(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0066192
(43) 공개일자 2023년05월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/44 (2006.01) *A61K 31/166* (2006.01)
A61K 31/17 (2006.01) *A61K 31/381* (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01) *A61K 31/4406* (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
C07C 235/84 (2006.01) *C07C 239/14* (2006.01)
C07C 243/38 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/44 (2013.01)
A61K 31/166 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-0151609
(22) 출원일자 2021년11월05일
심사청구일자 2021년11월05일

(71) 출원인
한양대학교 에리카산학협력단
경기도 안산시 상록구 한양대학로 55
(72) 발명자
남태규
경기도 수원시 권선구 입북로77번길 62, 102동 1601호(입북동, 서수원 레이크 푸르지오 1단지)
이동윤
경기도 안산시 상록구 한양대학로 55(사동)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인다나

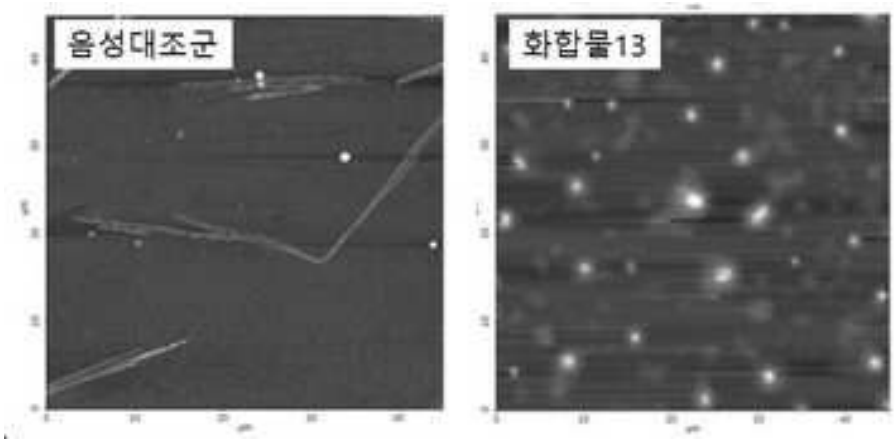
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **세미카바자이드 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 프리온 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 세미카바자이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 프리온 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 화학식 1로 표시되는 세미카바자이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 프리온 단백질의 응집을 억제하는 효과가 탁월하여 프리온 단백질 PrPsc의 응집체가 야기하는 질환의 예방 및 치료용 약물로서 유용하게 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 31/17 (2013.01)
A61K 31/381 (2013.01)
A61K 31/4402 (2013.01)
A61K 31/4406 (2013.01)
A61K 31/47 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)
C07C 235/84 (2013.01)
C07C 239/14 (2013.01)
C07C 243/38 (2013.01)

(72) 발명자
김동환
부산광역시 해운대구 대천로 205, 104동 1206호(좌동, 벽산1차아파트)
김예은
세종특별자치시 보듬2로 43, 1502동 1204호(도담동, 도램마을15단지)
류종석
경기도 용인시 수지구 성복2로 220, 308동 1604호(성복동, 버들치마을 성복 힐스테이트 3차)
김재현
경기도 안산시 상록구 해양5로 11, 209동 1505호(사동)
유미령
경기도 안산시 상록구 학사1길 7, 204호(사동)
이학민
경기도 성남시 수정구 수정로37번길 6-4, 201호(태평동, 청보빌라)
이성은
경기도 안산시 상록구 항가울로 28, 102동 1401호(사동, e편한세상 상록)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1465030412
과제번호 HI16C1085010020
부처명 보건복지부
과제관리(전문)기관명 한국보건산업진흥원
연구사업명 보건의료기술연구개발사업 / 감염병위기대응기술개발사업 / 감염병위기대응기술개발사업
연구과제명 프리온 치료제 유효성 평가를 위한 시험관 및 세포기반 시스템 개발 및 검증
기 여 율 30/100
과제수행기관명 한양대학교 에리카산학협력단
연구기간 2020.01.01 ~ 2020.12.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711126401
과제번호 2020-0-01343-002
부처명 과학기술정보통신부(2017Y)
과제관리(전문)기관명 정보통신기획평가원
연구사업명 인공지능융합연구센터(한양대학교 ERICA)
연구과제명 한국연구재단 부설 정보통신기획평가원 / 정보통신방송 연구개발사업 / 인공지능융합연구센터사업(통합이지바로)
기 여 율 20/100
과제수행기관명 한양대학교 에리카산학협력단
연구기간 2021.01.01 ~ 2021.12.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711108482
과제번호 2019R1F1A1060071
부처명 과학기술정보통신부(2017Y)
과제관리(전문)기관명 (재)한국연구재단
연구사업명 이공분야기초연구사업 / 기본연구 / 기본연구
연구과제명 T 세포 분화 억제 항자가면역 질환 저분자 물질 연구
기 여 율 20/100
과제수행기관명 한양대학교 에리카산학협력단
연구기간 2021.03.01 ~ 2022.02.28
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1345331288
과제번호 2020R1A6A1A03042854
부처명 교육부(2020Y)
과제관리(전문)기관명 (재)한국연구재단
연구사업명 이공분야기초연구사업 / 기초연구기반구축사업 / 대학중점연구소지원사업-중점연구소지원(이공계분야)
연구과제명 약학기술연구소
기 여 율 30/100
과제수행기관명 한양대학교 에리카산학협력단
연구기간 2021.03.01 ~ 2022.02.28

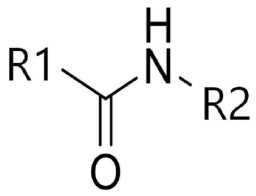
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 프리온 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R1은 피리딘; 티오펜; 퀴놀린; 페닐; 나프틸; 및 탄소수 1 내지 8의 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

상기 R1은 할로겐; 하이드록시; 및 탄소수 1 내지 8의 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환되고,

R2는 수소; 아미노; 하이드록시; -NHC(=S)NH-R3; 및 -NHC(=O)NH-R3으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

상기 R3은 피리딘; 페닐; 및 탄소수 6내지 18의 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

상기 R3은 할로겐; 아세틸; 탄소수 1 내지 8의 할로알킬; 및 탄소수 1 내지 8의 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R1은 피리딘; 티오펜; 퀴놀린; 페닐; 나프틸; 및 탄소수 1 내지 4의 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

상기 R1은 플루오르; 하이드록시; 및 에톡시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환되고,

R2는 수소; 아미노; 하이드록시; -NHC(=S)NH-R3; 및 -NHC(=O)NH-R3으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

상기 R3은 피리딘; 페닐; 및 사이클로헥실로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

상기 R3의 페닐은 할로겐; 아세틸; 트리할로메틸; 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환되는,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 프리온 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

R1은 피리딘; 티오펜; 퀴놀린; 페닐; 나프틸; 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

상기 R1의 피리딘은 플루오르; 하이드록시; 및 에톡시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환되고,

상기 R1의 나프틸은 에톡시; 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환되고,

R2는 수소; 아미노; 하이드록시; -NHC(=S)NH-R3; 및 -NHC(=O)NH-R3으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

상기 R3은 피리딘; 페닐; 및 사이클로헥실로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

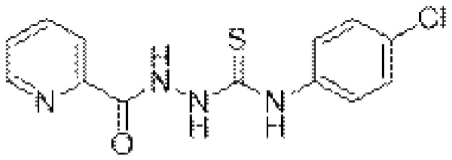
상기 R3의 페닐은 클로로; 아세틸; 트리플루오로메틸; 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환되는,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 프리온 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

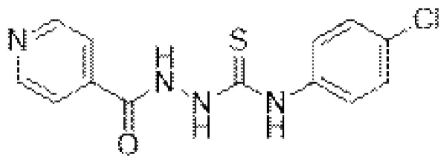
청구항 4

제1항에 있어서,

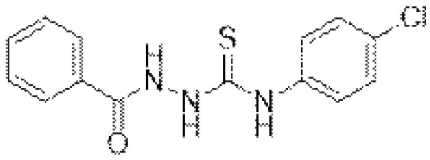
상기 화합물은 하기 화합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인, 프리온 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:



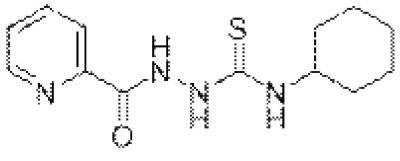
N-(4-클로로페닐)-2-피콜린오일히드라진-1-카보티오아미드;



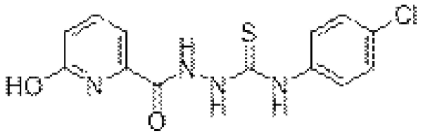
N-(4-클로로페닐)-2-이소피콜린오일히드라진-1-카보티오아미드;



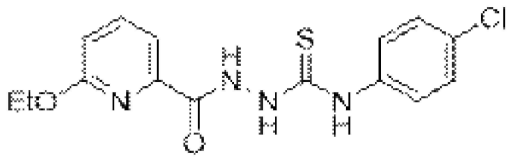
2-벤조일-N-(4-클로로페닐)히드라진-1-카보티오아미드;



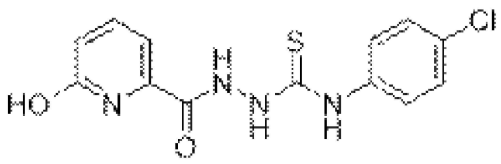
N-시클로헥실-2-피콜린오일히드라진-1-카보티오아미드;



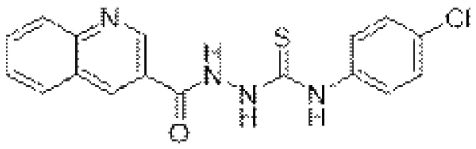
N-(4-클로로페닐)-2-(6-하이드록시피콜린오일)히드라진-1-카보티오아미드;



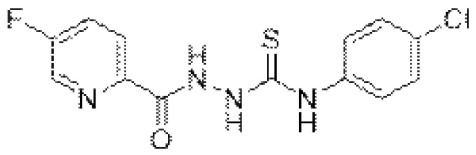
N-(4-클로로페닐)-2-(6-에톡시피콜린오일)히드라진-1-카보티오아미드;



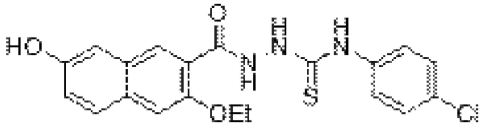
N-(4-클로로페닐)-2-(6-하이드록시피콜린오일)히드라진-1-카보티오아미드;



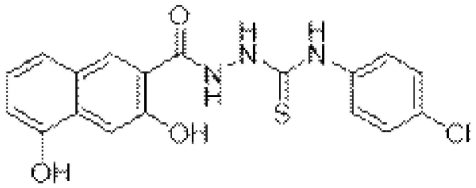
N-(4-클로로페닐)-2-(퀴놀린-3-카보닐)히드라진-1-카보티오아미드;



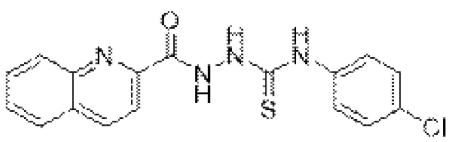
N-(4-클로로페닐)-2-(5-플루오로피콜린오일)히드라진-1-카보티오아미드;



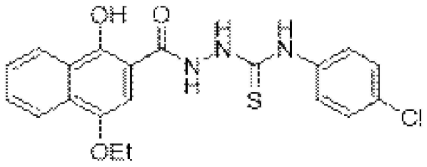
N-(4-클로로페닐)-2-(3-에톡시-7-하이드록시-2-나프토일)히드라진-1-카보티오아미드;



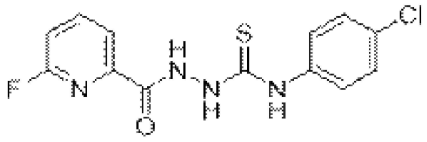
N-(4-클로로페닐)-2-(3,5-디하이드록시-2-나프토일)히드라진-1-카보티오아미드;



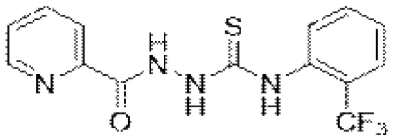
N-(4-클로로페닐)-2-(퀴놀린-2-카보닐)히드라진-1-카보티오아미드;



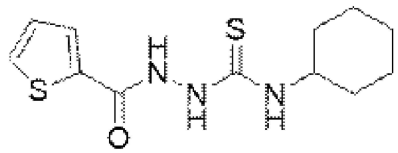
N-(4-클로로페닐)-2-(4-에톡시-1-하이드록시-2-나프토일)히드라진-1-카보티오아미드;



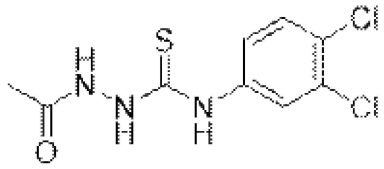
N-(4-클로로페닐)-2-(6-플루오로피콜린오일)히드라진-1-카보티오아미드;



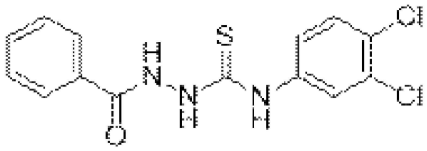
2-피콜린오일-N-(2-(트리플루오로메틸)페닐)히드라진-1-카보티오아미드;



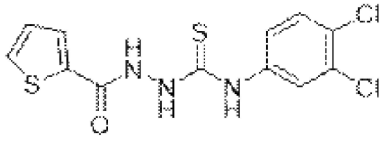
N-시클로헥실-2-(티오펜-2-카보닐)히드라진-1-카보티오아미드;



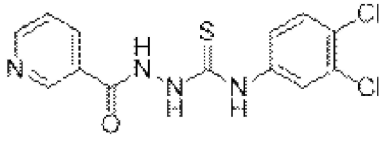
2-아세틸-N-(3,4-디클로로페닐)히드라진-1-카보티오아미드;



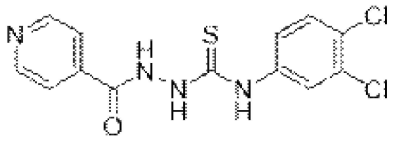
2-벤조일-N-(3,4-디클로로페닐)히드라진-1-카보티오아미드;



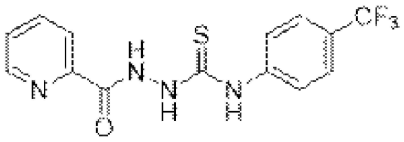
N-(3,4-디클로로페닐)-2-(티오펜-2-카보닐)히드라진-1-카보티오아미드;



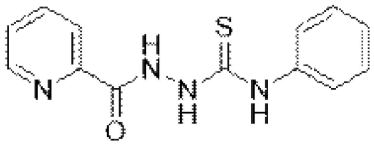
N-(3,4-디클로로페닐)-2-니코틴오일히드라진-1-카보티오아미드;



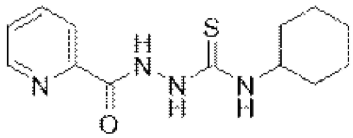
N-(3,4-디클로로페닐)-2-이소니코틴오일히드라진-1-카보티오아미드;



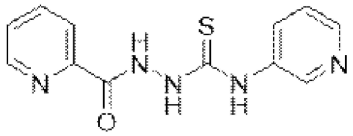
2-피콜린오일-N-(4-(트리플루오로메틸)페닐)히드라진-1-카보티오아미드;



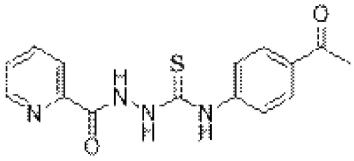
N-페닐-2-피콜린오일히드라진-1-카보티오아미드;



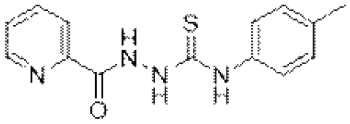
N-시클로헥실-2-피콜린오일히드라진-1-카보티오아미드;



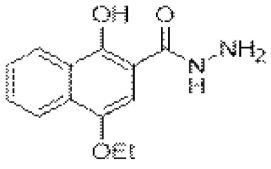
2-피콜린오일-N-(피리딘-3-일)히드라진-1-카보티오아미드;



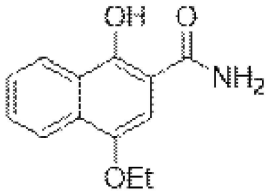
N-(4-아세틸페닐)-2-피콜린오일히드라진-1-카보티오아미드;



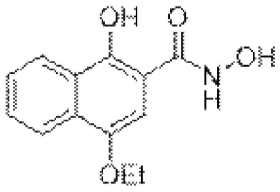
2-피콜린오일-N-(p-톨일)히드라진-1-카보티오아미드;



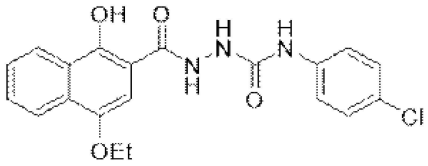
4-에톡시-1-히드록시-2-나프토히드라자이드;



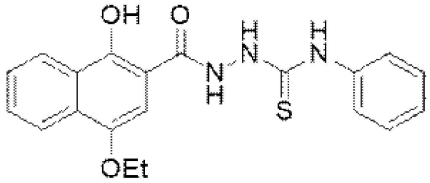
4-에톡시-1-히드록시-2-나프타미드;



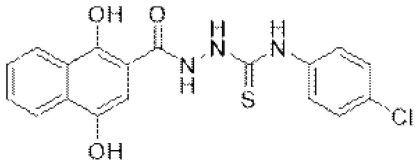
4-에톡시-N,1-디히드록시-2-나프타미드;



N-(4-클로로페닐)-2-(4-에톡시-1-하이드록시-2-나프토일)히드라진-1-카르복사미드;



2-(4-에톡시-1-히드록시-2-나프토일)-N-페닐히드라진-1-카보티오아미드;



N-(4-클로로페닐)-2-(1,4-디히드록시-2-나프토일)히드라진-1-카보티오아미드;

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 프리온 단백질 PrPsc의 응집을 억제하는 것을 특징으로 하는, 프리온 질환의 예방 또는 치료용 프리온 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 프리온 질환은 해면상 뇌병증 (BSE), 쿠루병, 크로이츠펠트-야콥병, 게르스트만-슈투로이슬러 샤인커 또는 치명적 가족성 불면증인, 프리온 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 7

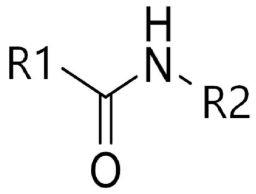
제1항에 있어서,

상기 약학적으로 허용가능한 염은 옥살산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산 및 벤조산으로 이루어진 군에서 선택된 유기산이거나, 또는 염산, 황산, 인산 및 브롬화수소산으로 이루어진 군에서 선택된 무기산에 의해 형성되는 산부가염의 형태인, 프리온 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 8

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R1은 나프틸이며,

상기 R1은 할로젠; 하이드록시; 및 탄소수 1 내지 8의 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환되고,

R2는 수소; 아미노; 하이드록시; -NHC(=S)NH-R3; 및 -NHC(=O)NH-R3으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

상기 R3은 피리딘; 페닐; 및 탄소수 6내지 18의 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

상기 R3은 할로젠; 아세틸; 탄소수 1 내지 8의 할로알킬; 및 탄소수 1 내지 8의 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환된다.

청구항 9

제8항에 있어서,

R1은 나프틸이며,

상기 R1은 하이드록시; 및 에톡시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환되고,

R2는 수소; 아미노; 하이드록시; -NHC(=S)NH-R3; 및 -NHC(=O)NH-R3으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

상기 R3은 페닐이며,

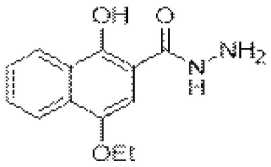
상기 R3은 클로로로 치환 또는 비치환되는,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

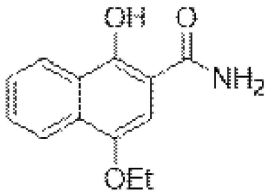
청구항 10

제8항에 있어서,

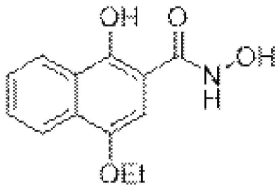
상기 화합물은 하기 화합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



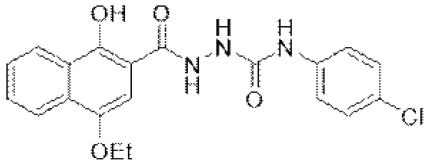
4-에톡시-1-히드록시-2-나프토히드라자이드;



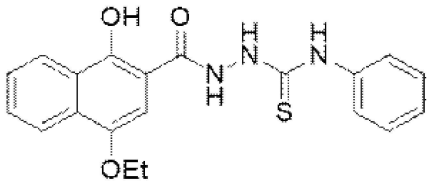
4-에톡시-1-히드록시-2-나프타미드;



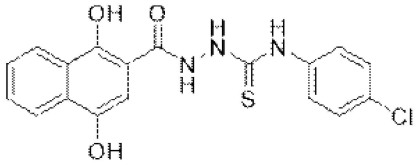
4-에톡시-N,1-디히드록시-2-나프타미드;



N-(4-클로로페닐)-2-(4-에톡시-1-하이드록시-2-나프토일)히드라진-1-카르복사미드;



2-(4-에톡시-1-히드록시-2-나프토일)-N-페닐히드라진-1-카보티오아미드;



N-(4-클로로페닐)-2-(1,4-디히드록시-2-나프토일)히드라진-1-카보티오아미드;

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 세미카바자이드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물

에 관한 것으로, 특히 프리온 단백질 응집체가 야기하는 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 프리온(prion)은 단백질성 감염성 입자(Proteinaceous Infectious Particle)이며, 바이러스, 세균 등 기존의 감염체와는 달리 아직까지 많이 알려진 것이 없는 비일상적 감염원이다. 프리온 질환(prion diseases)은 전염성 해면상뇌증(transmissible spongiform encephalopathies, TSEs)으로도 알려져 있으며, 포유류에서 치료가 불가능한 신경퇴행성 전염성 질환이다. 인간의 경우, 산발성 크로이츠펠트야콥병 (sporadic Creutzfeldt-Jacob disease, sCJD), 게르스트만-슈투로이슬러 샤인커 (Gerstmann Straussler Scheinker), 치명적 가족성 불면증 (fatal familial insomnia) 등이 알려져 있다. 동물의 경우, 양에서는 스크래피(scrapie), 소에서는 소 해면상뇌증 (bovine spongiform encephalopathy, BSE)이 알려져 있으며, 사슴과 엘크에서는 만성 소모성 질환 (chronic wasting disease, CWD)이 있다. 프리온 질환의 임상적 증상은 인지 기능 장애, 대뇌 운동 실조증, 운동 기능 장애와 같이 뇌 기능 장애와 관련이 있다.

[0004] 프리온 질환의 경우, 직접적인 병원체는 병원성 프리온 단백질인 scrapie prion protein (PrPsc) 또는 이의 응집체이며, 이는 PrPsc 단량체가 세포신호전달 경로 내지는 효소와 같은 생물학적인 요인없이 순수한 물리화학적인 현상으로 응집되는 것으로 알려져 있다. 또한, PrPsc는 비병원성 프리온 단백질인 PrPc와 직접적인 물리적 접촉을 통하여 PrPc를 새로운 PrPsc로 변형시키는데, 이 변형 과정 또한 생물학적인 요인에 의해서가 아니라 물리화학적인 요인에 의해서 PrPc의 회전배열 (conformation)이 변화되는 현상으로 알려져 있다. 즉, PrPc와 PrPsc의 아미노산 배열은 동일하지만, 베타-쉬트 2차 구조가 3% 정도인 PrPc가 PrPsc와의 물리적인 접촉을 통해 회전배열 변성을 겪어 베타-쉬트 구조가 43%를 차지하는 PrPsc로 변성되는 것이다.

[0005] 변형된 프리온의 감염, 전파에 대해서는, 프리온이 단백질 구조를 다시 접음(refolding)으로써, 정상적인 단백질 분자를 비정상적인 구조를 가진 단백질로 변환시킨다는 가설이 있다. 알려진 모든 프리온들은 아밀로이드 접힘(amyloid fold)을 형성한다. 이렇게 바뀐 구조는 극히 안정적이며 감염된 조직에 축적되어, 조직손상과 세포의 사멸을 일으킨다. 이와 같이 안정성이 매우 높기 때문에 프리온은 화학약품이나 물리적 방법을 이용하여 변성(denaturation)시키기가 어려워서 폐기나 전파방지가 쉽지 않다.

[0006] 즉, 아직까지 프리온 질환에 대해 신뢰할 만한 치료요법이 없으므로, 이러한 질환에 대해 효과적인 치료제의 개발이 요구되고 있다.

[0007] 한편, 대한민국 특허 10-1916901과 Choi et al (2019)에서 본 발명이 기술하는 일부 화합물의 구조가 개시되어 있으나, 그 활성은 소포체 스트레스를 저해하는 것이다. 소포체 스트레스는 미접힘 또는 오접힘 단백질이 생성되어 소포체 내부에 축적되는 현상으로 PERK, ATF6, 그리고 IRE1alpha라는 3종의 단백질을 중심으로 하는 세포신호전달 경로를 통해서 감지 및 대응이 이루어지게 된다. 반면, 큰 범위에서 오접힘 단백질로 분류할 수 있는 프리온 질환의 경우 생물학적 요인에 의해서가 아닌 물리화학적 요인에 의해서 야기되는 것이다. 따라서, 세포기반 어세이를 통해 소포체 스트레스 저해활성을 확인한 물질에서 물리화학적 어세이를 통해 확인되는 PrPsc 내지는 그 응집체의 생성에 대한 억제 활성을 기대하는 것은 논리적으로 자연스러운 것이 아니며, 이 두 가지 활성은 독립적인 것으로 보는 것이 마땅하다. 예컨대, 대한민국 특허 10-1916901과 Choi et al (2019)에서 개시된 바 있는 화합물 (1)과 화합물 (16)은 소포체 스트레스 저해 활성이 약 160배 차이가 났지만, 본 발명의 실시예에서는 두 화합물 공히 매우 낮은 수준의 PrPsc 생성 억제활성을 나타내어, 소포체 스트레스 저해활성과 PrPsc 저해 활성의 상관관계가 매우 낮거나 없는 것으로 확인되었다.

[0008] 또한, 본 발명의 화합물 중 일부는 대한민국 특허 10-2269630에서 개시되어 있으나, 해당 인용발명은 중동호흡기 증후군 코로나바이러스 감염 질환의 예방 및 치료용도로 한정되어 있으므로, 본 발명에서 주장하는 프리온 질환의 예방 및 치료에 관한 효능과는 관련이 없다.

선행기술문헌

특허문헌

[0010] (특허문헌 0001) KR 등록특허 제 10-1916901호

(특허문헌 0002) KR 등록특허 제 10-2269630호

비특허문헌

[0011] (비특허문헌 0001) Choi et al, Medicinal Chemistry Research (2019) 28, 2142-2152

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 본 발명은 프리온 단백질의 응집을 저해하는 기능을 갖는 약물의 제공을 목적으로 한다.

[0013] 구체적으로, 본 발명은 세미카바자이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 프리온 질환의 예방 또는 치료를 위한 약물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

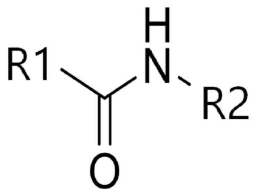
과제의 해결 수단

[0015] 위 과제를 해결하기 위해 연구한 결과, 본 발명자들은 세미카바자이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 프리온 단백질의 응집을 저해하는 기능을 갖는 것을 확인하였다.

[0016] 이에, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 프리온 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

[0017] [화학식 1]

[0018]



[0019]

[0020] 상기 화학식 1에서,

[0021] R1은 피리딘; 티오펜; 퀴놀린; 페닐; 나프틸; 및 탄소수 1 내지 8의 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

[0022] 상기 R1은 할로젠; 하이드록시; 및 탄소수 1 내지 8의 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환되고,

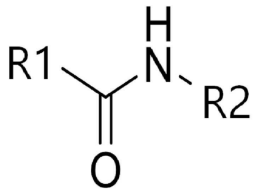
[0023] R2는 수소; 아미노; 하이드록시; -NHC(=S)NH-R3; 및 -NHC(=O)NH-R3으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

[0024] 상기 R3은 피리딘; 페닐; 및 탄소수 6내지 18의 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

[0025] 상기 R3은 할로젠; 아세틸; 탄소수 1 내지 8의 할로알킬; 및 탄소수 1 내지 8의 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환된다.

[0026] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0027] [화학식 1]



[0028]

[0029] 상기 화학식 1에서,

[0030] R1은 나프틸이며,

[0031] 상기 R1은 할로젠; 하이드록시; 및 탄소수 1 내지 8의 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환되고,

[0032] R2는 수소; 아미노; 하이드록시; -NHC(=S)NH-R3; 및 -NHC(=O)NH-R3으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

[0033] 상기 R3은 피리딘; 페닐; 및 탄소수 6내지 18의 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

[0034] 상기 R3은 할로젠; 아세틸; 탄소수 1 내지 8의 할로알킬; 및 탄소수 1 내지 8의 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환된다.

발명의 효과

[0036] 본 발명에 따른 세미카바자이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 정상 프리온 단백질인 PrPc에서 병원성 PrPsc로의 전환을 저해할 수 있다. 따라서, 상기 유도체는 병원성 프리온 단백질 PrPsc의 응집체가 야기하는 질환에 대한 예방 또는 치료를 위한 약제로서 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

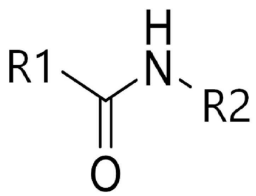
[0038] 도 1은 실시예 6의 방법에 따른, PAFA (PrP aggregate formation assay) 반응물의 AFM (원자힘 현미경)이미지이다. AFM 을 이용하여 vehicle 이 처리된 음성대조군과 화합물 13(N-(4-클로로페닐)-2-(4-에톡시-1-하이드록시-2-나프토일)히드라진-1-카보티오아미드)을 처리한 PAFA 결과물의 PrP 아밀로이드 구조의 유무를 확인하였다. ((좌) Vehicle (DMSO)을 처리한 음성대조군의 PAFA 실험 결과물의 PrP 아밀로이드 구조 (우) 화합물 13을 처리한 PAFA 실험 결과물의 PrP 아밀로이드 구조.)

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039] 이하, 본 발명의 구성을 구체적으로 설명한다.

[0040] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물(이하, 화학식 1의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 프리온 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

[0041] [화학식 1]



[0042]

[0043] 상기 화학식 1에서,

[0044] R1은 피리딘; 티오펜; 퀴놀린; 페닐; 나프틸; 및 탄소수 1 내지 8의 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

[0045] 상기 R1은 할로젠; 하이드록시; 및 탄소수 1 내지 8의 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환되고,

[0046] R2는 수소; 아미노; 하이드록시; -NHC(=S)NH-R3; 및 -NHC(=O)NH-R3으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

[0047] 상기 R3은 피리딘; 페닐; 및 탄소수 6내지 18의 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

[0048] 상기 R3은 할로젠; 아세틸; 탄소수 1 내지 8의 할로알킬; 및 탄소수 1 내지 8의 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환된다.

[0050] 본 발명에서 화학식 1의 화합물은 세미카바자이드 유도체라 명명할 수 있다.

[0051] 또한 본 발명의 화합물의 치환체 정의에 사용된 용어는 하기와 같다.

[0052] "알킬"은 다른 기재가 없는 한 명시된 수의 탄소원자를 갖는 직쇄, 분지쇄 또는 고리형 및 이들의 조합인 포화 탄화수소를 가리킨다. 상기 알킬은 바람직하게는 탄소수 1 내지 4의 알킬 그룹일 수 있으며, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 및 n-, 이소, sec- 및 t-부틸을 포함한다. 사이클로알킬은 알킬의 부분집합이며 탄소수 3 내지 8의 환상 탄화수소를 포함한다. 사이클로알킬 그룹의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실이 있다.

[0053] “할로겐”은 플루오로(F), 클로로(Cl), 브로모(Br) 또는 요오도(I)를 나타낸다.

[0054] “알콕시”는 다른 기재가 없는 한 산소를 통해 모 구조에 결합된 직쇄, 분지쇄 또는 고리형 및 이들의 조합인 그룹을 지칭한다. 상기 알콕시의 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 사이클로프로필옥시, 부톡시 및 t-부톡시가 있다. 상기 알콕시는 바람직하게는 탄소수 1 내지 4의 알콕시기일 수 있다. 또한, 상기 알콕시기는 플루오로, 클로로 또는 브로모와 같은 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 할로알콕시기를 포함한다.

[0055] “할로알킬”은 하나 이상의 H 원자가 할로겐 원자에 의해 대체된 알킬 잔기를 지칭한다. 본 발명에서 상기 할로알킬은 바람직하게는 하나 이상의 H 원자가 플루오르 원자에 의해 치환된 형태일 수 있다. 더욱 바람직하게는 상기 할로알킬은 트리플루오로알킬일 수 있다.

[0056] “아릴”은 다른 기재가 없는 한, 각각 5원 및 6원의 일환의 방향족 기를 포함하는 일가 및 이가 방향족기를 나타낸다.

[0057] 또한, 화학식에서 “Bn”은 벤질을 나타내며, “Et”은 에틸을 나타내고, “Me”는 메틸을 나타낸다

[0059] 본 발명의 일 구체예에서 R1은 피리딘; 티오펜; 퀴놀린; 페닐; 나프틸; 및 탄소수 1 내지 4의 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

[0060] 상기 R1은 플루오르; 하이드록시; 및 에톡시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환되고,

[0061] R2는 수소; 아미노; 하이드록시; -NHC(=S)NH-R3; 및 -NHC(=O)NH-R3으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

[0062] 상기 R3은 피리딘; 페닐; 및 사이클로헥실로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

[0063] 상기 R3의 페닐은 할로젠; 아세틸; 트리할로메틸; 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0064] 또한, 본 발명의 일 구체예에서 R1은 피리딘; 티오펜; 퀴놀린; 페닐; 나프틸; 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

[0065] 상기 R1의 피리딘은 플루오르; 하이드록시; 및 에톡시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환되고,

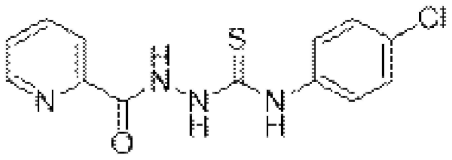
[0066] 상기 R1의 나프틸은 에톡시; 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환되고,

[0067] R2는 수소; 아미노; 하이드록시; -NHC(=S)NH-R3; 및 -NHC(=O)NH-R3으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

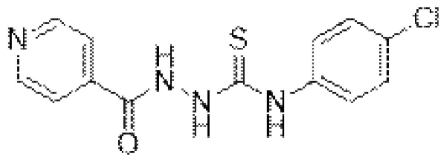
[0068] 상기 R3은 피리딘; 페닐; 및 사이클로헥실로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

[0069] 상기 R3의 페닐은 클로로; 아세틸; 트리플루오로메틸; 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환될 수 있다.

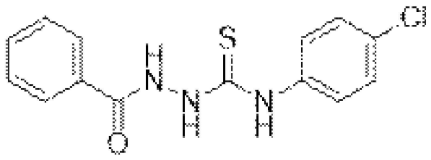
[0070] 보다 구체적으로, 본 발명에 따른 화합물은 하기 화합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다:

[0071] 

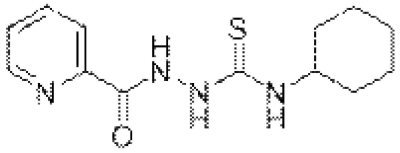
[0072] N-(4-클로로페닐)-2-피콜린오일히드라진-1-카보티오아미드;

[0073] 

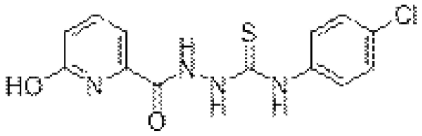
[0074] N-(4-클로로페닐)-2-이소피콜린오일히드라진-1-카보티오아미드;

[0075] 

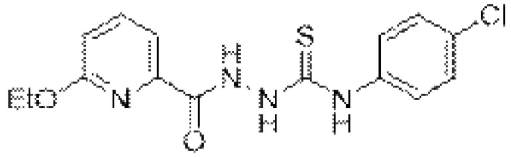
[0076] 2-벤조일-N-(4-클로로페닐)히드라진-1-카보티오아미드;

[0077] 

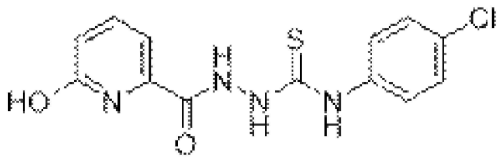
[0078] N-시클로헥실-2-피콜린오일히드라진-1-카보티오아미드;

[0079] 

[0080] N-(4-클로로페닐)-2-(6-하이드록시피콜린오일)히드라진-1-카보티오아미드;

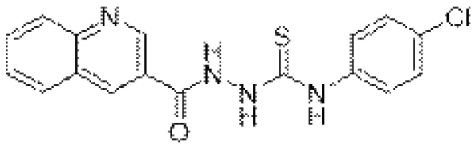
[0081] 

[0082] N-(4-클로로페닐)-2-(6-에톡시피콜린오일)히드라진-1-카보티오아미드;



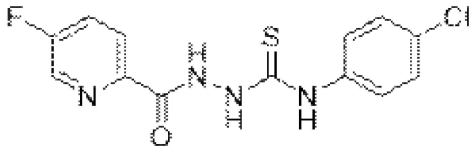
[0083]

[0084] N-(4-클로로페닐)-2-(6-하이드록시피콜린오일)히드라진-1-카보티오아미드;



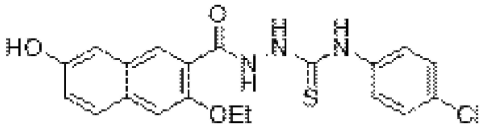
[0085]

[0086] N-(4-클로로페닐)-2-(퀴놀린-3-카보닐)히드라진-1-카보티오아미드;



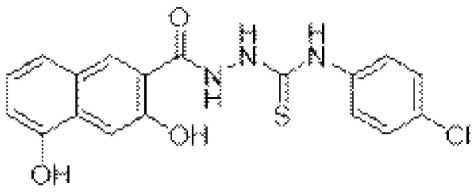
[0087]

[0088] N-(4-클로로페닐)-2-(5-플루오로피콜린오일)히드라진-1-카보티오아미드;



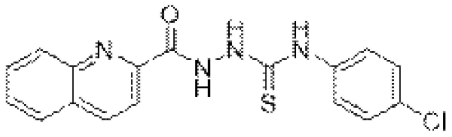
[0089]

[0090] N-(4-클로로페닐)-2-(3-에톡시-7-하이드록시-2-나프토일)히드라진-1-카보티오아미드;



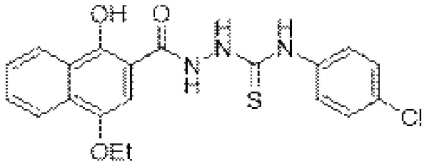
[0091]

[0092] N-(4-클로로페닐)-2-(3,5-디하이드록시-2-나프토일)히드라진-1-카보티오아미드;



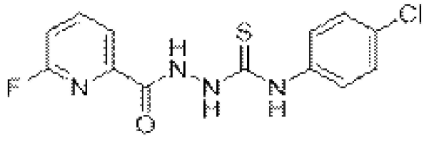
[0093]

[0094] N-(4-클로로페닐)-2-(퀴놀린-2-카보닐)히드라진-1-카보티오아미드;



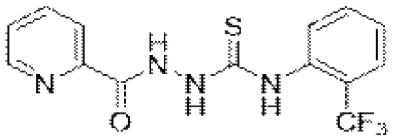
[0095]

[0096] N-(4-클로로페닐)-2-(4-에톡시-1-하이드록시-2-나프토일)히드라진-1-카보티오아미드;



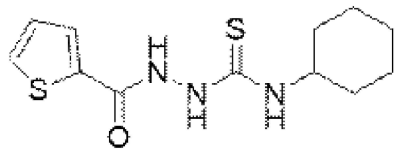
[0097]

[0098] N-(4-클로로페닐)-2-(6-플루오로피콜린오일)히드라진-1-카보티오아미드;



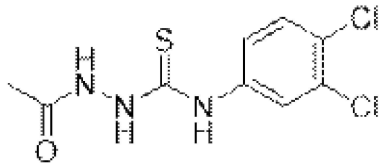
[0099]

[0100] 2-피콜린오일-N-(2-(트리플루오로메틸)페닐)히드라진-1-카보티오아미드;



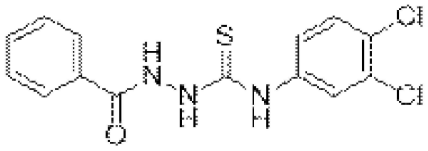
[0101]

[0102] N-시클로헥실-2-(티오펜-2-카보닐)히드라진-1-카보티오아미드;



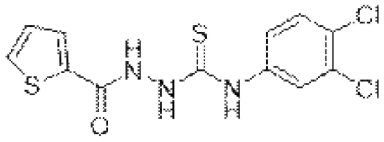
[0103]

[0104] 2-아세틸-N-(3,4-디클로로페닐)히드라진-1-카보티오아미드;



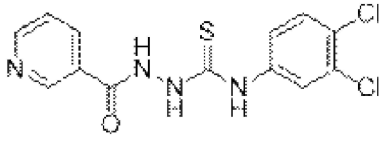
[0105]

[0106] 2-벤조일-N-(3,4-디클로로페닐)히드라진-1-카보티오아미드;



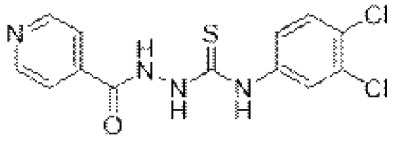
[0107]

[0108] N-(3,4-디클로로페닐)-2-(티오펜-2-카보닐)히드라진-1-카보티오아미드;



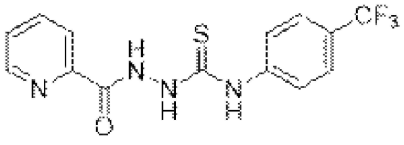
[0109]

[0110] N-(3,4-디클로로페닐)-2-니코틴오일히드라진-1-카보티오아미드;



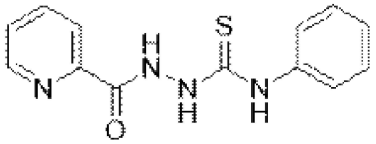
[0111]

[0112] N-(3,4-디클로로페닐)-2-이소니코틴오일히드라진-1-카보티오아미드;



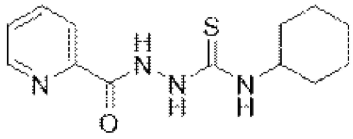
[0113]

[0114] 2-피콜린오일-N-(4-(트리플루오로메틸)페닐)히드라진-1-카보티오아미드;



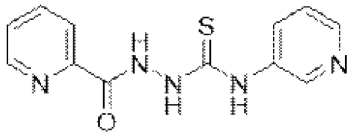
[0115]

[0116] N-페닐-2-피콜린오일히드라진-1-카보티오아미드;



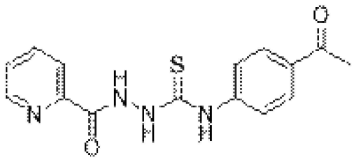
[0117]

[0118] N-시클로헥실-2-피콜린오일히드라진-1-카보티오아미드;



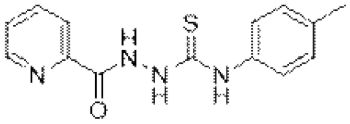
[0119]

[0120] 2-피콜린오일-N-(피리딘-3-일)히드라진-1-카보티오아미드;



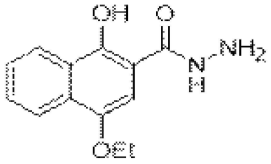
[0121]

[0122] N-(4-아세틸페닐)-2-피콜린오일히드라진-1-카보티오아미드;



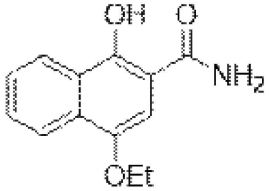
[0123]

[0124] 2-피콜린오일-N-(p-톨일)히드라진-1-카보티오아미드;



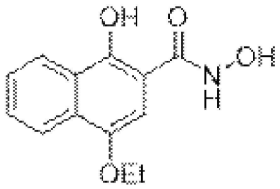
[0125]

[0126] 4-에톡시-1-히드록시-2-나프토히드라자이드;



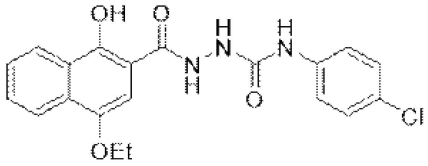
[0127]

[0128] 4-에톡시-1-히드록시-2-나프타미드;



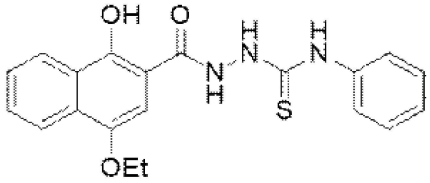
[0129]

[0130] 4-에톡시-N,1-디히드록시-2-나프타미드;



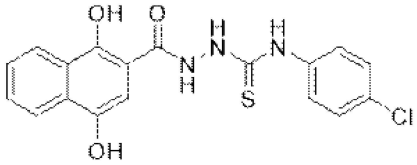
[0131]

[0132] N-(4-클로로페닐)-2-(4-에톡시-1-하이드록시-2-나프토일)히드라진-1-카르복사미드;



[0133]

[0134] 2-(4-에톡시-1-히드록시-2-나프토일)-N-페닐히드라진-1-카보티오아미드;



[0135]

[0136] N-(4-클로로페닐)-2-(1,4-디히드록시-2-나프토일)히드라진-1-카보티오아미드;

[0137] 본 명세서에 사용된 용어, "프리온 질환(prion diseases)"은 전염성 해면상뇌증(transmissible spongiform encephalopathies, TSEs)으로도 알려져 있으며, 아직까지는 치료가 불가능한 신경퇴행성 전염성 질환이다. 프리온 질환은 세포성 프리온 단백질(cellular prion protein, PrPC)이 비정상적 프리온 단백질 형태인 PrPSc(prion protein scrapie)로 전환된 후 응집되어 발병하는 것으로 알려져 있다.

[0138] 본 발명에서, 상기 프리온 질환은 해면상 뇌병증 (Bovine spongiform encephalopathy, BSE), 쿠루병(Kuru), 크로이츠펠트-야콥병 (Creutzfeldt-Jacob disease, CJD), 게르스트만-슈투로이슬러 샤인커 (Gerstmann Straussler Scheinker) 및 치명적 가족성 불면증(fatal familial inosomnia)으로 이루어진 그룹에서 선택될 수 있다. 또한, 크로이츠펠트-야콥병은 변형 크로이츠펠트-야콥병 (variant CJD, vCJD), 가족성 크로이츠펠트-야콥병(familial CJD, fCJD) 또는 산발성 크로이츠펠트-야콥병(sporadic CJD, sCJD)일 수 있다.

[0139] 본 발명에서, 상기 해면상 뇌병증은 소에게서 발생하는 치명적인 신경 퇴행성 질환으로, 흔히 소 해면상뇌증 또는 광우병(狂牛病, mad cow disease)이라고도 불린다. 이 질환은 소의 뇌와 척수가 스폰지(해면) 모양으로 변질되는 특징이 있다.

[0140] 본 발명에서, 상기 쿠루병은 파푸아뉴기니의 포레족에서 발견된 질환으로 심한 소뇌성 보행실조가 불수의 운동(무도증, 간대성 근경련, 진전)과 동반되어 나타나며, 언어 장애, 오한, 통증, 감정불안, 신경계 마비 등의 증상을 보이다 결국 사망한다. 크로이츠펠트-야콥병으로 사망한 사람의 시체를 나누어 먹는 풍습으로 인해 발병한 것으로 알려져 있다.

[0141] 본 발명에서, 상기 크로이츠펠트-야콥병은 비정상 프리온 단백질에 의해 발생하는 대단히 희귀한 퇴행성 뇌질환으로, 빠르게 진행하는 치매(인지기능 저하) 및 간대성 근경련(myoclonus) 등 이상 운동증상이 특징적으로 나타난다. 알츠하이머 치매 등에 비하여 빠르게 진행되는 인지기능저하를 보이면서 결국 사망에 이르게 된다.

[0142] 본 발명에서, 상기 치명적 가족성 불면증은 아주 희귀한 뇌의 상염색체 우성 유전질환이며, 상기 우성 유전자는 전 세계에서 28개 가족들만 가지고 있다. 유전자 변형에 의해 비정상 프리온 단백질이 축적되면서 발생하며, 사망할 때까지 불면증에 시달리는 것으로 알려져 있다.

[0143] 본 발명자들은, 하기 실시예의 단백질 응집체 형성 실험(protein aggregate formation assay, PAFA)에서 세미카바자이드 유도체가 비정상 프리온 단백질(PrPSc)의 생성 및 응집을 억제하는 것을 확인하였으며, 따라서 상기 화합물을 포함하는 조성물은 프리온 질환의 예방, 감염 억제 및 치료 용도로 유용하게 사용될 수 있다.

[0144] 본 발명에서의 약학적으로 허용 가능한 염은 당해 기술 분야에서 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있는 것으로, 예를 들면 염산, 브롬산, 황산, 황산수소나트륨, 인산, 질산, 탄산 등과 같은 무기산 염, 개미산, 아세트산, 프로피온산, 옥살산, 석신산, 벤조산, 시트르산, 말레인산, 말론산, 타르타르산, 글루콘산, 락트산, 게스티스산, 푸마르산, 락토비온산, 살리실릭산, 트리플루오로아세트산, 또는 아세틸살리실릭산(아스피린)과 같은 유기산 염, 글리신, 알라닌, 바닐린, 이소루신, 세린, 시스테인, 시스틴, 아스파라진산, 글루타민, 리진, 아르기닌, 타이로신, 프롤린 등과 같은 아미노산 염, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산 등과 같은 설폰산 염, 나트륨, 칼륨 등의 알칼리금속과의 반응에 의한 금속염, 또는 암모늄 이온과의 염 등을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 약제에서 사용될 수 있는 한 특별히 제한되지 않는다

[0145] 본 발명의 약학적 조성물은 유효성분 이외에 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있다.

[0146] 본 명세서에서, '약학적으로 허용가능한 담체'는 투여용 약학적 활성 화합물을 제형화할 경우에 유용하고 사용 조건하에 사실상 비독성 및 비민감성인 공지된 약학적 첨가제를 의미한다. 이러한 부형제의 정확한 비율은 활성 화합물의 용해도와 화학적 특성, 선택된 투여경로뿐만 아니라, 표준 약제학적 관행에 의해 결정된다.

[0147] 본 발명의 약학적 조성물은 적합하고 생리학적으로 허용되는 부형제, 붕해제, 감미제, 결합제, 피복제, 팽창제, 윤활제, 활택제, 향미제 등과 같은 첨가제를 사용하여 원하는 투여 방법에 적합한 형태로 제제화될 수 있다.

[0148] 상기 약학적 조성물은 이에 제한되는 것은 아니나, 정제, 캡슐제, 환제, 과립제, 산제, 주사제, 필름제 또는 액제의 형태로 제제화될 수 있다.

[0149] 약학 조성물의 제형 및 약제학적으로 허용되는 담체는 당업계에 공지된 기술에 따라 적절히 선택할 수 있으며, 예를 들어, 하기 문헌을 참조할 수 있다: [Urquhart et al., Lancet, 16:367, 1980]; [Lieberman et al., PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS-DISPERSE SYSTEMS, 2nd ed., vol. 3, 1998]; [Ansel et al., PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS & DRUG DELIVERY SYSTEMS, 7th ed., 2000]; [Martindale, THE EXTRA PHARMACOPEIA, 31st ed.]; [Remington's PHARMACEUTICAL SCIENCES, 16th-20th editions]; [THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, Goodman and Gilman, eds., 9th ed., 1996]; [Wilson and Gisvolds' TEXTBOOK OF ORGANIC MEDICINAL AND PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, Delgado and Remers, eds., 10th ed., 1998]. 또한 약학 조성물을 제제화하는 원리는 또한 예를 들어, 하기 문헌[Platt, Clin Lab Med, 7:289-99, 1987]; [Aulton, PHARMACEUTICS: THE SCIENCE OF DOSAGE FORM DESIGN, Churchill Livingstone, NY, 1988]; [EXTEMPORANEOUS ORAL LIQUID DOSAGE PREPARATIONS, CSHP, 1998], ["Drug Dosage," J Kans Med Soc, 70(1):30-32, 1969] 등을 참조할 수 있다.

[0150] 본 발명의 "투여" 또는 "투여한다"는 전술한 질환의 치료 또는 예방을 위하여, 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 화학식 1의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 생물체에 전달하는 것을 말한다.

[0151] 투여의 적당한 경로는 구강, 직장, 점막 또는 장관 투여 또는 근육 내, 피하, 수질 내, 포막 내, 직접적인 심실 내, 혈관 내, 안구의 유리체내, 복막 내, 비강 내, 또는 눈으로의 주입 등일 수 있다. 상기 투여의 바람직한 경로는 구강 및 비경구 투여일 수 있다.

[0152] 본 발명에 따른 악학 조성물은 활성 화합물을 약학적으로 사용될 수 있는 제제로 제형화할 수 있다. 적합한 제제는 투여 경로의 선택에 따라 달라질 수 있다.

[0154] 본 발명에 따른 세미카바자이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 프리온 단백질 PrPsc의 응집을 억제하므로, 프리온 질환의 예방 또는 치료를 위한 약제로서 유용하게 사용될 수 있다.

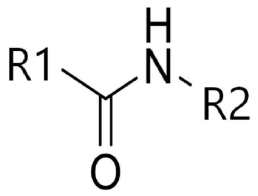
[0155] 본 발명에 따른 약학적 조성물은, 조성물 총 중량에 대하여 상기 세미카바자이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 0.1 내지 50 중량%로 포함할 수 있다.

[0156] 본 발명에 따른 세미카바자이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 사용량은 환자의 나이, 성별, 체중에 따라 달라질 수 있으나, 0.001 내지 100 mg/kg, 바람직하게는 0.01 내지 10 mg/kg의 양을 일일 1회 내지 수회 투여할 수 있다. 또한 세미카바자이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여량은 투여경로, 질병의 정도, 성별, 체중, 나이 등에 따라서 증감될 수 있다. 따라서, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0157] 상기 약학조성물은소, 돼지, 말, 양 등의 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내(intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0159] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 신규 화합물(이하, 화학식 1의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0160] [화학식 1]

[0161] 

[0162] 상기 화학식 1에서,

[0163] R1은 나프틸이며,

[0164] 상기 R1은 할로젠; 하이드록시; 및 탄소수 1 내지 8의 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환되고,

[0165] R2는 수소; 아미노; 하이드록시; -NHC(=S)NH-R3; 및 -NHC(=O)NH-R3으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

[0166] 상기 R3은 피리딘; 페닐; 및 탄소수 6내지 18의 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

[0167] 상기 R3은 할로젠; 아세틸; 탄소수 1 내지 8의 할로알킬; 및 탄소수 1 내지 8의 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환된다.

[0169] 본 발명의 일 구체예에서 R1은 나프틸이며,

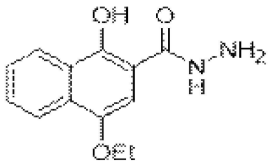
[0170] 상기 R1은 하이드록시; 및 에톡시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환되고,

[0171] R2는 수소; 아미노; 하이드록시; -NHC(=S)NH-R3; 및 -NHC(=O)NH-R3으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이며,

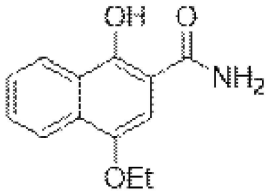
[0172] 상기 R3은 페닐이며,

[0173] 상기 R3은 클로로로 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0175] 보다 구체적으로, 본 발명에 따른 신규 화합물은 하기 화합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다:

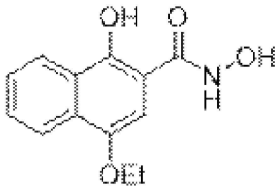
[0176] 

[0177] 4-에톡시-1-히드록시-2-나프토히드라자이드;



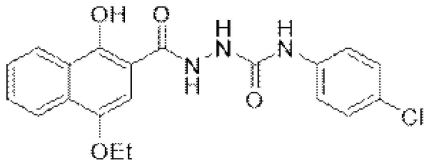
[0178]

[0179] 4-에톡시-1-히드록시-2-나프타미드;



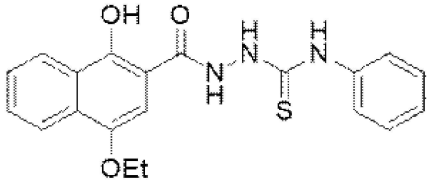
[0180]

[0181] 4-에톡시-N,1-디히드록시-2-나프타미드;



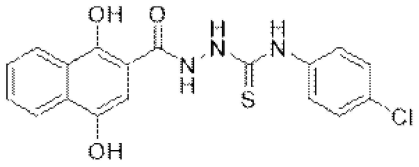
[0182]

[0183] N-(4-클로로페닐)-2-(4-에톡시-1-하이드록시-2-나프토일)히드라진-1-카르복사미드;



[0184]

[0185] 2-(4-에톡시-1-히드록시-2-나프토일)-N-페닐히드라진-1-카보티오아미드;



[0186]

[0187] N-(4-클로로페닐)-2-(1,4-디히드록시-2-나프토일)히드라진-1-카보티오아미드;

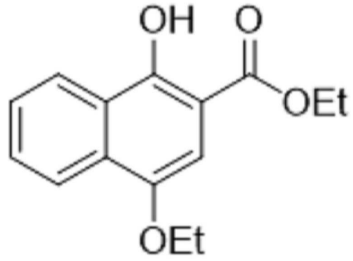
[0189] 또한, 본 발명은 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0190] 본 발명의 일 구체예에서, 하기 화학식 2의 화합물에 하기 화학식 8의 화합물을 반응시키는 것을 포함하는 하기 화학식 28 화합물의 제조 방법을 제공한다. 여기서 화학식 8의 R은 수소; 아미노; 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이다. 바람직하게는 상기 R은 수소일 수 있다.

[0191] 또한, 본 발명의 일 구체예에서, 하기 화학식 2의 화합물에 하기 화학식 8의 화합물을 반응시키는 것을 포함하는 하기 화학식 29 화합물의 제조 방법을 제공한다. 여기서 화학식 8의 R은 수소; 아미노; 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이다. 바람직하게는 상기 R은 아미노일 수 있다.

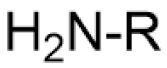
[0192] 본 발명의 일 구체예에서, 하기 화학식 2의 화합물에 하기 화학식 8의 화합물을 반응시키는 것을 포함하는 하기 화학식 30 화합물의 제조 방법을 제공한다. 여기서 화학식 8의 R은 수소; 아미노; 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이다. 바람직하게는 상기 R은 하이드록시일 수 있다.

[0193] [화학식 2]



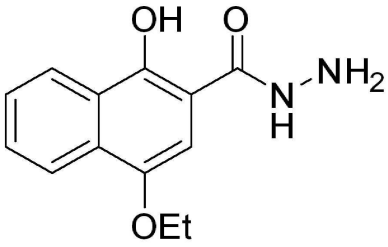
[0194]

[0195] [화학식 8]



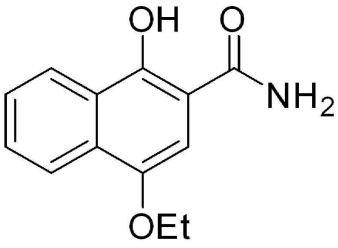
[0196]

[0197] [화학식 28]



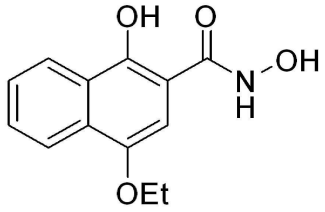
[0198]

[0199] [화학식 29]



[0200]

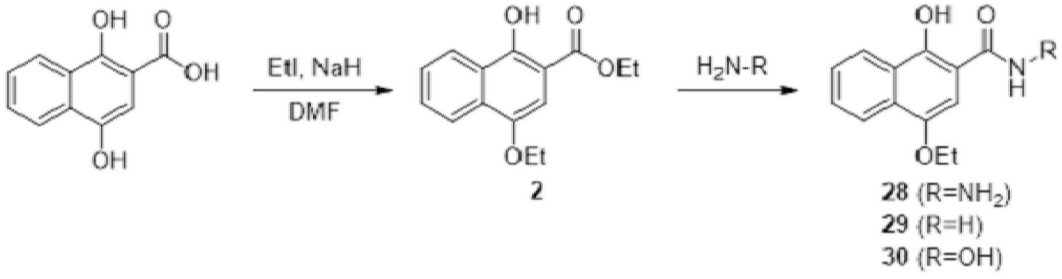
[0201] [화학식 30]



[0202]

[0203] 보다 구체적으로, 상기 화학식 28 내지 30의 화합물은 하기 반응식 1과 같은 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

[0204] [반응식 1]



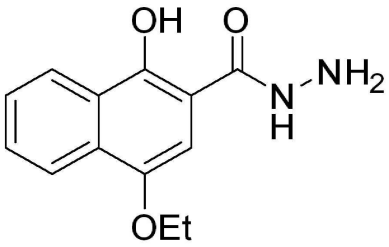
[0205]

[0206] 본 발명의 일 구체예에서, 하기 화학식 28의 화합물에 할로젠으로 치환되거나 비치환된 페닐아이소시아네이트를 반응시키는 것을 포함하는 하기 화학식 31 화합물의 제조 방법을 제공한다.

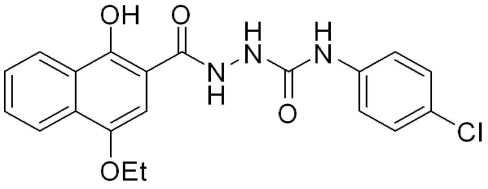
[0207] 또한, 본 발명의 일 구체예에서, 하기 화학식 28의 화합물에 할로젠으로 치환되거나 비치환된 페닐아이소시아네이트를 반응시키는 것을 포함하는 하기 화학식 32 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0208] 상기 할로젠으로 치환되거나 비치환된 페닐아이소시아네이트는 바람직하게는 4-클로로페닐 아이소시아네이트 또는 페닐 아이소티오시아네이트일 수 있다.

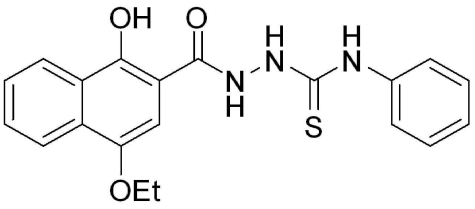
[0209] [화학식 28]

[0210] 

[0211] [화학식 31]

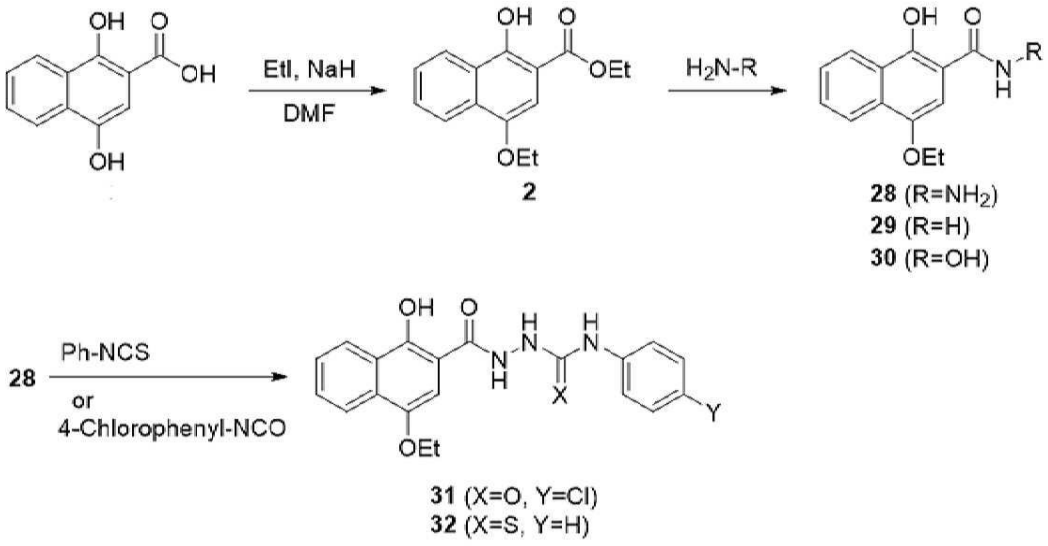
[0212] 

[0213] [화학식 32]

[0214] 

[0215] 보다 구체적으로, 상기 화학식 31 내지 32의 화합물은 하기 반응식 2와 같은 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

[0216] [반응식 2]



[0217]

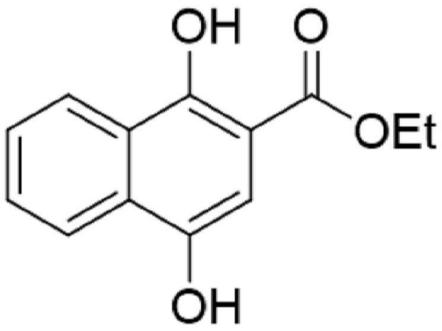
[0218] 본 발명의 일 구체예에서, 하기 화학식 3의 화합물에 벤질 브로마이드를 반응시켜 하기 화학식 4의 화합물을 제

조하고,

[0219] 하기 화학식 4의 화합물에 하이드라진 수화물(hydrazine hydrate)을 반응시켜 하기 화학식 5의 화합물을 제조하고,

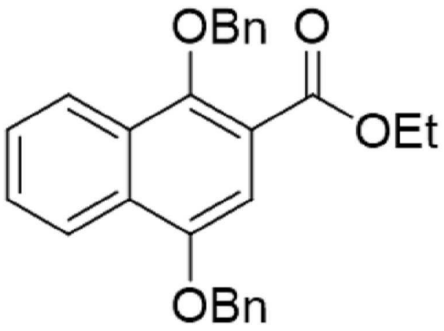
[0220] 하기 화학식 5의 화합물에 4-클로로페닐 아이소시아네이트를 반응시키는 것을 포함하는 하기 화학식 33 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0221] [화학식 3]



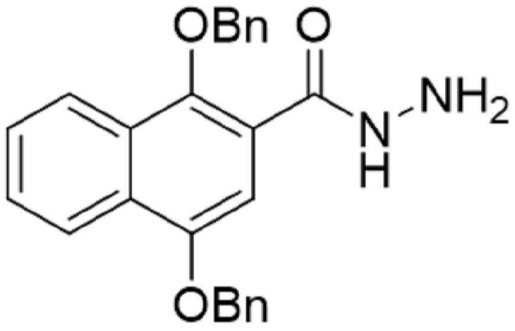
[0222]

[0223] [화학식 4]



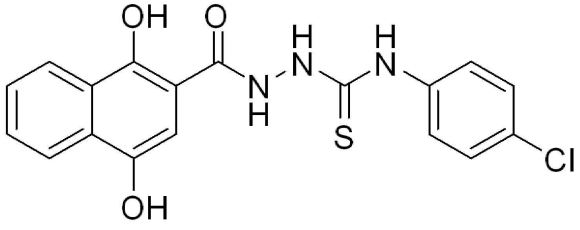
[0224]

[0225] [화학식 5]



[0226]

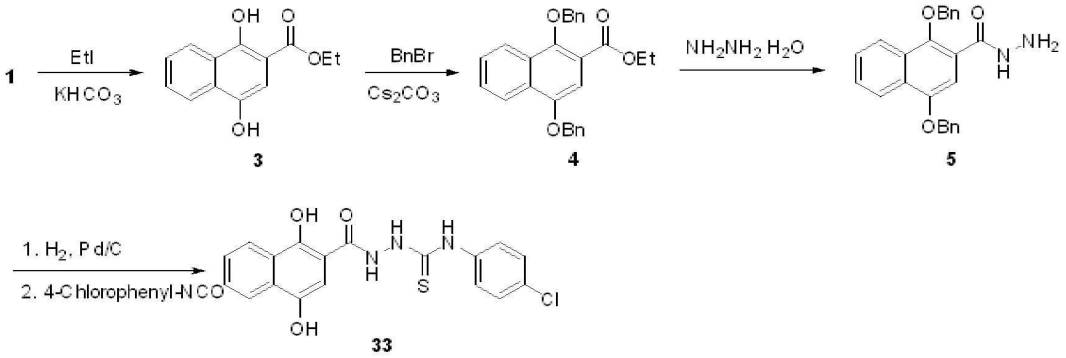
[0227] [화학식 33]



[0228]

[0229] 보다 구체적으로, 상기 화학식 33의 화합물은 하기 반응식 3과 같은 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

[0230] [반응식 3]



[0231]

[0233] 상기 반응식 1, 2, 또는 3의 화합물은 실시예 2 내지 3에 따른 제조 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0235] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0237] **실시예**

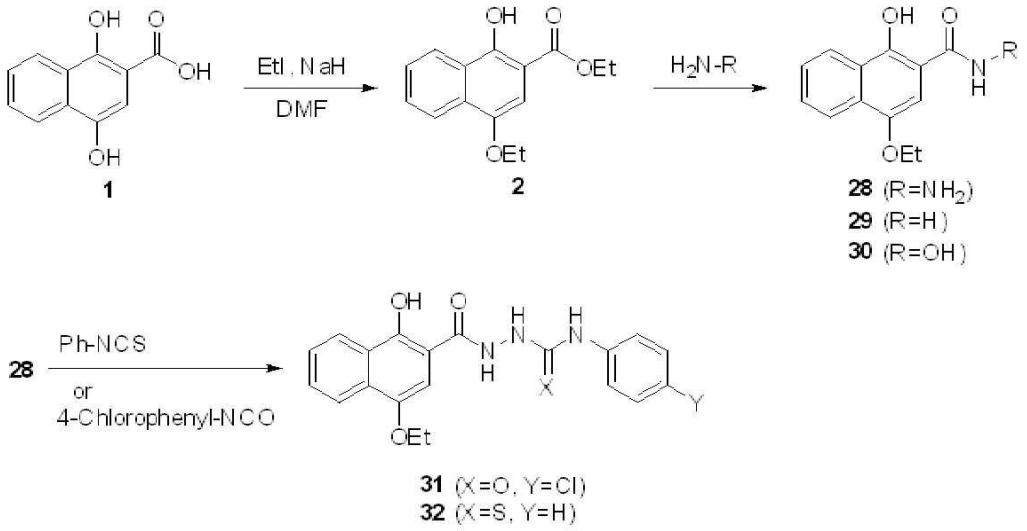
[0238] **[실시예 1] 2-아세틸-N-(3,4-디클로로페닐)히드라진-1-카보티오아미드(화합물 17)과 N-(3,4-디클로로페닐)-2-(티오펜-2-카보닐)히드라진-1-카보티오아미드(화합물 19)의 합성**

[0239] 아세토히드라자이드 또는 티오펜-2-카보히드라자이드 (1.0 mmol)를 에탄올에 녹인 후 1,2-디클로로-4-티오시아나토벤젠 (1.1 mmol)을 가하였다. 반응 혼합액을 철야 환류 교반한 후에 실온으로 냉각시킨 후 50% 정도의 용매를 감암하에서 제거하고 얻어진 잔사를 얼음에 부었다. 침천물을 여과하고 고체를 소량의 차가운 에탄올로 세척하여 각각 화합물 17과 19를 얻었다.

[0240] (화합물 17) 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.92 (s, 1H), 9.75 (d, J = 29.9 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 24.0 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

[0241] (화합물 19) 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ10.62 (s, 1H), 10.01 (s, 2H), 7.86 (t, J = 13.3 Hz, 3H), 7.55 (dt, J = 8.8, 5.4 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 4.9, 3.9 Hz, 1H).

[0243] **[실시예 2] 4-에톡시-1-히드록시-2-나프토히드라자이드(화합물 28), 4-에톡시-1-히드록시-2-나프타미드(화합물 29), 4-에톡시-N,1-디히드록시-2-나프타미드(화합물 30), N-(4-클로로페닐)-2-(4-에톡시-1-하이드록시-2-나프토일)히드라진-1-카르복사미드(화합물 31), 및 2-(4-에톡시-1-히드록시-2-나프토일)-N-페닐히드라진-1-카보티오아미드(화합물 32)의 합성**



[0244]

[0246] **[실시예 2-1] 에틸 4-에톡시-1-히드록시-2-나프토에이트 (화합물 2)**

[0247] 1,4-디히드록시-2-나프토산 1 (3.00 g, 14.20 mmol), DMF (25 mL) 용액에 NaH (1.1 g, 29.40 mmol)를 0℃에서 가했다. 혼합물을 1시간 교반 후 EtI (2.4 mL, 29.4 mmol)를 0℃에서 가했다. 이후 혼합물을 상온에서 22시간 교반 하였다. 반응 혼합물에 1 N HCl 수용액을 넣어 pH를 7로 맞춘 후 CH_2Cl_2 (100 mL)로 희석하고 유기층을 물 (50 mL×3), brine으로 세척하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조하고 감압 농축하였다. 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피(flash column chromatography)로 정제하여 화합물 2 (2.38 g, 62%)를 밝은 노란색 고체로 얻었다.

[0248] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 8.3, 0.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm; MS (ESI) m/z 261.0 $[M+H]^{+.}$

[0250] **[실시예 2-2] 4-에톡시-1-히드록시-2-나프토히드라자이드 (화합물 28)**

[0251] 화합물 2 (300 mg, 1.15 mmol), EtOH (16 ml) 용액에 하이드라진 수화물 (6.48 mL, 104.02 mmol)를 가했다. 이후 혼합물을 환류 하에 교반 하였다. 17시간 30분 후에 반응 혼합물을 상온으로 식히고 EtOAc (35 mL)로 희석하고 유기층을 물 (35 mL×3), brine으로 세척하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조하고 감압 농축하였다. 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피(flash column chromatography)로 정제하여 화합물 28 (241 mg, 85%)를 밝은 갈색 고체로 얻었다.

[0252] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.92 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.27 - 8.19 (m, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 1H), 7.61 (dddd, J = 22.7, 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm; MS (ESI) m/z 247.0 $[M+H]^+$.

[0254] **[실시예 2-3] 4-에톡시-1-히드록시-2-나프타마이드 (화합물 29)**

[0255] 화합물 2 (91 mg, 0.35 mmol), EtOH (0.5 ml) 용액에 암모늄 히드록사이드 (3.0 mL, 175 mmol)를 가했다. 이후 혼합물을 50 °C에서 교반 하였다. 20시간 후에 반응 혼합물을 상온으로 식히고 물 (30 mL)로 희석하고 EtOAc (30 mL×4)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고 감압 농축하였다. 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피(flash column chromatography)로 정제하여 화합물 29 (42 mg, 52%)를 흰색 고체로 얻었다.

[0256] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.42 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.63 (dt, J = 14.9, 7.0 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 4.19 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm; MS (ESI) m/z 232.2 $[M+H]^+$.

[0258] **[실시예 2-4] 4-에톡시-N,1-디히드록시-2-나프타미드 (화합물 30)**

[0259] 히드록시 아민 염산염 (67 mg, 0.96 mmol), NaOH (69 mg, 1.73 mmol), H_2O (0.55 mL) 용액에 화합물 2 (100 mg, 0.38 mmol), 다이옥세인 (1 ml)용액을 드롭와이즈(dropwise) 하였다. 이후 혼합물을 65 °C에서 교반 하였다. 20시간 후에 반응 혼합물을 상온으로 식히고 0.1 N HCl 수용액을 넣어 pH를 7로 맞춘 후 EtOAc (20 mL)로 희석하고 물 (20 mL×5)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고 감압 농축하였다. 잔사를 Prep TLC 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 30 (23 mg, 28%)를 흰색 고체로 얻었다.

[0260] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.75 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.29 - 8.17 (m, 1H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (dtd, J = 16.3, 6.9, 1.3 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 4.15 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 6.9 Hz, 3H) ppm; MS (ESI) m/z 248.04 $[M+H]^+$.

[0262] **[실시예 2-5] N-(4-클로로페닐)-2-(4-에톡시-1-히드록시-2-나프토일)히드라진-1-카르복사마이드 (화합물 31)**

[0263] 화합물 28 (50 mg, 0.20 mmol), EtOH (10 mL) 용액에 4-클로로페닐 아이소시아네이트(77 mg, 0.50 mmol), TEA (60 μL, 0.43 mmol)를 가했다. 이후 혼합물을 75 °C에서 교반 하였다. 4시간 후에 반응 혼합물을 상온으로 식히고 반응 혼합물을 EtOAc (25 mL)로 희석하고 brine (35 mL×3)로 세척하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조하고 감압 농축하였다. 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 31을 (46 mg, 58%) 갈색 고체로 얻었다.

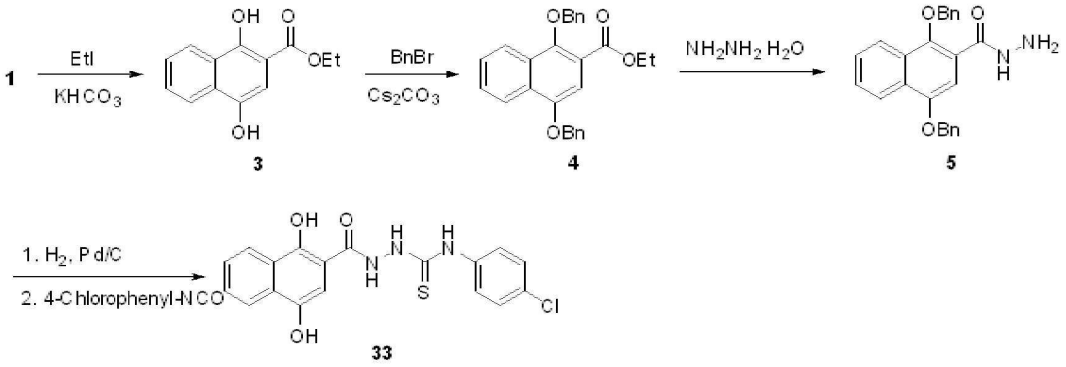
[0264] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.44 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.39 - 7.27 (m, 3H), 4.21 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.48 (t, J = 6.9 Hz, 3H) ppm; MS (ESI) m/z 399.9 $[M+H]^+$.

[0266] **[실시예 2-6] 2-(4-에톡시-1-히드록시-2-나프토일)-N-페닐히드라진-1-카보티오아미드 (화합물 32)**

[0267] 화합물 28 (30 mg, 0.12 mmol), EtOH (3.5 ml) 용액에 페닐 아이소티오시아네이트(22 μL, 0.18 mmol), TEA (17 μL, 0.12 mmol)를 가했다. 이후 혼합물을 50 °C에서 교반 하였다. 30분 후에 반응 혼합물을 상온으로 식히고 침전물을 여과(filtration) 후 필터케이크(filter cake)를 냉각(ice-colded) EtOH로 세척하여 화합물 32 (35 mg, 75%)를 흰색 고체로 얻었다.

[0268] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.35 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 9.93 (d, J = 54.1 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 14.7, 7.0 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 30.1, 22.7 Hz, 5H), 7.19 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.50 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm; MS (ESI) m/z 382.6 $[M+H]^+$.

[0270] **[실시예 3] N-(4-클로로페닐)-2-(1,4-디히드록시-2-나프토일)히드라진-1-카보티오아미드(화합물 33)의 합성**



[0271]

[0273] **[실시예 3-1] 에틸 1,4-디히드록시-2-나프토에이트 (화합물 3)**

[0274] 화합물 1 (500 mg, 2.45 mmol), DMF (12 mL) 용액에 $KHCO_3$ (221 mg, 2.21 mmol)를 0 °C에서 가했다. 혼합물을 2시간 교반 후 EtI (0.22 mL, 2.70 mmol)를 상온에서 가했다. 이후 혼합물을 상온에서 20시간 교반 하였다. 반응 혼합물을 물 (40 mL)로 희석하고 EtOAc (40 mL×2)로 추출하였다. 추출한 유기층을 물 (40 mL×3)로 세척하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조하고 감압 농축하였다. 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 3 (412 mg, 72%)를 진한 노란색 고체로 얻었다.

[0275] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.43 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.27 (ddd, J = 8.3, 1.3, 0.7 Hz, 1H), 8.13 (ddd, J = 8.4, 1.2, 0.7 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm; MS (ESI) m/z 233.1 $[M+H]^+$.

[0277] **[실시예 3-2] 에틸 1,4-비스(벤질옥시)-2-나프토에이트 (화합물 4)**

[0278] 화합물 3 (70 mg, 0.30 mmol), THF (1.6 mL) / DMF (1.2 mL) (4 : 3) 용액에 Cs_2CO_3 (489 mg, 1.5 mmol)를 가했다. 혼합물을 1시간 교반 후 벤질 브로마이드(82 μL, 2.30 mmol)를 가했다. 이후 혼합물을 상온에서 2시간 교반 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (25 mL)로 희석하고 포화 NH_4Cl 수용액 (25 mL×2), 물 (25 mL×3), brine으로 세척하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조하고 감압 농축하였다. 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 4 (94 mg, 77%)를 노란색 고체로 얻었다.

[0279] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 - 8.31 (m, 1H), 8.24 - 8.19 (m, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 6H), 7.47 - 7.34 (m, 6H), 7.31 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm; MS (ESI) m/z 413.2 $[M+H]^+$.

[0281] **[실시예 3-3] 1,4-비스(벤질옥시)-2-나프토히드라자이드 (화합물 5)**

[0282] 화합물 4 (376 mg, 0.91 mmol), EtOH (11 ml) 용액에 하이드라진 수화물 (5.1 mL, 81.97 mmol)를 가했다. 이후 혼합물을 70 °C에서 교반 하였다. 6시간 후에 반응 혼합물을 상온으로 식히고 침전물을 여과 후 필터케이크를 냉각 EtOH로 세척하여 화합물 5 (276 mg, 76%)를 흰색 고체로 얻었다.

[0283] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (s, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 7.72 - 7.53 (m, 6H), 7.52 - 7.35 (m, 6H), 7.15 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.59 (d, J = 4.0 Hz, 2H) ppm; MS (ESI) m/z 399.2 $[M+H]^+$.

[0285] **[실시예 3-4] N-(4-클로로페닐)-2-(1,4-디히드록시-2-나프토일)히드라진-1-카보티오아미드 (화합물 33)**

[0286] 화합물 5 (90 mg, 0.26 mmol), MeOH (5 mL) 용액에 Pd/C (Palladium on Carbon) (25 mg, 0.26 mmol)을 가했다. 이후 혼합물을 상온에서 교반 하였다. 14시간 후에 반응 혼합물을 셀라이트 패드(celite pad)로 여과하고 여과수(filtrate)를 감압 농축 하였다. 반응 혼합물을 EtOH (2.5 mL) 에 녹인 후 4-클로로페닐 아이소티오시아네이트(52 mg, 0.39 mmol)를 가했다. 이후 혼합물을 50 °C에서 교반 하였다. 1 시간 후에 반응 혼합물을 상온으로 식히고 EtOAc (15 mL)로 희석하고 brine (15 mL×3)으로 세척하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조하고 감압 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 33을 갈색 고체로 얻었다.

[0287] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.01 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.96 (d, J = 19.0 Hz, 2H), 9.65 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 45.0, 26.2, 13.2 Hz, 4H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H); MS (ESI) m/z 388.2 $[M+H]^+$.

[0289] **[실시예 4] 단백질 응집체 형성 실험(protein aggregate formation assay, PAFA)**

[0290] **[실시예 4-1] 프리온 단백질 형성 억제 활성 측정**

[0291] 재조합 단백질을 이용한 화합물 스크리닝을 위하여 96웰 플랫 바텀 블랙 플레이트(96-well flat bottom black plate) (Costar, Germany)에 최종 PAFA 반응액의 양이 웰당 200 uL 일 때, 재조합 PrP를 100 ug/mL 농도로 넣은후 구아니딘 ㅇ여염산(guanidine hydrochloride)를 400 mM 농도로 넣고 5분간 변성을 유도하였다. 최종 PAFA 반응액의 양이 200 uL일 때 스크리닝 대상 화합물과 티오플라빈 T 를 각각 100 uM과 10 uM 농도로 맞추어 첨가한 뒤, PBS를 넣어 최종 반응 볼륨 200 uL으로 만든 후, 마이크로플레이트 필름 (USA scientific, USA)으로 봉인하고, 형광 리더(fluorescence reader) (Tecan, USA)를 이용해 37도로 60 시간 동안 360 rpm으로 오비탈 쉐이킹(orbital shaking)시키며 여기(excitation) 파장 444 nm, 방출(emission) 파장 485 nm로 하여 5분마다 형광 값을 측정하였다. 응집체 저해 활성이 높을수록 응집체 형성 횟수가 감소한다. 실험 결과는 하기 표 3에 나타나 있다.

표 1

[0292]

화합물 번호	활성 범위
1	D
2	E
3	D
4	D
5	E
6	D
7	E
8	D
9	D
10	D
11	A
12	C
13	A
14	D
15	D
16	E
17	D
18	D
19	D
20	C
21	D
22	E
23	D

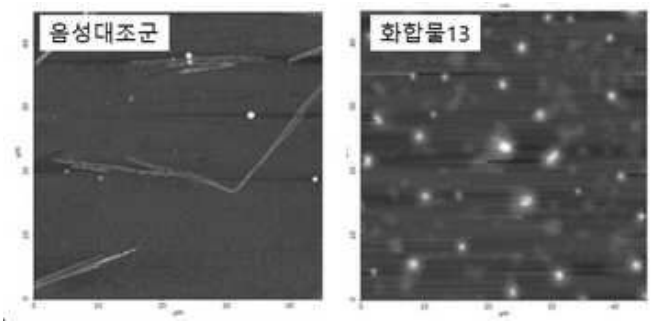
24	C
25	C
26	D
27	C
28	A
29	C
30	C
31	A
32	A
33	A
34	A
대조군 (DMSO)	E

[0293] 상기 표 3은 실시예 5-1의 실험 방법에 따라 재조합 생쥐 PrPc를 이용한 프리온 응집체 형성 저해 활성 시험 (Prion Aggregate Formation Assay, PAFA) 에 관한 것이다. 화합물 농도 = 100 uM, Control = DMSO 처치군이며, 총 9회 실험에서 각 화합물 처치군에서 프리온 응집체가 형성된 횟수를 나타낸다. 응집체 저해 활성이 높을수록 응집체 형성 횟수가 감소한다. (활성 범위: (A) 1회 이하 응집체 형성; (B) 2~3회 응집체 형성; (C) 4~5회 응집체 형성; (D) 6~7회 응집체 형성; (E) 8회 이상 응집체 형성)

[0294] **[실시예 4-2] PAFA 실험 결과물의 PrP 아밀로이드 구조**

[0295] PAFA 결과물을 4℃에서 1시간 동안 130,000 xg 로 원심분리하여 상층액을 모두 제거한 뒤, 10 mM Tris (pH 7.4) 200 μL 를 넣고 10분간 130,000 xg 로 원심분리하는 방식으로 2번 세척 하였다. 세척 이후 증류수로 PAFA 반응에 넣은 재조합 PrP 기준 10 % (w/v) 로 희석하고 10μL 를 커버 글라스에 올리고 37℃ 에서 16시간 이상 건조하여 AFM (원자힘 현미경)시료를 제조하였다. AFM (XE-100, Park's system, Korea) 의 헤드 모드를 C-AFM 으로 설정하고 스캔 사이즈를 x축과 y 축 모두 45μm 로 설정하여 촬영하였다. 본 실험에서는 AFM 을 이용하여 운반체(vehicle)가 처리된 음성대조군과 화합물 13(N-(4-클로로페닐)-2-(4-에톡시-1-하이드록시-2-나프토일)히드라진-1-카보티오아미드)을 처리한 PAFA 결과물의 PrP 아밀로이드 구조의 유무를 확인하였다.

[0296] 그 결과, 운반체(DMSO)를 처리한 음성대조군에 비해 화합물 13을 처리한 PAFA 실험 결과물의 PrP 아밀로이드 구조가 더 적게 관찰됨을 확인할 수 있다. **(도 1)**

도면

도면1