



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년09월24일
(11) 등록번호 10-1444489
(24) 등록일자 2014년09월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) C07D 413/06 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7017716
(22) 출원일자(국제) 2007년02월01일
심사청구일자 2012년01월31일
(85) 번역문제출일자 2009년08월25일
(65) 공개번호 10-2010-0014845
(43) 공개일자 2010년02월11일
(86) 국제출원번호 PCT/CA2007/000146
(87) 국제공개번호 WO 2008/092231
국제공개일자 2008년08월07일
(56) 선행기술조사문헌
W02006045096 A2*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
리스버로직스 코퍼레이션
캐나다 티2엑스 1엠2 앨버타 캘거리 사우스이스트 미드파크 웨이 279 202
(72) 발명자
한센, 헨릭
캐나다 알베르타 티2엘 1이6 캘거리 카르니 로드 엔더블유 4903
(74) 대리인
김진희, 김성기

전체 청구항 수 : 총 23 항

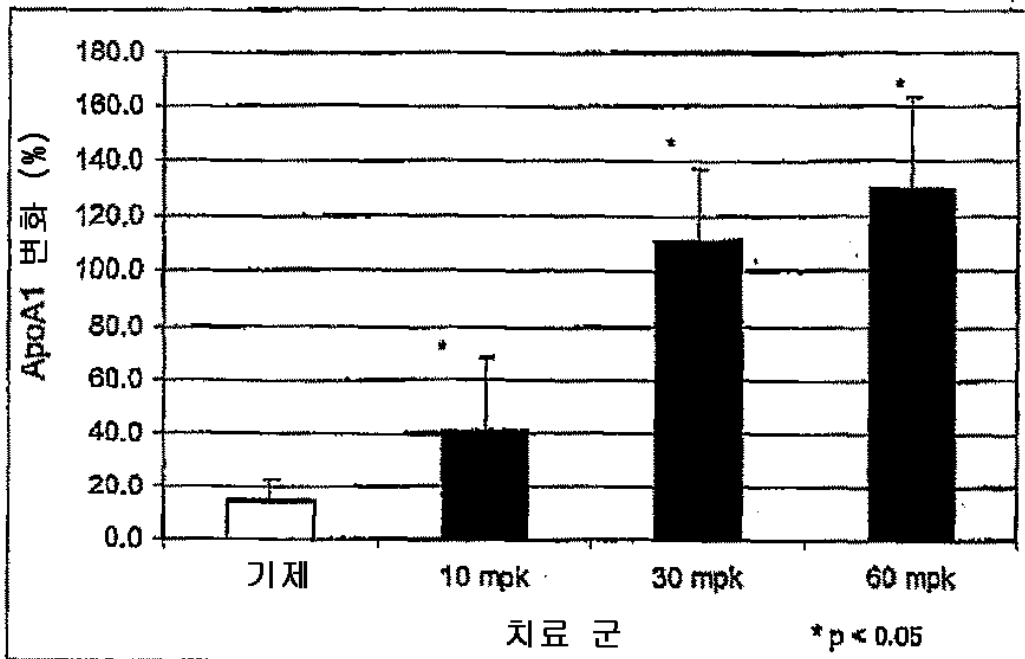
심사관 : 유준석

(54) 발명의 명칭 심혈관 질환을 예방 및 치료하기 위한 화합물

(57) 요약

본 공개내용은 아포지단백질 A-I(ApoA-I)의 발현을 조절하기에 유용한 화합물, 및 심혈관 질환 및, 예를 들면, 죽상동맥경화증과 같은 콜레스테롤- 또는 지질-관련 장애를 포함하는 관련 질환 상태를 치료하고 예방하기 위한 이의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1

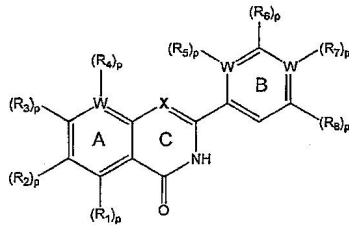


특허청구의 범위

청구항 1

포유동물에서 ApoA-I의 발현을 증가시키는데 사용하기 위한 하기 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 수화물:

화학식 II



상기 식 중,

X는 N 및 CH로부터 선택되고;

R₁ 및 R₃은 각각 독립적으로 C₁₋₂₂알콕시 및 수소로부터 선택되며;

R₂는 C₁₋₂₂알콕시, C₁₋₂₂알킬, 및 수소로부터 선택되고;

R₆ 및 R₈은 각각 독립적으로 C₁₋₂₂알킬, C₁₋₂₂알콕시, 클로라이드, 및 수소로부터 선택되며;

R₄ 및 R₅는 수소이고;

R₇은 아미노, 하이드록시, 헤테로사이클릴로 치환된 C₁₋₂₂알킬, 및 C₁₋₂₂알콕시로부터 선택되며, 상기 C₁₋₂₂알콕시는 비치환 또는 C₁₋₂₂알콕시, 아릴옥시, C₁₋₂₂알킬, 알케닐, 알키닐, 아마이드, 아미노, 아릴, 아릴C₁₋₂₂알킬, 카르바메이트, 카르복시, 시아노, 사이클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로겐, 할로C₁₋₂₂알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 하이드록실, 케톤, 니트로, 포스페이트, 설파이드, 설피닐, 설포닐, 설포산, 설포아미드, 티오케톤, 우레이드 및 N으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나;

R₆, R₇, 및 R₈로부터 선택된 2개의 인접 치환기는 연결되어 헤테로사이클릴을 형성하며;

각각의 W는 C 및 N으로부터 독립적으로 선택되고;

W가 N일 때 p가 0인 경우를 제외하고 p는 1이고;

상기 용어 헤테로사이클릴의 정의는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 포화된 또는 불포화된 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 환을 의미하며,

단, R₂가 C₁₋₂₂알콕시 또는 수소로부터 선택된 경우, R₁ 및 R₃ 중 하나 이상은 C₁₋₂₂알콕시이고,

단, R₇이 하이드록실 또는 C₁₋₂₂알콕시로부터 선택된 경우, R₆ 및 R₈ 중 하나 이상은 C₁₋₂₂알킬, C₁₋₂₂알콕시, 및 클로라이드로부터 독립적으로 선택되고;

단, R₇이 아미노인 경우, X는 N이며;

단, W-(R₇)_p에 대하여, W가 N이고, p가 0인 경우, R₆ 및 R₈ 중 하나 이상은 클로라이드이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R₆ 및 R₈ 중 하나 이상은 C₁₋₂₂알킬, C₁₋₂₂알콕시, 및 클로라이드로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R₆ 및 R₈은 각각 수소이고, W-(R₇)_p는 C-(R₇)₁인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R₆ 및 R₈ 둘 다 수소인 것은 아닌 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

X는 CH이고;

R₁ 및 R₃은 C₁₋₂₂알콕시이고;

R₆ 및 R₈은 C₁₋₂₂알킬이며;

R₇은 하이드록실인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서,

X는 N이고;

R₁ 및 R₃은 C₁₋₂₂알콕시이고;

R₆ 및 R₈은 C₁₋₂₂알킬이며;

R₇은 하이드록실로 치환된 C₁₋₂₂알콕시인 화합물.

청구항 7

삭제

청구항 8

제1항에 있어서, R₇은 하이드록실, 아미노, 및 C₁₋₂₂알콕시로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

제1항에 있어서, 3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온, 7-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-2,4-디메톡시-1,6-나프티리딘-5(6H)-온, 및 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 수화물.

청구항 12

포유동물에서 ApoA-I를 증가시키는데 사용하기 위한 화합물로서,

3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온;

3-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온;

3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-7-(모르폴리노메틸)이소퀴놀린-1(2H)-온;

2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;

3-(4-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온;

- 7-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-2,4-디메톡시-1,6-나프티리딘-5(6H)-온;
 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
 3-(3,5-디메틸-4-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온;
 2-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
 2-(4-(비스(2-하이드록시에틸)아미노)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
 2-(4-(비스(2-하이드록시에틸)아미노)페닐)-6,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
 2-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-6,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
 2-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시피리도[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온;
 2-(2-클로로-6-메틸피리딘-4-일)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
 5,7-디메톡시-2-(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온;
 2-(4-아미노-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
 N1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-N2-메틸프탈아미드;
 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
 4-클로로-N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)벤젠설포나미드;
 N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메톡시벤젠설포나미드;
 N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)메탄설포나미드;
 2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸 프로필카르바메이트;
 2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸 메틸카르바메이트;
 N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메틸벤즈아미드;
 2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸 사이클로헥실카르바메이트;
 N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)벤젠설포나미드;
 N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메틸벤젠설포나미드;
 N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메톡시벤즈아미드;
 N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)아세트아미드;
 N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)벤즈아미드;
 N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)이소부티르아미드;
 1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-3-메틸우레아;
 1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-3-(4-메톡시페닐)우레아;
 1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-3-페닐우레아; 및
 3-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-1,1-디메틸우레아로부터 선택되는 화합물; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 수화물.

청구항 13

삭제

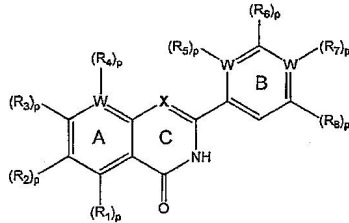
청구항 14

제1항 내지 제6항, 제8항, 제11항 및 제12항 중 어느 한 항에 있어서, ApoA-I의 발현을 증가시킴으로써, 심혈관, 콜레스테롤 또는 지질 관련 장애를 치료하거나 또는 예방하는 화합물.

청구항 15

하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 수화물:

화학식 II



상기 식 중,

X는 N이고;

R₁ 및 R₃은 각각 독립적으로 C₁₋₂₂알콕시 및 수소로부터 선택되며;

R₂는 C₁₋₂₂알콕시, C₁₋₂₂알킬, 및 수소로부터 선택되고;

R₆ 및 R₈은 각각 독립적으로 C₁₋₂₂알킬, C₁₋₂₂알콕시, 클로라이드, 및 수소로부터 선택되며;

R₄ 및 R₅는 수소이고;

R₇은 아미노, 하이드록시, 헤테로사이클릴로 치환된 C₁₋₂₂알킬, 및 C₁₋₂₂알콕시로부터 선택되며, 상기 C₁₋₂₂알콕시는 비치환 또는 C₁₋₂₂알콕시, 아릴옥시, C₁₋₂₂알킬, 알케닐, 알키닐, 아마이드, 아미노, 아릴, 아릴C₁₋₂₂알킬, 카르바메이트, 카르복시, 시아노, 사이클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로젠, 할로C₁₋₂₂알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 하이드록실, 케톤, 니트로, 포스페이트, 설파이드, 설피닐, 설포닐, 설포산, 설포아미드, 티오케톤, 우레이도 및 N으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나;

R₆, R₇, 및 R₈로부터 선택된 2개의 인접 치환기는 연결되어 헤테로사이클릴을 형성하며;

각각의 W는 C 및 N으로부터 독립적으로 선택되고;

W가 N일 때 p가 0인 경우를 제외하고 p는 1이고;

상기 용어 헤테로사이클릴의 정의는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 포화된 또는 불포화된 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 환을 의미하며,

단, R₂가 C₁₋₂₂알콕시 또는 수소로부터 선택된 경우, R₁ 및 R₃ 중 하나 이상은 C₁₋₂₂알콕시이고,

단, R₇이 하이드록실 또는 C₁₋₂₂알콕시로부터 선택된 경우, R₆ 및 R₈ 중 하나 이상은 C₁₋₂₂알킬, C₁₋₂₂알콕시, 및 클로라이드로부터 독립적으로 선택되고;

단, R₇이 아미노인 경우, X는 N이며;

단, W-(R₇)_p에 대하여, W가 N이고, p가 0인 경우, R₆ 및 R₈ 중 하나 이상은 클로라이드이다.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

제15항에 있어서, 3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온, 7-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-2,4-디메톡시-1,6-나프티리딘-5(6H)-온, 및 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 수화물.

청구항 19

- 3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온;
- 3-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온;
- 3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-7-(모르폴리노메틸)이소퀴놀린-1(2H)-온;
- 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- 7-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-2,4-디메톡시-1,6-나프티리딘-5(6H)-온;
- 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- 3-(3,5-디메틸-4-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온;
- 2-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- 2-(4-(비스(2-하이드록시에틸)아미노)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- 2-(4-(비스(2-하이드록시에틸)아미노)페닐)-6,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- 2-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-6,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- 2-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시피리도[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온;
- 2-(2-클로로-6-메틸피리딘-4-일)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- 5,7-디메톡시-2-(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온;
- 2-(4-아미노-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- N1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-N2-메틸프탈아미드;
- 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온;
- 4-클로로-N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)벤젠설포아미드;
- N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메톡시벤젠설포아미드;
- N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)메탄설포아미드;
- 2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸 프로필카르바메이트;
- 2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸 메틸카르바메이트;
- N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메틸벤즈아미드;
- 2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸 사이클로헥실카르바메이트;
- N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)벤젠설포아미드;
- N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메틸벤젠설포아미드;
- N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메톡시벤즈아미드;
- N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)아세트아미드;

N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)벤즈아미드;
 N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)이소부티르아미드;
 1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-3-메틸우레아;
 1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-3-(4-메톡시페닐)우레아;
 1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-3-페닐우레아; 및
 3-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-1,1-디메틸우레아로부터 선택되는 화합물; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 수화물.

청구항 20

제15항, 제18항 및 제19항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 심혈관, 콜레스테롤 또는 지질 관련 장애를 치료하는데 사용하기 위한 약학 조성물.

청구항 21

삭제

청구항 22

포유동물에서 ApoA-I의 발현을 증가시키는데 사용하기 위한 제15항, 제18항 및 제19항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

청구항 23

제1항에 있어서, R₇은 헤테로사이클릴로 치환된 C₁₋₂₂알콕시로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 24

제23항에 있어서, R₇에서 C₁₋₂₂알콕시 상의 헤테로사이클릴 치환기는 비치환 또는 C₁₋₂₂알콕시, 아릴옥시, C₁₋₂₂알킬, 알케닐, 알키닐, 아미드, 아미노, 아릴, 아릴C₁₋₂₂알킬, 카바메이트, 카르복시, 시아노, 사이클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로젠, 할로C₁₋₂₂알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 히드록실, 케톤, 니트로, 포스페이트, 설파이드, 설피닐, 설포닐, 설포산, 설포아미드 및 티오케톤으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 것인 화합물.

청구항 25

제23항에 있어서, R₇에서 C₁₋₂₂알콕시 상의 헤테로사이클릴 치환기는 5원 아민 및 6원 아민으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 26

제25항에 있어서, R₇에서 C₁₋₂₂알콕시 상의 헤테로사이클릭 아민 치환기는 1개 내지 2개의 질소 원자를 포함하는 것인 화합물.

청구항 27

제23항에 있어서, R₇에서 C₁₋₂₂알콕시 상의 헤테로사이클릴 치환기는 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 피라졸리디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피리다지닐, 피리딜, 피리미디닐, 피리미딜, 피롤리딘-2-온일 및 피롤리닐로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 28

제27항에 있어서, R₇에서 C₁₋₂₂알콕시 상의 헤테로사이클릴 치환기는 피롤리디닐, 피페라지닐 및 피페리디닐로

부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 29

제23항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 심혈관, 콜레스테롤 또는 지질 관련 장애를 치료하는데 사용하기 위한 화합물.

청구항 30

제23항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 포유동물에서 ApoA-I 및/또는 HDL-c를 증가시키는데 사용하기 위한 화합물.

명세서

기술분야

[0001] 본 공개내용은 아포지단백질 A-I(ApoA-I)의 발현을 조절하기에 유용한 화합물, 및 심혈관 질환 및, 예를 들면, 죽상동맥경화증과 같은 콜레스테롤- 또는 지질-관련 장애를 포함하는 관련 질환 상태를 치료하고 예방하기 위한 이의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 역학적 데이터는 고밀도 지단백질 콜레스테롤(HDL-C)의 순환 수준 및 임상적으로 중요한 죽상동맥경화증의 발병 사이의 역관계를 증명한다. HDL-C 혈청 수준에서 각각 1 mg/dL 증가분은 심혈관 위험의 2-3% 감소와 관련된다; LDL-C에서의 1% 감소는 관상 동맥 질환(CHD) 위험을 2%로 감소시킨다[Gordon et al. (1997) Am. J. Med. 62, 707-714]. 실험적인 증명은 추가로 심혈관 질환에 대해 HDL-C의 보호 효과를 지지한다. 예를 들면, 낮은 HDL-C를 피험자에서, 쥘피브로질의 투여는 HDL-C 수준의 6% 증가 및 상응하는 CHD 위험의 22% 감소를 발생시킨다[Rubin et al. (1999) N. Engl. J. Med. 341, 410-418]. 감소된 ApoA-I 발현으로 인한 낮은 HDL-C와 관련된 유전 장애에서의 관찰은, 또한 CHD의 상승된 위험과 낮은 HDL-C 사이의 연결을 나타낸다.

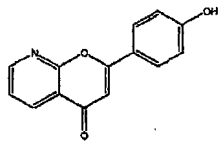
[0003] HDL-C는 콜레스테롤이 말초 조직으로부터 순환되어 간으로 운반되는 역 콜레스테롤 운반(RCT: reverse cholesterol transport)을 매개함으로써 이의 항동맥경화 효과를 발현하는 것으로 보인다. 또한, HDL-C는 또한 항염증 및 항산화 효과를 나타내고 섬유소 분해(fibrinolysis)를 증강시킨다. HDL-C 입자는 동맥 내식세포에 의한 콜레스테롤 흡수를 향상시키는 중요한 초기 단계인 LDL의 산화를 보호한다. HDL-C는 2개의 주요 형태로 존재하고, 하나는 아포지단백질 A-I(ApoA-I) 및 아포지단백질 A-II(ApoA-II) 둘 다를 함유하고, 다른 하나는 ApoA-II 없이 ApoA-I를 함유한다(Schultz et al. (1993) Nature 365, 762-764). HDL-C의 심방보호 효과는 대부분(그러나, 완전히는 아님)은 ApoA-I에 공헌한다.

[0004] 임상 및 실험 데이터는 ApoA-I의 생성이 순환하는 HDL-C의 중요한 결정요인이라는 것을 제시한다. 예를 들면, 가족성 저알파지단백혈증을 갖는 사람(상승된 ApoA-I)은 죽상동맥경화증으로부터 보호되는 것으로 보이지만, ApoA-I가 부족한 사람(고알파지단백혈증)은 가속화된 심혈관 질환을 나타낸다. 또한, ApoA-I의 생성을 증가시키기 위한 다양한 실험 조작은 감소된 죽종형성성(atherogenicity)과 관련된다. 예를 들면, 인간 ApoA-I는 형질전환 동물 모델에서 보호적이고(Shah et al. (1998) Circulation 97, 780-785; Rubin et al. (1991) Nature 353, 265-267), ApoA-I_{Milano}에 의한 치료는 인간 환자에서 죽상동맥경화증 손상을 막고 죽상동맥경화반의 쇠퇴를 유발한다(Nissen et al. (2003) JAMA 290, 2292-2300). 추가로 조사 라인인 ApoA-I가 역 콜레스테롤 수송을 향상시키고, 산화 스트레스를 약하게 하고, 파라옥소나제 활성을 증가시키고, 항응고 활성을 증가시키고, 항염증 활성을 증가시키는데 중요한 역할을 한다는 것을 증명한다(Andersson (1997) Curr. Opin. Lipidol 8, 225-228). 따라서, ApoA-I는 치료학적 개재에 매력적인 목표이다.

[0005] ApoA-I, 예를 들면, 재조합 ApoA-I 또는 ApoA-I를 모방하는 펩타이드의 혈장 농도를 증가시키는 현재 이용가능한 치료제는 예를 들면, 저장 동안의 안정성, 활성 생성물의 전달, 및 생체내 반감기와 관련하여 잠재적 단점을 갖는다. 따라서, 내인성 ApoA-I의 제조를 상향 조절하는 작은 분자 화합물, 예컨대 ApoA-I 발현의 상향 조절제는 심혈관 질환에 대한 새로운 치료제로서 매우 매력적이다. 이러한 작은 분자 화합물은 WO 2006/045096에 기재되어 있다.

발명의 상세한 설명

[0006] 본 발명의 화합물은 WO 제2006/045096호에 개시된 화합물에 비하여 두드러진 개선을 나타낸다. 구체적으로, 본 발명의 화합물은 상기 공개내용에 기재된 가장 활성인 화합물, 예컨대, 2-(4-하이드록시-페닐)-피라노[2,3-b]피리딘-4-온보다 일차수 이상(an order of magnitude)으로 더 강력하다.



[0007]

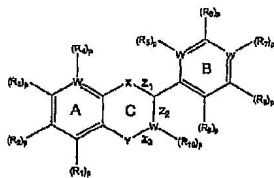
[0008] 2-(4-하이드록시-페닐)-피라노[2,3-b]피리딘-4-온

[0009] 발명의 개요

[0010] 본 발명은 아포지단백질 A-I(ApoA-I)의 발현을 조절하는데 유용한 비천연 화합물, 및 심혈관 질환 및 예를 들면, 죽상동맥경화증 등과 같은 콜레스테롤- 및 지질-관련 장애를 포함하는 관련 질환 상태의 치료 및 예방에서의 용도를 포함한다.

[0011] 본 발명의 방법은 치료학적 유효량의 하기 화학식 II의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 수화물을 이를 필요로 하는 포유동물(예를 들면, 인간)에게 투여하는 단계를 포함한다:

[0012] 화학식 II



[0013]

[0014] 상기 식 중,

[0015] X는 CR₁₁, N 및 NR₁₁로부터 선택되고,

[0016] Y는 CO, CS 및 SO₂로부터 선택되며,

[0017] R₁₁은 수소, 비치환된 알킬(바람직하게는 C₁₋₃ 알킬), 비치환된 알케닐(바람직하게는 C₁₋₃ 알케닐), 및 비치환된 알키닐(바람직하게는 C₁₋₃ 알키닐)로부터 선택되고,

[0018] R₁ 및 R₃은 각각 독립적으로 알콕시(바람직하게는 메톡시), 알킬, 아미노, 할로젠(바람직하게는 클로라이드), 및 수소로부터 선택되며;

[0019] R₂는 알콕시, 알킬, 알케닐, 아마이드, 아미노, 할로젠(바람직하게는 브로마이드 또는 클로라이드), 및 수소로부터 선택되고;

[0020] R₆ 및 R₈은 각각 독립적으로 알콕시, 알킬(바람직하게는 메틸), 아미노, 할로젠(바람직하게는 클로라이드 및 플루오라이드), 및 수소로부터 선택되며;

[0021] R₅ 및 R₉는 각각 독립적으로 할로젠(바람직하게는 클로라이드), 및 수소로부터 선택되고;

[0022] R₇은 알콕시, 알킬, 알케닐, 아마이드, 아미노, 에테르, 수소, 및 하이드록시로부터 선택되며;

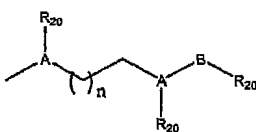
[0023] R₁₀은 수소 및 알킬(바람직하게는 메틸)로부터 선택되거나; 또는

[0024] R₁, R₂, R₃, R₆, R₇, R₈, R₁₀, 및 R₁₁로부터 선택된 2개의 인접 치환기는 연결되어 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴로부터 선택된 군을 형성하고;

[0025] 각각의 W는 C 및 N으로부터 독립적으로 선택되며, W가 N인 경우, p는 0 또는 1이고, W가 C인 경우, p는 1이고;

- [0026] $W-(R_4)_p$ 의 경우, W는 C이며, p는 1이고, R_4 는 H이거나, 또는 W는 N이며, p는 0이고;
- [0027] Z_1 , Z_2 및 Z_3 은 각각 독립적으로 단일 결합 및 이중 결합으로부터 선택되며, Z_2 또는 Z_3 은 하나 이상은 이중 결합이다.
- [0028] 본 발명은 추가로 화학식 II의 범위 내에 해당하는 특정한 화합물 및 치료학적 유효량의 상기 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 수화물을 이를 필요로 하는 포유동물(예를 들면, 인간)에게 투여하는 방법을 포함한다.
- [0029] 상기 식 중,
- [0030] X는 N 및 CH으로부터 선택되고,
- [0031] Y는 CO이며,
- [0032] R_1 및 R_3 은 각각 독립적으로 알콕시 및 수소로부터 선택되고;
- [0033] R_2 는 알콕시, 알킬, 및 수소로부터 선택되며;
- [0034] R_6 및 R_8 은 각각 독립적으로 알킬, 알콕시, 클로라이드, 및 수소로부터 선택되고;
- [0035] R_5 및 R_9 는 각각 수소이며;
- [0036] R_7 은 아미노, 하이드록시, 알콕시(바람직하게는 치환된 에톡시 기), 및 헤테로사이클릴로 치환된 알킬로부터 선택되고;
- [0037] R_{10} 은 수소이거나; 또는
- [0038] R_6 , R_7 , 및 R_8 로부터 선택된 2개의 인접 치환기가 연결되어 헤테로사이클릴을 형성하며;
- [0039] 각각의 W가 C 및 N으로부터 독립적으로 선택되고, W가 N인 경우, p는 0 또는 1이고, W가 C인 경우, p는 1이며;
- [0040] $W-(R_{10})_p$ 의 경우, W는 N이고, p는 1이며,
- [0041] $W-(R_4)_p$ 의 경우, W는 C이고, p는 1이며, R_4 는 H이거나, 또는 W는 N이고, p는 0이며;
- [0042] Z_1 은 이중 결합이고, Z_2 및 Z_3 은 각각 단일 결합이며;
- [0043] 단, R_2 가 알콕시 및 수소로부터 선택된 경우, R_1 및 R_3 중 하나 이상은 알콕시이고,
- [0044] 단, R_7 이 하이드록실 및 알콕시로부터 선택된 경우, R_6 및 R_8 중 하나 이상은 알킬, 알콕시, 및 클로라이드로부터 독립적으로 선택되며;
- [0045] 단, R_7 은 아미노인 경우, X는 N이고;
- [0046] 단, $W-(R_7)_p$ 에 대하여, W가 N이고, p가 0인 경우, R_6 및 R_8 중 하나 이상은 클로라이드이다.
- [0047] 본 발명의 몇몇 실시양태에서, R_7 은 화학식 III으로 표현되는 기로부터 선택된 아미노 또는 알콕시이다:

[0048] 화학식 III



- [0049] 상기 식 중,
- [0050] A는 0 및 N으로부터 선택되고;

- [0052] n은 0, 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되며;
- [0053] B는 $-C(O)N(R_h)_2-$, $-S(O)_2N(R_h)_2-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$ 로부터 선택되고, 여기서 각각의 R_h 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 및 수소로부터 선택되고;
- [0054] R_{20} 은 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알케닐, (C_1-C_6) 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 및 수소이다.
- [0055] 또 다른 실시양태에서, A가 0이고, B가 $-C(O)NH-$ 인 경우, R_{20} 은 불포화된 사이클로알킬이 아니다.
- [0056] 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 방법, 화합물, 및 조성물은 상승된 ApoA-I 또는 HDL로부터 이익을 얻는 질환, 및 감소된 ApoA-I 및/또는 HDL-C, 비정상 지질 매개변수, 또는 높은 콜레스테롤을 나타내는 지질 매개변수로 특징지어지는 질환의 예방 또는 치료에 유용하다. 본 발명의 방법, 화합물, 및 조성물은 ApoA-I의 발현을 증가시키기 위해 사용할 수 있다. ApoA-I의 발현을 증가시키는 것은 ApoA-I 유전자의 발현을 전사적으로 조절함으로써 제조된(합성되고 분비된) ApoA-I 단백질의 수준에 영향을 미치는 것을 의미하지만, 이에 국한되지는 않는다. ApoA-I 수준의 증가는 HDL-C의 수준의 증가 및/또는 HDL-C 입자의 작용의 증가를 발생시킬 수 있다. 따라서, 본 발명의 방법, 화합물, 및 화합물은 추가로 콜레스테롤 수준을 감소시키기 위해 사용할 수 있다. 따라서, 본 발명의 방법, 화합물, 및 조성물은 심혈관 질환 및 관련 질환 상태, 특히, 예를 들면, 죽상동맥경화증과 같은 콜레스테롤- 또는 지질-관련 장애의 치료 및 예방에 사용할 수 있다.
- [0057] 도면의 간단한 설명
- [0058] 도 1은 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(실시예 7)(10, 30, 및 60 mg/kg 체중)을 위관 영양법에 의해 7일 동안 1일 2회 투여받는 hApoA-I 형질전환 마우스에서 ApoA-I의 혈장 수준을 도시한 것이다.
- [0059] 도 2는 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(실시예 7)(10 및 30 mg/kg 체중)을 위관 영양법에 의해 7일 동안 1일 2회 투여받는 hApoA-I 형질전환 마우스에서 HDL 콜레스테롤의 혈장 수준을 도시한 것이다.
- [0060] 도 3은 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온([실시예 7)(10, 30, 및 60 mg/kg 체중)을 복강내 투여에 의해 3일 동안 1일 2회 투여받는 야생형 C57BL/6 마우스에서 ApoA-I의 혈장 수준을 도시한 것이다.
- [0061] 도 4는 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(실시예 7)(10, 30, 및 60 mg/kg 체중)을 위관 영양법에 의해 3일 동안 1일 2회 투여받는 야생형 C57/BI 마우스에서 HDL 콜레스테롤의 혈장 수준을 도시한 것이다.
- [0062] 도 5는 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(실시예 7)(30 mg/kg 체중)을 위관 영양법에 의해 7일 동안 1일 2회 투여받는 hApoA-I 형질전환 마우스에서 ApoA-I의 혈장 수준 및 ApoA-I mRNA의 조직 수준을 도시한 것이다.
- [0063] 발명의 상세한 설명
- [0064] 정의
- [0065] 본원에 사용된 용어 "알테하이드" 또는 "포르밀"은 $-CHO$ 를 의미한다.
- [0066] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 본원에서 (C_2-C_{22}) 알케닐, (C_2-C_8) 알케닐, 및 (C_2-C_6) 알케닐로 각각 호칭되는 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 불포화된 선형 또는 분지형 탄화수소, 예컨대 2개 내지 22개, 2개 내지 8개, 또는 2개 내지 6개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 기를 의미한다. 예시적인 알케닐 기는 비닐, 알릴, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 헥사디에닐, 2-에틸헥세닐, 2-프로필-2-부테닐, 4-(2-메틸-3-부텐)-펜테닐 등을 포함하지만, 이들에 국한되지는 않는다.
- [0067] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 산소($-O$ -알킬)에 부착된 알킬 기를 의미한다. "알콕시" 기는 또한 산소("알케닐옥시")에 부착된 알케닐 기 또는 산소("알키닐옥시") 기에 부착된 알키닐 기를 포함한다. 예시적인 알콕시 기는 (C_1-C_{22}) 알콕시, (C_1-C_8) 알콕시, 및 (C_1-C_8) 알콕시로 각각 호칭되는 1개 내지 22개, 1개 내지 8개, 또는 1

개 내지 6개의 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기를 갖는 기를 포함하지만, 이들에 국한되지는 않는다. 예시적인 알콕시 기는 메톡시, 에톡시 등을 포함하지만, 이들에 국한되지는 않는다.

[0068] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 본원에서 (C₁-C₂₂)알킬, (C₁-C₈)알킬, 및 (C₁-C₆)알킬로 각각 호칭되는 포화된 선형 또는 분지형 탄화수소, 예컨대 1개 내지 22개, 1개 내지 8개, 또는 1개 내지 6개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 기를 의미한다. 예시적인 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, 헥실, 헵틸, 옥틸 등을 포함하지만, 이들에 국한되지는 않는다.

[0069] 본원에 사용된 용어 "알키닐"은 본원에서 (C₂-C₂₂)알키닐, (C₂-C₈)알키닐, 및 (C₂-C₈)알키닐로 각각 호칭되는 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 불포화된 선형 또는 분지형 탄화수소, 예컨대 2개 내지 22개, 2개 내지 8개, 또는 2개 내지 6개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 기를 의미한다. 예시적인 알키닐 기는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 메틸프로피닐, 4-메틸-1-부티닐, 4-프로필-2-펜티닐, 및 4-부틸-2-헥시닐 등을 포함하지만, 이들에 국한되지는 않는다.

[0070] 본원에 사용된 용어 "아미드"는 형태 -NR_aC(O)(R_b)- 또는 -C(O)NR_bR_c(여기서, R_a, R_b 및 R_c는 각각 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 수소로부터 선택된)를 의미한다. 아미드는 탄소, 질소, R_b 또는 R_c를 통해 또 다른 기에 부착될 수 있다. 아미드는 또한 사이클릭일 수 있고, 예를 들면 R_b 및 R_c는 연결되어 3원 내지 12원 환, 예컨대 3원 내지 10원 환 또는 5원 내지 6원 환을 형성할 수 있다. 용어 "아미드"는 기는 예컨대 설펜아미드, 우레아, 우레이도, 카르바메이트, 카르바산, 및 이의 사이클릭 변형을 포함한다. 용어 "아미드"는 또한 카르복시 기에 부착된 아미드 기, 예를 들면, -아미드-COOH 또는 염, 예컨대 -아미드-COONa 등, 카르복시 기에 부착된 아미노 기, 예를 들면, -아미노-COOH 또는 염, 예컨대 -아미노-COONa 등을 포함한다.

[0071] 본원에 사용된 용어 "아민" 또는 "아미노"는 형태 -NR_dR_e 또는 -N(R_d)R_e(여기서, R_d 및 R_e는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 카르바메이트, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 수소로부터 독립적으로 선택된)를 의미한다. 아미노는 질소를 통해 또 분자 기에 부착될 수 있다. 아미노는 또한 사이클릭일 수 있고, 예를 들면 R_d 및 R_e 중 임의의 2개는 함께 또는 N과 연결되어 3원 내지 12원 환, 예를 들면, 모르폴리노 또는 피페리디닐을 형성한다. 용어 아미노는 또한 임의의 아미노 기의 상응하는 4차 암모늄염을 포함한다. 예시적인 아미노 기는 알킬아미노 기(여기서, R_d 또는 R_e 중 하나 이상은 알킬 기임)를 포함한다.

[0072] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 모노-, 비-, 또는 다른 다중-카르보사이클릭, 방향족 환 시스템을 의미한다. 아릴 기는 임의로 아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴로부터 선택된 하나 이상의 환에 융합될 수 있다. 본 발명의 아릴 기는 알콕시, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 카르바메이트, 카르복시, 시아노, 사이클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로젠, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 하이드록실, 케톤, 니트로, 포스페이트, 설파이드, 설피닐, 설포닐, 설펜산, 설펜아미드 및 티오케톤으로부터 선택된 기로 치환될 수 있다. 예시적인 아릴 기는 페닐, 톨릴, 안트라세닐, 플루오레닐, 인데닐, 아줄레닐, 및 나프틸뿐만 아니라, 벤조-융합 카르보사이클릭 잔기, 예컨대 5,6,7,8-테트라하이드로나프틸을 포함하지만, 이들에 국한되지는 않는다. 예시적인 아릴 기는 또한 본원에서 "(C₆)아릴"이라 칭하는 모노 사이클릭 방향족 환 시스템(여기서, 환은 6개의 탄소 원자를 포함함)을 포함하지만, 이들에 국한되지는 않는다.

[0073] 본원에 사용된 용어 "아릴알킬"은 하나 이상의 아릴 치환기를 갖는 알킬 기, 예를 들면 -아릴-알킬-을 의미한다. 예시적인 아릴알킬 기로는 본원에서 "(C₆)아릴알킬"이라 칭하는 모노사이클릭 방향족 환 시스템(여기서, 환은 6개의 탄소 원자를 포함함)을 갖는 아릴알킬을 포함하지만, 이들에 국한되지는 않는다.

[0074] 본원에 사용된 용어 "아릴옥시"는 산소 원자에 부착된 아릴 기를 의미한다. 예시적인 아릴옥시 기는 본원에서 "(C₆)아릴옥시"라 칭하는 모노사이클릭 방향족 환 시스템(여기서, 환은 6개의 탄소 원자를 포함함)을 갖는 아릴옥시를 포함하지만, 이들에 국한되지는 않는다.

[0075] 본원에 사용된 용어 "아릴티오"는 황 원자에 부착된 아릴 기를 의미한다. 예시적인 아릴티오 기는 본원에서

"(C₆)아릴티오"라 칭하는 모노사이클릭 방향족 환 시스템(여기서, 환은 6개의 탄소 원자를 포함함)을 갖는 아릴티오를 포함하지만, 이들에 국한되지는 않는다.

- [0076] 본원에 사용된 용어 "아릴설폰닐"은 설폰닐 기, 예를 들면, -S(O)₂-아릴-에 부착된 아릴 기를 의미한다. 예시적인 아릴설폰닐 기는 본원에서 "(C₆)아릴설폰닐"이라 칭하는 모노사이클릭 방향족 환 시스템(여기서, 환은 6개의 탄소 원자를 포함함)을 갖는 아릴설폰닐을 포함하지만, 이들에 국한되지는 않는다.
- [0077] 본원에 사용된 용어 "벤질"은 기 -CH₂-페닐을 의미한다.
- [0078] 본원에 사용된 용어 "바이사이클릭 아릴"은 또 다른 방향족 또는 비방향족 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환에 융합된 아릴 기를 의미한다. 예시적인 바이사이클릭 아릴 기는 나프틸 또는 이의 부분 환원 형태, 예컨대 디-, 테트라-, 또는 헥사하이드로나프틸을 포함하지만, 이들에 국한되지는 않는다.
- [0079] 본원에 사용된 용어 "바이사이클릭 헤테로아릴"은 또 다른 방향족 또는 비방향족 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환에 융합된 헤테로아릴 기를 의미한다. 예시적인 바이사이클릭 헤테로아릴은 5,6-융합 또는 6,6-융합 시스템(여기서, 하나의 환 또는 환 둘 다는 헤테로원자를 함유함)을 포함하지만, 이들에 국한되지는 않는다. 용어 "바이사이클릭 헤테로아릴"은 또한 융합된 방향족 시스템(여기서, 하나의 환 또는 환 둘 다는 헤테로원자를 함유함)의 환원 또는 부분 환원 형태를 포함한다. 환 시스템은 산소, 질소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 바이사이클릭 시스템은 임의로 알콕시, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아마이드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 카르바메이트, 카르복시, 시아노, 사이클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로젠, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 하이드록시, 케톤, 니트로, 포스페이트, 설파이드, 설피닐, 설폰닐, 설폰산, 설폰아미드 및 티오케톤으로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있다. 예시적인 바이사이클릭 헤테로아릴은 쿠나졸리닐, 벤조티오펜, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조푸라닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 프탈라지닐, 벤조트리아졸릴, 벤조피리디닐, 및 벤조푸라닐을 포함하지만, 이들에 국한되지는 않는다.
- [0080] 본원에 사용된 용어 "카르바메이트"는 -R_gOC(O)N(R_h)-, -R_gOC(O)N(R_h)R_j-, 또는 -OC(O)NR_hR_j(여기서, R_g, R_h 및 R_j는 각각 독립적으로 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 수소로부터 선택됨)를 형성한다. 예시적인 카르바메이트는 예를 들면 아릴카르바메이트 또는 헤테로아릴 카르바메이트(여기서, R_g, R_h 및 R_j 중 하나 이상은 아릴 또는 헤테로아릴, 예컨대 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 및 피라진으로부터 독립적으로 선택됨)를 포함하지만, 이들에 국한되지는 않는다.
- [0081] 본원에 사용된 용어 "카르보닐"은 -C(O)-를 의미한다.
- [0082] 본원에 사용된 용어 "카르복시"는 -COOH 또는 이의 상응하는 카르복실레이트 염, 예를 들면 -COONa 등을 의미한다. 본원에 사용된 용어 카르복시는 또한 "카르복시카르보닐," 예를 들면 카르보닐 기에 부착된 카르복시기, 예를 들면, -C(O)-COOH 또는 염, 예컨대 -C(O)-COONa 등을 포함한다.
- [0083] 본원에 사용된 용어 "시아노"는 -CN을 의미한다.
- [0084] 본원에 사용된 용어 "사이클로알콕시"는 산소에 연결된 사이클로알킬 기를 의미한다.
- [0085] 본원에 사용된 용어 "사이클로알킬"은 사이클로알칸으로부터 유도된 본원에서 "(C₃-C₈)사이클로알킬"이라 칭하는 3개 내지 12개의 탄소, 또는 3개 내지 8개의 탄소의 포화된 또는 불포화된 사이클릭, 바이사이클릭, 또는 브릿지된 바이사이클릭 탄화수소 기를 의미한다. 예시적인 사이클로알킬 기는 사이클로헥산, 사이클로헥센, 사이클로펜탄, 및 사이클로펜텐을 포함하지만, 이들에 국한되지는 않는다. 사이클로알킬 기는 알콕시, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아마이드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 카르바메이트, 카르복시, 시아노, 사이클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로젠, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 하이드록실, 케톤, 니트로, 포스페이트, 설파이드, 설피닐, 설폰닐, 설폰산, 설폰아미드 및 티오케톤으로 치환될 수 있다. 사이클로알킬 기는 다른 사이클로알킬 포화된 또는 불포화된 아릴, 또는 헤테로사이클릴 기에 융합될 수 있다.
- [0086] 본원에 사용된 용어 "디카르복실산"은 2개 이상의 카르복실산 기, 예컨대 포화된 및 불포화된 탄화수소 디카르복실산 및 이의 염을 함유하는 기를 의미한다. 예시적인 디카르복실산은 알킬 디카르복실산을 포함한다. 디카르복실산은 알콕시, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아마이드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 카르바메이트, 카

르복시, 시아노, 사이클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로젠, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 수소, 하이드록실, 케톤, 니트로, 포스페이트, 설파이드, 설피닐, 설포닐, 설피산, 설피온아미드 및 티오케톤으로 치환될 수 있다. 디카르복실산은 숙신산, 글루타르산, 이디프산, 수베르산, 세박산, 아젤라산, 말레산, 프탈산, 아스파르트산, 글루탐산, 말론산, 푸마르산, (+)/(-)-말산, (+)/(-) 타르타르산, 이소프탈산, 및 테레프탈산을 포함하지만, 이들에 국한되지는 않는다. 디카르복실산은 추가로 이의 카르복실산 유도체, 예컨대 무수물, 이미드, 하이드라지드 등, 예를 들면, 숙신산 무수물, 숙신이미드 등을 포함한다.

[0087] 용어 "에스테르"는 구조 $-C(O)O-$, $-C(O)OR_j$, $-R_kC(O)O-R_j-$, 또는 $-R_kC(O)O-$ (여기서, 0는 수소에 결합되고, R_j 및 R_k 는 독립적으로 알콕시, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 에테르, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴로부터 선택될 수 있음)를 의미한다. R_k 는 수소일 수 있지만, R_j 는 수소일 수 없다. 에스테르는 사이클릴일 수 있고, 예를 들면 탄소 원자 및 R_j 산소 원자 및 R_k 또는 R_j 및 R_k 는 연결되어 3원 내지 12원 환을 형성할 수 있다. 예시적인 에스테르는 알킬 에스테르(여기서, R_j 또는 R_k 중 하나 이상은 알킬, 예컨대 $-O-C(O)-$ 알킬, $-C(O)-O-$ 알킬-, $-알킬-C(O)-O-$ 알킬- 등임)을 포함하지만, 이들에 국한되지는 않는다. 예시적인 에스테르는 또한 예를 들면 아릴 또는 헤테로아릴 에스테르(여기서, R_j 또는 R_k 중 하나 이상은 헤테로아릴 기, 예컨대 피리딘, 피리다진, 피리미딘 및 피라진, 예컨대 니코티네이트 에스테르임)를 포함하지만, 이들에 국한되지는 않는다. 예시적인 에스테르는 또한 구조 $-R_kC(O)O-$ 를 갖는 리버스(reverse) 에스테르(여기서, 산소는 모 분자에 연결됨)를 포함한다. 예시적인 리버스 에스테르는 숙시네이트, D-아르기니네이트, L-아르기니네이트, L-리시네이트 및 D-리시네이트를 포함한다. 에스테르는 또한 카르복실산 무수물 및 산 할로젠화물을 포함한다.

[0088] 용어 "에테르"는 구조 $-R_1O-R_m-$ (여기서, R_1 및 R_m 는 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 에테르일 수 있음)을 의미한다. 에테르는 R_1 및 R_m 을 통해 모 분자 기에 부착될 수 있다. 예시적인 에테르는 알콕시알킬 및 알콕시아릴 기를 포함하지만, 이들에 국한되지는 않는다. 에테르는 또한, 예를 들면 폴리에테르(여기서, R_1 및 R_m 중 하나 또는 둘 다는 에테르임)를 포함한다.

[0089] 본원에 사용된 용어 "할로" 또는 "할로젠" 또는 "Hal"은 F, Cl, Br, 또는 I를 의미한다.

[0090] 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 알킬 기를 의미한다. "할로알킬"은 또한 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 알케닐 또는 알키닐 기를 포함한다.

[0091] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들면 1개 내지 3개의 헤테로원자, 예컨대 질소, 산소, 및 황을 함유하는 모노-, 비-, 또는 다중-사이클릭, 방향족 환 시스템을 의미한다. 헤테로아릴은 알콕시, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 카르바메이트, 카르복시, 시아노, 사이클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로젠, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 하이드록시, 케톤, 니트로, 포스페이트, 설파이드, 설피닐, 설포닐, 설피산, 설피온아미드 및 티오케톤을 포함하는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 헤테로아릴은 또한 비방향족 환에 융합될 수 있다. 헤테로아릴 기의 예시적인 예로는 피리디닐, 피리다지닐, 피리미딜, 피라질, 트리아지닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, (1,2,3)- 및 (1,2,4)-트리아졸릴, 피라지닐, 피리미딜, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 페닐, 이속사졸릴, 및 옥사졸릴을 포함하지만, 이들에 국한되지는 않는다. 예시적인 헤테로아릴 기는 본원에서 "(C₂-C₅)헤테로아릴"이라 칭하는 모노사이클릭 방향족 환(여기서, 환은 2개 내지 5개의 탄소 원자 및 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)을 포함하지만, 이들에 국한되지는 않는다.

[0092] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클," "헤테로사이클릴," 또는 "헤테로사이클릭"은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 포화된 또는 불포화된 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 환을 의미한다. 헤테로사이클은 방향족(헤테로아릴) 또는 비방향족일 수 있다. 헤테로사이클은 알콕시, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 카르바메이트, 카르복시, 시아노, 사이클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로젠, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 하이드록실, 케톤, 니트로, 포스페이트, 설파이드, 설피닐, 설포닐, 설피산, 설피온아미드 및 티오케톤을 포함하는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 헤테로사이클은 또한 바이사이클릭, 트리사이클릭, 및 테트라사이클릭 기(상기 헤테로사이클릭 환 중 하나는 아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 환에 융합됨)를 포함한다. 예시적인 헤테로사이클은 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸릴, 벤조티아졸릴, 벤

조티에닐, 벤즈옥사졸릴, 바이오티닐, 신놀리닐, 디하이드로푸릴, 디하이드로인돌릴, 디하이드로피라닐, 디하이드로티에닐, 디티아졸릴, 푸릴, 호모피페리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이소키놀릴, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이속사졸리디닐, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 피라졸리디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피리다지닐, 피리디, 피리미디닐, 피리미딜, 피롤리디닐, 피롤리딘-2-온일, 피롤리닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 퀴녹사놀일, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로이소키놀릴, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로키놀릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸릴, 티에닐, 티오모르폴리닐, 티오피라닐, 및 트리아졸릴을 포함한다.

- [0093] 본원에 사용된 용어 "하이드록시" 및 "하이드록실"은 -OH를 의미한다.
- [0094] 본원에 사용된 용어 "하이드록시알킬"은 알킬 기에 부착된 하이드록시를 의미한다.
- [0095] 본원에 사용된 용어 "하이드록시아릴"은 아릴 기에 부착된 하이드록시를 의미한다.
- [0096] 본원에 사용된 용어 "케톤"은 구조 $-C(O)-R_n$ (예컨대 아세틸, $-C(O)CH_3$) 또는 $-R_n-C(O)-R_0$ 를 의미한다. 케톤은 R_n 또는 R_0 를 통해 또 다른 기에 부착될 수 있다. R_n 또는 R_0 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 아릴일 수 있거나, 또는 R_n 또는 R_0 는 연결되어 3원 내지 12원 환을 형성할 수 있다.
- [0097] 본원에 사용된 용어 "모노에스테르"는 디카르복실산(여기서, 카르복실산 중 하나는 에스테르로서 작용화되고 다른 카르복실산은 카르복실산 또는 카르복실산의 염을 포함하지 않음)의 유사체를 의미한다. 모노에스테르의 예로는 숙신산, 글루타르산, 이디프산, 수베르산, 세박산, 아젤라산, 옥살산 및 말레산의 모노에스테르를 포함하지만, 이들에 국한되지는 않는다.
- [0098] 본원에 사용된 용어 "니트로"는 $-NO_2$ 를 의미한다.
- [0099] 본원에 사용된 용어 "퍼플루오로알콕시"는 수소 원자 모두가 불소 원자로 치환된 알콕시 기를 의미한다.
- [0100] 본원에 사용된 용어 "퍼플루오로알킬"은 수소 원자 모두가 불소 원자로 치환된 알킬 기를 의미한다. 예시적인 퍼플루오로알킬 기는 C_{1-5} 퍼플루오로알킬, 예컨대 트리플루오로메틸 등을 포함하지만, 이들에 국한되지는 않는다.
- [0101] 본원에 사용된 용어 "퍼플루오로사이클로알킬"은 수소 원자 모두가 불소 원자로 치환된 사이클로알킬 기를 의미한다.
- [0102] 본원에 사용된 용어 "페닐"은 6원 카르보사이클릭 방향족 환을 의미한다. 페닐 기는 또한 사이클로헥산 또는 사이클로헥탄 환에 융합될 수 있다. 페닐은 알콕시, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 카르바메이트, 카르복시, 시아노, 사이클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로젠, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 하이드록실, 케톤, 니트로, 포스페이트, 설파이드, 설피닐, 설포닐, 설피온산, 설피온아미드 및 티오케톤을 포함하는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.
- [0103] 본원에 사용된 용어 "포스페이트"는 구조 $-OP(O)O_2-$, $-R_xOP(O)O_2-$, $-OP(O)O_2R_y-$, 또는 $-R_xOP(O)O_2R_y-$ (여기서, R_x 및 R_y 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 수소일 수 있음)를 의미한다.
- [0104] 본원에 사용된 용어 "설파이드"는 구조 $-R_2S-$ (여기서, R_2 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴일 수 있음)를 의미한다. 설파이드는 3원 내지 12원 환을 형성하는 사이클릭일 수 있다. 본원에 사용된 용어 "알킬설파이드"는 황 원자에 부착된 알킬 기를 의미한다.
- [0105] 본원에 사용된 용어 "설피닐"은 구조 $-S(O)O-$, $-R_pS(O)O-$, $-R_pS(O)OR_q-$, 또는 $-S(O)OR_q-$ (여기서, R_p 및 R_q 는 알킬, 알케닐, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 하이드록실일 수 있음)를 의미한다. 예시적인 설피닐 기는 알킬설피닐(여기서, R_p 또는 R_q 중 하나 이상은 알킬, 알케닐 또는 알키닐임)을 포함하지만, 이들에 국한되지는 않는다.
- [0106] 본원에 사용된 용어 "설피온아미드"는 구조 $-(R_t)-N-S(O)_2-R_s-$ 또는 $-R_t(R_r)-N-S(O)_2-R_s$ (여기서, R_t , R_r , 및 R_s 는 예를 들면 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴일 수 있음)를 의미한다. 예시적인 설피온아미드는 알킬설피온아미드(예를 들면, 여기서, R_s 는 알킬임), 아릴설피온아미드(예를 들면, 여기서, R_s 는 아릴), 사이클로알킬 설피온아미드(예를 들면, 여기서, R_s 는 사이클로알킬임), 및 헤테로사이클릴 설피온아미드

드(예를 들면, 여기서, R_s는 헤테로사이클릴임) 등을 포함한다.

- [0107] 본원에 사용된 용어 "설포네이트"는 $-\text{OSO}_3^-$ 를 의미한다. 설포네이트는 염, 예컨대 $-\text{OSO}_3\text{Na}$, $-\text{OSO}_3\text{K}$ 등 및 산 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 를 포함한다.
- [0108] 용어 "설포산"은 $-\text{SO}_3\text{H}$ 및 이의 상응하는 염, 예를 들면 $-\text{SO}_3\text{K}$, $-\text{SO}_3\text{Na}$ 를 의미한다.
- [0109] 본원에 사용된 용어 "설포닐"은 구조 R_0SO_2 (여기서, R₀는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴, 예를 들면, 알킬설포닐일 수 있음)를 의미한다. 본원에 사용된 용어 "알킬설포닐"은 설포닐 기에 부착된 알킬 기를 의미한다. "알킬설포닐" 기는 임의로 알케닐 또는 알키닐 기를 함유할 수 있다.
- [0110] 용어 "티오케톤"은 구조 $-\text{R}_V-\text{C}(\text{S})-\text{R}_W$ 를 의미한다. 케톤은 R_V 또는 R_W를 통해 또 다른 기에 부착될 수 있다. R_V 또는 R_W는 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 아릴일 수 있거나, 또는 R_V 또는 R_W는 연결되어 3원 내지 12원 환을 형성할 수 있다.
- [0111] "알킬," "알케닐," "알키닐," "알콕시," "아미노" 및 "아미드" 기는 알콕시, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 카르바메이트, 카르복시, 시아노, 사이클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로젠, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 하이드록실, 케톤, 니트로, 포스페이트, 설페이트, 설피닐, 설포닐, 설포산, 설포아미드, 티오케톤, 우레이드 및 N으로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환되거나 또는 차단되거나 또는 분지될 수 있다. 치환기는 분지되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클 또는 사이클로알킬을 형성할 수 있다.
- [0112] 본원에 사용된 "적합한 치환기"는 본 발명의 화합물 또는 이를 제조하기에 유용한 중간체의 합성 또는 약학 유용성을 무효로 하지 않는 기를 의미한다. 적합한 치환기의 예로는 C₁₋₂₂, C₁₋₈, 및 C₁₋₆ 알킬, 알케닐 또는 알키닐; C₁₋₆ 아릴, C₂₋₅ 헤테로아릴; C₃₋₇ 사이클로알킬; C₁₋₂₂, C₁₋₈, 및 C₁₋₆ 알콕시; C₆ 아릴옥시; -CN; -OH; 옥소; 할로, 카르복시; 아미노, 예컨대 $-\text{NH}(\text{C}_{1-22}, \text{C}_{1-8}, \text{또는 } \text{C}_{1-6} \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-22}, \text{C}_{1-8}, \text{및 } \text{C}_{1-6} \text{ 알킬})_2$, $-\text{NH}(\text{C}_6\text{아릴})$, 또는 $-\text{N}(\text{C}_6\text{아릴})_2$; 포르밀; 케톤, 예컨대 $-\text{CO}(\text{C}_{1-22}, \text{C}_{1-8}, \text{및 } \text{C}_{1-6} \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_6\text{아릴})$ 에스테르, 예컨대 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-22}, \text{C}_{1-8}, \text{및 } \text{C}_{1-6} \text{ 알킬})$ 및 $-\text{CO}_2(\text{C}_6\text{아릴})$ 을 포함하지만, 이들에 국한되지는 않는다. 당해 분야의 숙련된 당업자는 본 발명의 화합물의 안정성 및 약학 및 합성 활성을 기초로 하여 적합한 치환기를 용이하게 선택할 것이다.
- [0113] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 담체"는 약학 투여와 상용성인 임의의 그리고 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 등장 및 흡수 지연제 등을 의미한다. 약학적 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 약제의 용도는 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 조성물은 또한 보조적, 추가적, 또는 향상된 치료 기능을 제공하는 다른 활성 화합물을 함유할 수 있다.
- [0114] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 조성물"은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 제제화된 본원에 개시된 하나 이상의 화합물을 포함하는 조성물을 의미한다.
- [0115] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 프로드럭"은 합당한 의학적 판단 범위 내에, 부당한 독성, 자극, 알러지 반응 없이 인간 및 하급 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합당한 이익/위험 비를 보상하고, 이의 의도된 용도에 효과적인 본 발명의 화합물의 프로드럭뿐만 아니라, 가능한 경우, 본 발명의 화합물의 썬비터이온 형태를 말한다. 설명은 문헌[Higuchi et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," ACS Symposium Series, Vol. 14.] 및 문헌[Roche, E.B., ed. Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 기재되어 있고, 이들 둘 다 본원에 참조문헌으로 인용되어 있다.
- [0116] 용어 "약학적으로 허용가능한 염(들)"은 본 조성물에서 사용된 화합물 중에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 의미한다. 자연에서 염기성인 본 조성물 중에 함유된 화합물은 다양한 무기 및 유기 산과 함께 많은 다양한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염기성 화합물의 약학적으로 허용가능한 산 부가염을 제조하기 위해 사용할 수 있는 산은 비독성 산 부가염, 즉 설페이트, 시트레이트, 마테이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 설페이트, 비설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 아세테이트, 락테이트, 살리실레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 올레에이트, 탄네이트, 판토테네

이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레에이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설폰네이트, 에탄설폰네이트, 벤젠설폰네이트, p-톨루엔설폰네이트 및 과모에이트(즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)) 염을 포함(이들에 국한되지는 않음)하는 약리학적으로 허용가능한 음이온을 함유하는 염을 형성하는 것이다. 아미노 잔기를 포함하는 본 조성물 중에 포함된 화합물은 상기 언급한 산 이외에 다양한 아미노산과 함께 약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 자연에서 산성인 본 조성물 중에 함유된 화합물은 다양한 약리학적으로 허용가능한 양이온과 함께 염기 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예로는 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염 및, 특히, 칼슘염, 마그네슘염, 나트륨염, 리튬염, 아연염, 칼륨염, 및 철염을 포함한다.

[0117] 개시된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 함유할 수 있고, 따라서, 입체이성체, 예컨대 기하 이성체, 에난티오머 또는 부분입체이성체로서 존재한다. 본원에서 사용될 때 용어 "입체이성체"는 모든 기하 이성체, 에난티오머 또는 부분입체이성체로 구성된다. 이러한 화합물은 입체생성 탄소 원자 주위에 치환기의 배열에 따라 기호 "R" 또는 "S"라 칭할 수 있다. 본 발명은 이러한 화합물의 다양한 입체이성체 및 이들의 혼합물을 포함한다. 입체이성체는 에난티오머 및 부분입체이성체를 포함한다. 에난티오머 또는 부분입체이성체의 혼합물은 명명법에서 "(±)"로 지칭할 수 있지만, 숙련된 당업자는 구조가 키랄 중심을 절대적으로 지칭할 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0118] 본 발명의 화합물의 개별적인 입체이성체는 비대칭 또는 입체생성 중심을 포함하는 상업적으로 이용가능한 출발 물질로부터, 또는 당해 분야의 숙련된 당업자에게 널리 공지된 분할 방법에 따른 라세미체 혼합물의 제조에 의해 합성하여 제조할 수 있다. 이러한 분할 방법은 (1) 키랄 보조제에 대한 에난티오머의 혼합물의 부착, 재결정화 또는 크로마토그래피에 의한 부분입체이성체의 수득된 혼합물의 분리 및 보조제로부터 광학적으로 순수한 생성물의 방출, (2) 광학 활성 분할제(resolving agent)를 이용하는 염 형성, 또는 (3) 키랄 크로마토그래피 컬럼 상에서 광학 에난티오머의 혼합물의 직접 분리로 예시된다. 입체이성체 혼합물은 또한 널리 공지된 방법, 예컨대 키랄상 가스 크로마토그래피, 키랄상 고성능 액체 크로마토그래피, 키랄 염 착물로서 화합물을 결정화하는 것, 또는 키랄 용매 중에 그 화합물을 결정화하는 것에 의해 이의 성분 입체이성체로 분리할 수 있다. 입체이성체는 또한 널리 공지된 비대칭 합성 방법에 의해 입체이성체적으로 순수한 중간체, 시약, 및 촉매로부터 수득할 수 있다.

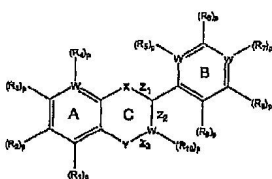
[0119] 기하 이성체는 또한 본 발명의 화합물 중에 존재할 수 있다. 본 발명은 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기의 배열 또는 카르보사이클릭 환 주위의 치환기의 배열로부터 수득된 다양한 기하 이성체 및 이들의 혼합물을 포함한다. 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기는 "Z" 또는 "E" 배열(여기서, 용어 "Z" 및 "E"는 IUPAC 표준법에 따라 사용됨)에 있는 것을 칭한다. 달리 기재되지 않은 한, 이중 결합을 나타내는 구조는 E 및 Z 이성체 둘 다를 포함한다.

[0120] 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기는 대안적으로 "시스" 또는 "트랜스"(여기서, "시스"는 이중 결합의 동일 측면 상의 치환기를 나타내고 "트랜스"는 이중 결합의 반대 측면 상의 치환기를 나타냄)라 칭할 수 있다. 카르보사이클릭 환 주위의 치환기의 배열은 "시스" 또는 "트랜스"라 칭한다. 용어 "시스"는 환의 면의 동일 측면 상의 치환기를 나타내고, 용어 "트랜스"는 환의 면의 반대 측면 상의 치환기를 나타낸다. 치환기가 환의 면의 동일 및 반대 측면 상에 배치되는 화합물의 혼합물은 "시스/트랜스"라 칭한다.

[0121] 발명의 실시양태

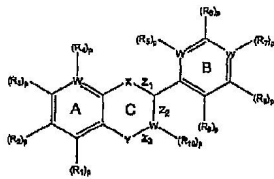
[0122] 본원은 치료학적 유효량의 하기 화학식 II의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 수화물을 이를 필요로 하는 포유동물(예를 들면, 인간)에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물에서 ApoA-I의 발현을 증가시키는 방법을 개시하고 있다:

[0123] 화학식 II



[0124]
[0125] 상기 식 중,

- [0126] X는 CR₁₁, N 및 NR₁₁로부터 선택되고,
- [0127] Y는 CO, CS 및 SO₂로부터 선택되며,
- [0128] R₁₁은 수소, 비치환된 알킬(바람직하게는 C₁₋₃ 알킬), 비치환된 알케닐(바람직하게는 C₁₋₃ 알케닐), 및 비치환된 알키닐(바람직하게는 C₁₋₃ 알키닐)로부터 선택되고,
- [0129] R₁ 및 R₃은 각각 독립적으로 알콕시(바람직하게는 메톡시), 알킬, 아미노, 할로겐(바람직하게는 클로라이드), 및 수소로부터 선택되며;
- [0130] R₂는 알콕시, 알킬, 알케닐, 아마이드, 아미노, 할로겐(바람직하게는 브로마이드 또는 클로라이드), 및 수소로부터 선택되고;
- [0131] R₆ 및 R₈은 각각 독립적으로 알콕시, 알킬(바람직하게는 메틸), 아미노, 할로겐(바람직하게는 클로라이드 및 플루오라이드), 및 수소로부터 선택되며;
- [0132] R₅ 및 R₉는 각각 독립적으로 할로겐(바람직하게는 클로라이드), 및 수소로부터 선택되고;
- [0133] R₇은 알콕시, 알킬, 알케닐, 아마이드, 아미노, 에테르, 수소, 및 하이드록시로부터 선택되며;
- [0134] R₁₀은 수소 및 알킬(바람직하게는 메틸)로부터 선택되거나; 또는
- [0135] R₁, R₂, R₃, R₆, R₇, R₈, R₁₀, 및 R₁₁로부터 선택된 2개의 인접 치환기는 연결되어 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴로부터 선택된 군을 형성하고;
- [0136] 각각의 W는 C 및 N으로부터 독립적으로 선택되며, W가 N인 경우, p는 0 또는 1이고, W가 C인 경우, p는 1이고;
- [0137] W-(R₄)_p의 경우, W는 C이며, p는 1이고, R₄는 H이거나, 또는 W는 N이며, p는 0이고;
- [0138] Z₁, Z₂ 및 Z₃은 각각 독립적으로 단일 결합 및 이중 결합으로부터 선택되며, Z₂ 또는 Z₃은 하나 이상은 이중 결합이다.
- [0139] 또 다른 실시양태는 치료학적 유효량의 하기 화학식 II의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 수화물을 투여하는 단계를 포함하는 포유동물에서 ApoA-I의 발현을 증가시키는 방법을 포함한다:
- [0140] 화학식 II



- [0141] 상기 식 중,
- [0142] X는 N 및 CH으로부터 선택되고,
- [0143] Y는 CO이며,
- [0144] R₁ 및 R₃은 각각 독립적으로 알콕시 및 수소로부터 선택되고;
- [0145] R₂는 알콕시, 알킬, 및 수소로부터 선택되며;
- [0146] R₆ 및 R₈은 각각 독립적으로 알킬, 알콕시, 클로라이드, 및 수소로부터 선택되고;
- [0147] R₅ 및 R₉는 각각 수소이며;
- [0148] R₇은 아미노, 하이드록시, 알콕시(바람직하게는 치환된 에톡시 기), 및 헤테로사이클릴로 치환된 알킬로부터

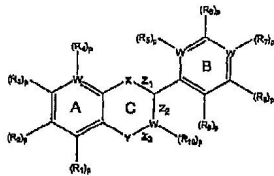
선택되고;

- [0150] R₁₀은 수소이거나; 또는
- [0151] R₆, R₇, 및 R₈로부터 선택된 2개의 인접 치환기는 연결되어 헤테로사이클릴을 형성하며;
- [0152] 각각의 W는 C 및 N으로부터 독립적으로 선택되고, W가 N인 경우, p는 0 또는 1이고, W가 C인 경우, p는 1이며;
- [0153] W-(R₁₀)_p의 경우, W는 N이고, p는 1이며,
- [0154] W-(R₄)_p의 경우, W는 C이고, p는 1이며, R₄는 H이거나, 또는 W는 N이고, p는 0이며;
- [0155] Z₁은 이중 결합이고, Z₂ 및 Z₃은 각각 단일 결합이며;
- [0156] 단, R₂가 알콕시 및 수소로부터 선택된 경우, R₁ 및 R₃ 중 하나 이상은 알콕시이고,
- [0157] 단, R₇이 하이드록실 및 알콕시로부터 선택된 경우, R₆ 및 R₈ 중 하나 이상은 알킬, 알콕시, 및 클로라이드로부터 독립적으로 선택되며;
- [0158] 단, R₇이 아미노인 경우, X는 N이고;
- [0159] 단, W-(R₇)_p에 대하여, W가 N이고, p가 0인 경우, R₆ 및 R₈ 중 하나 이상은 클로라이드이다.

[0160] 하기는 본 발명에 의해 포함된 특정한 예시적인 실시양태의 목록이다:

[0161] 1. 치료학적 유효량의 하기 화학식 II의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 수화물을 투여하는 단계를 포함하는 포유동물(예를 들면, 인간)에서 ApoA-I의 발현을 증가시키는 방법:

[0162] 화학식 II



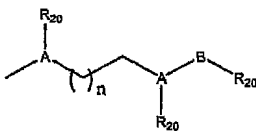
- [0163]
- [0164] 상기 식 중,
- [0165] X는 N 및 CH으로부터 선택되고,
- [0166] Y는 CO이며,
- [0167] R₁ 및 R₃은 각각 독립적으로 알콕시 및 수소로부터 선택되고;
- [0168] R₂는 알콕시, 알킬, 및 수소로부터 선택되며;
- [0169] R₆ 및 R₈은 각각 독립적으로 알킬, 알콕시, 클로라이드, 및 수소로부터 선택되고;
- [0170] R₅ 및 R₉는 각각 수소이며;
- [0171] R₇은 아미노, 하이드록시, 알콕시(바람직하게는 치환된 에톡시 기), 및 헤테로사이클릴로 치환된 알킬로부터 선택되고;
- [0172] R₁₀은 수소이거나; 또는
- [0173] R₆, R₇, 및 R₈로부터 선택된 2개의 인접 치환기는 연결되어 헤테로사이클릴을 형성하며;
- [0174] 각각의 W는 C 및 N으로부터 독립적으로 선택되고, W가 N인 경우, p는 0 또는 1이고, W가 C인 경우, p는 1이며;

- [0175] $W-(R_{10})_p$ 의 경우, W는 N이고, p는 1이며,
- [0176] $W-(R_4)_p$ 의 경우, W는 C이고, p는 1이며, R_4 는 H이거나, 또는 W는 N이고, p는 0이며;
- [0177] Z_1 은 이중 결합이고, Z_2 및 Z_3 은 각각 단일 결합이며;
- [0178] 단, R_2 가 알콕시 및 수소로부터 선택된 경우, R_1 및 R_3 중 하나 이상은 알콕시이고,
- [0179] 단, R_7 이 하이드록실 및 알콕시로부터 선택된 경우, R_6 및 R_8 중 하나 이상은 알킬, 알콕시, 및 클로라이드로부터 독립적으로 선택되며;
- [0180] 단, R_7 이 아미노인 경우, X는 N이고;
- [0181] 단, $W-(R_7)_p$ 에 대하여, W가 N이고, p가 0인 경우, R_6 및 R_8 중 하나 이상은 클로라이드이다.
- [0182] 2. 실시양태 1에 있어서, $W-(R_5)_p$ 는 $C-(R_5)_1$ 이고, R_6 및 R_8 중 하나 이상은 알킬, 알콕시, 및 염소로부터 선택하는 것인 방법.
- [0183] 3. 실시양태 1에 있어서, R_8 및 R_9 는 각각 수소이고, $W-(R_7)_p$ 는 $C-(R_7)_1$ 인 것인 방법.
- [0184] 4. 실시양태 1에 있어서, R_6 , R_7 , 및 R_8 은 각각 수소가 아닌 것인 방법.
- [0185] 5. 실시양태 1에 있어서,
- [0186] X는 CH이고;
- [0187] $W-(R_{10})_p$ 의 경우, W는 N이며, R_{10} 은 수소이고;
- [0188] Y는 CO이며;
- [0189] R_1 및 R_3 은 각각 독립적으로 알콕시이고;
- [0190] R_6 및 R_8 은 각각 독립적으로 알킬이며;
- [0191] R_7 은 하이드록실인 것인 방법.
- [0192] 6. 실시양태 1에 있어서,
- [0193] X는 N이고;
- [0194] $W-(R_{10})_p$ 의 경우, W는 N이며, R_{10} 은 수소이고;
- [0195] Y는 CO이며;
- [0196] R_1 및 R_3 은 각각 독립적으로 알콕시이고;
- [0197] R_6 및 R_8 은 각각 독립적으로 알킬이며;
- [0198] R_7 은 하이드록실로 치환된 알콕시인 것인 방법.
- [0199] 7. 실시양태 1에 있어서, R_7 은 디에틸아미노가 아니거나 또는 카르복실레이트 기로 치환된 알콕시가 아닌 것인 방법.
- [0200] 8. 실시양태 1에 있어서, R_7 은 하이드록실 및 알콕시로부터 선택하는 것인 방법.
- [0201] 9. 실시양태 1에 있어서, 화학식 II의 화합물은 3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온(실시예 1)인 것인 방법.
- [0202] 10. 실시양태 1에 있어서, 화학식 II의 화합물은 7-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-2,4-디메톡시-1,6-나프티리딘-5(6H)-온(실시예 6)인 것인 방법.
- [0203] 11. 실시양태 1에 있어서, 화학식 II의 화합물은 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴

나졸린-4(3H)-온(실시예 7)인 것인 방법.

- [0204] 12. 실시양태 1에 있어서, 화학식 II의 화합물은
- [0205] 3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온(실시예 1);
- [0206] 3-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온(실시예 2);
- [0207] 3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-7-(모르폴리노메틸)이소퀴놀린-1(2H)-온(실시예 3);
- [0208] 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(실시예 4);
- [0209] 3-(4-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온(실시예 5);
- [0210] 7-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-2,4-디메톡시-1,6-나프티리딘-5(6H)-온(실시예 6);
- [0211] 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(실시예 7);
- [0212] 3-(3,5-디메틸-4-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온(실시예 8);
- [0213] 2-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(실시예 9);
- [0214] 2-(4-(비스(2-하이드록시에틸)아미노)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(실시예 10);
- [0215] 2-(4-(비스(2-하이드록시에틸)아미노)페닐)-6,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(실시예 11);
- [0216] 2-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-6,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(실시예 12);
- [0217] 2-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(실시예 13);
- [0218] 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시피리도[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(실시예 14);
- [0219] 2-(2-클로로-6-메틸피리딘-4-일)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(실시예 15);
- [0220] 5,7-디메톡시-2-(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온(실시예 16);
- [0221] 2-(4-아미노-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(실시예 17);
- [0222] N1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-N2-메틸프탈아미드(실시예 18);
- [0223] 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(실시예 18); 및
- [0224] 4-클로로-N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)벤젠설포나미드(실시예 20)
- [0225] 로부터 선택한 것인 방법.

- [0226] 13. 실시양태 1에 있어서, R₇은 화학식 III으로 표현되는 기로부터 선택된 아미노 또는 알콕시인 것인 방법:
- [0227] 화학식 III



- [0228]
- [0229] 상기 식 중,
- [0230] A는 0 및 N으로부터 선택되고;
- [0231] n은 0, 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되며;
- [0232] B는 -C(O)N(R_h)₂-, -S(O)₂N(R_h)₂-, -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)O-로부터 선택되고, 여기서 각각의 R_h는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 및 수소로부터 선택되고;
- [0233] R₂₀은 (C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 알케닐, (C₁-C₆) 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴,

헤테로사이클릴, 및 수소이다.

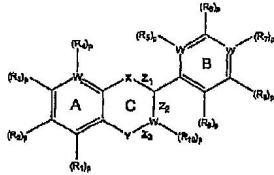
- [0234] 또 다른 실시양태에서, A가 0이고, B가 -C(O)NH-인 경우, R₂₀는 불포화된 사이클로알킬이 아니다.
- [0235] 14. 실시양태 13에 있어서, 화학식 II의 화합물은
- [0236] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메톡시벤젠설포나미드(실시예 19);
- [0237] N1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-N2-메틸프탈아미드(실시예 21);
- [0238] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메톡시벤젠설포나미드(실시예 22);
- [0239] 4-클로로-N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)벤젠설포나미드(실시예 23);
- [0240] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)메탄설포나미드(실시예 24);
- [0241] 2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸 프로필카르바메이트(실시예 25);
- [0242] 2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸 메틸카르바메이트(실시예 26);
- [0243] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메틸벤즈아미드(실시예 27);
- [0244] 2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸 사이클로헥실카르바메이트(실시예 28);
- [0245] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)벤젠설포나미드(실시예 29);
- [0246] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메틸벤젠설포나미드(실시예 30);
- [0247] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메톡시벤즈아미드(실시예 31);
- [0248] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)아세트아미드(실시예 32);
- [0249] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)벤즈아미드(실시예 33);
- [0250] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)이소부티르아미드(실시예 34);
- [0251] 1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-3-메틸우레아(실시예 35);
- [0252] 1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-3-(4-메톡시페닐)우레아(실시예 36);
- [0253] 1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-3-페닐우레아(실시예 37); 및
- [0254] 3-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-1,1-디메틸우레아(실시예 38)
- [0255] 로부터 선택한 것인 방법.

[0256] 15. 실시양태 1에 있어서, 치료학적 유효량의 화학식 II의 화합물은 약학적으로 허용가능한 조성물에서 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 투여하는 것인 방법.

[0257] 16. 실시양태 1에 있어서, 심혈관, 콜레스테롤 또는 지질 관련 장애를 치료하거나 또는 예방하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

[0258] 17. 화학식 II의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 수화물:

[0259] 화학식 II



[0260]

[0261] 상기 식 중,

[0262] X는 N 및 CH으로부터 선택되고,

[0263] Y는 CO이며,

[0264] R₁ 및 R₃은 각각 독립적으로 알콕시 및 수소로부터 선택되고;

[0265] R₂는 알콕시, 알킬, 및 수소로부터 선택되며;

[0266] R₆ 및 R₈은 각각 독립적으로 알킬, 알콕시, 클로라이드, 및 수소로부터 선택되고;

[0267] R₅ 및 R₉는 각각 수소이며;

[0268] R₇은 아미노, 하이드록시, 알콕시(바람직하게는 치환된 에톡시 기), 및 헤테로사이클릴로 치환된 알킬로부터 선택되고;

[0269] R₁₀은 수소가거나; 또는

[0270] R₆, R₇, 및 R₈로부터 선택된 2개의 인접 치환기는 연결되어 헤테로사이클릴을 형성하며;

[0271] 각각의 W는 C 및 N으로부터 독립적으로 선택되고, W가 N인 경우, p는 0 또는 1이고, W가 C인 경우, p는 1이며;

[0272] W-(R₁₀)_p의 경우, W는 N이고, p는 1이며,

[0273] W-(R₄)_p의 경우, W는 C이고, p는 1이며, R₄는 H이거나, 또는 W는 N이고, p는 0이며;

[0274] Z₁은 이중 결합이고, Z₂ 및 Z₃은 각각 단일 결합이며;

[0275] 단, R₂가 알콕시 및 수소로부터 선택된 경우, R₁ 및 R₃ 중 하나 이상은 알콕시이고,

[0276] 단, R₇이 하이드록실 및 알콕시로부터 선택된 경우, R₆ 및 R₈ 중 하나 이상은 알킬, 알콕시, 및 클로라이드로부터 독립적으로 선택되며;

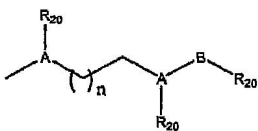
[0277] 단, R₇이 아미노인 경우, X는 N이고;

[0278] 단, W-(R₇)_p에 대하여, W가 N이고, p가 0인 경우, R₆ 및 R₈ 중 하나 이상은 클로라이드이다.

[0279] 18. 실시양태 17에 있어서, 화합물은 3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온(실시예 1)인 것인 화합물.

[0280] 19. 실시양태 17에 있어서, 화합물은 7-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-2,4-디메톡시-1,6-나프티리딘-5(6H)-온(실시예 6)인 것인 화합물.

- [0281] 20. 실시양태 17에 있어서, 화합물은 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(실시예 7)인 것인 화합물.
- [0282] 21. 실시양태 17에 있어서, 화학식 II의 화합물은
- [0283] 3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온(실시예 1);
- [0284] 3-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온(실시예 2);
- [0285] 3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-7-(모르폴리노메틸)이소퀴놀린-1(2H)-온(실시예 3);
- [0286] 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(실시예 4);
- [0287] 3-(4-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온(실시예 5);
- [0288] 7-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-2,4-디메톡시-1,6-나프티리딘-5(6H)-온(실시예 6);
- [0289] 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(실시예 7);
- [0290] 3-(3,5-디메틸-4-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온(실시예 8);
- [0291] 2-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(실시예 9);
- [0292] 2-(4-(비스(2-하이드록시에틸)아미노)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(실시예 10);
- [0293] 2-(4-(비스(2-하이드록시에틸)아미노)페닐)-6,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(실시예 11);
- [0294] 2-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-6,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(실시예 12);
- [0295] 2-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(실시예 13);
- [0296] 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시피리도[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(실시예 14);
- [0297] 2-(2-클로로-6-메틸피리딘-4-일)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(실시예 15);
- [0298] 5,7-디메톡시-2-(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온(실시예 16);
- [0299] 2-(4-아미노-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(실시예 17);
- [0300] N1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-N2-메틸프탈아미드(실시예 18);
- [0301] 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(실시예 18); 및
- [0302] 4-클로로-N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)벤젠설폰아미드(실시예 20)
- [0303] 로부터 선택한 것인 방법.
- [0304] 22. 실시양태 17에 있어서, R₇은 화학식 III으로 표현되는 기로부터 선택된 아미노 또는 알콕시인 것인 방법:
- [0305] 화학식 III



- [0306]
- [0307] 상기 식 중,
- [0308] A는 0 및 N으로부터 선택되고;
- [0309] n은 0, 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되며;
- [0310] B는 -C(O)N(R_h)₂-, -S(O)₂N(R_h)₂-, -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)O-로부터 선택되고, 여기서 각각의 R_h는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 및 수소로부터 선택되고;

- [0311] R₂₀은 (C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 알케닐, (C₁-C₆) 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 및 수소이다.
- [0312] 또 다른 실시양태에서, A가 0이고, B가 -C(O)NH-인 경우, R₂₀는 불포화된 사이클로알킬이 아니다.
- [0313] 23. 실시양태 22에 있어서, 화학식 II의 화합물은
- [0314] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메톡시벤젠설포아미드(실시예 19);
- [0315] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-N2-메틸프탈아미드(실시예 21);
- [0316] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메톡시벤젠설포아미드(실시예 22);
- [0317] 4-클로로-N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)벤젠설포아미드(실시예 23);
- [0318] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)메탄설포아미드(실시예 24);
- [0319] 2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸 프로필카르바메이트(실시예 25);
- [0320] 2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸 메틸카르바메이트(실시예 26);
- [0321] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메틸벤즈아미드(실시예 27);
- [0322] 2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸 사이클로헥실카르바메이트(실시예 28);
- [0323] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)벤젠설포아미드(실시예 29);
- [0324] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메틸벤젠설포아미드(실시예 30);
- [0325] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메톡시벤즈아미드(샘플 31);
- [0326] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)아세트아미드(실시예 32);
- [0327] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)벤즈아미드(실시예 33);
- [0328] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)이소부티르아미드(실시예 34);
- [0329] 1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-3-메틸우레아(실시예 35);
- [0330] 1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-3-(4-메톡시페닐)우레아(실시예 36);
- [0331] 1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-3-페닐우레아(실시예 37); 및
- [0332] 3-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-1,1-디메틸우레아(실시예 38)

- [0333]로부터 선택한 것인 방법.
- [0334] 24. 실시양태 17에 따른 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.
- [0335] 25. 치료학적 유효량의 실시양태 17에 따른 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 심혈관, 콜레스테롤 또는 지질 관련 장애의 치료 방법.
- [0336] 26. 치료학적 유효량의 실시양태 17에 따른 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 ApoA-I의 발현을 증가시키는 방법.
- [0337] 27. 6,8-디메톡시-3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-2H-1,2-벤조티아진-1,1-디옥사이드 및 3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시-7-(모르폴리노메틸)이소퀴놀린-1(2H)-온으로부터 선택된 화합물의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물(예를 들면, 인간)에서 ApoA-I의 발현을 증가시키는 방법.
- [0338] 28. 6,8-디메톡시-3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-2H-1,2-벤조티아진-1,1-디옥사이드 및 3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시-7-(모르폴리노메틸)이소퀴놀린-1(2H)-온으로부터 선택된 화합물.
- [0339] 약한 제제 및 치료 방법
- [0340] 본 공개내용은 또한 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 제제화된 본원에 개시된 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 이러한 제제는 경구, 직장, 국소, 볼내 및 비경구(예를 들면, 피하, 근육내, 피내, 또는 정맥내) 투여에 적합한 제제를 포함하지만, 임의의 주어진 경우에 투여에 대부분 적합한 형태는 치료하고자 하는 상태의 정도 및 중증도 및 사용된 특정한 화합물의 특성에 의존한다.
- [0341] 경구 투여에 적합한 제제는 분말 또는 과립으로서; 수성 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 또는 유중수 에멀전으로서 선결정된 양의 화합물을 각각 함유하는 별개 단위, 예컨대 캡슐, 카세제, 로렌지, 또는 정제로 제시될 수 있다. 기재한 바대로, 이러한 제제는 활성 화합물 및 담체 또는 (하나 이상의 부차적인 성분을 구성할 수 있는) 부형제과 회합시키는 단계를 포함하는, 임의의 적합한 약학 방법으로 제조할 수 있다. 담체는 제제의 다른 성분과 상용성이라는 점에서 허용가능해야 하고 피험자에게 해가 되어서는 안 된다. 담체는 고체 또는 액체, 또는 둘 다일 수 있고, 화합물과 약 0.05 중량% 내지 약 95 중량%의 활성 화합물을 함유할 수 있는, 단위-용량 제제, 예를 들면, 정제로서 제제화될 수 있다. 다른 화합물을 포함하는 다른 약리학적 활성 물질이 또한 존재할 수 있다. 본 발명의 제제는 성분을 혼합하는 단계를 필수적으로 포함하는 널리 공지된 임의의 의학 기술로 제조할 수 있다.
- [0342] 고체 조성물의 경우, 종래 비독성 고체 담체는 예를 들면 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산 마그네슘, 사카린 나트륨, 탈크, 셀룰로오즈, 글루코스, 수크로스, 탄산마그네슘 등의 약학 등급을 포함한다. 액체의 약리학적으로 투여가능한 조성물은 본원에 기재된 활성 화합물 및 부형제 중의 예를 들면, 물, 식염수, 수성 텍스트로스, 글리세롤, 에탄올 등과 같은 임의의 약학 부형제를 예를 들면 용해, 분산 등에 의해 제조할 수 있고, 따라서 용액 또는 현탁액을 형성한다. 일반적으로, 적합한 제제는 활성 화합물을 액체 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘 다와 균일하게 그리고 밀접하게 혼합하고, 이어서, 필요하다면, 생성물을 성형하여 제조할 수 있다. 예를 들면, 정제는 화합물의 분말 또는 과립을 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형하여 제조할 수 있다. 압축 정제는 압축에 의해 적합한 기계 내에서 자유 유동 형태의 화합물, 예컨대 결합제, 윤활제, 불활성 희석제 및/또는 표면 활성제/분산제(들)과 임의로 혼합된 분말 또는 과립으로 제조할 수 있다. 성형 정제는 적합한 기계 내에서 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말화 화합물을 성형함으로써 제조할 수 있다.
- [0343] 볼내(설하) 투여에 적합한 제제는 향미 기재(flavored base), 일반적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트라카칸스 중에 화합물을 포함하는 로렌지, 및 불활성 염기, 예컨대 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아 중에 화합물을 포함하는 향정약(pastille)을 포함한다.
- [0344] 비경구 투여에 적합한 본 발명의 제제는 의도된 피험자의 혈액과 대략 등장성인 화합물의 무균 수성 제제를 포함한다. 투여는 또한 피하, 근육내, 또는 내피 주사에 의해 수행할 수 있지만, 이러한 제제는 정맥내로 투여한다. 이러한 제제는 화합물을 물과 혼합하고 수득된 용액을 무균이도록 하고 혈액과 등장성이게 함으로써 편리하게 제조할 수 있다. 본 발명에 따라 주사가능한 조성물은 약 0.1 내지 약 5% w/w의 활성 화합물을 함유할 수 있다.
- [0345] 직장 투여에 적합한 제제는 단위-용량 좌제로서 제시된다. 이 제제는 화합물을 하나 이상의 통상적인 고체 담체, 예를 들면, 코코아 버터와 혼합하고, 이어서 수득된 혼합물을 성형함으로써 제조할 수 있다.

- [0346] 피부에 대한 국소 도포에 적합한 제제는 연고, 크림, 로션, 페이스트, 젤, 스프레이, 에어로졸, 또는 오일의 형태를 가질 수 있다. 사용할 수 있는 담체 및 부형제는 바셀린, 라놀린, 폴리에틸렌 글리콜, 알코올, 및 이들의 2개 이상의 조합을 포함한다. 활성 화합물은 일반적으로 조성물의 약 0.1% 내지 약 15% w/w, 예를 들면, 약 0.5 내지 약 2%의 농도에서 존재한다.
- [0347] 투여된 활성 화합물의 양은 치료하고자 하는 피험자, 피험자의 체중, 투여 방법 및 처방의 판단에 의존할 수 있다. 예를 들면, 투여 스케줄은 약 1 μ g 내지 약 1000 mg의 인정 용량에서 캡슐화된 화합물의 1일 또는 반일 투여를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 캡슐화된 화합물의 용량의 매달 또는 매년 기준과 같은 간헐 투여를 이용할 수 있다. 캡슐화는 시너지 효과를 형성하는 이론에서 활동 구역으로의 접근을 촉진하고 동시에 활성 성분의 투여를 허용한다. 표준 용량 요법에 따라, 전문의는 최적 용량을 용이하게 결정할 것이고 이러한 용량을 달성하기 위해 투여를 용이하게 변경할 것이다.
- [0348] 본원에 개시된 화합물 또는 조성물의 치료학적 유효량은 화합물의 치료학적 효율에 의해 측정할 수 있다. 그러나, 그 용량은 환자의 필요조건, 치료하고자 하는 상태의 중증도, 및 사용된 화합물에 따라 변할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 개시된 화합물의 치료학적 유효량은 최대 혈장 농도를 달성하기에 충분하다. 예를 들면, 동물 시험에 따라 측정된 예비 용량, 및 인간 투여에 대한 용량의 결정은 분야에 허용된 실행에 따라 수행한다.
- [0349] 독성 및 치료학적 효율은 예를 들면 LD₅₀(인구의 50%의 치명적인 용량) 및 ED₅₀(인구의 50%에서 치료학적으로 효과적인 용량)을 측정하기 위해 세포 배양 또는 실험 동물에서 표준의 약학 절차에 의해 측정한다. 독성과 치료 효과 사이의 용량비는 치료 지수이고, 이는 비 LD₅₀/ED₅₀으로서 표현될 수 있다. 많은 치료학적 지수를 나타내는 조성물이 바람직하다.
- [0350] 세포 배양 검정 또는 동물 연구로부터 얻은 데이터는 인간에서 사용하기 위한 범위의 용량을 제제화하는데 사용할 수 있다. 하나의 동물 모델에서 달성된 치료학적으로 효과적인 용량은 당해 분야에 공지된 전환 인자를 사용하여 인간을 포함하는 또 다른 동물에서 사용하기 위해 전환시킬 수 있다(참조. 예를 들면, 문헌 [Freireich et al., Cancer Chemother. Report 50 (4): 219-244 (1966)] 및 등등한 표면적 용량 인자에 대한 표 1).

표 1

로: 로부터:	마우스 (20 g)	랫트 (150 g)	원숭이 (3.5 kg)	개 (8 kg)	인간 (60 kg)
마우스	1	1/2	1/4	1/6	1/12
랫트	2	1	1/2	1/4	1/7
원숭이	4	2	1	3/5	1/3
개	6	4	3/5	1	1/2
인간	12	7	3	2	1

- [0351] 이러한 화합물의 용량은 바람직하게는 독성이 적은 또는 거의 독성이 없는 ED₅₀을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 용량은 이용된 용량 형태 및 이용된 투여 경로에 따라 이러한 범위 내에서 변할 수 있다. 일반적으로, 치료학적 유효량은 피험자의 나이, 증상, 및 성별뿐만 아니라, 피험자의 의학 증상의 중증도에 따라 변할 수 있다. 용량은 주치의가 결정하고 조정하여, 필요한 바대로, 치료의 목적하는 효과를 맞출 수 있다.
- [0352] 하나의 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 수화물은 또 다른 치료제와 배합하여 투여한다. 다른 치료제는 본 발명의 화합물 단독의 투여에 대해 첨가제 또는 시너지 값을 제공할 수 있다. 치료제는 예를 들면, 스타틴; PPAR 길항근, 예를 들면, 티아졸리딘디온 또는 피브레이트; 니아신, RVX, FXR 또는 LXR 길항근; 간접산 재흡수 억제제; 콜레스테롤 흡수 억제제; 콜레스테롤 합성 억제제, 이온 교환 수지; 항산화제; 아실CoA 콜레스테롤 아실트랜스퍼라제의 억제제(ACAT 억제제); 티로포스틴; 설폰일우레아계 약물; 비구아나이드; 알파-글루코시다제 억제제; 아포지단백질 E 조절제; HMG-CoA 리덕테이즈 억제제, 마이크로솜 트리글리세라이드 전이 단백질; LDL-저하 약물; HDL-상승 약물; HDL 향상제; 아포지단백질 A-IV 및/또는 아포지단백질 유전자의 조절제; 또는 임의의 심혈관 약물일 수 있다.

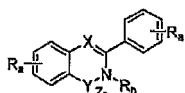
- [0354] 하나의 실시양태에서, 심혈관 질환, 콜레스테롤- 또는 지질-관련 장애를 치료 또는 예방하는 방법은 개시된 화합물의 치료학적 유효량을 포유동물(예를 들면, 인간)에 투여하는 단계를 포함한다. 개시된 화합물은 개시된 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적으로 허용가능한 조성물로서 투여할 수 있다.
- [0355] 본원에 사용된 바대로, 용어 "심혈관 질환"은 심장 및 순환 시스템의 질환 및 장애를 의미한다. 콜레스테롤- 또는 지질-관련 장애를 포함하는 예시적인 심혈관 질환으로는 급성 관상동맥 증후군, 협심증, 동맥경화증, 죽상동맥경화증, 경동맥 죽상동맥경화증, 뇌혈관 질환, 뇌경색, 울혈성 심부전, 선천성 심장 질환, 관상 심장 질환, 관상 동맥 질환, 관상동맥 동맥경화반 안정화, 이상지질혈증, 지단백대사이상, 내피세포 기능 이상, 가족성 고콜레스테롤혈증, 가족성 조합 고지혈증, 고알파지방단백혈증, 파트리글리세라이드혈증, 고베타지방단백혈증, 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 고지혈증, 간혈성 파행증, 허혈, 허혈성 재관류 손상, 허혈성 심장 질환, 심장 허혈, 대사 증후군, 다발성 경색 치매, 심근경색, 비만, 말초 혈관 질환, 재관류 손상, 재협착, 신동맥 죽상동맥경화증, 류마티스성 심장 질환, 뇌졸중, 혈전 장애, 일과성 뇌허혈 발작, 및 알츠하이머병과 관련된 지단백질 비정상, 비만, 당뇨병, 증후군 X, 성교 불능, 다발성 경화증, 파킨슨병 및 염증 질환을 포함하지만, 이들에 국한되지는 않는다.
- [0356] 하나의 실시양태는 지질 대사를 변경시키기에 효과적인 양으로 본 발명의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 지질 대사를 변경시키기 위한 방법, 예를 들면, 환자의 혈액에서 HDL 대 LDL 또는 ApoA-I 대 ApoB의 비를 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0357] 하나의 실시양태는 포유동물에서 ApoA-I 및 HDL 관련 단백질의 수준을 증가시키기에 효과적인 양으로 개시된 화합물 또는 조성물을 포함하는 조성물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물의 혈액에서 ApoA-I 관련 분자, 예컨대 HDL의 수준을 증가시키기 위한 방법을 제공한다.
- [0358] 하나의 실시양태에서, "치료" 또는 "치료하는"은 질환 또는 장애, 또는 이의 하나 이상의 무시할 수 있는 증상의 완화를 의미한다. 또 다른 실시양태에서, "치료" 또는 "치료하는"은 환자가 반드시 무시할 수 없는 하나 이상의 측정가능한 물리적 매개변수의 완화를 의미한다. 훨씬 또 다른 실시양태에서, "치료" 또는 "치료하는"은 질환 또는 장애의 진행의 억제, 물리적으로는, 예를 들면, 무시할 수 있는 증상의 안정화, 생리적으로는, 예를 들면, 물리적 매개변수의 안정화, 또는 둘 다를 의미한다. 또 다른 실시양태에서, "치료" 또는 "치료하는"은 장애의 개시를 지연시키는 것을 의미한다. 예를 들면, 콜레스테롤 장애를 치료하는 것은 혈액 콜레스테롤 수준을 감소시키는 것을 포함할 수 있다.
- [0359] 하나의 실시양태는 콜레스테롤- 또는 지질-관련 장애를 포함하는 심혈관 질환에 대해 예방 수단으로서 환자, 예컨대 인간에게 투여하기 위한 화합물을 제공한다. 본원에 사용된 바대로, "예방" 또는 "예방하는"은 소정의 질환 또는 장애를 얻는 위험의 감소를 의미한다. 추가의 양태는 새로운 동맥경화 손상의 전개를 포함하는 포유동물에서 죽상동맥경화증 손상의 전개의 예방 방법을 제공한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 죽상동맥경화증 손상을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0360] 또 다른 실시양태에서, 본 조성물은 콜레스테롤- 또는 지질-관련 장애, 예를 들면 가족성 고콜레스테롤혈증, 가족성 조합 고지혈증, 죽상동맥경화증, 이상지질혈증, 이상지질단백혈증, 또는 알츠하이머병을 포함하는 심혈관 질환에 유전 소견을 갖는 환자, 예컨대 인간에게 예방 수단으로서 투여한다.
- [0361] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 콜레스테롤- 또는 지질-관련 장애를 포함하는 심혈관 질환에 비유전 소견을 갖는 환자에게 예방 수단으로서 투여한다. 이러한 비유전 소견의 예로는 심장혈관 우회 수술 및 종종 재협착을 유발하는 경피적 경혈관 관상동맥 성형술, 죽상동맥경화증의 가속화 형태; 종종 다낭성 난소 질환을 유발하는 여성에서의 당뇨병; 및 종종 성교 불능을 유발하는 심혈관 질환을 포함하지만, 이들에 국한되지는 않는다.
- [0362] 성형술 및 개심술(open heart surgery), 예컨대 관상동맥 우회 수술은 심혈관 질환, 예컨대 죽상동맥경화증을 치료하기 위해 필요할 수 있다. 이러한 수술 절차는 침습 수술 장치 및/또는 이식물을 사용하는 것을 포함하고, 재협착 및 혈전증의 높은 위험과 관련된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 심혈관 질환의 치료에 사용된 침습 절차와 관련된 재협착 및 혈전증의 위험을 감소시키기 위해 수술 장치(예를 들면, 카테터) 및 이식물(예를 들면, 스텐트) 상에 코팅으로서 사용할 수 있다.
- [0363] 또 다른 실시양태에서, 본 조성물은 하나의 질환 또는 장애의 예방 및 동시에 또 다른 질환 또는 장애(예를 들면, 당뇨병을 치료하면서 다낭성 난소 질환의 예방; 심혈관 질환을 치료하면서 성교 불능증의 예방)의 치료에 사용할 수 있다.

[0364] 본원에 정의된 "당뇨병"과 관련된 질환 및 증상은 고혈당증, 고인슐린혈증, 고지혈증, 인슐린 저항성, 손상된 글루코스 대사, 비만, 당뇨병성 신증, 황반병성, 백내장, 당뇨병성 신증, 사구체경화증, 당뇨병 신경병증, 발기 불능, 월경진증후군, 혈관 재협착, 궤양성 대장염, 피부 및 연결 조직 장애, 족부 궤양, 대사 산증, 관절염, 골다공증 및 손상된 내당성을 포함(그러나, 이들에 국한되지는 않음)하는 절대 또는 상대 인슐린 결핍에 의해 일어나는 만성 대사 장애(들)를 의미한다.

[0365] 화합물의 제조

[0366] 예시적인 본 발명의 화합물은 일반 화학식 A에 표현되어 있다:

[0367] 화학식 A

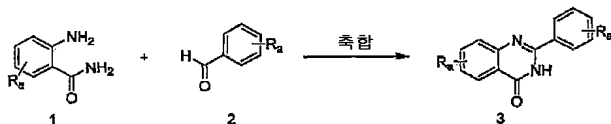


[0368]

[0369] 상기 식 중,

[0370] R_a는 알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아마이드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 카르바메이트, 사이클로알킬, 에테르, 할로젠, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 수소 및 하이드록시를 포함(그러나, 이들에 국한되지는 않음)하는 기로부터 선택할 수 있고; R_b는 알킬 및 수소를 포함(그러나, 이들에 국한되지는 않음)하는 기로부터 선택할 수 있고; X는 예를 들면, CR_c, N 및 NR_c(여기서, R_c는 치환기, 예컨대 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 수소를 나타냄)로부터 선택할 수 있고; Y는 예를 들면 CO, CS, 및 SO₂로부터 선택할 수 있고; Z₁은 단일 또는 이중 결합일 수 있고; 하기 예시적인 반응식으로 도시한 바대로 용이하게 이용가능한 출발 물질로부터 합성할 수 있다. 이러한 도시는 비제한적인 예인 것으로 이해되어야 한다.

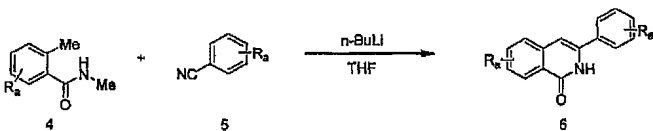
반응식 1



[0371]

[0372] 반응식 1은 amidate 1 및 알데하이드 2의 산화 이후의 축합은 퀴나졸리논 3을 제공할 수 있다는 것을 예시한다. 축합은 K₂CO₃의 존재하에 디메틸아세트아미드 중의 NaHSO₃ 및 p-TsOH와 같은 다양한 조건하에 DDQ 산화에 이은 축합 트리플루오로아세트산의 처리에 의해 일어날 수 있다.

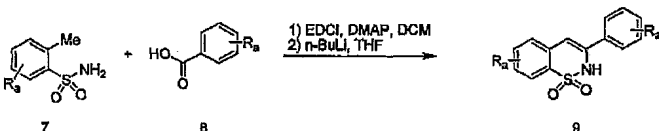
반응식 2



[0373]

[0374] n-BuLi의 존재하의 니트릴 5에 의한 amidate 4의 축합은 반응식 2에 도시된 바대로 이소퀴놀리논 6을 제공할 수 있다.

반응식 3



[0375]

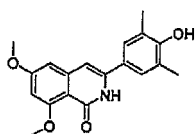
[0376] 반응식 3은 벤조티아진-1,1-디옥사이드 9를 합성하는 방법을 제공한다. 카르복실산 8에 의한 설폰아미드 7의

아미드 커플링은 n-BuLi에 의한 처리에 의해 9를 제공할 수 있다.

실시예

[0377] 본원에 사용된 약어는 하기 화합물, 시약 및 치환기를 의미한다: 아세트산 (AcOH); 2,2'-아조비스이소부티로 니트릴 (AIBN); N-브로모숙신이미드 (NBS); N-tert-부톡시시카르보닐 (Boc); t-부틸디메틸실릴 (TBDMS); m-클로로퍼옥시벤조산 (mCPBA); 디메틸아미노피리딘 (DMAP); 디클로로메탄 (DCM); 디메틸포름아미드 (DMF); 디메틸설폭사이드 (DMSO); 에탄올 (EtOH); 에틸 아세테이트 (EtOAc); 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 (EDCI); 1-하이드록시벤조트리아졸 (HOBt); 요오도메탄 (MeI); 리튬 헥사메틸디실라지드 (LHMDS); 메탄올 (MeOH); 메톡시메틸 (MOM); 테트라하이드로푸란 (THF); 트리에틸아민 (Et₃N); 수소화알루미늄리튬 (LAH); p-톨루엔설폰산 (p-TSA); 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (TBAF); N-메틸 모르폴린 (NMM); N,N-디메틸아세트아미드 (DMA); 1일 2회 (BID), 1일 1회 (QD).

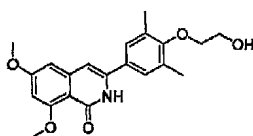
[0378] 실시예 1



[0379] [0380] 3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온

[0381] CH₂Cl₂(50 mL) 중의 2-메틸-4,6-디메톡시 벤조산(2.61 g, 13.1 mmol)의 현탁액에, 옥살릴 클로라이드(3.38 g, 26.6 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매 및 초과 옥살릴 클로라이드를 감압에서 제거하였다. 고체를 냉각하면서 CH₂Cl₂(10 mL) 및 메틸 아민(1.24 g, 39.9 mmol) 중에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 미정제 생성물을 CH₂Cl₂ 중의 5% 메탄올을 사용하여 크로마토그래피로 정제하여 아미드(2.27 g, 82%)를 얻었다. THF(50 mL) 중의 상기 아미드(2.27 g, 10.9 mmol)의 용액에, n-부틸 리튬(9.98 mL, 25.0 mmol, 헥산 중의 2.5 M 용액)을 온도를 20°C 미만으로 유지시키면서 냉각하면서 질소하에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 -50°C로 냉각시키고 THF(10 mL) 중의 4-O-TBDMS-3,5-디메틸 벤조니트릴(2.97 g, 11.39 mmol)의 용액을 신속히 첨가하고 냉각 욕을 제거하고 혼합물을 실온에서 16 동안 교반하였다. 포화 NH₄Cl 수용액을 냉각하면서 첨가하고 층을 분리시켰다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고 Na₂SO₄에 건조시키고 농축시켜 미정제 생성물 혼합물 3.9 g을 얻었다. 에탄올(20 mL) 중의 미정제 생성물 혼합물(3.9 g)의 현탁액을 농축 HCl(2 mL)로 80°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 용매를 제거하였다. 고체를 수 중에 용해시키고 NaHCO₃로 중화시킨 다음, CH₂Cl₂로 추출하였다. 생성물을 크로마토그래피로 정제하여 2개의 생성물을 얻었다: 3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시-2-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온(128 mg, 5%) 및 3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온(340 mg, 9%). 3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온에 대해 선택된 데이터: MS (ES) m/z: 326.00; MP 226-227°C.

[0382] 실시예 2



[0383] [0384] 3-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온

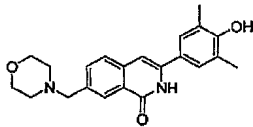
[0385] DMF(100 mL) 중의 3,5-디메틸-4-하이드록시 벤조니트릴(1.0 g, 6.79 mmol)의 용액에, NaH(1.065 g, 26.63 mmol) 및 (2-브로모에톡시)-tert-부틸 디메틸 실란(1.955 g, 8.15 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소하에 실온에서 10 일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리시키고 물로 세척하고 건조시키고 농축시켜 미정제 생성물을 얻었고, 이 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 B-환 빌딩 블록 1.9 g을 92% 수율로 얻었다.

[0386] n-부틸 리튬(2.84 mL, 7.1 mmol, 헥산 중의 2.5 M 용액)을 온도를 20°C 미만으로 유지시키면서 냉각하면서(열

음-염 옥) 질소하에 THF(30 mL) 중의 2,4-디메톡시-6-메틸 벤즈아미드(650 mg, 3.1 mmol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 첨가를 완료한 후에, 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 -50℃로 냉각시키고 THF(10 mL) 중의 4-(2-tert-부틸디메틸실라닐옥시)에톡시)-3,5-디메틸 벤조니트릴(상기 B-환 빌딩 블록)(996 mg, 3.26 mmol)의 용액을 신속히 첨가하였다. 냉각 옥을 제거하고 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 포화 NH₄Cl 용액을 냉각하면서 첨가하고 층을 분리시켰다. 유기층을 물, 염수로 세척하고 Na₂SO₄에 건조시키고 농축시켜 미정제 생성물 1.2 g을 얻었다.

[0387] 상기 미정제 생성물(1.2 g)을 에탄올(10 mL) 및 농축 HCl(2 mL)로 80℃에서 1 시간 동안 처리하였다. 용매를 제거하고 잔사를 메탄올 중에 용해시키고 NaHCO₃로 중화시켰다. 용매를 증발시키고 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온(100 mg, 11%)을 얻었다. 선택된 데이터: MP 193-195℃.

[0388] 실시예 3

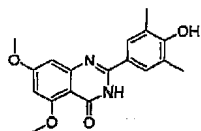


[0389] 3-(4-(2-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-7-(모르폴리노메틸)이소퀴놀린-1(2H)-온

[0391] 아세트산(13 mL, 33 중량%) 중의 염화수소를 2-메틸 벤조산(4.08 g, 30 mmol), 파라포름알데하이드(2.50 g, 83.0 mmol)와 o-인산(7 mL, 85%)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 115℃에서 15 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 빙냉수에 부었다. 백색의 침전물이 형성되었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(300 mL)로 추출하였다. 유기층을 물(100 mL), 염수(100 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄에 건조시켰다. 용매를 제거하여 백색의 고체 6.84 g을 얻었고, 이 고체를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. 상기 화합물(6.8 g)을 무수 디클로로메탄(150 mL) 중에 용해시켰다. 옥살릴 클로라이드(7.8 mL)를 적가하였다. 첨가를 완료한 후에, 무수 DMF 3 액적을 첨가하였다. 격렬한 반응이 일어나고 교반을 밤새 계속하였다. 용매 및 초과 옥살릴 클로라이드를 감압하에 제거하고 잔사를 진공하에 건조시켜 갈색의 액체 7.02 g을 얻었고, 이 액체를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. 상기 화합물(7.02 g, 28.36 mmol)을 무수 THF(60 mL) 중에 용해시키고 0℃로 냉각시켰다. N-메틸아민 용액(THF 중의 2.0 M, 19 mL, 38.03 mmol)을 질소하에 적가하였다. 교반을 0℃에서 15 분 동안 계속하였다. 빙옥을 제거하고 교반을 실온에서 3 시간 동안 계속하였다. 백색의 침전물이 형성되었다. 물(100 mL)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트(150 mL)로 추출하였다. 유기층을 분리시키고 물(50 mL), 포화 NaHCO₃ 용액(2×50 mL), 물(50 mL), 및 염수(50 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄에 건조시켰다. 용매를 제거하여 5-브로모메틸-2,N-디메틸벤즈아미드 5.64 g을 백색의 고체로서 얻었고, 이 고체를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. 무수 THF 중의 상기 화합물(2.42 g, 10 mmol)의 용액에 질소하에 실온에서 모르폴린(1.92 g, 22 mmol)을 첨가하였다. 백색의 침전물이 형성되었다. 교반을 밤새 계속하였다. 물(100 mL)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트(150 mL)로 추출하였다. 유기층을 분리시키고 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고 건조시켰다(Na₂SO₄). 용매를 제거하여 무색의 오일을 얻었고, 이 오일을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬; 용리제로서 CH₂Cl₂ 중의 0-5% 메탄올)로 정제하여 원하는 벤즈아미드 중간체(수율 0.50 g, 20%)를 얻었다. N-부틸 리튬(헥산 중의 1.6 M 용액, 4.1 mL, 6.6 mmol)을 무수 THF(4 mL) 중의 벤즈아미드(0.5 g, 2.0 mmol)의 용액에 질소하에 10 분 기간에 걸쳐 -10℃에서 적가하였다. 교반을 0℃에서 1 시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 -50℃로 냉각시켰다. 무수 THF(3 mL) 중의 4-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-3,5-디메틸벤조니트릴(0.653 g, 2.5 mmol)의 용액을 신속히 첨가하였다. 냉각 옥을 제거하고 반응 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 교반을 실온에서 1 시간 동안 계속하였다. 염화암모늄 수용액(5 mL), 이어서 에틸 아세테이트(50 mL)를 첨가하였다. 유기층을 분리시키고 물(5 mL)로 세척하고 건조시켰다(Na₂SO₄). 용매를 제거하여 1.23 g을 옅은 황색의 고무질 재료로서 얻었고, 이 재료를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. 상기 화합물(1.2 g)을 무수 에탄올 10 mL 중에 용해시켰다. 농축 HCl(1 mL)을 첨가하고 혼합물을 15 분 동안 환류시키고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압하에 제거하였다. 미정제 화합물을 메탄올성 암모니아로 염기화하고 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬; 용리제로서 CH₂Cl₂ 중의 0-5% 메탄올)로 정제하여 3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-7-모르폴린-4-일메틸-2H-이소퀴놀린-1-온(35 mg)을 백

색의 고체(유리 염기)로서 얻었다. CH_2Cl_2 (5 mL) 및 MeOH(1 mL) 중의 상기 화합물(35 mg)의 용액에 에테르(0.5 mL, 1.0 M) 중의 염화수소를 질소하에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 진공하에 건조시켜 3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-7-(모르폴리노메틸)이소퀴놀린-1(2H)-온(36 mg, 93%)의 하이드로클로라이드를 황색의 고체로서 얻었다. 선택된 데이터: MP 281-283°C(하이드로클로라이드).

[0392] 실시예 4

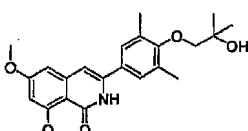


[0393] 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온

[0395] 5 l 들이 3각 플라스크 내에서 에테르(5.0 L) 중의 3,5-디메톡시아닐린(199 g, 1.30 mol)의 용액을 0°C로 냉각시켰다. HCl 가스(227 g)를 45 분에 걸쳐 용액을 통해 버블링하였다. 10°C에서 45 분 후에, 혼합물을 여과시키고 이소프로필아세테이트(4 L)로 세척하고 고진공하에 45°C에서 밤새 건조시켜 하이드로클로라이드(242.3 g, 98%)를 백색의 고체로서 얻었다. 환류 응축기가 장착된 3각 플라스크 내에서 상기 하이드로클로라이드(20 g, 0.105 mol)와 옥살릴 클로라이드(33 mL)의 혼합물을 교반하면서 2 시간 동안 가열하고(170°C 외부 온도) 옥살릴 클로라이드를 반응 혼합물로부터 증류시켰다. 플라스크를 0°C로 냉각시키고 메탄올(40 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 분 동안 환류로 가열하고 뜨겁게 유지하면서 여과시키고 메탄올(80 mL)로 세척하여 4,6-디메톡시이사틴(17.2 g, 79%)을 황록색의 고체로서 얻었다. 수성 NaOH(40%, 1.5 L) 중의 이사틴(162 g, 0.78 mol)의 가열된 용액(외부 온도 70°C)에 H_2O_2 (35%, 405 mL)를 2 시간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. H_2O_2 의 각 부분의 첨가 후에, 내부 반응 온도(초기에 64°C)를 (80°C의 최대 온도로) 증가시켰다. 첨가를 완료한 후에, 형성된 반응 혼합물을 이어서 70°C에서 추가로 2 시간 동안 교반하고 혼합물을 RT으로 냉각하면서 밤새 교반하였다. 혼합물을 70°C로 가열하였다. 추가 H_2O_2 (75 mL)를 첨가하고 혼합물을 반응이 완료될 때까지 70°C에서 추가로 2 시간 동안 교반하였다. 10°C(욕 온도)로 냉각시킨 후, 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (150 mL, 포화)을 첨가하였다. 반응 혼합물이 40°C 초과로 가온되게 하지 않으면서, 혼합물을 HCl(37%, 1.6 L)로 pH 8이 되게 그리고 아세트산(빙초산, 75 mL)으로 pH 6이 되게 하였다. 반응 혼합물을 여과시키고 물(4 L)로 세척하여 예상된 아미노산을 담갈색의 고체(83.7 g, 55%)로서 얻었다. 무수 THF(4.2 L) 중의 아미노산(82.7 g, 0.42 mol)의 용액에, EDCI(89.2 g, 0.48 mol), HOBT(65 g, 0.48 mol), 및 NMM(51.3 mL)을 첨가하고 혼합물을 RT에서 3 시간 동안 교반하였다. 수성 NH_3 (83 mL, 50%)을 첨가하고 혼합물을 RT에서 16 시간 동안 교반하였다. 물(1.25 L)을 첨가하고 혼합물을 DCM(2×250 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 이어서 물(2×500 mL)로 세척하였다. 농축시키고, 에테르(550 mL)에 의해 슬러리를 형성하고 여과시키고 고진공하에 건조시켜 2-아미노-4,6-디메톡시벤즈아미드(46.7 g, 57%)를 갈색의 고체로서 얻었다.

[0396] 2-아미노-4,6-디메톡시-벤즈아미드(1.06 g, 5.4 mmol), 3,5-디메틸-4-하이드록시벤즈알데하이드(0.810 g, 5.4 mmol), K_2CO_3 (0.747 g, 5.4 mmol) 및 I_2 (1.645 g, 6.5 mmol)를 DMF(20 mL) 중에 혼합하고 반응 혼합물을 80°C에서 12 시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 분쇄된 얼음에 부었다. 고체를 수집하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(0.9 g, 51%)을 백색의 고체로서 얻었다. 선택된 데이터: MP 291-293°C.

[0397] 실시예 5



[0398] 3-(4-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온

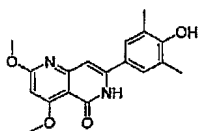
[0400] 에탄올(50 mL) 중의 4-하이드록시-3,5-디메틸벤조니트릴(2.00 g, 13.5 mmol) 및 1-클로로-2-메틸 프로판-2-올(8.85 g, 81.5 mmol)의 용액에 탄산칼륨(7.5 g, 54 mmol) 및 물(5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서

24 시간 동안 교반하고 RT로 냉각시켰다. 침전된 고체를 여과시키고 물로 세척하였다. 고체를 에틸 아세테이트(100 mL) 중에 용해시키고 물(50 mL), 염수(50 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄에 건조시켰다. 용매를 제거하여 4-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)-3,5-디메틸 벤조니트릴(2.9 g, 97%)을 백색의 고체로서 얻었다.

[0401] 무수 DMF(20 mL) 중의 4-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)-3,5-디메틸 벤조니트릴(2.90 g, 13.2 mmol)의 용액에, 이미다졸(2.7 g, 40 mmol) 및 tert-부틸디메틸실릴클로라이드(2.19 g, 14.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소하에 RT에서 3 일 동안 교반하였다. 물(200 mL)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트(200 mL)로 추출하였다. 유기층을 물(2×100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄에 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고 미정제 화합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[2-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-2-메틸프로폭시]-3,5-디메틸벤조니트릴(2.24 g, 54%)을 얻었다. n-부틸 리튬(6.2 mL, 6.6 mmol, 헥산 중의 1.6 M 용액)을 질소하에 -10℃에서 10 분 기간에 걸쳐 무수 THF(10 mL) 중의 2,4-디메톡시-6-N-디메틸벤즈아미드(0.9 g, 4.3 mmol)의 용액에 첨가하였다. 교반을 0℃에서 1 시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 -50℃로 냉각시켰다. 무수 THF(5 mL) 중의 4-[2-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-2-메틸프로폭시]-3,5-디메틸벤조니트릴(1.58 g, 4.73 mmol)의 용액을 신속히 첨가하였다. 냉각 욕을 제거하고 반응 혼합물을 RT으로 가온시켰다. 교반을 RT에서 1 시간 동안 계속하였다. 염화암모늄 수용액(10 mL), 이어서 에틸 아세테이트(100 mL)를 첨가하였다. 유기층을 분리시키고 물(10 mL)로 세척하고 건조시켰다(Na₂SO₄). 용매를 감압하에 제거하고 미정제 화합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬; 용리제로서 CH₂Cl₂ 중의 0-5% 메탄올)로 정제하여 3-(4-[2-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-2-메틸프로폭시]-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시-2H-이소퀴놀린-1-온(0.82 g, 37%)을 백색의 고체로서 얻었다.

[0402] 상기 화합물(0.42 g, 0.82 mmol)을 무수 THF(20 mL) 중에 용해시켰다. 테트라부틸암모늄 플루오라이드(4.1 mL, THF 중의 1.0 M 용액)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10 분 동안, 이어서 RT에서 2 시간 동안 교반하고, 이어서 70℃에서 24 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 RT으로 냉각시켰다. 포화 수성 염화암모늄(30 mL)을 첨가하였다. 유기층을 분리시키고 물, 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄에 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하였다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬; 용리제로서 CH₂Cl₂ 중의 0-4% 메탄올)로 정제하여 3-(4-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온(0.15 g, 46%)을 백색의 고체로서 얻었다. 선택된 데이터: MS (ES) m/z: 397.98; MP 분해시 252-254℃.

[0403] 실시예 6



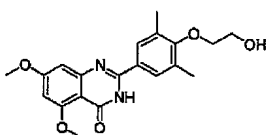
[0404]

[0405] 7-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-2,4-디메톡시-1,6-나프티리딘-5(6H)-온

[0406] 말론산(20 g, 192 mmol), 2,4,6-트리클로로페놀(72 g, 365 mmol)과 옥시염화인(38 mL, 403.2 mmol)의 혼합물을 환류에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 70℃로 냉각시키고 빙수에 부었다. 고체를 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조시켜 말론산 비스-(2,4,6-트리클로로-페닐)에스테르(85 g, 95%)를 얻었다. 브로모벤젠(100 mL) 중의 말론산 비스-(2,4,6-트리클로로-페닐)에스테르(85 g, 184 mmol) 및 에틸 3-아미노크로토네이트(26.08 g, 201.9 mmol)의 용액을 환류에서 50 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 50℃로 냉각시키고 EtOAc(260 mL)로 희석시켰다. 고체를 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조시켜 4,6-디하이드록시-2-메틸 니코틴산 에틸 에스테르(31 g, 86%)를 얻었다. 옥시염화인(60 mL, 629 mmol) 중의 4,6-디하이드록시-2-메틸 니코틴산 에틸 에스테르(31 g, 157 mmol)의 용액을 환류에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 추가의 옥시염화인을 제거하고 반응 혼합물을 빙수에 부었다. 고체를 여과로 제거하였다. 여액을 디클로로메탄(3×100 mL)로 추출하고 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여, 4,6-디클로로-2-메틸 니코틴산 에틸 에스테르(16.9 g, 46%)를 생성시켰다. MeOH(60 mL) 중의 4,6-디클로로-2-메틸 니코틴산 에틸 에스테르(16.9 g, 71.3 mmol)의 용액을 나트륨 메톡사이드(58 mL, 256.68 mmol)와 혼합하고 환류에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응물을 HOAc(50 mL)를 첨가함으로써 퀴칭하였다. 혼합물을 물(200 mL)로 희석하고 디클로로메탄(3×100 mL)으로 추출하고 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 헥산/EtOAc = 6:1)로 정제하여 4,6-디메톡시-2-메틸 니코틴산 메틸 에스테르(10 g, 67%)를 생성시켰다. 물(40 mL), MeOH(30 mL) 및 THF(20 mL) 중의 4,6-디메톡시-2-메틸 니코틴산 메틸 에스테르(2.6 g, 12.3 mmol), 수산화리튬(1.06 g, 44.08 mmol)의 용액을 환류에서 4

시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 잔사를 HCl(농축, 20 mL)과 혼합하고 고진공하에 다시 농축 건조시켜 미정제 4,6-디메톡시-2-메틸 니코틴산(정량적 수율)를 생성시켰다. 디클로로메탄(50 mL) 및 THF(50 mL) 중의 4,6-디메톡시-2-메틸 니코틴산(2.5 g, 12.0 mmol)의 용액에, 실온에서 옥살릴 클로라이드(2.57 mL, 29.4 mmol) 및 DMF(3 액적)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5 시간 동안 교반하고 회전 증발기를 사용하여 농축 건조시켜 미정제 4,6-디메톡시-2-메틸 니코틴산 클로라이드 HCl 염(2.8 g, 정량적)을 얻었다. 디클로로메탄(100 mL) 중의 4,6-디메톡시-2-메틸 니코틴산 클로라이드 HCl 염(4.8 g, 23.5 mmol)의 용액을 실온에서 수산화암모늄(200 mL)의 비이커에 부었다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 디클로로메탄(3×100 mL)으로 추출하고 회전 증발기를 사용하여 농축시켜 4,6-디메톡시-2-메틸-니코틴아미드(2.4 g, 52%)를 담황색의 고체로서 생성시켰다. DMF(20 mL) 중의 4-하이드록시-3,5-디메틸벤조니트릴(2.00 g, 13.59 mmol)의 용액을 실온에서 수소화나트륨(0.706 g, 17.6 mmol)과 혼합하고 0.5 시간 동안 교반하였다. 벤질 브로마이드(1.62 mL, 13.59 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(200 mL)을 첨가하여 퀴칭하고 EtOAc(3×100 mL)로 추출하고 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-벤질옥시-3,5-디메틸벤조니트릴(3.25 g, 100%)을 백색의 고체로서 생성시켰다. THF(120 mL) 중의 4,6-디메톡시-2-메틸-니코틴아미드(1 g, 5.1 mmol)의 용액에, -20℃에서 n-BuLi(9.6 mL, 15.3 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 -20 내지 0℃에서 2.5 시간 동안 교반하고, 이어서 -78℃로 냉각시켰다. 4-벤질옥시-3,5-디메틸벤조니트릴(1.21 g, 5.1 mmol)을 첨가하고 냉각 욕을 제거하고 반응물을 실온으로 점차 가온시켰다. 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 반응물을 물(100 mL)을 첨가하여 퀴칭하고 디클로로메탄(3×100 mL)으로 추출하고 회전 증발기를 사용하여 농축시켰다. 잔사를 추가로 컬럼(SiO₂, 헥산/EtOAc/MeOH = 3:2:1)으로 정제하여 7-(4-벤질옥시-3,5-디메틸-페닐)-2,4-디메톡시-[1,6]나프티리딘-5-일아민(0.4 g, 19%) 및 7-(4-벤질옥시-3,5-디메틸-페닐)-2,4-디메톡시-6H-[1,6]나프티리딘-5-온(0.34 g, 16%)을 생성시켰다. DMF(100 mL) 및 MeOH(100 mL) 중의 7-(4-벤질옥시-3,5-디메틸-페닐)-2,4-디메톡시-6H-[1,6]나프티리딘-5-온(0.34 g, 0.82 mmol)의 용액을 팔라듐/탄소(0.1 g)와 혼합하고 2 시간 동안 수소화(50 psi) 처리하였다. 혼합물을 셀라이트-패드를 통해 여과시켰다. 여액을 고진공하에 농축시켜 7-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐)-2,4-디메톡시-6H-[1,6]나프티리딘-5-온(0.23 g, 88%)을 얻었다. MeOH(20 mL) 및 DCM(20 mL) 중의 7-(4-하이드록시-3,5-디메틸-페닐)-2,4-디메톡시-6H-[1,6]나프티리딘-5-온(0.23 g, 0.7 mmol)의 용액을 에테르(7 mL, 7 mmol) 중의 HCl과 혼합하고 0.5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 회전 증발기를 사용하여 농축시켜 고체 잔사를 얻었다. 고체를 DCM으로 세정하고 여과로 수집하고 DCM으로 세척하여 7-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-2,4-디메톡시-1,6-나프티리딘-5(6H)-온(0.15 g, 59%)의 HCl 염을 담황색의 고체로서 생성시켰다. 선택된 데이터: MS (ES) m/z. 327.06; MP 분해시 >324℃ (HCl 염).

[0407] 실시예 7



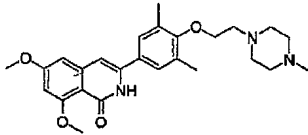
[0408] 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온

[0409] N,N-디메틸 포름아미드(20 mL) 중의 2-아미노-4,6-디메톡시벤즈아미드(0.60 g, 3.06 mmol) 및 4-[2-(tert-부틸디메틸실란옥시)에톡시]-3,5-디메틸벤즈알데하이드(0.856 g, 2.78 mmol)의 용액을 70℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 요오드(0.846 g, 3.33 mmol) 및 탄산칼륨(0.384 g, 2.78 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 70℃에서 16 시간 동안 교반하고 반응 혼합물을 얼음에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄에 건조시켰다. 용매를 제거하여 미정제 생성물을 얻었고, 이 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(444 mg, 39%)을 백색의 고체로서 얻었다. 선택된 데이터: 229-231℃.

[0410] 대안적으로, 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온을 하기 방법에 따라 합성할 수 있다. 환류 응축기 및 자석 교반기를 갖는 2ℓ 들이 건조 둥근 바닥 플라스크 내에서 에탄올(350 mL) 중의 3, 5-디메틸-4-하이드록시 벤즈알데하이드(26.9 g, 0.179 mol)를 위치시켰다. 2-클로로에탄올(87.6 g, 1.074 mol) 및 K₂CO₃(99 g, 0.716 mol)를 첨가하고 반응 혼합물을 24 시간 동안 환류로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과시켰다. 용매를 감압하에 제거하였다. 미정제 생성물을 에틸 아세테이트로 희석하고 유기층을 물, 염수로 세척하고 Na₂SO₄에 건조시켰다. 용매를 제거시, 그 용매는 미정제 생성물 45 g

을 생성시켰다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬; 용리제로서 헥산 중의 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물 33.3 g(95%)을 얻었다. N,N-디메틸 아세트아미드(300 mL), NaHSO₃(33.3 g, 0.187 mol) 및 p-TSA(3.2 g, 17.1 mmol) 중의 2-아미노-4, 6-디메톡시-벤즈아미드(33.45 g, 0.170 mol) 및 4-(2-하이드록시 에톡시)-3,5-디메틸 벤즈알데하이드(33.3 g, 0.170 mol)의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 150 °C에서 14 시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 물로 희석하고 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 분리된 고체를 여과시키고 건조시켜 미정제 생성물을 얻었다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬; 용리제로서 CH₂Cl₂ 중의 5 % 메탄올)로 정제하여 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(33 g, 52%)을 얻었다.

[0412] 실시예 8

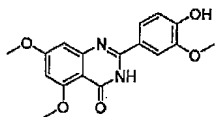


[0413]

[0414] 3-(3,5-디메틸-4-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온

[0415] 화합물 3-[4-(2-클로로-에톡시)-3,5-디메틸-페닐]-6,8-디메톡시-이소크로멘-1-온(298 mg, 0.767 mmol)을 DMSO(5 mL) 중에 용해시키고 N-메틸 피페라진(388 mg, 3.83 mmol) 및 Et₃N(392 mg, 3.83 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키기 전에 110°C에서 16 시간 동안 가열하였다. 물을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 용매를 진공하에 증발시켜 잔사를 남기고, 그 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 수율은 60 mg(17%)이었다. 화합물 3-[3,5-디메틸-4-(2-(4-메틸 피페라진-1-일-에톡시)-페닐]-6,8-디메톡시-이소크로멘-1-온(60 mg, 0.13 mmol) 및 NH₃(에탄올 중의 2.0 M 용액, 20 mL)을 강철 분무기(bomb) 내에서 혼합하고 130°C에서 16 시간 동안 가열하였다. 용매를 제거하고 미정제 화합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 화합물을 이어서 회백색의 고체인 3-(3,5-디메틸-4-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온(40 mg, 62%)의 염산염으로 전환시켰다. 선택된 데이터: MS (ES) m/z: 452.1; MP 195-198°C (HCl 염).

[0416] 실시예 9

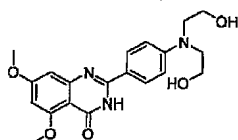


[0417]

[0418] 2-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온

[0419] 2-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온을 5,7-디메톡시-2-(피리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온에 기재된 방법을 사용하여 2-아미노-4,6-디메톡시벤즈아미드 및 4-하이드록시-3-메톡시벤즈알데하이드로부터 합성할 수 있다. 2-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(90 mg, 36%)을 백색의 고체로서 분리시켰다. 선택된 데이터: MS (m/z): 329.06; MP 294-296°C.

[0420] 실시예 10

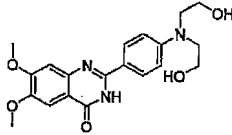


[0421]

[0422] 2-(4-(비스(2-하이드록시에틸)아미노)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온

[0423] 2-(4-(비스(2-하이드록시에틸)아미노)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온을 5,7-디메톡시-2-(피리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온에 기재된 방법을 사용하여 2-아미노-4,6-디메톡시벤즈아미드 및 4-[비스-(2-하이드록시-에틸)-아미노]-벤즈알데하이드로부터 합성할 수 있다. 2-(4-(비스(2-하이드록시에틸)아미노)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(120 mg, 41%)을 황색의 고체로서 분리시켰다. 선택된 데이터: MS (m/z): 386.15; MP 249-251°C.

[0424] 실시예 11

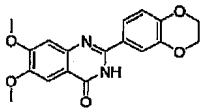


[0425]

[0426] 2-(4-(비스(2-하이드록시에틸)아미노)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온

[0427] 2-(4-(비스(2-하이드록시에틸)아미노)페닐)-6,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온을 5,7-디메톡시-2-(피리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온에 기재된 방법을 사용하여 2-아미노-4,5-디메톡시-벤즈아미드 및 4-(N,N-비스(2-하이드록시에틸)아미노)벤즈알데하이드로부터 합성할 수 있다. 2-(4-(비스(2-하이드록시에틸)아미노)페닐)-6,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(72 mg, 24%)을 황색의 고체로서 분리시켰다. 선택된 데이터: MS (m/z): 386.15; MP 268-270°C.

[0428] 실시예 12

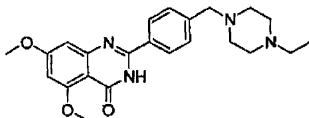


[0429]

[0430] 2-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-6,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온

[0431] 2-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-6,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온을 5,7-디메톡시-2-(피리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온에 기재된 방법을 사용하여 2-아미노-4,5-디메톡시벤즈아미드 및 2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르보알데하이드로부터 합성할 수 있다. 2-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-6,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(180 mg, 69%)을 담황색의 고체로서 분리시켰다. 선택된 데이터: MS (m/z): 341.03; MP 316.4-318.2°C.

[0432] 실시예 13



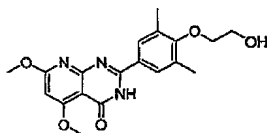
[0433]

[0434] 2-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온

[0435] THF(30 mL) 중의 4-브로모에틸-벤조산 에틸 에스테르(4.0 g, 16.46 mmol)의 용액에, N-에틸 피페라진(3.76 g, 32.92 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고 Na₂SO₄에 건조시켰다. 용매를 제거하여 미정제 4-(4-에틸 피페라진-1-일메틸)-벤조산 에틸 에스테르(100% 수율) 4.61 g을 얻었다. LAH(0.792 g, 20.86 mmol)를 3각 건조 플라스크에 채우고 THF(60 mL)를 냉각하면서 첨가하였다. THF(10 mL) 중의 4-(4-에틸 피페라진-1-일메틸)-벤조산 에틸 에스테르(4.61 g, 16.69 mmol)의 용액을 냉각하면서 천천히 첨가하였다. 첨가를 완료한 후에, 반응 혼합물을 환류에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고 10% NaOH 용액을 첨가하고, 이어서 물을 첨가하였다. 유기층을 분리시키고 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고 Na₂SO₄에 건조시켰다. 용매를 제거하여 미정제 4-(4-에틸 피페라진-1-일메틸) 페닐)-메탄올 2.78 g을 78% 수율로 얻었다. -78°C로 냉각된 무수 CH₂Cl₂(100 mL)을 함유하는 3각 플라스크에, 옥살릴 클로라이드(1.8 g, 14.25 mmol) 및 DMSO(1.85 g, 23.76 mmol)를 첨가하고 혼합물을 -78°C에서 15 분 동안 교반하였다. CH₂Cl₂(10 mL) 중의 4-(4-에틸 피페라진-1-일메틸) 페닐)-메탄올(2.78 g, 11.86 mmol)의 용액을 -78°C에서 첨가하고 -78°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, Et₃N(4.8 g, 47.52 mmol)을 -78°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온이 되게 하였다. 물을 첨가하고 유기층을 분리시켰다. 수성층을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고 Na₂SO₄에 건조시켰다. 이어서, 용매를 제거하여 미정제 4-(4-에틸 피페라진-1-일메틸)벤즈알데하이드(2.5 g, 91%)를 얻었다.

[0436] N,N-디메틸 아세트아미드(10 mL), NaHSO₃(150 mg, 0.84 mmol) 및 p-TSA(319 mg, 1.68 mmol) 중의 2-아미노-4,6-디메톡시-벤즈아미드(150 mg, 0.76 mmol) 및 4-(4-에틸 피페라진-1-일메틸)벤즈알데하이드(177 mg, 0.76 mmol)의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 150°C에서 5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물을 첨가하고 혼합물을 NaHCO₃로 중화시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 미정제 생성물을 얻었고, 이 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(87 mg, 27 %)을 얻었고, 이를 염산염으로 전환시켰다. 선택된 데이터: MS (ES) m/z: 409.11; MP 278-280°C(분해시).

[0437] 실시예 14

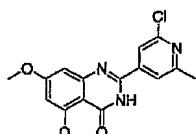


[0438]

[0439] 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시피리도[2,3-디피리미딘-4(3H)-온

[0440] N,N-디메틸 아세트아미드(25 mL) 중의 2-아미노-4,6-디메톡시-니코틴아미드(1.07 g, 5.42 mmol) 및 4-[2-(tert-부틸디메틸실란옥시)에톡시]-3,5-디메틸벤즈알데하이드(1.67 g, 5.42 mmol)의 용액에, NaHSO₃(1.06 g, 5.97 mmol) 및 p-TSA(1.14 g, 5.97 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 150°C에서 16 시간 동안 가열하고 실온으로 냉각시키고 물에 부었다. 고체를 수집하여 미정제 생성물 3.25 g을 얻었다. THF(50 mL) 중의 미정제 생성물(3.25 g, 6.70 mmol)의 용액에, TBAF(3.5 g, 13.4 mmol)를 0°C에서 첨가하고 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 킁칭하였다. 유기층을 분리시키고 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고 Na₂SO₄에 건조시켰다. 용매를 제거하고 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬; 용리제로서 CH₂Cl₂ 중의 2% 메탄올)로 정제하여 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시피리도[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(132 mg, 6%)을 얻었다. 선택된 데이터: MS (ES) m/z: 371.99; MP 255-256°C.

[0441] 실시예 15

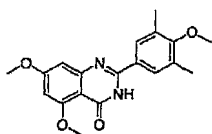


[0442]

[0443] 2-(2-클로로-6-메틸피리딘-4-일)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온

[0444] 5,7-디메톡시-2-(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온에 대해 기재된 방법에 따라, 2-(2-클로로-6-메틸피리딘-4-일)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온을 2-아미노-4,6-디메톡시벤즈아미드 및 2-클로로-6-메틸이소니코티노일 클로라이드로부터 75% 수율로 백색의 고체로서 합성하였다. 선택된 데이터: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.95 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 6.74 (d, J = 2.33 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.32 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); MS (APCI) m/z 332 [M+H]⁺

[0445] 실시예 16



[0446]

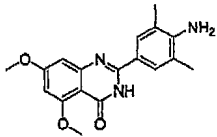
[0447] 5,7-디메톡시-2-(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온

[0448] 0 내지 5°C로 냉각된 CH₂Cl₂(2.77 mL) 중의 4-메톡시-3,5-디메틸벤조산(0.100 g, 0.555 mmol) 용액에, 옥살릴 클로라이드(67.8 μl, 0.777 mmol)를 첨가하고, 이어서 DMF(4.3 μl, 0.056 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 50 분 동안 교반하고 희발물을 진공하에 제거하고 미정제 산 클로라이드를 추가로 정제하지 않고 즉시 사용하였

다.

[0449] THF(2.02 mL) 중의 2-아미노-4,8-디메톡시벤즈아미드(0.0990 g, 0.555 mmol)와 피리딘(44.9 μ l, 0.555 mmol)의 혼합물에, THF(925 μ l) 중의 산 클로라이드(상기 기재된 미정제 잔사)의 용액을 적가하였다. 16 시간 후에, 혼합물을 EtOAc(300 mL)로 희석하고 포화 수성 NH₄Cl(3×75 mL), 포화 수성 NaHCO₃(3×75 mL), 및 염수(75 mL)로 세척하였다. 불용성 황색의 고체를 여과로 제거하여 아미드(0.150 g, 83%)를 얻었다. 아미드(0.148 g, 0.413 mmol)와 2 M NaOH(7.00 mL)의 혼합물을 85°C에서 19 시간 동안 가열하고 5°C로 냉각시키고 디옥산 중의 4 M HCl로 중화시켰다. 백색의 고체를 여과시키고 아세톤으로 세정하여 5,7-디메톡시-2-(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온(0.144 g, 100%)을 얻었다. 선택된 데이터: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.00 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 6.74 (d, J = 2.33 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.32 Hz, 1H). 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.29 (s, 6H); MS (APCI) m/z 341 [M+H]⁺.

[0450] 실시예 17

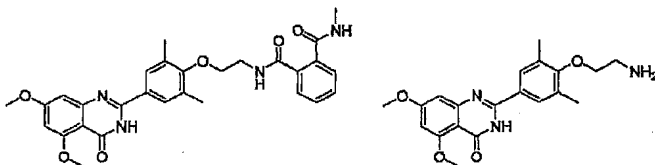


[0451]

[0452] 2-(4-아미노-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온

[0453] 0 내지 5°C로 냉각된 CH₂Cl₂(25.6 mL) 중의 3,5-디메틸-4-니트로벤조산(1.00 g, 5.12 mmol)의 용액에, 옥살릴 클로라이드(0.626 mL, 7.17 mmol)를 첨가하고, 이어서 DMF(39.8 μ l)를 적가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반하고 회발물을 진공하에 제거하고 미정제 산 클로라이드를 추가로 정제하지 않고 즉시 사용하였다. THF(18.6 mL) 중의 2-아미노-4,6-디메톡시벤즈아미드(0.913 g, 4.65 mmol) 및 피리딘(414 μ l, 5.12 mmol)의 혼합물에, THF(8.53 mL) 중의 산 클로라이드(상기 기재된 미정제 잔사)의 용액을 적가하였다. 16 시간 후에, 혼합물을 EtOAc(500 mL)로 희석하고 포화 수성 NH₄Cl(3×100 mL), 포화 수성 NaHCO₃(3×100 mL), 및 염수(100 mL)로 세척하였다. 불용성 황색의 고체를 여과로 분리시켜 아미드(1.51 g, 87%)를 얻었다. 아미드(1.50 g, 4.03 mmol)와 2 M 수성 NaOH(25.0 mL)의 혼합물을 85°C에서 17 시간 동안 가열하고, 이어서 THF(50 mL)를 첨가하고 환류에서 25 시간 동안 교반하였다. 회발물을 진공하에 제거하고 혼합물을 5°C로 냉각시키고 디옥산 중의 4 M HCl로 중화시켰다. 30 분 동안 교반한 후, 백색의 고체를 여과시키고 MeCN/H₂O로부터 동결건조시켜 고리화 화합물(1.36 g, 95%)을 얻었다. 고리화 화합물(0.200 g, 0.563 mmol), Na₂S₂O₄(0.980 g, 5.63 mmol), 물(5.00 mL)과 MeOH(15.0 mL)의 혼합물을 70°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 회발물을 진공하에 제거하고, 이어서 EtOAc(200 mL)로 희석하고 포화 NaHCO₃(2×100 mL) 및 염수(75 mL)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨에 건조시키고 여과시키고 회발물을 진공하에 제거하여 2-(4-아미노-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(0.062 g, 34%)을 황색의 고체로서 얻었다. 선택된 데이터: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.45 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 6.66 (d, J = 2.25 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.24 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.14 (s, 6H); MS (APCI) m/z 326 [M+H]⁺.

[0454] 실시예 18



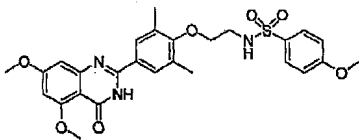
[0455]

[0456] N1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-N2-메틸프탈아미드 (왼쪽) 및 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온 (오른쪽)

[0457] DMF(40.0 mL) 중의 3,5-디메틸-4-하이드록시벤즈알데하이드(0.600 g, 4.00 mmol), N-(2-브로모에틸)-프탈아미드(1.22 g, 4.80 mmol), K₂CO₃(0.829 g, 6.00 mmol), NaI(3.00 g, 20.0 mmol)의 혼합물을 80°C에서 2.5 시간

동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc(200 mL)로 희석하고 1 M NaOH(2×100 mL), 1 M HCl(2×100 mL), 염수(75 mL)로 세척하고 황산나트륨에 건조시키고 여과시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(40 g, 헥산/EtOAc)에서 크로마토그래피하여 예상된 에테르(0.300 g, 23%)를 황색의 고체로서 얻었다. DMA(11.3 mL) 중의 상기 에테르(0.293 g, 0.907 mmol), 2-아미노-4,6-디메톡시벤즈아미드(0.178 g, 0.907 mmol), NaHSO₃(94%, 0.100 g, 0.907 mmol)와 p-TsOH·H₂O(0.0173 g, 0.0907 mmol)의 혼합물을 환류에서 1.5 시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 EtOAc(250 mL)로 희석하고 포화 수성 염화암모늄(3×75 mL) 및 염수(75 mL)로 세척하고 황산나트륨에 건조시키고 여과시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(40 g, CH₂Cl₂/CH₃OH)에서 크로마토그래피하여 예상된 생성물(0.075 g, 17%)을 담황색의 고체로서 얻었다. THF(25.0 mL) 중의 상기 화합물(0.213 g, 0.426 mmol)과 2 M 메틸아민의 혼합물을 실온에서 17 시간 동안 교반하였다. 회발물을 진공하에 제거하고 잔사를 실리카 겔에서 크로마토그래피하여 화합물 N1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-N2-메틸프탈아미드(0.0493 g, 22%) 및 화합물 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(0.0360 g, 23%)을 백색의 고체로서 얻었다. N1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-N2-메틸프탈아미드에 대해 선택된 데이터: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.80 (s, 1H), 8.51 (t, J = 5.57 Hz, 1H), 8.18 (q, J = 4.57 Hz, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.53-7.42 (m, 4H), 6.74 (d, J = 2.31 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.29 Hz, 1H), 3.96-3.80 (m, 8H), 3.61 (q, J = 5.73 Hz, 2H), 2.71 (d, J = 4.62 Hz, 3H), 2.32 (s, 6H); MS (APCI) m/z 531 [M+H]⁺. 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온에 대해 선택된 데이터: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (s, 2H), 6.74 (d, J = 2.31 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.32 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (t, J = 5.76 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 5.75 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H); MS (APCI) m/z 370 [M+H]⁺.

[0458] 실시예 19

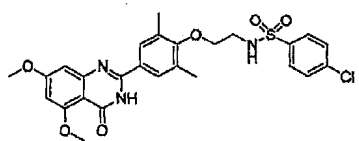


[0459]

[0460] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메톡시벤젠설포나미드

[0461] CH₂Cl₂(812 μl) 중의 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(0.060 g, 0.162 mmol), 4-메톡시벤젠설포닐 클로라이드(0.044 mg, 0.211 mmol)와 트리에틸아민(29.4 μl, 0.211 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔에서 직접 크로마토그래피하여 N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메톡시벤젠설포나미드(0.046 g, 53%)를 MeCN/H₂O로부터 동결건조 후에 백색의 고체로서 생성시켰다. 선택된 데이터: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.81 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.83-7.73 (m, 3H), 7.17-7.07 (m, 2H), 6.73 (d, J = 2.31 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.29 Hz, 1H), 3.91-3.75 (m, 11H), 3.12 (q, J = 5.75 Hz, 2H), 2.24 (s, 6H); MS (APCI) m/z 540 [M+H]⁺.

[0462] 실시예 20



[0463]

[0464] 4-클로로-N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)벤젠설포나미드

[0465] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메톡시벤젠설포나미드

드에 기재된 방법에 따라, 화합물 4-클로로-N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)벤젠설포나미드를 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온으로부터 51% 수율로 얻고 MeCN/H₂O로부터 동결건조시킨 후 백색의 고체로서 분리시켰다. 선택된 데이터: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.8 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.9 -7.6 (m, 6H), 6.75 (1H), 6.5 (1H), 3.9 -3.7 (m, 8H), 3.15 (m, 2H), 2.2 (s, 6H); MS (APCI) m/z 544 [M+H]⁺.

[0466] 삭제

[0467] 삭제

[0468] 삭제

[0469] 삭제

[0470] 삭제

[0471] 삭제

[0472] 삭제

[0473] 삭제

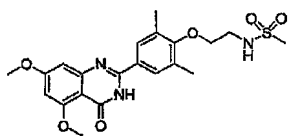
[0474] 삭제

[0475] 삭제

[0476] 삭제

[0477] 삭제

[0478] 실시예 24



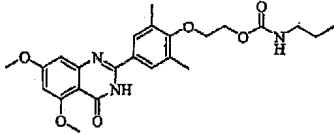
[0479] 삭제

[0480] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)메탄설포나미드

[0481] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메톡시벤젠설포나미드에 기재된 방법에 따라, 화합물 N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)메탄설포나미드를 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온으로부터

42% 수율로 제조하고 MeCN/H₂O로부터 동결건조한 후에 백색의 고체로서 분리시켰다. 선택된 데이터: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.82 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.33 (t, J = 5.94 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.31 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.30 Hz, 1H), 3.92-3.81 (m, 8H), 3.41-3.34 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.32 (s, 6H); MS (APCI) m/z 448 [M+H]⁺.

[0482] 실시예 25

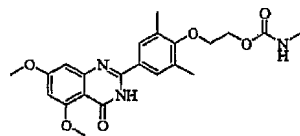


[0483]

[0484] 2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸 프로필카르바메이트

[0485] THF(4.0 mL) 중의 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(0.070 g, 0.19 mmol), 프로필 이소시아네이트(0.088 mL, 0.94 mmol)와 TEA(0.14 g, 1.1 mmol)의 혼합물을 70°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과시키고 THF로 세척하고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 EtOAc(50 mL) 중에 용해시키고 포화 수성 중탄산나트륨(50 mL)으로 세척하고 건조시키고 용매를 감압하에 제거하였다. 수득된 고체를 실리카 겔에서 크로마토그래피하여 2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸 프로필카르바메이트(0.035 g, 41%)를 회백색의 고체로서 생성시켰다: 선택된 데이터: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.82 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.23 (t, J = 5.27 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.32 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.31 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 4.29 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 4.29 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.02-2.86 (m, 2H), 2-29 (s, 6H), 1.50-1.30 (m, 2H), 0.84 (t, J = 7.33 Hz, 3H); MS (APCI) m/z 456 [M+H]⁺.

[0486] 실시예 26

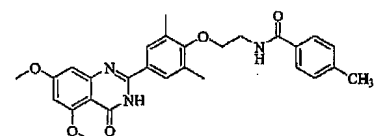


[0487]

[0488] 2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메톡시페녹시)에틸 메틸카르바메이트

[0489] 2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸 프로필카르바메이트에 기재된 방법에 따라, 화합물 2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸 메틸카르바메이트를 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온으로부터 11% 수율로 제조하고 회백색의 고체로서 분리시켰다: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.82 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.74 (d, J = 2.29 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 4.55 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 4.55 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.60 (d, J = 4.57 Hz, 3H), 2.29 (s, 6H); MS (APCI) m/z 428 [M+H]⁺.

[0490] 실시예 27



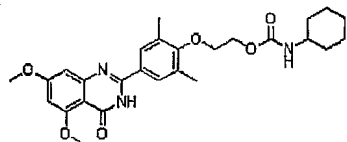
[0491]

[0492] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메틸벤즈아미드

[0493] CH₂Cl₂(4.0 mL) 중의 화합물 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(0.060 g, 0.16 mmol), p-톨루오일 클로라이드(0.028 mL, 0.21 mmol)와 PS-DIEA(0.057 g, 0.21 mmol)의 혼합물을 실온에

서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과시키고 CH_2Cl_2 로 세척하고 용매를 감압하에 제거하였다. 수득된 잔사를 실리카 겔에서 크로마토그래피하여 N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메틸벤즈아미드(0.037 g, 51%)를 희백색의 고체로서 생성시켰다: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.80-11.00 (s, 1H), 8.69 (t, J = 5.43 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.79 (d, J = 8.19 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 2.31 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.31 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 5.59 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.72-3.60 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 6H); MS (APCI) m/z 488 [M+H].

[0494] 실시예 28

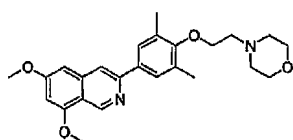


[0495]

[0496] 2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸 사이클로헥실카르바메이트

[0497] THF(1.00 mL) 중의 4-(6,8-디메톡시이소퀴놀린-3-일)-2,6-디메틸페놀(0.100 g, 0.270 mmol), 사이클로헥실이소시아네이트(172 μl , 1.35 mmol)와 Et_3N (263 μl , 1.89 mmol)의 혼합물을 환류에서 4 시간 동안 교반하고, 이어서 EtOAc (200 mL)로 희석하고 포화 수성 염화암모늄(3×75 mL) 및 염수(75 mL)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨에 건조시키고 여과시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(12 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$)에서 크로마토그래피하고 생성물을 $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 로부터 냉동 건조시켜 2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸 사이클로헥실카르바메이트(0.0981 g, 73%)를 백색의 고체로서 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.82 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.24-7.05 (m, 1H), 6.73 (d, J = 2.30 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.31 Hz, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 1.82-1.46 (m, 5H), 1.18 (m, 5H); MS (APCI) m/z 496 [M+H]⁺.

[0498] 참조 실시예 A



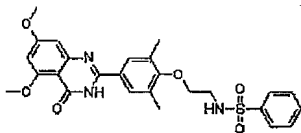
[0499]

[0500] 4-(2-(4-(6,8-디메톡시이소퀴놀린-3-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)모르폴린

[0501] 무수 THF(20 mL) 중의 4-(6,8-디메톡시이소퀴놀린-3-일)-2,6-디메틸페놀(0.309 g, 1.0 mol)의 용액에, 트리페닐 포스펜(0.52 g, 2.0 mmol), 4-(2-하이드록시에틸)모르폴린(0.262 g, 2.0 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.387 g, 3.0 mmol)을 첨가하였다. 이 교반된 용액에 디에틸아조디카르복실레이트(0.348 g, 2.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 질소하에 교반하고, 이어서 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 에 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하였다. 미정제 재료를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-[3,5-디메틸-4-(2-모르폴린-4-일에톡시)페닐]-6,8-디메톡시이소퀴놀린(0.54 g)을 백색의 고체로서 얻었다.

[0502] 1:1 에테르- CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 상기 화합물(0.54 g, 불순물)의 용액에, 에테르(2 mL) 중의 염화수소 1.0 M 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 에테르 중의 10% 메탄올로 분쇄하여 4-(2-(4-(6,8-디메톡시이소퀴놀린-3-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)모르폴린(0.323 g, 2단계에 걸쳐 70%)을 황색의 고체로서 얻었다. 선택된 데이터: MS (ES) m/z: 423.1; MP 239-240°C (HCl 염).

[0503] 실시예 29

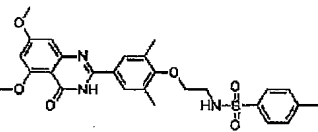


[0504]

[0505] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페닐)에틸)벤젠설포아미드

[0506] 참조 실시예 A에 기재된 방법론에 따라, 표제 화합물을 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온으로부터 41% 수율로 제조하고 회백색의 고체로서 분리시켰다: MS (APCI) m/z 510 [M+H]⁺.

[0507] 실시예 30

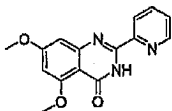


[0508]

[0509] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페닐)에틸)-4-메틸벤젠설포아미드

[0510] 참조 실시예 A에 기재된 방법론에 따라, 표제 화합물을 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온으로부터 50% 수율로 제조하고 회백색의 고체로서 분리시켰다: MS (APCI) m/z 524 [M+H]⁺.

[0511] 표준 실시예 B

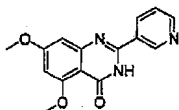


[0512]

[0513] 5,7-디메톡시-2-(피리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온

[0514] N,N-디메틸 아세트아미드(5 mL) 중의 2-아미노-4,6-디메톡시벤즈아미드(0.15 g, 0.764 mmol)의 용액에, 2-피리딘 카르복스알데하이드(0.082 g, 0.764 mmol), 아황산수소나트륨(58.5%, 0.15 g, 0.84 mmol), 및 p-톨루엔설포산(15 mg, 0.0764 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 150°C에서 밤새 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 물(40 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 디클로로메탄(2×50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고 무수 Na₂SO₄에 건조시켰다. 용매를 제거하고 미정제 화합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬; 용리제로서 CH₂Cl₂ 중의 1% 메탄올)로 정제하여 5,7-디메톡시-2-(피리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온(0.077 g, 36%)을 백색의 고체로서 얻었다. 5,7-디메톡시-2-(피리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온을 상응하는 하이드로클로라이드로 전환시켰다. 선택된 데이터: MS (m/z): 284.0; MP 215-217°C (하이드로클로라이드).

[0515] 참조 실시예 C

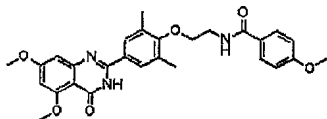


[0516]

[0517] 5,7-디메톡시-2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4(3H)-온

[0518] 5,7-디메톡시-2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4(3H)-온을 참조 실시예 B에 기재된 방법을 사용하여 2-아미노-4,6-디메톡시벤즈아미드 및 3-피리딘 카르복스알데하이드로부터 합성하였다. 5,7-디메톡시-2-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4(3H)-온(105 mg, 48%)을 백색의 고체로서 분리시켰다. 선택된 데이터: MS (m/z): 284.0; MP 257-259°C (하이드로클로라이드).

[0519] 실시예 31

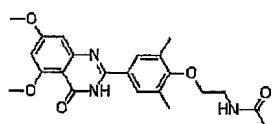


[0520]

[0521] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메톡시벤즈아미드

[0522] 참조 실시예 C에 기재된 방법론에 따라, 표제 화합물을 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온으로부터 46% 수율로 제조하고 백색의 고체로서 분리시켰다: MS (APCI) m/z 526 [M+Na]⁺.

[0523] 실시예 32

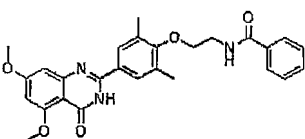


[0524]

[0525] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)아세트아미드

[0526] 실시예 27에 기재된 방법론에 따라, 표제 화합물을 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온으로부터 40% 수율로 제조하고 백색의 고체로서 분리시켰다: MS (APCI) m/z 412 [M+H]⁺.

[0527] 실시예 33

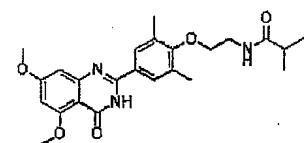


[0528]

[0529] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)벤즈아미드

[0530] 실시예 27에 기재된 방법론에 따라, 표제 화합물을 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온으로부터 66% 수율로 제조하고 백색의 고체로서 분리시켰다: MS (APCI) m/z 474 [M+H]⁺.

[0531] 실시예 34

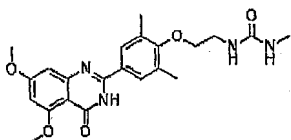


[0532]

[0533] N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)이소부티르아미드

[0534] 실시예 27에 기재된 방법론에 따라, 표제 화합물을 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온으로부터 59% 수율로 제조하고 백색의 고체로서 분리시켰다: MS (APCI) m/z 440 [M+H]⁺.

[0535] 실시예 35



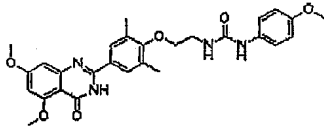
[0536]

[0537] 1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-3-메틸우레아

[0538] THF(4.0 mL) 중의 화합물 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(0.10 g, 0.27 mmol), 메틸이소시아네이트(0.020 g, 0.35 mmol)와 Et₃N(0.034 g, 0.35 mmol)의 혼합물을 실온에서 16

시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과시키고 CH_2Cl_2 로 세척하고 용매를 감압하에 제거하였다. 수득된 잔사를 실리카 겔에서 크로마토그래피하여 표제 화합물(0.082 g, 71 %)을 백색의 고체로서 생성시켰다: MS (APCI) m/z 449 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0539] 실시예 36

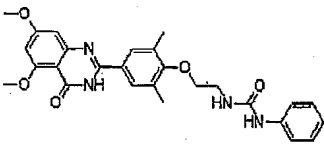


[0540]

[0541] 1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-3-(4-메톡시페닐)우레아

[0542] 실시예 35에 기재된 방법론에 따라, 표제 화합물을 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온으로부터 67% 수율로 제조하고 백색의 고체로서 분리시켰다: MS (APCI) m/z 541 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0543] 실시예 37

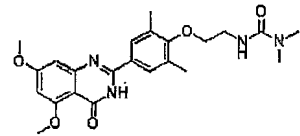


[0544]

[0545] 1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-3-페닐우레아

[0546] 실시예 35에 기재된 방법론에 따라, 표제 화합물을 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온으로부터 59% 수율로 제조하고 백색의 고체로서 분리시켰다: MS (APCI) m/z 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0547] 실시예 38

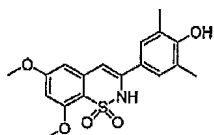


[0548]

[0549] 3-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-1,1-디메틸우레아

[0550] 실시예 35에 기재된 방법론에 따라, 표제 화합물을 2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온으로부터 59% 수율로 제조하고 백색의 고체로서 분리시켰다: MS (APCI) m/z 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0551] 실시예 39



[0552]

[0553] 6,8-디메톡시-3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-2H-1,2-벤조티아진-1,1-디옥사이드

[0554] 3각 둥근 바닥 플라스크에 3,5-디메톡시톨루엔(6.088 g, 40 mmol) 및 사이클로헥산(28 mL)을 질소하에 첨가하였다. 디메틸 카르보네이트(30.3 g, 336 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 60°C에서 가열하였다. 초과 클로로실폰산을 15 분 기간에 걸쳐 첨가하였다. 방출된 HCl 가스는 튜브를 고체 수산화나트륨에 삽입함으로써 제거하였다. 첨가를 완료시에, 반응 혼합물을 70-72°C로 1 시간 동안 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 고체를 여과시키고 디메틸 카르보네이트/사이클로헥산(1:1, 20 mL)으로 세척하였다. 고체를 진공하에 건조시켜 순수한 재료(6.13 g, 66%)를 얻었다. 아세톤(40 mL) 중의 실폰산(상기로부터의 생성물, 4.65 g, 20 mmol)과 트리에틸 아민(2.03 g, 2.79 mL)의 혼합물에, 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진(염화 시아놀, 3.69 g, 20 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키기 전에 환류하에 20 시간 동안 가열하였다. 용액을 셀

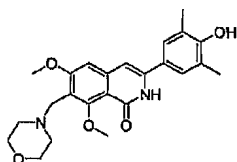
라이트 패드를 통해 통과시키고 진공하에 증발시켜 고체를 남기고, 이 고체를 여과시키고 헥산으로 세척하였다. 생성물과 수산화 시아놀의 염의 혼합물 및 트리에틸 아민(7.58 g)의 을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[0555] 응축기(아세톤-드라이 아이스 냉각)가 장착된 3각 둥근 바닥 플라스크에, 상기 단계로부터의 혼합물(7.58 g) 및 아세톤(100 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시키고 암모니아 가스를 0.5 시간 동안 용액을 통해 버블링하였다. 반응 혼합물을 밤새 정치시켜, 암모니아 가스가 천천히 증발되게 한 다음, 용매를 증발시켰다. 물을 첨가하고 생성물을 DCM으로 추출하였다. 용매를 건조시키고 증발시켜 고체와 진한 액체의 혼합물을 남겼다. 고체를 여과시키고 헥산으로 세척하여 순수한 설폰아미드(3.23 g, 70%)를 남겼다.

[0556] 둥근 바닥 플라스크에 3,5-디메틸-4-하이드록시벤조산(2.99 g, 18 mmol)을 첨가하였다. 무수 DMF(20 mL), 이어서 수소화나트륨(1.8 g, 45 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. p-메톡시벤질 클로라이드(6.20 g, 39.6 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새(약 20 시간) 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 1 N HCl로 산성화시키고 1 시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과시키고 물 및 헥산으로 세척하여 순수한 B-환 빌딩 블록(6.93 g, 95%)을 얻었다.

[0557] B-환 빌딩 블록(6.93 g, 17.1 mmol)을 메탄올(50 mL)과 테트라하이드로푸란(50 mL)의 혼합물 중에 용해시켰다. 물(20 mL) 중의 수산화칼륨(1.25 g, 22.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 24 시간 동안 환류시켰다. 용매를 진공하에 증발시켰다. 물을 첨가하고 반응 혼합물을 1 N HCl(pH 4-5)로 산성화시켰다. 고체를 여과시키고 물 및 헥산으로 세척하였다. 수율은 4.61 g(94%)이었다. 생성물(1.932 g, 6.75 mmol) 및 상기로부터의 설폰아미드(1.04 g, 4.5 mmol)를 질소하에 3각 둥근 바닥 플라스크에 채웠다. 디클로로메탄(100 mL)을 교반하면서 첨가하였다. 이렇게 교반된 혼합물에 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI, HCl, 1.36 g, 7.09 mmol), 이어서 N,N-디메틸아미노피리딘(2.06 g, 16.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl, 2.5% NaOH 및 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하기 전에 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 유기층을 건조시키고 진공하에 증발시켜 잔사를 남겼고, 이 잔사를 용리제로서 헥산 중의 20-50% 에틸 아세테이트 및 디클로로메탄 중의 5% 메탄올을 이용하여 실리카 겔(100 g) 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 분획 30-66을 합하여 순수한 재료(1.35 g, 60%)를 얻었다. 상기 단계로부터의 화합물(0.105 g, 0.21 mmol)을 질소하에 테트라하이드로푸란 중에 용해시키고 -78℃로 냉각시켰다. n-부틸리튬을 첨가하고 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온시키고 밤새(약 14 시간) 교반하였다. TLC는 완전 전환을 보여준다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀵칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 용매를 진공하에 증발시켜 잔사를 남겼고, 이 잔사를 용리제로서 헥산 중의 20-50% 에틸 아세테이트를 이용하는 실리카 겔(15 g) 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물은 충분히 순수하지 않아, 용리제로서 헥산 중의 0.5% 메탄올을 이용하는 또 다른 컬럼을 사용하고, 마지막으로 제조용 TLC는 재료를 정제하기 위해 이용하였다. 상기 단계로부터의 화합물(0.277 g)을 질소하에 트리플루오로아세트산(10 mL) 중에 용해시키고 반응 혼합물을 4 일 동안 환류시켰다(욕 온도 80℃). 용매를 진공하에 증발시키고 잔사를 0.25 N NaOH(20 mL) 중에 용해시키고 아세트산으로 산성화시켰다. 고체가 이때에 침전되었다. 고체를 여과시키고 물, 헥산으로 세척하고 건조시켰다. 하나의 배치로부터, 순수한 재료 0.005 g을 분리시켰다. 또 다른 배치로부터, 화합물 0.060 g을 분리시키고 이는 충분히 순수하지 않았다. 이 화합물을 제조용 HPLC로 추가로 정제하여 순수한 6,8-디메톡시-3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-2H-1,2-벤조티아진-1,1-디옥사이드(0.010 g)를 얻었다. 선택된 데이터: MP 246.6-247.4℃.

[0558] 실시예 40



[0559]

[0560] 3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시-7-(모르폴리노메틸)이소퀴놀린-1(2H)-온

[0561] 건조 THF(350 mL) 중의 메틸 아세토아세테이트(69.67 g, 0.6 mol)를 -5℃로 냉각시키고 미네랄 오일(24.5 g, 60%) 중의 수소화나트륨을 30 분에 걸쳐 -5 내지 0℃에서 첨가하였다. 건조 THF(80 mL) 중의 디케텐(50.4 g)을 5℃에서 20 분에 걸쳐 적가하였다. 수득된 용액을 1.0 시간 동안 -5℃에서 교반하고, 이후에 이 용액을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 아세트산(35 mL)을 첨가하고 THF 용매를 제거하였다. 물(200 mL) 및 에틸 아세테이트(300 mL)를 잔사에 첨가하고 pH를 HCl 용액을 첨가하여 5.0로 조정하였다. 유기층을 분리시키고

염수로 세척하고 황산나트륨에 건조시켰다. 컬럼 정제 및 재결정화 후에, 화합물 A(26.6 g, 24.3%)을 얻었다.

[0562]

미네랄 오일(11.2 g, 0.279 mol, 60%) 중의 수소화나트륨을 DMF(150 mL) 중의 화합물 A(24.8 g, 0.136 mol)에 첨가하였다. 반응물을 -30°C로 냉각시키고 메틸 요오다이드(21.3 mL, 0.341 mol)를 첨가하고 반응을 실온에서 밤새 유지시켰다. 나트륨 요오다이드를 여과시키고 DMF를 제거하였다. 잔사를 물(100 mL)과 혼합하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 황산나트륨에 건조시켰다. 미정제 혼합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 B(11.40 g, 39.9%)을 생성시켰다. 건조 CCl₄(90 mL) 중의 화합물 B(11.4 g, 0.054 mole)의 용액에 N-브로모숙신이미드(10.6 g, 0.0596 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시키고 CCl₄ 용매를 제거하였다. 물(100 mL)을 잔사에 첨가하였다. 잠시 교반한 후에, 고체를 여과시키고 물, 에틸 아세테이트(10 mL) 및 헥산(30 mL)으로 세척하여 화합물(13.1 g, 83.9%)을 생성시켰다. 화합물 C(12.5 g, 0.043 mol), 클로로메틸 메틸 에테르(81.0 g) 및 무수 염화아연(7.0 g, 0.051 mol)을 실온에서 밤새 유지시켰다. 클로로메틸 메틸 에테르를 제거하고 잔사를 물과 혼합하고 pH를 중탄산나트륨을 사용하여 7.0으로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 염수로 세척하고 황산나트륨에 건조시켰다. 화합물 D(7.39 g, 50.6%)를 컬럼 크로마토그래피 후에 얻었다. 화합물 D(7.39 g, 0.022 mol), 모르폴린(7.62 g, 0.088 mol) 및 무수 THF(20 mL)의 용액을 실온에서 밤새 유지시켰다. 용매를 증발시켰다. 물 및 에틸 아세테이트를 잔사에 첨가하고 pH를 중탄산나트륨으로 9.0으로 조정하였다. 유기층을 염수로 세척하고 황산나트륨에 건조시키고 농축시켰다. 화합물 E(5.4 g, 63.8%)를 컬럼 크로마토그래피 후에 얻었다. 수소화 반응을 50 psi에서 THF(100 mL) 및 트리에틸 아민(3.9 mL) 중의 화합물 E(5.4 g, 0.014 mol)로 그리고 촉매로서 10% Pd/C(2.6 g)로 2 일 동안 수행하였다. 촉매를 여과시킨 후, 유기층을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 F(3.20 g, 74.4%)를 생성시켰다. 화합물 F(3.20 g, 0.0103 mol)를 에탄올(30 mL) 중에 용해시키고 물(20 mL) 중의 수산화칼륨(2.31 g, 0.041 mol)을 첨가하고 반응 혼합물을 100°C로 밤새 가열하였다. 용매를 제거하고 pH를 6.0으로 조정하고 물을 제거하였다. 잔사를 고진공하에 추가로 건조시키고 화합물을 에탄올로 추출하여 화합물 G(2.95 g, 99%)를 생성시켰다. 티오닐 클로라이드(3 mL, 0.0411 mol)와 함께 화합물 G(1.80 g, 6.1 mmol)를 초과 티오닐 클로라이드를 제거하기 전에 1 시간 동안 환류시키고 잔사를 고진공하에 건조시켰다. 무수 THF(20 mL)를 첨가하고 암모니아 가스를 반응 혼합물을 통해 2 시간 동안 버블링하였다. THF를 제거하고 pH를 8.0-9.0으로 조정하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고 황산나트륨에 건조시켜 화합물 H(1.30 g, 72.4%)를 얻었다.

[0563]

미네랄 오일(1.14 g, 0.0285 mol, 60%) 중의 NaH를 무수 DMF(20 mL) 중의 4-하이드록시-3,5-디메틸벤조니트릴(4.0 g, 0.027 mol), 이어서 벤질 브로마이드(3.27 mL, 0.027 mol)에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 유지시켰다. 반응 혼합물을 물에 붓고 고체를 여과시키고 헥산으로 세척하여 화합물 I(5.7 g, 89%)를 생성시켰다. 화합물 I를 추가로 정제하지 않고 다음 단계 반응에서 사용하였다. BuLi(1.60 M, 10.2 mL)를 -10°C에서 무수 THF(25 mL) 중의 화합물 H(0.8 g, 2.72 mmol)에 적가하였다. 반응 혼합물을 냉각 욕을 제거하기 전에 0°C에서 1 시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 45 분 동안 교반하였다. 무수 THF(5 mL) 중의 화합물 I(0.65 g, 2.72 mmol)를 -10°C에서 적가하고 반응을 추가로 45 분 동안 유지시켰다. 물(20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 용매를 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 J(0.180 g, 12.8%)를 생성시켰다. 메탄올(80 mL) 중의 화합물 J(180 mg)를 촉매로서 10% Pd/C를 사용하여 50 psi에서 3 시간 동안 수소화하였다. 촉매 및 용매를 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시-7-(모르폴리노메틸)이소퀴놀린-1(2H)-온(28 mg, 18.8%)을 백색의 고체로서 생성시켰다. 선택된 데이터: MS (m/z): 424.21; MP 158-161°C.

[0564]

실시예 41: ApoA-I mRNA의 정량화

[0565]

본 실시예에서, 조직 배양 세포에서 ApoA-I mRNA는 정량화하여 본 발명의 화합물로 치료할 때 ApoA-I의 전사 상황 조절을 측정하였다.

[0566]

HepG2 세포(웰당 약 2×10^5)를 관심의 화합물을 첨가 전 24 시간 0.5%(v/v) FBS가 보충된 ~400 μ l MEM 내에서 24-웰 플레이트 중에 위치시켰다. 수확시에, 소모된 배지를 HepG2 세포로부터 제거하고 ApoA-I 및 알부민 ELISA에서 즉시 (즉시 사용을 위해) 얼음 위에 또는 (추가 사용을 위해) -80°C에서 위치시켰다. 플레이트 웰 중에 남아 있는 세포를 200 μ l PBS 중에 세정하였다. 임의의 혈렁하게 부착된 세포가 제거되는 것을 회피하기 위해 PBS를 완전히 제거하였다.

[0567]

PBS를 일단 제거하면, 85 μ l 세포 용리액을 각각의 웰에서의 세포에 첨가하고 5 내지 10 분 동안 실온에서 배양하여, 완전 세포 용리 및 탈착이 되게 한다. mRNA는 이어서 제공된 프로토콜에 따라 인비트로젠(Invitrogen)으로부터 "mRNA 카테터 플러스 플레이트(mRNA Catcher PLUS plate)"를 사용하여 제조하였다. 마

지막 세척 후에, 가능한 많은 세척 완충액을 웰이 건조되게 함이 없이 흡인시켰다. 이어서, 일루션 버퍼 (Elution Buffer)(E3, 80 μl)를 각각의 웰에 첨가하고, mRNA를 이어서 mRNA 카테터 플러스 플레이트를 일루션 버퍼로 68°C에서 5 분 동안 배양하고 이어서 즉시 얼음 위에 플레이트 상에 위치시킴으로써 용리시켰다.

[0568] 분리된 용리 mRNA를 이어서 Applied Biosystem primer-probe mix와 함께 Ultra Sense Kit의 부품을 사용하여 1단계 실시간 실온-PCR 반응에서 사용하였다. 실시간 PCR 데이터를 Ct 값을 이용하여 분석하여 대조군에 대해 (즉, 각각의 독립적인 DMSO 농도에 대한 대조군에 대해) 각각의 공지된 샘플의 폴드 도입을 측정하였다.

[0569] 활성 화합물은 100 μM 이하의 농도에서 ApoA-1 mRNA에서 >15% 증가를 발생시키는 것이다.

[0570]

실시예 번호	화합물 명칭	ApoA-I mRNA 수준에 대한 영향
38	3-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-1,1-디메틸우레아	활성
37	1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-3-페닐우레아	활성
36	1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-3-(4-메톡시페닐)우레아	활성
35	1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-3-메틸우레아	활성
34	N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)이소부티르아미드	활성
33	N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)벤즈아미드	활성
32	N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)아세트아미드	활성
31	N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메톡시벤즈아미드	활성
30	N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메틸벤젠설포아미드	활성
29	N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)벤젠설포아미드	활성
28	2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸 사이클로헥실카르바메이트	활성
27	N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-4-메틸벤즈아미드	활성
26	2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메톡시-페녹시)에틸 메틸카르바메이트	활성
25	2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸 프로필카르바메이트	활성
24	N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)메탄설포아미드	활성
23	4-클로로-N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)벤젠설포아미드	활성
22	N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-메톡시벤젠설포아미드	활성
21	N1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-N2-메틸프탈아미드	활성
20	4-클로로-N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)벤젠설포아미드	활성
18	2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온	활성
18	N1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-N2-메틸프탈아미드	활성
17	2-(4-아미노-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온	활성
16	5,7-디메톡시-2-(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온	활성
15	2-(2-클로로-6-메틸피리딘-4-일)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온	활성
14	2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시피리도[2,3-디피리미딘-4(3H)-온	활성
13	2-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온	활성
12	2-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-6,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온	활성
11	2-(4-(비스(2-하이드록시에틸)아미노)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온	활성

10	2-(4-(비스(2-하이드록시에틸)아미노)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온	활성
9	2-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온	활성
8	3-(3,5-디메틸-4-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온	활성
7	2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온	활성
6	7-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-2,4-디메톡시-1,6-나프티리딘-5(6H)-온	활성
5	3-(4-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온	활성
4	2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온	활성
3	3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-7-(모르폴리노메틸)이소퀴놀린-1(2H)-온	활성
2	3-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온	활성
1	3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온	활성

[0571] 실시예 42: ApoA-I mRNA 및 단백질 도입

[0572] 본 실시예에서, ApoA-I mRNA 및 조직 배양 세포로부터 배출된 단백질을 정량화하였다. 함량은 본 발명의 화합물을 포함하는 관심의 화합물에 대해 효능을 측정하기 위해 사용할 수 있다.

[0573] HepG2 세포 및 1차 인간 간세포(BD Gentest, 롯데 107)(웰당 약 2×10^5)를 관심의 화합물을 첨가 전 24 시간 0.5%(v/v) FBS가 보충된 ~400 μ l MEM 내에서 24-웰 플레이트 중에 위치시켰다. 관심의 화합물을 0.05%(v/v)에서 DMSO 중에 용해시켰다. DMSO 중의 화합물의 적절한 부피의 스톡 용액을 이어서 0.5%(v/v) FBS가 보충된 적절한 부피의 MEM에 첨가하여 원하는 농도(예를 들면, 0.5%(v/v) FBS가 보충된 1 mL의 MEM 중의 1 μ l의 화합물 스톡)를 달성하였다.

[0574] 세포에 화합물을 첨가하기 바로 전에, 성장 배지를 흡인시키고 0.5%(v/v) FBS가 보충된 300 μ l의 신선한 MEM으로 대체하고, 이어서 0.5%(v/v) FBS가 보충된 MEM 중의 300 μ l의 관심의 화합물을 첨가하여, 원하는 최종 화합물 농도를 총 부피 600 μ l로 달성하였다. 희석제(DMSO)의 최종 농도는 0.05%(v/v)이었다.

[0575] 세포를 원하는 시간 동안 배양하였다. 세포 배지를 이어서 수확하고, 세포도 수확하였다. ApoA-I mRNA를 실시예 39에 기재된 바대로 측정하였다. 배출된 ApoA-I를 하기 기재된 바대로 ApoA-I ELISA를 사용하여 측정하였다:

[0576] ApoA-I ELISA

[0577] 본 실시예에서, 조직 배양 세포로부터 배지로 배출된 ApoA-I를 다양한 작은 분자 화합물, 예컨대 본 발명의 화합물로 처리된 세포로부터 내인성 ApoA-I 단백질 분리의 유도를 평가하기 위해 정량화하였다.

[0578] 수확시에, HepG2 세포 배양액 또는 제1 세포 배양액으로부터 소모된 배지를 제거하고 1.5 mL 마이크로퓨지 관(microfuge tube) 내에 -80°C 에서 저장하였다.

[0579] 인간 ApoA-I ELISA의 경우, ELISA 플레이트를 실온에서 약 1 시간 동안 코팅 완충액 중의 약 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 희석된 $-100 \mu\text{l}/\text{well}$ 인간 ApoA-I 포획 항체로 코팅하였다. 플레이트를 이어서 세척 완충액 중에서 3회 세척하였다. 플레이트를 이어서 약 200 $\mu\text{l}/\text{well}$ 인간 ApoA-I 블로킹 완충액(blocking buffer)으로 실온에서 약 30 분 이상 동안 블로킹하였다.

[0580] 표준 곡선을 생성시키는데 사용된 샘플은 HepG2 또는 DMSO로 48 시간 동안 처리된 제1 세포로부터 0.5%(v/v) FBS가 보충된 소모된 배지(MEM)로부터 제조하였다. 배지의 연속 2배 희석액을 0.5%(v/v) FBS가 보충된 MEM 중에 제조하였다. 관심의 화합물로 처리된 배양액으로부터 공지된 샘플을 또한 0.5%(v/v) FBS가 보충된 MEM 중에 희석하였다. 플레이트를 세척 완충액 중에 3회 세척하였다. 표준 곡선 및 미지 샘플(100 $\mu\text{l}/\text{well}$)을 3회 플레이트에 첨가하고 이를 실온에서 1.5 시간 동안 배양하였다.

- [0581] 플레이트를 세척 완충액 중에 3회 세척하였다. PBS 중에 1:1000 희석된 인간 ApoA-I 검출 항체를 첨가(100 μ l/웰)하고 플레이트를 실온에서 1 시간 동안 배양하였다. 플레이트를 세척 완충액 중에 3회 세척하였다.
- [0582] PBS 중에 1:2000 희석된 Goat anti-rabbit IgG H & L 체인 특장적 퍼옥시다제 콘주게이트를 첨가(100 μ l/웰)하고 플레이트를 40 분 동안 어둠에서 실온에서 배양하였다. 플레이트를 세척 완충액 중에 6회 세척하였다.
- [0583] TMB 액체 기질을 첨가(100 μ l/웰)하고 플레이트를 진행 동안 주석 호일 밑의 진탕기에서 배양하였다. 충분한 "청색" 색상이 달성되면, 중지 용액(50 μ l/웰, 1 M H₂SO₄)을 첨가하고 플레이트 진탕기 상에서 완전히 혼합하였다. 공기 버블을 제거하고 Molecular Devices SpectraMax 190 Plate Reader 및 인간 ApoA-I ELISA Softmax 소프트웨어를 이용하여 450 nm에서의 흡수도를 측정하였다.

[0584]

실시예 번호	화합물 명칭	EC50 단백질 (μ m)
20	4-클로로-N-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)벤젠설포나미드	0.32
18	2-(4-(2-아미노에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온	7.22
18	N1-(2-(4-(5,7-디메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)-2,6-디메틸페녹시)에틸)-N2-메틸프탈아미드	7.29
17	2-(4-아미노-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온	7.63
16	5,7-디메톡시-2-(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)퀴나졸린-4(3H)-온	16.46
15	2-(2-클로로-6-메틸피리딘-4-일)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온	3.96
14	2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시피리도[2,3-디피리미딘-4(3H)-온	9.20
13	2-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온	13.72
12	2-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-6,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온	9.07
11	2-(4-(비스(2-하이드록시에틸)아미노)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온	13.30
10	2-(4-(비스(2-하이드록시에틸)아미노)페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온	12.11
9	2-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온	12.08
8	3-(3,5-디메틸-4-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온	2.82
7	2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온	12.16
6	7-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-2,4-디메톡시-1,6-나프티리딘-5(6H)-온	6.52
5	3-(4-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온	5.27
4	2-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온	7.93
3	3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-7-(모르폴리노메틸)이소퀴놀린-1(2H)-온	11.09
2	3-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온	11.35
1	3-(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)-6,8-디메톡시이소퀴놀린-1(2H)-온	5.42
	2-(4-하이드록시-페닐)-피라노[2,3-b]피리딘-4-온	179.47

[0585] 실시예 43: 생체내 효능

[0586] 생체내 모델로 확장된 시험관내 관찰된 본 발명의 화합물의 효능을 시험하기 위해, 인간 ApoA-I 유전자의 복수 카피를 수행하는 형질전환 마우스(Bisaha et al. (1995) J. Biol. Chem. 34, 19979-88) 또는 야생형 마우스(C57BU8 (Stock Number 000664) Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME))를 본 발명의 화합물에 노출시켰다. 형질전환 마우스에서, 이러한 마우스에서 내인성 인간 ApoA-I 유전자는 그 유전자가 이의 자신의 프로모터의 조절하에 인간 ApoA-I 단백질을 발현하도록 한다.

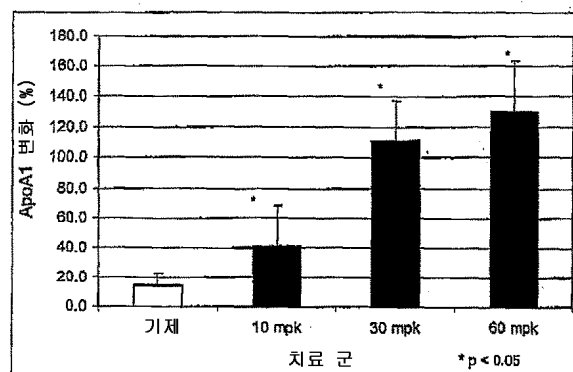
[0587] 7주령 내지 8주령 수컷 마우스를 육식조가 게워낸 설치류 차우(chow) [Purina 5001] 및 항상 이용가능한 물로 케이지(아스펜 칩 화단으로 10"×20"×8") 당 5마리 강금하였다. 1 주 동안 순응 후에, 동물을 각각 꼬리에 숫자를 매겨 식별확인하고 체중을 잰다. 마우스를 레트로-오비탈 플렉스(retro-orbital plexus)를 통해 예비 사혈하고, 100 μ l의 혈액을 5 μ l의 0.5 mM EDTA를 함유하는 1.5 mL 에펜도르프 관(Eppendorf tube) 내에서 수집하고 얼음에서 냉각시켰다. 혈장을 전체 혈액을 4°C에서 10 분 동안 14000 rpm[TOMY high speed micro-refrigerated centrifuge NTX-150]에서 원심분리하고 -80°C에서 냉동시킨 후 수집하였다. 마우스를 25 g의 평

균 체중을 갖는 것을 기준으로 하여 그룹화하였다.

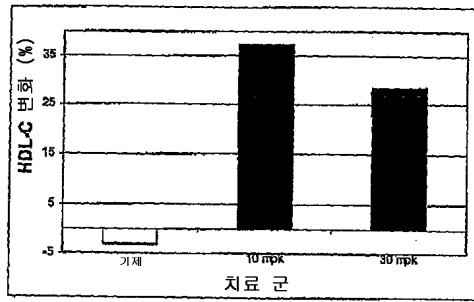
- [0588] 예비 사혈 다음날에, 마우스를 B.I.D.. 마우스 아침 및 오전(오전 8시 및 오후 5시)에 위관 영양시킬 때; Q.D. 마우스를 아침(오전 8시)에 위관 영양시킬 때 20 가우지, 11/2" 곡선 처분가능 공급 바늘 (Popper & Sons)을 사용하여 매일 위관 영양법에 의해 또는 정맥내 투여에 의해 복용시켰다. 화합물을 매일 비히클 내에서 제조하였다. 검지(necropsy) 전일에, 마우스를 체중을 재고 밤새 금식시켰다. 투여 마지막 날에, 마우스를 CO₂의 흡입에 의해 투여 2 시간 후 희생시키고 혈액을 심장 천자(0.7 내지 1.0 mL)를 통해 수득하였다. 혈장을 수집하고 -80°C에서 냉동시켰다. 샘플을 ELISA에 의해 ApoA-I에 대해, 그리고 HPLC(Amersham으로부터 Superose 6 10/30 컬럼 상의 Varian으로부터 자동 시료주입기 Prostar 410을 갖는 Polaris 200)에 의해 HDL-C에 대해 검정하였다. 검시 동안, 소장의 십이지장 및 공장으로부터의 간 및 장세포를 수집하고, 차가운 PBS로 세정하고 화합물 및 Q-PCR에 의한 mRNA 수준의 추가 분석을 위해 -80°C에서 냉동시켰다.
- [0589] 실험 A: 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(10, 30 및 60 mg/kg 체중, mpk)을 물에 1% DMSO, 2.5% Tweers-80, 10% PEG-300 QS 중에 위관 영양법에 의해 매일 7일 동안 hApoA-I 형질전환 마우스에 BID 투여하였다. 혈장을 ApoA-I(도 1), 및 HDL 콜레스테롤(도 2)에 대해 검정하였다.
- [0590] 실험 B: 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3,5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(10, 30 및 60 mg/kg 체중)을 물에 1% DMSO, 2.5% Tween-80, 10% PEG-300 QS 중에 정맥내 투여에 의해 매일 3일 동안 야생형 마우스에 BID 투여하였다. 혈장을 ApoA-I(도 3), 및 HDL 콜레스테롤(도 4)에 대해 검정하였다.
- [0591] 실험 C: 2-(4-(2-하이드록시에톡시)-3.5-디메틸페닐)-5,7-디메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(30 mg/kg 체중)을 물에 1% DMSO, 2.5% Tween-80, 10% PEG-300 QS 중에 위관 영양법에 의해 매일 7일 동안 hApoA-I 형질전환 마우스에 BID 투여하였다. 혈장을 ApoA-I에 대해 검정하고 조직을 mRNA(도 5)에 대해 검정하였다.
- [0592] 이러한 결과는 본 발명의 화합물이 생체내 ApoA-I의 전사를 증가시키고, ApoA-I의 혈장 수준 및 야생형 및 hApoA-I 형질전환 마우스에서 HDL-C의 순환 수준을 증가시키기에 유용하다는 것을 나타낸다. 이러한 결과는 본 발명의 화합물이 마우스에서 인간 ApoA-I 형질전환유전을 활성화시켜, 순환 ApoA-I에서 증가를 유발한다는 것을 증명한다.
- [0593] 본원에 인용된 모든 참조문헌은 이의 전문으로 참조로 본원에 인용된다. 본 발명의 다른 실시양태는 본원에 개시된 본 발명의 명세서 및 실행의 고려로부터 당해 분야의 숙련된 당업자에게 명확하다. 명세서 및 실시예는 오직 예시적인 것으로 해석되고, 본 발명의 완전한 범위 및 사상은 하기 청구의 범위에 의해 나타나는 것으로 의도된다.

도면

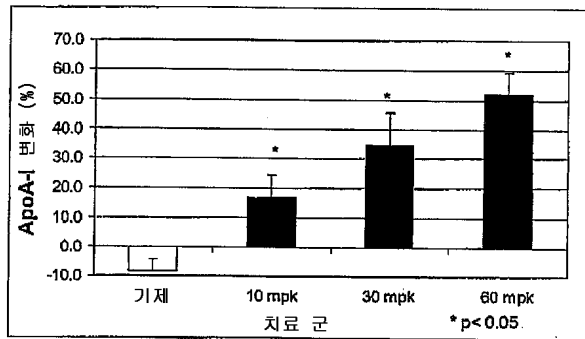
도면1



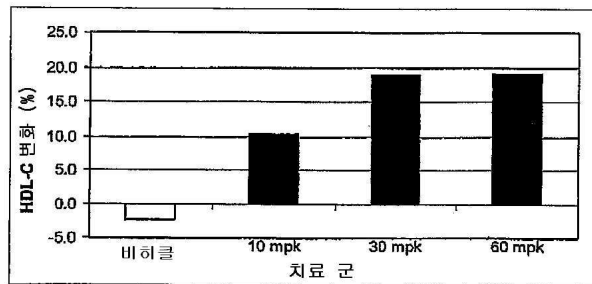
도면2



도면3



도면4



도면5

