1384, 1244, 1169, 1017; m/z(ESI): 347.21(100%, $[M-NO_3]^+$).

[0895] *합성 22*

[0896] 3,6-비스-피롤리디노-크산틸륨 나이트레이트



[0897]

[0898] *N-(3-하이드록시페닐)피롤리딘*

[0899] $Pd(OAc)_2$(129 mg, 0.578 mmol)를 N_2 하에 피롤리딘(2.46 g, 34.68 mmol) 및 3-브로모페놀(5.00 g, 28.90 mmol)에 부가하였다. 2,8,9-트리이소부틸-2,5,8,9-테트라아자-1-포스파비시클로[3,3,3]운데칸(397 mg, 1.16 mmol), LiHMDS(66.50 ㎖, THF 중 1 M) 및 무수 톨루엔(110 ㎖)을 순차적으로 부가하였다. 혼합물을 80℃로 18시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. H_2O(50 ㎖)를 부가하고 층을 분리하였다. 수층을 톨루엔으로 추출하였다(3 x 40 ㎖). 배합된 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 감압 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피 [3:7 EtOAc/헥산(R_f: 0.5)]를 하여 회백색 고체로서 생성물을 얻었다(1.92 g, 51%).

[0900] δ_{H}(250 MHz, $CDCl_3$): 7.10-7.04(1H, m, ArH), 6.18-6.11(2H, m, 2ArH), 6.05(1H, s, ArH), 4.70(1H, bs, OH), 3.30-3.20(4H, m, $2CH_2$), 2.01-1.96(4H, m, $2CH_2$); δ_{c}(62.5 MHz, $CDCl_3$): 156.5, 149.5, 130.1, 104.8, 102.5, 98.7, 47.7, 25.5; n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 3315, 2979, 2891, 2852, 1618, 1578, 1518, 1491, 1459, 1217, 1202, 1170, 817; m/z(ESI): 164.11(100%, $[M+H]^+$).

[0901] *5,5'-비스-피롤리디노-2,2'-메탄디일-디-페놀*

[0902] N-(3-하이드록시페닐)피롤리딘(1.00 g, 6.13 mmol)을 MeOH(15 ㎖)에 부가하였다. HCl(350 ㎕, 3.07 mmol, 32 %)을 이어서 부가하였다. 포르말린(236 ㎕, 3.07 mmol, 39%)을 반응 혼합물에 부가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 후, 30℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(30 ㎖)에 붓고 최종 혼합물을 $NaHCO_3$(sat.)의 수용액을 부가하여 중화시켰다. 혼합물을 DCM(3 x 30 ㎖)로 추출하고 배합된 추출물을 건조하였다(Na_2SO_4). 용매를 감압 하에 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피 [3:7 EtOAc/헥산(R_f: 0.3)]를 하여 회백색 고체로서 생성물을 얻었다(384 mg, 37 %).

[0903] δ_{H}(250 MHz, $CDCl_3$): 7.01(2H, d, J = 8 Hz, ArH), 6.92(2H, bs, OH), 6.05(2H, d, J = 8 Hz, 2ArH), 5.93(2H, s, ArH), 3.72(2H, s, CH_2), 3.13-3.00(8H, m, $4CH_2$), 1.96-1.85(8H, m, $4CH_2$); δ_{c}(62.5 MHz,

$CDCl_3$): 153.2, 148.2, 130.8, 114.9, 105.3, 99.5, 47.7, 29.7, 25.4; n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 3389, 2967, 2834, 1624, 1560, 1515, 1483, 1431, 1371, 1204, 1176, 1126; m/z(ESI): 339.21(100%, $[M+H]^+$).

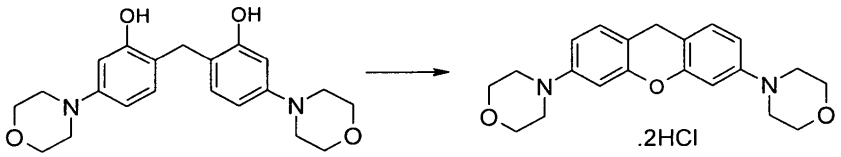
[0904] *3,6-비스-(피롤리디노)크산틸륨 나이트레이트*

[0905] H_2SO_4(500 ㎕, 98%)를 H_2O(50 ㎕)에 부가하고 실온으로 냉각하였다. 5,5'-비스-피롤리디노-2,2'-메탄디일-디-페놀(150 mg, 0.419 mmol)을 부가하고 혼합물을 140℃로 N_2 하에서 3시간 동안 가열하였다. 얻어진 용액을 실온으로 냉각시키고 빙 H_2O(1 ㎤)를 부가하였다. 혼합물은 NaOH(40%)를 부가하여 중화하고 반응 온도를 20℃ 미만으로 유지시켰다. HCl(300 ㎕, 32%)를 부가하고 반응물을 실온에서 30분간 N_2 하에서 교반하였다. H_2O(1 ㎤) 중 $FeCl_3.6H_2O$(226 mg, 0.838 mmol)를 부가하고 혼합물을 대기에서 90℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 밤새 실온으로 냉각시켰다. 얻어진 고체를 여과 회수하고 진공 건조하였다. 이러한 물질을 H_2O(5 ㎤)에 용해시키고 HNO_3(소량 액적, 70%)을 녹색 고체가 침전될 때까지 서서히 부가하였다. 10분 후 고체를 여과 회수하고 진공 건조하여 녹색 고체로서 생성물을 얻었다(121 mg, 71 %).

[0906] δ_{H}(250 MHz, CD_3OD): 8.51(1H, s, ArH), 7.74(2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7.00(2H, d, J = 9 Hz, 2ArH), 6.72(2H, s, ArH), 3.69-3.52(8H, m, $4CH_2$), 2.23-2.10(8H, m, $4CH_2$); δ_{c}(100 MHz, $CDCl_3$): 157.4, 155.0, 145.6, 132.8, 114.7, 114.0, 96.2, 47.0, 24.7; n_{max} (KBr)/cm^{-1}: 2961, 2865, 1652, 1601, 1518, 1384, 1345, 1165, 820; m/z(ESI): 319.18(100%, $[M-NO_3]^+$).

[0907] *합성 23*

[0908] 3,6-비스-모르폴리노 크산텐 디하이드로클로라이드

[0909] 

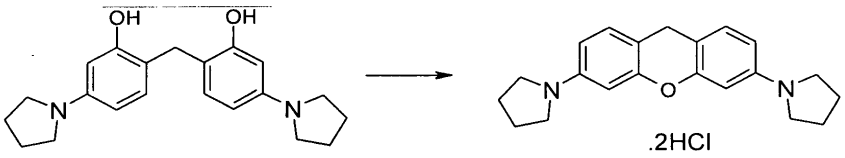
[0910] *3,6-비스-모르폴리노 크산텐 디하이드로클로라이드*

[0911] H_2SO_4(1 ㎤, 98%)를 물(100 ㎕)에 부가하고 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 5,5'-비스-모르폴리노-2,2'-메탄디일-디-페놀(300 mg, 0.811 mmol)을 교반하면서 점적하였다. 다음으로 혼합물을 140℃에서 3시간 동안 질소 하에서 가열하였다. 얻어진 용액을 실온으로 냉각시킨 후 빙수(5 ㎤)를 부가하였다. 혼합물을 수산화나트륨(수중 40%)을 서서히 부가하여 중화시키고 온도는 20℃ 이하로 유지시켰다. 얻어진 분홍색 침전물을 여과 회수하고 물(2 x 3 ㎤)로 세척하였다. 중간체를 메탄올(5 ㎤) 및 HCl(600 ㎕, 32%)의 용액에 부가하고 균질화될 때까지 30분간 교반하였다. 용매를 감압 제거하고 고체는 밤새 진공 건조하여 자주색 고체로서 생성물을 얻었다(276 mg, 80 %).

[0912] δ_{H}(250 MHz, DMSO-d_6): 7.24(2H, d, J = 8 Hz, 2ArH), 7.10-7.00(2H, m, 2ArH), 7.05(2H, s, 2ArH), 3.94(2H, s, CH_2), 3.92-3.81(8H, m, $4CH_2$), 3.35-3.27(8H, m, $4CH_2$); n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 2916, 2866, 2637, 2581, 1649, 1597, 1487, 1459, 1384, 1246, 1167, 1118, 1058; m/z(ESI): 353.19(100%, $[M-HCl_2]^+$).

[0913] *합성 24*

[0914] 3,6-비스-피롤리디노 크산텐 디하이드로클로라이드



[0915]

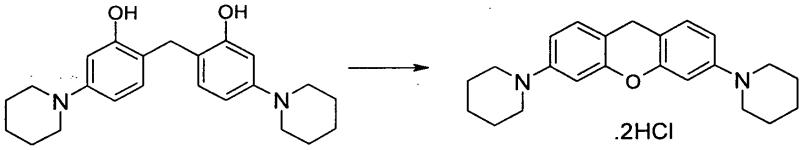
[0916] *3,6-비스-피롤리디노 크산텐 디하이드로클로라이드*

[0917] H_2SO_4(900 ㎕, 98 %)을 물(100 ㎕)에 부가하고 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 5,5'-비스-피롤리디노-2,2'-메탄디일-디-페놀(100 mg, 0.296 mmol)을 교반하면서 점적하였다. 다음으로 혼합물을 140℃에서 3시간 동안 질소 하에서 가열하였다. 얻어진 용액을 실온으로 냉각시킨 후 빙수(5 ㎖)를 부가하였다. 혼합물은 수산화나트륨(40%)을 서서히 부가하여 중화시키고 온도는 20℃ 이하로 유지시켰다. 얻어진 침전물을 여과 회수하고 물(5 ㎖)로 세척하였다. 중간체를 메탄올(5 ㎖) 및 HCl(400 ㎕, 32%)의 용액에 부가하였고, 균질화될 때까지 30분간 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고 고체를 밤새 진공 건조하여 자주색 고체로서 생성물을 제공하였다(84 mg, 72 %).

[0918] δ_{H}(250 MHz, DMSO-d_6): 7.13(2H, d, J = 8 Hz, ArH), 6.70-6.58(6H, m, 6ArH), 3.87(2H, s, CH_2), 3.40-3.29(4H, m, 4CH_2), 2.10-1.94(4H, m, 4CH_2); n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 2984, 2658, 1604, 1508, 1492, 1384, 1345, 1221, 1164, 1117, 1059, 1000; m/z(ESI): 321.20(100%, $[M-HCl_2]^+$).

[0919] *합성 25*

[0920] 3,6-비스-피페리디노 크산텐 디하이드로클로라이드



[0921]

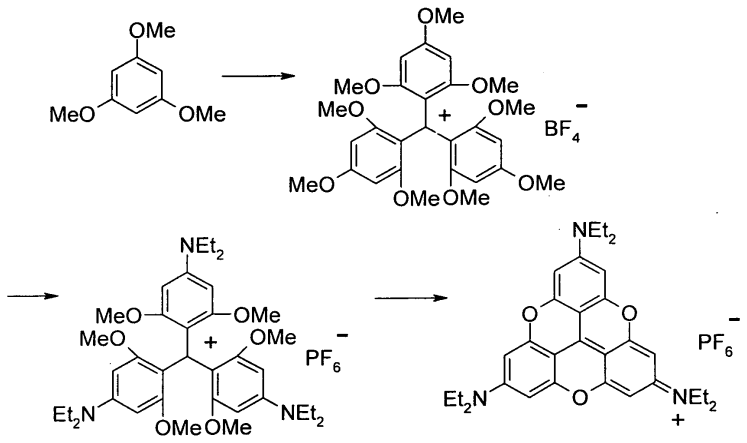
[0922] *3,6-비스-피페리디노 크산텐 디하이드로클로라이드*

[0923] H_2SO_4(900 ㎕, 98%)을 물(100 ㎕)에 부가하고 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 5,5'-비스-피페리디노-2,2'-메탄디일-디-페놀(350 mg, 0.956 mmol)을 교반하면서 점적하였다. 혼합물을 140℃에서 3시간 동안 질소 하에서 가열하였다. 얻어진 용액을 실온으로 냉각한 후 빙수를 부가하였다(5 ㎖). 혼합물은 수산화나트륨(40%)을 서서히 부가하여 중화시키고 온도는 20℃ 이하로 유지시켰다. 얻어진 분홍색 침전물을 여과 회수하고, 물(2 x 5 ㎖)로 세척하였다. 중간체를 메탄올(5 ㎖) 및 HCl(600 ㎕, 32%)의 용액에 부가하고 균질화될 때까지 30분간 교반하였다. 용매를 감압 제거하고 고체를 밤새 진공 건조하여 자주색 고체로서 생성물을 얻었다(298 mg, 74 %).

[0924] δ_{H}(250 MHz, DMSO-d_6): 7.73(2H, s, ArH), 7.65(2H, d, J = 8 Hz, ArH), 6.47(2H, d, J = 8 Hz, ArH), 4.12(2H, s, CH_2), 3.64-3.47(8H, m, 4CH_2), 2.20-1.89(8H, m, 4CH_2), 1.77-1.57(4H, m, 2CH_2); n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 2951, 2522, 1613, 1504, 1479, 1447, 1412, 1300, 1272, 1225, 1198, 1154, 1119; m/z(ESI): 349.23(100%, $[M-HCl_2]^+$).

[0925] *합성 26*

[0926] 2,6,10-트리스-디에틸아미노-4,8,12-트리옥사트리안굴레움 헥사플루오로포스페이트

[0927] 

[0928] [Laursen, B. W., Krebs, F. C., Nielsen, M. F., Bechgaard, K., Christensen, J. B., Harrit, N., *Journal of the American Chemical Society*, 120, 1998, 12255]

[0929] *트리스-(2,4,6-트리메톡시페닐)카르베늄 테트라플루오로보레이트*

[0930] PhLi(20 ㎤, 35.71 mmol, 1.8 M 디부틸에테르)를 N_2 하에 무수 벤젠(20 ㎤) 중 트리메톡시벤젠(5.00 g, 29.76 mmol)에 부가하였다. 반응물을 실온에서 5일 동안 교반하였다. 벤젠(30 ㎤) 중 탄산디에틸(1.17 g, 9.22 mmol)을 부가하고 반응물을 3일간 환류 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 NaOH(60 ㎤, 1 M)에 부었다. 혼합물을 디에틸에테르(3 x 40 ㎤)로 추출하고 배합된 추출물을 건조하였다($MgSO_4$). HBF_4(2.3 ㎤, 48%)를 용액에 부가하고 얻어진 침전물을 여과 회수하고 진공 건조하였다. 고체를 CH_3CN(30 ㎤)에 용해시키고 H_2O를 생성물 침전이 일어날때까지 부가하였다. 대부분의 용액을 디켄팅하고 잔류물을 진공 건조하였다. 컬럼 크로마토그래피 [1:9 MeOH/DCM(R_f: 0.2)]를 하여 녹색 고체로서 생성물을 얻었다(1.68 g, 28%).

[0931] δ_{H}(250 MHz, $CDCl_3$): 6.04(6H, s, 6ArH), 3.97(9H, s, $3OCH_3$), 3.57(18H, s, $6OCH_3$); n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 2941, 1594, 1560, 1474, 1420, 1260, 1229, 1166, 1118, 1084, 1060, 1022; m/z(ESI): 513.21(100%, $[M-HBF_4]^+$).

[0932] *트리스(4-디에틸아미노-2,6-디메톡시페닐) 카르베늄 헥사플루오로포스페*이트

[0933] 트리스-(2,4,6-트리메톡시페닐)카르베늄 테트라플루오로보레이트(270 mg, 0.450 mmol)를 NMP(3 ㎤)에 용해시켰다. 디에틸아민(7.56 g, 0.103 mol)을 부가하고 반응물을 실온에서 9일간 교반하였다. 다음으로 혼합물을 KPF_6(20 ㎤, 0.2 M)의 수용액에 부가하였다. 다음으로 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 여과 회수하고 진공 건조하여 녹색/파란색 고체로서 생성물을 얻었다(295 mg, 84 %).

[0934] δ_{H}(250 MHz, $CDCl_3$): 5.71(6H, s, 6ArH), 3.60-3.21(30H, m, $6OCH_3$ 및 $6CH_2$), 1.24(18H, t, J = 7 Hz, $6CH_3$); d_{c}(100 MHz, $CDCl_3$): 163.3, 153.9, 114.9, 88.4, 56.0, 45.2, 13.0(1 탄소 소실); n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 2974, 1595, 1507, 1458, 1386, 1340, 1269, 1124, 1076, 843; m/z(ESI): 636.40(100%, $[M-HPF_6]^+$).

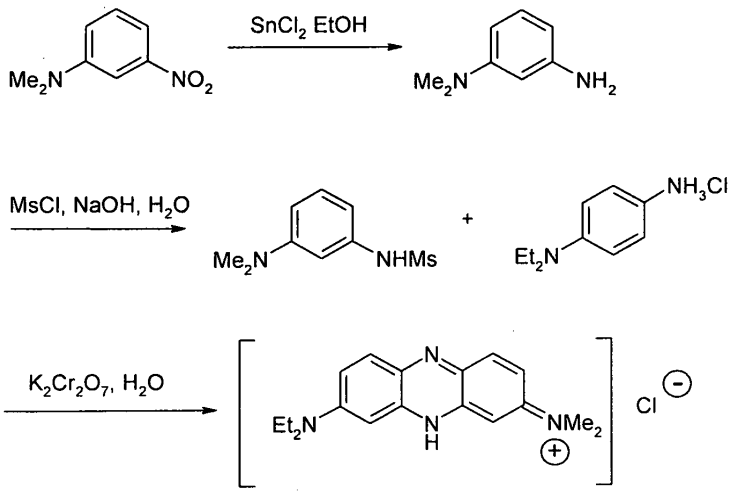
[0935] *2,6,10-트리스-디에틸아미노-4,8,12-트리옥사트리안굴레움* 헥사플루오로포스페이트

[0936] 트리스(4-디에틸아미노-2,6-디메톡시페닐) 카르베늄 헥사플루오로포스페이트(250 mg, 0.32 mmol) 및 LiI(428 mg, 3.20 mmol)을 NMP(25 ㎤)에 부가하였다. 혼합물을 170℃로 4시간 동안 N_2 하에서 가열하였다. 반응물을 밤새 실온으로 냉각시킨 후 KPF_6(125 ㎤, 0.2 M)의 수용액에 부었다. 얻어진 오렌지색 침전물을 여과 회수한 후, DCM(100 ㎤)에 용해시켰다. 용액을 KPF_6의 수용액(2 x 30 ㎤, 0.2 M)으로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)한 다음 용매를 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피 [1:2 EtOAc/DCM(R_f: 0.35)]를 하여 오렌지색 고체로서 생성물을 얻었다(96 mg, 47 %).

[0937] δ_{H}(250 MHz, $CDCl_3$): 6.45(6H, s, 6ArH), 3.53(12H, q, J = 7 Hz, $6CH_2$), 1.24(18H, t, J = 7 Hz, $6CH_3$); δ_{c}(100 MHz, $CDCl_3$): 155.8, 150.3, 94.3, 94.2, 46.0, 12.3; n_{max}(KBr)/cm^{-1}: 2977, 1647, 1605, 1509, 1446, 1349, 1281, 1139, 843; m/z(ESI): 498.27(100%, $[M-HPF_6]^+$).

[0938] *합성 27*

[0939] *3-디에틸아미노-7-디메틸아미노페나지늄 클로라이드*



[0940]

[0941] *3-디에틸아미노-7-디메틸아미노페나지늄 클로라이드*

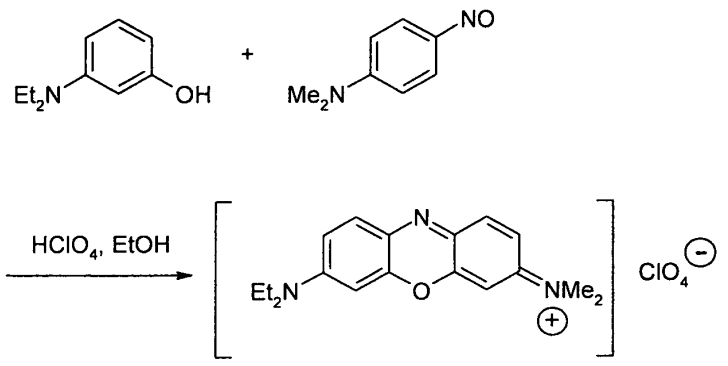
[0942] *문헌 [D. F. Gloster, L. Cincotta, J. W. Foley, J. Heterocyclic* Chem., 36, 1999, 25]로부터 조정

[0943] *N,N*-디에틸-1,4-페닐렌디아민(1.00 g, 6.17 mmol)을 H_2O(100 ㎤) 중 희석HCl(700 ㎕, 32%)에 서서히 부가하였다. 혼합물이 균질화될 때까지 교반하였다. 메탄올(60 ㎤) 중 *N*-[3-(디메틸아미노)페닐]메탄설폰아미드(1.32 g, 6.17 mmol)를 부가한 후, 칼륨 디크로메이트의 포화 수용액(2 ㎤)을 부가하였다. 혼합물을 15분간 환류하였다. 혼합물을 냉각하고 물(200 ㎤)로 희석한 후, 염산(1M)을 이용해 산성화하고, 클로로포름(6 x 30 ㎤)으로 추출하였다. 배합된 추출물을 황산나트륨에서 건조하고, 여과한 다음, 용매를 감압 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피(1:9 메탄올/디클로로메탄)를 하여 녹색 고체로서 표적 물질을 얻었다(451 mg, 22%).

[0944] δ_{H}(250 MHz, $CDCl_3$): 7.85(2H, d, J = 10 Hz, 2ArH), 7.30-7.25(2H, m, 2ArH), 6.97(2H, s, 2ArH), 3.51(4H, q, J = 7 Hz, $2CH_2$), 3.13(6H, s, $2CH_3$), 1.26(6H, J = 7 Hz, $2CH_3$); m/z(ESI): 295(26%, $[M-Cl]^+$), 324(100%).

[0945] *합성 28*

[0946] *3-디에틸아미노-7-디메틸아미노옥사지늄 퍼클로레이트*



[0947]

[0948] *3-디에틸아미노-7-디메틸아미노옥사지늄 퍼클로레이트*

[0949] *문헌 [A. Kanitz, H, Hartmann, Eur, J, Org, Chem., 1999, 923]에 의한 공정을 조정함*

[0950] 3-디에틸아미노페놀(1.10 g, 6.67 mmol), *N,N*-디메틸-4-니트로소아닐린(1.00 g, 6.67 mmol) 및 과염소산(1 ㎤)을 함께 5분간 에탄올(30 ㎤)에서 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각하였다. 얻어진 고체를 여과 회수하고 밤새 진공 건조하였다. 컬럼 크로마토그래피(1:9 메탄올/디클로로메탄)를 하여 녹색 고체로서 생성물을 얻었다 (184 mg, 7%).

[0951] δ_H(250 MHz, $CDCl_3$): 7.76-7.71(2H, m , 2ArH), 7.19-7.14(2H, m, 2ArH), 6.98-6.95(2H, m, 2ArH), 3.75(4H, q, *J* = 7 Hz, $2CH_2$), 3.43(6H, s, $2CH_3$), 1.39(6H, *J* = 7 Hz, $2CH_3$); m/z(ESI): 296(100%, $[M-Cl]^+$).

[0952] *실시예 2 - 활성 및 치료 지수*

[0953] *B50 결정을 위한 시험관 내 분석*

[0954] 이러한 분석법은 WO 96/30766에 기술되어 있다. 간략하게, 고체상 기판에 흡착시킨, 코어 반복 도메인에 상응하는 타우의 단편은 가용성 전체길이 타우를 포획하여 높은 친화성으로 타우에 결합할 수 있다. 이러한 회합은 응집된 타우 분자의 단백질가수분해에 대항하는 안정성을 부여한다. 이 과정은 자가 증식성이고, 프로토타입 약학제를 통해 선택적으로 차단시킬 수 있다.

[0955] 보다 구체적으로, 탄산염 완충액(pH 9.6)에 희석된 절단된 타우(잔기 297-390; dGA)를 분석 평판에 결합시키고, 전체 길이 타우(T40)를 수층에 부가하였다. 수층 결합 완충액은 인산염 완충 염수(pH 7.4) 중에 0.05% Tween-20 및 1% 젤라틴을 함유한다. 결합된 타우는 수층 전체 길이 타우 내에 N-말단 에피토프를 인식하지만 고체층 결합된 절단 타우 단편은 인식하지 못하는 mAB 499f를 이용하여 검출되었다. 타우-타우 결합을 50% 만큼 억제하는데 필요한 화합물의 농도를 B50 값이라고 한다.

[0956] *EC50 결정을 위한 세포 기반 분석*

[0957] 이 방법은 WO 02/055720에 상세히 기술되어 있다. 본질적으로, 섬유아세포(3T6)는 유도성 프로모터의 제어 하에서 전체 길이 타우("T40")를 발현하고, 낮은 항상성 수준으로 PHF-코어 타우 단편(12 kD 단편)을 발현한다. T40 발현이 유도되면, 세포 내에서 응집 의존적 절단, N 말단에서 ~αα295, 및 C 말단에서 ~αα390을 겪어서, 고농도의 12 kD PHF-코어 도메인 단편을 생성시킨다. 12 kD 단편의 생성은 타우-응집 억제제에 의해서 용량 의존적 방식으로 차단될 수 있다. 또한, 세포 내에서 12 kD 단편의 단백질가수분해적 생성에 대한 화합물의 억제 활성 정량화는 시험관 내 타우-타우 결합 억제를 설명하는 동일 매개변수에 의하여 전체적으로 설명될 수 있다. 즉, 세포 내 12 kD 단편의 단백질가수분해적 생성 정도는 반복 도메인을 통한 타우-타우 결합 정도에 의해 전체적으로 결정된다. 세포 내 관련 프로테아제의 이용률은 비제한적이다. 결과는 12 kD 단편의 생성이 50% 억제되는 농도로서 나타낸다. 이를 EC50 값이라고 한다.

[0958] *세포 내 독성 - LD50 및 치료 지수(RxI)*

[0959] 본원에 기술된 화합물의 독성은 EC50를 결정하기 위해 사용된 세포 기반 분석법에서 평가될 수 있다. 독성은 나머지 세포의 용해 이후 제조사의 설명서에 따라 락테이트 디히드로게나제 분석 키트 TOX-7(Sigma Biosciences)를 이용하여, 화합물에 24시간 노출 후 세포수를 통해 측정하였다. 다르게, Promega UK(CytoTox 96)의 키트를 역시 제조사의 설명서에 따라 사용하였다.

[0960] 치료 지수(RxI)는 다음 식에 식에 따라 계산하였다: RxI = LD50 / EC50.

표 2

[0961]

화합물 A 내지 O의 활성 및 치료 지수

화합물	*B50(μM)*	*EC50(μM)*	*LD50(μM)*	*RxI*
MTC	218±20.1(6)	0.59±0.04(69)	65.0±5.0(38)	110
DMMTC	3.4±0.2(2)	0.04±0.004(22)	2.7±1.2(6)	67
DMAXC	38.5 ±6.9(3)	0.2±0.11(2)	39.2±10.5(5)	196
A	33.8±5.2(3)	0.0061±0.0024(9)	19±2.7(22)	3115
B	254.1±26.4(3)	0.0081±0.0035(9)	30.8±4.6(4)	3802
C	461 ±130(3)	0.47	5.99 ±2.6(4)	13

D	49.4 ±7.6(5)	0.017 ±0.01(4)	30 ±3.4(10)	1764
E*	312.1±28.4(7) 389.6±322.0(2)	0.014 ±0.002(7) 0.048 ±0.008(17)	15.8 ±2.8(16) 19.37±2.3(7)	1131 404
F	260.1±57.1(3)	0.042 ±0.030(5)	24.6 ±6.3(5)	586
G	89.4±15.7(3)	0.079 ±0.024(6)	35.8 ±5.5(6)	453
H	*NE*	0.054±0.01(10)	113±18(11)	2093
I · HNO_3	*NE*	0.032 ±0.007(6)	20.4 ±3.5(8)	638
J	*NE*	0.011±0.006(5)	17±3(10)	1545
K	*NE*	0.23 ±0.13(3)	21.2 ±12(3)	91
L	21.7±2.7(3)	0.30	22±8.6(3)	73
M	110.4±6.2(3)	0.44	*NT*	*NT*
N	93.1±17(3)	*NT*	136 ±19.3(4)	*NT*
O	190.2±33.2(3)	3.9±3.5(3)	115 ±17(9)	29
AB	413.5	1.72±1.0(4)	78±54(6)	45
AC	129.4±11.9(3)	1.43±0.14(4)	14.5±8.4(8)	34
AD	126.4±3.0(3)	0.35±0.10(5)	19±9(5)	54
AE	324.5±87.1(3)	0.051±0.012(5)	21±8(7)	412
AF	186.7±28.3(4)	22±4.2(5)	144±67(10)	7
AG	257.1±50.3(5)	1.12±0.75(5)	13.8±6.2(8)	12
AH	129.4±15.5(3)	0.26±0.073(9)	121±52(12)	465
AI	*NE*	16±11(3)	280±121(10)	17
AJ	*NE*	0.37±0.1(6)	125±57(10)	334
AK	284.1±101.2(5)	0.64±0.27(5)	44±26(8)	69
AL	8.5±0.9(3)	0.13±0.07(4)	8±4(6)	62
AM	634.1	1.1±0.24(5)	93±19(6)	85
AN	*NE*	0.54±0.08(4)	167±29(6)	309

NE = 500 μM까지 테스트시 무효능.
NT = 테스트안함
B50, EC50, LD50 값은 평균값(μM)±SE으로 표시되고, 괄호안은 반복횟수임.
RxI = EC50/LD50.
* 화합물 E의 2종의 상이한 합성 뱃치에 의한 결과임

[0962] [참조문헌]

[0963] 이하 참조문헌들을 전체로 참조하여 본원에 편입시킨다:

US 3,932,415
DE 65282
JP 2000/344684
WO 96/30766
WO 02/055720
WO02/075318

Albert, *Journal of the Chemical Society* **1947**, 244.
Biehringer, *Chemische Berichte* **1894**, *27*, 3299.
Biehringer, *Journal Fur Praktische Chemie* **1896**, *54*, 217.
Bondareff, W. et al., 1994, *J. Neuropath. Exper. Neurol.*, Vol. 53, No. 2, pp. 158-164.
Braak et al. (**2003**) Spectrum of pathology. In Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's disease edited by Petersen, R.C.; pp. 149-189.
Chamberlin et al. *Journal of Organic Chemistry* **1962**, *27*, 2263.
Flament et al. *Brain Res.* **1990**, *516*, 15-19.
Goedert et al., **1989**, *EMBO J.*, Vol. 8, pp. 393-399.
Goedert et al., **1989**, *Neuron,* Vol. 3, pp. 519-526.
Gloster et al. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 25.
Haley *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1977**, *14*, 683.
Harrington et al. *Dementia* **1994**, *5*, 215-228.
Hof et al. *Acta Neuropathol.* **1992**, *85*, 23-30.
Hof et al. *Neurosci. Lett.* **1992**, *139*, 10-14.
Ikeda et al. *Neurosci. Lett.* **1995**, *194*, 133-135.
Jakes et al., **1991**, *EMBO J.*, Vol. 10, pp. 2725-2729.
Kang et al., **1987**, *Nature*, Vol. 325, p. 733.
Kanitz and Hartmann, *Eur, J, Org, Chem.* **1999**, 923.
Lai et al., **1995**, *Neurobiology of Ageing*, Vol. 16, No. 3, pp. 433-445.
Mena et al., **1995**, *Acta Neuropathol.*, Vol. 89, pp. 50-56.
Mena et al., **1996**, *Acta Neuropathol.*, Vol. 91, pp. 633-641.
Mukaetova-Ladinska, E.B., et al., **2000**, *Am. J. Pathol.*, Vol. 157, No. 2, pp. 623-636.
Muller et al., *Eur. J. Biochem.*, 54, **1975**, 267.
Nealey and Driscoll, *J. Hetero. Chem.* **1966**, *3*, 228.
Novak et al., **1993**, *EMBO J.*, Vol. 12, pp. 365-370.
Prostota and Kovtun *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2003**, *39*, 1537-1538.
Shelanski *et al.* (1973) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1973**, *70*, 765-768
[0964] Wischik et al., **1988**, *PNAS USA*, Vol. 85, pp. 4506-4510.

Wischik, et al., **1988**, *PNAS USA*, Vol. 85, pp. 4884-4888.
Wischik et al., **1996**, *PNAS USA*, Vol. 93, pp. 11213-11218.
Wischik et al., **1997**, in "Microtubule-associated proteins: modifications in disease", Eds. Avila, J., Brandt, R. and Kosik, K. S. (Harwood Academic Publishers, Amsterdam) pp.185-241.
Wischik et al. (in 'Neurobiology of Alzheimer's Disease', 2nd Edition, **2000**, Eds. Dawbarn, D. and Allen, S.J., *The Molecular and Cellular Neurobiology Series*, Bios Scientific Publishers, Oxford.
Handbook of Pharmaceutical Additives, 2nd Edition (eds. M. Ash and I. Ash), **2001** (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA).
Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th edition, pub. Lippincott, Williams & Wilkins, **2000**.
Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd edition, **1994**.
Uddin, M. J., Marnett L., J., *Organic Letters,* **10**, 2008, 4799.
Laursen, B. W., Krebs, F. C., Nielsen, M. F., Bechgaard, K., Christensen, J. B., Harrit, N., *Journal of the American Chemical Society*, **120**, 1998, 12255.
Love, S., Bridges, L.R. & Case, C.P., *Brain*, **1995**, *118*, 119-129 "*Neurofibrillary tangles in Niemann-Pick disease type C*".
Ohmi, K., Kudo, L.C., Ryazantsev, S., et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2009**, *106*, 8332-8337 "*Sanfilippo syndrome type B, a lysosomal storage disease, is also a tauopathy*".
Sergeant, N., Sablonniere, B., Schraen-Maschke, S., et al. *Human Molecular Genetics*, **2001**, *10*, 2143-2155 "*Dysregulation of human brain microtubule-associated tau mRNA maturation in myotonic dystrophy type 1*", and references therein.
Maurage, C.A., Udd, B., Ruchoux, M.M., et al. *Neurology,* **2005**, *65*, 1636-1638, "*Similar brain tau pathology in DM2/PROMM and DM1/Steinert disease*".
McKee, A., Cantu, R., Nowinski, C., Hedley-Whyte, E., Gavett, B., Budson, A., Santini, V., Lee, H.-S., Kubilus, C. & Stern, R. (2009) Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology 68, 709-735

[0965]