	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2008-0109096 (43) 공개일자 2008년12월16일
(51) Int. Cl. <i>A61K 31/4709</i> (2006.01) <i>A61P 27/02</i> (2006.01) <i>A61K 31/4375</i> (2006.01) <i>A61K 31/517</i> (2006.01)		(71) 출원인 프라나 바이오테크놀로지 리미티드 호주 3052 빅토리아 파크빌 로열 퍼레이드 369 레벨 2
(21) 출원번호 10-2008-7027935		(72) 발명자 부쉬, 애슬리 호주 3182 빅토리아 킬다 스트리트 핏츠로이 52-167
(22) 출원일자 2008년11월14일 심사청구일자 없음 번역문제출일자 2008년11월14일		마스터스, 콜린, 루이스 호주 3068 빅토리아 클리프톤 힐, 골드 스트리트 171 (뒷면에 계속)
(86) 국제출원번호 PCT/AU2007/000490 국제출원일자 2007년04월13일		(74) 대리인 백남훈
(87) 국제공개번호 WO 2007/118276 국제공개일자 2007년10월25일		
(30) 우선권주장 60/792,278 2006년04월14일 미국(US)		

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 연령 관련 황반 변성 (에이엠디) 의 치료 방법

(57) 요약

본 발명은 일반적으로 황반 변성 질병의 치료 및 예방 분야에 관한 것이다. 보다 특히, 본 발명은 포유동물 및 특히 인간에서 연령 관련 황반 변성(AMD) 또는 관련된 망막 질환의 발생 위험성을 예방, 감소시키거나 또는 달리 상기 질병의 증상을 치료 또는 개선시키는 방법을 고려한다. 본 발명은 또한 연령 관련 황반 변성 또는 관련된 망막 변성 질환의 치료 및 예방에 유용한 작용제의 용량 의존적이거나 용량 특이적인 투여를 가능하게 하는 치료 조성물을 제공한다.

(72) 발명자

휴긴스, 페넬로페, 제인

호주 빅토리아 3052, 파크빌, 로얄 퍼레이드 369,
레벨 2

파슨스, 잭, 고든

호주 빅토리아 3052, 파크빌, 로얄 퍼레이드 369,
레벨 2

콕, 가익, 뱅

호주 빅토리아 3052, 파크빌, 로얄 퍼레이드 369,
레벨 2

켄체, 비자야

호주 빅토리아 3052, 파크빌, 로얄 퍼레이드 369,
레벨 2

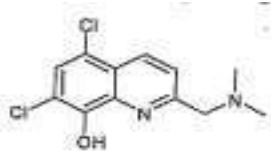
엘 수스, 마리아나

호주 빅토리아 3052, 파크빌, 로얄 퍼레이드 369,
레벨 2

특허청구의 범위

청구항 1

연령 관련 황반 변성(AMD) 환자에게 망막 드루젠 중의 금속을 AMD의 증상들을 개선하는 수준으로 감소시키기에 유효한 양의 하기 화학식의 PB-1033 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 유도체 또는 작용성 증가물을 투여함을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법:



청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 환자가 포유동물인 방법.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 포유동물이 인간인 방법.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 금속이 아연과 구리로 이루어진 목록 중에서 선택되는 방법.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

PB-1033의 유도체 또는 작용성 증가물이 표 8의 목록 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 유도체 및 작용성 증가물 중에서 선택되는 방법.

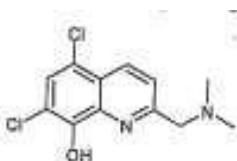
청구항 6

제 5 항에 있어서,

PB-1033의 유도체 또는 작용성 증가물이 PB-1076, PB-1085, PB-1120, PB-1127, PB-1135, PB-1149, PB-1151, PB-1160 및 PB-1168, 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 유도체 및 작용성 증가물로 이루어진 목록 중에서 선택되는 방법.

청구항 7

환자의 연령 관련 황반 변성(AMD)의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서 하기 화학식의 PB-1033 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 유도체 또는 작용성 증가물의 용도:



청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 환자가 포유동물인 용도.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 포유동물이 인간인 용도.

청구항 10

제 7 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 PB-1033 또는 그의 유도체 또는 등가물의 양이 망막 드루젠 중의 금속의 수준을 감소시키는 양인 용도.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

상기 금속이 아연과 구리로 이루어진 목록 중에서 선택되는 용도.

청구항 12

제 7 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

PB-1033의 유도체 또는 작용성 등가물이 표 8의 목록 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 유도체 및 작용성 등가물 중에서 선택되는 용도.

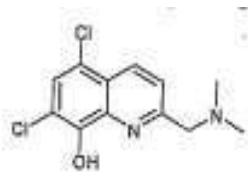
청구항 13

제 12 항에 있어서,

PB-1033의 유도체 또는 등가물이 PB-1076, PB-1085, PB-1120, PB-1127, PB-1135, PB-1149, PB-1151, PB-1160 및 PB-1168, 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 목록 중에서 선택되는 용도.

청구항 14

연령 관련 황반 변성(AMD) 환자에게 유효량의 하기 화학식의 PB-1033 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 유도체 또는 등가물을 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 망막 드루젠 중의 금속 수준을 감소시켜 상기 연령 관련 황반 변성의 증상을 개선하는 방법:



청구항 15

제 14 항에 있어서,

상기 환자가 포유동물인 방법.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

상기 포유동물이 인간인 방법.

청구항 17

제 14 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 금속이 아연과 구리로 이루어진 목록 중에서 선택되는 방법.

청구항 18

제 14 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

PB-1033의 유도체 또는 작용성 증가물이 표 8의 목록 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 유도체 및 작용성 증가물 중에서 선택되는 방법.

청구항 19

제 14 항에 있어서,

PB-1033의 유도체 또는 증가물이 PB-1076, PB-1085, PB-1120, PB-1127, PB-1135, PB-1149, PB-1151, PB-1160 및 PB-1168, 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 유도체 및 작용성 증가물로 이루어진 목록 중에서 선택되는 방법.

명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 일반적으로 황반 변성 질병의 치료 및 예방 분야에 관한 것이다. 보다 특히, 본 발명은 포유동물 및 특히 인간에서 연령 관련 황반 변성(AMD) 또는 관련된 망막 질환의 발생 위험성을 예방, 감소시키거나 또는 달리 상기 질병의 증상을 치료 또는 개선시키는 방법을 고려한다. 본 발명은 또한 연령 관련 황반 변성 또는 관련된 망막 변성 질환의 치료 및 예방에 유용한 작용제의 용량 의존적이거나 용량 특이적인 투여를 가능하게 하는 치료 조성물을 제공한다.

배경 기술

- <2> 본 명세서에서 임의의 종래 기술에 대한 언급은 상기 종래 기술이 임의의 국가에서 통상의 일반적인 지식의 일부를 형성함을 승인하거나 어떠한 형태로도 암시하는 것이 아니며 그렇게 이해해서도 안 된다.
- <3> 본 명세서 중의 참고문헌들에 대한 서지의 세부사항들을 또한 본 명세서의 끝에 나타낸다.
- <4> 황반 변성은 브루크막, 맥락막, 신경망막 및/또는 망막 색소 상피의 이상과 관련된 진행성 중심 시력 상실을 특징으로 하는 질병 군을 기술하는데 사용되는 임상 용어이다. 상기 질환은 나이 든 환자가 걸리는 매우 흔한 질환(예를 들어 AMD)뿐만 아니라 보다 드물게는 어려서 발병되는 이영양증(일부의 경우 생애 처음 10년 중 검출될 수 있다)을 포함한다. 다른 황반 병증으로는 노스 캐롤라이나 황반이영양증, 소르스비 안저 이영양증, 스타가르트병, 패턴 이영양증, 베체트병 및 말라티아 레벤틴즈(Malattia leventinese)가 있다.
- <5> AMD는 65 세 이상 개인의 주된 영구 시력 상실의 원인이며, 현재 대략 1500 만명의 미국인이 앓고 있다. AMD는 눈 망막의 중심인 황반의 감광성 광수용체 세포 및 색소 상피 세포에 침범한다. 상기 질병은 완전한 시력 상실을 일으키지 않을 수도 있지만, 중심 시력을 소실시켜 읽기, 전자 모니터 스크린 보기 및 운전을 불가능하게 만든다. 문헌에 보고된 치료법은 없으며, 자발적인 완화는 결코 입증되지 않았고, 유효한 치료는 매우 제한적이다.
- <6> 망막은 빛을 뇌로 이동하는 신경 자극으로 변화시켜 상기 자극을 상기 뇌에서 시각적인 상으로 해석하는 복잡한 신경 세포 망이다. 황반이라 칭하는 상기 망막의 중심 부분은 읽기 및 다른 정밀한 작업에 필요한 시력에 기여한다. 상기 황반에 대한 손상은 시력을 불량하게 한다. 상기 황반에 침범하는 가장 흔한 질병 과정이 AMD이다. AMD 환자에서, 상기 황반 중의 망막 광수용체 및 색소 상피 세포는 수년이 경과하면 죽는다. 상기 세포사 및 점차적인 시력 상실은 대개 60 세 또는 그 이상까지는 시작되지 않으며, 따라서 그 명칭이 연령 관련 된 황반 변성이다.
- <7> 2 가지 유형의 AMD, 즉 건조 황반 변성 및 습윤 황반 변성이 있다. 건조 황반 변성은 보다 통상적이지만, 전형적으로는 덜 심하고, 보다 점차적인 시력 상실을 발생시킨다. 건조 AMD에 걸린 환자는 '드루젠'이라 칭하는 복잡한 왁스질 아밀로이드 혼합물의 침착과 함께 광수용체 세포 및 그의 가까운 부속물들, 망막 색소 상피(RPE) 세포의 사망으로 인해 중심 시력이 점차 상실된다. 실제로 빛을 '보는' 망막 중 세포인 광수용체는 시력에 필수적이다. 광수용체 생존, 기능 및 회복을 위해서는 대식세포 RPE 세포가 필요하다.
- <8> 습윤 황반 변성 환자는 망막 하에 새로운 혈관이 나타난다. 상기 광수용체 및 RPE 세포가 서서히 변성됨에 따

라, 혈관이 맥락막 중의 그의 정상 위치로부터 망막 바로 아래의 비정상적인 위치로 성장하는 경향이 있다. 이러한 비정상적인 새로운 혈관의 성장을 맥락막 혈관신생(CNV)이라 칭한다. 상기 비정상적인 혈관은 누출 및 출혈이 되어, 출혈, 팽창, 상처 조직, 및 심각한 중심 시력 상실을 유발한다. AMD 환자의 단지 10%만이 상기 습윤 유형이나, AMD로부터 발생하는 모든 시력상실의 90%에 책임이 있다.

<9> 눈에서 RPE 세포는 광수용체의 막 외부 구획의 성분들을 포식하고 재생시키는 대식세포로서 작용한다. 상기 RPE 세포 내의 미토콘드리아가 손상되는 경우, 상기 광수용체 재순환이 억제되어, 드루젠을 축적시킨다. 드루젠은 상기 RPE 단층의 측방향 신장 및 상기 RPE의 즉각적인 혈관 공급처인 맥락막모세혈관층으로부터의 물리적 이동을 유발한다. 이러한 이동은 정상적인 대사산물 및 상기 맥락막모세혈관층과 망막 간의 폐기물 확산을 방해할 수 있는 물리적 차단층을 생성시킨다.

<10> 위치에 따라, 습윤 AMD에서 형성된 비정상적인 혈관의 파괴를 위해 때때로 레이저 치료가 제공될 수 있다. 상기 혈관들이 황반의 중심 부분에 그다지 가깝게 위치할 수 없기 때문에 레이저 치료가 적절한 경우는 습윤 AMD 사례의 단지 15%뿐이다. 상기 레이저는 혈액, 약물 및 RPE 세포의 색소에 의해 흡수되어 비정상적인 혈관을 소작하는 열 에너지로 전환되는 광선이다. 흔히, 상기 혈관신생은 자극물이 제거되지 않았기 때문에 재발하여 심각한 시력 상실을 발생시킨다. 실제로, 매우 불량한 시력을 갖는 AMD 환자의 대부분은 일련의 혈관신생으로 인해 시력을 상실한다. 현재 의사의 소견은 AMD에서 발생하는 세포사 또는 비정상 혈관 성장의 조기 예방에 이용 가능한 치료가 존재하지 않는다는 것이다.

<11> 지금까지, AMD의 발생을 예방하는 특정한 수단은 공지되어 있지 않다. 한쪽 또는 양쪽 눈 모두가 AMD로 이미 진단된 환자의 경우, 현재의 주요 치료법은 광 표적화(광선요법) 및/또는 비타민 및 무기물질 공급을 포함하며, 이들은 각각 논쟁의 여지가 있다. 광선요법은 빛을 초기의 결합 혈관 병변을 함유하는 황반 영역에 표적화하여 상기 혈관의 기능을 억제하거나 손상시킴을 포함한다. 광선요법의 한 가지 유형은 광선역학요법(PDT)이다. PDT에서, 감광제를 환자의 혈관에 투여하고, 이어서 레이저로부터의 저 에너지 광을 특정하게 상기 영역에 향하게 함으로써 상기 작용제를 상기 신생 혈관 병변의 표적 부위(황반)에서 활성화시킨다. 상기 활성화된 작용제는 상기 신생 혈관들을 탈안정화 및 파괴하는 유리 라디칼 및 다른 활성화된 화학 종들을 생성시킨다.

<12> PDT는 AMD 환자에게 일부 이점을 갖는 것으로 보고되었다. 일례로, 한 연구(Arch. Ophthalmol. 117:1329-1345, 1999)는 적어도 한쪽 눈이 AMD로 진단된 환자의 402 개의 눈에서 PDT를 평가하였다. 치료 성과는 치료 전 및 치료 후 통상적인 시력 표(라인당 약 5 개의 문자를 갖는 것)를 정확하게 읽는 환자의 능력을 비교함으로써 평가되었다. PDT 후 12 개월째에, 상기 눈 중 61%(246/402)가 15 개 미만의 문자를 읽지 못한 반면(즉, 상기 환자는 표준 시각 표 상의 약 3 개 미만의 라인을 읽지 못하였다), 위약으로 치료 중인 환자의 눈은 46%(96/207)가 15 개 미만의 문자를 읽지 못하였다($p < 0.001$). PDT 후 24 개월째에 상기 시각 예민성 및 콘트라스트 감도가 PDT를 제공받은 환자에서 지속되었다. 이들 환자 중 현저하게 더 큰 퍼센트(58%)가, 위약 치료 중인 환자에 비해(38%) 15 개 미만의 문자를 읽지 못하였다. 그러나, PDT를 제공받은 환자는 단지 16%만이, 위약을 제공받은 환자의 7%에 비해 개선된 시력을 가졌다.

<13> 또 다른 유형의 광선요법은 광응고 요법이다. 광응고 요법에서, 레이저로부터의 고 에너지 빛을 특정하게 신생 혈관의 표적 부위로 향하게 한다. 상기 고 에너지 레이저로부터 생성된 빛은 상기 신생 혈관 내 및 그 주변의 유체를 응고시킨다. 레이저 광응고술은 PDT의 한 형태가 아니며; 별도의 치료 접근법이다. 상기 광응고술은 소작법과 함께 적용된, 빛의 측면 전달을 사용하여 상기 혈관 내 및 그 주변의 유체를 응고시키는 반면, PDT는 활성화된 감광제를 사용하여 상기 작용제를 함유하는 신생 혈관을 손상시키거나 파괴하는 활성 화학물질을 생성시킨다.

<14> PDT나 레이저 광응고 요법은 AMD 환자를 치료하는데 별도로 사용되지만, 상기 중 어느 것도 결점이 없지않다. PDT의 문제점은 상기의 효과가 일시적이며; PDT를 제공받은 환자를 대략 3 개월마다 다시 치료해야 한다는 것이다. 더욱 또한, 상기 환자들은 단지 그의 상태를 안정화시키기 위해서 처음 2 년 내, 및 임의의 치료 효과가 일어나기 전에 5 회 이상의 재치료를 요한다. 이러한 누적된 치료는 망막을 손상시켜, 상기 환자의 시각 예민성을 더욱 감소시킨다.

<15> 레이저 광응고술의 한 가지 결점은 상기가 비 선택적이며 오직 신생 혈관만을 표적화하는 것은 아니다. 따라서 오직 병변만을 표적화하고 병들지 않은 주변 조직은 손상 받지 않도록 상기를 투여해야 한다. 그러나, AMD 환자의 대략 절반에서, 신생 혈관은 중심와 아래(subfoveal) 영역에 위치하며, 이는 감각 망막을 손상시키지 않으면서 레이저 응고로 표적화하는 것을 어렵거나 불가능하게 한다. 또 다른 결점은 광응고 치료가 영구적이지 않으며 신생 혈관 생성에 대한 재발률이 높아, 대개는 처음 2 년 내에 39 내지 76%에 달한다. 그러나, 반복된 치

료는 실제로 상기 치료 부위에서 신생 혈관과 막의 성장(망막 하 신생혈관 막 및 재발성 맥락막 혈관신생)을 유도한다. 반복된 치료는 또한 신경감각 망막 및 RPE를 포함한 망막의 병들지 않은 영역을 비가역적으로 손상시킬 수 있다. 따라서, 상기 치료 자체는 환자가 일정한 기간에 걸쳐 더욱 감소된 시력을 갖게 할 수 있다. 구체적으로, 광응고 요법 중인 일부 환자는 망막 상의 암점(시야 내 억압된 시력 영역으로, 덜 억압되거나 정상적인 시력을 갖는 영역에 의해 둘러싸인다)을 나타낸다.

<16> 따라서, AMD 또는 관련된 질병을 치료하기 위해 대안적인 방법을 개발할 필요가 있다.

<17> 발명의 요약

<18> 본 발명은 "드루젠"이라 칭하는 망막의 제한 막 상의 단백질 침착물이 아연과 구리를 또한 포함하며 따라서 아밀로이드 유형 플라크와 유사하다는 최근의 결정을 부분적으로 내포한다. 따라서, 본 발명은 드루젠으로부터 과잉의 금속 수준을 감소시키거나 또는 달리 제거하여 망막에서 정상적인 금속 항상성을 복원하기 위한 금속 단백질 감소 화합물(MPAC)의 용도를 고려한다. 본 발명은 연령 관련 황반 변성(AMD)을 치료 또는 예방하거나 또는 달리 그의 발병 위험을 감소시키기에 특히 유용하지만; 본 발명은 아밀로이드 유형 응집체, 복합체, 침착물 또는 플라크와 관련된 임의의 망막 변성 질환 또는 과잉의 금속을 포함하는 드루젠과 관련된 임의의 질병의 치료로 확장된다.

<19> 본 발명의 방법은 기질 금속프로테이나제의 임의의 억제와 상관없이 유용하고/하거나 MPAC의 용량 특이적인 양을 사용할 수 있다. 단일 작용제 또는 2 개 이상의 작용제들의 조합을 투여할 수 있다.

<20> 본 발명의 작용제는 1 번 위치에 하나 이상의 질소 원자 및 8 번 위치에 하이드록시 또는 머캅토 그룹을 갖는 2 개 이상의 축합된 6-원 고리를 포함한다. 유용한 화합물들을 하기 상세히 개시되는 화학식 I 내지 XXVII에 의해 정의한다.

<21> 적합한 화합물들의 예로는 표 8의 화합물들, 예를 들어 PB-1033, PB-1076, PB-1085, PB-1120, PB-1127, PB-1135, PB-1149, PB-1151, PB-1160 및 PB-1168, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 유도체 또는 작용성 증가물이 있다.

<22> 따라서, 본 발명의 하나의 태양은 환자에서 망막 변성 질병 또는 질환의 치료 또는 예방 방법을 고려하며, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 MPAC 또는 MPAC를 포함하는 제형을 망막 드루젠 또는 주변 조직 중의 금속 수준을 변경시키기에 유효한 시간 및 조건 하에서 투여함을 포함한다.

<23> 본 발명은 또한 환자에서 망막 변성 질병 또는 질환의 치료 또는 예방 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 MPAC 또는 MPAC를 포함하는 제형을 망막 드루젠 또는 주변 조직 중의 금속 수준을 감소시키기에 유효한 시간 및 조건 하에서 투여함을 포함한다.

<24> 특히, 본 발명은 연령 관련 황반 변성(AMD) 환자의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 환자에게 망막 드루젠 중의 금속을 AMD의 증상을 개선하는 수준으로 감소시키기에 유효한 양의 PB-1033 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 유도체 또는 작용성 증가물을 투여함을 포함한다.

<25> "금속 수준을 변경시키는" 및 "금속을 감소시키는"이란 어구는 그의 가장 광범위한 의미로 사용되며 망막 드루젠 또는 주변 조직 중의 금속의 분포 변화뿐만 아니라 드루젠 또는 주변 조직 중의 금속의 양 또는 활성의 변화를 지칭한다. 상기 어구는 또한 망막 드루젠 또는 주변 조직 중의 금속의 양 또는 활성의 감소뿐만 아니라 특정 영역 중의 금속의 양 또는 활성의 감소, 즉 망막 드루젠 또는 주변 조직 중의 금속의 분포의 감소를 지칭한다.

<26> MPAC의 선택은 일반적이기는 하지만 금속프로테이나제를 억제하는 그의 능력과 무관하지만은 않다. 한정된 또는 특정한 투여량을 또한 투여할 수 있다.

<27> 따라서, 본 발명의 또 다른 태양은 환자에서 망막 변성 질병 또는 질환의 치료 또는 예방 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 MPAC 또는 MPAC를 포함하는 제형을 기질 금속프로테이나제에 대한 어떠한 영향도 상관없이, 망막 드루젠 또는 주변 조직 중의 금속 수준을 변경시키기에 유효한 시간 및 조건 하에서 투여함을 포함한다.

<28> "상관없이"에 대한 언급은 하나 이상의 금속프로테이나제가 억제될 수도 억제되지 않을 수도 있음을 의미한다.

<29> 본 발명의 더욱 또 다른 태양은 망막 중의 금속 항상성을 최적으로 복원하기 위한 특정한 투여량 범위를 한정한다.

- <30> 따라서, 본 발명의 상기 태양은 환자에서 망막 변성 질병 또는 질환의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 MPAC 또는 MPAC를 포함하는 제형을 망막 드루젠 또는 주변 조직 중의 금속 수준을 변경시키기에 유효한 시간 및 조건 하에서 투여함을 포함하고, 여기에서 상기 유효량은 상기 망막 중의 금속 항상성을 최적으로 복원하기 위한 특정한 용량 범위이다.
- <31> 본 발명의 또 다른 태양은 환자에서 망막 드루젠으로부터의 금속 수준을 감소시켜 연령 관련 황반 변성(AMD)의 증상을 개선시키는 방법을 고려하며, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 PB-1033 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 유도체 또는 작용성 등가물을 투여함을 포함한다.
- <32> 본 발명은 또한 환자에서 망막 변성 질환의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서 MPAC의 용도를 제공한다.
- <33> 특히, 본 발명은 환자에서 연령 관련 황반 변성(AMD)의 치료를 위한 약제의 제조에서 PB-1033 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 유도체 또는 작용성 등가물의 용도를 고려한다.
- <34> 2 개 이상의 MPAC, 또는 MPAC와 또 다른 활성제, 예를 들어 금속 킬레이터, 사이토킨, 유전 분자 항균 또는 항 바이러스제, 산화방지제, 항생제 및/또는 마취제를 투여하는 복합 요법이 또한 본 발명의 일부를 형성한다.
- <35> 바람직한 환자는 인간이나, 본 발명은 수의학, 경마 및 동물 관리 산업에도 용도를 갖는다.
- <36> 본 발명은 또한 본 발명에 개시된 바와 같은 MPAC를 포함하는, 망막 변성 질병 또는 질환을 치료, 예방하거나 또는 그의 발병 위험을 감소시키기 위한 제형을 제공한다.
- <37> PB-1033이 특히 유용한 MPAC이지만, 본 발명은 화학식 I 내지 XXVII의 화합물, 예를 들어 비 제한적으로 PB-1076, PB-1085, PB-1120, PB-1127, PB-1135, PB-1149, PB-1151, PB-1160 및 PB-1168, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 유도체 또는 작용성 등가물을 비롯한 표 8의 화합물들을 포함하는 임의의 MPAC로 확장된다.
- <38> 본 발명에 사용된 약어들을 표 1에서 정의한다.

표 1

약어	설명
AMD	연령 관련 황반 변성
BBB	혈액 뇌 장벽
CNV	맥락막 혈관신생
드루젠	망막의 제한 막 상의 단백질 침착물
MPAC	금속 단백질 감소된 화합물
PDT	광역학 요법
RPE 세포	망막 색소 상피 세포

발명의 상세한 설명

- <40> 본 명세서 전체를 통해, 문맥상 달리 요구되지 않는다면, "포함하는"이란 단어 또는 "포함하다"와 같은 변형은 서술된 요소 또는 정수 또는 요소들 또는 정수들의 그룹을 포함하지만 어떠한 다른 요소 또는 정수 또는 요소들 또는 정수들의 그룹도 제외하는 것은 아님을 함축하는 것으로 이해되었다.
- <41> 본 발명에서 이후에 언급되는 모든 과학 인용문, 특히, 특허 출원 및 제조자의 기술 명세서들은 내용 전체가 본 발명에 참고로 인용된다.
- <42> 본 명세서에서 임의의 종래 기술에 대한 언급은 상기 종래 기술이 임의의 국가에서 통상의 일반적인 지식의 일부를 형성함을 승인하거나 어떠한 형태로도 암시하는 것이 아니며 그렇게 이해해서도 안 된다.
- <43> 달리 나타내지 않는다면, 본 발명이 그 자체로서 변화할 수 있는 특정한 제형 성분, 제조 방법, 생물학적 물질 또는 시약, 투여 섭생 등으로 제한되지 않음은 물론이다. 또한 본 발명에 사용된 용어는 단지 특정한 실시태양들을 개시하기 위한 것이며 제한하고자 하는 것은 아님은 물론이다.
- <44> 본 명세서에 사용된 바와 같이, 단수형 "하나의" 및 "상기"는 문맥상 명백히 달리 나타내지 않는 한 복수의 태양을 포함한다. 따라서, 예를 들어 "제형"에 대한 언급은 단일 제형뿐만 아니라 2 개 이상의 제형을 포함하며;

"작용제" 또는 "시약"에 대한 언급은 단일 작용제 또는 시약뿐만 아니라 2 개 이상의 작용제 또는 시약; 등을 의미한다.

<45> "작용제", "시약", "화합물", "약물학적으로 활성인 작용제", "약제", "치료제", "활성제" 및 "약물"이란 용어는 본 발명에서 목적하는 효과, 예를 들어 망막 변성 질병 증상의 개선을 유도하거나 나타내는 화학적 또는 생물학적 존재를 지칭하는 것으로 호환적으로 사용된다. 상기 용어는 또한 본 발명에서 구체적으로 언급된 활성제들의 약학적으로 허용 가능하고 약물학적으로 활성인 성분들을 포함한다. 상기 "작용제", "시약", "화합물", "약물학적으로 활성인 작용제", "약제", "치료제", "활성제" 및 "약물"이란 용어를 사용하는 경우, 상기 용어가 활성 존재 자체뿐만 아니라 약학적으로 허용 가능한, 약물학적으로 활성인 염, 에스터, 아미드, 전구약물, 대사산물, 동족체 등을 포함함은 물론이다.

<46> "작용제", "시약", "화합물", "약물학적으로 활성인 작용제", "약제", "치료제", "활성제" 및 "약물"에 대한 언급은 2 개 이상의 활성제들의 조합을 포함한다. "조합"은 또한 2-부분 조성물과 같은 다중-부분을 포함하며, 이때 작용제들은 별도로 제공되고 분배 전에 별도로 제공 또는 분배되거나 함께 혼합된다. 예를 들어, 다중-부분 약제 팩은 별도로 유지된 2 개 이상의 작용제를 가질 수 있다. 따라서, 본 발명의 상기 태양은 복합 요법을 포함한다. 복합 요법은 금속 킬레이터 및 또 다른 활성제, 예를 들어 화학적 화합물, 사이토킨, 유전 분자, 항균 또는 항바이러스제, 항생제 및/또는 마취제의 동시 투여를 포함한다.

<47> 본 발명에서 사용되는 바와 같은 작용제의 "유효량" 및 "치료 유효량"이란 용어는 목적하는 치료 또는 생물학적 효과 또는 성과를 제공하기에 충분한 작용제의 양을 의미한다. 상기와 같은 효과 또는 성과는 드루젠 중의 금속 이온의 유효성을 변경 또는 감소시키고/시키거나 그의 양을 감소시키고, 아밀로이드 수준을 감소시켜 황반 변성 또는 관련된 질병을 감소 또는 예방하고/하거나 시력 손상을 치료 또는 예방함을 포함한다. 바람직하지 못한 효과, 예를 들어 부작용이 때때로 상기 목적하는 치료 효과와 함께 나타나며; 따라서 개입의는 적합한 "유효량"이 무엇인가를 결정함에 있어서 잠재적인 위험에 대한 잠재적인 이점의 균형을 맞춘다. 정확한 필요량은 환자에 따라, 상기 환자의 종, 연령 및 일반적인 조건, 투여 방식 등에 따라 변할 것이다. 따라서, 정확한 "유효량"을 명시하는 것이 가능하지 않을 수도 있다. 그러나, 임의의 개별적인 경우에 적합한 "유효량"을 단지 통상적인 실험을 사용하여 당해 분야의 통상적인 숙련가에 의해 결정할 수 있다.

<48> 상기 유효량은 AMD와 같은 망막 변성 질병의 증상을 예방 또는 개선하는데 필요한 양으로 간주된다. 하나의 실시태양에서, 사용되는 MPAC의 양은 금속 드루젠의 수준을 감소시키는데 필요하거나 유효한 양이다. 금속의 예로는 아연 및 구리가 있다. 유효량은 1 ng/ml 내지 1000 mg/ml, 예를 들어 약 5 ng/ml 내지 약 500 mg/ml 또는 약 10 ng/ml 내지 약 100 mg/ml 또는 그 사이의 양 또는 범위를 포함한다.

<49> "금속" 및 "금속 이온"이란 용어는 이에 관련하여 호환적으로 사용될 수 있다.

<50> "약학적으로 허용 가능한" 담체, 부형제 또는 희석제는 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않지 않은 물질, 즉 임의의 또는 실질적인 부 반응을 야기하지 않으면서 선택된 활성제와 함께 환자에게 투여될 수 있는 물질로 구성된 약학적 비히클을 의미한다. 담체는 부형제 및 다른 첨가제, 예를 들어 희석제, 세제, 착색제, 습윤 또는 유화제, pH 완충제, 보존제 등을 포함할 수 있다.

<51> 유사하게, 본 발명에 제공된 바와 같은 화합물의 "약물학적으로 허용 가능한" 염, 에스터, 아미드, 전구약물 또는 유도체는 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않지 않은 염, 에스터, 아미드, 전구약물 또는 유도체이다.

<52> 환자를 "치료함"은 민감한 개인에서 망막 변성 질병 또는 다른 불리한 생리학적인 사건의 예방뿐만 아니라 상기 질병의 증상들을 개선시킴으로써 임상적으로 증상을 나타내는 개인을 치료함을 포함할 수 있다. 특히, 본 발명은 망막 중의 정상적인 금속 항상성을 복원시키기 위한 드루젠 중의 금속 함량의 감소 및/또는 아밀로이드 유형 플라크 형성의 감소를 고려한다.

<53> 본 발명에 사용된 바와 같은 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물 및 보다 바람직하게는 하등 영장류를 포함한 영장류 및 훨씬 더 바람직하게는 본 발명의 제형 및 방법이 이로울 수 있는 인간을 지칭한다. 환자는 인간 이든 비인간 동물이든 간에 개인, 환자, 동물, 숙주 또는 수용자로서 지칭될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 방법은 인간 약물, 수의학 약물뿐만 아니라 일반적인 사육 또는 야생 동물 관리에 용도를 갖는다. 편의상, "동물"은 조류 종, 예를 들어 가금류(오리, 닭, 칠면조 및 거위 포함), 사육 조류 또는 사냥용 조류를 포함한다. 비인간 동물에서 상기 질병은 자연적으로 발생하는 것이 아니라 예를 들어 동물 모델에서 유도될 수 있다.

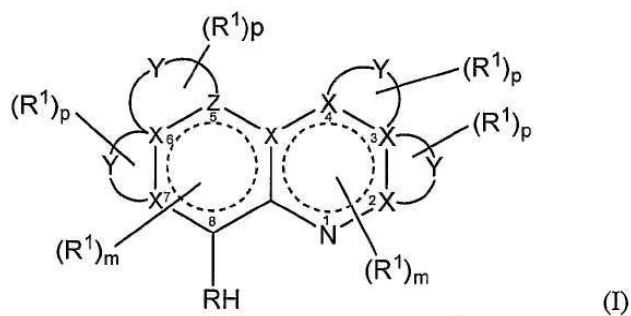
<54> 상기 나타낸 바와 같이, 바람직한 동물은 인간, 비인간 영장류, 예를 들어 명주원숭이, 비비, 오랑우탄, 하등

영장류, 예를 들어 튜피아(tupia), 가축, 실험용 동물, 애완동물 또는 포획된 야생 동물이다. 인간이 가장 바람직한 표적이다. 그러나, 비인간 동물 모델을 사용할 수도 있다.

- <55> 실험용 동물의 예로는 마우스, 래트, 토끼, 기니 피그 및 햄스터가 있다. 토끼 및 설치류, 예를 들어 래트 및 마우스는 영장류 및 하등 영장류만큼 편리한 시험 시스템 또는 동물 모델을 제공한다. 가축은 양, 소, 돼지, 염소, 말 및 당나귀를 포함한다. 비 포유동물, 예를 들어 조류 중, 지브라피쉬, 양서류(수수 두꺼비 포함) 및 초파리 중, 예를 들어 드로소필라 멜라노가스터가 또한 고려된다. 살아있는 동물 모델 대신에, 시험 시스템은 조직 배양 시스템을 또한 포함할 수 있다.
- <56> "망막 변성 질병"은 점진적인 시력 상실을 특징으로 하는 질병이다. 상기 용어 범위 내의 질병에는 연령 관련 황반 변성(AMD), 노스 캐롤라이나 황반이영양증, 소르스비 안저 이영양증, 스타가르트병, 패튼 이영양증, 베체트병 및 말라티아 레벤텐즈가 있다.
- <57> 본 발명의 작용제 및 방법이 유효할 수 있는 특정 질병은 AMD이다. 그러나, 본 발명은 아밀로이드형 응집체, 침착물 또는 플라크와 관련되거나 이를 특징으로 하는 임의의 망막 변성 질병으로 확장된다.
- <58> 따라서, 본 발명의 하나의 태양은 환자에서 망막 변성 질병 또는 질환의 치료 또는 예방 방법을 고려하며, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 MPAC 또는 MPAC를 포함하는 제형을 망막 드루젠 또는 주변 조직 중의 금속 수준을 변경시키기에 유효한 시간 및 조건 하에서 투여함을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 상기 변경된 금속 수준은 감소된 금속 수준이다.
- <59> 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 환자에서 망막 변성 질병 또는 질환의 치료 또는 예방 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 MPAC 또는 MPAC를 포함하는 제형을 기질 금속프로테이나제에 대한 어떠한 영향도 상관없이, 망막 드루젠 또는 주변 조직 중의 금속 수준을 변경시키기에 유효한 시간 및 조건 하에서 투여함을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 상기 변경된 금속 수준은 감소된 금속 수준이다.
- <60> 본 발명의 더욱 추가의 태양은 환자에서 망막 변성 질병 또는 질환의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 MPAC 또는 MPAC를 포함하는 제형을 망막 드루젠 또는 주변 조직 중의 금속 수준을 감소시키기에 유효한 시간 및 조건 하에서 투여함을 포함하고, 여기에서 상기 유효량은 상기 망막 중의 금속 항상성을 최적으로 복원하기 위한 특정한 용량 범위이다.
- <61> 본 발명은 또한 환자에서 망막 변성 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서 MPAC의 용도를 제공한다.
- <62> 본 발명의 바람직한 작용제는 1 번 위치에 하나 이상의 질소 원자 및 8 번 위치에 하이드록시 또는 머캅토 그룹을 갖는 2 개 이상의 축합된 6-원 고리를 포함한다. 본 발명의 작용제들은 집합적으로 금속 단백질 감소 화합물 또는 MPAC로서 지칭되며 하기의 성질들 중 하나 이상을 갖는다: 이온투과담체로서 작용하고(즉 금속을 세포 내로 포착하여 전달한다), 금속 결합제이며, 혈액 뇌 장벽(BBB)을 가로지르고, 감소된 세포 독성을 나타내며, 아밀로이드형 단백질 침착물, 응집체 또는 플라크를 용해 또는 붕괴시킬 수 있고, 수성 환경에서 안정하다. 바람직하게는, 상기 작용제들은 상기 나타난 성질들 중 2 개 이상, 3 개 이상 또는 4 개 이상 또는 5 개 이상을 갖는다.
- <63> 특히 유용한 화합물은 하기에 추가로 정의되며, 표 8의 화합물들, 예를 들어 PB-1033, PB-1076, PB-1085, PB-1120, PB-1127, PB-1135, PB-1149, PB-1151, PB-1160 및 PB-1168, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 유도체 또는 작용성 증가물을 포함한다. PB-1033이 특히 유용하지만 본 발명은 그렇게 제한되지 않는다.
- <64> 이에 관하여, 본 발명은 연령 관련 황반 변성(AMD) 환자의 치료 방법을 고려하며, 상기 방법은 상기 환자에게 망막 드루젠 중의 금속을 AMD의 증상을 개선시키는 수준으로 감소시키기에 유효한 양의 PB-1033 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 유도체 또는 작용성 증가물을 투여함을 포함한다.
- <65> 본 발명은 또한 환자에서 망막 드루젠으로부터의 금속 수준을 감소시켜 연령 관련 황반 변성(AMD)의 증상을 개선시키는 방법을 고려하며, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 PB-1033 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 유도체 또는 증가물을 투여함을 포함한다.
- <66> PB-1033의 약학적으로 허용 가능한 화학적 유도체 또는 작용성 증가물의 예로는 표 8의 화합물들, 예를 들어 PB-1076, PB-1085, PB-1120, PB-1127, PB-1135, PB-1149, PB-1151, PB-1160 및 PB-1168, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 유도체 또는 작용성 증가물이 있다. 금속의 예로는 아연과 구리가 있다.
- <67> 따라서, 본 발명의 몇몇 유용한 작용제는 하기 화학식 I의 화합물, 그의 염, 수화물, 용매화물, 유도체, 전구약

물, 토오토머 및/또는 이성체에 의해 포함된다:

화학식 I



<68>

<69>

상기 식에서,

<70>

R은 O 또는 S이고;

<71>

R^1 은 독립적으로 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐; 임의로 치환된 알킬닐; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로사이클릴; 산화방지제; 표적화 부분; CN; 할로; CF_3 ; SO_3H ; 및 OR^2 , SR^2 , SOR^2 , SO_2R^2 , NR^2R^3 , $(CH_2)_nNR^2R^3$, $HCNOR^2$, $HCNNR^2R^3$, $CONR^2R^3$, $CSNR^2R^3$, $NCOR^2$, $NCSR^2$, COR^2 , CO_2R^2 , CSR^2 및 $SO_2NR^2R^3$ 중에서 선택되고, 여기에서 R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알킬닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 산화방지제 및 표적화 부분 중에서 선택되며, n은 1 내지 10의 정수이고;

<72>

X는 독립적으로 CH, CO, N 및 NH 중에서 선택되고;

<73>

Z는 독립적으로 CH, CO, N, NH 및 O 중에서 선택되고;

<74>

Y는 독립적으로 존재하지 않거나 또는 상기가 결합된 고리와 함께 5- 또는 6-원의 임의로 치환된 아릴 또는 5- 또는 6-원의 임의로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하고;

<75>

m은 1 내지 3의 정수이고;

<76>

p는 1 내지 4의 정수이나; 단


<77>

(i) X 및 Z 중 하나 이상은 CH 이외의 것이고;

<78>

(ii) 상기 화합물의 판귀는 또는 토오토머는 제외한다, 즉 R이 O이고, 7 번 위치의 R^1 이 OH이고, X가 CH이고 Y



가 존재하지 않을 때, Z는 가 아니다.

<79>

바람직하게는 R은 O이다.

<80>

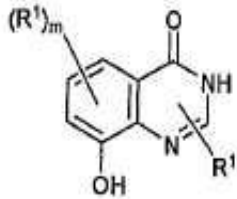
또한 R^1 은 바람직하게는 할로, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 알킬, OR^2 , SR^2 , $(CH_2)_nNR^2R^3$, $CONR^2R^3$ 및 $NCOR^2$ 이고, 이때 n, R^2 및 R^3 은 상기 정의한 바와 같다. 보다 바람직하게는 R^1 은 불소; 요오드; 염소; 임의로 치환된 페닐, 예를 들어 4-할로페닐, 예를 들어 4-플루오로페닐 또는 4-클로로페닐; 1 내지 4 개의 질소 원자를 함유하는 임의로 치환된 불포화된 3 내지 6원 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들어 이미다졸릴 또는 피리디닐; 1 내지 4 개의 질소 원자를 함유하는 임의로 치환된 포화된 3 내지 6-원 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들어 이미다졸리디닐 또는 피페라지닐; 1 내지 2 개의 산소 원자 및 1 내지 3 개의 질소 원자를 함유하는 임의로 치환된 포화된 3 내지 6-원 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들어 모폴리닐; 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, 예를 들어 메틸 또는 에틸, 임의로 치환된 C_{2-6} 사이클로알킬, 예를 들어 사이클

로프로필; 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시; 임의로 치환된 티오; $CH_2NR^4R^5$ (이때 R^4 및 R^5 는 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬 중에서 선택된다); 또는 $CONH(CH_2)_2R^6$ (이때 R^6 은 임의로 치환된 헤테로사이클릴이다)이다.

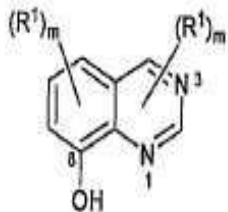
<81> Y는 바람직하게는 임의로 치환된 페닐; 1 내지 4 개의 질소 원자를 함유하는 임의로 치환된 불포화된 5- 또는 6-원 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들어 이미다졸릴 또는 피리디닐; 또는 1 내지 2 개의 산소 원자 및 1 내지 3 개의 질소 원자를 함유하는 임의로 치환된 포화된 5 또는 6-원 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들어 모폴리닐이다.

<82> 바람직한 할로 그룹은 염소이나 다른 할로겐 원자들도 본 발명에 포함된다.

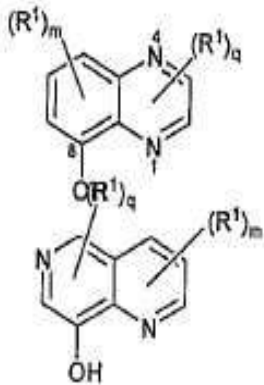
<83> 화학식 I 화합물의 예시적인 부류들은 하기와 같다:



<84> 8-하이드록시-4(3H)-퀴나졸리논

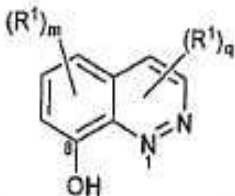


<85> 8-하이드록시-퀴나졸린

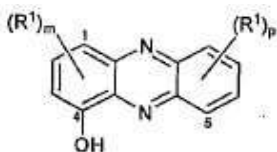


8-하이드록시-퀴녹살린

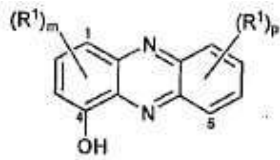
[1,6]나프티리딘-8-올



<87> 9-하이드록시피리미도[1,6-a]피리미딘-4-온

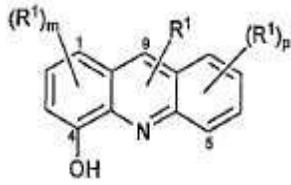


<88> 8-하이드록시-신놀린



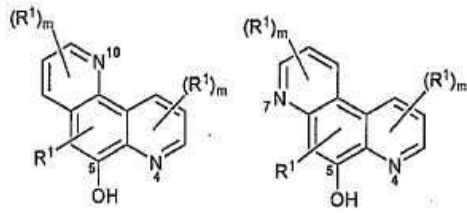
<89>

6-하이드록시-페나진



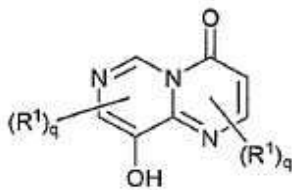
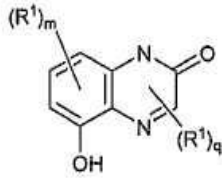
<90>

4-하이드록시-아크리딘



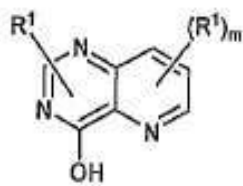
<91>

4,7(4,10)-펜안트롤린-5-올



<92>

9-하이드록시피리도[1,2-a]피리미딘-4-온



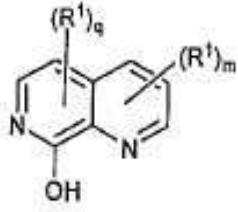
<93>

피리도[3,2-d]피리미딘-4-올

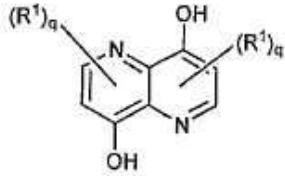


<94>

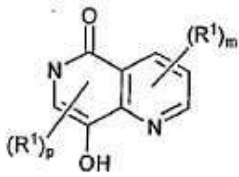
피리도[2,3-d]피리다진-8-올



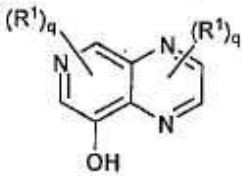
<95> [1,7]나프티리딘-8-올



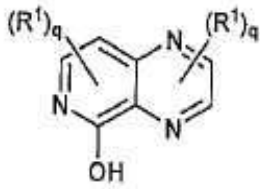
<96> [1,5]나프티리딘-4,8-다이올



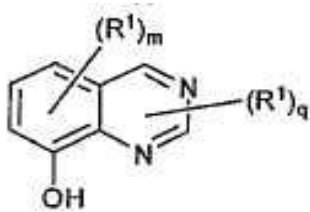
<97> [1,5]나프티리딘-8-올



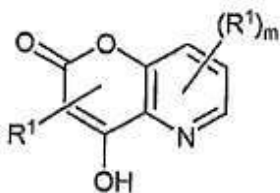
<98> 피리도[3,4-b]피라진-8-올



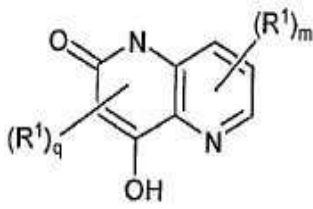
<99> 피리도[3,4-b]피라진-5-올



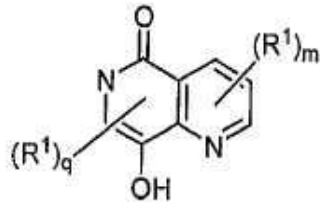
<100> 피리돌[4,3-d]피리미딘-8-올



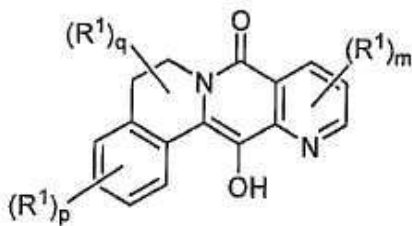
<101> 4-하이드록시-4a,8a-다이하이드로-피라노[3,2,b]피리딘-2-온



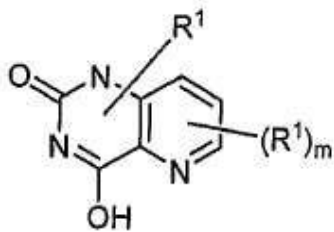
<102> 8-하이드록시-6H-[1,6]나프티리딘-5-온



<103> 8-하이드록시-6H-[1,6]나프티리딘-5-온



<104> 다이벤조[a,g]퀴놀리진-8-온

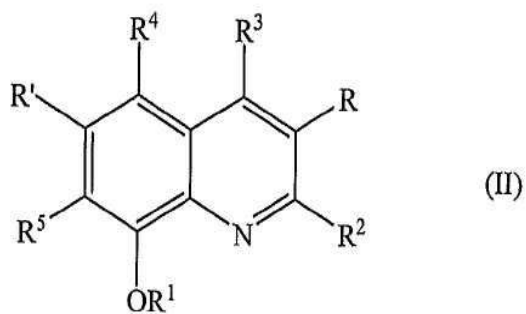


<105> 4-하이드록시-1H-피리도[3,2-d]피리딘-2-온

<106> 상기에서, R^1 , m , n 및 p 는 상기 정의한 바와 같고 q 는 1 또는 2의 정수이다.

<107> 상기 화합물들은 또한 하기 화학식 II에 포함되는 화합물들, 그의 염, 수화물, 용매화물, 유도체, 전구약물, 토 오토머 및/또는 이성체와 같은 보다 일반적인 화합물 그룹의 일부를 형성한다:

화학식 II



<108>

<109> 상기 식에서,

<110> R^1 은 H 또는 할로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 아릴, 임의

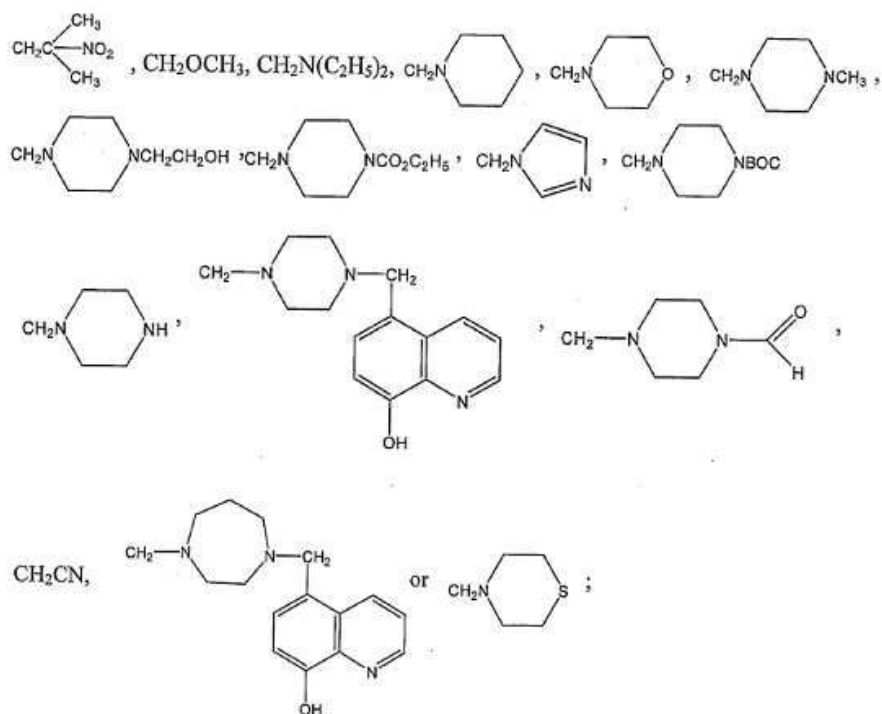
로 치환된 헤테로사이클릴, 산화방지제 또는 표적화 부분이고;

<111> R^2 는 H; 임의로 치환된 알킬; 임의로 치환된 알케닐; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로사이클릴; 임의로 치환된 알콕시; 산화방지제; 표적화 부분; COR^6 또는 CSR^6 (여기에서 R^6 은 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 하이드록시, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 산화방지제, 표적화 부분, OR^7 , SR^7 또는 NR^7R^8 이고, 이때 R^7 및 R^8 은 동일하거나 상이하며 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴 중에서 선택된다); CN ; $(CH_2)_nNR^9R^{10}$, $HCNOR^9$ 또는 $HCNNR^9R^{10}$ (여기에서 R^9 및 R^{10} 은 동일하거나 상이하며 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴 중에서 선택되고, n은 1 내지 4이다); OR^{11} , SR^{11} 또는 $NR^{11}R^{12}$ (여기에서 R^{11} 및 R^{12} 는 동일하거나 상이하며 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴 중에서 선택되거나 또는 함께 임의로 치환된 헤테로사이클릴을 형성한다); 또는 $SO_2NR^{13}R^{14}$ (여기에서 R^{13} 및 R^{14} 는 동일하거나 상이하며 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴 중에서 선택된다)이고;

<112> R^3 , R^4 , R^5 , R 및 R'는 동일하거나 상이하며 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 아실, 하이드록시, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 티오, 임의로 치환된 설포닐, 임의로 치환된 설피닐, 임의로 치환된 설포닐아미노, 할로, SO_3H , 아민, CN , CF_3 , 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 산화방지제 및 표적화 부분 중에서 선택되나; 단

<113> (a) R^1 내지 R^3 , R 및 R'가 H일 때, R^4 는 Cl 또는 I가 아니고 R^5 는 I가 아니며;

<114> (b) R^1 내지 R^3 , R, R' 및 R^5 가 H일 때, R^4 는 CHO, $CHOHCCl_3$,



<115>

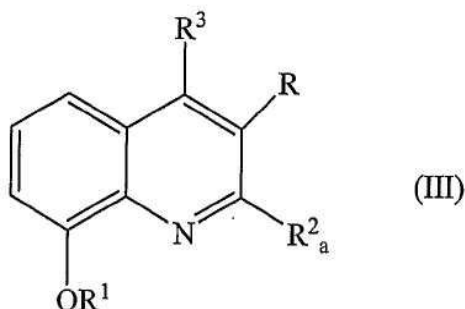
<116> 가 아니고;

<117> (c) R^1 , R^5 , R' 및 R이 H이고, R^2 가 CO_2H 이고, R^3 이 OH일 때, R^4 는 브로모, 메틸, 페닐, 하이드록시메틸 또는 트라이플루오로메틸이 아니고;

- <118> (d) R^1 , R^4 , R^5 및 R이 H이고, R^2 가 CO_2H 이고 R^3 이 OH일 때, R'는 브로모, 요오도, 메틸, 페닐, 프로필, 펜에틸, 헵틸, 벤질아미노메틸, 3-아미노프로필, 3-하이드록시프로필, 4-메톡시페닐, 3-메틸페닐, 4-클로로페닐, 3,4-다이클로로페닐, 피리딘-3-일, 퓨로-2-일, 4-클로로페닐, 3,4-다이클로로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 2-메톡시페닐 또는 피페리딘-2-일이 아니고;
- <119> (e) R^1 , R^4 , R 및 R'가 H이고, R^2 가 CO_2H 이고, R^3 이 OH일 때, R^5 는 페닐, 3-하이드록시프로필, 펜에틸, 3-아미노프로프-1-일 또는 헥스-1-일이 아니고;
- <120> (f) R^1 , R^4 , R' 및 R^5 가 H이고, R^2 가 CO_2H 이고, R^3 이 OH일 때, R은 N-모폴리노메틸, 브로모 또는 페닐이 아니고;
- <121> (g) R^1 , R 및 R'가 H이고, R^2 가 CO_2H 이고, R^3 이 OH일 때, R^4 및 R^5 는 클로로가 아니고;
- <122> (h) R^1 , R^4 및 R'가 H이고, R^2 가 CO_2H 이고, R^3 이 OH일 때, R 및 R^5 는 브로모가 아니고;
- <123> (i) R^1 , R, R' 및 R^5 가 H이고, R^2 가 CO_2Me 이고, R^3 이 OH일 때, R^4 는 하이드록시메틸, 페닐 또는 브로모가 아니고;
- <124> (j) R^1 , R, R^4 및 R^5 가 H이고, R^2 가 CO_2Me 이고, R^3 이 OH일 때, R'는 4-메톡시페닐, 3-메틸페닐, 피리딘-3-일, 벤질, 브로모, 4-클로로페닐, 3,4-다이클로로페닐, 3-하이드록시프로필 또는 3-3급-부톡시카보닐아미노프로필이 아니고;
- <125> (k) R^1 , R, R^4 및 R'가 H이고, R^2 가 CO_2Me 이고, R^3 이 OH일 때, R^5 는 페닐 또는 3-3급-부톡시카보닐아미노프로프-1-일이 아니고;
- <126> (l) R^1 , R, R^4 , R' 및 R^5 가 H이고, R^2 가 CO_2Me 일 때, R^3 는 톨루엔-4-설폰아미노, 피페라진-1-일, 모폴린-1-일, 피페리딘-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 3-벤조아미노프로프-1-일, 펜에틸, 3-3급-부톡시카보닐아미노프로필, 3-하이드록시프로필, 아미노 또는 헥스-1-일이 아니고;
- <127> (m) R^1 , R^4 , R' 및 R^5 가 H이고, R^2 가 CO_2Na 이고 R^3 이 OH일 때, R은 페닐이 아니고;
- <128> (n) R^1 , R, R^4 , R' 및 R^5 가 H이고, R^2 가 CO_2H 일 때, R^3 는 페닐, 4-클로로페닐, 펜에틸, 3-하이드록시프로필, 아미노, 모폴린-1-일, 피페리딘-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 톨루엔-4-설폰아미노, 3-벤조아미노프로프-1-일, 아미노프로프-1-이닐, 헥스-1-일, 5-하이드록시펜트-1-일, 피페라진-1-일 또는 2-(1-피페라지닐)피리미디닐이 아니고;
- <129> (o) R^1 , R' 및 R이 H이고, R^2 가 CO_2Me 이고, R^3 이 OH일 때, R^4 및 R^5 는 클로로가 아니고;
- <130> (p) R^1 , R^4 , R' 및 R^5 가 H이고, R^2 가 CO_2Me 이고, R^3 이 OH일 때, R은 브로모가 아니고;
- <131> (q) R^1 , R' 및 R^4 가 H이고, R^2 가 CO_2Me 이고 R^3 이 OH일 때, R 및 R^5 는 브로모가 아니고;
- <132> (r) R^1 , R, R^3 , R' 및 R^5 가 H이고, R^2 가 CO_2H 일 때, R^4 는 페닐, 4-클로로페닐 또는 페닐에틸이 아니고;
- <133> (s) R^1 , R^5 , R', R^4 , R^3 및 R이 H일 때, R^2 는 2H-테트라졸-1-일이 아니고;
- <134> (t) R^1 , R^5 , R^4 및 R이 H이고, R^2 가 CO_2H 이고 R^3 이 OH일 때, R'는 3,5-다이클로로페닐 또는 4-플루오로페닐이 아니고;
- <135> (u) R^1 내지 R^5 , R 및 R' 중 하나 이상이 H 이외의 것이다.
- <136> 화학식 II의 유용한 화합물들은 하기와 같다:

<137> (i)

화학식 III



<138>

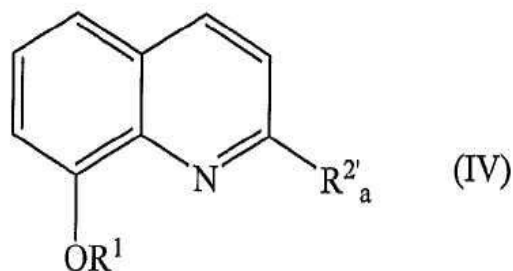
<139> 상기 식에서,

<140> R, R¹ 및 R³은 상기 화학식 II에서 정의한 바와 같고;

<141> R²ₐ는 H; 임의로 치환된 C₁-₆ 알킬; 임의로 치환된 C₁-₆ 알케닐; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로사이클릴; 산화방지제; 표적화 부분; CORₐ⁶ 또는 CSRₐ⁶(여기에서 Rₐ⁶은 H, 임의로 치환된 C₁-₆ 알킬, 임의로 치환된 C₂-₆ 알케닐, 하이드록시, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 또는 ORₐ⁷, SRₐ⁷ 또는 NRₐ⁷Rₐ⁸이고, 이때 Rₐ⁷ 및 Rₐ⁸은 동일하거나 상이하며 H, 임의로 치환된 C₁-₆ 알킬, 임의로 치환된 C₂-₆ 알케닐, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴 중에서 선택된다); CN; CH₂NRₐ⁹Rₐ¹⁰, HCNORₐ⁹ 또는 HCNNRₐ⁹Rₐ¹⁰(여기에서 Rₐ⁹ 및 Rₐ¹⁰은 동일하거나 상이하며 H, 임의로 치환된 C₁-₆ 알킬, 임의로 치환된 C₂-₆ 알케닐, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴 중에서 선택된다); ORₐ¹¹, SRₐ¹¹ 또는 NRₐ¹¹Rₐ¹²(여기에서 Rₐ¹¹ 및 Rₐ¹²는 동일하거나 상이하며 H, 임의로 치환된 C₁-₆ 알킬, 임의로 치환된 C₂-₆ 알케닐, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴 중에서 선택되거나 또는 함께 임의로 치환된 헤테로사이클릴을 형성한다); 또는 SO₂NRₐ¹³Rₐ¹⁴(여기에서 Rₐ¹³ 및 Rₐ¹⁴는 동일하거나 상이하며 H, 임의로 치환된 C₁-₆ 알킬, 임의로 치환된 C₂-₆ 알케닐, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴 중에서 선택된다)이다.

<142> 바람직한 화학식 III의 화합물은 하기와 같다:

화학식 IV



<143>

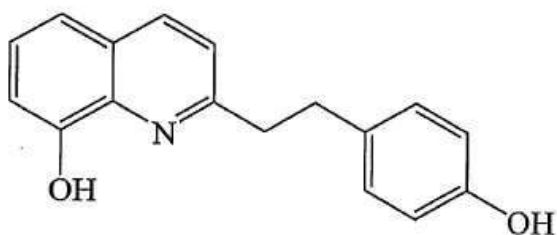
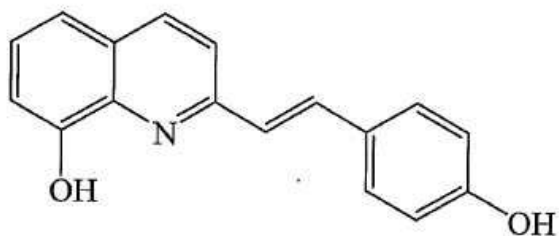
<144> 상기 식에서,

<145> R¹은 상기 화학식 II에서 정의한 바와 같고;

<146> $R_a^{2'}$ 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이다.

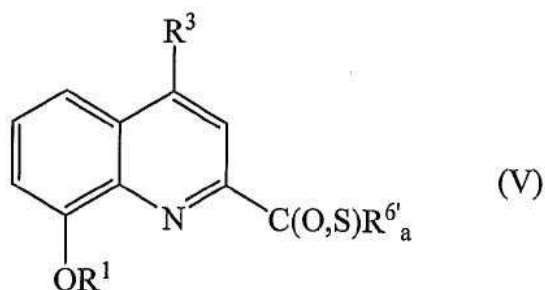
<147> 화학식 IV는 산화방지제 부분이 산화전(prooxidative) 환경, 즉 하이드록시 라디칼에의 노출로 금속 결합 성질이 향상된 분자를 생성시키는 방식으로 8-하이드록시퀴놀린의 C2 위치에 결합한 화합물을 나타낼 수 있다.

<148> 전형적인 예를 하기에 나타낸다:



<149>

화학식 V



<150>

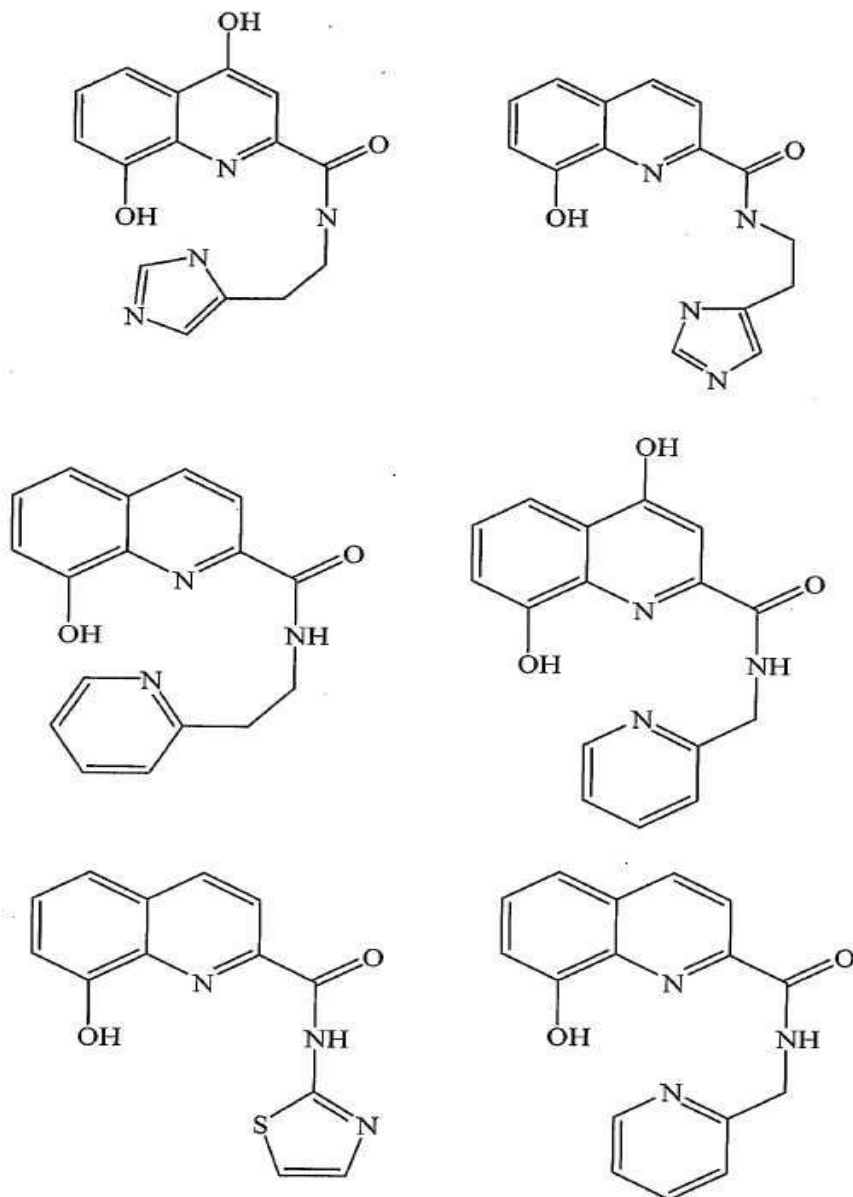
<151> 상기 식에서,

<152> R^1 및 R^3 은 상기 화학식 II에서 정의한 바와 같고;

<153> $R_a^{6'}$ 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 하이드록시, $OR_a^{7'}$, $SR_a^{7'}$, $N_2R_a^{7'}R_a^{8'}$ 또는 $NR_a^{7'}R_a^{8'}$ 이고, 이때 $R_a^{7'}$ 및 $R_a^{8'}$ 는 동일하거나 상이하며 H, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴 중에서 선택된다.

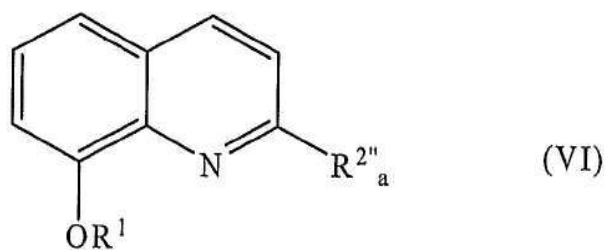
<154> 화학식 V는 막 투과성은 유지하면서 용해도를 일반적으로 상승시키도록 친수성 아미드 부분이 8-하이드록시퀴놀린의 C2 위치에 결합된 화합물을 나타낸다.

<155> 전형적인 예를 하기에 나타낸다:



<156>

화학식 VI



<157>

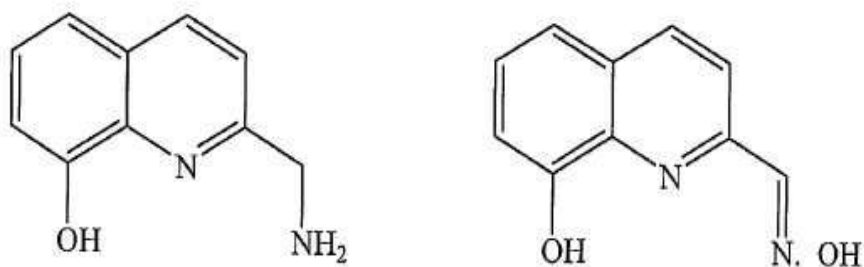
<158> 상기 식에서,

<159> R^1 은 상기 화학식 II에서 정의한 바와 같고;

<160> $R^{2''}$ 은 CN ; $CH_2NR^{9'}R^{10'}$, $HCNOR^{9'}$ 또는 $HCNNR^{9'}R^{10'}$ 이고, 이때 $R^{9'}$ 및 $R^{10'}$ 는 동일하거나 상이하며 H, 임의로 치

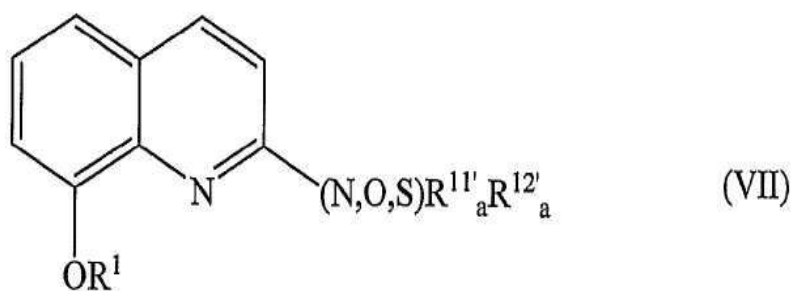
환된 C₁₋₆ 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴 중에서 선택된다.

<161> 전형적인 예를 하기에 나타낸다:



<162>

화학식 VII



<163>

<164>

상기 식에서,

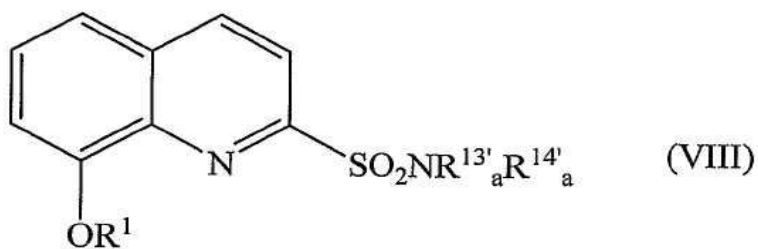
<165>

R¹은 상기 화학식 II에서 정의한 바와 같고;

<166>

R¹¹'ₐ 및 R¹²'ₐ는 동일하거나 상이하며 H, 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 임의로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴 중에서 선택되거나 또는 함께 임의로 치환된 헤테로사이클릴을 형성한다.

화학식 VIII



<167>

<168>

상기 식에서,

<169>

R¹은 상기 화학식 II에서 정의한 바와 같고;

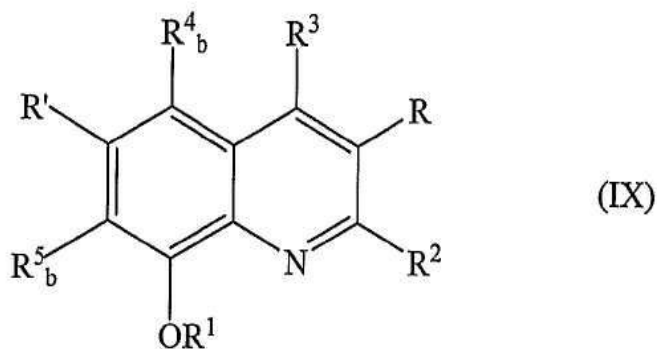
<170>

R¹³'ₐ 및 R¹⁴'ₐ는 동일하거나 상이하며 H, 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 임의로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴 중에서 선택된다.

<171>

(ii)

화학식 IX



<172>

<173>

상기 식에서,

<174>

R^1 , R' , R , R^2 및 R^3 은 상기 화학식 II에서 정의한 바와 같고;

<175>

R_b^4 및 R_b^5 는 동일하거나 상이하며 H; 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐; 할로; CN; CF_3 ; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로사이클릴; 산화방지제; 표적화 부분; SO_3H ; $SO_2NR_a^{13}R_a^{14}$ (여기에서 R_a^{13} 및 R_a^{14} 는 상기 화학식 III에서 정의한 바와 같다); 또는 OR_b^{15} , SR_b^{15} , $SO_2R_b^{15}$, $CONR_b^{15}R_b^{16}$ 또는 $NR_b^{15}R_b^{16}$ 이고, 이때 R_b^{15} 및 R_b^{16} 은 동일하거나 상이하며 H, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 임의로 치환된 C_{1-6} 아실, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴 중에서 선택되며,

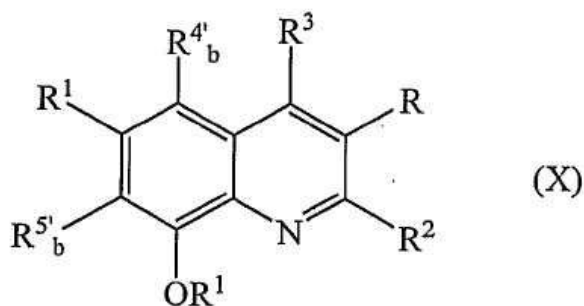
<176>

상기 정의한 바와 같은 단서조항 (a) 내지 (c), (e), (g), (h), (l), (k), (o), (q), (r) 및 (u)를 포함한다.

<177>

화학식 IX의 유용한 화합물들은 하기와 같다:

화학식 X



<178>

<179>

상기 식에서,

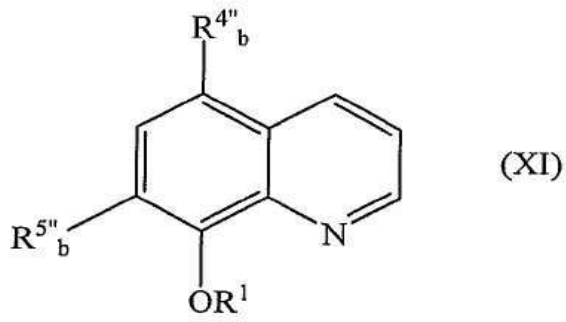
<180>

R^1 , R' , R , R^2 및 R^3 은 상기 화학식 II에서 정의한 바와 같고;

<181>

$R_b^{4'}$ 및 $R_a^{5'}$ 는 상기 화학식 IX에서 정의한 바와 같으나, 단 하나 이상은 할로이고, 상기 정의된 단서조항 (a), (c), (g), (h), (i), (o), (q) 및 (u)를 포함한다.

화학식 XI



<182>

<183>

상기 식에서,

<184>

R¹은 상기 화학식 II에서 정의한 바와 같고;

<185>

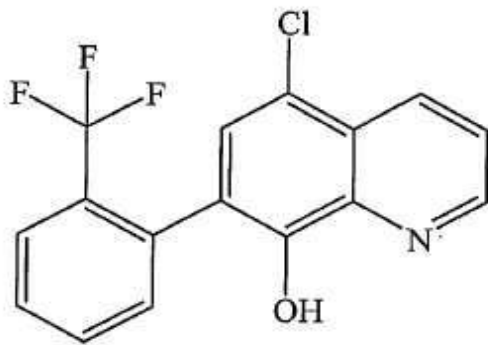
R⁴ᵇ는 H 또는 할로이오;

<186>

R⁵ᵇ는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이다.

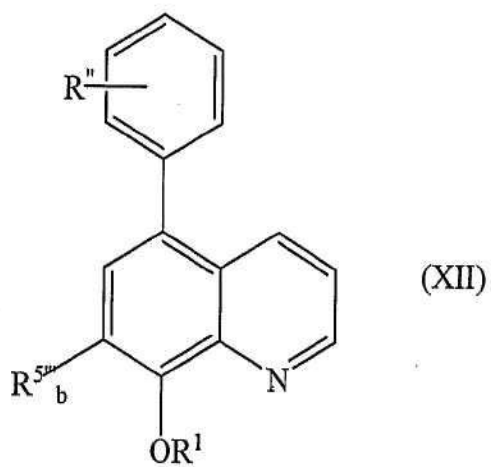
<187>

전형적인 예를 하기에 나타낸다.



<188>

화학식 XII

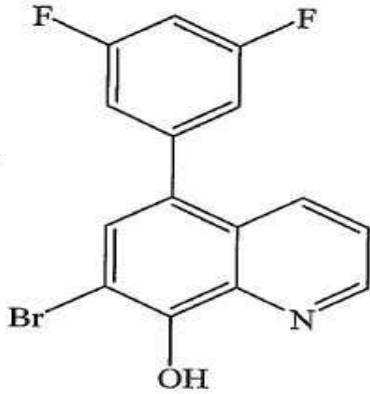


<189>

<190>

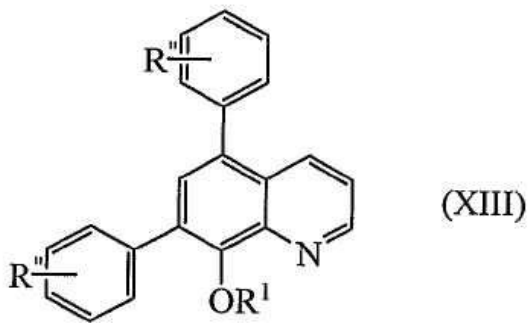
상기 식에서,

- <191> R^1 은 상기 화학식 II에서 정의한 바와 같고;
- <192> R'' 는 C_{1-6} 알콕시, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{1-6} 할로알킬이고;
- <193> $R^{5''}$ 는 H 또는 할로이다.
- <194> 전형적인 예를 하기에 나타낸다.



<195>

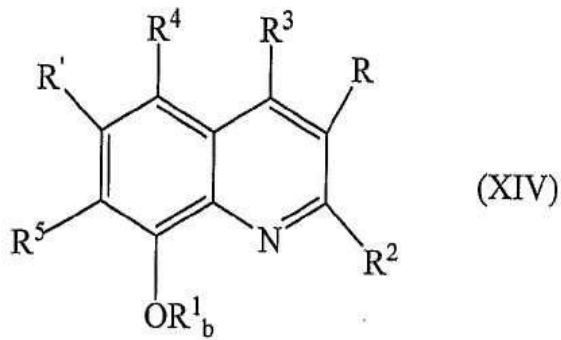
화학식 XIII



<196>

- <197> 상기 식에서,
- <198> R^1 은 상기 화학식 II에서 정의한 바와 같고,
- <199> R'' 는 상기 화학식 XIII에서 정의한 바와 같다.

화학식 XIV



<200>

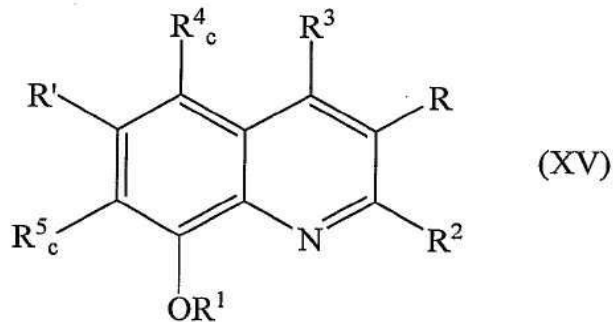
<201> 상기 식에서,

<202> R^2 내지 R^5 , R 및 R'는 상기 화학식 II에서 정의한 바와 같고;

<203> $R^{1''}$ 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴 아실, C_{1-6} 알킬 아실 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이다.

<204> (iii) 하기 화학식 XV의 화합물, 그의 염, 수화물, 용매화물, 유도체, 전구약물, 토오토머 및/또는 이성체:

화학식 XV



<205>

<206> 상기 식에서,

<207> R^1 , R^2 , R^3 , R 및 R'는 화학식 II에서 정의한 바와 같고;

<208> R^4_c 및 R^5_c 중 하나 이상은 할로이고 다른 것은 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 아실, 하이드록시, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 티오, 임의로 치환된 설포닐, 임의로 치환된 설피닐, 임의로 치환된 설포닐아미노, SO_3H , 아민, CN, CF_3 , 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 산화방지제 및 표적화 부분 중에서 선택되나,

<209> (a) R^1 내지 R^3 , R 및 R'가 H일 때, R^4_c 는 클로로 또는 요오도가 아니고 R^5_c 는 요오도가 아니며;

<210> (b) R^1 , R^5_c , R' 및 R이 H이고, R^2 가 CO_2H 이고, R^3 이 OH일 때, R^4_c 는 브로모가 아니고;

<211> (c) R^1 , R 및 R'가 H이고, R^2 가 CO_2H 이고, R^3 이 OH일 때, R^4_c 및 R^5_c 는 클로로가 아니고;

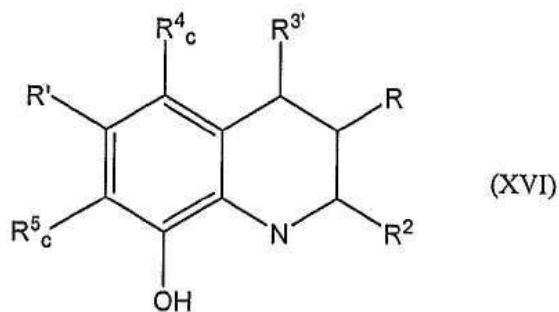
<212> (d) R^1 , R^4_c 및 R'가 H이고, R^2 가 CO_2H 또는 CO_2Me 이고, R^3 이 OH일 때, R 및 R^5_c 는 브로모가 아니고;

<213> (e) R^1 , R, R' 및 R^5_c 가 H이고, R^2 가 CO_2Me 이고, R^3 이 OH일 때, R^4_c 는 브로모가 아니고;

<214> (f) R^1 , R 및 R'가 H이고, R^2 가 CO_2Me 이고, R^3 이 OH일 때, R^4_c 및 R^5_c 는 클로로가 아니다.

<215> 화학식 XV의 바람직한 화합물은 하기와 같다:

화학식 XVI



<216>

<217> 상기 식에서,

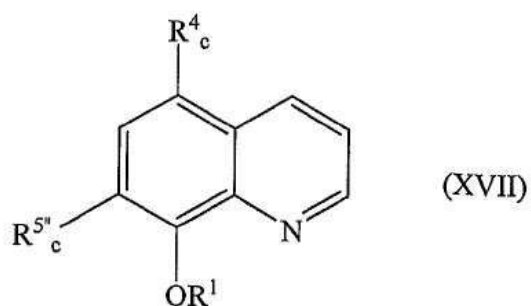
<218> R^2 , R, R', R^4_c 및 R^5_c 는 화학식 XVI에서 정의한 바와 같고;

<219> R^3 은 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 티오, 임의로 치환된 설폰일, 임의로 치환된 설피닐, 임의로 치환된 설폰닐아미노, 할로, SO_3H , 아민, CN, CF_3 , 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 산화방지제 또는 표적화 부분이나, 단

<220> R, R^2 및 R^3 중 하나 이상은 H 이외의 것이다.

<221> 전형적인 예를 하기에 나타낸다:

화학식 XVII



<222>

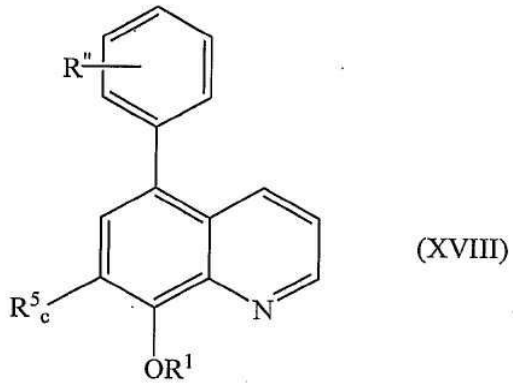
<223> 상기 식에서,

<224> R^1 은 화학식 II에서 정의한 바와 같고,

<225> R^4_c 는 화학식 XV에서 정의한 바와 같고,

<226> R^5_c 는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이다.

화학식 XVIII



<227>

<228>

상기 식에서,

<229>

R¹은 화학식 II에서 정의한 바와 같고,

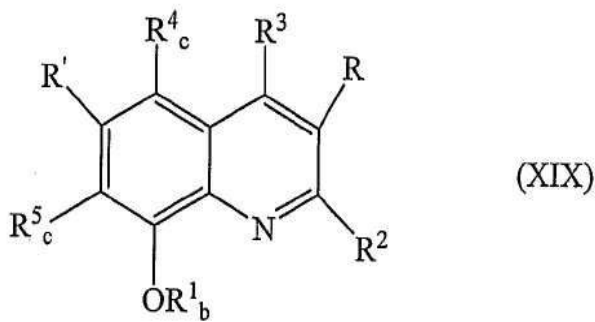
<230>

R⁵c는 화학식 XV에서 정의한 바와 같고,

<231>

R''는 화학식 XII에서 정의한 바와 같다.

화학식 XIX



<232>

<233>

상기 식에서,

<234>

R², R³, R 및 R'는 화학식 II에서 정의한 바와 같고,

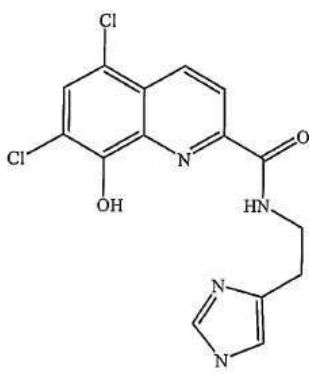
<235>

R⁴c 및 R⁵c는 화학식 XV에서 정의한 바와 같고,

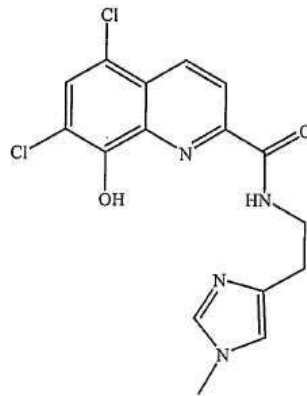
<236>

R¹b는 화학식 XII에서 정의한 바와 같다.

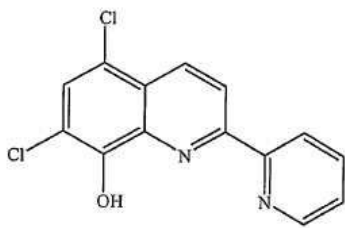
<237> 본 발명에서 고려되는 화합물들의 다른 예에는 하기의 것들이 포함된다:



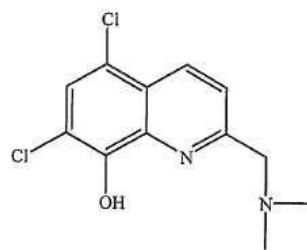
PBT 1038



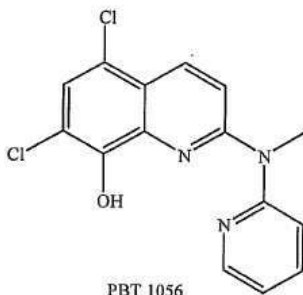
PBT 1050



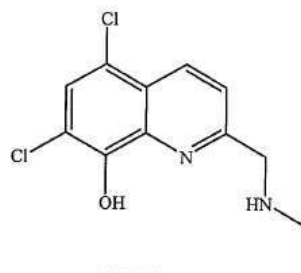
PBT 1052



PBT 1033

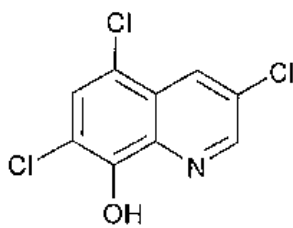


PBT 1056

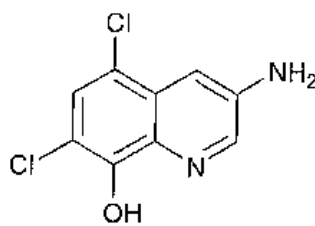


PBT 1051

<238>



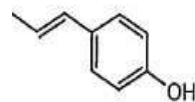
PBT 1058



PBT 1060

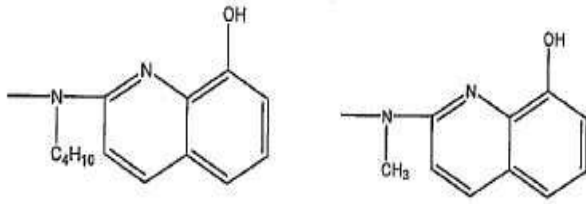
<239>

<240> 본 발명은 또한 하기의 단서조항을 갖는 화학식 II의 화합물인 화학식 XX의 화합물을 제공한다:



<241> (a) R^1 및 R^3 내지 R^5 , R 및 R'가 H일 때, R^2 는 H, 메틸, , CO_2H , CN, $CONCH_2CO_2H$, $COCH_3$,

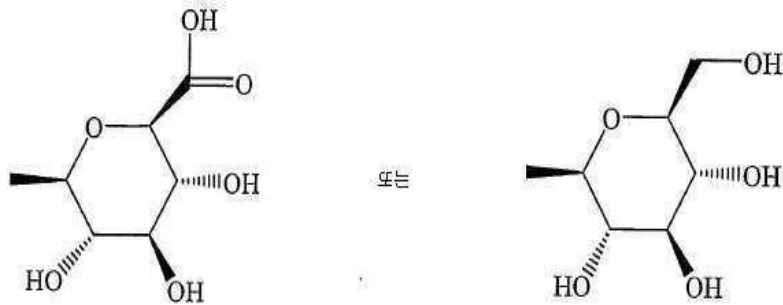
CH_2NH_2 , CNOH , (피리드-2-일), 2-하이드록시페닐, CHNNH_2 , NH -(피리드-2-일),



또는 SO_3H 가 아니고;

<242> (b) R^1 및 R^4 내지 R^7 이 H일 때, R^3 은 OH가 아니고 R^2 는 CO_2H 가 아니며;

<243> (c) R^1 내지 R^3 , R^6 및 R^7 이 H일 때, (i) R^5 가 I인 경우, R^4 는 Cl, SO_3H 또는 I가 아니고; (ii) R^5 가 H인 경우, R^4 는 SO_3H , NH_2 또는 Cl이 아니고; (iii) R^4 및 R^5 는 모두 Cl, Br 또는 CH_3 인 것은 아니고; (iv) R^2 내지 R^7 이 H



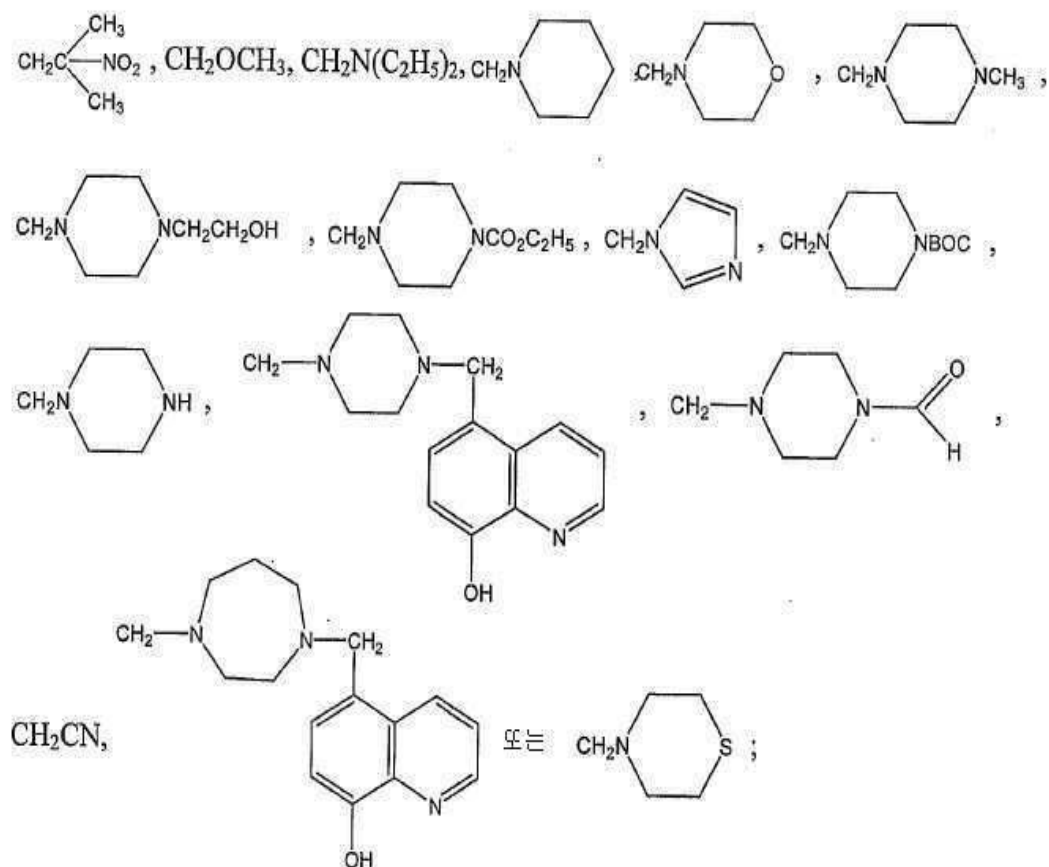
인 경우, R^1 은

가 아니고;

<244> (d) R^1 내지 R^3 , R 및 R' 가 H인 경우, R^4 는 Cl 또는 I가 아니고 R^5 는 I가 아니며;

<245>

(e) R1 내지 R³, R, R' 및 R⁵가 H일 때, R⁴는 CHO, CHOHCCl₃,



<246>

가 아니고;

<247>

(f) R^1 , R^5 , R' 및 R_g 가 H이고, R^2 가 CO_2H 이고, R^3 이 OH일 때, R^4 는 브로모, 메틸, 페닐, 하이드록시메틸 또는 트라이플루오로메틸이 아니고;

<248>

(g) R¹, R⁴, R⁵ 및 R이 H이고, R²가 CO₂H이고 R³이 OH일 때, R'는 브로모, 요오도, 메틸, 페닐, 프로필, 펜에틸, 헵틸, 벤질아미노메틸, 3-아미노프로필, 3-하이드록시프로필, 4-메톡시페닐, 3-메틸페닐, 4-클로로페닐, 3,4-다이클로로페닐, 피리딘-3-일, 퓨로-2-일, 4-클로로페닐, 3,4-다이클로로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 2-메톡시페닐 또는 피페리딘-2-일이 아니고;

<249>

(h) R^1 , R^4 , R 및 R' 가 H이고, R^2 가 CO_2H 이고, R^3 이 OH일 때, R^5 는 페닐, 3-하이드록시프로필, 펜에틸, 3-아미노프로판-1-일 또는 헥스-1-일이 아니고;

<250>

(i) R^1 , R^4 , R' 및 R^5 가 H이고, R^2 가 CO_2H 이고, R^3 이 OH일 때, R은 N-모폴리노메틸, 브로모 또는 페닐이 아니고;

<251>

(j) R^1 , R 및 R'가 H이고, R^2 가 CO₂H이고, R^3 이 OH일 때, R^4 및 R^5 는 클로로가 아니고;

<252>

(k) R^1 , R^4 및 R' 가 H이고, R^2 가 CO₂H이고, R^3 이 OH일 때, R 및 R^5 는 브로모가 아니고;

<253>

(1) R¹, R, R' 및 R⁵가 H이고, R²가 CO₂Me이고, R³이 OH일 때, R⁴는 하이드록시메틸, 페닐 또는 브로모가 아니고;

<254>

(m) R¹, R, R⁴ 및 R⁵가 H이고, R²가 CO₂Me이고, R³이 OH일 때, R'는 4-메톡시페닐, 3-메틸페닐, 피리딘-3-일, 벤질, 브로모, 4-클로로페닐, 3,4-다이클로로페닐, 3-하이드록시프로필 또는 3-급-부톡시카보닐아미노프로필이

아니고;

<255> (n) R^1 , R, R^4 및 R' 가 H이고, R^2 가 CO_2Me 이고, R^3 이 OH일 때, R^5 는 페닐 또는 3-3급-부톡시카보닐아미노프로프-1-일이 아니고;

<256> (o) R^1 , R, R^4 , R' 및 R^5 가 H이고, R^2 가 CO_2Me 일 때, R^3 는 톨루엔-4-설포닐아미노, 피페라진-1-일, 모폴린-1-일, 피페리딘-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 3-벤조일아미노프로프-1-일, 펜에틸, 3-3급-부톡시카보닐아미노프로필, 3-하이드록시프로필, 아미노 또는 헥스-1-일이 아니고;

<257> (p) R^1 , R^4 , R' 및 R^5 가 H이고, R^2 가 CO_2Na 이고 R^3 이 OH일 때, R은 페닐이 아니고;

<258> (q) R^1 , R, R^4 , R' 및 R^5 가 H이고, R^2 가 CO_2H 일 때, R^3 는 페닐, 4-클로로페닐, 펜에틸, 3-하이드록시프로필, 아미노, 모폴린-1-일, 피페리딘-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 톨루엔-4-설포닐아미노, 3-벤조일아미노프로프-1-일, 아미노프로프-1-이닐, 헥스-1-일, 5-하이드록시펜트-1-일, 피페라진-1-일 또는 2-(1-피페라지닐)피리미디닐이 아니고;

<259> (r) R^1 , R' 및 R이 H이고, R^2 가 CO_2Me 이고, R^3 이 OH일 때, R^4 및 R^5 는 클로로가 아니고;

<260> (s) R^1 , R^4 , R' 및 R^5 가 H이고, R^2 가 CO_2Me 이고, R^3 이 OH일 때, R은 브로모가 아니고;

<261> (t) R^1 , R' 및 R^4 가 H이고, R^2 가 CO_2Me 이고 R^3 이 OH일 때, R 및 R^5 는 브로모가 아니고;

<262> (u) R^1 , R, R^3 , R' 및 R^5 가 H이고, R^2 가 CO_2H 일 때, R^4 는 페닐, 4-클로로페닐 또는 페닐에틸이 아니고;

<263> (v) R^1 , R^5 , R' , R^4 , R^3 및 R이 H일 때, R^2 는 2H-테트라졸-1-일이 아니고;

<264> (w) R^1 , R^5 , R^4 및 R이 H이고, R^2 가 CO_2H 이고 R^3 이 OH일 때, R' 는 3,5-다이클로로페닐 또는 4-플루오로페닐이 아니고;

<265> (x) R^1 내지 R^5 , R 및 R' 중 하나 이상이 H 이외의 것이고;

<266> (y) R^1 내지 R^3 , R^5 , R' 및 R이 H일 때, R^4 는 클로로, NH_2 또는 SO_3H 가 아니고;

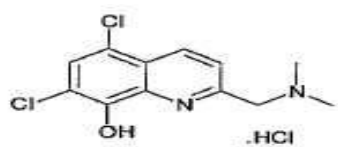
<267> (z) R^1 , R^3 내지 R^5 , R 및 R' 가 H일 때, R^2 는 CH_3 가 아니다.

<268> 바람직하게는, 본 발명은 하기의 단서조항을 갖는 화학식 Ic의 화합물을 제공한다:

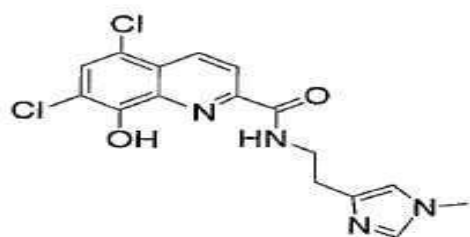
<269> (g) R^1 내지 R^3 , R 및 R' 가 H일 때, R^4_c 및 R^5_c 는 모두 클로로 또는 브로모인 것은 아니고;

<270> (h) R^1 내지 R^3 , R^5_c , R 및 R' 가 H일 때, R^4_c 는 클로로가 아니다.

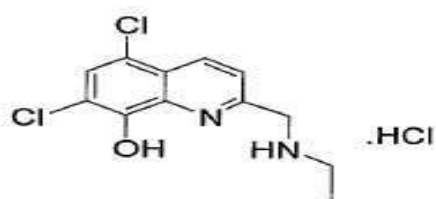
<271> 특히 바람직한 화합물은 일련의 소위 "PB"(또는 PBT) 화합물을 포함하며, 이들 중 일부는 예를 들어 하기와 같이 상기에 언급되어 있다:



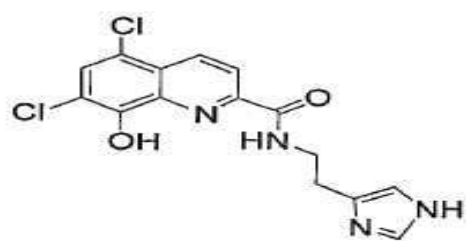
PB-1033



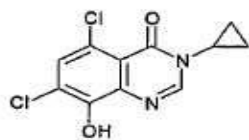
PB-1050



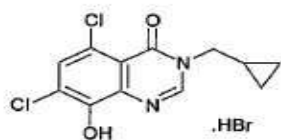
PB-1051



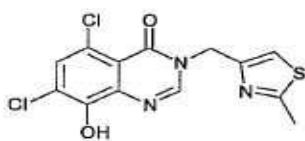
PB-1038



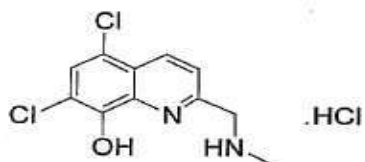
PB-1061



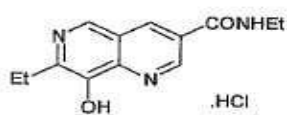
PB-1076



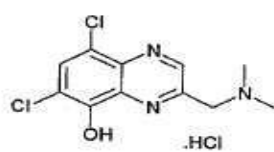
PB-1084



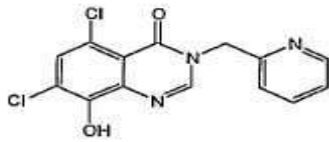
PB-1104



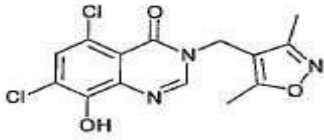
PB-1137



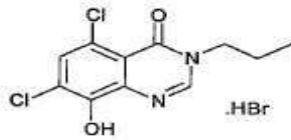
PB-1066



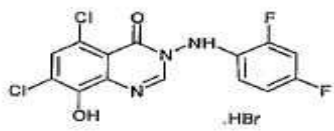
PB-1077



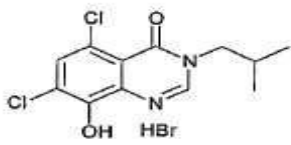
PB-1085



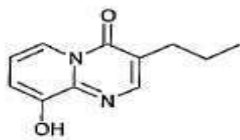
PB-1097



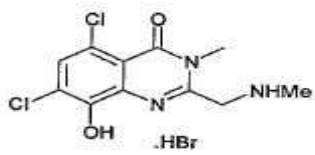
PB-1100



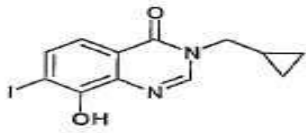
PB-1107



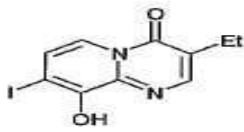
PB-1149



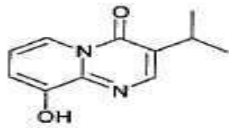
PB-1161



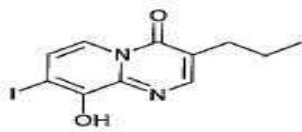
PB-1120



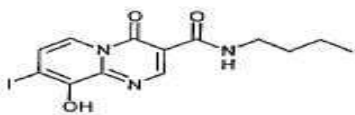
PB-1127



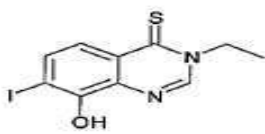
PB-1135



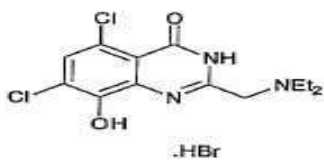
PB-1151



PB-1160

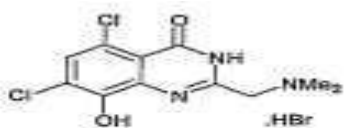


PB-1168

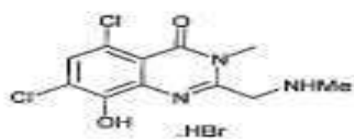


.HBr

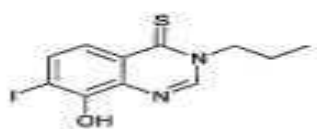
PB-1128



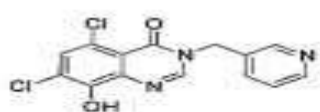
PB-1147



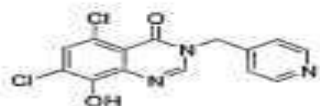
PB-1161



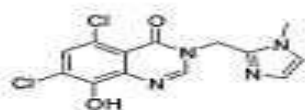
PB-1165



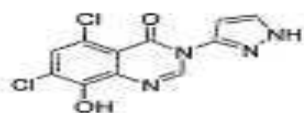
PB-1240



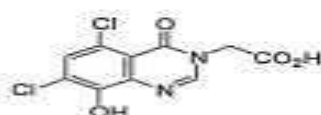
PB-1241



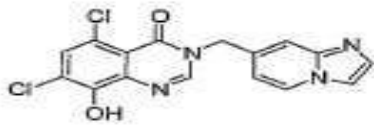
PB-1243



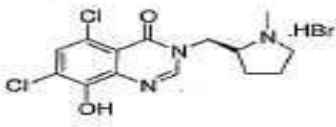
PB-1244



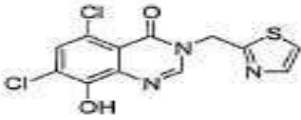
PB-1249



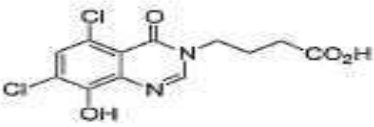
PB-1252



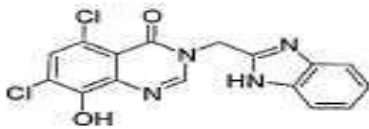
PB-1253



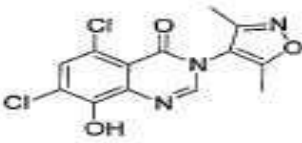
PB-1254



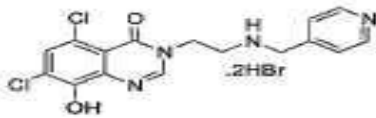
PB-1255



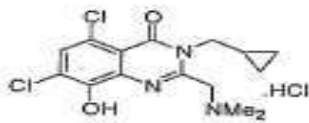
PB-1256



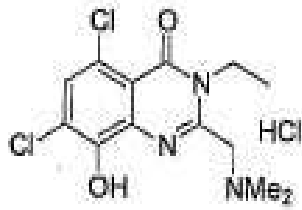
PB-1262



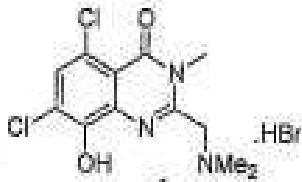
PB-1264



PB-1267



PB-1268



PB-1269

<278>

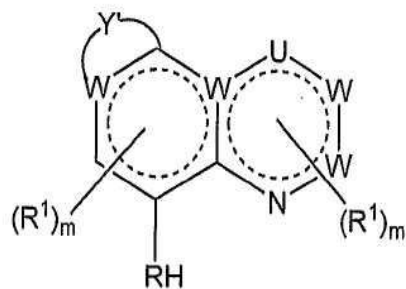
<279>

상기 화합물들 상의 8-하이드록실 또는 8-머캅토 그룹을 차단시켜 전구약물, 특히 에스터 전구약물을 형성시킬 수 있다. 상기 8-하이드록시 또는 8-머캅토는 상기 화합물들에 대한 주요 대사 부위를 나타내며; 글루쿠론산 또는 설페이트와의 접합은 즉시 분비되는 친수성 종들을 제공한다.

<280>

다른 유용한 화합물은 하기 화학식 XXI의 화합물을 포함한다:

화학식 XXI



(XXI)

<281>

<282>

상기 식에서,

<283>

R, R¹ 및 m은 화학식 I에 대해 정의한 바와 같고;

<284>

W는 CH, N 또는 NH이고;

<285>

U는 CH, CO 또는 N이고;

<286>

Y'는 상기가 결합된 고리와 함께 임의로 치환된 6원 N-함유 헤테로사이클릴을 형성한다.

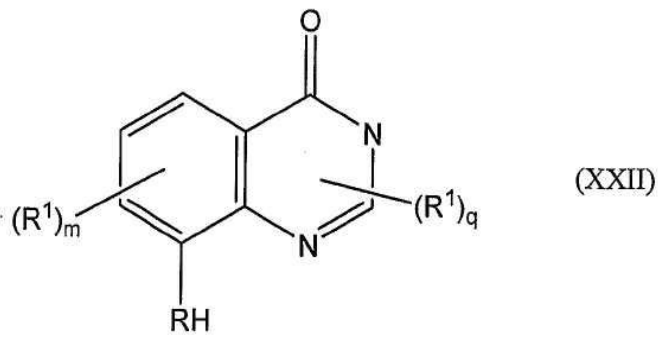
<287>

화학식 XXI의 바람직한 화합물은 하기와 같다:

<288>

(i)

화학식 XXII



<289>

<290>

상기 식에서,

<291>

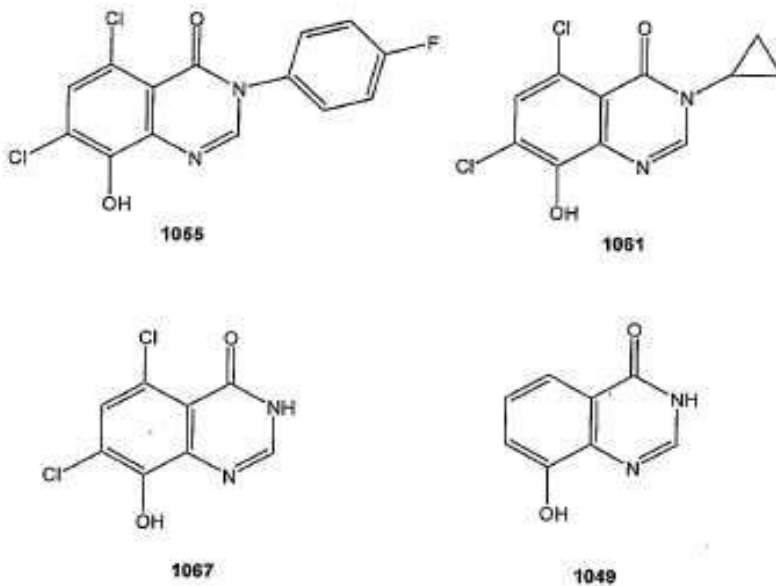
R, R¹, m 및 q는 화학식 I의 경우와 같다.

<292>

바람직하게는 R¹은 2, 3, 5 및/또는 7 번 위치에 위치하고 할로, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 알킬 및 (CH₂)_nNR²R³ 중에서 선택되며, 이때 n, R² 및 R³은 상기 정의한 바와 같다. 보다 바람직하게는 R¹은 염소, 임의로 치환된 페닐, C₂₋₆ 사이클로알킬, CH₂NR⁴R⁵이고, 이때 R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 H 및 C₁₋₄ 알킬 및 임의로 치환된 피리디닐 중에서 선택된다.

<293>

특정한 예들을 하기에 나타낸다.

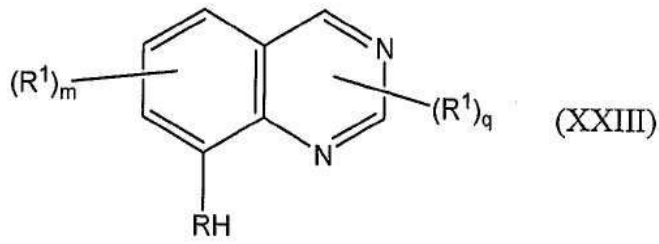


<294>

<295>

(ii)

화학식 XXIII



<296>

<297>

상기 식에서,

<298>

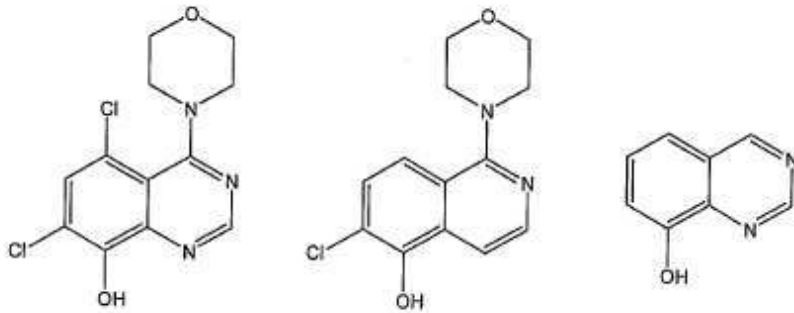
R, R¹, m 및 q는 화학식 I에 대해 정의한 바와 같다.

<299>

R¹은 2, 4, 5 및/또는 7 번 위치에 위치할 수 있으며 할로 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴 중에서 선택된다. 바람직하게는, R¹은 클로로 및/또는 모폴리닐이다.

<300>

바람직한 예를 하기에 나타낸다.

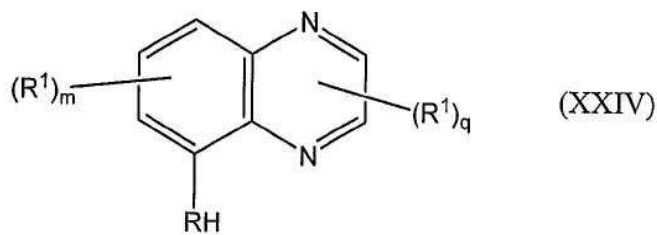


<301>

<302>

(iii)

화학식 XXIV



<303>

<304>

상기 식에서,

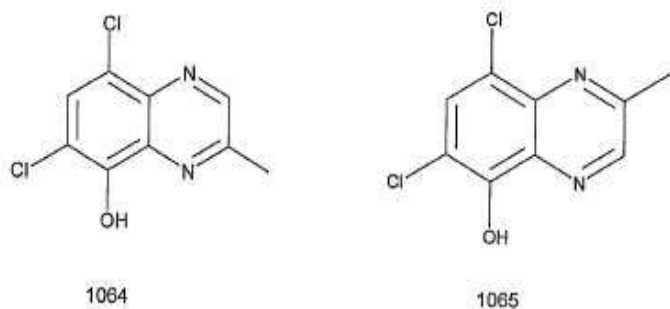
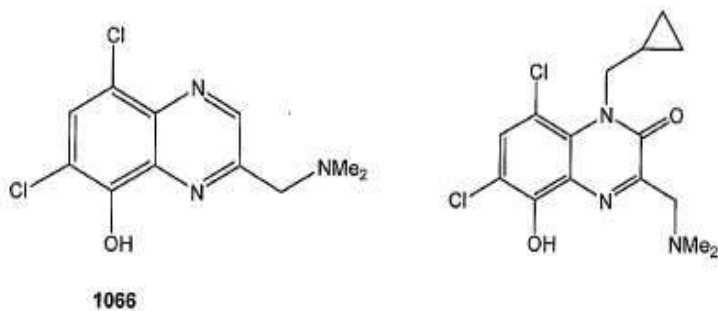
<305>

R, R¹, m 및 q는 화학식 I에 대해 정의한 바와 같다.

<306>

바람직하게는 R¹은 2, 5 및/또는 7 번 위치에 위치하며 할로 및 CH₂NR⁴R⁵ 중에서 선택되고, 이때 R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 H 및 C₁₋₄ 알킬 중에서 선택된다.

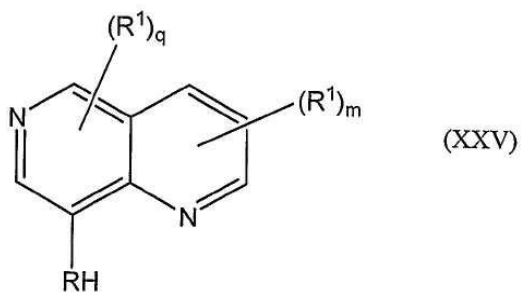
<307> 유용한 예들을 하기에 나타낸다.



<308>

<309> (iv)

화학식 XXV



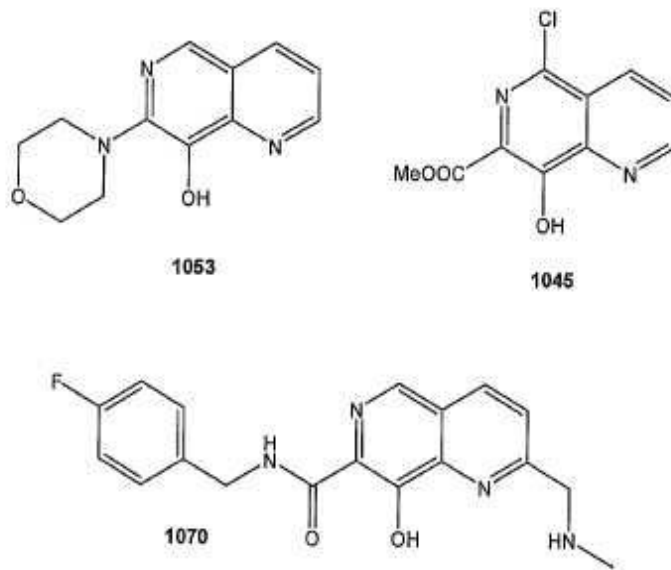
<310>

<311> 상기 식에서,

<312> R, R¹, m 및 q는 화학식 I에 대해 정의한 바와 같다.

<313> 바람직하게는 R¹은 2 및/또는 7 번 위치에 위치하며 임의로 치환된 헤테로사이클릴, CO₂R², (CH₂)_nNR²R³ 및 CONR²R³ 중에서 선택되고, 이때 n, R² 및 R³은 화학식 I에서 정의한 바와 같다.

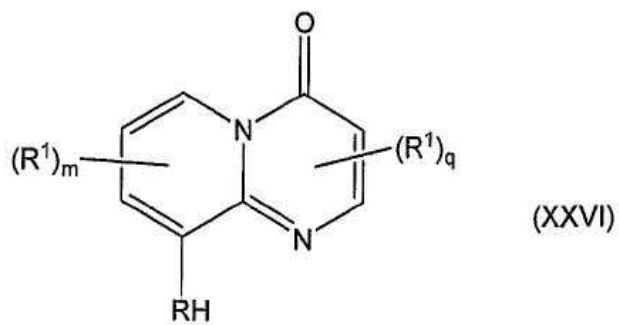
<314> 바람직한 예들을 하기에 나타낸다.



<315>

<316> (v)

화학식 XXVI



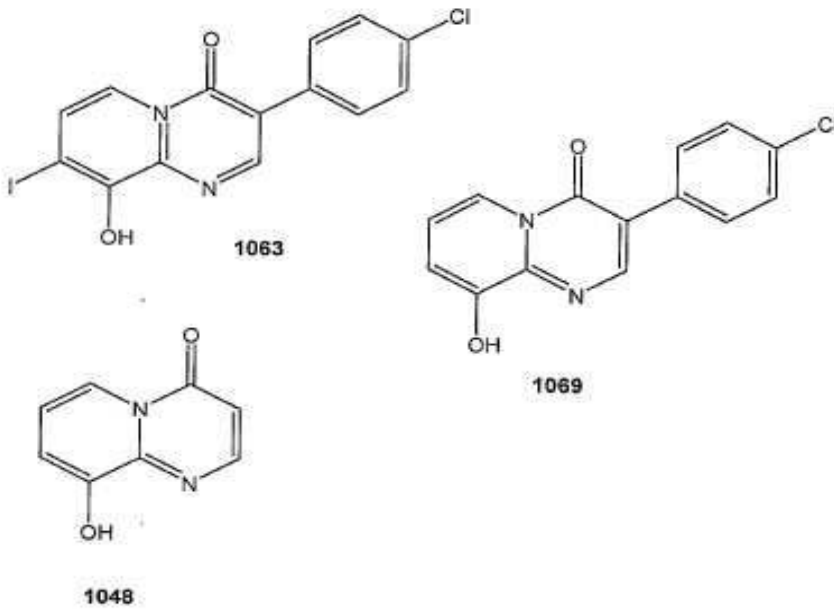
<317>

<318> 상기 식에서,

<319> R, R¹ 및 m은 화학식 I에 대해 정의한 바와 같다.

<320> 바람직하게는 R¹은 2, 3, 6 및/또는 7 번 위치에 위치하며 할로, 임의로 치환된 아릴 및 (CH₂)_nNR²R³ 중에서 선택되고, 이때 n, R² 및 R³은 화학식 I에 대해 정의한 바와 같다.

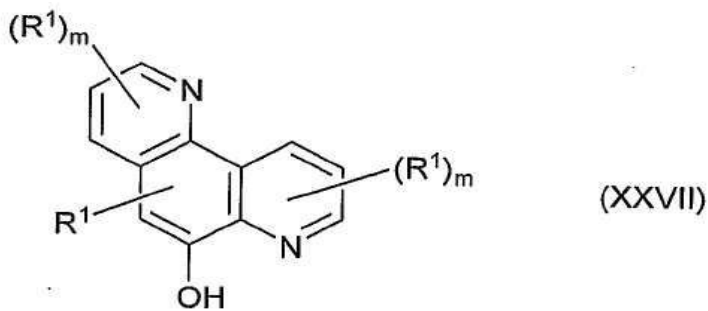
<321> 바람직한 예들을 하기에 나타낸다.



<322>

<323> (vi)

화학식 XXVII



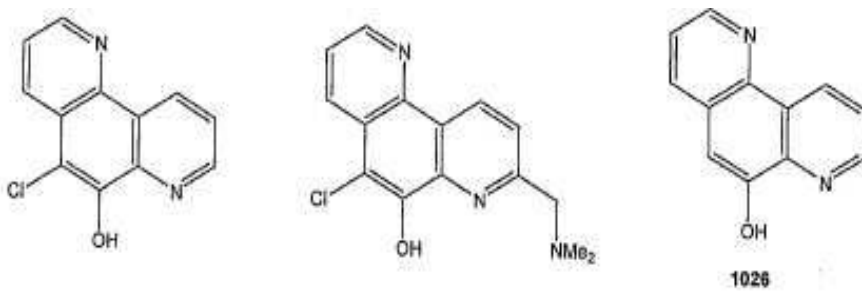
<324>

<325> 상기 식에서,

<326> R^1 및 m 은 화학식 I에 대해 정의한 바와 같다.

<327> 바람직하게는 R^1 은 2 및/또는 7 번 위치에 위치하며 할로 및 $(CH_2)_nNR^2R^3$ 중에서 선택되고, 이때 n , R^2 및 R^3 은 상기 정의한 바와 같다.

<328> 유용한 예들을 하기에 나타낸다.



<329>

<330> 상기 나타낸 화합물들에 대한 언급은 그들의 약학적으로 허용 가능한 염 및 이성체를 포함한다.

- <331> 단독으로 또는 "임의로 치환된 알킬" 또는 "알킬아미노"와 같은 화합물에 사용된 "알킬"이란 용어는 탄소수 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 6, 보다 바람직하게는 1 내지 4의 직쇄, 분지쇄 또는 환상 탄화수소 그룹을 지칭한다. 상기와 같은 알킬 그룹의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 펜틸, 네오펀틸, 헥실, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 바람직한 알킬 그룹은 C₁₋₄ 알킬, 예를 들어 메틸 또는 에틸 및 C₂₋₆ 사이클로알킬, 예를 들어 사이클로프로필이다.
- <332> 단독으로 또는 "임의로 치환된 알케닐"과 같은 화합물에 사용된 "알케닐"이란 용어는 탄소수 2 내지 20, 바람직하게는 2 내지 14, 보다 바람직하게는 2 내지 6의, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 선형이거나, 분지되거나 또는 모노- 또는 폴리-사이클릭 라디칼을 나타낸다. 알케닐 라디칼의 예로는 알릴, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 아이소-부테닐, 3-메틸-2-부테닐, 1-펜테닐, 사이클로펜테닐, 1-메틸-사이클로펜테닐, 1-헥세닐, 3-헥세닐, 사이클로헥세닐, 1-헵테닐, 3-헵테닐, 1-옥테닐, 사이클로옥테닐, 1-노네닐, 2-노네닐, 3-노네닐, 1-데세닐, 3-데세닐, 1,3-부타다이에닐, 1,4-펜타다이에닐, 1,3-사이클로펜타다이에닐, 1,3-헥사다이에닐, 1,4-헥사다이에닐, 1,3-사이클로헥사다이에닐, 1,4-사이클로헥사다이에닐, 1,3-사이클로헵타다이에닐, 1,3,5-사이클로헵타트라이에닐, 1,3,5,7-사이클로옥타테트라에닐 등이 있다.
- <333> 단독으로 또는 "임의로 치환된 알킬닐"과 같은 화합물에 사용된 "알킬닐"이란 용어는 탄소수 2 내지 20, 바람직하게는 2 내지 14, 보다 바람직하게는 2 내지 6의, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 지칭한다. 예로는 에티닐, 1-프로피닐, 1- 및 2-부티닐, 2-메틸-2-프로피닐, 2-펜티닐, 3-펜티닐, 4-펜티닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐, 4-헥시닐, 5-헥시닐, 10-운데시닐, 4-에틸-1-옥틴-3-일, 7-도데시닐, 9-도데시닐, 10-도데시닐, 3-메틸-1-도데시닐-3-일, 2-트라이데시닐, 11-트라이데시닐, 3-테트라데시닐, 7-헥사데시닐, 3-옥타데시닐 등이 있다.
- <334> 단독으로 또는 "임의로 치환된 헤테로사이클릴"과 같은 화합물에 사용된 "헤테로사이클릴 그룹"이란 용어는 질소, 황 및 산소 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 헤테로사이클릭 그룹을 지칭한다.
- <335> 적합한 헤테로사이클릭 그룹은 N-함유 헤테로사이클릭 그룹, 예를 들어 1 내지 4 개의 질소 원자를 함유하는 불포화된 3 내지 6-원 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들어 피롤릴, 피롤리닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리디릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아아졸릴 또는 테트라졸릴;
- <336> 1 내지 4 개의 질소 원자를 함유하는 포화된 3 내지 6-원 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들어 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피페리디노 또는 피페라지닐;
- <337> 1 내지 5 개의 질소 원자를 함유하는 불포화된 축합된 헤테로사이클릭 그룹, 예를 들어 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀릴, 아이소퀴놀릴, 인다졸릴, 벤조트리아아졸릴 또는 테트라졸로피리다지닐;
- <338> 산소 원자를 함유하는 불포화된 3 내지 6-원 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들어 피라닐 또는 퓨릴;
- <339> 1 내지 2 개의 황 원자를 함유하는 불포화된 3 내지 6-원 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들어 티에닐;
- <340> 1 내지 2 개의 산소 원자 및 1 내지 3 개의 질소 원자를 함유하는 불포화된 3 내지 6-원 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들어 옥사졸릴, 아이속사졸릴 또는 옥사다리아졸릴;
- <341> 1 내지 2 개의 산소 원자 및 1 내지 3 개의 질소 원자를 함유하는 포화된 3 내지 6-원 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들어 모폴리닐;
- <342> 1 내지 2 개의 산소 원자 및 1 내지 3 개의 질소 원자를 함유하는 불포화된 축합된 헤테로사이클릭 그룹, 예를 들어 벤즈옥사졸릴 또는 벤즈옥사다리아졸릴;
- <343> 1 내지 2 개의 황 원자 및 1 내지 3 개의 질소 원자를 함유하는 불포화된 3 내지 6-원 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들어 티아졸릴 또는 티아다리아졸릴;
- <344> 1 내지 2 개의 황 원자 및 1 내지 3 개의 질소 원자를 함유하는 포화된 3 내지 6-원 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들어 티아졸리디닐; 및
- <345> 1 내지 2 개의 황 원자 및 1 내지 3 개의 질소 원자를 함유하는 불포화된 축합된 헤테로사이클릭 그룹, 예를 들어 벤조티아졸릴 또는 벤조티아다리아졸릴
- <346> 을 지칭한다.

- <347> 바람직하게는 상기 헤테로사이클릴은 1 내지 3 개의 질소 원자를 함유하는 불포화된 5 또는 6-원 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들어 이미다졸릴 또는 피리디닐; 1 내지 4 개의 질소 원자를 함유하는 포화된 5 또는 6-원 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들어 이미다졸리디닐 또는 피페라지닐; 또는 1 내지 2 개의 산소 원자 및 1 내지 3 개의 질소 원자를 함유하는 포화된 5 또는 6-원 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들어 모폴리닐이다.
- <348> 단독으로 또는 "임의로 치환된 아릴"과 같은 화합물에 사용된 "아릴"이란 용어는 1, 2 또는 3 개의 고리를 함유하는 카보사이클릭 방향족 시스템을 나타내며, 이때 상기와 같은 고리들은 펜던트 식으로 함께 결합되거나 축합될 수 있다. "아릴"이란 용어는 방향족 라디칼, 예를 들어 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인단 및 바이페닐을 포함한다. 바람직하게는, 상기 아릴은 임의로 치환된 페닐, 예를 들어 4-할로페닐, 보다 바람직하게는 4-플루오로페닐 또는 4-클로로페닐이다.
- <349> "할로"란 용어는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 바람직하게는 불소, 요오드 또는 염소, 가장 바람직하게는 염소를 지칭한다.
- <350> "알콕시"란 용어는 바람직하게는 각각 탄소수 1 내지 약 6의 알킬 부분을 갖는 직쇄 또는 분지된 산소-함유 라디칼을 지칭한다. 알콕시의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시 및 3급-부톡시를 포함한다.
- <351> "임의로 치환된 티오"란 용어는 2가 황 원자에 결합된, 선택적인 치환체, 예를 들어 탄소수 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 6, 보다 바람직하게는 1 내지 4의 선형 또는 분지된 알킬을 함유하는 라디칼을 지칭한다. 알킬 티오 라디칼의 예로는 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 부틸티오 및 헥실티오가 있다.
- <352> "임의로 치환된"이란 용어는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알데하이드, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 할로아릴, 하이드록시, 알콕시, 알케닐옥시, 아릴옥시, 벤질옥시, 할로알콕시, 할로알케닐옥시, 할로아릴옥시, 나이트로, 나이트로알킬, 나이트로알케닐, 나이트로알키닐, 나이트로아릴, 나이트로헤테로사이클릴, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 알케닐아미노, 알키닐아미노, 아릴아미노, 다이아릴아미노, 벤질아미노, 다이벤질아미노, 아실, 알케닐아실, 알키닐아실, 아릴아실, 아실아미노, 다이아실아미노, 아실옥시, 알킬설폰옥시, 아릴설폰옥시, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클옥시, 헤테로사이클아미노, 할로헤테로사이클릴, 알킬설폰에닐, 아릴설폰에닐, 카보알콕시, 카보아릴옥시, 머캅토, 알킬티오, 벤질티오, 아실티오, 인-함유 그룹 등에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 추가로 치환될 수도, 또는 치환되지 않을 수도 있는 그룹을 지칭한다. 바람직하게는, 상기 선택적인 치환체는 C_{1-6} 알킬, 보다 바람직하게는 C_{1-4} 알킬; CF_3 ; 불소; 염소; 요오드; 시아노; C_{1-6} 알콕시, 보다 바람직하게는 C_{1-4} 알콕시; 아릴; 헤테로사이클릴; 아미노; 또는 알킬아미노이다.
- <353> "산화 방지제"란 용어는 본 발명에서 그의 가장 광범위한 의미로 사용되며 반응성 산소 종, 예를 들어 하이드록실 라디칼과 무독성 생성물을 생성시키는 방식으로 반응하는 능력을 갖는 그룹을 지칭한다. 예로서 페놀, 예를 들어 3,4,5-트라이메톡시페닐 및 3,5-다이-*t*-부틸-4-하이드록시페닐, 인돌 아민, 예를 들어 멜라토닌 및 플라보노이드가 있다. 다른 예들을 문헌에서 찾을 수 있다(Wright et al., J Am Chem Soc 123:1173-1183, 2001).
- <354> "표적화 부분"이란 용어는 본 발명에서 그의 가장 광범위한 의미로 사용되며 능동 수송 기전에 의해 약물의 뇌 전달을 촉진하는 그룹을 지칭한다. 상기 표적화 부분은 혈액 뇌 장벽의 구성요소인 특정한 운반 효소에 의해 인식되며 이어서 상기 운반 효소는 상기 약물이 뇌로 들어가도록 하는 기전을 제공한다. 전형적으로는 상기와 같은 운반인자는 나트륨 의존성이며 그의 기질은 카복실산, 예를 들어 아스코르브산 및 L-글루타메이트를 함유한다. 상기 표적화 부분의 약물에의 접합은 상기 산 부분을 유지하도록 수행된다.
- <355> "금속 킬레이터"란 용어는 본 발명에서 이미 공지된 "킬레이트화 요법"의 개념과 구분되어 사용된다. "킬레이트화 요법"은 윌슨병, β -탈레세미아 및 혈액소침착증에서와 같은 벌크 금속의 제거와 임상적으로 관련된 용어이다.
- <356> 상기 화합물들의 염은 바람직하게는 약학적으로 허용 가능하지만, 약학적으로 허용 가능하지 않은 염도 또한 약학적으로 허용 가능한 염의 제조에 중간체로서 유용하므로 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 인식될 것이다. 약학적으로 허용 가능한 염의 예로는 약학적으로 허용 가능한 양이온, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 마그네슘, 암모늄 및 알킬암모늄의 염; 약학적으로 허용 가능한 무기산, 예를 들어 염산, 오쏘인산, 황산, 인산, 질산, 카본산, 붕산, 설파산 및 브롬화 수소산의 산 부가염; 또는 약학적으로 허용 가능한 유기산, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 타타르산, 말레산, 하이드록시말레산, 퓨마르산, 시트르산, 락트산, 뮤신산, 글루콘산, 벤조산, 숙신산, 옥살산, 페닐아세트산, 메탄설폰산, 트라이할로메탄설폰산; 톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 살리실산, 설프아닐산, 아스파르트산, 글루탐산, 에테트산, 스테아르산, 팔미트산, 올레산, 라우르산, 판토텐

산, 탄닌산, 아스코르브산 및 발레르산의 염이 있다.

- <357> 또한, 본 발명의 화합물들 중 일부는 물 또는 통상적인 유기 용매와 용매화물을 형성할 수 있다. 상기와 같은 용매화물은 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- <358> "전구 약물"이란 용어는 본 발명에서 생체 내에서 상기 화합물들로 전환되는 화합물들을 포함하는 그의 가장 광범위한 의미로 사용된다. 전구 약물 전략의 사용은 상기 약물의 그의 작용 부위, 예를 들어 망막으로의 전달을 최적화한다. 하나의 태양에서, 상기 용어는 상기 전구 약물이 상기 BBB를 통과할 때까지 가수분해에 저항하도록 고안된 C₁₋₆ 알킬 또는 아릴에스터 부분의 존재를 지칭한다. 두 번째 태양에서, 상기 용어는 산화방지제 그룹, 특히 3,4,5-트라이메톡시페닐 부분 또는 그의 유도체의 2 번 위치의 결합을 지칭한다. 이어서 상기 망막의 산화 전 환경에의 노출은 상기 3,4,5-트라이메톡시페닐 그룹의 하이드록실화를 유도하여 2-하이드록시-3,4,5-트라이메톡시페닐 치환체를 제공하며, 상기의 하이드록실 그룹은 상기 화합물의 결합 성질을 향상시키는 작용을 한다.
- <359> "토오토머"란 용어는 본 발명에서 2 개의 이성체 형태 사이에 평형 상태가 존재할 수 있게 하는 상기 화합물을 포함하는 그의 가장 광범위한 의미로 사용된다. 상기와 같은 화합물들은 상기 화합물 중의 2 개의 원자 또는 그룹을 연결하는 결합 및 상기 원자 또는 그룹의 위치가 상이할 수 있다.
- <360> "이성체"란 용어는 본 발명에서 그의 가장 광범위한 의미로 사용되며 구조, 기하 및 입체 이성체를 포함한다. 상기 화합물들이 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있으므로, 상기는 에난티오머 형태로 존재할 수 있다.
- <361> 본 발명의 조성물은 상기 화합물들 중 하나 이상을 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체 및 임의로 다른 치료제와 함께 포함한다. 각각의 담체, 희석제, 보조제 및/또는 부형제는 상기 조성물의 다른 성분들과 상용성이고 환자에게 유해하지 않다는 의미에서 약학적으로 "허용 가능"해야 한다. 조성물은 경구, 직장, 코, 국소(구강 및 설하 포함), 질 또는 비 경구(피하, 근육 내, 정맥 내 및 피 내) 투여에 적합한 것들을 포함한다. 상기 조성물은 편의상 단위 투여형으로 제공될 수 있으며 제약 분야에 널리 공지된 방법들에 의해 제조될 수 있다. 상기와 같은 방법은 활성 성분을 하나 이상의 보조 성분들을 구성하는 담체와 혼합되도록 하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 조성물은, 활성 성분을 액체 담체, 희석제, 보조제 및/또는 부형제 또는 미분 고체 담체 또는 상기 모두와 균일하고 긴밀하게 혼합시키고 이어서 필요에 따라 생성물을 성형시킴으로써 제조된다.
- <362> 상기 화합물을 통상적인 무독성의 약학적으로 허용 가능한 담체, 보조제 및 비히클을 함유하는 단위 투여 제형으로 경구, 국소, 또는 비 경구 투여할 수 있다. 본 발명에 사용된 바와 같은 비 경구란 용어는 피하 주사, 폐 또는 비강 투여용 에어로졸, 정맥 내, 근육 내, 경막 내, 두개 내, 주사 또는 주입 기법을 포함한다. 안 내 투여가 특히 유용하다.
- <363> 본 발명은 또한 본 발명의 신규의 치료 방법에 사용하기에 적합한 국소, 경구 및 비 경구 약학 제형을 제공한다. 본 발명의 화합물을 정제, 수성 또는 유성 현탁액, 로젠지, 트로키제, 분말, 과립, 유화액, 캡슐, 시럽 또는 엘릭서로서 경구 투여할 수 있다. 경구용 조성물은 약학적으로 정연하고 풍미 좋은 제제를 생성하기 위해서 감미제, 풍미제, 착색제 및 보존제의 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 적합한 감미제는 슈크로스, 락토오스, 글루코스, 아스파탐 또는 사카린을 포함한다. 적합한 붕해제는 옥수수 전분, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 잔탄 검, 벤토나이트, 알긴산 또는 아가를 포함한다. 적합한 풍미제는 박하유, 윈터그린유, 체리, 오렌지 또는 나무딸기 향을 포함한다. 적합한 보존제는 나트륨 벤조에이트, 비타민 E, 알파토코페롤, 아스코르브산, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤 또는 나트륨 바이설파이트를 포함한다. 적합한 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 나트륨 올리에이트, 염화 나트륨 또는 활석을 포함한다. 적합한 시간 지연제는 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 다이스테아레이트를 포함한다. 정제는 활성 성분을 정제의 제조에 적합한 무독성의 약학적으로 허용 가능한 부형제와의 혼합물로 함유한다.
- <364> 상기 부형제는 예를 들어 (1) 불활성 희석제, 예를 들어 탄산 칼슘, 락토오스, 인산 칼륨 또는 인산 나트륨; (2) 과립화 및 붕해제, 예를 들어 옥수수 전분 또는 알긴산; (3) 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아라비아 검; 및 (4) 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석일 수 있다. 상기 정제를 코팅시키지 않거나 또는 위장관에서의 붕해 및 흡수를 지연시키기 위해서 공지된 기법에 의해 코팅시켜 보다 오랜 시간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공할 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예를 들어 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 다이스테아레이트를 사용할 수 있다. 코팅을 또한 미국 특허 제 4,256,108; 4,160,452; 및 4,265,874 호에 개시된 기법을 사용하여 수행하여 조절된 방출을 위한 삼투성 치료 정제를 제조할 수 있다.

- <365> 상기 화합물뿐만 아니라 본 발명의 방법에 유용한 약학적으로 활성인 작용제를 생체 내 적용을 위해 주사에 의해서 또는 독립적으로 또는 함께 시간에 따른 점차적인 관주에 의해서 비 경구로 투여할 수 있다. 투여는 안 내, 정맥 내, 동맥 내, 복강 내, 근육 내, 피하, 장 내, 피 내 또는 예를 들어 삼투 펌프에 의한 주입일 수 있다. 시험관 내 연구를 위해서, 상기 작용제를 적합한 생물학적으로 허용 가능한 완충제에 가하거나 용해시키고 세포 또는 조직에 가할 수 있다.
- <366> 비 경구 투여용 제제는 멸균 수성 또는 비 수성 용액, 현탁액, 및 유화액을 포함한다. 비 수성 용매의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일, 예를 들어 올리브 오일, 및 주사 가능한 유기 에스터, 예를 들어 에틸 올리에이트를 포함한다. 수성 담체는 물, 알콜/수성 용액, 유화액 또는 현탁액, 예를 들어 염수 및 완충 매질을 포함한다. 비 경구 비히클은 염화 나트륨 용액, 링거 텍스트로스, 텍스트로스 및 염화 나트륨, 체액 및 영양분 보충제, 전해질 보충제(예를 들어 링거 텍스트로스 기체의 것) 등을 포함하는 락테이트화된 링거 정맥 내 비히클을 포함한다. 보존제 및 다른 첨가제, 예를 들어 항균제, 산화 방지제, 킬레이트제, 성장 인자 및 불활성 기체 등이 또한 존재할 수 있다.
- <367> 본 발명은 질병 개선에 유용한 다양한 약학 조성물을 포함한다. 본 발명의 하나의 실시태양에 따른 약학 조성물은 상기 화합물, 그의 동족체, 유도체 또는 염, 또는 상기 화합물과 하나 이상의 약학적으로 활성인 작용제와의 조합을 담체, 부형제 및 첨가제 또는 보조제를 사용하여 환자에게 투여하기에 적합한 형태로 만듦으로써 제조된다. 흔히 사용되는 담체 또는 보조제로는 탄산 마그네슘, 이산화 티탄, 락토오스, 만니톨 및 다른 당, 활석, 우유 단백질, 젤라틴, 전분, 비타민, 셀룰로스 및 그의 유도체, 동물 및 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜 및 용매, 예를 들어 멸균수, 알콜, 글리세롤 및 다가 알콜이 있다. 정맥 내 비히클은 체액 및 영양분 보충제를 포함한다. 보존제는 항균제, 산화 방지제, 킬레이트제 및 불활성 기체를 포함한다. 다른 약학적으로 허용 가능한 담체는 수성 용액, 무독성 부형제, 예를 들어 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed. Williams and Wilkins(2000)] 및 [The British National Formulary 43rd ed.(British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2002; <http://bnf.rhn.net>)](이들의 내용은 본 발명에 참고로 인용되어 있다)에 개시된 바와 같이, 염, 보존제, 완충제 등을 포함한다. 상기 약학 조성물의 다양한 성분들의 pH 및 정확한 농도를 당해 분야의 통상적인 기술에 따라 조절한다. 문헌[Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis for Therapeutics(7th ed., 1985)]을 참조하시오.
- <368> 상기 약학 조성물을 바람직하게는 용량 단위로 제조하고 투여한다. 고체 용량 단위는 정제, 캡슐 및 좌약일 수 있다. 환자의 치료를 위해서, 상기 화합물의 활성, 투여 방식, 질환의 성질 및 중증도, 상기 환자의 연령 및 체중에 따라, 상이한 1일 용량을 사용할 수 있다. 그러나, 몇몇 환경 하에서, 보다 높거나 보다 낮은 1일 용량이 적합할 수도 있다. 상기 1일 용량의 투여를 개별적인 용량 단위 또는 달리 수 회의 보다 적은 용량 단위의 형태로 단일 투여에 의해서 및 특정 간격으로 세분된 용량의 수 회 투여에 의해서 수행할 수 있다.
- <369> 본 발명에 따른 약학 조성물을 치료 유효 용량으로 국소적으로 또는 전신적으로 투여할 수 있다. 이러한 용도에 유효한 양은 물론 질병의 중증도 및 환자의 체중 및 일반적인 상태에 따라 변할 것이다. 전형적으로는, 시험관 내에서 사용되는 투여량은 상기 약학 조성물의 동일 장소 투여에 유용한 양으로 유용한 지침을 제공할 수 있으며, 동물 모델을 사용하여 세포독성 부작용의 치료에 유효한 투여량을 측정할 수 있다. 다양한 고려사항들이 예를 들어 문헌[Langer, Science, 249:1527, (1990)]에 개시되어 있다. 경구용 제형은 경질 젤라틴 캡슐의 형태일 수 있으며, 여기에서 활성 성분을 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산 칼슘, 인산 칼슘 또는 카올린과 혼합한다. 상기 제형은 또한 연질 젤라틴 캡슐일 수 있으며, 여기에서는 활성 성분을 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합한다.
- <370> 수성 현탁액은 통상적으로 활성 물질을 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와의 혼합물로 함유한다. 상기와 같은 부형제는 (1) 현탁제, 예를 들어 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아라비아 검; (2) (a) 천연 포스파티드, 예를 들어 레시틴; (b) 알킬렌 옥사이드와 지방산과의 축합 산물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트; (c) 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방 알콜과의 축합 산물, 예를 들어 헵타데카에틸렌옥시세탄올; (d) 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스터와의 축합 산물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 솔비톨 모노올리에이트; 또는 (e) 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스터와의 축합 산물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올리에이트일 수 있는 봉해 또는 습윤제일 수 있다.
- <371> 상기 약학 조성물은 멸균 주사 가능한 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 상기 현탁액을 상기 언급한 적합한 분산 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 방법에 따라 제형화할 수 있다. 상기 멸균 주사 가능한

제제는 또한 예를 들어 1,3-부탄다이올 중의 용액으로서 무독성의 비 경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사 가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화 나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 불휘발성 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이를 위해서, 합성 모노- 또는 다이글리세라이드를 포함한 임의의 순한 불휘발성 오일을 사용할 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산을 주사가능물질의 제조에 사용할 수 있다.

- <372> 상기 화합물을 또한 리포솜 전달 시스템, 예를 들어 작은 단층 소낭, 큰 단층 소낭, 및 다층 소낭의 형태로 투여할 수 있다. 리포솜을 다양한 인지질, 예를 들어 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 제조할 수 있다.
- <373> 상기 화합물을 또한 수의학 조성물의 형태로 사용하기 위해 제공할 수 있으며, 상기 조성물은 예를 들어 당해 분야의 통상적인 방법들에 의해 제조될 수 있다. 상기와 같은 수의학 조성물의 예는 하기에 적합한 것들을 포함한다:
- <374> (a) 경구 투여, 외부 적용, 예를 들어 가축용 물약(예를 들어 수성 또는 비 수성 용액 또는 현탁액); 정제 또는 일시주사; 사료 혼합용 분말, 과립 또는 펠릿; 허에 적용하기 위한 페이스트;
- <375> (b) 예를 들어 멸균 용액 또는 현탁액으로서 피하, 근육 내 또는 정맥 내 주사; 또는 (적합한 경우) 현탁액 또는 용액을 젖꼭지를 통해 젖통에 도입시키는 유방 내 주사에 의한 비 경구 투여;
- <376> (c) 국소 적용, 예를 들어 피부에 적용되는 크림, 연고 또는 스프레이; 또는
- <377> (d) 질 내, 예를 들어 페서리, 크림 또는 폼으로서.
- <378> 본 발명을 하기 비 제한적인 실시예에 의해 추가로 개시한다.

실시예

<379> 실시예 1

<380> 응집된 아베타 1-42의 PB 화합물 매개된 용해

<381> 아베타 1-42를 켈 레보라토리(Keck Laboratory, Yale University School of Medicine)로부터 입수할 수 있다. PBS(pH 6.6): Sigma Cat# D-8662. Zn(ZnCl₂): BDH Cat# 100884E. (1 mM 농도로 물에 용해됨) DMSO: Ajax Cat# 2225. 티오플라빈 T: Sigma Cat# T-3516, (1mM 농도로 물에 용해됨).

<382> 아밀로이드 조성물의 예로서, 아베타를 증류수에 용해시키고 펩타이드 농도를 UV 분광계에서 214 nm에서 측정된 흡수에 의해 평가한다. 응집 반응성 혼합물(하나의 시험 화합물의 하나의 농도에 대해서)을 하기와 같이 설정한다: 아베타: 25 μ M, ZnCl₂ 50 μ M, ThT 50 μ M, 500 μ l로 만들기 위한 PBS. 상기 튜브를 호일로 싸고 24 시간 동안 회전기에 의해 37 도에서 배양한다. 각 시험 화합물의 일련의 희석물을 DMSO로 제조한다, 예를 들어: 100 μ M, 500 μ M, 1000 μ M, 2500 μ M 및 5000 μ M. 최종 농도는 1, 5, 10, 25 및 50 μ M이다. 상기 화합물 각각 5 μ l를 원심분리기 튜브에 넣고 DMSO 5 μ l를 음성 및 양성 대조군 튜브 모두에 가한다. 495 μ l의 응집물 (24 시간 배양 후)을 상기 원심분리기 튜브에 가한다. 음성 대조군은 PBS + ZnCl₂ 및 ThT 및 DMSO이다. 양성 대조군은 응집물 + DMSO이다. 상기 튜브들을 37 도에서 회전하면서 추가로 2 시간 동안 배양한다. 샘플들을 큐벳(50 μ l 부피)에서 LS55(Perkin Elmer) 형광계를 사용하여 ThT 형광에 대해 측정한다. 여기 파장은 450 nm 이고 방출 파장은 480 nm이다. 데이터를 그래프 패드 프리즘 프로그램을 사용하여 분석한다. 시험된 화합물들은 소위 "PB" 화합물을 포함하였다.

<383> 실시예 2

<384> 검시 선별

<385> 망막 검시를 위해 BAS 분석을 채택한다. 트레핀을 사용하여, 냉동된 공여 눈으로부터 직경 6 mm의 말초 망막 부위를 절제한다. 해동 후에, 신경 망막 및 RPE 세포를 PBS 완충액 중에서 서서히 교반함으로써 회수한다. 상기 RPE 세포의 회수에 이어서, 브루크 막의 스트립을 상기 눈으로부터 절단한다.

<386> 4 개의 샘플을 제조한다:

<387> 1) 대조군

- <388> 2) 100 μ M TPEN
- <389> 3) 100 μ M PB-1033
- <390> 4) 250 μ M PB-1033
- <391> 30 분 배양에 이어서 샘플들을 PBS로 3 회 세척하고 이어서 10 μ M ZP1(아연에 대한 형광 감지기)을 10 분간 적용한다.
- <392> 이어서 샘플들을 3 회 세척하고 형광 및 공 초점 현미경을 사용하여 표지화를 가시화한다.
- <393> 상기 샘플들을 세척 전에 15 시간의 기간 동안 배양하여 상기보다 긴 기간에 걸친 차별적인 금속 결합을 측정함을 제외하고 상기 과정을 반복 수행한다.
- <394> 시험 결과는 샘플 배양 15 시간 후 본 실시예에서 시험된 4 개 샘플의 공 초점 현미경으로부터의 형광 상의 형태이다. 상기 결과는 TPEN 억제된 ZP1 표지화가 상기 분석의 유효성을 가리킴을 나타내었다. PB-1033은 또한 ZP1 표지화를 억제하였다. 상기 결과는 PB-1033이 망막 드루젠 중의 금속 이온을 억제하고 감소시킴을 명백히 나타낸다. 형광 현미경 사진(컬러)은 요청 시 특허권자로부터 입수할 수 있다.
- <395> **실시예 3**
- <396> **임상 시험**
- <397> AMD 환자를 선택하고 1 개월 동안 시험 화합물(PB 화합물 포함)을 500 mg/일의 농도로 제공하였다. 기준선 및 이어서 1 개월째에 정보 판독을 수행하며 상기 판독은 하기를 포함한다:
- <398> 1. 미세시야측정; 및
- <399> 2. 다 초점 망막측정.
- <400> 상기 망막이 MPAC 치료 후 산화 스트레스가 경감된다면, 이는 망막 건강에 대한 상기 마커의 안정화를 반영함에 틀림없다.
- <401> **실시예 4**
- <402> **화합물의 평가**
- <403> 하기의 분석들을 상기 화합물의 본 발명의 방법에 대한 사용 적합성에 대해 평가하는데 사용하였다.
- <404> **분석 1. 형광측정 H_2O_2 분석**
- <405> 형광측정 분석을 사용하여 다이클로로플루오로세인 다이아세테이트(DCF; Molecular Probes, Eugene OR)에 근거한 구리 존재 하의 $A\beta$ 에 의해 과산화 수소 발생을 억제하는 시험 화합물의 능력을 시험하였다. 100% 다이메틸 설펡사이드 중의 상기 DCF 용액(5 mM)(앞서 20 $^{\circ}$ C에서 2 시간 동안 아르곤으로 퍼징시킴)을 30 분간 0.25M NaOH의 존재 하에서 탈아세틸화시키고 pH 7.4에서 1 mM의 최종 농도로 중화시켰다. 양고추냉이 퍼옥시다제(HRP) 모액을 pH 7.4에서 1 μ M로 제조하였다. 상기 반응을 96 웰 플레이트 중의 PBS, pH 7.4(총 부피 = 250 μ l/웰)에서 수행하였다. 상기 반응 용액은 50 nM 내지 1 μ M 범위 농도의 $A\beta$ 1-42, 구리-글리신 킬레이트($Cu-Gly$)($CuCl_2$ 을 글리신에 1:6의 비로 가하여 제조하였으며 $A\beta$ 에 2 $Cu-Gly$:1 $A\beta$ 의 비로 첨가되었다), 도파민(5 μ M) 또는 아스코르브산을 포함하는 환원제, 탈아세틸화된 DCF 100 μ M, 및 HRP 0.1 μ M을 함유하였다. 1 내지 10 μ M의 EDTA 또는 또 다른 킬레이터가 또한 유리 구리에 대한 대조군으로서 존재할 수 있지만, 상기 분석이 작용하는데 필요하지 않았다. 상기 반응 혼합물을 37 $^{\circ}$ C에서 60 분간 배양하였다. PBS pH 7.4 중의 카탈라제(4000 유닛/ml) 및 H_2O_2 (1 내지 2.5 μ M) 표준물을 양성 대조군으로서 포함시킬 수 있다. 각각 485 nm 및 530 nm의 여기 및 방출 필터를 갖는 플레이트 판독기를 사용하여 형광을 기록하였다. H_2O_2 농도를, 형광과 상기 H_2O_2 표준물을 비교하여 설정할 수 있다. $A\beta$ H_2O_2 생성의 억제를 상기 시험 웰 중에 주어진 농도의 시험 화합물(들)을 포함시켜 분석하였다.
- <406> **분석 2. 신경독성 분석**
- <407> 1차 피질 신경 배양물
- <408> 피질 배양물을 앞서 개시한 바와 같이 제조하였다(White et al., J Neuroscience 18:6207-6271, 1998). 태아

기 14일째의 BL6Jx129sv 마우스 피질을 제거하고, 뇌막을 절개하여 0.025%(wt/vol) 트립신에 용해시켰다. 용해된 세포를 48 웰 배양 플레이트에 25%(vol/vol) FCS 및 5%(vol/vol) HS가 있는 MEM 중의 2×10^6 세포/ml의 밀도로 도말하고 37 °C에서 2 시간 배양하였다. 이어서 배지를 신경 기본 배지(Invitrogen Life Technologies) 및 B27 보충물(Invitrogen Life Technologies)로 대체하였다. 배양물을 37 °C에서 5% CO₂ 중에서 유지시켰다. 실험 전에, 상기 배양 배지를 신경 기본 배지 및 B27 - 산화방지제(Invitrogen Life Technologies)로 대체하였다.

<409> 분석 3. 세포 생육력에 대한 MTS 분석

<410> 세포 생육력을 MTS 분석을 사용하여 측정한다. 배양 배지를 새로운 신경 기본 배지 + B27 보충물 - 산화방지제로 대체한다. 1/10 부피의 MTS 용액(Cell Titre 96 Aqueous One, Promega Corporation)을 37 °C에서 2 시간 배양하였다. 200 마이크로리터의 분액을 분광광도계로 560 nm에서 측정한다.

<411> 분석 4. 시험 화합물 세포독성에 대한 분석

<412> 신경 피질 세포를 NB 배지 및 B27 보충물 중에서 분석 2에 따라 5일간 배양하였다.

<413> 6일째에 시험 화합물을 상기 NB 배지 및 B27 보충물 - 산화방지제 중의 신경 세포 배양물에 가하였다.

<414> 시험 화합물을 100% DMSO에서 2.5 mM(바이알 당 과잉 화합물이 칭량된 경우 10 mM - 이어서 2.5 mM로 희석함)의 농도로 용해시켰다. 2.5 mM 모액을 10 중 1로 순차 희석하여 250 μM, 25 μM, 2.5 μM의 작용 용액을 제공하였다.

<415> 시험 화합물들을 직접 세포에 가하지 않고, 대신에 하기와 같이 포함된 48 웰 '약물 플레이트'에 가하였다:

<416> "약물 플레이트"의 제조:

<417> 48 웰 플레이트에

<418> 웰 1: 576 μl NB + B27(산화방지제 없음)* + 24 μl 2.5 μM 시험 화합물

<419> 웰 2: 576 μl NB + B27(산화방지제 없음) + 24 μl 25 μM 시험 화합물

<420> 웰 3: 576 μl NB + B27(산화방지제 없음) + 24 μl 250 μM 시험 화합물

<421> 웰 4: 576 μl NB + B27(산화방지제 없음) + 24 μl 2.5 μM 시험 화합물

<422> 웰 5: 576 μl NB + B27(산화방지제 없음) + 24 μl 25 μM 시험 화합물

<423> 웰 6: 576 μl NB + B27(산화방지제 없음) + 24 μl 250 μM 시험 화합물

<424> 웰 7: 576 μl NB + B27(산화방지제 없음) + 24 μl 시험 화합물 희석물**

<425> 웰 8: 600 μl NB + B27(산화방지제 없음)

<426> 상기 약물 플레이트를 37 °C에서 15 분간 배양하였다. 200 μl의 각 웰을 상응하는 세포 플레이트에 3 중으로 가하였다. 상기 세포 플레이트를 37 °C에서 4일간 배양하였다.

<427> *NB 배지 및 B27(산화방지제 없음)

<428> **NB + B27(산화방지제 없음) 중의 PBT 희석제 10% DMSO

<429> 상기 분석의 완료 시, 플레이트의 웰 당 1/10 부피의 MTS를 가하였다(즉 25 μl/250 μl). 상기 플레이트를 37 °C에서 2 시간 동안 배양하고 이어서 흡광도를 560 nm에서 판독하였다.

<430> 분석 5. 인간 뇌 아밀로이드 용해 분석

<431> 상기 분석을, 아밀로이드 형태의 일례로서 Aβ를 사후 인간 AD 뇌로부터의 조직 추출물의 불용성에서부터 가용성 상으로 동원하는 시험 화합물의 능력을 평가하기 위해서 수행하였다.

<432> 뇌막 없이 0.5 g 이하의 플라크 함유 피질을 3 개의 30초 기간 동안 최대 속도로 2 ml의 빙냉 포스페이트 완충 염수, pH 7.4에서 DIAx 900 균질화기(Heudolph and Co, Kelheim, Germany) 또는 다른 적합한 장치를 사용하여 균질화하였다. 상기 포스페이트 완충 염수 추출성 분획을 수득하기 위해서, 상기 균질물을 100,000 x g에서 30

분간 원심분리하고 상등액을 제거하였다. 한편으로, 상기 조직을 동결 건조시키고 이어서 분쇄하여 분말을 제조하고 이어서 이를 상기와 같은 추출을 위해 분액들로 칭량하였다. 동결건조 및 재현탁되거나 또는 농축되지 않은 형태의 상등액을 8% SDS, 10% 2-머캅토에탄올을 함유하는 트리스-트리신 나트륨 도데실 설페이트(SDS) 샘플 완충액(pH 8.3) 200 μ l에 용해시켰다. 이어서 분액들(10 μ l)을 SDS-폴리아크릴아미드 젤 전기영동 전에 10 분간 비등시켰다. 상기 피질 샘플의 불용성 분획을, 상기 처음에 펠릿화된 샘플을 포스페이트 완충 염수 1 ml에 재현탁시킴으로써 수득하였다. 이어서 상기 현탁액 50 μ l 분액을 상기와 같이 샘플 완충액 200 ml 중에서 비등시켰다.

<433> 트리스-트리신 폴리아크릴아미드 젤 전기영동을, 적합하게 희석된 샘플을 10 내지 20% 구배의 젤(Novex, San Diego, CA)에 부하한 다음 0.2 μ m 나이트로셀룰로스 멤브레인(Bio-Rad, Hercules, CA) 상에 옮겨 수행하였다. A β 를, 잔기 5 내지 8, 17(또는 또 다른 적합한 항체)을 검출하는 단클론 항체 W02를 양고추냉이 퍼옥시다제-접합된 토끼 항-마우스 IgG(Dako, Denmark)와 함께 사용하여 검출하고, 강화된 화학발광(예를 들어 ECL; Amersham Life Science, Buckinghamshire, UK)을 사용하여 가시화하였다. 각각의 젤은 비교 표준으로서 0.5, 1 및 2 ng의 합성 A β ₄₀(Keck Laboratory, Yale University, New Haven, CT)을 함유하는 3 개의 레인을 포함하였다.

<434> 블롯 필름을 적합한 영상화 시스템, 예를 들어 UVP 젤 문서화 시스템을 사용하여 스캐닝하고 농도측정을 적합한 소프트웨어, 예를 들어 UVP 랩웍스(Labworks)를 사용하여 수행하였다. 필름/스캐너의 동적인 범위를 기지의 증가하는 강도의 단계들을 제공하도록 제조자에 의해 노출된 눈금화된 필름인 단계 태블릿(No. 911ST600, Kodak, Rochester NY)을 사용하여 측정하였다. 단량체 및 이량체성 A β 밴드의 농도측정 분석에 대해 정량화 가능한 범위의 신호 강도는 상기 단계 태블릿의 스캐닝 및 농도측정에 의해 획득한 곡선과의 비교를 기준으로 하였다. 상기 신호 강도가 예비 분석 후 낮은 샘플들은 보다 낮거나 보다 높은 농도의 합성 표준을 사용함으로써 재분석될 수 있다.

<435> 모든 샘플들을 2 회 이상 분석하였으며, 젤 부하 및 희석을 상기 표준 곡선의 정량화 가능한 범위 내에 맞도록 조절하였다. '용해성' 대 '불용성' A β 의 비를 사용하여 공지된 화합물의 효율과 비교된 시험 화합물의 추출 효율을 측정하였다. 상기 불용성 A β 는 상기 피질 샘플로부터의 불용성 아밀로이드 플라크로부터 유래한 펠릿화 가능한 분획을 포함하였고 상기 용해성 분획은 단량체성 및/또는 올리고머성 용해성 A β 를 포함하였다.

<436> 분석 6. 트랜스제닉 동물에서 A β 침착물에 대한 시험 화합물의 투여 효과

<437> 트랜스제닉 마우스 모델을 다수의 신경 질환, 예를 들어 알츠하이머병; 파킨슨병; 가족성 근위축성측삭경화증(ALS); 헌팅턴병; 및 크로이츠펔트-야콥병(CJD)에 이용할 수 있다. 알츠하이머병에 대한 트랜스제닉 모델들 중 하나인 APP2576 트랜스제닉 마우스는 또한 높은 백내장 발병률을 갖는 것으로 밝혀졌다. 상기 동물 모델은 본 발명의 방법을 시험하기에 적합하였다.

<438> APP2576 주의 트랜스제닉 마우스를 사용하였다. 8 내지 9 개월 된 암컷 마우스를 선택하고 처리 그룹들로 나누었다.

<439> 마우스를 간격을 두어 죽이고, 시험 화합물 처리가 뇌 아밀로이드 형성을 감소시켰는지의 여부와 가장 유효한 투여 프로토콜의 정체를 결정하기 위해 그의 뇌를 조사하였다.

<440> 각 그룹의 다른 마우스를, 표준 방법에 따라 모리스 수 미로를 사용하여 8 개월까지의 기간에 걸쳐 인지 성능에 대해 시험하였다. 상기 동물의 일반적인 건강 및 안녕을 운동 능력, 경계 및 일반적인 건강 징후를 포함한 특징들의 조합을 주관적으로 평가하는 5 점 정수 등급을 사용하여 맹검 조작자에 의해 매일 측정하였다.

<441> 분석 7. 용해도 분석

<442> 화학식 I 또는 II 화합물의 모액(1 mM)을 다이메틸 설펡사이드 중에서 제조하였다. 용해되지 않은 화합물을 불용성(N)으로서 분류하였다. DMSO 모액을 PBS pH 7.4로 100 중 1로 희석하였다. 등명한 용액을 제공하는 화합물을 용해성(Y)으로서 분류한 반면, DMSO에 용해 후 반투명 현탁액을 제공하는 화합물은 "실패"(C)로서 분류하였다.

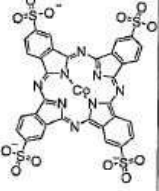
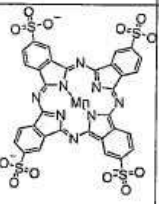
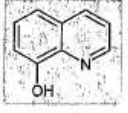
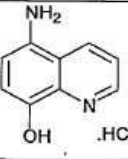
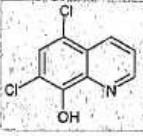
<443> 분석 8. 생리화학적 성질

<444> 극성 표면적 계산(PSA)

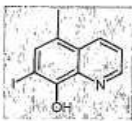
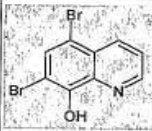
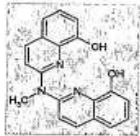
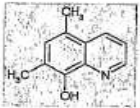
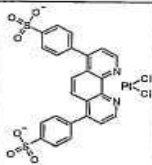
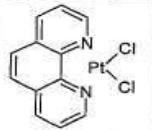
<445> 극성 표면적 값을 분자 성질의 계산을 위한 패키지인 "몰린스퍼레이션(Molinspiration)"을 통해 이용할 수 있는 웹 기제 프로그램을 사용하여 계산하였다.

- <446> 비탁 용해도 측정
- <447> 용해도 평가를 pH 2.0 및 pH 6.5 모두에서 측정하였다. 이는 인간에서 근위 위장관을 따라 예상될 수 있는 pH 범위 내에 있다.
- <448> 상기 화합물들을 DMSO에 적합한 농도로 용해시키고 이어서 0.01 M HCl(대략 pH = 2.0) 또는 pH 6.5 등장성 인산염 완충액으로 차단하였으며, 최종 DMSO 농도는 1%이었다. 이어서 샘플들을 혼탁계 측정을 통해 분석하여 용해도 범위를 측정하였다(Bevan and Lloyd, Anal. Chem. 72:1781-1787, 2000).
- <449> cLog P 값
- <450> 이론적인 Log P 값을 ACD Log P 소프트웨어를 사용하여 측정하였다. 인용된 값들은 경험이 없는(untrained) 데이터베이스로부터 계산되었으며 이온화되지 않은 종들에 관한 것이다.
- <451> E Log D
- <452> 유효 Log D 값을 pH 7.4에서 옥탄을 포화된 이동 상을 사용하는 SUPELCOSIL LC-ABZ 컬럼을 사용하는 크로마토그래피 방법을 사용하여 측정하였다. 문헌[F. Lombardo et al, J. Med. Chem. 2000, 43, 2922-2928]을 참조하십시오.
- <453> **실시예 5**
- <454> **PBT 화합물들의 성질**
- <455> 표 8은 본 발명의 범위 내에 있는 특히 바람직한 PBT 화합물의 성질 및 구조를 제공한다.

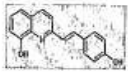
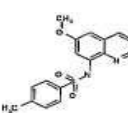
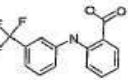
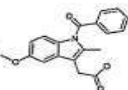
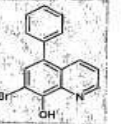
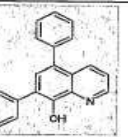
<456> AMD 화합물에 대한 결과

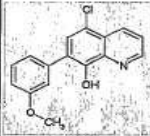
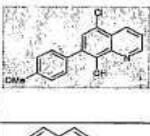
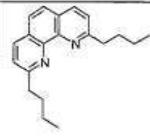
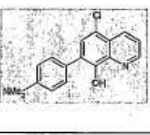
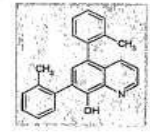
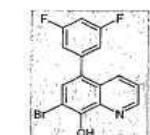
		In vitro Efficacy Profile				Physico-chemical properties		In vivo Efficacy and Safety Profile		
		H ₂ O ₂ IC ₅₀ (μM) ^a	Cytotox (%viable at 1 and 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Disaggregation ^e	Parent MW/ PSA	ClogP ElogD (E) or ClogD (C)	Toxicity ^f at 30 mg/kg	Mice plasma concentration ^g	Tg Mice ^h
PB 31					4, 9, 50, 5	887.69				
PB 32		>5.0			5, 50	883.69				
PB 42		0.70	Neuronal cells: 93, 36	BAS: 227% (1μM-100μM)	Inactive	145.16	2.08			
PB 44		>10	Neuronal cells: 108, 71	BAS: 191% (1μM-10μM)		233.10	1.53			
PB 45		0.40	Neuronal cells: 98, 75	BAS: 387% (1pM-10nM)	8.5, 36.1	214.05	3.34			

<457>

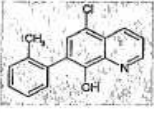
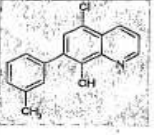
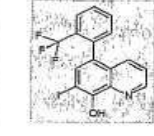
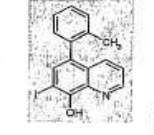
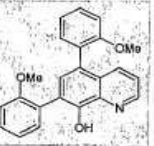
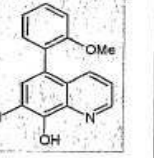
		In vitro Efficacy Profile				Physico-chemical properties		In vivo Efficacy and Safety Profile		
		H ₂ O ₂ IC ₅₀ (μM) ^a	Cytotox (%viable at 1 and 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Disaggregation ^e	Parent MW/ PSA	ClogP ElogD (E) or ClogD (C)	Toxicity ^f at 30 mg/kg	Mice plasma concentration ^g	Tg Mice ^h
PB 46		0.40	Neuronal cells: 91, 95		4.1, 58.7	396.96	4.14			
PB 47		0.50	Neuronal cells: 100, 94	BAS: 412% (1μM-100μ)	5, 50	302.95	3.69			
PB 56		0.25	Neuronal cells: 80, 25	BAS: 311% (1μM-100μM)		317.35	4.69			
PB 59		0.70	Neuronal cells: 86, 85	BAS: 293% (1nM-10μM)		173.22	3.03			
PB 68		>10			8.5, 44	756.51				
PB 72		10			>20, 24	784.57				

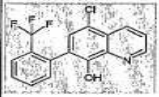
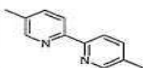
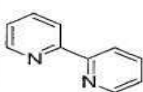
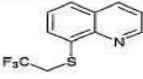
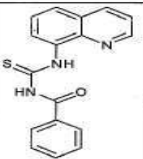
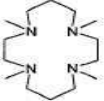
<458>

		In vitro Efficacy Profile				Physico-chemical properties		In vivo Efficacy and Safety Profile		
		H ₂ O ₂ IC ₅₀ (μM) ^a	Cytotox (%viable at 1 and 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Disaggregation ^e	Parent MW/ PSA	ClogP ElogD (E) or ClogD (C)	Toxicity ^f at 30 mg/kg	Mice plasma concentration ^g	Tg Mice ^h
PB 89		2.5	Neuronal cells: 100, 75	BAS: 233% (1μM-10μM)		263.30	3.70			
PB 116		0.5	Neuronal cells: 81, 60	BAS: 220% (10nM-10μM)		328.39	3.75			
PB 233		>10		BAS: 330% (1nM-10μM)		281.24	5.53			
PB 470		>10		BAS: 193% (0.1μM-5μM)		357.80	4.18			
PB 806		< 0.9	Neuronal cells: 100, 97	BAS: 311% (1nM-100μM)		300.16	4.67			
PB 809		<1.8	Neuronal cells: 97, 26	BAS: 146% (1μM, 100μM)		297.36	5.35			

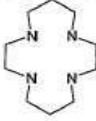

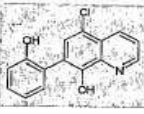
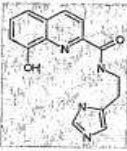
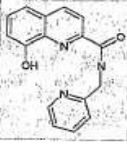
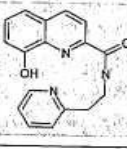
		In vitro Efficacy Profile				Physico-chemical properties		In vivo Efficacy and Safety Profile		
		H ₂ O ₂ IC ₅₀ (μM) ^a	Cytotox (%viable at 1 and 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Disaggregation ^e	Parent MW/ PSA	ClogP ^f ElogD (E) or ClogD (C)	Toxicity ^g at 30 mg/kg	Mice plasma concentration ^h	Tg Mice ^h
PB 810		<0.7	Neuronal cells: 83, 71	BAS: 184% (1-10pM, 1nM)		285.73	4.23			
PB 814		<1.1	Neuronal cells: 97, 31	BAS: 209% (1nM-100μM)		285.73	4.23			
PB 847		<2.5		BAS: 271% (1μM-100μM)		292.43	6.22			
PB 851		<0.7	Neuronal cells: 94, 85	BAS: 362% (100μM)		298.77	4.50			
PB 852		2.1	Neuronal cells: 93, 34	BAS: 220% (1μM-100μM)		325.41	5.75			
PB 853		0.77	Neuronal cells: 95, 95	BAS: 221% (1nM, 100nM-10μM)		336.14	4.97			

<460>

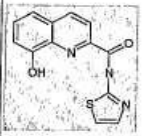
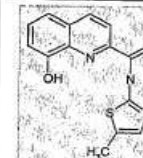
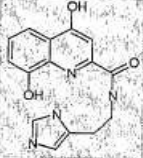
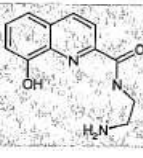
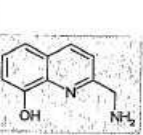
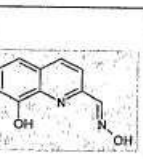
		In vitro Efficacy Profile				Physico-chemical properties		In vivo Efficacy and Safety Profile		
		H ₂ O ₂ IC ₅₀ (μM) ^a	Cytotox (%viable at 1 and 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Disaggregation ^e	Parent MW/ PSA	ClogP ElogD (E) or ClogD (C)	Toxicity ^f at 30 mg/kg	Mice plasma concentration ^g	Tg Mice ^h
PB 854		0.78	Neuronal cells: 100, 100	BAS: 520% (1nM-100μM)		269.73	4.50			
PB 859		<0.67	Neuronal cells: 98, 73	BAS: 266% (1nM-10μM)		269.73	4.80			
PB 860		0.79	Neuronal cells: 91, 90	BAS: 160% (1μM-100μM)		415.16	5.76			
PB 861		<0.91	Neuronal cells: 99, 38	BAS: 439% (1μM-100μM)	20, 31.4	361.18	5.06			
PB 862		<0.77	Neuronal cells: 100, 52	BAS: 256% (1μM-100μM)		357.41	4.09			
PB 863		<0.73	Neuronal cells: 91, 35	BAS: 386% (1μM-100μM)		377.18	4.23			

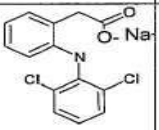
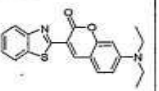
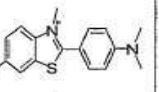
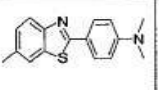
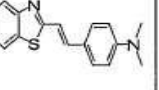
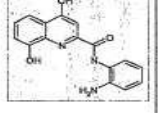
		In vitro Efficacy Profile				Physico-chemical properties		In vivo Efficacy and Safety Profile		
		H ₂ O ₂ IC ₅₀ (μM)	Cytotox (%viable at 1 and 10μM) ³	CuTy ⁴ BAS ⁵	Disaggregation ⁶	Parent MW/ PSA	ClogP ElogD (E) or ClogD (C)	Toxicity ⁷ at 30 mg/kg	Mice plasma concentration ⁸	Tg Mice ⁹
PB 864		0.77	Neuronal cells: 96, 93	BAS: 203% (10μM-100μM)		323.70	5.20			
PB 896		0.15	Neuronal cells: 86% (at 10μM)	BAS: 358% (1pM-10nM)		184.24	2.56			
PB 898		0.23			>20, 32	156.2	1.56			
PB 913		0.99	Neuronal cells: 100, 95	BAS: 450% (1μM-100μM)		243.25	4.01			
PB 915		1.9		BAS: 202% (1μM-100μM)		307.38	3.18			
PB 933		0.11	Neuronal cells: 127% (at 10μM)	BAS: 279% (1-100nM, 10μM)		256.44	-0.58			

<462>

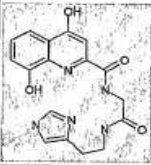
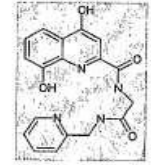

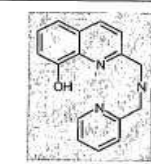
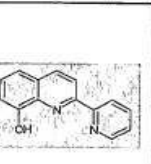
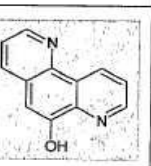
		In vitro Efficacy Profile				Physico-chemical properties		In vivo Efficacy and Safety Profile		
		H ₂ O ₂ IC ₅₀ (μ M)	Cytotox (%viable at 1 and 10 μ M) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Disaggr egation ^e	Parent MW/ PSA	ClogP ElogD (E) or ClogD (C)	Toxicity ^f at 30 mg/kg	Mice plasma concent ration ^g	Tg Mice ^h
PB 934		0.11	Neuronal cells: 114% (at 10 μ M)	BAS: 293% (1nM- 10 μ M)		200.33	-1.85			
PB 942		<0.1		BAS: 220% (1nM-10 μ M)		308.08	-0.36			
PB 947		1.14	Neuronal cells: 100, 70	BAS: 244% (1pM- 10nM)		271.71	3.14			
PB 948		0.15	100, 100	BAS: 576% (1 μ M- 10 μ M)		282.30	1.61			
PB 949		0.43	Neuronal cells: 96, 85	BAS: 201% (1 μ M- 100 μ M)		279.30	2.38			
PB 950		0.15	Neuronal cells: 95, 93	BAS: 741% (1 μ M- 100 μ M)		293.33	2.51			

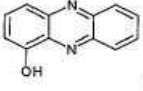
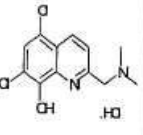
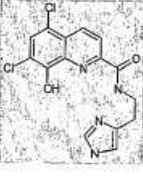
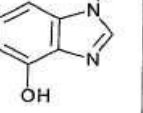
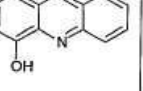
<463>

		In vitro Efficacy Profile				Physico-chemical properties		In vivo Efficacy and Safety Profile		
		H ₂ O ₂ IC ₅₀ (μM) ^a	Cytotox (%viable at 1 and 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Disaggregation ^e	Parent MW/ PSA	ClogP ^f ElogD (E) or ClogD (C)	Toxicity ^g at 30 mg/kg	Mice plasma concentration ^h	Tg Mice ^h
PB 952		0.27	Neuronal cells: 100, 100	BAS: 268% (1nM-100μM)		271.30	2.47			
PB 953		<0.42	Neuronal cells: 94, 68	BAS: 325% (1μM-100μM)		285.33	2.93			
PB 954		0.12	Neuronal cells: 100, 100	BAS: 134% (1μM)		298.30	1.70			
PB 957		>10	Neuronal cells: 106, 96	BAS: 190% (1μM, 100μM)		231.26	1.43			
PB 968		0.26	Neuronal cells: 101, 97	BAS: 390% (1nM-100μM)	16.3, 31.6	174.20	1.03			
PB 969		0.54	Neuronal cells: 100, 95	BAS: 385% (1nM-10μM)		188.19	2.83			

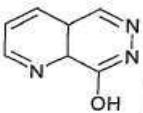
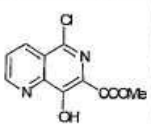
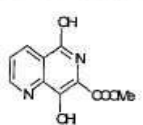
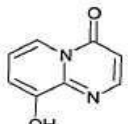
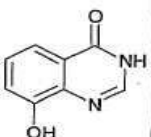
		In vitro Efficacy Profile				Physico-chemical properties		In vivo Efficacy and Safety Profile		
		H ₂ O ₂ IC ₅₀ (μM) ^a	Cytotox (%viable at 1 and 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Disaggregation ^e	Parent MW/ PSA	ClogP ElogD (E) or ClogD (C)	Toxicity ^f at 30 mg/kg	Mice plasma concentration ^g	Tg Mice ^h
PB 977				BAS: 385% (1-10μM)		318.14	4.73			
PB 981				BAS: 580% (1nM-10μM)		350.44	5.39			
PB 982				BAS: 188% (1nM-10μM)		283.42	-0.4			
PB 983				BAS: 278% (1nM-10μM)		268.38	4.96			
PB 985				BAS: 265% (1nM-10μM)		280.39	4.54			
PB 986		3.6	Neuronal cells: 98, 82		18.4, 28	295.30	2.80			

<465>

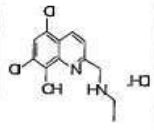
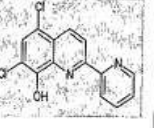
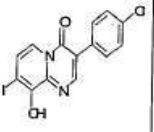
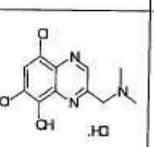
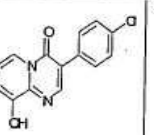
		In vitro Efficacy Profile				Physico-chemical properties		In vivo Efficacy and Safety Profile		
		H ₂ O ₂ IC ₅₀ (μM) ^a	Cytotox (%viable at 1 and 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Disaggregation ^e	Parent MW/ PSA	ClogP ElogD (E) or ClogD (C)	Toxicity ^f at 30 mg/kg	Mice plasma concentration ^g	T _{1/2} Mice ^h
PB 987		1.8	Neuronal cells: 98, 89	BAS: 393% (1pM-10nM)		355.36	1.08			
PB 988		>10	Neuronal cells: 93, 93	BAS: 137% (1μM-100μM)		352.35	1.76			
PB 990		0.40	Neuronal cells: 97, 57	BAS: 183% (1μM-100μM)		293.37	2.51			
PB 991		0.47	Neuronal cells: 96, 67	BAS: 222% (1nM-1μM)		265.32	1.11			
PB 1006		0.53	Neuronal cells: 107, 75	BAS: 463% (1pM-10nM)	5.27, 49.5	222.25	3.00			
PB 1026		0.23		BAS: 186% (1nM-10μM)		196.21	2.35			

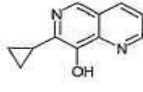
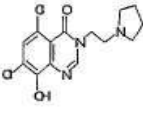
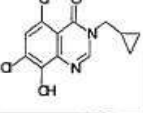
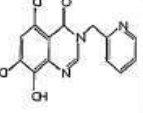
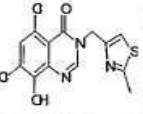
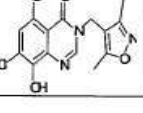
		In vitro Efficacy Profile				Physico-chemical properties		In vivo Efficacy and Safety Profile		
		H ₂ O ₂ IC ₅₀ (μM) ^a	Cytotox (%viable at 1 and 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Disaggregation ^e	Parent MW/ PSA	ClogP ElogD (E) or ClogD (C)	Toxicity ^f at 30 mg/kg	Mice plasma concentration ^g	Tg Mice ^h
PB 1027				BAS: 306% (1nM-10μM)		196.21	3.17			
PB 1033		0.35	Neuronal cells: 84, 72 M17 cells: 94, 54.3	CuTy: 100% inhibition BAS: 470% (1nM-10μM)	18.6, 33.2	271.1 36.36	3.51 (C) 1.07	10 days, none	Up to 500 ng/ml	-29% insoluble, -37% soluble, -42% plaque
PB 1038		0.26	Neuronal cells: 91, 84	BAS: 627% (1nM-10μM)	4.85, 51.3	351.19	2.79 ELogD7.4 = 2.92		Up to 2694ng/mL	Decrease insol, Increase sol, Decrease plaque
PB 1041				BAS: 319% (1nM-10μM)		180.25	1.65			
PB 1043				BAS: 175% (100nM-10μM)		195.22	3.46			

<467>

		In vitro Efficacy Profile				Physico-chemical properties		In vivo Efficacy and Safety Profile		
		H ₂ O ₂ IC ₅₀ (μ M) ^a	Cytotox (%viable at 1 and 10 μ M) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Disaggr egation ^e	Parent MW/ PSA	ClogP ElogD (E) or ClogD (C)	Toxicity ^f at 30 mg/kg	Mice plasma concent ration ^g	T _{1/2} Mice ^h
PB 1044				BAS: 212% (1nM- 10 μ M)		149.15	-2.28			
PB 1045				BAS: 166% (1nM- 10 μ M)		238.63	2.21			
PB 1046				BAS: 244% (1nM- 10 μ M)		220.19	2.02			
PB 1048				BAS: 257% (1nM- 10 μ M)		162.15	-0.19			
PB 1049				BAS: 237% (1- 100nM, 10 μ M)		162.15	0.49			

<468>

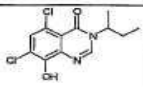
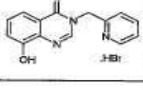
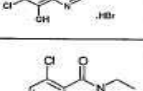
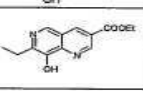
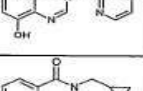
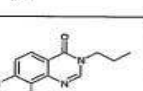
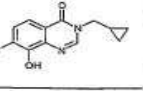
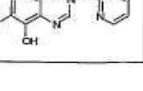


		In vitro Efficacy Profile				Physico-chemical properties		In vivo Efficacy and Safety Profile		
		H ₂ O ₂ IC ₅₀ (μM) ^a	Cytotox (%viable at 1 and 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Disaggregation ^e	Parent MW/ PSA	ClogP ElogD (E) or ClogD (C)	Toxicity ^f at 30 mg/kg	Mice plasma concentration ^g	Tg Mice ^h
PB 1051		0.38	Neuronal cells: 87, 56 M17 cells: 78.3, 44	BAS: 270% (1nM - 10μM)	>20, 22.3	307.6 44.6	3.58	10 days, none	Up to 403ng/mL	-21% insol, slight increase in sol, -39% plaque
PB 1052		0.64	Neuronal cells: 55, 31	BAS: 212% (1nM-10μM)	3.3, 62.8	291.14	4.21			Decrease insol, Decrease sol, Decrease plaque
PB 1063		0.62	Neuronal cells: 41, 33		19.7, 40.5	398.6 52.9	3.41	10 days, mild signs	Up to 450ng/mL in mice	
PB-1066		>10	Neuronal cells: 92, 95		>50, 35	272.1 49.3	2.57 (C) 0.37		Up to 1000 ng/mL in mice	
PB 1069		0.48	Neuronal cells: 97, 42 M17 cells: 41.2, 25.8		11.3, 34.8	272.7	2.62			

		In vitro Efficacy Profile				Physico-chemical properties		In vivo Efficacy and Safety Profile		
		H ₂ O ₂ IC ₅₀ (μM) ^a	Cytotox (%viable at 1 and 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Disaggregation ^e	Parent MW/ PSA	ClogP ElogD (E) or ClogD (C)	Toxicity ^f at 30 mg/kg	Mice plasma concentration ^g	Tg Mice ^h
PB-1073		0.52	Neuronal cells: 100, 98		4,7, 50	186.1 46.0	2.22	6 days, none	Up to 350ng/mL in mice	
PB-1075		0.73	Neuronal cells: 104, 91 M17 cells: 103.6, 101.3		Inactive >20, 0	328.2 58.4	2.58	14 days, 1 of 4 death	Up to 520ng/mL in mice	Increase insol, decrease sol, -23% plaque
PB-1076		0.45	Neuronal cells: 116, 105 M17 cells: 96.2, 76.8	100% inhibit	>20, 15.1	285.1 52.9	2.74	11 days, none	Up to 2698ng/mL in mice	-26% insol, -37% sol, -29% plaque
PB-1077		0.48	Neuronal cells: 99, 98 M17 cells: 97.7, 91	CuTy: 50% inhibition	>20, 24	322.2 65.79	2.03	10 days, none	Up to 984ng/mL in mice	No change in insol, No change in sol, -30% plaque
PB-1084		0.36	Neuronal cells: 100, 93 M17 cells: 97, 95.7	CuTy: 75% inhibition	40.7, 23.4	342.2 94.03	2.37	10 days, none	Up to 2439ng/mL	No change in insol, -29% sol, decrease plaque,
PB-1085		0.37	Neuronal cells: 99, 72 M17 cells: 104.9, 76.2	CuTy: 90% inhibition	>20, 25	340.2 78.9	1.95	10 days, none	Up to 3644ng/mL	-34% insol, increase sol, -43% plaque

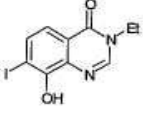
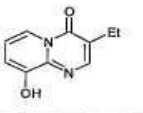
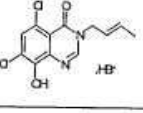
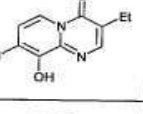
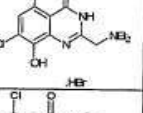
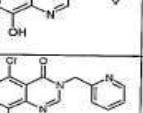
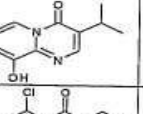
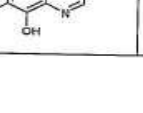

<470>

		In vitro Efficacy Profile				Physico-chemical properties		In vivo Efficacy and Safety Profile		
		H ₂ O ₂ IC ₅₀ (nM) ^a	Cytotox (%viable at 1 and 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Disaggregation ^e	Parent MW/ PSA	ClogP ElogD (E) or ClogD (C)	Toxicity ^f at 30 mg/kg	Mice plasma concentration ^g	Tg Mice ^h
PB 1088		0.84	Neuronal cells: 102, 94		>20, 16.4	325.2	1.94	10 days, none	Up to 3896ng/mL	
PB 1089		0.78	Neuronal cells: 96, 83		>20, 16.4	322.2	2.31	10 days, none	Up to 39ng/mL	
PB 1091		0.46	Neuronal cells: 100, 92		>20, 23.4	336.2	2.36	10 days, none	Up to 59ng/mL	
PB 1093		0.39	Neuronal cells: 122, 93		>20, 16	338.2	2.58	10 days, none	Up to 80ng/mL	
PB-1100		0.42	Neuronal cells: 100, 92 M17 cells: 108.1, 80.5	CuTy: 10% inhibition	17, 42	358.1	3.13	10 days, none	Up to 1,130.6 ng/mL	
PB 1101		4.1	Neuronal cells: 89, 67 M17 cells: 94.9, 26.8	10% inhibition	11.7, 45	565.2	3.42	10 days, none		
PB 1104		0.35	Neuronal cells: 86, 78		>20, 19.1	257.12	2.71			
PB 1106		0.40	Neuronal cells: 74, 70		14.2, 17.9	299.2	4.23			
PB 1108		0.25	Neuronal cells: 104, 71 M17 cells: 94.3, 74.5		>20, 46.5	273.1	2.60	10 days, none	Up to 383ng/mL	
PB-1112		0.33	Neuronal cells: 94, 67	CuTy: 125% inhibition	>20, 46.4	287.1	3.13	10 days, none	Up to 2949ng/mL	

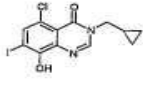
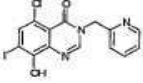
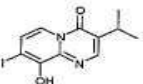
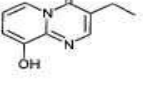
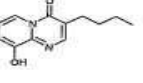
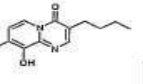
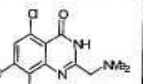
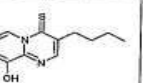
<471>

		In vitro Efficacy Profile				Physico-chemical properties		In vivo Efficacy and Safety Profile		
		H ₂ O ₂ IC ₅₀ (nM) ^a	Cytotox (%viable at 1 and 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Disaggregation ^e	Parent MW/ PSA	ClogP ^f ElogD (E) or ClogD (C)	Toxicity ^g at 30 mg/kg	Mice plasma concentration ^h	Tg Mice ^h
			M17 cells: 99.2, 68.6							
PB 1113		3.2	Neuronal cells: 97, 90		>20, 25.5	269.3	1.76			
PB 1114		0.58	Neuronal cells: 101, 73		>20, 19.2	366.0	3.35			
PB 1115		0.95	Neuronal cells: 93, 58 M17 cells: 104.3, 95.9		>20, 17	259.1	2.29			
PB 1116		1.63	Neuronal cells: 103, 92		>20, 16.8	246.3	3.02			
PB 1117		0.72	M17 cells: 109.2, 96		<0.4, 57.3	253.3	0.87			
PB 1118		1.44	M17 cells: 106.8, 88.6		<0.4, 58	216.2	1.58			
PB 1119		0.28			2.72, 51.5	330.1	2.48	10 days, none	Up to 1096ng/mL	
PB 1120		0.28	M17 cells: 106.9, 62	CuTy: 25% inhibition	5.6, 47.5	342.1 52.9	2.40	10 days, none	Up to 2508ng/mL	No change in insol, sol Decrease in plaque
PB 1122		0.52	M17 cells: 97.5, 79.5		0.66, 62.4	379.2	1.69	10 days, none	Up to 1538ng/mL	

<472>

		In vitro Efficacy Profile				Physico-chemical properties		In vivo Efficacy and Safety Profile		
		H ₂ O ₂ IC ₅₀ (nM) ^a	Cytotox (%viable at 1 and 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Disaggregation ^e	Parent MW/ PSA	ClogP ElogD (E) or ClogD (C)	Toxicity ^f at 30 mg/kg	Mice plasma concentration ^g	Tg Mice ^h
PB 1123		0.29			0.91, 25	316.1	1.95	10 days, none		
PB 1124		0.40	M17 cells: 96.1, 27.1		>20, 8.4	190.2	0.84			
PB 1126		0.37			3.7, 69	285.1	3.07			
PB 1127		0.28	M17 cells: 82.5, 23.3	25% inhibit	4.5, 55	316.1	1.63	At 10mg/kg 10 days, none	At 10mg/kg : Up to 7082ng/mL	At 10mg/kg No effect
PB 1128		0.34	M17 cells: 106.5, 99.1, Neuro cells 100.6, 93.7	CuTy: 100% inhibition	13.2, 41	316.2	2.55	10 days, none	Up to 2289ng/mL	
PB 1132		0.47	M17 cells: 86.3, 57.6		15.2, 16	250.7	2.34			
PB 1133		0.79			>20, 22	287.7	1.63			
PB 1135		0.27	M17 cells: 99.7, 45.6	CuTy: 90% inhibition	>20, 31	204.2	1.24	10 days, none	Up to 409ng/mL	
PB 1138		0.30	M17 cells: 99.7, 68.2		4.7, 53	350.5	2.68	10 days, 2/4 deaths	Up to 1802ng/mL	

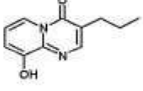
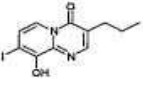
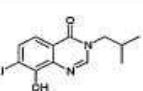
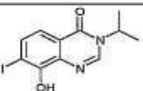
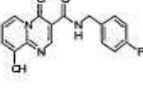
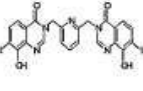
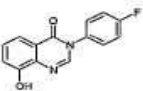
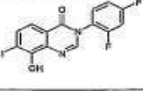
<473>

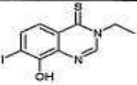
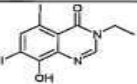
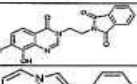
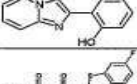
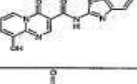
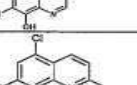
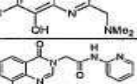
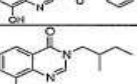
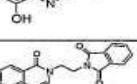
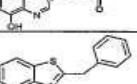
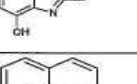
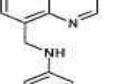
		In vitro Efficacy Profile				Physico-chemical properties		In vivo Efficacy and Safety Profile		
		H ₂ O ₂ IC ₅₀ (μM) ^a	Cytotox (%viable at 1 and 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Disaggregation ^e	Parent MW/ PSA	ClogP ElogD (E) or ClogD (C)	Toxicity ^f at 30 mg/kg	Mice plasma concentration ^g	Tg Mice ^h
PB 1140		0.36	M17 cells: 92.4, 98.2		3.5, 64	376.6	3.13	At 10mg/kg 10 days, none	At 10mg/kg : Up to 2315ng/ml	
PB 1141		0.48	M17 cells: 102.8, 137		19.5, 26	413.6	2.42			
PB 1142		0.37	M17 cells: 96.7, 44.2		7.1, 42	330.12	2.03	10 days, 1/4 death		
PB 1143		0.48	M17 cells: 93.3, 73.7		4.1, 62	206.27	1.66			
PB 1144		0.32	M17 cells: 73.6, 37		9.1, 15.5	218.25	1.90	10 days, none		
PB 1145		0.66	M17 cells: 101.7, 58.7		7.2, 28	344.15	2.69	10 days, 2/4 death		
PB 1147		0.26	M17 cells: 97.4, 100.3	CuTy: 100% inhibition	>20, 12.5	288.13	1.50	10 days, none	Up to 642.6ng/mL	
PB 1148		0.41			1.55, 70	234.32	2.72	7 days, 2/4 deaths	Up to 57ng/ml	

<474>

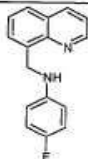
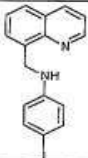









		In vitro Efficacy Profile				Physico-chemical properties		In vivo Efficacy and Safety Profile		
		H ₂ O ₂ IC ₅₀ (μM) ^a	Cytotox (%viable at 1 and 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Disaggregation ^e	Parent MW/ PSA	ClogP (E) or ClogD (C)	Toxicity ^f at 30 mg/kg	Mice plasma concentration ^g	Tg Mice ^h
PB 1158		0.99	M17 cells: 104.7, 56		>20, 10	439.18	2.09	7 days, 4/4 deaths		
PB 1159		0.68	M17 cells: 115, 41.1		5.06, 49.9	261.28	0.78			
PB 1160		0.75	M17 cells: 85.3, 63.4	CuTy: 95% inhibition	4.05, 56.8	387.17	1.56	10 days, none	Up to 27,598 ng/mL	No change in insol, -25% (sol), decrease plaque
PB 1161		0.14	M17 cells: 101.4, 112.5 Neuro cells: 105.4, 103.9	100% inhib	>20, 27	288.13	1.13	10 days, none	Up to 510.4 ng/mL	No change in insol, sol, -64% plaque
PB 1162		3.2	M17 cells: 93.9, 36.5		4.7, 52	382.13	2.99			
PB 1163		0.29	M17 cells: 106.5, 41.4		11, 43.3	387.22	2.90			
PB 1164		0.24	M17 cells: 112, 111		>20, 26	399.57	2.20			
PB 1165		0.89	M17 cells: 96.7, 107.1		4.7, 52	346.19	3.65	10 days, none	Up to 1593ng/ml	No change in insol, sol, Decrease plaque
PB 1166		0.43	M17 cells: 105, 115.8		>20, 21.7	387.17	1.81			
PB 1167		0.39	M17 cells: 92.2, 98.7		7.4, 39.3	401.2	2.24			

<475>

		In vitro Efficacy Profile				Physico-chemical properties		In vivo Efficacy and Safety Profile		
		H ₂ O ₂ IC ₅₀ (μM) ^a	Cytotox (%viable at 1 and 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Disaggregation ^e	Parent MW/ PSA	ClogP ElogD (E) or ClogD (C)	Toxicity ^f at 30 mg/kg	Mice plasma concentration ^g	Tg Mice ^h
PB 1149		0.30	M17 cells: 79.1, 45.2 Neuro cells: 86.2, 12.4	CuTy: 95% inhibition	5, 49	204.23	1.37	10 days, none	Up to 690ng/ml	No change in insol, sol, -45% plaque
PB 1151		0.33	M17 cells: 80.8, 47.6		5.6, 57	330.12 52.9	2.16	10 days, none	Up to 11742ng/ml	Δt 3mg/kg; Insol (-24%) Ex-outlier No change sol, or in plaque
PB 1152		0.31	M17 cells: 95.7, 71.2		>20, 56	344.15	2.88	At 10mg/kg 10 days, none	At 10mg/kg : Up to 309ng/ml	
PB 1153		0.32			4.7, 53	330.12	2.26	10 days, 1/4 deaths	Up to 277ng/ml	
PB 1154		0.64	M17 cells: 76.7, 54.2		>20, 31	313.28	1.31			
PB 1155		0.31			3.9, 59	679.21	2.74			
PB 1156		0.96	M17 cells: 92.7, 67.5		>20, 22	256.23	2.19			
PB 1157		0.38	M17 cells: 90.3, 80.3		8.1, 45	400.12	3.15	6 days, 2/4 deaths		

		In vitro Efficacy Profile				Physico-chemical properties		In vivo Efficacy and Safety Profile		
		H ₂ O ₂ IC ₅₀ (μM) ^a	Cytotox (%viable at 1 and 10 μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Disaggregation ^e	Parent MW/ PSA	ClogP ^f ElogD (E) or ClogD (C)	Toxicity ^g at 30 mg/kg	Mice plasma concentration ^h	Tg Mice ^h
PB 1168		0.4	M17 cells: 85.7, 43		1.11, 70	332.2	3.12	10 days, none, 1/4 mild signs	Up to 400ng/ml	
PB 1169		0.31			1.44, 64	442.0	3.09			
PB 1170		0.72	M17 cells: 127.4, 104.8		4.28, 53	461.2	2.76			
PB 1173		>20			>20, 10	210.24	2.33			
PB 1174		0.96	M17 cells: 60.1, 34.2		14.7, 22	356.34	1.45			
PB 1176		0.3	M17 cells: 86.3, 38.5		6.9, 45	358.18	3.53			
PB 1177		0.29	M17 cells: 97.9, 24.4		2.4, 79	362.60	3.56	1 day, 3/4 deaths		
PB 1182		0.59	M17 cells: 110.1, 98.2		>20, 24	269.28	1.12			
PB 1184		0.54	M17 cells: 102.7, 47.2		5.27, 49	232.28	2.59			
PB 1185		0.6	M17 cells: 103.9, 106.5		9.5, 35	335.31	1.94			
PB 1191		>10			6.89, 10	241.31	4.25			
PB 1194		>10			>20, 21.5	264.33	3.08			

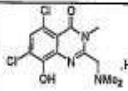
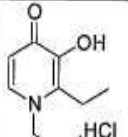
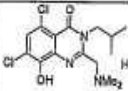
<476>

		In vitro Efficacy Profile				Physico-chemical properties		In vivo Efficacy and Safety Profile		
		H ₂ O ₂ IC ₅₀ (μM) ^a	Cytotox (%viable at 1 and 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Disaggregation ^e	Parent MW/ PSA	ClogP ElogD (E) or ClogD (C)	Toxicity ^f at 30 mg/kg	Mice plasma concentration ^g	Tg Mice ^h
PB 1195		>10			>20, 19.9	252.29	3.42			
PB 1196		>10			16.57, 33.7	360.20	4.40			
PB 1199		1.64	M17 cells: 115.2, 102.7		>20, 20.4	304.34	0.66			
PB 1239		0.48	M17 cells: 109.2, 98.2	CuTy: 50% inhibition		361.18	2.60	10 days, none	Up to 98.3ng/mL	
PB 1240		0.32	M17 cells: 106.4, 100.2	CuTy: 60% inhibition		322.15	2.03	10 days, none	Up to 4023.4ng/mL	
PB 1241		0.44	M17 cells: 105.4, 90.4 Neuro cells: 98.4, 90.9	CuTy: 80% inhibition		322.15	2.03	10 days, none	Up to 2181.1ng/mL	
PB 1242		0.28	M17 cells: 102.7, 102.6	CuTy: 50% inhibition		308.12	1.81	10 days, none	Up to 144.2ng/mL	
PB 1243		0.38	M17 cells: 112, 122.3	CuTy: 60% inhibition		325.15	1.34	10 days, none	Up to 13214.8ng/mL	
PB 1244		1.32	M17 cells: 125.7, 114.8	CuTy: 10% inhibition		297.10	1.69	10 days, none	Up to 1477.4ng/mL	
PB 1246		0.31	M17 cells: 104.3, 73.5	CuTy: 120% inhibition		347.16	2.78	10 days, none	Up to 126ng/mL	
PB 1247		0.56	M17 cells: 101.2, 110.8	CuTy: 150% inhibition		376.15	2.297	10 days, none		

<477>

		In vitro Efficacy Profile				Physico-chemical properties		In vivo Efficacy and Safety Profile		
		H ₂ O ₂ IC ₅₀ (μM)	Cytotox (%viable at 1 and 10μM) ^a	CaTy ^d BAS ^d	Disaggregation ^e	Parent MW/ PSA	ClogP ElogD (E) or ClogD (C)	Toxicity ^f at 30 mg/kg	Mice plasma concentration ^g	Tg Mice ^h
PB 1249		0.49	M17 cells: 105, 100.7	CaTy: 100% inhibition		289.08	1.63	10 days, none	Up to 4830.2 ng/ml	
PB 1250		0.48	M17 cells: 114.8, 100.7	CaTy: 80% inhibition		337.17	1.71	10 days, 1/4 deaths		
PB 1252		0.72	M17 cells: 105.4, 105.1 Neuro cells: 94.6, 103.1	CaTy: 50% inhibition		361.18	2.60	10 days, none	Up to 1465.4 ng/mL	
PB 1253		0.43	M17 cells: 106.6, 93.9	CaTy: 70% inhibition		328.20	2.57	10 days, none	Up to 382.5 ng/mL	
PB 1254		0.25	M17 cells: 106.6, 106	CaTy: 90% inhibition		328.17	1.88	10 days, none	Up to 441.4 ng/mL	
PB 1255		0.93	M17 cells: 109.7, 102.9 Neuro cells: 97.9, 98.0	CaTy: 125% inhibition		317.12	1.92	10 days, none	Up to 17008 ng/mL	
PB 1256		0.68	M17: 101.5, 100.4 98.9, 103.9	CaTy: 30% inhibition		361.18	2.95	10 days, none	Up to 2796 ng/mL	
PB 1257		0.69	M17 cells: 111.1, 80.9	CaTy: 60% inhibition		378.23	3.47	10 days, none	Up to 166.1 ng/mL	
PB 1262		0.94	M17: 106.5, 94.2 104.6, 83.7	CaTy: No effect		326.14	1.84	10 days, none (16/11/05)	Up to 7107 ng/mL	
PB 1264		0.45	M17 cells: 103, 104.8	CaTy: 100% inhibition		365.21	2.02	10 days, none	Up to 1639.8 ng/mL	
PB 1267		0.37	M17 cells: 94.4, 74.5	CaTy: 110% inhibition		342.22	2.57	10 days, none	Up to 1166.6 ng/ml	
PB 1268		0.36	M17 cells: 99.2, 102.1	CaTy: 110% inhibition		316.18	2.13	10 days, none	Up to 975.9 ng/ml	

<478>

		In vitro Efficacy Profile				Physico-chemical properties		In vivo Efficacy and Safety Profile		
		H ₂ O ₂ IC ₅₀ (μM) ^a	Cytotox (%viable at 1 and 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Disaggregation ^e	Parent MW/ PSA	ClogP ElogD (E) or ClogD (C)	Toxicity ^f at 30 mg/kg	Mice plasma concentration ^g	Tg Mice ^h
PB 1269		0.28	M17 cells 109.3, 114.7	CuTy: 110% inhibition		302.156	1.60	10 days, 1 / 4 mild signs	Up to 492.1 ng/ml	
PB 1270		>10	M17 cells 102.8, 108.3	CuTy: 80% inhibition		167.21	0.15	10 days, none	Up to 493.7 ng/ml At 120 mg/kg, up to 4455 ng/ml	
PB 1271		0.17	M17 cells 104.4, 61.5	CuTy: 50% inhibition		344.34				

<479>

<480>

(시험관 내 효능 프로파일/물리화학적 성질/생체 내 효능 및 안전성 프로파일/세포독성(1 및 10 μM에서 생육성 %)/분해/모/독성/마우스 혈장 농도/마우스/신경 세포/일, 없음/불용성(insol.)/용해성(sol.)/플라크/불용성 감소/용해성 증가/플라크 감소/변화 없음/10일, 순한 독성 징후/억제/효과 없음/사망)

<481>

a- A_β에 H₂O₂ 생산의 50%를 억제하는데 필요한 시험 화합물의 μM 농도

<482>

b- 1 및 10 μM 농도의 시험 화합물의 존재 하에서 1차 피질 신경 배양 세포(신경 세포) 또는 M17 인간 신경아세포종 세포(M17 세포)의 생육력

<483>

c- 내부 표준(100% 억제로서 설정됨)에 대한 기준으로서 다이티로신 올리고머화의 억제%

<484>

d- 시험 화합물이 A_β를 사후 인간 AD 뇌로부터의 조직 추출물의 불용성에서 용해성 상으로 동원하는 정도. 결과는 기준선 PBS를 참조로 하며 상기 농도 범위에 이어서 효과가 관찰된 농도 또는 농도 범위에 걸쳐 성취된 최대 효과로서 인용된다

<485>

e- A_β:Zn(25:50 μM) 합성 응집의 용해; 첫 번째 값 = EC50(μM), 두 번째 값 = 5 μM에서 응집 감소%

<486>

f- 마우스 또는 Tg 마우스 실험에서 급성 독성 중 가시적인 관찰 또는 래트에서 PK 연구

<487>

g- 30 mg/kg(달리 나타내지 않는 한)의 단일 또는 반복된 경구 투여 후 하나 또는 2 개의 시점(30 분 내지 4 시간)에서 혈장 중 화합물의 존재에 대한 확인

<488>

h- 13 내지 14 개월된 트랜스제닉 마우스에서 9 주에 걸쳐 30 mg/kg(달리 나타내지 않는 한)의 매일 경구 위관 영양에 따른 아밀로이드 플라크 풍부에 있어서 불용성/용해성 뇌 아밀로이드 부하와의 차이 및 대조군과의 차이%. 조직 통계학적으로 유의수준인 결과(p<0.05)만을 퍼센트 값으로서 인용하며, 숫자 없이 경향을 나타낸다.

<489>

당해 분야의 숙련가들은 본 발명이 구체적으로 개시된 것 이외의 변화 및 변경을 허용함을 알 것이다. 본 발명이 모든 상기와 같은 변화 및 변경을 포함함은 물론이다. 본 발명은 또한 본 명세서에 개별적으로 또는 집합적으로 언급되고 지적된 모든 단계, 특징, 조성물 및 화합물, 및 상기 단계 또는 특징 중 임의의 2 개 이상의 모든 조합들을 포함한다.

<490>

인용문헌

Arch. Ophthalmol. 117:1329-1345, 1999

Bevan and Lloyd, *Anal. Chem.* 72:1781-1787, 2000

Goodman and Gilman's, *The Pharmacological Basis for Therapeutics* 7th ed, 1985

Langer, *Science*, 249:1527, 1990

Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 20th ed, Williams and Wilkins, 2000

The British National Formulary 43rd ed, British Medical Association and Royal
Pharmaceutical Society of Great Britain, 2002

WO 02/055081

White *et al.*, *J Neuroscience* 18:6207-6217, 1998

Wright *et al.*, *J Am Chem Soc* 123:1173-1183, 2001

<491>