



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0007235
(43) 공개일자 2011년01월21일

(51) Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7026866

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년04월30일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년11월30일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/042255

(87) 국제공개번호 WO 2009/134973

국제공개일자 2009년11월05일

(30) 우선권주장

61/126,112 2008년05월01일 미국(US)

(71) 출원인

서트리스 파마슈티컬즈, 인코포레이티드

미국 02139 메사추세츠주 캠프리지 스위트 300 테
크놀로지 스퀘어 200

(72) 발명자

부, 치, 비.

미국 02139 메사추세츠주 캠프리지 스위트 300 테
크놀로지 스퀘어 200

디쉬, 제레미, 에스.

미국 02139 메사추세츠주 캠프리지 스위트 300 테
크놀로지 스퀘어 200

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 양영환

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 시르투인 조절제로서의 퀴놀린 및 관련 유사체

(57) 요약

신규 시르투인-조절 화합물 및 그의 사용 방법을 본원에서 제공한다. 시르투인-조절 화합물은 세포 수명의 증가, 및 예를 들어 노화 또는 스트레스와 관련된 질환 또는 장애, 당뇨병, 비만증, 신경퇴행성 질환, 심혈관계 질환, 혈액 응고 장애, 염증, 암, 및/또는 홍조, 및 또한 증가된 미토콘드리아 활성으로부터 이익을 얻게 되는 질환 또는 장애를 비롯한 광범위한 질환 및 장애의 치료 및/또는 예방에 사용할 수 있다. 또한, 시르투인-조절 화합물을 또 다른 치료제와 함께 포함하는 조성물을 제공한다.

(72) 발명자

스프링거, 스테파니, 케이.

미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 스위트 300 테
크놀로지 스퀘어 200

블룸, 찰스, 에이.

미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 스위트 300 테
크놀로지 스퀘어 200

페르니, 로버트, 비.

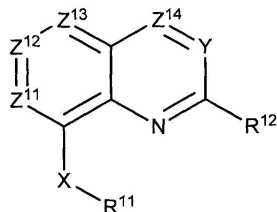
미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 스위트 300 테
크놀로지 스퀘어 200

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 III으로 표시되는 화합물 또는 그의 염.

<화학식 III>



식 중,

각각의 Z^{11} , Z^{12} , Z^{13} 및 Z^{14} 는 N 및 CR로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 R은 수소, 할로, -OH, -C≡N, 플루오로-치환된 C_1 - C_2 알킬, -O-(C_1 - C_2 플루오로-치환된 알킬), -S-(C_1 - C_2 플루오로-치환된 알킬), C_1 - C_4 알킬, -(C_1 - C_2 알킬)-N(R^{14})(R^{14}), -O-CH₂CH(OH)CH₂OH, -O-(C_1 - C_4) 알킬, -O-(C_1 - C_3) 알킬-N(R^{14})(R^{14}), -N(R^{14})(R^{14}), -S-(C_1 - C_4) 알킬 및 C_3 - C_7 시클로알킬로부터 선택되고;

Y는 N 및 CR¹³으로부터 선택되며, 여기서 R¹³은 수소, 할로, - C_1 - C_4 알킬, -O-(C_1 - C_4 알킬) 및 -O-(C_1 - C_2 플루오로-치환된 알킬)로부터 선택되고;

Z^{11} , Z^{12} , Z^{13} , Z^{14} 및 Y 중 2개 이하는 N이고;

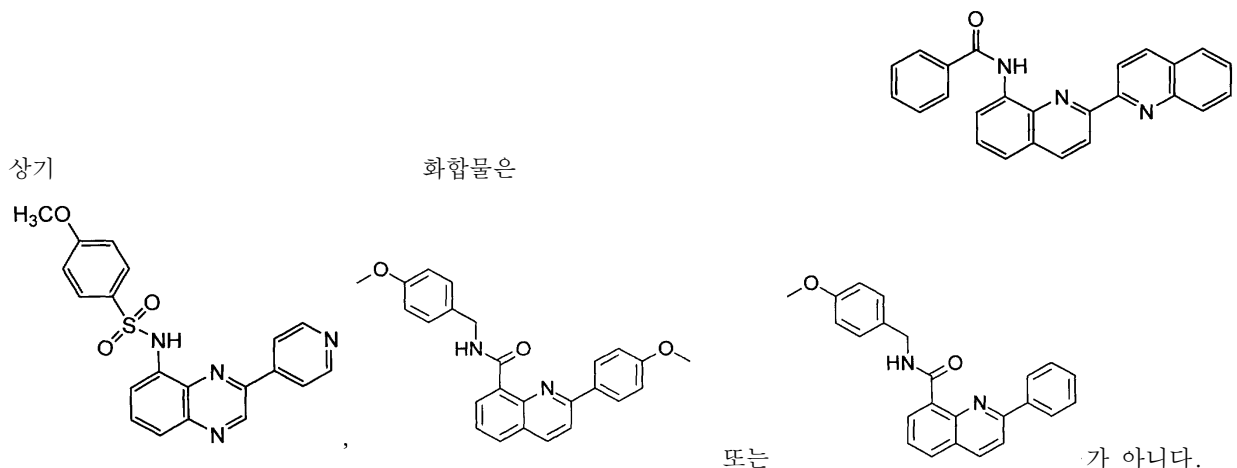
X는 -NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-, -NH-C(=S)-, -C(=S)-NH-, -NH-S(=O)-, -S(=O)-NH-, -S(=O)₂-NH-, -NH-S(=O)₂-, -NH-S(O)₂-NR¹⁵-, -NR¹⁵-S(O)₂-NH-, -NH-C(=O)O-, O-C(=O)-NH-, -NH-C(=O)NH-, -NH-C(=O)NR¹⁵-, -NR¹⁵-C(=O)NH-, -NH-NR¹⁵-, -NR¹⁵-NH-, -O-NH-, -NH-O-, -NH-CR^{15,16}-, -CR^{15,16}-NH-, -NH-C(=NR¹⁵)-, -C(=NR¹⁵)-NH-, -C(=O)-NH-CR^{15,16}-, -CR^{15,16}-NH-C(O)-, -NH-C(=S)-CR^{15,16}-, -CR^{15,16}-C(=S)-NH-, -NH-S(O)-CR^{15,16}-, -CR^{15,16}-S(O)-NH-, -NH-S(O)₂-CR^{15,16}-, -CR^{15,16}-S(O)₂-NH-, -NH-C(=O)-O-CR^{15,16}-, -CR^{15,16}-O-C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-NR¹⁴-CR^{15,16}-, -NH-C(=O)-CR^{15,16}- 및 -CR^{15,16}-NH-C(=O)-O-로부터 선택되며, 여기서 +는 X가 R¹¹에 결합되는 위치를 나타내며, R¹⁵ 및 R¹⁶은 수소, C_1 - C_4 알킬, CF₃ 및 -(C_1 - C_4 알킬)-CF₃으로부터 독립적으로 선택되고;

R¹¹은 카르보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 R¹¹은 할로, -C≡N, C_1 - C_4 알킬, C_3 - C_7 시클로알킬, C_1 - C_4 플루오로-치환된 알킬, =O, -O-R¹⁴, -S-R¹⁴, -(C_1 - C_4 알킬)-N(R^{14})(R^{14}), -N(R^{14})(R^{14}), -O-(C_2 - C_4 알킬)-N(R^{14})(R^{14}), -C(O)-N(R^{14})(R^{14}), -C(O)-O-R¹⁴ 및 -(C_1 - C_4 알킬)-C(O)-N(R^{14})(R^{14})로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되며, R¹¹이 페닐인 경우, R¹¹은 또한 3,4-메틸렌디옥시, 플루오로-치환된 3,4-메틸렌디옥시, 3,4-에틸렌디옥시, 플루오로-치환된 3,4-에틸렌디옥시, O-(포화 헤테로사이클), 플루오로-치환된 O-(포화 헤테로사이클) 및 C_1 - C_4 -알킬-치환된-O-(포화 헤테로사이클)로 임의로 치환되며, 각각의 R¹⁴는 수소 및 - C_1 - C_4 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 2개의 R¹⁴는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, N, S, S(=O), S(=O)₂ 및 O로부터 선택되는 1개의 추가 헤테로원자를 임의로 포함하는 4원 내지 8원 포화 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 R¹⁴가 알킬인 경우, 상기 알킬은 하나 이상의 -OH, -O-(C_1 - C_4 알킬), 플루오로, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 알

킬), $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-NH(CH_2CH_2OCH_3)$ 또는 $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$ 로 임의로 치환되며, 2개의 R^{14} 가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 4원 내지 8원 포화 헤테로사이클을 형성하는 경우, 상기 포화 헤테로사이클은 탄소 원자에서 $-OH$, $-C_1-C_4$ 알킬, 플루오로, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-NH(CH_2CH_2OCH_3)$ 또는 $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$ 로 임의로 치환되며, 임의의 치환가능한 질소 원자에서 $-C_1-C_4$ -알킬, 플루오로-치환된 C_1-C_4 -알킬 또는 $-(CH_2)_2-O-CH_3$ 으로 임의로 치환되고;

R^{12} 는 탄소 고리 원자를 통해 화합물의 나머지에 결합된 카르보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 R^{12} 는 할로, $-C\equiv N$, C_1-C_4 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_2 플루오로-치환된 알킬, $-O-R^{14}$, $-S-R^{14}$, $-S(O)-R^{14}$, $-S(O)_2-R^{14}$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-N(R^{14})(R^{14})$, $-N(R^{14})(R^{14})$, $-O-(C_2-C_4 \text{ 알킬})-N(R^{14})(R^{14})$, $-C(O)-N(R^{14})(R^{14})$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-C(O)-N(R^{14})(R^{14})$, $-O$ -페닐, 페닐 및 제2 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되며, R^{12} 가 페닐인 경우, R^{12} 는 또한 3,4-메틸렌디옥시, 플루오로-치환된 3,4-메틸렌디옥시, 3,4-에틸렌디옥시, 플루오로-치환된 3,4-에틸렌디옥시 또는 $-O$ -(포화 헤테로사이클)로 임의로 치환되며, 상기 R^{12} 의 임의의 페닐, 포화 헤테로사이클 또는 제2 헤테로사이클 치환체는 할로, $-C\equiv N$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_2 플루오로-치환된 알킬, $-O-(C_1-C_2 \text{ 플루오로-치환된 알킬})$, $-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-S-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-S-(C_1-C_2 \text{ 플루오로-치환된 알킬})$, $-NH-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 $-N-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 로 임의로 치환되고;

Z^{11} 및 Z^{13} 이 N이며, Z^{12} 가 $C-N(R^{14})(R^{14})$ 이며, R^{11} 이 페닐, 피리딜 또는 티에닐이며, R^{12} 가 하나 이상의 할로 또는 $-OR^{14}$ 로 치환된 페닐인 경우, X는 $-NH-CR^{15,16}-$ 이 아니고;



청구항 2

제1항에 있어서,

X가 $-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=S)-$, $-C(=S)-NH-$, $-NH-S(=O)-$, $-S(=O)-NH-$, $-S(=O)_2-NH-$, $-NH-S(O)_2-NR^{15}-$, $-NR^{15}-S(O)_2-NH-$, $-NH-C(=O)O-$, $O-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)NH-$, $-NH-C(=O)NR^{15}-$, $-NR^{15}-C(=O)NH-$, $-NH-NR^{15}-$, $-NR^{15}-NH-$, $-O-NH-$, $-NH-O-$, $-CR^{15,16}-NH-$, $-NH-C(=NR^{15})-$, $-C(=NR^{15})-$, $-NH-$, $-CR^{15,16}-NH-C(O)-$, $-NH-C(=S)-CR^{15,16}-$, $-CR^{15,16}-C(=S)-NH-$, $-NH-S(O)-CR^{15,16}-$, $-CR^{15,16}-S(O)-NH-$, $-NH-S(O)_2-CR^{15,16}-$, $-CR^{15,16}-S(O)_2-NH-$, $-NH-C(=O)-O-CR^{15,16}-$, $-CR^{15,16}-O-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-NR^{14}-CR^{15,16}-$, $-NH-C(=O)-CR^{15,16}-$ 및 $-CR^{15,16}-NH-C(=O)-O-$ 로부터 선택되고;

R^{12} 가 탄소 고리 원자를 통해 화합물의 나머지에 결합된 카르보사이클 및 모노시클릭 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 R^{12} 는 할로, $-C\equiv N$, C_1-C_4 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_2 플루오로-치환된 알킬, $-O-R^{14}$, $-S-R^{14}$,

$-S(O)-R^{14}$, $-S(O)_2-R^{14}$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-N(R^{14})(R^{14})$, $-N(R^{14})(R^{14})$, $-O-(C_2-C_4 \text{ 알킬})-N(R^{14})(R^{14})$, $-C(O)-N(R^{14})(R^{14})$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-C(O)-N(R^{14})(R^{14})$, $-O$ -페닐, 페닐 및 제2 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되며, R^{12} 가 페닐인 경우, R^{12} 는 또한 3,4-메틸렌디옥시, 플루오로-치환된 3,4-메틸렌디옥시, 3,4-에틸렌디옥시, 플루오로-치환된 3,4-에틸렌디옥시 또는 $-O$ -(포화 헤테로사이클)로 임의로 치환되며, 상기 R^{12} 의 임의의 페닐, 포화 헤테로사이클 또는 제2 헤테로사이클 치환체는 할로, $-C\equiv N$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_2 플루오로-치환된 알킬, $-O-(C_1-C_2 \text{ 플루오로-치환된 알킬})$, $-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-S-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-S-(C_1-C_2 \text{ 플루오로-치환된 알킬})$, $-NH-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 $-N-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 로 임의로 치환된 것인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

X가 $-NH-CR^{15}R^{16}-$ † 이고;

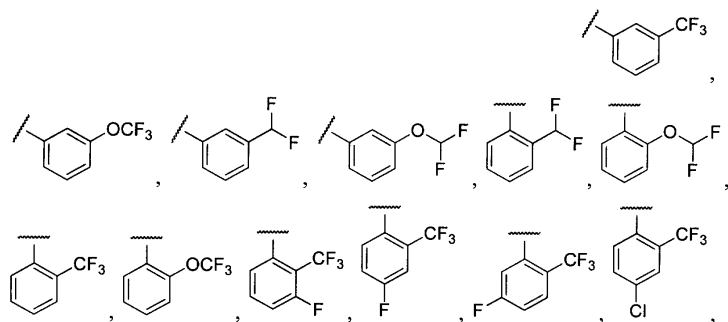
- Z^{11} , Z^{12} , Z^{13} , Z^{14} 또는 Y 중 하나 이상이 N이거나; 또는
- R^{11} 또는 R^{12} 중 하나 이상이 헤테로시클릴 또는 포화된 카르보시클릴인 화합물.

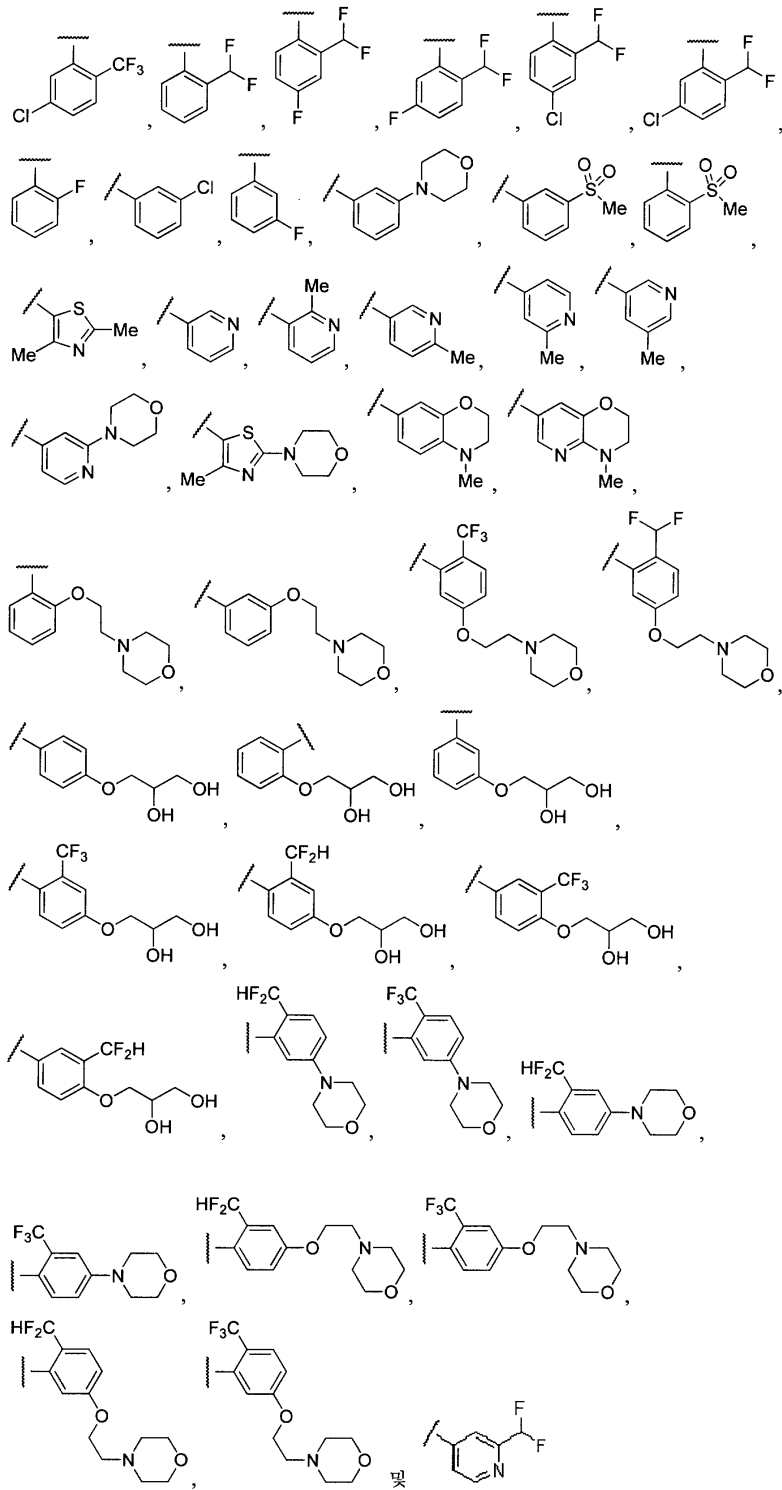
청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12} 가 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, R^{12} 가

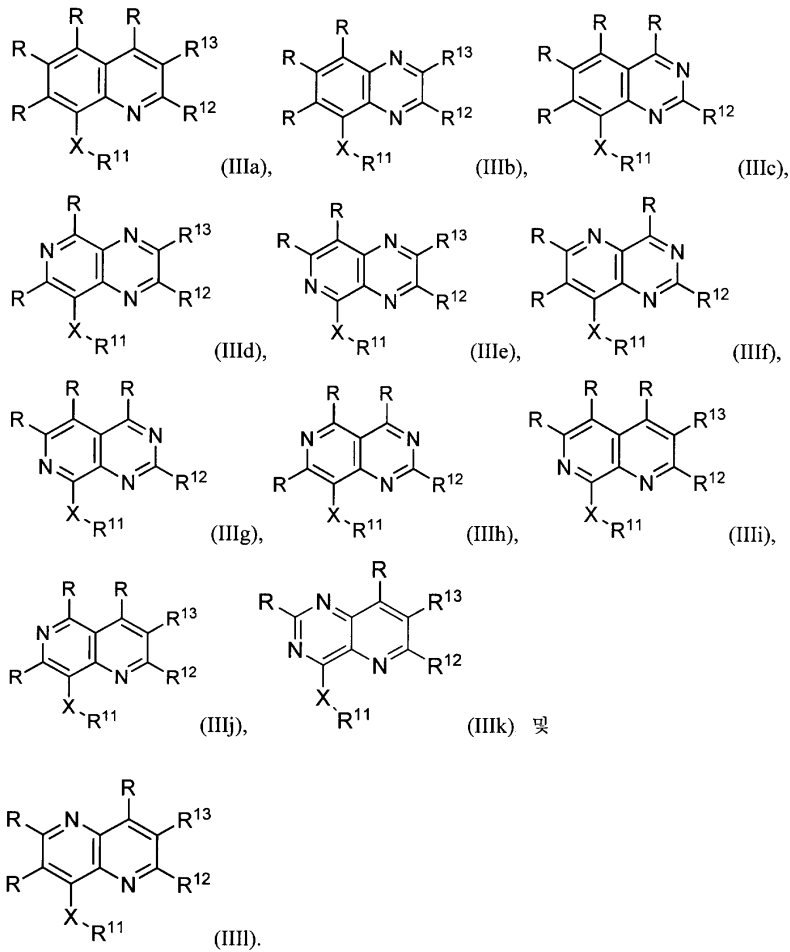




로부터 선택되며; 여기서 R^{12} 는 임의로 더 치환된 것인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,



중 어느 하나로부터 선택되는 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, 화학식 (IIIa), (IIIi), (IIIj), (IIIk) 또는 (IIIl)로부터 선택되는 화학식으로 표시되는 화합물.

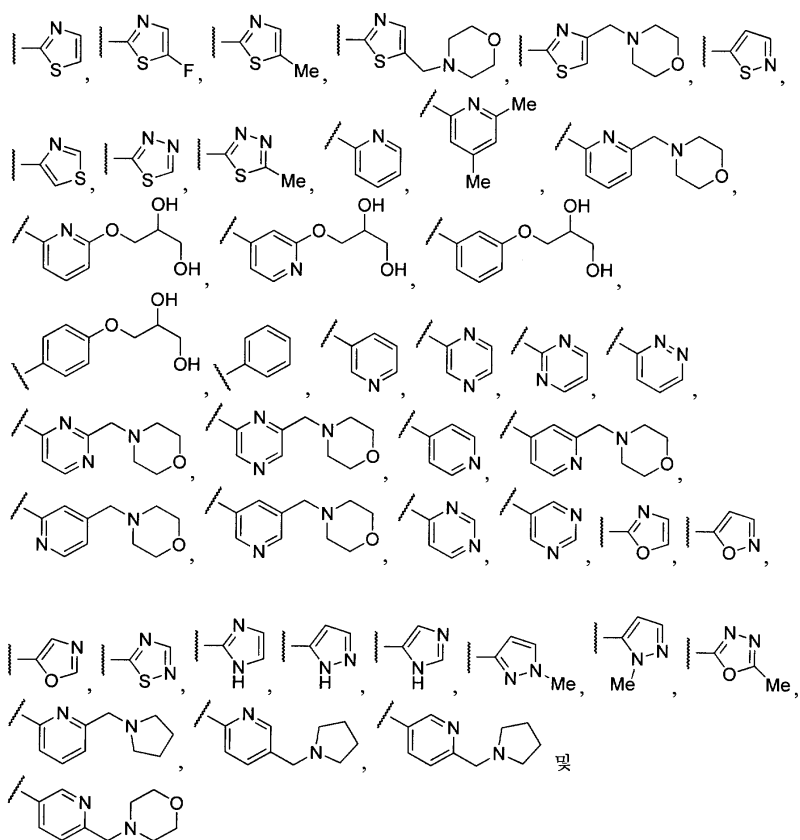
청구항 8

제7항에 있어서, 화학식 (IIIa)로 표시되는 화합물.

청구항 9

제1항, 제2항, 및 제4항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, X가 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ 또는 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 인 화합물.

청구항 10

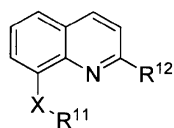
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R¹¹이

로부터 선택되며; 여기서 R^{11} 은 임의로 더 치환된 것인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, 하기 화학식 V로 표시되는 화합물.

<화학식 V>



식 중,

X는 -NH-C(=O)- 또는 -C(=O)-NH- 로부터 선택되고;

R¹²는 페닐 및 피리딜로부터 선택되며, 여기서 R¹²는 할로, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₂ 플루오로-치환된 알킬, -O-R¹⁴, -S(O)₂-R¹⁴, -(C₁-C₄ 알킬)-N(R¹⁴)(R¹⁴) 및 -N(R¹⁴)(R¹⁴)로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되며, R¹²가 페닐인 경우, R¹²는 또한 3,4-메틸렌디옥시 또는 0-(포화 헤테로사이클)로 임의로 치환된다.

청구항 12

제11항에 있어서, 화합물 번호 3, 4, 5, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 32, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 52, 53, 55, 56, 58, 59, 60, 61, 67, 76, 77, 79, 81, 87, 91, 92, 93, 100, 107, 108, 109, 110, 111, 119, 120, 121, 122, 124, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 142, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 154, 176, 177, 178, 179, 180, 182, 187, 188, 189, 190, 194, 195, 196, 197, 198, 200, 202,

203, 207, 209, 213, 214, 215, 216, 217, 219, 221, 222, 224, 227, 228, 231, 238, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 248, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 275, 278, 279, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 301, 302, 303, 304, 306, 308, 310, 316, 317 및 318 중 어느 하나로부터 선택되는 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염이 제약상 허용되는 염인 화합물.

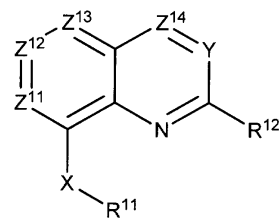
청구항 14

a. 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 화합물; 또는

b. 하기 화학식 VI를 갖는 화합물; 및

제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

<화학식 VI>



식 중,

i. X는 $-C(O)-NH-CR^{15,16}-$ 이고; 각각의 Z^{11} , Z^{12} , Z^{13} , Z^{14} 및 Y는 CR이거나; 또는

ii. X는 $-C(O)-NH-CR^{15,16}-$ 이고; R^{11} 및 R^{12} 는 각각 임의로 치환된 아릴이거나; 또는

iii. X는 $-NH-C(O)-$ 이고; R^{12} 는 비시클릭 헤테로사이클이다.

청구항 15

제14항에 있어서, 추가의 활성제를 더 포함하는 제약 조성물.

청구항 16

제14항의 조성물을 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 인슐린 내성, 대사 증후군, 당뇨병 또는 그의 합병증을 앓거나 또는 인슐린 내성, 대사 증후군, 당뇨병 또는 그의 합병증에 걸리기 쉬운 대상체를 치료하거나, 또는 대상체에서 인슐린 민감성을 증가시키기 위한 방법.

청구항 17

치료에서 사용하기 위한, 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에서 정의된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 18

인슐린 내성, 대사 증후군, 당뇨병 또는 그의 합병증의 치료에서 사용하거나 또는 대상체에서 인슐린 민감성을 증가시키기 위한 의약의 제조에서의 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에서 정의된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

명세서

배경 기술

휴지 정보 조절인자 (Silent Information Regulator; SIR) 족의 유전자는 고세균으로부터 고등 진핵생물까지를 아우르는 생물체들의 계통에 존재하는 고도로 보존된 유전자 군을 나타낸다. 코딩된 SIR 단백질들은 유전자 휴지화의 조절로부터 DNA 복구까지의 다양한 과정에 관련되어 있다. SIR 유전자 족의 구성원에 의해 코딩되는 단

[0001]

백질들은 250 아미노산의 핵심 도메인에서 고도의 서열 보존성을 나타낸다. 이와 같은 족의 잘 알려져 있는 유전자로는 *S. cerevisiae*에 (*S. cerevisiae*) SIR2가 있는데, 이것은 효모 교배형, 텔로미어 위치 효과 및 세포 노화를 특징하는 정보를 함유하는 HM 좌위를 휴지화하는 데에 관련되어 있다. 상기 효모 Sir2 단백질은 히스톤 데아세틸라제의 족에 속한다. Sir2의 동종인 살모넬라 타이피무리움 (*Salmonella typhimurium*)의 CobB는 NAD (니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드)-의존성 ADP-리보실 트랜스퍼라제로서 기능한다.

[0002] Sir2 단백질은 NAD를 공동기질로 사용하는 제III류 데아세틸라제이다. 그들 중 다수가 유전자 휴지화에 관련되어 있는 다른 데아세틸라제들과 달리, Sir2는 트리코스타틴 A (trichostatin A; TSA)와 같은 제I류 및 제II류 히스톤 데아세틸라제 억제제에 비민감성이다.

[0003] Sir2에 의한 아세틸-라이신의 탈아세틸화는 NAD-가수분해와 밀접하게 연관되어 있으며, 니코틴아미드와 새로운 아세틸-ADP 리보스 화합물을 생성시킨다. Sir2의 NAD-의존성 데아세틸라제 활성은 그의 생물학적 역할을 효모에서의 세포 대사와 연결시킬 수 있는 그의 기능에 필수적이다. 포유동물 Sir2 동종은 NAD-의존성 히스톤 데아세틸라제 활성을 갖는다.

[0004] 생화학적 연구에 의해, Sir2가 히스톤 H3 및 H4의 아미노-말단 테일(tail)을 용이하게 탈아세틸화함으로써, 1-0-아세틸-ADP-리보스와 니코틴아미드의 형성을 초래할 수 있다는 것이 밝혀졌다. SIR2의 추가적인 복제체를 갖는 균주는 증가된 rDNA 휴지화 및 30% 더 긴 수명을 나타낸다. 최근에는, *C. elegans*의 SIR2 동종인 sir-2.1 및 *D. melanogaster*의 dSir2 유전자의 추가 복제체가 해당 생물체에서 수명을 크게 연장한다는 것이 밝혀진 바 있다. 이는 노화에 있어서의 SIR2-의존성 조절 경로가 진화 초기에 발생하여 잘 보존되어 왔음을 암시한다. 오늘날, Sir2 유전자는 생물체의 건강 및 스트레스 내성을 향상시킴으로써 그의 역경 극복 기회를 증가시키기 위하여 진화된 것으로 여겨지고 있다.

[0005] 인간에서, Sir2의 보존된 촉매 도메인을 공유하는 7개의 Sir2-유사 유전자 (SIRT1-SIRT7)가 있다. SIRT1은 Sir2와 최고 수준의 서열 유사성을 갖는 핵 단백질이다. SIRT1은 탈아세틸화에 의해 종양 억제인자 p53, 세포 신호전달 인자 NF- κ B 및 FOXO 전사 인자를 비롯한 여러 세포 표적을 조절한다.

[0006] SIRT3는 원핵생물 및 진핵생물에 보존되어 있는 SIRT1의 동종이다. SIRT3 단백질은 N-말단에 위치하는 독특한 도메인에 의해 미토콘드리아 크리스타 (cristae)에 표적화되어 있다. SIRT3는 NAD⁺-의존성 단백질 데아세틸라제 활성을 가지며, 특히 대사적으로 활성인 조직에서는 어디에서나 발견된다. 미토콘드리아로의 전달시, SIRT3는 미토콘드리아 매트릭스 프로세싱 펩티다제 (MPP)에 의해 더 작고 활성인 형태로 절단되는 것으로 여겨진다.

[0007] 70년 이상 동안, 칼로리 제한이 포유동물의 건강을 향상시키고 수명을 연장하는 것으로 알려져 왔다. 후생동물의 수명과 마찬가지로, 효모의 수명 역시 낮은 글루코스와 같은 칼로리 제한과 유사한 간섭에 의해 연장된다. SIR2 유전자가 결핍된 효모와 파리 모두가 칼로리 제한시 더 오래 살지 않는다는 발견은 SIR2 유전자가 제한된 칼로리 식이요법의 유익한 건강 효과를 매개한다는 증거를 제공한다. 또한, 효모 글루코스-응답성 cAMP (아데노신 3',5'-모노포스페이트)-의존성 (PKA) 경로의 활성을 감소시키는 돌연변이가 야생형 세포에서는 수명을 연장하나 돌연변이 sir2 균주에서는 그렇지 않음으로써, SIR2가 칼로리 제한 경로의 핵심적인 하류 구성요소일 가능성이 있음을 증명하였다.

발명의 내용

[0008] <개요>

[0009] 본원에서 제공되는 것은 신규 시르투인 (sirtuin)-조절 화합물 및 그의 사용 방법이다.

[0010] 한 측면에서, 본 발명은 하기에 상세하게 기재되어 있는 바와 같은 화학식 I, II 및 III의 시르투인-조절 화합물을 제공한다.

[0011] 또 다른 측면에서, 본 발명은 시르투인-조절 화합물, 또는 시르투인-조절 화합물을 포함하는 조성물의 사용 방법을 제공한다. 소정 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은, 예를 들어 세포의 수명을 증가시키는 것, 및 예컨대 노화 또는 스트레스와 관련된 질환 또는 장애, 당뇨병, 비만증, 신경퇴행성 질환, 화학치료 유도 신경병증, 허혈성 사건과 관련된 신경병증, 안과 질환 및/또는 장애, 심혈관계 질환, 혈액 응고 장애, 염증, 및/또는 홍조 등을 비롯한 매우 다양한 질환 및 장애를 치료 및/또는 예방하는 것을 포함하여, 다양한 치료 적용분야에 사용될 수 있다. 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 또한 증가된 미토콘드리아 활성으로부터 이익을 얻게 되는 대상체에서의 질환 또는 장애를 치료하는 데에, 근육 성능을 향상시키는 데에, 근육 ATP 농도를 증가시키는 데에, 또는 저산소증

또는 허혈과 관련된 근육 조직 손상을 치료 또는 예방하는 데에 사용될 수 있다.

[0012] 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 감소시키는 시르투인-조절 화합물은 예를 들어 스트레스에 대한 세포 민감성을 증가시키는 것, 세포자멸사를 증가시키는 것, 암의 치료, 식욕의 자극, 및/또는 체중 증가의 자극 등을 포함하여, 다양한 치료 적용분야에 사용될 수 있다. 하기에 추가 기재되는 바와 같이, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 제약상 유효량의 시르투인-조절 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0013] 소정 측면에서, 상기 시르투인-조절 화합물은 단독으로, 또는 다른 시르투인-조절 화합물 또는 다른 치료제를 비롯한 다른 화합물과 함께 투여할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 1. 정의

[0015] 본원에서 사용되는 하기의 용어 및 어구들은 하기에 제시되는 의미를 가지게 된다. 다르게 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어들은 당업자에게 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0016] 본원에서 "작용제"라는 용어는 화학적 화합물, 화학적 화합물의 혼합물, 생물학적 거대분자 (예컨대, 핵산, 항체, 단백질 또는 그의 일부, 예를 들어 펩티드), 또는 세균, 식물, 균류 또는 동물 (특히 포유동물)의 세포 또는 조직과 같은 생물학적 재료로부터 제조된 추출물을 표시하는 데에 사용된다. 이와 같은 작용제들의 활성은 그것을 대상체에서 국소적으로 또는 전신적으로 작용하는 생물학적, 생리학적 또는 약리학적 활성 물질 (또는 물질들)인 "치료제"로서 적합하게 할 수 있다.

[0017] 화합물을 언급할 때의 "생체이용가능성"이라는 용어는 당업계에 인식되어 있는 것으로서, 그것 또는 투여되는 화합물 양의 일부가 그것이 투여되는 대상체 또는 환자에 의해 흡수되거나, 그에게 도입되거나, 또는 다르게는 그에게 생리학적으로 가용한 것을 가능케 하는 화합물의 형태를 지칭한다.

[0018] "시르투인의 생물학적으로 활성인 부위"는 탈아세틸화하는 능력과 같은 생물학적 활성을 가지는 시르투인 단백질의 부위를 지칭한다. 시르투인의 생물학적으로 활성인 부위는 시르투인의 핵심 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, NAD⁺ 결합 도메인 및 기질 결합 도메인을 포함하는 진뱅크 접근 번호 (GenBank Accession No.) NP_036370인 SIRT1의 생물학적으로 활성인 부위는, 예를 들어 진뱅크 접근 번호 NM_012238의 뉴클레오타이드 237 내지 932에 의해 코딩되는 진뱅크 접근 번호 NP_036370의 아미노산 62-293을 비제한적으로 포함할 수 있다. 따라서, 상기 영역은 때때로 핵심 도메인으로 지칭된다. 역시 때때로 핵심 도메인으로 지칭되는 SIRT1의 다른 생물학적 활성 부위에는 대략 진뱅크 접근 번호 NM_012238의 뉴클레오타이드 834 내지 1394에 의해 코딩되는 진뱅크 접근 번호 NP_036370의 아미노산 261 내지 447; 대략 진뱅크 접근 번호 NM_012238의 뉴클레오타이드 777 내지 1532에 의해 코딩되는 진뱅크 접근 번호 NP_036370의 아미노산 242 내지 493; 또는 대략 진뱅크 접근 번호 NM_012238의 뉴클레오타이드 813 내지 1538에 의해 코딩되는 진뱅크 접근 번호 NP_036370의 아미노산 254 내지 495가 포함된다.

[0019] "반려 동물"이라는 용어는 고양이 및 개를 지칭한다. 본원에서 사용되는 "개(들)"이라는 용어는 많은 수의 상이한 품종들이 존재하는 카니스 파밀리아리스 (Canis familiaris) 종의 모든 구성원을 표시한다. "고양이(들)"이라는 용어는 집고양이 및 펠리다에 (Felidae) 과, 펠리스 (Felis) 속의 기타 구성원을 포함한 고양이과 동물을 지칭한다.

[0020] "당뇨병"은 고혈당증 또는 케톤산증은 물론, 장기간의 고혈당 상태 또는 글루코스 내성의 감소로부터 야기되는 만성적 일반적인 대사 이상을 지칭한다. "당뇨병"은 유형 I 및 유형 II (인슐린 비의존성 당뇨병 또는 NIDDM) 형태의 질환 모두를 포함한다. 당뇨병의 위험 인자에는 하기의 인자들이 포함된다: 남성의 경우 40 인치, 또는 여성의 경우 35 인치를 초과하는 허리둘레, 130/85 mmHg 이상의 혈압, 150 mg/dl를 초과하는 트리글리세리드, 100 mg/dl를 초과하는 공복 혈당, 또는 남성에서 40 mg/dl, 또는 여성에서 50 mg/dl 미만인 고밀도 지질단백질.

[0021] "ED₅₀"이라는 용어는 당업계에 인식되어 있다. 소정 실시양태에서, ED₅₀은 그의 최대 응답 또는 효과의 50%를 생성시키는 약물의 용량, 또는 다르게는 시험 대상체 또는 체제의 50%에서 예정된 응답을 생성시키는 용량을 의미한다. "LD₅₀"이라는 용어는 당업계에 인식되어 있다. 특정 실시양태에서, LD₅₀은 시험 대상체의 50%에서 치사인 약물의 용량을 의미한다. "치료 지수"라는 용어는 당업계에 인식되어 있는 용어로서, 약물의 치료 지수를 지칭하며, LD₅₀/ED₅₀으로 정의된다.

- [0022] "고인슐린혈증"이라는 용어는 혈액 중 인슐린의 농도가 정상에 비해 더 높은 개체에서의 상태를 지칭한다.
- [0023] "인슐린 내성"이라는 용어는 정상적인 양의 인슐린이 인슐린 내성을 가지지 않은 대상체에서의 생물학적 응답에 비해 정상 이하의 생물학적 응답을 생성시키는 상태를 지칭한다.
- [0024] 본원에서 논의될 때, "인슐린 내성 장애"는 인슐린 내성에 의해 야기되거나 그에 기인하는 모든 질환 또는 병태를 지칭한다. 예로는 다음을 들 수 있다: 당뇨병, 비만증, 대사 증후군, 인슐린-내성 증후군, 증후군 X, 인슐린 내성, 고도 혈압 (high blood pressure), 고혈압 (hypertension), 고도 혈중 콜레스테롤, 이상지질혈증, 고지혈증, 이상지질혈증, 뇌졸중을 포함한 죽상경화성 질환, 관상 동맥 질환 또는 심근 경색증, 고혈당증, 고인슐린혈증 및/또는 고전구인슐린혈증, 글루코스 내성 부전, 지연 인슐린 방출, 관상 심장 질환을 포함한 당뇨병성 합병증, 협심증, 울혈성 심부전, 뇌졸중, 치매에서의 인지 기능, 망막병증, 말초 신경병증, 신장병증, 사구체신염, 사구체경화증, 신장 증후군, 고혈압성 신장경화증, 일부 유형의 암 (예컨대, 자궁내막암, 유방암, 전립선암 및 결장암), 임신 합병증, 불량한 여성 생식 보건 (예컨대, 월경 불순, 불임증, 불규칙 배란, 다낭성 난소 증후군 (PCOS)), 지방이영양증, 콜레스테롤 관련 장애, 예컨대 담석, 담낭염 및 담석증, 통풍, 폐쇄성 수면 무호흡 및 호흡 이상, 골관절염, 그리고 골 손실, 예컨대 골다공증의 예방 및 치료.
- [0025] "가축 동물"이라는 용어는 가축화된 4지 동물을 지칭하며, 여기에는 고기 및 다양한 부산물을 위하여 사육되는 것들, 예를 들어 소 및 보스 (Bos) 속의 기타 구성원을 포함한 소과 동물, 집돼지 및 수스 (Sus) 속의 기타 구성원을 포함한 돼지와 동물, 양 및 오비스 (Ovis) 속의 기타 구성원을 포함한 양과 동물, 집염소 및 카프라 (Capra) 속의 기타 구성원; 짐을 나르는 짐승으로서의 용도와 같은 특수 임무를 위하여 사육되는 가축화 4지 동물, 예를 들어 집말 및 에퀴다에 (Equidae) 과, 에쿠우스 (Equus) 속의 기타 구성원을 포함한 말과 동물이 포함된다.
- [0026] "포유동물"이라는 용어는 당업계에 알려져 있으며, 예시적인 포유동물로는 인간, 영장류, 가축 동물 (소과, 돼지와 등 포함), 반려 동물 (예컨대, 개과, 고양이과 등) 및 설치류 (예컨대, 마우스 및 래트)를 들 수 있다.
- [0027] "비만한" 개체 또는 비만증을 앓는 개체는 일반적으로 25 이상의 신체 비만 지수 (BMI)를 가지는 개체이다. 비만증은 인슐린 내성과 관련되어 있거나, 관련되어 있지 않을 수 있다.
- [0028] "비경구 투여" 및 "비경구적으로 투여되는"이라는 용어는 당업계에 인식되어 있으며, 소화관내 및 국소 투여가 아닌 다른, 보통은 주사에 의한 투여 방식을 지칭하는 데, 이들로는 비제한적으로 정맥내, 근육내, 동맥내, 경막내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복막내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 및 복장내 주사 및 주입을 들 수 있다.
- [0029] "환자", "대상체", "개체" 또는 "수용자"는 인간 또는 비-인간 동물 중 어느 것을 지칭한다.
- [0030] "제약상 허용되는 담체"라는 용어는 당업계에 인식되어 있으며, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 재료와 같이 임의의 해당 조성물 또는 그의 성분을 운반 또는 수송하는 것과 관련된 제약상 허용되는 재료, 조성물 또는 비히클을 지칭한다. 각 담체는 해당 조성물 및 그의 성분과 상용성이라는 의미에서 "허용가능"해야 하며, 환자에게 유해하지 않아야 한다. 제약상 허용되는 담체로서 기능할 수 있는 재료의 일부 예로는 다음을 들 수 있다: (1) 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말화 트래거캔스; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌약용 왁스; (9) 오일, 예컨대 땅콩 오일, 면실 오일, 홍화 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; (10) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; (13) 아가; (14) 완충제, 예컨대 수산화 마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 발열원-무함유 물; (17) 등장 염수; (18) 링거 용액; (19) 에틸 알콜; (20) 포스페이트 완충 용액; 및 (21) 제약 제제에 사용되는 기타 비독성의 상용성 물질.
- [0031] "예방적" 또는 "치료적" 치료라는 용어는 당업계에 인식되어 있으며, 수용자에 대한 약물의 투여를 지칭한다. 원치 않는 병태 (예컨대, 수용자 동물의 질환 또는 기타 원치 않는 상태)의 임상적 징후 이전에 그것이 투여되는 경우라면, 상기 치료는 예방적인 것으로서, 다시 말하자면 그것은 원치 않는 병태의 발병으로부터 수용자를 보호하는 것인 반면, 원치 않는 병태의 징후 후에 투여되는 경우, 상기 치료는 치료적인 것이다 (즉, 그것은 기존의 원치 않는 병태 또는 그로부터의 부작용을 경감, 개선 또는 유지하고자 하는 것임).
- [0032] 조성물과 관련하여, "발열원-무함유"라는 용어는 조성물이 투여된 대상체에서 역효과 (예를 들어, 자극, 열, 염

증, 설사, 호흡 곤란, 내독소성 쇼크 등)를 유발하는 양으로 발열원을 함유하지 않는 조성물을 지칭한다. 예를 들어, 상기 용어는, 예컨대 지질다당류 (LPS)와 같은 내독소가 없거나, 또는 실질적으로 없는 조성물을 포괄하여 의미한다.

[0033] 세포의 "복제 수명 (Replicative lifespan)"은 개별 "모세포"에 의해 생산되는 딸세포의 수를 지칭한다. "생활 노화 (Chronological aging)" 또는 다른 한편으로는 "생활 수명"은 영양소를 끊었을 때 비-분할 세포의 개체군이 생존가능하게 유지되는 시간의 길이를 지칭한다. 세포 또는 생물체에 적용될 때, "세포의 수명을 증가시키는 것" 또는 "세포의 수명을 연장하는 것"은 하나의 세포에 의해 생산되는 딸세포의 수를 증가시키는 것; 스트레스에 대처하고, 예를 들어 DNA, 단백질에 대한 손상에 대항하는 세포 또는 생물체의 능력을 증가시키는 것; 및/또는 특정 조건, 예를 들어 스트레스 (예를 들어, 열쇼크, 삼투 스트레스, 고에너지 방사선, 화학-유도 스트레스, DNA 손상, 부적당한 염 농도, 부적당한 질소 농도 또는 부적당한 영양소 농도) 하에서 더 오래 살아있는 상태로 생존 및 존재하는 세포 또는 생물체의 능력을 증가시키는 것을 지칭한다. 본원에서 기재되는 방법을 사용하면, 수명은 적어도 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 또는 20% 내지 70% 사이, 30% 내지 60% 사이, 40% 내지 60% 사이, 또는 그 이상 증가될 수 있다.

[0034] "시르투인-활성화 화합물"은 시르투인 단백질의 농도를 증가시키고/거나, 시르투인 단백질의 하나 이상의 활성을 증가시키는 화합물을 지칭한다. 예시적인 실시양태에서, 시르투인-활성화 화합물은 시르투인 단백질의 하나 이상 생물학적 활성을 적어도 약 10%, 25%, 50%, 75%, 100%, 또는 그 이상 증가시킬 수 있다. 시르투인 단백질의 예시적인 생물학적 활성에는, 예를 들어 히스톤 및 p53의 탈아세틸화; 수명의 연장; 게놈 안정성의 증가; 전사의 휴지화; 및 모세포와 딸세포 사이의 산화된 단백질의 분리의 조절이 포함된다.

[0035] "시르투인 단백질"은 시르투인 데아세틸라제 단백질 족의 구성원, 또는 바람직하게는 sir2 족을 지칭하며, 여기에는 효모 Sir2 (진뱅크 접근 번호 P53685), C. 엘레간스 Sir-2.1 (진뱅크 접근 번호 NP_501912), 및 인간 SIRT1 (진뱅크 접근 번호 NM_012238 및 NP_036370 (또는 AF083106)) 및 SIRT2 (진뱅크 접근 번호 NM_012237, NM_030593, NP_036369, NP_085096 및 AF083107) 단백질이 포함된다. 다른 족 구성원으로는 "HST 유전자" (Sir2의 동종)로 지칭되는 4종의 추가적인 효모 Sir2-유사 유전자인 HST1, HST2, HST3 및 HST4, 그리고 5종의 다른 인간 동종인 hSIRT3, hSIRT4, hSIRT5, hSIRT6 및 hSIRT7이 포함된다 (문헌 [Brachmann et al. (1995) Genes Dev. 9:2888] 및 [Frye et al. (1999) BBRC 260:273]). 바람직한 시르투인은 SIRT2와 보다는 SIRT1, 즉 hSIRT1, 및/또는 Sir2와 더 많은 유사성을 공유하는 것들, 예컨대 SIRT3이 그렇듯이, SIRT1에는 존재하며 SIRT2에는 없는 N-말단 서열의 적어도 일부를 가지는 구성원이다.

[0036] "SIRT1 단백질"은 시르투인 데아세틸라제의 sir2 족의 구성원을 지칭한다. 한 실시양태에서, SIRT1 단백질에는 효모 Sir2 (진뱅크 접근 번호 P53685), C. 엘레간스 Sir-2.1 (진뱅크 접근 번호 NP_501912), 인간 SIRT1 (진뱅크 접근 번호 NM_012238 또는 NP_036370 (또는 AF083106)) 및 인간 SIRT2 (진뱅크 접근 번호 NM_012237, NM_030593, NP_036369, NP_085096 또는 AF083107) 단백질, 그리고 이들의 등가물 및 단편이 포함된다. 또 다른 실시양태에서, SIRT1 단백질에는 진뱅크 접근 번호 NP_036370, NP_501912, NP_085096, NP_036369 또는 P53685에 제시되어 있는 아미노산 서열로 구성되거나 또는 필수적으로 구성되는 서열을 포함하는 폴리펩티드가 포함된다. SIRT1 단백질에는 진뱅크 접근 번호 NP_036370, NP_501912, NP_085096, NP_036369 또는 P53685에 제시되어 있는 아미노산 서열의 전부 또는 일부; 1 내지 약 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 50, 75개, 또는 그 이상의 보존성 아미노산 치환을 가지는, 진뱅크 접근 번호 NP_036370, NP_501912, NP_085096, NP_036369 또는 P53685에 제시되어 있는 아미노산 서열; 진뱅크 접근 번호 NP_036370, NP_501912, NP_085096, NP_036369 또는 P53685와 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열, 그리고 이들의 기능성 단편을 포함하는 폴리펩티드가 포함된다. 본 발명의 폴리펩티드에는 또한 진뱅크 접근 번호 NP_036370, NP_501912, NP_085096, NP_036369 또는 P53685의 동종 (예를 들어, 오르소로그 (ortholog) 및 패럴로그 (paralog)), 변이체 또는 단편이 포함된다.

[0037] "SIRT3 단백질"은 시르투인 데아세틸라제 단백질 족의 구성원 및/또는 SIRT1 단백질의 동종을 지칭한다. 한 실시양태에서, SIRT3 단백질에는 인간 SIRT3 (진뱅크 접근 번호 AAH01042, NP_036371 또는 NP_001017524) 및 마우스 SIRT3 (진뱅크 접근 번호 NP_071878) 단백질, 그리고 그들의 등가물 및 단편이 포함된다. 또 다른 실시양태에서, SIRT3 단백질에는 진뱅크 접근 번호 AAH01042, NP_036371, NP_001017524 또는 NP_071878에 제시되어 있는 아미노산 서열로 구성되거나 또는 필수적으로 구성되는 서열을 포함하는 폴리펩티드가 포함된다. SIRT3 단백질에는 진뱅크 접근 번호 AAH01042, NP_036371, NP_001017524 또는 NP_071878에 제시되어 있는 아미노산 서열의 전부 또는 일부; 1 내지 약 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 50, 75개, 또는 그 이상의 보존성 아미노산 치환을 가지는, 진뱅크 접근 번호 AAH01042, NP_036371, NP_001017524 또는 NP_071878에 제시되어 있는 아미노산

서열; 진뱅크 접근 번호 AAH01042, NP_036371, NP_001017524 또는 NP_071878과 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열, 그리고 이들의 기능성 단편을 포함하는 폴리펩티드가 포함된다. 본 발명의 폴리펩티드에는 또한 진뱅크 접근 번호 AAH01042, NP_036371, NP_001017524 또는 NP_071878의 동종 (예를 들어, 오르소로그 및 패럴로그), 변이체 또는 단편이 포함된다. 한 실시양태에서, SIRT3 단백질에는 미토콘드리아 매트릭스 프로세싱 펩티다제 (MPP) 및/또는 미토콘드리아 개재 펩티다제 (Mitochondrial Intermediate Peptidase; MIP)를 사용한 절단에 의해 제조되는 SIRT3 단백질의 단편이 포함된다.

[0038] "전신 투여", "전신적으로 투여되는", "말초 투여" 및 "말초적으로 투여되는"이라는 용어는 당업계에 인식되어 있으며, 그것이 환자의 전신으로 진입함으로써 대사 및 기타 유사 과정에 적용되도록, 해당 조성물, 치료제 또는 기타 재료를, 직접적인 것이 아닌 다른 방법으로 중추 신경계에 투여하는 것을 지칭한다.

[0039] "치료제"라는 용어는 당업계에 인식되어 있으며, 대상체에서 국소적으로 또는 전신적으로 작용하는 생물학적, 생리학적 또는 약리학적 활성 물질인 임의의 화학적 요소를 지칭한다. 상기 용어는 또한 동물 또는 인간에서 질환의 진단, 치유, 완화, 치료 또는 예방에, 또는 바람직한 육체적 또는 정신적 성장 및/또는 상태의 향상에 사용하고자 하는 임의의 물질을 의미한다.

[0040] "치료 효과"라는 용어는 당업계에 인식되어 있으며, 약리학적 활성 물질에 의해 야기되는 동물, 특히 포유동물, 더 구체적으로 인간에서의 국소적 또는 전신적 효과를 지칭한다. "치료 유효량"이라는 어구는 임의의 치료에 적용가능한 합리적인 이익/위험 비에서 소정의 원하는 국소적 또는 전신적 효과를 생성시키는 이와 같은 물질의 양을 의미한다. 해당 물질의 치료 유효량은 치료되는 대상체 및 질환 병태, 대상체의 체중 및 연령, 질환 병태의 중증도, 투여 방식 등에 따라 달라지게 되며, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 예를 들어, 본원에서 기재된 소정의 조성물은 해당 치료에 적용가능한 합리적인 이익/위험 비에서 원하는 효과를 생성시키기에 충분한 양으로 투여될 수 있다.

[0041] 병태 또는 질환을 "치료하는 것"은 그 병태 또는 질환의 하나 이상의 증상을 치유하는 것은 물론 개선하는 것을 지칭한다.

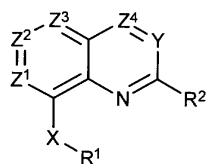
[0042] "시력 손상"이라는 용어는 치료 (예컨대, 수술)시 종종 부분적으로만 가역적이거나 비가역적인 시력 감퇴를 지칭한다. 특히 심각한 시력 손상은 "실명" 또는 "시력 상실"로 지칭되는데, 이는 시력의 완전한 손실, 교정 렌즈에 의해 개선될 수 없는 20/200보다 더 나쁜 시력, 또는 20도 직경 (10도 반경) 미만의 시야를 말한다.

[0043] 2. 시르투인 조절제

[0044] 한 측면에서, 본 발명은, 예를 들어 노화 또는 스트레스와 관련된 질환 또는 장애, 당뇨병, 비만증, 신경퇴행성 질환, 안과 질환 및 장애, 심혈관계 질환, 혈액 응고 장애, 염증, 암, 및/또는 홍조 등을 비롯한 매우 다양한 질환 및 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 신규 시르투인-조절 화합물을 제공한다. 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 증가된 미토콘드리아 활성으로부터 이익을 얻게 되는 대상체에서의 질환 또는 장애를 치료하는 데에, 근육 성능을 향상시키는 데에, 근육 ATP 농도를 증가시키는 데에, 또는 저산소증 또는 허혈과 관련된 근육 조직 손상을 치료 또는 예방하는 데에 사용될 수도 있다. 본원에서 개시되는 기타 화합물들은 본원에서 개시되는 제약 조성물 및/또는 하나 이상의 방법에 사용하기에 적합할 수 있다.

[0045] 한 실시양태에서, 본 발명의 시르투인-조절 화합물은 하기 화학식 I 또는 그의 염으로 표시된다.

[0046] <화학식 I>



[0047]

[0048] 식 중,

[0049] 각각의 Z¹, Z², Z³ 및 Z⁴는 N 및 CR로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 R은 수소, 할로, -OH, -C≡N, 플루오로-치환된 C₁-C₂ 알킬, -O-(C₁-C₂) 플루오로-치환된 알킬, -S-(C₁-C₂) 플루오로-치환된 알킬, C₁-C₄ 알킬, -O-(C₁-C₄)

알킬, -S-(C₁-C₄) 알킬 및 C₃-C₇ 시클로알킬로부터 선택되고;

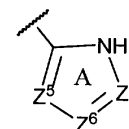
[0050] Y는 N 및 CR³으로부터 선택되며, 여기서 R³은 수소, 할로, -(C₁-C₄) 알킬, -O-(C₁-C₄) 알킬 및 -O-(C₁-C₂) 플루오로-치환된 알킬로부터 선택되고;

[0051] Z¹, Z², Z³, Z⁴ 및 Y 중 2개 이하는 N이고;

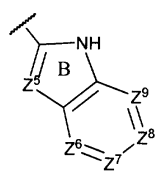
[0052] X는 -NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-, -NH-C(=S)-, -C(=S)-NH-, -NH-S(=O)-, -S(=O)-NH-, -S(=O)₂-NH-, -NH-S(=O)₂-, -NH-C(=O)O-, -NH-C(=O)O-, -NH-C(=O)NH-, -NH-NR⁵-, -NR⁵-NH-, -O-NH-, -NHO-, -NH-CR⁵R⁶-, -CR⁵R⁶-NH-, -NH-C(=NR⁵)- 및 -C(=NR⁵)-NH-로부터 선택되며, 여기서 +는 X가 R¹에 결합되는 위치를 나타내며, R⁵ 및 R⁶은 수소, C₁-C₃ 알킬, CF₃ 및 (C₁-C₂ 알킬)-CF₃으로부터 독립적으로 선택되고;

[0053] R¹은 카르보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 R¹은 할로, -C≡N, C₁-C₃ 알킬, C₃-C₇ 시클로알킬, -O-R⁴, -S-R⁴, -(C₁-C₂) 플루오로-치환된 알킬, -NH-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -(C₁-C₂ 알킬)-N(R⁴)(R⁴), -N(R⁴)(R⁴), -O-(C₁-C₂ 알킬)-N(R⁴)(R⁴), -(C₁-C₂ 알킬)-O-(C₁-C₂ 알킬)-N(R⁴)(R⁴), -C(O)-N(R⁴)(R⁴) 및 -(C₁-C₂ 알킬)-C(O)-N(R⁴)(R⁴)로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되며, R¹이 페닐인 경우, R¹은 또한 3,4-메틸렌디옥시, 플루오로-치환된 3,4-메틸렌디옥시, 3,4-에틸렌디옥시 또는 플루오로-치환된 3,4-에틸렌디옥시로 임의로 치환되며, 각각의 R⁴는 수소 및 -C₁-C₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 2개의 R⁴는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, N, S, S(=O), S(=O)₂ 및 O로부터 선택되는 1개의 추가 헤테로 원자를 임의로 포함하는 4원 내지 8원 포화 헤테로사이클을 형성하며, 상기 알킬은 하나 이상의 -OH, 플루오로, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -NH(CH₂CH₂OCH₃) 또는 -N(CH₂CH₂OCH₃)₂로 임의로 치환되며, 포화 헤테로 사이클은 단일 탄소 원자에서 -OH, -C₁-C₄ 알킬, 플루오로, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂,

-NH(CH₂CH₂OCH₃) 또는 -N(CH₂CH₂OCH₃)₂로 임의로 치환되거나; 또는 X 및 R¹은 함께 고리 A



또는 고

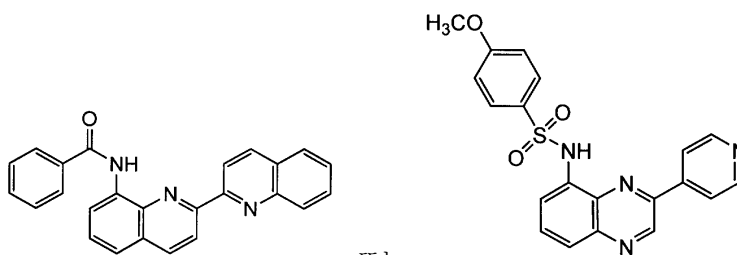


리 B를 형성하며; 각각의 Z⁵, Z⁶, Z⁷, Z⁸ 및 Z⁹는 CR⁷ 및 N으로부터 독립적으로 선택되며, 고리 B에서의 Z⁵, Z⁶, Z⁷, Z⁸ 및 Z⁹ 중 1개 이하는 N이고;

[0054] 각각의 R⁷은 수소, 할로, C₁-C₄ 알킬, -O-(C₁-C₃) 알킬, -O-CF₃, C₃-C₇ 시클로알킬, 페닐 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 페닐 또는 헤테로시클릴은 할로, C₁-C₃ 알킬, -O-(C₁-C₃) 알킬, -S-(C₁-C₃) 알킬, 플루오로-치환된 C₁-C₂ 알킬, -O-(C₁-C₂) 플루오로-치환된 알킬 및 -S-(C₁-C₂) 플루오로-치환된 알킬로부터 선택되는 1개의 치환체로 임의로 치환되고;

[0055] R²는 탄소 고리 원자를 통해 화합물의 나머지에 결합된 카르보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 R²는 할로, -C≡N, C₁-C₃ 알킬, C₃-C₇ 시클로알킬, C₁-C₂ 플루오로-치환된 알킬, -O-R⁴, -S-R⁴, -NH-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -(C₁-C₂ 알킬)-N(R⁴)(R⁴), -N(R⁴)(R⁴), -O-(C₁-C₂ 알킬)-N(R⁴)(R⁴), -(C₁-C₂ 알킬)-O-(C₁-C₂ 알킬)-N(R⁴)(R⁴), -C(O)-N(R⁴)(R⁴), -(C₁-C₂ 알킬)-C(O)-N(R⁴)(R⁴), -O-페닐, 페닐 및 제2 헤테로사이클로

부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되며, R^2 가 페닐인 경우, R^2 는 또한 3,4-메틸렌디옥시, 플루오로-치환된 3,4-메틸렌디옥시, 3,4-에틸렌디옥시 또는 플루오로-치환된 3,4-에틸렌디옥시로 임의로 치환되며, R^2 의 임의의 페닐 또는 제2 헤테로사이클 치환체는 할로, $-C\equiv N$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_2 플루오로-치환된 알킬, $-O-(C_1-C_2)$ 플루오로-치환된 알킬, $-O-(C_1-C_3)$ 알킬, $-S-(C_1-C_3)$ 알킬, $-S-(C_1-C_2)$ 플루오로-치환된 알킬, $-NH-(C_1-C_3)$ 알킬 및 $-N-(C_1-C_3)_2$ 알킬로 임의로 치환되고;

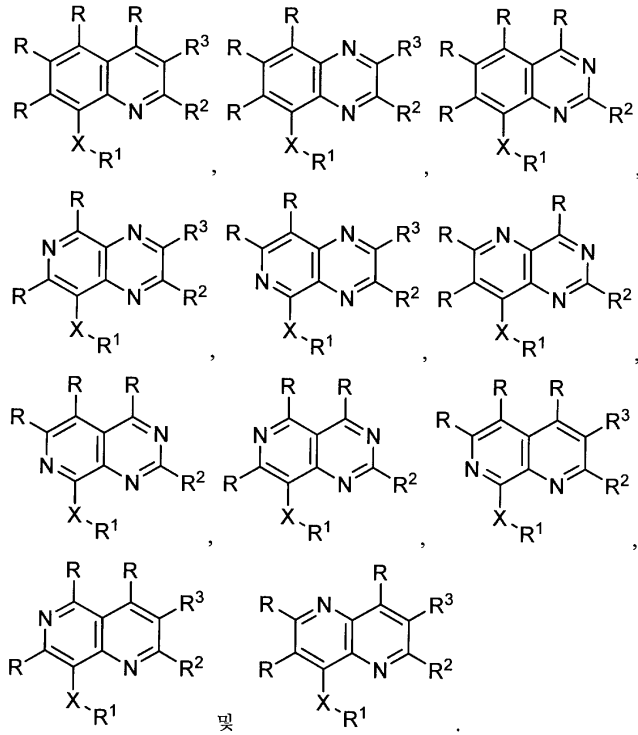


[0056] 여기서 상기 화합물은 또는 가 아니다.

[0057] 소정 실시양태에서, X는 $-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=S)-$, $-C(=S)-NH-$, $-NH-S(=O)-$, $-S(=O)-NH-$, $-S(=O)_2-NH-$, $-NH-C(=O)O-$, $-NH-C(=O)O-$, $-NH-C(=O)NH-$, $-NH-NR^5-$, $-O-NH-$, $-NH-O-$, $-NH-CR^5R^6-$, $-CR^5R^6-NH-$, $-NH-C(=NR^5)-$, $-C(=NR^5)-NH-$ 로부터 선택되며, 여기서 $+$ 는 X가 R^1 에 결합되는 위치를 나타내며, R^5 및 R^6 은 수소, C_1-C_3 알킬, CF_3 및 (C_1-C_2) 알킬- CF_3 으로부터 독립적으로 선택된다.

[0058] 소정 실시양태에서, R^2 는 탄소 고리 원자를 통해 화합물의 나머지에 결합된 카르보사이클 및 모노시클릭 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 R^2 는 할로, $-C\equiv N$, C_1-C_3 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_2 플루오로-치환된 알킬, $-OR^4$, $-SR^4$, $-NH-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$, $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$, $-(C_1-C_2)$ 알킬- $N(R^4)(R^4)$, $-N(R^4)(R^4)$, $-O-(C_1-C_2)$ 알킬- $N(R^4)(R^4)$, $-(C_1-C_2)$ 알킬- $O-(C_1-C_2)$ 알킬- $N(R^4)(R^4)$, $-C(O)-N(R^4)(R^4)$, $-(C_1-C_2)$ 알킬- $C(O)-N(R^4)(R^4)$, $-O$ -페닐, 페닐 및 제2 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되며, R^2 가 페닐인 경우, R^2 는 또한 3,4-메틸렌디옥시, 플루오로-치환된 3,4-메틸렌디옥시, 3,4-에틸렌디옥시 또는 플루오로-치환된 3,4-에틸렌디옥시로 임의로 치환되며, 상기 R^2 의 임의의 페닐 또는 제2 헤테로사이클 치환체는 할로, $-C\equiv N$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_2 플루오로-치환된 알킬, $-O-(C_1-C_2)$ 플루오로-치환된 알킬, $-O-(C_1-C_3)$ 알킬, $-S-(C_1-C_3)$ 알킬, $-S-(C_1-C_2)$ 플루오로-치환된 알킬, $-NH-(C_1-C_3)$ 알킬 및 $-N-(C_1-C_3)_2$ 알킬로 임의로 치환된다. 소정 실시양태에서, R^2 는 이들 값 중 하나를 가지며, X는 상기 단락에서 기재된 값 중 하나를 갖는다.

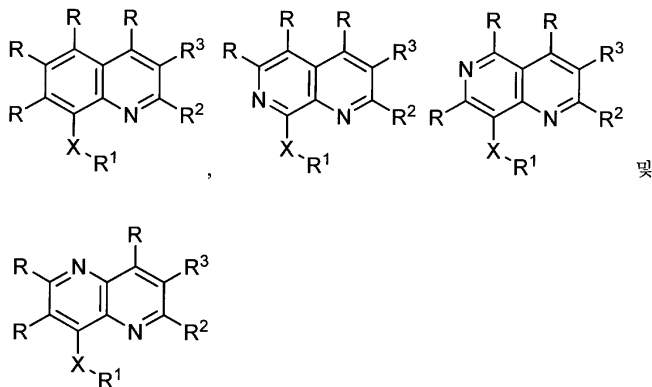
[0059] 소정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은



[0060]

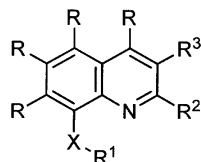
[0061] 중 어느 하나로 표시된다.

[0062] 소정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은



[0063]

[0064] 로 표시된다.



[0065] 소정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 로 표시된다.

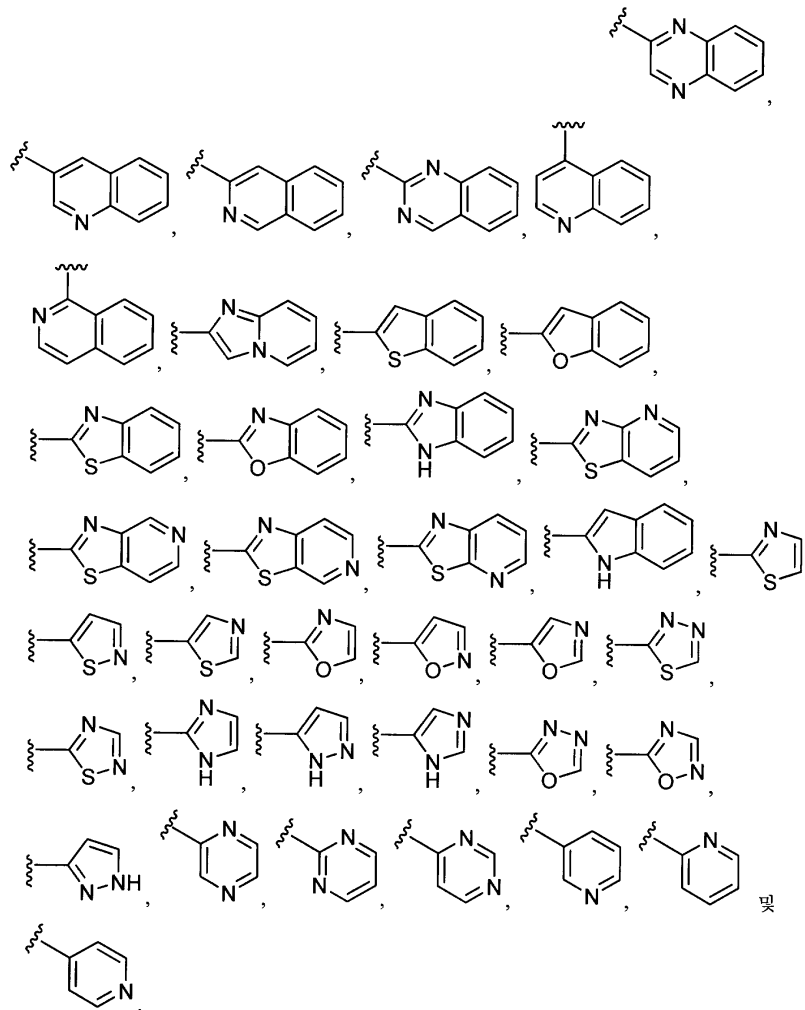
[0066] 소정 실시양태에서, X는 -NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-, -NH-S(=O)-, -S(=O)-NH-, -S(=O)₂-NH- 및 -NH-S(=O)₂-로부터 선택된다. 소정 실시양태에서, X는 -NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-로부터 선택된다. 소정 실시양태에서, X는 -C(=O)-NH-이다.

[0067] 소정 실시양태에서, X 및 R¹은 함께 고리 A를 형성한다. 예시적인 실시양태에서, 고리 A는 치환 또는 비치환된 고리, 예컨대 피롤, 피라졸, 트리아졸 및 테트라졸로부터 선택된다. 소정 실시양태에서, X 및 R¹은 함께 고리 B를 형성한다. 예시적인 실시양태에서, 고리 B는 치환 또는 비치환된 고리, 예컨대 인돌, 인다졸, 및 아자인돌

로부터 선택된다.

[0068] 소정 실시양태에서, R^1 은 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^1 은 1개 또는 2개의 질소를 포함하는 헤테로사이클로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^1 은 S 및 N으로부터 선택되는 3개 이하의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, R^1 은 O 및 N으로부터 선택되는 3개 이하의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클로부터 선택된다.

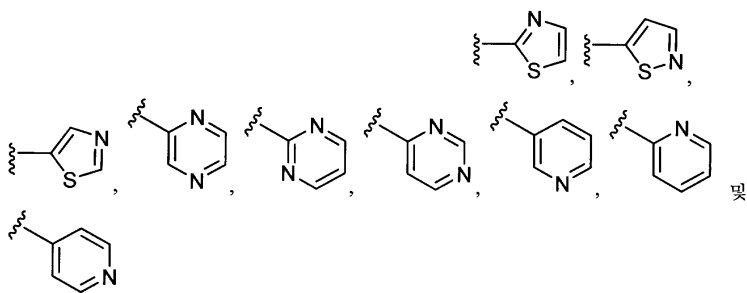
[0069] 소정 실시양태에서, R^1 은



[0070]

[0071]로부터 선택된다.

[0072] 소정 실시양태에서, R^1 은

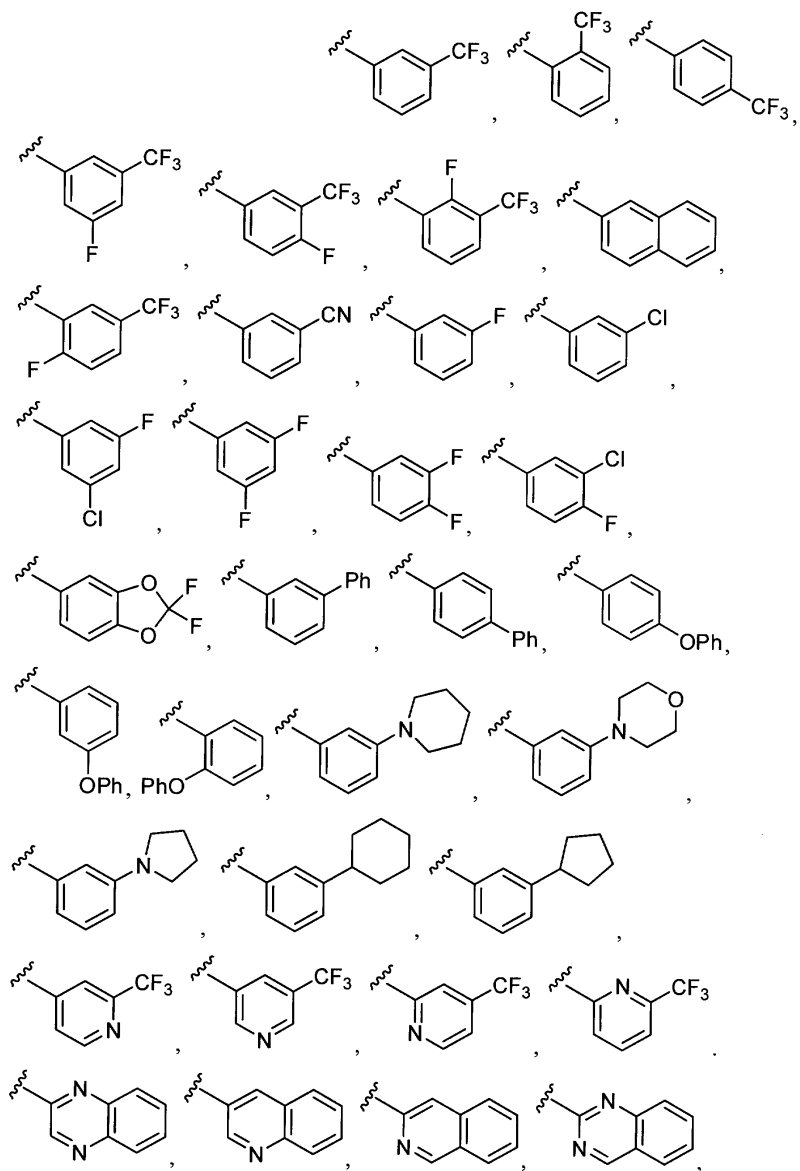


[0073]

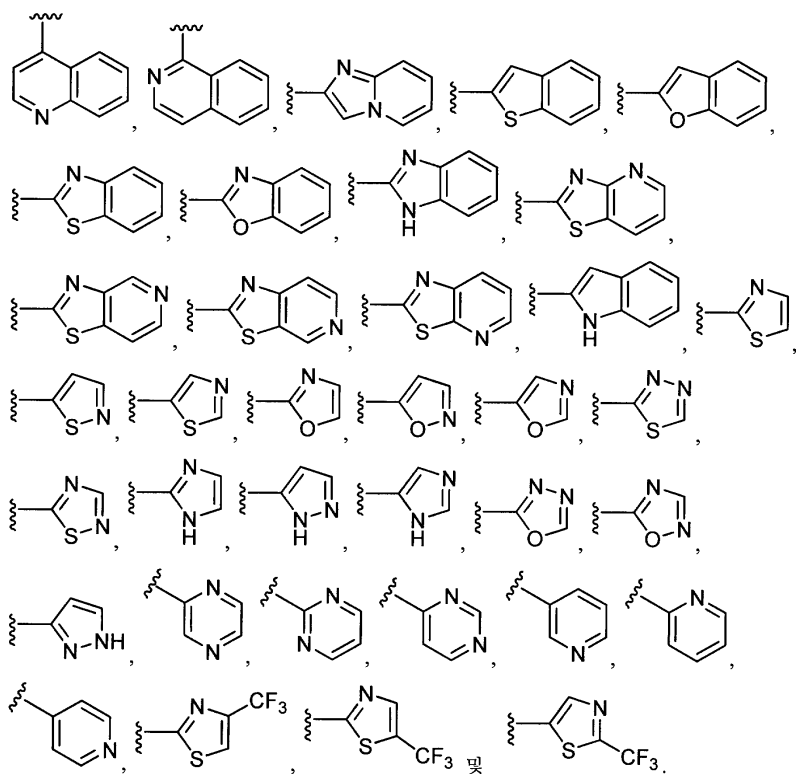
[0074]로부터 선택된다.

[0075] 소정 실시양태에서, R^2 는 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0076] 이와 같은 소정 실시양태에서, R^2 는



[0077]

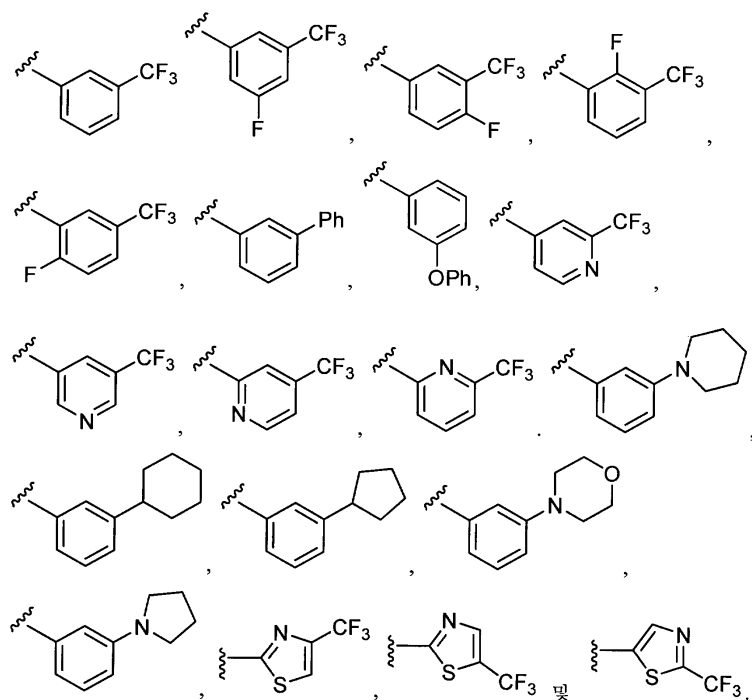


[0078]

[0079]로부터 선택된다.

[0080] 특정 실시양태에서, R²는 화합물의 나머지에의 R²의 부착에 대하여 메타-치환되며, 여기서 R²는 상기 기재된 것 과 같이 임의로 더 치환된다.

[0081] 소정 실시양태에서, R^2 는

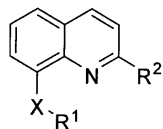


[0082]

[0083]로부터 선택된다.

[0084] 소정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 II로 나타낸다.

[0085] <화학식 II>



[0086]

[0087] 식 중,

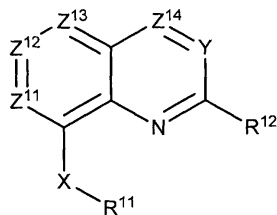
[0088] X는 -NH-C(=O)- 및 -C(=O)-NH-로부터 선택되고;

[0089] R¹은 카르보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 R¹은 할로, -C≡N, C₁-C₃ 알킬, C₃-C₇ 시클로알킬, 플루오로-치환된 C₁-C₂ 알킬, -O-R⁴, -S-R⁴, -NH-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -(C₁-C₂ 알킬)-N(R⁴)(R⁴), -N(R⁴)(R⁴), -O-(C₁-C₂ 알킬)-N(R⁴)(R⁴), -(C₁-C₂ 알킬)-O-(C₁-C₂ 알킬)-N(R⁴)(R⁴), -C(O)-N(R⁴)(R⁴) 및 -(C₁-C₂ 알킬)-C(O)-N(R⁴)(R⁴)로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되고, R¹이 페닐인 경우, R¹은 또한 3,4-메틸렌디옥시, 플루오로-치환된 3,4-메틸렌디옥시, 3,4-에틸렌디옥시 또는 플루오로-치환된 3,4-에틸렌디옥시로 임의로 치환되며, 각각의 R⁴는 수소 및 -C₁-C₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 2개의 R⁴는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, N, S, S(=O), S(=O)₂ 및 O로부터 선택되는 1개의 추가 헤테로 원자를 임의로 포함하는 4원 내지 8원 포화 헤테로사이클을 형성하며, 상기 알킬은 1개 이상의 -OH, 플루오로, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -NH(CH₂CH₂OCH₃) 또는 -N(CH₂CH₂OCH₃)₂로 임의로 치환되며, 상기 포화 헤테로사이클은 단일 탄소 원자에서 -OH, -C₁-C₄ 알킬, 플루오로, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -NH(CH₂CH₂OCH₃) 또는 -N(CH₂CH₂OCH₃)₂로 임의로 치환되고;

[0090] R²는 할로, -C≡N, C₁-C₃ 알킬, C₃-C₇ 시클로알킬, C₁-C₂ 플루오로-치환된 알킬, -O-R⁴, -S-R⁴, -NH-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -(C₁-C₂ 알킬)-N(R⁴)(R⁴), -N(R⁴)(R⁴), -O-(C₁-C₂ 알킬)-N(R⁴)(R⁴), -(C₁-C₂ 알킬)-O-(C₁-C₂ 알킬)-N(R⁴)(R⁴), -C(O)-N(R⁴)(R⁴), -(C₁-C₂ 알킬)-C(O)-N(R⁴)(R⁴), -O-페닐, 페닐 및 제2 헤테로사이클로 임의로 치환된 페닐이며, R²가 페닐인 경우, R²는 또한 3,4-메틸렌디옥시, 플루오로-치환된 3,4-메틸렌디옥시, 3,4-에틸렌디옥시 또는 플루오로-치환된 3,4-에틸렌디옥시로 임의로 치환되며, 상기 R²의 임의의 페닐 또는 제2 헤테로사이클 치환체는 할로, -C≡N, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₂ 플루오로-치환된 알킬, -O-(C₁-C₂) 플루오로-치환된 알킬, -O-(C₁-C₃) 알킬, -S-(C₁-C₃) 알킬, -S-(C₁-C₂) 플루오로-치환된 알킬, -NH-(C₁-C₃) 알킬 및 -N-(C₁-C₃)₂ 알킬로 임의로 치환된다.

[0091] 별도의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 III으로 표시되는 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0092] <화학식 III>



[0093]

[0094] 식 중,

[0095] 각각의 Z¹¹, Z¹², Z¹³ 및 Z¹⁴는 N 및 CR로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 R은 수소, 할로, -OH, -C≡N, 플루오로-치환된 C₁-C₂ 알킬, -O-(C₁-C₂ 플루오로-치환된 알킬), -S-(C₁-C₂ 플루오로-치환된 알킬), C₁-C₄ 알킬, -(C₁-C₂

알킬)-N(R¹⁴)(R¹⁴), -O-CH₂CH(OH)CH₂OH, -O-(C₁-C₄) 알킬, -O-(C₁-C₃) 알킬-N(R¹⁴)(R¹⁴), -N(R¹⁴)(R¹⁴), -S-(C₁-C₄) 알킬 및 C₃-C₇ 시클로알킬로부터 선택되고;

[0096] Y는 N 및 CR¹³ 으로부터 선택되며, 여기서 R¹³은 수소, 할로, -C₁-C₄ 알킬, -O-(C₁-C₄ 알킬) 및 -O-(C₁-C₂ 플루오로-치환된 알킬)로부터 선택되고;

[0097] Z¹¹, Z¹², Z¹³, Z¹⁴ 및 Y 중 2개 이하는 N이고;

[0098] X는 -NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-, -NH-C(=S)-, -C(=S)-NH-, -NH-S(=O)-, -S(=O)-NH-, -S(=O)₂-NH-, -NH-S(=O)₂-, -NH-S(O)₂-NR¹⁵-, -NR¹⁵-S(O)₂-NH-, -NH-C(=O)O-, O-C(=O)-NH-, -NH-C(=O)NH-, -NH-C(=O)NR¹⁵-, -NR¹⁵-C(=O)NH-, -NH-NR¹⁵-, -NR¹⁵-NH-, -O-NH-, -NH-O-, -NH-CR^{15,16}-, -CR^{15,16}-NH-, -NH-C(=NR¹⁵)-, -C(=NR¹⁵)-NH-, -C(=O)-NH-CR^{15,16}-, -CR^{15,16}-NH-C(O)-, -NH-C(=S)-CR^{15,16}-, -CR^{15,16}-C(=S)-NH-, -NH-S(O)-CR^{15,16}-, -CR^{15,16}-S(O)-NH-, -NH-S(O)₂-CR^{15,16}-, -CR^{15,16}-S(O)₂-NH-, -NH-C(=O)-O-CR^{15,16}-, -CR^{15,16}-O-C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-NR¹⁴-CR^{15,16}-, -NH-C(=O)-CR^{15,16}- 및 -CR^{15,16}-NH-C(=O)-O- 으로부터 선택되며, 여기서 +는 X가 R¹¹에 결합되는 위치를 나타내며, R¹⁵ 및 R¹⁶은 수소, -C₁-C₄ 알킬, CF₃ 및 -(C₁-C₄ 알킬)-CF₃ 으로부터 독립적으로 선택되고;

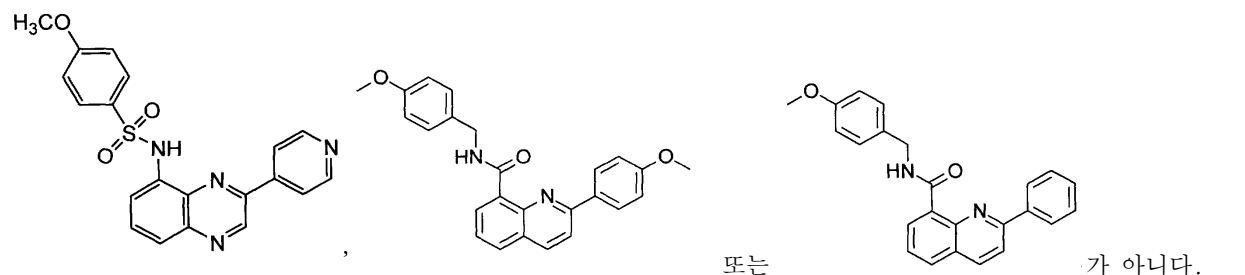
[0099] R¹¹은 카르보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 R¹¹은 할로, -C≡N, C₁-C₄ 알킬, C₃-C₇ 시클로알킬, C₁-C₄ 플루오로-치환된 알킬, =O, -O-R¹⁴, -S-R¹⁴, -(C₁-C₄ 알킬)-N(R¹⁴)(R¹⁴), -N(R¹⁴)(R¹⁴), -O-(C₂-C₄ 알킬)-N(R¹⁴)(R¹⁴), -C(O)-N(R¹⁴)(R¹⁴), -C(O)-O-R¹⁴ 및 -(C₁-C₄ 알킬)-C(O)-N(R¹⁴)(R¹⁴) 으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되며, R¹¹이 페닐인 경우, R¹¹은 또한 3,4-메틸렌디옥시, 플루오로-치환된 3,4-메틸렌디옥시, 3,4-에틸렌디옥시, 플루오로-치환된 3,4-에틸렌디옥시, O-(포화 헤테로사이클), 플루오로-치환된 O-(포화 헤테로사이클) 및 C₁-C₄-알킬-치환된-O-(포화 헤테로사이클)로 임의로 치환되며, 각각의 R¹⁴는 수소 및 -C₁-C₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 2개의 R¹⁴는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, N, S, S(=O), S(=O)₂ 및 O 으로부터 선택되는 1개의 추가 헤테로원자를 임의로 포함하는 4원 내지 8원 포화 헤테로사이클을 형성 하며, 여기서 R¹⁴가 알킬인 경우, 상기 알킬은 하나 이상의 -OH, -O-(C₁-C₄ 알킬), 플루오로, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -NH(CH₂CH₂OCH₃) 또는 -N(CH₂CH₂OCH₃)₂로 임의로 치환되며, 2개의 R¹⁴가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 4원 내지 8원 포화 헤테로사이클을 형성하는 경우, 상기 포화 헤테로사이클은 탄소 원자에서 -OH, -C₁-C₄ 알킬, 플루오로, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -NH(CH₂CH₂OCH₃) 또는 -N(CH₂CH₂OCH₃)₂로 임의로 치환되며, 임의의 치환가능한 질소 원자에서 -C₁-C₄-알킬, 플루오로-치환된 C₁-C₄-알킬 또는 -(CH₂)₂-O-CH₃로 임의로 치환되고;

[0100] R¹²는 탄소 고리 원자를 통해 화합물의 나머지에 결합된 카르보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 R¹²는 할로, -C≡N, C₁-C₄ 알킬, C₃-C₇ 시클로알킬, C₁-C₂ 플루오로-치환된 알킬, -O-R¹⁴, -S-R¹⁴, -S(O)-R¹⁴, -S(O)₂-R¹⁴, -(C₁-C₄ 알킬)-N(R¹⁴)(R¹⁴), -N(R¹⁴)(R¹⁴), -O-(C₂-C₄ 알킬)-N(R¹⁴)(R¹⁴), -C(O)-N(R¹⁴)(R¹⁴), -(C₁-C₄ 알킬)-C(O)-N(R¹⁴)(R¹⁴), -O-페닐, 페닐 및 제2 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되며, R¹²가 페닐인 경우, R¹²는 또한 3,4-메틸렌디옥시, 플루오로-치환된 3,4-메틸렌디옥시, 3,4-에틸렌디옥시, 플루오로-치환된 3,4-에틸렌디옥시 또는 O-(포화 헤테로사이클)로 임의로 치환되며, 상기 R¹²의 임의의 페닐, 포화 헤테로사이클 또는 제2 헤테로사이클 치환체는 할로, -C≡N, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₂ 플루오로-치환

된 알킬, -O-(C₁-C₂ 플루오로-치환된 알킬), -O-(C₁-C₄ 알킬), -S-(C₁-C₄ 알킬), -S-(C₁-C₂ 플루오로-치환된 알킬), -NH-(C₁-C₄ 알킬) 및 -N-(C₁-C₄ 알킬)₂로 임의로 치환되고;

[0101] Z^{11} 및 Z^{13} 이 N이며, Z^{12} 가 C-N(R¹⁴)(R¹⁴)이며, R¹¹이 페닐, 피리딜 또는 티에닐이며, R¹²가 하나 이상의 할로 또는 -OR¹⁴로 치환된 페닐인 경우, X는 -NH-CR^{15,16}-가 아니고;

[0102] 상기 화합물은



[0103] 화학식 III의 소정 실시양태에서,

[0104] X는 -NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-, -NH-C(=S)-, -C(=S)-NH-, -NH-S(=O)-, -S(=O)-NH-, -S(=O)₂-NH-, -NH-S(O)₂-NR¹⁵-, -NR¹⁵-S(O)₂-NH-, -NH-C(=O)O-, O-C(=O)-NH-, -NH-C(=O)NH-, -NH-C(=O)NR¹⁵-, -NR¹⁵-C(=O)NH-, -NH-NR¹⁵-, -NR¹⁵-NH-, -O-NH-, -NH-O-, -CR^{15,16}-NH-, -NH-C(=NR¹⁵)-, -C(=NR¹⁵)-NH-, -CR^{15,16}-NH-C(O)-, -NH-C(=S)-CR^{15,16}-, -CR^{15,16}-C(=S)-NH-, -NH-S(O)-CR^{15,16}-, -CR^{15,16}-S(O)-NH-, -NH-S(O)₂-CR^{15,16}-, -CR^{15,16}-S(O)₂-NH-, -NH-C(=O)-O-CR^{15,16}-, -CR^{15,16}-O-C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-NR¹⁴-CR^{15,16}-, -NH-C(=O)-CR^{15,16}- 및 -CR^{15,16}-NH-C(=O)-O-로부터 선택되고;

[0105] R¹²는 탄소 고리 원자를 통해 화합물의 나머지에 결합된 카르보사이클 및 모노시클릭 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 R¹²는 할로, -C≡N, C₁-C₄ 알킬, C₃-C₇ 시클로알킬, C₁-C₂ 플루오로-치환된 알킬, -O-R¹⁴, -S-R¹⁴, -S(O)-R¹⁴, -S(O)₂-R¹⁴, -(C₁-C₄ 알킬)-N(R¹⁴)(R¹⁴), -N(R¹⁴)(R¹⁴), -O-(C₂-C₄ 알킬)-N(R¹⁴)(R¹⁴), -C(O)-N(R¹⁴)(R¹⁴), -(C₁-C₄ 알킬)-C(O)-N(R¹⁴)(R¹⁴), -O-페닐, 페닐 및 제2 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되며, R¹²가 페닐인 경우, R¹²는 또한 3,4-메틸렌디옥시, 플루오로-치환된 3,4-메틸렌디옥시, 3,4-에틸렌디옥시, 플루오로-치환된 3,4-에틸렌디옥시 또는 -O-(포화 헤테로사이클)로 임의로 치환되며, 상기 R¹²의 임의의 페닐, 포화 헤테로사이클 또는 제2 헤테로사이클 치환체는 할로, -C≡N, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₂ 플루오로-치환된 알킬, -O-(C₁-C₂ 플루오로-치환된 알킬), -O-(C₁-C₄ 알킬), -S-(C₁-C₄ 알킬), -S-(C₁-C₂ 플루오로-치환된 알킬), -NH-(C₁-C₄ 알킬) 및 -N-(C₁-C₄ 알킬)₂로 임의로 치환된다. 상기 실시양태의 보다 구체적인 측면에서, X는 -NH-C(=O)- 또는 -C(=O)-NH-로부터 선택된다.

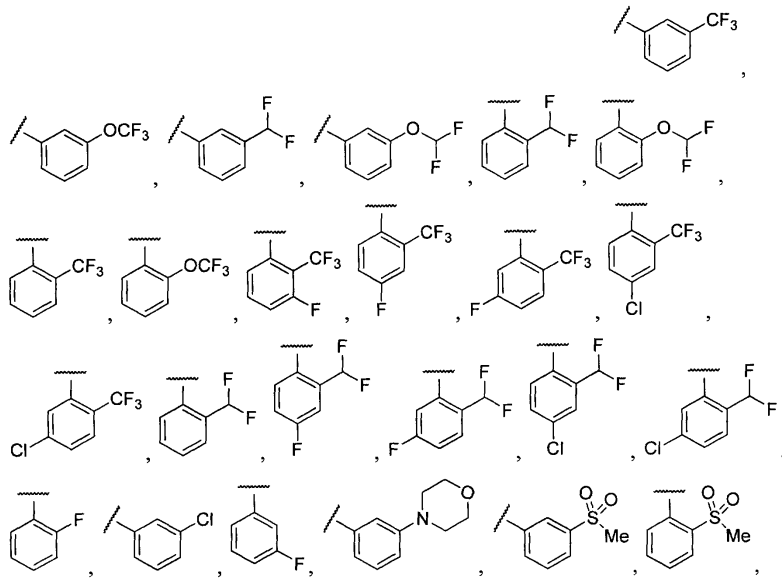
[0106] 화학식 III의 별도의 실시양태에서,

[0107] X는 -NH-CR^{15,16}-이고;

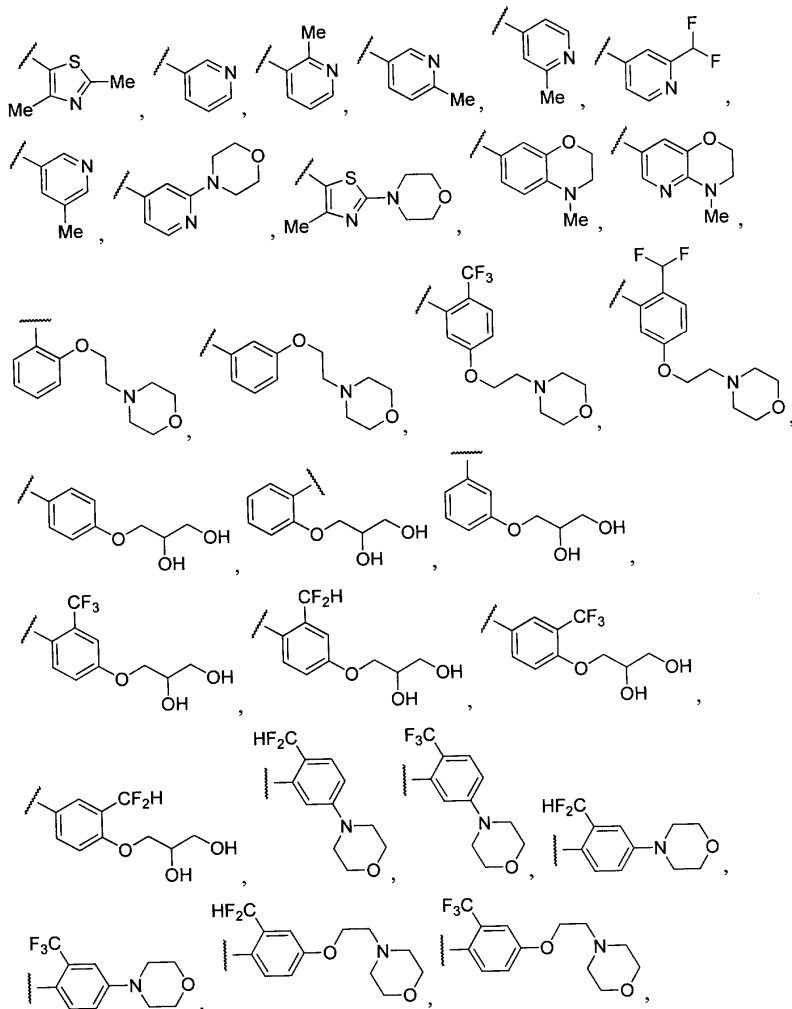
[0108] (i) Z^{11} , Z^{12} , Z^{13} , Z^{14} 또는 Y 중 하나 이상은 N이거나; 또는

[0109] (ii) R¹¹ 또는 R¹² 중 하나 이상은 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 포화된 카르보시클릴이다.

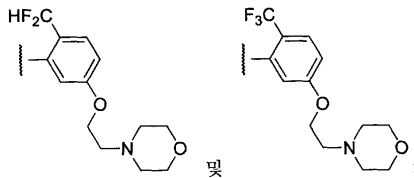
[0110] 화학식 III의 또 다른 실시양태에서, R^{12} 는 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된다. 상기 실시양태의 한 측면에서, R^{12} 는



[0111]



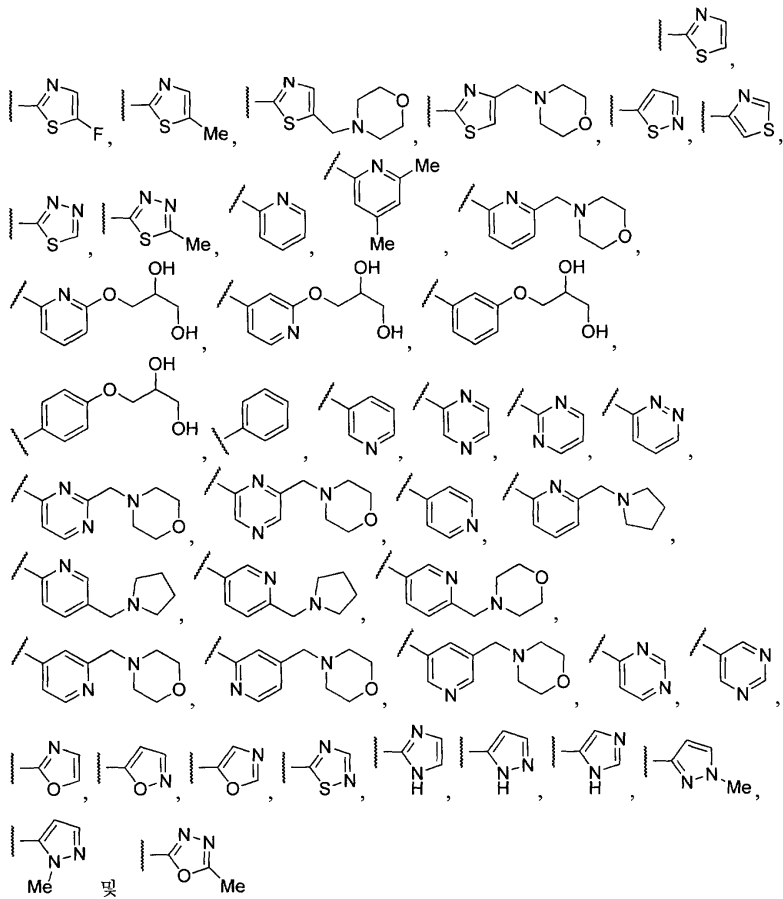
[0112]



[0113]

[0114]로부터 선택되며, 여기서 R^{12} 는 임의로 더 치환된다.

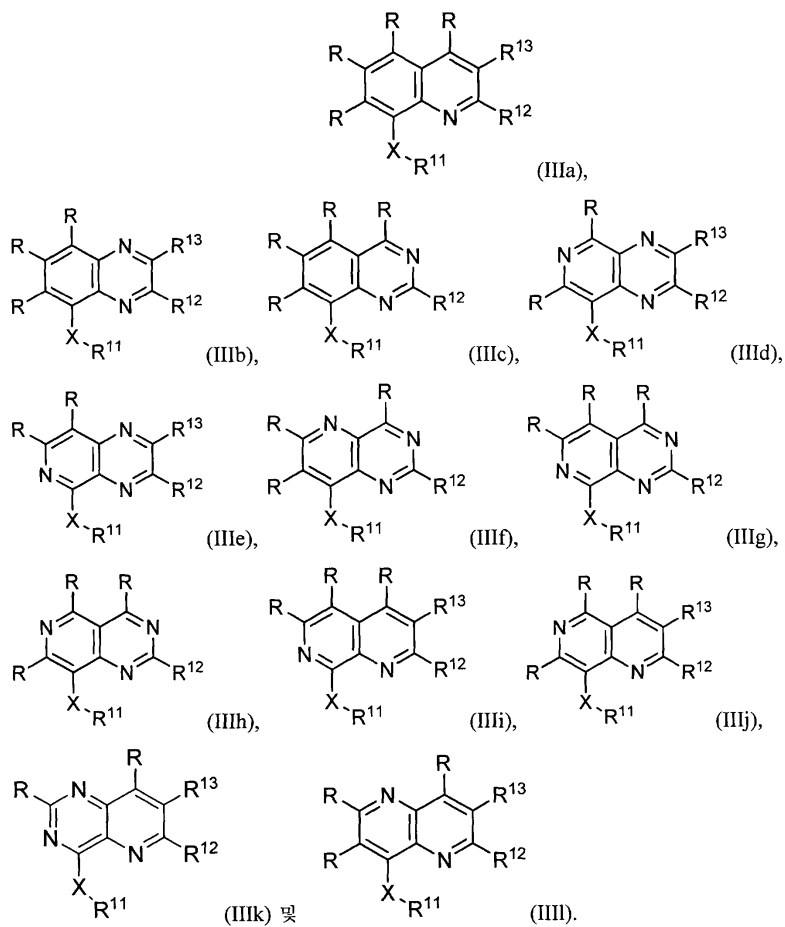
[0115] 화학식 III의 또 다른 실시양태에서, R^{11} 은



[0116]

[0117]로부터 선택되며, 여기서 R^1 은 임의로 더 치환된다.

[0118] 화학식 III의 소정 실시양태에서, 화합물은



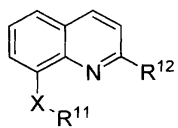
[0119]

[0120]로부터 선택되는 화학식으로 표시된다.

[0121] 상기 실시양태의 보다 구체적인 측면에서, 화합물은 화학식 (IIIa), (IIIi), (IIIj), (IIIk) 또는 (III)로부터 선택되는 화학식으로 표시된다. 상기 실시양태의 보다 더 구체적인 측면에서, 화합물은 화학식 (IIIa)로 표시된다.

[0122] 화학식 III의 한 구체적인 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 IV 또는 그의 염으로 표시된다.

[0123] <화학식 IV>

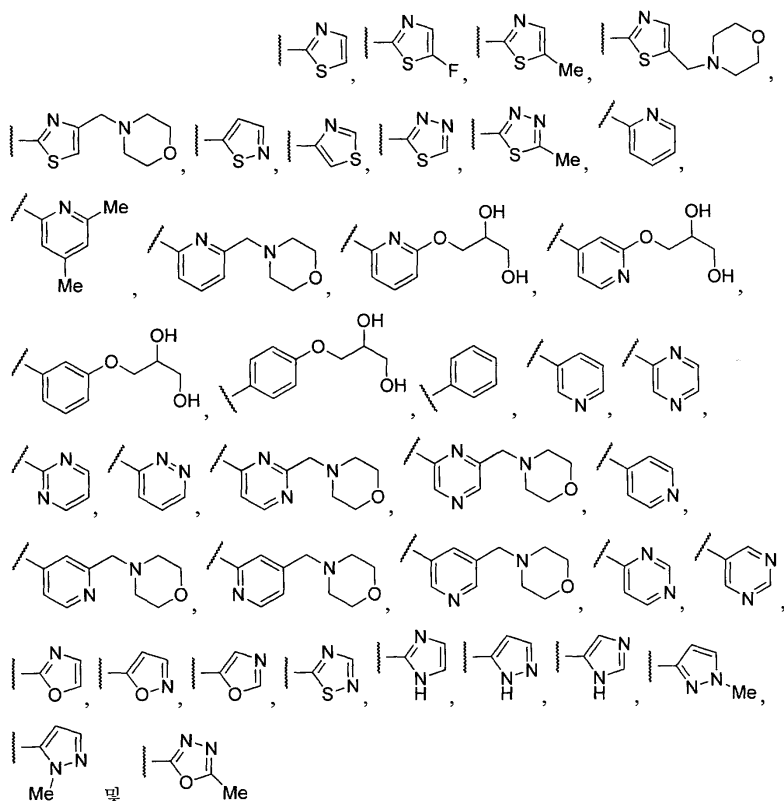


[0124]

[0125] 식 중,

[0126] X는 -NH-C(=O)- 또는 -C(=O)-NH-로부터 선택되고;

[0127] R^{11} 은



[0128] 및

[0129]로부터 선택되며, 여기서 R^1 은 임의로 더 치환되고;

[0130] R^{12} 는 페닐 및 피리딜로부터 선택되며, 여기서 R^{12} 는 할로, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_2 플루오로-치환된 알킬, $-OR^{14}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-N(R^{14})(R^{14})$ 및 $-N(R^{14})(R^{14})$ 로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되며, R^{12} 가 페닐인 경우, R^{12} 는 또한 3,4-메틸렌디옥시 또는 0-(포화 헤테로사이클)로 임의로 치환된다.

[0131] 본 발명의 신규 화합물을 비롯한 본 발명의 화합물이 또한 본원에 기재된 방법에서 사용될 수 있다.

[0132] 본원에 기재된 화합물 및 그의 염에는 또한 그의 상응하는 수화물 (예를 들어, 이수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 사수화물) 및 용매화물이 포함된다. 용매화물 및 수화물의 제조에 적합한 용매는 일반적으로 당업자에 의해 선택될 수 있다.

[0133] 화합물 및 그의 염은 비결정질 또는 결정질 (공동-결정질 및 다형체 포함) 형태로 존재할 수 있다.

[0134] 본 발명의 시르투인-조절 화합물은 유리하게도 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성, 특히 시르투인 단백질의 데아세틸라제 활성을 조절한다.

[0135] 상기 특성들과는 별도로 또는 그에 더하여, 본 발명의 소정 시르투인-조절 화합물은 시르투인 단백질 (예컨대, SIRT1 및/또는 SIRT3 단백질)의 탈아세틸화 활성 조절에 효과적인 화합물 농도에서 하기의 활성들 중 하나 이상을 실질적으로 가지지 않는다: PI3-키나제의 억제, 알도리덕타제의 억제, 티로신 키나제의 억제, EGFR 티로신 키나제의 전사활성화 (transactivation), 관상동맥 확장 또는 진경 활성.

[0136] 카르보시클릭은 5원 내지 7원 모노시클릭 및 8원 내지 12원 비시클릭 고리를 포함하며, 여기서 상기 모노시클릭 또는 비시클릭 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택된다. 예시적인 카르보사이클에는 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 아다만틸, 페닐 및 나프틸이 포함된다.

[0137] 헤테로시클릭은 예를 들어 N, O 및 S 원자로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 7원 모노시클릭 및 8원 내지 12원 비시클릭 고리를 포함한다. 소정 실시양태에서, 헤테로시클릭기는 포화, 불포화 또는 방향족 기로부터 선택된다.

- [0138] 모노시클릭 고리는 5원 내지 7원 아릴 또는 헤테로아릴, 3원 내지 7원 시클로알킬 및 5원 내지 7원 비-방향족 헤테로시클릴을 포함한다. 예시적인 모노시클릭 기로는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 예컨대 티아졸릴, 옥사졸릴, 옥사지닐, 티아지닐, 디티아닐, 디옥사닐, 이속사졸릴, 이소티오졸릴, 트리아졸릴, 푸라닐, 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 피라닐, 테트라졸릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 이미다졸릴, 피리디닐, 피롤릴, 디히드로피롤릴, 피롤리디닐, 티아지닐, 옥사지닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피리미디닐, 모르폴리닐, 테트라히드로티오펜일, 티오펜일, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥타닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티이라닐, 옥시라닐, 아지리디닐 및 티오모르폴리닐을 들 수 있다.
- [0139] 방향족 (아릴) 기로는 카르보시클릭 방향족 기, 예컨대 페닐, 나프틸 및 안트라실, 그리고 헤테로아릴 기, 예컨대 이미다졸릴, 티에닐, 푸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라닐, 피라졸릴, 피로일, 피라지닐, 티아졸릴, 옥사졸릴 및 테트라졸릴을 들 수 있다. 방향족 기에는 또한, 카르보시클릭 방향족 고리 또는 헤테로아릴 고리가 하나 이상의 다른 헤테로아릴 고리에 융합되어 있는 융합 폴리시클릭 방향족 고리 시스템이 포함된다. 예로는 벤조티에닐, 벤조푸릴, 인돌릴, 퀴놀리닐, 벤조티아졸, 벤즈옥사졸, 벤즈이미다졸, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 및 이소인돌릴을 들 수 있다.
- [0140] 플루오로-치환된 것에는 1개의 플루오로 치환체 내지 과-플루오로-치환된 것이 포함된다. 예시적인 플루오로-치환된 C₁-C₂ 알킬에는 -CFH₂, CF₂H, -CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CHFCH₃, -CF₂CHF₂가 포함된다. 예를 들어, 과-플루오로-치환된 C₁-C₂ 알킬에는 -CF₃ 및 -CF₂CF₃이 포함된다.
- [0141] 치환 또는 비치환된 것으로 언급된 잔기 상의 적합한 치환체는 개시된 화합물이 본원에서 개시되는 하나 이상의 특성을 가지는 능력을 실질적으로 저해하지 않는 것들이다. 상기 특성의 크기가 치환체를 갖지 않는 화합물에 비해 치환체를 갖는 화합물에서 약 50%를 초과하여 감소되는 경우, 치환체는 화합물의 특성을 실질적으로 저해한다.
- [0142] 본 발명에 의해 계획되는 치환체 및 변수들의 조합은 안정한 화합물의 형성을 유발하는 것들 뿐이다. 본원에서 사용되는 "안정한"이라는 용어는, 제조가 가능하기에 충분한 안정성을 가지며, 화합물의 완전성을 충분한 기간 동안 본원에서 상술되는 목적에 유용하게 유지하는 화합물을 지칭한다.
- [0143] 본원에서 개시되는 화합물은 또한 부분적으로 및 완전히 중수소화된 변형체들을 포함한다. 소정 실시양태에서, 동역학적 연구를 위하여 하나 이상의 중수소 원자가 존재한다. 당업자라면, 상기 중수소 원자가 존재하는 부위를 선택할 수 있다.
- [0144] 역시 본 발명에 포함되는 것으로서, 본원에서 기재되는 시르투인-조절 화합물의 염, 특히 제약상 허용되는 염이 있다. 충분히 산성이거나, 충분히 염기성이거나, 또는 양쪽 다인 관능기를 가지는 본 발명의 화합물은 수많은 무기 염기, 그리고 무기 및 유기 산 중 어느 것과 반응하여 염을 형성할 수 있다. 다르게는, 4급 질소를 가지는 것들과 같이 원래 하전되어 있는 화합물이 적절한 상대이온 (예를 들어, 할라이드, 예컨대 브로마이드, 클로라이드 또는 플루오라이드, 특히 브로마이드)과 염을 형성할 수 있다.
- [0145] 산 부가 염을 형성시키는 데에 통상적으로 사용되는 산은 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 인산 등과 같은 무기 산, 및 p-톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 옥살산, p-브로모페닐-술폰산, 탄산, 숙신산, 시트르산, 벤조산, 아세트산 등과 같은 유기 산이다. 해당 염의 예에는 술페이트, 피로술페이트, 비술페이트, 술포이트, 비술포이트, 포스페이트, 모노히드로젠포스페이트, 디히드로젠포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 술포네이트, 크실렌술포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, 감마-히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트, 메탄술포네이트, 프로판술포네이트, 나프탈렌-1-술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 만델레이트 등을 들 수 있다.
- [0146] 염기 부가 염에는 암모늄, 또는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물, 카르보네이트, 비카르보네이트 등과 같이, 무기 염기로부터 유래하는 것들이 포함된다. 따라서, 본 발명의 염을 제조하는 데에 유용한 해당 염기로는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화암모늄, 탄산칼륨 등을 들 수 있다.
- [0147] 또 다른 실시양태에 따라, 본 발명은 상기-정의된 시르투인-조절 화합물의 제조 방법을 제공한다. 상기 화합물

은 통상적인 기술을 사용하여 합성될 수 있다. 유리하게도, 이들 화합물은 용이하게 구입가능한 출발 물질로부터 편리하게 합성된다.

- [0148] 본원에서 기재되는 시르투인-조절 화합물을 합성하는 데에 유용한 합성 화학 변형 및 방법론에 대해서는 당업계에 알려져 있으며, 예를 들어 문헌 [R. Larock, Comprehensive Organic Transformations (1989)]; [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed. (1991)]; [L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis (1994)]; 및 [L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (1995)]에 기재되어 있는 것들을 들 수 있다.
- [0149] 예시적인 실시양태에서, 시르투인-조절 화합물은 세포의 세포질 막을 통과할 수 있다. 예를 들어, 화합물은 약 20%, 50%, 75%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 세포-투과도를 가질 수 있다.
- [0150] 본원에서 기재되는 시르투인-조절 화합물은 또한 하기의 특성들 중 하나 이상을 가질 수 있다: 상기 화합물은 세포 또는 대상체에 대하여 본질적으로 비-독성일 수 있음; 시르투인-조절 화합물은 2000 amu 이하, 1000 amu 이하의 유기 분자 또는 소분자일 수 있음; 화합물은 정상적인 주변 조건 하에서 약 30일, 60일, 120일, 6개월 또는 1년 이상의 반감기를 가질 수 있음; 화합물은 용액 중에서 약 30일, 60일, 120일, 6개월 또는 1년 이상의 반감기를 가질 수 있음; 시르투인-조절 화합물은 레스베라트롤 (resveratrol)에 비해 용액 중에서 약 50%, 2배, 5배, 10배, 30배, 50배 또는 100배의 비율 이상으로 더 안정할 수 있음; 시르투인-조절 화합물은 DNA 복구 인자 Ku70의 탈아세틸화를 촉진할 수 있음; 시르투인-조절 화합물은 RelA/p65의 탈아세틸화를 촉진할 수 있음; 화합물은 일반적인 전환 속도를 증가시키고, TNF-유도 세포자멸사에 대한 세포의 민감성을 향상시킬 수 있음.
- [0151] 소정 실시양태에서, 시르투인-조절 화합물은 시르투인의 데아세틸라제 활성을 조절하는 데에 효과적인 (예를 들어, 생체내) 농도에서, 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 제I류, HDAC 제II류, 또는 HDAC I 및 II를 억제하는 어떠한 실질적인 능력도 가지지 않는다. 예를 들어, 바람직한 실시양태에서, 시르투인-조절 화합물은 시르투인-활성화 화합물이며, HDAC I 및/또는 HDAC II의 억제를 위한 EC₅₀보다 5배 이상 더 적은, 한층 더 바람직하게는 10배, 100배 또는 심지어는 1000배 이상 더 적은, 시르투인 데아세틸라제 활성의 활성화를 위한 EC₅₀을 가지도록 선택된다. HDAC I 및/또는 HDAC II 활성의 측정을 위한 방법에 대해서는 당업계에 잘 알려져 있으며, 그와 같은 측정을 수행하기 위한 키트를 시중에서 구입할 수 있다. 예를 들어, 바이오비전, 인크. (BioVision, Inc.; 캘리포니아 마운틴 뷰 소재; 인터넷 biovision.com) 및 토마스 사이언티픽 (Thomas Scientific; 뉴저지 스웨데스보로 소재; 인터넷 tomassci.com)을 참조하라.
- [0152] 소정 실시양태에서, 시르투인-조절 화합물은 시르투인 동종을 조절하는 어떠한 실질적인 능력도 가지지 않는다. 한 실시양태에서, 인간 시르투인 단백질의 활성화제는 인간 시르투인의 데아세틸라제 활성을 활성화하는 데에 효과적인 (예를 들어, 생체내) 농도에서, 하등 진핵생물, 특히 효모 또는 인간 병원체 유래의 시르투인 단백질을 활성화하는 어떠한 실질적인 능력도 가질 수 없다. 예를 들어, 시르투인-활성화 화합물은 Sir2와 같은 효모 시르투인 (예컨대, 칸디다 (*Candida*), *S. 세레비시아*에 등)을 활성화하기 위한 EC₅₀보다 5배 이상 더 적은, 한층 더 바람직하게는 10배, 100배 또는 심지어는 1000배 이상 더 적은, SIRT1 및/또는 SIRT3과 같은 인간 시르투인 데아세틸라제 활성을 활성화하기 위한 EC₅₀을 가지도록 선택될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 하등 진핵생물, 특히 효모 또는 인간 병원체 유래의 시르투인 단백질의 억제제는 하등 진핵생물 유래 시르투인 단백질의 데아세틸라제 활성을 억제하는 데에 효과적인 (예를 들어, 생체내) 농도에서, 인간 유래의 시르투인 단백질을 억제하는 어떠한 실질적인 능력도 가지지 않는다. 예를 들어, 시르투인-억제 화합물은 Sir2와 같은 효모 시르투인 (예컨대, 칸디다, *S. 세레비시아*에 등)을 억제하기 위한 IC₅₀보다 5배 이상 더 적은, 한층 더 바람직하게는 10배, 100배 또는 심지어는 1000배 이상 더 적은, SIRT1 및/또는 SIRT3과 같은 인간 시르투인 데아세틸라제 활성을 억제하기 위한 IC₅₀을 가지도록 선택될 수 있다.
- [0153] 소정 실시양태에서, 시르투인-조절 화합물은, 예를 들어 인간 SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6 또는 SIRT7 중 하나 이상과 같은 하나 이상의 시르투인 단백질 동종을 조절하는 능력을 가질 수 있다. 한 실시양태에서, 시르투인-조절 화합물은 SIRT1 및 SIRT3 단백질 모두를 조절하는 능력을 갖는다.
- [0154] 다른 실시양태에서, SIRT1 조절제는 인간 SIRT1의 데아세틸라제 활성을 조절하는 데에 효과적인 (예를 들어, 생체내) 농도에서, 예를 들어 인간 SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6 또는 SIRT7 중 하나 이상과 같은 다른 시르투인 단백질 동종을 조절하는 어떠한 실질적인 능력도 가지지 않는다. 예를 들어, 시르투인-조절 화합물은 인간 SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6 또는 SIRT7 중 하나 이상을 조절하기 위한 ED₅₀보다 5배 이상 더

적은, 한층 더 바람직하게는 10배, 100배 또는 심지어는 1000배 이상 더 적은, 인간 SIRT1 데아세틸라제 활성을 조절하기 위한 ED_{50} 을 가지도록 선택될 수 있다. 한 실시양태에서, SIRT1 조절제는 SIRT3 단백질을 조절하는 어떠한 실질적인 능력도 가지지 않는다.

[0155] 다른 실시양태에서, SIRT3 조절제는 인간 SIRT3의 데아세틸라제 활성을 조절하는 데에 효과적인 (예를 들어, 생체내) 농도에서, 예를 들어 인간 SIRT1, SIRT2, SIRT4, SIRT5, SIRT6 또는 SIRT7 중 하나 이상과 같은 다른 시르투인 단백질 동종을 조절하는 어떠한 실질적인 능력도 가지지 않는다. 예를 들어, 시르투인-조절 화합물은 인간 SIRT1, SIRT2, SIRT4, SIRT5, SIRT6 또는 SIRT7 중 하나 이상을 조절하기 위한 ED_{50} 보다 5배 이상 더 적은, 한층 더 바람직하게는 10배, 100배 또는 심지어는 1000배 이상 더 적은, 인간 SIRT3 데아세틸라제 활성을 조절하기 위한 ED_{50} 을 가지도록 선택될 수 있다. 한 실시양태에서, SIRT3 조절제는 SIRT1 단백질을 조절하는 어떠한 실질적인 능력도 가지지 않는다.

[0156] 소정 실시양태에서, 시르투인-조절 화합물은 약 10^{-9} M, 10^{-10} M, 10^{-11} M, 10^{-12} M 이하의, 시르투인 단백질에 대한 결합 친화도를 가질 수 있다. 시르투인-조절 화합물은 그의 기질 또는 NAD^+ (또는 기타 보조인자)에 대한 시르투인 단백질의 겉보기 K_m 을 약 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 50 또는 100 이상의 배수로 감소시키거나 (활성화제) 또는 증가시킬 (억제제) 수 있다. 소정 실시양태에서, K_m 값은 본원에서 기재되는 질량 분석 검정법을 사용하여 측정된다. 바람직한 활성화 화합물은 그의 기질 또는 보조인자에 대한 시르투인의 K_m 을 유사한 농도의 레스베라트롤에 의해 야기되는 것보다 더 큰 범위로 감소시키거나, 또는 그의 기질 또는 보조인자에 대한 시르투인의 K_m 을 더 낮은 농도의 레스베라트롤에 의해 야기되는 것과 유사하게 감소시킨다. 시르투인-조절 화합물은 시르투인 단백질의 V_{max} 를 약 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 50 또는 100 이상의 배수로 증가시킬 수 있다. 시르투인-조절 화합물은 약 1 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 100 nM 미만, 약 1 μ M 미만, 약 10 μ M 미만, 약 100 μ M 미만, 또는 약 1-10 nM, 약 10-100 nM, 약 0.1-1 μ M, 약 1-10 μ M 또는 약 10-100 μ M의, SIRT1 및/또는 SIRT3 단백질의 데아세틸라제 활성을 조절하기 위한 ED_{50} 을 가질 수 있다. 시르투인-조절 화합물은 세포 측정법 또는 세포 기반의 측정법으로 측정하였을 때, SIRT1 및/또는 SIRT3 단백질의 데아세틸라제 활성을 약 5, 10, 20, 30, 50 또는 100 이상의 배수로 조절할 수 있다. 시르투인-활성화 화합물은 동일한 농도의 레스베라트롤에 비해 약 10%, 30%, 50%, 80%, 2배, 5배, 10배, 50배 또는 100배 이상 더 큰 시르투인 단백질 데아세틸라제 활성의 유도를 야기할 수 있다. 시르투인-조절 화합물은 SIRT1 및/또는 SIRT3을 조절하기 위한 것보다 약 10배, 20배, 30배, 50배 이상 더 큰, SIRT5를 조절하기 위한 ED_{50} 을 가질 수 있다.

[0157] 3. 예시적인 용도

[0158] 소정 측면에서, 본 발명은 시르투인 단백질 농도 및/또는 활성의 조절 방법, 및 그의 사용 방법을 제공한다.

[0159] 소정 실시양태에서, 본 발명은 시르투인-조절 화합물이 시르투인 단백질을 활성화, 예를 들어 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는, 시르투인-조절 화합물의 사용 방법을 제공한다. 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은, 예를 들어 세포의 수명을 증가시키는 것, 및 예컨대 노화 또는 스트레스와 관련된 질환 또는 장애, 당뇨병, 비만증, 신경퇴행성 질환, 심혈관계 질환, 혈액 응고 장애, 염증, 암 및/또는 홍조 등을 포함한 매우 다양한 질환 및 장애를 치료 및/또는 예방하는 것을 포함하여, 다양한 치료 적용분야에 유용할 수 있다. 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 제약상 유효량의 시르투인-조절 화합물, 예를 들어 시르투인-활성화 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0160] 본 출원인이 이론에 얽매이고자 하는 것은 아니지만, 본 발명의 활성화제들은 시르투인 단백질 내의 동일한 위치 (예컨대, 활성 부위, 또는 활성 부위의 K_m 이나 V_{max} 에 영향을 주는 부위)에서 시르투인과 상호작용할 수 있는 것으로 여겨진다. 이것이 소정 종류의 시르투인 활성화제와 억제제가 실질적인 구조적 유사성을 가질 수 있는 이유인 것으로 여겨진다.

[0161] 소정 실시양태에서, 본원에서 기재되는 시르투인-조절 화합물은 단독으로 또는 다른 화합물과 함께 사용할 수 있다. 한 실시양태에서, 2종 이상의 시르투인-조절 화합물의 혼합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 하기 화합물들 중 하나 이상과 함께 투여할 수 있다: 레스베라트롤, 부테인 (butein), 피세틴 (fisetin), 피세아탄올 (piceatannol) 또는 퀘르세틴 (quercetin). 예시적인 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 니코틴산과 함께 투여할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 감소시키는 시르투인-조절 화합물은 하기 화합물들 중 하나 이상과 함께 투여할

수 있다: 니코틴아미드 (NAM), 수라님 (suranim); NF023 (G-단백질 길항제); NF279 (퓨린성 수용체 길항제); 트롤록스 (Trolox) (6-히드록시-2,5,7,8-테트라메틸크로만-2-카르복실산); (-)-에피갈로카테킨 (3, 5, 7, 3', 4', 5' 위치에 히드록시); (-)-에피갈로카테킨 갈레이트 (히드록시 위치 5, 7, 3', 4', 5', 그리고 3에 갈레이트 에스테르); 염화시아니딘 (3,5,7,3',4'-펜타히드록시플라빌리움 클로라이드); 염화텔피니딘 (3,5,7,3',4',5'-헥사히드록시플라빌리움 클로라이드); 미리세틴 (칸나비세틴; 3,5,7,3',4',5'-헥사히드록시플라본); 3,7,3',4',5'-펜타히드록시플라본; 고씨페틴 (3,5,7,8,3',4'-헥사히드록시플라본, 시르틴올; 및 스플리 토마이신. 또 다른 실시양태에서, 하나 이상의 시르투인-조절 화합물은, 예를 들어 암, 당뇨병, 신경퇴행성 질환, 심혈관계 질환, 혈액 응고, 염증, 홍조, 비만증, 노화, 스트레스 등을 포함한 다양한 질환의 치료 또는 예방을 위한 하나 이상의 치료제와 함께 투여할 수 있다. 다양한 실시양태에서, 시르투인-조절 화합물을 포함하는 조합 요법은 (1) 하나 이상의 치료제 (예를 들어, 본원에서 기재되는 하나 이상의 치료제)와 함께 하나 이상의 시르투인-조절 화합물을 포함하는 제약 조성물; 및 (2) 시르투인-조절 화합물과 치료제가 하나의 조성물로 제제화되지 않는 (그러나, 블리스터 팩 또는 기타 다실 포장; 사용자에게 의해 분리될 수 있는, 연결된 별도 밀봉 용기 (예컨대, 호일 파우치); 또는 시르투인 조절 화합물(들)과 다른 치료제(들)이 별도의 용기에 존재하는 키트와 같이, 하나의 키트 또는 포장 내에 존재할 수 있음), 하나 이상의 시르투인-조절 화합물의 하나 이상의 치료제와의 공동-투여를 지칭할 수 있다. 별도의 제제를 사용하는 경우, 시르투인-조절 화합물은 또 다른 치료제의 투여와 동시에, 간헐적으로, 시차로, 그 전에, 그에 이어서, 또는 이들의 조합으로 투여될 수 있다.

[0162] 소정 실시양태에서, 시르투인-조절 화합물을 사용한 질환 또는 장애의 감소, 예방 또는 치료 방법은 시르투인, 예컨대 인간 SIRT1, SIRT2 및/또는 SIRT3, 또는 그의 동종의 단백질 농도를 증가시키는 것을 포함할 수도 있다. 단백질의 농도를 증가시키는 것은 시르투인을 코딩하고 있는 핵산의 복제체 하나 이상을 세포에 도입하는 것에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 시르투인을 코딩하는 핵산을 포유동물 세포에 도입하는 것에 의해, 포유동물 세포에서 시르투인의 농도가 증가될 수 있는데, 예를 들어 진뱅크 접근 번호 NP_036370에 제시되어 있는 아미노산 서열을 코딩하는 핵산을 도입하는 것에 의해 SIRT1의 농도를 증가시키는 것 및/또는 진뱅크 접근 번호 AAH01042에 제시되어 있는 아미노산 서열을 코딩하는 핵산을 도입하는 것에 의해 SIRT3의 농도를 증가시키는 것이다.

[0163] 시르투인의 단백질 농도를 증가시키기 위하여 세포로 도입되는 핵산은 시르투인, 예컨대 SIRT1 및/또는 SIRT3 단백질의 서열과 약 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상 동일한 단백질을 코딩할 수 있다. 예를 들어, 단백질을 코딩하는 핵산은 SIRT1 (예컨대, 진뱅크 접근 번호 NM_012238) 및/또는 SIRT3 (예컨대, 진뱅크 접근 번호 BC001042) 단백질을 코딩하는 핵산과 약 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상 동일할 수 있다. 상기 핵산은, 바람직하게는 엄격한 하이브리드화 조건 하에서, 야생형 시르투인, 예를 들어 SIRT1 및/또는 SIRT3 단백질을 코딩하는 핵산에 하이브리드화되는 핵산일 수도 있다. 엄격한 하이브리드화 조건에는 65°C 에서 0.2×SSC에서의 하이브리드화 및 세척이 포함될 수 있다. 야생형 시르투인의 단편인 단백질과 같은 야생형 시르투인 단백질과 상이한 단백질을 코딩하는 핵산을 사용하는 경우, 상기 단백질은 바람직하게는 생물학적으로 활성으로서, 예를 들어 탈아세틸화를 할 수 있다. 생물학적으로 활성인 시르투인의 부분을 세포에서 발현하는 것이 필요할 뿐이다. 예를 들어, 진뱅크 접근 번호 NP_036370을 가지는 야생형 SIRT1과 상이한 단백질은 바람직하게는 그의 핵심 구조를 함유한다. 상기 핵심 구조는 종종 진뱅크 접근 번호 NM_012238의 뉴클레오타이드 237 내지 932에 의해 코딩되며 NAD 결합은 물론 기질 결합 도메인을 포함하는, 진뱅크 접근 번호 NP_036370의 아미노산 62-293을 지칭한다. SIRT1의 상기 핵심 도메인은 대략 진뱅크 접근 번호 NM_012238의 뉴클레오타이드 834 내지 1394에 의해 코딩되는 진뱅크 접근 번호 NP_036370의 아미노산 261 내지 447; 대략 진뱅크 접근 번호 NM_012238의 뉴클레오타이드 777 내지 1532에 의해 코딩되는 진뱅크 접근 번호 NP_036370의 아미노산 242 내지 493; 또는 대략 진뱅크 접근 번호 NM_012238의 뉴클레오타이드 813 내지 1538에 의해 코딩되는 진뱅크 접근 번호 NP_036370의 아미노산 254 내지 495를 지칭할 수도 있다. 단백질이 생물학적 기능, 예컨대 탈아세틸화 능력을 유지하는지의 여부는 당업계에 알려져 있는 방법에 따라 측정될 수 있다.

[0164] 소정 실시양태에서, 시르투인-조절 화합물을 사용한 질환 또는 장애의 감소, 예방 또는 치료 방법은 시르투인, 예컨대 인간 SIRT1, SIRT2 및/또는 SIRT3, 또는 그의 동종의 단백질 농도를 감소시키는 것을 포함할 수도 있다. 시르투인 단백질 농도를 감소시키는 것은 당업계에 알려져 있는 방법에 따라 달성될 수 있다. 예를 들어, 시르투인에 표적화된 siRNA, 안티센스 (antisense) 핵산 또는 리보자임이 세포에서 발현될 수 있다. 우성인 부정적 시르투인 돌연변이체, 예를 들어 탈아세틸화를 할 수 없는 돌연변이체가 사용될 수도 있다. 예를 들어, 문헌 [Luo et al. (2001) Cell 107:137]에 기재되어 있는 SIRT1의 돌연변이체 H363Y가 사용될 수 있다. 다르게는, 전사를 억제하는 작용제가 사용될 수 있다.

- [0165] 시르투인 단백질 농도의 조절 방법에는 또한 시르투인을 코딩하는 유전자의 전사를 조절하는 방법, 해당 mRNA를 안정화/불안정화하는 방법, 및 기타 당업계에 알려져 있는 방법들이 포함된다.
- [0166] **노화/스트레스**
- [0167] 한 실시양태에서, 본 발명은 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 본 발명의 시르투인-조절 화합물과 세포를 접촉시키는 것에 의해, 세포의 수명을 연장하거나, 세포의 증식 능력을 연장하거나, 세포의 노화를 느리게 하거나, 세포의 생존을 촉진하거나, 세포에서의 세포성 노화를 지연하거나, 칼로리 제한의 효과를 흉내 내거나, 스트레스에 대한 세포의 내성을 증가시키거나, 또는 세포의 세포자멸사를 예방하는 방법을 제공한다. 예시적인 실시양태에서, 상기 방법은 세포를 시르투인-활성화 화합물과 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0168] 본원에서 기재되는 방법은 세포, 특히 초대 세포 (primary cell) (즉, 생물체, 예를 들어 인간으로부터 수득되는 세포)가 세포 배양물에서 살아 유지될 수 있는 시간의 양을 증가시키기 위하여 사용될 수 있다. 배아 줄기 (ES) 세포 및 다능성 (pluripotent) 세포, 그리고 그로부터 분화된 세포가, 세포 또는 그의 자손을 더 긴 기간 동안 배양물에서 유지하기 위하여, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물로 처리될 수도 있다. 이와 같은 세포들은, 예를 들어 생체의 변형 후 대상체로의 이식에 사용될 수도 있다.
- [0169] 한 실시양태에서, 오랜 기간 동안 보존되고자 하는 세포는 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물로 처리될 수 있다. 상기 세포는 현탁액 (예를 들어, 혈액 세포, 혈청, 생물학적 성장 배지 등) 중에, 또는 조직 또는 장기 중에 존재할 수 있다. 예를 들어, 수혈을 목적으로 개체로부터 수집된 혈액이 혈액 세포를 더 오랜 기간 동안 보존하기 위하여, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물로 처리될 수 있다. 또한, 법의학적인 목적에 사용될 혈액이 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물을 사용하여 보존될 수도 있다. 그 수명을 연장하거나 세포자멸사로부터 보호하기 위하여 처리될 수 있는 기타 세포에는 소비용 세포, 예를 들어 비-인간 포유동물 유래의 세포 (예컨대, 고기) 또는 식물 세포 (예컨대, 야채)가 포함된다.
- [0170] 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 또한, 예를 들어 발달 및/또는 성장 과정을 변경, 지연 또는 촉진하기 위하여, 포유동물, 식물, 곤충 또는 미생물에서 발달기 및 성장기 동안에 적용될 수도 있다.
- [0171] 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은, 예를 들어 고형성 조직 이식편, 장기 이식물, 세포 현탁액, 줄기 세포, 골수 세포 등을 포함하여 이식 또는 세포 요법에 유용한 세포를 처리하는 데에 사용될 수 있다. 상기 세포 또는 조직은 자가이식편, 동종이식편, 동계이식편 또는 이종이식편일 수 있다. 상기 세포 또는 조직은 대상체로의 투여/이식 전에, 투여/이식과 동시에 및/또는 투여/이식 후에 시르투인-조절 화합물로 처리될 수 있다. 상기 세포 또는 조직은 공여 개체로부터의 세포의 제거 전에, 공여 개체로부터의 세포 또는 조직의 제거 후 생체외에서, 또는 수용자로의 이식 후에 처리될 수 있다. 예를 들어, 공여 또는 수용 개체는 시르투인-조절 화합물을 사용하여 전신적으로 처리될 수 있거나, 또는 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물을 사용하여 국소적으로 처리되는 세포/조직의 부분을 가질 수 있다. 소정 실시양태에서, 세포 또는 조직 (또는 공여/수용 개체)은, 예를 들어 면역억제제, 사이토킨, 혈관형성 인자 등과 같이, 이식편 생존을 연장시키는 데에 유용한 또 다른 치료제를 사용하여 추가적으로 처리될 수 있다.
- [0172] 또 다른 실시양태에서, 세포는, 예를 들어 그의 수명을 증가시키거나 세포자멸사를 예방하기 위하여, 생체내에서 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물로 처리될 수 있다. 예를 들어, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물을 사용하여 피부 또는 상피 세포를 처리하는 것에 의해, 피부가 노화 (예컨대, 주름 발생, 탄력 상실 등)로부터 보호될 수 있다. 예시적인 실시양태에서, 피부는 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물을 포함하는 제약 또는 화장품 조성물과 접촉된다. 본원에서 기재되는 방법에 따라 치료될 수 있는 예시적인 피부 병 또는 피부 병태로는 염증, 태양광 손상 또는 자연 노화와 관련되거나 그에 의해 야기되는 장애 또는 질환을 들 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물은 접촉 피부염 (자극성 접촉 피부염 및 알레르기성 접촉 피부염 포함), 아토피 피부염 (알레르기성 습진으로도 알려져 있음), 광선 각화증, 각질화 장애 (습진 포함), 수포성 포피박리 질환 (펜피구스 (penfigus) 포함), 박탈성 피부염, 지루성 피부염, 홍반 (다형 홍반 및 결절성 홍반 포함), 태양광 또는 기타 광원에 의해 야기되는 손상, 원판상 홍반 루푸스, 피부근염, 건선, 피부암 및 자연 노화의 작용의 예방 또는 치료에 효용을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은, 예를 들어 1도, 2도 또는 3도 화상 및/또는 열적, 화학적 또는 전기적 화상을 포함한 상처 및/

또는 화상의 치유를 촉진하기 위한 치료에 사용될 수 있다. 상기 제제는 피부 또는 점막 조직에 국소적으로 투여될 수 있다.

[0173] 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 하나 이상의 시르투인-조절 화합물을 포함하는 국소 제제는 예방용, 예컨대 화학예방용 (chemopreventive) 조성물로서 사용될 수도 있다. 화학예방용 방법에 사용되는 경우, 민감성 피부는 특정 개체에서의 임의의 가시적인 상태 전에 처리된다.

[0174] 시르투인-조절 화합물은 국소적으로 또는 전신적으로 대상체에게 전달될 수 있다. 한 실시양태에서, 시르투인-조절 화합물은 주사, 국소 제형 등에 의해 대상체의 조직 또는 장기에 국소적으로 전달된다.

[0175] 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 대상체에서의 세포성 노화에 의해 유도 또는 악화되는 질환 또는 병태의 치료 또는 예방; 예컨대 노화의 발병 후, 대상체의 노화 속도를 감소시키기 위한 방법; 대상체의 수명을 연장하기 위한 방법; 수명과 관련된 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 방법; 세포의 증식 능력과 관련된 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 방법; 및 세포 손상 또는 사멸에 기인하는 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 방법에 사용될 수 있다. 소정 실시양태에서, 상기 방법은 대상체의 수명을 짧게 하는 질환의 발생 속도를 감소시키는 것에 의해 작용하지는 않는다. 특정 실시양태에서, 방법은 암과 같은 질환에 의해 야기되는 치사율을 감소시키는 것에 의해 작용하지는 않는다.

[0176] 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은, 그의 세포의 수명을 일반적으로 증가시키고 그의 세포를 스트레스 및/또는 세포사멸사로부터 보호하기 위하여 대상체에게 투여될 수 있다. 본원에서 기재되는 화합물로 대상체를 치료하는 것은 대상체를 호르메시스 (hormesis), 즉 생물체에 유익하며 그의 수명을 연장할 수 있는 가벼운 스트레스에 적용하는 것과 유사한 것으로 여겨진다.

[0177] 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 노화 및 노화-관련 예후 또는 질환, 예컨대 뇌졸중, 심장 질환, 심부전, 관절염, 고혈압 및 알츠하이머병을 예방하기 위하여, 대상체에게 투여될 수 있다. 치료될 수 있는 다른 병태로는, 예를 들어 눈의 노화와 관련된 안과 장애, 예컨대 백내장, 녹내장 및 황반 변성을 들 수 있다. 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 또한 세포 사멸로부터 세포를 보호하기 위하여, 세포 사멸과 관련된 질환, 예를 들어 만성 질환의 치료를 위하여 대상체에게 투여될 수도 있다. 예시적인 질환으로는 신경성 세포 사멸, 뉴런성 기능장애, 또는 근육성 세포 사멸 또는 기능장애와 관련된 것들, 예컨대 파킨슨병, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증 및 근육 이영양증; AIDS; 전격성 간염; 뇌의 퇴행과 연관된 질환, 예컨대 크로이츠펠트-야콥병, 색소성 망막염 및 소뇌 퇴행; 재생불량성 빈혈과 같은 적수형성이상; 심근 경색증 및 뇌졸중과 같은 허혈성 질환; 알콜성 간염, B형 간염 및 C형 간염과 같은 간 질환; 골관절염과 같은 관절-질환; 죽상경화증; 탈모증; UV광으로 인한 피부 손상; 편평 태선; 피부의 위축; 백내장; 및 이식편 거부를 들 수 있다. 세포 사멸은 또한 수술, 약물 치료, 화학물질 노출 또는 방사선 노출에 의해 야기될 수도 있다.

[0178] 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 또한 급성 질환, 예컨대 장기 또는 조직 손상을 앓는 대상체, 예를 들어 뇌졸중 또는 심근 경색증을 앓는 대상체나 척수 손상을 앓는 대상체에게 투여될 수도 있다. 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 또한 알콜성 간을 복구하기 위하여 사용될 수도 있다.

[0179] 심혈관계 질환

[0180] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것에 의한, 심혈관계 질환의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다.

[0181] 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물을 사용하여 치료 또는 예방될 수 있는 심혈관계 질환으로는 심근병증 또는 심근염; 예컨대 특발성 심근병증, 대사 심근병증, 알콜성 심근병증, 약물-유도 심근병증, 허혈성 심근병증 및 고혈압성 심근병증을 들 수 있다. 역시 본원에서 기재되는 화합물 및 방법을 사용하여 치료가능 또는 예방가능한 것으로는 주요 혈관, 예컨대 대동맥, 관상 동맥, 경동맥, 뇌혈관 동맥, 신장 동맥, 장골 동맥, 대퇴 동맥 및 오금 동맥의 죽상 장애 (거대혈관 질환)이 있다. 치료 또는 예방될 수 있는 기타 혈관 질환으로는 혈소판 응집, 망막 세동맥, 사구체 세동맥, 신경벽 혈관, 심장 세동맥, 그리고 눈, 신장, 심장, 및 중추 및 말초 신경계의 연합 모세혈관상과 관련된 것들을 들 수 있다. 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 개체의 혈장에서 HDL 농도를 증가시키는 데에 사용될 수도 있다.

- [0182] 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 또 다른 장애로는, 예를 들어 관상동맥 중재술에 이은 재협착, 그리고 고밀도 및 저밀도 콜레스테롤의 비정상적인 농도와 관련된 장애를 들 수 있다.
- [0183] 한 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 또 다른 심혈관계 작용제와의 조합 치료제의 일부로서 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 항-부정맥제와의 조합 치료제의 일부로서 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 또 다른 심혈관계 작용제와의 조합 치료제의 일부로서 투여될 수 있다.
- [0184] **세포 사멸/암**
- [0185] 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 소정 용량의 방사선 또는 독소를 최근에 수용하였거나 수용할 가능성이 있는 대상체에게 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 상기 용량의 방사선 또는 독소는 직업-관련 또는 의료 절차의 일부로서 수용되는데, 예를 들어 예방적 수단으로서 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 방사선 또는 독소 노출은 의도하지 않게 수용된다. 이와 같은 경우, 세포사멸사 및 이어지는 급성 방사선 증후군의 발병을 억제하기 위하여, 상기 화합물은 바람직하게는 노출 후 가능한 한 신속하게 투여된다.
- [0186] 시르투인-조절 화합물은 암을 치료 및/또는 예방하는 데에 사용될 수도 있다. 소정 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 암을 치료 및/또는 예방하기 위하여 사용될 수 있다. 칼로리 제한이 암을 포함한 연령-관련 장애의 발병률의 감소에 연계되어 왔다. 따라서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성의 증가는, 예컨대 암과 같은 연령-관련 장애의 발병을 치료 및/또는 예방하는 데에 유용할 수 있다. 시르투인-조절 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 예시적인 암은, 뇌암 및 신장암; 유방암, 전립선암, 고환암 및 난소암을 포함한 호르몬-의존성 암; 림프종 및 백혈병이다. 고형 조양과 관련된 암에서, 조절 화합물은 종양에 직접 투여될 수 있다. 혈액 세포의 암, 예컨대 백혈병은 혈류 또는 골수에 조절 화합물을 투여하는 것에 의해 치료될 수 있다. 양성 세포 성장, 예컨대 사마귀 역시 치료될 수 있다. 치료될 수 있는 기타 질환으로는 자가면역 세포가 제거되어야 하는 자가면역 질환, 예를 들어 전신성 홍반 루푸스, 피부경화증 및 관절염을 들 수 있다. 헤르페스, HIV, 아데노바이러스 및 HTLV-1과 같은 바이러스 감염 관련 악성 및 양성 장애 역시 시르투인-조절 화합물의 투여에 의해 치료될 수 있다. 다르게는, 대상체로부터 세포를 수득하고, 생체외에서 처리하여 특정한 바람직하지 않은 세포, 예컨대 암 세포를 제거한 후, 다시 동일하거나 상이한 대상체에게 투여할 수 있다.
- [0187] 화학치료제가 항암 활성을 가지는 것으로 본원에서 기재되는 조절 화합물, 예를 들어 세포사멸사를 유도하는 화합물, 수명을 감소시키는 화합물, 또는 세포를 스트레스에 민감하게 하는 화합물과 공동-투여될 수 있다. 화학치료제는 세포 사멸을 유도하거나, 수명을 감소시키거나, 또는 스트레스에 대한 민감성을 증가시키는 것으로 본원에서 기재되는 시르투인-조절 화합물과 함께, 그 자체로써, 및/또는 다른 화학치료제와 함께 사용할 수 있다. 통상적인 화학치료제 이외에도, 본원에서 기재되는 시르투인-조절 화합물은 원치 않는 세포 증식에 기여하는 세포 구성요소의 발현을 억제하는 안티센스 RNA, RNAi 또는 기타 폴리뉴클레오티드와 함께 사용될 수도 있다.
- [0188] 시르투인-조절 화합물과 통상적인 화학치료제를 포함하는 조합 요법은, 상기 조합이 통상적인 화학치료제가 더 낮은 투여량에서 더 큰 효과를 발휘하도록 해주기 때문에, 당업계에 알려져 있는 조합 요법들에 비해 유리할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 화학치료제, 또는 통상적인 화학치료제 조합물의 유효 투여량 (ED₅₀)은, 시르투인-조절 화합물과 함께 사용되는 경우, 화학치료제 단독에서의 ED₅₀보다 2배 이상 더 적으며, 한층 더 바람직하게는 5배, 10배 또는 심지어는 25배 이상 더 적다. 역으로 말하면, 해당 화학치료제, 또는 해당 화학치료제 조합물의 치료 지수 (TI)는, 본원에서 기재되는 시르투인-조절 화합물과 함께 사용되는 경우, 통상적인 화학치료제 단독에서의 TI보다 2배 이상 더 크며, 한층 더 바람직하게는 5배, 10배 또는 심지어는 25배 이상 더 클 수 있다.
- [0189] **뉴런성 질환/장애**
- [0190] 소정 측면에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 신경퇴행성 질환, 및 중추 신경계 (CNS), 척수 또는 말초 신경계 (PNS)에 대한 외상성 또는 기계적 손상을 앓는 환자를 치료하는 데에 사용될 수 있다. 신경퇴행성 질환은 통상적으로 인간 뇌의 질량 및 부피의 감소를 수반하는데, 이것은 뇌 세포의 위축 및/또는 사멸로 인한 것일 수 있으며, 이는 건강한 사람에서 노화에 따른 것에 비해 훨씬 더 심하

다. 신경퇴행성 질환은 장기간의 정상적인 뇌 기능 후, 특정 뇌 영역의 진행성 퇴행 (예를 들어, 신경 세포 기능장애 및 사멸)으로 인하여, 점차적으로 발생할 수 있다. 다르게는, 신경퇴행성 질환은 외상 또는 독소와 관련된 것들과 같이, 빠르게 발병될 수 있다. 뇌 퇴행의 실제 발병은 임상적인 발현을 수년 앞설 수 있다. 신경퇴행성 질환의 예로는 알츠하이머병 (AD), 파킨슨병 (PD), 헌팅턴병 (HD), 근위축성 측삭 경화증 (ALS; 루 게릭 (Lou Gehrig's) 병), 미만성 루이 소체 질환, 무도병-유극적혈구증가증, 원발성 측삭 경화증, 안과 질환 (안과 신경염), 화학치료-유도 신경병증 (예컨대, 빈크리스틴 (vincristine), 파클리탁셀 (paclitaxel), 보르테조미브 (bortezomib)에서 기인), 당뇨병-유도 신경병증 및 프리드리히 운동실조를 들 수 있지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 하기에 기재되는 바와 같이 이러한 장애들 및 다른 것들을 치료하는 데에 사용될 수 있다.

[0191] AD는 기억 상실, 비정상적인 행동, 성격 변화 및 지적 능력의 감퇴로 이어지는 CNS 장애이다. 이러한 손실들은 특정 유형의 뇌 세포의 사멸, 그리고 그들 사이의 연결 및 그 지지 네트워크 (예컨대, 아교 세포)의 파괴와 관련된다. 초기 증상에는 최근 기억의 상실, 판단 오류 및 성격의 변화가 포함된다. PD는 조절되지 않는 신체 움직임, 경직, 떨림 및 운동장애로 이어지는 CNS 장애로서, 도파민을 생산하는 뇌 영역에서의 뇌 세포의 사멸과 관련된다. ALS (운동 뉴런 질환)는 뇌를 골격 근육과 연결하는 CNS의 구성요소인 운동 뉴런을 공격하는 CNS 장애이다.

[0192] HD는 조절되지 않는 움직임, 지적 능력의 상실 및 감정 장애를 야기하는 또 다른 신경퇴행성 질환이다. 테이-삭스병 및 샌드호프병은 β -헥소사미니다제에 대한 GM2 gangliosidosis 및 관련 당지질 기질이 신경계에 축적되어 급성 신경퇴행을 촉발하는 당지질 저장 질환이다.

[0193] 세포사멸사가 면역계에서 AIDS 발병기전에 역할을 한다는 것은 잘 알려져 있다. 그러나, HIV-1은 본 발명의 시르투인-조절 화합물에 의해 치료될 수 있는 신경계 질환도 유도한다.

[0194] 뉴런 상실은 인간의 크로이츠펠트-야콥병, 소의 BSE (광우병), 양과 염소의 스크래피 질환, 및 고양이의 고양이류 해면상 뇌병증 (FSE)과 같은 프리온 질환의 두드러진 특징이기도 하다. 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 이러한 상기 질환들로 인한 뉴런 상실을 치료 또는 예방하는 데에 유용할 수 있다.

[0195] 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 축삭병증을 수반하는 임의의 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위하여 사용될 수 있다. 말단 축삭병증은 말초 신경계 (PNS) 뉴런의 소정 대사 또는 독성 이상으로부터 초래되는 유형의 말초 신경병증이다. 그것은 대사 또는 독성 장애에 대한 신경의 가장 보편적인 응답으로서, 그 자체가 대사 질환, 예컨대 당뇨병, 신장 부전, 결핍 증후군, 예컨대 영양실조 및 알콜중독, 또는 독소나 약물의 작용에 의해 야기될 수 있다. 말단 축삭병증을 가지는 이들은 보통 대칭적인 장갑-스타킹 착용부위의 감각-운동 장애를 나타낸다. 심부 건 반사 및 자율 신경계 (ANS) 기능 역시 영향 부위에서 상실되거나 감소된다.

[0196] 당뇨병성 신경병증은 당뇨병과 관련된 신경병증성 장애이다. 당뇨병성 신경병증과 관련될 수 있는 비교적 통상적인 병태로는 제3 뇌신경 마비; 단신경병증; 다발성 단신경염; 당뇨병성 근위축증; 동통성 다발신경병증; 자율 신경병증; 및 흉복 신경병증을 들 수 있다.

[0197] 말초 신경병증은 신경의 질환 또는 전신성 질병의 부작용 중 어느 것에 의해 야기될 수 있는 말초 신경계의 신경 손상에 대한 의학 용어이다. 말초 신경병증의 주요 원인으로는 발작, 영양 결핍 및 HIV를 들 수 있지만, 당뇨병이 가장 가능성 있는 원인이다.

[0198] 예시적인 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 재발성 MS 및 단일증상 MS를 포함한 다발성 경화증 (MS), 및 예컨대 만성 염증 탈수초성 다발신경병증 (CIDP) 또는 그와 관련된 증상과 같은 기타 탈수초성 이상을 치료 또는 예방하는 데에 사용될 수 있다.

[0199] 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 질환으로 인한 외상, 손상 (외과적 시술 포함) 또는 환경적 외상 (예컨대, 신경독소, 알콜중독 등)을 포함하여, 신경에 대한 외상을 치료하는 데에 사용될 수 있다.

[0200] 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 또한 다양한 PNS 장애의 증상을 예방, 치료 및 완화하는 데에 유용할 수 있다. "말초 신경병증"이라는 용어는 뇌 및 척수 외부의 신경 - 말초 신경 - 이 손상된 광범위한 장애들을 포괄한다. 말초 신경병증은 말초 신경염으로도 지칭될 수 있거나, 또는 많

은 신경들이 포함되는 경우에는, 다발신경병증 또는 다발신경염이라는 용어가 사용될 수 있다.

- [0201] 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물을 사용하여 치료가능한 PNS 질환으로 는 당뇨병, 나병, 샤르코-마리-투스병, 길랑-바레 증후군 및 상완 신경총 신경병증 (상완 신경총의 목 및 제1 흉부 신경뿌리, 신경 줄기,삭 (cord) 및 말초 신경 구성요소의 질환)을 들 수 있다.
- [0202] 또 다른 실시양태에서, 시르투인 활성화 화합물은 폴리글루타민 질환을 치료 또는 예방하는 데에 사용될 수 있다. 대표적인 폴리글루타민 질환으로는 척수성 근육 위축 (케네디병), 헌팅톤병 (HD), 치아적색-팔리둘루이시안 (pallidolusian) 위축 (하우 리버 (Haw River) 증후군), 척수소뇌성 운동실조 유형 1, 척수소뇌성 운동실조 유형 2, 척수소뇌성 운동실조 유형 3 (마차도-요셉병), 척수소뇌성 운동실조 유형 6, 척수소뇌성 운동실조 유형 7 및 척수소뇌성 운동실조 유형 17을 들 수 있다.
- [0203] 소정 실시양태에서, 본 발명은 세포로의 혈류 감소에 응답하는 손상을 예방하기 위하여 중추 신경계 세포를 치료하는 방법을 제공한다. 통상적으로, 예방될 수 있는 손상의 중증도는 주로 세포로의 혈류 감소의 정도 및 감소 기간에 따라 달라질 것이다. 한 실시양태에서, 세포자멸사성 또는 괴사성 세포 사멸이 예방될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 세포독성 부종 또는 중추 신경계 조직 무산소혈증과 같은 허혈-매개 손상이 예방될 수 있다. 각 실시양태에서, 중추 신경계 세포는 척수 세포 또는 뇌 세포일 수 있다.
- [0204] 또 다른 측면은 중추 신경계 허혈 병태를 치료하기 위하여 대상체에게 시르투인 활성화 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 수많은 중추 신경계 허혈 상태가 본원에서 기재되는 시르투인 활성화 화합물에 의해 치료될 수 있다. 한 실시양태에서, 상기 허혈 병태는 세포자멸사성 또는 괴사성 세포 사멸, 세포독성 부종 또는 중추 신경계 조직 무산소증과 같은 소정 유형의 허혈성 중추 신경계 손상으로 이어지는 뇌졸중이다. 뇌졸중은 뇌의 소정 영역에 충격을 주거나, 또는 뇌졸중의 발생으로 이어진다고 통상적으로 알려져 있는 임의의 병인에 의해 야기될 수 있다. 이와 같은 실시양태의 한 가지 대안에서, 상기 뇌졸중은 뇌 줄기 뇌졸중이다. 이와 같은 실시양태의 또 다른 대안에서, 뇌졸중은 소뇌 뇌졸중이다. 또 다른 실시양태에서, 뇌졸중은 색전성 뇌졸중이다. 또 다른 대안에서, 뇌졸중은 출혈성 뇌졸중일 수 있다. 추가 실시양태에서, 뇌졸중은 혈전성 뇌졸중이다.
- [0205] 또 다른 측면에서, 시르투인 활성화 화합물은 중추 신경계 허혈성 병태에 이어지는 허혈 중심부의 경색 크기를 감소시키기 위하여 투여될 수 있다. 또한, 시르투인 활성화 화합물은 유익하게도, 중추 신경계 허혈성 병태에 이어지는 허혈 반음영 또는 전이 영역의 크기를 감소시키기 위하여 투여될 수도 있다.
- [0206] 한 실시양태에서, 조합 약물 요법은 신경퇴행성 장애 또는 이러한 병태들과 관련된 속발성 병태의 치료 또는 예방을 위한 약물 또는 화합물을 포함할 수 있다. 따라서, 조합 약물 요법은 하나 이상의 시르투인 활성화제와 하나 이상의 항-신경퇴행성제를 포함할 수 있다.
- [0207] **혈액 응고 장애**
- [0208] 다른 측면에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 혈액 응고 장애 (또는 지혈 장애)를 치료 또는 예방하기 위하여 사용될 수 있다. 본원에서 호환가능하게 사용되는 "지혈", "혈액 응고 (blood coagulation)" 및 "혈액 응고 (blood clotting)"라는 용어는 혈관수축 및 응고의 생리학적 특성을 포함한 출혈의 조절을 지칭한다. 혈액 응고는 손상, 염증, 질환, 선천성 결손, 기능장애 또는 기타 파괴 후 포유동물 순환의 보전성을 유지하는 것을 돕는다. 또한, 혈액 응고체의 형성은 손상의 경우에 출혈을 제한하기도 하지만 (지혈), 중요 동맥 또는 정맥의 폐색에 의한 죽상경화 질환의 맥락에서는 심각한 장기 손상 및 사망으로 이어질 수 있다. 따라서, 혈전은 잘못된 시간 및 장소에서의 혈액 응고체 형성이다.
- [0209] 따라서, 본 발명은 심근 경색증, 뇌졸중, 말초 동맥 질환에 의한 사지 상실 또는 폐 색전증과 같은 혈액 응고 장애를 예방 또는 치료하기 위하여, 혈액 응고체의 형성을 억제하는 것을 목표로 하는 항응고 및 항혈전 치료를 제공한다.
- [0210] 본원에서 호환가능하게 사용되는 "지혈을 조정하는 것 또는 그의 조정" 및 "지혈을 조절하는 것 또는 그의 조절"에는 지혈의 유도 (예컨대, 자극하거나 증가시키는 것)는 물론 지혈의 억제 (예컨대, 감축하거나 감소시키는 것)가 포함된다.
- [0211] 한 측면에서, 본 발명은 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물을 투여하는 것에 의해, 대상체에서 지혈을 감소시키거나 억제하는 방법을 제공한다. 본원에서 사용되는 조성물 및 방법은 혈전성 장애의 치료 또는 예방에 유용하다. 본원에서 사용되는 "혈전성 장애"라는 용어에는 과도하거나 원치 않는 응고 또는 혈전성 활성, 또는 과다응고 상태를 특징으로 하는 임의의 장애 또는 병태가 포함된다. 혈전성

장애에는 혈소판 부착 및 혈전 형성을 수반하는 질환 또는 장애가 포함되며, 증가된 혈전 형성 경향, 예를 들어 증가된 혈전 수, 이른 연령에서의 혈전증, 혈전증에 대한 가족성 경향 및 비정상적인 부위에서의 혈전증으로서 발현될 수 있다.

[0212] 또 다른 실시양태에서, 조합 약물 요법은 혈액 응고 장애 또는 이러한 병태들과 관련된 속발성 병태의 치료 또는 예방을 위한 약물 또는 화합물을 포함할 수 있다. 따라서, 조합 약물 요법은 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 하나 이상의 시르투인-조절 화합물과 하나 이상의 항-응고 또는 항-혈전증제를 포함할 수 있다.

[0213] 체중 조절

[0214] 또 다른 측면에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 대상체에서의 체중 증가 또는 비만증을 치료 또는 예방하는 데에 사용될 수 있다. 예를 들어, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은, 예컨대 유전성 비만증, 식이성 비만증, 호르몬 관련 비만증, 약제의 투여와 관련된 비만증을 치료 또는 예방하기 위하여, 대상체의 체중을 감소시키기 위하여, 또는 대상체에서의 체중 증가를 감소시키거나 예방하기 위하여 사용될 수 있다. 이와 같은 치료를 필요로 하는 대상체는, 비만이거나, 비만이 될 가능성이 있거나, 과체중이거나 또는 과체중이 될 가능성이 있는 대상체일 수 있다. 비만 또는 과체중이 될 가능성이 있는 대상체는, 예를 들어 가족력, 유전학, 식이, 활동 수준, 약제 흡입 또는 이들의 다양한 조합을 기준으로 식별될 수 있다.

[0215] 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 대상체에서의 체중 감소를 촉진하는 것에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 다양한 기타 질환 및 병태를 앓는 대상체에게 투여될 수 있다. 이와 같은 질환으로는, 예를 들어 고도 혈압, 고혈압, 고도 혈중 콜레스테롤, 이상지질혈증, 유형 2 당뇨병, 인슐린 내성, 글루코스 불내성, 고인슐린혈증, 관상 심장 질환, 협심증, 울혈성 심부전, 뇌졸중, 담석, 담낭염 및 담석증, 통풍, 골관절염, 폐쇄성 수면 무호흡 및 호흡 이상, 일부 유형의 암 (예컨대, 자궁내막암, 유방암, 전립선암 및 결장암), 임신 합병증, 불량한 여성 생식 보건 (예컨대, 월경 불순, 불임증, 불규칙 배란), 방광 조절 이상 (예컨대, 스트레스성 요실금); 요산 신석증; 심리학적인 장애 (예컨대, 우울증, 섭식 장애, 왜곡된 신체상 및 낮은 자존심)를 들 수 있다. 마지막으로, AIDS에 걸린 환자는 AIDS에 대한 조합 치료에 응답하여 지방이영양증 또는 인슐린 내성이 발병될 수 있다.

[0216] 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 생체외인지 또는 생체내인지 여부에 관계없이 지방형성 또는 지방 세포 분화를 억제하는 데에 사용될 수 있다. 이와 같은 방법은 비만증을 치료 또는 예방하는 데에 사용될 수 있다.

[0217] 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 식욕을 감소시키고/거나 포만을 증가시킴으로써, 체중 감소 또는 체중 증가의 방지를 야기하는 데에 사용될 수 있다. 이와 같은 치료를 필요로 하는 대상체는 과체중이거나 비만인 대상체, 또는 과체중이나 비만이 될 가능성이 있는 대상체일 수 있다. 상기 방법은 일정 용량을 예컨대 환약의 형태로 대상체에게 매일, 또는 격일로, 또는 주당 1회 투여하는 것을 포함할 수 있다. 상기 용량은 "식욕 감소 용량"일 수 있다.

[0218] 대표적인 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 체중 증가 또는 비만증을 치료 또는 예방하기 위한 조합 치료로서 투여될 수 있다. 예를 들어, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 하나 이상의 시르투인-조절 화합물은 하나 이상의 항-비만증제와 함께 투여할 수 있다.

[0219] 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 약물-유도 체중 증가를 감소시키기 위하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 식욕을 자극하거나 체중 증가, 특히 수분 저류가 아닌 다른 인자에 기인하는 체중 증가를 야기할 수 있는 약제와의 조합 치료로서 투여될 수 있다.

[0220] 대사 장애/당뇨병

[0221] 또 다른 측면에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 인슐린-내성, 당뇨병전증 상태, 유형 II 당뇨병 및/또는 그의 합병증과 같은 대사 장애를 치료 또는 예방하는 데에 사용될 수 있다. 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물의 투여는 대상체에서 인슐린 민감성을 증가시키고/거나 인슐린 농도를 감소시킬 수 있다. 이와 같은 치료를 필요로 하는 대상체는 인슐린 내성 또는 유형 II 당뇨병의 기타 전구 증상을 가지거나, 유형 II 당뇨병을 가지거나, 또는 이러한 병태들 중

어느 것이 발병할 가능성이 있는 대상체일 수 있다. 예를 들어, 상기 대상체는 고지혈증, 지방형성이상 (dyslipogenesis), 고콜레스테롤혈증, 글루코스 내성 부전, 고도의 혈중 글루코스당 농도, 기타 징후의 증후군 X, 고혈압, 죽상경화증 및 지방이영양증과 같이, 예컨대 고도의 인슐린 순환 농도를 가지는 인슐린 내성 및/또는 관련 병태를 가지는 대상체일 수 있다.

[0222] 대표적인 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 대사 장애를 치료 또는 예방하기 위한 조합 치료로서 투여될 수 있다. 예를 들어, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 하나 이상의 시르투인-조절 화합물은 하나 이상의 항-당뇨병제와 함께 투여할 수 있다.

[0223] 염증성 질환

[0224] 다른 측면에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 염증과 관련된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위하여 사용될 수 있다. 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 염증의 개시 발병 전에, 그 때에, 또는 그 후에 투여될 수 있다. 예방적으로 사용되는 경우, 화합물은 바람직하게는 임의의 염증성 응답 또는 증상에 앞서 제공된다. 화합물의 투여는 염증성 응답 또는 증상을 예방하거나 약화시킬 수 있다.

[0225] 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 천식, 기관지염, 폐 섬유증, 알레르기성 비염, 산소 독성, 폐기종, 만성 기관지염, 급성 호흡 곤란 증후군 및 임의의 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD)을 포함한 알레르기 및 호흡기 병태를 치료 또는 예방하기 위하여 사용될 수 있다. 상기 화합물은 B형 간염 및 C형 간염을 포함한 만성 간염 감염을 치료하기 위하여 사용될 수 있다.

[0226] 또한, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 류마티스성 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염을 비롯한 관절염, 및 또한 장기-조직 자가면역 질환 (예컨대, 레이노 증후군), 궤양성 대장염, 크론 질환, 구강 점막염, 피부경화증, 중증 근무력증, 이식 거부, 내독소 쇼크, 패혈증, 건선, 습진, 피부염, 다발성 경화증, 자가면역 갑상선염, 포도막염, 전신성 홍반 루푸스, 에디슨병, 자가면역 다분비선 질환 (자가면역 다분비선 증후군으로도 알려져 있음) 및 그레이브병과 같은, 자가면역 질환 및/또는 자가면역 질환과 관련된 염증을 치료하기 위하여 사용될 수 있다.

[0227] 특정 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 하나 이상의 시르투인-조절 화합물은 단독으로 또는 염증을 치료 또는 예방하는 데에 유용한 다른 화합물과 함께 투여할 수 있다.

[0228] 홍조

[0229] 또 다른 측면에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 홍조, 및/또는 장애의 증상인 열감의 발생 또는 중증도를 감소시키는 데에 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 방법은 암 환자에게서 홍조 및/또는 열감의 발생 또는 중증도를 감소시키기 위하여, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물을 단독으로 또는 다른 작용제와 함께 사용하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 방법은 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물의, 폐경기 및 폐경 후 여성에서 홍조 및/또는 열감의 발생 또는 중증도를 감소시키기 위한 용도를 제공한다.

[0230] 또 다른 측면에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 또 다른 약물 치료의 부작용, 예컨대 약물-유도 홍조인 홍조 및/또는 열감의 발생 또는 중증도를 감소시키기 위한 요법으로서 사용될 수 있다. 소정 실시양태에서, 약물-유도 홍조를 치료 및/또는 예방하기 위한 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 하나 이상의 홍조 유도 화합물 및 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 하나 이상의 시르투인-조절 화합물을 포함하는 제제를 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 약물 유도 홍조를 치료하기 위한 방법은 홍조를 유도하는 하나 이상의 화합물과 하나 이상의 시르투인-조절 화합물을 별도로 투여하는 것을 포함하는데, 예를 들어 여기서 상기 시르투인-조절 화합물과 홍조 유도제는 하나의 조성물로 제제화되지 않은 것이다. 별도의 제제를 사용하는 경우, 시르투인-조절 화합물은 (1) 홍조 유도제의 투여와 동시에, (2) 간헐적으로 홍조 유도제와 함께, (3) 홍조 유도제의 투여에 대하여 시차로, (4) 홍조 유도제의 투여 전에, (5) 홍조 유도제의 투여에 이어서, 그리고 (6) 이들의 다양한 조합으로 투여될 수 있다. 예시적인 홍조 유도제로는, 예를 들어 니아신, 팔록시펜, 항우울제, 항정신병제, 화학치료제, 칼슘 채널 차단제 및 항생제를 들 수 있다.

[0231] 한 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 혈관확장제 또는 항고지혈증제 (antilipemic agent) (항콜레스테롤혈증제 및 친지방제 포함)의 홍조 부작용을 감소시키기 위하여 사용될 수 있다. 예시적인 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절

화합물은 니아신의 투여와 관련된 홍조를 감소시키기 위하여 사용될 수 있다.

[0232] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 홍조 부작용이 감소된 고지혈증의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다. 또 다른 대표적인 실시양태에서, 상기 방법은 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물의, 탈옥시펜의 홍조 부작용을 감소시키기 위한 용도를 포함한다. 또 다른 대표적인 실시양태에서, 상기 방법은 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물의, 항우울제 또는 항정신병제의 홍조 부작용을 감소시키기 위한 용도를 포함한다. 예를 들어, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 세로토닌 재흡수 억제제 또는 5HT₂ 수용체 길항제와 함께 (별도로, 또는 함께 투여) 사용될 수 있다.

[0233] 특정 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 홍조를 감소시키기 위하여, 세로토닌 재흡수 억제제 (SRI)를 사용한 치료의 일부로서 사용될 수 있다. 또 다른 대표적인 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 시클로포스파미드 및 타목시펜과 같은 화학치료제의 홍조 부작용을 감소시키기 위하여 사용될 수 있다.

[0234] 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 암로디핀과 같은 칼슘 채널 차단제의 홍조 부작용을 감소시키기 위하여 사용될 수 있다.

[0235] 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 항생제의 홍조 부작용을 감소시키기 위하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 레보플록사신과 조합되어 사용될 수 있다.

[0236] 안과 장애

[0237] 본 발명의 한 측면은 본원에서 개시되는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 전구약물 또는 대사 유도체로부터 선택되는 치료 투여량의 시르투인 조절제를 환자에게 투여하는 것에 의한, 시력 손상의 억제, 감소 또는 다르게는 치료 방법이다.

[0238] 본 발명의 소정 측면에서, 상기 시력 손상은 시신경 또는 중추 신경계의 손상에 의해 야기된다. 특정 실시양태에서, 시신경 손상은 녹내장에 의해 생성되는 것과 같은 높은 안압에 의해 야기된다. 다른 특정 실시양태에서, 시신경 손상은 시신경염에서와 같이 종종 감염 또는 면역 (예를 들어, 자가면역) 응답과 관련되는 신경의 종창 (swelling)에 의해 야기된다.

[0239] 본 발명의 소정 측면에서, 상기 시력 손상은 망막 손상에 의해 야기된다. 특정 실시양태에서, 망막 손상은 눈으로 가는 혈류에서의 장애 (예컨대, 동맥경화증, 혈관염)에 의해 야기된다. 특정 실시양태에서, 망막 손상은 황반의 파괴 (예컨대, 삼출성 또는 비-삼출성 황반 변성)에 의해 야기된다.

[0240] 예시적인 망막 질환으로는 삼출성 연령 관련 황반 변성, 비삼출성 연령 관련 황반 변성, 망막의 전자 보형물 및 RPE 이식 연령 관련 황반 변성, 급성 다초점 관형 색소 상피병증, 급성 망막 괴사, 베스트병, 분지 망막 동맥 폐색, 분지 망막 정맥 폐색, 압 관련 및 연관 자가면역 망막병증, 중추 망막 동맥 폐색, 중추 망막 정맥 폐색, 중추 장액 맥락망막병증, 일스병, 황반외막 (Epimacular Membrane), 격자 변성, 대혈관류, 당뇨병성 황반 부종, 어빈-가스 황반 부종, 황반 원공, 망막하 신생혈관막, 미만성 단안 아급성 시신경망막염, 비인공수정체 낭포 황반 부종, 추정 안과 히스토플라스마 증후군, 삼출성 망막 박리, 수술후 망막 박리, 증식성 망막 박리, 열공 망막 박리, 건인 망막 박리, 색소성 망막염, CMV 망막염, 망막모세포종, 미숙아 망막병증, 산탄 망막병증, 배경 당뇨병성 망막병증, 증식성 당뇨병성 망막병증, 혈색소병증성 망막병증, 푸르처 망막병증, 발살바 망막병증, 소아 망막층간분리, 노인성 망막층간분리, 터슨 증후군 및 백반 증후군을 들 수 있다.

[0241] 다른 예시적인 질환으로는 안과 세균 감염 (예컨대, 결막염, 각막염, 결핵, 매독, 임질), 바이러스 감염 (예컨대, 안과 단순 헤르페스 바이러스, 수두 대상포진 바이러스, 시토메갈로바이러스 망막염, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV))은 물론, HIV 또는 기타 HIV-관련 및 기타 면역결핍-관련 안과 질환에 속발성인 진행성 외부 망막 괴사를 들 수 있다. 또한, 안과 질환으로는 균류 감염 (예컨대, 칸디다 맥락막염, 히스토플라스마증), 원생동물 감염 (예컨대, 톡소플라스마증) 및 안과 톡소카라증 및 사르코이드증과 같은 기타의 것들을 들 수 있다.

[0242] 본 발명의 한 측면은 치료 투여량의 본원에서 개시되는 시르투인 조절제를 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것에 의한, 화학치료 약물 (예컨대, 신경독성 약물, 스테로이드와 같이 안압을 상승시키는 약물)을 사용한 치료를 받는 대상체에서의 시력 손상의 억제, 감소 또는 치료 방법이다.

[0243] 본 발명의 또 다른 측면은 치료 투여량의 본원에서 개시되는 시르투인 조절제를 치료를 필요로 하는 대상체에게

투여하는 것에 의한, 안과 수술, 또는 척수 수술과 같이 엎드린 자세에서 수행되는 기타 수술을 포함하여, 수술을 받는 대상체에서의 시력 손상의 억제, 감소 또는 치료 방법이다. 안과 수술에는 백내장, 홍채절개 및 수정체 대체가 포함된다.

[0244] 본 발명의 또 다른 측면은 치료 투여량의 본원에서 개시되는 시르투인 조절제를 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것에 의한, 백내장, 건안, 연령-관련 황반 변성 (AMD), 망막 손상 등을 포함한 연령 관련 안과 질환의 억제 및 예방적 치료를 포함한 치료이다.

[0245] 본 발명의 또 다른 측면은 치료 투여량의 본원에서 개시되는 시르투인 조절제를 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것에 의한, 스트레스, 화학적 손상 또는 방사선에 의해 야기되는 눈 손상의 예방 또는 치료이다. 눈의 방사선 또는 전자기 손상에는 CRT, 또는 태양광이나 UV에 대한 노출에 의해 야기되는 것이 포함될 수 있다.

[0246] 한 실시양태에서, 조합 약물 요법은 안과 장애 또는 이러한 상태와 관련된 속발성 병태의 치료 또는 예방을 위한 약물 또는 화합물을 포함할 수 있다. 따라서, 조합 약물 요법은 하나 이상의 시르투인 활성화제, 및 안과 장애의 치료를 위한 하나 이상의 치료제를 포함할 수 있다.

[0247] 한 실시양태에서, 시르투인 조절제는 안압을 감소시키기 위한 치료와 함께 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 시르투인 조절제는 녹내장을 치료 및/또는 예방하기 위한 치료와 함께 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 시르투인 조절제는 시신경염을 치료 및/또는 예방하기 위한 치료와 함께 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 시르투인 조절제는 CMV 망막병증을 치료 및/또는 예방하기 위한 치료와 함께 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 시르투인 조절제는 다발성 경화증을 치료 및/또는 예방하기 위한 치료와 함께 투여될 수 있다.

[0248] 미토콘드리아-관련 질환 및 장애

[0249] 소정 실시양태에서, 본 발명은 증가된 미토콘드리아 활성으로부터 이익을 얻게 되는 질환 또는 장애의 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료 유효량의 시르투인 활성화 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 증가된 미토콘드리아 활성은 전체적인 미토콘드리아 수는 유지하면서도 미토콘드리아 활성을 증가시키는 것 (예를 들어, 미토콘드리아 질량), 미토콘드리아의 수를 증가시킴으로써 미토콘드리아 활성을 증가시키는 것 (예를 들어, 미토콘드리아 생물생성을 자극하는 것에 의해), 또는 이들의 조합을 지칭한다. 소정 실시양태에서, 증가된 미토콘드리아 활성으로부터 이익을 얻게 되는 질환 및 장애에는 미토콘드리아 기능장애와 관련된 질환 또는 장애가 포함된다.

[0250] 소정 실시양태에서, 증가된 미토콘드리아 활성으로부터 이익을 얻게 되는 질환 또는 장애의 치료 방법은 미토콘드리아 기능장애로 고통받는 대상체를 식별하는 것을 포함할 수 있다. 미토콘드리아 기능장애의 진단 방법은 분자 유전학적, 병리학적 및/또는 생화학적 분석을 포함할 수 있다. 미토콘드리아 기능장애와 관련된 질환 및 장애에는 포유동물에서 미토콘드리아 호흡 사슬 활성의 결핍이 해당 질환 또는 장애의 병태생리의 발병에 기여하는 질환 및 장애가 포함된다. 일반적으로, 증가된 미토콘드리아 활성으로부터 이익을 얻게 되는 질환 또는 장애로는 예를 들어 자유 라디칼 매개 산화성 손상이 조직 변성으로 이어지는 질환, 세포가 부적절하게 세포자멸사를 당하는 질환, 및 세포가 세포자멸사되는 데에 실패하는 질환을 들 수 있다.

[0251] 소정 실시양태에서, 본 발명은 예를 들어 미토콘드리아 기능장애를 치료하는 데에 유용한 작용제 또는 미토콘드리아 기능장애를 수반하는 질환 또는 장애와 관련된 증상을 감소시키는 데에 유용한 작용제와 같은 또 다른 치료제와 함께, 하나 이상의 시르투인 활성화 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 증가된 미토콘드리아 활성으로부터 이익을 얻게 되는 질환 또는 장애의 치료 방법을 제공한다.

[0252] 예시적인 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 시르투인 활성화 화합물을 대상체에게 투여하는 것에 의한, 증가된 미토콘드리아 활성으로부터 이익을 얻게 되는 질환 또는 장애의 치료 방법을 제공한다. 예시적인 질환 또는 장애로는, 예를 들어 신경근육 장애 (예를 들어, 프리드리히 운동실조, 근육 이영양증, 다발성 경화증 등), 뉴런성 불안정 장애 (예를 들어, 발작 장애, 편두통 등), 발달 지연, 신경퇴행성 장애 (예를 들어, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증 등), 허혈, 신장 세뇨관 산증, 연령-관련 신경퇴행 및 인지 저하, 화학치료 피로, 연령-관련 또는 화학치료-유도 폐경 또는 월경 주기 또는 배란의 불순, 미토콘드리아 근육병증, 미토콘드리아 손상 (예를 들어, 칼슘 축적, 흥분독성, 산화 질소 노출, 저산소증 등), 및 미토콘드리아 탈조절 (deregulation)을 들 수 있다.

[0253] 근육 이영양증은 뒤센형 (Duchenne) 근육 이영양증과 같이, 종종 골격 근육의 위축 및 심근 기능장애를 초래하는 신경근육 구조 및 기능의 황폐를 수반하는 질환 족을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 시르투인 활성화 화합물은 근육 이영양증을 가지는 환자에서 근육 기능 능력의 저하 속도를 감소시키고, 근육 기능 상태를 향상시키

는 데에 사용될 수 있다.

[0254] 소정 실시양태에서, 시르투인 조절 화합물은 미토콘드리아 근육병증을 치료하는 데에 유용할 수 있다. 미토콘드리아 근육병증은 경증의 천천히 진행되는 안외 근육의 약화에서부터 중증의 치명적인 유아성 근육병증 및 다계통 뇌근육병증까지의 범위이다. 일부 증후군들이 한정되어 있으며, 일부는 그 사이에 겹친다. 근육에 영향을 주는 확립된 증후군으로는 진행성 외부 눈근육마비, 컨스-세이어 증후군 (눈근육마비, 색소성 망막병증, 심장 전도 장애, 소뇌성 운동실조 및 감각신경성 난청을 가짐), MELAS 증후군 (미토콘드리아 뇌근육병증, 락트산 산증 및 뇌졸중-유사 에피소드), MERFF 증후군 (근대간성 간질 및 불균일 적색근 섬유), 사지-대 분포 약화 및 유아성 근육병증 (양성 또는 중증 및 치명적)을 들 수 있다.

[0255] 소정 실시양태에서, 시르투인 활성화 화합물은 칼슘 축적, 흥분독성, 산화 질소 노출, 약물 유도 독성 손상 또는 저산소증에 기인하는 독성 손상과 같은 미토콘드리아의 독성 손상을 앓는 환자를 치료하는 데에 유용할 수 있다.

[0256] 소정 실시양태에서, 시르투인 활성화 화합물은 미토콘드리아 탈조절과 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 데에 유용할 수 있다.

[0257] 근육 수행능

[0258] 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 시르투인 활성화 화합물을 투여하는 것에 의한 근육 수행능의 향상 방법을 제공한다. 예를 들어, 시르투인 활성화 화합물은 신체적 지구력 (예컨대, 운동, 신체 노동, 스포츠 활동 등과 같은 신체적 임무를 수행하는 능력)을 향상시키거나, 신체적 피로를 억제 또는 지연하거나, 혈중 산소 농도를 향상시키거나, 건강한 개체에서의 에너지를 향상시키거나, 작업 용량 및 지구력을 향상시키거나, 근육 피로를 감소시키거나, 스트레스를 감소시키거나, 심장 및 심혈관계 기능을 향상시키거나, 성적 능력을 향상시키거나, 근육 ATP 농도를 증가시키고/거나 혈중 락트산을 감소시키는 데에 유용할 수 있다. 소정 실시양태에서, 상기 방법은, 미토콘드리아 활성을 증가시키거나, 미토콘드리아 생물생성을 증가시키고/거나 미토콘드리아 질량을 증가시키는, 소정량의 시르투인 활성화 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0259] 스포츠 수행능은 스포츠 활동에 참여할 때의 운동선수 근육의 수행 능력을 지칭한다. 향상된 스포츠 수행능, 강도, 속도 및 지구력은 근육 수축 강도의 증가, 근육 수축 범위의 증가, 자극과 수축 사이의 근육 반응 시간의 단축으로써 측정된다. 운동선수는, 예를 들어 보디 빌더, 사이클선수, 장거리 달리기선수, 단거리 달리기 선수 등과 같이, 소정 수준의 스포츠에 참여하여 그의 수행능에서 향상된 수준의 강도, 속도 및 지구력을 달성하고자 하는 개체를 지칭한다. 향상된 스포츠 수행능은 근육 피로를 극복하는 능력, 더 긴 시간 기간 동안 활동을 유지하는 능력, 및 더욱 효과적인 연습을 하는 것으로 발현된다.

[0260] 운동선수 근육 수행능의 장에서는, 연장된 기간 동안 더 높은 수준의 내성으로 경쟁 또는 훈련하는 것을 가능케 하는 상태를 생성시키는 것이 바람직하다.

[0261] 본 발명의 방법은 급성 근육감소증 (sarcopenia), 예를 들어 화상, 장기 요양, 사지 고정, 또는 주요 흉부, 복부 및/또는 정형외과 수술과 관련된 근육 위축 및/또는 악액질을 포함한 근육 관련 병리학적 병태의 치료에도 효과적일 것으로 생각된다.

[0262] 소정 실시양태에서, 본 발명은 시르투인 조절제를 포함하는 신규식이 조성물, 그의 제조 방법, 및 스포츠 수행능의 향상을 위한 상기 조성물의 사용 방법을 제공한다. 그에 따라, 지구력을 필요로 하는 스포츠 및 반복적인 근육 활동을 필요로 하는 노동을 포함한 광범위하게 정의되는 활동에 관련되는 사람들을 위하여, 신체적 지구력을 향상시키고/거나 신체적 피로를 억제하는 작용을 가지는 치료 조성물, 식품 및 음료가 제공된다. 상기 식이 조성물은 전해질, 카페인, 비타민, 탄수화물 등을 추가적으로 포함할 수 있다.

[0263] 기타 용도

[0264] 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 바이러스 감염 (예컨대, 인플루엔자, 헤르페스 또는 파필로마 바이러스에 의한 감염)을 치료 또는 예방하는 데에, 또는 항균제로서 사용될 수 있다. 소정 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 바이러스 질환의 치료를 위한 또 다른 치료제와의 조합 약물 치료의 일부로서 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 또 다른 항균제와의 조합 약물 치료의 일부로서 투여될 수 있다.

[0265] 본원에서 기재되는 바와 같이 치료될 수 있는 대상체로는 포유동물, 예를 들어 인간, 양과, 소과, 말과,

돼지과, 개과, 고양이과, 비-인간 영장류, 마우스 및 래트와 같은 진핵생물을 들 수 있다. 치료될 수 있는 세포로는, 예를 들어 상기 기재된 대상체 유래의 진핵 세포, 또는 식물 세포, 효모 세포, 및 원핵 세포, 예를 들어 세균 세포를 들 수 있다. 예를 들어, 조절 화합물은 사육 조건을 더 오래 견디는 그의 능력을 향상시키기 위하여 사육 동물에게 투여될 수 있다.

[0266] 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 식물에서 수명, 스트레스 내성 및 세포자멸사에 대한 내성을 증가시키기 위하여 사용될 수도 있다. 한 실시양태에서, 화합물은 예컨대 주기적인 기준으로 식물에, 또는 군류에 적용된다. 또 다른 실시양태에서는, 식물이 화합물을 생산하도록 유전적으로 변형된다. 또 다른 실시양태에서는, 식물 및 과일이 선박운송 동안의 손상에 대한 내성을 증가시키기 위하여, 수확 및 선적 전에 화합물로 처리된다. 식물 종자가, 예를 들어 그것의 보존을 위하여, 본원에서 기재되는 화합물과 접촉될 수도 있다.

[0267] 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 효모 세포에서 수명을 조절하는 데에 사용될 수 있다. 효모 세포의 수명이 연장되는 것이 바람직할 수 있는 상황에는 효모가 사용되는 임의의 과정, 예를 들면 맥주, 요구르트 및 빵류의 물품, 예컨대 빵을 제조하는 것이 포함된다. 연장된 수명을 가지는 효모의 사용은 더 적은 효모를 사용하는 것, 또는 효모가 더 긴 시간 기간 동안 활성이도록 하는 것으로 이어질 수 있다. 제조함에 의해 단백질을 생산하는 데에 사용되는 효모 또는 기타 포유동물 세포가 본원에서 기재되는 바와 같이 처리될 수도 있다.

[0268] 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 곤충에서 수명, 스트레스 내성 및 세포자멸사에 대한 내성을 증가시키기 위하여 사용될 수도 있다. 이와 같은 실시양태에서, 화합물은 유충 곤충, 예컨대 식물의 수분에 관련되어 있는 꿀벌 및 기타 곤충에 적용되게 된다. 특정 실시양태에서, 화합물은 꿀의 생산에 관련되어 있는 꿀벌에 적용되게 된다. 일반적으로, 본원에서 기재되는 방법은 상업적인 중요성을 가질 수 있는 모든 생물체, 예를 들어 진핵생물에 적용될 수 있다. 예를 들어, 상기 방법은 물고기 (수산양식) 및 새 (예컨대, 닭 및 가금류)에 적용될 수 있다.

[0269] 더 높은 용량의, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 또한 발육 동안 휴지화된 유전자의 조절 및 세포자멸사의 조절을 방해하는 것에 의한 살충제로서 사용될 수도 있다. 이와 같은 실시양태에서, 화합물은 화합물이 곤충 유충에는 생물-가용하나 식물에는 그렇지 않게 되도록 하는 것으로 당업계에 알려져 있는 방법을 사용하여 식물에 적용될 수 있다.

[0270] 적어도 생식과 수명 사이의 연관성의 관점에서, 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 곤충, 동물 및 미생물과 같은 생물체의 생식에 영향을 주는 데에 적용될 수 있다.

[0271] 4. 검정법

[0272] 본원에서 기획되는 또 다른 방법에는 시르투인을 조절하는 화합물 또는 작용제를 식별하기 위한 선별 방법이 포함된다. 작용제는 aptamer (aptamer)와 같은 핵산일 수 있다. 검정법은 세포 기반 또는 무세포 체제에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 검정법은 시르투인을 조절하는 것으로 알려져 있는 체제에 의해 시르투인이 조절될 수 있는 조건 하에서 시르투인을 시험 작용제와 배양하는 것 (또는 접촉시키는 것), 및 시험 작용제의 부재와 비교하여 시험 작용제의 존재 하의 시르투인의 조절 수준을 모니터링 또는 측정하는 것을 포함할 수 있다. 시르투인의 조절 수준은 기질을 탈아세틸화하는 그의 능력을 측정하는 것에 의해 측정될 수 있다. 예시적인 기질은 바이오몰 (BIOMOL; 펜실바니아 폴리머스 미팅 소재)에서 입수될 수 있는 아세틸화 펩티드이다. 바람직한 기질로는 p53의 펩티드, 예컨대 아세틸화 K382를 포함하는 것들을 들 수 있다. 특히 바람직한 기질은 플루오르 드 (Fluor de) Lys-SIRT1 (바이오몰), 즉 아세틸화 펩티드 Arg-His-Lys-Lys이다. 다른 기질로는 인간 히스톤 H3 및 H4 유래의 펩티드 또는 아세틸화 아미노산이 있다. 기질은 형광성일 수 있다. 시르투인은 SIRT1, Sir2, SIRT3 또는 이들의 일부일 수 있다. 예를 들어, 제조한 SIRT1은 바이오몰로부터 입수될 수 있다. 반응은, 예를 들어 니코틴아미드를 사용하여 약 30분 동안 수행된 후 중지될 수 있다. HDAC 형광 활성 검정법/약물 발견 키트 (AK-500, 바이오몰 리서치 라보라토리즈 (BIOMOL Research Laboratories))가 아세틸화의 수준을 측정하는 데에 사용될 수 있다. 유사한 검정법들이 문헌 [Bitterman et al. (2002) J. Biol. Chem. 277:45099]에 기재되어 있다. 검정법에서의 시르투인의 조절 수준은 양 또는 음의 대조군으로서 기능할 수 있는 하나 이상의 본원에 기재된 화합물의 (별도 또는 동시) 존재 하의 시르투인의 조절 수준과 비교될 수 있다. 분석법에 사용하기 위한 시르투인은 전장 시르투인 단백질 또는 그의 일부일 수 있다. 활성화 화합물이 SIRT1의 N-말단과 상호작용하는 것으로 보인다고 본원에서 밝힌 바 있으므로, 검정법에 사용하기 위한 단백질은 시르투인의 N-말단 부분, 예를 들어 SIRT1의 대략 아미노산 1-176 또는 1-255; Sir2의 대략 아미노산 1-174 또는 1-252를 포함한다.

[0273] 한 실시양태에서, 선별 검정법은 (i) 시험 작용제의 부재 하에 시르투인이 기질을 탈아세틸화하기에 적절한 조건 하에서 시르투인을 시험 작용제 및 아세틸화된 기질과 접촉시키는 것; 및 (ii) 기질의 아세틸화 수준을 측정하는 것을 포함하며, 여기서 시험 작용제의 부재 하의 수준과 비교한 시험 작용제의 존재 하의 기질 아세틸화의 더 낮은 수준은 시험 작용제가 시르투인에 의한 탈아세틸화를 자극한다는 것을 나타내는 반면, 시험 작용제의 부재 하의 수준과 비교한 시험 작용제의 존재 하의 기질 아세틸화의 더 높은 수준은 시험 작용제가 시르투인에 의한 탈아세틸화를 억제한다는 것을 나타낸다.

[0274] 생체내에서 시르투인을 조절, 예를 들어 자극하는 작용제를 식별하기 위한 방법은 (i) 시험 작용제의 부재 하에 시르투인이 기질을 탈아세틸화하기에 적절한 조건 하에서, 제I류 및 제II류 HDAC 억제제의 존재 하에 세포를 시험 제제 및 세포에 진입할 수 있는 기질과 접촉시키는 것; 및 (ii) 기질의 아세틸화 수준을 측정하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서 시험 작용제의 부재 하의 수준과 비교한 시험 작용제의 존재 하의 기질 아세틸화의 더 낮은 수준은 시험 작용제가 시르투인에 의한 탈아세틸화를 자극한다는 것을 나타내는 반면, 시험 작용제의 부재 하의 수준과 비교한 시험 작용제의 존재 하의 기질 아세틸화의 더 높은 수준은 시험 작용제가 시르투인에 의한 탈아세틸화를 억제한다는 것을 나타낸다. 바람직한 기질은 아세틸화된 펩티드로서, 역시 바람직하게는 본원에서 추가 기재되는 바와 같이 형광성인 것이다. 상기 방법은 세포를 용균하여 기질의 아세틸화 수준을 측정하는 것을 추가 포함할 수 있다. 기질은 약 1 μ M 내지 약 10 mM, 바람직하게는 약 10 μ M 내지 1 mM, 한층 더 바람직하게는 약 100 μ M 내지 1 mM, 예컨대 약 200 μ M 범위의 농도로 세포에 첨가될 수 있다. 바람직한 기질은 아세틸화 라이신, 예컨대 ϵ -아세틸 라이신 (플루오르 드 Lys, FdL) 또는 플루오르 드 Lys-SIRT1이다. 바람직한 제I류 및 제II류 HDAC 억제제는 트리코스타틴 A (TSA)로서, 이것은 약 0.01 내지 100 μ M, 바람직하게는 약 0.1 내지 10 μ M, 예컨대 1 μ M 범위의 농도로 사용될 수 있다. 시험 화합물과 기질을 사용한 세포의 인큐베이션은 약 10분 내지 5시간, 바람직하게는 약 1-3시간 동안 수행될 수 있다. TSA는 모든 제I류 및 제II류 HDAC를 억제하며, 소정 기질, 예컨대 플루오르 드 Lys는 SIRT2에 대하여 불량하며 SIRT3-7에 대해서는 한층 더 불량한 기질이므로, 이와 같은 검정법은 생체내에서 SIRT1의 조절제를 식별하는 데에 사용될 수 있다.

[0275] 5. 제약 조성물

[0276] 본원에서 기재되는 시르투인-조절 화합물은 하나 이상의 생리학상 또는 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화될 수 있다. 예를 들어, 시르투인-조절 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물은, 예컨대 주사 (예컨대, SubQ, IM, IP), 흡입 또는 취입 (입 또는 코 중 어느 것을 포함)에 의한 투여, 또는 경구, 흡입, 설하, 경피, 비내, 비경구 또는 직장 투여용으로 제제화될 수 있다. 한 실시양태에서, 시르투인-조절 화합물은 표적 세포가 존재하는 부위, 즉 특정 조직, 장기 또는 체액 (예컨대, 혈액, 뇌척수액 등)에 국소적으로 투여될 수 있다.

[0277] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 정의된 것과 같은 화학식 III의 화합물 또는 화학식 VI를 갖는 화합물, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서

[0278] i. X는 $-C(O)-NH-CR^{15,16}-$ 이고;

[0279] 각각의 Z^{11} , Z^{12} , Z^{13} , Z^{14} 및 Y는 CR이거나; 또는

[0280] ii. X는 $-C(O)-NH-CR^{15,16}-$ 이고;

[0281] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 임의로 치환된 아릴이거나; 또는

[0282] iii. X는 $-NH-C(O)-$ 이고;

[0283] R^{12} 는 비시클릭 헤테로사이클이다.

[0284] 시르투인-조절 화합물은 전신적 및 국부 또는 국소적 투여를 포함하여, 다양한 투여 방식을 위해 제제화될 수 있다. 기술 및 제제화에 대해서는 일반적으로 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Meade Publishing Co., Easton, PA]에서 찾을 수 있다. 비경구 투여에 대하여, 근육내, 정맥내, 복막내 및 피하를 포함하여, 주사가 바람직하다. 주사에 대하여, 화합물은 바람직하게는 행크 용액 또는 링거 용액과 같이 생리학적으로 상용성인 완충액 중에서 액체 용액으로 제제화될 수 있다. 또한, 화합물은 고체 형태로 제제화되어, 사용 직전에 재용해 또는 현탁될 수 있다. 동결건조된 형태 역시 포함된다.

[0285] 경구 투여에 대하여, 제약 조성물은, 예를 들어 결합제 (예를 들어, 예비젤라틴화 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리

돈 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스); 충전제 (예를 들어, 락토스, 미세결정질 셀룰로스 또는 칼슘 히드로젠 포스페이트); 윤활제 (예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 활석 또는 실리카); 붕해제 (예를 들어, 감자 전분 또는 나트륨 전분 글리콜레이트); 또는 습윤제 (예를 들어, 나트륨 라우릴 술페이트)와 같은 제약상 허용되는 부형제들을 사용하여 통상적인 수단에 의해 제조된 정제, 로젠지 또는 캡슐의 형태를 취할 수 있다. 상기 정제는 당업계에 잘 알려져 있는 방법에 의해 코팅될 수 있다. 경구 투여용 액체 제제는, 예를 들어 용액, 시럽 또는 현탁액의 형태를 취할 수 있거나, 또는 사용 전에 물이나 다른 적합한 비히클과 구성하기 위한 건조 생성물로서 주어질 수 있다. 이와 같은 액체 제제는 현탁화제 (예컨대, 소르비톨 시럽, 셀룰로스 유도체 또는 수소화 식물 지방); 에멀션화제 (예컨대, 레시틴 또는 아카시아); 비-수성 비히클 (예컨대, 아티온 (ationd) 오일, 오일성 에스테르, 에틸 알콜 또는 분별 식물성 오일); 및 보존제 (예컨대, 메틸 또는 프로필-p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산)과 같은 제약상 허용되는 첨가제들을 사용하여 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다. 상기 제제는 경우에 따라 완충 염, 향미제, 착색제 및 감미제를 함유할 수도 있다. 경구 투여용 제제는 활성 화합물의 조절 방출이 이루어지도록 적절하게 제제화될 수 있다.

[0286] 흡입에 의한 투여 (예컨대, 폐 전달)에 대하여, 시르투인-조절 화합물은 적합한 추진제, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적합한 기체를 사용하여, 가압 팩 또는 분무기로부터 에어로졸 분무 제제 형태로 편리하게 전달될 수 있다. 가압 에어로졸의 경우, 투여량 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브를 제공하는 것에 의해 결정될 수 있다. 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한, 예를 들어 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 화합물의 분말 혼합물 및 적합한 분말 기재 (base), 예컨대 락토스 또는 전분을 함유하여 제제화될 수 있다.

[0287] 시르투인-조절 화합물은 주사, 예컨대 블루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여용으로 제제화될 수 있다. 주사용 제제는, 예를 들어 보존제가 첨가된 앰플 또는 다중-용량 용기 중 단위 투여 형태로 주어질 수 있다. 조성물은 오일성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀션과 같은 형태를 취할 수 있으며, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제제화 작용제를 함유할 수 있다. 다르게는, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예컨대 무균 발열원-무함유 물로 구성하기 위한 분말 형태일 수 있다.

[0288] 시르투인-조절 화합물은 또한, 예를 들어 통상적인 좌약 기재, 예컨대 코코아 버터 또는 기타 글리세리드를 함유하는 좌약 또는 정제 관장제와 같은 직장 조성물로 제제화될 수도 있다.

[0289] 앞서 기재된 제제들 이외에, 시르투인-조절 화합물은 또한 데포 (depot) 제제로서 제제화될 수도 있다. 이와 같은 장기 작용 제제는 이식 (예컨대, 피하로 또는 근육내로)에 의해, 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어 시르투인-조절 화합물은 적합한 중합체성 또는 소수성 재료 (예를 들어, 허용가능한 오일 중 에멀션으로서) 또는 이온 교환 수지를 사용하여, 또는 난용성 유도체, 예를 들어 난용성 염으로서 제제화될 수 있다. 조절 방출 제제에는 패치도 포함된다.

[0290] 소정 실시양태에서, 본원에서 기재되는 화합물은 중추 신경계 (CNS)로의 전달을 위하여 제제화될 수 있다 (문헌 [Begley, Pharmacology & Therapeutics 104: 29-45 (2004)]에서 고찰). CNS로의 약물 전달을 위한 통상적인 접근법으로는 다음을 들 수 있다: 신경외과적인 방법 (예컨대, 뇌내 주사 또는 뇌실내 (intracerebroventricular) 주입); BBB의 내인성 수송 경로 중 하나를 이용하기 위한 시도로써의 작용제의 분자 조작 (예컨대, 그 자체로는 BBB를 횡단할 수 없는 작용제와의 조합으로, 내피 세포 표면 분자에 대하여 친화성을 가지는 수송 펩티드를 포함하는 키메라형 융합 단백질의 제조); 작용제의 지질 용해도를 증가시키도록 설계되는 약학적 방법 (예컨대, 수용성 작용제와 지질 또는 콜레스테롤 담체와의 컨주게이션); 및 고삼투압 파괴에 의한 BBB의 완전성의 일시적인 파괴 (경동맥으로의 만니톨 용액의 주입, 또는 안지오텐신 펩티드와 같은 생물학적 활성 제제의 사용으로 야기됨).

[0291] 리포솜은 용이하게 주사가능한 추가의 약물 전달 시스템이다. 따라서, 본 발명의 방법에서, 활성 화합물은 리포솜 전달 시스템의 형태로 투여될 수도 있다. 리포솜은 당업자에 의해 잘 알려져 있다. 리포솜은 포스파티딜콜린의 콜레스테롤, 스테아릴아민과 같은 다양한 인지질로부터 형성될 수 있다. 본 발명의 방법에 사용가능한 리포솜에는 비제한적으로 소형 단층 소포, 대형 단층 소포 및 다층 소포를 포함한 모든 유형의 리포솜이 포함된다.

[0292] 레스베라트롤 또는 그의 유도체와 같은 시르투인 조절제의 제제, 특히 용액을 제조하기 위한 또 다른 방식은 시클로텍스트린의 사용을 통하는 것이다. 시클로텍스트린은 α -, β - 또는 γ -시클로텍스트린을 의미한다. 시클로텍스트린에 대해서는 본원에 참조로 포함되는 피타 (Pitha) 등의 미국 특허 제4,727,064호에 상세하게 기재되어 있다. 시클로텍스트린은 글루코스의 고리형 올리고머로서; 이 화합물은 분자가 시클로텍스트린 분자의 친유

성기-적합 기공 (lipophile-seeking cavity)에 정합될 수 있는 임의의 약물과의 포접 착물 (inclusion complex)을 형성한다.

- [0293] 신속하게 붕해 또는 용해되는 투여 형태는 제약 활성제의 신속한 흡수, 특히협측 및 설하 흡수에 유용하다. 신속 용용 투여 형태는 캐플릿 및 정제와 같은 통상적인 고체 투여 형태를 삼기는 데에 어려움이 있는 고령 및 소아 환자와 같은 환자에게 유익하다. 또한, 신속 용용 투여 형태는, 예를 들어 활성제가 환자의 입에 남아 있는 시간의 길이가 미각 차단 (masking) 및 환자가 활성 제제의 인후 이물감에 대하여 거부할 수 있는 정도의 양을 결정하는 데에 중요한 역할을 하는 씹을 수 있는 투여 형태와 관련된 결점을 방지한다.
- [0294] 제약 조성물 (화장품 제제 포함)은 중량 기준 약 0.00001 내지 100%, 예컨대 0.001 내지 10% 또는 0.1% 내지 5%의, 하나 이상의 본원에서 기재되는 시르투인-조절 화합물을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 (i) 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 0.05 내지 1000 mg, 및 (ii) 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제 0.1 내지 2 g을 포함한다.
- [0295] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 시르투인-조절 화합물은 일반적으로 국소 약물 투여에 적합화되어 있는 국소용 담체를 함유하며, 당업계에 알려져 있는 임의의 해당 재료를 포함하는 국소용 제제에 혼입된다. 상기 국소용 담체는 원하는 형태로, 예컨대 연고, 로션, 크림, 미세에멀션, 겔, 오일, 용액 등으로 조성물을 제공하도록 선택될 수 있으며, 천연 발생 또는 합성 유래 중 어느 것의 재료로 구성될 수 있다. 선택된 담체는 활성제 또는 국소용 제제의 다른 성분에 부정적인 영향을 주지 않는 것이 바람직하다. 본원에 사용하기에 적합한 국소용 담체의 예로는 물, 알콜 및 기타 비독성 유기 용매, 글리세린, 미네랄 오일, 실리콘, 석유 젤리, 라놀린, 지방산, 식물성 오일, 파라벤, 왁스 등을 들 수 있다.
- [0296] 제제는 무색, 무취의 연고, 로션, 크림, 미세에멀션 및 겔일 수 있다.
- [0297] 시르투인-조절 화합물은 통상적으로 바셀린 또는 기타 석유 유도체를 기재로 하는 일반적으로 반고체 제제인 연고에 혼입될 수 있다. 당업자라면 인지하고 있을 바와 같이, 사용되는 구체적인 연고 기제는 적절한 약물 전달을 제공할 것이며, 바람직하게는 다른 원하는 특성, 예컨대 완화성 등을 또한 제공할 기재이다. 다른 담체 또는 비히클에서와 마찬가지로, 연고 기제는 불활성이고, 안정성이고, 비자극성이고, 비민감성이어야 한다.
- [0298] 시르투인-조절 화합물은 일반적으로 마찰 없이 피부 표면에 적용되는 제제이며, 통상적으로 활성제를 포함한 고체 입자가 물 또는 알콜 기재 중에 존재하는 액체 또는 반액체 조제물인 로션에 혼입될 수 있다. 로션은 보통 고체의 현탁액이며, 수-중-유 형태의 액체 오일성 에멀션을 포함할 수 있다.
- [0299] 시르투인-조절 화합물은 일반적으로 수-중-유 또는 유-중-수 중 어느 것의 점성 액체 또는 반고체 에멀션인 크림에 혼입될 수 있다. 크림 기제는 물로 세척가능하며, 오일 상, 에멀션화제 및 수성 상을 함유한다. 상기 오일 상은 일반적으로 바셀린 및 지방 알콜, 예컨대 세틸 또는 스테아릴 알콜로 구성되고; 상기 수성 상은 필수적인 것은 아니나 보통 부피에서 오일 상을 초과하고, 일반적으로 습윤제를 함유한다. 상기 크림 제제 내 에멀션화제는, 전기한 문헌 [Remington's]에서 설명된 바와 같이, 일반적으로 비이온성, 음이온성, 양이온성 또는 양쪽성 계면활성제이다.
- [0300] 시르투인-조절 화합물은, 일반적으로 계면활성제 분자의 경계면 필름에 의해 안정화되고, 오일 및 물과 같은 2종의 비혼화성 액체의 열역학적으로 안정하며, 등방성으로 투명한 분산액인 미세에멀션에 혼입될 수 있다 (문헌 [Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (New York: Marcel Dekker, 1992), volume 9]).
- [0301] 시르투인-조절 화합물은 일반적으로 소형 무기 입자로 제조된 현탁액 (2-상 시스템) 또는 담체 액체 전체에 걸쳐 실질적으로 균일하게 분산된 대형 유기 분자 (단일 상 겔) 중 하나로 구성되는 반고체 시스템인 겔 제제에 혼입될 수 있다. 겔은 통상적으로는 수성의 담체 액체를 사용하지만, 알콜 및 오일 역시 담체 액체로서 사용될 수 있다.
- [0302] 기타 활성제들, 예를 들어 다른 소염제, 진통제, 항미생물제, 항진균제, 항생제, 비타민, 항산화제, 그리고 비제한적으로 안트라닐레이트, 벤조페논 (특히, 벤조페논-3), 캄포 유도체, 신나메이트 (예컨대, 옥틸 메톡시신나메이트), 디벤조일 메탄 (예컨대, 부틸 메톡시디벤조일 메탄), p-아미노벤조산 (PABA) 및 이들의 유도체, 및 살리실레이트 (예컨대, 옥틸 살리실레이트)를 포함하여 태양광차단 제제에서 통상적으로 발견되는 태양광차단제가 제제에 포함될 수도 있다.
- [0303] 소정의 국소 제제에서, 활성제는 제제의 대략 0.25 wt% 내지 75 wt%의 범위, 바람직하게는 제제의 대략 0.25 wt% 내지 30 wt%의 범위, 더욱 바람직하게는 제제의 대략 0.5 wt% 내지 15 wt%의 범위, 가장 바람직하게는

제제의 대략 1.0 wt% 내지 10 wt%의 범위의 양으로 존재한다.

[0304] 눈의 병태는, 예를 들어 시르투인-조절 화합물의 전신, 국소, 안내 주사에 의해, 또는 시르투인-조절 화합물을 방출하는 지속 방출 장치의 삽입에 의해 치료 또는 예방될 수 있다. 시르투인 단백질의 농도 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조절 화합물은 화합물이 눈의 각막 및 내부 영역, 예를 들어 전방, 후방, 유리체, 방수, 유리체 액, 각막, 홍채/속눈썹, 수정체, 맥락막/망막 및 공막에 침투하는 것을 가능케 하기에 충분한 기간 동안 화합물이 안구 표면과 접촉되어 유지되도록 제약상 허용되는 안과용 비히클 중에서 전달될 수 있다. 상기 제약상 허용되는 안과용 비히클은, 예를 들어 연고, 식물성 오일 또는 캡슐화 재료일 수 있다. 다르게는, 본 발명의 화합물은 직접 유리체 액 및 방수에 주사될 수 있다. 다른 대안에서, 화합물은 정맥내 주입 또는 주사에 의한 것과 같이 전신적으로 눈의 치료를 위하여 투여될 수 있다.

[0305] 본원에서 기재되는 시르투인-조절 화합물은 무산소 환경에서 저장될 수 있다. 예를 들어, 레스베라트롤 또는 그의 유사체가 화이자, 인크. (Pfizer, Inc.) 사의 캡슐겔 (Capsugel)과 같은 경구 투여용 기밀 캡슐 중에 제조될 수 있다.

[0306] 예를 들어, 생체외에서 시르투인-조절 화합물로 처리된 세포는 대상체에게 이식편을 투여하기 위한 방법에 따라 투여될 수 있는데, 여기에는 예를 들어 면역억제제 약물, 예를 들어 시클로스포린 A의 투여가 동반될 수 있다. 의약 제제에서의 일반적인 원리에 대해서는, 문헌 [Cell Therapy: Stem Cell Transplantation, Gene Therapy, and Cellular Immunotherapy, by G. Morstyn & W. Sheridan eds, Cambridge University Press, 1996]; 및 [Hematopoietic Stem Cell Therapy, E. D. Ball, J. Lister & P. Law, Churchill Livingstone, 2000]을 참조하라.

[0307] 시르투인-조절 화합물의 독성 및 치료 효과는 세포 배양 또는 실험 동물에서의 표준 제약 절차에 의해 측정될 수 있다. LD₅₀은 개체군의 50%에 치사인 용량이다. ED₅₀은 개체군의 50%에서 치료적으로 효과적인 용량이다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량 비 (LD₅₀/ED₅₀)가 치료 지수이다. 큰 치료 지수를 나타내는 시르투인-조절 화합물이 바람직하다. 독성 부작용을 나타내는 시르투인-조절 화합물이 사용될 수도 있지만, 비감염 세포에 대한 잠재적인 손상을 최소화함으로써 부작용을 감소시키기 위하여, 해당 화합물을 병에 걸린 조직 부위로 표적화하는 전달 시스템을 설계하도록 주의가 기울여야 한다.

[0308] 세포 배양 검정법 및 동물 연구로부터 수득되는 데이터는 인간에 사용하기 위한 투여량 범위를 공식화하는 데에 사용될 수 있다. 해당 화합물의 투여량은 독성이 적게 또는 독성 없이 ED₅₀을 포함하는 혈중 농도 범위 내에 있을 수 있다. 투여량은 이와 같은 범위 내에서 사용되는 투여 형태 및 이용되는 투여 경로에 따라 변화될 수 있다. 모든 화합물에 있어서, 치료 유효 용량은 세포 배양 측정으로부터 최초로 평가될 수 있다. 용량은 세포 배양에서 측정된 것과 같은 IC₅₀ (즉, 증상의 절반-최대 억제를 달성하는 시험 화합물의 농도)을 포함하는 혈중 혈장 농도 범위를 달성하는 동물 모델에서 공식화될 수 있다. 이와 같은 정보는 인간에서의 유효 용량을 더욱 정밀하게 결정하는 데에 사용될 수 있다. 혈장 중 농도는, 예를 들어 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정될 수 있다.

[0309] 6. 키트

[0310] 역시 본원에서 제공되는 것으로 키트, 예를 들어 치료 목적의 키트, 또는 세포의 수명 조절 또는 세포자멸사의 조절을 위한 키트가 있다. 키트는 하나 이상의 시르투인-조절 화합물을, 예를 들어 사전측정된 용량으로 포함할 수 있다. 키트는 임의로 세포를 화합물과 접촉시키기 위한 장치 및 사용 지침을 포함할 수 있다. 장치에는 시르투인-조절 화합물을 대상체 (예를 들어, 대상체의 혈관)에 도입하거나, 또는 그것을 대상체의 피부에 적용하기 위한 주사기, 스텐트(stent) 및 기타 장치들이 포함된다.

[0311] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 별도이나 서로 연관된 투여 형태로 본 발명의 시르투인 조절제와 또 다른 치료제 (조합 요법 및 조합 조성물에 사용되는 것과 동일한 것)를 포함하는 물질의 조성물을 제공한다. 본원에서 사용되는 "서로 연관된"이라는 용어는 별도의 투여 형태가 동일한 요법의 일부로서 판매 및 투여될 예정이라는 것이 용이하게 식별가능하도록, 별도의 투여 형태가 함께, 또는 다르게는 서로 부착되어 포장되는 것을 의미한다. 상기 작용제 및 시르투인 조절제는 바람직하게는 블리스터 팩 또는 기타 다실 포장으로, 또는 사용자에게 해 분리될 수 있는 (예를 들어, 두 용기 사이의 새김선 상을 찢는 것에 의해) 연결된 별도 밀봉 용기 (예컨대, 호일 파우치 등)로서 함께 포장된다.

[0312] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 별도의 용기에 a) 본 발명의 시르투인 조절제; 및 b) 명세서의 어딘가 다른

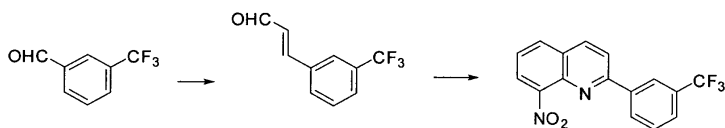
곳에서 기재된 것들과 같은 또 다른 치료제를 포함하는 키트를 제공한다.

[0313] 다르게 표시되지 않는 한, 본 방법의 실시는 당업계의 기술에 속하는 세포 생물학, 세포 배양, 분자 생물학, 유전자이전 생물학, 미생물학, 재조합 DNA 및 면역학의 통상적인 기술들을 사용할 것이다. 이와 같은 기술들에 대해서는 문헌에 완전하게 설명되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Molecular Cloning A Laboratory Manual, 2nd Ed., ed. by Sambrook, Fritsch and Maniatis (Cold Spring Harbor Laboratory Press: 1989)]; [DNA Cloning, Volumes I and II (D. N. Glover ed., 1985)]; [Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait ed., 1984)]; Mullis 등 (Mullis) 등의 U.S. 특허 제4,683,195호; [Nucleic Acid Hybridization (B. D. Hames & S. J. Higgins eds. 1984)]; [Transcription And Translation (B. D. Hames & S. J. Higgins eds. 1984)]; [Culture Of Animal Cells (R. I. Freshney, Alan R. Liss, Inc., 1987)]; [Immobilized Cells And Enzymes (IRL Press, 1986)]; [B. Perbal, A Practical Guide To Molecular Cloning (1984)]; 논문 [Methods In Enzymology (Academic Press, Inc., N.Y.)]; [Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells (J. H. Miller and M. P. Calos eds., 1987, Cold Spring Harbor Laboratory)]; [Methods In Enzymology, Vols. 154 and 155 (Wu et al. eds.), Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (Mayer and Walker, eds., Academic Press, London, 1987)]; [Handbook Of Experimental Immunology, Volumes I-IV (D. M. Weir and C. C. Blackwell, eds., 1986)]; [Manipulating the Mouse Embryo, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1986)]을 참조하라.

[0314] 실시예

[0315] 지금까지는 본 발명이 일반적으로 기재되어 왔으나, 하기의 실시예들을 참조함으로써 그것이 더욱 용이하게 이해될 것인 바, 이들은 단순히 본 발명의 특정 측면 및 실시양태를 예시할 목적으로 포함되는 것으로서, 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하고자 하는 것이 아니다.

[0316] 8-니트로-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린의 제조:



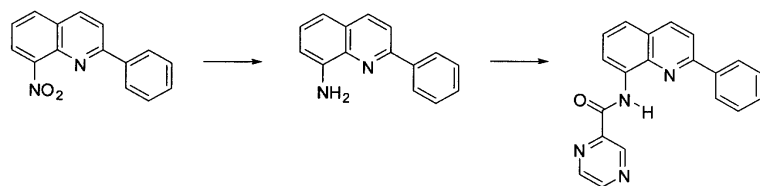
[0317]

[0318] 3-트리플루오로메틸벤즈알데히드 (20.0 g, 0.115 mol)를 트리페닐포스포라닐리덴)아세트알데히드 (35 g, 0.115 mol)와 함께 CH₃CN 500 mL에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이후, 이를 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 1:1 펜탄/EtOAc 800 mL에 용해시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜, 암적색 오일로서 조질의 (E)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)아크릴알데히드를 수득하였다. 상기 물질을 CH₂Cl₂ 30 mL에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 30분의 기간에 걸쳐 진한 HCl (50 mL) 중 2-니트로아닐린 (4 g, 0.029 mol)의 현탁액에 서서히 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 90℃에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, CH₂Cl₂로 세척하였다 (2×100 mL). 수성 층을 5% 수성 NaOH로 중화시키고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 크로마토그래피 (펜탄/EtOAc)에 의해 정제하여, 8-니트로-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린 800 mg을 수득하였다. MS (ESI) C₁₆H₉F₃N₂O₂ (m/z)에 대한 계산치: 318.06, 실측치: 319 [M+1].

[0319] 유사한 방식으로 하기 화합물을 제조하였다:

[0320] a. 8-니트로-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린

[0321] N-(2-페닐퀴놀린-8-일)피라진-2-카르복사미드의 제조:



[0322]

[0323] 단계 1) 2-페닐퀴놀린-8-아민의 제조:

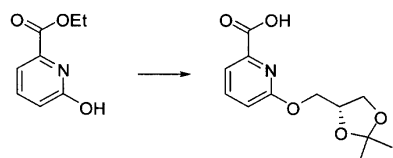
- [0324] 문헌 [Elderfield et al in J. American Chemical Society (1946), vol 68, p. 1589]에 개략된 절차에 따라 8-니트로-2-페닐퀴놀린을 제조하였다. 통상적인 시행에서, 8-니트로-2-페닐퀴놀린 (510 mg)을 MeOH 100 mL에 용해시켰다. 10% 탄소상 팔라듐 (50 mg)의 첨가 이후, 반응 혼합물을 질소로 철저히 퍼징시켰다. 이후, 이를 실온에서 18시간 동안 수소 1 atm 하에 격렬히 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜, 2-페닐퀴놀린-8-아민 380 mg을 수득하였다. MS (ESI) $C_{15}H_{12}N_2$ (m/z)에 대한 계산치: 220.10, 실측치: 221 [M+1].
- [0325] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:
- [0326] a. 2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-아민
- [0327] b. 2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-아민
- [0328] **단계 2) N-(2-페닐퀴놀린-8-일)피라진-2-카르복사미드의 제조:**
- [0329] 2-페닐퀴놀린-8-아민 (60 mg, 0.27 mmol)을 피라진-2-카르복실산 (34 mg, 0.27 mmol), HATU (207 mg, 0.54 mmol) 및 DIEA (95 μ L, 0.54 mmol)와 함께 DMF 2 mL에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 이후 이를 EtOAc로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 정제용 HPLC (0.1% TFA로 완충된 수성 CH_3CN 을 사용함)에 의해 정제하여, 생성물 10 mg을 수득하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{14}N_4O$ (m/z)에 대한 계산치: 326.12, 실측치: 327 [M+1].
- [0330] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:
- [0331] a. N-(2-페닐퀴놀린-8-일)-3-(피롤리딘-1-일)벤즈아미드
- [0332] b. N-(2-페닐퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드
- [0333] c. N-(2-페닐퀴놀린-8-일)-3-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드
- [0334] d. N-(2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)피라진-2-카르복사미드
- [0335] e. N-(2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드
- [0336] f. N-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-일)피라진-2-카르복사미드
- [0337] g. N-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드
- [0338] h. N-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-일)벤즈아미드
- [0339] i. 2-플루오로-N-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-일)벤즈아미드
- [0340] j. 3-플루오로-N-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-일)벤즈아미드
- [0341] k. 4-플루오로-N-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-일)벤즈아미드
- [0342] l. N-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-일)퀴녹살린-2-카르복사미드
- [0343] m. N-(2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)옥사졸-4-카르복사미드
- [0344] n. N-(2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)티오펜-2-카르복사미드
- [0345] o. 3-메톡시-N-(2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)벤즈아미드
- [0346] p. 2-페닐-N-(2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드
- [0347] q. 3-(디메틸아미노)-N-(2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)벤즈아미드
- [0348] r. 3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-N-(2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)벤즈아미드
- [0349] s. N-(2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-5-카르복사미드
- [0350] t. 1-메틸-N-(2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)-1H-이미다졸-4-카르복사미드
- [0351] u. 1-메틸-N-(2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)-1H-이미다졸-2-카르복사미드

[0352] v. N-(2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)-1H-피라졸-3-카르복사미드

[0353] w. 1-메틸-N-(2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)-1H-피라졸-3-카르복사미드

[0354] x. 3-(2-모르폴리노에톡시)-N-(2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)벤즈아미드

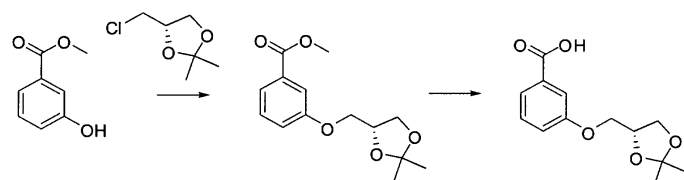
[0355] (R)-6-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)피콜린산의 제조:



[0356]

[0357] THF 중 에틸 6-히드록시피콜리네이트 (500 mg, 2.7 mmol), (R)-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄올 (1.11 mL, 3.0 eq) 및 NaH (미네랄 오일 중 60% 분산물, 385 mg, 3.3 eq)를 18시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, pH = 4로 산성화시키고, 염수에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 농축시키고, 펜탄/에틸아세테이트로부터 재결정화시켜, (R)-6-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)피콜린산을 얻었다 (500 mg, 74% 수율).

[0358] (R)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)벤조산의 제조:



[0359]

[0360] 단계 1) (R)-메틸 3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)벤조에이트의 제조:

[0361] DMF (100 mL) 중 메틸 3-히드록시벤조에이트 (10.0 g, 65.8 mmol), (S)-4-(클로로메틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란 (13.0 g, 98.7 mmol) 및 K₂CO₃ (18.0 g, 132 mmol)의 혼합물을 160℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (150 mL)로 희석시키고, 3 N HCl의 첨가에 의해 pH = 6으로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 (200 mL×3), 합쳐진 유기 층을 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 10% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여, 갈색 오일로서 (R)-메틸 3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)벤조에이트를 얻었다 (8.5 g, 49% 수율).

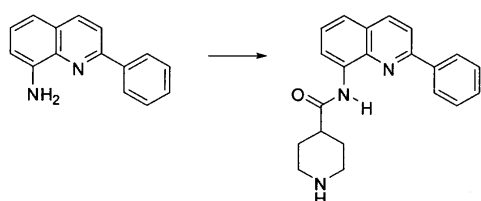
[0362] 단계 2) (R)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)벤조산의 제조:

[0363] THF (80 mL) 중 (R)-메틸 3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)벤조에이트 (8.5 g, 32 mmol)의 용액에 물 (20 mL) 중 LiOH (2.3 g, 96 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 포화 Na₂CO₃ 용액 (50 mL)으로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 세척하였다 (50 mL×2). 수성 3 N HCl의 첨가에 의해 수성 층을 pH = 4로 조절하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 여과 케이크를 진공 하에 건조시켜, 백색 고체로서 (R)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)벤조산을 얻었다 (5.8 g, 72% 수율).

[0364] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0365] a. (S)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)벤조산

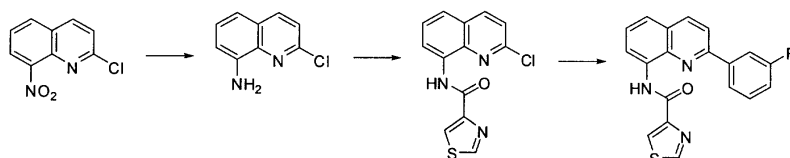
[0366] N-(2-페닐퀴놀린-8-일)피페리딘-4-카르복사미드의 제조:



[0367]

[0368] 2-페닐퀴놀린-8-아민 (60 mg, 0.27 mmol)을 1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-카르복실산을 사용하여 상기 개략된 것과 동일한 일반 아미드 커플링 절차를 수행하였다. 얻어진 중간체, 즉 tert-부틸 4-(2-페닐퀴놀린-8-일 카르바모일)피페리딘-1-카르복실레이트를 6시간 동안 CH_2Cl_2 중 25% TFA 2 mL로 추가로 처리하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 정제용 HPLC (0.1% TFA로 완충된 수성 CH_3CN 을 사용함)에 의해 정제하여, 생성물 25 mg을 수득하였다. MS (ESI) $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ (m/z)에 대한 계산치: 331.17, 실측치: 332 [M+1].

[0369] **N-(2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드의 제조:**



[0370]

[0371] 문헌 [Kimber et al in Aust J. Chem. (2003), vol 56, pgs. 39-44]에 개략된 절차에 따라 2-클로로-8-니트로퀴놀린을 제조하였다.

[0372] **단계 1) 2-클로로퀴놀린-8-아민의 제조:**

[0373] 5:1 EtOH:물 (50 mL) 중 2-클로로-8-니트로퀴놀린 (1.02 g), 철 분말 (2.05 g) 및 NH_4Cl (2.6 g)의 용액을 9시간 동안 환류시켰다. 반응이 완료된 후, 용액을 60°C로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 케이크를 이소프로필 알콜, 이어서 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 농축 건조시키고, 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물, 묽은 수성 NaHCO_3 , 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 오일로 농축시켰다. 펜탄을 첨가하여 목적 생성물을 갈색 고체로 결정화시켰다 (0.818 g).

[0374] **단계 2) N-(2-클로로퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드의 제조:**

[0375] DMF (3 mL) 중 2-클로로퀴놀린-8-아민 (222 mg), 티아졸-4-카르복실산 (129 mg, 1 eq), HATU (570 mg, 1.5 eq) 및 DIEA (246 μL , 2.0 eq)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 물 (20 mL)의 첨가에 의해 생성물을 침전시키고, 생성물을 여과에 의해 수집하고, 메탄올로부터 재결정화시켜, 회색 고체로서 생성물을 얻었다 (194 mg).

[0376] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0377] a. 2-클로로-N-(피라진-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드

[0378] **단계 3) N-(2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드의 제조:**

[0379] DME (2 mL) 중 N-(2-클로로퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드 (29 mg, 0.100 mmol), 3-플루오로페닐보론산 (28 mg, 2 eq.), CsCO_3 (65 mg, 2 eq.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (4 mg, 0.05 eq.)의 용액을 마이크로웨이브 가열하였다 (140°C \times 15분). 반응물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO_3 으로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (펜탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여, N-(2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드 8.6 mg을 얻었다. MS (ESI) $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{FN}_3\text{OS}$ (m/z)에 대한 계산치: 350.08, 실측치: 350.1 [M+1].

[0380] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0381] a. N-(2-(2-플루오로페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드

[0382] b. N-(2-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드

[0383] c. N-(2-(피리딘-4-일)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드

[0384] d. N-(2-(3,5-디플루오로페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드

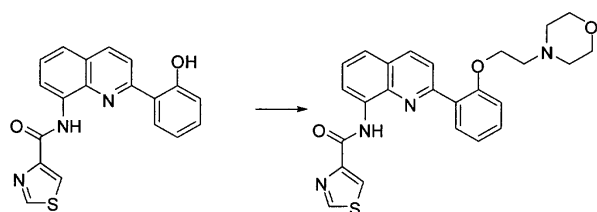
[0385] e. N-(2-m-톨릴퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드

[0386] f. N-(2-(3-시아노페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드

[0387] g. N-(2-(3-(메틸술포닐)페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드

- [0388] h. N-(2-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드
- [0389] i. N-(2-(2-(메틸술포닐)페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드
- [0390] j. N-(2-(4-(메틸술포닐)페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드
- [0391] k. N-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드
- [0392] l. N-(2-(3-포르밀페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드
- [0393] m. N-(2-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)피라진-2-카르복사미드
- [0394] n. N-(2-(6-플루오로피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드
- [0395] o. N-(2-(2-히드록시페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드
- [0396] p. N-(2-(3-히드록시페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드
- [0397] q. N-(2-(4-히드록시페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드
- [0398] r. N-(2-(2-메틸피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드
- [0399] s. N-(2-(2-메틸피리딘-4-일)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드
- [0400] t. N-(2-(6-메틸피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드
- [0401] u. N-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드
- [0402] v. N-(2-(3-모르폴리노페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드
- [0403] w. N-(2-(3-(피롤리딘-1-일)페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드
- [0404] x. N-(2-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드
- [0405] y. N-(2-p-톨릴퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드
- [0406] z. N-(2-(3-플루오로-4-메틸페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드
- [0407] aa. N-(2-(5-메틸피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드
- [0408] bb. N-(2-(5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드
- [0409] cc. N-(2-(6-모르폴리노피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드
- [0410] **N-(2-(2-(2-모르폴리노에톡시)페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드의 제조:**

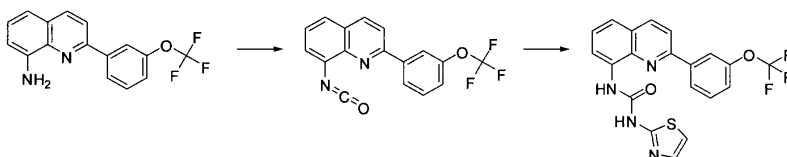
[0411]



[0412] DMF (5 mL) 중 N-(2-(2-히드록시페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드 (0.1 g, 0.287 mmol), 4-(2-클로로에틸)모르폴린 (0.129 g, 0.862 mmol) 및 탄산세슘 (0.7 g, 2.15 mmol)의 용액을 마이크로웨이브 가열하였다 (200℃×2시간). 조질의 물질을 여과하고, 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0-90% 에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. MS (ESI) C₂₅H₂₄N₄O₃S (m/z)에 대한 계산치: 460.16, 실측치: 461 [M+1].

[0413] **1-(티아졸-2-일)-3-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-일)우레아의 제조:**

[0414]



[0415] 단계 1) 8-이소시아네이트-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린의 제조:

[0416] 톨루엔 (10 mL) 중 2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-아민 (252 mg, 0.830 mmol)을 톨루엔 (5 mL) 중 트리포스겐 (82 mg, 0.275 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 2일 동안 교반하여 8-이소시아네이트-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린을 얻었으며, 이를 추가 단리 없이 사용하였다.

[0417] 단계 2) 1-(티아졸-2-일)-3-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-일)우레아의 제조:

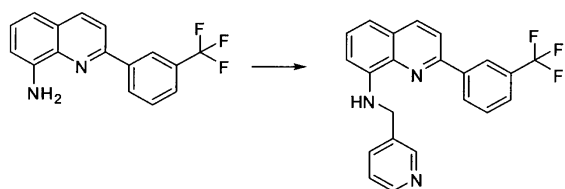
[0418] 톨루엔 (5 mL) 중 8-이소시아네이트-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린 (0.277 mmol)의 혼합물에 2-아미노티아졸 (0.553 mmol, 55 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 피리딘에 재용해시키고, 마이크로웨이브 가열하였다 (140℃×10분). 반응 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO₃, 물, 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압 하에 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여, 목적 생성물을 수득하였다. MS (ESI) C₂₀H₁₃F₃N₄O₂S (m/z)에 대한 계산치: 430.07, 실측치: 431 [M+1].

[0419] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0420] a. 1-(피리딘-2-일)-3-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-일)우레아

[0421] b. 1-(피리딘-3-일)-3-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-일)우레아

[0422] N-(피리딘-3-일메틸)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-아민의 제조:



[0423]

[0424] 메탄올 (10 mL) 중 2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-아민 (200 mg, 0.7 mmol), 3-피리딘카르브알데히드 (150 mg, 1.4 mmol) 및 아세트산 (84 mg, 1.4 mmol)의 혼합물에 NaCNBH₃ (88 mg, 1.4 mmol)을 실온에서 나누어 첨가하고, 이후 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 DCM에 용해시켰다. 용액을 물로 세척하고 (1×50 mL), 활성탄 및 Na₂SO₄로 처리하고, 실리카 겔 패드를 통해 여과하고, 패드를 CH₂Cl₂로 세척하였다. 유기 용액을 합하고, 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트/헥산의 혼합물로 분쇄시키고, 여과하여, 황색 고체로서 N-(피리딘-3-일메틸)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-아민을 얻었다 (220 mg, 수율 83%). MS (ESI) C₂₂H₁₆F₃N₃ (m/z)에 대한 계산치: 379.13, 실측치: 380 [M+1].

[0425] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0426] a. N-(피리딘-2-일메틸)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-아민

[0427] b. N-(티아졸-2-일메틸)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-아민

[0428] c. N-(시클로헥틸메틸)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-아민

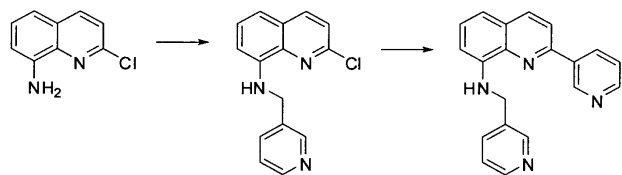
[0429] d. N-(피리딘-2-일메틸)-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-아민

[0430] e. N-(피리딘-3-일메틸)-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-아민

[0431] f. N-(티아졸-2-일메틸)-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-아민

[0432] g. N-(시클로헥틸메틸)-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-아민

[0433] 2-(피리딘-3-일)-N-(피리딘-3-일메틸)퀴놀린-8-아민의 제조:



[0434]

[0435] 단계 1) 2-클로로-N-(피리딘-3-일메틸)퀴놀린-8-아민의 제조:

[0436] MeOH (10 mL) 중 2-클로로퀴놀린-8-아민 (1.75 g, 9.8 mmol), 3-피리딘카르브알데히드 (2.14 g, 20 mmol) 및 AcOH (1.2 g, 20 mmol)의 혼합물에 NaCNBH₃ (1.26 g, 20 mmol)을 실온에서 나누어 첨가하고, 이후 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 CH₂Cl₂에 용해시켰다. 용액을 물로 세척하고 (1×50 mL), Na₂SO₄에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 (20:1 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여, 황색 오일로서 2-클로로-N-(피리딘-3-일메틸)퀴놀린-8-아민을 얻었다 (2.1 g, 수율 80%).

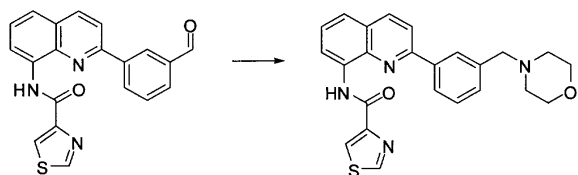
[0437] 단계 2) 2-(피리딘-3-일)-N-(피리딘-3-일메틸)퀴놀린-8-아민의 제조:

[0438] 2-클로로-N-(피리딘-3-일메틸)퀴놀린-8-아민 (160 mg, 0.59 mmol), 3-피리딘보론산 (111 mg, 0.9 mmol), PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ 복합체 (53 mg, 0.06 mmol), K₂CO₃ (248 mg, 1.8 mmol) 및 디옥산/H₂O (5:1, 6 mL)의 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 N₂ 하에 교반하였다. 반응물을 여과하고, 농축시키고, prepTLC (4:1 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여, 황색 고체로서 2-(피리딘-3-일)-N-(피리딘-3-일메틸)퀴놀린-8-아민을 얻었다 (139 mg, 수율 75%). MS (ESI) C₂₀H₁₆N₄ (m/z)에 대한 계산치: 312.14, 실측치: 313 [M+1].

[0439] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

- [0440] a. N-(피리딘-3-일메틸)-2-(피리딘-4-일)퀴놀린-8-아민
- [0441] b. N-(피리딘-3-일메틸)-2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-아민
- [0442] c. 2-(3-(메틸술포닐)페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)퀴놀린-8-아민
- [0443] d. 2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)퀴놀린-8-아민
- [0444] e. 2-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)퀴놀린-8-아민
- [0445] f. 2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)퀴놀린-8-아민
- [0446] g. 2-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)퀴놀린-8-아민
- [0447] h. 2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)퀴놀린-8-아민
- [0448] i. N-(피리딘-3-일메틸)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-아민
- [0449] j. 2-(3-모르폴리노페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)퀴놀린-8-아민
- [0450] k. N-(피리딘-3-일메틸)-2-(3-(피롤리딘-1-일)페닐)퀴놀린-8-아민

[0451] N-(2-(3-(모르폴리노메틸)페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드의 제조:



[0452]

[0453] THF (4 mL) 및 에탄올 (8 mL)의 혼합물 중 N-(2-(3-포르밀페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드 (54 mg, 0.150 mmol) 및 모르폴린 (37 μL, 0.450 mmol)의 용액에 Na(OAc)₃BH (95 mg, 0.450 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 18시간 교반하고, NaBH₄ (17 mg, 3 eq) 및 아세트산 (500 μL) 및 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반

용액을 물/메탄올 혼합물로 쉼시시키고, 농축 건조시키고, CH_2Cl_2 로 희석시켰다. 얻어진 용액을 1 N NaOH, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 조질의 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0.1% 트리에틸아민으로 개질된 CH_2Cl_2 중 0-10% 메탄올 구배)에 의해 정제하였다. 생성물을 아세트니트릴/물의 혼합물에서 동결건조시켜, N-(2-(3-(모르폴리노메틸)페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드를 얻었다 (46 mg, 71% 수율). MS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (m/z)에 대한 계산치: 430.15, 실측치: 431 [M+1].

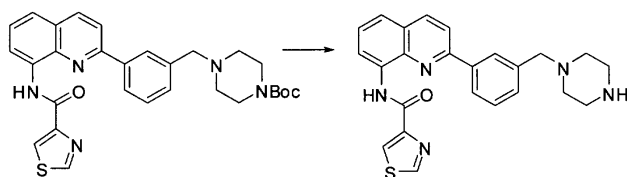
[0454] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0455] a. N-(2-(3-(피롤리딘-1-일메틸)페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드

[0456] b. N-(2-(3-(디메틸아미노)메틸)페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드

[0457] c. tert-부틸 4-(3-(8-(티아졸-4-카르복사아미도)퀴놀린-2-일)벤질)피페라진-1-카르복실레이트

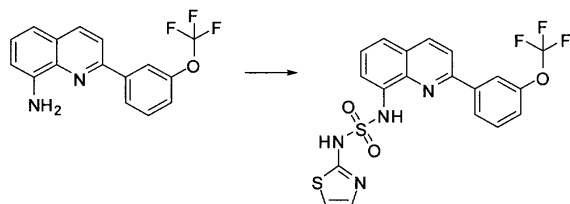
[0458] N-(2-(3-(피페라진-1-일메틸)페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드의 제조:



[0459]

[0460] 상기로부터의 tert-부틸 4-(3-(8-(티아졸-4-카르복사아미도)퀴놀린-2-일)벤질)피페라진-1-카르복실레이트를 18 시간 동안 CH_2Cl_2 중 25% TFA의 혼합물로 처리하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 에 현탁시키고, 수성 NaHCO_3 (sat.)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 최소량의 디옥산에 희석시키고, 메탄올 중 약간 과량의 HCl, 이어서 디에틸 에테르로 처리하였다. 얻어진 N-(2-(3-(피페라진-1-일메틸)페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드의 HCl 염을 여과에 의해 수집하였다 (24 mg, 2단계에 걸쳐 32% 수율). MS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS}$ (m/z)에 대한 계산치: 429.16, 실측치: 430 [M+1].

[0461] N-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-일)-N'-2-티아졸릴-술폰아미드의 제조:



[0462]

[0463] 무수 CH_2Cl_2 (10 mL) 중 2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-아민 (153 mg, 0.500 mmol) 및 트리에틸아민 (104 μL , 1.5 eq)의 용액을 0°C로 냉각시켰다. CH_2Cl_2 (3 mL) 중 클로로술폰산 (64 mg, 1.1 eq)의 혼합물을 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하고, 실온으로 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 고체 PCl_5 (114 mg, 1.1 eq)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시키고, 이후 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 5개의 동일한 부피 부분으로 분할하였다. 한 부분에 2-아미노티아졸 (200 mg) 및 DIPEA (0.200 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 2.5시간 동안 교반하고, 물을 첨가하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 잔류물을 Prep-HPLC에 의해 정제하고, 분획물을 동결건조시켜, 고체로서 생성물을 수득하였다 (10.9 mg, 23% 수율). MS (ESI) $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$ (m/z)에 대한 계산치: 466.04, 실측치: 467 [M+1].

[0464] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0465] a. N-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-일)피롤리딘-1-술폰아미드

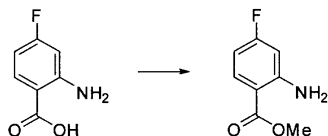
[0466] b. N-[2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-일]-N'-3-피리딜-술폰아미드

[0467] c. tert-부틸 4-(N-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-일)술폰모일)피페라진-1-카르복실레이트

[0468] d. N-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-일)피페라진-1-술폰아미드:

[0469] N-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-일)피페라진-1-술폰아미드의 제조에 대하여; tert-부틸 4-(N-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-일)술폰아미드)피페라진-1-카르복실레이트를 3시간 동안 CH_2Cl_2 중 25% TFA를 사용하여 탈보호시키고, 농축시키고, 이후 정제시켰다.

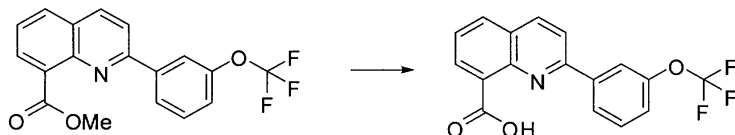
[0470] 메틸 2-아미노-4-플루오로벤조에이트의 제조:



[0471]

[0472] 메탄올 (50 mL) 중 2-아미노-4-플루오로벤조산 (2.0 g, 12.9 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (1.8 mL, 25.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시키고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (30 mL)로 추출하고, 수성 NaHCO_3 (20 mL), 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜, 황색 고체로서 메틸 2-아미노-4-플루오로벤조에이트를 얻었다 (1.4 g).

[0473] 2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-카르복실산의 제조:



[0474]

[0475] 문헌 [Demaude et al in Journal of Combinatorial Chemistry (2004), vol 6, p.768-775]에 개략된 절차에 따라서 메틸 2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-카르복실레이트를 제조하였다.

[0476] 2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-카르복실산의 제조:

[0477] THF (20 mL)에 용해된 메틸 2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-카르복실레이트 (1.1 g, 3.16 mmol)의 혼합물에 물 (15 mL) 중 수산화리튬 (227 mg, 9.5 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 반응물을 70시간 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 THF를 제거하고, 수용액을 4 N HCl (aq)로 pH = 1로 조정하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세정하고, 진공 하에 농축시켜, 황갈색 고체로서 2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-카르복실산을 얻었다 (973 mg, 92% 수율).

[0478] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0479] a. 2-페닐퀴놀린-8-카르복실산

[0480] b. 2-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복실산

[0481] c. 2-(2-클로로피리딘-4-일)퀴놀린-8-카르복실산

[0482] d. 2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복실산

[0483] e. 2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복실산

[0484] f. 2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복실산

[0485] g. 2-(5-메틸이속사줄-3-일)퀴놀린-8-카르복실산

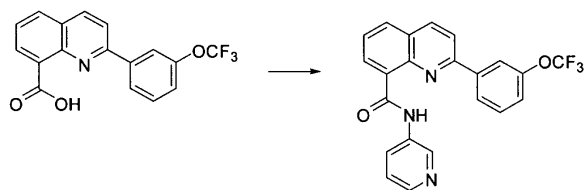
[0486] h. 2-(3-모르폴리노페닐)퀴놀린-8-카르복실산

[0487] i. 5-플루오로-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복실산

[0488] j. 6-플루오로-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복실산

[0489] k. 7-플루오로-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복실산

[0490] N-(피리딘-3-일)-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드의 제조:



[0491]

[0492] DMF (30 mL) 중 2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-카르복실산 (1 g, 3.3 mmol) 및 HATU (1.71 g, 4.5 mmol)의 용액에 3-아미노피리딘 (423 mg, 4.5 mmol), 이어서 DIPEA (1.03 mL, 6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 18시간 교반하고, 물 (150 mL)을 첨가하고, 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 조질의 물질을 크로마토그래피 (실리카 겔, 펜탄 중 0-100% 에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 목적 분획물을 농축시키고, 생성물을 메탄올로부터 재결정화시켜, 백색 고체로서 생성물을 얻었다 (550 mg, 45% 수율). MS (ESI) $C_{22}H_{14}F_3N_3O_2$ (m/z)에 대한 계산치: 409.10, 실측치: 410 [M+1].

[0493] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0494] a. N,2-디페닐퀴놀린-8-카르복사미드

[0495] b. N-페닐-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

[0496] c. N-페닐-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

[0497] d. 2-페닐-N-(티아졸-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드

[0498] e. N-(티아졸-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

[0499] f. N-(티아졸-2-일)-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

[0500] g. 2-페닐-N-(피라진-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드

[0501] h. N-(피라진-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

[0502] i. N-(피라진-2-일)-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

[0503] j. N-(피리딘-2-일)-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

[0504] k. N-(피리딘-4-일)-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

[0505] l. N-(4-메틸티아졸-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

[0506] m. N-(1,3,4-티아디아졸-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

[0507] n. N-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

[0508] o. N-(피리딘-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

[0509] p. N-(피리딘-3-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

[0510] q. N-(피리딘-4-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

[0511] r. N-(5-tert-부틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

[0512] s. N-(1H-피라졸-3-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

[0513] t. N-(피리딘-2-일메틸)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

[0514] u. N-(피리딘-3-일메틸)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

[0515] v. N-(피리딘-4-일메틸)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

[0516] w. N-(2-옥소테트라히드로푸란-3-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

[0517] x. N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

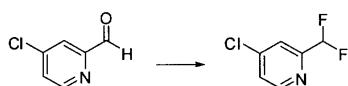
[0518] y. N-시클로펜틸-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

- [0519] z. N-(피리미딘-4-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0520] aa. N-(5-메틸티아졸-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0521] bb. N-(피리미딘-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0522] cc. N-(4-메틸피리미딘-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0523] dd. N-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0524] ee. N-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0525] ff. N-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0526] gg. N-(4,6-디메틸피리딘-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0527] hh. N-(4-페닐티아졸-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0528] ii. N-(벤조[d]티아졸-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0529] jj. N-(5-클로로피리딘-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0530] kk. N-(2-클로로피리딘-3-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0531] ll. N-(6-클로로피리딘-3-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0532] mm. N-(3-메틸이소티아졸-5-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0533] nn. N-(2-클로로피리딘-4-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0534] oo. 메틸 5-(2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복스아미도)푸란-2-카르복실레이트
- [0535] pp. 2-(5-메틸이속사졸-3-일)-N-(피리딘-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0536] qq. 2-(5-메틸이속사졸-3-일)-N-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0537] rr. 2-(5-메틸이속사졸-3-일)-N-(티아졸-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0538] ss. 2-(5-메틸이속사졸-3-일)-N-(피리미딘-4-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0539] tt. N-(5-메틸이속사졸-3-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0540] uu. N-(3,4-디메틸이속사졸-5-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0541] vv. N-(티아졸-2-일)-2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0542] ww. N-(피리딘-2-일)-2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0543] xx. N-(피리딘-3-일)-2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0544] yy. N-(피리미딘-4-일)-2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0545] zz. N-(퀴누클리딘-3-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0546] aaa. N-(6-클로로피리딘-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0547] bbb. 에틸 2-(2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복스아미도)티아졸-4-카르복실레이트
- [0548] ccc. N-(티아졸-2-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0549] ddd. N-(피리딘-2-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0550] eee. N-(피리딘-3-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0551] fff. N-(피리미딘-4-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0552] ggg. N-(피리다진-3-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0553] hhh. 2-(3-모르폴리노페닐)-N-(티아졸-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0554] iii. 2-(3-모르폴리노페닐)-N-(피리딘-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드

- [0555] jjj. 2-(3-모르폴리노페닐)-N-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0556] kkk. 2-(3-모르폴리노페닐)-N-(피리미딘-4-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0557] lll. N-(4-(피롤리딘-1-일메틸)티아졸-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0558] mmm. N-(4-(피롤리딘-1-일메틸)티아졸-2-일)-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0559] nnn. N-(4-(모르폴리노메틸)티아졸-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0560] ooo. N-(4-(모르폴리노메틸)티아졸-2-일)-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0561] ppp. 2-(피리딘-3-일)-N-(티아졸-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0562] qqq. N-(피라진-2-일)-2-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0563] rrr. N-(피리딘-2-일)-2-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0564] sss. N,2-디(피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0565] ttt. N-(5-(모르폴리노메틸)티아졸-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0566] uuu. N-(5-(모르폴리노메틸)티아졸-2-일)-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0567] vvv. N-(4-(모르폴리노메틸)티아졸-2-일)-2-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0568] www. N-(5-(모르폴리노메틸)티아졸-2-일)-2-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0569] xxx. 2-(피리딘-3-일)-N-(피리미딘-4-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0570] yyy. 2-(피리딘-3-일)-N-(5-(피롤리딘-1-일메틸)티아졸-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0571] zzz. N-(5-(피롤리딘-1-일메틸)티아졸-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0572] aaaa. N-(4-메틸티아졸-2-일)-2-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0573] bbbb. N-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0574] cccc. N-(6-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0575] dddd. N-(6-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0576] eeee. 2-(피리딘-3-일)-N-(6-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0577] ffff. N-(6-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)-2-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0578] gggg. N-(벤조[d]티아졸-2-일)-2-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0579] hhhh. 2-(피리딘-3-일)-N-(1,3,4-티아디아졸-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0580] iiii. N-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)-2-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0581] jjjj. N-(3-메틸이소티아졸-5-일)-2-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0582] kkkk. 2-(피리딘-3-일)-N-(피리딘-4-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0583] llll. N-(4-메틸티아졸-2-일)-2-(3-모르폴리노페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0584] mmmm. N-(5-메틸티아졸-2-일)-2-(3-모르폴리노페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0585] nnnn. N-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2-(3-모르폴리노페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0586] oooo. N-(5-메틸티아졸-2-일)-2-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0587] pppp. N-(4,6-디메틸피리딘-2-일)-2-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0588] qqqq. N-(6-메틸피리딘-2-일)-2-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0589] rrrr. N-(벤조[d]티아졸-2-일)-2-(3-모르폴리노페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0590] ssss. 2-(3-모르폴리노페닐)-N-(1,3,4-티아디아졸-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드

- [0591] tttt. N-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)-2-(3-모르폴리노페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0592] uuuu. N-(3-메틸이소티아졸-5-일)-2-(3-모르폴리노페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0593] vvvv. 2-(3-모르폴리노페닐)-N-(피리딘-4-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0594] www. N-(3-(모르폴리노메틸)페닐)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0595] xxxx. N-(피리다진-3-일)-2-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0596] yyyy. N-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0597] zzzz. N-(5-플루오로피리딘-2-일)-2-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0598] aaaaa. N-(5-클로로피리딘-2-일)-2-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0599] bbbbb. N-(4,6-디메틸피리딘-2-일)-2-(3-모르폴리노페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0600] ccccc. N-(6-메틸피리딘-2-일)-2-(3-모르폴리노페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0601] ddddd. 2-(3-모르폴리노페닐)-N-(피리다진-3-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0602] eeeee. 5-플루오로-N-(티아졸-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0603] fffff. 5-플루오로-N-(피리딘-3-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0604] ggggg. 6-플루오로-N-(티아졸-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0605] hhhhh. 6-플루오로-N-(피리딘-3-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0606] iiiii. 7-플루오로-N-(티아졸-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0607] jjjjj. N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0608] kkkkk. N-(4-(모르폴리노메틸)티아졸-2-일)-2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0609] lllll. N-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-(3-모르폴리노페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0610] mmmmm. N-(5-플루오로피리딘-2-일)-2-(3-모르폴리노페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0611] nnnnn. N-(5-클로로피리딘-2-일)-2-(3-모르폴리노페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0612] ooooo. 2-(3-모르폴리노페닐)-N-(피라진-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0613] ppppp. N-(5-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0614] qqqqq. N-(6-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0615] rrrrr. N-(6-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0616] sssss. N-(6-모르폴리노피리딘-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0617] ttttt. N-(6-(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0618] uuuuu. N-(2-모르폴리노피리딘-4-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0619] vvvvv. N-(2-(피롤리딘-1-일)피리딘-4-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

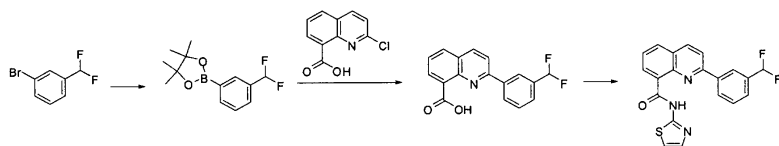
[0620] 4-클로로-2-(디플루오로메틸)피리딘의 제조:



- [0621]
- [0622] -78℃로 냉각된 무수 CH_2Cl_2 (40 mL) 중 4-클로로피콜린알데히드 (1.0 g, 7.06 mmol)의 용액에 디에틸아미노황 트리플루오라이드 (3.7 mL, 28.2 mmol)를 2분의 시간에 걸쳐 첨가하였다. 용액을 실온으로 가온시키고, 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 수성 NaHCO_3 (sat.) 및 1 M NaOH의 1:1 혼합물을 첨가하면

서 서서히 켄칭시켰다. 용액을 CH_2Cl_2 로 추출하고 (2×), 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켜, 적갈색 오일을 얻었다 (0.78 g, 68% 수율). 생성물을 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0623] **2-(3-(디플루오로메틸)페닐)-N-(티아졸-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드의 제조:**



[0624]

[0625] **단계 1) 2-(3-(디플루오로메틸)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란의 제조:**

[0626] DMF (30 mL) 중 1-브로모-3-(디플루오로메틸)벤젠 (5.0 g, 24.2 mmol)의 용액에 비스(피나콜레이트)디보론 (12.5 g, 50.0 mmol), KOAc (4.9 g, 50.0 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.5 g, 2.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85°C 에서 12시간 동안 질소 하에 교반하고, 이후 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물 (20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×30 mL). 합쳐진 유기 층을 Na_2SO_4 에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 150:1)에 의해 정제하여, 2-(3-(디플루오로메틸)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란을 얻었다 (4.5 g, 74% 수율).

[0627] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0628] a. 2-(3-(디플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘

[0629] **단계 2) 2-(3-(디플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복실산의 제조:**

[0630] DME (20 mL) 및 물 (2 mL) 중 2-클로로퀴놀린-8-카르복실산 (3.1 g, 15.0 mmol)의 용액에 2-(3-(디플루오로메틸)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (4.5 g, 17.7 mmol), K_3PO_4 (5.2 g, 22.6 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.50 g, 0.63 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85°C 에서 12시간 동안 질소 하에 교반하고, 이후 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물 (20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 물로 세척하고, 고체를 진공 하에 건조시켜, 2-(3-(디플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복실산을 얻었다 (3.6 g, 80% 수율).

[0631] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0632] a. 2-(2-(디플루오로메틸)피리딘-4-일)퀴놀린-8-카르복실산

[0633] **단계 3) 2-(3-(디플루오로메틸)페닐)-N-(티아졸-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드의 제조:**

[0634] DMF (25 mL) 중 2-(3-(디플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복실산 (250 mg, 0.84 mmol), 티아졸-2-아민 (84 mg, 1.2 mmol), HATU (0.64 g, 1.68 mmol) 및 DIPEA (0.22 g, 1.68 mmol)의 혼합물을 40°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO_3 용액 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 여과하고, 잔류물을 메탄올로 세척하고 (2×5 mL), 고체를 진공 하에 건조시켜, 고체로서 2-(3-(디플루오로메틸)페닐)-N-(티아졸-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드를 얻었다 (125 mg, 39% 수율). MS (ESI) $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$ (m/z)에 대한 계산치: 381.07, 실측치: 382 [M+1].

[0635] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0636] a. 2-(3-(디플루오로메틸)페닐)-N-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복사미드

[0637] b. 2-(3-(디플루오로메틸)페닐)-N-(4-(피롤리딘-1-일메틸)티아졸-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드

[0638] c. 2-(3-(디플루오로메틸)페닐)-N-(5-(피롤리딘-1-일메틸)티아졸-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드

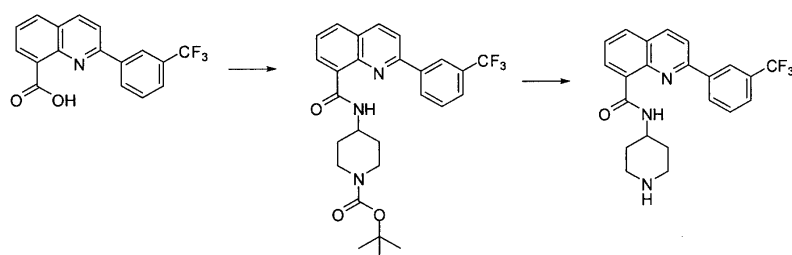
[0639] d. 2-(3-(디플루오로메틸)페닐)-N-(5-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드

[0640] e. 2-(3-(디플루오로메틸)페닐)-N-(4-(모르폴리노메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

[0641] f. 2-(3-(디플루오로메틸)페닐)-N-(3-(모르폴리노메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

[0642] g. 2-(3-(디플루오로메틸)페닐)-N-(6-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드

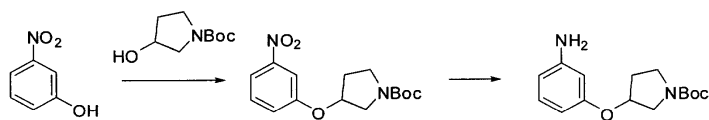
- [0643] h. 2-(3-(디플루오로메틸)페닐)-N-(6-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0644] i. 2-(3-(디플루오로메틸)페닐)-N-(6-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0645] j. 2-(3-(디플루오로메틸)페닐)-N-(6-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0646] k. 2-(2-(디플루오로메틸)피리딘-4-일)-N-(티아졸-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0647] l. 2-(2-(디플루오로메틸)피리딘-4-일)-N-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0648] m. 2-(2-(디플루오로메틸)피리딘-4-일)-N-(6-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0649] n. 2-(2-(디플루오로메틸)피리딘-4-일)-N-(5-메틸티아졸-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0650] o. 2-(2-(디플루오로메틸)피리딘-4-일)-N-(피리미딘-4-일)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0651] p. 2-(3-(디플루오로메틸)페닐)-N-(3-(피롤리딘-1-일메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0652] **N-(피페리딘-4-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드의 제조:**



- [0653]
- [0654] tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 상기 상술된 것과 동일한 일반 아미드 커플링 절차를 사용하였다. CH_2Cl_2 중 25% TFA로 72시간 동안 처리하여 생성물을 탈보호시키고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO_3 으로 세척하고, Na_2SO_4 에서 건조시키고, 농축시켰다. 펜탄으로 채이싱(chasing)한 이후, 밝은 갈색 고체로서 생성물을 단리시켰다 (25 mg, 2단계에 걸쳐 33% 수율). MS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ (m/z)에 대한 계산치: 399.16, 실측치: 400 [M+1].

- [0655] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:
- [0656] a. (S)-N-(피롤리딘-3-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0657] b. N-(3-(피페리딘-4-일옥시)페닐)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0658] c. N-(3-(피롤리딘-3-일옥시)페닐)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

- [0659] **tert-부틸 3-(3-아미노페녹시)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조:**



- [0660]
- [0661] **단계 1) tert-부틸 3-(3-니트로페녹시)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조:**

- [0662] 0°C에서 아르곤 상에서의 THF (40 mL) 중 3-니트로페놀 (4.0 g, 28.8 mmol), tert-부틸 3-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (5.94 g, 31.7 mmol), PPh_3 (8.3 g, 31.7 mmol)의 혼합물에 DEAD (5.52 g, 31.7 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, tert-부틸 3-(3-니트로페녹시)피롤리딘-1-카르복실레이트를 얻었다 (8.73 g, 98% 수율).

- [0663] **단계 2) tert-부틸 3-(3-아미노페녹시)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조:**

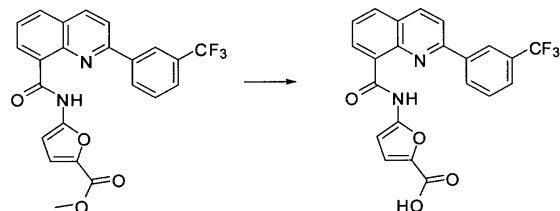
- [0664] 메탄올 (50 mL) 중 tert-부틸 3-(3-니트로페녹시)피롤리딘-1-카르복실레이트 (8.73 g, 28.3 mmol)의 용액에 레이니 니켈 (1.0 g)을 첨가하였다. 용액을 H_2 분위기 (1 atm)에서 18시간 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농

축시키고, 크로마토그래피에 의해 정제하여, 백색 고체로서 tert-부틸 3-(3-아미노페녹시)피롤리딘-1-카르복실레이트를 얻었다 (5.47 g, 70% 수율).

[0665] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0666] a. tert-부틸 4-(3-아미노페녹시)피페리딘-1-카르복실레이트

[0667] 5-(2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미도)푸란-2-카르복실산의 제조:



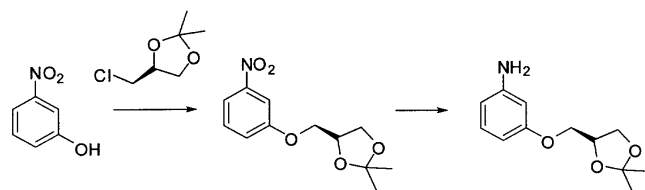
[0668]

[0669] 50% 수성 THF (6 mL) 중 메틸 5-(2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미도)푸란-2-카르복실레이트 (12 mg) 및 NaOH (2 eq)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 진한 HCl로 pH = 1로 조정하고, 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하였다. TLC에 의해 정제하여, 5-(2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미도)푸란-2-카르복실산 (5 mg)을 얻었다. MS (ESI) $C_{22}H_{13}F_3N_2O_4$ (m/z)에 대한 계산치: 426.08, 실측치: 427 [M+1].

[0670] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0671] a. 2-(2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미도)티아졸-4-카르복실산

[0672] (R)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)아닐린의 제조:



[0673]

[0674] 단계 1) (R)-2,2-디메틸-4-((3-니트로페녹시)메틸)-1,3-디옥솔란의 제조:

[0675] 3-니트로페놀 (2.0 g, 14.37 mmol)을 무수 탄산칼륨 (4.96 g, 35.93 mmol) 및 (R)-4-(클로로메틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란 (2.55 mL, 18.68 mmol)과 함께 무수 DMF 20 mL에 용해시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 160°C에서 4시간 동안 교반하면서 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 조질의 반응 혼합물을 물로 세정하고, 여과하고, 디클로로메탄으로 추출하였다 (3×15 mL). 합쳐진 유기 층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 에틸 아세테이트:헥산을 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제하여, 호박색 오일로서 목적 생성물을 얻었다 (52%).

[0676] 단계 2) (R)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)아닐린의 제조:

[0677] 질소 하에, Fe 분말 (2.38 g, 42.54 mmol) 및 NH_4Cl (2.38 g, 42.54 mmol)을 합하고, 이어서 (R)-2,2-디메틸-4-((3-니트로페녹시)메틸)-1,3-디옥솔란 (1.8 g, 7.09 mmol) 및 이소프로판올:물 (30 mL:10 mL)의 4:1 혼합물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 환류 하에 교반하였다. 조질의 물질을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 수성 층을 디클로로메탄으로 추출하였다 (3×15 mL). 합쳐진 유기 층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압 하에 농축시켜, (R)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)아닐린을 수득하였다 (1.2 g, 79% 수율). 이 물질을 어떠한 추가 정제도 없이 다음 단계에서 사용하였다.

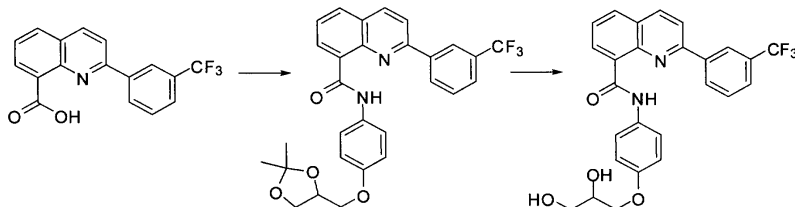
[0678] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0679] a. 3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)아닐린

[0680] b. (S)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)아닐린

- [0681] c. 4-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)아닐린
- [0682] d. (R)-4-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)아닐린
- [0683] e. (S)-4-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)아닐린

[0684] **N-(4-(2,3-디히드록시프로폭시)페닐)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드의 제조:**



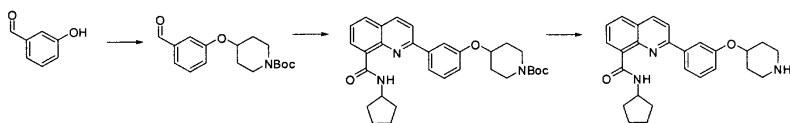
[0685]

[0686] NMP (5 mL) 중 4-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)아닐린 (167 mg, 0.750 mmol), 2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복실산 (159 mg, 0.500 mmol), HATU (285 mg, 0.75 mmol)의 혼합물에 DIPEA (173 μ L, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 72시간 동안 교반하고, 물 (5 mL)을 첨가하고, 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, 에탄올로부터 재결정화시켰다. 황색 고체를 1:3 6 N HCl/디옥산 (8 mL)의 혼합물로 밤새 처리하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 물로 분쇄시키고, 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜, N-(4-(2,3-디히드록시프로폭시)페닐)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드를 얻었다 (191 mg, 79% 수율). MS (ESI) $C_{26}H_{21}F_3N_2O_4$ (m/z)에 대한 계산치: 482.15, 실측치: 483 [M+1].

[0687] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

- [0688] a. N-(4-(2,3-디히드록시프로폭시)페닐)-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0689] b. N-(3-(2,3-디히드록시프로폭시)페닐)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0690] c. N-(3-(2,3-디히드록시프로폭시)페닐)-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0691] d. (S)-N-(3-(2,3-디히드록시프로폭시)페닐)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0692] e. (R)-N-(3-(2,3-디히드록시프로폭시)페닐)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드
- [0693] f. (S)-3-(2,3-디히드록시프로폭시)-N-(2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)벤즈아미드
- [0694] g. (S)-6-(2,3-디히드록시프로폭시)-N-(2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)피콜린아미드

[0695] **N-시클로펜틸-2-(3-(피페리딘-4-일옥시)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드의 제조:**



[0696]

[0697] **단계 1) tert-부틸 4-(3-포르밀페녹시)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조:**

[0698] 0°C에서 THF (15 mL) 중 3-히드록시벤즈알데히드 (1.0 g), tert-부틸 4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (1.67 g, 1.1 eq), 트리페닐포스핀 (2.35 g, 1.1 eq)의 혼합물에 DEAD (6.74 g, 4.75 eq)를 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 NaHCO_3 (aq)을 첨가하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고 (15 mL \times 3), 유기 층을 합하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (헵탄 중 10% 에틸 아세테이트)에서 정제시켜, 밝은 황색 오일로서 목적 생성물을 얻었다 (900 mg, 38% 수율).

[0699] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

- [0700] a. (R)-3-(피롤리딘-3-일옥시)벤즈알데히드

[0701] **단계 2) 2-(3-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일옥시)페닐)퀴놀린-8-카르복실산의 제조:**

[0702] 필수적으로, 2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-8-카르복실산의 제조에서 개략된 것과 동일한 절차를 사용

하여, 적절한 반응물로서 tert-부틸 4-(3-포르밀페녹시)피페리딘-1-카르복실레이트를 이용하여 2-(3-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일옥시)페닐)퀴놀린-8-카르복실산을 제조하였다.

[0703] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0704] a. (R)-2-(3-(피롤리딘-3-일옥시)페닐)퀴놀린-8-카르복실산

[0705] **단계 3) N-시클로펜틸-2-(3-(피페리딘-4-일옥시)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드의 제조:**

[0706] 2-(3-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일옥시)페닐)퀴놀린-8-카르복실산 및 시클로펜틸아민을 사용하여 상기 개략된 것과 동일한 일반 아미드 커플링 절차를 이용하였다. 컬럼 크로마토그래피 (1:5 에틸 아세테이트/펜탄)에 의해 정제하고, 이어서 4 N HCl/MeOH로 처리하고, 농축시켜, 황색 고체로서 생성물이 생성되었다. MS (ESI) $C_{26}H_{29}N_3O_2$ (m/z)에 대한 계산치: 415.23, 실측치: 416 [M+1].

[0707] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0708] a. 2-(3-(피페리딘-4-일옥시)페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)퀴놀린-8-카르복사미드

[0709] b. (R)-N-시클로펜틸-2-(3-(피롤리딘-3-일옥시)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

[0710] c. (R)-N-(피리딘-4-일메틸)-2-(3-(피롤리딘-3-일옥시)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

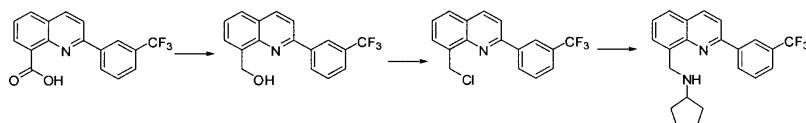
[0711] d. 2-(3-(피페리딘-4-일옥시)페닐)-N-(티아졸-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드

[0712] e. 2-(3-(피페리딘-4-일옥시)페닐)-N-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복사미드

[0713] f. 2-(3-(피페리딘-4-일옥시)페닐)-N-(피리미딘-4-일)퀴놀린-8-카르복사미드

[0714] g. N-(5-메틸티아졸-2-일)-2-(3-(피페리딘-4-일옥시)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

[0715] **N-((2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)메틸)시클로펜탄아민의 제조:**



[0716]

[0717] **단계 1) (2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)메탄올의 제조:**

[0718] THF (50 ml) 중 2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복실산 (1.5 g, 4.72 mmol)의 용액에 $LiAlH_4$ (0.36 g, 9.46 mmol)를 0°C에서 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 물로 킨칭시키고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 물로 희석시키고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 에서 건조시키고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (펜탄 중 1:10 에틸아세테이트)에 의해 정제하여, 황색 오일로서 생성물을 얻었다 (0.69 g, 48% 수율).

[0719] **단계 2) 8-(클로로메틸)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린의 제조:**

[0720] CH_2Cl_2 (20 ml) 중 (2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)메탄올 (0.67 g, 2.2 mmol)의 용액에 $SOCl_2$ (0.32 ml, 4.4 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (펜탄 중 1:15 에틸아세테이트)에 의해 정제하여, 백색 고체로서 생성물을 얻었다 (0.668 g, 94% 수율).

[0721] **단계 3) N-((2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)메틸)시클로펜탄아민의 제조:**

[0722] 아세트니트릴 (2 ml) 중 8-(클로로메틸)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린 (70 mg, 0.22 mmol), 시클로펜틸아민 (0.1 ml, 1.09 mmol) 및 DIPEA (0.18 ml, 1.09 mmol)의 용액을 100°C에서 10분 동안 마이크로웨이브 하에 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. Prep-TLC에 의해 정제하여, 백색 고체를 얻었다 (74.8 mg, 91% 수율). MS (ESI) $C_{22}H_{21}F_3N_2$ (m/z)에 대한 계산치: 370.17, 실측치: 371 [M+1].

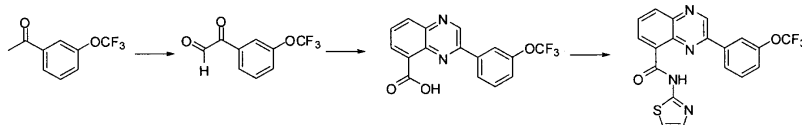
[0723] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0724] a. N-((2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)메틸)티아졸-2-아민

[0725] b. N-((2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)메틸)피리딘-3-아민

[0726] c. N-((2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)메틸)테트라히드로-2H-피란-4-아민

[0727] **N-(티아졸-2-일)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴녹살린-5-카르복사미드의 제조:**



[0728]

[0729] **단계 1) 2-옥소-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트알데히드의 제조:**

[0730] 1,4-디옥산 (75 mL) 및 물 (4 mL)에 용해된 1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에탄온 (5.0 g, 24.6 mmol)의 용액에 SeO₂ (4.38 g, 39.4 mmol)를 한번에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 혼합물을 여과하여, 검은색 침전물을 제거하였다. 여액을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (1:5 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여, 황색 오일로서 2-옥소-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트알데히드를 얻었다 (5.3 g, 98% 수율).

[0731] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0732] a. 2-옥소-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)아세트알데히드

[0733] **단계 2) 3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴녹살린-5-카르복실산의 제조:**

[0734] 2-옥소-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트알데히드 (1.0 g, 4.58 mmol) 및 2,3-디아미노벤조산 (634 mg, 4.17 mmol)을 EtOH (70 mL)에 용해시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 부피를 30 mL로 감소시키고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 에탄올로 세척하고, 진공 하에 건조시켜, 회색 고체로서 3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴녹살린-5-카르복실산을 얻었다 (1.0 g, 72% 수율).

[0735] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0736] a. 3-페닐퀴녹살린-5-카르복실산

[0737] b. 3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴녹살린-5-카르복실산

[0738] **단계 3) N-(티아졸-2-일)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴녹살린-5-카르복사미드의 제조:**

[0739] DMF (10 mL) 중 3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴녹살린-5-카르복실산 (100 mg, 0.30 mmol), 2-아미노티아졸 (30 mg, 0.30 mmol), HATU (171 mg, 0.45 mmol) 및 DIEA (116 mg, 0.9 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜, 고체로서 N-(티아졸-2-일)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴녹살린-5-카르복사미드를 얻었다 (115.5 mg, 92% 수율). MS (ESI) C₁₉H₁₁F₃N₄O₂S (m/z)에 대한 계산치: 416.06, 실측치: 417 [M+1].

[0740] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0741] a. 3-페닐-N-(티아졸-2-일)퀴녹살린-5-카르복사미드

[0742] b. 3-페닐-N-(피리딘-3-일)퀴녹살린-5-카르복사미드

[0743] c. 3-페닐-N-(피리딘-2-일)퀴녹살린-5-카르복사미드

[0744] d. N-(티아졸-2-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴녹살린-5-카르복사미드

[0745] e. N-(피리딘-3-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴녹살린-5-카르복사미드

[0746] f. N-(피리딘-3-일)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴녹살린-5-카르복사미드

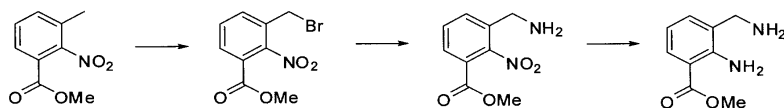
[0747] g. N-(피리딘-2-일)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴녹살린-5-카르복사미드

[0748] h. N-(피리미딘-4-일)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴녹살린-5-카르복사미드

[0749] i. N-(피리딘-2-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴녹살린-5-카르복사미드

[0750] j. N-(피리미딘-4-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴녹살린-5-카르복사미드

[0751] 메틸 2-아미노-3-(아미노메틸)벤조에이트의 제조:



[0752]

[0753] 단계 1) 메틸 3-(브로모메틸)-2-니트로벤조에이트의 제조:

[0754] CCl_4 (1500 mL) 중 메틸 3-메틸-2-니트로벤조에이트 (45.0 g, 0.23 mol) 및 NBS (45.0 g, 0.25 mol)의 혼합물에 AIBN (1.2 g, 7.3 mmol)을 환류 하에 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 환류시키고 (48시간), 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 6-10% 에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하여, 메틸 2-아미노-3-(아미노메틸)벤조에이트를 얻었다 (9.0 g, 14% 수율).

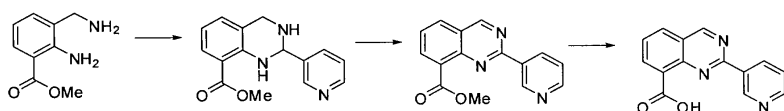
[0755] 단계 2) 메틸 3-(아미노메틸)-2-니트로벤조에이트의 제조:

[0756] CH_2Cl_2 (300 mL) 중 메틸 2-아미노-3-(아미노메틸)벤조에이트 (21.0 g, 76.9 mmol)의 용액에 메탄올 (1500 mL) 중 포화 NH_3 용액을 0°C 에서 첨가하였다. 혼합물을 5 내지 10°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0.5% 트리에틸아민으로 개질된 CH_2Cl_2 중 5% 메탄올)에 의해 정제하여, 메틸 3-(아미노메틸)-2-니트로벤조에이트를 얻었다 (16.0 g, 87% 수율).

[0757] 단계 3) 메틸 2-아미노-3-(아미노메틸)벤조에이트의 제조:

[0758] 메탄올 (500 mL) 중 메틸 3-(아미노메틸)-2-니트로벤조에이트 (8.0 g, 38.3 mmol) 및 5% Pd/C (0.9 g, 5%)의 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 메탄올로 세척하였다. 용매를 진공 하에 제거하여, 메틸 2-아미노-3-(아미노메틸)벤조에이트를 얻었다 (5.0 g, 72% 수율).

[0759] 2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-8-카르복실산의 제조:



[0760]

[0761] 단계 1) 메틸 2-(피리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-8-카르복실레이트의 제조:

[0762] 디옥산 (50 mL) 중 메틸 2-아미노-3-(아미노메틸)벤조에이트 (5.0 g, 27.7 mmol), 니코틴알데히드 (3.0 g, 27.7 mmol) 및 아세트산 (2.0 mL)의 혼합물을 마이크로웨이브에서 20분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 10% 메탄올)에 의해 정제하여, 메틸 2-(피리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-8-카르복실레이트를 얻었다 (4.0 g, 53% 수율).

[0763] 단계 2) 메틸 2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-8-카르복실레이트의 제조:

[0764] CH_2Cl_2 (50 mL) 중 메틸 2-(피리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-8-카르복실레이트 (4.0 g, 14.8 mmol) 및 DDQ (5.0 g, 22.2 mmol)의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5% 메탄올)에 의해 정제하여, 메틸 2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-8-카르복실레이트를 얻었다 (3.5 g, 89% 수율).

[0765] 단계 3) 2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-8-카르복실산의 제조:

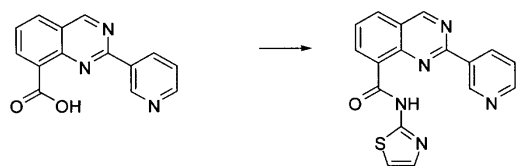
[0766] 1:1 THF/ H_2O (50 mL) 중 메틸 2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-8-카르복실레이트 (3.5 g, 13.2 mmol) 및 LiOH (0.48 g, 19.8 mmol)의 혼합물을 50°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 물 (20 mL)을 첨가하였다. 1 N 히드록로라이드 수용액으로 수용액을 pH = 3으로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×50 mL). 합쳐진 유기 층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2.5% MeOH)에 의해 정제하여 2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-8-카르복실산을 얻었다 (3.0 g, 90% 수율).

[0767] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0768] a. 2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴나졸린-8-카르복실산

[0769] b. 2-(3-모르폴리노페닐)퀴나졸린-8-카르복실산

[0770] **2-(피리딘-3-일)-N-(티아졸-2-일)퀴나졸린-8-카르복사미드의 제조:**



[0771]

[0772] DMF (15 mL) 중 2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-8-카르복실산 (250 g, 1.0 mmol), 티아졸-2-아민 (94 mg, 1.0 mmol), HATU (760 mg, 2.0 mmol) 및 DIPEA (260 mg, 2.0 mmol)의 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물 (3×10 mL) 및 메탄올 (3×5 mL)로 세척하여, 2-(피리딘-3-일)-N-(티아졸-2-일)퀴나졸린-8-카르복사미드를 얻었다 (150 mg, 46 % 수율). MS (ESI) $C_{17}H_{11}N_5OS$ (m/z)에 대한 계산치: 333.07, 실측치: 334 [M+1].

[0773] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0774] a. N-(티아졸-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴나졸린-8-카르복사미드

[0775] b. N-(피리미딘-4-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴나졸린-8-카르복사미드

[0776] c. 2-(피리딘-3-일)-N-(티아졸-2-일)퀴나졸린-8-카르복사미드

[0777] d. N-(4-메틸티아졸-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴나졸린-8-카르복사미드

[0778] e. N-(피리딘-3-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴나졸린-8-카르복사미드

[0779] f. N-(피리딘-2-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴나졸린-8-카르복사미드

[0780] g. N-(4-메틸티아졸-2-일)-2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-8-카르복사미드

[0781] h. 2-(피리딘-3-일)-N-(피리미딘-4-일)퀴나졸린-8-카르복사미드

[0782] i. N,2-디(피리딘-3-일)퀴나졸린-8-카르복사미드

[0783] j. N-(피리딘-2-일)-2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-8-카르복사미드

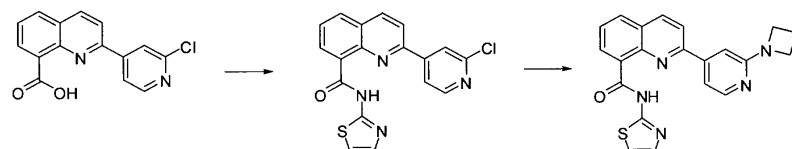
[0784] k. 2-(3-모르폴리노페닐)-N-(티아졸-2-일)퀴나졸린-8-카르복사미드

[0785] l. N-(4-메틸티아졸-2-일)-2-(3-모르폴리노페닐)퀴나졸린-8-카르복사미드

[0786] m. 2-(3-모르폴리노페닐)-N-(피리딘-3-일)퀴나졸린-8-카르복사미드

[0787] n. 2-(3-모르폴리노페닐)-N-(피리딘-2-일)퀴나졸린-8-카르복사미드

[0788] **2-(2-(아제티딘-1-일)피리딘-4-일)-N-(티아졸-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드의 제조:**



[0789]

[0790] **단계 1) 2-(2-클로로피리딘-4-일)-N-(티아졸-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드의 제조:**

[0791] DMF (10 mL) 중 2-(2-클로로피리딘-4-일)퀴놀린-8-카르복실산 (285 mg, 1.0 mmol), 티아졸-2-아민 (100 mg, 1.0 mmol), HATU (760 mg, 2.0 mmol) 및 DIPEA (258 mg, 2.0 mmol)의 혼합물을 50℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×25 mL)로 추출하고, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5% 메탄올)에 의해 정제하여, 2-(2-클로로피리딘-4-일)-N-(티아졸-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드를

얻었다 (290 mg, 79% 수율).

[0792] 단계 2) 2-(2-(아제티딘-1-일)피리딘-4-일)-N-(티아졸-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드의 제조:

[0793] N₂ 하에 DMF (4 mL) 중 2-(2-클로로피리딘-4-일)-N-(티아졸-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드 (200 mg, 0.55 mmol), 아제티딘 (314 mg, 5.5 mmol), CsF (84 mg, 0.55 mmol) 및 t-BuOK (185 mg, 1.65 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 가열하였다 (150℃×12분). 반응 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×10 mL). 합쳐진 유기 층을 Na₂SO₄에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 10% 메탄올)에 의해 정제하여, 고체로서 2-(2-(아제티딘-1-일)피리딘-4-일)-N-(티아졸-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드를 얻었다 (50 mg, 23% 수율). MS (ESI) C₂₁H₁₇N₅OS (m/z)에 대한 계산치: 387.12, 실측치: 388 [M+1].

[0794] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

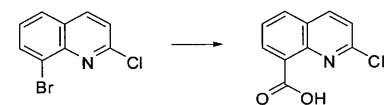
[0795] a. 2-(2-모르폴리노피리딘-4-일)-N-(티아졸-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드

[0796] 8-브로모-2-클로로퀴놀린의 제조:



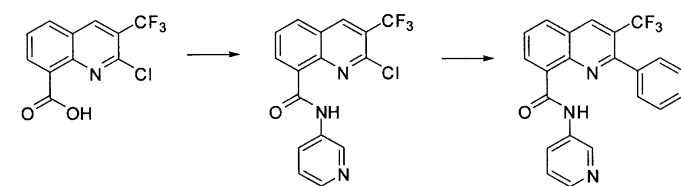
[0798] 문헌 [Cottet et al in Eur. J. Org. Chem. (2003), vol 8, pgs. 1559-1568]에 개략된 절차에 따라 8-브로모-2-클로로퀴놀린을 제조하였다.

[0799] 2-클로로퀴놀린-8-카르복실산의 제조:



[0801] -75℃에서 톨루엔 (90 mL) 중 8-브로모-2-클로로퀴놀린 (14.3 g, 60 mmol)의 용액에 hexan 중 부틸리튬 (2 mol/L, 30 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 -75℃에서 20분 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 과량의 새로 분쇄된 드라이아이스에 부었다. 물 (200 mL)을 첨가하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 세척하고 (3×100 mL), HCl (aq)로 pH 1로 산성화시키고, CH₂Cl₂로 추출하였다 (3×100 mL). 합쳐진 유기 층을 건조시키고, 농축시켜, 백색 고체로서 2-클로로퀴놀린-8-카르복실산을 수득하였다. 수율 6.56 g (53.6%).

[0802] 2-페닐-N-(피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)퀴놀린-8-카르복사미드의 제조:



[0804] 단계 1) 2-클로로-3-(트리플루오로메틸)퀴놀린-8-카르복실산의 제조:

[0805] 문헌 [Cottet et al in Eur. J. Org. Chem. (2003), vol 8, pgs. 1559-1568]에 개략된 절차에 따라서 2-클로로-3-(트리플루오로메틸)퀴놀린-8-카르복실산을 제조하였다.

[0806] 단계 2) 2-클로로-N-(피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)퀴놀린-8-카르복사미드의 제조:

[0807] CH₂Cl₂ (4 mL) 중 2-클로로-3-(트리플루오로메틸)퀴놀린-8-카르복실산 (165 mg, 0.60 mmol), 3-아미노피리딘 (73 mg, 0.78 mmol), HATU (365 mg, 0.96 mmol), DIPEA (312 mg, 2.4 mmol)의 혼합물을 N₂ 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (5 mL) 및 염수 (3×5 mL)로 세척하였다. 유기 용액을 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헵탄 중 25% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여, 백색 고체로서 2-클로로-N-(피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)퀴놀린-8-카르복사미드를 얻었다 (36 mg, 65% 수율).

[0808] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0809] a. 2-클로로-N-(피리딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)퀴놀린-8-카르복사미드

[0810] b. 2-클로로-N-(티아졸-2-일)-3-(트리플루오로메틸)퀴놀린-8-카르복사미드

[0811] **단계 3) 2-페닐-N-(피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)퀴놀린-8-카르복사미드의 제조:**

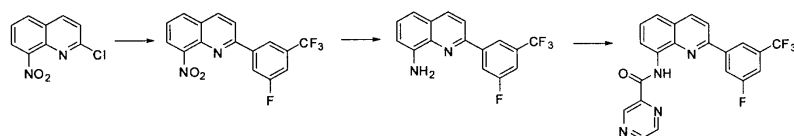
[0812] 디옥산/H₂O (4:1, 3 mL) 중 2-클로로-N-(피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)퀴놀린-8-카르복사미드 (136 mg, 0.39 mmol), 페닐보론산 (62 mg, 0.51 mmol), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (39 mg, 0.048 mmol), K₂CO₃ (167 mg, 1.2 mmol)의 혼합물을 질소 블랭킷 하에 가열하였다 (85℃×2시간). 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 분쇄시켰다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 prep. HPLC에 의해 정제하여 백색 분말로서 2-페닐-N-(피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)퀴놀린-8-카르복사미드를 얻었다 (62 mg, 41% 수율). MS (ESI) C₂₂H₁₄F₃N₃O (m/z)에 대한 계산치: 393.11, 실측치: 394[M+1].

[0813] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0814] a. 2-페닐-N-(피리딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)퀴놀린-8-카르복사미드

[0815] b. 2-페닐-N-(티아졸-2-일)-3-(트리플루오로메틸)퀴놀린-8-카르복사미드

[0816] **N-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)피라진-2-카르복사미드의 제조:**



[0817]

[0818] **단계 1) 2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-8-니트로퀴놀린의 제조:**

[0819] DMF (3 mL) 및 물 (1 mL) 중 2-클로로-8-니트로퀴놀린 (0.580 g, 2.78 mmol), 3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐보론산 (0.675 g, 3.22 mmol), K₃PO₄ (1.1 g, 5.2 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (0.10 g, 0.122 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 가열하였다 (125℃×1시간). 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 셀라이트 케이크를 에틸 아세테이트 (30 mL)로 세척하였다. 여액을 포화 중탄산나트륨 수용액 60 mL와 합하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×20 mL). 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜, 2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-8-니트로퀴놀린을 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0820] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0821] a. 2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-8-니트로퀴놀린

[0822] b. 8-니트로-2-(피리딘-4-일)퀴놀린

[0823] c. 8-니트로-2-(피리딘-3-일)퀴놀린

[0824] d. 2-(5-플루오로피리딘-3-일)-8-니트로퀴놀린

[0825] **단계 2) 2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-아민의 제조:**

[0826] 조질의 2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-8-니트로퀴놀린 (2.78 mmol)을 이소프로필 알콜 (120 mL)에 용해시키고, 물 (20 mL) 중 염화암모늄 (150 mg, 2.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃로 가열하고, 철 분말 (550 mg, 9.85 mmol)을 첨가하고, 반응물을 90℃에서 18시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 셀라이트 케이크를 에틸 아세테이트 (150 mL)로 세척하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 1 N 수성 NaOH (80 mL)에 용해시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×25 mL). 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켰다. 조질의 물질을 플래시 크로마토그래피 (헵탄 중 0-100% 에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하여, 2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-아민을 얻었다 (0.42 g, 1.37 mmol, 2 단계에 걸쳐 49% 수율).

[0827] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0828] a. 2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-아민

[0829] b. 2-(피리딘-4-일)퀴놀린-8-아민

[0830] c. 2-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-아민

[0831] d. 2-(5-플루오로피리딘-3-일)퀴놀린-8-아민

[0832] **단계 3) N-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)피라진-2-카르복사미드의 제조:**

[0833] 2-피라진 카르복실산 (0.065 g, 0.51 mmol)을 DMF 5 mL 중 DIPEA (0.140 mL, 0.811 mmol) 및 HATU (0.200 g, 0.51 mmol)와 합하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이 시점에서 2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-아민 (0.12 g, 0.391 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 이후 물 10 mL를 첨가하였다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, 고체를 메탄올에서 분쇄시켜, 베이지색 고체로서 N-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)피라진-2-카르복사미드를 수득하였다 (0.065 g, 31% 수율). MS (ESI) $C_{21}H_{12}F_4N_4O$ (m/z)에 대한 계산치: 412.09, 실측치: 413[M+1].

[0834] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0835] a. N-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)벤즈아미드

[0836] b. N-(2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)피콜린아미드

[0837] c. N-(2-(피리딘-4-일)퀴놀린-8-일)피라진-2-카르복사미드

[0838] d. N-(2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)피라진-2-카르복사미드

[0839] e. N-(2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드

[0840] f. N-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)피콜린아미드

[0841] g. N-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)이소니코틴아미드

[0842] h. N-(2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)이소니코틴아미드

[0843] i. N-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)티아졸-4-카르복사미드

[0844] j. N-(2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)벤즈아미드

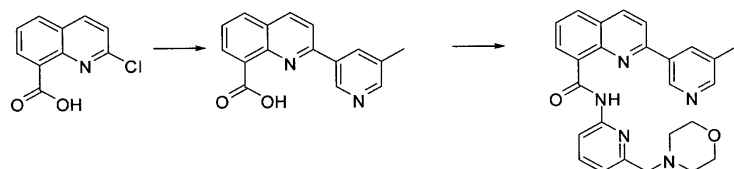
[0845] k. 1-메틸-N-(2-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)-1H-피라졸-3-카르복사미드

[0846] l. 1-메틸-N-(2-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)-1H-이미다졸-4-카르복사미드

[0847] m. N-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드

[0848] n. 3-(2-모르폴리노에톡시)-N-(2-(피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)벤즈아미드

[0849] **2-(5-메틸피리딘-3-일)-N-(6-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드의 제조:**



[0850]

[0851] **단계 1) 2-(5-메틸피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복실산의 제조:**

[0852] DMF (3 mL) 및 물 (1 mL) 중 2-클로로퀴놀린-8-카르복실산 (0.600 g, 2.8 mmol), 5-메틸피리딘-3-일보론산 (0.410 g, 3.0 mmol), K_3PO_4 (1.1 g, 5.2 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.10 g, 0.122 mmol)의 혼합물을 마이 크로웨이브 가열하였다 (125°C×1시간). 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 셀라이트 케이크를 에틸 아세테이트 (30 mL)로 세척하였다. 여액을 포화 $NaHCO_3$ 수용액 60 mL와 합하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×20 mL). 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축시켰다. 조질의 물질을 플레

시 크로마토그래피 (헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하여, 2-(5-메틸피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복실산 (0.535 g, 2.02 mmol)을 얻었다.

[0853] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0854] a. 2-(2-메틸피리딘-4-일)퀴놀린-8-카르복실산

[0855] **단계 2) 2-(5-메틸피리딘-3-일)-N-(6-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드의 제조:**

[0856] 2-(5-메틸피리딘-3-일)퀴놀린-8-카르복실산 (0.135 g, 0.51 mmol)을 DMF (5 mL) 중 DIPEA (0.140 mL, 0.811 mmol) 및 HATU (0.200 g, 0.51 mmol)와 합하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이 시점에서 6-(모르폴리노메틸)피리딘-2-아민 (0.090 g, 0.466 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 18시간 교반하고, 이후 물 (10 mL)을 첨가하였다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, 고체를 메탄올에서 분쇄시켜, 황갈색 고체로서 2-(5-메틸피리딘-3-일)-N-(6-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드를 얻었다 (0.045 g, 22% 수율). MS (ESI) $C_{26}H_{25}N_5O_2$ (m/z)에 대한 계산치: 439.20, 실측치: 440 [M+1].

[0857] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0858] a. 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(티아졸-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드

[0859] b. 2-(5-메틸피리딘-3-일)-N-(티아졸-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드

[0860] c. 2-(5-메틸피리딘-3-일)-N-(3-(모르폴리노메틸)페닐)퀴놀린-8-카르복사미드

[0861] **6-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-올의 제조:**



[0862]

[0863] **단계 1) 6-클로로-3-니트로피콜리노니트릴의 제조:**

[0864] 1-메틸-2-피콜리디논 (160 mL) 중 2,6-디클로로-3-니트로피리딘 (40 g, 207 mmol) 및 CuCN (22.32 g, 248 mmol)의 혼합물을 25분 동안 180°C로 빠르게 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진한 갈색 용액을 염수 (1200 mL)에 붓고, 30분 동안 교반하였다. 수용액을 에틸 아세테이트 및 비등 톨루엔으로 추출하고, 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압 하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 5-25% 에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하여, 황색 고체로서 6-클로로-3-니트로피콜리노니트릴을 얻었다 (15.75 g, 41.4% 수율).

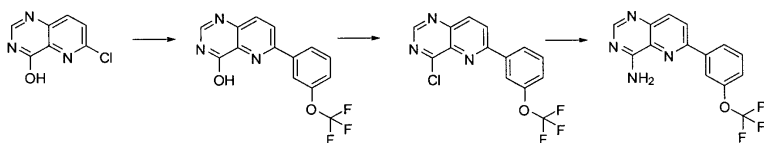
[0865] **단계 2) 6-클로로-3-니트로피콜린아미드의 제조:**

[0866] 에탄올 (144 mL) 중 6-클로로-3-니트로피콜리노니트릴 (12 g, 65.4 mmol) 및 SnCl₂·H₂O (59 g, 262 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 85°C로 가열하였다. 용액을 감압 하에 농축시키고, 물을 첨가하고, pH = 8까지 포화 중탄산 나트륨 수용액을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 수회 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압 하에 농축시켜, 정량적 수율로 6-클로로-3-니트로피콜린아미드를 수득하였다.

[0867] **단계 3) 6-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-올의 제조:**

[0868] 트리에틸 오르토포르메이트 (490 mL) 중 6-클로로-3-니트로피콜린아미드 (12 g, 70 mmol)의 현탁액을 3시간 동안 환류시켰다. 황색 현탁액이 형성되었으며, 이를 실온으로 냉각시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜, 6-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-올을 얻었다 (10.44 g, 82% 수율).

[0869] **4-클로로-6-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-d]피리미딘의 제조:**



[0870]

[0871] 단계 1) 6-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-d]피리미딘-4-올의 제조:

[0872] 1,4-디옥산 (180 ml) 중 6-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-올 (3 g, 16.5 mmol), Cs₂CO₃ (16.1 g, 49.5 mmol), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (2.4 g) 및 3-플루오로페닐보론산 (4 g, 19.8 mmol)의 혼합물을 3.5시간 동안 가열 환류시켰다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내며, 용매를 제거하고, 물을 첨가하였다. 1N HCl로 혼합물을 pH = 7-8로 중화시키고, 이후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압 하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 6-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-d]피리미딘-4-올을 얻었다 (2.63 g, 수율 52.6%).

[0873] 단계 2) 4-클로로-6-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-d]피리미딘의 제조:

[0874] SOCl₂ (10 mL) 중 6-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-d]피리미딘-4-올 (1.2 g, 3.9 mmol)의 용액을 2시간 동안 환류시켰다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 톨루엔 (10 mL)으로 체이싱하여, 갈색 고체로서 4-클로로-6-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-d]피리미딘을 얻었다. 추가 정제 없이 그대로 사용하였다.

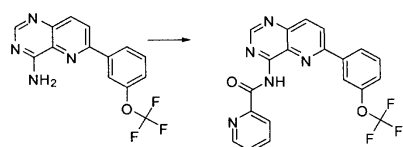
[0875] 단계 3) 6-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-d]피리미딘-4-아민의 제조:

[0876] 단계 2로부터 얻어진 갈색 고체 4-클로로-6-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-d]피리미딘을 프로판-2-올 중 NH₃의 용액 (50 mL, 12%)에 첨가하고, 35℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헵탄 중 66% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여, 갈색 고체로서 6-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-d]피리미딘-4-아민을 수득하였다 (0.2 g, 17% 수율).

[0877] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0878] a. 6-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피리도[3,2-d]피리미딘-4-아민

[0879] N-(6-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)피롤린아미드의 제조:



[0880]

[0881] DMF (1 mL) 중 6-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-d]피리미딘-4-아민 (50 mg, 163 mmol)의 용액에 HATU (124 mg, 330 mmol), 피리딘-2-카르복실산 (20 mg, 163 mmol) 및 DIPEA (0.07 mL, 330 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축 건조시키고, 조질의 생성물을 prep-TLC (CH₂Cl₂ 중 10% 메탄올)에 의해 정제하여, 황색 고체로서 N-(6-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)피롤린아미드를 수득하였다 (57 mg, 85% 수율). MS (ESI) C₂₀H₁₂F₃N₅O₂ (m/z)에 대한 계산치: 411.09, 실측치: 412 [M+1].

[0882] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0883] a. N-(6-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)니코틴아미드

[0884] b. N-(6-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

[0885] c. 3-(트리플루오로메틸)-N-(6-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)벤즈아미드

[0886] d. N-(6-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)티아졸-2-카르복사미드

[0887] e. 4-(피롤리딘-1-일메틸)-N-(6-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)벤즈아미드

[0888] f. N-(6-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)티아졸-5-카르복사미드

[0889] g. N-(6-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)티아졸-4-카르복사미드

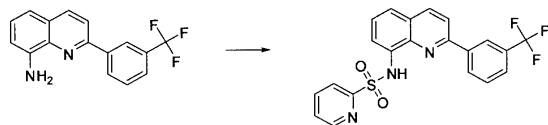
[0890] h. N-(6-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)티아졸-5-카르복사미드

[0891] i. N-(6-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)피롤린아미드

[0892] j. N-(6-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)니코틴아미드

[0893] k. 4-(피롤리딘-1-일메틸)-N-(6-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)벤즈아미드

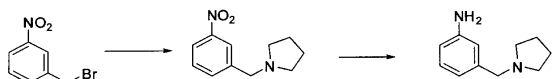
[0894] **N-(2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)피리딘-2-술폰아미드의 제조:**



[0895]

[0896] CH_2Cl_2 (10 mL) 중 2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-아민 (0.10 g, 0.347 mmol)의 용액에 DIPEA (0.120 mL, 0.695 mmol), 이어서 피리딘-2-술폰닐 클로라이드 (0.065 g, 0.366 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO_3 의 수용액을 첨가하고 (30 mL), 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, 메탄올로 세척하여 N-(2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴놀린-8-일)피리딘-2-술폰아미드를 얻었다 (0.025 g, 17% 수율). MS (ESI) $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (m/z)에 대한 계산치: 429.08, 실측치: 430 [M+1].

[0897] **3-(피롤리딘-1-일메틸)아닐린의 제조:**



[0898]

[0899] 1-(브로모메틸)-3-니트로벤젠 (5 g, 23.1 mmol)을 피롤리딘 (2.3 mL, 27.72 mmol) 및 K_2CO_3 (4.8 g, 34.6 mmol)과 함께 무수 THF 100 mL에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 이후 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜, 1-(3-니트로벤질)피롤리딘을 수득하였다. 이 물질을 무수 EtOH 100 mL에 용해시키고, 10% 탄소상 팔라듐 (300 mg)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 수소 1 atm 하에 교반하였다. 이후, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜, 3-(피롤리딘-1-일메틸)아닐린 2.81 g을 수득하였다 (70%).

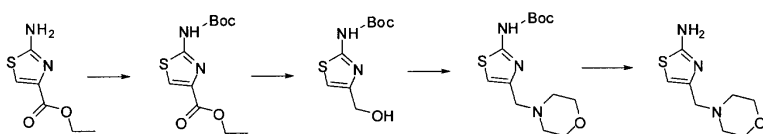
[0900] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0901] a. 3-(모르폴리노메틸)아닐린

[0902] b. 4-(피롤리딘-1-일메틸)아닐린

[0903] c. 4-(모르폴리노메틸)아닐린

[0904] **4-(모르폴리노메틸)티아졸-2-아민의 제조:**



[0905]

[0906] **단계 1) tert-부틸 4-(히드록시메틸)티아졸-2-일카르바메이트의 제조:**

[0907] 에틸 2-아미노티아졸-4-카르복실레이트 (10.0 g, 58.1 mmol)를 디-tert-부틸 카르보네이트 (Boc_2O , 12.67 g, 58.1 mmol) 및 4-(디메틸)아미노피리딘 (DMAP) 10 mg과 함께 무수 THF 150 mL에 용해시켰다. 반응 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 교반하고, 이후 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이후, 이를 감압 하에 농축시켜 점성 오일을 얻었다. 헵탄을 첨가하고, 얻어진 결정질 물질을 여과에 의해 수집하고, 건조시켜, 에틸 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)티아졸-4-카르복실레이트 10.5 g을 수득하였다. 이 물질 (10.5 g, 38.5 mmol)을 무수 THF 300 mL에 용해시키고, 드라이 아이스-아세트ونی트릴 조에서 냉각시켰다. 이후, THF 중 1 M 슈퍼 하이드라이드 (Super Hydride)TM 용액 (85 mL)을 10분에 걸쳐 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 -45°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 또 다른 부분의 THF 중 1 M 슈퍼 하이드라이드TM (35 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 -45°C에서 추가 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 염수 50 mL의 첨가에 의해 -45°C에서 켄칭시켰다. 실온으로 가온시,

반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여, tert-부틸 4-(히드록시메틸)티아졸-2-일카르바메이트 6.39 g을 수득하였다 (72%).

[0908] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0909] a. tert-부틸 5-(히드록시메틸)티아졸-2-일카르바메이트

[0910] **단계 2) 4-(모르폴리노메틸)티아졸-2-아민의 제조:**

[0911] tert-부틸 4-(히드록시메틸)티아졸-2-일카르바메이트 (2.0 g, 8.7 mmol)를 Et₃N (1.82 mL, 13.05 mmol)과 함께 CH₂Cl₂ 25 mL에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 메탄술폰닐 클로라이드 (0.85 mL, 10.88 mmol)를 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 0℃에서 60분 동안 교반하였다. 이후, 모르폴린 (3.0 mL, 35 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 묽은 수성 NaHCO₃, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압 하에 농축시켰다. 이 물질을 짧은 실리카 겔 컬럼을 통한 여과에 의해 정제하였다. 여액을 농축시켜, tert-부틸 4-(모르폴리노메틸)티아졸-2-일카르바메이트 1.88 g을 수득하였다. 실온에서 18시간 동안 CH₂Cl₂ 중 25% TFA 20 mL로 tert-부틸 4-(모르폴리노메틸)티아졸-2-일카르바메이트를 처리하여 Boc기를 제거하였다. 농축 및 고진공 하의 건조에 의해 모든 용매를 제거한 후, 얻어진 잔류물을 펜탄/EtOAc의 혼합물로 처리하여, 백색 고체로서 4-(모르폴리노메틸)티아졸-2-아민 2.17 g을 수득하였다.

[0912] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

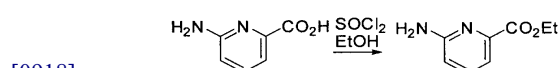
[0913] a. 4-(피롤리딘-1-일메틸)티아졸-2-아민

[0914] b. 5-(모르폴리노메틸)티아졸-2-아민

[0915] c. 5-(피롤리딘-1-일메틸)티아졸-2-아민

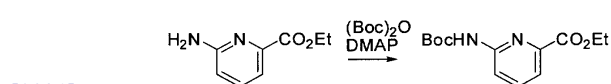
[0916] **6-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-2-아민:**

[0917] **단계 1) 에틸 6-아미노피콜리네이트의 제조:**



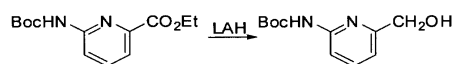
[0919] 에탄올 (150 mL) 중 2-아미노-6-피리딘카르복실산 (6.0 g, 43.5 mmol)의 용액에 SOCl₂ (12.0 g, 101 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 12시간 동안 환류 하에 교반하였다. 실온으로 냉각시, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 충분한 포화 Na₂CO₃ 수용액을 첨가하여 pH = 9로 조정하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 디클로로메탄 (150 mL)을 얻어진 잔류물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 격렬히 교반시키고, 이후 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜, 에틸 6-아미노피콜리네이트를 수득하였다 (5.5 g, 76%).

[0920] **단계 2) 에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)피콜리네이트의 제조:**



[0922] t-BuOH (120 mL) 및 아세톤 (40 mL) 중 에틸 6-아미노피콜리네이트 (5.5 g, 33 mmol)의 용액에 DMAP (0.08 g, 0.66 mmol) 및 di-tert-부틸 디카르보네이트 (10.8 g, 49.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 감압 하의 농축에 의해 용매를 제거하고, 헥산/디클로로메탄의 혼합물 (180 mL, 3:1)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 -20℃로 냉각시켰다. 얻어진 고체를 여과에 의해 수집하고, 건조시켜, 에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)피콜리네이트를 수득하였다 (11.0 g, 91%).

단계 3) tert-부틸 6-(히드록시메틸)피리딘-2-일카르바메이트의 제조:



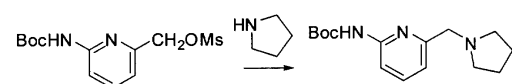
질소 하의 THF (120 mL) 중 에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)피리딘-2-일카르바메이트 (11.0 g, 33 mmol)의 교반된 용액에 THF (60 mL) 중 LiAlH₄ (3.80 g, 100 mmol)를 0℃에서 30분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 6시간 동안 교반하고, 0℃에서 물 (2.0 mL) 및 10% NaOH 용액 (4.0 mL)의 첨가에 의해 조심스럽게 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 크로마토그래피 (1:1 석유 에테르:에틸 아세테이트)에 의해 정제하여, tert-부틸 6-(히드록시메틸)피리딘-2-일카르바메이트를 수득하였다 (3.0 g, 41%).

단계 4) (6-(tert-부톡시카르보닐아미노)피리딘-2-일)메틸 메탄술포네이트의 제조:



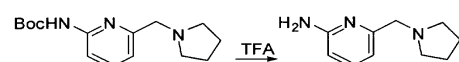
아세토니트릴 (30 mL) 중 tert-부틸 6-(히드록시메틸)피리딘-2-일카르바메이트 (3.0 g, 13.4 mmol) 및 DIPEA (5.0 g, 40 mmol)의 용액에 MsCl (2.0 g, 17.4 mmol)을 0℃에서 30분의 기간에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NaHCO₃을 첨가하여 반응물을 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×60 mL). 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압 하에 농축시켜, 본질적으로 정량적 수율의 조질의 (6-(tert-부톡시카르보닐아미노)피리딘-2-일)메틸 메탄술포네이트를 수득하였다.

단계 5) tert-부틸 6-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-2-일카르바메이트의 제조:



아세토니트릴 (15 mL) 중 (6-(tert-부톡시카르보닐아미노)피리딘-2-일)메틸 메탄술포네이트 (1.30 g, 3.2 mmol), 피롤리딘 (0.46 g, 6.4 mmol) 및 K₂CO₃ (1.30 g, 9.6 mmol)을 함유하는 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NaHCO₃을 첨가하고, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압 하에 농축시켜, tert-부틸 6-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-2-일카르바메이트를 수득하였다 (0.75 g, 2.7 mmol, 2단계 동안 62%).

단계 6) 6-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-2-아민의 제조:



디클로로메탄 (10 mL) 중 tert-부틸 6-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-2-일카르바메이트 (750 mg, 2.7 mmol)의 용액에 TFA (4.0 mL)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 이후 감압 하에 농축시켰다. 충분한 포화 수성 Na₂CO₃을 얻어진 잔류물에 첨가하여 pH = 9로 조정하였다. 이후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×25 mL). 합쳐진 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압 하에 농축시켜, 6-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-2-아민을 수득하였다 (440 mg, 92%).

유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

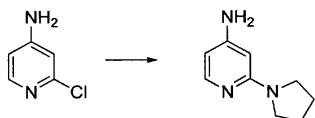
a. 6-(모르폴리노메틸)피리딘-2-아민

b. 6-(모르폴리노메틸)피리딘-3-아민

c. 5-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-2-아민

d. 6-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-3-아민

[0940] 2-(피롤리딘-1-일)피리딘-4-아민의 제조:



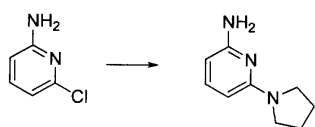
[0941]

[0942] 2-클로로-4-아미노피리딘 (2.29 g, 17.8 mmol) 및 피롤리딘 (5.0 mL)의 혼합물을 200℃에서 10분 동안 마이크로웨이브 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 고체를 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하였다 (10 mL×3). 여과 케이크를 수성 K₂CO₃에 용해시키고, CH₂Cl₂로 추출하였다 (40 mL×3). 합쳐진 유기 층을 Na₂SO₄에서 건조시키고, 농축시켜, 2-(피롤리딘-1-일)피리딘-4-아민을 얻었다 (2.3 g, 79% 수율).

[0943] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0944] a. 2-모르폴리노피리딘-4-아민

[0945] 6-(피롤리딘-1-일)피리딘-2-아민의 제조:



[0946]

[0947] DMSO (150 mL) 중 4-클로로-2-아미노피리딘 (19.3 g, 0.150 mol), K₂CO₃ (41.7 g, 0.30 mol) 및 피롤리딘 (32.0 g, 0.45 mol)의 혼합물을 190℃에서 10시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물 (300 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (150 mL×4). 합쳐진 유기 층을 물로 세척하고 (25 mL×3), Na₂SO₄에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10:1 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여, 6-(피롤리딘-1-일)피리딘-2-아민을 얻었다 (9.0 g, 37% 수율).

[0948] 유사한 방식으로 하기 물질을 제조하였다:

[0949] a. 6-모르폴리노피리딘-2-아민

[0950] 실시예 4

[0951] 생물학적 활성

[0952] 질량 분석에 기초한 검정법을 이용하여 SIRT1 활성의 조절제를 확인하였다. 질량 분석에 기초한 검정법은 다음과 같은 20개의 아미노산 잔기를 갖는 펩티드를 사용하였다: Ac-EE-K(바이오틴)-GQSTSSHSK(Ac)N1eSTEG-K(5TMR)-EE-NH₂ (서열 1), 여기서 K(Ac)는 아세틸화된 라이신 잔기이고, N1e는 노르류신이다. 상기 펩티드를 C-말단에 플루오로포어 5TMR (여기 540 nm/방출 580 nm)을 사용하여 표지하였다. 펩티드 기질의 서열은 p53에 기초하여 몇몇 변형을 가하였다. 또한, 메티오닌은 합성 및 정제 중에 산화의 영향을 받기 쉬우므로, 서열에 원래 존재하는 메티오닌 잔기를 노르류신으로 대체하였다.

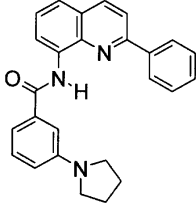
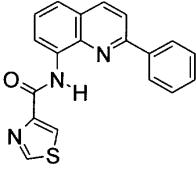
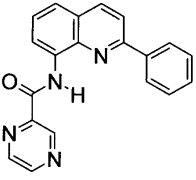
[0953] 질량 분석 검정법은 다음과 같이 수행되었다: 0.5 μM 펩티드 기질 및 120 μM βNAD⁺를 25℃에서 25분 동안 반응 완충액 (50 mM 트리스-아세테이트 pH 8, 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 5 mM DTT, 0.05% BSA) 중 에서 10 nM SIRT1과 함께 인큐베이션하였다. 시험 화합물을 상기 기재된 바와 같은 반응물에 첨가할 수 있었다. SIRT1 유전자를 T7-프로모터 함유 벡터로 클로닝하고, BL21(DE3)로 형질전환하였다. SIRT1과 함께 인큐베이션한 지 25분 후, 10 μL의 10% 포름산을 첨가하여 반응을 중단시켰다. 이후 질량 분석 검정법을 위해 반응물을 밀봉 및 동결하였다. 기질 펩티드의 질량 측정으로 탈아세틸화된 펩티드 (생성물)와 비교하여 아세틸화 정도 (즉, 출발 물질)의 정확한 측정이 가능하였다.

[0954] 시르투인 활성의 억제에 대한 대조군은 반응의 시작시 음성 대조군으로서 1 μL의 500 mM 니코틴아미드를 첨가하여 수행되었다 (예를 들어, 최대 시르투인 억제의 측정을 허용함). 시르투인 활성의 활성화에 대한 대조군은 10 nM 시르투인 단백질을 화합물 대신에 1 μL의 DMSO와 함께 사용하여 검정의 선형 범위 내에서 주어진 시점에 기질의 탈아세틸화의 양을 측정하여 수행되었다. 상기 시점은 시험 화합물에 대해 이용된 것과 동일하고, 선형 범위 내에서 종점은 속도 변화를 나타내었다.

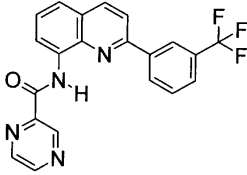
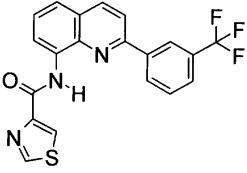
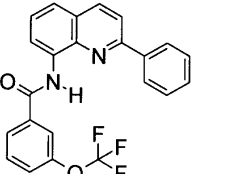
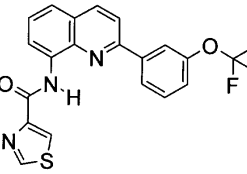
[0955] 상기 검정법의 경우, SIRT1 단백질을 다음과 같이 발현 및 정제하였다. SirT1 유전자를 T7-프로모터 함유 벡터로 클로닝하고, BL21(DE3)로 형질 전환하였다. 상기 단백질을 1 mM IPTG로 18℃에서 밤새 유도하여 N-말단 His-태그 융합 단백질로서 발현시키고, 30,000×g에서 수집하였다. 세포를 용균 완충액 (50 mM 트리스-HCl, 2 mM 트리스[2-카르복시에틸]포스핀 (TCEP), 10 μM ZnCl₂, 200 mM NaCl) 중에서 라이소자임 (lysozyme)을 사용하여 용균하고, 추가로 10분 동안 초음파 처리하여 용균을 완료하였다. 단백질을 Ni-NTA 컬럼 (아머샴 (Amersham)) 상에서 정제하고, 순수한 단백질을 함유한 분획을 모아 농축시키고, 사이징 컬럼 (세파덱스 (Sephadex) S200 26/60 글로벌 (global))에서 구동시켰다. 가용성 단백질을 함유한 피크를 수집하고, 이온-교환 컬럼 (모노큐 (MonoQ))에서 구동시켰다. 구배 용리 (200 mM-500 mM NaCl)로 순수한 단백질을 수득하였다. 상기 단백질을 농축시키고, 투석 완충액 (20 mM 트리스-HCl, 2 mM TCEP)에 대해 밤새 투석시켰다. 상기 단백질을 분취하고, 추가 사용시까지 -80℃에서 동결하였다.

[0956] SIRT1을 활성화시키는 시르투인 조절 화합물을 상기 기재된 검정법을 이용하여 확인하고, 하기 표 1에 나타내었다. EC_{1.5} 값은 SIRT1의 150% 활성화를 유발하는 시험 화합물의 농도를 나타낸다. 활성화 화합물에 대한 EC_{1.5} 값은 A (EC_{1.5} < 1.0 μM), B (EC_{1.5} 1-25 μM) 또는 C (EC_{1.5} > 25 μM)로 나타내었다. 최대 배수 활성화 %는 A (배수 활성화 > 200%) 또는 B (배수 활성화 < 200%)로 나타내었다. "NT"는 화합물이 특정 검정법으로 시험되지 않았음을 나타낸다.

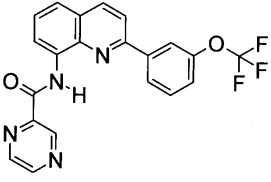
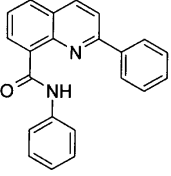
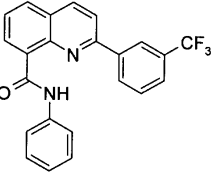
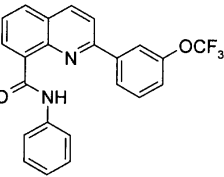
[0957] <표 1>

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC _{1.5} (μM)	%배수 활성화
1	394		C	NT
2	332		B	A
3	327		A	A

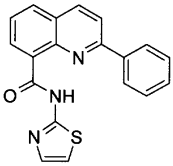
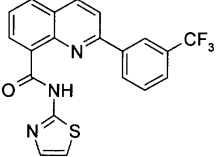
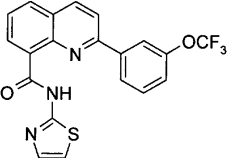
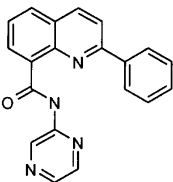
[0958]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
4	395		A	B
5	400		A	A
6	409		C	NT
7	416		B	A

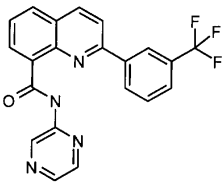
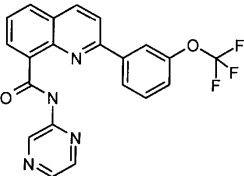
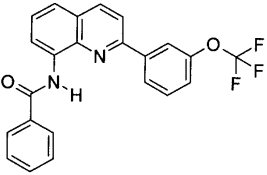
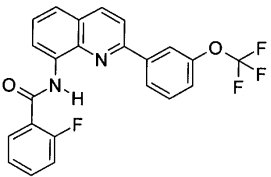
[0959]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
8	411		A	B
9	325		C	B
10	393		B	A
11	409		B	B

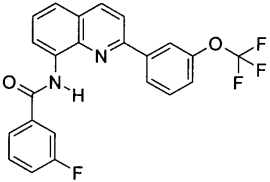
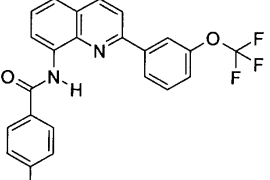
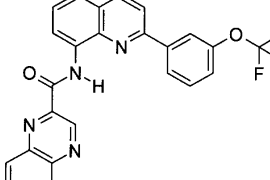
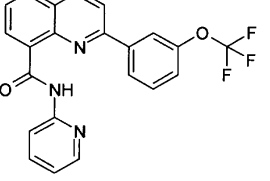
[0960]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
				
12	332		A	A
13	400		A	A
14	416		A	B
15	327		A	B

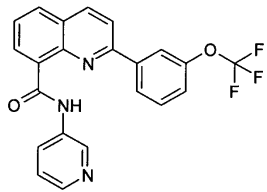
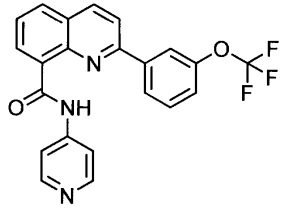
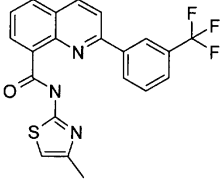
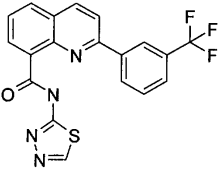
[0961]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
16	395		A	A
17	411		A	A
19	409		C	NT
20	427		C	NT

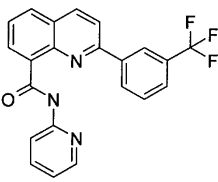
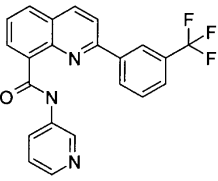
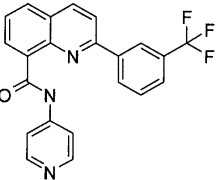
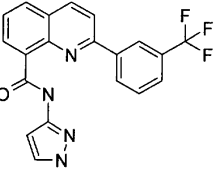
[0962]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
21	427		C	NT
22	427		C	NT
23	461		C	NT
24	410		A	A

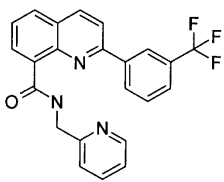
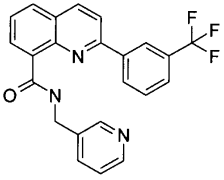
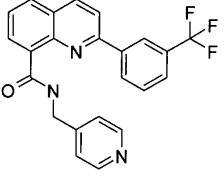
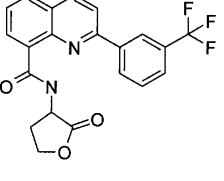
[0963]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μM)	%배수 활성화
25	410		A	A
26	410		B	A
27	414		A	A
28	401		A	A

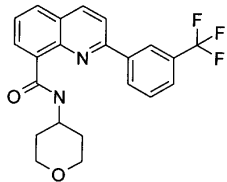
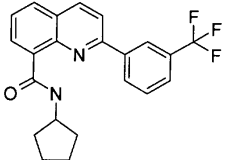
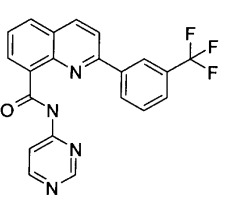
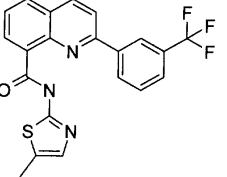
[0964]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
30	394		A	A
31	394		A	A
32	394		A	A
34	383		B	A

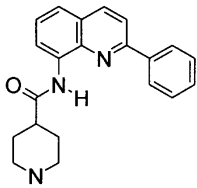
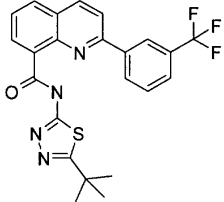
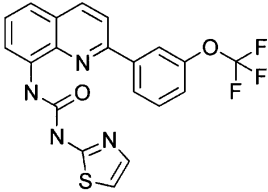
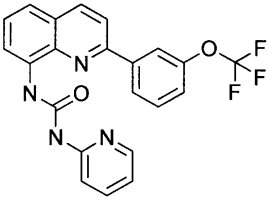
[0965]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
35	408		B	B
36	408		C	A
37	408		B	B
38	401		B	A

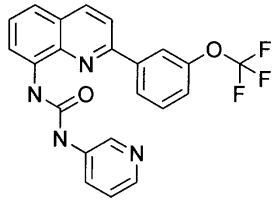
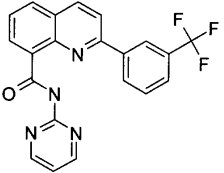
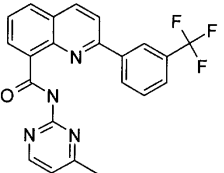
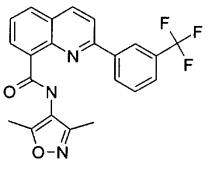
[0966]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μM)	%배수 활성화
39	401		B	B
40	385		C	NT
41	395		A	A
42	414		A	B

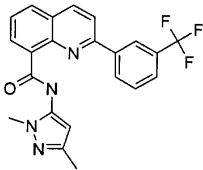
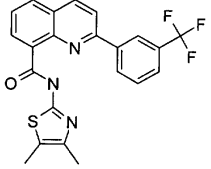
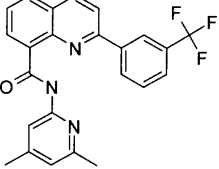
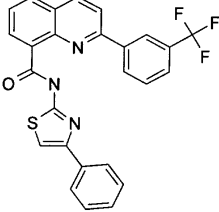
[0967]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
43	332		C	NT
44	457		A	B
45	431		A	B
46	425		A	B

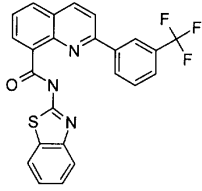
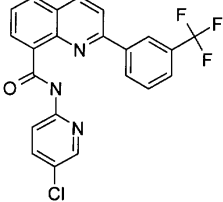
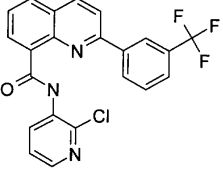
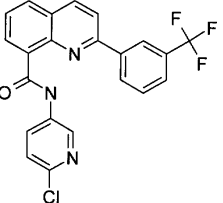
[0968]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
47	425		A	A
48	395		A	A
49	409		A	A
50	412		C	NT

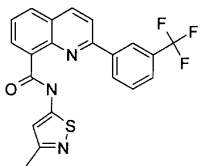
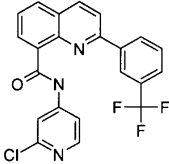
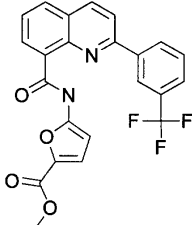
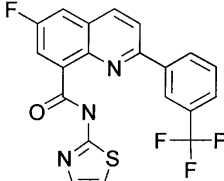
[0969]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
51	411		B	A
52	428		A	A
53	422		A	A
54	476		C	NT

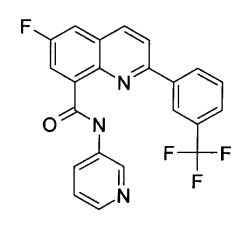
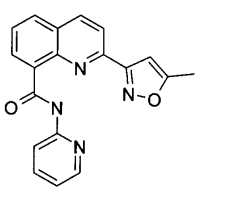
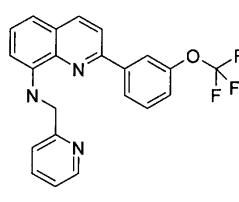
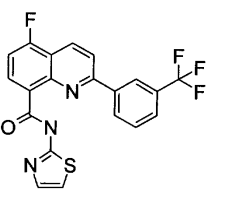
[0970]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
55	450		A	A
56	428		A	B
57	428		B	B
58	428		A	B

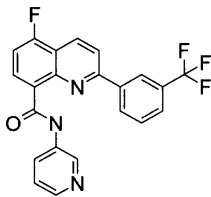
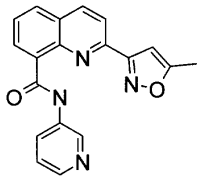
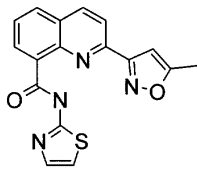
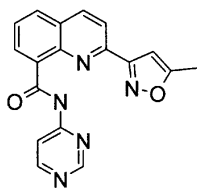
[0971]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
59	414		A	A
60	428		A	A
61	441		A	A
62	418		C	NT

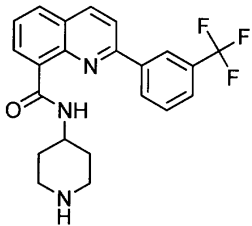
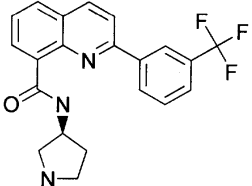
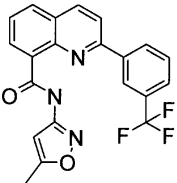
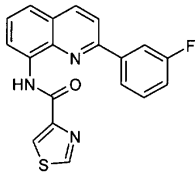
[0972]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
63	412		C	NT
64	331		C	NT
65	396		C	NT
66	418		C	NT

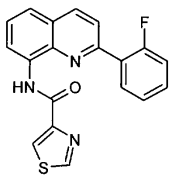
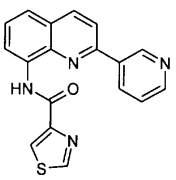
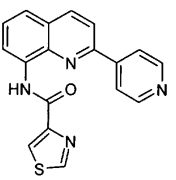
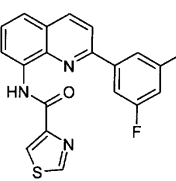
[0973]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
67	412		A	A
68	331		C	NT
69	337		C	NT
70	332		C	NT

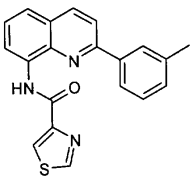
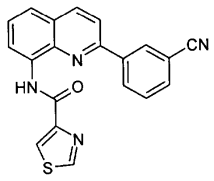
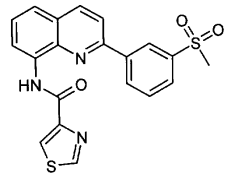
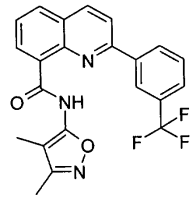
[0974]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
71	400		B	A
72	386		C	B
73	398		B	B
74	350		B	B

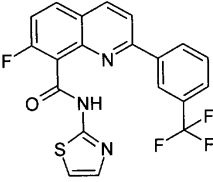
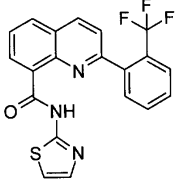
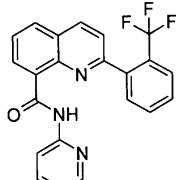
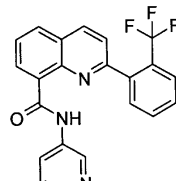
[0975]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
75	350		B	A
76	333		A	A
77	333		A	A
78	368		C	NT

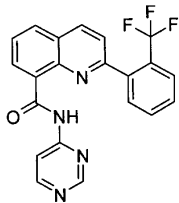
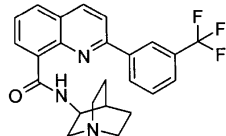
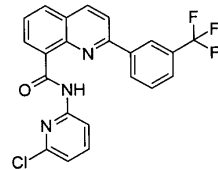
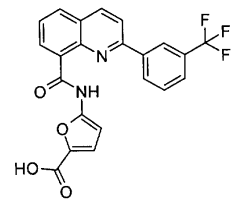
[0976]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
79	346		A	B
80	357		C	NT
81	410		A	A
82	412		B	A

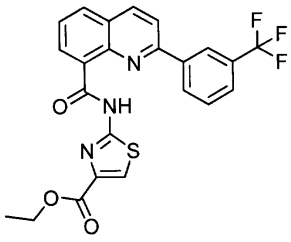
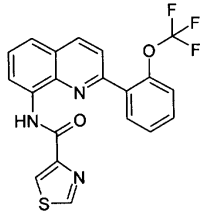
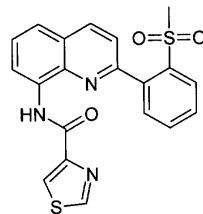
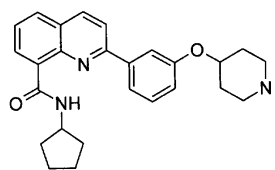
[0977]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
83	418		B	A
84	400		B	A
85	394		B	B
86	394		B	A

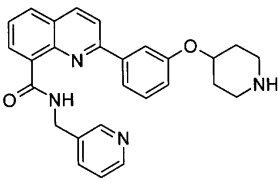
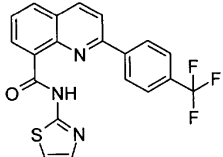
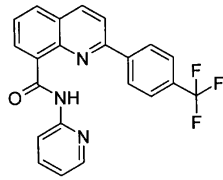
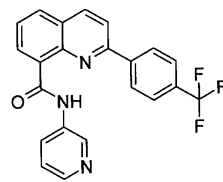
[0978]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
87	395		A	A
88	426		C	NT
89	428		C	NT
90	427		B	B

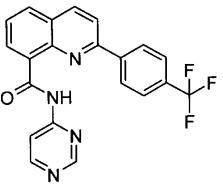
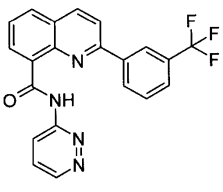
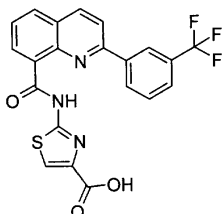
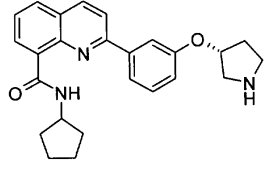
[0979]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
91	472		A	A
92	416		A	A
93	410		A	A
94	416		B	A

[0980]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC _{1.5} (μM)	%배수 활성화
95	439		B	A
96	400		C	NT
97	394		C	NT
98	394		C	NT

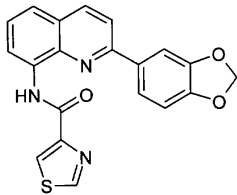
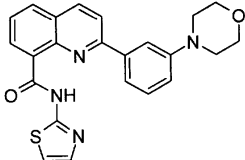
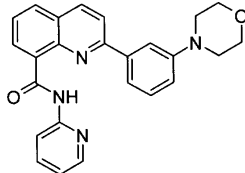
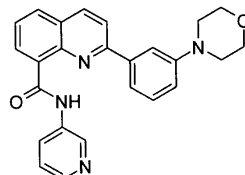
[0981]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
99	395		C	NT
100	395		A	A
101	444		B	A
102	402		B	A

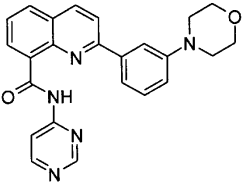
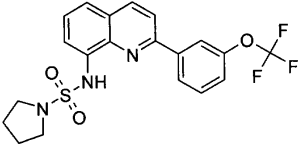
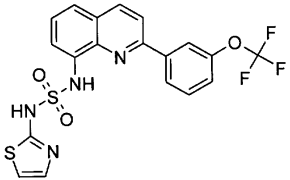
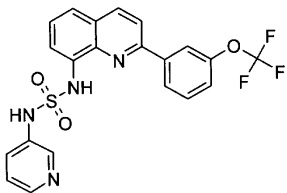
[0982]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
103	425		B	A
104	386		C	NT
105	380		C	NT
106	410		B	B

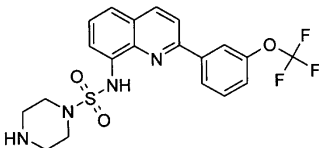
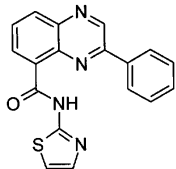
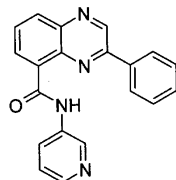
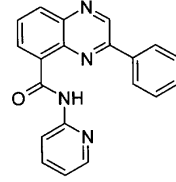
[0983]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
107	376		A	B
108	417		A	A
109	411		A	A
110	411		A	A

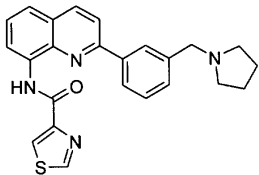
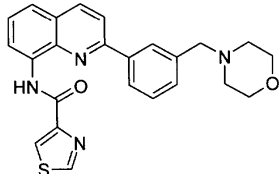
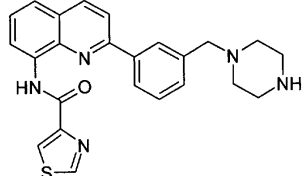
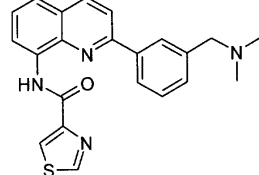
[0984]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
111	412		A	A
112	438		C	NT
113	467		C	NT
114	461		C	NT

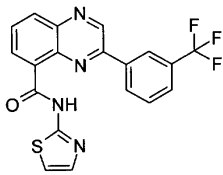
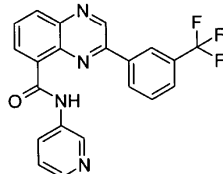
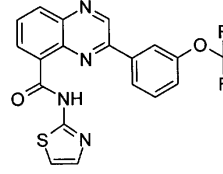
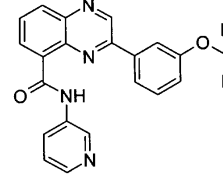
[0985]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
				
115	453		B	B
116	333		C	NT
117	327		B	B
118	327		B	B

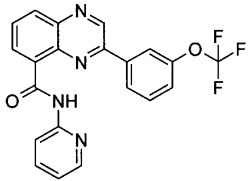
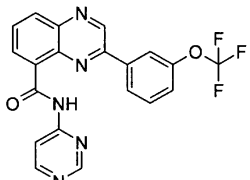
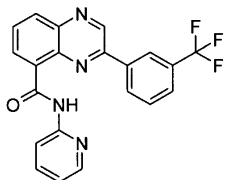
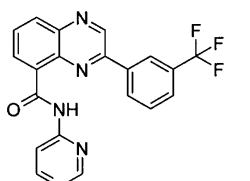
[0986]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
119	415		A	A
120	431		A	A
121	430		A	A
122	389		A	A

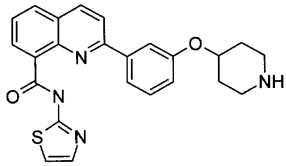
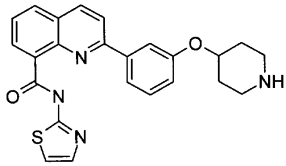
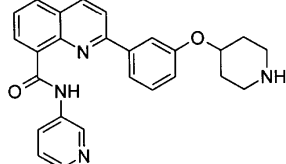
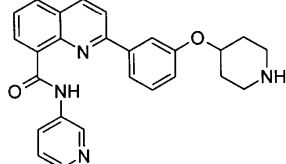
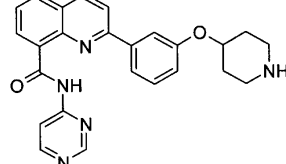
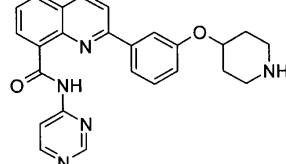
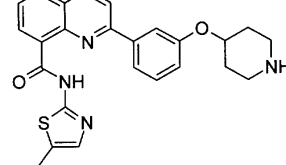
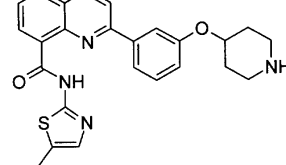
[0987]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
123	401		C	NT
124	395		A	B
125	417		C	NT
126	411		B	B

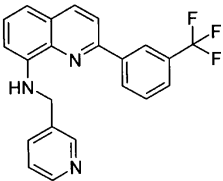
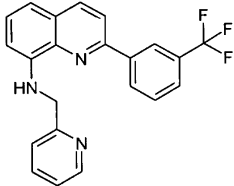
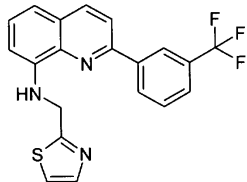
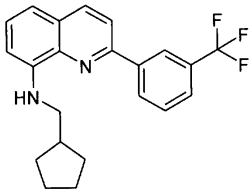
[0988]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
127	411		C	NT
128	412		C	NT
129	395		A	B
130	396		A	B

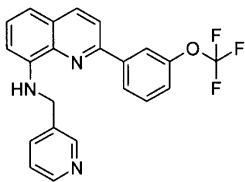
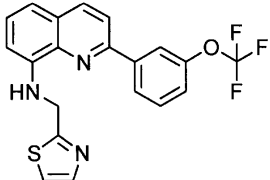
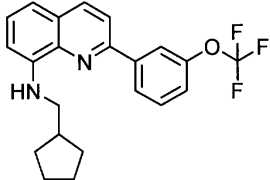
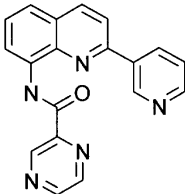
[0989]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
				
131	431		A	A
				
132	425		A	A
				
133	426		A	A
				
134	445		A	A

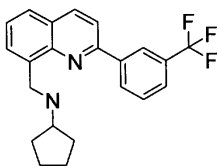
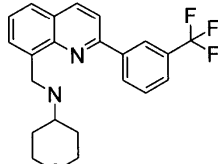
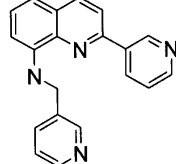
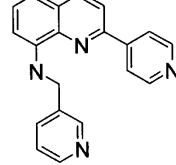
[0990]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
135	380		C	NT
136	380		C	NT
137	386		C	NT
138	371		C	NT

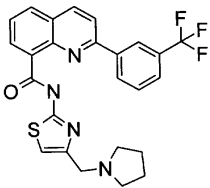
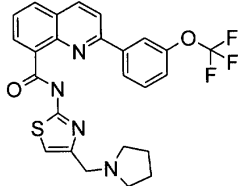
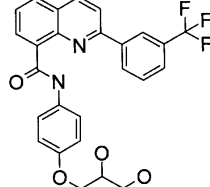
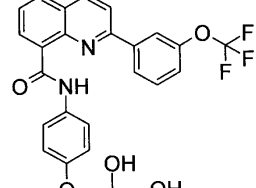
[0991]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
139	396		C	NT
140	402		C	NT
141	387		C	NT
142	328		A	B

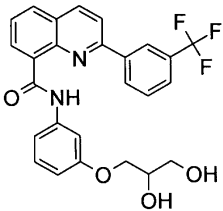
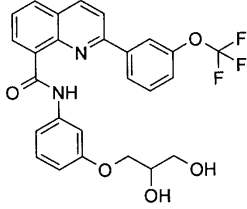
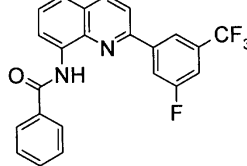
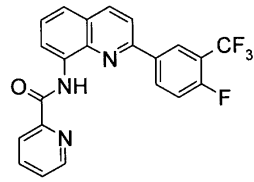
[0992]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
				
143	371		C	NT
144	387		C	NT
145	313		C	NT
146	313		C	NT

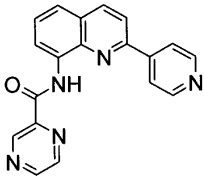
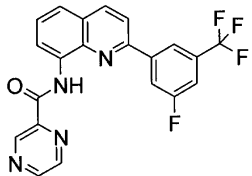
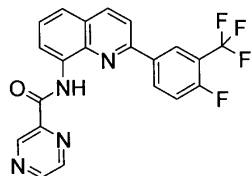
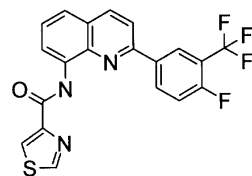
[0993]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
147	483		A	A
148	499		A	A
149	483		A	A
150	499		A	A

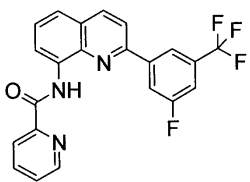
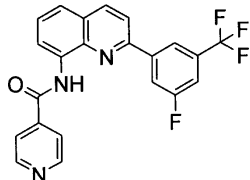
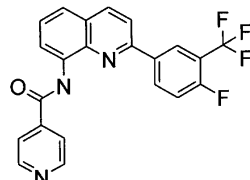
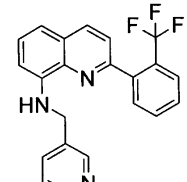
[0994]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
151	483		A	A
152	499		A	A
153	411		C	NT
154	412		A	B

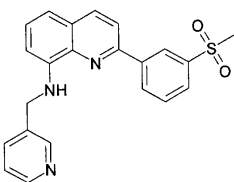
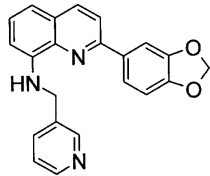
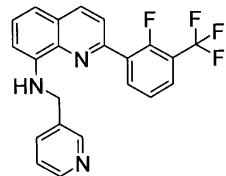
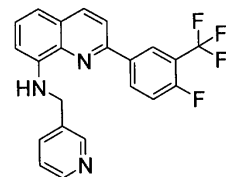
[0995]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
155	328		C	NT
156	413		C	NT
157	413		C	NT
158	418		C	NT

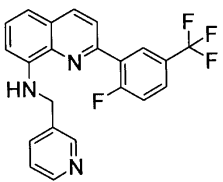
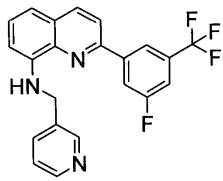
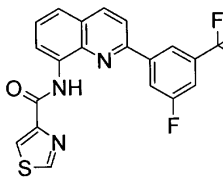
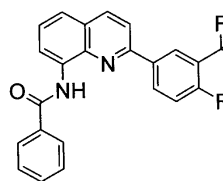
[0996]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
159	412		C	NT
160	412		C	NT
161	412		C	NT
162	380		C	NT

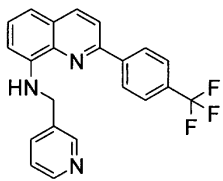
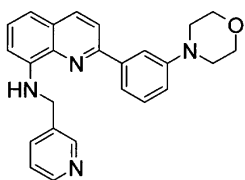
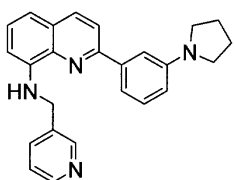
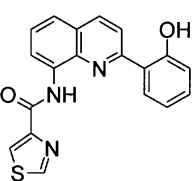
[0997]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
163	390		C	NT
164	356		C	NT
165	398		C	NT
166	398		C	NT

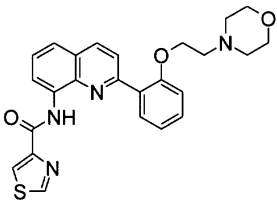
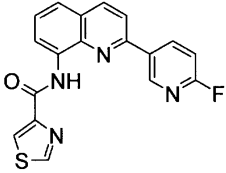
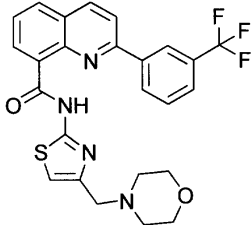
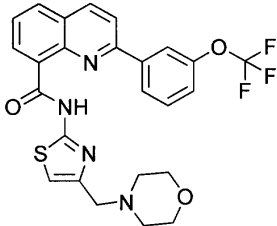
[0998]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μM)	%배수 활성화
167	398		C	NT
168	398		C	NT
169	418		C	NT
170	411		C	NT

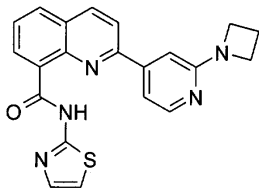
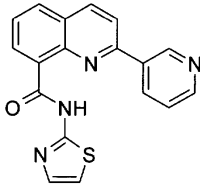
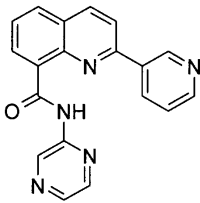
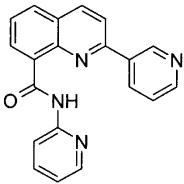
[0999]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
171	380		C	NT
172	397		C	NT
173	381		C	NT
174	348		B	A

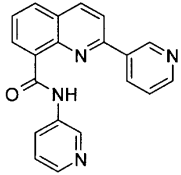
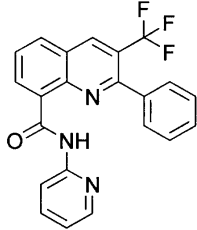
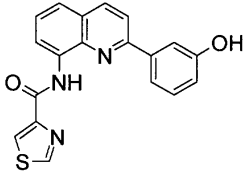
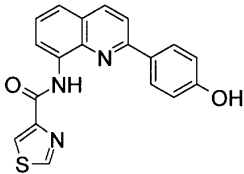
[1000]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
175	461		B	A
176	351		A	A
177	499		A	A
178	515		A	A

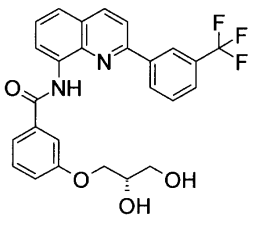
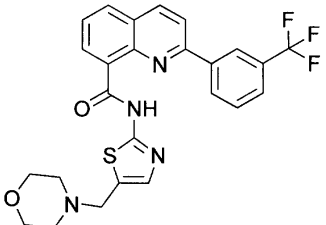
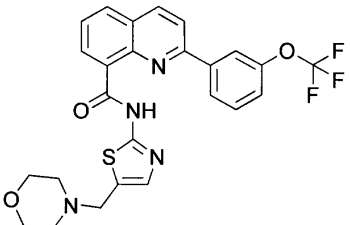
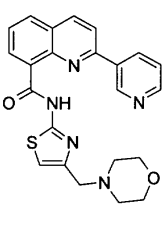
[1001]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
179	388		A	A
180	333		A	B
181	328		C	NT
182	327		A	B

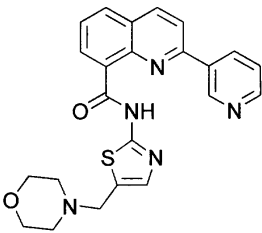
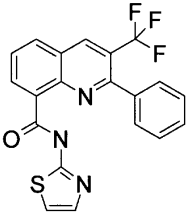
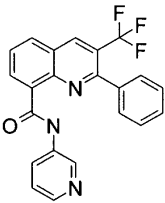
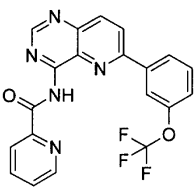
[1002]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
183	327		C	NT
184	394		C	NT
185	348		B	B
186	348		B	A

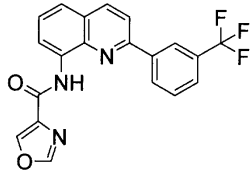
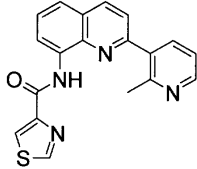
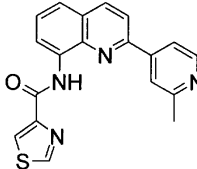
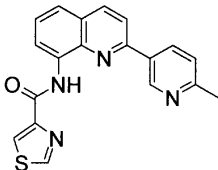
[1003]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
187	483		A	A
188	499		A	A
189	515		A	A
190	432		A	A

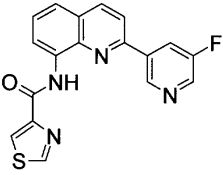
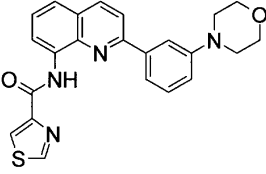
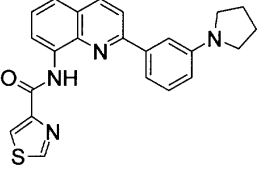
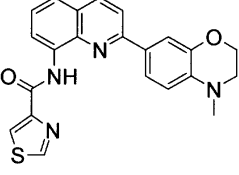
[1004]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
191	432		B	A
192	400		C	NT
193	394		C	NT
194	412		A	A

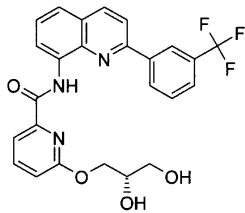
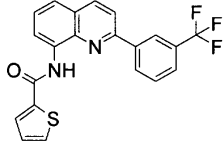
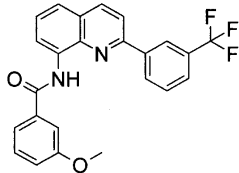
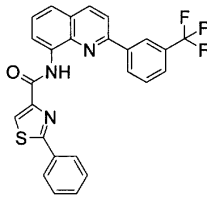
[1005]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
195	384		A	B
196	347		A	A
197	347		A	A
198	347		A	A

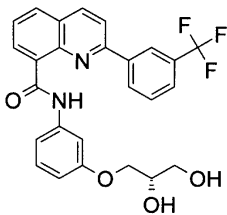
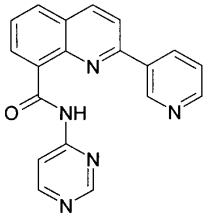
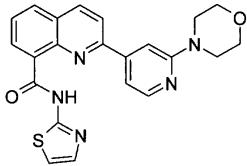
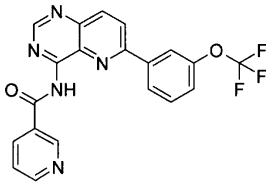
[1006]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
199	351		C	NT
200	417		A	A
201	401		C	NT
202	403		A	A

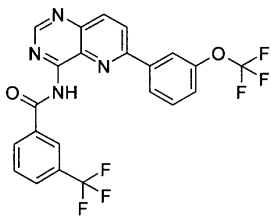
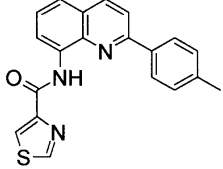
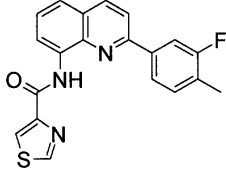
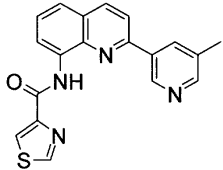
[1007]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
203	484		A	A
204	399		B	B
205	423		B	B
206	476		C	NT

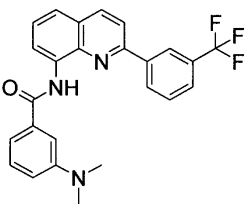
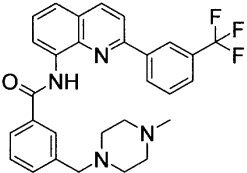
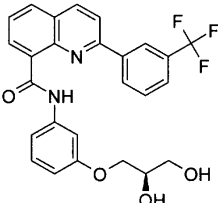
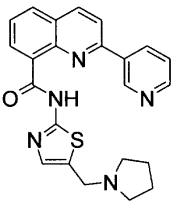
[1008]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
207	483		A	A
208	328		C	NT
209	418		A	B
210	412		B	A

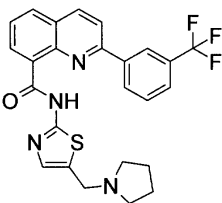
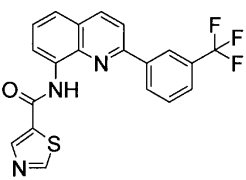
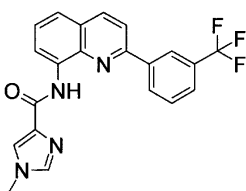
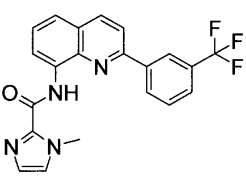
[1009]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
211	479		C	NT
212	346		B	B
213	364		A	B
214	347		A	A

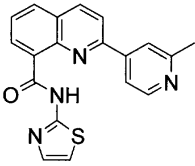
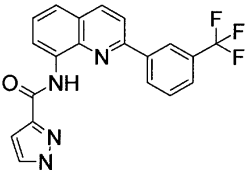
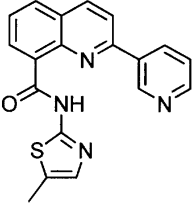
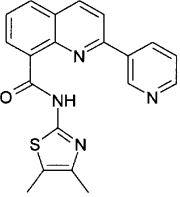
[1010]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
215	436		A	B
216	505		A	A
217	483		A	A
218	416		B	A

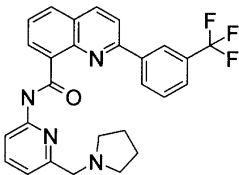
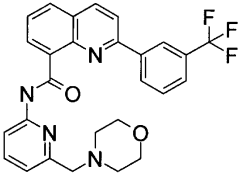
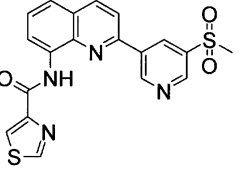
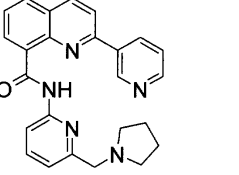
[1011]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
219	483		A	A
220	400		A	A
221	397		A	A
222	397		A	A

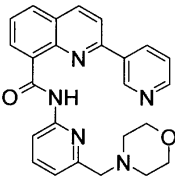
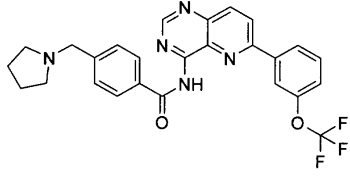
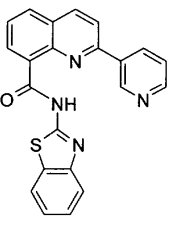
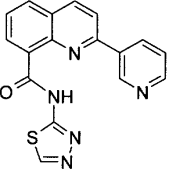
[1012]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
				
223	347		C	NT
224	383		A	A
225	347		C	NT
226	361		B	A

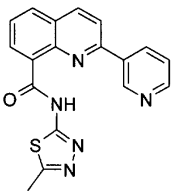
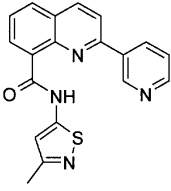
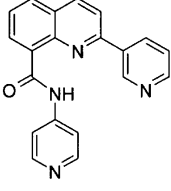
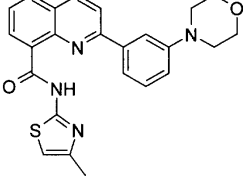
[1013]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
227	477		A	A
228	493		A	A
229	411		B	A
230	410		B	A

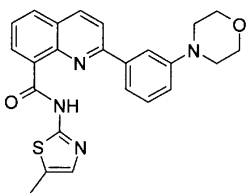
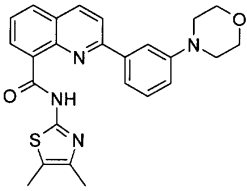
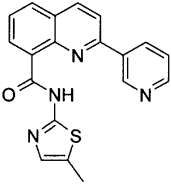
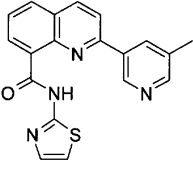
[1014]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
231	426		A	A
232	494		B	A
233	383		B	B
234	334		C	NT

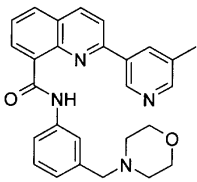
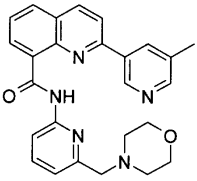
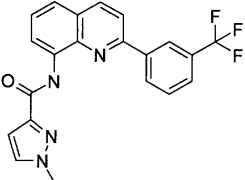
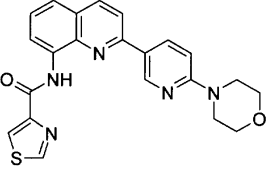
[1015]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
235	348		C	NT
236	347		C	NT
237	327		C	NT
238	431		A	A

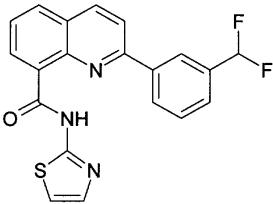
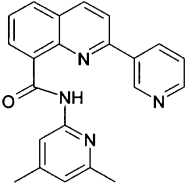
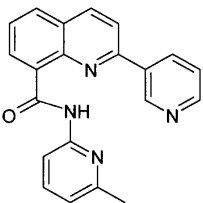
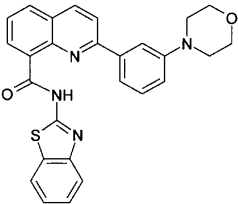
[1016]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
239	431		A	A
240	445		A	A
241	347		A	B
242	347		C	NT

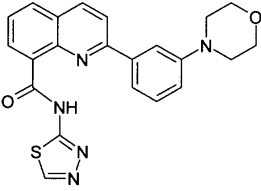
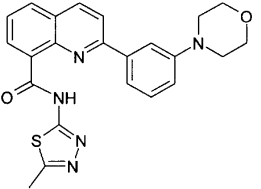
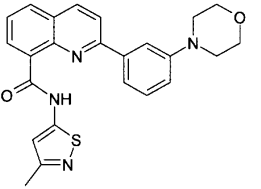
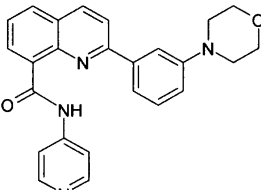
[1017]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
243	439		A	A
244	440		A	A
245	397		A	A
246	418		B	A

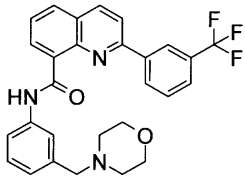
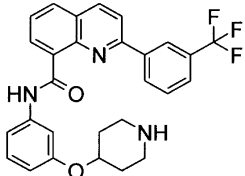
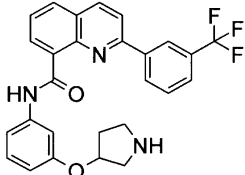
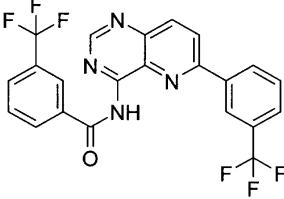
[1018]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
247	382		A	A
248	355		A	A
249	341		B	A
250	467		A	A

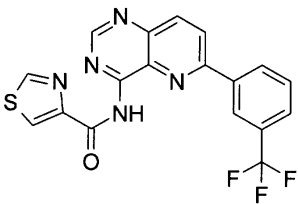
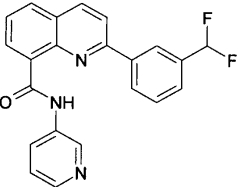
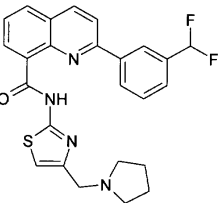
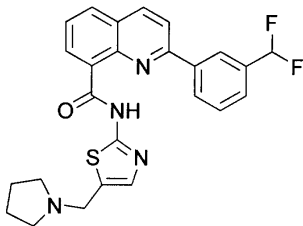
[1019]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
251	418		A	A
252	432		A	A
253	431		A	A
254	411		A	A

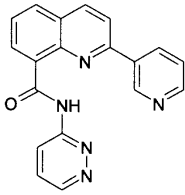
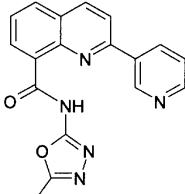
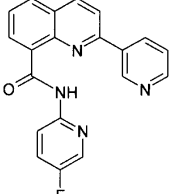
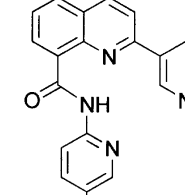
[1020]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
255	492		A	A
256	492		A	A
257	478		A	A
258	463		C	NT

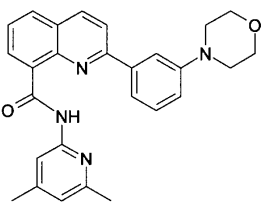
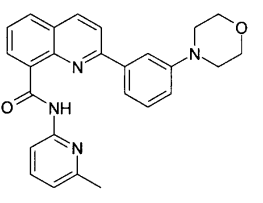
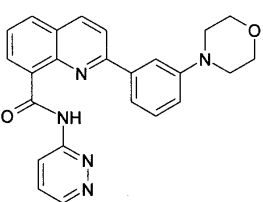
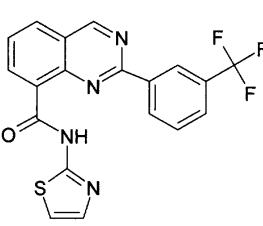
[1021]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
259	402		A	A
260	376		A	A
261	465		A	A
262	465		B	A

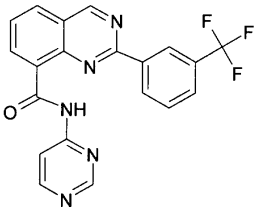
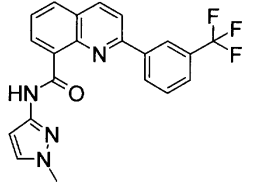
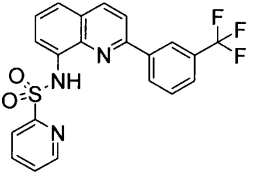
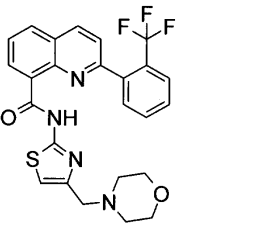
[1022]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
263	328		A	A
264	332		C	NT
265	345		C	NT
266	361		C	NT

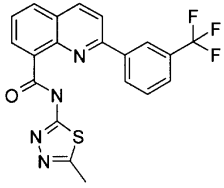
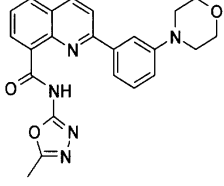
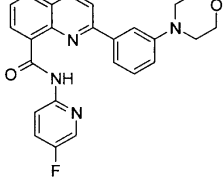
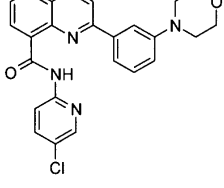
[1023]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
267	439		A	A
268	425		A	A
269	412		A	A
270	401		C	NT

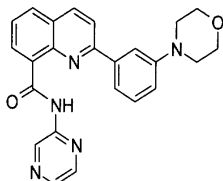
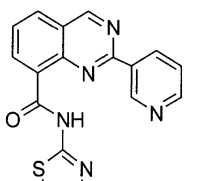
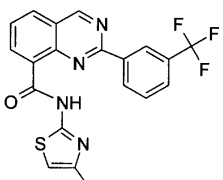
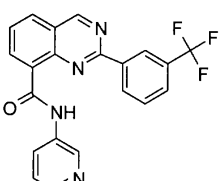
[1024]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
271	396		B	B
272	397		A	A
273	430		C	NT
274	499		A	A

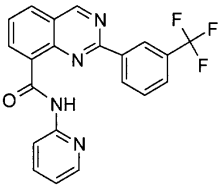
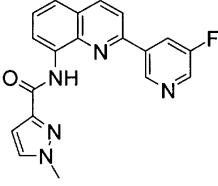
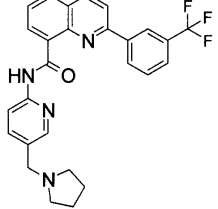
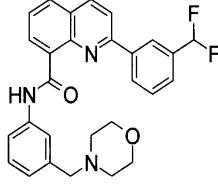
[1025]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
275	415		A	B
276	416		A	A
277	429		A	A
278	445		A	A

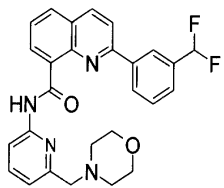
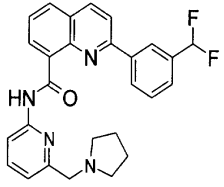
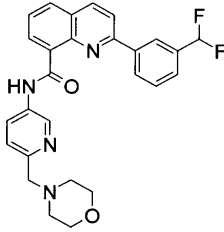
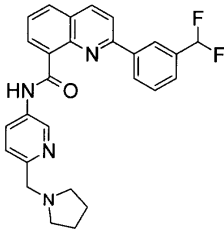
[1026]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
279	412		A	A
280	334		C	NT
281	415		B	A
282	395		C	NT

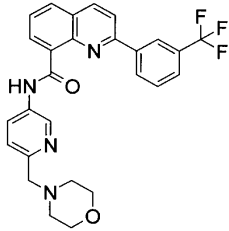
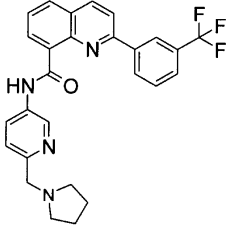
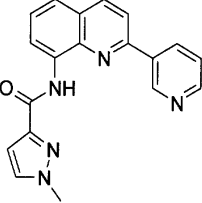
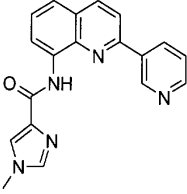
[1027]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
283	395		C	NT
284	348		C	NT
285	477		A	A
286	474		A	A

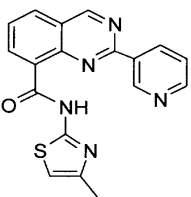
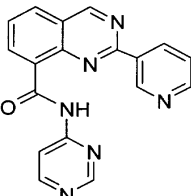
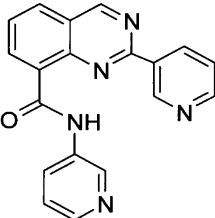
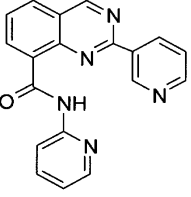
[1028]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
287	475		A	A
288	459		A	A
289	475		A	A
290	459		A	A

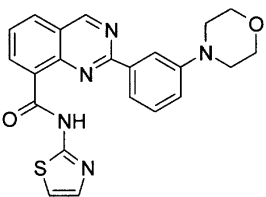
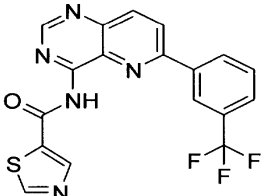
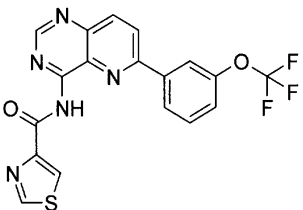
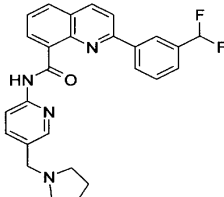
[1029]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
291	493		A	A
292	477		A	A
293	330		A	A
294	330		B	A

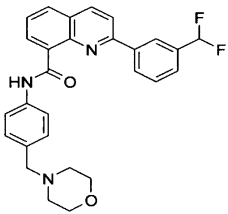
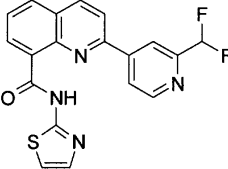
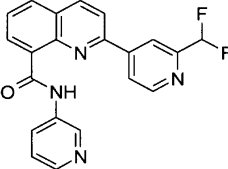
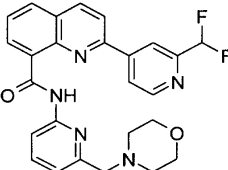
[1030]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
295	348		C	NT
296	329		C	NT
297	328		C	NT
298	328		C	NT

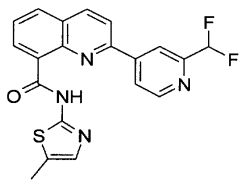
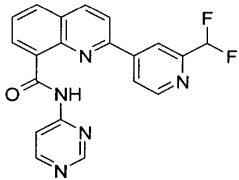
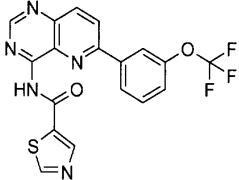
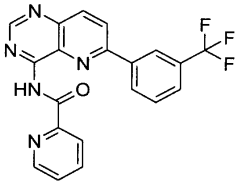
[1031]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
299	418		B	B
300	402		B	A
301	418		A	A
302	459		A	A

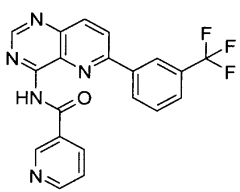
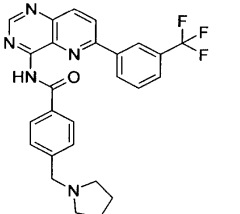
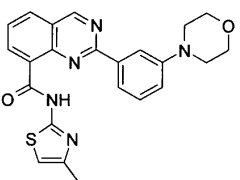
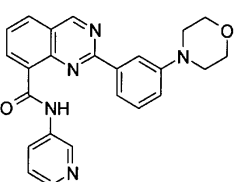
[1032]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
303	474		A	A
304	383		A	A
305	377		A	A
306	476		A	A

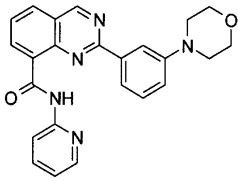
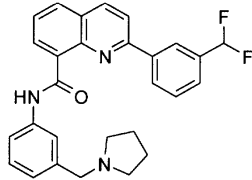
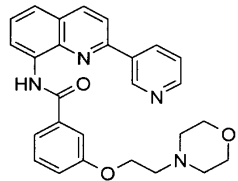
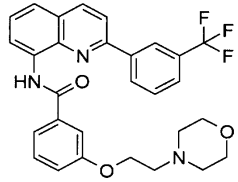
[1033]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
307	397		C	NT
308	378		A	A
309	418		B	A
310	396		A	A

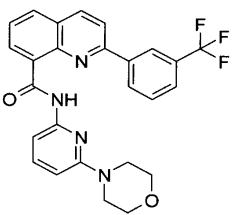
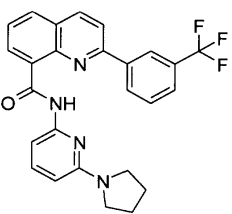
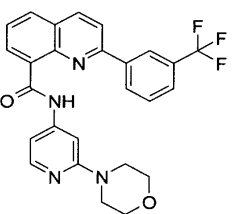
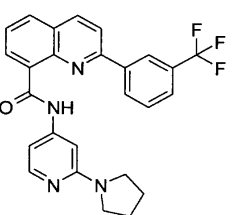
[1034]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
311	396		B	A
312	478		B	A
313	432		A	A
314	412		A	B

[1035]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
315	412		A	A
316	458		A	A
317	455		B	A
318	522		C	NT

[1036]

화합물 번호	[M+H] ⁺	구조	EC1.5 (μ M)	%배수 활성화
319	479		A	A
320	463		A	A
321	479		A	A
322	463		A	A

[1037]

[1038]

본 발명의 또 다른 실시양태에서, 화합물은 화합물 번호 3, 4, 5, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 32, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 52, 53, 55, 56, 58, 59, 60, 61, 67, 76, 77, 79, 81, 87, 91, 92, 93, 100, 107, 108, 109, 110, 111, 119, 120, 121, 122, 124, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 142, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 154, 176, 177, 178, 179, 180, 182, 187, 188, 189, 190, 194, 195, 196, 197, 198, 200, 202, 203, 207, 209, 213, 214, 215, 216, 217, 219, 221, 222, 224, 227, 228, 231, 238, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 248, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 275, 278, 279, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 301, 302, 303, 304, 306, 308, 310, 316, 317 및 318 중 어느 하나로부터 선택된다.

[1039]

등가물

[1040]

본 발명은 특히 시르투인-활성화 화합물 및 그의 사용 방법을 제공한다. 대상 발명의 구체적인 실시양태가 논의되어 왔지만, 상기 명세서는 예시적인 것으로서, 제한하는 것은 아니다. 당업자라면, 본 명세서의 고찰에 의해 본 발명의 많은 변형들이 명백해질 것이다. 본 발명의 전체 범주는 그의 전체 등가물 범주와 함께 청구항을, 그리고 해당 변형들과 함께 명세서를 참조함으로써 결정되어야 한다.

[1041]

참조 개재

[1042]

이로써, 하기에 열거되는 항목들을 포함하여 본원에서 언급된 모든 출판물 및 특허들은, 각 개별 출판물 또는 특허가 구체적으로 및 개별적으로 참조로 포함되는 것으로 표시된 것과 마찬가지로, 그 전체가 참조로 포함된다. 상충되는 경우, 본원의 모든 정의를 포함한 본 출원이 우선할 것이다.

[1043]

역시 그 전체가 참조로 포함되는 것으로서, 유전체 연구소 (The Institute for Genomic Research; TIGR; www.tigr.org) 및/또는 국립 생물공학 정보 센터 (National Center for Biotechnology Information; NCBI;

www.ncbi.nlm.nih.gov)에 의해 유지되는 것들과 같은 공공 데이터베이스의 등재와 연계되어 있는 접근 번호를 인용하는 임의의 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩티드 서열이 있다.