



등록특허 10-2365059



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년02월18일
(11) 등록번호 10-2365059
(24) 등록일자 2022년02월15일

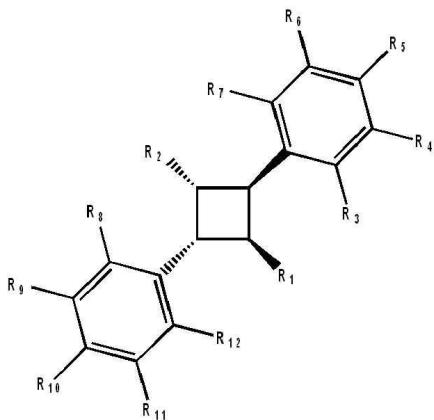
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 69/753 (2006.01) *A61K 31/167* (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01) *A61K 31/35* (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07C 69/753 (2013.01)
A61K 31/167 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7028746
- (22) 출원일자(국제) 2017년03월10일
심사청구일자 2020년03월03일
- (85) 번역문제출일자 2018년10월04일
- (65) 공개번호 10-2018-0120230
- (43) 공개일자 2018년11월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/021711
- (87) 국제공개번호 WO 2017/156354
국제공개일자 2017년09월14일
- (30) 우선권주장
62/307,262 2016년03월11일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
WO2014015276 A1*
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,
Vol.20, pp.2920-2923, 2010*
Tetrahedron Letters, Vol.31, pp.4159-4162,
1990*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
더 리서치 파운데이션 포 더 스테이트 유니버시티
오브 뉴욕
미국 뉴욕 13902-6000 빙엄턴 피오박스 6000
- (72) 발명자
오지마 이와오
미국, 뉴욕 11777, 뉴욕, 포트 제퍼슨, 41 로슬린
코트
도이치 데일
미국, 뉴욕 11790, 뉴욕, 스토니 브룩, 21 스토니
브룩 애비뉴
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 김예훈

(54) 발명의 명칭 α -트리실산 유도체 및 이의 약제학적 조성물**(57) 요약**

본 발명은 화합물, 및 지방산 결합 단백질 (FABP)을 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 FABP의 활성을 저해하는 방법을 제공하고, 상기 화합물은 하기 구조를 갖는다:



(52) CPC특허분류

A61K 31/216 (2013.01)

A61K 31/35 (2013.01)

A61K 31/4192 (2013.01)

(72) 발명자

카크조차 마틴

미국, 11746, 뉴욕, 덕스 힐즈, 16 번햄 레인

후 콩젠

미국, 뉴욕 11777, 뉴욕, 포트 제퍼슨, 아파트
비8, 150 노스 컨트리 로드

통 시몬

미국, 뉴욕 11020, 뉴욕, 그레이트 넥, 71 호레이
스 할딩 블러바드

엘름스 매튜

미국, 뉴욕 11794-5215, 뉴욕, 유니버시티 스토니
브룩, 스토니 브룩, 320 라이프 사이언시즈 빌딩
내

얀 수

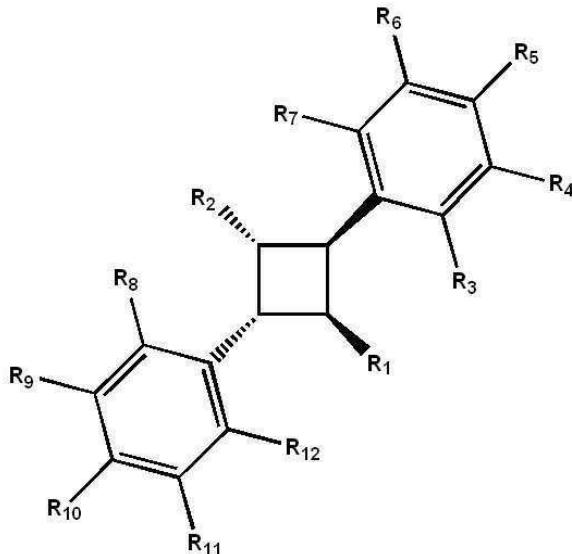
미국, 뉴욕 11790-3400, 스토니 브룩, 104 케미스
트리, 100 니콜스 로드, 서니 스토니 브룩, 디파트
먼트 오브 케미스트리 내

명세서

청구범위

청구항 1

하기 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 라세메이트, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



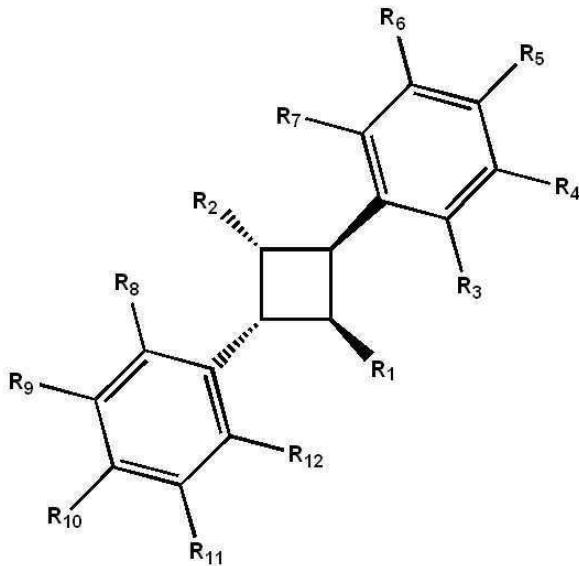
여기서 R_1 또는 R_2 중 하나는 $-C(=O)OH$ 이고, R_1 또는 R_2 중 다른 하나는 $-C(=O)OR_{13}$ 또는 $-C(=O)O-$ 알킬- R_{14} 이고, 여기서 R_{13} 은 사이클로알킬 또는 아릴이고, R_{14} 는 CF_3 또는 아릴이며;

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} 및 R_{12} 는 각각 독립적으로 H , $-OR_{15}$ 또는 할로겐이고, 여기서 R_{15} 는 H 또는 C_{1-10} 알킬이며,

여기서 R_1 또는 R_2 중 하나가 $-C(=O)OH$ 이고 R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} 및 R_{12} 가 각각 H 인 경우, R_1 또는 R_2 중 다른 하나는 $-C(=O)OR_{13}$ (여기서 R_{13} 은 1-나프탈렌 또는 2-나프탈렌임) 또는 $-C(=O)O-$ 알킬- R_{14} (여기서 알킬은 분지된 C_2 알킬이고 R_{14} 는 폐닐임)가 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 라세메이트, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



여기서 R_1 또는 R_2 중 하나는 $-C(=O)OH$ 이고, R_1 또는 R_2 중 다른 하나는 $-C(=O)OR_{13}$ 또는 $-C(=O)O-$ 알킬- R_{14} 이고, 여기서 R_{13} 은 사이클로알킬 또는 아릴이며, R_{14} 는 아릴이며;

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} 및 R_{12} 는 각각 독립적으로 H , $-OR_{15}$ 또는 할로겐이고, 여기서 R_{15} 는 C_{1-10} 알킬이며,

여기서 R_1 또는 R_2 중 하나가 $-C(=O)OH$ 이고 R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} 및 R_{12} 가 각각 H 인 경우, R_1 또는 R_2 중 다른 하나는 $-C(=O)OR_{13}$ (여기서 R_{13} 은 1-나프탈렌 또는 2-나프탈렌임) 또는 $-C(=O)O-$ 알킬- R_{14} (여기서 알킬은 분자된 C_2 알킬이고 R_{14} 는 페닐임)가 아닌 경우, R_1 또는 R_2 중 하나가 $-C(=O)OH$ 이고 R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} 및 R_{12} 가 각각 H 인 경우, R_1 또는 R_2 중 다른 하나가 $-C(=O)OR_{13}$ (여기서 R_{13} 은 톨릴, 1-나프탈렌 또는 2-나프탈렌임) 또는 $-C(=O)O-$ 알킬- R_{14} (여기서 알킬은 분자된 C_2 알킬이고 R_{14} 는 페닐임)가 아닌 것인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R_1 또는 R_2 중 하나가 $-C(=O)OH$ 이고 R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} 및 R_{12} 가 각각 H 인 경우, R_1 또는 R_2 중 다른 하나가 $-C(=O)OR_{13}$ (여기서 R_{13} 은 톨릴, 1-나프탈렌 또는 2-나프탈렌임) 또는 $-C(=O)O-$ 알킬- R_{14} (여기서 알킬은 분자된 C_2 알킬이고 R_{14} 는 페닐임)가 아닌 것인, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

R_1 또는 R_2 중 하나가 $-C(=O)OH$ 이고 R_1 또는 R_2 중 다른 하나가 $-C(=O)OR_{13}$ (여기서 R_{13} 은 1-나프탈렌 또는 2-나프탈렌임)인 경우, R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} 및 R_{12} 중 하나가 $-H$ 가 아니거나;

R_1 또는 R_2 중 하나가 $-C(=O)OH$ 이고 R_1 또는 R_2 중 다른 하나가 $-C(=O)OR_{13}$ (여기서 R_{13} 은 1-나프탈렌 또는 2-나프탈렌임)인 경우, R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} 및 R_{12} 중 2개가 $-H$ 가 아니거나; 또는

R_1 또는 R_2 중 하나가 $-C(=O)OH$ 이고 R_1 또는 R_2 중 다른 하나가 $-C(=O)OR_{13}$ (여기서 R_{13} 은 1-나프탈렌 또는 2-나프탈렌임)인 경우, R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} 및 R_{12} 중 4개가 $-H$ 가 아닌 것인, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

R_1 또는 R_2 중 하나가 $-C(=O)OR_{13}$ 이고, 여기서 R_{13} 은 사이클로알킬 또는 아릴이며, R_1 또는 R_2 중 다른 하나가 $-C(=O)OH$ 이거나; 또는

R_1 또는 R_2 중 하나가 $-C(=O)O-$ 알킬- R_{14} 이고, 여기서 R_{14} 는 CF_3 , 사이클로알킬 또는 아릴이며, R_1 또는 R_2 중 다른

하나가 $-C(=O)OH$ 인 것인, 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서,

아릴이 치환된 아릴이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴이 할로겐, $-OH$, 헤테로아릴, C_2-C_6 알키닐, $-O(알킬)$, 아미드, 아릴 또는 히드록시아릴로 치환되거나; 또는

사이클로알킬이 치환된 사이클로알킬이고, 여기서 사이클로알킬이 페닐 또는 용합된 벤조 그룹으로 치환되는 것인, 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서,

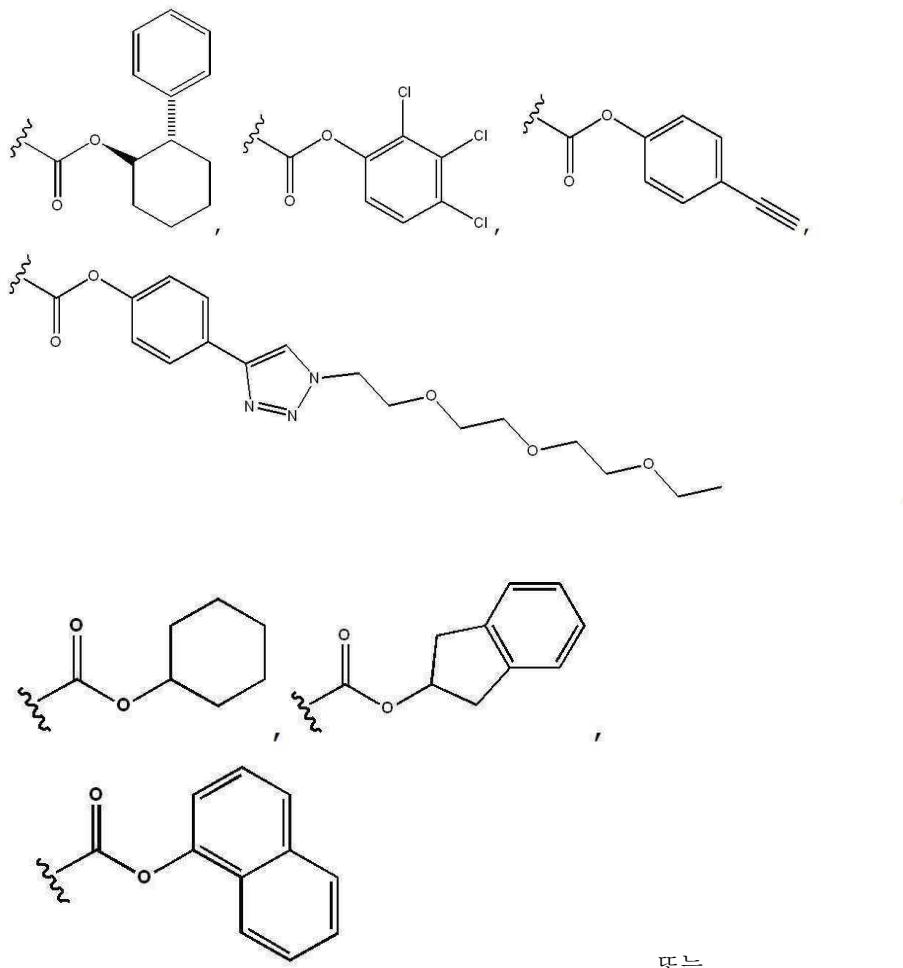
아릴이 F , Cl , Br , $-OH$, I , $-NHC(O)CH_3$, 트리아졸릴, C_2 알키닐, 페닐, o -히드록시페닐 또는 $-OCH_3$ 로 치환되거나; 또는

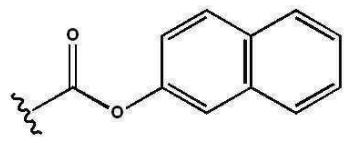
헤테로아릴이 F , Cl , Br , $-OH$, I , $-NHC(O)CH_3$, 트리아졸릴, C_2 알키닐, 페닐, o -히드록시페닐 또는 $-OCH_3$ 로 치환되는 것인, 화합물.

청구항 8

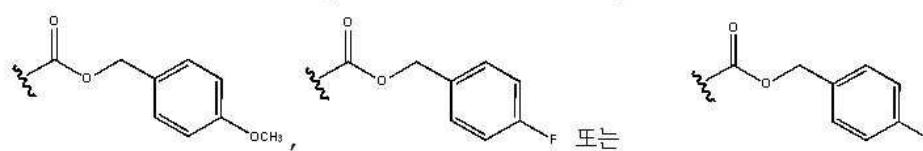
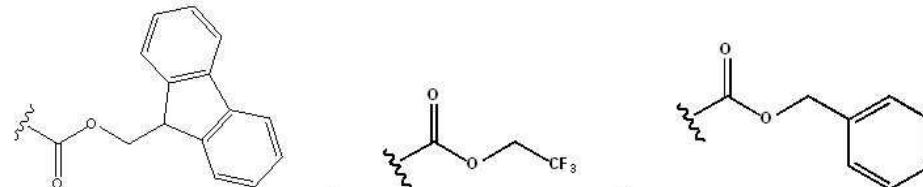
제1항에 있어서,

R_1 또는 R_2 중 하나가

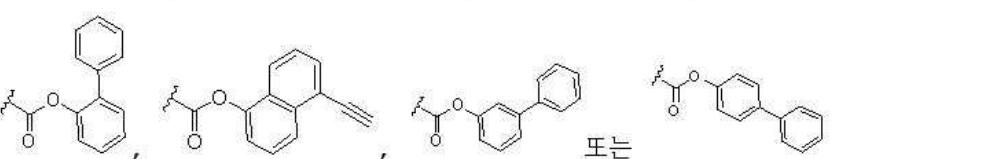
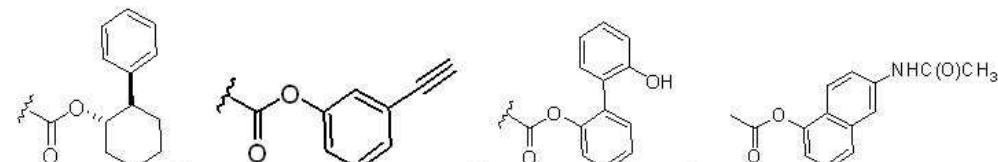




이 고,

R₁ 또는 R₂ 중 다른 하나가 -C(=O)OH이거나; 또는R₁ 또는 R₂ 중 하나가

이 고,

R₁ 또는 R₂ 중 다른 하나가 -C(=O)OH이거나; 또는R₁ 또는 R₂ 중 하나가

이 고,

R₁ 또는 R₂ 중 다른 하나가 -C(=O)OH인, 화합물.**청구항 9**

제1항에 있어서,

R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ 및 R₁₂ 중 하나가 -H가 아니거나;R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ 및 R₁₂ 중 2개가 -H가 아니거나; 또는R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ 및 R₁₂ 중 4개가 -H가 아닌 것인, 화합물.**청구항 10**

제1항에 있어서,

R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₁ 및 R₁₂가 각각 -H이고, R₅ 및 R₁₀이 각각 할로겐 또는 -OR₁₅이며, 여기서 R₁₅가 -H 또는 C₁₋₁₀ 알킬이거나; 또는

R_4 , R_5 , R_6 , R_9 , R_{10} 및 R_{11} 이 각각 $-H$ 이고, R_3 및 R_{12} 가 각각 $-H$, 할로겐 또는 $-OR_{15}$ 이고, R_7 및 R_8 이 각각 할로겐 또는 $-OR_{15}$ 이며, 여기서 R_{15} 가 $-H$ 또는 C_{1-10} 알킬이거나; 또는

R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 및 R_{12} 가 각각 $-H$ 이고, R_5 , R_6 , R_{10} 및 R_{11} 이 각각 할로겐 또는 $-OR_{15}$ 이며, 여기서 R_{15} 가 $-H$ 또는 C_{1-10} 알킬이거나; 또는

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_8 , R_9 , R_{10} 및 R_{1a} 가 각각 $-H$ 이고, R_7 및 R_{12} 가 각각 NO_2 인 것인, 화합물.

청구항 11

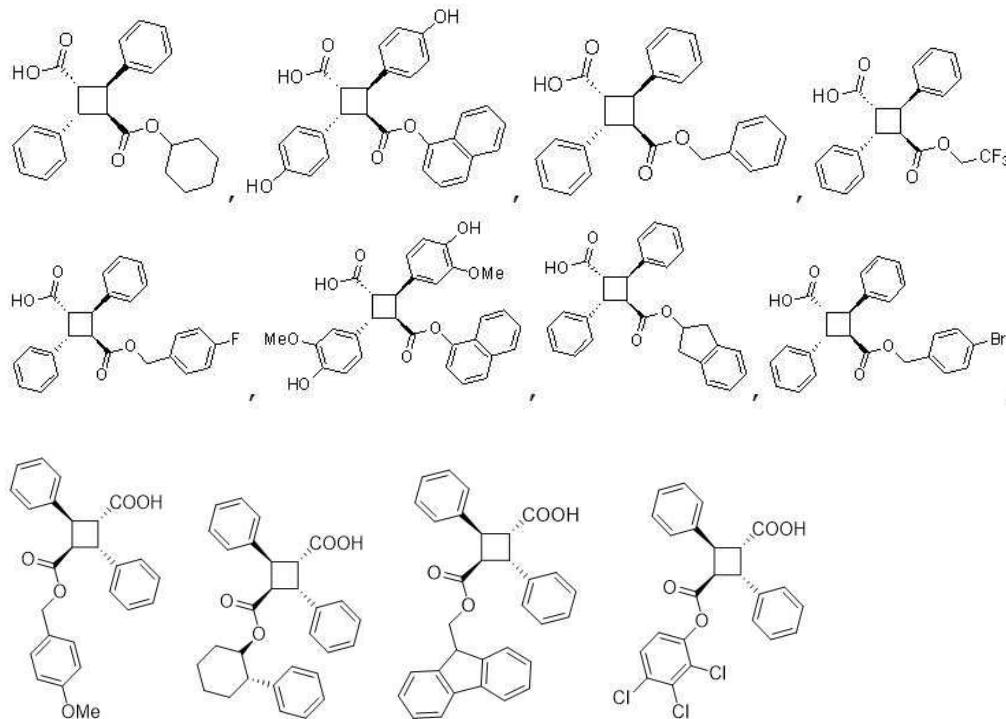
제1항에 있어서,

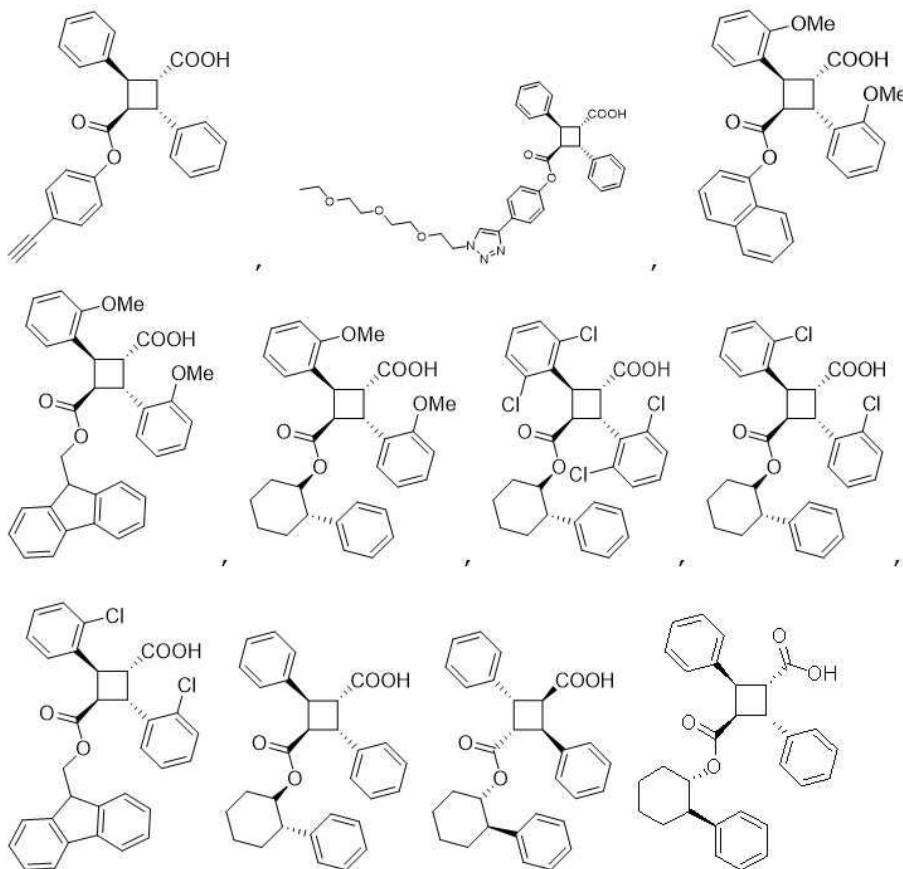
R_1 또는 R_2 중 하나가 $-C(=O)OH$ 이고, R_1 또는 R_2 중 다른 하나가 $-C(=O)OR_{13}$ 또는 $-C(=O)O-$ 알킬- R_{14} 이며, 여기서 R_{13} 사이클로알킬 또는 아릴이고, R_{14} 가 CF_3 또는 아릴이고;

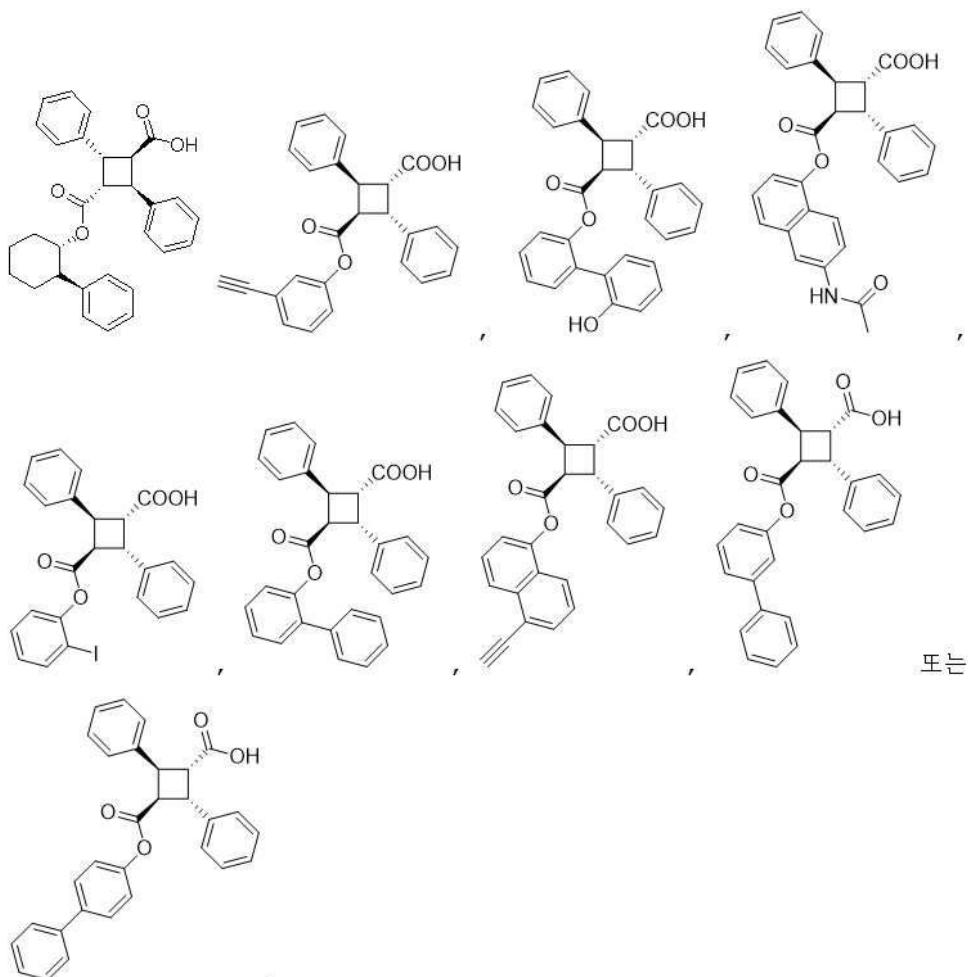
R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} 및 R_{12} 가 각각 독립적으로 H 또는 $-OR_{15}$ 이고, 여기서 R_{15} 가 H 또는 C_{1-10} 알킬인 것인, 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 라세메이트, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:





**청구항 13**

제1항에 있어서, 화합물이 (S,S) 거울상이성질체 또는 (R,R) 거울상이성질체인, 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 약물 중독, 우울증, 강박 행동, 운동 장애, 통증, 신경병증성 통증 또는 염증성 통증 치료용 약학적 조성물; 또는

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 약물 중독, 우울증, 강박 행동, 운동 장애, 통증, 신경병증성 통증 또는 염증성 통증 치료용 약학적 조성물로서, 조성물이 (S,S) 거울상이성질체로 농축된 거울상이성질체의 혼합물 또는 (R,R) 거울상이성질체로 농축된 거울상이성질체의 혼합물을 포함하는 것인, 약학적 조성물.

청구항 15

지방산 결합 단백질 (FABP)을 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 FABP의 활성을 저해하는 방법; 또는

지방산 결합 단백질 (FABP)을 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 FABP의 활성을 저해하는 방법으로서, 화합물이 FABP에 대한 FABP 리간드의 결합을 저해하는 것인, 방법.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 출원은 2016년 3월 11일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/307,262호의 우선권을 주장하며, 이의 내용은 참조로서 본원에 포함된다.
- [0002] 본 출원 전체에서, 특정 공개물은 팔호 안에 표시된다. 이들 공개물에 대한 전체 인용은 청구범위 바로 앞에서 확인할 수 있다. 이들 공개물의 개시 내용은 본 발명이 관련된 분야의 수준을 보다 완전하게 설명하기 위해 본 출원에 참조로서 포함된다.
- [0003] 본 발명은 국립보건원 (National Institutes of Health)에 의해 수여된 보조금 번호 DA032232, DA026953, 및 DA016419에 따른 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에 대해 특정 권리를 갖는다.

배경 기술

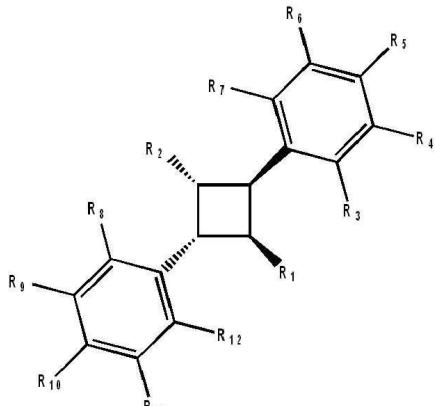
- [0004] 수불용성으로 인해 지질은 이들을 세포를 통해 운반하기 위해 다양한 지방산 결합 단백질 (FABP) 샤페론 또는 운반체를 요구한다 (Furuhashi, M et al. 2008). FABP는 소포체 상의 세포 내부에 위치하는 효소인, 지방산 아미드 히드롤라제 (FAAH)에 의한 아난다미드 (anandamide) 불활성화 경로의 일부이다. 엔도칸나비노이드 아난다미드 (endocannabinoid anandamide) (아라키도노일 에탄올아미드 또는 AEA)는 FABP에 의한 세포 흡수 및 FAAH에 의한 에탄올아민 및 아라키돈산으로의 후속 가수분해를 통해 불활성화되는 하전되지 않은 신경조절지질이다.
- [0005] 아난다미드와 같은 칸나비노이드는 중추신경계 (CNS)에 광범위한 효과를 나타내고, 예를 들어, 운동, 기억, 통각, 내분비 조절, 온도 조절, 감각 지각, 인지 기능 및 기분에 영향을 미친다. 유사하게, 유전적 및 약리학적 연구는 신경조절인자 냉출, 운동 학습, 시냅스 가소성, 식욕 및 통증 감각을 비롯한 다양한 생리학적 과정에서 엔도칸나비노이드 신호전달에 대한 광범위한 역할을 규명하였다. 아난다미드는 CNS 내에서 칸나비노이드 수용체 (CB-1 및 CB-2)에 결합하고 활성화시킴으로써 대부분의 약리학적 효과를 생산한다. FABP의 억제에 의해 유발되는 세포 외 아난다미드의 증가는 신경성 및 염증성 통증의 경감을 초래하는 칸나비노이드 수용체 타입 1 (CB-1) 경로의 활성화를 유발한다.
- [0006] 최근에, 아난다미드 (엔도칸나비노이드)는 세포 내 전달체로서 FABP5 (E-FABP) 및 FABP7 (B-FABP)와 같은 FABP를 사용하는 것으로 나타났다 (Kaczocha, M. et al. 2009). 각각의 억제제가 아난다미드의 가수분해 및 이의 세포 내로의 흡수를 감소시켜 세포 외 아난다미드의 수준을 높이기 때문에, FABP는 FAAH와 유사한 약물 표적이다 (도 1) (Howlett, A.C. et al. 2011; Kaczocha, M. et al. 2012; Ahn, K. et al. 2009). 몇 가지 특정 FABP 억제제가 설명되었다. 대사 중후군 및 죽상경화증에 미치는 보호 효과에 중요한, BMS309403과 같은 FABP4를 위해 특별히 고안된 것들이 존재한다 (Barf, T. et al. 2009; Sulsky, R. et al. 2007). BMS309403은 또한 추정의 아난다미드 막투과 전달체를 억제하도록 원래 설계된 다른 억제제와 마찬가지로, 아난다미드를 운반하는, FABP5 및 FABP7과 같은 다른 FABP에도 결합한다 (Kaczocha, M. et al. 2012).

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물,
- [0008] 또는 이의 거울상이성질체 또는 라세메이트;

[0009] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0010]

여기서

[0012]

R₁ 또는 R₂의 하나는 -C(=O)OH이고 R₁ 또는 R₂의 다른 하나는 -C(=O)OR₁₃ 또는 -C(=O)O-알킬-R₁₄이고,

[0013]

여기서

[0014]

R₁₃은 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

[0015]

R₁₄는 CF₃, 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴 또는 헤�테로아릴이고;

[0016]

R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ 및 R₁₂는 각각 독립적으로 H-OR₁₅ 또는 할로겐이고,

[0017]

여기서 R₁₅는 H, C₁₋₁₀ 알킬, C₂₋₁₀ 알케닐, C₂₋₁₀ 알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴이고,

[0018]

여기서 R₁ 또는 R₂의 하나가 -C(=O)OH이고 R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ 및 R₁₂가 각각 H인 경우, 그러면 R₁ 또는 R₂의 다른 하나는 -C(=O)OR₁₃ (여기서 R₁₃은 1-나프탈렌 또는 2-나프탈렌임) 또는 -C(=O)O-알킬-R₁₄ (여기서 알킬은 분자된 C₂ 알킬이고 R₁₄는 폐닐임)이 아니다.

도면의 간단한 설명

[0019]

도 1: 아난다미드 불활성화 및 FABP 약물 표적을 입증하는 모식도. 아난다미드는 확산에 의해 막을 가로지르지만 FAAH에 의한 분해를 위해 세포질을 통해 소포체로 수송하기 위해서는 FABP가 필요하다. FABP 억제제는 분해를 위해 AEA가 FAAH에 전달되어 수용체에서 AEA 수준의 증가를 초래하는 것을 방지한다.

도 2: 기저선, 프로인트 완전 보조제 (Freund's complete adjuvant) (CFA), 비히클, 화합물 A, 화합물 B, 화합물 C, 및 화합물 D의 잠복기 (초)를 입증하는 막대 그래프; 및 화합물 B 및 화합물 A의 화합물 ($\mu\text{g/mL}$). 화합물 A는 화합물 3을 지칭하고, 화합물 3의 메틸 에스테르이고, 화합물 C는 화합물 3a를 지칭하고, 화합물 D는 화합물 4a를 지칭한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

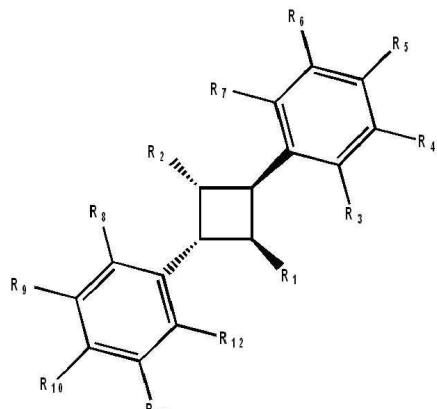
[0020]

본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물,

[0021]

또는 이의 겨울상이성질체 또는 라세메이트;

[0022] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 제공한다:



[0023]

[0024] 여기서

[0025]

R_1 또는 R_2 의 하나는 $-C(=O)OH$ 이고 R_1 또는 R_2 의 다른 하나는 $-C(=O)OR_{13}$ 또는 $-C(=O)O-$ 알킬- R_{14} 이고,

[0026]

여기서

[0027]

R_{13} 은 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

[0028]

R_{14} 는 CF_3 , 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0029]

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} 및 R_{12} 는 각각 독립적으로 H $-OR_{15}$ 또는 할로겐이고,

[0030]

여기서 R_{15} 는 H , C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴이고,

[0031]

여기서 R_1 또는 R_2 의 하나가 $-C(=O)OH$ 이고 R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} 및 R_{12} 가 각각 H 인 경우, 그러면 R_1 또는 R_2 의 다른 하나는 $-C(=O)OR_{13}$ (여기서 R_{13} 은 1-나프탈렌 또는 2-나프탈렌임) 또는 $-C(=O)O-$ 알킬- R_{14} (여기서 알킬은 분자된 C_2 알킬이고 R_{14} 는 폐닐임)이 아니다.

[0032]

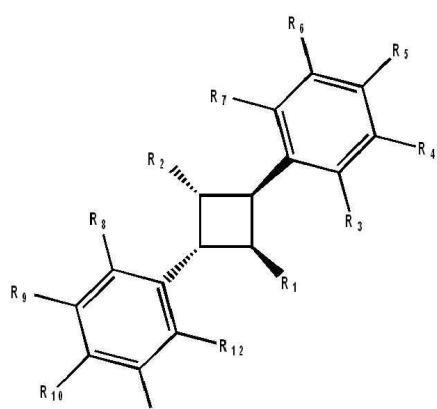
본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물,

[0033]

또는 이의 거울상이성질체 또는 라세메이트;

[0034]

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0035]

[0036] 여기서

[0037]

R_1 또는 R_2 의 하나는 $-C(=O)OH$ 이고 R_1 또는 R_2 의 다른 하나는 $-C(=O)OR_{13}$ 또는 $-C(=O)O-$ 알킬- R_{14} 이고,

[0038]

여기서

[0039]

R_{13} 은 사이클로알킬, 아릴 또는 헤�테로아릴이고,

- [0040] R_{14} 는 CF_3 , 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0041] $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ 및 R_{12} 는 각각 독립적으로 H - OR_{15} 또는 할로겐이고,
- [0042] 여기서 R_{15} 는 H , C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 아릴, 또는 헤�테로아릴이고,
- [0043] 여기서 R_1 또는 R_2 의 하나가 $-C(=O)OH$ 이고 $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ 및 R_{12} 가 각각 H 인 경우, 그러면 R_1 또는 R_2 의 다른 하나는 $-C(=O)OR_{13}$ (여기서 R_{13} 은 1-나프탈렌 또는 2-나프탈렌임) 또는 $-C(=O)O-$ 알킬- R_{14} (여기서 알킬은 분지된 C_2 알킬이고 R_{14} 는 폐닐임)이 아니다.
- [0044] 일부 구현예에서, R_1 또는 R_2 의 하나가 $-C(=O)OH$ 이고 $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ 및 R_{12} 가 각각 H 인 경우, 그러면 R_1 또는 R_2 의 다른 하나는 $-C(=O)OR_{13}$ (여기서 R_{13} 은 툴릴, 1-나프탈렌 또는 2-나프탈렌임) 또는 $-C(=O)O-$ 알킬- R_{14} (여기서 알킬은 분지된 C_2 알킬이고 R_{14} 는 폐닐임)이 아닌 화합물이다.
- [0045] 일부 구현예에서, R_1 또는 R_2 의 하나가 $-C(=O)OH$ 이고 R_1 또는 R_2 의 다른 하나가 $-C(=O)OR_{13}$ (여기서 R_{13} 은 1-나프탈렌 또는 2-나프탈렌임)인 경우, 그러면 $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ 및 R_{12} 중 하나는 $-H$ 가 아닌 화합물이다.
- [0046] 일부 구현예에서, R_1 또는 R_2 의 하나가 $-C(=O)OH$ 이고 R_1 또는 R_2 의 다른 하나가 $-C(=O)OR_{13}$ (여기서 R_{13} 은 1-나프탈렌 또는 2-나프탈렌임)인 경우, 그러면 $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ 및 R_{12} 중 2개는 $-H$ 가 아닌 화합물이다.
- [0047] 일부 구현예에서, R_1 또는 R_2 의 하나가 $-C(=O)OH$ 이고 R_1 또는 R_2 의 다른 하나가 $-C(=O)OR_{13}$ (여기서 R_{13} 은 1-나프탈렌 또는 2-나프탈렌임)인 경우, 그러면 $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ 및 R_{12} 중 4개가 $-H$ 가 아닌 화합물이다.
- [0048] 일부 구현예에서,
- [0049] R_1 또는 R_2 의 하나는 $-C(=O)R_{13}O$ 고,
- [0050] 여기서 R_{13} 은 사이클로알킬, 아릴 또는 헤�테로아릴이고;
- [0051] R_1 또는 R_2 의 다른 하나는 $-C(=O)OH$ 인 화합물이다.
- [0052] 일부 구현예에서,
- [0053] R_1 또는 R_2 의 하나는 $-C(=O)O-$ 알킬- $R_{14}O$ 고,
- [0054] 여기서 R_{14} 는 CF_3 , 사이클로알킬, 아릴 또는 헤�테로아릴이고;
- [0055] R_1 또는 R_2 의 다른 하나는 $-C(=O)OH$ 인 화합물이다.
- [0056] 일부 구현예에서,
- [0057] R_1 또는 R_2 의 하나는 $-C(=O)O-(C_{1-6}$ 알킬)- $R_{14}O$ 고,
- [0058] 여기서 R_{14} 는 CF_3 , 사이클로알킬, 아릴 또는 헤�테로아릴이고;
- [0059] R_1 또는 R_2 의 다른 하나는 $-C(=O)OH$ 인 화합물이다.
- [0060] 일부 구현예에서,
- [0061] R_1 또는 R_2 의 하나는 $-C(=O)O-CH_3-R_{14}O$ 고,
- [0062] 여기서 R_{14} 는 CF_3 , 사이클로알킬, 아릴 또는 헤�테로아릴이고;

[0063] R_1 또는 R_2 의 다른 하나는 $-C(=O)OH$ 인 화합물이다.

[0064] 일부 구현예에서, 아릴이 치환된 아릴인 화합물이다.

[0065] 일부 구현예에서, 아릴이 할로겐, $-OH$, 헤테로아릴, C_2-C_6 알키닐 또는 $-O$ (알킬)로 치환되는 화합물이다.

[0066] 일부 구현예에서, 아릴이 아미드, 아릴 또는 히드록시아릴로 치환되는 화합물이다.

[0067] 일부 구현예에서, 아릴이 F , Cl , Br , $-OH$, 트리아졸릴, C_2 알키닐 또는 $-OCH_3$ 로 치환되는 화합물이다.

[0068] 일부 구현예에서, 아릴이 F , Cl , Br , $-OH$, I , $-NHC(O)CH_3$, 트리아졸릴, C_2 알키닐, 폐닐, o -히드록시페닐 또는 $-OCH_3$ 로 치환되는 화합물이다.

[0069] 일부 구현예에서, 헤테로아릴이 치환된 헤�테로아릴인 화합물이다.

[0070] 일부 구현예에서, 헤�테로아릴이 할로겐, $-OH$, 헤�테로아릴, C_2-C_6 알키닐 또는 $-O$ (알킬)로 치환되는 화합물이다.

[0071] 일부 구현예에서, 헤�테로아릴이 아미드, 아릴 또는 히드록시아릴로 치환되는 화합물이다.

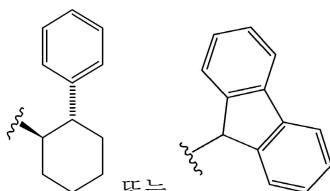
[0072] 일부 구현예에서, 헤�테로아릴이 F , Cl , Br , $-OH$, 트리아졸릴, C_2 알키닐 또는 $-OCH_3$ 로 치환되는 화합물이다.

[0073] 일부 구현예에서, 헤�테로아릴이 F , Cl , Br , $-OH$, I , $-NHC(O)CH_3$, 트리아졸릴, C_2 알키닐, 폐닐, o -히드록시페닐 또는 $-OCH_3$ 로 치환되는 화합물이다.

[0074] 일부 구현예에서, 사이클로알킬이 치환된 사이클로알킬인 화합물이다.

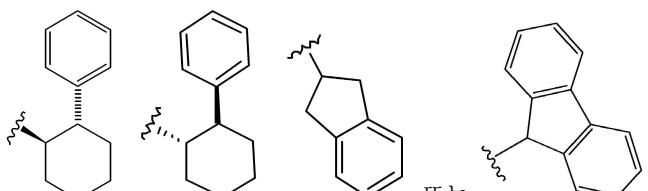
[0075] 일부 구현예에서, 사이클로알킬이 폐닐 또는 융합된 벤조 그룹으로 치환되는 화합물이다.

[0076] 일부 구현예에서, 사이클로알킬이 하기인 화합물이다:



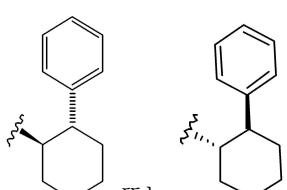
[0077]

일부 구현예에서, 사이클로알킬인 하기인 화합물이다:



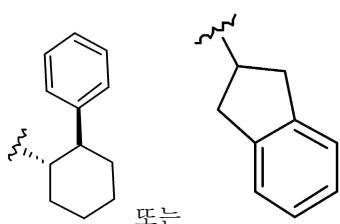
[0079]

일부 구현예에서, 사이클로알킬인 하기인 화합물이다:



[0081]

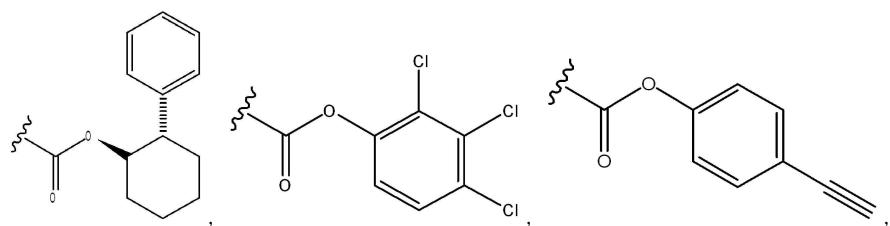
일부 구현예에서, 사이클로알킬인 하기인 화합물이다:



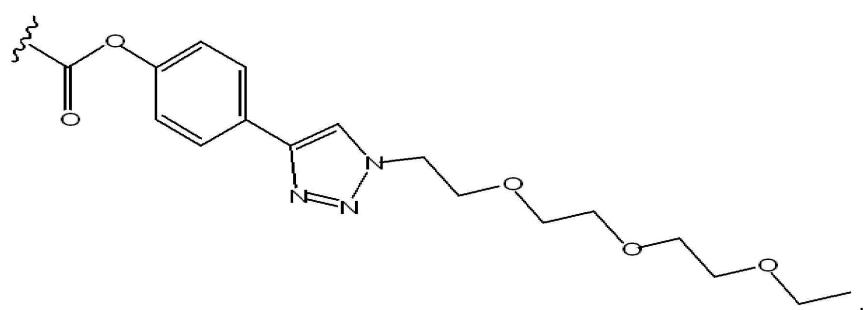
[0083]

일부 구현예에서,

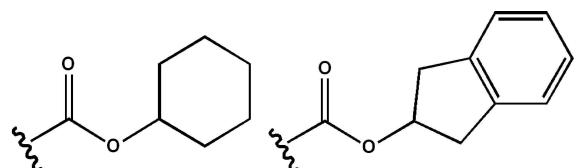
[0084]

 R_1 또는 R_2 의 하나는

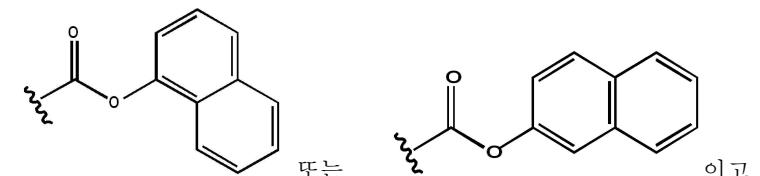
[0086]



[0087]



[0088]



[0089]

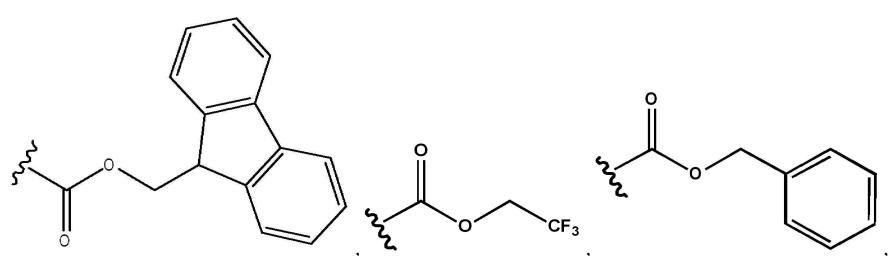
o]고,

[0090]

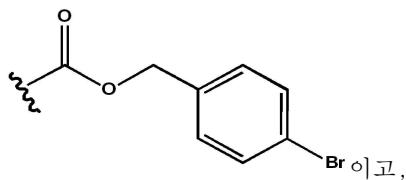
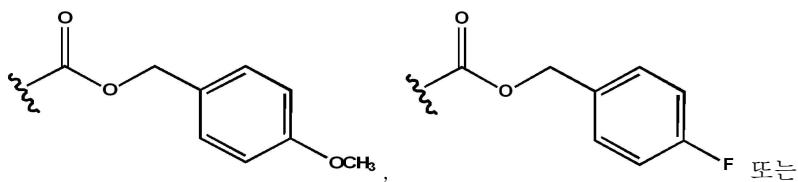
 R_1 또는 R_2 의 다른 하나는 $-C(=O)OH$ 인 화합물이다.

일부 구현예에서,

[0091]

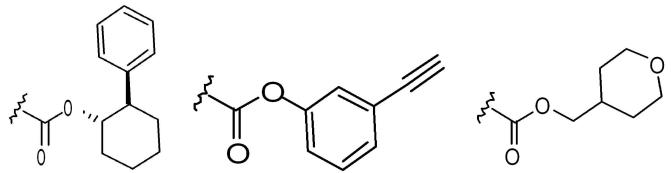
 R_1 또는 R_2 의 하나는

[0093]

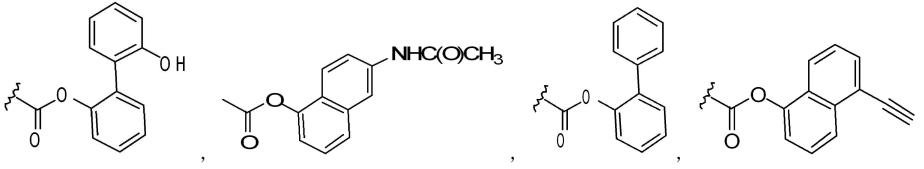


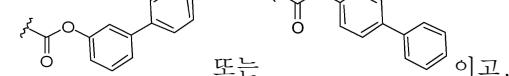
[0096] R_1 또는 R_2 의 다른 하나는 $-C(=O)OH$ 인 화합물이다.

[0097] 일부 구현예에서,



R_1 또는 R_2 의 하나는



[0100] 

[0101] R_1 또는 R_2 의 다른 하나는 $-C(=O)OH$ 인 화합물이다.

[0102] 일부 구현예에서, R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} 및 R_{12} 가 각각 독립적으로 $-H$, 할로겐 또는 $-OR_{15}$ 이고,

[0103] 여기서 R_{15} 가 $-H$ 또는 C_{1-10} 알킬인 화합물이다.

[0104] 일부 구현예에서, R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} 및 R_{12} 가 각각 독립적으로 $-H$, F , Cl , Br 또는 $-OR_{15}$ 이고,

[0105] 여기서 R_{15} 가 $-H$ 또는 C_{1-6} 알킬인 화합물이다.

[0106] 일부 구현예에서, R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} 및 R_{12} 가 각각 독립적으로 $-H$, Cl 또는 $-OR_{15}$ 이고,

[0107] 여기서 R_{15} 가 $-H$ 또는 CH_3 인 화합물이다.

[0108] 일부 구현예에서, R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} 및 R_{12} 가 각각 독립적으로 $-H$ 또는 $-NO_2$ 인 화합물이다.

[0109] 일부 구현예에서, R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} 및 R_{12} 중 하나가 $-H$ 가 아닌 화합물이다.

[0110] 일부 구현예에서, R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} 및 R_{12} 중 2개가 $-H$ 가 아닌 화합물이다.

[0111] 일부 구현예에서, R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} 및 R_{12} 중 4개가 $-H$ 가 아닌 화합물이다.

[0112] 일부 구현예에서, R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{11} 및 R_{12} 가 각각 $-H$ 이고; R_5 및 R_{10} 이 각각 할로겐 또는 $-OR_{15}$ 이고,

[0113] 여기서 R_{15} 가 $-H$, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화합물이다.

- [0114] 일부 구현예에서, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₁ 및 R₁₂가 각각 -H이고; R₅ 및 R₁₀이 각각 -OR₁₅이고,
- [0115] 여기서 R₁₅가 -H 또는 C₁₋₁₀ 알킬인 화합물이다.
- [0116] 일부 구현예에서, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₁ 및 R₁₂가 각각 -H이고; R₅ 및 R₁₀이 각각 -OR₁₅이고,
- [0117] 여기서 R₁₅가 -H 또는 C₁₋₆ 알킬인 화합물이다.
- [0118] 일부 구현예에서, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₁ 및 R₁₂가 각각 -H이고; R₅ 및 R₁₀이 각각 -OR₁₅이고,
- [0119] 여기서 R₁₅가 -H 또는 CH₃인 화합물이다.
- [0120] 일부 구현예에서, R₄, R₅, R₆, R₉, R₁₀ 및 R₁₁은 각각 -H이고; R₃ 및 R₁₂가 각각 -H, 할로겐 또는 -OR₁₅이고; R₇ 및 R₈이 각각 할로겐 또는 -OR₁₅이고,
- [0121] 여기서 R₁₅가 -H, C₁₋₁₀ 알킬, C₂₋₁₀ 알케닐, C₂₋₁₀ 알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화합물이다.
- [0122] 일부 구현예에서, R₄, R₅, R₆, R₉, R₁₀ 및 R₁₁이 각각 -H이고; R₃ 및 R₁₂가 각각 -H, 할로겐 또는 -OR₁₅이고; R₇ 및 R₈이 각각 할로겐 또는 -OR₁₅이고,
- [0123] 여기서 R₁₅가 -H 또는 C₁₋₁₀ 알킬인 화합물이다.
- [0124] 일부 구현예에서, R₃, R₄, R₅, R₆, R₉, R₁₀, R₁₁ 및 R₁₂가 각각 -H이고; R₇ 및 R₈이 각각 F, Br, Cl 또는 -OR₁₅이고,
- [0125] 여기서 R₁₅가 -H 또는 C₁₋₆ 알킬인 화합물이다.
- [0126] 일부 구현예에서, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₁ 및 R₁₂가 각각 -H이고; R₅ 및 R₁₀이 각각 Cl 또는 -OR₁₅이고,
- [0127] 여기서 R₁₅가 -H 또는 CH₃인 화합물이다.
- [0128] 일부 구현예에서, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₂가 각각 -H이고; R₅, R₆, R₁₀ 및 R₁₁이 각각 할로겐 또는 -OR₁₅이고,
- [0129] 여기서 R₁₅가 -H, C₁₋₁₀ 알킬, C₂₋₁₀ 알케닐, C₂₋₁₀ 알키닐, 아릴, 또는 헤�테로아릴인 화합물이다.
- [0130] 일부 구현예에서, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₂가 각각 -H이고; R₅, R₆, R₁₀ 및 R₁₁이 각각 -OR₁₅이고,
- [0131] 여기서 R₁₅가 -H 또는 C₁₋₁₀ 알킬인 화합물이다.
- [0132] 일부 구현예에서, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₂가 각각 -H이고; R₅, R₆, R₁₀ 및 R₁₁이 각각 -OR₁₅이고,
- [0133] 여기서 R₁₅가 -H 또는 C₁₋₆ 알킬인 화합물이다.
- [0134] 일부 구현예에서, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₂가 각각 -H이고; R₅, R₆, R₁₀ 및 R₁₁이 각각 -OR₁₅이고,
- [0135] 여기서 R₁₅가 -H 또는 CH₃인 화합물이다.
- [0136] 일부 구현예에서, R₃, R₄, R₅, R₆, R₈, R₉, R₁₀ 및 R_{1a}가 각각 -H이고; R₇ 및 R₁₂가 각각 NO₂인 화합물이다.
- [0137] 일부 구현예에서,
- [0138] R₁ 또는 R₂의 하나가 -C(=O)OH이고 R₁ 또는 R₂의 다른 하나가 -C(=O)OR₁₃ 또는 -C(=O)O-알킬-R₁₄이고,
- [0139] 여기서
- [0140] R₁₃이 사이클로알킬 또는 아릴이고,
- [0141] R₁₄가 CF₃ 또는 아릴이고;
- [0142] R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ 및 R₁₂가 각각 독립적으로 H 또는 -OR₁₅이고,

[0143] 여기서 R₁₅가 H 또는 C₁₋₁₀ 알킬인

[0144] 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 라세메이트;

[0145] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

[0146] 일부 구현예에서,

[0147] R₁ 또는 R₂의 하나가 -C(=O)OH이고 R₁ 또는 R₂의 다른 하나가 -C(=O)OR₁₃ 또는 -C(=O)O-알킬-R₁₄이고,

[0148] 여기서

[0149] R₁₃이 사이클로알킬 또는 아릴이고,

[0150] R₁₄가 CF₃, 사이클로헵테로알킬 또는 아릴이고;

[0151] R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ 및 R₁₂가 각각 독립적으로 H 또는 -OR₁₅이고,

[0152] 여기서 R₁₅가 H 또는 C₁₋₁₀ 알킬인

[0153] 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 라세메이트;

[0154] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

[0155] 일부 구현예에서,

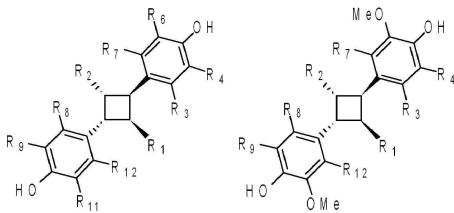
[0156] R₃이 R₈과 동일하고, R₄가 R₉와 동일하고, R₅가 R₁₀과 동일하고,

[0157] R₆이 R₁₁과 동일하고 R₇이 R₁₂와 동일한 화합물이다.

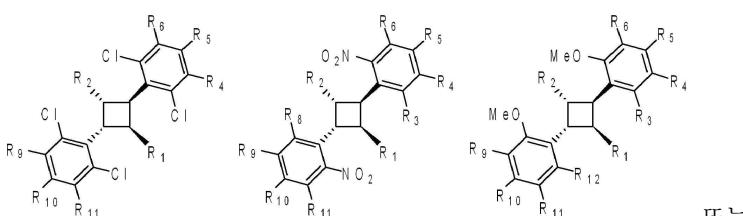
[0158] 일부 구현예에서,

[0159] R₃, R₇ 및 R₈이 R₁₂와 동일하고, R₄, R₆, 및 R₉가 R₁₁과 동일하고, R₅가 R₁₀과 동일한 화합물이다.

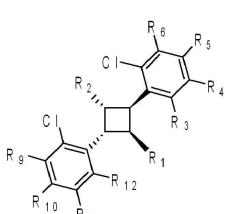
[0160] 일부 구현예에서, 하기 구조를 갖는 화합물이다:



[0161]



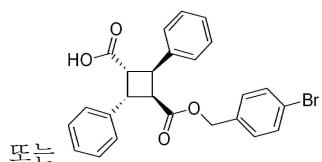
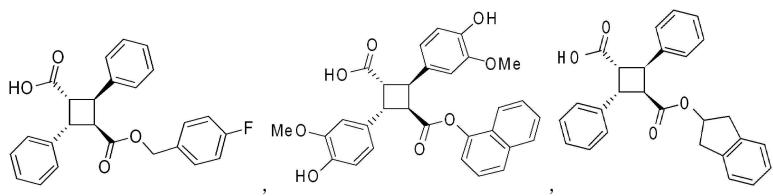
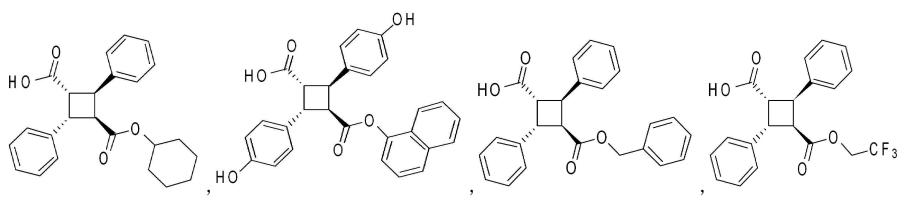
또는



[0163]

[0164] 일부 구현예에서, 하기 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 라세메이트;

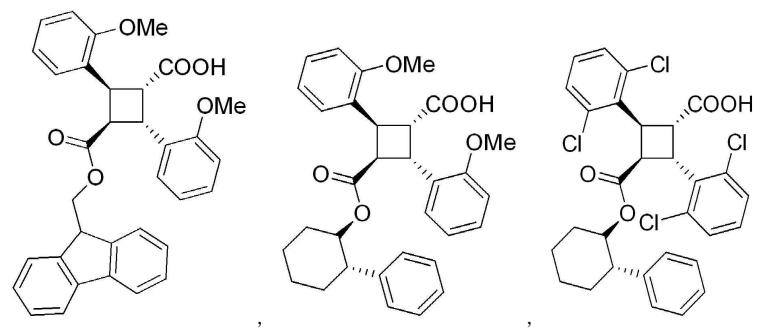
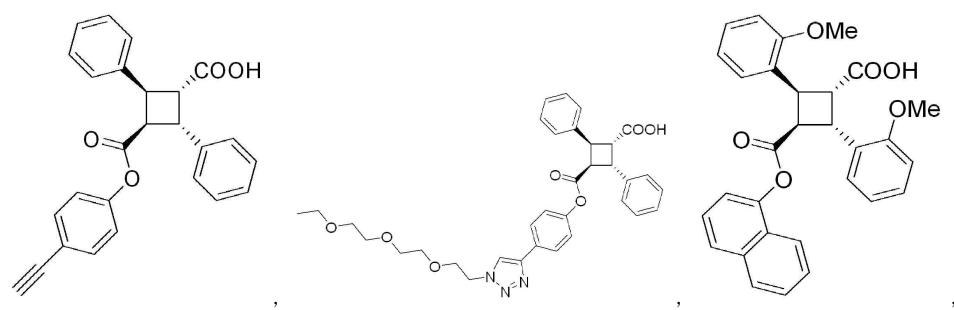
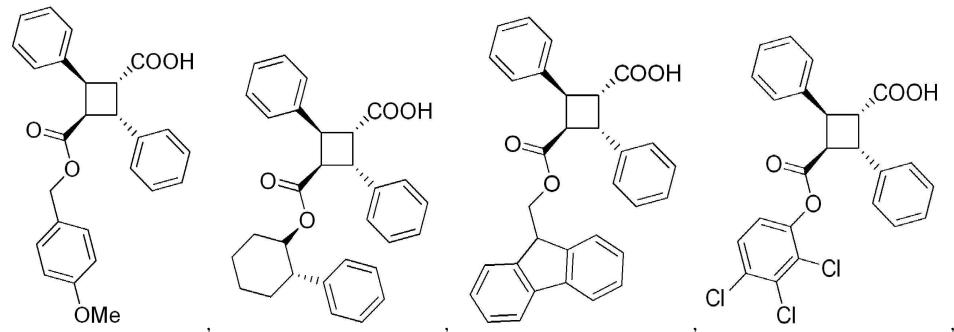
[0165] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다:

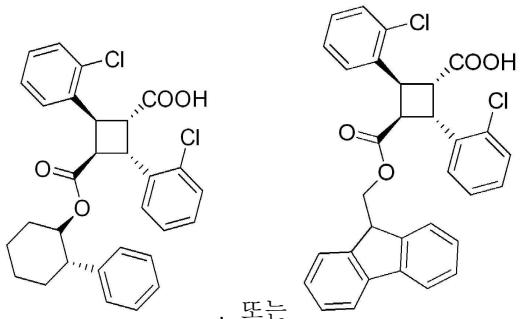


[0169] 일부 구현예에서, 하기 구조를 갖는 화합물,

[0170] 또는 이의 거울상이성질체 또는 라세메이트;

[0171] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다:





[0175]

, 또는

[0176]

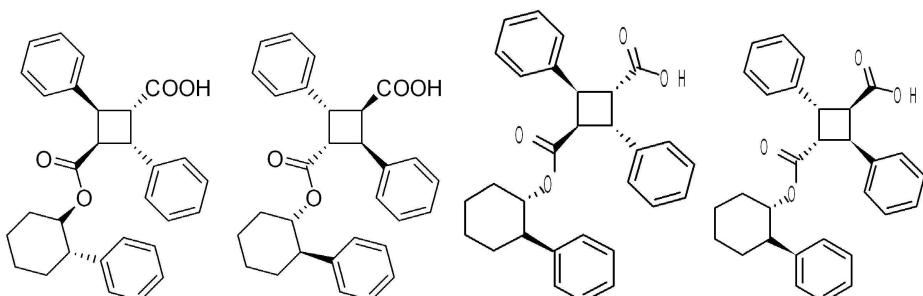
일부 구현예에서, 하기 구조를 갖는 화합물,

[0177]

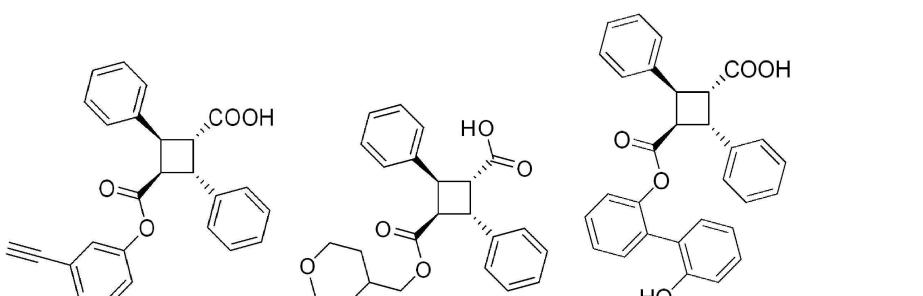
또는 이의 겨울상이성질체 또는 라세메이트;

[0178]

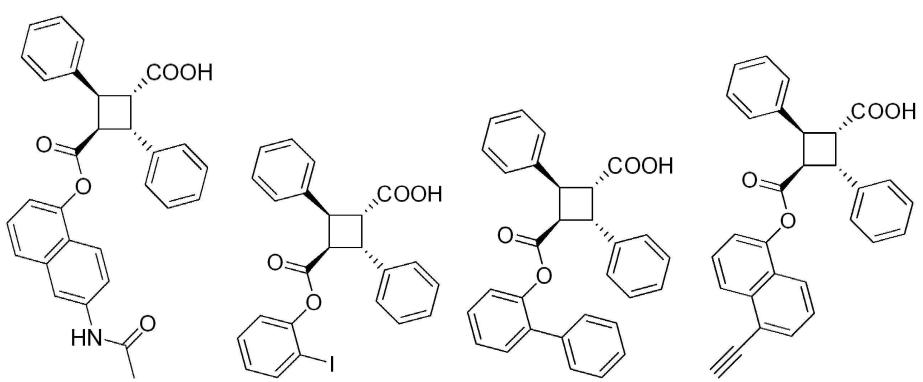
또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



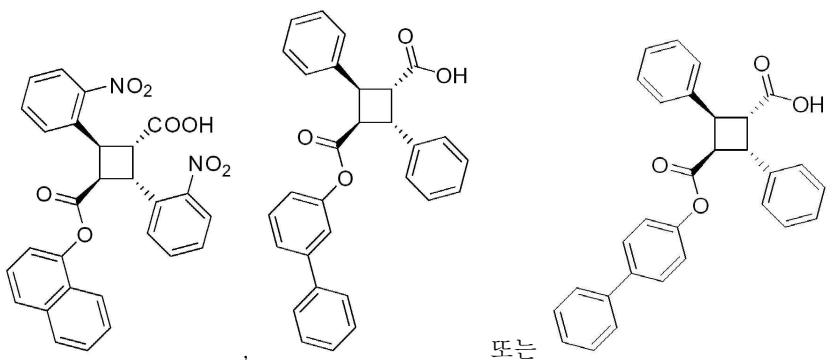
[0179]



[0180]

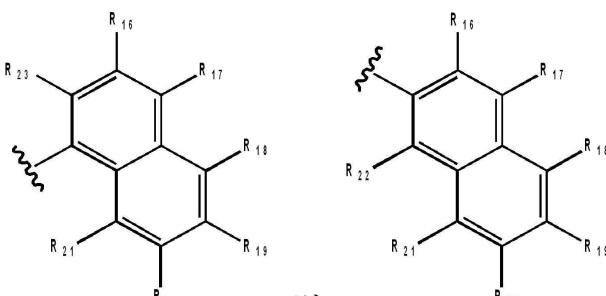


[0181]



[0183] 일부 구현예에서,

[0184] R_{13}°

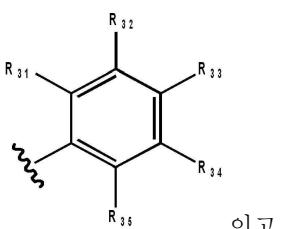


[0186] 여기서 각각의 R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} 및 R_{23}° 이 각각 독립적으로 H, 할로겐, $-NO_2$, $-CN$, $-NHR_{24}$, $-NR_{24}R_{25}$, $-SR_{27}$, $-SO_2R_{28}$, $-OR_{29}$, $-CO_2R_{30}$, CF_3 , -알킬- $NR_{24}R_{25}$, -알킬- OR_{29} , C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0187] 여기서 R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{21} , R_{27} , R_{28} , R_{29} 및 R_{30}° 이 각각 독립적으로 H, CF_3 , C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴인 화합물이다.

[0188] 일부 구현예에서,

[0189] R_{13}°

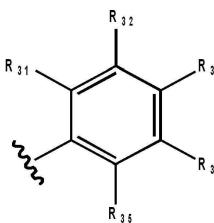


[0191] 여기서 각각의 R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} 및 R_{35} 이 각각 독립적으로 H, 할로겐, $-NO_2$, $-CN$, $-NHR_{24}$, $-NR_{24}R_{25}$, $-SR_{27}$, $-SO_2R_{28}$, $-OR_{29}$, $-CO_2R_{30}$, CF_3 , -알킬- $NR_{24}R_{25}$, -알킬- OR_{29} , C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0192] 여기서 R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{21} , R_{27} , R_{28} , R_{29} 및 R_{30}° 이 각각 독립적으로 H, CF_3 , C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴인 화합물이다.

[0193] 일부 구현예에서,

[0194] R_{14}°



[0195]

이고,

[0196] 여기서 각각의 R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} 및 R_{35} 가 각각 독립적으로 H, 할로겐, $-NO_2$, $-CN$, $-NHR_{24}$, $-NR_{24}R_{25}$, $-SR_{27}$, $-SO_2R_{28}$, $-OR_{29}$, $-CO_2R_{30}$, CF_3 , -알킬- $NR_{24}R_{25}$, -알킬- OR_{29} , C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

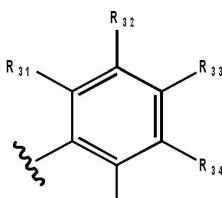
[0197]

여기서 R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{21} , R_{27} , R_{28} , R_{29} 및 R_{30} 이 각각 독립적으로 H, CF_3 , C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴인 화합물이다.

[0198]

일부 구현예에서,

[0199]

 R_{14} 가

[0200]

이고,

[0201]

여기서 각각의 R_{31} , R_{32} , R_{34} 및 R_{35} 가 각각 독립적으로 H, 할로겐, $-NO_2$, $-CN$, $-NHR_{24}$, $-NR_{24}R_{25}$, $-SR_{27}$, $-SO_2R_{28}$, $-OR_{29}$, $-CO_2R_{30}$, CF_3 , -알킬- $NR_{24}R_{25}$, -알킬- OR_{29} , C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0202]

여기서 R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{21} , R_{27} , R_{28} , R_{29} 및 R_{30} 이 각각 독립적으로 H, CF_3 , C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0203]

 R_{33} 이 할로 또는 $-OR_{29}$ 이고,

[0204]

여기서 R_{29} 가 H 또는 C_{1-10} 알킬인 화합물이다.

[0205]

일부 구현예에서, 트리아졸로는 폴리에테르로 치환된다.

[0206]

일부 구현예에서, R_{13} 은 나프틸이 아니다. 일부 구현예에서, R_{14} 는 나프틸이 아니다. 일부 구현예에서, R_{13} 및 R_{14} 는 각각 나프틸이 아니다.

[0207]

일부 구현예에서, R_{13} 은 사이클로알킬, 모노아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0208]

일부 구현예에서, R_{14} 는 CF_3 , 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬, 모노아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0209]

일부 구현예에서, R_1 또는 R_2 의 하나는 $-C(=O)O-$ 알킬- R_{14} 이고,

[0210]

여기서 R_{14} 는 CF_3 , 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, $-C(=O)O-$ 알킬- R_{14} 중의 알킬은 비분지된다.

[0211]

본 발명은 또한 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 탐체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0212]

본 발명은 또한 상기 화합물 중 어느 하나의 염을 제공한다.

[0213]

본 발명은 또한 상기 화합물 중 어느 하나의 에스테르를 제공한다.

[0214]

본 발명은 또한 상기 화합물 중 어느 하나의 거울상이성질체를 제공한다.

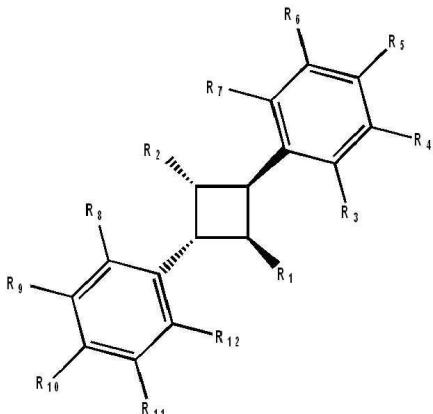
[0215] 일부 구현예에서, 본 발명은 지방산 결합 단백질 (FABP)을 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, FABP의 활성을 저해하는 방법을 제공한다.

[0216] 일부 구현예에서, 화합물이 FABP 리간드가 FABP에 결합하는 것을 저해하는 방법이다.

[0217] 일부 구현예에서, FABP 리간드가 엔도카나비노이드 리간드인 방법이다.

[0218] 일부 구현예에서, FABP 리간드가 아난다미드 (AEA) 또는 2-아라키도노일글리세롤 (2-AG)인 방법이다.

[0219] 일부 구현예에서, 지방산 결합 단백질 (FABP)을 하기 구조의 화합물, 또는 그의 겨울상이성질체 또는 라세메이트; 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 것을 포함하는, FABP의 활성을 저해하는 방법이다:



[0220]

여기서

[0221] R₁ 또는 R₂의 하나는 -C(=O)OH이고 R₁ 또는 R₂의 다른 하나는 -C(=O)OR₁₃ 또는 -C(=O)O-알킬-R₁₄이고,

[0222] 여기서

[0223] R₁₃은 H, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

[0224] R₁₄는 CF₃, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤�테로아릴이고;

[0225] R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ 및 R₁₂는 각각 독립적으로 H, 할로겐 또는 -OR₁₅이고,

[0226] 여기서 R₁₅는 H, C₁₋₁₀ 알킬, C₂₋₁₀ 알케닐, C₂₋₁₀ 알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴이다.

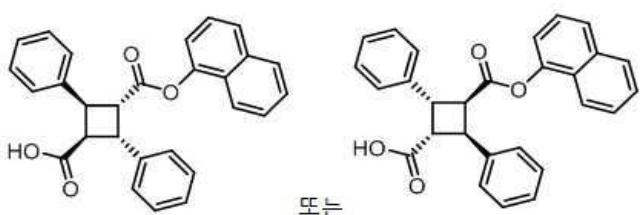
[0227] 일부 구현예에서, 화합물이 FABP 리간드가 FABP에 결합하는 것을 저해하는 방법이다.

[0228] 일부 구현예에서, FABP 리간드가 엔도카나비노이드 리간드인 방법이다.

[0229] 일부 구현예에서, FABP 리간드가 아난다미드 (AEA) 또는 2-아라키도노일글리세롤 (2-AG)인 방법이다.

[0230] 일부 구현예에서, R₁ 또는 R₂의 하나가 -C(=O)OH이고 R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ 및 R₁₂가 각각 H인 경우, 그러면 R₁ 또는 R₂의 다른 하나는 -C(=O)OR₁₃ (여기서 R₁₃은 1-나프탈렌 또는 2-나프탈렌임) 또는 -C(=O)O-알킬-R₁₄ (여기서 알킬은 분지된 C₂ 알킬이고 R₁₄는 페닐임)이 아닌 방법이다.

[0231] 일부 구현예에서, 화합물이 하기 구조를 갖는 방법이다:



[0232]

3A (2R,4R)

3B (2S,4S)

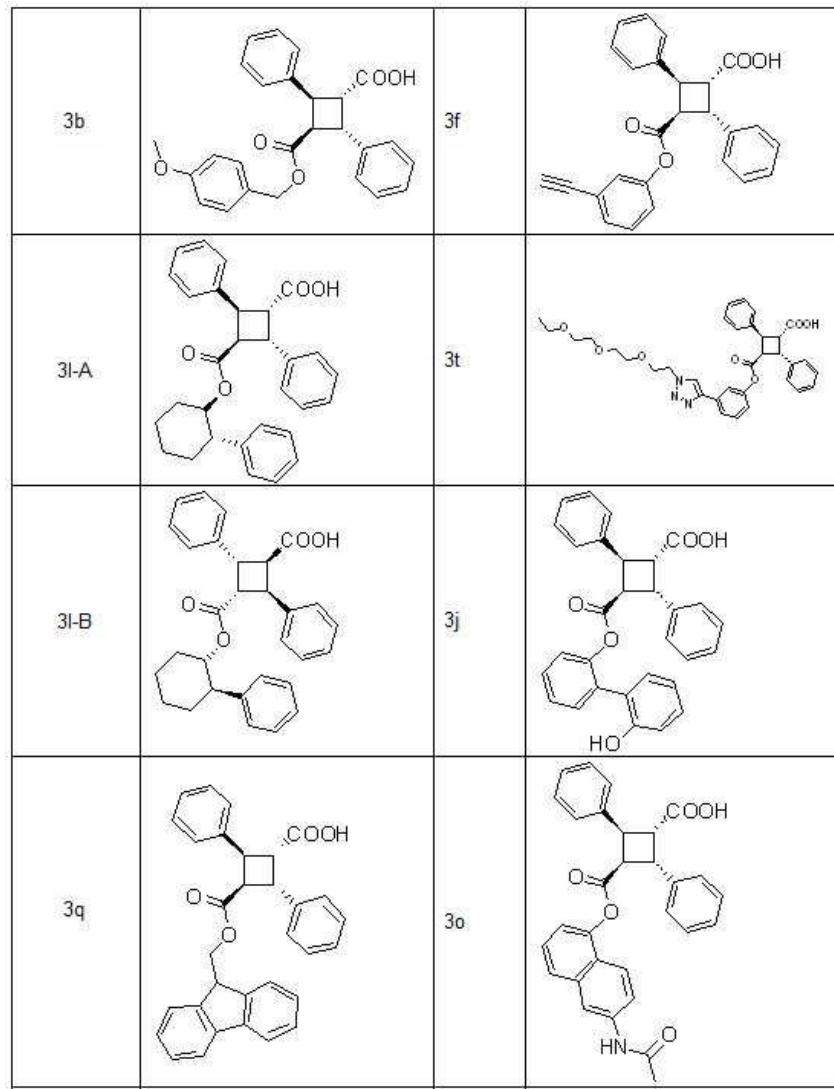
[0235] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0236] 화합물 3은 상기 화합물 3A 및 3B의 라세믹 혼합물을 지칭한다.

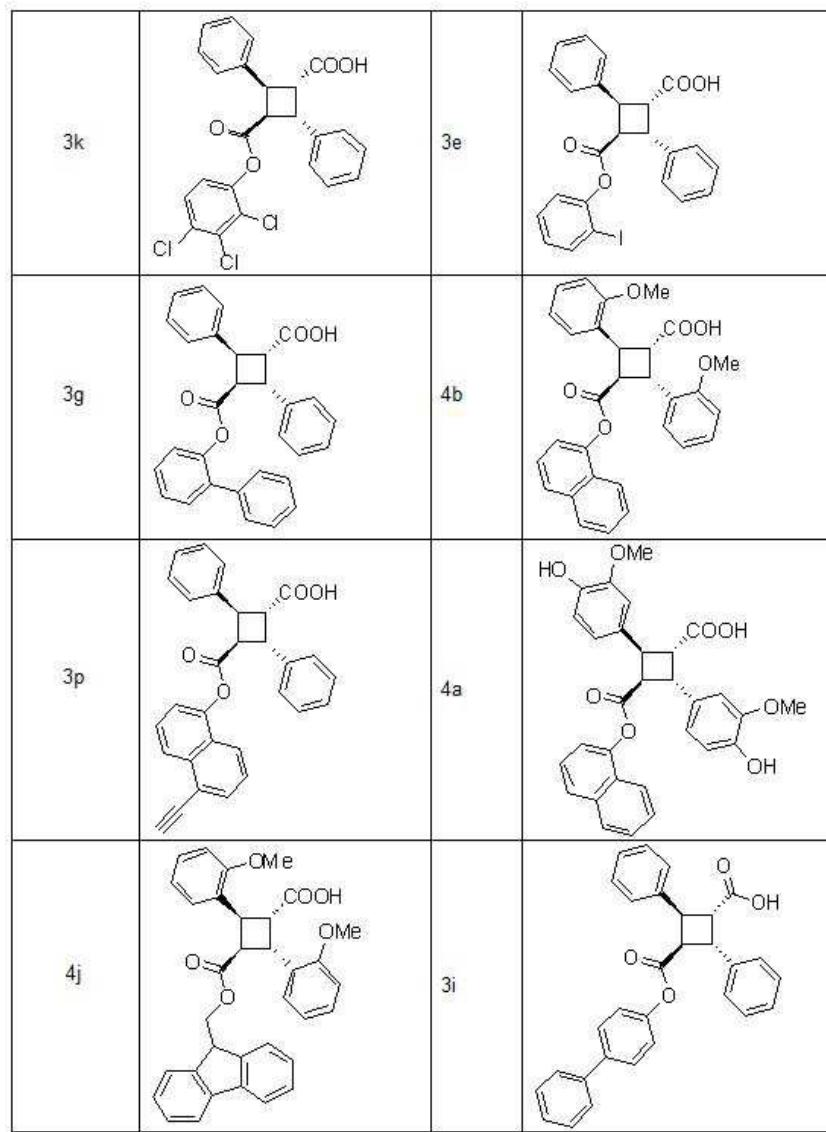
[0237] 본 발명의 화합물은 하기를 포함한다:

화합물	화합물 구조	화합물	화합물 구조
3f		3m	
4d		3c	
3a		3d	
3r		3l	

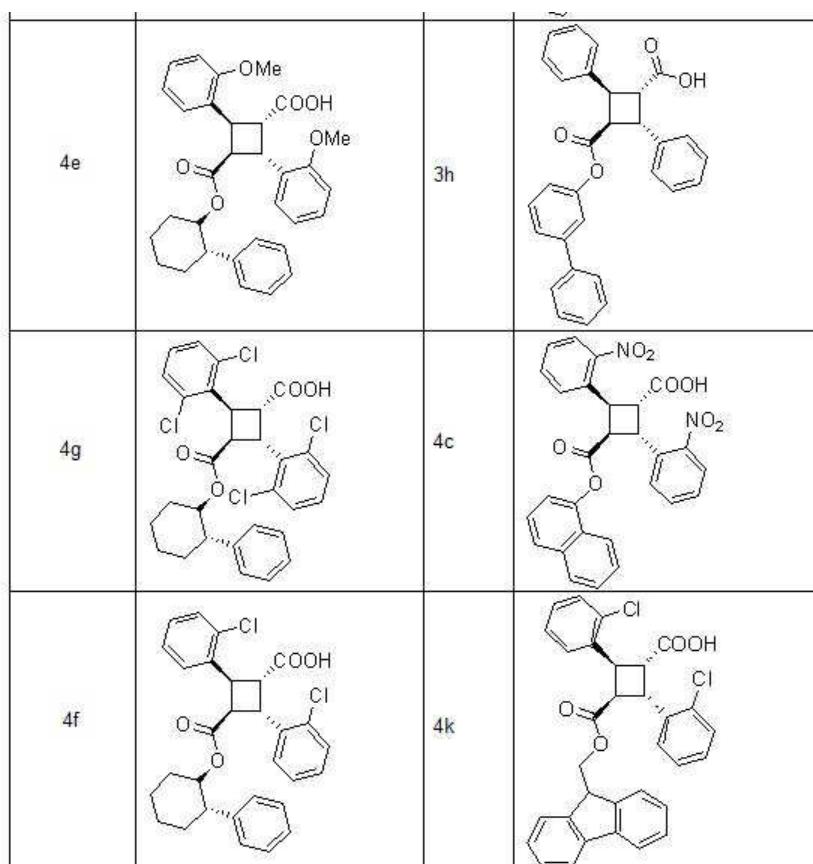
[0238]



[0239]



[0240]



[0241]

[0242] 일부 구현예에서, 화합물은 (S,S) 거울상이성질체이다. 일부 구현예에서, 화합물은 (R,R) 거울상이성질체이다.

[0243]

[0243] 일부 구현예에서, 조성물은 (S,S) 거울상이성질체로 농축된 거울상이성질체의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 (R,R) 거울상이성질체로 농축된 풍분한 거울상이성질체의 혼합물을 포함한다.

[0244]

[0244] 일부 구현예에서, 화합물이 (S,S) 거울상이성질체인 방법이다. 일부 구현예에서, 화합물이 (R,R) 거울상이성질체인 방법이다.

[0245]

[0245] 지방산 결합 단백질 (FABP)의 활성을 저해하는 방법의 일부 구현예에서, 화합물은 FABP 리간드가 FABP에 결합하는 것을 저해한다.

[0246]

[0246] 지방산 결합 단백질 (FABP)의 활성을 저해하는 방법의 일부 구현예에서, FABP 리간드는 엔도칸나비노이드 리간드이다.

[0247]

[0247] 지방산 결합 단백질 (FABP)의 활성을 저해하는 방법의 일부 구현예에서, FABP 리간드는 아난다미드 (AEA) 또는 2-아라키도노일글리세롤 (2-AG)이다.

[0248]

[0248] 일부 구현예에서, 운동, 기억, 기분, 식욕, 통각, 내분비 조절, 체온 조절, 감각 자각 또는 인지 기능 중 적어도 하나에 영향을 미치는 신경 장애를 치료하는 방법이 제공된다.

[0249]

[0249] 일부 구현예에서, 약물 중독, 우울증, 강박 행동, 신경병증성 통증 또는 운동 장애와 관련된 신경 장애를 치료하는 방법이 제공된다.

[0250]

[0250] 일부 구현예에서, 약물 중독, 우울증, 강박 행동, 신경병증성 통증, 염증성 통증 또는 운동 장애를 치료하는 방법이 제공된다.

[0251]

[0251] 일부 구현예에서, 통증, 신경병증성 통증, 또는 염증성 통증을 치료하는 방법이 제공된다.

[0252]

[0252] 일부 구현예에서, 개체에 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 운동, 기억, 기분, 식욕, 통각, 내분비 조절, 체온 조절, 감각 자각 또는 인지 기능 중 적어도 하나에 영향을 미치는 신경 장애를 앓고 있는 개체를 치료하는 방법이 제공된다.

[0253]

[0253] 일부 구현예에서, 개체에 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 약물 중독, 우울증, 강박 행동, 신경병

증성 통증 또는 운동 장애와 관련된 신경 장애를 앓고 있는 개체를 치료하는 방법이 제공된다.

[0254] 일부 구현예에서, 개체에 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 약물 종독, 우울증, 강박 행동, 신경병 증성 통증, 염증성 통증 또는 운동 장애를 앓고 있는 치료하는 방법이 제공된다.

[0255] 일부 구현예에서, 개체에 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 통증, 신경병증성 통증, 또는 염증성 통증을 앓고 있는 개체를 치료하는 방법이 제공된다.

[0256] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "엔도칸나비노이드"는 칸나비노이드 수용체를 활성화시키는 임의의 분자를 포함한다. 이러한 수용체의 예시는 CB1 및 CB2이다. 엔도칸나비노이드의 예시는 아라키도노일 에탄올아미드 (AEA) 및 2-아라키도노일 글리세롤 (2-AG)이다.

[0257] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "지방산 결합 단백질" 또는 "FABP"는 칸나비노이드가 가수분해되고 분해되는 FAAH에 칸나비노이드 (및 연장 지방산 아미드 (FAAs)에 의해)를 실어 나르는 세포내 담체로서 작용하는 지방산 결합 단백질 (FABP)을 지칭한다. 또한, 세포에 의한 엔도칸나비노이드 (및 연장 FAA에 의해)의 섭취 및 엔도칸나비노이드 (및 연장 FAA에 의해)의 후속 가수분해는 FABP에 의해 증강되고, 엔도칸나비노이드 (및 연장 FAA에 의해)와 FABP의 상호작용의 저해는 엔도칸나비노이드 (및 연장 FAA에 의해)의 섭취 및 가수분해를 감소시킨다. FABP에는, 예를 들어, 지방산 결합 단백질 1 (FABP 1), 지방산 결합 단백질 2 (FABP 2), 지방산 결합 단백질 3 (FABP 3), 지방산 결합 단백질 4 (FABP 4), 지방산 결합 단백질 5 (FABP 5), 지방산 결합 단백질 6 (FABP 6), 지방산 결합 단백질 7 (FABP 7), 지방산 결합 단백질 8 (FABP 8), 지방산 결합 단백질 9 (FABP 9), 지방산 결합 단백질 10 (FABP 10), 지방산 결합 단백질 11 (FABP 11), 지방산 결합 단백질 5-유사 (FABP 5-유사 1), 지방산 결합 단백질 5-유사 2 (FABP 5-유사 2), 지방산 결합 단백질 5-유사 3 (FABP 5-유사 3), 지방산 결합 단백질 5-유사 4 (FABP 5-유사 4), 지방산 결합 단백질 5-유사 5 (FABP 5-유사 5), 지방산 결합 단백질 5-유사 6 (FABP 5-유사 6), 및 지방산 결합 단백질 5-유사 7 (FABP 5-유사 7)이 포함된다 (Chmurzynska et al. 2006 및 PCT 국제출원공개 WO 2010/083532 A1호 참조, 이를 각각의 내용은 본원에 참조로서 포함됨).

[0258] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료제"는 질병을 치료하는데 사용되거나 개체에 유익한 치료적 효과를 제공하는 임의의 제제를 지칭한다.

[0259] 본원에 사용된 바와 같이, 어구 "상호작용을 저해하다"는 엔도칸나비노이드의 대사에 대한 FABP의 자연적 효과의, 부분적 또는 전체적인, 임의의 파괴를 언급하기 위해 본원에 사용된다.

[0260] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "활성"은 세포의 내부 및/또는 외부 중 하나에서, 참조된 분자의 활성화, 생산, 발현, 합성, 세포간 효과, 및/또는 병리학적 또는 비정상적 효과를 지칭한다. 이러한 분자에는 사이토카인, 효소, 성장인자, 전-성장인자, 활성 성장인자, 및 프로-효소가 포함되지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 사이토카인, 효소, 성장인자, 전-성장인자, 활성 성장인자, 및 프로-효소와 같은 분자는 이들이 효과를 발휘할 수 있는 세포 내에서 생산되고, 발현되고, 또는 합성될 수 있다. 이러한 분자는 또한 세포 외부에서 이들이 세포 외 기질 또는 이웃하는 세포에 대해 효과를 유도할 수 있는 세포외 기질로 이동될 수 있다. 불활성 사이토카인, 효소 및 프로-효소의 활성화는 세포의 내부 및/또는 외부에서 발생할 수 있고, 불활성 및 활성 형태 모두가 세포의 내부 및/또는 외부의 임의의 지점에 존재할 수 있는 것으로 이해된다. 세포는 정상 기능을 위해 이러한 분자의 기저 수준을 보유할 수 있고 이러한 활성 분자의 비정상적으로 높거나 낮은 수준은 약제학적 중재에 의해 교정될 수 있는 병리학적 또는 비정상적 영향을 초래할 수 있는 것으로 또한 이해된다.

[0261] 본원에 사용된 바와 같이, "치료하는"은 질병 또는 장애의 진행 또는 질병 또는 장애의 증상을 감소, 지연, 정지, 예방, 역전, 또는 임의의 방식으로 개선하는 것을 의미한다.

[0262] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 본 발명에 의해 사용되는 화합물의 모든 수화물, 용매화물, 및 착물을 포함한다.

[0263] 일부 구현예에서, 키랄 중심 또는 또 다른 형태의 이성질체 중심이 본 발명의 화합물에 존재하는 경우, 거울상 이성질체 및 부분입체이성질체를 비롯한 이러한 이성질체 또는 이성질체들의 모든 형태가 본원에 포함되는 것으로 의도된다.

[0264] 일부 구현예에서, 키랄 중심 또는 또 다른 형태의 이성질체 중심이 본 발명의 화합물에 존재하는 경우, 오로지 거울상이성질체 형태만이 본원에 포함되는 것으로 의도된다.

[0265] 키랄 중심을 함유하는 화합물은 라세믹 혼합물, 거울상이성질체 농축 혼합물일 수 있고, 또는 라세믹 혼합물은 익히 공지된 기법을 이용하여 분리될 수 있으며, 개별적 거울상이성질체가 단독으로 사용될 수 있다. 본 발명

에 기술된 화합물은 라세믹 형태 또는 개별적 거울상이성질체로서이다. 실시예 6은 본원에 포함된 화합물 각각의 개별적 거울상이성질체를 수득하는 방법을 제공한다. 개별적 거울상이성질체를 수득하는 방법이 또한 2014년 1월 23일자로 공개된 WO 2014/015276에 개시되어 있으며, 이의 내용은 참조로서 본원에 포함된다.

- [0266] 본원에 사용된 바와 같이, "거울상이성질체"는 서로 동일하지 않고, 겹쳐지지 않는 거울 이미지이다. 임의의 소정의 키랄 화합물의 경우, 오로지 한 쌍의 거울상이성질체가 존재한다. 거울상이성질체는 문헌 [Pure and Applied Chemistry 69, 1469-1474, (1997) IUPAC]에 기술된 것들을 비롯해, 공지된 기법을 이용하여 분리될 수 있다.
- [0267] 화합물이 불포화 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 경우, 시스 (Z) 및 트랜스 (E) 이성질체 둘 다가 본 발명의 범위 내이다.
- [0268] 본 발명의 화합물은 자발적인 호변이성질체 형태를 가질 수 있다. 화합물이 호변이성질체 형태, 예컨대 케토-에놀 호변이성질체로 존재할 수 있는 경우, 평형 상태로 또는 하나의 형태로 우세하게 존재하든지 간에 각각의 호변이성질체 형태가 본 발명에 포함되는 것으로 고려된다.
- [0269] 본원에 기술된 화합물 구조에서, 수소 원자는 비-수소 원자에 대해 4개 미만의 결합을 갖는 탄소 원자에 대해서는 도시되지 않는다. 그러나, 충분한 수소 원자가 옥텟 규칙 (octet rule)을 충족하도록 상기 탄소 원자 상에 존재한다.
- [0270] 본 발명은 또한 동위원소 원자가 ^2H 이고/하거나 동위원소 원자가 ^{13}C 인 것을 포함하는 본원에 기술된 화합물의 동위원소 변형체를 제공한다. 따라서, 본원에 제공된 화합물에서, 수소는 중수소 동위원소로 농축될 수 있다. 본 발명은 이러한 모든 동위원소 형태를 포함하는 것으로 이해된다.
- [0271] 상기 방법의 구현예에서 기술된 구조가 상기에 기술된 화합물의 구조와 동일할 수 있는 것으로 이해된다.
- [0272] 본원에서 수치 범위가 인용되는 경우, 본 발명은 달리 언급되지 않는 한, 상한과 하한 사이, 및 이들을 포함하는 각각의 정수를 고려하는 것으로 이해된다.
- [0273] 달리 특정된 경우를 제외하고, 본 발명의 화합물의 구조가 비대칭 탄소 원자를 포함하는 경우, 상기 화합물은 라세메이트, 라세믹 혼합물, 및 단리된 단일 거울상이성질체로 존재하는 것으로 이해된다. 이들 화합물의 이러한 모든 이성질체 형태는 본 발명에 명백하게 포함된다. 달리 특정된 경우를 제외하고, 각각의 입체 탄소는 R 또는 S 배열될 수 있다. 따라서, 달리 언급되지 않는 한, 이러한 비대칭으로부터 발생하는 이성질체 (예컨대, 모든 거울상이성질체 및 부분입체이성질체)가 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 이해된다. 이러한 이성질체는 문헌 ["Enantiomers, Racemates and Resolutions" by J. Jacques, A. Collet and S. Wilen, Pub. John Wiley & Sons, NY, 1981]에 기술된 것들과 같은, 고전적 분리 기법 및 입체화학적으로 제어되는 합성에 의해 실질적으로 순수한 형태로 수득될 수 있다. 예를 들어, 분해 (resolution)는 키랄 칼럼 상의 분취 크로마토그래피에 의해 수행될 수 있다.
- [0274] 본 발명은 또한 본원에 기술된 화합물 상에서 발생하는 탄소의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소에는 동일한 원자 번호를 갖지만 다른 질량 수를 갖는 것을 포함한다. 일반적인 예시로서, 그리고 제한 없이, 수소의 동위원소에는 삼중소수 및 중수소를 포함한다. 탄소의 동위원소에는 C-13 및 C-14가 포함된다.
- [0275] 본 출원 전반에 걸친 구조에서 임의의 탄소 표기는, 추가적인 표기 없이 사용되는 경우, ^{12}C , ^{13}C , 또는 ^{14}C 와 같은 탄소의 모든 동위원소를 나타내는 것으로 의도됨을 알 수 있을 것이다. 나아가, ^{13}C 또는 ^{14}C 를 함유하는 임의의 화합물은 본원에 기술된 임의의 화합물의 구조를 특이적으로 가질 수 있다.
- [0276] 본 출원 전반에 걸친 구조에서 임의의 수소 표기는, 추가적인 표기 없이 사용되는 경우, ^1H , ^2H , 또는 ^3H 와 같은 수소의 모든 동위원소를 나타내는 것으로 의도됨을 알 수 있을 것이다. 나아가, ^2H 또는 ^3H 를 함유하는 임의의 화합물은 본원에 기술된 임의의 화합물의 구조를 특이적으로 가질 수 있다.
- [0277] 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 비-표지된 시약의 사용 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 당업자에게 공지된 통상적인 기법에 의해 제조될 수 있다.
- [0278] 본 발명의 방법에 사용된 화합물에서, 달리 특별히 정의되지 않는 한, 치환체는 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0279] 본 발명의 방법에 사용된 화합물에서, 알킬, 헤테로알킬, 모노사이클, 비사이클, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사

이를 그룹은 하나 이상의 수소 원자를 대안적인 비-수소 그룹으로 치환함으로써 추가로 치환될 수 있다. 이들에는 할로, 히드록시, 머캅토, 아미노, 카르복시, 시아노, 카르바모일 및 아미노카르보닐 및 아미노티오카르보닐이 포함되지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

- [0280] 본 발명의 방법에 사용된 화합물 상의 치환체 및 치환 패턴은 화학적으로 안정한 화합물을 제공하도록 당업자에 의해 선택될 수 있고, 쉽게 이용가능한 출발 물질로부터 당업계에 공지된 기법에 의해 쉽게 합성될 수 있는 것으로 이해된다. 치환체가 그 자체로 하나 이상의 그룹으로 치환되는 경우, 안정한 구조를 초래하는 한, 이들 다수의 그룹이 동일한 탄소 또는 상이한 탄소 상에 존재할 수 있는 것으로 이해된다.
- [0281] 본 발명의 방법에 사용되는 화합물을 선택하는 경우, 당업자는 다양한 치환체, 즉 R₁, R₂, 등이 화학 구조 연결성의 익히 알려진 원리에 따라 선택되는 것으로 이해할 것이다.
- [0282] 본원에 사용된 바와 같이, "알킬"에는 특정 수의 탄소 원자를 갖는 분자 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 그룹 둘 다를 포함하고 비치환 또는 치환될 수 있다. 따라서, "C₁-C_n 알킬"에서와 같은 C₁-C_n은 선형 또는 분지된 배치로 각각 1, 2, ..., n-1 또는 n개 탄소를 갖는 개별적인 그룹을 포함하는 것으로 정의된다. 예를 들어, "C₁-C₆ 알킬"에서와 같은 C₁-C₆은 선형 또는 분지된 배치로 각각 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개 탄소를 갖는 개별적인 그룹을 포함하는 것으로 정의되고, 구체적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 및 옥틸을 포함한다.
- [0283] 본원에 사용된 바와 같이, "알케닐"은 적어도 1개의 탄소 대 탄소 이중 결합을 함유하는, 직쇄 또는 분지된 비-방향족 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 최대 가능한 수의 비-방향족 탄소-탄소 이중 결합이 존재할 수 있으며, 비치환 또는 치환될 수 있다. 예를 들어, "C₂-C₆ 알케닐"은 2, 3, 4, 5, 또는 6개 탄소 원자, 및 각각 최대 1, 2, 3, 4, 또는 5개 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 알케닐 라디칼을 의미한다. 알케닐 그룹에는 에테닐, 프로페닐, 부테닐 및 사이클로헥세닐이 포함된다.
- [0284] 용어 "알ки닐"은 적어도 1개의 탄소 대 탄소 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지된 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 가능한 최대 수의 비-방향족 탄소-탄소 삼중 결합이 존재할 수 있으며, 비치환 또는 치환될 수 있다. 따라서, "C₂-C₆ 알키닐"은 2 또는 3개 탄소 원자 및 1개 탄소-탄소 삼중 결합을 갖거나, 또는 4 또는 5개 탄소 원자 및 최대 2개 탄소-탄소 삼중 결합을 갖거나, 또는 6개 탄소 원자 및 최대 3개 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 알키닐 라디칼을 의미한다. 알키닐 그룹에는 에티닐, 프로피닐 및 부티닐이 포함된다.
- [0285] "알킬렌", "알케닐렌" 및 "알키닐렌"은 각각 이가 알칸, 알켄 및 알킨 라디칼을 의미할 것이다. 알킬렌, 알케닐렌, 및 알키닐렌은 직쇄 또는 분지될 수 있는 것으로 이해된다. 알킬렌, 알케닐렌, 및 알키닐렌은 비치환 또는 치환될 수 있다.
- [0286] 본원에 사용된 바와 같이, "헵테로알킬"에는 쇄 또는 분자 내에 특정 수의 탄소 원자 및 적어도 1개의 헵테로원자를 갖는 분자 및 직쇄 포화된 지방족 탄화수소 그룹 둘 다를 포함한다.
- [0287] 본원에 사용된 바와 같이, "헵테로사이클" 또는 "헵테로사이클릴"은 본원에 사용된 바와 같이 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택되는 1 내지 4개 헵테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 비방향족 고리를 의미하는 것으로 의도되고, 비사이클릭 그룹을 포함한다. 따라서 "헵테로사이클릴"에는 하기가 포함되지만, 이들로 제한되는 것은 아니다: 이미다졸릴, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 테트라하드로피라닐, 디히드로피페리디닐, 테트라하드로티오페닐 등. 헵테로사이클이 수소를 함유하는 경우, 이의 상응하는 N-산화물이 또한 이 정의에 의해 포함되는 것으로 이해된다.
- [0288] 본원에서와 같이, "사이클로알킬"은 3 내지 8개 총 탄소 원자, 또는 이 범위 내의 임의의 수의 사이클릭 고리를 의미할 것이다 (즉, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 사이클로옥틸).
- [0289] 본원에 사용된 바와 같이, "모노사이클"은 최대 10개 원자의 임의의 안정한 다원자성 탄소 고리를 포함하고 비치환 또는 치환될 수 있다. 이러한 비-방향족 모노사이클 요소의 예시에는 다음이 포함되지만, 이들로 제한되지 않는다: 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 사이클로헵틸. 이러한 방향족 모노사이클 요소의 예시에는, 이로 제한되는 것은 아니지만, 폐널이 포함된다.
- [0290] 본원에 사용된 바와 같이, "비사이클"은 각각의 고리가 비치환 또는 치환되는 최대 10개 원자의 다원성 탄소 고리에 융합된 최대 10개 탄소의 임의의 안정한 다원성 탄소 고리를 포함한다. 이러한 비-방향족 비사이클 요소

의 예시에는, 이로 제한되는 것은 아니지만, deca히드로데카히드로나프탈렌이 포함된다. 이러한 방향족 비사이클 요소의 예시에는, 이로 제한되는 것은 아니지만, 나프탈렌이 포함된다.

[0291] 본원에 사용된 바와 같이, "아릴"은 각 고리에서 최대 10개 원자의 임의의 안정한 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 폴리사이클릭 탄소 고리를 의미하는 것으로 의도되고, 여기서 적어도 1개의 고리는 방향족이며, 비치환 또는 치환될 수 있다. 이러한 아릴 요소의 예시에는 페닐, p-톨루에닐 (4-메틸페닐), 나프틸, 테트라히드로-나프틸, 인다닐, 비페닐, 폐난쓰릴, 안쓰릴 또는 아세나프틸이 포함된다. 아릴 치환체가 비사이클릭이고 1개 고리가 비-방향족의 경우, 방향족 고리를 통해 부착되는 것으로 이해된다.

[0292] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "폴리사이클릭"은 비치환 또는 치환될 수 있는, 불포화 또는 부분적으로 불포화 다중 융합 고리 구조를 지칭한다.

[0293] 용어 "알킬릴 (alkylaryl)"은 그 안에 함유된 수소에 대한 하나 이상의 결합이 상기에 기술된 바와 같이 아릴 그룹에 대한 결합으로 대체되는 상기에 기술된 바와 같은 알킬 그룹을 지칭한다. "아릴알킬" 그룹은 알킬 그룹으로부터의 결합을 통해 코어 분자에 연결되고, 아릴 그룹은 알킬 그룹 상의 치환체로서 작용하는 것으로 이해된다. 아릴알킬 모이어티의 예시에는 벤질 (페닐메틸), p-트리플루오로메틸벤질 (4-트리플루오로메틸-페닐메틸), 1-페닐에틸, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필, 2-페닐프로필 등이 포함되지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0294] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 각 고리에서 최대 10개 원자의 안정한 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 폴리사이클릭 고리를 나타내고, 여기서 적어도 1개의 고리는 방향족이고 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택되는 1 내지 4개 헤테로원자를 함유한다. 비사이클릭 방향족 헤�테로아릴 그룹에는 (a) 1개의 질소 원자를 갖는 6-원 방향족 (불포화) 헤테로사이클릭 고리에 융합; (b) 2개의 질소 원자를 갖는 5- 또는 6-원 방향족 (불포화) 헤테로사이클릭 고리에 융합; (c) 1개의 산소 또는 1개의 황 원자 중 하나와 1개의 질소 원자를 갖는 5-원 방향족 (불포화) 헤테로사이클릭 고리에 융합; 또는 (d) O, N 또는 S로부터 선택되는 1개의 헤�테로원자를 갖는 5-원 방향족 (불포화) 헤�테로사이클릭 고리에 융합되는 페닐, 피리딘, 피리미딘 또는 피리디진 고리가 포함된다. 이 정의의 범주 내에서 헤테로아릴 그룹은, 이들로 제한되는 것은 아니지만, 다음을 포함한다: 벤조이미다졸릴, 벤조퓨라닐, 벤조퓨라자닐, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오페닐, 벤즈옥사졸릴, 카르바졸릴, 카르볼리닐, 신놀리닐, 퓨라닐, 인돌리닐, 인돌릴, 인돌라지닐, 인다졸릴, 이소벤조퓨라닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀릴, 이소퀴아졸릴, 이속사졸릴, 나프트피리디닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 옥사졸린, 이속사졸린, 옥세타닐, 피라닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도피리디닐, 피리다지닐, 피리딜, 피리미딜, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀릴, 퀴녹살리닐, 테트라졸릴, 테트라졸로피리딜, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 트리아졸릴, 아제티디닐, 아지리디닐, 1,4-디옥사닐, 헥사히드로아제피닐, 디히드로벤조이미다졸릴, 디히드로벤조퓨라닐, 디히드로벤조티오페닐, 디히드로벤즈옥사졸릴, 디히드로퓨라닐, 디히드로이미다졸릴, 디히드로인돌릴, 디히드로이소옥사졸릴, 디히드로이소퀴아졸릴, 디히드로옥사디아졸릴, 디히드로옥사졸릴, 디히드로피리지닐, 디히드로피라졸릴, 디히드로피리디닐, 디히드로피리미디닐, 디히드로피롤릴, 디히드로퀴놀리닐, 디히드로테트라졸릴, 디히드로티아디아졸릴, 디히드로티에닐, 디히드로트리아졸릴, 디히드로아제티디닐, 메틸렌디옥시벤조일, 테트라히드로퓨라닐, 테트라히드로티에닐, 아크리디닐, 카르바졸릴, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 피라졸릴, 인돌릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 이속사졸릴, 이소퀴아졸릴, 퓨라닐, 티에닐, 벤조티에닐, 벤조퓨라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 인돌릴, 피라지닐, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤릴, 테트라-히드로퀴놀린. 헤�테로아릴 치환체가 바이사이클릭이고 1개의 고리가 비-방향족이거나 헤�테로원자를 함유하지 않는 경우, 각각 방향족 고리를 통해 또는 헤�테로원자 함유 고리를 통해 부착되는 것으로 이해된다. 만약 헤�테로아릴이 질소 원자를 함유하는 경우, 이의 상응하는 N-산화물이 또한 이 정의에 의해 포함되는 것으로 이해된다.

[0295] 용어 "알킬헤테로아릴"은 그 안에 함유된 수소에 대한 하나 이상의 결합이 상기에 기술된 바와 같은 헤�테로아릴 그룹에 대한 결합으로 치환되는 상기에 기술된 바와 같은 알킬 그룹을 지칭한다. "알킬헤테로아릴" 그룹은 알킬 그룹으로부터의 결합을 통해 코어 분자에 연결되고 헤�테로아릴 그룹은 알킬 그룹의 치환체로서 작용하는 것으로 이해된다. 실시예s of 알킬헤테로아릴 모이어티의 예시에는 $-\text{CH}_2-(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})$ 및 기타 등등이 포함되지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0296] 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭"은 치환될 수 있거나 하나 이상의 불포화도를 함유하고 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 폴리-사이클릭 고리 시스템을 지칭한다. 바람직한 헤�테로원자에는 N-산화물, 황화산화물, 및 이산화물을 비롯해 N, O, 및/또는 S가 포함된다. 바람직하게는 고리는 3 내지 10-원이고 포화되거나 하나 이상의 불포화도를 갖는다. 헤�테로사이클은 비치환되거나 치환될 수 있으며, 다수의 치

환도가 허용된다. 이러한 고리는 하나 이상의 또 다른 "헵테로사이클릭" 고리(들), 헵테로아릴 고리(들), 아릴 고리(들), 또는 사이클로알킬 고리(들)에 임의로 융합될 수 있다. 헵테로사이클의 예시에는 테트라히드로퓨란, 페란, 1,4-디옥산, 1,3-디옥산, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 테트라히드로티오피란, 테트라히드로티오펜, 1,3-옥사티올란, 및 기타 등등이 포함되지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0297] 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헵테로아릴 및 헵테로사이클릴 치환체는, 특별히 달리 정의되지 않는 한, 치환되거나 비치환될 수 있다. 본 발명의 화합물에서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헵테로사이클릴 및 헵테로아릴 그룹은 하나 이상의 수소 원자를 대안적 비-수소 그룹으로 치환함으로써 추가로 치환될 수 있다. 이들에는 할로, 히드록시, 머캅토, 아미노, 카르복시, 시아노 및 카르바모일이 포함되지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0298] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "할로겐"은 F, Cl, Br, 및 I를 지칭한다.

[0299] 용어 "치환", "치환된" 및 "치환체"는 그 안에 함유된 수소 원자에 대한 하나 이상의 결합이 비-수소 또는 비-탄소 원자에 대한 결합으로 대체되는 상기에 기술된 바와 같은 관능기를 지칭하되, 다만 정상 원자는 유지되고 치환으로 안정한 화합물이 생성된다. 치환된 그룹은 또한 탄소(들) 또는 수소(들) 원자에 대한 하나 이상의 결합이 이중 또는 삼중 결합을 비롯한, 헵테로원자에 대한 하나 이상의 결합으로 대체되는 그룹을 포함한다. 치환체 그룹의 예시에는 상기에 기술된 관능기, 및 할로겐(즉, F, Cl, Br, 및 I); 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로프릴, n-부틸, tert-부틸, 및 트리플루오로메틸과 같은 알킬 그룹; 히드록실; 메톡시, 에톡시, n-프로포시, 및 이소프로포시와 같은 알콕시 그룹; 폐녹시와 같은 아릴옥시 그룹; 벤질옥시(페닐메톡시) 및 p-트리플루오로메틸벤질옥시(4-트리플루오로메틸페닐메톡시)와 같은 아릴알킬옥시; 헵테로아릴옥시 그룹; 트리플루오로메탄설포닐, 메탄설포닐, 및 p-톨루엔설포닐과 같은 설포닐 그룹; 니트로, 니트로실; 머캅토; 메틸설파닐, 에틸설파닐 및 프로필설파닐과 같은 설파닐 그룹; 시아노; 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노, 에틸아미노, 및 디에틸아미노와 같은 아미노 그룹; 및 카르복실이 포함된다. 다수의 치환체 모이어티가 개시되거나 청구되는 경우, 치환된 화합물은 단독으로 또는 복수로, 하나 이상의 개시되거나 청구된 치환체 모이어티로 독립적으로 치환될 수 있다. 독립적으로 치환된다는 것은 (2개 이상의) 치환체가 같거나 다를 수 있음을 의미한다.

[0300] 용어 "톨릴"은 톨루엔으로부터 유래하는 3개의 $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4-$ 이성질체 그룹 중 하나를 지칭한다.

[0301] 용어 "나프탈렌"은 벤젠 고리의 융합된 쌍으로 이루어진 비사이클릭 방향족 탄화수소를 지칭한다.

[0302] 본 발명의 화합물에 대한 치환체 및 치환 양상은 화학적으로 안정하고, 쉽게 이용 가능한 출발 물질로부터, 하기 예 개시된 그러한 방법들뿐만 아니라, 당해 분야에 공지된 기법에 의해 쉽게 합성될 수 있는 화합물을 제공하도록 당업자에 의해 선택될 수 있는 것으로 이해된다. 치환체 자체가 하나 이상의 그룹으로 치환되는 경우, 안정한 구조가 초래되는 한, 이들 다수의 그룹은 동일한 탄소 또는 상이한 탄소 상에 존재할 수 있는 것으로 이해된다.

[0303] 본 발명의 화합물을 선택함에 있어서, 당업자는 다양한 치환체, 즉 R_1 , R_2 등이 화학 구조 연결성의 익히 공지된 원리에 따라서 선택되는 것으로 인식할 것이다. 본원에 기술된 화합물의 방향족 고리에 부착된 다양한 R 그룹은, 예를 들어 문헌 [Advanced Organic Chemistry: Part B: Reaction and Synthesis, Francis Carey and Richard Sundberg, (Springer) 5th ed. Edition. (2007)]에 개시된 것들과 같은 표준 절차에 의해 고리에 부가될 수 있고, 상기 문헌의 내용은 참조로서 본원에 포함된다.

[0304] 본 발명의 방법에 사용된 화합물은 유기 합성에서 익히 공지되거나 당해 분야의 숙련자에게 익숙한 기법에 의해 제조될 수 있다. 그러나, 이들은 목적하는 화합물을 합성하거나 또는 수득하기 위한 유일한 수단이 아닐 수 있다.

[0305] 본 발명의 방법에 사용된 화합물은 문헌 [Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, A.I. Vogel, A.R. Tatchell, B.S. Furniss, A.J. Hannaford, P.W.G. Smith, (Prentice Hall) 5th Edition (1996), March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Michael B. Smith, Jerry March, (Wiley-Interscience) 5th Edition (2007)], 및 이들에 인용된 참조문헌에 기술된 기법에 의해 제조될 수 있고, 이들 문헌은 본원에 참조로서 포함된다. 그러나, 이들은 목적하는 화합물을 합성하거나 또는 수득하기 위한 유일한 수단이 아닐 수 있다.

[0306] 본 발명의 또 다른 양상은 약제학적 조성물로서 본 발명의 방법에 사용된 화합물을 포함한다.

- [0307] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.
- [0308] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적 활성제"는 개체에 투여하기에 적합하고, 질병의 치료, 치유, 완화, 진단 또는 예방에 있어 생물학적 활성 또는 다른 직접적인 효과를 제공하거나, 개체의 구조 또는 임의의 기능에 영향을 미치는 임의의 물질 또는 화합물을 의미한다. 약제학적 활성제에는 문헌 [Physicians' Desk Reference (PDR Network, LLC; 64th edition; November 15, 2009) and "Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations" (U.S. Department Of Health And Human Services, 30th edition, 2010)]에 기술된 물질 및 화합물이 포함되지만, 이들로 제한되지 않으며, 상기 문헌은 참조로서 본원에 포함된다. 부속 (pendent) 카르복실산 그룹을 갖는 약제학적 활성제는 표준 에스테르화 방법 및 쉽게 이용가능하고 화학적 합성 분야의 당업자에게 공지된 방법을 이용하여 본 발명에 따라 변형될 수 있다. 약제학적 활성제가 카르복실산 그룹을 보유하지 않는 경우, 당업자는 변형이 약제학적 활성제의 생물학적 활성 또는 효과를 방해하지 않는 한, 이어서 에스테르화가 수행될 수 있는 카르복실산 그룹을 고안하고 이를 약제학적 활성제 내로 도입할 수 있을 것이다.
- [0309] 본 발명의 방법에 사용된 화합물은 염 형태일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "염"은 화합물의 산 또는 염기 염을 생성함으로써 변형되는 본 발명 화합물의 염이다. 병원체에 의해 유발된 감염 또는 질병을 치료하는데 사용되는 화합물의 경우, 염은 약제학적으로 허용가능하다. 약제학적으로 허용가능한 염의 예시에는 아민과 같은 염기성 잔기의 광물 또는 유기산염; 페놀과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기염이 포함되지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 염은 유기산 또는 무기산을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 산염은 염화물, 브롬화물, 황산염, 질산염, 인산염, 설퀴산염, 포름산염, 타르타르산염, 말레산염, 말산염, 시트르산염, 벤조산염, 살리실산염, 아스코르브산염, 및 기타 등등이다. 페놀레이트 염은 알칼리로 금속염, 나트륨, 칼륨 또는 리튬이다. 이와 관련하여 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 본 발명의 화합물의 상대적으로 비-독성, 무기 및 유기산 또는 염기 부가염을 지칭한다. 이러한 염은 본 발명의 화합물의 최종 단리 및 정제 동안에 인시츄로 (*in situ*)로 제조될 수 있거나, 본 발명의 정제된 화합물을 유리 염기 또는 유리산 형태로 적합한 유기산 또는 무기산 또는 염기와 별도로 반응시키고 이렇게 형성된 염을 단리시킴으로써 제조될 수 있다. 대표적인 염에는 브롬화수소산염, 염화수소산염, 황산염, 중황산염, 인산염, 질산염, 아세트산염, 발레르산염, 올레산염, 팔미트산염, 스테아르산염, 라우르산염, 벤조산염, 락트산염, 인산염, 토실레이트, 시트르산염, 말레산염, 푸마르산염, 석신산염, 타르타르산염, 나프탈산염, 메실레이트, 글루코헵토네이트, 락토비오네이트, 및 라우릴설포네이트 염 및 기타 등등이 포함된다 (See, e.g., Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66:1-19).
- [0310] 본 발명의 화합물은 또한 리신, 아르기닌 등과 같은 염기성 아미노산과, N-메틸글루카민, 2-아미노-2-데옥시글루코스 등과 같은 염기성 당 및 임의의 다른 생리학적 비-독성 염기성 물질과 함께 염을 형성할 수 있다.
- [0311] 본 발명의 방법에 사용되는 화합물은 본원에 상세히 서술된 것들을 비롯해 다양한 형태로 투여될 수 있다. 화합물을 이용한 치료는 병용 요법 또는 부속 요법의 구성요소일 수 있으며, 즉 약물을 필요로 하는 개체 또는 환자는 하나 이상의 본 발명의 화합물과 함께 질환에 대한 또 다른 약물이 처리되거나 투여 받는다. 이러한 병용 요법은 환자가 하나의 약물로 먼저 처리된 후 다른 또는 두 약물이 동시에 투여되는 순차적 요법일 수 있다. 이들은 투여 경로에 따라 동일한 경로에 의해 또는 이용되는 투여 형태에 따라 둘 이상의 상이한 투여 경로로 독립적으로 투여될 수 있다.
- [0312] 본원에 사용된 바와 같이, "약제학적으로 허용가능한 담체"는 동물 또는 인간에 본 발명의 화합물을 전달하기 위한 약제학적으로 허용가능한 용매, 혼탁제 또는 비히클이다. 담체는 액체 또는 고체일 수 있고 계획된 투여 방식을 염두에 두고 선택된다. 리포좀은 또한 서방출 비히클로서 약제학적으로 허용가능한 담체이다.
- [0313] 치료 시 투여되는 화합물의 투여량은 특정 화학요법제의 약동학적 특성 및 그의 투여 방식 및 경로; 수혜자의 연령, 성별, 대사율, 흡수 효율, 건강 및 체중; 증상의 성질과 정도; 투여되는 동시 치료의 종류; 치료의 빈도; 및 목적하는 치료 효과에 따라 좌우될 것이다.
- [0314] 본 발명의 방법에 사용되는 화합물의 투약 단위는 추가의 항암제와 함께 단일 화합물 또는 이의 혼합물을 포함할 수 있다. 화합물은 정제, 캡슐, 환제, 산제, 과립제, 엘리시르, 텅크제 (tincture), 혼탁제, 시럽, 및 에멀젼과 같은 경구 투약 형태로 투여될 수 있다. 화합물은 또한 정맥내 (볼루스 또는 주입), 복강내, 피하, 또는 근육내 형태로 투여되거나, 또는 질환 또는 병변의 부위 내로 또는 국소적으로 그 위에, 주입, 국소 도포, 또는 다른 방법에 의해 직접 투여될 수 있으며, 사용되는 모든 투약 형태는 약학 분야의 당업자에게 익히 알려진 것이다.

[0315]

본 발명의 방법에 사용되는 화합물은 적합한 약제학적 희석제, 증량제, 부형제와 함께, 또는 의도된 투여 형태와 관련하여 적절히 선택되고 통상적인 약제학적 실무에 부합하는 신규한 프로그램된 서방출 다중-구획 나노구체와 같은 담체 (종합적으로 본원에서 약제학적으로 허용가능한 담체로 언급됨) 중의 혼합물로 투여될 수 있다. 단위는 경구, 비강, 직장, 국소, 정맥 또는 직접 주사 또는 비경구 투여의 형태일 것이다. 화합물은 단독으로 또는 약제학적으로 허용가능한 담체와 혼합하여 투여될 수 있다. 이 담체는 고체 또는 액체일 수 있으며, 담체의 유형은 일반적으로 사용되는 투여 유형에 기초하여 선택된다. 활성제는 정제 또는 캡슐, 리포좀의 형태로, 응집된 분말로서, 또는 액체 형태로 동시에 투여될 수 있다. 적합한 고체 담체의 예시에는 락토스, 수크로스, 젤라틴 및 한천이 포함된다. 캡슐 또는 정제는 쉽게 배합될 수 있으며 삼키거나 씹기 쉽게 만들 수 있고; 다른 고체 형태에는 과립 및 벌크 분말이 포함된다. 정제는 적합한 결합제, 윤활제, 희석제, 봉해제, 착색제, 향료, 유동-유도제, 및 용융제를 함유할 수 있다. 적합한 액체 투약 형태의 예시에는 물 중의 용액 또는 혼탁액, 약제학적으로 허용가능한 지방 및 오일, 알코올 또는 에스테르를 비롯한 다른 유기용매, 에멀젼, 시럽 또는 엘리시르, 혼탁액, 비-발포성 과립으로부터 재구성된 용액 및/또는 혼탁액 및 발포성 과립으로부터 재구성된 발포성 제제가 포함된다. 이러한 액체 투약 형태는, 예를 들어, 적합한 용매, 방부제, 에멀젼화제, 혼탁제, 희석제, 감미제, 증점제, 및 용융제를 함유할 수 있다. 경구 투약 형태는 임의로 향료 및 착색제를 함유한다. 비경구 및 정맥주사 형태는 또한 이들을 선택된 주사 또는 전달 시스템 유형과 호환되도록 만들기 위해 무기물 및 기타 물질을 포함할 수 있다.

[0316]

본 발명에 유용한 투약 형태를 제조하기 위한 기법 및 조성물은 하기 참조문헌에 기술된다: 7 Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol. 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.). 전술한 모든 공개물은 본원에 참조로서 포함된다.

[0317]

정제는 적합한 결합제, 윤활제, 봉해제, 착색제, 감미제, 유동-유도제, 및 용융제를 함유할 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 캡슐의 투약 단위 형태로 경구 투여의 경우, 활성 약물 성분은 경구, 비-독성의, 약제학적으로 허용가능한, 불활성 담체, 예컨대 락토스, 젤라틴, 한천, 전분, 수크로스, 글루코스 메틸셀룰로스, 마그네슘 스테아레이트, 디칼슘 포스페이트, 칼슘 설페이트, 만니톨, 소르비톨 및 기타 등등과 함께 조합될 수 있다. 적합한 결합제에는 전분, 젤라틴, 글루코스 또는 베타-락토스와 같은 천연 당, 옥수수 감미료, 아카시아, 트라가칸쓰, 또는 소디움 알기네이트와 같은 천연 및 합성 검, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 및 기타 등등이 포함된다. 이들 투약 형태에 사용되는 윤활제에는 소디움 올리에이트, 소디움 스테아레이트, 미그네슘 스테아레이트, 소디움 벤조에이트, 소디움 아세테이트, 소디움 클로라이드 및 기타 등등이 포함된다. 봉해제에는, 제한 없이, 전분, 메틸셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 잔탄검 및 기타 등등이 포함된다.

[0318]

본 발명의 방법에 사용되는 화합물은 또한 작은 단층 (unilamellar) 소포, 거대 단층 소포, 및 다층 소포와 같은 리포좀 전달 시스템의 형태로 투여될 수 있다. 리포좀은 레시틴, 스팽고마이엘린, 프로테오리피드, 단백질-캡슐화 소포와 같은 다양한 인지질로부터 또는 콜레스테롤, 스테아릴아민, 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다. 화합물은 조직-표적화 에멀젼의 성분으로서 투여될 수 있다.

[0319]

본 발명의 방법에 사용되는 화합물은 또한 표적가능 약물 담체 또는 전구약물로서 가용성 중합체에 결합될 수 있다. 이러한 중합체에는 폴리비닐페놀리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록실프로필메타크릴아미드-페놀, 폴리히드록시에틸아스파르타-미데페놀 (polyhydroxyethylaspartamidephenol), 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥사이드-폴리리신이 포함된다. 또한, 화합물은 약물의 제어 방출을 달성하는데 유용한 생분해성 중합체의 부류, 예를 들어, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산 및 폴리글리콜산의 공중합체, 폴리엡실론 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리오르쏘에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드로페란, 폴리시아노아크릴레이트, 및 히드로겔의 가교결합 또는 양친매성 블록 공중합체에 결합될 수 있다.

- [0320] 젤라틴 캡슐은 활성 성분 화합물 및 분말화된 담체, 예컨대 락토스, 전분, 셀룰로스 유도체, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 및 기타 등등을 함유할 수 있다. 유사한 희석제가 압축 정제를 제조하는데 사용될 수 있다. 정제 및 캡슐 둘 다는 시간의 경과에 따라 약물의 연속 방출을 제공하도록 즉시 방출 제품 또는 지연 방출 제품으로 제조될 수 있다. 압축 정제는 임의의 불쾌한 맛을 차폐하고 대기로부터 정제를 보호하기 위해 당-코딩 또는 필름-코팅되거나, 또는 위장관에서 선택적으로 봉괴되도록 장용-코팅될 수 있다.
- [0321] 액체 투약 형태로 경구 투여하는 경우, 경구 약물 성분은 에탄올, 글리세롤, 물, 및 기타 등등과 같은 임의의 경구, 비-독성의, 약제학적으로 허용가능한 불활성 담체와 조합될 수 있다. 적합한 액체 투약 형태의 예시에는 물, 약제학적으로 허용가능한 지방 및 오일, 알코올 또는 에스테르를 포함하는 기타 유기 용매 중의 용액 또는 혼탁액, 에멀젼, 시럽 또는 엘릭시르, 혼탁액, 비-발포성 과립으로부터 재구성된 용액 및/또는 혼탁액 및 발포성 과립으로부터 재구성된 발포성 제제가 포함된다. 이러한 액체 투약 형태는, 예를 들어, 적합한 용매, 방부제, 에멀젼화제, 혼탁제, 희석제, 감미제, 증점제, 및 용융제를 함유할 수 있다.
- [0322] 경구 투여용 액체 투약 형태는 환자 순응도를 증가시키기 위해 착색제 및 향료를 함유할 수 있다. 일반적으로, 물, 적합한 오일, 식염수, 수성 텍스트로스 (글루코스), 및 관련 당 용액 및 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜이 비경구 용액에 적합한 담체이다. 비경구 투여용 용액은 바람직하게는 활성 성분의 수용성 염, 적합한 안정화제, 및 필요한 경우, 완충제 물질을 함유한다. 소디움 비설파이트, 소디움 설파이트, 또는 아스코르브산과 같은 항산화제는, 단독으로 또는 조합하여, 적합한 안정화제이다. 시트르산 및 그의 염파 소디움 EDTA가 또한 사용된다. 또한, 비경구 용액은 방부제, 예컨대 벤잘코늄 클로라이드, 메틸- 또는 프로필-파라벤, 및 클로로부탄올을 함유할 수 있다. 적합한 약제학적 담체는 이 분야의 표준 참조 교과서인, 문헌 [Suitable pharmaceutical carriers are described in [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company]에 기술되어 있다.
- [0323] 본 발명의 방법에 사용되는 화합물은 또한 적합한 비강내 비히클의 사용을 통해, 또는 당업자에게 익히 공지된 형태의 경피 피부 패치를 사용하는, 경피 경로를 통해 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여하기 위해서, 투여량 투여는 일반적으로 투약 요법 전체에 걸쳐서 간헐적이기 보다는 연속적일 것이다.
- [0324] 비경구 및 정맥내 투여 형태는 또한 이들이 선택된 주입 또는 전달 시스템의 주입 유형과 양립할 수 있도록 광물과, 솔루톨 및/또는 에탄올과 같은 기타 광물을 포함할 수 있다.
- [0325] 본 발명의 화합물 및 조성물은 정제, 캡슐, 환제, 산제, 과립제, 엘릭시르, 텅크제, 혼탁제, 시럽, 및 에멀젼과 같은 경구 투약 형태로 투여될 수 있다. 화합물은 또한 정맥내 (볼루스 또는 주입), 복강내, 피하, 또는 근육내 형태로 투여되거나, 또는 질환 또는 병변의 부위 내로 또는 국소적으로 그 위에, 주입, 국소 도포, 또는 다른 방법에 의해 직접 투여될 수 있으며, 사용되는 모든 투약 형태는 약학 분야의 당업자에게 익히 알려진 것이다.
- [0326] 본 발명의 경구 투약 형태를 제제화하는데 사용될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 담체 및 부형제의 특정 예시가 미국특허 제3,903,297호 (1975년 9월 2일자로 Robert에게 허여됨)에 기술되어 있다. 본 발명에 유용한 투약 형태를 제조하기 위한 기법 및 조성물이 하기 문헌에 기술되어 있다: 7 Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.). 전술한 공개물 모두는 본원에 참조로서 포함된다.
- [0327] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "전구약물"은 생물학적 시스템에 투여되는 경우, 자발적 화학 반응(들), 효소 촉매 화학 반응(들), 광분해, 및/또는 대사적 화학 반응(들)의 결과로서, 본 발명의 화합물을 생성하는 임의의 화

합물을 지칭한다. 따라서 전구약물은 본 발명의 화합물의 공유적으로 변형된 유사체 또는 잠재성 형태이다.

[0328] 활성 성분은 캡슐, 정제, 산제, 및 츄임껌과 같은 고체 투약 형태; 또는 이로 제한되는 것은 아니지만, 엘릭시르, 시럽, 및 구강세정제 및 치약을 포함하는, 혼탁제와 같은 액체 투약 형태로 경구 투여될 수 있다.

[0329] 캡슐 및 정제와 같은 고체 투약 형태는 이들이 소장에 도달하기 전에 활성 성분 화합물의 방출을 방지하기 위해 장용-코팅될 수 있다. 장용 코팅에 사용될 수 있는 재료에는 당, 지방산, 단백질성 물질, 예컨대 젤라틴, 왁스, 헬락, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP), 메틸 아크릴레이트-메타크릴산 공중합체, 셀룰로스 아세테이트 석시네이트, 히드록시 프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트, 히드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트 (히프로멜로스 아세테이트 석시네이트), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 (PVAP), 및 메틸 메타크릴레이트-메타크릴산 공중합체가 포함되지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0330] 본 발명의 화합물 및 조성물은 개체의 심혈관계 내로의 일시적 또는 영구적 이식을 위해 스텐트 상에 코팅될 수 있다.

[0331] 본원에 기술된 각 구현에는 다른 개시된 구현예의 각각에 적용가능한 것으로 고려된다. 따라서, 본원에 기술된 다양한 요소들의 모든 조합은 본 발명의 범위 내이다.

[0332] 본 발명은 하기 실험 세부사항을 참조하여 더 잘 이해 될 것이나, 당업자가 구체적인 실험이 단지 이후에 수반되는 청구범위에서보다 완전하게 기술되는 바와 같은 본 발명의 예시일 뿐임을 쉽게 이해할 것이다.

실현 세부사항

재료 및 방법

[0335] 유기합성 분야의 당업자는 본 출원에 포함된 일반적 절차 및 합성 경로에 대한 변형이 추가 유도체 및 구조적으로 다양한 화합물을 수득하는데 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 적합한 유기적 변형이 문헌 [March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (Wiley-Interscience; 6th edition, 2007)]에 기술되어 있고, 이의 내용은 참조로소 본원에 포함된다.

NBD-스테아레이트를 이용한 고성능 형광 변위 분석

[0337] FABP5를 이전에 기술된 바에 따라 정제하고 탈지질화하였다 (Kaczocha, M. et al. 2012). FABP5 ($30 \mu\text{g}$), NBD-스테아레이트 ($1 \mu\text{M}$), 및 경쟁자 시험 화합물을 30 mM Tris-HCl , 100 mM NaCl 완충제 (pH 7.6) 중에 인큐베이션하였다. 경쟁자에는 아라키돈산, BMS309403, ChemDiv 라이브러리로부터의 48개 시험 화합물, 화합물 26 및 화합물 49가 포함된다. 초기 분석은 완충제 (30 mM Tris-HCl 완충제), 음성 대조군 (완충제 및 NBD-스테아레이트), 양성 대조군 (완충제, NBD-스테아레이트, FABP5), 및 $10 \mu\text{M}$ 로 첨가된 다양한 시험 화합물 (아라키돈산 또는 48개 시험 화합물 중 하나)을 갖는 실험실 웰을 사용해 수행하였다. 그 후에 높은 억제를 유발하고 통계적으로 유의미한 것으로 입증된 시험 화합물을 $10 \mu\text{M}$ 에서 형광 분석에 첨가하고 3회 반복 시험하여 이들의 성공을 확인하였다. 테스트 후에 발견된, 화합물 26 및 γ -트리실산 1-나프틸 에스테르와 같이, 가장 효과적인 시험 화합물 및 BMS309403을 증가하는 농도 ($0.01\text{-}50 \mu\text{M}$)에서 측정하였다. 형광 분석을 Microtest 96-웰 Assay Plates, Optilux (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ)의 웰에서 시험하였고 형광 강도의 소실을 각각 460 nm 및 544 nm 의 여기 및 방출 파장으로 설정된 FLUOstar OPTIMA 분광형광계로 측정하였다. 가장 효과적인 시험 화합물의 경우, IC_{50} 값을 GraphPad Prism으로 계산하였다. GraphPad Prism을 또한 사용하여 방정식 $K_i = \text{IC}_{50}/(1 + ([\text{NBD-스테아레이트}]/K_d))$ 으로부터 이들 선택된 경쟁자의 K_i 를 결정하였다. FABP5에 대한 NBD-스테아레이트의 K_d 를 NBD-스테아레이트의 농드를 증가시키면서 FABP5의 인큐베이션을 통해 이전에 결정하였다. GraphPad Prism에서 하나의 부위 결합 분석은 FABP5에 대한 NBD-스테아레이트의 K_d 가 $0.16 \mu\text{M}$ 인 것으로 나타났다 (Kaczocha, M. et al. 2012).

뇌 절편에서 패치-클램프 전기생리학

[0339] DR 뉴런을 차등 간섭 대비 및 적외선 이미징 시스템이 장착된 직립 현미경 (BX 51 WI, Olympus, Tokyo, Japan)을 사용하여 가시화하였다. DR 뉴런의 체세포 기록을 다음 조성의 내부 용액을 기반으로 포타슘 글루코네이트로 다시-채워진 경로 전극 ($3\text{-}5 \text{ mW}$)을 사용해 수득하였다: 120 mM 포타슘 글루코네이트, 10 mM KC1 , $10 \text{ mM Na}_2\text{-포스포크레이틴}$, 10 mM HEPES , 1 mM MgCl_2 , 1 mM EGTA , $2 \text{ mM Na}_2\text{-ATP}$, 0.25 mM Na-GTP , pH 7.3 (KOH로 조정됨; 삼투압, 280 내지 290 mOsmol/l). 모든 기록은 GABA_A 수용체 길항제 피크로톡신 (picrotoxin) (100 mM)의

존재하에서 수행하였다. 유리 자극 전극을 통해 전달되는 단일 사각 자극 (강도, 1 내지 10 V, 기간, 100 내지 200 ms)을 사용하여 흥분성 후시냅스 전류 (excitatory postsynaptic current, EPSC)를 유발한다. EPSC를 Multiclamp 700B (Molecular Devices, Union City, CA, USA)를 사용해 증폭하고 pClamp 10 소프트웨어 (Molecular Devices)를 사용해 획득한다.

[0340] 데이터 분석

EPSC의 진폭은 각 EPSC의 피크에서 2-ms 기간 동안 평균 전류를 측정함으로써 결정되고 자극 전 5-ms 시간 창 동안에서 결정되는 기저선 전류로부터 공제된다. 모든 EPSC 진폭은 약물 적용 전에 적어도 10분간 기록되는 평균 기저선 진폭에 대해 정규화된다. 텍스트 및 도면의 결과는 평균 ± SEM으로 표시된다. 스튜던츠 페어드 t-검정 (Student's paired t-test)을 통해 통계학적 분석을 수행한다.

[0342] AEA 섭취

야생형 및 FABP5 낙다운 HeLa 세포에서의 AEA 섭취 분석을 기술된 바와 같이 정확히 수행한다 (Kaczocha, M. et al. 2012).

[0344] FAAH 효소 분석

화합물 또는 FAAH 저해제의 존재하에서 [¹⁴C]AEA의 가수분해를 측정하는 효소 분석을 기술된 바와 같이 래트 FAAH를 발현하는 HeLa 균질액에서 수행한다 (Kaczocha, M. et al. 2009).

[0346] PPAR 전사활성화 (transactivation)

PPAR α 및 PPAR γ 전사활성화 분석을 기술된 바와 같이 정확히 HeLa 세포에서 수행한다 (Kaczocha, M. et al. 2012). 간략히는, 세포를 PPAR 수용체 시스템으로 형질감염시키고, GW7647, 로시글리타존, 또는 화합물과 6시간 동안 인큐베이션한 후, 이어서 기술된 바와 같이 발광분석기를 사용하여 루시페라제 및 β-갈락토시다제 활성을 측정한다 (Kaczocha, M. et al. 2012).

[0348] 동물

용성 C57B16 마우스 (22-30 g, Taconic Farms)를 모든 실험에 사용한다. 동물을 실온에서 그룹으로 사육하고 물과 음식에 자유롭게 접근할 수 있는 상태에서 12:12시간 명:암 주기로 유지한다. 동물은 검사 1주일 전에 실험실에 적응시킨다. 모든 실험은 Stony Brook University의 동물실험윤리위원회 (Institutional Animal Care and Use Committee)에 의해 승인 받는다. 실험자는 각 동물의 처리 조건을 인지하지 못한다.

[0350] 카라기난-유도성 족 부종 및 열적 통각과민

27 케이지 바늘을 사용해 좌측 뒷발의 발바닥 표면 내로 1% λ-카라기난 (20 μl, 식염수 중)을, 우측 뒷발 내로 대조군 식염수 용액을 주입하여 족 부종 (paw edema)을 유도한다. 발 지름을 디지털 전자 칼리퍼 (Fisher)를 사용하여 카라기난 주입 전 및 주입 4시간 후에 측정하고 근사치 ± 0.01 mm로 표시한다. 화합물 (20 mg/kg, i.p.)을 가용화를 위한 초음파 처리 및 완만한 가열을 요구하는, 에탄올:에멀포어 (emulphor):식염수 (1:1:18)에 용해시키고, 카라기난의 주입 45분 전에 투여한다. 에탄올:에멀포어:식염수 (1:1:18) 중의 칸나비노이드 수용체 길항제, 리모나반트 및 SR144528 (3 mg/kg, i.p.)을 FABP 저해제보다 15분 전에 주입한다. 부종은 4시간째에 기저선 대비 발 지름의 변화로서 기록한다. 식염수-주입된 반대쪽 발의 발 지름의 변화는 무시할 만한 수준이다. 열적 통각과민은 3.0의 강도로 설정된 Hargreaves 발바닥 장치 (Ugo Basile)를 사용하여 뒷발의 발바닥 표면에 적용된 방사열의 접속된 빔으로부터 발을 퇴거하는데 걸리는 잠복기를 측정한다. 각 마우스에 대해, 평균 대기시간은 최소 5분 간격으로 3회 시도로 구성된다. 마우스를 30분간 시험 챔버에 익숙하게 한다. 컷오프 시간은 30초로 설정된다.

[0352] 포르말린 테스트

마우스를 포르말린 주입 30분 전에 관찰 챔버 (플렉시글라스 박스, 25 cm x 25 cm x 25 cm)에 익숙하게 한다. 마우스는 27 케이지 바늘을 사용하여 우측 뒷발의 발바닥 표면에 포르말린 (식염수 중 2.5%, 20 μl)의 주입을 연속적으로 받는다. 동물을 즉시 관찰 챔버로 옮기고 통각 행태 (발을 훑거나 물기 위해 소비되는 시간)를 60분간 기록한다. 포르말린 테스트는 통각 활성화를 반영하는 제1 단계 (0-5분) 및 염증성 통증 반응을 반영하는 제2 단계 (15-45분)의 두 단계로 구성된다.

[0354] 통계학적 분석

[0355] 행태 데이터는 각각이 적어도 6마리 동물로 구성된, 저해제-처리군과 비히클에 대해 평균 ± S.E.M.으로 표시된다. 비히클과 저해제 그룹간의 통계학적 유의성을 언페어드 t-검정 또는 일원산분석 (one-way ANOVA)에 이어 던넷 사후 분석 (Dunnett's post hoc analysis)을 이용하여 결정한다. 모든 경우에, $p < 0.05$ 의 차이가 유의한 것으로 고려된다.

[0356] 실시예 1. α -트럭실산 모노에스테르의 합성

[0357] 분석 방법.

[0358] NMR 스펙트럼을 ^1H 획득을 위해 700 MHz 및 ^{13}C 획득을 위해 175 MHz에서 작동하는 Bruker Ascend 700 분광계, 각각 ^1H 및 ^{13}C 획득을 위해 500 MHz 및 125 MHz에서 작동하는 Bruker 500 Advance 분광계, 각각 ^1H , ^{13}C , 및 ^{19}F 획득을 위해 400 MHz, 100 MHz, 및 376 MHz에서 작동하는 Bruker 400 Nanobay 분광계 중 하나에서 기록하였다. 화학적 이동은 잔류 양성자 용매 피크 (^1H : CDCl_3 , d 7.26; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, d 2.50; CD_3OD , d 3.31; CD_3CN , d 1.94), ^{13}C 용매 신호 (CDCl_3 , d 77.16; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, d 39.52; CD_3OD , d 49.00)를 참조하였다. 신호를 ppm으로 표시하고, 다중도는 = 단일항, br = 광범위, d = 이중항, t = 삼중항, q = 사중항, m = 다중항으로 나타내고; 결합 상수는 Hz; 통합으로 나타내었다. 고-해상도 질량 스펙트럼을 Urbana-Champaign 소재 일리노이 대학교의 Mass Spectrometry Services에서 수행하였고 Waters Q-TOF Ultima ESI 질량 분광계를 사용하여 수득하였다. 감압 하의 농도를 25 – 30°C에서 적절한 압력으로 회전 증발에 의해 수행하였다.

[0359] 재료.

[0360] 모든 대기- 및 습도-둔감 반응을 주변 대기 하에서 수행하고, 자기적으로 교반하고, 250 μm 두께 실리카겔 60 F254 플레이트로 전-코팅된 Agela Technologies TLC 플레이트를 사용하는 박막 층 크로마토그래피 (TLC)로 모니터링하고, UV 광선 하에서 형광 소거에 의해 시각화하였다. 플래시 크로마토그래피를 0.3 – 0.5 bar 압력에서 용리액의 강제 흐름을 사용하는 SiliaFlash® Silica Gel 40–63 μm 60 Δ 입자 크기 상에서 수행하였다. 모든 대기- 및 습도-민감 조작을 질소 대기 하에서 표준 Schlenk 및 글러브박스 기법을 포함하는, 오븐-건조 유리 그릇을 사용하여 수행하였다. 디에틸 에테르 및 THF를 짙은 자주색 소디움 벤조페논 케틸로부터 증류하였다. 메틸렌 클로라이드, 클로로포름 및 아세트니트릴을 CaH_2 상에서 건조시키고 증류시켰다. 메틸렌 클로라이드를 3회 냉동-펌프-해동 주기를 통해 탈기시켰다. 모든 다른 화학물질은 그대로 사용하였다. 모든 중수소화된 용매는 Cambridge Isotope Laboratories로부터 구매하였다.

[0361] 화학적 합성

[0362] α -2,4-디페닐사이클로부텐-1,3-디카르복실산 (1a)

[0363] E-신남산 (1 g, 6.7 mmol)을 파이렉스 접시에 놓아 두고 주기적으로 교반하면서 5일간 280 nW/cm^2 의 강도로 350 nm에서 빛에 노출시켰다. 이 과정을 고체상으로 수행하고 ^1H NMR로 모니터링하였다. 광반응의 종결 후, 백색 고체를 디에틸에테르 (20 mL)로 세척하여 α -트럭실산을 제공하였다.

[0364] 동일한 방식으로, 상응하는 치환된 (E)-신남산을 출발 물질로 하여 다른 모노 에테르 1b 내지 1f를 합성하고 특징을 규명하였다.

[0365] α -2,4-비스(2-메톡실페닐)사이클로부텐-1,3-디카르복실산 (1b)

[0366] 백색 고체; ^1H NMR (700 MHz, DMSO-d_6) δ 3.74 – 3.79 (m, 8 H), 4.42 (dd, $J = 10.1, 7.6 \text{ Hz}$, 2 H), 7.20 – 7.24 (m, 2 H), 7.25 – 7.28 (m, 2 H), 11.90 (s, 2 H). ^{13}C NMR (175 MHz, DMSO-d_6) d 36.0, 44.6, 55.4, 110.5, 120.1, 127.1, 127.5, 127.9, 157.2, 173.4.

[0367] α -2,4-비스(2-클로로페닐)사이클로부텐-1,3-디카르복실산 (1c)

[0368] 백색 고체; ^1H NMR (700 MHz, DMSO-d_6) δ 3.89 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 2 H), 4.63 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 2 H), 7.08 (td, $J = 7.6, 1.3 \text{ Hz}$, 2 H), 7.12 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2 H), 7.19 – 7.24 (m, 2 H), 7.33 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2 H), 12.58 (s, 2 H).

[0369] **α -2,4-비스(2,6-디클로로페닐)사이클로부텐-1,3-디카르복실산 (1d)**

[0370] 백색 고체; mp (진행 중); ^1H NMR (700 MHz, dmso-d₆) δ 3.90 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 4.64 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 7.06 – 7.06 (m, 4 H), 7.20 – 7.25 (m, 2 H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 12.59 (s, 2 H).

[0371] **α -2,4-비스(2-브로모페닐)사이클로부텐-1,3-디카르복실산 (1e)**

[0372] 백색 고체; mp; ^1H NMR (700 MHz, dmso-d₆) 3.86 (dd, J = 4.0, 2.4 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 6.99 – 7.04 (m, 2 H), 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 12.58 (s, 2 H); ^{13}C NMR (175 MHz, dmso-d₆) d 42.6, 43.9, 124.7, 127.1, 128.5, 129.1, 132.3, 137.8, 173.6; HRMS (ESI) m/z : 계산치 C₁₈H₁₅Br₂O₄H⁺, 451.9259, 실측치, 451.9261; (Δ = 0.44 ppm)

[0373] 벤질 α -2,4-디페닐사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (3a) 및 디벤질 α -2,4-디페닐사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (5a).

[0374] 티오닐 클로라이드 (3 mL) 중에 혼탁된 α -트리실산 (1a, 200 mg, 0.66 mmol)에 3방울의 DMF를 첨가하고 이 혼합물을 교반하면서 3시간 동안 가열하여 환류시켰다. 과량의 티오닐 클로라이드 및 DMF를 진공에서 제거하여 상응하는 α -트리실산 디클로라이드 (2a)를 밝은 노란색 고체로 제공하였고, 이를 후속 반응에 직접 사용하였다. THF (10 mL) 중의 2a 용액에 벤질 알코올 (0.53 mmol, 0.8 eq) 및 피리딘 (4.0 mmoles)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 30분간 교반하면서 중류수 (10 mL)를 첨가하여 반응을 끈적시켰다. 결과 용액을 에틸 아세테이트 (15 mL)로 희석하고 수성 황산구리 (5 mL x 3) 및 물 (5 mL x 3)로 세척하였다. 유기층을 수집하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 조 혼합물을 용리제로서 실리카겔 (헥산/AcOEt/AcOH = 79/20/1) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 모노-에스테르 3a 및 디에스테르 5a를 제공하였다.

[0375] 3a, 백색 고체; 61% 수율; ^1H NMR (300 MHz, 아세톤-d₆) δ 7.50 – 7.19 (m, 13H), 7.05 (s, 2H), 4.83 (d, J = 12.3 Hz, 1 H), 4.66 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.55 – 4.41 (m, 2 H), 4.10 – 3.96 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, 아세톤-d₆) δ 172.20, 171.56, 139.37, 139.32, 135.97, 128.32, 128.27, 128.21, 128.08, 127.85, 127.75, 127.64, 126.95, 126.81, 65.92, 46.69, 46.23, 41.76, 41.47.

[0376] 5a, 백색 고체; 13% 수율; ^1H NMR (500 MHz, 아세톤-d₆) δ 3.99 – 4.17 (m, 2 H), 4.52 (dd, J = 10.38, 7.32 Hz, 2 H), 4.64 (d, J = 12.21 Hz, 2 H), 4.81 (d, J = 12.51 Hz, 2 H), 6.98 – 7.08 (m, 4 H), 7.23 – 7.30 (m, 7 H), 7.30 – 7.36 (m, 4 H), 7.36 – 7.45 (m, 4 H); ^{13}C NMR (126 MHz, 아세톤-d₆) δ 42.6, 47.5, 66.9, 128.0, 128.7, 128.8, 129.1, 129.2, 129.3, 136.9, 140.1, 172.3; HRMS (ESI) m/z 계산치 C₃₂H₂₈O₄H⁺: 477.206, 실측치 477.2059 (Δ = 0.34 ppm)

[0377] 동일한 방식으로, α -2,4-디페닐사이클로부탄-1,3-디카르복실산 (1a)을 출발 물질로 하여 다른 모노 에스테르 3b 내지 3r 및 디-에스테르 5b 내지 5e를 합성하고 특성을 규명하였다.

[0378] 4-메톡시벤질 α -2,4-디페닐사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (3b) 및 디(4-메톡시)벤질 α -2,4-디페닐사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (5b).

[0379] 3b, 백색 고체; 40% 수율; mp 99–102°C; ^1H NMR (500 MHz, 아세톤-d₆) δ 3.78 (s, 3 H), 3.93 – 4.07 (m, 2 H), 4.40 – 4.50 (m, 2 H), 4.58 (d, J = 11.9 Hz, 1 H), 4.74 (d, J = 11.9 Hz, 1 H), 6.79 – 6.87 (m, 2 H), 6.93 – 7.03 (m, 2 H), 7.21 – 7.39 (m, 8 H), 7.41 (d, J = 7.32 Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, 아세톤-d₆) δ 42.4, 42.7, 47.1, 47.6, 55.6, 66.7, 114.6, 127.7, 127.8, 128.6, 128.7, 129.1, 129.2, 130.9, 140.3, 160.6, 172.5, 173.1; HRMS (ESI) m/z 계산치 C₂₆H₂₄O₅H⁺: 434.1962, 실측치 434.1964 (Δ = 0.42 ppm).

- [0380] 5b, 백색 고체; 12% 수율; mp 145–148°C; ^1H NMR (500 MHz, 아세톤- d_6) δ 3.78 (s, 6 H), 3.97 – 4.08 (m, 2 H), 4.47 (dd, J = 10.38, 7.32 Hz, 2 H), 4.56 (d, J = 12.2 Hz, 2 H), 4.73 (d, J = 12.2 Hz, 2 H), 6.78 – 6.86 (m, 4 H), 6.93 – 7.01 (m, 4 H), 7.23 – 7.30 (m, 2 H), 7.30 – 7.40 (m, 8 H); ^{13}C NMR (126 MHz, 아세톤- d_6) δ 42.5, 47.5, 55.6, 66.7, 114.6, 127.9, 128.6, 129.3, 130.9, 140.1, 160.6, 172.3; HRMS (ESI) m/z 계산치 $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{H}^+$: 554.2536, 실측치 544.2537 (Δ = 0.2 ppm)
- [0381] 4-플루오로벤질 α -2,4-디페닐사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (3c) 및 디(4-플루오로벤질) α -2,4-디페닐사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (5c).
- [0382] 3c: 백색 고체; 34% 수율; mp 145–148°C; ^1H NMR (500 MHz, 아세톤- d_6) δ 4.03 (dd, J = 10.38, 7.32 Hz, 2 H), 4.35 – 4.58 (m, 2 H), 4.68 (d, J = 12.21 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 12.21 Hz, 1 H), 6.93 – 7.14 (m, 4 H), 7.21 – 7.45 (m, 10 H), 10.63 (br. s., 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, 아세톤- d_6) δ 42.4, 42.7, 47.2, 47.6, 66.1, 115.8, 116.0, 127.8, 127.9, 128.6, 128.7, 129.2, 129.3, 131.2, 131.3, 133.1, 140.2, 140.3, 162.4, 164.3, 172.4, 173.0; HRMS (ESI) m/z 계산치 $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{FO}_4\text{(M+H)}^+$: 405.1497, 실측치 405.1502 (Δ = 1.3 ppm).
- [0383] 5c: 백색 고체; 15% 수율; mp 103–105°C; ^1H NMR (500 MHz, 아세톤- d_6) δ 4.06 (dd, J = 10.53, 7.48 Hz, 2 H), 4.51 (dd, J = 10.38, 7.32 Hz, 2 H), 4.66 (d, J = 12.36 Hz, 2 H), 4.78 (d, J = 12.36 Hz, 2 H), 6.93 – 7.17 (m, 8 H), 7.20 – 7.44 (m, 10 H); ^{13}C NMR (126 MHz, 아세톤- d_6) δ 42.5, 47.4, 66.1, 115.8, 116.0, 128.0, 128.6, 129.3, 131.3, 131.3, 133.1, 133.1, 140.0, 162.4, 164.3, 172.2; HRMS (ESI) m/z 계산치 $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{O}_4\text{H}^+$: 513.1872, 실측치 513.1882 (Δ = 2.0 ppm).
- [0384] 4-브로모벤질 α -2,4-디페닐사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (3d).
- [0385] 백색 고체; 44% 수율; mp 175–177°C; ^1H NMR (500 MHz, 아세톤- d_6) δ 3.92 – 4.11 (m, 2 H), 4.40 – 4.57 (m, 2 H), 4.69 (d, J = 12.66 Hz, 1 H), 4.78 (d, J = 12.66 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 8.54 Hz, 2 H), 7.20–7.29 (m, 2 H), 7.32 (t, J = 7.48 Hz, 4 H), 7.35 – 7.40 (m, 2 H), 7.40–7.49 (m, 4 H); ^{13}C NMR (126 MHz, 아세톤- d_6) δ 42.4, 42.7, 47.2, 47.5, 66.0, 122.3, 127.8, 127.9, 128.6, 128.7, 129.2, 129.3, 131.0, 132.3, 136.4, 140.2, 140.3, 172.4, 173.1; HRMS (ESI) m/z 계산치 $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{BrO}_4\text{H}^+$: 465.0696, 실측치 465.0697 (Δ = 0.27 ppm).
- [0386] 디-테트라히드로피란-4-메틸 α -2,4-디페닐사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (5d).
- [0387] 백색 고체; 21% 수율; ^1H NMR (500 MHz, 아세톤- d_6) δ 0.91 – 1.10 (m, 4 H), 1.16 – 1.31 (m, 4 H), 1.38 – 1.55 (m, 2 H), 3.17 (tt, J = 11.71, 2.33 Hz, 4 H), 3.58 (d, J = 6.41 Hz, 4 H), 3.67 – 3.81 (m, 4 H), 3.90 – 4.08 (m, 2 H), 4.48 (dd, J = 10.38, 7.32 Hz, 2 H), 7.19 – 7.31 (m, 2 H), 7.31 – 7.46 (m, 8 H); ^{13}C NMR (126 MHz, 아세톤- d_6) δ 35.2, 42.5, 47.7, 67.8, 67.8, 69.4, 127.9, 128.7, 129.3, 140.3, 172.3; HRMS (ESI) m/z 계산치 $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{H}^+$: 493.2585, 실측치 493.2591 (Δ = 1.24 ppm).
- [0388] 비페닐-2-일 α -2,4-디페닐사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (3g).
- [0389] 백색 고체; 21% 수율; mp 195–196°C; ^1H NMR (500 MHz, 아세톤- d_6) δ 3.81 (dt, J = 11.67, 10.49 Hz, 2 H), 4.39 (t, J = 10.07 Hz, 1 H), 4.68 (t, J = 10.68 Hz, 1 H), 5.99 (dd, J = 8.09, 1.07 Hz, 1 H), 7.11 – 7.19 (m, 3 H), 7.20 – 7.28 (m, 2 H), 7.28 – 7.40 (m, 11 H), 7.40 – 7.46 (m, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, 아세톤- d_6) δ 42.3, 45.4, 46.8, 47.0, 123.4, 127.1, 127.4, 128.1, 128.4, 129.2, 129.3, 129.6, 129.8,

131.3, 135.8, 138.5, 139.2, 143.2, 148.7, 170.6, 172.9; HRMS (ESI) *m/z* 계산치 C₃₀H₂₄O₄H⁺: 449.1747, 실측치 449.1754 ($\Delta = 1.55$ ppm).

[0390] 비페닐-3-일 α -2,4-디페닐사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (3h)

[0391] 백색 고체; ¹H NMR (500 MHz, 아세톤-d₆) δ 4.14 (dd, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1 H), 4.29 – 4.35 (m, 1 H), 4.61 (dd, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1 H), 4.67 (dd, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1 H), 6.53 (t, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 6.55 – 6.57 (m, 1 H), 7.29 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.36 – 7.41 (m, 4 H), 7.44 – 7.55 (m, 9 H), 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H).

[0392] 디-비페닐-3-일 α -2,4-디페닐사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (5e).

[0393] 백색 고체; ¹H NMR (500 MHz, 아세톤-d₆) δ 4.45 (dd, *J* = 10.8, 7.3 Hz, 2 H), 4.81 (dd, *J* = 10.6, 7.4 Hz, 2 H), 6.53 (m, 2 H), 6.54 – 6.58 (m, 2 H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.39 (m, 4 H), 7.43 – 7.55 (m, 14 H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 4 H).

[0394] 2'-HO-비페닐-2-일 α -2,4-디페닐사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (3j)

[0395] 2'-TIPSO-비페닐-2-일 α -2,4-디페닐사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (3j-i)를 3a와 동일한 방식으로 제조하였다. 조 생성물을 용리제로서 에틸 아세테이트/헥산 (30% 내지 50%)을 사용하는 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체 (59% 수율)로서 3j-i를 제공하였다. 3j-i의 TIPS 보호기를 THF 중의 TBAF로 제거하여 백색 고체로서 목적 생성물 3j (168 mg, 99%)를 제공하였다. 융점: 55.0–57.0 °C. ¹H NMR (500 MHz, 아세톤) δ 10.67 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.26 (ddddd, *J* = 17.1, 15.4, 9.2, 6.6, 2.8 Hz, 12H), 7.11 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.93 – 6.87 (m, 1H), 6.15 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 10.5, 6.8 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 10.4, 7.3 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 10.5, 6.9 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 10.5, 7.3 Hz, 1H). HRMS (ESI) *m/z*: 계산치 C₃₀H₂₅O₅H⁺, 465.1697, 실측치, 465.1699 ($\Delta = 0.43$ ppm).

[0396] 2,4,5-트리클로로벤질 α -2,4-디페닐사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (3k).

[0397] 백색 고체; 70% 수율; mp 191–193 °C; ¹H NMR (700 MHz, 아세톤-d₆) δ 4.14 (dd, *J* = 10.7, 7.3 Hz, 1 H), 4.38 (dd, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 1 H), 4.60 (dd, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 1 H), 4.68 (dd, *J* = 10.7, 7.3 Hz, 1 H), 6.03 (s, 1 H), 7.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.48 (dt, *J* = 15.1, 9.8 Hz, 4 H), 7.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 10.75 (s, 1 H); ¹³C NMR (175 MHz, 아세톤-d₆) δ 171.9, 169.2, 145.9, 139.1, 138.8, 130.9, 130.7, 129.8, 129.0, 128.8, 127.8, 127.5, 127.0, 126.3, 125.0, 46.5, 45.9, 42.0, 41.2; HRMS (ESI) *m/z* 계산치 C₂₄H₁₈Cl₃O₄H⁺: 475.0265; 실측치, 475.0264 ($\Delta = 0.21$ ppm).

[0398] (1*R*,2*S*)-2-페닐사이클로헥실 α -2,4-디페닐사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (3l).

[0399] 백색 고체; 61% 수율; mp 192–193 °C; ¹H NMR (700 MHz, 클로로포름-d) δ 0.80 (qd, *J* = 12.8, 3.7 Hz, 1 H), 1.22 – 1.39 (m, 2 H), 1.47 – 1.59 (m, 2 H), 1.64 – 1.76 (m, 2 H), 1.90 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H), 2.57 (td, *J* = 12.3, 3.6 Hz, 1 H), 3.65 (ddd, *J* = 19.6, 9.9, 6.1 Hz, 2 H), 3.96 (dd, *J* = 10.0, 8.0 Hz, 1 H), 4.24 – 4.32 (m, 1 H), 4.69 (td, *J* = 10.8, 4.2 Hz, 1 H), 7.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 7.20 – 7.29 (m, 7 H), 7.31 (dd, *J* = 15.5, 8.0 Hz, 2 H), 10.64 (s, 1H). ¹³C NMR (175 MHz, 클로로포름-d) δ 24.7, 25.8, 31.4, 33.7, 40.6, 42.3, 46.1, 47.3, 49.9, 76.9, 126.7, 126.8, 127.1, 127.3, 127.6, 128.5, 128.6, 138.6, 139.2, 143.2, 171.0, 177.7; HRMS (ESI) *m/z*: 계산치 C₃₀H₃₁O₄H⁺: 455.2217; 실측치, 455.2221 ($\Delta = 0.81$ ppm).

[0400] 인단-2-일 α -2,4-디페닐사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (3m).

[0401] 백색 고체; 34% 수율; ^1H NMR (500 MHz, 아세톤-d₆) δ 2.05 (dt, $J = 4.35, 2.25$ Hz, 1 H), 2.10 (dd, $J = 17.09, 2.44$ Hz, 1 H), 2.74 (dd, $J = 16.94, 2.59$ Hz, 1 H), 2.87 (dd, $J = 16.94, 6.26$ Hz, 1 H), 3.11 (dd, $J = 17.09, 6.41$ Hz, 1 H), 3.90 (dd, $J = 10.68, 6.71$ Hz, 1 H), 3.97 – 4.07 (m, 1 H), 4.36 – 4.48 (m, 2 H), 5.14 – 5.21 (m, 1 H), 7.05 – 7.18 (m, 4 H), 7.19 – 7.25 (m, 1 H), 7.27 – 7.37 (m, 7 H), 7.40 (d, $J = 7.32$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, 아세톤-d₆) δ 39.8, 40.0, 42.3, 42.6, 46.9, 47.5, 76.0, 125.3, 125.5, 127.3, 127.4, 127.7, 127.9, 128.7, 129.1, 129.2, 140.1, 140.4, 141.4, 173.1; HRMS (ESI) m/z 계산치 C₂₇H₂₄O₄H⁺: 413.1747, 실측치 413.1749 ($\Delta = 0.43$ ppm).

[0402] 퀴놀린-8-일 α -2,4-디페닐사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (3n).

[0403] 백색 고체; 39% 수율; ^1H NMR (700 MHz, 아세톤-d₆) δ 4.06 (t, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 4.38 (t, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 4.64 (t, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 4.92 (t, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 6.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.52 – 7.43 (m, 7 H), 7.60 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.3, 4.3$ Hz, 4 H), 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 8.41 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 8.94 (dd, $J = 4.3, 1.5$ Hz, 1 H), 10.75 (s, 1 H).

[0404] 6-아세트아미도나프트-1-일 α -2,4-디페닐사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (3o)

[0405] ^1H NMR (500 MHz, 아세톤-d₆) δ 2.13 (s, 3 H), 4.15 (dd, $J = 10.1, 7.4$ Hz, 1H), 4.54 (dd, $J = 10.7, 7.2$ Hz, 1 H), 4.68(dd, $J = 10.7, 7.2$ Hz, 1 H), 6.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.28 (dd, $J = 14.9, 7.3$ Hz, 2 H), 7.36 – 7.44 (m, 4 H), 7.47 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 7.55 (d, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 7.62 (t, $J = 9.0$ Hz, 3 H), 8.37 (s, 1 H), 9.34 (s, 1 H).

[0406] 5-에티닐나프트-1-일 α -2,4-디페닐사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (3p).

[0407] 백색 고체; 44% 수율; mp 220–221°C; ^1H NMR (500 MHz, 아세톤-d₆) δ 4.06 (s, 1H), 4.11 (dd, $J = 10.7, 7.2$ Hz, 1 H), 4.53 (dd, $J = 10.7, 7.2$ Hz, 1 H), 4.64 (dd, $J = 10.7, 7.2$ Hz, 1 H), 4.68 (dd, $J = 10.7, 7.2$ Hz, 1 H), 6.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.26 (m, 3 H), 7.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.42 (m, 4 H), 7.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 7.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 10.70 (s, 1 H). ^{13}C NMR (176 MHz, 아세톤-d₆) δ 41.61, 42.11, 46.41, 46.77, 80.96, 83.68, 118.80, 119.77, 122.72, 123.45, 125.70, 126.49, 126.72, 126.92, 127.46, 127.85, 128.26, 128.27, 128.80, 131.41, 134.15, 139.18, 139.47, 147.18, 170.69, 172.12.

[0408] 9-플루오레닐메틸 α -2,4-디페닐사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (3q).

[0409] 백색 고체; 35% 수율; mp 180–181°C; ^1H NMR (700 MHz, 클로로포름-d) δ 3.85 (t, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 4.00 (ddd, $J = 18.4, 10.8, 7.4$ Hz, 2 H), 4.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 4.37 (dd, $J = 10.8, 6.6$ Hz, 1 H), 4.47 (dd, $J = 10.8, 7.4$ Hz, 1 H), 7.25–7.39 (m, 12 H), 7.40–7.48 (m, 4 H), 7.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (700 MHz, 클로로포름-d) δ 41.6, 41.8, 46.3, 46.7, 47.2, 66.6, 120.1, 125.0, 125.1, 127.2, 127.4, 127.5, 128.6, 128.7, 138.3, 138.4, 141.3, 141.4, 143.6, 144.1, 171.9, 177.2. HRMS (ESI) m/z : 계산치 C₃₂H₂₇O₄H⁺: 475.1904; 실측치, 475.1907 ($\Delta = 0.63$ ppm).

[0410] 2,2,2-트리플루오로에틸 α -2,4-디페닐사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (3r)

[0411] 백색 고체, 51% 수율; ^1H NMR (300 MHz, 아세톤-d₆) δ 7.55 – 7.16 (m, 10H), 4.64 – 4.29 (m, 3H), 4.22 – 3.98 (m, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, 아세톤) δ 172.00, 170.31, 138.93, 138.72, 128.35, 128.24, 127.69, 127.46, 127.02, 126.94, 124.64, 121.89, 60.44, 60.08, 59.71, 59.36, 46.24, 46.00, 41.71, 41.36.

[0412] 사이클로헥실 α -2,4-디페닐사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (3s)

- [0413] 백색 고체; 68% 수율; ^1H NMR (300 MHz, 아세톤-d₆): δ 0.88 (m, 1H), 1.22 (m, 5H), 1.42 (bs, 2H), 1.60 (m, 2H), 3.90-4.05 (m, 2H), 4.45 (m, 3H), 7.24-7.44 (m, 10 H); ^{13}C NMR (100 MHz, 아세톤-d₆) δ 23.207, 23.262, 25.081, 30.756, 31.188, 41.501, 41.660, 46.174, 46.789, 72.035, 126.753, 126.776, 127.756, 128.161, 128.184, 139.442, 139.573, 170.866, 172.183; HRMS (ESI) m/z 계산치 C₂₄H₂₇O₄H⁺: 379.1909, 실측치 379.1909 (Δ 0 ppm).
- [0414] 3-[1-(3,6,9-트리옥사-도데카닐)-1,2,3-트리아졸-4-일]-페닐 α -2,4-디페닐사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (3t).
- [0415] THF (8 mL) 및 물 (1.5 mL) 중의 3f 용액에 황산제이구리수화물 (cupric sulfate pentahydrate), 아스코르브산, 및 1-아지도-2-(2-(2-에톡시에톡시)에톡시)에톡시에톡시)에탄을 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 종료 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 3회 추출하였다. 조 혼합물을 용리제로서 DCM 중의 3.5% 메탄올을 사용하는 실리카겔 상에서 플래시 칼럼으로 정제하여 백색 고체로서 3t (180 mg, 94% 수율)를 제공하였다. mp 93-95°C; ^1H NMR (500 MHz, 아세톤-d₆) δ 1.07 (t, J = 7.02 Hz, 6 H), 3.39 (q, J = 7.02 Hz, 4 H), 3.43 - 3.49 (m, 4 H), 3.49 - 3.55 (m, 4 H), 3.55 - 3.61 (m, 4 H), 3.61 - 3.71 (m, 4 H), 3.93 (t, J = 5.19 Hz, 4 H), 4.06 - 4.19 (m, 2 H), 4.27 - 4.36 (m, 2 H), 4.54 - 4.72 (m, 8 H), 6.28 - 6.43 (m, 2 H), 6.96 (t, J = 1.83 Hz, 2 H), 7.21 - 7.32 (m, 4 H), 7.33 - 7.44 (m, 6 H), 7.44 - 7.54 (m, 8 H), 7.57 (d, J = 7.32 Hz, 4 H), 7.69 (d, J = 7.93 Hz, 2 H), 8.22 (s, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, 아세톤-d₆) δ 15.6, 42.3, 42.9, 47.0, 47.6, 51.0, 66.8, 70.1, 70.6, 71.2, 71.3, 119.5, 121.7, 122.4, 123.4, 127.8, 128.3, 128.7, 129.0, 129.2, 129.5, 130.4, 133.7, 140.1, 140.2, 146.8, 152.1, 171.3, 173.1; HRMS (ESI) m/z 계산치 C₃₄H₃₇N₃O₇H⁺: 600.2704, 실측치 600.2705 (Δ = 0.13 ppm).
- [0416] 1-나프틸 α -2,4-디(3-메톡시-4-트리에틸실옥시)사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (4a-i).
- [0417] 백색 고체; 26% 수율; ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.55 - 0.77 (m, 13 H) 0.82 - 1.05 (m, 18 H) 3.75 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 3.96 (dd, J =10.34, 7.36 Hz, 1 H) 4.26 (dd, J =10.24, 7.26 Hz, 1 H) 4.37 - 4.61 (m, 2 H) 6.40 (d, J =7.45 Hz, 1 H) 6.63 - 6.76 (m, 1 H) 6.76 - 6.95 (m, 5 H) 7.14 - 7.46 (m, 4 H) 7.59 (d, J =8.01 Hz, 1 H) 7.73 (d, J =8.01 Hz, 1 H).
- [0418] 1-나프틸 α -2,4-디(3-메톡시-4-히드록시)사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (4a).
- [0419] 20:1 테트라하يد로퓨란:아세트산 (총 2.0 mL) 중의 4a-i 용액 (56 mg, 0.08 mmoles)에 THF (0.27 mmole) 중의 1.0 M TBAF를 첨가하고 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 종료 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL)로 희석하고, 물로 3회 세척하고 (15 mL), 함수 마그네슘 설페이트 상에서 건조시켰다. 조 혼합물을 용리제로서 디클로로메탄을 중의 3% 메탄올을 사용해 실리카겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피를 사용해 정제하여 백색 고체로서 83% 수율로 4a를 제공하였다; ^1H NMR (400 MHz, 아세톤-d₆) δ ppm 3.79 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 4.02 (dd, J =10.29, 7.53 Hz, 1 H) 4.43 (dd, J =10.29, 7.53 Hz, 1 H) 4.51 - 4.67 (m, 2 H) 6.66 (d, J =7.53 Hz, 1 H) 6.82 (d, J =8.03 Hz, 1 H) 6.88 - 6.99 (m, 2 H) 7.04 (br. s., 1 H) 7.07 - 7.15 (m, 2 H) 7.20 (s, 1 H) 7.34 (d, J =7.78 Hz, 2 H) 7.46 (s, 1 H) 7.72 (d, J =8.03 Hz, 1 H) 7.85 (s, 1 H); HRMS (ESI) m/z 계산치 C₃₀H₂₆O₈H⁺: 515.1700, 실측치 515.1743 (Δ = -8.34 ppm).
- [0420] 1-나프틸 α -2,4-디(2-메톡실페닐)사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (4b).
- [0421] 백색 고체; 35% 수율; mp 183.5-185.0°C. ^1H NMR (500 MHz, 아세톤-d₆) δ 3.90 (s, 1 H), 4.16 - 4.21 (dd, J = 8.00, 10.50 Hz, 1 H), 4.46 - 4.49 (dd, J = 8.00, 10.50 Hz, 1 H), 4.85 - 4.88 (dd, J = 8.00, 10.50 Hz, 1 H), 4.85 - 4.88 (dd, J = 8.00, 10.50 Hz, 1 H), 4.91 - 4.95 (dd, J = 8.00, 10.50 Hz, 1 H), 6.45 - 6.49 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.01 - 7.04 (m, 2 H), 7.07 - 7.12 (m, 2 H), 7.28 - 7.31 (td, J = 4.45, 24 Hz, 1 H), 7.33 - 7.36 (t, J = 7.70 Hz, 1 H), 7.39 - 7.41 (m, 3H), 7.47 - 7.52 (m, 2 H), 7.54 - 7.56 (d, J = 7.00 Hz, 1 H), 7.72 - 7.74 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.88 - 7.89 (d, J = 8.00 Hz, 1 H). ^{13}C NMR

(125 MHz, 클로로포름-d) δ 37.33, 37.62, 44.32, 45.46, 55.12, 55.49, 110.32, 110.48, 117.59, 120.74, 125.30, 134.41, 146.62, 157.55, 157.78, 171.30, 177.82. HRMS (ESI) *m/z*: 계산치 C₃₀H₂₇O₆H⁺, 483.1802; 실측치, 483.1807 ($\Delta = 1.03$ ppm).

[0422] 1-나프틸 α -2,4-디(2-나트로페닐)사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (4c).

[0423] 백색 고체; 38% 수율; mp 189.0–190.0°C. ¹H NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ 4.37 (s, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 4.89 (s, 1 H), 5.04 (s, 1 H), 7.79 (m, 15 H), 13.23 (s, 1 H). ¹³C NMR (125 MHz, dmso-d₆) δ 40.3, 40.7, 42.2, 43.0, 118.1, 121.3, 124.5, 125.7, 126.4, 128.0, 129.6, 132.2, 132.4, 133.0, 146.3, 148.9, 171.1, 173.6.

[0424] 1-나프틸 α -2,4-디(4-터트부틸디메틸실옥실페닐)사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (4d-i).

[0425] 백색 고체; 64% 수율; mp 169–170°C; ¹H NMR (300 MHz, 아세톤-d₆) δ 0.24 (s, 6H), 0.27 (s, 6H), 1.01 (s, 9H), 1.04 (s, 9H), 4.04 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 6.50 (d, *J* = 7.50 Hz, 1H), 6.64 (m, 4H), 7.30 (m, 8H), 7.74 (d, *J* = 8.19 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.19 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, 아세톤-d₆) δ -5.2, -5.1, 17.9, 17.9, 25.2, 40.9, 41.4, 46.9, 47.1, 117.9, 119.7, 120.1, 121.4, 125.2, 125.7, 126.2, 126.3, 127.7, 129.0, 129.4, 132.0, 132.2, 134.5, 146.8, 154.7, 155.1, 170.7, 172.2.

[0426] 1-나프틸 α -2,4-디(4-터트부틸디메틸실옥실페닐)사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (4d).

[0427] THF (10 mL) 및 아세트산 (0.5 mL)과 함께 화합물 4d-i (94 mg, 0.14 mmol)의 용액에 1 M TBAF (0.5 mL)를 첨가하고 반응 혼합물을 종료 후 농축하였다. 반응 혼합물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 4d (48 mg, 76 %)를 제공하였다; mp >230°C; ¹H NMR (300 MHz, 아세톤-d₆) δ 4.00 (dd, *J* = 10.0, 7.5 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 10.2, 7.5 Hz, 1H), 4.62–4.51 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (q, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.49–7.43 (m, 7H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.49 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, 아세톤-d₆) δ 40.97, 41.40, 47.03, 47.40, 115.06, 115.54, 118.05, 121.56, 125.25, 125.62, 126.14, 126.24, 126.93, 127.56, 128.99, 129.42, 129.99, 130.25, 134.47, 146.95, 156.45, 156.94, 170.85, 172.27.

[0428] (1*R*,2*S*)-2-페닐사이클로헥실 α -2,4-디(2-메톡실페닐)사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (4e).

[0429] 백색 고체; 48% 수율; mp 163.0–165.0°C. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 0.72 (td, *J* = 12.8, 3.4 Hz, 1H), 1.27 (ddd, *J* = 40.6, 20.3, 8.1 Hz, 2H), 1.39 – 1.56 (m, 2H), 1.66 (t, *J* = 13.7 Hz, 2H), 1.82 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.51 – 2.40 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.67 (s, 4H), 3.81 (dd, *J* = 10.5, 6.2 Hz, 1H), 3.85 – 3.93 (m, 1H), 4.39 – 4.29 (m, 1H), 4.69 (dd, *J* = 10.7, 6.6 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 16.6, 7.2 Hz, 3H), 7.13 – 7.24 (m, 5H). ¹³C NMR (125 MHz, 클로로포름-d) δ 24.7, 25.8, 31.4, 37.2, 44.5, 45.8, 54.9, 55.2, 76.0, 110.0, 110.1, 120.2, 126.4, 127.5, 128.0, 143.2, 157.3, 171.6, 178.5. HRMS (ESI) *m/z*: 계산치 C₃₂H₃₅O₆H⁺, 515.2428, 실측치, 515.2434 ($\Delta = 1.2$ ppm).

[0430] (1*R*,2*S*)-2-페닐사이클로헥실 α -2,4-디(2-클로로페닐)사이클로부탄-1,3-디카르복실레이트 (4f).

[0431] 백색 고체; 30% 수율; ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 1.32 – 1.6 (m, 4H), 1.80 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.85 – 2.02 (m, 2H), 2.15 – 2.33 (m, 1H), 2.64 – 2.81 (m, 1H), 3.52 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.50 – 3.77 (m, 2H), 4.48 (dd, *J* = 16.4, 9.8 Hz, 1H), 4.75 – 4.89 (m, 1H), 5.16 (dt, *J* = 17.2, 7.6 Hz, 1H), 6.78 – 6.96 (m, 2H), 6.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.02 – 7.11 (m, 3H), 7.13 – 7.31 (m, 7H). ¹³C NMR (125 MHz, 클로로포름-d) δ 24.9, 25.9, 32.2, 41.5, 49.7, 49.9, 126.2, 126.6, 127.5, 127.7, 128.0, 128.5, 129.7, 134.7, 143.0, 171.0. HRMS (ESI) *m/z*: 계산치 C₃₀H₂₉Cl₂O₄H⁺, 523.1437, 실측치, 523.1443 ($\Delta =$

0.10 ppm).

[0432] (1*R*,2*S*)-2-페닐사이클로헥실 α -2,4-디(2,6-디클로로페닐)사이클로부坦-1,3-디카르복실레이트 (4g).

[0433] 백색 고체; 30% 수율; mp 209.0–201.5°C. ^1H NMR (700 MHz, 클로로포름-d) δ 1.40 (dd, J = 14.4, 11.3 Hz, 1 H), 1.44 – 1.61 (m, 3 H), 1.79 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 1.88 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 1.97 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 2.18 – 2.26 (m, 1 H), 2.76 (td, J = 12.1, 3.6 Hz, 1 H), 4.45 – 4.52 (m, 1 H), 4.70 – 4.78 (m, 1 H), 5.04 (dd, J = 11.6, 9.3 Hz, 1 H), 5.21 (td, J = 10.4, 4.2 Hz, 1 H), 5.27 (dd, J = 11.8, 8.1 Hz, 1 H), 6.95 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.20 (t, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.30 – 7.25 (m, 5 H). ^{13}C NMR (175 MHz, 클로로포름-d) δ 25.0, 25.9, 32.1, 42.3, 49.8, 76.7, 126.6, 127.8, 128.1, 128.5, 129.0, 134.1, 134.3, 143.3, 171.5, 177.5. HRMS (ESI) m/z : 계산치 $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{Cl}_4\text{O}_4\text{H}^+$, 591.0658, 실측치, 591.0661 (Δ = 0.50 ppm).

[0434] (1*R*,2*S*)-2-페닐사이클로헥실 α -2,4-디(2-브로모페닐)사이클로부坦-1,3-디카르복실레이트 (4h).

[0435] 백색 고체; 29% 수율; mp 136.0–138.0°C; ^1H NMR (500 MHz, 아세톤-d₆) δ 1.33 – 1.44 (m, 1 H), 1.44 – 1.54 (m, 2 H), 1.62 (dd, J = 12.9, 3.1 Hz, 1 H), 1.76 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 1.86 (dd, J = 28.6, 11.6 Hz, 2 H), 2.09 (s, 1 H), 2.16 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 2.71 (td, J = 12.2, 3.6 Hz, 1 H), 3.61 (dd, J = 10.1, 7.5 Hz, 1 H), 3.74 (dd, J = 10.0, 7.6 Hz, 1 H), 4.44 – 4.54 (m, 1 H), 4.82 (dd, J = 9.6, 7.7 Hz, 1 H), 5.10 (td, J = 10.2, 4.0 Hz, 1 H), 7.01 (dd, J = 12.9, 7.1 Hz, 3 H), 7.11 (dt, J = 15.3, 7.4 Hz, 4 H), 7.21 (d, J = 3.9 Hz, 4 H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, 아세톤-d₆) δ 25.4, 26.5, 32.9, 34.7, 43.4, 50.4, 76.9, 125.7, 125.9, 127.2, 127.9, 128.4, 129.1, 139.0, 144.1, 171.9, 173.2, HRMS (ESI) m/z : 계산치 $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{Br}_2\text{O}_4\text{H}^+$, 611.0427, 실측치, 611.0424 (Δ = 0.49 ppm).

[0436] (1*R*,2*S*)-2-페닐사이클로헥실 α -2,4-디(2-니트로페닐)사이클로부坦-1,3-디카르복실레이트 (4i).

[0437] 백색 고체; 36% 수율; mp 200.0–202.0°C; ^1H NMR (500 MHz, 아세톤-d₆) δ 1.35 – 1.45 (m, 1 H), 1.49 (dd, J = 21.7, 11.8 Hz, 2 H), 1.64 (dd, J = 12.9, 2.9 Hz, 1 H), 1.77 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 1.86 (dd, J = 25.5, 11.5 Hz, 2 H), 1.96 (s, 1 H), 2.70 (td, J = 12.2, 3.4 Hz, 1 H), 3.73 (dd, J = 10.4, 6.0 Hz, 1 H), 3.92 (t, J = 9.6 Hz, 1 H), 4.76 (t, J = 9.4 Hz, 1 H), 4.85 (dd, J = 10.0, 6.0 Hz, 1 H), 5.01 – 5.13 (m, 1 H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.20 (d, J = 4.1 Hz, 4 H), 7.34 – 7.25 (m, 2 H), 7.37 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.52 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, 아세톤-d₆) δ 25.4, 26.5, 32.8, 34.4, 40.9, 50.5, 77.3, 125.2, 125.5, 127.2, 128.5, 128.8, 129.1, 130.1, 130.2, 134.0, 144.0, 149.7, 151.0, 171.4, HRMS (ESI-TOF) (m/z): 계산치 $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_8\text{H}^+$, 545.1918, 실측치, 545.1921 (Δ = 0.55 ppm).

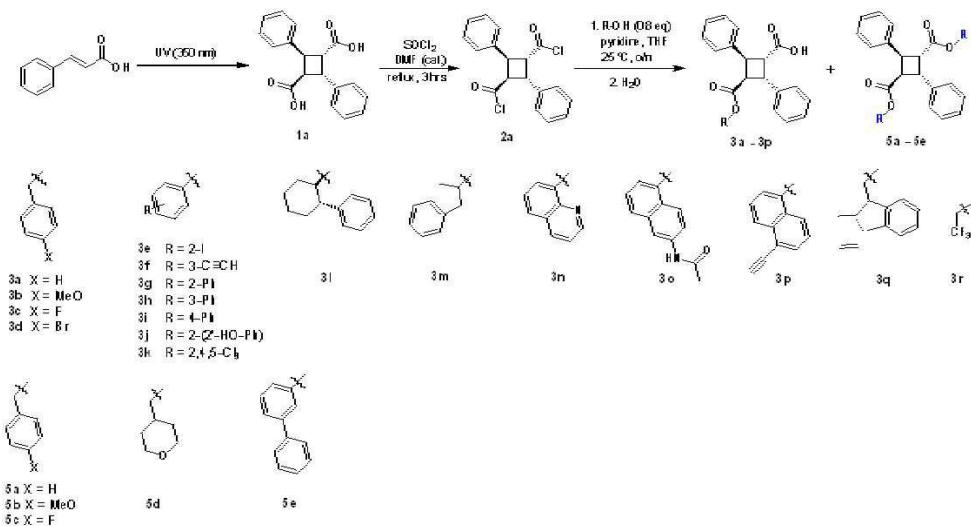
[0438] 9-플루오레닐메틸 α -2,4-디(2-페닐페닐)사이클로부坦-1,3-디카르복실레이트 (4j).

[0439] 백색 고체; 70% 수율; mp 160.0–162.0°C; ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 3.76 (d, J = 11.6 Hz, 4 H), 3.80 (s, 3 H), 3.96 (dd, J = 10.6, 8.0 Hz, 1 H), 4.06 (dd, J = 10.4, 7.8 Hz, 1 H), 4.17 – 4.10 (m, 2 H), 4.66 (dd, J = 10.5, 7.1 Hz, 1 H), 4.72 (dd, J = 10.4, 7.8 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.00 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.24 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.36 – 7.27 (m, 5 H), 7.41 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 2 H). ^{13}C NMR (125 MHz, 클로로포름-d) δ 37.1, 37.7, 44.6, 46.9, 55.2, 55.3, 66.4, 110.1, 110.3, 120.0, 125.1, 127.1, 127.7, 141.2, 141.3144.0, 144.4, 157.5, 157.6, 172.6, 178.6. HRMS (ESI) m/z : 계산치 $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{H}^+$, 538.2208; 실측치, 538.2228 (Δ = 3.72 ppm).

[0440] 9-플루오레닐메틸 α -2,4-디(2-클로로페닐)사이클로부坦-1,3-디카르복실레이트 (4k).

[0441] 백색 고체; 55% 수율; mp 186.5–187.5°C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 4.01 (dd, *J* = 9.7, 7.0 Hz, 1 H), 4.10 – 4.20 (m, 1 H), 4.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 4.38 (p, *J* = 10.6 Hz, 2 H), 4.60 – 4.70 (m, 1 H), 4.70 – 4.82 (m, 1 H), 7.04 – 7.20 (m, 4 H), 7.26 (dt, *J* = 24.3, 8.7 Hz, 4 H), 7.34 (d, *J* = 6.2 Hz, 1 H), 7.37 – 7.46 (m, 3H), 7.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.87 (dd, *J* = 7.1, 3.2 Hz, 2 H), 12.74 (s, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d₆,) δ 41.2, 41.6, 42.5, 46.2, 66.2, 120.2, 125.2, 133.5, 140.7, 143.4, 143.6, 172.1, 173.7. HRMS (ESI) *m/z*: 계산치 C₃₂H₂₅Cl₂O₄H⁺, 543.1124, 실측치, 543.1123 (Δ = 0.18 ppm).

[0442] 반응식 1에 나타난 바와 같이, α -트리실란 모노-에스테르 3의 합성을 위한, 일반적인 과정은 규모에 따라 3–5일간 360 nm에서 고체 상태에서 조사를 통한 트랜스-신남산의 광화학 반응으로 시작되었다. 이 반응을 헤드-투-테일 (head-to-tail) [2+2] 사이클로부가반응을 통해 진행하여 93–95% 수율로 α -트리실산 (1a)을 제공하였다. 티오닐 클로라이드 환류 하에서 촉매량의 디메틸포름아미드 (DMF)의 존재 하에서 1a와 티오닐 클로라이드의 반응은 α -트리실 디클로라이드 (2a)를 제공하였고, 이를 후속 반응에 직접적으로 사용하였다.

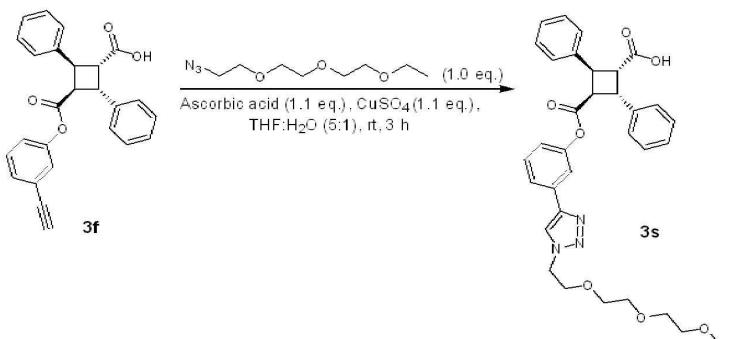


[0443]

반응식 1. α -트리실산 모노-에스테르 (3)의 합성

[0445]

화합물 3s를 구리-촉매 클릭 반응 (반응식 2)을 통해 3f로부터 합성하였다.

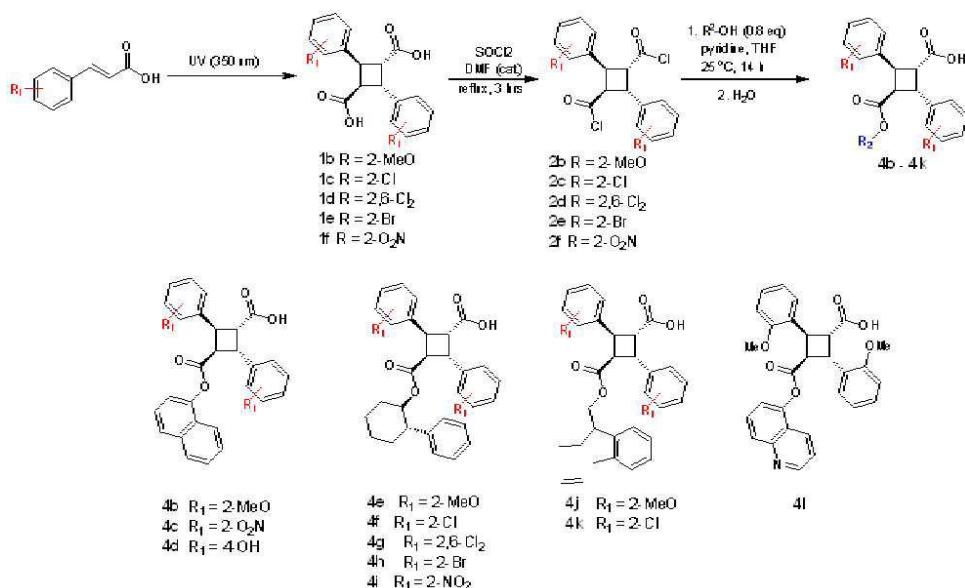


[0446]

반응식 2. 3s의 합성

[0448]

페닐 모이어티 4 내 치환체를 보유하는 일련의 α -트리실산 모노-에스테르를 반응식 3에 나타난 바와 같이 상응하는 치환된 트랜스-신남산으로부터 3의 합성과 같은 방식으로 합성하였다.

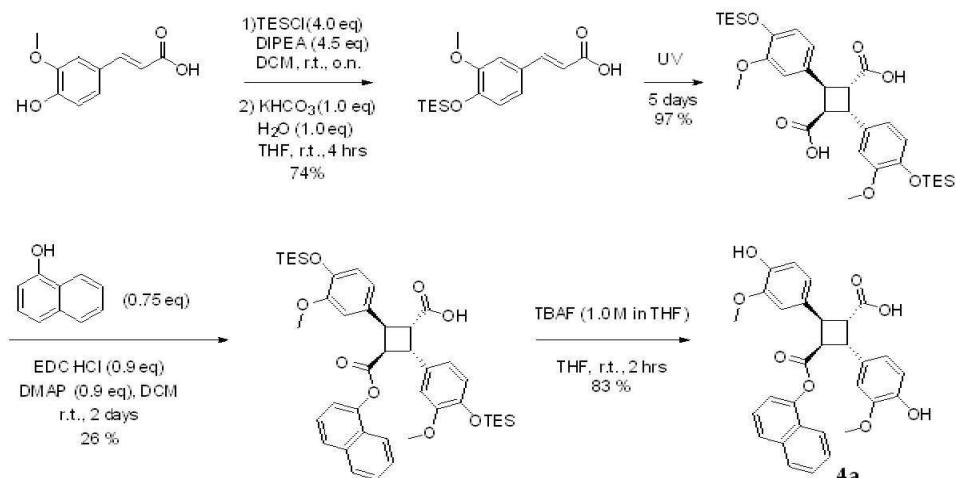


[0449]

반응식 3. 4b-4l의 합성

[0450]

화합물 4a를 수용성 카르보디이미드, EDC.HCl을 응축 시약으로 사용하는, 모노-에스테르화 단계에서 변형을 가하여 상업적으로 이용가능한 4-히드록시-3-메톡시신남산으로부터 합성하였다 (반응식 4).

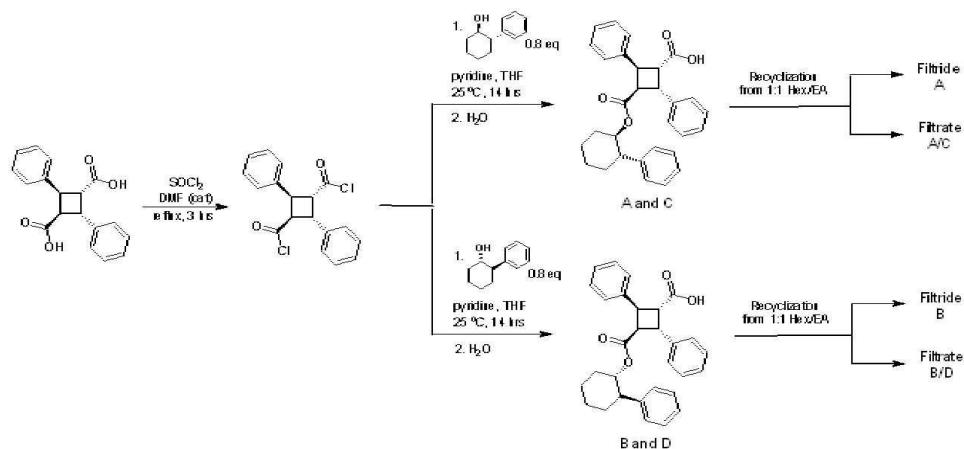


[0451]

반응식 4. 4a의 합성

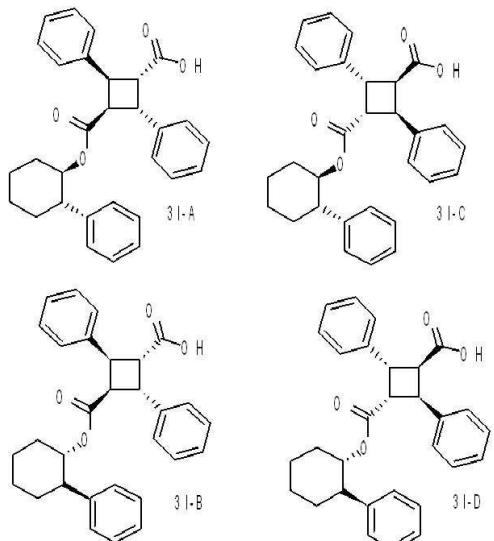
[0452]

화합물 31 (라세믹)은 FABP5에 대한 결합 친화성이 3A보다 4-5배 더 우수한 것으로 확인되었다. 그러나, 31은 α-트垒실산 모이어티뿐만 아니라 그의 에스테르 모이어티에서 키랄 중심으로 인해 4개의 가능한 부분입체이성질체를 갖는다. 따라서, 2개의 순수한 광학순도의 2-페닐-1-사이클로헥사놀 및 분획 재결정화를 사용하여 31의 이들 4개 부분입체이성질체의 분리를 시도하였다. 이러한 노력은 각각 (1*R*,2*S*)-2-페닐사이클로헥스-1-일 및 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로헥스-1-일 그룹을 보유하는, 2개의 순수한 부분입체이성질체 31-A 및 31-B의 성공적인 분리를 달성하였다. 또한, 31-B 및 31-D뿐만 아니라, 31-A 및 31-C의 부분입체이성질체 혼합물을 수득하였고 모든 이러한 시료를 형광 번위 분석에 적용하였다. 흥미롭게도, 이 4개 시료 모두는 표준 편차 내에서 FABP5에 대해 동일한 결합 친화성을 나타내었다. 31 부분입체이성질체의 합성 과정을 반응식 5에 도시하였고 각각의 부분입체이성질체의 구조를 반응식 6에 나타내었다.



[0456]

[0457] 반응식 5. 31의 합성



[0458]

[0459] 반응식 6. 부분입체이성질체 31-A 내지 31-D 각각의 구조

[0460] 실시예 2. Ki의 결정

[0461] Ki의 결정은 DAUDA 또는 NBD-스테아레이트 변위 검정으로부터 유래하였다 (표 1 참조).

[0462] [표 1] FABP 저해제의 시험관 내 친화성 (Ki)

[0463]

(1: 비치환 및 치환된 α -트리실산; 3: α -리실산 모노 에스테르; 4: 치환된 α -트리실산 모노 에스테르)

화합물	FABP3 Ki	FABP5 Ki	FABP7 Ki
3	2.70 ± 0.42 μM	0.81 ± 0.09 μM	0.45 ± 0.07 μM
3-A	3.26 ± 0.70 μM	0.78 ± 0.14 μM	0.89 ± 0.24 μM
3-B	2.82 ± 0.10 μM	0.80 ± 0.14 μM	0.66 ± 0.16 μM
3a	>10 μM	3.81 ± 0.53 μM	0.53 ± 0.12 μM
3b	>10 μM	2.15 ± 0.10 μM	1.14 ± 0.06 μM
3c	>10 μM	2.42 ± 0.18 μM	1.65 ± 0.21 μM
3d	>10 μM	1.58 ± 0.16 μM	1.25 ± 0.03 μM
3e	1.18 ± 0.10 μM	1.34 ± 0.21 μM	0.94 ± 0.34 μM
3f	>10 μM	0.89 ± 0.15 μM	0.78 ± 0.12 μM
3g	0.70 ± 0.42 μM	0.77 ± 0.08 μM	0.35 ± 0.12 μM
3h	9.75 ± 0.79 μM	0.85 ± 0.22 μM	0.74 ± 0.17 μM
3i	3.93 ± 0.16 μM	2.52 ± 0.36 μM	2.27 ± 0.03 μM
3j	3.52 ± 0.53 μM	1.59 ± 0.43 μM	0.54 ± 0.18 μM
3k	2.98 ± 0.85 μM	0.80 ± 0.11 μM	0.54 ± 0.02 μM
3l	1.08 ± 0.37 μM	0.21 ± 0.02 μM	0.40 ± 0.03 μM
3l-A	---	0.20 ± 0.03 μM	---
3l-B	---	0.18 ± 0.03 μM	---
3l-C	---	0.21 ± 0.02 μM	---
3l-D	---	0.18 ± 0.01 μM	---
3m	>10 μM	1.57 ± 0.15 μM	2.41 ± 0.09 μM
3o	2.82 ± 0.18 μM	0.97 ± 0.18 μM	1.12 ± 0.45 μM
3p	4.94 ± 0.31 μM	3.92 ± 0.75 μM	1.03 ± 0.22 μM
3q	>10 μM	2.56 ± 0.16 μM	2.70 ± 0.62 μM
3r	>10 μM	>10 μM	1.59 ± 0.24 μM
3s	>10 μM	2.17 ± 0.32 μM	0.50 ± 0.11 μM
3t	>10 μM	>10 μM	1.06 ± 0.07 μM
4a	1.06 ± 0.19 μM	>10 μM	2.12 ± 0.19 μM
4b	0.69 ± 0.17 μM	0.55 ± 0.05 μM	0.67 ± 0.04 μM
4d	2.30 ± 0.47	>10 μM	1.06 ± 0.34
4e	0.40 ± 0.08 μM	0.68 ± 0.06 μM	0.40 ± 0.03 μM
4f	>10 μM	1.70 ± 0.33 μM	>10 μM
4g	>10 μM	1.23 ± 0.18 μM	6.32 ± 0.96 μM
4h	>10 μM	2.76 ± 0.16 μM	>10 μM
4j	>10 μM	1.72 ± 0.12 μM	>10 μM
4k	>10 μM	0.89 ± 0.05 μM	3.54 ± 0.77 μM

[0464]

*모든 값은 DAUDA, ANS, 또는 NBD-스테아레이트 형광 분석으로부터 유래함. Ki 값은 적어도 3개의 독립적 실험의 평균 ± S.E.를 나타낸다.

[0465]

표 1의 화합물은 FABP3, FABP 5 또는 FABP 7에 대해 예상치 못한 선택성을 나타낸다. 본원에 포함되는 화합물은 FABP3, FABP5 또는 FABP7 중 하나에 선택적이거나, 또는 FABP5 및 FABP7 둘 다에 대해 선택적이고, FABP3에 대해서는 아니다.

[0467]

실시예 3. 세포에서 AEA 섭취

[0468]

이전에 FABP는 엔도칸나비노이드 및 관련 N-아실에탄올아민을 가수분해를 위한 FAAH와 같은 세포내 위치로 이동시키는 세포내 단체인 것으로 알려져 있었다 (Kaczocha, M. et al. 2009; Kaczocha, M. et al. 2012). FABP의 약제학적 또는 유전적 억제는 세포에서 AEA 이화작용을 감소시키고, 이는 엔도칸나비노이드 비활성화에서 이들 단백질의 필수적인 역할을 확인해준다. 따라서, 본 FABP 저해제가 세포에서 FABP-매개 AEA 섭취를 감소시키는

지 여부에 대해 조사한다.

[0469] 표 1에 나타난 화합물은 세포 AEA 축적을 저해하고 HeLa 세포에서 발현되는 주요 FABP인, FABP5의 낙다운을 보유하는 세포에서 AEA 섭취를 감소시키지 못한다. 부가적으로, 화합물은 FAAH를 저해하지 못한다. 따라서, 표 1에 나타난 화합물은 선택적으로 FABP를 저해한다.

실시예 4. 마우스에서 항-통각 (antinociceptive) 및 항-염증 효과

[0471] 칸나비노이드 수용체 작용제와 유사하게, 엔도칸나비노이드 비활성화의 저해제는 항-염증 및 항-통각 효과를 발휘한다 (Cravatt, B.F. et al. 2001; Lichtman, A.H. 1990). 중요하게, FAAH 저해제는 칸나비노이드 수용체 작용제의 부정적인 정신병적 효과를 결여하고 (Cravatt, B.F. et al. 2004), 이는 엔도칸나비노이드 비활성화를 약제학적으로 표적하는 치료적 이점을 강조한다. FAAH로의 AEA 수송의 저해가 AEA 비활성화를 감소시키기 때문에, 본 발명자들은 FABP 저해제가 항-통각 및 항-염증 특성을 보유할 수 있는 것으로 가정하였다. 본 발명의 화합물을 2개의 통각 모델을 사용하여 검사한다: 포르말린 테스트 및 카라기난-유도성 열적 통각파민.

[0472] 포르말린 테스트에서, 포르말린의 주사는 통각 활성화를 나타내는 제1 단계 (0-5 분) 및 염증성 통증 및 중심 감작을 나타내는 제2 단계 (15-45분)로 통증의 일시적으로 구별되는 2개 단계의 유도를 초래한다. 표 1에 열거된 화합물 4-는 포르말린 테스트의 제1 단계 동안에 통각 행태를 감소시킨다.

[0473] 본 발명의 화합물은 λ -카라기난의 발바닥 내 주입에 의해 유도된 염증성 통증을 경감시킨다. 표 1에 열거된 화합물 (20 mg/kg, i.p.로 사용됨)은 카라기난-유도성 열적 통각파민 및 족부종 (paw edema)을 감소시킨다.

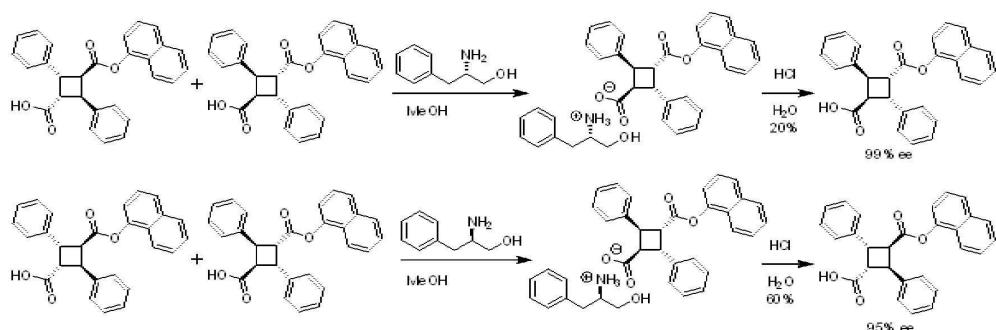
실시예 5. 추가적인 생체내 마우스 연구 및 약동학적 데이터

[0475] 표 1에 열거된 화합물을 단일 주사로 투여하고 혈장 및 뇌 농도를 24시간에 걸쳐서 분석하였다. 표 1에 나타난 화합물은 또한 마우스에서 포르말린-유도성 통각의 제1 및 제2 단계를 감소시킨다. 표 1에 열거된 화합물은 마우스에서 아세트산-유도성 몸부림 (writhing)을 감소시킨다. 표 1에 열거된 화합물은 또한 엔도칸나비노이드 아난다미드 (AEA)의 뇌 수준을 상승시킨다.

실시예 6. α -트리트리실산 모노에스테르의 광학적 분할 (Optical Resolution)

[0477] 하기 (반응식 7)에 나타난 바와 같이, 라세미 혼합물로부터 출발하여, 화합물 17의 2개 거울상이성질체 각각의 높은 거울상이성질체성 과량을 재결정화를 통해 키랄 분할에 의해 달성할 수 있다.

[0478] 반응식 7.



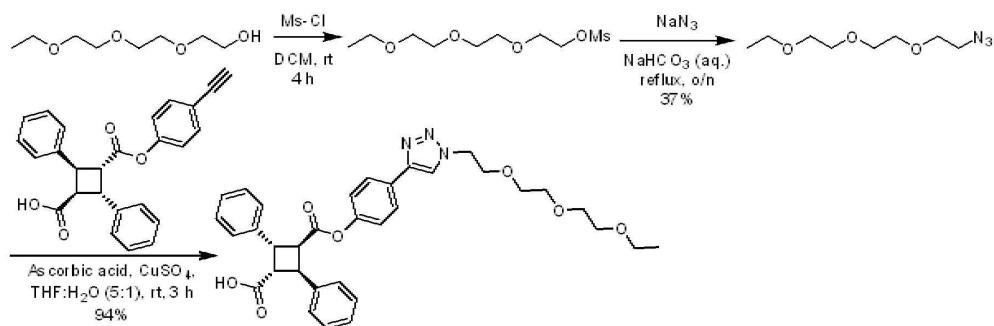
[0479]

실시예 7. PEG 유사체의 합성

[0481] 하기 (반응식 8)에 나타난 바와 같이, PEG 유사체를 클릭 반응을 통해 제조할 수 있다. 하기 실시예는 PEG- α -지드 및 알킨-함유 α -트리트리실산 모노에스테르로부터 제조된 PEG 유사체를 나타낸다.

[0482]

반응식 8.



[0483]

[0484]

논의

[0485]

초기 단계 (신경성 통증 반응) 및 후기 단계 (염증성 통증 반응)를 표적하는 트럭실산 기반 화합물의 디자인은 천연 제품 (-)-인카르빌라테인 (incarvillateine)의 구조를 기반으로 최근에 우연히 연구되었다. 이 천연 제품은 류마티스와 통증을 치료하기 위해 전통 중국 의학에서 알려진, 식물 종 인카르빌레아 시넨시스 (*Incarvillea sinensis*)로부터 최초로 분리되었다. 흥미롭게도, 분리된 (-)-인카르빌라테인은 모르핀과 동일한 수준으로 항-통각 특성을 보유하는 것으로 나타났다.

[0486]

최근 연구 (Chi, Y. et al. 2005)는 디-에스테르 및 디-카르복실산 유도체에 초점을 둔 상업화 목적의 잠재적인 선구물질을 동정하기 위해 수행되었다. 표적 확인의 결여에도 불구하고, α 및 β -트럭실산 디-에스테르 및 디-카르복실산 유도체를 고안하고, 합성하고, 포르말린 유도성 마우스 모델에서 초기 및 후기 단계 통증에 대해 시험하여 각각의 유사체의 생체내 효과를 연구하였다. SAR 연구의 결과는 α -트럭실산이 단독으로 초기 및 후기 단계 통증 모두에 최선의 항-통각 제제를 제공함을 명백히 나타내었다. 페닐 고리 상의 파라-히드록실 관능화는 후기 단계 통증 완화를 약간 개선하였지만, 초기 단계 통증 완화는 획기적으로 감소시켰다.

[0487]

본원에 기술된 바와 같이, α -2,4-디페닐-사이클로부탄-1,3-디카르복실산 모노-에스테르는 FABP의 가역적 저해제이다. 이를 화합물은 FABP에 결합하고 세포 내부에서 엔도칸나비노이드의 왕복을 차단하고, 그로써 FAAH에 의한 분해를 우회함으로써 엔도칸나비노이드 아난다미드의 내인성 수준을 증가시킨다. 아난다미드의 증가된 수준은 CB1 경로의 활성화를 유발하여 포르말린 유도성 마우스 모델에서 나타나는 항-통각 통증 완화 및 염증 감소를 초래한다 (생체내 결과).

[0488]

참조문헌

[0489]

Ahn, K. et al. (2009) Discovery and characterization of a highly selective FAAH inhibitor lbat reduces inflammatory pain. *Chem Biol* 16, 411-420.

[0490]

Barf, T., Lehmann, F., Hammer, K., Haile, S., Axen, E., Medina, C., Uppenberg, J., Svensson, S., Rondahl, L., and Lundback, T. (2009) N-Benzyl-indolocarboxylic acids: Design and synthesis of potent and selective adipocyte fatty-acid binding protein (A-F ABP) inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 19, 1745-1748.

[0491]

Chi, Y. M., Nakamura, M., Yoshizawa, T., Zhao, X. Y., Yan, W. M., Hashimoto, F., Kinjo, J., Nohara, T., and Sakurada, S. (2005) Anti-inflammatory activities of alpha-truxilllic acid derivatives and their monomer components. *Biol Pharm Bull* 28, 1776-1778.

[0492]

Chi, Y. M., Nakamura, M., Zhao, X. Y., Yoshizawa, T., Yan, W. M., Hashimoto, F., Kinjo, J., Nohara, T., and Sakurada, S. (2006) Antinociceptive activities of alpha-truxilllic acid and beta-truxinic acid derivatives. *Biol Pharm Bull* 29, 580-584.

[0493]

Chmurzynska, A. et al. (2006) Chmurzynska A (2006) The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *J Appl Genet* 47, 39-48.

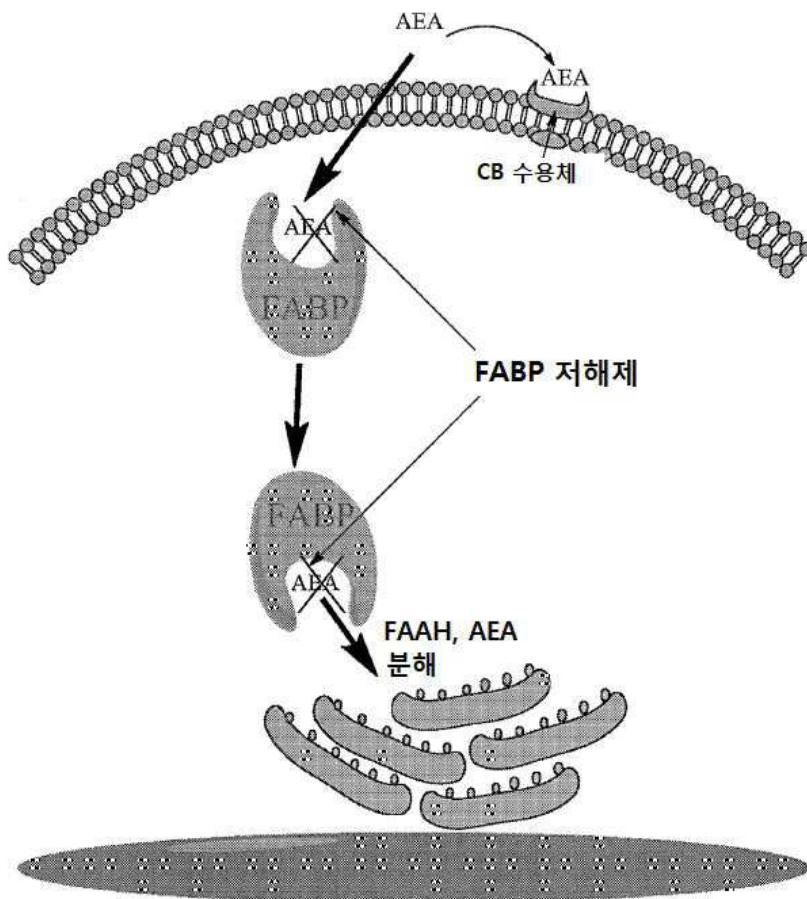
[0494]

Cravatt BF, Demarest K, Patricelli MP, Bracey MH, Giang DK, et al. (2001) Supersensitivity to anandamide and enhanced endogenous cannabinoid signaling in mice lacking fatty acid amide hydrolase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98: 9371-9376.

- [0495] Cravatt BF, Lichtman AH (2004) The endogenous cannabinoid system and its role in nociceptive behavior. *Journal of neurobiology* 61, 149-160.
- [0496] Furuhashi, M. and Hotamisligil, G. S. (2008) Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 7, 489-503.
- [0497] Howlett, A. C., Reggio, P. H., Childers, S. R., Hampson, R. E., Ulloa, N. M., and Deutsch, D. G. (2011) Endocannabinoid tone versus constitutive activity of cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol* 163, 1329-1343.
- [0498] Kaczocha, M., Glaser, S. T., and Deutsch, D. G. (2009) Identification of intracellular carriers for the endocannabinoid anandamide. *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 6375-6380.
- [0499] Kaczocha, M., Vivieca, S., Sun, J., Glaser, S. T., and Deutsch, D. G. (2012) Fatty Acid-binding Proteins Transport N-Acylethanolamines to Nuclear Receptors and Are Targets of Endocannabinoid Transport Inhibitors. *J Biol Chem* 287, 3415-3424.
- [0500] Lichtman AH, Martin BR (1990) Spinal action of cannabinoid-induced antinociception. *NIDA Res Monogr* 105: 422-424.
- [0501] Nakamura M, Chi YM, Yan WM, Nakasugi Y, Yoshizawa T, et al. (1999) Strong Antinociceptive Effect of Incarvillateine, a Novel Monoterpene Alkaloid from Incarvillea sinensis. *J Nat Prod* 62: 1293-1294.
- [0502] Shoichet BK (2004) Virtual screening of chemical libraries. *Nature* 432: 862-865.
- [0503] Sulsky, R. et al. (2007) Potent and selective biphenyl azole inhibitors of adipocyte fatty acid binding protein (aFABP). *Bioorg Med Chem Lett* 17, 3511-3515.

도면

도면1



AEA (아난다미드), FAAH (지방산 아미드 히드롤라제),
FABP (지방산 결합 단백질), CB (칸나비노이드 수용체)

도면2

